

インフルエンザワクチン連続接種によるワクチン効果減弱について の臨床疫学研究

大分大学医学部微生物学講座, 長崎大学熱帯医学研究所臨床感染症学分野

齊 藤 信 夫

(令和 2 年 3 月 31 日受付)

(令和 2 年 4 月 24 日受理)

Key words: influenza vaccine, test-negative design, repeat vaccination

要 旨

インフルエンザワクチンを毎シーズン連続して接種するとワクチン効果が減弱するかもしれないという議論がある。我々は、過去の感染を考慮したうえでこの現象を検討する臨床疫学研究を行った。その結果、9～18歳の若年者において、連続接種者のワクチン効果は当該シーズンのみ接種したものに比べ、優位に低いことが示された。また、ワクチン効果は過去のワクチン接種回数に用量依存的に低下していた。この現象は、ワクチン株間の抗原差が小さく、ワクチン株と流行株の抗原差が大きくなった場合（抗原変異）に若年者におこりやすい可能性があり、更なる検討が必要である。

[感染症誌 94: 647～653, 2020]

背 景

インフルエンザは毎年11～3月頃に流行し、社会・経済活動に寛大な被害をもたらす。大きな問題点として、インフルエンザウイルスは、抗原変異を頻繁に繰り返すことが挙げられる。この抗原変異には、毎年少しずつ抗原性を変化する抗原連続変異 (antigen drift) と異なる種の亜型も含めて遺伝子の交換あるいは再集合でおこる抗原不連続変異 (antigen shift) の2種類がある。インフルエンザウイルスの流行防止策もしくは発症防止策には、個人的予防法 (健康管理, マスク, 手洗い), 学校閉鎖, 抗インフルエンザ薬予防投与などがあるが、ワクチンによる予防方法が最も効果的な対策である¹⁾。しかし、現在使用されているワクチンは、流行防止効果や発症防止効果に限界がある²⁾。また、インフルエンザウイルスは抗原変異を頻回におこすことやワクチンによる予防効果の持続時間が短いことから、毎シーズンの接種が必要である。その為、わが国では毎シーズン約3,000万～5,000万人もの人々がワクチンを接種している³⁾。これほど多くの人々が、毎シーズン繰り返し接種しなければならないワクチンは他にはない。現行のインフルエンザワクチンはスプ

リットワクチンで、ウイルス粒子をまず不活化処理し、副反応の主な原因と考えられているエンベロープ中の脂質をエーテルで取り除き、主にHA分画を集めたものである。ヒトの間で流行しているA型のH1N1亜型, H3N2亜型とB型のウイルス2種の4種類のウイルス株由来のワクチンを混合した4価ワクチン (2014/2015シーズンまでは3価ワクチン) が近年では使用されている。ワクチン効果が低くなる原因として、抗原変異による流行株とのミスマッチや製造過程でワクチンの抗原性変化によるものが挙げられる。また、現状のワクチンは免疫原性が弱く、局所IgAが誘導できないことや自然免疫系にシグナルがほとんど入らず獲得免疫の誘導が弱いことなどの問題点がある⁴⁾。

また、その他の問題点として、連続したシーズンでインフルエンザワクチンを連続接種すると効果が落ちるのでないかという議論がある。この議論は、1970年代からみられ、「Hoskinsのパラドックス」として有名である⁵⁾。Hoskinsらは学生寮の学生を対象に行ったコホート研究で、インフルエンザワクチンを連続して接種した学生の感染リスクが上がったことを報告した。この結果は大きな議論を巻きおこし、毎シーズン連続してワクチンを接種することへの疑問が巻きおこった。しかし、この研究では、解析方法に不備があっ

