

インフルエンザ活性がなしか低い期間を別々に推定。④ 前述した共変量を調整後、入院に及ぼすインフルエンザワクチン接種効果の有意検定は、EGRET computer program で尤度比の方法を用いた。Logistic regression モデルから導き出したワクチン有効性の推定値=1-Odds ratio (OR)。

【結果】

- 1) Outbreak : インフルエンザ type A(H3N2) が 1989 年 11 月 27 日に初めて単離。1989-90 年シーズン中に検出された唯一の type, A/上海/11/87 (1989-90 年ワクチン strain) に非常に類似。活動的なインフルエンザ流行は 12~2 月に現れ, 11, 3, 4 月ではウイルス活性は比較的低い, ない (Fig.1)。
- 2) 回答率と集団の特徴: ① 同定された case は合計 1354 人, この group は 2389 人の community-based control でマッチ (比は, case 1 人 : control 約 2.5 人) 。回答率は case 62.3%, control 81.6% (この差は入院中 case の 11.2% 死亡が一因) 。回答者と非回答者の間に性・人種・年齢に有意差はない (Table 1) 。
② インフルエンザワクチン接種者は case 30.1%, control 35.9%, 肺炎ワクチン接種者は case 34.7%, control 28.2%。喫煙状況は両者に有意差はない。代理回答者は case の方が control より多い。Case は心疾患や肺疾患, 腎性疾患の有病率は control よりも有意に高い。糖尿病, 喘息, 貧血の有病率は有意な差はない。共存疾患はないと回答した人は case よりも control の方が有意に多い (Table 2) 。
③ ワクチン接種状況の有無別で性・年齢カテゴリーに有意差はない。インフルエンザワクチン接種者は非接種者よりも肺炎ワクチン接種や心疾患, 肺疾患の報告が有意に多い。糖尿病, 喘息, 貧血, 腎性疾患の有病率に有意差はない。共存疾患はないと回答した人はインフルエンザワクチン接種者よりも非接種者の方が有意に多い (Table 3) 。
- 3) インフルエンザワクチン有効性 (交絡因子を考慮した logistic regression analyses の結果) : ① 全観察期間 (11~4 月) ワクチン接種は有意に予防的; OR=0.67 (95%CI: 0.48-0.92 p=0.014, ワクチン有効率 33% の point estimate に相当)。この値と crude OR=0.83 との差は交絡の程度を表す (Table 4) 。
② ウイルス流行ピーク期間中 (12~2 月) のワクチン有効率評価は 45% (OR=0.55, 95%CI: 0.36-0.86, p=0.009)。他の関連は先のモデルで見られたそれと同じ (Table 5) 。
③ ウイルス活性が消える期間 (11, 3, 4 月) のワクチン有効率の point estimate 21% は有意でない (OR=0.79, 95%CI: 0.48-1.31, p=0.364) 。ウイルス活性が消えた期間とピーク期間とでは case と control による自己申告の特徴には有意差はみられない (Table 6) 。

【考察】

- 1) 本解析は, 可能性のある bias を考慮してサーベイランスで確認したウイルス流行のピーク期間中にワクチン有効性が有意であることを実証し, ウイルス活性が有意でない期間中に防御が消えたことも示した。
- 2) インフルエンザワクチン接種と肺炎・インフルエンザ入院の予防との間には因果関係があるといえる。本研究のデザインの妥当性は, 肺炎の入院のリスクと共存疾患状況 (肺疾患・心疾患・腎性疾患) との間に予期された関係が検出されたことでさらに支持される。
- 3) ワクチン有効性の推定値 45% は施設高齢者対象の研究報告よりも低い。Case と control の相異なった回答率が真のワクチン有効性を控えめの結果にしていること, 用いた肺炎とインフルエンザの定義から生じる case の誤分類が non differential であるため, 実際のワクチン有効性が過小評価となることがその理由である。

場所: 米国ミシガン。シーズン: 1989-90 年。流行株: A/Shanghai/11/87(H3N2) 対象: 65 歳以上在宅高齢者。研究デザイン: Case-control study。インフルエンザ様疾患は発熱(37.8°C以上)と咳または咽頭炎を伴う疾患と定義。インフルエンザ様疾患の罹患はある一定期間に診療で見られた全症例の間で case の定義に見合った疾患を持つ人の%として計算。

主要結果: 1989-90 年サーベイランスが確認したウイルス流行ピークシーズンにおけるインフルエンザワクチン接種は有効である (OR=0.67, 95%CI: 0.48-0.92, p=0.014); ウイルス活性ピークの期間 (OR=0.55, 95%CI: 0.36-0.86, p=0.009)。ウイルス活性が消えた期間 (OR=0.79, 95%CI: 0.48-1.31, p=0.364)。

要約者のコメント: 施設でなく, 一般在宅高齢者でインフルエンザワクチン有効性を評価した研究である。

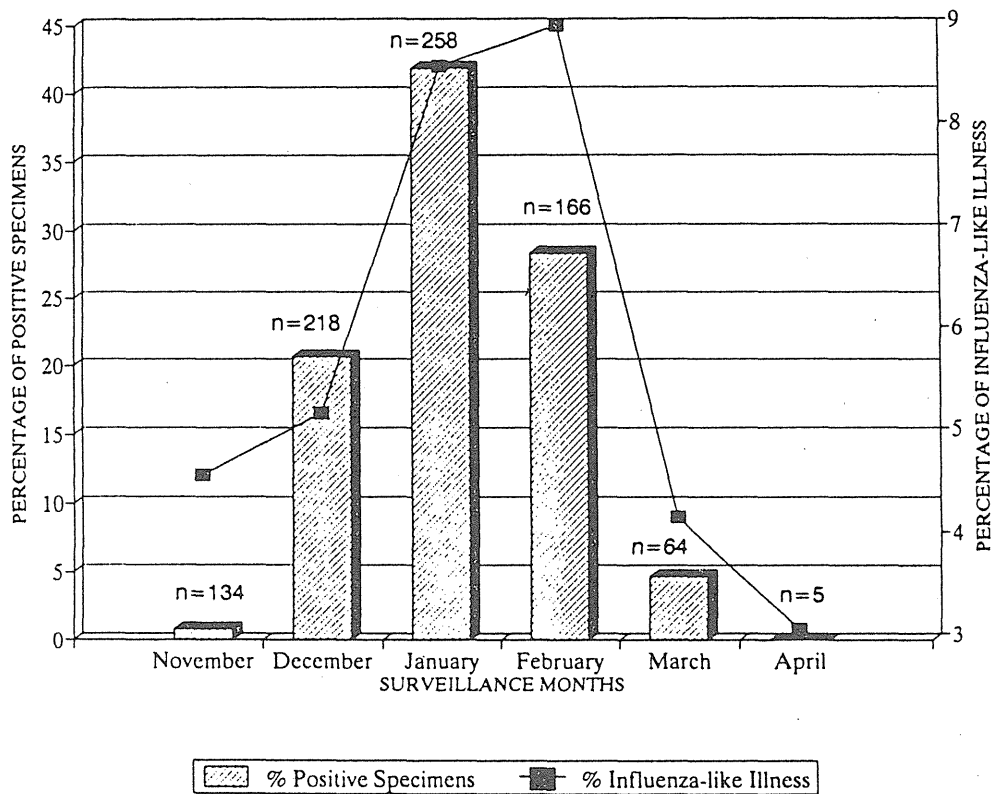


FIGURE 1. Proportion of patients seen monthly in study area clinical surveillance sites with influenza-like illnesses and proportion of number of specimens collected (as indicated) with isolation of influenza type A(H3N2), Michigan, November 1989 to April 1990.

TABLE 1. Number and percent distribution of response status by characteristic in a study of influenza vaccine effectiveness: Michigan, November 1989 to April 1990

Characteristic	Total no.	Respondents	
		No.	%
Status			
Case	721	449	62.3
Control	1,786	1,458	81.6
Total	2,507	1,907	76.1
Sex			
Male	1,234	925	75.0
Female	1,273	982	77.1
Total	2,507	1,907	76.1
Race			
White	2,317	1,756	75.8
Nonwhite	112	87	77.7
Unknown	78	64	82.1
Total	2,507	1,907	76.1
Age category (years)			
65-69	356	281	78.9
70-74	527	415	78.7
75-79	504	374	74.2
80-84	514	391	76.1
85-89	339	245	72.3
90-94	178	134	75.3
95+	72	55	76.4
Unknown	17	12	70.6
Total	2,507	1,907	76.1

TABLE 2. Distribution of self-reported characteristics by case and control status in a study of influenza vaccine effectiveness: Michigan, November 1989 to April 1990

