

成人層および高齢者層に対する 2021-22 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、吉岡沙耶加、渡部久美（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

2021-2022 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 42.7 歳)と、高齢者層 40 名(平均年齢 84.4 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。今シーズンは、A/H1N1pdm09、A/H3N2 のワクチン株が昨年から変更された。全体として、4 価とも反応性が低調で、特に、A/H3N2 の反応性が悪かった。成人層で、接種後の抗体価 40 倍以上の保有率が 70%を超えた抗原は無く、A/H1N1pdm09 と B 型二系統は 50%-60%台で、A/H3N2 は 30%台であった。高齢者層では B/ビクトリア抗原のみ、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。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、痛みが全体の 5 割から 6 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。わが国においても、2015-2016 年シーズンより、4 価のワクチンが導入されている。

2021-2022 年シーズンのインフルエンザワクチン株は、以下の通りである。

* A/Victoria (ビクトリア) /1/2020 (IVR-217)(H1N1pdm09)

* A/Tasmania (タスマニア) /503/2020 (IVR-221)(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 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、2021-2022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。

追加調査として、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分離と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。2021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2021-2022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、デンカ社製のワクチン抗原A/Victoria(ビクトリア)/1/2020(IVR-217)(H1N1pdm09)、A/Tasmania(タスマニア)/503/2020(IVR-221)(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、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、書式への署名にて了解を得た。なお、本調査は新潟大学倫理委員会にて承認されている(2021-0192)。

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44名分採取された。成人層の平均年齢は42.7歳、高齢者層の平均年齢は84.4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54.1%、A/H3N2が32.7%、B山形系統が56.1%、Bビクトリア系統が65.3%であった。4系統すべてでEMEAが定める有効な抗体価の基準である70%に達しなかった(表1、図1)。A型の2亜型A/H1N1pdm09、A/H3N2のワクチン株が変更となったためか、免疫原性は低く、特にA/H3N2の反応が悪かった(A/H1N1pdm09:昨年61.2%→今年54.1%、A/H3N2:昨年68.4%→今年32.7%)。

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35.0%、A/H3N2が35.0%、B山形系統が27.5%、Bビクトリア系統が62.5%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B/ビクトリア系統のみであり、残りのA型2亜型とB/山形は国際基準に達していなかった。(表1、図1)。また、この3抗原については昨年より免疫原性が低かった(A/H1N1pdm09:昨年48.1%→今年35.0%、A/H3N2:昨年61.1%→今年35.0%、B/山形:昨年48.1%→今年27.5%)

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 53.1%、A/H3N2 が 9.2%、B 山形系統が 1.0%、B ビクトリア系統が 10.2%で。EMEA の定めた 40% 以上という国際基準に A/H1N1pdm09 のみが達したが、あとは低調であった (表 1)。一方、高齢者層では A/H1N1pdm09 が 50.0%、A/H3N2 が 12.5%、B 山形系統が 15.0%、B ビクトリア系統が 15.0%であった。国際基準には A/H1N1pdm09 のみ上回った。

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、二社ともに成人層は、A 型・B 型いずれも国際基準を満たさなかった。高齢者層においても、40 倍以上の抗体価保有率は、両社とも、4 価ほぼすべてで、国際基準を満たさなかったが、デンカ生研の B ビクトリア系統のみ、国際基準を満たしていた。製造会社別の比較では、成人層では両社間に大きな差は見られなかった。しかしながら、高齢者では阪大ビケンが 4 価とも、デンカに比して悪かった (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、最も頻度が高い副反応は成人層と高齢者層で共に「発赤」でそれぞれ 62.2%、48.8%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「腫れ」でそれぞれ 53.1%、19.5%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

2021-2022 年シーズンのワクチンは、高齢者層でのみ、B/ビクトリア系統がワクチン接種後に国際基準を上回った。しかし、全体的に、40 倍以上の抗体価の割合は、国際基準に達するこ

となく、低めであった。なかでも、A 型の 2 抗原は前年度から変更となったため、反応が不良で、特に A/H3N2 は、40 倍以上抗体価の獲得率が、成人および高齢者共に 30%台で免疫原性が悪かった。

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ところ、成人層では、両社間に大きな差は見られなかった。高齢者層では、阪大ビケンが抗体価獲得率がやや低調であったが、調査人数が 20 名と少数であったことが影響している可能性があり、実質的にはメーカー間の免疫原性の差はほぼないと考えられた。

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、痒みなど局所的な反応を示した参加者が全体の 5 割から 7 割を占めた。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、2021-2022 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 13 医療機関に、インフルエンザ検体採取を依頼したが、新型コロナウイルス流行の影響でインフルエンザの患者の発生が非常に少なかった。インフルエンザ様症状の患者の 12 サンプルを受領したが、結果として、全てインフルエンザ陰性であった。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

2021-2022 年の季節性インフルエンザワクチン接種後の抗体価を、成人層と高齢者層で調査したところ、今シーズンは、4 価とも免疫原性が低い傾向にあった。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

Wagatsuma K, Saito R, Chon I, Phyu WW, Fujio K, Kawashima T, Sato I, Saito T, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Ono Y, Masaki H, Shirahige Y, Kitano A, Hamabata H, Yuyang S, Jiaming L, Watanabe H. Duration of fever and symptoms in influenza-infected children treated with baloxavir marboxil during the 2019-2020 season in Japan and detection of influenza virus with the PA E23K substitution. Antiviral Res. 2022 May;201:105310.

doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105310. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358601

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