

インフルエンザワクチン接種後の抗体価変動について

佐藤 宏康 斎藤 博之 原田誠三郎*¹ 高橋 義博*²

インフルエンザ不活化ワクチン接種後の赤血球凝集抑制 (HI) 抗体価の変動を指標にワクチンの有効性について検討した。大館市立総合病院でインフルエンザワクチン接種を希望した年齢1歳から60歳の67名から採取したベア血清を用い、ワクチン株に対する抗体価測定を当所で実施した。

その結果、I群 (1回接種40名: 年齢14～60歳) では接種前の抗体保有に係わらず40倍以上の抗体価を獲得した者の割合はA/パナマ/2007/99株では95.0%、A/ニューカレドニア/20/99株では62.5%を示し、1回接種で良好な抗体レスポンスが得られると考えられた。II群 (2回接種27名: 年齢1～14歳) はA型に対して74.1%～85.2%が40倍以上の抗体価を獲得し、有効性が示された。しかし、B/山梨/166/98株の接種後保有率はA型に比較して低く、今後の課題が多いと考えられた。ワクチン接種によっても一部に抗体を十分に獲得できない者がおり、今後感染を受ける可能性が懸念された。

キーワード: インフルエンザワクチン、接種回数、HI 抗体価、抗体上昇、抗体価変動

I はじめに

冬期に爆発的に患者発生をみるインフルエンザは我が国最大の感染症であるといわれ、甚大な健康被害と社会活動への影響を惹起する特徴がある。

インフルエンザの予防対策は1962年から学童を対象とした集団接種が行われてきたが、インフルエンザ感染によって引き起こされる危険性の認識が不十分なことやインフルエンザワクチンの有効性が正当に評価されなかったことなどにより、1994年の予防接種法の改正時、対象疾患からインフルエンザが削除され、任意接種となった。以降接種率は激減した。

厚生省研究班の報告¹⁾によれば1999年1月から3月までの期間にインフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症では、調査対象となった217名中58名が死亡し、多くが5歳以下の小児であった。また、インフルエンザが流行すると65歳以上の高齢者での死亡率がふだんより高いこと²⁾が示されている。

このような状況下で65歳以上のハイリスクグループではインフルエンザによる重症患者発生予防が必要であるとの観点から、高齢者特に、老人施設入所者を対象としたワクチン接種の有効性³⁾が検討されてきた。また、高齢者にはインフルエンザワクチン1回接種の有効性を示す多くの報告^{4～5)}がある。

それらの結果等を踏まえ厚生省は高齢者 (65歳以上) では原則1回接種とし、高齢者以外 (13～64歳) に関しては1回接種の科学的根拠がないため、今後の研究成果

を待って方針⁶⁾を決め、また、小児の取り扱いについて⁷⁾は、今後有効性に関する調査を行うとしている。

今回、我々は健康な青少年・壮年と小児のワクチン接種前後の抗体価を測定する機会を得たので、感染防御レベルといわれるHI 抗体価40倍⁸⁾の獲得状況からワクチンの有効性について検討したのでその結果を報告する。

II 方 法

1. 対象者

インフルエンザワクチン接種とその後の検査について、インフォームド・コンセント (十分な説明と同意) が得られた人を対象とした。I群 (1回接種の40名: 年齢14歳～60歳; 平均年齢44.2歳) とII群 (2回接種の27名: 年齢1歳～14歳; 平均年齢5.6歳) の合計67名であった。

2. インフルエンザワクチン接種及び実施期間

当該年度のA/パナマ/2007/99株、A/ニューカレドニア/20/99株、B/山梨/166/98株を抗原とするインフルエンザ不活化ワクチンを処方に従い大館市立総合病院小児科において実施した。I群は平成12年12月1日から12月25日までに1回接種 (当日接種前に1回目採血) 後、平成12年12月20日から平成13年2月6日までの間に2回目の採血を行った。II群は平成12年11月9日から12月25日までに1回目接種 (当日接種前に1回目採血) を行った。その後2週以降に2回目を接種した。平成12年12月27日から平成13年3月12日までの間に2回目の採血を行った。

