

B. 研究方法

デザインは前向き観察研究とした。2004年11月29日現在で名古屋市厚生院附属病院に入院中であった経管栄養患者のうち、研究参加について本人あるいは代諾者より同意を得た者56人(男/女:18/38、平均年齢83.7歳)を対象とした。接種に関して本人あるいは代諾者より同意を得た者39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67%)。接種は2004年12月上旬に実施し、方法は0.5ml1回皮下注射とした。

ベースライン時の一般情報として、性、年齢、入院後経過年数、過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種状況、基礎疾患保有状況、褥創の有無、ステロイドあるいは免疫抑制剤の投与、血液検査所見を収集した。また、経管栄養に関する特殊情報として、栄養方法(経鼻あるいは胃瘻)、栄養開始後の経過年数、起因疾患、1日の栄養カロリー量、栄養食の種類、過去1年間の誤嚥性肺炎の有無、を収集した。

観察期間は2005年第1週(1/3)から2005年第13週(4/3)とした。観察期間中、臨床的に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。

アウトカムとして①インフルエンザ様疾患(ILI:38°C以上の発熱に加え、咳の増加、喘鳴の増加、喀痰の増量のいずれか1つの症状を伴うもの)、②肺炎、③全死亡の各項目を設定した。発生状況の追跡は毎週実施し、医療記録あるいは看護記録に基づき、観察期間全体を通して1人の熟練した呼吸器内科医が情報収集を行った。特にILIの定義に含まれている「咳、喘鳴、喀痰」については、系統的手順にて評価を行った。まず、咳・喘鳴の有無を「なし:0、あり:1」、喀痰の量を「-:0、+:1、++:2、+++:3」と数値化し、毎週評価した。2004年第49週から53週(11/29~1/2)までの数値の平均値を「ベースラインの値」として算出し、その後、ベースラインの値と比較して数値の上昇を認めた週を「咳の増加、喘鳴の増加、あるいは喀痰の増量あり」と定義した。

解析にはlogistic regression modelを使用し、

接種のオッズ比(OR)を算出した。なお、ORの算出にあたっては、接種者において接種後2週間以内に発生したアウトカムは除外した。

C. 研究結果

1) 地域および院内の流行状況(2004/05シーズン)

図1に、名古屋市における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。当該シーズンは流行開始が例年と比較して遅れ、ピークは第7週から第9週であった。従って、当初設定していた観察期間を第17週(5/1)まで延長し、調査を続行した。なお、当該シーズンはB型インフルエンザが主流であった。

同じく図1に、対象者における培養陽性インフルエンザの人数をプロットした。今シーズンは、第6週に2人、第7週に1人、いずれも培養陽性B型インフルエンザ症例を認め、小規模ではあるがインフルエンザの施設内流行を確認した。院内における症例発生の時期は、地域における流行のピークとほぼ一致していた。

2) アウトカム発生状況

観察期間中、38°C以上の発熱を伴うILIは27人(接種/非接種=41%/65%)、39°C以上の発熱を伴うILIは11人(15%/29%)、肺炎は6人(13%/6%)、死亡は5人(10%/6%)であった。肺炎および死亡に関しては発生数が少なかつたため、最終的に多変量解析を行うことができなかった。従って、本報告書では、アウトカムを38°C以上あるいは39°C以上の発熱を伴うILIに限って解析を行った。

3) 特性比較

表1に、接種群および非接種群の特性比較を示す。詳細は平成16年度報告書に記載しているため、本報告書では要約した結果を示す。女性の割合は接種群で有意に大($P=0.028$)、平均年齢および経管栄養開始後年数は接種群で有意に大($P=0.006$ および 0.009)、1日の栄養カロリーは非接種群で有意に大($P=0.003$)であった。入院後の平均経過年数は、接種群で長い傾向を認めた($P=0.090$)。

4) ワクチン接種行動およびアウトカムとの関連

表 2 に、各要因とワクチン接種行動およびアウトカム (38°C以上の発熱を伴う ILI) との関連を Crude OR (95%CI) および P 値にて示す。

接種行動に関しては、「女性」「高齢」「経管栄養開始後年数が長い」という要因が、接種を受けやすいことと有意に関連していた (Crude OR=1.71-3.75, P=0.011-0.032)。一方、「一日の栄養カロリーが高い」ことが、接種を受けにくいことと有意に関連していた (Crude OR=0.51, P=0.011)。同様に、「入院後年数」「過去 1 年間の誤嚥性肺炎の有無」「随時血糖値」も、接種行動と関連していると示唆された (P=0.069-0.096)。

アウトカムに関しては、「過去 3 シーズンにインフルエンザワクチンの接種を受けている」ことが、38°C以上の発熱を伴う ILI を発生しやすい傾向にあった (Crude OR=3.30, P=0.069)。

以上の結果より、「性」「年齢」「過去 3 シーズンの接種状況」「経管栄養開始後年数」「一日の栄養カロリー量」「過去 1 年間の誤嚥性肺炎の有無」「随時血糖値」に加え、アウトカムとの関連の検討にて P 値が 0.20 未満であった「呼吸器疾患の有無」を潜在的交絡要因とした。

5) ワクチン有効性

表 3 にワクチン有効性を示す。全観察期間での解析では、38°C以上あるいは 39°C以上の発熱を伴う ILI いずれに関しても、接種群での発生割合が小であった。各アウトカムに対する接種の crude OR (95%CI) は、それぞれ 0.38 (0.12 - 1.24) および 0.44 (0.11-1.70)、潜在的交絡要因で補正した adjusted OR (95%CI) は、それぞれ 0.13 (0.01-1.70) および 0.42 (0.02-9.79) であった。いずれも統計学的有意には到らなかったが、OR の点推定値はいずれも ILI 発症抑制効果を示唆していた。

さらに鋭敏なワクチン有効性を算出するため、地域における流行を考慮し、観察期間を限定した解析を行った。つまり、図 1 において平均インフルエンザ患者報告数が定点あたり 10 人以上となった「第 5 週」を「地域における流行開

始」と定義し、観察期間を第 5 週以降に限定した解析を行った。統計学的解析モデルは、全観察期間と同じモデルを使用した。潜在的交絡要因で補正した adjusted OR (95%CI) は、欠損値を含む変数の影響により、全観察期間で得られた結果と全く同じとなった。

D. 考察

本研究は、インフルエンザワクチンの有効性を経管栄養患者に限定して検討した研究である。特殊な対象者に限定した過去の報告としては、免疫抑制剤を投与されている臓器移植患者²⁾、HIV 感染者³⁾、寝たきりの患者⁴⁾を対象とした研究等があるが、経管栄養患者に関する報告はない。

