

1998/1999シーズンの三重県における高齢者に 対するインフルエンザワクチンの安全性と有効性

テラモト 寺本	ヨシヒロ 佳宏* 1	タカハシ 高橋	ヒロアキ 裕明* 2	フクタ 福田	ミワ 美和* 1	オオクマ 大熊	カズユキ 和行* 3
ヤノ 矢野	タクヤ 拓弥* 1	スギヤマ 杉山	アキラ 明* 3	ナカヤマ 中山	オサム 治* 4	カミヤ 神谷	ヒトシ 齊* 5

目的 老人保健施設、特別養護老人ホームなどの集団入所施設に入所している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の安全性と有効性について検討した。

方法 調査は、1998/1999シーズンに行った。対象者は、三重県内の老人保健施設、特別養護老人ホーム等の集団入所福祉施設に入所している65歳以上の高齢者とし、属性調査および臨床経過調査を行った。またワクチンの接種前後およびインフルエンザ流行後に抗体価の測定を行った。

結果 ワクチン接種における副反応は軽度の発熱、発赤、腫脹という局所的な症状が若干みられたが、重篤な症状は特にみられなかった。

ワクチン接種により抗体価は大きく上昇した。

インフルエンザが曝露した施設では、ワクチン接種群が非接種群に比べ、38°C以上の発熱をオッズ比0.18 ($p < 0.001$) と有意に減少することが明らかとなった。

結論 65歳以上の高齢者において、インフルエンザワクチンの接種により、抗体価が上昇し、インフルエンザ症状の1つである発熱が軽減された。また問題になるような副反応はみられなかった。したがって、インフルエンザワクチンは、65歳以上の高齢者に対して安全かつ有効であり、重症化の防止にもつながるものと考えられる。

キーワード インフルエンザ、ワクチン、高齢者、発熱、流行

I はじめに

近年、老人保健施設や児童福祉施設のような集団で入所している施設でのインフルエンザによる集団発生・死亡およびインフルエンザを原因とする超過死亡が問題となっている¹⁾。このように集団入所施設の入所者は、インフルエンザウイルスなど感染性のある病原体が一度侵入すると施設内での集団曝露、集団感染となりやすく、また高齢による体力減少のため、肺炎等の合併症を引き起こし、入院・死亡という重症化しやすいハイリスク群とされている²⁾。日本では、流行の増幅の場である小中学校のインフ

ルエンザを抑えることにより、社会全体をインフルエンザから守ろうとする考えから1960年代から学童のインフルエンザワクチン集団接種が実施されてきた。しかしながら、平成6年の予防接種法の改正に伴いインフルエンザワクチンは任意接種となり、学童の集団接種が中止されるとともに、高齢者やハイリスク群のワクチン接種についての方向付けが行われなかったため、インフルエンザワクチンの接種率が低くなり、インフルエンザに対して無防備となっていた¹⁾³⁾。

また、わが国で実施されていたインフルエンザに関する調査は、過去にワクチン集団接種を

* 1 三重県科学技術振興センター保健環境研究部研究員 * 2 同主幹 * 3 同総括研究員 * 4 同部長
* 5 国立療養所三重病院院長

行っていた学童に対してのものが中心であり⁴⁾⁵⁾、高齢者を対象としたワクチンに関する調査として池松の報告⁶⁾などがあるが、充分には行われていない。そこで老人保健施設、特別養護老人ホームなどの集団入所福祉施設に入所している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の有効性について検討を行った。

II 方法

(1) 調査時期

調査シーズンは1998/1999シーズンとし、インフルエンザの流行が始まる前の11月から流行が終息する3月にかけて調査を行った。

(2) 調査対象者

対象者は、三重県内の老人保健施設、特別養護老人ホーム等の集団入所福祉施設7施設に入所している65歳以上の高齢者465人とし、ワクチン接種および採血に同意が得られた331人をワクチン接種群、採血のみに同意が得られた134人を非接種群とした。

