

## 成人層および高齢者層に対する2019-20年季節性インフルエンザワクチン接種後の抗体価反応

研究分担者 齋藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科・教授

研究協力者 渡辺明美、長田秀和（新潟大学）、尾ヶ井マサヨ（女池南風苑・看護介護科長）  
金沢宏（女池南風苑・施設長）

### 研究要旨

2019-2020年シーズンの4価季節性インフルエンザワクチン接種による成人・高齢者のA/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統、B/山形系統の抗原に対する免疫原性の調査を行った。成人層100名(平均年齢44.6歳)と、高齢者層49名(平均年齢86.4歳)のワクチン接種前後の抗体価を赤血球凝集阻止試験(HI法)で測定し、ワクチン接種による変化を評価した。

成人層でA/H1N1pdm09を除く、3価で接種後の抗体価40倍以上の保有率は70%を上回った。高齢者層でも同様に、A/H1N1pdm09を除く、3価で接種後の抗体価40倍以上の保有率は60%を上回り、国際基準(成人層：70%以上、高齢者層：60%以上)を満たした。今シーズンからA/H1N1pdm09およびA/H3N2のワクチン株が変更されたが、今年度のワクチンに含まれるA/H1N1pdm09抗原は免疫原性が低い、A/H3N2抗原は免疫原性が高いことが示唆され、A/H1N1pdm09のみ改善の余地があると考えられる。本調査は、国内二社のワクチンを使用した、成人層、高齢者層ともに二社間で概ね差は無かった。

接種後の副反応については、成人層、高齢者層ともに局所の発赤・腫れを申告した割合が多かった。また、副反応症状として、局所の痒みを申告した割合は減ったが、その他の大きな差は認められなかった。そのほか重篤な全身反応も認められなかった。

### A. 研究目的

インフルエンザウイルスは、抗原性や型・亜型が年ごとに変化するため、インフルエンザワクチンと流行するインフルエンザの抗原性が一致しないことがしばしばある。このため、WHOが毎年次のシーズンに流行するウイルス株を予測しその情報をもとに、次のシーズンのインフルエンザのワクチン株が決定される。

近年のインフルエンザの流行においては、A(H1N1)pdm09およびA(H3N2)に加えてB型ウイルスは山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、WHOも2012-2013年シーズンからB型2系統を含んだ4価ワクチンを推奨している。米国においても2013-2014年シーズンから4価のインフルエンザワクチンが製造承認されている。

わが国においても米国から2シーズン遅れる形で2015-2016年シーズンのワクチンよりA型2株に加えてB型2株を含めた4価のワクチンが導入された。2019-2020年シーズンのインフルエンザワクチンは、以下の通りである。

\*A/ブリスベン/02/2018 (IVR-190)  
(H1N1)pdm09

\*A/カンザス/14/2017 (X-327) H3N2

\*B/プーケット/3073/2013 山形系統

\*B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) ビクトリア系統

昨シーズンに比べ、A/H1N1pdm09とA/H3N2のワクチン株が変更となった。

本調査では、高齢者施設の成人層(<65歳)および高齢者層(≥65歳)に対して、2019-2020年シー

ズンにおけるワクチン接種前後の抗体価の変化を赤血球凝集阻止試験(HI 法)にて測定し、ワクチン接種後の HI 抗体価の変化を評価した。

## B. 研究方法

新潟市内の高齢者施設のスタッフと入所者に対し、研究についてのインフォームドコンセントを得たうえで、年齢、昨シーズンのワクチン接種歴、インフルエンザの罹患歴について聴取した。調査の参加者には、2019年10月にデンカ生研社製(デンカ)または阪大微研社製(微研)の2019-2020年シーズンHAインフルエンザワクチン(4価)を用法に基づき皮下接種した。接種前と接種3-4週間後の2回、血清を採血した。

血清は採取後すぐに血清分離し、抗体価検査を行うまで-20℃にて新潟大学で保管した。ワクチン接種前後の抗体価は、赤血球凝集阻止試験(HI)法にてガチョウ赤血球と、デンカ生研社製のワクチン抗原A/ブリスベン/02/2018 (IVR-190) H1N1pdm09、A/カンザス/14/2017 (X-327) H3N2、B/プーケット/3073/2013 山形系統、B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) ビクトリア系統を用いて測定した。