当該シーズンは、対象者における培養陽性インフルエンザ症例を確認した。症例数は 3 人であり、院内流行としては小規模であったが、院内におけるワクチン有効性を検討するための前提条件は満たされていた。

ワクチン有効性は統計学的有意には到らなかったが、ILI に対する OR の点推定値はいずれも 1 より小であり、発症抑制効果を示唆していた。結果が有意に到らなかった理由として、対象者数が少なかったこと、院内流行が小規模であったことが考えられる。また、今回アウトカムとして臨床症状による定義を採用したことにより、ILI による症状と微小な誤嚥による症状の鑑別が厳密には不可能であったため、nondifferential misclassification の影響により効果の希釈が生じたためとも考えられる。

本研究の独創的な点として、ILI の定義がある。通常、「38°C以上の発熱に加え、咳、咽頭痛、あるいは鼻汁のいずれか 1 つの症状を伴うもの」等の定義が一般的であるが、今回は対象が経管栄養患者と特殊であり、対象者自身が咽頭痛を訴えることは不可能であった。加えて、咳および鼻汁に関しては気道感染症状にかかわらず認められる場合が多い。従って、本研究では「38°C以上の発熱に加え、咳の増加、喘鳴の増加あるいは喀痰の増量のいずれか 1 つの症状を伴うもの」という独自の定義を行った。ILI の

評価に関しては、1人の熟練した呼吸器内科医が全観察期間を通して実施しており、特に「咳の増加、喘鳴の増加あるいは喀痰の増量」に関しては系統的な方法にて評価し、可能な限り主観的とならないように配慮した。

本研究では統計学的に有意な結果を得ることができなかったが、ILIに対するワクチン接種の発症抑制効果が示唆されたことより、今後対象者数を増やして検討する価値はあると思われる。

次年度は、HI価測定結果をもとに、免疫応答を中心として検討する予定である。

E. 結語

名古屋市において、経管栄養患者を対象としたワクチン有効性研究を実施した。接種の調整ORは、38℃以上の発熱を伴うILIに対して0.13 (95%CI: 0.01-1.70)であり、統計学的有意性を検出するには到らなかったものの、ORの点推定値は有効性を支持していた。

文献

1) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices

(ACIP). MMWR 2005; 54 (RR-8): 11-12

2) Slumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, Crump C and Hayden F. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 1996; 22: 295-302

3) Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, Glover L, Zeller B, Wong SJ, Baker I, Regnery H and Fukuda K. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. Clin Infect Dis 2001; 32: 1784-1791

4) Fukushima T, Nakayama K, Monnma M, Sekizawa K, Sasaki H. Influenza vaccination in bedridden patients. Arch Intern Med 1999; 159: 316-317

