

図3. 痴呆の割合が低い（入所者の70%未満）群の中でのワクチン接種率毎の施設でのインフルエンザ様疾患の流行

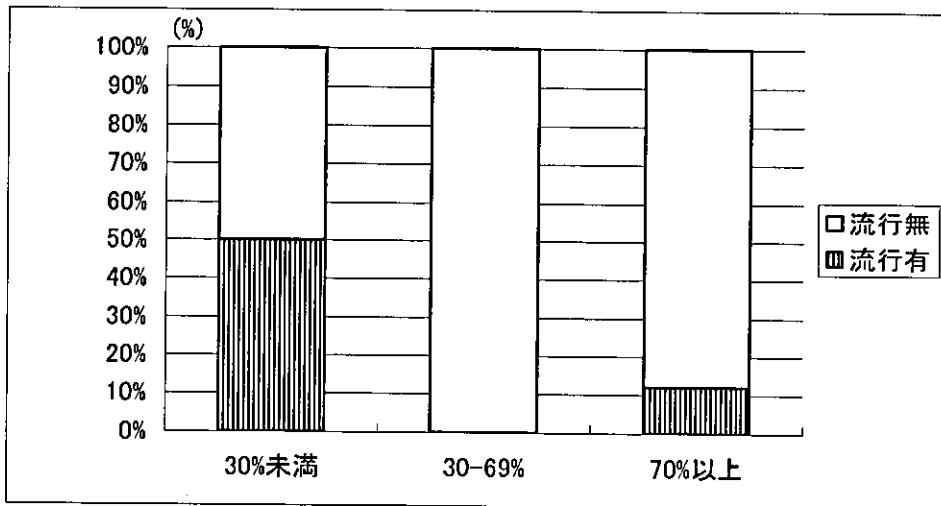


図4. 痴呆の割合が高い（入所者の70%以上）群の中でのワクチン接種率毎の施設でのインフルエンザ様疾患の流行

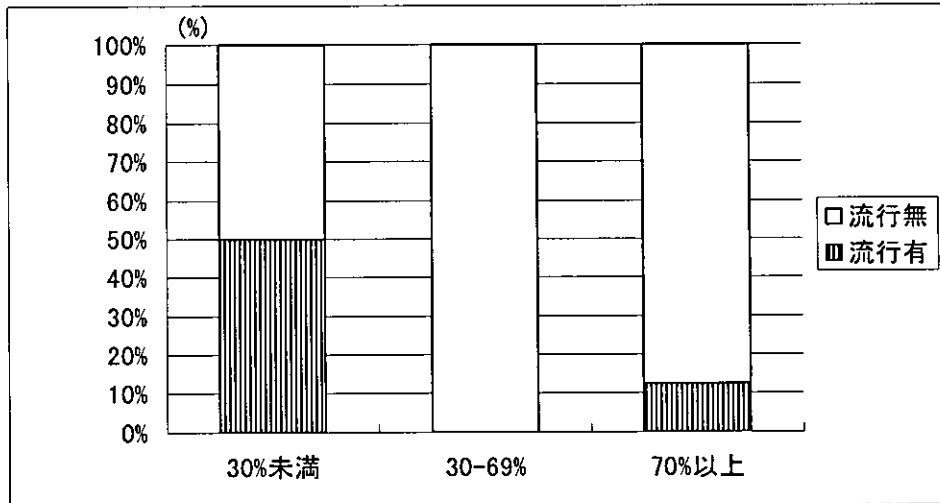


図5. 寝たきりの割合が低い（入所者の70%未満）群の中でのワクチン接種率毎の施設でのインフルエンザ様疾患の流行

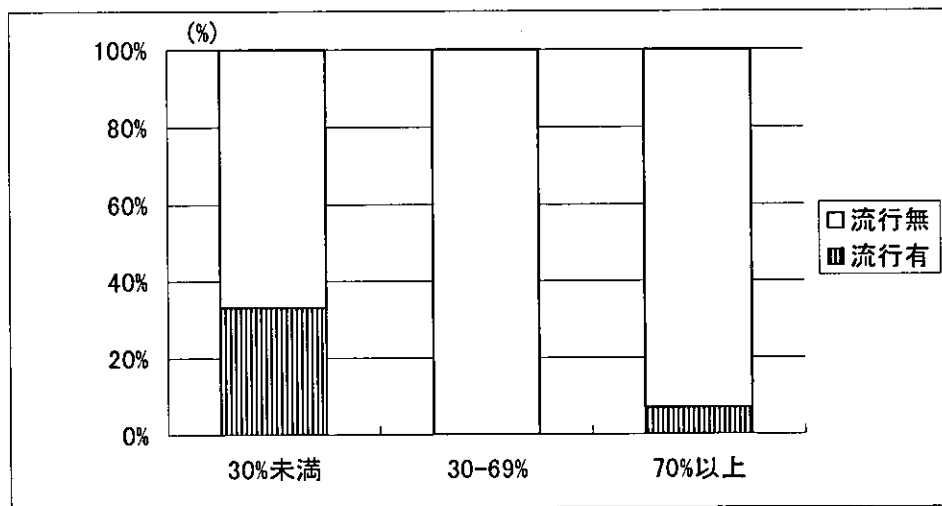


図6. 寝たきりの割合が高い（入所者の70%以上）群の中でのワクチン接種率毎の施設でのインフルエンザ様疾患の流行

地域高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性と  
インフルエンザワクチン接種行動に及ぼす因子の検討

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  
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  
佐藤 康仁 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座

研究要旨

東京都T区に住民登録している、11月1日現在65歳以上の8,236名（男性3,276名、女性4,960名）に対し、地域高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性と接種行動に影響を及ぼす因子につき検討した。2004年1月上旬より、健康状態を発熱記録シートに前向きに記録し、3月にインフルエンザの接種歴、発熱を含む健康状態、同居家族のインフルエンザ罹患の有無等の質問に対する回答を郵送にて依頼した。

2004年5月末まで返送された調査票は、計2,493通(30.2%)で、回答に性、年齢、インフルエンザ接種の有無の記載がないものを除外した、1,995通（男性789名、女性1206名、平均年齢74.9±7.3歳）につき検討を行なった。インフルエンザワクチン接種群と非接種群のILI、インフルエンザ発症に対するオッズ比、インフルエンザの接種行動に及ぼす因子について検討した。

A. 研究目的

昨年わが国では、施設入所者の有効性については報告が多いが、地域高齢者においてもインフルエンザワクチンは有効と言えるのだろうか。欧米でのインフルエンザワクチンの有効性の報告は、合併症による入院、死亡、対費用効果に関するものがほとんどだが（表1）、今回、我々はインフルエンザの発症を予防するかも検討した。また、地域高齢者のインフルエンザワクチン接種行動に影響を及ぼす因子にはどんなものがあるか検討した。

