

Table 4. Attack rates, relative risks (unadjusted and adjusted) and estimated efficacies (and 95% confidence intervals [CI])

Outcome measures	Vaccine status	Attack rates (%)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)	P-value	Efficacy (95% CI)
Death All patients	Not vaccinated	84/7932	1.00	1.00	—	—
	Previously vaccinated	14/860	1.54 (0.88, 2.69)	0.77 (0.44, 1.37)	—	22.4 (-37.0, 56.1)
	Recently vaccinated	3/599	0.47 (0.15, 1.48)	0.25 (0.08, 0.79)	0.012	74.7 (21.2, 91.9)
Those with major chronic disease	Not vaccinated	49/1698	1.00	1.00	—	—
	Previously vaccinated	12/381	1.09 (0.59, 2.03)	0.84 (0.45, 1.57)	—	16.3 (-57.1, 55.4)
	Recently vaccinated	1/265	0.13 (0.02, 0.92)	0.10 (0.01, 0.66)	0.022	90.1 (34.4, 98.5)
Death or severe respiratory illness	Not vaccinated	102/7932	1.00	1.00	—	—
	Previously vaccinated	18/860	1.63 (0.99, 2.66)	0.84 (0.51, 1.39)	—	15.9 (-39.3, 49.3)
	Recently vaccinated	10/599	1.30 (0.69, 2.45)	0.70 (0.37, 1.36)	0.48	29.4 (-36.0, 63.4)
Death or any respiratory illness	No vaccine	1174/7932	1.00	1.00	—	—
	Previously vaccinated	218/860	1.71 (1.51, 1.94)	1.04 (0.92, 1.18)	—	-4.1 (-17.5, 7.6)
	Recently vaccinated	144/599	1.62 (1.40, 1.89)	1.03 (0.89, 1.19)	0.77	-3.0 (-18.8, 10.6)

The Immunogenicity of Influenza Virus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients.

Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, Crump C and Hayden FG.

臓器移植患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性

【要旨】

臓器移植患者におけるインフルエンザワクチンへの抗体応答を、連続する2シーズンにおいて調査した。1993/94 シーズンでは、臓器移植患者 68 人と健常成人 29 人に三価インフルエンザワクチンを接種し、接種前後の HI 価を測定した。各ワクチン株に対する接種後の幾何平均 HI 価は、両群ともに有意に上昇した。しかし、上昇の程度は臓器移植群において小であり（臓器移植群 対 健常成人群：1.5-2.3 倍 対 8.7-10.4 倍、 $P < 0.05$ ）、B/Panama/45/90 株および A/Texas/36/91(H1N1)株に対する発病防止レベルの接種後 HI 価 ( $\geq 1:40$ ) 保有割合は、臓器移植群において有意に低かった（それぞれ、50% 対 76%、60% 対 90%）。接種前 HI 価が有効抗体レベルであった対象者を除外した後も、臓器移植群は健常成人群と比較して、4 倍以上の HI 価上昇を認める者の割合が少なかった（23-38% 対 86-100%、各ワクチン株に対する P 値はいずれも  $< 0.05$ ）。1994/95 シーズンでは、臓器移植患者 23 人に 2 回接種を実施したが、2 回目の接種による抗体応答の有意な高まりを認めなかった。臓器移植患者で、不活化インフルエンザワクチンに対する反応を示さない者が存在した。

【はじめに】

免疫抑制剤を長期間投与されている腎移植患者において、インフルエンザワクチンに対する免疫原性および有効性が消失するという報告がある。しかし、腎以外の臓器移植患者を対象とした研究は少ない。

【方法】

1. 前向きコホート研究 (1993/94 シーズン)

臓器移植群：Virginia 大学および Hahnemann 大学の臓器移植クリニックから登録。採用基準は、①免疫抑制剤を長期間投与されている、②移植後 2 か月以上経過している、③年齢が 6 か月以上である。健常成人群：Virginia 大学の学生ボランティアを登録。採用基準は、①タバコおよびアルコールの乱用がない、②免疫異常がない、③臓器障害がない、④免疫抑制剤の投与を受けていない。ワクチン接種：両群ともに、9 月末から 12 月中旬にかけて 0.5ml を 1 回接種（筋注）。ワクチン株：A/Beijing/32/92(H3N2)、A/Texas/36/91(H1N1)、B/Panama/45/90。情報収集：性、年齢、人種、過去 2 シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、喫煙歴、糖尿病、最近の既往歴を研究スタッフが収集。さらに臓器移植群に対して、身長、体重、肥満、移植臓器および移植日、投与された免疫抑制剤の種類・量・期間、拒絶反応、に関する接種前の情報を収集。血清：接種前および接種後 4~12 週後に採取。

2. booster 接種に関する研究 (1994/95 シーズン)

対象者：Virginia 大学および Hahnemann 大学の臓器移植クリニックから心移植患者を登録。採用基準は、①移植後 1 年以上経過し、状態が安定している、②インフルエンザワクチン接種が禁忌でない。ワクチン接種：0.5ml を接種し、さらに 3 週間後に同量を接種（筋注）。ワクチン株：A/Shangdong/9/93(H3N2)、A/Texas/36/91(H1N1)、B/Panama/45/90。血清：各接種の前と、第 2 回目の接種後 3~10 週後に採取。

HI 価に関する定義 ①陰性→ $< 1:10$ 、②発病防止レベル→ $\geq 1:40$ 、③seroconversion→急性期と回復期の比較で 4 倍以上の上昇、または、急性期が $< 1:10$  かつ回復期が  $1:20$ 。

解析：前向きコホート研究に関しては、重回帰およびロジスティック回帰により解析。booster 接種に関する研究に関しては、多重比較の分散分析および Turkey-Kramer の多重比較により解析。

## 【結果】

### 1. 前向きコホート研究 (1993/94 シーズン)

臓器移植群は 68 人 (男/女=49/19、平均年齢 52 歳、移植臓器: 心 34 人、肺 8 人、腎 13 人、肝 13 人)、健常成人群は 29 人 (男/女=13/16、平均年齢 23 歳)。男女比、平均年齢に関して、2 群間で有意差あり。

#### Table 1. 接種前後の幾何平均 HI 価

- ・ 各ワクチン株に対する接種前 HI 価は、臓器移植群において高値であった
- ・ 接種による HI 価上昇は両群ともに有意であったが、接種後 HI 価および接種による HI 価上昇の程度は、臓器移植群で有意に小であった。
- ・ seroconversion の割合も、臓器移植群で有意に低かった。

#### Table 2. 発病防止レベルの HI 価を有する者の割合

- ・ 接種前では、A/Beijing 株および B/Panama 株に関して、臓器移植群での割合が有意に高かった。
- ・ 接種後では、B/Panama 株および A/Texas 株に関して、臓器移植群での割合が有意に低かった。

#### Table 3. 接種前後の幾何平均 HI 価 (接種前 HI 価が発病防止レベルの者を除外)

- ・ Table 1 の結果と同様に、接種による HI 価の上昇の程度は、臓器移植群で有意に小であった。
- ・ seroconversion の割合も、臓器移植群で有意に低かった。

#### Table 4. 抗体応答に影響を及ぼす要因 (臓器移植群のみの検討)

- ・ 重回帰分析および多重ロジスティック回帰による解析の結果、接種による seroconversion に影響を及ぼす要因は、接種前 HI 価が  $\geq 1:40$  であることのみが有意な負の関連を示した。

### 2. booster 接種に関する研究

#### Figure 1. booster 接種の効果 (接種による発病防止レベルの抗体保有率および seroconversion 率)

- ・ 3 回の血清採取を実施した 19 人を対象とした。
- ・ 1 回目の接種により HI 価は有意に上昇したが、2 回目の接種による抗体応答の高まりを認めず。

## 【考察】

①免疫抑制剤の投与を受けている臓器移植患者において、1993/94 シーズンのインフルエンザワクチンに対する抗体応答の低下が示唆された。この結果は、接種前 HI 価が有効抗体保有レベルである者を除外した後も認められた。②心臓移植患者における booster 接種の効果は、ごく小さいものであった。

限界点: ①1993/94 シーズンのコホート研究において、ワクチンに対する最上の反応を得る目的で比較群を選出した結果、2 群間の年齢に著しい差が生じた。②臓器移植患者における抗体応答低下の要因および一定の応答を得るための改善策に関して、明確な評価を下すことができなかった。

場所: 米国、Pennsylvania 州 シーズン: 1993/94、1994/95 シーズン ワクチン株: 1993/94 シーズン A/Beijing/32/92(H3N2)、A/Texas/36/91(H1N1)、B/Panama/45/90 1994/95 シーズンは A/Shangdong/9/93(H3N2)、A/Texas/36/91(H1N1)、B/Panama/45/90。対象集団: ①前向きコホート研究: 臓器移植群 68 人、健常成人群 29 人 ②booster 接種に関する研究: 心臓移植患者 23 人 デザイン: 前向き観察研究 主要結果: 接種前 HI 価が防御レベルであった者を除外しても、臓器移植群は健常成人群と比較して、seroconversion 率が有意に小。booster 接種による抗体応答の高まりは認めず。要約者のコメント: 1993/94 シーズンの調査では、比較群として、年齢が似かよった健常成人あるいは病院ベースの対象者を選択すべきではなかったかと考える。

**Table 1.** Geometric mean HI antibody titers before and following trivalent influenza vaccination (and *n*-fold changes) for 68 transplant recipients and 29 healthy adults.

