

厚生科学研究費補助金
医薬安全研究事業

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

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 柏木征三郎

平成 13(2001)年 4 月

研究班構成

主任研究者 柏木征三郎 国立病院九州医療センター 院長

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

I. 総括研究報告書

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	柏木征三郎	1
--	-------	---

II. 分担研究報告書

1. 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 林 純 鍋島 茂樹	11
2. 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	28

III. 研究成果の刊行に関する一覧表		49
---------------------	--	----

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（国立病院九州医療センター）

研究要旨

高齢者におけるインフルエンザ流行に対応するためのシステムの構築は、厚生行政上重要な課題である。高齢者を対象として、インフルエンザワクチンの効果及び副反応、至適接種方法、医療経済学的な効果について、詳細な検討を行ない、インフルエンザワクチンの効果と安全性についての社会的な理解を得る為に、活用可能な本邦での成績を得る事を目的とした。

本年度、インフルエンザワクチン的高齢者におけるHI抗体価上昇効果、感染予防効果、副作用、医療経済学的な評価、インフルエンザワクチンの接種方法としての1回接種と2回接種の比較、高齢者のインフルエンザ罹患時の合併症について、1998年および1999年の研究成果を踏まえ総合的に検討を行った。また、インフルエンザ罹患時の合併症である肺炎のリスクファクターの検討、インフルエンザ罹患時の心筋、骨格筋への影響、インフルエンザワクチン低反応者の免疫学的検討を行った。

全年齢層を対象として行った調査では、現行のインフルエンザワクチンは、高齢者においても一般成人と遜色のないHI抗体価上昇が見られた。インフルエンザワクチンの効果は半年後にも認められたが、1年後には抗体価は低下しており、毎年の接種が必要と思われた。高齢者において、接種回数1回と2回では、接種後のHI抗体価に有意な差は見られなかった。高齢者でのインフルエンザワクチン接種は、1回接種でも感染予防効果と流行期の発熱患者の減少効果がみられた。インフルエンザワクチンに重篤な副作用はみられなかった。高齢者において、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などのインフルエンザワクチンの医療費削減効果は、ADLの低下した高齢者ほど大きいと考えられた。インフルエンザ罹患時、血清アルブミン値が低下した高齢者に肺炎の合併率は高かった。インフルエンザ罹患時、臨床症状は明らかでなくとも、心筋や骨格筋に障害が生じている可能性が示唆された。

これらのデータから、インフルエンザのハイリスクグループである高齢者に対しての積極的なインフルエンザワクチンの接種が望まれる。接種回数は、インフルエンザウイルスの抗原性に大きな変化がみられない状況では、費用対効果を考えると高齢者では1回接種が勧められる。インフルエンザ罹患時、血清アルブミン値が低下するような障害を持った高齢者に肺炎の合併率は高く、医療経済学的には、ADLの低下した高齢者ほど費用対効果が大きいと考えられ、これらの高齢者は、インフルエンザワクチンの接種に対する公的補助の優先グループであると考えられる。

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。

高齢者におけるインフルエンザ流行に対応するためのシステムの構築は、厚生行政上重要な課題である。インフルエンザ対策として、現在最も有効と考えられるのはインフルエンザワクチンの接種であろう。本研究では、高齢者を対象として、インフルエンザワクチンの効果及び副反応、至適接種方法、医療経済学的な効果について、詳細な検討を行ない、インフルエンザワクチンの効果と安全性についての社会的な理解を得る為に、活用可能な本邦での成績を得る事を目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

柏木班では、高齢入院患者を対象とした前向き研究および後ろ向き研究で、

1992/1993 年期から、1998/1999 年期までの期間で1回接種258名、2回接種494名、合計752名の60才以上の入院患者のデータを収集することが出来た。これらの対象者は、3ヶ月以上入院していた60才以上の入院患者で、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。1999/2000年期には、全年齢層を対象とした調査を行い、723名から流行前の抗体価の保有状況、461名からインフルエンザワクチン接種の効果についてのデータを収集することが出来た。また、60歳以上の高齢者が介護を受けている高齢者施設で、インフルエンザワクチンの接種を行い、データを収集した。

加治班では、高齢神経疾患患者を対象とし、1999/2000年期のインフルエンザワクチンの効果および副反応についてのデータを収集した。また、インフルエンザ罹患者101例について、心筋、骨格筋への影響を検討した。

2. インフルエンザワクチン接種

接種したインフルエンザワクチンは、不活化ワクチンで、今回の研究では、予め準備したワクチン数に達するまでワクチン接種希望者をつのり、ワクチン接種を希望しなかった者及び予め準備したワクチン数に希望者が達した後に、試験に参加可能となった者を、コントロールとする事によって、倫理的な問題を回避した。また、前向き研究において、参加者へのインフォームドコンセントを确实なものとするために、参加者本人または家族から文書による同意を条件とした。

3. インフルエンザワクチンの効果

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、1998/1999年期までは、本邦で標準に施行されていた予研法に準じて、1999/2000年期以降は、WHO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、新しい表記法には改めている。この表記法での40倍は、予研法での160倍に相当し、従来の報告での128倍に近い値である。解析に際し、HI抗体価10倍未満は5倍として、1280倍を越えるものは2560倍として扱った。

インフルエンザワクチンの効果について、各個体について過去のワクチン接種歴などの可能な限り情報を収集し、ワクチン接種によるHI抗体価の上昇を指標とした免疫学的効果と、流行前後のペア血清でのHI抗体価4倍以上の上昇による感染状況の観察を行い、得られたデータについて解析を行った。

