

成人層および高齢者層に対する 2022-23 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、市川雄介、吉岡沙耶加、渡部久実（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

2022-2023 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/山形系統、B/ビクトリア系統の抗原に対する免疫原性の調査を行った。成人層 94 名（平均年齢 44.4 歳）と、高齢者層 42 名（平均年齢 85.1 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/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が昨シーズンから変更された。全体として A 型に対する反応性は低調であり、B 型に対する反応性の方が高かった。接種後の抗体価 40 倍以上の保有率をみると、EMA による国際基準（成人層：70%、高齢者層：60%）に対し、成人層では B/山形系統のみ 87.2%と基準を満たした。B/ビクトリア系統は 68.1%、A 型の 2 亜型は 20-30%台であった。高齢者層では B 型 2 系統で接種後抗体価 40 倍以上の保有率が基準となる 60%を上回った。しかし、A 型の 2 亜型については 20-30%台であった。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。接種後の副反応は、発赤、腫れ、痛みがそれぞれ成人層の 3 割から 5 割に認められた。高齢者層での出現率は成人層に比べ低かった。いずれも一過性であり、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、世界保健機関（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。

わが国のインフルエンザのワクチンは、A/H1N1pdm09 および A/H3N2 に加え、B 型の山形系統とビクトリア系統とを含めた 4 価ワクチンが 2015-2016 年シーズンより導入されている。

近年は、世界的に B/山形系統の検出数が顕著に減じている状況ではあるが、引き続き 2022-23 年シーズンにおいても 4 価ワクチンが用いられている。2022-2023 年シーズンのわが国におけるインフルエンザワクチン株は、以下の通りである。

- * A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217) (H1N1)
- * A/ダーウィン/9/2021 (SAN-010) (H3N2)
- * B/プーケット/3073/2013 (山形系統)
- * B/オーストリア/1359417/2021 (BVR-26) (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/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、2022-2023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、国内の二社(デンカと阪大微研)の免疫原性についても調査した。

追加調査として、流行しているウイルスの亜型または系統を把握するため、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・検出を試みた。

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。2022年10~11月に、デンカ社製(デンカ)、または阪大微研会製(阪大微研)の2022-2023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、採血した。

血清は採血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、HI法にてガチョウ赤血球と、デンカ製のワクチン抗原A/Victoria(ビクトリア)/1/2020(H1N1)pdm09、A/Darwin(ダーウィン)/9/2021(H3N2)、B/Phuket(プーケット)/3073/2013(山形系統)、B/Victoria(ビクトリア)/705/2018(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94名分、高齢者層のペア血清は42名分採取された。成人層の平均年齢は44.4歳、高齢者層の平均年齢は85.1歳であった。

成人層におけるワクチン接種後の40倍以上の抗体保有率は、A/H1N1pdm09が24.5%、A/H3N2が36.2%、B/山形系統が87.2%、B/ビクトリア系統が68.1%であった。B/山形系統はEMAが定める免疫原性の基準である70%に達したが、その他の株では70%に満たなかった。B/山形系統については接種前から40倍以上の抗体保有率が70%に達していた(表1、図1)。A型の2亜型A/H1N1pdm09、A/H3N2の免疫原性は前年度と同様に低く、特にA/H1N1pdm09はワクチン株が変わっていないが前年度と比べても抗体保有率が低かった。(A/H1N1pdm09: 前年54.1%→今年24.5%、A/H3N2: 前年32.7%→今年36.2%)。

高齢者層ではワクチン接種後の40倍以上の抗体保有率は、A/H1N1pdm09が26.2%、A/H3N2が33.3%、B/山形系統が64.3%、B/ビクトリア系統が69.0%であった。B型2系統はEMAの定める高齢者の国際基準である60%以上に達し、A型2亜型は国際基準に達していなかった。(表1、図1)。前年度はA型の2亜型A/H1N1pdm09、A/H3N2に加え、B/山形系統についても免疫原性が低かったが、本年度はB/山形系統については保有率が高まった。(A/H1N1pdm09: 前年35.0%→今年26.2%、A/H3N2: 前年35.0%→今年33.3%、B/山形: 前年27.5%→今年64.3%)

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)は、成人層では、A/H1N1pdm09が9.6%、A/H3N2が27.7%、B山形系統が14.9%、Bビクトリア系統が48.9%であった。EMAの定めた40%以上という国際基準にBビクトリア系統

のみが達したが、その他は低調であった(表1)。

高齢者層ではA/H1N1pdm09が16.7%、A/H3N2が38.1%、B山形系統が28.6%、Bビクトリア系統が52.4%であった。成人層と同様にBビクトリア系統のみが国際基準に達した(表1)。

成人層、高齢者層共に、デンカ、阪大微研の二社の製品で抗体保有率を比較した。その結果、A型では二社ともに国際基準に達しなかった。とくに高齢者層では、阪大微研群でA型2亜型に対する接種後の抗体保有率が低かった。B型では阪大微研の成人層でビクトリア系統が、デンカの高齢者層で山形系統が国際基準に達しなかったが、全体としてA型に比べ高い抗体保有率を示した(表1、図1)。

