

図2 インフルエンザ発症要因に関するロジスティック重回帰分析

解析対象：新潟県高齢者施設入所者1629名。性、年齢、シーズン(1998-99, 99-2000年)で補正。

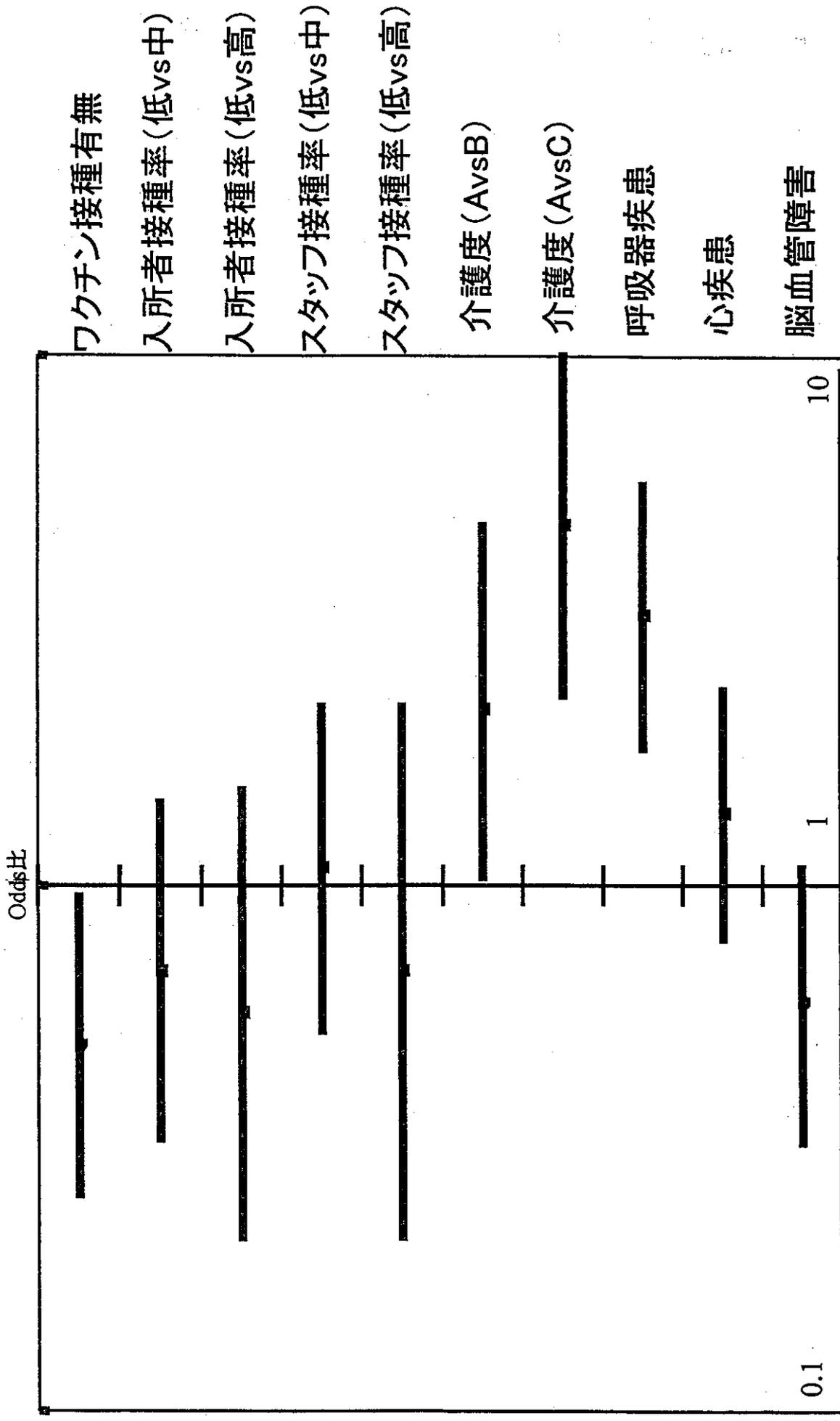


図3 重症化(入院)要因に関するロジスティック重回帰分析

解析対象:新潟県高齢者施設入所者1629名。性、年齢、シーズン(1998-99, 99-2000年)で補正。

老人病院入院患者におけるインフルエンザワクチンの有効性：  
疾病定義と観察期間の影響

分担研究者 廣田良夫（大阪市大、公衆衛生）

共同研究者 奥野良信、前田章子（大阪府立公衆衛生研究所）

**研究要旨** 老人病院入院患者を対象にインフルエンザワクチンを接種し、ワクチン有効性を調べた。施設内の発熱者割合をもとに症状の観察期間を厳密に限定すると、発熱 38℃以上のインフルエンザ様疾患（ILI）についてのオッズ比（OR）は 0.57、発熱 39℃以上の ILI についての OR は 0.49 であった。後者の発病防止効果は前者の発病防止効果より 19%大きく検出されたことになる。

**A. 研究目的**

基礎疾患を有する高齢者を対象にインフルエンザワクチンの有効性を検討する。健常高齢者（老人ホーム入所者など）に関するワクチン有効性の報告は多くあるが、frail elderly に関しては追跡が困難なためこれまで報告は限られている。

