

0歳児及び1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の 血清抗体価の推移と接種量に関する検討

¹⁾自治医科大学小児科学, ²⁾芳賀赤十字病院小児科, ³⁾自治医科大学公衆衛生学,
⁴⁾神奈川県警友会けいゆう病院小児科

田村 大輔¹⁾ 三浦 琢磨²⁾ 上原 里程³⁾ 菅谷 憲夫⁴⁾

(平成17年2月15日受付)

(平成17年5月10日受理)

Key words : inactivated influenza vaccine, dosage, infant, efficacy

要 旨

日本では、不活化インフルエンザワクチンの接種量は、1歳以下の乳児では0.1mL/回を2回接種することと規定されている。乳児の接種量は欧米の0.25mL/回と比較して少量であり、それが乳児のワクチン効果が低い原因ではないかと推測してこの研究を行った。

本研究では、8～11カ月の1歳未満の乳児26例(9.4±0.9カ月)に0.1mL/回、12～17カ月の1歳児の22例(13.4±1.3カ月)に0.2mL/回をそれぞれ2回接種し、総計48症例で抗体価上昇について比較検討をした。

その結果、赤血球凝集抑制(Hemagglutination Inhibition: HI)試験で、発病予防に有効と考えられる40倍以上の抗体価を獲得した割合は、乳児では1歳児と比べて有意に低値であった(Aソ連型; 23%vs 77% (p<0.001), A香港型; 39%vs 73% (p=0.03), B型; 0%vs 32% (p=0.002))。

4倍(2管)以上の抗体価上昇の割合では、A香港型では有意差を認めなかったが、Aソ連型とB型においては乳児では有意に低値であった(Aソ連型; 74%vs 91% (p=0.04), A香港型; 54%vs 78% (p=0.09), B型; 0%vs 39% (p<0.001))。獲得された抗体価の平均値はA香港型では有意差を認めなかったが、Aソ連型とB型においては乳児では有意に低値であった(Aソ連型; 19倍vs 56倍 (p<0.001), A香港型; 21倍vs 43倍 (p=0.09), B型; 8倍vs 14倍 (p<0.001))。

本研究での乳児と1歳児での抗体反応の差は、年齢差ではなくワクチン接種量の差(0.1mL vs 0.2mL)を反映したものと考えられる。乳児に対する現行の接種量ではワクチンの有効性は期待できず、乳児も0.2mL/回に増量することが必要と考えられた。

[感染症誌 79: 427～432, 2005]

はじめに

不活化インフルエンザワクチンは、ワクチン株と流行ウイルスの抗原性が一致したときには、学

童では成人と同様に、50～90%の発病防止効果がある^{1)～6)}。すでに1994年に日本から、Sugayaらが、A香港型インフルエンザに著明な抗原変異がみられたシーズンにおいても、学童では80%近い高い感染防止効果があったことを報告した⁷⁾。この報告はその後も海外で引用されており、日本の

別刷請求先: (〒329-0498) 南河内郡薬師寺 3311-1

自治医科大学小児科 田村 大輔

平成17年7月20日

インフルエンザワクチンも欧米と同様に有効なことは確立している。同じ報告で、2~6歳の幼児では、A香港型インフルエンザに対し50%の効果認められているが、これも欧米での報告と一致した有効率である。しかしながら、乳児のインフルエンザワクチン効果については、十分に明らかにされてこなかった経緯があり、反対に日本では、乳児に現行のインフルエンザワクチンを接種しても、有効な抗体上昇は望めないという報告が多い⁸⁾⁹⁾。

日本では1950年代から、孵化鶏卵で増殖させたインフルエンザウイルスを濃縮精製し不活化した、いわゆる全粒子型ワクチンが使用されていた。精製が不十分であったことも一因と考えられるが、当時は発熱、接種部位の発赤腫脹など副反応が多くみられ、その防止策として、年齢に応じて接種量を段階的に細かく設定した。その後、より副反応の少ないワクチンとして、いわゆるインフルエンザHAワクチンが開発され、1972年から使用されるようになった。これは濃縮精製したウイルス粒子にエーテルを加え分解し、主に赤血球凝集素(Hemagglutinin:HA)を主成分として取り出したもので、現在も使用されている。現行のインフルエンザHAワクチンの接種量は、明らかな医学的根拠のないまま、以前の全粒子型ワクチンの接種量を踏襲している。すなわち、成人では0.5mL/回であり、6~12歳は0.3mL/回、1~6歳は0.2mL/回、乳児は0.1mL/回と4段階に分かれている。一方、欧米では、成人は日本と変わらず0.5mL/回であるが、6カ月以上3歳未満まで0.25mL/回、3歳以上は0.5mL/回と、2段階となっている。小児の1回接種量には上記のごとく、日本と欧米では大きな差があるが、接種回数については、日本では2回接種であり、欧米では原則として1回接種である。そのため、5歳児では、欧米では0.5mLの1回、日本では0.2mLの2回となるが、幼児や学童では、インフルエンザワクチンは、日本と欧米でほぼ等しい効果が報告されている^{10)~12)}。

