

な量の衛生材料または保険医療材料が支給されるべきであり、在宅療養指導管理料の算定基準になっている。

【IV. 感染性廃棄物処理

感染性廃棄物は「医療関係機関等」から排出されたものと定義され、現行では家庭から出される廃棄物は一般廃棄物である。現状では在宅医療における医療廃棄物処理の規定がない市町村が多く、もっぱら患者・家族・在宅ケアスタッフの努力・工夫に頼ってきた⁶⁾。名古屋市においては、2003年11月に「訪問看護における在宅医療廃棄物の安全処理マニュアル」が作成され、在宅医療の患者・家族への相談、指導内容および具体的な廃棄方法が盛り込まれている。

【V. 在宅ケアスタッフの健康管理

在宅ケアスタッフから患者や家族に感染する感染症は多種に及ぶ。自分自身の感染防止のためにも、ワクチンで防ぐことができる重要な疾患に対しては予防接種を行っておくべきである⁶⁾。ハイリスク患者のケアスタッフには、インフルエンザワクチンの接種が勧められる⁷⁾。免疫がなければ、麻疹ワクチン、風疹ワクチンの接種が勧められる。ハイリスク小児のケアを行う場合には、水痘ワクチン接種を考慮することが望ましい。医療処置内容により、血液に曝露される機会が多いスタッフにはB型肝炎ワクチンの接種を行う。

就業前にツベルクリン反応検査を実施しておくことが望ましく、陰性例にはツベルクリンの「二段階法」を行い、感染曝露前のベースラインを確認しておく。

B型肝炎ウイルスやヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus; HIV)などによる重大な曝露が生じたら、専門医に相談のうえ予防投薬を行う必要がある⁸⁾。特定の感染症の曝露を受けた、あるいは感染したケアスタッフに対する仕事制限および期間について、米国で

は詳細に勧告されている¹⁰⁾。

【おわりに

安全で患者や家族に信頼の得られる在宅医療を実践するためには、根拠に基づいた確実な感染予防対策が必要である。基本は一般の医療施設における院内感染対策と同様であるが、家庭という「生活の場」で行われるため、重点の置き方や在宅としての工夫、家族に見合った対処方法に配慮する。

在宅ケア感染のサーベイランス、アウトブレイク調査、在宅ケアにおける感染制御の組織化など、検討すべき課題が残されている。

文 献

- 1) 城谷典保：在宅医療の動向と展望。日医雑誌 1998；120：1193—1196。
- 2) 日本訪問看護振興財団事業部編：訪問看護白書—訪問看護10年の歩みとこれからの訪問看護。日本訪問看護振興財団，東京，2002。
- 3) 村木良一：褥瘡の合併症。村木良一編著，在宅 褥瘡対応マニュアル，改訂第2版，日本医事新報社，東京，2003；39—47。
- 4) 上野桂子，尾田優美子：在宅ケアのスタンダードブリークセッション。総合ケア 2002；12(8)：30—35。
- 5) 小林寛伊監訳：在宅ケアにおける感染対策。へるす出版，東京，2002。
- 6) 鈴木幹三：在宅医療。一山 智，丸山征朗編，感染症，メディカルレビュー社，東京，2000；411—420。
- 7) Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, et al : Centers for Disease Control and Prevention : Prevention and control of influenza : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep* 2003 ; 52 (RR-8) : 1—34.
- 8) 矢野久子，小玉香津子，松島 肇：在宅医療における感染性を有する廃棄物処理の課題。薬事 2001；43：851—856。
- 9) Centers for Disease Control and Prevention : Immunization of health-care workers. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1997 ; 46 (RR-18) : 1—42.
- 10) Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al : Guideline for infection control in health care personnel, 1998. *Am J Infect Control* 1998 ; 26 : 289—354.

インフルエンザワクチンの適応と評価

廣田 良夫

総合臨床 2005 ; 54 : 261-268.

インフルエンザワクチンの適応と評価

Indication of influenza vaccine use and evaluation of its effectiveness

廣 田 良 夫

HIROTA Yoshio

特集

インフルエンザ・ワクチン

Key words インフルエンザ ハイリスク者 ワクチン 有効性 交絡

インフルエンザワクチン接種の目的はハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防することである。2001(平成13)年の予防接種法改正により、インフルエンザの予防接種が「65歳以上の高齢者」および「60歳以上65歳未満で心臓、腎臓、呼吸器などの障害を有する者」を対象に、市町村を実施主体として行われることとなった。

わが国のインフルエンザ対策もやっと世界のレベルに追いつきつつあると言えるが、これに伴い、「高齢者に接種するなら小児にも」といった「接種目的を考慮しない一律接種論」が生じつつある。接種を希望する健常者への接種を控える必要は全く無い。しかし、公衆衛生対策としてのインフルエンザ予防接種は、接種目的が不明瞭になれば健全な定着を阻害されることになるであろう。また、インフルエンザ予防接種への関心の高まりと一致して、ワクチン有効性調査の報告例も増加しつつあるが、それらのすべてが正しい方法論のもとに実施されているとは言い難いようである。科学性を伴わない評価が広まれば、インフルエンザワクチンは再び信頼を失うことになるであろう。

このような背景の理解に資するため、米国予防接種諮問委員会の勧告¹⁾を引用しながら、インフルエンザワクチンの適用と評価の現状について概説する。

I. インフルエンザワクチンの有効性と適応

1. 有効性

米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)は現行不活化ワクチンの有効性を表1のように要約している¹⁾。有効性を相対危険(非接種者のリスクを1

としたときの接種者のリスク)で見ると、65歳未満の健常者では、予防接種は発病リスクを0.1~0.3に減少させる(有効率70~90%)。高齢というハイリスク状態にあり、かつウイルスへの曝露が生じやすい高齢者施設の入所者では、発病リスクの減少は0.6~0.7に留まるが(有効率30~40%)、肺炎やインフルエンザによって入院するリスクを0.4~0.5に(有効率50~60%)、死亡リスクを0.2

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室 教授

表1 インフルエンザ予防接種の効果

対象	結果指標	相対危険	有効率(%)
65歳未満健康常者	発病	0.1~0.3	70~90
一般高齢者	肺炎・インフルエンザ入院	0.3~0.7	30~70
老人施設入所者	発病	0.6~0.7	30~40
〃	肺炎・インフルエンザ入院	0.4~0.5	50~60
〃	死亡	0.2	80

CDC: MMWR 53(RR-6):1-40, 2004. より廣田作表

表2 米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)勧告によるインフルエンザ予防接種の対象(2004)

*インフルエンザワクチンは月齢6ヵ月以上の者に適用する

I. 特別接種の対象

1) 合併症を起こしやすいハイリスク・グループ

- ・65歳以上の者
- ・老人施設入所者, 慢性疾患療養施設に入所する全年齢層の者
- ・呼吸器系・循環器系の慢性疾患(気管支喘息を含む)を有する成人および小児
- ・慢性代謝性疾患(糖尿病を含む), 腎機能異常, 異常血色素症(hemoglobinopathy), または免疫低下状態(投薬に起因する者やHIV感染による者を含む)により, 過去1年間に定期的な追跡検査や入院を要した成人および小児
- ・長期のアスピリン投与を受けている6ヵ月~18歳の者(ライ症候群との関連で)
- ・妊娠中にインフルエンザシーズンを迎える妊婦
- ・月齢6~23ヵ月の乳幼児

2) 50~64歳の者(ハイリスク状態を有する者が多いため: 29%)

3) ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者

- ・医療施設(病院や診療所)の医師, 看護師, およびその他の医療従事者(救急医療従事者を含む)
- ・老人施設や慢性疾患療養施設の従業員のうち, 入所者と接触する機会を有する者
- ・ハイリスク者の生活支援施設などの従業員
- ・ハイリスク者の在宅看(介)護に従事する者
- ・ハイリスク者の同居家族(子供を含む)
- ・月齢0~23ヵ月の乳幼児の同居家族, およびそれらの乳幼児を家庭外で世話する者, 特に月齢0~5ヵ月の乳児と接触する者(6ヵ月未満児はインフルエンザワクチンの適用外であるため)

II. その他の対象

- ・HIV感染者
- ・海外への旅行者(特にハイリスク者)
熱帯(一年中)および南半球(4~9月)への旅行者, 参加者が多国から集まるグループ旅行参加者(一年中)
- ・一般人
接種希望者, 地域にとって必須な活動に従事する者, 学生および施設環境にいる者(寮など), など

