

表1 発病の有無別、2回接種後 HI 価の幾何平均

年齢	発病	
	無し	有り
(H1N1)		
全例	48.7	41.8
0歳児	23.6	21.8
1歳児	38.3	47.6
2歳児	78.7	69.6
3歳児	73.8	58.1
(H3N2)		
全例	78.7	44.4
0歳児	31.6	38.3
1歳児	57.0	40.0
2歳児	136.7	105.6
3歳児	142.9	29.0
(B)		
全例	36.2	30.7
0歳児	15.2	13.0
1歳児	28.9	30.8
2歳児	54.0	52.8
3歳児	65.9	58.1

表2 年齢で層化した、2回接種後 HI 価と発病との関連

①H1N1

HI価	発病率 n/N (%)	OR(95%CI)
全体		
<1:40	13/71 (18)	1
≧1:40	34/148 (23)	1.33(0.65-2.72)
0歳		
<1:40	8/32 (25)	1
≧1:40	8/22 (36)	1.71(0.53-5.59)
1歳		
<1:40	3/23(13)	1
≧1:40	5/32(16)	1.23(0.26-5.78)
2歳		
<1:40	0/7(0)	1
≧1:40	10/47(21)	計算不能
3歳		
<1:40	2/9(22)	1
≧1:40	11/47(23)	1.07(0.19-5.92)

②H3N2

HI価	発病率 n/N (%)	OR(95%CI)
全体		
<1:40	20/77(26)	1
≧1:40	27/142(19)	0.67(0.35-1.29)
0歳		
<1:40	8/25(32)	1
≧1:40	8/29(28)	0.81(0.25-2.61)
1歳		
<1:40	3/24(13)	1
≧1:40	5/31(16)	1.35(0.29-6.29)
2歳		
<1:40	1/11(9)	1
≧1:40	9/43(21)	2.65(0.3-23.26)
3歳		
<1:40	8/17(47)	1
≧1:40	5/39(13)	0.17(0.04-0.63)

表 3 A(H1)接種後 HI 価で層化した、A(H3)接種後 HI 価と発病との関連

	A(H1)≥1:40		A(H1)<1:40		全体	
	A(H3)≥1:40	A(H3)<1:40	A(H3)≥1:40	A(H3)<1:40	A(H3)≥1:40	A(H3)<1:40
発病(%)						
有り	26(21)	8(35)	1(5)	12(22)	27(19)	20(26)
無し	96(79)	15(65)	19(95)	42(78)	115(81)	57(74)
合計	122	23	20	54	142	77
Crude-OR(95%CI)	0.51(0.19-1.33)		0.18(0.02-1.52)		0.67(0.35-1.29)	
OR <sub>M-H</sub> (95%CI)	0.39(0.17-0.91)					

表 4 多変量ロジスティック回帰分析による A(H3)の 2 回目接種後 HI 価と発病との関連

要因	カテゴリー	OR(95%CI)			
		単変量解析	多変量解析 <sup>*1</sup>	多変量解析 <sup>*2</sup>	多変量解析 <sup>*3</sup>
A(H3)HI価	≥1:40/<1:40	0.67(0.35-1.29)	0.43(0.19-0.98)	0.68(0.35-1.35)	0.42(0.18-0.95)
A(H1)HI価	≥1:40/<1:40	1.33(0.65-2.72)	2.20(0.93-5.47)		2.67(1.06-7.14)
年齢	1歳ごと	0.92(0.69-1.22)		0.94(0.70-1.26)	0.83(0.60-1.14)

\*1 モデルに含めた変数: A(H3)HI価(≥40/<40), A(H1)HI価(≥40/<40)

\*2 モデルに含めた変数: A(H3)HI価(≥40/<40), 年齢

\*3 モデルに含めた変数: A(H3)HI価(≥40/<40), A(H1)HI価(≥40/<40), 年齢

<表中略号>

OR: オッズ比

OR<sub>M-H</sub>: Mantel-Haenszel オッズ比

95%CI: 95%信頼区間

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

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの接種量と免疫原性に関する研究

分担研究者	入江 伸	医療法人相生会	九州臨床薬理クリニック
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院	
	進藤 静生	医療法人	しんどう小児科医院
	横山 隆	医療法人	横山小児科医院
	山下 祐二	医療法人	やました小児科医院
	芝尾 京子	医療法人	しばおクリニック
	小柳 英樹	医療法人相生会	どうどうクリニック
	石橋 元規	医療法人相生会	九州臨床薬理クリニック
	伊藤 一弥	株式会社	メディサイエンスプランニング
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	
主任研究者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	

研究要旨

乳幼児(4歳未満)を対象として、諸外国で規定されている接種量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)のインフルエンザワクチンを接種し、ワクチンの免疫原性を検討することを目的とした(2006/07シーズン、前向きコホート研究)。保護者(代諾者)による文書同意が得られた4歳未満の乳幼児(6.0~11.9(月)、1.0~1.9(年)、2.0~2.9(年)、3.0~3.9(年)の4区分)に、インフルエンザワクチンを4週間の間隔をおいて2回接種する。HI抗体価測定用採血については、接種前、1回目接種の4週後、2回目接種の4週後に、計3回実施する。同時にハガキによる接種後の副反応調査を実施する。現在、小児科診療所(6施設)で270例のワクチン接種および採血が完了し、抗体価測定中である。

A. 研究目的

わが国では諸外国に比べ、乳幼児への接種量が少なく(1歳未満:0.1mL、1歳以上6歳未満:0.2mL)、現行接種量に疑問が呈されている。05/06シーズンに本研究班において実施した研究では、0歳児で特に低い接種後HI価を認めたことに加え、1歳児でも接種量が等しい2歳児・3歳児に比べて接種後HI価が低いという結果を得た。若年小児における接種後HI価の差は、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子、接種量などが関与していると考えられた。