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

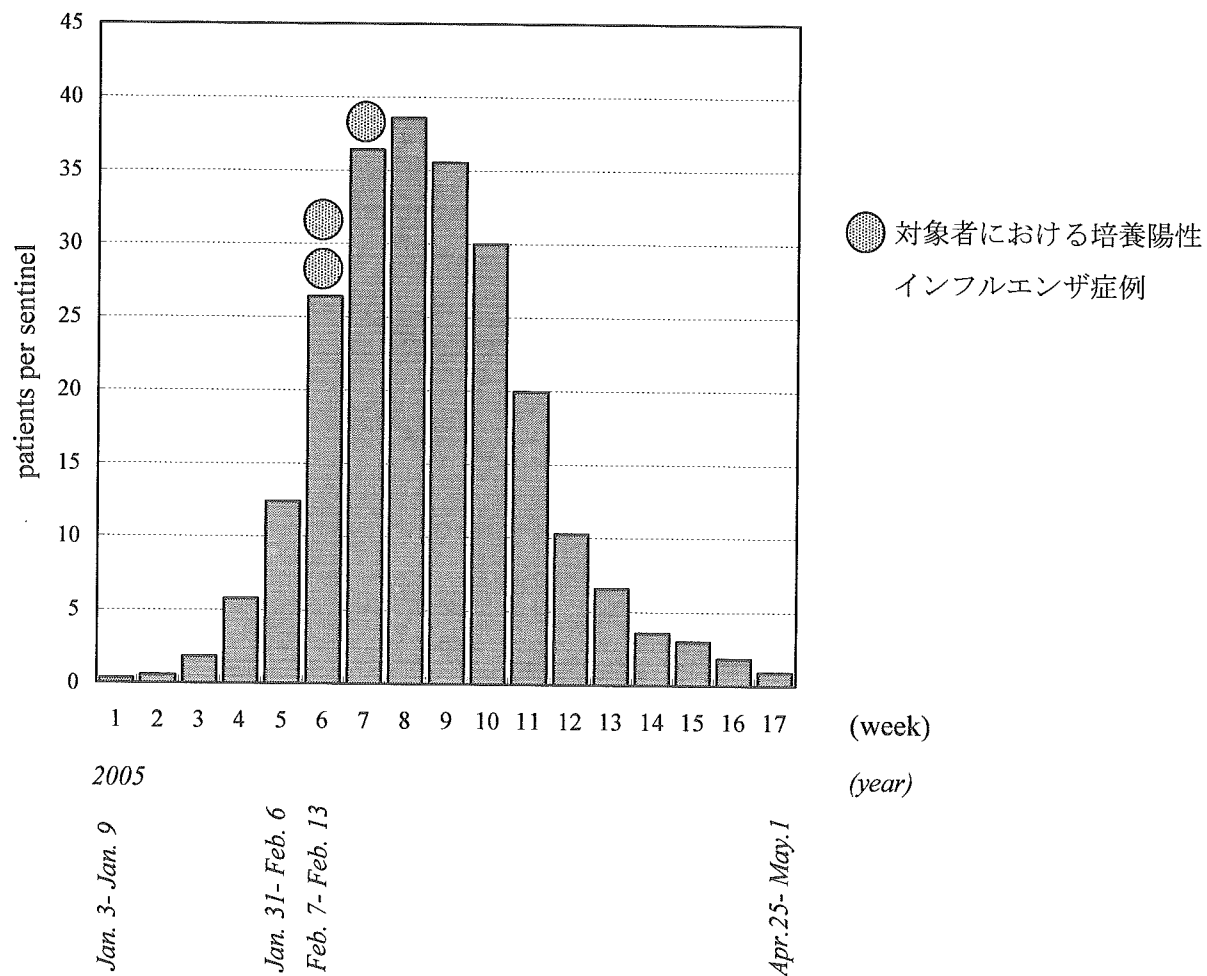


図1. 名古屋市における定点あたりの平均インフルエンザ患者報告数、および対象者における培養陽性インフルエンザ症例

表1. 特性比較

要因	接種群 ¹⁾ (N=39)	非接種群 ¹⁾ (N=17)	P値 ²⁾
性(女性)	30 (77)	8 (47)	0.028
年齢	86.5±9.6	78.5±9.6	0.006
入院後年数	2.3±1.4	1.6±1.0	0.090
過去3シーズンの インフルエンザワクチン接種(あり)	13 (39)	3 (23)	0.493
呼吸器疾患(あり)	24 (62)	10 (59)	0.848
経管栄養開始後年数	3.6±2.3	1.9±1.3	0.009
一日の栄養カロリー	769±154	909±144	0.003
過去1年間の誤嚥性肺炎(あり)	3 (8)	4 (25)	0.175
随時血糖(≥200mg)	7 (18)	4 (24)	0.719

1) 表中の数値はn (%)あるいは平均値±標準偏差。
2) カイ2乗検定あるいはWilcoxonの順位和検定。

表2. ワクチン接種行動/アウトカム(38°C以上の発熱を伴うILI)との関連

要因	ワクチン接種行動		アウトカム	
	Crude OR (95%CI)	P値	Crude OR (95%CI)	P値
性(女性)	3.75 (1.12 - 12.6)	0.032	0.65 (0.21 - 2.00)	0.512
年齢(10歳上昇毎)	2.34 (1.22 - 4.50)	0.011	0.88 (0.52 - 1.47)	0.618
入院後年数(1年上昇毎)	1.66 (0.96 - 2.85)	0.069	0.83 (0.55 - 1.25)	0.368
過去3シーズンの インフルエンザワクチン接種(あり)	2.17 (0.50 - 9.40)	0.302	3.30 (0.91 - 11.9)	0.069
呼吸器疾患(あり)	1.12 (0.35 - 3.56)	0.848	0.49 (0.16 - 1.44)	0.193
経管栄養開始後年数(1年上昇毎)	1.71 (1.13 - 2.60)	0.012	0.84 (0.65 - 1.09)	0.181
栄養カロリー(100cal/日上昇毎)	0.51 (0.31 - 0.86)	0.011	1.07 (0.77 - 1.49)	0.688
過去1年間の誤嚥性肺炎(あり)	0.25 (0.05 - 1.28)	0.096	3.21 (0.57 - 18.2)	0.188
随時血糖(≥200mg)	0.12 (0.01 - 1.28)	0.080	1.08 (0.14 - 8.26)	0.941

表3. ワクチン有効性

要因	接種群 ¹⁾ (N=39)	非接種群 ¹⁾ (N=17)	Cr-OR (95%CI)	Adj-OR ²⁾ (95%CI)	Adj-OR ³⁾ (95%CI)
全観察期間〔第1週～〕					
ILI (≥38°C)	16 (41)	11 (65)	0.38 (0.12 - 1.24)	0.38 (0.11 - 1.39)	0.13 (0.01 - 1.70)
ILI (≥39°C)	6 (15)	5 (29)	0.44 (0.11 - 1.70)	0.67 (0.15 - 2.99)	0.42 (0.02 - 9.79)
地域における流行を考慮した期間〔第5週～〕					
ILI (≥38°C)	16 (41)	10 (59)	0.49 (0.15 - 1.55)	0.48 (0.14 - 1.72)	0.13 (0.01 - 1.70)
ILI (≥39°C)	6 (15)	5 (29)	0.44 (0.11 - 1.70)	0.67 (0.15 - 2.99)	0.42 (0.02 - 9.79)

1) 表中の数値はn (%)。

2) 性、年齢で調整。

3) 性、年齢、入院後年数、呼吸器疾患の有無、過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種状況、経管栄養開始後年数、一日の栄養カロリー量、過去1年間の誤嚥性肺炎の有無、随時血糖で調整。

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

名古屋市厚生院における2004/2005シーズンB型インフルエンザ院内発生について

分担研究者	林 嘉光	名古屋市厚生院第一診療科
研究協力者	宮川 浩一	名古屋市厚生院第二診療科
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
分担研究者	鈴木 幹三	名古屋市港保健所
	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課

研究要旨

名古屋市厚生院は特別養護老人ホーム（特養）、救護施設、附属病院、及び関連施設からなる複合の医療福祉施設である。

2004/2005年シーズンに施設内で28人のB型インフルエンザ院内発生があり、全員がリン酸オセルタミビルを内服した。内服後37.5℃以下までの解熱に要した日数にはワクチン接種者（16人）と非接種者（12人）の間で有意差はなかったが、発症（発熱）からリン酸オセルタミビル内服開始日（診断日）までの日数は接種者で有意に長い傾向を認めた。

A. 背景

当施設では1994/1995年シーズン以来この10年間で施設内インフルエンザの流行を5回経験した。これらの院内発生と流行状況を解析したところ、いずれも入所者や入院患者に接する医療従事者・介護者によりインフルエンザウイルスが施設内に持ち込まれた可能性が示唆された。2004/2005年シーズンの職員のインフルエンザワクチン接種率は76.9%とインフルエンザに対する啓発活動を開始した1996/1997年シーズンの接種率20.5%に比較すると著明に増加した。しかし、2005年2月から3月にかけて施設内で入所者と入院患者の28人、職員16人のインフルエンザ発生があった。

この入所者と入院患者28人全員がB型インフルエンザと診断された。タミフル（リン酸オセルタミビル）の投与を行い、ワクチン接種者16人と非接種者12人の臨床経過、血清抗体価（HI価）について比較検討した。

B. 目的

B型インフルエンザを発症したワクチン接種者と非接種者における臨床経過、血清抗体価（HI価）の推移とタミフル治療による解熱期間について比較検討した。

C. 方法

名古屋市厚生院（特養、療養型病床、附属病院、関連施設）に入所あるいは入院中でインフルエンザ様疾患（37.5℃以上の発熱、咳、痰などのいずれか1つの症状を伴うもの）患者に対してインフルエンザ迅速キット（キャピリアFlu A、B）を使用し、B型インフルエンザと診断した28人を対象に観察研究を行った。観察期間は2005年第5週（1月31日）から2005年第13週（4月3日）とした。28人中10人において迅速診断と同日にウイルス培養を行った。