別刷請求先: (〒879-5593) 大分県由布市挾間町医大ケ丘
1-1

大分大学医学部微生物学講座 齊藤 信夫

表1 インフルエンザワクチン連続接種のワクチン効果を検討する場合のグループ化

	ワクチン接種歴	
	前シーズン	当該シーズン
コントロール	なし	なし
①前シーズンのみ	接種	なし
②当該シーズンのみ	なし	接種
③連続接種	接種	接種

たことや、Keitelらのランダム化比較試験の結果により否定された⁶⁾。Keitelらの研究では成人を5年間追跡し、ワクチン接種歴とワクチン効果との関係を検討した研究である。抗体価上昇をエンドポイント(感染)とした場合、連続ワクチン接種群と単回接種群では感染(抗体価上昇)リスクに有意差は認められなかった。しかし、抗体価上昇をもって感染とみなす方法はワクチン効果を過大評価するものとして、近年では採用されない。また、本研究のサブ解析で、ウイルス検出をエンドポイント(感染)した場合、6シーズン連続ワクチン接種群では未接種群と比べH3N2感染に対して2.7倍のリスクの上昇がみられた(統計学的有意差なし)。その後、多くの研究でも、この現象を認めなかったことから「Hoskinsのパラドックス」はエビデンスがないものとされた。しかし、KeitelやHoskinsらの研究も含め多くの研究で、流行株やワクチン株など詳細な検討がなされておらず、サンプル数も少なかったため、解析としては不十分なままであった。

2010年頃より、議論が再度活発となる。2010/2011シーズンにOhmitらは地域コホート研究で、連続接種群で-45%(95%信頼区間:-226~35)、単回接種群で62%(17~82)と顕著な差がみられたことを報告した⁷⁾。また、前シーズンのワクチン効果が翌シーズンにも持続することが他の研究で示され、Sullivanらの提案により、連続接種のワクチン効果を検討する場合、コントロール群に2シーズン連続でワクチン未接種者を選ぶ方法が示され、それ以降の研究では、2シーズンのワクチン接種歴により4群に別けてワクチン効果を検討することが主流となった(表1)⁸⁾。その後、多くの研究が行われ、それらの結果を統合したメタアナリシスが同時期に2つ発表された。Ramsayらはおもに2010/2011~2014/2015シーズンに行われた20の研究を抽出しプール解析を行った。その結果、2シーズンのワクチン連続接種群と受診シーズンのみ接種群のワクチン効果の差(Δ : マイナスは連続接種によりワクチン効果減弱あり)はAH1Apdm: Δ 4%(-7~15)、H3N2: Δ -12%(-27~4)、B: Δ -8(-17~1)であり、統計学的優位なワクチン効果の減弱は認められなかった⁹⁾。Belongiaらは2010/2011~

2014/2015シーズンに行われた17の研究を抽出し、プール解析を行った結果H1Apdm: Δ 9%(5~11)、H3N2: Δ -22%(-26~-18)、B: Δ -5(-7~4)であり、H3N2に関しては統計学的優位差をもって効果の減弱が認められた。2つのメタ解析結果の差は、抽出基準や対象シーズンによる影響と考えられる¹⁰⁾。連続接種によるワクチン効果の減弱は流行株とワクチン株の抗原差などが影響すると考えられ、シーズンにより大きな差がある。そのため、複数シーズンの研究結果をまとめて解析するメタ解析には注意が必要である。

また、ワクチン連続接種による効果減弱の現象を検討した研究の大きな問題点として、多くの研究が、過去のインフルエンザ自然感染歴を考慮していないことが挙げられる。前シーズンにワクチンを接種しなかった人々はインフルエンザに感染しやすく、感染した人は翌シーズンにワクチンを接種する傾向にあると思われる。そのため、前シーズンの自然感染による免疫誘導により翌シーズンのワクチン効果が高く算出されている可能性がある(自然感染による交絡)。自然感染はワクチンより強い免疫を誘導することは多くの研究でしめされおり、過去の感染を考慮してワクチン効果を検討することは非常に重要と考えられるが、過去の自然感染を考慮しこの現象について検討した研究はほとんどない。そこで我々は、長崎県の離島である上五島において、過去の自然感染歴を考慮したかたちで、ワクチン連続接種によるワクチン効果減弱について検討する研究を行った。

