

原 著

じん肺患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性の検討

水島 隆史¹⁾, 高桑 修¹⁾, 横山多佳子¹⁾
森田 博紀²⁾, 鳥居 正芳¹⁾, 宇佐美郁治¹⁾¹⁾ 旭労災病院内科, ²⁾ 名古屋市立大学院臨床機能内科学

(平成17年3月31日受付)

要旨: 慢性呼吸器疾患患者のインフルエンザ対策で最も有効なものはワクチン接種である。我々はその有効性をじん肺症の患者に対して検討した。

旭労災病院に通院中のじん肺患者のうち、インフルエンザ抗体価測定のための採血・症状調査に文書で同意が得られた168名を対象とした。インフルエンザワクチン接種に同意した接種群は82名、同意しなかった非接種群は86名であった。両群間で性別、年齢、合併症、じん肺レントゲン分類に差を認めなかった。2001年11月から2002年3月の間に外来における症状(鼻汁、咽頭痛、咳、痰、発熱)の有無と、入院および死亡数について調査をおこなった。鼻汁、咽頭痛、痰、発熱に関しては両群に有意な差は認めなかったが、呼吸器感染症による入院は接種群で低い傾向にあり、死亡は接種群で有意に少なかった。

じん肺患者に対するワクチン接種は、インフルエンザ様疾患の発病予防においては効果が認められなかったが、インフルエンザ様疾患に伴う入院・死亡などの重症化を予防し得る可能性があると考えられた。

(日職災医誌, 53: 261—266, 2005)

—キーワード—

インフルエンザワクチン接種, じん肺症, 臨床症状

序 文

慢性呼吸器疾患患者がインフルエンザに罹患すると肺炎を併発しやすく、また、重篤化しやすいことが知られている。Tillettら¹⁾は、インフルエンザ流行期の平均死亡率曲線から、その超過分の死亡の大半は65歳以上の呼吸器・循環器疾患保有例であったと報告している。現在のところインフルエンザ対策で最も有効なものはワクチン接種である²⁾³⁾。今回、我々は慢性呼吸器疾患であるじん肺症の患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性を検討した。

対象と方法

当院に通院中のじん肺患者のうち、インフルエンザ抗体価測定のための採血・症状調査に文書で同意が得られた168名を対象とした。インフルエンザワクチンの接種は患者の自由意志に任せ、ワクチン接種に同意した群を

接種群とし、ワクチン接種に同意しなかった群を非接種群とした。

ワクチンはインフルエンザHAワクチン®“化血研”を使用し、A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)株、A/パナマ/2007/99 (H3N2)株、B/山東/7/97株を含む不活性ワクチンで、ワクチン接種は2001年11月から12月にかけてワクチン接種群に1回法で施行した。

血清抗体価測定のための採血は2001年/2002年インフルエンザ流行期前・後に行い、ワクチン接種群の流行期前の採血はワクチン接種前に実施した。血清抗体価測定はA/H1N1, A/H3N2およびB型を抗原として実施し、感作赤血球に凝集が認められた血清の最高希釈倍率の逆数をその血清の抗体価とした。

2001年11月から2002年3月の間に外来における症状(鼻汁、咽頭痛、咳、痰、発熱)の有無と、入院および死亡数について調査をおこなった。

成 績

接種群は82名、非接種群は86名で、両群間で年齢、性別、合併症に差はなかった(表1)。

表1 対象者の背景

		全体 168 名	ワクチン接種群 82 名	ワクチン非接種群 86 名	P 値*
		数 (%)	数 (%)	数 (%)	
性別	男性 / 女性	146 (86.9)/22 (13.1)	72 (88.8)/10 (12.2)	74 (96.0)/12 (14.0)	0.736 ‡
平均年齢		73.0 歳	73.7 歳	72.4 歳	0.913 §
合併症					
	糖尿病*	20 (11.9)	11 (13.4)	9 (10.5)	0.555 ‡
	慢性腎疾患*	1 (0.6)	1 (1.2)	0	0.498 ‡
	肝硬変*	1 (0.6)	0	1 (1.2)	0.981 ‡
	ステロイド治療歴†	17 (10.1)	9 (11.0)	8 (9.3)	0.918 ‡