CDC: MMWR 53(RR-6):1-40, 2004. より廣田作表

に低下させる(有効率80%)。

「学童」における有効性は「65歳未満の健康者」に合致すると考えてよい。ただし, 小学児童の場合, 学年によってウイルス曝露歴が大きく異なるので, 感受性も大きく異なることに注意が必要である。ワクチン接種の有無にかかわらず, 下級生の発病リスクを1としたとき, 上級生の発病リスクは0.2程度に低下する²⁾。したがって, 小学上級生を対象とした調査ではワクチン有効性を検出しにくくなるし, 臨床的にも有効性を実感しにくくなる。

2. 接種対象

前記US-ACIPが勧告する接種対象者リスト(2004年)を表2に示す¹⁾。なお米国食品薬品庁(FDA)はインフルエンザワクチンの適用を月齢6ヵ月以上と定めているため, US-ACIPの接種対象勧告もこれに従っている。本勧告では基本的考え方として, まず接種を受けるべき特別対象に「月齢6ヵ月以上のハイリスク者」および「ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者」をあげ, 次いで「インフルエンザ罹患機会を減ずるために, 月齢6ヵ月以上の全員が接種対象になり得る」と

付記している。

なお、健康小児が積極的な接種対象となるのは、彼らがハイリスク者の同居家族である場合だけである。この点に関しては「ハイリスク者の保護という理由によって児童に接種を行うことが正当化されるのか」あるいは「自然感染によって長期にわたる強力な免疫を獲得する機会を予防接種が奪ってしまうのではないか」という否定的見解があったのも事実である³⁾。

なお、2004年から新たに「月齢6～23カ月の乳幼児」がハイリスク・グループに追加された。これは月齢23ヵ月までの乳幼児はインフルエンザ罹患時に重篤化しやすく、入院頻度がきわめて高いからである(死亡頻度は高齢者のように高くない)。これに併せて、月齢23ヵ月までの乳幼児との接触者も勧告接種の対象に位置づけられた。

3. 適応の判断

従来US-ACIPは、「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防する」という目的に沿って接種を推進するため、ハイリスク者本人にワクチンを接種することによる効果を“主”、接触者に接種することによるハイリスク者への伝播防止効果を“副”、といった位置づけのもとに勧告接種の対象を決定してきた。

しかし、「月齢6～23カ月の乳幼児」への接種に関しては、この考え方に変化が生じた。インフルエンザがこれら乳幼児に及ぼす健康影響の大きさに鑑み、まず2002年に奨励接種(encourage)に位置づけた。ただし、この年齢層におけるワクチン有効性は必ずしも十分に確立していないことから、乳幼児へのワクチン接種を奨励しつつも、これら乳幼児にインフルエンザを伝播する者(接触者)への接種を強調し、特にインフルエンザワクチンの適用外である月齢0～5ヵ月児との接触者に対してはその重要性を喚起していた⁴⁾。

2003年には、その後の研究データの蓄積を待つて奨励接種から勧告接種(recommendation)への格上げを検討することとなっていた⁵⁾。しかし、

米国では2003年の秋に乳幼児における重症化例や死亡例の発生が相次いだため、同年11月に、月齢6～23ヵ月児への接種を2004/05シーズンから勧告接種に格上げすることが急遽決定された。同時に月齢0～23ヵ月児をハイリスク者とみなし、彼らの接触者をも勧告接種の対象に位置づけることとなった。

このように乳幼児に関しては、勧告接種への格上げを見切り発車的に決定した様子が見えがえる。そこでは本人に接種することによる効果と、接触者に接種することによる伝播防止効果が、同等かむしろ逆の重みづけになっており、このような形で勧告接種の対象が決定されたのは初めてである。これは、「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防する」目的でワクチンを適用する際、当該ハイリスク者自身に対するワクチン有効性のみが適用の判断基準ではないことを示している。

4. わが国における接種の現状

厚生労働省医薬局血液対策室の調査によると、2001/02シーズン(平成13年度)における予防接種法に基づく接種対象者数は、合計22,219,252人(①65歳以上の高齢者22,160,021, ②60歳以上65歳未満で心臓、腎臓、呼吸器などの障害を有する者59,231)、実際に接種を受けた人数は6,099,099人、接種率は27.5%である。接種率の最高は栃木県の40.2%、最低は徳島県の17.2%である。

2002/03シーズン(平成14年度)の対象者数は合計22,993,277人(①22,916,196, ②77,081)、実際に接種を受けた人数は8,106,322人、接種率は35.3%である。接種率の最高は栃木県の48.0%、最低は徳島県の26.1%である。

2003/04シーズン(平成15年度)の対象者数は合計24,035,872人(①23,958,789, ②77,083)、実際に接種を受けた人数は10,706,262人、接種率は44.5%である。接種率の最高は富山県の64.3%、最低は東京都の35.6%である。

対象者のほとんど(上記の各年、いずれも99.7%)

が高齢者であることから、この接種率を高齢者の接種率と解釈して差し支えないであろう。要約すると、高齢者の接種率は2001年28%、2002年35%、2003年45%となる。また一部未把握の市町村があるとはいえ、全体の接種率のみならず、最高と最低を示す県の値も同様に増大していることから、法改正後3シーズンの間に接種率は順調に上昇していると解釈できる。ただし、米国では65歳以上人口の接種率は1997年に66%であり、2010年までには90%の接種率を達成する目標を掲げている⁶⁾。わが国でも接種率向上にむけてさらなる啓発が必要である。

II. 評 価

1. 接種率と流行規模

わが国における近年の順調な接種率上昇を踏まえ「高齢者の死亡は減少したか?」という、目に見える変化を期待する傾向がある。実際、ワクチン接種率と流行規模(届出患者数または死亡数)が時系列的に並行する(鏡面像を呈する)所見は、ワクチン有効性を示唆すると考えられる。例えば、1960年代後半からのDPT三混の普及、1975年からの百日咳ワクチン接種の一時中止、以降の接種率の再上昇により、百日咳ワクチン接種率はN字型曲線を示した。これに一致して百日咳の届出患者数と死亡数の両曲線が逆N字型を示したことは、百日咳ワクチンの有効性を示す例として知られている。このように短期間に接種率の高低の繰り返しがあるような場合は別として、一般に接種率と流行の単純な並行はワクチン有効性の論拠としては脆弱である。

インフルエンザワクチンに関しては、従来、地域の流行を制御することを目的に学校で集団接種が行われていた。この間、学童における接種率が高いレベルに保たれていたにもかかわらず、地域の流行を抑制できたかについては検証に成功していない⁷⁾。近年Reichertらは、日本では学童に対する集団接種の開始以降インフルエンザシーズン

の超過死亡が減少し、集団接種を中止してから超過死亡が上昇したという計算結果をもとに、学童への集団接種が高齢者のインフルエンザ死亡を減少させていた、と報告した⁸⁾。しかし、この報告に対しては、計算の根拠となるインフルエンザシーズンの定義、1990年以降のA/H3N2主流行、高齢人口の増加、高齢者施設の整備と入所者数の増加、などの点から批判がなされている⁹⁾。

いずれにせよ、接種率と流行規模の比較をもとにワクチン有効性を推論する手法はecologic study(生態研究:個々の観察単位が個人ではなく地域的・時間的集団である研究)であり、仮説設定には有効であるが仮説検定には不向きである。Reichertらの報告は関連を検証したというよりも、「魅力的な仮説を提示した」と解釈するのが適切である。Ecologic studyの詳細については疫学の成書を参照されたい。

高齢者において接種率が向上したからといって、流行抑制を実感することは期待し難い。平成13年の日本の人口は127,291,000人、うち65歳以上は22,869,000人(18.0%)である。死亡総数は970,331、うち65歳以上が771,415(79.5%)である。65歳以上高齢者におけるインフルエンザ関連死亡の頻度(1,000人対0.3~1.5⁴⁾)をもとに計算すると、6,861~34,304の死亡が生じることになる。高齢者(正確には高齢者施設入所者)においてワクチン接種は死亡のリスクを0.2に低下させるので¹⁾、高齢者全員が接種を受けたとすると死亡数は1,372~6,861まで減少すると推計できる。ワクチン接種により減少する死亡数は5,489~27,443であり、これは高齢者におけるインフルエンザ関連死亡の80%であるが、死亡総数の0.57~2.8%、65歳以上死亡数の0.71~3.6%に過ぎない。

百日咳の例で接種率の変化と流行指標の間に視覚的に鮮明な関連を認めるのは、流行指標が百日咳患者数と百日咳死亡数であり、それらの指標が継続的に得られているからである。インフルエンザの場合に通常得られる指標はインフルエンザ様疾患の届出患者数であり、これはインフルエンザ

