

局所的副作用

接種後発赤について別表 1 に示す結果を得た。硬結についてはコントロール群で 8 名（すべて 10 日以内に改善）、高齢神経患者で 3 名（すべて 10 日以内に改善）を認めたが、軽微であり、化膿などの症状は認められず特に問題となる事態ではなかった。その他の局所副反応の訴えはなかった。

高齢神経患者における血液生化学検査（肝機能・腎機能・白血球数・赤血球数、CRP）ではワクチン接種による異常変動は確認されなかった。

流行調査

本年度のインフルエンザ流行は A 香港型（H3N2）が平成 11 年 12 月 15 日に初めて確認された。本格的流行は翌年 1 月第 2 週から 2 月末まで同じく H3N2 の流行が認められている。3 月に入ると流行が終息に向かい、3 月第 1 週にはあらたな患者の出現はみられなかった。（いずれも血清学的診断およびインフルエンザ A 型迅速診断キット使用）。B 型の流行はみられなかった。

本年は接種者の中では A 型インフルエンザ罹患者は認められなかった（高熱、全身症状、および迅速診断キット使用）が、コントロール群で 14 名について軽度の発熱（38℃以下）および上気道症状の出現を認めたがインフルエンザの確認は取れなかった。

考察

バックグラウンド

高齢神経疾患患者（60 歳以上）の年齢的選択は平成 11 年度の報告したが、今回も性別で不均衡が生じた。すなわち男女差については高齢になるに従い女性患者が多くなるのは現在の人口における性別分布でも女性が多いため、今回の検討においても女性の比率が男性を上回った。また今年はインフルエンザワクチン接種に対する理解が深まり、比較的若年のコントロール群参加者が増加したため、平均年齢が低下した。以上の点から性別による偏りは見られるが、基本的にはワクチンの効果に性差はないと考えられるため、今回特に性別を分けずに検討した。また当院他科受診中の患者においてもワクチン不足などの報道のためワクチン接種への関心も高まり、そのため接種希望者数も増加している。以上がバックグラウンドとして昨年と異なるところである。

ワクチンによる抗体価上昇

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低かった。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両群では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。今回特に異なる結果が認められたのは、高齢神経疾患群で H3N2 株に関して、抗体上昇率が低かった。しかし、これは上昇しなかった症例の多くでは接種前抗体が比較的高価であることが、原因であると推測された。

この結果からは、ワクチンの接種回数は 1 回でも 80% 以上の有効性を有し、また今回は昨年接種した患者やボランティアが多く、毎年接種を行うことにより同じワクチン株に対してはメモリーがあり感染阻止が可能な抗体価を有しているまたは翌年 1 回の接種でより抗体価を上昇させることが判明した。しかしながら、今までの 4 倍以上の抗体価の上昇を有効として検討するには問題が含まれる可能性が示唆された。

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。

流行・追跡調査においてインフルエンザ流行期間中にインフルエンザ様症状を示したワクチン接種者からウイルスを分離症例はなかった。

結論

- 1) 高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチン接種による HI 価の上昇を確認した。
- 2) 1 回接種においても 2 回接種と同等の血中抗体産生が期待できた。
- 3) 前年接種によるメモリー効果も認められた。これは高齢神経疾患患者およびコントロール群においても認められた。
- 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コントロール群に比べて、遜色ない効果が確認された。
- 5) 副作用で重大な副作用は認められなかった。
- 6) 局所の副作用は高齢神経疾患患者よりコントロール群でやや程度、頻度とも多い傾向が観察された。

おわりに

今後高齢神経疾患患者などのハイリスクグループへのインフルエンザワクチン接種は毎年行うことにより抗体価を高く維持したり、また回数が 1 回でも十分な抗体価の上昇が期待できることが確認された。今年も多くのインフルエンザ罹患者の報告がなされ、高齢者の死亡が報道されている。とくに今年はワクチン不足

により、ワクチンの入が困難な場合もあり接種できないひとも多かったが、最低1回の予防接種がインフルエンザ罹患を阻止すると期待される。本年はワクチンの増産も期待されるが、できる限り高齢者や基礎疾患を有する患者に広くワクチン接種されることが望まれる。

研究発表

論文発表

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.

