

原著

同一株のインフルエンザ HA ワクチンを 2 シーズン以上連続接種した乳幼児における HI 抗体価の変動*

大熊 和行¹⁾ 矢野 拓弥¹⁾ 中野 貴司²⁾
福田 美和¹⁾ 松村 義晴¹⁾ 荒井 祥二郎¹⁾
神谷 齊²⁾

要旨 2 シーズン以上連続して同一株のインフルエンザ HA ワクチンの接種を受けた乳幼児における HI 抗体価の変動について検討した。A/ニューカレドニア, A/パナマ, B/山東のいずれの株においても, 産生した HI 抗体は 1 年にわたって維持されることはなく, 感染防御のためには毎シーズンワクチン接種を行う必要がある。単位抗原量当たりの免疫の初期化 (priming) 効果は 3 株とも十分とはいえず, 特に A/パナマと B/山東は不十分と推察された。また, A/パナマのワクチン接種量 (抗原量) を増やすと HI 抗体価の上昇傾向は A/ニューカレドニアに近づくことが示唆されたが, B/山東についてはこのような検討はできなかった。

はじめに

筆者らは, 1999/2000 (以下, 1999/00 と略, 他も同) ~2004/05 年の 6 シーズンにわたって三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性に関する研究¹⁻⁵⁾を行い, 1999/00 年および 2002/03 年の 2 シーズンでは, HA ワクチン 1 回接種または 2 回接種により感染防御水準⁶⁻⁹⁾とされる HI 抗体価 40 倍以上に上昇した者は, 上昇しなかった者 (HA ワクチン 1 回接種後または 2 回接種後抗体価が 20 倍以下の者) に比べ 65~76% の発病抑制効果 (発病指標は

38°C 以上の発熱とした) が認められたことを報告した^{1,4)}。また, HA ワクチン 1 回接種後と 2 回接種後の HI 抗体産生はワクチン株により異なり, 有意な HI 抗体産生は年齢とワクチン接種前抗体価の影響を受けることも報告した⁵⁾。一方, HA ワクチン接種により産生した HI 抗体の持続性は 3~5 カ月^{10,11)}とされ, これらの他にもいくつかの報告がある¹²⁻¹⁵⁾。しかしながら, 乳幼児を対象に同一のワクチン株を 2 シーズン以上にわたって接種し HI 抗体価の変動をみた報告はみあたらない。そこで, 筆者らは, これまでの調査^{1-5,16,17)}で得られた HI 抗体価データのうち, 2 シーズン以

* HI antibody changes in infants vaccinated with the same strain influenza HA vaccines continuously more than two prevalent seasons

Key words : インフルエンザ, HA ワクチン, 連続接種, HI 抗体価

1) 三重県科学技術振興センター保健環境研究部 Kazuyuki Ohkuma, Takuya Yano, Miwa Fukuta, Yoshiharu Matsumura, Shojiro Arai
〔〒 512-1211 四日市市桜町 3690-1〕
2) 国立病院機構三重病院 Takashi Nakano, Hitoshi Kamiya

表 1 各シーズンのワクチン株

シーズン	A/H1N1	A/H3N2	B
1999/00年	A/北京/262/95 (H1N1)	A/シドニー/5/97 (H3N2)	B/山東/7/97
2000/01年	A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	A/パナマ/2007/99 (H3N2)	B/山梨/166/98
2001/02年	A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	A/パナマ/2007/99 (H3N2)	B/ヨハネスバーグ/5/99
2002/03年	A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	A/パナマ/2007/99 (H3N2)	B/山東/7/97
2003/04年	A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	A/パナマ/2007/99 (H3N2)	B/山東/7/97
2004/05年	A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	A/ワイオミング/3/2003 (H3N2)	B/上海/361/20

※解析対象のワクチン株を次のとおり略記する。

A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) : A/ニューカレドニア, A/パナマ/2007/99 (H3N2) : A/パナマ,
B/山東/7/97 : B/山東

上連続して同一株のHAワクチン接種を受けた乳幼児のデータをもとに、HI抗体価の変動(HI抗体の産生状況と持続性)について検討し、若干の知見が得られたので報告する。

I. 調査対象と方法

1. 調査対象者

解析対象者は、2000/01～2004/05年の5シーズンにわたる調査でワクチン接種群に登録され、保護者に対する聴取調査において、初回登録時に、前シーズンにインフルエンザ罹患歴、ワクチン接種歴がなく、初回登録時から翌シーズンまたは翌々シーズンの調査完了時までの間にインフルエンザ様疾患に罹患しなかったと回答した健康乳幼児であって、同一株のワクチンを2シーズン以上連続して接種した者とした。また、基礎疾患を有する者、アスピリン、ステロイド、その他免疫抑制剤の投与者も除外し、各シーズンともにワクチン接種前、1回目接種4週間後および2回目接種4週間後の計3回のHI抗体測定が行われた者とした。なお、初回登録時に、前シーズンにインフルエンザ罹患歴、ワクチン接種歴のない者であってもワクチン接種前HI抗体価20倍以上を示した者があり、前々シーズン以前のインフルエンザ罹患などによる免疫記憶の影響が否定できないことから、これらも除外した。1999/00～2004/05年のワクチン株は表1に示すとおりであり、ワクチン株が連続して同一であったシーズンはA/H1N1亜型が2000/01～2004/05年の5シーズン、A/H3N2亜型が2000/01～2003/04年の4シーズン、B型が2002/03～2003/04年の2シーズンで