*¹現 大館鹿角健康福祉センター *²大館市立総合病院

3. 使用抗原

平成12年度のインフルエンザワクチン株と同様の3種類のインフルエンザ抗原A/パナマ/2007/99 (H3N2): 香港型、A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1): ソ連型、B/山梨/166/98の市販品（デンカ生研株式会社）を使用した。

4. 血清HI抗体測定法

WHO インフルエンザ呼吸器ウイルス協力センター配布のプロトコール⁹⁾ に準じて行った。

Ⅲ 結 果

感染防御が期待できる HI 抗体価を40倍とし、ワクチンを1回接種した群（Ⅰ群）と2回接種した群（Ⅱ群）に分けて検討した。

1. Ⅰ群の抗体価変動

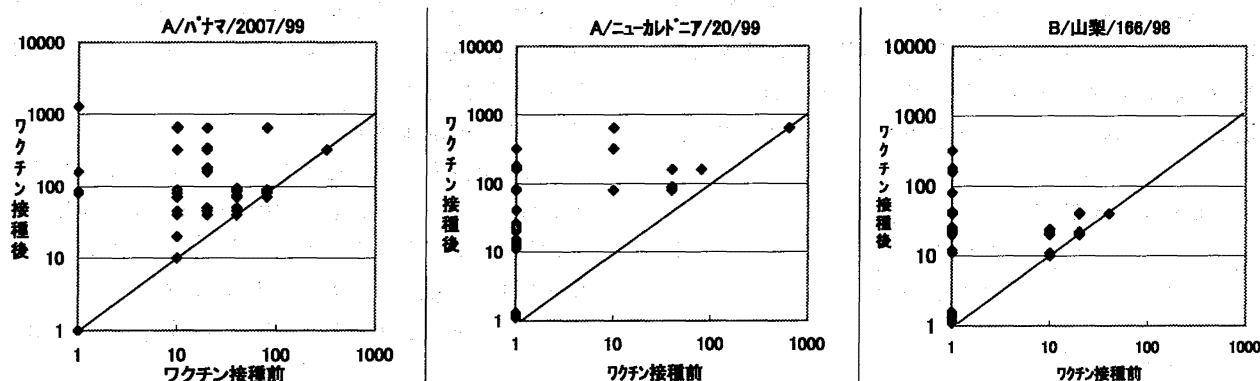
Ⅰ群の抗体価の変動を表1、図1に示した。A/パナマ/2007/99株では、40名中接種前抗体価10倍未満（抗体陰性者）は5名であったが、接種後80.0%（4名）は80～1280倍に抗体価の上昇が認められた。

一方、接種前10倍～20倍の抗体価を保有していた20名

表1 Ⅰ群（1回接種）の抗体価変動

No.	年齢	A/パナマ/2007/99		A/ニューカレドニア/20/99		B/山梨/166/98	
		接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後
1	14	40	40	40	80	20	40
2	15	40	40	640	640	20	20
3	24	20	40	40	80	<10	20
4	28	20	40	<10	10	10	20
5	31	80	80	<10	80	20	40
6	31	80	80	<10	20	40	40
7	32	10	80	<10	20	10	20
8	35	20	160	<10	<10	<10	20
9	35	40	80	<10	320	10	20
10	36	80	80	<10	160	20	20
11	37	<10	80	80	160	<10	10
12	39	10	80	10	640	<10	40
13	40	40	80	<10	80	<10	40
14	42	40	80	<10	40	<10	40
15	43	20	320	<10	20	<10	160
16	43	10	80	<10	20	10	20
17	46	<10	1280	<10	160	<10	20
18	46	40	80	40	160	10	10
19	46	40	80	<10	80	<10	20
20	47	40	40	10	80	10	10
21	47	80	80	40	80	<10	<10
22	48	20	40	<10	160	10	20
23	48	10	20	<10	10	<10	<10
24	49	80	80	10	320	<10	40
25	50	20	640	<10	320	<10	160
26	50	10	10	<10	80	<10	<10
27	50	<10	80	<10	80	<10	10
28	52	10	640	<10	160	<10	160
29	52	10	640	<10	320	<10	20
30	52	<10	<10	<10	10	<10	20
31	53	10	320	<10	20	<10	<10
32	53	20	40	<10	10	<10	<10
33	55	10	40	<10	40	<10	20
34	55	320	320	<10	40	20	20
35	55	80	640	<10	20	<10	320
36	55	20	160	<10	<10	<10	40
37	57	20	160	<10	10	<10	<10
38	57	20	320	<10	40	<10	80
39	58	<10	160	<10	20	<10	10
40	60	10	40	<10	<10	<10	20

