

された期間に38.5度以上の発熱のあったのは42人であった。

接種率が高い事と関連していた対象者の特性は、女性、2002/03シーズンおよび2001/02シーズンの接種、2002/03シーズンのインフルエンザ発症、高血圧、心疾患、呼吸器系疾患、脳血管疾患、その他の疾患などの基礎疾患、肺炎での入院の既往、健康状態（よくない・ふつう）、喫煙（吸ったことがない・やめた）、週に1, 2回の定期的な運動、デイケアの利用、手洗いやうがいの習慣、保育園・幼稚園・小学校の子供の同居であった。

3つのエンドポイントに対するワクチン接種のオッズ比と統計学的に有意な関連のあった因子のオッズ比を表1に示した。調査期間中のインフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.87 (95%CI: 0.40-1.90) で抑制傾向は見られるものの有意にはいかなかった。一方、保育園・幼稚園・小学校の子供がいることはオッズ比が2.75 (95%CI: 1.16-6.54) と有意な正の関連を示した。流行期間中の38.5度以上の発熱に対するワクチン接種のオッズ比は0.44 (95%CI: 0.24-0.81) で有意な負の関連があり、他の関連因子による影響を調整しても統計学的有意性は保たれていた。調査期間中の死亡に対するワクチン接種のオッズ比は3.89 (95%CI: 0.89-16.93) で抑制効果はみられなかった。

保育園・幼稚園・小学校の子供の有無別にインフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比を検討した。子供の同居がないものではワクチンによる抑制効果は見られなかったが (OR: 1.16, 95%CI: 0.45-3.03), 同居があるものではワクチン接種のオッズ比は0.53 (95%CI: 0.12-2.42) と抑制傾向が見られた。

4. 考察

インフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.87と抑制傾向は認められたものの統計学的な有意差を検出するには至らな

かった。2003/04シーズンは、前年度に出現したSARSの症状とインフルエンザの初期症状が類似することから、混乱を避けるためにインフルエンザシーズン前に県によるワクチン接種に対する干渉が行われた。また、2003年末の鳥インフルエンザの出現により、インフルエンザワクチンに対する意識が高まっていたと考えられる。そのため、2003/04シーズンの佐賀市の公費負担対象者のワクチン接種率は52.6%と2002/03シーズンの35.2%よりも高く、さらに本調査集団のワクチン接種率は67.7%と高かった。地域全体でのワクチン接種率が高く集団の抗体保有率が高いと流行が起りにくく、2003/04シーズンの調査対象地域での流行は中等度であった。本調査対象集団からの発症も28人 (0.6%) と少なく、ワクチンの有効性を評価しにくい状況だったと考えられる。

欧米の報告では、地域高齢者におけるインフルエンザワクチンのインフルエンザ発症に対する相対危険度は0.3から0.7とされているが、本研究ではオッズ比が0.87で抑制効果は明らかでなかった。今回インフルエンザ発症を把握できたのは37.0度以上の発熱で医療機関を受診したものに限られていたが、インフルエンザの診断を受けた28人のうち9人は38度未満の発熱であった。本調査対象集団の38度未満の発熱での受診率は15.7%と38度以上の場合の64.2%よりも低かった。そのため未受診による見逃しによってインフルエンザ発症に誤分類が生じオッズ比が1に近づいた可能性が考えられた。

一方、流行期間中の38.5度以上の発熱に対するワクチン接種のオッズ比は0.44、他の要因を調整しても0.39と抑制効果が認められた。一般に、臨床症状を結果指標としてワクチンの発症防止効果を調べる場合、「非インフルエンザ」の混入が避けられず、過小評価となってしまうことが知られている。今回、希釈された結果指標を用いても有効性が認められた

ことから真の有効性はそれ以上と考えられる。また、ワクチン接種することでウイルスに感染しても38.5度以上の発熱のような重篤な症状を発症しにくい可能性が示唆された。

今回、インフルエンザ発症と有意な関連の見られたものは幼児との同居のみであり、ウイルスが持ち込まれやすいことが影響していると考えられたため、幼児との同居の有無別でワクチンの効果を検討した。その結果、同居のある群でのみワクチンによる抑制傾向が示された。ウイルスの暴露がある集団では、特にワクチン接種によるインフルエンザ発症抑制効果が期待される可能性が示唆された。

調査期間中の死亡については、ワクチン接種による抑制効果は認められず、むしろ危険を高める傾向を示した。基礎疾患を有し健康状態がよくない人ほどワクチン接種し、これ

らの人が死亡の危険が高かったためと考えられる。また、死亡数自体が少なかったため結果が安定していないことも考えられた。

5. 結論

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ついて検討するために、2003/04インフルエンザシーズンに佐賀市において前向きコホート研究を行った。流行規模が小さかったため、予防接種によるインフルエンザ発症や死亡の抑制効果は明らかではなかったが、流行期間中の発熱を抑制する可能性が示唆された。このような地域高齢者の追跡調査はわが国ではまだ行われたことがなく、本研究の成果は今後インフルエンザ予防接種事業を推進していく上で重要であると考えられる。

