

性別では GBS 症例の 57% が男性であった。人種では 82% が白人、黒人が 8%、ヒスパニックが 5%、アメリカインディアン、アジア、太平洋諸島系が 2% であった。それぞれのシーズンで年齢、性、人種の分布は類似していた。

1979/80 シーズンで 7 人、1980/81 シーズンで 12 人の計 19 人が、神経学的症状発現前 8 週間にワクチンを接種していた。19 人全員が成人（18 歳以上）であった。

Fig 3 : GBS 発症とワクチン接種との間隔を示したが、8 週間全体にわたって分散していた。

1979/80 シーズン中の GBS 症例 528 人中、437 人が成人で、内 7 人がワクチンに関連した GBS、412 人がワクチンに関連しない GBS、18 人が接種状況不明であった。1980/81 シーズンでは 459 人中、375 人が成人で、内 12 人がワクチンに関連した GBS、347 人がワクチンに関連しない GBS、16 人が接種状況不明であった。

それぞれのシーズン中のワクチンに関連した GBS 群の susceptible-person-weeks を、メリーランド（独自のサーベイランスを持ち、本サーベイランスに参加していない）を除く米国成人人口とそれぞれのシーズン中でワクチン接種をしたと報告している成人の割合と 8（ワクチンが感受性を持ちうる、GBS 症例がワクチン接種に因ると考えられる週数）を掛けて求めた。1979/80 シーズンでは $153.6 \times 10^6 \times 10\% \times 8 = 122.9 \times 10^6$ susceptible-person-weeks、1980/81 シーズンでは同様に計算して 114.1×10^6 であった。一方ワクチンに関連しない GBS 群では、サーベイランス期間中 7 ヶ月間（30 週）の米国成人人口に対する susceptible-person-weeks からワクチンに関連した GBS 群の susceptible-person-weeks を引いて計算した。1979/80 シーズンで $153.6 \times 10^6 \times 30 - 122.9 \times 10^6 = 4,485.9 \times 10^6$ 、1980/81 シーズンは同様に計算して $4,641.3 \times 10^6$ であった。

Table 1 : ワクチン接種後 8 週以内の GBS 発症に対する相対危険を、ワクチンに関連した GBS 群の GBS 罹患率をワクチンに関連しない GBS 群の GBS 罹患率で割って計算した。1979/80 シーズンの相対危険は 0.6（95%信頼区間、0.45-1.32）、1980/81 シーズンでは 1.4（95%信頼区間、0.80-1.76）であった。年齢による影響も考慮し、18 歳から 49 歳、50 歳以上に分けた解析も行ったが、リスクの増加は無かった。

【考察】

我々の調査からは、1979/80、1980/81 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種と GBS との間に統計学的関連は認めず、1978/79 シーズンの Hurwitz らが報告した結果と変わりなかった。本結果から、1976 年に報告された GBS とワクチン接種との疫学的関連については特別であり、A/New Jersey (swine) ワクチンで原因となったものは後のワクチンには存在していないと考えられる。

場所：米国全土（メリーランドを除く）

シーズン：1979/80、1980/81 シーズン

研究デザイン：retrospective cohort study

対象者：米国成人（18 歳以上）

アウトカム：インフルエンザワクチンによる GBS 発症の危険性

ワクチンを原因と考える GBS の定義：ワクチン接種後 8 週間以内に GBS を発症した場合

主要な結果：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（95%信頼区間、0.45-1.32）、1980/81 シーズンでは 1.4（95%信頼区間、0.80-1.76）であり、ワクチン接種による GBS 発症のリスク増加は観察されなかった。

要約者のコメント：1976 年以降、ワクチンと GBS との明らかな関連は認められていないが、最近の研究では、GBS の危険性があったとしても、ワクチン接種した 100 万人に 1~2 例の超過発生で、ワクチン接種で防ぐことができる重篤なインフルエンザの危険性よりもはるかに少ないものである。

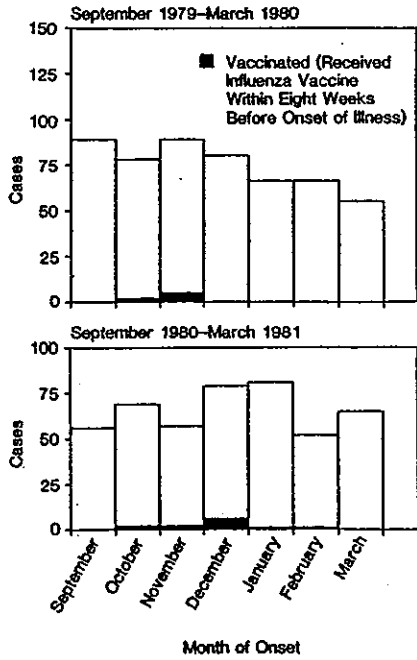


Fig 1.—Cases of Guillain-Barré syndrome by month of onset of neurological symptoms, United States, 1979-1980 and 1980-1981.

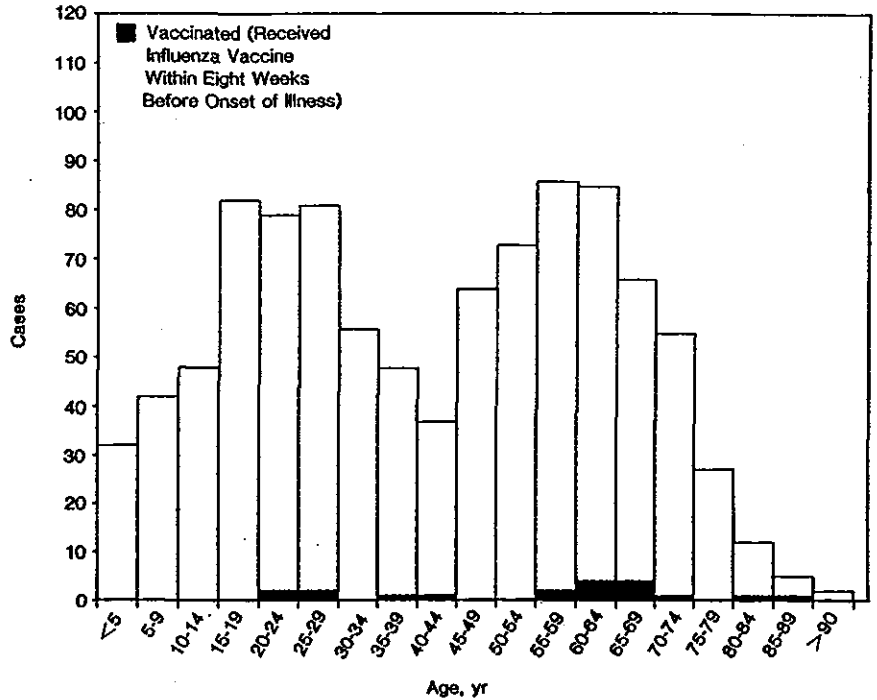


Fig 2.—Cases of Guillain-Barré syndrome by age, United States, 1979-1980 and 1980-1981 (includes only cases with date of onset between Sept 1, 1979, and March 31, 1980, or Sept 1, 1980, and March 31, 1981).

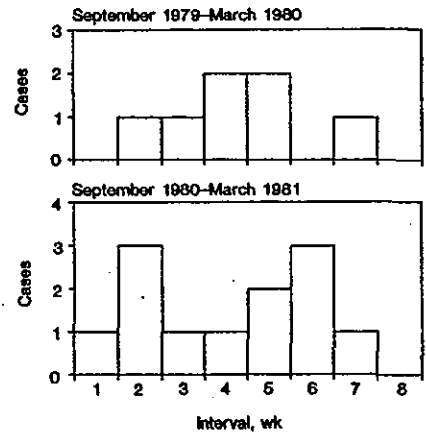


Fig 3.—Cases of Guillain-Barré syndrome by interval between influenza vaccination and onset of illness, United States, 1979-1980 and 1980-1981.

Calculation of Relative Risk of Acquiring Guillain-Barré Syndrome Among Vaccinated* and Unvaccinated Adults, United States, 1979-1980 and 1980-1981				
	Vaccinated	Unvaccinated	Relative Risk	95% Confidence Interval
September 1979-March 1980				
Cases	7	412	$\frac{(7)/(123 \times 10^6)}{(412)/(4,486 \times 10^6)} = 0.6$	0.45-1.32†
Susceptible-person-weeks ($\times 10^6$)	123	4,486		
September 1980-March 1981				
Cases	12	347	$\frac{(12)/(114 \times 10^6)}{(347)/(4,641 \times 10^6)} = 1.4$	0.80-1.78†
Susceptible-person-weeks ($\times 10^6$)	114	4,641		

*Designates those persons who received influenza vaccine within eight weeks before onset of illness.
 †Test-based confidence limits.

