

ワクチン接種後の高齢者におけるインフルエンザ抗体価の推移 (1997-1999)

新開 敬行*, 山崎 清*, 貞升 健志*, 中村 敦子*, 平田 一郎*,
関根 大正**, 小久保彌太郎**, 諸角 聖**, 稲松 孝思***

The Transition of Influenza Antibody in the Elderly Who Inoculated the Vaccine(1997-1999).

TAKAYUKI SHINKAI*, KIYOSHI YAMAZAKI*, KENJI SADAMASU*, ATSUKO NAKAMURA*, ICHIRO HIRATA*,
HIROMASA SEKINE**, YATARO KOKUBO**, SATOSHI MOROZUMI** and TAKASHI INAMATSU***

Keywords : インフルエンザウイルスInfluenza virus, インフルエンザワクチンInfluenza vaccine, 高齢者elderly,
H I 試験Hemagglutination inhibition test, H I 抗体価Hemagglutination inhibition antibody titer

はじめに

冬季に流行するインフルエンザは、伝染性の強い呼吸器疾患のひとつであり、毎年多くの人が罹患している。原因ウイルスとして、A(H1N1)型、A(H3N2)型及びB型のウイルスが報告されており、これらのウイルスが単一あるいは混在して流行を繰り返している¹⁻³⁾。学童から社会へ流行が拡散してゆくという考えから、インフルエンザの積極的な感染防御対策として1962年に学童へのワクチン集団接種が開始された。わが国のワクチン接種率は、元来、欧米と比較して低率の傾向にあったが、1980年代後半からワクチンに対する疑問や不信感が生じてワクチン接種率はさらに低下してきた。

しかし、近年、インフルエンザウイルスによる低年齢層での脳炎・脳症等の発生、高齢者における死亡者の増加⁴⁾及び新型インフルエンザの発生によりインフルエンザ疾患の予防・重症化を防ぐための有効手段としてワクチン接種の重要性が新たに取り上げられるようになってきた⁵⁾。

今回我々は、1997/98年シーズンと1998/99年シーズンの2年にわたって高齢者における不活化HAワクチン接種による抗インフルエンザウイルス抗体の産生性と推移を調査したので報告する。

材料と方法

1) 被検者 : インフルエンザワクチンを接種し、検査材料を提供してくれた被検者は、東京都内老人施設の入所

者で、インフォームドコンセントが得られた高齢者26名(平均年齢82.1歳)である。また、対照群として、同様にインフォームドコンセントが得られた若年者6名(平均年齢39.7歳)にも協力をいただいた。

2) インフルエンザワクチン : 1997/98年シーズンに接種されたワクチン(98ワクチン)は、A/北京/262/95(H1N1)株、A/武漢/359/95(H3N2)株、B/三重/1/93株及びB/広東/07/94株を含む混合ワクチンであり、それぞれ300CCA/ml、150CCA/ml、150CCA/ml及び250CCA/mlの計850CCA/ml相当量の力価を有するワクチンであった。1998/99年シーズンに接種されたワクチン(99ワクチン)は、A/北京/262/95(H1N1)株、A/シドニー/05/97(H3N2)株及びB/三重/1/93株を含む混合ワクチンであり、それぞれ250CCA/ml、300CCA/ml及び300CCA/mlの計850CCA/ml相当量の力価を有するワクチンであった。

ワクチンの接種は、高齢者では98ワクチンを1回(1997年10月)、99ワクチンを2回(1998年10月と12月)接種し、若年者は99ワクチンを2回(1998年10月と12月)接種した。

3) 材料 : 実験に供した材料は、高齢者では98ワクチン接種前(1997年10月)、接種後(98年3月)、99ワクチン1回目接種前(98年10月)、2回目接種時(98年12月)及び2回目接種後(99年1月)の計5回にわたって採血した血液、計128件である。若年者では99ワクチン1回

* 東京都立衛生研究所微生物部ウイルス研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health
3-24-1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

