

TABLE I. Serological Relationships Between Haemagglutinins of Influenza A (H3N2) Viruses

Virus	Group	Post-infection ferret sera							
		Shang/11	Eng/427	Vic/5	Eng/43	Guiz/54	Shang/16	Beij/353	Beij/352
Shanghai/11/87	1	320 <sup>a</sup>	640	80	160	80	160	80	160
England/427/88		80	640	320	1,280	320	640	320	160
Victoria/5/89		640	1,280	2,560	1,280	640	1,280	320	320
England/43/90		160	1,280	320	5,120	320	1,280	320	320
England/308/89		320	1,280	320	2,560	320	640	320	320
Guizhou/54/89	2	80	160	160	160	160	160	40	160
Shanghai/16/89		40	160	160	320	160	160	40	160
Beijing/353/89	3	80	160	40	80	<	320	640	320
Beijing/337/89		80	160	80	40	<	320	640	320
Beijing/352/89		80	160	80	40	<	320	640	320

<sup>a</sup>Haemagglutination inhibition titres.

TABLE II. Pre- and Post-Vaccination HI Antibody Titres of 100 Volunteers Against Influenza A (H3N2) Viruses

Virus strain	Pre-vaccine sera		Post-vaccine sera		% with significant rises <sup>a</sup>
	% with HI $\geq$ 40	GMT	% with HI $\geq$ 40	GMT	
Vaccine virus A/Shanghai/11/87 (WIC 160)	31	17	98	251	72
Epidemic viruses					
A/England/427/88	100	107	100	316	42
A/England/308/89	87	46	99	131	11
A/Victoria/5/89	63	34	97	156	64
A/Guizhou/54/89	91	49	99	100	33
A/Beijing/337/89	100	191	100	238	5
A/Beijing/352/89	94	53	99	97	19
A/Beijing/353/89	100	119	100	215	25

<sup>a</sup>A rise from  $\leq$ 10 to  $\geq$ 40 or a fourfold rise in HI titres.

TABLE III. Pre- and Post-Vaccination HI Antibody Titres to Influenza A (H1N1) Viruses

Virus strain	Pre-vaccination		Post-vaccination		% with significant rises
	% with HI $\geq$ 40	GMT	% with HI $\geq$ 40	GMT	
Vaccine strain A/Taiwan/1/86	56	29	98	168	60
Epidemic viruses					
A/Victoria/36/88	49	25	97	127	61
A/Czechoslovakia/2/89	29	18	91	101	58

TABLE IV. Pre- and Post-Vaccination Antibody Titres (SRH) to Influenza B Viruses

Virus strain	Pre-vaccination		Post-vaccination	
	% with SRH area $\geq$ 25 mm <sup>2</sup>	GMT	% with SRH area $\geq$ 25 mm <sup>2</sup>	GMT
Vaccine virus				
B/Yamagata/16/88	84	20	98	102
Epidemic viruses				
B/Hong Kong/22/89	79	17	99	101
B/England/741/89	62	7	97	72
B/Victoria/2/87	93	40	98	88

TABLE V. Pre- and Post-Vaccination Influenza HI Antibody Titres vs. Homologous Vaccine Virus and an Epidemic Strain: Rapid Response Data\*

Subject	Virus	Pre-vaccination	Days post-vaccination			
			2	3	6	8
1	A/Taiwan/1/86	40	80		240	1,920
	A/Shanghai/11/87	160	160	1,280	2,560	
	A/England/308/89	<	80	120	320	
	B/Yamagata/16/88	40	40	40	480	
2	A/Taiwan/1/86	60	60	240	480	
	A/Shanghai/11/87	320	320	320	1,280	
	A/England/308/89	40	40	40	120	
	B/Yamagata/16/88	20	20	20	20	
3	A/Taiwan/1/86	40	40	60	240	
	A/Shanghai/11/87	160	160	160	1,280	
	A/England/308/89	<	40	40	40	
	B/Yamagata/16/88	20	20	60	60	
4	A/Taiwan/1/86	40	40	40	240	
	A/Shanghai/11/87	320	320	320	640	
	A/England/308/89	<	30	80	120	
	B/Yamagata/16/88	20	20	20	20	
5	A/Taiwan/1/86	60		120	240	
	A/Shanghai/11/87	160		320	640	
	A/England/308/89	20		20	20	
	B/Yamagata/16/88	20		20	20	
6	A/Taiwan/1/86			30	960	
	A/Shanghai/11/87			160	2,560	
	A/England/308/89			20	30	
	B/Yamagata/16/88			20	80	

\*Key: A/Taiwan/1/86 (WIC 160) (H1N1—vaccine component)  
A/Shanghai/11/87 (H3N2—vaccine component)  
A/England/308/89 (H3N2—epidemic strain)  
B/Yamagata/16/88 (—vaccine component)

Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 93-97

Nursing home outbreak of Influenza A (H3N2): evaluation of vaccine efficacy and Influenza case definitions

Taylor JL, Dwyer DM, Coffman T, Groves C, Patel J, Ebenezer I.

高齢者施設におけるインフルエンザ A (H3N2) の集団発生：ワクチン効果の評価とインフルエンザの確定

#### 【要約】

目的：インフルエンザ A (H3N2) のある集団発生について述べ、ワクチン効果の解析およびインフルエンザの 3 つの臨床診断基準の感度、特異度、陽性反応的中率を調査するため。

背景：メリーランド州、ワシントン市のある高齢者施設において、109 人の入所者中 52 人（発病率=47.7%）、140 人のスタッフ中少なくとも 10 人（最小発病率=7.1%）のインフルエンザ集団発生があった。

結果：A/Sichuan/2/87 に対して 4 倍以上の抗体価上昇を認めたのは、25 人の入居者であった。ワクチンの効果は 7.1% であり、この施設入所者における 1988/89 シーズンのインフルエンザワクチンに明らかな効果は認められなかった。

考察：この集団発生は早期の診断の必要性を示すものであった。迅速診断検査を用いることで、インフルエンザ A を診断し、早期のアマンタジン使用につながりうる。

#### 【はじめに】

米国では近年、毎年 8 千~4 万人がインフルエンザで死亡しているが、その 80~90% が 64 歳以上の高齢者である。本報告では、インフルエンザ A の流行中に疾患を予防するのに迅速診断が必要であるということ、あるひとつの流行を通して述べるものである。また、ワクチンの効果、3 つの臨床診断の感度、特異度、陽性反応的中率について解析した。

#### 【背景】

1989 年 2 月 3 日、メリーランド州、ワシントン市のある高齢者施設から 16 人の入所者に急性発熱性呼吸器疾患の流行が続いているとの報告があった。この施設は、流行時点で 109 人入所している 2 階建の包括的なケア施設であった。入所者の平均年齢は 82 歳 (58-105 歳)、78% は女性であった。

インフルエンザワクチンを 1988 年秋に全ての入所者に勧め、48 人 (44.0%) が接種した。ワクチン株は、A/Taiwan(H1N1)、A/Sichuan(H3N2)、B/Victoria であった。ワクチン接種しなかった入所者は、本人または家族が断ったか接種時に医学的に禁忌と考えられた者であった。スタッフにはワクチン接種を勧めてはいなかった。

#### 【方法】

インフルエンザ流行に関連した症例を、1 月 29 日から 2 月 7 日までに口腔内体温が 37.8 度以上でかつ咳嗽のあった者、若しくは 4 倍以上の抗体価上昇を認めた者と定義した。

入所者の診断を確認するために高齢者施設内の診療録を確認した。スタッフの既往歴に関する情報のために自記式質問票を用いた。入所者の 63% からウイルス培養のための咽頭スワブと抗体測定のためのペア血清を採取した。症状の出た 2 人のスタッフからもペア血清を得た。

Cornfield 法を用いたイエーツの補正カイ二乗検定と Fisher の直接確率検定法を使用してデータ解析を行った。P 値を算出し、片側検定で 0.05 未満を統計学的有意と判断した。

