高齢神経疾患患者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性の検討

久留米大学医学部付属医療センター脳卒中内科[1)]，久留米大学医学部第一内科[2)]
加地　正英[1)]　津留　俊臣[1)]　大泉耕太郎[2)]

（平成 12 年 10 月 25 日受付）
（平成 13 年 1 月 30 日受理）

Key words：　vaccine efficacy, vaccine safety, elderly person, influenza

要　旨

60 歳以上の高齢神経疾患患者 105 例にインフルエンザワクチンを接種し血清の赤血球凝集抑制（Hemagglutination Inhibition：HI）価の推移と副作用を検討した．HI 価に関しては，インフルエンザワクチンの 1 回接種でも，十分な抗体上昇が見られた．またコントロール群（非神経疾患および健康成人）134 例の HI 価と比べても同程度の上昇が認められた．しかし両群ともに前年ワクチンを接種していた症例がありA 香港型（H3N2）に対して約 70% が接種前にすでに 128 倍以上の HI 価を有しており，また昨年のインフルエンザ A（H3N2）流行に際して感染していた可能性も推測されるが，いずれにしてもこの様な高い HI 価の症例では接種後に HI 価の上昇がみられない例があった．

一方局所の副作用（発赤・腫脹など）の頻度はコントロール群の被接種者と変わらず，その程度はむしろコントロール群より軽度である傾向がみられた．また発熱等の全身的な副作用は今回検討した症例は高齢神経疾患群にはみられず，コントロール群で 1 名に 38℃ の発熱が認められたが，翌日には軽快した．その他重篤な副作用はいずれの群においても認められなかった．

接種者の一部については流行期間中，感染の有無を調査したところ，高齢神経疾患患者 21 例中 6 例に HI 価の上昇が認められたが，インフルエンザ症状を呈した症例はなかった．

〔感染症誌　75：411～415，2001〕

序　文

毎年のインフルエンザ流行に際して，高齢者におけるインフルエンザに関連した死亡は社会的にも大きな問題となっているが 1999～2000 年もまた高齢者のインフルエンザによる多数の死亡が報道された．さらにこの年の流行に際してはワクチンの供給が需要に追いつかず，実際に医療現場でもワクチンの不足により，接種すべき高齢者を始めとするハイリスクグループに接種出来ない局面も見られた．そのことにも関連して接種回数を現在の 2 回から 1 回としても効果が期待できるのではないかとの問題や提言が医療関係者から出されており，また接種普及の一手段として高齢者に対する接種費用補助の動きもみられ，これまでの予防接種法が見直される事態になっている．実際に欧米では公費負担により高齢者における接種率が急速に上昇している．また米国ではインフルエンザの予防接種は 1 回であり，2000 年度からは我が国でもワクチン接種では，1 ないし 2 回接種とさ

別刷請求先：（〒839-0863）福岡県久留米市国分町 155―1
久留米大学医学部付属医療センター
脳卒中内科　　加地　正英

平成13年 5 月20日

れており，接種回数を含め各種のハイリスクグループへの広汎な臨床的検討を行う必要性が増してきた．高齢者でしかも各種の神経疾患を有する症例を対象としてインフルエンザワクチンの効果と安全性の検討を行った．

対象と方法

接種対象

インフォームドコンセントを得られた男性 90 名，女性 149 名，計 239 名にワクチン接種を行った．内訳は 60 歳～81 歳（平均 65.8 歳）の高齢者で神経疾患を有する患者 105 名，コントロール群としては非神経疾患患者（36 歳～84 歳）および健康成人（20 歳～60 歳）計 134 名（平均 39.4 歳）である．神経疾患患者 105 名の疾患は脳血管障害 74 名（70.5%），パーキンソン病 18 名（17.1%），脊髄小脳変性症 3 名（2.9%），脊髄症 3 名（2.9%），症候性てんかん 3 名（2.9%），本態性振戦 2 名（1.9%），水頭症 1 名（0.9%），ベル麻痺 1 名（0.9%）であった．

