

表 4. 施設別対象者の基礎疾患

	施設 A	施設 B	施設 C	施設 D
慢性肺疾患	14 (9.2)	6 (7.7)	3 (3.1)	28 (27.7)
痴呆	71 (46.7)	0 (0)	59 (60.8)	2 (2.0)
脳血管疾患	55 (36.2)	9 (11.5)	35 (36.1)	18 (17.8)
心疾患	84 (55.3)	40 (51.3)	11 (11.3)	43 (42.6)
悪性腫瘍	4 (2.6)	4 (5.1)	5 (5.2)	9 (8.9)

データは、数 (%) で表した.

表 5. インフルエンザワクチンの効果

	リスク*1 (95%信頼区間)	リスク*2 (95%信頼区間)	リスク*3 (95%信頼区間)
インフルエンザ様疾患	0.824 (0.101, 6.754)	0.904 (0.107, 7.610)	1.058 (0.100, 11.156)
肺炎	0.260 (0.069, 0.984)	0.318 (0.078, 1.288)	0.277 (0.064, 1.187)
入院	0.027 (0.003, 0.230)	0.016 (0.001, 0.235)	0.020 (0.001, 0.342)
死亡	1.287 (—*4)	0.241 (—*4)	0.246 (—*4)

*1: 性、年齢、施設で補正

*2: *1に加え、低アルブミン血症、日常生活動作（寝たきり度）、痴呆で補正

*3: *2に加え、基礎疾患（慢性肺疾患、心疾患、脳血管疾患、悪性腫瘍）で補正

*4: 死亡は1例であったため、95%信頼区間は計算していない

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

高齢者におけるインフルエンザの発症とインフルエンザ抗体価の変動の関連に関する研究

分担研究者 山口 直人 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座教授
研究協力者 小島原典子 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座講師
佐藤 康仁 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座助手

研究要旨

高齢者のインフルエンザの発症とインフルエンザ抗体価の変動の関連について検討するために、東京都内にある精神病院長期入院中の高齢者152名（男性113名、女性39名、平均年齢62.7±12.0歳）を対象として、前向きコホート研究を行った。91名（59.2%）が2002年11月上旬、インフルエンザワクチンを任意に接種されており、2002年12月から2003年4月までインフルエンザの発症を観察した。インフルエンザ様症状を伴う38度以上の発熱を認めたものは、ワクチン接種群20名、ワクチン非接種群9名の合計29名であった。しかし、迅速キットによるインフルエンザ抗原の検出は、全例陰性であり、インフルエンザの発症はなしと判断した。

インフルエンザ抗体は、同意の得られた57名につき、2002年12月と2003年4月の2回採血し測定を行った。A型H1N1については10名、H2N3については1名のインフルエンザワクチンを接種した患者が、12月の時点で感染防御に有効な40倍以上の抗体を獲得していなかった。B型については、特に獲得率が低かった。これら、Low responderの背景には、一般に免疫応答が寛容になっている高齢者独特の機序が考えられ、更なる検討が必要である。

A. 研究目的

インフルエンザによる健康被害の大きさは、ウイルスの強さと宿主の抵抗力で決まる。2001年より、高齢者はハイリスク群であるとの認識のもとに、65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンの公費負担が始まり、ワクチン接種が推奨され始めた。しかし、総合的免疫力が低下している高齢者において、ワクチンによる抗体獲得の状況、抗体の消失の経過を観察し、インフルエンザワクチンの有効性についての検討した報告は少ない。今回我々は、施設入所高齢者を対象として、インフルエンザワクチンの有効性を検討すると共にインフルエンザワクチンの抗体価について検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1 対象

東京都内にある精神病院長期入院中の高齢者152名（男性113名、女性39名、平均年齢62.7±12.0歳）であった。日常生活自立度（ADL）は、正常またはランクJ 65名、ランクA 75名、ランクB、ランクC各6名であった（Table 1）。2002年12月1日より2003年3月31日まで入院していた患者に対しインフルエンザ様症状を観察した。観察開始以前に本人の意思により、91名（59.2%）がインフルエンザワクチンを接種され、開始後追加接種を受けた者はいなかった。さらに、50歳以上で主治医により理解力に問題がないと証明され、かつ、本研究に対する文書による同意の取れた、57

名については、後述のようにインフルエンザ抗体を測定した。本研究は、東京女子医大倫理委員会にて承認された。

2 ワクチンの接種方法と時期

わが国で販売されている 2002 年用インフルエンザワクチン (A/ニューカレドニア/20/99(H1N1) A/パナマ/2007/99(H3N2)B/山東/7/97) を使用した。2002 年 11 月上旬に、上腕皮下に 0.5m、1 回接種した。

3 インフルエンザウイルスの検出

施設内で、臨床症状よりインフルエンザ感染が疑われる 38 度以上の発熱患者が発生した場合、迅速キット (エスプライン® インフルエンザ A&B) により咽頭拭い液からのインフルエンザ抗原の検出を行った。迅速キットが陽性であったものに対しては、咽頭拭い液からのウイルス分離を行うこととした。

4 インフルエンザ抗体の測定法

対象者は、12 月 (ワクチン接種後) と 4 月 (調査終了時) にインフルエンザ抗体価を HI 法 (WHO 法) にて測定した。

5 インフルエンザ調査登録票

1) 対象者の基本属性 性、生年月日、年齢、ADL (生活自立度)、基礎疾患の有無、過去のワクチンの接種歴、喫煙歴、ステロイド、免疫抑制剤、抗がん剤投与について調査した。