そこで、乳幼児(4歳未満)を対象として、諸外

国で規定されている接種量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)のインフルエンザワクチンを接種し、ワクチンの免疫原性を検討することとした。また、1回目、2回目それぞれのワクチン接種後48時間の副反応調査を行う。

B. 研究方法

対象

対象は、2006年10月以降にインフルエンザワクチン接種を希望して小児科診療所(6施設)を受診した4歳未満乳幼児で、文書による保護者(代諾者)の同意が得られた者である。6.0~

11.9(月) (以下 0 歳児) 、 1.0~1.9(年) (以下 1 歳児) 、 2.0~2.9(年) (以下 2 歳児) 、 3.0~3.9(年) (以下 3 歳児) の各年齢層 50~70 例を目標とした。なお、接種時に明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患に罹っていることがあきらかな者、ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者、のいずれかに該当する乳幼児、または担当医師が予防接種を行うことが不適當な状態にあると判断した乳幼児は、ワクチン接種および本調査の対象から除外した。

登録時に、対象者の背景因子として、同意説明日、同意取得時の年齢(月齢)、体重、合併症、既往歴、ワクチン接種のための総合的判断、通園の有無、過去のインフルエンザワクチン接種歴、同居する家族構成、兄弟数等を調査した。

#### ワクチンおよび接種方法

2006/07シーズン用の市販インフルエンザHAワクチン(ビケンHE05A)を使用した。ワクチン株は、A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Hiroshima/52/2005 ( H3N2 ) , B/Malaysia/2506/2004であり、各株のHA含量は1株あたり30 $\mu$ g/mLである。1回あたりの接種量は、3歳未満0.25mL、3歳以上0.5mLとし、4週間の間隔をあけて2回皮下接種する。

#### 血清採取、抗体価測定

接種前、1回目接種の4週後、および2回目接種の4週後、計3回採血する。各施設で採取した血清は直ちに回収し、試験センター(医療法人相生会 臨床薬理センター)において-70~-80 $^{\circ}$ Cで凍結保存する。赤血球凝集抑制抗体価(HI 価)は、ヒトO型赤血球を用いて定法により測定する。測定は、全採血終了後、一括して財団法人阪大微生物病研究会阪大微生物病研究会サーベイランスセンターで行う。

#### ワクチン接種後の副反応調査

1回目、2回目それぞれのワクチン接種後48時間の副反応を、ハガキを用いて調査する。

#### 倫理的配慮

本調査研究に関しては、調査開始前に(医)相生会臨床試験審査委員会の審査・承認を得たうえで、承認された説明文書を用いて保護者(代諾者)に説明を行い文書による同意を得た。

#### C. 結果

小児科診療所(6施設)で270例のワクチン接種および採血が完了した(1例の1ポイントのみ欠損)。現在、抗体価測定中である。

#### D. 考察

わが国では諸外国に比べ、乳幼児への接種量が少なく、現行接種量に疑問が呈されている。しかし、接種量と免疫原性の関連についての報告は今までにほとんどなかった。

05/06シーズンには、現行の接種量によるインフルエンザワクチンの免疫原性を調査した。その結果、0歳児で特に低い接種後HI 価を認めたことに加え、1歳児でも接種量が等しい2歳児・3歳児に比べて接種後HI 価が低いという結果であった。若年小児における接種後HI 価の差は、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子、接種量などが関与していると考えられた。そこで、本研究では、諸外国で規定されている接種量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)のインフルエンザワクチンを接種したときの免疫原性を検討することとした。

現在、小児科診療所(6施設)で270例のワクチン接種および採血が完了したところである。調査期間中には脱落を1例認めたのみであり、本研究から得られた結果の妥当性は高いものと推察される。

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの接種量に関して、05/06シーズンに実施した研究、および本研究は、免疫原性の検討という観点から有用なエビデンスを提供すると考える。

#### E. 結論

2006/07シーズンに、乳幼児(4歳未満)を対象として、諸外国で規定されている接種量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)のインフル

エンザワクチンを接種し、ワクチンの免疫原性を検討している。同時にハガキによる接種後の副反応調査を実施する。現在、小児科診療所（6施設）で270例のワクチン接種および採血が完了し、抗体価測定中である。

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

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：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

抗リウマチ薬投与中の関節リウマチ患者を対象としたインフルエンザ HA ワクチンに対する  
抗体価の検討に関する研究

研究協力者 都留智巳 医療法人相生会ピーエスクリニックリウマチ膠原病科

研究要旨

近年、関節リウマチの治療は生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）の登場により大きな転機を迎えているが、これらの生物学的製剤の副作用対策として感染症の予防、制御が重要である。インフルエンザは一般に冬季に認められるウイルス性疾患であり、免疫抑制療法を行っている患者では二次性細菌感染症を続発し重篤になることが散見される。したがって、ワクチン接種は有用な予防法と考えられる。しかしながら、これらの薬剤を投与中の患者にインフルエンザワクチンを接種し抗体値の推移を検討した報告は少ない。今回、当院にて抗リウマチ薬を投与中の患者のインフルエンザワクチン接種後の抗体値の変化を検討する。

A. 研究目的

関節リウマチは免疫異常を基盤とした慢性炎症性疾患であり、治療には関節破壊の予防、炎症の抑制とともに免疫異常の改善が必要である。このため、免疫調節剤（抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤）が治療に用いられるが、これらの薬剤は免疫抑制作用も有している。

インフルエンザは冬季に見られる流行性の疾患であり重篤な合併症を来すことも少なくない。また、インフルエンザは不活化ワクチンによる予防効果が認められる疾患であり、CDC（Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病コントロールセンター）のガイドラインでは免疫抑制療法を施行されている患者は積極的にワクチン接種することが薦められている。また本邦でも免疫抑制状態の患者にたいしてインフルエンザワクチン接種が広く行われている。