また混合流行のシーズンにおいて、発病観察期間の限定がワクチン有効性の検出に与える影響を検討する。二峰性の流行曲線を示すシーズンには明確な流行期間を設定することが困難なため、これまで報告事例はない。

**B. 研究方法**

福岡市K老人病院の入院患者のうち、調査参加者 575 人を対象とした（男 18%、80 歳以上 73%）。このうちワクチン接種を希望し、且つ主治医が接種を適当と判断した者 248 人にワクチンを接種した（1998 年 11 月 17 日）。

化血研製ワクチン（Lot No. 190C）を 1 回 0.5ml 上腕皮下接種した。使用した注射針は 29G である。ワクチン 1ml 中の HA 含有量は以下のとおりである：A/北京/262/95(H1N1)250CCAeq；A/シドニー/5/97(H3N2)300CCAeq；B/三重/1/93 300CCAeq（計 850CCAeq）。

第 1 回目採血は 1998 年 11 月 9～16 日、第 2 回目採血（接種者のみ）は 12 月 16～22 日、第 3 回目採血は 1999 年 3 月 23～31 日に行った。

基礎疾患に関しては、心疾患、呼吸器疾患、糖尿病、高血圧、脳梗塞、脳血管疾患の後遺症、その他の疾患（8 項目）、ステロイド・免疫抑制剤の使用、の 8 項目について主治医が調査票に記入した。ワクチン副反応（接種後 48 時間）は担当看護婦が判定した。

発病調査は 1998 年第 48 週（11 月 29 日～12 月 5 日）から 1999 年第 12 週（3 月 21～27 日）まで行い、担当看護婦が週毎に、最高体温、鼻汁、咽頭痛、咳について記入した。死亡者の死因は、死亡診断書により特定した。

**C. 研究結果**

**①インフルエンザ流行**

図に福岡県の感染症発生動向調査におけるインフルエンザ様疾患届出患者数の推移を示す。県内の流行は 1998 年第 50 週（12 月 13～19 日）から始まり 1999 年第 15 週（4 月 11～17 日）までに終息し、明瞭な 2 峰性のピークを示している。

**②対象病院における流行状況**

図下段に、対象病院における発熱者割合の推移を示す。発熱 37.5℃以上および 38℃以上に関しては、地域の流行と同様に明瞭な 2 峰性の曲線を示すが、発熱 38.5℃以上および 39℃以上に関しては明瞭ではない。これは後半の流行が B 型に起因するため、高熱を発現するものが少ないことによると解釈される。発熱 38℃以上の曲線から、1999 年の第 1 週から第 10 週の間が院内の流行期間と考えられる。院内流行は地域での流行とほぼ同時に始まっているが、院内の流行終息は地域の流行終息より早かったことが明らかである。

この間院内の患者からは、1999 年第 3 週（1 月 17～23 日）と第 4 週（1 月 24～30 日）に採取した咽頭ぬぐい液 40 検体中 5 検体から A/H3N2 株が分離された。また第 11 週（3 月 14～20 日）に採取した 7 検体中 4 検体から B 型株（B/Harbin/7/94・B/三重/1/93/類似株）が分離された。

また、1999 年第 1 週（1 月 3～9 日）から第 12 週（3 月 21～27 日）まで「ディレクティジェンFluA」による迅速診断を行った。計 129 検体中、陽性 21、疑陽性 5 であった。陽性または疑陽性 26 例中 25 例は第 8 週（2 月 21～27 日）までに採取された検体であるが、残りの 1 例は 3 月 26 日に採取された検体であった。

**③対象者の観察**

上記②に基づき、発病の観察期間は 1999 年の第 1 週（1 月 3～9 日）から第 10 週（3 月 7～13 日）と設定した。

ワクチン接種時点での調査参加者計 575 人（接種

248、非接種 327)のうち、1998年第52週(12月27日~1月2日)までに23人が死亡した。観察開始時(1月3日)の生存者中、65才以上の531人(接種者234、非接種297)を解析対象とした。

#### ④接種群と非接種群の特性比較(表1)

両群とも女子が80%以上、最高齢者は100才を超える。ADLがB以上(寝たきり)の者が80%に達する。心疾患、脳梗塞、がんを基礎疾患に有する割合は、いずれも非接種群に有意に高い。

#### ⑤ワクチン接種と相対危険

結果指標別の相対危険を表2と表3に示す。結果指標としては、最高体温のcut-off値を38℃または39℃とした。観察期間中の死亡40人についても、死因に拘らず最高体温による結果指標発生(発病)の有無にカウントした。

発熱38℃以上のインフルエンザ様疾患(ILI)に関しては、(表2)、接種のcrude odds ratio(OR)は0.59(95%CI:0.14~0.84)、12変数を組み込んだunconditional logistic modelによるadjusted ORは0.60(0.42~0.88)、病棟で層化したconditional modelによるadjusted ORは0.57(0.39~0.84)であり、有意なワクチンの発病防止効果を示している。

発熱39℃以上のILIに関しては(表3)、各々0.50(0.30~0.85)、0.53(0.30~0.91)、0.49(0.28~0.87)であり、conditional modelで得られたORから、39℃以上のILIに対するワクチンの発病防止効果は38℃以上のILIに比べて、19%大きく検出されたことになる $[(1-0.49)/(1-0.57)]$ 。