B. 方法と研究

(1)対象

東京都T区の住民記録台帳より、65歳以上の住民の氏名、住所を転記し、11月1日現在65歳以上の男性3,276名（平均年齢74.2±7.4才）、女性4,960名（平均年齢75.8±7.7才）の計8,236

名のうち、調査票を返送した2,228人である。このうち、性、年齢、2004-5シーズンのワクチン接種歴のないもの、期間中施設入所者を除外した1995名を対象とした。（表2）

(2)方法

2003年9月、T区役所の許可を得て、住民基本台帳より、対象者の住所、氏名、生年月日を書き写した。2004年1月上旬、世帯ごとに調査票を郵送した。健康状態を後述の発熱記録シートに前向きに記録し、3月に調査票の質問に回答後、同封の郵便料金すみ封筒にて返送してもらった。3月中旬の期日を過ぎても返送のなかった対象者に対し、3月下旬に1回再案内を送付した。

本研究は、東京女子医大倫理委員会（承認番号454）にて承認された。

(3)自記式質問票

i)インフルエンザワクチン接種歴

今シーズンと過去2年分のインフルエンザワクチンの接種歴と、今シーズン接種した理由、費用を選択的に調査した。接種しなかった者に対しても、その理由（公費補助を知っているかも含めて）、妥当と考える費用を調査した。

ii)健康状態

a.発熱の有無

2004年1月から2月の発熱記録シートを添付し、体温（発熱時のみ）、受診状況（外来か入院か）、インフルエンザのための診断・投薬内容を記録。

b.基礎疾患の有無

c.自覚的健康度

d.活動範囲

iii)同居家族の活動範囲とインフルエンザの発症の有無

(3)解析

インフルエンザワクチン接種群と非接種群のインフルエンザ罹患に対するオッズ比を求める。インフルエンザの接種行動に及ぼす因子についても解析した。

C. 研究結果

(1)インフルエンザワクチンの接種率

2004年2月末までT区で公費補助を得てインフルエンザワクチンを接種した者は、65歳以上で3070名、60歳以上で合併症を伴うものは3名、接種率は約37.3%であった。東京都では、23区内相乗り接種を行っており、区外で接種した者は含まれていない。我々の対象では、接種率は70.1%であり、ワクチン接種群が多く返信したと考えられる。

(2)対象のワクチン接種別の特徴と発熱状況

対象者の接種の有無別の特徴を表3に示す。東京都のインフルエンザの流行は、全国と同様、1月下旬から2月上旬であった。対象内で37度以上の発熱は、全期間に渡って見られ、医療機関でインフルエンザと診断されたものは、1月5日から2月15日にわたっていた。（図1）

非接種群では、全期間のILIは23名、1月19日から2月8日までのインフルエンザ流行期間のILIは9名、インフルエンザ6名であった。

接種群は、全期間で61名、流行期間で17名、インフルエンザ11名だが、ともに有意差はなかった。また、接種群、非接種群とも、インフルエンザに随伴する入院、死亡の報告はなかった。

(3)インフルエンザワクチン接種のILI,流行期ILI,インフルエンザに対するオッズ比

表4に示すように、インフルエンザワクチンのILIに対するオッズ比は0.851(0.520,1.391)、流行期間中のILIに対するオッズ比は0.892(0.544,1.464)、インフルエンザに対するオッズ比は、1.243(0.457,3.381)で、いずれも有意ではなかった。この傾向は、他の因子で調整しても変わらず、調整因子で有意なものはない。

(4)自由記載欄のコメント

i)受けない方のご意見（総数86）

・副作用が心配	46
・必要ない	10
・効かない	6
・通院中である	6
・注射が嫌い	6
・かかりつけ医がない	3
・主治医が必要ないといった	2

ii)受けた方のご意見（総数47）

・安心できる	25
・自分のため	7
・SARSの予防のため	5
・家族のため	5
・仕事のため	5

iii)その他

1. 費用について（総数39）

・もっと安くしてほしい	15
・自治体、病院で価格が違うのはおかしい	11
・公費負担があつて助かる	4
・できれば、無料にしてほしい	3

2. 情報不足（総数21）

・接種方法（1回法か2回法か）、いつうてばよいのかわからない	13
・有効性をはっきりさせるべき	8

D. 考察

自治体が行なったインフルエンザワクチンの

公費補助の有効性を検討するために、地域住民における郵送法による（前向き）疫学研究を行った。今回の結果からは、明らかなインフルエンザワクチンのインフルエンザの発症予防効果は検出できなかった。しかし、対象集団の接種率は、非接種率より、基礎疾患の保有率、平均年齢、寝たきりの割合が高く、インフルエンザが重症化するリスクの高い層が積極的に接種を行ったと考えられる。また、対象群の接種率が地域のそれの約2倍と高く、脆弱な接種率が積極的に調査に協力したと言える。また、今回は、本人への調査であったため、重症化した場合、すなわち欧米でインフルエンザワクチンの有効性が明確になっている、入院・死亡の低下については把握できなかったため、検討できなかった。

自由記載欄に、非接種率の中には、関心はあっても具体的なアクセスの方法がわからないとのコメントもあり、全体の接種率の低いT区では広報も課題であろう。

#### E. 結論

2003/4 シーズン 東京都 T 区の高齢者において、インフルエンザワクチンは、発熱、インフルエンザ発症とも低下させなかった。しかし、ワクチン接種率は、高齢、合併症も多く、ADLの低下も見られ、ワクチン非接種率とは背景が異なる。

また、本シーズンは流行の規模が小さく、流行の主体であった A(H3N2) の drift があったことも統計的有意差が検出しにくい一因であったと考えられた。

インフルエンザ予防接種を受けない理由の一番は、副作用が心配だからであった。また、自分、あるいは、近親者が接種したにもかかわらず、インフルエンザを発症した経験のある人はきかないと判断する傾向があった。

高齢者に対するインフルエンザワクチンの意義を広報し、正しい理解を患者と共に、医療関係者も持つ必要がある。

#### 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

表1 地域高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する文献

報告者	デザイン	アウトカム
Foster, DA (1992)	Case-control study 地域高齢者 (入院群 n=4449 非入院群 n=1907)	ワクチン接種は、肺炎・インフルエンザによる入院を45%減少
Govaerl, TM (1994)	RCT 地域高齢者 (n=1838)	血清診断によるインフルエンザ、症状発現は有意に低下
Mullooly, JP (1994)	Case-control study HMOに登録する高齢者 (251034 person period)	ワクチン接種で、肺炎・インフルエンザによる入院減少
Nichol, KL (1994)	Cohort study HMOに登録する高齢者 (n= 25000)	ワクチン接種は、肺炎・インフルエンザによる入院を有意に減少
Nichol, KL (1998)	Cohort study HMOに登録する高齢者 (n= 20000)	ワクチン接種は、肺炎・インフルエンザによる入院を有意に減少
Voordouw, BC (2003)	Cohort study 地域高齢者 (n=17822)	インフルエンザ発症、死亡を低下。 肺炎の発症には差はない
Nichol, KL (2003)	Cohort study 地域高齢者 (n=140055)	心疾患による入院を19%、脳血管障害による入院を約20%、インフルエンザ・肺炎による入院を約30%減少すべての死亡を約50%低下