ウイルス感染症とは異なる。また人口動態統計におけるインフルエンザ死亡数は実態と大きく異なる。したがって「インフルエンザ関連の死亡や入院」を推定することになるが、これはシーズン毎にウイルス分離データなどに基づいてインフルエンザ流行期と非流行期を設定し、その間の死亡頻度や入院頻度の差から求める。このような指標は研究レベルで得られる推定値であり、継続的にモニタリングできる指標ではない¹⁰⁾。

インフルエンザウイルスの強い感染力は、現行ワクチンで流行を制御できる範囲を超えたものと考えられている。また、インフルエンザの流行規模とそれを表す指標は、流行ウイルス、人口の年齢構成、生活環境などに大きく影響される。ワクチン接種率とインフルエンザの患者数や死亡数が密に関連することは自明の理であるが、その関連を判りやすい形で常時把握できる適切な指標が無い、というのが正確な表現であろう。

2. 乳幼児における有効性評価

乳幼児に対するワクチン有効性は要約されるには至っていないので、個別情報を整理する¹⁾。

月齢6カ月の乳児でもワクチン接種により防御レベルの抗体価を獲得し得るという報告がある。また、ハイリスク児は健常小児より抗体応答が低いとの報告もある。

1～15歳の小児を対象とした無作為化試験では、インフルエンザ呼吸器疾患に対する有効率は77～91%である。また血清診断インフルエンザに対する有効率は、1～5歳で44～49%、6～10歳で74～76%、11～15歳で70～81%であった¹¹⁾。

3～9歳の健常小児ではインフルエンザ疾患に対する有効率が56%、喘息児では有効率が2～6歳で22～54%、7～14歳で60～78%、若年小児の中耳炎を30%減少させる、などの報告がある。

月齢6～23カ月の小児を対象とした2年間にわたる無作為化試験では、89%以上の者が3つのワクチン株すべてに対し兩年とも seroconversion を示した。培養陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、1年目(411人)が66% (95%信頼区間: 34～82%、発病率: ワクチン群5.5% vs. プラシボ群15.9%)、2年目(375人)が-7% (-24～67%、3.6% vs. 3.3%)であり、中耳炎に対する有効性は認めていない¹²⁾。

わが国では厚生労働省新興再興感染症研究事業による研究班が6歳未満小児を対象に調査を行っている。インフルエンザ様疾患の発病に対するワクチン接種の相対危険は、1999/2000シーズンには0.62 (95%信頼区間: 0.50～0.78)、2000/01シーズンには0.78 (0.61～0.99)、2001/02シーズンには0.75 (0.65～0.88)、2002/03シーズンには0.76 (0.66～0.88)であり、ワクチン有効率は約20～40%という結果を得ている。ここで定義されたインフルエンザ様疾患は、地域の流行期に生じた発熱性疾患すべてを含んでいることから、インフルエンザ以外のカゼによる希釈のため検出された効果は過小評価されている。一方、対象を1歳未満に限定すると、得られた相対危険は各シーズンで0.70 (0.32～1.57)、1.45 (0.72～2.93)、0.71 (0.29～1.76)、1.84 (0.81～4.19)であり、例数不足のせいもあって数値は不安定であるし、また有意差を認めるには至っていない。

以上のように小児におけるワクチン有効性は、年少になるほど有効率は低く、また結果も安定しないようである¹⁾。特に0歳児や1歳児に限った有効性研究は、例数確保や結果の測定(インフルエンザ罹患の確認)といった点から、実施がきわめて困難である。そのような困難性の中で実施された月齢6～23カ月の乳幼児を対象とした研究においても、前記のように結果は安定していない¹²⁾。インフルエンザワクチンの有効性研究が如何に困難であるかを示すものであろう。

3. 有効性研究, およびその評価に関する問題点
かつてわが国では、インフルエンザワクチンを無効とする報告が相次いだが、現在は逆に過度の有効性を示す報告が増加している。また、そのような上質とは言い難い調査結果が、過去において

3. 有効性研究, およびその評価に関する問題点
かつてわが国では、インフルエンザワクチンを無効とする報告が相次いだが、現在は逆に過度の有効性を示す報告が増加している。また、そのような上質とは言い難い調査結果が、過去において

も現在においても無批判に受け入れられる傾向にある。これは、研究者と評価者の双方において、基本的な疫学理論が必ずしも十分に理解されていないからである。ワクチンの有効性に関する上質の論文を読解できる研究者は、残念ながら国内に数少ないのが現状である。国内研究に見られる主要な問題点を以下に整理する。

1) 対象者の追跡観察(follow-up)

インフルエンザワクチンの有効性研究は、健康人を対象とした予防効果の研究であり(field trial), 患者を対象とした治療効果の研究(clinical trial)とは異なる。

Clinical trial では、対象者は常に研究者の管理下にいるので、入院中や外来受診の機会を利用して追跡観察することが可能である。一方、field trial では、家庭、職場、学校、施設などの場を利用して、対象者全員を直接または間接に追跡観察しなければならない。インフルエンザワクチンの有効性研究では、接種群と非接種群の全員を、全流行期間を通じて、等しいintensityで観察するということが必須要件である。

流行前にエントリーした接種者と非接種者の数を分母、流行期間中の受診患者のうちインフルエンザの診断を受けた者(接種者と非接種者)の数を各々の分子として、接種群と非接種群の間で発病率を比較したような調査は、研究デザインのうえで基本的に誤りである。そこでは非受診者の罹患・非罹患や、追跡期間中の脱落が考慮されていない。特に高齢者の場合は、非受診者の中に相当数の死亡が生じることがある。

2) 疾病の誤分類(disease misclassification)

緩い定義でインフルエンザ様疾患を測定すると、希釈効果によりワクチン有効性を過小評価する。迅速診断を有効性評価に適用すると、特異度(非患者を陰性と判定する割合)が必ずしも高くないので、流行の初期や末期には、陽性者に非患者が多く混入する。血清診断の場合、インフルエンザウイルス感染は不顕性に終わり、実際の疾病はインフルエンザウイルス以外の病原に起因する、と

いったことが起こりうる。また、negative feedback(抗体応答の頭打ち現象)¹³⁾のため、ワクチン有効性を過大評価する。最も問題となるのは、調査参加者全員からペア血清を採取することが困難なため、脱落により結果に偏りが生じることである。調査参加者全員からペア血清を採取できない場合は、臨床診断インフルエンザ(インフルエンザ様疾患)と血清診断インフルエンザのどちらを主要評価項目として取り扱うべきか、明確でない場合がある¹⁴⁾。

実際には、研究の予算規模に合わせて、「①対象者の追跡観察」で述べた「接種群と非接種群の全員を、全流行期間を通じて、等しいintensityで観察する」という必須要件を達成できる疾病定義を用いることになる。この必須要件を満たさなければ、如何に病原診断にこだわっても無意味である。臨床の場で、一人一人の患者に“インフルエンザウイルス感染症”の診断をつける状況とは根本的に異なることを理解しなければならない。

なお、入院や死亡を結果指標とする場合の考え方は多少異なるが、紙面の都合上ここでの説明は割愛する。

3) 交絡因子(confounder)の調整

無作為化比較対照試験であったとしても、接種群と非接種群の間に関連因子の分布に差が生じた場合は、そのような要因の影響を多変量解析の手法により調整して、ワクチンの有効性を推定することになる。観察研究の手法で行われるワクチン有効性研究では、関連因子の分布に大きな差を生じ得るので、対象者をエントリーする段階でpotential confounderに関する情報を得て、解析の段階でそれらの影響を調整することが必要である。例えば、アレルギーや気管支喘息の患者は接種を避ける(接種が避けられる)傾向にあるので、非接種群に多く含まれることとなり、また彼らは感染時に症状を呈しやすい。このような偏りを調整しないと、有効性を過大評価することになる。

現在、国内で報告されているワクチン有効性に関する研究のすべては、観察研究の手法で行われ

ているにもかかわらず、potential confounderを考慮した研究はほとんど無い。本来このような調査は、例外的なものを除いて信頼できる結果を提供しないものであることを、すべての関係者が認識すべきである。

海外では逆に、気管支喘息などの基礎疾患を有するハイリスク者への接種が進むに従い、ワクチン有効性を検出しにくくなることが指摘されている。この理由としては、そのようなハイリスク者が接種群に多く含まれるようになったためと解釈されている(confounding by indication)¹⁵⁾。わが国ではpotential confounderを考慮することなしに、ワクチン有効性を過大評価して報告する例が多い。そのような過大評価に基づいて接種が普及し、後に有効性が検出されなくなった場合、当該報告者が説明能力を全く有しないことは想像に難くない。

