

執筆者

氏名	所属
鷺尾 昌一	札幌医科大学医学部公衆衛生学
小林 幸太	札幌医科大学医学部公衆衛生学
星 淑玲	筑波大学社会医学系
佐藤 康仁	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座
利根川 賢	名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科
林 嘉光	名古屋市厚生院附属病院
清水なつき	岐阜大学大学院医学研究科社会医学
小笹晃太郎	京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター 社会医学人文科学部門
川人 豊	京都府立医科大学第一内科
田中 隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
山下 昭美	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
岡田三津子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
藤枝 恵	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
竹下 節子	東海大学福岡短期大学情報処理科
井出 三郎	聖マリア学院短期大学
原 めぐみ	佐賀医科大学社会医学講座予防医学

第2分科会では、現在までに公表されているインフルエンザワクチンの有効性に関する主要な文献を読解して紹介することを目的として抄訳集を作成した。すなわち、1966年以降のMedlineデータベースにおいてinfluenza、vaccine/vaccination、efficacy/effectiveness、およびepidemiologyをキーワードとして抽出した論文より、主任研究者（廣田）が約90編を選択し、それを研究協力者に1人数編ずつ提示し、各研究協力者が原則として1人2編を選択して抄訳した。したがって、今回抄訳した論文が必ずしも過去の代表的論文を網羅できていないことに留意されたい。本年の経験より、インフルエンザワクチン有効性の文献検索は容易ではないために、次年度は検索法についてさらに検討を深める予定である。

2002年11月12～14日に抄訳担当の研究協力者および助言者が集まってワークショップを行い、論文紹介およびインフルエンザワクチンの有効性を評価するために必要な事項に関する勉強を行った。その時の討論を基盤として、本年度に抄訳した34編のインフルエンザワクチンの有効性評価の論文を、研究デザイン、対象集団、結果指標の種類などの観点からいくつかの類型に分け、それぞれの主な偏りや交絡因子などの特徴を以下に記載する。なお、[]内は抄訳論文の番号である。

1. 有効性評価の論文の類型

A) 研究デザイン

1) 症例対照研究

インフルエンザ罹患例または死亡例などの症例と対照との間でのワクチン接種歴を比較したものである。古くは施設を単位として比較した論文[1]があるが、個人を単位とした比較が主流である[2, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 18, 19, 23]。ケースコホート研究の手法を取り入れた論文もある[23]。

対照者は、性・年齢（および地域研究では地域）をマッチさせたインフルエンザ非罹患患者とするか、あるいは対象集団内でのインフルエンザ非罹患患者を総体として対照群としている。インフルエンザによる死亡者を症例とし、評価対象としたワクチン接種シーズンの1年後のシーズンに死亡した者を対照とした研究がある[12]。

2) 観察的前向き研究

ワクチン接種群と非接種群の間でシーズン中のインフルエンザ罹患を比較したもので、ワクチン接種の有無を割り付けたものではない場合である[3, 9, 15, 16, 17, 21, 22, 25, 28, 30, 31, 32, 33, 34]。比較する集団をワクチン接種時に設定した本来の前向き研究と、シーズン終了後に接種・非接種に関する情報を収集したいわゆる後向き前向き研究とがあるが、インフルエンザワクチンの有効性の評価に関しては情報の質に大きな差はないと考えられるために、あえて区別する必要はないと思われる。

3) 介入的前向き研究

ワクチン接種群と非接種群を割り付けて実施した研究であり、無作為化二重盲検法によるもの[8, 13, 14, 21]と、プラセボを用いない無作為化法によるもの[26, 27]がある。

4) その他

ワクチンを毎年連続接種した場合の予防効果の変化に関するメタアナリシス[24]、ワクチン接種行動に関連する要因の横断的解析[20]、インフルエンザ流行時におけるワクチン有効性の数学的モデルに関する論文[4]がある。

そのほかに、特殊な仮説の設定のしかたとして、以下のものがあげられる。

- ・経年接種によって効果が減弱するのではないかという仮説の検証（効果の減弱はみられない）[21,24]
- ・肺炎球菌ワクチンとの相互作用・副作用等に関する研究（同時接種のほうが、効果が高そうであるが、肺炎球菌ワクチンは毎年接種する必要がない）[15,32]
- ・アマンタジンを予防投与や治療投与して併用したときの効果に関する研究[3,17]
- ・ワクチン接種行動に関連する要因の解析[20, 25]
- ・小児のぜんそく増悪防止の検証[31]
- ・子供へのインフルエンザワクチン接種が家族の発熱性呼吸器疾患による医療機関受療を防ぐかを検証[27]

B) 対象集団

まず、老人福祉施設などの入所者を対象とした論文[1, 2, 3, 17, 28, 34]がある。特異な例として AIDS・精神疾患患者およびその施設職員を対象とした論文[29]がある。次に、地域住民や健康保険組織の加入者などの一般住民（多くはそのうちの高齢者）を対象とした論文[5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 30, 31, 32, 33]があるが、その中でも、インフルエンザのハイリスク群[7]、慢性肺疾患患者[22]、ぜんそく患者[31]、糖尿病患者[19]などを対象としたものもある。そのほかには、軍人家族を対象とした論文[26, 27]や、ワクチン接種行動に関する研究で医療従事者を対象としたもの[20]がある。

C) インフルエンザ罹患・死亡の定義

まず、1)発熱（37.8℃以上等）を主とする症状による定義が用いられている[1, 2, 3, 5, 8, 13, 14, 17, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 34]。これに、2)インフルエンザウイルスの分離、および急性期と回復期における血清抗体価4倍以上の上昇などの、ウイルス学および血清学的定義を併用している論文[2, 3, 8, 23, 25]がある。一方、3)地域の疾病登録や死亡票、保険組織の支給記録などにおいて、インフルエンザや肺炎の診断コード（ICD-9: 480-487）による受療・入院などの記録を抽出することによって、インフルエンザの罹患患者または死亡者を同定する方法も用いられている[5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 22, 30, 32, 33]。

前向き研究においてはインフルエンザの罹患率、受療率、入院率等を接種群と非接種群で比較し、症例対照研究においてはオッズ比を算出し、それぞれワクチン接種による予防効果、すなわち有効性を評価している。

これらの定義を用いたときの特徴として次のことがあげられる。まず、症状に基づく診断では当然のことながら他疾患の混入による誤分類がある。これは、インフルエンザ流行最盛期を特定してその間の症状、特に高熱に絞るなどの操作を行うことによって、特異度を高めることができると考えられる。しかし、疾病登録等による資料ではこれらの症状に関する詳細な情報が得られ

にくいために誤分類が大きくなるおそれがある。なお、血清診断ではインフルエンザ血清抗体価の上昇が頭打ち現象を起こすことによって診断不可能となるおそれがあるが、症状による診断を併用することによって補完することができる。

D) 主な偏り、交絡など

インフルエンザワクチンの有効性の評価に影響を与える要因として、観察的研究の場合には、症例対照研究でも前向き研究でも、インフルエンザ予防接種を受ける人に関する self-selection bias が生じる。多くの論文において、対象者についてインフルエンザに罹りやすい基礎疾患（慢性肺疾患、糖尿病など）や喫煙などの生活習慣に関する情報を収集して調整因子として用いている。施設を観察単位とした論文[1]では、インフルエンザに感受性のある入居者の割合を調整因子として使用している。

インフルエンザ罹患ハイリスク群の人に対する接種勧奨が行われたとすると、これらの人はインフルエンザに感染した場合に発病しやすく、また重症化し、死亡しやすいために、結果として得られた評価はワクチンの本来の有効性を過小評価している可能性がある。この影響は特に施設入所者を対象とした研究で大きいと思われる。この偏りを除くために、共存する主要な疾患や喫煙等の生活習慣を調査して、それらで調整することが必要となる。

一方、対象集団が健康な地域住民である場合などに、一般的な接種勧奨に対して健康に関心の高い人が好んで接種する傾向がみられることも多い。これらの人は、健康度の高い人、生活習慣のよい人、社会経済状態のよい人、インフルエンザ罹患の予防的保健行動を取りやすい人であるため、インフルエンザ罹患リスクが低い。したがって、結果として得られた評価はワクチンの本来の有効性を過大評価している可能性がある。この偏りを修正する方法として、インフルエンザ罹患とワクチン接種行動の両者に関係すると思われる、対象者の健康度や生活習慣などを総合的に調べて調整することや、インフルエンザ流行期以外の呼吸疾患等の罹患・死亡状況を接種群・非接種群で比較して補正考察することなどが考えられる。

E) その他

今回抄訳した論文中で直接に言及されていないことも、インフルエンザワクチンの有効性を評価するときに考慮する必要がある。

まず、高齢者などでは過去にインフルエンザに罹患した経験があるので、ワクチンの有効性を評価したシーズンの流行株と抗原性が同一または類似した株に過去に自然感染したことがあれば、今回の流行株に対してはワクチン接種の有無にかかわらず感受性が低下している（＝感染しない）と考えられる。すなわち、ワクチンの有効性が過小評価される。