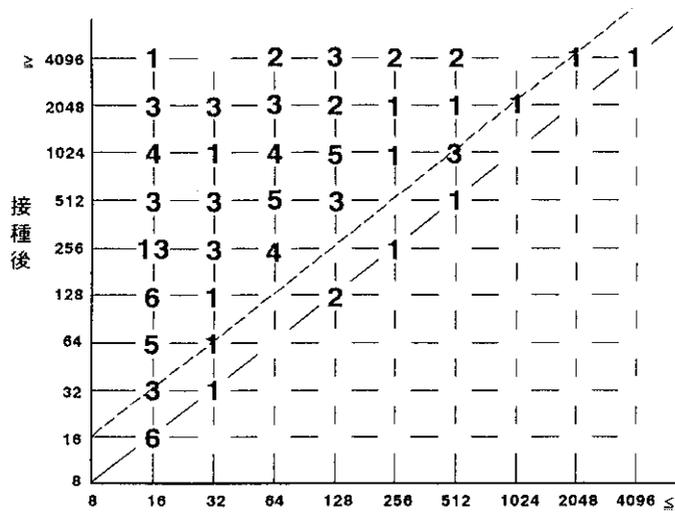
加地正英、加地由美、末安禎子、大泉耕太郎、加地正郎、後藤修郎、岡 徹也、酒匂光郎：インフルエンザワクチンの高齢者における有効性と安全性。臨床と研究 73 110-112 1996.

M. Kaji, Y. Kaji, M. Kaji, K. Ohkuma, T. Honda, T. Oka, M. Sakoh, S. Nakamura, K. Kurachi, M. Sentoku, Phase 1 clinical tests of influenza MDP-virosome vaccine (KD-5382), Vaccine, 10, 663-667, 1992.

表1 局所発赤の大きさ (直径)

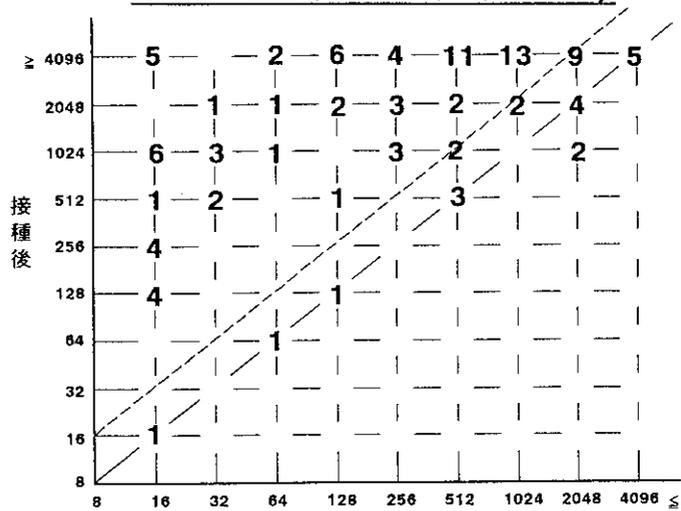
年齢	例数	≤1cm	≤5cm	≤10cm	>10cm
60歳以上 神経疾患群	105名	12 (11.4)	62 (59.0)	25 (23.8)	6 (5.7)
コントロール群	134名	24 (17.9)	46 (34.3)	49 (36.6)	15 (11.2)