4) 選択バイアス(selection bias)

施設内調査の場合、意思確認が困難な虚弱高齢者に対しては接種が避けられるため、彼らは非接種群に含まれることになる。またそのような虚弱高齢者では、インフルエンザと関連しない肺炎や死亡が多い。この影響は解析の段階において調整が困難であるため、ワクチン有効性を過大評価することになる。一般に、このような偏りとそれによる結果への影響は、研究者本人が気づかない限り他人から指摘されることはない。研究者が科学性を追求するうえで有する、その能力と誠実さ以外に解決の方法は無い。

従来の研究がインフルエンザワクチンを無効としたのは、主として上記の2)の希釈効果に起因する。近年の過度の有効性を検出した研究では、1)～4)が重なり合って影響していると考えられる。なお、偶然誤差(random error)は対象者数を増加させることにより減少させ得るが、上記の系統誤差(systematic error)は対象者数をいくら増加させても克服できない。

近年、有効性を示す調査結果がしばしば報告されるようになったのは、研究デザインや解析方法

が進歩したためではなく、publication biasが影響しているようである。すなわち、かつてはワクチンの有効性を検出できなかった結果ばかりが報告され、現在はワクチンの有効性を検出した結果ばかりが報告される、という傾向が窺われる。

「I. インフルエンザワクチンの有効性と適応、3. 適応の判断」で述べたように、乳幼児におけるインフルエンザの健康影響を予防接種によって低減しようとするならば、接触者に接種することが重要になる。一方、上質とは言い難いワクチン有効性研究によって、乳幼児自身に対する強力な発病防止効果の存在が報告されるならば、接触者に対するワクチン接種の重要性が看過され、結果としてワクチンに対する信頼を損なうことになるであろう。

おわりに

公衆衛生対策としてのインフルエンザ予防接種においては「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防する」という、接種の目的を明確にしておかねばならない。

US-ACIP 勧告では、健常小児が積極的な接種対象となるのは「ハイリスク者の同居家族である場合で、ハイリスク者への感染源にならないため」としている。一方わが国では、従来の学校等における集団接種の名残からか、母親や小児科医は「発病防止」を目的とした健常小児へのワクチン接種にきわめて関心が高い。厚生省(現厚生労働省)患者調査(1999)によると、喘息の有病患者だけで109万6千人にのぼり、そのうち9歳までが33万9千人(31%)、14歳までが43万2千人(39%)を占めている。漫然とした健常小児への接種が、ハイリスク状態を有する小児への接種徹底の必要性を看過させることがあってはならない。さらに「高齢者に接種をするなら、小児にも」といった安易な主張が、予防接種反対の論拠を提供し、インフルエンザワクチンの接種推進を阻害していることに気づかねばならない。

また、インフルエンザワクチンは最早「有効か？無効か？」を論ずる対象ではない。接種対象者の特性と有効性の度合いとを勘案して、適応判断を論ずる対象でなければならない。近年、高齢者を中心とするハイリスク者への接種は大きく進展し

つつある。一方、ワクチンの有効性と適応判断について、科学的知見に基づいた高水準の議論が開かれるようになったかということ、実際のところワクチン無効論が跋扈した1980年代とほとんど変わらないようである。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 53(RR-6) : 1-40, 2004.
- 2) Hirota Y, Takeshita S, Ide S, et al : Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 21 : 574-578, 1992.
- 3) Gill PW, Cunningham AL, Murphy AM : Should healthy children be vaccinated against influenza? *Lancet* 1 : 1440-1441, 1987.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention : Prevention and control of influenza : Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 51(RR-3) : 1-31, 2002.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention : Prevention and control of influenza : Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 52(RR-8) : 1-34, 2003.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention : Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged >65 years-United States, 1997. *MMWR* 47 : 797-821, 1998.
- 7) Dowdle WR, Millar JD, Schonberger LB, et al : Influenza immunization policies in Japan. *J Infect Dis* 141 : 258-264, 1980.
- 8) Reichart TA, Sugaya N, Fedson DS, et al : The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 344 : 889-896, 2001.
- 9) Inouye S, Fukuda K, Yamazaki T, et al : Vaccinating Japanese schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 344 : 1946-1947, 2001 (Correspondence).
- 10) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al : Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 289 : 179-186, 2003.
- 11) Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, et al : Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990 : the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 20 : 733-740, 2001.
- 12) Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JI, et al : Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children : A randomized controlled trial. *JAMA* 290 : 1608-1616, 2003.
- 13) Hobson D, Baker FA, Curry RL : Effects on influenza vaccines in stimulating antibody in volunteers with prior immunity. *Lancet* 2 : 155-156, 1973.
- 14) Govaert ThME, Thijs CTMCN, Masurel N, et al : The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals : A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 272 : 1661-1665, 1994.
- 15) Hak E, Hoes AW, Grobbee DE, et al : Conventional influenza vaccination is not associated with complications in working-age patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 157 : 692-700, 2003.

Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: Association with nutritional status.

Hara M, Tanaka K, Hirota Y

Vaccine 2005;23:1457-1463.



Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status

Megumi Hara^{a,*}, Keitaro Tanaka^a, Yoshio Hirota^b

^a Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, 5-1-1, Nabeshima, Saga city, Saga 849-8501, Japan

^b Department of Public Health, Faculty of Medicine, Osaka City University, 1-4-3, Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan

Received 18 March 2004; received in revised form 2 September 2004; accepted 14 September 2004

Available online 30 October 2004

Abstract

The immune response and serum nutritional status of 153 elderly residents of nursing homes (mean age 84.4 years) and 95 health care workers (mean age 36.8 years) were assessed before and after immunization with trivalent split-virus influenza vaccine. Postvaccination titers of hemagglutination inhibition (HAI) antibody to A/H1N1 and B among the elderly were lower than those among workers, but the seroconversion rates (greater than or equal to a four-fold rise) for A/H1N1 and A/H3N2 were unexpectedly higher among the elderly than among workers. However, the difference in the seroconversion rate for either strain between workers and the elderly disappeared after adjusting for the prevaccination HAI titer. Among all subjects, lower age and higher serum concentrations of total protein, albumin, Vitamin E and folate were associated with an intact immune response (postvaccination HAI titers ≥ 40 for at least one strain). In an age-adjusted analysis limited to the elderly, however, only Vitamin E showed a significant association with the immune response. These results suggested that Vitamin E may play an important role in maintaining the immune response, especially among the elderly.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Influenza vaccine; Antibody; Nutrition

1. Introduction

Vaccination is the primary method for preventing influenza and its severe complications. When the vaccine and circulating viruses are antigenically similar, they prevent influenza in approximately 70%–90% of healthy adults aged <65 years [1]. On the other hand, their effectiveness in preventing influenza often ranges from only 30%–40% among the elderly residing in nursing homes [1]. Such a diminished immune response after vaccination among the elderly [2–4] might have an influence on its lower effectiveness in preventing influenza. However, the mechanism underlying the association between aging and the response to influenza vaccines has not been well-established [2–5].

The immune function may depend on various factors such as nutritional and hormonal status, and changes in those factors among the elderly could be responsible for their diminished immune response. Concentrations of total protein and albumin in serum, which indicate individual physical or nutritional status, are considered to have an influence on the immune response [6,7]. Micronutrients, such as Vitamin A, Vitamin E and folate have been shown to have positive effects on the immune function both in human and animal models [8–14]. Although several epidemiological studies have examined the effects of such micronutrients on the immune response to influenza vaccine, their results have been inconsistent [11,15–20]. One reason for the inconsistency might be related to the method adopted for the evaluation of the immune response. Some studies assessed the immune response by seroprotection (postvaccination hemagglutination inhibition (HAI) antibody titer greater than or equal to 40) [17,19], while others did so by seroconversion (four-fold or greater

* Corresponding author. Tel.: +81 952 34 2289; fax: +81 952 34 2065.
E-mail address: harameg@post.saga-med.ac.jp (M. Hara).

rise in antibody titer) [20], or some other way [11,15,16,18]. In addition, previous vaccinations and prevaccination antibody levels should be considered in evaluating the antibody induction by vaccine. Hirota et al. reported that the prevaccination titer was negatively associated with antibody induction [21].

