

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。

3. インフルエンザワクチン接種回数と感染予防効果

1999/2000年期における60歳以上の高齢者が介護を受けている2つの高齢者施設でのインフルエンザワクチンの感染予防効果を表5に示す。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。インフルエンザウイルスの感染率は、1999/2000年期は低く、特に2回接種が行われたK施設では感染率が低く、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H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

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

表5 高齢者施設におけるインフルエンザワクチンの感染予防効果

施設	接種回数	接種	調査数	感染者数		
				A/H1N1(%)	A/H3N2(%)	B(%)
H	1回	あり	121人	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)
		なし	149人	3 (2.0)	15 (10.1)	2 (1.3)
K	2回	あり	58人	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)
		なし	23人	2 (8.7)	1 (4.3)	0 (0.0)

ワクチン接種者で発熱患者が少なかりことが確認されている。今回の検討では、1回接種と2回接種が行われた1998/1999年期の解析で、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

少なかった(表6)。また、1回接種が行われた1999年度接種者の2000年流行時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がワクチン接種者で少なかった(表7)。

表6 1998/1999年期における熱患者発生

インフルエンザ ワクチン接種	対象者数	38℃以上の発熱患者の割合	
		1月	2月
無	111人	32.0%	18.7%
有	195人	20.5%	13.0%

表7 1999/2000年期における熱患者発生

インフルエンザ ワクチン接種	対象者数	38℃以上の発熱患者の割合	
		1月	2月
無	141人	36.2%	29.1%
有	117人	21.0%	18.8%

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

前年度までの検討で、治療時に選択された薬剤や検査項目が、インフルエンザや合併症の重篤さよりも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、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解析を行った成績では、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有意に少な

くなっていた。本年度は、患者のADLについて調査したデータを加え、同様の検討を行った。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(表8)。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(表9)。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

表8 高齢入院患者におけるワクチン接種の有無による各行為の回数

	全群		
	接種有 (n=172)	接種無 (n=62)	P
抗生剤内服	2.71±6.49	4.26±7.40	0.06
抗生剤注射	2.60±5.60	9.10±15.1	0.00
血液検査	2.70±2.23	5.21±3.94	0.00
胸部X線写真	1.33±2.09	2.79±3.46	0.00

表 9 自立群でのワクチン接種の有無による各行為の回数

	自立群		p
	接種有 (n=28)	接種無 (n=7)	
抗生剤内服	1.93±4.21	3.57±5.00	0.53
抗生剤注射	0.75±1.71	0.86±2.27	0.66
血液検査	1.65±1.06	2.86±1.07	0.65
胸部X線写真	0.71±0.81	1.71±2.87	0.40

表 1 0 半介護群でのワクチン接種の有無による各行為の回数

	半介護群		p
	接種有 (n=37)	接種無 (n=25)	
抗生剤内服	3.26±10.7	1.80±3.55	0.17
抗生剤注射	0.95±2.86	7.36±17.7	0.00
血液検査	2.69±2.18	5.12±4.23	0.01
胸部X線写真	1.27±2.93	1.76±2.89	0.95

表 1 1 全介護群でのワクチン接種の有無による各行為の回数

	全介護群		p
	接種有 (n=107)	接種無 (n=30)	
抗生剤内服	2.61±4.94	6.47±9.44	0.04
抗生剤注射	3.66±6.64	12.5±13.7	0.00
血液検査	2.98±2.40	5.83±3.98	0.00
胸部X線写真	1.50±1.96	3.90±3.94	0.00

は著しく少なかった（表10）。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（表10）。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は有意であった（表11）。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（表9、表10、表11）。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（表

9、表11）、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（表10、表11）。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（表9、表11）。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、抗生剤の使用は、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。ワクチン接種者における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が少なくなる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。

