

37	Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers.	Pediatr Infect Dis J. 1999; 18: 779-783.	139
38	Complications of influenza and benefits of vaccination.	Vaccine 1999; 17: S47-52.	142
39	The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic disease	Vaccine 1999; 17: S91-93	146
40	Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of a large cohort of children with asthma. Vaccine Safety Datalink Team.	Arch Fam Med. 2000; 9: 617-623.	149
41	Vaccine effectiveness for influenza in the elderly in welfare nursing homes during an influenza A (H3N2) epidemic.	Epidemiol Infect. 2000; 125: 393-397.	153
42	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 Hosp Epidemiol. 2000; 21:728-730.	156
43	Influenza outbreak detection and control measures in nursing homes in the United States.	J Am Geriatr Soc. 2000; 48: 1310-1315.	159
44	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.	162
45	Prevention and early treatment of influenza in healthy adults.	Vaccine. 2000; 18: 957-1030.	166
46	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.	178
47	Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects.	J Med Virol. 2001; 63: 293-298.	182

48	Influenza vaccination, hospitalizations, and costs among members of a Medicare managed care plan.	Med Care. 2001; 39: 1273-1280.	185
49	Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children.	Pediatrics. 2001; 108: E24.	189
50	Outbreak of influenza type A (H1N1) in Iporanga, Sao Paulo State, Brazil.	Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001; 43: 311-315.	194
51	Acceptable protective efficacy of influenza vaccination in young military conscripts under circumstances of incomplete antigenic and genetic match.	Vaccine. 2001; 19: 3253-3260.	197
52	Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children.	Clin Infect Dis. 2002; 35: 168-174.	202
53	Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations.	Clin Infect Dis. 2002; 35: 370-377.	206
54	Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community.	Vaccine. 2002; 20: 2494-2499.	212
55	Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe.	Vaccine. 2002; 20: 2562-2578.	216
56	Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial.	JAMA. 2003; 290: 1608-1616.	224
57	The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines.	Vaccine. 2003; 21: 1769-1775.	229
58	Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics?	Lancet Infect Dis. 2004; 4:75-83.	234
59	Influence of clinical case definitions with differing levels of sensitivity and specificity on estimates of the relative and absolute health benefits of influenza vaccination among healthy working adults and implications for economic analyses.	Virus Res. 2004; 103:3-8.	238

執筆者

氏名	所属
鷺尾 昌一	札幌医科大学医学部公衆衛生学
小林 幸太	札幌医科大学医学部公衆衛生学
大浦 麻絵	札幌医科大学医学部公衆衛生学
星 淑玲	筑波大学社会医学系
佐藤 康仁	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座
利根川 賢	名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科
林 嘉光	名古屋市厚生院附属病院
清水なつき	岐阜大学大学院医学研究科社会医学
小笹晃太郎	京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学
川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能制御学
田中 隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
岡田三津子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
藤枝 恵	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
三木 仁志	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
竹村 重輝	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
井手 三郎	聖マリア学院
児玉 寛子	聖マリア学院短期大学
原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学
坂本 龍彦	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学

第 2 分科会では、現在までに公表されているインフルエンザワクチンの有効性に関する主要な文献を読解して紹介することを目的として抄訳集を作成した。初年度は 1966 年以降の Medline データベースにおいて influenza、vaccine/vaccination、efficacy/ effectiveness、および epidemiology をキーワードとして抽出した論文より、主任研究者（廣田）が 89 編を選択し、32 編を抄訳した。

第 2 年度は Pubmed で influenza、vaccine/vaccination、epidemiology をキーワードとして検索抽出された 1965 年以後の 1553 編のうち abstract のあるものを、まず頭記の会長・副会長が分担して評価し、その後廣田主任研究者を含めた協議を行って 68 編を抽出し、38 編を抄訳した。抽出にあたっては、(1)対象集団が明確に定義され、(2)疫学研究デザインに即し、(3)アウトカムの定義が明らかで、(4)量的な疫学的指標（罹患率、相対危険度など）を測定している実証的な研究であることを基準とした。また、第 2 年度は、乳幼児でのワクチン有効性を評価した論文として、(1)米国予防接種諮問委員会勧告（MMWR, Vol.52, No. RR-8, 2003）の「インフルエンザの予防と対策」章のうち、乳幼児のインフルエンザワクチン接種と関連する部分、(2)当該部分の参照文献（32 編）、(3)Pubmed で検索した乳幼児に関する文献で必要と考えられたもの（15 編）の抄訳を行った。

最終年度である本年度は、今までに抄訳できていなかった論文から、抄録等で内容を吟味した上で、59 編を選択して抄訳した。これらの作業によって、インフルエンザワクチンの有効性に関する論文については、重要な文献をおおむねカバーすることができたと考えられた。なお、本年度は 2004 年 10 月 4、5 日の両日に、主任研究者、抄訳担当者、および助言者が集まってワークショップを行い、抄訳のための討論を行った。なお、医療経済学的論文に関しては、抄訳担当者のうち医療経済学を専攻する者が論文の検索選定を行った。

本年度に抄訳した 59 編の論文の類型について下記にその特徴をまとめた。[] 内は抄訳論文の番号である。本研究で扱ったワクチンは、不活化ワクチンを主体としたが、弱毒化ワクチンに関する論文も含まれている。

1. 有効性評価の論文の類型

A) 研究デザイン

1) 記述疫学研究・生態学的研究

施設を単位とした生態学的研究[23, 42]や、地域の記述疫学的な流行状況からワクチン接種の有効性を推定した研究[50]がみられた。

2) 症例対照研究

インフルエンザや合併して起こる肺炎などの罹患例や死亡例を症例とし、一定の方法で選ばれた対照との間でのワクチン接種歴を比較したものである[19, 29]。

3) 観察的前向き研究

ワクチン接種群と非接種群の間でシーズン中のインフルエンザ罹患を比較したもので、すでに一般的に行われているワクチン接種を対象としたものである。比較する集団をワクチン接種時に設定した本来の前向き研究[1, 9, 11, 15, 17, 21, 23, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 41, 44, 51, 54]と、シーズン終了後に接種・非接種に関する情報を収集したいいわゆる後向きコホート研究[2, 7, 8, 10, 12, 13, 16, 18, 20, 25, 38, 34, 39, 40, 46, 48, 52]、また、コホート内症例対照研究[16, 32]とがある。インフルエンザワクチンの有効性の評価の場合には、追跡期間が流行シーズンに限られ短いので情報の質に大きな差はないと考えられ、また、手順が本来の前向きか後ろ向きか区別しにくい場合もある。

4) 介入的前向き研究

ワクチン接種群と非接種群を割り付けて実施した研究であり、無作為化二重盲検法によるもの[3, 35, 36, 37, 49, 56, 59]と、無作為化単盲検法によるもの[22, 53]がある。

5) その他

ワクチンの有効性に関するメタアナリシスやコクラン共同計画に基づくレビュー[24, 45]や、学校集団や施設などで接種者以外の隣接者に対する間接的な有効性を評価したもの[22, 30, 42]がある。また、インフルエンザの影響力やインフルエンザ対策の実施状況と関連する要因などの論文[32, 43]も含んでいる。副作用として、特に1976/77年のswine株ワクチンに関連した一連のギラン・バレー症候群に関するものをとり上げた[4, 5, 6, 14]。

B) 対象集団

対象集団として、高齢者施設や療養施設などの入所者[7, 8, 10, 11, 12, 13, 16, 18, 20, 21, 23, 30, 33, 34, 41, 42, 43, 44, 47]、地域住民や健康保険組織の加入者などの一般住民（そのうちの高齢者）[2, 29, 32, 36, 38, 39, 40, 46, 48, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 58, 59]、企業勤務者[27, 31]、病院の医療従事者[35, 37]、学校生徒や教職員[3, 9, 15, 17, 22]、通院患者[19, 25, 53]、慢性の基礎疾患のある者[28, 40]、心移植患者[26]、軍人[1, 51]があげられる。

