

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2報) —2004/2005 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 (2)—2004/2005 Season—

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

県内の高齢者施設において、2003/2004 シーズンに続き、高齢者と職員を対象として、インフルエンザワクチン接種状況、抗体価の推移および感染の実態を調査した。当該シーズンのワクチン接種率は入居者 82.3%、職員 76.7%であり、ワクチン接種により獲得した抗体価は、高齢者は職員に比較して低かった。また、施設内でインフルエンザ様疾患の流行があり、22名がB型インフルエンザに罹患した。ワクチン接種では抗体価が上昇しなかった人でも感染後には抗体価が上昇した。シーケンスの結果から、この流行は同一の感染原によるものと推定され、感染が拡大したのは職員の媒介である可能性が高かった。

1 はじめに

インフルエンザは毎年冬季に流行を繰り返す感染症のひとつで、特に高齢者では重症の経過をとる傾向が認められ、一般成人に比べて肺炎を合併する率が高い¹⁾ことも知られている。

今日の高齢化社会にあって、老人福祉施設など高齢者が集団生活をする場での効果的なインフルエンザ対策が必要であり、予防接種法改正(2001年)により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て以来、多くの高齢者施設などでワクチン接種が行われている。

しかし、免疫機能が低下した高齢者がどの程度の期間感染防御抗体価を維持できるかは明らかでなく、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これからの課題である。

本研究は、法改正後の県内高齢者施設におけるワクチン接種状況、高齢者の抗体産生機能および感染の実態を調査し、感染防御の各種要因を解明することにより、高齢者にとってのより安全で効果的な予防法をさぐる基礎資料を得ることを目的として行った。なお、この研究は平成15年度からの3年間の調査であり、1年目の2003/2004シーズン(以下、「前シーズン」)は施設内でインフルエンザ患者発生がなく、二次刺激がない状態での抗体価推移のデータが得られた²⁾。2004/2005シーズン(以下、「今シーズン」)は前シーズンとは異なり施設内でインフルエンザ流行が起り、感染者についての調査も行ったので、その結果を併せて報告する。

2 調査対象と調査方法

2.1 調査対象

前シーズンと同じ高齢者施設1施設で調査を行った。今シーズンの調査開始時には入居者96名(男13、女83)、デイケア利用者59名(男19、女40)、職員60名(男7、女53)であった。平均年齢は入居者86.6才、デイケア利用者82.4才、職員41.2才であり、入居者の平均要介護度は3.0であった。

検体採取およびアンケートを行うにあたって、本人と家族に調査の趣旨を説明し、同意が得られた場合のみ対象とした。

2.2 ワクチン接種

2004年11月中旬から下旬にかけ、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。使用したのはインフルエンザHAワクチン「生研」(デンカ生研株)であり、A/New Caledonia/20/99(H1N1)株(Aソ連型)、A/Wyoming/3/2003(H3N2)株(A香港型)およびB/Shanghai/361/2002株を、各々30 μ g以上含有している。

2.3 基礎調査

調査協力者171名(入居者99、デイケア利用者1、職員71)に対し、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心がけていること、本年および昨年のワクチン接種状況(接種の有無、接種日、接種回数、副作用の有無)についてアンケートを行った。なお、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

以下の記述に当たっては、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126名(高齢者80、職員46)のうち採血の同意が得られた101名(高齢者59、職員42)を対象とした。検体採取時期はワクチン接種前(以下、「接種前」)、

*1) 丹生ケアセンター ひまわり荘

接種2週間後(以下、「接種後」)、インフルエンザ流行シーズン終了後(以下、「シーズン後」)、および2005/2006シーズン前(以下、「次シーズン前」)の4回である。

抗体価の測定は既報²⁾に準じて行ったが、血球は0.75%モルモット血球を用い、診断用抗原には今シーズンのワクチン株であるA/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Wyoming/3/2003(H3N2)およびB/Shanghai/361/2002の各不活化ウイルス抗原を用いた。

2.5 インフルエンザ感染者の調査

シーズン中に発生したインフルエンザ様疾患の患者に対し、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)、ペア血清のHI抗体価および特異的IgA抗体価を測定した。

