

表1. インフルエンザ流行期の小児期脳炎・脳症
(北海道、1994/95～1998/99、5シーズン)

| | '94/95 | '95/96 | '96/97 | '97/98 | '98/99 | 合計 |
|---------------------------|-----------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| 北海道における インフルエンザ の流行 | A(H1N1), A(H3N2),B | A(H1N1), A(H3N2) | A(H3N2), B | A(H3N2) | A(H3N2), B | |
| 症例 | 12 | 14 | 5 | 22 | 11 | 64 |
| 性(男/女) (性比) | 9/3 | 9/5 | 3/2 | 15/7 | 6/5 | 42/22 (1.9:1) |
| 平均年齢 (歳) | 3.1 (1-9) | 3.9 (1-10) | 5.0 (0-12) | 4.5 (1-11) | 2.5 (1-4) | 3.8±2.9 (0-12) |
| 発熱-神経 症状(日) | 2.5 (1-6) | 2.9 (0-10) | 3.2 (2-5) | 1.2 (0-3) | 0.8 (0-1) | 1.9±1.9 |
| 転帰 | | | | | | |
| 死亡 | 6 | 7 | 3 | 7 | 5 | 28 (43.8%) |
| 後遺症 | 3 | 2 | 1 | 6 | 1 | 13 (20.3%) |
| 軽快 | 3 | 5 | 1 | 9 | 5 | 23 (35.9%) |

表2. インフルエンザ流行期の小児期脳炎・脳症
(北海道、1994/95~1998/99、5シーズン)

| <u>臨床症状</u> | % (例) | <u>検査所見</u> | % (例 / 検査数) |
|-------------|-----------|-------------|--------------|
| 発熱 | 100 (64) | 脳波異常 | 82.2 (37/45) |
| 意識障害 | 100 (64) | 脳CT異常 | 73.2 (41/56) |
| 痙攣 | 79.7 (51) | 脳MRI異常 | 64.7 (11/17) |
| 咳嗽 | 50.0 (32) | AST/ALT異常 | 60.9 (39/64) |
| 鼻汁 | 39.1 (25) | 血糖上昇 | 47.6 (30/53) |
| 悪心 | 14.1 (9) | LDH上昇 | 51.6 (33/64) |
| 頭痛 | 4.7 (3) | CPK上昇 | 35.9 (23/64) |
| 疲労感 | 4.7 (3) | 凝固系異常 | 31.3 (20/64) |
| | | 髄液細胞上昇 | 29.2 (14/48) |
| | | アンモニア上昇 | 6.7 (4/60) |

表3. インフルエンザ関連脳炎・脳症（'94/95～'98/99）

| | |
|---------------|-----------------|
| 1) ウイルス学的検査成績 | |
| 脳脊髄液中ウイルスゲノム | 9例 |
| 咽頭スワブウイルス分離 | 18例 |
| 血清抗体価有意上昇 | 16例 |
| | (9例ウイルス分離) |
| <hr/> | |
| | 合計 34例 (53.1%) |
| 2) 致死率 | |
| 凝固系異常 | 20例中16例 (80.0%) |
| 血清CK異常 | 23例中15例 (65.2%) |
| 血清AST/ALT異常 | 41例中25例 (61.0%) |
| 脳CT異常 | 41例中21例 (51.2%) |

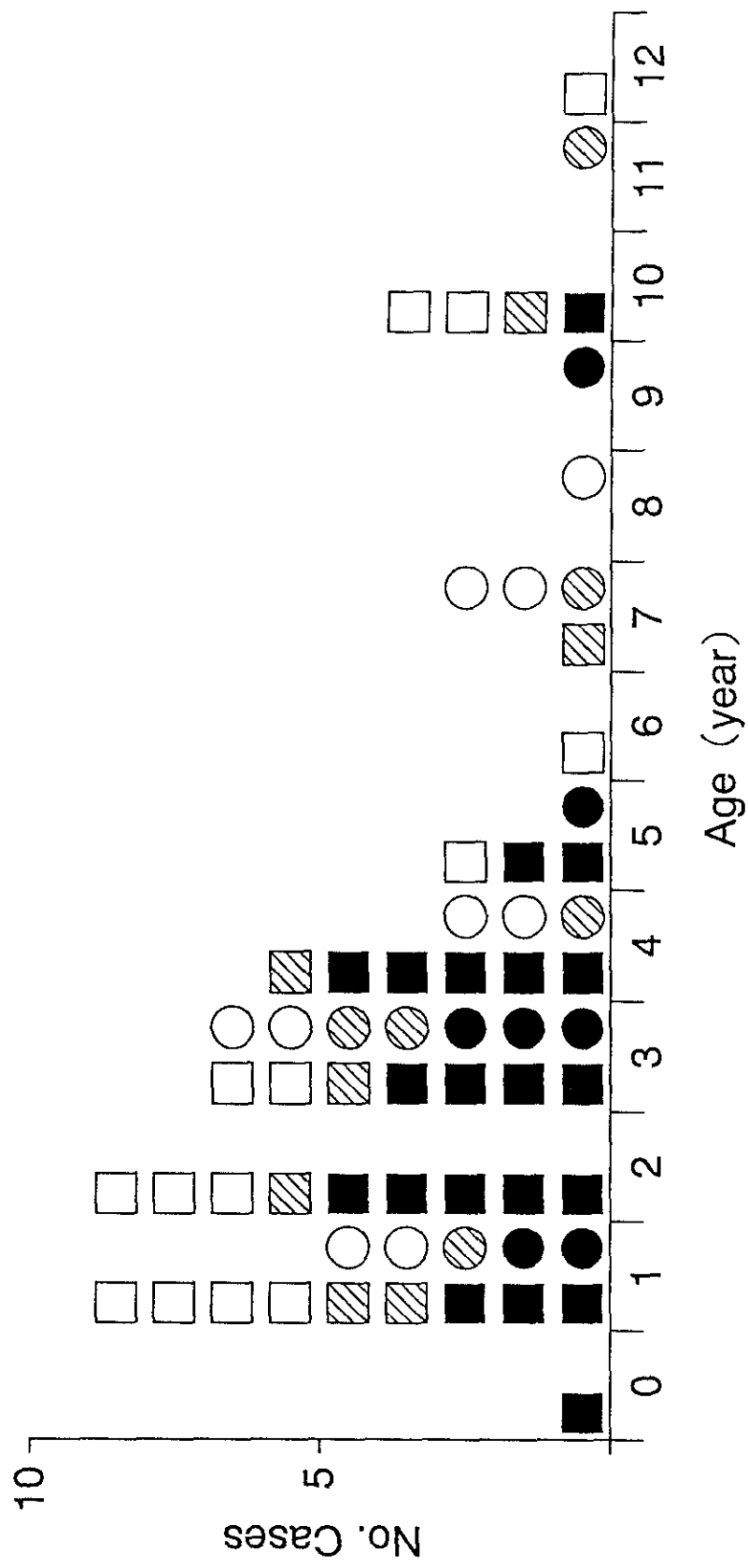


図1. インフルエンザ流行中に発症した小児期脳炎・脳症の年齢別、性別、転帰別発症状況（北海道 1994/95 ~ 1998/99 シーズン）□：男、○：女、■●：死亡、□○：後遺症、□○：軽快