4. 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。1999年度までの検討で、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、選択された薬剤や検査項目の内容が、治療費を決定する大きな要因であることから、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、解析を行う手法が有効であることが示されている。本年度は、従来のデータに、患者のADLについて調査したデータを加え、インフルエンザワクチンの医療経済学的な評価を、ADL別に行った。

5. 高齢者におけるインフルエンザ罹患時の症状と肺炎合併のリスクファクター

高齢者のインフルエンザに関する問題の検討の一環として、各流行期において、流行期間のみならず非流行期の診療の内容、予後について詳細な調査を行ない、高齢者のインフルエンザの臨床像とインフルエンザ罹患時の合併症について検討を行った。このなかで、高齢者で最も重要と考えられる肺炎の合併について、そのリスクファクターとなる因子の検索を、インフルエンザ流行前の診療録にある血液検査成績などをデータとして収集し、肺炎合併との関連について解析を行った。

6. インフルエンザ罹患時の心筋、骨格筋への影響

インフルエンザ流行時に迅速診断キットもしくはペア血清によりインフルエンザAの感染が確認され、腎機能障害のない96例（男性46例、女性50例 平均年齢44歳）について、血清中のミオシン軽鎖およびCK(creatine kinase)を測定した。また対照として38°C以上の発熱を認め、他の感染症（肺炎等4例・尿路感染症4例・扁桃腺炎8例）20例に関しても血清中のミオシン軽鎖およびCKを測定した。

7. インフルエンザワクチン低反応群における免疫学的検討

インフルエンザA (H3N2)に関してHI試験施行、低反応群と高反応群を抽出した。これらの検体について2群でネフェロメ

トリー法により IgG サブクラスを測定した。

C. 研究結果

1. 高齢者のインフルエンザワクチン接種による HI 抗体価上昇（柏木班、加地班）

1999年10月から12月に、インフルエンザワクチン接種前の HI 抗体価の分布について、小児から高齢者までの全ての年齢層において調査を行った成績では、A/H1N1、A/H3N2、及びBのいずれのサブタイプにおいても、年齢による HI 抗体価や HI 抗体価40倍以上の割合に大きな差はみられなかった。高齢者のインフルエンザワクチン接種による HI 抗体価上昇の程度を小児や成人のそれと比較するために、1999/2000年期のインフルエンザワクチン接種前後の HI 抗体価の幾何平均値および HI 抗体価40倍以上の割合について調査した成績では、高齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の HI 抗体価の上昇や HI 抗体価40倍以上の割合は、若年者や一般成人と大きな違いはみられなかった。サブタイプ別にみると、A/H1N1 や A/H3N2 と比較して、B に対する抗体価の上昇が、どの年齢層においても弱く、インフルエンザワクチン接種後の HI 抗体価40倍以上の割合は70%前後に留まっていた。

神経疾患を有する高齢者で、1999年年度のインフルエンザワクチン接種後、1年間の HI 抗体価の分布について調査した成績では、HI 抗体価上昇は6ヶ月後までは、感染防禦水準にあったが、1年後には、感染防禦水準にある者は少なく、多くは感染防禦水準と考えられる HI 抗体価40倍以下であった。

インフルエンザワクチン接種時の副作用に関して、聞き取り調査を行った成績では、重大な副作用は認められなかった。局所の発赤は、高齢者でも多くみられた

が、問題になるようなものは、みられなかった。

2. インフルエンザワクチン接種回数と HI 抗体価上昇（柏木班、加地班）

前向きおよび後ろ向き研究により得られた、1992/1993年期から1998/1999年期までの、高齢入院患者におけるワクチン接種後の HI 抗体価の幾何平均値および HI 抗体価32倍以上の割合は、インフルエンザのサブタイプや年度により異なっていた。ワクチン接種後の HI 抗体価の幾何平均値の1回接種と2回接種の比較では、A/H1N1 では2回接種の方が高かった。A/H3N2 では、2回接種の方が高い年度が多かったが、差がみられない年度や1回接種の方が高い年度もみられた。B では1回接種と2回接種での差はみられなかった。ワクチン接種後の HI 抗体価32倍以上の割合でみると、A/H1N1 および A/H3N2 では、2回接種の方が HI 抗体価32倍以上の割合は高かった。B でも HI 抗体価が32倍以上の割合は、1回接種より2回接種の方が高い傾向を示した。しかし、A/H1N1、A/H3N2 及び B いずれのサブタイプにおいても、1回接種と2回接種の両群間の差は統計学的には有意ではなかった。

高齢神経疾患患者における接種回数の検討では、2回接種によって、有意の抗体上昇がみられた症例は、10%以下であった。高齢神経疾患患者群とコントロール群では、有意差は認められなかった。1回接種と2回接種で、感染防禦水準とされる40倍以上の抗体価を有する症例の割合を比較すると、両者はほとんど同等であった。

3. インフルエンザワクチン接種回数と感染予防効果（柏木班）

1999/2000年期、60歳以上の高齢者が介

護を受けている2つの高齢者施設で、ペア血清によるHI抗体価によりインフルエンザの感染率を検討した。インフルエンザワクチン未接種者では、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。インフルエンザウイルスの感染率が、1999/2000年期は低く、特に、2回接種が行われた施設では感染率が低かったため、インフルエンザワクチンの感染予防効果はみられなかった。1回接種が行われた施設では、A/H1N1、A/H3N2及びBのいずれのウイルスのサブタイプでも感染者がみられ、インフルエンザワクチン接種者の方が感染率は低かったが、両群間の差は統計学的には有意とは言えなかった。