あったことから、解析対象者の初回登録シーズンはA/H1N1亜型が2000/01～2003/04年のいずれか、A/H3N2亜型が2000/01～2002/03年のいずれか、B型が2002/03年となる。

連続2シーズンワクチン接種者のワクチン株別の解析対象者数は、A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) (以下、A/ニューカレドニア) 株接種者60人(初回登録時年齢0～7歳)、A/パナマ/2007/99 (H3N2) (以下、A/パナマ) 株接種者25人(初回登録時年齢0～5歳)、B/山東/7/97 (以下、B/山東) 株接種者23人(初回登録時年齢0～4歳)であり、その年齢・ワクチン接種量別内訳を表2に示す。また、これらのうち、A/ニューカレドニア株接種者15人(初回登録時年齢0～5歳)、A/パナマ株接種者7人(初回登録時年齢1～3歳)は連続3シーズン、ワクチン接種を受けた者である。

2. ワクチン接種

A/ニューカレドニア、A/パナマ、B/山東の3株混合ワクチン(財団法人阪大微生物病研究会製、抗原含有量:各株HA蛋白30 μ g/ml)を皮下注射した。接種回数は4週間間隔で2回、接種量は表2に示すとおり0歳が0.1～0.25ml、1～5歳が0.2～0.5ml、6歳以上は0.5mlであった。なお、これらのワクチン接種量は、1999/00～2004/05年の6シーズンにわたって行われた乳幼児に対するインフルエンザHAワクチンの有効性と安全性に関する研究¹⁻⁵⁾において、シーズンごとに割り付けられたものであり、本研究(HI抗体の産生状況と持続性の研究)のために割り付けられたものではない。

表 2 ワクチン株別の解析対象者の年齢とワクチン接種量

ワクチン株	1シーズン目 ワクチン接種量	2シーズン目 ワクチン接種量	1シーズン目における年齢								合計	
			0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳		
A/ニューカレドニア	0.1 ml	0.2 ml	1									1
	0.2 ml	0.2 ml		2	2	1	3					8
		0.25 ml	1	2	2	3	5					13
		0.5 ml						3				3
		小計	1	4	4	4	8	3				24
	0.25 ml	0.2 ml			1		1					2
		0.25 ml	1	4	3		4					12
		0.3 ml						2				2
		0.5 ml		3	9	1	3					16
	小計	1	7	13	1	8	2				32	
0.5 ml	0.5 ml							1	2		3	
合計			3	11	17	5	16	5	1	2	60	
A/パナマ	0.1 ml	0.2 ml	1									1
	0.2 ml	0.2 ml		4	2	3	1					10
		0.25 ml	1	4	3	1	1					10
		0.5 ml						1				1
	小計	1	8	5	4	2	1				21	
	0.25 ml	0.2 ml			1							1
		0.25 ml	1	1								2
小計	1	1	1								3	
合計			3	9	6	4	2	1			25	
B/山東	0.2 ml	0.25 ml	1	4	5	6	7					23

3. HI 抗体測定

各シーズンともにワクチン接種および採血について保護者の同意が得られた乳幼児について、ワクチン接種前、1回目接種4週間後、2回目接種4週間後の3回採血を行い、HI抗体を測定した。HI抗体測定は、WHO方式により10倍から2倍階段希釈した血清25 μ lに各シーズンワクチン株（デンカ生研）の3株の抗原4 HA単位/25 μ lおよび0.5%ヒヨコ赤血球50 μ lを添加する方法により行い、HIを示した血清の希釈倍数を抗体価とした¹⁸⁾。

4. インフォームドコンセント

調査協力者には、調査にあたった医師が本調査の意義と採血を伴うHI抗体測定を実施することを説明し、保護者の同意を得た。特に、接種量については、添付文書の接種量を変更して投与する

目的を説明し、保護者の同意が得られた乳幼児に限定した。なお、調査にあたっては、あらかじめ国立病院機構三重病院内に設置される倫理委員会の承認を得て行った。

5. 解析

1) HI抗体価変動状況の解析

HI抗体価変動状況の解析は、1シーズン目（初回登録シーズン）ワクチン接種前HI抗体価10倍以下の者のHI抗体価が、1シーズン目ワクチン2回接種後、2シーズン目ワクチン接種前、2シーズン目ワクチン2回接種後にどのように変動したかを感染防御水準⁶⁻⁹⁾とされるHI抗体価40倍を基準として比較検討した。また、性、1シーズン目年齢、1シーズン目ワクチン接種量、1シーズン目ワクチン接種前HI抗体価、1シーズン目ワクチン2回接種によるHI抗体価上昇管数を投入変数とし