コントロール群中には基礎疾患として神経症，高血圧，緊張性頭痛，高脂血症，高血圧で治療中の患者もふくまれている．

ワクチン接種

1999 年 10 月 1 日から 12 月 25 日までの期間に接種した．用いたワクチンは化学及血清療法研究所製インフルエンザ HA ワクチン（平成 11 年製造）Lot. No. 192A で含有株は A/北京/262/95（H1N1）200CCA/mL 相当，A/シドニー/5/97（H3N2）350CCA/mL 相当，B/山東/7/97 300CCA/mL 相当である．注射器はテルモ社製シリンジ　マイジェクター 29G×1/2 ″注射針付シリンジインスリン 1mL 用を使用し，上腕外側をアルコールで消毒後，その皮下に 0.5mL を 1 回接種した．

副作用調査

接種後の副作用は被接種者について直接に調査，一部は後日直接に確認した．

調査項目は全身反応として発熱・アレルギー反応，また局所反応としては発赤・腫脹・硬結を調査した．

赤血球凝集抑制（Hemagglutination Inhibition：HI）価

全例接種前および接種後（1 カ月後）の血清について測定した．また外来において経過観察を行っている一部症例ではさらに流行後（2000 年 3 月中）にも採血を行って検体とした．HI 試験には本年度のワクチン株（A/北京/262/95（H1N1），A/シドニー/5/97（H3N2），B/山東/7/97）を抗原として測定は株式会社エスアールエル（東京）において行った．なを現在は HI 価測定は WHO 方式[1]により行われる様になってきたが，本研究時には予研法による HI 価の測定を行った．

結　果

HI 価上昇について（Table 1，2）

感染防御を期待できる HI 価を 128 倍とし，ワクチン接種の HI 価を検討したが，さらにこの HI 価 128 倍のレベルに限らず接種前の HI 価に比べて接種後の HI 価が 4 倍またはそれ以上の有意の上昇した症例も一応の参考として取り上げた．

A/北京/262/95（H1N1）に対する HI 価では高齢神経疾患患者が対照群に比して 2 倍の頻度で 128 倍以上の HI 価を保有していた．また接種後 HI 価が 4 倍以上の上昇を認めたものは高齢神経疾患患者で 80%，コントロール群で 90% で両群とも良好な HI 価の上昇を認めた．

接種後 128 倍以上の HI 価を示したのは高齢神経疾患患者では 89 例（84.8%），コントロール群で 124 例（92.5%）であった．

A/シドニー/5/97（H3N2）では高齢神経疾患患者で接種前抗体が 128 倍以上 69.5% と，接種前にすでに多くが高い HI 価を示しておりコントロール群で 44.4% であった．接種後抗体が 4 倍以上上昇した症例が高齢神経疾患患者で 71.4%，コントロール群で 79.1% であった．

接種後 128 倍以上の HI 価を示したのは高齢神経疾患患者では 103 例（98.0%），コントロール群で 129 例（96.2%）であった．

B/山東/1/93 に対しては高齢神経疾患患者で接種前 HI 価が 128 倍以上有したものが 47.6%，コントロール群で 41.0% であった．接種後抗体が 4 倍以上上昇した症例は高齢神経疾患患者で 69.5%，コントロール群で 68.7% であった．

接種後 128 倍以上の HI 価を示したのは高齢神

Table 1　HI titer before influenza vaccine

Groups and no. of cases	Vaccination in 1999	HI titer ＞ 128x before vaccination		
		A/H1N1 A/Beijing/262/95	A/H3N2 A/Sydney/5/97	B B/Shandong/1/93
Eldery patients with neurological disease 105 cases	None 65 cases	3(4.6%)	46(70.8%)	36(55.4%)
	Vaccinated 40 cases	27(67.5%)	27(67.5%)	14(35.0%)
	Total	30(28.6%)	73(69.5%)	50(47.6%)
Control 134 cases	None 110 cases	13(11.8%)	45(40.9%)	53(48.2%)
	Vaccinated 24 cases	2(8.3%)	14(58.3%)	2(8.3%)
	Total	15(11.2%)	59(44.0%)	55(41.0%)

Table 2　HI titer increase after influenza vaccination

Groups	Vaccination in 1999	≧ 4-fold increase in HI titer after vaccination		
		A/H1N1 A/Beijing/262/95	A/H3N2 A/Sydney/5/97	B B/Shandong/1/93
Eldery patients with neurological disease 105 cases	None 65 cases	55(84.6%)	47(72.3%)	41(63.1%)
	Vaccinated 40 cases	29(72.5%)	28(70.0%)	32(80.0%)
	Total	84(80.0%)	75(71.4%)	73(69.5%)
Control 134 cases	None 110 cases	101(91.8%)	85(77.3%)	70(63.6%)
	Vaccinated 24 cases	20(83.3%)	21(87.5%)	22(91.7%)
	Total	121(90.3%)	106(79.1%)	92(68.7%)