#### 【結果】

入所者：入所者 109 人中 52 人がインフルエンザ流行に関連した症例であった（発病率=47.7%）。12 人は発熱と咳嗽を有したが、1 月 29 日以前もしくは 2 月 7 日以降の発病であったので症例には含めなかった。52 人の症例中 25 人 (48%) が血清学的診断のインフルエンザであった (19 人は検査ができず、8 人は抗体価の上昇を認めなかった)。検査確定インフルエンザの 25 人中 3 人は無症状、2 人は不完全な臨床経過と発病日の特定ができなかった。

図；発病日が特定された全ての入居者の流行曲線を示している。検査確定インフルエンザの 5 人は発

病日が分からないか無症状であったためグラフには示していない。血清学的裏づけにより流行は1月29日から2月7日とした。流行のピークは2月2日で、13人が発病した。

52人の症例の平均年齢は83歳(58-105歳)で81%が女性であった。完全に臨床情報を得た47人の有症状者の主な症状内訳は、発熱(97.9%)、咳嗽(95.7%)、鼻閉(40.4%)、筋肉痛(19.1%)、消化器症状(12.8%)、咽頭痛(12.8%)、頭痛(2.1%)であった。6人(11.5%)が肺炎へ移行し、3人が入院を要し、1人は死亡した。死亡者は37.9度の発熱と咳嗽を2月2日に認め、2月7日より両側性の気管支肺炎にて死亡した。

急性期に咽頭スワブを採取したが、培養によるウイルス検出はできなかった。

69人のペア血清を2月8日と3月1日に採取し、4倍以上の抗体価上昇を認めたのは25人であった(内訳は、臨床診断された30人中18人、症状のなかった24人中3人、症状は出現したが診断基準に合わなかった13人中2人、臨床情報が不完全であった2人中2人)。25人中16人はワクチン接種者で9人はワクチン接種していなかった。25人分の血清全てにおいてA/Sichuanに対する抗体価上昇を認めたが、A/Taiwanに対する抗体価上昇は認めなかった。

ワクチンの効果を計算するために、集団発生に関係ない12人は解析から除いた。ワクチン接種群と非接種群で、性、年齢、介護度に相違はなかった。非接種の52人中27人が集団発生と関連した症例(発病率=51.9%)、ワクチン接種群45人中25人が集団発生と関連した症例(発病率=55.6%)であり、ワクチンの有効性は-7.1%であった(Table1)。抗体価4倍以上上昇を認めた者を症例とすると、ワクチン有効性は-106%と計算された。

ワクチン接種者25人中2人(8%)、非接種27人中1人(3.7%)に入院を認め、ワクチン接種者中3人(12%)、非接種者中3人(11.1%)が肺炎へ発展し、ワクチン接種者中0人、非接種者中1人が死亡したが、いずれも両群に有意差は認めなかった。

ペア血清の得られた69人中67人から十分な臨床情報を得て、それらから咳嗽かつ体温レベル3つのインフルエンザ診断に関する感度、特異度、陽性反応的中率を計算した(Table2)。咳嗽かつ37.8度以上発熱の場合で感度が最も高く78%、咳嗽かつ38.9度以上発熱の場合に最も特異度が高く93%、咳嗽かつ38.3度以上発熱の場合で最も陽性反応的中率が高く73%であった。

スタッフ：140人のスタッフ中28人(20%)から質問票の完全回答を得た。28人全員がワクチン接種を受けておらず、10人が集団発生に関連した症例とした。その10人の平均年齢は28歳(19-46歳)であった。臨床診断基準を満たさなかった2人の有症状者からペア血清を得たが、どちらからも4倍以上抗体価上昇は認めなかった。

入所者、スタッフともにアマンタジンを服用した者はいなかった。

#### 【考察】

ウイルス培養が出来なかったため、集団発生時のウイルス株とワクチン株との合致度はわからなかったが、市中ではA/Shanghai/11/87もしくはA/England/427/88が主流株であったため、ワクチンの流行株に対する防御が不十分であった可能性もある。

インフルエンザに対してはワクチンの他に早期診断の必要性が考えられ、迅速診断検査を用いることで、インフルエンザAを診断し、早期のアマンタジン使用につながりうる。

**場所：**ワシントン市のある高齢者施設

**シーズン：**1988/89

**研究デザイン：**集団発生を認めた一施設における症例対照研究、診断基準の感度・特異度・陽性反応的中率の算出

**主要な結果：**ワクチンの有効性は-7.1%と算出。

**要約者のコメント：**流行株とワクチン株の合致度情報が得られなかった点、入所者の部屋の情報(発病者の部屋の場所、湿度など)や基礎疾患情報などが無く、調整する必要がある点から、解釈には注意が必要と考える。

**TABLE 1**  
**INFLUENZA ATTACK RATES AND VACCINE EFFICACY IN**  
**NURSING HOME RESIDENTS\***

	Category I†	Category II‡
Vaccinated, ill/total (% ill)	25/45 (55.6)	16/45 (35.6)
Unvaccinated, ill/total (% ill)	27/52 (51.9)	9/52 (17.3)
Total, ill/total (% ill)	52/97 (53.6)	25/97 (25.8)
Vaccine efficacy (%)	-7.1	-106
Relative risk	1.07	2.05
95% confidence interval	.74, 1.55	1.01, 4.19

\* Excludes from analysis 12 residents without serologic confirmation who had onset before January 29 or after February 7, 1989.

† Total outbreak-associated cases.

‡ Serologically proven outbreak-associated cases.

**TABLE 2**  
**SENSITIVITY, SPECIFICITY, AND POSITIVE PREDICTIVE**  
**VALUE OF THREE DIFFERENT INFLUENZA CASE**  
**DEFINITIONS\***

Case Definition	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)
Cough + $\geq 100^{\circ}\text{F}$	18/23 (78)	32/44 (73)	18/30 (60)
Cough + $\geq 101^{\circ}\text{F}$	16/23 (70)	38/44 (86)	16/22 (73)
Cough + $\geq 102^{\circ}\text{F}$	6/23 (26)	41/44 (93)	6/9 (67)

\* Among 67 residents with paired sera and sufficient clinical information.

J Am Coll Health. 1992; 41: 127-131.

The impact of influenza vaccination on respiratory illness at a boarding school.

Farley TA, St Germain JM, Chamberlain LA, Krassner L.

全寮制学校でのインフルエンザワクチン接種の呼吸器疾患への効果

#### 【要約】

全寮制学校（生徒数 989 人）における、インフルエンザの流行期間（1989 年 1 月から 3 月まで）中に生じたインフルエンザワクチン接種の効果について調査した。2 月 6 日までに質問票を提出した 690 人中、120 人（17%）が発熱、呼吸器症状を訴えた。87 人が過去 18 ヶ月間にワクチン接種を受けていた。接種者の発病率は非接種者の半分（9%対 19%）で、ワクチン効果は 50%（CI:0%-70%）であった。すべての生徒がワクチン接種を受けていたならば、生徒 162 人（16%）のインフルエンザ様疾患の予防が可能となり、少なくとも 482 生徒日にあたる講義欠席を回避できたと推測できる。すなわち、1.8 回の追加ワクチン接種ごとに 1 生徒日あたりの講義欠席を回避できたということになる。全寮制学校に通う健康な生徒に対して広範にワクチン接種を行う方針は、実現可能であるならば、インフルエンザによる就学活動の中断を大幅に減少できることを示している。

#### 【方法】

対象：全寮制学校生徒 989 人（寄宿舍 837 人、通学 152 人）

観察期間と内容：1989 年 1 月 3 日から 4 月 16 日まで。欠席生徒数と、学校医によって発熱、インフルエンザまたはウイルス性症候群と診断された生徒数を観察。