表 3-1 連続2シーズンワクチン接種者のA/ニューカレドニア HI 抗体価 40 倍以上上昇状況

1 シーズン目ワクチン2 回接種後		2 シーズン目ワクチン接種前		2 シーズン目ワクチン2 回接種後	
HI 抗体価	人 (%)	HI 抗体価	人 (%)	HI 抗体価	人 (%)
40 倍以上	42 (70)	40 倍以上	3 (7)	40 倍以上	3
		20 倍以下	39 (93)	40 倍以上	33
20 倍以下	18 (30)	20 倍以下	18	20 倍以下	6
				40 倍以上	9
		2 シーズン目ワクチン 接種前 20 倍以下の計	57	2 シーズン目ワクチン接 種前 20 倍以下が 2 回接 種後 40 倍以上に上昇し た計	42 (74)
				2 シーズン目ワクチン接 種前 20 倍以下が 2 回接 種後も 20 倍以下の計	15 (26)
合 計	60 (100)		60		60

※1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価：10 倍以下

た多変量解析を，ダミー変数を用いたステップワイズ法(変数選択基準：F 値確率<0.05)により行い，2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に影響する要因を検討した。同様に，性，1 シーズン目年齢，1 シーズン目ワクチン接種量，1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価，1 シーズン目ワクチン2 回接種による HI 抗体価上昇管数，2 シーズン目ワクチン接種量，2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価を投入変数とした多変量解析を行い，2 シーズン目ワクチン2 回接種による HI 抗体価上昇管数に影響する要因を検討した。

2) データの集計・解析

データの基礎的な演算，クロス集計などは Microsoft office Excel 2003 を用いて行い，ダミー変数を用いた重回帰分析は SPSS 15.0 J for Windows を用いて行った。

II. 結 果

1. 連続2シーズンワクチン接種者の HI 抗体価の変動状況

1) A/ニューカレドニア

1 シーズン目ワクチン2 回接種後に HI 抗体価 40 倍以上に上昇した割合は 70% (42 人/60 人)であったが，2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体

価が 40 倍以上で維持されていたのはそのうち 7% (3 人/42 人)であった。また，2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 20 倍以下であった者がワクチン2 回接種後に 40 倍以上に上昇した割合は 1 シーズン目の 70% に比べ 4 ポイント上昇し 74% (42 人/57 人)であった(表 3-1)。1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 (10 倍未満と 10 倍)と，1 シーズン目ワクチン2 回接種による HI 抗体価上昇状況 (2 管以上上昇した者としなかった者)によりグループ化し，HI 抗体価(幾何平均)の変動を検討した。1 シーズン目ワクチン2 回接種により 2 管以上上昇したグループの HI 抗体価は，1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 10 倍未満のグループ 2 (38 人)で 68 倍，同 10 倍のグループ 4 (14 人)で 88 倍に上昇したが，2 シーズン目ワクチン接種前にはそれぞれ 10 倍未満と 16 倍に低下した。また，この 2 グループの 2 シーズン目ワクチン2 回接種後の HI 抗体価は，グループ 2 で 60 倍，グループ 4 で 54 倍と，1 シーズン目ワクチン2 回接種後と同水準であった(図 1-1)。

2) A/パナマ

1 シーズン目ワクチン2 回接種後に HI 抗体価 40 倍以上に上昇した割合は 48% (12 人/25 人)であったが，2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体