症例数239例 ()は%



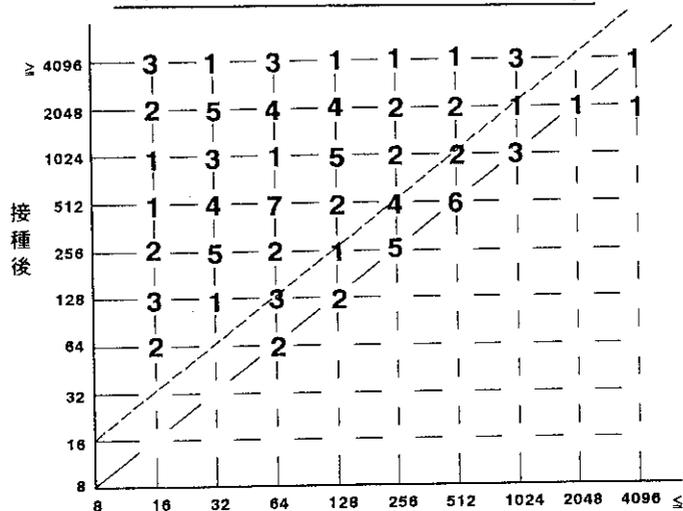
接種前
60歳以上神経疾患群 (HI 価)

図1 Aソ連型 (H1N1) (n=105)



接種前
60歳以上神経疾患群 (HI 価)

図2 A香港型 (H3N2) (n=105)



接種前
60歳以上神経疾患群 (HI 価)

図3 B型 (n=105)

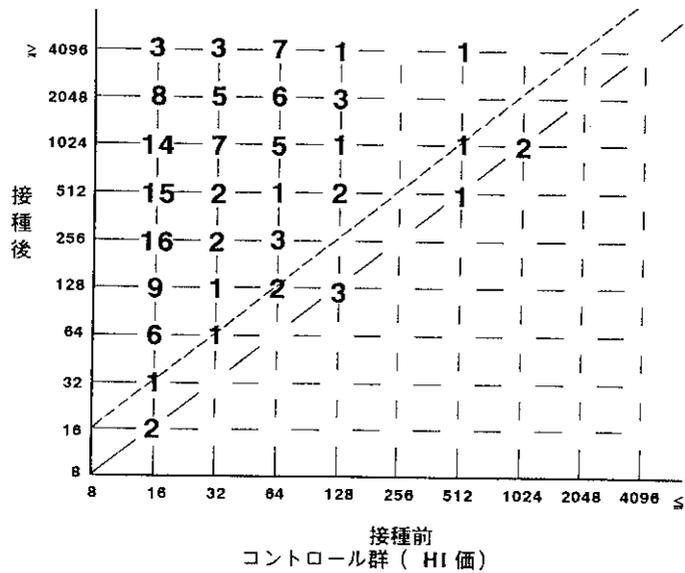


図4 Aソ連型 (H1N1) (n=134)

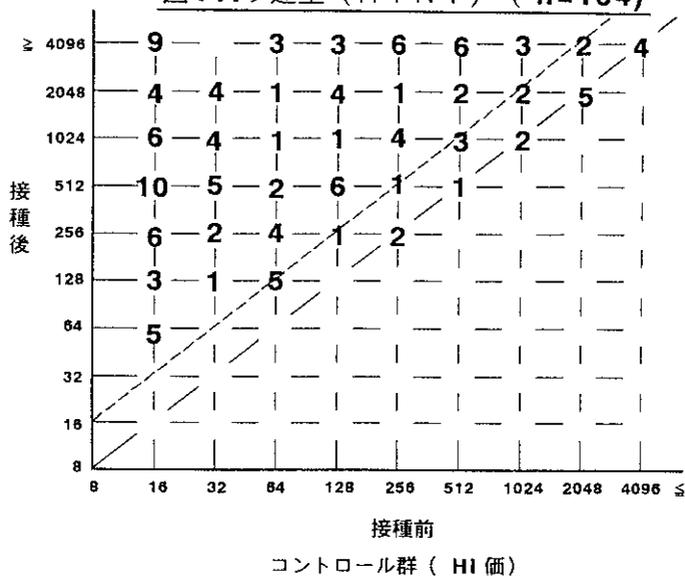


図5 A香港型 (H3N2) (n=134)