表1 調査期間中のインフルエンザ発症、流行期間中の発熱、調査期間中の死亡に関連する因子の粗オッズ比と調整オッズ比

	粗オッズ比	95%信頼区間	調整* オッズ比	95%信頼区間
調査期間中のインフルエンザ発症				
2003/04シーズンのワクチン接種	0.87	(0.40-1.90)	0.87	(0.39-1.95)
心疾患	2.48	(1.12-5.50)	1.89	(0.79-4.53)
呼吸器系疾患	3.23	(1.22-8.56)	1.93	(0.63-5.92)
糖尿病	2.58	(1.09-6.09)	1.89	(0.74-4.86)
保育園・幼稚園・小学校の子供	2.75	(1.16-6.54)	2.82	(1.18-6.72)
インフルエンザ流行期間中の38.5度以上の発熱				
2003/04シーズンのワクチン接種	0.44	(0.24-0.81)	0.39	(0.21-0.73)
高血圧	2.01	(1.09-3.69)	2.25	(1.22-4.16)
調査期間中の死亡				
2003/04シーズンのワクチン接種	3.89	(0.89-16.93)	3.08	(0.69-13.76)
女性	0.18	(0.04-0.76)	0.22	(0.05-0.98)
心疾患	3.12	(1.13-8.61)	2.09	(0.73-6.04)
呼吸器系疾患	4.52	(1.47-13.94)	2.04	(0.54-7.66)
健康状態(よくないほど)	4.85	(1.87-12.56)	5.11	(1.82-14.37)

*それぞれ表中の因子で調整した

Efficacy of influenza vaccine in reducing hospital admissions among elderly nursing home residents in winter: the Hokkaido Influenza Study.

Kobayashi K, Washio S, Sakauchi F, Miyachi S, Jinnohara T, Kakiuchi H, Higashide T, Sato Y, Kawaharada M, Kase T, Okada M, Mori M.

Int Med J 2005 in press.

Efficacy of influenza vaccine in reducing hospital admissions among elderly nursing home residents in winter : the Hokkaido Influenza Study.

Kota Kobayashi¹, Masakazu Washio¹, Fumio Sakauchi¹, Sae Miyachi², Tsuneharu Jinnohara³, Hideki Kakiuchi⁴, Toshiyuki Higashide⁵, Yasunori Sato⁶, Makoto Kawaharada⁶, Tetsuo Kase⁷, Mitsuko Okada⁸, Mitsuru Mori¹.

¹Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, ²Jikeikai Elderly Nursing Home, ³Tojyuen Elderly Skilled Nursing Home, ⁴Jikeikai Elderly Skilled Nursing Home, ⁵Jikeikai Fureainosato Elderly Nursing Home, ⁶Jikeikai Hospital, ⁷Osaka Prefectural Institute of Public Health, ⁸Department of Public Health, Faculty of Medicine, Osaka City University.

Address for correspondence: Kota Kobayashi, MD
Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1 West 17, Sapporo 060-8556, Japan.

BACKGROUND: Although there are many reports supporting the effectiveness of influenza vaccination for the elderly in western countries, we have few reports supporting this for the elderly in Japan.

OBJECTIVE: The aim of the present study was to evaluate the influenza vaccine effectiveness among the institutionalized elderly.

METHODS: A prospective cohort study was conducted to evaluate the effectiveness of influenza vaccine in reducing influenza-like illness, pneumonia, and hospital admission among elderly nursing home residents during the 2002-2003 influenza season (from November 2002 to March 2003). Four hundred and twenty four elderly nursing homes residents in 2 nursing homes and 2 skilled nursing homes in the city of Sapporo, Hokkaido Prefecture, Japan, agreed to take part in this study. Outcomes were influenza-like illness, pneumonia, and hospital admission.

RESULTS: Influenza vaccination reduced pneumonia (hazard ratio: 0.26, 95% confidence interval: 0.07,0.98) and hospital admission (hazard ratio: 0.03, 95% confidence interval: 0.00, 0.23) during the influenza season. Even after adjusting for other factors such as age, sex, institution, hypoalbuminemia, activities of daily living, dementia and other underlying medical conditions, the residents with influenza vaccination had a decreased risk of hospital admission (hazard ratio: 0.02, 95% confidence interval: 0.00, 0.34).

CONCLUSION: Influenza vaccination is effective in reducing hospital admission for elderly nursing home residents during the influenza season.

KEY WORDS: Influenza, Vaccination, Aged, Nursing home, Hospitalization

INTRODUCTION

Influenza virus is the most common cause of lower respiratory tract infections [1], [2]. Influenza typically resolves after a limited number of days in most persons [1], [2]. However, it

can worsen underlying medical conditions such as lung diseases and heart diseases through leading to secondary bacterial pneumonia or primary influenza viral pneumonia [1],[2]. The secondary complications induced by influenza infection increase 'excess' hospitalizations and death [2].

The attack rates of influenza are highest among school-age children and lowest among the elderly, whereas the rates of serious secondary complications are highest among the elderly, the very young and those with underlying chronic medical conditions [2]. Therefore, influenza vaccines are strongly recommended in developed countries for groups at high risk of serious secondary complications [3]. In Japan, however, influenza vaccine distribution markedly decreased from 1987 to 1994 [4], [5] because influenza was considered a minor illness [4],[5] and the efficacy of the currently used inactivated influenza vaccine was regarded as very low or nonexistent [5],[6]. Finally, influenza vaccination for school-age children became was dropped from the immunization practice law in 1994[5], [7] although Hirota et al. demonstrated the effectiveness of influenza vaccination for school children [8][9]. No official recommendation as to what groups should be targeted for vaccination was left to us [5]. It was not until 2001 that influenza vaccination came to be officially recommended for the elderly in Japan [7].