対象者はB型インフルエンザと診断した当日よりタミフル1日150mg5日間の内服を開始した。体温測定は最高体温が37.5℃以下になるま

で1日最低3回測定し、臨床経過を観察した。免疫応答に関しては17人で診断後1週間以内と約4週間後に採血し、血清抗体価（HI価）を測定した。

D. 結果

観察期間中に迅速診断キットでB型インフルエンザと診断した28人中、ウイルス培養を行った10人中9人においてB型インフルエンザが培養された。職員では2005年第5週よりA型2人、B型11人、型不明3人の計16人のインフルエンザ発生があった。施設内では2005年2月9日（第6週）に療養型病床で2人のB型インフルエンザが発生し、その後3月9日（第10週）より特養2階で16人が発症した。特養2階での発生状況は208号室の入所者から始まり、同室者や近隣の入所者に伝播した。3月15日（第11週）以降の発生は入所者がテレビ観賞に利用するグループワーク室での交差感染で伝播したことが推察された（図1）。

B型インフルエンザと診断された当日より28人全員がタミフルを内服した。ワクチン接種者と非接種者の特性比較を示す（表1、図2）。インフルエンザ様疾患発症日からタミフル内服開始までの日数は接種者で有意に長い傾向を認め、タミフル内服開始後37.5℃までの解熱に要した日数はワクチン接種者3.0±1.2日、非接種者4.5±5.0日と有意差はなかった。

ワクチン接種者16人中3人は発熱後平均16.0±12.8時間に実施した初回迅速診断では陰性であったが、発熱が続くため初回検査から平均56.2±12.0時間後に実施した再検査では陽性と判明した。

81歳、男性症例を示す。初発症状は体温37.4℃と熱感、咳であった。13時間後に行った迅速診断は陰性であったが、38℃台の発熱が続くため47時間後の再検査でB型インフルエンザと判明した（図3）。

ワクチン接種者（12人）と非接種者（5人）で診断後1週間以内と約4週間後に採血し、HI価を測定した。

B/上海に対するペア血清の抗体価では4倍

以上の抗体価上昇率は接種者91.7%、非接種者80.0%と接種者で高率であった（図4）。平均抗体価の推移では接種者で有意な上昇を認めた（図5）。

転帰は改善27人、死亡1人であった。死亡例はワクチン接種者で、インフルエンザ発症2日後に不整脈と心不全により死亡した。

E. 考察

インフルエンザの感染免疫として高い血中抗体価レベルは重要であるが、高い抗体価を有するヒトでもインフルエンザに罹患する。ただし、血中抗体価が高ければ、上気道の炎症部位に血中抗体が滲みだしてウイルスを中和し、それ以上のウイルスの増殖を抑制して有熱期間が短縮することが知られている。この中和抗体の測定は困難なため、ほぼ平行な関係にあると考えられるHI抗体の測定が簡便に測定できることから、実際の日常診療において代用されている。

本研究ではワクチン接種者においてインフルエンザ様症状発現から迅速診断陽性確認までの期間が有意に長かった。ワクチンを接種することで体内にはIgG分画中の中和抗体とHI抗体を産生させることから、接種者においては中和抗体の作用により上気道でのウイルス増殖が非接種者に比較し緩徐なため、ウイルス量が迅速診断のウイルス検出限界以上に増えるのに時間を要したことが推測された（図6）。

抗ウイルス薬のタミフルはA型インフルエンザ感染では有熱期間を短縮することが知られている。しかし、B型インフルエンザを対象としたこの研究では37.5℃以下までの解熱に要した日数はワクチン接種者、非接種者を問わず、日数を要し、やはりA型に比べB型インフルエンザに対してはタミフルの効果が劣る印象を受けた²⁾。

F. 結語

今回の研究ではワクチン接種者においてインフルエンザ感染から症状発現までの期間が長くなる傾向がみられた。また、インフルエンザ感

染後の平均抗体価も接種者で有意に高値を示した。

文献

- 1) 武内可尚：インフルエンザワクチンの効果発現機序. 日本醫事新報, 2000 ; No3954 : 113-114
- 2) 柏木征三郎、菅谷憲夫、河岡義裕：抗インフルエンザウイルス薬と耐性化（鼎談）. インフルエンザ, 2005 ; 6 : 9-20

G. 健康危険情報 なし

H. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

第48回日本感染症学会中日本地方会総会
名古屋市厚生院におけるインフルエンザ発症事例とワクチン接種状況. 名古屋市厚生院 林 嘉光、名古屋市港保健所 鈴木幹三、大阪府立公衆衛生学研究所感染症部ウイルス課 加瀬哲男、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室 福島若葉

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。) なし

特養2階でのB型インフルエンザ流行

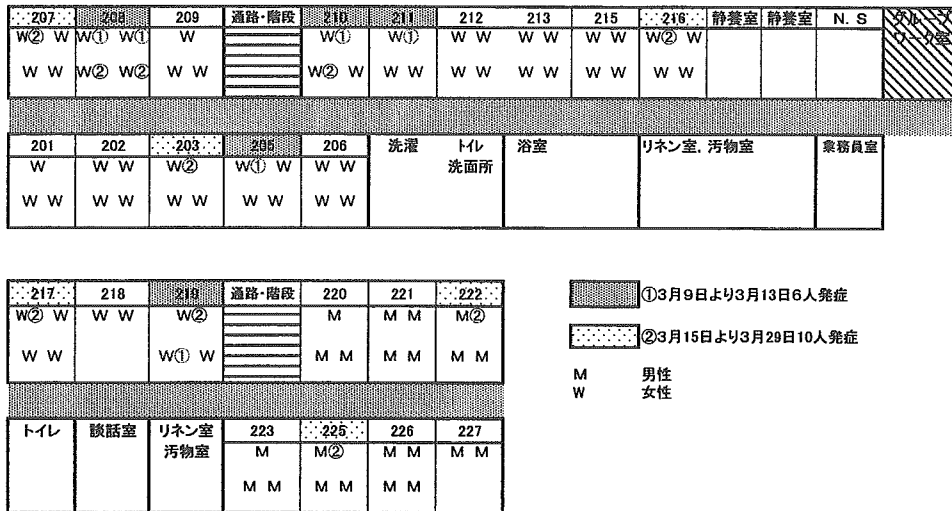


図1

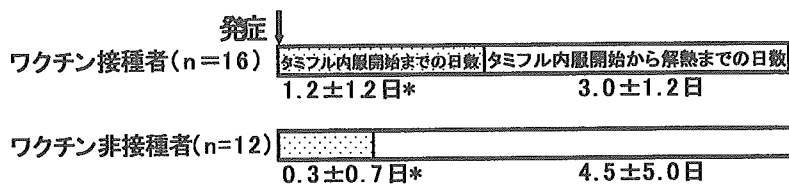
接種者と非接種者の特性比較

	接種者 (n=16)	非接種者 (n=12)	P値†
男性(%)	2 (13)	3 (25)	0.624
年齢 (平均値±標準偏差)	88.1±5.6	86.2±7.3	0.486
発症日からタミフル内服開始までの日数 (平均値±標準偏差)	1.2±1.2	0.3±0.7	0.025
タミフル内服開始から解熱までの日数 (平均値±標準偏差)	3.0±1.2	4.5±5.0	0.514