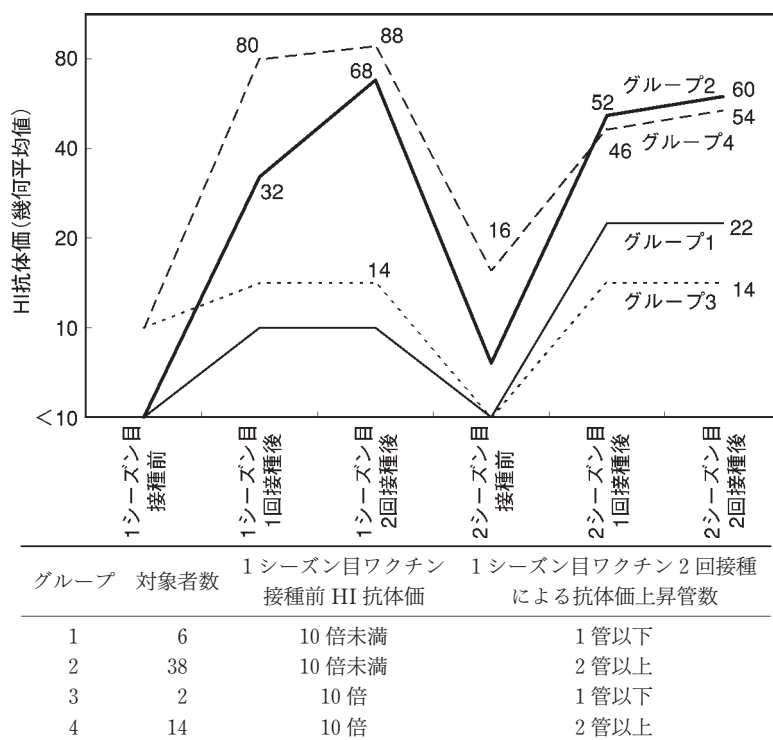


図 1-1 連続 2 シーズンワクチン接種者の A/ニューカレドニア HI 抗体価変動

価が 40 倍以上で維持されていたのはそのうち 8% (1 人/12 人) であった。また、2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 20 倍以下であった者がワクチン 2 回接種後に 40 倍以上に上昇した割合は 1 シーズン目の 48% に比べ 35 ポイント上昇し 83% (20 人/24 人) であった (表 3-2)。A/ニューカレドニアと同様に、1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 (10 倍未満と 10 倍) と、1 シーズン目ワクチン 2 回接種による HI 抗体価上昇状況 (2 管以上上昇した者としなかった者) によりグループ化し、HI 抗体価 (幾何平均) の変動を検討した。1 シーズン目ワクチン 2 回接種により 2 管以上上昇したグループの HI 抗体価は、1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 10 倍未満のグループ 2 (17 人)、同 10 倍のグループ 4 (2 人) とともに 40 倍に上昇したが、2 シーズン目ワクチン接種前には両グループともに 10 倍に低下した。また、この 2 グループの 2 シーズン目ワクチン 2 回接種後の HI 抗体価は、グループ 2 で 63 倍、グループ 4 で 40 倍と、グループ 2 は 1 シーズン目ワクチン 2 回

接種後より高くなったが、グループ 4 は変わらなかった。一方、1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 10 倍未満で 1 シーズン目ワクチン 2 回接種により 2 管以上上昇しなかったグループ 1 (4 人) と、1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 10 倍で 1 シーズン目ワクチン 2 回接種により 2 管以上上昇しなかったグループ 3 (2 人) は、対象者数が少ないものの、ともに 2 シーズン目 2 回接種後のほうが良好な上昇を示した (図 1-2)。

3) B/山東

1 シーズン目ワクチン 2 回接種後に HI 抗体価 40 倍以上に上昇した割合は 13% (3 人/23 人) であったが、2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価が 40 倍以上で維持されていた者はなかった。また、2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 20 倍以下であった者がワクチン 2 回接種後に 40 倍以上に上昇した割合は、1 シーズン目と同じ 13% (3 人/23 人) であった (表 3-3)。A/ニューカレドニア、A/パナマと同様に、HI 抗体価 (幾何平均) の変動を検討した。1 シーズン目ワクチン 2 回接種

表 3-2 連続2シーズンワクチン接種者の A/パナマ HI 抗体価 40 倍以上上昇状況

1シーズン目ワクチン2回接種後		2シーズン目ワクチン接種前		2シーズン目ワクチン2回接種後	
HI 抗体価	人 (%)	HI 抗体価	人 (%)	HI 抗体価	人 (%)
40 倍以上	12 (48)	40 倍以上	1 (8)	40 倍以上	1
		20 倍以下	11 (92)	40 倍以上	9
20 倍以下	13 (52)	20 倍以下	13	20 倍以下	2
				40 倍以上	11
		2シーズン目ワクチン接種前 20 倍以下の計	24	2シーズン目ワクチン接種後 40 倍以上に上昇した計	20 (83)
				2シーズン目ワクチン接種後 20 倍以下の計	4 (17)
合計	25 (100)			25	25

※1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価：10 倍以下

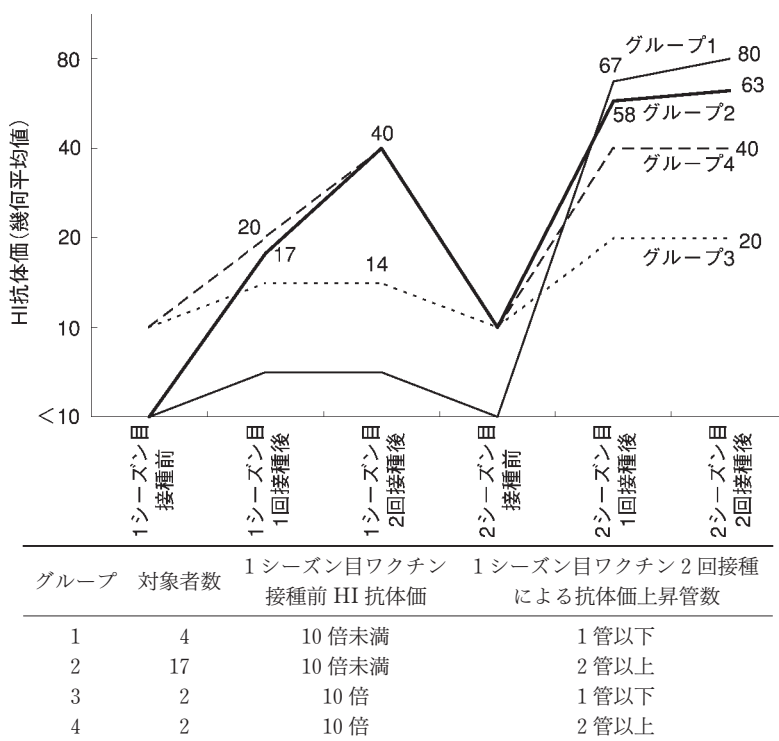
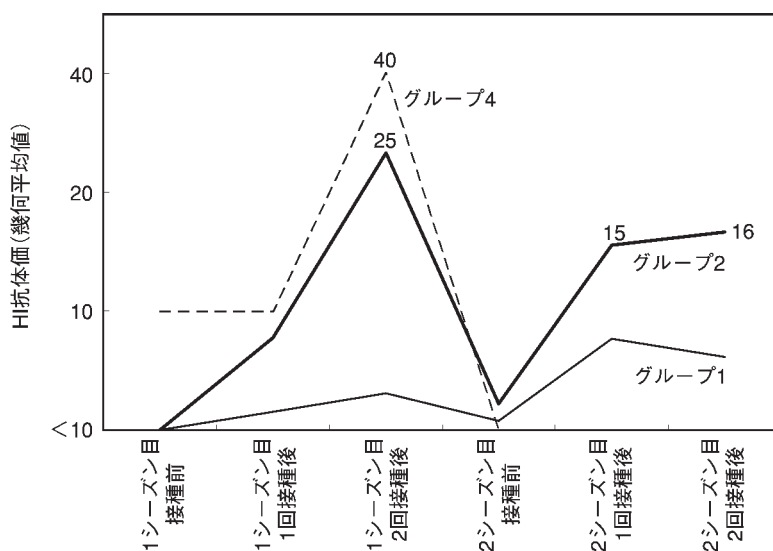