Although there are many reports supporting the effectiveness of influenza vaccination for the elderly in western countries [10],[11], [12],[13],[14],[15], it was not until the end of the 20th century that we had a few reports supporting its effectiveness for the elderly[16],[17],[18] in Japan. However, these studies [16],[17],[18] were conducted in the middle part of Japan which extends from subfrigid regions in the northeast to subtropical regions in the southwest. Since epidemics of influenza usually occur in winter months [20], prevention of influenza infection seems to be one of the most important issues for the elderly in Hokkaido, the northernmost prefecture in Japan. Thus, the present cohort study was conducted to evaluate the effectiveness of influenza vaccination for the institutionalized elderly in Hokkaido, Japan.

METHODS

Subjects and methods

This prospective cohort study was carried out in the city of Sapporo, Hokkaido prefecture, Japan, which is the northernmost prefecture in Japan. Four hundred twenty-four institutionalized elderly residents of 2 elderly care nursing homes and 2 elderly care skilled nursing homes agreed to take part in this study. Both elderly care nursing homes and elderly care skilled nursing homes are for the elderly who require constant care, the elderly care skilled nursing homes being for those with more severe conditions. They were 90 males and 334 females with an average (\pm SD) age of 83.5 ± 7.5 years old (Table1). Among them, 373 (88.0%) of the participants received influenza vaccination while 51 residents (12.0%) did not. Hypoalbuminemia (serum albumin <3.5 g/dl) was observed among 16.3% of residents. Their activities of daily living were follows: the average (\pm SD) Barthel index[21] was 11.7 ± 8.1 ; 106 residents (25.0%) performed their daily activities without any help, 164 residents (38.7%) needed some help to perform their daily activities, and 154 residents (36.3%) were bedridden. One hundred thirty-one residents (30.9%) were demented.

Table 1 shows underlying diseases. Forty-nine residents (11.6%) were diagnosed as having chronic lung disease, 115 residents (27.1%) cerebrovascular disease, 177 residents (41.8%) heart disease, and 23 residents (5.4%) cancer.

Influenza vaccines that were used over the 2002-2003 influenza season in Japan contained 30 micrograms / ml of hemagglutinin of each of the following influenza strains: A/New Caledonia /20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), and B/Sandong7/97. Influenza vaccines are recommended for all institutionalized elderly persons by the government, but the

decision is left to the elderly and their surrogates. A total of 373 (88.0%) of 424 residents agreed to be immunized, and influenza vaccines (0.5ml for each person) were administered early in November. In Sapporo, the influenza A (H3N2) strain was first isolated on December 9, 2002 and the influenza B strain was first isolated on January 11, 2003.

Participants were followed from November 2002 to March 2003. Outcomes were influenza-like illness (ILI), pneumonia and hospitalization. Fever with upper respiratory symptoms was considered to be ILI. During the follow-up period, 13 residents developed ILI with fever of 39.0°C or higher, 16 residents developed pneumonia and 5 residents were admitted to hospitals. All information was obtained from medical records and nurses working in the nursing homes and skilled nursing homes.

All statistical analyses were conducted using the Statistical Analysis System (SAS) package. The hazard ratios (HRs) of outcomes (i.e., ILI, pneumonia and hospitalization) and 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated with Cox's proportional hazards model. Age was treated as a continuous variable, and indicator variables were used for sex, institution and other confounding factors. P values of less than 0.05 were considered to be significant.

RESULTS

As shown in Table 2, influenza vaccination reduced pneumonia (hazard ratio: 0.26; 95% confidence interval: 0.07, 0.98) and hospital admission (hazard ratio: 0.03; 95% confidence interval: 0.00, 0.23) during the influenza season. Even after adjusting for other factors such as age, sex, institution, hypoalbuminemia, activities of daily living, dementia and other underlying medical conditions, the residents with influenza vaccination had a decreased risk of hospital admission (hazard ratio: 0.02; 95% confidence interval: 0.00, 0.34).

DISCUSSION

Improvement of public health and advances in medicine after World War II have given Japan the highest life expectancies in the world (78.3 years for men and 83.8 years for women in 2002) [22]. The dramatic increase in the number of older people in this country is well documented. This increase in the elderly population means an increase in the number of elderly persons who need care in daily life. Long-term care facilities such as elderly care nursing homes and elderly care skilled nursing homes are provided for the elderly who require constant care.

The elderly population is the one of the highest risk groups for community-acquired pneumonia [23] as well as the one of the highest risk groups for some respiratory virus infections (e.g., influenza virus)[20]. The majority of adult patients who die from community-acquired pneumonia have chronic diseases (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, malignancy or neurological disease), which are more often present in the elderly [23]. Furthermore, pneumonia complicates influenza predominantly in the elderly [20]. Most respiratory pathogens are more common in the winter [23]. It is very important to protect the residents against viral infections in the winter. In the present study, influenza vaccination reduced pneumonia and hospital admission during the influenza season. The results of present study supported the effectiveness of influenza vaccination for the elderly as reported in previous studies in Japan [16], [17],[18] as well as in western countries [10],[11], [12],[13],[14],[15].

In the present study, influenza vaccination reduced the risk of pneumonia but failed to remain significant after controlling for other factors. Since influenza vaccine can not prevent respiratory infections caused by organisms other than influenza virus, dilution (i.e., nondifferential misclassification [24]) with pneumonia caused by other pathogens such as

respiratory syncytial virus [20],[23] may lead to underestimation of the effect of influenza vaccination. Furthermore, dilution with aspiration pneumonia may also cause underestimation of the preventive effect against pneumonia because silent aspiration, which is caused by the depression of the cough reflex due to the degenerative changes of aging [25], plays an important role in the development of pneumonia in the elderly[26]. Since pneumonia is a risk factor for hospitalization among the frail elderly in the winter [27] and infections such as pneumonia are a major cause of death among the institutionalized elderly with dementia [28], infection control for the frail elderly seems to be an important issue. Furthermore, the elderly with pneumonia need treatment with antibiotics, which increases the risk for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection among those living in elderly care nursing homes [29],[30]. In addition, previous hospitalization also increases the risk of MRSA infection among the residents of elderly care nursing homes [30].

