

研究結果

表 1 に 2001-2002 の D, E 施設における 2001-2002 年シーズンの迅速診断キット陽性者一覧を示す。例えば、E002 は 2001/12/14 に接種後採血を受けている。2001/12/17 に迅速診断キット陽性となったので、接種後採血の血清 H I 抗体価を感染時の抗体価とみなし、星印をつけた。☆は A B とも陽性、★は A あるいは B のみ陽性である。表 2 - 4 に 2001-2002 年シーズンー1998-1999 年シーズンの一覧を示す。

図 1 にキット陽性時の血清 H I 抗体価を示す。個々の検体につき、横軸は A H1N1 抗体価で、縦軸は A H3N2 抗体価でプロットした。図 2 はそれぞれの枠内に属する検体数である。図 3 には縦軸、横軸共 1:40 (図では 40、以下同様) のところで区切り、枠内の合計を出した。

表 5 に 2001-2002 年シーズンに E 施設で接種後に比較して流行後に血清 H I 抗体価が 4 倍以上上昇した例すべてを表示する。この中で、接種後採血日から流行後採血日の間に発熱し、かつキットで当該型が陽性となったのは E032 1 例のみであり、他は発熱がなかったかあるいは発熱してもキット陰性であった。

考察

現代のテクニックを駆使し、高齢者施設という閉鎖集団で実施することによって、いわゆるインフルエンザの感染防御レベルを見出すことを目的として本研究を行なった。しかし、キットで A 型が陽性の例についてみると、A H1N1、A H3N2 ともに 1:40 未満であったのが 7 例に対し、A H1N1、A H3N2 ともに 1:40 以上であったのが 10 例あった。(キットでは A H1N1、A H3N2 を区別できないので、いずれか一方のみが 1:40 以上であった例は検討の対象としなかった。) 以上より、インフルエンザウイルス感染における感染防御レベルは設定不能であった。

血清 H I 抗体価が 4 倍以上上昇したことは、上気道粘膜でインフルエンザウイルスの増殖が起こり、全身免疫反応 (systemic immune reaction) が起こったことを示す。それは、感染の指標となる。一般的に血清 H I 抗体価 4 倍以上上昇例を感染・発症例 (罹患例) とみなすことがあるが、これは、感染しても発症しないという感染形態—不顕性感染 (subclinical infection) の存在を忘れている。われわれの施設では、感染して発症した例 (インフルエンザでは発熱をもって発症とする) はことごとく迅速診断キットで速やかに診断し、抗インフルエンザウイルス剤で治療している。したがって、感染・発症例では血清 H I 抗体価上昇を認めない。感染し、ウイルス増殖が起こっても発症しない (発熱しない) 例 (subclinical infection) は、キットによる検査を行わず、したがって当然抗インフルエンザウイルス剤も使わない。そのため、ウイルス増殖が抑止されないので、血清 H I 抗体が上昇する。表 5 で 2001-2002 年シーズンに、A 型あるいは B 型インフルエンザウイルス A 型あるいは B 型血清 H I 抗体の 4 倍以上上昇を認めた 9 例のうち E032 を除く全例で接種後採血日と流行後採血日の間の発熱時検査でキット陰性であった。表 5 の E032 を除

く 8 例では、血清抗体価が上昇したのは別の機会におこった不顕性感染 (subclinical infection) によるものと結論される。E032 は A H3N2 抗体価が 2001/12/14 の接種後採血で 1:10、2002/3/14-2002/3/15 の流行後採血で 1:160 に上昇していた。しかし、2002/3/4 の発熱、キット陽性時に A H3N2 抗体が上昇した証拠はない。むしろ、キット陽性時には即日抗インフルエンザウイルス剤を使用しているの、抗体上昇はこの機会ではなかったと考える。たとえば、表 3 の E091 では、1999-2000 シーズンに 5 回キット陽性になっていることから、入所者は 1 シーズンに何度でもインフルエンザ流行の波をかぶっている。E032 は 2002/3/4 以前に不顕性感染 (subclinical infection) があり、その時に抗体が上昇したとの想定が成り立つ。簡単に言えば、インフルエンザ早期診断・早期治療を丹念に行なっている状況においては、感染・発症例では血清 H I 抗体が上昇せず、不顕性感染 (subclinical infection) でのみ血清 H I 抗体が上昇する。

われわれの施設は 1 つのモデルケースであろうが、全入所者を対象として、早期診断・早期治療を行なえば、インフルエンザ流行が阻止され、また、発症者は早期治療を受けるので、血清 H I 抗体価が上昇しない。したがって、インフルエンザ流行期を経過しても集団としての免疫度は変化しない。入所者集団の免疫度 (血清インフルエンザ H I 抗体価の分布) を高い方にシフトさせるために、入所者全員を対象としたインフルエンザワクチン接種が望まれる。

おわりに

われわれはいくつもの先入観をもっている。(1) 血清 HI 抗体があればインフルエンザに罹患しない、(2) インフルエンザワクチンの皮下接種を行なって、血清 H I 抗体価が 1:40 となれば感染・発症を回避できる、(3) ワクチン接種後の血清 H I 抗体価と比較して、流行後の血清 H I 抗体価が 4 倍以上上昇したものは、インフルエンザ罹患例とみなして、皮下接種インフルエンザワクチンの有効率を算出する。この全てが正しくない。われわれは何のためにインフルエンザ血清 H I 抗体を測定するのであろうか？

表1. 2001-2002年シーズン D、E施設におけるインフルエンザ迅速診断キット(クイックA・B-「生研」)陽性者

番号	年齢	性別	ワクチン接種日	迅速診断キット(クイックA・B-「生研」)				A H3N2				B					
				検査日	体温	陽性型		前		前		前		前		前	
						A	B	接種後	流行後	接種後	流行後	接種後	流行後	接種後	流行後	接種後	流行後
D060	82	男	2001/11/29	38.2°C	<10☆	40	20	10☆	640	80	80	<10☆	80	10			
D086	92	男	2001/11/29	37.0°C	B	80	40	20	1280	160	160	40★	160	80			
D079	74	女	2001/11/29	39.6°C	B	20	10	40	80	40	40	<10	40	20★			
E012	95	女	なし	38.8°C	B	10	<10	10	10	160	40	40★	40	40			
E127	68	女	なし	38.8°C	B	10	-	20	-	-	-	10★	-	-			
E002	78	女	2001/11/28	38.7°C	AまたはB	<10	10	20	320☆	40	40	10	160☆	20			
E062	79	男	なし	38.1°C	AまたはB	-	-	-	-☆	-	-	-	-☆	-			
E112	73	男	2001/11/28	38.9°C	B	<10	40	<10	160	80	80	<10	20★	10			
E032	80	男	2001/12/5	38.9°C	A	<10	40★	20	10★	160	80	80	160	80			
E026	76	女	2001/11/28	38.6°C	A	10	20★	10	80★	80	80	10	40	20			
E027	74	女	2001/11/28	38.6°C	A	80	160★	<10	40★	40	40	40	80	40			
E061	79	男	なし	38.4°C	A	-	-☆	-	-★	-	-	-	-	-			