高齢者に対するインフルエンザ ワクチン接種に関する研究

稲松孝思（東京都老人医療センター感染症科部長）

研究協力者：

東京都老人医療センター：安達桂子、櫻田政子、
安中めぐみ、関戸ひとみ、鈴木里和、
栗山茂、吉野正俊、増田義重

東京都老人総合研究所：新開省二、渡辺修一郎

東京都衛生研究所：関根大正、平田一郎、新開敬行

国立感染症研究所：根路銘国昭

高齢者に対するインフルエンザワクチンの有用性、安全性について検討する目的で、インフルエンザの実害、ワクチン接種の効果、副反応などについて検討した。実害として、医療的サポートが乏しい場合のインフルエンザ流行の自然歴、インフルエンザの病院内感染例を示した。現行のHAワクチンは、インフルエンザ感染の重症化防止効果、発症防止が証明できるが、有効性評価のためにはインフルエンザ症例のみを取り上げる必要がある。高齢であっても大部分の例は1回接種で十分な抗体価上昇が得られ、2回接種の必然性は乏しい。重篤な副反応は殆ど見られない。これらの成績を基に、高齢者施設におけるインフルエンザワクチン接種戦略を展開し、特別養護老人ホーム利用者、外来通院高齢者、医療／福祉従事者におけるワクチン接種率の大幅な向上を達成した。その成果について、今後更に医療経済的側面なども含めた評価が必要である。

A. 研究目的

インフルエンザは今日でも抗原変異を起こしながら、世界的な流行を繰り返しており、乳幼児や高齢者集団は大きな被害を被っている。そのため、罹患時に重篤化し易い慢性疾患患者や高齢者を、ワクチンで守ろうというのが先進諸国の基本的戦略となっている。しかし、本邦では、過去のマスコミの不当ともいえる反ワクチンキャンペーンが国民に定着し、1996年頃には殆ど使用されなくなった。その後、高齢者に対するワクチン接種推進の

気運があるが、高齢者を対象に、現行HAインフルエンザワクチンを使用した際の有用性について検討するとともに、問題点を明らかにしたい。

B. 研究方法

高齢者がインフルエンザに罹患した際の影響について二つの自験例について検討した。また、ワクチン接種の有用性について、罹患率、重症化率、抗体価推移、副反応などの観点から検討した。更に、高齢者施設／病院従

事者のワクチン接種に関してアンケート調査を行った。方法の詳細は、それぞれの結果の中で述べる。

C. 研究結果

1. 高齢者におけるインフルエンザ被害の実態

1) 東京都下離島の特別養護老人ホームでの流行例。

1998年2～3月にかけて、東京都下の離島にある特別養護老人ホームにおいて、利用者延べ51人中13人が3週間の間に死亡する事例があった。現地調査の機会を得たが、その概要を記載する。

島内でA香港型インフルエンザが流行中であつたが、2月23日より施設内に発熱患者が始め、3月4日には9名に38℃以上の高熱が見られた。約4週間の間に、51名中37名(72.5%)に37℃以上の発熱が見られ、多くの例が筋肉痛、関節痛などを訴え、3月17日までに13名が次々と死亡した。生存例の喀痰PCR検査にてH3型インフルエンザ遺伝子が検出され、A香港型インフルエンザの流行と確定した。3月20以降、新たな発症はなくなり、4週間の経過で流行は終息した。介護従事者にも発症例は見られたが、重篤化した例はなかった。ワクチン接種は行われていなかった。

施設利用者の経過中の最高体温と年齢、死亡の関係を表-1に示した。施設利用者の72.5%に37℃以上の発熱が見られ、施設利用者の25.5%、有熱者の35.1%が死亡したことになる。死亡者の発熱から死亡までの日数は3～12日、平均6.3±2.6日であつた。死亡者は80～90歳台の高齢者(平均年齢85.5±8.8歳)に偏っていた。例外的に比較的若い死亡者が2名いた。68歳の症例は脳梗塞後遺症で誤嚥を繰り返す例であつたが、39.8℃の高熱に対して

解熱剤投与中に吐血して死亡した。70歳の症例は、胆管癌末期の黄疸例であつた。死亡者の介護記録からは、介護者の献身的な介護努力と、次々と高熱、食思不振、脱水、呼吸困難、全身衰弱、肺炎の合併などにより死亡していく有様が読みとれた。

表-1 年齢別発症率/死亡率

| 年齢 | 経過中の最高体温 | | | | 死亡率 |
|-------|----------|------|-------|-------|-------|
| | 平熱 | 37℃ | 38℃ | 39℃ | |
| 60～69 | 5(0) | 2(0) | 1(0) | 3(1) | 9.1% |
| 70～79 | 3(0) | 1(0) | 3(1) | 1(1) | 25.0% |
| 80～89 | 6(0) | 4(1) | 8(3) | 7(0) | 16.0% |
| 90～ | 0(0) | 0(0) | 4(3) | 3(3) | 85.7% |
| 計 | 14(0) | 6(1) | 16(7) | 14(5) | |

() 死亡例再掲

施設には常勤医師、夜勤看護婦がいないため、施設内での輸液、酸素吸入などは行えず、診療所受診のためは車で山道を20～30分かけて移送する必要があつた。しかも入院設備はない。施設利用者の身寄りの多くは、疾患時の点滴など、苦痛を伴う入院治療は望まず、対症療法のみを希望することを入所時に表明していた。

離島の不十分な医療体制下での特殊事例であるが、インフルエンザ流行の自然歴に近い状況と思われた。スペイン風邪の時代の大量死を再現するかのような事態であり、高齢者の『命の最後のともしびを吹き消すインフルエンザ』の自然淘汰力を実感させられた。

2) インフルエンザの病院内感染

1998-1999シーズンに、H3N2、A香港型インフルエンザ シドニー株の流行があつた。東京都老人医療センター(主として急性期の病態を扱う高齢者専門病院)において、Directigen FluAによる上気道粘液の抗原検索によ

無と発熱の関係を検討した結果を表-3に示した。ワクチン接種群における低罹患率、軽症化は明らかであり、死亡した4名はいずれもワクチン非接種例であった。

表-3 インフルエンザ流行寮におけるワクチン効果

| 1996-1997, A香港型 (H3N2) 検出 | | |
|---------------------------|------------|------------|
| | ワクチン⊕ | ワクチン⊖ |
| 例数 | 16 | 84 |
| 発症 | 4 (25.0%) | 49 (58.3%) |
| $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 0 (0%) | 12 (24.5%) |
| $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 0 (0%) | 26 (53.1%) |
| $\geq 37^{\circ}\text{C}$ | 2 | 10 |
| $< 37^{\circ}\text{C}$ | 2 | 1 |
| 死亡 | 0 | 4 |
| 非発症 | 12 (75.0%) | 35 (41.7%) |