表2 対象者からの回収率

年齢	男性			女性		
	郵送数 (n=3276)	返信数 (n=859) 回収率 (26.2%)	有効返信数 (n=789) 有効回収率 (24.0%)	郵送数 (n=4960)	返信数 (n=1369) 回収率 (27.6%)	有効返信数 (n=1206) 有効回収率 (24.3%)
-69	985	255 (25.8%)	238 (24.2%)	1211	349 (28.8%)	316 (26.1%)
70-74	847	237 (28.0%)	214 (25.3%)	1167	356 (30.5%)	320 (27.4%)
75-79	656	203 (30.9%)	189 (28.8%)	1014	297 (29.3%)	261 (25.7%)
80-84	384	100 (26.0%)	92 (24.0%)	767	189 (24.6%)	165 (21.5%)
85-	335	64 (19.1%)	56 (16.7%)	805	178 (22.1%)	144 (17.8%)

表3 対象のワクチン接種別の特徴と発熱状況

	Non-vaccination group (n=657)	Vaccination group (n=1522)	p-value
Sex F n(%)	360 (54.8)	971 (63.9)	$p < 0.01$
Age (mean±SD)	73.6±7.3	75.0±7.5	$p < 0.01$
Vaccination in 2003, n (%)	37 (6.1)	1162 (79.3)	$p < 0.01$
Vaccination in 2002, n (%)	28 (4.7)	924 (68.3)	$p < 0.01$
Present illness			
HT	60 (9.1)	215 (13.9)	ns
DM	60 (9.1)	125 (8.2)	ns
Hyperlipidemia	12 (1.8)	55 (3.6)	$p < 0.05$
Respiratory disease	7 (0.3)	63 (2.9)	$p < 0.01$
Cerebro-vascular dis	36 (5.5)	79 (5.2)	ns
IHD	53 (8.7)	135 (6.2)	ns
Malignant disease	27 (4.1)	102 (6.7)	$p < 0.05$
ADL 4/5	24 (3.7)	54 (3.5)	ns
Family alone	60 (11.2)	149 (11.8)	$p < 0.01$
+1	250 (46.8)	670 (53.0)	
2+	224 (34.1)	445 (29.2)	
Fever, n (%)	23 (3.4)	61 (4.0)	ns
1/19~2/8	9 (0.1)	17 (0.1)	ns
Flu, n (%)	6 (0.9)	11 (0.7)	ns
Admission, n(%)	0	0	

図1 対象者の発熱状況（発熱者 名のうち、期間の記載のあった56名について）

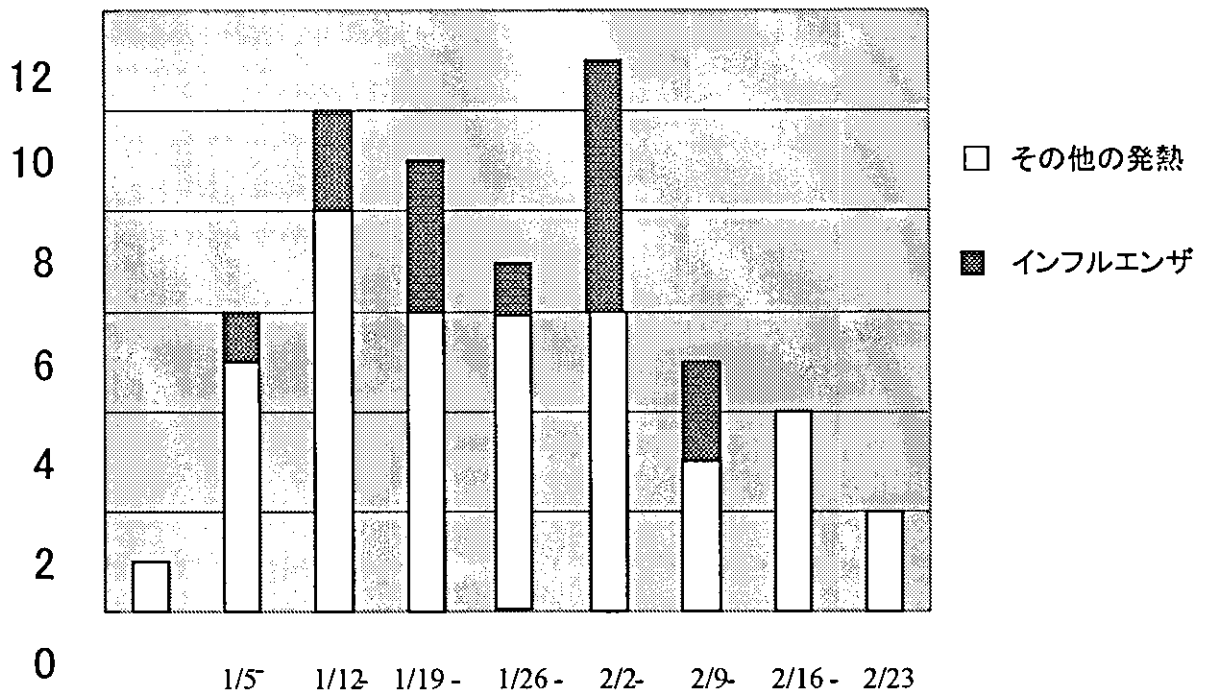


表4 インフルエンザワクチン接種のILI,流行期ILI,インフルエンザに対するオッズ比

Outcome	ILI	ILI (1/19-2/8)	flu
Crude OR	0.851 (0.520, 1.391)	0.871 (0.476, 1.595)	1.243 (0.457, 3.381)
Age, sex adjusted OR	0.892 (0.544, 1.464)	0.887 (0.482, 1.632)	1.251 (0.456, 3.434)
Multivariate adjusted* OR	0.775 (0.450, 1.333)	0.738 (0.375, 1.456)	1.362 (0.472, 3.926)

\*Adjusted for age, sex, present illness of respiratory, ADL, and family number



## HI 価の推移からみたインフルエンザワクチンの有効性 1 回法と 2 回法の比較

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  
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  
佐藤 康仁 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第 2 講座

### 研究要旨

インフルエンザワクチンに限らず、ワクチンのみで 100%感染を防御することは難しい。しかし、特にわが国で“インフルエンザワクチン懐疑論”が根強い理由は、ウイルスが変異しやすく、流行株とワクチン株が一致しないとほとんど効かないという宿命のほか、患者ばかりでなく、診断する医師によるライノウイルスなどによるいわゆる“かぜ症候群”との混同がある。近年わが国は、世界有数のインフルエンザ迅速診断キット利用国であり、インフルエンザを疑って迅速キットによる診断を行なえば、ウイルス学的にかぜとの鑑別が可能となった。今まで、大規模なインフルエンザ疫学研究のほとんどは、臨床症状のみから、インフルエンザ様症状 (ILI ; Influenza like illness) をアウトカムとして用いてきたため、かぜ症候群の混入による効果の希釈が示唆されてきた。

