

図1 H7N3 (Acc#U20462) と今回決定したH7N1のアミノ酸配列の比較

H7N1 N- MNTQILIFALVAIIP TNADKICLGHAVSNGTKINTLTERGVEVVNATETVERTNLPRIC
H7N3 N- MNTQILVFALVAIIP TNADKICLGHAVSNGTKVNTLTERGIEVVNATETVERTNI PRIC
*****;*****;*****;*****;***

H7N1 SKGKRTIDLGCGLLGTVTGPPQCDQFLEFSADLIERREGNDVCYPGKRVNAGEALRQIL
H7N3 SKGKRTIDLGCGLLGTITGPPQCDQFLEFSADLIERREGNDVCYPGKRVNAGEALRQIL
*****;*****

H7N1 RESGGIDKETMGFTYSGIRTNGATSACKRSGSSFYAEWKLLSNTDNAAFPMTKSYKNT
H7N3 RESGGIDKETMGFTYSGVRTNGTTSACRRSGSSFYAEWKLLSNTDNAAFPMTRSYKNT
*****;***;***;*****;*****

H7N1 RKDPALIVWGIHHSNSTEQTKLYSGNKLITVGSNSYQQSFVPSPGARPQVNGQSGRID
H7N3 RKDPALIWGIHHSNSTEQTKLYSGNKLITVGSNSYQQSFVPSPGARPQVNGQVGRIN
*****;***** **;

H7N1 FHWLILNSNDVTTFSTFGNAFIAPDRASFLRGKSMGIQSDVQVDANCEGDCYHSGGTIISN
H7N3 FHWLILNPNDVTGTFNGAFIAPDRASFLRGKSMGIQSDVQVDANCEGDCYHSGGTIISN
*****;***** *****

H7N1 LPFQININSRAVGKCPRYVKQESLLLATGMKNVPEIPKG---GLFGAIAGFIENGWEGLVD
H7N3 LPFQININSRAVGKCPRYVKQESLLLATGMKNVPETPKRRRRLFGAIAGFIENGWEGLVD
***** ***** ** *****

H7N1 GWYGFREHQAQEGGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTNQQFELIDNEFTEVEKQIGN
H7N3 GWYGFREHQAQEGGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTNQQFKLIDNEFTEVEKQIGN
*****;*****

H7N1 VINWTRDSITEVWSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMKNLYERVRRQLRENAEEDGTGCFE
H7N3 VINWTRDSITEVWSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMKNLYERVRRQLRENAEEDGTGCFE

H7N1 IFHKDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAMQNRIQIDPVKLSGGYKDVILWFSFGASCFILL
H7N3 IFHKDDDCMASIRNNTYDHSKYREEAMQNRIQIDPVKLSGGYKDVILWFSFGASCFILL
*****;*****

H7N1 AIAMGLVFMCVKNGNMRCTICI -C
H7N3 AIAMGLVICVKNGNMRCTICI -C
*****;*****

高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性 (海外論文の文献的評価)

新潟大学医学部 鈴木宏、押谷仁

I. はじめに

インフルエンザは世界中で毎年のように流行を繰り返しており、罹患率 (Morbidity) の上からは世界で最も重要な感染症の一つである。特に高齢者、免疫不全者などのいわゆるハイリスクグループでは罹患率に加え高い死亡率 (Mortality) が指摘され、欧米では近年、高齢者でインフルエンザワクチンが広く使われている。本邦でも高齢者への接種への動きがある。しかし、ワクチンの発症阻止効果について0%から100%と研究によって様々な結果が報告されている。

今回、我々は高齢者におけるワクチンの有効性について、欧米の医学雑誌に発表された論文からの文献的考察を行った。

II. 方法

1. Data Source:

Medline(米国 National Library of Medicine の PubMed にインターネットを介して接続)の1998年11月現在のデータを用いた。

2. Data Base Search

以下の条件で検索

- a. Title に Influenza を含む。
- b. Title, Abstract, Key Words のいずれかに Vaccine, Vaccination, Immunization のいずれかを含むもの。
- c. 1980年以降に発表されたもの。
- d. 英語で書かれたもの。

この結果2954編の論文が検索された。

3. 絞り込み (1)

上記の2954編について、タイトルからワクチンの有効性に関する論文を選んだ。
この際の基準は:

- a. 人に関する論文 (動物実験を除く)。
- b. 不活化ワクチンを使用したもの (弱毒ワクチンまたは新しく開発中のワクチンは除く。ただしこれらのワクチンが不活化ワクチンと比較されているものは含む)。
- c. 細胞性免疫・サイトカインに関するものは除く。
- d. ワクチンの副作用に関するものは除く。

e. ワクチンの接種率・接種方法に関するものは除く。

この結果約600編の論文を選んだ。

4. 絞り込み (2)

上記600編の論文について Medline から上で要約(Abstract)を得、3.と同じ条件でさらに絞り込みを行い、236編の論文がこれらの条件を満たした。

5. 原文のコピー

これら236編の論文の原文コピーを図書館経由で入手した (うち8編については国内図書館に無く、入手できなかった)。

6. 分類

得られた226編について以下の基準で分類した。

- 1) Clinical Efficacy : ワクチンの効果を臨床的に評価したもの。
- 2) Antibody Response : ワクチンによる抗体反応に関するもの。
- 3) Review : 総説
- 4) Letter : 手紙形式のもの。