Guillain-Barré syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan, 1976-1977

Bregman JG, Hayner NS

ギランバレー症候群と、1976-77年のミシガン州での swine インフルエンザワクチン接種との関連

【要約】

1976年7月1日から1977年4月30日に発症したギランバレー症候群の患者を発見する能動的サーベイランスが、当症候群が1976~77年のインフルエンザワクチン接種国家プログラムと関連しているかもしれないという指摘の後に実施された。病院の看護師、神経内科医、神経外科医が、最も多くの症例を報告した。コード化された病院退院記録が症例確定に最も良い手段であった。これは、神経内科医や他の臨床医が州の疫学調査課に届け、CDCに送られた報告に原則的に依拠した国家サーベイランス(退院記録は系統的に見直されていなかった)とは異なっていた。ミシガン州では、合計79例の症例が swine インフルエンザワクチン非接種者であり、46例が接種者であった。非接種成人では、サーベイランス期間の10ヶ月におけるギランバレー症候群罹患率は0.36/百万人週であり、ワクチン接種後6週以内に発症した成人については2.31/百万人週であった。接種後6週以後では、罹患率は0.17/百万人週に低下した。swine インフルエンザワクチン接種後6週以内にギランバレー症候群を発症する寄与危険度は百万人あたり11.70例であった。

【目的】1976年12月に不活化 swine インフルエンザワクチン(A/New Jersey/1976/H1N1)の接種に関連してギランバレー症候群(GB症候群)の過剰発生が観察された。そこで、国家サーベイランスシステムに加えて、能動的サーベイランスを行ってワクチン接種とGB症候群との関連を記述疫学的に明らかにしようとした。

【方法】GB症候群の詳細な定義はここでは略す。報告様式はCDCの国家サーベイランスに則った。各報告例は、プライマリケア医/神経内科医によって確認され、ミシガン州公衆衛生局疫学調査部に集められた。調査方法として、州内の神経内科医および神経外科医は1976年12月20日から1977年6月30日までに4回、情報提供の勧誘を電話/手紙で受けた。州内すべての病院の病歴室は1977年1月21日から6月30日までに3回の接触を受け、1976年7月1日以後の退院記録が閲覧された。ほとんどの病院でH-ICDAコードが使用されており、GB症候群は354に含まれる。理学療法士は1977年2月に手紙で接触を受け、GB症候群患者を治療したか否かについて、あらかじめ必要事項が記入された書類を返送するように依頼された(Table 1)。GB症候群の報告を求めることは、州医師会の会報にも掲載された。なお、州公衆衛生局は1976年10月以後、ワクチン接種の合併症の報告を求めている。

1977年7月に収集が締め切られ解析が行われた。1976年7月1日から1977年4月30日の10ヶ月間の症例に対して詳しい解析が行われた。100万人週あたりの罹患率を、ワクチン接種、

年齢および性別に求めた。

【結果】調査への回答率は病院が最も良かった (Table 1)。重複や診断基準非該当例を除いて、1976年7月1日から1977年6月30日の間に発症したと確定されたのは132人であった。このうち84人はワクチン接種歴なしであった (A群)。48例が swine インフルエンザワクチン接種歴ありで、そのうち8人はワクチン接種以前に GB 症候群を発症していた (B群)。ワクチン接種後6週以内、特に2~4週後の発症が顕著であった (Figure 1)。ワクチン接種後6週以内の発症者をC群、その後の発症者をD群とした。暦年で比較すると (Figure 2)、ワクチン非接種者のGB症候群発症は1977年5,6月を除いて比較的一定であるが、ワクチン接種者ではワクチン接種時期に多く発症していた。なお、ワクチン接種者は約230万人でミシガン州人口の約25%であり、年齢性別の推定内訳はTable 2のとおりである。

全年齢におけるGB症候群発症率は (Table 3)、ワクチン非接種群 (A群) で0.27/百万人週、接種前発症群 (B群) で0.18、接種後1~6週発症群 (C群) で2.21、接種後7週以後発症群 (D群) で0.16であった。18歳以上におけるワクチン接種によるGB症候群の寄与危険度は11.70例/百万接種者となった。発生者は州東南部に多かったが、これは人口稠密によるものである (Figure 3)。ワクチン製造会社による有意差はみられなかった (Table 4)。

【考察】国家サーベイランスの結果でも swine インフルエンザワクチン後のGB症候群過剰発生は検出されていたが、本研究ではさらにリスクの増加は接種後6週間以内に限られることが示された。また、本研究でのワクチン非接種者のGB症候群罹患率は、主に神経内科医に対して症例提供を依頼した国家的サーベイランスでの罹患率のほぼ2倍であり、本研究ではさまざまな方法で積極的に症例を探索したこと (特に退院歴照会) が奏功したと考えられる。GB症候群の罹患率は、例えば1980~81年に報告された全米神経病登録では0.12~0.36/百万人週であり、1978~79年に全米神経病学会が行った調査では0.09/百万人週であった。

全米の報告では1978~79年の swine インフルエンザウイルスを含まないインフルエンザワクチン接種後のGB症候群発症の相対危険度は1.4 (95%信頼区間0.7-2.7) で有意な増加はなく、同時期の swine インフルエンザワクチンに関する全米での相対危険度6.2とは有意に異なった。1978~82年に毎年1200万人から1900万人にインフルエンザワクチンが接種されたが、受動的サーベイランスでワクチン接種に関連したGB症候群の過剰発生は検知されなかった。

場所：ミシガン州 実施時期：1976/77 シーズン

ワクチン株：A/New Jersey/1976/H1N1

流行株：非該当

対象者：全年齢の住民

研究デザイン：疾病登録サーベイランス Outcome 指標：ギランバレー症候群の発症

主要結果：swine インフルエンザワクチン接種後のギランバレー症候群発症リスクは増加しており、その増加はほぼ6週以内限られ、その寄与危険度は百万人あたり11.70例であった。

TABLE 1
Groups surveyed to detect patients with Guillain-Barré syndrome, Michigan, 1976-1977

Group contacted	Beginning of survey	Type of survey	No. contacted	% responding to survey
Neurologists/ neurosurgeons	December 20, 1976*	Telephone	142	>90
	February 3, 1977	Questionnaire		27
	March 28	Questionnaire		36†
	June 30	Questionnaire, telephone		>75
Hospitals	January 21	Questionnaire, visit	375	82
	March 28	Questionnaire, visit		87†
	June 30	Questionnaire, visit		>90
Physical therapists	February 3	Questionnaire	1006	37

* Partial survey done as a preliminary canvas.

† Contacted only non-respondents to previous survey.

TABLE 2
Estimated population in Michigan by age, sex, and swine influenza vaccination status,
July 1976-April 1977*

Age (years)	Sex	Not vaccinated	Vaccinated	Total
0-17	Males	1,418,000	51,725	1,469,725
	Females	1,365,000	47,538	1,412,538
	Males + females	2,783,000	99,263	2,882,263
18-44	Males	1,217,000	574,300	1,791,300
	Females	1,214,000	605,820	1,819,820
	Males + females	2,431,000	1,180,120	3,611,120
45-64	Males	523,000	347,752	870,752
	Females	538,000	371,504	909,504
	Males + females	1,061,000	719,256	1,780,256
65+	Males	214,000	146,366	360,366
	Females	290,000	190,615	480,615
	Males + females	504,000	336,981	840,981
Subtotal 18+	Males	1,954,000	1,068,418	3,022,418
	Females	2,042,000	1,167,939	3,209,939
	Males + females	3,996,000	2,236,357	6,232,357
Total	Males	3,372,000	1,120,143	4,492,143
	Females	3,407,000	1,215,477	4,622,477
	Males and females	6,779,000	2,335,620	9,114,620

* See references 4 and 5.

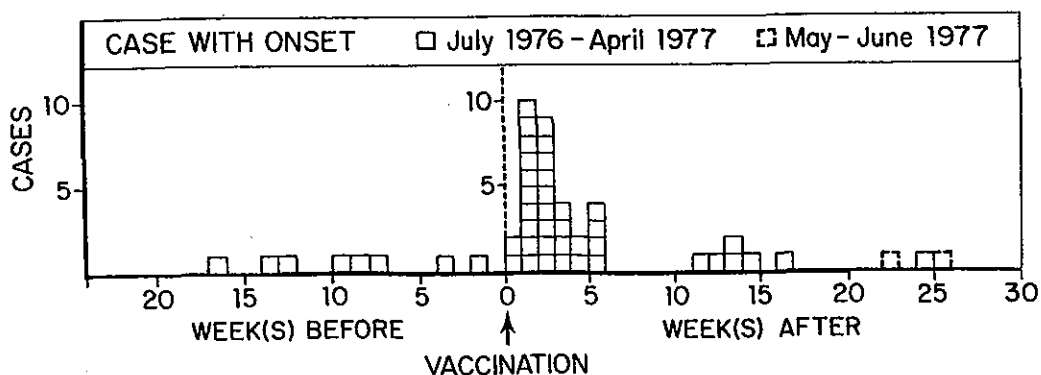


FIGURE 1. Guillain-Barré syndrome cases in persons vaccinated, by week of onset before or after swine influenza vaccination, Michigan, July 1976-June 1977. (Note—the first week after vaccination begins with the day of vaccination and continues until the sixth day afterward.)

TABLE 3

Frequency of Guillain-Barré syndrome by swine influenza vaccine group, age, and sex, Michigan, July 1976–April 1977

Age (years)	Sex	Vaccine group							
		A Not vaccinated		B Onset before vaccination		C Onset 1–6 weeks after vaccination		D Onset 7+ weeks after vaccination	
		No.	Rate*	No.	Rate*	No.	Rate*	No.	Rate*
0–17	Males	10	0.16	0		0		0	
	Females	6	0.10	0		0		0	
	Males + females	16	0.13	0		0		0	
18–44	Males	14	0.27	2	(0.19)	4	1.16	0	
	Females	16	0.30	1	(0.09)	10	2.75	2	(0.18)
	Males + females	30	0.28	3	0.13	14	1.98	2	(0.09)
45–64	Males	12	0.53	1	(0.15)	6	2.87	1	(0.15)
	Females	7	0.30	2	(0.29)	8	3.59	1	(0.15)
	Males + females	19	0.41	3	0.22	14	3.24	2	(0.15)
65+	Males	9	0.97	1	(0.36)	1	(1.14)	2	(0.74)
	Females	5	0.40	1	(0.28)	2	(1.75)	1	(0.28)
	Males + females	14	0.64	2	(0.32)	3	1.48	3	0.48
Subtotal									
18+	Males	35	0.41	4	0.20	11	1.72	3	0.15
	Females	28	0.32	4	0.18	20	2.85	4	0.18
	Males + females	63	0.36	8	0.19	31	2.31	7	0.17
Total	Males	45	0.31	4	0.19	11	1.64	3	0.14
	Females	34	0.23	4	0.17	20	2.74	4	0.18
	Males + females	79	0.27	8	0.18	31	2.21	7	0.16

* Rate per 10⁶ person-weeks. Numbers in parentheses are derived from numerators with <3 cases.

