

# 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

<sup>1)</sup>日本鋼管病院京浜保健センター, <sup>2)</sup>日本鋼管病院小児科, <sup>3)</sup>エスアールエル

堀江 正知<sup>1)</sup> 菅谷 憲夫<sup>2)</sup> 三田村敬子<sup>2)</sup>  
 蕪澤 真理<sup>2)</sup> 高橋 浩治<sup>2)</sup> 深澤 糾<sup>3)</sup>

(平成10年1月6日受付)

(平成10年1月10日受理)

Key words: influenza, vaccine

### 要 旨

1996年冬, 20歳から60歳までの健康な労働者71人(平均37.3歳)を対象として, 国産の不活化インフルエンザワクチンを用いて, 1回接種法と2回接種法による効果を比較した。A/山形/32/89 (H1N1)型, A/武漢/359/95 (H3N2)型, B/三重/1/93型のすべての型について, いずれの方法によっても, HI抗体価の幾何平均値および感染防御のレベルと考えられる HI抗体価128倍以上の対象者の割合が有意に上昇した。H1N1型で, 幾何平均 HI抗体価は, 1回法で61.5から668.4, 2回法で85.7から637.3に, また, 128倍以上の HI抗体保有率(%)は, 1回法で36.5から96.2, 2回法で47.4から94.7と上昇し, 1回法と2回法の間には有意差を認めなかった。他の型でも同様であった。インフルエンザワクチンの接種回数が1回であっても十分な効果が期待できることが証明されたことから, 広い対象集団への接種には1回法の効用のほうが大きいと考えられた。

### 序 文

米国では, 不活化インフルエンザワクチンの有効性は, 軍隊内で若い兵士を対象とした研究により, 発病防止効果が70~90%あることが確認されてきた<sup>1)</sup>。1970年代から80年代にかけては, 老人ホーム入居者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関して多数の報告があり, 発病防止効果は30~40%と低い場合もあるが, 肺炎や死亡を防止する効果は60~80%あることが証明された<sup>2)</sup>。1990年代に入ってから, 一般社会に住む老人においても, インフルエンザワクチン接種による入院と死亡の防止効果は70~90%であることが証明され, さらにインフルエンザワクチン接種による医療費のコスト削減効果も報告された<sup>3)4)</sup>。

欧米では, インフルエンザワクチン接種は, 主に老人と基礎疾患を持ったハイリスク患者を対象に積極的に進められており, 多くの国では無料接種が実施されている。1996年における老人の接種率をみると, 米国で55%, フランスではすでに70%以上といずれも高率に達している。最近, 新型インフルエンザ対策が問題となっているが, 欧米では, このようなワクチンの普及を基礎にして, ワクチンの必要量の算定や具体的接種計画など様々な対策が立てられている<sup>5)</sup>。

ところが, 日本では, 1970年代にすでに国産のインフルエンザワクチンの有効性が証明されていた<sup>6)</sup>にもかかわらず, 集団に対する費用効果に優れた接種方法についての議論はほとんど行われていなかった<sup>7)</sup>。1994年に学童のインフルエンザワクチン集団接種が中止されたことに加えて, 老人やハイリスク患者を含めてインフルエンザワクチ

別刷請求先: (〒210-0855) 川崎市川崎区南渡田町1

-1

NKK 京浜保健センター 堀江 正知

ン接種はほとんど行われず、日本はインフルエンザ流行に対して全く無防備となっている。

今後、老人やハイリスク患者を対象としたインフルエンザワクチン接種を早急に開始する必要があるが、広い対象集団において接種率の向上を図るためには接種回数をどうするのが大きな問題となる。日本では、インフルエンザワクチン集団接種が学童を対象として実施されてきたため、インフルエンザワクチン接種は、全年齢を通じて、1～4週間の間隔で2回の皮下接種が規定されている。ところが、欧米で小児以外を対象とする場合は1回接種が常識となっており、米国では、9歳以上では1回の接種と決められ、生後半年から8歳以下であっても前年にインフルエンザワクチン接種を受けている場合は1回接種でも良いとされている<sup>2)</sup>。

