

高齢者でのインフルエンザワクチンの効果についての検討： 1996/97 年期における前年度接種および接種回数の影響について

原土井病院臨床研究部¹⁾

九州大学医学部総合診療部²⁾

化学及血清療法研究所³⁾

池松 秀之¹⁾ 鍋島 篤子²⁾ 山路浩三郎²⁾ 鄭 湧²⁾
李 文²⁾ 林 純²⁾ 後藤 修郎³⁾ 岡 徹也³⁾
白井 洸¹⁾ 柏木征三郎²⁾

(平成 10 年 9 月 2 日受付)

(平成 11 年 7 月 19 日受理)

Key words : elderly, influenza vaccine, influenza epidemic, vaccine efficacy

要 旨

高齢者において、1996/97 年期における不活化インフルエンザワクチンの効果に対する、前年度接種及び接種回数の影響について検討した。

高齢入院患者 217 名（平均年齢 81.1 歳）に不活化インフルエンザワクチンを接種した。ワクチン接種者は、前年度接種を受け今年度 1 回接種の群 77 名（前年度 1 回接種者 16 名）、前年度接種を受け今回 2 回の群 70 名（前年度 1 回接種者 11 名）、前年度未接種で今回 2 回の群が 70 名であった。

ワクチン接種前の HI 抗体価及び HI 抗体価 128 倍以上の割合は、A/H1N1、A/H3N2、B のいずれに対しても、前年度接種者が未接種者に比し高かった。

ワクチン接種後の A/H1N1 に対する HI 抗体価及び HI 抗体価 128 倍以上の割合は、3 群間に有意差は検出されなかった。A/H3N2 に対する HI 抗体価及び HI 抗体価 128 倍以上の割合は、2 年連続 1 回接種者が有意に低かった。B に対する血清 HI 抗体価は、2 年連続 1 回接種者が前年度未接種者に比し有意に低かったが、HI 抗体価 128 倍以上の割合には、3 群間に有意差は見られなかった。

以上の成績より、高齢者において前年度のワクチン接種が、ワクチンの効果を阻害するとは考えられなかったが、用いる不活化インフルエンザワクチンによっては、前年度接種者において、1 回接種では 2 回接種に比し、効果が劣る可能性が示唆された。しかし、1 回接種で、HI 抗体価 128 倍以上の割合は、70% 以上に達しており、実用的な面から、1 回接種も検討すべき接種方法と思われる。

〔感染症誌 73 : 1042~1047, 1999〕

序 文

インフルエンザ流行は社会に大きな影響を及ぼすが、高齢者においてその影響は特に大きい^{1)~5)}。

高齢者は、一般成人に比し、インフルエンザ肺炎の合併率が高く⁶⁾⁷⁾、最近の流行では、死亡者の 80% 以上が高齢者で占められている⁵⁾。インフルエンザワクチンは、高齢者のインフルエンザによる肺炎や死亡を減少させることが報告されている^{8)~10)}。多くの先進国では、高齢者はハイリスク

別刷請求先：(〒813-8588) 福岡市東区青葉 6 丁目 40-8

原土井病院臨床研究部 池松 秀之

グループとしてインフルエンザワクチンの接種が奨められている。しかし、本邦においては、近年インフルエンザワクチンの接種率は著しく低下しており¹¹⁾、インフルエンザワクチンの効果や接種方法などについての最近の検討は少ない。インフルエンザによる死亡のハイリスクグループと考えられる高齢者での検討は、高齢化社会を迎える本邦において重要と思われる。

我々は、高齢者でも不活化インフルエンザワクチンに対する抗体反応は良好であり、ワクチン効果に与える前年度接種の影響は少なく、インフルエンザワクチンの毎年の接種が推奨される事を報告した¹²⁾。また、インフルエンザワクチンの株が同一である時、前年度接種者では、接種回数1回でも2回接種と同等の予防効果が期待される事を報告した¹³⁾。

インフルエンザは、流行するウイルスの抗原性や流行の規模が、年によって異なり、また、インフルエンザワクチンの内容も毎年変更されるため、ワクチンの効果や接種方法に関しては、多年度に及ぶ検討が必要と思われる。今回、高齢者において、ワクチン株が一部変更された1996/97年期における、前年度のワクチン接種の有無及びワクチンの接種回数と、ワクチン効果との関連について検討した成績を、若干の考察を加え報告する。