また、評価の対象となるワクチン株の抗原性と多少異なった抗原性を持つ株に過去に感染していた場合、ワクチンの接種によってその株に対する抗体価が上昇することがあり、これを「既存抗体の共上がり現象」と呼んでいる。ワクチンの有効性を評価したシーズンの流行株とワクチン株との抗原性が全く異なるために本来ならワクチンの予防効果がみられないはずであっても、「共上がり」した抗体と流行株との抗原性が類似していた場合には、その共上がりした抗体による予防効果がみられる。すなわち、ワクチン株と流行株が一致しなくても有効性が期待できる。このように、高齢者などの過去にさまざまなインフルエンザウイルス株に感染してきたと考えられる

研究対象集団では、過去のインフルエンザウイルス曝露経験が有効性評価の結果に影響をあたえらると考えられる。

用語に関する件として、本抄訳中では、評価シーズン中のインフルエンザの累積罹患を「発病率 (attack rate)」とよび、単位期間あたりの「罹患率」と区別することとする。解析方法として前者には Logistic 回帰が適用され、後者には Cox 比例ハザードモデルが適用される。

血清抗体価 (HI 価) の値の表示方法として、以前は、血清希釈系列 (<4, 4, 8, 16, 32, …) とそれに対応する終末希釈系列 (<16, 16, 32, 64, 128, …) とが用いられていたが、最近では WHO による血清希釈系列 (<10, 10, 20, 40, 80, …) が用いられているので留意する必要がある。

2. 医療経済論文の類型

今回の抄訳における医療経済論文は、職域や健康保険組合などの加入者を対象として、まずインフルエンザワクチンの有効性を評価し、ついで個人ごとの利益と負担 (コスト) に関する直接費用と間接費用を算出して、ワクチン接種者 1 人あたり、または単位あたりのワクチン接種費用 (例えば\$1) について節約できた医療費や総費用を評価したもの (cost-benefit analysis) である。直接費用 (医療費) を計量した場合には、ワクチン接種や副反応の治療に使用した医療費を負担して計量し、インフルエンザに罹患しないことによって節約できた医療費を利益として計量している [7, 9, 22, 33]。さらに、間接費用を計量している場合には、ワクチン接種や副反応の治療に使用した労働時間や、インフルエンザに罹患しないことによって得られた労働時間などをそれぞれ金額に換算して計量している [13, 14]。

American Journal of Epidemiology 1986 ; 124: 114-119

Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes. a case-control study.

Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Orenstein WA, Hall WN, Kendal AP, Schonberger LB

老人ホームにおけるインフルエンザ流行の危険因子—ケースコントロールスタディー

【要約】

老人長期療養施設におけるインフルエンザウイルス感染の流行に対する危険因子を検証するため、A/Bangkok/1/79(H3N2)類似ウイルスが地域社会で流行した 1982-1983 シーズンにおける Michigan 州 Genesee 郡における 2 群の老人ホームの特徴を比較検討した。流行の発生した 7 老人ホームを症例ホームとし、散発的な発生のみしか見られなかった 6 老人ホームを対照ホームとした。

施設の物質面での特徴、訪問者と職員の構成、感染コントロールの実践そして入居者の人口統計学的、臨床的プロフィールを含む多くの点で 2 群は同様であった。しかしながら、対照に比べ、症例ホームでは入居者数が多く (中央値 160 vs 92 $p=0.028$)、1982 年秋に A/Bangkok 抗原の予防接種を受けた割合が少なかった (中央値 51% vs 81% $p=0.047$)。レトロスペクティブに検証したインフルエンザワクチン有効性の概算 (43%) に基づくと対照に比して症例ホームにおいて流行株に感受性のある入居者数が多いと推定され (中央値 102 vs 61 $p=0.0047$)、感受性のある入居者数は stepwise 多変量ロジスティック回帰モデルによると最も重要な因子であった ($p < 0.0005$)。

これらの知見は閉鎖した集団におけるワクチンによる集団免疫の数学的モデルと一致しており、高いワクチン接種率はこの環境においてインフルエンザ流行の危険性を減少させることを示唆している。

【方法】

《データ収集》

参加施設 : Genesee 郡の 15 老人ホーム中、13 施設が参加。

インフルエンザ様疾患の定義 : 37.8°C 以上の発熱と 1 つ以上の呼吸器徴候もしくは症状のあるも。

医療記録のつけ方 : プロスペクティブに行われた。

施設の特徴に関する調査 : 全ての施設で 37 項目 (37 変数) にわたる質問表による調査を行った。

《症例ホームと対照ホームの設定》

症例ホーム (n=7) : 流行が発生したホーム [3 週間に入居者の 14~51% (中央値 24%) が発症した場合]。

対照ホーム (n=6) : 散発的に発生したホーム [3 週間に入居者の 7% 以下しか発症していない場合]。

13 ホームの総入居者数 : 1476 人。

《Univariate analysis》

症例—対照間の二値変数には Fisher's exact test、連続変数には Wilcoxon rank sum tes を用いた。

質問表にある 37 変数を個別に解析した。ただし、事前に存在する抗体とインフルエンザの発病率の間に既知の関連があるためこの解析にはもう 1 つの変数 [A/Bangkok/1/79(H3N2)に感受性があると推測される入居者の数] が含まれることとなる。1982 年秋にワクチンを受けていない入居者は概ね感受性があると推測された。1982 年にワクチン接種した入居者の 57% は感受性を有していたと推測された。

《Multivariate analysis》

症例—対照間において $p < 0.10$ の有意差のあるすべての変数は標準化され、forward, stepwise

法多変量ロジスティック回帰モデルに加えられた。

【結果】

(1) 施設の物質的特長、訪問や職員の構成そして入居者の人口統計学および臨床的プロフィールについては2群間に有意な差はなかった(Table 1)。感染コントロールの手順や方針も2群間では同様であった(Table 1)。質問表の中にはほとんど設定されていない、施行が遅すぎるもしくは全くされなかったために評価不能な項目も含まれていた(Table 1 脚注)。

(2) 看護職員間でのインフルエンザ様疾患の罹患率に差はなかった(平均値: 症例ホーム 25% vs 対照ホーム 21%)。このことは13ホーム全てにおいてウイルスに曝露する危険性は等しいことを示唆する。

(3) Fig. 1 に示すように2群間において3つの変数に有意な差が認められた($p < 0.05$ Wilcoxon rank sum test)。①入居者総数(中央値 160 vs 92, $p=0.028$)。②ワクチン接種者の割合(中央値 51% vs 81%, $p=0.047$)。③A/Bangkok/1/79(H3N2)に感受性のある入居者数(中央値 102 vs 61, $p=0.0047$)。

(4) これら3変数を stepwise 法多変量ロジスティック回帰モデルに加えると、流行の発生を予測するのにもっとも重要な因子は③感受性のある入居者数となる($p < 0.0005$)。感受性のある入居者数を考慮に入れると、残りの2因子は統計学的に有意ではなかった($p > 0.5$)。

【考察】

(1) この研究により相互に関係のある3変数が老人や虚弱者に対する施設でのインフルエンザ流行の危険性に強く影響を及ぼしていることが示された。これらの知見は閉鎖した集団におけるワクチンによる集団免疫の理論的モデルと一致しており(Table 2)、70~80%のインフルエンザワクチン接種率によりこの環境での流行の危険性を大きく減少させることを示唆している。ただし今回の標本サイズが小さいとすれば他の重要な危険因子が検出されなかった可能性は否定できない。

(2) 今回の研究ではインフルエンザの院内伝播を減少させるために推奨されたワクチン接種以外の方法についても検討した。患者の隔離や分類、訪問者の制限、新規入所者の制限、職員のワクチン接種そしてワクチンを受けていない患者や職員へのアマンタジンの予防投与である。これらのそして他の感染コントロールの方法においては症例-対照間に有意な差は認められなかった。

(3) この研究におけるこれらの限界や他の限界(例えば、標本が小さいなど)がこの設定における補足的な感染コントロールの方法への確固たる結論を不可能にしている。

(4) この研究や他の研究で示されているようにワクチン株と流行株の抗原性が類似している場合にワクチンの集団接種は流行の危険性を減少させ、重度なもしくは致命的な合併症の危険性も減少させる。これらの所見の確証を得るためにまたこの設定においてさらにインフルエンザの脅威を減少させる補足的な感染コントロール法の効果を評価するために大規模な研究が望まれる。

研究場所: アメリカ Michigan 州 Genesee 郡。 シーズン: 1982—1983 年。

主流行株: A/Bangkok/1/79(H3N2)-like。

対象: 老人ホーム入居者 (総施設数: 13、総人数: 1476 人)

研究デザイン: ケースコントロールスタディ

老人ホーム内におけるインフルエンザ流行の危険因子:

【univariate analysis】入居者総数 (中央値 160 vs 92, $p=0.028$)。ワクチン接種者の割合 (中央値 51% vs 81%, $p=0.047$)。A/Bangkok/1/79(H3N2)に感受性のある入居者数 (中央値 102 vs 61, $p=0.0047$)。

【multivariate analysis】A/Bangkok/1/79(H3N2)に感受性のある入居者数 ($p < 0.0005$)

TABLE 1

Potential risk factors for outbreaks of influenza not associated with significant differences between case homes (n = 7) and control homes (n = 6), Genesee County, Michigan, 1982-1983

Physical characteristics of the facilities	Infection control measures or policies—staff*
No. of floors	Full-time vs. part-time infection control personnel
No. of nursing units	Formal conferences on influenza
No. of residents/unit	Surveillance of influenza-like illness among employees
No. of residents/room	Excluding employees with influenza-like illness from working
No. of dayrooms	Requiring employees with mild respiratory illness to wear masks
Cafeteria for residents	Infection control measures or policies—residents*
Staff and visitors	Restricting visitors with influenza-like illness
No. of nurses/resident	Requiring residents with influenza-like illness to wear masks
No. of other employees/resident	Cancelling all group activities when a cluster of influenza-like illness is identified
Proportion of nursing personnel assigned to work throughout the home vs. one unit only	Restricting new admissions to the home when a cluster of influenza-like illness is identified
No. of volunteers	Other
No. of visits by volunteers/week	Outbreak or cluster of influenza A (H3N2) infections since 1979
Routine visitation restrictions	
Children not allowed	
Residents	
Mean age	
% requiring skilled nursing care	
% requiring intermediate nursing care	
% fully ambulatory	
% attending group functions at the nursing home	
% leaving the home/week	

* Five other infection-control measures could not be evaluated since they were used either 1) infrequently (vaccination of employees (in 11 of 13 homes, fewer than 7% were vaccinated the previous autumn)); 2) too late (isolation of ill residents); or 3) not at all (isolation and/or grouping of ill residents, vaccination of susceptible residents, and amantadine prophylaxis for unaffected residents or staff).

TABLE 2

Comparison between mathematical models of herd immunity and the results of an investigation of seven nursing homes with outbreaks of influenza (case homes) and six homes with no outbreaks (control homes), Genesee County, Michigan, 1982-1983

Assumptions in mathematical models of herd immunity*	Results of the present study
The spread of an infectious agent is determined entirely by the number of susceptibles and the nature and frequency of their contacts with each other.	Case homes had a significantly greater number of susceptible residents. Case homes also had more residents total, which would potentially increase the number of contacts of each ill resident.
Increasing the proportion of immunes correspondingly decreases the probability of spread among susceptibles.	A higher proportion of residents were vaccinated (immune) in control homes
There is random mixing of immunes and susceptibles.	There was no known segregation of immune (vaccinated) and susceptible (unvaccinated) residents in any of the 13 homes, either before or during an outbreak or cluster.

* See references 10-12.

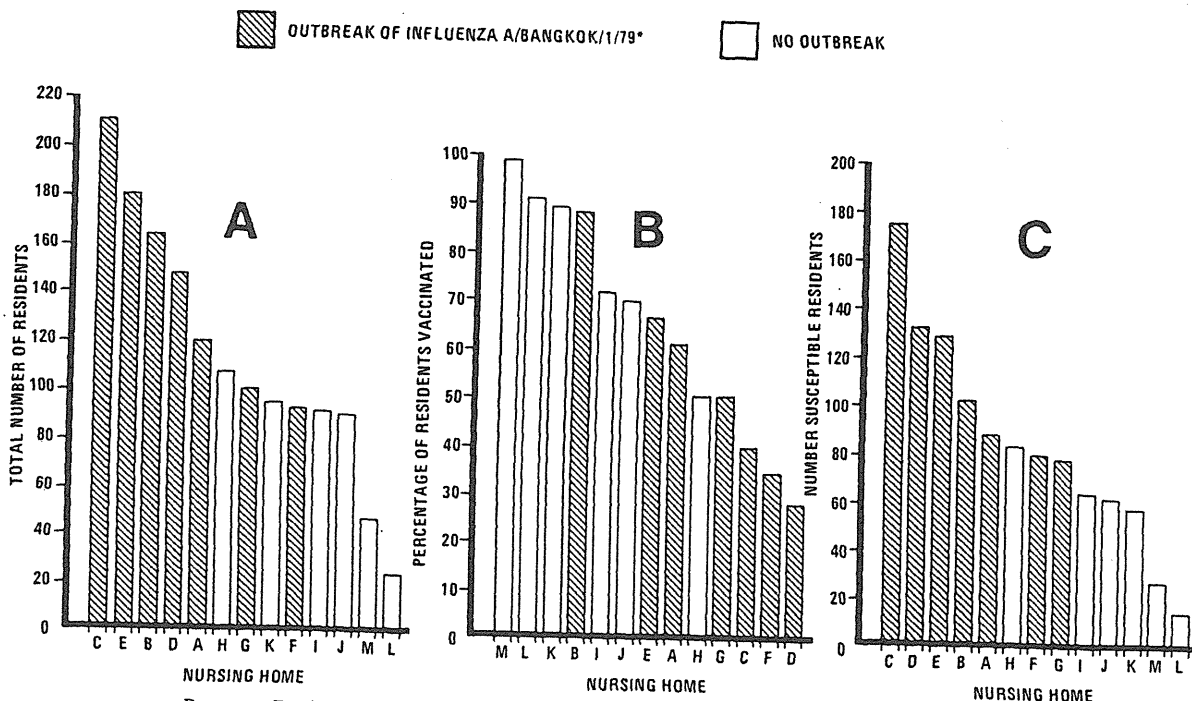


FIGURE 1. Total number of residents (A), percentage of residents vaccinated (B), and estimated number of residents susceptible to A/Bangkok/1/79 (C) in 13 nursing homes, Genesee County, Michigan, 1982-1983.

*Significantly different from homes with no outbreaks for each comparison, $p < 0.05$, Wilcoxon rank sum test.

Infection Control and Hospital Epidemiology 1990; 11: 473-478

Influenza outbreaks in nursing homes: How effective is influenza vaccine in the institutionalized elderly?

Cartter ML, Renzullo PO, Helgerson SD, Martin SM, Jekel JF

高齢者施設におけるインフルエンザの流行：インフルエンザワクチンは施設高齢者に対してどの程度効果があるか？

【要約】

1984-85年のインフルエンザシーズン期間中に、コネチカット州の3つの高齢者施設において、インフルエンザ A (H3N2)の流行が起こった。それぞれの施設のワクチン接種率は、67% (96/144), 35% (30/85), 69% (332/483)であり、非接種者に対する接種者における発病の相対危険 (95%信頼区間)は、1.8 (0.6-5.9), 1.6 (0.8-3.0), 1.0 (0.8-1.7)であった。3回目の流行では、ワクチン接種者で発病しなかった22人のHI抗体価の幾何平均値は20であった。この値は低いですが、非接種者で発病しなかった9人の幾何平均値は12より有意に高かった ($p < 0.05$)。接種者のうちわずか3人 (14%)がHI抗体価40以上であった。以上の結果より、3回目の流行期、すなわちワクチン接種後4-5ヶ月の時点では、HI抗体価は防御レベルには達していないことを示唆している。一般的に、高齢者施設におけるワクチン有効性の研究は、サンプルサイズと統計学的検出力の点で制限されている。ただこれらの制限にも拘らず、高齢者施設におけるインフルエンザ流行の後向き研究というものが、しばしば、年単位の高齢者のワクチン有効性を評価する唯一実際的な方法になるのだ。

【はじめに】

1. 1984-85年、米国36州においてA/Philippines/2/82の大流行が起こった。
2. コネチカット州の高齢者施設では、インフルエンザワクチンが勧告接種されていた。
3. ルーチンにワクチン有効性を調査する研究に示唆を与えるため仮想データにて統計学的検出力を検討する。

【方法】

コネチカット州の3つの高齢者施設 (対象者：施設A 144人、施設B 85人、施設C 483人) を対象とした。ワクチン接種の有無は施設の記録より情報収集した。インフルエンザ様疾患 (ILI) は、咳、鼻水、咽頭痛を伴う37.8°C以上の発熱と定義した。施設Aでは7人の患者に対してペア血清を採取、施設B (6人) とC (18人) では咳、発熱を有する高齢者から咽頭ぬぐい液とペア血清を採取した。血清はCF法とHI法にてインフルエンザA, Bに対する抗体価を測定した。統計学的検出力の検討は、有意水準5%で、30%のワクチン有効性を検出するための、異なった検出力に相当するサンプルサイズを算出した。

【結果】

各施設のILI発生状況とワクチンの有効性 (Table 1)