また、図-1中の、ワクチン接種率が高いにも拘わらず発熱例の多かった寮では、一部の寮(◎)では嘔吐や下痢を伴う小型球形ウイルス感染症の流行が確認されている。他の寮の例(△)では、臨床症状の軽い例が多く、流行様式も異なっており、インフルエンザであることの確認はなされていない。また、表-4に示すように、ワクチン接種群と非接種群間で罹患率、発熱の程度に差は見られなかった。

表-4 インフルエンザ非流行寮におけるワクチン効果

| 1996-1997 | | |
|---------------------------|------------|------------|
| | ワクチン⊕ | ワクチン⊖ |
| 例数 | 53 | 38 |
| 発症 | 27 (50.9%) | 21 (55.3%) |
| $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 3 (11.1%) | 3 (17.6%) |
| $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 8 (29.6%) | 8 (38.1%) |
| $\geq 37^{\circ}\text{C}$ | 8 | 7 |
| $< 37^{\circ}\text{C}$ | 8 | 3 |
| 非発症 | 26 (49.1%) | 17 (44.7%) |

すなわち、この時期に施設内で少なくとも3種類のウイルス感染症の流行が見られ、イ

ンフルエンザが最も大きな実害を引き起こしていたといえる。また、当然のことであるが、インフルエンザ例のみを取り上げて評価すれば、ワクチンの効果は明らかであるということである。

3. 高齢者におけるインフルエンザ抗体価の推移

1998-1999シーズンに、特別養護老人ホームの高齢者50名(平均年齢82.1歳)、外来通院の高齢者10名(平均年齢75.7歳)、健康成人(医療従事者:平均年齢39.7歳)に対して、ワクチンを2回接種した経過中のワクチン株に対するHI抗体価を検討した。成績を表-5に示す。H3N2、Sydneyの抗体価では、ワクチン接種前の抗体価が40倍以上のものは成人で66.6%、外来高齢者で40.6%、特養高齢者で60.0%であった。ワクチン1回接種後4週目にはそれぞれ100%、100%、90.0%に上昇した。2回目接種後、1管以上のブースター効果が見られた例は、成人で0%、外来高齢者で30.0%、特養高齢者で24.0%であったが、上昇程度は平均1管程度にすぎなかった。また、ブースター効果により、40倍以上の抗体価が得られた例は、成人、外来高齢者では0%であり、特養高齢者で4%であった。

表-5 インフルエンザ ワクチン接種前後の抗体価推移

| H3N2:sydney, 1998 | | | | | | |
|-------------------|-----------|------------|-------|-------|--|--|
| | 成人 | 外来高齢者 | 特養高齢者 | | | |
| | n = 6 | n=10 | n=50 | | | |
| 前値 | | | | | | |
| ≥ 40 | 4/6 66.6% | 4/10 40.0% | 30/50 | 60.0% | | |
| 1回接種後 | | | | | | |
| →後値 ≥ 40 | 6/6 100% | 10/10 100% | 45/50 | 90.0% | | |
| 2回接種後 | | | | | | |
| →後値 ≥ 40 | 6/6 100% | 10/10 100% | 47/50 | 94.0% | | |
| 1管以上上昇 | 0/6 0% | 3/10 30.0% | 12/50 | 24.0% | | |

同様に、この10年来大きな流行が見られなかったAソ連型H1N1A北京株についてみると、ワクチン接種前の抗体価が40倍以上のものは成人で0%、外来高齢者で20.0%、特養高齢者で24.0%であった。ワクチン1回接種後4週目にはそれぞれ100%、60%、64.0%に上昇した。2回目接種後、1管以上のブースター効果が得られた例は、成人で0%、外来高齢者で10%、特養高齢者で14%であったが、上昇程度は平均1管程度にすぎなかった。また、ブースター効果により、40倍以上の抗体価が得られた例は、成人で0%、外来高齢者では10%であり、特養高齢者で0%であった。

表-6 インフルエンザワクチン接種前後の抗体価推移

| H1N1:A北京、1998 | | | | | | |
|---------------|----------|------------|-------------|--|--|--|
| | 成人 | 外来高齢者 | 特養高齢者 | | | |
| | n = 6 | n=10 | n=50 | | | |
| 前値 | | | | | | |
| ≥40 | 0/6 0% | 2/10 20.0% | 12/50 24.0% | | | |
| 1回接種後 | | | | | | |
| →後値≥40 | 6/6 100% | 6/10 60.0% | 32/50 64.0% | | | |
| 2回接種後 | | | | | | |
| →後値≥40 | 6/6 100% | 7/10 70.0% | 32/50 64.0% | | | |

更に、B型三重株についてみると、ワクチン接種前の抗体価が40倍以上のものは成人で16.7%、外来高齢者で20.0%、特養高齢者で34.0%であった。ワクチン1回接種後4週目にはそれぞれ83.3%、50.0%、48.0%に上昇した。2回目接種後、1管以上のブースター効果の見られた例は、成人で0%、外来高齢者で0%、特養高齢者で10%であったが、上昇程度はせいぜい1管程度にすぎなかった。また、ブースター効果により、40倍以上の抗体価が得られた例は、成人で0%、外来高齢者では10%であり、特養高齢者で2%であった。

表-7 インフルエンザワクチン接種前後の抗体価推移

| B三重、1998 | | | | | | |
|----------|-----------|------------|-------------|--|--|--|
| | 成人 | 外来高齢者 | 特養高齢者 | | | |
| | n = 6 | n=11 | n=54 | | | |
| 前値 | | | | | | |
| ≥40 | 1/6 16.7% | 2/10 20.0% | 17/50 34.0% | | | |
| 1回接種後 | | | | | | |
| →後値≥40 | 5/6 83.3% | 5/10 50.0% | 24/50 48.0% | | | |
| 2回接種後 | | | | | | |
| →後値≥40 | 5/6 83.3% | 6/10 60.0% | 25/50 50.0% | | | |

また、前シーズンのワクチン株に対する抗体価も検討したが、ある程度交差抗原性が確認できた。

以上の結果を確認するため、1999-2000シーズンにも症例数を増やして検討中である。結果判明分のみについて速報する。

表-8 ワクチン接種後のインフルエンザHI抗体価推移

| - 抗体価 ×40以上の割合 - | | | |
|-----------------------|-----|-------|-------|
| 外来通院高齢者100名、1999-2000 | | | |
| | 接種前 | 1回接種後 | 2回接種後 |
| A北京 | 25% | 90% | 98% |
| Aソニー | 58% | 97% | 100% |
| B山東 | 1% | 28% | 31% |

以上のワクチン接種後の抗体価成績を以下のように小括できる。①A型では抗体価上昇は十分な例が多いが、少数ながら抗体価の上昇しにくい例がある、②2回接種のメリットが得られる例は少なく、10%以下である、③ワクチン株の抗原変異があっても、変異の程度によってはある程度交差抗原性を期待できる、④B型の抗体価上昇が不十分である。

4. インフルエンザワクチンの副反応

インフルエンザワクチン接種時の副反応について検討した二つの成績を比較して、表-

9に示した。

①特別養護老人ホームにおける検討。

1996年に特別養護老人ホーム（板橋ナースィングホーム）利用者155名に対し、287回接種し、担当看護婦が、接種後数日間検温、注射局所、本人の自覚症状を聴取した成績である。視察が密であること、痴呆老人が過半数を占め、自覚症状に信頼性を欠くことが特徴である。