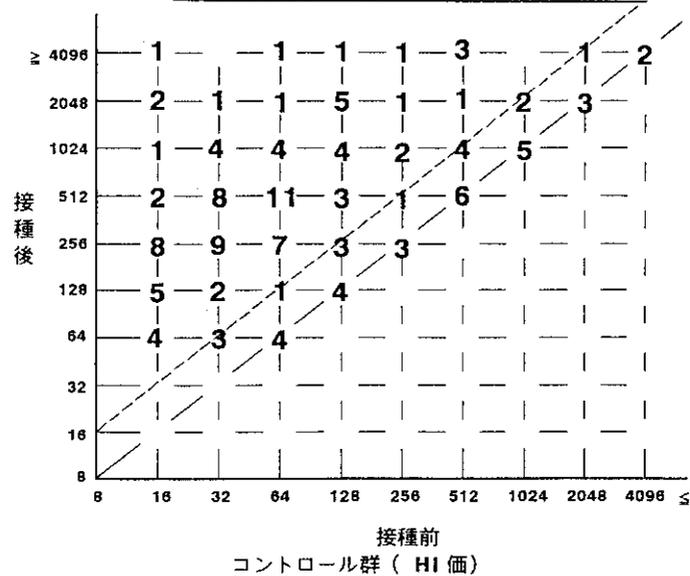
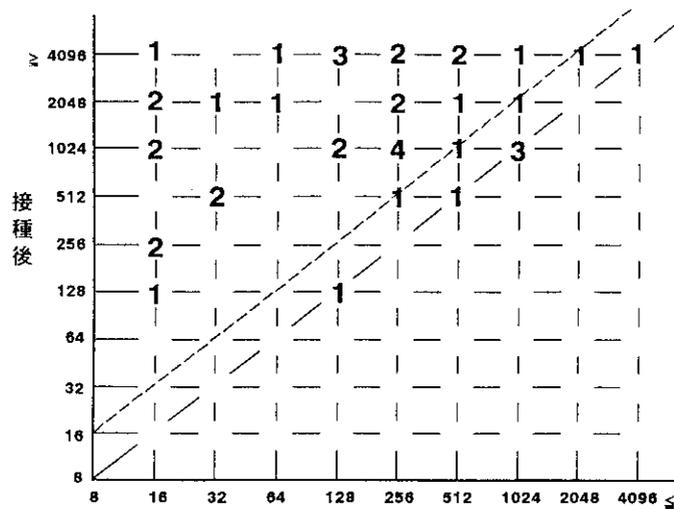
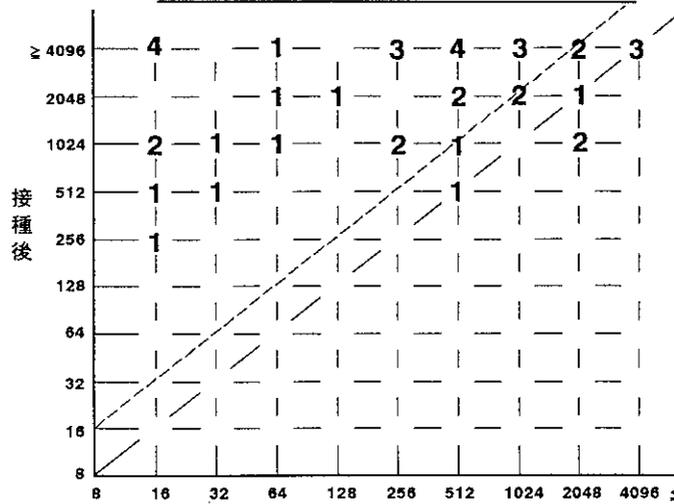


図6 B型 (n=134)