C) アウトカム の定義

インフルエンザ罹患や死亡の定義としては、実証的研究の多くは、発熱（37.8°C以上等）や呼吸器系症状による臨床的な定義を用いている。これに、インフルエンザウイルスの分離や、急性期と回復期における血清抗体価4倍以上の上昇などの、ウイルス学および血清学的定義を併用しているものもある。ただし、ウイルス分離や血清採取を流行期間の決定などのために行っている場合もある。症状に関する情報の収集方法としては、医師による診断、質問票調査、聞き取り調査などがある。

一方、地域の疾病登録や死亡票、保険組織の支給記録などを利用する場合には、インフルエンザや肺炎の診断コードによる受療・入院などの記録によってインフルエンザの罹患者や死亡者を同定している[2, 38, 34, 39, 46, 48, 52]。評価の対象疾患が急性中耳炎[53, 56]、循環器疾患やぜんそくなどの増悪[32, 40, 48]の場合もある。また、学校の欠席率や欠勤率などを用いているもの[22, 36, 37]もある。そのほか、インフルエンザワクチン接種後の免疫応答をアウトカムとしたものがある[15, 26, 27, 28, 33, 35, 47]。

有効性の指標としては、前向き研究においてはインフルエンザの罹患率、受療率、入院率等を接種群と非接種群で比較し、症例対照研究においてはオッズ比を算出している。

D) 有効性の評価に影響を与える、誤分類、偏り、交絡など

発熱や呼吸器系症状をアウトカムとしたときには、それが真のインフルエンザでない場合もあるので誤分類を生じ、通常、偏りのない誤分類の場合には有効性を減じる方向へ作用する。アウトカム診断の精度を高めるために、ウイルス分離や血清抗体価測定が行われている。

観察的研究の場合には、インフルエンザ予防接種を受ける人に関する self-selection bias が生じる。多くの論文において、対象者についてインフルエンザに罹りやすい基礎疾患（慢性肺疾患、糖尿病など）や喫煙などの生活習慣に関する情報を収集して調整因子として用いている。しかし、それらで調整しきれているかどうか不明であるのが bias なので、そこに無作為化対照試験（RCT）の有用性がある。無作為化することによって、対象者の既存の免疫抗体パターンのようなものも含めたいっさいの偏りや交絡因子を、介入群と対照群に均等に割り付けていると考えられる。

ところが、インフルエンザワクチン接種の有効性は、インフルエンザの流行規模、ワクチン株と流行株の合致度などによって大きく影響を受ける。したがって、数多く行うことが困難な RCT でその有効性を正確に評価することはむずかしい。また、不活化ワクチンはすでに広く行われている手法であるため、RCT による検証は倫理的な問題もある。

実際に観察的研究で問題となる self-selection bias について若干の言及を行う。いろいろな基礎疾患を持つような人々は、インフルエンザで発病、重症化、死亡しやすいと考えられるために、これらの人が好んで接種した場合には、有効性評価を行ったときにワクチンの本来の有効性を過小評価する方向へ作用する可能性がある。ところが反対に、健康に関心の高い人が好んで接種すれば、これらの人はむしろインフルエンザにかかりにくい人たちである可能性が高いために、得られた結果はワクチンの有効性を過大評価している可能性がある。また、特に高齢者では、過去にさまざまなインフルエンザウイルス株に感染してきたと考えられるので、保有抗体パターンが有効性評価の結果に影響することも考えられる。

2. 医療経済論文の類型

医療経済学的評価を行っているものとしては、有効性の評価とともに費用効果分析や費用便益分析を行っているもの[36, 48, 49, 54, 56, 59]、コクラン共同計画[45]、政策比較によるもの[55]、近年の有用な論文のレビュー[57, 58]がある。なお、過去に抄訳された論文があるが、医療経済学専門家の視点から再度抄訳した。

N Engl J Med 1973; 289: 1267-1271.

Efficacy of "Hong Kong" vaccine in preventing "England" variant influenza A in 1972.

Stiver HG, Graves P, Eickhoff TC, Meiklejohn G.

1972年のイングランド変異株によるA型インフルエンザ予防における香港型ワクチンの有効性

【要約】

A型インフルエンザ間で生じる抗原ドリフトにより過去の抗原を含むワクチンの有効性が減じる可能性がある。我々は、979人のワクチン接種者と2955人のワクチン非接種者を対象にA₂/England/72によるインフルエンザ集団発生での香港型ウイルス抗原、A/Aichi/2/68(H3N2)を含むワクチンの有効性について検討した。発熱を伴う検査確定インフルエンザの発病率は接種群で1000対18.4、非接種群1000対46.4であり接種により接種者のインフルエンザの頻度は60%減少した(P<0.01)。流行株に対するHI価が8倍未満の者は集団発生前に調査したサンプル者171人において84%であったがワクチン接種2週間後には22%であった。感染急性期におけるHI価が8倍以下の者は16倍以上の者より有意に発病率が高かった。臨床でのワクチン効果と流行株に対するHI抗体産生能の間に直接的な関連が認められた。

【はじめに】

1972年夏、南アジア及びオーストラリアでインフルエンザの流行が報告された。流行株は、A/Hong Kong/8/68(H3N2)の変異株でヘマグルチニン及びノイラミニダーゼにかなりのドリフトがみられ、同年にイングランドで分離されA/England/42/72(H3N2)と命名された株と類似株であった。10月の後期に、アメリカ大陸における最初の集団発生がコロラドスプリングスのアメリカ空軍学校とコロラド州デンバーにあるローリー空軍基地で報告されその流行株A/Denver/1/72(H3N2)もA/England/72(H3N2)類似株であった。A/England/72(H3N2)ワクチン利用が1973年初めまでに間に合う見通しが無かったが香港型ウイルスA/Aichi/2/68(H3N2)を含んだワクチンがこの新しい株に対してもある程度防御効果を示すことが予測された。集団発生の起こったローリー空軍基地には多数のワクチン接種者・非接種者がいたためイングランド変異株に対する香港型ワクチンの有効性に関して正確な情報を得ることができた。

【方法】

対象者は、ローリー空軍基地の訓練生で年齢の中央値は19歳であった。ほとんどの訓練生が業務について1年未満であり1972年以前にインフルエンザワクチン接種の経験が無かった。対象者を①1972年夏に空軍に徴兵され上半期に接種を受けてない者2955人(非接種群)②流行の4から10ヶ月前接種を受けた者979人(接種群)の2群とした。2群間で基地での活動場所や訓練コースなどに差はなかった。

<接種ワクチン>1972年の上半期にはA₂/Aichi/2/68抗原600CCA UとB/Massachusetts/3/66抗原400CCA Uを含むワクチンが使用され同年夏に徴兵されたものを除く全ての生徒が接種を受けた。また、A/Aichi/2/68(H3N2)抗原700CCA UとB/Massachusetts/1/71抗原300CCA Uを含むワクチンが両群からのサンプル者に接種後抗体反応の評価などのため使用された。非接種群のうち107人、接種群の64人が各群のサンプル者としてこのワクチンの接種をうけた。

<インフルエンザサーベイランス>サーベイランスは日中に基地医務室に口腔内体温37.5°C以上と報告した者に限定して行なった。発症日と症状を把握すると共に38.3°C以上の患者からはインフルエンザウイルス分離のために口腔洗浄液を採取した。また、発症時とその3週間後の血清(ペア血清)をインフルエンザ血清診断のために採取しさらに発病者の75%から細菌検査のために咽頭ぬぐい液をスワブで採取した。

<インフルエンザ診断>ペア血清間でのCF価、HI価の一方もしくは両者の4倍以上上昇をインフルエンザ陽性の基準とした。一方のみが陽性であった場合、両者とも2倍の抗体価上昇を示した検体に関しては最低2回以上再検査を施行した。

【結果】

<ワクチン接種による抗体応答>両群のHI価保有状況の把握および接種による抗体応答の比較のために両群からのサンプル者を用いて流行前に700CCA UのA/Aichi/2/68(H3N2)抗原を含むワクチンを接種した。両群のA/Denver/1/72(H3N2)に対するHI価の分布をTable 1に示した。107人(非接種群からのサンプル。

