

表 1 札幌市各区への質問票送付状況と回収状況

	調査票送付数* (n=1000)	対象者 (n=541)	接種群 (n=307)	非接種群 (n=234)	p-value <sup>§</sup>
中央区	108 (10.8%)	60 (11.1%)	33 (10.7%)	27 (11.5%)	0.45
東区	135 (13.5%)	70 (12.9%)	46 (15.0%)	24 (10.3%)	
西区	110 (11.0%)	61 (11.3%)	39 (12.7%)	22 (9.4%)	
北区	145 (14.5%)	80 (14.8%)	41 (13.4%)	39 (16.7%)	
南区	81 (8.1%)	45 (8.3%)	25 (8.1%)	20 (8.5%)	
白石区	107 (10.7%)	52 (9.6%)	34 (11.1%)	18 (7.7%)	
豊平区	111 (11.1%)	64 (11.8%)	35 (11.4%)	29 (12.4%)	
手稲区	73 (7.3%)	40 (7.4%)	21 (6.8%)	19 (8.1%)	
厚別区	69 (6.9%)	40 (7.4%)	19 (6.2%)	21 (9.0%)	
清田区	61 (6.1%)	29 (5.4%)	14 (4.6%)	15 (6.4%)	

調査票送付数\*：札幌市 2006 年 4 月時点での各区人口比より算出  
度数 (%)

p-value<sup>§</sup>：カイ二乗検定

表 2 接種群非接種群別での対象者の基本属性

	全対象者 (n=541)	接種群 (n=307)	非接種群 (n=234)	p-value <sup>§</sup>
ワクチン接種率	307(56.7%)			
性別 (男性)	306 (56.6%)	159 (51.8%)	147 (62.8%)	0.01
平均年齢	69.5±2.9	70.0±2.8	68.8±2.9	<0.01
同居家族平均数	2.6±1.3	2.7±1.4	2.6±1.1	0.31
幼稚園または保育園、小学生との同居 (あり)	34 (6.3%)	23 (7.5%)	11 (4.7%)	0.21
基礎疾患 (あり) *	296 (54.7%)	189 (61.6%)	107 (45.7%)	<0.01
喫煙習慣 (あり)	89 (16.5%)	39 (12.7%)	50 (21.4%)	0.01
手洗い習慣 (必ずする、ときどきする)	488 (90.2%)	279 (90.9%)	209 (89.3%)	0.57
うがい習慣 (必ずする、ときどきする)	425 (78.6%)	256 (83.4%)	169 (72.2%)	<0.01
定期的な運動 (週 1 回以上)	341 (63.0%)	195 (63.5%)	146 (62.4%)	0.79
普段の健康状態 (よい、普通)	499 (92.2%)	281 (91.5%)	218 (93.2%)	0.52
かかりつけ医 (いる)	413 (76.3%)	259 (84.4%)	154 (65.8%)	<0.01
人込みへの外出 (週 1 回以上)	439 (81.1%)	253 (82.4%)	186 (79.5%)	0.44
デイケア・デイサービスの利用 (週 1 回 以上)	10 (1.8%)	7 (2.3%)	3 (1.3%)	0.53
ショートステイの利用 (あり)	3 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.9%)	0.58

基礎疾患\*：高血圧、心疾患、呼吸器系疾患、糖尿病、脳血管疾患を 1 つでも有している者  
度数 (%)、平均±標準偏差

p-value<sup>§</sup>：Fisher の直接確率検定法、Mann-Whitney の U 検定

表3 前シーズン(05/06 シーズン)のワクチン接種群、非接種群における前シーズン(05/06 シーズン)のインフルエンザ罹患と今シーズン (06/07 シーズン) におけるワクチン接種状況

	05/06 シーズン 接種群 (n=282)	05/06 シーズン 非接種群 (n=259)	p-value <sup>§</sup>
05/06 シーズン インフルエンザ罹患	3 (1.1%)	13 (5.0%)	<0.01
06/07 シーズンのワクチン接種あり	263 (93.3%)	44 (17.0%)	<0.01

度数 (%)

p-value<sup>§</sup> : Fisher の直接確率検定法

表4 前々シーズン (04/05 シーズン) のワクチン接種群、非接種群における前々シーズン (04/05 シーズン) のインフルエンザ罹患と今シーズン (06/07 シーズン) におけるワクチン接種状況

	04/05 シーズン 接種群 (n=231)	04/05 シーズン 非接種群 (n=310)	p-value <sup>§</sup>
04/05 シーズン インフルエンザ罹患	4 (1.7%)	16 (5.2%)	0.04
06/07 シーズンのワクチン接種あり	208 (90.0%)	99 (31.9%)	<0.01

度数 (%)

p-value<sup>§</sup> : Fisher の直接確率検定法

表5 各イベントに対するワクチンの効果

	接種群	非接種群	Hazard ratio (95%CI#)	Hazard ratio* (95%CI#)
発熱 (37.0°C以上)	27 (8.8%)	27 (11.5%)	0.75 (0.44, 1.28)	0.74 (0.42, 1.29)
(37.5°C以上)	12 (3.9%)	19 (8.1%)	0.47 (0.23, 0.97)	0.42 (0.20, 0.90)
(38.0°C以上)	10 (3.3%)	14 (6.0%)	0.54 (0.24, 1.21)	0.48 (0.21, 1.12)
インフルエンザ罹患	4 (1.3%)	4 (1.7%)	0.75 (0.19, 3.01)	1.25 (0.29, 5.37)
肺炎	2 (0.7%)	0 (0%)	- †	- †
全ての入院	18 (5.9%)	15 (6.4%)	0.92 (0.47, 1.83)	0.91 (0.44, 1.85)
インフルエンザに関連する入院	2 (0.7%)	0 (0%)	- †	- †