図1 I群（1回接種）の抗体価変動（14～60歳 n=40）



（表1の<10は図1では1と表示）

中抗体価が40倍以上に上昇を示した者は90.0%（18名）であった。全体では40名中40倍以上の抗体保有率は37.5%（15名）から95.0%（38名）に上昇した。

A/ニューカレドニア/20/99株では40名中31名が抗体陰性者であったが、接種後31名中90.3%（28名）が抗体価の上昇を示した。また、40倍以上に上昇した者は31名中51.6%の16名であった。

一方、接種前抗体価が10～20倍の3名は全員抗体価40倍以上を獲得した。全体としては40名中40倍以上の抗体保有率は15.0%（6名）から62.5%（25名）へと上昇した。

B/山梨/166/98株では抗体陰性者27名中77.8%（21名）が接種後抗体価の上昇を示した。このうち、40倍以上の抗体価を獲得した者は27名中37.0%の10名であった。

一方、接種前10～20倍の抗体価を保有していた12名中抗体価が40倍に達したのは16.7%（2名）であった。全体では40名中2.5%（1名）から32.5%（13名）へと上昇したがA型に比較して低かった。

2. II群の抗体変動

II群の抗体価変動を表2及び図2に示した。A/パナ

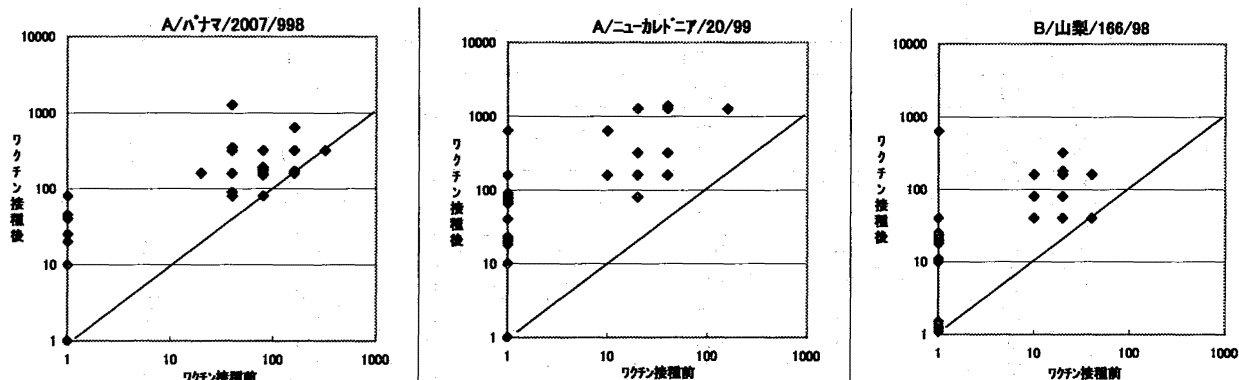
マ/2007/99株では27名中抗体陰性者は7名で接種後85.7%（6名）が抗体価の上昇を認めた。40倍以上の抗体価を獲得した者は7名中42.9%の3名であった。