** 東京都立衛生研究所微生物部

*** 東京都老人医療センター

目接種前，2回目接種時及び接種後に採血した血液，計18件である。

4) HI試験用抗原：抗体価の測定に用いた抗原は，国立感染症研究所から分与された，2シーズンのワクチン株のA/北京/262/95(H1N1)株，A/シドニー/05/97(H3N2)株，A/武漢/359/95(H3N2)株，B/三重/1/93株及びB/広東/07/94株の5株である。

5) 赤血球凝集抑制(HI)試験：常法に従って実施した。すなわち，被検血清は，非特異抗体を除去するためにRDE()試薬により4倍希釈し，37℃で一晩加温処理した。翌日，この処理血清を56℃，30分加温してRDEを不活性化し，生理食塩水を6容加え検体とした。この検体にモルモット血球パックを加え，4℃で2時間静置し，検体中の血球凝集素を取り除いた。HI試験に使用する抗原は，試験前に2倍段階希釈による血球凝集力価を測定し，必要十分量の血球凝集素(HA)価を持つ抗原希釈液を作成して用いた。前処理後の血清を生理食塩水で25ulづつ2倍段階希釈し，これに等量の希釈抗原液を加え，15分から1時間静置した。次に0.7%のモルモット赤血球浮遊液を50ul加え，良く攪拌して4℃で1時間静置後判定を行い，HI抗体価を測定した。

結 果

1) A/北京/262/95(H1N1)株に対する抗体価の推移

97年10月のワクチン接種前に採血を行い，血清中のA/北京/262/95(H1N1)株に対する抗体価を測定した結果，感染防御抗体価とされる40倍の抗体価^{6),7)}を保有していたのは，高齢者26名中1名で，残り25名はそれ以下の抗体価であり，ほとんどの高齢者が抗体を保有していない状況であった。98ワクチン接種後の98年3月に採血した血清中の抗体価は，表1に示すように抗体価が40倍以上に上昇したものが12名認められ，その最高値は160倍であった。1年後の99ワクチン接種前(98年10月)の抗体価は，ほとんどの高齢者が前回測定した抗体価より2分の1倍低い値を示し，40倍以上の抗体価を示した者は6名であった。99ワクチン1回目接種後，98年12月に採血した血清中の抗体価測定を行った結果，14名の高齢者の抗体価が40倍以上となり，その内1名の抗体価が最高の320倍となり，6名が160倍であった。さらに，第2回目のワクチン接種後の，99年1月に採血した血清中の抗体価は，12名の高齢者の抗体価が40倍以上であり，抗体価の最高値は160倍であった。

これに対し，若年対照群は，ワクチン接種前では6名全員が10倍未満の抗体価であったが，ワクチン接種後で

表1 A/北京/262/95に対するHI抗体価

群	No.	採血日				
		Oct - 97	Mar - 98	Oct - 98	Dec - 98	Jan - 99
高 齢 者	R - 1	<10	10	10	10	10
	R - 2	<10	10	10	40	160
	R - 3	<10	<10	<10	<10	10
	R - 4	<10	80	40	40	-
	R - 5	40	160	80	80	80
	R - 6	<10	40	40	160	160
	R - 7	<10	10	<10	320	160
	R - 8	<10	40	20	20	20
	R - 9	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 10	<10	10	10	10	10
	R - 11	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 12	<10	10	<10	40	40
	R - 13	<10	20	<10	20	10
	R - 14	10	80	40	40	20
	R - 15	20	40	20	40	40
	R - 16	<10	<10	<10	160	160
	R - 17	20	80	40	160	160
	R - 18	20	160	80	160	-
	R - 19	<10	80	20	40	20
	R - 20	<10	40	10	160	160
	R - 21	<10	10	<10	160	160
	R - 22	<10	10	10	10	20
	R - 23	<10	<10	<10	20	40
	R - 24	<10	40	20	20	160
	R - 25	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 26	<10	40	20	40	20
若 年 者	C - 1	-	-	<10	40	40
	C - 2	-	-	<10	640	640
	C - 3	-	-	<10	2,560	1,280
	C - 4	-	-	<10	320	160
	C - 5	-	-	<10	40	80
	C - 6	-	-	<10	80	80