対象及び方法

1. インフルエンザワクチン接種者

当院に1カ月以上入院していた患者を対象とした。入院患者の基礎疾患として、多くの患者に、脳血管障害、変形性脊椎症、骨粗鬆症、大腿骨骨折、老年性痴呆が単独または重複して見られた。経口摂取でない患者、悪性腫瘍患者、手術前後の患者は除外した。

インフルエンザワクチン接種とその後の検査について、インフォームドコンセントを得られた患者に、1996年11月と12月にインフルエンザワクチンの接種を行った。前年度インフルエンザワクチンの接種を受けた者は、今回ワクチン接種1回のみ、または2回の2群に無作為に振り分けた。前年度インフルエンザワクチン未接種者は、今回ワクチン接種を2回行った。

2. インフルエンザワクチン及び接種方法

接種したインフルエンザワクチンは、不活化ワクチン（化血研 HA 不活化ワクチン、化血研、熊本）で、ワクチン株は A/Yamagata/32/89 (A/H1N1)、A/Wuhan/359/93 (A/H3N2)、B/Mie/1/93 (B) であった。前年度のワクチン株は、A/Yamagata/32/89 (A/H1N1)、A/Kitakyushu/159/93 (A/H3N2)、B/Mie/1/93 (B) であり、A/H3N2 のみワクチン株が変更されていた。不活化ワクチンに含まれる抗原量は、A/H1N1 300CCA/ml 相当量、A/H3N2 300CCA/ml 相当量、B 250CCA/ml 相当量であった。ワクチンは、1回につき 0.5ml ずつ上腕部に皮下注射した。

3. 血清 HI 抗体価

インフルエンザワクチン接種者は、ワクチン接種前、2回目接種の2~4週間後に採血を行なった。血清は測定まで -20℃ にて保存した。各血清について、ワクチン株である A/Yamagata/32/89 (A/H1N1)、A/Wuhan/359/93 (A/H3N2)、B/Mie/1/93 (B) を抗原として用い、本邦で標準的に施行されている予研法に準じて Hemagglutination inhibition (HI) 試験を実施した。感作赤血球の凝集が抑制される血清の最高希釈倍数を、その血清の HI 抗体価とした。この表記法での 16 倍は、欧米の報告での 4 倍に相当する。解析に際し、HI 抗体価 16 倍未満は 8 倍として、1024 倍を越えるものは 2048 倍として扱った。

成 績

1. ワクチン接種前後の HI 抗体価

ワクチン接種前後の血清が得られたのは 217 名で、前年度インフルエンザワクチンの接種を受け今回1回のみ群（2年連続1回群）が 77 名、前年度インフルエンザワクチンの接種を受け今回2回の群（2年連続2回群）が 70 名、前年度未接種者で今回2回の群（前年度未接種2回群）が 70 名であった。前年度の接種方法は1回接種と2回接種が実施されており、今回1回接種者 77 名中 16 名、今回2回接種者 70 名中 11 名が前年度1回接種を受けていた。前年度1回接種者と2回接種者において、前年度ワクチン接種後の HI 抗体価に有意の差は認められなかった。各群の、性別構

Table 1 Demographic data of the vaccinee.

Previous year	Vaccine injection	Male		Female		Total		
		No. of Patients	Mean age yrs.	No. of Patients	Mean age yrs.	No. of patients	Mean age yrs.	M : F
Vaccinated	single	18	77.0	59	82.5	77	81.2	1 : 3.3
Vaccinated	twice	12	74.4	58	82.0	70	80.7	1 : 4.8
Not vaccinated	twice	12	78.2	58	82.1	70	81.4	1 : 4.8
Total		42	76.6	175	82.2	217	81.1	1 : 4.2

Table 2 Geometric means of HI titer influenza vaccination.

