

高齢者施設におけるインフルエンザワクチンの感染防御効果の検証 (第1報) —2003/2004 シーズン—

中村 雅子・東方 美保・松本 和男・堀川 武夫・飯田和質*¹

Immune Responses and Protective Efficacy of Influenza Vaccine among Elderly Persons

Living in the Community (1)—2003/2004 Season—

Masako NAKAMURA, Miho TOHO, Kazuo MATSUMOTO, Takeo HORIKAWA, Kazutada IIDA*¹

1. はじめに

毎年冬季に流行を繰り返すインフルエンザは、小児や高齢者にとっては重要な感染症のひとつである。特に今日の高齢者社会にあって、老人福祉施設など高齢者が集団生活をする場でのインフルエンザの集団感染や合併症による死亡例は大きな社会問題になっている。

ワクチン接種については、日本では学童を中心とした調査報告から効果を疑問視する意見が多く、1994年(平成6年)に任意接種に切り替わって以来、接種率は低迷していた¹⁾。しかし、諸外国では特に高齢者についてワクチン接種が重症化を防止するとの報告が多く^{2) 3)}、1990年頃から高齢者を中心にワクチン接種が急速に普及してきた。その後、日本でも高齢者施設での集団発生の多発に伴いワクチンの重要性や有効性が見直され⁴⁾、2001年(平成13年)の予防接種法改正で高齢者のインフルエンザ予防接種が定期予防接種となった。

しかし、施設内でワクチンを接種したにもかかわらず流行の終りに集団感染が起こった事例を我々は経験しており⁵⁾、他にも同様の報告⁶⁾がある。このように免疫機能が低下した高齢者がいかにして長期間感染防御抗体価を維持できるかに関してはまだ明らかではなく、高齢者のワクチン接種後の抗体価の推移や、感染防御機能の解明などがこれからまた調査すべき課題である。

本研究は法改正後の本県の高齢者集団施設におけるワクチン接種状況と高齢者の抗体産生機能および感染の実態を調査し、感染防御に関わる各種要因を解明することにより、高齢者のより安全で効果的な予防法策定のための基礎資料を得ることを目的として行った。

2. 対象と方法

2.1 対象

福井県内の高齢者施設1施設において調査を行った。この施設は指定通所リハビリテーション事業(デイケア)も行っている介護老人保健施設であり、調査開始時の人数は入居者98名

(男17名、女81名)、デイケア利用者47名(男14名、女33名)および職員61名(男7名、女54名)であった。平均年齢は入居者85.3才、デイケア利用者81.6才および職員40.5才であり、入居者の平均要介護度は2.8であった。

検体採取およびアンケートを行うにあたって、本人および家族に調査の趣旨を説明し、同意が得られた協力者のみを対象にした。

2.2 ワクチン接種

2003年11月上旬から12月上旬にかけて、希望者に対しインフルエンザワクチンを1回(0.5cc)接種した。使用したワクチンはインフルエンザHAワクチン「生研」(デンカ生研㈱)であり、A/New Caledonia/20/99(H1N1)株(Aソ連型)、A/Panama/2007/99(H3N2)株(A香港型)およびB/山東/7/97株を各々30μg以上含有している。

2.3 基礎調査

調査協力者160名(入居者93名、デイケア利用者8名、職員59名)につき、年齢、性別、基礎疾患の有無、体質、インフルエンザ予防のために心がけていること、本年および昨年のワクチン接種の状況(接種の有無、接種日、接種回数、副作用の有無)についてのアンケートを行った。本人が記入できない場合は家族が回答した。

2.4 ワクチン接種者の抗体価測定

以下、入居者とデイケア利用者を併せて高齢者と記載する。

ワクチン接種した138名(高齢者82名、職員56名)のうち採血の同意が得られた108名(高齢者60名、職員48名)についてインフルエンザ抗体価の測定を行い、高齢者と職員とを比較した。検体採取時期はワクチン接種前、接種2週間後、インフルエンザ流行シーズン終了後、次のシーズン前の4回である。