There are certain limitations in the current study. First, most of the participants (87.6%) received influenza vaccination. However, it is not justifiable to conduct an interventional study to evaluate the effect of influenza vaccination because many studies [10], [11], [12],[13],[14],[15], [16],[17],[18] have revealed the effectiveness of influenza vaccination for the elderly (i.e. preventing ILI, pneumonia, hospitalization and death). Second, the number of participants was small. Finally, we did not confirm influenza virus infection with virus isolation or serology. Since most respiratory pathogens are more common in winter [23], we might have underestimated the effect of influenza vaccination by dilution with upper respiratory viral infections, which may explain the finding that influenza vaccination failed to prevent ILI in our study. Further studies are needed to evaluate the effect of influenza vaccination for ILI in the elderly in Japan.

In summary, the present study clearly showed that influenza vaccination reduced pneumonia and hospitalization among the institutionalized elderly. Even after controlling for other factors, influenza vaccination reduced hospitalization among the elderly in long-term care facilities in the winter. Our results are consistent with the vaccine-recommendation of the Centers for Disease Control and Prevention in the United States [31]. Since elderly persons easily develop pneumonia after a common cold or influenza [20], [23], it is important to look after the frail elderly to prevent them from catching cold or influenza. Since influenza vaccination is safe even for the hospitalized elderly [32], health care professionals should recommend influenza vaccination for nursing home residents and their family members.

Acknowledgements

This work was partly supported by a Grant for Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (H14-Shinko-8) from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

Appreciation is expressed to Prof. Yoshio Hirota, Department of Public Health, Faculty of Medicine, Osaka City University, Head of Research Project on the evaluation of influenza vaccination policy, for his comment on this paper.

REFERENCES

1. Belshe RB, Maassab HF, Mendelman PM. Influenza Vaccine-Live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. (eds.), *Vaccines 4 th ed.* Elsevier Inc, Philadelphia, 2004, pp371-388.
2. Fukuda K, Levandowski RA, Bridges CB, Cox NJ. Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. (eds.), *Vaccines 4 th ed.* Elsevier Inc, Philadelphia, 2004, pp339-370.
3. Centers for Diseases Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practice (ACIP). *MMWR* 2003; 52: (RR-8) 1-34.
4. Hirota Y, Fedson DS, Kaji M. Japan lagging in influenza jabs. *Nature* 1996; 380(6569): 18.
5. Hirota Y. International trends in influenza control: preparing for the next pandemic and vaccination. *Nihon Koshu Eisei Zasshi (Jpn J Public Health)* 1996; 43 (11): 946-953 (in Japanese).
6. Hirota Y, Kaji M. Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet* 1994; 344(8919): 408-409.
7. Nakatani H, Sano T. Prevention of influenza: revision of immunization practice law and present status of vaccination in Japan. *Rinsho To Kenkyu (Jpn J Clin Exp Med)* 2002; 79 (12): 2123-2129 (in Japanese).
8. Hirota Y, Takeshita S, Ide S, Kataoka K, Ohkubo A, Fukuyoshi S, et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 574-582.
9. Hirota Y, Takeshita S, Kataoka K, Hirohata T, Kaji M. Individual and environmental characteristics related to influenza-like illness among children: a school-based case control study. *Jpn J Hygiene* 1992; 47: 587-599.
10. Foster DA, Taisma A, Furumoto-Dawson A, Ohmit SE, Margulies JR, Arden NH, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 269-307.
11. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knotterus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661-1665.
12. Ohmit SE, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1240-1248.
13. Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, von Sternberg T. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. *Gerontology* 1996; 42: 274-279.
14. Monto AS, Horunbuckle K, Ohmit SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 154: 155-160.
15. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, et al. 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. *J Infect Dis* 2001; 184: 665-670.
16. Oshitani H, Satio R, Seki N, Tanabe N, Yamazaki O, Hayashi S, et al. Influenza vaccination levels and influenza-like illness in long-term-care facilities for elderly people in Niigata, Japan, during an influenza A (H3N2) epidemic. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2000; 21: 728-730.
17. Deguchi Y, Takasugi Y, Tatara K. Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes: reduction in risks of mortality and morbidity during an influenza A (H3N2)