(3) 調査項目

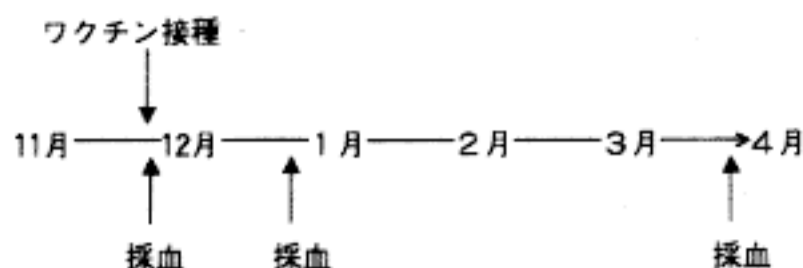
調査対象者の属性については、性、年齢(生年月日)、生活自立度、基礎疾患(心疾患、呼吸器疾患、糖尿病、高血圧、脳血管疾患の後遺症)、過去のワクチン接種履歴、インフルエンザ罹患歴を調査した。また、臨床経過記録については、発熱、鼻汁、咽頭痛、咳、痰の代表的なインフルエンザ症状を調査した。いずれも各施設毎に調査の意義、目的を習得した専任の看護婦を配置し、施設での聞き取りとカルテから調査用紙への転記を実施した。

(4) ワクチン接種

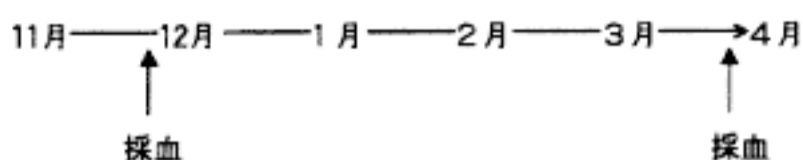
ワクチン接種は、同意を得た群に対して、インフルエンザの流行が始まる約1か月前の11月下旬から12月上旬の期間内に1回だけ0.5mLを上腕皮下に注射を行った(図1)。ワクチンは阪大微研LotNo.HAA05を使用し、ワクチン株およびウイルス含有量はA/北京/262/95(H1

図1 ワクチン接種時期と採血時期

【ワクチン接種群】



【ワクチン非接種群】



N1) が250CCA/mL, A/シドニー/5/97(H3N2)が300CCA/mL, B/三重/1/93が300CCA/mLであった。接種には1mLディスプレイザブル注射器を使用し、注射針は26Gと統一した。

(5) 採血および抗体価測定

抗体価を測定するための採血は、5mLのディスプレイザブル注射器を用い、1回につき3mL採血し、血清分離後-20°Cに凍結保存した。採血した時期は、ワクチン接種群は、ワクチンの接種前(11月下旬)、ワクチン接種約4週間後(12月下旬)、インフルエンザ流行終息後(3月下旬)の3回、非接種群はインフルエンザ流行前(11月下旬)、インフルエンザ流行終息後(3月下旬)の2回採血を行った(図1)。抗体価測定は、WHO方式により階段希釈を行った血清に平成10年度のワクチン株(デンカ生研)の8HA単位を抗原として添加するHI試験法⁷⁾により行った。

(6) ウイルス分離

インフルエンザの流行を判断するために、インフルエンザ様症状のみられた対象者に対し、ウイルスの分離を試みた。材料は、緩衝液を浸した綿棒で咽頭液を拭ったものとし、分離はMDCK細胞と9日発育鶏卵を用い、MDCKは単層培養したプレートに、発育鶏卵は羊膜腔内にそれぞれ被検材料を接種し、所定の時間培養後、CPEまたはHA性を検査した。

表1 対象者の属性

	総数	接種	非接種
対象者(人)	465	331	134
性別(%)			
男	21.7	22.4	20.1
女	78.3	77.6	79.9
生活自立度(%)			
健康	0.0	2.4	0.0
J	2.3	2.4	2.0
A	53.9	58.0	38.0
B	32.0	30.2	35.0
C	11.9	7.1	25.0
平均年齢(歳)	82.9	83.0	82.8