しかしながら、乳児においては、欧米も日本と同じ2回接種であるが、1回量は日本の2.5倍と

なっている(0.1mL vs 0.25mL)。欧米においても、乳児のワクチンの臨床的な有効性については十分なデータはないが、発病予防に有効な抗体の上昇が証明されているので、米国では6カ月以上の乳児にも積極的に接種が勧奨されている¹³⁾。一方、日本では、現行の乳児の0.1mL/回の接種で、有効なHI抗体上昇は十分には証明されていない⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾。この疑問を解決するために、1歳未満の乳児と1歳児に規定通りにワクチンを接種してHI抗体価変動を測定し比較検討した。

ワクチン

阪大微研製のインフルエンザHAワクチン(以下、ワクチン)を使用した。ワクチン株は、A/ニューカレドニア/20/99(H1N1)、A/パナマ/2007/99(H3N2)、B/北東/7/97で、おのおの3株HAが15 μ g以上含まれていた。

ワクチンは2003年11月1日から約1カ月間に1回目を、2003年12月1日から約1カ月間に2回目を4週間隔で接種した。接種量は規定に従って、乳児では0.1mL/回、1歳児では0.2mL/回とした。**赤血球凝集抑制(Hemagglutination Inhibition, HI)試験**

血清検査は、HI試験を用いた。HI試験のための検体は、1回目のワクチン接種の直前と、2回目のワクチン接種から4週間後に採取した。採取した血清は、同日に血清分離され、検査が行われるまで-40 $^{\circ}$ Cで保存した。HI試験は定法にしたがって実施した¹⁵⁾。

対象患者

対象患者は生後8カ月から11カ月(9.4 \pm 0.9カ月)の28例の乳児と、12月から17カ月(13.4 \pm 1.3カ月)の1歳児23例である。対象患者が、1回目のワクチン接種から2004年4月までに、①37.5度以上の発熱を認めた場合、②37.5度以上の発熱とともに、鼻汁、鼻閉、嘔吐、下痢、活動性の低下、易刺激性、喘鳴、咳嗽などの何らかの感染を疑わせる臨床症状が出現した場合、③37.5度以下であっても、上記の症状が出現した場合には、芳賀赤十字病院小児科外来を受診することとした。診察時には、鼻咽腔でインフルエンザ迅速診断を行った。

Fig. 1 Antibody to A/H1N1 : The post-vaccination proportions of children with protective HAI antibody titers were 23% (n=6) in infants and 77% (n=17) in children over 1 year old. (p<0.001)

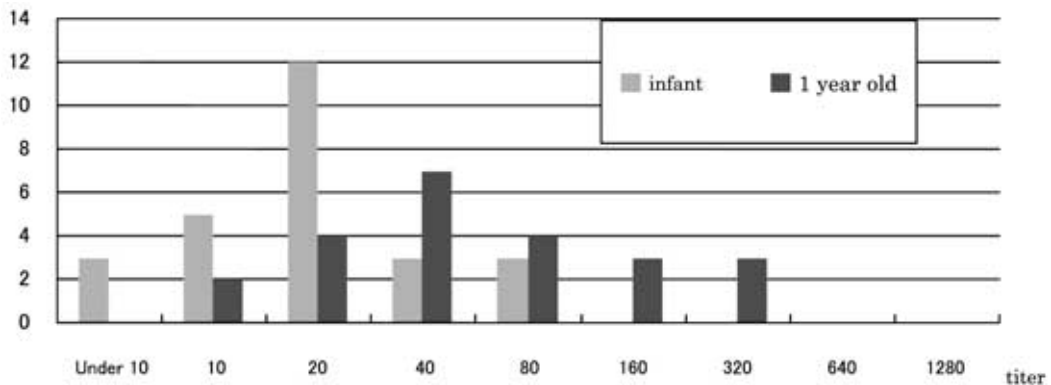
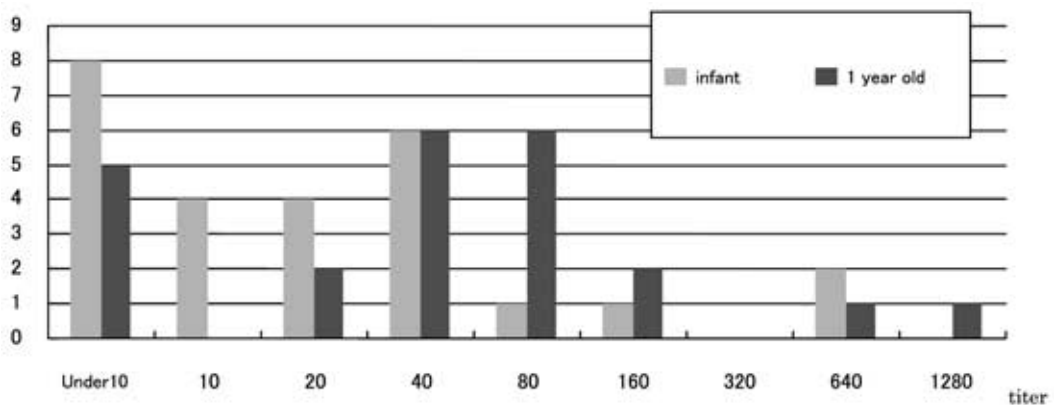