The purpose of this study is to clarify the differences in nutritional status and immune response between healthy young adults and elderly nursing home residents, and to evaluate the effect of nutritional status on immune response. We examined the associations of serum total protein, albumin, Vitamin A, Vitamin E and folate with the immune response to influenza vaccine using HAI antibody titer, with careful consideration given to the influence of the prevaccination titer.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

The study was conducted at two nursing homes and one group home in Saga Prefecture located in southwestern Japan during the 2002/2003 influenza season. Out of 292 elderly persons in two nursing homes and one group home and 119 health care workers employed at one of those nursing homes, 201 elderly persons and 107 health care workers gave written informed consent. All of them were without any history of allergy to eggs, past or current neurologic conditions, or either respiratory illness or fever at the time of vaccination with a commercial trivalent split-virus vaccine (Lot HA025B in 2002, The Research Foundation for Microbial of Osaka University, Osaka). The vaccine contained the following antigens: 30 µg/ml each of A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), and B/Shandong/7/97. Subjects were vaccinated subcutaneously in October and November 2002.

Among the vaccinees, 153 elderly persons (36 men and 117 women; age range: 66–104 years) and 95 health care workers (27 men and 68 women; age range: 21–61 years) provided blood samples before and after vaccination, and were included among the present study subjects. Blood samples were drawn just prior to and 4–6 weeks after vaccination. All serum specimens were kept at -20°C until assayed. The study protocol was approved by the institutional review board of the Saga University Faculty of Medicine.

2.2. Laboratory examination

The serum antibody titer to each strain of influenza virus was measured by the HAI method [22], using the same antigens as those in the vaccine. These antigens were prepared from virus strains supplied by the National Institute of Infectious Diseases, Japan.

Using an autoanalyzer (Technicon Instrument Company, Tarrytown, New York), serum total protein was determined by means of the biuret reaction [20], and serum albumin by

bromocresol green [23]. Serum Vitamin A was measured by HPLC [24], serum Vitamin E by the fluorometric method [25], and serum folate by the ADVIA Centaur System [20]. All of the above assays were performed at an outside laboratory (SRL, Tokyo, Japan).

2.3. Statistical analysis

Throughout this paper, geometric means were employed for the HAI antibody titer because of its right-skewed distribution. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney *U*-test, paired Wilcoxon test, Chi-square test, analysis of covariance, and logistic regression using SAS [26].

3. Results

The proportion of female participants was not different between health care workers (71.6%) and elderly persons (76.5%). The mean age (and S.D.) was 36.8 years (10.2) for health care workers compared with 84.4 years (6.8) for the elderly ($P < 0.01$). The average levels of serum protein, albumin, Vitamin A, Vitamin E and folate before vaccination were significantly higher among health care workers than among the elderly (Table 1).

The distributions of pre- and postvaccination HAI titers to A/H1N1, A/H3N2 and B among health care workers and the elderly are shown in Fig. 1. The HAI titer to each strain rose after vaccination in both subject groups. Although before vaccination the distribution of HAI titer to A/H1N1 was notably more right-skewed among the elderly than among the health care workers, after vaccination it was almost the same between both groups. The distributions of pre- and postvaccination HAI titers to A/H3N2 were wide ranging but similar among health care workers and the elderly. The prevaccination titer to B revealed a remarkably right-skewed distribution, as compared to the corresponding distributions for the other strains. The vaccination induced only a small rise in the HAI titers to B.

Table 1
Mean (S.D.) of age and serum total protein, albumin, and micronutrients in health care workers and the elderly in nursing homes before vaccination

Variable	Health care workers ($n=95$)		Elderly persons ($n=153$)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Age (years)	36.8	10.2	84.4 ^a	6.8
Total protein (g/dl)	7.6	0.4	7.2 ^a	0.6
Albumin (g/dl)	4.6	0.3	3.9 ^a	0.4
Vitamin A (IU/dl)	148.0	41.4	136.8 ^b	45.8
Vitamin E (mg/dl)	2.0	1.4	1.2 ^a	1.1
Folate (ng/ml)	6.5	2.5	5.5 ^a	2.6

^a Significantly different between health care workers and elderly persons ($P < 0.01$ by Mann–Whitney *U*-test).

^b Significantly different between health care workers and elderly persons ($P < 0.01$ by Mann–Whitney *U*-test).

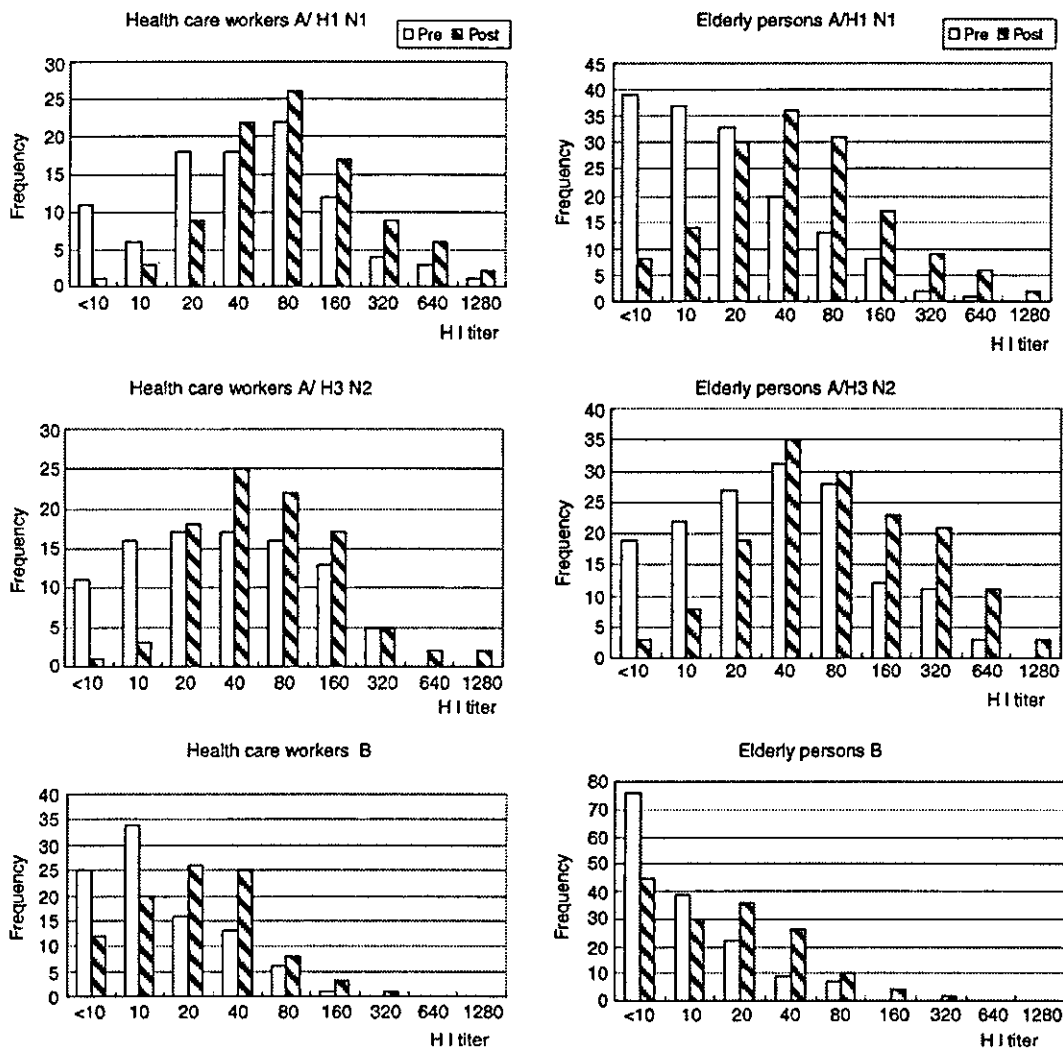


Fig. 1. The distribution of pre- and postvaccination HAI titers to A/New Caledonia (H1N1), A/Panama (H3N2) and B/Shandong among health care workers and elderly persons.

The results of antibody response to the inactivated influenza virus vaccine are summarized in Table 2. The geometric means of the HAI titer and the proportions of those with a titer ≥ 40 to each strain (seroprotection rate) increased significantly ($P < 0.01$) after vaccination in both health care workers and the elderly. The geometric mean titers to A/H1N1 were significantly lower among the elderly than among health care workers ($P < 0.01$) both before and after vaccination, while those to A/H3N2 and B strains were comparable between two groups. The seroprotection rates after vaccination among health care workers were 86.3% for A/H1N1, 76.8% for A/H3N2 and 38.9% for B, while those of the elderly were 66.0%, 80.4% and 27.5%, respectively. The seroprotection rates for A/H1N1 and B were significantly lower among the elderly than among health care workers ($P < 0.01$). The seroconversion rate (\geq four-fold rise in the HAI titer) among the workers ranged from 10.5% to 15.8%, while that among the elderly ranged from 14.4% to 33.3%. The seroconversion rates for A/H1N1 and A/H3N2 were sig-

nificantly higher among the elderly than among health care workers.

