

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

インフルエンザワクチンの効果に関する研究

主任研究者 神谷 齊 国立療養所三重病院

研究要旨 本年は3年目にあたるが、各施設での流行状況は非常に小さく、有効性の評価をするには結果論として不十分であった。本年は昨年接種者は1回接種、昨年非接種者の一部は2回接種としてとして協力を得たので、そのデータを副反応の変化を中心にまとめた。その他の方法については昨年までとほぼ同様に実施した。また、施設間のデータ比較のために統計パッケージSASを用いて、1998～1999年のデータを三重県、名古屋市、福岡県について再度解析を実施した。

ワクチン接種後の副反応については、ほとんどが前回同様局所反応であり、発赤、腫脹とも3.7～21.3%の間に入った。平均抗体価は株による差が認められたが、1回接種よりも2回接種群の抗体価が高い傾向がみられた。しかし1回接種でもB型を除き40倍以上の抗体価を得ている症例は多かった。また、廣田らの共同研究者奥野らの成績では、ワクチン1回接種後の追加免疫効果は認められないと本年も結論づけており、総合的には1回接種で十分であろうと結論した。

また、SASを用いた1998～1999年の結果は、38℃以上の発熱を発症の指標とした解析で、オッズ比が三重県0.47、名古屋市0.51、福岡県0.49で、有効率は49～53%となった。この仕事は昨年のデータを一部まとめなおして反映されている。

分担研究者 鈴木幹三（名古屋市厚生院），鈴木 宏（新潟大学医学部），田代真人（国立感染症研究所ウイルス製剤部），廣田良夫（大阪市立大学医学部）

③重症化・死亡阻止効果の証明

④ADLによる抗体取得の比較

⑤年齢階級別抗体取得の比較

A. 研究目的

高齢者（65歳以上）に対するインフルエンザワクチンの有効性に関する評価を今年度は次の項目を含めたデザインのもとで行う。

①過去の調査結果のデータベース化

②1回接種と2回接種による抗体取得の比較

B. 研究方法

経年接種による効果を確認することも視野に入れ、10年度に実施した老人保健（福祉）施設、病院を中心とし、その施設に入所（入院）している65歳以上の高齢者で、自身が予防接種を希望した場合及び家族にワクチン接種に関する説明を行い、ワクチン接種に同意が得られた（本人が判断できない場合）もの

を対象とする。

1) ワクチン接種の方法と時期

- ・我が国で発売されている 1999 年度用インフルエンザ HA ワクチンを使用する。
- ・1mL ディスポーザブル注射器を使用し、注射針は 26G とする。
- ・接種回数は、協力が得られれば昨年接種者は 1 回接種、昨年非接種者は 2 回接種とする。
- ・1 回接種の接種時期は、2 回接種者の 2 回目接種の時期と同時期とする。
- ・1 回 0.5mL、上腕皮下接種とし、1 回目と 2 回目感覚は概ね 4 週間とする。
- ・1999 年 12 月中頃までに接種を完了する。
- ・ワクチンの製造会社、ロット番号は各研究者ごとに統一する。

2) 血清学的検査

- ・ワクチン接種者に対しては以下を原則とする。
 - ①接種前に実施する。
 - ②接種後 4～8 週間または 2 回目接種前に実施する。
 - ③2 回接種者は接種後 4～8 週後に実施する。
- ・インフルエンザ抗体は CDC によって決められた 10 倍希釈の HI 法にて測定する。
- ・抗原は感染研から分与された統一抗原を使用する。不足する場合は田代班員に直接連絡して分与を受ける。

3) ウイルス分離

- ・発熱、呼吸器症状を呈する患者を対象の中心として、集団発生のみられた施設は最低 10 検体採取する。
- ・可能であれば無症状者からも同時期にウイルス分離を試みる。
- ・検体は原則として患者の咽頭拭い液とする。
- ・ウイルス分離に使用する細胞は MDCK 細胞

とする。

- ・分離されたインフルエンザウイルスは感染研田代真人ウイルス部長宛に送付する。特に重症例、死亡例における感染ウイルスの特性について田代班員が検討する。
- ・迅速診断キットを各施設に配布し、インフルエンザ様疾患が疑われる患者は発生した場合、施設において迅速診断キットで検査を実施し陽性反応が出た場合、うがい液(咽頭ぬぐい液) 検体の採取を行う(三重県のみ)

4) インフルエンザ調査記録

対象者一人一人についてインフルエンザ調査記録票を作成する。

①対象者の属性、採血時期等の記載

- ・性、生年月日、生活自立度 (ADL)、基礎疾患、ステロイド、免疫抑制剤の服薬
- ・過去のワクチン接種歴

②インフルエンザ予防接種予診票

③副反応記録票

- ・ワクチン接種後 48 時間以内の副反応

④臨床記録経過票

- ・1 日単位での最高体温、症状
- ・併発症状、併発症状の転帰

⑤死亡調査票

- ・インフルエンザ流行期間中に死亡された方の状況
- ・転院先で死亡された場合も可能な限り作成する。

5) 解析

各班が統計解析ソフト「SAS」による解析を行う。

C. 結果と考察

鈴木幹三らは名古屋市内 6 カ所の老人福祉施設及び名古屋市厚生院の入院者計 507 名に

ワクチン 1 回接種を行った。副反応の出現頻度は 24.3% で、発熱 0.6%、発疹 0.6%、注射部位の発赤 21.3%、腫れ 9.7%、痛み 4.1%、その他 4.9% で重篤なものはなかった。ワクチン接種で 4 倍以上の抗体上昇を認めたのでは、A/北京 262/95 (H₁N₁) で 51%、A/シドニー/15/97 (H₃N₂) で 53%、B/山東/7/97/ で 32% で、そのうち 40 倍以上の抗体保有率は A/北京 15 から 53% へ、A/シドニー 50% から 87% へ、B/山東 12% から 36% へ上昇した。対象施設で調査期間中にインフルエンザの患者発生が少数みられたが、流行には至らなかった。