施設A : 1984年12/31~1985年1/4までの間に19人がILIと診断。年齢は中央値84歳。ワクチン接種率は67% (96/144)。1つの階の入所者のみにILIが出現し、attack rateは25.3% (19/75)であった。ワクチン接種群では26.3% (15/57)、非接種群では18.8% (3/16)であり、全体でのワクチン接種の相対危険は1.8 (95%CI: 0.6-5.9)であった。致命率は11% (2/19)であり、2人ともワクチン接種者であった。

施設B : 1985年1/23~2/3までの間に26人がILIと診断。年齢は中央値83歳。ワクチン接種率は35% (30/85)。全体でのattack rateは30.6% (26/85)であり、ワクチン接種群では40.0%

(12/30)、非接種群では 25.5% (14/55)であった。すなわち、ワクチン接種の相対危険は 1.6 (95%CI: 0.8-3.0)となった。致命率は 4% (1/26)であり、死亡した 1 人はワクチン非接種者であった。

施設 C : 1985 年 2/7~3/29 までの間に 111 人が ILI と診断。年齢は中央値 85 歳。ワクチン接種率は 69% (332/483)。全体での attack rate は 23.0% (111/483)であり、ワクチン接種群では 23% (75/332)、非接種群では 20% (25/126)であった。すなわち、ワクチン接種の相対危険は 1.1 (95%CI: 0.8-1.7)となった。致命率は 5% (6/111)であり、死者のうち 3 人はワクチン接種者であった。

ウイルス抗体価とウイルス分離

ペア血清にて H3N2 に対して 4 倍以上の抗体価上昇を認めたのは、各施設それぞれ 6 例 (86%)、6 例(100%)、14 例 (78%)であった。ウイルス分離は施設 B が 1/14、施設 C が 1/6 の分離率で A/Philippines/2/82 類似の H3N2 が分離できた。ワクチンに対する抗体応答を評価するため、施設 C から 22 人の接種者、9 人の非接種者を対象としてワクチン抗原に対する HI 抗体価を測定した。その結果、幾何平均値は接種群の方が有意に高かったが、HI 抗体価が防御レベルである 40 以上を示したのは、わずか 3 人(14%)にすぎなかった。

【考察】

高齢者施設におけるワクチン有効性は、ILI 発病に対して 0-80%、平均 23%と報告されている。この低い有効性の一因として、ワクチン接種後の抗体応答が悪い、時間の経過による抗体価の減衰、流行株との不一致、全体としての低いワクチン接種率、接種群に基礎疾患を有する者が多い、等が考えられる。このうち、本研究にてワクチン有効性が観察されなかった原因としては、低いワクチン接種率（とくに施設 B）と抗体価の減衰（施設 C での検討）が重要な因子と思われる。したがって、今後ワクチン接種プログラムの勧告を徹底させるとともに、接種時期を 10 月から 11 月にずらす必要性が出てくる。

今回の 3 施設は米国の全高齢者施設を代表しているものではないが、3 施設とも接種群の方が attack rate が高かったという結果が厳格に受けとめなければならない。問題は、例えばワクチン有効性 30%をサンプルサイズが小さいため見逃した可能性はないか？言い換えると、95%信頼区間に 30%を含むか否かである。結果的に 30%を含んだのは 1 施設のみであった。そこで、以下のサンプルサイズと検出力の関係を検討した。

Table 2 に示すように、例えば、入所者 150 人の施設で、70%のワクチン接種率、非接種群の attack rate を 25%と仮定すると、検出力は 30%のワクチン有効性に対して 0.22、40%のワクチン有効性に対して 0.35 と算出される。逆の見方をすると、流行期間中、入所者のうち 25%が発病すると仮定した場合、30%のワクチン有効性を検出するのに、50%の可能性を得るためには、対象者 426 人が必要と算出される。90%の可能性を得るには 1,263 人必要となる (Table 3)。しかし、コネチカット州では 299 の長期療養型高齢者施設のうち、入所者定員が 500 人を超えるのはわずか 2 施設というのが現状である。

この研究領域における問題点は、ワクチン接種の randomized clinical trial は高齢者を対象とする場合、倫理的に不可能である。さらに、ウイルスの流行株とワクチンに含まれる株は年とともに変わるため、ある年のワクチン有効性の結果を他の年に当てはめることもできない。したがって、毎年いろいろな集団を対象とした、ワクチン接種前後の抗体価測定を含む、ワクチン有効性のモニタリングシステムが必要であると思われる。

研究場所 : 米国、シーズン : 1984-1985 年、**主流行株** : A/Philippines/2/82 (H3N2)

対象 : 施設高齢者 3 施設計 612 人、**研究デザイン** : 後向き観察研究

ワクチン有効性 : 3 施設における ILI 発病に対するワクチン接種の相対危険は、それぞれ、1.8 (95%CI: 0.6-5.9)、1.6 (95%CI: 0.8-3.0)、1.1 (95%CI: 0.8-1.7)。

要約者のコメント : 単変量解析のみの成績であり、可能性のある交絡要因が考慮されていない。

Table 1
Influenza-like Illness Attack Rates and Relative Risk of Infection for Vaccinated and Unvaccinated Residents; Nursing Homes A, B and C, Connecticut, 1985

Floor	No. of Residents	No. of Cases	Attack Rate (%)			RR* (95% CI†)
			Overall	Vaccinated	Unvaccinated	
Nursing Home A						
1	69	0	0.0	0.0	0.0	NA‡
2	75	19	25.3	26.3	18.8	1.4 (0.5,4.3)
Total**	144	19	13.2	15.6	8.6	1.8 (0.6,5.9)
Nursing Home B						
1	39	7	17.9	28.6	15.6	1.8 (0.4,7.6)
2	46	19	41.3	43.5	39.1	1.1 (0.6,2.2)
Total	85	26	30.6	40.0	25.5	1.6 (0.8,3.0)
Nursing Home C						
A2	51	20	39.2	42.9	31.8	1.4 (0.6,2.8)
A3	56	19	33.9	28.2	47.1	0.6 (0.3,1.2)
A4	57	17	29.8	24.2	29.4	0.8 (0.3,2.1)
A5	29	1	3.4	5.6	0.0	NA
A6	30	3	10.0	13.0	0.0	NA
B3	44	19	43.2	45.4	36.4	1.2 (0.5,2.9)
B4	43	14	32.6	36.8	0.0	NA
C	88	6	6.8	7.2	0.0	NA
D	85	12	14.1	13.5	2.9	4.7 (0.6,38.5)
Total††	483	111	22.9	22.6	19.8	1.1 (0.8,1.7)

* Relative risk: attack rate in vaccinated residents/attack rate in unvaccinated residents

† 95% confidence interval

‡ Not applicable

** Total includes 13 residents with unknown vaccination status.

†† Total includes 25 residents with unknown vaccination status.

Table 2
Estimates of Statistical Power to Identify Selected Influenza Vaccine Efficacies (One-tailed test, $\alpha = 0.05$) for Three Hypothetical Nursing Homes With 70% Influenza Vaccination Rates During Influenza Outbreaks With 25% Attack Rates in Unvaccinated Persons

Nursing Home Size	Power to Identify Specified Vaccine Efficacy							
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%
75	0.05	0.08	0.13	0.19	0.29	0.40	0.53	0.67
150	0.07	0.13	0.22	0.35	0.50	0.67	0.81	0.91
400	0.11	0.26	0.48	0.71	0.88	0.97	1.00	1.00

Table 3
Estimates of Statistical Power and Sample Size Necessary to Identify a 30% Vaccine Efficacy (One-tailed test, $\alpha = 0.05$) for a Hypothetical Nursing Home With a 70% Influenza Vaccination Rate During an Influenza Outbreak With a 25% Attack Rate in Unvaccinated Persons

Power	Sample Size
0.90	1263
0.80	922
0.70	710
0.60	553
0.50	426
0.40	317
0.30	220
0.20	135
0.10	59

American Journal of Epidemiology 1991; 134: 988-997

Emergence and Possible Transmission of Amantadine-resistant Viruses during Nursing Home Outbreaks of Influenza A (H3N2)

老人ホームにおける A 型インフルエンザ流行時のアマンタジン耐性ウイルスの出現と起こりうる感染の広がり

Eric E. Mast, Maurice W. Harmon, Stefan Gravenstein, Si Ping Wu, Nancy H. Arden, Richard Crico, Gail Tyszka, Alan P. Kendal, and Jeffrey P. Davis

【要約】1988年1月、2施設の老人ホームで、A型インフルエンザ(H3N2, A/Shanghai/11/87-like)が流行した。これらの老人ホームでは、入所者の60%および79%がワクチン接種を受けていた。そこで、①インフルエンザワクチン有効性、②流行のコントロールにおけるアマンタジン(100mg/day)の効果、③インフルエンザウイルスのアマンタジン感受性、を検討するために診療記録を用いた後ろ向きコホート研究が行われた。