*糖尿病, 慢性腎疾患や肝硬変と診断された患者

†ステロイドの内服治療を受けていた患者

‡ X²-test

§ t-test

表2 職業歴*

職業	全体 168 名	ワクチン接種群 82 名	ワクチン非接種群 86 名	P 値†
	数 (%)	数 (%)	数 (%)	
窯業	94 (56.0)	52 (63.4)	42 (48.8)	0.057
炭坑	27 (16.1)	12 (14.6)	15 (17.4)	0.620
鑄造	17 (10.1)	7 (8.5)	10 (11.6)	0.507
ずい道	17 (10.1)	6 (7.3)	11 (12.8)	0.240
石工	10 (14.7)	4 (4.9)	6 (7.0)	0.566
石綿	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0)	0.304

*複数の職業歴を有する者が数名いた

† X²-test

表3 胸部レントゲン所見

レントゲン所見	全体 168 名	ワクチン接種群 82 名	ワクチン非接種群 86 名	P 値‡	
	数 (%)	数 (%)	数 (%)		
大陰影					
	A *	9 (5.4)	3 (3.7)	6 (7.0)	0.541
	B *	75 (44.6)	36 (43.9)	39 (45.3)	0.850
	C *	19 (11.3)	9 (11.0)	10 (11.6)	0.894
小陰影					
	1 †	62 (36.9)	32 (39.0)	30 (34.9)	0.578
	2 †	77 (45.8)	38 (46.3)	39 (45.3)	0.897
	3 †	29 (17.3)	12 (14.6)	17 (20.0)	0.417

* International Labour Office 分類における大陰影の分類

† International Labour Office 分類における小陰影の型の区分

‡ X²-test

表4 血液ガス分析

	ワクチン接種群 73 名 (82 名中)	ワクチン非接種群 73 名 (86 名中)	P 値*
	平均値	平均値	
PH	7.416	7.415	0.814
PaCO ₂ (torr)	42.4	42.3	0.995
PaO ₂ (torr)	76.1	78.0	0.327

* t-test

表5 呼吸機能検査

	ワクチン接種群 58 名 (82 名中)	ワクチン非接種群 65 名 (86 名中)	P 値*
	平均値	平均値	
VC (l)	2.43	2.26	0.1750
%VC (%)	79.6	76.1	0.2433
FEV _{1.0} (l)	1.43	1.43	0.9725
FEV _{1.0%} (%)	61.5	65.59	0.0842

* t-test

職業は窯業が最も多く、両群間で差はなかった(表2)。じん肺の胸部レントゲン所見はILOの分類に従っておこなった。両群とも大陰影はBが、小陰影の密度は2

が多く、両群間でレントゲン分類の差はなかった(表3)。接種群82名中73名、非接種群86名中73名で血液ガス分析を施行しており、両群間で差はなかった(表4)。

表6 4倍以上の抗体上昇率

	ワクチン接種群 80名		ワクチン非接種群 77名
	前年度接種群 43名	前年度非接種群 37名	
	数 (%)	数 (%)	数 (%)
AH1N1	5 (11.6)	17 (45.9)	4 (5.2)
AH3N2	3 (7.0)	14 (37.8)	4 (5.2)
B	5 (11.6)	16 (43.2)	1 (1.0)

表7 ワクチン接種前平均抗体価

	ワクチン接種群 80名		ワクチン非接種群 77名
	前年度接種群 43名	前年度非接種群 37名	
AH1N1	132	85	16
AH3N2	158	124	59
B	70	52	12

(倍)

