

Vaccine.1986; 4:38-44.

Influenza in the elderly:

Report of an outbreak and review of vaccine effectiveness reports

Marc A. Strassburg, Sander Greenland, Frank J. Sorvillo, Loren Lieb, and Laurel A. Habel

高齢者におけるインフルエンザ集団発生の報告とワクチンの有効性に対する報告のレビュー

【要約】

高齢者施設における A 型インフルエンザの集団発生を報告し、同時に高齢者に対するワクチンの有効性に対する他の報告をレビューした。1983 年の 2 月から 3 月の間に、ロサンゼルスの高齢者施設にてインフルエンザの集団発生が起きた。87 人の入所者のうち 46 人 (53%) がインフルエンザ様疾患を発病した。発病率はワクチン接種者と非接種者で (52% vs. 58%) で類似しており、ワクチンの有効性は 10% と推定された。2 年連続の接種者もワクチンの有効性は同じであった。7 人 (8.1%) が死亡し、死亡率は非接種群 (15.8%) が接種群 (6.2%) よりも高かった。本研究や他のフィールドで行ったインフルエンザワクチンの研究は精度やパワーの限界があるので、さまざまな研究の統計学的要約を作成した。施設入所高齢者の研究を要約するとワクチンは死亡を平均 74% 減少し、インフルエンザ様疾患の発病を平均 33% 予防した。一般高齢者 (施設外居住) の研究では 47% の死亡の減少と 5% の発病防止効果を認めた。このような要約の明白な限界にもかかわらず、ワクチンは施設入所高齢者に明らかな予防効果があると結論づけることは合理的だろう。一方、一般高齢者 (施設外居住) に対するワクチンの有効性はそれほど顕著ではなく、さらなる研究が必要であろう。

【はじめに】

- ・ インフルエンザは高齢者や慢性的に体調の悪い人のインフルエンザ様疾患の発病や死亡の大きな原因となる。地域に広がるインフルエンザの流行はしばしば全死亡の増加や肺炎やインフルエンザによる死亡の増加を伴う。

【対象と方法】

- ・ ロサンゼルス郡の公共医療課は高齢者施設の職員から 2 月中旬に彼らの施設でインフルエンザ様疾患の集団発生が起こったとの報告をうけた。
- ・ 研究の対象となった高齢者施設は 87 人の長期療養者があり、殆どが痴呆の診断を受けていた。平均年齢は 79 歳 (59~94 歳) で、81% が女性であった。
- ・ 87 人中 65 人 (75%) は A/Bangkok/79(H3N2), A/Brazil/78(H1N1), B/Singapore/79 の三価ワクチンを 1982 年 11 月に接種され、うち 47 人 (72%) は同じ株の接種を前年にも受けていた。
- ・ ワクチン接種群と非接種群の間には、年齢、性、基礎疾患に違いはなかった。その施設ではアマンタジンは、予防や治療には使用されていなかった。
- ・ 全部の患者の診療記録を調査した。1983 年の 2 月から 3 月までの間に、呼吸器症状を伴う 38.3°C 以上 (直腸) の発熱、または (尿路感染などの) はっきりした原因がわからない発熱 (38.3°C 以上) だけの入所者をインフルエンザ様疾患の患者とした。
- ・ 9 人の急性期の入所者からウイルス分離のために咽頭ぬぐい液を採取し、急性期と回復期のペア血清を発病した 13 人から採取し、補体結合 (CF) 検査をすべての血清において A 型インフルエンザ、B 型インフルエンザ、Q 熱、オウム病、アデノウイルス、肺炎マイクロプラズマ、RS ウイルスで行なった。

【結果】

- ・ 流行の期間、87 人中 46 人 (53%) がインフルエンザ様疾患を発病した。施設での流行曲線を表 1 に示す。
- ・ インフルエンザ様疾患を発病した者と発病しなかった者の平均年齢は 79 歳であった。基礎疾患も 2 群で類似しており、発病率で性差の違いはなかった (男性 50%、女性 54%)。

- ・ 採取した咽頭ぬぐい液9検体中1検体から A/Bangkok/79 (H3N2) ウイルスが分離され、13 例中 11 例の血清は A 型インフルエンザに対して 4 倍以上の抗体価の上昇を認めた。
- ・ インフルエンザ様疾患を発病した者の診療記録に記載された主な症状は熱 (100%)、咳 (48%) で、5 人 (11%) が肺炎と診断され、7 人 (致死率 15%) は発病後劇的に状態が悪化して死亡し、インフルエンザによる死亡と考えられた。7 人は発病後平均 10.5 日 (4~30 日) で死亡。
- ・ 表 1 にワクチン接種群と非接種群での発病率の比較を示す。1982 年に接種を受けた 65 人 (1981 年に予防接種を受けた 47 人を含む) におけるワクチンの有効性は、発病に対しては 9.7% (95%信頼区間: 0~42%)、死亡に対しては 61% (95%信頼区間: 0~90%) であった。1981 年と 82 年の 2 年連続して接種を受けた入所者も有効性は同じであった。

【ワクチンの有効性についての報告のレビュー】

- ・ インフルエンザワクチンの予防効果に関する野外研究の大部分はインフルエンザを発病しても重篤な結果をもたらさない健康な若い人々で行なわれていた。これらの研究はワクチンの有効性を高く評価し、70~90%としている。
- ・ しかし、これらの結果を、高齢者や慢性疾患患者に当てはめる場合、免疫能や暴露の程度が異なるので慎重に行なわなければならない。
- ・ 高齢者のワクチンに対する抗体反応は幾何学平均で 4 倍と、個人差はあるが一般に良好である。
- ・ 高齢者に対するワクチンの有効性の報告は一様ではない。表 2a と 2b にそれらの研究の要約を調査年順に示す、ここで示した研究は全て観察研究である。表に示した研究は吟味し、発病率と死亡率は接種群と非接種群のものに再構成し、信頼区間が計算されていないものは計算した。
- ・ 本研究を含む 12 研究では死亡率が備えてあり、23 組のワクチン接種群と非接種群が比較可能であった。5 組は対象者数が少なく、信頼できないが、18 組中 14 組でワクチンの有効性は 50%を超えていた。全組で信頼区間は広く、18 組中 15 組で下限が 0 に届くか、0 を含んでいた。
- ・ 本研究を含む 16 研究でワクチンの発病防止効果が示してあり、30 組のワクチン接種群と非接種群の比較が可能であった。30 組のうちわずか 8 組が 50%を超える有効性を示した。大部分が広い信頼区間を示し、12 組は下限が 0 に届くか、0 を含んでいた。わずか 3 組だけが下限が 50%を超えており、3 組中 2 組は 2 年連続のワクチン接種群と非接種群との比較である。
- ・ 施設入所高齢者と一般高齢者 (施設外居住) についてもワクチンの有効性をまとめた (表 3)。施設入所高齢者のワクチンの発病防止効果は平均 33% (95%CI: 5-48)、死亡防止効果は平均 74% (95%CI: 61-83) であった。一般高齢者 (施設外居住) に対する発病防止効果は 5% (95%CI: 6-14)、死亡防止効果は 47% (95%CI: 5-70) であった。

①研究

場所: 米国・ロサンゼルス

シーズン: 1983 年 2 月から 3 月

対象: 施設入所高齢者

主流行株: A/Bangkok/79 (H3N2)

研究デザイン: 後ろ向きコホート

(その他: ほかの研究のレビュー)

ワクチンの有効性: インフルエンザ様疾患の罹患率はワクチン接種者と非接種者 (52% vs. 58%) で類似しており、ワクチンの有効性は 10%と推定された。

死亡率は非予防接種群 (15.8%) が予防接種群 (6.2%) よりも高かった。

②他の研究のレビュー

施設入所高齢者ではワクチンは死亡を平均 74%、発病を平均 33%予防、一般高齢者 (施設外居住) では死亡を 47%、発病を 5%予防した。施設入所高齢者では明らかな予防効果があるといえるが、一般高齢者 (施設外居住) に対する有効性はそれほど顕著ではなく、さらなる研究が必要であろう。

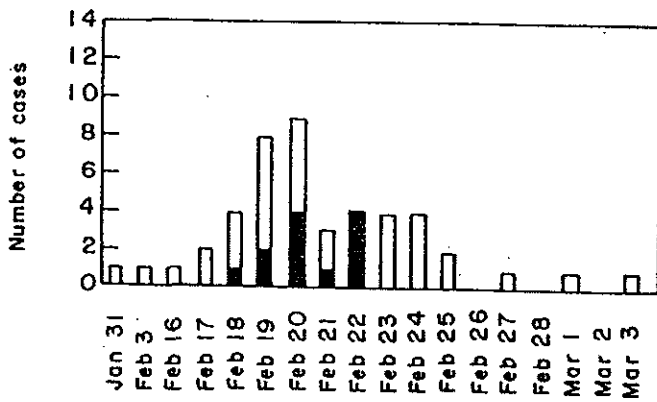


Figure 1 Epidemic curve. ■, Laboratory confirmed cases; □, cases of influenza-like illness

Table 1 Attack rates in immunized and unimmunized residents Los Angeles nursing home