②外来高齢者における検討

1999-2000年に東京都老人医療センターの外来通院中の高齢者に対して、775回のワクチン接種を行い、4週後に外来で医師が、本人または付き添い者に聴取した成績である。

表-9 インフルエンザ ワクチン の副反応

| | ・特養利用者 看護婦による 直後の観察 | ・外来高齢者 医師による 4週後の聞き取り調査 |
|---------|---------------------------|-------------------------------|
| 何らかの副作用 | 56/287=19.5% | 106/775=13.7% |
| 局所反応 | 53/287=18.5% | 38/761= 4.7% |
| 発熱≥37℃ | 13/287= 4.5% | 11/761= 1.4% |
| その他 | 7/287= 2.4% | 83/761=10.9% |

*殆どは軽症例

両者を比較すると、特別養護老人ホームの調査では、体温、局所反応が厳しくチェックされており、頻度も高い。一方、痴呆症状のため、自覚症状は検出されにくく、低頻度である。一方、外来高齢者の調査では、接種後日数が経っており、検温も一部の例でしか行われておらず、局所反応の捉え方も個人差が大きいため、信頼性に欠ける点が多い。また、不定愁訴的なものが多い。いずれにしろ重篤なものは皆無であった。

5. 医療/福祉従事者のワクチンに関する意向調査

1998-1999シーズンのA香港型インフルエン

ザ流行に際して、院内感染が多発したこと、医療従事者の罹患による感染の拡大が見られたため、病院の医療従事者に対してアンケート調査を行った。アンケートは病院の医療従事者629名（回収率85.0%）、特別養護老人ホームの介護従事者183名（回収率82.1%）から回収された。成績の概要を表-10に示す。

表-10 医療/福祉従事者のインフルエンザ様疾患に関するアンケート調査

| | |
|------------------|------------------|
| ・アンケート回答者 | : 812名(回収率84.3%) |
| ・ワクチン接種者 | : 27名(接種率3.3%) |
| ・風邪罹患患者 | : 546名(67.2%) |
| ・38℃以上の発熱あり | : 268名(33.3%) |
| ・業務への支障を感じた | : 180名 |
| ・予定外の休みを取った | : 139名 |
| ・休んだ延べ日数 | : 283+α日 |
| ・次シーズンのワクチン接種の意向 | |
| 全額自費でも接種 | : 19.6% |
| 補助があれば接種 | : 23.6% |
| 自己負担無ければ接種 | : 31.4% |
| 接種を希望しない | : 24.9% |

また、ワクチン接種を希望しない者にその理由を聞いた結果を表-11に示した。

表-11 ワクチンを接種しようと思わない理由

| 理由 | 人数 |
|------------|----|
| ・副反応がこわい | 23 |
| ・効果に疑問がある | 23 |
| ・かからないと思う | 20 |
| ・アレルギー | 12 |
| ・他の方法で防ぎたい | 7 |
| ・注射が嫌い | 5 |
| ・妊娠中 | 2 |
| ・時間がない | 2 |

6. 高齢者に対するインフルエンザワクチン接種戦略

1996年以来、高齢者に対するワクチン接種を推進しているが、東京都老人医療センター及び板橋ナーシングホームにおける成果を表-12に示した。多くの方のご理解を得て、ワクチン接種率を大幅に向上させることが出来た。

表-12 高齢者施設における
インフルエンザワクチン接種戦略の展開

| ・特別養護老人ホーム: | | | | |
|-------------|-----------|---|------|--|
| シーズン | 1992-1993 | | 1999 | |
| 接種率 | 30% | ⇒ | 70% | |

| ・外来: | | | | |
|------|------|-------|--------|--------|
| シーズン | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 |
| 接種者数 | 250 | ⇒ 600 | ⇒ 1000 | ⇒ 2000 |

| ・医療/介護従事者 | | | |
|-----------|------|------|-------|
| シーズン | 1998 | 1999 | |
| 接種率 | 3% | ⇒ | 66.3% |

F. 考察

欧米諸国においては、インフルエンザワクチン接種の基本戦略として、罹患時に重症化しやすく、医療費のかかる慢性疾患患者、高齢者などの弱者を守る個人防衛戦略を中心として行われている。一方、本邦では1960年代から、小児、学童を対象とした集団接種による集団防衛戦略が採られてきた。しかし、その集団防衛効果を十分に立証できないまま、マスコミの強い批判を浴びた。その結果、学童集団接種戦略が崩壊したのみならず、現行のインフルエンザHIワクチンそのものに対する国民の不信感が定着し、インフルエンザワクチンそのものが殆ど使用されなくなって

しまった。しかし今日、高齢者医療の場における各種疾患の予防的対応の重要性が指摘されており、ワクチン戦略はその一つとして大きな意義を要する。しかし、従来本邦では、高齢者に対するワクチン戦略に関する検討は不十分な状態であり、今回の検討は、この点の実地臨床上のニーズに答えようとするものである。

まず、インフルエンザの高齢者における実害を評価することが必要である。本報告では、二つの事例を示した。一つは、筆者自身が調査に当たった、離島の高齢者福祉施設におけるインフルエンザ禍の実例である。医療的サポートが不十分な高齢者施設における事例であるが、医療的介入の乏しいインフルエンザ流行の生の姿をかいま見ることが出来る。ある意味で、高齢者が淘汰されていく自然の姿なのであろう。

高齢化時代を迎え、高齢者に対する介護の充実、末期医療の軽量化が行政的に図られている。その際、ワクチンなどによる疾病予防の重要性は、高齢者医療の根幹をなすものとなる。もう一つの事例は、インフルエンザ患者を病院に入院させた場合の院内感染の問題である。現状でも、インフルエンザの院内流行は、多くの施設で経験されており、従来、やむを得ない現象と捉えられてきた。しかし、現場では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)よりも遙かに頻繁に被害が経験されている。今後、新型インフルエンザが出現するものと推定されるが、患者が集中する病院が真っ先に機能不全に陥ることが危惧される。危機管理の課題として、インフルエンザも視点に入れた総合的院内感染対策が必要と思われる。

高齢者にインフルエンザ ワクチン接種行

った際の有用性の評価については、欧米では有効性、安全性、経済性の面で、既に自明のこととされている。しかし本邦ではその経験が充分蓄積されて来ておらず、国民が納得できる情報を今後提供していく必要がある。今回の検討は、その任も有する。子細に見ると、現行HAワクチンを高齢者に適応する上で、いくつかの問題点がある。①軽症化効果は明瞭であるが、発症予防効果が不十分であることが今回の検討成績からも明らかである。気道粘膜に局所免疫を付与するワクチンの開発が求められる。②一部の高齢者で、抗体価上昇が不十分な例がある。ワクチンフェイラーが生ずる症例の詳細を明らかにし、抗原量の増加や、抗体産性能を増強する薬剤の開発などが課題となる。③現在、ワクチン添付文書では、2回接種が基本となっているが、欧米では1回接種が原則となっている。ワクチン生産が需要に追いつかない現状から見て、緊急避難的に1回接種に転換していくのが实际的であろう。しかし、本当にそれでよいのか、どのような例で2回接種が必要なのか、国民が納得する証拠を提示していく必要がある。④インフルエンザの病院／施設内感染対策を考える場合、医療／福祉従事者のワクチン接種、病院内での管理方法、抗ウイルス薬による排ウイルス期間の短縮などが課題となる。本年度の研究では、昨流行シーズン後に、職員に罹患状況、ワクチンに対する意識調査を行った。この成績を根拠に、今年度は大々的に職員のワクチン接種を推進した。その成果について、今後さらに検討していく必要がある。⑤高齢者医療の枠にワクチン接種を組み込んでいく上で、医療経済的、行政的対応が必要である。