度数 (%) 接種群 v.s. 非接種群

p-value<sup>§</sup> : Fisher の直接確率検定法

CI# : confidence interval

Hazard ratio\* : 性、年齢、基礎疾患 (1つでも有している) で補正

† : 2例のため、計測不可能

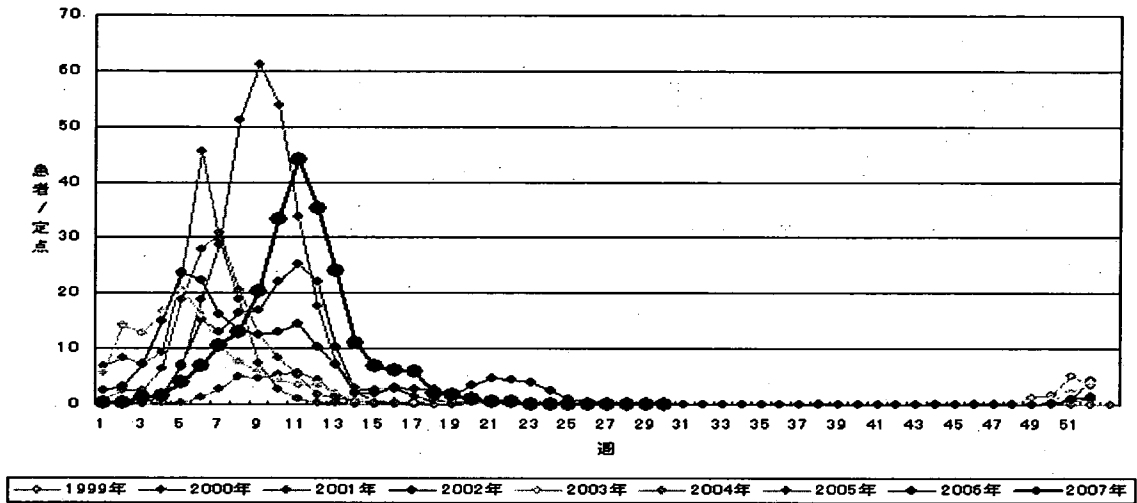


図 1. 札幌市におけるインフルエンザ発生動向（定点当たり報告数）

出典：札幌市衛生研究所ホームページ

URL:<http://www.city.sapporo.jp/eiken/infect/index.htm>

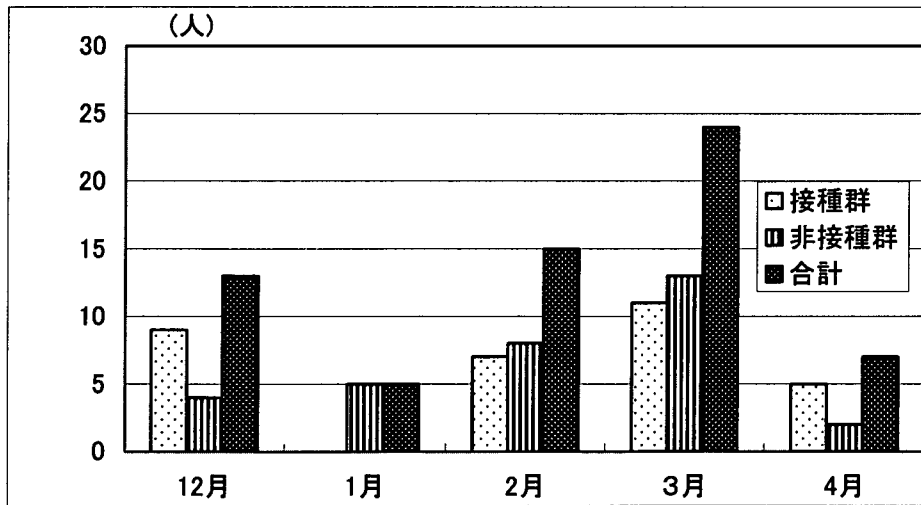


図 2 37.0 度以上の発熱発症数

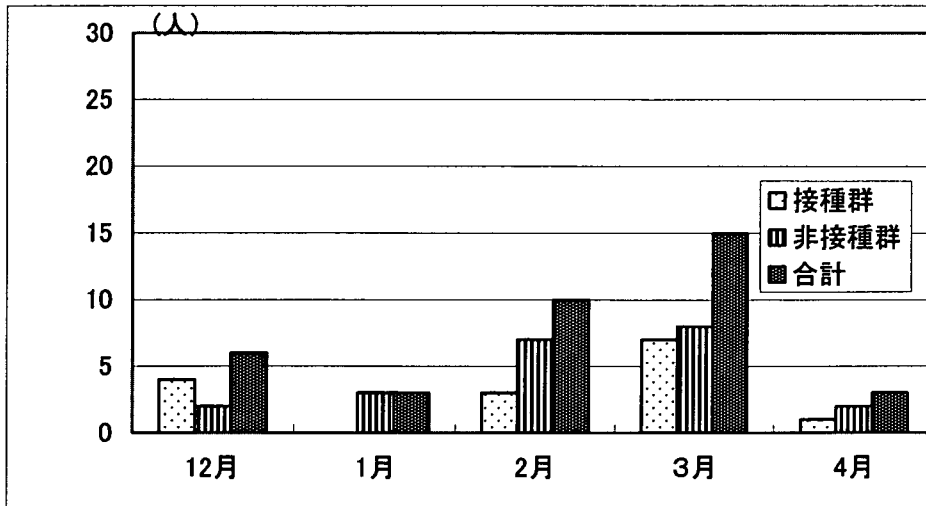


図3 37.5度以上の発熱発症数

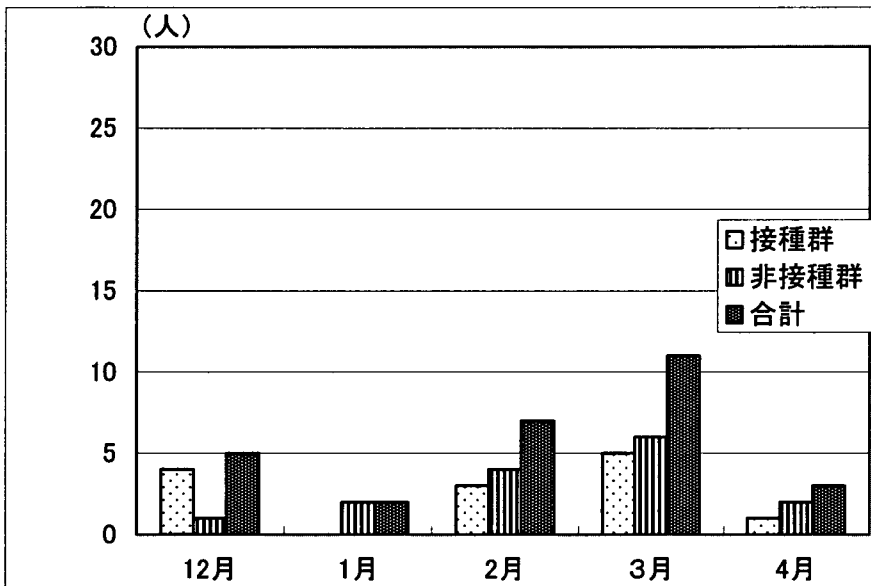


図4 38度以上の発熱発症数

表6 3月4月における各イベントに対するワクチンの効果

	接種群 n=307	非接種群 n=234	Hazard ratio (95%CI#)	Hazard ratio* (95%CI#)
発熱 (37.0°C以上)	17(5.5%)	14(6.0%)	0.92 (0.45,1.86)	0.94 (0.45,1.97)
(37.5°C以上)	8(2.6%)	9(3.8%)	0.67 (0.26,1.75)	0.62 (0.23,1.67)
(38.0°C以上)	6 (2.0%)	7 (3.0%)	0.65 (0.22, 1.93)	0.57 (0.18, 1.77)
インフルエンザ罹患	3 (1.0%)	3 (1.3%)	1.33 (0.27, 6.58)	0.86 (0.16, 4.60)
肺炎	2 (0.7%)	0 (0%)	- †	- †
全ての入院	4 (1.3%)	4 (1.7%)	0.75 (0.19, 3.01)	0.58 (0.14, 2.45)

度数 (%)

接種群 v.s. 非接種群

p-value<sup>s</sup> : Fisher の直接確率検定法

CI# : confidence interval

Hazard ratio\* : 性、年齢、基礎疾患 (1つでも有している) で補正

† : 2例につき解析不能

表7 基礎疾患の有無でみた発熱に対するワクチン効果

	基礎疾患有		基礎疾患無	
	Hazard ratio (95%CI)	Hazard ratio* (95%CI)	Hazard ratio (95%CI)	Hazard ratio* (95%CI)
発熱 (37.0°C以上)	0.84 (0.40, 1.74)	0.86 (0.40, 1.84)	0.63 (0.28, 1.45)	0.60 (0.26, 1.40)
(37.5°C以上)	0.55 (0.22, 1.39)	0.53 (0.20, 1.39)	0.31 (0.09, 1.14)	0.29 (0.08, 1.06)
(38.0°C以上)	0.56 (0.20, 1.59)	0.54 (0.18, 1.60)	0.45 (0.12, 1.74)	0.41 (0.10, 1.62)

接種群 v.s. 非接種群

CI# : confidence interval

Hazard ratio\* : 性、年齢で補正

表 8 37.5°C以上の発熱発生有無における基本属性

	37.5°C以上の 発熱あり (n=31)	37.5°C以上の 発熱なし (n=510)	p-value <sup>§</sup>
性別 (男性)	15 (48.4%)	291 (57.1%)	0.36
平均年齢	69.2±3.1	69.5±2.9	0.58