4. インフルエンザワクチンの臨床効果 (柏木班)

インフルエンザワクチンの臨床効果の評価の一環として、高齢入院患者のインフルエンザ流行時の発熱について検討した。前年度までの研究で、2回接種が行われた1994/1995年期では、インフルエンザワクチン接種者で発熱患者が少ないことが確認されている。1回接種と2回接種が行われた1998/1999年期の解析では、インフルエンザ流行時、インフルエンザワクチン接種者で発熱患者が少なく、1回接種が行われた1999/2000年期における発熱データの解析では、接種回数1回でも、インフルエンザ流行時の発熱患者は、ワクチン接種者で少なかった。臨床的にもインフルエンザワクチンの1回接種が高齢者で有用であることが示唆された。

5. インフルエンザワクチンの医療費削減効果 (柏木班)

インフルエンザワクチン接種者と未接種者の1患者あたりのインフルエンザ流行期における各医療行為の平均をみると、対象者全体では、抗生剤の注射、血液検査および胸部X線撮影の回数は、インフルエンザワクチン接種者で有意に少なかった。抗生剤の内服も、インフルエンザワクチン接種者で少なかったが、統計学的には有意ではなかった。ADL自立群では、抗生剤の内服および注射、血液検査および胸部X線撮影の回数いずれも、インフルエンザワクチン接種者で少なかったが、その差は小さく、統計学的には有意ではなかった。半介護群では、インフルエンザワクチン接種者で抗生剤の内服が多く、抗生剤の注射は著しく少なかった。血液検査はインフルエンザワクチン接種者で有意に少なかったが、胸部X線撮影の回数の差は小さく、統計学的には有意ではなかった。全介護群では、抗生剤の内服および注射、血液検査および胸部X線撮影の回数いずれも、インフルエンザワクチン接種者で著しく少なく、その差は統計学的に有意であった。全介護群で、インフルエンザワクチン接種を受けていない患者の抗生剤の内服および注射、血液検査および胸部X線撮影の回数はいずれも、自立群や半介護群に比較して著しく多かった。全介護群で、インフルエンザワクチン接種を受けてた患者の抗生剤の内服は、自立群でインフルエンザワクチン接種を受けていない患者のそれより少なく、抗生剤の注射は、半介護群でインフルエンザワクチン接種を受けていない患者のそれより少なかった。全介護群で、インフルエンザワクチン接種を受けてた患者の血液検査および胸部X線撮影の回数は、自立群でインフルエンザワクチン接種を受けていない患者のそれと同程度であった。高齢入院患者における抗生剤の使用

量および検査の回数は、ADLの低下した高齢者ほど多く、抗生剤の用法としては、ADLの低下した高齢者では経口から注射になる傾向がみられた。インフルエンザ流行期の抗生剤の使用量および検査の回数の減少等のインフルエンザワクチンの医療費削減効果は、ADLの低下した高齢者ほど大きいと考えられた。

6. 高齢者におけるインフルエンザ罹患時の症状と肺炎合併のリスクファクター (柏木班)

血清学的にインフルエンザ患者と確定診断がなされた高齢者の診療録より、その臨床症状を調査した成績では、症状としては発熱が最も多く、咳も多くの高齢者にみられた。血清学的にインフルエンザ患者と確定診断がなされ、胸部X線撮影がなされていた高齢者において、インフルエンザ流行期以前に得られていた血清アルブミン値別の肺炎合併率をみると、血清アルブミン値が低い程、肺炎合併率は高くなっており、血清アルブミン値が3.0g/dl以下の高齢者での肺炎合併率は著しく高かった。肺炎合併患者の血清アルブミン値の平均は3.35g/dlで、肺炎の合併がなかった患者では3.74g/dlであった。他の調査項目として、ヘモグロビン値やコレステロール値なども検討したが、血清アルブミン値と同様の、インフルエンザ肺炎合併との関連はみられなかった。

7. インフルエンザ罹患時の心筋、骨格筋への影響 (加地班)

ミオシン軽鎖を検討した96症例中11例(11.5%)でミオシン軽鎖の上昇を認めた。胸痛・呼吸困難や不整脈など重篤な心筋炎症状は認められなかった。対照群20例では、ミオシン軽鎖に上昇は認められなかった。CKを測定した101症例中15例

(14.8%)でCKの上昇を認めた。これらの症例で、筋炎症状(脱力、著明な筋肉痛)は認められなかった。対照群26例では、CK値に異常は認められなかった。高齢者(65歳以上)群と65歳未満群では、異常率に有意差は認められなかった。

7. インフルエンザワクチン低反応群における免疫学的検討 (加地班)

インフルエンザワクチン接種前後のIgGサブクラスを、低反応群と高反応群を比較した成績では、IgG4が低反応群において高反応群に比較して有意の上昇を示した。IgG1、IgG2、IgG3および随時施行した血液生化学検査、理学的所見では、低反応群と高反応群の間に有意な差は認められなかった。

D. 考察

本研究は、1998年度から2000年度までの3年間の期間で行われ、本年度が最終年にあたる。本年度は、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多角的に、データの集積および解析を行った。本研究において収集された高齢者のインフルエンザワクチンの接種に関するデータは、既にコントロールの高齢者を含めると延べ2000人を越えており、今後追跡調査や後ろ向き研究による診療録上のデータの追加を行うことにより、より有用なデータベースへと発展していくことが可能であると思われる。