以上に述べた外にも、高齢者に対するイン

フルエンザ ワクチン接種に関して、臨床的には広範な課題があるが、最も重要なことは、ワクチン接種を進めることと並行して、その意義、成果を常に検証し続けることであろう。制度化された後は漫然と継続され、その再評価がなされないまま崩壊した、学童に対するワクチン接種戦略の轍を踏まないことが重要であろう。

E. 結論

高齢者に対するインフルエンザワクチンの有用性、安全性について検討する目的で、インフルエンザの実害、ワクチン接種の効果、副反応などについて検討した。実害として、医療的サポートが乏しい場合のインフルエンザ流行の自然歴における多数の死亡例、インフルエンザの病院内感染例を示した。現行のHAワクチンの、インフルエンザ感染の重症化防止効果、発症防止効果を証明できた。高齢であっても、大部分の例は1回接種で十分な抗体価上昇が得られ、2回接種の必然性は少ない。重篤な副反応は殆ど見られない。これらの成績を基に、高齢者施設におけるインフルエンザワクチン接種戦略を展開し、特別養護老人ホーム利用者、外来通院高齢者、医療／福祉従事者におけるワクチン接種率の大幅な向上を達成した。

F 研究発表

1. 発表論文

・稲松孝思：高齢者における膿尿について。シンポジウム『無症候性膿尿について』尿路感染症研究会記録集（第7集）pp25-38. 1999

・後藤元，稲松孝思，佐野靖之，島田馨：高齢者呼吸器感染症に対するPanipenem/Betamipuron(PAPM/BM)の有効性，安全性に関する多施設共同研究成績。感染症学雑誌。73:43-52,

1999

・仲丸めぐみ, 上條仁子, 江口周二, 櫻田政子, 安達桂子, 中山英己, 稲松孝思 : 血管内留置カテーテル感染における細菌学的検討. 東京都老年学雑誌5:87-90, 1999

・安田日出夫, 吉田敦, 増田義重, 深山牧子, 喜多也寸志, 稲松孝思 : フルオキノロン投与経過中に不随意運動, 幻視, 痙攣などを呈した高齢者の2例. 日老医誌. 36:213-217, 1999

・櫻田政子, 安達桂子, 安中めぐみ, 稲松孝思 : 血液培養から検出された酵母様真菌の年次推移と薬剤感受性. 日本臨床微生物学会誌 9(2):149-155, 1999

・安達桂子, 櫻田政子, 安中めぐみ, 上条仁子, 畠山勤, 稲松孝思, 荒川宣親 : メタロβラクタマーゼ産生性 *Serratia marcescens* 検出例の検討. 日本臨床微生物学会雑誌. 9:42-48, 1999

・Atsushi Saito, Takashi Inamatsu, Jun Okada, Toyoko Oguri, Harusige Kannno, Nobushige Kusano, Hiromi Kumon, Keizo Yamaguchi, Akira Watanabe, Kunitomo Watanabe: Clinical breakpoints in pulmonary infection and sepsis: new antimicrobial agents and supplemental information for some agents already released. J. Infect. Chemother. (1999)5:223-226

・深山牧子 : 高齢者における抗真菌薬の投与とその問題点. 真菌誌40, 1999, 12 9-133.

・稲松孝思 : 緑膿菌敗血症. 日本臨床別冊. 感染症症候群 I. 266-267, 1999

・稲松孝思 : 大腸菌敗血症. 日本臨床別冊. 感染症症候群 I. 258-261, 1999

・稲松孝思 : 院内肺炎. Medicina 36:96-97, 1999

・稲松孝思 : 高齢者における感染症対策 : 予

防, 診断, 治療. 東京内科医会誌 14:109-202, 1999

・稲松孝思 : 日常診療でよくみられる感染症とその対策. 敗血症. 今月の治療. 7(4):50-51, 1999

・稲松孝思 : 後期高齢者の感染症対策. 総合臨床, 48:1158-1162, 1999

・稲松孝思 : インフォームドコンセントの実際, 敗血症. 内科, 83:1318-1321, 1999

・稲松孝思, 今村英仁, 菊池賢, 平井基陽, 渡辺庸一 : 老人保健施設における施設内感染防止対策 (座談会). 老健 10 (7):14-21, 1999

・稲松孝思 : エマージングインфекションとしての高齢者感染症. 日老医誌. 36:523-529, 1999

・深山牧子 : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 感染症症候群・別冊日本臨床, 日本臨床社, 1999, p 179-181.

