

平成11年度厚生科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業

データベースを用いた高齢者における
インフルエンザワクチンの
効果についての検討

研究報告書

平成12年3月

主任研究者

柏 木 征 三 郎

平成11年度厚生科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業

データベースを用いた高齢者における
インフルエンザワクチンの
効果についての検討

研究報告書

平成12年3月

主任研究者

柏木 征三郎

研究班構成

主任研究者	柏木征三郎	九州大学医学部附属病院総合診療部	教授
分担研究者	林 純	九州大学医学部附属病院総合診療部	助教授
	鍋島茂樹	九州大学医学部附属病院総合診療部	助教授
	加地正英	久留米大学医療センター	
研究協力者	池松秀之	原土井病院 臨床研究部	部長
	鍋島篤子	原土井病院 臨床研究部	

目 次

総括

データベースを用いた高齢者におけるインフルエンザワクチンの 効果についての検討.....	柏木征三郎.....	1
---	------------	---

分担研究

データベースを用いた高齢者におけるインフルエンザワクチンの 効果についての検討.....	柏木征三郎.....	7
---	------------	---

高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果と 安全性についての検討.....	加地 正英.....	15
--	------------	----

添付資料.....		27
-----------	--	----

データベースを用いた高齢者における インフルエンザワクチンの効果についての検討

主任研究者 柏木征三郎 九州大学医学部 総合診療部 教授

研究要旨

厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者並びに高齢神経疾患患者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエンザワクチンの効果についての検討を行う事を目的として研究を開始した。本年度は、初年度インフルエンザワクチン接種を行なった高齢入院患者と高齢神経疾患患者の、インフルエンザ流行期前の血清の収集、流行期後の血清の収集を行ない、各種の検討を行った。後ろ向き研究として、インフルエンザワクチンの免疫学的効果と接種方法との関連について、過去のインフルエンザワクチン接種の成績について解析した。前向き研究において、高齢入院患者では接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意の差は見られず、高齢神経疾患患者における1回接種でも十分なHI抗体価の上昇が見られた。感染予防効果においても、インフルエンザワクチンの1回接種で、従来の2回接種に劣らない効果が見られた。局所の副反応（発赤・腫脹など）の頻度は59歳以下の被接種者と変わらず、その程度は軽かった。また重篤な副作用は今回検討した症例では認められなかった。医療費削減効果については、流行期の診療記録の調査を行ない、インフルエンザワクチンのコストベネフィットを示唆する成績が得られた。

今回の検討では、高齢者では、インフルエンザワクチンの接種は、1回接種で2回接種とほぼ同等の効果が得られる事を示唆する成績が得られた。今後、高齢者においては、インフルエンザワクチンの1回接種を積極的に推奨すべきであると思われる。

分担研究者

林 純（九州大学医学部 総合診療部）
鍋島茂樹（九州大学医学部 総合診療部）
加地正英（久留米大学 医療センター）

研究協力者

池松秀之（原土井病院 臨床研究部）
鍋島篤子（原土井病院 臨床研究部）

A. 研究目的

インフルエンザの流行は社会的に大きな影響を及ぼすが、その影響は、高齢者において特に大きい事が知られている。最近のインフルエンザ流行による死亡者は、80%以上が高齢者であると報告されている。現在多くの先進国では、高齢者は、ハイリスクグループとしてワクチン接種が推奨されている。しかしながら、本邦ではインフルエンザワクチンの効果について

の理解が少ないためか、ワクチンの接種率は、著しく低下しており、インフルエンザ流行により、大きな社会的損害を蒙る事が懸念されており、特に高齢者が問題になると予測される。

今回、本邦における高齢者の中で、厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエンザワクチンの効果及び副反応についての検討を行う。また、高齢者に対するインフルエンザワクチンの医療経済学的な効果についても検討を行う。更に、近い将来に予測されている新型インフルエンザウイルスの出現の際に、高齢者においても、新型インフルエンザウイルスに対応するためのシステム構築に、有用な知見を提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. インフルエンザワクチンの接種

高齢入院患者及び神経疾患を有する高齢患者にインフルエンザワクチンの接種を行なった。ワクチンの接種に際しては、十分な説明を行い、文書にて同意を得た。接種には化学及血清療法研究所製のインフルエンザHAワクチンを用いた。至適接種方法の検討として、ワクチンの接種回数を、1回と2回の2群に分け、さらにコントロールとして未接種者群をおいた。副作用の調査項目は副作用：発熱、アレルギー反応等をはじめ局所反応として、発赤・腫脹・硬結等を調査した。可能な場合には接種前および接種後約1ヶ月に2回採血を行い、肝機能・腎機能・血計（白血球数・赤血球数）、CRPを検討した。

2. HI抗体価

インフルエンザワクチン接種前、1回目及び2回目接種後の2-3週間後、さらにイ

ンフルエンザ流行後の3月中旬から4月末までの各時期に採血を行い、血清を測定まで-20°Cにて保存した。各血清について、ワクチン株を抗原として用い、本邦で標準に施行されている予研法に準じてHemagglutination inhibition (HI) 試験を実施した。感作赤血球の凝集が抑制される血清の最高希釈倍数を、その血清のHI抗体価とした。今回、HI抗体価の表記法は、従来本邦で用いられて来た表記法を用いており、本邦における新しい表記法には改めていない。この表記法での16倍は、欧米の報告での4倍に相当する。解析に際し、HI抗体価16倍未満は8倍として、1024倍を越えるものは2048倍として扱った。