抗体価測定は赤血球凝集抑制試験(HI試験)で行った。血清を常法に従ってRDE処理しニワトリ赤血球で吸収した後、0.5%ニワトリ赤血球を用いて測定した。診断用抗原はこの年度のワクチン株であるA/New Caledonia/20/99(H1N1)、

A/Panama/2007/99 (H3N2)およびB/Shandong/7/97 (国立感染症研究所分与)を用いた。結果の解析は、抗体保有率を比較する方法と抗体価の平均（幾何平均）を比較する方法の2種類を用いた。感染防御抗体価としては、池松ら⁷⁾が提唱し（この時点では旧方式の128倍、現在のWHO方式で40倍）多くの文献で採用され⁶⁾、また厚生労働省が行っている流行予測調査でも用いられている「40倍以上」を指標とした。有意差の検定は、抗体保有率の比較には χ^2 検定を、抗体価の幾何平均の比較にはMann-Whitney 検定を用いた。

2.5 インフルエンザ感染者の調査

上記の期間中に発生したインフルエンザ様疾患の患者について、臨床経過を調査し、鼻腔ぬぐい液の検査（迅速診断キットおよびウイルス分離）とペア血清によるHI抗体価測定を行った。インフルエンザ様疾患の症状は1)突然の発症、2)38度以上の発熱、3)上気道炎症、4)全身倦怠感の4項目を満たすものとした。

2.6 インフルエンザ流行の実態調査

2003年12月10日から2004年4月14日までの間、2週間毎に10回、毎回約50名の鼻腔拭い液を採取し、ウイルス分離を行った。対象者は原則的に無作為に抽出したが、有症者（インフルエンザ様疾患ではないが、発熱など何らかの症状がある人）はその中に含めるようにした。ウイルス分離はMDCK細胞を用い、浮遊培養法で行った。

また、その有症者を含めて毎回約10名について施設において迅速診断キットによる検査を実施した。迅速診断キットはキャピリアFluA,B（日本ベクトン・デッキンソン(株)）を用いた。

3. 結 果

3.1 基礎調査

アンケートおよびそれを補足する形での施設の調査により基礎疾患の有無を調査した。

入居者については93名中痴呆が37名、脳梗塞・脳出血などが30名、高血圧などの循環器系疾患が20名、骨折・腰椎症などが17名、胃潰瘍などの消化器系疾患が10名、糖尿病が6名、気管支炎などの呼吸器系疾患が5名、腎不全などの泌尿器系疾患が4名などであった。複数の疾患を有するものも多かった。職員は59名中高血圧1名、糖尿病1名であった。

3.2 ワクチン接種の状況

アンケートに基づく平成14年度と平成15年度のワクチン接種状況を表1に示す。平成14年度の接種率は入居者56.0%および職員41.1%であるのに対し、平成15年度の接種率は入居者

81.3%および職員89.8%と、どちらも接種率が向上している。

ワクチン接種による副反応は、平成15年度は職員11名(20.8%)に発赤またはかゆみなどの症状があったが、入居者に副作用があったものはいなかった。

発熱などの全身反応は認められなかった。

(表1) ワクチン接種状況(アンケート結果)

職員			
2003年		2002年	
接種	53	接種	23
		接種せず	30
接種せず	6	接種	0
		接種せず	6
計		59	

入居者			
2003年		2002年	
接種	74	接種	45
		接種せず	28
		不明	1
接種せず	16	接種	6
		接種せず	9
		不明	1
不明	1	接種	1
計		91	