2001 年に予防接種法が改正され、65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が推奨されるようになった。介護施設入所中の高齢者の接種率はきわめて高いが、概ね健康な家庭生活をおくる高齢者の接種率は 30-40%と低い。また、一般に免疫能が低下している高齢者に対して 1 回接種で発症予防に十分な 40 倍以上の抗体を獲得できるのかという疑問もある。我々は、インフルエンザの診断に積極的に迅速診断キットを用い、地域高齢者に対するインフルエンザワクチンの有効性を HI 価の経時的変化、1 回法と 2 回法の違いを検討したので報告する。

### 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。また、13 歳以上に対するワクチン接種は 1 回となったが、総合的免疫力が低下している高齢者において、ワクチン 1 回接種によるインフルエンザ抗体獲得の状況、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。インフルエンザワクチン 1 回接種と 2 回接種の比較についても併せて検討した。

### B. 方法と研究

#### (1)対象

対象は、2003 年 10 月埼玉県の 2 医療施設に外来通院中の 30 歳以上の成人(主に 65 歳以上)のうち、文書による同意の取れた、計 195 名である。A 一般病院に通院中の 56 名に対して、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2回接種、Bクリニックに通院中の64名に対して、1回接種を本人の意思により行った。また、Bクリニック通院中のワクチン接種を希望しない75名を対照群とした(表1)。なお、接種回数は、10月以前に病院の方針により決定されていた。

2003年10月20日よりインフルエンザ様症状を前向きに観察した。本研究は、東京女子医大倫理委員会(承認番号454)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2003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。A病院では、概ね2003年10月に、第1回、11月に第2回を、Bクリニックでは11月から12月初旬に1回、上腕皮下に0.5ml接種した。

#### (3) インフルエンザウイルスの検出<sup>1</sup>

臨床症状よりインフルエンザ感染が疑われる37度以上の発熱患者が来院した場合、迅速キット(エスプライン® インフルエンザA&B)により鼻腔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、再度、鼻腔を拭い、ウイルス分離を行うこととした。

#### (4) 血液学・生化学的検査

インフルエンザワクチン接種前に、静脈血約10ccを採取し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビンなどの血液学検査と、総蛋白、アルブミンなど全身栄養状態を反映する生化学検査、インフルエンザ抗体価をHI法(WHO法)にて測定した。ワクチン接種者に対しては、ワクチン接種後4から6週後にもインフルエンザ抗体価を測定し、さらに、シーズン後(3月)には全例に対し抗体価を測定した。(つまり、2回接種では4対、1回接種では3対の抗体価を測定した。)

#### (5) インフルエンザ調査登録票

①対象者の基本属性 調査開始時に、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、活動範囲につい

て調査した。同居の家族数、その活動範囲、インフルエンザ発症の有無についても調査した。

②発熱記録経過表 診療録からインフルエンザ関連の検査・投薬を書き写した。自然観察した例、該当病院以外を受診した可能性もあることから、2004年3月には、インタビュー形式で2004年1・2月の発熱状況と併発症状、外来受診・入院歴、インフルエンザの診断結果・投薬についても調査した。

### C. 研究結果

#### (1) インフルエンザの発症

全対象者のうち、2004年1月下旬から3週間の流行期間中ILIは計5名いたが、インフルエンザ迅速診断と血清学検査にてインフルエンザと診断されたものは、1回接種群、非接種群各1例であった。総数が少なく解析はできないが、各群において、総死亡、発熱者、インフルエンザ発症に差は認めなかった(表1)。

#### (2) インフルエンザ抗体検査等血液検査

インフルエンザワクチン非接種群は、過去にもワクチン接種を受けていないものがほとんどで、血清学的にインフルエンザと診断された1名を除くと、シーズン前後ともHI価はきわめて低く、この集団でインフルエンザの暴露がほとんどなかったことが示唆された。インフルエンザワクチン1回接種群は、本年初めてインフルエンザワクチンを受ける者が多かったが、接種後のHI価は十分に上昇していた。2回接種群のほとんどの対象者が、過去の接種歴があり、特にA(H3N2)型に対しては、ワクチン接種前から40倍以上の抗体価を獲得していた。特にここ数年ワクチン株が変わらなかったことも関連していると考えられるが、毎年接種することで基礎的なHI価を維持していると考えられる<sup>2</sup>。血中HI価の推移を見ると、A型では、1回目接種後に十分な抗体価の上昇が見られているが、2回目接種でもさらに上昇することはなかった。B型に対しては、1,2回目接種とも反応は不十分であり、すべての群でシーズン末には、有意に抗体価は低下していた。一部の対象者では、A(H1N1)型に対する抗体価もシーズ

ン末まで維持されなかった(図 1)。

#### D. 考察

今回の対象内でのインフルエンザワクチン接種率は約 67%であったが、ウイルス分離により確定診断されたインフルエンザの発症は見られなかった。他施設でインフルエンザと診断加療された症例は 2 例で、インフルエンザの流行は、全国と同様、A 型で、ピークは 1 月 19 日から 2 月 8 日であった。

ワクチン株と流行株が一致してもインフルエンザワクチンが効かない状況には、40 倍以上の HI 抗体を獲得・維持できない場合と、抗体を獲得しているにもかかわらずインフルエンザを発症してしまう場合（この場合には症状の軽症化が期待できる）に加えて、抗体が経時的に消退してしまう可能性が示唆された。インフルエンザワクチンで発症予防能を有効に保てるのは、3-5 ヶ月といわれており、シーズン前、早すぎる接種には注意が必要である。

WHOをはじめ世界各国で、高齢者を中心としたハイリスク群において、インフルエンザワクチン接種は肺炎などの合併症の発生や入院、死亡といった重篤な健康被害を明らかに減少させる効果が示されている<sup>3</sup>。わが国のインフルエンザワクチンの不信を払拭するには、医療従事者が“不活化ワクチンの効果は感染予防ではなく、発症・重症化予防であり、その効果も 100%ではない”ことを十分に理解し、「インフルエンザワクチンを打ったのに“かぜ”を引いてしまった。」と訴える患者に対してかぜ症候群との鑑別を行い、明確に説明することが重要である。

#### E. 結論

高齢者に対するインフルエンザワクチンは 1 回接種で十分に HI 価の上昇を認めるが、シーズン中に HI 価の消退が起こることがある。2 回接種を行っても HI 価の再上昇は認めず、シーズン中の消退は改善されない。有効な HI 価が次シーズンまで継続する例が多い一方、経過中に消退してしまう例もあった。また、ワクチン

チンを接種しても HI 価が十分に上昇しない例もあり、HI 価の消退と共に機序の解明が待たれる。

#### 文献

1. 三田村敬子 インフルエンザの迅速診断  
臨床検査 46; 169-173:2002
2. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. Proc. Natl. Acad. Sci. 96:14001-14006: 1999.
3. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). Prevention and Control of Influenza. MMWR RR-6, 53; 1-30,2004.