	Morbidity			Mortality		
	Attack rate (%)	VE ^a (95% CI) ^b (%)	P value	Mortality rate (%)	VE ^a (95% CI) ^b (%)	P value
Overall	52.9 (46/87) ^c	-	-	8.1 (7/87) ^c	-	-
Immunized						
1982 only	38.9 (7/18)	33 (-35-66)	0.25	5.6 (1/18)	65 (-208-96)	0.65
1981 + 1982	57.4 (27/47)	1 (-56-37)	0.97	6.4 (3/47)	59 (-83-91)	0.32
Total immunized	52.3 (34/65)	9.7 (-41-42)	0.67	6.2 (4/65)	61 (-59-90)	0.10
Unimmunized ^d	57.9 (11/19)	-	-	15.8% (3/19)	-	-

^aVaccine effectiveness. ^bConfidence interval. ^cFor 3 cases vaccination status could not be determined. ^dNot vaccinated either in 1981 or 1982

Table 3 Summary analysis of vaccine effectiveness institutionalized and non-institutionalized elderly

	Morbidity				Mortality			
	No. study sets	VE ^a (%)	95% CI ^b (%)	P value	No. study sets	VE ^a (%)	95% CI ^b (%)	P value
Institutional ^c (Refs 8, 9, 19, 21-28)	21	33	15-48	<0.001	16	74	61-83	<0.001
Non-institutional (Refs 7, 20, 24)	9	5	-6-14	0.07	7	47	5-70	0.05
Total	30	23	65-37	<0.001	23	67	53-76	<0.001

^aSummary estimate of vaccine effectiveness. ^bConfidence interval. ^cIncludes present investigation. Differences in summary effectiveness between institutionalized and non-institutionalized are significant at the 0.05 level. P values in table computed using Mantel-Haenszel χ^2 method⁶. VE computed as 1-SMR, where for the morbidity data SMR is the usual standardized morbidity ratio estimate^{5,6}, and for the mortality data SMR is the Mantel-Haenszel risk ratio estimate p 345 of Ref. 6

Table 2a Studies of influenza A vaccine effectiveness (morbidity and/or mortality) in elderly populations

Principal Investigator	Type of population	Influenza A vaccine component	Circulating or outbreak strain ^a	Morbidity			Mortality		
				Attack rate ^b	Reduction ^c (95% CI) ^d (%)	P Value	Mortality rate	Reduction ^c (95% CI) ^d (%)	P Value
Stuart ¹² (1966)	Retirement Community n = 4647	A2 Jap/170/62 (H3N2) Tai/1/64 (H3N2)	A2	V '64 + '65 1/528	96 (70-99)	< 0.001	V 0/528	100 (-135-99)	0.037
				V '65 32/1033 V '64 24/1064					
Barker ¹⁸ (1968-69)	Elderly Health Maintenance Organization n = 9760	Jap/62 (H3N2)	H K/68 (H3N2)	U 248/6500			U 36/5500		
				not done	-	-	V 0/960 U 1/4860 High Risk V 3/1120 U 6/2860	✓ ✓	0.835 0.495
(1972-73)	n = 1074	H K/68 (H3N2)	Eng/72 (H3N2)	not done	-	-	Healthy V 0/740 U 3/5200 High Risk V 0/1100 U 13/3700	✓	0.671 0.034
Howells ¹³ (1971-72)	Home for Aged n = 490	A2 H K/ x31/68 (H3N2)	Not Given	V 17/134 U 67/356	21 (-31-52)	0.360	V 1/134 U 15/356		0.040
(1972-73)	n = 390	H K/ x31/68 (H3N2)		V 16/123 U 43/256	23 (-32-55)	0.428	V 3/123 U 22/267		0.019
(1973-74)	n = 470	Eng/42/72 (H3N2)		V 0/183 U 13/267	100 (0-100)	0.002	V 0/183 U 11/287		0.004
Ruban ^{19,e} (1972-73)	Home for Aged n = 392	Eng/72 (H3N2)	Aichi/68 (H3N2) C 22/100	V 38/203 U 70/190	49 (28-64)	< 0.001	V 2/203 U 13/190		0.002
Feary ¹⁷ (1976)	Home for Aged n = 217	Vic/75 (H3N2)	Vic/75 (H3N2)	V 31/154 U 12/63	-6 (-92-42)	0.856	V 3/154 U 1/63		0.669
Gogins ²⁰ (1976)	Nursing Retirement Complex n = 222	Scotland Port Chalmers	Vic-like	V 44/153 U 23/72	10 (-37-41)	0.623	V 0/153 U 0/72	✓	✓
				C 18/22					
	Nursing Home n = 95			V 19/74 U 6/21	10 (-95-59)	0.496	V 2/74 U 0/21	✓	0.612
Aymard ²¹ (1976-77)	Geriatric Hospital n = 100	Vic/3/75 (H3N2)	A1	V 76 5/50 U 18/50	72 (31-89)	0.002	V 1/50 U 6/50		0.056
(1977-78)	n = 255	Vic/3/75 (H3N2)	A1	V 76 + 77 0/35 V 77 10/100 U 36/120	100 (24-100) 67 (36-83)	< 0.001 < 0.001	V 0/35 V 2/100 U 10/120		0.071 0.036
Goodman ²² (1980-81)	Nursing Home n = 120	Bang/79 (H3N2) Brazil/78 (H1N1)	Bang/79-like (H3N2) C 1/9 S 11/13	V 6/36 U 24/84	42 (30-74)	0.168	V 0/36 U 9/84		0.035
Present investigation (1983)	Nursing Home n = 87	Bang/79 (H3N2) Brazil/78 (H1N1)	Bang/79-like (H3N2)	V '82 7/18 V '81 + '82 27/47	33 (-34-66) 1 (-56-37)	0.856 0.973	V 1/18 V 3/47		0.323 0.225
				U 11/19					
Arroyo ²³ (1982-83)	Nursing Home n = 116	Brazil/78 (H1N1) Bang/79 (H3N2)	A/Philippines 2/82 (H3N2) C 3/13 S 10/32	V 10/26 U 44/90	21 (-33-54)	0.47	V 2/26 U 8/90	✓	
Fyzo ²⁴ (1983)	Nursing Home n = 545	Brazil/78 (H1N1) Bang/79 (H3N2)	Bang/1/79-like (H3N2) C 8/7	V 23/321 U 29/224	44 (-7-67)	0.030	V 4/321 U 6/224		0.465
Patriarca ²⁵ (1982-83)	Nursing Homes	A/Brazil/78 (H3N2) A/Bangkok/79 (H3N2) B/Singapore/79	Bang 1/79 (H3N2) C 4/5 S 6/8	V 113/548 V 155/470 U 116/470	37 (23-49)	< 0.001	V 6/548 U 21/470 U 21/470		0.002

^aLevel of influenza A viral documentation: presented as the number of positives/attempts; where S = Serology and C = Culture. ^bV, vaccinated; U, unvaccinated. ^cReduction is also referred to as vaccine efficacy. ^dConfidence intervals calculated according to method described. ^eRates were presented separately for the different floors in the home studied. However, it seems appropriate to combine all floors in computing the rates, and have therefore presented their data in this manner. ^fDue to small numbers, the confidence limits are unstable. ^gAll seven nursing homes were located in Michigan County

Table 2b Studies of influenza A vaccine effectiveness (morbidity only) in elderly populations

Principal investigator	Type of population	Influenza A vaccine component	Circulating or outbreak strain ^a	Morbidity		
				Attack rate	Reduction ^b (95% CI) ^c	P value
D'Alessio ²⁶ (1967-68)	Home for Aged n = 176	Jap/62 (H3N2) Tai/64 (H3N2) FR/34 (HON1) Ann Arbor/57 (HN)	A2 Wis/1/68	V '66 + '67 20/102 (2 doses each year)	13 (-86-59)	0.719
				V '67 8/29 (2 doses) U 7/31	-22 (-194-49)	0.655
Edmondson ¹⁴ (1969)	Debilited Psychiatric n = 354	A2/HK	A2/HK C = 13/101	V 4/90 U 11/87	65 (-6-88)	0.045
Shoenbaum ²⁷ (1969)	Retirement Community	A2/Aichi/68 300 CCA units 3000 CCA units A2/Japan/170/62 300 CCA units 3000 CCA units A2/Japan/170/62 A2/Taiwan/1/64 A2/Japan/170/62 A2/Taiwan/1/64 A/PR/8/34 A1/Ann Arbor/1/57	A2/HK	V 57/576	0 (-36-28)	0.937
				V 36/596	40 (12-69)	0.007
				V 75/577	-30 (-74-3)	0.081
				V 73/611	-19 (-60-11)	0.243
				V 72/600	-20 (-61-11)	0.233
		V 79/566	-39 (-86-4)	0.024		
		U 85/848				
Morgan ²⁸ (1977)	Nursing Home n = 176	Not given	Vic/3/75-like C = 4/22	V 3/41 U 56/135	82 (47-94)	0.001
Strico ²⁹ (1983)	Nursing Home n = 81	Not given	H3N2 C = 3/6	V 26/54 U 23/27	43 (22-59)	0.001

^aLevel of influenza A viral documentation: Presented as number of positives/attempts where S = serology and C = culture. ^bAlso referred to as vaccine effectiveness. ^cConfidence intervals calculated according to method described by Walter⁵

Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study.

Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M, LaMontagne JR, Kaslow RA, Saah AJ, Wallenstein S, Neufeld R, Denning C, Gaerlan P.

インフルエンザ予防接種と高齢者の死亡率減少との関連について：前向き研究

【要約】

我々は 1982/83 シーズンにインフルエンザ A/Arizona/80(H3N2)集団発生が起こったニューヨークの高齢者施設 Jewish Home and Hospital for the Aged(JHHA)でインフルエンザワクチンの有効性を前向きに調査した。集団発生前に全入所者にワクチン接種を勧めた。181 人(接種群)が接種を行い、124 人(非接種群)が接種は拒否したが本研究の参加に同意した。インフルエンザ感染が血清診断された者のうち、呼吸器症状を有した者の割合は有意に非接種群で高かった (6/14 vs. 1/22)。観察期間中の全死亡率は接種群で 7.2%(13/181)、非接種群で 17.7%(22/124)であった。ロジスティック回帰分析により性、看護度による補正を行っても両群間での死亡率の差は有意であり要約オッズ比は 2.7 であった。これは補正前の相対危険 2.18 と近い値であった。インフルエンザワクチンは非接種群と比較し接種群において 59%死亡率を低下させた。

【はじめに】

高齢者及び慢性疾患を有する者はインフルエンザ感染により重篤な合併症を最も生じやすい集団と考えられる。過去の高齢者を対象とした研究で、インフルエンザ感染や合併症による死亡に対するワクチン接種の有効性が示されてきたがほとんどの研究が後ろ向きのデザインでかつインフルエンザ感染が検査で確定されていなかった。また、高齢者及びハイ・リスク者へのワクチン接種が勧告されているにもかかわらずほとんどの者が接種を受けていない。ワクチン接種による罹患率及び死亡率の減少を明確に示すことでワクチンの利用が広まることが期待される。高齢者施設に入所中の高齢者は一般高齢者より死亡率が高い集団と考えられ、インフルエンザ感染が死亡率に与える影響を調査する感度のよい対象集団であると考えられる。以上のような理由で我々は高齢者施設においてインフルエンザ集団発生シーズンにおけるワクチン接種の有効性の評価を前向き研究のデザインで行った。

【対象と方法】

1982/83 シーズンにニューヨークの高齢者施設 JHHA(ベッド数 525 床、入所者のほとんどは自立歩行可能、平均年齢約 85 歳)にて調査を行った。ワクチン接種は全入所者に勧められ、接種には同意書が必要で本人の意思確認が困難な場合は家族から同意を得た。接種者 181 人を接種群に、非接種者のうち本研究への参加同意者 124 人を非接種群とした。接種群では、接種時・接種 3 週間後・シーズン終了後(1983 年 5 月)に血液を採取した。接種 3 週間後の検体を流行前の検体、1983 年 5 月の検体を流行後の検体として用いた。非接種群からは流行前の検体として 1982 年 10 月もしくは 11 月に、流行後の検体として 1983 年 5 月に血液を採取した。

接種ワクチン：A/Bangkok/1/79(H3N2), A/Brazil/11/78(H1N1), B/Singapore/222/79 を含む 3 価スプリットワクチンを使用。1982 年 9 月～10 月の間に各接種者に 0.5ml(標準量)を 1 回皮下注射した。

インフルエンザサーベイランス：1982 年 11 月から 1983 年 4 月までを流行期間(観察期間)としサーベイランスを行った。期間中に上気道もしくは下気道の呼吸器症状を有した入所者全員の培養検査を行い、また急性期と回復期の血清サンプル(ペア血清)を採取した。呼吸器疾患を咽頭痛・咳・鼻カタルの急性疾病と定義し発熱や白血球数の上昇は考慮しなかった。肺炎はレントゲン上の肺炎所見かつ 38°C 以上の発熱もしくは白血球数の上昇(10,000/mm³ 以上)を認める急性疾病と定義した。

統計学的解析：単変量解析による 2 群の比較には χ^2 検定を用いた。また交絡因子補正の為にロジスティック回帰分析を行い、変数として、グループ・性・年齢、DMS 1 score(身体及び精神活動状態の指標)を用いた。ワクチン接種による肺炎罹患率及び死亡率の減少は以下の公式により計算した。

(非接種群での罹患率－接種群での罹患率) / (非接種群での罹患率) × 100

【結果】

①シーズン中の JHHA でのインフルエンザ集団発生がサーベイランスにより確認された。分離された株は CDC により A/Bangkok/79 (H3N2) に非常に近縁の A/Arizona/80(H3N2)と確定された。施設内（研究不参加の人も含めて）で観察期間中に計 138 人が呼吸器感染症状を呈した。全員からペア血清を採取し流行株に対する HI 価の上昇の有無を調べた結果、75 人が血清診断陽性であった。

②Table 1：接種群における流行前の HI 価(ワクチン接種後の HI 価)の分布状況

A/Arizona 株(流行株)は A/Bangkok 株(ワクチン株)と近縁であったがワクチン接種による HI 価上昇の程度はやはり A/Bangkok 株(ワクチン株)よりは劣っていた。

③Table 2：流行前 HI 価別にみた流行前後で 4 倍以上の HI 価上昇を示した者の数・割合

・接種群 138 人、非接種群 94 人から流行後に血清を採取した。流行前後で 4 倍以上 HI 価が上昇した者の割合は両群で同様(約 15%)であった。

・流行前後で 4 倍以上 HI 価上昇した者の割合は両群で同様であったが呼吸器疾患の罹患率は異なっていた。流行前後で 4 倍以上 HI 価が上昇した接種群 22 人と非接種群 14 人の比較において、流行期間中に呼吸器疾患に罹患した者は接種群で 5%(1/22)、非接種群で 42.9%(6/14)であり非接種群で有意に高かった(P=0.016)。

・流行前に A/Arizona 株(流行株)に対して 40 倍以上の HI 価を有した者では流行前後で 4 倍以上の HI 価上昇を示した者はおらずインフルエンザ感染の防御と強く関連していることが示唆された。流行前 HI 価 20 倍ではほとんどの者で呼吸器疾患の罹患を防御していたが血清学的インフルエンザ陽性患者が少数であるが認められた。

④Table 3：観察期間中の肺炎罹患率及び死亡率の比較

・流行期間中の肺炎罹患率は接種群 3.3%、非接種群 6.5%であり統計学的に有意差は認めなかったが約 2 倍非接種群で高かった。接種により流行期間中の肺炎罹患を 49%予防できると考えられた。

・流行期間中の粗死亡率は接種群 7.2%(13/181)、非接種群 17.7%(22/124)であり非接種群で有意に高かった (P=0.008)。

接種により流行期間中の死亡を 59.3%予防できると考えられた。

⑤Table 4：接種群・非接種群間での demographic data の比較

解析に必要な情報がすべて得られたのは接種者 154 人、非接種者 120 人でありこの中で両群の比較を行なった。単変量解析で DMS1score に有意差を認めた(P<0.01)。慢性疾患の有病数や薬の使用に関しては有意差を認めなかった。接種群の粗死亡率は 0.084、非接種群の粗死亡率は 0.183 であり相対危険は 2.18 と見積もられた。ロジスティック回帰分析にて性と DMS1score が有意に死亡率に影響を及ぼしていることが分かったがこれらの変数による補正を行っても接種の有無が死亡に与える影響は有意であり(要約オッズ比=2.7, P=0.018)、補正前後で相対危険値に大きな違いは認めなかった。

【考察】

①倫理的な観点から対象者の無作為割り付けは行わなかった。

②高齢者施設でのインフルエンザ集団発生時には流行株がワクチン株と完全に一致していなくても近縁なものであれば流行期間中の呼吸器症状の罹患及び死亡を有意に減少させることが示された。

③65 歳以上の高齢者及び高齢者施設のような感染のリスクが高い環境にある患者に対しては年 1 回の定期的なワクチン接種を提供する必要がある。

研究場所：ニューヨークの高齢者施設(JHHA)

対象集団：JHHA の入所者（接種群：181 人・非接種群：124 人）

シーズン：1982/83 シーズン(流行期間を 1982 年 11 月～1983 年 4 月と定義)

研究デザイン：前向き研究 open, nonrandomized study

使用ワクチン：A/Bangkok/1/79(H3N2), A/Brazil/11/78(H1N1), B/Singapore/222/79 を含む 3 価
スプリットワクチン 主要流行株：A/Arizona/80(H3N2)

主要結果：非接種群と比較し接種群では流行期間中の肺炎を 49%、死亡を 59%予防できると考えられた。多変量解析の結果、接種群に対する非接種群の流行期間中での死亡の相対危険は 2.7(P=0.018)と見積もられた。

Influenza Strain	Cumulative % With HI Titer						Geometric Mean Titer
	<10	≥10	≥20	≥40	≥80	≥160	
A/Bangkok/79	4	96	78	55	33	18	38
A/Arizona/80	20	80	51	28	13	6	18

*The vaccine contained influenza A/Brazil/78 (H1N1), B/Singapore/79, and A/Bangkok/79 (H3N2).