(7) 統計・解析

統計解析は、統計パッケージHALBAUおよびSPSSを用い、 χ^2 検定、多重ロジスティックモデルによる因子分析を行った。

III 結 果

(1) 対象者の属性

調査対象者は465人であり、男性101人、女性364人と女性が約8割(78.3%)を占めていた。平均年齢は性別、ワクチン接種別で大きな差は認められなかった。また生活自立度は性別では大きな差は認められなかったが、接種別では非接種群の方が低い傾向が認められた(表1)。

(2) インフルエンザワクチンの安全性(副反応)

ワクチン接種後48時間以内の副反応は、23人(6.9%)にみられた。症状別には、発赤の3.3%(11人)を最大に、痛み、腫脹、掻痒感の局所反

図2 調査対象施設におけるワクチン非接種群の週別発熱者数と三重県感染症発生動向調査による定点当たりインフルエンザ患者数

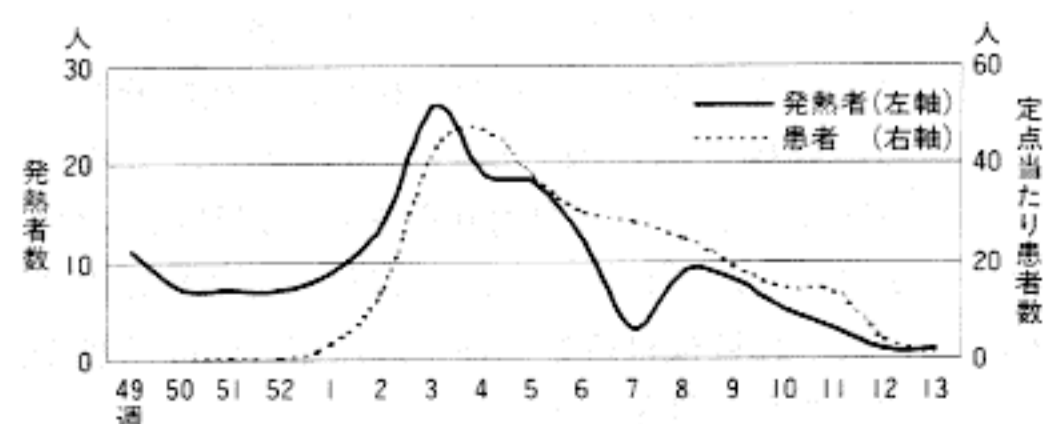


表2 ワクチン接種後の副反応

副反応	人(%)
対象者数	331(100.0)
発症者(実人数)	23(6.9)
総計(延べ人数)	29(...)
注射部位の発赤	11(3.3)
注射部位の痛み	9(2.7)
注射部位の腫脹	4(1.2)
注射部位の掻痒感	4(1.2)
37.5~37.9°Cの発熱	1(0.3)
38.0°C以上の発熱	-()

注 複数の副反応を重複して発症した対象者がみられたため、総計と発症者人数は異なる。

表3 ワクチン接種群の平均抗体価

抗原	平均抗体価(幾何平均)	
	接種前	接種後
A/北京/262/95(H1N1)	11.3	59.8
A/シドニー/5/97(H3N2)	29.9	272.8
B/三重/1/93	20.3	71.7
対象者(人)	294	

注 ワクチン接種群331人のうち、採血を行い、抗体価を測定した294人の集計

応および軽度の発熱が若干みられただけで、特に重篤な症状はみられなかった(表2)。

(3) インフルエンザワクチンによる抗体価上昇

ワクチン接種により、抗体価はA/北京/262/95(H1N1)が11.3から59.8、A/シドニー/5/97(H3N2)が29.9から272.8、B/三重/1/93が20.3から71.7とすべての株で上昇した(表3)。

