

成人層および高齢者層に対する 2020-21 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（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

2020-2021 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 98 名(平均年齢 44.5 歳)と、高齢者層 54 名(平均年齢 85.7 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、B 型二系統は、接種後の抗体価 40 倍以上の保有率が 70%を上回ったものの、A/H1N1pdm09 と A/H3N2 は 60%台であった。高齢者層では A/H3N2 と B/ビクトリア抗原で、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。今シーズンは、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が変更されたが、概ね 4 価とも良好な抗体価上昇を認めた。本調査では、国内メーカー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。接種後の副反応は、発赤、腫れ、痛み、痒みが全体の 5 割から 7 割を占めたが、一過性であり、重篤な副反応はみられなかった。

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。2020-2021 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/Guangdong-Maonan (広東-茂南) /SWL1536 /2019 (CNIC-1909)(H1N1pdm09)

* A/HongKong (香港) /2671/2019 (NIB-121)(H3N2)

* B/Phuket (プーケット) /3073/2013 (山形系統)

* B/Victoria (ビクトリア) /705/2018 (BVR-11)(ビクトリア系統)

(下線は前年度から変更された株)

昨シーズンに比べ、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統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、2020-2021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。さらに、国内の2社(デンカと阪大ビケン)の免疫原性についても調査した。

さらには、ワクチン株と流行株の一致をみるため、全国の各地の医療機関に迅速診断キットを使ったインフルエンザの検体採取を依頼し、インフルエンザウイルスの抗原性解析を試みた。

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、2020年10~11月にデンカ社製(デンカ)または阪大微研社製(微研)の2020-2021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/Guangdong-Maonan (広東-茂南)/SWL1536 /2019 (CNIC-1909) (H1N1pdm09)、A/HongKong (香港) /2671/2019 (NIB-121)(H3N2)、B/Phuket (プーケット) /3073/2013 (山形系統)、B/Victoria (ビクトリア) /705/2018 (BVR-11)(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。

ワクチン接種後48時間以内に発生した、ワクチン後の副反応症状について、自記式、または、高齢で自記ができない者については、介護者が観察または聞き取りをして記録した。

(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98名分、高齢者層のペア血清は54名分採取された。成人層の平均年齢は44.5歳、高齢者層の平均年齢は85.7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61.2%、A/H3N2が68.4%、B山形系統が77.6%、Bビクトリア系統が78.6%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、B型二系統であった(表1、図1)。Aの亜型二種は、70%には達しなかったが、60%台であった。昨シーズンに比べ、3価A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が変更となったが、全体的に免疫原性は悪くなかった。

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48.1%、A/H3N2が61.1%、B山形系統が48.1%、Bビクトリア系統が70.4%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、A/H3N2と、B/ビクトリア系統であった(表1、図1)。

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39.8%、A/H3N2が7.1%、B山形系統が5.1%、Bビクトリア系統が10.2%であった。EMEAの定めた40%以上という国際基準に4価とも及ばなかったが、そのなかでA/H1N1pdm09が最も反応が良かった(表1)。一方、高齢者層ではA/H1N1pdm09が37.0%、A/H3N2が24.1%、B山形系統が25.9%、Bビクトリア系統が46.3%であった。国際基準にはBビクトリア系統のみ上回った。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。二社ともに成人層は B 型二系統で、高齢者層では、B ビクトリア系統で、ワクチン接種後の 40 倍以上の抗体価保有率が、国際基準を満たしていた(表 1、図 1)。

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、今回は、成人層で最も頻度が高い副反応は「腫れ」で 63.0%、高齢者は「かゆみ」69.0%であった(図 2)。次に、頻度の高い副反応は、成人層と高齢者層で共に「局所の発赤」でそれぞれ 61.0%、61.0%であった。成人層では、痛みとかゆみも 40%前後報告された。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。

D. 考察

2020-2021 年シーズンのワクチンは、成人層、高齢者層ともに、B/ビクトリア系統はワクチン接種後に国際基準を上回った。しかし、全体的に、反応は 50-60%であったので、免疫原性としては極端に低い株はなく、特に問題は無いと考えられる。2019-20 年シーズンは良好な 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ため、前年度に比べるとやや抗体価の上昇が劣る可能性がある。

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が、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ため、メーカー間の免疫原性の差はないと考えられた。

これまでの調査と同様に、接種後の副反応は、発赤、腫れ、痛み、痒みが全体の 5 割から 7 割を占めた。しかし高齢者でかゆみの頻度が非常に高かったがこの理由については不明である。教室で回収した記入用紙を確認したところ、記載には間違いはなかったが、高齢者施設での記入ミスの可能性もある。また、重篤な全身反応は今年度も認められなかった。以上のことから、2020-2021 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。

(追記)

全国の各地の 8 医療機関にインフルエンザ検体採取を依頼したが新型コロナ流行の影響でインフルエンザの患者の発生がほとんどなかった。結果として、インフルエンザ様症状の患者の 20 サンプルを受領したが全てインフルエンザ陰性であった(1例は新型コロナ陽性)。このため、インフルエンザウイルスの抗原性解析は実施できなかった。