Test Antigen	No. With ≥4-fold Rise by Preepidemic HI Titer						Total
	<10	10	20	40	80	160	
A/Bangkok Vaccines	1	8	7	4	1	1	22 (16%)†
Controls	12	1	1	0	0	0	14 (15%)†
A/Arizona Vaccines	6	11	3	0	0	0	20 (14%)
Controls	11	3	0	0	0	0	14 (15%)

*There were 138 vaccinated and 94 unvaccinated residents. Influenza A/Arizona was isolated from one vaccinee with a fourfold rise in HI antibody titer. The preepidemic specimen from the vaccinee was drawn three weeks after vaccination.

†One (5%) of these 22 vaccinees and six (43%) of the 14 control patients experienced acute respiratory illness ($P = .016$).

	Vaccinees (N = 181)		Controls (N = 124)		P
	%	No. Who Died	%	No. Who Died	
Pneumonia	3.3	6	6.5	8	NS*
Mortality	7.2	13	17.7	22	.008

*NS indicates not significant.

Characteristic	Vaccinees	Controls
No. in sample	154	120
Mean ± SD age, y	86 ± 7	86 ± 8
% Male	27	19
Activity score (mean ± SD)*	285 ± 151	346 ± 189
Rate per patient† Chronic illness	1.68	1.65
Long-term medication use	0.71	0.87

* $P < .01$.

†Based on systematic sample of 28 vaccinees and 23 control subjects.

J. Am. Geriatr. Soc. 1989; 37: 210-218.

Treatment of an influenza A outbreak in a teaching nursing home. Effectiveness of a protocol for prevention and control.

Peters NL, Oboler S, Hair C, Laxson L, Kost J, Meiklejohn G.

ある養護老人ホームにおけるA型インフルエンザの流行への対処：感染防御指針の有効性

【要約】

養護老人ホームにおけるインフルエンザの予防と防御に関する現行の ACIP ガイドラインの安全性と効率性は不明である。1988 年のある養護老人ホームにおける A/Sichuan(H3N2)型インフルエンザの流行は我々にインフルエンザワクチン接種とアマンタジンによる感染防御の有効性を評価する機会を与えた。13 日以上にわたり、入居者 60 人中 12 人がインフルエンザを発症した。入居者の 94%がインフルエンザワクチンを接種していた。1987-88 年シーズンの 3 価ワクチンに含まれる A/Leningrad(H3N2)抗原への抗体価が 1:16 以上のものに対して感染予防が認められた。ワクチンを接種した入居者 17 人中 5 人は流行開始時に抗体価が 1:16 以下だった。アマンタジン (1 日 100mg 以下) 投与は 1 人を除く入居者全員に流行 3 日目から開始され、職員には流行 6 日目から投与された。7 人の入居者がアマンタジン投与開始後に発症したが、アマンタジンは症状を緩和したように思われた。アマンタジンは入居者にはよく受け入れられたが、アマンタジンを投与された職員には高い頻度で副作用が発現し、処方されたアマンタジンの少なくとも 70%を服用した職員は 44%のみだった。

我々の意見では、早期発見と感染防御指針に沿った介入が激しいインフルエンザの流行を和らげたと思われる。従って、我々は公立養護老人ホーム勧告を支持する。

【方法】

フィールド: Denver 退役軍人養護老人ホームケアユニット (NHCUC)。入居者は大部分が男性 (平均年齢 60 代)。北翼と東翼(各 30 床)に分かれている。両翼の入所者は共通の食堂で食事。

インフルエンザ予防とインフルエンザ流行時の対策に関する感染防御指針 (1989 年秋作成) :

毎年 11 月の施設全体でのワクチン接種と翌年 3 月までの新入所者のワクチン接種の重要性を強調 (目標ワクチン接種率: 入居者 90%、スタッフ 80%)。A 型インフルエンザウィルスの流行が疑われるか確認された場合、早期のアマンタジン投与を推奨。

ワクチン接種: 専門医によるインフルエンザワクチン接種キャンペーンの実施 (1987 年 11 月) ほとんどの入居者は 11 月 17~23 日にワクチン接種。スタッフもワクチン接種を推奨。

流行とアマンタジン使用:

- ① 入所者症例: 1988 年 1 月 27~28 日に北翼の 5 人が発症 (咽頭炎、筋肉痛、咳、100°F 以上の発熱)。地域で A 型インフルエンザが流行していたので、指針に従って、A 型インフルエンザ流行に関する感染防御を開始。5 人の採血とうがい液採取。HI 価測定、ウィルス培養、FA テストを行い、全員の A 型インフルエンザ感染をウィルス学的に確認。未接種者へのワクチン接種を勧告。1 月 28 日 (ウィルス学的確認の 4 日前) に、入居者 60 人中 19 人にアマンタジン投与開始 (初回投与 100mg、その後、既往症に応じて減量)。流行 3~14 日目に 7 人が新たに発症 (全員が北翼入所者)。全員に発症 2 日目からアマンタジン投与。ウィルス学的 A 型インフルエンザ感染を確認 (3/7)。アマンタジン投与中に他に 3 人発症したが A 型インフルエンザ感染はウィルス学的に確認できなかった。北翼の最後の症例確認から 7 日後 (流行 20 日目) にアマンタジン投与中止。東翼にはインフルエンザ発症者はなし。インフルエンザ感染調査のために東翼入所者 7 人から採血。
- ② スタッフ症例: 流行時にスタッフ 81 人 (看護師 39) が勤務。1 月 27 日~2 月 1 日までに北翼の看護師 2 人と事務員 1 人が発症。2 月 1 日に NHCUC の全職員へアマンタジンによる予防を勧告。希望者への 2 週間の塩酸アマンタジンを処方 (100mg、朝夕 1 カプセル)

アマンタジンの副作用スクリーニング: 投与中止 2 日後に入所者とその介護者に可能な副作用を

質問。スタッフは2週間の処方終了直後に可能な副作用に関する自記式質問票を処方医師へ提出。質問票の結果は χ^2 検定およびANOVAで解析。

【結果】

- ① ワクチン接種状況 ①入所者：死亡を除く入所者59人中56人が接種(94%)。非接種者3人中1人が発症。②スタッフ：1987年秋にワクチン接種が可能な73人中30人が接種(41%)、流行時に24人が接種。北翼の看護師の接種率32%(7/22)、東翼の看護師の接種率33%(5/15)。
- ② 培養とFAテスト：流行株はA/Sichuan(H3N2)(5症例中3例で確認)流行7日目までに発症した9人(入所者6、スタッフ3)中入所者3人は培養とFAテストで、入所者1人はFAテストでインフルエンザAと確認。スタッフ(3人)：すべて培養結果は陰性。臨床症状のみからインフルエンザ症例とした(図1)。
- ③ HI価：32%(19/60)の入所者から採血(表1)。17人からペア血清(10人北翼有症者、7人東翼入所者)。北翼有症者10人中6人においてA/Sichuan感染を確認、1人にA/Leningrad(H3N2)のHI価上昇。東翼入所者7人には感染なし。
- ④ 入所者の死亡率、罹患率：インフルエンザによる肺炎の症例および死亡なし。アマンタジン投与後6週間に3人が肺炎を発症し、1人死亡。
- ⑤ 入所者のアマンタジ使用と副作用：アマンタジン処方100mg/日、49人。100mg/隔日、4人。100mgを週1~2回、4人。入所者または担当看護婦によって報告された副作用を表2に示した。胃腸症状が最も頻繁だが、両翼の大多数に有意な副作用なし。てんかん頻度は増加はなし。11人は副作用のために服用中止か減量。アマンタジン服用期間中の転落報告数は2件のみで、毎月の転落報告数より少なかった。(図2)。アマンタジン投与中止9日目に薬物による発疹者1人(94歳の北翼入所者、インフルエンザ感染なし、その後肺炎で入院。)
- ⑥ スタッフのアマンタジ使用と副作用：服用者の87%(62/71)が質問票に回答。サーベイ結果を表3に示した。処方(100mgカプセルを2回/日、2週間)の少なくとも70%を服用したスタッフは44%。58%(36/62)がアマンタジン服用に賛成。アマンタジンの副作用頻度は性、職業、インフルエンザ症状、勤務時間のロス、その他の薬物治療、ワクチン接種に関連なし。

【考察】

- ① インフルエンザ流行は他の養護老人ホームの報告に比べて軽かった。
- ② 流行時に入所者の94%はワクチンを接種していたが、流行株とワクチン株のドリフトにより、かなりの数の入所者においてHI価の上昇が乏しかった。職員のワクチン接種は半数以下だった。⇒施設全体のワクチン接種による予防は有効ではなかった。
- ③ 5人が発症した段階でのアマンタジン投与開始 ⇒ウィルス学的確認の4日前に行った点は問題があるが、流行を抑えた主要な要因だと思われる。アマンタジン投与によって完全な抑止はできなかったが、予防できなかった場合も症状は軽かった。
- ④ 大部分の入所者はアマンタジン服用に不満を示さず、重篤な副作用は発疹の1名のみだった。スタッフはアマンタジン服用に不賛成で、副作用報告数が多かった。看護師にノンコンプライアンスが多かった。⇒もっと副作用のない予防薬の使用を検討。
- ⑤ 我々の経験は、入所者全員への毎年のワクチン接種と流行時の薬物投与が激しいインフルエンザの流行を和らげるという勧告の有効性を裏付けた。