ワクチン接種後の副反応について、成人層と高齢者層でそれぞれ確認したところ、成人層で最も頻度が高い副反応は「発赤」で44.7%、次いで「痛み」35.5%、「腫れ」34.4%であった。「痒み」も21.5%報告された(図2)。高齢者層で最も頻度の高い副反応は、「腫れ」と「痛み」で共に7.3%であった(図2)。成人層、高齢者層ともに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。

(追記)

全国各地の11医療機関にインフルエンザ検体採取を依頼し、インフルエンザ様症状を呈する患者から採取した157サンプルを受領した(2023年3月28日時点)。結果として84株を分離し、うち82株がA/H3N2、1株がA/H1N1pdm09、1株がA型(亜型不明)であった。

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。

D. 研究発表

論文発表

- 1) 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) Wagatsuma K, Yoshioka S, Yamazaki S, Sato R, Phyu WW, Chon I, Takahashi Y, Watanabe H, Saito R. Assessing the Pre-Vaccination Anti-SARS-CoV-2 IgG Seroprevalence among Residents and Staff in Nursing Home in Niigata, Japan, November 2020. *Viruses.* 2022 Nov 21;14(11):2581. doi: 10.3390/v14112581. PMID: 36423190; PMCID: PMC9698805.

- 3) Li J, Wagatsuma K, Sun Y, Sato I, Kawashima T, Saito T, Shimada Y, Ono Y, Kakuya F, Nagata N, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Kitano A, Tanaka T, Aoki S, Chon I, Phyu WW, Watanabe H, Saito R. Factors associated with viral RNA shedding and evaluation of potential viral infectivity at returning to school in influenza outpatients after treatment with baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors during 2013/2014-2019/2020 seasons in Japan: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2023 Mar 29;23(1):188. doi: 10.1186/s12879-023-08140-z. PMID:

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報

なし

表1 2022-2023年インフルエンザワクチン接種前後の抗体価の評価

			Geometric					
			Mean Titer		Mean Fold Increase	≥4 fold increase (%)	≥1:40 (Pre) (%)	≥1:40 (Post) (%)
			Pre	Post				
成人層 (<65歳)	全体 N=94	A/H1N1pdm09	8.0	12.3	1.7	9.6	8.5	24.5
		A/H3N2	7.9	18.7	2.9	27.7	2.1	36.2
		B山形系統	40.9	70.6	2.1	14.9	70.2	87.2
		Bビクトリア系統	10.2	39.1	4.6	48.9	33.0	68.1
	デンカ N=47	A/H1N1pdm09	9.5	15.8	2.1	17.0	10.6	36.2
		A/H3N2	9.9	25.5	3.2	34.0	0.0	42.6
		B山形系統	40.2	73.6	2.3	14.9	70.2	83.0
		Bビクトリア系統	8.5	42.1	5.7	57.4	25.5	72.3
	阪大微研 N=47	A/H1N1pdm09	6.8	9.6	1.4	2.1	6.4	12.8
		A/H3N2	6.3	13.7	2.5	21.3	4.3	29.8
		B山形系統	41.6	67.7	1.9	14.9	70.2	91.5
		Bビクトリア系統	12.2	36.3	3.4	40.4	40.4	63.8
高齢者層 (≥65歳)	全体 N=42	A/H1N1pdm09	6.4	13.6	3.0	16.7	11.9	26.2
		A/H3N2	6.0	18.1	3.8	38.1	2.4	33.3
		B山形系統	13.7	31.2	2.6	28.6	28.6	64.3
		Bビクトリア系統	11.3	46.4	4.5	52.4	28.6	69.0
	デンカ N=22	A/H1N1pdm09	8.6	18.2	2.9	22.7	18.2	36.4
		A/H3N2	7.1	30.8	5.1	54.5	4.5	50.0
		B山形系統	12.0	23.7	2.1	18.2	22.7	54.5
		Bビクトリア系統	15.4	57.2	5.5	50.0	36.4	77.3
	阪大微研 N=20	A/H1N1pdm09	4.6	9.9	3.0	10.0	5.0	15.0
		A/H3N2	5.0	10.1	2.3	20.0	0.0	15.0
		B山形系統	15.9	42.4	3.2	40.0	35.0	75.0
		Bビクトリア系統	8.1	36.9	3.4	55.0	20.0	60.0

注：使用抗原はそれぞれ A/H1N1pdm09：A/ビクトリア/1/2020、A/H3N2：A/ダーウィン/9/2021、
B/山形系統：B/Phuket/3073/2013、B/ビクトリア系統：B/オーストリア/1359417/2021