Characteristic	Cases		Controls		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Influenza vaccination, 1989-1990						
Yes	135	30.1	524	35.9	659	34.6
No	188	41.9	718	49.2	906	47.5
Unknown	56	12.5	67	4.6	123	6.5
Incompatible	70	15.6	149	10.2	219	11.5
Total	449	100.0	1,458	100.0	1,907	100.0
Pneumococcal vaccination (ever)						
Yes	156	34.7	411	28.2	567	29.7
No	179	39.9	799	54.8	978	51.3
Unknown	114	25.4	248	17.0	362	19.0
Total	449	100.0	1,458	100.0	1,907	100.0
Current smoking						
Yes	51	11.4	140	9.6	191	10.0
No	368	82.0	1,264	86.7	1,632	85.6
Unknown	30	6.7	54	3.7	84	4.4
Total	449	100.0	1,458	100.0	1,907	100.0
Data source						
Index	212	47.2	1,046	71.7	1,258	66.0
Spouse	78	17.4	137	9.4	215	11.3
Relative	85	18.9	195	13.4	280	14.7
Other	31	6.9	36	2.5	67	3.5
Unknown	43	9.6	44	3.0	87	4.5
Total	449	100.0	1,458	100.0	1,907	100.0
Comorbid conditions (not mutually exclusive)						
Heart	200	44.5	484	33.2	684	35.8
Lung	186	41.4	148	10.2	334	17.5
Diabetes	60	13.4	158	10.8	218	11.4
Asthma	43	9.6	65	4.5	108	5.7
Anemia	40	8.9	71	4.9	111	5.8
Renal disease	16	3.6	6	0.4	22	1.2
None	129	28.7	765	52.5	894	46.9

TABLE 3. Distribution of population characteristics by influenza vaccination status in a study of influenza vaccine effectiveness: Michigan, November 1989 to April 1990

Characteristic	Influenza vaccination					
	Yes		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sex						
Male	335	50.8	590	47.3	925	48.5
Female	324	49.2	658	52.7	982	51.5
Total	659	100.0	1,248	100.0	1,907	100.0
Age category (years)						
65-69	97	14.7	184	14.7	281	14.7
70-74	161	24.4	254	20.4	415	21.8
75-79	120	18.2	254	20.4	374	19.6
80-84	136	20.6	255	20.4	391	20.5
85-89	83	12.6	162	13.0	245	12.8
90-94	42	6.4	92	7.4	134	7.0
95+	13	2.0	42	3.4	55	2.9
Unknown	7	1.1	5	0.4	12	0.6
Total	659	100.0	1,248	100.0	1,907	100.0
Pneumococcal vaccination (ever)						
Yes	304	46.1	263	21.1	567	29.7
No	253	38.4	725	58.1	978	51.3
Unknown	102	15.5	260	20.8	362	19.0
Total	659	100.0	1,248	100.0	1,907	100.0
Comorbid conditions (not mutually exclusive)						
Heart	273	41.4	411	32.9	684	35.9
Lung	132	20.0	202	16.2	334	17.5
Diabetes	76	11.5	142	11.4	218	11.4
Asthma	48	7.3	60	4.8	108	5.7
Anemia	37	5.6	74	5.9	111	5.8
Renal disease	7	1.1	15	1.2	22	1.2
None	270	41.0	624	50.0	894	46.9

TABLE 4. Predictors of pneumonia and influenza hospitalization in a case-control study of influenza vaccine effectiveness for the entire period of observation: Michigan, November 1989 to April 1990*†

Condition	No. with condition		Crude odds ratio‡	Adjusted odds ratio	95% confidence interval
	Cases	Controls			
Pneumococcal vaccination	147	384	1.66	1.33	0.97-1.82
Heart disease	157	386	1.87	1.61	1.20-2.16
Lung disease	145	116	7.27	7.08	4.98-10.06
Diabetes	43	126	1.24	1.21	0.79-1.88
Asthma	38	50	2.92	1.26	0.72-2.21
Anemia	32	48	2.51	1.69	0.98-2.91
Renal disease	8	5	5.79	5.10	1.32-19.63
Smoking	44	117	1.39	1.13	0.72-1.78
Influenza vaccination, 1989-1990	105	420	0.83	0.67	0.48-0.92

* Adjusted for sex, race, age, information source, hospital type, region, survival of hospitalization, month of observation, and duration of recall.

† Analysis based on sample size of 1,454 (320 cases and 1,134 controls).

‡ Unadjusted for other factors in the model.

TABLE 5. Predictors of pneumonia and influenza hospitalization in a case-control study of influenza vaccine effectiveness during a period of surveillance-confirmed, peak influenza viral activity: Michigan, December 1989 to February 1990*†

Condition	No. with condition		Crude odds ratio‡	Adjusted odds ratio	95% confidence interval
	Cases	Controls			
Pneumococcal vaccination	84	240	1.49	1.22	0.79-1.88
Heart disease	99	225	2.28	2.04	1.37-3.04
Lung disease	81	66	7.14	7.20	4.46-11.60
Diabetes	21	77	0.99	0.97	0.53-1.77
Asthma	15	25	2.28	0.84	0.35-1.99
Anemia	19	29	2.53	1.96	0.96-4.01
Renal disease	6	4	5.59	4.81	0.94-24.57
Smoking	26	67	1.47	1.24	0.68-2.28
Influenza vaccination, 1989-1990	60	256	0.78	0.55	0.36-0.86

* Adjusted for sex, race, age, information source, hospital type, region, survival of hospitalization, month of observation, and duration of recall.

† Analysis based on sample size of 856 (185 cases and 671 controls).

‡ Unadjusted for other factors in the model.

TABLE 6. Predictors of pneumonia and influenza hospitalization in a case-control study of influenza vaccine effectiveness for the period of low or absent viral activity as indicated by surveillance: Michigan, November 1989, March and April 1990*†

Condition	No. with condition		Crude odds ratio‡	Adjusted odds ratio	95% confidence interval
	Cases	Controls			
Pneumococcal vaccination	63	144	1.94	1.55	0.93-2.57
Heart disease	57	161	1.37	1.11	0.68-1.79
Lung disease	64	50	7.45	8.20	4.62-14.55
Diabetes	21	49	1.56	1.56	0.81-3.00
Asthma	22	25	3.41	1.67	0.76-3.66
Anemia	13	19	2.49	2.01	0.80-5.05
Renal disease	2	1	6.95	8.08	0.42-154.9
Smoking	18	50	1.27	0.97	0.47-2.00
Influenza vaccination, 1989-1990	45	164	0.91	0.79	0.48-1.31

* Adjusted for sex, race, age, information source, hospital type, region, survival of hospitalization, month of observation, and duration of recall.

† Analysis based on sample size of 598 (135 cases and 463 controls).

‡ Unadjusted for other factors in the model.

JAMA 1993; 270: 1956-1961

Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba

Fedson DS, Wajda A, Nicol P, Hammond G, Kaiser D, Roots LL

マニトバにおけるインフルエンザワクチンの臨床的効果

【要約】

目的：インフルエンザに関連する入院や死亡に対するインフルエンザワクチンの予防効果を評価する。

研究デザイン：症例対照研究。

設定、対象者：1982年12月1日、1985年12月1日にマニトバに住む、施設に入っていない45歳以上の人

方法：マニトバ住民登録、退院要約、救急外来とインフルエンザワクチン接種に関する医師の請求書、人口統計をリンクして用いた。Matched-set分析でインフルエンザA (H3N2) の流行が見られた1982年から1983年の12週間と、1985年から1986年の10週間に、インフルエンザ様症状を呈しての入院や死亡に対するワクチンの予防効果を推定した。罹患の前15ヶ月間での退院や罹患の前3ヶ月間での救急受診を調整した上で分析した。

結果：インフルエンザワクチンは、肺炎やインフルエンザによる入院を32~39%、全ての呼吸器疾患による入院を15~34%予防し、これらの疾患による病院での死亡を43~65%、全死亡を27~30%予防した。

結論：インフルエンザワクチンは施設に入っていない人々のインフルエンザに関連する入院や死亡の予防に確実な臨床効果をもっている。

【方法】

マニトバデータベース：マニトバでは住民登録で健康保険の状況が正確に分かる。マニトバ健康保険サービスプランでは定期的に退院要約や救急外来の医師の請求書、福祉施設の入居を全員に対して把握している。開業医によってほとんど全てのワクチンが接種されているが、福祉施設で接種されたものについては請求書にあがってきていない。

流行期間の定義：肺炎とインフルエンザによる入院や死亡が増えた期間（1982年12月1日から12週間、1985年12月1日から10週間）を流行期とした。それぞれの時期に患者からA/Bangkok/1/79-like (H3N2) とA/Philippines/2/82-like (H3N2) が分離された。

対象集団：1982年12月1日または1985年12月1日にマニトバ在住の、施設に入っていない45歳以上の人。1982年12月1日は329,346人（65歳以上は127,097人）1985年12月1日は337,289人（65歳以上は134,967人）が対象者であった。

症例と対照の定義：流行期に下気道症状で入院した人を症例とした。その症例と年齢、性別、居住地をマッチさせてそれぞれ3人を対照として選んだ。流行期の死亡に関しても、全呼吸器疾患と全死亡の情報を人口動態調査から得て、それぞれ3人のマッチした対照を選んだ。

インフルエンザワクチン接種の定義：9月1日から11月30日までにワクチン投与の記録のある人。ワクチン株は1982年にはA/Bangkok/1/79(H3N2)で1985年にはA/Philippines/2/82(H3N2)

であり、流行していたウイルスとよく類似していた。

ハイリスク状態の定義：流行期直前の 15 ヶ月間に提出された退院要約から、ハイリスク状態を COPD、心疾患（狭心症、不整脈、MI、CHF、HT、VHD、CVD を含む）、糖尿病、がん、その他（麻痺や潰瘍、肝臓や腎臓病）の 5 項目に分けた。流行期の前 3 ヶ月間の救急外来記録からは、先述の 5 項目に心疾患を合併しない高血圧を加えて計 6 項目とした。