7. Clinical Efficacy の論文

この段階で Clinical Efficacy を評価した論文としては50編が得られた。更にこれらの論文と Review 巻末の参考文献 (References) からの、いわゆる“孫引き”によってさらに15編の論文を追加し、総計は65編となった。

8. 高齢者における Clinical Efficacy

総計65編の論文のうち、最終的に高齢者を対象として Clinical Efficacy を検討する論文としては31編に絞り込まれ、これを今回の検討対象とした。

III. 論文の分類毎の結果と考察

31編の論文を4つに分類した (表1)。Retrospective Cohort Study は22編、Prospective Cohort Study は4編、Case Control Study は4編、Meta-analysis は2編 (うち1編は Retrospective Cohort Study を含む) であった。なお、ここでは有効率・相対危険率・オッズ比・p-value の計算はそれぞれの論文の中に必要な数値が書かれている場合は Epi Info 6 (アメリカCDCの作成した疫学用ソフトウェア) に含まれる Epi-table を用いて行った。従って、表には論文中に挙げられている値と一部異なることがある。

1. Retrospective Cohort Study

これは流行発生後にワクチンの接種の有無を Retrospective に調査し、発病率などをワクチン群、非ワクチン群で比較するものである。Retrospective Study は31編中22編と全体の7割以上を占め、このうち老人ホームなどの施設入所者を対象にしたものが18編、コミュニティーに住む施設非入所者を対象にしたものが4編あった。

1) 施設入所者

①インフルエンザ様疾患に対する感染阻止

18編の論文のうち有意にワクチンが統計学的に有意に有効であったのは4編 (IDNO9, 13, 16, 28) のみであった (表 2-1)。しかしこの4編の論文でも相対危険率は0.35-0.63であった。また6編の論文 (IDNO6, 8, 10, 17, 20, 31) では相対危険率はプラス値を示した (すなわちワクチン群の方が発病率が高かった)。したがって本方法では、施設入所者でのインフルエンザ様疾患に対する感染阻止効果が十分に検出されないことが多いと言える。

②重症化防止

入院に対する効果についての論文は2編 (IDNO9, 28) あり、相対危険率はそれぞれ0.53, 0.19であった。肺炎に対する効果を検討した論文は4編あり (IDNO9, 12, 13, 31)、うち3編 (IDNO12を除く) は統計学的有意差をもってワクチンは有効であり、相対危険率はそれぞれ0.43, 0.26, 0.57であった。死亡に対して検討した論文は6編 (IDNO5, 9, 12, 13, 28, 31) があり、うち3編 (IDNO5, 9, 12) では有意差をもってワクチンは有効であった。残りの3編でも死亡例が少ないため統計学的有意差はなかったが、1編 (IDNO31, 相対危険率0.76) を除いては低い相対危険率であった。

以上のように施設入所者における Retrospective Cohort Study では感染阻止効果を示す論文は少なかったが、重症化阻止、つまり入院・肺炎・死亡などに対しては効果を認めた論文が多かった。

ここで示したように、従来の大多数の高齢者施設での検討はこのタイプの研究によって行われている。しかし、方法論的に大きな問題が指摘されている。一つは流行発生後にワクチン接種の有無を調べるので、ワクチン接種が殆どの場合ランダムには決定されず、ワクチン群と非ワクチン群が同一の条件でないことが多い (病棟が偏っている、ワクチン群に基礎疾患が多い等) 点である。もう一つは流行発生施設が対象になるので、ワクチンの無効であった施設が選択的に選ばれるという可能性がある。更には、それぞれの施設での入所者の総数は限られているので、統計学的に検討しうるサンプルサイズが十分に確保できないという問題もある。

2) 施設非入所者 (コミュニティー)

本手法は1) で示された問題点を少なくしており、最近良く行われている。これは保険 (アメリカでの Health Maintenance Organization: HMO) などの診療記録のデータベースを用い、コミュニティーの高齢者を対象にした大規模な研究方法により、ワクチン効果を評価しようというものである。この方法でも何らかのバイアスのかかる恐れがあるが、大規模の人数を対象にできるという長所がある。

表3に示したように4編 (IDNO4, 23, 26, 30) あったが、いずれの論文でもワクチンの有効性が統計学的に示されている。IDNO4 のリスクなしのグループでは統計学的な有意差を認めなかったが、入院・死亡が少なかったため有意差を認めなかったと考

えられる。IDNO30 の外来受診に対する効果は低かったが、それ以外の死亡・入院に対しては比較的高い有効性を示した。

2. Prospective Cohort (Randomized, Non-Randomized) Study

このタイプの研究は流行発生前にワクチン投与群とワクチン非投与群に分けて、流行が起こった場合に両群の発病率などを比較するものである。この2群に分ける方法として、Randomized と Non-Randomized があり、Randomized では無作為に決め、Non-Randomized では本人の希望による選択、または病棟毎の選択等により意識的に振り分けられる。ワクチン評価についても薬の評価と同様にプラセボを用いた Randomized Prospective Cohort Study が最も客観的な評価となるが、欧米では高齢者に対するインフルエンザワクチン投与は国の方針として確立している国が多いため、倫理的な理由からこのようなデザインの研究を行うことは現在では難しくなっている。