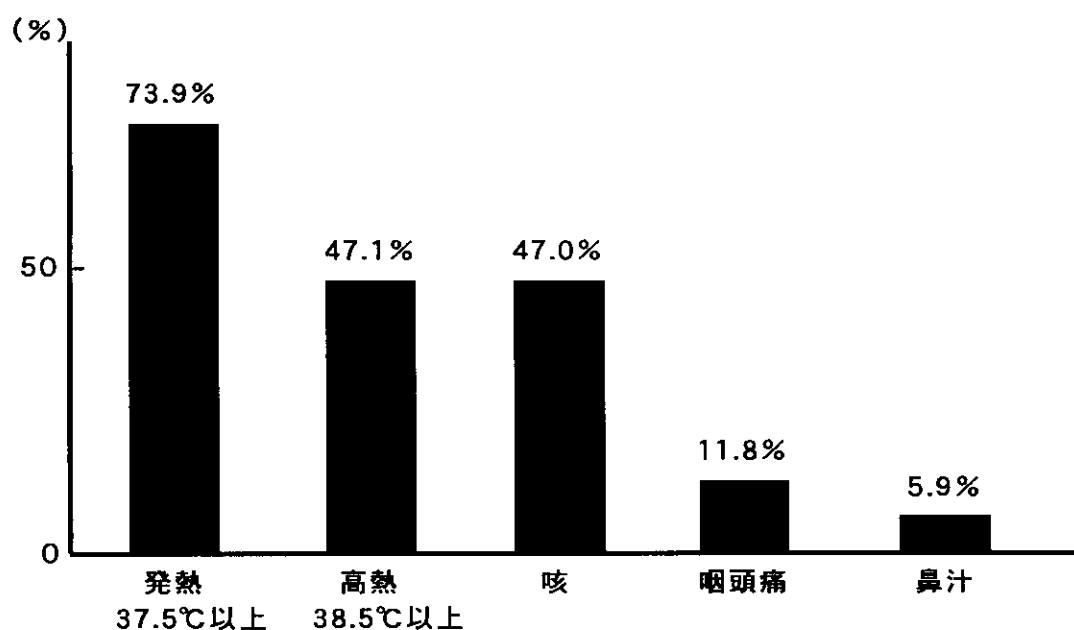


図4 高齢者のインフルエンザ罹患時の症状

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

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を図4に示す。症状としては発熱が最も多く、咳が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図5に示す。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の合併との関連はみられなかった。

肺炎合併率

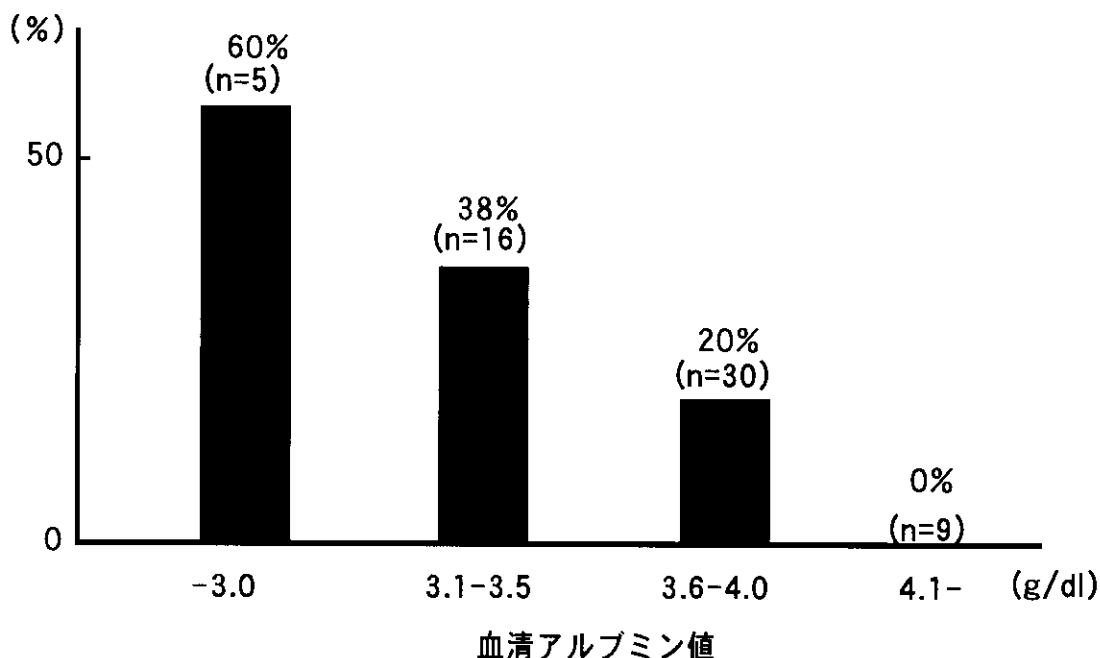


図5 流行前の血清アルブミン値とインフルエンザ感染時の肺炎合併率

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。1998年度は、高齢者にインフルエンザワクチンの接種および流行期の観察を行い、研究成績を得るための準備を行った。1999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な検討を行い、データの集積を行った。また、高齢者に再びインフルエンザワクチンの接種と流行期の観察を行い、更なる検討の準備を行った。本年度は、1998年度、1999年度の研究成果を踏まえて、前向き研究および後ろ向き研究から得られた、1992年から2000年に及ぶ期間のデータに基づき、インフルエンザワクチン的高齢者における免疫学的効果、感染予防効果、医療経済学的効果について、総合的に検討を行った。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後のHI抗体価の上昇や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。

