

集団施設におけるインフルエンザ流行の 血清疫学的研究

高橋 修和* 三木 康 小澤 茂
佐藤 譲 渡辺由香里 荒井 敦子*

はじめに

インフルエンザは毎年冬期に全国的な大流行が繰返されている。その伝播は飛沫伝染である。患者の鼻咽頭分泌液中に存在するウイルスが、咳、くしゃみによって飛沫として飛散し、その飛沫を吸入するか、空気中に長時間浮遊する飛沫核を吸入することにより感染を受ける。このような伝染経路をとることから、感受性者対策が最も適確な予防対策であると考えられる。すなわち、感受性者に対するインフルエンザワクチン接種により血中抗体を上昇させ、それにより罹患率の低下、発病率の低下をはかることが可能である。さらに小、中学校、自衛隊、事業所など集団生活を営むところでは、流行時に罹患率が高率となるので、流行前に免疫を有する人の比率を高めることが必要である。それには集団を対象とした予防接種を実施することで、流行の増幅と拡散を効果的に抑制することができる。

インフルエンザワクチンの防禦については Hobson¹⁾が血中抗体と罹患率の関係から検討している。ワクチン接種前の赤血球凝集抑制(HI)抗体の保有状況を調査し、A型およびB型ウイルスを感染させた時の罹患率を求めている。ウイルスの型により異なるが、集団の平均HI抗体価が192倍あれば罹患率を0に近づけることができると述べている。

また、福見²⁾は香港型インフルエンザ流行時に市販ワクチンを接種した集団と接種しない集団について罹患率を求めると、非接種集団が罹患率が高率であると述べている。

ワクチン効果はワクチンに含有されるウイルス株の抗原量、ワクチン株と流行株の抗原性のずれ、接種対象群の基礎抗体の保有状況などによって変動する。しかし、流行株の大幅な抗原変異がない限り有効であるといわれている。

ワクチン接種による予防効果は Hobson¹⁾が述べるように、1:96以上のHI抗体価が必要であるならば、その抗体レベルを流行時期まで維持するにはどのようなワ

クチン接種方法を実施すべきかが問題となる。佐野³⁾、武内⁴⁾はインフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種を行うと、接種後1カ月で高い抗体価がみとめられ、この抗体レベルは接種後3カ月は維持される。5カ月で接種前の抗体レベルに近くなってくるが、接種前にすでに基礎抗体をもっているため、その後も予防効果は維持されると述べている。

現行のインフルエンザワクチン接種は集団防衛の立場で、最も防禦効果が期待できることから毎年小、中学校の児童生徒を中心に実施してきている。しかし、現行ワクチン接種は免疫効果の持続期間、流行ウイルスの抗原変異に対するワクチン株の選定など早急に解決すべく多くの問題が残されている。

我々は1976年から毎年A施設の児童生徒に対してインフルエンザワクチンを接種し、血中の抗体産生および予防効果について検討してきた⁵⁻⁷⁾。

1978年1月よりA/ソ連(H1N1)型のインフルエンザが全国的に流行し、その年の10月から実施するインフルエンザワクチンにA(H1N1)型が含有された。我々が1978年10月および1979年11月にA施設の児童に接種したワクチンもA(H1N1)型ウイルス株を含むものであった。1980年3月にこの施設内児童生徒の間でインフルエンザの流行が確認され、患者からA(H1N1)型インフルエンザウイルスを分離した。そこで我々はA(H1N1)型インフルエンザ流行とワクチン効果について検討したので報告する。

調査方法

1. 使用したインフルエンザワクチンおよび接種方法

使用したワクチンはインフルエンザワクチン研究会から分与されたものである。1978年は3種類のワクチンで、V-4-78 ワクチンはA/USSR/92/77(H1N1)株800 CCA/ml、V-5-78 ワクチンはA/USSR/92/77株600 CCA/mlとB/神奈川/3/76株300 CCA/ml、V-6-78 ワクチンはA/USSR/92/77株400 CCA/mlとB/神奈川/3/76株300 CCA/mlを含有している。1979年は2種のワクチンで、V-6-79 ワクチンはA/USSR/