Type of antigen, vaccine recipients	Geometric mean ( $\pm$ SD)			<i>P</i> value *
	Titer before	Titer after	<i>n</i> -Fold increase in titer	
<b>A/Beijing/32/92 (H3N2)</b>				
Transplantation group	25 $\pm$ 3	43 $\pm$ 2	1.8 $\pm$ 2.4	.0001
Comparison group	7 $\pm$ 2	64 $\pm$ 2	9.3 $\pm$ 2.4	.0001
<i>P</i> value <sup>†</sup>	.0001	.041	.0001	...
<b>B/Panama/45/90</b>				
Transplantation group	19 $\pm$ 2	28 $\pm$ 2	1.5 $\pm$ 2.2	.0004
Comparison group	6 $\pm$ 2	52 $\pm$ 3	8.7 $\pm$ 2.7	.0001
<i>P</i> value <sup>†</sup>	.0001	.010	<.0001	...
<b>A/Texas/36/91 (H1N1)</b>				
Transplantation group	14 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3	2.3 $\pm$ 3.4	.0001
Comparison group	9 $\pm$ 4	94 $\pm$ 3	10.4 $\pm$ 3.8	.0001
<i>P</i> value <sup>†</sup>	.030	.0001	.004	...

NOTE. Ten of the preimmunization antibody titers from the transplantation group were missing for each of the three antigens.

\* By paired *t*-test comparing prevaccination and postvaccination geometric mean HI antibody titers within each group.

† By two-sample *t*-test comparing prevaccination and postvaccination geometric mean HI antibody titers between each group.

**Table 2.** Number (%) of subjects whose titers of antibody before and following influenza vaccination were  $\geq 1:40$ .

Subjects	A/Beijing/32/92 (H3N2) antigen			B/Panama/45/90 antigen			A/Texas/36/91 (H1N1) antigen		
	Before	After	<i>P</i> value *	Before	After	<i>P</i> value *	Before	After	<i>P</i> value *
Transplantation group	29/58 (50)	48/68 (71)	<.0001	18/58 (31)	34/68 (50)	.0001	15/58 (26)	41/68 (60)	<.0001
Comparison group	0/29	16/29 (55)	<.0001	0/29	22/29 (76)	.0001	7/29 (24)	26/29 (90)	<.0001
<i>P</i> value <sup>†</sup>	<.0001	NS <sup>‡</sup>	...	.001	.018	...	NS <sup>‡</sup>	.004	...

NOTE. Ten of the preimmunization antibody titers for the transplantation group were missing for each of the three antigens.

\* By  $\chi^2$  analysis with 1 DF, comparing proportions of preimmunization and postimmunization HI antibody titers of  $\geq 1:40$  within both the transplantation and comparison groups.

† By  $\chi^2$  analysis with 1 DF, comparing proportions of preimmunization and postimmunization HI antibody titers of  $\geq 1:40$  between the transplantation and comparison groups.

‡ Not significant.

**Table 3.** Geometric mean HI antibody titers before and following trivalent influenza vaccination (and *n*-fold changes), after exclusion of all pairs with preimmunization titers of  $\geq 1:40$ .

Type of antigen, vaccine recipients	Geometric mean ( $\pm$ SD)			<i>P</i> value <sup>†</sup>
	Titer before	Titer after	<i>n</i> -Fold increase in titer	
<b>A/Beijing/32/92 (H3N2)</b>				
Transplantation group	11 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	2.6 $\pm$ 2.9	.0001
Comparison group	7 $\pm$ 3	57 $\pm$ 2	7.7 $\pm$ 1.8	.0001
<i>P</i> value <sup>†</sup>	.0294	.0034	.0001	...
<b>B/Panama/45/90</b>				
Transplantation group	12 $\pm$ 2	24 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	.0001
Comparison group	6 $\pm$ 1	66 $\pm$ 2	10.1 $\pm$ 0.2	.0001
<i>P</i> value <sup>†</sup>	.0001	.0001	<.0001	...
<b>A/Texas/36/91 (H1N1)</b>				
Transplantation group	9 $\pm$ 2	27 $\pm$ 4	3 $\pm$ 5	.0001
Comparison group	6 $\pm$ 2	93 $\pm$ 3	16 $\pm$ 2	.0001
<i>P</i> value <sup>‡</sup>	NS <sup>§</sup>	.0063	.0001	...

NOTE. Analysis of antibody titers was based on only those persons for whom paired sera were available (29–43 transplant recipients, 22–29 controls depending on the antigen; see table 2).

† By paired *t*-test, comparing prevaccination and postvaccination geometric mean HI antibody titers within each group.

‡ By two-sample *t*-test, comparing prevaccination and postvaccination geometric mean HI antibody titers between each group.

§ Not significant; *P* value of  $\leq .05$  was considered statistically significant.

**Table 4.** Comparative factors regarding transplant recipients whose titers of HI antibody to A/Texas/36/91 (H1N1) rose  $\geq 4$ -fold or  $< 4$ -fold.

Factor	$\geq 4$ -fold rise (n = 15)	$< 4$ -fold rise (n = 43)	P value
Mean ( $\pm$ SD) age (y)	50 $\pm$ 3	52 $\pm$ 10	NS*
Mean time (mo) between transplantation and vaccination	23 $\pm$ 16	25 $\pm$ 38	NS*
Mean dosage (mg/d) of:			
Prednisone	8.3 $\pm$ 7.3	10.9 $\pm$ 7.2	NS*
Cyclosporine	280.0 $\pm$ 107.4	259.4 $\pm$ 133	NS*
Azathioprine	86.7 $\pm$ 49.0	75.0 $\pm$ 62.5	NS*
Percentage of patients:			
Male	60.0	69.8	NS <sup>†</sup>
With history of smoking	50.0	56.1	NS <sup>†</sup>
With history of diabetes	13.3	21.1	NS <sup>‡</sup>
Who had 1992 influenza vaccine	13.3	47.6	.019 <sup>‡</sup>
Who had 1991 influenza vaccine	13.3	42.9	.040 <sup>‡</sup>
With type of transplant:			NS <sup>†</sup>
Heart	60.0	34.9	
Lung	0	18.6	
Liver	26.7	20.9	
Kidney	13.3	25.6	
Obese <sup>§</sup>	53.3	33.3	NS <sup>‡</sup>
With history of rejection	73.3	62.0	NS <sup>‡</sup>
With preimmunization titer $\geq 1:40$	0	34.9	$<.0001$ <sup>‡</sup>

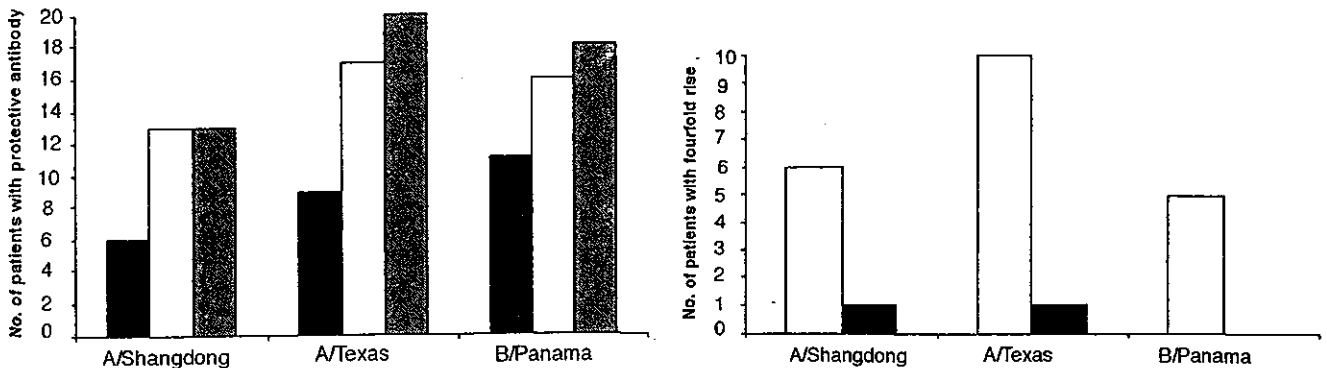
NOTE. NS = not significant; a P value of  $<.05$  was considered statistically significant.

\* By two-sample *t*-test.

<sup>†</sup> By Fisher's exact test.

<sup>‡</sup> By  $\chi^2$  test.

<sup>§</sup> Body weight 20%–30% above the Metropolitan Life Insurance Company midpoints for 1983.



**Figure 1.** The number of heart transplant recipients who had (left) protective antibody levels (titer,  $\geq 1:40$ ) to indicated antigens before and following 1994–1995 influenza immunization (solid bar, number at baseline; white bar, number after first vaccination [ $P \leq .05$ , for all three antigens]; shaded bar, number after booster vaccination). Right, the number whose titer of HI antibody to indicated antigens increased by  $\geq 4$ -fold following each dosing of 1994–1995 influenza vaccine (white bar, titer after first vaccination; solid bar, titer after booster vaccination).

Vaccine 1996; 14: 1597-1602

The hemagglutination inhibition antibody response to an inactivated influenza vaccine among healthy adults: with special reference to the prevaccination antibody and its interaction with age.