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。今回の成績でも、1992年から2000年に及ぶ期間のデータでみる限り、毎年接種を受けている高齢者において、感染防御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。

前年度までのインフルエンザワクチン的高齢者における感染予防効果についての検討で、インフルエンザワクチン1回接種者の感染率は、未接種者の3分の1以下であったことを報告している。また、前年度ワクチン接種者および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、インフルエンザの感染率は、ワクチン未接種者に比し低かったことを報告した。本年度の高齢者施設での検討では、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、インフルエンザワクチンの感染予防効果を確認す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者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。

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

た結果では、1回接種と2回接種が行われた1998/1999年期でも、1回接種が行われた1999/2000年期でも、インフルエンザ流行時の発熱患者が、ワクチン接種者で少なかった。前年度までの報告と合わせ、インフルエンザワクチンは、高齢者において臨床的にも有用であり、1回接種でも有用であると考えられた。

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は、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。本研究で得られた、感染防禦レベルと考えられるHI抗体価の獲得の率、感染予防効果、インフルエンザ流行時の発熱患者の減少についての結果から、高齢者におけるインフルエンザワクチンの接種は、1回接種でも有効であることが確認され、費用の点からも、1回接種が推奨されると思われる。

インフルエンザの流行への対策は、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となると思われる。本邦では、インフルエンザワクチンの医療経済学的検討は、まだあまりなされていない。本研究では、昨年度までに、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、インフルエンザおよび合併症の治療に際して、疾患の重篤度だけでなく、選択された薬剤の価格や、血液検査の内容による価格の影響が大きく、そ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線撮影の回数を調査し、解析した成績では、インフルエンザワクチンの接種により、高齢入院患者でインフルエンザ流行

期の薬剤の使用量や検査の回数も少なくなることが示された。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を確認した。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、肺炎の合併率の高いことは、関連していると思われる。本年度の肺炎合併のリスクファクターの検討では、血清アルブミン値の関連性が示された。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. 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る。
2. 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。

3. 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の減少効果がある。

4. 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あり、その医療費削減効果は、ADLの低下した高齢者ほど大きい。

5. 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。

本研究のデータから、高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種が奨められ、特に、ADLの低下した高齢者ではワクチンの有用性が高く、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ー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. 臨床と研究 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

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

柏木征三郎：インフルエンザの診断と治療—最近の知見—。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

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4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 2000年11月 宮崎

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—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 2000年2月 岐阜

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

厚生省科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

平成12年度研究報告書

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

研究者 加地正英 久留米大学医療センター

- I. 研究要旨
- II. ワクチン接種の効果と接種回数における検討
 - a. ワクチン接種による抗体上昇および副反応
 - b. 副作用
 - c. 抗体持続に関する検討
- III. A型インフルエンザ流行時の筋合併症の検討
 - a. 心筋に対する影響の検討
 - b. 骨格筋に対する影響
- IV. インフルエンザワクチン低反応群におけるIgGサブクラスの検討

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

2000年10月から2001年3月末にかけて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を行った。高齢神経疾患患者でのワクチン接種による血中 HI 抗体上昇は良好であり、対象とした59歳以下のコントロール群と同等の抗体上昇を示した。また接種回数に関する検討では1回接種で十分な抗体上昇を得られることが判明した。追加接種に関しては高齢神経疾患患者では一割以下の症例しか抗体の有意の上昇を示さなかったが、コントロール群より上昇する割合は高かった。この点をどのように解釈するかは今後の問題であると考えられた。

副反応について重篤な副作用は認められず、全身的副反応（発熱など）はコントロール群と差は認めなかった。また局所の発赤は有意差はなかったが、高齢神経疾患患者の方がコントロール群より軽度である傾向が認められた。また2回接種を行った場合でも、2回目の局所反応である発赤は1回目の接種時の発赤との差は認められなかった。

接種による感染防御効果に関する検討では、高齢神経疾患患者での流行が認められず、コントロール群との比較はできなかった。

また1999年から2000年にかけての感染防御可能な血中抗体価をどのくらい維持できるかとの検討では半年まで大半が血中抗体を維持できる場合が多かったが1年後にはほとんど抗体は感染を防御可能なレベル（予研法で128倍）以下に低下しており、毎年ワクチン接種が必要であると考えられた。