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表：小島原典子、山口直人、HI 価の推移から見たインフルエンザワクチンの有効性。医学の歩み 211,1088-89; 2004
2. 学会発表：第 8 回日本ワクチン学会  
(於 札幌市)  
「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」

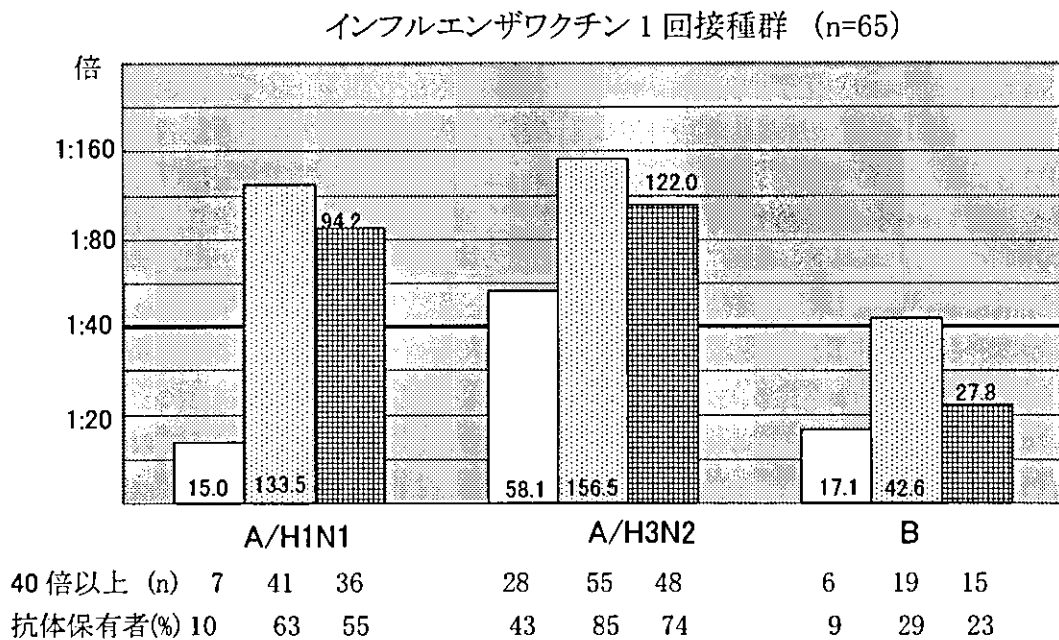
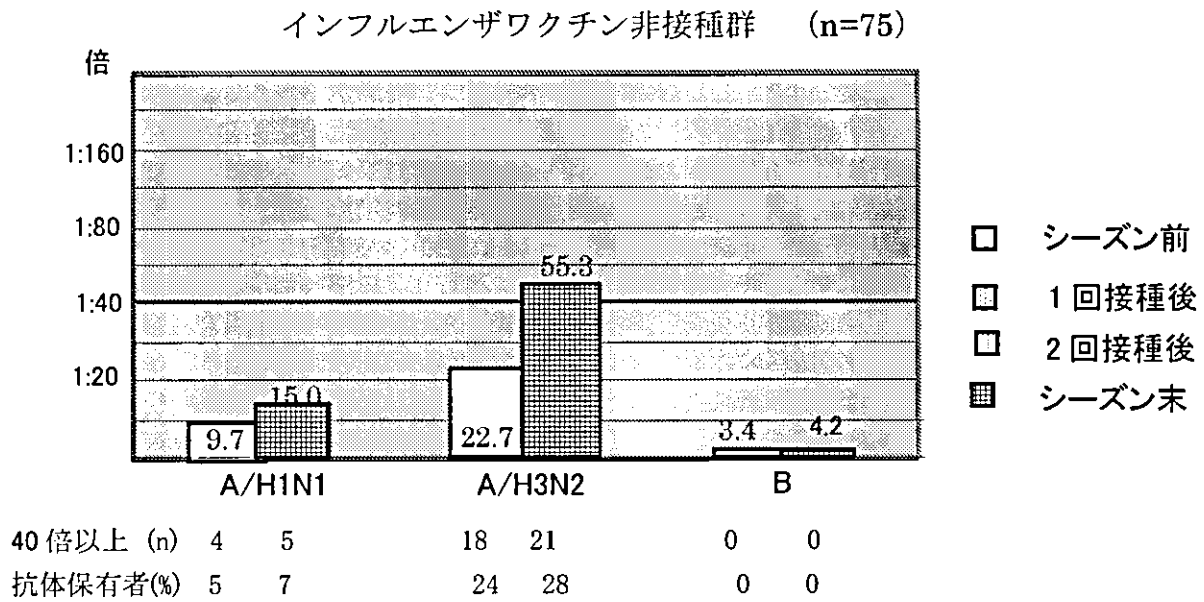
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

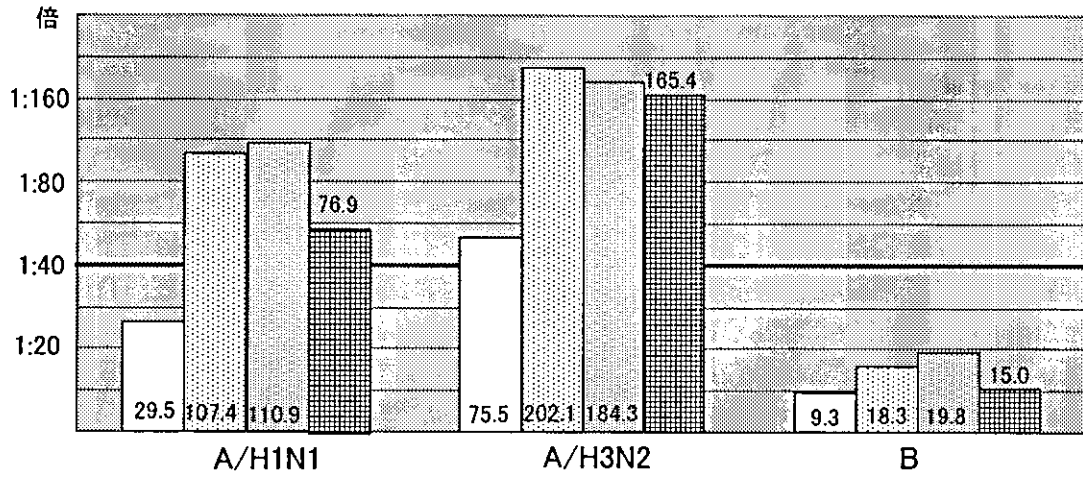
表 1 対象者の特性

	対照群 (n=75)	1回接種群 (n=64)	2回接種群 (n=56)
平均年齢	58.6±10.0	69.8±10.9	75.9±7.5
男:女	40:35	31:33	22:24
過去2年以内接種者 (%)	1 (1.3)	24 (37.5)	42 (75.0)
総死亡/流行期間中ILI/インフルエンザ発症	0/1/1	1/2/1	2/2/0