- epidemic. *J Med Microbiol* 2000; 49: 553-556.
18. Deguchi Y, Takasugi Y, Nishimura K. Vaccine effectiveness for influenza in the elderly in welfare nursing homes during an influenza A (H3N2) epidemic. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 393-397.
 19. Saito R, Suzuki H, Oshitani H, Sasaki T, Seki N, Tanabe T. The effectiveness of influenza A (H3N2) virus infections in nursing homes in Niigata, Japan, during the 1998-1999 and 1999-2000 seasons. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2002; 23: 82-86.
 20. La Rosa AM, Whimbey E. Respiratory viruses. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*, 2nd ed. Mosby, Edinburgh, 2004, pp 2067-2082.
 21. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Med J* 1965; 14: 61-65.
 22. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Life expectancy. *J Health Welfare Stat* 2003; 50(9): 65-70 (in Japanese).
 23. Baldwin DR, Macfarlane JT. Community-acquired pneumonia. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*, 2nd ed. Mosby, Edinburgh, 2004, pp 369-380.
 24. Rothman JK. *Epidemiology, An Introduction*. Oxford University Press, New York, 2002.
 25. Pontoppidan H, Beecher HK. Progressive loss of protective reflexes in the airway with the advance of age. *JAMA* 1960; 174: 2209-2213.
 26. Kikuchi R, Watanabe N, Konno T, Mishima N, Sekikawa K, Sasaki H. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 251-253.
 27. Washio M, Nakayama, Izumi H, Oura A, Kobayashi K, Arai Y, et al. Factors related to hospitalization among the frail elderly with home-visiting nursing service in the winter months. *Int Med J* (in press).
 28. Washio M, Nohtomi A, Ikeda M, Koga H, Hamada T, Okayama M, et al. Dementia and other risk factors for mortality in the institutionalized Japanese elderly. *J Epidemiol* 1995; 5: 117-123.
 29. Kajioka T, Washio M, Yoshimitsu T, Hamada T, Shogakiuchi Y, Nohtomi A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the elderly. *J Epidemiol* 1993; 3: 117-120.
 30. Washio M, Nishisaka S, Kishikawa K, Irie K, Shinkawa A, Tashiro T, et al. Incidence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in a skilled nursing home: a third report on the risk factors for the occurrence of MRSA infection in the elderly. *J Epidemiol* 1996; 6: 69-73.
 31. CDC: Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53 (RR-06): 1-40.
 32. Berry BB, Ehlert DA, Battiola RJ, Sedmak G. Influenza vaccination is safe and immunogenic when administered to hospitalized patients. *Vaccine* 2001; 19: 3493-3498.

Table 1. Characteristics of the participants (n=424)

Age (years)	83.5 ± 7.5
Gender Male/Female	90/334
Influenza vaccination	373 (88.0%)
Hypoalbuminemia*1	69 (16.3 %)
Barthel Index	11.7 ± 8.1
Activities of daily living	
Able to perform daily activities without any help	106 (25.0%)
Need some help to perform their daily activities	164 (38.7%)
Bedridden	154(36.3%)
Dementia	131 (30.9%)
Underlying disease	
Chronic lung disease	49 (11.6%)
Cerebrovascular disease	115 (27.1%)
Heart disease	177(41.8%)
Cancer	23 (5.4%)

*1 Hypoalbuminemia*1 :serum albumin <3.5 g/dl

Table 2. Effect of influenza vaccination on influenza-like illness, pneumonia and hospitalization

Outcome	Vaccinated (n=373)	Non-vaccinated (n=51)	Hazard ratio* (95% confidence interval)	Hazard ratio*2 (95% confidence interval)
Influenza-like illness with fever of $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$	12 (3.2%)	1 (2.0%)	0.82 (0.10, 6.75)	1.06 (0.10, 11.12)
Pneumonia	13 (3.5%)	3 (5.9%)	0.26 (0.07, 0.98)	0.28 (0.06, 1.19)
Hospitalization	2 (0.5%)	3 (5.9%)	0.03 (0.00, 0.23)	0.02 (0.00, 0.34)

*: adjusted for age, sex, institution

*2: adjusted for age, sex, institution, hypoalbuminemia, activities of daily living, dementia and underlying diseases

施設入所高齢者の冬季における肺炎発症の関連要因

大浦 麻絵、鷺尾 昌一、坂内 文男、丸山 玲緒、
陣野原 庸治、宮地 佐栄、垣内 英樹、東出 俊之、
川原田 信、岡田 三津子、加瀬 哲男、森 満

北海道公衆衛生学雑誌 2005 in press.

施設入所高齢者の冬季における肺炎発症の関連要因

おおうち あさえ わしお まさかず さかうち ふみお まるやま れお
大浦 麻絵¹⁾, 鷺尾 昌一¹⁾, 坂内 文男¹⁾, 丸山 玲緒²⁾
じんの はらつねはる みやち さえ かきうち ひでき ひがしで としゆき
陣野原庸治³⁾, 宮地 佐栄⁴⁾, 垣内 英樹⁴⁾, 東出 俊之⁵⁾
かわはらだ まこと おかだ みつこ かせ てつお もり みつる
川原田 信⁶⁾, 岡田三津子⁷⁾, 加瀬 哲男⁸⁾, 森 満¹⁾

要 約

札幌市の4高齢者入所施設の入所者417名を対象として、冬季における肺炎発症の関連要因を検討した。2003年11月から2004年3月までの間に15例の肺炎の発症が認められた。肺炎発症群と非発症群では性、年齢、慢性肺疾患などの基礎疾患、インフルエンザワクチンの接種者の分布に差を認めなかったが、低アルブミン血症、寝たきり、認知症(痴呆)のある者の割合が発症群で有意に高かった。基礎疾患の有無よりも実際の栄養状態や日常生活動作のレベルのほうがより肺炎の発症と関連していると考えられた。今回の調査ではインフルエンザワクチン接種の肺炎の発症予防効果を示すことはできなかったが、施設内でインフルエンザの流行が見られなかったことがその一因と考えられた。

キーワード：高齢者，肺炎，低アルブミン血症，日常生活動作，認知症(痴呆)，インフルエンザワクチン

緒 言

成人では高齢になるほど肺炎の罹患が増え、肺炎による死亡も増加する¹⁾。抗生物質の開発に伴い、わが国にお

ける若年者の肺炎死亡は減少したが、高齢者の肺炎死亡は依然高いままである²⁾。高齢者は寒さに弱く、肺炎に罹患しやすい³⁾。インフルエンザが流行した年は肺炎が増加する⁴⁾。インフルエンザの流行は死亡率の増加に密接に関連することが報告されている⁵⁾。