また男性は女性に比べて発病リスクが大であり、ADLの低下に伴い発病リスクが増大するという結果を得た。

#### D. 考察

調査を行った1998/99年のシーズンは、A香港型とB型の混合流行であり、ワクチン有効性の調査という観点からは厳しい環境であった。福岡県における流行は明らかな2峰性を示しているが、ウイルス分離および迅速診断結果から、院内においては相当程度の同時混合流行があったことが考えられる。このような状況下でも、ワクチン有効性が検出されたのは、院内での流行規模が大きかったことによると考えられる。

ワクチン有効性をORで見ると、38℃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である。過去の調査では、HI価で感染が確認された者のうち77%は38℃以上の発熱を示した

が、38℃以上の発熱者のうち感染が確認されたものは22%に過ぎなかった。従って発熱38℃以上のILIを結果指標として得られたORは、ワクチンの有効性を大きく過小評価したものと考えられる。

また、39℃以上の発熱をILIと定義した場合、ORは0.49であった。これはワクチンの有効率51%に相当するものである。発熱39℃をcut-off値とすることは、ワクチン有効性調査におけるILIの定義として、優れた指標であることを示唆している。39℃以上のILIに対するワクチンの発病防止効果は、38℃以上のILIに対する効果の19%増を示した。これは主にインフルエンザ以外の急性呼吸器感染の混入が減少した結果と考えられる。観察期間を施設の最流行期間に限定した今回の解析で得られたORは0.57(ILI $\geq$ 38℃)と0.49(ILI $\geq$ 39℃)であり、観察期間を地域の流行期間とした解析で得られたOR(各々0.75~0.8、0.5~0.55)より小さい。

以上の結果は、インフルエンザワクチンによる発病防止効果を調査する際、①観察期間を対象集団の最流行期に限定する②厳しい疾病定義(strict criteria)を通用することの重要性を示している。米国予防種諮問委員会(US-ACIP)は、老人施設入所者では発病に対する有効率を30~40%、肺炎やインフルエンザによる入院に対しては、50~60%と要約している。基礎疾患を有する老人入院患者でも今回同程度の有効性が認められた。

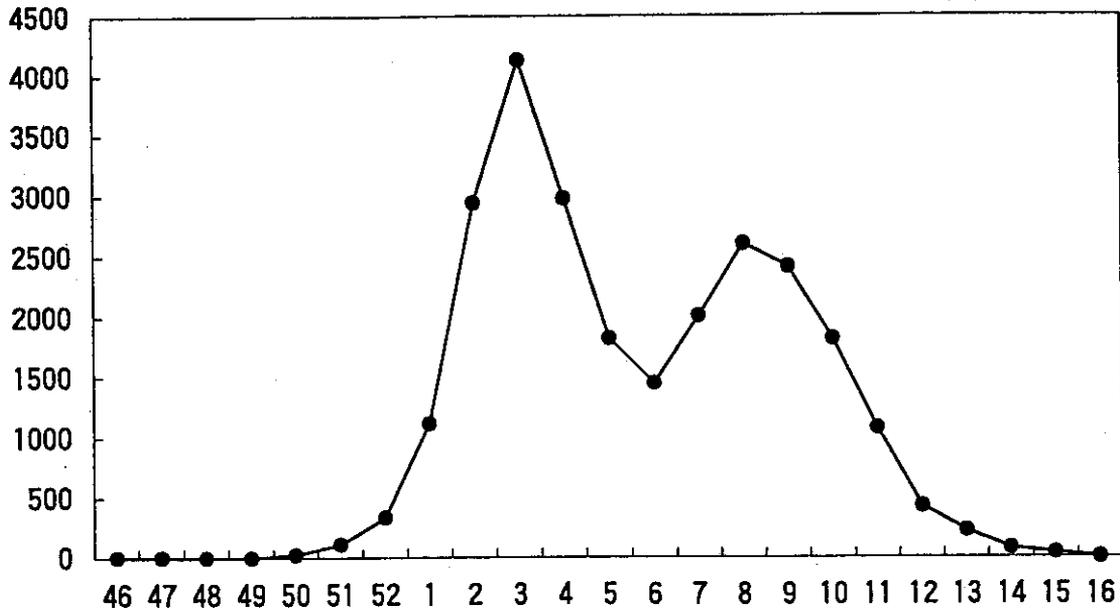
#### E. まとめ

老人病院入院患者を対象にインフルエンザワクチンを接種し、ワクチン有効性を調べた。発熱38℃以上のインフルエンザ様疾患(ILI)についてのオッズ比(OR)は0.57、発熱39℃以上のILIについてのORは0.49であり、いずれにおいても有意な発病リスクの低下を認めた。