しかし、ワクチン接種後の抗体値について検討された報告は少ない。今回、免疫調節剤を投与されている関節リウマチ患者で、インフルエ

ンザワクチン接種を希望した患者を対象にインフルエンザ HA ワクチン投与前後の血清中抗インフルエンザワクチン抗体価の推移を検討する。

B. 研究方法

抗リウマチ薬投与中の関節リウマチ患者を対象にヒトインフルエンザ HA ワクチン接種前および接種後 12 週間までの血清中抗インフルエンザワクチン抗体価の測定を行う（4 週毎、3 回採血）。患者の選択基準は(1) ワクチン接種に対する同意日に年齢が 20 歳以上である患者 (2) ACR (American College of Rheumatology) の 1987 年分類基準により RA と診断され、抗リウマチ薬（抗 IL6 レセプター抗体製剤、抗 TNF $\alpha$  製剤を含む）による治療が実施されている患者 (3) 文書で本人より同意を得られている患者。

また下記項目のいずれかに該当する患者は、本試験から除外する。(1) インフルエンザ HA ワクチン接種時に明らかな発熱を呈している患者 (2) 本剤の成分によって明らかなアナフラキシ

一を呈したことがあることが明らかな患者  
(3) これまでに重篤なアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状等）が発現した患者  
(4) 以下の重篤な疾患を合併しており、ワクチン接種対象として研究責任医師が医学的根拠から不相当と判断した患者、すなわち循環器疾患、血液・造血器疾患、呼吸器疾患、神経・筋疾患、内分泌疾患、腎・泌尿器疾患、消化器疾患(5) その他研究責任医師が医学的根拠から不相当と判断した患者

（倫理面への配慮）

研究計画については医)相生会臨床試験審査委員会にて事前に審議を受け承認を得た。ワクチン接種および採血については強制でないことを説明し、文章にて同意を得た。また同意撤回にて不利益の無いことを説明した。

#### C. 結果

現在実施中である。

#### 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

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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

入所高齢者におけるインフルエンザワクチン抗体価の上昇

分担研究者	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学
	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学
	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学公衆衛生学講座
共同研究者	鈴木 拓	札幌医科大学医学部公衆衛生学
	東出 俊之	慈啓会ふれあいの郷養護老人ホーム
	川原田 信	慈啓会病院

研究要旨

インフルエンザの重要な合併症は肺炎であり、特に高齢者では肺炎の合併頻度は20～25%と高い。インフルエンザの死亡例の90%以上は65歳以上の高齢者の肺炎合併例で、インフルエンザに伴う肺炎は高齢者の死亡原因として重要である。施設入所高齢者93人(男性79人、女性14人；平均年齢81.3±7.6歳)を対象にインフルエンザワクチン（A/New Caledonia/20/99(H1N1)：AH1、A/New York/55/2004(H3N2)：AH3、B/Shanghai/361/2002：B）を接種、接種前の11月、接種1ヶ月後の12月、シーズン終了後の4月に採血を行ない、インフルエンザの抗体価を測定した。ワクチン接種1ヵ月後には防御レベル（抗体価が40倍以上）の入所者の割合はいずれの株についても7割以上になった。インフルエンザシーズン終了後においても防御レベルの抗体価を有する者は6割弱～9割弱であった。ワクチン接種1ヵ月後に4倍以上の抗体価の上昇を認めた者は25%～80%程度であった。ワクチン接種前に防御レベルの抗体価を有さない（抗体価40倍未満）入所者に限定した場合には、ワクチン接種1ヵ月後に4倍以上の抗体価の上昇を認めた者の割合は増加したが、それでも40～80%であった。抗体価の上昇はB、AH3、AH1の順に不良であった。このことは、ワクチン接種前に防御レベルの抗体価を有していない高齢者の場合、ワクチン接種後も20%～60%の者は防御レベルの抗体価を獲得できないことを意味しており、高齢者入所施設でのインフルエンザ流行の予防には、入所者に対するワクチン接種だけでなく、看護介護職員などにもワクチンを接種するなど施設にインフルエンザ感染を持ち込まないための対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

高齢者ではインフルエンザ罹患後に肺炎を合併することが多く、欧米諸国では特に高齢者などのハイリスク者に対する予防接種を強力に推進している<sup>1)</sup>。多くの国が高齢者、呼吸器系慢

性疾患患者、施設入所高齢者などへの予防接種を勧告しており、それらの対象者への接種費用は国または社会保険で負担されている<sup>1)</sup>。わが国でも、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

ンの接種が勧奨されるようになっている<sup>2)</sup>。

しかし、高齢者では総合的な免疫能力の低下があり、個人の免疫応答の有無によりインフルエンザワクチンの効果も異なっている可能性も否定できない。

今回、我々はインフルエンザワクチン接種後の抗体価の上昇とインフルエンザシーズン終了後の抗体価とシーズン中のインフルエンザ関連疾患との関係を調査したので報告する。

## B. 研究方法

S 市内の高齢者入所施設（養護老人ホーム 1 施設）入所者のうち本研究に参加することの同意が得られた 93 人（男性 79 人、女性 14 人：平均年齢  $81.3 \pm 7.6$  歳）を対象にした。93 人全員がインフルエンザワクチン（化血研 280A：A/New Caledonia/20/99(H1N1)：AH1、A/New York/55/2004(H3N2)：AH3、B/Shanghai/361/2002：B）の接種を受けた。この 93 人を対象に①2005 年 11 月のインフルエンザワクチン接種前、②接種 1 カ月後の 12 月、③シーズン終了後の 4 月にインフルエンザの抗体価を測定のための採血を行い、血清を  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存し、シーズン終了後、保存血清について抗体価を同時測定した。表 1 に参加者の特性を示す。日常生活動作は自立している者が多く、栄養状態も良好であり、認知症（痴呆）の割合は約 25%である（表 1）。

