

Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness.

Yoshio Hirota Y, Kaji M, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S, Oka T.

インフルエンザワクチンの有効性評価のための鋭敏な指標である antibody efficacy

【要旨】

インフルエンザワクチンの有効性がしばしば過小評価される原因として、非インフルエンザ疾患による結果の希釈が考えられる。我々は、不活化インフルエンザワクチンの効果を評価する方法論を、以下のような厳密な設定のもとで探った。1991/92 シーズンの小規模かつ複数株のインフルエンザウイルス流行期において、健常成人での臨床症状に対する有効性を評価した。ワクチン株は、A/Yamagata/32/89 (H1N1)、A/Beijing/352/89 (H3N2)、B/Bangkok/163/90 であった。2 種類の有効性を評価した。一方は、接種者と非接種者で比較を行う "vaccine efficacy"、他方は、流行前 HI 価が有効抗体保有レベルである者とならない者で比較を行う "antibody efficacy" である。オッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を、ロジスティック回帰モデルにより算出した。年齢調整後の接種の OR は 0.54 (95% CI: 0.19-1.53) と 1 よりであったが、vaccine efficacy ( $1-OR$ ) は 46% (-53~81%) と有意には到らなかった。接種者のみの検討では、A/Beijing 株に対する流行前 HI 価が高い者における OR が有意に低下し、他のワクチン株に対する流行前 HI 価で互いに調整した後の OR は 0.14 (95% CI: 0.02-0.92) であった。しかし、A/Yamagata 株および B/Bangkok 株に対する流行前 HI 価が高い者においては、調整後 OR の有意な低下を認めなかった。A/Beijing 類似株に関連したインフルエンザ様疾患に対する antibody efficacy ( $1-OR$ ) は、86% (8~98%) であった。antibody efficacy (86%) と、接種後 (流行前) の発病防止レベルの抗体保有割合 (A/Beijing では 73%) の積 (63%) は、理論上 vaccine efficacy と同等である。それゆえ、antibody efficacy は重要な指標であると考えられる。field trial の場合、臨床症状に対する vaccine efficacy は外的要因により容易に影響を受やすい。

【背景】

一般的に、接種者と非接種者でイベントの発生頻度を比較する "vaccine efficacy" は、結果の誤分類のため容易に過小評価される。さらに、インフルエンザの研究においては、接種者でも抗体応答が低い者、非接種者でも自然免疫を獲得している者が存在する。"antibody efficacy" は、発病防止レベルの抗体価を有する者とそうでない者の間で疾病頻度を比較する手法であるため、上述のような過小評価の可能性は減少すると考えられる。

【方法】

対象者：福岡県筑豊地区の一製造企業の職員で、①発病調査に参加し、②慢性の心肺疾患および糖尿病を有さず、③流行前血清が得られた、計 202 人。接種者 84 人 (男/女：47/37、年齢 20-68 歳)、非接種者 118 人 (男/女：92/26、年齢 35-68 歳)。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。発病調査：毎週、呼吸器症状 (鼻汁、咽頭痛、咳) および全身症状 (発熱、筋肉痛、全身倦怠感) の発生状況を、自記式調査票により収集。非インフルエンザ疾患の混入を最小限にするため、最流行期に限定して調査。ILI (インフルエンザ様疾患) の定義：37.0°C 以上の発熱に加え、鼻汁、咽頭痛、咳いずれかの症状を伴うもの。流行前血清：非接種者については、1991 年 7 月 20 日の定期健康診断時に採取した血液検体を利用。接種者については、接種後 (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。発病防止レベルの HI 価は  $\geq 1:128$  と定義。解析：多重ロジス

ティック回帰モデルを使用。vaccine efficacy は、ILI の頻度を接種者と非接種者の間で比較した OR より算出した。一方、antibody efficacy は、ILI の頻度を発病防止レベルの HI 価保有者と非保有者の間で比較した OR より算出した (efficacy=1-OR)。

### 【結果】

#### Figure 1 : 筑豊地域の流行状況 (11 の定点診療所の報告に基づく)

- ・ 図より、最流行期を 1 月 26 日から 3 月 21 日までと定義。流行は例年に比べ小規模であった。B 型インフルエンザは分離されなかった。

#### Table 1 : vaccine efficacy (接種者と非接種者を比較)

- ・ 年齢調整後の OR より算出した vaccine efficacy は 46% (95%CI: -53~81%) と、有意には到らなかった。ILI の発熱の定義を 37.5℃以上と厳格にした後も、有意には到らず。