回答無し	入居者	2
	デイケア	8

3.3 ワクチン接種者の抗体価測定

3.3.1 40倍以上の抗体保有率の比較

ワクチン株3種類に対する40倍以上の抗体保有率を図1に示す。

40倍以上の抗体保有率はA/New Caledonia/20/99 (H1N1)については、ワクチン接種前は高齢者が20.0%(12/60)、職員が25.0%(12/48)とどちらも低く有意差はなかった。ワクチン接種後は職員91.6%(44/48)に対し高齢者69.5%(41/59)、シーズン終了後は職員68.1%(32/47)に対し高齢者42.1%(24/57)であり、高齢者は職員に比べて抗体保有率は有意に低率であった（ワクチン接種後は $P<0.01$ 、シーズン終了後は $P<0.05$ ）。次シーズン前は職員38.7%(12/31)に対し高齢者20.0%(7/35)であったが、有意差は認められなかった。

A/Panama/2007/99 (H3N2)については、ワクチン接種前は高齢者が68.3%(41/60)で職員が62.5%(30/48)、ワクチン接種後は高齢者が88.1%(52/59)で職員が95.8%(46/48)、シーズン終了後は高齢者が86.0%(49/57)で職員91.5%(43/47)と、いずれも比較的高い保有率を示し、この3回は高齢者と職員とで有意差はみられなかった。次シーズン前は職員90.0%(28/31)に対し高齢者は57.0%(20/35)であり、高齢者が有意に低下していた（ $P<0.01$ ）。

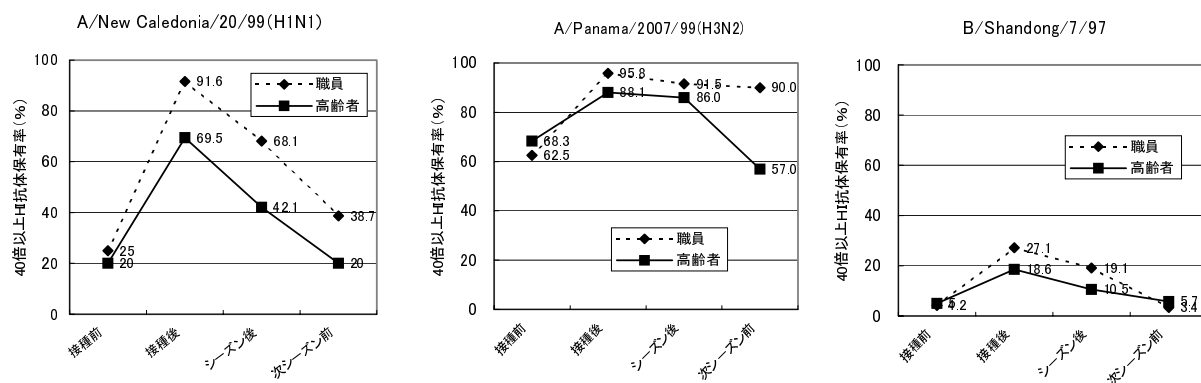


図1 各抗原に対する40倍以上抗体保有率

接種後どちらもほぼ90%あった保有率が職員は次シーズン前までほとんど低下していないのに対し、高齢者はシーズン後までは低下しなかったが次シーズン前には一年前以上に低下した。

B/Shandong/7/97 については、ワクチン接種前は高齢者が5.0% (3/60)、職員が4.2% (2/48) と有意差はなくどちらも非常に低率であった。ワクチン接種後は高齢者が18.6% (11/59) で職員が27.1% (13/48)、シーズン終了後は高齢者10.5% (6/57) で職員19.1% (9/47) といずれも高齢者のほうが低率であったが、有意差はなかった。次シーズン前は高齢者5.7% (2/35) で職員3.4% (1/29) とどちらも一年前と同様に低下していた。

3.3.2 幾何平均抗体価の比較

抗体価の幾何平均値を図2に示す。

HI 抗体価 10 倍以下は5として算出した。

A/New Caledonia/20/99 (H1N1) については、ワクチン接種前は高齢者が12.2、職員が14.3 とどちらも低かった。しかし、ワ

クチン接種後は職員103.7に対し高齢者45.5、シーズン終了後は職員55.3に対し高齢者23.4、次シーズン前は職員25.0に対し高齢者10.8 と、高齢者は職員に比べて抗体保有率は有意に低率であった (いずれも $P<0.01$)。