(☆はA、Bとも陽性、AかBのいずれかの感染、あるいは非特異的反応★はAかBいずれか一方が陽性)

* 12/1より38.5°C発熱続く

(付) D、E施設 採血日(2001-2002年シーズン)

	接種前	接種後	流行後
D施設	2001/11/22	2001/12/13-2001/12/18	2002/3/14
E施設	2001/11/22	2001/12/14	2002/3/14-2002/3/15

表2. 2000-2001年シーズン E施設におけるインフルエンザ迅速診断キット(Flu A)陽性者

番号	年齢	性別	2000ワクチン	FluAキット陽性	A H3N2				B			
					A H3N2		B		A H3N2		B	
					接種前	接種後	流行後	接種後	接種前	接種後	流行後	接種後
E029	77	男	1回	2000/11/26	<10★	20	<10	<10★	10	10	10	<10
E050	84	女	1回	2000/12/3	80★	640	-	20★	40	40	40	-
E346*	20	女	1回	2000/12/23	20★	640	320	40★	80	20	160	160

*職員

表3. 1999-2000年シーズン E施設におけるインフルエンザ迅速診断キット(Flu A)陽性者

番号	年齢性	1999ワクチン	FluAキット陽性	A H1N1				A H3N2				B				
				接種前	1回接種後	2回接種後	流行後	接種前	1回接種後	2回接種後	流行後	接種前	1回接種後	2回接種後	流行後	
E009	75 男	2回	2000/2/1、2/7	<10	320	320★	320	160	640	320★	160	<10	320	320	<10	320
E011	75 男	2回	2000/2/4	<10	<10	<10★	<10	10	40	40★	20	<10	<10	<10	<10	<10
E022	75 女	2回	2000/2/1	20	160	160★	80	160	320	320★	160	<10	<10	<10	<10	<10
E023	86 女	2回	1999/12/5、 12/10、12/17、 12/21、2000/3/2	<10★	<10	80★	20	<10★	40	1280★	320	80	160	320	320	160
E024	84 女	2回	2000/2/23	640	640	640★	640	160	160	160★	160	160	160	80	80	80
E027	91 女	2回	2000/3/9	<10	40	80★	80	160	320	320★	320	<10	<10	<10	<10	<10
E034	90 女	2回	2000/2/7	<10	-	-★	-	40	-	160★	160	<10	<10	<10	<10	<10
E043	91 女	2回	1999/12/5、 12/19、2000/1/19	<10★	-★	<10	-	<10★	-★	<10	-	<10	-	10	-	-
E045	85 女	2回	2000/1/8	<10	-★	-	-	<10	-★	-	-	<10	<10	<10	-	-
E068	71 男	2回	2000/2/3	<10	<10	<10★	<10	<10	<10	40★	10	<10	<10	<10	<10	<10
E071	80 男	2回	2000/1/11	<10	40★	20	20	<10	320★	320	160	<10	<10	320	80	80
E074	83 男	2回	1999/12/30	<10★	<10★	40	<10	<10★	160★	160	80	<10	<10	80	80	20
E090	82 女	2回	2000/1/9、1/11	<10	80★	640	320	<10	320★	1280	1280	<10	<10	40	80	80
E091	79 男	2回	1999/12/24、2000/ 1/21、2/10、2/13、2/ 18	<10★	20	<10★	<10	10★	160	80★	80	10	40	20	20	20
E107	89 女	2回	2000/1/6	<10	20★	-	10	40	640★	-	320	<10	10	-	<10	<10
E109	81 女	2回	2000/1/9	<10	<10★	-	-	80	160★	-	-	10	10	-	-	-
E116	81 男	2回	2000/1/21	<10	10	40★	20	<10	320	320★	160	10	1280	640	320	320
E208	62 女	なし	2000/1/23	-	-	-★	-	-	-	-★	-	-	-	-	-	-

表4. 1998-1999年シーズン E施設におけるインフルエンザ迅速診断キット(Flu A)陽性者

番号	年齢性	1998ワクチン	FluAキット陽性	A H1N1				A H3N2				B				
				接種前	接種後	流行後	接種前	接種後	流行後	接種前	接種後	流行後	接種前	接種後	流行後	
E001	83 男	1回	1999/2/8	<10	-★	40	<10	-★	80	10	80	10	80	80	80	80
E007	78 女	2回	1999/2/12	<10	<10★	10	<10	10★	10	<10	40	<10	<10	40	40	40
E073	77 女	2回	1999/3/12	<10	-★	<10	<10	-★	80	<10	-	<10	<10	10	10	10
E085	70 男	1回	1999/2/24	10	20★	-	<10	20★	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
E097	82 女	2回	1999/2/12	10	160★	-	20	160★	-	10	40	10	40	-	-	-
E010	79 女	なし	1999/2/28	<10	<10★	<10	40	40★	40	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
E126		なし	1999/2/24	-	-★	-	-	-★	-	-	-	-	-	-	-	-
E127		なし	1999/2/13	-	-★	-	-	-★	-	-	-	-	-	-	-	-

表5. 2001-2002年シーズン E施設における接種後、流行後抗体上昇例

番号	年齢性	2001ワクチン	A H1N1		A H3N2		B		備考			
			接種前	接種後	流行後	接種前	接種後	流行後		接種前	接種後	流行後
E010	79 女	2001/11/28	80	160	80	10	20	1280	10	20	10	発熱なし
E028	71 女	2001/11/28	<10	40	40	<10	40	40	<10	<10	20	2002/3/9 37.8℃
E032	80 男	2001/12/5	<10	40	20	<10	10	160	80	160	80	2002/3/4 キットA陽性
E035	85 女	2001/12/5	<10	<10	<10	10	10	40	10	10	10	2002/2/4 38.6℃ キット陰性
E041	79 男	2001/11/28	40	40	40	<10	10	320	<10	<10	<10	2002/3/5 38.8℃ キット陰性
E046	79 男	2001/11/29	<10	10	10	20	20	20	10	10	10	2001/12/21 38.5℃ キット陰性
E049	85 女	2001/11/28	10	160	160	<10	80	80	20	40	160	発熱なし
E050	91 女	2001/11/28	<10	<10	<10	<10	20	<10	<10	<10	<10	2001/12/23 38.3℃ キット陰性
E012	95 女	なし	10	10	10	10	10	160	40	40	40	

図1. キット陽性時の血清HI抗体価(番号表示)(★のみ集計)

(シーズン)

A H3N2	1280					E23(99/00)		
	640		E107(99/00)					
	320				E71(99/00), E116(99/00)	E27(99/00), E90(99/00)	E22(99/00)	E9(99/00)
	160	E74(99/00), E109(99/00)					E97(98/99)	E24(99/00)
	80		E91(99/00)	E26(01/02)				
	40	E10(98/99), E11(99/00), E68(99/00)		E346(00/01)			E27(01/02)	
	20			E85(98/99)		E50(00/01)		
	10	E7(98/99)						
	<10	E23(99/00),E29(00/01),E43(99/00),E74(99/00),E91(99/00)						
		<10	10	20	40	80	160	320
	A H1N1							