今回、我々は冬季における肺炎発症の関連要因を検討する目的で、施設入所高齢者を対象に冬季の肺炎の発症を観察し、肺炎発症群と非発症群でその特徴を比較検討したので、文献的考察を加え報告する。

対象と方法

北海道札幌市の同一病院より嘱託医を受け入れている4高齢者施設(特別養護老人ホーム2施設、養護老人ホーム2施設)の入所者を対象とした。対象者は417名で男性79名、女性338名、平均年齢(±SD)は84.7±7.4歳であった。これらを対象に2003年11月から2004年3月まで肺炎の発症を観察した。冬季に入る前にベースライン調査(2003年10月)を行い、対象者の性、年齢、日常生活動作(ADL: activities of daily living)、既往歴、認知症(痴呆)の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、低アルブミン血症(血清アルブミン<3.5 g/dl)の有無を調べた。なお、ADLの評価はBarthel Indexと障害老人の日常生活自立度(寝たきり度)判定基準を用いた。観察期間中に嘱託医より肺炎と診断された15名とそれ以外の402名の特徴を比較した。

統計解析ソフトSPSS 11.5 Jを使用し、カイ二乗法、Mann-WhitneyのU-検定にて解析を行った。

結 果

表1に肺炎発症群と非発症群で対象者の特徴の比較を示した。肺炎発症群は非発症群に比べて血清アルブミンが3.5 g/dl未満の低アルブミン血症の者の割合が多く(p<0.01)、また肺炎発症群は非発症群に比べて特別養護老人ホームに入所している者が多く(p<0.01)、日常生活動作の比較ではBarthel Index)の値が低く(p<

- 1) 札幌医科大学医学部公衆衛生学
- 2) 慈啓会養護老人ホーム
- 3) 特別養護老人ホーム札幌市稻寿園
- 4) 慈啓会特別養護老人ホーム
- 5) 慈啓会ふれあいの郷養護老人ホーム
- 6) 慈啓会病院
- 7) 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
- 8) 大阪府立公衆衛生研究所

連絡先：大浦 麻絵

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
札幌医科大学医学部公衆衛生学
TEL 011-611-2111 (内線 2747)
FAX 011-641-8101
E-mail: aoura@sapmed.ac.jp

表1 肺炎発症群, 非発症群と対象者の特徴の比較

	肺炎発症群 (n=15)	肺炎非発症群 (n=402)	P-value
性別 男	5 (33.3%)	74 (18.4%)	0.15
女	10 (66.7%)	328 (81.6%)	
年齢	87.1±5.9	84.6±7.4	0.19
特別養護老人ホーム	15 (100.0%)	226 (56.2%)	<0.01
養護老人ホーム	0 (0%)	176 (43.8%)	
低アルブミン血症*1	7 (46.7%)	54 (13.4%)*1	<0.01
Barthel Index**	2.3±5.6	58.2±39.9	<0.01
寝たきり**	15 (100.0%)	166 (41.3%)	<0.01
インフルエンザワクチン接種	15 (100.0%)	375 (93.3%)	0.30
慢性肺疾患	1 (6.7%)	44 (10.9%)	0.60
認知症 (痴呆)	11 (73.3%)	126 (31.3%)	<0.01
脳血管疾患	5 (33.3%)	111 (27.6%)	0.63
心疾患	3 (20.0%)	166 (41.3%)	0.10
悪性腫瘍	1 (6.7%)	21 (5.2%)	0.81

*1: 血清アルブミン値<3.5 g/dlとした。

*2: 100点満点で計算した。

*3: 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 判定基準ランク B, C, 平成3年11月18日厚生省大臣官房老人保健福祉部長通知

#1: n=401

0.01), 障害老人の日常生活自立度判定基準でランク B, Cの寝たきりの者の割合が多く ($p<0.01$), 認知症 (痴呆)の者の割合が多かった ($p<0.01$). インフルエンザ接種者の割合, 慢性肺疾患などの基礎疾患では両群間で差は認めなかった。

表2に寝たきりの者のみでの肺炎発症群, 非発症群と対象者の特徴の比較を示した。肺炎発症群は非発症群に比べて Barthel Index の値が低かった ($p<0.01$)。

考 察

今回の結果では肺炎発症群は非発症群に比べて, 特別養護老人ホームに入所している者が多かった。特別養護老人ホームに入所している者は寝たきりや合併症などの重度の人が多いためであると考えられた。

高齢者の易感染要因の一つとして生理・免疫機能の低下が指摘されている⁷⁾。生理機能の低下には, 咳・嚥下反射の低下, 肺機能低下, 気道の繊毛運動の低下も含まれ

表2 寝たきりの者のみでの肺炎発症群, 非発症群と対象者の特徴の比較

	肺炎発症群 (n=15)	肺炎非発症群 (n=166)	P-value
性別 男	5 (33.3%)	31 (18.7%)	0.17
女	10 (66.7%)	135 (81.3%)	
年齢	87.1±5.9	86.7±7.3	0.86
特別養護老人ホーム	15 (100.0%)	154 (92.8%)	0.28
養護老人ホーム	0 (0%)	12 (7.2%)	
低アルブミン血症*1	7 (46.7%)	41 (24.7%)	0.07
Barthel Index**	2.3±5.6	18.3±24.6	<0.01
インフルエンザワクチン接種	15 (100.0%)	164 (98.8%)	0.67
慢性肺疾患	1 (6.7%)	8 (4.8%)	0.75
認知症 (痴呆)	11 (73.3%)	84 (50.6%)	0.09
脳血管疾患	5 (33.3%)	69 (41.6%)	0.54
心疾患	3 (20.0%)	76 (45.8%)	0.053
悪性腫瘍	1 (6.7%)	2 (1.2%)	0.22

