

述べている。この両者の接種率は日本の高齢者の平均を示しており興味深い。

大石論文はウガンダの HIV 陽性患者に、先に 7 価肺炎球菌 conjugate vaccine(Weith 社)を接種しておき、その後で 23 価現行多糖体ワクチンを接種して、その抗体価を測定した本格的検討である。大石らは既に新しい血中抗体価測定法を確立しているが、上記の検討の結果、7 価 conjugate ワクチンでの抗体上昇は CD4 細胞数に明確に影響されるものの、長く認められ、7 価全体の上昇が確認された。7 価 conjugate ワクチン後に 23 価多糖体ワクチンを接種すると、7 価以外も上昇するとの報告とは異なり、その上昇は認められなかったとの事であるが、すべての莢膜型を点検してはいない点は注意すべきであろう。

米国では生後より 5 歳までの小児を主対象にこの肺炎球菌 conjugate ワクチンが既に認可され、その有効性が明確に確認されている。現在迄小児の肺炎球菌性感染症の減少により、高齢者肺炎球菌感染症の減少が認められているとの報告も重要である。しかし 7 価以外の菌型の感染症は数は多くないものの、増加している事、また黄色ブドウ球菌も咽頭に増加したとの報告もある事が注目される。

3) 今後の日本における肺炎球菌 23 価多糖体ワクチンについて

米国での本ワクチンの 65 歳以上の高齢者接種率は既に 70%を超えているのに、日本では図示のように本年に入り 70 万人以上に (図 1) 達したとはいえ、約 3%であるのは極めて残念である。この結果は上記の一部自治体の負担に基くものが大きく寄与していると思われるが、先ず 100 万人接種が本年内に接種される事を望みたい。この事は新型インフルエンザでの二次的肺炎の原因の 1 つを抑止する上にも重要であると考えられる。

研究発表：

1) Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al : Carbocisteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease , J Am Geriatr Soc, 54:378-380, 2006

高齢者に対するワクチンの意義と安全性に関する研究

平成 18 年度 分担研究報告書

分担研究者 松本慶蔵

研究協力者 出川 聡

- 1) 成人ないし高齢者に対するワクチンはインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの 2 者が承認されているに過ぎない。
- 2) 最近日本国内でインフルエンザワクチンは法的に自治体の一部負担の意義が理解されて、65 歳以上（日本人の約 20%）の人の 50~60%が、本ワクチンを受けている。一方肺炎球菌ワクチンは元来すべて自己負担であったが、全国 45 市町村で自治体の一部負担が実施され今日まで約 90 万人が接種を受けている。特に今年に入ってから昨年に比較し、数の上で数倍から 10 倍に亘る接種が行われつつある。本年中に接種数では百万人を突破するであろう。それでも高齢者人口の 3%に止まるもので、米国の 74%には遥かに及ばない。
- 3) この両者の接種率の増加は、来るべき新型インフルエンザの対策として重要である、特にインフルエンザ後の肺炎球菌の二次感染の重要性は 1918~19 年のスペインかぜの時代から知られており、この両者の接種の実施が大切なのである。この研究は *in vivo* 実験で行われ、米国での研究の進展が著明である。
- 4) これまで東北大学老人科の山谷らの研究はこの線で実施されているが尚インフルエンザウイルスと肺炎球菌感染症の予防がより深く実証されるように期待している。現在進行中の国立病院機構（川棚病院）の川上らの研究は 3 年次の中の 2 年次にあたり、今後の研究の進展が期待される。

阪大微研の大石らの研究は肺炎球菌ワクチン 4 型株（6B,14,19F,23F）について本ワクチン接種後に認められる型特異的 IgG 濃度を慢性肺疾患 84 症例につき検討した。型特異的にその抗体応答が異なっており、14 型を除き、これまで定説であった 5 年以上の抗体保有はなく、早期に IgG 濃度は低下している。また、抗体が 2 倍以上に応答する高反応群と 2 倍以下に反応する 2 群に分けられる事を新たに指摘している。この場合再接種の必要性が論議される必要があるとしている。

現在 CDC が既に 1997 年に肺炎球菌ワクチンの再接種につき、明白に規定し再接種を推奨しているのに対し、日本では現在も関連学会（呼吸器学会、感染症学会、化学療法学会等）よりも再接種が要望されているにも拘わらず、いまだ 1 回接種に限度として限定事項が変更されていないのは残念である。早期の改善が望まれる。

インフルエンザワクチンの効果について、日本臨床内科学会の顧問である柏木らから報告された。2001/2002~2005/2006 迄 5 年間のシーズンにおける結果である。66498 例であるが、ワクチン接種群が非接種群に比し、感染率が低く有意差が得られている（ $P < 0.001$ ）ただし A 型でより明確で、B 型ではその差は少なかった。この理由は B 型ウ

イルスワクチンの抗原性が A 型ウイルスのそれより低いとの定説を裏付けている。柏木らは抗原変異とその有効性の差異をも示した。このような多施設共同研究がグループでかつインターネットを有効に活用して行われている。大いに注目してしかるべきものである。

出川らは地方の 1 病院で急速に進展し実行化されているインフルエンザ診断キットをもって診断された初診時体温を比較し、ワクチンの効果を検討した。ワクチン接種者での初診時体温は有意に低かったとの結果であった。

5) インフルエンザワクチンは HA ワクチンであるが、その感染症発症効果は依然として十分ではない。基礎の報告であったように、倉田の Poly IC をアジュバンドとして経鼻インフルエンザワクチンのような気道系での高抗体価産生が得られるような新しいタイプのワクチンが求められている。

GSK が作っている oil in water の新物質をアジュバンドとした HA ワクチンの効果が報告されているが、成人領域における新しい有効性の確かな新しいワクチンも期待される。

6) 小児科領域において conjugate 肺炎球菌ワクチンの有効性が報告されており、小児感染症の予防により、老人性呼吸器感染症が減少したとも記述され注目を集めている。しかし高齢者における conjugate 肺炎球菌ワクチンの有効性は尚議論の余地があるので、今後この方面の研究で重要となろう。