抗体価の測定その他、インフルエンザシーズン中のインフルエンザ関連疾患（インフルエンザ様疾患、肺炎、入院）を調査した。インフルエンザ様疾患は上気道炎症状を伴う  $38.0$  度以上の発熱とした。

倫理的配慮：本人または後見人に対して文書で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。解析の際には、個人識別情報を削除し、ID 番号を与えたものを用いた。札幌医科大学倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

インフルエンザワクチン接種により重篤な副反応を呈したものは 1 名も認められなかった。

表 1. 対象者の特徴

要因	研究参加者 n=93
男性	79(85.0%)
女性	14(15.0%)
年齢 (歳)	$81.3 \pm 7.6$
日常生活動作	
ランク J	53(57.0%)
ランク A	7(7.5%)
ランク B	21(22.6%)
ランク C	12(12.9%)
Barthel Index(100 点満点)	$97.6 \pm 6.0$
栄養状態	
血清アルブミン (g/dl)	$4.0 \pm 0.3$
ヘモグロビン (g/dl)	$12.7 \pm 1.5$
基礎疾患	
認知症 (痴呆)	23(24.7%)
慢性肺疾患	4(4.3%)
糖尿病	19(20.4%)
慢性心疾患	24(25.8%)
高血圧	58(62.4%)
脳血管疾患	20(21.5%)
悪性腫瘍	9(9.7%)
ステロイド治療	2(2.2%)

2005/2006 シーズン中にインフルエンザ様疾患を呈した者は 2 名、肺炎、入院は 0 例であった。インフルエンザ様疾患を呈した 2 名からはインフルエンザウイルスは分離されず、また、シーズン終了後にもインフルエンザの抗体価の上昇も認めなかった。シーズン中 2 名の退所が認められたが、その理由はいずれもインフルエンザや肺炎など入所者の健康状態の悪化と関連するものではなかった。インフルエンザの流行は施設内では認められず、このため、インフルエンザや肺炎など入所者の健康状態の悪化と抗体価との検討はできなかった。このことは 93 名について、血清学的にも確認された。

表 2 に示すように、入所者の 4 割弱～5 割強はワクチン接種前にワクチン株に対して防御レベル（抗体価 40 倍以上）の抗体価を有していたが、AH1、AH3、B の順であった。ワクチン接種 1 カ月後には防御レベルの抗体価を有する入所者の割合はいずれの株に対しても 7 割以上

になったが、AH3、AH1、Bの順とAH1とAH3の順位が入れ替わった。インフルエンザシーズン終了後においても防御レベルの抗体価を有する者は6割弱～7割弱であった。期間中を通じて、B株に対する防御レベルの抗体価を有する者の割合が一番少なかった。

表2. 防御レベル抗体価（40倍以上）の人の割合

ワクチン株	接種前 (n=93)	1ヶ月後 (n=93)	シーズン後 (n=91)
A/H1	48 (51.6%)	71 (76.3%)	62 (68.1%)
A/H3	43 (46.2%)	81 (87.1%)	62 (68.1%)
B	37 (39.8%)	67 (72.0%)	51 (56.0%)

表3にインフルエンザ抗体価の上昇（4倍以上）を認めた入所者の割合を示す。ワクチン接種1ヵ月後に4倍以上の抗体価の上昇を認めた者は25%～80%程度であった。AH3に対する抗体価の上昇が良く、AH1に対する抗体価の上昇が悪かった。

表3. 抗体価の上昇（4倍以上）を認めた人の割合

ワクチン株	1ヶ月後 (n=93)
A/H1	24 (25.8%)
A/H3	73 (78.5%)
B	30 (32.3%)

表4にワクチン接種前に防御レベル以下の抗体価しか有していなかった入所者のインフルエンザ抗体価の上昇（4倍以上）の割合を示す。ワクチン接種1ヵ月後に4倍以上の抗体価の上昇を認めた者は40～80%程度であった。AH1の反応は少し改善したが、この場合も、AH3に対する抗体価の上昇が良く、AH1に対する抗体価の上昇が悪かった。

表4. インフルエンザ抗体価の上昇を認めた人の割合  
(防御レベルの抗体価を有していない入所者の場合)

ワクチン株	1ヶ月後
A/H1 (n=45)	19(42.2%)
A/H3 (n=50)	39(78.0%)
B (n=56)	28(50.0%)

#### D. 考察

池松ら<sup>3)</sup>は前年インフルエンザワクチンを接種した高齢者が防御レベル以上の抗体価を有する割合は半数以下であったと報告している。インフルエンザワクチンの効果は通常1年以上残存しないと考えられ、高齢者は毎年インフルエンザワクチンを接種することが求められているが、今回の調査でもワクチン接種前に防御レベル以上の抗体価を有していた者は入所者の4割弱～5割強であった。インフルエンザワクチン接種により1ヵ月後には防御レベルの抗体価を有する者の割合は全ての株に対して7割以上までに上昇したものの、シーズン終了後の4月には6割弱～7割弱であった。

高齢者はハイリスク者であり、インフルエンザワクチンの接種が求められ、特に高齢者が集団生活を送る高齢者入所施設の場合はいったん施設内でインフルエンザの感染が起こると施設内での流行に結びつくため、施設内での感染対策は大切であり、入所者の全員がワクチン接種をうけることが望まれる。

しかし、ワクチン接種後も防御レベルの抗体価を有することができない高齢者がいることが今回の調査では明らかになった。ワクチン接種1ヵ月後においてもその割合は1割強～3割弱であり、シーズン終了後には3割強～4割強である。ワクチン接種前に防御レベルの抗体価を有しない高齢者にはワクチン接種後も抗体価の上昇（4倍以上）を認めない者がワクチン株によっては2割強～6割弱もあり、入所高齢者へのワクチン接種のみでは施設内のインフルエンザ感染対策は不十分なことが明らかとなった。今回の調査対象者は平均年齢81.3歳と高齢で