図 1-2 連続2シーズンワクチン接種者の A/パナマ HI 抗体価変動

表 3-3 連続2シーズンワクチン接種者のB/山東 HI 抗体価 40 倍以上上昇状況

1シーズン目ワクチン2回接種後		2シーズン目ワクチン接種前		2シーズン目ワクチン2回接種後	
HI 抗体価	人 (%)	HI 抗体価	人 (%)	HI 抗体価	人 (%)
40 倍以上	3 (13)	20 倍以下	3 (100)	40 倍以上	1
				20 倍以下	2
20 倍以下	20 (87)	20 倍以下	20	40 倍以上	2
				20 倍以下	18
		2シーズン目ワクチン接種前 20 倍以下の計	23	2シーズン目ワクチン接種前 20 倍以下が2回接種後 40 倍以上に上昇した計	3 (13)
				2シーズン目ワクチン接種前 20 倍以下が2回接種後も 20 倍以下の計	20 (83)
合計	23 (100)		23		23

※1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価：10 倍以下



グループ	対象者数	1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価	1シーズン目ワクチン2回接種による抗体価上昇管数
1	13	10 倍未満	1 管以下
2	9	10 倍未満	2 管以上
3	0	10 倍	1 管以下
4	1	10 倍	2 管以上

図 1-3 連続2シーズンワクチン接種者のB/山東 HI 抗体価変動

表 4-1 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に影響する要因の重回帰分析結果 (A/ニューカレドニア)

選択された独立変数	自由度調整済 決定係数	同左 p 値	標準偏回帰 係数	p 値
1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数	0.319	0.000	0.468	0.000
1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価			0.431	0.000

注 1) 従属変数：2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価

2) 重回帰モデル：ダミー変数を用いたステップワイズ法 (変数選択基準：F 値確率<0.05)
(投入変数：性, 1シーズン目年齢, 1シーズン目ワクチン接種量, 1シーズン目ワクチン
接種前 HI 抗体価, 1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数)

3) $n=60$

表 4-2 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に影響する要因の重回帰分析結果 (A/パナマ)

選択された独立変数	自由度調整済 決定係数	同左 p 値	標準偏回帰 係数	p 値
1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数	0.131	0.042	0.409	0.042

注 1) 従属変数：2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価

2) 重回帰モデル：ダミー変数を用いたステップワイズ法 (変数選択基準：F 値確率<0.05)
(投入変数：性, 1シーズン目年齢, 1シーズン目ワクチン接種量, 1シーズン目ワクチン
接種前 HI 抗体価, 1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数)

3) $n=25$

により2管以上上昇したグループの HI 抗体価は、1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 10 倍未満のグループ 2 (9 人) で 25 倍、1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価 10 倍のグループ 4 (1 人) で 40 倍に上昇したが、2シーズン目ワクチン接種前にはともに 10 倍未満に低下した。また、この 2 グループの 2シーズン目ワクチン2回接種後の HI 抗体価は、グループ 2 で 16 倍、グループ 4 で 10 倍未満と、1シーズン目ワクチン2回接種後と大差のないレベルであった (図 1-3)。

2. 重回帰分析による 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に影響する要因の解析

1) A/ニューカレドニア

重回帰分析により 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に影響する要因の解析を行った。その結果、1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数と 1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価の 2 変数が有意 (いずれも p 値 =

0.000) な独立変数として選択され、この 2 変数の 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価の変動に対する寄与率 (自由度調整済決定係数) は 31.9% とかなり高い値を示した。また、2 変数の標準偏回帰係数はいずれも正の値となり、2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に対しプラスに影響することが明らかとなった (表 4-1)。

2) A/パナマ

A/ニューカレドニアと同様に、2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に影響する要因の解析を行った。その結果、1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数の 1 変数のみが有意 (p 値=0.042) な独立変数として選択され、この変数の 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価の変動に対する寄与率 (自由度調整済決定係数) は 13.1% と比較的高い値を示した。また、この変数の標準偏回帰係数は正の値となり、2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に対しプラスに影響す

表 5-1 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に影響する要因の重回帰分析結果 (A/ニューカレドニア)

選択された独立変数	自由度調整済 決定係数	同左 <i>p</i> 値	標準偏回帰 係数	<i>p</i> 値
1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数			0.438	0.000
2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価	0.399	0.000	-0.526	0.000
1シーズン目年齢			-0.260	0.017

注 1) 従属変数：2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数

2) 重回帰モデル：ダミー変数を用いたステップワイズ法 (変数選択基準：F 値確率<0.05) (投入変数：性, 1シーズン目年齢, 1シーズン目ワクチン接種量, 1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価, 1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数, 2シーズン目ワクチン接種量, 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価)

3) n=60

ることが明らかとなった (表 4-2).