* 日本医科大学 老人病研究所

92/77株400CCA/ml, A/ 福島 /103/78 (H1N1) 株 600 CCA/mlとB/神奈川 / 3 /76株 400CCA/ml, V-7-79 ワクチンはA/ USSR/92/77株300 CCA/ml, A/福島 /103 /78株400CCA/ml とB/神奈川 / 3 /76株300 CCA/ml を含有している。接種方法はいずれのワクチンも0.3または0.5mlを皮下接種し, 接種間隔 3週間で 2回接種している。

2. 抗体測定

ワクチン接種前および接種後1カ月に採血した血清について, A/ USSR/ 92/77株に対する赤血球凝集抑制抗体価 (HI 価) をマイクロタイター法にて測定した。なお血清の前処理はRDEで行った。

3. ウイルス分離

患者からのウイルス分離は咽頭ぬぐい液を分離材料とし, ふ化鶏卵, MDCK, および L L C-MK2細胞に接種し, 分離同定した。

4. インフルエンザ流行調査

施設内でのインフルエンザ流行状況を把握するため, 入院児童については体温表の発熱時の所見から, 通院児童については日常生活を記載した月報から, インフルエンザに罹患のため臥床した日数などを調査した。

調査成績および考察

1. 施設内児童のワクチン接種後の抗体保有状況

1978年はインフルエンザウイルスの含量の異なる3種類のワクチンを接種した。ワクチン接種前に比べ, 接種後1カ月のHI抗体価が4倍以上の上昇を認めた者の割合(4倍以上上昇率)は表1に示すように, いずれのワ

クチンも83~84%と高率であった。さらに接種後のHI抗体価が64倍以上にまで上昇している割合をみると, V-6-78]ワクチンの16.6%を除くと, 他のワクチンは34~40%にまで上昇がみられた。また, HI抗体価が128倍以上にまで上昇した割合は約16%であった。ワクチンの種類によりHI抗体の上昇率は異なるが, 接種者全体でみると4倍以上上昇率は84.1%, 64倍以上の抗体保有率34.9%とワクチンによる効果が期待できるまで上昇していた。

この集団がワクチン接種により高いHI抗体の上昇がみられた要因は集団の年齢構成が18歳以下の若年層で, ワクチン株であるA/USSR/92/77株に対する初回免疫であったためであると考えられる。

1979年においても2種類のワクチンを接種した。ワクチン接種後1カ月のHI抗体価の4倍以上上昇率はV-6-79ワクチンでは93.7%, V-7-79ワクチンでは86.0%であり, 前年に比べ抗体の4倍以上の上昇がみられたものが多かった。さらに64倍以上の抗体を保有したものの93~96%, 128倍以上の抗体保有率は67~77%であった。1979年におけるワクチン接種者全体のHI抗体価の4倍以上上昇率は90.1%, 64倍以上の抗体保有率94.5%, 128倍以上の抗体保有率72.5%と, 1978年のワクチン接種時に比べいずれも高率であった。このようにHI抗体の上昇および高い保有率を示したことは, A/ USSR/92 /77株の流行に対して防弊し得る状況にあると考える。

2. 1978年と1979年のA/USSR/92/77株含有ワクチン接種者の抗体価の変動

1978年と1979年の両年にわたりワクチン接種を受けた者(両年も採血し, HI抗体価を測定したものは, 1979年の時点で131名中61名の46.5%であった。これら

表1 インフルエンザワクチン接種後1カ月のA/USSR/92/77株に対する抗体保有率

ワクチン接種年次	ワクチンの種類	4倍以上上昇率		64倍以上の抗体保有率		128倍以上の抗体保有率	
1978年	V-4-78	21/25	84.0%	10/25	40.0%	4/25	16.0%
	V-5-78	27/32	84.3%	11/32	34.3%	5/32	15.6%
	V-6-78	5/6	83.3%	1/6	16.6%	1/6	16.6%
	計	53/63	84.1%	22/63	34.9%	10/63	15.8%
1979年	V-6-79	45/43	93.7%	46/48	95.8%	37/48	77.0%
	V-7-79	37/43	86.0%	40/43	93.0%	29/43	67.4%
	計	82/91	90.1%	86/91	94.5%	66/91	72.5%