表4に示したように、Randomized で行われているのは2編のみ (IDNO1, 24) であった。IDNO1 は1960年代にアメリカで行われた研究で、IDNO24 は最近オランダで行われたものである。これらの2編の論文はサンプルサイズも大きくかなり正確にワクチンの効果を検討したものと考えられ、いずれも有意の有効性を報告している。ただし IDNO1 では発熱に対して相対危険率 0.04 と非常に高い有効性を示したのに対して、IDNO24 ではいずれの診断基準でも 0.50-0.69 の相対危険率にとどまっている。

Non-Randomized の論文も2編 (IDNO3, 14) ある。IDNO3 では呼吸器疾患の発症阻止の効果としては1973-74年のシーズンを除いて有効性が低かったが、肺炎・死亡に対してはいずれの年でも高い有効性を示した。また IDNO14 では肺炎に対しては有意差がなかったが死亡に対しては有意差があった。

3. Case-Control Study

ワクチンの有効性評価に Case Control Study の手法を用いることは比較的新しいことである。この方法では結果 (インフルエンザ感染、入院、死亡など) が起こってからワクチン接種の有無を調べ、患者 (Case) の性別、年齢、リスク等を一致させて選んだコントロールの両群の接種率と比較し、有効率を計算するというものである。この方法では症例数の少ない結果 (例えば入院・死亡など) に対する効果も検討できる長所がある。また大規模なデータベースなどによって症例数を増やし、より正確な有効率を推定することが可能になる。最近になって、この方法による高齢者におけるワクチンの有効性の検討が報告されるようになった。

表5に示したように、4編の論文のいずれも入院または死亡に対する効果を検討している。IDNO22 の死亡に対する効果以外は全て統計学的な有意差をもってワクチンは有効であった。しかし有効率については30-40%台の低いものが多かった。

4. Meta-Analysis

この方法は過去に報告された複数の報告をまとめてそれらの報告全体の方向性を検討するものである。ことにインフルエンザワクチンなどのように年毎の流行株・流行の程度などさまざまな要因によって結果が左右される場合には、有効な方法であると言える。

表6に示したように、2編の Meta-analysis いずれでもインフルエンザワクチンは高齢者においても有効という結論である。ここでも死亡に対しての方が感染に対する効果よりも高い有効性を示している。

5. インフルエンザワクチンの効果判定を困難にしている一般的な要因の検討

1) 低い感染阻止効果

例えば麻疹ワクチンにみられるような90%を越える感染阻止効果は通常得られず、低い効果を統計学的に検出するためにサンプルサイズを大きくするなどの方法が必要となる。

2) 非特異的な症状

発熱、咳、咽頭痛など他の気道感染症にも広くみられる症状が主体で、臨床症状からのみインフルエンザと診断することは非常に困難である。

3) 検査診断の困難性

検査診断にはウイルス分離、抗体検査、抗原検出、PCRなどが行われているが、感度、特異性ともに優れた検査診断は未だ確立されていない。

4) ウイルスの抗原変異

インフルエンザウイルスは毎年のように抗原変異を起こすことが知られている。これに対応すべく、ワクチン株の選定が行われる訳であるが、シーズンによっては流行株とワクチン株が異なることがある。またその違いの程度もシーズンによって様々であり、一つのシーズンでのワクチンの評価が一般化できない可能性がある。

5) さまざまな抗体保有状況

インフルエンザはほぼ毎年世界の多くの地域で流行しており、乳児を除けば殆どの人はいくつものインフルエンザ感染を過去に受けていることになる。ワクチン投与前にある既存の抗体はワクチンの効果に影響を及ぼすので、評価の対象となる集団の抗体保有状況によってワクチンの効果が異なる。

6) 流行の多様性

前述の抗原変異以外にも流行の規模、後発年齢、臨床症状などは流行ごとによってそれぞれ異なる。したがって同じ方法を用いても結果はシーズンによって異なるということが起こりうる。

7) ウイルス暴露の多様性

ワクチン評価の前提として、ワクチン群と非ワクチン群が同じようにウイルスの暴

露をおける必要があるが、実際のインフルエンザの流行においては各個人のウイルス暴露の程度は一様でない。例えば老人ホームなどでも施設ごとに流行の程度は異なるし、同一の施設であっても、階あるいは部屋によって流行の程度が違うということが起こり得る。

特に高齢者はつぎに挙げるような特徴がありワクチンの評価はさらに難しくなる。

1) 低い効果

高齢者においては健康成人と比べると感染阻止率などの効果はさらに低くなる。

2) 低い抗体反応

高齢者では抗体反応が十分でなく、抗体検査による評価がさらに難しくなる。

3) 非特異的症状

高齢者のインフルエンザ感染では高熱などの全身症状を伴わない例も多く、痴呆症などのある例では咽頭痛、筋肉痛などの自覚症状が不明なことが多い。

IV.結論

Medline 検索により、1980年から1998年11月に発表された高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性につき、31編の論文の文献的考察を行った。