Hirota Y, Kaji M, Ide S, Goto S, Oka T.

健康成人における不活化インフルエンザワクチンに対する HI 抗体応答：特に接種前抗体価、およびその年齢との交互作用について

#### 【要旨】

70 人の健康成人（平均年齢：48.5、範囲：36-48）を対象に、3 価スプリットインフルエンザワクチンの免疫原生性を検討した。ワクチン株は、A/Yamagata/32/89(H1N1)、A/Beijing/352/89(H3N2)、B/Bangkok/163/90 であった。対象者全員の解析では、接種により、各ワクチン株に対する HI 価は平均して 10 倍以上上昇した。response rate（抗体価の 4 倍以上の上昇）は、接種前抗体価が  $\leq 1:64$ （注：西洋諸国での  $\leq 1:16$  に相当。当時、日本では終末血清希釈倍数により HI 価を測定していたため。以後の結果はすべて、当時の日本での測定方法に従い表記する。）の者では約 90%以上であったが、接種前抗体価が  $\geq 1:128$  の者では 0-50%であった。従って、接種前抗体価と抗体誘導に負の関連を認めた。achievement rate（接種後抗体価  $\geq 1:128$ ）は、接種前抗体価が  $< 1:16$  の者では 48-68%にとどまった。分散分析の結果、抗体誘導に対する影響は、接種前抗体価については有意であったが（ $P \leq 0.002$ ）、年齢については有意ではなかった（ $P \geq 0.425$ ）。接種前抗体価と年齢の交互作用は、A/Yamagata 株については有意（ $P = 0.030$ ）、A/Beijing 株については境界域（ $P = 0.054$ ）であった。つまり、接種前抗体価が  $< 1:16$  の者では、抗体価上昇の程度が加齢に伴い大となり、接種前抗体価が  $\geq 1:16$  の者では、抗体価上昇の程度が加齢に伴い小となった。発病調査に基づくワクチン有効性（95%信頼区間）は、 $37^{\circ}\text{C}$  以上あるいは  $37.5^{\circ}\text{C}$  以上の発熱を伴うインフルエンザ様疾患に対して、それぞれ 16%（-66%~57%）、37%（-55%~74%）であった。

#### 【背景】

高齢者においてワクチン接種による抗体誘導のレベルが低い理由として、年齢自体あるいは何らかの病理学的因子の影響が考えられる。しかし過去の研究のほとんどは、抗体価の 4 倍以上の上昇、あるいは接種後抗体価のみで検討しており、その結果は必ずしも一致していない。

#### 【方法】

**対象者**：福岡県内の一製造企業の職員（職員総数 347 人中、接種者 122 人）のうち、接種前後の血清を得た接種者 70 人。**情報収集**：過去 5 年間のワクチン接種歴、呼吸器疾患・扁桃腺炎・湿疹・アレルギー疾患の既往歴。**ワクチン株**：A/Yamagata/32/89(H1N1)、A/Beijing/352/89(H3N2)、B/Bangkok/163/90 **接種日および量**：1991 年 11 月 7 日、11 月 21 日の 2 回接種。各 0.5ml 皮下注射。**接種前血清**：1991 年 7 月 20 日の定期健康診断時に採取された血液検体を利用。**接種後血清**：1991 年 12 月 19 日に採取。**HI 価**：当時の日本での慣例に従い、終末血清希釈倍数により測定。HI 価の 4 倍以上の上昇をもって、ワクチンへの response ありと定義。発病防止レベルの HI 価は、 $\geq 1:128$  倍以上と定義。

#### 解析

- 抗体応答に関しては、接種歴および接種前抗体価で層化して解析。
- 分散分析により、抗体誘導に対する予測因子の独立した影響を解析（従属変数：対数変換後の平均抗体価上昇、独立変数：接種前抗体価、年齢、および各変数の積）。
- priming の影響の考慮：誕生年が 1921-27 年（64-70 歳）→不明、1928-49 年（42-63 歳）→A/H1N1、1950-61 年（30-41 歳）→A/H2N2
- 年齢調整後の平均抗体価上昇は、共分散分析により算出。

## 【結果】

**Table 1 : ワクチン接種による HI 抗体応答**

- 対象者全員の解析では、各ワクチン株に対する抗体上昇は平均して 10 倍以上 (すべて  $P=0.000$ )。response rate (抗体価の 4 倍以上の上昇) は 81-91%、achievement rate (接種後抗体価 $\geq 1:128$ ) は 73-81%。
- 接種歴で層化 (first vac group: 初回接種 vs. multivac group: 過去 5 年間に接種歴あり): いずれの group でも、各ワクチン株に対する平均抗体価は有意に上昇 ( $P=0.000-0.004$ )。接種前後の抗体価、平均抗体価上昇の程度、response rate および achievement rate については、group 間で有意差なし。
- 接種前抗体価で層化 ( $<1:16$ 、 $1:16-1:64$ 、 $\geq 1:128$ ): 平均抗体価上昇の程度は、 $\geq 1:128$  の group で小であり、特に A/Beijing 株に関しては有意な上昇を認めず。また、平均抗体価上昇の程度は group 間で有意差あり ( $P=0.000-0.001$ )。接種前抗体価のレベルの上昇に伴い、response rate は小となったが、achievement rate は大となり、いずれも有意な量-反応関係を認めた ( $P=0.000-0.001$ 、 $P=0.000-0.006$ )。

**Table 2 : HI 抗体応答に対する、接種前抗体価・年齢・および交互作用の影響**

- 各ワクチン株について、HI 抗体応答に対する接種前抗体価の影響は有意 ( $P=0.000-0.002$ ) であったが、年齢の有意な影響なし。接種前抗体価と年齢の交互作用に関しては、A/Yamagata 株では有意 ( $P=0.030$ )、A/Beijing 株では境界域 ( $P=0.054$ )、B/Bangkok 株では有意差なし。

**Figure 1 : HI 抗体応答に対する、接種前抗体価と年齢の交互作用**

- A/Yamagata 株に関しては典型的な交互作用パターンあり。つまり、接種前抗体価が $<1:16$  の者では、抗体価上昇の程度が加齢に伴い大となり、接種前抗体価が $\geq 1:16$  の者では、抗体価上昇の程度が加齢に伴い小となった。priming period に基づく年齢分布で検討した結果、先のパターンに対し mirror image を示したが、A/H1N1 による priming の影響は明らかではなかった。A/Beijing 株の交互作用のパターンは A/Yamagata 株と類似。B/Bangkok 株では特徴的な関連なし。

**Table 3 : 年齢調整後の平均抗体価上昇**

- 年齢調整後も、平均抗体価上昇に大きな変化なし。

## 【考察】

- 接種前抗体価で層化せずに抗体誘導を検討した場合、ワクチンの有効性を誤って解釈する可能性が強く示唆された。
- 抗体誘導の低下要因としては、高齢であることよりも、接種前抗体価の高値が密接に関連していた。年齢調整後も平均抗体価上昇に大きな変化を認めなかったことは、論拠をさらに強めるものである。
- Figure 1 の結果は、高齢と抗体応答低下の見かけ上の関連を説明するかもしれない。つまり、高齢者の大部分が接種前抗体価高値であれば、抗体応答は見かけ上低下すると推測しうる。しかし、本研究では、ワクチン株間で一貫した関連を認めておらず、最高年齢は 68 歳であるため、年齢と抗体応答の関連については今後もさらなる研究が必要である。

場所：日本、福岡県 シーズン：1991/92 シーズン ワクチン株：A/Yamagata/32/89(A/H1N1)、A/Beijing/352/89(A/H3N2)、B/Bangkok/163/90 対象集団：一企業の職員のワクチン接種者で、接種前後の血清を得た 70 人 デザイン：前向き観察研究 主要結果：①接種前抗体価と抗体誘導に負の関連あり ②抗体誘導に対する影響は、接種前抗体価に関しては有意 ( $P\leq 0.002$ )、年齢は関連なし ( $P\geq 0.425$ ) ③接種前抗体価と年齢の交互作用は、A/Yamagata 株では有意 ( $P=0.030$ )、A/Beijing 株では境界域の有意差 ( $P=0.054$ ) 要約者のコメント：ワクチン接種に対する抗体応答を、接種前抗体価の影響を考慮して詳細に解析した、貴重な報告である。

**Table 1** HAI antibody responses to the inactivated influenza virus vaccine

Test antigen; category	N <sup>a</sup>	Mean age <sup>b</sup>	Geometric mean <sup>c</sup>			Postvac titer <sup>d</sup>	
			Pre vac	Post vac	Fold rise	≥Fourfold rise n (%)	≥1:128 n (%)
<b>A/Yamagata (H1N1)</b>							
Entire sample	70	48.6	18	241	13.3 (P=0.000)	65 (93)	57 (81)
Vaccination <sup>e</sup>							
First-vac	59	47.8	18	239	13.3 (P=0.000)	55 (93)	47 (80)
Multivac	9	52.2 (P=0.158)	16 (P=0.946)	276 (P=0.963)	17.3 (P=0.004) (P=0.584)	9(100) (P=0.964)	8 (89) (P=0.841)
Prevaccination titer							
<1:16	34	48.6	8	133	16.7 (P=0.000)	33 (97)	23 (68)
1:16-1:64	28	49.3	28	400	14.1 (P=0.000)	28(100)	26 (93)
≥1:128	8	45.4 (P=0.551)	128	512	4.0 (P=0.008) (P=0.001)	4 (50) (P=0.001)	8(100) (P=0.006)
<b>A/Beijing (H3N2)</b>							
Entire sample	70		18	188	10.3 (P=0.000)	57 (81)	53 (76)
Vaccination <sup>e</sup>							
First-vac	59		18	182	9.9 (P=0.000)	48 (81)	44 (75)
Multivac	9		17 (P=0.924)	203 (P=0.824)	11.8 (P=0.004) (P=0.757)	7 (78) (P=1.000)	7 (78) (P=1.000)
Prevaccination titer							
<1:16	27	46.1	8	107	13.4 (P=0.000)	24 (89)	13 (48)
1:16-1:64	37	49.4	23	276	12.1 (P=0.000)	33 (89)	34 (92)
≥1:128	6	53.9 (P=0.087)	181	228	1.3 (P=0.500) (P=0.000)	0 (0) (P=0.001)	6(100) (P=0.000)
<b>B/Bangkok</b>							
Entire sample	70		14	162	11.3 (P=0.000)	66 (94)	51 (73)
Vaccination <sup>e</sup>							
First-vac	59		14	158	11.7 (P=0.000)	57 (97)	41 (69)
Multivac	9		19 (P=0.687)	203 (P=0.359)	10.9 (P=0.004) (P=0.956)	8 (89) (P=0.858)	8 (89) (P=0.418)
Prevaccination titer							
<1:16	47	47.6	8	117	14.6 (P=0.000)	47(100)	28 (60)
1:16-1:64	17	49.8	29	256	8.7 (P=0.000)	16 (94)	17(100)
≥1:128	6	52.2 (P=0.382)	181	575	3.2 (P=0.031) (P=0.000)	3 (50) (P=0.000)	6(100) (P=0.001)

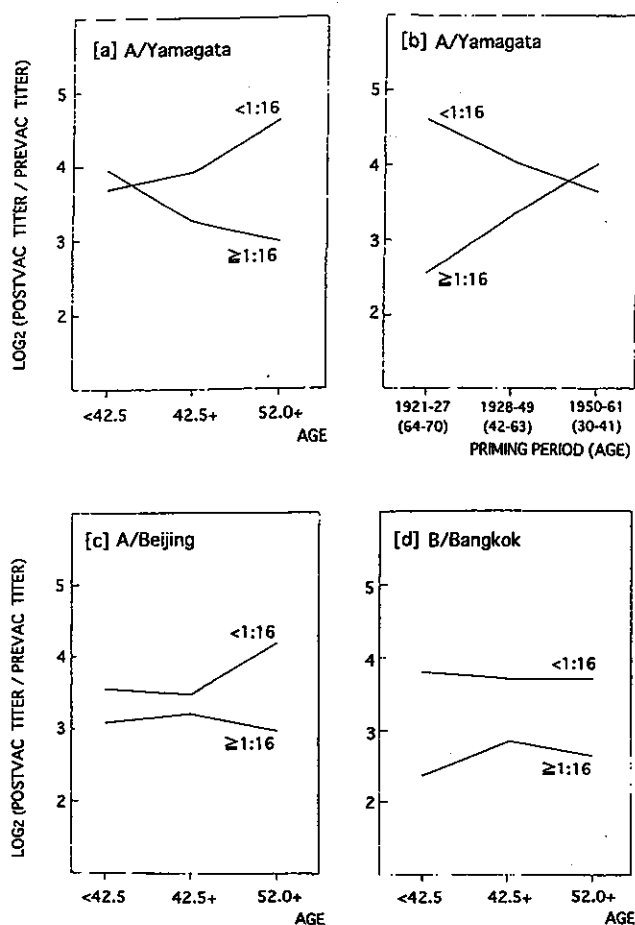
<sup>a</sup>Number of subjects; <sup>b</sup>t-test or analysis of variance; <sup>c</sup>Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and either the Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis rank test for inter-category comparisons; <sup>d</sup>response rate (fourfold or greater titer rise) and achievement rate (postvaccination titer ≥1:128).  $\chi^2$  test with Yates's correction between two categories, and the Mantel-extension method for the trend test among three categories; <sup>e</sup>no information available on previous vaccination for the two subjects

**Table 2** Effects of prevaccination titer, age, and their interaction on the HAI antibody responses to the inactivated influenza virus vaccine

Test antigen; variables	Sum of squares	Degree of freedom	Mean square	F-value	P-value	F <sup>2</sup>
<b>A/Yamagata (H1N1)</b>						
Prevac titer <sup>a</sup>	24.09	2	12.04	7.20	0.002	0.352
Age <sup>b</sup>	2.14	3	0.71	0.43	0.734	
Prevac titer×age	25.40	6	4.23	2.53	0.030	
Residual	97.04	58	1.67			
Total	149.84	69				
<b>A/Beijing (H3N2)</b>						
Prevac titer <sup>a</sup>	56.07	2	28.03	12.57	0.000	0.413
Age <sup>b</sup>	6.33	3	2.11	0.95	0.425	
Prevac titer×age	29.73	6	4.95	2.22	0.054	
Residual	129.36	58	2.23			
Total	220.34	69				
<b>B/Bangkok</b>						
Prevac titer <sup>a</sup>	31.15	2	15.58	11.35	0.000	0.322
Age <sup>b</sup>	3.26	3	1.09	0.79	0.503	
Prevac titer×age	1.55	4 <sup>c</sup>	0.39	0.28	0.888	
Residual	82.33	60	1.37			
Total	121.50	69				

Two-way analysis of variance for unbalanced data, using the sum of the squares associated with Type II estimable functions for each effect. <sup>a</sup>Categorized into three levels: <1:16, 1:16-1:32, and ≥1:64 for A/Yamagata and B/Bangkok; and <1:16, 1:16, and ≥1:32 for A/Beijing; <sup>b</sup>categorized into four levels according to the approximate quartile: <41.0, 41.0+, 47.0+, and 53.2+ years of age; <sup>c</sup>no observation in two cells: the second and third quartiles of age on the prevaccination titer ≥1:64





**Figure 1** The interactive effects of prevaccination antibody with age on the response to the inactivated influenza vaccine. The graphs (a), (c), and (d) show the changes in the fold titer rise based on age, while also comparing the changes observed between the absence and presence of prevaccination antibody (<1:16 and  $\geq$ 1:16). For the response to A/Yamagata (H1N1), a comparison was also made based on the priming period instead of age as shown in graph (b)

**Table 3** Crude and age-adjusted mean fold rises in the HAI antibody responses

Test antigen category	N	Crude fold rise	Age-adjusted fold rise (95% CI)
<i>A/Yamagata (H1N1)</i>			
<1:16	34	16.7	16.7 (12.2–22.9)
1:16–1:64	28	14.1	14.2 (10.1–20.2)
$\geq$ 1:128	8	4.0	3.9 (2.0–7.5) <sup>a</sup> ( $F=7.89$ , $P=0.001$ )
<i>A/Beijing (H3N2)</i>			
<1:16	27	13.4	13.8 (9.2–20.9)
1:16–1:64	37	12.1	11.9 (8.4–16.9)
$\geq$ 1:128	6	1.3	1.2 (0.5–2.8) <sup>b</sup> ( $F=13.17$ , $P=0.000$ )
<i>B/Bangkok</i>			
<1:16	47	14.6	14.6 (11.5–18.4)
1:16–1:64	17	8.7	8.7 (5.9–12.9) <sup>c</sup>
$\geq$ 1:128	6	3.2	3.2 (1.7–6.3) <sup>d</sup> ( $F=9.83$ , $P=0.000$ )

The age-adjusted mean fold rises calculated by the analysis of covariance, and comparisons of adjusted means by the Fisher's least significant difference method. <sup>a</sup> $P=0.000$  and  $P=0.001$ , compared with <1:16 and 1:16–1:64, respectively; <sup>b</sup> $P=0.000$ , compared with each of <1:16 and 1:16–1:64; <sup>c</sup> $P=0.032$ , compared with <1:16; <sup>d</sup> $P=0.000$  and  $P=0.013$ , compared with <1:16 and 1:16–1:64, respectively

Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers

Dorrell L, Hassan I, Marshall S, Chakraverty P, Ong E

HIV 感染者、糖尿病、閉塞性気道疾患、高齢者および健常者における不活化インフルエンザワクチンの臨床的、血清学的反応

【要約】

目的は HIV 感染者、糖尿病患者、閉塞性気道疾患患者、高齢者および健常者における不活化インフルエンザワクチン (A/Singapore/6/86-like(H1N1)、A/Beijing/353/89-like(H3N2)、B/Yamagata/16/88-like、各々 15  $\mu$ g) の臨床的、血清学的反応の調査である。

1992 年 10 月から 1993 年 1 月までに、49 人の HIV 感染者が 1 か月間隔で 2 回ワクチン接種を受け、34 人の健常成人、30 人の高齢者、29 人の糖尿病患者 (インスリン依存性、非インスリン依存性の両方を含む)、14 人の閉塞性気道疾患患者が 1 回の接種を受けた。抗体反応の血清学的検査にはヘムアグルチニン値を使用した。HIV 感染者の  $\beta$ 2-ミクログロブリンは 1 回目接種と 2 回目接種の間に放射性同位元素標識免疫拡散で測定した。糖尿病患者には糖尿病コントロールを評価するためフルクトサミン測定を行い、肺疾患の患者は最大呼気流量 (PEFR) を自己測定した。高齢者群を除く全員が、ワクチン接種後 5 日間の症状について表に記入をした。