The effect of the prevaccination titer on the HAI antibody response to influenza virus vaccine is shown in Table 3. The proportion of those with seroprotection levels to each strain after vaccination did not differ between health care workers and the elderly regardless of the prevaccination titer. The seroconversion rate was higher among those with prevaccination titers < 40 than those with prevaccination titers ≥ 40 in both the workers and the elderly. The seroconversion rate among those who showed less than a 40 prevaccination HAI titer did not differ between the two groups. All subjects with a four-fold rise in HAI titers to each strain showed postvaccination HAI titers ≥ 40 . Based on the above findings, we defined an 'intact' antibody response to the vaccine as one having postvaccination HAI titers ≥ 40 for at least one strain, taking into account both the seroprotection and seroconversion rates.

The effect of prevaccination nutritional status and age on the HAI antibody response ('intact' versus diminished) to the

Table 2
HAI antibody response to the inactivated influenza virus vaccine

Vaccine strain	HAI titer, geometric mean (S.D.)		HAI titer ≥ 40 , n (%)		\geq Four-fold rise, n (%)
	Pre Vac	Post Vac	Pre Vac	Post Vac	
Health care workers (n=95)					
A/New Caledonia (H1N1)	57.7 (2.9)	87.4 (2.9) ^a	60 (63.2)	82 (86.3) ^c	15 (15.8)
A/Panama (H3N2)	42.8 (2.9)	64.4 (2.8) ^a	51 (53.7)	73 (76.8) ^c	15 (15.8)
B/Shandong	18.9 (2.1)	26.5 (2.2) ^a	20 (21.1)	37 (38.9) ^c	10 (10.5)
Elderly persons (n = 153)					
A/New Caledonia (H1N1)	26.5 (2.6) ^b	55.3 (3.1) ^{a,b}	44 (28.8) ^d	101 (66.0) ^{c,d}	51 (33.3) ^d
A/Panama (H3N2)	45.6 (3.0)	84.4 (3.3) ^a	85 (55.6)	123 (80.4) ^c	41 (26.8) ^e
B/Shandong	17.3 (2.0)	25.1 (2.3) ^a	16 (10.5) ^d	42 (27.5) ^{c,d}	22 (14.4)

Pre Vac: prevaccination; Post Vac: postvaccination.

^a Significantly different between pre- and postvaccination titers ($P < 0.01$ by paired Wilcoxon test).

^b Significantly different between health care workers and elderly persons ($P < 0.01$ by Mann–Whitney *U*-test).

^c Significantly different between pre- and postvaccination titers ($P < 0.01$ by Chi-square test).

^d Significantly different between health care workers and elderly persons ($P < 0.01$ by Chi-square test).

^e Significantly different between health care workers and elderly persons ($P < 0.05$ by Chi-square test).

inactivated influenza virus vaccine is shown in Table 4. The proportion of intact responses was significantly lower in the elderly (90.8%) than in health care workers (97.9%) ($P < 0.05$ by Fisher's exact test). Regarding all subjects, those with intact responses were significantly lower in age ($P < 0.01$), and higher in serum concentrations of total protein ($P < 0.05$), albumin ($P < 0.05$), Vitamin E ($P < 0.05$), and folate ($P < 0.01$), although these differences disappeared after adjusting for age, sex and subject category (workers or the elderly). When the analysis was limited to the elderly, however, only Vitamin E was significantly associated with the antibody response, even when adjusting for age and sex ($P < 0.01$). In addition, when the elderly were divided into four subgroups (quartile classification) according to the serum concentration of Vitamin E, 16.4% of those in the first quartile (Vitamin E < 0.83 mg/dl) and 11.6% of those in the second quartile ($0.83 \leq$ Vitamin E < 1.04) showed diminished responses, whereas all in the third ($1.04 \leq$ Vitamin E < 1.48) and fourth (Vitamin E ≥ 1.48) quartiles showed intact responses.

The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) for HAI antibody response was then calculated (Table 5). Among all subjects, OR by subject category increased, whereas OR by age did not. Significantly increased ORs were indicated for total protein, albumin and folate as a crude value, although their statistical significance disappeared after adjusting for subject category, sex and age. Among the elderly alone, significantly increased ORs were observed only for Vitamin E as both crude and adjusted values.

4. Discussion

The present study was undertaken to address ongoing controversies as to whether the immune response to influenza vaccine among the elderly was a lower than that among young adults, and whether a lower response among the elderly, if any, was associated with aging itself or with any correlates to age, such as individual physical or nutritional status. The

Table 3
Effect of prevaccination titer on the HAI antibody response to inactivated influenza virus vaccine

Vaccine strain	Pre Vac, HAI titer < 40				Pre Vac, HAI titer ≥ 40			
	Post Vac				Post Vac			
	HAI titer ≥ 40		\geq Four-fold rise		HAI titer ≥ 40		\geq Four-fold rise	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Health care workers (n=95)								
A/New Caledonia (H1N1)	22/35	62.9	12/35	34.3	60/60	100.0	3/60	5.0 ^a
A/Panama (H3N2)	22/44	50.0	15/44	34.1	51/51	100.0	0/51	0.0
B/Shandong	17/75	22.7	10/75	13.3	20/20	100.0	0/20	0.0
Elderly persons (n = 153)								
A/New Caledonia (H1N1)	57/109	52.3	44/109	40.4	44/44	100.0	7/44	15.9 ^a
A/Panama (H3N2)	39/68	57.4	26/68	38.2	84/85	98.8 ^a	15/85	17.7 ^a
B/Shandong	29/137	21.2	22/137	16.1	13/16	81.3 ^a	0/16	0.0

Pre Vac: prevaccination; Post Vac: postvaccination.

^a Significantly different according to the prevaccination HAI titer (< 40 or ≥ 40) ($P < 0.01$ by Chi-square test).

Table 4
Effect of prevaccination nutritional status and age on the intact HAI antibody response to the inactivated influenza virus vaccine

	Intact response ^a				Diminished response			
	Mean	S.D.	Adjusted mean ^b	S.D.	Mean	S.D.	Adjusted mean ^b	S.D.
	<i>n</i> = 232				<i>n</i> = 16			
Health care workers and elderly persons								
Age (years)	65.27	24.79	66.11	8.07	80.31 ^c	15.73	68.22	8.20
Total protein (g/dl)	7.39	0.55	7.38	0.46	7.06 ^d	0.55	7.19	0.52
Albumin (g/dl)	4.18	0.49	4.17	0.30	3.87 ^d	0.38	4.07	0.32
Vitamin A (IU/dl)	141.14	43.75	141.14	44.93	145.00	56.47	146.32	50.88
Vitamin E (mg/dl)	1.52	1.28	1.51	1.22	1.10 ^d	1.43	1.28	1.24
Folate (ng/ml)	5.99	2.61	5.98	2.59	4.00 ^e	1.50	4.33	3.44
	<i>n</i> = 139				<i>n</i> = 14			
Elderly persons								
Age (years)	84.24	6.78	84.24	6.84	85.43	7.00	85.45	6.81
Total protein (g/dl)	7.22	0.58	7.22	0.59	7.04	0.57	7.06	0.56
Albumin (g/dl)	3.90	0.38	3.90	0.35	3.80	0.35	3.82	0.37
Vitamin A (IU/dl)	136.40	44.74	136.54	47.28	141.60	60.93	139.79	53.81
Vitamin E (mg/dl)	1.26	1.17	1.26	1.06	0.59 ^d	0.40	0.59 ^e	1.12
Folate (ng/ml)	5.59	2.66	5.60	2.71	4.00	1.50	3.87	3.18

^a An intact response was defined as having postvaccination HAI titers ≥ 40 for at least one strain.

^b Adjusted for sex and subjects category for age, and adjusted for age, sex and subjects category for nutrients.

^c Significantly different according to the HAI antibody response (intact or diminished) ($P < 0.01$ by Mann–Whitney *U*-test).

^d Significantly different according to the HAI antibody response (intact or diminished) ($P < 0.05$ by Mann–Whitney *U*-test).