Previous year	Vaccine injection	No. of tested	Virus subtype					
			A/H1N1		A/H3N2		B	
			GMT of before vaccine	GMT of after vaccine	GMT of before vaccine	GMT of after vaccine	GMT of before vaccine	GMT of after vaccine
Vaccinated	single	77	106x	189x	43x	185x	86x	155x
Vaccinated	twice	70	93x	210x	65x	351x	79x	216x
Not vaccinated	twice	70	26x	188x	23x	404x	39x	227x

Table 3 Frequency of vaccinees with HI titer of over 128x before and after vaccination.

Previous year	Vaccine injection	No. of tested	Virus subtype					
			A/H1N1		A/H3N2		B	
			% of over 128x before vaccine	% of over 128x after vaccine	% of over 128x before vaccine	% of over 128x after vaccine	% of over 128x before vaccine	% of over 128x after vaccine
Vaccinated	single	77	50.6	76.6	26.0	71.4	46.8	67.5
Vaccinated	twice	70	50.0	80.0	35.7	84.3	45.7	77.1
Not vaccinated	twice	70	20.0	74.3	12.9	85.7	31.4	81.4

成および平均年齢を Table 1 に示す。217 名の平均年齢は、81.1 歳で、3 群の平均年齢に統計学的有意差は認められなかった。3 群とも女性が多かったが、3 群間の男女比に統計学的有意差は認められなかった。

各群におけるワクチン接種前後の HI 抗体価の幾何平均値を Table 2 に示す。ワクチン接種前の Influenza A/H1N1, A/H3N2, 及び B に対する HI 抗体価は、2 年連続 1 回群と 2 年連続 2 回群が 2 倍から 4 倍程、前年度未接種 2 回群より高く、その差は統計学的に有意であった ($p < 0.01$, t-test)。2 年連続 1 回群と 2 年連続 2 回群の間には、ワクチン接種前の HI 抗体価に、有意の差は認められなかった。

ワクチン接種後の A/H1N1 に対する HI 抗体価

は、3 群間に有意な差は認められなかった。A/H3N2 に対する HI 抗体価は、2 年連続 1 回群が、2 年連続 2 回群及び前年度未接種 2 回群に比し、有意に低かった ($p < 0.01$, $p < 0.001$, t-test)。B に対する HI 抗体価は、2 年連続 2 回群及び前年度未接種 2 回群はほぼ同等であったが、2 年連続 1 回群では低く、前年度未接種 2 回群との差は有意であった ($p < 0.05$, t-test)。

2. HI 抗体価 128 倍以上の割合

各群におけるワクチン接種前後の HI 抗体価 128 倍以上の割合を Table 3 に示す。ワクチン接種前の A/H1N1 に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合は、2 年連続 1 回群と 2 年連続 2 回群は 50.6 % と 50.0 % で、前年度未接種 2 回群の 20.0 % に比し有意に高かった ($p < 0.001$, χ^2 test)。A/H3N2

に対するワクチン接種前の HI 抗体価 128 倍以上の割合は、2 年連続 1 回群と 2 年連続 2 回群で 26.0% と 35.7% で、前年度未接種 2 回群の 12.9% に比し有意に高かった ($p < 0.05$, χ^2 test). B に対するワクチン接種前の HI 抗体価 128 倍以上の割合は、A/H1N1 と A/H3N2 の場合と同様に 2 年連続 1 回群と 2 年連続 2 回群が、前年度未接種 2 回群に比し高かったが、統計学的に有意ではなかった。

接種後の HI 抗体価 128 倍以上の割合は、3 群とも、A/H1N1, A/H3N2, 及び B のいずれに対しても上昇していた。接種後の A/H1N1 に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合は、74.3% から 80.0% で、3 群間に有意の差は認められなかった。接種後の A/H3N2 に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合は、2 年連続 2 回群及び前年度未接種 2 回群は、84.3% と 85.7% で、ほぼ同等であったが、2 年連続 1 回群では 71.4% と低く、前年度未接種 2 回群との間に、統計学的に有意の差が認められた ($p < 0.05$, χ^2 test). 接種後の B に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合は、A/H3N2 と同様に、2 年連続 1 回群が 67.5% とやや低かったが、3 群間に有意の差は認められなかった。