3) B/山東

A/ニューカレドニア, A/パナマと同様に, 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価に影響する要因の解析を行った. その結果, 有意 (p 値<0.05) となる独立変数は選択されなかった.

3. 重回帰分析による2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に影響する要因の解析

1) A/ニューカレドニア

重回帰分析により2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に影響する要因の解析を行った. その結果, 1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数, 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価, 1シーズン目年齢の3変数が有意 (p 値=0.000~0.017) な独立変数として選択され, この3変数の2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数の変動に対する寄与率 (自由度調整済決定係数) は 39.9%とかなり高い値を示した. また, 3変数の標準偏回帰係数は, 1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数では正の値となり, 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に対しプラスに影響し, 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価と1シーズン目年齢の2変数では負の値となり, 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に対しマイナスに影響するこ

とが明らかとなった (表 5-1).

2) A/パナマ

A/ニューカレドニアと同様に, 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に影響する要因の解析を行った. その結果, 1シーズン目ワクチン接種量, 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価, 1シーズン目年齢の3変数が有意 (p = 0.007~0.042) な独立変数として選択され, この3変数の2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数の変動に対する寄与率 (自由度調整済決定係数) は 40.8%とかなり高い値を示した. また, 3変数の標準偏回帰係数は, 1シーズン目ワクチン接種量では正の値となり, 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に対しプラスに影響し, 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価と1シーズン目年齢の2変数では負の値となり, 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に対しマイナスに影響することが明らかとなった (表 5-2).

3) B/山東

A/ニューカレドニア, A/パナマと同様に, 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に影響する要因の解析を行った. その結果, 有意 (p 値<0.05) となる独立変数は選択されなかった.

表 5-2 2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数に影響する要因の重回帰分析結果 (A/パナマ)

選択された独立変数	自由度調整済 決定係数	同左 <i>p</i> 値	標準偏回帰 係数	<i>p</i> 値
1シーズン目ワクチン接種量			0.346	0.042
2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価	0.408	0.003	-0.483	0.007
1シーズン目年齢			-0.425	0.014

注 1) 従属変数：2シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数

2) 重回帰モデル：ダミー変数を用いたステップワイズ法 (変数選択基準：F 値確率<0.05) (投入変数：性, 1シーズン目年齢, 1シーズン目ワクチン接種量, 1シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価, 1シーズン目ワクチン2回接種による HI 抗体価上昇管数, 2シーズン目ワクチン接種量, 2シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価)

3) n=25

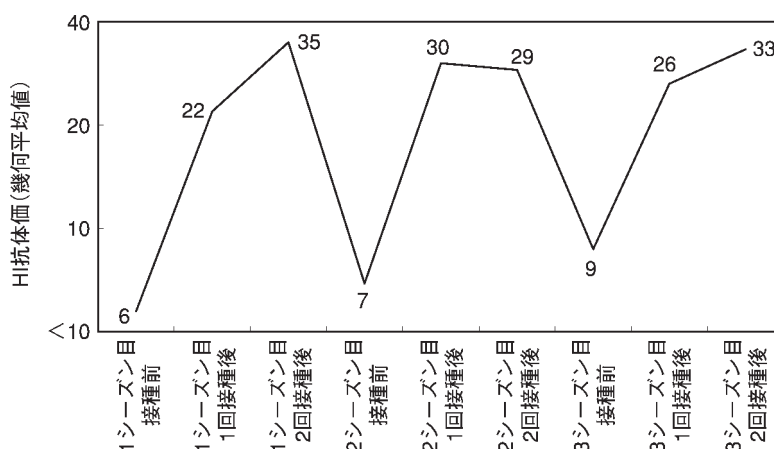


図 2-1 連続3シーズンワクチン接種者の A/ニューカレドニア HI 抗体価変動
対象者数 15 人：1シーズン目年齢 0~5 歳

4. 連続3シーズンワクチン接種者の HI 抗体価変動

1) A/ニューカレドニア

連続3シーズンワクチン接種者 (対象者数 15 人：1シーズン目年齢 0~5 歳) の HI 抗体価変動の検討を行った。各シーズンワクチン接種前 HI 抗体価 (幾何平均値) はわずかな上昇傾向はみられるものの、いずれも 10 倍未満であった。また、各シーズンワクチン 2 回接種後 HI 抗体価 (幾何平均値) は 1シーズン目 35 倍、2シーズン目 29 倍、3シーズン目 33 倍と同程度であった (図 2-1)。