一方1999年から2000年の本研究中に追跡した一般外来におけるインフルエンザ罹患者の検討では心筋および骨格筋に対してインフルエンザは無症候であっても傷害を来す可能性が示唆され、とくに高齢者では心筋に対する影響があると考えられる。この点もワクチンにより予防できるかが今後の課題である。

さらに今回は特にワクチンによる抗体上昇を示さない、いわゆる低反応を示す症例に関する検討を行い、低反応を示す症例では特にIgGサブクラスの一つであるIgG4の増加が認められ、アレルギーなどの関与も示唆された。

【ワクチン接種の効果と接種回数における検討】

A. 研究目的

インフルエンザは毎年流行し多数の罹患者を出す、とくに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問題となっている。これを受け抗インフルエンザ薬も使用できるようになってきているが、いまだ予防はインフルエンザワクチンに依存することが大半である。1998年-1999年冬に流行した A 香港型インフルエンザでは各地で多くの死亡者を出したのは記憶に新しい。またそれらの患者はインフルエンザワクチン接種を受けていなかったことも注目された。

欧米では高齢者における接種率が急速に上昇しているのに対し、わが国においてはインフルエンザワクチンは接種率が低下し憂慮すべき現状であり、近年は政府もこの点を危惧する認識が高まり、高齢者に対するインフルエンザワクチン接種に経済的補助を行う検討も行われている。

2000年のワクチン接種に際しては、使用法の記載における接種回数もこれまで2回接種を原則としていたが、今回は1回ないし2回接種が推奨されている。しかし緊急性を要する高齢者などのハイリスクグループに対するワクチンの接種回数およびその効果さらに副作用についての詳細な検討は少なく、早急なデータの集積の必要性が増している。

今回、一旦インフルエンザに罹患すると、重症化しやすく、生命をも脅かされやすい基礎疾患特に神経疾患を有する患者に対するインフルエンザワクチン効果と副作用を調査検討した。欧米ではすでに一回接種で

おこなわれて予防効果が確認されているが、今回は特に一回接種および二回接種による抗体の変化、副作用、局所の発赤の大きさを検討した。

また1999年に接種（一回接種を行った高齢神経疾患患者）した後1年間経過観察を行い、その推移を検討した。

この他、合併症に関する問題ではもっとも頻度が高い呼吸器以外の変化、すなわち心および骨格筋に関する異常を報告し、またワクチンに対する低反応を示すグループに関しそのIgGサブクラスを検討した。

B. 研究方法

久留米大学医療センター 脳卒中内科およびかぜ外来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141名（コントロールとして同じく本研究に賛同を得られた59歳以下の健康成人243名（以下コントロール群））に対してワクチン接種を行った。

また1999年にワクチン接種を受けた当科通院中の60歳以上の神経疾患患者（39名は半年、29名は一年）の長期経過観察を行った。

合併症に関する検討は、外来において A 型インフルエンザに罹患した患者を対象として検討を行った。

ワクチンは平成12年10月1日より平成13年1月7日までの期間に接種を行った。

接種使用ワクチンは 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12年製造） Lot. No. 200 B。含有株は A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) , A/パナ

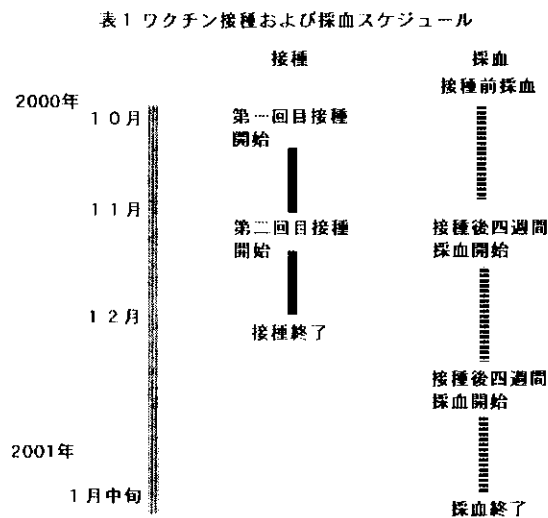
マ /2007/99 (H3N2), B/ 山 梨 /166/98。各株の HA 含有量 (相当値) は 1 株あたり 30 μ g 以上。

注射器はテルモ社製シリンジ マイジェクター 29G x 1/2" 注射針付シリンジインスリン用 1ml を使用し、本シリンジを使用し、上腕をアルコールで消毒後、皮下に 0.5ml を接種した。