*1: 血清アルブミン値<3.5 g/dlとした。

*2: 100点満点で計算した。

*3: 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 判定基準ランク B, C, 平成3年11月18日厚生省大臣官房老人保健福祉部長通知

る⁷⁾。今回の調査では、肺炎発症群は非発症群に比べて Barthel Index は低値を示し、寝たきりの者の割合が多く、このために感染に対する抵抗力が落ちていると考えられた。

また、免疫機能の低下には末梢リンパ球の減少やTリンパ球の機能低下、自然抗体の低下などが含まれている⁷⁾。今回の調査では、免疫能を直接測定していないが肺炎発症群は、低アルブミン血症の者の割合が多く、栄養不良のために免疫機能が低下していたのではないかと考えられた。

寝たきりの者に限定した研究では、低アルブミン血症の割合には統計学的有意差を認められなかったものの、Barthel Index は肺炎発症群で低値を示し、特に ADL の低いことが肺炎発症のリスクとなっていた。栄養状態も大切であるが、ベッド上の生活では食事を自分でとれるなどの ADL が少しでも保たれていることが肺炎の予防には大切であると考えられた。

今回の調査では、肺炎発症群に認知症（痴呆）の割合が多く認められた。認知症（痴呆）患者は衣服の着脱による体温調節が自分で出来ないだけでなく、尿失禁をしたり、洗面所で衣服が濡れても、自分で介護者や看護師に訴えることが少ないため、感冒にかかりやすく、このことが肺炎発症群に認知症（痴呆）のある者が多いことの要因でないかと考えられた。

肺炎発症群と非発症群でインフルエンザワクチン接種率は有意差を認めなかった。その理由としては、施設内で流行が見られなかったことに加え、2003/2004 シーズンのワクチン株は前年と同じワクチン株 [A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), B/Shandong/7/97]⁸⁾ で、調査を行ったシーズンの流行株は1年前のシーズンの流行株と同じ AH3 (香港) 型であった (札幌市衛生研究所: <http://www.city.sapporo.jp/eiken/infect/detect/graph/c501.htm>) ため、ワクチンの効果が少なかったと考えられる。

このことは、Barker ら⁹⁾ のインフルエンザの流行がなかったシーズンにはワクチンの効果は認められなかったという報告と一致している。しかし、Barker らの報告⁹⁾ ではインフルエンザの流行が見られたシーズンにはインフルエンザワクチン接種は明らかに肺炎を予防していた。高齢者では免疫能が低下しており、若年者の60~80%に比べ抗体価の上昇が見られる割合は30~40%と少ないものの、インフルエンザによる入院回数、死亡率、合併症が減少することが知られている¹⁰⁾。高齢者の肺炎およびインフルエンザによる超過入院は加齢とともに増加している^{11,12)}。高齢者はインフルエンザのハイリスクグループ¹³⁾なので、特に禁忌のない限り、高齢者はイン

フルエンザワクチン接種を行うことが望ましい。事実、インフルエンザの流行がみられた2002年~2003年の冬においては、今シーズンと同じ研究デザインを用い同じ施設でのインフルエンザワクチンの予防効果をみたが、インフルエンザワクチン接種は性、年齢、施設を補正した肺炎のリスクと入院のリスクを有意に減少させ、性、年齢、施設、栄養状態、ADL、問題行動を伴う認知症（痴呆）を補正した入院のリスクを減少させていた¹⁴⁾。

渡辺⁷⁾ は高齢者にみられる易感染要因として、全身基礎疾患の存在を挙げているが、今回の調査では、肺炎発症群と非発症群で慢性肺疾患、脳血管疾患、心疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患には差を認めなかった。低アルブミン血症などの栄養状態や Barthel Index、寝たきりなどの日常生活動作には両群間で差を認めていることから、基礎疾患そのものよりも、基礎疾患に付随する栄養状態や日常生活動作の低下が易感染性の原因としてより重要であると考えられた。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）インフルエンザ予防接種の EBM に基づく政策評価に関する研究（主任研究者：廣田良夫）の一部として行われた。

引用文献

- 1) 長谷川慧重, 他, 編, 第7表(6-4)死亡率. 国民衛生の動向2004年51巻第9号. 厚生統計協会, 東京, 2004; 374-375.
- 2) 長谷川慧重, 他, 編, 死亡. 国民衛生の動向2004年51巻第9号. 厚生統計協会, 東京, 2004; 45-55.
- 3) 松島敏春. 肺炎診療上の注意. 臨床と研究 2001; 78: 20-23.
- 4) 加地正郎, 加地正英. かせ・インフルエンザ. 臨床と研究 2001; 78: 24-27.
- 5) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999; 354: 1277-1282.
- 6) Davies P. Sociological approaches to health outcomes. Macbeth HM. Health Outcomes, Oxford University Press, New York, 1996; 94-138.
- 7) 渡辺彰. 高齢者の肺炎. 折茂肇, 他, 編. 新老年学第2版, 東京大学出版会, 東京, 1999; 795-805.
- 8) 小田切孝人, 田代真人. 平成15年度(2003/04シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過, 病原微生物検出情報 2003; 24(9): 13-15.
- 9) Barker W, Mullooly JP. Influenza vaccination of elderly persons. reduction in pneumonia and influ-