質問票配布：2 月 6 日に自記式質問票配布。①最近の症状、②病院あるいは学校医受診状況、③居住場所、④ワクチン接種歴（自己申告および診療録等で確認）を調査。

インフルエンザ様疾患の定義：1 月 15 日から 2 月 6 日の期間中に発病した者のうち、以下の症状を有する者。

- 1) 発熱 (>100F) に関する記録、あるいは、発熱および悪寒の訴え。
- 2) 咳、咽頭痛または鼻汁。

咽頭ぬぐい液採取：発熱および呼吸器疾患の訴えで学校医を受診した 27 人を対象。そのうち 5 名より急性期および回復期の血清採取を行った。

解析：接種者と非接種者の発病率の差にワクチン接種が及ぼした影響の推定。

#### 【結果】

- 1) 集団発生期間の 6 週間と、1 月 1 日から 4 月 22 日までの期間で比較。
  - ①一週間あたりの受診生徒数（平均±SD）は、18.5±9.6 人/4.6±2.6 人。
  - ②一週間あたりの欠席日数（平均±SD）は、162±66 人/35±17 人。
- 2) 690 人が質問票を提出（回答率 70%）。発熱期間の中央値は 2 日。
- 3) 年齢、性、学年による発病率の差はない。
- 4) 690 人のうち 120 人（17%）が症例定義を満たした。87 人（13%）が過去 18 ヶ月間にワクチンを受けており、接種者の発病率は非接種者の半数（9%対 19%、相対リスク 0.5(CI: 0.3-1.0)）。

5) 質問票回答後に約 50%の生徒が流行に関連した症状の発現を認めた。

prevented number in vaccinated=8.2(23.3)

preventable number in unvaccinated =56.7(161.6)

※括弧外の数値は、2月6日までの発病者数に基づき計算。

※括弧内の数値は、2月25日までの発病者数に基づき計算。

※計算方法は、Appendix を参照。

6) ワクチン接種群(8人)と非接種群(112人)を比較、①学校医受診率は同等(75%/81%)、②欠席日数には差を認めた(0.6日/2.3日 p=.02)。

7) 非接種群における呼吸器症状による平均欠席日数は0.8日。

8) 非接種者112人がワクチン接種を受ければ、①生徒一人あたり1.5日の欠席、②2月6日までの期間において少なくとも168生徒日(112×1.5)にあたる欠席を予防できたであろう。また、流行期間中、全生徒にワクチン接種を行えば、482生徒日(321×1.5)にあたる欠席を予防できたであろう。すなわち1.8人に対しワクチン接種を追加することで1生徒日の欠席が予防できるであろう。

#### 【考察】

ウイルス株とワクチン株の関連について：

1987年から1989年の患者集団発生まで、インフルエンザA型(H1N1)のウイルス株に殆ど変異はなく、また、ワクチン株のA(H1N1)抗原には変更がない。従って、A型(H1N1)に対する抵抗性がワクチンによってもたらされたのであろう。

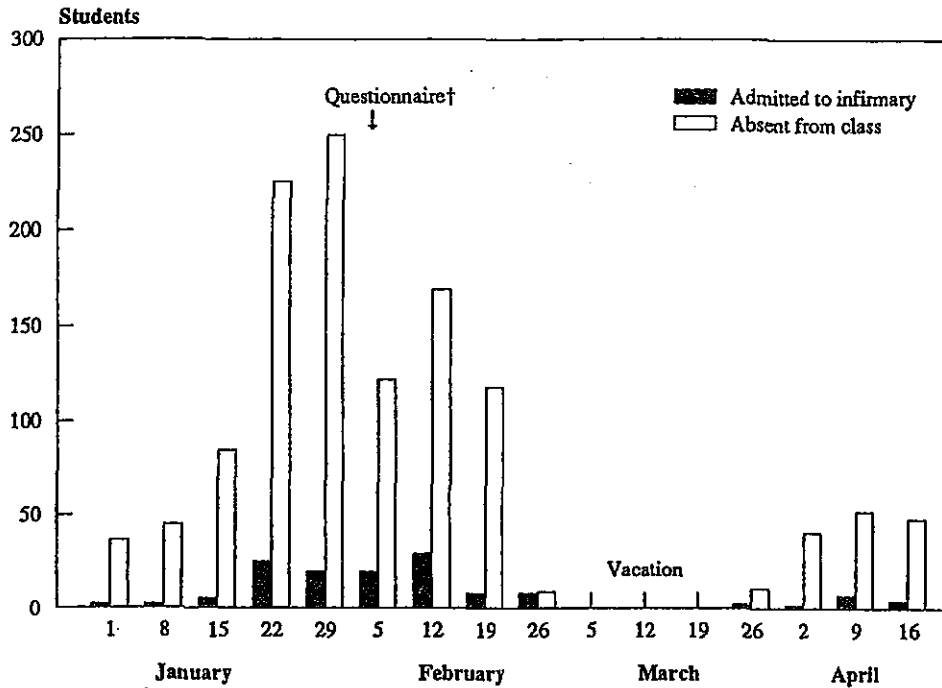
一方、インフルエンザBの1989年流行株は、1988年のワクチン株(B/Victoria/2/87)とは類似していたが、1987年のワクチン株(B/Ann Arbor/1/86)とは類似していなかった。従って、1988年にワクチン接種を受けた生徒は、B型に対する高い抵抗性を得ることが出来たが、1987年にワクチンを受けた生徒は、これを得ることが出来なかったのだらう。

ワクチン有効率について：

本研究で求められたワクチン有効率50%(CI:0%-70%)は、信頼区間が広いものの、他の研究で導き出された結果と類似している。しかし、インフルエンザの診断基準の定義による誤分類や、ワクチン接種の有無の判定による誤分類により、ワクチン効果が過小評価された可能性がある。

場所：米国コネチカット州 対象：全寮制学校生徒 ウイルス株：A[H1N1], B  
ワクチン株：A型—記載なし B型—1987年：B/Ann Arbor/1/86、1988年：B/Victoria/2/87  
ウイルス株とワクチン株の合致：A型—類似 B型—1987年は類似せず、1988年は類似  
目的：発病率を算出し、効果尺度として vaccine efficacy, およびワクチン接種者における prevented number, 非接種者における preventable number を計算、ワクチン予防効果を推定。  
主要結果：ワクチン有効率は50%。ワクチン接種を追加で1.8人に行うごとに一生徒日の欠席が予防できたであろう。

**FIGURE 1**  
**Number of Students at a Connecticut Boarding School Admitted to the Infirmary for Fever or Respiratory Symptoms, and Number Absent from Class, January 4-April 22, 1989**



†The questionnaire was administered February 6, 1989.

**TABLE 1**  
**Attack Rates of Influenza-like Illness, at a Connecticut Boarding School, by Influenza-Vaccination Status, January-February 1989**

Vaccination status	Case	Total	Attack rate (%)	Relative risk	95% CI
<b>Vaccinated</b>					
1987 only	1	14	7	0.4	0.1,2.6
1988 only	7	64	10	0.6	0.3,1.2
1987 and 1988	0	9	0	0	0,2.3
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>87</b>	<b>9</b>	<b>0.5</b>	<b>0.3,1.0</b>
<b>Unvaccinated†</b>	<b>112</b>	<b>603</b>	<b>19</b>	<b>1.0</b>	<b>—</b>
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>690</b>	<b>17</b>	<b>—</b>	<b>—</b>

†Did not receive influenza vaccine in either 1987 or 1988.



## APPENDIX

If the effect of the vaccine is presented in a table such as that shown below:

	Cases	Total	Risk (attack rate)
Vaccine	A	$N_1$	$R_1 = A/N_1$
No vaccine	B	$N_2$	$R_2 = B/N_2$
Total	C	$N_3$	$R_3 = C/N_3$

the measures of impact that we used were calculated as follows:

Impact measure	Interpretation	Calculated as
Vaccine efficacy	The proportion of potential cases in the vaccinated population that were prevented by the vaccine	$1 - R_1/R_2$
Prevented number in vaccinated	The number of potential cases in the vaccinated population that were prevented by the vaccine	$(R_2 - R_1) \times N_1$
Preventable number in unvaccinated	The number of actual cases in the unvaccinated population that could have been prevented by the vaccine	$(R_2 - R_1) \times N_2$

The data from Table 1 would appear in the following format:

	Cases	Total	Risk
Vaccine	8	87	.092
No vaccine	112	603	.186
Total	120	690	.174

Vaccine efficacy = .50

Prevented number in vaccinated = 8.2

Preventable number in unvaccinated = 56.7

The questionnaire was returned by 690 of the 989 students. If the students who did not return the questionnaire were similar in disease and vaccination status to those who did return it, all values of the above table would be multiplied by 989/690, giving a prevented number in vaccinated of 11.7, and a preventable number in unvaccinated of 81.2.