2) インフルエンザ予防接種予診

3) 臨床記録経過表 発熱 (I 度: 37 度以上 38 度未満、II 度: 38 度以上 39 度未満、III 度: 39 度以上) と併発症状、併発症状の転帰を調査した。

4) 死亡調査票 インフルエンザ流行期間中に死亡された方の状況を調査した。

6 解析

今回の報告は、患者背景を、インフルエンザワクチン接種の有無、または、抗体獲得の有無により単変量解析を行った。データは、数 (%), または平

均±標準偏差で表した。引き続き、インフルエンザ発症に影響を与える因子、また、インフルエンザ抗体獲得と消退に影響を与える因子につき、JMP® (SAS Institute Japan) を用い、多変量解析を行う。

C. 研究結果

1 インフルエンザの発症

本研究において、38 度以上の発熱者は、12 月から 3 月の観察期間中合計 29 名であった。2002-2003 年シーズンのインフルエンザ患者報告数は、全国、東京都とも 1 月下旬がピークであり、我々の対象群においても 38 度以上の発熱者の発症ピークは一致していた。しかし、同時に 5 人以上の患者の発生を認めたことはなく、発熱者に対する迅速インフルエンザ抗原検出キットも全例陰性で、インフルエンザによる発熱ではないと判断した。

ワクチン接種の有無と患者特性および発熱の関係を Table 2 に示す。対象となった医療施設では、60 歳以上の患者に対し、3 年前よりインフルエンザワクチン接種を強く勧めているため、平均年齢は、ワクチン接種群で有意に高く、そのため、ADL の C ランクおよび心臓高血圧性疾患を持つ対象者が多かった。37 度台の微熱患者、38 度以上のインフルエンザ様患者もワクチン接種群で多く見られた。

2 インフルエンザ抗体検査

対象者のうち、同意の得られた 57 名に対し、HI 法にてインフルエンザ抗体を測定した。インフルエンザワクチン接種の有無による抗体保有状況を Figure 1 に示す。抗体保有率の根拠とする HI 抗体価の陽性基準は一般に感染防御能があるとされる 1:40 以上の濃度とした。A 型 H1N1, H2N3 については、インフルエンザワクチン接種者の大部分が 12 月に 40 倍以上の抗体を獲得していたが、B 型については、獲得率が低かった。ただし、前述のように、ワクチン接種群の年齢が高いために、抗体保有群は、抗体非保有群より平均年齢が高く、単純に比較はできないであろう。

2002年12月インフルエンザA型H1N1抗体保有者の特徴をTable 3に示す。H1N1抗体価が40倍未満の患者のうち、1回以上ワクチン接種を受けた者は、10名であった。また、38度以上のインフルエンザ様症状を伴う発熱は、抗体保有群で3名、抗体非保有群で4名に見られた。

同じく、2002年12月インフルエンザA型H2N3抗体保有の有無による比較をTable 4に示す。

D. 考察

今回の調査においては、インフルエンザワクチン接種率が約60%であったが、精神病院という閉鎖的環境のためか施設内のインフルエンザの流行は見られなかった。

一般的に、インフルエンザワクチンの有効性を検討する観察研究のエンドポイントとして用いられる、インフルエンザ様症状を伴う38度以上の発熱を認めた患者は、29名、ワクチン接種群20名、非接種群9名であった。迅速キットによるインフルエンザ抗原診断を行っていないならばこのエンドポイントを用いて解析し、ワクチンは無効との結論を出しかねない。一方、迅速キットによる感度も60-90%と報告が様々である。今回我々は、医師が入院患者のインフルエンザ様症状を診断したという意味では、信頼性が高いと考えられるが、それでもかぜ症候群などの非インフルエンザ患者を多く含んでおり、今後のインフルエンザワクチンの有効性評価の課題と言えよう。

Table 5に示すように、インフルエンザ抗体保有率の検討では、A型H1N1で10名、H2N3で1名のインフルエンザワクチンを接種した患者が、12月の時点で感染防御に有効な40倍以上の抗体を獲得していなかった。B型については、特に獲得率が低かった。ここ3年間は、ワクチンを作成するインフルエンザ予想流行株が変わっていないので、3回の予防接種は効果がなかった可能性が高い。これらLow responderは、インフルエンザ流行時にはワクチンの無効例となる可能性が高く、一般に免疫応答が寛容になっている高齢者独特の背景および機序の検討が必要である。我々は、シーズン後4月の採血も行

っており、抗体の低下率の高いグループの背景等も含めて今後検討していく予定である。

行政によるインフルエンザワクチン接種に対する公費補助が始まって以来、特に高齢者施設におけるインフルエンザワクチン接種率は極めて高く、ワクチンの有効性を検討するデザインはかなり難しいのが実情である。2003年度は、SARSの影響もありインフルエンザワクチンの接種率はさらに上昇すると予測されている。来シーズンに向けては、研究計画の再検討が必要であろう。

E. 結論

我々の対象集団内では、インフルエンザ様症状を伴う38度以上の発熱を認めたものは、ワクチン接種群20名、ワクチン非接種群9名の合計29名であった。しかし、迅速キットによるインフルエンザ抗原の検出は、全例陰性であり、インフルエンザの発症はなしと判断した。

インフルエンザ抗体保有率の検討では、A型H1N1で10名、H2N3で1名のインフルエンザワクチンを接種した患者が、12月の時点で感染防御に有効な40倍以上の抗体を獲得していなかった。B型については、特に獲得率が低かった。これら、Low responderの背景には、一般に免疫応答が寛容になっている高齢者独特の機序が考えられ、更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