あるものの、血清アルブミンの平均値が 4.0 g/dl、ヘモグロビンの平均値が 12.7 g/dl、Barthel Index(100 点満点)の平均値が 97.6 と栄養状態、日常生活動作とも良好であり、このような高齢者であってもインフルエンザワクチンに対する反応が不良の者が存在することは、注目に値する。

高齢者入所施設での看護介護職員のインフルエンザの罹患は施設内流行と密接な関係がある<sup>4)</sup>ので、入所者に対するワクチン接種だけではなく、看護介護職員などにもワクチンを接種するなど施設にインフルエンザ感染を持ち込まないための対策が必要と考えられた。

#### E. 結論

ワクチン接種 1 ヶ月後には防御レベル（抗体価が 40 倍以上）の入所者の割合はいずれの株とも 7 割以上になった。インフルエンザワクチンの有効性が期待できることが示唆された。しかし、ワクチン接種後も防御レベルの抗体価を有さない高齢者が存在することから、入所者に対するワクチン接種だけではなく、看護介護職員などにもワクチンを接種するなど施設にインフルエンザ感染を持ち込まないための対策が必要と考えられた。

#### 文 献

1. 廣田良夫. インフルエンザ対策の国際動向、日本公衛誌 1996;43:946-953.
2. 出口安裕. インフルエンザワクチン接種の実際、臨牀と研究 2002; 79; 2112-2112.
3. 池松秀之、鍋島篤子、角田恭治ほか. 高齢者におけるインフルエンザワクチンに対する前年度ワクチン接種の影響. 感染症誌 71 : 1051-1058、1997.
4. 大浦麻絵、鷺尾昌一、小笹晃太郎ほか. 看護・介護職員のインフルエンザ罹患が施設内流行に及ぼす影響、北海道インフルエンザ研究. 臨牀と研究 2006 ; 83 : 88-90.

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. Vaccine 2006; 24: 2537-2543.
- 2) 鷺尾昌一、大浦麻絵、森 満. 肺炎球菌ワクチンの公費補助を行っている全国の自治体担当者に対する聞き取り調査. 臨牀と研究 2006; 83 : 720-723.
- 3) 鷺尾昌一、村上智彦、大浦麻絵、森 満. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン、予防医学の観点から. 臨牀と研究 2006 ; 83: 875-878.
- 4) Washio M, Oura A, Mori M. Ecological studies on influenza infection and the effect of vaccination: Their advantages and limitations. Vaccine (in press).

##### 2. 学会発表

- 1) 鷺尾昌一、斎藤重幸、森 満、島本和明. 老年内科・循環器内科医へのインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンに関するアンケート調査. 第 17 回日本疫学会、広島、2007, 1.

##### 3. 翻訳

- 1) 小笹晃太郎、鷺尾昌一、大藤さとこ編訳. 2006 年版米国疾病管理センター (CDC 予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告、インフルエンザの予防と対策. 廣田良夫、葛西健監修. 日本公衆衛生協会、東京、2006.

H. 知的財産所有権の出願・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

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

在宅要介護高齢者に対するインフルエンザワクチンの有効性の評価（計画）

分担研究者	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学
	井手 三郎	聖マリア学院大学
共同研究者	朔 義亮	聖マリアケアプランサービス
	石原 純一	聖マリアケアプランサービス
	野田 信頼	聖マリアケアプランサービス
	梶原 由美	聖マリア訪問看護ステーション

研究要旨

K市内のSケアプランサービスでケアプランの提供をうける要介護者とS訪問看護ステーションから訪問看護サービスの提供を受けている要介護高齢者を対象に、5年間にわたり、ワクチン接種の有無とインフルエンザシーズン中のインフルエンザ様疾患や肺炎、入院、死亡との関係を検討する予定である。

A. 研究目的

高齢者ではインフルエンザ罹患後に肺炎を合併することが多く、欧米諸国では特に高齢者などのハイリスク者に対する予防接種を強力に推進している<sup>1)</sup>。多くの国が高齢者、呼吸器系慢性疾患患者、施設入所高齢者などへの予防接種を勧告しており、それらの対象者への接種費用は国または社会保険で負担されている<sup>1)</sup>。わが国でも、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の接種が勧奨されるようになっている<sup>2)</sup>。

今回、我々は訪問看護サービスを利用しての要介護高齢者のインフルエンザワクチン接種の実態を把握するとともにインフルエンザシーズン中のインフルエンザ様疾患や肺炎、入院、死亡に対するインフルエンザワクチンの効果を判定するための追跡調査を計画したので報告する。

B. 研究方法

K市内のSケアプランサービスでケアプランの提供をうける要介護者とS訪問看護ステーシ

ョンから訪問看護サービスの提供を受けている要介護高齢者を対象に、5年間にわたり、ワクチン接種の有無とインフルエンザシーズン中のインフルエンザ様疾患や肺炎、入院、死亡との関係を検討することとした。2006/2007シーズンはSケアプランサービス利用者174名（男性66名、女性108名、平均年齢78.5±9.2歳、ワクチン接種率59%）とS訪問看護ステーション利用者75名（男性36名、女性39名、平均年齢74.0±11.8歳、ワクチン接種率57%）の研究参加への同意が得られた。これらを対象に、ワクチン接種の有無とインフルエンザシーズン（12月から翌年3月まで）のインフルエンザ様疾患（呼吸器症状を伴う38度以上の発熱）や肺炎、入院、死亡との関係を検討することとした。イベントの把握はケアプランサービスでは毎月のケアマネージャー訪問時に加え、ケアプランの変更などの際に行い、訪問看護ステーションでは訪問看護師が訪問したときに聞き取りを行う。