(4) インフルエンザの流行状況、流行株および流行施設

調査シーズンのインフルエンザの流行状況は図2のとおりであった。調査対象施設におけるワクチン非接種群の発熱者の推移と、三重県感染症発生動向調査による1医療機関当たり患者報告数の推移は、ほぼ同様の傾向がみられ、1月の下旬から流行し始め、第3週および第4週頃(1月下旬)でピークとなり、その後徐々に発熱者数および患者数は減少し、第13週(3月下旬)に完全に終息した。

一方、インフルエンザ様症状のみられた対象者から採取した検体からA/シド

ニー/5/97類似株が分離され、またワクチン非接種群の抗体価が、調査開始時の流行期前に比べ、調査終了時の流行終息後に上昇したのはA/シドニー/5/97(H3N2)であったため、A/シドニー/5/97(H3N2)が流行株と判断した(表4)。

施設別に調査期間中の38℃以上の発熱者の割合をみると、施設AおよびBの2施設が60%以上とその他の5施設に比べて高く、また流行株

表4 ワクチン非接種群の平均抗体価

抗原	平均抗体価(幾何平均)	
	流行前	流行後
A/北京/262/95(H1N1)	9.4	9.9
A/シドニー/5/97(H3N2)	24.2	38.3
B/三重/1/93	18.8	20.8
対象者	109人	

注 ワクチン非接種群134人のうち、採血を行い、抗体価を測定した109人の集計

表5 施設別ワクチン非接種群の38℃以上の発熱者数

施設	総数	38℃以上の発熱	
		有(%)	無(%)
総数	134	37(27.6)	97(72.4)
A	12	8(66.7)	4(33.3)
B	26	16(61.5)	10(38.5)
C	20	5(25.0)	15(75.0)
D	20	4(20.0)	16(80.0)
E	34	3(8.8)	31(91.2)
F	15	1(6.7)	14(93.3)
G	7	-(-)	7(100.0)

と考えられるA/シドニー/5/97(H3N2)の抗体価が上昇している人も認められ、施設AおよびBでインフルエンザウイルスの曝露および流行があったものと判断した(表5, 図3, 4)。

(5) インフルエンザワクチンのインフルエンザ臨床症状に対する効果

ワクチン接種による38℃以上の発熱に対するリスク比を計算したところ、0.62(p=0.016)とワクチン接種群の方が有意に発熱の割合が低くなった(表6)。

またインフルエンザワクチンの効果判定には、生活自立度(ADL)、基礎疾患の有無等、個人の健康状態を結果に影響を及ぼす因子として想定し、これらの因子による影響を調査した上でワクチン効果を推測する必要がある。そこで性、ADL、心疾患、糖尿病等の基礎疾患の有無をリスク因子に加え、多重ロジスティックモデルを用いて解析を行った。その結果、全対象施設での解析では、ワクチン接種により38℃以上の発熱が起きる確率がオッズ比0.54と低くなったが、有意な差としては認められなかった(表7)。インフルエンザの流行していない施設を含めると、ワクチンの効果を正確に判定することはできないと考えられたため、流行があったと思われる施設に制限する必要がある。ワクチン非接種群

図3 発熱者(38℃以上)の割合が高い施設のワクチン非接種群の抗体価分布(A/シドニー/5/97)

	流行前										総計	
	流行後	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280		2560
≥2560			1									1
1280			1									1
640	1											1
320												0
160	1											1
80			1		1							2
40	1		2									3
20												0
10												0
<10												0
総計	3	0	2	3	0	1	0	0	0	0	0	9