研究場所：デンバー(米国)、シーズン：1988年、ワクチン株：A/Leningrad(H3N2)を含む1987-88年シーズンの標準3価ワクチン、主流株：A/Sichuan(H3N2)
対象：Denver 退役軍人養護老人ホームケアユニット(NHCU)の入居者60人とスタッフ81人
研究デザイン：観察研究、ワクチン有効性：なし(流行株がドリフトしたため)
コメント：養護老人ホームにおいてインフルエンザの予防と制御に関するプロトコールは有効。

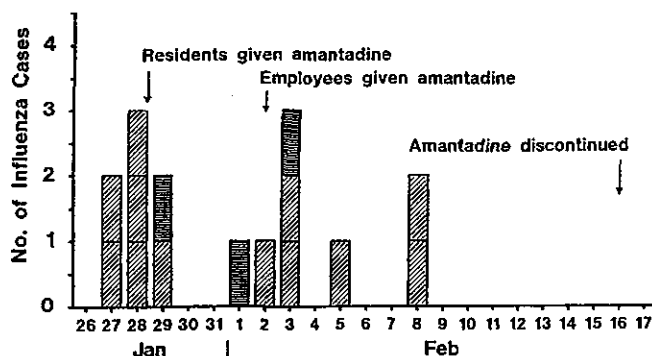


FIGURE 1. Epidemic curve for residents (▨) and employees (■); influenza A outbreak, 1988.

TABLE 1. HEMAGGLUTINATION-INHIBITION (HAI) ANTIBODY LEVELS AND RESULTS OF FLUORESCENT ANTIBODY TESTS IN NHCUC RESIDENTS

Resident	Maximum Temperature (°F)	Vaccinated (Y/N)	A/Leningrad		A/Sichuan		FA Test
			Acute	Convalescent	Acute	Convalescent	
North wing							
GA	101	Y	1:8	1:128	<1:8	1:256	Negative
VB	99	Y	1:8	1:256	<1:8	1:128	nt
JH	102	Y	<1:8	1:256	<1:8	1:16	Negative
ES	99	Y	1:8	1:32	<1:8	<1:8	nt
MT	102	N	<1:8	1:8	<1:8	1:16	Positive
OV	100	Y	1:8	1:1024	<1:8	1:128	Positive
JV	100	Y	1:32	1:512	1:8	1:64	Negative
WO	102	Y	1:256	nt	1:16	nt	Positive
JA	101	Y	1:16	1:8	1:8	1:8	nt
FC	101	Y	1:64	1:64	1:16	1:16	nt
FG	98	Y	1:256	1:256	1:16	1:16	nt
East wing							
JC	nt	N	1:8	1:8	<1:8	<1:8	nt
CP	nt	Y	1:64	1:64	1:16	1:16	nt
JG	nt	Y	1:16	1:16	<1:8	<1:8	nt
MK	nt	Y	1:64	1:64	1:16	1:16	nt
JL	nt	Y	1:128	1:256	1:32	1:32	nt
RM	nt	Y	1:256	1:128	1:16	1:8	nt
RW	nt	Y	1:1024	1:512	1:8	1:8	nt
JB	nt	Y	1:128	nt	<1:8	nt	nt

Y: yes, N: no, nt: not tested.

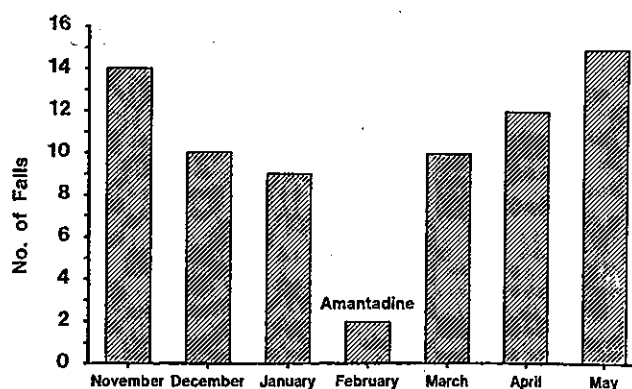


FIGURE 2. Resident falls before, during, and after amantadine therapy.

TABLE 2. INCIDENCE OF SIDE EFFECTS TO AMANTADINE IN NHCU RESIDENTS

Symptom	No. of North Wing Residents (n = 30)	No. of East Wing Residents (n = 29)
None	23	19
Gastrointestinal	4	7
Dizziness	0	0
Sleep disturbance	2	1
Weakness	1	0
Confusion	0	3
Nervousness	2	2
Rash	1	0
Urinary hesitancy	1	1

TABLE 3. RESULTS OF EMPLOYEE QUESTIONNAIRE

	North Wing Nurses (n = 17)	East Wing Nurses (n = 9)	Other Employees (n = 36)	Significance of Variance (χ^2)
Amantadine compliance				
No. of pills, mean \pm SD	9.7 \pm 7.3	21.3 \pm 9.0	17.1 \pm 8.3	P < .01
No. of employees taking \geq 70% of pills prescribed	2 (12)	7 (78)	18 (50)	P < .01
Amantadine side effects, no. of employees				
Nausea	6 (35)	0	6 (17)	NS
Dizziness	8 (47)	1 (11)	5 (14)	NS
Insomnia	7 (41)	1 (11)	10 (28)	NS
Weakness	8 (47)	1 (11)	12 (33)	NS
Trouble concentrating	3 (18)	3 (33)	7 (19)	NS
Nervousness	7 (41)	1 (11)	10 (28)	NS
Rash	0	0	1 (3)	NS
Totals*	12 (71)	4 (44)	22 (61)	NS
Flu symptoms, no. of employees	3 (18)	1 (11)	6 (17)	NS
Lost-time, no. of employees	5 (29)	2 (22)	6 (17)	NS
Agree with amantadine prophylaxis, no. of employees	4 (23)	5 (56)	27 (75)	P < .01

* One or more adverse drug effects rated moderate to severe.

NS: not significant, P > .05.

Percent of n values are indicated in parentheses.

Epidemiol Infect 1990; 105: 609-618.

Acute upper respiratory tract viral illness and influenza immunization in homes for the elderly.

Nicholson KG, Baker DJ, Farquhar A, Hurd D, Kent J.

老人ホームでのウイルス性急性上気道疾患とインフルエンザワクチン予防接種

【要約】

Leicester City Council の 11 高齢者施設における長期療養病床 428 床と短期療養病床 33 床の入所者を対象に、1988 年 9 月から 89 年 3 月までの 30 週間に、急性上気道ウイルス感染の発生率、原因、罹病率および死亡率とインフルエンザワクチン接種との関係を調べる調査を行った。

高齢者施設でのインフルエンザワクチンの接種率は 15.4%~90% (平均 45%) であった。各施設で医療状態に差はなかった。最も高いワクチン接種率は、肺疾患のある者 (77%)、心疾患のある者 (60%)、糖尿病のある者 (56%)、これらの三疾患のある者 (75%) に認められた。年間 1 床あたり平均 0.7 回の急性上気道疾患が認められ、致死率は 3.4% (179 例中 6 例) であった。急性上気道ウイルス感染の半分は一般開業医により観察され、90 人中 81 人 (90%) の紹介患者は 1 人当たり約 7.5 英ポンドの抗生物質が投与された。下気道感染は急性上気道ウイルス感染 179 例中 45 例 (25%) に発症したが、コロナウイルス感染では 12 例中 3 例、RS ウイルス感染では 9 例中 3 例、アデノウイルス感染では 4 例中 2 例、ライノウイルス感染では 11 例中 1 例で、インフルエンザウイルスによる急性上気道感染 5 例には 1 例の下気道感染も発生しなかった。国が公表したインフルエンザ流行期間においては、呼吸器感染は主としてインフルエンザウイルス以外の病原体により引き起こされていた。このことは、高齢者におけるコロナウイルスや RS ウイルス、同定できていない病原菌の役割を強調し、インフルエンザ流行期間の急性呼吸器感染はインフルエンザウイルスによるという米国で作られた仮説でインフルエンザの影響とワクチンの重要性を評価することに疑問を投げかける。

【方法と対象】

英国 Leicester City の 11 の高齢者施設 (長期療養病床 428 床と短期療養病床 33 床) の入所者で、1988 年 9 月 2 日から 89 年 3 月 24 日までの間の 30 週間の間に、急性上気道ウイルス感染の症状 (2 日以上症状が持続し、鼻や喉の症状、咳、流涙、全身症状のいずれか 2 つ以上) がある者を対象とした。

呼吸困難、喘鳴、ひどい咳、または痰を伴う咳が 2 日以上続く者を下気道炎に罹患と定義した。患者の病歴、服薬歴、ワクチン接種歴は開業医や施設の管理者から入手し、慢性神経疾患などの危険因子についても記録した。

鼻と喉のぬぐい液からウイルス分離を行い、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、

パラインフルエンザウイルスの感染を診断し、急性期と回復期のペア血清の抗体価より、アデノウイルス、インフルエンザAとB、RSウイルス、マイコプラズマを診断し、コロナウイルスは市販されていないELISA法で抗体の上昇を同定した。