図 1 血中 HI 価の推移



インフルエンザワクチン 2 回接種群 (n=56)



40 倍以上 (n)	14	31	28	25	39	52	49	48	3	11	10	7
抗体保有者(%)	25	55	50	45	70	93	88	86	5	20	18	13

## 不活化インフルエンザワクチンの A (H3N2) HI 抗体に対する交差反応

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  
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  
前田 章子 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

### 研究要旨

不活化インフルエンザワクチンは、2004-5 シーズンに A/Panama/2007/99 (H3N2) から A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Wyoming/3/2003 (H3N2)、B/Shanghai/361/2002 に変更となったが、2003-4 シーズンワクチン接種者の A/H3N2 ワクチン株と抗原連続変異 (drift) 株に対する A/H3N2 抗体の交差反応はどうなっているのだろうか。Wyoming の自家増殖抗原を用い、2003-4 シーズン後の HI 価を比較したので報告する。

接種群では、2003-4 ワクチン株である、A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (H3N2)、B/山東/7/97 の HI 価が有意に高い価であったのみならず、ワクチン株に含まれていない A/Wyoming/3/2003 (H3N2) も有意に高い価を示し、ワクチン接種による A (H3N2) /Panama と Wyoming の交差反応が示唆された。

高齢者に対して 2001 年に予防接種法が改正され、65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が推奨されるようになった。本年も介護施設入所中の高齢者の接種率はきわめて高いことが予想されるが、我々の結果より、特に 2003-4 シーズン、インフルエンザワクチンを接種している高齢者は、数年来同じ株である A/ New Caledonia/20/99 (H1N1) ばかりでなく、A/Wyoming/3/2003 (H3N2) に対しても 40 倍以上の HI 価を既に高率に獲得している可能性が高いと考えられた。

### A. 研究目的

わが国では、2001 年から 3 年間にわたりインフルエンザワクチンは、( A/New Caledonia/20/99 (H1N1) A/Panama/2007/99 (H3N2) B/山東/7/97) が採用され、接種されてきた。2004-5 シーズンは、前年の A/H3N2 株の drift により、A/New Caledonia/20/99 (H1N1) A/Wyoming/3/2003 (H3N2) B/Shanghai/361/2002 に変更となったが、ワクチン株と drift 株との A/H3N2 抗体の交差反応はどうなっているのだろうか。2003-4 シーズ

ン後の HI 価を比較検討したので報告する。

### B. 方法と研究

対象は、埼玉県内の診療所に通院中の男性 20 名、女性 19 名の計 39 名 (平均年齢 64.6±14.8 才) で、このうち 2003-4 シーズンのインフルエンザワクチン接種者は 26 名であった。2004 年 3 月に採取した保存血清を RDE 処理し、市販インフルエンザ HA 抗原 (A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (H3N2)、B/Santo/7/97, デンカ生研) と自家

増殖抗原 (A/Wyoming/3/2003 (H3N2)) を用い HI 価を測定した。市販の 2004・5 シーズン Wyoming 株抗原は、モルモット赤血球を用いる系であるため、2003・4 シーズンの Panama (ニワトリ赤血球を使用) の HI 価と単純に比較できない。そこで、我々は、ニワトリ赤血球を凝集する自家増殖 Wyoming 抗原を作成し、Panama 株と Wyoming 株に対する HI 価の測定にニワトリ赤血球を用いて同時に HI 価を測定することにより、両者の比較を行なった。

### C. 研究結果

表 1 に示すように、接種群・非接種群とも、2003 - 4 ワクチン株である、A/New Caledonia/20/99 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (H3N2)、B/山東/7/97 の HI 価が接種群で有意に上昇していたばかりでなく、ワクチン株ではない A/Wyoming (H3N2) も有意に上昇していた。一般に発症予防に有効といわれている 40 倍以上の抗体価を有している者は、非接種群で H3N2/Panama 5 人 (38.5%)、Wyoming 5 人 (38.5%)、接種群では H3N2/Panama 22 人 (84.6%)、Wyoming 21 人 (80.8%) とそれぞれほぼ同数であった。両群とも 2003・4 期間中、インフルエンザ発症はなかったことから、ワクチンによる A/ H3N2、Panama と Wyoming の交差反応が示唆された。

接種群と非接種群において、年齢による交絡が疑われたため、対象を 65 歳で 2 群に分けて検討した。65 歳以上群の接種率が高いため、いずれの HI 価も 65 歳以上群で高かったが有意差は認めなかった。A/H3N2/Wyoming に対しては、ワクチン接種をする前から 65 歳以上で 70.0%、全体でも 66.7% が既に 40 倍以上の HI 価を有していた。また、H3N2/Panama と Wyoming の相関指数は、非接種群で 0.81、接種群で 0.82 であり、昨シーズンのワクチン接種者は、Panama・Wyoming とともに高く、ワクチン非接種者は、ともに低い傾向にあった。

### D. 考察

2004・5 シーズンのインフルエンザワクチン

は、前年の A (H3N2) 流行株の抗原連続変異を受け、A/Panama/2007/99 から A/Wyoming/3/2003 に 4 年ぶりに変更になった。HA 遺伝子系統樹上では Panama と Wyoming は離れた株であるが、2003・4 シーズンワクチン接種群だけでなく、非接種群においても同シーズン末の血清に Wyoming に対する HI 抗体が見られることから、Panama の Wyoming に対する交差反応、及び Panama 株による抗原連続変異株 Wyoming の交差抗体誘導が示唆された。2003・4 年シーズンのワクチン株 A/Panama/2007/99 (H3N2) が、抗原連続変異株に対しても広く抗体誘導が可能であったことはインフルエンザワクチンの有効性を高めたのではないかと考えられる。今後、2004 - 5 シーズンワクチンの A/Wyoming/3/2003 による Panama の誘導についても検討したいと考えている。

### E. 結論

高齢者に対して 2001 年に予防接種法が改正され、65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が推奨されるようになった。本年も介護施設入所中の高齢者の接種率はきわめて高いことが予想されるが、我々の結果より、特に 2003・4 シーズン、インフルエンザワクチンを接種している高齢者は、数年来同じ株である A/ New Caledonia/20/99 (H1N1) ばかりでなく、A/Wyoming/3/2003 (H3N2) に対しても 40 倍以上の HI 価を既に高率に獲得している可能性が高いと考えられた。

### 文献

小田切孝人 田代真人:平成 16 年度(2004/05 シーズン) インフルエンザワクチン株の選定経過. IASR 2004 ; 25 : 238-239

### F. 健康危険情報 : なし

### G. 研究発表

1. 論文発表 : 小島原典子、前田章子、山口直人. 不活化インフルエンザワクチンの A

(H3N2) HI 抗体に対する交差反応.