一方、接種前に10倍～20倍の抗体価を保有する1名では接種後160倍に上昇した。全体として40倍以上の保有率は27名中70.4%（19名）から85.2%（23名）へと上昇した。

A/ニューカレドニア/20/99株では抗体陰性者16名中93.8%（15名）が接種後抗体価の上昇を示し、40倍以上の抗体価を獲得した者は56.3%（9名）であった。接種前抗体価が10倍～20倍の6名はいずれも全員が80倍以上の価を示した。全体として40倍以上の保有率は27名中18.5%（5名）から74.1%（20名）へと上昇した。

B/山梨/166/98株では抗体陰性者17名中70.6%（12名）が抗体価の上昇を示した。12名のうち40倍以上の抗体価を獲得した者は11.8%（2名）であった。一方、10～20倍の抗体価を保有する8名中8名全員が抗体価40倍以上に達した。全体として40倍以上の保有率は27名中7.4%（2名）から44.4%（12名）へと上昇した。

図2 II群（2回接種）の抗体価変動（1～14歳 n=27）



（表2の<10は図2では1と表示）

表2 II群(2回接種)の抗体価変動

No.	年齢	A/パナマ/2007/99		A/ニューカレドニア/20/99		B/山梨/166/98	
		接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後
41	1	<10	<10	<10	40	<10	10
42	1	160	320	<10	80	<10	10
43	1	<10	20	<10	20	40	160
44	1	<10	10	<10	10	<10	<10
45	1	<10	40	<10	80	<10	20
46	1	<10	40	<10	80	<10	20
47	2	<10	80	<10	80	<10	20
48	2	20	160	<10	80	<10	<10
49	3	40	320	<10	160	<10	20
50	3	<10	20	40	1280	<10	20
51	3	80	160	20	160	<10	<10
52	4	40	80	10	160	<10	20
53	5	160	640	40	1280	20	320
54	5	80	80	<10	20	<10	<10
55	5	40	80	<10	<10	<10	<10
56	6	160	160	<10	20	<10	20
57	7	80	160	<10	80	20	80
58	8	320	320	160	1280	<10	20
59	8	160	160	20	80	40	40
60	8	80	160	40	320	10	80
61	9	80	160	20	320	<10	40
62	9	80	160	<10	20	20	40
63	9	80	160	<10	20	<10	640
64	11	40	160	40	160	10	40
65	12	40	1280	<10	640	10	160
66	13	80	320	20	1280	20	160
67	14	40	320	10	640	20	160

IV 考 察

感染防御レベルである HI 抗体価40倍の抗体を指標に抗体上昇率や抗体の獲得状況についてみると I 群(ワクチン接種1回で年齢14~60歳)では接種前の抗体保有の有無に係わらず40倍以上の抗体価を獲得した者はA/パナマ/2007/99株では95.0%、A/ニューカレドニア/20/99株では62.5%であったことから、健康な青少年・壮年層は1回接種でかなり良い抗体レスポンスが得られることが示された。このことから、ワクチン接種集団内での流行阻止には1回のみの接種であっても有効であることが示唆された。奥野¹⁰⁾は成人では1回接種で十分と考えられると述べている。

一方、B/山梨/166/98株の場合はワクチン接種前の抗体保有に係わらず2.5%から32.5%と30ポイント上昇したが、A型インフルエンザの場合に比較して抗体獲得は低率であった。

II群(ワクチン2回接種で年齢1~14歳)の場合、A/パナマ/2007/99株では接種前の抗体保有率が70.3%から85.2%とさらに14.8ポイントも上昇し、2回接種では強力に抗体を獲得できることが示された。また、A/ニューカレドニア/20/99株では18.5%から74.1%へと

上昇した。このように、A型のワクチン接種は抗体保有の有無に係わらず40倍以上の抗体価を獲得するのでワクチン接種集団内の流行阻止には有効であろうと考えられた。また、学童の場合は、完全に流行阻止ができない場合であっても、症状の軽減、欠席者数の減少、欠席延べ日数の減少等の効果が期待できると考えられている¹¹⁾。