図2. キット陽性時の血清HI抗体価(血清検体数表示)

A H3N2	1280					1		
	640		1					
	320				2	2	1	1
	160	2					1	1
	80		1	1				
	40	3		1			1	
	20			1		1		
	10	1						
	<10	5						
		<10	10	20	40	80	160	320
	A H1N1							

図3. キット陽性時の血清HI抗体価(血清検体合計数表示)

A H3N2	1280								
	640								
	320	9			10				
	160								
	80								
	40								
	20								
	10	7			1				
	<10								
		<10	10	20	40	80	160	320	640
		A H1N1							

高齢者（65歳以上）のインフルエンザ予防接種に関する研究

杉下 由行（順天堂大学） 美原 盤（美原記念病院）
中山 哲夫、鈴木雄次郎、相澤 主税（北里研究所）
田村 慎一（国立感染症研究所） 杉下 知子（東京大学）

【目的】

高齢者（65歳以上）のインフルエンザワクチン接種後の抗体価推移を調査すること

【対象】

病院外来通院者 188 名（65歳以上：同一施設で調査）

【方法】

1. 同意の得られた者に市販の同一ロットのインフルエンザ HA ワクチン 0.5ml を 1 回接種
2. 調査期間は 2001/2002 シーズンで、12 月中旬までに接種を終えることを原則とした。
3. 接種前、接種後（4 週後）、流行後の計 3 回血清インフルエンザ HI 抗体を測定した。

【結果】

1. 抗体価推移

接種前→接種後の抗体価推移を示した。（表 1）

2. 平均抗体価推移

- ① 幾何平均（ $2^{n-1} \times 10$ ）で全体の平均抗体価を示した。（図 1）
- ② 幾何平均（ $2^n \times 10$ ）で抗体価 10 倍・40 倍以上の平均抗体価を示した。（図 2）

3. 抗体保有率推移と上昇率（図 3）

- ① 抗体保有率：10 倍以上、40 倍以上の抗体保有率を示した。
 - ② 上昇率：接種後の抗体価が 4 倍以上（2 管以上）上昇したものの割合を示した。
- ☆ 接種前抗体価 < 10 倍のものは接種後抗体価 40 倍以上のものを 4 倍以上上昇したものと
した

【まとめ】

65 歳以上の通院高齢者において、一回接種で抗体価の良好な上昇を認めた。「前年度接種あり」の者ではその抗体価がある程度維持され、上昇は「前年度接種なし」の者と比べると低い傾向であった。接種後、流行後の抗体保有率は A/H₃N₂/2007/99 が良好で、流行後も接種後と同レベルを保持していた。上昇率も A/H₃N₂/2007/99 が良好であった。

(表1)

A/ニューカレドニア/20/99

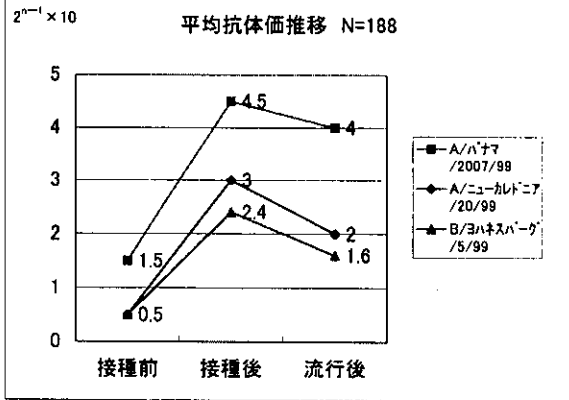
2001~2002 シーズン

														5120倍	
														2560倍	1
														1280倍	1
													1	640倍	2
												1	1	320倍	15
												1	1	160倍	15
												3	2	80倍	38
												3	1	40倍	37
												2	6	20倍	29
												2	6	10倍	38
												1	11	<10倍	12
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍					計
計						4	6	9	33	136					188

接種前

接種後

(図1)



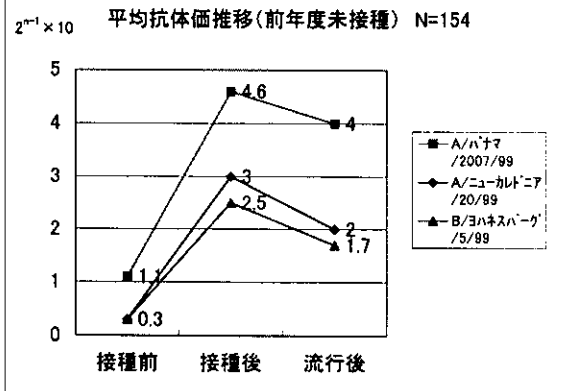
A/ハナマ/2007/99

2001~2002 シーズン

														5120倍	1
														2560倍	6
														1280倍	8
														640倍	22
														320倍	22
														160倍	39
														80倍	27
														40倍	24
														20倍	22
														10倍	14
														<10倍	3
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍					計
計			1	2	7	6	24	40	48	60					188

接種前

接種後



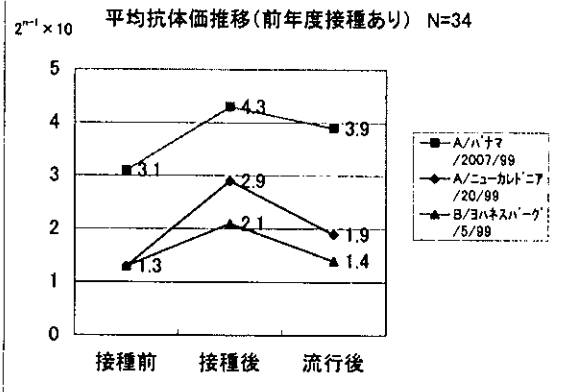
B/ヨハネスハーグ/5/99

2001~2002 シーズン

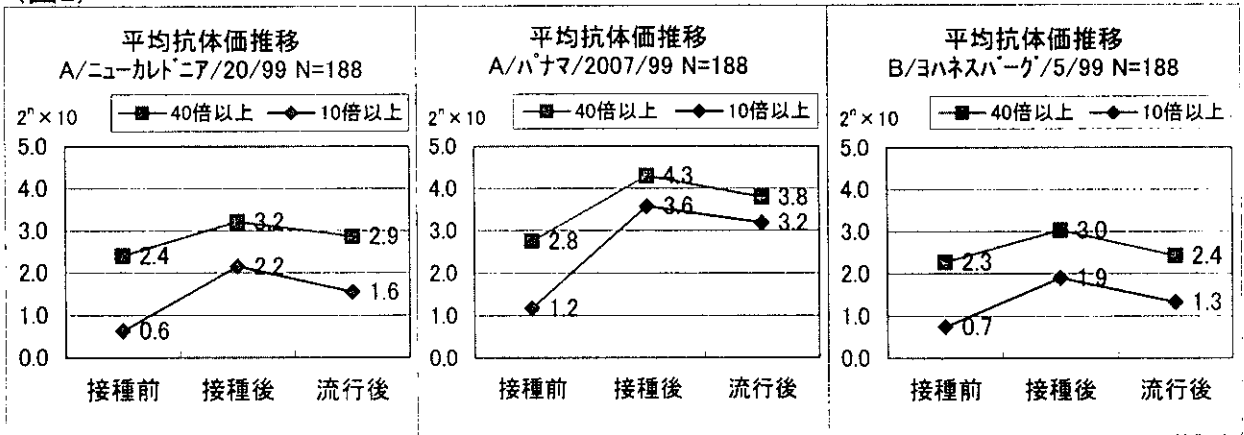
														5120倍	
														2560倍	
														1280倍	
														640倍	3
														320倍	7
														160倍	14
														80倍	29
														40倍	35
														20倍	29
														10倍	38
														<10倍	33
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍					計
計						3	8	15	28	134					188

