

原 著

## 高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果

高橋裕明, 寺本佳宏, 矢野拓弥, 福田美和, 杉山明, 中山治, 神谷齊<sup>a)</sup>

三重県内の老人保健施設および特別養護老人ホームに入所している65歳以上の高齢者465名を対象に、インフルエンザワクチンの安全性、有効性について検討を行った。その結果、ワクチンの接種による副反応としては、局所的な症状が主であり、特に重篤な症状は認められなかった。またワクチン効果については、38 以上の発熱を指標として解析した結果、オッズ比 0.12 ( $p < 0.001$ ) とワクチン接種群の発熱する確率が非接種群より有意に低くなった。

キーワード：インフルエンザ、ワクチン、高齢者

### はじめに

わが国では、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。1994年に予防接種法及び結核予防法の一部が改正され、学童の集団接種は中止された。また、高齢者やハイリスク群のワクチン接種については、勧奨されたが予防接種法の定期接種外となったため、インフルエンザワクチンの接種率が低くなった<sup>1)</sup>。

このような状況の中で、近年、感染症に関するハイリスク群である高齢者が入所する施設でのインフルエンザ集団発生が目立っており、三重県においても平成11年2月北勢地域の病院での集団発生事例が社会的な関心を集めた。従来、我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行っていた学童に対してのものが中心であり<sup>2)3)</sup>、高齢者を対象としたワクチンに関する調査は充分には行われていなかった。そこで本研究では、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した。

### 調査方法

#### 1. 調査対象施設および対象者

北勢地区老人保健施設3施設、特別養護老人ホーム1施設、中勢地区特別養護老人ホーム1施設、南勢地区特別養護老人ホーム1施設、伊賀地区特別養護老人ホーム1施設の計7施設に入居している65歳以上の高齢者465名を対象者とし、ワクチン接種および採血に同意が得

られた331名をワクチン接種群、採血のみに同意が得られた134名を非接種群とした。

#### 2. ワクチン接種

ワクチン接種は、平成10年11月下旬～12月上旬に各施設のワクチン接種群を対象として実施した。接種に用いたワクチンは、阪大微研のLot No.HAA05で、26G注射針付1mLのディスポーザブルを用い、上腕皮下に0.5mL接種した。本ワクチンのウイルス含有量は A/北京/262/95(H1N1) 250 CCA/mL, A/シドニー/5/97(H3N2) 300 CCA/mL, B/三重/1/93 300 CCA/mLである。

#### 3. 採血およびウイルス分離材料の採取

採血は5mLのディスポーザブル注射器を用い、1回3mL採血し、血清分離後-20℃に凍結保存した。各施設とも、ワクチン接種、非接種者を対象に流行前の11月下旬に第1回目の採血を行った。第2回の採血は、ワクチン接種者のみを対象に接種1ヶ月後の12月下旬に行った。第3回目の採血は、接種者、非接種者を対象に各施設、流行が終息した平成11年3月上旬に行った。ウイルス分離は、緩衝液を浸した綿棒で咽頭を拭ったものを材料とした。

#### 4. 臨床症状調査

臨床症状調査は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臨床経過調査用紙への転記を実施した。

a) 国立療養所三重病院

## 5. 抗体価測定, ウイルス分離

抗体価測定は, WHO方式の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HI試験を行った。ウイルス分離はMDCK細胞と9日発育鶏卵を用いた。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。

## 6. 集計・解析

データの集計・解析は, 統計用ソフトHALBAUおよびSASを用い, 多重ロジスティックモデルにより行った。

## 結果

### 1. 対象者の属性

調査対象者は465名であり, 男性101名, 女性364名と女性が約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)。

表1. 対象者の基本属性

項目	対象者 (人)	平均 年齢	生活自立度(%)					
			健康	J	A	B	C	
性								
男	101	81.2	2.2	4.4	43.3	36.7	13.3	
女	364	83.4	1.6	1.6	55.7	29.8	11.1	
ワクチン								
接種	331	83.0	2.4	2.4	58.0	30.2	7.1	
非接種	134	82.8	0.0	2.0	38.0	35.0	25.0	
計	465	83.0	1.8	2.3	52.9	31.4	11.6	