3. インフルエンザワクチンの医療経済学的評価

医療費削減効果については、1998/99年流行期において、1999年1月から3月までの診療記録並びに診療報酬の記録に関して調査を行なった。昨年度の検討で、インフルエンザ罹患者の治療費は、症例により、著しく異なっており、治療方の選択が、治療費を決定する大きな要因であることが示唆されている。そのため、今年度は、インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なうために、使用された薬剤の価格の違いや、血液検査の内容による価格の違いの影響を少なくするために、実施された薬剤の投与日数と血液検査および胸部X線撮影の回数についてのみ、解析を行った。

C. 研究結果

(柏木班)

1. インフルエンザワクチン接種回数とHI抗体価上昇効果

インフルエンザワクチン接種後のHI抗体価の幾何平均値は、A/H1N1、A/H3N2及

びBで、2回群が1回群よりわずかに高かったが、両群間には有意の差は認められなかった。

インフルエンザワクチン接種後のHI抗体価128倍以上の割合は、A/H1N1、A/H3N2、及びBのいずれにおいても、2回群が1回群よりわずかに高かったが、群間に統計学的な有意差は検出されなかった。

2. インフルエンザワクチン接種回数と感染予防効果

インフルエンザワクチン未接種では、流行前後でHI抗体価が4倍以上上昇した場合を、インフルエンザワクチン接種者では、接種後に比し流行後のHI抗体価が4倍以上上昇した場合を、インフルエンザ感染と判定し、各群の感染率を比較した。インフルエンザウイルスの感染率は、年度およびウイルスのサブタイプにより大きく異なっていた。今回検討を行った年度では、いずれの年においても、インフルエンザワクチン接種者の感染率は、未接種者に比し低かった。1996/97年期のA/H3N2、及びBと、1998/99年期のA/H3N2に関しては、ワクチン接種者の感染率は、未接種者に比し統計学的に有意に低下していた ($p<0.05$)。

3. インフルエンザワクチンの医療費削減効果

インフルエンザワクチン接種者と未接種者の1患者あたりの各医療行為の平均の比較では、インフルエンザ流行期における抗生剤の内服および静注とも、インフルエンザワクチン接種者で有意に少なかった。血液検査および胸部X線撮影の回数も、インフルエンザワクチン接種者で有意に少なかった。

(加地班)

1. 神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果

ワクチン接種前の血清中抗体価についてはH1N1に対する抗体保有率が低く、コントロール群ではB型に対する抗体保有率も比較的lowであった。これに比して両群でH3N2に対する抗体は比較的高く、高齢神経疾患患者で著明であった。これは昨年H3N2の大きな流行が認められたこと、また高齢神経疾患患者では昨年もワクチン接種を受けたものが、今回も接種に参加しかつ昨年とA型インフルエンザに対するワクチン株が同じなためこのような現状になったと考えられた。

ワクチン接種による効果ではA型(H1N1)およびB型で1回接種にかかわらず良好な抗体価上昇を示した。特にB型インフルエンザに対する抗体価上昇は一般的に低いとされているが、このB型に対する抗体産生も良好であった。この2株に関しては特に高齢神経疾患患者は、コントロール群と同等以上の抗体価の上昇が認められ、良好な反応を示したと考えられる。一方ワクチン接種による抗体価の上昇が認められない、いわゆるlow responderはA型に関しては両群で有意差は認められなかった。しかしB型に関して両群とも比較的多く認められた。これは接種前抗体価に関わらず認められる現象であった。

副作用については、いずれの接種者においても重篤な副作用は認められなかった。コントロール群で接種後1例に発熱が認められた。全身倦怠感なども出現したが約1日の経過で改善した。翌日以降は特にインフルエンザによる副作用は認められていない。また直径が5cm以上の発赤や硬結などの局所の副作用は接種者の約80%に認められたが、日常生活に

支障を来すものではなくごく軽度のものであった。この反応とくに発赤の大きさの検討では高齢神経疾患患者ではコントロール群より軽度であった。

D. 考察

今回の柏木班の成績では、毎年接種を受けている高齢者および前年度インフルエンザワクチン接種を受けていない高齢者において、HI抗体価の幾何平均および128倍以上の割合は、2回接種の方が、高い傾向が見られたが、1回接種と2回接種で、有意差は見られなかった。また、前向き研究として行った、1998/99年期の前年度ワクチン未接種者においても、1回接種と2回接種で、HI抗体価に有意の差は見られなかった。これらの成績から、高齢者において、1回接種は、2回接種とほぼ同等のHI抗体価上昇効果があると思われる。

高齢者の厚生行政上最も重要な、インフルエンザワクチンの高齢者における感染予防効果については、1996/97年期のA/H3N2およびBについてと1998/99年期のA/H3N2について、インフルエンザワクチンの有用性が確認された。1996/97年期の成績では、インフルエンザワクチン1回接種者と2回接種者のインフルエンザA/H3N2への感染率は、未接種者の3分の1以下に低下していた。また、インフルエンザBへの感染率も、インフルエンザワクチン1回接種者と2回接種者両者において未接種者に比し有意に低下していた。1998/99年期の成績では、前年度ワクチン接種者および前年度未接種者の両者とも、1回接種と2回接種いずれにおいても、インフルエンザA/H3N2への感染率は、ワクチン未接種者に比し有意に低かった。これらの成績から、高齢者において、1回接種は、HI抗体価上昇効果のみならず、感染予防