統計学的解析：対照に対するワクチン未接種の症例の、インフルエンザに関連する入院や死亡の相対危険度をロジスティック回帰分析にて算出した。11 のハイリスク状態の変数で補正を行った。ワクチンの Clinical effectiveness を $1 - (1 \div RR)$ として計算した。検討されたのは、①肺炎やインフルエンザや全呼吸器疾患の退院、②肺炎やインフルエンザや全呼吸器疾患の入院中死亡、③院内、院外、全呼吸器疾患と全死因による死亡、であった。

【結果】

- 1) 対象者のうち、69.2%(1982-3 年)、74.7%(1985-6 年)が 65 歳以上であった。ハイリスク状態の項目では COPD、心疾患が他の項目と比べるとかなり頻度が高かった。ワクチン接種率は症例と対照においてほぼ等しかった（表 1）。
- 2) ワクチンはインフルエンザや肺炎による入院を 32~39%減少させ、入院後死亡を 54~65%減少させた。全呼吸器疾患の入院に対する効果はやや小さく（26~34%の減少）、入院後死亡では 43~50%減と効果的であった（表 2）。
- 3) 人口統計から計算したワクチンの全呼吸器疾患に対する効果は、統計学的に有意ではなかった。しかし、ワクチンにより全死亡が 27~30%減少した（表 3）。

【考察】

- 1) ワクチンや疾患分類の正確性は高く保証されているので information bias は少ない。
- 2) 肺炎球菌ワクチンについての情報がカバーできていないが、対象の 2 期間にはほとんど使われておらず、インフルエンザ様疾患の危険度に対する影響はほとんどないと考えられる。

研究場所：カナダ シーズン：1982~1983 年、1985~1986 年

主流行株：A/Bangkok/1/79-like (H3N2) と A/Philippines/2/82-like (H3N2)

対象：45 歳以上の一般住民 329,346 人（1982 年）、337,289 人（1985 年）

研究デザイン：症例対照研究

ワクチン有効性：肺炎やインフルエンザによる入院を 32~39%、全ての呼吸器疾患による入院を 15~34%減少させ、これらの疾患による病院での死亡を 43~65%、全死亡を 27~30%減少させた。

コメント：比較的正確なデータベースを用いた良質な研究と感じた。他の国や違う流行期でも行える可能性がある。

Table 1.—Selected Characteristics of Study Subjects

Characteristics	1982 to 1983		1985 to 1986	
	Cases*	Controls†	Cases	Controls
No. of subjects	2619	7852	2417	7249
Men, %	59.0	59.0	57.6	57.6
Age group, y, %				
45-64	30.8	30.8	25.3	25.3
65-74	30.7	30.7	31.8	31.8
75-84	28.0	28.0	31.2	31.2
≥85	10.5	10.5	11.7	11.7
Urban residence, %	49.8	49.8	50.0	50.0
Hospital admission, previous 15 mo, %				
COPD‡	26.1	3.0	28.1	2.8
Heart disease	23.8	8.5	26.9	9.5
Diabetes mellitus	5.8	1.7	5.9	2.1
Cancer	6.6	1.9	6.4	2.0
Other	4.5	1.4	4.4	1.5
Ambulatory patient visit, previous 3 mo, %				
COPD	25.6	5.6	35.9	6.8
Isolated hypertension	7.9	13.0	8.4	13.8
Other heart disease	16.6	10.0	21.1	12.4
Diabetes mellitus	3.7	3.5	5.6	4.7
Cancer	5.5	2.8	8.3	3.2
Other	2.5	1.2	3.1	1.5
Not vaccinated, %	89.2	90.4	84.7	86.1

*Cases were defined as persons with hospital discharge with respiratory conditions (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* codes 466, 480 through 487, 490 through 496, and 500 through 519; all listed diagnoses) during the influenza outbreak periods.

†Three control subjects were matched with each case on the basis of age, sex, and hospital service area. See text for details.

‡COPD indicates chronic obstructive pulmonary disease. See text for details regarding high-risk conditions.

Table 2.—Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospital Admission and Hospital Death With Influenza-Associated Respiratory Conditions

Respiratory Conditions*	Diagnostic Position	Outbreak Period	Age Group, y	Hospital Admission			Hospital Death		
				No. of Matched Sets	Clinical Effectiveness, %†	95% Confidence Interval	No. of Matched Sets	Clinical Effectiveness, %	95% Confidence Interval
Pneumonia and influenza	First	1982-1983	All‡	609	33	6-53	61	77§	-22 to 96
			≥65	415	38	11-57	57	77§	-22 to 96
	1985-1986	All	530	32	6-50	55	63	-49 to 91	
		≥65	412	35	8-54	53	35§	-113 to 80	
	All	1982-1983	All	976	32	9-52	198	65	22 to 84
			≥65	677	37	15-53	173	64	19 to 84
1985-1986	All	878	38	19-52	159	54	7 to 78		
	≥65	681	39	19-53	144	54	7 to 77		
All respiratory conditions	First	1982-1983	All	1447	26	7-42	93	65	-10 to 89
			≥65	984	27	7-43	84	49§	-47 to 82
	1985-1986	All	1361	32	15-45	81	62	-25 to 88	
		≥65	1015	34	17-48	74	50	-45 to 83	
	All	1982-1983	All	2619	15	-2-28	352	43	1 to 66
			≥65	1813	17	1-32	295	43	1 to 67
1985-1986	All	2417	31	19-42	274	50	14 to 71		
	≥65	1806	32	20-43	235	49	12 to 70		

*Respiratory conditions were defined as pneumonia and influenza (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* [ICD-9-CM] codes 480 through 487) and all respiratory conditions (ICD-9-CM codes 466, 480 through 487, 490 through 496, and 500 through 519). See text for details.

†Clinical effectiveness was calculated as $1 - (1 - RR)$. The relative risk (RR) for unvaccinated persons was determined by conditional logistic regression for matched sets, adjusting for previous hospital discharges and ambulatory-patient visits for high-risk conditions. See text for details.

‡All indicates persons 45 years of age and older.

§Clinical effectiveness was calculated from the RR obtained from a logistic regression model that adjusted only for previous hospital discharges for high-risk conditions. When ambulatory-patient visits for high-risk conditions were added to the model, there was no convergence.

Table 3.—Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Influenza-Associated Death as Defined by Vital Statistics*

Conditions	Outbreak Period	No. of Matched Sets	Clinical Effectiveness, %	95% Confidence Interval
All respiratory conditions	1982-1983	155	36	1-45 to 72
	1985-1986	123	50	30 to 81
All causes	1982-1983	1744	27	7 to 42
	1985-1986	1529	30	12 to 43

*Cases were identified by the single cause of death as shown on death certificates. See Table 2 and the text for definition of all respiratory conditions and the method used to calculate clinical effectiveness.

Annals of Internal Medicine 1994; 121: 947-952

Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization

Mullooly MJ, Bennett DM, Hornbrook CM, Barker HW, Williams WW, Pstiarca AP & Rhodes HP.

高齢者の為のインフルエンザワクチンプログラム：HMOにおける費用効果

【要約】

目的：HMOにおける毎年のインフルエンザワクチン接種プログラムの費用効果と医療費用コストを推計する。

研究デザイン：地域研究、症例対照研究

設定：カイザーパーマネント北西地域。オレゴン州ポートランドのHMO（前払い・グループ診療方式の健康維持組織）。当該地区の人口の20%をカバー。

被験者：1980年代の9回のインフルエンザシーズン中のいずれかに、最低一ヶ月のHMO加入資格のある65歳以上のカイザーパーマネントの会員。

測定：会計データよりHMOの医療費とワクチン接種プログラム実施の為の費用を推計。

結果：高齢者の中でハイリスク群では32%、非ハイリスク群では22%がインフルエンザワクチン接種を受けた。肺炎・インフルエンザによる入院の防止に対するワクチンの効果はハイリスク群では30%（95%信頼区間、17%–42%）、非ハイリスク群では40%（95%信頼区間、1%–64%）であった。このHMOにおける費用節約額は1ワクチン接種あたりハイリスク群において\$6.11であり、全体では\$1.10であった。非ハイリスク群においては1ワクチン接種あたり\$4.82の費用を生じた。

結論：このHMOにおける高齢者のインフルエンザワクチン接種率はハイリスク群では比較的低い。ハイリスク群へのワクチン接種による肺炎・インフルエンザ予防により節約された医療費用は、毎年のインフルエンザワクチン接種の推奨に対するコンプライアンスを上げる強い根拠となった。罹病、不就業及び賃金損失の防止といった間接的な恩恵は、非ハイリスク群へのワクチン接種の際の僅かな費用を補える。

【方法】

流行期間：オレゴン州立ウイルス研究所によるインフルエンザウイルス分離時期より流行期間を同定。1980年代の8回の流行期間（表1）。1981-1982年の非流行期間はレファレンス期間。