接種群82名中58名、非接種群86名中65名で呼吸機能検査を施行しており、両群間で差はなかった(表5)。

2001/2002年インフルエンザ流行期前・後ともに採血を行った157名(接種者80名、非接種者77名)について、AH1N1/AH3N2/Bの抗体価が流行期後に4倍以上の上昇を認めたのは接種群のうち前年度ワクチン接種者43名で11.6/7.0/11.6%、前年度ワクチン非接種者37名で45.9/37.8/43.2%、非接種群で5.2/5.2/1.0%であった(表6)。また、AH1N1/AH3N2/Bの平均抗体価は、前年度ワクチン接種者43名で132/158/70、前年度ワクチン非接種者37名で85/124/52、非接種群で16/59/12であった(表7)。

流行期間中の臨床症状を表8に示す。鼻汁、咽頭痛、痰、発熱に関しては両群に有意な差は認めなかったが、咳に関しては接種群で有意(p<0.05)に低率であった。

流行期間中の入院・死亡を表9に示す。接種群で流行期間中に内科疾患で入院したのは7名でそのうち肺炎または気管支炎による入院は5名であった。非接種群で流行期間中に入院したのは16名で、そのうち肺炎または気管支炎による入院は13名であった。

流行期間中に接種群では死亡を認めなかったが、非接種群では6名が死亡した。そのうち4名が肺炎または気管支炎を契機に死亡した。残りの2名は他院に搬送され死亡した症例と、自宅で死亡しているのを発見された症例であった。流行期間中の死亡は接種群で有意(p<0.05)に低率であった。

考 察

インフルエンザは毎冬流行を繰り返し、その度に多数の患者が発生して入院や死にいたる。米国のAdvisory Committee on Immunization Practices (US-ACIP)は、

表8 インフルエンザ流行期間中の臨床症状

臨床症状	ワクチン接種群 82名	ワクチン非接種群 86名	P値*
	数 (%)	数 (%)	
鼻汁	22 (26.8)	23 (26.7)	0.990
咽頭痛	15 (18.3)	22 (25.6)	0.254
咳	16 (19.5)	32 (37.2)	< 0.05
痰	17 (20.8)	28 (32.6)	0.084
発熱	13 (15.9)	17 (19.8)	0.297

* X²-test

表9 インフルエンザ流行期間中の入院・死亡

	ワクチン 接種群 82名	ワクチン 非接種群 86名	P値*
	数 (%)	数 (%)	
入院 (内科疾患)	7 (8.5)	16 (18.6)	0.058
入院 (肺炎または気管支炎)	5 (6.3)	13 (15.7)	0.055
死亡 (原因不明含む)	0 (0)	6 (7.0)	< 0.05
死亡 (肺炎または気管支炎)	0 (0)	4 (4.8)	< 0.05

* X²-test

インフルエンザワクチン接種の対象集団として、①65歳以上の高齢者、②老人施設入所者など、③慢性呼吸器疾患・心疾患をもつ成人・小児、④慢性代謝性疾患・腎機能障害などを有する成人・小児、⑤長期アスピリン服用中の6カ月～18歳の患者、及び、⑥ハイリスクグループへの伝播者となる保健医療スタッフや子供を含めた同居家族を推奨している⁴⁾。このように欧米ではハイリスク者の罹患及びその結果生じる合併症や死亡を予防するために、またインフルエンザに関わる医療費の増大を抑制するために、予防接種を適切かつ積極的に推進する方向にある⁵⁾⁶⁾。

一方、わが国においては、2001年の予防接種法改正によりインフルエンザの予防接種を勧める対象者は①65歳以上の者②60歳以上、65歳未満であり、心臓・腎臓もしくは呼吸器の機能、またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害のある者と定められている。