においても2回接種とほぼ同等の効果があると思われる。高齢者におけるインフルエンザワクチンの1回接種は、費用対効果の点からも、今後積極的に考慮されるべき接種方法と思われる。

インフルエンザワクチンの医療費削減効果は、前年度の検討では、インフルエンザ罹患者の治療費は、症例により著しく異なっており、どのような治療が選択されるかが、大きな要因であることが示唆された。今回、薬剤の価格の違いや、血液検査の内容による価格の違いの影響を少なくするために、薬剤については抗生剤の投与日数のみを、血液検査および胸部X線撮影はその回数のみを解析した。その成績では、インフルエンザワクチンにより、抗生剤の内服および静注、特に抗生剤の静注日数が著しく、減少することが示唆された。また、血液検査および胸部X線撮影の回数も、ワクチン接種者では有意に少なかった。現在の保険診療における診療報酬の額で推計しても、今回検討した範囲において、既にインフルエンザワクチンが、かなりの医療費を削減していると考えられる。これらの医療行為の減少が、インフルエンザ罹患者の減少による直接的、あるいは、インフルエンザ罹患者後の肺炎やその他の合併症の減少によるものかについては、今後の検討が必要である。

加地班の神経疾患患者におけるインフルエンザワクチン接種の成績からは、高齢神経疾患患者においてワクチンの接種回数は1回でも80%以上の有効性を有し、重大な副作用は認められないことが判明した。今後、高齢者におけるインフルエンザワクチンの1回接種を積極的に推奨することを支持する成績と思われる。

E. 結論

1. 高齢者において、接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意の差は見られず、接種回数1回でも十分な抗体上昇効果が期待される。
2. 高齢者において、インフルエンザ流行時の検討から、1回接種は、2回接種とほぼ同等の感染予防効果があると思われた。
3. 高齢者において、インフルエンザワクチンにより、流行期における抗生剤の使用量および検査の回数が少なくなることが示唆され、医療費削減効果があると考えられた。
4. 高齢神経疾患患者へのインフルエンザワクチン接種では、ワクチン接種によるHI価の上昇が確認され、コントロール群に比べて、1回接種においても2回接種と同等の効果が確認された。
5. インフルエンザワクチンの副作用で重大な副作用は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

池松秀之、鍋島篤子、角田恭治、他：高齢者におけるインフルエンザ流行とインフルエンザワクチンの効果—1995年度流行時における解析 感染症雑誌 72: 60-66, 1998

池松秀之、鍋島篤子、山路浩三郎、他：高齢者でのインフルエンザワクチン連続接種時の接種回数とワクチン効果についての検討 感染症雑誌 72: 905-911, 1998

原祐一、荻原明人、信友浩一、池松秀之、他：入院医療管理料病棟におけるインフルエンザワクチンの有効性の検討 ロングタームケア 52-55, 1998

池松秀之、鍋島篤子、山路浩三郎、鄭湧、李文、林純、後藤修郎、岡徹也、白井洸、柏木征三郎：高齢者でのインフル

エンザワクチンの効果についての検討：1996/97年における前年度接種および接種回数の影響について。感染症誌 73; 1042-1047, 1999

池松秀之、鍋島篤子、鍋島茂樹、角田恭治、前田尚康、鄭湧、李文、林純、原寛、柏木征三郎：一般成人及び高齢者におけるインフルエンザ迅速診断キットの有用性についての検討。感染症誌 73; 1153-1158, 1999

池松秀之、鍋島篤子、鄭湧、林純、後藤修郎、岡徹也、原寛、柏木征三郎：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年流行期の成績。感染症誌 74; 17-23, 2000

加地正英、衛藤弘寿、猿渡直子、久能治子、佐藤能啓、大泉耕太郎：A型インフルエンザウイルス迅速診断キット（Directigen Flu A）の臨床的有用性の検討、臨床と研究、77、189-196、2000.

加地正郎、武沢敏行、柏木征三郎、加地正英、武内可尚、安倍隆、菅谷憲夫、富樫武弘、福田徹三：ディレクティジェンFlu Aの臨床的有用性に関するシンポジウム、臨床と研究、76、154-176、1999.

2. 学会発表

池松秀之、他：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年流行期の成績 第73回日本感染症学会総会 1999年3月 東京

池松秀之、他：一般成人及び高齢者におけるA型インフルエンザ迅速診断キットの有用性についての検討 第69回日本感染症学会西日本地方会 1999年11月 福岡

池松秀之、他：高齢者におけるインフルエンザ対策 第8回日本総合臨床医学会 2000年2月 福岡

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

データベースを用いた高齢者における
インフルエンザワクチンの効果についての検討

分担研究者 柏木征三郎 林 純 鍋島茂樹（九州大学医学部 総合診療部）
研究協力者 池松秀之 鍋島篤子（原土井病院 臨床研究部）

研究要旨

本邦における高齢者の中で、厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエンザワクチンの効果についての検討を行う事を目的とした。

