

成人層および高齢者層に対する 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

2018-19年から2020-21年の3シーズンに渡って、高齢者施設のスタッフと入所者を対象に、季節性4価インフルエンザワクチン接種前後の赤血球凝集素（HI）抗体価調査を行った。3シーズン中、2018-19年シーズンは成人高齢者ともワクチン接種後の抗体価獲得率は国際基準に満たなかった。しかしながら2019-20年は、A/H3N2、B山形系、Bビクトリア系では非常によいワクチン抗体価獲得率を示した。2020-21年はB型2系統の抗体獲得率が国際基準を満たして高かったが、A型二亜型に対しても免疫原性はほぼ良好であった。国内メーカー2社製品に関しては、成人層、高齢者層とも、抗体価獲得率について3シーズンを通じて、大きな差はなかった。副反応に関しては、局所の反応が半数前後に見られたが、重篤な副反応の発生はなかった。

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。

インフルエンザワクチンは、流行株の抗原性にあわせて、毎年ワクチン株が更新・変更されるため、年ごとに、ワクチンの免疫原性の評価をする必要がある。本調査では、2018-2019年から2021-21年の3シーズンに渡り、高齢者施設

の成人層(<65歳)および高齢者層(≥65歳)に対して、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抗体価の獲得率を評価した。

国内の2社（デンカと阪大ビケン）のワクチンの免疫原性について、比較した。

さらに、ワクチンと流行株の抗原性の一致をみるため、全国各地の医療機関に依頼し、インフルエンザサンプルを採取し、ヘマグルチニン遺伝子解析を解析して、ワクチン株と比較した（令和2年度のみ）。

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、前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、毎年10~11月にデンカ社製(デンカ)または阪大微研社製(微研)の当該シーズン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、デンカ生研社製の当該年度のワクチン抗原4価を用いて、HI抗体価を接種前と接種後の血清を用いて測定した。

【2018-2019年】

*A/シンガポール/GP1908/2015 H1N1pdm09

*A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) 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

前シーズンに比べ、A/H3N2とBビクトリア系統のワクチン株が変更された。

(下線は前年度から変更された株)

【2019-2020年】

*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

前シーズンと比べ、A/H1N1pdm09とA/H3N2のワクチン株が変更された。

【2020-2021年】

*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)

前シーズンと比べ、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が変更された。

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(2018-0176)。

C. 研究結果

【2018-2019年】

成人層のペア血清は89件、高齢者層のペア血清は55件採取された。成人層の平均年齢は42.3歳、高齢者層の平均年齢は82.3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30.3%、A/H3N2が62.9%、B山形系統が62.9%、Bビクトリア系統が49.4%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4株中全く無かった(表1, 図)。

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14.5%、A/H3N2が56.4%、B山形系統が20.0%、Bビクトリア系統が36.4%であった。いずれもEMEAの定める高齢者の国際基準の60%を下回る結果となった(表1, 図)。

【2019-2020年】

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。70%を超したワクチン株はA/H1N1pdm09を除く3株で認められ、高い抗体価獲得率であった(表2, 図)。

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。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、成人層と同様に抗体価獲得率は高かった（表 2、図）。

【2020-2021 年】

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%を越したワクチン株は、B 型二系統であった（表 3、図）。A の亜型二種は、70%には達しなかったが、60%台であり、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が、こちらも免疫原性は全体的に悪くなかった（表 3、図）

【メーカー二社の比較】

国内メーカー 2 社製品に関しては、成人層、高齢者層とも、抗体価獲得率について 3 シーズンを通じて、大きな差はなく、ほぼ同じ結果であった（表 1-3、図）。

【副反応】

インフルエンザワクチン接種後の副反応に関しては、3 シーズンを通して最も多かったのが、成人層、高齢者層とも、発赤、腫れ、痛み、痒みで、40-60%の頻度であった。いずれにせよ重篤な副反応は認めなかった（表 2）。

【ウイルス抗原性】

2020-21 年シーズンに、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。

D. 考察

2018-19 年シーズンの免疫原性が低かったものの、続く 2019-20 年シーズン及び 20-21 年シーズンの免疫原性は、成人層及び高齢者層ともほぼ満足すべき、良好な免疫原性を持つワクチンであったと考えられる。また副反応も局所反応のみで安全なワクチンと言える。