方 法

上五島は、長崎港より船で2時間程(約100km)の場所に位置する離島である。人口は約2万人、面積214km²であり、島外への移動手段が限定されていることから人口移動が少ないのが特徴である。島の医療機関は上五島病院と6つの診療所からなる。上五島病院は人口密度が高い島中央に位置し、唯一の有床病院である。上五島病院はインフルエンザシーズン中、発熱外来を開設し、インフルエンザ様症状を呈して来院したすべての患者の対応を行う。発熱外来は、島で唯一の小児科医が主に診察にあたり、夜間・休日に受診できる島で唯一の外来でもある。島全体のインフルエンザ診断のうち約7割が本発熱外来で診断されている(2011/2012シーズン:上五島病院発熱外来患者数÷島全数インフルエンザ診断数=71.3%)。また、病院周辺には医療機関が少なく、周辺住民がインフルエンザ様症状を呈した場合、繰り返し本発熱外来を受診すると思われる。本外来では、2008年より受診者を前向きに登録し、すべての迅速検査結果を記録している。我々は、この登録歴を用いて過去の迅速診断結

表2 研究①患者特性

	迅速診断結果インフルエンザ 陰性受診回数 (%)	迅速診断インフルエンザ A 陽性受診回数 (%)
総数	3,942 (67.5)	1,896 (32.5)
2009-10 シーズン	1,151 (49.2)	1,189 (50.8)
2010-11 シーズン	1,273 (85.8)	210 (14.1)
2011-12 シーズン	1,518 (75.3)	497 (24.7)
男性	1,899 (66.6)	950 (33.4)
0-5 才	1,147 (81.5)	261 (18.5)
6-18 才	1,174 (50.8)	1,138 (49.2)
19-65 才	991 (69.3)	438 (30.7)
≥66 才	630 (91.4)	59 (8.6)
何らかの合併症あり	1,188 (77.9)	336 (22.1)
癌	109 (92.4)	9 (7.6)
糖尿病	278 (84.5)	51 (15.5)
呼吸器疾患	651 (76.8)	197 (23.2)
心血管	526 (82.4)	112 (17.6)
その他	577 (88.6)	74 (11.4)
前シーズン迅速診断インフルエンザ A 感染歴あり	321 (79.3)	84 (20.7)

(13) Saito N *et al.* Vaccine. 2017; 35 (4): 687-93. Table 1 より改変, 詳細は元論文をご覧ください.

果の入手を行った。発症早期の迅速診断低感度を補完するため発症から 24 時間経過後に検査を行う診療方針を本発熱外来では採用している。上五島ではすべてのワクチン接種歴が登録されており、過去のワクチン接種歴は上五島ワクチン接種登録情報より入手した。

【検査陰性デザイン (Test-Negative design: TND) について】

以前は、ワクチン効果を判定するためには、無作為プラセボ比較試験やコホート研究が必要であり、大規模な予算の研究が必要であった。しかし、近年 TND が登場したことにより、簡便に臨床現場でワクチン効果を判定することができるようになった。TND の実施方法は、外来を受診するインフルエンザ症状の患者にインフルエンザ検査を行い、検査陽性を症例 (ケース)、検査陰性を対照 (コントロール) とし、両者のワクチン接種のオッズを比較し、ワクチン効果を $(1 - \text{オッズ比}) \times 100\%$ で算出する方法である¹¹⁾¹²⁾。簡便に実施できる方法であるが、正確なワクチン効果を算出するためには、いくつかの注意が必要である。ひとつめに、検査の診断精度である。検査精度が低いと実際のワクチン効果を低く見積もってしまう。次に、選択バイアス、交絡因子 (性別、年齢、合併症など) に注意する必要がある。症例群と対照群では特性が違ふことが実際には多く、出来る限り交絡因子を補正する必要がある。また、ワクチン接種歴や感染歴の情報を入手する場合、情報バイアスに注意する必要がある。特に 2 シーズン前のワクチン接種歴は患者や患者家族の記憶は不正確であることが多い。我々の研究では、これらのバイアスを出来る限り取り除くため様々な工夫を行った。感染歴は上五島病院発熱外来インフルエンザ診断登録歴を用い、ワクチン接種歴は上五島ワ

クチン接種登録情報を用いた。解析方法として、クラスター (学校クラスなど) の影響を補正するためマルチレベル解析を行った。交絡因子となりうる年齢、性別、合併症、健康保険種類、受診シーズン、受診付き、インフルエンザ感染歴を補正するマルチレベル多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、ワクチン効果を算出した。