前向き研究として、高齢者にH10年度にインフルエンザワクチン接種を行ない、インフルエンザ流行期前の血清の収集、流行期後の血清の収集を行なった。H11年度これらの血清のHI抗体価の測定を行ない、各種の検討を行なった。後ろ向き研究として、インフルエンザワクチンの免疫学的効果と接種方法との関連について、過去の成績の解析を行なった。前向き研究及び後ろ向き研究の成績より、前年度インフルエンザワクチン接種者でも前年度未接種者でも、接種回数1回と2回では、2回接種の方がHI抗体価の上昇が良かったが、接種回数1回でも十分なHI抗体価の上昇が期待出来る事が示唆された。また、インフルエンザワクチンの感染予防効果においては、接種回数1回と2回で有意の差は見られず、接種回数1回でも予防効果がある事が示唆された。

医療費削減効果について、流行期（H11年1月から3月）の診療報酬の記録の内容について調査を行なった。インフルエンザワクチンは、高齢者において、コストベネフィットが大きい可能性が示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザの流行は社会的に大きな影響を及ぼすが、その影響は、高齢者において特に大きい事が知られている。最近のインフルエンザ流行による死亡者は、80%以上が高齢者であると報告されている。現在多くの先進国では、高齢者は、ハイリスクグループとしてワクチン接種が推奨されている。しかしながら、本邦ではインフルエンザワクチンの効果についての理解が少ないためか、ワクチンの接種

率は、著しく低下しており、インフルエンザ流行により、大きな社会的損害を蒙る事が懸念されており、特に高齢者が問題になると予測される。

今回、本邦における高齢者の中で、厚生行政上重要な集団である、高齢入院患者及び高齢者施設入所者を対象として、インフルエンザ流行の影響、インフルエンザワクチンの効果及び副反応についての検討を行う。また、高齢者に対するインフ

ルエンザワクチンの医療経済学的な効果についても検討を行う。更に、近い将来に予測されている新型インフルエンザウイルスの出現の際に、高齢者においても、新型インフルエンザウイルスに対応するためのシステム構築に、有用な知見を提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. 前向き研究

本年度、前向き研究として、1998/99年のインフルエンザ流行期前に、高齢者にインフルエンザワクチンの接種を行なった。至適接種方法の検討として、ワクチンの接種回数を、1回と2回の2群に分け、さらにコントロールとして未接種者群をおいた。ワクチン接種を受けた患者数、平均年齢を表1に示す。追跡調査及びHI抗体価の解析を行なう事により、インフルエ

ンザワクチン接種の効果についての評価を行った。さらに、インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行った。

2. 後ろ向き研究

1995/96年、1996/97年、1997/98年のインフルエンザ流行期に、3ヶ月以上入院していた60才以上の患者を対象とした。入院患者の基礎疾患としては、脳血管障害、変形性脊椎症、骨粗しょう症、大腿骨骨折、老年性痴呆が単独または重複して見られた。

インフルエンザ流行期前に、インフルエンザHA不活化ワクチンを1回または2回接種した。ワクチン接種を受けた患者数、平均年齢を表1に示す。

3. インフルエンザワクチン

接種したインフルエンザワクチンは、

表1 インフルエンザワクチン接種者数および平均年齢

年度	1回接種		2回接種	
	接種者数	平均年齢	接種者数	平均年齢
前年度あり				
1995/96	35	80.5	34	82.6
1996/97	77	81.2	70	80.7
1997/98	53	81.6	55	81.6
1998/99	35	83.2	39	81.1
前年度なし				
1998/99	58	83.7	63	81.6

不活化ワクチンで、各年度の接種に使用したインフルエンザワクチンのウイルス株及び不活化ワクチンに含まれる抗原量を表2に示す。

4. HI抗体価

インフルエンザワクチン接種前、1回目及び2回目接種後の2-3週間後、さらにインフルエンザ流行後の1996年3月中旬から4月末までの各時期に採血を行い、血清を測定まで-20°Cにて保存した。各血清について、ワクチン株を抗原として用い、本邦で標準に施行されている予研法に準じてHemagglutination inhibition (HI) 試験を実施した。感作赤血球の凝集が抑制される血清の最高希釈倍数を、その血清のHI抗体価とした。今回、HI抗体価の表記法は、従来本邦で用いられて来た表記法を用いており、本邦における新しい表記法には改めていない。この表記法での16倍は、欧米の報告での4倍に相当する。解析に際し、HI抗体価16倍未満は8倍として、1024

倍を越えるものは2048倍として扱った。

5. インフルエンザワクチンの医療経済学的評価

医療費削減効果については、1998/99年流行期において、1999年1月から3月までの診療記録並びに診療報酬の記録に関して調査を行なった。昨年度の検討で、インフルエンザ罹患者12名の治療費は、7231円から96173円と、症例により、著しく異なっており、どのような治療が選択されるかが、治療費を決定する大きな要因であることが示唆された。そのため、今年度は、インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なうために、使用された薬剤の価格の違いや、血液検査の内容による価格の違いの影響を少なくするために、薬剤に関しては、抗生剤についてのみ、種類を問わずその投与日数について検討した。検査に関しては、その内容を問わず、血液検査および胸部X線撮影の回数についてのみ検討を行った。