抗体価の解析は高齢者施設における65歳未満を“成人層”とし、65歳以上を“高齢者層”として、大きく2つのグループに分けて評価した。

(倫理面への配慮)

患者・協力者には十分な説明を行い書式にて署名にて了解を得た。なお本調査は新潟大学医学部倫理委員会にて承認された。

## C. 研究結果

成人層のペア血清は100件、高齢者層のペア血清は49件採取された。成人層の平均年齢は44.6歳、高齢者層の平均年齢は86.4歳であった。

成人層におけるワクチン接種後の40倍以上の抗体価保有率は、A/H1N1pdm09が53.0%、A/H3N2が84.0%、B山形系統が99.0%、Bビクトリア系統が96.0%であった。EMEAが定める有効な抗体価の基準である70%を超したワクチン株はA/H1N1pdm09を除く3株で認められた(表1、図)。昨年度は、70%を超したワクチン株はなかった。今年度からA/H1N1pdm09とA/H3N2のワクチン株は変更となったが、A/H1N1pdm09

では昨年度の30.3%と同様に、有効な抗体価の基準である70%を下回った。一方、A/H3N2では、昨年度の62.9%と異なり、70%を上回る結果となった。B山形系統とBビクトリア系統はそれぞれ昨年度の62.9%、49.4%と比べ、高い値となった。

高齢者層ではワクチン接種後の40倍以上の抗体価保有率はA/H1N1pdm09が32.7%、A/H3N2が75.5%、B山形系統が75.5%、Bビクトリア系統が79.6%であった。EMEAの定める高齢者の国際基準の60%を越したワクチン株は、成人層と同様に、A/H1N1pdm09を除く3株で認められた(表1、図)。昨年度は、60%を超したワクチン株はなかった。

抗体陽転率(ワクチン接種前後での抗体価4倍以上の上昇率)でワクチンの免疫原性を評価すると、成人層では、A/H1N1pdm09が3.0%、A/H3N2が51.0%、B山形系統が12.0%、Bビクトリア系統が5.0%であった。EMEAの定めた40%以上という国際基準にはA/H3N2のみ上回った(表1)。一方、高齢者層ではA/H1N1pdm09が12.2%、A/H3N2が53.1%、B山形系統が26.5%、Bビクトリア系統が18.4%であった。国際基準には成人層と同様に、A/H3N2のみ上回った。そのほかの3株では、接種前の抗体価が成人層と比べ低いためか、高齢者層の抗体陽転率は少し良い傾向を示した。

成人層、高齢者層共に、デンカ生研、阪大微研の二社の製品で抗体価獲得率を比較した。その結果、製造会社別で成人層、高齢者層ともに両社間に大きな差は見られなかった。二社ともにA/H1N1pdm09以外の3株では、成人層と高齢者層共に有効な抗体価の国際基準を満たしていた(表1、図)。

ワクチン後の副反応について、成人層と高齢者層で比較したところ、最も多い副反応は、成人層と高齢者層で共に局所の発赤でそれぞれ51.0%、61.2%であった(表2)。次に多いのが、成人層では、局所の腫れと痛みで、共に43.0%、高齢者層では、局所の腫れで8.2%であった。また、そのほか重篤な全身反応は認められなかった。高齢者層は、成人層に比べ、副反応の申告者数が少ない傾向が認められた。昨年度と比較した場合、ワクチン後の局所の痒みが老人層では昨年度54.5%だったが、今年度は痒みを訴えた者はいなかった。一方、成人層では、昨年度42.7%だったが、今年度35.0%であった。全体では昨年度47.2%だったが、今年度は半分の23.5%であった。その他、副反応で特に大きな差は認められなかった(表2)。

## D. 考察

2019-2020年シーズンのワクチンは、成人層、高齢者層ともに、A/H1N1pdm09を除く3株において、ワクチン接種後40倍以上のHI抗体保有率が国際基準を満たした。このため、A/H1N1pdm09ではワクチン接種による感染防御に不安を残す結果とな