TABLE 4

Rates, by manufacturer and swine influenza vaccine type, for Guillain-Barré syndrome cases within six weeks of vaccination in Michigan, 1976–1977

Manufacturer	Cases	No. of doses used*	Cases/100,000 doses
W. (Split)	1	183,250	0.5
X. (Split)	7	854,930	0.8
Y. (Whole)	8	547,260	1.5
Z. (Whole)	13	1,325,830	1.0
Unknown	2		
Total	31	2,911,270	1.1

* Doses distributed less doses returned.

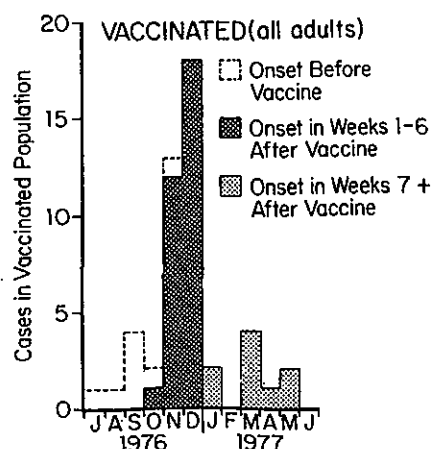
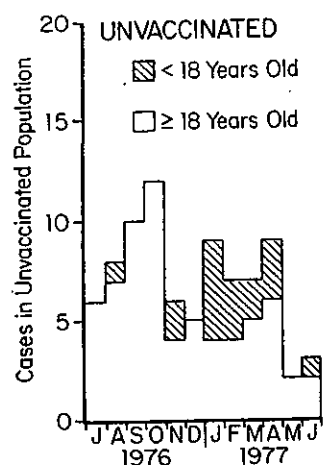


FIGURE 2. Cases of Guillain-Barré syndrome by swine influenza vaccine status and month of onset, Michigan, 1976–1977.

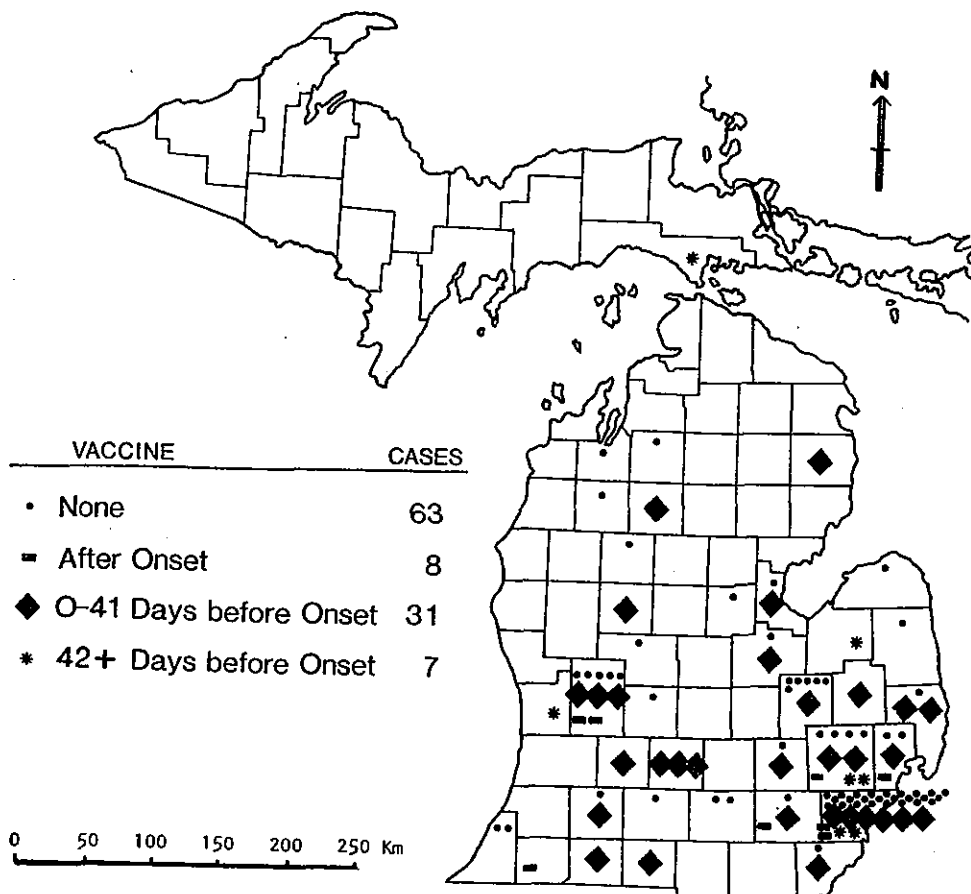


FIGURE 3. Geographical distribution of adults (≥ 18 years old) with Guillain-Barré syndrome in Michigan, July 1976–April 1977.

APPENDIX TABLE

Risk denominators in millions of person-weeks for Michigan population under surveillance, July 1976 through April 1977, by influenza vaccination status, age, and sex

Age (years)	Sex	A Not vaccinated	B Vaccinees before vaccination	C Weeks 1–6 after vaccination	D Weeks 7+ after vaccination
0–17	Males	61.6	0.98	0.31	0.96
	Females	59.3	0.90	0.29	0.88
	Males + females	120.9	1.87	0.60	1.84
18–44	Males	52.8	10.83	3.45	10.67
	Females	52.7	11.42	3.63	11.25
	Males + females	105.6	22.25	7.08	21.92
45–64	Males	22.7	6.56	2.09	6.46
	Females	23.4	7.01	2.23	6.90
	Males + females	46.1	13.56	4.32	13.36
65+	Males	9.3	2.76	0.88	2.72
	Females	12.6	3.59	1.14	3.54
	Males + females	21.9	6.35	2.02	6.26
Subtotal 18+	Males	84.8	20.15	6.41	19.84
	Females	88.7	22.02	7.01	21.69
	Males + females	173.5	42.17	13.42	41.53
Total	Males	146.4	21.12	6.72	20.80
	Females	147.9	22.92	7.29	22.57
	Males + females	294.4	44.04	14.01	43.38

Efficacy of Influenza Vaccine in Nursing Homes

Reduction in Illness and Complications During an Influenza A (H3N2) Epidemic

Peter A. Patriarca, MD, Judith A. Weber, MPH, Robert A. Parker, ScD, William N. Hall, MD, Alan P. Kendal, PhD, Dennis J. Bregman, MS, Lawrence B. Schonberger, MD, PhD.

高齢者施設におけるインフルエンザワクチンの効力. A型インフルエンザ (H3N2) 集団発生期間での病気と合併症の減少

【要約】

ミシガン州で A/H3N2 が集団発生した 1982 年 12 月 10 日から 1983 年 3 月 4 日までに、Genesee 郡の 7 高齢者施設でインフルエンザ様疾患の集団発生が確認された。1018 入所者のうち 272 人 (27%) がインフルエンザ様疾患を発病した。ワクチン接種をうけていない入所者は、接種を受けた入所者よりもインフルエンザ様疾患の発病 (RR=2.6, 95%CI : 1.8—3.6)、発病の結果としての入院 (RR=2.4, 95%CI : 1.2—4.8)、X 線写真で確認された肺炎 (RR=2.9, 95%CI : 1.6—5.3)、死亡 (RR=5.6, 95%CI : 1.2—9.1) が多かった。Genesee 郡の残りの (集団発生が確認されなかった) 8 高齢者施設中 6 施設で行なわれた研究で同様の観察結果がみられ、458 人中 57 人 (12%) が散発的にインフルエンザ様疾患を発病した。これらの所見よりインフルエンザワクチン接種は高齢者や慢性疾患患者におけるインフルエンザウイルス感染や重症化を減少させることが示唆され、高齢者施設や地域 (施設外居住) の人たちに対するワクチンプログラムの重要性が強調された。

【対象と方法】

- ・ ミシガン州ではインフルエンザのサーベイランスは 11 月から 4 月まで日常的業務として行なわれ、学校や病院、開業医より集められた週毎の報告と検査のための標本からなる。
- ・ サーベイランスにより、1982 年 12 月から 1983 年 3 月に、A/H3N2 の集団発生があり、高齢者施設 15 施設中 7 施設で集団発生が認められたため、Genesee 郡が選ばれた。
- ・ この地区ではすべての高齢者施設でワクチン接種プログラムがおこなわれており、医師がワクチン接種を勧めていた。ワクチン株は A/Bangkok/79(H3N2)、A/Brazil/78(H1N1)、B/Singapore/79 であった。
- ・ 研究に参加することを同意した 14 の高齢者施設ではインフルエンザ様疾患に罹患した各入所者の情報を感染管理専門看護師が標準化された形式で記録した。
- ・ 前の秋に各施設のワクチン接種者数、高度または中等度の看護が必要な入所者数を得た。
- ・ 研究期間中の各施設の 1 ヶ月の平均死亡率は 5%以上異なっておらず、0%~6.2%であった。
- ・ 5月と6月にインフルエンザ様疾患に罹患した者の各々の医療記録を調査した (98%が調査できた)。報告されていない患者を確かめるために罹患が報告されていない医療記録を調査した (10%を無作為に選んだ)。その結果、発熱や他の急性疾患の徴候や症状が日常的業務として記録されていなかった一つの高齢者施設 (入所者 71 人) を研究対象から除外した。
- ・ “インフルエンザ様疾患” は、咳、鼻汁、または咽頭痛を伴う 37.8°C以上の発熱と定義し、(A/H3N2 が地域で集団発生した) 1982 年 12 月 10 日から 1983 年 3 月 4 日までのどの 7 日間でも、高齢者施設内で入所者の発病率が最低 10%以上であれば、“集団発生” と定義した。
- ・ 集団発生の“期間” は、インフルエンザ様疾患の発症が 1 例以上認められ、追加の症例の発病がない日が 2 日以上連続しない期間とした。
- ・ 集団発生の期間に認められたインフルエンザ様疾患は全て“集団発生に伴うインフルエンザ様疾患” とし、それ以外は“散発性のインフルエンザ様疾患” とした。
- ・ レントゲン写真上、一つ以上の区域に急性の間質性または肺胞性の炎症浸潤を認めた場合、“肺炎”