#### Table 2 : ILI 症例の分布 (各ワクチン株に対する流行前 HI 価別に検討)

- ・ A/Beijing 株に関しては、流行前 HI 価別の年齢分布に差を認めた (P=0.007-0.046)。また、A/Beijing 株に対する流行前 HI 価が低い者では、接種・非接種にかかわらず、ILI の発生頻度が高い傾向にあった。

#### Table 3 : 非接種者における発病率 (各ワクチン株に対する流行前 HI 価別に検討)

- ・ A/Beijing 株に対する流行前 HI 価が  $\geq 1:32$  の者では、発病を認めず。

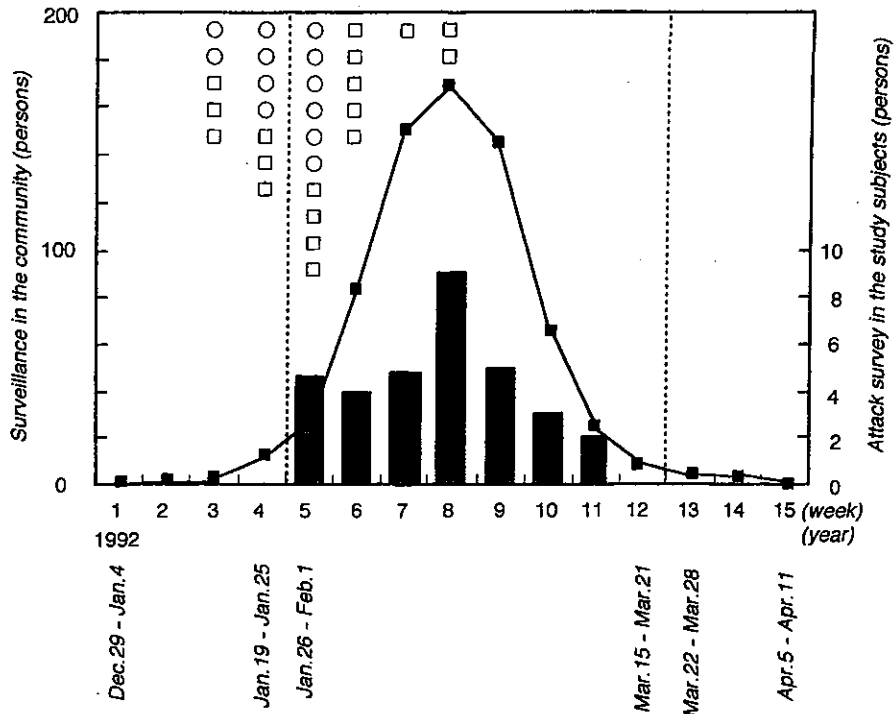
#### Table 4 : antibody efficacy (発病防止レベルの HI 抗体価保有者と非保有者の比較)

- ・ 接種者のみの解析では、他のワクチン株に対する流行前 HI 価および年齢で調整した。対象者全員の解析では、さらに接種状況で調整した。
- ・ A/Beijing 株については、接種者のみおよび対象者全員いずれに関しても、流行前 HI 価の上昇に伴って OR が低下するという量-反応関係を認めた。接種者における調整 OR に基づくと、A/Beijing 様ウイルス関連 ILI に対する antibody efficacy は、86% (8~98%) と推定される。

### 【考察】

- ・ vaccine efficacy は有意には到らなかった。小規模な流行にもかかわらず ILI 発病率は約 10% であり、非インフルエンザ疾患の混入により、ワクチンの効果が希釈されたと考えられる。さらに Table 3 に示すように、非接種者ですでに免疫を獲得している者における ILI 発生を認めなかったことも、vaccine efficacy の推定に多大な影響を及ぼしたと考えられる。このように、field trial において臨床症状に対する vaccine efficacy を推定する場合は、Table 5 に示す種々の要因により容易に影響される。
- ・ 一方、血清確定インフルエンザを結果とした有効性の評価では、接種による抗体応答が良好な場合、感染による HI 価上昇を検出できないため (masking effect)、ワクチンの効果が過大評価される。
- ・ 上述の問題点は、ILI に対する antibody efficacy を算出することで回避できると考えられる。

場所: 日本、福岡県筑豊地区 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 流行株: (A/H3N2、A/H1N1) 合致度: "antigenically similar" 対象集団: 一企業の職員 202 人 (接種者 84 人、非接種者 118 人) デザイン: 前向き観察研究 主要結果: ①vaccine efficacy は 46% (-53~81%) と有意には到らず。②antibody efficacy は、A/Beijing 類似株関連の ILI に対して 86% (8~98%) と有意。要約者のコメント: 疫学原理に基づき、antibody efficacy の手法により有効性を詳細に解析する実践例を提示した、貴重な報告である。