- : 未採血 □ : ワクチン接種

は全員の抗体価が40倍以上となり，最高で2,560倍の抗体価を示した。

2) A/武漢/359/93(H3N2)株に対する抗体価の推移

ワクチン接種前のA/武漢/359/93(H3N2)株に対する血中抗体価を測定した結果を表2に示した。高齢者では98ワクチンを接種する前に，すでに40倍以上の抗体価を保有している高齢者が16名存在していた。なかには1,280倍の高い抗体価の高齢者もいた。ワクチン接種後の抗体価の推移をみると，5ヶ月後の98年3月では，40倍以上の抗体価を有する高齢者は24名となった。1年後の同年10月以降は，26名全員が感染防御抗体価の40倍以上となり，なかには2,560倍の高い抗体価を示す者も

表2 A / 武漢 / 359 / 93に対するHI抗体価

群	No.	採血日				
		Oct - 97	Mar - 98	Oct - 98	Dec - 98	Jan - 99
高 齢 者	R - 1	40	80	80	80	80
	R - 2	20	160	80	160	320
	R - 3	20	40	40	80	80
	R - 4	40	160	160	160	-
	R - 5	160	640	640	320	640
	R - 6	1,280	5,120	1,280	2,560	1,280
	R - 7	10	1,280	640	2,560	2,560
	R - 8	<10	160	80	80	80
	R - 9	20	20	40	40	40
	R - 10	40	2,560	320	320	320
	R - 11	40	80	40	40	40
	R - 12	80	640	160	320	320
	R - 13	20	320	40	40	40
	R - 14	80	5,120	1,280	1,280	640
	R - 15	160	160	160	320	320
	R - 16	80	80	80	160	160
	R - 17	1,280	1,280	1,280	2,560	2,560
	R - 18	40	160	80	160	-
	R - 19	40	80	40	80	40
	R - 20	40	2,560	160	160	160
	R - 21	20	160	80	640	640
	R - 22	80	160	160	160	160
	R - 23	40	160	160	160	160
	R - 24	20	640	160	160	320
	R - 25	20	20	40	40	40
	R - 26	20	640	160	320	160
若 年 者	C - 1	-	-	40	40	80
	C - 2	-	-	640	1,280	1,280
	C - 3	-	-	20	640	640
	C - 4	-	-	40	160	160
	C - 5	-	-	40	5,120	5,120
	C - 6	-	-	40	2,560	2,560

- : 未採血 □ : ワクチン接種

いた。

一方、若年対照群におけるA / 武漢 / 359 / 93 (H 3 N 2) 株に対する血中抗体価を測定した結果、接種前には6名中5名の抗体価が40倍以上であり、抗体価の最高値は640倍であった。ワクチン接種後では、5,120倍以上の抗体価を示したのを最高として6名全員の抗体価が40倍以上となった。

3) A / シドニー / 05 / 97 (H 3 N 2) 株に対する抗体価の推移

ワクチン接種前のA / シドニー / 05 / 97(H3N2)株に対する高齢者の血中抗体価は、26名中6名が40倍以上であり、抗体価の最高値は、320倍であった。98ワクチンを接種した5カ月後の血清中の抗体価は、26名中19名の抗