廣田らは 1998-1999 シーズンの詳細解析を行い福岡市 K 老人病院入院患者の内、575 人 (80 歳以上 73%) を対象とし、ワクチン希望者 248 人に接種した。結果はワクチン有効性 OR でみると、38°C 以上の発熱をインフルエンザ様疾患 (ILI) と定義した場合 OR は 0.57 であった。また 39°C 以上の発熱を ILI と定義した場合 OR は 0.49 であった。これはワクチン有効率 51% に相当する。基礎疾患を有する老人入院患者では 50-60% の有効性が認められたとしている。

また廣田の共同研究者奥野らは、55 歳以上の高齢者の初回接種対象者 69 名 (平均年齢 83.3 歳) に 1 回接種をし、さらに 51 名に対して 2 回目接種を行った。また同施設職員 44 名 (平均年齢 34.3 歳) についても 1 回接種を行った。1 回で抗体価 4 倍以上の上昇を示したものは入所者で A/北京 21/39 (54%)、A/シドニー/32/39 (82%)、B/山東/10/39 (26%) であった。同様に職員では 52%、63%、57% であった。また追加免疫の効果については、2 回目と 3 回目の血清抗体価については、4 倍以上の上昇は A/北京 4/26、A/シドニー/2/26、B/山東/1/26 であり、その効果は認められなかった。職員は 6 名

のみであるが、血清の得られた 5 名で有意な上昇は認めなかった。高齢者に対するインフルエンザワクチンの追加免疫効果はほとんど認められなかった。

神谷らは三重県下の 6 老人保健施設に入所している 290 名を対象に昨年度のワクチン接種者は 1 回、非接種者は 2 回接種を行った。ワクチンの接種回数では、発熱の有無に差はみられなかった。抗体価 4 倍以上の獲得の有無別による発熱の違いや有意差はなかった。ワクチン接種 1 回により、発熱率の軽減、死亡率の減少がみられており、ワクチン接種の有効性はあるものと思われた。

鈴木 宏らはインフルエンザワクチンを 1 回皮下接種法で本年も実施し、接種率は高齢者 47.0-96.0%、スタッフ 37.2-97.9% で全体として 3 年目は高率であった。ワクチン効果は発症阻止効果の単変量解析において、発症例は 82 例であり、RR:1.22(95%CI:0.70-2.12) と有効性は示されなかった。その他の関係因子としてスタッフ接種率が高い程発症を阻止し、反対に介護度が高いほど、基礎疾患に呼吸器疾患を有する人で発症し易かった。発症者の重症化 (入院例) は 17 例のみで RR:0.60(0.22-1.69) と有効性は示されなかった。

D. 結論

ワクチン接種後の副反応についてはほとんどが局所の反応であった。発熱は三重県 0/177(0%)、新潟県 7/747(0.7%)、名古屋市 3/507(0.6%) であった。局所の発赤は三重県 31/177(17.5%)、新潟県 92/747(12.3%)、名古屋市 108/507(21.3%)、腫脹は三重県 9/177(5.1%)、新潟県 28/747(3.7%)、名古屋市 49/507(9.7%) であった。また、局所の痛みは

三重県 0/177(0%)、新潟県 19/747(2.5%)、名古屋市 21/507(4.1%)であった。

A/北京株に対する平均抗体価(幾何平均)は三重県(1回接種群)では接種前 12.9、接種後 54.0、名古屋市では接種前 22.8、接種後 86.0、A/シドニー株に対する平均抗体価は三重県(1回接種群)では接種前 57.5、接種後 189.3、名古屋市では接種前 61.0、接種後 202.0、B/山東株に対する平均抗体価は三重県(1回接種群)では接種前 10.6、接種後 28.3、名古屋市では接種前 14.0、接種後 37.3 であり、A/北京、シドニー株に比較しB/山東ではワクチン接種による抗体価の上昇が悪い傾向が認められた。

ワクチン効果については、解析に必要な流行が認められた 1998-1999 年シーズンの結果を統計パッケージ SAS を用いて再度解析を行ったところ、38℃以上の発熱を発症の指標とした解析では、三重県 0.47、名古屋市 0.51、福岡県 0.49 とすべての地区でワクチン接種によりオッズ比の有意な低下が認められ、発熱に対するワクチンの有効性を確認することができた。

以上より 65 歳以上の高齢者へは、ワクチン 1 回接種で有効性があることがより明らかになった。

1999/2000年インフルエンザシーズンに向けたワクチン株の選定と流行ウイルスの性状

分担研究者

国立感染症研究所ウイルス製剤部 田代 真人

WHOの勧告を参考にし、国内外の1998/1999年のインフルエンザ流行状況と分離ウイルス株の抗原解析及び増殖性等を検討した結果、1999/2000年のシーズンはH3N2型とB型が主流となるが、H1N1型の流行の可能性もであると予想された。A香港型に関して、1997年後半から2シーズンにわたって世界各地でA/シドニー型の流行が主流となっており、多くのヒトは既に抗体を持っているために抗原変異株が流行することが予想されたが、A/シドニー株に対する免疫は幅広く効果を示すことが示めされたので、引き続きA/シドニー/5/97 (H3N2) をワクチン株とした。Aソ連型は大きな流行とはならず、来シーズンも主流とはならないとの判断のもとに、引き続きA/北京/262/95 (H1N1) をワクチン株とした。B型はB/山形系統とB/ビクトリア系統の2系統の流行が予想されたので、交差免疫を誘導できる後者に属するB/Shandong/7/97 をワクチン株に選定した。1999/2000年シーズンは、ワクチン株であるA/シドニー株類似のH3N2型とA/北京株類似のH1N1型による中規模の流行があった。またワクチン株とは若干異なるA/カレドニア/20/99類似株が増加しつつあったが、B型はほとんど流行しなかった。