そこで、インフルエンザワクチンの1回接種でも、2回接種と同様な抗体価の上昇がみられるかどうかを、市販の国産ワクチンを用い、職域における健康成人を対象に検討した。

#### 対象と方法

対象は、インフルエンザワクチン接種を希望した神奈川県川崎市の日本鋼管病院職員34例と京浜製鉄所従業員37例の合計71例（男性19例、女性52例、20歳～60歳、平均37.3歳）である。対象者には、事前に、接種前後に約5ccの採血を実施すること、1996年12月から1997年3月末までに発熱や全身倦怠感などの自覚症状を一定の書式により定期報告することについて同意を得た。また、ワクチンの1回接種でも十分な効果が得られると推測されることを説明した後、本人の意志により、1回接種にするか、2回接種にするかを選択させた。その結果、1回接種群が52例、2回接種群が19例となり、平均年齢は1回接種群で35.3歳、2回接種群で42.7歳であった。1回接種群では4例、2回接種群では3例が、昨年もインフルエンザワクチンの接種を受けていた。

不活化インフルエンザワクチンは、市販の品を使用した（阪大微研製）。H1N1株としてA/山形/32/89が300CCA/ml、H3N2株としてA/武漢/359/95が300CCA/ml、B型はB/三重/1/93株が

250CCA/ml含まれていた。1996年11月から12月にかけて各対象者が希望した日に、鶏卵アレルギーなどについて十分な問診を行い、体温測定や診察を実施したうえで、インフルエンザワクチン0.5mlを上腕に皮下接種した。2回接種群では、初回接種日から2週から4週の間隔で2回目の接種を行った。発熱等の全身的な副作用の報告は無かった。5例で、局所の発赤と軽度の疼痛が見られたが、特に治療を要することなく数日で軽快した。

全例について1回目のワクチンの接種時に接種前のインフルエンザ抗体価測定のために血清を採取した。さらに、1回接種群では4週後に、2回接種群では2回目の接種後2週から4週までに、ワクチン接種後の抗体価測定のために血清を採取した。インフルエンザワクチン接種後の採血は、12月14日までに終了したが、その時点で、東京都および神奈川県においてインフルエンザ流行は報告されていなかった。

検体は、測定直前まで-20°Cに保存した血清を用い、全ての検体を同じ日に同条件で測定した。HI抗体価の測定は、上記の3種のワクチン株を用いて予研法により実施した。予研法ではHI抗体価の測定は32倍からであるため、32倍未満と判定された検体のHI抗体価は最高でも16倍と考えられることから平均HI抗体価（Table 1）を求めるときは16倍として計算した。

なお、解析はSAS（SAS Institute社）を用い、幾何平均HI抗体価（geometric mean HI titer）の変動倍率の比較にはStudent's t-testを、比率の差の検定はchi-square testで実施した。

#### 成績

HI抗体価のインフルエンザワクチン接種前後の変動をTable 1に示した。インフルエンザワクチン接種により、1回接種、2回接種の両群において、H1N1型、H3N2型、B型のいずれのタイプについても、平均HI抗体価が有意に上昇した。一方、1回接種、2回接種の両群間においては、いずれのタイプについても接種前と接種後の幾何平均HI抗体価の倍率の変動に有意差は認められなかった。

Table 1 Reciprocal geometric mean of HI antibody titers before and after influenza immunization of healthy adults by dose

No. of doses	No. of subjects	H1N1		H3N2		B	
		before	after	before	after	before	after
one dose	52	61.5	668.4	35.6	547.3	173.9	1,507.2
two doses	19	85.7	637.3	41.3	685.5	171.4	1,474.8

Table 2 Percentages of HI antibody titer  $\geq \times 128$  before and after influenza immunization of healthy adults by dose

No. of doses	No. of subjects	%with HI titer $\geq \times 128$					
		H1N1		H3N2		B	
		before	after	before	after	before	after
one dose	52	36.5	96.2	17.3	88.5	73.1	98.1
two doses	19	47.4	94.7	15.8	94.7	57.9	100.0

Table 3 Reciprocal geometric mean of HI antibody titers before and after influenza immunization of healthy adults by age category