同居家族平均数	3.1±1.9	2.6±1.2	0.14
(義理も含む) 娘との同居 (あり)	13 (41.9%)	109 (21.4%)	0.01
幼稚園または保育園、小学生との同居 (あり)	5 (16.1%)	29 (5.7%)	0.04
基礎疾患 (あり) *	18 (58.1%)	278 (54.5%)	0.85
喫煙習慣 (あり)	3 (9.7%)	86 (16.9%)	0.45
手洗い習慣 (必ずする、ときどきする)	29 (93.5%)	459 (90.0%)	0.76
うがい習慣 (必ずする、ときどきする)	22 (71.0%)	403 (79.0%)	0.27
定期的な運動 (週 1 回以上)	17 (54.8%)	324 (63.5%)	0.34
普段の健康状態 (よい、普通)	27 (87.1%)	472 (92.5%)	0.29
かかりつけ医 (いる)	21 (67.7%)	392 (76.9%)	0.27
人込みへの外出 (週 1 回以上)	25 (80.6%)	414 (81.2%)	1.00
デイケア・デイサービスの利用 (週 1 回以上)	0 (0%)	10 (2.0%)	1.00
ショートステイの利用 (あり)	0 (0%)	3 (0.6%)	1.00
前年度のワクチン接種	10 (32.3%)	272 (53.3%)	0.03
前々年度のワクチン接種	10 (32.3%)	221 (43.3%)	0.27

基礎疾患\*：高血圧、心疾患、呼吸器系疾患、糖尿病、脳血管疾患を1つでも有している者

p-value<sup>§</sup>：Fisherの直接確率検定法、Mann-WhitneyのU検定

度数 (%)、平均±標準偏差

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

インフルエンザワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子  
（研究経過報告）

分担研究者 山口 直人 東京女子医科大学大学院衛生学公衆衛生学（2）教授  
小島原 典子 東京女子医科大学大学院衛生学公衆衛生学（2）講師  
研究協力者 佐川 まさの 東京女子医科大学大学院衛生学公衆衛生学（2）  
顧問 大塚 宣夫 青梅慶友病院理事長

研究要旨

現在インフルエンザワクチンの効果に影響を及ぼす因子は、年齢、本人の体調、流行株とワクチンに含まれる株の抗原性の一致状況などがいわれている<sup>1)</sup>が確定していない。今回われわれは、都内老人保健施設入所の高齢者を対象に、2007/08シーズンインフルエンザワクチン接種後の抗体価を測定し、免疫応答に影響を及ぼす因子について検討する。

A. 研究目的

インフルエンザワクチン接種による抗体価の上昇と持続効果は、加齢や対象者の健康状態により、有効性に個人差があるといわれている<sup>1)</sup>。健康状態を示す指標として、アルブミンを始めとする血液生化学検査項目などがあげられている<sup>2)</sup>がインフルエンザワクチン接種後の免疫応答との関連についての報告は少ない。そこでわれわれは東京都内の介護老人保健施設入居者を対象に、ワクチン接種前の栄養状態測定結果からインフルエンザワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子について検討する。

B. 研究方法

(1) 対象

都内老人保健施設入所者435例のうち文書による同意をえられたのは210例であった（受諾率48%）。このうちワクチン接種前の採血は210

例に、身体計測、接種後の抗体価測定は204例に行えたため、この204例を解析対象者とした。なお6例については、同意が得られたにもかかわらず研究期間中に死亡したため、採血及び身体測定が行えなかった。