1. 1998/1999年のインフルエンザ流行状況と1999/2000年インフルエンザシーズンに向けたワクチン株の選定経過

昨シーズンに国内で分離された5000株のうちほとんどがH3N2型のA/Sydney/5/97株と同一の株であり、これは世界的な傾向であった。A/Sydney/5/97型は2年連続して流行しており、多くの人々が既に高い抗体を持っているものと考えられた。従って、A/Sydney/5/97株と同一のウイルスが来シーズンにも流行することは考えにくい。一方、抗原性が若干ずれたA/Sichuan/346/98様ウイルスが中国で検出されており、さらに大きく抗原性がずれた変異株A/Fukushima/99/98様のウイルスが国内で分離されたが、これらの少数派ウイルスが1年後の来シーズンに主流を占めるようになることは無いと判断された。また交差免疫の検討から、A/Sydney/5/97ワクチンで十分に免疫しておけば、A

/Sichuan/346/98等の変異株に対してもかなりの程度対応出来ることが期待された。従って、来シーズンのH3N2型ワクチン株は、A/Sydney/5/97株とし、その抗原量を多めにすることが適当であると判断された。

昨シーズンはA/ソ連型(H1N1)の流行はほとんどなく、新たな抗原変異は認められなかった。また次シーズンに同型が流行しても、大きな流行にはならず、その健康被害も大きくはないことが予想された。従って、引き続き北京/262/95 (H1N1) をワクチン株とし、またインフルエンザによる健康被害は圧倒的にA/香港型(H3N2)によるものであるので、A/香港型(H3N2)に比べてA/ソ連型ワクチンの抗原量は少なく設定した。

昨シーズンはB型はB/山形系統とB/Victoria系統の両方が同程度に混在して流行していた。来シーズンもB/山形系統とB/Victoria系統の両方が混在して小～中規模

の流行が起こることが予想された。この際に、B/Victoria 系統の B/Shandong/7/97 株ワクチンで免疫しておけば、B/山形系統の B/Harbin/7/94 類似のウイルスに対しても約 1/2 の交差反応性を示すので、B型ワクチン株としては B/Shandong/7/97 を用いることが適当であると判断された。以上より、1999/2000 年のシーズン用のインフルエンザワクチンは以下のとおりとした。

A/H1N1 型	A/Beijing/262/95	200
A/H3N2 型	A/Sydney/5/97	350
B 型	B/Shangdong/7/97	300
合計		850CCA

2. 抗体保有状況からの流行予測

厚生省の感染症流行予測事業によって行われた、1999 年 8～9 月に採血された健常者の血清抗体価およびその年齢別保有状況調査によると、既に 2 シーズンにわたって流行の主流を占めたワクチン株である A/Sydney (シドニー)/5/97 (H3N2) 株に対しては、全てに年齢層において高い抗体保有率を示していた。従って、次シーズンにはシドニー型による大きな流行と健康被害は起こらないことが予想された。

一方、H1N1 型ワクチンである A/Beijing (北京)/262/95 (H1N1) 株に対しては全ての年齢で抗体保有状況および抗体価が低く、来シーズンは H1N1 型の流行も危惧された。B 型については、一般に抗体価が低いために、いずれの系統のウイルスによる流行が起こる可能性が示唆された。

今シーズン前には 350 万人分 (2 回接種として) のワクチンが市販され、高齢者を中心におよそ 500 万人以上に接種されたものと考

えられた。これは昨シーズンのワクチン接種者に比べて 3 倍以上の接種者数であった。

3. 1999/2000 年のインフルエンザ流行状況と流行ウイルスの性状

1999/2000 年シーズンを含めて 3 シーズン連続して A/シドニー/5/97 に代表されるウイルスが、国内国外ともに A/H3N2 型ウイルスの主流を形成した。A/シドニー/5/97 はワクチン株としても 2 シーズン連続して使用されており、感染症流行予測調査事業による抗体保有状況の調査結果でも、広い年齢層が A/シドニー/5/97 に対する抗体を保有していることが明らかにされており、予想通りに流行規模は昨シーズンに比べて小さかった。流行株のほとんどはワクチン株と抗原性が類似しており、ワクチンが有効であったことが示唆された。

一方で、A/シドニー/5/97 とは抗原性が 4 倍程度異なる A/モスクワ/10/99 を代表株とする変異株が世界各地で出現してきており、これが来シーズンの流行の主流となる可能性がある。

わが国では A/H1N1 型ウイルスは 1995-96 年シーズン以来流行の主流とはなっていなかったが、1999/2000 年シーズンには A/H3N2 型ウイルスとともに流行の主流を形成した。シーズン前の抗体保有状況から予想はされていたが、A/H1N1 型ウイルスの流行は我が国に特徴的なものであった。A/北京/262/95 を使用した 1999/2000 年シーズンのワクチン接種者の抗体応答は、ワクチン株である A/北京/262/95 には高い抗体応答を示したが、流行ウイルスとは若干抗原性がずれていた。世界的には本ウイルスによる大きな流行は見られていないが、国内外ともに 1999/2000 年シーズンのワクチン株であった A/北京/262/95 とは