統計解析は聖マリア学院大学で行う予定である。

倫理的配慮：本研究は聖マリア学院大学の研究倫理委員会と聖マリア病院の倫理審査委員会の承認を得た。インフォームド・コンセントは書面と口頭で行い、書面で同意を得た。

調査結果は個人同定情報を除いたデータベースを各施設から鷺尾が入手し、大学で解析するようにしており、個人情報現場の施設からは持ち出さないようにしている。個人情報の管理はSケアプランサービスでは石原が、S訪問看護ステーションでは梶原が管理責任者となり、鷺尾の問い合わせに答えるようにしている。

#### C. 研究結果

ワクチン接種率はSケアプランサービス59%、訪問看護ステーション57%で、全体では58%であった。

シーズン終了後に大学にデータベースを移してから解析を行う予定である。

#### D. 考察

高齢者はハイリスク者であり、インフルエンザワクチンの接種が求められている。しかし、今回の調査対象者のワクチン接種率は6割弱と低かった。インフルエンザワクチンの有効性の評価のためには地域での流行があるほうが効果を判定しやすいが、まだ大きな流行は認められていない。今後、5年間にわたって調査を継続することにより、対象者数を増やすとともに、異なる流行規模でのワクチンの効果を検討してみたい。

在宅高齢者へのインフルエンザワクチンの有効性を経年的に観察することにより、長期的な視点にたったインフルエンザワクチン接種事業の評価が可能であると考えられる。

#### E. 結論

現在、観察研究の途中であり、まだ、結論はでない。

#### 文 献

1. 廣田良夫. インフルエンザ対策の国際動向、

日本公衛誌 1996;43:946-953.

2. 出口安裕. インフルエンザワクチン接種の実際、臨牀と研究 2002; 79; 2112-2112.

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M, Kase T, Maeda A, Hirota Y.

Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan.

Vaccine 2006; 24: 2537-2543.

2) 鷺尾昌一、大浦麻絵、森 満. 肺炎球菌ワクチンの公費補助を行っている全国の自治体担当者に対する聞き取り調査.

臨牀と研究 2006; 83 : 720-723.

3) 鷺尾昌一、村上智彦、大浦麻絵、森 満.

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン、予防医学の観点から. 臨牀と研究 2006 ; 83: 875-878.

4) Washio M, Oura A, Mori M. Ecological studies on influenza infection and the effect of vaccination: Their advantages and limitations.

Vaccine (in press).

##### 2. 学会発表

1) 鷺尾昌一、斎藤重幸、森 満、島本和明. 老年内科・循環器内科医へのインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンに関するアンケート調査.

第17回日本疫学会、広島、2007, 1.

### 3. 翻訳

2006.

- 1) 小笹晃太郎、鷺尾昌一、大藤さとこ編訳. 2006年版米国疾病管理センター(CDC) 予防接種諮問委員会(ACIP) 勧告、インフルエンザの予防と対策. 廣田良夫、葛西健監修. 日本公衆衛生協会、東京、

#### H. 知的財産所有権の出願・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



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

医療型療養病棟及び介護療養型施設における  
インフルエンザワクチンの有効性：摂食方法及び口腔ケア、超過医療費

分担研究者 井手 三郎 聖マリア学院大学看護学部  
研究協力者 高山 直子 聖マリア学院大学看護学部  
研究協力者 今村 豊 聖マリア病院血液内科

研究要旨

長期療養群病棟入院患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性と医療費削減効果、更に摂食方法の影響及び口腔ケアの効果を評価する目的で、福岡県久留米市内の病院における医療型療養病棟と介護療養型施設の入院患者を対象に2005/2006 シーズンのインフルエンザ様疾患に対するワクチン接種の効果を生存時間解析により検討すると共に、摂食方法の影響に対するワクチンの効果及び口腔ケアの効果、更にインフルエンザ様疾患罹患後の超過医療費の削減効果を検討した。

対象者は医療型療養病棟 41 名と介護療養型施設 43 名で、医療型療養病棟においてはインフルエンザワクチン接種群 10 名と非接種群 31 名を、介護療養型施設においては接種群 22 名と非接種群 21 名を 2006 年 1 月～2006 年 3 月まで追跡し、インフルエンザ様疾患等の発生と罹患後の超過医療費等を調査した。

生存時間解析によるインフルエンザ様疾患に対するワクチンの有効性は、医療型療養病棟においてはハザード比=0.31、95%信頼区間（0.04－2.43）であり、介護療養型施設においてはハザード比=0.92、95%信頼区間（0.24－3.47）であり、また双方を統合した場合のワクチンの有効性は、ハザード比=0.63、95%信頼区間（0.23－1.73）であり、ワクチン接種により罹患率減少の傾向が観察された。

摂食方法によるインフルエンザ様疾患のリスクは、経管栄養の場合においては、経口摂取の場合に比べて 4.6 倍のリスク上昇を観察した。しかし、ワクチン接種によりリスク上昇を回避できる可能性が示唆された。口腔ケアによるインフルエンザ様疾患のリスクの低減は確認できなかった。ほぼ全例に口腔ケアが実施されている為と考えられる。

インフルエンザ様疾患に対するワクチンの費用効果に関する検討において、インフルエンザ様疾患罹患者に限った場合、超過医療費は、接種群 23,243 円、非接種群 25,837 円であり、超過医療費を削減する傾向も観察された。また、接種・非接種群全体の超過医療費は、接種群 3,056 円、非接種群 7,487 円であり、医療費削減額がワクチン接種費用を凌ぎ、費用便益性を示した。