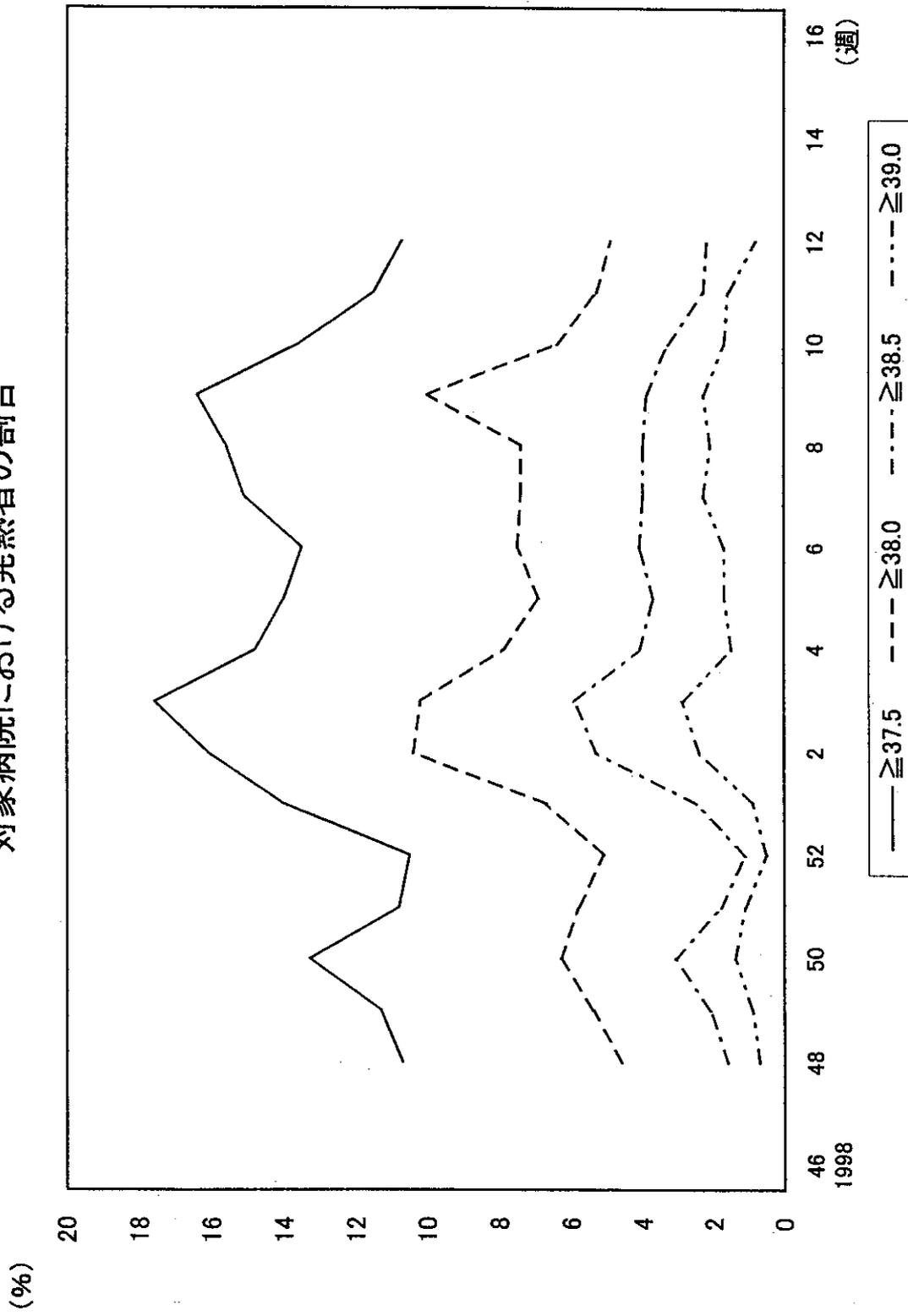
#### F. 文献

- Hirota Y, et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 1992;21(3):574-582.
- 廣田良夫ほか. インフルエンザ疫学研究の原理と方法:特にワクチン有効性の評価との関連で. *感染症誌* 1994;68:1293-1305.
- Center For Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza:part1, Vaccines-Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR*2000;49(RR-03):1-38.

図1. 福岡県インフルエンザ様疾患届出総数(1998/99)



# 対象病院における発熱者の割合



(表1) 接種群と非接種群の特性比較

特性	接種(N=234) n (%)	非接種(N=297) n (%)	P値
女	191 (82)	247 (83)	0.643
平均年齢 (範囲)	84.2 (65.8-103.0)	84.5 (65.9-100.3)	0.621 (a)
年齢			0.912
65-69	11 (5)	10 (3)	
70-79	53 (23)	70 (24)	
80-84	50 (21)	59 (20)	
85-89	69 (29)	94 (32)	
90+	51 (22)	64 (22)	
ADL			0.998
j 2	2 (1)	1 (0)	
A	45 (19)	58 (20)	
B	84 (36)	107 (36)	
C	103 (44)	131 (44)	
心疾患(+)	109 (47)	164 (55)	0.048
呼吸器疾患(+)	29 (12)	40 (13)	0.715
糖尿病(+)	30 (13)	29 (10)	0.266
高血圧(+)	77 (33)	94 (32)	0.758
脳梗塞(+)	154 (66)	223 (75)	0.019
脳血管疾患後遺症(+)	132 (56)	172 (58)	0.695
<その他の主要疾患> がん(+)	6 (3)	22 (7)	0.013
消化管疾患(+)	4 (2)	4 (1)	0.736 (b)
肝胆膵疾患(+)	9 (4)	12 (4)	0.909
循環系疾患(+)	3 (1)	5 (2)	1.000 (b)
神経系疾患(+)	23 (10)	32 (11)	0.723
骨関節系疾患(+)	52 (22)	69 (23)	0.783
皮膚疾患(+)	23 (10)	29 (10)	0.980
ステロイド使用	2 (1)	4 (1)	0.699 (b)

(a) Wilcoxon rank sum test, (b) Fisher's exact test, その他は Chi-square test.