The estimates above reflect the number of prevented and preventable cases through the date the questionnaire was administered (February 6); however, the outbreak continued until February 25. We found that 46% (51/111) of the outbreak-associated infirmary stays and 58% (562/971) of the outbreak-period absenteeism had occurred by the time the questionnaire was administered. If it is assumed that 50% of the final outbreak cases had occurred by this point and that the vaccine was of equal efficacy throughout the outbreak, then the final outbreak attack rates would be doubled, and the impact can be calculated as shown below:

	Cases	Total	Risk
Vaccine	23	124.7	.184
No vaccine	321	864.3	.371
Total	344	989	.348

Vaccine efficacy = .50

Prevented number in vaccinated = 23.3

Preventable number in unvaccinated = 161.6

J Am Geriatr Soc 1992; 40: 589-592.

## An outbreak of influenza A (H3N2) in a well immunized nursing home population

Coles FB, Balzano GJ, and Morse DL

ワクチン接種率が十分に高い高齢者施設における、インフルエンザ A (H3N2) の集団発生

### 【要約】

▽目的：ある高齢者施設において、90%を超える入所者がワクチン接種を受けているにもかかわらず勃発した、インフルエンザ A 集団発生の疫学的特性を記述すること。

▽デザイン：後ろ向きコホート研究。

▽場所：ニューヨーク州西部の高齢者施設。

▽患者：施設の入所者および患者ケア担当職員。

▽主たる結果指標：インフルエンザ様疾患の発生。施設入所者および職員の疾病発生を、ワクチン接種の有無で比較する。

▽結果：124 人の入所者のうち 37 人（発病率は 30%）、146 人の職員のうち 18 人（発病率は 12%）がインフルエンザ様疾患を発生した。職員における発生は、患者における発生の 16 日前に始まった。ワクチン接種を受けた全入所者の中で、6 症例の肺炎、3 症例のインフルエンザ関連死があった。インフルエンザ患者集団発生に先立って、90%の入所者と 10%の職員がワクチン接種を受けていた。ワクチン有効率の計算値は、入所者で-21%、職員で+45%であった。

▽結論：流行株の抗原連続変異は、ワクチンが無効であるかのように見えたことの主な要素であった。とはいえ、職員の接種率が低かったこと（10%）、並びに、サーベイランスを行わなかった為にアマンタジンにの予防投与が実施できなかったことは、これらの戦略が、高齢者施設でのインフルエンザ集団発生を管理するために重要であると示唆するものである。

### 【研究対象と研究方法】

ニューヨーク州の高齢者施設の入所者 124 人と、職員 157 人が対象。入所者の臨床情報は診療録から、職員の情報は質問票から取得した。インフルエンザ様疾患の定義は、「1987 年 12 月 1 日から 1988 年 1 月 25 日の間において、華氏 100.0 度（口腔内）を超える発熱に、4 種類の呼吸器症状（咳、咽頭痛、鼻汁鼻閉、肺炎）のうちいずれか 1 つを伴うもの」とした。

インフルエンザ様疾患を有する入所者から、ウイルス培養のための咽頭ぬぐい液および急性期・回復期血清を得た。血清は、A/Hong Kong/8/68(N3H2)株を抗原として用いた補体結合反応で測定し、抗体価の 4 倍以上の上昇をもって、感染を示すものとした。ワクチン有効率は、下記の式から求めた。

「(ワクチン有効率)(%) = ((非接種者の発病率) - (接種者の発病率)) ÷ (非接種者の発病率) × 100」

ワクチン有効率の信頼区間は、1 から相対危険の信頼区間を引いた値と定めた。

### 【結果】

▽入所者 124 人全ての診療録を調査した。職員 157 人中 146 人（94%）が質問票を提出した。1987 年 10 月 8 日から 12 月 10 日の間に、入所者のうち 112 人（90%）が 3 価インフルエンザワクチン（0.5ml、筋肉注射、ワクチン株 A/Taiwan/1/86(H1N1), A/Leningrad/360/86(H3N2), B/Ann Arbor/1/86) の接種を受けた。1987 年 10 月から 12 月の間に、職員のうち 14 人（10%）が同ワクチンの接種を受けた。

▽入所者に関する解析結果を示す。

124 人のうち、37 人（30%）がインフルエンザ様疾患を発生した。発病者中、5 人（13%）が入院、3 人（8%）が死亡。発病は 1987 年 12 月 26 日から 1988 年 1 月 24 日までの間に起こった（図 1）。発病率は、年齢、性別、基礎疾患の数（心臓血管疾患、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、貧血、癌、全身ステロイド療法、腎疾患）について差を認めなかった。接種群 112 人での発病率は 30%、非接種群 12 人での発病率は 25%で、有効率は-21%（95%CI -237%～+56%）。接種群と非接種群の特性は、年齢、性別、基礎疾患の数について差を認めなかった。接種群に限った解析では、発病率は、年齢、性別および基礎疾患の数について差を認めなかった（表 1）。

6例の肺炎患者および3例のインフルエンザ関連死亡者（うち2例は肺炎患者）があり、これらの患者全てがワクチン接種を受けていた。症例における肺炎発症のリスクは基礎疾患の数とは関連がなかったが、致命率は、基礎疾患の数が増えるに従って増加した（表2）。1症例のみがアマンタジンの予防投与を受けたが、集団発生の終わり頃であった（薬剤による神経症状のため、治療中止）。

▽職員に関する解析結果を示す。

146人のうち18人（12%）がインフルエンザ様疾患を発生した。発病は1987年12月10日から1988年1月15日までの間に起こった。職員の発病第1例は、患者の発病第1例よりも16日早かった（図1）。入所者よりも早く発病した8人のうち7人は病欠をしたが、発病から少なくとも1日は仕事をしていた。発病率は、年齢、性別、労働形態（常勤かパート勤務か）について差を認めなかった。労働時間の75%以上を患者の世話を費やしていると申告した職員は、最も高い発病リスクを示した（リスク比 3.9、95%CI 1.1-12.8）。接種群14人の発病率が7%であったのに対し、非接種群132人での発病率は13%で、有効率は+45%（95%CI -286%~+92%）（表1）であった。

▽発病48時間以内に、5人の入所者（うち4人はワクチン接種者）から咽頭ぬぐい液を採取した。ワクチンを受けていない1人の患者は、インフルエンザ A/Shanghai/11/87(H3N2)陽性。4組のペア血清のうち、2組において抗体価が4倍の上昇を示し、1例においては2倍の上昇、培養陽性であった症例の血清は上昇を示さなかった。発熱のみを生じた入所者からも、2組のペア血清を得たが、うち1例は抗体価が4倍の上昇を示した。

#### 【考察】

高齢者施設入所者においてワクチン接種率が90%を超えていたにも拘らず、高い発病率を記録し、また、かなりの罹患および死亡があった。抗原連続変異および入所者の高齢が、本研究においてワクチンの有効性を認めなかったことの主因であることは疑いが無い。今回の集団発生およびニューヨーク州の1987/88シーズンにおける主な流行株は A Shanghai/11/87(H3N2)で、ワクチン株の A Leningrad/360/86(H3N2)とは、抗原的に異なっていた。職員の発病は入所者の発病よりも16日早かったことから、職員による施設へのインフルエンザの持ち込みとが示唆される。本研究は、職員への不十分なワクチン接種（接種率10%）が、高齢者施設内のインフルエンザに寄与した、ということを示唆する。これに加えて、インフルエンザ用疾患のサーベイランスおよびその後の症例検索を怠り、呼吸器疾患を有する患者の隔離やアマンタジンの使用をしなかったことも、集団発生の原因となった。それゆえに、インフルエンザ様疾患の早期発見を行う疾病サーベイランスのシステムを確立し、これをもって、集団発生の管理手段を時期を誤らずにうちたて、インフルエンザ症例特定の暁には、発病した入所者および職員を適切な手順で隔離できるようにするべきである。また、CDCの勧告に従い、アマンタジンによる治療および予防を入所者および職員に実施することも考えるべきである。これらの戦略に従うことは、流行株の抗原連続変異によってワクチン有効率が減少する年には特に重要であろう。