初めての接種となる)の接種者中 84%(90 人)が接種前 HI 価 8 倍以下であったが接種 2 週間後には 22%となった。接種前 HI 価 8 倍以下であった 90 人中 66 人(73%)、接種前 HI 価 16 倍以上であった 12 人中 7 人(58%)が接種後 4 倍以上の HI 価上昇を示した。64 人(接種群からのサンプルで 2 回目の接種となる)の接種者中 36%(23 人)が接種前 HI 価 8 倍以下であり接種 2 週間後にも 22%が 8 倍以下のままであった。接種前 HI 価 8 倍以下であった 23 人中 7 人(30%)、接種前 HI 価 16 倍以上であった 41 人中 6 人(15%)が接種後 4 倍以上の HI 価上昇を示した。この結果で接種ワクチンがウイルスの核蛋白を適量含んでいたことも示された。

<インフルエンザの流行>1972 年 11 月の 8 日毎の熱性呼吸器疾患及びインフルエンザの流行カーブを Figure 1 に示した。流行は 10 月の下旬から始まり 11 月 16 日をピークとし 11 月末に終了した。熱性の呼吸器疾患にて医務室を訪れた患者は 10 月には比較的少数であったが、11 月の第 2 及び 3 週には 4 倍に増加し一週間に 1000 人当り 50 人以上のレベルに達した。その後第 4 週には著減した。熱性呼吸器疾患を報告したのは研究対象者中 198 人でありそのうち 154 人(78%)が A 型インフルエンザと診断された。

<ワクチンの有効性>8 日毎の接種群及び非接種群のインフルエンザ発病率を Figure 2 に示した。また両群のインフルエンザ累積発病率を Figure 3 に示した。Table 2 にインフルエンザとその他の熱性呼吸器疾患発病率の比較を示した。インフルエンザ発病率は非接種群で 1000 対 46.0、接種群で 1000 対 18.4 であり接種群における接種によるインフルエンザ減少率は 60%であった($P<0.01$)。またインフルエンザを含むすべての熱性呼吸器疾患で検討すると接種による減少率は 50%となった($P<0.01$)。インフルエンザ以外の熱性呼吸器疾患発病率は両群で有意な差は認めなかった。

<感染急性期の HI 価とインフルエンザ発病率の関係>感染初期の HI 価別インフルエンザ発病率の比較を Table 3 に示した。A₂/Denver/1/72 に対する HI 価別の比較では 8 倍未満と 16 倍以上の間での発病率が有意に異なっていた($P<0.01$)。また 16 倍以上で発病した者は両群とも全員 64 倍以上の HI 価を有していなかった。一方、A₂/Hong Kong/8/68 に対する HI 価別の比較では A₂/Denver/1/72 と同様の関連は認められず 1024 倍以上の HI 価を有する者でさえ発病率は低 HI 価の者と同様であった。

【考察】

①HI 価上昇を示さなかった 22 人の口腔洗浄液からインフルエンザウイルスがまったく検出されなかったのに対し、HI 価上昇を示した者の 81%からウイルスが検出された。このことは血清診断の正確性・信頼性が高いことを示すものである。

②ワクチンの有効性は個人の抗体産生能力と強く関連していることが示唆された。つまり流行株に対する HI 価が 8 倍未満の者と 16 倍以上の者では明らかにインフルエンザ罹患率が異なった(156 人のインフルエンザ患者中 16 倍以上の HI 価を持っていた者は 7 人のみであった)。流行株に対する HI 価はインフルエンザ罹患性の信頼できる指標となりうることが示唆された。

③流行前 HI 価 8 倍未満の者は接種群で 36%、非接種群で 84%であり、この接種による 57%の相対的な HI 価低値者の減少は 60%のインフルエンザ患者減少率とほぼ同様の値であった。

④香港型ワクチンはかなりの抗原ドリフトを示したイングランド型のインフルエンザ感染予防に明らかな防衛効果を示したが理想レベルまでの患者減少には達しなかった。これは、ワクチン接種によるイングランド型流行株に対する HI 価獲得者のレベルが理想レベルより低かったことに起因すると考えられる。

研究場所：米国コロラド州デンバーにあるローリー空軍基地

シーズン：1972 年 10 月末～11 月末

ワクチン株：A/Aichi/2/68 (H3N2)抗原と B/Massachusetts/3/66 抗原を含むワクチン

主要流行株：A/Denver/1/72(H3N2) (A/England/72(H3N2)類似。ワクチン株と比しかなりの抗原ドリフトがみられた) 対象集団：空軍の訓練生(中央年齢 19 歳)。接種群：流行の約 6 カ月前に接種を受けた者 979 人、非接種群：1972 年夏に空軍に徴兵され接種を受けてない者 2955 人

研究デザイン：前向きコホート研究

主要結果：流行株はワクチン株からかなりの抗原ドリフトを示していたが接種により全熱性呼吸器疾患で 50%、発熱を有する検査確定インフルエンザに限定すると 60%発病を予防した($P<0.01$)。接種による流行株に対する HI 価の上昇がワクチン有効性と大きく関わっていた。

Table 1. Distribution of Hemagglutination-Inhibition Antibody Titers to A₂/Denver/1/72 in 107 Men Receiving One Dose and in 64 Men Receiving a Second Dose* of A₂/Aichi/2/68 Vaccine.[†]

TIME OF TEST	TITER			
	<8	8	16	≥32
	% of men			
1st vaccination:				
Before	73	11	8	8
After	22	0	7	70
2d vaccination:				
Before	28	8	11	53
After	16	6	9	69

*2d injection given approximately 6 mo after a primary dose of 600 CCA U of A₂/Aichi/2/68 antigen.

[†]Containing 700 CCA U of A₂/Aichi/2/68 antigen.

Table 2. Number of Cases Observed and Illness Rates (per 1000) for Influenza and Other Febrile Respiratory Disease, Lowry Air Force Base, during November, 1972.

DISEASE	VACCINATED		UNVACCINATED	
	NO. OF CASES	RATE/1000	NO. OF CASES	RATE/1000
Influenza	18	18.4	136	46.0
Other febrile respiratory disease	10	10.2	34	11.5
Totals	28	28.6	170	57.5

Overall reduction in total illness = 50%
Specific reduction in influenza = 60%

Table 3. Comparison of Estimated Influenza Attack Rates in Vaccinated and Unvaccinated Men According to Acute-Phase Hemagglutination-Inhibition Antibody Titer.

TITER	ESTIMATED TOTAL NO. OF MEN*		NO. OF MEN ILL		ATTACK RATE/1000*	
	UNVAC-CINATED	VAC-CINATED	UNVAC-CINATED	VAC-CINATED	UNVAC-CINATED	VAC-CINATED
1:8 or less:						
To A ₂ /Denver/1/72	2482	352	131	16	52.8	45.5
To A ₂ /Hong Kong/8/68	1380	183	61	3	44.2	16.4
1:16 or more:						
To A ₂ /Denver/1/72	473	627	5	2	10.6	3.2
To A ₂ /Hong Kong/8/68	1575	795	75	15	47.6	18.9

*Extrapolated from samples of 107 unvaccinated & 64 vaccinated men.

[†]Difference in illness rates between men with titers of ≤ 1:8 & ≥ 1:16 to A₂/Denver/1/72 in either unvaccinated or vaccinated men is significant (p < 0.01).

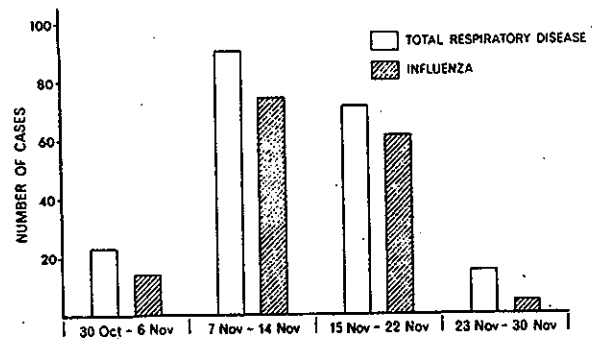


Figure 1. Epidemic Curve of Total Observed Febrile Respiratory Disease and Influenza in the Influenza Study Population, Lowry Air Force Base, November, 1972.