本邦ではインフルエンザワクチンの接種率が著しく低下しており、その理由の一つとして、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ことが関係していると思われる。高齢者を対象としたインフルエンザワクチンの効果に関する本邦でのデータは少ない。本年度の研究で、小児から高齢者までの全ての年齢

層において調査を行った結果で、高齢者におけるインフルエンザワクチン接種によるHI抗体価の上昇や、ワクチン接種後のHI抗体価40倍以上の割合に、若年者や一般成人と大きな違いがみられなかったという成績は、本邦での貴重なデータになると思われる。

高齢者に対してインフルエンザワクチンの接種を行う際に、1回接種か2回接種か、という問題は、厚生行政上、重要な問題である。インフルエンザワクチン接種は、欧米では、成人に対しては、1回接種が一般的に行われている。本邦でも最近になって、健康成人や高齢者において、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の報告がなされている。今回の柏木班、加地班の両者の成績でも、感染防禦レベルと考えられるHI抗体価の獲得の率に、1回接種と2回接種で有意の差はないとみなされた。前年度ワクチン未接種者においても、前年度ワクチン接種者と同様に、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。感染予防効果の評価に関するデータは、本年度は、インフルエンザの流行が小さく、感染者が少なかったために充分得ることは出来なかった。しかし、インフルエンザワクチンの1回接種が行われた高齢者施設において、A/H1N1、A/H3N2及びBのいずれのウイルスのサブタイプでもインフルエンザワクチン接種の方が感染率は低かったという結果は、1回接種の感染予防効果を支持する結果と思われる。高齢入院患者のインフルエンザ流行時の発熱について検討した結果では、発熱患者の減少が、2回接種と同様に1回接種でもみられた。本研究で得られた、これらの成績からは、高齢者におけるインフルエンザワクチンの接種は、1回接種でも有効で、費用の点からは、1回接種が推奨され

ると思われる。

インフルエンザ流行への対策は、厚生行政上重要な課題であり、現在有効な方法として第一に考えられるのは、インフルエンザワクチンと思われる。しかし、インフルエンザワクチン接種に関しては、その効果だけでなく、医療経済学的評価も重要な問題になると思われる。本年度の、患者のADLについて調査したデータを加えた検討では、インフルエンザワクチン接種者では、未接種者と比較して、インフルエンザ流行期における各医療行為の量は少なくなっており、ワクチン接種者と未接種者との差は、ADLの低下した全介護群で最も大きかった。費用対効果の点からは、ADLの低下した高齢者がインフルエンザワクチンの接種を優先させる対象であると考えられる。

本研究において、昨年度までに、高齢者では、インフルエンザ罹患時に肺炎を合併する率が、健康成人に比べて著しく高いことが確認された。前述のインフルエンザワクチンの医療費削減効果が高齢者で明らかなことと、肺炎の合併率が高いことや心筋骨格筋障害がみられることとは、関連していると思われる。血清アルブミン値が低下するような障害を持った高齢者において、インフルエンザ罹患時の肺炎の合併率は高く、医学的にも、医療経済学的にも、これらの高齢者に対する、インフルエンザワクチンの接種は極めて有用と思われ、インフルエンザワクチンの接種に対する公的補助を検討する際には、血清アルブミン値が低下するような障害を持った高齢者が優先グループになると考えられる。

E. 結論

1. 高齢者においても、インフルエンザワクチンにより、一般成人と遜色のないHI

抗体価上昇が見られる。

2. HI抗体価が1年後に感染防禦水準にある者は少なく、インフルエンザワクチンは、高齢者において、毎年の接種が必要と思われる。
3. 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。
4. 高齢者において、インフルエンザワクチンの1回接種は、2回接種とほぼ同等の感染予防効果と流行期の発熱患者を減少させる効果がある。
5. 高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種では、重大な副作用は認められない。
6. 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などの医療費削減効果がみられ、その医療費削減効果は、ADLの低下した高齢者ほど大きい。
7. インフルエンザ罹患時、血清アルブミン値が低下するような障害を持った高齢者に肺炎の合併率は高い。
8. 高齢者のインフルエンザ罹患時には、心筋や骨格筋への障害が頻繁に見られる。

本研究のデータから、高齢者では、毎年、少なくとも1回のインフルエンザワクチンの接種を行うことが奨められ、特に、ワクチンの費用対効果の効率が良いADLの低下した高齢者は、インフルエンザワクチン接種に対する公的補助の優先グループと考えられる。

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、萩原明人、信友浩一、池松秀之、鍋島篤子、柏木 征三郎：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

原祐一、池松秀之、鍋島篤子、萩原明人、信友浩一、柏木征三郎：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． 感染症誌 73; 689 -693, 1999.

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

中嶋 寿、山本哲郎、岸原康浩、村上純滋、池松秀之、林 純、柏木征三郎：画像上インフルエンザウイルス肺炎が疑われ、CPK高値が認められたA香港型インフルエンザの1症例． 臨牀と研究 76:2163-2166, 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

池松秀之、鍋島篤子、鄭湧、李文、梶山渉、原寛、林純、柏木征三郎：高齢者施設でのA香港型インフルエンザ流行時におけるアマンタジンの使用経験 感染症誌 74; 476-480, 2000

Nabeshima S, Ariyama I, Chong Y, Hirotsu K, Kakuda K, Hayashi J, Kashiwagi S: Influenza in three patients with human immunodeficiency virus infection. *Internal Med* 39:592-597, 2000

Masahide Kaji, Makiko Kobayashi, Richard B Pollard, Fujio Suzuki. Influence of type 2 T cell responses on the severity of encephalitis associated with influenza virus infection. *Journal of Leukocyte Biology*, 68, 180-186, 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: 189-192, 2000

加地正英、津留俊臣、佐藤能啓、大泉耕太郎：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の検討. *感染症学会誌*75:411-415, 2001

Masahide Kaji, Haruko Kuno, Toshiomi Turu, Yoshihiro Sato and Kotaro Oizumi: Elevated serum myosin light chain I in influenza patients. *Jap Internal Medicine*. In press 2001.

