

**Table 4.** Vaccine effectiveness, by site and study years, for noninstitutionalized subjects.

Outcome, season, site	1996-1997			1997-1998		
	Fraction prevented		P	Fraction prevented		P
	Observed	Adjusted (95% CI)		Observed	Adjusted (95% CI)	
<b>Hospitalized for pneumonia or influenza</b>						
Peak influenza seasons						
Oxford	0	16 (-15 to 39)	.28	3	23 (3-39)	.029
HP	22	11 (-26 to 37)	.52	11	15 (-23 to 40)	.39
KPNW	27	27 (0-47)	.05	-4	9 (-45 to 43)	.7
Total influenza seasons						
Oxford	8	25 (1-44)	.045	9	27 (13-39)	<.001
HP	18	6 (-21 to 27)	.063	19	23 (-1 to 42)	.06
KPNW	28	28 (3-47)	.03	8	32 (-9 to 43)	.14
<b>Death</b>						
Peak influenza seasons						
Oxford	62	70 (59-78)	<.001	36	40 (27-50)	<.001
HP	67	68 (58-75)	<.001	19	28 (3-47)	.03
KPNW	46	53 (42-61)	<.001	16	27 (0-46)	.048
Total influenza seasons						
Oxford	66	74 (65-80)	<.001	31	44 (36-50)	<.001
HP	63	64 (55-70)	<.001	16	24 (4-39)	.019
KPNW	42	49 (40-58)	<.001	27	37 (23-49)	<.001

NOTE. Data are percentages, except where noted. CI, confidence interval; HP, HealthPartners; KPNW, Kaiser Permanente Northwest.

**Table 5.** Vaccine effectiveness, by pooled data and study years, for noninstitutionalized subjects.

Outcome, season	1996-1997 (n = 124,582)	1997-1998 (n = 158,454)
<b>Any hospitalization for pneumonia or influenza</b>		
Peak influenza seasons		
Prevented fraction, % (95% CI) <sup>a</sup>	19 (2-33)	18 (2-32)
P	.03	.03
Total influenza seasons		
Prevented fraction, % (95% CI)	20 (5-31)	24 (14-34)
P	.009	<.001
<b>Death (all causes)</b>		
Peak influenza seasons		
Prevented fraction, % (95% CI)	61 (56-66)	35 (25-43)
P	<.001	<.001
Total influenza seasons		
Prevented fraction, % (95% CI)	60 (55-65)	39 (33-44)
P	<.001	<.001

NOTE. CI, confidence interval.

<sup>a</sup> Vaccine effectiveness: prevented fraction = 1 - adjusted odds ratio. Data were adjusted for variables in the model, as described in Methods.

Does influenza vaccination prevent asthma exacerbation in children?

Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, Mullooly JP, Black SB, Shinefield, HR, Bohlke K., Ward JI, Marcy SM, and the Vaccine Safety Datalink Team

インフルエンザワクチン接種は子供の喘息増悪を予防するか？

【要約】

目的：インフルエンザは特に子供の喘息を増悪させ得る。しかしながら、インフルエンザ関連喘息増悪を予防するインフルエンザワクチンの有効性はわかっていない。インフルエンザ関連喘息増悪に対して子供を守るインフルエンザワクチンの有効性を評価した。

研究デザイン：米国の4大 health maintenance organization (HMO)にある1993-94,1994-95,1995-96年インフルエンザシーズン中の医療やワクチン接種記録を用いて、population-based retrospective cohort study を行った。対象は1歳から6歳で、医療受診、薬局調剤についてコンピュータ化された data-bases を検索することによって同定した喘息をもつ子供である。主な outcome の尺度は救急部門か病院で評価された喘息の増悪である。

結果：喘息増悪の未調整 incidence rate ratio はインフルエンザワクチン接種前より接種後の方が高かった。しかしながら、self-control method を用いて喘息重症度を調整すると、ワクチン接種後の喘息増悪の incidence rate ratio は、ワクチン接種前の期間と比較して3つのインフルエンザシーズン中、0.78 (95%CI: 0.55-1.10), 0.59 (95%CI: 0.43-0.81), 0.65 (95%CI: 0.52-0.80)であった。

結論：喘息重症度を調整すると、インフルエンザワクチン接種は子供を急性の喘息増悪から守ることが示された。

【はじめに】

インフルエンザを含むウイルス性気道感染は特に子供の喘息を増悪する。喘息の子供がインフルエンザ感染すると喘鳴を引き起こし、喘息増悪のため入院が増える結果となる。本研究の目的は、インフルエンザ関連喘息増悪から子供を守るインフルエンザワクチンの有効性を求めることである。

【方法】

研究デザイン：retrospective cohort study.

資料：Vaccine Safety Datalink (VSD)：免疫・医療・人口統計的な情報 database。米国西海岸の4大 health maintenance organizations (HMO) に登録された100万人以上の子供に関する data を含む。

解析に用いた期間：1993-96年の3連続したインフルエンザシーズン(10月1日から4月30日まで)。

解析対象者：1-6歳の子供。特定したインフルエンザシーズン開始年の少なくとも5月1日から10月1日までにHMOに連続登録。喘息症例の定義がインフルエンザシーズン開始年5月1日以前に済み。

解析での喘息の重症度と潜在的な交絡因子：各シーズンの5月1日から10月1日の期間中に推定。

喘息症例の定義：外来患者クリニック、病院、救急部門と薬剤ファイルを検索。症例の判定は以下の少なくとも1つに当てはまるもの：①国際疾病分類(ICD-9)喘息コード(493)の少なくとも1つと何らかの喘息薬物治療の調剤が少なくとも1つ ②β-agonistの調剤が少なくとも1つと cromolyn が1つ ③何らかの喘息薬物治療の調剤が5つ以上。

喘息増悪の定義：HMO database で同定された喘息のために入院または救急部門にかかったとして定義。

統計処理：本コホートは喘息がひどい子供ほどインフルエンザワクチン接種をする傾向が多いため、このような交絡因子を調整するために2つの異なる方法を使用。

(1) Traditional cohort analysis：解析にはすべての喘息の子供を含む。各インフルエンザシーズン中のワクチン接種状況(有無)にしたがって、喘息増悪の incidence rate を計算。

ワクチン接種後の incidence rate = ワクチン接種後の増悪の総数 / ワクチン接種後の総人・時

非暴露の incidence rate = 増悪の数 / ワクチン接種した子供のワクチン接種前の総人・時 + 非接種の子供の総人・時 (ワクチンを2回接種した場合、最近の投与からの期間をワクチン接種後の期間とする)