E. 結論

インフルエンザは遺伝子変異が高頻度に起こり抗原性が毎年異なっているため、ワクチン株をそれに合わせて変更する必要がある。結果として、ヒト血清を使って免疫原性を毎年評価する必要がある。これら調査の結果は、次のシーズンのワクチン株選定のために、有益な情報であり、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.* 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. 25:104951. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104951. Epub ahead of print. PMID: 32987032. 2020 Nov

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

無し

表1 2018-2019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 (<60 歳)	全体	A/H1N1pdm09	11.6	18.0	1.6	7.9	16.9	30.3	
	N=89	A/H3N2	21.0	30.9	1.7	7.9	50.6	62.9	
		B 山形系	27.1	34.5	1.4	2.2	43.8	62.9	
		B ビクトリア系	23.5	29.7	1.3	3.4	41.6	49.4	
	デンカ生								
	研	N=42	A/H1N1pdm09	12.3	20.0	1.5	4.8	16.7	28.6
			A/H3N2	22.5	35.1	1.8	7.1	50.0	64.3
			B 山形系	26.0	32.8	1.4	2.4	42.9	57.1
			B ビクトリア系	20.0	25.1	1.2	2.4	38.1	47.6
	阪大微研	N=47	A/H1N1pdm09	11.0	16.4	1.6	10.6	17.0	31.9
			A/H3N2	19.8	27.7	1.5	8.5	51.1	61.7
			B 山形系	28.1	36.1	1.4	2.1	44.7	68.1
B ビクトリア系			27.1	34.5	1.4	4.3	44.7	51.1	
高齢者 層 (≥60 歳)	全体	A/H1N1pdm09	3.6	8.8	1.8	10.9	9.1	14.5	
	N=55	A/H3N2	20.9	33.8	2.7	7.3	41.8	56.4	
		B 山形系	5.0	13.8	2.1	14.5	9.1	20.0	
		B ビクトリア系	9.8	16.4	3.0	12.7	10.9	36.4	
	デンカ生								
	研	N=33	A/H1N1pdm09	4.0	10.2	1.8	12.1	9.1	15.2
			A/H3N2	21.5	32.4	1.6	9.1	36.4	48.5
			B 山形系	5.8	15.8	1.9	12.1	9.1	15.2
			B ビクトリア系	11.4	15.3	1.5	6.1	12.1	33.3
	阪大微研	N=22	A/H1N1pdm09	3.0	7.1	1.7	9.1	9.1	13.6
			A/H3N2	20.0	36.0	4.2	4.5	50.0	68.2
			B 山形系	3.9	11.2	2.2	18.2	9.1	27.3
B ビクトリア系			7.8	18.0	5.2	22.7	9.1	40.9	

注：A/H1N1pdm09 は A/Singapore/GP1908/2015、A/H3N2 は A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186)
B 山形系は B/Phuket/3073/2013、B ビクトリア系は B/メルバント/15/2016 (NYMC BX-69A)

表2 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=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 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 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 (≥65 歳)	全体 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 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 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/メーランド/15/2016 (NYMC BX-69A)

表3 2020-2021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. 3シーズンの40倍以上のワクチン接種前後の40倍以上抗体価獲得率
上から順に 2018-19年、19-20年、20-21年