結 果

研究①結果：過去 1 シーズンのワクチン接種歴の影響を検討¹³⁾

はじめに我々は、前シーズンのワクチン接種が翌シーズンのワクチン効果に及ぼす影響をシーズン前の自然感染 (迅速診断陽性) を考慮した形で検討した。対象は、2009/2010~2011/2012 インフルエンザシーズンに上五島病院発熱外来を受診した全年齢を対照とし、インフルエンザ A に対するワクチン効果をみた。5,838 名 (2009/2010: 2,340 名, 2010/2011: 1,483 名, 2011/2012: 2,015 名) のインフルエンザ様症状の受診があり、1,896 名がインフルエンザ A 陽性であった (表 2)。補正ワクチン効果は、連続接種群で、2% (-17~17)、単回接種群 46% (26~60) ($P < 0.05$) と優位に連続接種群でワクチン効果が低かった。前シーズンのインフルエンザ A 感染歴で階層化を行った結果でも、前シーズン感染が認められなかった人では、ワクチン効果減弱ははっきりとみられたが (前シーズン接種者: 44% (24~59)、前シーズン未接種群: 13% (-7~30))、感染歴がある患者では認められなかった (前シーズン接種群: 79% (56~86)、前シーズン未接種群: 81% (-32~97))。また、H1N1pdm が流行した 2009/2010 シーズンでは認められず (連続接種群: 20% (-12~43)、単回接種群 19% (-41~54))、H3N2 が流行し

表3 研究②患者特性

	迅速診断陰性 受診回数 (%)	迅速診断インフルエンザ A 陽性受診回数 (%)	迅速診断インフルエンザ B 陽性受診回数 (%)
総数	889	421	358
2011/12 シーズン	294 (33.1)	204 (48.5)	97 (27.1)
2012/13 シーズン	313 (35.2)	153 (36.3)	2 (0.6)
2013/14 シーズン	282 (31.7)	64 (15.2)	259 (72.4)
男性	434 (48.8)	188 (44.7)	165 (46.1)
高校生	202 (22.7)	85 (20.2)	28 (8.9)
中学生	266 (29.9)	127 (30.2)	122 (34.1)
小学生	389 (43.8)	199 (45.3)	201 (56.2)
その他	32 (3.6)	10 (2.4)	7 (2.0)
なんらかの合併症あり	237 (26.7)	115 (27.3)	74 (20.7)
呼吸器系合併症あり	201 (22.6)	100 (23.8)	65 (18.2)
心血管系合併症あり	2 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)

(14) Saito N *et al.* Clin Infect Dis. 2018 ; 67 (6) : 897-904. より改変, 詳細は元論文をご覧ください.

た 2011/2012 シーズンで顕著な差が認められた(連続接種群: -20%(-60~10), 単回接種群 44%(6~67)). 前シーズンインフルエンザ A 感染既往がある患者では, 翌シーズンのインフルエンザ A 感染に対して, 顕著にリスクが低くみられた. その防御効果は 62% (50~70) であり, ワクチン効果 28% (14~40) に比べより優位に高いものであった.

研究②結果: 過去 3 シーズンのワクチン接種歴の影響を検討¹⁴⁾

次に我々は, 過去 3 シーズンのワクチン接種歴, 自然感染歴を考慮した形でワクチン連続接種による効果減弱を検討した. 対象は 2011/2012~2013/2014 インフルエンザシーズンに上五島病院の発熱外来を受診した 9~18 歳の全患者である. この年代を選んだ理由は, 人口移動が少なく, 過去 3 シーズンの接種歴, 感染歴を正確に入手可能であるためである. ワクチン接種回数とワクチン効果の用量依存性の評価を Generalized least square regression を用いて行った. 過去 3 シーズンと受診シーズンのワクチン接種歴から 5 群に分け, 多変量解析でワクチン効果を算出した. 観察期間中 1,668 名の患者にインフルエンザ様症状があり, 迅速診断陽性インフルエンザ A は 421 症例, インフルエンザ B は 358 症例であった (表3). 各交絡因子で補正をしたワクチン効果は, インフルエンザ A 感染に対して①2% (-76~74), ②96% (69~100), ③48% (-7~74), ④52% (11~74), ⑤21% (-26~51) であり, 4 シーズン連続して接種した群のワクチン効果が顕著に低く, 過去のワクチン接種回数とワクチン効果は用量依存的に低下していることがみられた (non-linearity $P < 0.01$ (図1)). この効果減弱は H3N2 が流行したシーズン (2011/2012, 2012/2013) では顕著にみられたが, H1N1 が流行した 2013/14 シーズンでは認められなかった. また, インフルエンザ B でも同

様に用量依存的にワクチン効果減弱がみとめられた. ①-10% (-119-45), ②66% (-5~89), ③48% (-14~76), ④34% (-33~67), ⑤-7% (-83~37) (図2).