解析は unconditional Poisson regression model (SAS GENMOD)。調整因子は ① 喘息の重症度(イン

フルエンザシーズン前6ヶ月間(5月1日-9月30日)の吸入 $\beta$ -agonistの数(0/1/2/3調剤数)と喘息のため入院や救急部門にかかった数(0/1) ② 性 ③ 年齢 ④HMO ⑤ 予防ケア措置(インフルエンザシーズン前6ヶ月間の cromolyn 調剤使用頻度(0/1)) ⑥ 喘息憎悪の季節変動

(2) Self-control Analysis : インフルエンザシーズン中に少なくとも1回喘息憎悪があり、ワクチンを接種した子供のみ解析。ワクチン接種後の憎悪 incidence を同じ子供の接種前 incidence と比較してワクチン接種が喘息憎悪を予防するワクチンの有効性を推定。この方法は自分自身を control として使うため、測定は困難とか測定がされていない喘息重症度のような交絡因子が暗黙の内に調整される。

解析は a conditional Poisson regression model (SAS Interactive Matrix Language の特別 program)。調整因子は喘息憎悪の季節変動(10月1日から4月30日まで、暦時間で2週間間隔の期間)。

#### 【結果】

1) 喘息の子供 (22,231~70,753 人) のインフルエンザシーズン別の特徴は、全シーズンで女子は男子より喘息が少ない、患者の年代別分布はかなり均等である、インフルエンザワクチン接種者は9-10%しかなかった (Tab I)。接種時期はほとんど10-11月で、喘息憎悪ピークは12月であった (data 記載なし)。

2) 全 cohort analysis で接種後におきた喘息憎悪率を、非接種者の喘息憎悪の率または接種者の中で接種する前におきた喘息憎悪率と比較すると、各々のシーズンで上昇した憎悪の率は未調整では、ワクチン接種と関連していた。喘息の重症度と他の変数で調整すると相対的リスクは減少したが、1より有意に大きく上昇したままであった (Tab II)。

3) self-control analysis で、同じ個人内でワクチン接種前後の喘息憎悪のリスクを比較すると、各シーズンで rate ratio は1.0より小さかった (Tab III)。

#### 【考察】

1) Traditional cohort analysis よりで喘息憎悪に対してインフルエンザワクチンが見かけ上有効であるのは、喘息の重症度により非常に大きく交絡をうけていた。

2) 喘息の重症度では適切に残差交絡を調整していないことが疑われた。Self-control analysis により個人レベルで喘息憎悪を調整すると、ワクチン接種は喘息憎悪のリスクを22-41%まで低下させた。

3) この結果に基づけば、喘息の子供全員がワクチンを接種すると、インフルエンザシーズン中に喘息で入院したり、救急部門にかかったりするうちの59-78%が予防できるだろう。

4) 本研究の限界について：①喘息症例定義の妥当性：以前の研究でICD-9のコードと薬物療法を組み合わせで喘息の症例定義に用いてきた。Osbornらの喘息発見の高い特異度と敏感度は本研究と類似。②インフルエンザワクチン接種者の適用範囲が低い：VSDはquality control checkでインフルエンザワクチン接種の78-89%を把握。本研究のワクチン接種者が10%というのは他の研究者の報告とも一致。③喘息憎悪の発生に季節変動がある：インフルエンザの季節変動は暦時間で2週間間隔に分けることによって調整。④HMO集団は一般米国集団を十分に代表していない(教育や社会経済状態がより高い)。

5) 結論：インフルエンザワクチン接種はインフルエンザシーズン全体を通じて子供の喘息憎悪の発生を減少させる関連がみられた。

場所：米国西海岸、シーズン：1993-96年

流行株：1995-96年のみ記載。A/Johannesburg/33/94(H3N2), A/Texas/36/91(H1N1), Beijing/184/93

対象者：health maintenance organization(HMO)に登録された1-6歳の喘息の子供 22,231 から70,753人

研究デザイン：retrospective cohort study。結果指標は救急部門か病院で評価された喘息の憎悪。インフルエンザワクチン接種者と非接種者の結果指標を比較することにより、ワクチン接種の有効性を推定。

主要結果：self-control analysisにより、個人レベルで喘息の憎悪を調整すると、ワクチン接種は喘息憎悪のリスクを22-41%まで低下させた。

要約者のコメント：用いた2つの解析方法で、結果が逆転している。self-control analysisの結果からワクチン接種が喘息増を予防するに有効であると結論している。この方法の限界点について考察があれば、この逆転した結果をより解釈しやすいと思われた。文中間違い：p 308, Resultsの2段落目、

...compared influenza exacerbation は compared asthma exacerbation が正しい

**Table I.** Characteristics of children with asthma by influenza season, Vaccine Safety Datalink

	Influenza season		
	1993-1994*	1994-1995*	1995-1996†
No. of children with asthma	22,231	38,669	70,753
Sex			
Female, n (%)	9,235 (41.5)	16,115 (41.7)	29,908 (42.3)
Male, n (%)	12,996 (58.5)	22,554 (58.3)	40,845 (57.7)
Age (y)			
1-2, n (%)	6,845 (30.8)	11,112 (28.7)	18,712 (26.5)
3-4, n (%)	7,982 (35.9)	14,419 (37.3)	26,200 (37.0)
5-6, n (%)	7,404 (33.3)	13,138 (34.0)	25,841 (36.5)
Vaccinated, n (%)	2,315 (10.4)	3,397 (8.8)	6,315 (8.9)
One dose, n (%)	1,630 (7.4)	2,723 (7.1)	5,029 (7.1)
Two doses, n (%)	684 (3.0)	671 (1.7)	1,276 (1.8)

\*Three HMOs.  
†Four HMOs.

**Table II.** Traditional cohort analysis of asthma exacerbations after influenza vaccination by influenza season, Vaccine Safety Datalink

	Influenza season		
	1993-1994	1994-1995	1995-1996
Incidence rate (95% CI)*			
Vaccinated†	17.1 (14.9-19.6)	13.3 (11.7-15.1)	14.5 (13.3-15.9)
Comparison‡	3.9 (3.6-4.2)	3.9 (3.7-4.2)	4.9 (4.7-5.2)
Crude rate ratio (95% CI)	4.4 (3.8-5.2)	3.4 (2.9-3.9)	2.9 (2.7-3.2)
Adjusted rate ratio§ (95% CI)	2.2 (1.8-2.6)	1.5 (1.3-1.7)	1.4 (1.2-1.5)
P value	.0001	.0001	.0001

\*Unadjusted rate per 1000 child-months (95% CI).  
†Period after influenza vaccination.  
‡Before vaccination or unvaccinated.  
§Adjusted with unconditional Poisson regression for HMO, sex, age, previous use of  $\beta$ -agonists and cromolyn, previous hospitalizations and emergency department visits for asthma, and 2-week periods of calendar time from October 1 through April 30 of each season.