一方、B/山梨/166/98株の場合は2回接種後も保有率は44.4%と低く、これがワクチンに使用する株、接種方法、接種期間¹²⁾に起因するかあるいは他の問題に起因するのか今後の検討課題と考えられた。

今回、II群(1~14歳)について、1回接種に関する抗体価変動のデータはないが、2回接種に比較しアレルギー反応の危険性や接種に要する時間的負担の軽減、ワクチン不足の解消、さらにはワクチン接種率の向上も考えられることから、有効性については小児の1回接種における抗体価変動の検討も期待される。

B/山梨/166/98株のII群では、既存抗体10~20倍の保有者はブースター効果が十分期待できることが示された。このようにインフルエンザの感染予防にはワクチン接種(特にA型)が有効であることから、ワクチン接種率の向上を目標として行政による積極的な対応が継続

的に必要と考えられた。

一方、抗体陰性者でワクチン接種によっても全く抗体産生が認められない者がⅠ群、Ⅱ群に存在した。このようにワクチンを接種しても抗体産生が十分でない人がいる¹³⁾ことが知られている。このような例は今後感染の可能性があり、ワクチン接種を受けたが感染した例として注目していく必要があると考えられた。

V ま と め

1. 青少年・壮年の1回接種は接種前の抗体保有にかかわらず40倍以上の抗体価を獲得した者の割合はA/パナマ/2007/99株で95.0%、A/ニューカレドニア/20/99株で62.5%を示したことから、ワクチンの効果が期待できると考えられた。
2. 小児（1～14歳）の2回接種は接種前の抗体保有にかかわらず40倍以上の抗体価を獲得した者の割合はA/パナマ/2007/99株で85.2%、A/ニューカレドニア/20/99株で74.1%に達し、ワクチンの有効性が十分期待できる。
3. B/山梨/166/98株ではワクチン接種後も40倍以上の抗体保有率は低かった。

VI 文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症課. インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症について. 臨床とウイルス, 1999; 27(3): 177-179.
- 2) 国立感染症研究所感染症情報センター, 他. インフルエンザQ&A平成12年度版(平成12年11月). 臨床とウイルス, 2000; 28(4): 282-292.
- 3) 厚生省第17回予防接種問題検討小委員会資料集, インフルエンザワクチンの効果に関する研究(神谷班報告書). 臨床とウイルス, 2000; 28(4): 275-277.
- 4) 池松秀之, 他. 高齢者でのインフルエンザワクチン連続接種時の接種回数とワクチン効果についての検討. 感染症学雑誌, 1998; 72(9): 905-911.
- 5) 池松秀之, 他. 高齢者でのインフルエンザワクチン効果についての検討1996/97年流行期の成績. 感染症学雑誌, 2000; 74(1): 17-23.
- 6) 公衆衛生審議会感染症部会. 65歳以上は1回接種でインフルエンザ予防接種で通知. 臨床とウイルス, 2000; 28(4): 278.
- 7) 公衆衛生審議会. 予防接種制度の見直しについて. 臨床とウイルス, 2000; 28(4): 260.
- 8) 原田誠三郎, 他. 高齢者のインフルエンザワクチン接種者における赤血球抑制抗体の上昇について. 秋田県衛生科学研究所報, 2000; 44:18-20.
- 9) 国立感染症研究所呼吸器ウイルス室・WHO インフ

ルエンザ・呼吸器ウイルス協力センター. HA/HAI試験のPROTOCOL, 1997年11月20日

- 10) 奥野良信. インフルエンザワクチン. 臨床とウイルス, 1999; 27(5): 419-427.
- 11) 木村慶子, 他. インフルエンザワクチン接種率と学級閉鎖. 臨床とウイルス, 2001; 29(2): S32
- 12) 山本淳. 予防接種Q&A. 小児内科, 2000; 32(10): 1864-1866.
- 13) 武内可尚. 予防接種Q&A. 小児内科, 2000; 32(10): 1851-1854.