Fig. 2 Antibody to A/H3N2 : The post-vaccination proportions of children with protective HAI antibody titers were 39% (n=10) in infants and 73% (n=16) in children over 1 year old. (p=0.03)



期間中, 7例が38.5度以上の発熱と, インフルエンザ様症状を呈した. 乳児2例と, 1歳児1例をインフルエンザ感染症(A型)と診断し, 3人を本研究から除外した. 最終的に, 乳児群26例(9.4±0.9カ月), 1歳児群22例(13.4±1.3カ月)の総計48例で本研究を行った.

全例, 心臓疾患, 肺疾患, 腎臓疾患, 内分泌疾患などの基礎疾患がなく, 卵アレルギーもなかった. 本研究への参加の同意は, 書面を用いて保護者に説明し, 同意を得た.

統計解析はStatcel for windows (Statcel 97) を

平成17年7月20日

用いて, χ^2 検定, t 検定を行った. P value が0.05未満の場合に有意差があると判定した.

成績

ワクチン接種により, 発症予防に有効なHI抗体価40倍以上を獲得した数をFig.1~3に示した. HI抗体価が40倍以上を獲得した割合を乳児と1歳児と比較すると, Aソ連型, A香港型, B型すべての株で1歳児の獲得割合が有意に大きかった.

4倍(2管)以上の抗体価上昇を示した割合をTable 1に示した. 乳児では1歳児に比較して, A

Fig. 3 Antibody to B : The post-vaccination proportions of children with protective HAI antibody titers were 0% (n=0) in infants and 32% (n=7) in children over 1 year old. (p=0.002)

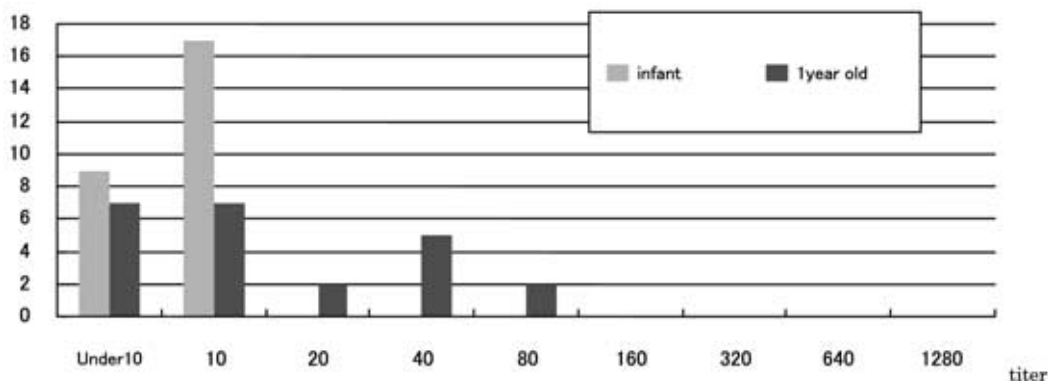


Table 1 The number and proportion of children with > four-fold increased antibodies: in A/H1N1 and B, there were significant differences between infants and children over 1 year old.

	infant n = 26	1 year old n = 22	p value
A (H1N1)	17/26 (65%)	20/22 (91%)	0.04
A (H3N2)	14/26 (54%)	17/22 (77%)	0.09
B	0/26 (0%)	9/22 (41%)	< 0.001

ソ連型, B型で特に抗体価上昇の割合が小さく, 有意差を認めた (それぞれ $p=0.04$, $p<0.001$). A 香港型では, 乳児の抗体価上昇割合は 1 歳児と比べて小さかったが, 有意差はなかった ($p=0.09$).