感染症学雑誌 (in press)

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 Base line characteristics and HI antibodies

	2003-4	2004-5	Non-vaccination group (n=13)	Vaccination group (n=26)	p-value
Age (mean±SD)			55.5±13.3	69.1±13.9	0.006
Sex (M:F)			10:3	10:16	0.041
A/New Caledonia /20/99 (H1N1)	*	*	31.5±44.7 <40 (n=9) ≥40 (n=4)	262.7±356.2 <40 (n=4) ≥40 (n=22)	0.026
A/Panama/2007/99 (H3N2)	*		25.4±21.5 <40 (n=8) ≥40 (n=5)	270.0±355.6 <40 (n=4) ≥40 (n=22)	0.019
A/Wyoming/3/200 3 (H3N2)		*	20.8±21.8 <40 (n=8) ≥40 (n=5)	376.5±436.3 <40 (n=5) ≥40 (n=21)	0.006
B/Santo/7/97	*		21.5±31.1 <40 (n=10) ≥40 (n=3)	106.2±172.4 <40 (n=10) ≥40 (n=16)	0.085

\* The vaccine strains corresponding to 2003-4 and 2004-5 influenza HA vaccine are shown.



## 高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究

分担研究者 鈴木 幹三 名古屋市港保健所  
研究協力者 林 嘉光 名古屋市厚生院  
共同研究者 水野 弥一 名古屋市厚生院  
研究協力者 利根川 賢 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科学  
研究協力者 福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

### 研究要旨

名古屋市厚生院特別養護老人ホームの入所者 284 人を対象に、前向き観察研究の手法によりインフルエンザワクチンの有効性を検討した。対象者本人より同意を得た者 166 人にワクチンを接種した（接種率 59%）。outcome として、発熱性疾患、肺炎および全死亡の各項目を設定し、2003 年 12 月 1 日から 2004 年 3 月 28 日まで追跡を行なった。

観察期間中、インフルエンザが疑われる対象者に迅速診断および培養検査を実施したが、陽性例は 0 人であった。従って、インフルエンザの施設内流行に関する確たる論拠は得られなかった。

全観察期間に発生した outcome を考慮した解析では、いずれの outcome に関しても、ワクチンによる有意な予防効果を認めた。しかし、同シーズンの名古屋市のインフルエンザ流行状況より、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間」を観察期間から除いて解析した結果、各 outcome に対するワクチンの有効性はすべて消失した。非接種者における outcome の多くは、地域における流行が明らかになる以前に発生していた。すなわち、「全身状態の悪い者が接種を受けなかった」ため、selection bias による見かけ上の有効性が検出されたことを示唆していた。

本研究により、インフルエンザウイルスの侵入がない施設においても、ワクチンの有効性を誤って検出する可能性が示唆された。この可能性を避けるために、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間」を観察期間から除外することが、有効な手法であった。

### A. 研究目的

インフルエンザワクチンの有効性を評価するための疫学研究デザインとしては、無作為化比較試験（randomized controlled trial, RCT）が最も望ましいとされている。しかし、ワクチンが認可された後は、RCT の実施が倫理上困難であることが多い。さらに、無作為割り付けにより接種群および非接種群の特性が均質になるこ

とを期待するためには多くの対象者を必要とすること、インフルエンザの場合は複数シーズンにわたる調査が必要であることより、費用面でも多くの問題が生じる。従って、実際には観察研究デザインを選択するのが一般的である。

観察研究デザインによりワクチンの有効性を論じる場合、selection bias（選択バイアス）の影響を常に考慮する必要がある。これは、接種

者と非接種者で、全身状態やワクチン接種行動に関連する要因の分布が本質的に異なるために生じる偏りであり、ワクチンの有効性を過大評価することもあれば、過小評価することもある。例えば、健康な者が接種を受け、全身状態不良の者が接種を受けなかった場合、全死亡に対するワクチンの有効性を過大評価する可能性がある。逆に、呼吸器疾患等を有するハイリスク者に積極的にワクチンを接種した場合、インフルエンザ様疾患や肺炎に対するワクチンの有効性を検出できない恐れがある。このような偏りを排除するため、全身状態やワクチン接種行動に関連する要因での調整、propensity score の活用、pseudo-randomization、等が提唱されているが<sup>1,2)</sup>、この種の方法論は未だ確立されていない。

我々は、2003/04 シーズンにおいて、名古屋市厚生院特別養護老人ホームの入所者を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を評価する研究を実施した。残念ながら、当該シーズンは、インフルエンザの施設内流行に関する確たる論拠が得られなかった。それにもかかわらず、発熱性疾患、肺炎および全死亡に対するワクチンの有効性を検出するという奇妙な現象を認めた。結果的には、この有効性は selection bias の結果生じた見かけ上のものであった。そして解析過程において、selection bias を効果的に排除した。

本稿では、2003/04 シーズンの研究結果を報告するとともに、selection bias を排除する1つの手法となりうる方法論を提示する。

## B. 研究方法

デザインは前向き観察研究とした。2003年12月1日現在で名古屋市厚生院特別養護老人ホームに入所中であった者284人全員を対象とした。対象者本人より同意を得た者166人に市販の不活化インフルエンザワクチンを接種した(接種率59%)。接種は2003年12月上旬から中旬にかけて実施し、接種方法は0.5ml 1回皮下注射とした。

ベースライン時の情報として、①性、年齢、

②現在の喫煙状況、③心疾患、呼吸器疾患等の基礎疾患、④ステロイドあるいは免疫抑制剤の投与、⑤障害および痴呆に関する日常生活自立度、⑥アルブミン値、を収集した。

outcome は、a) インフルエンザ様疾患(鼻汁、咽頭痛、咳のいずれかの症状を伴う38.0℃以上の発熱と定義)、b) 肺炎、c) 全死亡、の3項目を設定した。観察期間は2003年12月1日より2004年3月28日までとした(2003年第49週から2004年第13週に相当)。特にa)に関しては、各症状の有無および最高体温を医療記録より毎週調査した。観察期間中、臨床症状よりインフルエンザ感染を疑う状況が発生した場合は、咽頭ぬぐい液を採取し、インフルエンザ迅速診断および培養検査を実施した。

解析には proportional hazard model および logistic regression model を使用し、各要因に対するハザード比(HR)とオッズ比(OR)を算出し、両者の結果を比較した。proportional hazard model による解析の場合、観察期間中に2回以上のイベントが発生したoutcomeに関しては、初回のイベント発生時をエンドポイントとした。説明変数は、すべて2分値として取り扱った。年齢に関しては対象者全員の中央値をカットオフ値とした。