の者のHI抗体価の変動を図1～3に示した。

図1には、1978年にV-4-78ワクチンを接種し、1979年にV-6-79あるいはV-7-79ワクチンを接種した群の両年のHI抗体分布を示した。1978年のワクチン接種後1カ月の4倍以上上昇率は79.1%であった。この接種群の接種前HI抗体価は256倍の1例を除いて、総ての者が16倍以下と抗体を保有していないため、ワクチン接種により抗体価が著しく上昇したものである。1979年に再び同一ワクチン株を含有するワクチンを接種すると、接

種後1カ月のHI抗体の4倍以上上昇率は83.3%と高率を示し、さらに総ての者が64倍以上のHI抗体価にまで上昇していた。

図2には、1978年にV-5-78ワクチンを接種し、1979年にV-6-79あるいはV-7-79ワクチンを接種した群の両年のHI抗体分布を示した。1978年のワクチン接種後1カ月の4倍以上上昇率は83.8%であった。この接種群もV-4-78ワクチン接種群と同様に接種前のHI抗体価が16倍以下の抗体価をもつ者が多く、高い上昇率となった

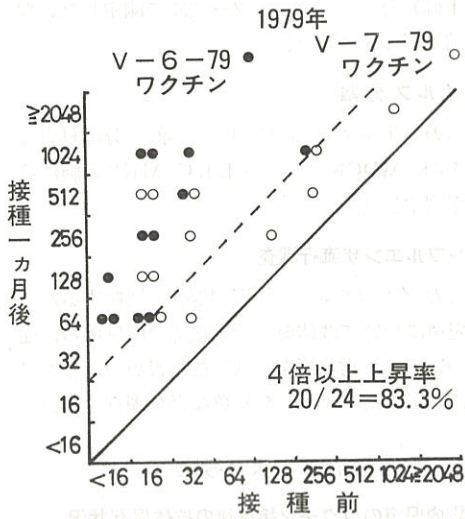
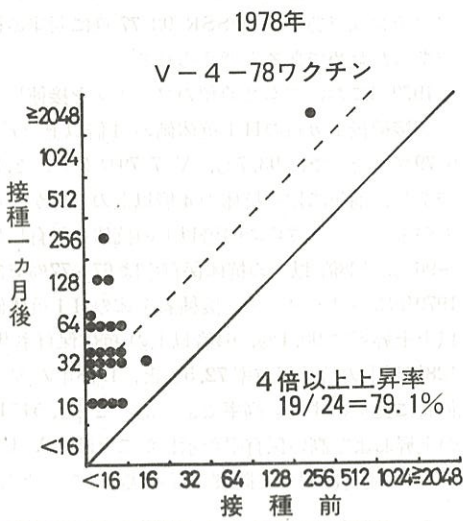


図1 1978年・1979年にインフルエンザA/USSR/92/77株含有ワクチンを同一人に接種した時のHI抗体の変動

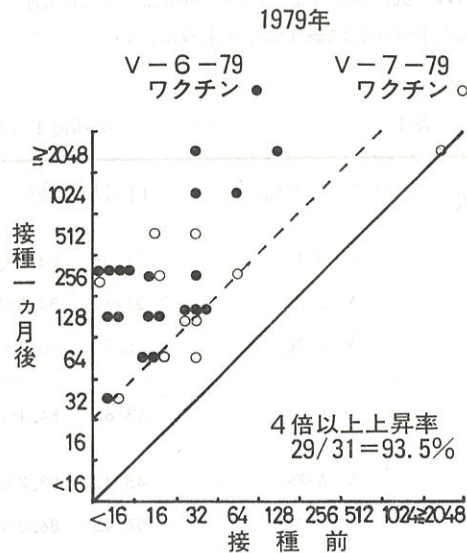
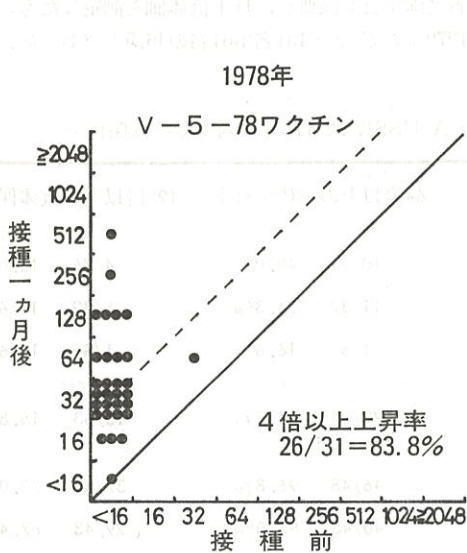