考 察

我々は, ワクチン連続接種者のワクチン効果は, 前シーズン未接種のワクチン効果より優位に低く, ワクチン効果は過去のワクチン接種回数に用量依存性低下することを示した. 本研究は, 複数シーズンにわたるワクチン接種歴とインフルエンザ感染歴を考慮してワクチン連続接種の効果減弱を検討した初めての研究であった.

ワクチン連続接種による効果減弱はどのようなときにおこりやすいのか? 機序は?

Smith らは数理モデルによる検討で, この現象がどのような状況でおこりやすいか検討した. Smith らの仮説では, 連続したシーズンでワクチン株間の抗原性の差が少なく, ワクチン株と流行株との抗原の差に大きいときに効果減弱の現象がおこりやすいとした (Antigenic distance hypothesis)¹⁵⁾. Skowronski らはこの仮説を検証するため, H3N2 が流行した, 2010/2011, 2012/2013, 2014/2015 シーズンの解析を行ったところ, ワクチン株の抗原性の差がシーズン間で小さく, 流行株とワクチン株の抗原差が大きいシーズン (2014/2015 シーズン) に顕著に減弱がみられるということを臨床的に示した¹⁶⁾. この現象の機序を説明する仮説のひとつに抗原原罪仮説 (Original antigenic sin) がある¹⁷⁾. 抗原原罪仮説とは, 2 回目にインフルエンザウイルスに感染した場合, 初回に感染したインフルエンザウイルス株と共通するエピトープのみに対して免疫が誘導されるが, 1 回目にはないエピトープには免疫が誘導されないという仮説である. これは 2 回目の感染時, ナイープリンパ球が抑制され, 新しいエピトープに対しては免疫が誘導されず免疫が獲得さ

図1 インフルエンザ A に対するワクチン効果とワクチン接種回数による用量依存性の検討 (4 シーズンの接種歴によりグループ化)

