

【要約】 社会介入計画が高齢者のインフルエンザワクチンを推奨するために行われた。また、その調査の一部は老年者医療保険制度が補償する利益としてのワクチン接種を含む値を推定するために行われた。危険群にはワクチンを接種する理由と、無償で接種できると説明した。内科医やその他の管理者には教育材料と保証金を提供した。社会介入計画がワクチン接種状況に影響しているかどうかを評価するために、また年齢、性、慢性疾患、喫煙状況がワクチン接種率に影響しているかどうかを評価するために、ワクチン有効性の評価を年毎に収集した記録が使用された。結果は、介入計画は対象地域の高齢者の中ではワクチン接種率を統計学的に有意に上昇させていたということであった。慢性疾患の罹患はワクチン接種を上昇させていたが、喫煙者ではワクチン接種が大変低かった。ワクチン推奨期間の3年間で介入地域に居住している65歳以上の高齢者でのワクチン使用は1989-1990年の約40%から、1991-1992年の56%以上まで増加した。老年者医療保険制度のワクチンを無償にした方法を含んださまざまな理由で、高齢者のワクチン接種率を大いに上昇させることが出来た。

【はじめに】 インフルエンザワクチンの健康に対する利益に関して推奨を行っても高齢者のワクチン接種率を改善することは難しい。それはワクチン有効性に関する誤解と、医師の患者への説明不足、費用の問題に基因する。そこで、ワクチン接種者に十分説明し、接種を無償にし、医師への教育資料を提供して、ワクチン接種率とワクチン有効率の評価を行った。

【方法】 研究地域： ミシガン州中南部、南西部の7つの区域を対象とし、このなかで4つの連続した区域が介入地域として無作為に割り付けられ、ワクチン使用を推奨するのに積極的に努力した。残り3つの連続した区域を比較区域とした（4つの区域からは十分に離れていた）。この2つの地域は、人口や医療施設の数の面で類似していた。社会のインフルエンザサーベイランスは研究地域のインフルエンザ流行の大きさと原因を評価するために毎年行われた。 介入： 介入地域の病院の内科医は1989年の春から、インフルエンザワクチンの推奨計画を開始した。65歳以上の高齢者の初期治療をするであろう医師、もしくは管理者はワクチン投与の調査に参加するように招待された。その調査で投与されたワクチンの費用は無料で、1投与につき8ドルの見返りがあった。内科医は高齢者と高危険群にワクチンの重要性和インフルエンザシーズン前に免疫を獲得しておく必要性を説明するための教育資料を与えられた。ワクチンの予約日を忘れないように郵送はがきを送付した。また推進はがきも送付し、調査参加によってワクチンが受けられる点とそれでは無料になる点が強調された。公共の乗り物や公共の施設に推進のポスターが貼られた。 研究集団とデータ収集： 研究集団は対象とする年の11月1日から4月30日までに肺炎及びインフルエンザ様疾患で入院したケース群と、年齢、性、居住地が類似している1ケースあたり2コントロールがコントロール群としてcommunity controlから選出された。ケースもコントロールもインフルエンザワクチン接種状況と健康状態（心疾患、肺疾患、腎疾患、高血圧、脳卒中、糖尿病、悪性疾患、喫煙状況など）の情報が自記式質問票で収集された。情報収集が本人、もしくは代理人によるものかも質問された。 データの取り扱いと解析： 対象者は介入地域か比較地域かに分類された。9月から11月にワクチン接種され、供給者の名前と住所がわかっている人だけを免疫獲得者とした。免疫状態がわからない人は除外した。対象者は5年ごとの年齢階級別に分類された。既存症の有無でコードした。喫煙歴は2者択1で、喫煙状況がわからない人は除外した。解析にはSAS-PCを使用し、研究集団の特性と、ケース、コントロール間で提出頻度に差があるかどうかを評価するのに用いた。EGRETを使用したロジスティック回帰分析が社会の介入計画によるワクチン接種状況の評価のために用いられた。

【結果】 研究集団の特性： 流行株は1989-1990年がA型(H3N2)、1990-1991年がB型、1991-1992年がA型(H3N2)であった。1990-1991年のシーズンはケースの77.6%(569人)、コントロールの83.7%(1315人)、1991-1992年のシーズンはケースの75%(764人)、コントロールの79.5%(1663人)の

回答率が得られた。

**Table 1.** 1990-1991年、1991-1992年の community control と hospitalized patient の特性を示す。いずれの年も、ケース群はコントロール群に比べて、呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、癌、脳卒中、糖尿病、運動障害を高率に報告していたが、高血圧、インフルエンザワクチン接種歴については同程度であった。1990-1991年の喫煙状況については、有意差は認めなかったが、1991-1992年の喫煙状況はケース群の方が多かった。ケース群もコントロール群も1990-1991年のワクチン接種歴よりも1991-1992年のワクチン接種歴の方が有意に高かった。

ワクチンモデルの予測因子： 2群間でワクチン免疫についてそれぞれ評価された。ロジスティック回帰分析を用いて、年齢、性、健康状態、喫煙状況、ワクチン推奨計画によってワクチン接種率が変わったかどうかということを、ケース群、コントロール群で比較された。

**Table 2.** コントロール群での結果を示す。1990-1991年のワクチン接種状況は肺疾患、高血圧を有する患者で、有意に上昇していた。心疾患、悪性疾患を有する患者ではワクチン接種が上昇している傾向があったが有意差はなかった。1991-1992年では肺疾患、心疾患を有する患者ではワクチン接種が有意に上昇していた。高血圧患者ではワクチン接種が上昇している傾向があったが、有意差はなかった。いずれの年も喫煙状況はワクチン接種を有意に減少させていた。推奨計画はワクチン接種を有意に上昇させていた。

**Table 3.** ケース群での結果を示す。1990-1991年のワクチン接種状況は肺疾患、心疾患を有する患者で、有意に上昇していた。喫煙状況はワクチン接種を減少させていたが有意ではなかった。推奨計画はこのグループではワクチン接種を上昇させていなかった。1991-1992年のワクチン接種状況は高血圧患者のみ、有意に上昇させていた。肺疾患、心疾患はワクチン接種を上昇させていたが、有意ではなかった。喫煙状況はワクチン接種を減少させていたが、有意ではなかった。推奨計画はワクチン接種を有意に上昇させていた。

介入地域のワクチン接種： 介入をする前のワクチン普及率は41.4%であった。介入によるワクチン接種レベルの違いを評価するために3つの異なる方法を用いた。

**Table 4.** その方法による結果を示す。ひとつめにワクチン接種による保険金請求を追跡した。1989-1990年は30.4%、1990-1991年は48.2%、1991-1992年は56.3%の請求があった。研究地域の内科医のワクチン接種率も44%から79%まで上昇した。二つ目の方法は肺炎による入院を抑制したというワクチン有効性を調査するための症例対照研究で収集されたデータより導かれた。ワクチン普及率は1989-1990年では39.9%、1990-1991年では54.6%、1991-1992年では56.9%と上昇していた。三つ目の方法は、介入地域の電話調査により引き出された。1989-1990年では40%、1990-1991年では55%、1991-1992年では60%に上昇していた。

【結論】 ワクチン普及率の調査は保険金請求で調査するよりも、電話調査など個人報告の調査の方が高く評価できる。ワクチン接種率の予測因子の解析では社会介入計画がワクチン接種率を有意に上昇させる結果となった。ワクチンの費用が一部の内科医と一般の高齢者の重要なワクチン予測因子となっている可能性、喫煙状況がワクチン接種を減少させる可能性、65歳以上の高齢者に、平等にワクチン接種が推奨されていなかった可能性が示唆された。ワクチン推奨計画とワクチン費用返済が同時期に行われていたため、ワクチン接種率上昇にどれだけの努力が必要か、またどの程度まで上昇させることが可能なかを正確に評価することは難しい。しかし、きちんと推奨すればワクチン接種率が上昇する可能性が示された。

場所： ミシガン州中南部、南西部の7つの連続した county (介入地域)、介入地域と離れた3つの county (対象地域) シーズン： 1989年から1992年 流行株： 1989-1990年 A型(H3N2)、1990-1991年 B型、1991-1992年 A型(H3N2) ワクチン株： 記載なし 対象者： ケース群として対象地域で11月1日から4月30日までに肺炎、もしくはインフルエンザ様疾患で入院した65歳以上の患者とし、コントロール群として年齢、性、居住地が類似した症例を1ケースにつき2コントロール選出した。研究デザイン： 観察研究(症例対照研究) outcome 指標： ワクチン接種率のオッズ比 要約者のコメント： ワクチン接種率のオッズ比を見るのに、介入地域と対象地域を設けたことで介入によるワクチン接種率の違いをより描出しやすくなっている。結論にもあるようにワクチン推奨だけでどれだけワクチン接種率が変わるかどうかはこの研究だけでは疑問である。

**Table 1. The number and percentage of individuals reporting affirmative influenza immunization and chronic health condition status among the community control and hospitalized case populations identified for the 1990–1991 and 1991–1992 influenza seasons in Michigan**

Condition	Community control subjects		Hospitalized case patients	
	1990–1991 ( <i>n</i> = 1,315) <i>n</i> (%)	1991–1992 ( <i>n</i> = 1,663) <i>n</i> (%)	1990–1991 ( <i>n</i> = 569) <i>n</i> (%)	1991–1992 ( <i>n</i> = 764) <i>n</i> (%)
Lung disease	166 (12.6)	202 (12.2)	243 (42.7)	319 (41.8)
Heart disease	393 (29.9)	522 (31.4)	306 (53.8)	393 (51.4)
Hypertension	483 (36.7)	658 (39.6)	201 (35.3)	274 (35.9)
Stroke	117 ( 8.9)	155 ( 9.3)	89 (15.6)	122 (16.0)
Renal disease	24 ( 1.8)	36 ( 2.2)	36 ( 6.3)	33 ( 4.3)
Diabetes	144 (11.0)	181 (10.9)	98 (17.2)	141 (18.5)
Cancer	163 (12.4)	180 (10.8)	128 (22.5)	139 (18.2)
None of above	423 (32.2)	527 (31.7)	58 (10.2)	105 (13.7)
Activity limitation	358 (27.2)	459 (27.6)	298 (52.4)	353 (46.2)
Current smoking	121 ( 9.2)	127 ( 7.6)	54 ( 9.5)	91 (11.9)
Influenza vaccination	705 (53.6)	959 (57.7)	302 (53.1)	469 (61.4)

**Table 2. Results of two logistic regression analyses generated to evaluate the effects of age, gender, health and smoking status, and the community intervention program on the likelihood of influenza immunization, for the community control populations identified following the 1990–1991 and 1991–1992 influenza seasons in Michigan**

Variable	Community control populations			
	1990–1991 ( <i>n</i> = 1,315)		1991–1992 ( <i>n</i> = 1,663)	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Lung disease	1.56	1.09, 2.23	1.96	1.40, 2.75
Heart disease	1.26	.97, 1.64	1.80	1.43, 2.27
Hypertension	1.28	1.01, 1.63	1.17	.95, 1.44
Stroke	1.20	.79, 1.84	1.01	.70, 1.46
Renal disease	.75	.32, 1.78	1.08	.52, 2.27
Diabetes	1.00	.70, 1.44	1.04	.75, 1.44
Cancer	1.37	.96, 1.94	1.05	.75, 1.47
Activity limitation	.78	.59, 1.03	.99	.77, 1.27
Smoking	.58	.39, .86	.60	.41, .89
Male gender	1.23	.98, 1.55	1.05	.86, 1.29
Intervention	2.02	1.60, 2.53	1.87	1.52, 2.31

Analyses controlled for age category.

Table 3. Results of two logistic regression analyses generated to evaluate the effects of age, gender, health and smoking status, and the community intervention program on the likelihood of influenza immunization, for the hospitalized case populations identified following the 1990–1991 and 1991–1992 influenza seasons in Michigan

Variable	Hospitalized case populations			
	1990–1991 ( <i>n</i> = 569)		1991–1992 ( <i>n</i> = 764)	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Lung disease	1.46	1.02, 2.10	1.35	.98, 1.87
Heart disease	1.53	1.06, 2.19	1.27	.92, 1.74
Hypertension	.84	.58, 1.21	1.75	1.25, 2.46
Stroke	1.36	.84, 2.21	.96	.63, 1.48
Renal disease	.81	.40, 1.67	1.20	.54, 2.63
Diabetes	1.09	.69, 1.74	1.11	.73, 1.69
Cancer	.69	.46, 1.04	.91	.61, 1.35
Activity limitation	1.03	.72, 1.49	.80	.58, 1.11
Smoking	.69	.38, 1.24	.70	.44, 1.12
Male gender	1.08	.76, 1.53	1.32	.96, 1.81
Intervention	1.28	.90, 1.80	2.06	1.51, 2.82

Analyses controlled for age category.

Table 4. Estimates of vaccine coverage generated from three independent sources, by study year, for the influenza vaccine intervention area, Michigan, 1989–1992

Year	Claims <sup>a</sup>	Control subjects <sup>b</sup>	Survey <sup>c</sup>
1989–1990	30.4	39.9	40.0
1990–1991	48.2	54.6	55.0
1991–1992	56.3	56.9	60.0

<sup>a</sup>Estimates based on financial claims processed by the demonstration. These estimates did not include Medicare beneficiaries who received influenza vaccine from nonparticipating providers.

<sup>b</sup>Estimates based on immunization status of randomly selected community control subjects from the vaccine effectiveness evaluations. These are population-based estimates and include individuals who received influenza vaccine from any provider.

<sup>c</sup>Estimates based on telephone surveys conducted by Abt Associates. These are population-based estimates and include individuals who received influenza vaccine from any provider.

【要約】

背景：メディケア（高齢者に対する医療保険）の隠された恩恵として、インフルエンザワクチン接種が大切であるとの評価を確立し、提示するためにインフルエンザワクチンの有効性の評価が高齢者の間で行われた。

方法：11月から4月の間に肺炎とインフルエンザ関連の診断で入院した症例が同定され、無作為に選ばれた地域住民の対照がグループマッチさせられた。症例と対照から、インフルエンザワクチンの接種状況、ワクチン接種と入院の間に交絡する可能性のある他の要因についてのデータを集めた。地域住民を対象としたインフルエンザのサーベイランスプログラムが各年のインフルエンザ流行の時期と病因を決定するために行われ、ロジスティック回帰分析は入院の確度とインフルエンザワクチン接種の関係を評価するために行われた。

結果：1990-91年のB型インフルエンザ流行のピークの期間に入院を減少させたワクチン接種の効果は31%(95%信頼区間:4-51%)であった。1991-92年のA型(H3N2)インフルエンザ流行のピークの期間に入院を減少させたワクチン接種の効果はほぼ同様の32%(95%信頼区間:7-50%)であった。非流行期における同様な解析ではワクチン接種の有意な入院減少効果を示すことはできなかった。

結論：A型とB型の両方のインフルエンザの流行に対して、インフルエンザワクチン接種は有効であることが示された。

【はじめに】

インフルエンザワクチン接種は多くの国で主として高齢者に対して行うことが推奨され、重症化や死亡を予防するために慢性疾患を持つ人たちに対して行うことが推奨されている。しかし、アメリカ合衆国ではこれらの人たちに対するワクチン接種率は高くない。最近行われた観察研究でA型インフルエンザに対するワクチン接種の有効性が示されたが、B型インフルエンザに対するワクチン接種の効果に関するデータはほとんどない。

【方法】

1990年11月から1991年4月（主にB型が流行）（図1）および1991年11月から1992年4月（主にA型が流行）（図2）に、米国ミシガン州の7つの郡の短期入院、急性期ケアの病院21施設（約5,500床）とミシガン州立大学病院に、肺炎やインフルエンザ関連の疾病（ICD9, 480.0-487.1）で入院した65歳以上の高齢者を症例とし、研究地域のメディケア（高齢者のための公的医療保険）リストからランダムに選んだ住民を対照とし、症例対照研究を行った。症例1例に対して、年齢階級、性、住所（郵便番号）をマッチさせた。

【解析】

1990-91年（主にB型が流行）と1991-92年（主にA型が流行）のそれぞれの調査期間に

ついて、インフルエンザの流行時期と非流行時期にわけてのロジスティック回帰分析。

#### 【結果】

2つの流行期とも、症例は対照に比べ、心疾患、肺疾患、腎疾患、癌、脳卒中や糖尿病に罹っていると答えた者が多く、病気に罹っていないと答えた者が少なかった（表1）。インフルエンザワクチンを接種した者は心疾患、肺疾患、肺炎球菌ワクチン接種の割合が多く、喫煙者が少なかった。多変量解析の結果、1990-91年のB型インフルエンザ流行のピークの期間に入院を減少させたワクチン接種の効果は31%(95%信頼区間:4-51%)であり（表2）、1991-92年のA型(H3N2)インフルエンザ流行のピークの期間に入院を減少させたワクチン接種の効果はほぼ同様の32%(95%信頼区間:7-50%)であった（表3）。非流行期における同様な解析ではワクチン接種の有意な入院減少効果を示すことはできなかった（表2, 3）。

#### 【考察】

少なくとも流行株とワクチンの株が似ているときには、インフルエンザワクチンの接種は健康成人に対して有効なことは多くのコントロールトリアルにて確立している。しかし、一部には免疫力が落ちた高齢者に対するワクチン接種の効果を疑問視する者もいる。今回の研究ではインフルエンザワクチンの接種はサーベイランスにより確認されたインフルエンザ流行期のピークにおいて、高齢者の入院を減少させたが、非流行期にはそのような効果は認められなかった。A型とB型両方のインフルエンザの流行に対して、インフルエンザワクチン接種はほぼ同様の入院予防効果を示し、A型とB型両方のインフルエンザの流行に対して、インフルエンザワクチン接種は有効であることが示された。適切なワクチン接種奨励の努力により、大部分のインフルエンザ流行期におけるインフルエンザ感染に関連した入院の減少が期待できよう。

研究の実施場所：米国ミシガン州、時期：1990-91年と1991-92年

対象：在宅の高齢者（65歳以上）、1990-91年 症例 667人 対照 1530人  
1991-92年 症例 890人 対照 1871人

デザイン：症例対照研究

ワクチン有効性：インフルエンザ流行期の肺炎およびインフルエンザ関連の入院を肺炎やインフルエンザによる入院を減少させた。

1990-91年（B型が流行）：オッズ比0.69、95%信頼区間0.49,0.96で、31%減少。

1991-92年（A型が流行）：オッズ比0.68、95%信頼区間0.50,0.93で、32%減少。

非流行期には肺炎およびインフルエンザ関連の入院を減少させる効果は認められなかった。

TABLE 1 Distributions of self-reported characteristics by cases and controls identified following the 1990–1991 (667 cases and 1530 controls) and 1991–1992 (890 cases and 1871 controls) influenza seasons in Michigan

Characteristic	1990–1991		1991–1992	
	Cases No. (%)	Controls No. (%)	Cases No. (%)	Controls No. (%)
Influenza vaccination				
Yes	314 (47.1)	743 (48.6)	484 (54.4)	980 (52.4)
No	280 (42.0)	662 (43.3)	305 (34.3)	719 (38.4)
Indeterminate	73 (10.9)	125 (8.1)	101 (11.3)	172 (9.2)
Pneumococcal vaccination*				
Yes	275 (41.2)	431 (28.2)	392 (44.0)	598 (32.0)
No	275 (41.2)	879 (57.5)	354 (39.8)	1009 (53.9)
Unknown	117 (17.5)	220 (14.4)	144 (16.2)	264 (14.1)
Chronic conditions (not mutually exclusive)				
Heart disease*	352 (52.8)	459 (30.0)	456 (51.2)	591 (31.6)
Lung disease*	290 (43.5)	198 (12.9)	377 (42.4)	219 (11.7)
Hypertension	232 (34.8)	558 (36.5)	320 (36.0)	738 (39.4)
Stroke*	105 (15.7)	136 (8.9)	141 (15.8)	191 (10.2)
Renal disease*	41 (6.1)	30 (2.0)	41 (4.6)	41 (2.2)
Diabetes*	119 (17.8)	173 (11.3)	164 (18.4)	204 (10.9)
Cancer*	145 (21.7)	186 (12.2)	169 (19.0)	200 (10.7)
None*	77 (11.5)	488 (31.9)	127 (14.3)	593 (31.7)
Current smoking*				
Yes	71 (10.6)	147 (9.6)	103 (11.6)	140 (7.5)
No	587 (88.0)	1373 (89.7)	777 (87.3)	1724 (92.1)
Unknown	9 (1.3)	10 (0.7)	10 (1.1)	7 (0.4)
Data source*				
Index	331 (49.6)	1135 (74.2)	477 (53.6)	1362 (72.8)
Proxy	336 (50.4)	395 (25.8)	413 (46.4)	509 (27.2)

\* Indicates significant differences ( $P < 0.05$ ) by case/control status.

TABLE 2 Predictors of pneumonia and influenza hospitalization in a case-control study of influenza vaccine effectiveness during the periods of surveillance-confirmed, peak influenza circulation (February–April) and low or absent influenza circulation (November–January): Michigan, 1990–1991

Variable	Peak influenza activity <sup>a</sup>		No influenza activity <sup>b</sup>	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
Influenza vaccination	0.69	0.49–0.96	0.98	0.69–1.39
Lung disease	4.63	3.23–6.62	4.22	2.84–6.25
Heart disease	1.65	1.19–2.31	2.44	1.72–3.46
Stroke	1.47	0.92–2.35	1.33	0.75–2.33
Renal disease	1.30	0.54–3.11	1.86	0.74–4.66
Diabetes	1.34	0.85–2.10	1.99	1.23–3.23
Cancer	2.00	1.35–2.96	1.13	0.71–1.79
Pneumococcal vaccination	1.39	0.98–1.96	1.60	1.11–2.30

Analyses adjusted for sex, age category, smoking status, information source, region, survival of hospitalization and hospital type.

<sup>a</sup> Peak analysis based on a sample size of 950 (275 cases and 675 controls).

<sup>b</sup> Non-peak analysis based on a sample size of 891 (269 cases and 622 controls).

TABLE 3 Predictors of pneumonia and influenza hospitalization in a case-control study of influenza vaccine effectiveness during the periods of surveillance-confirmed, peak influenza circulation (December and January) and low or absent influenza circulation (November and February–April): Michigan, 1991–1992

Variable	Peak influenza activity <sup>a</sup>		No influenza activity <sup>b</sup>	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
Influenza vaccination	0.68	0.50–0.93	1.10	0.82–1.47
Lung disease	5.56	3.96–7.81	4.26	3.09–5.87
Heart disease	1.96	1.46–2.63	1.62	1.22–2.15
Stroke	1.17	0.73–1.88	1.59	1.07–2.37
Renal disease	1.21	0.56–2.60	1.97	0.89–4.36
Diabetes	1.18	0.77–1.80	2.00	1.37–2.92
Cancer	1.57	1.06–2.34	1.41	0.95–2.09
Pneumococcal vaccination	1.77	1.30–2.41	1.17	0.87–1.57

Analyses adjusted for participant sex, age category, smoking status, information source, region, survival of hospitalization and hospital type.

<sup>a</sup> Peak analysis based on a sample size of 1183 (364 cases and 819 controls).

<sup>b</sup> Non-peak analysis based on a sample size of 1159 (376 cases and 783 controls).

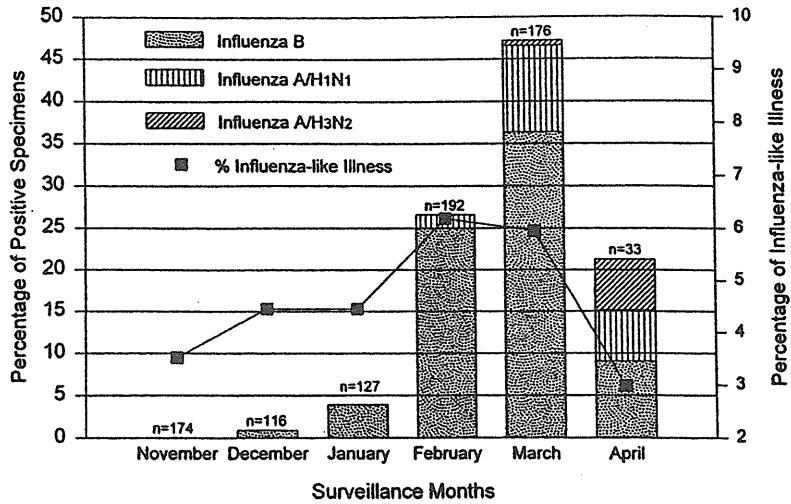


FIGURE 1 Proportion of patients with influenza-like illnesses seen monthly in study area surveillance sites and proportion of number of specimens (as indicated) with isolation of influenza types B, A/H1N1 and A/H3N2: Michigan, November 1990 through April 1991