Age category	No. of doses	No. of subjects	H1N1		H3N2		B	
			before	after	before	after	before	after
<40y.o.	one dose	35	66.6	776.0	33.3	522.2	194.0	1,747.9
	two doses	6	228.1	1,024.0	40.3	512.0	322.5	1,149.4
$\geq 40$ y.o.	one dose	17	52.2	491.5	40.9	602.7	138.9	1,111.0
	two doses	13	54.5	512.0	41.8	784.4	128.0	1,654.6

Table 4 Percentages of HI antibody titer  $\geq \times 128$  before and after influenza immunization of healthy adults by age category

Age category	No. of doses	No. of subjects	% with HI titer $\geq \times 128$					
			H1N1		H3N2		B	
			before	after	before	after	before	after
<40y.o.	one dose	35	37.1	97.1	17.1	88.6	77.1	97.1
	two doses	6	100.0	100.0	16.7	100.0	100.0	100.0
$\geq 40$ y.o.	one dose	17	35.3	94.1	17.6	88.2	64.7	100.0
	two doses	13	23.1	92.3	15.4	92.3	38.5	100.0

また、HI抗体価の128倍が感染防御のレベルとして適切と考えられることから、HI抗体価が128倍以上の症例の割合(%)をTable 2に示した。インフルエンザワクチン接種により、1回接種、2回接種の両群において、H1N1型、H3N2型、B型のいずれのタイプについても、抗体保有率( $\geq 128$ 倍)は有意に上昇した。一方、1回接種、2回

接種の両群間においては、いずれのタイプについても接種前と接種後の抗体保有率( $\geq 128$ 倍)の差に有意差は認められなかった。

さらに、40歳未満と40歳以上の年代別に、幾何平均HI抗体価と抗体保有率( $\geq 128$ 倍)の上昇を1回接種、2回接種の両群間で比較し、その結果をTable 3およびTable 4に示した。いずれの年

代においても、両群間では、幾何平均 HI 抗体価が抗体保有率 ( $\geq 128$ 倍) の上昇に有意差を認めなかった。

### 考 察

インフルエンザワクチンの1回接種と2回接種では、健康成人を対象にすると、HI 抗体価の上昇も、感染防御に有効な HI 抗体保有率 ( $\geq 128$ 倍) でも有意差が認められないことが明らかとなった。欧米では、老人、ハイリスク患者を含めて、小児以外では、インフルエンザワクチンは以前から1回接種で実施されており、欧米のワクチン有効性の報告は、全て1回接種の成績である。1985年、Grossらは、米国で毎年インフルエンザワクチンを1回接種している老人を対象として、2回接種法によって1回接種法とよりも高い HI 抗体価が得られるかどうかを検討しているが、やはり有意差を認めていない<sup>8)</sup>。

これらのことから、今後は、日本において、成人のインフルエンザワクチンの接種率を向上させるためには、現行の2回接種の規定は1回接種に変更したほうがよいと考える。1回接種にすることの効用は、実施者の経済的負担、接種者の労力、予防接種のための被接種者のさまざまな損失が半減することだけに留まらない。職域においても1回接種により十分な効果が期待できることが認識されて、広くインフルエンザワクチン接種が実施されることになれば、労働者がインフルエンザに罹患して病欠欠勤したり診療所に通院したりすることによる職場離脱時間を短縮し、労働生産性を向上することができる。1994年、Nicholらは、労働者を対象とした無作為抽出による二重盲検介入試験により、インフルエンザワクチンの1回接種の効果を調査し、接種群では病欠欠勤日数が43%減少し、労働者一人あたり47米ドルの便益が得られたと報告している<sup>9)</sup>。

欧米におけるインフルエンザワクチンの高い接種率の理由として、成人のワクチン接種が1回接種であることに加えて、多くの国において、老人とハイリスク患者はワクチン接種が無料であることが重要である。日本でも、より一層の接種率向上を図るのであれば無料化の方向に進むべきであ

る。すなわち、1回接種と無料化が、接種率向上には大きく寄与し、日本のインフルエンザ対策は大きく進展することが期待される。

ただし、本研究における対象が職域における健康成人であり、今回の結果からは、直接に、老人やハイリスク患者のインフルエンザワクチン接種を1回に出来るという結論は得られていない。また、1回接種と2回接種で、統計的な有意差は認められなかったが、あくまでも合計で71症例での成績であり、今後、より多数例の老人、ハイリスク患者を対象とした検証が必要である。