施設A

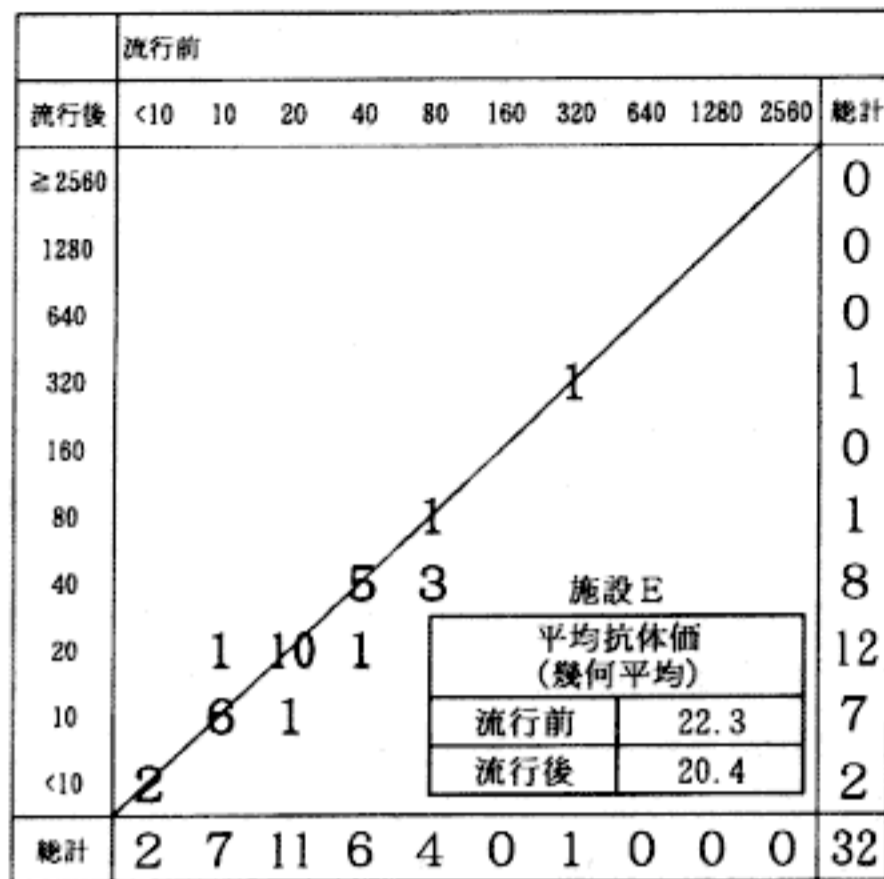
平均抗体価(幾何平均)	
流行前	20.0
流行後	172.8

	流行前										総計	
	流行後	<10	10	20	40	80	160	320	640	1280		2560
≥2560	1	1										2
1280			1									1
640		1										1
320	2			1			1					4
160	1											1
80					1							1
40				1								1
20												0
10	2	1										3
<10	2	2										4
総計	8	5	1	2	1	0	1	0	0	0	0	18

施設B

平均抗体価(幾何平均)	
流行前	12.1
流行後	80.0

図4 発熱者(38℃以上)の割合が低い施設のワクチン非接種群の抗体価分布例(A/シドニー/5/97)



の発熱状況および流行期前後の抗体価の変動により、流行があったと思われた施設は7施設中2施設であった(図3, 4, 表5)。そこでこの2施設に限定して、まずリスク比を求めたところ0.36 ($p < 0.001$) となり、また多重ロジスティックモデルによる解析においてもワクチン接種により38℃以上の発熱が起きる確率がオッズ比0.18 ($p < 0.001$) と低くなり、有意な差が認

表8 ワクチン接種非接種別38℃以上の発熱者

	総数	38℃以上の発熱	
		有(%)	無(%)
総数	194	59(30.4)	135(69.6)
接種群	156	35(22.4)	121(77.6)
非接種群	38	24(63.2)	14(36.8)

注 1) 発熱者の割合が高い2施設の解析
2) リスク比=0.36 $p < 0.001$

表9 38℃以上の発熱に関する要因(多重ロジスティックモデル)