### 2. ワクチンの副反応

ワクチン接種後の副反応が見られた人は23人(6.9%)であった。そのうち, 37.5~37.9の発熱は1例のみであり, 38.0以上の発熱は見られなかった。また注射部位の発赤11例, 腫脹4例, 痛み9例, 掻痒感4例であり, 重篤な症状は認められなかった(表2)。

### 3. 血清抗体価

調査開始時点での平均抗体価(幾何平均)はA/シドニー/5/97(H3N2)が最も高く, 接種群29.9, 非接種群24.2であった(表3, 4)。ワクチン接種者の接種1ヶ月後の平均抗体価はA/シドニー/5/97(H3N2)が272.8で最も高く, A/北京/262/95(H1N1), B/三重/1/93は

それぞれ59.8, 71.7であり, すべての株において上昇がみられた(表3)。また, 調査開始時点に比較して, 調査終了時点での非接種者の平均抗体価が最も大きな上昇を示したのは, A/シドニー/5/97(H3N2)であった(表4)。

表2. ワクチン接種後の副反応

副反応	人	%
発症者	23	6.9
詳細		
37.5~37.9の発熱	1	0.3
38.0以上の発熱	0	0.0
注射部位の発赤	11	3.3
注射部位の腫脹	4	1.2
注射部位の痛み	9	2.7
注射部位の掻痒感	4	1.2

副反応発症者はなんらかの症状が認められた人複数の副反応がみられた人もいるため, 副反応詳細の計と副反応発症者人数は一致しない。

表3. ワクチン接種者の平均抗体価の推移

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
B	29.9	272.8
B/三重/1/93	20.3	71.7

表4. ワクチン非接種者の平均抗体価の推移

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	24.2	38.3
B/三重/1/93	18.8	20.8

### 4. 施設別ウイルス曝露状況

調査終了時点でワクチン非接種者の抗体価が最も上昇していたA/シドニー/5/97(H3N2)について施設別にウイルス曝露状況を比較した(図1)。抗体価が上昇している人が認められたのは施設A, Bの2施設であり, その他の5施設については抗体価の上昇は認められなかった。また抗体価上昇が認められた2施設のうち1施設よりAシドニー類似株が分離された。