2) A/パナマ

A/ニューカレドニアと同様に、連続3シーズン

ワクチン接種者 (対象者数 7 人：1シーズン目年齢 1~3 歳) の HI 抗体価変動の検討を行った。各シーズンワクチン接種前 HI 抗体価 (幾何平均値) は 5 倍、9 倍と前 2 シーズンは 10 倍未満であったが、3シーズン目には 18 倍に上昇した。また、各シーズンワクチン 2 回接種後 HI 抗体価 (幾何平均値) は 1シーズン目 24 倍、2シーズン目 88 倍、3シーズン目 72 倍と 2シーズン目以降高い HI 抗体価を示した (図 2-2)。

III. 考 察

本研究では、2シーズン以上連続して同一株のインフルエンザ HA ワクチンの接種を受けた乳

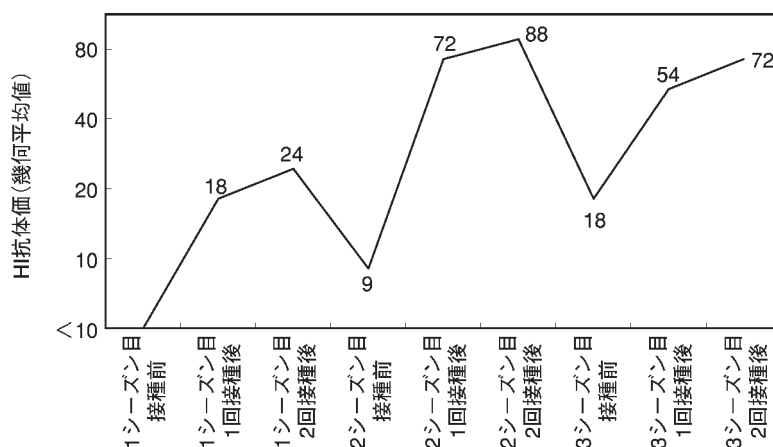


図 2-2 連続3シーズンワクチン接種者の A/パナマ HI 抗体価変動
対象者数 7 人：1 シーズン目年齢 1~3 歳

幼児における HI 抗体価の変動 (HI 抗体の産生状況と持続性) について検討した。なお、ワクチン接種量は、薬事法に基づき 1 歳未満 0.1 ml, 1 歳以上 6 歳未満 0.2 ml, 6 歳以上 13 歳未満 0.3 ml, 13 歳以上 0.5 ml と年齢によって細かく定められ、2000 年 7 月から適用されているが、その投与量を科学的根拠となるデータで明確に示した論文はない。一方、本研究でのワクチン接種量は、0 歳が 0.1~0.25 ml, 1~5 歳が 0.2~0.5 ml, 6 歳以上は 0.5 ml としているが、これは欧米での接種条件¹⁹⁾なども勘案し、調査対象者に対し十分なインフォームドコンセントを行うことを前提として設定した。

A/ニューカレドニアでは、1 シーズン目ワクチン 2 回接種により、かなり良好に HI 抗体価が上昇したが、2 シーズン目ワクチン接種前にはほとんどが 20 倍以下に低下し、産生抗体は維持されなかった。また、2 シーズン目ワクチン 2 回接種でも 1 シーズン目とほぼ同様の上昇傾向がみられた。A/パナマでは、1 シーズン目ワクチン 2 回接種により、A/ニューカレドニアほどではないが概して良好に HI 抗体価が上昇したが、2 シーズン目ワクチン接種前にはほとんどが 20 倍以下に低下し、A/ニューカレドニアと同様に産生抗体は維持されなかった。しかしながら、2 シーズン目ワクチン 2 回接種では、A/ニューカレドニアとは異なり、1 シーズン目より良好な HI 抗体価の上昇傾向を

示した。B/山東では、1 シーズン目ワクチン 2 回接種により HI 抗体価の上昇は一部にみられたが、A/ニューカレドニアや A/パナマのような上昇傾向はみられなかった。また、2 シーズン目ワクチン 2 回接種でも 1 シーズン目と大差のない上昇状況であった。

これらの結果から、A/ニューカレドニア、A/パナマ、B/山東のいずれの株においても、産生した HI 抗体は 1 年にわたって維持されることはなく、感染防御のためには毎シーズンワクチン接種を行う必要がある。また、1 シーズン目と 2 シーズン目のワクチン接種後 HI 抗体価の変動を比較すると、単位抗原量当たりの免疫の初期化 (priming) 効果は 3 株とも十分とはいえず、特に A/パナマと B/山東は不十分と推察された。

さらに、HI 抗体価に影響する要因を重回帰分析により検討したところ、A/ニューカレドニアでは、

① 2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価のほとんどが 20 倍以下に低下するものの、1 シーズン目ワクチン 2 回接種による HI 抗体価の上昇が良好なほど、2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価が高くなる。

② 1 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価が高いほど、2 シーズン目ワクチン接種前 HI 抗体価も高くなる。