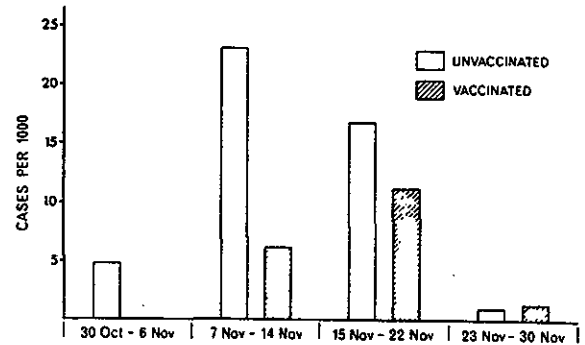


Figure 2. Attack Rates for Influenza in Vaccinated and Unvaccinated Men in the Influenza Study Population, Lowry Air Force Base, November, 1972.

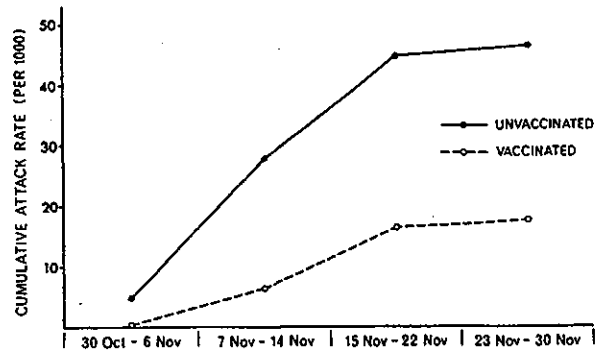


Figure 3. Cumulative Influenza Attack Rate in Vaccinated and Unvaccinated Men, Lowry Air Force Base, November, 1972.

JAMA 1980; 244(22):2547-2549

Influenza Vaccination of Elderly Persons

Reduction in Pneumonia and Influenza Hospitalization and Deaths

William Barker, MD, John P. Mullooly, PhD

高齢者のインフルエンザ予防接種、肺炎、インフルエンザによる入院、死亡の減少

【要約】

ヘルスプランを準備する高齢者においての肺炎やインフルエンザの入院や死亡を減らすインフルエンザワクチン接種の効果を見るために後ろ向きの分析を行なった。A (H3N2) による 2 つの流行を研究した。H2N2 インフルエンザウイルスから由来するワクチンは 1968/69 に出現した新型の A/Hong Kong (H3N2) に対して防御できなかった。A/Hong Kong/68 (H3N2) ウイルスから由来するワクチンは 1972/73 に流行した A/England/72 (H3N2) の入院を 72% (31%, 100%) 減少し、死亡者数を 87% (52%, 100%) 減少した。これらの発見は若い人にワクチン接種した場合の報告と一致したので、広く一般化できるだろう。

【はじめに】

- ・ 米国公衆衛生局は高齢者と慢性疾患の人たちに対して罹患や死亡を大きく防げるとしてワクチン接種を長年推奨してきた。これらのハイリスクグループにワクチン接種を勧めてきたが、大多数は接種していない。これはワクチン接種が効果的であるという根拠が不十分で、不確実だと考えられている部分があるせいだと考えられる。
- ・ ワクチン接種は高齢者や慢性疾患の人の罹患や死亡を減らすと報告されている。いくつかの観察に基づく研究では、慢性疾患療養施設や、退役軍人のための介護施設に限定されている。
- ・ 我々は、一般高齢者（施設外居住）に対して、2 つの A/H3N2 の大流行期間における、肺炎やインフルエンザと関連する入院、死亡に関するワクチンの効果を後ろ向きの解析で行ったので報告する。

【対象と方法】

- ・ 本研究は米国、オレゴン州、ポートランドの Kaiser-Permanente Health Services Research Center の指導の下に行なったインフルエンザ流行の影響の研究のひとつである。Kaiser-Permanente Medical Care Program の 65 歳以上を対象としており、それはポートランド人口のおおよそ 20% であり、性、年齢、教育の点は綿密に一致している。
- ・ 統一された医療記録がすべての対象に用いられ電子情報化されており、利用できた。
- ・ 肺炎やインフルエンザに関連する入院は、インフルエンザ流行期間に退院記録に肺炎またはインフルエンザ診断されたものと定義した。そのような入院による死亡は、肺炎やインフルエンザに関連する死亡として定義した。
- ・ 各々の流行期間前にインフルエンザワクチンを接種した人をワクチン接種者と定義した。
- ・ 対象のワクチン接種は医療記録で確認し、医療記録から 1 つ以上の基礎疾患の治療を受けていることを確認した人をハイリスクと定義した。（ワクチン接種の状況は Table 1 に示す）
- ・ 1968/69 と 1972/73 の 2 つの大流行で調査した。肺炎、インフルエンザに関連する過剰死亡が起こることから、12 月から 3 月までを流行期間として定義した。表 1 に各シーズンのインフルエンザの罹患、死亡を示した。
- ・ 市販の不活化全粒子ワクチンを両流行期間、使用した。
- ・ A/Japan/62 (H2N2) ウイルスのワクチンは 1968/69 以前にヘルスプランの会員に投与された；

そのシーズンの流行株 A/Hong Kong/68(H3N2)に対して抗原が一致していなかった。

- 1972/73 シーズンの流行前に与えられた A/Hong Kong 株は、A/England/72 (H3N2) と抗原性が同じであった。
- ワクチンは医師と患者の決定により投与された。それぞれの流行前に、ハイリスク状態の 65 歳以上の人の 20~30%にワクチン接種はなされた。
- 【結果】
- 両流行期間、ワクチン接種群とワクチン非接種群では、年齢平均、診断された項目からの基礎疾患の種類、基礎疾患の重篤度、前年の受診回数は似ていた。(Table 2)
- Table 3 では 2 つの流行期のハイリスクの有無とワクチン接種の有無による入院および死亡の違いを検討した。1968/69 シーズンの流行期間ではハイリスクの有無による入院または死亡率に差はなかった。なお、ワクチン接種群とワクチン非接種群との間でも差はなかった。1972/73 シーズンの流行期間においては、入院、死亡率の両方とも非ワクチン接種群がワクチン接種群に比べてハイリスク状態の有無にかかわらず、両方とも高かった。
- 1972/73 シーズンでは入院を減少させるワクチンの効果は 72% (95%信頼区間 : 31%, 100%) であった。
- 1972/73 シーズンでは死亡を減少させるワクチンの効果は 87% (95%信頼区間 : 52%, 100%) であった。

【考察】

- 1972/73 シーズンの流行期間では肺炎やインフルエンザに関連する入院や死亡にインフルエンザワクチンが有効的であり、1968/69 シーズンの流行期間では無効であった。このことは、感受性の違いとして考えられた。
- 1968 年に接種された A/H2N2 抗原の不活化ワクチンは、A/H3N2 ウイルスに抗原が不連続変異したため、ワクチンによる予防効果がほとんどない。
- その一方、1972 年に接種された A/Hong Kong (H3N2) に由来する不活化ワクチンは、A/Hong Kong から抗原が連続変異をしたため、A/England の罹病率を 70%から 80%に減少させた。
- 高齢者を通して見られたことは、基礎疾患を持つものは以前に報告した健康な若年層の場合と一致した。それ故、広く一般化できるだろう。

場所 : アメリカ、オレゴン州、ポートランド

シーズン : 1968/69、1972/73

対象 : Kaiser -Permanente Medical Care Problem の 65 歳以上の者

主流行株 : 1968/69 【A/Hong Kong/68 (H3N2)】、1972/73 【A/England/72 (H3N2)】、
両流行期間とも A/H3N2

研究デザイン : 後ろ向きコホート

ワクチンの有効性 : A/H2N2 インフルエンザウイルスワクチンは 1968/69 に流行した A/Hong Kong (H3N2) に対して防御できない。A/Hong Kong/68 (H3N2) ウイルスワクチンは 1972/73 に流行した A/England/72 (H3N2) の入院を 72% (31%, 100%) 減少させ、死亡者数を 87% (52%, 100%) 減少させた。抗原が不連続変異した場合、ワクチンによる予防効果がほとんどなく、抗原が連続変異をした場合においてワクチンによる予防効果がある。

	Epidemic 1 (December 1968- March 1969)	Epidemic 2 (December 1972- March 1973)
Excess* pneumonia- and influenza- hospitalizations per 10 ⁵ persons >65 yr old	40	51
Excess* pneumonia- and influenza- deaths per 10 ⁵ persons >65 yr old	7	10
Prevalent strain of influenza virus in Portland, Ore	A/Hong Kong/68 (H3N2)	A/England/72 (H3N2)
Type A antigen in vaccine used before epidemic	A/Japan/62 (H2N2)	A/Hong Kong/68 (H3N2)
% of persons >65 yr old vaccinated by high-risk status†		
Without high risk	16.5	12.5
With high risk	28.4	22.9

Excess rates were derived by comparing rates during epidemics with rates during same four months of a nonepidemic period, December 1970 through March 1971.

