

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF SURVEY RESPONDENTS

	All Respondents (%)	Vaccine Recipients (%)	Vaccine Nonrecipients (%)	P
Number of respondents	392	240	152	
Demographic characteristics				
Age	43.6 yrs	45.4 yrs	40.3 yrs	<.001
Female	71.5	66.8	78.3	.02
Physician	26.2	33.8	14.6	<.001
Work setting				
Inpatient	60.8	50.9	75.2	<.001
Outpatient	15.1	19.0	8.7	
Both	24.2	30.2	16.1	
Daily or weekly contact with seriously ill patients	96.1	95.8	96.7	.86
Daily or weekly contact with patients \geq 65 years of age	96.6	96.2	97.3	.75
Lifestyle behaviors				
Current cigarette smoker	13.3	10.1	18.4	.03
Drink alcoholic beverages at least weekly	15.0	16.2	12.7	.42
Exercise at least 3 \times /wk	56.2	58.1	52.6	.34
Influenza vaccination activities				
Vaccinated 1993-1994 season	60.8	—	—	—
Vaccinated \geq 1 \times in preceding 5 years	67.1	86.4	39.5	<.001
Intention to be vaccinated next year	67.4	96.2	21.5	<.001
Recommend influenza vaccination to high-risk patients	95.5	97.4	92.3	.04

TABLE 2
IMPORTANCE OF FACTORS INFLUENCING HEALTHCARE WORKERS' DECISIONS TO RECEIVE INFLUENZA VACCINE

	Very Important (%)	Most Important (%)
Factors ranked by vaccine recipients (n=240)		
Not wanting to get sick	82.5	58.8
Protecting patients	61.7	8.8
Convenience	68.3	12.5
Free vaccine (cost)	58.3	0.8
National recommendations	25.0	2.1
Physician's recommendation	7.9	0
Factors ranked by vaccine nonrecipients (n=152)		
Don't like needles	5.3	2.6
Inconvenience	9.9	5.3
Concern about side effects	36.2	30.9
Cost	0.7	0
Not in target group	14.5	7.9
Disagree with recommendations	9.9	4.6
Do not have contact with high-risk patients	5.9	2.0
Forgot	4.6	4.6

TABLE 3
HEALTHCARE WORKERS' KNOWLEDGE AND ATTITUDES ABOUT INFLUENZA AND INFLUENZA VACCINATION

	Vaccine Recipients (N=240; %)	Vaccine Nonrecipients (N=152; %)	P*
Seriousness of influenza and its complications for elderly and high-risk patients			<.001
Very serious	98.7	84.7	
Somewhat serious	0.9	14.0	
Not very serious	0.4	1.3	
Effectiveness of influenza vaccination			<.001
Very effective	55.4	22.3	
Somewhat effective	44.6	69.8	
Not very effective	0	7.9	
Proportion of vaccine recipients experiencing systemic side effects following vaccination (%)			.001
<1	36.8	20.4	
1-5	34.0	31.0	
5-10	17.9	29.2	
10-20	9.4	11.5	
>20	1.9	8.0	
Healthcare workers' risk for contracting influenza compared to the general public			<.001
Increased	62	44.4	
Same	27.8	48.3	
Decreased	10.3	7.3	
Importance of healthcare workers receiving influenza vaccine in order to decrease their risk of contracting influenza and then transmitting it to their patients			<.001
Very important	81.7	29.7	
Somewhat important	17.9	55.2	
Not very important	0.4	15.2	

* P value for chi-square for multiple proportions.

TABLE 4
VARIABLES INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH RECEIPT OF INFLUENZA VACCINE BY HEALTHCARE WORKERS*

	Adjusted Odds Ratio (CI ₉₅)	P
Previous receipt of influenza vaccine	5.4 (3.0, 9.7)	<.0001
Annual influenza vaccinations for healthcare workers considered very important for the protection of patients	4.9 (2.8, 8.8)	<.0001
Physician (versus registered nurse or licensed practical nurse)	2.2 (1.1, 4.4)	.024
Influenza vaccine considered to be very effective	2.2 (1.2, 3.9)	.011
Influenza vaccination considered to be associated with systemic side effects in <1% of recipients	2.0 (1.0, 3.9)	.044

Abbreviation: CI₉₅, 95% confidence interval.

* Results are from stepwise logistic regression. All odds ratios have been adjusted for age, which also remained in the model with a P=.005 and adjusted odds ratio of 1.04 for each year of increasing age.

Vaccine 1997; 15: 1114-1122

Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period.

Keitel WA, Cate TR, Couch RB, Huggins LL, Hess KR

5年間を通し繰り返し1年ごとに行われた不活化インフルエンザワクチンの効果

【要約】

1年ごとワクチン接種されている人は、初めて接種された人よりもワクチンの効果が少ないと報告している論文が散見される。この論文は、5年間にわたり商業上入手可能な不活化全ウイルスワクチンを使用した健康成人の1年ごとのワクチン接種の効果を評価することによってもたらされた。インフルエンザワクチンは、流行期間中全呼吸器疾患に対しては、ほんの少しの効果しかなかった。しかしながら、平均して38.8%インフルエンザウイルス分離が減少し、それぞれの流行期間中インフルエンザウイルス感染症に対して効果があった。初回接種群と年ごと連続2回以上接種群、及びそれぞれのシーズン間の感染率の違いを検討した。がしかし、1年ごと連続した予防接種の回数との関係における違いの首尾一貫した見解は得られなかった。これらの結果は、現在勧告されている、重大な疾患や合併症に対し、格別なリスクのある人々へのシーズンごとの予防接種が、適切であることを示唆するが、また、インフルエンザに対する予防手段の効果を改善するための継続した努力が必要であることも示唆する。

【はじめに】不活化ウイルスワクチンが毎年接種されたとき感染に対する予防効果が続くかどうか確かめることを目的とする。

【方法】

被験者: 年齢30歳-60歳の健康なボランティアが、テキサス州ヒューストンのテキサスメディカルセンタおよび関連施設から毎年秋に新しく加入。1983-1987年の5年間に675名-985名の範囲で登録があり、それぞれの年に評価可能であった被験者は、89-97%。インフルエンザに対する予防接種を近年受けていない人々は、無作為にプラシーボ群と初回接種群に割付けられ、3年以内にワクチンを接種している人は加入年から接種を受け、2回以上ワクチン接種群となった。参加初年時にプラシーボであった者は、次の年にワクチン接種に割付けられるまで毎年秋にプラシーボ群と初回接種群に無作為割付された。プラシーボ及び初回接種群のサイズを維持するために毎年新たにプラシーボ、初回接種群が加えられた。

介入: ワクチン接種群には不活化全粒子インフルエンザワクチンを、プラセボ群には生理食塩水をそれぞれ三角筋内に注射した(全被験者はblind)。(ワクチン株は、Table2を参照。)ワクチン接種前、接種後1ヶ月、流行時急性期(有症状者)、急性期後2-3週後(有症状者)、流行後数週間後に採血を行い、赤血球凝集抑制抗体価を測定。急性疾患の評価中、ウイルス培養の目的で鼻腔洗浄標本を採取、初年度後は咽頭スワブ標本が、それぞれの鼻腔洗浄標本に加えられた。

追跡: 地域サーベイランスで流行が確認されてから、何らかの呼吸器症状・発熱疾患を呈している者は検査に来るよう連絡。病院職員は有症状者のそれぞれの重症度と解剖学的位置を評価(職員もblind)。流行終結後、全被験者に今シーズンの急性呼吸器熱性疾患を含めた全疾患の報告を受けた。

診断基準: 流行期間中の上気道疾患・下気道疾患・全身疾患の診断、発熱(口腔内体温37.8度以上)、それぞれの平均の重症度(1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe)を評価。実際の「流行期間中の疾患」は、Any(被験者が来る原因となった何らかの呼吸器疾患、かつまたは全身疾患)、Flu-like(Any+中等度~重症の下気道疾患、かつまたは中等度~重症全身疾患と診断)、Febrile(Flu-like+発熱した者)、にカテゴリー化された。

インフルエンザウイルスの分離(ウイルス培養(鼻腔洗浄液、咽頭スワブ))、かつまたは、ワクチン接種後と流行期間後の間のいずれかの時期に収集されたペア血清で血清抗体価の4倍以上の上昇を認めたものを「インフルエンザ感染」とした。「感染関連疾患」(ウイルス培養による分離かつまたはペア血清で血清抗体価4倍以上上昇に加え、流行期間中の上気道疾患・下気道疾患・全身疾患・発熱がある)

データ解析: 頻度の違いは χ^2 テスト、効果を頻度の減少率(有効率)。抗体反応と感染率に対する1年

ごとの予防接種の回数との関係は多重ロジスティック回帰を使用し、効果をオッズ比で、年齢、人種、性別、場所、医療職を交絡要因として補正。

【結果】1983-1987年の5年間に675名—985名の範囲で登録。それぞれの年に評価可能であった被験者は、89-97% (Table1)。流行は、観察された5回の冬季それぞれに起こり、ワクチンと流行株が、抗原学的に合致したのは2つのケースのみ (1984-85シーズンの A/Philippines,H3N2 と 1986-87A/Taiwan,H1N1) (Table2)。1987-88年度を除いた全ての年度で、1年ごとのワクチン接種の回数に関わらず似通ったもの。最後の年は、平均の接種後抗体価が小さいながらも、接種回数が増えるに従い統計的に有意に減少 (Table3)。プラシーボ群と比較してワクチン接種群が χ^2 検定にて疾患の頻度が有意に低かったのは2つのみ (1986-87シーズンの2回以上接種群の発熱者の割合が $P<0.01$ で 52.3%の減少を示し、1987-88年の初回接種群の Flu-like 疾患者の割合が $P<0.05$ で 48.7%の減少を示した) (Table4)。プラシーボ群のウイルス分離の頻度は平均1年あたり5.4%。初回接種群と2回以上接種群のウイルス分離の頻度はどちらも平均3.3%、プラシーボ群と比較して38.8%の減少率。どの流行期間中も初回接種群と2回以上接種群で分離率に有意差無し (Table5)。

それぞれのウイルス株による感染率は、14中10の比較対照においてプラシーボ群と比較してそれぞれのワクチン接種群で有意に低い結果。その他の4つは有意でなかったがその内2つは境界有意。どの流行期間中も初回接種群と2回以上接種群で感染率に有意差無し (Table5)。接種回数における感染率には、有意差無し (Table6)。同様にウイルス分離では、1987-88を除いて有意差無し (Fig1) 87-88において、A/H3N2ウイルスの分離はワクチン接種回数が増えるに従って、有意に増加 (O.R=1.48, CI=1.11, 1.97 ; $P=0.006$)。 χ^2 解析にて、流行の型とワクチンの型が合致した2つのシーズンでプラシーボと比較するとワクチン接種群は有意にILIが低下 (1984-85A/Philippines,H3N2の流行期間中は2回以上接種群に、1986-87A/Taiwan,H1N1の流行期間中は初回接種、2回以上双方の群で)。他、1985-86 TypeBの流行中は2回以上接種群で有意に低下。感染に関連した Any, Flu-like, Febrile 疾患のプラシーボと比較した際の発病率の平均減少率は、一回接種群で 50,48,30, 2回以上接種群で 44,50,43% (Table7)。

【結論】この研究により得られた知見は、インフルエンザに対する成人の年毎の予防接種の現在の勧告を支持するものである。

研究場所：米テキサス州ヒューストン

シーズン：'83-'84, '84-'85, '85-'86, '86-'87, '87-'88

主流行株：'83-'84 A/Victoria/7/83(H1N1), B/USSR/100/83

'84-'85 A/Philippines/2/82(H3N2)

'85-'86 B/Ann Arbor/1/86

'86-'87 A/Taiwan/1/86(H1N1)

'87-'88 A/Sichuan/2/87(H3N2), B/Victoria/2/87

対象：30-60歳健康者 675-964名

研究デザイン：二重盲検野外試験

ワクチンの有効性：感染関連の Any, Flu-like, Febrile 疾患のプラシーボと比較した際の全シーズンの平均有効率は、一回接種群で 50,48,30, 2回以上接種群で 44,50,43%。ワクチン初回接種群と連続2回以上接種群では有意な効果の差は検出されなかった。

Table 1 Summary of enrollment by study year and volunteer group

Year of study	Number entered	Number (%) evaluable ^a	Number (%) remaining in 1987	Number in group		
				Placebo	First vac	Multivac
1983	675	598 (89)	419 (62)	298	161	139
1984	733	698 (95)	547 (75)	241	172	285
1985	876	830 (95)	706 (81)	253	153	424
1986	985	940 (95)	876 (89)	217	203	520
1987	964	937 (97)	—	145	121	668

^aIncludes only those volunteers that donated pre-vaccination, post-vaccination and post-epidemic blood samples

Table 2 Summary of vaccines and epidemic viruses by study year

Year	Vaccine viruses	Predominant epidemic virus(es)
1983–1984	A/Philippines/2/82 (H3N2) A/Brazil/11/78 (H1N1) B/Singapore/222/79	A/Victoria/7/83 (H1N1) B/USSR/100/83
1984–1985	A/Philippines/2/82 (H3N2) A/Chile/1/83 (H1N1) B/USSR/100/83	A/Philippines/2/82 (H3N2)
1985–1986	A/Philippines/2/82 (H3N2) A/Chile/1/83 (H1N1) B/USSR/100/83	B/Ann Arbor/1/86 [A/Miss./1/85 (H3N2)] ^a
1986–1987	A/Mississippi/1/85 (H3N2) A/Chile/1/83 (H1N1) B/Ann Arbor/1/86 -plus- A/Taiwan/1/86 (H1N1) ^b	A/Taiwan/1/86 (H1N1)
1987–1988	A/Leningrad/360/86 (H3N2) A/Taiwan/1/86 (H1N1) B/Ann Arbor/1/86	A/Sichuan/2/87 (H3N2) B/Victoria/2/87

^aA/Mississippi/1/85 (H3N2) accounted for 11% of influenza viruses isolated in community surveillance during that season

^bThe monovalent supplemental influenza A/Taiwan/1/86 (H1N1) subvirion vaccine was administered in addition to the trivalent whole virus vaccine

Table 3 Geometric mean serum antibody titers 1 month after receipt of a placebo or one or more sequential annual influenza vaccinations

Year ^a	Virus strain ^b	Number of sequential annual influenza vaccinations						
		0	1	2	3	4	5	6
<i>A/H1N1</i>								
1983	Brazil/11/78 (vac)	13 ^c	58	63	—	—	—	—
	Chile/1/83 ^d (epi)	6	26	25	—	—	—	—
1986	Taiwan/1/86 (both)	6	41	31	36	36	34	—
<i>A/H3N2</i>								
1984	Philippines/2/82 (both)	5	22	23	20	—	—	—
1987	Leningrad/360/86 (vac)	6	17	19	12	14	13	18
	Los Angeles/2/87 ^e (epi)	7	19	17	12	13	12	15
<i>Type B</i>								
1983	Singapore/222/79 (vac)	3	10	10	—	—	—	—
	USSR/100/83 (epi)	3	5	4	—	—	—	—
1985	USSR/100/83 (vac)	4	15	20	18	20	—	—
	Ann Arbor/1/86 (epi)	5	11	12	11	10	—	—
1987	Ann Arbor/1/86 (vac)	6	16	15	12	13	13	14
	Victoria/2/87 (epi)	3	7	7	6	6	5	4

^aYear during the fall of which vaccination was given

^bTest virus representative of vaccine strain (vac), epidemic strain (epi) or both vaccine and epidemic strains (both) for the indicated year

^cGeometric mean serum HAI antibody titer for all years except 1985 when serum neutralizing antibody titers were assayed

^dA/Victoria/7/83(H1N1)-like virus

^eA/Sichuan/2/87(H3N2)-like virus

Table 4 Percent of volunteers with the indicated type of prospectively evaluated respiratory and/or systemic illness during influenza epidemic periods according to vaccine group^a

Season	Placebo			First vac			Multivac		
	Any	Flu-like ^b	Febrile	Any	Flu-like	Febrile	Any	Flu-like	Febrile
1983-84	28.2	5.0	5.0	24.8	8.1	6.2	25.2	6.5	3.6
1984-85	23.2	8.3	3.3	25.0	11.6	2.9	23.9	10.5	3.2
1985-86	39.1	14.2	9.1	35.3	11.1	7.2	36.6	14.9	7.3
1986-87	33.2	13.8	6.5	28.6	11.3	4.4	27.3	10.4	3.1 ^c
1987-88	27.6	19.3	9.7	20.7	9.9 ^d	5.8	26.5	14.1	6.9

^aThe number of volunteers in each group for each season is given in *Table 1*

^bModerate or severe lower respiratory and/or systemic illness. [Note that the report of results for the first 2 years of this study (4) also included mild lower respiratory and/or systemic illnesses in the "flu-like" category and hence reported two to three times higher rates]

^cLess than comparable value for placebo group, χ_2 , $P < 0.01$

^dLess than comparable value for placebo group, χ_2 , $P < 0.05$

Table 5 Percent of volunteers with an influenza virus isolate and with infection (isolate and/or serological response) according to vaccine group^a

Virus type season	Virus isolate			Infection ^b		
	Placebo	First vac	Multivac	Placebo	First vac	Multivac
<i>A/H1N1</i>						
1983-84	3.4	2.5 (26)	1.4 (67)	7.4	5.6 (24) ^c	1.4 (81)
1986-87	4.6	2.0 (57)	2.9 (37)	13.8	3.9 (72)	5.2 (62)
<i>A/H3N2</i>						
1984-85	2.9	3.5	1.1 (62)	23.2	8.1 (65)	5.3 (77)
1987-88	4.8	2.5 (48)	3.7 (23)	14.5	7.4 (49) ^d	7.9 (46)
<i>Type B</i>						
1983-84	2.7	1.9 (30)	2.9	8.4	2.5 (70)	3.6 (57) ^d
1985-86	6.3	3.9 (38)	3.8 (40)	14.6	6.5 (55)	6.4 (56)
1987-88	2.1	0.0 (100)	0.6 (71)	5.5	0.0 (100)	3.4 (38) ^c

^aThe number of volunteers in each group for each season is given in *Table 1*. Numbers in parentheses indicate percent reduction compared with the placebo group

^bVirus shedding and/or serum antibody rise; $P < 0.05$ when infection rate in the placebo group is compared with infection rate in vaccinated groups except where indicated

^c $P > 0.10$

^d $P = 0.07$

Table 6 Influenza virus infection rates and effect of number of annual immunizations adjusted for other covariates

Epidemic virus	Year of study	Number of annual immunizations						Odds ratio (95% CI)	P value
		1	2	3	4	5	6		
<i>A/H1N1</i>	1983-84	9/161 (6) ^a	1/64 (2)	—	—	—	—	0.19 (0.02, 1.80)	0.1
	1986-87	8/200 (4)	6/139 (4)	9/146 (6)	7/110 (6)	0/38 (0)	—	1.22 (0.74, 2.01)	0.42
<i>A/H3N2</i>	1984-85	14/172 (8)	9/140 (6)	3/53 (6)	—	—	—	1.29 (0.54, 3.10)	0.57
	1987-88	8/116 (7)	8/175 (5)	7/128 (5)	9/134 (7)	9/102 (9)	5/39 (13)	1.12 (0.82, 1.53)	0.47
B	1983-84	4/161 (2)	2/64 (3)	—	—	—	—	1.38 (0.24, 7.79)	0.72
	1985-86	10/153 (7)	5/158 (3)	7/126 (6)	6/49 (12)	—	—	0.81 (0.50, 1.31)	0.39
	1987-88	0/116 (0)	5/175 (3)	5/128 (4)	4/134 (3)	6/102 (6)	0/39 (0)	1.24 (0.77, 2.02)	0.36

^aNumber/total (percent) infected with indicated virus

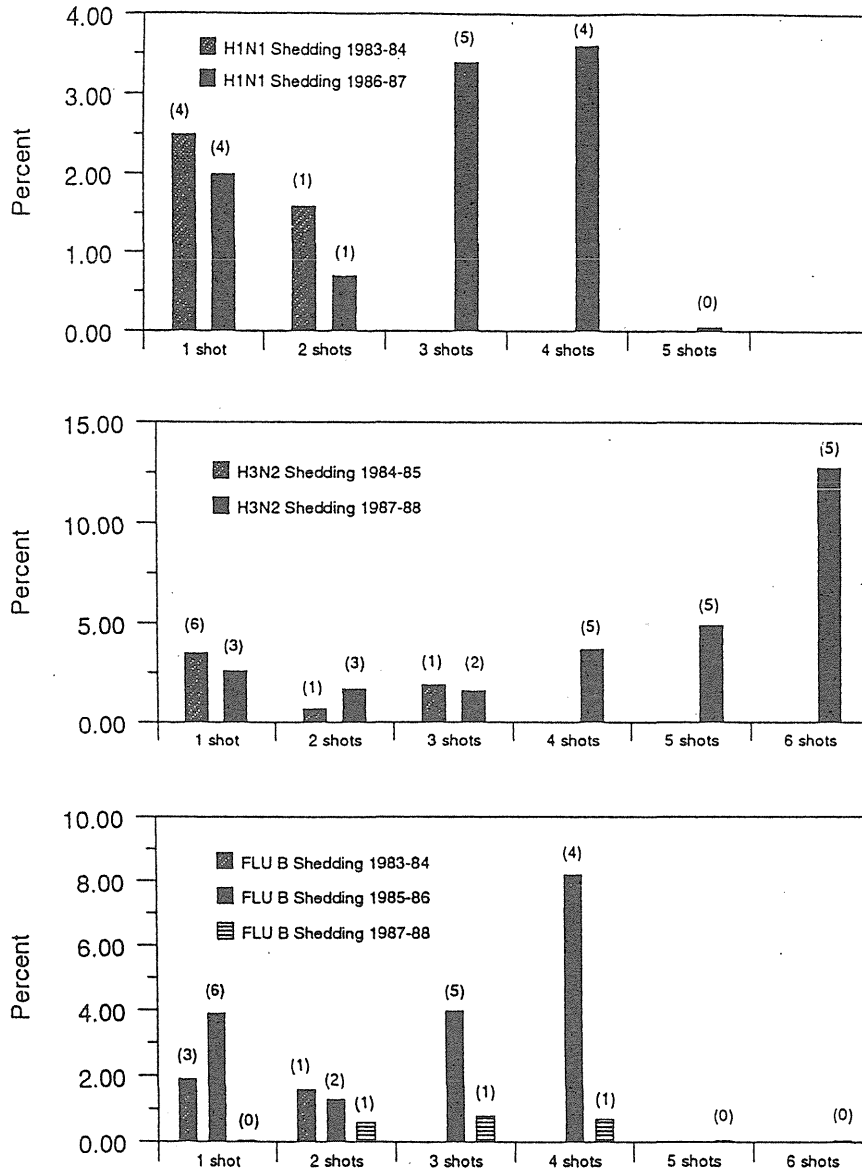


Figure 1 Influenza virus isolation rates according to number of prior annual immunizations. Numbers in parentheses indicate the number of isolates

Table 7 Percent of volunteers with the indicated type of prospectively evaluated, influenza virus infection-associated respiratory and/or systemic illness during periods according to vaccine group^a

Virus type season	Placebo			First vac			Multivac		
	Any	Flu-like ^b	Febrile	Any	Flu-like	Febrile	Any	Flu-like	Febrile
<i>A/H1N1</i>									
1983-84	5.4	2.0	1.7	3.7	1.9	2.5	1.4	0.0	0.0
1986-87	6.9	5.1	2.3	2.5 ^c	2.0	0.5	3.7	1.7 ^c	0.6 ^c
<i>A/H3N2</i>									
1984-85	7.9	4.6	1.7	4.7	3.5	1.7	3.2 ^c	1.1 ^c	1.1
1987-88	9.7	6.9	4.1	5.0	3.3	2.5	6.4	4.3	3.1
<i>Type B</i>									
1983-84	4.0	1.0	0.7	1.9	1.9	1.2	3.6	1.4	1.4
1985-86	9.5	5.9	4.3	5.2	2.5	2.0	5.4 ^c	4.2	2.1
1987-88	2.8	2.8	1.4	0.0	0.0	0.0	2.5	1.2	0.7

^aThe number of volunteers in each group for each season is given in Table 1

^bModerate or severe lower respiratory and/or systemic illness

^cLess than comparable value for placebo group, χ_2 , $P < 0.05$

Journal of Epidemiol Community and Health 1998; 52: 120-125

Is immunizing all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, the Netherlands

Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA.

慢性肺疾患患者への予防接種の臨床効果と経済効果

—オランダ、ユトレヒトの GP ベースの前向きコホート研究からのエビデンス

【要約】

目的：慢性肺疾患全員に対するインフルエンザ予防接種の便益に関する情報が少ないため、本研究は 1995/1996 シーズン A 型インフルエンザの流行期に、GP ベースのコホート研究によって、慢性肺疾患成人患者に対するインフルエンザワクチンの臨床効果及び経済効果を明らかにする。

デザイン：前向きコホート研究。期間：1995 年 10 月～1996 年 3 月。

設定：研究はユトレヒト(オランダ)の約 5 万患者をカバーする GP ネットワークに所属する六つのグループの開業医によって行った。

患者：オランダ GP ガイドラインによりインフルエンザ予防接種が推奨された 18 歳以上の慢性肺疾患患者 1,696 名を電子カルテから抽出した。

結果：合併症(全死因、下気道感染、急性心疾患などを含む)の発生状況からアタック率は約 15% であり、なかでも肺疾患の悪化が最も多かった(13%)。死亡や肺炎、急性心疾患の合併は高齢者に限って見られた。多変数ロジスティック回帰分析の結果から、18～64 歳(1066 名)の接種効果は認められなかったが、65 歳以上(630 名)のグループでは接種によって、合併症の約 50% (CI,17;70%)の減少が見られ、経済効果として、高齢者 1 接種当たり £50 の費用節約が示された。

結論：65 歳以上の慢性肺疾患を有する高齢者の予防接種は費用節約につながるという結果から、該当グループに対するインフルエンザの予防接種は優先すべきである。65 歳以下の慢性肺疾患成人のインフルエンザ予防接種の便益に関しては、更に研究する必要がある。

【方法】

(1) 対象者：ユトレヒト大学の GP ネットワークの六つのグループの 23 診療所の約 5 万患者のカルテから COPD (Chronic obstructive pulmonary disease;慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫)、喘息、悪性気管支/肺新生物、良性気管支/肺新生物、結核、胸膜炎、先天性奇形やその他の呼吸系疾患の患者を抽出したほか、交感神経作用薬、抗喘息剤が処方された潜在患者も抽出した。1696 名の適格者は Dutch College of General Practitioners Guidelines に基づいて、接種群と非接種群に分けた後、書面によって接種群の接種呼びかけを行い、1995 年の第 43～44 週にかけて集団接種を実施した。インフルエンザの流行は 1995 年の第 46 週から始め、11 月～12 月にかけて、A (H3N2) の最大流行ピークが観察され、翌年の 2 月に A (N1H1) による第二の流行ピークが観察された。ワクチン株と流行株の一致度は match well であった。

(2) 統計分析：ベースライン及びアウトカムデータはカルテから収集した。接種群、非接種群の属性に対し単変量分析を行い、カテゴリ変数はカイ 2 乗検定、連続変数は t 検定を用いた。アウトカムは、第 46 週(1995 年)～第 12 週(1996 年)にかけて発生した肺疾患、肺炎、心疾患、心筋梗塞、狭心症の悪化、入院日数と全死因による死亡とした。ワクチン効果に多変量ロジスティック回帰分析を用いて、Mantel Haenszel 加重相対危険度、 $(1-OR) \times 100\%$ で表した。

(3) 経済分析：(i) 社会的立場に立って、直接費用のみを計上した。(ii) 感度分析：ワクチン効果、医療を求める患者数、入院日数などをそれぞれ ±20% の範囲で「好ましいシナリオ」及び「ワーストシナリオ」の二つシナリオの多変数感度分析を行った。

純便益=接種費用－回避された医療費

回避されたケース数=接種者数×非接種群のアタック率×ワクチン効果

【結果】

(1) 1696 名の研究対象者の約 73% が接種を受けた(18 - 64 歳群は 66% 接種; 65 歳以上群 85% は接種)。接種群は非接種群より、①年齢が高い(57 歳 vs 47 歳) ②女性が多い ③疾病基金の加入者

- が多い④COPD、心疾患を有する患者が多い⑤GP 受診回数が多い (Table 1)。
- (2) 合併症の発生率は全体で 15%、主な原因は急性下気道疾患(以下 LRTI とする)(14%)である。なかでも基礎肺疾患の悪化によるものが最も多い(12.7%)。
 - (3) ケース中の死亡割合は 0.5%、心疾患発生率は 1.3%、肺炎発生率は 1.3%とそれほど多くなかった。主たる死因は、心疾患 3 人、肺炎 2 人、気胸・悪液質・腸閉塞 8 人であった。
 - (4) 18 - 64 歳の患者群では死亡は見られなく、急性心疾患や肺炎も稀であった。接種群の合併症発生率は非接種群より少ないが差はそれほどなかった。65 歳以上の患者群において、合併症は比較的多く見られたが、接種群は非接種群より有意に少なかった(21%vs32%) (Table 2)。
 - (5) 多変量分析の結果から、18 - 64 歳の患者群の合併症減少に対するワクチン効果は認められなかった。65 歳以上の患者群では接種により、全ての合併症と急性 LRTI がそれぞれ 50%及び 46%の有意の減少が認められた。心疾患は 57%の減少であったが、統計的有意差が認められなかった。(Table 3)
 - (6) ワクチン効果は 65 歳以上高齢者にしか認められなかったため、経済分析も高齢者に限って行った(Table 4)。当該群の LRTI 及び心疾患による入院割合はそれぞれ 9.2%、45%であった。LRTI の入院日数の中央値は 10 日(5-20 日)、そのなか 1.7%の患者はインテシブ・ケアを要した。心疾患の入院日数の中央値は 14 日(7-60 日)、そのなか 15%の患者はインテシブ・ケアを要した。
 - (7) 感度分析では、LRTI 及び心疾患の予防効果をそれぞれ 26 - 66%、33 - 77%の範囲で変化させ、LRTI の及び心疾患の入院割合をそれぞれ 7.4 - 11%、36 - 54%の範囲で変化させ、平均入院日数をそれぞれ 8 - 12 日、12 - 16 日の範囲で変化させ、結果を見た。平均接種費用を差し引いた結果、高齢者 1 接種あたり、50 ポンド(幅：16 - 101 ポンド)の費用節約となった。

【考察】

- (1) 交絡因子が接種群の合併症になるリスクを非接種群より大きくした可能性が考えられ、結果として、ワクチン効果が過小評価され、18 - 64 歳の患者群に対する接種の便益がはっきりしなくなってしまうことが考えられる。
- (2) 他の先行研究に比べ、18 - 64 歳群の接種率 66%はかなり高いため、
- (3) 研究対象集団の肺疾患の有病率(36/1000)はオランダ全国の登録データ(30-40/1000)に近いことと、交絡因子の調整、更によく訓練された GP による診断のため、誤分類の可能性は極めて少ない。受療行動及び重症度の分類も GP 受診回数によってコントロールを行ったが、調整できない要素もある。理想的な比較は無作為プラシーボ実験が唯一の方法であろう。
- (4) 実験室によるインフルエンザの罹患確認を行わなかったため、ワクチン効果は希釈される可能性があると考えられる。

場所：オランダ中部都市、ユトレヒト。

シーズン：1995/1996 シーズン。

流行株：A(H2N2)、A (N1H1)。

ワクチン株と流行株の一致度： match well。

対象集団：①18～64 歳成人慢性肺疾患患者②65 歳以上慢性肺疾患患者

研究デザイン：前向きコホート研究

主要結果：18～64 歳の接種効果は認められなかったが、65 歳以上に対する接種は合併症が約 50% (CI,17;70%) 減少の臨床効果が見られ、高齢者 1 接種あたり £ 50 節約の経済効果が示された。

要約者コメント：経済分析では「社会的立場」で分析を行う場合、直接費用のほか、生産性費用（すなわち、罹病や死亡によって失われた生産費用なども計上するのが一般的である。

Table 1 Baseline characteristics of study subjects (n=1696). Numbers and percentages (%) are given

Characteristic	Non-vaccinees (n=453)	Vaccinees (n=1243)	p Value
Age category (y)			
18-64	361 (80)	705 (57)	< 0.001
≥ 65	92 (20)	538 (43)	
Sex			
Male	268 (59)	621 (50)	< 0.001
Female	185 (41)	622 (50)	
Health insurance			
Private	191 (42)	406 (33)	< 0.001
Sick fund*	262 (58)	837 (67)	
Lung disease			
Asthma†	282 (62)	595 (48)	< 0.001
COPD‡	171 (38)	648 (52)	
Cardiac comorbidity§			
No	425 (94)	1074 (86)	< 0.001
Yes	28 (6)	169 (14)	
Number of GP visits in previous 12 months			
Low (<3)	383 (85)	923 (74)	< 0.001
High (≥3)	70 (15)	320 (26)	

* Compulsory for patients with income lower than £21.50. † In this category patients with pleurisy, other unspecified neoplasm lung, congenital anomalies, and other diseases of respiratory tract only are included (n=23). ‡ Chronic obstructive pulmonary disease (in this category patients with neoplasm of lar/trac/bron/lung only are included, n=20). § ICPD codes K74-80, K82-84, K93 (see also data collection).

Table 2 Outcome events (in %) by age category and vaccination status

Outcome event	18-64 years*		≥ 65 years†		All ages	
	Vac+	Vac-	Vac+	Vac-	Vac+	Vac-
LRTI/CD/death	12.0	9.7	20.8‡	31.5	15.8	14.1
Low respiratory tract illness (LRTI)						
Exacerbation	10.8	8.6	15.8	22.8	13.0	11.5
Pneumonia	1.1	0.8	1.9	3.3	1.3	1.3
Total LRTI	11.9	9.4	17.7	26.1	14.3	12.8
Cardiac disease (CD)						
Congestive heart failure	0.0	0.3	2.0	3.3	0.9	0.9
Angina pectoris	0.0	0.0	0.6	1.1	0.2	0.2
Myocardial infarction	0.1	0.0	0.2	1.1	0.2	0.2
Total CD	0.1	0.3	2.8	5.4	1.3	1.3

* Based on n=1066. † Based on n=630. ‡ Including the deceased (n=8).

Table 3 Attack rates, crude and adjusted odds ratios (OR), and estimated effectiveness (adjusted %) by age category (n=1696)

Outcome event	Attack rate (%)	Vaccine status	Crude OR (95% CI)†	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted effectiveness* (95% CI)
18-64 years (n=1066)					
LRTI‡/CD§/death	12.0	Vac+	1.28 (0.84, 1.94)	0.95 (0.62, 1.48)	5 (-48, 38)
	9.7	Vac-			
LRTI	11.9	Vac+	1.30 (0.85, 1.98)	0.97 (0.63, 1.52)	3 (-52, 37)
	9.4	Vac-			
CD	0.1	Vac+	NA	NA	NA
	0.3	Vac-			
≥ 65 years (n=630)					
LRTI‡/CD§/death	20.8	Vac+	0.57 (0.35, 0.93)	0.50 (0.30, 0.83)**	50 (17, 70)
	31.5	Vac-			
LRTI	17.7	Vac+	0.61 (0.36, 1.01)	0.54 (0.32, 0.93)***	46 (7, 68)
	26.1	Vac-			
CD	2.8	Vac+	0.50 (0.18, 1.41)	0.43 (0.15, 1.24)	57 (-24, 85)
	5.4	Vac-			

NA = not available. Numbers too small to construct a valid model. * Regression equation: outcome = $\beta_0 + \beta_1$ (vaccine status) + β_2 (n, previous consultations) + β_3 (underlying lung disease) + β_4 (cardiac comorbidity). † 95% confidence intervals. ‡ Low respiratory tract illness, including exacerbations and pneumonia. § Cardiac disease, including acute congestive heart failure, myocardial infarction and angina pectoris. ** Adjusted Mantel-Haenszel weighted relative risk 0.62 (95% CI 0.45, 0.86); variable GP visits dichotomised (<3, ≥3) for stratification. *** Adjusted Mantel-Haenszel weighted relative risk 0.63 (95% CI 0.43, 0.91).

Table 4 Estimated direct costs (savings) associated with influenza vaccination per 100 vaccinated patients with chronic pulmonary disease (≥ 65 years) in the Netherlands

Outcome variable	Estimated costs (in £)
Vaccination (£12.50 per vaccination)	1250
Medical care avoided for respiratory disease*	
Hospital stay	1848
Intensive care	328
Medical care avoided for cardiac disease†	
Hospital stay	3259
Intensive care	821
Net total savings	5007

* Based on 11 days hospital stay ($100 \times 0.261 \times 0.46 \times 0.092 \times 10$) and 0.4 days intensive care ($100 \times 0.261 \times 0.46 \times 0.015 \times 2$) for LRTI per 100 vaccinees avoided. † Based on 19.4 days hospital stay ($100 \times 0.054 \times 0.57 \times 0.45 \times 14$) and 1 day intensive care ($100 \times 0.054 \times 0.57 \times 0.15 \times 2$) for CD per 100 vaccinees avoided.

Vaccine 1998; 16: 893-898

Field investigation of influenza vaccine effectiveness on morbidity.

Carrat F, Tchet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ.

インフルエンザ発症に対するインフルエンザワクチンの有効性に関する実地調査

【要約】

一般住民におけるインフルエンザワクチンの有効性を対応のある症例対照研究で検討した。35人の家庭医を感染性疾患で受診した患者610名(症例)から検体を採取し、168人(28%)がインフルエンザ陽性であった。インフルエンザ様疾患の罹患率が高いこととワクチンの様々な予防効果が期待されることを考慮するため対照群を2種選択した。対照群1は症例と同じ週に受診した患者でインフルエンザ流行時期から受診まで期間を通して発症のない者から年齢と性を合わせて、対照群2は流行終了後にインフルエンザ様症状の有無は問わずに年齢と性を合わせて選択した。これらからワクチンの効果の上限と下限が得られる。慢性疾患やインフルエンザ曝露を調整しインフルエンザ陽性症例と対応する対照で検討すると、ワクチンのインフルエンザ抑制効果は対照群1で68%(95%CI: 10-80%)、対照群2で53%(95%CI: -19-82%)であった。また、ウイルス分離できなかった症例で検討すると、それぞれ31%(95%CI: -17-59%)、12%(95%CI: -47-47%)であった。ワクチンの効果はワクチン株が野生株と等しいH3N2型で最も高かった。インフルエンザワクチンは一般住民のインフルエンザ発症を抑制できることが示唆された。

【はじめに】

インフルエンザワクチンのインフルエンザによる死亡の抑制効果については確立しており、無作為化臨床試験(RCT)でもワクチンにより発症率が抑制されることも確認された。しかし、RCTでは慢性疾患を有するものが対象に含まれていないため、得られた結果を一般化するには問題が残る。

【方法】

対象: 1995-1996年の冬、パリの35人の家庭医を受診した住民において対応のある症例対照研究を行った。症例は上気道感染、下気道感染、インフルエンザ様症状、38度以上の熱(他の明らかな感染症がないもの)のうち1つ以上が最低36時間以上続くもので、1歳未満は除いた。鼻腔、咽頭の粘膜ぬぐい液、詳細な質問票(症状、流行以前の症状の有無、喫煙、インフルエンザワクチン接種歴、慢性疾患、家族の症状や治療)が収集され、12時間以内に研究室に送られ、検体は免疫染色とRT-PCRで解析された。対照群は2種選択し、対照群1は症例の受診後1週間以内に受診した者で、インフルエンザ流行開始から受診までの期間にインフルエンザ様症状を呈していない者から性と年齢階級(1-4歳、5-19歳、20-64歳、65-74歳、75歳以上)を一致させて選択し、観察開始から受診までの観察人年あたりの累積罹患率比(IDR)を用いてワクチンの効果(VE)を表した($VE(\%)=(1-IDR)\times 100$)。対照群2は流行終了後に性・年齢階級を合わせて選択し(流行期間のインフルエンザ様症状の有無は不問)、ケースコホートの手法で症例群の収集された集団でのワクチンの接種の相対危険から直接VEを求めた($VE(\%)=(1-RR)\times 100$)。フランスのワクチン接種率の情報も収集。解析方法: 対応のある2値変数はマクネアーの検定、2値以上の変数はスチュアート・マクスウェルのZ検定、数値変数は対応のあるt検定、国のワクチン接種率との比較はマンテルヘンツェルのZ検定、粗有効率はマンテルヘンツェル法、多変量解析はロジスティック回帰モデル(年齢、性を調整)。過去3年間の定期的なワクチン接種と、ワクチン接種と年齢の交互作用についても検討。

【結果】

- 1) 610名の症例のうち168名(27.5%)はインフルエンザ陽性で、158例がA型(うち62例(39%)はH3N2型、49例(31%)はH1N1型)、10例がB型。
- 2) 対照群1,2ともに平均年齢、ワクチン接種率、過去3年間のワクチンの定期的な接種、慢性疾患

の割合が症例群より高く、対照群 2 は女性が多かった。受診以前に家族にインフルエンザ様の症状のあったものの割合は、症例群で対照群 1 よりも高く、対照群 2 の全期間での同割合は同程度。流行期間と冬以前のインフルエンザ様症状を有するものの割合は、症例群と対照群 1,2 で差はなかった。(表 1)

- 3) ワクチン接種率は、症例群、対照群 1,2 いずれも年齢が高くなるほど高かった。(表 2)
- 4) 対照群 1 から求めたワクチンの有効性は、インフルエンザ陽性の症例に対しては 68% (95%CI : 10%-88%) と統計学的に有意だったが、インフルエンザ陰性の症例に対しては 31% (95%CI:-17%-59%) と有意でなかった。(表 3)
- 5) 対照群 2 から求めたワクチンの有効性は、インフルエンザ陽性の症例では 53% (95%CI : -19%-82%)、陰性の症例では 12% (95%CI : -47%-47%) と、ともに有意でなかった。(表 4)
- 6) 定期的なワクチン接種と、ワクチン接種と年齢との間には有意な交互作用はみられなかった。
- 7) ウイルス型別にワクチンの有効性を評価すると、H3N2 型には対照群 1 で 80% (95%CI:9%-96%)、対照群 2 で 78% (95%CI:-3%-95%)、H1N1 型には、それぞれ 40% (95%CI:-15%-86%)、50% (95%CI:-66%-85%) であった。

【考察】

- 1) ワクチンのインフルエンザ抑制効果は対照群 2 での評価は統計学的に有意でなかったが検出力不足と考えられ、また傾向は対照群 1 の推定値と同様であった。これらの 2 つの推定値はワクチン有効性の推定値の上限と下限にあたり、平均 60%の有効率と考えられる。この値は RCT の値 (60%から 70%)からみて妥当である。
- 2) ワクチンの効果はインフルエンザ陰性の症例で低くかつ有意でなく、さらにワクチンの効果は H3N2 型のウイルスに対して高いという結果は、ワクチンへの曝露とインフルエンザ罹患の因果関係を示すと考えられる。
- 3) 定期的なワクチン接種と罹患に有意な関連はみられず、この分野の他の研究からの結果と相反していた。
- 4) 従来、症例対照研究はまれな疾患のリスク評価を行うが、インフルエンザ様症状の有病率は高いため、今回、対照群を 2 種類設定し、結果の妥当性を高めた。対照群 1 ではインフルエンザ様症状の発症までの期間を合わせ、対照群 2 のワクチン接種率が国の接種率と差がないことを確認し、選択バイアスがないことを示した。
- 5) 症例群でのインフルエンザ陽性の割合はサーベイランスや RCT のプラセボ群のインフルエンザ発症者の割合と等しく妥当といえる。また、検体を 3 つ採取し、ウイルス学的検討も何種類か行い診断を確かなものにできた。
- 6) ウイルス学的診断結果はブラインドで収集し情報バイアスを防いだ。対照群が慢性疾患のためワクチンを接種していることによるワクチンの効果の過大評価を防ぐため慢性疾患の有無を、家族にインフルエンザ様症状があるとインフルエンザ発症リスクが高くなりワクチンの効果に影響を与えるので家族の症状の有無を調整した。

場所：フランス（パリ）、シーズン：1995 年 11 月 29 日・1996 年 1 月 26 日、

流行株：A/Johannesburg/33/94(H3N2)、ワクチン株：H3N2、一致度：不明

対象集団：研究協力者である 35 人の家庭医を受診した地域住民

研究デザイン：対応のある症例対照研究。対照群は、性・年齢階級・発症までの期間を合わせたものと流行終了後に性・年齢階級をあわせたものの 2 種類。

主要結果：ワクチンはインフルエンザの 53%から 68%、インフルエンザ様症状の 12%から 31%を抑制すると推定され、その効果はワクチン株が野生株と等しい H3N2 型で 78%から 80%と最も高かった。コメント：対象は家庭医受診者なので一般住民を完全には代表していないが、流行終了後に集めた対照群（インフルエンザ発症の有無は問わない）のワクチン接種率が国の値と差が無いことから、一般住民での評価とみなしているのだろう。

Table 1 Description of case and control groups

	Cases (n = 610) n (%)	Group 1 controls (n = 610) n (%)	p*	Group 2 controls (n = 610) n (%)	p*
Age					
1-4 years	14 (2.3)	11 (1.8)	NS ^a	14 (2.3)	<0.05
5-19 years	73 (12.0)	62 (10.2)		78 (12.8)	
20-64 years	471 (77.2)	481 (79.0)		462 (75.7)	
65-74 years	29 (4.8)	30 (4.9)		28 (4.6)	
over 75 years	23 (3.8)	26 (4.3)		28 (4.6)	
Sex					
Male	255 (41.8)	255 (41.8)	NS	240 (39.3)	<0.01
Female	355 (58.2)	355 (58.2)		370 (60.7)	
Influenza vaccination before the epidemic period (yes)	53 (8.7)	99 (16.2)	<0.0001	80 (13.1)	<0.01
Influenza vaccination during the preceding winter (yes)	60 (9.8)	89 (14.6)	<0.01	81 (13.3)	<0.05
Influenza vaccination habits					
Never	487 (79.8)	461 (75.6)	<0.001	460 (75.5) ^b	<0.05
Irregularly	85 (13.9)	77 (12.6)		88 (14.5)	
Regularly (3 consecutive years)	38 (6.2)	72 (11.8)		61 (10.0)	
Influenza-like illness case at patient's home (yes)	202 (33.1) ^c	111 (18.2) ^c	<0.0001	181 (29.7)	^d NS
Influenza-like illness before the epidemic period (yes)	82 (13.4)	88 (14.4)	NS	78 (12.8)	NS
Influenza-like illness during the preceding winter (yes)	171 (28.0)	167 (27.4)	NS	156 (25.6)	NS
Chronic disease (yes)	107 (17.6)	172 (28.2)	<0.0001	163 (26.7)	<0.0001
Tobacco use (yes)	205 (33.6)	207 (33.9)	NS	219 (35.9)	NS

*p-Values of matched-comparison with cases; ^aNS, not significant; ^bone patient missing; ^cduring the week before the consultation; ^dduring the entire epidemic period

Table 2 Levels of vaccine coverage in each group according to age

Age (years)	Cases (n = 610) vaccinated/total (%)	Group 1 controls (n = 610) vaccinated/total (%)	Group 2* controls (n = 610) vaccinated/total (%)	French national survey on vaccine coverage (n = 5181) vaccinated/total (%)
< 15	0/62 (0)	0/53 (0)	0/61 (0)	—
15-24	4/101 (4)	3/59 (5)	0/71 (0)	44/881 (5)
25-34	11/188 (6)	14/150 (9)	12/150 (8)	65/933 (7)
35-49	6/140 (4)	17/187 (9)	11/156 (7)	140/1399 (10)
50-64	12/67 (18)	23/105 (22)	22/116 (19)	226/984 (23)
65-69	4/16 (25)	6/16 (38)	3/11 (27)	131/311 (42)
70-74	5/13 (38)	12/14 (86)	12/17 (71)	163/259 (63)
> 75	11/23 (48)	24/26 (92)	20/28 (71)	286/414 (69)

*p-value of comparison with the national survey, 0.20

Table 3 Multivariate analysis of factors associated with medically-attended infectious syndrome^a, stratified by virological isolates: comparison with control group 1

		Influenza positive 168 matched pairs			Influenza negative 442 matched pairs		
		n	Crude IDR ^b	Adjusted-IDR (95%CI) ^c	n	Crude IDR	Adjusted-IDR (95%CI)
Chronic disease (yes)	cases	26	0.49	0.62 (0.33-1.17)	81	0.51	0.63 (0.43-0.92)
	controls	45			127		
Influenza-like illness case at home during the week before the consultation (yes)	cases	60	2.56	2.33 (1.31-4.14)	142	2.31	2.09 (1.47-2.97)
	controls	32			79		
Vaccination (yes)	cases	13	0.20	0.32 (0.12-0.90)	40	0.48	0.69 (0.41-1.17)
	controls	33			66		

^aConsultation with symptoms that had lasted for fewer than 36 hours with one or more of: upper or lower respiratory tract infectious syndrome, influenza-like illness, fever greater than 38°C with no other apparent infectious syndrome. ^bIDR, incidence density ratio; ^cCI, confidence interval

Crude IDR were estimated on matched-set by the Mantel-Haenszel method

Adjusted IDR were estimated using conditional logistic regression model (adjusted on age, and the other variables presented in the table). Vaccine effectiveness can be estimated by $(1 - IDR) \times 100$

Table 4 Multivariate analysis of factors associated with medically-attended infectious syndrome^a, stratified by virological isolates: comparison with control group 2

		Influenza positive 168 matched pairs			Influenza negative 442 matched pairs		
		n	Crude RR ^b	Adjusted RR (95%CI) ^c	n	Crude RR	Adjusted RR (95%CI)
Chronic disease (yes)	cases	26	0.50	0.98 (0.49-1.95)	81	0.57	0.66 (0.46-0.95)
	controls	43			120		
Influenza-like illness case at home ^d (yes)	cases	60	1.79	1.64 (0.95-2.82)	142	1.02	0.98 (0.73-1.31)
	controls	41			120		
Vaccination (yes)	cases	13	0.38	0.47 (0.18-1.19)	40	0.67	0.88 (0.53-1.47)
	controls	26			54		

^aConsultation with symptoms that had lasted for fewer than 36 hours with one or more of: upper or lower respiratory tract infectious syndrome, influenza-like illness, fever greater than 38°C with no other apparent infectious syndrome. ^bRR, relative risk; ^cCI, confidence interval; ^dduring the week before the consultation for the case, during the entire epidemic period for the control
Crude RR were estimated on matched-set by the Mantel-Haenszel method
Adjusted RR were estimated using conditional logistic regression model (adjusted on age, sex and the other variables presented in the table). Vaccine effectiveness can be estimated by $(1 - RR) \times 100$

Archives of Internal Medicine 1999; 159: 182-188

Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies.

Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, Westendorp RG, Osterhaus AD

毎年ワクチン連続接種のインフルエンザに対する予防効果—血清学的研究およびフィールド研究のメタアナリシス

【要約】

背景: インフルエンザのワクチン接種は毎年おこなうよう推奨されている。前年のワクチン接種はワクチン接種の効果を減少させるとの指摘がある。

目的: 毎年ワクチン接種することによりワクチンのインフルエンザ予防の効果を下げかどうかを調べる。

方法: MEDLINE から 1966~1997 年までの論文選択。フィールド研究でのエンドポイントはインフルエンザ関連死亡とした。血清学的研究でのエンドポイントは血球凝集抑制力価の上昇とした。メタアナリシスでは一回接種および毎年接種の予防率の差を対象とした。

結果: 7 フィールド研究 (13 トライアル) で一回接種と毎年接種の効果同じ。10 トライアル、5117 人をメタアナリシス。pooled protection-rate difference 1.1% (95%CI -0.2% to 2.4%) 一回接種と毎年接種の間で差なし。12 血清学的研究 (53 トライアル) では 9 トライアルが一回接種の方がよい、7 トライアルが毎年接種の方がよい、その他は差なしであった。52 トライアル、12341 人をメタアナリシス。pooled protection-rate difference 1.7% (95%CI -1.3% to 4.8%) 一回接種と毎年接種の間で差なし。

考察: 毎年インフルエンザワクチンを接種することによる予防効果の減少は見られなかった。毎年のワクチン接種は阻止すべきではない。

【目的】

インフルエンザのワクチン接種においては毎年接種が推奨されている。その理由としてインフルエンザの抗原特性が頻繁に変化すること、ワクチン接種後に抗体価が減少していくことがある。Hoskins らはワクチン接種を繰り返すことにより、ワクチンの効果が減少すると主張している。この問題ははっきりしないまま残されてきた。本研究では 30 年間のフィールド研究、血清学的研究をメタアナリシスすることにより、ワクチン接種を繰り返すことがワクチンの効果を減少させるかどうか検討した。

【方法】

文献検索: MEDLINE データベースにおいて 1966-1997 年の範囲で influenza, vaccine, vaccination のキーワードを使い、検索を行った。検索は Human studies、言語を English, Dutch, German, French, Spanish, Italian, Russian に限定した。この結果 2391 論文が選択された。つづいてタイトルとアブストラクトを評価し、431 論文を選択した。フィールド研究ではインフルエンザ関連死亡のデータがあるものを採用した。血清学的研究ではワクチン接種前後 2 回の血液検査をおこなっているものを採用した。

計算： トライアルごとに以下の計算をおこなった。

field protection-rate difference field PRD=(Sf/Ns - Mf/Nm)*100

serologic protection-rate difference serologic PRD=(Ss/Ns - Ms/Nm)*100

メタアナリシスには fixed effects model, random effects model を使用した。計算には Meta-Analyst version 0.991/1997 を使用した。有意水準は 5%とした。

【結果】

フィールド研究： 7論文が選択された(table1)。13 流行、7355 人が含まれる。メタアナリシスを 10 トライアル 5117 人におこなった(table2)。pooled field PDR 1.1% (95%CI -0.2% to 2.4%)であった。一回接種と毎年接種の間で差は見られなかった。

血清学的研究： 12 論文が選択された(table3)。53 トライアル、12468 人が含まれる。52 トライアルについてメタアナリシスをおこなった(table4)。Pooled serologic PRD 1.7%(95%CI -1.3% to 4.8% random effects model), 0.8%(95%CI -0.4% to 1.9% fixed effects model)であった。一回接種と毎年接種の間で差は見られなかった。

【考察】

1.インフルエンザワクチンの毎年接種はフィールド研究でも、血清学的研究でも効果を減少させるというものではなかった。Hoskins らが主張する、毎年接種が効果を減らすということは立証されなかった。

2.血清学的研究ではメタアナリシスの結果は差がないものであったが、個々のスタディではバラエティのある結果であった。血清学的研究でばらつきがあるのは良く知られていることである。HI titer は真の予防をするための代替マーカーであり、他の因子も多く影響しているためである。

3.一方で HI titer の測定方法をラボ間で標準化する必要がある。また解析時に前回のワクチン接種による効果を考慮する必要もある。

4.この 20 年間 Hoskins パラドックスはワクチン接種に疑問を投げかけてきた。彼らの結果はスタディデザインの欠点により争点となった。Hoskins パラドックスは Hoskins のデータそのものから実証できないものである。

5.他に vaccine-related reaction や adverse event のような関連のある問題も考えられる。しかし、このような差はないという報告もある。不活性化インフルエンザワクチンは安全で毎年使用も容認できることが明らかとなった。

研究場所：全世界

シーズン：1971-1993

流行株：A-H3N2 A-H1N1 B

研究デザイン：メタアナリシス

主要結果：フィールド研究のメタアナリシスの結果、毎年接種と一回接種の間にワクチン有効性の差は見られなかった。血清学的研究のメタアナリシスの結果も同様であった。

要約者のコメント：ここ 20 年争点になってきた Hoskins パラドックスを否定する論文。

Table 1. Seven Field Studies of Influenza Vaccination

Article No.	Reference	Study Group, Age Range, y	Vaccine Type*	End Point (Case Definition)†	Season of Outbreak	Influenza Subtype	No. of Vaccinations‡
F-1	Hoskins et al, ²⁰ 1973§	Boarding-school residents, 11-19	WV	Laboratory-confirmed ILI	1972-1973	A-H3N2	384
F-2	Hoskins et al, ¹⁹ 1976	Boarding-school residents, 11-19	WV	Laboratory-confirmed ILI	1973-1974	A-H3N2	169
F-3	Treanor et al, ²¹ 1992¶	Nursing-home residents, ≥65	SPL	Laboratory-confirmed ILI	1987-1988 to 1989-1990	A-H3N2	95
F-4	Govaert et al, ²² 1994#	Ambulatory elderly, 60-91	SPL	Laboratory-confirmed ILI	1991-1992	A-H3N2	918
F-5	Morio et al, ²³ 1994**	School children	NG	Clinical ILI	1989-1990 to 1991-1992	A-H3N2 A-H1N1	1619
F-6	Ahmed et al, ²⁴ 1995††	Mostly elderly	NG	Influenza-related death †	1989-1990	A-H3N2	235
F-7	Keitel et al, ²⁵ 1997‡‡	Healthy adults	WV	Laboratory-confirmed ILI	A, 1983-1984 B, 1983-1984 C, 1984-1985 D, 1985-1986 E, 1986-1987 F, 1987-1988 G, 1987-1988	A-H1N1 B A-H3N2 B A-H1N1 A-H3N2 B	300 300 457 577 723 789 789

*WV indicates whole virus; SPL, split; and NG, not given.

†ILI indicates influenza-like illness.

‡Total number of subjects with single vaccination and multiple vaccinations; multiple count allowed.

§A 3-year vaccination campaign and an influenza outbreak in the third year.

||Continuation of the previous vaccination campaign for a fourth year with a mixed outbreak (influenza A and B). Data on the influenza A outbreak were derived from Hoskins et al.⁴ Data on the influenza B outbreak could not be used because the study design did not provide a multiple-vaccination group.

¶Comparison of the efficacy of inactivated influenza vaccine only with inactivated influenza vaccine and with intranasal live attenuated influenza vaccine. Subgroups included here comprised subjects who had been immunized with inactivated vaccine only either twice (multiple vaccination) or once (single vaccination) before an outbreak of natural influenza A. Subgroups vaccinated also with live vaccine were not considered. The authors cumulated the observations of 3 influenza A-H3N2 outbreaks.

#A vaccination campaign and consecutive influenza outbreak. Two other articles describing the same study (Govaert et al^{26,25}) did not use this case definition.

**A 3-year vaccination campaign. Incidences of ILI (not laboratory-confirmed) were recorded by questionnaire.

††A case-control study of influenza-related death. See also discussion by Mühlemann and Weiss.²⁷

‡‡A prospective study covering 5 influenza seasons. In 2 seasons (1983-1984 and 1987-1988), 2 different influenza subtypes circulated within the study group. These outbreaks were treated here as 2 independent events per season.

Table 2. Meta-analysis of 10 Field Trials

Trial*	Numbers†				Rate Differences‡
	N _s	S _i	N _m	M _i	fPRD
					(95% Confidence Interval)
F-2	125	121	44	39	8.2 (-1.7 to 18.0)
F-3	59	50	36	31	-1.4 (-15.9 to 13.2)
F-4	800	709	118	102	2.2 (-4.4 to 8.7)
F-7A	161	155	139	137	-2.3 (-5.8 to 1.2)
F-7B	161	158	139	134	1.7 (-2.0 to 5.5)
F-7C	172	164	285	276	-1.5 (-5.2 to 2.3)
F-7D	153	145	424	401	0.2 (-3.9 to 4.3)
F-7E	203	198	520	501	1.2 (-1.5 to 3.9)
F-7F	121	115	668	625	1.5 (-2.8 to -5.8)
F-7G	121	121	668	651	2.5 (0.9 to 4.2)
Pooled fPRD§	1.1 (-0.2 to 2.4)

*The numbers given to the trials refer to the article numbers in Table 1.

† N_s and N_m indicate number of vaccinated subjects after single (S) or multiple (M) vaccination; S_i and M_i, number of protected subjects after exposure.

‡fPRD indicates field protection rate difference. Data are given as percentages.

§Ellipses indicate not applicable. Homogeneity statistic: N_{total} = 51117; $\chi^2 = 10.66$; P = .30.

Table 3. Twelve Serologic Studies of Influenza Vaccination

Article No.	Reference	Age Range, y	Study Design (Years) ^a	Numbers			Vaccine Type ^b	HI Threshold ^c
				Relevant Years	Vaccine Components	Separate Trials		
S-1	Howells et al, ²⁸ 1975 ^d	>61	Cohort (1971-1973)	2	2	4	WV	10
S-2	Powers et al, ²⁹ 1984 ^e	18-65	Cohort (1981-1982)	1	3	3	WV	40
S-3	Kaifel et al, ⁵ 1988 ^f	30-60	Cohort (1983-1985)	2	3	6	WV	32
S-4	Peters et al, ³⁰ 1988 ^g	70-96	1 year (1985)	1	1	1	WV	32
S-5	Gross et al, ³¹ 1989 ^h	60-91	1 year (1986)	1	3	3	SPL	40
S-6	Beyer et al, ³² 1990 ⁱ	18-84	1 year (1987)	1	3	3	WV	100/200
S-7	McElhaney et al, ³³ 1993 ^j	22-85	1 year (1990,1991)	2	3	6	WV, SPL	40
S-8	Glathe et al, ³⁴ 1993 ^k	Adults	1 year (1991)	1	3	3	SPL	40
S-9	Govaert et al, ³⁵ 1994 ^l	60-91	1 year (1991)	1	3	3	SPL	100/200
S-10	Pyhälä et al, ³⁶ 1994 ^m	25-57	Cohort (1990-1992)	2	3	6	SPL	40
S-11	Beyer et al, ³⁷ 1996 ⁿ	18-98	Cohort (1986-1989)	3	3	9	SU, WV	40 100/200
S-12	de Bruijn et al, ³⁸ 1997 ^o	18-82	Cohort (1990-1993)	2	3	6	SU	100/200

^aCohort indicates study during several years with new entries in consecutive years; 1 year, a single study with known vaccination history of the previous year.

^bWV indicates whole virus; SPL, split; and SU, subunit.

^cThreshold to identify subjects with high ("protective") hemagglutination-inhibition (HI) titers.

^dNumbers of new entries and of revaccinated subjects were derived from Table 1 (total) and protection rates from Table 2 of the article (1972: A [H/K] 68 and B; 1973: A [42/72] and B).

^eStudy subjects were immunized up to 3 times with time intervals of 6 months. Data are estimated from Figures 1 and 2 of the article, with "2nd vaccination group A" (Figure 1) as multiple-vaccinations group and "1st vaccination group B" (Figure 2) as single-vaccination group.

^fData are derived from Tables 1 and 2 of the article.

^gInformation on the effect of previous vaccination was given for the influenza B vaccine component but not for the influenza A components.

^hData are derived from Table 3 of the article. Data on a smaller group receiving also A-Taiwan-1-86 (H1N1) 1 month later are not included.

ⁱData on the effect of previous vaccinations are presented as "mean fold increase." Original raw data have been reanalyzed.

^jDiscrimination between previously unvaccinated and vaccinated subjects was possible through original raw data (provided by Janet E. McElhaney, MD, PhD).

^kFive groups of young and elderly adults with different proportions of previous vaccinations were studied. The authors did not perform a statistical analysis on the effect of previous vaccination through the study groups. Data are derived from Tables 2 to 4, with "Group A" (not previously vaccinated subjects; mean age, 28 years) as the single-vaccination group and "Group E" (95% previously vaccinated; mean age, 80 years) as the multiple-vaccinations group. An age bias cannot be excluded.

^lData are derived from Table 3 (prevaccination and postvaccination protection rates for B-Panama-45-90 exchanged). Data on the second B strain (B-Beijing-1-87) are not included.

^mData are estimated from Figure 2, with "group 1" as multiple-vaccinations group and "group 2" as the single-vaccination group in 1991 and "group 1" and "group 2" (pooled) as multiple-vaccinations group and "group 3" as single vaccination group in 1992. Calculations are based on data for A-Beijing-353-89 (H3N2), A-Finland-164-91 (H1N1), and B-Yamagata-16-88.

ⁿThree cohort studies in young and elderly adults were pooled by year. Data are derived from Figure 1.2 in the article by Beyer et al³⁷ and controlled by available raw data.

^oFor 1991 and 1992, subjects with single vaccination could be compared with those with multiple vaccinations.

Table 4. Meta-analysis of 52 Serologic Trials of Influenza Vaccination

Trial No.	Vaccine Subtype	Numbers*				Rate Differences†
		N _S	S _S	N _M	M _S	sPRD (95% Confidence Interval)
S-1A	A-H3N2	123	89	134	103	-4.5 (-15.2 to 6.1)
	B	123	63	134	44	18.4 (6.5 to 30.3)
S-1B	A-H3N2	183	181	257	257	-1.1 (-2.9 to 0.7)
	B	183	143	257	234	-12.9 (-19.8 to -6.0)
S-2	A-H3N2	35	34	26	23	8.7 (-4.8 to 22.1)
	A-H1N1	35	30	26	24	-6.6 (-22.1 to 8.9)
	B	35	34	26	24	4.8 (-6.8 to 16.5)
S-3A	A-H3N2	167	78	142	64	1.6 (-9.5 to 12.8)
	A-H1N1	168	148	148	129	0.9 (-6.3 to 8.2)
	B	168	35	148	19	8.0 (-0.2 to 16.2)
S-3B	A-H3N2	168	79	289	116	6.9 (-2.5 to 16.3)
	A-H1N1	173	107	287	149	9.9 (0.7 to 19.2)
	B	173	9	288	6	3.1 (-0.6 to 6.8)
S-5	A-H3N2	27	18	113	76	-0.6 (-20.4 to 19.2)
	A-H1N1	27	18	113	64	10.0 (-10.0 to 30.0)
	B	27	20	113	82	1.5 (-17.0 to 20.0)
S-6	A-H3N2	65	31	41	16	8.7 (-10.6 to 27.9)
	A-H1N1	65	21	41	11	5.5 (-12.2 to 23.2)
	B	65	26	41	8	20.5 (3.5 to 37.5)
S-7A	A-H3N2	16	11	9	6	2.1 (-36.2 to 40.4)
	A-H1N1	16	8	9	5	-5.6 (-46.2 to 35.1)
	B	17	8	9	2	24.8 (-11.2 to 60.9)
S-7B	A-H3N2	28	7	24	3	12.5 (-8.3 to 33.3)
	A-H1N1	28	8	24	7	-0.6 (-25.3 to 24.1)
	B	28	1	24	2	-4.8 (-17.8 to 8.3)
S-8	A-H3N2	34	29	58	58	-14.7 (-27.0 to -2.4)
	A-H1N1	34	27	58	56	-17.1 (-31.5 to -2.8)
	B	34	31	58	56	-5.4 (-16.0 to 5.2)
S-9	A-H3N2	788	552	118	61	18.4 (8.8 to 27.9)
	A-H1N1	788	370	118	24	26.6 (18.6 to 34.7)
	B	788	402	118	44	13.7 (4.3 to 23.1)
S-10A	A-H3N2	9	7	24	17	6.9 (-25.7 to 39.6)
	A-H1N1	9	8	24	21	1.4 (-23.0 to 25.8)
	B	9	7	24	19	-1.4 (-33.0 to 30.3)
S-10B	A-H3N2	12	10	33	28	-1.5 (-25.9 to 22.9)
	A-H1N1	12	11	33	28	6.8 (-13.0 to 26.7)
	B	12	10	33	25	7.6 (-18.1 to 33.2)
S-11A	A-H3N2	124	88	291	258	-17.7 (-26.5 to -8.9)
	A-H1N1	124	80	291	185	0.9 (-9.1 to 11.0)
	B	124	86	291	197	1.7 (-8.1 to 11.4)
S-11B	A-H3N2	157	106	271	199	-5.9 (-14.9 to 3.1)
	A-H1N1	157	82	271	125	6.1 (-3.7 to 15.9)
	B	157	104	271	132	17.5 (8.0 to 27.0)
S-11C	A-H3N2	105	58	171	99	-2.7 (-14.7 to 9.4)
	A-H1N1	105	55	171	77	7.4 (-4.8 to 19.5)
	B	105	40	171	50	8.9 (-2.7 to 20.4)
S-12A	A-H3N2	97	65	58	45	-10.6 (-24.8 to 3.7)
	A-H1N1	97	30	58	22	-7.0 (-22.5 to 8.5)
	B	97	61	58	39	-25.4 (-38.0 to 12.9)
S-12B	A-H3N2	64	44	77	68	-19.6 (-33.0 to -6.1)
	A-H1N1	64	38	77	28	23.0 (6.9 to 39.1)
	B	64	30	77	55	-24.6 (-40.4 to -8.7)
Pooled sPRD					1.7 (-1.3 to 4.8)	
Homogeneity statistic					N _{total} = 12341; χ^2_{51} = 207.5; P < .001	
A-H3N2: Pooled sPRD					-1.7 (-6.3 to 2.9)	
Homogeneity statistic					N _{total} = 4338; χ^2_{17} = 52.6; P < .001	
A-H1N1: Pooled sPRD					4.8 (-1.3 to 11.0)	
Homogeneity statistic					N _{total} = 3651; χ^2_{15} = 49.0; P < .001	
B: Pooled sPRD					2.4 (-3.4 to 8.1)	
Homogeneity statistic					N _{total} = 4352; χ^2_{17} = 83.6; P < .001	

*N_S and N_M indicate the number of vaccinated subjects after single (S) or multiple (M) vaccination; S_S and M_S, the number of protected subjects after exposure.

†sPRD indicates serologic protection rate difference.