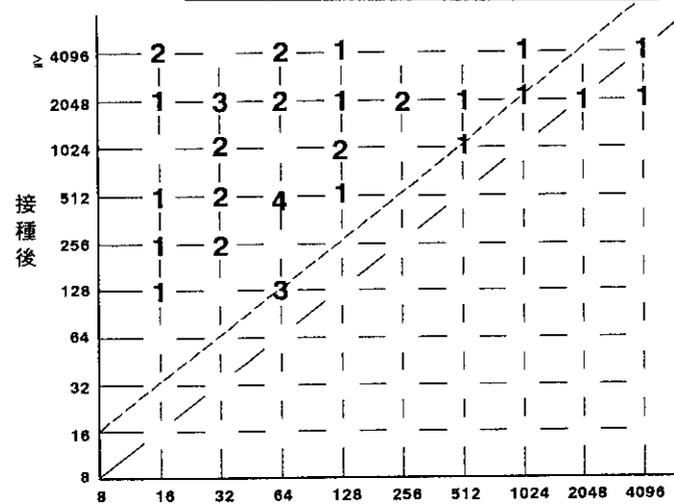
接種前
前年度接種した60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)

図7 Aソ連型 (H1N1) (n=40)



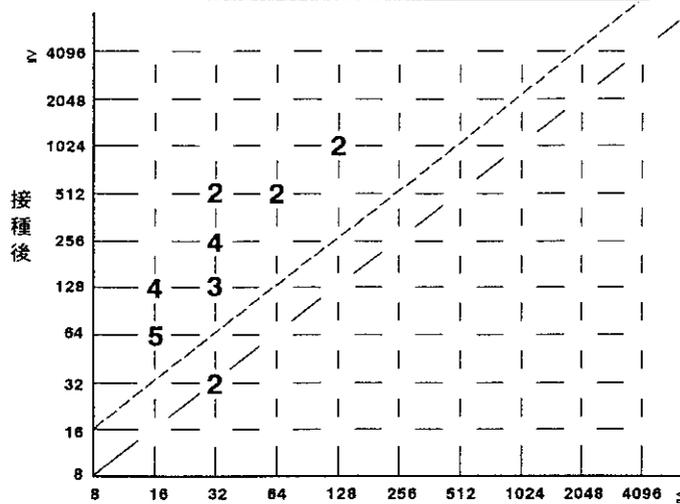
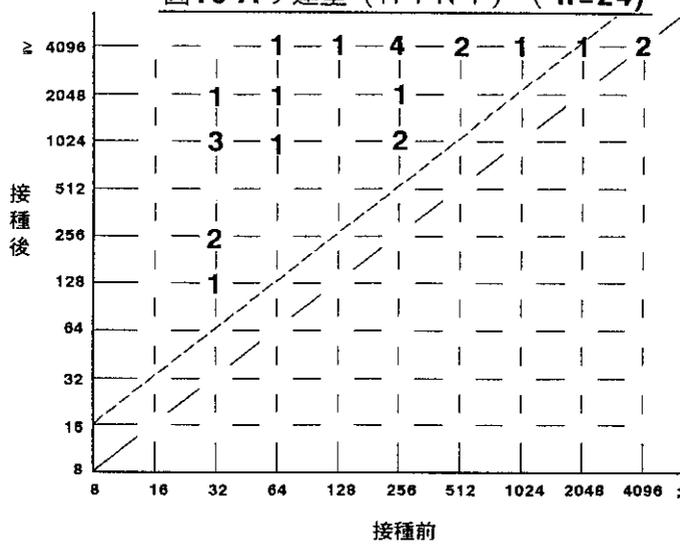
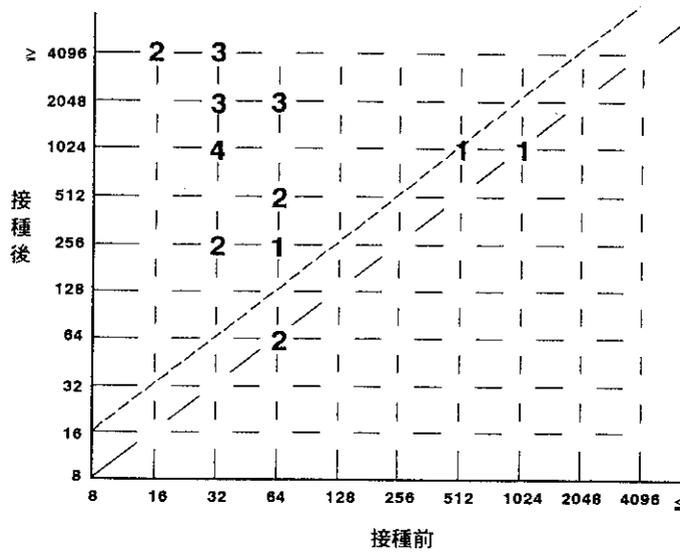
接種前
前年度接種した60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)