Table 3　Geometoric mean HI titer* before and after influenza vaccination

Groups	Cases	A/H1N1		A/H3N2		B	
		before	after	before	after	before	after
Eldery patients with neurological diseases	105	7.56	8.80	7.91	10.80	6.70	9.69
Control	134	4.86	9.24	6.47	9.94	6.48	8.99

*HI titers are expressed as the geometric mean of the natural logarithm.
HI titer ＜1：32 was considered as 1：16

経疾患患者では 101 例（96.2%），コントロール群で 123 例（91.8%）であった．

ここでワクチンによる平均 HI 価の上昇（Table 3）を比較すると A/北京/262/95（H1N1）では高齢神経疾患患者に比べてコントロール群で良好な上昇を示した（t-test $p<0.05$）．しかし A/シドニー/5/97（H3N2）および B/山東/1/93 では統計学的に両群における有意の差は認められなかった．

副作用

全身的副作用

本調査症例中 1 例（コントロール群　女性 27 歳　既往歴　特記事項なし，薬物アレルギーなし，予防接種による副作用既往なし）が接種後 1 日目に 38.2℃ の発熱をおよび全身倦怠感を訴えたが，格別の処置をせず経過観察により，翌日には解熱し症状は消失した．接種局所は発赤 7cm（硬結な

Table 4　Soreness at the site of vaccination

Groups	No of cases	Diameter			
		≦1 cm	≦5 cm	≦10 cm	>10 cm
Eldery patients with neurological diseases	105(%)	12(11.4%)	62(59.0%)	25(23.8%)	6(5.7%)
Control	134(%)	24(17.9%)	46(34.3%)	49(36.6%)	15(11.2%)

し）であった．本例における症状はワクチン接種によると考えられた．その他の接種者に特記すべき全身的な副作用は見られなかった．

局所的副作用

接種後発赤について Table 4 に示す結果を得た．すなわち発赤の直径から検討すると，高齢神経疾患群の方がコントロール群に比して有意に直径は小さかった．また硬結についてはコントロール群で 8 名（すべて 10 日以内に改善），高齢神経患者で 3 名(すべて 10 日以内に改善)を認めたが，軽微であり，化膿などの症状は認められず特に問題となる事態ではなかった．その他の局所副反応の訴えはなかった．

なお高齢神経患者の外来診療における定期の血液生化学検査で肝機能・腎機能・白血球数・赤血球数，CRP などの検査値にはワクチン接種によると考えられる異常変動は認められなかった．

高齢神経疾患患者におけるワクチン接種後の感染調査

60 歳以上の神経疾患患者でインフルエンザ流行後血清を採取し得たものは 21 名で男性 7 名，女性 14 名であった．

このうち HI 価の上昇により調査期間中に感染が判明したものは 6 例であったが，問診および診察により 1 月から 3 月までのインフルエンザ罹患調査で発熱を認めた症例はなかった．なおこの 6 例が属するそれぞれの家族内では迅速診断キット（Dirctigen Flu A）により A 型インフルエンザの感染が確認され，罹患者が認められた．

考　察

ワクチン接種前の平均の HI 価については両群とも A ソ連型（H1N1）に対する抗体保有率が低く，コントロール群では B 型に対する抗体保有率も比較的低かった．これに比して A 香港型（H3N2）に対する抗体は比較的高く，高齢神経疾患患者で著明であった．これは昨年 A 香港型（H3N2）の大きな流行が認められたこと，また高齢神経疾患患者では昨年もワクチン接種を受けた患者が，今回も接種に参加し，かつ昨年と A 型インフルエンザに対するワクチン株が同じであるためと考えられた．

ワクチン接種による効果では通常インフルエンザ感染予防効果は HI 価が 128 倍以上とされるが，今回の検討ではこれ以上を目標とした．A ソ連型（H1N1）および B 型で 1 回接種にかかわらず両群では良好な HI 価上昇を示した．B 型インフルエンザに対する HI 価上昇は一般的に低いとされているが，今回の B 型に対する抗体産生も比較的良好であった．また A 型の H1N1，H3N2 に関しては特に高齢神経疾患患者は，コントロール群と同等以上の HI 価の上昇が認められ，良好な反応を示したと考えられる．