研究手法として Retrospective Cohort Study, Prospective Cohort Study, Case-Control Study, Meta-Analysis と4つの方法が行われ、いずれの方法に於いても入院・肺炎・死亡など重症化の阻止には比較的高い有効性を示した。一方、感染阻止については区々であり、この傾向はこれまで汎用された高齢者施設入所者を対象とした Retrospective Cohort Study で顕著に見られた。この一定しない結果が得られる原因として、既述したインフルエンザワクチンの感染阻止効果判定を困難にしている一般的な要因に加え、研究方法にも起因すると思われた。最近では、これらのバイアスを少なくする他の手法が導入され、そえらの多くの論文では有意の有効性を示している。しかし、健康成人での有効性に比べると、高齢者に於いては低いものが多かった。

(表1) 高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する論文一覧

IDNO	著者	年	雑誌	巻	号	ページ	研究の種類	対象
2	Ruben, F. L., et al.	1974	Jama	230	6	863-6	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
5	Goodman, R. A., et al.	1982	Jama	247	10	1451-3	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
6	Duthie, E. H., Jr., et al.	1984	Wis Med J	83	2	11-2	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
7	Arroyo, J. C., et al.	1984	Am J Infect Control	12	6	329-34	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
8	Anonymous	1985	MMWR Morb Mortal Wkly Rep	34	31	478-82	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
9	Patriarca, P. A., et al.	1985	Jama	253	8	1136-9	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
10	Horman, J. T., et al.	1986	Am J Public Health	76	5	501-4	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
11	Strassburg, M. A., et al.	1986	Vaccine	4	1	38-44	Retrospective Cohort + Meta-Analysis	高齢者(施設入所者)
12	Saah, A. J., et al.	1986	Arch Intern Med	146	12	2353-7	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
13	Meiklejohn, G., et al.	1987	J Am Geriatr Soc	35	8	742-6	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
15	Currier, M., et al.	1988	Md Med J	37	10	781-3	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
16	Meiklejohn, G., et al.	1989	J Am Geriatr Soc	37	5	407-10	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
17	Cartter, M. L., et al.	1990	Infect Control Hosp Epidemiol	11	9	473-8	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
19	Taylor, J. L., et al.	1992	Infect Control Hosp Epidemiol	13	2	93-7	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
20	Coles, F. B., et al.	1992	J Am Geriatr Soc	40	6	589-92	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
28	Findlater, R.	1995	Can Commun Dis Rep	21	7	61-4	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
29	Morens, D. M., et al.	1995	Infect Control Hosp Epidemiol	16	5	275-80	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
31	Libow, L. S., et al.	1996	J Am Geriatr Soc	44	10	1153-7	Retrospective Cohort	高齢者(施設入所者)
4	Barker, W. H., et al.	1980	Jama	244	22	2547-9	Retrospective Cohort	高齢者(コミュニティー)
23	Nichol, K. L., et al.	1994	N Engl J Med	331	12	778-84	Retrospective Cohort	高齢者(コミュニティー)
26	Fleming, D. M., et al.	1995	Epidemiol Infect	115	3	581-9	Retrospective Cohort	高齢者(コミュニティー)
30	Nichol, K. L., et al.	1996	Gerontology	42	5	274-9	Retrospective Cohort	高齢者(コミュニティー)
1	Stuart, W. H., et al.	1969	Jama	209	2	232-8	Prospective Cohort(Randomized)	高齢者(コミュニティー)
24	Govaert, T. M., et al.	1994	Jama	272	21	1661-5	Prospective Cohort(Randomized)	高齢者(コミュニティー)
3	Howells, C. H., et al.	1975	Lancet	1	7903	381-3	Prospective Cohort(Non-Randomized)	高齢者(施設入所者)
14	Gross, P. A., et al.	1988	Arch Intern Med	148	3	562-5	Prospective Cohort(Non-randomized)	高齢者(施設入所者)
18	Foster, D. A., et al.	1992	Am J Epidemiol	136	3	296-307	Case Control	高齢者(コミュニティー)
21	Fedson, D. S., et al.	1993	Jama	270	16	1956-61	Case Control	高齢者(コミュニティー)
22	Mullooly, J. P., et al.	1994	Ann Intern Med	121	12	947-52	Case Control	高齢者(コミュニティー)
27	Ohmit, S. E., et al.	1995	Int J Epidemiol	24	6	1240-8	Case Control	高齢者(コミュニティー)
25	Gross, P. A., et al.	1995	Ann Intern Med	123	7	518-27	Meta Analysis	高齢者