基礎疾患を有する患者がインフルエンザに罹患した場合、基礎疾患自体の増悪および肺炎などの合併症が起こりやすいことがよく知られている。Barkerら⁷⁾は、心疾患・慢性呼吸器疾患・糖尿病をハイリスク疾患として、リスクの有無からインフルエンザの年齢別死亡者数(15～44歳、45～64歳、65歳以上)を検討し、65歳以上でハイリスク疾患の合併が多いほど死亡率が高く、また単独では65歳以上で慢性呼吸器疾患患者の死亡率が高かったと報告した。

インフルエンザワクチンの有効性については、高齢者を対象とした報告²⁾³⁾や、18～64歳の健康な成人849人を対象としたK.L. Nicholら⁸⁾の報告などで有効であったと報告されている。また、慢性呼吸器疾患患者に対する

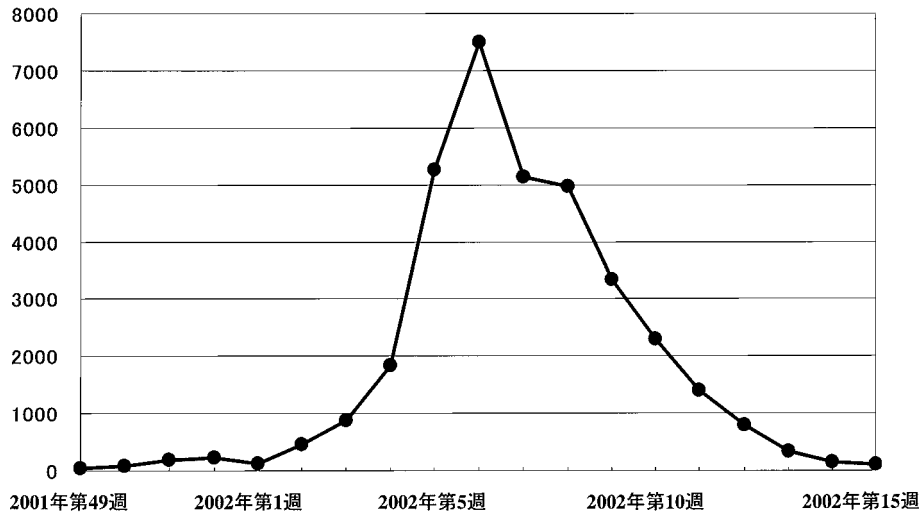


図1 2001年第49週～2002年第15週における愛知県のインフルエンザ様疾患患者届出数

インフルエンザワクチンの有効性に関しては、以下のような報告がある。K.L. Nicholら⁹⁾は、約25,000人の65歳以上の高齢者を対象とし、1990～91, 1991～92, 1992～93の3期にわたりインフルエンザワクチン接種の有効性を検討した。慢性呼吸器疾患患者の占める割合は、ワクチン接種者群で有意に高かったが、呼吸器感染症による入院はワクチン接種群のほうが非接種群に比して低率であったと報告した。金子ら¹⁰⁾は、65歳以上で20pack/yearの喫煙歴があり、1秒率が70%未満のCOPD患者289例を対象にインフルエンザワクチンの有効性を検討した。対象をインフルエンザワクチン接種群189例（平均年齢75.3歳）と非接種群100例（平均年齢73.6歳）に分け、気道感染による増悪・喘息発作による予定外通院や入院・死亡数を検討したところ、インフルエンザワクチン接種群では肺炎による入院は有意に低下しその有効率は69.8%、肺炎による死亡では有効率50%であったと報告した。また、上田ら¹¹⁾は、COPD患者98名を対象にインフルエンザワクチンの有効性を検討した。対象をインフルエンザワクチン接種群30例と非接種群68例に分け、冬季3か月間に発熱を伴う呼吸器症状の増悪を認めた患者の割合を検討した。接種群では20.0%であり、非接種群の41.2%に比して有意に低率であったと報告した。