**Figure 1** Changes in the number of clinically-diagnosed influenza patients reported weekly from the 11 surveillance sites in the Chikuhou area of Fukuoka Prefecture during the 1991–1992 season (solid line), and in the number of ILI cases among the participants in the attack survey during the observation period, from 26 January to 21 March 1992 (bar). The marks in the upper part indicate the time point and the number of virus types confirmed at the prefectural center (○, A/H1N1; □, A/H3N2)

**Table 1** Odds ratios (OR) and their 95% CIs for symptoms related to influenza, when compared between vaccinees and nonvaccinees

Symptom	Nonvaccinees [N=118]	Vaccinees [N=84]	Odds ratio (95% CI)	
	n (%)	n (%)	Crude	Age-adjusted
Any symptom	86 (73)	54 (64)	0.67 (0.37-1.22)	0.58 (0.31-1.08) <sup>a</sup>
Rhinorrhea	61 (52)	37 (44)	0.74 (0.42-1.29)	0.67 (0.38-1.20)
Sore throat	53 (45)	34 (40)	0.83 (0.47-1.47)	0.73 (0.41-1.32)
Cough	47 (40)	26 (31)	0.68 (0.38-1.22)	0.65 (0.36-1.18)
Muscle pain	49 (42)	34 (40)	0.96 (0.54-1.69)	0.90 (0.50-1.61)
General fatigue	58 (49)	37 (44)	0.81 (0.46-1.43)	0.69 (0.38-1.24)
Fever: any level	31 (26)	17 (20)	0.71 (0.36-1.39)	0.56 (0.27-1.14)
ILI <sup>b</sup>	13 (11)	7 (8)	0.73 (0.28-1.93)	0.54 (0.19-1.53)
ILI <sup>b</sup> : ≥37.5°C	9 (8)	4 (5)	0.61 (0.18-2.04)	0.47 (0.13-1.72)

<sup>a</sup>P=0.086; <sup>b</sup>ILI, influenza-like illness

**Table 2** Distributions of ILI cases by pre-epidemic HAI antibody titer

Nonvaccinees					Vaccinees				
Category	[N] <sup>b</sup>	Mean age	ILI <sup>a</sup>		Category	[N] <sup>b</sup>	Mean age	ILI <sup>a</sup>	
			≥37°C n (%)	≥37.5°C n (%)				≥37°C n (%)	≥37.5°C n (%)
<i>Entire sample</i>	[118]	47.8	13 (11)	9 (8)	[84]	45.0	7 (8)	4 (5)	
<i>Test antigen: A/Yamagata (H1N1)</i>									
<1:16	[50]	48.0	6 (12)	3 (6)	≤1:64	[17]	43.0	3 (18)	2 (12)
1:16-1:64	[48]	47.7	5 (10)	5 (10)	1:128	[15]	49.0	0 (0)	0 (0)
≥1:128	[20]	47.7 (P=0.981)	2 (10) (P=0.780)	1 (5) (P=0.891)	≥1:256	[52]	44.5 (P=0.289)	4 (8) (P=0.350)	2 (4) (P=0.292)
<i>Test antigen: A/Beijing (H3N2)</i>									
<1:16	[61]	48.1	8 (13)	8 (13)	≤1:64	[24]	40.7	5 (21)	3 (13)
1:16-1:64	[51]	46.6	5 (10)	1 (2)	1:128	[17]	41.5	1 (6)	0 (0)
≥1:128	[6]	54.9 (P=0.046)	0 (0) (P=0.337)	0 (0) (P=0.026)	≥1:256	[43]	48.7 (P=0.007)	1 (2) (P=0.011)	1 (2) (P=0.087)
<i>Test antigen: B/Bangkok</i>									
<1:16	[71]	47.3	8 (11)	6 (8)	≤1:64	[22]	45.8	2 (9)	2 (9)
1:16-1:64	[38]	48.2	5 (13)	3 (8)	1:128	[26]	44.8	2 (8)	1 (4)
≥1:128	[9]	50.3 (P=0.522)	0 (0) (P=0.589)	0 (0) (P=0.489)	≥1:256	[36]	44.6 (P=0.918)	3 (8) (P=0.936)	1 (3) (P=0.297)

P-values in parentheses obtained by the analysis of variance for a significant test of three means, or by the Mantel-extension method for a trend test among the three categories. <sup>a</sup>Number of ILI cases and the attack rate (%) in each category; <sup>b</sup>number of subjects in each category

**Table 3** Attack rates of ILI among nonvaccinees, based on the pre-epidemic HAI antibody titer against different antigens