E. 結論

成人層で、B 型二系統は、70%を上回ったものの、A/H1N1pdm09 と A/H3N2 は接種後の抗体価 40 倍以上の保有率は 60%台であった。高齢者層では A/H3N2 と B/ビクトリア抗原で、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。今シーズンは、A/H1N1pdm09、A/H3N2 と B/ビクトリア系統のワクチン株が変更されたが、概ね 4 価とも良好な抗体価上昇を認めた。本調査では、国内メーカー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。調査の結果は、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

1) Osada H, Chon I, Phyu WW, Wagatsuma K, Nagata N, Kawashima T, Sato I, Saito T, Kodo N, Masaki H, Asoh N, Tuchiashi Y, Shirahige Y, Ono Y, Shimada Y, Hamabata H, Saito K, Saito R. Development of cycling probe based real-time PCR methodology for influenza A viruses possessing the PA/I38T amino acid substitution associated with reduced baloxavir susceptibility. *Antiviral Res.* 2021 2, 9:105036. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105036. Epub ahead of print. PMID: 33577807. 2021 Feb

2) Saito R, Osada H, Wagatsuma K, Chon I, Sato I, Kawashima T, Saito T, Kodo N, Ono Y, Shimada Y, Phyu W, Shobugawa Y. Duration of fever and symptoms in children after treatment with baloxavir marboxil and oseltamivir during the 2018-2019 season and detection of variant influenza A viruses with polymerase acidic subunit substitutions. Antiviral Res. 2020 11 25:104951. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104951. Epub ahead of print. PMID: 32987032. 2020 Nov

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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 (<65 歳)	全体 N=98	A/H1N1pdm09	7.2	30.4	4.5	39.8	25.5	61.2
		A/H3N2	25.0	37.9	1.8	7.1	49.0	68.4
		B 山形系	32.2	45.0	1.5	5.1	65.3	77.6
		B ビクトリア系	25.9	42.6	1.7	10.2	53.1	78.6
	デンカ生 研 N=48	A/H1N1pdm09	5.6	27.5	5.9	43.8	22.9	60.4
		A/H3N2	21.6	36.2	2.0	10.4	43.8	62.5
		B 山形系	24.3	38.1	1.6	6.3	62.5	75.0
		B ビクトリア系	21.7	38.1	1.9	14.6	52.1	72.9
	阪大微研 N=50	A/H1N1pdm09	9.1	33.4	3.1	36.0	28.0	62.0
		A/H3N2	28.8	39.6	1.6	4.0	54.0	74.0
		B 山形系	42.3	52.8	1.4	4.0	68.0	80.0
		B ビクトリア系	30.6	47.5	1.6	6.0	54.0	84.0
高齢者層 (≥65 歳)	全体 N=54	A/H1N1pdm09	3.5	18.5	7.4	37.0	18.5	48.1
		A/H3N2	10.8	30.3	4.1	24.1	31.5	61.1
		B 山形系	7.9	24.4	2.9	25.9	25.9	48.1
		B ビクトリア系	10.7	43.4	10.0	46.3	35.2	70.4
	デンカ生 研 N=25	A/H1N1pdm09	3.5	30.1	11.0	48.0	8.0	60.0
		A/H3N2	15.6	48.1	5.3	36.0	40.0	76.0
		B 山形系	6.4	23.2	3.5	28.0	20.0	44.0
		B ビクトリア系	8.7	60.1	18.9	60.0	24.0	72.0
	阪大微研 N=29	A/H1N1pdm09	3.5	12.1	4.2	27.6	27.6	37.9
		A/H3N2	7.9	20.3	3.2	13.8	24.1	48.3
		B 山形系	9.6	25.4	2.4	24.1	31.0	51.7
		B ビクトリア系	12.7	32.8	2.4	34.5	44.8	69.0

注：A/H1N1pdm09 は A/広東-茂南/SWL1536/2019 (CNIC-1909)、A/H3N2 は A/香港/2671/2019 (NIB-121)、B 山形系は B/Phuket/3073/2013、B ビクトリア系統は B/ビクトリア/705/2018 (BVR-11)