- enza hospitalization and deaths. JAMA 1980; 244: 2547-2549
- 10) 木田厚瑞. 高齢者のワクチン療法. 老年医学 Update 2002. 日本老年医学会雑誌編集委員会, 編. メジカルビュー社, 東京, 2002; 63-72.
- 11) Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. Am J Epidemiol 1980; 112: 798-811.
- 12) Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemic in the United States. 1970-78. Am J Public Health 1986; 76: 761-765.
- 13) Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza, recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2004; 53 (RR-6): 1-40.
- 14) Kobayashi K, Washio M, Sakauchi F, et al. Efficacy of influenza vaccine in reducing hospital admissions among elderly nursing home residents in winter.: the Hokkaido Influenza Study. Int Med J. (in press)

文献抄訳 第3集

インフルエンザワクチンの有効性

平成 16 年度

編集 情報調査分科会

小笹 晃太郎 鷺尾 昌一 田中 隆

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業
インフルエンザ予防接種の EBM に基づく政策評価に関する研究班
主任研究者 廣田 良夫

2005 年 3 月

目 次

執筆者一覧		1
《情報調査評価分科会（第2分科会）抄訳集まとめ》	小笹 晃太郎	2
《分 担 報 告》		
1 Efficacy of "Hong Kong" vaccine in preventing "England" variant influenza A in 1972.	N Engl J Med. 1973; 289: 1267-1271.	5
2 Influenza vaccination of elderly persons. Reduction in pneumonia and influenza hospitalizations and deaths.	JAMA. 1980; 244: 2547-2549.	8
3 Influenza B virus vaccines in children and adults: adverse reactions, immune response, and observations in the field.	J Infect Dis. 1981; 143: 700-706.	11
4 Guillain-Barre syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine	N Engl J Med. 1981; 304: 1557-1561.	15
5 Guillain-Barre syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination	JAMA. 1982; 248: 698-700.	18
6 Guillain-Barre syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan, 1976-1977.	Am J Epidemiol. 1984; 119: 880-889.	21
7 Efficacy of influenza Vaccine in Nursing Homes Reduction in illness and Complication During an Influenza A(H3N2) Epidemic	JAMA 1985; 253: 1136-1139	26
8 Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population	Arch Intern Med. 1986; 146: 2353-2357	29
9 Evaluation of the efficacy of split-product trivalent A(H1N1), A(H3N2), and B influenza vaccines: protective efficacy.	Microbiol Immunol. 1986; 30: 1151-1165.	33
10 Influenza in the elderly: report of an outbreak and a review of vaccine effectiveness reports.	Vaccine. 1986; 4: 38-44.	39

11	Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study.	Arch Intern Med. 1988; 148: 562-565.	43
12	Treatment of an influenza A outbreak in a teaching nursing home. Effectiveness of a protocol for prevention and control.	J Am Geriatr Soc. 1989; 37: 210-218.	46
13	Acute upper respiratory tract viral illness and influenza immunization in homes for the elderly.	Epidemiol Infect. 1990; 105: 609-618.	50
14	Reassessment of the association between Guillain-Barre syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. Expert Neurology Group.	Am J Epidemiol. 1991 May 1;133: 940-951.	53
15	Serological responses in volunteers to inactivated trivalent subunit influenza vaccine: antibody reactivity with epidemic influenza A and B strains and evidence of a rapid immune response.	J Med Virol. 1991; 33: 133-137.	57
16	Nursing home outbreak of influenza A (H3N2): evaluation of vaccine efficacy and influenza case definitions.	Infect Control Hosp Epidemiol. 1992; 13: 93-97.	61
17	The impact of influenza vaccination on respiratory illness at a boarding school.	J Am Coll Health. 1992; 4: 127-131	64
18	An outbreak of influenza A (H3N2) in a well immunized nursing home population.	J Am Geriatr Soc. 1992; 40: 589-592.	68
19	What are the complications of influenza and can they be prevented? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice.	BMJ. 1993; 306:1452-1454.	71
20	Influenza epidemic among a community of elderly people in spite of vaccination.	Eur J Epidemiol. 1993; 9: 667-670.	74
21	Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1988-1989: clinical and serological data.	Gerontology. 1993; 39: 109-116.	77
22	Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia.	J Infect Dis. 1993; 168: 881-887.	81
23	Vaccine use and the risk of outbreaks in a sample of nursing homes during an influenza epidemic	Am J Public Health 1995; 85: 399-401	85

24	The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature.	Ann Intern Med. 1995; 123: 518-527.	88
25	Study of the effectiveness of influenza vaccination in the elderly in the epidemic of 1989-90 using a general practice database.	Epidemiol Infect. 1995; 115: 581-589.	95
26	The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients.	Clin Infect Dis. 1996; 22: 295-302.	100
27	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: 1597-1602.	104
28	Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers.	Int J STD AIDS. 1997; 8: 776-779.	108
29	Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain.	J Epidemiol Community Health. 1997; 51: 526-530.	111
30	Influenza vaccination of health care workers in long-term care hospitals reduces the mortality of elderly patients.	J Infect Dis. 1997; 175: 1-6.	115
31	Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness.	Vaccine. 1997 ;15: 962-967.	119
32	Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women.	Am J Epidemiol. 1998; 148: 1094-1102.	124
33	Influenza vaccination in bedridden patients	Arch Intern Med 1999; 159: 316-317	128
34	Benefits of influenza vaccination for bedridden patients	Arch Intern Med 1999;159:1258	130
35	Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial.	JAMA. 1999; 281: 908-913.	132
36	Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial.	JAMA. 1999; 282: 137-144.	135