表3 A / シドニー / 05 / 97に対するHI抗体価

群	No.	採血日				
		Oct - 97	Mar - 98	Oct - 98	Dec - 98	Jan - 99
高 齢 者	R - 1	20	80	40	80	80
	R - 2	<10	20	20	80	160
	R - 3	10	10	10	40	40
	R - 4	10	10	20	20	-
	R - 5	160	640	320	160	320
	R - 6	40	1,280	640	1,280	640
	R - 7	<10	320	160	1,280	1,280
	R - 8	<10	40	20	20	20
	R - 9	10	<10	20	20	20
	R - 10	10	2,560	320	320	160
	R - 11	40	80	20	20	20
	R - 12	20	320	80	320	320
	R - 13	20	640	80	80	160
	R - 14	40	5,120	1,280	1,280	640
	R - 15	320	320	320	640	640
	R - 16	20	20	10	80	40
	R - 17	160	160	160	640	1,280
	R - 18	20	40	20	80	-
	R - 19	20	20	20	40	40
	R - 20	20	2,560	80	80	160
	R - 21	20	80	40	640	640
	R - 22	20	40	40	40	40
	R - 23	20	80	40	160	160
	R - 24	10	320	40	40	320
	R - 25	10	10	20	20	20
	R - 26	10	320	80	160	80
若 年 者	C - 1	-	-	40	160	160
	C - 2	-	-	640	1,280	1,280
	C - 3	-	-	20	1,280	640
	C - 4	-	-	40	160	160
	C - 5	-	-	40	5,120	5,120
	C - 6	-	-	20	5,120	2,560

- : 未採血 □ : ワクチン接種

体価が感染防御抗体価とされる40倍以上となり、内1名の抗体価が最高の5,120倍であった。1年後の99ワクチン接種前の98年10月における抗体価は、16名が40倍以上であり、99ワクチン1回接種後の98年12月では、21名が抗体価40倍以上であり、最高で1,280倍の抗体価を示す者が3名認められた。99ワクチン2回接種後の抗体価は99ワクチン1回接種後とほとんど同様の成績であった。

若年者においては、接種前では6名中4名の抗体価が40倍以上であった。99ワクチン接種後では6名全員が40倍以上の抗体価となり、内2名の抗体価は5,120倍以上となった(表3)。

4) B / 広東 / 07 / 94株に対する抗体価の推移

表4にB / 広東 / 07 / 94株に対する血中抗体価を測定

表4 B / 広東 / 07 / 94に対するHI抗体価

群	No.	採血日				
		Oct - 97	Mar - 98	Oct - 98	Dec - 98	Jan - 99
高 齢 者	R - 1	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 2	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 3	<10	10	<10	<10	<10
	R - 4	<10	<10	<10	<10	-
	R - 5	160	160	160	160	160
	R - 6	20	20	20	40	80
	R - 7	<10	20	20	20	20
	R - 8	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 9	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 10	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 11	10	10	<10	40	<10
	R - 12	<10	10	<10	<10	<10
	R - 13	20	40	20	20	20
	R - 14	40	40	40	40	40
	R - 15	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 16	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 17	40	40	20	20	20
	R - 18	<10	<10	<10	<10	-
	R - 19	<10	<10	<10	<10	<10
	R - 20	<10	<10	<10	80	80
	R - 21	<10	20	80	80	80
	R - 22	20	20	20	20	20
	R - 23	<10	<10	40	80	80
	R - 24	<10	160	80	640	640
	R - 25	<10	<10	160	160	160
	R - 26	20	20	10	20	20
若 年 者	C - 1	-	-	40	80	80
	C - 2	-	-	160	2,560	1,280
	C - 3	-	-	40	640	320
	C - 4	-	-	160	160	160
	C - 5	-	-	<10	<10	<10
	C - 6	-	-	<10	<10	<10

- : 未採血 ■ : ワクチン接種

した結果を示した。ワクチン接種前に感染防御抗体価である40倍以上を有する高齢者は、26名中3名しか認められなかった。ワクチン接種後の抗体価の推移をみると、抗体価の変動は少なく、98ワクチン接種後では、40倍以上の抗体価を有する高齢者5名、99ワクチン接種後では9名であり、その抗体価も最高で640倍と低いものであった。

一方、若年者では、6名中4名はすでに40倍以上のB / 広東 / 07 / 94株に対する抗体を保有していた。残りの2名は抗体価10倍以下とほとんど抗体を保有していない状態であった。この2名は99ワクチン2回接種によっても抗体価の上昇をみることはなかった。