3 抗原全てにおいて抗体価が 4 倍上昇し、64 倍以上となったのは健常者で 20 人 (58.8%)、糖尿病患者で 13 人 (44.8%)、閉塞性気道疾患患者で 5 人 (35.7%)、高齢者で 10 人 (33.3%)、HIV 感染者で 13 人 (26.5%) であった。HIV 感染者において、血清学的反応と CD4 数の間には有意な関連があった (H1N1  $p = 0.0013$ , H3N2  $p = 0.025$ , BYAM  $p = 0.0018$ )。  $\beta$ 2-ミクログロブリン値は 1 回目と 2 回目の接種後では有意な変化が見られなかった。PEFR の有意な変化も見られなかった。ワクチンは耐容性良好であった。

低 CD4 価の HIV 患者は他の 4 群と比較して、2 回接種を受けてもなお血清学的反応があまり良くなかった。他の 4 群では適切な防御効果のある血清学的反応を示した。全ての群において、ワクチンの認容性は良好であった。

【対象と方法】

対象はニューキャッスル総合病院の HIV、糖尿病、呼吸器疾患の外来患者であった。健常者は医療介護従事者より募った。卵、鳥、インフルエンザウイルス蛋白に対してアレルギーのある者、妊婦中および妊娠希望女性、発熱している者、てんかん患者、最近 12 か月間のインフルエンザワクチン接種者は除外した。HIV 感染者は 2 回、他の群は 1 回の接種を受けた。血清抗体価測定を、HA、HI にて行った。反応を次の 4 つのカテゴリーに分けた。1 : 抗体価が 4 倍上昇し防御レベルである 64 倍に達した群、2 : 抗体価上昇の大きさに関係なく、2 回目の測定で 64 倍に達した群、3 : 抗体価が 4 倍上昇したが防御レベルに達しなかった群、4 : どちらの反応もなかった群。HIV 感染者のワクチン接種時と前 3 か月の CD4 数を記録した。HIV 感染者の  $\beta$ 2-ミクログロブリンは 1 回目接種時、2 回目接種時とその 1 か月後に測定した。副作用のなかった高齢者を除き、口腔内温度、頭痛、嘔気、咳、ワクチン接種部位の局所的反応について接種後 5 日間各自に記録してもらった。糖尿病患者には、ベースライン時と接種 4 週間後のフルクトサミン値測定を加えた。全ての検体は一括で測定された。閉塞性気道疾患/気管支拡張症の患者には、自己測定した PEFR を記録してもらった。

3 抗原に対する各群の接種後の反応カテゴリーを  $\chi^2$  検定で比較した。それぞれの反応カテゴリーにおける HIV 感染者の平均 CD4 数と平均  $\beta$ 2 ミクログロブリン値、糖尿病患者における平均フルクトサミン値を一元配置分散分析にて比較した。 $\beta$ 2 ミクログロブリン値、フルクトサミン、PEFR

の接種前後における変化を t 検定にて評価した。ワクチンによる副反応は数量化し各群の差を  $\chi^2$  法にて比較した。

### 【結果】

表 1：人口統計学的特徴と抗体反応を示す。34 人の健常成人と 14 人の気道閉塞性疾患患者、29 人の糖尿病患者、30 人の高齢者、49 人の HIV 感染者が研究を完了した。

ベースライン時の H1N1、H3N2、B の抗体価が 64 倍以上であったのは、健常成人で各々 5 人、1 人、3 人；慢性閉塞性気道疾患患者で 5 人、6 人、7 人；糖尿病患者で 6 人、2 人、5 人；高齢者で 4 人、3 人、4 人；HIV 感染者で 5 人、1 人、5 人であった。

3 抗原全てにおいて抗体価が 4 倍上昇し、64 倍以上となったのは健常成人で 20 人 (58.8%)、糖尿病患者で 13 人 (44.8%)、慢性閉塞性気道疾患患者で 5 人 (35.7%)、高齢者で 10 人 (33.3%)、HIV 感染者で 13 人 (26.5%) であった。全ての抗原に全く反応しなかったのは、高齢者で 3 人 (10%)、HIV 感染者で 13 人 (26.5%) であったがその他の群では無反応者は認められなかった。

糖尿病患者では、カテゴリー 1 の反応を示した群のフルクトサミン濃度は 378-402mg/l、カテゴリー 4 (無反応者) では 335-400mg/l であり、平均値では反応者と無反応者の間に有意な差はみられなかった (H1N1、H3N2、B において各々  $p = 0.449, 0.752, 0.258$ )。ワクチン接種による血糖コントロールの有意な悪化はなかった (変化の平均 21, SD = 44.61, 95%CI = (3.70-38.30))。

気道閉塞疾患患者において、ワクチン接種後の PEF 率の有意な変化はなかった。

HIV 感染者ではカテゴリー 1 の反応を示した群の CD4 数は 341.9-357.89/mm<sup>3</sup>、カテゴリー 4 では 153.53-193.1/mm<sup>3</sup> であった (H1N1、H3N2、B において各々  $p = 0.0013, 0.025, 0.0018$ )。ベースライン時の  $\beta 2$  ミクログロブリン値はカテゴリー 1 とカテゴリー 4 において有意に異なっていた (3 抗原それぞれにおいて  $p = 0.04, 0.019, 0.02$ )。

2 度目の接種の結果、H1N1、H3N2、B においてそれぞれ 3 人 (平均 CD4 数は 320/mm<sup>3</sup>)、5 人 (平均 CD4 数は 470/mm<sup>3</sup>)、3 人 (平均 CD4 数は 180/mm<sup>3</sup>) が 64 倍の防御レベルの抗体価を獲得した。5 群において、16%が発熱、45%が接種部位の疼痛、17%が咳、18%が嘔気、29%が頭痛を訴えた。5 群間での副反応出現率に有意な差は認められなかった。

### 【考察】

年齢や抗原の構成 (インフルエンザ株、過去の免疫反応) や免疫状態で血清学的反応が異なることは、以前の研究において示されており、今回も同様であった。

HIV 感染者において 2 回目の接種は有意な血清学的反応を引き起こさなかった。一方インフルエンザワクチンが HIV ウイルス量を一時的に増加させるという報告がある。

場所：英国 シーズン：1992/93 流行株：記載なし ワクチン株：A/Singapore/6/86-like(H1N1), A/Beijing/353/89-like(H3N2), B/Yamagata/16/88-like ワクチンとの合致度：記載なし  
対象者：HIV 感染者 49 人、健常成人 34 人、高齢者 30 人、糖尿病患者 29 人、閉塞性気道疾患患者 14 人 研究デザイン：観察研究  
主要結果：インフルエンザワクチンは糖尿病、閉塞性気道疾患、高齢者、健常者では適切な防御効果のある血清学的反応を示したが、HIV 感染者においては反応が低く、それは CD 4 数に関連するものだった。5 群間の副反応出現率に有意な差はなかった。

Table 1. Demographic data and antibody titres

Status		Healthy	COAD	DM	Elderly	HIV	
Number		34	14	29	30	49	
Sex (Male/Female)		9/26	5/10	23/8	7/23	45/5	
Age (mean)		38.1	51	54.5	81.6	36	
Baseline (mean, median, SD)	H1N1	1/30	1/144	1/38	1/64	1/26	
		1/10	1/20	1/10	1/10	1/10	
		1/60	1/326	1/63	1/143	1/50	
	H3N2	1/13	1/64	1/19	1/24	1/13	
		1/10	1/40	1/10	1/10	1/10	
		1/12	1/83	1/29	1/31	1/21	
	BYAM	1/22	1/106	1/39	1/52	1/19	
		1/10	1/40	1/10	1/10	1/10	
		1/29	1/160	1/65	1/95	1/28	
	Second titre (mean, median, SD)	H1N1	1/671	1/551	1/540	1/399	1/433
			1/640	1/320	1/320	1/320	1/160
			1/487	1/501	1/499	1/416	1/533
		H3N2	1/277	1/305	1/299	1/301	1/191
			1/80	1/160	1/160	1/160	1/20
			1/379	1/346	1/361	1/383	1/336
BYAM		1/471	1/445	1/329	1/314	1/192	
		1/240	1/320	1/320	1/120	1/80	
		1/469	1/430	1/301	1/418	1/325	
Third titre (mean, median, SD)		H1N1					1/349
							1/80
							1/458
		H3N2					1/123
							1/20
							1/270
	BYAM					1/196	
						1/80	
						1/329	
Rise in titre (mean, median, SD)	H1N1	55.65	33.87	43.21	30.45	36.16	
		32	6	16	8	8	
		48.73	45.63	48.5	42.68	51.39	
	H3N2	24.09	17.88	27.72	25.87	16.41	
		8	3	8	8	2	
		33.71	35.77	34.84	39.62	29.72	
	BYAM	35.74	16.82	18.31	16.17	11.82	
		16	4	8	6	2	
		43.11	33.8	21.16	27.05	16.95	

COAD=chronic obstructive airways disease

Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain.