Table 1. 対象者の特性 (152名)

男 : 女		113:39
年 齢		62.7±12.0
喫煙 (本数/日)	0≥	108 (71.1 %)
	1~9	8 (5.3 %)
	10≤	36 (23.7 %)
ワクチン接種 歴	0回	62 (40.8 %)
	1回	13 (8.6 %)
	2回	9 (6.0 %)
	3回以上	67 (44.1 %)
ADL*	正常またはランクJ	65 (42.8 %)
	A	75 (49.3 %)
	B	6 (3.9 %)
	C	6 (3.9 %)
合併症	心臓・高血圧性疾患	33 (21.7 %)
	肺疾患	4 (2.6 %)
	糖尿病	18 (11.8 %)
	脳神経性疾患	8 (5.3 %)
	肝疾患	25 (16.4 %)

データは、数(%)、または平均±標準偏差で表した。

* 障害老人の日常生活自立度(寝たきり度)判定基準(平成3年11月 厚生省老人保健福祉部)

Table 2. インフルエンザワクチン接種の有無で分けた対象者特性と発熱の有無

		ワクチン接種群 (n = 90)	ワクチン非接種群 (n = 62)
男 : 女		72 : 18	42 : 20
年 齢		70.6 ± 7.4	51.4 ± 7.3
喫煙本数/day	0 ≧	67 (74.4 %)	41 (66.1 %)
	1~9	4 (4.4 %)	4 (6.5 %)
	10 ≦	19 (21.1 %)	17 (27.4 %)
ワクチン接種 歴	0 回	0 (0.0 %)	62 (100.0 %)
	1 回	13 (14.4 %)	
	2 回	9 (10.0 %)	
	3 回	67 (74.4 %)	
ADL	正常またはランク J	30 (33.3 %)	35 (56.5 %)
	A	52 (57.8 %)	23 (37.1 %)
	B	3 (3.3 %)	3 (4.8 %)
	C	5 (5.6 %)	1 (1.6 %)
合併症	心臓高血圧疾患	23 (25.5 %)	10 (16.2 %)
	肺疾患	4 (4.4 %)	0 (0.0 %)
	糖尿病	12 (13.3 %)	6 (9.7 %)
	脳神経性疾患	6 (6.7 %)	2 (3.2 %)
	肝疾患	13 (14.4 %)	12 (19.4 %)
発熱	37 度台	22 (24.4 %)	15 (24.2 %)
	38 度以上	20 (22.2 %)	9 (14.5 %)

Figure 1 インフルエンザワクチン接種の有無による抗体獲得状況 (2002年12月)

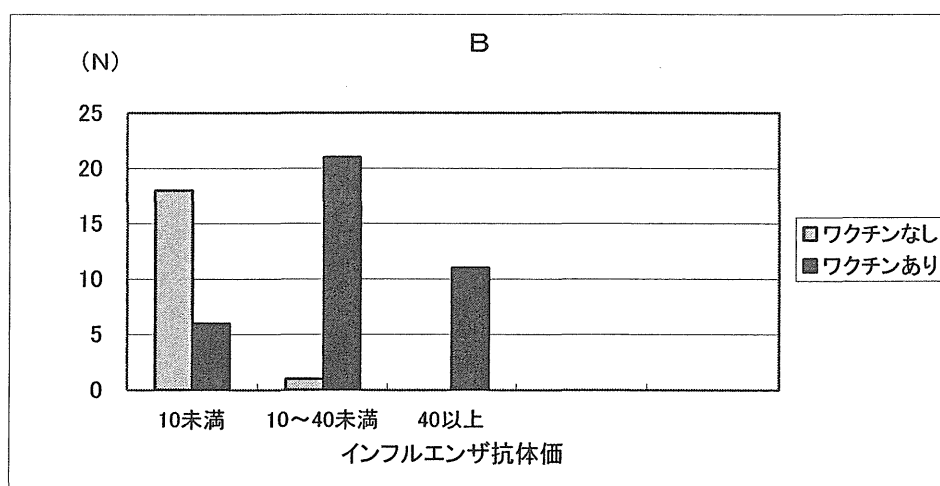
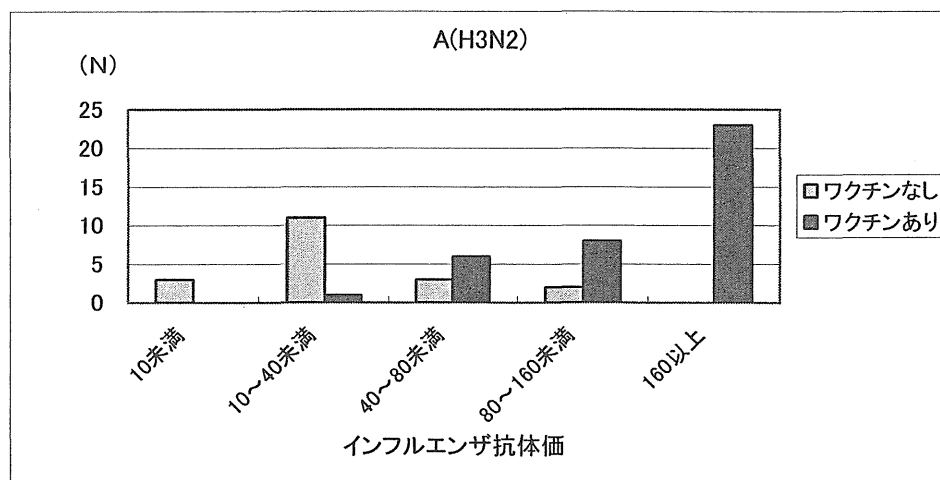
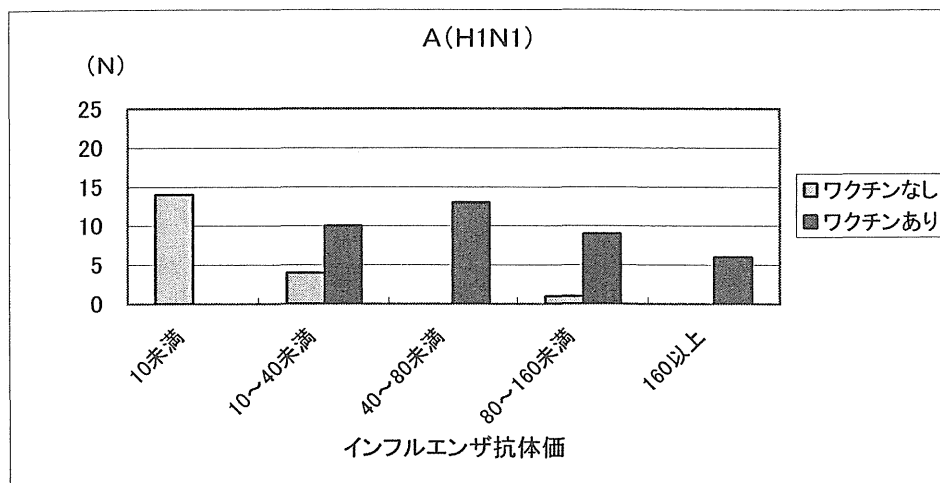