加地正英、久能治子、佐藤能啓、大泉耕太郎：外来インフルエンザ患者の医療費に関する検討. *感染症学会誌*75:5, 2001
In press

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

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：1998/99年流行期の成績 第74回日本感染症学会総会 2000年3月 福岡

池松秀之、他：高齢入院患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 第97回内科学会総会 2000年4月 京都

池松秀之：病院感染 インフルエンザ 第70回日本感染症学会西日本地方会 2000年11月 宮崎

柏木征三郎：ワクチンの接種回数ーインフルエンザー 第4回日本ワクチン学会シンポジウム 2000年11月 横浜

柏木征三郎：インフルエンザの診断と治療ー最近の知見ー 第74回日本感染症学会総会ランチョンセミナー 2000年4月 福岡

加地正英、猿渡直子、久能治子、佐藤能啓、大泉耕太郎：インフルエンザにおける心筋障害. 第97回日本内科学会総会、2000年4月 京都

加地正英、猿渡直子、久能治子、佐藤能啓、大泉耕太郎：インフルエンザにおける筋障害. 第94回日本感染症学会総会、2000年4月 福岡

鍋島茂樹、他：インフルエンザ罹患時に認められるCD28陽性CD8T細胞の減少. 第70回日本感染症学会西日本 2000年11月 宮崎

原 祐一、他：インフルエンザワクチン.
使用時の医療資源削減効果についての考察.
第70回日本感染症学会西日本 2000年11
月 宮崎

池松秀之：呼吸器感染症とインフルエン
ザー小児及び老人医療の立場より. 第12
回日本臨床微生物学会総会 20001年2月
岐阜

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（国立病院九州医療センター）
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

高齢者におけるインフルエンザ流行に対応するためのシステムの構築は、厚生行政上重要な課題である。高齢者を対象として、インフルエンザワクチンの効果及び副反応、至適接種方法、医療経済学的な効果について、詳細な検討を行ない、インフルエンザワクチンの効果と安全性についての社会的な理解を得る為に、活用可能な本邦での成績を得る事を目的とした。

本年度、インフルエンザワクチン的高齢者におけるHI抗体価上昇効果、感染予防効果、副作用、医療経済学的な評価、インフルエンザワクチンの接種方法としての1回接種と2回接種の比較、高齢者のインフルエンザ罹患時の合併症について、1998年および1999年の研究成果を踏まえ総合的に検討を行った。

全年齢層を対象として行った調査では、現行のインフルエンザワクチンは、高齢者においても一般成人と遜色のないHI抗体価上昇が見られた。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なかった。高齢者でのインフルエンザワクチン接種は、1回接種でも感染予防効果と流行期の発熱患者の減少効果がみられた。高齢者において、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などのインフルエンザワクチンの医療費削減効果は、ADLの低下した高齢者ほど大きいと考えられた。インフルエンザ罹患時、血清アルブミン値が低下した高齢者に肺炎の合併率は高かった。

これらのデータから、インフルエンザのハイリスクグループである高齢者に対しては、積極的なインフルエンザワクチンの接種が望まれる。接種回数としては、インフルエンザウイルスの抗原性に大きな変化がみられない状況では、高齢者では1回接種が勧められる。インフルエンザ罹患時、血清アルブミン値が低下するような障害を持った高齢者に肺炎の合併率は高く、医療経済学的には、ADLの低下した高齢者ほど費用対効果が大きいと考えられ、これらの高齢者は、インフルエンザワクチンの接種に対する公的補助の優先グループであると考えられる。

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。

高齢者におけるインフルエンザ流行に対応するためのシステムの構築は、厚生行政上重要な課題である。高齢者を対象として、インフルエンザワクチンの効果及び副反応、至適接種方法、医療経済学的な効果について、詳細な検討を行ない、インフルエンザワクチンの効果と安全性についての社会的な理解を得る為に、活用可能な本邦での成績を得る事を目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

高齢入院患者を対象とした前向き研究および後ろ向き研究で、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うことが出来たワクチン接種者数と平均年齢を表1に示す。1992/1993年期から、1998/1999年期までの期間で1回接種258名、2回接種494名、合計752名の60才以上の入院患者のデータを収集することが出来た。これらの対象者は、3ヶ月以上入院していた60才以上の入院患者で、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。1999/2000年期には、全年齢層を対象とした調査を行い、723名から流行前の抗体価の保有状況、461名からインフルエンザワクチン接種の効果についてのデータを収集することが出来た。また、60歳以上の高齢者が介護を受けている高齢者施設で、インフルエンザワクチンの接種を行い、データを収集した。

2. インフルエンザワクチン接種

接種したインフルエンザワクチンは、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。インフルエンザワクチンの有用性が明らかにされている現状において、前向き研究の際に、対象者をワクチン群とプラセボ群に振り分ける事は、倫理面から問題があると考えられる。今回の研究では、予め準備したワクチン数に達するまでワクチン接種希望者をつのり、ワクチン接種を希望しなかった者及び予め準備したワクチン数に希望者が達した後に、試験に参加可能となった者を、コントロールとする事によって、倫理的な問題を回避した。また、前向き研究において、参加者へのインフォームドコンセントを確実なものとするために、参加者本人または家族から文書による同意を条件とした。