**Table III.** Self-control analysis of asthma exacerbations after influenza vaccination by influenza season, Vaccine Safety Datalink

	Influenza season		
	1993-1994*	1994-1995*	1995-1996†
No. of cases‡	577	969	2,075
No. of asthma exacerbations	710	1,146	2,564
Follow-up time (child-months)	3,904	6,520	14,067
Adjusted incidence rate ratio (95% CI)§	0.78 (0.55-1.10)	0.59 (0.43-0.81)	0.65 (0.52-0.80)
P value	.15	.001	.0001

\*Three HMOs.  
†Four HMOs.  
‡Children with asthma who had at least one asthma exacerbation during the influenza season.  
§Incidence rate ratio (95% CI) of asthma exacerbation occurring after influenza vaccination compared with the period before vaccination in the same individual; estimated by conditional Poisson regression models stratified by individual child and adjusted for 2-week periods of calendar time from October 1 through April 30 of each season.

The Lancet 2001; 357: 1008-1011

Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study

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

65歳以上の高齢者におけるインフルエンザおよび23価肺炎球菌ワクチンの大規模介入の効果：前向き研究

#### 【要約】

**背景：**入院や死亡に対するインフルエンザおよび23価肺炎球菌ワクチンの有効性に関する前向き検討は未だなされていない。そこで、3年間の前向き研究を計画し、65歳以上の高齢者を対象に、1998年12月1日から1999年5月31日までの間、インフルエンザおよび23価肺炎球菌ワクチンの有効性について検討した。

**方法：**ストックホルム郡在住の65歳以上の高齢者（259627名）全員にインフルエンザおよび肺炎感染予防ワクチンの接種キャンペーンへの参加を呼びかけた。ワクチン接種者（100242名）の名前、生年月日、両方またはどちらのワクチンを接種したかを記録した。1998年12月1日から1999年5月31日までの間にインフルエンザあるいは肺炎に関連した診断でストックホルム郡の病院に入院した65歳以上の高齢者すべてを確認した。

**知見：**入院率（住民100000人年当たり）は、ワクチン接種によって、インフルエンザで、46%；95%信頼区間 34-56（ワクチン接種コーホート対ワクチン非接種コーホート、263対484）肺炎で、52%；24-34（2199対3097）、肺炎球菌による肺炎では、36%；3-58（64対100）、肺炎球菌による侵襲性の肺炎では、52%；1-77（20対40）減少した。また、死亡率（全死因）は、57%；55-60減少した（15.1対34.7、住民1000人当たり）。

**解釈：**この年齢層においては、ワクチン接種は実際に健康に有益であり、死亡率（全死因）を低下させることが示された。

#### 【はじめに】

スウェーデンの人口は約900万であり、180万人がストックホルム郡に住んでいる。1990-1995年の間に1000人当たり40-80人がインフルエンザワクチンを接種し（全年齢）、年間わずか2000本の肺炎球菌ワクチンが使用されるのみであった。この低い接種率は1）従来ワクチン接種勧告が主として慢性呼吸器疾患か心臓疾患患者になされたこと、2）医師がワクチン有効性を疑問視したこと、3）これらのワクチン接種には保健適用がなく、全額自己負担になることによると思われる。しかし、1994年と1997年には、2歳以上のハイリスク者すべてに肺炎球菌ワクチン接種が、また65歳以上の高齢者すべてにインフルエンザワクチン接種が勧告された。スウェーデンにおけるワクチン接種率の低さと新しいワクチン接種勧告から、今回の高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン接種に関する大規模な前向き研究のアイデアが形づくられた。

#### 【方法】

**研究集団：**ストックホルム郡（1998年1月、人口1783440）在住の65歳以上の高齢者（1993年以前に誕生）259627人全員に、1998年9月22日から11月13日の8週間のインフルエンザおよび肺炎球菌ワクチンを低価格（少なくとも50%以下）で接種できるキャンペーンへの参加勧誘を郵送で行った。また、キャンペーンは地方テレビ局、新聞で広告され、また、診療所および薬局にポスターを展示した。ほとんどの場合、肺炎球菌ワクチンとしては、23価多糖ワクチン（Pneumovax、Pnu-ImuneあるいはPneumokockvaccin）、インフルエンザワクチンとしては、3価のスプリットウイルスワクチン（ワクチン株：H1N1；A/Beijing /265/95、H3N2；A/Sydney/5/97、B/Beijing /184/93-like）が用いられた。ワクチン接種時に、接種者の名前、個人IDおよび、両方あるいは、どちらのワクチンを接種したかを記録した。詳細な情報はDepartment of Communicable Disease Control and Preventionのデータベースより得た。解析

のために、ストックホルム群の全病院の ICD-10-CM に準じた診断および退院記録とワクチン接種記録を照合した。

エンドポイント：3 年間の研究の主要目的は、インフルエンザ、肺炎全体、肺炎球菌による肺炎および肺炎球菌による侵襲性肺炎が原因での入院および死亡に関して、ワクチン接種コーホートと非接種コーホートの間で比較することである。今回は、1998 年 12 月 1 日から 1999 年 5 月 31 日までの最初の 6 ヶ月間インフルエンザシーズンを解析した。この期間中、ストックホルム群では A 型インフルエンザ (SydneyH3N2) が中程度流行した (図)。

#### 統計解析：

データ解析：肺炎球菌ワクチンのみの接種者は全体の 1%以下であり、インフルエンザワクチン接種者がほとんどであったので、少なくとも片方のワクチンを接種した者はすべてワクチン接種者とした。ワクチン接種者と非接種者の診断別入院率の比較には  $\chi^2$  検定を用いた。入院率、および死亡率 (全死因) に対するワクチンの予防効果はロジスティック型回帰モデルを用いて解析した。odds 比を相対危険の推定値として用いた。減少率は (1-odds 比) X100%として計算した。