(表2) 高齢者施設入所者を対象としたRetrospective Cohort Studyの結果

(表2-1)インフルエンザ様疾患に対する効果

IDNO	ワクチン接種者			ワクチン非接種者			有効率	95%信頼区間	相対危険率	95%信頼区間	p-value
	総数	患者数	発病率	総数	患者数	発病率					
2	200	36	18.0%	105	20	19.0%	5.5%	-55-42%	0.95	0.58-1.55	0.8
5	36	6	16.7%	84	24	28.6%	42%	-30-74%	0.58	0.26-1.30	0.17
6	154	24	15.6%	46	2	4.3%	-258%	-1340-12%	3.58	0.88-14.6	0.7
7	26	10	38.5%	90	44	48.9%	21%	-34-54%	0.79	0.46-1.34	0.47
8	432	102	23.6%	199	42	21.1%	-21%	-237-56%	1.21	0.44-3.37	0.7
9	548	113	20.6%	470	155	33.0%	37%	23-49%	0.63	0.51-0.77	<0.0001
10	100	22	22.0%	59	12	20.3%	-21%	-237-56%	1.21	0.44-3.37	0.7
11	65	31	47.7%	19	11	57.9%	10%	-41-42%	0.9	0.58-1.41	0.67
13	36	14	38.9%	19	16	84.2%	54%	27-71%	0.46	0.29-0.73	0.0013
15	87	36	41.4%	34	15	44.1%	6%	-48-40%	0.94	0.60-1.48	0.78
16	64	13	20.3%	17	10	58.8%	65%	35-82%	0.35	0.18-0.65	0.0017
17	419	153	36.5%	197	42	21.3%	-52%	-107-12%	1.52	1.12-2.07	0.048
19	45	25	55.6%	52	27	51.9%	-7%	-55-26%	1.07	0.74-1.55	0.49
20	112	34	30.4%	12	3	25.0%	-21%	-237-56%	1.21	0.44-3.37	0.81
28	286	106	37.1%	22	14	63.6%	41%	17-59%	0.59	0.41-0.88	0.014
29	37	10	27.0%	3	1	33.3%	19%	-338-85%	0.81	0.15-4.38	0.81
31	386	111	28.8%	113	28	24.8%	-16%	-66-19%	1.16	0.81-1.66	0.49

(表2-2)入院に対する効果

IDNO	ワクチン接種者			ワクチン非接種者			有効率	95%信頼区間	相対危険率	95%信頼区間	p-value
	総数	患者数	発病率	総数	患者数	発病率					
9	548	19	3.5%	470	31	6.6%	47.4%	8.2-69.9%	0.53	0.30-0.92	<u>0.021</u>
28	284	5	1.8%	22	2	9.1%	80.6%	5.8-96%	0.19	0.04-0.94	<u>0.027</u>

(表2-3)肺炎に対する効果

IDNO	ワクチン接種者			ワクチン非接種者			有効率	95%信頼区間	相対危険率	95%信頼区間	p-value
	総数	患者数	発病率	総数	患者数	発病率					
9	548	22	4.0%	470	45	9.6%	57.2%	29.8-73.9%	0.43	0.26-0.70	<u>0.0005</u>
12	463	23	5.0%	448	31	6.9%	28.2%	-21.2-57.5%	0.72	0.43-1.21	0.21
13	36	4	11.1%	19	8	42.1%	73.6%	23.5-90.9%	0.26	0.09-0.76	0.008
31	111	34	30.6%	28	15	53.6%	42.8%	10.8-63.3%	0.57	0.37-0.89	<u>0.023</u>

(表2-4)死亡に対する効果

IDNO	ワクチン接種者			ワクチン非接種者			有効率	95%信頼区間	相対危険率	95%信頼区間	p-value
	総数	患者数	発病率	総数	患者数	発病率					
5	36	0	0.0%	84	9	10.7%	100.0%				<u>0.041</u>
9	548	6	1.1%	470	21	4.5%	75.5%	39.8-90%	0.25	0.10-0.60	<u>0.00084</u>
12	23	5	21.7%	31	20	64.5%	66.3%	23.6-85.1%	0.34	0.15-0.76	<u>0.0018</u>
14	36	1	2.8%	19	3	15.8%	82.4%	-57.8-98%	0.18	0.02-1.58	<u>0.07</u>
28	284	7	2.5%	22	2	9.1%	72.9%	-22.8-94%	0.27	0.06-1.23	0.27
31	111	6	5.4%	28	2	7.1%	24.3%	-255-83.9%	0.76	0.16-3.55	0.724

(表3) コミュニティーの高齢者を対象としたRetrospective Cohort Studyの要約

IDNO	End Point	ワクチン接種あり			ワクチン接種なし			有効率	95% CI	相対危険率 95% CI	p-value
		総数	患者	発病率	総数	患者	発病率				
4	入院	リスク無	740	0	0.0%	5200	13	0.3%	100%		0.25
		リスク有	1100	2	0.2%	3700	24	0.6%	72%		<u>0.042</u>
	死亡	リスク無	740	0	0.0%	5200	3	0.1%	100%		0.5
		リスク有	1100	0	0.0%	3700	13	0.4%	100%		<u>0.034</u>
23	入院 (インフルエンザ もしくは肺炎)		11483		0.30%	14049		0.53%		<u>48-57%</u>	<u>0.002</u>
			15288		0.54%	11081		1.12%			<u><0.001</u>
			14647		0.43%	11979		0.83%			<u>0.001</u>
26	死亡 (呼吸器疾患による)		599	3	0.5%	7932	84	1.1%	74.7% <u>21-92%</u>	0.25 <u>0.08-0.79</u>	<u>0.012</u>
30	外来受診(インフルエンザまたは肺炎)		41418		0.29%	37109		0.35%	17.1%		<u>0.014</u>
	入院(インフルエンザまたは肺炎)		41418		0.04%	37109		0.08%	51.2%		<u><0.001</u>
	死亡(すべての原因)		41418			37109		45.0%			<u><0.001</u>