副作用については，いずれの接種者においても重篤な副作用は認められなかった．コントロール群で接種後 1 例に発熱が認められた．この例では全身倦怠感なども出現したが約 1 日の経過で改善した．また直径が 5cm 以上の発赤や硬結などの局所の副作用は接種者の約 80% に認められたが，日常生活に支障を来すものではなくごく軽度のものであった．この反応とくに発赤の大きさの検討では高齢神経疾患患者ではコントロール群より軽度であった．

インフルエンザは特に高齢者にとっては脅威であり，その影響は大きい[2]．特に合併症としての肺炎は致命的になることもしばしば認められる[3)4)]．一方インフルエンザワクチンは若年者では予防効果が顕著であるが，むしろ高齢者では合併症の予防と肺炎などによる死亡率を低下させる[5]．一般

に健常な高齢者に比べて脳梗塞を始めとした神経疾患を持つ高齢者は，誤嚥の可能性を潜在的に有することが多い．このため常に肺炎の危険性を含んでいると考えられ，インフルエンザ罹患はさらに肺炎合併への拍車をかける．以前よりこの点に注目して一般の高齢者へワクチン接種の検討を行っているが[6]，今回はそれに加えて神経系の基礎疾患を有する高齢者に焦点をあてて検討した．また最近特に問題[6)~8)]となっているワクチンの接種回数を１回として効果を検討したがその効果は十分期待できるものであった．今後この様な基礎疾患を有する高齢者に対しては積極的に接種を行うことが，肺炎合併症の発症率を低減させ，ひいてはクオリティーライフの向上と医療費の削減[9)~11)]にもつながると考えられた．

（本研究は厚生省科学研究費　医薬安全総合研究事業の援助を受けた.）

文　献

1）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 抗体価表示法の改定について．臨床とウイルス 2000；28：47―9.
2）Barker WH, Mullooly JP：Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. Am J Epidemiol 1980；112：798―813.
3）Barker WH：Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. Am J Public Health 1986；76：761―5.
4）加地正郎，加地正英：高齢者とインフルエンザ特にインフルエンザ肺炎について．公衆衛生研究 1999；48：302―7.
5）Center for Disease Control：Prevention and control of influenza：part 1, Vaccine-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices（ACIP）. MMWR 1997；46（RR-9）：1―25.
6）加地正英，加地由美，末安禎子，大泉耕太郎，加地正郎，後藤修郎，他：インフルエンザワクチンの高齢者における有効性と安全性．臨床と研究 1996；73：110―2.
7）池松秀之，鍋島篤子，山路浩三郎，角田恭治，李文，林　純，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．感染症学雑誌　1998；72：905―11.
8）池松秀之，鍋島篤子，山路浩三郎，鄭　湧，李文，林　純，他：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．感染症学雑誌　1999；73：1042―7.
9）堀江正治，菅谷憲夫，三田村敬子，韮澤真理，高橋浩治，深澤　糾：成人における不活化インフルエンザワクチン１回接種法の有効性について．感染症学雑誌　1998；72：482―5.
10）加地正英，加地正郎：高齢者へのインフルエンザワクチン接種―とくに経済効果について―．INFECTION CONTROL　1998；7：1422―6.
11）加地正英：インフルエンザワクチンとコスト．INFECTION CONTROL　1999；8：54―8.

Efficacy and Safety of Influenza Vaccination to Elderly Patients with Neurological Diseases

Masahide KAJI, Toshiomi TSURU & Kotaro OIZUMI*
Kurume University Medical Center, Department of Neurology
*Kurume University First Department of Internal Medicine

Influenza vaccination is strongly recommended for the elderly persons. Especially elderly patients with neurological diseases are at the high risk because they have more tendencies to develop pneumonia than healthy elderly persons.

We vaccianted 105 elderly patients with neurological diseases（cerebrovascular disease, Parkinson disease etc.）and 134 people of a control group. Both groups were inoculated with influenza HA vaccine once. The HI titer increase in elderly patients with neurological diseases was equally good enough in the control group and no significant differences was shown in both groups. No severe side effects and adverse reactions were observed in the elderly patient group.

This study shows that influenza vaccination is effective and safe for elderly patients with neurological diseases as the well as healthy elderly person and the HI titer increase after a single influenza vaccine injection is expected to be effective to protect influenza infection.

平成13年５月20日