(表2) インフルエンザ様疾患(発熱38度以上)

要因	n / N (%)	Crude		Unconditional model		Conditional model	
		OR(95%CI)	P値	OR(95%CI)	P値	OR(95%CI)	P値
接種	なし	1		1		1	
	あり (P=0.003)	0.59 (0.41-0.84)	0.003	0.60 (0.42-0.88)	0.009	0.57 (0.39-0.84)	0.005
性	女	1		1		1	
	男 (P=0.005)	1.89 (1.20-2.96)	0.006	2.19 (1.32-3.64)	0.002	2.05 (1.21-3.48)	0.008
ADL	j 2.A	1		1		1	
	B	1.70 (1.00-2.90)	0.051	1.54 (0.87-2.70)	0.136	1.75 (0.97-3.14)	0.062
	C (P=0.001)	3.41 (2.04-5.69) (Trend : P=0.000)	0.000	3.27 (1.87-5.70) (Trend : P=0.000)	0.000	4.33 (2.37-7.88) (Trend : P=0.000)	0.000

\*モデルに組み込んだ変数:接種,性,ADL,年齢,心疾患,呼吸器疾患,脳梗塞,脳血管疾患後遺症,がん,肝胆膵疾患,その他の循環系疾患,皮膚疾患

(表3) インフルエンザ様疾患(発熱39度以上)

要因	n / N (%)	Crude		Unconditional model		Conditional model	
		OR(95%CI)	P値	OR(95%CI)	P値	OR(95%CI)	P値
接種	なし	1		1		1	
	あり	0.50 (0.30-0.85)	0.010	0.53 (0.30-0.91)	0.023	0.49 (0.28-0.87)	0.016
性	女	1		1		1	
	男	2.03 (1.16-3.56)	0.014	2.11 (1.11-4.00)	0.023	2.01 (1.03-3.92)	0.040
ADL	j 2.A	1		1		1	
	B	4.20 (1.43-12.3)	0.009	3.65 (1.20-11.1)	0.023	4.30 (1.39-13.3)	0.012
	C	6.07 (2.12-17.4)	0.001	4.98 (1.67-14.9)	0.004	6.58 (2.12-20.5)	0.001
		(Trend : P=0.000)		(Trend : P=0.004)		(Trend : P=0.001)	

\*モデルに組み込んだ変数: 接種, 性, ADL, 年齢, 心疾患, 呼吸器疾患, 脳梗塞, 脳血管疾患後遺症, がん, 肝胆障害, その他の循環系疾患, 皮膚疾患

## 高齢者のインフルエンザワクチン接種に関する研究 —接種回数および B 型抗体測定法についての検討—

分担研究者 廣田良夫 大阪市立大学医学部公衆衛生学教室  
共同研究者 前田章子、加瀬哲男、奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所

研究要旨：免疫能の低下した高齢者にインフルエンザワクチン接種をより効果的に行うことを目的に、前年度につづき老人保健施設に入所の高齢者を対象にして 2 回接種による追加免疫について検討を加えた。その結果、追加免疫の効果はほとんど認められなかった。又、1 回接種後の抗体獲得は対照とした施設職員（健常成人）の方が良好であった。

なお、毎シーズン、ワクチン接種による B 型の抗体獲得は充分でない。この要因として抗体測定法の関連に検討を加えた。ワクチン接種による抗体産生を HI と中和 (NT) 抗体について測定したが HI/NT 抗体で差は認められなかった。

### A. 研究目的

一般に成人ではインフルエンザワクチン 1 回接種による免疫で抗体獲得が可能とされている。しかし、前年度の成績では、高齢者（65 歳以上）に対するワクチン 1 回接種での抗体獲得は、A(H3N2)株を除き十分なものではなかった。そこで高齢者を対象として 2 回接種による追加免疫について検討する事を目的とした。さらに B 型については高齢者、対照とした施設職員でも十分な抗体が獲得されていない。その要因がワクチン株、抗体の測定方法と関連するかについても検討することを目的とした。

### B. 研究方法

1) 対象：接種は大阪府下箕面市の老人保健施設の入所者を対象にした。初回接種の対象人数は 69 名で、その年齢構成は 68 歳から 95 歳にわたり、平均 83.3 歳であった。

なお 2 回目接種を完了したのは 51 名であった。また同施設職員 44 名についても接種を行った。その年齢構成は 22 歳から 60 歳にわたり、平均 34.3 歳であった。（施設長 67 歳を除く）職員については、38 名が 1 回接種のみであり、2 回目接種を完了したのは 6 名であった。今回の接種対象者のうち入所者で 4 名、職員で 21 名（施設長を含む）が 1998/99 にワクチン接種を受けていた。

2) ワクチンおよび接種方法と時期：阪大微研製を 1 回 0.5ml、上腕部皮下に接種した。ワクチン 1ml 中の HA 含有量は A/北京/262/95(H1N1) 200 CCAeq. A/シドニー/5/97 (H3N2) 350 CCAeq. B/山東/07/97 300 CCAeq. であった。1 回目接種は 1999 年 11 月初旬に、2 回目接種は約 3 週後に行った。