・稲松孝思 : 高齢者における感染症の特徴. in 新老年学第二版 (折茂肇編) 東京大学出版会, p823-827, 1999

・深山牧子 : 高齢者発熱疾患の診断. in 新老年学第二版 (折茂肇編) 東京大学出版会, p827-830, 1999

・増田義重 : 敗血症, 髄膜炎. in 新老年学第二版 (折茂肇編) 東京大学出版会, p830-834, 1999

・深山牧子 : 深在性真菌症. in 新老年学第二版 (折茂肇編) 東京大学出版会, p839-842, 1999

・稲松孝思 : 抗菌薬の合剤. 治療薬ガイド 1999~2000. 文光堂. p613-619, 1999

・稲松孝思 : 感染症. すぐに役立つ高齢者診療のポイント. 上田慶二編. 永井書店, pp174-180, 1999

- ・稲松孝思, 中山英己, 仲丸めぐみ: 病院感染症. in MP編集委員会編, 新・内科治療ガイド. 文光堂, PP1443-1447, 1999
- ・稲松孝思: 菌が検出されたときの抗生物質の選択と使用法—緑膿菌: 文光堂, 斉藤厚編, 抗菌薬の使い方. 1999, p106-109
- ・深山牧子: ノカルジア症. 外来診療のすべて. (高久史麿監修) メジカルビュー社、東京1999、p846-847.
- ・深山牧子: 放線菌症. 外来診療のすべて. (高久史麿監修) メジカルビュー社、東京1999、p848-849.
- ・深山牧子: MRSA呼吸器感染症の治療. Annual Review 呼吸器 1999. 中外医学社、1999、218-224.
- ・深山牧子: 日和見感染症. 新内科治療ガイド、medical practice 編集委員会編、文光堂、1999、p 1441-1442.
- ・深山牧子: 真菌症. 新内科治療ガイド、medical practice 編集委員会編、文光堂、1999、p 1448-1449.
- ・稲松孝思, 安達桂子, 中山英己, 仲丸めぐみ, 中尾由加里: 高齢者施設におけるMRSA検出状況と病態. 平成10年度厚生科学研究補助金. 新興・再興感染症研究事業. 「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」. 医療施設等における薬剤耐性菌対策推進に関する研究. 1999 pp66-73
- ・稲松孝思: 高齢者専門病院における院内感染実態調査. in 抗菌薬使用の現状 調査及び医療機関内科別の現状とその対策についての研究. 平成9年度厚生科学研究補助金, 新興・再興感染症研究事業「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」分担研究報告書. pp99-104, 1998
- ・稲松孝思: 特別養護老人ホームにおける施設内感染. in 医療施設等における薬剤耐性菌対策推進に関する研究, 平成9年度厚生科学研究補助金, 新興・再興感染症研究事業「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」分担研究報告書. pp61-66, 1998
- 2. 学会発表
 - ・櫻田政子, 上條仁子, 安達桂子, 仲丸めぐみ, 江口周二, 稲松孝思: 血液培養から検出された酵母様真菌の年次推移と薬剤感受性. 第10回日本臨床微生物学会, 1999. 1. 29 (川崎)
 - ・稲松孝思, 田中洋子: シンポジウム; 高齢者施設, 在宅医療における感染症対策. 第14回日本環境感染学会総会. 名古屋, 1999. 2. 27
 - ・吉田敦, 稲松孝思: 特別養護老人ホームにおける小型球形ウイルス感染. シンポジウム; 高齢者施設, 在宅医療における感染症対策. 第14回日本環境感染学会総会. 名古屋, 1999. 2. 27
 - ・安達桂子, 櫻田政子, 上條仁子, 柴崎公子, 増田義重, 稲松孝思: 血液分離嫌気性菌の臨床的意義—グラム陽性菌. 嫌気性菌感染症研究会, 1999. 3. 6. 大分
 - ・稲松孝思, 安達桂子, 櫻田政子, 上條仁子, 柴崎公子, 増田義重: 血液分離嫌気性菌の臨床的意義—グラム陰性菌. 嫌気性菌感染症研究会, 1999. 3. 6. 大分
 - ・増田義重, 稲松孝思, 平島得路, 江崎行芳: 難治性大腸菌敗血症を呈した感染性動脈瘤の1例. 第29回日本老年医学会関東甲信越地方会. 1999. 3. 13. 東京.
 - ・鈴木里和, 菱川隆史, 深山牧子, 渡辺治雄, 村井法之: 救命し得たG群連鎖球菌感染症の1例. 第73回日本感染症学会総会 (東京),

1999. 3. 30.

・ S. Watanabe, T. Inamatsu: Influenza prevention and control in the special nursing homes for the aged in Japan.

・ 稲松孝思, 深山牧子, 増田義重, 鈴木里和, 安達桂子, 柴崎公子: 抗菌薬選択のための疫学情報としての細菌検査結果集計について. 第4回日本化学療法学会総会. 1999. 6. 10. (東京)

・ 吉野正俊, 増田義重, 菱川隆史, 深山牧子, 稲松孝思, 辰巳徹志, 山本精三: 高齢者膵腹菌内出血の2例. 第30回日本老年医学会関東甲信越地方会. 1999. 9. 4. (東京)

・ 稲松孝思: ランチョンセミナー. 高齢者呼吸器感染症の予防と治療. 第42回日本感染

症学会中日本地方会総会. 1999. 10. 23. (名古屋)

・ 稲松孝思: 特別講演; 高齢者感染症の最近の動向. 第11回近畿老年病研究会. 1999. 11. 19. 大阪.

・ 櫻田政子, 上條仁子, 安達桂子, 仲丸めぐみ, 江口周二, 稲松孝思: 血液培養から検出された酵母様真菌の年次推移と薬剤感受性. 第10回日本臨床微生物学会, 1999. 1. 29 (川崎)

・ 稲松孝思, 田中洋子: シンポジウム; 高齢者施設, 在宅医療における感染症対策. 第14回日本環境感染学会総会. 名古屋, 1999. 2. 27

厚生科学研究（新興・再興感染症研究事業）

パンデミー・間パンデミーインフルエンザのサーベイランスに関する調査研究

主任研究者 根路銘 國昭 国立感染症研究所 呼吸器系ウイルス室長

各種インフルエンザウイルス株に対する抗体保有調査

分担研究者 鈴木重任 東京都立衛生研究所

協力研究者

| | |
|--------------|-------|
| 福島県衛生公害研究所長 | 加藤 一夫 |
| 千葉県衛生研究所長 | 水口 康雄 |
| 神奈川県衛生研究所長 | 益川 邦彦 |
| 静岡県環境衛生科学研究所 | 中村 信也 |
| 愛知県衛生研究所 | 宮崎 豊 |
| 大阪府立公衆衛生研究所 | 江部 高廣 |
| 愛媛県立衛生環境研究所 | 井上 博雄 |
| 福岡県保健環境研究所 | 加藤 元博 |
| 鹿児島県衛生研究所 | 東郷 正美 |

研究要旨 10地研において1664件の血清を用いて、インフルエンザウイルスAソ連型、A香港型、B型の、ワクチン株を含む各々3株計9株に対する抗体保有調査を行った。ワクチン株ではA香港型に対する抗体保有率が高かったが、Aソ連型、B型に対する抗体保有率は低かった。Aソ連型とB型ではワクチン株以外にその株に対する抗体保有率が比較的高いものがあった。Aソ連型とB型では0-4歳と40歳以上の抗体保有率が低かった。

A. 研究目的

インフルエンザウイルスは程度の差はあるものの毎年抗原変異（連続変異）し、時に大きく抗原変異（不連続変異）し、パンデミー（インフルエンザ汎流行）をおこす。インフルエンザの流行に関与する重要因子として、ウイルスの抗原変異と、それに対する抗体の反応性、抗体保有状況がある。本研究では近年分離されたワクチン株を含むA/ソ連（H1N1）型ウイルス3株 {A/北京/262/95（H1N1）, A/石川/42/98（H1N1）, A/サマラ/234/99（H1N1）}、A/香港（H3N2）型ウイルス3株 {A/シドニー/05/97（H3N2）, A/福島/99/98（H3N2）, A/四川/346/98（H3N2）}、B型ウイルス3株 {B/山東/7/97, B/山梨/166/98, B/高知/193/99} の計9株に対する10都道府県における年齢階層別の抗体保有状況を調査することを目的とする。

B. 研究方法

参加した10地研において血清1664件を実験に供した。希釈した血清を用いて各ウイルス株による赤血球凝集抑制試験（HI試験）により各血清毎のHI抗体価を調査した。全サンプルを9段階の年齢階層別に分け、各年齢階層毎のHI抗体価の分布状況を集計した。各ウイルス株に対するHI抗体価10倍以上と40倍以上の血清の割合を各年齢階層別に計算した。