抗原性の異なる A/ニューカレドニア/20/99 様ウイルスの割合が増えてきている。

B型に関しては、ここ数年、日本を含めて東アジア地域では B/山形/16/88 および B/ピクトリア/2/87 に代表される 2 系統のウイルスが同時に流行していたが、1999/2000 年シーズンは国内では B 型ウイルスの流行はほとんど見られなかった。数株のウイルスが分離されたが、これらの抗原性は前者の系統に属する B/山梨/166/98 に類似しており、海外でも B/山梨/166/98 に類似したウイルスが大部分であった。B/山梨/166/98 を用いたワクチンの接種者は、B/山梨/166/98 だけでなくもう一方の系統のウイルス株である B/山東/7/97 に対しても比較的高く応答した。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究

分担研究者 神谷 齊 国立療養所三重病院
研究協力者 中野 貴司¹⁾ 櫻井 悠郎²⁾ 杉山 明²⁾ 高橋 裕明²⁾
松村 義晴³⁾

1) 国立療養所三重病院 2) 三重県科学技術振興センター保健環境研究所 3) 三重県健康福祉部

研究要旨

三重県下の6ヶ所の老人保健施設、特別養護老人ホーム、病院に入所する65歳以上の高齢者の中でインフルエンザワクチン接種と採血に協力をいただいた290名を対象とした。本年度、対象施設でインフルエンザの流行が確認できたのは1施設であった。ワクチンの接種回数による影響について多重ロジスティックモデルによる解析を行ったところ、抗体価の上昇については2回接種群の方が1回接種群に比べて有意に高くなったが、発熱を指標としたインフルエンザの発病率では有意な差はみられなかった。

研究目的

65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性について検討する。特に平成11年度は、ワクチンの接種回数、ADL（生活自立度）、接種による抗体価の獲得および臨床症状に及ぼす年齢影響について検討することを目的とした。

研究方法

1) 調査対象

三重県内6施設（下記）に入所（入院）する65歳以上の高齢者を対象とした。

- | | |
|--------------|-----------|
| 1. 長寿苑 | 特別養護老人ホーム |
| 2. 社会保険老人施設 | 老人保健施設 |
| 3. ちゅうぶ | 老人保健施設 |
| 4. 慈宗院 | 特別養護老人ホーム |
| 5. 国立療養所三重病院 | 病院 |
| 6. 森の里 | 特別養護老人ホーム |

2) 調査方法

①対象者の設定

ワクチン接種および採血、アンケートに同意が得られた人を対象者とした。

②ワクチン接種

ワクチン接種回数は、昨年度のワクチン接種者は1回、昨年度ワクチン非接種者（不明含む）は2回接種で実施した。

ワクチン2回接種群は、平成11年11月中旬～下旬に1回目のワクチン接種、12月中旬～下旬に2回目のワクチン接種を実施した。ワクチン1回接種群は、同一施設ではワクチン2回接種群の2回目の接種時期に合わせ、12月中旬～下旬にワクチン接種を行った。使用ワクチンは

阪大微研 (Lot No. HAA10) を 1mL の ディスポーザブル注射器 (26G 注射針) にて、上腕皮下に 0.5mL 接種した。本年使用したワクチンの HA 含有量は A/北京/262/95 (H₁N₁) 200CCA/mL、A/シドニー/5/97 (H₃N₂) 350CCA/mL、B/山東/7/97 300CCA/mL である。

③採血

5mL のディスポーザブル注射器にて、各対象者より 1回 3mL 採血し、血清分離後 -20℃ に凍結保存した。ワクチン 1回接種群は第 1 回目の採血をワクチン接種前に、第 2 回目の採血を接種 3～4 週間後に実施した。ワクチン 2回接種群は 1 回目のワクチン接種前、2 回目のワクチン接種前、2 回接種後 3～4 週間後に実施した。

④ウイルス分離材料の採取

発熱、呼吸器症状等のインフルエンザ様症状を呈し、かつ迅速診断キット (FluA) による検査で陽性となった人を対象にウイルス分離を実施した。

⑤臨床症状

臨床症状 (体温、鼻汁、咽頭痛、咳、痰等) について、各施設でワクチンを接種した日から流行が終息した 3 月末まで担当者が臨床経過記録表に記載した。

⑥抗体価測定、ウイルス分離

WHO 方式の 10 倍からの階段希釈を行った血清にデンカ生研の平成 11 年度のワクチン株の 16HA 単位を抗原として、HI 試験を行った。ウイルス分離は MDCK 細胞と 9

日発育鶏卵を用いた。MDCK 細胞は培養用プレートに単層培養し、発育鶏卵は羊膜腔内にそれぞれ被検材料を接種し、所定の時間培養後、CPE または HA 性を検査した。

⑦データの入力、集計、解析

データの入力、集計と統計解析は、表計算ソフト (Excel)、統計解析ソフト (SAS) を用いて行った。

研究結果

1) 基本集計

調査対象者 395 名中、調査期間中に退所、入院、死亡等により調査が中断した人が 105 名みられた。また、退所、入院、死亡については、インフルエンザとの関連はないことを再調査により確認した。この 105 名を除いた 290 名を解析対象者 (以下対象者と略す) とし、集計および解析を行った (表 1、2、3)。

対象者の性別の分布は女性が多く、各施設とも 7～8 割が女性であった (三重病院は 57.7%)。対象者の平均年齢は 82.1 歳で、施設別では 82～85 歳であった (三重病院は、73.5 歳)。性別では、男性 79.0 歳、女性 83.1 歳と女性の方が高かった (表 4)。