※本研究報告に関してレターあり。レターの筆者は、別の高齢者施設で起こったインフルエンザ様疾患集団発生（1991/92シーズン）を報告し、高齢者施設のヘルスケア従事者に対するワクチン接種義務づけを提案していた（J Am Geriatr Soc 40: 1288, 1992）。

場所、シーズン：ニューヨーク州西部の高齢者施設。1997/98シーズン。

流行株：A Shanghai/11/87(H3N2) ワクチン株：A/Taiwan/1/86(H1N1), A/Leningrad/360/86(H3N2), B/Ann Arbor/1/86 その合致度など：抗原的には異なった株。

対象集団（者）：高齢者施設の入所者および職員。 研究デザイン：後ろ向きコホート研究。

主要結果：入所者と職員のインフルエンザ様疾患発病率は、それぞれ30%、12%。患者に先立って職員が発病。インフルエンザ集団発生前に、90%の入所者と10%の職員がワクチン接種を受けていた。ワクチン有効率は、入所者で-21%、職員で+45%。

要約者のコメント：高齢者施設職員へのワクチン接種および疾病監視システムの重要性を示す報告。

FIGURE 1. Cases by Day of Onset, Nursing Home Outbreak of Influenza A (H3N2), New York State, December 1987-January 1988.

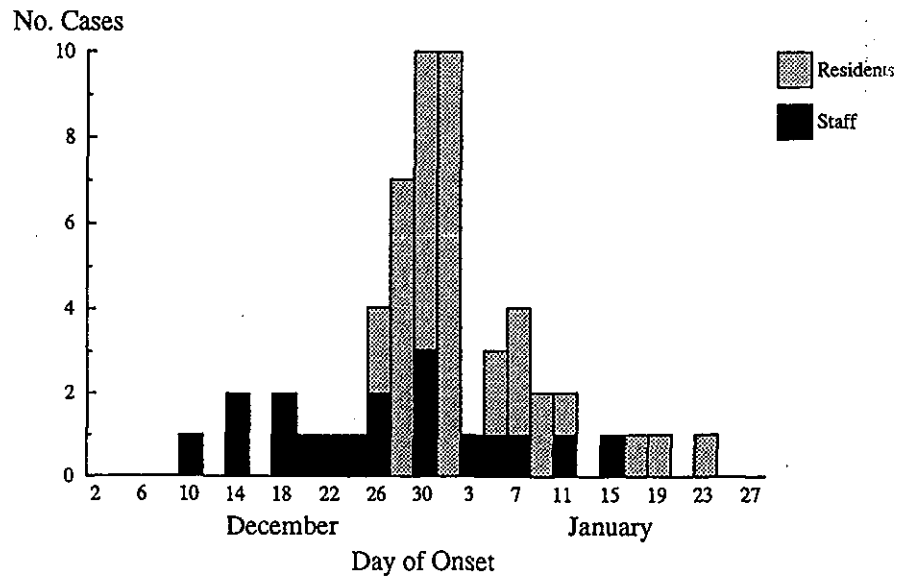


TABLE 1. EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF VACCINATED AND UNVACCINATED NURSING HOME RESIDENTS AND STAFF: INFLUENZA A OUTBREAK, NEW YORK STATE, 1988

	Vaccinated			Not Vaccinated		
	Case	Total	Attack Rate (%)	Case	Total	Attack Rate (%)
Residents (n = 124)						
No. medical conditions						
0	4	19	20	1	3	33
1	18	50	36	1	2	50
2	8	30	26	1	5	20
>3	4	13	30	0	2	0
Staff (n = 146)						
Work status*						
Full-time	1	11	9	10	77	13
Part-time	0	0	—	3	24	12
Work-time exposure to residents						
>75%	1	7	14	13	73	18
<75%	0	7	0	3	59	5

\* Total < 146 due to incomplete data.

TABLE 2. NUMBER AND PERCENT OF VACCINATED NURSING HOME RESIDENTS WHO HAD PNEUMONIA, WERE HOSPITALIZED, AND DIED STRATIFIED BY THE NUMBER OF UNDERLYING MEDICAL CONDITIONS: INFLUENZA A OUTBREAK, NEW YORK STATE, 1988

No. Medical Conditions	Total	Pneumonia		Hospitalized		Died	
		n	%	n	%	n	%
0	4	1	25	1	25	0	0
1	18	3	17	3	17	1	6
2	8	1	12	0	0	1	12
3	4	1	25	1	25	1	25

BMJ 1993; 306: 1452-1454

## What are the complications of influenza and can they be prevented? Experience from the 1989 epidemic of H3N2 influenza A in general practice

Ann Marie Connolly, R L Salmon, B Lervy, D H Williams

インフルエンザの合併症は何か、またそれは予防可能か？一般集団における 1989 年の H3N2 の A 型インフルエンザ流行からの経験

**【要約】 目的：**流行期にインフルエンザの合併症の罹患率、リスクを測定。合併症における既往症の影響を評価。ワクチンの接種率と効果を推定。

**デザイン：**症例、対照研究

**設定：**2 施設の一般開業医

**対象者：**1989 年の流行期に臨床的にインフルエンザと診断された 395 人の患者のうち感染症サーベイランスに報告された 342 人を case、年齢、性を match させた 342 人を control とした。

**情報収集：**カルテ調査

**主な outcome measure：**報告された合併症、入院、ワクチン接種歴

**結果：**15 の合併症のうち気管支炎が最も多かった(190/1000cases)。前年の受診回数で調整しても有意に多かった(summary OR=9.7)。死亡はなかった。合併症としての気管支炎のリスクはワクチン接種適応者を既往歴で有する患者で高かった(OR=3.3)。既往症をもった人、および高齢者でのワクチン有効率はそれぞれ 63%、77%と高かったが、接種率は 4.5%、6.1%と低かった。

**結論：**一般集団のインフルエンザ全症例の約 1/5 に気管支炎が合併していた。ワクチン適応症を既往歴で有する患者で特にリスクが高かった。ワクチン接種率は著しく低いため予防効果を明白に評価できない。

**【はじめに】** インフルエンザは流行の規模や超過死亡、既往症の悪化を含む合併症の問題のため、呼吸器感染症の中では最も重要である。しかしその合併症に関して特に一般社会で予測される罹患率などはほとんどわかっていない。1989 年に A 型インフルエンザの流行がイギリスで生じた。そこで合併症の罹患率、リスク、入院率、合併症の発症における既往症の影響を評価し、ワクチンの接種率、効果についても検討した。

**【方法】** case は 1989 年の 45-52 週に発症したインフルエンザ全症例とし、control は 1case 当たり 1 例、性、年齢をマッチさせた case の次の受診患者で case の地区から 3 区域以内の居住者から選択した。Case の発症日前後 3 ヶ月間に発症した場合は除外した。別の control を case の地区から 10 区域以上離れた居住者から選んだ。疾患の状態、ワクチン接種歴、入院、定義された criteria をみたま合併症、既往症、前年の受診回数の情報をカルテから収集した。

**Table 1:** 15 種のインフルエンザ合併症の定義を示す。

合併症の罹患率は 95%信頼区間、ポアソン分布の場合は 0.1 以下を有意とした。Case と control の罹患率は Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定で比較した。ワクチンの有効性、ワクチンの接種状況による case の合併症罹患率は Mantel-Haenszel 検定や、年齢を調整変数とした logistic regression model で比較した。

**【結果】** 流行期に 395 人のインフルエンザ症例が発生した。43 例の case、10 例の control が

記録入手不能のため、解析から除外した。計 342 の case と control のペアで解析した。

**Fig.:** 流行期に報告されたインフルエンザの罹患率を示す。実線は Wales のサーベイランスシステムにより 34 の施設から報告されたインフルエンザ症例を示す。点線は計 22076 人の通院患者を持つ 2 施設の開業医から報告されたインフルエンザ症例を示す。