7) 肺炎球菌ワクチン 90 万例の日本経験例での重症副作用の報告はない。インフルエンザワクチンについても特別な異常副反応の報告はない。

8) 堺らは予防接種事故防止のための無痛注射法の具体的な方法を考察し、多大の感銘を与えた。

高齢者慢性閉塞性肺疾患の急性増悪予防に対する 肺炎球菌ワクチン投与の有効性に関する研究

山谷 睦雄、大類 孝（東北大学病院 老年科）

【目的】

喫煙高齢者に発症する慢性閉塞性肺疾患は呼吸器ウイルス感染と細菌感染により呼吸不全に伴う急性増悪を引き起こすため、予防法の確立が急がれている。インフルエンザワクチン接種は慢性閉塞性肺疾患急性増悪による呼吸不全死を減少させる効果があると報告がなされている。これに対して、呼吸器細菌感染の主因の一つである肺炎球菌に対するワクチンの有効性は明らかとなっていない。肺炎球菌ワクチンの慢性閉塞性肺疾患急性増悪予防効果を明らかにするのが本研究の目的である。

【方法】

昨年調査した 50 名の慢性閉塞性肺疾患患者において、肺炎球菌ワクチンを接種した患者数は 3 名（6%）と報告した。現在、肺炎球菌ワクチンの接種を促進している。このうち、8 名の患者において風邪および急性増悪の頻度が調査できた。

【結果】

肺炎球菌ワクチンの接種を受けた患者は二つの特徴があった。すなわち、1 - 2 回の急性増悪を経験し、急性増悪における肺炎球菌の関与に興味を持ち、急性増悪の再発予防に積極的に考え、ワクチンを接種した患者が 5 名であった。この群では発熱の回数が 0-2 回/年（平均 1.2 回）、急性増悪回数も 0-2 回/年（平均 0.8 回）と少なかった。もう一つの群の 3 名の患者は、年に数回の急性増悪を繰り返して主治医から肺炎球菌ワクチンの接種を奨励されて接種を受けた群である。この群では発熱の回数が 4-7 回/年（平均 5.0 回）、急性増悪回数も 2-6 回/年（平均 3.3 回）と多かった。

【考察】

インフルエンザワクチン接種には自治体からの補助金が支給され、有効性に関する報道がなされているため、慢性閉塞性肺疾患患者のインフルエンザワクチン接種に対する希望は極めて高い。他方で、肺炎球菌ワクチンに関しては、一部の患者を除いて関心が低いのが現状である。肺炎球菌ワクチンの有効性の調査に関して今後とも継続する予定である。

【参考文献】

Yamaya M, Sasaki H. Pneumonia. In: Antibiotic Therapy for Geriatric Patients. Yoshikawa TT, Pajagopalan S, edt. Taylor & Francis Group, 425-434, 2006.

インフルエンザワクチンの有効性の研究

柏木征三郎（福岡県赤十字血液センター）
池松秀之（原土井病院研究部）
河合直樹、岩城紀男、川島 崇、前田哲也、
廣津伸夫

（日本臨床内科医会インフルエンザ研究
班）

はじめに

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班では、インターネットデータベースを利用してインフルエンザに対する全国多施設研究を行っている。2001/2002年～2005/2006年までの5年間のインフルエンザワクチンの有効性について報告する。

対象と方法

2005/2006シーズンには日本臨床内科医会所属の27都道府県、46医療機関（13,019例）を対象とした。対象者数は2001/2002シーズンから5年間で延べ189施設、66,498例である。毎年12月末までに接種者と非接種者を事前登録し、4月末までにインフルエンザに罹患したか否かを報告する前向き試験を行った。インフルエンザの診断は迅速診断キットにて行った。

結果

図1に過去5シーズンのワクチン接種群と非接種群との全年齢層における成績を示した。過去5年とも主として若年者に流行し、高齢者での流行は認められなかった。いずれの年もワクチン接種群が非接種群に比べて感染率が低く、有意差が認められた（ $P<0.001$ ）。

図2に5シーズンのA型およびB型インフルエンザへの有効率を示す。2001/2002および2002/2003年では、A型では約70%の有効率であったが、2003/2004および2004/2005年では30%と低下した。2005/2006年には46.1%とやや上昇した。B型についても、2001/2002および2002/2003年は約60%の有効率であったのが、2004/2005年には30%と低下した。

図3に A(H3N2)のワクチン株および流行株を比較して、ワクチンの A 型に対する有効率の推移を示した。ワクチン株と流行株が一致した 2001/2002、2002/2003 年は約 70%であったが、2003/2004、2004/2005 は 29.7%、25.8%と有効率は低下し、ワクチン株と流行株の不一致が認められた。また、2005/2006 は 46.1%とやや上昇している。

表1に副反応を示した。いずれの年も副反応の出現率は低く、殆どは局所反応であった。

考案

過去5年間のワクチン有効率は低下してきている。この原因について A 型はワクチン株と流行株の不一致が考えられるが、B 型の有効率の低下についての理由ははっきりしなかった。しかし、ワクチン接種例と非接種例との感染率は有意に非接種例が高く、副作用も少ないことから、インフルエンザワクチンは有効であると考えられた。

図1 インフルエンザワクチン接種・非接種群におけるインフルエンザ発生率の年齢別比較(2001/2002～2005/2006)