Table 3. 2002 年度インフルエンザ抗体獲得 (H1N1 \geq 40)の有無で分けた患者特性

		H1N1 \geq 40 (n = 29)	H1N1<40 (n = 28)
男 : 女		23 : 6	23 : 5
年 齢		69.1 \pm 6.3	60.4 \pm 8.2
喫煙	—	16 (55.2 %)	9 (32.1 %)
	+	9 (31.0 %)	14 (50.0 %)
	不明	4 (13.8 %)	5 (17.9 %)
ワクチン接種歴	0回	1 (3.4 %)	18 (64.3 %)
	1回	3 (10.3 %)	3 (10.7 %)
	2回	4 (13.8 %)	1 (3.6 %)
	3回	21 (72.4 %)	6 (21.4 %)
ADL	正常またはJランク	12 (41.1 %)	22 (76.4 %)
	A	17 (58.6 %)	6 (21.4 %)
	B	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	C	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
合併症	心臓高血圧疾患	10 (34.5 %)	8 (28.6 %)
	肺疾患	2 (6.9 %)	0 (0.0 %)
	糖尿病	5 (17.2 %)	3 (10.7 %)
	脳神経性疾患	3 (10.3 %)	3 (10.7 %)
	肝疾患	2 (6.9 %)	4 (14.3 %)
38度以上の発熱		3 (10.3 %)	4 (14.3 %)

Table 4. 2002 年度インフルエンザ抗体獲得(H3N2 \geq 40)の有無で分けた患者特性

		H3N2 \geq 40(n = 42)	H3N2<40(n = 15)
男 : 女		35 : 7	11 : 4
年 齢		67.9 \pm 7.3	56.0 \pm 4.1
喫煙	—	20 (47.6 %)	5 (33.3 %)
	+	16 (38.1 %)	7 (46.7 %)
	不明	6 (14.3 %)	3 (20.0 %)
ワクチン接種歴	0回	5 (11.9 %)	14 (93.3 %)
	1回	6 (14.3 %)	0 (0.0 %)
	2回	5 (11.9 %)	0 (0.0 %)
	3回	26 (61.9 %)	1 (6.7 %)
ADL	正常またはランクJ	22 (52.4 %)	12 (80.0 %)
	A	20 (47.6 %)	3 (20.0 %)
	B	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
	C	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
合併症	心臓高血圧性疾患	13 (31.0 %)	5 (33.3 %)
	肺疾患	2 (4.8 %)	0 (0.0 %)
	糖尿病	7 (16.7 %)	1 (6.7 %)
	脳神経性疾患	6 (14.3 %)	0 (0.0 %)
	肝疾患	3 (7.1 %)	3 (20.0 %)
38度以上の発熱		5 (11.9 %)	2 (13.3 %)

Table 5 ワクチン接種の有無から見た抗体獲得状況

		ワクチン接種群 (N=38)	ワクチン非接種群 (N=19)
年齢		69.7±6.0	55.8±2.3
男:女		31:7	15:4
A(H1N1)抗体価	≤40	10	18
	>40	28	1
A(H3N2)抗体価	≤40	1	14
	>40	37	5
B抗体価	≤40	27	19
	>40	11	0

インフルエンザ予防接種の効果に関する研究

分担研究者 清水 弘之 岐阜大学医学部教授

研究協力者 清水なつき 岐阜大学大学院医学研究科社会医学専攻

研究要旨

高齢者福祉施設入所者におけるインフルエンザ予防接種の効果を判定するため、岐阜県内で任意に某施設を選び、平成14年11月のインフルエンザ予防接種状況を調査したところ、全員が接種を受けており、接種の有無によるインフルエンザ罹患の差を明らかにすることは不可能であった。また、岐阜県内某市において高齢者に行なったインフルエンザ予防接種の効果判定のため、65～74歳の2,000人を対象として郵送による調査を行ない、80%の回答率を得た。現在データを解析中である。