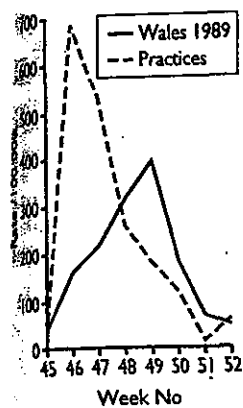
心筋炎、心膜炎、異常高熱、熱性痙攣、脳炎、運動失調、筋炎、敗血症性ショック、Reye 症候群、死亡例はなかった。全合併症の incidence はインフルエンザ症例のみで見ると 10.8/1000 case、対象者全体で見ると 16.8/100000 であった。入院は 2 case (全体でみた incidence 9.1/100000) であった。

**Table 2:** インフルエンザ合併症の incidence、OR を示す。気管支炎(OR=12.8,  $p<0.0001$ )と肺炎(OR=9.0,  $p<0.05$ )は有意に case 群で高かった。細気管支炎、中耳炎、うつは有意差がなかった。前年の受診回数は case 6.1、control 4.2 と有意差があった( $p<0.0001$ )。受診回数で調整すると気管支炎のみ有意に case で高頻度であった(OR=9.7,  $p<0.0001$ )。case の中でワクチン接種適応者は 38 人であった。ワクチン接種適応者で気管支炎のリスクが有意に高く(OR=3.3,  $p<0.0001$ )、年齢で調整しても OR=2.4,  $p<0.05$  と有意であった。既往症別に考慮すると、糖尿病患者( $p<0.001$ )、心疾患患者(OR=2.9,  $p<0.01$ )、慢性閉塞性肺疾患(OR=1.2,  $p=NS$ )の気管支炎合併のリスクが高かった。65 歳以上の高齢者のリスクも有意に高く(OR=3.3,  $p<0.001$ )、ワクチン適応症の有無で調整しても OR=2.38,  $p<0.001$  と有意であった。ワクチン接種率は 2.2% で case 8 例と control 7 例のみであった。ワクチン適応症の患者の接種率は 4.5% で有効性は 63%、65 歳以上の高齢者の接種率は 6.1% で有効性は 77%、65 歳以上でワクチン適応症の患者では有効性は 100% であった。

**【考察】** これは community base の研究である。Fig によると Wales のサーベイランスシステムは一般開業医の報告よりも 10 倍近く過小評価していた。これはより重症、合併症の生じた患者が開業医を訪れたためと考える。インフルエンザの診断や報告の完全性については体系的な検査所見はないが、当時は A 型インフルエンザが蔓延しており、インフルエンザ様疾患の誤分類は少ないと考える。合併症のうち気管支炎のみ case に有意に多かった。気管支炎と肺炎を合わせた罹患率は 219.3/1000 であり、過去の研究で、検査で確定したインフルエンザ症例の下気道疾患の罹患率 253.6/1000 と匹敵する。ワクチン接種適応者で気管支炎を合併する case が有意に多かった。イギリスでワクチン接種適応者ではないが 65 歳以上の高齢者で有意に気管支炎のリスクが高かった。ワクチン株と流行株はよくマッチしていた。ワクチン有効性は 60-80% であった。ワクチン接種適応者の接種率が 4.5% と低値のため、有効性は有意にはならなかった。医療従事者のワクチン有効性への疑問、一般患者の毎年ワクチン接種への疑問がワクチン接種率の低い原因と思われる。ワクチン接種率が低いため、明白な効果推定はできなかった。

場所 : United Kingdom シーズン : 1989-90 流行株 : H3N2 influenza A

ワクチン株 : 流行株によくマッチしていた 対象者 : 2 施設の開業医に通院中の患者 研究デザイン : case-control study インフルエンザ患者の定義 : 上気道疾患、発熱、悪寒、食欲不振、咳として臨床症状から診断。 評価を行う outcome の指標 : インフルエンザ合併症の罹患率、入院率、ワクチン接種率、ワクチン有効性 要約者のコメント : インフルエンザ疾患の定義があいまいだが、流行期に行われた研究であり他のウイルス性疾患が含まれていたとしても結果が過小評価されているにすぎない。既往症の有無で合併症発生の頻度が異なっていたが、母数が少なく判断しにくい。また既往症で調整したら合併症のリスクは異なる可能性がある。



Rates of influenza recorded in Wales 1989 and in general practices during 1989

TABLE I—Definitions of complications of influenza

Disease	Definition	Time of onset (period within which onset of complications must have occurred)
Bronchiolitis	General practitioner or hospital recorded diagnosis or infant under 24 months of age and any two of: tachypnoea, wheezing, chest signs*	Within two weeks
Bronchitis	General practitioner or hospital recorded diagnosis or productive cough, no persistent chest signs*	Within four weeks
Pneumonia	General practitioner or hospital recorded diagnosis or fever or cough and any one of following symptoms or signs: chest signs*, cyanosis or dyspnoea, sputum report, serology, chest x ray picture	Within two weeks
Otitis media	General practitioner or hospital recorded diagnosis or otalgia, inflamed tympanic membrane	Within two weeks
Myocarditis	Hospital recorded diagnosis	Within four weeks
Pericarditis	General practitioner or hospital recorded diagnosis or continuous retrosternal pain, pericardial rub, electrocardiographic changes	Within four weeks
Hyperpyrexia	Temperature > 42°C	Within one week
Stupor/convulsion	Child aged 6 months to 5 years, fever, convulsion	Within three days
Encephalitis	General practitioner or hospital recorded diagnosis or drowsiness/stupor/coma, convulsion with no previous history of convulsion, signs of meningeal irritation	Within two weeks
Ataxia	Ataxia, no other diagnosed cause of ataxia	Within four weeks
Myositis	General practitioner or hospital recorded diagnosis or child, muscle pain and wasting, raised creatine kinase activity, presence or absence of paralysis	Within four weeks
Depression	Prescription of antidepressants	Within six months
Toxic shock syndrome	Hospital recorded diagnosis	Within four weeks
Reye's syndrome	Hospital recorded diagnosis	Within four weeks
Exacerbation of pre-existing disease	Recorded consultation for new problem with pre-existing disease	Within four weeks

\*Chest signs—any of following recorded: crepitation, rales, rhonchi, wheezing, consolidation, effusion.

TABLE II—Incidences of complications of influenza. (Figures in parentheses are 95% confidence intervals)

	Cases (n=342)	Rate/1000 cases	Controls (n=342)	Odds ratio	p Value
Bronchiolitis	1	2.9 (0.1 to 16.3)	1	0.99 (0.03 to 37.0)	NS
Bronchitis	65	190.1 (148.5 to 231.7)	6	12.8 (5.2 to 31.8)	<0.0001
Pneumonia	10	29.2 (14.0 to 53.8)	2	9.0 (1.1 to 71.0)	<0.05
Otitis media	8	23.4 (10.1 to 46.1)	5	1.6 (0.5 to 4.9)	NS
Depression	2	5.8 (0.7 to 21.1)	1	2.0 (0.2 to 22.0)	NS

Eur J Epidemiol. 1993; 9: 667-670.

**Influenza epidemic among a community of elderly people in spite of vaccination.**

**Dindinaud G, Potiron G, Agius G, Ferron V, Burucoa C, Bourgoin A, Grollier G, Peletier MP, Perivier E, Castets M.**

ワクチン接種を行った高齢者集団でのインフルエンザの流行

**【要約】**

高齢者施設において81人のワクチン接種を行なった高齢者にインフルエンザの流行が起こった。罹患率は73%であった。15人について調べたところ、12名の患者と2名のスタッフからA/H3N2株が検出された。ワクチン接種は死亡率を減少させるには有効であるが、罹患率を減少させるには有効でない。流行株とワクチン株の抗原連続変異がワクチンの有効性に関与している。

**【はじめに】**

インフルエンザは高齢者における罹患と死亡に大きく影響している。高齢者施設における死亡のうち、インフルエンザによるものは30%にも達している。それゆえ、高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種は、慢性疾患を持つ患者と同じように、高齢者施設にいる者にも毎年行なうように推奨されている。

**【方法】**

本研究は、1989/90シーズンにワクチン接種を受けた高齢者集団におけるインフルエンザの流行について研究した。この流行は、1989年11月24日、フランス Hospital Centre of Poitiers の高齢者施設で起こった。患者は安定した重度精神障害者であるが、社会との接触は可能であった。患者はダイニングホールで一緒に食事をしていて、部屋には1~4ベット配置され、3フロアーにまたがっていた。