表2 使用されたインフルエンザワクチンのウイルス株

年度	A/H1N1	抗原量 CCA	A/H3N2	抗原量 CCA	B	抗原量 CCA
1994/95	A/山形/32/89	200	A/北九州/159/93	350	B/三重/1/93	250
1995/96	A/山形/32/89	200	A/北九州/159/93	400	B/三重/1/93	250
1996/97	A/山形/32/89	300	A/武漢/359/95	300	B/三重/1/93	250
1997/98	A/北京/262/95	300	A/武漢/359/95	150	B/三重/1/93 B/広東/05/94	150 250
1998/99	A/北京/262/95	250	A/シドニー/5/97	300	B/三重/1/93	300

C. 研究結果

1. インフルエンザワクチン接種回数とHI抗体価上昇効果

1995/96 年期から 1998/99 年期におけるインフルエンザワクチン接種後のHI抗体価の幾何平均値を、前年度インフルエンザワクチン接種の有無別に表3に示す。ワクチン接種後のHI抗体価の幾何平均値は、年度およびインフルエンザウイルスのサブタイプによりかなり異なっていた。前年度インフルエンザワクチン接種者では、1回接種と2回接種のワクチン接種後HI抗体価の幾何平均値は、多くの年度で、A/H1N1、A/H3N2及びBで、2回群が1回群よりわずかに高かったが、逆にA/H3N2及びBで、1回接種の方が、高い年も見られた。1998/99年期における前年度インフルエンザワクチン未接種者では、A/H1N1 および A/H3N2 で、2回群が1回群

より高かったが、逆にBでは、1回接種の方が、高かった。いずれの年度においても、両群間の差は統計学的に有意な水準には達していなかった。

HI抗体価の感染防禦水準に関しては、高齢者において、従来を表記法での128倍以上では、ほとんどインフルエンザに感染して発症する事がないことが、我々の調査において観察されている。1995/96年期から1998/99年期における、インフルエンザワクチン接種後のHI抗体価128倍以上の割合を、前年度インフルエンザワクチン接種の有無別に表4に示す。HI抗体価の幾何平均値と同様に、ワクチン接種後のHI抗体価128倍以上の割合は、年度およびインフルエンザウイルスのサブタイプによりかなり異なっていた。接種後のHI抗体価128倍以上の割合が90%を越える事は少なかった。1回接種と2回接種の比較では、ほとんどの年度で、A/H1N1、A/H3N2及びBで、2回群が1回群よりわ

表3 インフルエンザワクチン接種後のHI抗体価幾何平均

年度	インフルエンザウイルスサブタイプ					
	A/H1N1		A/H3N2		B	
	1回	2回	1回	2回	1回	2回
前年度あり						
1995/96	128×	217×	256×	235×	198×	236×
1996/97	189×	210×	185×	351×	155×	216×
1997/98	74×	104×	362×	416×	294×	274×
1998/99	169×	181×	478×	478×	274×	274×
前年度なし						
1998/99	91×	137×	416×	675×	274×	256×

表4 インフルエンザワクチン接種後の128倍以上の割合 (%)

年度	インフルエンザウイルスサブタイプ					
	A/H1N1		A/H3N2		B	
	1回	2回	1回	2回	1回	2回
前年度あり						
1995/96	62.9	82.4	91.4	97.1	82.9	85.3
1996/97	76.6	80.0	71.4	84.3	67.5	77.1
1997/98	43.4	54.5	86.8	83.6	81.1	89.1
1998/99	71.4	71.8	85.7	92.3	82.9	89.7
前年度なし						
1998/99	46.6	61.9	84.5	92.1	81.0	76.2

ずかに高かったが、稀に1回接種者の方が、高い時も見られた。各年度で、A/H1N1、A/H3N2、及びBのいずれにおいても、1回接種群と2回接種群とに統計学的な有意差は検出されなかった。

2. インフルエンザワクチン接種回数と感染予防効果

インフルエンザワクチンの感染予防効果を判定する際に、インフルエンザ感染をHI抗体価上昇のみで判定する事に関して、抗体価の上昇を伴わない感染が見られる事や、ワクチン接種による抗体価上昇の為に、感染によるHI抗体価上昇が見られない可能性が指摘されているが、実際には、高齢者においてそのような例は、我々の経験した範囲では非常に少なく、解析結果に及ぼす影響は、極めて限定的なものと考えられる。今回の検討において、インフルエンザワクチン未接種では、流行前後でHI抗体価が4倍以上上昇した場合を、インフルエンザワクチン接種者

では、接種後に比し流行後のHI抗体価が4倍以上上昇した場合を、インフルエンザ感染と判定した。各年度の、前年度インフルエンザワクチン接種の有無別の1回接種者と2回接種者のインフルエンザ感染率を表5に示す。インフルエンザウイルスの感染率は、年度およびウイルスのサブタイプにより大きく異なっていた。インフルエンザA/H1N1への感染者は、1996/97年期から1998/99年期までの期間では非常に少なかったため、今回検討は行わなかった。1996/97年期、インフルエンザA/H3N2への感染率は、ワクチン未接種者では16.3%であったが、インフルエンザワクチン接種者の感染率は、1回接種者では5.2%、2回接種者では3.6%であり、両者とも、未接種者に比し感染率は有意に低かった ($p<0.05$)。1996/97年期のインフルエンザBへの感染率は、ワクチン未接種者では8.7%で、1回接種者では0%、2回接種者では1.8%であり、両者とも、未接種者に比し有意に低かった ($p<0.05$)。