^e Significantly different according to the HAI antibody response (intact or diminished) ($P < 0.05$ by analysis of covariance).

Table 5

Odds ratio (OR) and its 95% confidence intervals (95% CI) for intact HAI antibody response^a to the inactivated influenza virus vaccine according to subject category, sex, age and nutritional status

	Crude OR	95% CI	Adjusted OR ^b	95% CI
Health care workers and elderly persons (<i>n</i> = 248)				
Subjects category (workers vs. elderly)	4.68	1.04–21.09	–	–
Sex (women vs. men)	0.98	0.30–3.15	–	–
Age (years)	0.97	0.94–1.00	–	–
Total protein (g/dl)	2.66	1.14–6.19	1.85	0.73–4.67
Albumin (g/dl)	3.80	1.30–11.15	2.06	0.48–8.83
Vitamin A (IU/dl)	1.00	0.99–1.01	1.00	0.99–1.01
Vitamin E (mg/dl)	1.48	0.80–2.72	1.25	0.70–2.21
Folate (ng/ml)	1.63	1.06–2.51	1.42	0.96–2.11
Elderly persons (<i>n</i> = 153)				
Sex (women vs. men)	1.34	0.39–4.55	–	–
Age (years)	0.98	0.90–1.06	–	–
Total protein (g/dl)	1.70	0.67–4.31	1.60	0.62–4.13
Albumin (g/dl)	1.98	0.46–8.44	1.74	0.38–7.92
Vitamin A (IU/dl)	1.00	0.98–1.01	1.00	0.99–1.01
Vitamin E (mg/dl)	5.47	1.51–19.87	5.73	1.55–21.23
Folate (ng/ml)	1.42	0.95–2.13	1.42	0.96–2.11

^a An intact response was defined as having postvaccination HAI titers ≥ 40 for at least one strain.

^b Adjusted for sex and subject category and for age among total subjects, and adjusted for age and sex among elderly persons.

prevaccination HAI titer must be taken into account for any evaluation of antibody response, and a precise definition of intact antibody response is important for discussing the effect of age and nutritional status on the immune response. In this study, the seroconversion rate for each strain did not differ between the elderly and workers after adjusting for the prevaccination titer. In all subjects, higher age as well as lower serum concentrations of total protein, albumin, Vitamin E and

folate were associated with a diminished immune response, although they were confounded by the factor of subject category (workers or the elderly). Among the elderly, however, only Vitamin E showed such an association.

Several studies have compared antibody responses between the young and the elderly, indicating that the geometric mean HAI antibody titer and the seroprotection rate before or after vaccination were lower among the elderly [3,4]. Similar

results were observed for HAI titers to A/H1N1 and B in this study, and the pre- and postvaccination seroprotection rates were lower in the elderly than in workers. On the other hand, the seroconversion rates for A/H1N1 and A/H3N2 among the elderly were higher than those among workers. This finding differed from the results in previous reports showing that the fold-titer rise among the elderly was significantly smaller than that among the young [3]. Since almost all participants in this study were vaccinated in the previous year, higher levels of prevaccination HAI titer were expected. In fact, the distributions of HAI titer to type A strains in both the elderly and workers were right-skewed to a lesser extent than those in previous reports [21]. Among workers, the proportions of subjects with prevaccination seroprotection levels to A/H1N1 and A/H3N2 were 63% and 54%, respectively, while those among the elderly were 29% and 56%. The level of prevaccination antibody titer is considered to have an influence on seroconversion. Hirota et al. [21] showed a clear inverse association of the prevaccination titer with both the fold-titer rise and the response rate in the serum HAI antibody, which was an effect known as the "law of initial values" [27] or "negative feed back" [28]. In this study, a subgroup analysis according to prevaccination HAI titers showed that the seroconversion rate did not differ between the elderly and workers, but was higher among subjects with prevaccination titers <40 than among those with prevaccination titers ≥ 40 . Thus, the higher fold-titer rise among all the elderly (Table 2) appeared to result from their lower pre-existing antibody titers.

We considered that the seroconversion rate alone was not enough for an evaluation of the immune response. McElhaney reported that older adults who are vaccinated on an annual basis receive better protection from vaccine than first-time vaccines, suggesting that the absolute postvaccination titer is a better surrogate of protection than the mean fold increase [29]. In this study, we defined an 'intact' antibody response to the vaccine as one having postvaccination HAI titers ≥ 40 for at least one strain. This index might be able to identify diminished immune responses among the elderly more clearly than among workers. The proportion of 'intact' responses in the elderly was 91%, which was significantly lower than that in workers (98%).

A poor response to influenza vaccine in aged subjects has long been discussed, and has been considered due either to the normal aging process or to certain pathological conditions [5,30–32]. Nutritional status might provide one of the possible explanations for the above uncertainty [7,29]. We evaluated whether a reduced antibody response to influenza vaccine was associated with age-related decreases in serum concentrations of total protein, albumin, Vitamin A, Vitamin E and folate, since they have been shown to have positive effects on the immune function both in human and animal models [8–10,14,18]. In all subjects, a diminished immune response was related to higher age and lower levels of total protein, albumin, Vitamin A, Vitamin E and folate, although these associations were confounded by the factor of subject category. It should be noted that increasing age was not re-

lated to diminished immune response, whereas subject category was. The elderly in this study were residents in nursing homes, and their expected incidence of poor health, chronic disease, and lower physical fitness level might be associated with their diminished immune response as compared to workers. However, in a further age-adjusted analysis limited to the elderly, we found that serum Vitamin E showed a significantly positive association with the immune response. Serum Vitamin E levels among subjects with a diminished response were lower than the normal limit, whereas the other micronutrients among them was the within normal range. These results suggested that Vitamin E, but not the other micronutrients, may play a crucial role in the immune response, especially among the elderly. Vitamin E is widely recognized as a major lipid-soluble anti-oxidant, which scavenges free radicals in biological membrane, inhibits the initiation and chain propagation of lipid peroxidation, and protects the cellular structure against oxidative damage [14]. Several epidemiological studies have shown that Vitamin E deficiency is associated with an inadequate immune response, and Vitamin E has recently been implicated in the reduced risk for several immune and inflammatory diseases associated with aging [33]. Our results support the hypothesis that Vitamin E is an essential nutrient for maintaining the immune system, especially in the aged.

In present study, there were four elderly persons whose positive HAI titers decreased to less than 40 after vaccination (for one person, HAI titer for A/H3N2 decreased from 40 to 20, and for three persons, HAI titer for B decreased from 40 to 20). In addition, the lower pre-existing antibody titers in the elderly, in spite of vaccination in previous year, were observed. The mechanism underlying the aging and preservation of antibody has not been well-documented, as far as we know. We hypothesized that not only the immune response to vaccine, but also the preservation of protective level of HAI titers might be associated to individual nutritional and hormonal status. Further investigations are needed on this issue.

Beyer et al. pointed out three methodological limitations common to studies of antibody induction: (1) the failure to exclude subjects with illness or those using medications that influence the immune system; (2) the failure to exclude those with previous vaccinations against influenza; and (3) the failure to exclude persons with high prevaccination antibody titers [5]. Regarding the first limitation, most of the elderly in this study suffered from age-related chronic diseases or disabilities including hypertension (39%), physical handicaps after cerebral infarction (33%), and other morbid conditions (34%). Since these conditions could be associated with both the immune response and serum micronutrient levels, caution must be exercised in interpreting the positive association between serum Vitamin E and the immune response. None of the elderly in our study took medications known to suppress immunity. The second and third limitations also apply to this study. Because all of the participants had a history of vaccination, particularly in the previous year, both limitations were inevitable. In an attempt to respond to these problems, we performed careful statistical analyses taking into account

the influence of prevaccination HAI titer, and used a meticulously devised index applicable to each antibody response ('intact' or diminished).

Despite the above limitations, the specific association observed between serum Vitamin E and the immune response among the elderly appears biologically plausible, and deserves further investigation.

Acknowledgements

This study was supported by a research grant for emerging and re-emerging infectious diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The authors would like to thank Dr. Kinoshita, Dr. Edakuni and the entire staff in each nursing home whose understanding of and help in the data collection made this publication possible.