考 察

インフルエンザワクチンの接種に関して、連続接種により、ワクチン効果が弱められるとの報告があるが⁸⁾¹⁵⁾、それ以降の報告では、連続接種によるワクチン効果の減弱は、認められていない¹⁴⁾¹⁶⁾。我々は、高齢者において、2 年連続接種者のワクチン接種後の HI 抗体価は、幾何平均と 128 倍以上の割合の両者において、前年度ワクチン未接種者とほぼ同等であり、前年度ワクチン接種は、インフルエンザワクチンの効果を弱める事はない事を報告した¹²⁾。今回ワクチン株は、A/H3N2 のみ前年度の A/Kitakyushu/159/93 (A/H3N2) から、A/Wuhan/359/93 (A/H3N2) に変更されているが、2 年連続 2 回群及び前年度未接種 2 回群の HI 抗体価の幾何平均と 128 倍以上の割合は、いずれのワクチン株に対してもほぼ同等であり、接種回数が 2 回であれば、前年度ワクチン接種が、インフルエンザワクチンの効果を弱めるとは考えられ

なかった。また、一般的に感染防御水準と考えられる HI 抗体価 128 倍以上の割合は¹⁷⁾¹⁸⁾、ワクチン接種前では、何れのワクチン株に対しても 50% を越える事は少なく、高齢者においては、毎年のインフルエンザワクチンの接種が推奨されるべきであろう。

本邦でのインフルエンザワクチンの接種は、一般に 2 回接種が行なわれている。追加接種による HI 抗体価の上昇効果が期待されているためである。しかしながら、高齢者においては、追加接種の HI 抗体価上昇に対する効果は期待出来ないとの報告も見られる¹⁹⁾。我々は、1995/96 年期のインフルエンザワクチンの接種において、前年度ワクチン接種者では、2 回目接種による HI 抗体価 128 倍以上の割合の増加は見られなかった事を報告した¹³⁾。今回の検討では、ワクチン接種後の A/H1N1 及び B に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合は、2 年連続 1 回群と他の群の間に有意の差は認められなかった。しかし、接種後の A/H3N2 に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合は、2 年連続 1 回群では 2 年連続 2 回群及び前年度未接種 2 回群に比し低く、前年度未接種 2 回群との差は有意であった (Table 3)。1995/96 年期と今回の 1996/97 年期の違いとして、1995/96 年期は、ワクチンに用いられたインフルエンザウイルス株は、前年度と同一であったが、今回は、A/H3N2 のワクチン株が、A/Kitakyushu/159/93 から A/Wuhan/359/93 に変更されている。このワクチン株の変更が、今回ワクチン接種後の A/H3N2 に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合が、追加接種をうけなかった 2 年連続 1 回群で低かった原因である可能性も考えられる。今後さらに検討が必要と思われる。

確かに、今回の 2 年連続 1 回群で、ワクチン接種後の A/H3N2 に対する HI 抗体価 128 倍以上の割合は低かったが、2 回接種群との差は 15% 未満であった。1 回接種群で、70% 以上が、A/H3N2 に対して HI 抗体価 128 倍以上になっており、インフルエンザの予防という点からは、1 回接種でも効果が期待される。流行が差し迫っている場合や、費用対効果の点から、高齢者におけるインフルエンザワクチンの 1 回接種は、実際的な方法で

あろう。欧米では、成人におけるインフルエンザワクチンは、一般に1回接種とされており、本邦においても今後検討が必要と思われる。

これまでの成績より、高齢者に対して、インフルエンザワクチンは毎年接種されても問題はなく、1回接種も、考慮される接種方法と思われた。本邦においても、多くの先進国と同様に、高齢者に対する積極的なインフルエンザワクチンの接種が望まれる。また、ワクチンの効果を高めるための、ワクチンの改良や開発、接種方法の検討が必要であろう。