Antigen	Pre-epidemic HAI antibody titer							
	<1:16	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
A/Yamagata	6/50 (12)	2/13 (15)	1/21 (5)	2/14 (14)	0/9 (0)	1/8 (13)	0/2 (0)	1/1 (100)
A/Beijing	8/61 (13)	5/36 (14)	0/11 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	0/2 (0)	-	-
B/Bangkok	8/71 (11)	2/19 (11)	2/12 (17)	1/7 (14)	0/5 (0)	0/1 (0)	0/3 (0)	-

Number of ILI cases with a fever ≥37°C in the numerator, number of subjects in the denominator, and the attack rate (%) in parentheses

**Table 4** Odds ratios and their 95% CIs for ILI, comparing lower and higher pre-epidemic HAI antibody titers against different antigens

Antigen; category	ILI onset <sup>a</sup>	Odds ratio (95% CI)		
	n/N (%)	Crude	Adjusted (for antibody)	Fully-adjusted (further for age)
<b>Vaccinees only [N=84]</b>				
<i>A/Yamagata</i>				
≤1:64	3/17 (18)	1	1	1
≥1:128	4/67 (6)	0.30 (0.06-1.48)	0.57 (0.10-3.29)	0.56 (0.10-3.31)
<i>A/Beijing</i>				
≤1:64	5/24 (21)	1	1	1
≥1:128	2/60 (3)	0.13 (0.02-0.73) <sup>b</sup>	0.14 (0.02-0.92) <sup>b</sup>	0.18 (0.03-1.18) <sup>c</sup>
≤1:64	5/24 (21)	1	1	1
1:128	1/17 (6)	0.24 (0.03-2.25)	0.27 (0.03-2.74)	0.25 (0.02-2.68)
≥1:256	1/43 (2)	0.09 (0.01-0.83) <sup>b</sup> (Trend: P=0.026)	0.10 (0.01-1.00) <sup>c</sup> (Trend: P=0.043)	0.13 (0.01-1.51) (Trend: P=0.082)
<i>B/Bangkok</i>				
≤1:64	2/22 (9)	1	1	1
≥1:128	5/62 (8)	0.88 (0.16-4.89)	1.49 (0.24-9.33)	1.39 (0.21-9.22)
<b>Both vaccinees and nonvaccinees combined [N=202]</b>				
<i>A/Yamagata</i>				
≤1:64	14/115 (12)	1	1	1
≥1:128	6/87 (7)	0.53 (0.20-1.45)	0.80 (0.23-2.79)	0.79 (0.22-2.76)
<i>A/Beijing</i>				
≤1:64	18/136 (13)	1	1	1
≥1:128	2/66 (3)	0.21 (0.05-0.91) <sup>b</sup>	0.14 (0.02-0.79) <sup>b</sup>	0.18 (0.03-1.09) <sup>c</sup>
<1:16	9/62 (15)	1	1	1
1:16-1:64	9/74 (12)	0.82 (0.30-2.20)	0.55 (0.17-1.79)	0.49 (0.15-1.64)
≥1:128	2/66 (3)	0.18 (0.04-0.89) <sup>b</sup> (Trend: P=0.033)	0.08 (0.01-0.62) <sup>b</sup> (Trend: P=0.028)	0.10 (0.01-0.79) <sup>b</sup> (Trend: P=0.038)
<i>B/Bangkok</i>				
≤1:64	15/131 (11)	1	1	1
≥1:128	5/71 (7)	0.59 (0.20-1.69)	0.81 (0.20-3.23)	0.72 (0.17-3.10)
<i>Vaccination status</i>				
Nonvaccinee	13/118 (11)	1	1	1
Vaccinee	7/84 (8)	0.73 (0.28-1.93)	2.54 (0.61-10.55)	1.80 (0.40-8.12)

As for vaccinees only, the logistic model included as an explanatory variable: antibody to a given antigen for crude OR; antibody to A/Yamagata (abbreviated as "Ab-A/YGT"), Ab-A/BJN and Ab-B/BKK for adjusted OR; and Ab-A/YGT, Ab-A/BJN, Ab-B/BKK and age for fully-adjusted OR. As for vaccinees and nonvaccinees combined, the explanatory variables included were: antibody to a given antigen or vaccination status (abbreviated to "Vac") for crude OR; Ab-A/YGT, Ab-A/BJN, Ab-B/BKK and Vac for adjusted OR; and Ab-A/YGT, Ab-A/BJN, Ab-B/BKK, Vac and age for fully-adjusted OR.

<sup>a</sup>Number of ILI cases with a fever ≥37°C in the numerator, number of subjects in the denominator, and the attack rate (%) in parentheses;

<sup>b</sup>P<0.05; <sup>c</sup>P<0.1

**Table 5** General and methodologic problems in vaccine field trials with naturally occurring influenza

(1)	Unpredictability of the time and intensity of the occurrence
(2)	A mixed epidemic with different strains
(3)	Antigenic similarity between the vaccine strains and epidemic viruses
(4)	Antibody inducibility specific to each vaccine strain
(5)	Inter-individual variation in the antibody response to vaccine
(6)	Existence of already-immune individuals
(7)	Indirect effect of hard immunity by vaccination on nonvaccinees
(8)	Masking effect of high vaccine-induced antibody when ascertaining the infection by antibody rise
(9)	Unequal virus exposure between the compared groups, particularly when the epidemic scale is small
(10)	Inclusion of noninfluenzal illnesses into the outcome event

Am J Epidemiol. 1998;148: 1094-1102.

## Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women.

Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR.

妊娠女性における急性心肺疾患による入院へのインフルエンザの影響

### 【要約】

本研究は、事前に設定したインフルエンザ流行期間における急性心肺疾患による入院または死亡を用いて、妊婦のインフルエンザに関連した重篤な疾病を定量化した。対象集団は、テネシーメディケイドプログラムに1974年から1993年まで少なくとも180日加入している15歳から44歳の女性とした。コホート内症例対照研究では、インフルエンザ流行期間に初発のイベントがあった4,369名をコントロールの21,845名と比べた。イベントに関連するオッズ比は、分娩後の女性に比べて、14-20週の妊婦で1.44 (95%CI 0.97-2.15)、37-42週の妊婦で4.67 (95%CI 3.42-6.39) に上昇した。症例対照研究で明らかとなったリスク因子を調整した後向きコホート研究では、1,393,166人年の観察期間中、22,824イベントが観察できた。リスク因子を持たない妊娠後期の女性は、インフルエンザシーズンにて21.7/10,000人月のイベント発生率を示した。インフルエンザによる寄与は、約半分の10.5 (95%CI 6.7-14.3) /10,000人月であった。インフルエンザの寄与危険度は妊娠していない女性で1.91 (95%CI 1.51-2.31) /10,000人月、分娩後の女性で1.16 (95%CI -0.09-2.42) /10,000人月であった。データから、2.5ヶ月のインフルエンザシーズンにおいて、特にリスク因子を持たない妊娠後期の女性10,000人あたり25人がインフルエンザに関連する疾病で入院することになる。

### 【はじめに】

妊婦に対するインフルエンザのワクチン接種は、CDCでは推奨しているが、議論の余地があるものである。これは、妊婦のインフルエンザに関連する合併症のリスクについて情報が少ないことによる。本研究では、出産可能年齢の女性において、インフルエンザに関連する合併症の定量化を行なうことを目的とした。

### 【方法】

データベース：テネシーメディケイドプログラムのデータベースを用いた。出生証明書、死産証明書、および死亡証明書のデータをリンクした。母集団：テネシーメディケイドプログラムに少なくとも180日加入する、白人および黒人の15歳から44歳のすべての女性。対象者は、1974年6月30日から、保険からの脱退、死亡、または1993年6月30日まで追跡した。インフルエンザシーズンの定義：インフルエンザシーズンは、サーベイランスによるウイルス分離の初日から最終日とした。研究の対象となる19年のうち2年はインフルエンザの流行は見られなかった。流行のあった17年間の平均流行期間は10.6週であった。準インフルエンザシーズンは、11月1日から4月30日までの内、インフルエンザシーズンとした期間以外の期間とした。ノンインフルエンザシーズンは、5月1日から10月31日までとした。アウトカム：肺炎、インフルエンザ、急性心肺症状、他の呼吸器症状、心不全、心筋炎による入院および死亡とした。妊娠状態の確認：出生証明書とリンクし算出した。他の特徴の確認：データベースから年齢、居住地域等の情報を抽出した。ハイリスク群は6つのカテゴリーに分類した (Table1)。ケースコントロール研究：リスク因子を明らかにするために行なった。後向きコホート研究：どの程度イベントが発生するのか明らかにするために行なった。統計解析：ケースコントロールでは、多重ロジスティック回帰分析を行なった。後向きコホートでは人年法を用いた。また、多変量ポワソン回帰モデルを使用した。寄与危険度はインフルエンザシーズンと準インフルエンザシーズンの差より求めた。