以上のことより、65歳以上の高齢者で慢性の呼吸器疾患を有する患者にインフルエンザワクチンの接種は有効であり、インフルエンザのみならず、その結果生じる合併症や死亡を予防することにつながり、重要な意味をもつと考えられる。

そこで、われわれは、慢性呼吸器疾患であるじん肺症の患者を対象として、インフルエンザワクチンの有効性を検討した。

インフルエンザワクチンの有効性を表す指標には、

antibody efficacy (AE) と vaccine efficacy (VE) がある。AEは、防御レベルの抗体価を有するものと有さない者との間で発病や死亡の頻度を比較し、VEは接種群と非接種群の間での臨床症状（発病や重症化の頻度）を比較するもので、一般的にインフルエンザワクチンの効果はVEで表すことが多い。

今回、われわれは、当院に通院中のじん肺患者を対象とし、VEを検討する目的で外来における症状（鼻汁、咽頭痛、咳、痰、発熱）の有無と、内科疾患での入院および死亡数について接種群と非接種群で比較した。

愛知県衛生保健所の愛知県感染症情報による、2001年第49週～2002年第15週における愛知県のインフルエンザ様疾患患者届出数を図1に示す。このことは、当院の周辺でインフルエンザの流行があったことを示している。非接種群86名のうち、流行期前後で4倍以上の抗体価の上昇を示したのは、A/H1N1は4名（5.2%）、A/H3N2は4名（5.2%）、B型は1名（1%）であり、対象患者が居住していた地域で、インフルエンザの感染があったことが血清学的に証明された。また、ワクチン接種群において、前年度ワクチン接種群のワクチン接種によるHI抗体価の4倍以上の上昇率が前年度ワクチン非接種群に比して低かったのは前年度ワクチン接種群のワクチン接種前のHI抗体価が高いためと考えられた。池松ら¹²⁾は、高齢者におけるワクチン接種によるHI抗体価の上昇の程度は、過去のインフルエンザウイルスへの暴露歴やワクチン歴の違いから、ワクチン接種前の抗体価に個体差や年齢による差が大きいことが考えられるため、インフルエンザワクチンの効果の検討の際には、ワクチン接種前の抗体価を考慮する必要があると報告している。

次に、臨床症状に関しては、上気道症状として鼻汁、咽頭痛を、下気道症状として咳、痰を、全身症状として

発熱に関して比較をおこない、呼吸器感染症による入院および死亡数についても検討した。ワクチン接種群は非接種群に比して、鼻汁、咽頭痛などの上気道症状は同程度であったが、呼吸器感染症による入院は少ない傾向にあり、死亡は有意に少なかった。

このことから、じん肺患者に対するワクチン接種は、インフルエンザ様疾患の発病予防という点では効果が認められなかったが、インフルエンザ様疾患に伴う入院・死亡などの重症化を予防し得る可能性があると考えられた。

今回の検討で、慢性呼吸器疾患の一つであるじん肺患者に対するインフルエンザワクチンの臨床的な有効性が示された。また、以前、当院で行った検討でも、じん肺症の急性増悪を、じん肺症の患者が呼吸器感染症、気胸の合併、右心不全の悪化、その他呼吸症状の悪化などで入院が必要となった状態と定義した場合、その約74%が肺炎、気管支炎などの呼吸器感染症であり、特に呼吸器感染症、右心不全の悪化の場合はその他の場合に比して、死亡する割合が高かった¹³⁾。このことは、じん肺症の患者が入院・死亡する原因として肺炎、気管支炎などの呼吸器感染症の割合が高いことを示している。

これらのことから、慢性呼吸器疾患の一つであるじん肺患者に対してワクチン接種をすすめていくことは、インフルエンザによる入院や死亡を予防することにつながると考えられじん肺患者に対するインフルエンザワクチンの接種率の向上が望まれる。

謝辞：本研究は独立行政法人労働者健康福祉機構「病院機能向上のための研究活動支援」によるものである。

文 献

- 1) Tillet HE, Smith JW, Clifford RE : Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales. *Lancet* 1 (8172) : 793—795, 1980.
- 2) Mulooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al : Influenza vaccination programs for elderly persons : cost-effectiveness in health maintenance organization. *Ann Intern Med* 121 : 947—952, 1994.
- 3) Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al : The efficacy of

influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 272 : 1661—1665, 1994.