fluA : Influenza A, 95%CI : 95% 信頼区間, VE : ワクチン効果

*Generalized least square regression P nonlinearity < 0.01

**補正因子 : 補正因子 : 年齢, 性別, 合併症, 受診シーズン, 受診月, 発症から来院までの時間, 過去 3 シーズンの fluA 感染歴

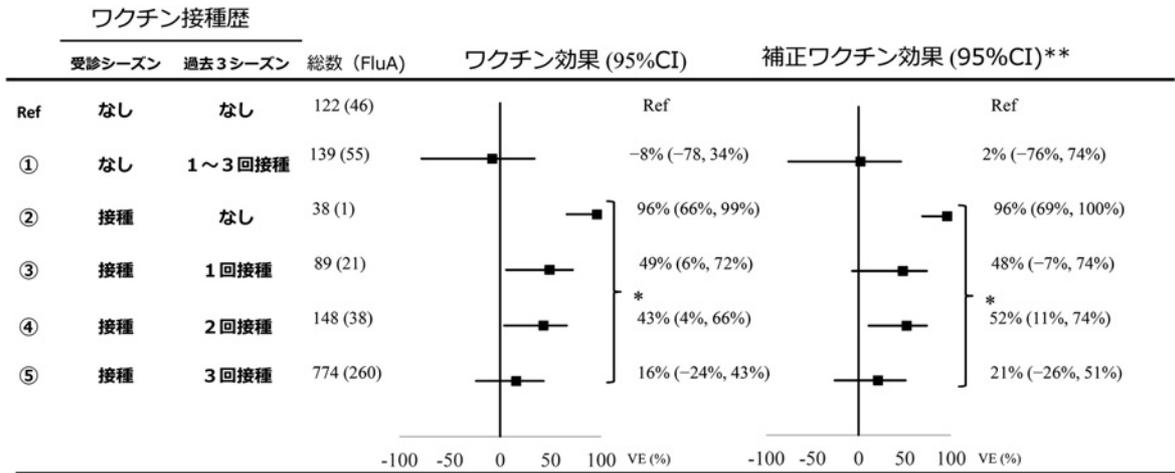
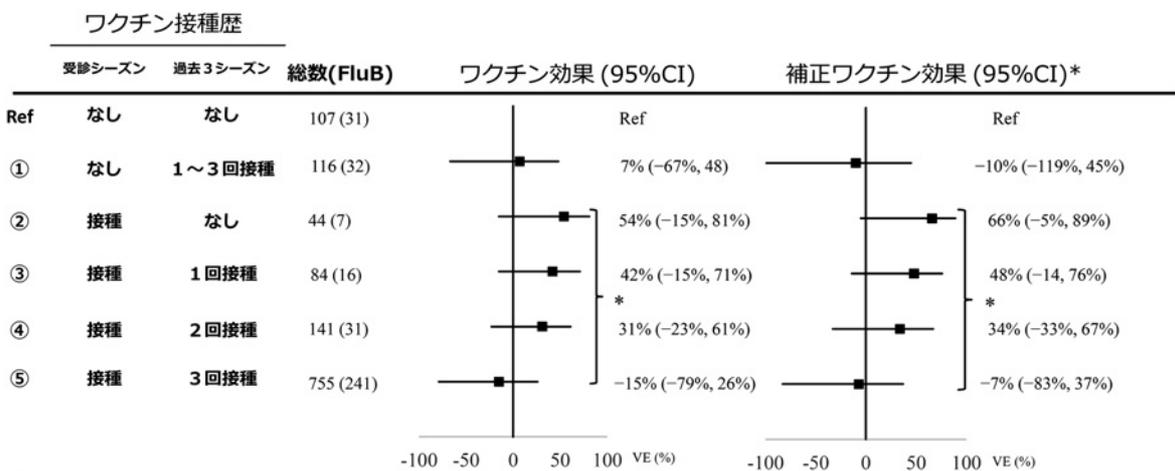


図2 インフルエンザ B に対するワクチン効果とワクチン接種回数による用量依存性の検討 (4 シーズンの接種歴によりグループ化)

fluB Influenza B, 95%CI : 95% 信頼区間, VE : ワクチン効果

*Generalized least square regression P nonlinearity < 0.01

**補正因子 : 補正因子 : 年齢, 性別, 合併症, 受診シーズン, 受診月, 発症から来院までの時間, 過去 3 シーズンの fluB 感染歴



れないためとされている。スプリットワクチンは、もともと自然免疫の誘導が弱い、連続してワクチンを接種するとさらに自然免疫やナイーブリンパ球の誘導が抑えられるのかもしれない。流行株とワクチン株の抗原差が少ない場合には、特異的な免疫が誘導され特に問題とならないが (H1N1pdm など), 抗原差が大きくなった場合 (H3N2 で抗原変異がおきた場合), 交差反応性がワクチン連続接種によりさらに抑えられ、

単回接種者と比べワクチン効果が低くなる可能性がある。また、ワクチンを連続して接種すると、B 細胞性免疫の反応・抗体価上昇が用量依存的に低下するという報告があり、ワクチン効果が接種回数に用量依存的に低下する原因かもしれない¹⁸⁾。また、ワクチン接種による抗体価上昇は、高齢者より若年者のほうが高い¹⁹⁾。しかし、若年者が連続してワクチンを接種すると、抗体価上昇は高齢者の抗体価上昇とそれ程変わら

なくなるという報告がある¹⁹⁾。これは、過去のワクチン接種歴や感染歴がある高齢者はワクチンへの反応を悪く、若年者でもワクチンを連続接種すると同様にワクチンへの反応が悪くなるためと考えられている。我々が主な対象とした若年者(小・中・高校生)はこのワクチン連続接種による効果減弱がおりやすい年代なのかもしれない。