Puig-Barbera J, Marquez-Calderon S, Masoliver-Fores A, Llproa-Paes F, Ortega-Dicha A, Gil-Martin M, and Calero-Martinez M

インフルエンザワクチン接種による一般高齢者（施設外居住）の肺炎による入院の減少：スペインにおける症例対照研究

【要約】

目的— 一般高齢者（施設外居住）の肺炎入院防止に対するインフルエンザワクチンの有効性を推定する。

デザイン— 症例対照研究。

場所— スペインのカステロン地域の3つの公立病院全て。

参加者— 症例は1994年11月15日から1995年3月31日までの間に肺炎で入院した、施設入所していない65歳以上の人である。症例ごとに同じ週に急性腹部手術か外傷のため入院した同性の65歳以上の2人を対照に選んだ。

症例のサンプリングは連続しておこなわれた。83症例と166対照が研究対象となった。

測定— 熟練した面接者がワクチン接種状況、喫煙習慣、既往症、ヘルスケア利用、社会的接触、家族背景、家族のワクチン接種状況、家の特徴、社会経済的状況についての質問票を用いて調査した。

結果— インフルエンザワクチンの肺炎による入院に対する調整オッズ比は0.21(95%信頼区間 0.09, 0.55)であった。肺炎による入院のリスクに一番関与する因子は年齢、社会的接触の程度、ヘルスケア利用、既往症、家族のワクチン接種であった。

結論— インフルエンザワクチンは一般高齢者（施設外居住）の肺炎入院を有意に減少させる。

【方法】

この研究はスペインのカステロン地域（人口349,418人、うち65歳以上は52,015人）にある3つの公立病院で行われた。

症例の発見 発症例を連続してサンプリングした。1994年11月15日から1995年3月31日までに救急サービスを通じて3つの病院に入院した65歳以上のうち、少なくとも6ヶ月カステロン地域在住であり、レントゲンにて陰影が認められ臨床的に肺炎と診断された者とした。肺炎の診断を確実にするため、研究者の一人が放射線科医の記録と臨床的経過を確認した。疑わしい例の場合、受け持ち医に連絡して診断を決定した。この過程を完了した者のみ、症例と認められた。

対照の選択 各症例について、年齢、病院、入院週をマッチさせた2例を対照とした。対照に含まれる基準は65歳以上、症例と年齢が同じであり、同じ時期（同日から7日以内）に同じ病院に急性腹部外科手術適応もしくは外傷で入院した者とした。

データ収集

対象者の入院中に、熟練した面接者が質問票を用いて調査した。患者本人と家族のどちらかまたは両方がワクチンを接種したと言い、そして接種日が入院日の少なくとも15日前の場合には、受けた月、場所、医療施設を覚えている場合にワクチン接種者とみなした。

慢性疾患の既往（心臓病、呼吸器疾患、糖尿病）、喫煙歴、家族のワクチン接種状況、住居配置、住居設備（浴室、洗濯機、電話、暖房、エレベーター、テレビ、ビデオ）、社会活動（「いつも家にいる」から「毎日外出し社会関係を持っている」まで）、3ヶ月以内にプライマリーヘルスケアサービスに何回行ったか、12ヶ月以内に入院した回数についての情報も収集した。

統計学的解析

症例と対照の特徴の分布について記述的分析を行った。相違を $\chi^2$ 統計量を用い評価し、crude exposition matched odds ratioを二変量条件付ロジスティック回帰モデルを用いて計算した。標準誤差を用いて95%信頼区間を推定した。

マッチしたデータには条件付ロジスティック回帰モデルを適用した。score test にて  $p \leq 0.25$  である変数を一つずつモデルに組み込んだ。

ここでは発症例を選んだので、インフルエンザワクチンのオッズ比は、リスク比に近似する。集団に及ぼす影響はワクチンによって予防できる病気の割合： $(1 - RR) \times 100$  と推定した。

インフルエンザワクチンによる肺炎入院の絶対的減少は、暴露された者の累積発症 ( $p_1$ ) と非暴露者の累積発症 ( $p_2$ ) の差から推定した。二つのパラメーターは一般集団の累積発症 ( $p$ ) から推定した。ワクチン接種者の割合 ( $e$ ) は対照者のワクチン接種割合から推定した。 $p_2 = p / (RR * e + (1 - e))$  と  $p_1 = RR * p_2$ 。

#### 【結果】

**研究への参加集団とその特徴** 94 例の肺炎による救急入院があった。施設入所者 4 人、対象地域外の住民 1 人、参加拒否者 2 人、近似した入院日の対照がない 4 人を除外した。83 例に対し、対照 166 人とした。

表 1：症例と対照に居住地域の差はなかった。年齢分布には差がみられ、症例の分布では対照と比較すると 75-79 歳が多かった ( $p = 0.023$ )。

表 2：中央暖房は症例 (3.5%) で対照 (12.7%) より少なかった。症例では前・現喫煙者の割合、心臓病、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病が多かった。プライマリーヘルスサービスを受ける回数、過去 12 ヶ月の入院数、ワクチン接種割合に差はなかった。

**インフルエンザワクチンの有効性**

表 3：年齢、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、家族のワクチン接種、社会的接触の程度は救急入院と有意に関連していた。いずれもワクチンの主要効果を交絡もしくは修飾した。一方ヘルスケア利用回数は境界領域の交絡効果を示した。心臓病の既往はリスクファクターになる傾向があった。

表 4：年齢は非直線形で、U 型を示した。80 歳以上の人と 65-69 歳の人にはリスクが似ていた。

**予防できた割合** 表 5：もしワクチン未接種の高齢者がワクチンを接種していたら、肺炎で入院するリスクが 79% (95%CI 45, 92) 減少しただろう。期間中 65 歳以上の肺炎による救急入院は、1,000 人当たり 1.7 人であり、ワクチン接種者では 0.7 人、ワクチン未接種者では 3.3 人であった。ワクチンによって予防できる肺炎による救急入院は、1,000 人当たり 2.6 人であった。

#### 【考察】

以前には調べられていない社会的相互作用、ヘルスケア利用、家族のワクチン接種状況などの交絡因子を入れた。

インフルエンザ感染の結果としての肺炎の診断特異性が低いので、非特異的分類バイアスが存在することを否定できない。しかしこの場合非症例が症例と分類されるので、このバイアスはインフルエンザワクチンの予防効果を低く見積もるほうに働く。症例と対照をワクチン接種の情報を得る前に選んだので、暴露による選択バイアスを避け得た。

インフルエンザワクチン接種の思い出しのレベルは高いので、ワクチン接種に関する情報バイアスの可能性を少なくする。

年齢による U 型の OR 分布は、合併症がなく、長生きな健康高齢者が選択され、または健康な高齢者ほど偶然入院する率が高いことが関与しているかもしれない。合併症の保有率は、80 歳以上よりも 75-79 歳で有意に高かった。

家族のワクチン接種状況は、ワクチンの効果を推定するのに強く有意な交絡因子であった。家族のワクチン接種状況は対象者が重篤な既往歴を持つことの指標のようであった。

社会活動の程度は、想像していたとおり、接触感染の可能性を増加させる危険因子であった。

場所：スペイン、カステロン シーズン：1994/95 流行株：A/H3/N2、ワクチン株との合致良好  
対象集団：65 歳以上の一般高齢者（施設外居住）研究デザイン：症例対照研究  
主要結果：インフルエンザワクチンの肺炎による入院の調整オッズ比は 0.21 (95%信頼区間 0.09, 0.55) であった。ワクチンにより予防できる肺炎による救急入院は、1,000 人当たり 2.6 人であった。

Table 1 Baseline characteristics of study subjects

Characteristic	Controls (n=166) %	Cases (n=83) %	p value
Background:			
Urban	40.4	42.2	
Semiurban	42.2	41.0	
Rural	17.5	16.9	0.963
Age group:			
65-69	18.1	13.3	
70-74	24.7	19.3	
75-79	17.5	34.9	
≥80	39.8	32.5	0.023
Female sex	42.2	42.2	1

\* $\chi^2$  with k-1 degrees of freedom.

Table 2 Distribution of risk and protection factors between cases and controls. Crude matched odds ratios (95% confidence intervals) of being a case

Risk/protection factors	Controls (n=166) (%)	Cases (n=83) (%)	Odds ratio (95% CI)
Socioeconomic factors:			
House equipment (high v low)	27.7	25.3	0.9(0.5, 1.6)
House has central heating	12.7	3.6	0.3(0.1, 0.9)
Lived in its own home (v otherwise)	27.1	22.9	0.8(0.4, 1.5)
Lived alone	9.0	10.8	1.3(0.5, 3.4)
Family carer has received this season influenza vaccine	45.2	51.8	1.3(0.8, 2.2)
Gets outdoors everyday and shares activities with pairs	50.0	51.8	1.1(0.6, 1.8)
Smoking history:			
Smoker or ex-smoker	44.6	53.0	3.0(1.0, 7.4)
Comorbidity:			
Cardiopathy	27.1	42.2	2.2(1.2, 4.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	23.5	63.9	5.8(3.1, 11.1)
Diabetes	8.4	24.1	3.5(1.6, 7.5)
Previous use of health care services:			
Two or more contacts with primary health care services (v one or none)	79.5	88.0	1.8(0.9, 3.9)
Hospitalised in last 12 months	25.3	32.5	1.5(0.8, 2.6)
Has received this season's influenza vaccine?			
Yes	61.4	56.6	0.8(0.5, 1.4)

Table 3 Estimated effect of influenza vaccination\* and of the rest of risk factors in cases compared with matched controls

Risk factor	Odds ratio†	(95% CI)
Influenza vaccination	0.21	(0.08, 0.55)
Age 70-74	2.11	(0.62, 7.21)
Age 75-79	5.57	(1.65, 18.83)
Age ≥80	1.72	(0.54, 5.47)
Family carer has received influenza vaccine	2.71	(1.16, 6.33)
Goes outdoors and socialises	2.58	(1.18, 5.66)
Cardiopathy	2.08	(0.86, 5.05)
Chronic obstructive pulmonary disease	10.82	(4.50, 26.04)
Diabetes	6.32	(2.22, 18.03)
Two or more contacts with primary health care services	2.85	(0.99, 8.20)

\*Through a conditional logistic regression model.