対象：9月から12月までのワクチン接種期間に最低一ヶ月のHMO加入資格のある65歳以上のカイザーパーマネントの高齢者会員。ハイリスク群は、慢性肺疾患（ICD A9:491–493.9, 496, 500-505, 506.4, 508.1, 510-516, 714.8）、心血管系疾患（112.81, 130.3, 393-398, 401.0, 402-405, 410-414, 416, 420-429, 430-438, 440.1, 785.2-3）、代謝性疾患（250-250.9, 571-571.9）、腎疾患（274.10, 580-583.9, 585, 587-588.0）及び悪性新生物（140-208.9）のCDCの予防接種委員会の定めるインフルエンザ合併症のリスクファクターを有する高齢者。

症例と対照：症例は、肺炎及びインフルエンザで入院した高齢加入者で、退院時診断が肺炎・インフルエンザ（ICDA-9コード：480-483, 485-486, 487）。対照は外来受診者の5%サンプルで、当該期間に肺炎でもインフルエンザでも入院しなかった高齢加入者。

【結果】

- 1) 高齢ハイリスク者に対するインフルエンザ及び肺炎球菌のワクチンの接種率は、それぞれ32%と16%であった。また非ハイリスク群においては、インフルエンザワクチンは22%、肺炎球菌ワクチンは7%であった。

- 2) 全9研究期間中、ハイリスク高齢者群においては734人の765回の肺炎・インフルエンザによる入院と、106人の肺炎・インフルエンザによる病院における死亡があった。非ハイリスク群においては128人の129回の入院及び7名の病院における死亡があった。また、1980-81から1987-88年の研究期間中の外来受診者の5%サンプルにおいては、ハイリスク群では62名の66回、非ハイリスク群では47名の47回の外来受診があった。
- 3) 1981-82年の非流行時に比して、ハイリスク群では1986-87年を除きすべての流行期間で肺炎・インフルエンザでの有意な高い入院超過率を呈した。非ハイリスク群では1982-83、1983-84、1984-85、1988-89年のみ有意な入院超過率を呈した(表2)。
- 4) ロジスティック回帰分析の結果、インフルエンザワクチンは肺炎・インフルエンザ入院をハイリスク群においては30%(95%CI、17%~42%)、非ハイリスク群においては40%(95%CI、1%~64%)有効に防止していた(表3)。
- 5) 全9研究期間中のインフルエンザワクチン接種費用及び肺炎・インフルエンザの為の医療費用は、1期間・1人当たり、ハイリスク群では\$45.50、非ハイリスク群では\$5.14、全体では\$21.27であった(付表1)。一接種あたり、ハイリスク群においては\$6.11(95%CI,\$-0.23-11.53)の費用減、非ハイリスク群においては\$4.82(95%CI,\$3.34-7.06)の費用増、全体では\$1.10(95%CI,-\$3.36-4.71)の直接的費用減となった(表4)。

【考察】

- 1) 長期間における毎年のインフルエンザワクチン接種プログラムは、ハイリスク高齢者にとって費用効果的であり、費用を同等に減じるか、もしくは節約する。
- 2) 本研究はHMOの費用によるものであり出来高払い制には一般化できないが、出来高払い制の病院においてはHMOの場合より入院率が高いし入院期間が長いので、出来高払い制の方がより財政的な恩恵を享受できると期待される。
- 3) 本研究期間の1980年代の32%というハイリスク高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種率が向上すれば、より多くの医療費用を減じることが期待される。
- 4) 本研究により、管理的医療組織が高齢者の加入者の為にインフルエンザワクチンの予防接種を始める財政的な動機付けとなることが示された。

研究場所：米国レゴン州ポートランド～ワシントン州バンクーバー、
 シーズン：1980～1989年の9シーズン
 対象集団：HMO加入の高齢者(65歳以上)。当該HMOは対象地区の人口の20%をカバー。
 研究デザイン：地域研究・症例対照研究
 主要結果：肺炎・インフルエンザによる入院をハイリスク群においては30%(95%CI、17%～42%)、非ハイリスク群においては40%(95%CI、1%～64%)有意に防止。
 ワクチンの費用効果率：一接種あたり、ハイリスク群においては\$6.11(95%CI,\$0.23-11.53)の費用減、逆に非ハイリスク群においては\$4.82(95%CI,\$3.34-7.06)費用増。全体では\$1.10(95%CI,-\$3.36-4.71)の費用減。

Table 1. Influenza Epidemic Periods and Study Samples

Epidemic Period	Isolation Dates* (Earliest-Latest)	Duration, wk	Elderly Study Participants, n
1	12/10/80 to 03/20/81	16	21 009
2	11/26/82 to 01/06/83	6	23 330
3	12/29/83 to 03/27/84	14	24 604
4	01/02/84 to 02/27/85	9	25 664
5	01/03/85 to 03/10/86	10	28 922
6	10/29/86 to 01/28/87	14	32 434
7	12/22/87 to 03/31/88	16	35 363
8	11/23/88 to 03/31/89	19	37 587
Nonepidemic	12/17/81 to 03/10/82†	12	22 121
Total person-periods			251 034

* Periods of sustained isolation of influenza virus reported by Oregon State Department Virology Laboratory.

† Average of epidemic periods.

Table 2. Excess Pneumonia and Influenza Hospitalization Rates per 10 000 per 12 Weeks

Epidemic Period	Virus	Match between Epidemic and Predominant Vaccine Strains*	High-Risk Persons		Non-High-Risk Persons	
			Rate	Excess Rate	Rate	Excess Rate
1980-1981	H ₃ N ₂	++++	61.2 ± 8.1	21.3 ± 10.6†	4.4 ± 1.6	0.6 ± 2.3
1981-1982	Nonepidemic		39.9 ± 6.8	Non-epidemic reference period	3.8 ± 1.7	Non-epidemic reference period
1982-1983	H ₃ N ₂	++++	80.9 ± 12.8	41.0 ± 14.5†	13.6 ± 4.6	9.8 ± 4.9†
1983-1984	B	+				
	H ₁ N ₁	+	65.4 ± 7.4	25.5 ± 10.0†	13.1 ± 2.9	9.3 ± 3.4†
1984-1985	H ₃ N ₂	++	78.7 ± 9.9	38.8 ± 12.0†	15.8 ± 3.9	12.0 ± 4.2†
1985-1986	B	+	63.3 ± 7.8	23.4 ± 10.3†	9.9 ± 2.7	6.1 ± 3.2
1986-1987	H ₁ N ₁	++	48.3 ± 5.3	8.4 ± 8.6	4.0 ± 1.4	0.2 ± 2.2
1987-1988	H ₃ N ₂	+	59.3 ± 5.3	19.4 ± 8.6†	3.7 ± 1.2	-0.1 ± 2.1
1988-1989	B	++++				
	H ₁ N ₁	++++	59.2 ± 4.3	19.3 ± 8.0†	9.8 ± 2.0	6.0 ± 2.6†

* Personal communication from Centers for Disease Control Influenza Virus Reference Laboratory. ++++ = identical or minimal difference; +++ = high cross-reaction; ++ = moderate cross-reaction; + = some cross-reaction. Multiple ratings are given for co-circulating viruses. Rates are expressed ± SE.

† P < 0.05.

Table 3. Logistic Regression Models for Episodes of Pneumonia and Influenza among High-Risk and Non-High-Risk Elderly Persons

Group	No Influenza Vaccine		Pneumococcal Vaccine	
	Odds Ratio (CI)	P Value	Odds Ratio (CI)	P Value
High-risk persons				
Hospitalizations (GOF = 6.33, P = 0.611)	1.44 (1.20 to 1.73)	0.000	1.55 (1.27 to 1.89)	0.000
Hospitalized death (GOF = 7.56, P = 0.481)	1.49 (0.94 to 2.38)	0.093	1.36 (0.81 to 2.27)	0.248
Outpatient (GOF = 7.18, P = 0.518)	1.41 (0.79 to 2.51)	0.242	1.78 (0.95 to 3.34)	0.074
Non-high-risk persons				
Hospitalizations (GOF = 3.78, P = 0.872)	1.68 (1.01 to 2.79)	0.045	1.15 (0.61 to 2.14)	0.669
Outpatient (GOF = 15.42, P = 0.052)	1.75 (0.72 to 4.24)	0.215	1.50 (0.44 to 5.07)	0.517

* GOF = goodness of fit.

Table 3—Continued

Age		Male Sex		Length of Observation	
Odds Ratio per Decade (CI)	P Value	Odds Ratio (CI)	P Value	Odds Ratio per Month (CI)	P Value
2.46 (2.21 to 2.74)	0.000	1.76 (1.49 to 2.06)	0.000	1.54 (1.39 to 1.70)	0.000
2.99 (2.30 to 3.89)	0.000	2.31 (1.54 to 3.46)	0.000	0.67 (0.53 to 0.86)	0.001
2.04 (1.46 to 2.84)	0.000	1.51 (0.92 to 2.49)	0.101	1.03 (0.71 to 1.49)	0.887
3.20 (2.59 to 3.94)	0.000	0.97 (0.67 to 1.42)	0.882	1.00 (0.82 to 1.21)	0.968
1.72 (1.15 to 2.55)	0.008	1.82 (1.02 to 3.26)	0.042	1.14 (0.98 to 2.28)	0.065

Table 4. Pneumonia and Influenza Morbidity and Mortality Prevented by Influenza Vaccination: Cost-effectiveness Ratios among High-Risk and Non-High-Risk Elderly Persons, 1980-1981-1988-1989*

Variable	High-Risk Elderly Persons	Non-High-Risk Elderly Persons	All Elderly Persons
Outpatient episodes prevented, n†	194	135	329
Cost per outpatient episode prevented, \$	1375	1673	1497
Hospitalizations prevented, n	83	12	95
Cost per hospitalization prevented, \$	3234	18 817	5213
In-hospital deaths prevented, n	13	2	15
Cost per in-hospital death prevented, \$	21 347	150 539	35 189

* Costs in 1985 U.S. dollars.