A/Panama/2007/99 (H3N2) については、ワクチン接種前は高齢者が48.1で職員が41.2 とほぼ同程度であった。ワクチン接種後は高齢者が93.2で職員が95.5、シーズン終了後は高齢者が69.1で職員95.5 と、いずれも高齢者のほうが低かったが有意差はみられなかった。次シーズン前は職員62.6に対し高齢者は34.3であり、高齢者が有意に低かった ($P<0.05$)。

B/Shandong/7/97 については、ワクチン接種前は高齢者が7.8で職員が9.4、ワクチン接種後も抗体価はあまり上昇せず、高齢者が13.7で職員が16.6、シーズン終了後は高齢者10.5で職員13.6であった。次シーズン前は高齢者7.8で職員8.9 とどちらも一年前と同様に低下していた。

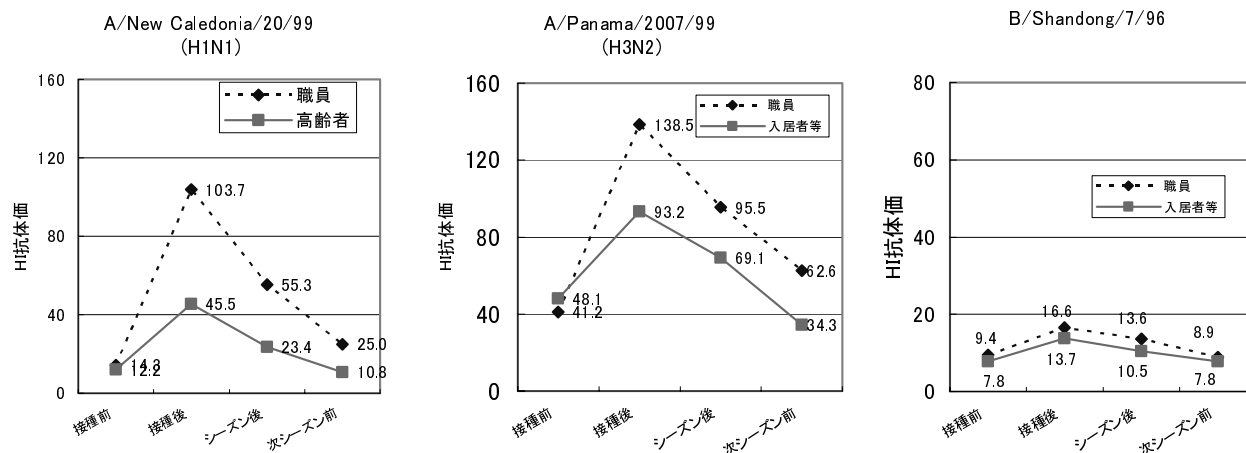


図2 各抗原に対するHI抗体価(幾何平均値)