† Wilcoxonの順位和検定。ただし、性別に関してはFisherの直接確立検定

表1

接種者と非接種者の特性比較



*p<0.1

図2

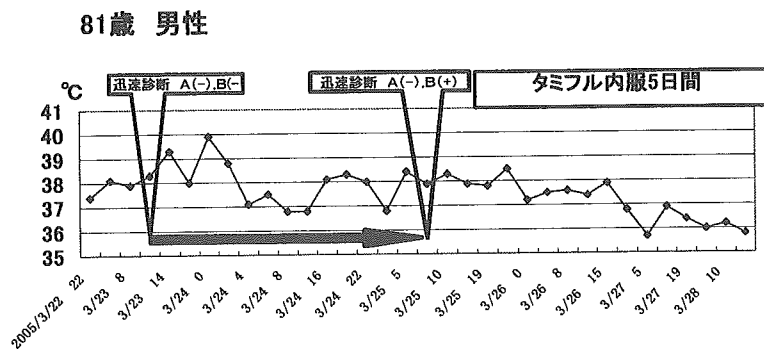


図3

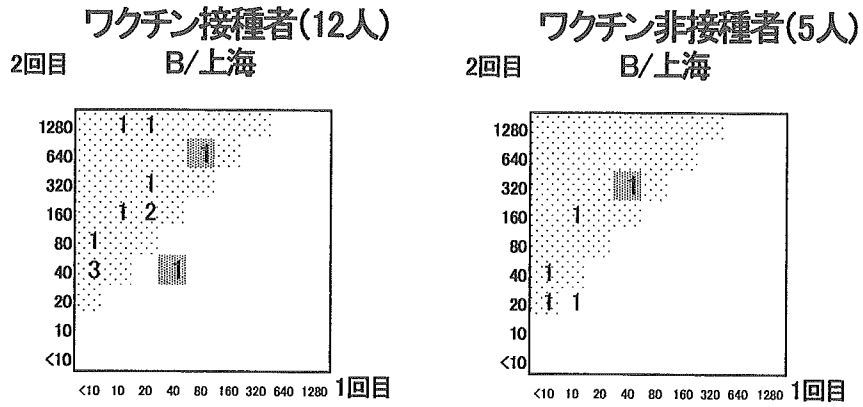


図4

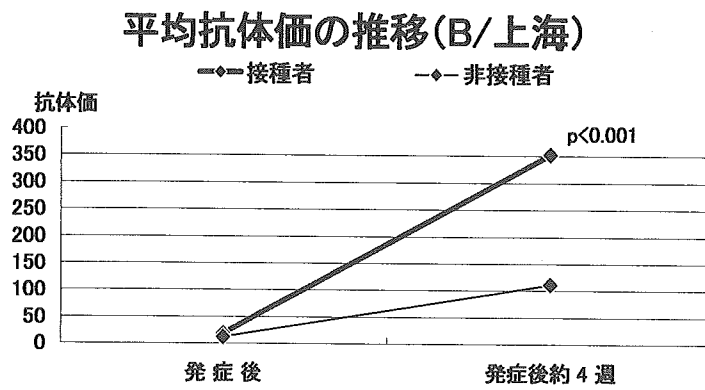


図5

インフルエンザウイルス量と症状

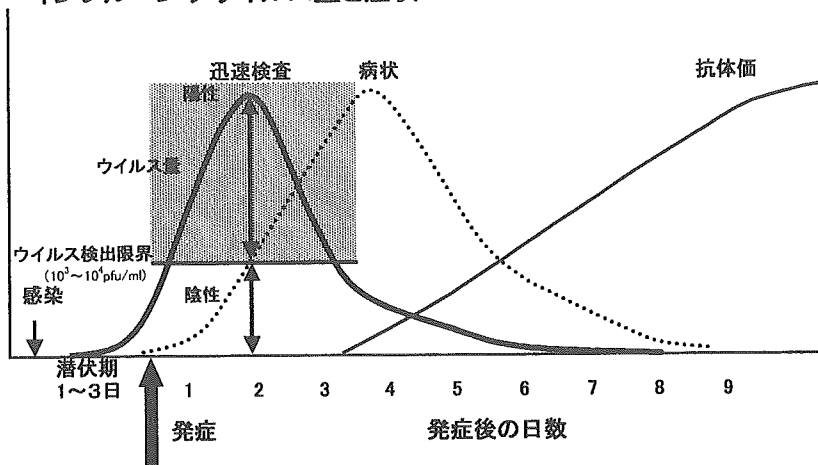


図6

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

高齢者におけるシスチン/テアニン摂取がインフルエンザワクチン接種後の
抗体価におよぼす影響についての検討

分担研究者 林 嘉光 名古屋市厚生院第一診療科
研究協力者 宮川 浩一 名古屋市厚生院第二診療科
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

名古屋市厚生院の施設入所者のうち、インフルエンザワクチン接種を希望する者を対象とし、無作為にアミノ酸食品（シスチン/テアニン食品）摂取群と対照食品摂取群の2群に分け、1日1回当該被験食品を14日間摂取させた。摂取開始前および後に問診、採血を行い、被験食品摂取による臨床症状の変化の観察および安全性評価を行った。被験食品摂取終了後にインフルエンザワクチンを接種し、その1ヵ月後に採血を行う。ワクチン接種前後のインフルエンザ抗体価を測定し、被験食品摂取による抗体価上昇効果について評価する。インフルエンザ流行終了後に対象者のインフルエンザ罹患について調査し、被験食品摂取による臨床症状の相違についても評価する。

A. 研究目的

ヒトは加齢とともに各種生理機能が低下するが、免疫機能の低下もその事象の一つである。近年、わが国の人口構成が高齢化した結果、免疫機能の低下した高齢者が増加している。高齢者におけるインフルエンザ感染は重篤化しやすく、時には死に至ることもあるためその感染予防対策は非常に重要である。