また、本研究では、インフルエンザワクチン接種により、インフルエンザワクチン株に対する HI 抗体価で128倍を感染防御レベルとした。Grossらの報告では、感染防御のレベルは HI 抗体価40倍となっているが、これは予研法に換算すると160倍になる。そのため、有効な感染防御レベルの HI 抗体価の保有率の比較には、高めの HI 抗体価256倍でも計算したが、1回接種群、2回接種群の両群間での有意差はみられなかった(データは示していない)。著者らが喘息小児を対象にインフルエンザワクチンの効果を検討した際には、流行株に対して HI 抗体価が64倍あると感染防御に有効であった<sup>10)</sup>。ワクチン株に対して128倍の HI 抗体価を保有していても、流行ウイルスが抗原連続変異を起こすと、流行ウイルスに対する HI 抗体価は、通常、128倍未満となる。従って、流行ウイルスを正確に予測して、ワクチン株を選択することも重要であるが、ワクチン接種により、出来るだけ高い HI 抗体価を保有しておくことがインフルエンザウイルスの抗原変異を考慮すると重要である。今回の結果からは、H1N1型、H3N2型、B型のいずれも、1回接種で、感染防御レベルの128倍をはるかに越えていることは、現行のインフルエンザワクチンの抗体産生能が優れていることを示し、抗原連続変異があっても十分に有効であることが予測される。

### 文 献

- 1) Davenport F: Control of influenza, symposium on influenza. Med J Aust Spec Suppl 1973; 1: 33-38.

- 2) Prevention and control of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 1-20.
- 3) Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A *et al.*: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. Am J Epidemiol 1992; 136: 296-307.
- 4) Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von ST: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1994; 331: 778-784.
- 5) Aymard M, Cox NJ, Dubois G *et al.*: Recommendations of the 7th European meeting of influenza and its prevention. Eur J Epidemiol 1994; 10: 525-526.
- 6) Sugiura A, Yanagawa H, Enomoto C *et al.*: A field trial for evaluation of the prophylactic effect of influenza vaccine containing inactivated A2/Hong Kong and B influenza viruses. J Infect Dis 1970; 122: 472-478.
- 7) 廣田良夫: インフルエンザ予防におけるハイリスク者とワクチン. 日本医事新報 1997; 3807: 116.
- 8) Gross PA, Weksler ME, Quinnan Jr GV *et al.*: Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. J Clin Microbiol 1987; 25: 1763-1765.
- 9) Nichol KL, Lind A, Margolis KL, *et al.*: The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Engl J Med 1995; 333: 889-893.
- 10) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M: Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. JAMA 1994; 272: 1122-1126.

### Immunization with One Dose of Inactivated Influenza Vaccine

Seichi HORIE

Center for Occupational Health at Keihin, Nippon Kokan Hospital

Norio SUGAYA, Keiko MITAMURA, Mari NIRASAWA & Koji TAKAHASHI,

Department of Pediatrics, Nippon Kokan Hospital

Tadashi FUKAZAWA

SRL Institute

In the winter of 1996, a total of 71 working adults from 20 to 60 ( $m=37.3$ ) years of age were immunized with one or two doses of inactivated influenza vaccine formulated in Japan. The reciprocal geometric mean hemagglutination inhibition antibody titers [mean HI] and the percentage with a hemagglutination inhibition titer of  $\geq \times 128$  [percent  $\geq \times 128$ ], against A/Yamagata/32/89 (H1N1), A/Uhan/359/95 (H3N2), and B/Mie/1/93 were significantly elevated by either doses. The pre-/post-vaccination mean HI of H1N1 were 61.5/668.4 with one dose, and 85.7/637.3 with two doses. The percent  $> \times 128$  were 36.5/96.2 with one dose, and 47.4/94.7 with two doses. No significant differences were apparent between one and two doses. Similarly, nonsignificant differences were observed for the other two antigens contained in the vaccine. We observed the sufficient immune response to only one dose of inactivated influenza vaccine, which emphasizes the merit of one dose method of influenza immunization.