#### 【結果】

- 1) 100242 人 (対象集団の約 39%) が 8 週間のキャンペーン中にワクチン接種を受けた (インフルエンザワクチンのみ 23244、肺炎球菌ワクチンのみ 841、両方 76177)。表 1 に研究集団の年齢、性、ワクチン接種状況を示した。また、表 2 に診断別の入院数を示した
- 2) インフルエンザ、肺炎全体、肺炎球菌による肺炎および肺炎球菌による侵襲性肺炎が原因での入院 すべてにおいて、ワクチン接種は入院率を減少させた (表 3)。
- 3) 表 4 は年齢、ワクチン接種状況別の死亡数 (全死因、1000 人年当たり) を示している。ワクチン接種によって、死亡率 (全死因) が有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。

#### 【考察】

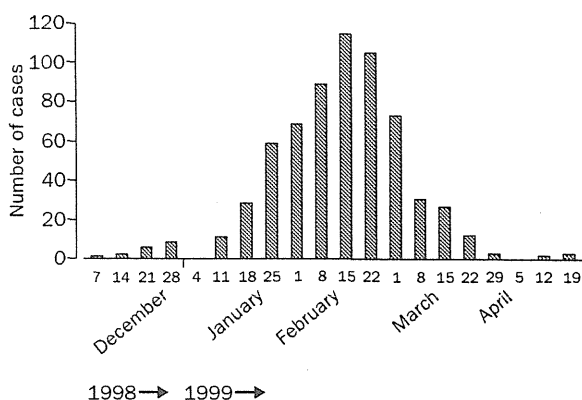
- 1) 本試験は、スウェーデンの個人 ID システムを利用して幾つかのデータベースを照合させた大規模な前向き研究であり、無作為標本抽出ではないが、最終結果はインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン接種が高齢者の健康と経済状況に及ぼす効果を十分に評価しうる。
- 2) ワクチン接種コーホートと非接種コーホートの特性が同様であるかは重要な問題である。今回、年齢と性の分布は極めて類似していた。しかし、より活動性の高い老人のほうがキャンペーンに参加しがちかもしれない。逆に、慢性疾患を有する高齢者のほうが、主治医によって接種を奨められ、ワクチンの有益な効果に気づきやすいかもしれない。
- 3) ワクチン非接種コーホートには、未知数の肺炎球菌ワクチン接種歴のある者およびワクチンをキャンペーン期間外に接種した者を含んでいる。
- 4) 従来のスウェーデン保健福祉協会によるインフルエンザと肺炎球菌ワクチンの接種勧告は心臓疾患および慢性肺疾患の患者を対象になされてきた。従って、ハイリスク者はワクチンを利用しやすいと推定できる。しかし、ワクチン接種コーホートと非接種コーホートの baseline の健康状況について多変量解析を行ったが、心臓疾患を有する男性がワクチンをより接種しやすいという以外相違は認められなかった。研究集団の健康および人口統計学的データの類似性については研究の終了時にさらに解析する。
- 5) 今回の試験結果は、過去に実施されたケースコントロール研究やコーホート研究の結果と一致していた。

研究場所：スウェーデン、シーズン：1998-1999 年、主流行株：SydneyH3N2

対象：ストックホルム在住高齢者 (65 歳以上) 259627 人、

研究デザイン：前向きコーホート研究

ワクチン有効性：ワクチン接種による入院率の減少 46% ; 95%CI, 34-56 (インフルエンザ) 29% ; 23-34 (肺炎)、36% ; 3-58 (肺炎球菌による肺炎)、52% ; 1-77 (肺炎球菌による侵襲性肺炎)、全死因における死亡率の減少 57% ; 55-60。



Laboratory-verified influenza A cases between Dec 1, 1988 and April 19, 1999

Age-group years	Vaccinated		Unvaccinated	
	Men	Women	Men	Women
65-69	10 463 (35%)	13 008 (37%)	19 084 (65%)	21 747 (63%)
70-74	11 212 (42%)	14 371 (41%)	15 797 (59%)	21 058 (59%)
75-79	10 482 (44%)	14 221 (40%)	13 441 (56%)	21 082 (60%)
80-84	5915 (43%)	9645 (38%)	7973 (57%)	15 696 (62%)
85-89	2600 (38%)	5472 (33%)	4169 (62%)	11 373 (68%)
90-94	599 (31%)	1842 (27%)	1312 (69%)	5098 (74%)
≥95	75 (26%)	337 (20%)	218 (74%)	1337 (80%)
Total	41 346 (40%)	58 896 (38%)	61 994 (60%)	97 391 (62%)

Table 1: Proportion of vaccinated and unvaccinated individuals in Stockholm County by age and sex

Diagnosis	Number of admissions (deaths)		Vaccine given		
	Vaccinated n=100 242	Unvaccinated n=159 385	Influenza only n=23 224	Pneumococcal only n=841	Both n=76 177
Influenza with or without pneumonia	132 (5)	386 (9)	36	2	94
Pneumonia	1102 (62)	2468 (236)	335	5	762
Pneumococcal pneumonia	32 (2)	80 (6)	14	0	18
Invasive pneumococcal infection	10 (1)	33 (8)	5	0	5

Table 2: Hospital admissions between Dec 1, 1998, and May 31, 1999

Diagnosis	Incidence*		Reduction in hospital admission (95% CI)	p
	Vaccinated	Unvaccinated		
Influenza with or without pneumonia	263	484	46% (34-56)	<0.0001
Pneumonia	2199	3097	29% (24-34)	<0.0001
Pneumococcal pneumonia	64	100	36% (3-58)	0.0290
Invasive pneumococcal infection	20	41	52% (1-77)	0.0386

\*Incidence per 100 000 inhabitants per year.

Table 3: Incidence of admission for endpoint diagnoses

	65-74 years		75-84 years		>85 years		Total >65 years	
	Vaccinated n=49 054	Unvaccinated n=77 686	Vaccinated n=40 263	Unvaccinated n=58 192	Vaccinated n=10 925	Unvaccinated n=23 507	Vaccinated n=100 242	Unvaccinated n=159 385
Deaths per 1000	6.5	13.7	16.4	36.3	48.8	99.8	15.1	34.7
Mortality reduction (95% CI)	53% (47-59)		56% (52-60)		54% (49-58)		57% (55-60)	
p	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	

Table 4: Deaths from all causes according to age group in mean years per 1000, and vaccination status between Dec 1, 1998, and May 31, 1999

Medical Care 2001; 39: 1273-1280

## Influenza vaccination, hospitalizations, and costs among members of a medicare managed care plan

Davis JW, Lee E, Taira DA, Chung RS

メディケアによって管理されるケアプランでのインフルエンザワクチン接種、入院および医療費

### 【要約】

目的：インフルエンザワクチン接種の有効性と節約できる医療費を評価する

対象：1994-95年、1995-96年、1996-97年のインフルエンザシーズンにおける、メディケアによって管理されるケアプランの65歳以上の会員

研究デザイン：ケアプランの会員を標本集団とする、シーズンごとの追跡研究

結果指標：肺炎またはインフルエンザ (ICD9:480-487)、あらゆる呼吸器病態 (同:460-462, 465-466, 480-487, 500-518)、およびうっ血性心不全 (CHF、同:428) による入院と、入院による医療費。