†Individuals were classified as high risk if they had received medical care for any of the following categories of chronic disease during the preceding year: cardiovascular, pulmonary, renal, metabolic, neurological, or neoplastic.

	1968-1969 Epidemic		1972-1973 Epidemic	
	Vaccinated	Nonvaccinated	Vaccinated	Nonvaccinated
Mean age, yr.				
Without high risk	71.3	71.2	72.4	71.5
With high risk	72.2	73.0	74.4	74.1
% of persons with high-risk chronic conditions, by diagnostic category				
Cardiovascular	51	50	44	48
Pulmonary	14	10	13	12
Diabetic	13	13	12	15
Neoplastic	11	12	13	11
Other	11	15	17	14
Mean No. of visits in previ- ous year for high-risk chronic conditions	1.4	1.3	1.3	1.3

	1968-1969 Epidemic			1972-1973 Epidemic		
	Vaccinated	Nonvaccinated	P	Vaccinated	Nonvaccinated	P
Hospitalizations/10,000 persons						
Without high risk	3/960=31	13/4,860=27	<.25	0/740=0	13/5,200=25	<.25
With high risk	4/1,120=36	15/2,820=53	<.5	2/1,100=18	24/3,700=65	<.042†
Deaths/10,000 persons						
Without high risk	0/960=0	1/4,860=2	<.25	0/740=0	3/5,200=6	<.5
With high risk	3/1,120=27	6/2,820=21	<.9	0/1,100=0	13/3,700=35	<.034†

Denominators for all rates were estimated from the 5% probability sample of the health plan population.

†Fischer's exact test.

J Infect Dis. 1981; 143: 700-706.

Influenza B virus vaccines in children and adults: adverse reactions, immune response, and observations in the field.

Foy HM, Cooney MK, Allan ID, Frost F, Blumhagen JM, Fox JP.

小児と成人におけるインフルエンザB型ワクチン：有害事象、免疫応答およびフィールドにおける観察

【要約】

1976年秋、インフルエンザワクチンの二重盲検試験を行った。学童期小児と若年成人においてインフルエンザB型スプリットワクチンの500CCA単位1回投与では有害事象はなかったが、全粒子ワクチンにおいては全身反応が認められた。スプリットワクチンによる補体結合抗体価の上昇は小児において特に顕著であった。上昇した補体結合抗体価は2年でほぼ元のレベルに戻った。ワクチン接種によって上昇したHI抗体価はインフルエンザ感染なしに、少なくとも2.5年間持続した。1979/80年冬季のB型インフルエンザの大流行時に、最も若い小児(6・9歳)で最も高い感染率(53%)を示し、このグループにおけるワクチン接種の予防効果は44%±17%であった。しかしながら、10歳以上の年齢層ではワクチン接種3年後でもワクチン接種によって上昇したHI抗体価はそのまま持続していたにもかかわらず、予防効果を認めなかった。

【方法】

インフルエンザB型ワクチン：全粒子(WV、Merk Sharp and Dohme社製造)あるいはスプリットワクチン(SV-1、Park Davis社製造；SV-2、Wyeth研究所製造)。全対象者に500CCA単位投与。小児はスプリットワクチンのみ投与。

対象：成人被験者はシアトルのワシントン大学在学中の学生および教職員(18から35歳まで)。小児被験者は周辺地域の小中学校生徒(1から9年生)。

ワクチン接種の割付け：被験者を3群に無作為割付(A/New Jersey型ワクチン単独接種群、A/New Jersey型+B/HongKong型ワクチン接種群、A/New Jersey型+A/Victoria型ワクチン接種群)。6・15歳の小児321人、392人の18・24歳成人、508人の25・32歳成人がB型ワクチンを接種した。各年齢群ともB型ワクチン接種群の約2倍の人数をA/New Jersey型単独とA/New Jersey型+A/Victoria型の2群に割り付けた。25歳未満の被験者は1月間隔で2回接種した。

追跡：無作為に選んだ被験者の25%からワクチン接種直前、ワクチン接種後4～7週(1977年1月)、1977年5月末に血液採取。さらなる採血を承諾した者全員から1978年5月、1979年5月、1980年春(4・5月)に採血した。参加者は1977年夏には割り当てられたワクチンを知らされたが、地域への流行ウイルス株を知らなかったため発症報告へのバイアスは小さかった。3.5年間追跡できた割合は、学童の45%が最も高く、25・36歳の大学生の36%が最も低かった。

ワクチン接種直後およびその後の副反応(発赤、直径1インチ以上の腫れ、少なくとも中程度の圧痛)とインフルエンザ様疾患についての情報は1979年12月1日～1980年2月29日に5回、返信されたハガキから得た。インフルエンザ様疾患の罹患者は臨床検査の検体提供を奨励された。インフルエンザ様疾患の定義：悪寒、咳、筋肉痛、頭痛、非日常的疲労感のうち4症状が一日以上続いた発熱性(38℃以上)呼吸器疾患。

臨床検査：HI抗体価およびCF抗体価を測定した。1977年以降にHI抗体価またはCF抗体価が4倍以上に上昇した場合を、インフルエンザウイルス感染と定義した。統計解析：割合の差の検定は χ^2 testまたはFisher's exact test、幾何平均の差の検定にはStudent's t testを用いた。1:10未満のtiterは1:5として計算した。

【結果】

(1) ワクチン反応：ハガキでの副反応報告率は成人で80%以上(1回目84%、2回目81%)。学童で59%。ワクチン副反応の割合は全粒子ワクチン群で13%、スプリットワクチン群で7%。B型ワクチンの追加は局所反応を増加させなかった。全身反応は全粒子ワクチンにおいてのみ観察され、B型ワクチンの追加によって副反応発生は2倍に増加した。最も頻繁な副反応は頭痛で、AおよびB型ワクチンを接種した成人の26%に観察された。副反応発生は2回目の接種で半分に減少した。スプリットワクチンのみ接種した小児では副反応はほとんど認められな

かった

- (2) HI 抗体価：表 1 に年齢、接種回数、接種ワクチン別の HI 抗体価のパターンを示す。スプリットワクチンに対する小児の反応は、成人に比べて有意に高かった。18・24 歳の成人では 2 回接種者の 67%、1 回接種者の 78%において抗体価が 4 倍以上に上昇した。図 1 に示すように、10 歳以下の小児より 10 歳以上の小児のほうが 1:40 以上の HI 抗体価を有するものが多かった (58% vs 89%, $P<0.005$)。B 型インフルエンザの感染がなくても、HI 抗体価上昇は 2.5 年間持続していた。
- (3) CF 抗体価：スプリットワクチン、特に SV-2 投与群において CF 抗体価が 4 倍以上に上昇した接種者が多かった (表 2)。CF 抗体価は 1 月～5 月までほとんど減少しなかったが、6・9 歳の小児は 2 年以内に接種前のレベルに戻っていた (図 2)。
- (4) フィールドにおけるワクチンの有効性：1979 年晩春までシアトル地方には B 型インフルエンザウイルスの流行はなかった。1978 年 5 月から 1979 年 5 月の間に採取したペア血清では、ウイルス曝露による HI 抗体価の上昇は稀で、ワクチンの有効性も認められなかった。
- (5) 1979/80 年冬の流行：インフルエンザ様疾患の報告数はワクチン接種の有無やワクチンの接種回数に関連していなかった。年齢および接種ワクチン別のインフルエンザ様疾患の報告数、および抗体価上昇を表 3 に示す。血清採取者と未採取者の間にインフルエンザ様疾患報告率の差はなかった。感染率は 10 歳未満の小児において最も高かった。(A 型ワクチンのみ接種で 53%、B 型ワクチンも接種で 30%、 $P<0.05$ ；ワクチン有効性 $44\pm 17\%$)。感染率は 1942・51 年生まれで 22%、1952・58 年生まれで 8%だった。成人では、A 型ワクチンのみ接種で 25%、B 型ワクチンも接種すると 16%であった ($P<0.05$)。インフルエンザ感染が確認されたインフルエンザ様疾患の発症率は 9・13 歳で 45%、14・19 歳で 17%、若年成人で 67%、27 歳以上で 54%だった。症状のない感染者の割合はそれぞれ 15%、39%、17%、8%だった (ワクチン有効性なし)。