インフルエンザ様疾患の発病に関するワクチンの有効率は-33%(95%CI:-115-18%)であった。しかしながら、インフルエンザ様疾患の発病後14日以内に死亡した者は、ワクチン接種者の9%に対して、ワクチン非接種者では26%であった(相対危険(RR)0.4, 95%CI:0.1-1.0)。アマンタジンの予防投与開始以前(n=84)に発病した患者と開始後(n=34)に発病した患者で、症状の重篤度には有意差は見られなかった。アマンタジンの予防投与開始以前の4人の患者より分離されたウイルスでは1μg/mlのアマンタジンによって感染価が52-68%阻害されたのに対して、アマンタジン服用中の6人より分離されたウイルス(耐性ウイルス)では、感染価の阻害は1-18%に留まった。耐性ウイルスは、M2蛋白質膜貫通領域の遺伝子配列に、4種類の異なったRNAの変異を有していた。隣接した病室の入所者から、同一のRNA配列を有す3つの耐性ウイルスが分離された。そしてこれら3人の発病はいずれも6日間に集中していた。

抗ウイルス薬を使用したインフルエンザのコントロールに関する研究により、どのような状況でどの程度の耐性ウイルスが出現するか明らかにされる必要がある。また、耐性ウイルスの出現と伝播を予防する抗ウイルス薬の投与計画も必要であろう。

【はじめに】①高齢者ではA型インフルエンザ感染や死亡が起こりやすい。特に老人ホームなどの共同生活者ではこれらのリスクが高い。②抗ウイルス薬を用いた流行のコントロールによって、耐性株の出現および拡散が懸念される。

【目的】A型インフルエンザの施設内流行におけるワクチンおよびアマンタジンの効果を検討する。アマンタジン服用中に分離されたウイルスのアマンタジン感受性を評価する。

【方法】**調査対象**：ウイスコンシン州東部に位置する2施設の老人ホームの入所者(施設A 230人、施設B 395人)。**情報収集**：診療記録より人口統計学的データ、症状、重篤度、ワクチン接種の有無、必要な介護のレベル、に関する情報を収集した。**インフルエンザ様疾患 (ILI) の定義**：38°C以上の発熱に加え、咳、鼻汁、咽頭痛のうち少なくとも一つの症状を伴うもの。**観察期間**：1987年12月15日~88年3月15日。**流行のコントロール**：ILIを有す患者へのアマンタジン(100mg/日)投与、およびインフルエンザ流行の確認後には、入所者および雇用者に対するアマンタジン(100mg/日)の予防投与。**ワクチンの有効性**：ILIの発病の観察期間を、アマンタジンの予防投与開始以前に限定し、ILI発病に関するワクチンの有効率をMantel-Haenszel法により算出。**アマンタジンの有効性**：アマンタジン服用の有無により重篤度を比較した。**感染の確定**：ペア血清で補体結合抗体価上昇が4倍以上、または咽頭ぬぐい液からのウイルス分離。**アマンタジン感受性**：酵素免疫アッセイにより感染価を測定し、M2蛋白領域のRNA配列を確認した。

【結果】①**施設内の流行** ワクチン接種者：施設A 138/230(60%)、施設B 310/395(78%) ILI発病者：施設A 60/230(26%)、施設B 79/395(20%) インフルエンザ関連の死亡数：2施設合わせて16例(致命率12%) A型インフルエンザ感染確定数(ラボラトリーテストによる)：施設A

13/20(65%)、施設 B 16/31(52%) ②ワクチンの有効性と重篤度 ILI 発病：施設 A ワクチン接種 22/138(16%)、非接種 10/90(11%)、施設 B 接種 43/310(14%)、非接種 9/80(11%) ILI 発病に対するワクチン有効性：2施設合わせた解析で有効率-33%(95%CI:-115-18%) インフルエンザ関連の入院：ワクチン接種 2/65(3%)、非接種 3/19(16%) (相対危険(RR)=0.2, 95%CI:0.1-0.9) インフルエンザ関連死亡：ワクチン接種 6/65(9%)、非接種 5/19(26%) (RR=0.4, 95%CI:0.1-1.0) ③アマンタジン投与の効果：アマンタジンの予防投与期間中に ILI を発病したのは、施設 A で 20/191(10%)、施設 B では 14/338(4%)であった (figure 1)。ワクチン接種の有無で層化したところ、アマンタジン服用の有無による重篤度の違いはみられなかった (table 1)。なお、統計学的には有意ではないが、ワクチン接種者のうちアマンタジンの服用者(11人)での死亡はなかったが、アマンタジン未使用者では 8/54(15%)が死亡した (table 1)。④アマンタジン耐性検査：10人より採取されたインフルエンザ A ウイルスについてアマンタジン耐性検査を行った。アマンタジン予防投与開始以前に分離された4つのウイルスは 1 µg/ml のアマンタジンにより感染価は 52-68%阻害されたが(アマンタジン感受性ウイルス) (table 2)、アマンタジン服用中に分離された6つのウイルスでは、感染価は 1-18%阻害(耐性ウイルス)されるに留まった。4つの感受性ウイルスでは感受性ウイルスコントロール (A/NY/83) と比較して、いずれも M2 蛋白質膜貫通領域の遺伝子配列の変異はみられなかった。一方、6つの耐性ウイルスすべてで RNA のポイントミューテーションによるアミノ酸の変異がみられた (table 2)。隣接した病室の入所者から、同じアミノ酸変異を有す3つの耐性ウイルスが分離された。そしてこれら3人の患者はユニット1の入所者であり、30人で1つのダイニングルームを共有していた (figure 2)。さらにこの3人は、アマンタジンの予防投与開始から4~9日目の6日間に発病していた。

【考察】ワクチン株と流行株の間に抗原性の変異(drift)がみられたため、集団免疫が十分得られず流行が発生したのかもしれない。米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) は、インフルエンザ A 型の流行を認めたらできるだけ早期の入居者すべてに対するアマンタジン投与を勧めている。このような流行の際には、アマンタジン治療を受けたワクチン接種者は、アマンタジン治療を受けていない接種者に比べて死亡する可能性が低いと考えられる。アマンタジンは老人ホームにおけるインフルエンザ A 型関連死亡の減少に効果的かも知れないが、アマンタジン投与開始後すぐに耐性ウイルスが出現する可能性もある。アマンタジンを服用中に発病した患者から分離され、アマンタジン感受性検査が行われたウイルスはすべてアマンタジン耐性であった。隣接する病室の患者3人から、同一の遺伝子変異を有す耐性ウイルスが分離された。その患者はいずれもアマンタジン投与開始から4日目~9日目の6日間に発病していた。耐性ウイルスが伝播した可能性も考えられる。現在、リマンタジン投与時の耐性ウイルス出現に関する報告がある。恐らく、アマンタジンとリマンタジンの耐性のメカニズムは同様と考えられる。現在のところ、M2 蛋白質膜貫通領域遺伝子の塩基配列において、5種類 RNA 配列の変異が報告されているが、本研究ではそのうちの4種の変異が観察された。抗ウイルス薬による流行のコントロールに関して、今後は耐性ウイルスの出現状況および出現頻度が明らかされる必要がある。抗ウイルス薬の投与計画を確立させ、耐性ウイルスの出現と伝播を予防することが必要であろう。

場所：米国、ウイスコンシン州 シーズン：1987-88年 流行株：A/Shanghai/11/87 類似株
 ワクチン株：A/Taiwan/1/86(H1N1)、A/Leningrad/360/86(H3N2)、B/Ann Arbor/1/86
 一致度：ワクチン株と流行の間で抗原性の変異(drift)あり 対象者：老人ホームの入所者 625人
 研究デザイン：後ろ向きコーホート ワクチンの有効性：ILI 発病に対する有効率-33%(95%
 CI:-115-18%) 要約者のコメント：耐性ウイルスの出現とワクチン有効性を同時に調査したため、ILI 発病の観察期間を施設内流行期の一部に限定せざるを得なかったこともあり、有効性の検出が難しかったものと考えられる。

TABLE 2. Amino acid sequences of outbreak-related influenza A viruses compared with a control virus (A/NY/83) known to be sensitive to amantadine, Wisconsin, December 15, 1987 to March 15, 1988

Virus isolate	Time isolated in relation to AP*	Date of onset†	Date specimen collected	% inhibition‡	M2 protein transmembrane region amino acid sequence									
					25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
A/NY/83	Control				PRO*	LEU*	VAL*	VAL	ALA*	ALA	SER*	ILE*	ILE	GLY*
1	Before	1/15	1/16	58	—§	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	Before	1/16	1/18	52	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Before	1/18	1/18	56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	Before	1/18	1/18	68	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	During	1/22	1/25	1	—	—	ALA	—	—	—	—	—	—	—
6	During	1/24	1/25	1	—	—	ALA	—	—	—	—	—	—	—
7	During	1/27	1/28	2	—	—	ALA	—	—	—	—	—	—	—
8	During	1/21	1/25	18	—	—	—	—	—	VAL	—	—	—	—
9	During	1/24	1/25	3	—	—	—	—	—	—	ASN*	—	—	—
10	During	1/25	1/26	16	—	—	—	—	—	THR*	—	—	—	—

* AP, amantadine prophylaxis; PRO, proline; LEU, leucine; VAL, valine; ALA, alanine; SER, serine; ILE, isoleucine; GLY, glycine; ASN, asparagine; THR, threonine.