表5 インフルエンザウイルス感染率 (%)

年度	インフルエンザウイルスサブタイプ					
	A/H3N2			B		
	1回	2回	未接種	1回	2回	未接種
前年度あり						
1996/97	5.2	3.6	16.3	0.0	1.8	8.7
1997/98	0.0	5.5	5.9	1.9	0.0	1.5
1998/99	0.0	17.9	36.9	0.0	2.4	3.6
前年度なし						
1998/99	1.7	14.3	36.9	0.0	0.0	3.6

1998/99 年期、インフルエンザ A/H3N2 への感染率は、ワクチン未接種者では 36.9% と高率であった。前年度インフルエンザワクチン接種者で、1998/99 年期 1 回接種者の感染率は 0%、2 回接種者では 17.9% であり、両者とも、未接種者に比し感染率は有意に低かった ($p < 0.05$)。前年度インフルエンザワクチン未接種者においても、1 回接種者の感染率は 0%、2 回接種者では 14.3% であり、両者とも、未接種者に比し感染率は有意に低かった ($p < 0.05$)。1998/99 年期、インフルエンザ B への感染率は、

ワクチン未接種者では 3.6% と低率であり、インフルエンザワクチン接種者で、感染率は 0% から 2.4% と、未接種者に比し感染率は低かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

3. インフルエンザワクチンの医療費削減効果

1998/99 年流行期において、1999 年 1 月から 3 月までのインフルエンザワクチン接種者と未接種者における 1 患者あたりの、抗生剤の投与日数の平均日数および

表6 平成11年1月から3月までの診療行為

ワクチン接種	調査患者数	内服抗生剤投与日数	抗生剤静注日数	血液一般検査回数	胸部X線撮影回数
有り	172人	2.7日	2.6日	2.7回	1.3回
無し	62人	4.3日	9.1日	5.2回	2.8回

検査回数の平均値を表6に示す。抗生剤の内服および静注とも、インフルエンザワクチン接種者で有意に少なかった($p<0.05$)。特に抗生剤の静注日数は、ワクチン接種者で2.6日で、ワクチン未接種者の9.1日に比し著しく低かった。血液検査および胸部X線撮影の回数も、インフルエンザワクチン接種者では、ワクチン未接種者の約半分で、有意に少なかった($p<0.05$)。

D. 考察

欧米では、成人におけるインフルエンザワクチン接種は、一般に1回とされている。米国では、高齢者において1回接種と2回接種では、HI抗体価に有意差は見られなかったと報告されている。本邦でも、健康成人71人を対象とした研究で、1回接種と2回接種では、抗体上昇に有意差は見られなかったと報告されている。今回の成績でも、毎年接種を受けている高齢者および前年度インフルエンザワクチン接種を受けていない高齢者において、2回接種の方が、HI抗体価の幾何平均は高い傾向が見られたが、1回接種と2回接種で、有意差は見られなかった。さらに、高齢者におけるインフルエンザにおいて重要な、感染防御レベルと考えられるHI抗体価128倍以上の獲得の率に、毎年接種を受けている高齢者では、1回接種と2回接種で、その率に有意の差は見られなかった。また、前向き研究として行った、1998/99年期的前年度ワクチン未接種者においても、1回接種と2回接種で、HI抗体価に有意の差は見られなかった。これらの成績から、高齢者において、1回接種は、2回接種とほぼ同等のHI抗体価上昇効果があると思われる。

高齢者の厚生行政上最も重要な、インフルエンザワクチンの高齢者における感

染予防効果については、1996/97年期的A/H3N2およびBについてと1998/99年期的A/H3N2について、インフルエンザワクチンの有用性が確認された。1996/97年期的成績では、インフルエンザワクチン1回接種者と2回接種者のインフルエンザA/H3N2への感染率は、未接種者の3分の1以下に低下していた。また、インフルエンザBへの感染率も、インフルエンザワクチン1回接種者と2回接種者両者において未接種者に比し有意に低下していた。1998/99年期的成績では、前年度ワクチン接種者および前年度未接種者の両者とも、1回接種と2回接種いずれにおいても、インフルエンザA/H3N2への感染率は、ワクチン未接種者に比し有意に低かった。これらの成績から、高齢者において、1回接種は、HI抗体価上昇効果のみならず、感染予防においても2回接種とほぼ同等の効果があると思われる。高齢者におけるインフルエンザワクチンの1回接種は、費用対効果の点からも、今後積極的に考慮されるべき接種方法と思われる。

インフルエンザワクチンの医療費削減効果は、前年度の検討では、一人あたり1480円と推定された。しかし、インフルエンザ罹患者の治療費は、7231円から96173円と、症例により、著しく異なっており、インフルエンザワクチンの医療経済学的評価を行なう際には、どのような治療が選択されるかが、大きな要因であることが示唆された。今回、薬剤の価格の違いや、血液検査の内容による価格の違いの影響を少なくするために、薬剤については抗生剤の投与日数のみを、血液検査および胸部X線撮影はその回数のみを、解析した。その成績では、インフルエンザワクチンにより、抗生剤の内服および静注、特に抗生剤の静注日数が著しく、減少することが示唆された。また、血液検査お