③ 1 シーズン目ワクチン 2 回接種による HI 抗

抗体価の上昇が良好なほど、2シーズン目ワクチン2回接種によるHI抗体価の上昇も良好になる。

④2シーズン目ワクチン接種前HI抗体価が低いほど、また低年齢ほど、2シーズン目ワクチン2回接種によるHI抗体価の上昇が良好になる。

という傾向が有意に認められた。A/パナマでは、前記A/ニューカレドニアの①と④の傾向が有意に認められたが、②と③の傾向は認められず、代わって、1シーズン目ワクチン接種量が多いほど2シーズン目ワクチン2回接種によるHI抗体価の上昇が良好になる、という傾向が有意に認められた。さらに、A/ニューカレドニアとA/パナマの2株について連続3シーズンのHI抗体価の変動をみると、各シーズンワクチン接種前HI抗体価は、A/ニューカレドニアではわずかな上昇にとどまったが、A/パナマでは3シーズン目にやや高いHI抗体価を示した。また、各シーズンワクチン2回接種後HI抗体価は、A/ニューカレドニアでは上昇傾向はみられなかったが、A/パナマでは2シーズン目以降高いHI抗体価を示した。

これらの結果から、A/ニューカレドニアのワクチン接種量（抗原量）は、年齢境界は明確ではないが、低年齢では概して所要量に近い量であるが、高年齢では量不足と推察された。一方、A/パナマのワクチン接種量は、年齢にかかわらず量不足と推察され、A/パナマのワクチン接種量を増やすとHI抗体価の上昇傾向はA/ニューカレドニアに近づくことが示唆された。

一方、2シーズン目または3シーズン目それぞれのワクチン1回接種後と2回接種後の抗体価変動をみると、A/ニューカレドニアでは2シーズン目、3シーズン目ともに明らかな上昇傾向はみられなかったが、A/パナマでは3シーズン連続接種者で有意ではないが上昇傾向が認められた。したがって、ワクチン接種量が概して所要量に近い量と推察されるA/ニューカレドニアでは2シーズン目以降の2回目接種のメリット（上乘せ効果）はほとんどないといえるが、A/パナマでは前述したとおりワクチン接種量がA/ニューカレドニアほどに十分ではなく、薬事法に基づく接種量を前提とした場合2シーズン目以降の2回目接種のメリットがないとはいえなかった。

なお、B/山東についてはA/パナマ以上に量不足と推察されたが、連続接種のシーズンが2002/03年と2003/04年の2シーズンのみで解析対象者数も少なく、このような検討はできなかった。

文 献

- 1) 高橋裕明, 他: 1999/2000年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザワクチンの有効性. 日本公衛誌 50 (5): 389-399, 2003
- 2) 大熊和行, 他: 2000/2001年シーズンの三重県における乳幼児に対するインフルエンザHAワクチンの有効性と安全性. 三重保環研年報 47: 86-93, 2002
- 3) 大熊和行, 他: 2001/2002年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザHAワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 16 (1): 11-20, 2004
- 4) 大熊和行, 他: 2002/2003年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザHAワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 17(1): 3-16, 2005
- 5) 大熊和行, 他: 1999/2000~2002/2003年の三重県における幼児に対するインフルエンザHAワクチンによるHI抗体産生と副反応. 小児感染免疫 18 (3): 239-254, 2006
- 6) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの有効性と疫学的考察. インフルエンザ 1(1): 35-40, 2000
- 7) 池松秀之: インフルエンザワクチンの接種回数. インフルエンザ 2 (3): 237-243, 2001
- 8) 清水一史: インフルエンザワクチン. 臨床と微生物 24 (2): 137-141, 1997
- 9) Gross PA, et al: Association of influenza immunization in elderly population: a prospective study. Arch Intern Med 148: 562-565, 1988
- 10) 田村大輔, 他: インフルエンザワクチンによる免疫の有効期間. Clinician 53 (551): 657-659, 2006
- 11) 山腰雅宏, 他: 高齢者におけるインフルエンザワクチンの抗体産生能の検討. 感染症学雑誌 72 (4): 358-364, 1998
- 12) 村山直也, 他: 高齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体変動と副反応. 感染症学雑誌 74 (1): 30-36, 2000
- 13) 宮津光伸: インフルエンザHAワクチンの抗体持続について. 小児感染免疫 16 (2): 222-

- 223, 2004
- 14) Beyer WEP, et al : Antibody induction by influenza vaccines in the elderly : an review of the literature. *Vaccine* 7 : 385-394, 1994
 - 15) Bruijin IA, et al : Quality and quantity of the humoral immune response in healthy elderly and young subjects after annually repeated influenza vaccination. *J Infect Dis* 179 : 31-36, 1999
 - 16) 神谷 齊, 他 : 新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 2004 年度総括・分担研究報告書, 2005, 38-59
 - 17) 神谷 齊 : 新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 2005 年度総括・分担研究報告書, 2006, 38-59
 - 18) 国立感染症研究所 : インフルエンザウイルスおよびパラインフルエンザウイルスに対する HI 抗体価表示法の改定について. *臨床とウイルス* 28 (1) : 47-49, 2000
 - 19) ACIP : Prevention and control influenza : Part I, Vaccines. *MMWR* 43 (RR 9) : 1-13, 1994

(受付 : 2007 年 3 月 30 日, 受理 : 2007 年 5 月 16 日)

* * *