を伴っていると判断した。

- ・ “インフルエンザと関連した死亡” は、インフルエンザ様疾患以外に説明のつく二次的な死亡原因のない発生から 2 週間以内の死亡とした。
- ・ ワクチンの効果推定の妥当性は研究期間中全ての入所者がインフルエンザウイルスの暴露を受けるリスクが同じという仮定が成り立つかどうかによって依存するので、集団発生があった 7 高齢者施設の入所者 1,018 人と集団発生がなかった 6 高齢者施設の入所者 458 人を別々に解析した。
- ・ 入所者数などの他の変数を説明するために、各施設を層別に分けて、Mantel-Haenszel カイ二乗法で解析して、ワクチン接種者と非接種者を比較し、インフルエンザ様疾患、入院、肺炎、死亡に対するワクチンの減少効果を評価した。

【結果】

- ・ 13 施設の入所者 1476 人のうち 329 人にインフルエンザ様疾患の発病を認めた (表 1)。329 人のうち 251 人 (76%) は集団発生で、集団発生の期間中に 7 施設で発病し、78 人 (24%) は散発性であった。散発性のうち、21 人は集団発生があった 7 施設で発病、57 人は集団発生がなかった 6 施設で発病した。329 人全員が研究期間の中 1 回しか発病しなかった。
- ・ 疾患の集団発生状況は 13 施設で似ていた。7 つ集団発生は 12 月中旬から 1 月末の間 (地域での発熱性呼吸器疾患のピークの時期と一致) に集団発生が起き、12~23 日間 (中央値 18 日間) 続いた。
- ・ 3 つの集団発生 (A, B, D 施設) の期間に、鼻咽頭のぬぐい液から得られた 5 検体中 4 つから、A/Bangkok/79(H3N2) 様ウイルスが検出され、これらの施設の他の 8 人中 6 人は H3N2 に対する HI 価が 4 倍以上上昇した。
- ・ ワクチン非接種群は接種群に比べて、集団発生の起こった 7 施設中 6 施設で発病率が高く、2 倍以上のインフルエンザ様疾患の発病が認められた ($P<0.0001$) (表 2)。発病率は集団発生がなかった 6 つの施設でも非接種群 (17%) の方が接種群 (11%) より高かった ($P<0.02$)。
- ・ ワクチン非接種群は接種群に比べて集団発生の起こった 7 施設では、入院するものが多く ($P<0.01$)、肺炎になるものが多かった ($P<0.001$)。集団発生がなかった 6 施設でも同様な傾向を見せたが、統計学的に有意差は認められなかった。
- ・ ワクチン非接種群は接種群に比べてインフルエンザ様疾患と関連した死亡が多かったが、集団発生の起こった施設だけではなく (表 2)、集団発生がなかった施設でも多かった。
- ・ 在宅高齢者での推定値と同じように、ワクチン接種により死亡は全体で 79% 減少した。
- ・ インフルエンザ様疾患の発症を予防できなかった場合でも、インフルエンザ様疾患にかかった者の肺炎 (17% vs. 27%, $P<0.05$) や死亡 (5% vs. 14%, $P<0.05$) を減少させた。

場所： 米国ミシガン州

シーズン： 1982 / 83 シーズン

対象： Genesee 郡の高齢者施設の入居者

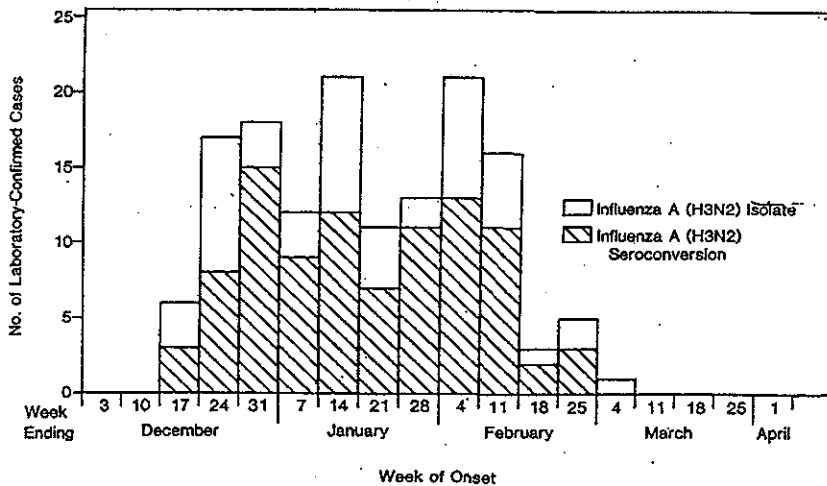
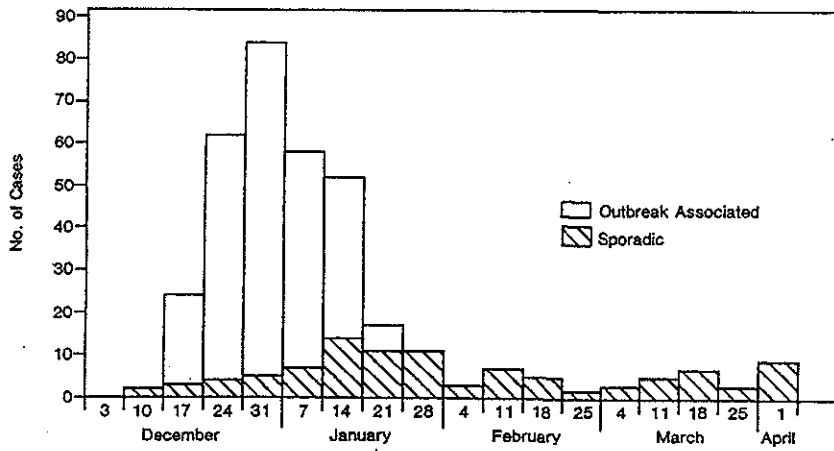
主集団発生株： A / H3N2

研究デザイン： 後ろ向きコホート

ワクチンの有効性： ワクチン非接種者は、接種者に比べ、インフルエンザ様疾患の発病 (RR=2.6, 95% CI: 1.8—3.6)、入院 (RR=2.4, 95% CI: 1.2—4.8)、肺炎 (RR=2.9, 95% CI: 1.6—5.3)、死亡 (RR=5.6, 95% CI: 1.2—9.1) が多かった。

結論： インフルエンザワクチン接種は高齢者におけるインフルエンザウイルス感染の発病や重症化を減少させることが示唆された。

コメント： インフルエンザ様疾患はインフルエンザ以外の病原菌が原因である場合もあり、ワクチンの効果はこの研究では低めに見積もっている。本研究はハイリスク集団にワクチン接種をすれば、インフルエンザ様疾患の発病や合併症が減少することを示した。



Cases of influenza-like illness in nursing homes (Genesee County) (top) and laboratory-proven influenza infections in community (all counties) (bottom) by week of onset, Michigan, November 27, 1982, to April 1, 1983.

Table 1.—Outbreak-Associated and Sporadic Cases of Influenza-like Illness by Level of Required Nursing Care, Genesee County (Michigan) Nursing Homes, December 10, 1982, to March 4, 1983

Nursing Home	No. of Residents	No. (%) of		Skilled Care*			Intermediate Care*		
		Outbreak-Associated Cases	No. (%) of Sporadic Cases	No. of Residents	No. of Cases	% Ill	No. of Residents	No. of Cases	
A†	120	26 (21.7)	4 (3.3)	52	11	21.2	68	19	27.9
B‡	184	35 (19.0)	4 (2.2)	135	22	16.3	49	25	51.0
C§	211	37 (17.5)	6 (2.4)	33	7	21.2	178	36	20.2
D¶	148	21 (14.2)	1 (0.7)	137	0	0.0	11	22	15.0
E	180	43 (23.9)	6 (2.8)	85	37	43.5	95	11	11.6
F	91	21 (23.1)	2 (2.1)	21	2	9.5	70	22	31.0
G	101	61 (60.5)	1 (1.0)	0	0	0.0	101	62	61.5
H	107	2 (1.9)	2 (1.9)	5	0	0.0	102	2	1.9
I	92	10 (10.8)	10 (10.8)	32	5	15.8	60	5	8.3
J	107	16 (15.0)	16 (15.0)	25	12	48.0	82	12	14.6
K	86	13 (15.5)	13 (15.5)	15	3	20.0	71	10	12.3
L	47	2 (4.3)	9 (19.1)	0	0	0.0	47	9	19.1
M	47	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0	0.0	47	2	4.3

*Determined by nursing home administrators, based on standard Medicare and Medicaid criteria.¹²
 †Laboratory-confirmed outbreaks of influenza viruses related to A/Bangkok/1/79 (H3N2).