解析の際、2種類の観察期間を設定した。つまり、i) 全観察期間(2003年12月1日から2004年3月28日)、ii) 当該シーズンの名古屋市におけるインフルエンザ流行状況より、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間」を除いた観察期間(2003年12月22日から2004年3月28日)とし、各々の観察期間中に発生したoutcomeに対するワクチンの有効性を比較した。なお、ワクチン接種後2週間以内に発生したoutcomeは除外した。

## C. 研究結果

対象者の脱落は認めず、284人全員を観察終了時まで追跡した。

観察期間中、インフルエンザ感染が疑われる対象者に迅速診断および培養検査を実施したが、陽性例は0人であった。従って、インフルエン

ザの施設内流行に関する確たる論拠は得られなかった。

表 1 に、接種群および非接種群の特性比較を示す。性、年齢、喫煙状況、基礎疾患の保有状況、ステロイドあるいは免疫抑制剤の使用に関しては、群間で差を認めなかった。日常生活自立度に関しては、接種群に比し非接種群で、寝たきりあるいは介護を要する痴呆を有する者の割合が有意に大であった。正常値以下のアルブミン値を有する者の割合は、非接種群で有意に大であった。

図 1 に、名古屋市における当該シーズンの定点あたりの平均インフルエンザ患者報告数の推移を、週ごとに示す。2003 年第 51 週 (12/15~12/21) までは、定点あたりの患者報告数は 1 人未満であり、2003 年第 52 週 (12/22~12/28) から 2004 年第 11 週 (3/8~3/14) までは 1 人を超えていた。本研究では、定点あたりの平均患者報告数が 1 人以上の週を「地域における流行あり」と定義した。従って、全観察期間のうち、2003 年 12 月 1 日から 12 月 21 日を「地域における流行を認めなかった期間」、つまり「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間」と設定した。

表 2 に、outcome を発生した対象者数を接種状況ごとに示す。なお、outcome のうちインフルエンザ様疾患に関しては、当初予想されたように、研究計画に従って評価することが困難であった。咽頭痛に関しては、対象者の多くが寝たきりかつ介護を要する痴呆を有していたため、本人からの情報収集が不可能であった。また、嚥下障害を有する者において咳を認めた場合、呼吸器感染症によるものか誤嚥によるものかの判断が困難であった。従って、解析の段階では 38.0 以上の発熱のみを考慮し、「全発熱性疾患」をもって outcome とした。

全観察期間 (2003 年 12 月 1 日より 2004 年 3 月 28 日) で見た場合、outcome を発生した対象者数の割合は、いずれの outcome に関しても接種群で有意に小であった。しかし、「地域における流行発生後の期間」、つまり、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低

い期間”を除いた観察期間 (2003 年 12 月 22 日より 2004 年 3 月 28 日) で見た場合、全死亡に関しては境界域の有意性が保たれたものの、発熱性疾患および肺炎に関しては差を認めなかった。

表 3~6 に、proportional hazard model による解析結果を示す。それぞれの outcome は、初回の 38°C 以上の発熱 (表 3)、初回の 39°C 以上の発熱 (表 4)、肺炎 (表 5)、全死亡 (表 6) である。全観察期間において発生した outcome を考慮した場合、いずれの outcome に関しても、ワクチン接種は少なくとも境界域の有意性をもって予防効果を示した (ワクチン接種の HR (95%CI) は、初回の 38°C 以上の発熱に対して 0.47 (0.28・0.78); 初回の 39°C 以上の発熱に対して 0.36 (0.15・0.90); 肺炎に対して 0.39 (0.13~1.14); 全死亡に対して 0.32 (0.11~0.97))。しかし、「地域における流行発生後の期間」、つまり、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間”を除いた観察期間”で解析を行った場合、各 outcome に対するワクチンの有効性はすべて消失した。一方、ワクチン接種以外の要因と各 outcome の関連は、観察期間を変更した後も大きく変化することはなかった。

表 7~10 は、logistic regression model により同様の解析を行った結果である。得られた結果は、表 3~6 に示したものとほぼ変わらなかった。

#### D. 考察

本研究では、インフルエンザの施設内流行に関する確たる論拠が得られなかった。それにもかかわらず、全観察期間の解析では、発熱性疾患、肺炎および全死亡に対するワクチンの予防効果が検出された。しかし、この有効性は、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間”を観察期間から除外することにより消失した。表 2 に示すように、非接種群における outcome 発生の多くは、地域での流行が明らかになる前に認められたものであった。従って、「全身状態の悪い者が接種をうけなかった」ため、selection bias による見かけ上の関連

が生じたことを示唆するものである。

昨年度の報告書において本研究計画を述べた際、「ワクチン接種行動に関連する要因に関する情報を考える限り収集し、解析の段階で調整できるのであれば、selection biasはある程度排除できると期待される」という趣旨の考察を述べた。当該施設においては、「対象者本人より同意を得た場合に限り、ワクチンを接種する」という基本方針があるため、ADLおよび痴呆の程度に関する特性の差そのものがワクチン接種行動の差を反映していると考えられていた。事実、表1に示すように、寝たきりの者や介護を要する痴呆を有する者を非接種群に多く認めた。

しかし実際は、これらの要因で調整するだけでは、selection biasを排除することができなかった。今回の例では、解析の段階で、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間」を観察期間から除外することが非常に有効な方法であった。これにより、「全身状態が悪かったため、引き続いて発生した outcome」を除外しえた。一方、ワクチンの有効性が真に存在する場合は、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間」を観察期間から除外することにより、有効性がより鋭敏に検出されると考えられる。

本稿で提示した方法論は、selection biasを排除するための手法として常に適用できるわけではないであろう。しかし、地域の流行状況を考慮した観察期間を新たに設定することにより、誤ってワクチン有効性を検出する可能性を避け得る、ということが示唆された。

#### E. 結語

2003/04 シーズンにおいて、名古屋市厚生院特別養護老人ホームの入所者 284 人を対象に、前向き観察研究の手法によりインフルエンザワクチンの有効性を検討した。当該シーズンでは、インフルエンザの施設内流行に関する確たる論拠が得られなかった。それにもかかわらず、全観察期間の検討では、全発熱性疾患、肺炎および全死亡の各 outcome に対するワクチンの有効性を検出した。しかし、「施設にインフルエンザ

が持ち込まれた可能性が極めて低い期間」を観察期間から除外した結果、ワクチンの有効性は消失した。

本研究により、インフルエンザウイルスの侵入がない施設においても、ワクチンの有効性を誤って検出する可能性が示唆された。この可能性を避けるために、「施設にインフルエンザが持ち込まれた可能性が極めて低い期間」を観察期間から除外することが、有効な手法であった。

#### 文献

- 1) Drake C and Fisher L. Prognostic models and the propensity score. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 183-187
  - 2) Hak E, Verheij Th JM, Grobbee DE, Nichol KL, Hoes AW. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 951-955
- 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
1. 特許取得：なし
  2. 実用新案登録：なし
  3. その他：なし