なお、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。

ウイルス分離は定法³⁾に従って行ない、同定には今シーズンのサーベイランス用の抗A/Moscow/13/98(H1N1)、抗A/New Caledonia/20/99(H1N1)、抗A/Wyoming/3/2003(H3N2)、抗B/Johannesburg/5/99、抗B/Brisbane/32/2002(以上国立感染症研究所分与)および抗B/Shanghai/361/2002(デンカ生研(株))を用いた。

HI抗体価測定に用いた抗原は、ワクチン株(A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/Wyoming/03/2003(H3N2)およびB/Shanghai/361/2002)に同じ山形系の抗B/Johannesburg/5/99を加えた。

特異的IgA抗体価は、国立感染症研究所分与のB/Shanghai/361/2002株を孵化鶏卵で増殖し、精製後5μg/mlに調整したものを抗原として、ELISA法で測定した。被検検体の測定値を、標準とした検体の測定値で除した値をELISA値とした。

2.6 インフルエンザ流行の実態調査

2004年12月27日から2005年5月6日まで、2週間毎に10回、毎回約50名の鼻腔拭い液を採取し、既報²⁾に準じて行った。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ため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名中認知症が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。なお、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

前シーズンのワクチン接種率は、入居者81.3%、職員89.8%であったが、今シーズンは、入居者82.3%、職員76.7%と、職員の接種率が低下していた。ワクチン接種に

よる副反応は、職員7名(15.2%)に発赤またはかゆみなどの症状があったが、発熱などの全身反応は認められなかった。なお、入居者に副作用が認められたものはいなかった。

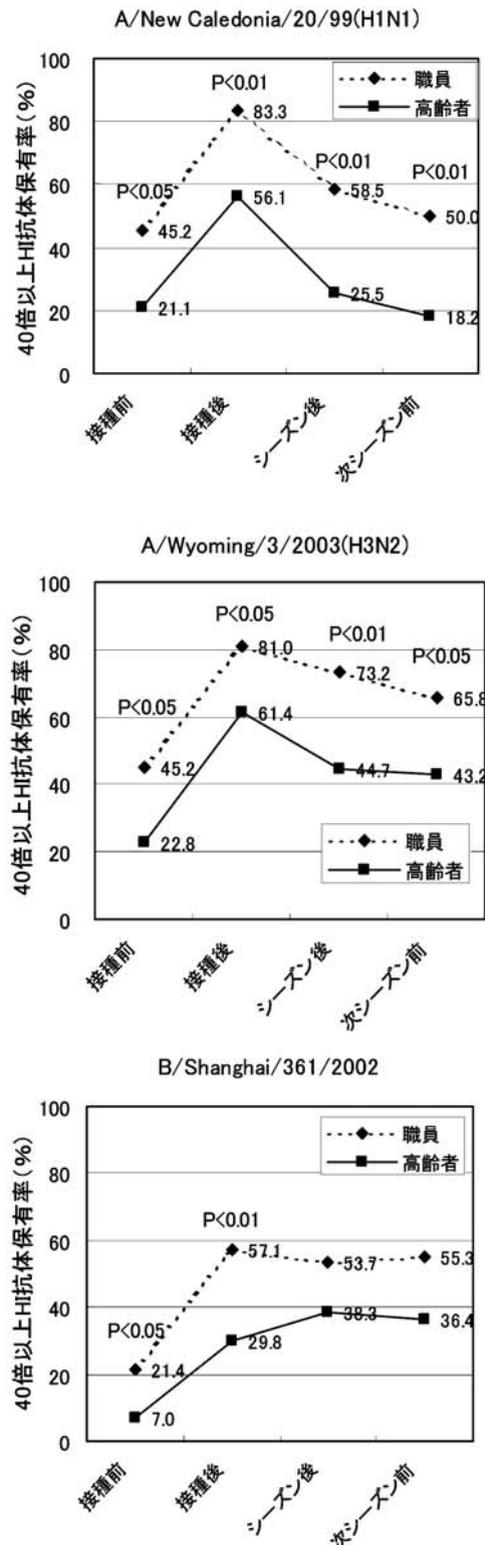


図1 ワクチン株に対する40倍以上HI抗体保有率

3. 3 ワクチン接種者の HI 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。

A/New Caledonia/20/99(H1N1)については、ワクチン接種前は、高齢者が21.4%(12/57)、職員が45.2%(19/42)、ワクチン接種後は、高齢者が56.1%(32/57)、職員が83.3%(35/42)、シーズン終了後は、高齢者が25.5%(12/47)、職員が58.5%(24/41)、次シーズン前は、高齢者が18.2%(8/44)、職員が50.5%(18/38)であった。いずれも高齢者は職員に比べて抗体保有率は有意に低かった(ワクチン接種前は $P<0.05$ 、ワクチン接種後、シーズン終了後および次シーズン前は $P<0.01$)。