【考察】

- (1) 小児における高頻度の B 型ワクチン接種の副反応が問題になってきたが、500CCA 単位の B 型スプリットワクチンと 200CCA 単位の A/New Jersey 型スプリットワクチンの接種には副反応がほとんど認められなかった。しかし、全粒子ワクチン接種においては全身反応が認められた。
- (2) 500CCA 単位 1 回接種で十分に抗体価が上昇した。⇒1976 春のシアトルでの B 型インフルエンザ流行時の感染によって priming されていたからかもしれない。
- (3) 10 歳以上では、3 年前のワクチン接種の有効性は認められなかった。しかしながら、6・9 歳の小児においては予防効果が 3.5 年にわたって持続した。⇒B 型ワクチン接種を勧奨する根拠。
- (4) 今回の 3 ヶ月の流行期においてインフルエンザ様疾患と他のウイルス性呼吸器疾患の区別が難しかった。HI 抗体価が 4 倍以上に上昇したままの接種者において感染の確認はできなかった。⇒CF 抗体価は流行前に元のレベルに戻っていたので CF 抗体価による確認が妥当であろう。ワクチン接種による CF 抗体価の上昇は最短で数ヶ月で消失する。CF 抗体価測定はワクチン接種して 1 年以上 2 年未満の接種者のウイルス感染の判定に有効だろう。
- (5) HI 抗体価上昇が 3 年以上持続することは、ワクチンの予防効果の持続を意味していなかった。

場所：米シアトル シーズン：1979/80 年冬 対象：学童期小児 (6・15 歳) と若年成人 (18・32 歳) 流行株：B/HongKong 型 (ワクチン株とわずかにドリフト)
ワクチン株：A/New Jersey 型+B/HongKong 型、A/New Jersey 型+A/Victoria 型、A/New Jersey 型
研究デザイン：ランダム化二重盲験対照試験
主要結果：1979/80 年冬の B 型インフルエンザ流行時の 1976 年に接種した B 型インフルエンザワクチンの予防効果。6・9 歳の小児におけるインフルエンザ様疾患に対するワクチン有効性は $44\pm 17\%$ であった。HI 抗体価は高く維持されていたが、10 歳以上の被験者においてワクチン接種後 3 年目の予防効果はなかった。

Table 1. HAI antibody response to influenza B/Hong Kong virus vaccine by age of vaccinee, number of doses of vaccine, and type of vaccine.

Age (years), no. of doses, vaccine type*	No. of vaccinees tested	Fourfold or greater rise in antibody titer	Percentage of vaccinees with		Geometric mean titer of antibody in	
			HAI antibody titer of $\geq 1:40$ in		October 1977 January 1977	
			October 1977	January 1977	October 1977	January 1977
18-24, two doses						
WV	42	74	2	64	8.1	49.6
SV-1	28	71	10	68	9.1	47.6
SV-2	30	53	12	63	11.8	52.8
25-35, one dose						
WV	29	56	3	53	9.0	32.2
SV-1	28	58	7	69	9.5	42.2
SV-2	24	52	8	50	8.4	35.3
6-15, one dose						
SV-1	32	84 [†]	0	84	8.0	81.8 [†]
SV-2	36	74	5	72	6.7	52.2

* WV = whole-virus; SV = subvirion. WV was from Merck Sharp and Dohme (West Point, Pa.); SV-1 from Parke, Davis and Co. (Detroit, Mich.); and SV-2 from Wyeth Laboratories (Philadelphia, Pa.).

[†] Significantly greater ($P < 0.05$) than response in subjects 25-35 years old given one dose of the same vaccine.

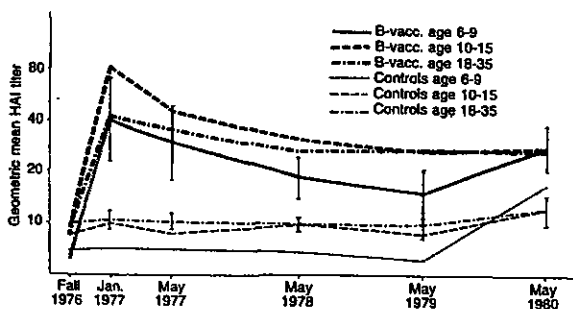


Figure 1. Geometric mean titers of HAI antibody to influenza B/Hong Kong virus in vaccinees and controls before vaccination (fall 1976) and the next 3.5 years. See Methods for vaccine protocol. Bars = 95% confidence limits, shown only for vaccinees six to nine years of age and for controls 18-35 years of age, owing to limited space.

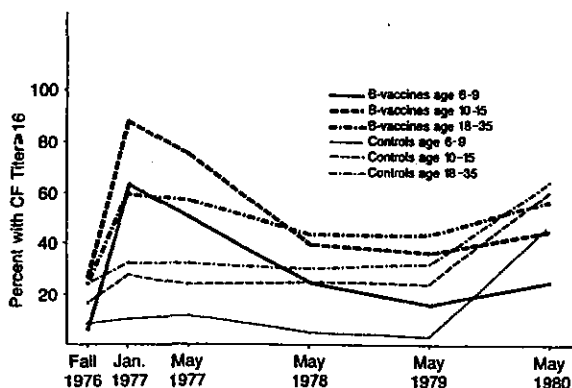


Figure 2. Percentage of vaccinees and controls with reciprocal titers of CF antibody to influenza B/Hong Kong virus of ≥ 16 before vaccination (fall 1976) and for the next 3.5 years. See Methods for vaccine protocol.

Table 2. Vaccinees with fourfold or greater rises in titer of CF antibody to influenza B/Hong Kong virus by vaccine type.

Type of vaccine*	Percentage (no.) of vaccinees with rise in CF antibody titer	
	Adults	Children
WV	7 (80)	ND
SV-1	31 (59)	56 (32)
SV-2	52 (61) [†]	64 (39)

NOTE. ND = not done.

* WV = whole-virus; SV = subvirion. WV was from Merck Sharp and Dohme (West Point, Pa.); SV-1 from Parke, Davis and Co. (Detroit, Mich.); and SV-2 from Wyeth Laboratories (Philadelphia, Pa.).

[†] Significantly greater ($P < 0.025$) than response of adults given SV-1 vaccine.

Table 3. Reported illnesses among vaccinees during the influenza B epidemic in Seattle, Wash., of December 5, 1979–February 29, 1980, and serologically detected infections in paired sera collected in May 1979 and April–May 1980 by year of birth and type of vaccine.

Year of birth	Type of vaccine*	No. of vaccinees reporting	Percentage of vaccinees with illness		No. of paired sera	Fourfold rise in titer of antibody (%)	
			Influenza-like	Total respiratory		CF (\pm HAI)	CF and/or HAI (total)
1966–1970	A	144	32.6	53.4	58	50.0	53.4
	A + B	70	28.6	50.0	30	23.3	30.0
1960–1965	A	153	18.9	35.9	68	20.6	23.5
	A + B	71	25.7	43.6	35	20.0	20.0
1952–1958	A	209	17.7	61.7	45	6.6	6.6
	A + B	182	20.3	56.0	32	9.4	9.4
1942–1951	A	150	24.7	55.3	31	19.4	25.8
	A + B	158	15.8	55.7	27	18.5	18.5

* A = A/New Jersey with or without A/Victoria; A + B = A/New Jersey with B/Hong Kong.

Guillain-Barre syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine

Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, and Holman RC.