図2 1978年・1979年にインフルエンザA/USSR/92/77株含有ワクチンを同一人に接種した時のHI抗体の変動

と考える。1979年に再び同一ワクチン株を含有するワクチンを接種すると、接種後1カ月のHI抗体価の4倍以上上昇率が93.5%と非常に高率な抗体価上昇がみられた。さらに、64倍以上の抗体保有率93.5%、128倍以上の抗体保有率80.6%であった。

図3には、1978年にV-6-78ワクチンを接種し、1979年にV-6-79あるいはV-7-79ワクチン接種群の両年のHI抗体分布を示した。このワクチン接種群においてもV-4-78およびV-5-78ワクチン接種群と同様のHI抗体価の上昇が認められた。1978年のワクチン接種後1カ月で4倍以上上昇率83.3%で、1979年のワクチン接種後1カ月では100%にHI抗体価の上昇が認められた。以上のことからこの集団の1979年のワクチン接種によるHI抗体保有率は、抗体価を測定した者で検討すると高率となっていた。

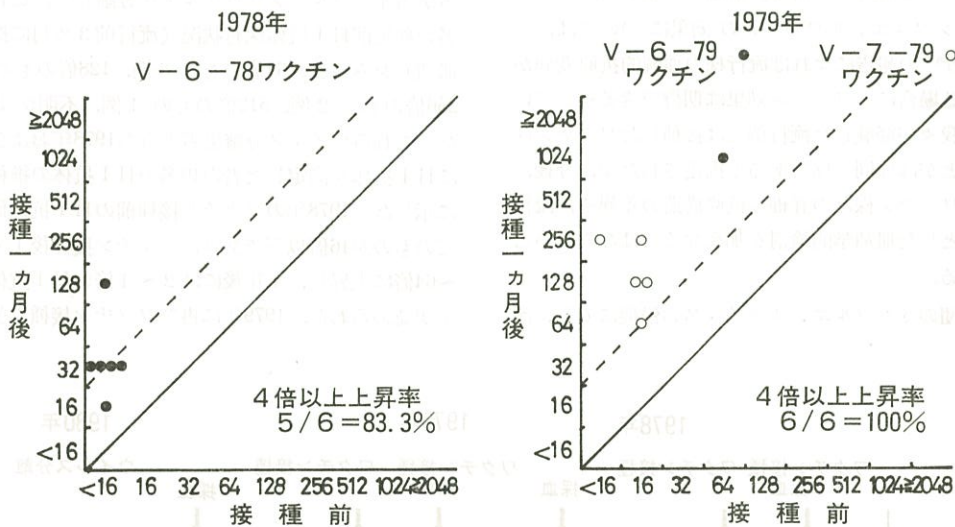


図3 1978年・1979年にインフルエンザA/USSR/92/77株含有ワクチンを同一人に接種した時のHI抗体の変動

表2 インフルエンザ流行(A/USSR/92/77)の施設内発生状況

	罹患者数	非罹患者数	計
人員	65	29	94
率	69.1	30.9	100.0

註) 1979年にHI抗体測定した者のうち以下の者を罹患者とする。

- (1) ウイルスを分離した者(17人)。
- (2) 施設内で流行した時(3月3~18日)に38°C以上の発熱のあった者(33人)。
- (3) 流行時にインフルエンザ様疾患により4日以上臥床した者(15人)。