- A. 研究目的  
要医療の状態にある施設入所ハイリスク高齢者について、インフルエンザワクチンの有効性・摂食方法・口腔ケアの影響、及び医療費削減

減効果について EBM に基づいた客観的評価を行うことを目的としている。

## B. 研究方法

福岡県久留米市内の病院における医療型療養病棟（50 床）と介護療養型施設（50 床）を調査対象施設とした。解析対象者は同病棟で、インフルエンザワクチン接種時（2005 年 11 月下旬～12 月初旬）に同病棟に在院、又は以降に入院・転入棟した者で、医療型療養病棟では 41 名（男性 18 名、女性 23 名）、介護療養型施設では 43 名（男性 19 名、女性 24 名）を対象とした。平均年齢は医療型療養病棟 74.3 歳（SE2.3 歳）、介護療養型施設 77.7 歳（SE1.5 歳）で（表 1）、解析対象者のインフルエンザワクチン接種率は前者 24.4%、後者 51.2%であった。尚、双方の施設を統合した場合、ワクチン接種群（32 名）と非接種群（52 名）において、平均年齢±SE（接種群 72.3±2.2、非接種群 78.4±1.7、 $P=0.04$ ）を除き、性別・介護度及び後期高齢者の割合に有意な相違は観察されなかった（表 2）。基礎疾患の頻度においても、脳血管疾患後の後遺症（接種群 81.3%、非接種群 40.0%、 $P=0.00$ ）、その他の疾患（接種群 30.0%、非接種群 68.1%、 $P=0.00$ ）を除き有意な相違は観察されなかった（表 3）。

これらの解析対象者における 2006 年 1 月～同年 3 月のインフルエンザ流行期間中のインフルエンザ様疾患他の発生を観察した。インフルエンザ様疾患の定義は、「[突然の発熱 and（鼻汁、咽頭痛、咳のうち 1 つ以上）] plus 全身倦怠感等の全身症状」とした。尚、発熱は 37.5℃以上とした。次にインフルエンザ様疾患罹患等に対する入所者のインフルエンザワクチン接種の効果、及び摂食方法・口腔ケアの影響について生存時間解析（Cox's proportional hazard model）により検討した。又、インフルエンザ様疾患治療に関連する投薬・注射・処置・検査・画像診断等に要する超過医療費を検討した。尚、超過医療費とは、入院中の医療費全体の中から、インフルエンザ様疾患罹患治療に要した投薬・注射・処置・検査・画像診断等に要する費用を

抽出した保険点数に基づく医療費をいう。統計解析には SAS(Ver.8)を使用した。

尚、研究計画については、聖マリア学院短期大学（現・聖マリア学院大学）及び調査対象病院の倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

追跡期間中、医療型療養病棟においては 41 名の入院患者中 10 名、介護療養型施設においては 43 名の入院患者中 9 名のインフルエンザ様疾患の発生が確認された。前者においてはワクチン接種者（10 名）におけるインフルエンザ様疾患の発病は 1 名（10.0%）であった。非接種者（31 名）における発病は 9 名（29.0%）であり、後者においてはワクチン接種者（22 名）におけるインフルエンザ様疾患の発病は 5 名（22.7%）であった。非接種者（21 名）における発病は 4 名（19.1%）であった。

生存時間解析によるインフルエンザ様疾患に対するワクチンの有効性は、医療型療養病棟においてはハザード比=0.31、95%信頼区間（0.04–2.43）であり、介護療養型施設においてはハザード比=0.92、95%信頼区間（0.24–3.47）であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した）場合のワクチンの有効性は、ハザード比=0.63、95%信頼区間（0.23–1.73）でありワクチン接種により罹患率減少の傾向が観察された（表 4）。また追跡期間中、接種群・非摂取群において各 1 例の肺炎、接種群 1 例・非接種群 2 例の死亡が観察されたが、これらはインフルエンザ様疾患に起因するものではなかった。

生存時間解析による摂食状況のインフルエンザ様疾患に対する影響は、対象のうち 3 例のみが抹消静脈栄養等であり、ほぼ全数が経口摂取（ $n=62$ ）または経管栄養（ $n=17$ ）であった。経口摂取群に対して経管栄養群は、ワクチン接種の有無を補正した場合、ハザード比=4.66、95%信頼区間（1.58–13.75）であり、更に施設タイプ、性、年齢を補正した場合、ハザード比=4.71、95%信頼区間（1.48–14.93）であり、更に摂食状況と交絡する可能性が考えられ

たので、これ等の要因を除き基礎疾患（除脳血管後遺症）のみを補正した場合、ハザード比＝4.64、95%信頼区間（0.87－24.88）であり、経管栄養群の場合のハザード比の上昇を認めた（表5）。

一方、ワクチン接種群における経口摂取群（n=13）に対して、経管栄養群（n=19）のインフルエンザ様疾患に対する影響は、ハザード比＝1.42、95%信頼区間（0.26－7.76）であり、ワクチン非摂取・経管栄養群（n=14）の場合、ハザード比＝5.35、95%信頼区間（1.11－25.72）であった。この様に関連要因を補正しない場合（各群の例数が少ない為）の crude なハザード比は、経管栄養群ではワクチン非摂取群においては約5倍の有意なハザード比の上昇を観察したが、ワクチン接種群においては有意なハザード比の上昇は観察されなかった（表6）。

生存時間解析による口腔ケアのインフルエンザ様疾患に対する影響は、対象のうち口腔ケア1回/日が1例、同2回が1例であり、ほぼ全数が同3回（n=33）または同4回（n=47）であった。口腔ケア2回/日群に対して同3回群は、ワクチン接種の有無及び摂食状況を補正した場合、ハザード比＝0.89、95%信頼区間（0.14－5.66）であり、更に施設タイプ、性、年齢を補正した場合、ハザード比＝1.06、95%信頼区間（0.13－8.40）であり、更にADL、基礎疾患、介護度を補正した場合、ハザード比＝3.20、95%信頼区間（0.17－61.60）であり、口腔ケアが2回/日から同3回になることによりハザード比の低減は確認できなかった（表7）。