(表4) 高齢者におけるProspective Studyの要約

IDNO	研究の種類	対象	End Point	ワクチン接種あり			ワクチン接種なし			有効率	95%信頼区間	Relative Risk	95%信頼区間	p-value
				総数	患者	発病率	総数	患者	発病率					
1	Randomized	高齢者(コミュニティー)	発熱	528	1	0.2%	1555	78	5.0%	96%	<u>73-99%</u>	0.04	<u>0.01-0.27</u>	<u><0.05</u>
			入院	528	4	0.8%	1555	39	2.5%	70%	<u>16-89%</u>	0.30	<u>0.11-0.84</u>	<u><0.05</u>
			死亡	528	0	0.0%	1555	10	0.6%					<u><0.05</u>
24	Randomized	高齢者(コミュニティー)	抗体上昇	924	41	4.4%	911	80	8.8%	50%	<u>39-65%</u>	0.50	<u>0.35-0.61</u>	<u><0.05</u>
			医師のInfluenzaの診断	924	17	1.8%	911	31	3.4%	47%	<u>27-61%</u>	0.53	<u>0.39-0.73</u>	<u><0.05</u>
			Influnzaの自己診断	924	62	6.7%	911	89	9.8%	31%	<u>13-50%</u>	0.69	<u>0.50-0.87</u>	<u><0.05</u>
3	Non-Randomized	高齢者(施設入所者) 1971-72	呼吸器疾患	134	17	12.7%	356	57	16.0%	21%	-31-52%	0.79	0.48-1.31	0.35
			肺炎	134	2	1.5%	356	18	5.1%	70%	26-93%	0.30	0.07-1.26	0.07
			死亡	134	1	0.7%	356	15	4.2%	82%	-33-98%	0.18	0.02-1.33	0.054
		1972-73	呼吸器疾患	123	16	13.0%	267	43	16.1%	19%	-38-53%	0.81	0.47-1.38	0.43
			肺炎	123	3	2.4%	267	28	10.5%	77%	<u>25-93%</u>	0.23	<u>0.07-0.75</u>	<u>0.0063</u>
			死亡	123	3	2.4%	267	22	8.2%	70%	<u>3-91%</u>	0.30	<u>0.09-0.97</u>	<u>0.03</u>
		1973-74	呼吸器疾患	183	0	0.0%	287	13	4.5%	100%		0.00		<u>0.0035</u>
			肺炎	183	0	0.0%	287	11	3.8%	100%		0.00		<u>0.0073</u>
			死亡	183	0	0.0%	287	11	3.8%	100%		0.00		<u>0.0073</u>
14	Non-randomized	高齢者(施設入所者)	肺炎	181	6	3.3%	124	8	6.5%	49%	-44-92%	0.51	0.08-1.4	0.2
			死亡	181	13	7.2%	124	12	9.7%	70%	<u>23-79%</u>	0.30	<u>0.21-0.77</u>	<u>0.0045</u>

(表5) 高齢者を対象としたケースコントロールスタディーの要約

IDNO	End Point	患者			コントロール			有効率	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間	p-value
		総数	接種者	%接種者	総数	接種者	%接種者					
18	インフルエンザによる入院	185	60	32.4%	671	256	38.2%	45%	14-64%	0.55	0.36-0.86	<0.05
21	インフルエンザによる入院	976			976			32%	9-52%			<0.05
	インフルエンザによる死亡	198			198			65%	22-84%			<0.05
	インフルエンザによる入院	878			878			38%	19-52%			<0.05
	インフルエンザによる死亡	159			159			54%	7-78%			<0.05
22	インフルエンザによる入院	765			1474			30%	17-42%	0.69	0.57-0.83	<0.001
	インフルエンザによる死亡	106			1474			33%	-7-58%	0.67	0.42-1.06	0.093
	インフルエンザによる入院	129			2291			40%	1-64%	0.60	0.35-0.99	0.045
27	インフルエンザによる入院	275			675			31%	4-51%	0.69	0.49-0.96	0.026
		364			819			32%	7-50%	0.68	0.50-0.93	0.016

(表6) 高齢者におけるMeta-analysisの要約

IDNO	End Point		検討論文数	有効率(%)	95%信頼区間	p-value
11	感染	施設入所者	21	33	15-48	<0.001
		非施設入所者	9	5	-6-14	0.07
	死亡	施設入所者	16	77	61-83	<0.001
		非施設入所者	7	47	5-70	0.05
25	呼吸器疾患		23	56	39-68	
		肺炎	16	53	35-66	
		入院	9	48	28-65	
		死亡	30	68	56-76	

(文献リスト)

IDNO	1				
著者 (Authors)	Stuart, W. H. Dull, H. B. Newton, L. H. McQueen, J. L. Schiff, E. R.				
タイトル (Title)	Evaluation of monovalent influenza vaccine in a retirement community during the epidemic of 1965-66				
Journal	JAMA	Year	1969		
Volume	209	No	2	Pages	232-8

IDNO	2				
著者 (Authors)	Ruben, F. L. Johnston, F. Streiff, E. J.				
タイトル (Title)	Influenza in a partially immunized aged population. Effectiveness of killed Hong Kong vaccine against infection with the England strain				
Journal	JAMA	Year	1974		
Volume	230	No	6	Pages	863-6

IDNO	3				
著者 (Authors)	Howells, C. H. Vesselinova-Jenkins, C. K. Evans, A. D. James, J.				
タイトル (Title)	Influenza vaccination and mortality from bronchopneumonia in the elderly				
Journal	Lancet	Year	1975		
Volume	1	No	7903	Pages	381-3