## 【結果】

ケースコントロール研究：対象者は、18-24歳が46%、25-34歳が35%、35-44歳が19%であった。アフリカ系アメリカ人が半分以上を占めており、都市部に住んでいるものが半分以上を占めていた。インフルエンザシーズンにおける心肺疾患発生のオッズ比は妊娠14-20週で1.44、妊娠37-42週で4.67になっており、妊娠週数が多くなるほどオッズ比が大きくなっていった。妊娠していない女性のリスクは分娩後女性のリスクとほぼ等しかった (table2)。人口学的要因としては、白人、非都市部の居住、身体障害者で、入院のリスクが上昇していた。ベースラインにおける健康状態別に見た場合、基礎疾患を持っている者でオッズ比が高くなっていった。インフルエンザワクチンの接種は影響していなかった (table3)。コホート研究：ハイリスクの女性において急性心肺疾患に罹患する率が高くなっていった (figure1)。インフルエンザの寄与危険度は妊娠中に高くなっているが、とくに妊娠後期に高くなっていった (table4)。

## 【考察】

- ① 本研究により妊娠後期の状態は、インフルエンザと肺炎による入院への独立したリスクファクターであることを明らかにした。妊娠後期は、産後に比べ3~4倍急性心肺疾患による入院が増えた。これはインフルエンザワクチン接種が推奨されている基礎疾患を持つものと同等か、それ以上のリスクである。
- ② リスクは妊娠期間が長くなるほど上昇していた。インフルエンザのワクチン接種は、妊娠の状態に関わらず推奨されているが、本研究はそれを裏付けるものである。
- ③ ハイリスクでない妊婦にワクチン接種をするかどうかは、興味深い問題である。ワクチンの有効性も考慮すると1000人当たり2人の入院を予防することができる。
- ④ 分娩後の女性はハイリスク群ではなかった。リスクは、分娩後1ヶ月でベースラインの状態までもどり、6ヶ月間その状態が続いた。
- ⑤ インフルエンザシーズンは地域により異なるが、我々は地域のサーベイランスデータを用いてインフルエンザシーズンを決めた。
- ⑥ 我々は分娩後の女性を妊娠女性のリファレンスグループとしたが、これは、人口学的にも、健康的にも近いためである。
- ⑦ 本研究の結果は生物学的に理屈の合うものである。
- ⑧ 寄与危険度を求めるためにインフルエンザシーズンと準インフルエンザシーズンを設定した。インフルエンザシーズンに他の呼吸器ウイルス疾患が増えている場合、寄与危険度は大きめに見積もっている可能性がある。
- ⑨ 胎児へのインフルエンザの影響、ワクチンの安全性、有効性、コストについて、より大規模な研究が必要である。
- ⑩ 本研究の強みは、ケースコントロール研究とコホート研究を行なっていることである。また、母集団が大きいこと、17のインフルエンザシーズンを含むことである。
- ⑪ 本研究の限界はインフルエンザ関連の病気で入院した後、出産してしまった例を検討できなかった点である。
- ⑫ 本研究では、すべての女性の1%以下、ハイリスク群で3%以下がインフルエンザワクチン接種を受けている。そのため結果を低く見積もっている可能性がある。
- ⑬ 本研究より妊娠後期のインフルエンザによる入院の寄与危険度は、ワクチン接種を推奨されている妊娠していないハイリスクの女性と同等であった。

研究場所：米国 シーズン：1974-1993年 対象集団：保険加入者

研究デザイン：コホート内症例対照研究、コホート研究 主要結果：2.5ヶ月のインフルエンザシーズンにおいて、特にリスク因子を持たない妊娠第3期の女性10,000人あたり25人がインフルエンザに関連する疾病で入院することになる。要約者のコメント：本研究では、ワクチン接種率は低いと推定しているが、データに欠けるため、解析では考慮していない。ワクチン接種に関する情報を集めて解析するべきと考える。

**TABLE 1. Indicators of high risk medical conditions for women aged 15–44 years enrolled in the Tennessee Medicaid program, 1974–1993**

High risk group	Inpatient or outpatient ICD-9-CM* code(s)	Medication indicators of high risk condition
Chronic cardiac disease	093, 393–398, 402–404, 410–414, 416, 424–425, 428–429, 440, and 745–746	Digoxin
Chronic pulmonary disease	277.0, 491–496, 500–506, 515–517, and 519.9	Beta agonists, theophylline, inhaled steroids, ipratropium, cromolyn sodium
Diabetes mellitus	250 and 648.0	Insulin, oral hypoglycemic agents
Chronic renal disease	581–583, 585, and 587, and procedure codes indicating dialysis	
Malignancy	140–199 (except 173) and 200–208	Chemotherapeutic agents
Immunosuppressive disorders (including human immunodeficiency virus infection)	042–044 and 136.3	Zidovudine, didanosine, zalcitabine, azathioprine, cyclosporin, filgrastim, sargramostim, ≥60 days of oral corticosteroids

\* International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (17).