A. 研究目的

1) 何らかの障害を持つ高齢者が集団で生活している福祉施設は、インフルエンザの集団発生が起こる可能性が高い。その集団に対してインフルエンザ予防接種を行なうことにより、インフルエンザの集団発生を抑制することができるかどうかを明らかにすることを第一の目的とする。

2) 第二に、地域集団の高齢者に対し、行政の援助によりインフルエンザ予防接種を行なうことで、その集団でのインフルエンザの罹患を抑制することができるかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1) 岐阜県内の高齢者福祉施設を任意に1か所選び、平成14年11月にその施設入所者がインフルエンザの予防接種を受けたかどうかを、職員にインタビューすることによって確かめた。その後、予防接種の有無による入所者のインフルエンザ罹患の差を、平成14年12月と平成15年1月における発熱を指標にして判定しようとした。

2) 地域集団の研究については、岐阜県某市

の保健センターの協力を得て、65～74歳の住民9,674人のうちから無作為に選んだ2,000人を対象とした。郵送法にて、平成14年11月～平成15年3月までの発熱の有無、発熱有の場合は38度以上であったかどうか、それによる受診の有無、受診があった場合は病名をたずねた。

C. 研究結果

1) 入所者150名の全員がインフルエンザ予防接種を受けていた。よって、接種の有無別によるインフルエンザの発病率を比較することは不可能であった。なお、平成14年12月と平成15年1月に高熱を出した者はほとんどなく、当該の施設では今期インフルエンザの流行はなかったと職員は判断していた。

2) 岐阜県某市においては、65歳以上16,764人のうち平成14年11月にインフルエンザ予防接種を受けたのは8,517人(50.8%)であった。16,764人のうち65～74歳の2,000人に調査票を郵送し、1,600人(80%)から回答を得た。男女の内訳は、男=744人、女=816人であり、そのうちインフルエンザ予防接種を受けたのは、男377人(接種率=50.7%)、女494人(接種率=60.5%)であった。

D. 考察

1) 対象とする施設の選定に手間取ったことに加え、調査方法の詰めが遅れて、施設の職員にインタビューするにとどまった。インフルエンザ予防接種者の記録照合はできていないが、ほぼ全員が予防接種を受けていることはまず間違いない。インタビューによる限り、近隣の施設でもほぼ全員が予防接種を受けているらしく、この地方において高齢者福祉施設でこのような方法論による予防接種の効果判定を行うことは極めて困難であると推察された。

2) 今回対象とした某市においては、65～74歳で平成14年11月～平成15年3月にインフルエンザ予防接種を受けた者が約半数であった。予防接種の有無別にインフルエンザ罹患の割合を確認することができれば、予防接種の効果判定を行なうことができると考え、郵送法にて調査を実施し、現在解析中である。ただし、罹患の判定は発熱などの症状を指標にするにとどまり、ウィルスの検索は行っていない。

補正のために、仕事の有無、同居者の人数を合わせてたずねた。

回答率が80%と高く、対象者の選択によるバイアスは低く抑えることができたと考えている。

E. 結論

今回の研究方法では、高齢者福祉施設におけるインフルエンザ予防接種の効果の判定を行うことはできなかった。地域における同効果の判定については郵送法による調査を実施し、調査票の回収を終えたので、現在解析中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究

分担研究者 渡邊 能行 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学教授
研究協力者 小笹 晃太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学助教授
川人 豊 京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学助手

研究要旨

自治体が実施したインフルエンザワクチン接種事業によるインフルエンザ罹患阻止効果を評価するために、疫学調査研究を実施した。住民個人より情報収集したので、インフルエンザ罹患に代えて 37 度以上の発熱及び 38 度以上の発熱をアウトカムとして用いた。統計学的に有意ではないがインフルエンザワクチン接種の 37 度以上の発熱に対するオッズ比は 0.94、38 度以上の発熱に対するオッズ比は 0.86 と 1 よりも小さく、発熱阻止効果が存在していることを示唆する結果であった。背景要因で補正を行った解析でも、統計学的に有意ではないがインフルエンザワクチン接種の発熱に対するオッズ比は 1 よりも小さく、発熱阻止効果の存在を示唆する結果であった。今後解析対象数を増やして検討する必要があると考える。

A. 研究目的

自治体が実施したインフルエンザワクチン接種事業によるインフルエンザ罹患阻止効果を評価する。

B. 研究方法

平成 14 年 10 月 1 日現在で 65 歳以上であった A 町住民 1409 人を対象として、平成 14 年度に町の補助を受けてインフルエンザワクチン接種を受けた者（698 人）と受けなかった者（711 人）についてインフルエンザ罹患状況を比較した。

対象者に、平成 15 年 3 月 20 日付けで自己記入式質問票調査（資料 1.）を郵送し、平成 15 年 4 月 5 日までの封書による返送を依頼した。

自己記入式質問票調査の内容は下記のとおりである。

1)インフルエンザワクチン接種歴（当シーズンと前年、町実施分とそれ以外）、2)インフルエンザ流行ピーク時 3 週間における下記の健康状

態 a) 37.0℃以上および 38.0℃以上の発熱の有無、期間、最高体温、b) 医療機関での診断、解熱剤・抗インフルエンザ薬処方の有無、c) 自覚的健康度、基礎疾患の有無

解析については、接種群と非接種群のインフルエンザ累積罹患に関する相対危険度を求めた。インフルエンザ罹患の定義（体温、有熱期間）を操作的に変えて、また、基礎疾患等の交絡要因を考慮して計算した。

なお、個人の情報を得る調査研究であるので、事前に倫理審査委員会（人間を対象とする医学研究審査委員会）に申請し、その許可を得て行った。

C. 研究結果

1)回収結果

調査票の返送があった者は、1409 人中 1039 人で、回収率 73.7%であった。町の補助を受けてインフルエンザワクチン接種を受けた者 698 人からは 556 人（回収率 79.7%）、受けなかつ

た者 711 人からは 483 人 (回収率 67.9%) の回答があった。ただし、上記人数には、ほとんど白紙の者も含んでいる。

2) 質問調査票への回答

1. 昨年 10~12 月頃に、インフルエンザの予防接種を受けましたか。

- ①受けた 554 人
町内医療機関で 480 人
町外で 28 人
不明 46 人

②受けていない 379 人

③無回答 106 人

2. 本年 1 月 13 日 (月) から 2 月 2 日 (日) のあいだに、37.0 度以上の熱を出したことがありますか。

- ①ある 61 人
②ない 749 人
③わからない 22 人
④この期間中、入院または入所 25 人
⑤無回答 182 人

2.-A) 体温が最も高かった時は何度ですか。

- ①38 度未満 24 人
②38 度~39 度未満 23 人
③39 度以上 6 人 (最高 40 度)

2.-B) 37.0 度以上の熱があった期間は何日でしたか

- ①1 日 15 人
②2 日 16 人
③3 日 13 人
④4~7 日 7 人
⑤8 日以上 4 人

2.-C) そのうち、38.0 度以上の熱があった期間は何日でしたか

- ①なし 9 人
②1 日 12 人
③2 日 9 人
④3 日 4 人
⑤4 日以上 3 人

ただし、10 日、20 日という非合理的な(?) 答え各 1 人を含む。

2.-D) かぜ薬などの「解熱剤」をのみましたか

- ①はい 43 人
②いいえ 11 人
③わからない 4 人

2.-E) 医療機関で「インフルエンザ」と診断されましたか

- ①はい 11 人
②いいえ 33 人
③わからない 11 人

診断名：インフルエンザに近い 1 人
ジウエン (腎盂炎?) 1 人
リュウマチの熱 1 人
肺炎 1 人
肺炎・胆石 1 人
風邪 12 人
老人性の熱または風邪 1 人

2.-F) 医療機関を受診した方は、医療機関で「インフルエンザに効く薬 (商品名：タミフル、リレンザ、シンメトレル)」を処方されましたか

- ①はい 6 人
②いいえ 11 人
③わからない 44 人

3. あなたは下記の持病がありますか。また、ふだんの健康状態はいかがですか。

- A) 糖尿病 ①ある 81 人 ②ない 696 人 ③わからない 16 人
B) ぜんそく ①ある 28 人 ②ない 720 人 ③わからない 13 人
C) 慢性気管支炎 ①ある 43 人 ②ない 686 人 ③わからない 757 人
D) 肺気腫 ①ある 50 人 ②ない 686 人 ③わからない 28 人
E) その他の肺の病気：肺炎 (5 人)、ガン、ペースメーカー、リトゲンの結果再診必要、過誤腫、間質性肺炎、血圧・糖尿病、心臓機能障害、肺ガン、肺がん (手術後)、肺ガン治療中、肺ガン初期、肺しん、肺シンジュン、肺気腫、肺結核、貧血症 (各 1 人)
F) ふだんからかぜをひきやすいですか ①はい 163 人 ②いいえ 559 人 ③どちらでもない 229 人
G) ふだんの健康状態 ①よいほう 200 人 ②ふつう 649 人 ③よくないほう 143 人

4. あなたご自身または家族の方の日常的な活動範囲などについておたずねします。

A) あなたは日常的に人混みのあるところへ出かけますか。①はい 204人 ②いいえ 787人

B) あなたの同居ご家族で、日常的に人混みのあるところへ出かける方がおられますか。①はい 485人 ②いいえ 472人

C) あなたの同居ご家族に、保育園・幼稚園、小中学校・高等学校のどれかに通っている方がおられますか。①はい 280人 ②いいえ 691人

D) あなたの同居ご家族で、今年の冬にインフルエンザにかかった方がおられますか。①はい 115人 ②いいえ 833人 ③わからない 30人

E) あなたの同居ご家族で、今年の冬にカゼにかかって熱を出した方がおられますか。①はい 330人 ②いいえ 623人 ③わからない 21人

3) ワクチン接種の発熱阻止効果の解析

1. ワクチン接種状況についての再定義

接種者：町の名簿にあった556人+質問票で「受けた」と回答した47人=603人

非接種者：それ以外の人=436人、として評価する。

2. ワクチン接種の発熱に対するオッズ比 (OR) と95%信頼区間 (カッコ内) とp値 (1より小さいほど発熱を阻止する作用があると判断)

<37度以上の発熱の場合>

	あり	なし	合計
接種者	35	440	475
非接種者	26	309	335
合計	61	749	810

OR=0.94 (0.55-1.60) p=0.83

<38度以上の発熱の場合>

	あり	なし	合計
接種者	16	440	456
非接種者	13	309	322
合計	29	749	778

OR=0.86 (0.41-1.82) p=0.70

3. 他の要因が発熱を引き起こすオッズ比 (OR) と95%信頼区間 (カッコ内) およびp値 (1より大きいほど発熱を引き起こしやすいと判断)

<37度以上の発熱の場合>

3-A 糖尿病がある	1.52 (0.66-3.49)	0.32
3-B ぜんそくがある	1.16 (0.26-5.08)	0.84
3-C 慢性気管支炎がある	1.50 (0.51-4.39)	0.45
3-D 肺気腫がある	1.63 (0.55-4.79)	0.37
3-F ふだんからカゼを引きやすい	4.40 (2.39-8.10)	<0.001
3-G ふだんの健康状態		
よい	1.02 (0.52-2.02)	0.93
よくない	1.71 (0.86-3.41)	0.12
4-A 自分が人混みに出かける	1.61 (1.01-2.55)	0.42
4-B 同居家族が人混みに出かける	1.30 (0.85-2.01)	0.22
4-C 学校へ通う家族がいる	0.72 (0.42-1.20)	0.21
4-D 家族がインフルに罹った	3.51 (1.85-6.67)	<0.001
わからない	4.75 (1.67-13.5)	0.003
4-E 家族がカゼに罹った	4.22 (2.41-7.40)	<0.001
わからない	4.59 (0.95-22.1)	0.057

3-A~Fは、「ない」に対する「ある」と「わからない」のオッズ比をロジスティック回帰によって計算し、「ある」のオッズ比を表示。3-Gは「ふつう」がOR=1.00。

<38度以上の発熱の場合>

3-A 糖尿病がある	1.35 (0.39-4.60)	0.62
3-B ぜんそくがある	1.22 (0.15-9.44)	0.84
3-C 慢性気管支炎がある	3.19 (1.05-9.67)	0.040
3-D 肺気腫がある	2.74 (0.78-9.58)	0.11
3-F ふだんからカゼを引きやすい	4.59 (2.00-10.51)	<0.001
3-G ふだんの健康状態		
よい	1.58 (0.66-3.77)	0.29
よくない	1.65 (0.59-4.62)	0.33
4-A 自分が人混みに出かける	1.45 (0.74-2.82)	0.27

4-B 同居家族が人混みに出かける	1.03 (0.54-1.94) 0.92
4-C 学校へ通う家族がいる	0.61 (0.28-1.34) 0.22
4-D 家族がインフルに罹った	3.53 (1.43-8.71) 0.006
わからない	6.15 (1.66-22.8) 0.007
4-E 家族がカゼに罹った	5.68 (2.78-13.0) <0.001
わからない	0.01 (<0.01->999) 0.82

3-A~F は、「ない」に対する「ある」と「わからない」のオッズ比をロジスティック回帰によって計算し、「ある」のオッズ比を表示。3-G は「ふつう」が OR=1.00。

4. ワクチン接種行動に対する各要因の影響

(1 より大きいほどワクチン接種を受けやすいと判断)

	オッズ比と 95%信頼区間 (カッコ内) および p 値
3-A 糖尿病がある	0.75 (0.47-1.18) 0.21
3-B ぜんそくがある	1.30 (0.59-2.86) 0.50
3-C 慢性気管支炎がある	0.91 (0.49-1.68) 0.77
3-D 肺気腫がある	0.91 (0.51-1.62) 0.91
3-F ふだんからカゼを引きやすい	1.91 (1.32-2.78) 0.001
3-G ふだんの健康状態	
よい	0.82 (0.60-1.13) 0.24
よくない	1.09 (0.75-1.58) 0.62
4-A 自分が人混みに出かける	0.92 (0.73-1.15) 0.48
4-B 同居家族が人混みに出かける	0.98 (0.80-1.19) 0.86
4-C 学校へ通う家族がいる	1.09 (0.89-1.34) 0.37

4-D, E は、接種後の事象のため評価せず

5. 背景要因で調整したときのワクチン接種の発熱に対するオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (カッコ内) と p 値 (1 より小さいほど発熱を阻止する作用があると判断)

<37 度以上の発熱の場合>

調整要因	37 度以上の発熱
3-F ふだんからカゼを引きやすい	0.79 (0.46-1.37) 0.41
4-D 家族がインフルに罹った	0.96 (0.56-1.64) 0.88
4-E 家族がカゼに罹った	0.90 (0.52-1.55) 0.72
3-F ふだんからカゼを引きやすい 4-E 家族がカゼに罹った	0.77 (0.44-1.34) 0.36

<38 度以上の発熱の場合>

調整要因	38 度以上の発熱
3-F ふだんからカゼを引きやすい	0.69 (0.32-1.50) 0.35
4-D 家族がインフルに罹った	0.87 (0.41-1.86) 0.73
4-E 家族がカゼに罹った	0.80 (0.37-1.72) 0.58
3-F ふだんからカゼを引きやすい 4-E 家族がカゼに罹った	0.65 (0.29-1.43) 0.29

D. 考察

介護関連の入所施設においては、入所者のほとんどがインフルエンザワクチン接種を受ける傾向にあり、そのインフルエンザ罹患阻止効果を評価することの困難性が認められる。そこで、自治体が補助事業として 65 歳以上の住民を対象としたインフルエンザワクチン接種を行っていることが、インフルエンザ罹患阻止効果があるかどうかを評価するデザインを考えた。エンドポイントであるインフルエンザ罹患については、個人の記憶に基づいた調査であるので 37 度以上の発熱及び 38 度以上の発熱を用いた。

今回の調査結果から、統計学的に有意ではないがインフルエンザワクチン接種の 37 度以上の発熱に対するオッズ比は 0.94、38 度以上の発熱に対するオッズ比は 0.86 と 1 よりも小さく、発熱阻止効果が存在していることを示唆する結果であった。発熱をきたしやすいふだんからカゼを引きやすいこと、家族がインフルに罹った