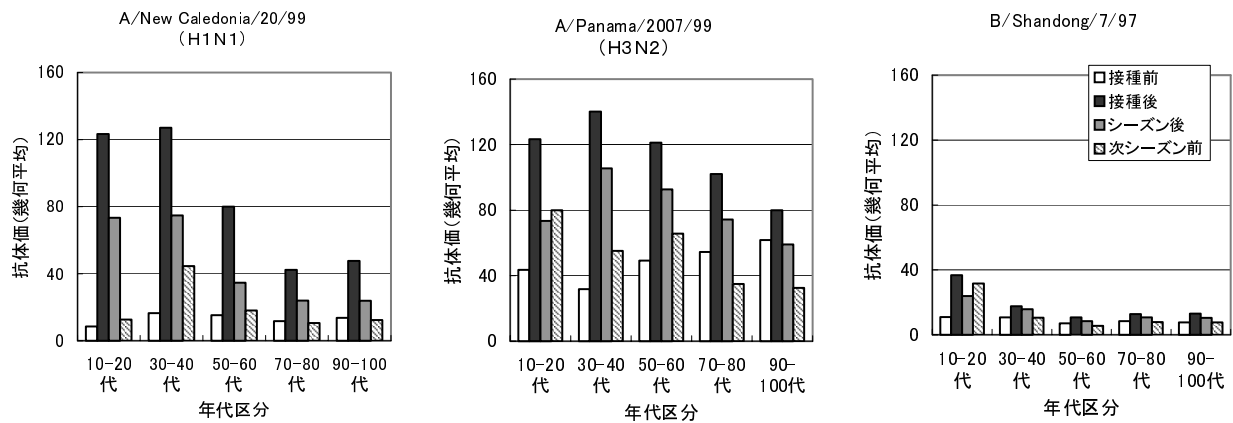


図3 年代別平均抗体価

平均抗体価を年代別に比較したものが図3である。各年代の人数は10-20代8名、30-40代21名、50-60代20名、70-80代43名および90-100代16名であった。A/New Caledonia/20/99 (H1N1)については、ワクチン接種前は各年代とも同様に低かったが、ワクチン接種後およびシーズン後は10-20代と30-40代が、次シーズン前は30-40代が高かった。A/Panama/2007/99 (H3N2)については、ワクチン接種前はどちらかといえば50-60代以上が高い傾向にあったが、ワクチン接種後およびシーズン後は30-40代が最も高かった。次シーズン前は10-20代が最も高く、高齢者のほうが低い傾向にあった。B/Shandong/7/97については、接種前は各年代とも低く、接種後、シーズン後および次シーズン前では10-20代が少し上昇したが、他の年代はほとんど変化しなかった。

抗体価がいずれも40倍未満であった人は2名おり、どちらも90才代で、1名は脳梗塞・喘息性気管支炎、もう1名は胃潰瘍・痴呆症の基礎疾患があった。

3.4 インフルエンザ感染者の調査

2004年2月15日に入所した84歳の女性が、入所翌日に発熱(38.4℃)、頭痛などのインフルエンザ様の症状があり、検査を行った(表2)。ウイルス分離は陰性であったが、迅速診断キットとペア血清抗体価の結果からA香港型感染が確認された。この患者は他施設にてインフルエンザワクチンを接種しており、急性期のHI抗体価が1:160であったが感染が起っていた。なお、この患者はすぐに他病院へ転院させ、これ以外にインフルエンザ様疾患の患者発生はなかった。

3.5 インフルエンザ流行の実態調査

高齢者はインフルエンザに罹患していても発熱などが顕著に現れない場合もあるので、ウイルスの侵入による二次刺激をうけているかどうかを明らかにするため、無作為抽出者による2週間毎の流行の実態調査を行った。

2週間毎に検査した迅速診断キットとウイルス分離の結果を表3に示す。調査期間中、35名の入所者がインフルエンザ様疾患以外の何らかの症状があった。迅速診断キットの実施総数は86検体で、そのうち有症者の検体は延べ23検体、何らかの症状からの回復後が延べ14検体あった。有症者の症状の内訳は発熱が12検体、発熱・呼吸器系症状(咳、鼻汁など)が10検体、発熱・下痢が1検体であった。結果は全検体で陰性であった。ウイルス分離は延べ518検体について行い、全検体陰性であった。