A/Wyoming/3/2003(H3N2)については、ワクチン接種前は、高齢者が22.8%(13/57)、職員が45.2%(19/42)、ワクチン接種後は、高齢者が61.4%(35/57)、職員が81.0%(34/42)、シーズン終了後は高齢者が44.7%(21/47)、職員73.2%(30/41)、次シーズン前は、高齢者が43.2%(19/44)、職員が65.8%(25/38)であった。いずれも高齢者は職員に比べて抗体保有率は有意に低かった(ワクチン接種前、ワクチン接種後および次シーズン前は $P<0.05$ 、シーズン終了後は $P<0.01$)。

B/Shanghai/361/2002 については、ワクチン接種前は、高齢者が7.0%(4/57)、職員が21.4%(9/42)、ワクチン接種後は、高齢者が29.8%(17/57)、職員が57.1%(24/42)であり、いずれも高齢者は職員に比べて有意に低かった(ワクチン接種前は $P<0.05$ 、ワクチン接種後は $P<0.01$)。シーズン終了後は、高齢者が38.3%(18/47)、職員が53.7%(22/41)、次シーズン前は、高齢者が36.4%(16/44)、職員が55.3%(21/38)であり、いずれも高齢者の方が低かったが、有意差はなかった。

このシーズン中に、施設内でB/Shanghai/361/2002によるインフルエンザの患者が複数発生した。シーズン終了後の抗体保有率をみると、職員はワクチン接種後に比べてわずかに低下したが、高齢者はワクチン接種後よりも上昇していた。また、職員・高齢者とも次シーズン前まではほぼそのままの抗体保有率を維持していた。

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。

なお、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13.2、職員が30.7、ワクチン接種後は、高齢者が31.7、職員が66.7、シーズン終了後は、高齢者が16.8、職員が46.6、次シーズン前は、高齢者が13.1、職員が36.3と、いずれの時点でも高齢者は職員に比べて有意に低かった(いずれも $P<0.01$)。

A/Wyoming/3/2003(H3N2)については、ワクチン接種前は、高齢者が14.2、職員が22.1、ワクチン接種後は、高齢者が37.2、職員が59.4、シーズン終了後は、高齢者が22.5、職員が44.3、次シーズン前は、高齢者が20.3、職員が37.2と、A/New Caledonia/20/99(H1N1)とほぼ同様の傾向で、いずれの時点でも高齢者は職員に比べて低かった(接種前および次シーズン前は $P<0.05$ 、シーズン後は $P<0.01$)。

B/Shanghai/361/2002 については、ワクチン接種前は、

高齢者が7.5、職員が13.7、ワクチン接種後は、高齢者が15.3、職員が33.4であり、いずれも高齢者は職員に比べて有意に低かった($P<0.01$)。

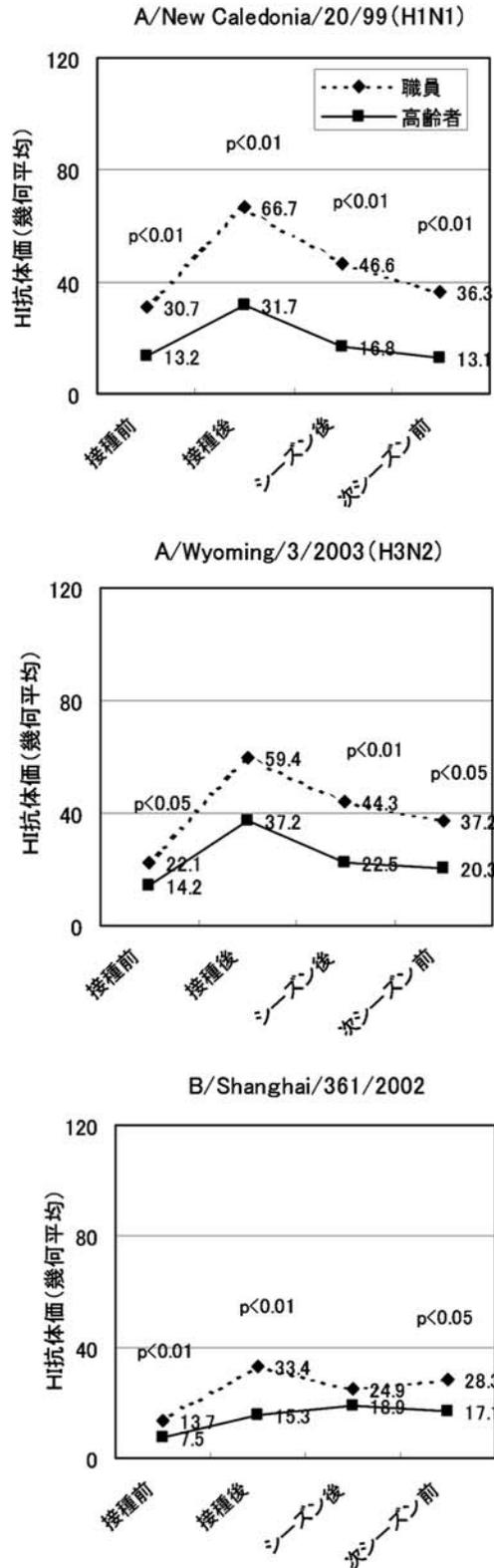


図2 ワクチン株に対する平均抗体価

また、シーズン中のワクチン類似株の流行を反映して、シーズン終了後の抗体価は、高齢者はむしろ上昇して18.9となり、職員の24.9と有意差はなかった。しかし、次シーズン前は、高齢者は17.1、職員が28.3であり、やはり高齢者の方が有意に低かった ($P<0.05$)。

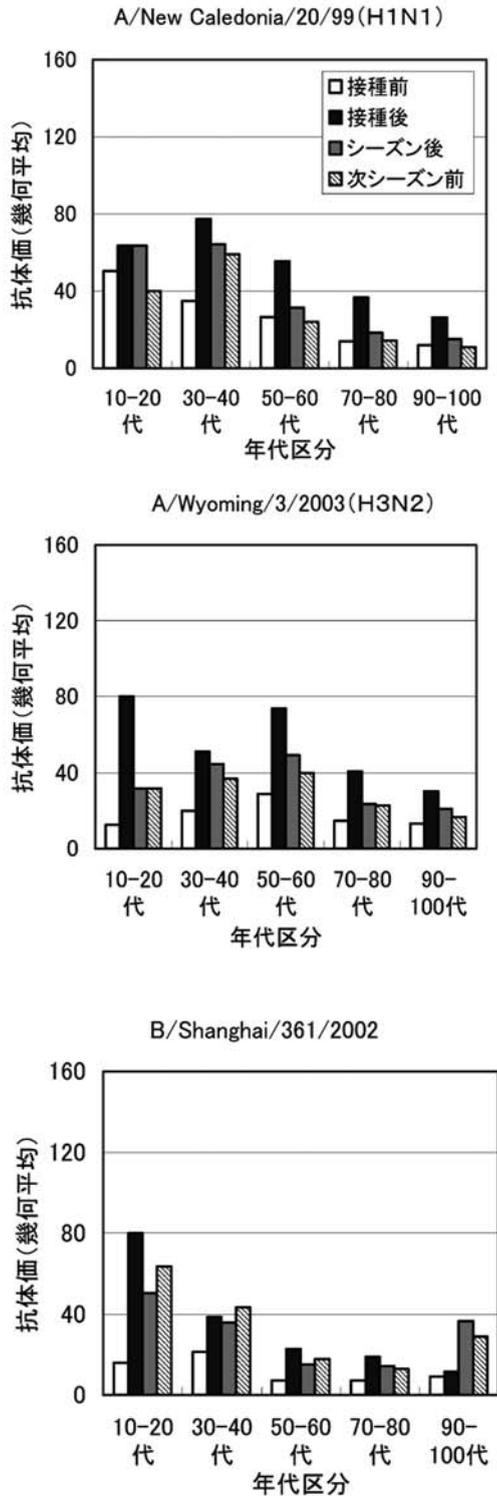


図3 ワクチン株に対する年代別平均抗体価

図3に、平均抗体価を年代別に比較した。各年代の人数は、10-20代3名、30-40代20名、50-60代17名、70-80代39名、90-100代21名であった。

A/New Caledonia/20/99(H1N1)については、ワクチン接種前は、10-20代が最も高かったが、ワクチン接種後・シーズン後・次シーズン前は、30-40代が高かった。

A/Wyoming/3/2003(H3N2)については、どの時期においても、50-60代以上がやや高い傾向にあったが、ワクチン接種後は10-20代が高くなった。

B/Shanghai/361/2002については、接種前は各年代とも低かった。接種後は10-20代では上昇したが、50-60代以上はほとんど上昇しなかった。なお、感染者の多かった90-100代ではシーズン後に顕著に上昇した。

抗体価がいずれも20倍未満であった人は高齢者に6名おり、70才代1名、80才代2名、90才代1名、100才代2名であったが、共通する基礎疾患はなかった。

なお、抗体価が前シーズンに比較して全体的に低値となっているのは、使用した血球が異なる(前シーズンはニワトリ血球、今シーズンはモルモット血球)ことの影響が考えられる。

3.4 インフルエンザ感染者の調査

3月上旬から中旬にかけて施設内でインフルエンザ様疾患の流行があった。

初発は3月5日、C棟に入居している90才女性であり、この後、C棟で複数の患者が発生し、施設として感染拡大防止に努めたにもかかわらず、3日後には遮断していたA棟、B棟に感染が広がっていった(図4)。

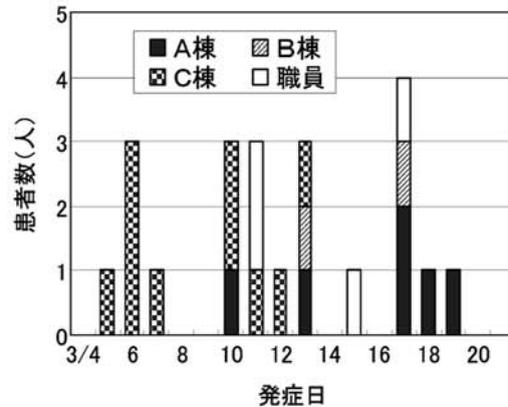


図4 患者発生状況

表1 インフルエンザ様疾患患者発生時の調査

	陽性数/検査数(人数)	総合判定
迅速診断キット	B型 14/34名 (疑陽性2) A型 1/34名	山形系B型感染 22/34名 A香港型感染 1/34名
ウイルス分離	山形系B型 17/33名	
抗体検査*	山形系B型 19/26名 A香港型 1/26名	

*)ペア血清で4倍以上の抗体価上昇を陽性とした

表2 検査結果の一例(患者X)

氏名	発症日	迅速診断キット		ウイルス分離								血清抗体価											
		検査日	結果	採取日	H1タイプ	A/Moscow/13/98 (H1N1)	A/New Caledonia /20/99(H1N1)	A/Wyoming/3/2003 (H3N2)	B/Johannesburg/5/99	B/Shanghai/361/2002	B/Brisbane/32/2002	採血日		A/New Caledonia/20/99 (H1N1)		A/Wyoming/3/2003(H3N2)		B/Shanghai /361/2002		B/Johannesburg /5/99		特異性	
												急性期 (A)	回復期 (C)	A	C	A	C	A	C	A	C		
X	2005/3/6	3/7	-	3/7	B	<10	<10	<10	1280	80	<10	3/8	3/24	20	40	80	80	20	320	<10	80	B型感染	
		3/8	B	3/8	B	<10	<10	<10	1280	80	<10												
				3/8	B	<10	<10	<10	1280	40	<10												

(ホモ価 1280 80)

表3 分離株の抗原性状

HI価						分離数
A/Moscow /13/98 (H1N1)	A/New Caledonia /20/99 (H1N1)	A/Wyoming /3/2003 (H3N2)	B/Johannesburg /5/99	B/Shanghai /361/2002	B/Brisbane /32/2002	
<10	<10	<10	640	40	<10	2
<10	<10	<10		80	<10	4
<10	<10	<10	1280	40	<10	13
<10	<10	<10		80	<10	5
計						24

(ホモ価)1280 320 2560 1280 80 640

そこで、感染が疑われた34名(高齢者28、職員6)の検査を行った。検査は、臨床での迅速診断キットによる検査と、ウイルス分離およびペア血清による抗体検査を行ない、総合的に判定した。その結果、23名(高齢者18、職員5)がインフルエンザ感染と診断された(表1)。このうち22名がB型、1名がA香港型であった。B型感染者22名のうち17名(高齢者13、職員4)はワクチン接種者であった。

表2に検査結果の一例を、表3に分離されたB型の株24株(ウイルスが分離されたのは17名であるが、複数回検査を行なった人がいるため)の抗原性状を示す。分離されたB型の株は、すべて山形系統のB/Shanghai/361/2002とB/Johannesburg/5/99に対しホモ価と同価か1管の差であり、ワクチン株であるB/Shanghai/361/2002と類似株と考えられた。

初期のC棟での発生と、その後のA・B棟での発生の関連性を検討するため、分離株を比較して感染経路の推定を行った。すなわちHA領域の遺伝子の一部をRT-PCR法により増幅し、ダイレクトシークエンス法により塩基配列を決定した。その結果、施設の有症者(入所者)から分離された16株はすべて99.7~100.0%の相同性を有していた。このウイルスは、この時期県内で流行していた6株のB型インフルエンザウイルスと比較すると、塩基配列が2箇所異なっており、この施設での流行は施設内の同一の感染源から感染が拡大したものと推定された。

これに対し、不顕性感染であった職員1名の株は他の患者の株とは3カ所の塩基配列が異なり、県内流行株のうちの1株と完全に一致した。このことからこの職員だけは施設の外で感染したと考えられた。

ワクチン接種者で感染した者の抗体価の変動を図5に示す。HI抗体価をみると、ワクチン接種後40倍以上の抗体価を有していたものは15名(うち職員3名)中わずか3名(うち職員2名)であったのに対し、感染後の回復期には14名(うち職員3名)であった。しかも160~640倍とワクチン接種では得られない高い抗体価を示すものが多かった。一方、感染してもほとんど抗体価の上昇がみられない者も1名いた。特異的IgA抗体価を見てもHI抗体価とほぼ同様の推移を示した。

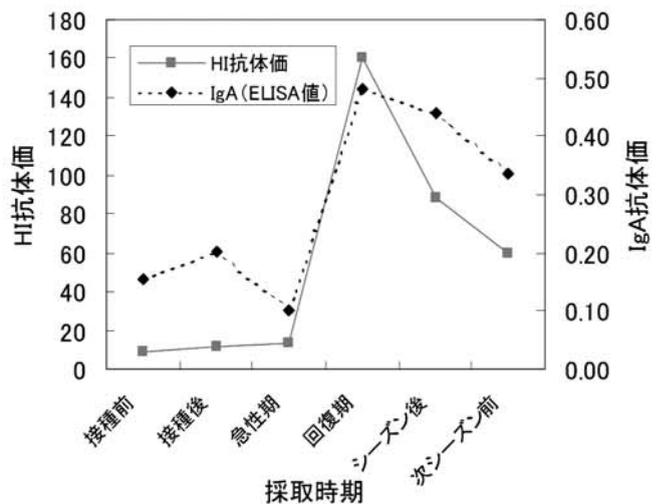


図5 感染者の抗体価変動(平均)

3. 5 インフルエンザ流行の実態調査

上述の流行期に、延べ499検体について、迅速診断キットとウイルス分離によりインフルエンザ流行の実態調査を行ったところ、陽性が3検体検出された(表4)。

このうち2名(高齢者)については、その後インフルエンザ様症状が顕著に現れたため、感染者として扱った。残る1名(職員)は、自覚症状がなく、不顕性感染と考えられた。

表4 インフルエンザ流行の実態調査

	検体採取日	迅速診断キット		ウイルス分離	
		検査数	結果	検査数	結果
1	2004/12/27	0		50	全て陰性
2	2005/1/11	0		50	全て陰性
3	1/25	0		50	全て陰性
4	2/8	6	全て陰性	51	全て陰性
5	2/22	9	全て陰性	50	全て陰性
6	3/7	7	1検体陽性	50	2検体陽性
7	3/23	5	全て陰性	48	1検体陽性
8	4/5	2	全て陰性	50	全て陰性
9	4/19	4	全て陰性	50	全て陰性
10	5/6	2	全て陰性	50	全て陰性
合計		35		499	