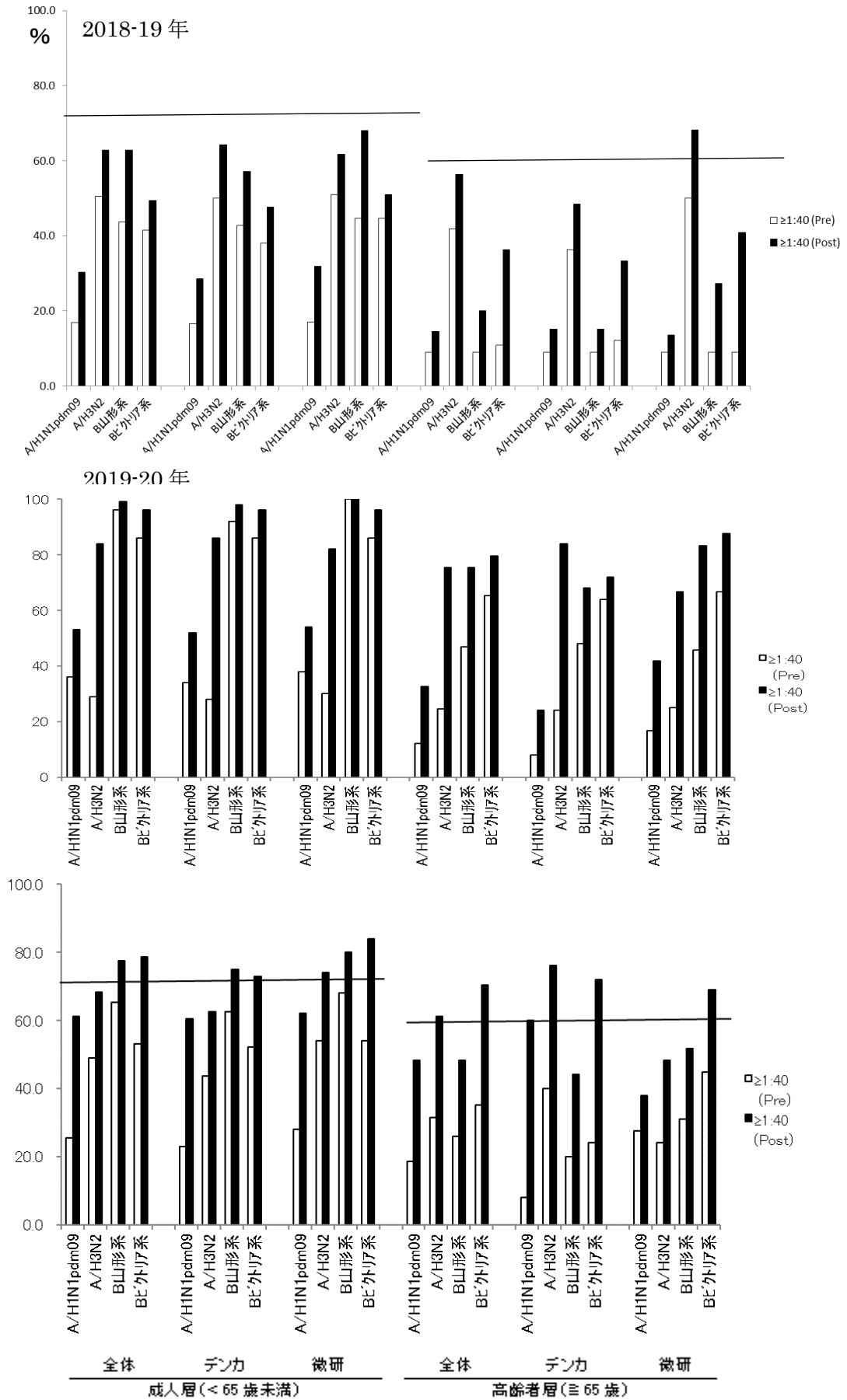


表2 ワクチン接種後の抗体保有率の推移(成人層、高齢者層)

副反応	発疹			発赤			腫れ			痛み			痒み			その他			
	シーズン	18/19	19/20	20/21	18/19	19/20	20/21	18/19	19/20	20/21	18/19	19/20	20/21	18/19	19/20	20/21	18/19	19/20	20/21
成人層 (<65歳)(人)		2	4	0	56	51	60	43	43	62	33	43	43	38	35	36	4	6	3
%		2.2	4.0	0.0	62.9	51.0	61.2	48.3	43.0	63.2	37.1	43.0	43.8	42.7	35.0	36.7	4.5	6.0	3.1
高齢者層 (≥65歳)(人)		1	1	0	24	30	33	25	4	6	10	0	1	30	0	37	0	0	0
%		1.8	2.0	0.0	43.6	61.2	61.1	45.5	8.2	11.1	18.2	0.0	1.9	54.5	0.0	68.5	0.0	0.0	0.0