(2) 方法

インフルエンザワクチン接種前の2007年9～10月に、施設の定期血液検査項目に亜鉛を加え行うとともに、インフルエンザワクチン抗体価を測定するための血清を-20℃で保存した。また同時に身体計測を行い、カルテよりワクチン接種歴、身体状況等を把握した。施設のスケジュールに従いインフルエンザワクチン接種後4～6週の間、インフルエンザワクチン抗体価を測定するため、再び血清採取を行った。インフルエンザワクチン抗体価はペア血清で測定する予定である。

検討項目は血液生化学検査項目では、血清総蛋白(TP)、血清アルブミン値(Alb)、ヘモグロビン値(Hb)、総コレステロール値(T-cho)、HDLコレステロール値(HDL-C)、LDLコレステロール値(LDL-C)、コリンエステラーゼ(Che)、血清亜鉛濃度(Zn)、身体計測項目では、上腕三頭筋部周囲長(AC: midupper arm circumference)、上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF: triceps skinfold thickness)と、これらから求めた上腕筋囲長(AMC: midupper arm muscle circumference=AC(cm)・3.14×TSF(mm)/10)、カルテより転載した、年齢、在院日数、既往歴、喫煙歴、過去3年間のワクチン接種歴、インフルエンザ発症歴、身長、過去半年間の体重減少率、栄養摂取方法、介護度、生活動作の程度である。

本研究は東京女子医科大学倫理委員会(承認番号1166)にて承認された。

### (3) 解析

解析は解析対象者の特性とワクチン接種前後のHI価の分布、ワクチン接種前後のHI価平均値(ウィルコクソンの検定)ワクチン接種前の背景因子と免疫応答(ロジスティック回帰分析)を予定している。

## C. 結果

対象者の特性は、性別で男性が22%、平均年齢87歳、対象者の38%が90歳以上であった。過去3年間の平均ワクチン接種率をみると全体の98%が接種しており、発症率は4%であった。血液生化学検査の結果は、血清アルブミン値の平均値は3.6g/dlで、3.5 g/dl以下の対象者は全体の46%であった。血清亜鉛濃度の平均値は63µg/dlで、基準値の59µg未満の対象者は全体の40%であった。身体状況では、BMI値18.5未満の対象者は全体の45%、半年間の体重減少率が5%以上の対象者は全体の12%であった。(表1)

## D. 考察

高齢者やハイリスク者に対するインフルエンザ接種は、重篤な合併症を減少させることが明らかにされている<sup>3)</sup>。しかし高齢者では免疫応答反応が低下しており、ワクチン接種後に誘導される抗体価が低く、ワクチンの有効性が低いことも指摘されている<sup>4)</sup>。Haraら<sup>5)</sup>は、高齢者153例(84歳)と若年者95例(37歳)を比較し、ワクチン接種後の抗体保有状況は高齢者で有意に低く、対象者全体では総蛋白、アルブミン、ビタミンE、葉酸と抗体産生能に関連がみられたが、高齢者に限るとビタミンEのみに関連がみられたと報告している。またGardnerら<sup>6)</sup>は、高齢者61例(81歳)は若年者27例(27歳)と比較し、ワクチン接種後の抗体価の上昇と血清亜鉛濃度は十分でなかったが、両者の間に関連はみられなかったとしている。しかしこの他に、健康状態を示す指標とワクチン接種後の免疫応答との関連について詳細な報告はみられない。今回われわれの調査は、都内老人保健施設入所者を対象とし、インフルエンザワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子について検討する予定である。

## E. 結論

現在観察研究の途中であり、追跡調査の結果を待って解析を実施予定である。

## 文献

- 1) 平成17年度・厚生労働省  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/02.html#11>
- 2) 蓮尾裕ほか. 高齢者死亡例の血液生化学値. 日老医誌. 1986; 23:65-71
- 3) Govaert ThME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. JAMA 272:1661-1665, 1994



4) Potter JM, O'Donnell B, Carman WF, Roberts MA, Stott DJ. Serological response to influenza vaccination and nutritional and functional status of patients in geriatric medical long-term care. *Age and Aging* 28 : 141-145,1999

5) Megumi Hara et al, Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly. association with nutritional status, *Vaccine*,23,12:1457-1463,2005

6) Elizabeth M.Gardner et al, Immune response to influenza vaccine in healthy elderly: lack of association With plasma

$\beta$ -carotene, retinol, $\alpha$ -tocopherol, or zinc.mechanisms of aging and development 117,29-45, 2000

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, 対象者の特性

項目	
男性 n(%)	45 (22)
年齢†	87±6.4
90歳以上 n(%)	77 (38)
過去3年間のワクチン接種率 (%)	98
過去3年間のインフルエンザの発症率 (%)	4
血清アルブミン値(Alb) (g/dl) †	3.6±0.4
Alb3.5未満 n(%)	93 (46)
血清亜鉛濃度(Zn)( $\mu$ g/dl) †	63±12.6
Zn未満 59 $\mu$ g/dl未満 n(%)	81 (40)
BMI18.5未満 n(%)	92 (45)
体重減少率(半年) (%) †	4
体重減少率5%以上	25 (12)
介護度 5 n(%)	80 (39)
自立度判定基準痴呆度 M	66 (32)
自立度判定基準寝たきり度 C	81 (40)

† mean±SD

痴呆度 (I;自立, II;生活に支障あり, III;要介護, IV;常時要介護, M;著しい症状あり)

寝たきり度 (J;自立, A;屋内自立, B;座位可能, C;ベッド上要介助)

高齢糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性  
— 2年目の肺炎球菌抗体濃度の推移 —

分担研究者 小島原典子 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座 講師  
山口 直人 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座 教授  
研究協力者 佐川まさの 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座 大学院

研究要旨

インフルエンザに続発する肺炎の起炎菌は多様であるが、肺炎球菌ワクチンを併用することで肺炎・死亡を更に抑制できると考えられ、欧米では2003年で65%の高齢者が公費補助にて肺炎球菌ワクチンを接種している。我国における肺炎球菌ワクチンの接種率は数%と低いが、高齢者においてインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時期接種が安全であることを報告してきた。我々は、接種前と比較し、接種後に発症予防に有効な抗体価の上昇を認めたが、接種1年後の14種の肺炎球菌莢膜多糖体特異的IgG抗体濃度はすべての莢膜型で6-25%低下していることを報告した。今回我々は、接種2年後の抗体濃度を測定し、特にtype5,9N,18C,23Fにおいて抗体濃度が低下しやすいことがわかった。

A. 研究目的

インフルエンザに続発する肺炎の起炎菌は多様であるが、肺炎の原因の約25%をしめる(1)肺炎球菌ワクチンを併用することで肺炎、ひいては死亡を更に抑制できると考えられ、欧米では2003年で65%の高齢者が公費補助にて肺炎球菌ワクチンを接種している(2,3)。我々は、高齢者においてインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時期接種が安全であり、また発症予防に有効な抗体価の上昇を認めることを報告してきた(4)。本研究では、接種2年後のインフルエンザ抗体価と肺炎球菌莢膜多糖体特異的IgG抗体濃度を測定した。今後はインフルエンザワクチンの低抗体価群、1年後低下しやすい群と肺炎球菌抗体濃度の推移が同様の推移を

とる群との関連を検討する予定である。

B. 研究方法

2005年9月から11月に埼玉県内1診療所の基本健康診査受診者のうち、65歳以上で文書による同意の取れた計58名である。希望者に対し2005年10月に23価肺炎球菌ワクチン(ニューモバックス®)、11月に2005/6用インフルエンザHAワクチン「生研」®(A/ニューカレドニア/20/99(H1N1) A/ニューヨーク/55/2004(H3N2) B/上海/361/2002)を11月に1回、上腕皮下に0.5mlを1回接種した。ワクチン接種前の採血を健診の血液検査同時に行った。ワクチン接種1ヵ月後、-80℃にて保存後、インフルエンザ抗体価をHI法(WHO法)にて測定

した。肺炎球菌ワクチン接種者と、一部の非接種者は 14 種類の肺炎球菌莢膜多糖体特異的 IgG 抗体濃度を ELISA 法で測定した(5,6)。2006 年 9 月に採血を行い肺炎球菌抗体の 1 年後の濃度を測定、今回は 2007 年 9 月に 2 年後の抗体濃度を測定した。本研究は、東京女子医大倫理審査委員会 (第 916 号) にて承認された。

肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの両方を接種した群を PPV23 接種群 (n=13) とし、インフルエンザワクチン単独群 (n=31) と対照群(n=14) をあわせた PPV23 非接種群のうち無作為に抽出した 20 名についても抗体濃度を測定した (表 1)。抗体価及び濃度の平均値の検定には分散分析 (t 検定) 及び Wilcoxon 符号順位和検定を行った。

### C. 結果

#### 1) 肺炎球菌ワクチン接種前後の肺炎球菌莢膜特異型 IgG 抗体濃度と 2 年後の推移

図 1 に接種前後、1・2 年後の肺炎球菌莢膜特異型 IgG 抗体濃度を示す。肺炎球菌ワクチン接種により測定可能な 14 種のすべての莢膜型で  $1 \mu\text{g/ml}$  以上の抗体価平均値として有し、接種前に比べて有意に上昇していた ( $p<.01$ )。しかし、type3、4 では、接種後の抗体濃度の平均が 2 前後と低く、 $1 \mu\text{g/ml}$  以下の症例がそれぞれ 23、46%見られた (表 2)。

分散分析では、接種後に比較して 1 年後に有意な抗体価を認めたのは、type3、2 年後に有意な低下を認めたものは、type5,9N,18C,23F であった。

#### 2) インフルエンザ抗体価の推移

インフルエンザ抗体価については、2005 年、2006 年、2007 年ワクチン株の抗体価の推移をペア血清で表 2 のように測定予定である。

### D. 考察

肺炎球菌ワクチンは、23 種の肺炎球菌莢膜多

糖 (1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19F,20,22F,23F,33F) を含み、臨床分離株の約 80%をカバーするといわれている(7)。本研究では、14 の血清型(6B,14,19F,23F + 1,3,4,5,7F,8,9N,9V,12F,18C)に対するワクチン接種前後の特異的 IgG 抗体の 2 年間観察し、福見らの莢膜型の分布によれば 55 から 60%の肺炎球菌性肺炎の効果を判定可能といえる。我々の対象者の殆どが糖尿病や高血圧などで内服治療中の脆弱高齢者であった。このように基礎疾患を有する高齢患者においても、肺炎球菌ワクチン接種後の抗体濃度は、欧米の報告にみられるとおり (11,12)、発症予防に有効な濃度を獲得していた。しかし、高齢者において肺炎球菌ワクチンの濃度は特に低下しやすいとも言われ (13)、われわれの結果でも 1 年後さらに 2 年後に抗体濃度の有意な低下が認められた。一般に 10 年間ワクチンが有効であるといわれ、わが国では現状で再接種ができない。今後、接種年齢の検討も含めて抗体濃度の推移を検討していく必要がある。

今後、肺炎球菌ワクチン抗体濃度低下群とインフルエンザワクチン抗体価低下群の関連をあわせて検討していく予定である。

### E. 結論

高齢者に対して、肺炎球菌ワクチン接種 1 ヶ月後にインフルエンザワクチンを対側上肢に接種したが、重篤な副作用は認めなかった。初回肺炎球菌ワクチン接種による 14 種の抗体濃度は、すべての莢膜型で発症予防には十分な上昇が見られたが、type3,4 に対する反応は低かった。抗体濃度の低下しやすい莢膜型もあり、接種年齢の検討も含めて肺炎球菌ワクチンの再接種の検討が必要である。

### Reference

(1) 石田直：呼吸器感染症の起炎病原体。化学

- 療法の領域 2000 ; 16:308-18.
- Willis BC, Ndiaye SM, Hopkins DP, Shefer A. Improving Influenza, Pneumococcal Polysaccharide, and Hepatitis B Vaccination Coverage Among Adults Aged <65 Years at High Risk. A Report on Recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR Recommen Rep, 2005 / 54(RR05) : 1-11
- (2) MMWR. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1997 / 46(RR-08) : 1-2
- (3) 小島原典子、山口直人 高齢糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性 感染症学会誌 2007; 5: 602-6.
- (4) Pikaytis BD, Goldblatt D, Frasch CE, et al: An analytical model applied to a multicenter pneumococcal enzyme-linked immunosorbent assay study. J Clin Microbiol 2000; 38: 2043-50.
- (5) Boctor FN, Barka NE, Apopian MS. Quantitation of IgG antibody to Streptococcus pneumoniae vaccine by ELISA and FAST-ELISA using tyraminated antigen. J Immun Methods 1898;120:167-171.
- (6) 福見秀雄、金子義徳、縣 俊彦、高柳満喜子、吉岡一、他：肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—わが国における血清型分布。感染症誌。1983 ; 58 : 39-53:
- (7) Chiba N, Kobayashi R, Hasegawa K, et al. Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, nad serotype of Streptococcus pneumoniae isolates from community-acquired pneumonia in children. J Antimicrobial Chemotherapy 2005; 56; 756-760.
- (8) 鍋島茂樹、村田昌之、山路浩三郎、ら インフルエンザワクチンの複数年連続接種による HI 価抗体上昇の抑制 感染症誌 2005; 79、596.
- (9) 斉藤若菜、永井英明、鈴木純子、益田公彦、田村厚久、他：慢性呼吸器疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチン接種前後の血清型特異抗体濃度の検討。日呼吸会誌 2005 ; 43 : 277-282.
- (10) Christenson B, Lundberh P, Hedlund J, et al. Effect of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccine in adult aged 65 years or older: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1008-11.
- (11) Nicol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 1999; 17: S19-S93.
- (12) Sanpiro E, Berg AT, Austrian R, et al: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. The New Eng J 1991; 325: 1453-1460.
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表  
小島原典子、山口直人 高齢糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性 感染症学会誌 2007; 5: 602-6.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表1 対象者の特性

	PPV23 接種群 (n=13名)	PPV 非接種群 (n=45) *		P value
		インフルエンザ ワクチン単独群 (n=31)	対照群 (n=14)	
年齢 †	75.5±1.4	71.3±0.9	72.7±1.3	0.047
女 n (%)	8 (53)	18 (57)	7 (62)	ns
既往歴 n (%)				
高血圧	5(38)	17(54)	8(60)	ns
脳卒中	0	1(3)	0	—
虚血性心疾患	0	1(3)	0	—
飲酒 n (%) ¶	0	1(3)	2(13)	—
喫煙 n (%) §	1(8)	1(3)	4(27)	ns
BMI †	23.8±1.0	24.4±0.6	24.4±0.9	ns
過去2年間のインフルエンザ ワクチン接種 n (%)	12(92)	25(83)	2(13)	<.001
過去の ppv23 接種 n (%)	0	0	0	—
過去2年間のインフルエンザ・ 肺炎の発症 n (%)	0	0	0	—
血液生化学検査				
Hemoglobin (g/dL) †	23.8±1.0	24.4±0.6	24.4±0.9	ns
HbA1c(%) †	6.9±0.2	7.0±0.2	6.7±0.2	ns

† mean±SE

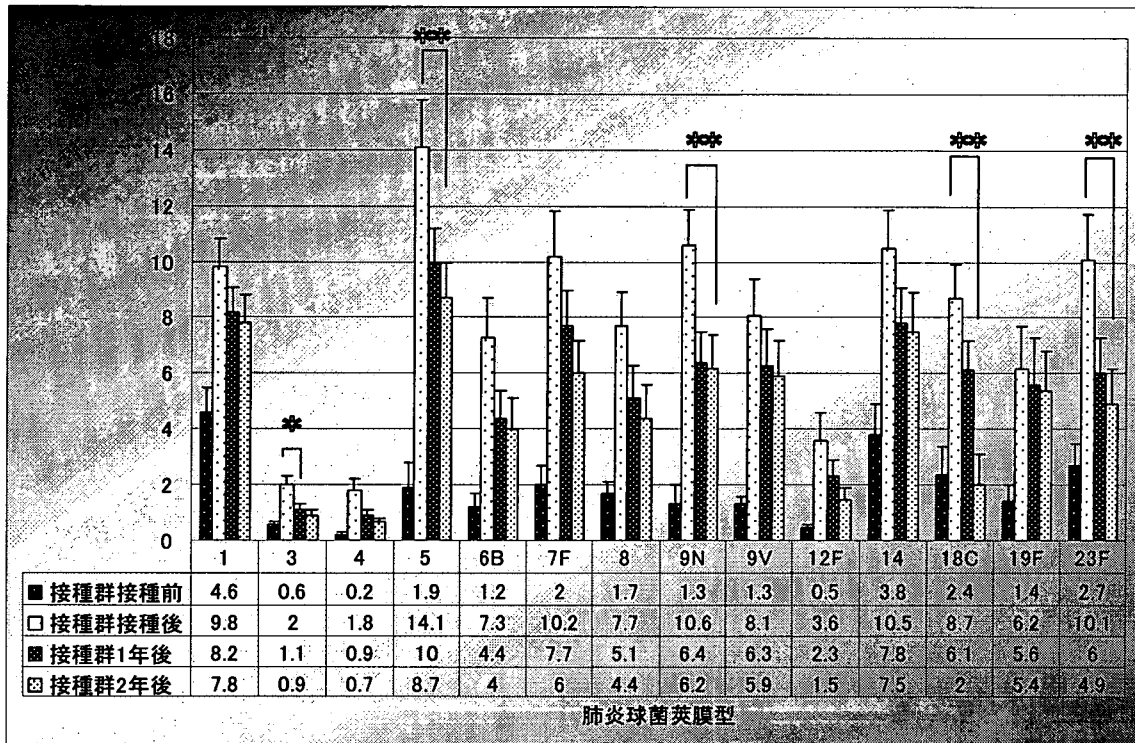
¶ 毎日飲酒するもの

§ 毎日喫煙するもの

\* PPV 抗体価の測定は無作為に抽出した20名のみ。

図1 The The concentration of the type-specific IgG antibodies to Streptococcus pneumoniae vaccine among elderly

(1) PPV23 接種群の接種前後と1・2年後の抗体濃度



\* 接種後と1年目で有意に低下している莢膜型の抗体濃度 (p<.05)

\*\* 接種後と2年目で有意に低下している莢膜型の抗体濃度 (p<.05)