【結果】ワクチン接種者と非接種者で、性、年齢に差を認めなかった(表1)。ワクチン接種率は施設間で差があり、8.3%~90%(平均45%)であったが、医療の状態には施設間で差は認めなかった。最もワクチン接種率が高かったのは肺疾患(77%)、心疾患(60%)、糖尿病(56%)のある者であり、ワクチン接種率は医療の状態が増加するにつれて増え、三つある者では最大の75%になった。インフルエンザワクチン接種の申し出を断った者はほとんどいなかったのので、施設によるワクチン接種率の違いは各医師の方針を反映していた。

33,506人日の観察の間に、170名の入所者が179回の症候性の上気道炎を発症した。1,000床日あたり1.88回、年間1床あたり0.7回の上気道炎が観察された。発症から急性期の血清採血までの期間は3日(0~15日)で、87.5%が5日以内の採血であった。病原体ウイルスは血清診断のある119名中34名(29%)、ない60名中8名(13%)で確認された。この他22名のペア血清でコロナウイルスの抗体の上昇を認めた。

週毎のウイルス学的診断がなされた急性呼吸器疾患の分布を図1に示す。ピークは1988年の39週、48週、49週にあった。第一のピークではライノウイルスの感染が、第二のピークではRSウイルスとコロナウイルスの同時感染が認められたが、ライノウイルス、アデノウイルス、A型インフルエンザウイルス、コロナウイルスの感染も起こっていた。国内でのインフルエンザ(AH1N1)の流行(50週から9週)に一致してA型インフルエンザの感染が50週から2週に認められた。小さな第三のピークが1989年1月にみられ、A型インフルエンザ、コロナウイルス、RSウイルスの感染が認められた。

下気道炎は179回の上気道炎のうち45回(25%)に認められた。コロナウイルス感染12回中3回、RSウイルス感染9回中3回、アデノウイルス感染4回中2回、ライノウイルス感染11回中1回に認められたが、インフルエンザウイルス感染5回のうち1回も下気道炎を認めたものはなかった。

【考察】

インフルエンザ以外の呼吸器感染がインフルエンザと過剰診断されており、このことはインフルエンザワクチンの効果を過少評価している。

研究の実施場所：英国 Leicester City、時期：1988年9月2日から89年3月24日

対象：高齢者施設(長期療養病床482床と短期療養病床33床)の入所者

デザイン：記述疫学

結果：冬季に急性呼吸器感染の病原体はインフルエンザウイルス以外のもののほうが多い。

コメント：冬季の急性呼吸器疾患の原因病原体を全てインフルエンザウイルスにするとワクチンの有効性を過少評価する。

Table 1. Characteristics of the study population

	Number (and %) of the study population			Significance
	Total study population	Influenza vaccinees	Non-vaccinees	
Age				
Mean	85.3	84.7	85.8	n.s.
Range	67-97	70-96	67-97	—
Sex				
Female	133*	55*	72*	n.s.
Male	37*	18*	18*	
Medical conditions†				
None	—	21 (31.8)	45	P < 0.01
Chronic heart	—	27 (60)	18	
Chronic lung	—	17 (77)	5	
Diabetes	—	10 (56)	8	
Endocrine	—	3 (33)	6	
Malignancy	—	3 (30)	7	
Other (mostly Parkinsons)	—	14 (42)	19	
Number of medical conditions per person				
0	66	21 (32)	45	P < 0.02
1	63	31 (49)	32	
2	27	17 (63)	10	
3	4	3 (75)	1	
4	2	0	2	
By home				
1		2 (29)	5	P < 0.001
2		2 (15)	11	
3		7 (33)	14	
4		3 (25)	9	
5		9 (56)	7	
6		6 (40)	9	
7		1 (8)	11	
8		2 (67)	1	
9		18 (56)	14	
10		5 (42)	7	
11		18 (90)	2	

* Vaccination status of 4 female and 1 male patient is unknown; 2 patients died during the immunization season; and the medical records of 1 patient were unavailable.

† Patients with 2 or more medical conditions are considered more than once.

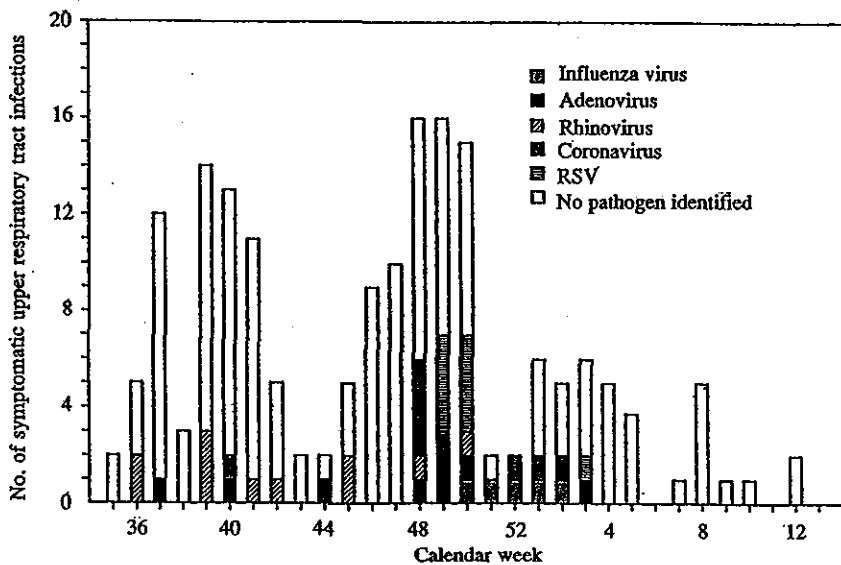


Fig. 1. Symptomatic upper respiratory tract illness by calendar week, 1988-9.

Am J Epidemiol. 1991; 133: 940-951

Reassessment of the association between Guillain-Barre Syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study

Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, Osterholm MT, O'Brien P, Hughes JM, and the Expert Neurology Group.

ギランバレー症候群と 1976-1977 年の swine インフルエンザワクチン接種の関連の再検討: 2つの州における研究結果

【要約】

米国疾病対策予防センター (CDC) が行った初回の調査では、A/New Jersey /8/76 (swine flu) ワクチンと Guillain-Barre 症候群 (GBS) (polyradiculoneuritis) の統計学的な関連性が証明され、因果関係が示唆された。しかし、この両者の関連については議論が続いている。この関連を再評価するために著者らは、1976 年の 10 月 1 日から 1977 年の 1 月 31 日の間に、ミシガン州とミネソタ州で GBS を発症し初回の調査で報告されたすべての成人患者に関する医療記録を入手した。また、この期間に発症した入院例でこれまで報告されなかった症例を発見するために、著者らは医療機関における調査を行った。神経科専門医のグループはギランバレー症候群の診断基準を作成し、初回の調査における診断結果等をマスクした上で臨床記録の再評価を行った。CDC による初回の調査で確認された症例のうち 98 人の成人患者について再調査を行った。そのうちの 3 例については発病日から、誤分類されていたことが判明したため解析対象から除外した。残りの 95 例のうち、28 例 (29%) は GBS の診断基準に合致しなかったが、これらは接種群 (60 人中 18 人, 30%) と非接種群 (35 人中 10 人, 29%) に同様に分布していた。診断基準に合致した 67 例に加えて、以前確認されず今回新たに確認された 6 例 (このうち接種者は 3 例) が解析に加えられた。これら 2 州のワクチン接種者において接種後 6 週間に GBS を発症する相対危険は 7.10 であり、初回の調査で得られた相対危険 7.60 と同程度であった。これらの結果は、成人において接種後 6 週間に GBS を発症するリスクが高いことを示唆した。接種後 6 週間における GBS のワクチンによる超過発生は、ミシガン州では 100 万接種あたり 8.6、ミネソタ州では 100 万接種あたり 9.7 であった。接種後 7 週目以降では、GBS の相対危険の上昇はみられなかった。

【背景】

A/New Jersey /8/76 (swine flu) ワクチンと GBS の関連については、すでに米国疾病対策予防センター (CDC) による調査が行われており、因果性が示唆されている。しかし、調査方法にいくつかの問題点があり、両者の関連については議論が続いている。

【方法】

<Phase 1 : CDC による初回の調査で確認された GBS の症例を再調査>

次の①～③ (①発症時にミシガン州又はミネソタ州に居住。②発症時 18 歳以上。③発症日は 1976 年 10 月 1 日～1977 年 1 月 31 日 (critical period)) に該当する症例について詳細な情報を収集。

<Phase 2 : 以前の調査で確認されなかった新たな症例を発見するための調査>

ミシガン州およびミネソタ州の急性期医療施設 (入院施設) およびリハビリテーションセンターすべて (計 424 施設) において、次の 2 点 (①1976 年 10 月 1 日～1977 年 6 月 30 日に退院。②退院時診断が ICD-8 のコード 354 (このコードには GBS が含まれる)) を満たす患者を特定し、

詳細な情報を収集。

〈診断〉 Phase 1 Phase 2 ともに、神経疫学者による情報収集、および特定情報（ワクチン接種状況、GBS に先行した疾患など）のマスクングが行われた後、6 人の神経科専門医が診断を行った。

〈接種および非接種人口〉 連邦地方裁判所のデータ他 4 種類の資料により、critical period における 2 州の人口、週ごとの接種者数、総接種者数を調査。