† Date of onset of signs or symptoms of influenza infection in a patient.

‡ Percent inhibition by 1 µg/ml amantadine.

§ — indicates no change in amino acid sequence when compared with control virus.

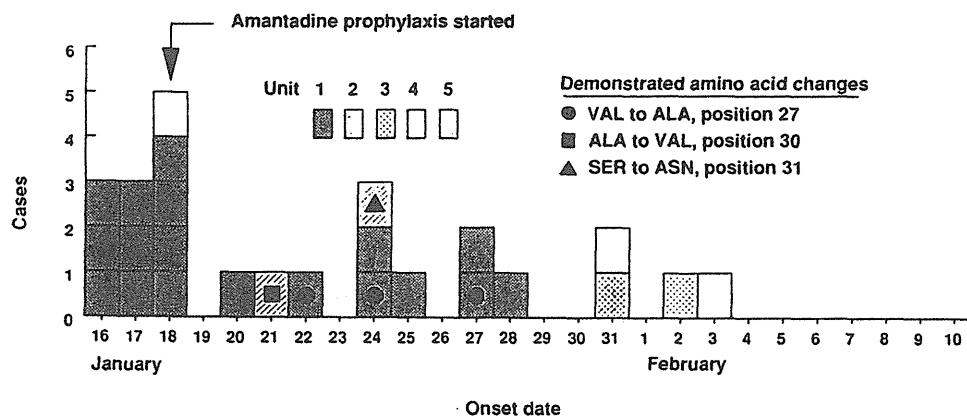


FIGURE 2. Cases of influenza-like illness and resistant viruses isolated from case-patients at nursing home B, by living unit, Wisconsin, January 16 to February 10, 1988. VAL, valine; ALA, alanine; SER, serine; ASN, asparagine.

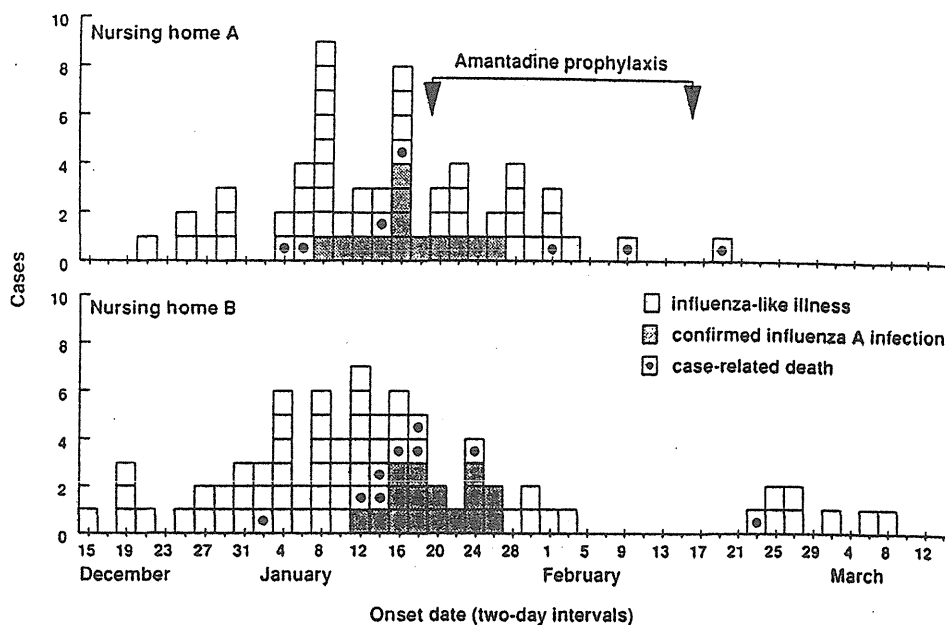


FIGURE 1. Outbreaks of influenza-like illness among residents of nursing homes A and B, Wisconsin, December 15, 1987 to March 15, 1988. Interval of amantadine prophylaxis was January 17 to February 15 at nursing home A and January 18 to February 16 at nursing home B.

TABLE 1. Measures of influenza-like illness severity among case-patients at nursing homes A and B in relation to vaccination status and receipt of amantadine, Wisconsin, December 15, 1987 to March 15, 1988

Vaccination status	Received amantadine	Case-patients								
		Total No.*	Developed LRT signs†		Hospitalized		Died within 14 days		Died within 60 days	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Vaccinated	None‡	54	14	26	2	4	6	11	8	15
	Treatment§	11	3	27	0	0	0	0	0	0
	Prophylaxis	27	10	37	1	4	1	4	4	15
Unvaccinated	None	10	2	20	2	20	2	20	2	20
	Treatment	9	3	33	1	11	3	33	4	44
	Prophylaxis	7	3	43	2	29	2	29	3	43

* Early cases ($n = 12$) and cases that occurred after amantadine prophylaxis was discontinued ($n = 9$) were excluded from this analysis.

† LRT signs, lower respiratory tract signs.

‡ Did not receive amantadine or received amantadine more than 2 days after onset of influenza-like illness.

§ Received amantadine 2 days or less after onset of influenza-like illness.

|| Onset of influenza-like illness while taking amantadine prophylaxis.

【要約】

著者らは先の論文で、ワクチンの効力を $1 - \beta_1/\beta_0$ で定義した。ここで β_0 は1人の感染者に暴露を受けたワクチン非接種者への感染症の伝搬の瞬間的確率、 β_1 はワクチン接種者の同様の確率とする。同質で、無作為に混ざった集団で、伝染病が急激に直接的に伝搬して大流行を起こすという条件の下では、このワクチンの効力の尺度の推定値は $1 - [\ln(1 - A_1)/\ln(1 - A_0)]$ であることを示した。なお A_0 、 A_1 は各々ワクチン非接種者、ワクチン接種者の中での最終的な発病率の実測値である。この論文では、サンプリングと経過の変動の両方を考慮した、この推定値の標準誤差を示す。以前の結果を感受性のレベルで層別した集団に拡張する、それらの層では異なるワクチンの適用をもつてもよい。個人が本来混ざっている、例えば世帯のような小さな単位で構成される集団も検討する。この場合ワクチン効力の定義は単位内の伝搬確率の意味であり、伝染病の伝搬モデルを使って推定できる。上記の推定法をインフルエンザとはしかの大流行のデータに応用する。また、統計的なシミュレーション研究を通してさまざまな集団構造や混合パターンの下でワクチン効力の推定量の頑健性を調べる。

【はじめに】

1. β_0 (β_1) をワクチン非接種者 (接種者) の伝搬率、 π_0 (π_1) を大流行中に感染する確率、 τ を感染期間の平均の長さ、 μ を流行終了による集団での累積感染者総数の期待値とすると $\beta_v = -(1/\tau\mu)\ln(1 - \pi_v)$, $v=0,1$ (1) である。 $v=0$: ワクチン非接種者、 $v=1$: 接種者
2. ϕ をワクチンの効力、 N_0 、 N_1 をワクチン非接種集団、接種集団の大きさ、 X_0 、 X_1 を流行終了時でのワクチン非接種集団、ワクチン接種集団の実測感染者数とすると、 $A_0=X_0/N_0$ 、 $A_1=X_1/N_1$ は最終的な発病率であり、 ϕ の推定値は $1 - [\ln(1 - A_1)/\ln(1 - A_0)]$ (3) である。
3. 感染した症例の感染性は彼らのワクチン状態と他のリスク要因 (年齢など) とは独立と仮定、著者らの尺度とワクチン効力の推定値は層固有である。

【無作為に混ざった層別集団】

1. K 個の部分集団や層からなる集団において、伝播率 β_0 、 β_1 と各層内のワクチン摂取割合を一定として上記の結果を当てはめる。 N_k を各層の大きさ、 $N = \sum_k N_k$ 、 N_k 人全員が病気の感受性は同質とする。 f_k ($0 < f_k < 1$) を層 k のワクチン摂取割合、 $N_{k1} = N_k f_k$ 、 $N_{k0} = N_k - N_{k1}$ 、 $\theta_{k,v}$ を層 k 、ワクチン状態 v の感受性を持つ人が感染する確率とすると $\theta_{k,v}$ はほぼ $\tau \beta_{k,v}$ に等しく、 $\theta_{k,v}$ の推定値は $-(1/X)\ln(1 - X_{k,v}/N_{k,v}) \cdots$ (6)、 ϕ の推定値は $1 - \theta_{k1}/\theta_{k0}$ 、 $k=1, \dots, K$ 、(7) 但し、 $\theta_{k,v}$ は $\theta_{k,v}$ の推定値とする。また $X = \sum_k \sum_v X_{k,v}$ 、 $X_{k,v}$ は層 k 、ワクチン状態 v の感染者の累積総数とする。
2. ϕ の推定値の分散は、近似的に次式に等しい。(これを(10)として引用)