**TABLE 2. Odds ratio\* for any cardiopulmonary event occurring during influenza season among women aged 15–44 years enrolled in the Tennessee Medicaid program, by pregnancy status, 1974–1993**

Pregnancy status	Prevalence (%)		OR†	95% CI†
	Cases (n = 4,369)	Controls (n = 21,845)		
Postpartum	4.4	7.7	1.0‡	
Nonpregnant	86.6	85.3	1.11	0.94–1.32
Week 1–7	0.7	1.1	1.06	0.68–1.67
Week 8–13	0.7	1.0	1.23	0.79–1.93
Week 14–20	0.9	1.2	1.44	0.97–2.15
Week 21–26	1.2	0.9	2.52	1.74–3.65
Week 27–31	1.3	0.9	2.62	1.82–3.76
Week 32–36	2.0	1.0	3.21	2.32–4.44
Week 37–42	2.2	0.9	4.67	3.42–6.39

\* Odds ratios were adjusted for all factors listed in table 3.

† OR, odds ratio; CI, confidence interval.

‡ Referent.

**TABLE 3. Odds ratio\* for any cardiopulmonary event occurring during influenza season among women aged 15–44 years enrolled in the Tennessee Medicaid program, by baseline medical conditions and demographic factors, 1974–1993**

Characteristic	Prevalence (%)		OR†	95% CI†
	Cases (n = 4,369)	Controls (n = 21,845)		
Any recent hospitalization‡	31.1	6.7	3.41	3.09–3.76
Chronic pulmonary disease‡	36.0	4.6	8.19	7.44–9.02
Chronic cardiac disease‡	9.8	1.7	3.37	2.83–4.01
Diabetes mellitus‡	6.0	2.1	1.65	1.37–1.99
Chronic renal disease‡	1.2	0.2	2.01	1.28–3.17
Malignancy‡	2.4	0.7	1.92	1.42–2.58
Immunosuppressive disorders‡	2.9	0.4	3.38	2.43–4.72
Receipt of influenza vaccine in previous 6 months	2.2	0.7	1.20	0.87–1.65
Age			1.02	1.01–1.02
White ethnicity§	68.2	46.4	1.34	1.22–1.46
Other SMSA† residence¶	19.6	18.0	1.45	1.30–1.63
Rural residence¶	50.2	28.2	2.15	1.95–2.36
Blind/disabled enrollment category#	35.4	19.8	1.37	1.26–1.50

\* Odds ratios were adjusted for all factors listed in tables 2 and 3.

† OR, odds ratio; CI, confidence interval; SMSA, Standard Metropolitan Statistical Area.

‡ Reference category: those without the condition.

§ Reference category: African-American ethnicity.

¶ Reference category: urban residence.

# Reference category: Aid to Families with Dependent Children/pregnant enrollment category.



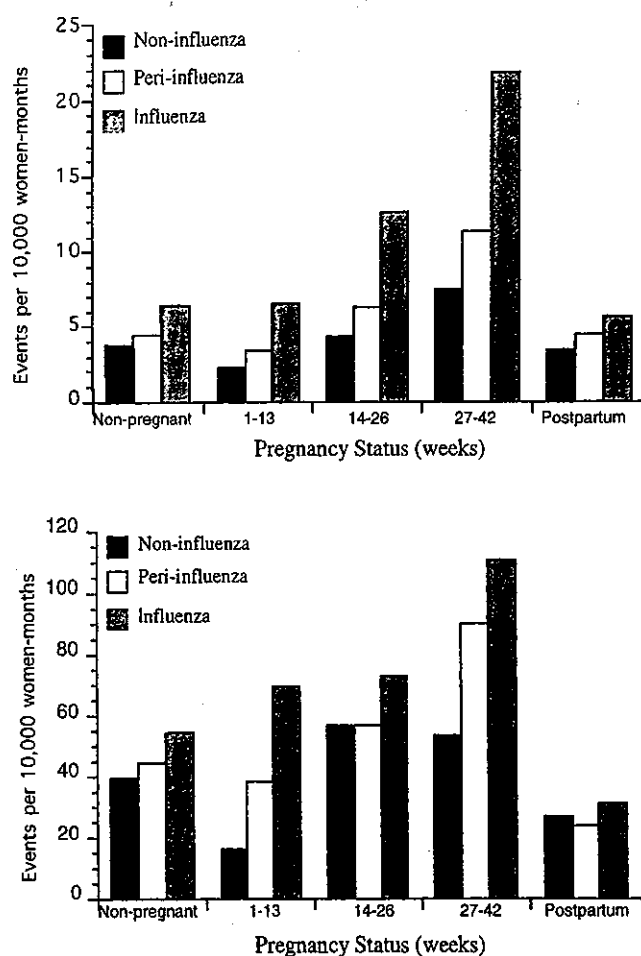
**TABLE 4. Adjusted incidence rates\* of acute cardiopulmonary events and influenza-attributable risk per 10,000 women-months, by season, among women aged 15–44 years enrolled in the Tennessee Medicaid program, 1974–1993**