よび胸部X線撮影の回数も、ワクチン接種者では有意に少なかった(p<0.05)。現在の保険診療における診療報酬の額で推計しても、今回検討した範囲において、既にインフルエンザワクチンが、かなりの医療費を削減していると考えられる。これらの医療行為の減少が、インフルエンザ罹患者の減少による直接的、あるいは、インフルエンザ罹患後の肺炎やその他の合併症の減少によるものかについては、今後の検討が必要である。また、これらの医療行為の標準費用を算定する事が出来れば、インフルエンザワクチンの医療費削減効果のなかで、極く小さな領域ではあるが、高齢入院患者の医療費削減効果がより具体的に評価可能となるであろう。

E. 結論

1. 高齢者において、接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意の差は見られず、接種回数1回でも十分な抗体上昇効果が期待される。
2. 高齢者において、1回接種は、2回接種とほぼ同等の感染予防効果があると思われ、1回接種について、今後さらに検討を進めて行くべきであると考えられた。
3. 高齢者において、インフルエンザワクチンにより、流行期における抗生剤の使用量および検査の回数が少なくなることが示唆され、医療費削減効果があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

池松秀之、鍋島篤子、角田恭治、他：高齢者におけるインフルエンザ流行とインフルエンザワクチンの効果—1995年度流行時における解析 感染症雑誌 72: 60-66, 1998

池松秀之、鍋島篤子、山路浩三郎、他：高齢者でのインフルエンザワクチン連続接種時の接種回数とワクチン効果についての検討 感染症雑誌 72: 905-911, 1998

原祐一、荻原明人、信友浩一、池松秀之、他：入院医療管理料病棟におけるインフルエンザワクチンの有効性の検討 ロングタームケア 52-55, 1998

池松秀之、鍋島篤子、山路浩三郎、鄭湧、李文、林純、後藤修郎、岡徹也、白井洸、柏木征三郎：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年期における前年度接種および接種回数の影響について。感染症誌 73: 1042-1047, 1999

池松秀之、鍋島篤子、鍋島茂樹、角田恭治、前田尚康、鄭湧、李文、林純、原寛、柏木征三郎：一般成人及び高齢者におけるインフルエンザ迅速診断キットの有用性についての検討。感染症誌 73: 1153-1158, 1999

池松秀之、鍋島篤子、鄭湧、林純、後藤修郎、岡徹也、原寛、柏木征三郎：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年流行期の成績。感染症誌 74: 17-23, 2000

2. 学会発表

池松秀之、他：高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討：1996/97年流行期の成績 第73回日本感染症学会総会 1999年3月 東京

池松秀之、他：一般成人及び高齢者におけるA型インフルエンザ迅速診断キットの有用性についての検討 第69回日本感染症学会西日本地方会 1999年11月 福岡

池松秀之、他：高齢者におけるインフルエンザ対策 第8回日本総合臨床医学会 2000年2月 福岡

厚生省科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
（分担）研究報告書

高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性についての検討

（分担）研究者 加地正英 久留米大学医療センター

研究要旨

高齢（60歳以上）神経疾患患者 105 例におけるインフルエンザワクチン接種について血中抗体の推移と副作用に関する検討を行った。血中抗体産生に関しては、インフルエンザワクチンの1回接種でも、従来の2回接種に劣らない効果が見られた。またコントロール群 134 例の抗体価の上昇と比べても同程度の効果が認められた。しかし昨年ワクチンを接種した両群の抗体価は、特に A 香港型（H3N2）で接種前にすでに高い抗体価を有しており、接種後の抗体価の上昇しない症例も散見された。これは今回のワクチン株も A 型インフルエンザについては前年度と同じであったことまた昨年のインフルエンザ流行（香港型 H3N2）による感染の可能性も影響をおよぼしたと推測される。

一方局所の副作用（発赤・腫脹など）の頻度はコントロール群の被接種者と変わらず、その程度はむしろコントロール群より軽度である傾向がみられた。また発熱等の全身的な副作用は今回検討した症例では高齢神経疾患群にはみられず、コントロール群で 1 名に 38℃の発熱が認められたが、翌日には軽快した。その他いずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。

研究目的

毎年のインフルエンザ流行に際して多数の罹患者がみられる中で、近年は高齢者におけるインフルエンザに関連した死亡が相次ぎ社会的な大きな問題となっており 1999-2000 年もまた高齢者のインフルエンザによる死亡の報道が見られた。さらに今冬 1999-2000 年の流行に際してはワクチンの供給が需要に追いつかず、実際に医療現場でもワクチンの不足がおこり、接種すべき高齢者を始めとするハイリスクグループに接種出来ない局面も見られた。それに関連して接種回数を現在の 2 回から 1 回としても効果が期待できるのではないかとの問題や提言が医療関係者か

ら出されており、高齢者に対する接種費用補助の動きもみられ、これまでの予防接種法が見直される事態になっている。実際に欧米では公費負担により高齢者における接種率が急速に上昇している。また欧米ではインフルエンザの予防接種は 1 回のところもあり、我が国でもこの点に関し臨床的検討を行う必要性が増してきた。

今回加地班は昨年に引き続きインフルエンザワクチンを高齢神経患者群とコントロール群にそれぞれ一回接種を行いインフルエンザワクチンの効果と副作用を調査検討した。また今回は A ソ連型（H1N1）、A 香港型（H3N2）は前年と接種株が同じ