† Estimated from 5% sample, 1980-1981-1986-1987.

Appendix Table 1. Costs of Influenza Vaccination Programs and Medical Care for Pneumonia and Influenza among High-Risk and Non-High-Risk Elderly Persons 1980-1981-1988-1989*

	High-Risk Elderly Persons	Non-High-Risk Elderly Persons	All Elderly Persons
Person-periods, n	100 321	150 713	251 034
Vaccinations, n	37 517	31 748	69 264
Total cost of vaccination programs, \$	266 842	225 809	492 651
Cost per vaccination, \$	7.11	7.11	7.11
Cost of vaccination programs per member per month, \$	0.19	0.13	0.15
Medical care costs per outpatient episode, \$	106	141	122
Medical care costs per inpatient episode, \$	5730	4477	5559
Outpatient costs per person-period, \$	1.80	1.31	1.51
Inpatient costs per person-period, \$	43.69	3.83	19.76
Total costs per person-period, \$	45.50	5.14	21.27

* Costs in 1985 U.S. dollars.

JAMA 1994; 272: 1661-1665

The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial

Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA.

高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果：無作為化二重盲検プラセボ比較対照試験

【要約】

目的：高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検証する。

研究デザイン：無作為化二重盲検プラセボ比較対照試験。

設定：1991～1992年のインフルエンザシーズン中、オランダの15カ所の家庭医施設。

被験者：ハイリスク群に該当することが判明していない60歳以上の高齢者1838人。

介入：ワクチン群（927人）には精製スプリットウイルスワクチンを、プラセボ群（911人）には生理食塩水を筋注。

主な結果の測定：家庭医診断インフルエンザ様疾患、郵送質問票による自己報告インフルエンザ様疾患、血清学的インフルエンザ

結果：血清学的インフルエンザの罹患は、ワクチン群4%、プラセボ群9%（相対危険 [relative risk : RR] 0.50 ; 95%信頼区間 [95%CI] 0.35-0.61）。家庭医診断インフルエンザ様疾患の罹患は、おのおの2%と3%（RR 0.53; 0.39-0.73）。血清学的インフルエンザと臨床的インフルエンザ（家庭医診断または自己報告）の両者を満たす疾病定義で結果を測定したとき、最も強い効果を認めた（RR 0.42; 0.23-0.74）。自己報告インフルエンザ様疾患ではより小さな効果しか検出できなかった。

結論：インフルエンザワクチン接種は、高齢者において血清学的および臨床的インフルエンザの罹患を半減する（抗原の連続変異の時期において）。

【方法】

被験者：1991～1992年のインフルエンザシーズン中、オランダの15カ所の家庭医施設においてハイリスク群に該当しない60歳以上の高齢者9907人に参加を呼びかけ、1838人が参加同意した。被験者は心疾患、呼吸器疾患、糖尿病、その他の状態あるいは健康と4分類した。

介入：ワクチン群（927人）には精製スプリットウイルスワクチンを、プラセボ群（911人）には生理食塩水を筋注した。ワクチン株はA/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/353/89 (H3N2, B/Beijing/1/87, および B/Panama/45/90 であった。ワクチン群とプラセボ群の割付は4分類のリスク状態で階層化した。投与前（血清 S1）、投与3週間後（血清 S2）、S1 血清採血後5ヶ月目（血清 S3）に採血を行い、赤血球凝集抑制抗体価（HI）を測定した。

追跡：協力医師は患者がインフルエンザ様症状で受診した場合、関連症状を記録した。インフルエンザが疑われる病状に関する質問票を10週間後（第1観察機期間）と23週間後（第2観察機期間）に全被験者に送付し（図）、記入後送り返してもらった。

診断基準：血清抗体価による判定：S3の抗体価が38以上で、S2と比較して4倍以上の上昇を示す。家庭医による判定：接種後5カ月間に家庭医を受診した患者でプライマリケア用健康障害国際分類（ICHPPC-2-defined）の基準を満たす。記入された質問票の判定：オランダ疾病監視局（DDS）あるいはICHPPC-2-definedの基準を満たす。

データ解析：インフルエンザワクチンの効果は相対危険（relative risk: RR）およびその95%信頼区間（CI）で表した。ワクチン効果に及ぼす年齢、性、ワクチン接種歴、リスク状態の影響はロジスティック型回帰モデルを用いて解析した。

【結果】

1) ワクチン群とプラセボ群は、年齢、リスク状態、1989年および1990年のワクチン接種歴、

接種前抗体価のいずれに関しても同様の分布であった(表1)。

- 2) 調査票が回収できたのは、第一観察期終了時に 1806 人(98%)、第二観察期終了時に 1756 人(96%)であった。血清学的データは 47 人の被験者で完全にそろわなかった(表2)。
- 3) 血清学的インフルエンザを結果指標とした場合、ワクチン接種の RR は 0.50 (95%CI: 0.35-0.61)であった。家庭医診断インフルエンザ様疾患では、RR が 0.53 (0.39-0.73) であった。自己報告インフルエンザ様疾患では、DDS の基準による RR は、0.69 (0.50-0.87)、ICHPPC-2 defined による RR は、0.83 (0.65-1.05) であり、ICHPPC-2 defined による自己報告インフルエンザ様疾患以外はワクチン群が統計学的に有意に低い罹患を示した(表3)。臨床症状を観察するリスク期間を流行ピークに限定すると ICHPPC-2 defined による臨床的インフルエンザに対しても、有意なワクチン効果が検出できた (RR 0.74; 0.24-1.00)。
- 4) ロジステックモデルにより、リスク状態、性、年齢およびワクチン接種歴を補正したオッズ比は家庭医診断インフルエンザ様疾患以外、ほぼ同様の値を示した。リスク状態、性、年齢およびワクチン接種歴別に層化したサブグループごとの結果においても、プラセボ群よりワクチン群の RR が有意に低かった(表4)。血清学的インフルエンザを目的変数とした場合、変数として同時に組み込んだワクチン接種歴は境界域の有意差を示した (p=0.07)。
- 5) 血清学的インフルエンザと臨床的インフルエンザ (家庭医診断と自己報告) の両者を満たす疾病定義で結果を測定した時、RR は 0.42 (0.23-0.74)であり、最も強い効果を認めた (表5)。

【考察】

- 1) 本試験では、一般に若年者に比べて、ワクチン応答による抗体産生が低いとされる 60 歳以上の高齢者においても、約 50%のリスク減少という顕著なワクチン効果が得られた。ワクチン株と流行株の抗原性が良好に一致したこと、接種時期とインフルエンザシーズンとが近接していたことにより、ワクチン効果が強く検出できたとも考えられる。
- 2) RR は血清学的インフルエンザに対する 0.50 から、ICHPPC-2 defined による臨床的インフルエンザに対する 0.83 まで、疾病定義によって異なっていた。後者の疾病定義が最も精度が劣っていることから多くの患者が疑陽性となって希釈されたワクチン効果を検出したと考えられ、真のワクチン効果は、ほぼ 50%のリスク減少と考えて良いだろう。
- 3) リスク期間を流行ピークに限定すると、疑陽性が減少し、ICHPPC-2 defined による臨床インフルエンザに対しても、有意なワクチン効果が検出できた。リスク期間を考慮することはきわめて重要である。
- 4) 今回の試験結果は、ハイリスク者を除外したことにより、60 歳以上のより重篤な集団には適応できない。また、試験に参加した被験者の選定によるバイアス、あるいは参加資格者のうち 81%が試験参加を拒否したことによって、外的妥当性が十分ではない可能性は残る。しかし、本結果は高齢者に対する体系的接種計画を実施に移す強い動機付けとなるだろう。

研究場所：オランダ、シーズン：1991～1992 年、

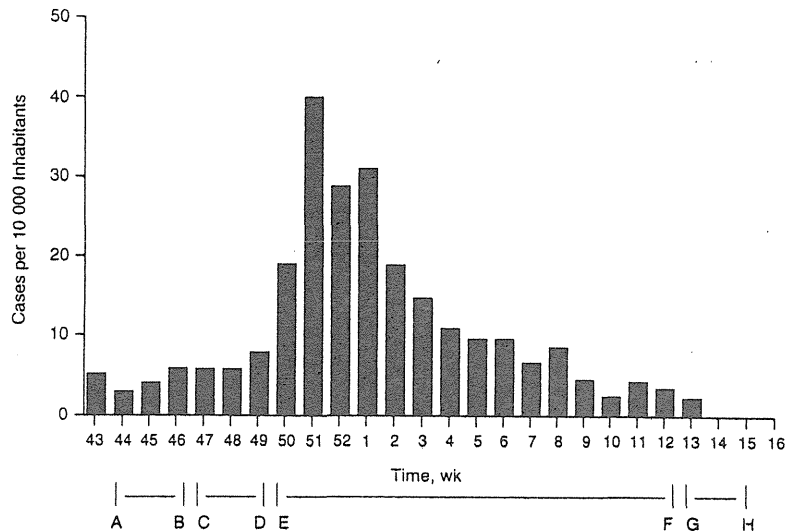
主流行株：A/Beijing/353/89(H3N2)-like

対象：健常高齢者 (60 歳以上) 1838 人、

研究デザイン：無作為化二重盲検プラシーボ比較対照試験

ワクチン有効性：家庭医診断インフルエンザ様疾患の罹患に対し、RR, 0.53, 95%CI, 0.39-0.73)。

血清学的インフルエンザ+臨床的インフルエンザに対し、RR, 0.42 ; 95% C I , 0.23-0.74。



Weekly influenza incidence in the Netherlands during the 1991-1992 influenza season (data from the Dutch Institute for Research on Primary Health Care), with research period (A to H) and time of vaccination and collecting blood samples. Period A to B indicates collecting first blood sample and vaccination; C to D, collecting second blood sample; E to F, collecting fourth and fifth blood samples, if applicable; and G to H, collecting third blood sample.