シスチン/テアニン食品は食品添加物として使用されているアミノ酸であるL-シスチンおよびL-テアニンを成分とする食品である。これまでの研究では老齢マウスにおいて、抗原特異的抗体産生能が低下するが、シスチン/テアニンの経口投与で血中の抗原特異的IgM、IgG抗体を増加させることが明らかとなった。また、老齢マウスインフルエンザ感染モデルにおいて、シスチン/テアニンは感染後の肺におけるウイルス価を有意に減少させることも確認されている。これらの結果はシスチン/テアニン食品が高齢

者のインフルエンザに対する免疫応答を改善する作用を有する可能性を示唆している。一方、ヒトにおいては既に成人での感冒罹患率の低下効果が確認されている。本食品の安全性については、これまで有害事象の報告はみられない。

そこで、本研究では高齢者におけるシスチン/テアニン食品の摂取がインフルエンザワクチン接種による抗体産生に関して増強効果をもたらすかを臨床的に検討する。

B. 研究方法

研究デザインは前向き比較対照試験である。研究対象者の選択基準は①65歳以上、②性別は特に問わないが、男女比1:3を超えないことが望ましい、③研究の目的、方法、研究期間中の注意事項を理解し、本研究に参加することに文書にて同意したものとした。一方、①慢性腎炎などの腎障害の既往を有する者、②肝硬変、慢性肝炎等の肝疾患と診断されている者、③重篤

な心疾患を有する者、④ワクチン接種によりアレルギー反応が惹起されると想定される者、⑤極端な低栄養状態の者（血清アルブミン値が2.7g/dL以下など）、⑥上記以外で担当医師が本研究の対象として不適当と判断した者を対象から除外した。

目標研究対象者数は60名とし、シスチン/テアニン群と対照群の2群に性別を考慮した無作為割付をおこなった。各群の対象者はシスチン/テアニン群ではL-シスチン700mgとL-テアニン280mgを含むアミノ酸食品、対照群ではセルロース930mgとグルタミン酸ナトリウム50mgを含む対照食品をそれぞれ1日1回、14日間、二重盲検法により摂取した。被験食品の摂取を完了した対象者に対して摂取終了後にインフルエンザワクチンを接種した。

被験食品の摂取前と摂取終了時およびインフルエンザワクチン接種1ヵ月後に担当医による問診、臨床症状の観察および採血検査による臨床検査値の評価をおこなった(図)。また、ワクチン接種前と接種1ヵ月後のインフルエンザウイルス抗体価(HI価)を測定した。

インフルエンザ流行シーズン終了時に研究対象者のインフルエンザ様疾患罹患状況および臨床症状についても調査する。

C. 研究結果

研究対象者として67名を登録した。このうち65名が被験食品摂取を完了し、インフルエンザワクチン接種ならびに採血検査をうけた。被験食品摂取により何らかの異常を訴える者はいなかった。

研究対象者の背景因子について検討したところ、年齢、性別、体重、日常生活動作能力および前年度のインフルエンザワクチン接種者数のいずれにおいてもシスチン/テアニン群と対照群の間に有意な差を認めなかった(表1)。

D. 考察

高齢者におけるインフルエンザ発症は重篤化しやすく、時には生命に影響をおよぼすこともあるため、有効な予防対策を講じることが重要

である。65歳以上の高齢者をはじめとするハイリスク者に対するインフルエンザワクチン接種は重篤な合併症を減少させることが明らかにされている¹⁾。しかし、高齢者では免疫応答反応が低下していることから、ワクチン接種後に誘導される抗体価が低く、高齢者ではワクチンの有効性が低い²⁾³⁾。高齢者施設である当院では職員をはじめ、施設内入所者に対してインフルエンザワクチン接種をうけるよう積極的にはたらかけてきた(表2)⁴⁾。その結果、入所者における2005/06シーズンの接種率は76.8%に達したが、2004/05シーズンではB型インフルエンザが施設内で流行した。これらの事実から、ワクチン接種により発病防止に十分な抗体価の上昇が得られるような方策が必要である。

シスチン/テアニン群と対照群の背景因子の比較では、いずれの因子も群間の有意差なく無作為化がおこなわれた(表1)。また、シスチン/テアニン食品の摂取により臨床症状に関する異常はみられず、同食品の安全性を確認できた。今後は被験食品摂取前後とワクチン接種前後のHI価の測定結果を基に、シスチン/テアニン食品の有効性について解析をおこなう予定である。

文献

- 1) Recommendations of the advisory committee on immunization practice (ACIP). Prevention and control of influenza. MMWR, 54:1-9,2005.
- 2) McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, et al. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. J Am Geriat Soc 38:652-658,1990
- 3) Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. JAMA 272:1661-1665,1994
- 4) 林 嘉光. 名古屋市厚生院におけるインフルエンザ発生事例とワクチン接種状況. 名古屋市厚生院紀要 31:5-8,2005