- ① 流行時には、女性41人、男性40人、年齢50~86歳(平均66.8±9.6歳)がいた。これら81人には流行の少なくとも1ヶ月前に推奨されている3価ワクチン(A/Singapore/6/86(H1N1), A/Shanghai/11/87(H3N2), B/Yamagata/16/88)が接種されていた。35人のスタッフのうち、1人のみがワクチン接種を行なっていた。
- ② すべての患者が臨床的に追跡された。インフルエンザに罹患した59人の患者と6人のスタッフのうち、初発患者が出てから7日間の13人の患者と2人のスタッフについて、ウイルス学的検査を行なった。ウイルス分離のための鼻咽腔の塗抹標本と初期および病後の血清を集めた。
- ③ ウイルス分離は、ふ化鶏卵羊膜膜内接種で行なった。ウイルスの型はフェレット抗血清で明らかにした。新規変異株の分析は、インフルエンザリサーチセンターにて行なった。CFT(complement fixation test)はインフルエンザAおよびBの内部抗原に対して行なった。HAI(hemagglutination inhibition test)とSRH(single radial hemolysis test)は3種類の膜抗原に対して行なった。最近または現在の感染は、セロコンバージョンまたは抗体価の上昇(SRH範囲の50%以上の上昇、CFT、HAIの4倍以上の上昇)により決定した。ワクチン接種後のHAIの値40、20については、インフルエンザAおよびBに対して予防的であると判断した。
- ④ 罹患と年齢または性との関連は $\chi^2$ 検定を行なった。HAIとCFTは、幾何平均をとった。SRHの範囲は、算術平均をとった。HAIとSRHの関連性はスチューデントのt検定を行なった。



## 【結果と考察】

- ① 流行は、11月の最終週に始まった (figure1)。最初の4ケースはスタッフに見られた。入居者の罹患率は73%であった。罹患に対して、性や年齢による違いは見られなかった。
- ② 臨床症状は、37.5°Cを超える熱、震え、筋肉痛、呼吸器症状と典型的であった。59人の患者のうち、24人が39°Cを超え、21人が38-38.9°C、9人が38°C未満の熱があった。臨床症状はたいていの患者で無気力が現れたあと顕在化した。合併症は3人に見られた。pleuresia antecedentsの83歳の女性は、重症の肺炎をおこした。慢性呼吸器疾患をもつ77歳の女性は、低血圧になり、精神的症状を示した。慢性気管支炎をもつ67歳の男性は、重症の呼吸器不全になり、入院し、2ヵ月後に死亡した。
- ③ 15人の検査より鼻と喉から、4つのA/H3N2株が分離された。これらはA/Shanghaiからの抗原変異であった。また、これらはA/Guizhou/54/89 (H3N2) 類似と特徴付けられた。ワクチン接種後4~6週の血清から、感染防御レベルを評価することができる。HAIとSRHの値よりA/H1N1は11人、Bは12人、A/H3N2は15人が、感染防御レベルであることを示していた。A/H3N2に対しては、十分な抗体価の上昇が見られた (table1)。しかしながらBに対してはSRHが1.6倍しか得られなかった。A/H3N2に関する詳細をtable2に示す。15人中14人がウイルス学的診断を得た。A/H3N2については、HAIとSRHの間に相関が見られた。
- ④ 本流行は、高齢者施設において、すべての者が少なくとも1ヶ月前にワクチン接種を受けたにもかかわらず発生した。最初のケースは看護師で、2日後に3人のスタッフが感染した。流行曲線 (figure1) は、伝染性のものであることを示している。臨床症状は、たいていのケースで高熱をだすという典型的なものであった。合併症は少なく (5%)、死亡は1人であった (2ヵ月後に死亡)。この死亡については、インフルエンザとの関連は明らかでなかった。
- ⑤ ウイルス学的検査より4つの分離したA/H3N2株は抗原的には近いものであったが、ワクチン株とは異なるものであった。ワクチン接種により感染防御レベルを獲得したが、株の変化により感染を予防することができなかった。この現象は以前にも報告されている。
- ⑥ ウイルス分離からウイルス抗原の変異を調べることができる。CFTは、5人の感染を証明したに過ぎなかった。HAIとSRHは、報告されているように良い相関がみられた。SRHは特にB株に対して感度が良い。わずかのSRHの上昇は、B株の多クローン刺激による。
- ⑦ ウイルス分離は、抗原変異を研究するため、また、次年度のワクチン株を選ぶために有意義なものである。最終的にワクチンの無効力に関しては、流行しているA/H3N2株とワクチン株の不適合による。ワクチン接種は死亡率や合併症を低下させるのには有効であるが、罹患に対しては有効でない。

研究場所: フランス シーズン: 1989/90 流行株: A/H3N2 ワクチン株: A/Singapore/6/86(H1N1), A/Shanghai/11/87(H3N2), B/Yamagata/16/88 流行株とワクチン株の合致度: 合致しない 対象集団: 高齢者施設の入居者およびスタッフ 研究デザイン: コホート研究 主要結果: 施設入居者全員にワクチン接種を行なった。死亡は少なかったが、罹患を抑えることはできなかった。 要約者のコメント: ブリーフ・レポートであるため、情報量が少ない。本報告は、流行株とワクチン株の合致度が低い場合であるため、一般的にワクチンの有効性が低いということではない。

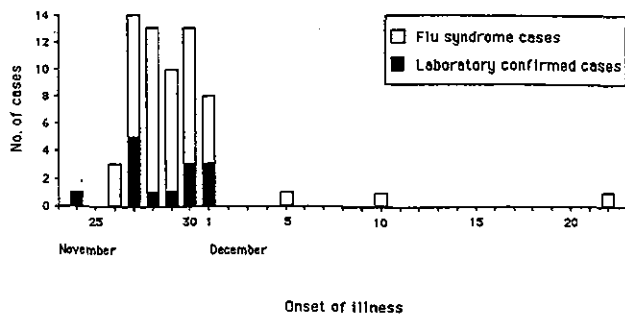


Figure 1. - Epidemic curve including residents and staff members.

TABLE 1. - Geometric mean titer  $\pm$  one standard deviation obtained by complement fixation test (CFT) and hemagglutination inhibition test (HAI), and zone area arithmetic mean  $\pm$  one standard deviation obtained by single radial hemolysis test (SRH) for the 15 investigated persons.

Method	Antigen*	Early sera	Convalescent sera	Fold-increase
CFT	A (core)	7.0 $\pm$ 1.8	16.8 $\pm$ 3.2	2.4
	B (core)	4.4 $\pm$ 1.4	4.6 $\pm$ 1.7	1.0
HAI	A/H1N1 (hemagglutinin)	41.9 $\pm$ 2.3	40.0 $\pm$ 2.5	0.9
	A/H3N2 (hemagglutinin)	76.4 $\pm$ 1.8	305.5 $\pm$ 2.1	4.0
	B (hemagglutinin)	21.9 $\pm$ 2.3	23.0 $\pm$ 2.2	1.0
SRH	A/H1N1 (hemagglutinin)	9.9 $\pm$ 7.3	9.9 $\pm$ 7.3	1.0
	A/H3N2 (hemagglutinin)	14.2 $\pm$ 7.6	32.2 $\pm$ 12.3	2.3
	B (hemagglutinin)	13.9 $\pm$ 7.6	22.4 $\pm$ 10.8	1.6

\* The antigens used for the hemagglutination inhibition test and the single radial hemolysis test were prepared from the three 1989 vaccine strains.

TABLE 2. - Results obtained by virus isolation, complement fixation test (CFT), hemagglutination inhibition test (HAI) and single radial hemolysis test (SRH) with the A/H3N2 strain for the 15 investigated persons.