追加のための第 2 回接種は第 1 回接種の 4 週間後に行った。

接種後副作用調査を直接または間接 (アンケートによる) に調査を行った。

調査スケジュールは表 1 に示す。



接種前および接種後 (4 週間、8 週間後) に採血した検体を -70°C で保存し、後日可能なかぎり同時にエスアールエル (SRL) 社で測定した。HI 試験は本年のワクチン株 A/ ニューカレドニア /20/99 (H1N1) , A/ パナマ /2007/99 (H3N2), B/山梨/166/98 を抗原とした。また 1999 年に接種した患者の抗体は 1999 年のワクチン株 (A/北京/262/95 (H1N1), A/シドニー/5/97

(H3N2), B/山東/1/93) を抗原として用いた。

本年度、新しく抗体を測定出来た患者は 60 歳以上の神経疾患患者 141 名、コントロール群 243 名であった。

神経疾患患者の病名は脳血管障害が 107 名 (75.9%)、パーキンソン病 32 名 (22.7%)、OPCA(LCCA 含む)2 名 (1.4%)、男性 61 名 女性 80 名 平均年齢は 67.1 歳であった。治療に関しては 1 名が副腎皮質ホルモン (プレドニゾロン 5mg/日) 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。

59 歳以下ではコントロール群は男性 98 名 女性 145 名 平均年齢 38.2 歳。

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。

長期抗体価を観察した高齢神経疾患患者群は半年間追跡できた症例は 39 例 (男性 11 例、女性 28 例 平均年齢 74.3 歳)、一年間追跡できた症例は 29 例 (男性 6 例、女性 23 例 平均年齢 69.7 歳) であった。

C. 研究結果

【ワクチン接種による抗体上昇および副反応】

効果について

本年から HI 価測定法が予研法から WHO 法へと変更となっているため抗体の表記法が今回の報告書から変更になっている (表 2、表 3、表 4)。

表2 コントロール群 (2000-2001)

期間	A/ソ連型 (H1N1)		A/香港型 (H3N2)		B型	
	A/ニューカレドニア/20/99		A/パナマ/2007/99		A/山梨/166/98	
	接種前	第1回接種4週間後	接種前	第1回接種4週間後	接種前	第1回接種4週間後
n=	243	243	243	243	243	243
40倍未満抗体保有	195名(80.2%)	62名(25.5%)	40名(38.3%)	20名(8.2%)	87名(35.8%)	21名(8.6%)
40倍以上抗体保有	48名(19.8%)	181名(74.4%)	150名(61.7%)	223名(91.8%)	156名(64.2%)	222名(91.4%)
4倍以上の抗体値上昇		145名(59.7%)		106名(43.6%)		104名(42.8%)

抗体はHI価 (WHO法表示)

抗体低下は第1回接種後に比較して示す

表3 高齢神経疾患患者群 (2000-2001)

期間	A/ソ連型 (H1N1)			A/香港型 (H3N2)			B型		
	A/ニューカレドニア/20/99			A/パナマ/2007/99			A/山梨/166/98		
	接種前	第1回接種→4週間後	第2回接種→4週間後	接種前	第1回接種→4週間後	第2回接種→4週間後	接種前	第1回接種→4週間後	第2回接種→4週間後
n=	141	141	141	141	141	141	141	141	141
40倍未満抗体保有	115名(81.6%)	26名(19.3%)	18名(11.3%)	50名(35.5%)	8名(5.7%)	6名(4.3%)	58名(41.1%)	8名(5.7%)	11名(7.8%)
40倍以上抗体保有	26名(18.6%)	113名(80.1%)	125名(88.7%)	91名(64.5%)	133名(94.3%)	135名(95.7%)	83名(58.9%)	133名(94.3%)	130名(92.2%)
4倍以上の抗体値上昇		91名(64.5%)*	113名(80.1%)*		77名(54.6%)*	8名(5.7%)**		77名(54.6%)*	4名(1.4%)**

抗体はWHO法により測定

*抗体上昇は接種前と比較

**抗体の上昇は第1回接種後と比較

表4 コントロール群 (二回接種 2000-2001)