†Adjusted odds ratios.

Table 4 Age performance in the adjusted model\*

Age interval	65-69	70-74	75-79	≥80
Mean	67.1	71.5	76.9	85.0
No of subjects	41	57	58	93
Percentage of cases	26.8	28.1	50.0	29.0
Odds ratio†	1	2.11	5.57	1.72
(95% CI)	—	(0.62, 7.21)	(1.65, 18.83)	(0.54, 5.47)

\*Age behaviour was significantly non-linear. When age was introduced in the model following Box-Tidwell transformation<sup>22</sup> (age in years\*ln(age in years)), the estimated coefficient for age resulted in a significant Wald's test (p=0.03). For this reason age was included in the model as a categorical variable.

†As they are estimated in the final model (table 3).

Table 5 Percentage of admissions to hospital for pneumonia prevented by influenza vaccination. Number of pneumonia hospitalisation prevented given the vaccination rates observed in the study per 1000 subjects aged 65 years or older vaccinated

	Estimated value (%)	(95% CI)
Prevented admissions to hospital	79.0	(45.0, 92.0)
Emergency hospital admissions for pneumonia prevented per 1000 aged ≥65y vaccinated*	2.6	(1.1, 3.6)

\*Identified cases, 89; elderly population (≤65 and older), 52015; estimated elderly vaccinated (e) 61.4%. Cumulative incidence of emergency hospitalisation for pneumonia in non-vaccinated elderly (p2), 3.32 per 1000. Cumulative incidence in those vaccinated (p1), 0.69 per 1000. See methods for calculations.

Table 6 Interaction effect\* between the presence of an influenza-vaccinated family carer and having diabetes on the risk of admission to hospital for pneumonia in the study subjects

Diabetes	Influenza-vaccinated family carer Adjusted odds ratio (95% CI)	
	No	Yes
No	1	4.3 (1.6, 12)
Yes	29.4 (4, 218)	0.12 (0.01, 1.1)

\*Odds ratio of being a case for a diabetic with a vaccinated family carer v being diabetic and a nonvaccinated family carer:  $(4.3 \times 0.12 \times 29.4 / 29.4) = 0.52$ . When this interaction term was introduced in the final model (table 3) the likelihood ratio statistic with 1 degree of freedom was 3.76; p=0.05.



**Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients.**

Potter J, Stott DJ, Roberts MA, Elder AG, O'Donnell B, Knight PV, Carman WF.

長期療養施設の医療従事者のインフルエンザワクチンは高齢患者の死亡率を減少させる。

**【要約】**

医療従事者へのワクチン接種が、長期療養施設の高齢者患者におけるインフルエンザの伝播を予防するストラテジーとして推奨されている。しかし、この方法が効果的かどうかを示す比較対照研究はない。1994/95 シーズン冬期に、12 の地域の長期療養施設で医療従事者にワクチン接種を無作為に行い、1059 人の患者について検討した。医療従事者にワクチンを提供した病院では、1078 人のうち 653 人 (61%) が接種された。医療従事者のワクチン接種は、全患者死亡率の 17% から 10% の減少 (OR: 0.56, 95% 信頼区間 CI: 0.40-0.80) およびインフルエンザ様疾患の減少 (OR: 0.57, CI: 0.34-0.94) と相関した。患者のワクチン接種は、死亡率には有意な効果を示さなかった (OR: 1.15, CI: 0.81-1.64)。この結果は、長期老人医療における医療従事者に対するワクチン接種が推奨されることを支持している。虚弱な高齢長期療養患者に対するワクチン接種は、臨床的に意義のある効果を持たないかもしれない。

**【方法】**

**被験者:** Glasgow の 12 の長期療養施設の 1994 年 10 月 31 日の時点の居住者 1059 人 (男性 302 人)。

**介入:** 観察期間は、1994 年 10 月末から 1995 年 3 月の末までの 5 ヶ月間。6 施設は、患者が拒否したか主な禁忌事項のある場合にはワクチンを実施しない "opt-out 法" を、他の 6 施設は、病棟での広告を利用し、患者及びその家族が希望した場合のみにワクチンを実施する "opt-in 法" を採用し、これら 12 の施設は、ワクチンを接種の有無で以下の 4 群に分けられた。SOP0: スタッフ、患者共にワクチンを接種しない SVPO: スタッフは接種するが、患者はしない SOPV: スタッフは接種しないが患者はする SVPV: スタッフ、患者ともに接種する。ワクチン接種は 1994 年 10 月から、毎年インフルエンザ流行期の 4 週間前に実施した。また、Bathel の日常生活活動指数による身体自立度と原疾患が患者毎に登録された。

**追跡:** インフルエンザ様症状発症 48 時間以内の鼻咽頭吸引検体によりインフルエンザ A, B の IFA, RS ウイルス, Chlamydia psittaci, アデノウイルス抗原が測定された。すべての患者はワクチン接種前後でインフルエンザ A, B 抗体が測定され、その対応抗原は 1993/94 シーズンのもので、1994/95 シーズン株と近似していた。Mycoplasma pneumonia 抗体価は補体結合試験により測定された。血液検体は、ワクチンの接種をしない SVPO, SOP0 グループ患者でのみ検討された。

**インフルエンザ様疾患診断基準:** 37°C 以上の発熱、下記の 1 つもしくは 2 つ以上の症状: 咳、鼻感冒、咽頭痛、倦怠、頭痛、筋肉痛。下気道感染は、聴診上での crackle、喘鳴、37°C 以上の発熱にともなう頻呼吸、WBC  $> 10 \times 10^9/L$ 、喀痰培養陽性所見。

**データ解析:** 4 群の患者背景、罹患率、死亡率は  $\chi^2$  乗検定, unpaired student's *t* 検定, Wilcoxon 順位和検定を用いた。また、ワクチンの効果に関するオッズ比 (OR) とその 95% 信頼区間 (CI) を算出した。生存解析は、Kaplan-Meier 法を使用し、Tarone Ware 検定を行なった。

**【結果】**

1) ワクチンはすべての医療従事者 1078 人のうち 653 人 (61%) に行われたが、ボランティアや患者の友人、親戚、不定期訪問者には行われなかった。ワクチンが禁忌であった人は 34 人 (3%) で、47 人 (4%) は長期疾患による休職中のため、接種しなかった。

2) 4 群 (表 1) は、男女の割合、平均年齢に各群で差はなく、Bathel 指数は、患者にワクチンを提供した施設群 (SVPV, SOPV) で、ワクチンを提供しなかった施設群 (SVPO, SOP0) より低かった (Wilcoxon 検定,  $P=0.003$ )。

- 3) 患者にワクチンを提供した施設群での接種が 478 人(88.8%)に対し、ワクチンを提供しなかった施設群では 1 人の患者だけが(0.2%), ワクチンが接種された。
- 4) 4 群間で、死亡率に有意差が存在した(表 2,  $P < 0.01$ )。医療従事者へのワクチンは、総患者死亡率を 17%(SOPV 群と SOP0 群)から 10%(SVPV 群と SVP0 群)へ減少させた(図 1A, 表 3)。この差は、施設毎の集団解析においても統計的な有意差を示した( $P = 0.013$ )。患者にワクチンを提供した施設群(SVPV 群と SOPV 群)とワクチンを提供しなかった施設群(SVP0 群と SOP0 群)に死亡率の有意差は存在しなかった(図 1B, 表 3,  $P = 0.29$ )。
- 5) 患者背景を考慮したステップワイズ多変量解析では、医療従事者のワクチン非接種、Barthel スコア、年齢は、患者の死亡率の増加と有意に相関があったが、患者にワクチン提供しない事とは相関がなかった。
- 6) ウイルス感染やインフルエンザ様疾患が疑われた患者の割合は、医療従事者がワクチンを受けた施設において有意に減少していた。(表 3) 医療従事者や患者にワクチンを提供した施設で、その発症率が最も低かった。医療従事者と患者のワクチン接種は、下気道感染症を発症するリスクにおいて統計的に有意な影響がなかった。しかし、その判定基準をみたく患者数は少なく、信頼区間は広がった。
- 7) ペア血清は、521 人のワクチン非接種患者中 225 人(43%)で得られた。血清は生存者(454 人)のみから利用可能であった。インフルエンザ A 抗体価の有意な上昇は、SVP0 群では、118 ペアのうち 3 ペアのみに対し、SOP0 群では、107 ペア中 2 ペアであった。インフルエンザ B 抗体価の有意な上昇は、SVP0 群では、118 のペアで 2 ペアのみに対し、SOP0 群では 107 ペア中 4 ペアであった。Mycoplasma pneumonia 抗体価の上昇した患者は存在しなかった。212 の鼻咽頭吸引検体では、インフルエンザ A, B, C, Chlamydia psittaci の陽性患者は存在せず、RS ウイルスは 14 人に、アデノウイルスは 11 人に陽性であった。