った。接種前後での4倍以上の抗体価の上昇割合はA/H3N2でのみ国際基準の40%を上回っていた。接種前のGMT値は、B山形系統とBビクトリア系統で昨年と比べ、いずれも高い値を示した。接種前の抗体価が高いことが、抗体陽転率が低い原因になっていると考えられた。B型の2系統は昨年度と比べ、接種前から高いHA抗体価を示したが、原因は不明である。しかしながら、考えられる可能性として、昨年度とワクチン株が同じであること、B型のウイルスに既に感染していたこと、昨年度はモルモット赤血球を使用したのが今年度はガチョウ赤血球に変更したことなどが挙げられる。

昨シーズンでは、成人層、高齢者層ともに、4価全てにおいて、ワクチン接種後40倍以上のHI抗体保有率は国際基準を超えなかったが、今年度は、A/H1N1pdm09を除く3株では、接種後の抗体価保有率が改善した。今年度からA/H1N1pdm09とA/H3N2はワクチン株が変更になったことを考慮すると、今年度のA/H1N1pdm09のワクチン株(A/ブリスベン/02/2018(IVR-190))は免疫原性が低い、A/H3N2のワクチン株(A/カンザス/14/2017(X-327))は免疫原性が高いことが示唆された。

副反応症状申告数はワクチン後の局所の痒みが去年と比べ減少したが、その他では昨シーズンと大きな差は認められなかった。また、重篤な全身反応も認められなかった。以上のことから、2019-2020年シーズンもインフルエンザワクチンが安全に接種されたと考えられる。

## E. 結論

2019-2020年シーズンにおけるインフルエンザワクチンの効果はA/H1N1pdm09を除き、成人層、高齢者層共に良好であった。今年度からA/H1N1pdm09とA/H3N2のワクチン株が変更となったが、A/H1N1pdm09は抗体価上昇が低く終わった結果であった。来年度も同じ株が選択されれば抗体価は徐々に上昇していくと考えられる。一方で、A/H3N2は新しい株に変更になったにもかかわらず、高い抗体価の上昇が認められ、免疫原性が高いことが示唆された。調査を行った情報は、次のシーズンのワクチン株の選定のために有益であるため、今後も調査の継続が必要である。

謝辞：調査にご協力いただいた女池南風苑の皆さまに感謝いたします。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