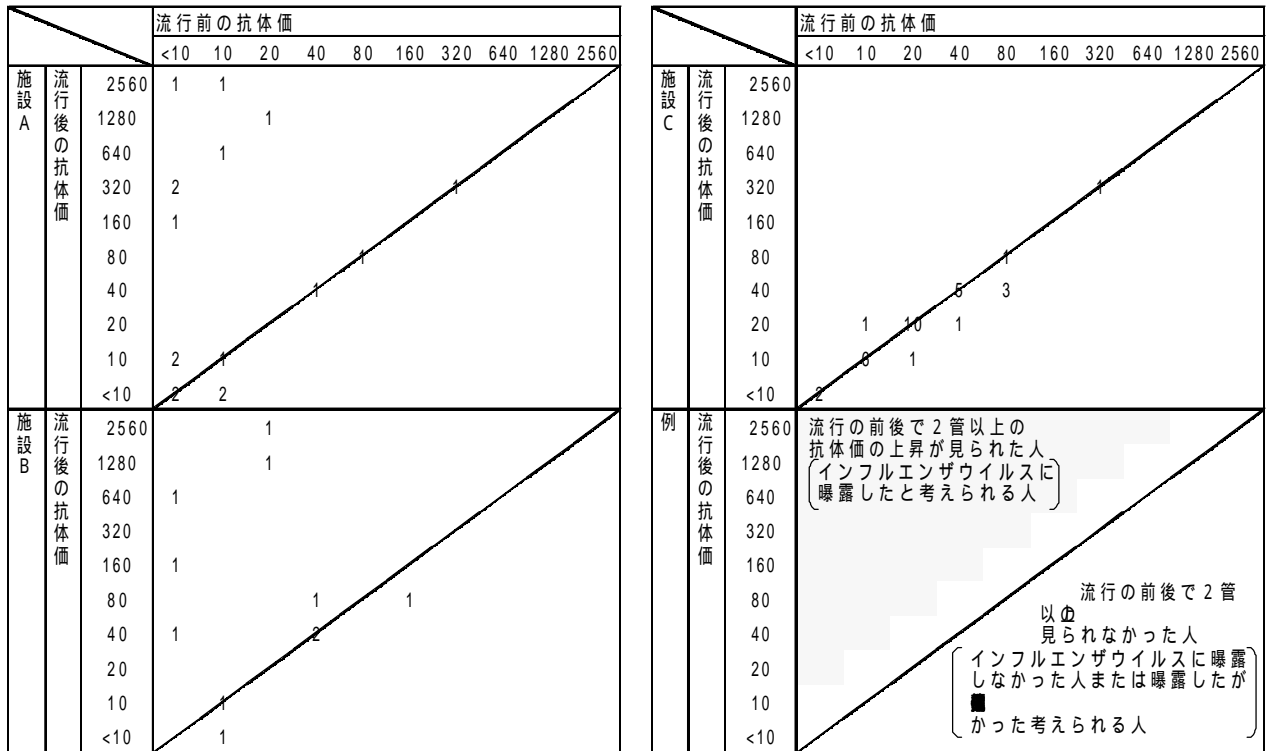


図1. ワクチン非接種者の流行前後の抗体価の変化 (A/シドニー/5/97 (H3N2))  
 (施設A, Bはウイルスの曝露が認められた施設, Cは曝露がなかったと思われる5施設の中の代表の1施設)

表5. 38 以上の発熱 (1~8週) 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
		下限	上限	
1) 性 (女/男)	1.66	0.75	3.67	0.2121
2) ADL (B~C / 正常)	0.66	0.35	1.27	0.2141
3) 心疾患 (あり/なし)	0.67	0.32	1.41	0.2926
4) 呼吸器	1.44	0.44	4.72	0.5509
5) 糖尿病 (あり/なし)	0.93	0.33	2.62	0.8887
6) 高血圧 (あり/なし)	0.80	0.43	1.49	0.4764
7) 脳血管疾患の後遺症 (あり/なし)	1.16	0.62	2.16	0.6529
8) その他の疾患 (あり/なし)	0.95	0.51	1.78	0.8830
9) ワクチン (接種/非接種)	0.47	0.24	0.93	0.0296 *

n = 340

表6. 38 以上の発熱 (1~8週) に関する要因 (ウイルスの曝露が認められた2施設に制限; 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
		下限	上限	
1) 性 (女/男)	2.21	0.58	8.44	0.2456
2) ADL (B~C / 正常)	1.01	0.35	2.89	0.9821
3) 心疾患 (あり/なし)	0.43	0.15	1.23	0.1140
4) 呼吸器	0.36	0.02	5.18	0.4491
5) 糖尿病 (あり/なし)	1.11	0.27	4.59	0.8833
6) 高血圧 (あり/なし)	0.75	0.30	1.85	0.5264
7) 脳血管疾患の後遺症 (あり/なし)	0.40	0.14	1.11	0.0794
8) その他の疾患 (あり/なし)	0.68	0.27	1.69	0.3995
9) ワクチン (接種/非接種)	0.12	0.04	0.36	0.0002 ***

n = 155

## 5. ワクチン効果

インフルエンザワクチンの効果判定においては、生活自立度（ADL）や基礎疾患の有無等が結果に影響を及ぼす因子として想定される。これらの因子による影響を調整した上でワクチン効果を推測するために、多重ロジスティックモデルを用い、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解析を行った。解析に際しては、アマンタジン服用者、ステロイド長期投与者、退所、入院、死亡等により対象期間中（1999年1～8週）の1週間毎の発熱データに欠損が生じた者およびADLや基礎疾患等の属性データに欠損がある者を対象から除外した。対象施設を全て含めた解析（ $n=340$ ）では、ワクチン接種により38以上の発熱が起きる確率はオッズ比0.47（ $p<0.05$ ）と有意に低くなった（表5）が、この発熱群にはインフルエンザ以外を原因とする者が含まれることが想定されるため、さらに、ワクチン非接種群の抗体価の応答からインフルエンザウイルスの曝露が示唆された2施設に制限して、同様に多重ロジスティックモデルによる解析を行ったところ（ $n=155$ ）、38.0以上の発熱に関するワクチン接種群のオッズ比は0.12（ $p<0.001$ ）と顕著に低下した。