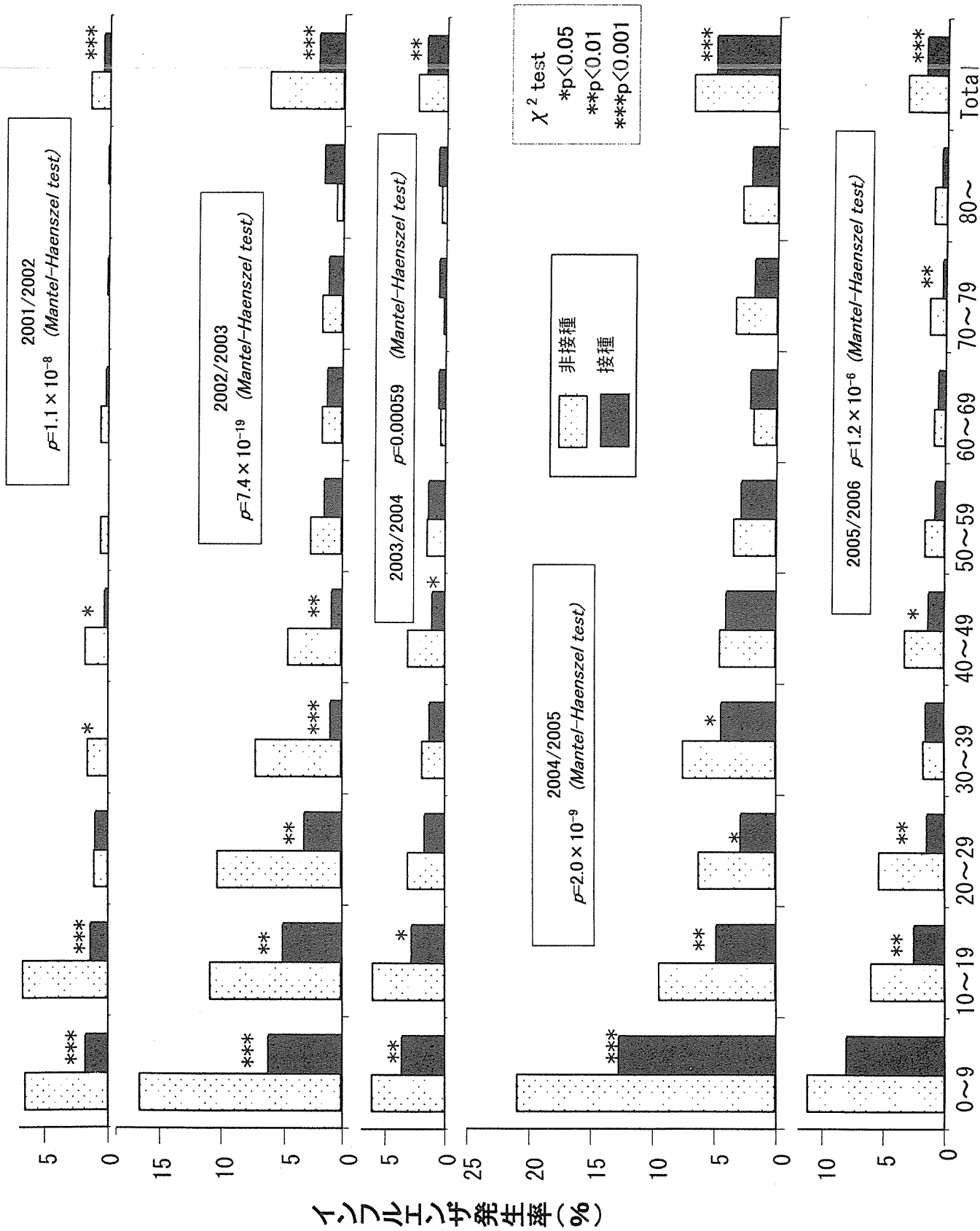


図2 全年齢層におけるA型およびB型インフルエンザに対するインフルエンザワクチンの有効率
 (2001/2002～2005/2006の5年間の比較)

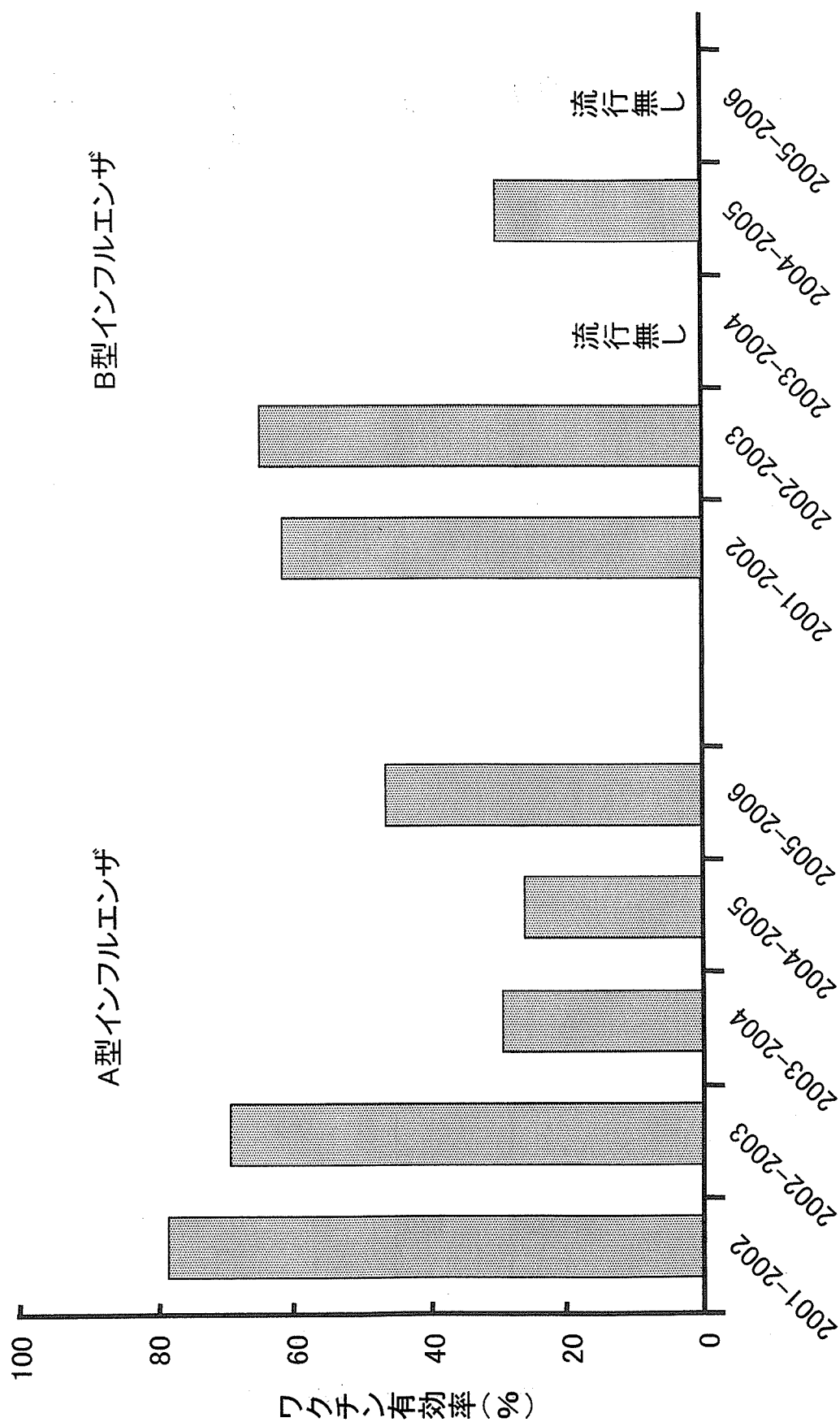


図3 A型インフルエンザに対するワクチン有効率とA/H3N2ワクチン株、
ウイルス分離でのA/H3N2の比率 (2001/2002～2005/2006の5年間の比較)