表5 B / 三重 / 1 / 93に対するHI抗体価の推移

群	No.	採血日				
		Oct - 97	Mar - 98	Oct - 98	Dec - 98	Jan - 99
高 齢 者	R - 1	40	80	80	80	80
	R - 2	20	160	80	160	320
	R - 3	20	40	40	80	80
	R - 4	40	160	160	160	-
	R - 5	160	640	640	320	640
	R - 6	1,280	5,120	1,280	2,560	1,280
	R - 7	10	1,280	640	2,560	2,560
	R - 8	<10	160	80	80	80
	R - 9	20	20	40	40	40
	R - 10	40	2,560	320	320	320
	R - 11	40	80	40	40	40
	R - 12	80	640	160	320	320
	R - 13	20	320	40	40	40
	R - 14	80	5,120	1,280	1,280	640
	R - 15	160	160	160	320	320
	R - 16	80	80	80	160	160
	R - 17	1,280	1,280	1,280	2,560	2,560
	R - 18	40	160	80	160	-
	R - 19	40	80	40	80	40
	R - 20	40	2,560	160	160	160
	R - 21	20	160	80	640	640
	R - 22	80	160	160	160	160
	R - 23	40	160	160	160	160
	R - 24	20	640	160	160	320
	R - 25	20	20	40	40	40
	R - 26	20	640	160	320	160
若 年 者	C - 1	-	-	<10	<10	<10
	C - 2	-	-	<10	1,280	1,280
	C - 3	-	-	20	5,120	2,560
	C - 4	-	-	20	80	80
	C - 5	-	-	160	320	320
	C - 6	-	-	20	160	160

- : 未採血 ■ : ワクチン接種

5) B / 三重 / 1 / 93株に対する抗体価の推移

B / 三重 / 1 / 93株に対するワクチン接種前的高齢者の血中抗体価は、26名中15名が40倍以上であり、1,280倍の高い抗体価を示す者が2名認められていた。98ワクチンを接種して、5カ月後の98年3月では、21名が40倍以上の抗体価となり、さらに1年後では26名全員が40倍以上の抗体価となった。その後99ワクチンを2回接種したが、いずれの高齢者もほとんど抗体価の変動はみられなかった。

これに対し若年者は、ワクチン接種前にB / 三重 / 1 / 93株に対する40倍以上の血中抗体を有する者がわずか1名であった。99ワクチンの2回接種により、6名中5名は40倍以上の抗体価を示したが残りの1名は2回の

表6 インフルエンザ抗原に対する抗体の有意上昇率(%)

抗 原	97/98年シーズン	98/99年シーズン
A/北京/262/95	42.3	30.8
A/武漢/359/93	61.5	7.7
A/シドニー/05/97	53.8	26.9
B/広東/07/94	3.8	11.5
B/三重/1/93	61.5	0
平 均	45.3	15.4

ワクチン接種にも関わらず抗体価は上昇しなかった。

考 察

インフルエンザワクチン接種によって誘導される抗体価は個人によって差があり、高齢者の場合には若年者と比較して抗体産生性・獲得性に様々な問題点があるといわれている⁵⁾。HI抗体価による感染防御水準である40倍以上の抗体価を指標として、ワクチン接種による抗体産生性・獲得性を高齢被検者の抗体価でみてみると、A/武漢、A/シドニー、B/三重に対しては80%以上の高齢者が顕著な上昇を見せるが、A/北京、B/広東に対してはほとんど抗体価の上昇がないかわずかな変動のみであった。しかし、若年対照群におけるワクチン接種では、すべての抗原に対する抗体価が40倍以上に上昇し、ワクチン効果による抗体の獲得がおきていることが認められる。これによって、高齢者における免疫獲得性には不確かな部分があり、ワクチンの力価やワクチン接種時の副反応以外にも大きな問題を抱えていることが推察された。