C. 研究結果

1) 年齢階層別の検査試料数（血清）の分布

参加した地研により確保できた血清の年齢階層が不均一の場合も見られたが、ある地研の足りない年齢階層分が他の地研では多めにあるなどして10地研分全体を合計すると、年齢階層別の試料数は最小の157件から最多の217件の間に分布し、年齢階層間の試料数の均一性はかなりの程度確保された。

2) 各ウイルス株に対する抗体保有状況

①A/ソ連（H1N1）型に対する抗体保有状況

3株のA/ソ連型に対する抗体保有状況をHI価10倍以上、40倍以上で見るとA/サマラ株に対する抗体保有率はワクチン株であるA/北京株やA/石川株がよりも高かった。日本において過去10年以内にAソ連型が多数分離されたのは91/92及び95/96のシーズンであったので、99年に分離されたサマラ型が抗原的にそれら流行株に近いのか、或いはこの2、3年の散発例からの分離株に近いのか興味もたれる。

0-4歳の幼児及び40歳以上の年齢層はいずれの株に対しても抗体保有率が低く、インフルエンザウイルスに対して高感受性であることが示唆された。

②A/香港（H3N2）型に対する抗体保有状況

3株の中ではワクチン株であるA/シドニー株に対する抗体保有率が最も高く、A/四川株、A/福島株の順になっている。A/シドニー株に対しては全年齢層で50%から90%を越えるHI価10倍以上の抗体保有が見られた。しかし、HI価40倍以上のものは19歳以下の若年者では50%から70%前後が抗体を保有しているが、40歳以上では抗体保有率は30%以下であった。

③B型ウイルスに対する抗体保有状況

3株の中ではワクチン株であるB/山東株に対する抗体保有率が一番低く、B/山梨株とB/高知株に対する抗体保有率は同程度である。A/ソ連型に対するのと同じく、0-4歳と40-60歳の成人層は抗体保有率が低い。

D. 考察

各インフルエンザウイルス株に対する年齢階層別抗体保有状況の概略は以上であるが、これらウイルス株の各亜型における系統樹上の位置関係と抗体保有率の関係、今冬期の流行株の系統樹上の位置と今回の調査の結果の比較など、今後更に解析を行う必要がある。

A/北京/262/95 (H1N1)
1999-2000シーズンワクチン株

A/石川/42/98 (H1N1)

A/サマラ/234/99 (H1N1)

A/シドニー/05/97 (H3N2)
1999-2000シーズンワクチン株

A/福島/99/98 (H3N2)

A/四川/346/98 (H3N2)

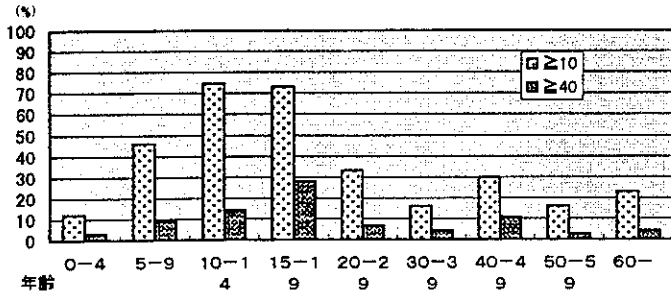
B/山東/7/97
1999-2000シーズンワクチン株

B/山梨/166/98

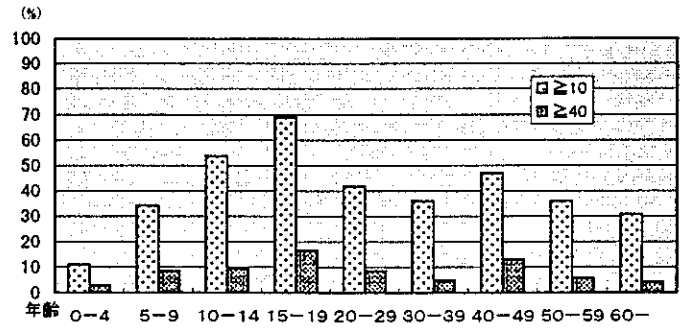
B/高知/193/99

合計

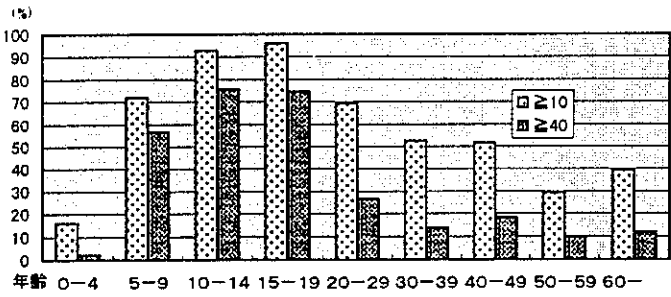
北京(1999-2000年ワクチン株)



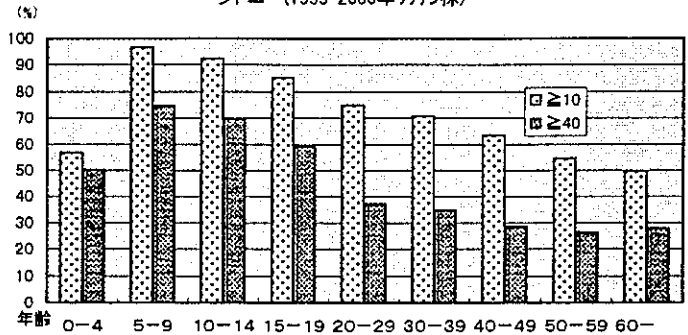
石川



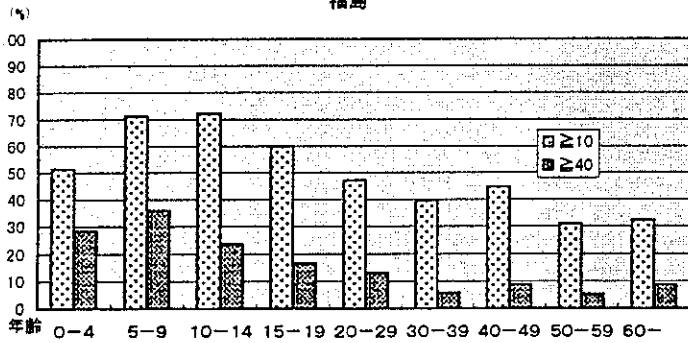
サマラ



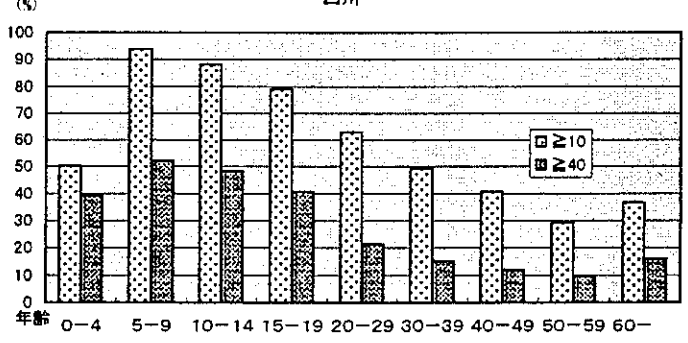
シドニー(1999-2000年ワクチン株)