Table 2.—Cases of Influenza-like Illness (ILI) and Associated Complications in Seven Genesee County (Michigan) Nursing Homes With Outbreaks, December 10, 1982, to March 4, 1983*

Nursing Home	No. (%) of Residents				No. (%) of Complications				
	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	
A	74 (62)	46 (38)	11 (15)	19 (41)	0 (0)	1 (2.2)	1 (1.4)	8 (17.4)	0 (0)
B	135 (73)	52 (28)	2 (2.8)	133 (77)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.2)	0 (0)
C†	85 (40)	128 (60)	8 (9)	31 (25)	2 (2.4)	6 (4.8)	1 (1.2)	8 (4.8)	0 (0)
D	137 (95)	11 (8)	0 (0)	137 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
E	120 (87)	60 (33)	15 (13)	33 (55)	4 (3.3)	13 (21.7)	5 (4.2)	12 (20.0)	1 (0.8)
F	137 (95)	11 (8)	0 (0)	137 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G	52 (51)	49 (49)	24 (46)	28 (57)	8 (15.4)	2 (4.1)	10 (19.2)	6 (12.2)	2 (3.8)

*Results changed only negligibly when the 20 sporadic cases in these homes were excluded from analysis.
 †Four cases excluded since vaccination status could not be determined.
 ‡Significantly higher v vaccinated group; $P < .0001$ (Mantel-Haenszel χ^2 test); risk ratio (RR), 2.6 (95% confidence interval [CI], 1.8-3.6).
 §Significantly higher v vaccinated group; $P < .01$ (Mantel-Haenszel χ^2 test); RR, 2.4 (95% CI, 1.2-4.8).
 ¶Significantly higher v vaccinated group; $P < .001$ (Mantel-Haenszel χ^2 test); RR, 2.9 (95% CI, 1.6-5.3).
 ††Significantly higher v vaccinated group; $P < .001$ (Mantel-Haenszel χ^2 test); RR, 6.6 (95% CI, 1.2-9.1).

Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population

Saah AJ, Rodstein M, La Montagne JR, Blackwelder WC, Gross P, Quinnan G, Kaslow RA.

高齢者施設におけるインフルエンザワクチンと肺炎死亡率

【要約】

インフルエンザワクチンによる関連肺炎死亡率の減少効果は、確定していない。New York City の高齢者施設でインフルエンザ連続3シーズンでの肺炎の発病率と死亡率について後ろ向きコホート研究を行った(1979/80,1980/81,1981/82シーズンの11月1日から4月30日の期間)。入所者約450人(平均年齢84才)の半数が毎年ワクチン接種を受けた。ワクチンの接種、非接種群は類似していた。肺炎の発病率は、どの3シーズンにおいてもワクチンの接種、非接種群間で有意差を認めなかった。しかし、インフルエンザが地域で発生していた1979/80,1980/81シーズンにおける非接種群の肺炎による死亡リスクは、接種群の3倍高率であった(1979/80シーズン:60%vs18%,1981/82シーズン:73%vs25%)。しかし、インフルエンザが施設で流行もなく認められなかった1981/82シーズンは、ワクチンは肺炎関連死亡率に影響を与えなかった。高齢者におけるワクチン接種は、肺炎関連死亡率の減少に効果があった。肺炎による死亡率の概算には、肺炎罹患後60日までの死亡を含めるべきであり、より短期間の経過観察では、ワクチンの効果を過大評価する恐れがある。

【方法】

被験者: 高齢者施設は New York City の 514 床の施設で、重度な脳気質症候群患者が除外された入所者約 450 人が対象。また、ワクチンの接種、非接種群の背景は同様で、平均年齢 84 才であった。

介入: 観察期間は、1979/80,1980/81,1981/82 シーズンの 11 月 1 日から 4 月 30 日の間。ワクチンは施設入所者の約半数がシーズン毎に市販ワクチンを 10 月もしくは 11 月の初旬に接種した。ワクチン抗原は 1979/80 シーズンは、A/Brazil/78(H1N1),A/Texas/77(H3N2),B/Hong Kong/72,1980/81 シーズンは、A/Brazil/78(H1N1),A/Bangkok/79(H3N2),B/Singapore/79 であった。1981/82 年のワクチン抗原は前年と同様で、投与量あたりの抗原量は 2 倍であった。

追跡: 急性期の患者は内科医によって評価され、医療記録は厳重に保管された。この研究期間中の New York City のインフルエンザと肺炎による死亡の割合は Atlanta の CDC の総合監視連絡活動事務所により提供された。

診断基準: 肺炎の診断基準は、(1)胸部レントゲン写真が典型的である、(2)38°C以上の発熱、(3)白血球数 10000/ μ l 以上の 3 条件を満たすものとした。特異的なウイルス診断は、1979/80 シーズン、1980/81 シーズンには試みられなかった。1981/82 シーズンはウイルスの分離、ペア血清の HI 抗体の測定が行なわれた。

データ解析: 連続修正カイ二乗検定と片側 Fisher の正確確率検定がワクチンの接種、非接種群の解析に使用された。生存者のデータは生存率の積極限推定量を使用し、ワクチン接種、非接種群の生存曲線間の差の解析には Wilcoxon 検定を行なった。生存率の違いがワクチン接種の条件以外の被験者の特性によるものであるかについては、Cox 比例ハザードモデルを使用した回帰分析を行なった。

【結果】

1) ワクチン接種、非接種群では、女性の平均年齢は男性のそれより 1.5 から 4.2 才高く、女性が 4 対 1 で男性を上回った(表 1)。様々な背景因子としての疾患頻度はワクチン接種、非接種群でほぼ同等かワクチンの接種群で多かった。(表 2)

2) 1979/80 シーズンの流行株は、B/Singapore/79 で、1980/81 シーズンは A/Bangkok/79 主体であった。この両シーズンで、New York City のインフルエンザと肺炎による死亡率が増加した。これに対し、1981/82 シーズンは、米国及び New York City でのインフルエンザの流行はほとんど認められなかつ

た。

- 3) 3シーズン(11月から4月)中の79人の入所者(ワクチン接種者:32人,非ワクチン接種者:47人)が肺炎に罹患した。各群の肺炎患者の53%は診断基準に合致していた(図1)。
- 4) 予防接種によるごく軽度の防御効果が認められたが,厳密および非厳密な診断をふくめた肺炎患者の発症率に有意な差が認められなかった(表3)。
- 5) 肺炎罹患後60日以内の致命率は,1979/80シーズン($P=.03$),1980/81シーズン($P=.03$)でワクチン接種,非接種群間で有意差を認めた(表4)。
- 6) 肺炎後の生存曲線の解析から New York City でのインフルエンザ流行時には,ワクチンが生存率に有意に相関している事が示唆されたが,インフルエンザが高齢者施設で流行しなかった 1981/82 シーズンには,この現象は認めなかった(図2)。
- 7) 図2では肺炎による生存率が特にワクチン非接種群では,最初の45日間で急速に変化した。リスク比から見るとインフルエンザが存在する場合は,ワクチン非接種者の肺炎診断後60日以内の致命率の増加が3倍高いことを示唆している。
- 8) すべての病因からの死亡率をワクチン接種状態により分析した場合(図3),1979/80シーズンでワクチン接種,非接種間に有意差($P=.001$)が認められ,1980/81シーズンでは, $P=.07$ と小さな有意差を認めたが,1981/82シーズンでは $P=.59$ とほとんど有意差が認められなかった。肺炎による死亡がこれらの解析から除外された場合でも 1979/80 シーズンは $P=.02$ と有意差は存在したが,1980/81 シーズンでは $P=.22$ と有意差がより小さくなった。

【考察】

- 1) 肺炎の発症率はワクチン接種群と非接種群で大きく違わなかったが,インフルエンザウイルスが地域に流行している場合は,高齢者施設の入所者でのワクチン接種,非接種群間の肺炎関連致命率に有意差があった。インフルエンザウイルスが地域流行しないシーズンでは,本質的な有意差は消失した。
- 2) 本論文の結果は,ワクチン接種群の自己選択による強い影響をすべては除外できなかったが,重篤な肺炎になりえる既知の頻度の多い危険因子による影響はないと考えられた。しかし,1979/80と1980/81年シーズンのインフルエンザの病因的な診断を示す証拠が間接的であり,また予防接種が無作為に割り付けられているため,その結果は慎重に解釈しなければならない。
- 3) 予防接種がインフルエンザを予防するよりむしろ延命効果があるのなら,肺炎罹患後の比較的短期間の観察による結果は単に予防効果を過大評価しがちである。インフルエンザワクチンの高齢者に対する効果判定は,肺炎罹患後の45から60日の観察が望ましい。

研究場所: 米国, New York City

シーズンと主流株: 1979/80 シーズンは B/Singapore/79, 1980/81 シーズンは A/Bangkok/79, 1981/82 シーズンは流行なし。

対象: 514床の高齢者施設の入所者約450人

研究デザイン: インフルエンザワクチンの肺炎関連死亡率の減少効果についての後ろ向きコホート研究
ワクチンの有効性: 高齢者施設の入所者でのワクチン接種は肺炎の発症率に影響を及ぼさなかったが,肺炎関連致命率の減少に効果が有意に認められた。

コメント: インフルエンザ感染の特異的なウイルス診断がなされていないため,インフルエンザワクチンの肺炎発症に関わる影響の解釈が困難である。

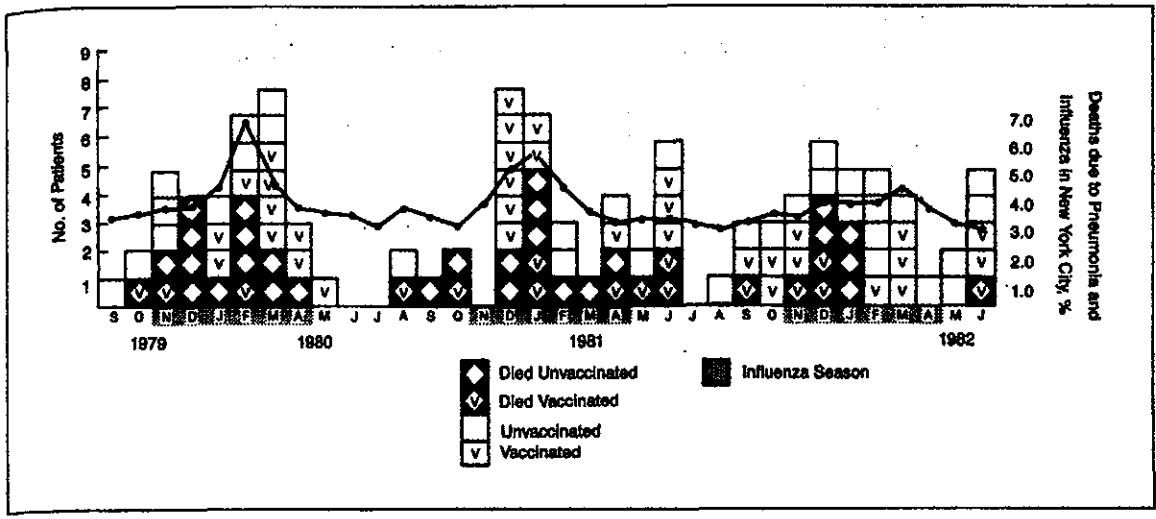


Fig 1.—Cases of pneumonia by month of occurrence, September 1979 to June 1983, and percent of deaths due to pneumonia and influenza, New York City.