両群の HI 抗体価を比較すると, A ソ連型は, 乳児 19 倍, 1 歳児では 56 倍であり, 有意に乳児で低かった ($p<0.001$). A 香港型では乳児で 21 倍, 1 歳児では 43 倍で, 1 歳児の方が高値を示したが有意差を認めなかった ($p=0.09$). B 型では乳児で 8 倍, 1 歳児で 14 倍であり, 乳児で有意に低値であった ($p<0.001$).

考 察

今回の我々の研究結果からは, 発症予防に有効な HI 抗体価 40 倍以上を獲得した割合は, A 香港型, A ソ連型, B 型, いずれも乳児が 1 歳児と比較して有意に少なかった. また 4 倍 (2 管) 以上の抗体価上昇割合とワクチン接種後の HI 抗体価を

乳児と 1 歳児で比較すると, 乳児では 1 歳児に比較して, A ソ連型, B 型で有意に低値であった. A 香港型では有意差はなかったが乳児の上昇割合と平均の抗体価は低かった.

以上の結果から, 規定通りに現行のインフルエンザワクチンを接種した場合, 接種後の HI 抗体価は, 乳児では 1 歳児に比べて明らかに低く, それを反映して臨床的な発病防止効果も, 1 歳児に比べて乳児ではかなり低いと考えられる. 抗体価上昇の差は, 年齢差か, 0.1mL vs 0.2mL のワクチン接種量の差を反映したものか, あるいは両方の因子による可能性もある. 本研究は, 現行の予防接種法に従い, 1 歳未満と 1 歳以上として年齢により接種量を分けたため, 統計学的に抗体価上昇の有意差を証明できない. しかし, 乳児群と 1 歳児群での年齢差は, 平均で 4 カ月であり, 抗体上昇の差が年齢差によるものとは考えにくく, おそらく, ワクチン接種量の差を反映したものと思われる. 乳児に対する現行の接種量ではワクチンの有効性は期待できず, 0.2mL/回に増量することが必要であることが示唆された. 今後は, 乳児に実際に 0.2mL/回で接種しての検討が必要と考えられる.

今回の研究の問題点としては, 1 歳児がすでに前年にインフルエンザウイルスに感染しており, そのために, 乳児に比べて明らかに抗体反応が良かったという可能性がある. しかし, 1 歳児も含め

て全例が接種前の HI 抗体価は 10 倍以下であり、顕性あるいは不顕性感染していた可能性はかなり低い。

さらに 2002 年から 2003 年にかけての流行期には、A ソ連型は調査実施施設のある栃木県では全く流行せず、全国的にも A ソ連型はほとんど分離されていない。したがって、A ソ連型で 1 歳児群の抗体価の上昇が明らかに良かったことに対して、前年の感染の影響は考えにくい。

さらに、対象の乳幼児が、1 回目採血から(ワクチン接種の直前)、2 回目の採血(2 回目のワクチン接種の 4 週間後)までの間に、インフルエンザに感染した可能性がある。2003 年から 2004 年の流行期には、A 香港型と B 型の小流行はあったので、たまたま 1 歳児の方が感染の機会が高かったかもしれない。我々は、対象乳幼児には、発熱等があったときは受診を指示し、インフルエンザ発病例を除外するためにアンケートも実施して、感染の情報を逃さないよう努めた。不顕性感染の可能性は残るが、この場合でも、A ソ連型に感染した可能性はないので、A ソ連型での 1 歳児と乳児の抗体上昇の差は明らかに、0.1mL vs 0.2mL という接種量の差を反映していると考えられる。

現在、インフルエンザ感染症に対し、迅速キットやノイラミニダーゼ阻害薬の普及で、インフルエンザ感染症を取り巻く環境は急激な変化をしている¹⁶⁾。しかし、インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザ感染症予防対策としての主軸を担う事には変わりはない¹⁷⁾。将来、日本で 1 歳未満の乳児へのワクチン接種量が見直され、感染予防効果が上がることを願うばかりである。