生活自立度は、A、B がそれぞれ約 40%、C が約 20% であり、施設間で大きな違いは見られなかった (表 5)。

基礎疾患は、脳血管疾患の後遺症 (38.6%) が最も多く、次いで高血圧 (37.6%)、心疾患 (21.0%) であった (表 6)。

昨年度のワクチンの接種率は、社会保険老人施設、三重病院は 0%、その

他の施設は、約 20～80%であった。また、昨年度ワクチン接種群は今年度 1 回接種、非接種群は今年度 2 回接種を原則とした。ただし三重病院は昨年度ワクチン非接種群のみであるが、今年度は 1 回接種を採用した (表 7)。

2) ワクチン接種後 48 時間以内の副反応

ワクチンの副反応は、発赤 31 例 (17.5%)、腫れ 9 例 (5.1%) であり、その他の副反応はほとんど見られなかった。特に重篤な症状は見られなかった (表 8)。

3) 血清抗体価

ワクチン接種前の (幾何) 平均抗体価は、型別では A シドニーが最も高く、1 回接種群 57.5、2 回接種群 27.4 であった。A 北京は 1 回接種群 12.9、2 回接種群 7.6、B 山東は、1 回接種群 10.6、2 回接種群 10.5 であった。1 回接種群の方が 2 回接種群に比べ、どの型においても高かった。ワクチンを接種することにより、すべての型、接種回数において、抗体価は上昇した (表 9、10、11、12)。

ワクチンを 2 回接種した群が、抗体価 40 倍以上の獲得率が高くなった (表 13)。

生活自立度については、A 北京は、生活自立度が良い群が抗体価の獲得率が高かった。しかし A シドニー、B 山東では生活自立度が良い群が抗体価の獲得率、上昇率が高い傾向は見られるが、差は見られなかった (表 14)。

年齢では、ワクチンを 1 回接種したときの A 北京の 40 倍以上の抗体価の獲得のみ、年齢の低い群の方で獲得率が高く、有意な差がみられた。しかし、

その他は、年齢が低い群の方が抗体価の獲得率、上昇率が高い傾向は見られるが、差は見られなかった (表 15)。

各因子間の交絡を調整するために多重ロジスティックモデルによる解析を行ったところ、ワクチン 2 回接種群がすべての型において抗体価の上昇率、40 倍以上の獲得率が高くなった。A シドニー、B 山東では、40 倍以上の抗体価の獲得率に関して年齢が低い群が高くなった (表 16)。

4) 臨床経過

施設ごとの 38℃以上の発熱者数は、長寿苑が 28 名 (発熱率 48.3%) で他施設に比べ多く、他の施設は 4～11 名 (発熱率 8.5～22.0%) となった (表 17)。また、長寿苑では、1 月 30、31 日に A シドニー類似株が分離された。社会保険老人施設、ちゅうぶの 2 施設でも FluA 陽性者はそれぞれ 6 名、2 名と見られているが、大きな流行はみられなかった。慈宗院、三重病院、森の里では、FluA 陽性者は 1 名も見られなかった。また、インフルエンザによる死亡、入院は見られなかった。

ワクチンの接種回数では、発熱の有無に差は見られなかった。抗体価 (40 倍以上) の獲得の有無別による発熱の違いは、40 倍以上の抗体価を獲得している群が発熱者が少ない傾向が見られたが、有意な差としては見られなかった (表 18、19)。

多重ロジスティックモデルによる解析でも、ワクチンの接種回数と発熱の有無に関係は見られなかった (表 20)。

ワクチンの接種回数と死亡との関係については、インフルエンザによる死

亡者が見られなかったため検証できなかった。

考察

近年、インフルエンザが社会的な注目を集め、ほとんどの入所者がワクチン接種を希望し、ワクチン非接種群の設定が本年は困難であった。また、今年度流行があったと思われるのは1施設のみであったため、ワクチンを接種することによる（非接種に対する）効果について検討は十分出来なかった。しかし、この部分については昨年度（平成10年度）の調査でワクチン接種の有効性について発熱を指標とした解析を行い、有効であることを報告しており、それを変更すべき問題点はなかった。

今年度は、昨年度のワクチン接種歴により、今年度のワクチン接種回数1回または2回に設定し、抗体価の獲得率や上昇率の違い、発熱症状の軽減化について検討した。ワクチン接種前の平均抗体価は、昨年度ワクチン接種者の多い1回接種群が2回接種群より高く、昨年度のワクチン接種による抗体価の影響が残っていると思われる結果となった。また、最終的なワクチン接種後の平均抗体価は、ワクチン2回接種群が1回接種群より高くなった。臨床症状に関しては、38℃以上の発熱の有無は、ワクチンの接種回数による差が認められなかったが、今年度は対象施設に流行がほとんどみられなかったため、十分な検証とはなっていない。

昨年度の調査結果から、高齢者に対してはワクチン1回接種により、インフルエンザの代表的な症状の1つである発熱に関して軽減効果が認められており、ワクチン接種は1回でも有効性は揺るがないと思われ

るが、10倍でもメモリーを持っていれば軽症化できるかどうかについての疑問は残ったままである。

表1. 調査対象者の解析対象者および途中脱落者の内訳

施設名	解析対象者	調査脱落者	総計
長寿苑	58	19	77
社会保険老人施設	50	32	82
ちゅうぶ	43	21	64
慈宗院	66	11	77
三重病院	26	14	40
森の里	47	2	49
総計	290	105	395