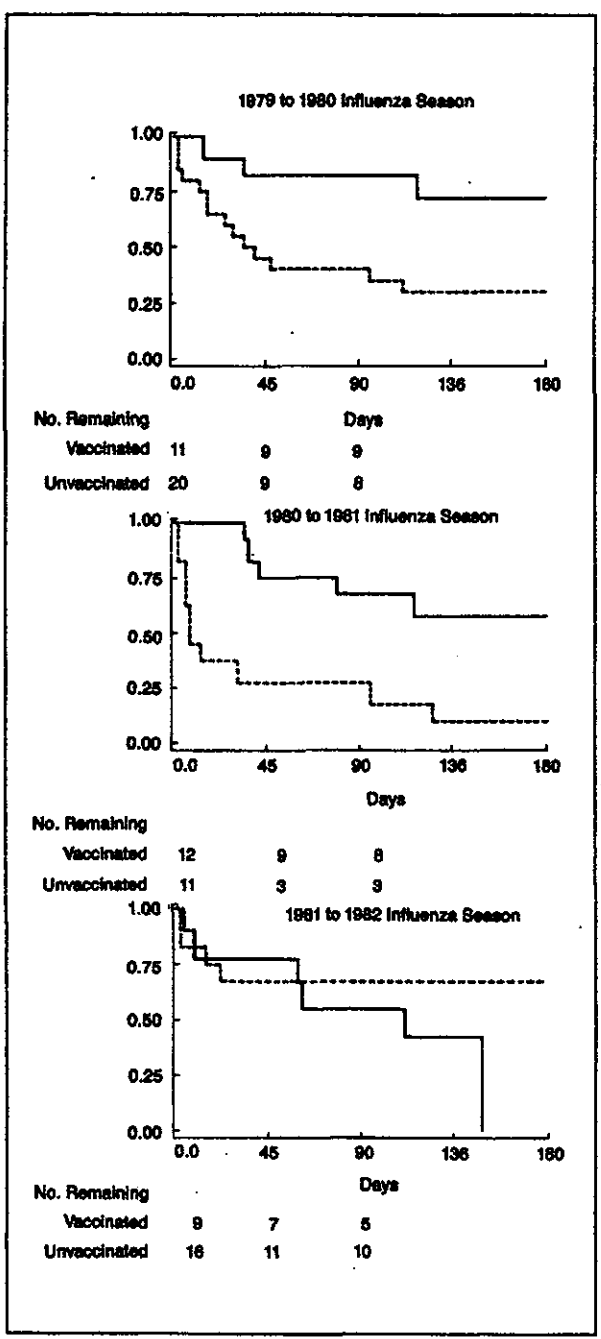


Fig 2.—Cumulative proportion surviving after pneumonia in each of three influenza seasons. Top, $P = .02$; center, $P = .001$; and bottom, $P = .50$. Solid line indicates vaccinated; dashed line, unvaccinated.

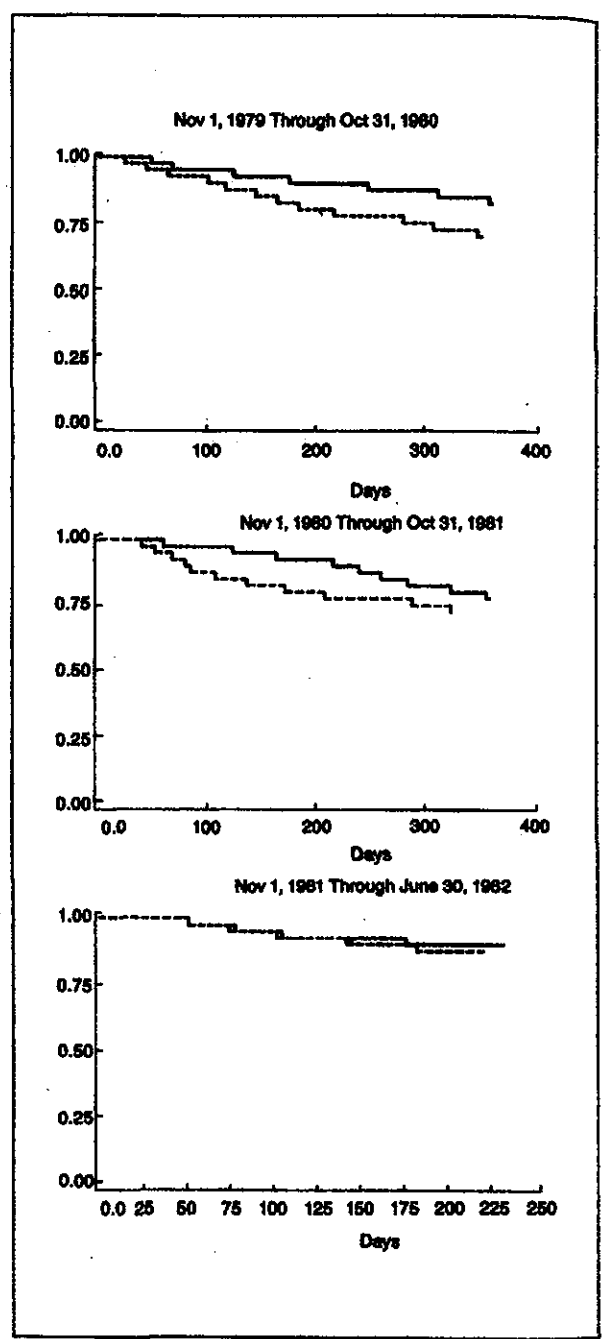


Fig 3.—Cumulative proportion surviving all causes of death in each of three influenza seasons. Top, $P = .001$; center, $P = .07$; and bottom, $P = .59$. Solid line indicates vaccinated; dashed line, unvaccinated.

Table 1.—Number and Mean Age of Nursing Home Residents by Sex and Vaccination Status, 1979 to 1982

	Vaccinated	Not Vaccinated
1979-1980		
Men	43 (83.8)*	54 (81.6)
Women	176 (85.9)	180 (85.6)
1980-1981		
Men	45 (81.4)	33 (83.4)
Women	199 (85.6)	161 (84.9)
1981-1982		
Men	50 (82.9)	37 (84.8)
Women	175 (85.8)	189 (86.4)

*Numbers in parentheses indicate mean age.

Table 2.—Underlying Conditions in a Random Sample of Nursing Home Residents, 1979 to 1982

	Vaccinated	Not Vaccinated
Patients, No.	47	36
Parkinson's disease	5	3
Malignancy	2	0
Cerebrovascular disease	13	6
Seizure	0	2
Diabetes	8	4
Congestive heart failure	25	19
Digitalis	16	11
Diuretic	23	21
Arrhythmia	1	3
Azotemia (creatinine ≥ 2 mg/dL [177 μ mol/L])	3	1
Chronic obstructive pulmonary disease	3	1
Atherosclerotic heart disease	33	24
Chest roentgenogram taken within 2 mo before vaccination program	13	10

Table 3.—Attack Rate of Pneumonia in Nursing Home Residents by Sex and Vaccination Status, 1979 to 1982

	Vaccinated	Not Vaccinated
1979-1980		
Men	2/43 (0.05)*	10/54 (0.19)
Women	9/176 (0.05)	16/180 (0.09)
1980-1981		
Men	5/45 (0.11)	4/33 (0.12)
Women	7/199 (0.04)	7/161 (0.04)
1981-1982		
Men	3/50 (0.06)	3/37 (0.08)
Women	9/175 (0.05)	12/189 (0.07)

*Numbers in parentheses indicate attack rates.

Table 4.—Case-Fatality Ratio and Risk Ratio of Death Within 30 and 60 Days After Onset of Pneumonia in Nursing Home Residents, 1979 to 1982

Days from onset of pneumonia	Vaccinated		Not Vaccinated		Risk Ratio	
	30	60	30	60	30	60
1979-1980	1/11	2/11	9/20	12/20*	4.9	3.8
1980-1981	0/12	3/12	8/11	8/11*	∞	2.8
1981-1982	2/8	3/9	5/16	5/16	1.4	0.9

*Significantly different from ratio in vaccinated group ($P = .03$).

Evaluation of the efficacy of split-product trivalent A(H1N1), A(H3N2), and B influenza vaccines: protective efficacy.