【結果】

〈Phase 1〉初回の調査では 98 例（接種 60 例、非接種 38 例）の GBS 患者が確認された（Table1）。このうち 3 例は critical period 外に発症していたため、解析から除外した。残る 95 例について神経科専門医が調査し、67 例が GBS と診断された。〈Phase 2〉 424 医療機関中 396 施設（93%）から回答が得られた。退院時診断が ICDA-8 コード 354 であったのは 379 例であった。このうち GBS が疑われる 17 例について神経科専門医による詳細な調査が行われ、その結果 Phase 2 で GBS と診断されたのは 6 例であった。Phase 1 と Phase 2 で GBS と診断され、最終的に解析対象となったのは合計 73 例（接種 45 例（62%）、非接種 28 例（38%））であった。

Table2 非接種者における GBS の罹患率は、ミシガン州では 0.21/100 万人・週、ミネソタ州では 0.38/100 万人・週であった。

Table3 18 週間をまとめて解析すると接種者における GBS の罹患率は、ミシガン州で 0.91/100 万人・週、ミネソタ州では 1.10/100 万人・週であり、接種者における GBS 発症の相対危険はミシガン州で 4.39、ミネソタ州では 2.89 であった。接種後 7 週目以降に発症したのは、どちらの州においても 2 例のみであった。

Table4 接種後 7-18 週において接種者における GBS の罹患率は、ミシガン州で 0.15/100 万人・週、ミネソタ州では 0.21/100 万人・週であり、非接種者における罹患率（0.21/100 万人・週および 0.38/100 万人・週）との間に有意差はみられなかった。

Table5 接種後の 6 週間における GBS の罹患率は、ミシガン州で 1.64/100 万人・週、ミネソタ州では 2.00/100 万人・週、両州合わせると 1.79/100 万人・週であり、接種者における GBS 発症の相対危険はミシガン州で 7.94、ミネソタ州では 5.23、両州合わせると 7.10 であった。

Table6 接種後の 6 週間における GBS のワクチンによる超過発生は、ミシガン州で 8.6/100 万接種、ミネソタ州では 9.7/100 万接種であった。

【考察】

CDC による初回の調査では、GBS の診断が神経科専門医でなく州の保健担当者によって行われた。しかし、誤って GBS と診断された症例は接種群と非接種群に同様に分布していた。本研究で得られた非接種群における GBS の罹患率は、CDC による初回の調査で示された米国全体における罹患率と同程度であった。

場所：米国（ミネソタ州、ミシガン州）。シーズン：1976/77。ワクチン株：A/New Jersey/8/76 (swine flu)。主要結果：接種後 6 週間において GBS 発症に対する接種の相対危険は 7.10。接種後 6 週間における GBS の超過発生はミシガン州では 8.6/100 万接種、ミネソタ州では 9.7/100 万接種。対象者：ミネソタ州およびミシガン州の居住者。研究方法：調査結果の再検討。コメント：疫学の専門家によって接種状況等の情報がマスクされた上で神経科専門医による診断が行われており、結果の信頼性は高いと考えられる。

TABLE 1. Reassessment status of 98 cases* from Michigan and Minnesota reported as Guillain-Barré syndrome and included in the original Centers for Disease Control study (1) of the US National Influenza Immunization Program of 1976-1977

Reassessment status	Vaccinated population		Unvaccinated population		Total no.
	No.	%	No.	%	
Excluded (onset date)	0	0	3	8	3
Rejected (diagnosis)	18	30	10	26	28
Accepted	42	70	25	66	67
Total	60	100	38	100	98

* A total of 102 cases were originally reported from these two states; four were excluded because they had been misclassified by age.

TABLE 2. Weekly incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS) in Michigan and Minnesota, October 1, 1976-January 31, 1977

Week of study	Dates	No. vaccinated	Vaccinated population		Unvaccinated population		Rate
			Person-weeks (millions)	GBS cases	Person-weeks (millions)	GBS cases	
<i>Michigan</i>							
1	Oct. 1-9	91,920	0.05253	0	7.90862	0	0.0
2	Oct. 10-16	131,046	0.14808	0	6.04392	2	0.33
3	Oct. 17-23	221,202	0.31777	0	5.87423	0	0.0
4	Oct. 24-30	255,369	0.55361	1	5.63839	2	0.35
5	Oct. 31-Nov. 6	276,585	0.81807	1	5.37393	2	0.37
6	Nov. 7-13	352,193	1.12706	0	5.06494	2	0.39
7	Nov. 14-20	284,025	1.45004	1	4.74196	1	0.21
8	Nov. 21-27	216,077	1.70494	4	4.48706	1	0.22
9	Nov. 28-Dec. 4	218,888	1.92223	4	4.26977	2	0.47
10	Dec. 5-11	130,109	2.10307	3	4.08893	1	0.24
11	Dec. 12-18	58,580	2.21089	4	3.98111	1	0.25
12	Dec. 19-25	0	2.23599	2	3.95601	2	0.51
13	Dec. 26-Jan. 1	0	2.23599	2	3.95601	0	0.0
14	Jan. 2-8	0	2.23599	1	3.95601	0	0.0
15	Jan. 9-15	0	2.23599	0	3.95601	1	0.25
16	Jan. 16-22	0	2.23599	1	3.95601	0	0.0
17	Jan. 23-29	0	2.23599	0	3.95601	0	0.0
18	Jan. 30-31	0	0.63886	0	1.13029	0	0.0
Total		2,235,994	26.46311	24	82.33918	17	0.21
<i>Minnesota</i>							
1	Oct. 1-9	115,388	0.06594	0	3.43506	0	0.0
2	Oct. 10-16	144,332	0.17724	0	2.54576	0	0.0
3	Oct. 17-23	155,784	0.32648	2	2.39652	0	0.0
4	Oct. 24-30	184,381	0.49452	3	2.22848	1	0.45
5	Oct. 31-Nov. 6	164,535	0.67040	1	2.05260	2	0.97
6	Nov. 7-13	154,526	0.83065	0	1.89235	1	0.53
7	Nov. 14-20	159,688	0.98738	2	1.73562	0	0.0
8	Nov. 21-27	162,517	1.14828	3	1.57472	1	0.64
9	Nov. 28-Dec. 4	155,942	1.30798	2	1.41502	0	0.0
10	Dec. 5-11	156,708	1.46425	3	1.25875	0	0.0
11	Dec. 12-18	32,575	1.57242	3	1.15058	1	0.87
12	Dec. 19-25	0	1.58638	0	1.13662	1	0.88
13	Dec. 26-Jan. 1	0	1.58638	0	1.13662	2	1.76
14	Jan. 2-8	0	1.58638	0	1.13662	1	0.88
15	Jan. 9-15	0	1.58638	1	1.13662	1	0.88
16	Jan. 16-22	0	1.58638	0	1.13662	0	0.0
17	Jan. 23-29	0	1.58638	0	1.13662	0	0.0
18	Jan. 30-31	0	0.45325	1	0.32475	0	0.0
Total		1,586,376	19.01706	21	28.82994	11	0.38

TABLE 3. Incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS), by weeks from date of vaccination, in Michigan and Minnesota, October 1, 1976-January 31, 1977

After vaccination		Michigan			Minnesota		
Weeks	Days	Person-weeks (millions)	GBS cases	Rate	Person-weeks (millions)	GBS cases	Rate
1	1-7	2.235994	2	0.89	1.586376	2	1.26
2	8-14	2.235994	5	2.24	1.586376	3	1.89
3	15-21	2.235994	8	3.58	1.586376	10	6.30
4	22-28	2.235994	2	0.89	1.586376	2	1.26
5	29-35	2.235994	1	0.45	1.586376	1	0.63
6	36-42	2.235994	4	1.79	1.586376	1	0.63
7	43-49	2.225952	0	0.0	1.580792	1	0.63
8	50-56	2.139258	0	0.0	1.506760	1	0.66
9	57-63	1.982954	0	0.0	1.352554	0	0.0
10	64-70	1.766738	0	0.0	1.194583	0	0.0
11	71-77	1.529803	0	0.0	1.033067	0	0.0
12	78-84	1.226297	1	0.82	0.874901	0	0.0
13	85-91	0.898641	1	1.11	0.717206	0	0.0
14	92-98	0.627007	0	0.0	0.546800	0	0.0
15	99-105	0.381665	0	0.0	0.371578	0	0.0
16	106-112	0.187364	0	0.0	0.218716	0	0.0
17	113-119	0.072709	0	0.0	0.090860	0	0.0
18	120-123	0.008754	0	0.0	0.010989	0	0.0
Total		26.463107	24	0.91	19.017061	21	1.10

TABLE 4. Incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS), by weeks from date of vaccination (weeks 7-18 combined), in Michigan and Minnesota, October 1, 1976-January 31, 1977

After vaccination		Michigan			Minnesota		
Weeks	Days	Person-weeks (millions)	GBS cases	Rate	Person-weeks (millions)	GBS cases	Rate
1	1-7	2.235994	2	0.89	1.586376	2	1.26
2	8-14	2.235994	5	2.24	1.586376	3	1.89
3	15-21	2.235994	8	3.58	1.586376	10	6.30
4	22-28	2.235994	2	0.89	1.586376	2	1.26
5	29-35	2.235994	1	0.45	1.586376	1	0.63
6	36-42	2.235994	4	1.79	1.586376	1	0.63
7-18	43-123	13.047143	2	0.15	9.498805	2	0.21
Total		26.463107	24	0.91	19.017061	21	1.10

TABLE 5. Relative risk of Guillain-Barré syndrome, by weeks from date of vaccination, in Michigan and Minnesota, October 1, 1976-January 31, 1977

After vaccination		Michigan			Minnesota		
Weeks	Days	Vaccinated population rate	Baseline rate*	Relative risk	Vaccinated population rate	Baseline rate*	Relative risk
1	1-7	0.89	0.21	4.33	1.26	0.38	3.30
2	8-14	2.24	0.21	10.83	1.89	0.38	4.96
3	15-21	3.58	0.21	17.33	6.30	0.38	16.52
4	22-28	0.89	0.21	4.33	1.26	0.38	3.30
5	29-35	0.45	0.21	2.17	0.63	0.38	1.65
6	36-42	1.79	0.21	8.66	0.63	0.38	1.65
1-6	1-42	1.64	0.21	7.94	2.00	0.38	5.23

* Baseline rate is the endemic Guillain-Barré syndrome rate estimated from the unvaccinated population.