説明変数	オッズ比	95%信頼区間	有意確率
1)性(女/男)	2.05	(0.56, 7.44)	0.276
2)ADL(B~C/正常~A)	0.88	(0.33, 2.39)	0.807
3)心疾患(あり/なし)	0.46	(0.17, 1.26)	0.133
4)呼吸器疾患(あり/なし)	0.50	(0.04, 6.38)	0.592
5)糖尿病(あり/なし)	1.34	(0.34, 5.28)	0.680
6)高血圧(あり/なし)	0.65	(0.27, 1.56)	0.335
7)脳血管疾患の後遺症(あり/なし)	0.56	(0.21, 1.52)	0.254
8)その他の疾患(あり/なし)	0.65	(0.27, 1.58)	0.339
9)ワクチン(接種/非接種)	0.18	(0.07, 0.50)	<0.001***

注 発熱者の割合が高い2施設の解析 (n=167)

表6 ワクチン接種非接種別38℃以上の発熱者数

	総数	38℃以上の発熱	
		有(%)	無(%)
総数	465	94(20.2)	371(79.8)
接種群	331	57(17.2)	274(82.8)
非接種群	134	37(27.6)	97(72.4)

表7 38℃以上の発熱に関する要因(多重ロジスティックモデル)

説明変数	オッズ比	95%信頼区間	有意確率
1)性(女/男)	1.70	(0.77, 3.73)	0.190
2)ADL(B~C/正常~A)	0.74	(0.34, 1.38)	0.337
3)心疾患(あり/なし)	0.67	(0.33, 1.40)	0.289
4)呼吸器疾患(あり/なし)	1.25	(0.39, 3.98)	0.711
5)糖尿病(あり/なし)	1.14	(0.44, 3.00)	0.788
6)高血圧(あり/なし)	0.72	(0.39, 1.33)	0.290
7)脳血管疾患の後遺症(あり/なし)	1.28	(0.69, 2.37)	0.427
8)その他の疾患(あり/なし)	0.95	(0.51, 1.74)	0.856
9)ワクチン(接種/非接種)	0.54	(0.28, 1.05)	0.069

注 n=373

められた(表8, 9)。

IV 考察

インフルエンザは、ウイルスが毎年変異を起こして抗原性を変えるため、冬季になると規模の大小はあるが一定の流行がみられる疾患である⁸⁾⁹⁾。インフルエンザが流行するとそれに伴い様々な診断名による死亡、いわゆる超過死亡も増加する¹⁰⁾。しかし、インフルエンザの予防方法のひとつとされていたワクチン接種が平成6年の予防接種法改正により除外され、現在ワクチン接種は任意となっている¹⁾。米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)ではインフルエンザワクチン接種を積極的に行うべきグループとして65

歳以上の高齢者や施設などの集団入所施設などをあげており、廣田は高齢者におけるワクチン接種の重要性を述べているが²⁾、日本では、そのようなグループにおいてもワクチンを接種する人が少なくなり³⁾、インフルエンザに関する死亡が一時期問題となった。

ワクチン接種は、不活化ウイルスとはいえ、異物を身体の中に入れるということで、拒否反応等による副反応の安全性

について検討する必要がある。以前はゼラチンが含有されていたため、卵アレルギーを持つものにとって重篤な副反応がみられていたが、現在のワクチンはゼラチンを含んでおらず、また安全性に対して十分に注意したものである。今回の結果でもワクチン接種後48時間以内の副反応は発赤、腫脹が少しみられただけで、特に重篤な症状がみられなかったことから、安全性についてはかなり高いものと考えられる。

インフルエンザワクチンは、抗体価を上昇させることにより免疫能を向上させる。今回はワクチンの接種により抗体価の上昇がみられ、抗体価の上昇という点ではワクチン接種は有効であるといえる。