表3 インフルエンザ流行の実態調査

No.	検体採取日	迅速診断キット				ウイルス分離	
		検査数	症状有り	症状あった後	結果	検査数	結果
1	2003/12/10	14	2	1	全て陰性	62	全て陰性
2	12/24	12	1	2	全て陰性	50	全て陰性
3	1/7	9	2	0	全て陰性	50	全て陰性
4	2004/1/21	2	1	0	全て陰性	50	全て陰性
5	2/4	14	4	4	全て陰性	50	全て陰性
6	2/18	5	1	3	全て陰性	60	全て陰性
7	3/3	0	0	0	全て陰性	48	全て陰性
8	3/17	9	3	1	全て陰性	48	全て陰性
9	3/30	7	2	2	全て陰性	50	全て陰性
10	4/14	9	3	0	全て陰性	50	全て陰性
	その他	5	4	1	全て陰性		
合計		86	23	14	全て陰性	518	全て陰性

表2 インフルエンザ感染者の調査

迅速診断キット		ウイルス分離		血清抗体価					
検体採取日	結果	検体採取日	結果	検体採取日	結果				
					A/Moscow /13/98(H1N1)	A/New Caledonia /20/99(H1N1)	A/Panama /2007/99(H3N2)	B/Shandong /7/97	B/Johannesburg /5/99
2004/2/18	陽性	2004/2/18	陰性	2004/2/18	<10	40	160	10	10
		3/01	陰性	3/01	<10	40	640	10	10
		3/10	陰性	3/10	<10	40	640	20	10

なかにはこの期間中ずっと 37℃台の発熱があり抗生剤や解熱剤の投与を受けていた者が 1 名、発熱が続き途中で肺炎を発症した者が 1 名、かぜ様症状が 2 ヶ月以上長引いていた者が 5 名おり、いずれも複数回両方の検査を実施したが結果は陰性であった。

この結果からこの期間中、当該施設へのインフルエンザウイルスの侵淫はなかったといえることができる。

4. 考 察

2003/2004 シーズンは福井県では主に A 香港型が流行し、B 型はワクチン株のビクトリア系ではなく山形系の株が少数分離された。2 月上旬の第 7 週をピークとして患者発生があり、患者数は例年並みであった⁸⁾。このような状況のなか、この施設ではシーズン中インフルエンザ様疾患の発生はなく、途中で入居した 1 名が A 香港型に感染していたが迅速な対応をとることで感染の拡大を防ぐことができた。

抗体価の推移を調査する場合、その抗体がワクチンによって得られたものか、感染によって得られたものかを区別して評価する必要がある。特に高齢者の場合、ウイルスに感染していても発熱などの典型的な症状を現さないケースがあるので感染者の把握には注意が必要である。

今回我々は 2 週間毎にウイルスの検査を行うことによって施設内へのウイルスの侵入状況を把握した。これによりこのシーズン中に施設内へのインフルエンザウイルスの侵淫は無かったことが確認され、二次刺激がない状態での抗体価の推移のデータを得ることができた。(今後血清中の IgA 抗体を測定することによってさらに裏付けする予定である。)

平成 13 年に高齢者へのインフルエンザワクチン接種が定期予防接種となり、1 回接種が勧奨されるようになった。これ以降に国内で高齢者に 1 回接種を行った場合の接種前後の抗体価を調査した報告はまだ少ないが、十分な抗体価が得られるとする報告⁹⁾ やそうではないとする報告がある^{10) 11)}。

我々の調査結果では、抗体保有状況は A/New Caledonia/20/99 (H1N1) については、ワクチン接種後、シーズン後および次シーズン前で高齢者のほうが低かった。また A/Panama/2007/99 (H3N2) については、ここ数年の流行を反映してシーズン後まではどちらも 80% 以上の高い抗体保有率であったが、その平均値は職員よりも高齢者の方が低値であった。職員は次シーズン前でも高い抗体保有率を示したが、高齢者はそれに比べると低下していた。B/Shandong/7/97 については、職員、高齢者どちらもワクチン接種後も著明な抗体上昇がみられず、全体的に低値であった。B 型のワクチン株は Victoria 系と山形系が 2 年おきくらいに交替で用いられており、このシーズンは昨年に引き続き Victoria 系であった。B 型については抗体の獲得状況があまりよくないとの報告は多く^{12) 13)}、今回の結果でも高齢者、一般成人ともにワクチンの効果が期待できない状況であった。