図8 A香港型 (H3N2) (n=40)



接種前
前年度接種した60歳以上の神経疾患患者 (HI 価)

図9 B型 (n=40)



19990767

以降 P27-70 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

高齢のインフルエンザ患者の検査および治療費用の検討.

原祐一、池松秀之、鍋島篤子、萩原明人、信友浩一 柏木征三郎
感染症学雑誌. 第73巻第7号, pp. 689-693. 1999

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、萩原明人、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 洗、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

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

九州大学大学院医療システム学教室 原 祐一、萩原明人、信友浩一

原土井病院臨床研究部 池松秀之、鍋島篤子

九州大学医学部総合診療部 柏木征三郎

近年、わが国では医療費の増加をいかに抑制するかが大きな課題となっている。特に老人医療費の増加が著しく、平成元年から平成6年の6年間で5兆5500億円から、8兆1600億円へと増加し、年間増加率は約8%となっている。増加を続ける老人医療費への対策の一つとして、平成2年に入院医療管理料病棟（以後、入管病棟と記す）が制度化された。このような包括制度である入管病棟を持つ医療機関にとって、長期入院中の患者の投薬・注射使用量や検査回数の削減は、経営上において重要なポイントといえるだろう。

具体的には、入院中の疾病の予防、特に入院中の感染症の集団発生を押さえる必要は非常に高い。本稿においては入管病棟において、インフルエンザワクチンの使用によりどの程度の投薬、注射、検査の減少が可能か、またその結果いくらかの費用削減効果があるかを検討してみたい。

1. インフルエンザの疫学

インフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染によって起こる呼吸器の急性感染症である。インフルエンザの流行は冬季、毎年のように繰り返されている。しかし、その規模は年により大きく異なる。古くは1918～19年にかけてのスペインかぜ、近年では1994～1995年に大流行が見られた。

高齢者においては、一般人に比べインフルエンザ罹患時の肺炎合併率は高く、約20%¹⁻⁵⁾との報告がある。また、心筋炎、筋炎等の合併⁶⁾、インフルエンザ罹患後の痴呆の発症⁷⁾など、他の疾患に

発展することもまれではない。米国においては、インフルエンザ流行時における高齢者の死亡率の増加が報告されており、インフルエンザによる死亡者の約80%が65歳以上の高齢者であると報告されている⁸⁻⁹⁾。現代においてもインフルエンザは高齢者にとって死因となる重症な疾患と言える。

2. ワクチンの接種による臨床的効果

1992年より1996年までの5年間にわたり、福岡市内で360床の入管病棟を持つ556床の病院において、37.5度以上の発熱患者の推移と臨床検査を行った先行研究¹⁰⁾をもとにその概要を紹介する。

まず、37.5度以上の発熱患者の推移を見ると、ときに急激な発熱患者の増加が見られるが、この要因の主なものインフルエンザの流行と考えられた。発熱患者のうち、血清学的にインフルエンザと診断された患者は、高い時には調査患者の50%近くに達していた。高齢者が多数を占める観察病院での、インフルエンザ流行時の60歳以上の入院患者のここ数年におけるインフルエンザ罹患率を表1に示す。

高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果として米国での疫学的研究では、肺炎やそのための入院、死亡の減少が報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。わが国における高齢者が多数を占める入管病棟での観察でも、ワクチン接種群においては非接種群よりも、発熱発生の有意な低下、インフルエンザ罹患の有意な減少、インフルエンザ流行後9か月間の死亡率の低下が見られた（表2）。

表1 1992年から1996年のインフルエンザ罹患率

年度	ペア血清が検査された患者数	インフルエンザ罹患率 (%)
1992/1993	213	10.8
1994/1995	123	47.2
1995/1996	148	2.0