次にインフルエンザ様疾患治療に関連した超過医療費の解析の検討を行った。インフルエンザ様疾患罹患者に限った場合、超過医療費（施設タイプを補正）は、医療型療養病棟においては接種群11,080円、非接種群33,781円であり、介護療養型施設においては接種群20,027円、非接種群14,720円であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した）場合は、接種群23,243円、非接種群25,837円であった（表8）。インフルエンザワクチン接種によりインフルエンザ様疾患罹患に起因する超過医療費を削減す

る傾向が観察された。また、接種・非接種群全体の超過医療費は、医療型療養病棟においては接種群1,108円、非接種群9,807円であり、介護療養型施設においては接種群4,607円、非接種群2,804円であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した）場合は接種群4,090円、非接種群6,625円であった。更に、性・年齢・ADL・基礎疾患・介護度を補正した場合は、前者においては接種群－358円、非接種群11,507円であり、後者においては接種群1,690円、非接種群6,237円であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した場合は）接種群3,056円、非接種群7,487円であった（表9）。インフルエンザワクチン接種により、超過医療費を削減する傾向が観察され、医療費削減額がインフルエンザワクチン接種費用を凌いでいた。

#### D. 考察

医療型療養病棟や介護療養型施設といった、要医療の状態にある施設入所高齢者に対するインフルエンザ様疾患に対するワクチン接種の効果は、医療型療養病棟においては有効率69%であり、介護療養型施設においては有効率8%であり、また双方を統合した場合は有効率37%であった。双方の施設におけるワクチン接種率（医療型療養病棟24.4%、介護療養型施設51.2%）が、一般の老人療養施設での接種率（概ね90%を超える）より著しく低い、その理由としてワクチンの接種時期が調査対象患者の現病歴の急性期（対象病棟に転棟する前）であったことや、接種時期に発熱を起こす頻度が高い有病状態である可能性等が考えられる。尚、両施設における医療従事者のインフルエンザワクチンの接種率は、ほぼ100%であった。

本報告においてはインフルエンザ様疾患の発症率が通常より高く表示されるが、その理由としてインフルエンザ様疾患の症例定義を「[突然の発熱（37.5℃以上）and（鼻汁、咽頭痛、咳のうち1つ以上）] plus 全身倦怠感等の全身症状」としたことがあげられる。後期高齢者の割合が高い入院患者を対象としていること、及び超過医療費の有効性の検討の際に安定した評

価を必要としたこと等から、厚生労働省のインフルエンザの臨床診断基準にける発熱（38.0℃以上）より低い37.5℃以上の発熱を追跡対象にしたことに因る。また、基礎疾患は有するが有病状況にない老人保健施設入所者を対象とした場合と違って、本研究における要医療の状況にある医療型療養病棟及び介護療養型施設の入院患者は、同一の防疫状況にあればハイリスクが故にインフルエンザ様疾患の発症率が高くなる可能性も考えられるのではなかろうか。

摂食方法によるインフルエンザ様疾患に対する影響は、経口栄養群に比べて経管栄養群は約4.6のリスク上昇を観察した。今後のNST（Nutritional Support Immuno-Team）の活動の推進が望まれる。しかしこの場合においても、ワクチン接種群における経口摂取群に対して、ワクチン非摂取における経管栄養群は約5倍の有意なリスク上昇を認めたとにも拘わらず、同ワクチン接種群においては有意なリスクの上昇は観察されなかった。インフルエンザ様疾患の経管栄養群に対してのリスク低減というワクチンの有効性の可能性を示唆するものではなかろうか。

口腔ケアによるインフルエンザ様疾患のリスクの低減は確認できなかったが、口腔ケアは毎日ほぼ全例に対して行われ、非介入の状況に対するリスク減の効果を計測できる設定にならなかった為と考えられる。

インフルエンザ様疾患治療に関連した超過医療費の解析において、接種・非接種群全体の超過医療費は、接種群3,056円、非接種群7,487円であり、約4,430円の医療費削減額を観察した。医療費削減額が接種費用を凌ぎ、費用便益性を示唆している。インフルエンザワクチンの予防接種は、インフルエンザ様疾患罹患後の超過医療費に関しても、明確な費用便益性を導くものと考えられる。また、今回の研究期間においては、調査対象施設の位置する地域においてインフルエンザの流行が報告されたが、当該施設においては（迅速診断キットによる）インフルエンザの流行は確認されなかった。

## E. 結論

長期療養群病棟入院患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性は、有効率69%～8%であった。経口栄養群に比べて経管栄養群は約4.6のリスク上昇を観察したが、ワクチン接種の経口摂取群に対して、ワクチン非接種の経管栄養群は約5倍の有意なリスク上昇を認めたとにも拘わらず、同ワクチン接種群においては有意なリスクの上昇は観察されなかった。インフルエンザ様疾患の経管栄養群に対してのリスク低減というワクチンの有効性の可能性を示唆する。口腔ケアによるリスク低減は確認できなかったが、ほぼ全例に口腔ケアが実施されている為と考えられる。

接種群においてインフルエンザ様疾患に関連する超過医療費の削減傾向が観察され、特に今回の調査においては、インフルエンザワクチンの非接種群全体に対しての接種群全体の医療費削減効果は、インフルエンザワクチン接種費用を凌ぎ費用便益性を示唆した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 井手三郎、児玉寛子、高山直子、堤千代、山崎律子、丸山正人、朔義亮、友田信之、廣田良夫. 施設入所高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性及び医療費削減効果の総合評価（予備解析結果）、厚生指標、53(8)、p1-5、2006.

### 2. 学会発表

- 1) 井手三郎、高山直子、廣田良夫. 要医療状態にある施設入所高齢者のインフルエンザワクチンの有効性及び医療費削減効果、第65回日本公衆衛生学会総会、富山、2006.10.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし