

【要約】年齢 60-90 歳の在宅老人の前向き研究において、1992-3 年と 93-4 年のインフルエンザワクチンの接種率、93 年の血清学的に確認されたインフルエンザ A の発病に及ぼすワクチンの効果および喫煙の影響を検討した。1992, 93 年に、インフルエンザワクチンはハイリスク者では 106/215 (49%)と 120/204 (59%) 人に、非リスク者では 84/225 (37%)と 103/235 (44%)人に接種された。92 年のインフルエンザワクチン接種と一般開業医への相談という要因が 93 年のワクチン接種に対する独立した予測因子であったが、現在の喫煙習慣は負の予測因子であった。ワクチン非接種者 209 人のうち、喫煙者では 8/35 (23%)人が臨床的にインフルエンザと診断され、非喫煙者の 11/174 (6%)より多かった (OR4.4, 95%CI 1.6-11.9)。非喫煙者 371 人のうち、ワクチン接種者では 1/197 (0.5%)人が臨床的にインフルエンザと診断され、非接種者の 11/174 (6%)より少なかった (OR 0.075: 0.587-0.009)。ワクチン接種者で現在の喫煙者 21 人の中でインフルエンザを発病した者はいなかった。

【はじめに】

1. インフルエンザワクチンの推奨は国により異なり、英国では、ある種の慢性疾患患者、免疫不全者、長期滞在施設入所者を "ハイリスク" 者として、推奨してきた。
2. 最近の疫学研究は、高齢者のインフルエンザワクチン接種の有効性を示唆しているが、年齢やリスクの状態で層化してワクチンの効果をみた研究はほとんどない。

【方法】

**被験者:** 92 年 4-6 月の間にレスターシャー州在住の 60 歳以上 129,000 人の中から無作為に抽出した 800 人。トータル 533 人を登録し、441 人は初年度に、439 人を次年度に登録した。最終的に 93 年 42-50 週間に 427 人の対象者が追跡可能であった。**情報収集:** 登録時に人口統計学的データ、既往歴、薬剤服用歴を収集。サーベイランス期間中に、電話にて上気道感染の有無を確認し、有症者から診断に用いる生体材料を採取した。**抗体価の測定:** 急性期と回復期のペア血清にて抗体測定を補体結合法(CF法)にて行った。また、93/94 ワクチンに含まれる A/Beijing/33/92 に抗原的に近い subtype A (H3N2)による感染を HI 法にて確認した(抗体価 4 倍以上)。**統計学的解析:** 93 年のインフルエンザワクチン接種に関連する要因を同定するためロジスティック回帰を用いた。

【結果】

1. **ワクチン接種率 (Table 1):** 92 年では 190/440 (43%)が、93 年では 223/439 (51%)がワクチン接種を受けた ( $\chi^2$  値 5.116,  $p < 0.01$ )。"ハイリスク"項目のない者のワクチン接種率は、92 年では 84/225 (37%)、93 年では 103/235 (44%)であった。両年とも"ハイリスク"項目が増えるにつれてワクチン接種率も上昇する傾向がみられた (92,  $\chi^2$  for trend=8.19,  $p < 0.01$ ; 93,  $\chi^2$  for trend=12.65,  $p < 0.001$ )。
2. **ワクチン接種に関連する要因:** 単変量解析にて、93 年のワクチン接種率と有意な関連のみられた要因は、"ハイリスク"項目の数、92 年のワクチン接種率、年間の健康相談数、過去 5 年間の入院回数、心血管疾患、糖尿病、および現在の喫煙習慣であった。さらに、多変量解析した結果、93 年にワクチンを受ける確率は、92 年にワクチンを受けた者は 71%も上昇した (調整オッズ比 1.71: 1.56-1.87)。また、年間 3 回以上主治医を訪れる者は 9%上昇した (調整オッズ比 1.09:

1.002-1.195)。ステップワイズ法を用いると、わずか 2 変数のみがモデルに組み入れられることになり、92 年のワクチン接種は除外された。その 2 つの変数は、年間 3 回以上主治医を訪れる者が 16% 上昇し（調整オッズ比 1.16: 1.06-1.28）、現在の喫煙者は非喫煙者に比して 13% 減少した（調整オッズ比 0.87: 0.76-0.99）。

3. 血清学的インフルエンザに及ぼすワクチンと喫煙の影響 (Table 2)：流行期間は、20 人の発病が確認できた 93 年 10 月 18 日から 12 月 19 日までとした。この 20 人のうち、19 人は 209 人の非接種者から発病し、1 人は 218 人の接種者から発病した。20 例のうち 13 例(65%)は”ハイリスク”項目を持たない群から発病した。非接種者で喫煙者 35 名のうち、8 例(23%)が発病し、非接種者で非喫煙者 174 名のうち、11 例(6%)が発病した (crude OR=4.4: 1.6-11.9)。非喫煙者のみの検討では、ワクチン接種の非接種に対するオッズ比が 0.075 (0.587-0.009) となり、ワクチン有効性は 92.5% (95%CI: 41.3-99.1%) と推定された。

4. インフルエンザの重篤度：インフルエンザ A による有症期間の中央値は 17.5 日 (6-71 日)であった。これは、喫煙の有無や”ハイリスク”状況の有無により有意差はみられなかった。”ハイリスク”状況のある 7 人のうち 5 人 (71%) が下気道の疾患に進展し、”ハイリスク”状況のないものでも 13 人中 10 人 (77%) であり、両群間に有意な差はなかった。

#### 【考察】

93-4 シーズンのインフルエンザの大流行は、施設入所者でない高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果、および喫煙の影響の 2 点を検討する機会を与えた。

ワクチン接種の予測因子の検討より、93 年のワクチン接種の確率は、92 年の接種群において 71% 増加した。これは、ワクチン接種の継続性はかなりよいことを示唆している。

インフルエンザワクチンの目標は明確に定められていない。実際 ”ハイリスク”項目の存在よりも年間の受診回数の方が、ワクチン接種と強く関連していた。そして、93 年では ”ハイリスク”項目のない高齢者では 44%、”ハイリスク”項目が 1 つの高齢者では 57% と同等であった。また、呼吸器疾患を有する高齢者の接種率 52% も ”ハイリスク”項目のない高齢者と同等であった。理由は不明であるが、開業医がワクチンを購入し、その経費を取り戻すべく、すべての受診者に接種できるようなアレンジが寄与因子となりえるかもしれない。

著者らが行った以前の研究および今回の研究において、現在の喫煙習慣がワクチン接種に対する負の予測因子であることを示した。このことは、”非インフルエンザ上気道感染”とライノウイルス感染の急性下気道合併症が、現在の喫煙者により頻度が高いという事実があり興味深い。さらに喫煙者は非喫煙者に比し、不顕性および顕性インフルエンザの率がより高いという事実もある。本研究において、現在の喫煙者の臨床的インフルエンザ A に対する非調整オッズ比は 4.39 (95%CI: 1.6-11.9) と有意な上昇を認めた。

91-2 シーズンにオランダで行われたインフルエンザワクチン二重盲検試験における血清学的インフルエンザに対するワクチン有効性は、61% であったのに対し、本研究では、非喫煙者におけるワクチン有効性は、92% (95%CI: 41-99%) であった。喫煙者でワクチン接種した 21 人からインフルエンザを発病した者はひとりもおらず、インフルエンザワクチンは、非喫煙者におけると同様、喫煙者においても有効であることを示唆している。

最後に ”インフルエンザの重篤度”の成績より、65 歳以上の高齢者においては ”ハイリスク”状況の有無に拘らず、ワクチン接種は医学的に正当化されることを示唆している。

**研究場所**：英国、シーズン：1992-1994 年、**主流行株**：A/Beijing/33/92 (H3N2)

**対象**：年齢 60-90 歳の在宅老人 427 人、**研究デザイン**：前向き観察研究

**ワクチン有効性**：非喫煙者において血清学的インフルエンザに対し、OR (95%CI):

0.075 (0.587-0.009)、**要約者のコメント**：本研究の主目的は、ワクチン接種の規定要因を検討することであり、ワクチン有効性の検討は副次的なものであった。したがって、その解析方法も単変量解析のみであり、交絡要因が考慮されていない。

Table 1. Number (percentage) of people immunized during 1992 and 1993 who had no illness for which vaccine is indicated, and one, two, and three illnesses for which vaccine is recommended

Year	No vaccine indication vaccinated/total (%)	One vaccine indication vaccinated/total (%)	Two vaccine indications vaccinated/total (%)	Three vaccine indications vaccinated/total (%)	Total vaccinated/total (%)
1992	84/225 (37)	87/184 (47)	18/29 (62)	1/2	190/440 (43)
1993	103/235 (44)	101/178 (57)	17/24 (71)	2/2	223/439 (51)

Table 2. Number (percentage) of people with influenza A during 1993 who were either vaccinees or non-vaccinees and current smokers or non-smokers

Infection status	Vaccinees		Non-vaccinees		Total (%)
	Smoker (%)	Non-smoker (%)	Smoker (%)	Non-smoker (%)	
Influenza	0	1 (0.5)	8 (23)	11* (6)	20 (5)
No influenza	21	196 (99.5)	27 (77)	163 (94)	407 (95)
Total	21	197	35	174	427

\*One subject received vaccine one month after influenza A and is therefore considered to be a non-vaccinee.

Vaccine 1999; 17: S57-S58

## Assesment of effectiveness of Vaxigrip

Jianping H, Xin F, Changshun L, Bo Z, Linxiu G, Wei X, Jiande S

インフルエンザワクチン：Vaxigrip の有効性の評価

### 【要約】

目的：インフルエンザワクチン：Vaxigrip の有効性の評価を検討する。

研究デザイン：無作為比較検討試験

設定：1996-1997 インフルエンザの high risk ではない地域の 678 家族

被験者：中国の陸軍軍人家族 1356 人

介入：ワクチン接種群（小児(3-6 才):80 人、大人(18-59 才):363 人、老人(60 才): 235 人)、被接種群（小児(3-6 才):88 人、大人(18-59 才):372 人、老人(60 才):218 人）に分けて検討

主な結果の判定：ワクチン接種後 21 日目より 6 ヶ月間の 38.5℃以上の発熱、頭痛、関節痛、咳嗽、咽頭痛、鼻感冒の各症状の発生数について検討した。

結果：ワクチン接種群は、被接種群に比較し、インフルエンザ様の症状は子供で 84.8%、大人で 68.6%、老人で 74.0%、計 71.7%減少させることができた。また、風邪様症状減少率は計 45%、上気道感染症の減少率は計 47.5%、 ワクチン接種は他の研究と同様に有効であった。

### 【方法】

被験者：中国の陸軍軍人家族 1356 人

介入方法：小児、大人、老人の 3 グループをワクチン接種群、被接種群に分けて検討  
グループ分け

	3-6 才	18-59 才	60 才-
ワクチン接種群	80 人	363 人	235 人
コントロール接種群	88 人	372 人	218 人

### 投与方法

ワクチン接種群に Vaxigrip 0.5ml を 1 回投与する。(但し、対象ではない被験者の家族の 1 ヶ月—3 才までの乳幼児に対して 0.25ml を 1 ヶ月間隔で 2 回投与する)

その他条件として 1.性別は無作為

2. 除外者：ワクチン接種 72 時間前に 38.5℃以上の発熱、急性感染症者や、慢性疾患患者、アルブミンアレルギー者。

3.ワクチン接種前に問診、身体所見をチェックする。

観察期間 ワクチン接種後 21 日目より 6 ヶ月

症状の判定 下記のインフルエンザ症状について経過観察する、但し、これらの症状が何回生じても、1 回して集計し、他疾患と考えられる症例は除外した。

38.5℃以上の発熱

頭痛

関節痛

咳嗽

咽頭痛

鼻感冒

統計解析法 年齢別、投与群別での  $\chi^2$  の二乗検定

## 【結果】

ワクチングループのコントロール群と比較した各症状の減少率

	3—6才	18—59才	60才—	計	P-value
インフルエンザ様の症状	84.8%	68.6%	74.0%	71.7%	P < 0.05
感冒症状	35.0%	48.0%	43.0%	45.0%	P < 0.01
上気道感染症	41.0%	50.0%	45.7%	47.5%	

ワクチン接種による副作用は認められなかった。

## 【考察】

流行の少なかった1996年の北京でのインフルエンザの発症率は、Vaxigripにより71.7%であり、上気道感染症は50%の減少率であった。今回の研究を含めて、Vaxigripは、インフルエンザ、感冒の予防に効果があったと結論づけた。

研究場所：中国、シーズン1996-1997年

主流行株：記載なし

対象：陸軍軍人家族1356人

研究デザイン：特定地域での連続コホート研究

ワクチンの有効性：インフルエンザの発症の減少率：71.7%、風邪様症状減少率：45%、  
上気道感染症減少率：47.5%

Table 1  
Flu-like syndrome<sup>a</sup> in vaccinated group and control group

Group	Vaccinated		Control		Reduction <sup>b</sup> (%)
	No.	%	No.	%	
Children	1	1.2	7	7.9	84.8
Adults	6	1.6	19	5.1	38.6
Elderly	3	1.3	11	5.0	74.0
Total	10	1.5	36	5.3	71.7

<sup>a</sup> Flu-like syndrome was strictly defined as the simultaneous appearance of fever ( $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ), headache, myalgia or arthralgia.

<sup>b</sup> Reduction = percentage of vaccine group - percentage of control group / percentage of vaccinated group.

Table 2  
Common cold symptoms<sup>a</sup> in vaccinated group and control group

Group	Vaccinated		Control		Reduction (%)
	No.	%	No.	%	
Children	29	36.2	49	55.7	35.0
Adults	105	28.9	208	55.9	48.0
Elderly	66	28.1	107	49.1	43.0
Total	200	29.5	364	53.7	45.0

<sup>a</sup> The common cold was associated with one of the following symptoms: fever  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , headache, myalgia or arthralgia, cough, rhinorrhoea and sore throat. The symptoms did not include those of typical flu-like syndrome.

Table 3  
Upper respiratory infections<sup>a</sup> in vaccinated group and control group

Group	Vaccinated		Control		Reduction (%)
	No.	%	No.	%	
Children	30/80	37.5	56/88	63.6	41.0
Adults	111/363	30.5	227/372	61.0	50.0
Elderly	69/235	29.4	118/218	54.1	45.7
Total	210/678	31.0	364/678	59.1	47.5

<sup>a</sup> Upper respiratory infections = flu-like syndrome + cold.

JAMA 2000; 284: 1677-1682

## Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts

Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo S, Ginsberg M, Waecker N, Cox NJ

保育所通所児へのインフルエンザワクチン接種が家庭内インフルエンザ関連罹患率を低下させる効果

### 【要約】

**背景:**米国では保育所に入る子供の割合が増し、これらの子供はインフルエンザ感染のリスクが高い。保育所通所児にワクチンを接種するとインフルエンザの家庭内伝播が減るかどうかわかっていない。

**目的:**通所児へのワクチン接種が家庭内インフルエンザ関連罹患率を低下させるか効果を検討する。

**計画:**1996~1997年のインフルエンザ流行期に実施した単盲検、無作為化対照試験。

**設定:**カリフォルニア州サンディエゴの米海軍職員の児童を対象とする保育所10ヶ所。

**参加者:**149人の保育所通所児(24~60ヶ月齢)およびその家族を無作為に割り付け、127人の児童(その接触家族328人)が2回のワクチン接種を受け、解析対象となった。

**介入:**60人の児童(接触家族162人)は不活化インフルエンザワクチンの接種を受け、年齢をマッチさせた67人の児童(接触家族166人)は対照としてA型肝炎ワクチンの接種を受けた。

**主要検討項目:**接触家族における発熱性呼吸器疾患および関連病的状態の発症を、ワクチン接種児と非接種児の間で比較した(接触家族のインフルエンザワクチン接種の有無によりサブグループを作った)。1996年11月から1997年4月に親を対照に電話による聞き取り調査を2週間毎に行った。

**結果:**インフルエンザワクチンを接種された保育所通所児のワクチン非接種家族(n=120)では、対照児のワクチン非接種家族に比べて、発熱呼吸器疾患が42%少なかった(P=0.04)。学齢期(5~17歳)の家族のうち、ワクチン接種児の家族(n=28)は、非接種児と接の家族(n=31)に比べて発熱性呼吸器疾患が80%減少(P=0.01)、また学校欠席数(P=0.02)、耳痛報告件数(P=0.02)、医療機関受診(P=0.007)、医師の抗生物質処方(P=0.02)、さらに児童の世話をするための成人の欠勤(P=0.04)は70%以上減少。

**結論:**以上の結果から、保育所通所児にインフルエンザワクチンを接種すると、家族、特に学齢期の子供がいる家族ではインフルエンザ関連病的状態を低下させるのに有効であることが分かる。保育所通所児にインフルエンザワクチンを接種した場合の全体的な効果を評価するために、今後は一般住民を対象とした試験を実施する必要がある。

### 【方法】

**被検者と研究デザイン:**保育所に通所する24~60月齢児童。サブユニットインフルエンザワクチンもしくはプラセボコントロールが無作為に2回接種された。サーベイランスによりインフルエンザ流行期を決定し、ウイルスの同定を行った。電話による聞き取り調査を行った。

**呼吸器疾患の定義:**症状として咳嗽、咽頭痛、鼻汁の少なくとも1つを含む症状が3日以上持続する。呼吸器疾患、有熱呼吸器疾患そして38°C(101°F)以上の有熱呼吸器疾患の3群に分類した。

**感染に対する血清学的証拠:**HI価の4倍以上の上昇。

**接触家族に対する効果:**インフルエンザ流行期間中にワクチン接種、非接種通所児の接触家族間で呼吸器疾患および有熱呼吸器疾患の割合に基づいて保育所通所児のワクチン接種が接触家族のインフルエンザ関連罹患率を減少させる有効性を検討した。接触家族にはワクチン接種者も非接種者も含まれる。呼吸器関連病的状態は様々な因子により評価された。

**統計学的解析:**ロジスティックモデルを用いた。通所児のワクチン接種、非接種の間で家族の呼吸器疾患と関連病的状態の発病率に差がないという仮説をたて、ワクチンの効果をone-sided P値で評価した。

### 【結果】

**対象の募集と人口統計学的因子:**60人がインフルエンザワクチン接種、67人がコントロールとされ

た。家族の年齢分布とワクチン接種の有無について [Table 1] に示す。18 歳未満の接触家族の平均年齢は 7 歳。研究期間内での 18 歳未満のワクチン接種率は 10% 未満。成人 (18 歳以上) のワクチン接種率は 40% 以上。

呼吸器ウイルスサーベイランスとインフルエンザ流行期間 : 143 の分離株のうちインフルエンザ B (31%)、インフルエンザ A (H3N2) (29%)、インフルエンザ A (H1N1) (0%)。インフルエンザ流行期間は 11 月中旬～翌 2 月初旬。流行期間内の分離株については 75% がインフルエンザであった。通所児のワクチン接種が接触家族内での呼吸器疾患を減少させる効果 : ワクチン非接種家族間で呼吸器疾患 16% 減少 (P=0.10)、有熱呼吸器疾患 42% 減少 (P=0.04)、38°C 以上有熱疾患 47% 減少 (P=0.04) [Table 2]。ワクチン接種家族間で呼吸器疾患 28% 減少 (P=0.04)、38°C 以上の有熱疾患 22% 減少 (P=0.38)。どちらも有意な差なし。

年齢別ワクチン非接種家族に対する効果 : 学齢期 (5 歳～17 歳) において最大の効果があった。呼吸器疾患 50% 減少 (P=0.007)、38°C 以上を含む有熱呼吸器疾患 80% 減少 (P=0.01) [Table 3]。5 歳未満では発病率の減少なし。成人 (18 歳以上) では発病率の減少は認められたが有意な差なし。学齢期 (5 歳～17 歳) に関して次の呼吸器関連病態 (欠席、罹患児の世話をするための成人の欠勤、受診、耳痛、抗生剤処方) について解析したところ全てにおいて 70% 以上減少した。市販薬購入は 45% 減少 [Table 4]。成人と 5 歳未満の子供においては同様な減少は見られなかった。

血清学的にインフルエンザ感染が証明された通所児のワクチン接種が接触家族内の呼吸器疾患を減少させる効果 : 38°C 以上発熱を含む有熱呼吸器疾患は 60% 減少、有意な差なし (対象人数が少なかった)。学齢期において呼吸器疾患、有熱呼吸器疾患ともに 60% 減少 [Table 5]。B 型感染通所児において家族内呼吸器疾患減少に有意な差があった。

家族自身のワクチン接種の効果 : コントロール通所児のワクチン接種家族では有熱呼吸器疾患 61% 減少 (P=0.04)、38°C 以上発熱呼吸器疾患 57% 減少 (P=0.06) [Table 6]。一方、ワクチン接種児のワクチン接種家族では有熱呼吸器疾患 29% 減少、38°C 以上発熱呼吸器疾患 37% 減少、有意な差なし。

#### 【考察】

保育園通所児へのインフルエンザワクチン接種の効果ははその家族にまで及び、特に学齢期 (5～17 歳) の家族に対してはその効果が顕著である。

成人の多くがワクチン接種を受けているためこの研究での検出能力が減少した。

インフルエンザに感染したワクチン接種通所児の家族においてもインフルエンザ疾患は減少した。この事実よりインフルエンザワクチンは感染を防御するだけでなく、ワクチン接種後に感染した人から感受性のある人への伝播を防ぐかもしれない。

ワクチン非接種通所児の家族がワクチン接種を受けている場合、家族の呼吸器疾患は減少する。一方、ワクチン接種した通所児の家族がワクチン接種した場合、呼吸器疾患もしくは有熱呼吸器疾患は有意に減少しなかった。この差が生じるのは通所児のワクチン接種によりすでにワクチン非接種家族における呼吸器疾患発病率が減少しているためである。

更なる大規模な研究により保育所通所児へのインフルエンザワクチン接種が家族や地域にもたらす効果を検討する必要がある。

研究場所 : カリフォルニア州サンディエゴ。 シーズン : 1996 年 11 月中旬～1997 年 2 月上旬

主流行株 : Influenza B, Influenza A (H3N2),

対象 : 保育園通所児 (127 人)、保育園通所児の接触家族 (328 人)

研究デザイン : 無作為化単盲検コントロール試験

保育園通所児へのインフルエンザワクチン接種が家庭内の呼吸器疾患およびインフルエンザ関連病的状態を低下させる効果 : ワクチンを接種していない家族では、発熱呼吸器疾患が 42% 減少 (P=0.04)。学齢期 (5～17 歳) の家族では、発熱性呼吸器疾患が 80% 減少 (P=0.01)。また学校欠席数 (P=0.02)、耳痛報告件数 (P=0.02)、医療機関受診 (P=0.007)、医師の抗生物質処方 (P=0.02)、児童の世話をするための欠勤 (P=0.04) は 70% 以上減少した。



**Table 1.** Household Contacts Who Received Influenza Vaccine During the Study Period by Age Group\*

Household Contacts	Age Group, y			Total
	0-4	5-17	≥18	
Vaccinated day care children contacts (n = 162)	0/16 (0)	2/30 (7)	47/116 (41)	49/162 (30)
Control day care children contacts (n = 166)	1/14 (7)	3/34 (9)	47/118 (40)	51/166 (31)
<b>Total</b>	<b>1/30 (3)</b>	<b>5/64 (8)</b>	<b>94/234 (40)</b>	<b>100/328 (30)</b>

\*Vaccine was received from a nonstudy source mostly as part of the military requirement. Data are No./total (%).

**Table 2.** Vaccine Effectiveness for Influenza-Vaccinated and Unvaccinated Household Contacts of Vaccinated and Control Day Care Children

Respiratory Illness	Control Children Contacts, No. (Attack Rate)*	Vaccinated Children Contacts, No. (Attack Rate)*	Vaccine Effectiveness, %†	P Value
<b>Unvaccinated Household Contacts</b>				
Any	64/115 (0.56)	53/113 (0.47)	16	.10
With fever	23/115 (0.20)	13/113 (0.12)	42	.04
With temperature of ≥38°C (101°F)	21/115 (0.18)	11/113 (0.10)	47	.04
<b>Vaccinated Household Contacts</b>				
Any	32/51 (0.63)	22/49 (0.45)	28	.04
With fever	4/51 (0.08)	4/49 (0.08)	-4	.62
With temperature of ≥38°C (101°F)	4/51 (0.08)	3/49 (0.06)	22	.38

\*Attack rate equals rate of illness divided by total population.

†Vaccine effectiveness equals 1 minus attack rate among household contacts of vaccinated children divided by attack rate among household contacts of unvaccinated children.

**Table 3.** Effectiveness of Influenza Vaccination of Day Care Children in Reducing Respiratory Illnesses Among Unvaccinated Household Contacts

Respiratory Illness	Household Contact Age Group, y	Control Children Contacts, No. (Attack Rate)*	Vaccinated Children Contacts, No. (Attack Rate)*	Vaccine Effectiveness, %†	P Value
Any	0-4	9/13 (0.69)	11/16 (0.69)	0	.48
	5-17	22/31 (0.71)	10/28 (0.36)	50	.007
	≥18	33/71 (0.46)	32/69 (0.46)	0	.50
With fever	0-4	5/13 (0.38)	7/16 (0.44)	-14	.62
	5-17	11/31 (0.35)	2/28 (0.07)	80	.01
	≥18	7/71 (0.10)	4/69 (0.06)	41	.20
With temperature of ≥38°C (101°F)	0-4	4/13 (0.31)	5/16 (0.31)	-2	.51
	5-17	11/31 (0.35)	2/28 (0.07)	80	.01
	≥18	6/71 (0.08)	4/69 (0.05)	31	.28

\*Attack rate equals rate of illness divided by total population.

†Vaccine effectiveness for household contacts of influenza vaccination of day care child. Vaccine effectiveness equals 1 minus attack rate among household contacts of unvaccinated children divided by attack rate among household contacts of unvaccinated children.

**Table 4.** Respiratory-Related Morbidity Among Unvaccinated 5- to 17-Year-Old Household Contacts of Study Children\*

Event	Control Children Contacts, No. (Attack Rate)†	Vaccinated Children Contacts, No. (Attack Rate)†	Vaccine Effectiveness, %‡	P Value
Missed school	12 (0.39)	3 (0.11)	72	.02
Adult missed work	7 (0.23)	0 (0.00)	100	.04
Physician visits	12 (0.39)	1 (0.04)	91	.007
Earache	9 (0.29)	1 (0.04)	88	.02
Antibiotics prescribed	9 (0.29)	1 (0.04)	88	.02
Over-the-counter medications used	18 (0.58)	9 (0.32)	45	.03

\*Morbidity was measured for the respiratory illness with the highest reported temperature. Household contacts did not receive influenza vaccine.

†Attack rate equals rate of illness divided by total population.

‡Vaccine effectiveness equals 1 minus attack rate among household contacts of vaccinated children divided by attack rate among household contacts of unvaccinated children.

**Table 5.** Respiratory Illness Among Unvaccinated Household Contacts of Study Children With Influenza Infections\*

Respiratory Illness	Control Children Contacts, No. (Attack Rate)†	Vaccinated Children Contacts, No. (Attack Rate)†	Vaccine Effectiveness, %‡	P Value
<b>All Household Contacts of Influenza A(H3N2)-Infected Day Care Child</b>				
Any	16/19 (0.84)	6/11 (0.55)	35	.07
With fever	10/19 (0.53)	2/11 (0.18)	65	.06
With temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $101^{\circ}\text{F}$ )	10/19 (0.53)	2/11 (0.18)	65	.06
<b>All Household Contacts of Influenza B-Infected Day Care Child</b>				
Any	25/36 (0.69)	14/26 (0.54)	22	.12
With fever	11/36 (0.31)	3/26 (0.12)	62	.06
With temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $101^{\circ}\text{F}$ )	11/36 (0.31)	3/26 (0.26)	62	.06
<b>5- to 17-Year-Old Household Contacts of Influenza A(H3N2)-Infected Day Care Child</b>				
Any	8/8 (1)	1/3 (0.33)	67	.08
With fever	7/8 (0.88)	1/3 (0.33)	62	.13
With temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $101^{\circ}\text{F}$ )	7/8 (0.88)	1/3 (0.33)	62	.13
<b>5- to 17-Year-Old Household Contacts of Influenza B-Infected Day Care Child</b>				
Any	13/16 (0.81)	1/6 (0.17)	79	.04
With fever	7/16 (0.44)	1/6 (0.17)	62	.19
With temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $101^{\circ}\text{F}$ )	6/16 (0.38)	1/6 (0.17)	56	.25

\*Based on a 4-fold or greater rise in hemagglutination inhibition antibody titer to influenza A(H3N2) and B.

†Attack rate equals rate of illness divided by population.

‡Vaccine effectiveness equals 1 minus attack rate among household contacts of vaccinated children divided by attack rate among household contacts of unvaccinated children.

**Table 6.** Respiratory Illnesses Among Influenza-Vaccinated and Unvaccinated Household Contacts of Day Care Study Children

Respiratory Illness	Unvaccinated Contacts, No. (Attack Rate)*	Vaccinated Contacts, No. (Attack Rate)*	Vaccine Effectiveness, %†	P Value
<b>Unvaccinated Day Care Child</b>				
Any	64/115 (0.557)	32/51 (0.627)	-13	.80
With fever	23/115 (0.2)	4/51 (0.08)	61	.04
With temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $101^{\circ}\text{F}$ )	21/115 (0.18)	4/51 (0.08)	57	.06
<b>Vaccinated Day Care Child</b>				
Any	53/113 (0.47)	22/49 (0.45)	4	.42
With fever	13/113 (0.12)	4/49 (0.08)	29	.30
With temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $101^{\circ}\text{F}$ )	11/113 (0.10)	3/49 (0.06)	37	.27

\*Attack rate equals rate of illness divided by total population.

†Vaccine effectiveness equals 1 minus attack rate among household contacts of vaccinated children divided by attack rate among household contacts of unvaccinated children.

【要約】 大部分の老人ホームの入居者が不活化ワクチンの接種を受けているときでさえ、老人ホームでインフルエンザの流行が生じている。1991～1992年にインフルエンザワクチンがインフルエンザ様疾患やインフルエンザ肺炎を予防する効果があるかどうかを確認するために、ミシガン州南部の妥当な老人ホーム 83 施設からのデータが集められた。サーベイランスはホームでのインフルエンザの発生があるかどうかを定義するために行われ、インフルエンザシーズンの終わりに特別なデータがインフルエンザ流行のあったすべての老人ホームの入居者から集められた。年齢と性で調整したワクチン有効性の推定値はそれぞれの老人ホームごとに Cox の比例ハザードモデルを用いて計算された。推定値はそれぞれの老人ホームでデータから計算された precision base の重み付けをして pooling された。ワクチンは全呼吸器疾患（インフルエンザ様疾患、インフルエンザ肺炎）を予防するのに 33%の有効性があった。肺炎だけに限れば 43%の有効性があった。調査期間をインフルエンザの流行期に限れば、肺炎予防の推定値は 55%となった。妥当な老人ホームの数が多かったこととコホート研究で行われていることより、今回の結果はすべての老人ホームの入居者にワクチン使用を推奨している現在の政策を支持するものとなった。

【はじめに】 何故、老人ホームの入居者は、インフルエンザ罹患、インフルエンザによる死亡を起こしやすいのか。単に、インフルエンザ患者と接触しやすい、老人ホームの入居者は抵抗力が弱いからなのか。免疫反応が低下している弱い老人にもワクチン有効性があるのか。ミシガン州南部に位置する老人ホームでのインフルエンザやその合併症を把握するために、サーベイランスシステムを設立し、3シーズンにわたって、インフルエンザの流行を追跡し、ワクチン接種群と非接種群でインフルエンザのデータを総括した。最初のシーズンは症例対照研究を行った。インフルエンザ様疾患を予防するワクチン有効性は 85 歳以下の老人全体で 42%と推定された。しかし、症例対照研究は結果の解釈に制限が生じる。よって前向きコホート研究を用いて 1991～1992年の老人ホームにおけるワクチン有効性の評価を試みた。

【方法】 研究地域。ミシガン州南部の 7 つの郡に位置する 83 の妥当な老人ホームで行った。

サーベイランス。1989～1992年の 11月～4月までの期間で、インフルエンザウイルスの株と流行期を調べるために community base と老人ホーム base のサーベイランスを施行した。医療施設と老人ホームは週に 1 回インフルエンザ様疾患の発生について報告した。付加データとしてインフルエンザ様疾患の患者から咽頭ぬぐい液を採取してウイルス分離をした。社会でのインフルエンザの流行の 7 日以内に入居者の 2%がインフルエンザを発症したとき、またインフルエンザ様疾患を発症した入居者の咽頭ぬぐい液からインフルエンザウイルスが分離されたときに老人ホームでインフルエンザが発症したと定義した。

研究集団。サーベイランスの終了時にインフルエンザ流行のあった老人ホームは、この研究への参加を要請された。研究集団は 65 歳以上、1991年 11月 1日時点での老人ホームの入居者、1991年から 1992年のワクチン接種歴がわかっている者とした。

データ収集。研究集団を同定するため、国勢調査により、入居者のイニシャル、入居日、入居数、性、誕生日を調べた。ホームの記録から、ワクチン接種歴、退去日（死亡、入院によるものを含む）を調べた。インフルエンザ様疾患、肺炎の経過についての情報はカルテから収集された。

研究変数の定義。インフルエンザ様疾患は体温 37.8 度以上でかつ咳、咽頭痛、鼻水のうち一つ以上の症状が認められたものとした。肺炎は、レントゲン所見の有無に関わらず、臨床症状に基づいて診断された。インフルエンザ様疾患から 12 日以内に発症した肺炎は、肺炎と定義した。全呼吸器疾患に関連する死亡とは、インフルエンザ様疾患、肺炎の発症から 3ヶ月以内の死亡と定義した。

データ解析。ワクチン接種率によってホームを特徴付けるために、またワクチン接種の有無によりホームの集団の特性を比較するために、またインフルエンザ様疾患の発生の有無によりホームの特性を比較するために

t検定と $\chi^2$ 検定が使用された。全集団の疾患の率比、ホームそれぞれの疾患の率比は、Coxの比例ハザードモデルで計算され、性、年齢で調整された。ワクチン有効性の推定値は、Haberらの方法で、老人ホームの入居者数で重み付けをして、poolingされた。Poolされたワクチン有効性の推定値は、対象とした全期間とサーベイランスより出されたインフルエンザ流行期の2期間で計算された。

【結果】 サーベイランス。12月と1月が流行期として観察された。流行株はA型(H3N2)とA型(H1N1)で、特にA型(H3N2)が80%分離された。ウィルス株はワクチン株と極めて関連していた。

研究集団。30の老人ホームでインフルエンザの流行が認められ、その全てのホームから情報が入手された。4つの施設ではワクチンの非接種群でインフルエンザの発生がなかったため、解析からは除外した。人数は2351人、ホームごとの人数は37~156人であった。平均年齢、中間年齢は85歳、年齢は65~106歳であった。78%が女性で、74%がワクチン接種群であった。ワクチン接種率はホームごとに異なっており、40~97%であった。(p<0.001)

Table 1。ワクチン接種歴、年齢、性による全呼吸器疾患、肺炎、疾患から3ヶ月以内の死亡の数、パーセント、率比を表している。ワクチン接種は全呼吸器疾患(RR=0.81 95%CI:0.68-0.97)、肺炎(RR=0.57 95%CI:0.39-0.84)の罹患を有意に減少させていたが、疾患から3ヶ月以内の死亡(RR=0.77 95%CI:0.5-1.20)については有意差を認めなかった。年齢が上がるに連れて疾患の罹患も上がるような傾向が見られたが、有意ではなかった。男性は女性より、全呼吸器疾患(RR=1.3 95%CI:1.08-1.56)、肺炎(RR=2.02 95%CI:1.38-2.97)、疾患から3ヶ月以内の死亡(RR=2.5 95%CI:1.66-3.79)の罹患率が有意に高かった。

Table 2。Coxの比例ハザードモデルで全集団とホームそれぞれのワクチン有効性の推定値を、ホームの入居者数で重み付けしたものと重み付けしていないものを示している。この推定値はすべて性と年齢で調整されている。重み付けしていないときも重み付けしたあともワクチン接種は全呼吸器疾患と肺炎を有意に減少させていた。疾患発生から3ヶ月以内の死亡はワクチン接種群で低い傾向がみられたが、有意ではなかった。

Table 3。対象とした全期間とインフルエンザ流行期のワクチン有効性を示した。全呼吸器疾患と肺炎は34.5%、54.7%と流行期の方が有効性の上昇が認められた。これは流行期でケースの診断の精度が上昇したためと思われる。死亡に関しても31.7%のワクチン有効性が認められたが、有意差はなかった。症例が少ないために流行期での解析はしていない。

【結論】 今までさまざまなワクチン有効性についての研究がなされてきたが、健康な若年者や独居老人に対する研究で、老人ホームでの有効性については議論が続いている。最初の年に症例対照研究でワクチンの有効性が42%と推定されたが、頻繁に生じるoutcomeに対して症例対照研究を用いたことに疑問が残った。この研究で、ホームごとの集団の数やワクチン接種率の違いも考慮にいれているので、ワクチン有効性を集団免疫以外のレベルでも確認できたといえる。ワクチン有効性はインフルエンザ流行期の方が上昇しているようであるが、これは流行期の方がインフルエンザ様疾患の診断に誤分類が少なくなるためと考えられる。症例対照研究で行っても、コホート研究で行っても、また異なるシーズンで行っても、同様の結果が得られたため、ワクチン有効性がより強調された。

場所：ミシガン州中南部、ミシガン州南西部 シーズン：1991年から1992年 流行株：A型(H3N2)、A型(H1N1) ワクチン株：流行株と極めてよく一致していた 対象者：ミシガン州南部の83老人ホームの入居者で65歳以上、1991年11月1日時点で入居していた者、ワクチン接種歴のわかっている者 研究デザイン：コホート研究 インフルエンザ患者の定義：37.8度以上、かつ咳、咽頭痛、鼻水のうち1つ以上症状のあるもの 肺炎の定義：インフルエンザ様疾患発症から12日以内の肺炎、臨床症状で診断 評価を行うoutcomeの指標：①インフルエンザ様疾患の罹患率 ②インフルエンザ肺炎の罹患率 ③インフルエンザ様疾患、肺炎発症から3ヶ月以内の死亡 要約者のコメント：ホームごとの人数で調整した後もインフルエンザ有効性が示されており、ワクチン有効性が個人レベルでも示されている。肺炎の診断は症状で診断されているため、結果を過小評価していると考えられる。日本では肺炎診断としてレントゲン所見も必要である。解析でlogistic modelを用いるより、施設ごとのconditional modelを用いる方がefficiencyと思われる。

**TABLE 1. Number, percentage, and rate ratio for influenza vaccination status, resident age category, and gender with illness outcomes including total respiratory illness, pneumonia, and death within 3 months of respiratory illness onset ( $n = 2,351$ ), southern Lower Michigan, 1991–1992**

	Total respiratory illness (451 events)			Pneumonia (106 events)			Death within 3 months of illness (88 events)		
	No.	%	RR*	No.	%	RR	No.	%	RR
Influenza vaccination									
Yes	312	18.1	0.81	65	3.8	0.57	60	3.5	0.77
No	139	22.3		41	6.6		28	4.5	
Age category (years)									
65–69 (ref)†	10	10.8		2	2.2		2	2.2	
70–74	30	16.2	1.51	7	3.8	1.76	5	2.7	1.26
75–79	56	17.5	1.63	14	4.4	2.03	9	2.8	1.31
80–84	99	18.9	1.76	22	4.2	1.96	19	3.6	1.69
85–89	109	19.3	1.79	22	3.9	1.81	23	4.1	1.89
90–94	90	20.9	1.94	25	5.8	2.70	15	3.5	1.62
>94	57	24.4	2.26	14	6.0	2.78	15	6.4	2.98
Gender									
Female	332	18.0		68	3.7		52	2.8	
Male	119	23.4	1.30	38	7.5	2.02	36	7.1	2.50

\* RR, crude unadjusted rate ratio.

† ref, reference category.

**TABLE 2. Comparison of rate ratio estimates, unweighted and weighted for nursing home site, of influenza vaccine effectiveness in reducing the likelihood of total respiratory illness, pneumonia, and death within 3 months of respiratory illness onset among elderly nursing home residents during the entire study period ( $n = 2,351$ ), southern Lower Michigan, 1991–1992**

	Adjusted, unweighted estimate*		Adjusted, pooled (weighted) estimate†	
	Rate ratio	95% Confidence interval	Rate ratio	95% Confidence interval
Total respiratory illness	0.73	0.60, 0.89	0.67	0.54, 0.83
Pneumonia	0.52	0.35, 0.76	0.57	0.36, 0.89
Death within 3 months of illness	0.70	0.45, 1.10	0.68	0.14, 1.18

\* Results from Cox proportional hazards models of overall population adjusted for resident age category and gender.

† Results from calculation of pooled vaccine effectiveness estimates across multiple Cox models (26 individual nursing homes) adjusted for resident age category and gender.

**TABLE 3. Summary of adjusted, pooled influenza vaccine effectiveness estimates ( $(1 - \text{rate ratio}) \times 100$ ) for prevention of total respiratory illness, pneumonia, and death within 3 months of illness onset among elderly nursing home residents during the entire season of influenza activity ( $n = 2,351$ ) and the peak outbreak period ( $n = 2,274$ ), southern Lower Michigan, 1991–1992**

Endpoint	No. of events	Study period	Pooled estimate of effectiveness ( $1 - \text{RR}^*$ )	95% Confidence interval ( $1 - \text{RR}$ )
Total respiratory illness	451	Total season	33.1	16.7, 46.3
Total respiratory illness	325	Peak period	34.5	15.1, 49.5
Pneumonia	106	Total season	43.3	10.7, 64.0
Pneumonia	64	Peak period	54.7	20.1, 74.4
Death within 3 months of total respiratory illness	88	Total season	31.7	-21.4, 61.5

\* Cox proportional hazards models with calculation of pooled rate ratio estimates (RRs) across 26 nursing homes and calculation of vaccine effectiveness estimates  $((1 - \text{rate ratio}) \times 100)$ .

Clinical Infectious Diseases 2001; 32: 1784-1791

Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City

Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, Glover L, Zeller B, Wong SJ, Baker I, Regnery H, Fukuda K

HIV 感染者における A 型インフルエンザ：ニューヨーク市の精神疾患治療施設での集団発生

【要約】 HIV 感染者に対する毎年のインフルエンザワクチン接種が勧告されているが、このような集団におけるインフルエンザの疫学およびワクチン有効性に関するデータは限られている。我々は、AIDS 患者を対象とした薬物乱用専門精神疾患治療施設（以下施設 A）において、1996 年に発生した A 型インフルエンザ感染症集団発生を調査した。計 118 人の患者および職員にインタビューを実施し、65 人の患者の医療記録を調査し、抗体価測定のための血清サンプルを収集した。喫煙歴、インフルエンザワクチン接種歴、患者／職員 status を多変量解析モデルにて調整した結果、HIV 感染とインフルエンザ様疾患（以下 ILI）に有意な関連は認められなかった。ILI の症状および期間は、HIV 感染者および HIV 非感染者において同様であった。しかし、ILI を有した HIV 感染者 38 人のうち 8 人（21.1%）は、入院または救急外来受診の必要性、ILI が 14 日以上持続するなどの経験の有したが、ILI を有した HIV 非感染者 15 人ではそのような状況は認められなかった（ $P=0.06$ ）。ワクチン有効性（VE）は HIV 感染者と HIV 非感染者で同程度であった。ワクチン接種は、 $CD4^+$  cell 数  $>100$  cells/ $\mu$ L の HIV 感染者あるいは HIV-1 ウイルス量  $<30,000$  copies/mL の HIV 感染者で最も有効であった（それぞれ、VE, 65%; 95%CI, 36%–81%、VE, 52%; 95%CI, 11%–75%）。HIV 感染者へのインフルエンザワクチン接種の提供は、今後も続けるべきである。

【序論】 1996 年 12 月 3 日、施設 A の患者および職員における A 型インフルエンザ感染症集団発生が報告された。我々は、①HIV 感染者がインフルエンザあるいはより重篤な疾病を発症するハイリスク者であるか、②HIV 感染者におけるインフルエンザワクチンの有効性、③HIV 感染者におけるアマンタジン療法の有効性および耐性を解明するため、疫学調査を開始した。施設 A に関する情報： 1996 年秋、大部分の患者および職員に対してインフルエンザワクチンが接種されていたが、高度免疫不全状態を有する患者または  $CD4^+$  cell 数が非常に低値である患者に対しては接種を行わなかった。なお、11 月 7 日以前にワクチンを接種された者は、A(H3N2) component の効力減弱のため後日回収されたワクチンを接種されていたが、再接種は行われなかった。

【方法】 全患者および全職員に調査への参加が求められた。1996 年 12 月 5 日から 12 月 12 日にかけてインタビュアーが質問票に沿った面接を行い、呼吸器疾患および他の疾患の既往歴、インフルエンザワクチン接種歴、喫煙歴に関する情報を収集した。患者の臨床情報、ワクチン接種状況、職員の職務記述書、週当たりの勤務時間に関する情報も同時に収集した。ILI (outcome) の case の定義： 1996 年 11 月 13 日から 12 月 5 日の間に、① $37.8^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱を認め、咳または咽頭痛を有した者、②何らかの呼吸器症状を 1 つ以上有し、抗体価の 4 倍以上の上昇または鼻咽頭粘膜擦過検体からの A 型インフルエンザ分離により、A 型インフルエンザ感染症と確定診断された者 解析： Epi Info または SAS を使用し、ロジスティック回帰モデルにより解析を行った。

【結果】 患者 65 人のうち 50 人（77%）、および職員 113 人のうち 68 人（60%）にインタビューが実施された。対象者の人口動態学および臨床的特性 (Table 1)： 患者間で喫煙者の割合が有

意に高く認められた。全患者が AIDS を有していた。参加職員のうち 8 人が HIV 感染者であり、そのうち 5 人が AIDS を有していた。**集団発生の経過 (Figure 1)** : 集団発生は 11 月 13 日に始まり、11 月 29 日にピークを迎えた。11 月 30 日に A 型インフルエンザ感染症が確定診断され、患者に対するアマンタジン療法が施行された。12 月 3 日以降、新患は発生しなかった。3 人の患者の鼻咽頭粘膜擦過検体から influenza A (H3N2) が分離された。血清サンプルからは、集団発生の原因として考えられる他の病原体の関与は示唆されなかった。**ILI を有した対象者の臨床的特性 (Table 2)** : ILI を有した HIV 感染者 38 人のうち 8 人 (21.1%) は、入院または救急外来受診の必要性、ILI が長引くなどの経験を有したが、ILI を有した HIV 非感染者 15 人ではそのような状況は発生しなかった ( $P = 0.06$ )。**ILI のリスク要因 (Table 3)** : 全対象者での解析では、喫煙および HIV 感染が ILI と有意に関連していた。職員を対象とした解析では、喫煙あるいは HIV 感染と ILI に関連を認めなかったが、患者を対象とした解析では喫煙のみが ILI と有意に関連していた。なお、全対象者での多変量解析では、ILI の最も強力な予測因子は喫煙であり (adjusted OR, 9.11; 95%CI, 3.18–26.10)、ワクチン非接種がこれに続いた (adjusted OR, 2.00;  $P = 0.06$ )。**ワクチン有効性 (Table 4, Table 5)** : HIV 感染者および非感染者において有効性が認められたが (27%および 39%)、有意には到らなかった。喫煙者間での有効性は 44% かつ有意なものであった。なお、多変量解析では、ワクチン有効性は HIV 感染状況にかかわらず喫煙者間でのみ有意に認められた (adjusted OR, 0.28; 95%CI, 0.10–0.81)。また、 $CD4^+$  cell 数  $> 100$  cells/ $\mu$ L の HIV 感染者、あるいは集団発生前の HIV-1 RNA 量  $< 30,000$  copies/mL の HIV 感染者において、ワクチン有効性が認められた。 $CD4^+$  cell 数  $> 100$  cells/ $\mu$ L かつ HIV-1 RNA 量  $< 30,000$  copies/mL の subgroup では、最も高いワクチン有効性が認められた。**アマンタジン療法の効果 (Table なし)** : ILI 発症後 48 時間以内に治療を開始した患者では、治療を行わなかった患者または ILI 発症後 48 時間以降に治療を開始した患者と比較して、発熱期間および ILI を有した期間が軽度短縮していた (各期間の中央値 : 2 日対 3 日;  $P = 0.59$ 、6.0 日対 7.5 日;  $P = 0.74$ )

**【考察】**本調査の結果は、HIV 感染者で、より重篤な ILI を発症する傾向を認めることを示した。しかし、単変量解析では HIV 感染者で ILI のリスクの上昇を認めたものの、多変量解析では ILI の最も強いリスク要因は喫煙であり、喫煙者はワクチン接種の対象とされるべきことを示唆した。なお、今回の集団発生では他の病原体の関与は示唆されておらず、ILI に関して他の呼吸器疾患の誤分類が生じたとしても、ワクチン有効性を null value の方向に偏らせるものであると考えられる。また、本調査は HIV 感染者におけるアマンタジン療法を初めて評価した調査と思われる。**限界点** : ①対象集団が小規模である。②今回使用されたワクチンは後日回収されたものであり、有効性が過小評価された可能性がある。③ほとんどの HIV 感染者が AIDS を有し、良質な医療を容易に利用できたため、本結果をすべての HIV 感染者に一般化することは困難である。

**場所**: アメリカ合衆国、New York 市 **シーズン**: 1996 年–1997 年 **流行株**: A/NewYork/83/97 (H3N2) **ワクチン株**: A/Nanchang/933/95(H3N2)、A/Texas/36/91(H1N1)、B/Harbin/07/94 **流行株とワクチン株の一致度**: “antigenically similar” **対象集団**: AIDS 患者を対象とした精神疾患治療施設の患者および職員 **デザイン**: 後ろ向き観察研究 **主要結果**: ①HIV 非感染者と比較して、HIV 感染者で、より重篤な ILI を発症する傾向あり ② $CD4^+$  cell 数  $> 100$  cells/ $\mu$ L の HIV 感染者あるいは HIV-1 ウイルス量  $< 30,000$  copies/mL の HIV 感染者でワクチン有効性 (VE) あり (それぞれ、VE, 65%; 95%CI, 36%–81%、VE, 52%; 95%CI, 11%–75%)

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of residents and employees involved in an outbreak of infection with influenza A at facility A, New York City, 1996.**

Characteristic	Residents (n = 65)	Employees (n = 68)
Sex		
Male	39 (60)	30 (44)
Female	26 (40)	38 (56)
Persons with HIV infection	65 (100)	8 (12)
Receiving RTI therapy	55 (85)	3 (38)
Receiving PI therapy	29 (45)	1 (13)
Receiving triple combination therapy	25 (39)	0
Persons with AIDS	65 (100)	5 (7)
Received influenza vaccine	37 (58)	43 (65)
Nonrecalled vaccine	5 (13)	16 (36)
Recalled vaccine	31 (82)	19 (42)
Unknown	2 (5)	10 (22)
Persons with chronic, non-HIV illness <sup>a</sup>	19 (29)	13 (19)
Current smoker	57 (88)	15 (22)

**NOTE.** Data are no. (%) of subjects. The median age of residents was 38 years (range, 25–51 years); the median age of employees was 42 years (range, 19–62 years). PI, protease inhibitor; RTI, reverse-transcriptase inhibitor.

<sup>a</sup> Includes only chronic illnesses associated with an increased risk for severe influenza (i.e., asthma, chronic lung disease, diabetes mellitus, congestive heart failure, renal disease, or cancer that was being treated with chemotherapy).

**Table 2. Clinical characteristics of persons with influenza-like illness (ILI), according to HIV status, in an outbreak of infection with influenza A at facility A, New York City, 1996.**

Clinical characteristic	HIV-infected persons (n = 38)	HIV-uninfected persons (n = 15)
Fever	36 (94.7)	14 (93.3)
Cough	36 (94.7)	14 (93.3)
Fatigue	28 (87.5)	13 (86.7)
Rhinitis	31 (86.1)	13 (86.7)
Chills	22 (84.6)	10 (66.7)
Myalgia	29 (76.3)	12 (80.0)
Headache	23 (74.2)	14 (93.3)
Emergency room evaluation	3 (7.9)	0
Hospitalization	2 (5.3)	0
Prolonged illness <sup>a</sup>	6 (15.8)	0

**NOTE.** Data are no (%) of residents and employees with ILI.

<sup>a</sup> Prolonged illness is defined as having a duration of  $\geq 14$  days. Median duration of illness for HIV-infected residents and employees with ILI was 7.0 days (range, 2–27 days); for HIV-uninfected employees, the median duration was also 7.0 days (range, 2–11 days;  $P = .731$ ; Wilcoxon rank-sum test). The median duration of fever for HIV-infected residents and employees with ILI was 2.0 days (range, 0–17 days); for HIV-uninfected employees, the median duration was 2.5 days (range, 0–6 days;  $P = .852$ ; Wilcoxon rank-sum test).

**Table 3. Attack rates of influenza-like illness (ILI) among persons involved in an outbreak of infection with influenza A in New York City in 1996, according to selected risk factors.**

Characteristic	All persons (n = 133)			Residents (n = 65)			Employees (n = 68)		
	No. (%)	RR	P	No. (%)	RR	P	No. (%)	RR	P
AIDS	37 (52.9)	2.1	.001	34 (100)	NA	—	3 (60.0)	2.4	.129
No AIDS	16 (25.4)			0			16 (25.4)		
HIV infection	38 (52.1)	2.1	.002	34 (100)	NA	—	4 (50.0)	2.0	.145
No HIV infection	15 (25.0)			0			15 (25.0)		
Vaccinated <sup>a</sup>	26 (32.5)	0.7	.063	16 (43.2)	0.7	.086	10 (23.3)	0.8	.528
Unvaccinated	24 (49.0)			17 (65.4)			7 (30.4)		
Other chronic illness <sup>b</sup>	16 (50.0)	1.4	.177	13 (68.4)	1.5	.097	5 (23.8)	0.8	.705
No other chronic illness	35 (36.5)			21 (45.7)			13 (28.3)		
Current smoker	39 (54.2)	2.4	.001	33 (57.9)	4.6	.019	6 (40.0)	1.6	.195
Nonsmoker	14 (23.0)			1 (12.5)			13 (24.5)		
Taking RTI during outbreak <sup>c</sup>	NA	—	—	27 (49.1)	0.7	.192	NA	—	—
Not taking RTI				7 (70.0)					
Taking PI during outbreak <sup>d</sup>	NA	—	—	17 (58.6)	1.2	.287	NA	—	—
Not taking PI				17 (47.2)					

**NOTE.** P values given are exact 1-tailed values if any value given is  $< 5$ . All other P values were determined by means of the Mantel-Haenszel  $\chi^2$  test. Among all residents and employees, there were 53 cases of ILI, for an attack rate of 39.8%; for residents, there were 34 cases of ILI, for an attack rate of 52.3%; and for employees, there were 19 cases of ILI, for an attack rate of 27.9% (RR, 1.9;  $P = .004$ ). NA, not applicable; PI, protease inhibitor; RTI, reverse-transcriptase inhibitor.

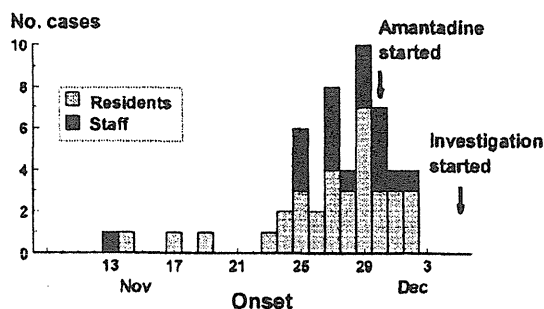
<sup>a</sup> Four participants were excluded from analysis, 1 for unknown vaccine status and 3 (2 employees and 1 resident) because vaccine was administered  $< 2$  weeks before the onset of ILI.

<sup>b</sup> Includes only chronic illnesses unrelated to HIV infection but associated with severe influenza: asthma, chronic lung disease, diabetes mellitus, congestive heart failure, renal disease, and cancer being treated with chemotherapy.

<sup>c</sup> Zidovudine, didanosine, stavudine, zalcitidine, or lamivudine. Residents were considered to be taking an RTI during the outbreak of infection if the medication was started on or before 20 November 1996.

<sup>d</sup> Saquinavir, indinavir, or ritonavir. Residents were considered to be taking a PI during the outbreak of infection if the medication was started on or before 20 November 1996.





**Figure 1.** Cases of influenza-like illness (ILI) among residents and employees of facility A, by date of onset, New York City, November 1996 ( $n = 52$ ). Cases of ILI were defined as either temperature of  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$  ( $\geq 100^{\circ}\text{F}$ ) and cough or sore throat or as  $\geq 1$  respiratory symptom (i.e., cough, sore throat, or rhinitis) and laboratory confirmation of infection with influenza A by means of culture or serologic tests. One case had an unknown date of onset.

**Table 4.** Attack rates (AR), by subgroup, for influenza-like illness (ILI) among unvaccinated (UV) and vaccinated (V) persons and vaccine effectiveness among persons involved in an outbreak of infection with influenza A in New York City, 1996.

Subgroup	No. of participants	No. of cases/ no. in subgroup (AR <sub>UV</sub> , %)	No. of cases/ no. in subgroup (AR <sub>V</sub> , %)	Vaccine effectiveness, %	95% CI	P
All participants <sup>a</sup>	129	24/49 (49)	26/80 (33)	34	-2 to 57	.063
HIV infected	71	18/29 (62)	19/42 (45)	27	-13 to 53	.166
HIV uninfected	58	6/20 (30)	7/38 (18)	39	-58 to 76	.247
Residents	63	17/26 (65)	16/37 (43)	34	-5 to 58	.086
Employees	66	7/23 (30)	10/43 (23)	24	-74 to 66	.528
Current smokers	70	19/25 (76)	19/45 (42)	44	17 to 63	.007
Nonsmokers	59	5/24 (21)	7/35 (20)	4	-267 to 65	.593
Recalled vaccine	98	24/49 (49)	21/49 (43)	12	-35 to 43	.545
Nonrecalled vaccine	68	24/49 (49)	3/19 (16)	68	5 to 89	.013

**NOTE.** Vaccine effectiveness was calculated as  $(AR_{UV} - AR_V)/AR_{UV}$ .

<sup>a</sup> Four participants were excluded from analysis, 1 for unknown vaccine status and 3 (2 employees and 1 resident) because vaccine was administered  $<2$  weeks before onset of ILI.

**Table 5.** Attack rates and vaccine effectiveness, by CD4<sup>+</sup> cell count and HIV-1 load, for influenza-like illness among unvaccinated (UV) and vaccinated (V) HIV-infected persons involved in an outbreak of infection with influenza A, New York City, 1996.

Subgroup	No. of participants	No. of cases/ no. in subgroup (AR <sub>UV</sub> , %)	No. of cases/ no. in subgroup (AR <sub>V</sub> , %)	Vaccine effectiveness, %	95% CI
CD4 cell count, cells/ $\mu\text{L}$ <sup>a</sup>					
>100	27	7/7 (100)	7/20 (35)	65	36 to 81
$\leq 100$	14	6/8 (75)	4/6 (67)	11	-78 to 66
HIV load, RNA copies/mL <sup>b</sup>					
<30,000	31	8/10 (80)	8/21 (38)	52	11 to 75
$\geq 30,000$	10	5/5 (100)	3/5 (60)	40	-23 to 71
CD4 cell count of >100 cells/ $\mu\text{L}$ and HIV load of <30,000 RNA copies/mL	21	5/5 (100)	4/16 (25)	75	42 to 89

**NOTE.** AR, attack rate. Vaccine effectiveness was calculated as  $(AR_{UV} - AR_V)/AR_{UV}$ .

<sup>a</sup> Specimens were obtained between 1 July and 27 November 1996 as part of routine medical care. Three persons were excluded from analysis: 1 because the vaccine status was unknown and 2 because CD4 cell count was assessed after onset of ILI. Values include HIV-infected employees and residents.

<sup>b</sup> Specimens were obtained between 23 October and 15 November 1996 from residents of facility A. Fifteen residents with HIV load measurements obtained after 15 November 1996 were excluded to avoid confounding caused by exposure to or infection with influenza A. Inclusion of these residents in the analysis did not significantly affect the findings presented above. One resident was excluded for unknown vaccine status. Eight residents had no available HIV load measurement.

Journal of Infectious Diseases 2001; 184: 665 - 670

Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans.

Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, Rush B, Safirstein B, Wheeler D, Nichol KL.

ミネソタ、ニューヨーク、オレゴンの 65 歳以上の高齢者におけるインフルエンザワクチンの入院や死亡の予防効果： 3 つ医療保険のデータ

#### 【要約】

この研究は、3 つの医療保険（カイザーパーマネントノースウェスト、ヘルスパートナーズ、オックスフォードヘルスプラン）に加入の高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果を明らかにするとともに、レコードリンケージによるコホート研究の方法を築き上げた。65 歳以上の保険加入者の管理データベースから、1996-1997 年と 1997-1998 年のインフルエンザシーズンのデータが取り出された。先行年の既往歴はインフルエンザ発症リスクの調整因子としてロジスティック回帰分析を用いて調整した。ウイルスとワクチンの抗原性の一致は、1 年目はとてもよく (excellent)、2 年目はあまり良くなかった (fair)。ワクチンは、両年とも、インフルエンザ流行のピークおよび流行期間の全死亡と肺炎やインフルエンザによる入院を抑制した：入院の 19-20% (1 年目)、18-24% (2 年目)、死亡の 60-61%、35-39% を抑制した。これらの結果は、高齢者はインフルエンザのために毎年予防接種を受けるべきであることを示すものである。この研究の方法はワクチンの効果を検討するのに効率的な方法である。

#### 【はじめに】

アメリカにおけるインフルエンザによる超過死亡の 90%、入院の 50% が 65 歳以上の高齢者である。ワクチンは安全で効果も確立しているが、65 歳以上の接種率は 65% 程度で目標の 90% に比べ低いのは、流行株とワクチン株が一致するかによって効果が一定しないためワクチン接種の利点が不確実なためと思われる。これまでにワクチンの効果を検討した報告は、単一地域で、流行株とワクチン株がよく一致したものが多かった。

#### 【方法】

対象：アメリカの異なる 3 地域の保険団体加入の高齢者で 1997 年および 1998 年の 10 月 1 日付で 65 歳以上の者のうち、1 年以上前から加入し、1997-1998 年と 1998-1999 年のインフルエンザシーズンを通して登録されている者。資料：保険管理データベース、診療データベースから、全員の居住地域、開始前 12 ヶ月間の状態、受療状態、インフルエンザワクチン接種状況、全期間および流行ピークのインフルエンザや肺炎による入院および死亡などの情報を収集。貧血 (脾臓)、肝硬変、糖尿病、心疾患、血液のがん、免疫不全、臓器移植、肺疾患、がん、栄養失調、腎臓疾患、痴呆、脳血管疾患、リウマチ性疾患を有するものをハイリスクグループとした。流行期間：国とその州のサーベイランスをもとに決定し、ピークは各保険団体から毎週 2 件以上のインフルエンザが報告される時期とした。全期間は、最初にインフルエンザウイルスが分離されてから最後に分離されるまでの期間とし、期間終了後 2 週間以内の入院や死亡を含めることで、遅く発症したインフルエンザの合併症も捉えられるようにした。ウイルス学的情報：州および合衆国の健康機関を通じて CDC へ送られた。1996-1997 年は、流行株とワクチン株は同じ (A/H3N2/Wuhan/359/59、B/Beijing/184/93) で、一致度 4+ (0-4+)。1997-1998 年は、主流株 A/H3N2/Sydney-like で、ミネソタの 17 例中 1 例とニューヨークの 80 例中 9 例が A/H3N2/Wuhan-like。ワクチンと主流株の抗原性の一致度 1+。解析方法：対象者の特性はカイ 2 乗検定とスチューデントの t 検定、インフルエンザワクチンの入院、死亡の抑制効果はオッズ比 (OR) で表し、交絡因子の調整はロジスティック回帰モデルを用いて行った。ワクチンの効果 (vaccine effectiveness) は、1-adjusted odds ratio で表した。

## 【結果】

- 1) シーズン前の対象者の特性は、ワクチン接種群の方がハイリスク者や入院中のものが多かった（表 1）。
- 2) 流行ピークやシーズンを通しての肺炎やインフルエンザでの入院、死亡は地域によって異なった（表 2）。
- 3) 入院や死亡のリスクは、健康な 65-74 歳の群で最も低く、健康な 75 歳以上の群、健康でない 65-74 歳の群、健康でない 75 歳以上の群と高くなった（表 3）。
- 4) ワクチンの効果は、地域で異なり、特に入院抑制効果が異なっていた。死亡抑制効果はすべての地域で見られたが、流行ピークの入院に関しては統計学的有意な抑制は見られない地域もあった（表 4）。
- 5) 全地域をまとめて解析すると、両年ともに、流行ピーク時と期間を通じて入院・死亡の抑制効果が見られた。1996-1997 年の流行ピーク時と期間を通じての入院は 19-20%、死亡は 60-61%抑制され、1997-1998 年は入院が 18-24%、死亡が 35-39%抑制された（表 5）。

## 【考察】

- 1) インフルエンザワクチンは、ワクチン株と流行株の抗原性の一致の度合いによらず 65 歳以上の高齢者の入院や死亡を抑制した。抑制の程度は入院に関しては両年で異ならなかったが、死亡に関しては一致しなかった年の方が低く、ワクチン株と流行株の抗原性の一致が重要であることを支持した。
- 2) ワクチンの効果の点推定は、流行ピークと全期間でほぼ同じで信頼区間も重なっており、流行ピークの判定の際のウイルスの分離が少なく、地域の流行との相関は中等度であるためと思われた。
- 3) 過去に行われた地域住民や老人ホームでの研究は単一地域のものや、国のデータベースを照合した研究が多く、結果は入院と死亡で同程度の抑制効果を示した報告が多かった。今回の研究は、同一シーズンに 3 地域の保険団体のデータを検討し、入院よりも死亡の抑制効果大きかったことを示した点で新しい。
- 4) 本研究は電子情報のみで行ったため、ワクチン接種の誤分類が起った可能性はあるが 10%未満と予想され、それによってワクチンの効果は見かけ上小さくなるので、結果は保守的に推定した結果といえる。
- 5) ワクチン接種群の中にそのワクチンが肺炎球菌のワクチンだったものが含まれている可能性があり、この研究におけるインフルエンザワクチンの効果に、肺炎球菌のワクチンによるものが含まれていることが推測される。
- 6) 医療保険のデータ照合による研究は実施可能で、かつ有用であり、インフルエンザワクチンの有効性について高齢者やその他の年齢層でモニターしていくことが可能である。
- 7) 本研究はインフルエンザワクチンが高齢者の死亡の最大 61%、入院の 4 分の 1 を抑制できるということを示し、医療保険の中で高齢者のワクチン接種を行うだけでなく、積極的に推進していく必要性を指示するものである。

場所：アメリカ（ミネソタ、ニューヨーク、オレゴン）、シーズン：1996-1997 年、1997-1998 年  
流行株：1996-97 年; A/H3N2/Wuhan/359/59、B/Beijing/184/93、1997-98 年; A/H3N2/Sydney-like  
対象：3 医療保険団体加入の 65 歳以上、研究デザイン：レコードリンケージによるコホート研  
主要結果：1996-1997 年（ワクチン株と流行株よく一致）のピーク時入院の 19%（95% C I : 2-33）、  
死亡の 61%（55-65）、全期間の入院の 20%（5-31）、死亡の 60%（55-65）を抑制。1997-1998 年  
（あまり一致していない）のピーク時入院の 18%（95% C I : 2-32）、死亡の 35%（25-43）、全  
期間の入院の 24%（14-34）、死亡の 39%（33-44）を抑制。  
コメント：ワクチン接種の有無とその種類について誤分類の可能性はあるだろう。本研究は管理型  
医療保険の医療コスト評価の研究の一環として行われた。

**Table 1.** Pooled baseline characteristics of subjects for 2 influenza seasons (including institutionalized subjects).

Characteristic	1996-1997			1997-1998		
	Vaccinated	Not vaccinated	P	Vaccinated	Not vaccinated	P
Healthy	52.90	58.80	<.001	37.00	47.90	<.001
Age <75 years	32.1	37.8		22.7	30.6	
Age ≥75 years	20.8	21.0		14.3	17.3	
High risk	47.10	41.10		63.00	52.10	
Age <75 years	24.9	21.3		33.1	27.7	
Age ≥75 years	22.2	19.8		29.9	24.4	
Total	100.0	100.0		100.0	100.0	
Hospitalized	15.0	14.1	<.001	15.3	14.9	.01
For pneumonia or influenza	1.0	1.1	.013	0.9	0.9	.4
No. of outpatient visits, mean ± SD	10.0 ± 12.1	9.2 ± 14.0	<.001	13.5 ± 4.8	11.2 ± 17.3	<.001
HCFA institutionalized <sup>a</sup>	0.70	2.10	<.001	0.9	3.4	<.001

NOTE. Data are percentages, except where noted. HCFA, Health Care Finance Administration.

<sup>a</sup> Subjects in nursing care facilities with incomplete capture of vaccination status.

**Table 2.** Influenza season and outcome rates among study subjects not in nursing care facilities, by health plan.

Outcome, season	Oxford	HealthPartners	Kaiser	
			Permanente Northwest	Pooled
No. of study subjects, 1996-1997	39,107	40,758	43,109	122,974
Hospitalized for pneumonia or influenza				
Peak influenza seasons	170 (0.4)	143 (0.4)	182 (0.4)	495 (0.4)
Total influenza seasons	231 (0.6)	272 (0.7)	207 (0.5)	710 (0.6)
Death				
Peak influenza seasons	255 (0.7)	240 (0.6)	424 (1.0)	919 (0.7)
Total influenza seasons	331 (0.8)	449 (1.1)	552 (1.3)	1332 (1.1)
No. of study subjects, 1997-1998	74,487	40,511	43,456	158,454
Hospitalized for pneumonia or influenza				
Peak influenza seasons	283 (0.4)	124 (0.3)	95 (0.2)	502 (0.3)
Total influenza seasons	532 (0.7)	210 (0.5)	188 (0.4)	930 (0.6)
Death				
Peak influenza seasons	481 (0.6)	171 (0.4)	200 (0.5)	852 (0.5)
Total influenza seasons	1025 (1.4)	321 (0.8)	435 (1.0)	1781 (1.1)

NOTE. Data are no. (%) of study subjects.

**Table 3.** Relationship between risk group category and risk for outcomes.

Study year, risk group, age	Pneumonia or influenza hospitalization		Death	
	Adjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
1996-1997				
Healthy				
<75 years	1 (Reference)	—	1 (Reference)	—
≥75 years	3.21 (2.18-4.71)	<.001	2.95 (2.21-3.93)	<.001
High risk				
<75 years	3.46 (2.14-4.97)	<.001	4.05 (3.10-5.29)	<.001
≥75 years	4.97 (3.49-7.07)	<.001	8.67 (6.72-11.17)	<.001
1997-1998				
Healthy				
<75 years	1 (Reference)	—	1 (Reference)	—
≥75 years	3.52 (2.34-5.29)	<.001	4.41 (3.02-6.44)	<.001
High risk				
<75 years	3.04 (2.09-4.41)	<.001	4.72 (3.34-6.65)	<.001
≥75 years	7.23 (5.07-10.32)	<.001	8.89 (6.34-12.47)	<.001

NOTE. CI, confidence interval; OR, odds ratio (adjusted by logistic regression model).