結果：接種者では非接種者より呼吸器病態または CHF による入院が減少 (OR=0.8, 95%CI; 0.7-0.9) (年齢、性、肺炎球菌ワクチン接種、保険利用、有病状態で調整済み)。人種で調整した解析でも同様の結果。過去1年間に主要な疾患を患わなかった人では OR=0.5 (95%CI; 0.4-0.7) と、患った人の OR=0.9 (95%CI; 0.8-1.1) より予防効果が大きい。65-79歳の人では OR=0.7 (95%CI; 0.6-0.9) と 80歳以上の人の OR=0.9 (95%CI; 0.8-1.1) より予防効果が大きい。節約医療費は接種者1人あたり平均\$80と推定。

結論：65-79歳の対象者では、ワクチン接種者のほうで入院が少なく、医療費も低かった。80歳以上の対象者ではこの関連は弱かった。この結果は、インフルエンザワクチン接種の勧奨とも合致し、特に65-79歳を重点対象とすべきである。

### 【方法】

対象者：ハワイにあるメディケア管理ケアプランの65歳以上の全会員 (ハワイは、インフルエンザの保留地である東アジアに近く、多様な人種からなる)。

資料：保険請求資料からインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種、入院、疾病罹患および医療費の記録を採録した。インフルエンザシーズン前の1年間に、主要疾患 (心疾患、肺疾患、糖尿病、慢性腎疾患、リウマチ様疾患、痴呆症、肺炎・インフルエンザ、呼吸器病態、CHF) に罹患した者としなかった者に二分した。結果指標は、インフルエンザシーズン (11月15日～3月31日) とそれ以外の同期間 (4月1日～8月15日) とで別々に評価した。有病指標 (Clark DO, Med Care 1994;33:783-795) を共存する疾病の指標とした。

解析方法：ワクチン接種群・非接種群の特性の差は、多シーズンの同一人の繰り返し観察間の相関の調整も含めて、一般化線型モデルおよび一般化推定方程式によって評価した。入院は最初の入院に限定して、ロジスティック回帰で評価した。医療費は分布がゆがんでいるので、ガンマ分布を用いた一般化線形モデルで解析した。医療費は、ある人がワクチン接種したときの推定値およびしなかったときの推定値を計算して、その差を医療費の節約分とした。

### 【結果】

- 1) ワクチン接種群のほうが、高齢、女性が多く、肺炎球菌ワクチンの接種を受けている者が多い。また、過去12ヶ月間の、有病指標が高く、医師受診が多く、主要な疾患に罹患している者が多かった。(Table 1)
- 2) 過去12ヶ月間の、呼吸器病態や CHF による入院の頻度はワクチン接種の有無で変わらなかった。(Table 2)
- 3) インフルエンザシーズンでは、ワクチン接種群のほうが呼吸器病態や CHF による入院リスクが20%ほど小さかった (年齢、性、健康状態差で調整済み)。オッズ比は80歳以上のほう



が大きかった。過去 12 ヶ月間に主要疾患の罹患歴のなかった群のほうが、シーズン中の入院のリスクが小さかった。(Table 3)

- 4) インフルエンザシーズン後には、呼吸器病態や CHF による入院リスク比は 1 に近づき、有意ではなくなった。ただし、80 歳以上ではすべての呼吸器病態による入院リスクが、ワクチン接種群で有意に小さかった (Table 4)。
- 5) インフルエンザシーズンごとの解析では、65~79 歳の群で常にリスクが小さかった。(Table 5)
- 6) すべてのシーズンをまとめて、呼吸器病態と CHF の入院をあわせた場合には、ワクチン接種群では約 20%入院が少なくなった。主要疾患のない群のほうや、65~79 歳の群のほうで、それぞれ減少が大きかった。(Table 6)
- 7) リスク差としては、ワクチン接種群のほうが、1 シーズン 1000 人あたり 6.7 入院が少なく、65~79 歳の群ではその差は 8.1 人となった。
- 8) Table 6 で有意な関連のあった群についてワクチン接種で節約できる医療費を計算した。インフルエンザシーズン (11 月~5 月) では接種群で\$85 (95%CI: 45-113) 少なかった (ワクチン接種費用 (平均\$2.85) は算入せず)。65~79 歳では\$75 (95%CI: 42-96)、主要疾患のなかった群では\$79 (95%CI: 52-94) であった。
- 9) 人種別のワクチン接種率は、日系 67%、中国系 61%、韓国系 54%、ハワイ系 54%、フィリピン系 52%、白人 54%であった。人種で調整を加えても、ワクチン接種のオッズ比はほとんど変わらなかった。
- 10) 確認された死亡のリスクはワクチン接種群で 0.7 (95%CI: 0.5-0.9)、ケアプランからの脱落 (死亡を示唆) のリスクは 0.5 (95%CI: 0.4-0.5) であった。

#### 【考察】

- 1) 入院する可能性の高い者のほうでワクチン接種が多かったことから、ワクチン接種の効果が過小評価されている可能性はある。
- 2) シーズンごとの結果の差は、流行株とワクチン株の合致度や流行規模によると考えられる。1994~95 年の流行は大きくなかった。
- 3) シーズン中に 80 歳以上の高齢者や主要疾患合併者 (高齢者に多い) でオッズ比が 1 に近かったこと、シーズン後に高齢者の接種群で入院のリスクが低くなった。(注: 考察はむずかしい)
- 4) 生活習慣や社会との相互作用が感染の機会に影響を与える。よい生活習慣をとる者ほどワクチン接種をしやすいという偏りは、接種の効果を過大評価させる。
- 5) ケア・プラン外でワクチン接種を受けた者はあるかもしれない。
- 6) 肺炎球菌ワクチン接種による調整は、インフルエンザワクチン接種による入院リスクを増加させた。(注: このことは両ワクチン接種者が共通していることなどに由来する可能性あり)
- 7) 80 歳以上の者では、被接種者自身だけでなく頻回接触者へのワクチン接種も感染リスクを下げている可能性もある。

場所: ハワイ、シーズン: 1994~97 年

流行株: 不明 (検討せず)

対象者: ケアプラン加入者 65 歳以上、接種群 44,271 人・シーズン、非接種群 33,680 人・シーズン

研究デザイン: 前向き観察的手法による接種者と非接種者とのアウトカム指標の比較

主要結果: 呼吸器病態または CHF による入院が約 20%減少 (OR=0.8, 95%CI: 0.7-0.9)、死亡では約 30%減少。接種者 1 人あたりの節約医療費は約\$80。

注釈: 本研究は、常に Nichol らの Minnesota における研究 (Arch Intern Med 1998; 158: 1769-1776) との比較で語られている。

罹患者の定義を保険請求記録で行っているために、誤分類がかなり大きいと推察される。

TABLE 1. Characteristics of the Study Subjects by Influenza Vaccination Status

Characteristic	Vaccinated (44,271 Person-Periods)	Unvaccinated (33,680 Person-Periods)
Mean $\pm$ SD		
Age (y)	77.4 $\pm$ 6.9	76.8 $\pm$ 7.3
Hospitalizations in previous 12 months	0.18 $\pm$ 0.55	0.18 $\pm$ 0.58
Physician visits in previous 12 months	7.8 $\pm$ 5.9	5.1 $\pm$ 5.4
Morbidity index	3.5 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 1.5
Sex (% female)	62.0	59.9
Pneumococcal vaccination (%)	10.7	3.1
Diagnoses in previous 12 months (%)		
Heart disease	22.5	15.7
Lung disease	11.9	8.7
Diabetes	17.8	11.4
Renal disease	1.5	1.2
Dementia or stroke	4.0	4.8
Rheumatologic disease	1.8	1.4
Pneumonia	3.8	3.1

Except for hospitalizations, the differences between the vaccinated and unvaccinated subjects were all statistically significant ( $P < 0.05$ ).

TABLE 2. Hospitalizations Per 1000 Person-Periods for Vaccinated,\* Unvaccinated,<sup>†</sup> and Combined Subjects<sup>‡</sup> by Major Disease and Age Range

Subject Characteristics	No. of Person-Periods	Influenza and Pneumonia			All Respiratory Conditions			Congestive Heart Failure		
		UNV	VAC	TOT	UNV	VAC	TOT	UNV	VAC	TOT
All subjects	77,951	8	7	7	15	14	15	9	8	9
Major disease										
No	35,430	2	2	2	5	6	5	2	2	2
Yes	42,521	13	13	13	22	23	23	14	15	15
Age range										
65-79	52,866	6	5	5	11	10	11	6	6	6
80 and older	25,085	14	12	13	24	23	24	16	15	15

The differences between subjects with and without major disease and between subjects ages 65-79 and 80 and over were invariably statistically significant ( $P < 0.05$ ).

\*Vaccinated = VAC.

<sup>†</sup>Unvaccinated = UNV.

<sup>‡</sup>Combined subjects = TOT.

TABLE 3. Odds Ratios (95% CI) for Hospitalizations During the Influenza Season Comparing Vaccinated to Unvaccinated Subjects by Major Disease and Age Range<sup>†</sup>

Subjects	Influenza and Pneumonia	All Respiratory Conditions	Congestive Heart Failure
All subjects	1.0 (0.8, 1.1)	0.8 (0.7, 1.0)*	0.8 (0.7, 0.9)*
Major disease			
No	0.6 (0.4, 1.0)	0.5 (0.4, 0.7)*	0.6 (0.4, 1.0)
Yes	1.0 (0.8, 1.2)	0.9 (0.8, 1.1)	0.8 (0.7, 1.0)*
Age range			
65–79	0.8 (0.6, 1.0)	0.8 (0.6, 0.9)*	0.7 (0.6, 0.9)*
80 and older	1.1 (0.9, 1.4)	0.9 (0.8, 1.1)	0.9 (0.7, 1.1)

\**P* < 0.05.

<sup>†</sup>November 15th through March 31st.

Analyses for subjects without major disease were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, morbidity index, and number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months. Analyses for all subjects, subjects with major disease, and subjects stratified by age range were adjusted in addition for heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, and pneumonia in the previous 12 months.

TABLE 5. Odds Ratios (95% CI) for Hospitalizations Among Subjects Ages 65 to 79 by Influenza Season

Season	Influenza and Pneumonia	All Respiratory Conditions	Congestive Heart Failure
1994–95	0.9 (0.6, 1.4)	0.8 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.3)
1995–96	0.9 (0.6, 1.3)	0.8 (0.6, 1.1)	0.7 (0.5, 1.1)
1996–97	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.5, 1.0)*	0.7 (0.5, 1.1)

\**P* < 0.05.

Analyses were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, and morbidity index, as well as heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, pneumonia, and the number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months.

TABLE 4. Odds Ratios (95% CI) for Hospitalizations After the Influenza Season Comparing Vaccinated to Unvaccinated Subjects by Major Disease and Age Range<sup>†</sup>

Subjects	Influenza and Pneumonia	All Respiratory Conditions	Congestive Heart Failure
All subjects	1.0 (0.8, 1.2)	0.9 (0.8, 1.1)	1.0 (0.8, 1.2)
Major disease			
No	1.0 (0.7, 1.3)	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.8, 1.4)
Yes	1.0 (0.7, 1.3)	0.9 (0.8, 1.1)	0.9 (0.7, 1.2)
Age range			
65–79	1.1 (0.8, 1.3)	1.0 (0.9, 1.2)	1.0 (0.8, 1.2)
80 and older	0.8 (0.5, 1.1)	0.7 (0.6, 1.0)*	1.0 (0.7, 1.4)

\**P* < 0.05.

<sup>†</sup>April 1st through August 15th.

Analyses for subjects without major disease were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, morbidity index, and number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months. Analyses for all subjects, subjects with major disease, and subjects stratified by age range were adjusted in addition for heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, and pneumonia in the previous 12 months.

TABLE 6. Odds Ratios and Relative Costs (95% CI) for Hospitalizations for Respiratory Conditions or Congestive Heart Failure Comparing Subjects Vaccinated With the Influenza Vaccine to Unvaccinated Subjects

Subjects	Odds Ratios for Hospitalizations	Relative Costs of Hospitalizations
All subjects	0.8 (0.7, 0.9)*	1.0 (0.9, 1.1)
Major disease		
No	0.6 (0.5, 0.8)*	1.0 (0.8, 1.3)
Yes	0.9 (0.8, 1.0)	1.0 (0.8, 1.3)
Age range		
65–79	0.7 (0.6, 0.9)*	0.9 (0.7, 1.1)
80 and older	0.9 (0.8, 1.1)	1.1 (1.1, 1.4)

\**P* < 0.05.

Analyses for subjects without major disease were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, morbidity index, and number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months. Analyses for all subjects, subjects with major disease, and subjects stratified by age range were adjusted in addition for heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, and pneumonia in the previous 12 months.

Infection Control and Hospital Epidemiology 2002; 23: 82-86

The effectiveness of influenza vaccine against influenza A (H3N2) virus infections in nursing homes in Niigata, Japan, during the 1998-1999 and 1999-2000 seasons.

Saito R, Suzuki H, Oshitani H, Sakai T, Seki N, Tanabe T

1998-1999年と1999-2000年の流行期における新潟県の老人ホームでのA型インフルエンザウイルス(H3N2)感染に対するインフルエンザワクチンの効果

#### 【要約】

目的：インフルエンザワクチンの老人ホーム入所者におけるインフルエンザ様疾患(influenza-like illness; 以下ILIと略)に対する効果を評価する。

デザイン：ランダム化していない前向きコホート研究。

舞台：新潟県の老人ホーム、1998-1999年のインフルエンザ流行期の9施設と1999-2000年のインフルエンザ流行期の11施設。

参加者：第1回目は老人ホーム入所者699人と介護職員440人、第2回目は老人ホーム入所者930人と介護職員517人でワクチン接種率は0%から97.7%の間に分布。

結果：ILIは、1998-1999年のインフルエンザ流行期の24.3%から1999-2000年の8.8%に減少した。性、年齢、基礎疾患、入所者と介護職員のワクチン接種率を補正した多変量解析では、入所者に対する明らかな予防効果を示すことはできなかった(第1回目のインフルエンザ流行期、相対危険1.42;  $p=0.2$ 、第2回目のインフルエンザ流行期、相対危険0.95;  $p=0.9$ )。しかし、入所者と介護職員の60%以上のワクチン接種率はILIのリスクを減少させ、2つの流行期においてインフルエンザの大流行を防ぐことができた。高度に障害された日常生活動作と慢性呼吸器疾患はILIの増加と有意な関連を認めた。

結論：入所者と介護職員の両方に対する高いワクチン接種率は老人ホームにおけるILIと施設での大流行のリスクを減少させることができる。

【はじめに】インフルエンザは65歳以上の高齢者の超過死亡に関係しているため、先進国においては、インフルエンザ感染による合併症のリスクが高い人々に対するワクチン接種が強く奨励されている。1998-1999年にかけて日本ではA型インフルエンザ(H3N2)が広く流行し、高齢者、特に施設入所者の罹患率と死亡率が高かった。ワクチン接種の方針は日本では確立しておらず、ワクチン接種は各施設に任されていて、老人ホーム入所者や介護職員のワクチン接種率は施設により異なっていた。それ故、我々はA型インフルエンザ(H3N2)の2つの流行期において、老人ホーム入所者や介護職員のワクチン接種率の違いとインフルエンザ様疾患や施設での大流行に対するワクチン接種による減少効果について解析することができた。

【方法】新潟県において、2つの流行期(12月から3月まで)の国のサーベイランスデー

タを用いた非ランダム化前向きコホート研究を行った。1998-1999 年の流行期は 9 施設、1999-2000 年は 11 施設を対象とした(表 1)。11 施設中 8 施設は両方の調査に参加した。1998-1999 年の流行期には入所者 699 人中 331 人 (47.3%) が、1999-2000 年には 930 人中 743 人 (79.9%) がインフルエンザワクチンの接種に同意した。接種者をワクチン接種群、非接種者をワクチン非接種群とした。介護職員のワクチン接種状況は各々 35.0% (440 人中 154 人)、69.6% (517 人中 360 人) であった(表 2)。ワクチン接種 (A 型: H1N1 と H3N2、B 型) は流行期の前の 11 月に行われた。ILI は流行期における咳、咽頭痛、鼻炎のいずれかをともなう 37.8 度以上の突然の発熱が 1 日以上認められたものとした。大流行は 7 日間の間に 10% 以上の入所者に ILI を認めた場合とした。ワクチン接種の効果を評価するために、両群間の ILI の罹患率を比較した。ワクチン接種率は低 (0-39%)、中 (40-59%)、高 (60-100%) の 3 つに分類した。

【結果】 ワクチン接種率は 1998-1999 年のインフルエンザ流行期の入所者 47.3%(7.4-78.6%)、職員 35.0%(0.0%-62.5%)から 1999-2000 年の入所者 79.9%(47.0-96.0%)、職員 69.6%(37.2%-97.9%)に上昇し、ILI は、24.3%から 8.8%に減少した(表 2)。2つの流行期とも、A 型インフルエンザウイルス (H3N2) が分離され、他の呼吸器系ウイルスは分離されなかった。年齢、性、ワクチン接種の有無、入所者と介護職員のワクチン接種率、日常生活動作、他の基礎疾患を含んだ多変量解析では、ワクチンの接種は明らかな予防効果を示すことはできなかった(1998-1999: RR 1.42, 95%CI 0.86-2.33, 1999-2000: RR 0.95, 95%CI 0.48-1.85) (表 3)。しかし、入所者と介護職員の 60%以上のワクチン接種率は ILI のリスクを減少させ、インフルエンザの大流行を防ぐことができた(図)。

考察：老人ホームの介護職員はウイルス感染の感染源となりうるが、入所者が寝たきりの場合は密接に接触するので特に重要である。入所者と介護職員の高いワクチン接種率はインフルエンザの大流行を防いだ。大流行の予防はインフルエンザ患者の総数を減少させ、集団免疫により一人一人の入所者を守ることが大切である。老人ホーム入所者をインフルエンザ感染から守るためには入所者と介護職員へのワクチン接種が大変大切である。

研究の実施場所：日本、新潟県、時期：1998-1999 年と 1999-2000 年

対象：老人ホームとその入所者、1998-1999 年 老人ホーム 9 施設 入所者 699 人  
1999-2000 年 老人ホーム 11 施設 入所者 930 人

デザイン：非ランダム化前向きコホート研究

ワクチン有効性：ワクチン接種率は 1998-1999 年のインフルエンザ流行期の入所者 47.3%(7.4-78.6%)、職員 35.0%(0.0%-62.5%)から 1999-2000 年の入所者 79.9%(47.0-96.0%)、職員 69.6%(37.2%-97.9%)に上昇し、インフルエンザ様疾患は、24.3%から 8.8%に減少した。入所者と介護職員の 60%以上のワクチン接種率はインフルエンザ様疾患のリスクを減少させ、2つの流行期 (A 型: H3N2) においてインフルエンザの大流行を防ぐことができた。