Table 1.—Characteristics of the Study Subjects

Subgroup	Vaccine Group, No. (%) (n=927)	Placebo Group, No. (%) (n=911)
Risk status		
Cardiac disease	125 (13.5)	124 (13.6)
Pulmonary disease	105 (11.3)	95 (10.4)
Diabetes mellitus	21 (2.3)	20 (2.2)
Other/healthy	676 (72.9)	672 (73.8)
Total	927 (100)	911 (100)
Sex		
Male	420 (45.3)	449 (49.3)
Female	507 (54.7)	462 (50.7)
Total	927 (100)	911 (100)
Age, y		
60-64	368 (39.7)	396 (43.5)
65-69	281 (30.3)	249 (27.3)
70-74	176 (19.0)	177 (19.4)
75-79	66 (7.1)	61 (6.7)
80-84	29 (3.1)	19 (2.1)
85-91	7 (0.8)	9 (1.0)
Total	927 (100)	911 (100)
Previously vaccinated		
Yes	118 (12.7)	120 (13.2)
No	809 (87.3)	791 (86.8)
Total	927 (100)	911 (100)
Protective titer at first blood sample against		
A/Singapore/6/86(H1N1)	29 (3.1)	23 (2.5)
B/Beijing/353/89(H3N2)	21 (2.3)	28 (3.1)
B/Panama/45/90	73 (7.9)	60 (6.6)
B/Beijing/1/87	95 (10.3)	88 (9.7)

Table 2.—Number of Dropouts After Randomization

Reason	Vaccine Group, n	Placebo Group, n
Death*	6	3
Intercurrent illness, cerebrovascular accident	1	2
No more interest	5	3
Holiday	0	1
Already vaccinated by family physician	1	0
Missing laboratory data	12	13
Total	25	22

*Eight myocardial infarctions and one ruptured aortic aneurysm.

Table 3.—Efficacy of Vaccination in Participants With Influenza or Influenza-like Illness Diagnosed According to Different Criteria

Influenza or Influenza-like Illness According to	Vaccine Group, No. (%) (n=927)	Placebo Group, No. (%) (n=911)	Relative Risk (95% CI)*	Logistic Regression, Odds Ratio (95% CI)*†
Serology‡	41 (4)	80 (9)	0.50 (0.35-0.61)	0.48 (0.33-0.71)
Family physician	17 (2)	31 (3)	0.53 (0.39-0.73)	0.52 (0.29-0.95)
Sentinel Stations‡	62 (7)	89 (10)	0.69 (0.50-0.87)	0.64 (0.46-0.91)
ICHPPC-2-Defined‡	108 (12)	129 (14)	0.83 (0.65-1.05)	0.78 (0.59-1.02)

*CI indicates confidence interval.

†Controlled for age, sex, previous vaccination status, and disease category (cardiac disease, pulmonary disease, diabetes mellitus, and other conditions or healthy).

‡Dropouts in Serology subgroup were 25 vaccine and 22 placebo; in Sentinel Stations, eight vaccine and two placebo; and in *International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2-Defined)* criteria,²⁰ eight vaccine and two placebo.

Table 4.—Efficacy of Influenza Vaccination Stratified According to Disease Status, Sex, Age, and Previous Vaccination Status

Subgroup*	Influenza or Influenzallike Illness According to							
	Serology (n=121)		Family Physician (n=48)		Sentinel Stations (n=151)		ICHPPC-2-Defined† (n=237)	
	Vaccine	Placebo	Vaccine	Placebo	Vaccine	Placebo	Vaccine	Placebo
Patients at potential risk‡								
No. (%)	9 (3.7)	21 (9.0)	5 (2.0)	11 (5.0)	21 (8.4)	23 (9.7)	35 (14.0)	39 (16.4)
RR (95% CI)	0.41 (0.19-0.89)		0.43 (0.15-1.23)		0.87 (0.49-1.53)		0.85 (0.56-1.30)	
Other/healthy								
No. (%)	32 (4.8)	59 (9.0)	12 (1.8)	20 (3.0)	41 (6.1)	66 (9.8)	73 (10.9)	90 (13.4)
RR (95% CI)	0.55 (0.36-0.83)		0.60 (0.29-1.21)		0.62 (0.43-0.91)		0.81 (0.61-1.09)	
Men								
No. (%)	12 (2.9)	41 (9.3)	5 (1.2)	15 (3.3)	24 (5.7)	33 (7.4)	39 (9.3)	46 (10.3)
RR (95% CI)	0.32 (0.17-0.59)		0.36 (0.13-0.97)		0.78 (0.47-1.30)		0.91 (0.61-1.36)	
Women								
No. (%)	29 (5.8)	39 (8.7)	12 (2.4)	16 (3.5)	38 (7.6)	56 (12.1)	69 (13.8)	83 (17.8)
RR (95% CI)	0.68 (0.43-1.07)		0.68 (0.33-1.43)		0.62 (0.42-0.92)		0.77 (0.57-1.03)	
Age, y								
60-69								
No. (%)	27 (4.3)	62 (9.9)	9 (1.4)	22 (3.4)	47 (7.3)	73 (11.3)	84 (13.0)	105 (16.3)
RR (95% CI)	0.43 (0.28-0.67)		0.41 (0.19-0.88)		0.64 (0.45-0.91)		0.80 (0.61-1.04)	
≥70								
No. (%)	14 (5.2)	18 (6.8)	8 (2.9)	9 (3.4)	15 (5.5)	16 (6.0)	24 (8.7)	24 (9.1)
RR (95% CI)	0.77 (0.39-1.51)		0.85 (0.33-2.17)		0.90 (0.46-1.79)		0.96 (0.58-1.66)	
Previously vaccinated								
Yes								
No. (%)	1 (0.9)	9 (8.0)	3 (2.5)	11 (9.2)	11 (9.3)	15 (12.6)	16 (13.6)	23 (19.3)
RR (95% CI)	0.11 (0.01-0.83)		0.27 (0.08-0.95)		0.74 (0.38-1.54)		0.70 (0.39-1.26)	
No								
No. (%)	40 (5.1)	71 (9.1)	14 (1.7)	20 (2.5)	50 (6.3)	74 (9.4)	91 (11.4)	106 (13.4)
RR (95% CI)	0.56 (0.38-0.81)		0.69 (0.35-1.35)		0.67 (0.47-0.94)		0.85 (0.65-1.10)	

*Participants with incomplete data were not included. RR indicates relative risk; and CI, confidence interval.

†ICHPPC-2-Defined indicates *International Classification of Health Problems in Primary Care*.²²

‡Cardiac or pulmonary disease or diabetes mellitus.

Table 5.—Relative Risks (RRs) and 95% Confidence Intervals (CIs) of Vaccinated Participants Compared With Nonvaccinated Participants in Relation to Serological Influenza and Clinical Influenza

Influenza		Vaccine Group, n (n=927)	Placebo Group, n (n=911)	RR (95% CI)
Clinical*	Serological			
No	No	753	694	...
Yes	No	107	115	0.92 (0.72-1.17)
No	Yes	25	42	0.59 (0.36-0.96)
Yes	Yes	16	38	0.42 (0.23-0.74)
Dropouts		26	22	...

*Clinical influenza if any of the criteria (family physician, Sentinel Stations, or *International Classification of Health Problems in Primary Care*²² criteria) were met.

New England Journal of Medicine 1994; 331: 778-784

The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community.

Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T.