3. インフルエンザワクチンの効果

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

表1. ワクチン接種に関するデータの得られた高齢入院患者数

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
92/93	-	-	93	80.6
93/94	-	-	54	81.3
94/95	-	-	86	80.9
95/96	35	80.5	34	82.6
96/97	77	81.2	70	80.7
97/98	53	81.6	55	81.6
98/99	93	83.5	102	81.4

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	A/H3N2	抗原量	B	抗原量
1994/95	A/山形/32/89	200 CCA	A/北九州/159/93	350 CCA	B/三重/1/93	250 CCA
1995/96	A/山形/32/89	200 CCA	A/北九州/159/93	400 CCA	B/三重/1/93	250 CCA
1996/97	A/山形/32/89	300 CCA	A/武漢/359/95	300 CCA	B/三重/1/93	250 CCA
1997/98	A/北京/262/95	300 CCA	A/武漢/359/95	150 CCA	B/三重/1/93 B/広東/05/94	150 CCA 250 CCA
1998/99	A/北京/262/95	250 CCA	A/シドニー/5/97	300 CCA	B/山東/1/93	300 CCA
1999/00	A/北京/262/95	250 CCA	A/シドニー/5/97	300 CCA	B/三重/1/93	300 CCA
2000/01	A/ニューカレドニア/20/99	30 µg	A/パナマ/2007/99	30 µg	B/山梨/166/98	30 µg

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、1998/1999年期までは、本邦で標準に施行されていた予研法に準じて、1999/2000年期以降は、WHO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、新しい表記法には改めている。この表記法での40倍は、予研法での160倍に相当し、従来の報告での128倍に近い値である。解析に際し、HI抗体価10倍未満は5倍として、1280倍を越えるものは2560倍として扱った。

インフルエンザワクチンの効果について、各個体について過去のワクチン接種歴などの可能なかぎり情報を収集し、ワクチン接種によるHI抗体価の上昇を指標とした免疫学的効果と、流行前後のペア血清でのHI抗体価4倍以上の上昇による感染状況の観察を行い、得られたデータについて解析を行った。

4. 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。1999年度までの検討で、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、選択された薬剤や検査項目の内容が、治療費を決定する大きな要因であることから、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

行う手法が有効であることが示されている。本年度は、従来のデータに、患者のADLについて調査したデータを加え、インフルエンザワクチンの医療経済学的な評価を、ADL別に行った。

5. 高齢者におけるインフルエンザ罹患時の症状と肺炎合併のリスクファクター

高齢者のインフルエンザに関する問題の検討の一環として、各流行期において、流行期間のみならず非流行期の診療の内容、予後について詳細な調査を行ない、高齢者のインフルエンザの臨床像とインフルエンザ罹患時の合併症について検討を行った。このなかで、高齢者で最も重要と考えられる肺炎の合併について、そのリスクファクターとなる因子の検索を、インフルエンザ流行前の診療録にある血液検査成績などをデータとして収集し、肺炎合併との関連について解析を行った。

C. 研究結果

1. 高齢者のインフルエンザワクチン接種によるHI抗体価上昇

1999年10月から12月に、インフルエンザワクチン接種前のHI抗体価の分布について、小児から高齢者までの全ての年齢層において調査を行った(図1)。A/H1N1、A/H3N2、及びBのいずれのサブタイプにおいても、年齢によるHI抗体価やHI抗体価40倍以上の割合に大きな差はみられなかった。高齢者のインフルエンザワクチン接種によるHI抗体価上昇の程度を小児や成人のそれと比較するために、1999/2000年期のインフルエンザワクチン接種前後のHI抗体価の幾何平均値およびHI抗体価40倍以上の割合について調査した(図2、図3)。1999年度の接種では、高

年齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の HI 抗体価の上昇や HI 抗体価 40 倍以上の割合は、若年者や一般成人と大きな違いはみられなかった。サブタイプ別にみると、A/H1N1 や A/H3N2 と比較して、B に対する抗体価の上昇が、どの年齢層においても弱く、インフルエンザワクチン接種後の HI 抗体価 40 倍以上の割合は 70% 前後に留まっていた。

2. インフルエンザワクチン接種回数と HI 抗体価上昇

前向きおよび後ろ向き研究により得られた、1992/1993 年期から 1998/1999 年期までの、高齢入院患者におけるワクチン接

種後の HI 抗体価の幾何平均値および HI 抗体価 32 倍以上の割合を表 3 および表 4 に示す。ワクチン接種後の HI 抗体価の幾何平均値は、インフルエンザのサブタイプや年度により異なっていた。1 回接種と 2 回接種の比較では、A/H1N1 では 2 回接種の方が高かった。A/H3N2 では、2 回接種の方が高い年度が多かったが、差がみられない年度や 1 回接種の方が高い年度もみられた。B では 1 回接種と 2 回接種での差はみられなかった。ワクチン接種後の HI 抗体価の 32 倍以上の割合は、幾何平均値と同様に、インフルエンザのサブタイプや年度により異なっていた。ワクチン接種後の HI 抗体価 32 倍以上の割合でみる