3. 施設内でのインフルエンザ流行の認知

1980年2月頃より山梨県内において、A/USSR/92/77株と同型のインフルエンザウイルスによる集団発生が認められた。この施設内においても入院者に3月3~18日にインフルエンザ様の患者が認められた。我々はインフルエンザ流行状況を把握するため疫学調査を実施した。流行時に通院者および入院者のうち、1979年12月19日に採血した者(ワクチン接種後1カ月でHI抗体測定した者)のうちウイルスが分離された者、38°C以上の発熱者、および罹患により4日間以上臥床した者を罹患者と定義し、その罹患率を求めると表2に示すように69.1%であった。

この集団は1978年と1979年の両年にわたりA/USSR/92/77株含有ワクチンを接種し、前述したように集団内

表3 インフルエンザ罹患者(A/USSR/92/77)の罹患前血中HI抗体保有状況

血中HI抗体価	罹患者数	%
≤64	20	32.2
≥128	42	67.8
小計	62	100.0
不明	3	—
合計	65	—

註) HI抗体測定者(流行前3カ月)のうちウイルス分離者および発熱者(38°C以上)を罹患者とする。

のH I抗体保有率が高率であったにもかかわらず、患者発生をみたことは、インフルエンザ予防対策上多くの問題点を提起している。

4. 集団内におけるインフルエンザ罹患者の罹患前血中H I抗体保有状況

我々はこの集団のインフルエンザ流行像を検討するため、罹患者からインフルエンザウイルスの分離および患者のH I抗体保有状況について検討した。

1979年のインフルエンザワクチン接種群のうち、ウイルスが分離された者および38°C以上の発熱者を罹患者とし、その者の流行前3カ月(ワクチン接種後1カ月)の血清のA/USSR/92/77株に対するH I抗体保有状況を表3に示した。その結果、64倍以下の抗体価を示す者は32.2%が罹患し、また128倍以上のH I抗体を保有しているものでも67.8%と高率の罹患率を示した。

A型インフルエンザワクチンの効果については、Hoskinsら⁸⁾の報告によれば流行株の連続的抗原変異が認められる場合にもワクチン効果は期待できるとしている。今回我々が経験した流行例では接種したワクチン株と流行株とがほぼ同一株であると推定されたが、今後、流行株とワクチン株との詳細な抗原構造の差異や、流行株を抗原とした血清学的検討を加えなくてはならないと考えている。

この集団のインフルエンザウイルスの侵襲に対し、流

行を防禦し得るH I抗体を保有しているかを検討してみた。1979年のインフルエンザワクチン接種率(2回接種者)は131名のうち103名に接種し78.6%であった。ワクチン接種者のうちワクチン接種前および接種後1カ月の2回の採血した91名について、ワクチン接種後1カ月の血中H I抗体価の分布をみると表1に示したように、64倍以上のもの94.5%、128倍以上のもの72.5%を占めていた。採血者91名のうち64倍以上のH I抗体を保有するものは86名であるので、この割合から推計するとワクチン接種者103名のうち64倍以上の抗体価をもつ者が97名となる。そこでワクチン1回接種者および未接種の28名はH I抗体価32倍以下と仮定し、この集団の64倍以上H I抗体保有率を求めると、74%となる。また、128倍以上H I抗体保有率を求めると57%となる。

この集団のインフルエンザ様のかぜの流行で17名の患者からインフルエンザウイルスを分離した。これらの患者の罹患前H I抗体保有状況(流行前3カ月に採血した血清)をみると、64倍のもの6例、128倍のもの5例、256倍のもの2例、512倍のもの1例、不明が3例あった。これらウイルス分離患者のうち1978年および1979年にH I抗体を測定した者の10名のH I抗体の推移を図4に示した。1978年のワクチン接種前のH I抗体価はすべてのもが16倍以下であり、ワクチン接種後1カ月に16~64倍に上昇し、1年後には2~4倍のH I抗体価の低下が認められた。1979年に再びワクチン接種を受けると