地域の高齢者におけるインフルエンザワクチン接種の有効性と費用効果

【要約】

背景：毎年のインフルエンザワクチン接種の勧奨にも拘わらず、半数以上の高齢の米国人はワクチン接種を受けていない。連続したコホートの研究において地域の高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性と費用効果を測定した。

方法：ミネソタ・セントポールにおける大規模な HMO に加入する 64 歳を超える男女について管理的データベースを使用し研究を行った。1990-1991、1991-1992 及び 1992-1993 年の各 3 シーズンにおいて、ワクチン接種率とインフルエンザ及びその合併症の発症を調べた。結果変数は年齢、性、ハイリスクの診断、薬の服用及び従前の医療サービスの利用について補正した。

結果：各コホートは 25,000 人以上の 65 歳以上の高齢者から成り、予防接種率は 45%～58% であった。ベースライン時において、ワクチン接種者は非接種者に比して有病状況が多いにも拘わらず、各インフルエンザシーズン期間中、ワクチン接種は肺炎・インフルエンザによる入院率の低下と関連し (48% から 57%、 $P \leq 0.02$)、またすべての急性・慢性呼吸器疾患の場合も入院率の低下と関連していた (27% から 39%、 $P \leq 0.01$)。さらにインフルエンザ A 型が流行した 1991-1992 年のシーズンにおいては鬱血性心不全による入院率の 37% の低下と関連していた ($P = 0.04$)。1991-1992 年の間、研究対象の全疾患による入院費用は接種群において低かった (低下幅、47%～66%； $P < 0.005$)。また、1990-1991 年の間、急性・慢性呼吸器疾患及び鬱血性心不全の入院費用は接種群において低かった (低下率 37%、43%； $P \leq 0.05$)。各年の直接的費用節約額の平均はワクチン接種 1 人あたり \$ 117 (幅、\$ 21～\$ 235) であり、累積費用節約額は約 \$ 5 百万であった。ワクチン接種は 3 回のインフルエンザシーズン期間中、全死因の死亡率の 39～54% の低下と関連していた ($P < 0.001$)。

結論：地域における高齢の市民にとって、インフルエンザの予防接種はワクチン非接種の高齢者に比して、インフルエンザ及びその合併症による入院率の低下と死亡率の低下に関連している。またワクチン接種は直接的な費用の節約をもたらす。

【方法】

対象：ミネソタ・セントポールの Group Health の 65 歳以上の HMO 加入者で、ワクチン接種期間とインフルエンザシーズンに引き続き加入している者。1990-1991、1991-1992 及び 1992-1993 年の各コホートは 25,000 人以上の構成員より成る。

流行期間：州のインフルエンザ・サバーイランスデータによる。各流行期間は、地域において最初にインフルエンザが分離された時点から 3 月末迄。

データ収集：Group Health の管理データベースを使用。各コホートにおいては 10 月 1 日現在で、インフルエンザの合併症のリスク因子等のベースラインデータを収集。結果変数として、肺炎・インフルエンザ及びその合併症とされるすべての急性・慢性呼吸器疾患、鬱血性心不全による入院数、入院に要した費用及び全死因による死亡数。

データ解析：有意水準は両側 5%。単変量解析では t 検定、 χ^2 検定。多変量解析では共分散分析、ロジスティック回帰分析を使用し共変量や交絡因子を補正した。費用節約額の平均値 = (ワクチン非接種者の平均入院費用) - (ワクチン接種者の平均入院費用) - (インフルエンザワクチン接種プログラムの平均費用)；費用節約総額 = (費用節約額の平均値) × (ワクチン接種者数)。ワクチン接種者における死亡率の低下はロジスティック回帰分析の結果により相対危険度の推定

値である補正後のオッズ比により計算。

【結果】

- 1) コホートは、25,532名(1990-1991)、26,369名(1991-1992)及び26,626名(1992-1993)であり、インフルエンザワクチンの接種率はそれぞれ45%、58%、55%であった。ワクチン接種者は非接種者に対しより多く有病であり、医療機関の利用率が高く、肺炎の既往が多い。非接種者はやや年齢が高く、痴呆又は脳卒中の診断が多い。(表1)。
- 2) 1990-1991年はインフルエンザB型・非流行、ワクチンの適合は良好。1991-1992年はA型・流行、ワクチンの適合は極めて良。1992-1993年は初期ではB型・非流行、遅くにA型・流行しワクチンの適合は不良。結果変数は第2シーズン(1991-1992年)のインフルエンザA型・流行時に最高の入院数・死亡数を示した(表2)。
- 3) インフルエンザワクチンは肺炎・インフルエンザ(低下の幅、48%~57%; $P \leq 0.002$)、急性・慢性の呼吸器疾患による入院率の低下(低下の幅、27%~39%; $P \leq 0.01$)と有意に関連していた。1991-1992年は鬱血性心不全(37%の低下; $P = 0.04$)とも関連していた(表3・図1)。
- 4) 1991-1992年ではワクチン接種群において、肺炎・インフルエンザ、すべての急性・慢性呼吸器疾患、鬱血性心不全による入院費用は有意に低かった(低下率はそれぞれ52%、47%、66%; $P < 0.005$)。1990-1991年では、すべての急性・慢性呼吸器疾患、鬱血性心不全による入院費用において有意に低かった(低下率はそれぞれ37%、43%; $P \leq 0.05$)。また有意ではなかったが、同じような傾向が1990-1991年は肺炎・インフルエンザによる入院費用で、1992-1993年はすべての急性・慢性呼吸器疾患による入院費用で見られた(表4)。
- 5) 1990-1991、1991-1992年のすべての急性・慢性呼吸器疾患、鬱血性心不全による入院費用の有意な合計節約額はそれぞれ1ワクチン接種あたりそれぞれ\$114、\$235であった。1992-1993年の節約額は有意ではなかったが\$21であった。ワクチン接種群における3年間の総累積費用節約額は\$5百万。また、ワクチン接種は全死因による死亡率を有意に39%~54%低下させた($P < 0.001$)。

【考察】

- 1) 高齢者に対するインフルエンザの影響に関する研究は、流行年と非流行年の双方において合併症まで含めた結果の評価が必要である。
- 2) 高齢者に対するインフルエンザワクチン接種は、他の多くの予防的又は治療的介入に比べてより費用効果的であると考えられる。合併症である鬱血性心不全や急性・慢性呼吸器疾患による入院費用における低下を含めなかったり、また流行年のみにワクチンの有効性を検討している他の研究は、費用節約額を検討する上で過少評価している。一方、本研究においては外来受診の減少を考慮していない為の過少評価が残る。

研究場所: 米国ミネソタ・セントポール、シーズン: 1990-1991、1991-1992、1992-1993
対象集団: 連続する3インフルエンザシーズンにおける65歳以上のHMO加入者の3コホート。各コホートは25,000人以上。

研究デザイン: コホート研究

主要結果: 費用節約額平均はワクチン1接種あたり\$117(幅、\$21~\$235)であり、累積費用節約額は約\$5百万であった。ワクチン接種は全死因の死亡率において39~54%の低下と関連していた($P < 0.001$)。

Table 1. Base-Line Characteristics of the Study Subjects, According to Study Period and Vaccination Status.*

CHARACTERISTIC	1990-1991			1991-1992			1992-1993		
	VACCINE	NO VACCINE	P VALUE	VACCINE	NO VACCINE	P VALUE	VACCINE	NO VACCINE	P VALUE
No. (% of cohort)	11,483 (45)	14,049 (55)		15,288 (58)	11,081 (42)		14,647 (55)	11,979 (45)	
Age (yr)	72.0	72.1	0.06	72.0	72.5	<0.001	72.4	72.5	0.07
Male sex (%)	46.3	41.6	<0.001	45.2	41.8	<0.001	44.9	41.2	<0.001
No. of visits to a physician during previous 12 mo	12.4	8.1	<0.001	14.3	8.5	<0.001	15.0	10.2	<0.001
Outpatient diagnoses during previous 12 mo (%)									
Coronary heart disease	15.4	9.6	<0.001	15.5	8.9	<0.001	17.1	11.5	<0.001
Chronic lung disease	8.9	5.7	<0.001	9.9	5.2	<0.001	10.1	6.4	<0.001
Diabetes	10.3	6.7	<0.001	10.8	6.4	<0.001	11.6	7.9	<0.001
Vasculitis or rheumatologic disease	2.1	1.3	<0.001	2.0	1.1	<0.001	2.1	1.3	<0.001
Dementia or stroke	1.7	2.4	<0.001	2.2	3.9	<0.001	2.4	4.5	<0.001
Pneumococcal vaccination during previous 12 mo (%)	3.0	1.4	<0.001	5.2	1.8	<0.001	6.4	3.1	<0.001
Inpatient diagnoses during previous 12 mo (%)									
Coronary heart disease	3.5	2.4	<0.001	4.8	2.9	<0.001	5.4	3.7	<0.001
Chronic lung disease	1.6	1.5	0.41	2.6	1.8	<0.001	2.5	2.1	0.06
Pneumonia during previous 12 mo (%)	3.5	2.5	<0.001	4.1	2.5	<0.001	4.1	3.4	0.003
No. of hospitalizations during previous 12 mo	0.16	0.17	0.40	0.24	0.20	0.001	0.25	0.26	0.61
No. of medication refills during previous 3 mo									
Chemotherapeutic agents	0.02	0.01	0.01	0.031	0.02	<0.001	0.03	0.02	<0.001
Cardiovascular agents	0.63	0.37	<0.001	0.67	0.31	<0.001	0.54	0.30	<0.001
Hormonal agents	0.12	0.07	<0.001	0.12	0.06	<0.001	0.07	0.04	<0.001
Immunologic agents	0.08	0.04	<0.001	0.08	0.03	<0.001	0.06	0.03	<0.001
Respiratory agents	0.15	0.08	<0.001	0.18	0.07	<0.001	0.16	0.08	<0.001

*Each study period included both the vaccination season and the subsequent influenza season. Data were collected as of October 1 of each study period.