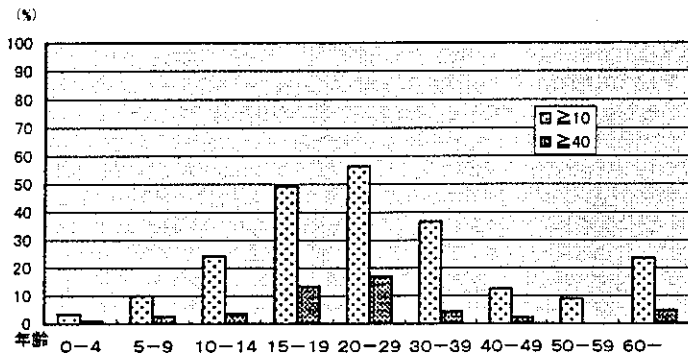
福島



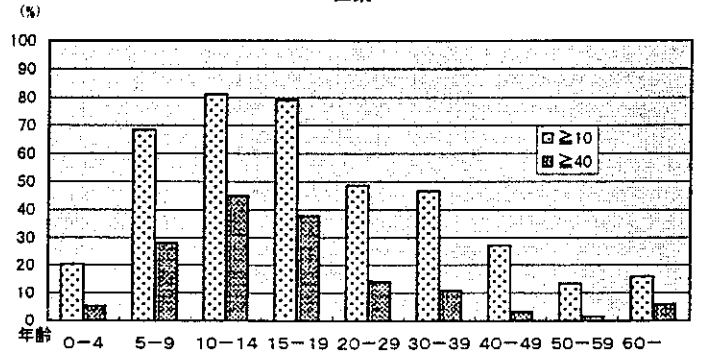
四川



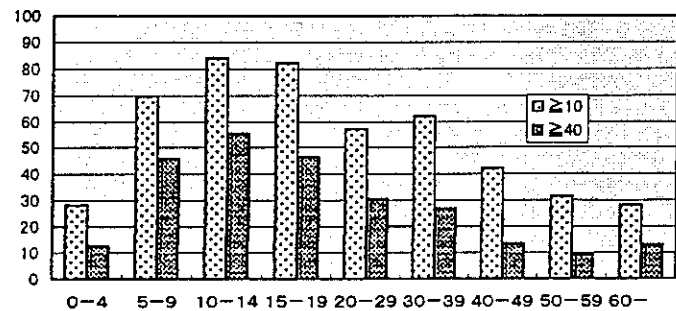
山東(1999-2000年ワクチン株)



山梨



高知



合計

| ウイルス型 | 年齢区分 | 検査数 | H1抗体価の分布 | | | | | | | | | | 10倍以上 | | 40倍以上 | | |
|------------------|-------|------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-------|--------|-------|--------|-------|----|---|
| | | | <10 | 10 | 20 | 40 | 80 | 160 | 320 | ≥640 | 数 (%) | 例数 (%) | 数 (%) | 例数 (%) | | | |
| A/北京 /262/95 | 0-4 | 173 | 152 | 5 | 11 | 4 | 1 | | | | | | | 21 | 12 | 5 | 3 |
| | 5-9 | 178 | 96 | 39 | 27 | 7 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 82 | 46 | 16 | 9 |
| | 10-14 | 169 | 43 | 45 | 57 | 17 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 126 | 75 | 24 | 14 | |
| | 15-19 | 157 | 42 | 33 | 38 | 23 | 11 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 115 | 73 | 44 | 28 | |
| | 20-29 | 199 | 133 | 39 | 14 | 7 | 4 | 2 | | | | | 66 | 33 | 13 | 7 | |
| | 30-39 | 208 | 175 | 17 | 7 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 33 | 16 | 9 | 4 | |
| | 40-49 | 217 | 152 | 24 | 18 | 15 | 5 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 65 | 30 | 23 | 11 | |
| 50-59 | 194 | 163 | 18 | 8 | 5 | 5 | | | | | | 31 | 16 | 5 | 3 | | |
| 60- | 169 | 130 | 17 | 15 | 4 | 4 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 39 | 23 | 7 | 4 | | |
| 計 | | 1664 | 1086 | 237 | 195 | 87 | 28 | 15 | 9 | 7 | 7 | 578 | 35 | 146 | 9 | | |
| A/石川 /42/98 | 0-4 | 173 | 154 | 11 | 3 | 3 | 1 | | | | | | 19 | 11 | 5 | 3 | |
| | 5-9 | 178 | 117 | 30 | 16 | 7 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 61 | 34 | 15 | 8 | |
| | 10-14 | 169 | 78 | 50 | 25 | 11 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 91 | 54 | 16 | 9 | | |
| | 15-19 | 157 | 49 | 44 | 38 | 16 | 4 | 5 | 1 | 1 | 1 | 108 | 69 | 26 | 17 | | |
| | 20-29 | 199 | 116 | 43 | 23 | 12 | 4 | 1 | | | | 83 | 42 | 17 | 9 | | |
| | 30-39 | 208 | 133 | 49 | 16 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 75 | 36 | 10 | 5 | | |
| | 40-49 | 217 | 115 | 48 | 26 | 19 | 7 | 2 | 2 | 2 | 2 | 102 | 47 | 28 | 13 | | |
| 50-59 | 194 | 124 | 39 | 20 | 10 | 1 | | | | | 70 | 36 | 11 | 6 | | | |
| 60- | 169 | 117 | 26 | 19 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 52 | 31 | 7 | 4 | | | |
| 計 | | 1664 | 1003 | 340 | 186 | 89 | 25 | 15 | 4 | 2 | 2 | 661 | 40 | 135 | 8 | | |
| A/サマラ /234/99 | 0-4 | 173 | 145 | 13 | 11 | 2 | 1 | | | | | | 28 | 16 | 4 | 2 | |
| | 5-9 | 178 | 50 | 13 | 14 | 48 | 30 | 14 | 7 | 2 | 2 | 128 | 72 | 101 | 57 | | |
| | 10-14 | 169 | 12 | 11 | 18 | 48 | 39 | 28 | 8 | 5 | 5 | 157 | 93 | 128 | 76 | | |
| | 15-19 | 157 | 6 | 8 | 26 | 43 | 34 | 26 | 3 | 11 | 11 | 151 | 96 | 117 | 75 | | |
| | 20-29 | 199 | 61 | 38 | 47 | 27 | 14 | 6 | 5 | 1 | 1 | 138 | 69 | 53 | 27 | | |
| | 30-39 | 208 | 99 | 40 | 40 | 15 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | 109 | 52 | 29 | 14 | | |
| | 40-49 | 217 | 105 | 46 | 26 | 18 | 14 | 6 | 6 | 2 | 2 | 112 | 52 | 40 | 18 | | |
| 50-59 | 194 | 137 | 26 | 12 | 9 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 57 | 29 | 19 | 10 | | | |
| 60- | 169 | 102 | 29 | 18 | 9 | 6 | 5 | 5 | 1 | 1 | 67 | 40 | 20 | 12 | | | |
| 計 | | 1664 | 717 | 224 | 212 | 219 | 150 | 93 | 27 | 22 | 22 | 947 | 57 | 511 | 31 | | |