期間	A/ソ連型 (H1N1)			A/香港型 (H3N2)			B型		
	A/ニューカレドニア/20/99			A/パナマ/2007/99			A/山梨/166/98		
	接種前	第1回接種→4週間後	第2回接種→4週間後	接種前	第1回接種→4週間後	第2回接種→4週間後	接種前	第1回接種→4週間後	第2回接種→4週間後
n=	35	35	35	35	35	35	35	35	35
40倍未満抗体保有	29名(82.8%)	6名(17.2%)	6名(17.2%)	21名(60.0%)	2名(6.0%)	2名(5.7%)	22名(62.9%)	1名(2.9%)	1名(2.9%)
40倍以上抗体保有	6名(17.1%)	29名(82.8%)	29名(82.8%)	14名(40.0%)	33名(94.3%)	33名(94.3%)	13名(37.1%)	34名(97.1%)	34名(97.1%)
4倍以上の抗体値上昇		27名(77.1%)*	1名(2.9%)*		20名(57.3%)*	1名(2.9%)**		25名(71.4%)*	2名(5.7%)**

抗体はHI価 (WHO法表示)

*抗体の上昇は接種前に比較して示す

**抗体の上昇は第1回接種後に比較して示す

1. 一回接種時

倍以上 74.4%、低反応者 25.5%

A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)

②60歳以上の神経疾患患者 (図2) : 検査を行ったのは141名、接種前抗体が40倍以上 18.6%、接種後抗体が4倍以上上昇 64.5%、接種後抗体が40倍以上 80.1%、低反応者 19.9%

①コントロール群 (図1) : 検査を行ったのは243名であり、接種前抗体が感染防御可能と考えられる血中抗体価である40倍を中心に検討すると、接種前抗体が40倍以上 19.8%、接種後抗体が4倍以上上昇 59.8%、接種後抗体が40

A/パナマ/2007/99 (H3N2)

①コントロール群 (図3) : 接

種前抗体が40倍以上 61.7%、接種後抗体が4倍以上上昇 43.6%、接種後抗体が40倍以上 91.8%、低反応者 8.2%

②60歳以上の神経疾患患者（図4）：接種前抗体が40倍以上64.5%、接種後抗体が4倍以上上昇54.6%、接種後抗体が40倍以上94.3%、低反応者 5.7%

B/山梨/166/98

①コントロール群（図5）：接種前抗体が40倍以上64.2%、接種後抗体が4倍以上上昇42.8%、接種後抗体が40倍以上91.4%、低反応者 8.6%

②60歳以上の神経疾患患者（図6）：接種前抗体が40倍以上58.9%、接種後抗体が4倍以上上昇54.6%、接種後抗体が40倍以上94.3%、低反応者 5.7%

II. 二回接種時

A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)

①コントロール群（図7-1、図7-2）：検査を行ったのは35名であり、二回接種を行った後の抗体が4倍以上上昇2.9%、接種後抗体が40倍以上82.2%であった。

②60歳以上の神経疾患患者（図8）：検査を行ったのは141名、二回接種を行った後の抗体が4倍以上上昇7.8%、接種後抗体が40

倍以上88.7%であった。

A/パナマ/2007/99 (H3N2)

①コントロール群（図9-1、図9-2）：二回接種を行った後の抗体が4倍以上上昇2.9%、接種後抗体が40倍以上94.3%であった。

②60歳以上の神経疾患患者（図10）：二回接種を行った後の抗体が4倍以上上昇5.7%、接種後抗体が40倍以上95.7%であった。

B/山梨/166/98

①コントロール群（図11-1、図11-2）：二回接種を行った後の抗体が4倍以上上昇5.7%、接種後抗体が40倍以上97.1%であった。

②60歳以上の神経疾患患者（図12）：二回接種を行った後の抗体が4倍以上上昇1.4%、接種後抗体が40倍以上92.2%であった。

[副作用]

①全身的副作用

今回の検討期間で発熱やその他の全身的な副作用を認めた症例は、コントロール群および高齢神経疾患患者でも認めなかった。

②局所的副反応

アンケート方式および医師による直接確認により検討した。

一回および二回接種後の発赤について表5に示す結果を得た。硬結については今回は認めなかつ

た。その他の皮膚の化膿などの局所副反応は認められなかった。

表5

局所発赤の大きさ (直径)						
		症例数	≤1cm	1≤ ≤5cm	5≤ ≤10cm	>10cm
コントロール群 (59歳以下)	第1回接種後	35	9(25.7%)	18(51.4%)	5(14.3%)	3(8.6%)
	2回接種後	35	7(20%)	22(62.9%)	4(11.4%)	2(5.7%)
高齢神経疾患群 (60歳以上)	第1回接種後	141	15(10.6%)	74(52.5%)	41(29.1%)	11(7.8%)
	2回接種後	141	21(14.9%)	66(46.8%)	36(25.5%)	18(12.7%)