- 4) Center for Disease Control : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, prevention and control of influenza. Part 1, vaccines. *Morbidity and mortality weekly report* 43, RR-9 : 4—6, 1994.
- 5) 廣田良夫, 加地正郎 : インフルエンザ疫学研究の原理と方法. *感染症学雑誌* 68 : 1293—1305, 1996.
- 6) Douglas RG Jr : Prophylaxis and treatment of influenza. *New England journal of medicine* 322 : 443—450, 1990.
- 7) Barker WH, Mullooly JP : Pneumonia and influenza deaths during epidemics, implication for prevention. *Archives of Internal Medicine* 142 : 85—89, 1982.
- 8) Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al : The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adult. *New England journal of medicine* 333 : 889—893, 1995.
- 9) Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al : The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *New England journal of medicine* 331 : 778—784, 1994.
- 10) 金子教宏, 榊澤政弘, 本島新司 : 高齢者COPD患者に対するインフルエンザワクチンの効果. *感染症学雑誌* 77 : 738—739, 2003.
- 11) 上田晃子, 藤本 尚, 山崎幸茂, 他 : 慢性閉塞性肺疾患患者の冬季急性増悪に及ぼすインフルエンザワクチン接種の効果について. *日本呼吸器学会雑誌* 8 : 269, 2000.
- 12) 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. *感染症学雑誌* 72 : 905—911, 1998.
- 13) 川上 誠, 宇佐美郁治, 黒木秀明, 他 : じん肺患者の急性増悪時における甲状腺機能の検討. *日本胸部疾患学会雑誌* 33 : 846—849, 1995.

(原稿受付 平成17. 3. 31)

別刷請求先 〒488-8585 愛知県尾張旭市平子町北61
旭労災病院内科
水島 隆史

Reprint request:

Takashi Mizushima
Department of Internal Medicine, Asahi Rosai Hospital 61,
Hirako-cho, kita, Owariasahi, Aichi, 488-8585, Japan

THE EFFECTIVENESS OF INFLUENZA VACCINATION TO THE PATIENTS WITH PNEUMOCONIOSIS

Takashi MIZUSHIMA¹⁾, Osamu TAKAKUWA¹⁾, Takako YOKOYAMA¹⁾, Hiroki MORITA²⁾,
Masayosi TORII¹⁾ and Ikuji USAMI¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Asahi Rosai Hospital

²⁾Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences Department of Internal Medicine and Bioregulation

Vaccination to chronic lung disease patients is the most effective measure for the prevention of influenza infection. We studied the effectiveness of the vaccine to the patients with pneumoconiosis.

The 168 subjects were outpatients of Asahi Rosai Hospital suffering from pneumoconiosis, who agreed to undergo blood examination of influenza antibody titer measurements and inquiry of their symptoms. The number of those who agreed to receive influenza vaccination was 82, and who did not was 86. No significant difference in sex, age, complication and chest X-ray classification of pneumoconiosis were seen in the two groups. We examined the 168 subjects from Nov. 2001 through March 2002 on their symptoms (snivel, sore throat, cough, sputum and fever), the number of hospitalized patients and deaths. Not much difference were seen in snivel, sore throat, sputum and fever between the two groups. The hospitalization of patients with respiratory infection proved to be fewer in the vaccination group and the tendency appeared stronger for those who died ($p < 0.05$).

Vaccination to the patients with pneumoconiosis did not prove to be effective to the prevention of the influenza like symptoms, but it proved to prevent possibilities of hospitalization and deaths.