Ochiai H, Shibata M, Kamimura K, Niwayama S

Split 三価 A(H1N1), A(H3N2), and B インフルエンザワクチンの有効性の評価：予防効果

【要約】

1,995 人の小学生 (1,464 人の接種者と 531 人の非接種者) について 1980~1984 年に、Tween-ether split 三価 A/H1N1, A/H3N2, および B 型インフルエンザワクチンの予防効果を、確定された感染を比較することによって評価した。研究期間中に抗原性の異なるインフルエンザウイルスによる流行があった。すなわち、A/H1N1 による流行が 1981 年と 1984 年、B 型が 1982 年、A/H3N2 型が 1983 年であり、同時に抗原 drift によって変異した株が頻繁に検出された。これらの流行において、61%~87% の小学生が呼吸器疾患を訴え、そのうち 18%~48% が seroconversion によって確定されたインフルエンザであった。これらの 4 流行を通して、ワクチン接種者中の感染確定者の割合 (7.8%~33.8%) は非接種者 (35.4%~51.6%) より 6.5%~34.8% 低く、ワクチンが有効であることを示した ($\chi^2=76.34$, $p<0.001$)。しかし、ある学校では 1984 年に、おそらく強い抗原 drift によって、この有効性はみられなかった。さまざまな症状の発生や有熱期間、欠席日数のデータから、ワクチン接種者の臨床症状は非接種者より軽症であったと考えられた。ワクチン株に対する血清 HI 価を測定したところ、感染確定者の割合を 50% 以下に低下させるレベルは 1:64 であったが、それは 1984 年には 1:256 に上昇し、大幅に抗原 drift 株が分離されたことに反映されていた。

【目的】

日本では学校での伝播防止のために全粒子ワクチンを 1962 年から接種し、1972 年には split ワクチンに変更、1977 年には全学校で義務化した。しかし、他の呼吸器疾患との混在などから、ワクチンの有効性に対する疑念が絶えない。そこで、実地での有効性評価を行った。

【方法】

対象者は新潟県の小学生 (7~12 歳)。観察期間は 1980/81~1983/84 シーズン。養護教諭を通して質問票により冬季の呼吸器症状に関する情報を収集した。ワクチンは上記三価 split ワクチン。対象者の血清は接種前 (10 月)、2 回目接種 4 週間後 (12 月)、流行 4 週間後 (3~4 月) に採取した。発症者が 50% 以下となる血清 HI 価を予防レベルの HI 価とした。発症者の咽頭ぬぐい液からウイルス分離を行った。

【結果】

Table 1. 研究期間中のインフルエンザ流行状況 (いずれも中規模の流行)。主流行株は 1981 年と 84 年が A/H1N1、82 年 B、83 年 A/H3N2。

Table 2. 対象地域で分離されたウイルス (Niig. 株) とワクチン株 (太字) との抗原類似性。81 年は 70% の分離株がワクチン株とほぼ合致した (2 倍程度の差)。84 年は 69% がワクチン株と強く異なった (4~8 倍程度の差)。82 年は分離株の 70% がワクチンと関連した株であった。83 年は分離株の 10% のみワクチンと合致し、35% は強く異なった。

Table 3. ワクチン接種別に、流行前に示した HI 価の人数を分母とし、4 倍以上の HI 価上昇を示した者 (感染確定者) の数を分子に示した。接種者では流行前の HI 価が非接種者より高い水準に分布し、予防レベルの HI 価 (1:64) に達した者はいずれの年でも有意に多かった。全体としてワクチン接種者中の感染確定者の割合 (7.8%~33.8%) は非接種者中のその割合 (35.4%~

51.6%) よりいずれの年でも低く、差は有意であった。特に、接種率の最も低かった学校では、非接種者からの感染者が多いためにその差が顕著であった。予防レベルの HI 価は 1:64 であったが、84 年にはワクチン株からの抗原 drift が強かったために、1:256 であった。

Table 4. 学校 H ではワクチン株類似株が分離され、学校 K ではワクチン株から強く抗原 drift した株が分離された。学校 H では接種者および非接種者からのワクチン株への seroconversion で確定した感染者は 7.3%と 30.0%であったが、学校 K では 49.5%と 56.3%であり、分離株への seroconversion での確定感染者は 52.6%と 56.3%であった。学校 K ではワクチン株に対する感染予防 HI 価レベルは 1:256 であったが、分離株に対する予防レベルは 1:64 であった。

Table 5. ワクチン接種状況別の 37°C以上の急性発熱性呼吸器疾患発症者およびインフルエンザ確定診断者の割合を示した。1982 年の流行でのみ有意差をみとめた。発症者は 60.5%~86.5%であったが、HI 価上昇によるインフルエンザ確定診断者は 18.4%~47.9%にすぎなかった。

Figure 1. 1981 年と 84 年の A/H1N1 流行時の症状出現割合の比較。有意差はなかったが、喉頭痛と頭痛以外は接種者の方が少なかった。

Table 6. 同様に発熱日数と欠席日数の比較。有意ではないが接種者の方が少なかった。

【考察】

本研究では血清 HI 価上昇によるインフルエンザ感染確定を指標としてワクチンの有効性を評価した。全体としてこれらの 4 流行を通して、ワクチン接種者中のインフルエンザ感染確定者の割合 (7.8%~33.8%) は非接種者 (35.4%~51.6%) より 6.5%~34.8%低く、ワクチンが有効であることを示した ($\chi^2=76.34$, $p<0.001$)。ただし、ワクチン接種によって流行前に血清 HI 価が上昇しているときには、感染を起こしてもさらに 4 倍以上上昇することがむずかしい。したがって、ワクチン接種群で感染確定者を過小評価することとなり、ワクチンの有効性を過大評価しているおそれがある。この点を検証するために、核蛋白に対する補体結合性抗体の測定が有用である。

感染確定者の割合が 50%以下となるような、流行前の HI 価を予防レベルと考えると、その HI 価は 3 シーズンでは 1:64 であったが、1984 年には 1:256 に上昇した。これは、1984 年の流行株が強い drift を生じていたことによると考えられた。言葉を換えると、1:256 という高い HI 価を示す人は、流行株に対する特異的抗体を持っていないが、感染に対する抵抗性があるという指摘に合致すると思われる。また、学校 K での流行のように、ワクチン接種によっても流行株に対する HI 価が上昇しなかった場合には、流行防止効果がみられなかった。したがって、ワクチンの有効性はワクチン株と流行株の類似性に依存すると思われる。

場所：日本・新潟県 実施時期：1980/81~83/84 シーズン

ワクチン株：A/Kumamoto/37/79(H1N1)、A/Niigata/102/81(H3N2)、B/Singapore/222/79

流行株：81 年は 70%がほぼ合致。82 年は 70%が関連。83 年は 10%のみ合致。84 年は 69%が異なった。

対象者：小学生 (7~12 歳)

研究デザイン：観察的追跡研究 Outcome 指標：ワクチン接種前、接種後、流行後の血清 HI 価測定による血清 HI 価上昇。急性発熱性呼吸器疾患の発症および欠席。

主要結果：ワクチン株と流行株の抗原性が類似した場合には、ワクチン接種は HI 価上昇によって確定される感染や、呼吸器疾患の発症などの予防に有効である。

コメント：過去の接種制度に基づいた研究であるが、対象者の血清 HI 価の測定などが綿密に行われた精度の高い研究と考えられる。

Table 1. Number of isolates with defined antigenic drift^{a)} and characteristics of influenza epidemics in Niigata Prefecture, Japan, from 1981 to 1984

Year	Virus type or subtype	No. of isolates	No. (%) of isolates with defined antigenic drift	Characteristics of influenza epidemics		
				Predominantly caused by	Estimated duration (weeks)	No. of reported patients
1981	A(H1N1)	60	5 (8.3)	A(H1N1)	7	43,511
	B	3				
	A(H3N2)	0				
1982	B	61	18 (29.5)	B	7	33,154
	A(H3N2)	1				
	A(H1N1)	0				
1983	A(H3N2)	106	37 (34.9)	A(H3N2)	6	34,911
	A(H1N1)	0				
	B	0				
1984	A(H1N1)	16	11 (68.8)	A(H1N1)	5	38,840
	A(H3N2)	0				
	B	0				

^{a)} Defined as the antigenic drift strain that was inhibited by $\leq 1:256$ dilution of the antiserum having an HAI titer of 1,024 against the homologous vaccine strain.

Table 2.

b) A(H3N2) epidemic of 1983

Antigen	Antiserum						
	Bang./1/79	Niig./102/81	Phil./2/82	Niig./1/83	Niig./2/83	Niig./37/83	Niig./55/83
Bang./1/79	1,024	128	1,024	256	1,024	512	1,024
Niig./102/81	128	1,024	512	512	512	1,024	128
Phil./2/82	128	128	1,024	256	512	256	128
Niig./1/83	128	512	512	1,024	256	1,024	32
Niig./2/83	256	64	1,024	256	1,024	512	128
Niig./37/83	64	128	256	256	128	1,024	64
Niig./55/83	1,024	128	1,024	256	512	1,024	1,024

c) B epidemic of 1982

Antigen	Antiserum						
	Gifu/2/73	Kana./3/76	Sing./222/79	Niig./2/81	Niig./1/82	Niig./29/82	
Gifu/2/73	1,024	128	32	32	32	32	
Kana./3/76	256	1,024	128	256	256	128	
Sing./222/79	128	128	1,024	512	128	128	
Niig./2/81	64	128	256	1,024	64	64	
Niig./1/82	32	256	512	256	1,024	512	
Niig./29/82	32	64	128	128	256	1,024	

The titer of the HAI antiserum against the homologous antigen was adjusted to 1,024. The vaccine strain is indicated in bold letters.

Abbreviations used are: Bang., Bangkok; Kana., Kanagawa; Kuma., Kumamoto; Niig., Niigata; Phil., Philippine; Sing., Singapore.