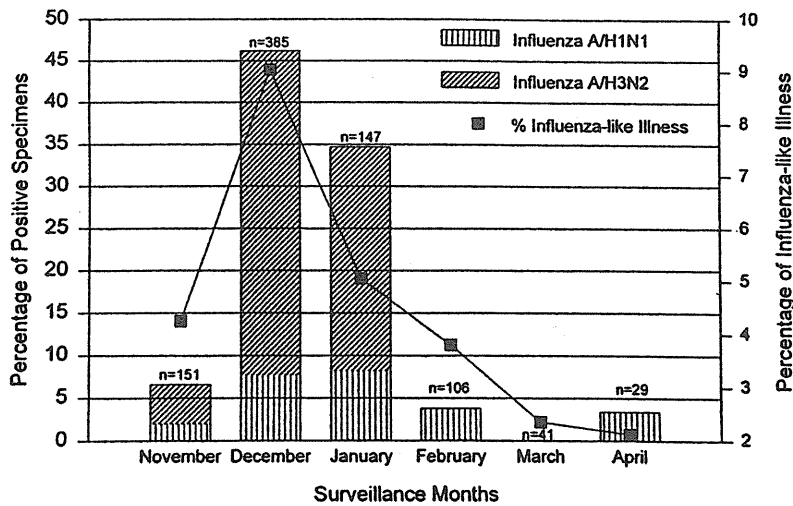


FIGURE 2 Proportion of patients with influenza-like illnesses seen monthly in study area surveillance sites and proportion of number of specimens (as indicated) with isolation of influenza types A/H3N2 and A/H1N1: Michigan, November 1991 through April 1992



Lancet 1995; 346: 591-595

## Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic

Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS

インフルエンザワクチンによる死亡率の減少 (1989-90 シーズン)

【要約】インフルエンザの流行は冬期の超過死亡に関連している。インフルエンザ関連の合併症や死亡のリスクファクターには、慢性疾患や施設生活も含まれる。英国では、ハイリスクグループのインフルエンザワクチン接種率はわずか 10~40%である。この理由の一つに、ワクチンの有効性への懐疑論が挙げられる。そこで、1989年11月4日から1990年2月23日までに、英国36の保健所(DHA)の管轄区で死亡した16歳以上を対象にケースコントロールスタディを行い、インフルエンザ関連死亡(死亡診断書により確定)に対するインフルエンザワクチンの効果を評価した。

インフルエンザ関連で死亡した315人と777人のコントロールについて一般開業医の診療記録を調査した。1989-90年のインフルエンザ流行期の1年後に死亡した者で、年齢、性、居住地ケースとマッチしたものを無作為に選択しコントロールとした。人口統計学的データ、住居(施設またはそれ以外)、慢性疾患の有無に関する情報を収集した。マッチドケースコントロールスタディに用いるコンディショナルロジスティック回帰解析の結果、対象者全体の解析では、インフルエンザワクチンによって死亡が41%(95%CI:13-60)減少した。また、さらに調整を加えると、ワクチン接種による死亡の減少は、1989年に始めて接種を受けた人では9%(0-59)、それ以前にも接種を受けていた人では75%(31-91)であった。ワクチンの有効性に関して、施設入所者とそれ以外(P=0.16)、およびハイリスク者とそれ以外(P=0.76)の比較では、いずれも有意差を認めなかった。

インフルエンザワクチンはインフルエンザ関連死亡の減少において効果的である。初回接種に比べ、毎年接種を繰り返した方が、高い効果を認めやすい。

【はじめに】①インフルエンザは冬期の超過死亡と関連している。②英国では、1989-90年シーズン、インフルエンザの流行規模が大きく、29000人が死亡した。③英国では、ワクチン接種が強く薦められるハイリスク者での接種率は10~40%に留まっている。この一因として、ワクチンの有効性への懐疑論が挙げられる。④毎年接種を繰り返すことによって得られる効果については、未だ明らかではない。⑤これまでの研究には、死亡や重篤な後遺症をエンドポイントとしたものがない。

【目的】1989年11月4日から1990年2月23日までに、英国36保健所(DHA)の管轄区で死亡した16歳以上を対象にケースコントロールスタディを行い、インフルエンザ関連死亡に関するインフルエンザワクチンの効果を評価する。

【方法】**対象地域**：英国、1989-90年のインフルエンザシーズンに死亡した患者の診療記録を保管していた36DHAの管轄区(人口1050万人)。**対象者**：<Cases>1989年11月4日から90年2月23日の間にインフルエンザ関連で死亡した16歳以上をDHAの死亡登録より確定した。<Controls>1989-90年のインフルエンザシーズンには死亡しなかったが、1年後(1990年11月3日~91年2月22日)に死亡した者。年齢、性、居住地をケースとマッチさせた。(Case対Controlの比1:4)**情報収集**：人口統計学的データ、住居(施設/それ以外)、1989-90年シーズンインフルエンザ流行開始以前の慢性疾患の有無、死亡以前5年間のインフルエンザワクチン接種状況、死亡原因疾患の詳細(発病日、罹病期間)、受診回数、入院の有無、死亡場所、について情報収集を行った。**1989-90シーズンのワクチン接種者**：1989年12月中旬までにワクチン接種を終了した者(但し、接種後2週間以内に死亡した場合を除く)。**統計学的解析**：コンディショナルロジスティックモデルにより、オッズ比(OR)を計算した。ワクチンの有効率は、[有効率(%)=1-ワクチン接種のOR]の式により計算した。

【結果】412例のインフルエンザ関連死亡が確認された。インフルエンザによる死亡数と受診数の経時的な関係を示す(Figure)。412例中、一般開業医の診療記録が利用可能であったのは315例

であった。1256 例のコントロールが選択されたが、そのうち医師の記録が利用できたのは、777 例であった。7 例のケースについては、該当するコントロールがなく除外したため、最終的に解析に含めたケースは 308 例であった。コントロールの主な死亡原因を **Table 1** に、ケースとコントロールの特性の比較を **Table 2** に示す。ケースの 18.1%、コントロールの 22.9%が 1989-90 年シーズンにワクチン接種を受けていた (**Table 2**)。インフルエンザ関連死亡に対するワクチン接種の OR は 0.74 (95%CI:0.53-1.05)、ワクチンの有効率は 26% (0.47) であった。慢性閉塞性肺疾患と喘息、または神経疾患を有す者、施設入所者では、インフルエンザ関連死亡のリスクは有意に上昇した (**Table 3**)。英国、保健省が指定するハイリスクグループではインフルエンザ関連死亡のリスクは約 60%高かった。さらにロジスティックモデルにより慢性疾患の影響を調整すると、インフルエンザ関連死亡に対するワクチン接種の OR は 0.59 (0.40-0.87) と低下し、ワクチンの有効率は 41% (13-60) となった。本シーズン始めてワクチンを接種した人では、以前にも接種を受けていた人に比べ、有効率はかなり低かった (**Table 4**)。しかし、1989-90 年以前のワクチン接種のみでは、本シーズンのインフルエンザ関連死亡に対する予防効果はみられなかった (**Table 4**)。

【考察】本研究では、インフルエンザワクチンの接種がインフルエンザ関連死亡を 41%減少させるという結果を得た。これは、これまでの報告と一致する。また、毎年接種を繰り返すことは、死亡の大きな低下 (75%) と関連していた。

インフルエンザの流行で死亡するのは、基礎疾患のためにいずれにせよ 2~3 ヶ月以内に死亡するかもしれない人である、という説がある。そのため、健康状態が悪く、余命の短い人をコントロール集団とした。本研究では、施設入所、慢性閉塞性肺疾患と喘息、神経疾患は、それぞれインフルエンザ関連死亡の独立したリスクファクターであるという結果を得た。同様にリスクファクターと考えられている心疾患、糖尿病、腎疾患については、明らかな結果が得られなかった。これは、心疾患、糖尿病、腎疾患がコントロールの死亡原因に強く関連していたためか、例数が少なかったためと考えられる。

我々は 315 例の死亡診断書で確認されたインフルエンザ関連死亡に焦点を絞った。この場合、診断は臨床診断であり、ラボラトリーテストは行われていない。しかし、インフルエンザ関連死亡は、ウイルス学的検査により得られた流行曲線とよく合致していた。その上、本シーズンのように流行が大きいシーズンでは、clinical diagnostic rate は平均 80%であるという報告もある。死亡診断書作成医師は、患者のインフルエンザワクチン接種状況を知らなかったと考えられ、非接種者では、接種者に比べインフルエンザ関連死亡の診断が付きやすいといった深刻な偏りの存在は考えにくい。今回定義したインフルエンザ関連死亡には、インフルエンザ感染以外の死亡が含まれることは否定できないが、この誤分類は、ワクチンの効果を過小評価する方向に働くと考えられる。

今後、英国では高齢化が進むと予想され、ワクチン接種によりインフルエンザ関連死亡が 41%減少すれば、かなりの医療費削減につながると考えられる。本研究で得られた結果は、ハイリスク者に対するワクチン普及への取り組みと毎年の接種を勧める現行のガイドラインを支持するものである。

場所：英国、36 保健所の管轄区 シーズン：1989-90 年シーズン 流行株：A/England/308/89 一致度：well matched 対象：<Case>インフルエンザ関連で死亡した 16 歳以上の者 315 人。 <Control>1989-90 年のインフルエンザ流行期には死亡しなかったが、一年後の同時期に死亡した者。年齢、性、居住地为 Case とマッチさせた 777 人 研究デザイン：ケースコントロールスタディ ワクチンの有効性：インフルエンザ関連死亡に対するワクチン接種の OR は 0.59 (0.40-0.87) 有効率は 41% (13-60) 要約者のコメント：結果指標であるインフルエンザ関連の死亡は、臨床診断に基づいており、ラボラトリーテストによるものではない。それゆえ、今回得られたワクチンの効果は過小評価されていると考えられる。
---

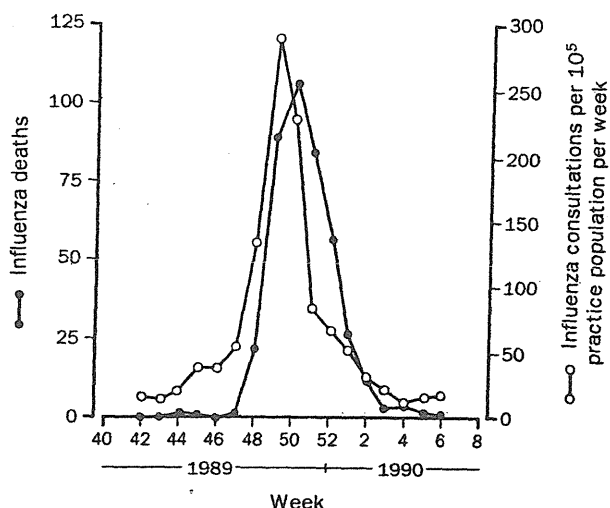


Figure: Temporal relation between certified influenza deaths in 36 DHAs and rate of consultations for influenza in sentinel practices

Characteristic	Number (%)	
	Cases (n=315)	Controls (n=777)
<b>Age (years)</b>		
16-44	1 (0.3%)	0
45-64	15 (4.6%)	30 (3.9%)
65-74	38 (12.1%)	104 (13.4%)
75-84	107 (34.0%)	241 (31.0%)
85-94	135 (42.9%)	372 (47.9%)
≥95	19 (6.0%)	30 (3.9%)
<b>Sex</b>		
Male	101 (32.1%)	246 (31.7%)
Female	214 (67.9%)	531 (68.3%)
<b>Residential status</b>		
Institution*	162 (51.4%)	262 (33.6%)
Community	153 (48.6%)	515 (66.3%)
<b>Chronic diseases</b>		
Heart disease*	130 (41.3%)	373 (48.0%)
COPD and asthma*	65 (20.6%)	108 (13.9%)
Other pulmonary disease*	6 (1.9%)	9 (1.2%)
Renal disease*	6 (1.9%)	13 (1.7%)
Diabetes*	24 (7.6%)	73 (9.4%)
Other endocrine disease*	22 (7.0%)	27 (3.5%)
Immunosuppression*	1 (0.3%)	11 (1.4%)
Malignant disorder	15 (4.8%)	106 (13.6%)
Neurological disease	122 (38.7%)	180 (23.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disease	41 (13.0%)	144 (18.5%)
<b>Influenza vaccine recommended by DoH</b>		
Yes	263 (83.5%)	577 (74.3%)
No	52 (16.5%)	200 (25.7%)
<b>Influenza vaccine received</b>		
1989 only	25 (7.9%)	42 (5.4%)
1985-1988 only	12 (3.8%)	23 (3.0%)
Both	32 (10.2%)	136 (17.5%)
Neither	246 (78.1%)	576 (74.1%)

\*High-risk group according to Department of Health (DoH) guidelines.\*

Table 2: Demographic characteristics, chronic diseases, and residential status of cases and controls

Primary cause of death	Number (n=777)
Circulatory causes	275 (35.4%)
Pneumonia	221 (28.4%)
Malignant disorders	139 (17.9%)
Neurological disease	76 (9.8%)
Other respiratory disease	22 (2.8%)
Renal disease	15 (1.9%)
Other causes	15 (1.9%)
Old age	7 (0.9%)
Infections (other than pneumonia)	5 (0.6%)
Diabetes mellitus	0
Musculoskeletal and connective tissue disease	0
Data not legible	2 (0.2%)

Table 1: Primary causes of death among control subjects

Factor	Odds ratio of certified influenza death (95% CI)
Institutional care*	2.08 (1.48-2.90)
COPD and asthma*	1.95 (1.33-2.87)
Neurological disease	1.65 (1.19-2.28)
Other endocrine disorders*	1.57 (0.83-2.95)
Renal disease*	1.43 (0.44-4.61)
Other pulmonary disease*	1.16 (0.34-3.88)
Cardiac disease*	0.71 (0.52-0.97)
Immunosuppression*	0.71 (0.08-6.15)
Diabetes mellitus*	0.66 (0.38-1.15)
Musculoskeletal and connective tissue disease	0.59 (0.38-0.91)
Malignant disease	0.37 (0.20-0.67)
DoH designated high-risk category	1.61 (1.11-2.33)

\*High-risk groups according to DoH guidelines.

Table 3: Risk factors for certified influenza death during 1989-90 influenza A epidemic

Odds ratio*	Odds ratio†	p†	% vaccine efficacy (95% CI)
Previous vaccination only (1985-88)	1.2	0.66	0 (0-47)
First-time vaccination in 1989	0.91	0.83	9 (0-59)
Vaccination in 1989 and previously (1985-88)	0.25	0.008	75 (31-91)

\*For certified influenza death. †For likelihood ratio.

Table 4: Efficacy of influenza vaccine in 1989-90 according to current and previous vaccination status

The New England Journal of Medicine 1995; 333: 889-893

The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults

Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M

健康就労成人におけるインフルエンザワクチンの有効性

【要約】**背景**：インフルエンザは全年齢層において多大な罹患率および死亡率をもたらすが、近年の勧告では、インフルエンザ合併症のハイリスク者に対する毎年のワクチン接種が強調されている。我々は、健康就労成人におけるインフルエンザワクチン接種の double blind、placebo-controlled trial を実施した。**方法**：1994 年秋、Minneapolis-St. Paul 地区および周辺地区において 18 歳から 64 歳の就労成人の参加を募集し、ワクチン接種群とプラセボ群に無作為割付を行った。primary outcome は、①上気道疾患の episode の総数、②上気道疾患による総欠勤日数、③上気道疾患による医療機関の総受診回数とした。ワクチン接種の経済学的利益は、接種および上気道疾患に関連する直接および間接費用を推定することにより解析した。**結果**：計 849 人の対象者が登録され、2 群間のベースライン時の特性に差を認めなかった。1994 年 12 月 1 日から 1995 年 3 月 31 日にかけて追跡を行ったところ、プラセボ群と比較して、ワクチン接種群で上気道疾患の episode の総数が 25% 減少し（対象者 100 人あたり 105 episode 対 140 episode、 $P < 0.001$ ）、上気道疾患による総欠勤日数が 43% 減少し（対象者 100 人あたり 70 日対 122 日、 $P = 0.001$ ）、上気道疾患による医療機関の総受診回数が 44% 減少した（対象者 100 人あたり 31 回対 55 回、 $P = 0.004$ ）。総医療費の利益はワクチン接種者 1 人当たり 46.85 ドルと推定された。**結論**：インフルエンザワクチンの接種は、健康就労成人に対して多大な健康関連および経済学的利益を有する。

【方法】**対象者**：職場や地域新聞の広告、shopping mall での募集セッションなどを通じて、Minneapolis-St. Paul 地区から募集された。〔採用基準〕18 歳から 64 歳までの常勤者で、インフルエンザ合併症のハイリスクとなる疾病を有していない者〔除外基準〕①卵、thimerosal（ワクチンに含まれる防腐剤）、インフルエンザワクチンに対する即時過敏性反応の既往を有する者②妊婦または 3 か月以内に妊娠を計画している者 **デザインおよびデータ収集**：randomized、double-blind、placebo-controlled trial の手法を用い、10 人を 1 単位とした blocked randomization を行った。対象者はワクチンまたはプラセボ（ワクチン希釈液）を接種された。ベースラインデータは対象者の登録時に質問票により収集し、追跡データは電話インタビューにより収集した。追跡期間中に 5 回の電話インタビューが実施された。第 1 回目のインタビューは接種後 7 日後から 14 日後に行われ、副反応に関する情報が収集された。第 2 回目から第 5 回目のインタビューは 1 月、2 月、3 月、4 月に行われ、前月の outcome の発生状況を調査した。対象者は outcome に関する情報を病状記録に記載し、この記録を参照しながら電話インタビューに回答した。第 5 回目のインタビューでは、「研究期間中にインフルエンザワクチン接種を追加して受けたか」「ワクチンとプラセボのどちらを接種されたと考えるか」という質問も行った。**outcome および解析**：〔上気道疾患の定義〕発熱または咳を伴う咽頭痛が少なくとも 24 時間持続する疾患〔追跡期間〕1994 年 12 月 1 日～1995 年 3 月 31 日〔primary outcome〕追跡期間中の①上気道疾患の episode の総数、②上気道疾患による総欠勤日数、③上気道疾患による医療機関の総受診回数〔secondary outcome〕追跡期間中の①上気道疾患を有した総日数、②全疾患による総欠勤日数、およびワクチン接種に関する経済学的利益の推定〔解析〕SPSS 6.1 を使用

【結果】：1994年10月10日から11月30日にかけて、計849人の対象者が登録された。対象者のベースライン時の特性 (Table 1)：いずれの特性に関しても、2群間で有意な差を認めなかった。登録後、不適切な住所および電話番号のため、プラセボ群で1人、ワクチン接種群で2人が脱落した。副反応に関する電話インタビューは計841人に実施された(回答率：99%；841/846)。副反応 (Table 2)：ワクチン接種群で局所症状を訴える傾向が認められたが、全身症状については2群間で有意な差を認めなかった。副反応に関する電話インタビューの後、さらに5人の対象者が脱落した。その理由は、研究協力拒否による脱落が2人(いずれもワクチン接種群)、不適切な住所および電話番号による脱落が3人(プラセボ群で2人、ワクチン接種群で1人)であった。完全な追跡データは、プラセボ群の416人およびワクチン接種群の409人に関して得られた(回答率：それぞれ99%；416/422, 98%；409/419, P = 0.44)。ワクチン接種の健康関連利益 (Table 3)：ワクチン接種は、Table 3中に示した各outcomeの累積発生率の減少と有意に関連していた。また、いずれのoutcomeに対してもワクチン有効性が有意に認められ、総欠勤日数または医療機関の総受診回数のようなより重篤なoutcomeに対して最も高い有効性が認められた。なお、最初に行った各群への対象者の割り付けは十分に保持されていた。研究期間中にインフルエンザワクチン接種を追加して受けた者は、プラセボ群で1人、ワクチン接種群で2人のみであった。また、第5回目の電話インタビューで「ワクチンとプラセボのどちらを接種されたと考えるか」という質問に正しく解答できたのは、全対象者の57%であった。kappa値は0.15であり、blindingも十分保持されていた。ワクチン接種の経済学的利益 (Table 4)：直接医療費、間接医療費、総医療費の利益は、ワクチン接種者1人あたりそれぞれ5.99ドル、40.86ドル、46.85ドルであった。

【考察】：本研究は、インフルエンザワクチン接種が健康就労成人に対して提供する健康関連利益を示した。さらに、高齢者と同様に、健康若年成人へのワクチン接種もまた医療費の利益と関連する可能性を示唆した。本研究は適切なサンプルサイズを有し、ワクチン株と流行株の一致度も“excellent”であった。また、幅広いoutcomeに関する評価を行い、電話インタビューを毎月実施することによりoutcomeのrecall biasを最小限にした。対象者も一般集団を広く代表したものであり、本研究の結果は他の就労成人に一般化されるべきである。限界点：①本シーズンのインフルエンザの流行は小規模から中規模であったため、流行が大規模であれば、ワクチン接種の利益はより大きなものであったと考えられる。②インフルエンザで典型的な症状を有する者は約半数のみであるため、上気道疾患の誤分類が生じた可能性がある。③本研究では、非上気道疾患の減少、あるいはインフルエンザおよびその合併症による入院または死亡の減少に関連する医療費の利益を考慮していないため、実際の利益を過小評価している可能性がある。

**場所**：アメリカ合衆国、Minneapolis-St. Paul 地区 **シーズン**：1994年-1995年 **流行株**：記述なし **ワクチン株**：A/Texas/36/91、A/Shangdong/9/93、B/Panama/45/90 **流行株とワクチン株の一致度**：“excellent” **対象集団**：18歳から64歳の常勤の健康就労成人 **研究デザイン**：randomized、double-blind、placebo-controlled trial **主要結果**：①ワクチン有効性は、上気道疾患のepisodeの総数に対して25%、上気道疾患による総欠勤日数に対して43%、上気道疾患による医療機関の総受診回数に対して44% ②総医療費の利益の推定はワクチン接種者1人当たり46.85ドル **コメント**：考察に上気道疾患の誤分類の可能性に関する記述があるが、生じたとしても nondifferential であるため本研究の妥当性は保たれる

Table 1. Base-Line Characteristics of the Study Subjects.\*

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N = 425)	VACCINE GROUP (N = 424)	P VALUE
Mean age (yr)	39.9	39.2	0.27
Female sex (%)	66.4	60.2	0.07
Education (%)			0.68
10-12 yr	5.2	5.0	
High-school graduate	15.5	14.9	
College	40.7	44.8	
Other	38.6	35.3	
Marital status (%)			0.43
Married	63.7	66.7	
Divorced	11.3	8.7	
Single	21.5	22.2	
Other	3.5	2.4	
Annual income (%)			0.34
<\$20,000	16.4	17.2	
\$20,000-\$39,000	49.3	44.3	
>\$39,000	34.3	38.5	
Mean no. of persons in household	3.0	2.9	0.48
Child in day care (% of subjects)	18.5	19.7	0.73
Child in school (% of subjects)	45.8	44.9	0.84
Health status (%)			0.70
Excellent	54.2	55.5	
Good	44.1	43.4	
Fair	1.7	1.2	
Cigarette-smoking status (%)			0.47
Current smoker	13.4	13.1	
Former smoker	32.3	28.7	
Never smoked	54.2	58.2	
Household exposure to cigarette smoke (%)	19.1	17.0	0.44
Sick leave during previous 6 mo (%)	40.9	35.6	0.13
No prior influenza vaccination (%)	76.6	74.0	0.53

\*Because of rounding, percentages do not always total 100.

Table 2. Side Effects Associated with Vaccination.\*

SYMPTOM	PLACEBO GROUP	VACCINE GROUP	P VALUE
	<i>percent</i>		
Fever	6.1	6.2	0.96
Tiredness	19.4	18.9	0.93
Feeling "under the weather"	17.5	16.0	0.63
Muscle aches	5.7	6.2	0.84
Headaches	14.4	10.8	0.14
Arm soreness	24.1	63.8	<0.001

\*The data represent the proportions of subjects who reported having the symptom during the seven days after the study injection.

Table 3. Health-Related Benefits Associated with Vaccination.\*

STUDY OUTCOME	RATE PER 100 SUBJECTS		DIFFERENCE (95% CI)	VACCINE EFFECTIVENESS %	P VALUE
	PLACEBO GROUP	VACCINE GROUP			
<b>Primary</b>					
Episodes of upper respiratory illness	140	105	35 (17-53)	25	<0.001
Days of sick leave due to upper respiratory illness	122	70	52 (21-84)	43	0.001
Visits to physicians' offices for upper respiratory illness	55	31	24 (8-40)	44	0.004
<b>Secondary</b>					
Days of upper respiratory illness	974	780	194 (15-373)	20	0.034
Days of sick leave due to all illnesses	203	129	74 (23-125)	36	0.004

\*The values are mean cumulative totals for the four-month period from December 1, 1994, through March 31, 1995 (the influenza season). CI denotes confidence interval. Vaccine effectiveness was calculated as the difference in the rates of outcome variables (placebo group - vaccine group) divided by the rate in the placebo group, multiplied by 100.

Table 4. Economic Benefits Associated with Vaccination.

OUTCOME VARIABLE	COSTS (SAVINGS) PER 100 SUBJECTS (1994 DOLLARS)
<b>Direct costs</b>	
Vaccination (\$10 per vaccination)*	1,000.00
Medical care for side effects (1 office visit per 100 subjects)†‡	69.51
Medical care avoided (24 office visits for upper respiratory illness per 100 subjects)†§	(1,668.24)
<i>Total direct savings</i>	<i>(598.73)</i>
<b>Indirect costs</b>	
Work time lost for vaccination (30 min per vaccination = 50 hours per 100 subjects)*¶	583.75
Work loss due to side effects (2 days per 100 subjects)‡¶	186.80
Work loss avoided (52 days for upper respiratory illness per 100 subjects)§¶	(4,856.80)
<i>Total indirect savings</i>	<i>(4,086.25)</i>
<b>Net savings</b>	<b>(4,684.98)</b>

\*A single vaccination was estimated to take 30 minutes of work time and to cost \$10, on the basis of a survey of public influenza-vaccination clinics and a local work-site vaccination program.

†A visit to a physician's office, including diagnostic tests and medications, was estimated to cost \$69.51, as described in the Methods section.

‡Given the observed though statistically nonsignificant differences between vaccine and placebo recipients, side effects of the vaccine were estimated to result in an additional two days of sick leave per 100 subjects vaccinated, with half of these (one per 100) resulting in a visit to a physician.

§The numbers of days of sick leave and visits to physicians' offices that were avoided are from Table 3.

¶Costs of work lost were estimated at \$93.40 per day, on the basis of the 1994 median weekly earnings (\$467) of full-time U.S. workers.<sup>7</sup>

The New England Journal of Medicine 1995; 333: 889-893

The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults

Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M.

成人健康労働者に対するインフルエンザワクチン接種の効果

### 【要約】

背景：インフルエンザは全年齢層で毎年、罹患と死亡を引き起こしているが、予防接種の勧告は高齢者やハイリスク者に重点が置かれている。本研究は成人健康労働者に対し、無作為二重盲検プラシーボ対照試験を行った。

方法：1994年秋、Minneapolis、St. Paul 地域とその近辺から18～64歳の健康成人労働者に参加を呼びかけ、無作為割付によりワクチン接種群とプラシーボ接種群に分けた。プライマリアウトカムは上気道疾患及び上気道疾患（以下、URI）罹患のための受診回数を用いて、予防接種の経済利益は接種及びURI罹患のために発生した直接、間接費用を用いた。

結果：849名の適格者をプラシーボと接種の2群に分けた。2群間の属性に有意差は認められなかった。1994年11月～1995年3月において、ワクチン接種はURIの罹患を25%減少させ（100人当たり105例対140例、 $P<0.001$ ）、URIによる欠勤を43%減少させ（100人当たり70例対122例、 $p<0.001$ ）、URIのための受診回数を44%減少させた（100人当たり31回対55回、 $p<0.004$ ）。1接種あたりは\$46.85の費用節約となった。

結論：成人健康労働者に対するインフルエンザワクチン接種の臨床効果及び経済面の利益は認められた。

### 【方法】

(1)対象者は心疾患、糖尿病、その他の重度疾患を持つ者、鶏卵・Thimerosal やインフルエンザワクチンアレルギー既往歴の有る者及び妊婦、3ヶ月以内妊娠計画者を除外した849のフルタイムの健康勤労者。無作為割付によりワクチン接種群とプラシーボ接種群に分け、ワクチン接種群に3価のワクチン、プラシーボ群にワクチンの希釈液を接種した。ワクチン株はA/Texas/36/91,A/Shangdong/9/93及びB/Panama/45/90であった。ベースラインデータは登録時のアンケートにより収集され、追跡データ（副反応、URI、欠勤、期間中の受診回数）は電話インタビューにより収集された。他所での接種の有無の確認及び自分の割り付けの推測は最終回の調査で行った。盲検化は最後まで維持した。

(2)1次評価項目はインフルエンザ流行期間中、URIの罹患（定義：喉の痛みとともに熱或いは咳が24時間続く）及びそのための欠勤日数とGP受診回数。2次評価項目は期間中、全疾患の罹患及びそのための受診、欠勤日数に占める1次評価項目の割合。

(3)データ解析：2変量分析を用いて、2群の属性の検定を行った。連続変数はt検定、カテゴリ変数はカイ2乗検定を用いた。盲検が維持されていたかどうかの評価はカップ検定を用いた。

(4)経済評価は社会的立場から行った。URIによる欠勤及び受診回数に基づいて費用を算出した。日給、時間給、治療や副反応の1回あたりの医療費などの費用は消費者物価指数によって、1994年当時の通貨に調整した。

総費用＝直接費用＋間接費用

直接費用＝ワクチン接種費用＋副反応のための医療費－罹患回避による節約された医療費

間接費用＝接種のため損失した労働時間費用＋副反応の治療のため損失した時間費用

－罹患回避による回避された労働損失の時間費用

### 【結果】

(1)無作為割付によって849名の参加者はプラシーボ群（以下P群とする； $n=425$ ）と接種群（以下V群とする； $n=424$ ）に分けられ、ベースラインデータでは子供数、喫煙状況、過去6ヶ月の病欠の状況なども含め、2群の属性に差はなかった（Table 1）。

(2)住所不正確や電話による連絡が取れなかったため、登録後3人が脱落し（ $nP=424;nV=422$ ）、1回目の副反応に関する追跡調査に841名（99%）が回答し、2回目の追跡調査まで完成した人数はP群416名、V群409名、計825名であった。



- (3)局所副反応はP群よりV群の方は多く認められた。全身副反応では2群間に有意差が認められなかった (Table 2)。
- (4)接種直後の週の病欠割合では、P群とV群がそれぞれ4.5%と6.5% (p value=0.34)であった。
- (5)研究期間中、プラシーボ群の69%、接種群の61%が1回以上のURIを経験した(P=0.0018)。V群のURIの累積罹患率(25%減、p値<0.001)、URIによる欠勤(43%減、p値=0.001)、受診回数(44%減、p値=0.004)、はP群に対し有意に低かった(表3)。
- (6)P群に1名(0.2%)、V群に2名(0.5%)が他所でインフルエンザ接種を受けた。自分が割り付けられた群の正答率は57%(P群、V群の正答率はそれぞれ、54.3%と60.3%)であり、カップ検定の結果(0.15)と一致していた。
- (7)経済評価では1接種者当たりの節約額はUS\$46.85(直接医療費節約分US\$5.99+間接費用節約分US\$40.86)の結果となった(表4)。

#### 【考察】

- (1)1994/1995シーズン、該当地域のインフルエンザの流行は中規模小規模であったため、ワクチン接種の便益も中小の値であると考えられる。流行規模が大きくなるに従い、便益も大きくなると思われる。
- (2)アウトカムはURIに限ったため、入院や死亡にいたる重症の合併症は含まれていなかった。18-64歳では毎年約6000~7000の人がP&Iのため死亡しているという報告があり、予防接種が高齢者の入院や死亡割合を著しく減少させる報告から、若者に対するも同じ効果があると考えられる。
- (3)URIによる病欠は全病欠者の65%を占めていた。インフルエンザに罹患されても典型的な症状になるのは半数ほどしかないため、一部の罹患者は非呼吸器疾患の分類される可能性があると考えられる。
- (4)予防接種による非呼吸器疾患の減少、入院割合の減少、合併症のための死亡減少などの効果が含まなかったため、費用節約額は過小評価されることが考えられる。
- (5)アウトカムは参加者の自主報告によって集計されたが、月一回のフォローアップ・インタビューによって、リコールバイアスを最小限にとどめたため自主報告は正確かつ信頼できると考えられる。
- (6)高い局所副反応発生率にもかかわらず、盲検化は維持されたことから、ワクチン効果の結果に対してバイアスの影響はないと考えられる。
- (7)参加の除外基準を最小限とし、広範囲な参加者の募集と参加者の負担への配慮によって、本研究の参加者は一般人口を代表できると考えられ、そのため、研究結果は他の成人勤労者にも適用でき、全米8700万のフルタイム勤労者の参考にもなると考えられる。

場所：MinneapolisのSt. Paul地域とその近辺。

シーズン：1994/1995シーズン。

流行株：表示なし。(但し、ワクチン株とexcellent match)

ワクチン株：A/Texas/36/91,A/Shangdong/9/93及びB/Panama/45/90

研究デザイン：無作為二重盲検プラシーボ対照試験。

主な結果：

①臨床上的効果：URI罹患に対して、25%減(P<0.001)、URIによる欠勤43%減(P=0.001)、受診回数44%減(P=0.004)。

②社会的視点から見た経済的効果：接種者1人当たりUS\$46.65を節約した(直接医療費節約US\$5.99、間接費用節約US\$40.86)。

要約者コメント：ワクチン群とプラシーボ群の呼吸疾患発症率の差(25%)をインフルエンザのアタック率とみなす場合、他の文献や研究と比べると高いと思われる。

Table 1. Base-Line Characteristics of the Study Subjects.\*

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N = 425)	VACCINE GROUP (N = 424)	P VALUE
Mean age (yr)	39.9	39.2	0.27
Female sex (%)	66.4	60.2	0.07
Education (%)			0.68
10-12 yr	5.2	5.0	
High-school graduate	15.5	14.9	
College	40.7	44.8	
Other	38.6	35.3	
Marital status (%)			0.43
Married	63.7	66.7	
Divorced	11.3	8.7	
Single	21.5	22.2	
Other	3.5	2.4	
Annual income (%)			0.34
<\$20,000	16.4	17.2	
\$20,000-\$39,000	49.3	44.3	
>\$39,000	34.3	38.5	
Mean no. of persons in household	3.0	2.9	0.48
Child in day care (% of subjects)	18.5	19.7	0.73
Child in school (% of subjects)	45.8	44.9	0.84
Health status (%)			0.70
Excellent	54.2	55.5	
Good	44.1	43.4	
Fair	1.7	1.2	
Cigarette-smoking status (%)			0.47
Current smoker	13.4	13.1	
Former smoker	32.3	28.7	
Never smoked	54.2	58.2	
Household exposure to cigarette smoke (%)	19.1	17.0	0.44
Sick leave during previous 6 mo (%)	40.9	35.6	0.13
No prior influenza vaccination (%)	76.6	74.0	0.53

\*Because of rounding, percentages do not always total 100.

Table 2. Side Effects Associated with Vaccination.\*

SYMPTOM	PLACEBO GROUP	VACCINE GROUP	P VALUE
	<i>percent</i>		
Fever	6.1	6.2	0.96
Tiredness	19.4	18.9	0.93
Feeling "under the weather"	17.5	16.0	0.63
Muscle aches	5.7	6.2	0.84
Headaches	14.4	10.8	0.14
Arm soreness	24.1	63.8	<0.001

\*The data represent the proportions of subjects who reported having the symptom during the seven days after the study injection.

Table 3. Health-Related Benefits Associated with Vaccination.\*

STUDY OUTCOME	RATE PER 100 SUBJECTS		DIFFERENCE (95% CI)	VACCINE EFFECTIVENESS %	P VALUE
	PLACEBO GROUP	VACCINE GROUP			
<b>Primary</b>					
Episodes of upper respiratory illness	140	105	35 (17-53)	25	<0.001
Days of sick leave due to upper respiratory illness	122	70	52 (21-84)	43	0.001
Visits to physicians' offices for upper respiratory illness	55	31	24 (8-40)	44	0.004
<b>Secondary</b>					
Days of upper respiratory illness	974	780	194 (15-373)	20	0.034
Days of sick leave due to all illnesses	203	129	74 (23-125)	36	0.004

\*The values are mean cumulative totals for the four-month period from December 1, 1994, through March 31, 1995 (the influenza season). CI denotes confidence interval. Vaccine effectiveness was calculated as the difference in the rates of outcome variables (placebo group - vaccine group) divided by the rate in the placebo group, multiplied by 100.

Table 4. Economic Benefits Associated with Vaccination.

OUTCOME VARIABLE	COSTS (SAVINGS) PER 100 SUBJECTS (1994 DOLLARS)
<b>Direct costs</b>	
Vaccination (\$10 per vaccination)*	1,000.00
Medical care for side effects (1 office visit per 100 subjects)†‡	69.51
Medical care avoided (24 office visits for upper respiratory illness per 100 subjects)†§	(1,668.24)
<i>Total direct savings</i>	<i>(598.73)</i>
<b>Indirect costs</b>	
Work time lost for vaccination (30 min per vaccination = 50 hours per 100 subjects)*¶	583.75
Work loss due to side effects (2 days per 100 subjects)‡¶	186.80
Work loss avoided (52 days for upper respiratory illness per 100 subjects)§¶	(4,856.80)
<i>Total indirect savings</i>	<i>(4,086.25)</i>
<b>Net savings</b>	<b>(4,684.98)</b>

\*A single vaccination was estimated to take 30 minutes of work time and to cost \$10, on the basis of a survey of public influenza-vaccination clinics and a local work-site vaccination program.

†A visit to a physician's office, including diagnostic tests and medications, was estimated to cost \$69.51, as described in the Methods section.

‡Given the observed though statistically nonsignificant differences between vaccine and placebo recipients, side effects of the vaccine were estimated to result in an additional two days of sick leave per 100 subjects vaccinated, with half of these (one per 100) resulting in a visit to a physician.

§The numbers of days of sick leave and visits to physicians' offices that were avoided are from Table 3.

¶Costs of work lost were estimated at \$93.40 per day, on the basis of the 1994 median weekly earnings (\$467) of full-time U.S. workers.<sup>7</sup>

Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly

Honkanen PO, Keistinen T, Kivelä SL

インフルエンザワクチン単独あるいはインフルエンザ・肺炎球菌ワクチン同時接種後の高齢者に対する副反応

【要約】

バックグラウンド：侵襲的肺炎球菌感染症や他の関連した感染症に対して肺炎球菌ワクチンの効果は確立されているが、アメリカ合衆国においてはその使用頻度はインフルエンザワクチンの四分の一である。ふたつのワクチンを同時に接種することはかなりの程度で肺炎球菌ワクチンの適用範囲を拡大することが期待される。しかし、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種に関連した副反応についての成績は不足している。

方法：北フィンランドの29の登録地域の65歳以上のすべての在住者にインフルエンザワクチンとインフルエンザ・肺炎球菌ワクチンが提供された。対象人口の49.6%となる9336人がワクチンを接種した。奇数年誕生の4581人はインフルエンザワクチンを、偶数年誕生の4755人はインフルエンザ・肺炎球菌ワクチンを接種した。ワクチン接種日とその後の4日間のワクチンによる局所反応を無、軽、強度反応と重度の4段階で日誌に記録された。熱感のあった人には体温測定とその記録が依頼された。ワクチン接種の93%の人から日誌の返却があった。

結果：重篤な副反応はなかった。インフルエンザワクチングループでは1000接種中284、インフルエンザ・肺炎球菌ワクチングループでは1000接種中441で有意差157(95%信頼区間、137-176)の局所反応がみられ、少なくとも37.5°Cの発熱は1000接種中10対24で有意差14(95%信頼区間、9-19)であった。局所反応の頻度は年齢とともに減少した。

結論：肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種の副反応は軽度ゆえ、高齢者に対してこの二つのワクチン接種は年齢にかかわらず安全である。

【目的】

インフルエンザワクチン単独あるいはインフルエンザ・肺炎球菌ワクチン同時接種後の高齢者に対する副反応について

【方法】

研究デザイン：二つのワクチングループにおける局所および全身反応の頻度について累積発症率に対する割合の差を有意差で検討。

設定：1992年北フィンランドで65歳以上の高齢者に対してインフルエンザワクチン単独とインフルエンザ・肺炎球菌ワクチン同時接種の費用効果についての評価研究。

被験者：

- 1) 1992年の秋に北フィンランドで65歳以上の高齢者に対してインフルエンザワクチン単独とインフルエンザ・肺炎球菌ワクチン同時接種の費用効果についての評価研究の目的で、29の登録地域の20600人に参加を呼びかけた。
- 2) ワクチン接種はそれぞれの地域の健康センターで行われ、誕生年によって二つのグループに分けられた。奇数年はインフルエンザワクチン、偶数年はインフルエンザ・肺炎球菌ワクチンが接種された。
- 3) インフルエンザワクチンの接種者4581人(39%が男性。平均年齢73.6歳、SD、6.7歳)と、インフルエンザ・肺炎球菌ワクチンの接種者4755人(38%が男性。平均年齢74.0歳、SD、6.7歳)であった。

追跡：

- 1)健康センターにはワクチン接種による何らかの重篤な、生命にかかわるような事態が生じればすぐに治験者に連絡するように依頼されている。
- 2)ワクチン接種者には症状日誌と返信用封筒が渡され、経過観察後に日誌に記載し、無料の郵送が依頼されていた。
- 3)接種部位の局所反応は接種日とその後の4日間毎日無、軽、強度反応と重度の4段階の程度で記録された。