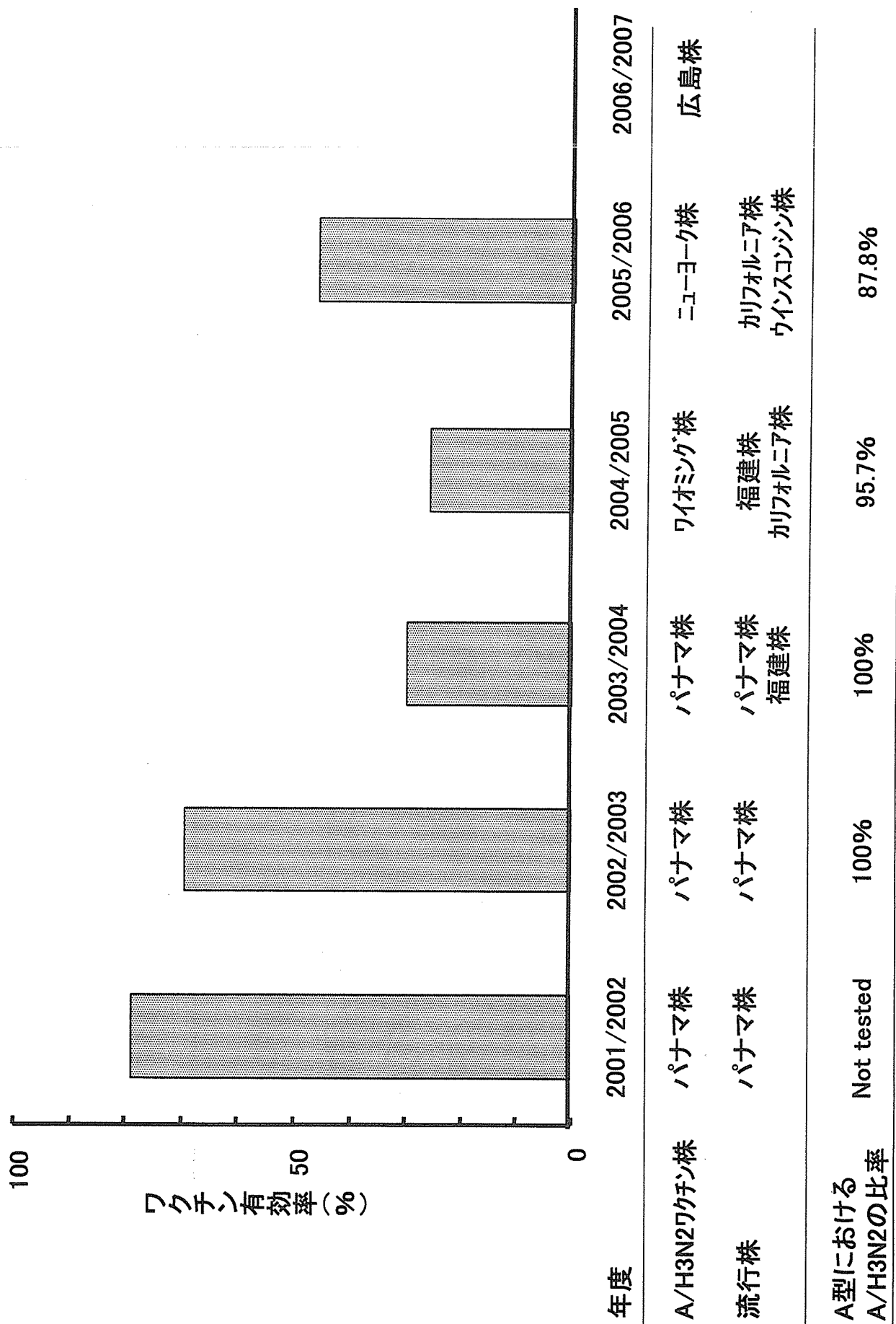


表1 インフルエンザワクチンの副反応

年度	副反応(%)	症例数
2001 / 2002	1.5	96 / 6,626
2002 / 2003	1.5	128 / 8,816
2003 / 2004	1.1	141 / 12,763
2004 / 2005	1.6	216 / 13,637
2005 / 2006	2.5	241 / 9,764

副反応の有無の不明者は除外した。
 その内訳は主として局所反応であり、全身反応は少なかった。
 局所反応：発赤、腫脹、掻痒、疼痛等
 全身反応：微熱、全身倦怠感、頭痛等

2002年より2007年シーズンに当院でインフルエンザを疑い、迅速診断キットを使って検査した症例の初診時体温の検討

愛野記念病院 内科 出川 聡 松本慶蔵

目的

昨今はインフルエンザ迅速診断キットの普及によりインフルエンザの診断が容易になってきた。また高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性の研究が報告されるとともに、地方自治体の支援によりワクチン接種者が増加してきた。しかしインフルエンザの抗原変異やワクチン接種者の抗体価上昇が不十分等の問題点も残されている。今回当院でインフルエンザを疑い迅速診断キットで診断した症例についてワクチン接種と初診時体温の点から検討を行った。

方法

02年10月より07年2月24日までに、当院外来受診及び入院中にインフルエンザを疑い迅速診断キットを用いて診断し、さらにワクチンの接種の有無が確認できた2229例(1歳~103歳)について初診時体温の検討をおこなった。