接種前

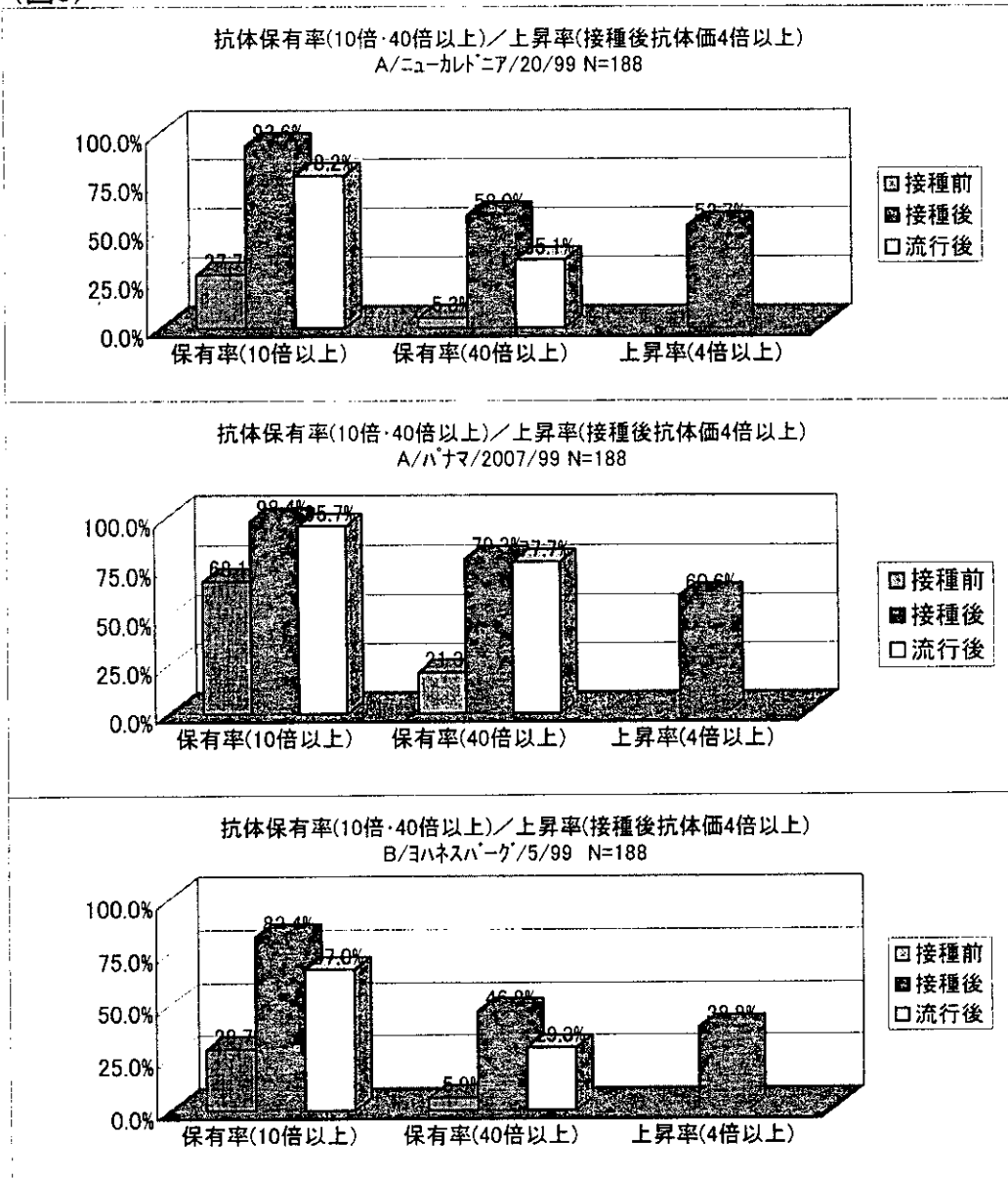
接種後



(図2)



(図3)



老健施設におけるインフルエンザワクチン1回接種前後の 抗体価の変化

岡 成寛（さとう記念病院老人保健施設）

平山 宗宏（日本子ども家庭総合研究所）

稲田 洋（さとう記念病院長）

【はじめに】 高齢者に対するインフルエンザワクチン接種に対して公的補助が実施されて以後、高齢者施設で、インフルエンザワクチン接種が普及してきている。しかし、ワクチン接種をしても施設内でインフルエンザの流行が散見されている。今回、高齢者施設でインフルエンザワクチン接種前後の抗体を測定して抗体獲得の状態を調べた。

【対象と方法】 調査対象老人保健施設入所患者は全47名であり、年齢は69歳から98歳で、平均年齢は84.9歳である。男女比は、男9名・女38名である。基礎疾患は、脳血管障害22名(47%)、老人性痴呆13名(28%)、パーキンソン病3名(6%)、アルツハイマー病2名(4%)、その他7名(15%)であり、糖尿病合併者はその内9名(19%)である。免疫不全の疾病・ステロイド等免疫抑制剤の服用者はいなかった。

本人または家族にインフォームドコンセントの結果、入所者48名中47名の了解が得られた。その内ワクチン接種前とワクチン接種4週間後の2回採血が実施できた39名(男5名・女34名)を対象とした。コントロール群は、同施設に勤務している健康な看護職員で、インフォームドコンセントに応じた12名である。年齢は20歳から44歳で、平均年齢は28.5歳であり、男2名・女10名である。ワクチン接種後4週間以内でインフルエンザに罹患した患者・職員はいなかった。

インフルエンザワクチンは、日本薬局方インフルエンザHAワクチンで、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。1回0.5mlを上腕に皮下接種した。ワクチン接種前と接種4週間後に採血をおこない、血中インフルエンザHI抗体を測定した。昨年度ワクチンからの内容変更はB型で、昨年度はB/ヨハネスバーク/5/99である。抗体価測定は株式会社ビー・エム・エルに依頼した。

【結果】 インフルエンザワクチン接種による抗体獲得は、血中抗体価感染防御濃度40倍以上を獲得したか否かで分類したのが表2である。インフルエンザワクチン接種前後の抗体価で、4倍以上の抗体価上昇で分類したのが表3である。基礎疾患による差はなかった。