(2) PPV23 非接種群における同時期の抗体濃度

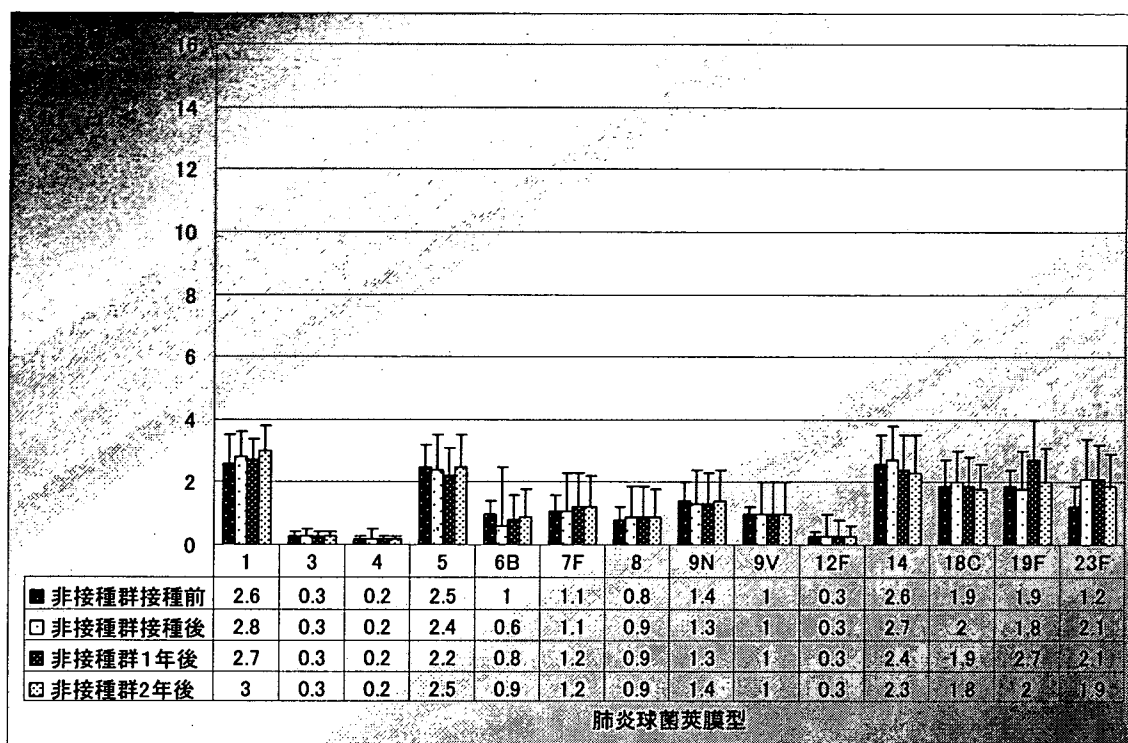


表 2 インフルエンザ抗体価の測定計画

測定シーズン	A/H1	A/H3	B	2005 前	2005 後	2006 前	2006 後	2007 前	2007 後
2005/06	ニューカレドニア /20/99	ニューヨーク /55/2004	上海 /361/2002	○	○	○	○	○	○
2006/07	同上	広島 52/2005	マレーシア /2506/2004			○	○		
2007/08	ソロモン諸島 /3/2006	同上	同上					○	○



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

高齢の経管栄養患者におけるインフルエンザワクチンの免疫応答に関する研究  
(2004/05 シーズン)

分担研究者 林 嘉光 名古屋市厚生院 第一診療科  
分担研究者 鈴木 幹三 名古屋市緑保健所  
研究協力者 宮川 浩一 名古屋市厚生院 第二診療科  
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  
研究協力者 加瀬 哲男 大阪府立公衆衛生研究所  
研究協力者 前田 章子 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

研究要旨

2004/05 シーズンに、名古屋市厚生院附属病院に入院中の経管栄養患者 56 人（男/女：18/38、平均年齢 84 歳）を対象としてインフルエンザワクチンの免疫応答を検討した。接種につい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 70%）。ワクチン株は A/New Caledonia/20/99, A/Wyoming/3/2003, B/Shanghai/361/2002 であった。方法は 0.5ml 皮下注射、1 回接種とした。血清採取は、①S0：シーズン前（2004 年 10 月上旬）、②S1：接種後 4 週、③S2：シーズン後（2005 年 4 月下旬）の 3 回実施した。なお、非接種者については 2005 年 1 月上旬に採血を行い、S1 時の血清として扱った。

非接種群における血清学的感染率は、各ワクチン株に対してすべて 0%であった。従って、当該シーズンにおいて施設にインフルエンザウイルスが持ち込まれた可能性は極めて低いと考えられた。

接種群では、S0 と比較すると、S1 および S2 の幾何平均 HI 価は総てのワクチン株について統計学的に有意に上昇した。S0 の HI 価別に検討した結果、A(H3N2) については S0 の HI 価に拘わらず、A(H1N1) および B については S0 の HI 価 < 40 倍の者に限り、S1 および S2 の幾何平均 HI 価が統計学的に有意に上昇した。一方、非接種群では、S0、S1、S2 の幾何平均 HI 価はほとんど変わらなかった。

本研究では、医療施設に入院している高齢の経管栄養患者においても、ワクチン接種による免疫応答を確認することができた。

A. 研究目的

米国予防接種諮問委員会は、インフルエンザワクチン接種勧告の対象のひとつとして、「慢性

疾患長期療養施設に入所する全年齢層の者」を挙げている<sup>1)</sup>。このような接種対象には、医療施設に入院し、長期にわたり経管栄養を施行さ

れている者も該当すると考えられる。

医療施設に入院している経管栄養患者は一般に高齢であるため、加齢に伴う免疫機能の低下が懸念される。過去の報告では、65歳以上の高齢者においてインフルエンザワクチン接種が重篤な合併症を減少することが示されている一方、70歳以上の者に限った場合は有効性が低いこと<sup>2)</sup>、あるいは加齢に伴って接種後に誘導される抗体価が低くなることも示唆されている<sup>3)</sup>。さらに、栄養状態が免疫応答に影響するとの報告もあることから<sup>4)</sup>、高齢の経管栄養患者においては、ワクチン接種により十分な免疫応答が得られない懸念がある。しかし、現時点で、このような対象者に限定して免疫応答を検討した報告はない。

名古屋市厚生院附属病院には、常時約80人の経管栄養患者が入院している。今回、これらの患者を対象としてインフルエンザワクチンの免疫応答を検討した。

## B. 研究方法

デザインは前向き観察研究である。対象は、2004年10月1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84歳)とした。接種につい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70%)。ワクチン株は、A/New Caledonia/20/99, A/Wyoming/3/2003, B/Shanghai/361/2002であった。接種は2004年12月上旬から中旬に実施した。方法は0.5ml皮下注射、1回接種とした。

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、前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、褥瘡の有無、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。