結果

2229例中インフルエンザワクチンを接種していたのは1038例であった。ワクチン接種群の初診時の平均体温は 38.0 ± 0.8 度でワクチン非接種群の初診時平均体温 38.4 ± 0.8 度と比べると有意に低い。迅速診断キット陽性例(ワクチン接種群227例)は615例(227例)、内A型は448例(167例)、B型は164例(59例)、AB混合型は3例(1例)であった。型別で検討すると、A型でのワクチン接種群と非接種群の平均はそれぞれ $38.0 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 、 $38.4 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ で、A型については有意にワクチン接種群の方が低い。またB型についてもそれぞれ $37.8 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 、 $38.2 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ で、A型ほどではないが有意に低い値であった(図1, 2)。

考察

インフルエンザワクチンの有効性については高齢者を中心とした報告がされているが、感染防御については現行のワクチンは効果がなく、臨床症状での客観的評価が望まれている。初診時体温のみでは不十分ではあるが、ワクチンの有効性の評価の一つとして考慮できると思われる。

図1、ワクチン接種群感染者初診時体温 (n=227 平均38.0°C)

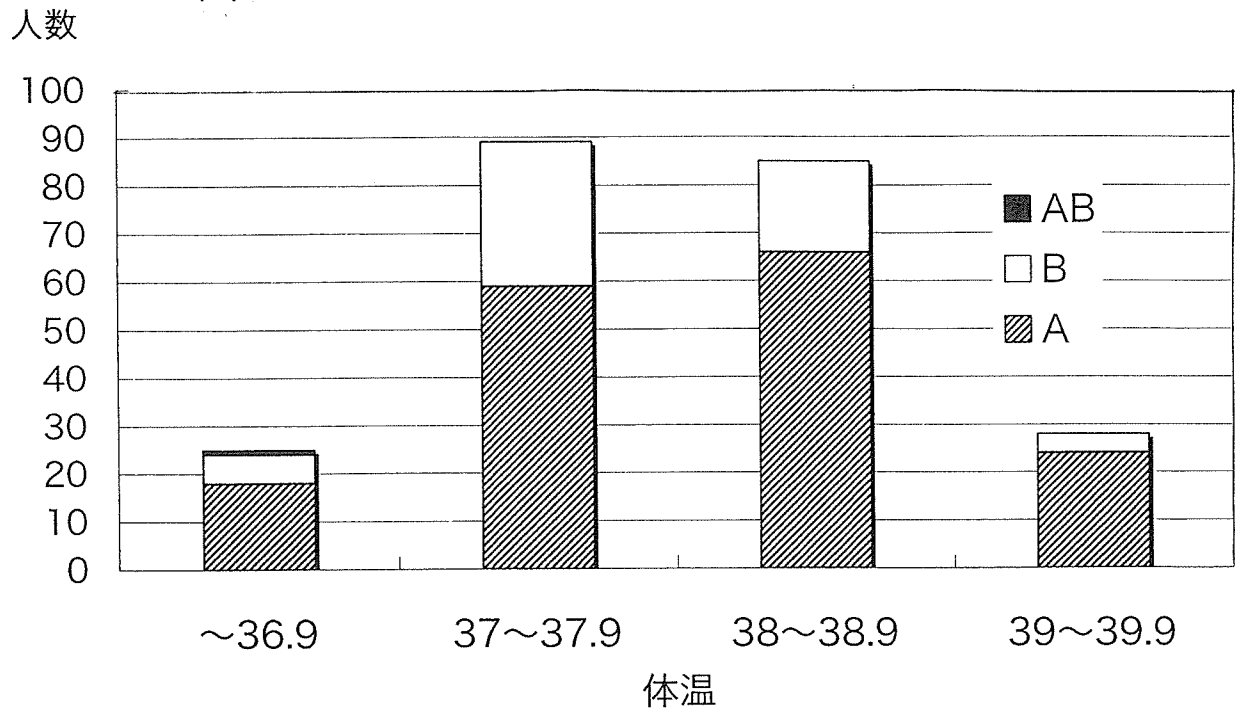
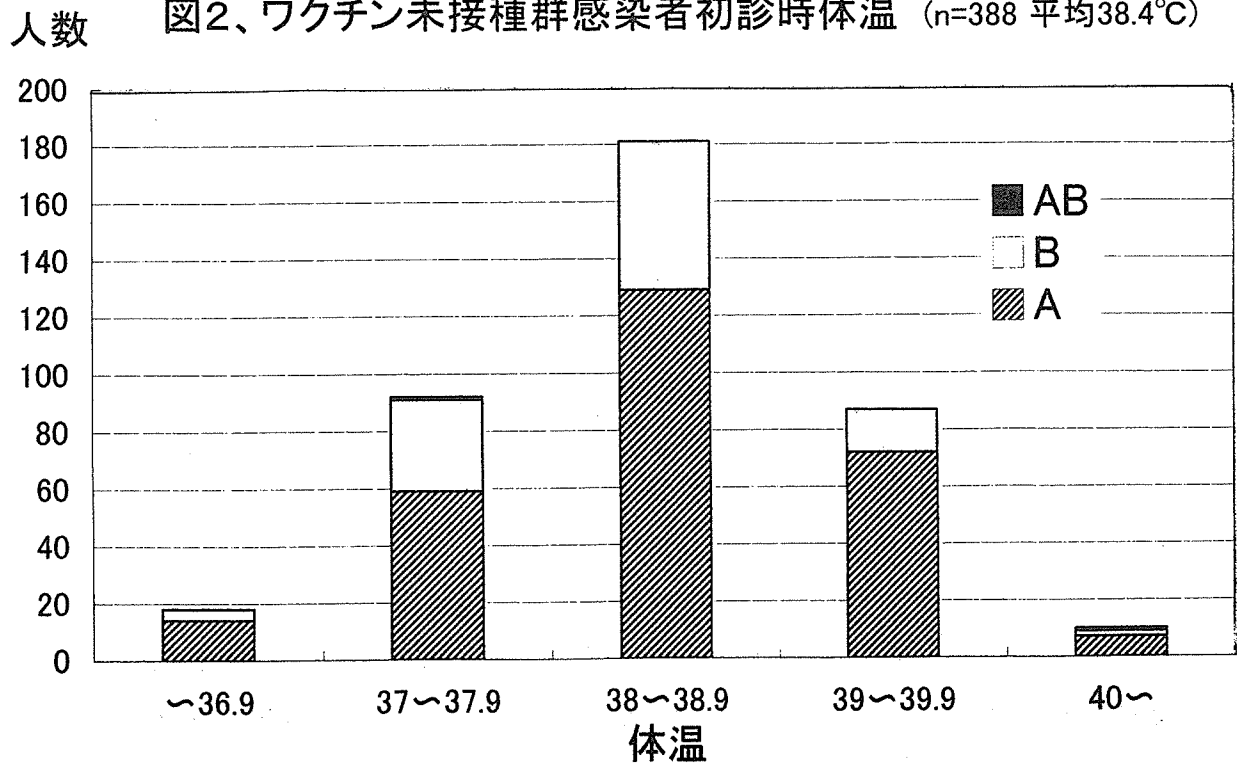