ギラン・バレー症候群と 1978/79 シーズンのインフルエンザワクチン

【要約】

1978/79 シーズンのインフルエンザワクチンキャンペーン中に接種を受けた 18 歳以上の成人約 1,250 万人において、後天性ワクチン関連ギラン・バレー症候群 (GBS) (1976 年、A/New Jersey 型 swine インフルエンザワクチン接種後に認められた症候群と類似) のリスクが上昇したかどうかを判定するため、現在実施中のサーベイランスプログラムを強化した。米国本土全域 (メリーランド州を除く) において、1978 年 9 月 1 日から 1979 年 3 月 31 日までの間に 544 症例の GBS 発生が報告され、このうち、GBS 発生前 8 週間以内にワクチン接種を受けた成人は 12 人、ワクチン接種を受けていなかった成人は 393 人であった。本サーベイランスで報告された成人におけるワクチン関連 GBS の相対リスクは、1.4 (95%CI 0.7-2.7) であった。これは、GBS 発生前の接種を同じ 8 週間以内で考慮した場合の A/New Jersey ワクチンに関連するリスク (6.2) を大きく下回っていた。A/New Jersey ワクチンとは対照的に、1978/79 シーズンのインフルエンザワクチンは、GBS の超過リスクとの間には統計学的に有意な関連を認めなかった。

【はじめに】

1976 年、米国で、A/New Jersey (swine) インフルエンザワクチンと関連する GBS 症例が増加。1976 年 10 月-1977 年 3 月のサーベイランスでは、18 歳以上の接種者において、ワクチン関連 GBS の超過リスクに関する強固な疫学的論拠が得られた (ワクチン接種後 10 週間で、超過リスクは 10 人/人口 100 万人。接種者は非接種者に比べて GBS 罹患率が 5-6 倍高い)。

GBS の疫学についてさらに理解を深めるため、CDC は、米国神経内科学会 (American Academy of Neurology, AAN) および州・地方疫学会者会議と協力して、GBS に関する前向きな全国的サーベイランスを 1978 年初頭に開始した。同プログラムを強化して、1978/79 シーズンの接種者における、ワクチン関連 GBS の罹患リスクについて調査した。

【方法】

GBS 診断基準を用いて神経内科医が GBS を診断。

GBS 症例を 1 頁の調査票により CDC に報告。調査項目は以下のとおり：患者 (匿名化) の生年月日；人種；性別；居住郡；神経学的症状発生日；GBS 発生前 8 週間のワクチン接種の有無 (接種者に関してワクチンの種類と接種日)。

1978 年 9 月 1 日 (ワクチンキャンペーン開始日) から 1979 年 3 月 31 日 (大部分の接種が行われてから約 8 週間) の間に GBS を発生した成人の症例を解析対象とした。調査期間中、神経内科医に対して症例報告を電話で依頼した。1813 人の AAN 会員が調査に参加した。

報告された GBS 症例を、GBS 発生前 8 週間にワクチンを接種した者としなかった者に分類し、GBS 発生の相対リスクを推定した。また、成人 (18 歳以上) で、GBS 発生前 8 週間に接種した者としなかった者について、7 ヶ月の観察期間における GBS の発病率を求めた。

【結果】

米国 47 州で、観察期間中に 544 人の GBS 症例が報告された。13 人 (2%。うち成人は 12 人) は、

GBS 発生前8週間にワクチンを接種しており、495人(91%、うち成人は393人)は、接種していなかった。接種状況が不明である21人(4%)、年齢が不明である15人(3%)は解析に含めなかった。

接種を受けたGBS症例13人については、ワクチン株に関する詳しい情報は取得できなかった。但し、1978/79シーズンに成人への投与が許可されたワクチンは1種類のみであった(3価不活化ワクチン。ワクチン株はA/USSR/77 H1N1, A/Texas/77 H3N2, B/Hong Kong/72)。

図1に、観察期間中に発生したGBS症例数を、神経症状発生の週ごとに示す。GBS症例の報告は1978年12月から1979年1月に最も多く認められた。接種の80%は1978年11月終わりまでに実施された。接種を受けたGBS症例13人のうち、4人が10月に、9人が12月に発症。接種時期は、3人が9月、1人が10月、5人が11月、1人が12月だが、3人は時期不明。

図2に、観察期間中に発生したGBS症例数を、年齢階級ごとに示す。接種を受けていないGBS症例の年齢幅は7ヶ月-95歳(中間値35歳、平均値38.5歳)で、2峰性(15-29歳、50-74歳)に分布していた。一方、接種を受けたGBS症例13人の年齢幅は11-76歳(中間値55歳、平均値54歳)。1人は18歳未満であったが、その他の症例は大部分が40-80歳に均等に分布していた。

観察期間中に接種を受けた成人の推定人数(約1256万人(居住人口の8.26%))に基づくと、接種後8週間以内に生じたGBSの発病率は、0.52症例/100万人/月。接種を受けていないGBS症例の発病率は、0.38症例/100万人/月。相対リスクは1.4(95%CI 0.7-2.7)。

接種を受けたGBS症例13人のうち10人について、接種からGBS発症までの期間に関する情報を得た。発症時期は接種後1-8週目にわたってほぼ均等に分布していた。

【考察】

インフルエンザワクチン接種とGBS発生の関連に関する疫学研究報告は、本研究が2番目である。接種後8週間以内におけるGBS発生の超過リスクは、存在するとしても非常に小さいものであることが示唆された。

1976年に発生したA/New Jersey型ワクチン接種後GBSに関しては、多くの症例が接種2-3週間後に発生した。一方、本研究においては、症例発生時期は接種後8週間にわたりほぼ均等に分布していた。また、他調査で報告された接種後GBS症例10人の情報をあわせて検討しても、症例発生は特定の週に集中していなかった。これは、ワクチン接種とGBS発生の関連を否定する論拠となっている。

調査の限界：(1)全てのGBS症例が報告されたわけではない点。(2) AAN会員の医師が診断・報告した症例は、全てのGBS症例の何パーセントに相当するか不明である点。(但し、本研究の報告症例数に基づくGBSの年間発生数推定値は、過去に発表されたGBS年間発生数推定値域の中に入った。)