$[X_{k1}/(N_{k1}(N_{k1} - X_{k1})) + (1 - \phi_{k,v})^2 X_{k0}/(N_{k0}(N_{k0} - X_{k0}))] / [\ln(N_{k0}/(N_{k0} - X_{k0}))]^2$ $\phi_{k,v}$ は $\phi_{k,v}$ の推定値をさす。2つの異なる層 k 、層 l に関し、 ϕ_k 、 ϕ_l の推定値の共分散はほぼ 0、感染者の実測値と X を固定すると ϕ_k 、 ϕ_l の標本共分散も 0 であるから、 ϕ_k 、 ϕ_l の推定値は漸近的に相関がない。通常の仮説検定により、「すべての ϕ_k が等しい。」の検定と信頼区間を計算できる。統計量 $\sum w_k (\phi_k - \phi)^2$ 、(w_k は(10)の逆数、 $\phi = \sum w_k \phi_k / \sum w_k$) を自由度 $k - 1$ の χ^2 分布の値と比較すればよい。仮説が棄却されないとき、ワクチンはどの層にも同質な影響をもたらす、このとき ϕ がプールされた層共通のワクチン効力の推定値である。

【適用例】表 I

1970年1月20日から3月5日に Scott City, Kansas で報告された生徒 (総数 1749) の麻疹の 47 症例。10 例は就学前、35 例は初等教育の生徒、2 例は高校生。就学前と初等教育の 2 群について、 $\theta_{k,v}$ の推定値 (6)、ここでは $X=47$ 、 ϕ の推定値(7)、その標準誤差 ((10) の平方根) をそれぞれ表 I に示す。就学前の子供と初等教育の生徒とのワクチン効力の差 ($\phi_2 - \phi_1$) の 95% 信頼区間は $[-0.160, 0.314]$ 、 $H_0: \phi_1 = \phi_2$ 検定の統計量は 0.395 ($p=0.47$) となり、2 つの層で差がない。ワクチン効力の共通の値は $\phi = 0.923$ である。この例では(7)より得たワクチン効力の推定値は発病率から得たものに

非常に近い。

【無作為でなく混ざった集団】

1. 多くの世帯から集団ができていくとする。群間と群内部の接触確率が異なるので、集団構造によって伝播率の定義をかえる。世帯内の伝播率を γ_{k_v} とおくと、層 k のワクチンの効力 ϕ_k は $1 - \gamma_{k1}/\gamma_{k0}$...

(14)、SAR を世帯の2次的な発病率とおくと、 $\gamma_{k_v} = 1 - (1 - SAR_{k_v}/100)^{1/\tau}$... (15) である。 τ は感染期間の平均の長さである。 ϕ_k の推定値は(14)において γ_{k_v} をその推定値に変えたものになる。これを(16)とおく。

2. 適用例 : Tecumseh, Michigan での2つの A(H3N2)型のインフルエンザの症例に適用した結果を表IIに示す。データを年齢で分け子供 (0-17)、大人(18+)とし、血球凝集素抑制因子テストで測った抗体レベルの評価値で、 $t < 8$ 、 $8 \leq t \leq 64$ の2群にわけた。(15)の τ は4.1日として計算した。両群とも発病率から求めたワクチンの効力の推定値は伝播率からの値((16))よりかなり小さい。発病率からの値では大人より子供の方が防御されるようだが、伝播率からの値は両群でほぼ同じであり、生物学的に妥当である。

【シミュレーションの結果】

VESPER(S(疫学研究のためのウィルス流行シミュレーションプログラム)を使い、5つのシミュレーションを行った。各実験とも集団のワクチン接種割合が20%、40%、60%であるものを100回ずつ実施した。集団の大きさは2000とした。

1. 表III(a) : $\beta_0 = 8 \times 10^{-4}$ 、 $\beta_1 = 8 \times 10^{-5}$ 、真の $\phi = 0.9$ 、無作為に混ざった集団、無作為にワクチン接種の集団。伝播率の推定値、ワクチン効力は非常に正確。これに対し伝統的推定値 $(1 - A_1/A_0)$ (以下①) はやや小さく、標準誤差はやや大きい。

2. 表III(b) : 各世帯5人の400世帯の集団で、10世帯が近隣をつくり、40の近隣からなる。ワクチン接種は無作為とする。 $\gamma_0 = 0.25$ 、 $\gamma_1 = 0.025$ 、世帯内伝播率の真の値は0.9、同じ近隣のワクチン非接種者、接種者の伝播率は各々 6×10^{-3} 、 6×10^{-4} 、異なる近隣の場合はそれらを 2×10^{-4} 、 2×10^{-5} とする。真の値はいずれも0.9である。(16)からの値は0.9に近い。(3)の値はやや小さくなるが、標準誤差は(16)のものより小さい。①は負の方に偏る。

3. 表III(c) : 2. の場合と同じ構成の集団であるが、ワクチン接種は近隣単位で実施。(16)はワクチン接種が変わった影響をうけないが、(3)と①は本質的に正の偏りをもつ。先天的な免疫がワクチン非接種者より接種者の方を防御するためではないか。

4. 表III(d) : (b) の集団に20%のワクチン接種の誤分類を加えた集団。ワクチン効力の推定値はすべて負の方に偏る。①がもっとも大きく偏る。

5. 表III(e) : 以前のワクチンの感受性とワクチン状態との関連から生じる交絡の例。子供1200、大人800の計2000が年齢に無関係に混ざった集団とする。子供の方が感受性は大きいので、ワクチンを受けやすい。子供の伝播率を $\beta_{10} = 10^{-3}$ 、 $\beta_{11} = 10^{-4}$ 、大人のそれは $\beta_{20} = 5 \times 10^{-4}$ 、 $\beta_{21} = 5 \times 10^{-5}$ とする。ワクチン接種率を子供30%、大人10%の組と子供60%、大人20%の組を調べた。真の ϕ は0.9であるが、(7)の値が近かった。

【考察】

1. ワクチンの効力をみるために、前向き研究、あるいは横断研究、閉じた集団、急激な直接に伝播する病気、及びワクチン接種した感染者の感染性に影響することなくワクチンを接種した人に伝播する割合を下げるワクチンを考えた。無作為に混ざった集団では容易にワクチン効力の推定値を得る((3))。各層の数値がわかればよい。世帯の場合は世帯の伝播率から得ることができる((16))。

2. シミュレーションの結果は(3)が正しいことを示した。無作為に混ざっていない場合は(3)は偏りがあるので、(16)に置き換えた方がよい。誤分類を含む場合も(16)の方が偏りは少ない。

【コメント】

この論文は、A.S. Monto らの *Influenza Vaccine Effectiveness among Elderly Nursing Home Residents : A Cohort Study* の引用文献である。プールされたワクチン効力の推定値を求めるために参照された。

文字記号がないため、一部 ϕ_{k_v} のように推定値を表すのにアンダーラインを使用した。

Table I. Cases of measles in Scott City, Kansas, by school and vaccination status*

School	Unvaccinated				Vaccinated				$\hat{\phi}_k$	SE($\hat{\phi}_k$)
	N_{k0}	X_{k0}	AR $_{k0}$ †	$\hat{\theta}_{k0}$	N_{k1}	X_{k1}	AR $_{k1}$ †	$\hat{\theta}_{k1}$		
Preschool ($k = 1$)	119	8	0.067	0.00148	193	2	0.010	0.00022	0.850	0.118
Elementary ($k = 2$)	76	23	0.303	0.00767	459	12	0.026	0.00056	0.927	0.026

* According to Wyll and Witte¹¹

† AR = attack rate

Table II. Estimation of the protective efficacy of pre-season antibodies from influenza A(H3N2) data in Tecumseh, Michigan (numbers in parentheses are standard errors)

Age group	Antibody titre (1:t)	\widehat{SAR}_{kv}	$\hat{\gamma}_{kv}$	$\hat{\phi}_k$	Attack rate	$1 - AR_1/AR_0$
Children ($k = 1$)	$t < 8$ ($v = 0$)	36.6 (6.2)	0.1052 (0.0213)	0.920 (0.113)	0.333	0.700 (0.068)
	$8 \leq t \leq 64$ ($v = 1$)	3.4 (4.7)	0.0084 (0.0118)		0.100	
Adults ($k = 2$)	$t < 8$ ($v = 0$)	18.2 (4.4)	0.0478 (0.0125)	0.918 (0.192)	0.179	0.472 (0.092)
	$8 \leq t \leq 64$ ($v = 1$)	1.6 (3.7)	0.0039 (0.0091)		0.095	

Table III. Attack rates, transmission rates and vaccine efficacy estimated from simulated epidemics. The true vaccine efficacy is 0.90