血清採取は、①S0:シーズン前(2004年10月上旬)、②S1:接種後4週、③S2:シーズン後(2005年4月下旬)の3回実施した。なお、非接種者については2005年1月上旬に採血を行い、S1時の血清として扱った。血清はシーズン終了まで $-70\sim-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。総ての採血終了後、大阪府立公衆衛生研究所において定法により赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。

接種群、非接種群の特性は、カイ2乗検定あるいはWilcoxonの順位和検定により比較した。幾何平均HI価の算出にあたっては底:2で対数変換を行った。接種前後の幾何平均HI価は、対応のあるt検定、あるいはWilcoxonの符号付き順位和検定により比較した。

応答率は「HI価の4倍以上の上昇の割合」、達成率は「HI価1:40以上の割合」と定義した。接種群において免疫応答に影響を及ぼす要因を検討するために、「接種後HI価の4倍以上の上昇」を目的変数とする多重ロジスティック回帰分析を行い、各要因のオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。

## C. 研究結果

### 1) 血清学的感染率

非接種群においてS1とS2を比較し、「HI価の4倍以上の上昇」を示した者の割合を算出した。その結果、各ワクチン株に対する血清学的感染率はすべて0%であった。従って、当該シーズンにおいて施設にインフルエンザウイルスが持ち込まれた可能性は極めて低いと考えられた。

### 2) 接種群(N=39)と非接種群(N=17)の比較

#### ①特性(表1)

接種群は、女性の割合が多く、高齢であり、入院後年数あるいは経管栄養開始後年数が長い傾向を認めた。一日の栄養カロリーは、非接種群において有意に高かった。

#### ②シーズン前 (S0) の HI 価の分布 (図 1)

A(H1N1)および A(H3N2)については、接種群と比較して、非接種群のシーズン前 HI 価が高い傾向であった。B については明らかな傾向を認めなかった。

#### ③HI 価の分布の推移 (図 2)

接種群では、ワクチン接種により S1 および S2 の HI 価が上昇した。S2 の HI 価は、S1 と比較して若干低下した。

非接種群では、S0、S1、S2 の HI 価はほとんど変わらなかった。

#### ④幾何平均 HI 価の推移 (図 3)

接種群では、S0 と比較すると、S1 および S2 の幾何平均 HI 価は総てのワクチン株について統計学的に有意に上昇した。S0 の HI 価別に検討した結果、A(H3N2)については S0 の HI 価に拘わらず、A(H1N1)および B については S0 の HI 価<40 倍の者に限り、S1 および S2 の幾何平均 HI 価が統計学的に有意に上昇した。一方、非接種群では、S0、S1、S2 の幾何平均 HI 価はほとんど変わらなかった。

### 3) 接種群 (N=39) に限定した検討

#### ①応答率と達成率

各ワクチン株に対する応答率は、A(H1N1) : 56%、A(H3N2) : 64%、B : 64% であった。達成率は、A(H1N1) : 56%、A(H3N2) : 82%、B : 54%であった。

#### ②「接種後 HI 価の 4 倍以上の上昇」と関連する要因 (表 2)

単変量解析では、総てのワクチン株について、「前シーズンのインフルエンザワクチン接種あり」の OR が有意に低下した。「接種前 (シーズン前) HI 価が 40 倍以上」の OR 点推定値は各ワクチン株ともに低下したが、

統計学的に有意ではなかった。

「前シーズンの接種」と「接種前 HI 価」はお互いに影響するため、多重ロジスティック回帰モデルにより多要因の影響を調整した OR を算出した。「前シーズンの接種」、「接種前 HI 価」、性、年齢、および単変量解析で  $P < 0.2$  であった要因をモデルに含めた結果、A(H3N2)については「前シーズンの接種あり」の OR 低下は有意でなくなった。しかし、A(H1N1)および B については有意な負の関連が保たれていた。

### D. 考察

本研究では、インフルエンザワクチンの免疫応答を高齢の経管栄養患者に限定して検討した。結論として、医療施設に入院している高齢の経管栄養患者においても、ワクチン接種による免疫応答を確認することができた。

本研究では、非接種群における血清学的感染率は各ワクチン株に対してすべて 0%であった。従って、施設内へインフルエンザウイルスが持ち込まれた可能性は極めて低かったと考えられ、ワクチン接種による免疫応答の自然経過を評価することができた環境であった。

本研究の対象者では、接種後の幾何平均 HI 価はすべてのワクチン株について有意に上昇した。接種前 HI 価が高い者はすでに十分な免疫を獲得しているため、その後のワクチン接種による抗体価の上昇は、頭打ち減少により明瞭とされないことが報告されている<sup>5)</sup>。本研究の対象においても、A(H1N1)および B については、シーズン前 HI 価が 40 倍以上の者では接種後の幾何平均 HI 価上昇は有意ではなかった。しかし、A(H3N2)についてはシーズン前 HI 価に拘わらず、統計学的に有意な上昇を認めた。

接種群の中で「接種後 HI 価の 4 倍以上の上昇」と関連する要因を検討した結果、「前シーズンの接種あり」が有意な負の関連を示した。この関連は、接種前 (シーズン前) HI 価をはじめ

とする要因の影響を補正した後も保たれていた。つまり、「“前シーズンの接種歴あり”の者では、その他の要因の影響にかかわらず、接種後 HI 価の 4 倍以上の上昇を認め難い」との結果を得た。これについては、現在得られている知見からの解釈が困難である。ワクチン株含有ウイルス抗原と既存抗体の関連性も含め、今後の検討課題としたい。

本研究の限界点として、経管栄養患者以外の比較対照群がなかったことがあげられる。これについては、他のシーズンに実施された研究データを使用して追加検討を行った。結果は本報告書にて別途詳述している。

#### E. 結論

高齢の経管栄養患者を対象に、インフルエンザワクチンの免疫応答を検討した。医療施設に入院している高齢の経管栄養患者においても、ワクチン接種による免疫応答を確認することができた。

#### 文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007; 56 (RR-6): 22-23
- 2) Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial.

JAMA. 1994;272(21):1661-5.

- 3) McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, Grynoch R, Toth EL, Bleackley RC. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. J Am Geriatr Soc. 1990;38(6):652-8.
- 4) Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. Vaccine. 2006;24(27-28):5546-51.
- 5) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Goto S, Oka T. The hemagglutination inhibition antibody responses to an inactivated influenza vaccine among healthy adults: with special reference to the prevaccination antibody and its interaction with age. Vaccine. 1996;14(17-18):1597-602.

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