Table 2. Characteristics of Influenza Seasons and Numbers of Outcome Events for Each Influenza Season.*

VARIABLE	1990-1991	1991-1992	1992-1993
No. of subjects	25,532	26,369	26,626
Dates of outcome events†	1/1/91-3/31/91	11/15/91-3/31/92	12/15/92-3/31/93
Predominant influenza outbreak strains	B/Yamagata	A/Beijing (H3N2)	B/Panama (early) A/Beijing (H3N2) (late)
Antigenic match between vaccine and outbreak strains‡	+++	++++	++++ (B/Panama) + (A/Beijing)
Type of influenza season§	Nonepidemic	Epidemic	Late epidemic
Hospitalizations — no. (%)			
Acute and chronic respiratory conditions	510 (2.0)	829 (3.1)	767 (2.9)
Pneumonia and influenza	109 (0.4)	213 (0.8)	165 (0.6)
Congestive heart failure	220 (0.9)	131 (0.5)	109 (0.4)
Deaths from all causes — no. (%)	153 (0.6)	265 (1.0)	241 (0.9)

*Each influenza season extended from the first isolation of influenza virus from communities in Minnesota through the following March.

†Data are from the Minnesota Department of Health.^{26,28}

‡Data are from the Centers for Disease Control and Prevention (Cox N: personal communication); according to the matching system, +++ denotes identical strains or minimal difference (excellent match), +++ a substantial cross-reaction (good match), ++ a moderate cross-reaction (fair match), and + some cross-reaction (poor match).

§Data are from the Centers for Disease Control and Prevention.²⁹

Table 3. Hospitalizations per 1000 Elderly Enrollees for Pneumonia and Influenza, All Acute and Chronic Respiratory Conditions, and Congestive Heart Failure among Vaccine Recipients and Nonrecipients, According to Influenza Season.*

CAUSE OF HOSPITALIZATION	1990-1991		1991-1992		1992-1993	
	VACCINE (N = 11,483)	NO VACCINE (N = 14,049)	VACCINE (N = 15,288)	NO VACCINE (N = 11,081)	VACCINE (N = 14,647)	NO VACCINE (N = 11,979)
	mean no. of hospitalizations/1000					
Pneumonia and influenza						
Unadjusted	3.0	5.3	7.1	9.5	5.3	7.3
Adjusted	2.5	5.8	5.4	11.2	4.3	8.3
Difference (95% CI)	-3.3 (-5.3 to -1.2)		-5.8 (-8.5 to -3.0)		-4.1 (-6.5 to -1.6)	
P value	0.002		<0.001		0.001	
All acute and chronic respiratory conditions						
Unadjusted	19.3	20.5	31.8	31.0	30.7	26.5
Adjusted	15.6	24.3	23.7	39.0	24.1	33.1
Difference (95% CI)	-8.7 (-14.4 to -3.1)		-15.3 (-22.4 to -8.2)		-9.0 (-16.0 to -2.0)	
P value	0.002		<0.001		0.01	
Congestive heart failure						
Unadjusted	8.9	8.4	5.3	4.5	4.9	3.1
Adjusted	7.3	10.0	3.8	6.1	4.1	3.9
Difference (95% CI)	-2.7 (-6.0 to +0.6)		-2.3 (-4.4 to -0.1)		0.2 (-1.9 to +2.2)	
P value	0.10		0.04		0.88	

*Adjusted values represent the results of multivariate analyses in which the outcome variables have been adjusted for differences in the patients' base-line characteristics. CI

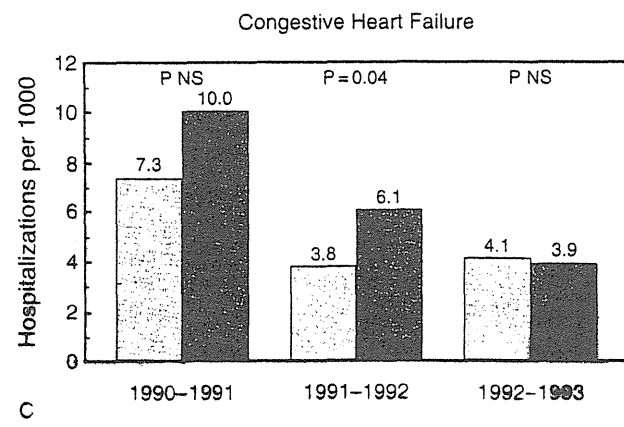
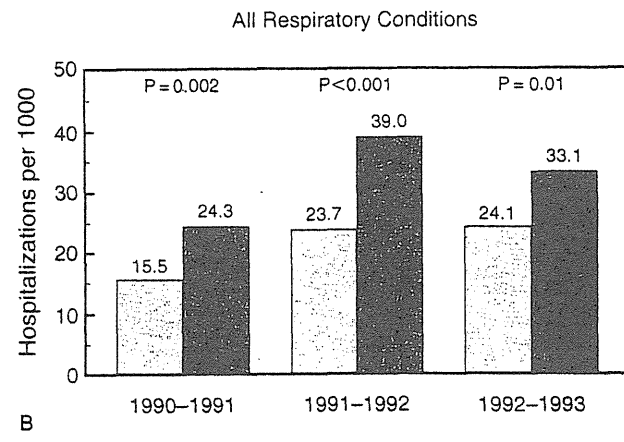
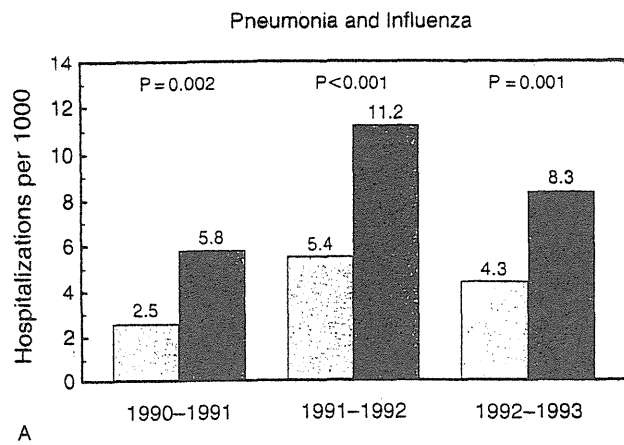


Figure 1. Mean Number of Hospitalizations per 1000 Elderly Enrollees for Pneumonia and Influenza (Panel A), All Acute and Chronic Respiratory Conditions (Panel B), and Congestive Heart Failure (Panel C).

The light bars represent influenza-vaccine recipients, and the dark bars nonrecipients. The data have been adjusted for the base-line risk factors listed in the text. P values are for the comparisons between the groups within each influenza season; NS denotes not significant.

Table 4. Mean Costs of Hospitalization for Pneumonia and Influenza, All Acute and Chronic Respiratory Conditions, and Congestive Heart Failure among Vaccine Recipients and Nonrecipients, According to Influenza Season.*

CAUSE OF HOSPITALIZATION	1990-1991		1991-1992		1992-1993	
	VACCINE (N = 11,483)	NO VACCINE (N = 14,049)	VACCINE (N = 15,288)	NO VACCINE (N = 11,081)	VACCINE (N = 14,647)	NO VACCINE (N = 11,979)
<i>mean cost/elderly enrollee</i>						
Pneumonia and influenza						
Unadjusted	\$37	\$44	\$75	\$102	\$56	\$58
Adjusted	\$30	\$52	\$58	\$120	\$46	\$67
Difference (95% CI)	-\$23 (-\$50 to +\$4)		-\$62 (-\$102 to -\$22)		-\$22 (-\$51 to +\$8)	
P value	0.10		0.002		0.15	
All acute and chronic respiratory conditions						
Unadjusted	\$162	\$165	\$271	\$337	\$295	\$192
Adjusted	\$126	\$200	\$211	\$397	\$236	\$251
Difference (95% CI)	-\$75 (-\$134 to -\$15)		-\$186 (-\$282 to -\$90)		-\$15 (-\$92 to +\$63)	
P value	0.01		<0.001		0.71	
Congestive heart failure						
Unadjusted	\$82	\$79	\$47	\$44	\$44	\$32
Adjusted	\$59	\$103	\$23	\$68	\$33	\$43
Difference (95% CI)	-\$44 (-\$86 to -\$1)		-\$46 (-\$77 to -\$14)		-\$10 (-\$40 to +\$19)	
P value	0.05		0.004		0.90	
All acute and chronic respiratory conditions and congestive heart failure combined						
Unadjusted	\$244	\$244	\$316	\$382	\$339	\$223
Adjusted	\$185	\$303	\$229	\$468	\$269	\$294
Difference (95% CI)	-\$118 (-\$205 to -\$31)		-\$239 (-\$340 to -\$138)		-\$25 (-\$108 to +\$58)	
P value	0.05		<0.001		0.56	

*Adjusted values represent the results of multivariate analyses in which the outcome variables have been adjusted for differences in the patients' base-line characteristics. CI denotes confidence interval. Differences and P values are for the adjusted outcome data.