表2 1993年度、1995年度のインフルエンザ罹患率、発熱患者率、死亡率

	1992/1993年期		1994/1995年期	
	ペア血清検査数	インフルエンザ罹患患者数 (%)	調査患者数	37.5度以上の発熱患者数 1月から9月までの死亡者数 (%)
ワクチン接種者	92	5 (5.4)	86	28 (32.6) 4 (4.7)
ワクチン未接種者	213	23 (10.8)	123	61 (49.6) 12 (9.8)

3. ワクチンの接種による費用的効果

ワクチン接種をした群と、ワクチン接種をしなかった群との費用の比較を考察する。ワクチン接種を施行した場合、どの程度の費用の削減効果があったかについては、いくつかの仮定を設定した。まず、ワクチンの有効率を80%とした。次に、削減費用はインフルエンザの流行の規模により大きく異なるので、流行率をワクチン非接種の入院患者の10%が感染した年度（小流行年度）と、ワクチン非接種の入院患者の40%が感染した年度（大流行年度）の2つの場合を設定し、それぞれについて「インフルエンザ罹患」と「その後の肺炎の合併」の発症時の検査・投薬等の平均的費用を想定した。「その後の肺炎の合併」の発病率はインフルエンザ罹患患者の20%¹⁻⁵⁾とした。また、この費用に関する前提は「今日の治療指針97年度版」に基づいており、標準的な検査・治療に照らしてみても、おおむね妥当であると考えられる。各検査投薬等の平均的費用を表3にまとめた。

薬剤投与期間、検査回数については内科医数名の意見をもとに平均回数を想定した。上述の平均的費用と平均回数から、1回の罹患についてどの程度の費用がかかるかを下記に示した。

「インフルエンザ罹患」の想定費用

1回の罹患につき、生化学・血計・検尿をそれぞれ平均3回施行、胸部 X-P を平均1回施行、使

表3 各検査、投薬等の平均的費用

	金額 (円)
生化学・血計・検尿 各1回施行	3400
胸写 1回	2000
投薬 1日分	1000
抗生物質点滴、および輸液 1日分	5200

用薬剤として鎮痛解熱剤・鎮咳剤・抗生物質を平均5日間投与とする。インフルエンザ罹患に対する費用は1人、1回につき17,200円となる。また、その他に看護業務の増大、看護記録の記載の増加、医師への頻回のコンサルテーションが必要と想定される。

「その後の肺炎の合併」の想定費用

1回の罹患につき、生化学・血計・検尿をそれぞれ平均6回施行、胸部 X-P を平均2回施行、使用薬剤として鎮痛解熱剤・鎮咳剤平均5日間投与、その後抗生物質の点滴、補液を平均5日間投与とする。肺炎合併に対する費用は1人、1回につき55,400円となる。また、その他に看護業務の増大、看護記録の記載の増加、医師への頻回のコンサルテーションが必要と想定される。

以上の結果より、ワクチン接種により小流行時、大流行時それぞれの100床あたりの費用削減効果を表4にまとめた。

以上の結果より、ワクチンの使用により予測経費削減額は100床の病院で、インフルエンザの小

表4 ワクチン接種による100床あたりの予測費用削減額

ワクチン非接種の入院患者のうち10%がインフルエンザに罹患の小流行年度の場合

	平均費用 (円)	罹患患者数 (人)	ワクチン接種による患者減少予測数 (人)	予測費用減少額 (円)
インフルエンザ罹患	17,200	10	8	137,600
肺炎	55,400	2	1.6	88,640
合計				226,240

ワクチン非接種の入院患者のうち40%がインフルエンザに罹患の大流行年度の場合

	平均費用 (円)	罹患患者数 (人)	ワクチン接種による患者減少予測数 (人)	予測費用減少額 (円)
インフルエンザ罹患	17,200	40	32	550,400
肺炎	55,400	8	6.4	354,560
合計				904,960