4 考 察

高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果についての国外事例を見ると、施設入所高齢者では肺炎やインフルエンザの入院リスクを0.4~0.5に、死亡リスクを0.2に減ずるとされ⁴⁾、その重要性はすでに高く評価されている。一方、国内でも神谷らによる厚生科学研究班の研究⁵⁾などで高齢者に対する死亡防止効果が80%と報告されている。

しかし、その効果を血清抗体反応で見ると、高齢者は若年者に比して不良であることが指摘されている^{6) 7)}。国内で高齢者へのワクチンが1回接種になってからの報告では、高齢者は十分な抗体価が得られないとする報告が多い^{8) ~ 10)}。また、小島原ら¹¹⁾は十分な抗体価が得られても経時的に消退する可能性があるとしている。

我々の調査結果では、高齢者と職員を比較した場合、2シーズンのどのワクチン株に対しても、程度の差はあれ高齢者の抗体価が常に低く、ワクチン接種直後はある程度の抗体を獲得していても、シーズンの終わり頃には接種前のレベルまで下がってしまうことが多かった。

また、ワクチン接種により獲得する抗体価は、ウイルス株やそれまでの流行状況などによって大きく異なることが報告されており¹²⁾、我々の調査結果でも同様であった。前シーズンの我々の調査結果²⁾では、特にビクトリア系のB型に対する抗体上昇が悪かった。なお、今シーズンのB型ワクチン株は昨シーズンとは異なる山形系統の株であり、前シーズンほど悪くはなかったが、やはりA型よりは劣った。

さて、近年、インフルエンザの流行は長期化する傾向に

あり、特に高齢者に対しては抗体価が低下してくるシーズン終わり頃には、感染防止に十分な注意が必要である。また、B型に対しては抗体価上昇が悪いうえに、遅れた時期に流行が起こることが多いので特に慎重な対応が望まれる。さらに、ワクチン接種の時期を早くしすぎないように考慮するとか、2回接種を視野に入れた対策が必要と思われる。

ワクチンの実際の効果を患者発生状況から見ると、前シーズンは主にA香港型が県内で流行したが、当該施設ではワクチン接種により職員・高齢者ともほとんどの人がA香港型ウイルスに対して40倍以上の抗体価を獲得しており、感染者を出さずに済んだ。今シーズンは近年では珍しくB型が主流の流行であり、流行時期も遅く、この施設でもワクチン接種をしていたにもかかわらず十分な抗体価が獲得できていなかったため集団感染が起こった。

このように、ワクチン接種は効果もあるが、その効果は流行するウイルスの種類や時期等に左右され、特に高齢者では持続性が悪いなどの限界もあるので、ワクチン接種のみに頼るのは危険である。

また、今シーズンは、全国的に山形系のB型の流行があり、福井県嶺北地方では山形系B型とA香港型のインフルエンザウイルスが分離された。なお、患者発生は2月上旬の第5週から増加し、例年より1ヶ月以上遅い3月上旬の第10週がピークであり、患者数は例年と比較してかなり多かった¹³⁾。

このような状況の中、当該施設においても3月上旬から中旬にかけてB型のワクチン類似株によるインフルエンザ流行があり、22名の罹患者を出した。初発患者の感染経路は明らかではないが、迅速診断キットによる検査で感染初期の検体が陰性であったため、初期対応が遅れ、感染が広まった。なお、迅速診断キットの感度に関しては、発病初期とB型は検出率が低い傾向にある¹⁴⁾。また、ワクチン接種者は迅速診断キットが陰性になることがあるとの報告^{15) 16)}もある。今回の感染者の調査でも、ウイルス分離が陽性でも迅速診断キットでは陰性のケースが他にもあった。このように、臨床現場での迅速診断キットの使用には注意が必要である。

感染者の抗体価の推移をみると、HI抗体価・IgA抗体価ともに、ワクチン接種では抗体価が上昇しなかった人でも感染後には十分な抗体価上昇がみられた。これは、自然感染とワクチン接種とでは免疫応答システムが異なること、ワクチンに含まれる抗原量が限られること、感染は二次刺激であったことなどが要因と考えられる。