図2、ワクチン未接種群感染者初診時体温 (n=388 平均38.4°C)



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）、杉下 知子（三重県立看護大学）
中山 哲夫（北里生命科学研究所）、美原 盤（美原記念病院）
鈴木雄次郎、相澤 主税、五反野 亨、高島 久（北里研究所）

【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 150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 2004/2005 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 1:10・1:40 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 1:10 以上、1:40 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 倍以上上昇したものの割合を示した。
- ☆ 接種前抗体価 < 1:10 のものは接種後抗体価 1:40 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、A/ワイオミング /3/2003、A/ニューカドニア /20/99 では一回接種で抗体価の良好な上昇を認めた。B/上海 /361/2002 では抗体価の上昇は低かった。接種後、流行後の抗体保有率は A/ワイオミング /3/2003 が良好であり流行後も接種後と同レベルを保持していた。上昇率は A/ワイオミング /3/2003 が最も高く、以下 A/ニューカドニア /20/99、B/上海 /361/2002 の順であった。

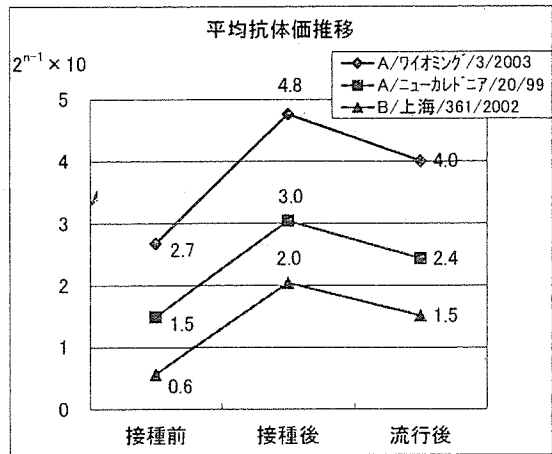
(表1)

A/ニューカドニア/20/99 2004~2005 シーズン

																			5120倍	
																			2560倍	
																			1280倍	
																	1	1	640倍	2
																			320倍	11
																			160倍	16
																			80倍	26
																			40倍	34
																			20倍	40
																			10倍	10
																			<10倍	11
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍										計
計				2	1	10	23	33	32	49										150

接種前

(図1)



A/Waikoming/3/2003

2004~2005 シーズン

																			5120倍	
																			2560倍	2
																			1280倍	2
																			640倍	15
																			320倍	31
																			160倍	37
																			80倍	35
																			40倍	15
																			20倍	8
																			10倍	3
																			<10倍	2
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍										計
計				2	5	18	21	36	26	24	18									150

接種前

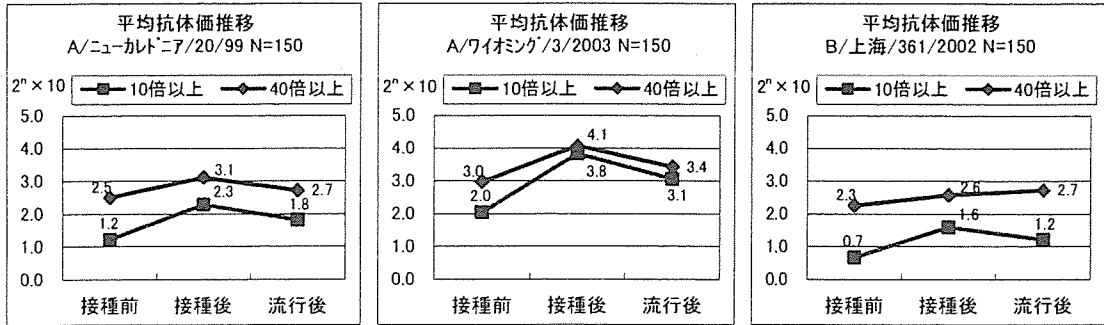
B/上海/361/2002

2004~2005 シーズン

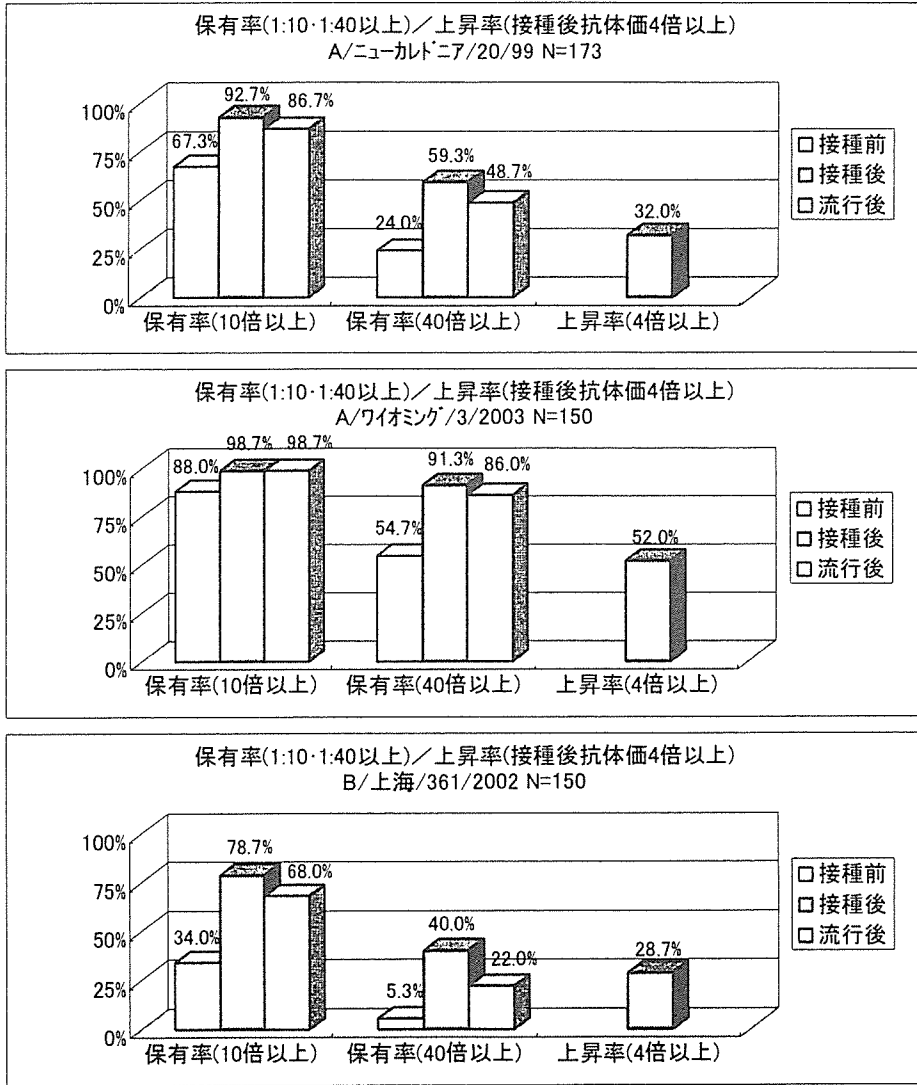
																			5120倍	
																			2560倍	
																			1280倍	
																			640倍	2
																			320倍	2
																			160倍	1
																			80倍	19
																			40倍	36
																			20倍	33
																			10倍	25
																			<10倍	32
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍										計
計																				150

接種前

(図2)



(図3)



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）杉下知子（三重県立看護大学）中山哲夫（北里生命科学研究所）
美原盤（美原記念病院）、鈴木雄次郎・相澤主税・五反田亨・高島久（北里研究所）

【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 143 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 2005/2006 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 1:10・1:40 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 1:10 以上、1:40 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 倍以上上昇したものの割合を示した。

☆ 接種前抗体価 < 1:10 のものは接種後抗体価 1:40 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、A/ニューヨーク/55/2004、では一回接種で抗体価の良好な上昇を認めた。A/ニューカドニフ/20/99、B/上海/361/2002 では抗体価の上昇は低かった。接種後、流行後の抗体保有率は A/ニューヨーク/55/2004 が良好であり流行後も接種後と同レベルを保持していた。上昇率は A/ニューヨーク/55/2004 が最も高く、以下 A/ニューカドニフ/20/99、B/上海/361/2002 の順であった。

(表1)

A/ニューカドニア/20/99

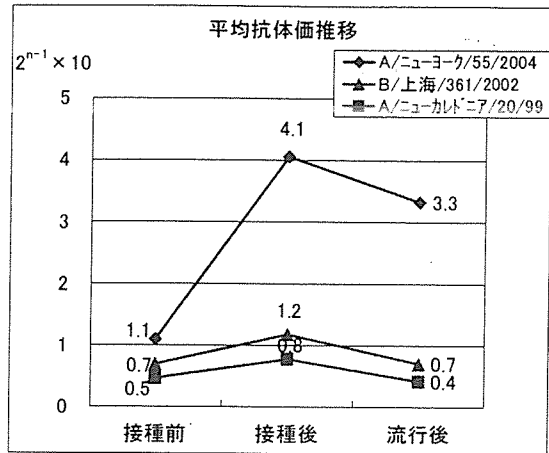
2004~2005 シーズン

																		5120倍		
																			2560倍	
																			1280倍	
																			640倍	
																			320倍	1
																			160倍	1
																			80倍	6
																			40倍	12
																			20倍	11
																			10倍	18
																			<10倍	94
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	3	14	14	108										143

接種前

接種後

(図1)



A/ニューヨーク/55/2004

2004~2005 シーズン

																			5120倍	2
																			2560倍	
																			1280倍	5
																			640倍	9
																			320倍	19
																			160倍	25
																			80倍	28
																			40倍	19
																			20倍	23
																			10倍	3
																			<10倍	10
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		3	6	18	23	11	81										143

接種前

接種後

B/上海/361/2002

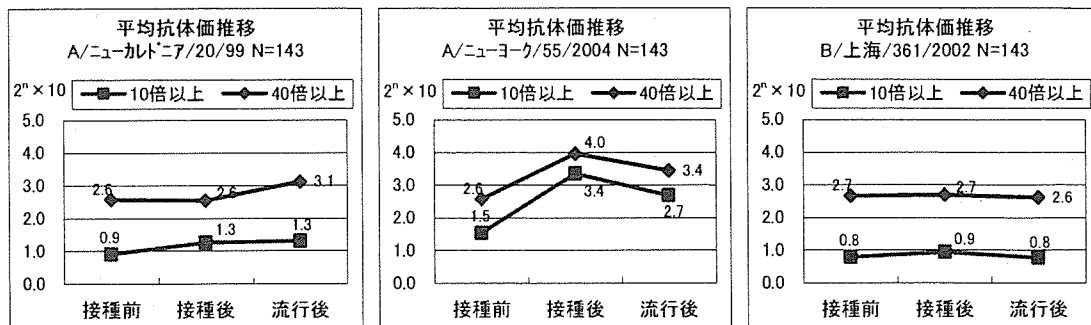
2004~2005 シーズン

																			5120倍	
																			2560倍	
																			1280倍	
																			640倍	
																			320倍	
																			160倍	5
																			80倍	4
																			40倍	11
																			20倍	28
																			10倍	39
																			<10倍	56
5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍										計
計					2	2	5	20	26	88										143

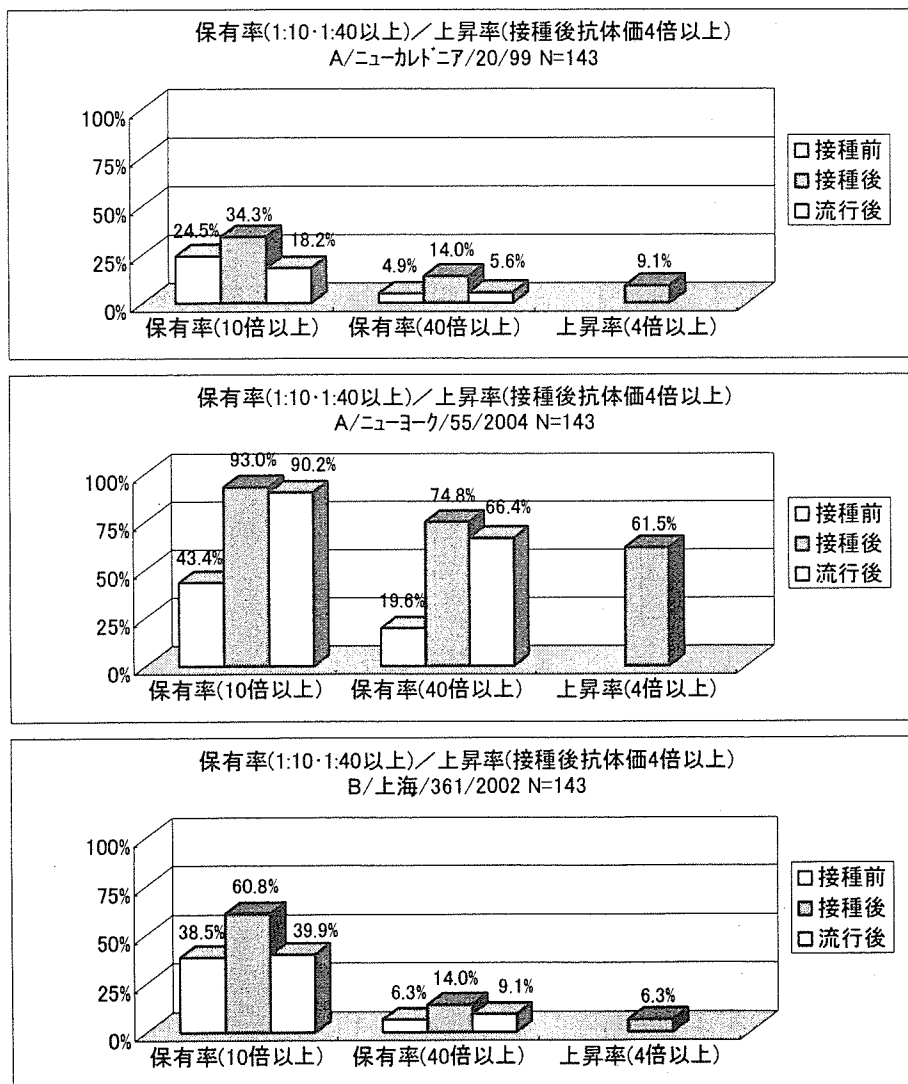
接種前

接種後

(図2)



(図3)



ワクチンの安全性と有効性を
確保するための情報収集と
ネットワーク構築に関する研究

分担研究者

富 樫 武 弘

ワクチンの安全性と有効性を確保するための情報収集と ネットワーク構築に関する研究 平成 16 年度 分担研究報告書

分担研究者 平山 宗弘

研究協力者 富樫 武弘

研究の要旨

1. 結核予防法の改正に伴う乳幼児期の BCG 接種方式の変更に対する臨床医家の意見を本研究班の研究協力者を通じて全国の小児科医の意見を求め、各地から 511 通の返答が寄せられた。主な意見としては、① BCG を新生児期ないし生後 3 月未満に行うことは、免疫不全児に重症副反応を起こすおそれがあるので避けるべきである。② 接種時期は 6 月までを標準、12 月ないし 1 歳 6 月までを定期として余裕を持たせるべきである。③ 集団接種や医師の研修を考慮すべきである。などが挙げられた。重症複合免疫不全症の播種性 BCG 症の症例も報告された。

2. 麻疹、風疹ワクチンを 2 回接種方式にする場合の 2 回目の接種時期について同様に意見を求めたところ、小学校就学前の時期がよいとの意見が 511 名中 262、51.3 % であり、中学生時期がよいとする意見が 174、34.0 % であった。

3. ワクチン対象疾患の発生状況、予防接種率向上等に関する情報として、北海道における「はしかゼロ作戦」の成果の他、1 歳の誕生日での麻疹ワクチンキャンペーンが有効である報告があった。「インフルエンザ流行状況」や「小児におけるワクチン効果の解析」の報告が各地からなされた。ワクチン接種の効果には限界があった。

「風疹対策」に関連しては、市独自事業としての風疹ワクチンの任意接種分に対する無料ないし助成制度や接種勧奨によって流行を制圧した実績や風疹 IgM 抗体陽性率の推移の全国状況などが報告された。

「就学前健診に際してのワクチン接種状況」の活用についての年次推移を報告や医療機関におけるワクチン接種の努力についても実例が報告された。

「抗体保有状況」に関しては、母体血と臍帯血についての抗体価の調査がなされ、麻疹は乳児は 9 か月時には 65 % の感受性者がいるので、麻疹流行時にはワクチン接種年齢を 9 月頃まで引き下げる必要のあること、初妊婦の保有率が低下していることから、妊娠可能年齢者への対応が必要であることが報告された。

これらの知見は今後のワクチンの安全性と有効性及び接種率の向上のために活用する。

A. 研究目的

ワクチンの安全性と有効性を確保するために必要な、ワクチン接種状況、対象疾患の発生・流行情報、ワクチンの副反応情報、ワクチン製造・接種担当者（ワクチンメーカー及び地域における予防接種担当医師等）からの意見・情報、分離病原ウイルスと住民の抗体保有状況に関する情報、等を収集すること、その収集を行うための全国的ネットワークを構築すること、およびそのネットによって得られた情報を本研究事業各班と共用してワク