**TABLE 1**  
**BASELINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY SUBJECTS, ACCORDING TO STUDY PERIOD AND VACCINATION STATUS**

Characteristic	1998-1999			1999-2000		
	Vaccinated	Unvaccinated	P	Vaccinated	Unvaccinated	P
No. of subjects	331	368		743	187	
Mean age, y (SD)	83.1 (8.3)	83.5 (7.4)	NS	82.7 (7.8)	83.4 (7.4)	NS
Female, %	76.7	79.6	NS	76.3	74.9	NS
ADL, %						
Independent	49.8	34.8	< .001	43.9	36.9	NS
Wheelchair	29.0	29.3	NS	31.9	29.4	NS
Bedridden	20.8	35.3	< .001	23.3	31.0	< .05
Cardiac diseases, %	24.2	38.9	< .001	29.6	28.3	NS
Respiratory diseases, %	11.5	20.9	< .01	7.5	6.4	NS
CVD, %	58.0	72.0	< .001	58.0	61.0	NS

SD = standard deviation; ADL = activities of daily living; CVD = cerebrovascular diseases; NS = not significant.

**TABLE 2**  
**CHARACTERISTICS OF INFLUENZA SEASONS AND NUMBER OF OUTCOME EVENTS**

Variable	1998-1999	1999-2000
No. of residents	699	930
No. of HCWs	440	517
No. of facilities	9	11
Predominant strain	A/Sydney (H3N2)	A/Sydney (H3N2)
Antigenic match between vaccine and outbreak strain	+++	+++
Immunization rate		
Residents, % (range)	47.3 (7.4-78.6)	79.9 (47.0-96.0)
HCWs, % (range)	35.0 (0.0-62.5)	69.6 (37.2-97.9)
Outbreak/enrolled facilities (%)	4/9 (44.4)	0/11 (0.0)
ILI (%)	170 (24.3)	82 (8.8)

HCWs = healthcare workers; +++ = a good match; ILI = influenza-like illness.

TABLE 3  
PREDICTORS OF INFLUENZA-LIKE ILLNESS IN A COHORT STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF INFLUENZA VACCINE IN NURSING HOMES

Factor	1998-1999*						1999-2000†					
	Univariate			Multivariate‡			Univariate			Multivariate‡		
	RR	CI <sub>95</sub>	P	RR	CI <sub>95</sub>	P	RR	CI <sub>95</sub>	P	RR	CI <sub>95</sub>	P
Individual vaccination	0.58	0.44-0.76	<.001	1.42	0.86-2.33	.2	1.22	0.70-2.12	.6	0.95	0.48-1.85	.9
Resident vaccination rate												
Low, < 40%	1.00§			1.00§			—			—		
Middle, ≥ 40%-59%	0.60	0.45-0.82	<.01	0.50	0.28-0.89	<.05	1.00§			1.00§		
High, ≥ 60%	0.26	0.17-0.40	<.001	0.12	0.06-0.25	<.001	9.76	1.37-69.36	.07	9.43	1.22-72.5	<.05
HCW vaccination rate												
Low, < 40%	1.00§			1.00§			1.00§			1.00§		
Middle, ≥ 40%-59%	0.48	0.33-0.71	<.001	0.90	0.49-1.65	.7	0.51	0.28-0.94	<.05	0.36	0.17-0.75	<.01
High, ≥ 60%	0.33	0.20-0.54	<.001	0.19	0.10-0.36	<.001	0.60	0.34-1.05	.1	0.51	0.25-1.04	.07
ADL												
Independent	1.00§			1.00§			1.00§			1.00§		
Wheelchair	1.84	1.27-2.66	<.01	1.41	0.83-2.39	.2	2.15	1.21-3.80	<.05	2.66	1.42-4.98	<.01
Bedridden	2.80	2.00-3.92	<.001	2.10	1.25-3.52	<.01	2.89	1.65-5.07	<.001	3.45	1.80-6.63	<.001
Cardiac diseases	1.55	1.19-2.00	<.01	1.70	0.69-1.66	.7	1.37	0.85-2.20	.9	0.86	0.49-1.48	.6
Chronic respiratory diseases	2.43	1.88-3.12	<.001	2.32	1.43-3.79	<.001	1.96	1.09-3.53	<.05	2.00	0.96-4.19	.07
CVD	1.42	1.05-1.92	<.05	1.05	0.66-1.67	.9	1.22	0.80-1.88	.4	0.86	0.50-1.47	.6
Age	—		.2 <sup>¶</sup>	1.09 <sup>¶</sup>	0.82-1.44	.5	—		.6 <sup>¶</sup>	0.93 <sup>¶</sup>	0.69-1.24	.6
Gender	1.04	0.76-1.42	.9	1.46	0.88-2.44	.1	1.63	1.05-2.52	.04	1.82	1.06-3.12	<.05

RR - relative risk; CI<sub>95</sub> - 95% confidence interval; ADL - activities of daily living; CVD - cerebrovascular diseases; HCWs - healthcare workers.

\*Both univariate and multivariate analysis based on a sample size of 699 (170 cases and 529 controls).

†Both univariate and multivariate analysis based on a sample size of 930 (82 cases and 848 controls).

‡Relative risks approximated with odds ratios from logistic regression analysis.

§This group served as the reference.

¶Relative risks for ages were approximated by 10-year age groups.

Mean values in the two groups were examined by Student's *t* test.

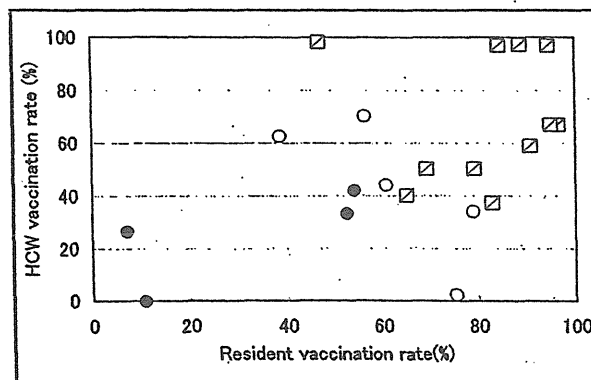


FIGURE. Influenza outbreak status in facilities and vaccination rates for residents and healthcare workers (HCWs) during the 1998-1999 and 1999-2000 seasons in Niigata Prefecture, Japan. Open circles represent sporadic facilities and closed circles represent outbreak facilities during the 1998-1999 season. Checked boxes represent sporadic facilities during the 1999-2000 season.