検査を行った範囲で血液生化学検査 (肝機能・腎機能・血計 (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。

続して通院している高齢神経疾患患者や経過観察可能であったコントロール群の中でインフルエンザの流行は確認できなかった。

[流行調査]

【抗体持続に関する検討】

2000-2001年におけるインフルエンザの流行は2001年2月末から3月にかけてB型インフルエンザの小規模流行が確認され、同時にA型インフルエンザ(H1N1)、A型インフルエンザ(H3N2)の散発性流行があった。しかし、外来に継

続して通院している高齢神経疾患患者や経過観察可能であったコントロール群の中でインフルエンザの流行は確認できなかった。

表6 高齢神経疾患患者群 (1999-2000)

期間	A/ソ連型 (H1N1)		A/香港型 (H3N2)		B型	
	A/北京/262/95		A/シドニー/5/97		A/三重/1/93	
	半年後	一年後	半年後	一年後	半年後	一年後
n=	39	29	39	29	39	29
128倍以上抗体保有	27名(69.2%)	0名(0%)	25名(86.2%)	6名(20.7%)	17名(43.6%)	1名(3.4%)
4倍以上の抗体値低下	7名(17.9%)	20名(69.0%)	21名(58.3%)	25名(86.2%)	5名(12.8%)	16名(55.2%)

抗体はHI価 (予研法表示)

抗体の低下は接種後 (1回接種) に比較して示す

A/北京/262/95 (H1N1)

1. 半年後 (図13)

接種後抗体から4倍以上低下し

た症例は 17.9%、その時点での抗体が 128 倍以上有する症例は 69.2%であった。

II. 一年後 (図 1 4)

接種後抗体から 4 倍以上低下した症例は 69.0%、その時点での抗体が 128 倍以上有する症例は 0%であった。

A/シドニー/5/97 (H3N2)

I. 半年後 (図 1 5)

接種後抗体から 4 倍以上低下した症例は 58.3%、その時点での抗体が 128 倍以上有する症例は 86.2%であった。

II. 一年後 (図 1 6)

接種後抗体から 4 倍以上低下した症例は 86.2%、その時点での抗体が 128 倍以上有する症例は 20.7%であった。

B/三重/1/93

I. 半年後 (図 1 7)

接種後抗体から 4 倍以上低下した症例は 12.8%、その時点での抗体が 128 倍以上有する症例は 43.6%であった。

II. 一年後 (図 1 8)

接種後抗体から 4 倍以上低下した症例は 55.2%、その時点での抗体が 128 倍以上有する症例は 3.4%であった。

D. 考察 1

バックグラウンドに関して、通常 65 歳以上を高年齢とするが、今回の検討における対象者背景については、脳梗塞を始めその他の神経疾患は 50~60 歳前半に発症することも多く、特に脳神経系に障害の有る場合誤嚥などによる肺炎等をおこすリスクが、健康成人の場合よりも高く、今回も 60 歳を年齢的境界に選択した。また男女差については高年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。

検討症例数については、ワクチンなどの効果を検討するのは多いほど良いが、特に男女比に関して今回は特に女性の比率が増加していた。また高齢神経疾患患者の疾患も脳血管障害の患者の比率が増加した。この傾向は現在の当科外来の男女比も同様であり、この影響が関与していると考えられた。

ワクチン接種前の血清中抗体価については多くの症例で A/H1N1 に対する抗体保有率が低く、是に比して A/H3N2、B 型インフルエンザに対する抗体保有率が高かった。これは B 型インフルエンザの抗原変異が少ないため毎年それほど異なるウイルスが流行せず前年の感染によるメモリーがあるためと推測された。また A 型については昨年までも主に A/H3N2 株が流行していること接種前の抗体が高いことに関与していると推測される。

今回はこれまでの検討 (平成 11 年度、平成 12 年度) に比較して、有意の抗体上昇とされる 4 倍以上の抗体上昇を示した症例の比率は 3 株についていずれも比較的低かったが、コントロール群と比較では、ワクチ

ン接種による効果では A 型、B 型ともに 1 回接種にかかわらず、60 歳以上の接種群では良好な抗体産生を示した。特に B 型インフルエンザに対する抗体産生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比較的良好であった。この点は過去の検討と同様の傾向を示している。

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確認されなかった。局所の副作用である発赤に関しても昨年と同様、コントロール群との差はなく、また 1 回目および 2 回目の接種の場合と差はなく問題となる副作用はなかった。