本研究は、厚生省厚生科学研究費補助金(No. H10-医薬-52)の援助を受けた。

文 献

- 1) Barker WH, Mullooly JP : Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980 ; 112 : 798-813.
- 2) Glezen WP : Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982 ; 4 : 25-44.
- 3) Perrotta DM, Decker M, Glenzen WP : Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza. *Am J Epidemiol* 1985 ; 112 : 468-476.
- 4) Barker WH : Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1986 ; 76 : 761-765.
- 5) Lui KJ, Kendal AP : Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987 ; 77 : 712-716.
- 6) Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J *et al.* : An outbreak of influenza A (H3N2) in a hospital for the elderly with emphasis on pulmonary complications. *Jpn J Med* 1988 ; 27 : 177-182.
- 7) 鍋島篤子, 池松秀之, 山家 滋, 他 : 高齢者におけるインフルエンザについての研究 : 1992年度院内流行の解析. *感染症誌* 1996 ; 69 : 801-806.
- 8) Patriarca PA, Weber JA, Parker RA *et al.* : Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. *JAMA* 1985 ; 253 : 1136-1139.
- 9) Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M *et al.* : Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population : a prospective study. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 562-565.
- 10) Nichol KL, Magolis KL, Wuorenma J, Sternberg TV : The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly living the community. *N Engl J Med* 1994 ; 22 : 778-784.
- 11) Hirota Y, Fedson DS, Kaji M : Japan lagging in influenza jab. *Nature* 1996 ; 380 : 18.
- 12) 池松秀之, 鍋島篤子, 角田恭治, 他 : 高齢者におけるインフルエンザワクチン効果に対する前年度ワクチン接種の影響. *感染症誌* 1997 ; 71 : 1051-1058.
- 13) 池松秀之, 鍋島篤子, 山路浩三郎, 他 : 高齢者でのインフルエンザワクチン連続接種時の接種回数とワクチン効果についての検討. *感染症誌* 1998 ; 72 : 905-911.
- 14) Govaert TM, Thijs CT, Masurel N *et al.* : The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994 ; 272 : 1661-1665.
- 15) Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL, Allchin A : Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's hospital. *Lancet* 1979 ; 6 : 33-35.
- 16) Keitel WA, Cate TR, Couch RB : Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1988 ; 127 : 353-364.
- 17) 池松秀之, 鍋島篤子, 角田恭治, 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年度流行時における解析. *感染症誌* 1998 ; 72 : 60-66.
- 18) 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* 1997 ; 55 : 2751-2757.
- 19) Powers RD, Hayden FG, Gwaltney JM : Immune response of adults to sequential influenza vaccination. *J Med Virol* 1984 ; 14 : 169-175.

Efficacy of Influenza Vaccine among Geriatric Inpatients :
Effect of Previous Vaccination and Antibody
Induction by Single and Twice Injections

Hideyuki IKEMATSU¹⁾, Atsuko NABESHIMA²⁾, Kouzaburo YAMAJI²⁾, Yong CHONG²⁾,
Wen LI²⁾, Jun HAYASHI²⁾, Shuro GOTO³⁾, Tetsuya OKA³⁾, Takeshi SHIRAI¹⁾
& Seizaburo KASHIWAGI²⁾

¹⁾Department of Clinical Research, Hara-Doi Hospital

²⁾Department of General Medicine, Kyushu University Hospital

³⁾The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute

To investigate the effect of previous influenza vaccination and the difference in antibody induction by single and twice injection of influenza vaccine in the elderly, hemagglutination inhibition (HI) antibody titers of the three types of influenza viruses were measured.

Influenza vaccination was done for 217 inpatients. For the patients who had influenza vaccination in the year prior to the study, influenza vaccine was administered once to 77 patients and twice to another 70 patients. Influenza vaccine was injected twice to 70 patients who had not received influenza vaccine in the previous years.

The influenza vaccine induced an increase in HI titer in almost all patients. The geometric mean of the HI titer and the frequency of patients with HI titers over 128x were similar after vaccination in the groups of patients who were injected twice, irrespective of whether or not influenza vaccination was given in the year prior to the study. The geometric means of the HI titers for influenzas A/H3N2 and B and the frequency of HI titers over 128x for influenza A/H3N2 after vaccination were lower in the patients who received vaccine once than in the patients vaccinated twice.

These results suggest that prior vaccination does not diminish antibody response to influenza vaccine significantly in the elderly when influenza vaccine is injected twice. Although single injection is inferior to twice injection in antibody induction with some vaccine virus strains, induction of HI titers over 128x is found in more than 70% of elderly. Single injection of influenza vaccine may be practically effective and useful for protection of influenza infection in the elderly.