このように抗原の種類によって抗体の獲得状況およびその持続性には差がみられるが、全体的に高齢者は一般成人に比較し低値であった。平均 HI 抗体価を年代別に比較した場合でも、年代が高くなるにつれて抗体価の上昇や持続性が悪くなる傾向にあった。ワクチン接種直後はある程度の抗体を獲得していても、抗体価が低下してくるシーズンの終わり頃には、高齢者はより感染防止に注意が必要であろう。

木村ら¹⁴⁾ は、予防接種、キットによる迅速診断、抗ウイルス剤による治療の 3 段階の対策により高齢者施設でのインフルエンザ対策に成果をあげることができたと報告している。

今回調査を行った施設においても、ワクチン接種を積極的に行ったことはもとより、日頃からインフルエンザの発生状況に注意を払うことにより職員の感染予防に対する意識が自然に高まり、その結果感染者を出さずにすんだ。

この経験からも、インフルエンザ対策は予防接種のみに頼ることなく、感染者の的確な把握や日頃の感染症予防対策など施設全体での総合的な取り組みが重要であると思われた。

5. まとめ

1. 2003/2004 シーズンは施設内へのインフルエンザウイルスの侵淫はなかったと思われ、二次刺激がない状態での抗体価の推移のデータが得られた。
2. ウイルス抗原の種類により獲得した抗体価とその持続性に大きな差があった。
3. 高齢者は職員に比較すると、抗体保有率や平均抗体価が一般的に低かった。
4. インフルエンザ感染者に迅速に対応することにより、感染の拡大を防いだ。

6. 謝 辞

この調査にご協力いただいた丹生ケアセンターひまわり荘の職員の方々に深謝いたします。

7. 参考文献

- 1) 竹内可尚：見直されたインフルエンザワクチン、モダンメディア、48,109-112(2002)
- 2) Nichol KL,et.al：The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community, N Engl J Med,331,778-784(1994)
- 3) Govaert TM,et.al：The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals.A randomized double-blind placebo-controlled trial, JAMA,272,1661-1665(1994)
- 4) 神谷齋他：高齢者のインフルエンザワクチンに対する効果に関する研究総合報告書（平成9年－11年）厚生省厚生化学研究報告
- 5) 松本和男他：高齢者施設で発生したインフルエンザ A 香港型ウイルスの集団発生、福井県衛生研究所年報、39,52-54(2000)
- 6) 岡嶋透他：ワクチン1回接種後のインフルエンザ多発とアマンタジン使用経験、日本医事新報、4070, 25-29(2002)
- 7) 池松秀之他：高齢者におけるインフルエンザ流行とインフルエンザワクチンの効果：1995年流行時における解析、感染症学雑誌、72,60-65(1998)
- 8) 中村雅子他：2003/2004 シーズンの福井県のインフルエンザ、福井県衛生環境研究センター年報、2,139-143(2003)
- 9) 加地正英他：高齢神経疾患患者へのインフルエンザワクチン接種、感染症学雑誌、76,263-268(2002)
- 10) 岡成寛他：老健施設でのインフルエンザワクチン1回接種前後の抗体価の変化、日本医事新報、4148,28-30(2003)
- 11) 千屋誠造他：ある老人福祉施設におけるインフルエンザワクチン接種と予防効果、高知衛研報、49,25-29(2003)

- 12) 千葉昭典：インフルエンザワクチンは効かなくなったのか、日本医事新報、4115, 76-77(2003)
- 13) 山腰雅宏他：高齢者におけるインフルエンザワクチンの抗体産生能の検討、感染症学雑誌、72,358-364(1997)
- 14) 木村三生夫他：最新のインフルエンザ対策－予防、診断、治療、臨床とウイルス、32,251-265(2004)