流行年度で約23万円、大流行年度で約90万円と予測される。

ワクチン接種の経費は、ワクチン1本(2回分)が約1,800円、その他経費に約400円ほどかかる。一般的にはワクチン接種を2回行うため、1人につき約2,600円となるため、100床あたりのワクチン接種経費は約26万円となる。

このため、実際のコスト削減効果は、100床あたりで小流行年度で約3万円程度の赤字、また大流行年度で約64万円程度の黒字と予測される。

4. 今後の検討課題とワクチンの効果

今回考察を行った削減費用は、あくまで一定の仮定に基づいた予測削減費用である。今後、実際の診療データ、レセプトデータをもとにインフルエンザワクチン接種群、非接種群の実際の費用の違いを調査する必要があると考える。

人件費については、今回は検討を行わなかった。その理由は、それぞれの病院により人件費には大きな差が見られるとともに、発熱患者、インフルエンザ患者が多く発生した際にも、医師・看護婦等の業務は増大することが予測されるが、それが人件費の増加に直接つながる状況は少ないと考えたからである。しかし、この人件費増加部分まで考慮に入れるとすれば、費用削減効果はより大き

くなると考えられる。

また、インフルエンザ以外の疾患による発熱患者の減少とワクチンの関係は医学的に証明されていないために、今回は考慮に入れていない。今後、この部分も考慮に入れるべきか検討を進める必要がある。さらに、インフルエンザ流行後9か月間の死亡者数の低下についても、ワクチンと関連があるのか、もしあるとすればターミナル費用の削減を削減費用に含めるべきか検討していく必要がある。

結果的には小流行年度では、インフルエンザワクチンの使用は赤字となってしまったが、ここで使用した削減予測費用は、ワクチンの効果が医学的に証明されている最小の見積もりである。その他の項目を考慮すれば、インフルエンザワクチンの使用は医療機関の経営上の大きなメリットになるであろう。さらに、個別の医療機関の経費削減のみならず、多くの老人にワクチン接種を行うことにより、在宅老人や特養入居老人等の外来、入院の医療費も削減が可能で、その結果、国民医療費の削減効果も期待できる。もちろん、最も大きな効果は経済的なものではなく、患者の苦痛軽減、死亡率の低下であると言うことは言うまでもないことである。

参考文献

- 1) Barker WH, Mulloly JP : Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 112 : 798-813, 1980.
- 2) Perrotta DM, et al : Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza. *Am J Epidemiol* 112 : 468-476, 1985.
- 3) Barker WH : Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 76 : 761-765, 1986.
- 4) Kashiwagi S, et al : An outbreak of influenza A (H3N2) in a hospital for the elderly with emphasis on pulmonary complications, *Jpn J Med* 27 : 177-182, 1988.
- 5) 鍋島篤子ほか : 高齢者におけるインフルエンザについての研究 : 1992年度院内流行の解析. *感染症雑誌*69 : 801-806, 1996.
- 6) 山腰雅宏ほか : 急性筋炎を認めた高齢者インフルエンザ (A) の4例. *感染症雑誌*69 : 752-756, 1995.
- 7) 鍋島篤子ほか : 痴呆の進行および歩行の困難が出現した高齢者インフルエンザ A/H3N2 の1例. *感染症雑誌* 70 : 944-948, 1997.
- 8) Glezen WP : Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 4 : 25-44, 1982.
- 9) Lui KJ, Kendal AP : Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 77 : 712-716, 1987.
- 10) 池松秀之ほか : 高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性 : 日本臨床55 : 253-259, 1997.
- 11) Howells CH, et al : Influenza vaccination and mortality from bronchopneumonia in the elderly. *Lancet* I : 381-3, 1975.
- 12) Patriarca PA, et al : Efficacy of influenza vaccine in nursing home. *JAMA* 253 : 1136-1139, 1985.
- 13) Gross PA, et al : Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population : a prospective study. *Arch intern Med* 148 : 562-565, 1988.
- 14) Nichol KL, et al : The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly living in the community. *N Engl J Med* 22 : 778-784, 1994.