今回の研究結果は、いくつかの限界(Limitation)がある。限界として、検査方法が迅速診断検査のみであること、無症候感染もしくは軽症未受診感染者を含んでいないこと、亜型別の解析を行っていないこと、未測定交絡因子などが挙げられる。また観察研究であるため、最終的な結論を出すのは難しく、今後の更なる検討が必要である。また、我々の研究では、連続接種による効果減弱がおりやすい環境であった可能性がある。それは、①H3N2流行シーズンで抗原変異により、ワクチン抗原株と流行株の抗原性に差がみられたシーズン、②ワクチン抗原が似たものを連続接種していたシーズン、③研究対象が若年者(小・中・高校生)、などである。現状のワクチンは連続接種による効果減弱がある一定条件でおこる可能性がある。そのため、今後はこの現象がおりにくいワクチンの開発をしていく必要があると思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA : Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 ; 64 (30) : 818-25.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA : Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 ; 12 (1) : 36-44.
- 延原弘章, 渡辺由美, 三浦宜彦 : わが国におけるインフルエンザワクチン接種率の推計. *日本公衛誌* 2014 ; 61 (7) : 354-9.
- Aoshi T, Koyama S, Kobiyama K, Akira S, Ishii KJ : Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. *Curr Opin Virol.* 2011 ; 1 (4) : 226-32.
- Hoskins TW, Davies J, Smith AJ, Miller C, Allchin A : Assessment of inactivated influenza A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's hospital. *Lancet.* 1979 ; 313 (8106) : 33-5.
- Keitel WA, Cate TR, Couch RB, Huggins LL, Hess KR : Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine.* 1997 ; 15 (10) : 1114-22.
- Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Cowling BJ, Thompson MG, Shay DK, *et al.* : Influenza vaccine effectiveness in the community and the household. *Clin Infect Dis.* 2013 ; 56 (10) : 1363-9.
- Sullivan SG, Kelly H : Stratified estimates of influenza vaccine effectiveness by prior vaccination: caution required. *Clin Infect Dis.* 2013 ; 57 (3) : 474-6.
- Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, *et al.* : The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017 ; 15 (1) : 159.
- Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, Chambers C, Sundaram ME, De Serres G : Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines.* 2017 ; 16 (7) : 1-14.
- Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, *et al.* : Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol.* 2007 ; 36 (3) : 623-31.
- Suzuki M, Yoshimine H, Harada Y, Tsuchiya N, Shimada I, Ariyoshi K, *et al.* : Estimating the influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza in clinical settings: a hospital-based case-control study with a rapid diagnostic test in Japan. *PLoS One.* 2013 ; 8 (1) : e52103.
- Saito N, Komori K, Suzuki M, Morimoto K, Kishikawa T, Yasaka T, *et al.* : Negative impact of prior influenza vaccination on current influenza vaccination among people infected and not infected in prior season: A test-negative case-control study in Japan. *Vaccine.* 2017 ; 35 (4) : 687-93.
- Saito N, Komori K, Suzuki M, Kishikawa T, Yasaka T, Ariyoshi K : Dose-Dependent Negative Effects of Prior Multiple Vaccinations Against Influenza A and Influenza B among Schoolchildren: A Study of Kamigoto Island in Japan during the 2011-2012, 2012-2013, and 2013-2014 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis.* 2018 ; 67 (6) : 897-904.
- Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS : Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 ; 96 (24) : 14001-6.
- Skowronski DM, Chambers C, De Serres G, Sabauduc S, Winter AL, Dickinson JA, *et al.* : Serial vaccination and the antigenic distance hypothesis: Effects on influenza vaccine effectiveness during A(H3N2) epidemics in Canada, 2010-2011

- to 2014-2015. *J Infect Dis.* 2017 ; 215 (7) : 1059-99.
- 17) Kim JH, Skountzou I, Compans R, Jacob J : Original antigenic sin responses to influenza viruses. *J Immunol.* 2009 ; 183 (5) : 3294-301.
- 18) Thompson MG, Naleway A, Fry AM, Ball S, Spencer SM, Reynolds S, *et al.* : Effects of Repeated Annual Inactivated Influenza Vaccination among Healthcare Personnel on Serum Hemagglutinin Inhibition Antibody Response to A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus during 2010-11. *Vaccine.* 2016 ; 34 (7) : 981-8.
- 19) Mosterin Höpping A, McElhaney J, Fonville JM, Powers DC, Beyer WEP, Smith DJ : The confounded effects of age and exposure history in response to influenza vaccination. *Vaccine.* 2016 ; 34 (4) : 540-6.
-