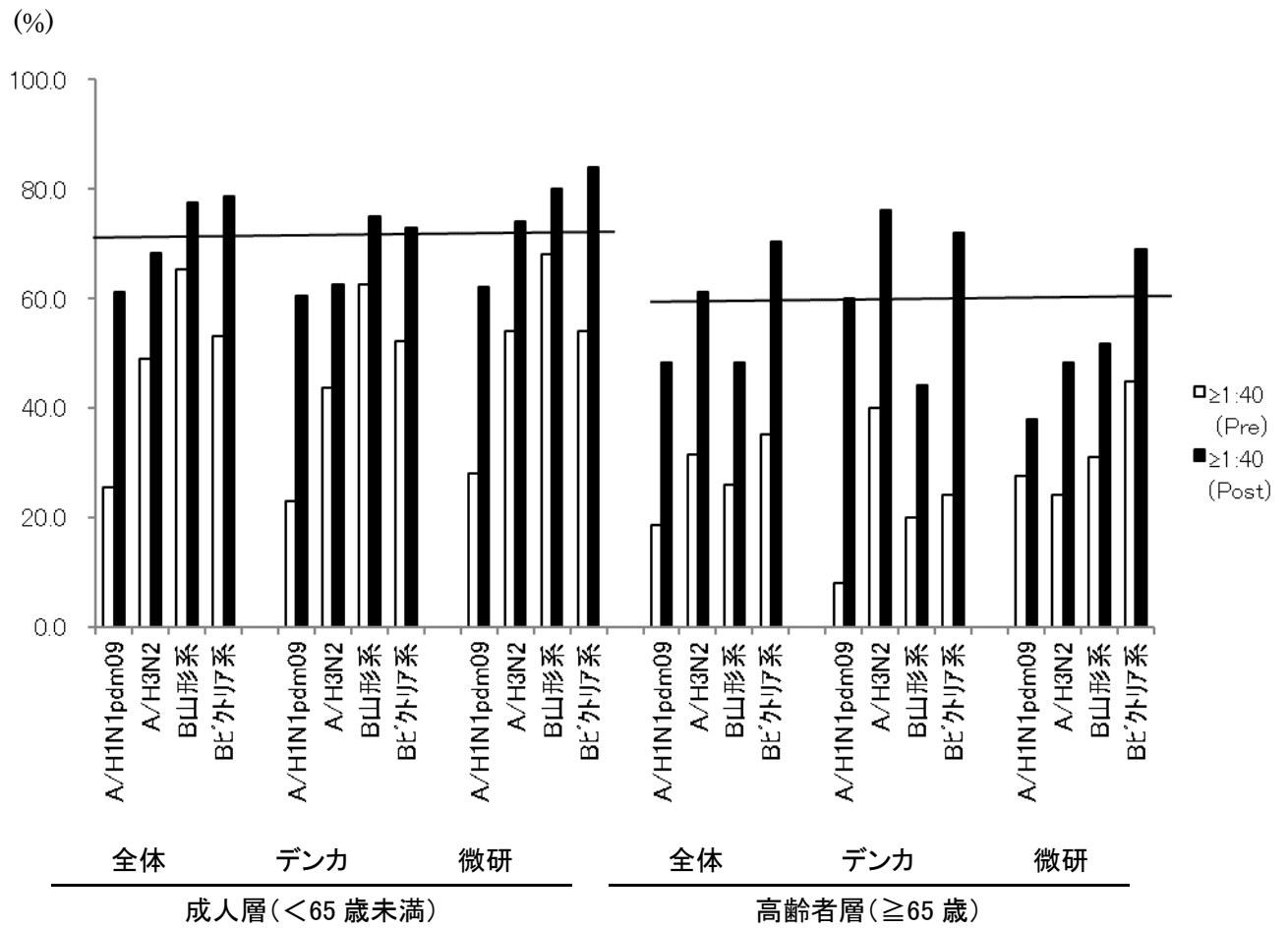


図1 ワクチン接種後の抗体保有率の推移(成人層、高齢者層)
 グラフ内の線は成人では40倍以上の抗体価獲得率70%を示し、高齢者では60%を示す

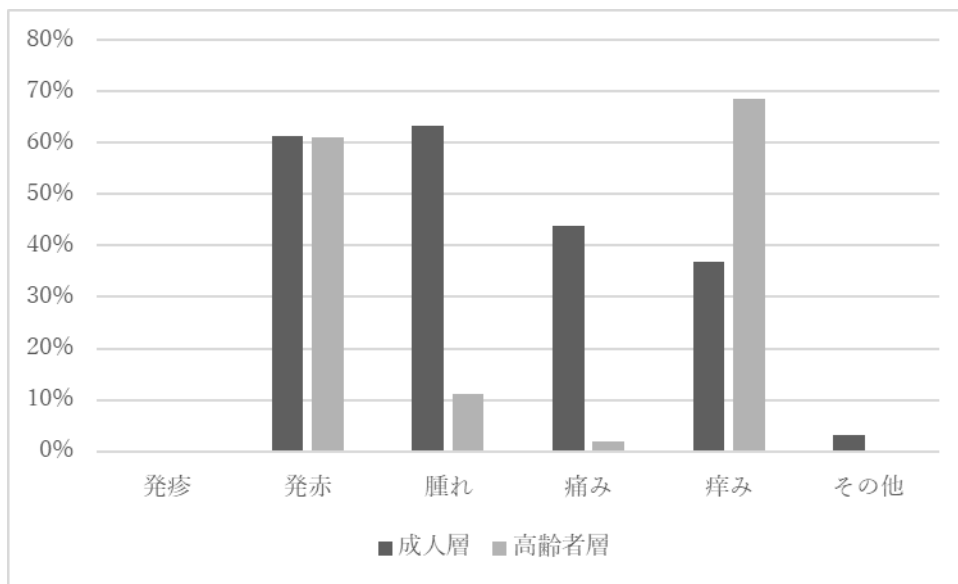


図2 インフルエンザワクチン接種後の副反応の出現率 成人層と高齢者層