接種回数の検討では 2 回接種即ち追加接種であるが、10% 以下の症例にしか有意（4 倍以上）の抗体上昇が確認されなかった。ま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。しかし傾向として高齢神経疾患患者群の方が追加接種による有意の抗体上昇を認める比率がやや高かった。最終的にこの追加接種の 4 週間後の血中抗体では感染を防御可能であるとされる 40 倍以上の抗体を有する症例数自体は、1 回接種群と差を認めず、接種回数は 1 回でも十分効果を示すことを裏付けた結果となった。一方詳細に高齢神経疾患患者群での抗体上昇を考えると、40 倍以上の抗体保有率で境をもうけた検討では、1 回接種と差が無いことを述べたが、10% 近い個人の血中の抗体価の上昇すなわち 1 回接種の抗体価より上することが認められるため、この点はより確実インフルエンザの感染を阻止する因子となる可能性も否定せず、今後の検討課題といえる。

またどの程度の期間、ワクチン接

種による抗体が持続するかとの検討ではおおむね 6 ヶ月間は感染を防御できる抗体は維持されると考えられるが、12 ヶ月後には 80% を越す症例で抗体が消失することが判明した。このことは、インフルエンザ流行株が前年度と同じでもワクチンの接種が必要であると考えられ、毎年のワクチン接種が感染予防に重要であると推測された。しかし、今回の検討では症例数が少なく、今後は症例数をまして検討する必要がある。

【A 型インフルエンザ流行時の筋合併症の検討】

[心筋に対する影響の検討]

A. 研究目的

高齢者のインフルエンザでは比較的高率に肺炎を合併症することは周知のところであるが、最近ではインフルエンザ心筋炎症例の報告が増加している。そこで今回インフルエンザ A (H3N2) 流行時にミオシン軽鎖に注目し心筋への影響を検討した。

B. 研究方法

対象は 98 年 12 月から 99 年 3 月末までの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を測定した。また対照として 38℃ 以上の発熱を認めた他の感染症（肺炎等 4 例・尿路感染

症 4 例・扁桃腺炎 8 例) 20 例に関
しても検討した。
D.

C. 研究結果 (表 7、8、9、10)

表7 ミオシン軽鎖I 異常値症例一覧 1

症例	性別	年齢	体温	発病後	MLC	CRP	WBC	GOT	GPT	LHD	CPK	CK-MB
K.H.	女	89	38.1	3	3	2.0	6810	15	22	185	220	5以下
M.S.	男	41	38.2	2	4.3	0.6	4830	22	19	265	159	5以下
N.K.	男	70	37	4	4.5	1.0	5180	38	34	304	71	5以下
S.Y.	女	66	36.9	3	4.6	2.0	6140	16	21	398	161	5以下
S.S.	女	64	37	3	5.4	0.7	5800	18	18	250	124	5以下
S.H.	女	18	39.4	3	7.1	2.3	4890	22	23	454	50	7
T.I.	女	84	38.2	1	8	5.5	9750	16	19	400	114	5以下
S.T.	女	58	39.5	2	9.1	1.5	6000	20	19	251	99	7
N.J.	男	86	38	3	17	0.9	3200	20	39	148	164	10
K.F.	女	72	38	2	20	2.8	5430	26	24	35	408	10
Y.S.	男	64	38	1	21	3.7	4480	40	58	520	2364	20

MLC : ミオシン軽鎖I CPK : 正常値 男 57-197IU/l CK-MB : 正常値 5ng/ml以下
(正常値 2.5ng/mL) 女 32-180IU/l LDH : 正常値230-460IU/l

表8 ミオシン軽鎖I 異常値症例一覧 2

症例	心電図(ST変化)	胸部X線	心エコー	CK	回復期CK	MLC	回復期MLC
K.H.	軽度上昇	CTR増加	W.N.L.	220	132	3	1以下
M.S.	W.N.L.	W.N.L.	——	159	——	4.3	——
N.K.	W.N.L.	CTR増加	——	71	120	4.5	1以下
S.Y.	——	W.N.L.	——	161	158	4.6	1.2
S.S.	W.N.L.	W.N.L.	——	124	130	5.4	1以下
S.H.	——	W.N.L.	——	50	120	7.1	1
T.I.	W.N.L.	W.N.L.	——	114	——	8	——
S.T.	W.N.L.	W.N.L.	W.N.L.	99	145	9.1	1以下
N.J.	W.N.L.	W.N.L.	——	164	255	17	1以下
K.F.	軽度上昇	W.N.L.	W.N.L.	408	368	20	1.3
Y.S.	軽度上昇	CTR増加	W.N.L.	2364	102	21	2.5