(3) 接種を最近受けた者は、GBSと診断されやすい可能性があるため、接種者におけるGBS発生のリスクを若干上昇させた可能性がある点(正のバイアス)。

場所、シーズン：米国47州(アラスカ・ハワイ・メリーランド州を除く)、1978/79シーズン。

流行株：記載無し。 ワクチン株：A/USSR/77 H1N1, A/Texas/77 H3N2, B/Hong Kong/72

対象集団(者)：米国全国のGBS患者(ワクチン接種者と非接種者に分類)。

研究デザイン：記述疫学。

主要結果：1978/79シーズンのワクチンは、GBSの超過リスクと統計的に有意な関連を認めず。

要約者のコメント：症例・対照の特性比較、およびこれに基づいた調整は行われていない点に注意。

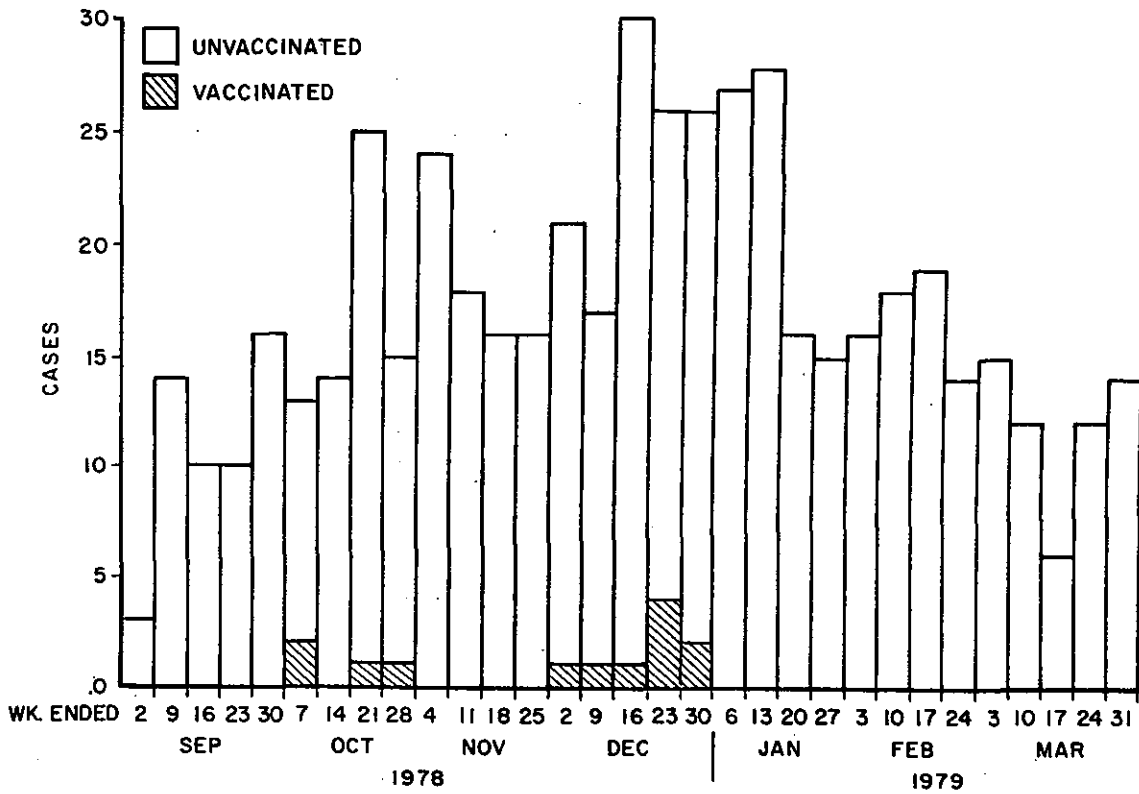


Figure 1. Cases of Guillain-Barré Syndrome in the United States, September 1, 1978 to March 31, 1979, According to Week of Onset of Neurologic Symptoms.

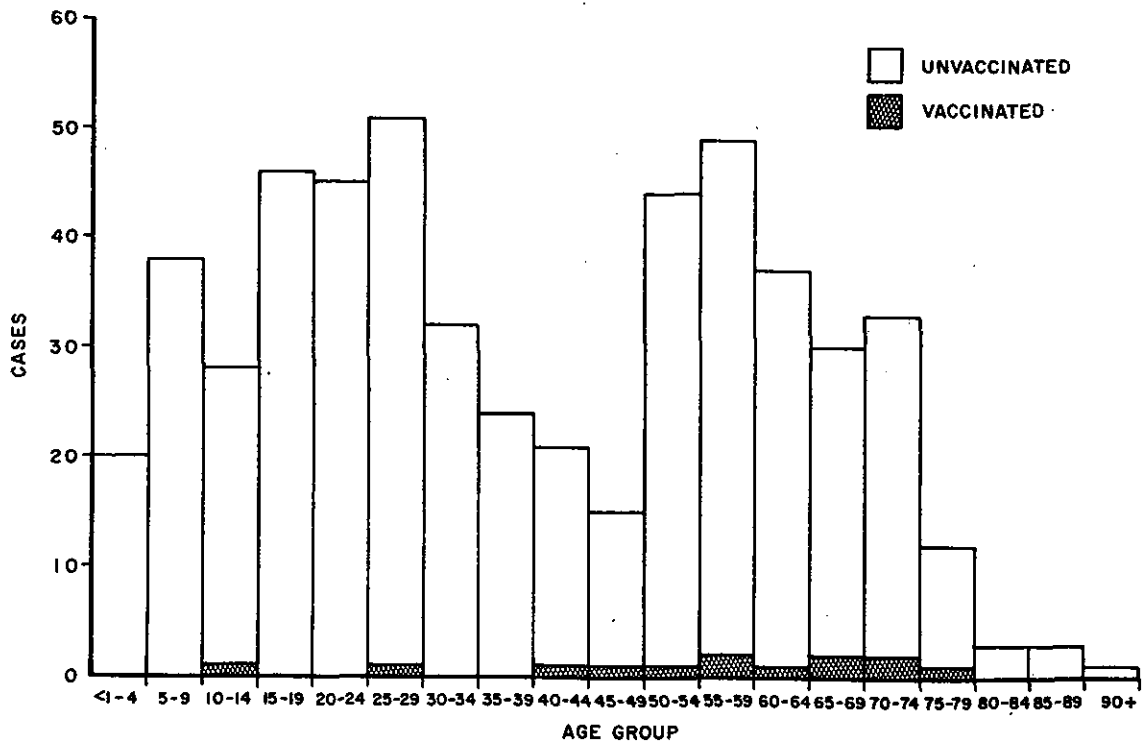


Figure 2. Cases of Guillain-Barré Syndrome in the United States, September 1, 1978 to March 31, 1979, According to Age Group and Vaccination Status.

The cross-hatched areas indicate persons who were vaccinated within eight weeks before onset of the disease.

JAMA 1982; 248: 698-700

Guillain-Barre syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination.

Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB.

1979/80, 1980/81 シーズンにおける米国内でのギランバレー症候群発生について。インフルエンザワクチンとの関連は無かったことの報告。

【要約】

インフルエンザワクチン接種後 8 週以内のギランバレー症候群 (以下 GBS) 発生のリスクについて検討するため、1979/80, 1980/81 シーズン中のサーベイランスを強化し、ワクチン接種をした米国成人は接種していない者と比べて GBS 発症のリスクが増加するのかを調査した。研究に参加した神経科医らが、1979/80 シーズンには、ワクチン接種後に発症した 7 人を含む 9 月 1 日から 3 月 31 日の間に発生した 528 人、1980/81 シーズンにはワクチン接種後に発症した 12 人を含む 459 人の GBS を報告した。インフルエンザワクチン接種後に発生した GBS の相対危険は 1979/80 シーズンでは 0.6, 1980/81 シーズンでは 1.4 であり、どちらのシーズンでも 1 と有意な違いは無かった。結果より、これらのシーズン中にインフルエンザワクチン接種に関連して発生した GBS にリスクの増加は認めず、1976 年に接種された A/New Jersey (Swine) ワクチン中にあったいわゆる原因物質は、後のインフルエンザワクチンの供給では存在していないといえる。

【はじめに】

A/New Jersey (Swine) ワクチン接種とそれによる GBS 発症との疫学的な関連が報告されており、その後から the American Academy of Neurology (AAN) と the Conference of State and Territorial Epidemiologists と the Centers for Disease Control (CDC) が GBS サーベイランスシステムを設立した。1978/79 シーズンでは GBS とワクチン接種との関連は認められなかったが、本研究ではその後の 1979/80, 1980/81 シーズンの結果を報告する。

【方法】

1978 年に AAN メンバーに、前述の GBS サーベイランスシステムに参加するよう勧めた。各シーズン中のサーベイランス期間は 9 月 1 日から翌 3 月 31 日とした。神経科医に対してそれぞれのシーズン開始時にメールか電話、または両方で連絡をし、GBS と診断された症例が神経学的症状発現の前にワクチン接種をしていたかどうかを、ケースレポート形式で提出するよう依頼した。シーズン毎に神経科医に参加の確認をし、1979/80 シーズンには 1,648 人、1980/81 シーズンには 1,557 人の神経科医が参加した。

ワクチン接種後 8 週以内に GBS 発症したものをワクチンに関連した GBS 群、サーベイランス期間中に発症したそれ以外の症例をワクチンに関連しない GBS 群とした。

人口調査局からそれぞれのシーズンの 7 月現在の米国在住成人人口の概算を得た。

ワクチンを接種した成人の概算は、Burke マーケティングリサーチ社によって管理されている全国ワクチン調査から得た。

【結果】

1979 年 9 月 1 日から 1980 年 3 月 31 日までに発症した GBS 症例を 1648 人の神経科医が 528 人報告、1980/81 シーズンでは同様の期間で 1,557 人の神経科医が 459 人報告した。

Fig 1: それぞれのシーズン中の月別の GBS 発症数を示した。

Fig 2: 年齢別の GBS 発症数を示した。35%が 15 歳から 39 歳で 44%が 45 歳から 74 歳で占められていた。