TABLE 6. Attributable risk of Guillain-Barré syndrome, by weeks from date of vaccination, in Michigan and Minnesota, October 1, 1976-January 31, 1977

After vaccination		Attributable risk*	
Weeks	Days	Michigan	Minnesota
1	1-7	0.69	0.88
2	8-14	2.03	1.51
3	15-21	3.37	5.92
4	22-28	0.69	0.88
5	29-35	0.24	0.25
6	36-42	1.58	0.25
1-6	1-42	8.60	9.69

* Excess cases of Guillain-Barré syndrome per million vaccinees per week.

J Med Virol. 1991; 33: 133-137.

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

Zuckerman MA, Wood J, Chakraverty P, Taylor J, Heath AB, Oxford JS

ボランティアにおける3価の不活化ワクチンの血清学的反応:

インフルエンザA, B流行株に対する抗体反応と敏速な免疫応答の根拠

【要約】

インフルエンザの流行した1989/90シーズンに3価の不活化ワクチンの免疫原性に関する研究を行った。ロンドン医科大学の学生ボランティア100人が参加し、血清学的に流行株A(H3N2)とワクチン株が類似していたことが示された。1989/90シーズンのイギリスでの主な流行株であるA/England/308/89(H3N2)に対する抗体価の幾何平均は、ワクチン接種前が46だった。ワクチン接種後99%がHI価40以上を示し、抗体価の幾何平均は131だった。その他の流行株A(H3N2, H1N1)とBについても血清応答を調べた。急速な免疫応答について予備的に調べたところ、6人のうち3人がワクチン接種後2日以内にHI抗体の上昇を示した。

【方法】

抗体応答についての対象は、ロンドン医科大学の学生ボランティア100人(平均年齢19歳9ヶ月、男性69人、女性31人)。16人は以前にインフルエンザのワクチンを接種しており、最も近年で1988年。ワクチン接種直前に血液を採取し、反対側の三角筋に0.5mlのワクチンを接種。21から23日後に接種後の血液を採取。血清応答がどれくらい速く起こるのかを調べるための対象は、ロンドン医科大学のスタッフボランティア6人(25-50歳)。1989年10月30日に学生と同様な手法でワクチンを接種し、さらに2、6、8日後にも血液を採取。ワクチンは3価の不活化ワクチンでA/Shanghai/11/87(H3N2)、A/Taiwan/1/86(H1N1)、B/Yamagata/16/88をそれぞれ10 μ g含んでいた。血清診断はHI法とSRH法で行い、HI価40以上、あるいはSRH価25 mIU 以上を防御レベルと定義。検討したウイルス株は、A(H1N1)型3種類、A(H3N2)型9種類、B型4種類。

【結果】

インフルエンザA(H3N2)のヘマグルチニンの血清学的関連(表1):グループ1のウイルスはA/Shanghai/11/87とA/England/427/88に抗原的に類似し1989/90シーズンにイギリスで最も分離されたウイルス株だった。この研究で使われたワクチン株はA/Shanghai/11/87と抗原的に類似しており、ワクチン株と流行株は類似していたことになる。一方、1989年に中国で分離されたウイルスはグループ1と抗原的に異なっていた。

ワクチン接種前後のA(H3N2)に対するHI価(表2):A/Shanghai/11/87と同類のウイルス株に対しHI価40以上を示したのはワクチン接種前で31%、接種後は98%(幾何平均は251)。ワクチン接種後に抗体価の有意な上昇を示したのは72%。前年の流行株であるA/England/427/88株に対する抗体価はワクチン接種前に、より高い抗体価を示していたにもかかわらず、幾何平均値は107から316までとさらに上昇した。1989/90シーズンの流行株であるA/England/308/89のHI価はワクチン接種後に上昇し、99%以上が防御レベルを示した。89年に北京で分離された変異株3種のうち2種の抗体がワクチン接種前に学生ボランティア全員に保有されていた。1990/91シーズンのワクチン株に推奨されたA/Guizhou/54/89株に対する抗体も89年のワクチン接種前に91%の学生に存在していた(幾何平均は49)。ワクチン接種後

には 99%が A/Guizhou/54/89 株に対し防御レベルのHI価を示したが、幾何平均値は 100 とワクチン株に対する幾何平均値の 251 よりは低かった。

インフルエンザA(H1N1)(表 3): A/Taiwan/1/86 と同類のウイルスに対し防御レベルを示したのは、ワクチン接種前で 56% (幾何平均 29)、接種後は 98% (幾何平均 168)。最近分離されたウイルス株の A/Czech/2/89 と A/Vic/36/88 についても同様応答。

インフルエンザB(表 4): B型についてはHI法よりSRH法のほうが感度が高いのでSRH法で測定。ワクチン接種後 B/Yamagata/16/88 と同類のウイルスに対し 98%が防御レベルを示し、幾何平均値は 20 から 102 に増加。最近分離された B/Hong Kong/22/89 と B/England/741/89 に対し防御レベルの抗体価を示したのは、ワクチン接種前はそれぞれ 79% (幾何平均 17) と 62% (幾何平均 7)、接種後は 99% (幾何平均 101) と 97% (幾何平均 72) だった。

ワクチンに対する急速な免疫応答(表 5): 6 人中 3 人は 1989/90 シーズンの主流株である A/England/308/89 に対する抗体がワクチン接種前に検出されなかったが、ワクチン接種後 2 日以内には HI価が測定できた。特に 1 人はワクチン株である A/Shanghai/11/87 と A/Taiwan/1/86 に対する抗体価が接種後 6 日目にそれぞれ 160 から 1,280、40 から 240 に増加。別の 1 人はこれらの株に対し接種後 4 日以内にそれぞれ 160 から 2,560、30 から 960 に増加。

【考察】

ワクチン接種により 98%以上がインフルエンザA、B型に対し抗体価が防御レベルに達したと考えられる。

ワクチンは前年の流行株に対する抗体応答を誘導していたことから、新しいワクチンに対する免疫応答も興味があるところである。

ワクチンによる防御効果が不十分である一因は抗原性の不一致が考えられているが、ワクチンにより誘導される抗体の特異性も考えられる。自然に感染した場合 IgG1 が増加するが、不活化ワクチンでは IgG1、IgG2、IgG3 が増加するといわれており、免疫グロブリンのサブクラスの選択的誘導が、ワクチンの有効性により重要であるかもしれない。

一般に不活化ワクチンによって防御レベルの抗体が誘導されるまでに 14 日かかるといわれているが、今回のパイロット的な研究からは 2 日で可能であった。敏速な免疫応答には過去に流行したインフルエンザウイルスの免疫学的記憶が重要な役割を果たしているかもしれない。また、この急速に誘導された抗体に防御効果があるのか、どれくらい持続するのかは、今後の重要な課題である。

場所: イギリス シーズン: 1989/90 インフルエンザシーズン

流行株: A/England/427/88 (H3N2)、A/England/308/89 (H3N2)、A/Victoria/5/89 (H3N2)、A/Guizhou/54/89 (H3N2)、A/Beijing/337/89 (H3N2)、A/Beijing/352/89 (H3N2)、A/Beijing/353/89 (H3N2)、A/Victoria/36/88(H1N1)、A/Czechoslovakia/2/89 (H3N2)、B/Hong Kong/22/89、B/England/741/89、B/Victoria/2/87

ワクチン株: A/Shanghai/11/87(H3N2)、A/Taiwan/1/86(H1N1)、B/Yamagata/16/88

対象: ロンドン医科大学の学生ボランティア 100 人 (平均年齢 19 歳 9 ヶ月、男性 69 人、女性 31 人) とロンドン医科大学のスタッフボランティア 6 人 (25-50 歳)

研究デザイン: 前向き観察研究 主要結果: ワクチン接種により A(H1N1)、A(H3N2)、B 型いずれに対しても防御レベルの抗体価が誘導された。また、抗体の誘導は 2 日以内で防御レベルに達した。