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

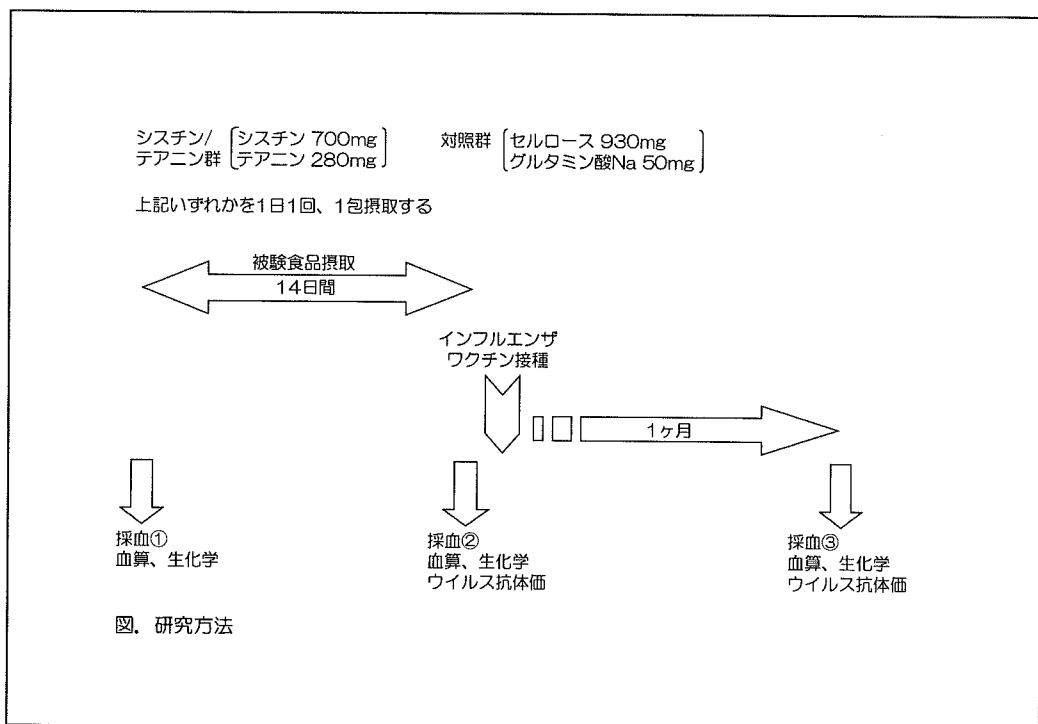


表 1. 研究対象者の背景因子比較

	シスチン/テアニン群 (n=32)	対照群 (n=33)	P 値
男：女	14：18	15：18	0.911 ¹⁾
年齢（歳）	76.0±9.2	77.4±8.9	0.466 ²⁾
体重（kg）	46.8±9.8	45.7±9.9	0.679 ²⁾
日常生活動作能力	J	3	0.672 ³⁾
	A	8	0.828 ¹⁾
	B	16	0.906 ¹⁾
	C	5	1.000 ³⁾
前年度ワクチン接種者(人)	25	22	0.450 ¹⁾

表中の数値は平均±標準偏差

1) χ^2 検定、2) Mann-Whitney 順位和検定、3) Fisher Exact 検定

J：何らかの障害等を有するが、日常生活はほぼ自立しており独力で外出する。

A：屋内での生活は概ね自立しているが、介助なしには外出しない。

B：屋内での生活は何らかの介助を要し、日中もベッド上での生活が主体であるが、座位を保つ。

C：一日中ベッド上で過ごし、排泄、食事、着替えにおいて介助を要する。

表 2. 名古屋市厚生院におけるインフルエンザワクチン接種率

	特養入所者(%)	一般病棟・療養病棟入所者(%)	職員(%)
2001/02 年	42.9	24.5	51.2
2002/03 年	59.9	25.5	52.1
2003/04 年	58.5	15.2	61.1
2004/05 年	44.5	35.8	76.9

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

地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究
—診療所受診者の症例対照研究—

分担研究者 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
加瀬 哲男 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員
研究協力者 土井たかし 国保和知診療所長
河野 正孝 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

地域におけるインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患阻止効果を評価することを目的として、2004/05 シーズンに 2 地域の診療所でインフルエンザと診断された患者を症例とし、性・年齢・居住地域をマッチさせて対照を選択し、それらのワクチン接種歴を比較する症例対照研究を行った。その結果、65 歳未満を対象とした解析では、インフルエンザの罹患をおおむね 5 分の 1 以下に減少させることが示唆された。しかし、診療所で診断された症例をアウトカムとして用いる場合には、基礎疾患等による交絡はもとより、特に、対象者がインフルエンザに罹患した時の受療行動がインフルエンザワクチン接種行動と関連している可能性、および医師のインフルエンザの診断が患者のインフルエンザワクチン接種情報の影響を受ける可能性（いずれも交絡）について評価しておかなければならない。前者については、65 歳以上の患者ではワクチンを接種した者ほど診療所でのインフルエンザ診断を受けやすい傾向があると考えられた。後者については、診断過程の問診情報を検証した結果、その影響は比較的小さいと考えられたが、このような検証は、その都度行わなければならないと考えられた。

A. 研究目的

地域におけるインフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患阻止効果を、症例対照研究によって評価することを目的とする。診療所で診断された症例を用いる場合には、基礎疾患等の有無によって接種状況が異なるという交絡はもとより、特に、対象者がインフルエンザ様疾患に罹患した時の医療機関受療行動や医師がインフルエンザを診断する過程から生じる交絡を評価しておかなければならない。これは、症例対照研究だけでなく、診療所で診断された症例をアウトカムとするコホート研究でも同じ

である。したがって、その評価方法についても検討した。さらに、症例対照研究をわが国におけるインフルエンザワクチン有効性のモニタリング方法として利用できるかどうかについても考察した。

B. 研究方法

平成 17 年 1 月 1 日より平成 17 年 4 月 30 日までの期間に、京都府相楽郡和東町の国保和東診療所および京都府船井郡和知町の国保和知診療所で「インフルエンザ」と診断された者を症例とした。当初の計画では、「インフルエンザ」

の診断は臨床診断とし、発病後受診時まで最高体温と迅速検査の実施の有無・結果については記録することとしたが、当該シーズンは両研究対象地域においてインフルエンザの流行はB型を主体とした散発的流行で、明瞭なピーク期間は認められなかった。したがって、インフルエンザウイルス検出迅速検査で陽性となった者を症例とした。また、それぞれの一部の症例の咽頭ぬぐい液について、大阪府立公衆衛生研究所でウイルス分離を行い、流行株の確認を行った。迅速検査キットは、和知町では住友バイオメディカル社製 Quick veu ラピッド SP influ、和東町では日本ベクトン・ディキンソン社製のキャピリア Flu A+B を使用した。

症例および対照に対して郵送によって自記式質問票調査を行った。症例および対照候補者共通の質問項目としては、平成 16 年 10 月～12 におけるインフルエンザワクチン接種の有無および交絡となりうる状況（糖尿病、ぜんそく、慢性気管支炎、肺気腫、その他の肺の病気の有無、ふだんからカゼをひきやすいか、ふだんの健康状況、喫煙状況、本人や家族が日常的に人混みに出かけるか、家族に学校へ通う人がいるか、シーズン中にインフルエンザにかかった人や熱を出した人がいるか）である。対照候補者に対してはさらに、症例診断時点までの、発熱・呼吸器症状などの出現状況について質問した。

対照候補は住民基本台帳で症例の記載されている欄から下へたどり、近隣地域（同じ行政地区）で、性（一致）、年齢（±3～5歳）がマッチする者を5名、選んだ。対照候補から返送された調査票の内容から、症例の診断時点までインフルエンザに罹患していない者を対照として確定した。症例で調査票が返送されて来なかった場合は、診療時に問診で確認したインフルエンザワクチン接種状況を使用した。症例対照間で条件付きロジスティック回帰分析を行って、インフルエンザワクチン接種歴のある場合のインフルエンザ罹患オッズ比を求めた。また、質問票の背景因子に関する傾向性スコア（propensity score）を作成して交絡の調整を行った。