Patients	Virus isolation	CFT		HAI		SRH	
		1°	2°	1°	2°	1°	2°
1	yes (nasal)	16	32	80	160	12.6	19.6
2	no	16	128	40	320	12.6	38.5
3	no	< 8	< 8	40	320	3.1	28.3
4	no	< 8	< 8	320	320	19.6	28.3
5	no	< 8	< 8	80	640	12.6	38.5
6	yes (throat)	16	32	80	640	12.6	38.5
7	no	< 8	64	80	160	19.6	38.5
8	no	< 8	16	80	640	12.6	50.3
9*	yes (throat)	8	16	40	80	12.6	12.6
10*	no	< 8	< 8	80	160	3.1	12.6
11	no	8	64	40	640	12.6	50.3
12	yes (nasal)	8	64	160	320	28.3	28.3
13	no	< 8	< 8	80	1280	19.6	50.3
14	no	8	16	40	160	3.1	19.6
15	no	16	16	160	160	28.3	28.3

\* Staff members.

Gerontology 1993; 39: 109-116

## Role of Influenza Vaccination in the Elderly during an Epidemic of A/H1N1 1988-1989: Clinical and Serological Data

Odelin MF, Pozzetto B, Aymard M, Defayolle M, Jolly-Million J

1989/99 シーズンの A/H1N1 型インフルエンザ流行期間の高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果: 臨床と血清学的データ

### 【要約】

A/H1N1 インフルエンザウイルスが流行した冬に、ワクチンの効果をワクチンを接種した老人施設入所者 285 人で検討した。施設従事者 204 人のうち 15 人もワクチンを接種した。血清学的測定は、ワクチン接種前後に radical hemolysis (RH 法) と neuraminidase inhibition test (NI 法) を用いて行った。集団発生の期間中のインフルエンザ発症はワクチンを接種していた高齢者では 1 人、施設従事者では 1 人もいなかった。一方ワクチンを接種していなかった病院職員では 38 人(20%)発症した。ワクチン株に対する seroconversion は、高齢者では RH 法と NI 法ともに 21%、施設従事者では RH 法で 27%、NI 法で 20% だった。以上より、ワクチンによる臨床症状の抑制はすばらしく、血清学的測定結果から期待される以上であった。

### 【はじめに】

高齢者に対する A/H3N2 型インフルエンザウイルスに対するワクチンの効果は十分検討されているのに対し、A/H1N1 型に対しては不十分である。

### 【方法】

対象: 老人保健施設入所の 285 人(平均年齢 85 歳、入所期間: 平均 5 年、範囲 1-37 年(図 1a)、入所した年から毎年インフルエンザワクチンを接種(図 2))。1988 年 10 月 26 日から 11 月 7 日に 3 価の不活化ワクチン(A/Sichuan/2/87(H3N2), A/Singapore/6/86(H1N1), B/Beijing/1/87 を 13.5  $\mu$ g ずつ含む)を皮下注射。施設従事者 204 人のうち 15 人(年齢分布: 図 1b)もワクチン接種。

疫学的調査: 高齢者が感染の兆候を示した場合、臨床症状を記録(急性発症、熱、悪寒、虚脱、筋肉痛、関節痛、頭痛、乾性咳、鼻漏、させい、下気道感染、疲労の持続)。ウイルス学的調査: 症状発生から 48 時間以内に鼻咽頭の吸引をし、免疫蛍光法を用いてインフルエンザ A、B ウイルス、パラインフルエンザウイルス、RS ウイルスのスクリーニング。施設従事者は、発症時に施設にいと限らないため行わなかった。感染した高齢者は急性期と回復期(15 日後)の血清を用いて、呼吸器感染症に関連するウイルス(インフルエンザウイルス A、B、RS ウイルス、アデノウイルス、マイコプラズマ)に対する補体結合反応、ワクチン株の A/Singapore/6/86(H1N1) と流行株 A/Victoria/36/88(H1N1) に対する RH を測定。

ワクチン接種者の血清調査: 高齢者のうち 34 人と施設従事者 15 人について、ワクチン接種日と接種後 30 日目に血清を採取し、抗体測定。

### 【結果】

高齢者の臨床結果: 1988 年 12 月 8 日から 1989 年 1 月 15 日の流行期間中ワクチン接種した 285 人からインフルエンザの発症 1 人(95 歳、典型的なインフルエンザ症状、抗体上昇は RH 法でのみ確認、ウイルス分離されず)。集団発生後の 2 月から 3 月の間に呼吸器症状発症 16 人(ウイルス学的診断によりインフルエンザは除外され、5 人は RS ウイルスによる感染だった)。

施設従事者の臨床結果: ワクチンを接種していた 15 人に疾病の発症なし。ワクチン非接種の 189 人中 38 人(20%)が流行期間中の 12 月 20 日から 30 日にかけてインフルエンザ様症状を呈した。最も若い群が

最も高い発症率(図3)だった。38人中26人が臨床症状を記録(図4)した。その中にはインフルエンザでは一般的でない消化器症状も含まれており、食欲不振が10人、吐気、嘔吐が7人、胃腸炎が6人。18人の患者の発症1ヶ月後の血清を用いてRHを測定したところ、ワクチン株、流行株に対する抗体がそれぞれ28%、56%に認められ、溶血径の平均はそれぞれ4.112、3.964だった。補体結合反応測定で抗体価が32以上に誘導されていたのは2人のみだった。

インフルエンザワクチンに対する忍容性:48時間以内の皮膚の紅斑や痛みが2.8%、38度以下の発熱が1.4%に見られた

高齢者における抗体応答(図5a):ワクチン株、流行株に対する seroconversion は、RH法ではそれぞれ21%、27%、NI法では21%、32%。H1N1型ウイルスに対する抗体保有率はRH法、NI法ともにワクチン接種後で有意に高かった。RH法による平均溶血径はワクチン株、流行株ともにワクチン接種後増加したが、有意な差はなかった(表1)。補体結合反応抗体の上昇はなかった。ワクチン株に対する抗体保有率はH1N1型で35%、H3N2型で62%と、免疫原性はH3N2型が高かった。ワクチン株がA/Chile/1/83(H1N1)だった1986年は、A/Singapore/6/86(H1N1)に対する抗体は少ししか産生されなかったが、ワクチン株がA/Singapore/6/86(H1N1)になった1987年には、強い免疫応答が観察された(図6)。

施設従事者における抗体応答(図5b):ワクチン株、流行株に対する seroconversion は、RH法ではそれぞれ27%、20%、NI法では20%、40%。H1N1型ウイルスに対する抗体保有率はワクチン接種前後で差はなく、RH法による平均溶血径も差はなかった(表1)。

#### 【考察】

H1N1株に対するインフルエンザワクチンの効果は、ワクチン接種をしていた高齢者285人のうち1人しかインフルエンザを発症しなかったのに対し、ワクチンを接種していなかった施設従事者の20%が発症した点から示唆される。施設従事者の発症は自己申告のため、低く見積もられている可能性がある。高齢者のインフルエンザに対する予防効果はワクチンだけではなく、過去に同様のA/H1N1ウイルスに暴露されていたことも影響していると思われる。

高齢者でのワクチンの効果をより明白にするにはワクチン非接種者を設定する必要があるが、倫理的に不可能である。

RH法による抗体応答が弱かったことから、高いワクチンの効果は期待されなかったにもかかわらず、発症が少なかったのは、ワクチンが細胞免疫の様な、他の機序によって感染を予防したことが考えられる。また、高齢者でH1N1型に対する免疫原性が低いことの要因として、過去のワクチン接種やインフルエンザ罹患によるワクチン接種前の抗体の存在がある。

RH法よりもNI法の方が、ワクチン接種後の抗体保有率が高かったことから、インフルエンザ感染の予防においてはノイラミニダーゼに対する抗体が重要であると考えられ、今回のワクチンもノイラミニダーゼ抗原に対する免疫性を高めていた。

場所: フランス シーズン:1998/99 インフルエンザシーズン 流行株:A/Victoria/36/88(H1N1)  
ワクチン株: A/Singapore/6/86(H1N1) 対象: 老人保健施設入所の285人  
研究デザイン: 前向き観察研究 主要結果: 集団発生の期間中のインフルエンザ発症はワクチン接種していた高齢者285人中1人、施設従事者15人中0人。一方ワクチンを接種していなかった職員189人中38人(20%)発症。ワクチン株に対する seroconversion は、高齢者ではRH法とNI法ともに21%、施設従事者ではPH法で27%、NI法で20%だった。