3) 血清学的検査：採血は 1 回目と 2 回目接種の前、その後 2 回目接種約 4 週後に行った（3 回目）。1 回目、2 回目採血は入所接種者 69 名の内 43 名、そのうち 3 回目採血が可能であったのは 28 名であった。（1 回接種者 4 名を含む）職員は 1 回目接種者 44 名について採血は入所者と同時期に行い 1 回目、2 回目採血したのは 33 名、3 回目も 30 名について採血した。（2 回接種者 5 名を含

む)

各々の血清について、ワクチン株を抗原として HI 抗体価の測定を行った。

また、B 型についての抗体産生と測定法を比較するために、2 種類の B 型抗原を含む 1997/98 ワクチン接種者の接種前後の血清について、ワクチン株を抗原として、HI/NT 抗体価の測定を行った。

### C. 研究結果

1) ワクチン 1 回接種による抗体産生について：1 回目接種後の抗体産生を 1 回目と 2 回目の血清抗体価についてその分布を比較した。(表 1、図 1、図 2) 抗体価 4 倍以上の上昇を示したものは、入所者では A/北京/262/95(H1N1)株 21/39(54%)、A/シドニー/5/97 (H3N2)株 32/39 (82%)、B/山東/07/97 株 10/39 (26%) であった。同様に職員では、A/北京/262/95(H1N1)株 14/27 (52%)、A/シドニー/5/97(H3N2)株 17/27 (63%)、B/山東/07/97 株 16/27 (59%) であった。A/シドニー/5/97(H3N2)株では入所者で上昇率が高かったが、職員では前年度に接種したものが多く、接種前の抗体価が高く保持されていた群で上昇を示すものが少ない傾向が認められた。

2) 追加免疫の効果について：2 回目と 3 回目の血清抗体価について、4 倍以上の上昇が認められたものを追加免疫の効果とするため比較した。表 1 に示す様に A/北京/262/95(H1N1)株 4/26、A/シドニー/5/97(H3N2)株 2/26、B/山東/07/97 株 1/26 であり、図 1 でもみられるようにその効果は認められなかった。職員については 2 回接種者は 6 名であったが、対血清の得られた 5 名については、1 回接種後に有意に上昇を示したものも追加免疫の効果は認められなかった。

3) 各採血時における平均抗体価について：3 対で得られた血清の各採血時における平均抗体価を算定した。図 1、図 2 の累積抗体保有率 50%でも示されるように入所者については A/北京/262/95(H1N1)株  $10 \times 2n$  ( $n=-0.8 \Rightarrow -1.5 \Rightarrow -1.9$ )、A/シドニー/5/97(H3N2)株  $10 \times 2n$  ( $n=1.2 \Rightarrow 4.5 \Rightarrow 4.7$ )、B/三重/1/93 株  $10 \times 2n$  ( $n=-0.8 \Rightarrow -0.3 \Rightarrow -0.3$ ) であった。職員は 1 回接種者について比較したが A/北京/262/95(H1N1)株  $10 \times 2n$  ( $n=2.9 \Rightarrow 5.3$ )、A/シドニー/5/97(H3N2)株  $10 \times 2n$  ( $n=3.0 \Rightarrow 5.0$ )、B/三重/1/93 株  $10 \times 2n$  ( $n=0.2 \Rightarrow 1.6$ ) であった。抗体上昇でみた抗体獲得では入所者、職員とも大差は認められなかったが、図 1、図 2 に比較したように A/シドニー/5/97(H3N2)株を除き、入所者では平均抗体価 2～3 管低い分布を示し、接種前抗体価の低い群では反応性が悪く、抗体産生に影響している傾向が認められた。

4) B 型ワクチン抗体産生について：毎年 B 型ワクチンによる抗体獲得は量、質ともに充分でない。これはワクチン株の抗原性に関連するものか、あるいは、抗体測定の精度が関連するものかを検討するために B 型 2 種類の抗原が含まれた 1997/98 ワクチン接種前後の血清について HI/NT 抗体を測定した。表 2 に比較したが、抗体の価は NT 抗体がやや高い傾向にあるものの、特に、接種前に抗体の保有しない群では 2 種類の抗原について抗体上昇率、抗体価とも差は認められなかった。

#### D.考察

高齢者では免疫能の低下からワクチン接種による抗体獲得が健常成人に比して低いとする報告がある。これが事実であれば、現在世界中で一般化している1回接種法の妥当性についても検討の余地があることになる。そこで、老人保健施設入所者に2回接種による追加免疫を行い、各接種時前に採血、その抗体価を測定する事により追加免疫の有意性を検討した。その結果、前年度と同じく高齢者において追加免疫による抗体獲得の効果は認められなかった。本年度特にA(H3N2)型について1回接種により入所者が獲得した平均抗体価は、対照とした施設職員と同程度の高いものであった。その要因として、ワクチン株 A/シドニー/5/97(H3N2)株の抗原含有量が350 CCAeq.であり、前年度より含有量の増量(前年度 300 CCAeq.)が抗体獲得に良好な結果をもたらしたとも考えられる。B型については抗体獲得が充分でない要因に検討を加えるため、抗原、抗体測定法について比較したが、特に接種前抗体保有のない群ではHI/NT抗体の差は認められず、今後、効果的な抗体獲得を得るB型ワクチンには含有抗原量などもさらに検討されるべきであろう。