表2. 調査途中脱落者の詳細

施設名	非接種	退所	死亡	入院	採血なし	ステロイド	総計
長寿苑	3	1	9	4		2	19
社会保険老人施設	3	17	2	3	7		32
ちゅうぶ	1	14	1	11			27
慈宗院	1		3	7			11
三重病院	1	12	1				14
森の里			2				2
総計	9	44	18	25	7	2	105

※ステロイドは、ステロイドまたはアマンタジン使用者。抗体価に影響を及ぼすため、調査から除いた。

※複数の項目に該当する人は、左側の項目を優先した（例：入院後死亡した人は、死亡のみに計上）。

表3. 調査期間中の死亡者の詳細

施設名	性別	年齢	死亡年月日	死亡理由
長寿苑	女性	95	3月15日	心不全
	女性	91	12月29日	急性心不全
	女性	83	12月29日	呼吸不全
	女性	92	3月24日	呼吸不全
	男性	83	2月14日	心不全
	女性	79	1月26日	急性心不全
	女性	82	2月8日	心不全
	女性	83	3月3日	呼吸不全
	男性	69	3月5日	誤えん性肺炎
社会保険	女性	92	12月	心不全
	女性	89	12月	心不全
ちゅうぶ	女性	86	12月5日	脳機能低下、肺化膿症
慈宗院	男性	68	2月19日	高カリウム血症
	女性	87	1月17日	老衰
	男性	89	3月6日	心不全
三重病院	女性	84	2月4日	呼吸不全
森の里	女性	95	3月2日	老衰
	男性	84	12月31日	心不全

表4. 性年齢構成

施設名	性	65-74歳	75-84歳	85歳以上	計	総計
長寿苑	男性	4	3	6	13	58
	女性	6	18	21	45	
社会保険老人施設	男性	6	5	3	14	50
	女性	3	15	18	36	
ちゅうぶ	男性	3	3	3	9	43
	女性	1	12	21	34	
慈宗院	男性	5	5	2	12	66
	女性	11	15	28	54	
三重病院	男性	7	4		11	26
	女性	8	5	2	15	
森の里	男性	2	6	4	12	47
	女性	3	15	17	35	
総計	男性	27	26	18	71	290
	女性	32	80	107	219	

表5. 生活自立度

施設名	健康	J	A	B	C	総計
長寿苑		6	24	20	8	58
社会保険老人施設			19	26	5	50
ちゅうぶ		1	21	20	1	43
慈宗院			23	18	25	66
三重病院		3	9	4	10	26
森の里	4		15	20	8	47
総計	4	10	111	108	57	290

表6. 基礎疾患（複数回答）

施設名	心疾患	呼吸器	糖尿病	高血圧	脳血管	その他	対象者
長寿苑	14	4	3	21	22	48	58
社会保険老人施設	4	1	5	9	27	25	50
ちゅうぶ	8	1	12	18	12	25	43
慈宗院	25	2	8	34	21	3	66
三重病院	1	1	1	5	8	13	26
森の里	9	1	3	22	22	6	47
総計	61	10	32	109	112	120	290
%	21.0	3.4	11.0	37.6	38.6	41.4	100

表7. 今年度のワクチン接種回数と昨年度のワクチン接種状況

施設名	今年度	昨年接種	非接種	接種不明	総計
長寿苑	1回	34	1		35
	2回		23		23
社会保険老人施設	1回				
	2回		50		50
ちゅうぶ	1回	10			10
	2回		23	10	33
慈宗院	1回	22			22
	2回		44		44
三重病院	1回		26		26
	2回				
森の里	1回	37	2		39
	2回		8		8
総計	1回	103	29		132
	2回		148	10	158

表8. ワクチン接種後48時間以内の副反応

症状	人数	%
発熱	0	0.0
発疹	0	0.0
発赤	31	17.5
腫れ	9	5.1
痛み	0	0.0
その他	2	1.1
対象者	177	100

※その他は注射部位の痒み、下痢回数各1名。

※昨年度ワクチンを接種していない177名の集計。

表9. ワクチンの幾何平均抗体価

ワクチン株	回数	1回目	2回目	3回目
A北京	1回	12.9		54.0
	2回	7.6	56.6	82.1
Aシドニー	1回	57.5		189.3
	2回	27.4	286.8	335.8
B山東	1回	10.6		28.3
	2回	10.5	39.0	47.0

表 10-1. ワクチン2回接種者のワクチン接種前後（ワクチン1回目の前とワクチン2回目の後）の抗体価（A北京）

2回目 接種後	1回目接種前										総計	
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	≥2560		
≥2560	1		1									2
1280	2	3										5
640	5	3	1			1	1	1				12
320	14	6	1	2	1							24
160	14	3	2	2	1							22
80	22	2	2	2	1							29
40	17	3	1	1								22
20	19	2	2									23
10	12	2										14
<10	5											5
総計	111	24	10	7	3	1	1	1	0	0		158

表 10-2. ワクチン1回接種者のワクチン接種前後の抗体価（A北京）

接種後	接種前										総計	
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	≥2560		
≥2560		1						1				2
1280						1				1		2
640	1		2	1		2	1					7
320	9	2	1		3	1						16
160	4	3	4	2	2	2	1					18
80	5	2	3	6	2	2						20
40	9	7	3	1								20
20	8	5	1									14
10	14	2										16
<10	16				1							17
総計	66	22	14	10	8	8	2	1		1		132

表 11-1. ワクチン2回接種者のワクチン接種前後（ワクチン1回目の前とワクチン2回目の後）の抗体価（Aシドニー）

2回目 接種後	1回目接種前										総計	
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	≥2560		
≥2560		2	7	6	1		1					17
1280	2		8	7	7	2						26
640	2	4	3	8	3	5	2	1				28
320	2	4	8	8	2	4	1					29
160	2	7	5	5	4	2						25
80	1	5	5	2	1							14
40	4	7	2									13
20		2		1								3
10	1		1									2
<10	1											1
総計	15	31	39	37	18	13	4	1	0	0		158