後から感染が拡大したA棟・B棟の流行は、施設外から持ち込まれたウイルスの可能性も否定できないが、面会者等にインフルエンザ様症状のあるものはなく、またシーケンスの結果からも同一の感染原によるものと推定された。また、C棟とA棟・B棟の間は徘徊等防止のため入居者の往来は遮断されているので、感染が拡大したのは職員の媒介である可能性が高い。マスク、手洗い、うがいなど一般的な感染防止策を講じてはいたが、患者発生時には慌しく完全な防御が難しいのかもしれない。

また、職員の中に1名ではあるが、不顕性感染者が見つかっている。この不顕性感染者は発見された時期が遅く、分離されたウイルスも施設内の感染者の株とは異なっており、感染拡大には関与していないとみられるが、職員が不顕性感染者となった場合には感染を拡大してしまう危険性

が大きい。従って、高齢者施設内でのインフルエンザ流行を防ぐには、高齢者自身へのワクチン接種よりも職員のワクチン接種の方が重要との報告さえあり¹⁷⁾、患者発生時あるいは流行時に特に職員は十分な注意が必要である。

今回の調査結果から、インフルエンザ対策には、ワクチン接種を行った上でその限界を認識しつつ、感染者の的確な把握や日頃の感染症予防対策の徹底など施設全体でのきめ細かな取り組みが重要と考えられた。木村ら¹⁸⁾も、予防接種のみでなく、キットによる迅速診断、抗ウイルス剤による治療の3段階へ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ると報告している。

なお、当該施設では、インフルエンザ施設内感染予防の手引き(厚生労働省)¹⁹⁾を基にしながら、今回の研究で得られた知見を取り入れ、施設独自の実施可能なマニュアルを策定・実践していく予定である。

5 まとめ

1. ワクチンにより獲得した抗体価とその持続性はウイルス抗原の種類により差があったが、高齢者は職員に比較すると、抗体保有率や平均抗体価が低かった。
2. 施設内でB型インフルエンザの流行があり、ワクチン接種では抗体価が上昇しなかった人でも感染後には抗体価が上昇した。感染が拡大したのは職員の媒介である可能性が高かった。
3. インフルエンザ対策には、ワクチン接種を行った上でその限界を認識しつつ、感染者の的確な把握や日頃の感染症予防対策の徹底など施設全体でのきめ細かな取り組みが重要と考えられた。

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および関係者の方々に深謝いたします。

参考文献

- 1) 池松秀之、柏木征三郎：高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性，日本臨床，55，2751-2757(1997)
- 2) 中村雅子他：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、福井県衛生環境研究センター年報，3，78-83(2004)
- 3) 地方衛生研究所全国協議会および国立感染症研究所：病原体検出マニュアル，インフルエンザ(2003)
- 4) 廣田良夫：インフルエンザワクチン接種の動向，臨床と微生物，29，171-174(2002)
- 5) 神谷齋他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究，総合研究報告書(平成9-11年度)厚生省厚生科学研究報告
- 6) 多屋馨子：ワクチンによるインフルエンザの予防，総合臨床，54，279-287(2005)
- 7) 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，76，63-268(2002)
- 7) 予防接種に関する検討会中間報告書：厚生労働省健康局結核感染症課(2005)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 木村三生夫他：最新のインフルエンザ対策，臨床とウイルスー予防、診断、治療，32，251-265(2004)
- 11) 小島原典子：HI 価の推移からみたインフルエンザワクチンの有効性，医学のあゆみ，211，1088-1089(2004)
- 12) 村山直也：高齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体変動と副反応，感染症学雑誌，74，30-36(2000)
- 13) 中村雅子他：2004/2005 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，3，182-188(2004)
- 14) 三田村敬子：インフルエンザの診断と治療ー臨床症例のウイルス排泄からの考察ー，ウイルス，56，109-116(2006)
- 15) 西村秀一：日本医事新報，4087，91-92(2002)
- 16) 高平好美：日本医事新報，4242，27-32(2005)
- 17) J.Potter et al.：Influenza Vaccination of Health Care Workers in Long-Term-Care Hospitals Reduces the Mortality of Elderly Patients，J.Infect.Dis.，175，1-6(1997)
- 18) 木村三生夫他：高齢者におけるインフルエンザワクチン接種の効果に関する研究，臨床とウイルス，27，138-153(1999)
- 19) インフルエンザ施設内感染予防の手引き(平成18年2月改訂版)：厚生労働省健康局結核感染症課