#### E.結論

高齢者に対するインフルエンザワクチンのより効果的な接種方法をもとめるため、追加免疫の効果을期待して老人保健施設の入所者に2回接種を行ったが、その効果はほとんど認められなかった。なお1回接種による抗体獲得の結果は、上昇率は同等であったが、獲得抗体価では入所者より職員(健常成人)の方が良好であった。また、B型については、測定法HI/NTによる抗体産生に差は認められなかった。



図1 1999/2000 ワクチン接種による抗体保有分布  
箕面老健 入所者

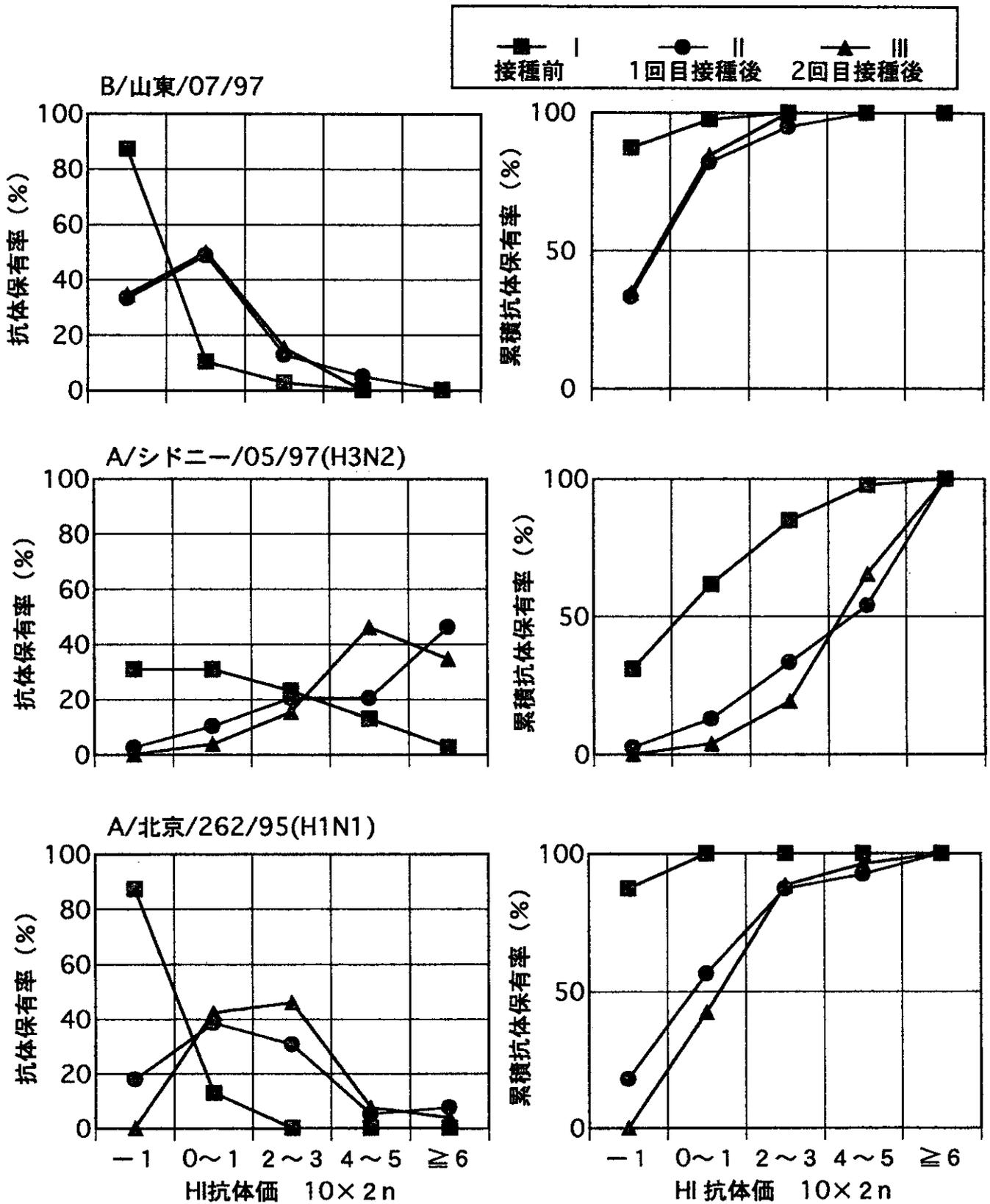


図2 1999/2000 ワクチン接種による抗体保有分布  
箕面老健 職員

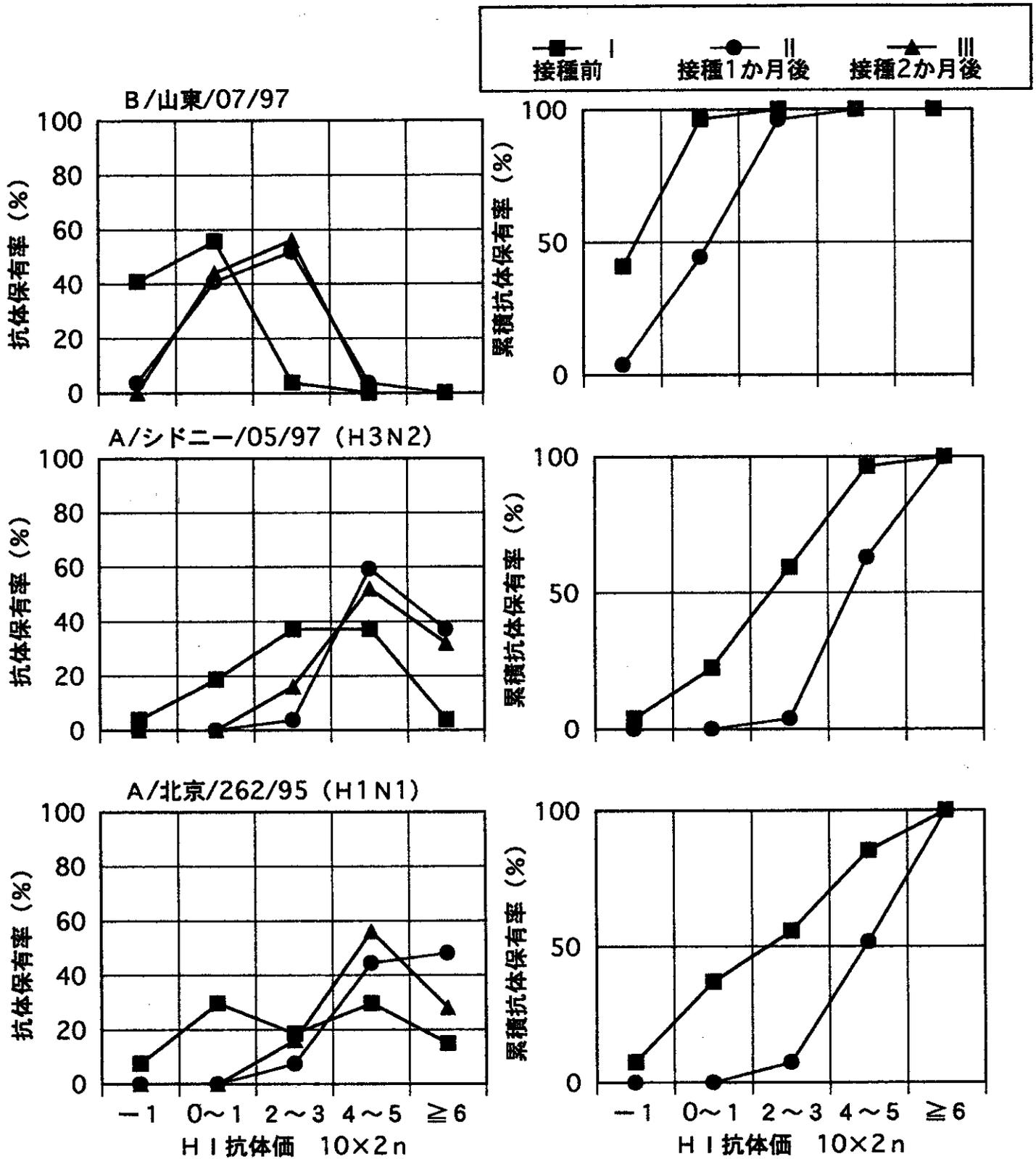


表2 ワクチン接種によるB型HI/NT抗体上昇の比較

1997/98 箕面老健

B型ワクチン株 B/三重/1/93 150CCAeq.  
B/広東/05/94 250CCAeq.

測定抗原		B/三重/1/93				B/広東/05/94			
		HI		NT		HI		NT	
測定法	試料No.	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	1	<2	5	<2	5	<2	6	<2	9
2	7	<2	7	2.5	≥9.5	<2	6	<2	9.5
3	11	<2	3	<2	5	<2	2	<2	<2
4	12	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