Table 2. Antigenic difference between vaccine strain and the representative isolates determined by the cross HAI test
a) A(H1N1) epidemics of 1981 and 1984

Antigen	Antiserum									
	FM/ 1/47	USSR/ 92/77	Kuma./ 37/79	Niig./ 5/81	Niig./ 23/81	Dune./ 6/83	Bang./ 10/83	Niig./ 1/84	Niig./ 3/84	Niig./ 6/84
FM/1/47	1,024	512	512	512	512	32	512	<32	512	512
USSR/92/77	64	1,024	512	512	256	32	256	<32	128	256
Kuma./37/79	32	512	1,024	512	512	128	256	32	256	512
Niig./5/81	32	128	128	1,024	512	64	512	64	128	256
Niig./23/81	32	256	512	1,024	1,024	128	512	64	256	512
Dune./6/83	<32	128	128	256	128	1,024	256	512	256	128
Bang./10/83	32	256	256	512	512	128	1,024	128	1,024	512
Niig./1/84	<32	128	128	256	256	1,024	512	1,024	256	256
Niig./3/84	32	256	256	512	512	128	256	64	1,024	512
Niig./6/84	32	256	512	512	256	128	1,024	64	256	1,024

Table 3. Comparison of the incidence of confirmed infection and prevalence of the protective level of HAI antibody between the vaccinees and nonvaccinees

Year	Group	No. of subjects	Incidence of infection ^{a)}						Total (%)	No. (%) with protective antibody level ^{b)}
			<32	32	64	128	256	512		
1981	Vaccinee	85	0/0	1/1	5/8	10/19	2/31	0/19	0/7	84 (98.8)
	Nonvaccinee	31	3/5	3/3	2/5	4/7	0/9	0/2	0/0	23 (74.2)
1982	Vaccinee	467	5/5	9/10	45/76	50/133	22/167	4/60	0/16	452 (96.8)
	Nonvaccinee	158	13/18	13/22	20/43	10/46	0/23	0/4	0/2	118 (74.7)
1983	Vaccinee	435	0/0	3/4	9/25	16/94	6/140	0/92	0/80	431 (99.1)
	Nonvaccinee	129	17/24	12/14	18/37	8/36	0/13	0/5	0/0	91 (70.5)
1984	Vaccinee	477	0/0	5/6	22/26	51/72	66/173	16/153	1/47	373 (78.2)
	Nonvaccinee	213	6/7	26/34	30/47	34/56	13/52	1/14	0/3	69 (32.4)

^{a)} Incidence of infection is given as the number of subjects with \geq fourfold rise in antibody titer after the epidemic/the number with the indicated antibody titer before the epidemic, when the HAI antibody level was assayed with the vaccine strain.

^{b)} The protective level of HAI antibody is defined as the level giving \leq 50% incidence of infection in the total group (HAI titer of 64 in 1981-83 and 256 in 1984).

Table 4. Comparison of the efficacy of the vaccine between schools H and K during the A(H1N1) epidemic in 1984

Strain used for HAI test	Group	No. of subjects	Incidence of infection ^{a)}					No. (%) with protective antibody level ^{b)}	
			≤32	64	128	256	512	≥1,024	Total (%)
—School H— A/Kuma. ^{c)}	Vaccinee	124	1/2	1/3	2/9	3/35	2/59	0/16	(7.3)
	Nonvaccinee	73	9/16	5/17	5/14	3/20	0/5	0/1	(30.1)
—School K— A/Kuma. ^{c)}	Vaccinee	249	4/4	18/20	41/53	48/98	11/59	1/15	(49.4)
	Nonvaccinee	16	1/1	3/3	3/6	2/5	0/0	0/1	(56.3)
	Vaccinee	249	93/134	29/75	9/35	0/5	0/0	0/0	(52.6)
	Nonvaccinee	16	7/10	2/4	0/2	0/0	0/0	0/0	(56.3)

^{a)} Incidence of infection is defined in footnote^{e)} to Table 3.

^{b)} The protective level of HAI antibody is defined in footnote^{b)} to Table 3 (HAI titer 64 in school H, and 256 and 64, when the sera were assayed with A/Kuma. and A/Dune., respectively, in school K).

^{c)} A/Kuma., A/Kumamoto/37/79 (a vaccine strain). A/Dune. = A/Dunedin/6/83 (antigenically identical to an isolate from school K and with defined antigenic drift as described in footnote to Table 1).

Table 6. Comparison of duration of fever and the number of days of absence from class between the vaccinees and nonvaccinees in the A(H1N1) epidemics

Year	Group	No. of students reporting	Duration of fever (days)					No. of days of absence from class								Mean ^{e)}			
			0	1	2	3	4	5	6	7	8								
1981	Vaccinee	16	3	5	3	4	0	1	2.2	2	2	6	3	2	0	1	0	0	2.6
	Nonvaccinee	10	0	1	4	1	3	1	2.9	1	1	2	2	2	1	0	0	1	3.6
1984	Vaccinee	132	28	72	18	8	5	1	1.5	41	29	30	16	13	2	1	0	0	2.3
	Nonvaccinee	79	36	9	13	15	4	2	2.5	27	17	12	9	10	1	0	2	1	2.6

All the reporting students had influenza confirmed by seroconversions.

^{e)} The mean is calculated with the exclusion of the students without fever or who were not absent from class.

Table 5. Incidence of reported respiratory illnesses and confirmed influenza

Year	Group	No. (%) of subjects reporting	No. (%) with respiratory illnesses		
			Confirmed influenza	Other respiratory	
1981	Vaccinee	76/85 (89.4)	65 (85.5)	16 (24.6) ^{a)}	49 (75.4) ^{a)}
	Nonvaccinee	28/31 (90.3)	25 (89.3)	10 (40.0)	15 (60.0)
	Total	104/116 (89.7)	90 (86.5)	26 (28.9)	64 (71.1)
1982	Vaccinee	443/467 (94.9)	294 (66.4)	119 (40.5)	175 (59.5)
	Nonvaccinee	147/158 (93.0)	113 (76.9)	48 (42.5)	65 (57.5)
	Total	590/625 (94.4)	407 (69.0)	167 (41.0)	240 (59.0)
1983	Vaccinee	422/435 (97.0)	248 (58.8)	29 (11.7)	219 (88.3)
	Nonvaccinee	100/129 (77.5)	68 (68.0)	29 (42.6)	39 (57.4)
	Total	522/564 (92.6)	316 (60.5)	58 (18.4)	258 (81.6)
1984	Vaccinee	471/477 (98.7)	348 (73.8)	150 (43.1)	198 (56.9)
	Nonvaccinee	208/213 (97.7)	153 (73.6)	90 (58.8)	63 (41.2)
	Total	679/690 (98.4)	501 (73.8)	240 (47.9)	261 (52.1)

^{a)} Percentage in parentheses indicates the ratio, in percent to the subjects who have reported respiratory illnesses.

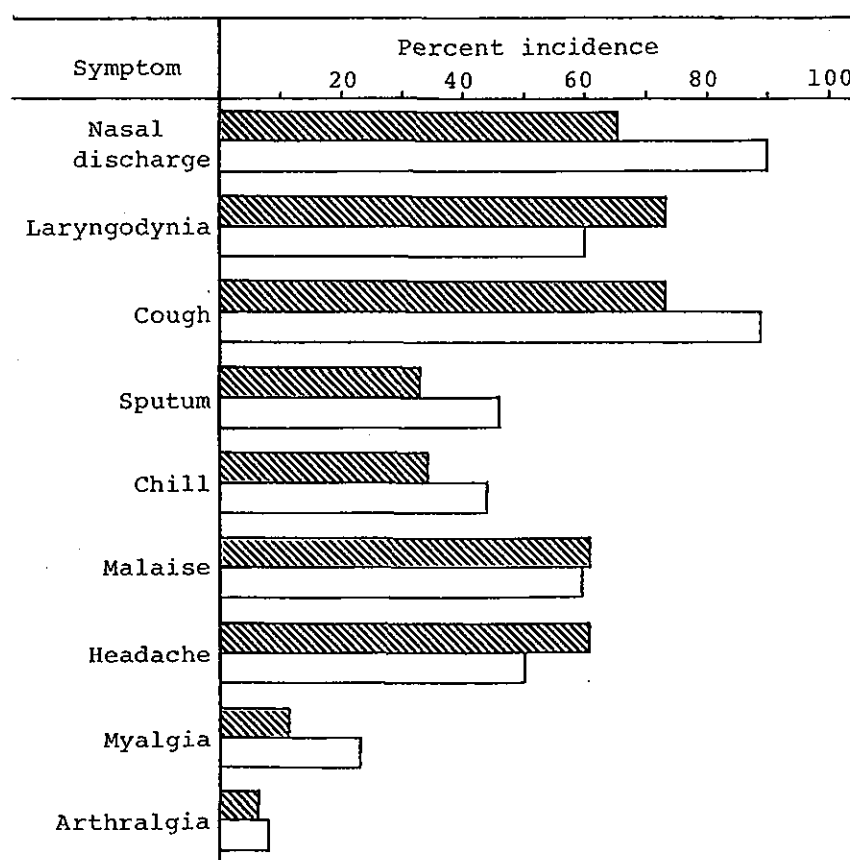


Fig. 1. Comparison of the incidence of clinical symptoms of influenza between the vaccinees and nonvaccinees in the A(H1N1) epidemics of 1981 and 1984. The numbers of reporting students were 26 (16 vaccinees and 10 nonvaccinees) in 1981 and 206 (132 vaccinees and 74 nonvaccinees) in 1984. All the reporting students had influenza confirmed by seroconversion. ▨ and □ represent the mean incidence in the two epidemics in the vaccinees and nonvaccinees, respectively.