表 11-2. ワクチン1回接種者のワクチン接種前後の抗体価 (Aシドニー)

接種後	接種前										総計
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	≥2560	
≥2560			1	2	1	2	2	1		1	10
1280			2	2	1		6	2		1	14
640		1	1	1	1	2	5	3			14
320	1		2	4	2	9	6	2	1		27
160	3		4	5	6	0	1				25
80	5		2	7	2						16
40	3	2	3	2							10
20	3		1								4
10	3										3
<10	0			1	1	1					9
総計	24	3	16	24	14	20	20	8	1	2	132

表 12-1. ワクチン2回接種者のワクチン接種前後 (ワクチン1回目の前とワクチン2回目の後) の抗体価 (B山東)

2回目接種後	1回目接種前										総計
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	≥2560	
≥2560				1		1					2
1280	1	1	4	1	1						8
640	2				1						3
320	1	3	3	1		2	1				11
160	5	3	3	2	1	1					15
80	12	2	3	5	2		1				25
40	16	5	8	4					1		34
20	14	5									19
10	21	0									27
<10	14										14
総計	86	25	21	14	5	4	2	0	1	0	158

表 12-2. ワクチン1回接種者のワクチン接種前後の抗体価 (B山東)

接種後	接種前										総計
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	≥2560	
≥2560		1		1	2	1	1				6
1280			1		1			1			3
640	1		1	1							3
320		1	1	3			1				6
160		4	1			2					7
80	5		2	4	2						13
40	10	3	4								17
20	9	3	3	1							16
10	16	0	3								25
<10	32	2		1	1						36
総計	73	20	16	11	6	3	2	1			132

表 13. ワクチンの接種回数による抗体価 40 倍以上の獲得

		≥40 (%)	<40	計	p-value
A/北京	1 回接種	56 (54.9)	46	102	p=0.013
	2 回接種	103 (71.0)	42	145	
A/シドニー	1 回接種	30 (69.8)	13	43	p=0.001
	2 回接種	80 (94.1)	5	85	
B/山東	1 回接種	35 (32.1)	74	109	p=0.001
	2 回接種	72 (54.5)	60	132	

※ワクチン接種前の時点で抗体価 40 倍以上を獲得していない人を対象とした。

※検定は、ワクチン株ごとの χ^2 検定

表 14. ADL 別ワクチン接種による抗体価 40 倍以上の獲得

		≥40 (%)	<40	計	p-value
A/北京	ADL 良	68 (64.8)	37	105	p=0.009
	ADL 不良	67 (47.2)	75	142	
A/シドニー	ADL 良	42 (77.8)	12	54	p=0.561
	ADL 不良	53 (71.6)	21	74	
B/山東	ADL 良	49 (49.0)	51	100	p=0.332
	ADL 不良	59 (41.8)	82	141	

※ワクチン接種前の時点で抗体価 40 倍以上を獲得していない人を対象とした。

※ワクチン接種 1 回目の前後の抗体価の変化の示す。

※検定は、ワクチン株ごとの χ^2 検定

表 15. 年齢別ワクチン接種による抗体価 40 倍以上の獲得

		≥40 (%)	<40	計	p-value
A/北京	65-74 歳	34 (73.9)	12	46	p=0.011
	75-84 歳	50 (53.2)	44	94	
	85 歳以上	51 (47.7)	56	107	
A/シドニー	65-74 歳	24 (85.7)	4	28	p=0.290
	75-84 歳	37 (71.2)	15	52	
	85 歳以上	34 (70.8)	14	48	
B/山東	65-74 歳	25 (49.0)	26	51	p=0.783
	75-84 歳	39 (44.3)	49	88	
	85 歳以上	44 (43.1)	58	102	

※ワクチン接種前の時点で抗体価 40 倍以上を獲得していない人を対象とした。

※ワクチン接種 1 回目の前後の抗体価の変化の示す。

※検定は、ワクチン株ごとの χ^2 検定

表 16-1. ワクチン接種による抗体価 40 倍以上獲得 (多重ロジスティックモデル-A 北京)

	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
ワクチン回数 2回/1回	3.022 (1.639 , 5.571)	0.000
性 女性/男性	1.405 (0.691 , 2.858)	0.348
年齢 75-84歳/65-74歳	0.246 (0.097 , 0.619)	0.005
85歳以上/65-74歳	0.227 (0.089 , 0.579)	
生活自立度 不良/良	0.294 (0.159 , 0.544)	0.000
北京接種前 10倍以上/10倍未満	3.288 (1.611 , 6.712)	0.001

※ワクチン接種前に抗体価 40 倍未満を対象にしている。

表 16-2. ワクチン接種による抗体価 40 倍以上獲得 (多重ロジスティックモデル-A シドニー)

	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
ワクチン回数 2回/1回	5.312 (1.383 , 20.402)	0.015
性 女性/男性	2.364 (0.555 , 10.074)	0.245
年齢 75-84歳/65-74歳	0.145 (0.025 , 0.839)	0.072
85歳以上/65-74歳	0.108 (0.014 , 0.857)	
生活自立度 不良/良	0.536 (0.150 , 1.918)	0.338
シドニー接種前 10倍以上/10倍未満	12.803 (3.009 , 52.730)	0.000

表 16-3. ワクチン接種による抗体価 40 倍以上獲得 (多重ロジスティックモデル-B 山東)