文 献

- 1) 武内可尚, 中井千晶: インフルエンザワクチン. 小児臨 1996; 49: 211—9.
- 2) 廣田良夫: 乳幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性と安全性. 日医新報 2001; 4009: 44—5.
- 3) 庵原俊昭: インフルエンザワクチン. 小児科 2002; 43: 562—8.
- 4) 加地正郎: インフルエンザワクチンの有効性について. 日医新報 2001; 4042.
- 5) 田村慎一: インフルエンザワクチン開発の現状. 日本臨床 2003; 61: 1993—2000.
- 6) 庵原俊昭: 予防接種—個人防衛としての有用性. 小児内科 2003; 35: 1714—7.
- 7) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M: Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. JAMA 1994; 272: 1122—6.
- 8) 山本 淳, 内海裕美, 高橋菜穂子: 0 歳児を対象にしたインフルエンザワクチン接種における抗体獲得について. 日小児会誌 2001; 105: 990—1.
- 9) Maeda T, Shintani Y, Nakano K, Terashima K, Yamada Y: Failure of inactivated influenza A vaccine to protect healthy children aged 6—24 months. Pediatr Int 2004; 46: 122—5.
- 10) Sugiura A, Yanagawa H, Enomoto C, Ueda M, Tobita K: A field trial for evaluation of the prophylactic effect of influenza vaccine containing inactivated A2-Hong Kong and B influenza viruses. J Infect Dis 1970; 122: 472—8.
- 11) Hirota Y, Takeshita S, Ide S, Kataoka K, Ohkubo A, Fukuyoshi S, Takahashi K, Hirohata T, Kaji M: Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. Int J Epidemiol 1992; 21: 574—82.
- 12) Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, Kawagoe H, Nakano K, Nishiyama A, Yamada Y: Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. Pediatr Int 2002; 44: 43—6.
- 13) Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA; Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1—31.
- 14) Kumagai T, Nagai K, Okui T, Tsutsumi H, Nagata N, Yano S, Nakayama T, Okuno Y, Kamiya H: Poor immune responses to influenza vaccination in infants. Vaccine 2004; 22: 3404—10.
- 15) 国立予防衛生研究所学友会編: ウイルス実験学総論, 改訂 2 版, 丸善株式会社, p. 215—25.
- 16) 田村大輔, 菊池 豊, 三浦琢磨, 桃井真里子: 小児のインフルエンザ感染症に対するリン酸オセルタミビルの検討. 小児臨 2005; 58: 169—72.
- 17) 田村大輔, 菅谷憲夫: これからの小児インフルエンザワクチン接種はどうするべきか. インフルエンザ 2004; 5: 49—55.

Dosage of Inactivated Influenza Vaccine for Infants

Daisuke TAMURA¹⁾, Takuma MIURA²⁾, Ritei UEHARA³⁾ & Norio SUGAYA⁴⁾¹⁾Department of Pediatrics, Jichi Medical School,²⁾Department of Pediatrics, Haga Red Cross Hospital,³⁾Department of Public Health, Jichi Medical School,⁴⁾Department of Pediatrics, Keiyu Hospital

Background : In Japan, the inoculation dosage of inactivated influenza vaccine for children under 1 year old is 0.1mL per dose. The dosage is not half as much as that in Europe and the U.S.A. We considered that low efficacy fate of influenza vaccine in children under 1 year old results from its less dosage. So we designed this study to verify this hypothesis.

Materials and Methods : This study was prospective in design. Subjects were divided into two groups by age : 8 to 11 months old (n = 26) and 12 to 16 months old (n = 22). Infants received 0.1 mL of inactivated influenza vaccine and over 1 year, 0.2mL. Forty-eight children were inoculated twice at intervals of over 4 weeks. Serum samples were drawn before the first inoculation and 1 month after the second vaccination. Pre - and post - immunization antibody titers were measured. The titers of hemagglutinin inhibiting antibodies to the 3 viral strains were assayed. Antibody titers were determined using HAI.

Results : The post-vaccination proportions of children with protective HAI antibody titers were significantly smaller in infants than those in children over 1 year old (A/H1N1 ; 23%vs. 77%, A/H3N2 ; 39%vs. 73%, B ; 0%vs. 32%). The number of children with >four-fold increased antibodies were significantly smaller in infants than that in 1 year old (A/H1N1 ; 74%vs. 91%, B ; 0%vs. 39%). In the mean antibody titer, there were significant differences between infants and children over 1 year old (A/H1N1 ; 19 times vs. 56 times, B ; 8 times vs. 14 times).

Conclusion : We consider that significant differences in antibody titers between infants and children over 1 year old were caused by the difference of dosage in influenza vaccines. To obtain protective levels of antibodies by influenza vaccines in infants, they must be inoculated with enough dosage.