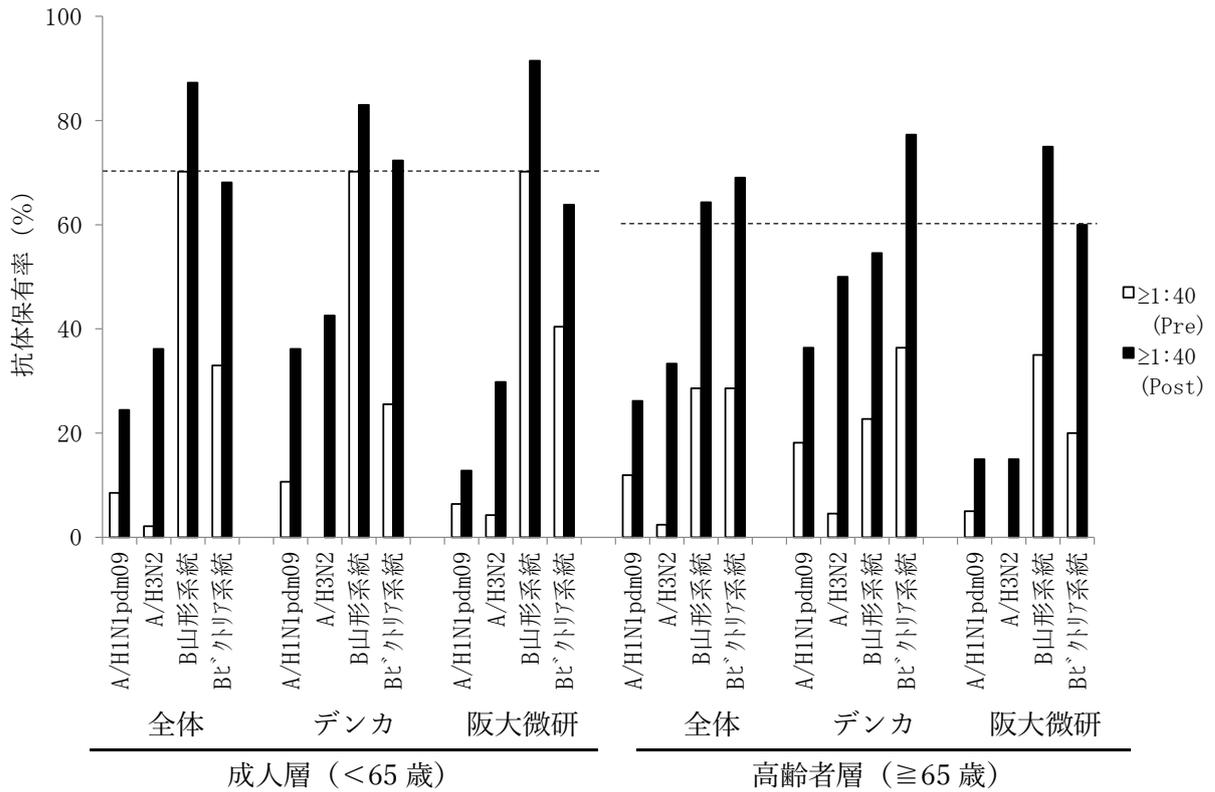


図1 ワクチン接種後の抗体保有率の推移 (成人層、高齢者層)

グラフ内の点線は40倍以上の抗体保有率についてEMAが定める基準 (成人層: 70%、高齢者層: 60%) を示す

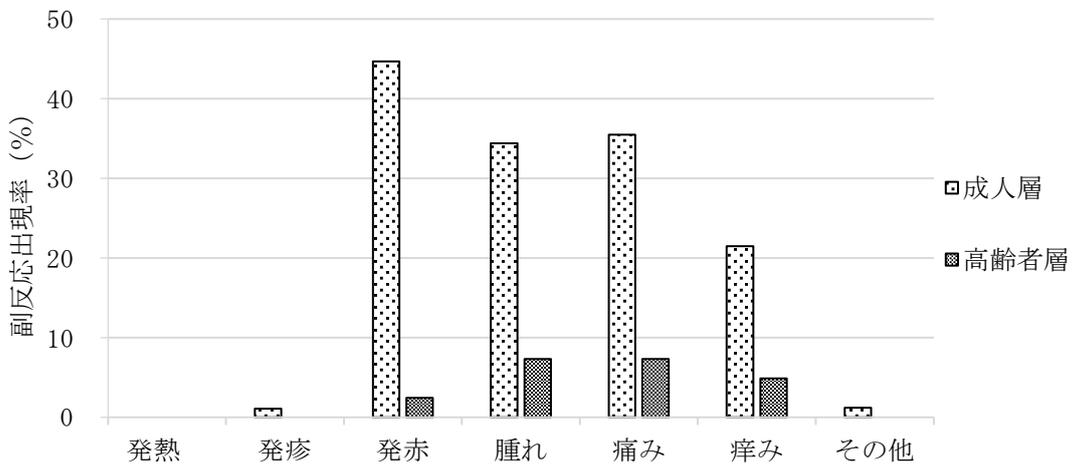


図2 インフルエンザワクチン接種後の副反応の出現率 (成人層、高齢者層)