## 考 察

全施設を対象とした解析でも、ワクチン接種により有意に発熱の確率が小さくなったが（オッズ比0.47  $p<0.05$ ）、「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<sup>4)</sup>。すなわち、全施設を対象とした解析では、ウイルスの曝露がなかったかあるいは少なかった施設が含まれることが想定されるため、ワクチン効果は過小評価されて現れる。今年度、三重県の調査対象施設では、A/シドニー/5/97（H3N2）について、2施設でのみワクチン接種以外の要因による抗体価の上昇者が認められた。また、発熱者もこの2施設で第2～4週をピークに多く報告されており、インフルエンザウイルス（Aシドニー）の曝露があったと考えられ、この2施設に制限をかけて解析を行ったところ、ワクチン接種による発熱の確率は、オッズ比0.12（ $p<0.001$ ）と顕著に低くなり、ワクチンの有効性がより明確に検出されたものと思われる。ワクチンの接種により、インフルエンザによる症状の1つである発熱のリスクが低くなれば、入院、死亡に至る重症化の防止に役立つものと考えられた。しかし、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、ワクチンも毎年変わることとなる<sup>5)</sup>。こ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た。

## ま と め

三重県内の高齢者福祉施設に入所している65歳

以上の高齢者465名を対象としてインフルエンザワクチンの有効性について検討を行ったところ、以下の結果を得た。

1. インフルエンザワクチン接種群は非接種群に比べてADLが高い傾向が見られた。
2. ワクチン接種後の副反応は局所反応が主であり、特に重篤な症状は認められなかった。
3. ワクチン接種により、すべての株において平均抗体価は上昇した。
4. インフルエンザシーズン終了後、ワクチン非接種群において、平均抗体価の最も大きな上昇が認められたものはA/シドニー/5/97（H3N2）であった。また、インフルエンザウイルスの曝露が認められた2施設のうち1施設からAシドニー類似株が分離された。
5. ワクチン接種により有意に38以上の発熱が起きる確率が低くなった。また、インフルエンザウイルスの曝露が示唆された施設に制限して解析を行ったところ、ワクチン接種による38以上の発熱確率は顕著に低くなった。

本研究は厚生科学研究「インフルエンザワクチンの効果に関する研究」（主任研究者：国立療養所三重病院神谷齊）の三重県における研究協力の一環として行ったものである。

## 文 献

- 1) 菅谷憲夫：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，No.48，25-35（1997）。
- 2) 清水一史：インフルエンザの臨床・予防接種，小児科診療，62(3)，333-339（1999）。
- 3) 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，No.49，759-767（1996）。
- 4) 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，139-195，第1刷，南山堂，（1997）。
- 5) 清水一史：インフルエンザワクチン，臨床と微生物，24(24)，137-141（1997）。

## Efficacy of Influenza Vaccine for the Elderly

Hiroaki TAKAHASHI, Yoshihiro TERAMOTO, Takuya YANO, Miwa FUKUTA,  
Akira SUGIYAMA, Osamu NAKAYAMA and Hitoshi KAMIYA<sup>a)</sup>

**Key words:** Influenza, Vaccine, Elderly

We studied a safety and an efficacy of influenza vaccine for 465 elderly people aged 65 years and older in nursing homes in Mie prefecture. Adverse effects such as redness at the site of injection were frequently observed as local reactions, but there were no serious reactions. The frequency of febrile episode more than 38 °C was significantly lower in the vaccine inoculation group than in the non-inoculation group (odds ratio 0.12,  $p < 0.001$ ) by the method of multiple logistic regression analysis.

---

a) Mie National Hospital