コントロール群で前年度インフルエンザワクチン接種者は、1名で、Aソ連型H1N1・A香港型H3N2は接種前後で同じ80倍、B型は同じ40倍で抗体価の上昇はなかった。

なお、ワクチン接種による重篤な副反応は全例見られなかった。

【考察】 今回の結果は、Aソ連型H1N1抗体価は接種後54%、A香港型H3N2抗体価は接種後87%の患者で、感染防御濃度40倍以上を有していた。しかし、B型の感染防御濃度40倍以上を有する患者は23%であった。B型は前年度とワクチンの内容が違っているが、primary vaccine failure（以下PVFと略す）が77%みられた。コントロール群もB型の感染防御濃度40倍以上の抗体獲得の割合は低く33%であった。

老人は1回のワクチン接種で十分なインフルエンザ感染防御濃度への上昇があり、すで

に1回接種法は有効性とされている。しかし、今回の結果から見ると、A 香港型 H3N2 の抗体価は接種前から感染防御濃度以上の割合も多く、接種後は十分な感染防御濃度割合が得られている。しかし、A ソ連型 H1N1 は約半数の割合で、B 型は4分の1程度しか感染防御濃度が得られていない。この抗体獲得割合であると、施設内の限られた空間に当該型のインフルエンザウイルスが侵入すると流行を引き起こす可能性がある。個々の患者の抗体価を報告している論文で、同一ワクチンでも型によって、PVF が観察されている^{1,2)}。1回の接種で感染防御濃度以上に抗体価を得られるように、ワクチンの更なる改良が必要であろう。インフルエンザの型によっては抗体獲得率が低い可能性があるが、インフルエンザワクチン接種後の血中抗体価を全例測定するのは実際的ではない。施設内でインフルエンザ患者がみられたときは、流行阻止のためワクチン接種者にも予防的にインフルエンザ A・B 型両方にきく抗インフルエンザウイルス薬(ノイラミニダーゼ阻害剤)の投薬が必要となろう。

ワクチン接種前後の抗体価の動きは、接種前抗体価が高いときその上昇割合は低く、前抗体価が低いほど上昇割合が高い。ただし、PVF が多かった B 型抗体価上昇は、上昇割合4倍未満が患者群で85%・コントロール群で83%であった。インフルエンザワクチンの効果をみるときは、抗体価の上昇割合が4倍以上の有無の判断のみでなく、接種前抗体価が低いときも接種前抗体価の高いときも、感染防御濃度の抗体価40倍以上で判断した方が、臨床的に有用であろう。

【謝辞】 インフルエンザウイルス HI 抗体価を測定していただきました、株式会社ビー・エム・エルに感謝いたします。

【表】

◎表1：インフルエンザ HI 抗体価測定患者内訳

基礎疾患	人数	割合%
脳血管障害	19	49
老人性痴呆	11	28
パーキンソン病	2	5
アルツハイマー病	2	5
その他	5	13
(糖尿病【重複病名】)	8	21
合計人数	39人	100%

◎表2：インフルエンザ HI 抗体価

ワクチン接種患者 39 名

型	抗体価		40 倍以上	
	40 倍未満		接種前	接種後
	接種前	接種後	接種前	接種後
A ソ連型 H1N1	33 人(85%)	18 人(46%)	6 人(15%)	21 人(54%)
A 香港型 H3N2	13 人(33%)	5 人(13%)	26 人(67%)	34 人(87%)
B 型	36 人(92%)	30 人(77%)	3 人(8%)	9 人(23%)

その内 前年度ワクチン接種患者 30 名

抗体価 型	40 倍未満		40 倍以上	
	接種前	接種後	接種前	接種後
A ソ連型 H1N1	24 人(80%)	15 人(50%)	6 人(20%)	15 人(50%)
A 香港型 H3N2	8 人(27%)	5 人(17%)	22 人(73%)	25 人(83%)
B 型	27 人(90%)	23 人(77%)	3 人(10%)	7 人(23%)

その内 前年度ワクチン未接種患者 9 名

抗体価 型	40 倍未満		40 倍以上	
	接種前	接種後	接種前	接種後
A ソ連型 H1N1	9 人(100%)	3 人(33%)	0 人(0%)	6 人(67%)
A 香港型 H3N2	5 人(56%)	0 人(0%)	4 人(44%)	9 人(100%)
B 型	9 人(100%)	7 人(78%)	0 人(0%)	2 人(22%)

コントロール群 12 名

抗体価 型	40 倍未満		40 倍以上	
	接種前	接種後	接種前	接種後
A ソ連型 H1N1	10 人(83%)	1 人(8%)	2 人(17%)	11 人(92%)
A 香港型 H3N2	8 人(67%)	1 人(8%)	4 人(33%)	11 人(92%)
B 型	10 人(83%)	8 人(67%)	2 人(17%)	4 人(33%)

◎表 3：ワクチン接種前後の抗体価上昇割合

ワクチン接種患者 39 名の抗体価上昇割合

抗体価上昇割合	4 倍未満	4 倍以上
A ソ連型 H1N1	23 人(59%)	16 人(41%)
A 香港型 H3N2	29 人(74%)	10 人(26%)
B 型	33 人(85%)	6 人(15%)

その内前年度のワクチン接種の有無

	前年度ワクチン接種者 30 名		前年度ワクチン未接種者 9 名	
	4 倍未満	4 倍以上	4 倍未満	4 倍以上
A ソ連型 H1N1	20 人(67%)	10 人(33%)	3 人(33%)	6 人(67%)
A 香港型 H3N2	25 人(83%)	5 人(17%)	4 人(44%)	5 人(56%)
B 型	26 人(87%)	4 人(13%)	7 人(78%)	2 人(22%)

コントロール群 12 名

抗体価上昇割合	4 倍未満	4 倍以上
A ソ連型 H1N1	2 人(17%)	10 人(83%)
A 香港型 H3N2	5 人(42%)	7 人(58%)
B 型	10 人(83%)	2 人(17%)

注：前年度ワクチン接種者はその内 1 名で、接種前後で抗体価の変化はなかった。

【文献】 ① 新開敬行ら：ワクチン接種後の高齢者におけるインフルエンザ抗体価の推移(1997-1999)、東京衛研年報、51、14-19、2000

② 近藤昌秀ら：接種前抗体価陰性的高齢患者におけるインフルエンザ HA ワクチンの有用性に関する検討、GERONTOLOGY、14、62-67、2002

重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン 1 回接種 3 年目の抗体反応に関する検討

小倉 英郎、小谷 治子、白石 泰資（国立高知病院小児科）
小倉由紀子（国立高知病院臨床研究部）

はじめに

当院、重症心身障害児病等では 1999/2000 年から、前年、インフルエンザワクチンを 2 回接種した重症心身障害児（者）（重症児）に対しては、1 回接種を実施している。1999/2000 年は 1 回接種群において 2 回接種群にほぼ匹敵する抗体上昇が得られたが、2000/01 年では、1 回接種群の抗体上昇が 2 回接種群に比して、やや不良で、1 回接種を 2 年続けた同一患者の比較においても、抗体上昇は有意に低下することを報告した。今回、1 回接種 3 年目の抗体反応について検討し、過去 2 年間の成績との比較検討を行ったので報告する。