表1 2019-2020年インフルエンザワクチン接種前後の抗体価の評価

|                  |               |             | GMT   |       | Mean     | ≥4 fold  | ≥1:40 | ≥1:40  |
|------------------|---------------|-------------|-------|-------|----------|----------|-------|--------|
|                  |               |             | Pre   | Post  | Fold     | increase | (Pre) | (Post) |
|                  |               |             |       |       | Increase | (%)      | (%)   | (%)    |
| 成人層<br>( <65 歳)  | 全体<br>N=100   | A/H1N1pdm09 | 23.4  | 30.5  | 1.4      | 3.0      | 36.0  | 53.0   |
|                  |               | A/H3N2      | 21.5  | 65.9  | 4.7      | 51.0     | 29.0  | 84.0   |
|                  |               | B 山形系       | 128.2 | 186.4 | 1.8      | 12.0     | 96.0  | 99.0   |
|                  |               | B ビクトリア系    | 102.0 | 142.2 | 1.8      | 5.0      | 86.0  | 96.0   |
|                  | デンカ生研<br>N=50 | A/H1N1pdm09 | 22.2  | 30.3  | 1.4      | 4.0      | 34.0  | 52.0   |
|                  |               | A/H3N2      | 21.7  | 76.7  | 6.3      | 54.0     | 28.0  | 86.0   |
|                  |               | B 山形系       | 121.3 | 183.8 | 1.9      | 16.0     | 92.0  | 98.0   |
|                  |               | B ビクトリア系    | 98.5  | 141.2 | 2.1      | 8.0      | 86.0  | 96.0   |
|                  | 阪大微研<br>N=50  | A/H1N1pdm09 | 24.6  | 30.7  | 1.3      | 2.0      | 38.0  | 54.0   |
|                  |               | A/H3N2      | 21.3  | 56.6  | 3.1      | 48.0     | 30.0  | 82.0   |
|                  |               | B 山形系       | 135.5 | 189.0 | 1.6      | 8.0      | 100.0 | 100.0  |
|                  |               | B ビクトリア系    | 105.6 | 143.2 | 1.5      | 2.0      | 86.0  | 96.0   |
| 高齢者層<br>( ≥65 歳) | 全体<br>N=49    | A/H1N1pdm09 | 9.0   | 15.4  | 1.8      | 12.2     | 12.2  | 32.7   |
|                  |               | A/H3N2      | 12.6  | 51.2  | 6.7      | 53.1     | 24.5  | 75.5   |
|                  |               | B 山形系       | 17.2  | 45.7  | 4.0      | 26.5     | 46.9  | 75.5   |
|                  |               | B ビクトリア系    | 29.9  | 53.1  | 2.2      | 18.4     | 65.3  | 79.6   |
|                  | デンカ生研<br>N=25 | A/H1N1pdm09 | 7.6   | 14.8  | 1.9      | 12.0     | 8.0   | 24.0   |
|                  |               | A/H3N2      | 11.9  | 55.8  | 7.6      | 60.0     | 24.0  | 84.0   |
|                  |               | B 山形系       | 15.5  | 38.9  | 2.8      | 20.0     | 48.0  | 68.0   |
|                  |               | B ビクトリア系    | 24.3  | 39.3  | 2.0      | 12.0     | 64.0  | 72.0   |
|                  | 阪大微研<br>N=24  | A/H1N1pdm09 | 10.7  | 16.2  | 1.8      | 12.5     | 16.7  | 41.7   |
|                  |               | A/H3N2      | 13.2  | 46.7  | 5.8      | 45.8     | 25.0  | 66.7   |
|                  |               | B 山形系       | 19.3  | 53.9  | 5.3      | 33.3     | 45.8  | 83.3   |
|                  |               | B ビクトリア系    | 37.1  | 72.7  | 2.4      | 25.0     | 66.7  | 87.5   |

注: A/H1N1pdm09 は A/ブリスベン/02/2018 (IVR-190)、A/H3N2 は A/カンザス/14/2017 (X-327)

B 山形系は B/Phuket/3073/2013、B ビクトリア系統は B/ミレーランド/15/2016 (NYMC BX-69A)

表2 ワクチン接種後の抗体保有率の推移(成人層、高齢者層)

| 副反応<br>シーズン    | 発疹      |         | 発赤      |         | 腫れ      |         | 痛み      |         | 痒み      |         | その他     |         |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                | 2018/19 | 2019/20 | 2018/19 | 2019/20 | 2018/19 | 2019/20 | 2018/19 | 2019/20 | 2018/19 | 2019/20 | 2018/19 | 2019/20 |
| 全体             | 3       | 5       | 80      | 81      | 68      | 47      | 43      | 43      | 68      | 35      | 4       | 6       |
| (%)            | (2.1)   | (3.4)   | (55.6)  | (54.4)  | (47.2)  | (31.5)  | (29.9)  | (28.9)  | (47.2)  | (23.5)  | (2.8)   | (4.0)   |
| 成人層<br>(≤65歳)  | 2       | 4       | 56      | 51      | 43      | 43      | 33      | 43      | 38      | 35      | 4       | 6       |
| (%)            | (2.2)   | (4.0)   | (62.9)  | (51.0)  | (48.3)  | (43.0)  | (37.1)  | (43.0)  | (42.7)  | (35.0)  | (4.5)   | (6.0)   |
| 高齢者層<br>(>65歳) | 1       | 1       | 24      | 30      | 25      | 4       | 10      | 0       | 30      | 0       | 0       | 0       |
| (%)            | (1.8)   | (2.0)   | (43.6)  | (61.2)  | (45.5)  | (8.2)   | (18.2)  | (0.0)   | (54.5)  | (0.0)   | (0.0)   | (0.0)   |

図 ワクチン接種後の抗体保有率の推移(成人層、高齢者層)