IDNO	4				
著者 (Authors)	Barker, W. H. Mullooly, J. P.				
タイトル (Title)	Influenza vaccination of elderly persons. Reduction in pneumonia and influenza hospitalizations and deaths				
Journal	JAMA	Year	1980		
Volume	244	No	22	Pages	2547-9

IDNO	5				
著者 (Authors)	Goodman, R. A. Orenstein, W. A. Munro, T. F. Smith, S. C. Sikes, R. K.				
タイトル (Title)	Impact of influenza A in a nursing home				
Journal	JAMA	Year	1982		
Volume	247	No	10	Pages	1451-3

IDNO	6				
著者 (Authors)	Duthie, E. H., Jr. Rabinovitch, R. A. Rose, H. D. Tsitouras, P. Gambert, S. R.				
タイトル (Title)	Effectiveness of influenza vaccination in a long-term care setting				
Journal	Wis Med J	Year	1984		
Volume	83	No	2	Pages	11-2

IDNO	7				
著者 (Authors)	Arroyo, J. C. Postic, B. Brown, A. Harrison, K. Birgenheier, R. Dowda, H.				
タイトル (Title)	Influenza A/Philippines/2/82 outbreak in a nursing home: limitations of influenza vaccination in the aged				

Journal	Am J Infect Control			Year	1984
Volume	12	No	6	Pages	329-34

IDNO	8				
著者 (Authors)	Anonymous				
タイトル (Title)	Outbreaks of influenza among nursing home residents--Connecticut, United States				
Journal	MMWR			Year	1985
Volume	34	No	31	Pages	478-82

IDNO	9				
著者 (Authors)	Patriarca, P. A. Weber, J. A. Parker, R. A. Hall, W. N. Kendal, A. P. Bregman, D. J. Schonberger, L. B.				
タイトル (Title)	Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic				
Journal	Jama			Year	1985
Volume	253	No	8	Pages	1136-9

IDNO	10				
著者 (Authors)	Horman, J. T. Stetler, H. C. Israel, E. Sorley, D. Schipper, M. T. Joseph, J. M.				
タイトル (Title)	An outbreak of influenza A in a nursing home				
Journal	Am J Public Health			Year	1986
Volume	76	No	5	Pages	501-4

IDNO	11				
著者 (Authors)	Strassburg, M. A. Greenland, S. Sorvillo, F. J. Lieb, L. E. Habel, L. A.				
タイトル (Title)	Influenza in the elderly: report of an outbreak and a review of vaccine effectiveness reports				
Journal	Vaccine			Year	1986
Volume	4	No	1	Pages	38-44

IDNO	12				
著者 (Authors)	Saah, A. J. Neufeld, R. Rodstein, M. La Montagne, J. R. Blackwelder, W. C. Gross, P. Quinnan, G. Kaslow, R. A.				
タイトル (Title)	Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population				
Journal	Arch Intern Med			Year	1986
Volume	146	No	12	Pages	2353-7

IDNO	13				
著者 (Authors)	Meiklejohn, G. Hall, H.				
タイトル (Title)	Unusual outbreak of influenza A in a Wyoming nursing home				
Journal	J Am Geriatr Soc			Year	1987
Volume	35	No	8	Pages	742-6

IDNO	14				
------	----	--	--	--	--

著者 (Authors)	Gross, P. A. Quinnan, G. V. Rodstein, M. LaMontagne, J. R. Kaslow, R. A. Saah, A. J. Wallenstein, S. Neufeld, R. Denning, C. Gaerlan, P.		
タイトル (Title)	Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study		
Journal	Arch Intern Med	Year	1988
Volume	148	No	3 Pages 562-5

IDNO	15		
著者 (Authors)	Currier, M. Coffman, T. Boyd, P. Fremd, B. Israel, E.		
タイトル (Title)	Influenza vaccine efficacy in a Maryland nursing home		
Journal	Md Med J	Year	1988
Volume	37	No	10 Pages 781-3

IDNO	16		
著者 (Authors)	Meiklejohn, G. Hoffman, R. Graves, P.		
タイトル (Title)	Effectiveness of influenza vaccine when given during an outbreak of influenza A/H3N2 in a nursing home		
Journal	J Am Geriatr Soc	Year	1989
Volume	37	No	5 Pages 407-10

IDNO	17		
著者 (Authors)	Carter, M. L. Renzullo, P. O. Helgerson, S. D. Martin, S. M. Jekel, J. F.		
タイトル (Title)	Influenza outbreaks in nursing homes: how effective is influenza vaccine in the institutionalized elderly?		
Journal	Infect Control Hosp Epidemiol	Year	1990
Volume	11	No	9 Pages 473-8

IDNO	18		
著者 (Authors)	Foster, D. A. Talsma, A. Furumoto-Dawson, A. Ohmit, S. E. Margulies, J. R. Arden, N. H. Monto, A. S.		
タイトル (Title)	Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly		
Journal	Am J Epidemiol	Year	1992
Volume	136	No	3 Pages 296-307