対象および方法

[2001/2002 年シーズン]

1) 接種対象

当院入所重症児、3 ヶ病棟 117 名（1～65 歳）を対象とし、家族の希望のあった 109 名を接種対象（93.2%）とした。前年、1 回接種を受けた 100 名を 1 回接種群、接種を受けていない 5 名を 2 回接種群とし、接種を希望しなかった 8 名を非接種群とした。採血が予定通りできなかった症例 4 名は除外した。

2) 接種方法

2001 年 12 月 13 日～21 日に 1 回、化血研 212A を皮下接種した。このうち、2 回接種群 5 名に対しては 1 回目の 2 週後に 2 回目を接種した。接種量は体重 50kg 以下は 0.3ml、50kg 以上は 0.5ml とした。

3) 血清抗体価の測定

接種前と接種 4 週間および流行後（4 月下旬）に採血し、血清分離後、-20 に保存した。なお、非接種群は流行前後に採血し、同様に保存した。抗体価は SRL に依頼し、当該シーズンのワクチン株に対する赤血球凝集抑制試験（HI）により、一括測定した。

[1999/2000、2000/2001 および 2001/2002 年シーズン]

1999/2000～2001/2002 年シーズンを通じて、1 回接種を行った同一症例 88 名について、接種前後の平均 HI 抗体価を比較検討した。接種方法および血清抗体価の測定は、2001/2002 年

シーズンと同様に行った。

結 果

[2001/2002 年の 1 回接種群および 2 回接種群における検討]

1) 1 回接種群および 2 回接種群における平均年齢の比較

1 回接種群および 2 回接種群における平均年齢は、それぞれ、 33.3 ± 12.5 歳、 31.0 ± 15.1 歳であり、両者に有意の差は認めなかった。なお、非接種群の平均年齢は 22.4 ± 12.8 歳であった。

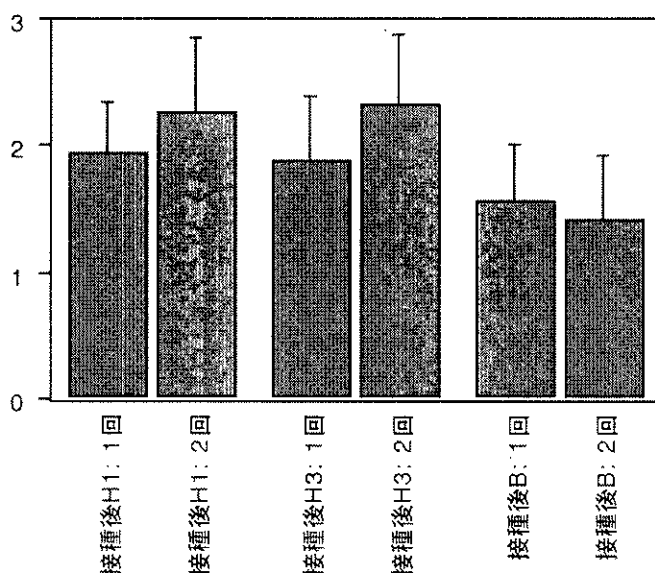
2) 各病棟におけるインフルエンザの流行について

各病棟とも、非接種者を含め、流行後に HI 抗体価が上昇した例はなかった。したがって、1999/2000 年シーズンは、インフルエンザの病棟内侵入はなかったと考えられた。

3) 1 回接種群および 2 回接種群の接種前平均 HI 価の比較

接種前平均 HI 価は、H1N1、H3N2、B 型とも、1 回接種群が 2 回接種群に比して、やや高値の傾向があったが、統計学的には有意ではなかった。

4) 1 回接種群および 2 回接種群における接種後平均 HI 価の比較 (図 1)



1 回接種群における接種後平均抗体価は、H1N1 ; 86.3 倍 (32.9-226.6)、H3N2 ; 76.7 倍 (24.4-240.9)、B 型 ; 37.3 倍 (13.7-101.7) であった。

2 回接種群との比較において、B 型に対する平均 HI 抗体価は、ほぼ同等と考えられたが、A 型に対する平均抗体価は、2 回接種群に比して、1 回接種群が低値の傾向を認めたが、統計学的には有意ではなかった。

図 1 1 回接種群および 2 回接種群における接種後平均 HI 価

5) 1 回接種群における接種後の HI 価の上昇率

1 回接種群において、接種後の HI 価が 4 倍以上、上昇した症例の頻度は、H1N1 16.0%、H3N2 10.0%、B 型 10.0%と低率であった。

6) 80 倍以上抗体保有率

接種群 (1 回接種群+2 回接種群) における 80 倍以上抗体保有率は、接種前の H1N1 ; 51.2%、H3N2 ; 47.6%、B 型 ; 21.0% から、接種後、それぞれ 68.8%、56.2%、33.0% に上昇した。

[1999/2000年、2000/2001年および2001/2002年の1回接種群における検討]

1999/2000年、2000/2001年および2001/2002年に、いずれも1回接種を受けた同一症例、88例について検討した。

1) 各病棟におけるインフルエンザの流行について

2000/2001年は、接種後（流行前に相当）と流行後のHI価の比較において、4倍以上抗体価の上昇した症例数を検討した。北病棟（39名）では、H1N1あるいはB型に対する抗体価上昇症例が、それぞれ、3例および10例（内2例は非接種者）認められた。同様に、中病棟（39例）では、H1N1に対する抗体価上昇症例が15例（内3例は非接種者）認められ、南病棟では、H1N1あるいはB型に対する抗体価上昇症例が、それぞれ、2例および4例認められた。以上から、北病棟ではH1N1の小規模流行とB型の中規模流行が、中病棟ではH1N1の中規模流行があり、南病棟ではH1N1とB型の小規模流行があったと考えられた。なお、1999/2000年および20001/2002年はインフルエンザの病棟内侵入は認められなかった。