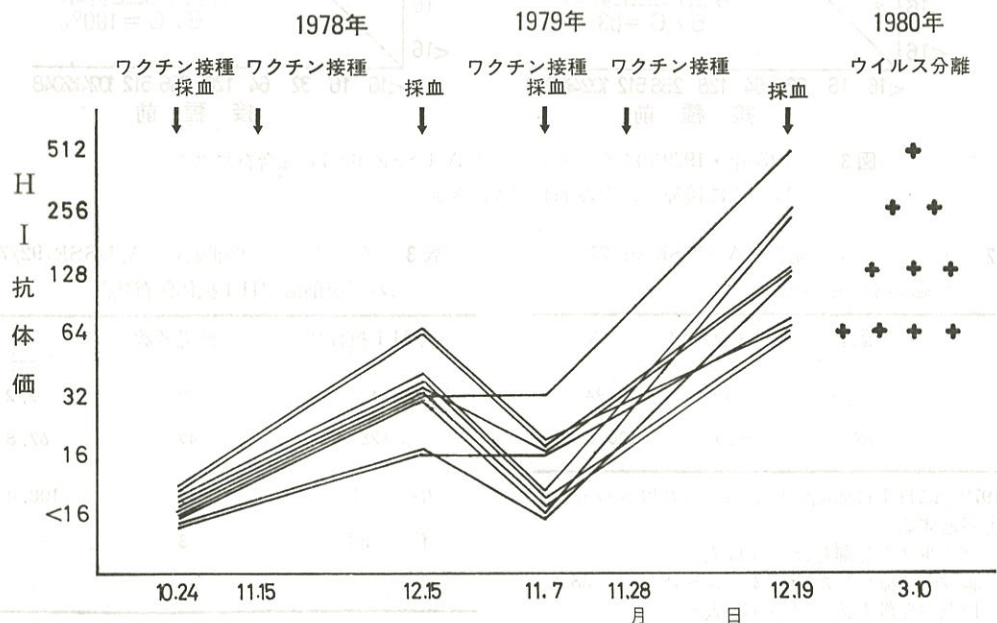


図4 H1N1型インフルエンザウイルス分離患者のH I抗体の推移
(抗原:A/USSR/92/77)

64~512倍にまで上昇が認められた。

今回は流行直前のH I 抗体価を測定していないが、ワクチン接種後1カ月からインフルエンザ流行までの約3カ月間にH I 抗体価が1/2倍程度の低下があると仮定するならば、集団のH I 抗体保有率は低下することになる。佐藤⁹⁾はソ連型インフルエンザの流行時に感染前H I 抗体価64倍以下のものは罹患したと述べている。これらを考慮するならばインフルエンザウイルスの侵襲を受けた際に流行が発生する可能性もあると考えられる。

ま と め

我々は1978年および1979年に A/USSR/92/77 株を含有するインフルエンザワクチン接種を施設内児童、生徒に実施してきた。1980年3月上旬にこの施設内でA型インフルエンザの流行を認知し、疫学調査を実施した。その結果この集団のH I 抗体保有率が高率であったにもかかわらず患者の発生があり、その患者からA (H1N1) 型のインフルエンザが分離された。

文 献

- 1) Hobson, D. et al. : Symp. Ser. Immunobiol. Stand. 20, 164 (1973)
- 2) 福見秀雄ら : 香港かぜ, 154~157, 日本公衆衛生協会 (1971)
- 3) 佐野一郎ら : インフルエンザワクチン研究会第12回討論会記録, 46~49, 細菌製剤協会 (1972)
- 4) 高橋修和ら : インフルエンザ研究の進歩, 65~73, 近代出版 (1976)
- 5) 高橋修和ら : インフルエンザワクチン研究会第16回討論会記録, 67~72, 細菌製剤協会 (1976)
- 6) 高橋修和ら : インフルエンザワクチン研究会第17回討論会記録, 8~13, 細菌製剤協会 (1977)
- 7) 高橋修和ら : インフルエンザワクチン研究会第18回討論会記録, 62~64, 細菌製剤協会 (1978)
- 8) Hoskins, T. W. et al. : Lancet ii, 116 (1973)
- 9) 佐藤重幸 : 民族衛生 46, 33~42 (1980)

表 式 査 閲