	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
ワクチン回数 2回/1回	3.123 (1.741 , 5.600)	0.000
性 女性/男性	0.799 (0.402 , 1.591)	0.524
年齢 75-84歳/65-74歳	0.545 (0.251 , 1.183)	0.087
85歳以上/65-74歳	0.412 (0.412 , 0.906)	
生活自立度 不良/良	0.754 (0.428 , 1.335)	0.333
山東接種前 10倍以上/10倍未満	4.278 (2.350 , 7.807)	0.000

表 17. 38℃以上の発熱者

施設名	発熱あり (%)	なし	総計
長寿苑	28 (48.3)	30	58
社会保険老人施設	11 (22.0)	39	50
ちゅうぶ	7 (16.3)	36	43
慈宗院	11 (16.7)	55	66
三重病院	4 (15.4)	22	26
森の里	4 (8.5)	43	47
総計	65 (22.4)	225	290

表 18. ワクチンの接種回数と 38℃以上の発熱者

	発熱あり (%)	なし	総計
1回	30 (22.7)	102	132
2回	35 (22.2)	123	158
総計	65 (22.4)	225	290

表 19. 抗体価 40 倍以上獲得と 38℃以上の発熱者

		発熱あり (%)	なし	計	p-value
A/北京	≥40	40 (19.9)	161	201	p=0.165
	<40	25 (28.1)	64	89	
A/シドニー	≥40	57 (21.3)	211	268	p=0.172
	<40	8 (36.4)	14	22	
B/山東	≥40	26 (18.6)	114	140	p=0.169
	<40	39 (26.0)	111	150	

※抗体価はワクチン接種後（1回接種者は接種後、2回接種者は2回目接種後）

表 20. 38℃以上の発熱（多重ロジスティックモデル）

		オッズ比 (95%信頼区間)	p値
ワクチン回数	2回/1回	0.935	(0.519 ,	1.685)	0.824
性	女性/男性	1.030	(0.523 ,	2.030)	0.931
年齢	75-84歳/65-74歳	1.233	(0.546 ,	2.785)	0.871
	85歳以上/65-74歳	1.107	(0.488 ,	2.511)	
生活自立度	不良/良	1.571	(0.860 ,	2.870)	0.142
北京接種後	40倍以上/40倍未満	0.749	(0.384 ,	1.462)	0.397
シドニー接種後	40倍以上/40倍未満	0.543	(0.195 ,	1.508)	0.241
山東接種後	40倍以上/40倍未満	1.694	(0.933 ,	3.077)	0.083

高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果に関する研究 (1999/2000 シーズン)

分担研究者 鈴木 幹三 名古屋市厚生院附属病院
研究協力者 鳥居 正芳, 山本 俊信, 水野 弥一
名古屋市厚生院附属病院
後藤 則子、中北 隆 名古屋市衛生研究所

要旨

名古屋市内の6ヶ所の老人福祉施設入所者および名古屋市厚生院附属病院の入院患者、計507名にワクチン接種を行い、インフルエンザワクチンの効果を検討した。副反応の出現頻度は24.3%であった。発熱0.6%、発疹0.6%、注射部位の発赤21.3%、腫れ9.7%、痛み4.1%、その他4.9%（注射部位の痒みなど）で、重篤なものはなかった。ワクチン接種によって4倍以上の抗体上昇を認めたものは、A/北京/262/95(H1N1)で51%、A/シドニー/5/97(H3N2)で53%、B/山東/7/97で32%、分離株A(H3N2)で50%であった。40倍以上の抗体保有率は、A/北京/262/95(H1N1)で15%から53%へ、A/シドニー/5/97(H3N2)で50%から87%へ、B/山東/7/97で12%から36%へ、分離株A(H3N2)で37%から78%へ上昇した。2000年1月初めから2月下旬に名古屋市内でインフルエンザの流行を認め、対象施設においては咽頭ぬぐい液検査で22名からA/H3N2ウイルスを分離した。インフルエンザ患者の発生が少数みられたが、流行にまでは至らなかった。

A. 研究目的

高齢者（65歳以上）に対するインフルエンザワクチン1回接種法の有効性、安全性に関する評価を行う。

B. 研究方法

1) 対象施設

名古屋市厚生院特別養護老人ホーム（特2、特4、各定員100名）、名古屋市厚生院附属病院（定員224名）、名古屋市内の特別養護老人ホーム黒石荘（定員100名）、養護老人ホーム寿荘（定員250名）、軽費老人ホーム清風荘（定員100名）および植田寮救護施設（定員170名）の6施設と1病院で行った。

2) 対象者

名古屋市厚生院特別養護老人ホーム（特2、特4）に入所中の65歳以上の高齢者139名（男性32名、女性107名）、黒石荘に入所中の77

名（男性25名、女性52名）、寿荘に入所中の137名（男性35名、女性102名）、清風荘に入所中の68名（男性11名、女性57名）、名古屋市厚生院附属病院に入院中の11名（男性4名、女性7名、うち1名は観察期間前に退院し通院中）、植田寮に入所中の75名（男性57名、女性18名）の合計507名（男性164名、女性343名、平均79.7歳）を対象とした（表1）。ワクチン接種および抗体価測定のための採血にあたっては、本人または家族からの同意を得た。

対象者の日常生活動作能力（ADL）は、障害老人の日常生活自立度：健康、J、A、B、Cに従い判定した。507名中、健康26名、J232名、A101名、B88名、C60名で、健康+Jの自立者が51%を占めていた（表2）。

基礎疾患は、507名中心疾患171名（34%）、呼吸器疾患102名（20%）、糖尿病52名（10%）、