また、毎年のワクチン接種によりワクチン効果が妨げられるとの報告もあるが⁸⁾、我々の結果では、すべての株で明らかのように、1997/98年シーズンと1998/99年シーズンのワクチン接種前での抗体価を比較すると、前シーズンの獲得抗体が低下しながらも残存していることが認められるが、ワクチン接種をすることで抗体価は再び上昇し、抗体保有率はさらに上昇する。従って、毎年接種により抗体価は上がる方向にあり⁹⁾、特に弊害は認められなかった。

一方、ワクチン効果を検討する上で重要な抗体価の有意上昇率は、ワクチンの連続接種を行うと次第に減少する事がある。われわれが行った調査でも、最初のワクチン接種による場合は、5抗原の平均で45.3%であるが2シーズン目の上昇率は平均15.3%と減少してしまった。これは2シーズン目のワクチン接種による抗体価の上昇が前シーズンの残存抗体価への上乗せであるため見かけ上低率になっているものと考えられる。

ところで、1997/98年シーズンから1998/99年シーズンにかけて、ワクチン株がA/H3N2ではA/武漢から

A/シドニーに変更になり、Bでは、B/広東とB/三重からB/三重単独に変更となった。変更前後のHI抗体価を見る限りでは、同じ亜型のウイルスであれば、抗体産生に対して、ある程度の交差性をもっていることが判明した。さらに、ワクチン株変更後も旧株に対する抗体産生がなされていることから、生体における抗体産生のための認識能力は、近縁株の接種によっても再活性化されることが推察され、亜型株が多少異なってもワクチン接種の有効性が次年に期待されることが判明した。

インフルエンザワクチン接種について、わが国では原則として65歳以上の高齢者¹⁰⁾や小さな子供たちに対しては2回接種を、その他の世代には1回接種を奨めている。欧米では高齢者においても一般成人同様に1回接種で抗体価の上昇がみられると報告しているが、高齢者やハイリスクグループにおける抗体価の増減は個人的に異なるものであるため、ワクチン接種回数も個人によって異なって当然とも思える。今回行った我々の結果では、2シーズンにわたるワクチン接種による抗体上昇がみられ、1シーズンあたり複数回のワクチン接種では、抗体価の変動はあまり無かった。複数回接種はより抗体上昇には良いと思われるものの、一方で、若年層と比較して、B/広東型株に対する抗体上昇効果が低いことなどから、単なるワクチン接種回数で解決するのではなく、ユニット数の変更や亜型単独のワクチンなどの工夫をする必要性を感じた。また、接種回数が問題となるのは、投与によるアレルギー反応や接種方法によるところが大きいと思われるため、今後、ワクチン効果をさらに高めるためにもワクチン自体の改良や接種方法の改良が望まれるであろう。

文 献

- 1) 山崎清, 長島真美, 佐々木由紀子, 他: 東京衛研年報, 49, 8-11, 1998.
- 2) Barker WH: *Am. J. Public Health*, 76, 761-765, 1986.
- 3) Lui KJ, Kendal AP: *Am. J. Public Health*, 77, 712-716, 1987.
- 4) 鍋島篤子, 池松秀之, 山家 滋, 他: 感染症誌, 69, 801-806, 1996.
- 5) Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M *et al.*: *Arch. Intern. Med.*, 148, 562-565, 1988.
- 6) 池松秀之, 鍋島篤子, 角田恭治, 他: 感染症誌, 72, 60-66, 1998.
- 7) 池松秀之, 柏木征三郎: 日本臨床, 55, 2751-2757, 1997.
- 8) Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL,

Allchin A: *Lancet*, **6**, 33-35, 1979.

9) 池松秀之, 鍋島篤子, 山路浩三郎, 他: 感染症誌,
72, 905-911, 1998.

10) 池松秀之, 鍋島篤子, 山路浩三郎, 他: 感染症誌,
73, 1042-1047, 1999.