5	15	<2	≥9	<2	9.5	<2	5	2	5
6	16	<2	<2	<2	<2	<2	2	<2	2.5
7	17	<2	<2	<2	2.5	<2	<2	<2	<2
8	18	<2	5	2.5	5	<2	2	2	4
9	19	<2	2	<2	2	<2	<2	<2	<2
10	20	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
11	23	<2	4	<2	7.5	<2	6	2	6
12	24	<2	2	<2	<2	<2	2	4	4
13	3	2	3	3	6.5	<2	4	3	6.5
14	4	2	4	5.5	8.5	<2	2	<2	2.5
15	5	2	≥9	2.5	≥9.5	2	7	3.5	≥9.5
16	13	2	5	3.5	8.5	<2	3	<2	5.5
17	22	2	3	2	2	<2	2	3	4
18	14	3	3	7	7	<2	2	3	3
19	2	4	5	6.5	8.5	4	5	8	9
20	25	4	7	5.5	≥9.5	3	7	7	≥9.5
21	8	5	5	7.5	≥9.5	4	4	7.5	8
22	10	5	7	6.5	≥9.5	5	6	≥9.5	≥9.5
23	9	6	6	≥9.5	≥9.5	5	5	9	9
24	6	7	7	≥9.5	≥9.5	5	5	5.5	5.5
25	21	7	7	8.5	≥9.5	5	6	8.5	8.5
平均値	2n	2	4.4	3.3	6.1	1.3	3.6	3.1	5.2
≥4 上昇数			11		14		8		9