ワクチンのインフルエンザに対する効果については、今回は発熱の指標として38°C以上の発熱を用いた。これはインフルエンザの簡単な確定診断は施設では難しく、発熱という指標は、咳、咽頭痛、痰等の他の臨床症状に比べ、複数の施設で簡単にかつ客観的に把握することができると考えられたからである。解析は、最初に全施設の対象者に対して行い、ワクチン接種により調査期間中の発熱の確率は小さくなる傾向はみられたが、有意な差としては認められなかった。インフルエンザはインフルエンザウイルスによって生じる特異な急性発熱性呼吸器疾患であり、ワクチンの有効性を検討するためには、ウイルス曝露を考慮しなければならない¹¹⁾。したがって全施設の解析で有意な差がみられなかったのは、インフルエンザウイルスに曝露していない（あるいは小さな曝露の）施設を対象として含めたためワクチン接種の効果が検出しにくくなったものと考えられた。そこで、発熱等の臨床症状やワクチン非接種群の流行期前後の抗体価の変化により、調査対象施設のうち2施設がインフルエンザウイルスA/シドニー/5/97 (H3N2) に曝露したと判断し、この2施設に制限をかけた解析を行ったところ、ワクチン接種により、発熱の確率はオッズ比0.18 ($p < 0.001$) と有意に小さくなり、ワクチンの有効性を検出することができた。

インフルエンザウイルスは、毎年変異を起こ

して抗原性を変えるため、ワクチン株も毎年変わる事となる⁹⁾。そのため一定の効果をもつワクチンを供給することは難しいと考えられることから、今後もインフルエンザワクチンの効果に関して検討を行う必要があると思われる。

V おわりに

65歳以上の高齢者において、インフルエンザワクチンの接種により、抗体価が上昇し、インフルエンザ症状の1つである発熱が軽減されることが明らかになった。また問題となるような副反応はみられず、安全性も高いと考えられる。これらのことから、インフルエンザワクチンは、65歳以上の高齢者に対して安全かつ有効であり、重症化の防止にもつながるものと考えられる。

この研究は平成10年度厚生科学研究（新興・再興感染症研究事業）¹²⁾の一環として行ったものである。なお、この概要を、第59回日本公衆衛生学会総会（2000年10月、群馬県）において発表した。

文 献

- 1) 菅谷恵夫、新型インフルエンザ対策—ワクチンと抗ウイルス剤—。ウイルス 1997; 47(1): 25-35.
- 2) 廣田良夫、インフルエンザワクチンの評価と適応。公衆衛生 1999; 48(4): 308-13.
- 3) 柏木征三郎、老人施設におけるインフルエンザとその対策。インフルエンザのすべて—その臨床の最前線—。岡部信彦編。東京：新興医学出版社、2000; 58-62.
- 4) 清水一史、インフルエンザの臨床・予防接種。小児科診療 1999; 62(3): 333-9.
- 5) 武内可尚、中井千晶、新しい予防接種・不活化ワクチン・インフルエンザワクチン。小児科臨床 1996; 49: 759-67.
- 6) 池松秀之、高齢者のワクチン接種上の問題点。インフルエンザ 2001; 2(1): 45-50.
- 7) 国立感染症研究所、インフルエンザウイルスおよびパラインフルエンザウイルスに対するHI抗体価表示方法の改訂について。臨床とウイルス 2000; 28(1): 47-9.
- 8) 木村三生夫、感染症発生動向調査2000概況。臨床とウイルス 2001; 29(1): 31-47.
- 9) 清水一史、インフルエンザワクチン。臨床と微生物 1997; 24(24): 137-41.
- 10) 橋とも子、饗輪眞澄、インフルエンザによる超過死亡。公衆衛生 1999; 48(4): 291-7.
- 11) 加地正郎、インフルエンザ対策と疫学研究。インフルエンザとかぜ症候群。加地正郎編。東京：南山堂、1997; 139-95.
- 12) 神谷齊他、インフルエンザワクチンの効果に関する研究。平成10年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）総括研究報告書、1999.