次いで、対象者がインフルエンザ様疾患に罹患した時の医療機関受療行動や医師がインフルエンザを診断する過程から生じる交絡の評価が必要である。本研究では、対象者がインフルエンザ様疾患に罹患した時の医療機関への受療行動とインフルエンザワクチン接種の関連に関する検証はむずかしいが、診断過程における交絡については次の方法で検証した。

方法としては、和東診療所において平成 17 年 2 月 1 日から 4 月 30 日までの間に急性上気道炎、急性咽頭炎、急性気管支炎などの急性の呼吸器系炎症疾患の診断を受けた者について、診療録から、シーズン前のワクチン接種の有無に関する問診、最高発熱時の体温または診察時の検温結果、咳嗽、咽頭痛、鼻汁、頭痛、関節痛および筋肉痛の有無に関する問診、並びにウイルス検出迅速検査の実施の有無およびその結果を調査した。問診の記載は、「あり」、「なし」（それぞれ、あり、なしと明記されたもの）、および「不明」（記載なし）とした。ただし、ワクチン接種の有無に関しては、同一の診療録冊子にワクチン接種時の記載がされているものは、当該受診時の記載がなくても「ワクチン接種あり」と問診したとみなした。

これらの情報がウイルス迅速検査実施に対して与えている影響を、クロス分割表やロジスティック解析によって評価した。なお、慢性疾患や寝たきり等で長期在宅治療を受けている者は対象から除外した。理由として、インフルエンザに感染する状況が健常者と異なることや、診療録の診断名として急性呼吸器炎症性疾患と記載されていても基礎疾患に起因する発熱等や誤嚥性のものなどを除外できないためである。

なお、本研究は京都府立医科大学疫学研究倫理審査委員会の承認（受付番号 11）を受けた。

C. 研究結果

1. ワクチンの有効性

症例は、和東診療所 28 人、和知診療所 14 人であった。平均年齢は 46.3 歳（SD: 17.8、範囲 17～86 歳）であった。これらに対する対照候補

者 210 人の平均年齢は 47.6 歳 (SD: 17.6、範囲 16~89 歳) であった。質問票が返送された者は和東町 84 人 (返送率 59.2%)、和知町 55 人 (同 78.5%) であった。これらのうち、ワクチン接種に関する回答がなかった者が 6 人あった。発熱があった者が 10 人、わからないと答えた者が 2 人、無記入の者が 5 人あり、これらは対照として不適格とした。これらの結果として有効な症例対照ペアは、和東町で 27 症例 74 対照、和知町で 12 症例 45 対照が解析対象となった。

解析対象の症例は、65 歳以上は和東診療所で 4 人、和知診療所で 3 人、65 歳未満はそれぞれ 22 人と 9 人であった。性別には和東診療所で男 12 人、女 15 人、和知診療所で男 4 人、女 8 人であった。平均年齢は 45.8 歳 (SD: 17.9、範囲 17~86 歳) であった。対照の平均年齢は 47.3 歳 (SD: 17.7、16~89 歳) であった。インフルエンザウイルス迅速検査の結果は、和東診療所 A 型が 3 人、B 型が 25 人であり、和知診療所では型判別を行っていない。大阪府立公衆衛生研究所へ送付された検体については、和東診療所からは迅速検査で A 型と判定された 1 検体および B 型と判定された 7 検体が送付され、後者のうち 4 検体から B 型ウイルスが分離された。和知診療所からは 3 検体が送付され、いずれも B 型ウイルスが分離された。ワクチン株との抗原類似性は、本シーズンの B 型ワクチン株に対する抗血清が国立感染症研究所より配布されなかったため、検討されていない。

ワクチン接種の有効性を条件付きロジスティック回帰によるオッズ比として算出した (表 1)。ワクチン接種行動が、町からの補助のある 65 歳以上と 65 歳未満とで全くことなるので、本来はマッチングさせているので解決済みであるはずだが、別群として解析した。このとき、症例と対照の年齢が 65 歳を越えてまたがったペアについて、65 歳未満群の症例でペアを作れなくなったものが 1 例あったため、これを除外した。

背景因子による交絡の調整を、糖尿病、ぜんそく、慢性気管支炎、肺気腫、ふだんからカゼ

をひきやすいか、ふだんの健康状況、および喫煙状況に関する傾向性スコア (ps1)、本人や家族が日常的に人混みに出かけるか、家族に学校へ通う人がいるかに関する傾向性スコア (ps2)、および前記すべてに関する傾向性スコア (ps3) を用いて行い、有効性のオッズ比を算出した (表 2)。傾向性スコアは、前記背景因子を独立変数、ワクチン接種を従属変数として条件付きロジスティック回帰を行って、各対象者について求められるロジスティック・スコアを用いた。

一方、調査票の返送に関する偏りを修正するために、対照者で調査票を返送しなかった者が、すべてワクチン非接種者であったとした場合のオッズ比を求めた (表 3)。

2. 診断過程での交絡の検証

平成 17 年 2 月 1 日から 4 月 30 日までの間に、和東診療所において急性の呼吸器炎症性疾患と診断された者は 181 件 (実人数は 170 人、男 100 件、女 81 件、65 歳以上 75 件) であり、そのうちウイルス迅速検査を実施された者は 59 人で、結果が陽性であった者は 29 人 (A 型 3 人、B 型 26 人) であった (迅速検査実施数以後は件数と実人数が一致)。

受診時に問診された最高発熱時または診察時検温結果の高い方の体温と検査実施状況およびその結果を表 4 に示す。体温が高いほど検査実施者の割合が増加し、陽性者の割合も増加している。一方、ワクチン接種の有無と検査実施状況の関連は表 5 の通りであり、「接種なし」と答えた者に対して検査を実施する傾向がみられる。さらに、各症状と検査実施状況の関連を表 6 に示す。関節痛のあった者 (22 人) は全員が迅速検査を実施されていた。この内訳として、発熱が 37℃未満であった者は 4 人、37℃台が 8 人、38℃以上が 10 人であった。また、ワクチン接種の問診の結果「接種無し」が 16 人、「接種あり」2 人、問診の記載のなかった者が 4 人であった。他の症状としては、筋肉痛のあった者がほぼ全員、頭痛のあった者の約半数が検査を実施されていたほかは、症状とウイルス迅速検査実施との関連はあまりみられなかった。