#### 【考察】

- 1) 本研究は、高齢者の施設でのインフルエンザによる肺炎や関連死亡に対するワクチンの有効性を評価するために、重度の痴呆や依存度の高い患者などインフルエンザの伝播しやすい因子の影響を少なくするデザインを用いたが、ワクチン接種の方針を確率した上で、無作為にワクチン接種を行わなかったため、患者背景の異なるワクチン接種、非接種者間の予測できないバイアスが生じた可能性もある。
- 2) 本研究では、患者の友人、親戚、不定期訪問者にはワクチン接種は行われなかったが、病棟スタッフのワクチン接種のみで患者の死亡率の減少、インフルエンザ様病態の減少がみられた。患者のワクチン接種による利益は得られなかった。
- 3) 医療従事者のワクチン接種と患者のウイルス学的に証明されたインフルエンザとの関係との相関の有無は論じられなかったため、インフルエンザ感染の直接的な証明はされていない。
- 4) 痴呆や誤嚥は長期療養施設には一般的な病態であるため、インフルエンザの臨床診断、下気道感染の同定が難しく、ごく少数の患者のみがインフルエンザとその関連病態の発症として捉えられた可能性があり、また、インフルエンザによる肺炎のみならず、脳炎、心筋炎、筋炎による死亡もあり、罹患率、死亡率の解釈には注意が必要である。

研究場所：Glasgow, 英国 シーズン：1994/95 シーズン 対象：12 の長期療養施設居住者 1059 人  
 研究デザイン：医療従事者のワクチン接種の長期療養施設の高齢者患者におけるインフルエンザ予防効果について、医療従事者と患者のワクチンの有無で施設を分類して検討した前向きコホート研究。  
 結果：医療従事者のワクチン接種は、全患者死亡率を 17%から 10%に減少させ、インフルエンザ様疾患の発症を有意に減少させたが、患者のワクチン接種は、死亡率には有意な効果を示さなかった  
 コメント：長期老人医療における医療従事者に対するワクチン接種の有効性が示された。医療従事者のワクチン接種と患者のウイルス学的に証明されたインフルエンザウイルスとの関係の直接的な証明がなされていないのが弱点である。

**Table 1.** Characteristics of the patient study groups in the influenza vaccination study.

	SVPV	SVP0	SOPV	SOP0
No. of study patients	230	260	308	261
Sex, male:female	58:172	82:178	83:225	79:182
Age, mean (SD) years	78.4 (19.7)	76.6 (22.1)	75.2 (23.4)	78.5 (19.7)
Median Barthel score (25th, 75th centiles)	3 (2, 6)	4 (2, 8)	3 (2, 6)	4 (2, 9)
No. (%) of study patients vaccinated	195 (84.8)	1 (0.4)	283 (91.9)	0
Vaccinated:unvaccinated staff	293:147	362:276	—	—

NOTE. SVPV, staff-vaccinated patients-vaccinated sites; SVP0, staff-vaccinated patients-unvaccinated sites; SOPV, staff-unvaccinated patients-vaccinated sites; SOP0, staff-unvaccinated patients-unvaccinated sites.

**Table 2.** Mortality, influenza-like illness, and lower respiratory tract infection in the patient study groups.

	SVPV	SVP0	SOPV	SOP0
Study patients	230	260	308	261
Deaths	25 (10.9)	25 (9.6)	56 (18.2)	42 (16.1)
Deaths associated with pneumonia	10 (4.3)	15 (5.8)	24 (7.8)	23 (8.8)
Episodes of suspected viral illness	24	58	75	59
Temperature $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$	2 (8.3)	22 (37.9)	21 (28)	24 (40.7)
Cough	11 (45.8)	34 (58.6)	42 (56)	38 (64.4)
Coryza	7 (29.2)	24 (41.4)	27 (36)	29 (49.2)
Sore throat	5 (20.8)	11 (19)	21 (28)	12 (20.3)
Malaise	6 (25)	33 (56.9)	33 (44)	32 (34.3)
Headache	3 (12.5)	5 (8.6)	5 (6.6)	5 (8.5)
Muscle pains	2 (8.3)	5 (8.6)	5 (6.6)	8 (13.5)
Patients developing influenza-like illness	2 (0.9)	20 (7.7)	19 (6.2)	23 (8.8)
Patients developing lower respiratory tract infection	7 (3.0)	14 (5.4)	16 (5.2)	18 (6.9)

NOTE. Data are no. (%). SVPV, staff-vaccinated patients-vaccinated sites; SVP0, staff-vaccinated patients-unvaccinated sites; SOPV, staff-unvaccinated patients-vaccinated sites; SOP0, staff-unvaccinated patients-unvaccinated sites.

**Table 3.** Patient mortality, influenza-like illness, and lower respiratory tract infection: odds ratio (95% confidence interval) for the effects of vaccinating HCWs or patients against influenza.

	Effect of vaccination of HCWs			Effect of vaccination of patients		
	Unvaccinated patients	Vaccinated patients	Unvaccinated and vaccinated patients	Unvaccinated HCWs	Vaccinated HCWs	Unvaccinated and vaccinated HCWs
Mortality	0.56 (0.34–0.94)	0.57 (0.35–0.91)	0.56 (0.40–0.80)	1.16 (0.75–1.79)	1.15 (0.64–2.06)	1.15 (0.81–1.64)
Deaths associated with pneumonia	0.64 (0.33–1.23)	0.56 (0.28–1.13)	0.60 (0.37–0.97)	0.87 (0.48–1.59)	0.75 (0.33–1.67)	0.83 (0.51–1.34)
Suspected viral illness	0.98 (0.65–1.48)	0.40 (0.26–0.62)	0.64 (0.48–0.87)	1.10 (0.75–1.62)	0.43 (0.27–0.69)	0.75 (0.56–1.02)
Influenza-like illness	0.86 (0.46–1.61)	0.24 (0.10–0.59)	0.57 (0.34–0.94)	0.68 (0.36–1.28)	0.20 (0.09–0.48)	0.47 (0.27–0.74)
Lower respiratory tract infection	0.77 (0.38–1.57)	0.59 (0.25–1.38)	0.69 (0.40–1.19)	0.74 (0.37–1.48)	0.57 (0.24–1.36)	0.67 (0.39–1.15)

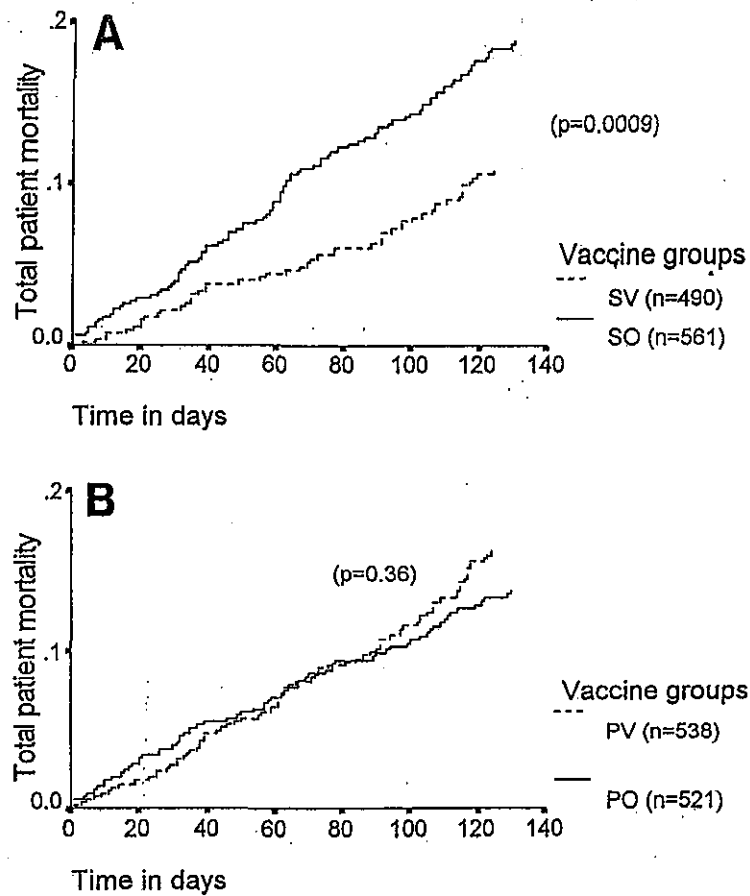


Figure 1. Total patient mortality (proportion of all patients) in A, geriatric long-term-care hospital sites where HCWs were offered influenza vaccine (SV) compared with sites where they were not offered vaccine (SO), and B, hospital sites where patients were routinely given vaccine (opt-out policy, PV) compared with sites where they were not routinely vaccinated (opt-in policy, PO). Time course is from 31 October 1994 (time 0).