IDNO	19		
著者 (Authors)	Taylor, J. L. Dwyer, D. M. Coffman, T. Groves, C. Patel, J. Israel, E.		
タイトル (Title)	Nursing home outbreak of influenza A (H3N2): evaluation of vaccine efficacy and influenza case definitions		
Journal	Infect Control Hosp Epidemiol	Year	1992
Volume	13	No	2 Pages 93-7

IDNO	20		
著者 (Authors)	Coles, F. B. Balzano, G. J. Morse, D. L.		
タイトル (Title)	An outbreak of influenza A (H3N2) in a well immunized nursing		

(Title)	home population				
Journal	J Am Geriatr Soc			Year	1992
Volume	40	No	6	Pages	589-92

IDNO	21				
著者 (Authors)	Fedson, D. S. Wajda, A. Nicol, J. P. Hammond, G. W. Kaiser, D. L. Roos, L. L.				
タイトル (Title)	Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba				
Journal	JAMA			Year	1993
Volume	270	No	16	Pages	1956-61

IDNO	22				
著者 (Authors)	Mullooly, J. P. Bennett, M. D. Hornbrook, M. C. Barker, W. H. Williams, W. W. Patriarca, P. A. Rhodes, P. H.				
タイトル (Title)	Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization				
Journal	Ann Intern Med			Year	1994
Volume	121	No	12	Pages	947-52

IDNO	23				
著者 (Authors)	Nichol, K. L. Margolis, K. L. Wuorenma, J. Von Sternberg, T.				
タイトル (Title)	The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community				
Journal	N Engl J Med			Year	1994
Volume	331	No	12	Pages	778-84

IDNO	24				
著者 (Authors)	Govaert, T. M. Thijs, C. T. Masurel, N. Sprenger, M. J. Dinant, G. J. Knotterus, J. A.				
タイトル (Title)	The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial				
Journal	JAMA			Year	1994
Volume	272	No	21	Pages	1661-5

IDNO	25				
著者 (Authors)	Gross, P. A. Hermogenes, A. W. Sacks, H. S. Lau, J. Levandowski, R. A.				
タイトル (Title)	The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature				
Journal	Ann Intern Med			Year	1995
Volume	123	No	7	Pages	518-27

IDNO	26				
著者 (Authors)	Fleming, D. M. Watson, J. M. Nicholas, S. Smith, G. E. Swan, A. V.				
タイトル (Title)	Study of the effectiveness of influenza vaccination in the elderly in the epidemic of 1989-90 using a general practice database				
Journal	Epidemiol Infect			Year	1995
Volume	115	No	3	Pages	581-9

IDNO	27				
著者 (Authors)	Ohmit, S. E. Monto, A. S.				
タイトル (Title)	Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons				
Journal	Int J Epidemiol	Year	1995		
Volume	24	No	6	Pages	1240-8

IDNO	28				
著者 (Authors)	Findlater, R.				
タイトル (Title)	An influenza A outbreak in an Ontario nursing home: estimates of vaccine efficacy				
Journal	Can Commun Dis Rep	Year	1995		
Volume	21	No	7	Pages	61-4

IDNO	29				
著者 (Authors)	Morens, D. M. Rash, V. M.				
タイトル (Title)	Lessons from a nursing home outbreak of influenza A				
Journal	Infect Control Hosp Epidemiol	Year	1995		
Volume	16	No	5	Pages	275-80

IDNO	30				
著者 (Authors)	Nichol, K. L. Margolis, K. L. Wouremna, J. von Sternberg, T.				
タイトル (Title)	Effectiveness of influenza vaccine in the elderly				
Journal	Gerontology	Year	1996		
Volume	42	No	5	Pages	274-9

IDNO	31				
著者 (Authors)	Libow, L. S. Neufeld, R. R. Olson, E. Breuer, B. Starer, P.				
タイトル (Title)	Sequential outbreak of influenza A and B in a nursing home: efficacy of vaccine and amantadine				
Journal	J Am Geriatr Soc	Year	1996		
Volume	44	No	10	Pages	1153-7

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
新型インフルエンザウイルスの出現のメカニズムとその対策. 小児科診療. 62, 340-345.	1999		喜田 宏
新型インフルエンザの発生メカニズムと対策. 学術月報. 52, 182-187.	1999		喜田 宏
Antigenic and genetic analyses of H5 influenza viruses isolated from wild ducks in Asia. Jpn J Vet Res (in press)	1999		Imai, M., Takada, A., Okazaki, K., and Kida, H.
Potentially virulent Newcastle disease viruses are maintained in migratory waterfowl populations. Jpn. J. Vet. Res., 45, 207-215.	1998		Takakuwa, H., Ito, T., Takada, A., Takakuwa, H., Ito, T., Takada, A., Okazaki, K. and Kida, H.
Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. J. Virol. 72, 7367-7373.	1998		Ito, T., Couceiro, J.N.S.S., Kelm, S., Baum, L.G., Krauss, S., Castrucci, M.R., Donatelli, I., Kida, H., Paulson, J.C., Webster, R.G. and Kawaoka, Y.
M protein correlates with the receptor-binding specificity of haemagglutinin protein of reassortant influenza A(H1N1)virus. J. Gen. Virol. 79, 2425-2434.	1998		中島捷久
インフルエンザのウイルス学。臨床と微生物 25、645-653.	1998		小田切 孝人
インフルエンザウイルスの生態。Infection Control 7、16-21.	1998		小田切 孝人