2) 接種前平均HI価の経年的比較（図2）

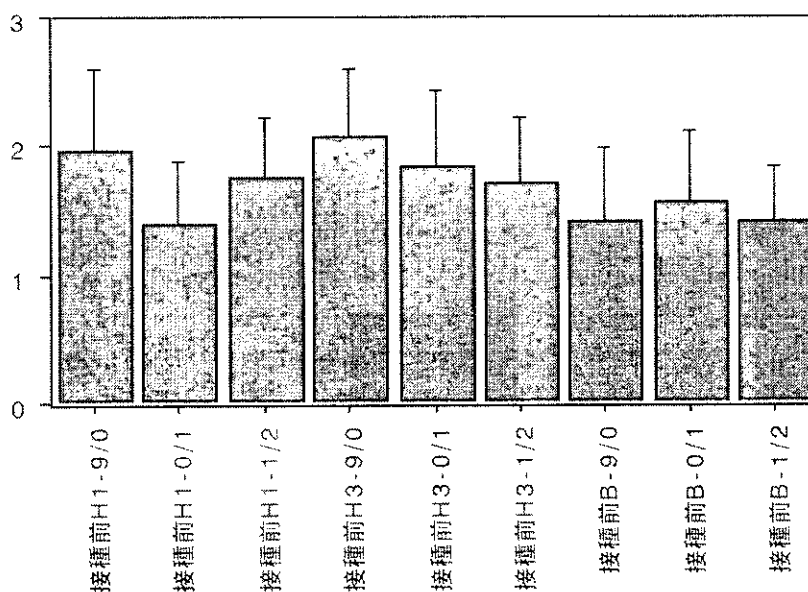


図2 接種前平均HI価の経年的推移

H1N1の接種前平均抗体価は99/00、01/02、00/01年の順に高値であり、この差は統計学的に有意であった。00/02年の高値は、前年のH1N1の病棟内流行を反映したものと考えられた。H3N2の接種前平均抗体価は、経年的に有意に低下した。B型の接種前抗体価は、00/01年が他の年に比べて、有意に高値であった。

3) 接種後平均HI価の経年的推移（図3）

3年間の比較において、H1N1の接種後平均抗体価は、99/00年が00/01年および01/02年に比して、有意に高値であり、00/01年と01/02年は有意の差を認めなかった。H3N2およびB型の接種後平均抗体価は、経年的に有意に低下した。

01/02 年における接種後平均抗体価は、H1N1 ; 87.2 倍 (32.8-232.3) H3N2 ; 69.4 倍 (23.5-205.0) B 型 ; 37.6 倍 (15.3-92.0) であった。

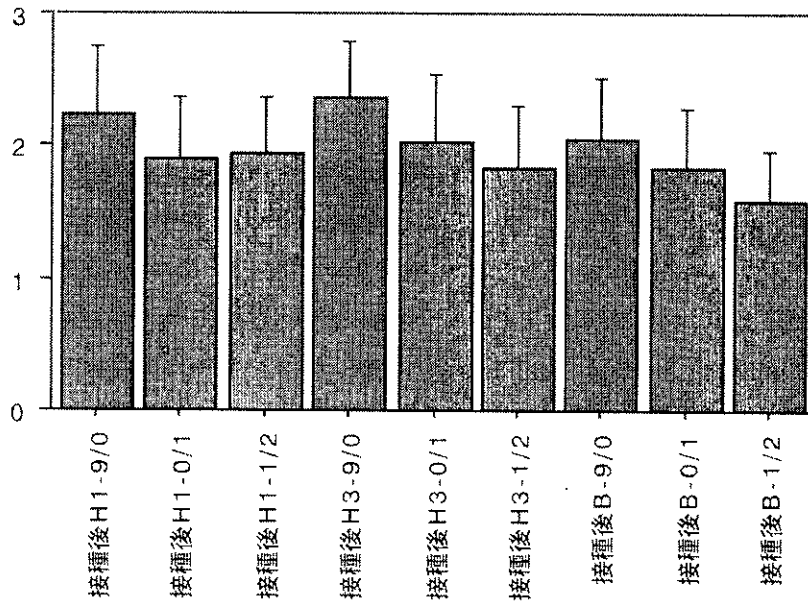


図3 接種後平均 HI 価の経年的推移

4) 接種後 80 倍以上抗体保有率の経年的推移

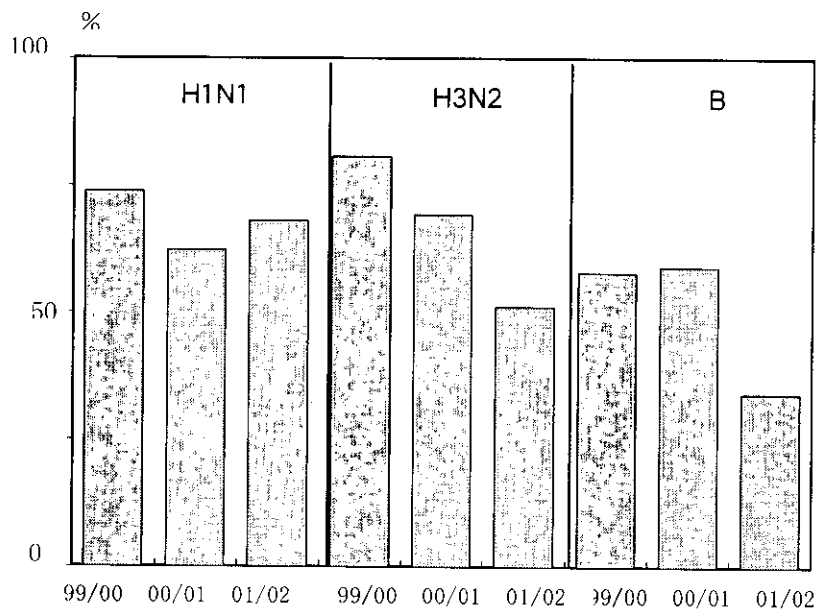


図4 接種後 80 倍以上抗体保有率の経年的推移

接種後 80 倍以上抗体保有率の推移を図 4 に示した。抗体保有率は、H1N1 の場合、3 シーズンで有意の差は認めなかったが、H3N2 および B 型の場合は、00/01 年に比較して 01/02 年が有意に低率であった。

考 察

重症心身障害児病棟においては、オープンフロアという病棟構造上の問題もあり、ひとたび、インフルエンザが侵入すると、病棟内感染の防止は極めて困難と言わざるを得ない。また、大島分類 1 の重症児は、それ以外の重症児に比べて、肺炎等の合併症の頻度が高いことも明らかにされており、重症児は、インフルエンザに対して、ハイリスクと考えられる。一方、重症児病棟においては、長期入院患者が多いため、インフルエンザワクチンを毎年、定期的、計画的に実施することが可能である。以上の点から、重症児病棟における効率的かつ有効なインフルエンザワクチン接種方式の確立が、強く望まれる。

平成 11 年度本研究班会議において、1 回接種 1 年目である 99/00 年は、2 回接種にほぼ匹敵する抗体上昇が認められる事を報告したが、今回の検討から、2 年目、3 年目は接種後平均抗体価および 80 倍以上抗体保有率とも低下する傾向がある事が明らかになった。特に、この傾向は H3N2 および B 型において顕著であった。なお、H1N1 における 80 倍以上抗体保有率は 3 シーズンで有意の差を認めなかったが、この原因として、00/01 年における H1N1 の病棟内流行の影響も考慮された。

同一症例において、毎年ワクチン接種を行い、接種後の抗体反応を検討する場合、考慮しなければならない因子として、接種前抗体価、すなわち、病棟内流行の有無をまずあげるべきであろう。また、重症心身障害児は、成人であっても体重が少ない場合が多く、体重当たりの接種量が少なくなる傾向にある点も考慮されるべきであろう。しかし、A 型における接種後平均抗体価の比較において、99/00 年と 00/01 年の差が、00/01 年と 01/02 年の差よりも大きい傾向にある点を考慮すると、2000/01 年以後、ワクチン中の抗原量の測定方法が、変更された点も看過できないと考えられる。今後、02/03 年の成績も含めて比較検討を行い、これらの点を明らかにしたい。