References

- [1] CDC. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003;52(RR-8):1–34.
- [2] de Bruijn IA, Remarque EJ, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Westendorp RG, Knook DL. Quality and quantity of the humoral immune response in healthy elderly and young subjects after annually repeated influenza vaccination. *J Infect Dis* 1999;179(1):31–6.
- [3] Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, Gross P, Munk G, Dran S, et al. Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol* 2002;37(2–3):427–39.
- [4] Bernstein ED, Gardner EM, Abrutyn E, Gross P, Murasko DM. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine* 1998;16(18):1722–31.
- [5] Beyer WE, Palache AM, Baljet M, Masurel N. Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: a review of the literature. *Vaccine* 1989;7(5):385–94.
- [6] Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune response, and outcome. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10(1–2):1–65.
- [7] Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002;71(1):16–32.
- [8] Beisel WR. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982;35(Suppl 2):417–68.
- [9] Bendich A. Carotenoids and the immune response. *J Nutr* 1989;119(1):112–5.
- [10] Meydani SN, Barklund MP, Liu S, Meydani M, Miller RA, Cannon JG, et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1990;52(3):557–63.
- [11] Penn ND, Purkins L, Kelleher J, Heatley RV, Mascie-Taylor BH, Belfield PW. The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 1991;20(3):169–74.
- [12] Ross GS, Wegrzyn T, MacRae EA, Redgwell RJ. Apple beta-galactosidase. Activity against cell wall polysaccharides and characterization of a related cDNA clone. *Plant Physiol* 1994;106(2):521–8.
- [13] Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Siber G, Loszewski R, et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;277(17):1380–6.
- [14] Serafini M. Dietary Vitamin E and T cell-mediated function in the elderly: effectiveness and mechanism of action. *Int J Dev Neurosci* 2000;18(4–5):401–10.
- [15] Pozzetto B, Odellin MF, Bienvenu J, Defayolle M, Aymard M. Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post-vaccinal antibody response to influenza viruses in the elderly? *J Med Virol* 1993;41(1):39–43.
- [16] Gardner EM, Bernstein ED, Dorfman M, Abrutyn E, Murasko DM. The age-associated decline in immune function of healthy individuals is not related to changes in plasma concentrations of beta-carotene, retinol, alpha-tocopherol or zinc. *Mech Ageing Dev* 1997;94(1–3):55–69.
- [17] Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT. AOX Geriatric Network. Arch Intern Med* 1999;159(7):748–54.
- [18] Gardner EM, Bernstein ED, Popoff KA, Abrutyn E, Gross P, Murasko DM. Immune response to influenza vaccine in healthy elderly: lack of association with plasma beta-carotene, retinol, alpha-tocopherol, or zinc. *Mech Ageing Dev* 2000;117(13):29–45.
- [19] Wouters-Wesseling W, Rozendaal M, Snijder M, Graus Y, Rimmelzwaan G, De Groot L, et al. Effect of a complete nutritional supplement on antibody response to influenza vaccine in elderly people. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci* 2002;57(9):M563–6.
- [20] Allsup SJ, Shenkin A, Gosney MA, Taylor S, Taylor W, Hammond M, et al. Can a short period of micronutrient supplementation in older institutionalized people improve response to influenza vaccine? A randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(1):20–4.
- [21] Hirota Y, Kaji M, Ide S, Goto S, Oka T. The hemagglutination inhibition antibody responses to an inactivated influenza vaccine among healthy adults: with special reference to the prevaccination antibody and its interaction with age. *Vaccine* 1996;14(17–18):1597–602.
- [22] National Institute of Health J. In: *Experimental virology*. Tokyo: Maruzen; 1973. p. 217–25.
- [23] Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 1971;31(1):87–96.
- [24] Sahara A, Kanai M. Measurement of Vitamin A. *Rinshokensa (in Japanese)* 1992;36:235–9.
- [25] Abe K, Katsui G. Fluorometric determination of tocopherol in serum. *Eiyo to Shokuryo* 1975;58(5):277–80.
- [26] SAS. SAS/STAT Software: Changes and enhancements through release 6.12. SAS Institute Inc., Cary, NC, 1996.
- [27] Voth DW, Feldman HA, Steinschneider A. Comparative responses of elderly persons to aqueous and depot influenza vaccines. *Arch Environ Health* 1966;13(5):576–85.
- [28] Hobson D, Baker FA, Curry RL. Effect of influenza vaccines in stimulating antibody in volunteers with prior immunity. *Lancet* 1973;2(7821):155–6.
- [29] McElhaney JE. Nutrition, exercise, and influenza vaccination. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci* 2002;57(9):M555–6.
- [30] Sullivan KM, Monto AS, Foster DA. Antibody response to inactivated influenza vaccines of various antigenic concentrations. *J Infect Dis* 1990;161(2):333–5.
- [31] Powers DC, Sears SD, Murphy BR, Thumar B, Clements ML. Systemic and local antibody responses in elderly subjects given live or inactivated influenza A virus vaccines. *J Clin Microbiol* 1989;27(12):2666–71.
- [32] Powers DC, Fries LF, Murphy BR, Thumar B, Clements ML. In elderly persons live attenuated influenza A virus vaccines do not offer an advantage over inactivated virus vaccine in inducing serum or secretory antibodies or local immunologic memory. *J Clin Microbiol* 1991;29(3):498–505.
- [33] Meydani SN, Beharka AA. Vitamin E and immune response in the aged. *Bibl Nutr Dieta* 2001;(55):148–58.

地域高齢者におけるインフルエンザ予防接種の
有効性に関する追跡研究

2003/04 シーズン研究成果報告書

田中 恵太郎、原 めぐみ、坂本 龍彦

佐賀市医師会報 2005 ; 342 : 8-10.

地域高齢者におけるインフルエンザ予防接種の有効性に関する追跡研究 2003/04シーズン研究成果報告書

田中恵太郎, 原 めぐみ, 坂本 龍彦
(佐賀大学医学部社会医学講座予防医学)

当講座では、2003/04インフルエンザシーズンに佐賀市在住の65歳以上の高齢者約5,000人についてインフルエンザワクチンの有効性に関する追跡調査を実施いたしました。調査の際には、佐賀市医師会の先生方のご理解、ご協力のもとインフルエンザの発症状況と合併症を把握させていただき、深く感謝申し上げます。本日はその成果について報告させていただきます。

1. はじめに

わが国では平成13年の予防接種法改正により、インフルエンザが定期予防接種の対象疾患に追加され、65歳以上の高齢者と60から64歳のハイリスク者に対して予防接種の公費負担が行われるようになった。欧米の研究では、インフルエンザ予防接種が高齢者においてインフルエンザ発症予防・重症化および死亡の抑制に効果があることが示されているが、わが国ではインフルエンザ予防接種の有効性についての評価が十分でなく、いまだにその有効性を疑問視する声がある。そこで、一般の地域高齢者において前向きコホート研究の手法で、ワクチンの有効性について検討した。

2. 研究方法

佐賀市の住民基本台帳より2003年1月1日付で65歳以上79歳未満の高齢者10,000名(男女5,000名ずつ)を無作為抽出し、2003年12月1日付で郵送にて調査の主旨を説明し、調査票への記入、電話での追跡による発症の把握、佐賀市のワクチン公費負担該当者リストとの照合、医療機関を受診した場合に医療機関への問い合わせを行うことについての同意を求めた。7,357人より返答が得られ、参加条件(長

期不在でない、同居の家族がいる、電話での追跡が可能)を満たし、かつ同意の得られた4,787人について、2003年12月から2004年3月にかけて、それぞれ翌月にインフルエンザおよび、インフルエンザ様症状の発症状況、入院や死亡について聴取した。37度以上の発熱を主訴に医療機関を受診した場合、医療機関へ問い合わせ、インフルエンザの診断を確認した。また、佐賀市の協力で調査対象者を市のワクチン公費負担該当者リストと照合し、自己申告のワクチン接種者と公費負担該当者リストで新たに把握した接種者を合わせた3,240人(接種率67.7%)を接種者と定義した。3つのエンドポイント(調査期間中のインフルエンザ発症、流行期間中の38.5度以上の発熱、調査期間中の死亡)に対するインフルエンザ予防接種の有効性についてlogistic regression modelを用いてオッズ比(OR)とその95%信頼区間(CI)を求めて検討した。なお、オッズ比が1より小さいということはワクチン接種により発症が減少したことを示し、逆に1より大きいということは発症が増加したことを示す。さらに、この値(リスク)が統計学的に有意であるか否かについては、その95%信頼区間(値のばらつきの95%の範囲)が1を挟まなければ、統計学的に有意であることを示す。

3. 結果

追跡開始時4,787人のうち、78人が期間の途中で死亡(18人)やその他の理由(60人)で脱落した。全期間追跡できた4,709人のうちインフルエンザの発症が確認できたのは28人、調査対象地域でインフルエンザの発生が報告