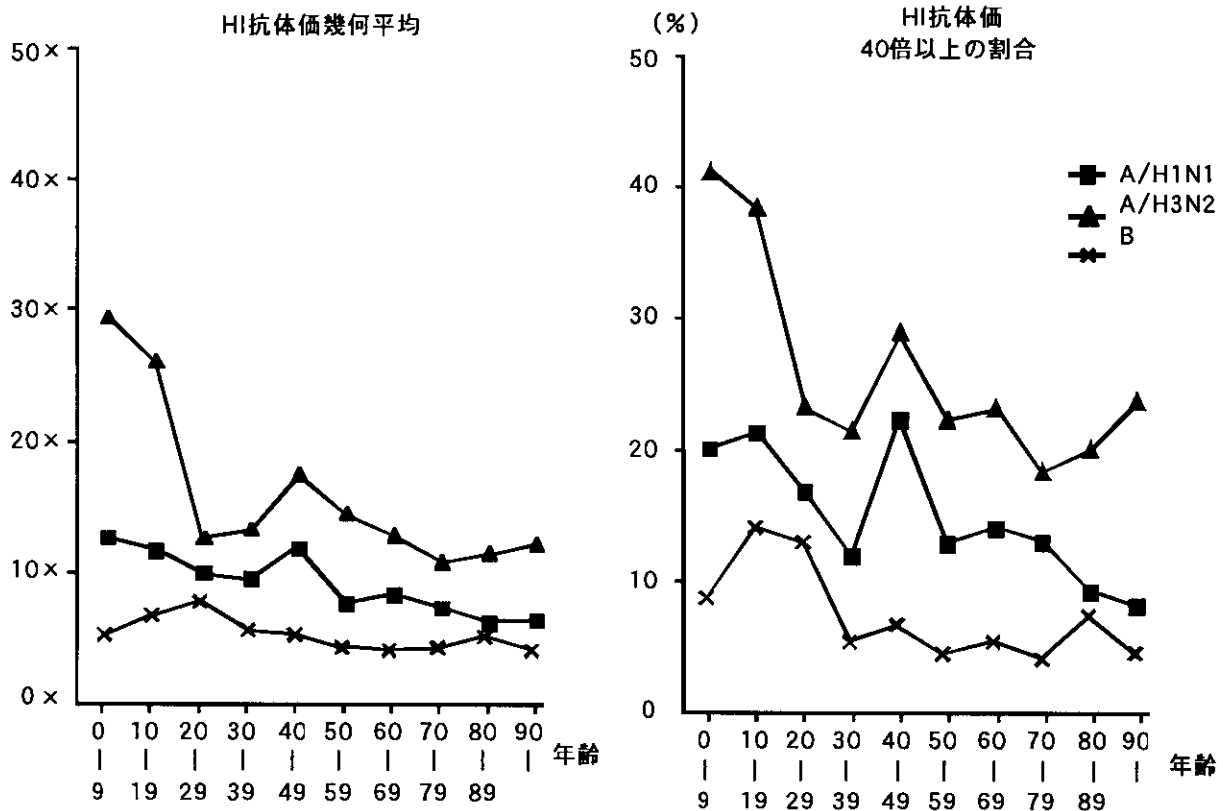


図 1. ワクチン接種前の年齢別 HI 抗体価の分布

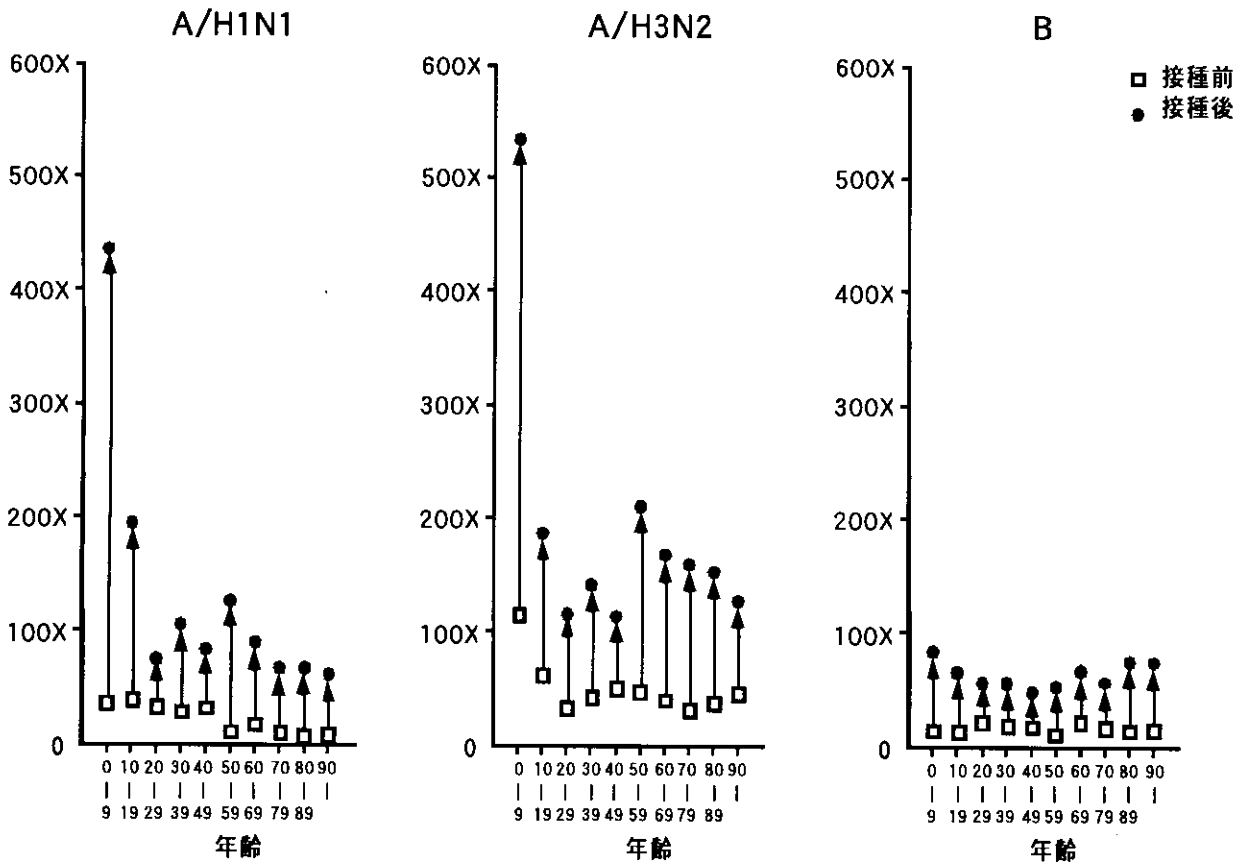


図2 ワクチン接種前後の年齢別HI抗体価幾何平均

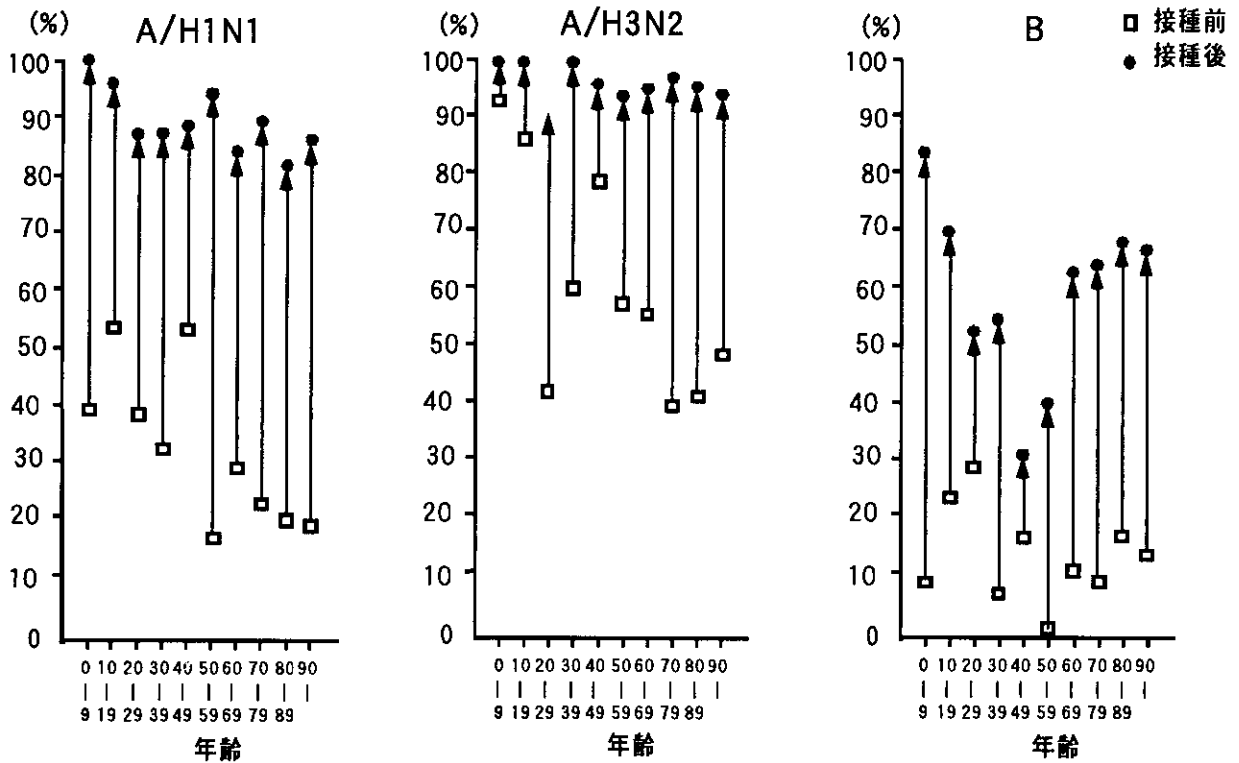


図3 ワクチン接種前後の年齢別HI抗体価40倍以上の割合

表3 ワクチン接種後のHI抗体価幾何平均値

年度	H1N1		H3N2		B	
	1回	2回	1回	2回	1回	2回
前年度なし 92/93	-	56	-	147	-	24
前年度あり 93/94	-	79	-	30	-	37
94/95	-	34	-	60	-	40
95/96	32	54	64	59	50	59
96/97	47	53	46	88	39	54
97/98	19	26	91	104	74	69
前年度なし 98/99	23	34	104	169	69	64
前年度あり 98/99	42	45	120	120	69	69

表4 ワクチン接種後の抗体価32倍以上の割合（％）

年度	H1N1		H3N2		B	
	1回	2回	1回	2回	1回	2回
前年度なし 92/93	-	73.1	-	91.4	-	50.5
前年度あり 93/94	-	82.5	-	87.7	-	71.9
94/95	-	61.4	-	81.8	-	67.0
95/96	62.9	82.4	91.4	97.1	82.9	85.3
96/97	76.6	80.0	71.4	84.3	67.5	77.1
97/98	43.4	54.5	86.8	83.6	81.1	89.1
前年度なし 98/99	46.6	61.9	84.5	92.1	81.0	76.2
前年度あり 98/99	71.4	71.8	85.7	92.3	82.9	89.7