重症心身障害施設におけるインフルエンザワクチン接種の 効果に関する分析

脇口 宏、前田 明彦（高知医科大学小児科）

石浦 嘉人、永野 真澄、荒木久美子（土佐希望の家）

はじめに

インフルエンザは乳幼児では脳炎・脳症，老齢者では肺炎を合併する頻度が高く，いずれも致死的である．重症心身障害者では気道クリーニングの低下，痙攣合併症が多いなど，インフルエンザ合併症，重症化のリスクグループであることから，インフルエンザワクチン接種の徹底，早期診断，早期治療が必要である．高知県南国市の重症心身障害施設「土佐希望の家」のS病棟においては1997年以降，毎年インフルエンザワクチンを接種して副反応，有効性について検討してきた．1996年3月にインフルエンザ用疾患が多発して以来，病棟内ではインフルエンザの流行的発生はみられていない．今年度もインフルエンザワクチンを接種してその有効性を検討した．

I. 対象と方法

平成14年度ではS病棟27名の入所者についてインフルエンザワクチン2回接種を計画し，接種前，2回目接種後1カ月のインフルエンザ抗体価を測定した．不幸にして，今年度は約半数の入所者がインフルエンザAに罹患した．そこで，ワクチンを2回接種後インフルエンザに罹患した15名と罹患しなかった12名，及び同病棟の医師，看護師についてワクチン接種後，あるいはインフルエンザ流行終息後のインフルエンザA香港型に対するHI抗体価検討した．

II. インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンはインフルエンザHAワクチン「生研」(A H1N1とH3N2, B 1株を含有)を皮下注射した．注射量は能書に従って11歳児では0.3ml, 12歳以上は0.5mlを皮下注射し，2回目は4週後に同量を接種した．職員については0.5mlを1回皮下注射した．ワクチン接種による発熱，痙攣，ADEMなどを示唆する症状を呈した例は観察されなかった．

III. インフルエンザ抗体の測定方法

インフルエンザA型(H1N1, H3N2), B型に対するHI抗体はSRL社において測定した．その概略は4単位のHAを抗原とし，10倍希釈から2倍階段希釈した被検血清と混和し，室温で1時間反応させた．その後，ニワトリ赤血球と混和し，室温1時間反応後に赤血球凝集阻止を示す最高希釈倍数をもってHI抗体価とした．

IV. ワクチン接種前後の抗体価の推移

ワクチン接種前，S病棟入所者27名のインフルエンザA香港型に対するHI抗体は

1:26.1 (8.9~76.2; geometric mean \pm S.D. の範囲) で、2回接種後には1:50.9(15.6~166.5; 2回21名, 1回2名)に上昇していた。病棟内でインフルエンザA(H3N2,A香港型)が流行した際の罹患者は半数であったが、流行終息後の抗体価は1:147.7(36.3~601.3)へとさらに上昇した(図1)。

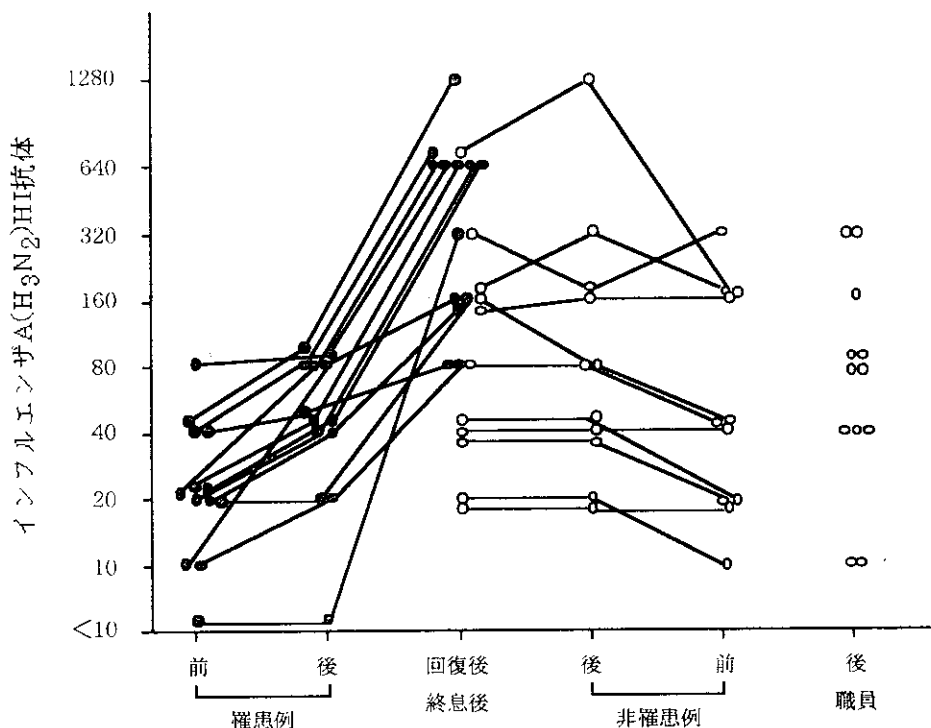


図1. ワクチン接種前・後とインフルエンザA流行後の抗体価

● インフルエンザA罹患者 ○ 非罹患者 前: ワクチン接種前 後: ワクチン接種後

これらの中で、インフルエンザワクチン接種を受けた23名についてインフルエンザ罹患者と非罹患者に分けてインフルエンザA香港型に対するHI抗体価を検討した(表1)。その結果、インフルエンザに罹患した12名のワクチン接種前抗体価は1:21.2(10.3~43.5)で、2回接種後は1:40.0(18.0~89.1)であった。インフルエンザ罹患者のワクチン接種後の抗体最高値は1:80であった。これに対して、インフルエンザを発症しなかった11例の抗体価は、ワクチン接種前が1:48.3(17.3~135.0)、接種後は1:85.2(14.2~253.6)と接種前、接種後ともに罹患者に比して有意($p < 0.005$)に高い抗体価を示した。非罹患者はインフルエンザ流行終息後も抗体価の変動はなく1:85.2(28.8~251.9)であったが、罹患者の抗体価は回復後に1:320.0(130.9~782.5)に上昇していた。ワクチンを接種しないでインフルエンザに罹患したのは3例で、接種前の抗体価は<10, <10, 20, 罹患後の抗体価はそれぞれ640, 20, 320であった。ワクチンを接種しないで罹患しなかったのは1例で、抗体価は接種前、後ともに<10であった。

職員のインフルエンザワクチン接種後の抗体価は1:63.5(21.8~251.9)で全例がインフルエンザに罹患しなかった。職員の抗体価は入所者でインフルエンザ非罹患者と比較すると低値の傾向がみられたが有意差はなく、罹患者に比して有意($p < 0.005$)に高値で