(a) Random mixing and random vaccination; $\beta_0 = 8 \times 10^{-4}$, $\beta_1 = 0.8 \times 10^{-4}$

Fraction vaccinated	Attack rates		Transmission rates		Vaccine efficacy	
	A_0	A_1	$10^4 \hat{\beta}_0$	$10^4 \hat{\beta}_1$	$1 - A_1/A_0$	from (3)
0.20	0.804	0.150	8.08 ± 0.24	0.81 ± 0.09	0.813 ± 0.021	0.900 ± 0.012
0.40	0.644	0.098	8.11 ± 0.35	0.81 ± 0.08	0.848 ± 0.017	0.900 ± 0.012
0.60	0.244	0.028	8.23 ± 0.45	0.80 ± 0.14	0.889 ± 0.021	0.902 ± 0.018

(b) Mixing in households and neighbourhoods, random vaccination; $\gamma_0 = 0.25$, $\gamma_1 = 0.025$

Fraction vaccinated	Attack rates		Household transmission rates		Vaccine efficacy		
	A_0	A_1	$\hat{\gamma}_0$	$\hat{\gamma}_1$	$1 - A_1/A_0$	from (3)	from (16)
0.20	0.769	0.148	0.252 ± 0.015	0.026 ± 0.012	0.808 ± 0.024	0.891 ± 0.014	0.897 ± 0.052
0.40	0.468	0.068	0.245 ± 0.018	0.024 ± 0.007	0.856 ± 0.019	0.890 ± 0.015	0.904 ± 0.033
0.60	0.125	0.015	0.250 ± 0.036	0.024 ± 0.014	0.881 ± 0.030	0.888 ± 0.029	0.903 ± 0.066

(c) Mixing in households and neighbourhoods, vaccination clustered in neighbourhoods; $\gamma_0 = 0.25$, $\gamma_1 = 0.025$

Fraction vaccinated	Attack rates		Household transmission rates		Vaccine efficacy		
	A_0	A_1	$\hat{\gamma}_0$	$\hat{\gamma}_1$	$1 - A_1/A_0$	from (3)	from (16)
0.20	0.862	0.054	0.248 ± 0.015	0.022 ± 0.016	0.938 ± 0.024	0.972 ± 0.006	0.909 ± 0.070
0.40	0.827	0.039	0.250 ± 0.014	0.026 ± 0.012	0.952 ± 0.011	0.977 ± 0.006	0.895 ± 0.051
0.60	0.743	0.023	0.248 ± 0.015	0.026 ± 0.013	0.969 ± 0.007	0.983 ± 0.005	0.895 ± 0.055

(d) Mixing in households and neighbourhoods, random vaccination; $\gamma_0 = 0.25$, $\gamma_1 = 0.025$; 20 per cent misclassification of vaccination status in each direction

Fraction vaccinated	Attack rates		Household transmission rates		Vaccine efficacy		
	A_0	A_1	$\hat{\gamma}_0$	$\hat{\gamma}_1$	$1 - A_1/A_0$	from (3)	from (16)
0.20	0.728	0.456	0.212 ± 0.015	0.081 ± 0.015	0.374 ± 0.023	0.533 ± 0.027	0.619 ± 0.089
0.40	0.394	0.170	0.189 ± 0.016	0.060 ± 0.011	0.569 ± 0.035	0.629 ± 0.035	0.681 ± 0.075
0.60	0.075	0.023	0.178 ± 0.040	0.042 ± 0.020	0.706 ± 0.069	0.714 ± 0.067	0.767 ± 0.234

(e) Random mixing in a stratified population: $\beta_{10} = 10 \times 10^{-4}$, $\beta_{11} = 1 \times 10^{-4}$ for children; $\beta_{20} = 5 \times 10^{-4}$, $\beta_{21} = 0.5 \times 10^{-4}$ for adults

Age group	Fraction vaccinated	Attack rates		Transmission rates		Vaccine efficacy	
		A_0	A_1	$10^4 \hat{\beta}_0$	$10^4 \hat{\beta}_1$	$1 - A_1/A_0$	from (7)
Children	0.30	0.835	0.172	10.04 ± 0.49	1.05 ± 0.13	0.794 ± 0.025	0.895 ± 0.014
Adults	0.10	0.598	0.093	5.07 ± 0.25	0.54 ± 0.19	0.845 ± 0.053	0.892 ± 0.039
Pooled						0.803 ± 0.023	0.895 ± 0.013
Crude						0.783 ± 0.025	0.868 ± 0.016
Children	0.60	0.541	0.078	9.88 ± 0.81	1.00 ± 0.14	0.858 ± 0.022	0.898 ± 0.015
Adults	0.20	0.327	0.046	4.97 ± 0.37	0.60 ± 0.20	0.857 ± 0.047	0.879 ± 0.044
Pooled						0.858 ± 0.020	0.896 ± 0.014
Crude						0.830 ± 0.023	0.864 ± 0.018

【要約】

1989-90年冬期, influenza type A(H3N2)が広く流行し, 国中に過度の罹病と死亡をもたらした. 1989-90年の11月~4月を通じて, 在宅65歳以上の人々の中で発生した肺炎とインフルエンザの入院caseが, Michigan南下方地区の20の急性期ケアの病院で同定された. これらcaseは, 研究地区在住の医療ケア受益者の幅広いリストから無作為にサンプリングされたcommunity-based controlに年齢・性・人種・郵便番号についてマッチされたグループである. 自己報告dataは, caseとcontrolから1989-90年のシーズンのインフルエンザワクチンの状況と, ワクチン接種状況すなわちoutcomeに影響を及ぼす可能性のある多くの他の要因に関して集められた. 質問は1907人(そのうち449人がcase)に行われた. 全体の回答率は76%であった. community-basedインフルエンザサーベイランスシステムはウイルス活性とインフルエンザ様疾患の時期と強さを測定するために実施された. 全体の肺炎とインフルエンザの入院を予防するワクチンの有効性をlogistic regressionで推定した. サurveyランスで確認したインフルエンザtype A(H3N2)流行ピークの3ヶ月間では, ワクチンの有効性は45% (95%CI :4-64, p=0.009)であった. しかしながら, ウイルス活性が低いかあるいはない3ヶ月間では, 同一の方法およびモデルで解析したところ, 有効率21%で統計学的に0と相異がなかった(p=0.36). インフルエンザ活動のピーク時であっても, インフルエンザとは別の因子が肺炎やインフルエンザの入院の原因であるから, ウイルス流行のピーク期間中に測定された有効性は控えめの推定に感じられる.

【はじめに】

インフルエンザ感染結果として重症の合併症や死に至るリスクが他のどのgroupよりも大きいのは, 高齢者である. 肺炎とインフルエンザが原因の入院を予防するインフルエンザワクチンの有効性を推定するためにcase-control studyが実施された.

【方法】

サーベイランス:① 研究地域のMichiganの南中央と南西の7つの郡で11月第一週から4月最後まで実施. ② Influenza virus活性に関する地域別dataは咽頭の培養検体結果. ③ インフルエンザ様疾患は発熱(37.8°C以上)と咳あるいは咽頭炎を伴う疾患と定義. ④ インフルエンザ様疾患の罹患はある一定期間における診療で見られたすべての症例の間で, caseの定義に見合った疾患を持つ人の%として計算.

対象集団:① 肺炎とインフルエンザの入院(case)は, 研究地域のすべての短期入院, 急性期ケアの病院とMichigan大学病院に65歳以上で1989年11月1日から1990年4月30日までに初めて入院し, ICD-9-CMで退院時の診断コードが480から480.8,487.1~484.8である患者. ② ControlはHealth Care Financing Administration(HCFA)提供の1990年の205467人のMedicare受益者ファイル(3月23日現在まで)をソースにして, 無作為に選択(5歳階級年齢・性・人種・住所の郵便番号についてあわせた分布がcaseのそれと類似するように).

Data 収集: 自記式質問票のdataは1989-90年seasonのインフルエンザワクチン状況, 共存疾患の状況(心疾患, 肺疾患, 糖尿病, 喘息, 貧血等の既往歴), 現在の喫煙状況, 情報源(本人か代理人).

Data 解析:① ワクチン接種者とは1989年9~11月にインフルエンザワクチン接種を報告し, ワクチンproviderの名前と場所を言った人. ワクチン非接種者とはワクチン利用と矛盾しないワクチン接種の場所と時期を報告できなかったすべての他の人々. ② Caseとcontrolの間の特徴(Tab.1,2)やワクチン接種者とワクチン非接種者との間の特徴の差(Tab.3)は χ^2 検定を使用. ③ 肺炎・インフルエンザの入院とインフルエンザワクチン接種との関連の推定にはLogistic regression analysesを使用, 主たる効果の評価とワクチン接種と作用修飾因子(例, 年齢や共存疾患)との間の交互作用の評価と交絡因子の調整のため, 観察の全期間(11~4月まで)でモデルをfitting, 次にインフルエンザ活性のピーク期間とイ