であり、接種一年後の抗体保持状況および接種による抗体上昇についても検討を加えることができた。

研究方法

・接種対象

久留米大学医療センター 脳卒中内科に通院または入院中の患者のうち、文書にて本研究に賛同しインフォームドコンセントを得られた 239 名すなわち 60 歳以上の高齢者で神経疾患を有する患者 105 名およびコントロール群として非神経疾患患者 (36 歳～84 歳) と健康成人 (20 歳～60 歳) 計 134 名。に対して平成 11 年 10 月 1 日より平成 11 年 12 月 25 日までの期間にワクチン接種を行った。神経疾患基礎疾患別に見ると脳血管障害 74 名 (70.5%)、パーキンソン病 18 名 (17.0%)、脊髄小脳変性症 3 名 (2.9%)、脊髄症 3 名 (2.9%)、症候性てんかん 3 名 (2.9%) 本態性振戦 2 名 (1.9%)、水頭症 1 名 (0.9%)、ベル麻痺 1 名 (0.9%) であった。

性別は男性 85 名 女性 149 名 平均年齢は高齢神経患者は 65.8 歳であった。治療に関しては 4 名が副腎皮質ホルモン (プレドニゾロン) を使用中であったが他の免疫抑制剤などは使用していない。コントロール群は男性 89 名 女性 145 名、平均年齢は 39.4 歳。

コントロール群中の非神経疾患患者中には基礎疾患として神経症、高血圧、緊張性頭痛、高脂血症、高血圧で治療中の患者も含んでいる。

・接種ワクチン

化学及血清療法研究所製 インフルエンザ HA ワクチン (平成 11 年製造) Lot. No. 192A。含有株は A/

北京/262/95 (H1N1) 200CCA/ml 相当、A/シドニー/5/97 (H3N2) 350CCA/ml 相当、B/山東/7/97 300CCA/ml 相当である。注射器はテルモ社製シリンジ マイジェクター 29G x1/2" 注射針付シリンジ インスリン用 1ml 用を使用し、上腕をアルコールで消毒後、皮下に 0.5ml を接種した。

・副作用

接種後副作用調査を直接に調査またはアンケートによる調査において副作用を記載した症例では後日直接確認調査を行った。

調査項目は副作用：発熱、アレルギー反応等をはじめ局所反応として、発赤・腫脹・硬結等を調査した。一部肝機能・腎機能・血計 (白血球数・赤血球数)、CRP を検討した。

・HI 抗体価

接種前および接種後 (1 ヶ月後) の血清についてを測定した。HI 試験は本年のワクチン株 (A/北京/262/95 (H1N1), A/シドニー/5/97 (H3N2), B/山東/7/97) を抗原として、測定は SRL において行った。

研究結果

HI 価上昇について

A/北京/262/95 (H1N1) HI 価
(図 1、4、7、10)

高齢神経疾患患者：接種前抗体が 1 2 8 倍以上 28.6%、接種後抗体が 4 倍以上上昇 80.0%、低反応者 (接種後 4 倍以上の抗体上昇のないもの) 20%。

このうち昨年ワクチン接種したグループでは接種前抗体が 1 2 8 倍

以上 67.5%、接種後抗体が4倍以上上昇 75%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）25%

コントロール群：接種前抗体が128倍以上 40.3%、接種後抗体が4倍以上上昇 90.3%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）9.7%。

このうち昨年ワクチン接種したグループでは接種前抗体が128倍以上 8.3%、接種後抗体が4倍以上上昇 83.3%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）16.7%

A/シドニー/5/97 (H3N2) HI 価 (図2、5、8、11)

高齢神経疾患患者：接種前抗体が128倍以上 69.5%、接種後抗体が4倍以上上昇 71.4%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）28.6%。

このうち昨年ワクチン接種したグループでは接種前抗体が128倍以上 67.5%、接種後抗体が4倍以上上昇 70%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）30%

コントロール群：接種前抗体が128倍以上 66.4%、接種後抗体が4倍以上上昇 79.1%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）20.9%。

このうち昨年ワクチン接種したグループでは接種前抗体が128倍以上 58.3%、接種後抗体が4倍以上上昇 87.5%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）12.5%

B/山東/1/93 HI 価

(図3、6、9、12)

高齢神経疾患患者：接種前抗体が128倍以上 47.6%、接種後抗体が4倍以上上昇 69.5%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）30.5%。

このうち昨年ワクチン接種したグループでは接種前抗体が128倍以上 35.1%、接種後抗体が4倍以上上昇 80%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）20%

コントロール群：接種前抗体が128倍以上 41.0%、接種後抗体が4倍以上上昇 68.7%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）31.3%。

このうち昨年ワクチン接種したグループでは接種前抗体が128倍以上 8.3%、接種後抗体が4倍以上上昇 91.7%、低反応者（接種後4倍以上の抗体上昇のないもの）8.3%

副作用

全身的副作用

本調査症例中1例（コントロール群 女性 27歳 既往歴なし、薬物アレルギーなし、予防接種による副作用既往なし）に接種後1日目に38.2℃の発熱をおよび全身倦怠感を認めたが、とくに処置をせず経過観察。翌日には解熱し症状は消失した。接種局所は発赤7cm（硬結なし）であった。本例における症状はワクチン接種によると考えられた。その他特記すべき副作用は見られなかった。