こと、家族がカゼに罹ったことや、インフルエンザワクチン接種をうけやすいふだんからカゼを引きやすいことといった背景要因で補正を行った解析でも、統計学的に有意ではないがインフルエンザワクチン接種の発熱に対するオッズ比は1よりも小さく、発熱阻止効果の存在を示唆する結果であった。

今回の解析で有意性が認められなかったことは対象数が小さいことに起因していることが考えられ、今後解析対象数を増やして検討する必要があると考える。

E. 結論

自治体が実施したインフルエンザワクチン接種事業によるインフルエンザ罹患阻止効果を評価するために、疫学調査研究を実施した。住民個人より情報収集したので、インフルエンザ罹患に代えて37度以上の発熱及び38度以上の発熱をエンドポイントとして用いた。統計学的に有意ではないがインフルエンザワクチン接種の37度以上の発熱に対するオッズ比は0.94、38度以上の発熱に対するオッズ比は0.86と1よりも小さく、発熱阻止効果が存在していることを

示唆する結果であった。背景要因で補正を行った解析でも、統計学的に有意ではないがインフルエンザワクチン接種の発熱に対するオッズ比は1よりも小さく、発熱阻止効果の存在を示唆する結果であった。今後解析対象数を増やして検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

インフルエンザ予防接種の効果に関する調査

下記の質問に、あてはまる番号に○をつけて、[]の中には数字や言葉を記入して、お答え下さい。

1. 昨年 10～12 月頃に、インフルエンザの予防接種を受けましたか。

1) 受けた→ (1. 町内医療機関で 2. 町外で) 2) 受けていない

2. 本年 1 月 13 日 (月) から 2 月 2 日 (日) のあいだに、37.0 度以上の熱を出したことがありますか。

この期間中すべて、病院に入院あるいは施設に入所しておられた方は 4) に○をつけて、以後の質問にお答えいただく必要はありませんので、そのままご返送ください。

1) ある 2) ない 3) わからない (体温を測らなかったなどの理由で)

4) この期間中、入院または入所していた

ある場合は下記にもお答え下さい。ない場合はうらがわへお進みください。

この期間に2回以上ある場合には、最も強かった時のことについてお答え下さい。

A) 体温が最も高かった時は何度ですか。 [.] 度

B) 37.0 度以上の熱があった期間は何日でしたか [] 日

C) そのうち、38.0 度以上の熱があった期間は何日でしたか [] 日

D) かぜ薬などの「解熱剤」をのみましたか

1) はい 2) いいえ 3) わからない (薬の内容がわからない場合など)

E) 医療機関で「インフルエンザ」と診断されましたか

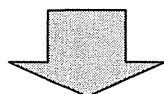
1) はい 2) いいえ→ [診断名:]

3) わからない

F) 医療機関を受診した方は、医療機関で「インフルエンザに効く薬 (商品名: タミフル、リレンザ、シンメトレル)」を処方されましたか

1) はい 2) いいえ 3) わからない (薬の内容がわからない場合など)

すべての方が、うらがわの質問にも、お答えください



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

コホート研究によるインフルエンザワクチンの効果に関する研究
－ ワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子 －

分担研究者 田中 恵太郎 佐賀医科大学医学部社会医学講座
研究協力者 原 めぐみ 佐賀医科大学医学部社会医学講座
共同研究者 枝国 源一郎（医療法人源勇会）
木下 晴美（医療法人長晴会）

研究要旨

佐賀県内の介護老人保健施設・グループホーム入所中あるいはデイケア利用中の高齢者（201名）と保健施設従事者（107名）のうち、インフルエンザワクチン接種の前後に血清を採取できた高齢者153名、施設従事者95名について、免疫応答に影響を与える要因について検討した。ワクチン接種前の血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミンA、E、葉酸の濃度は高齢者で有意に低かった。いずれのワクチン株のHI価もワクチン接種により有意に上昇した。ワクチン接種前、および後のHI価を高齢者と施設従事者と比較するとA/H3N2型では差は認めなかったが、A/H1N1型、B型では高齢者で有意に低かった。HI価4倍以上の上昇を示す者の割合は、A/H1N1型とA/H3N2型で高齢者の方が高かったが、ワクチン接種前のHI価の影響を考慮すると、差はなくなった。少なくとも1つ以上のワクチン株に対し、ワクチン接種後のHI価が40以上または4倍以上の上昇を示す者をワクチンに対する免疫応答が正常であると定義すると、免疫応答正常者の割合は高齢者で有意に低かった。免疫応答と関連のあった要因は、年齢、血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミンE、葉酸であったが、高齢者に限って検討するとビタミンEだけに有意な関連がみられた。今後は、インフルエンザ発症との関連について検討する予定である。

A. 研究目的

日本では、平成13年の予防接種法改正により、インフルエンザは二類疾病に分類され、対象者が接種を希望する場合に接種の公費負担が行われることになった。しかし、日本における接種率は欧米諸国より低く、接種率の向上を図るうえで、実際の現場におけるワクチン接種の有効性に関する評価を行う事は重要である。また、インフルエンザ発症やワクチン接種による抗体応答に関連する要因（対象者の全身栄養状態など）を検討する事も、今後のインフルエンザ対策を考える上で貴重なデータを提供すると考え

られる。本研究は、よりきめ細やかなインフルエンザワクチン接種の実施のための科学的根拠を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

佐賀県内の介護老人保健施設（2施設）に入所（163名）、グループホームに入所（24名）、デイケア利用（105名）の高齢者（合計292名）、および保健施設従事者（119名）について、専任の調査員（看護師、医師）が、説明文書および口頭で研究目的、協力の諸条件を説明して、インフォームドコンセントを得た。対象者本人