Pregnancy status	Influenza season			Peri-influenza season			Non-influenza season			IAR†‡	95% CI†
	Rate/10,000 WM†	No. of events	WM of observation	Rate/10,000 WM†	No. of events	WM of observation	Rate/10,000 WM†	No. of events	WM of observation		
Nonpregnant	6.37	1,545	2,246,495	4.46	1,784	3,816,750	3.38	2,231	6,154,809	1.91	1.51–2.31
First trimester	6.46	27	57,874	3.40	29	95,691	2.33	29	142,913	3.06	0.44–5.68
Second trimester	12.58	54	57,813	6.26	49	94,751	4.39	64	154,046	6.32	2.90–9.74
Third trimester	21.74	143	70,800	11.26	133	118,286	7.49	157	202,191	10.48	6.70–14.26
Postpartum	5.62	113	196,452	4.45	145	325,596	3.39	164	507,722	1.16	–0.09 to 2.42

\* Rates were adjusted for race, residence, and influenza season. Reference category for adjustment: postpartum women during the peri-influenza season.

† IAR, influenza-attributable risk; CI, confidence interval; WM, women-months.

‡ Rates during the peri-influenza season were used as the background baseline rates for calculation of the influenza-attributable risk.



**FIGURE 1.** Adjusted incidence rates of acute cardiopulmonary events per 10,000 women-months of observation, by medical risk and pregnancy status, among women aged 15–44 years in the Tennessee Medicaid program, 1974–1993. Rates during the three study seasons (influenza, peri-influenza, and non-influenza) are shown for each category of pregnancy status among women with no identified medical risk factors for influenza (low risk women—top) and women with at least one medical risk factor for influenza (high risk women—bottom). Rates were adjusted for residence category, race, and influenza season. (Note the difference in scale between graphs for low risk and high risk women.)

Arch Intern Med 1999; 159: 316-317

## Influenza vaccination in bedridden patients

Fukushima T, Nakayama K, Monnma M, Sekizawa K, Sasaki H

### 寝たきり患者におけるインフルエンザワクチン接種

#### 【要約】

インフルエンザとその合併症は世界中のハイリスク患者において病気、罹患、死亡の大きな原因である。インフルエンザによる 80%以上の超過死亡が 65 歳以上の高齢者においてみられる。インフルエンザワクチン接種が高齢者における費用便益と臨床効果の両方を持ち合わせているいくつかの報告がある。一方、高齢者における身体機能低下は栄養不良や引き続き起こる生体防御低下の結果、インフルエンザ関連死亡のリスクを高めるが、ワクチン効果については未だにそのような患者については研究されていない。私たちは寝たきり高齢者 21 人におけるインフルエンザワクチンの抗体反応を検討し、その結果を年齢調整した健康老人コントロール群 21 人と若年成人 14 人の結果と比較した。HI 抗体価の平均上昇倍率は 3 群において有意な差はなかった。HI 抗体価 40 倍以上が防御的という仮説に基づくと、寝たきりの全ての患者でワクチン接種後に予防効果が見られた。

#### 【方法】

対象：21 人は平均年齢 80 ± 2 歳であり、多発性脳梗塞により少なくとも 1 年は寝たきりであった。年齢をマッチさせた 21 人のコントロール群は平均年齢 79 ± 1 歳、若年成人 14 名は 30 ± 1 歳の健康志願者であった。

介入：1997 年 10 月に 56 人全員が市販されている 3 価インフルエンザワクチン（藤沢薬品工業株式会社、大阪、日本）の 1 回投与量によって接種された。ヘモアグルチニン濃度は 1 回投与量 0.5ml 当たり、それぞれ A/Yamagata/32/89(H1N1)、A/Wuhan/359/95(H3N2)、B/Mie/1/93 で 15 μg であった。

抗体検査：血清検体はワクチン接種前と 4 週後に調べられた。HI 抗体価でインフルエンザ抗体価を測定した。抗体価は完全に凝集を阻止する最終血清希釈倍数で表現された。最小希釈倍数は 1 : 10 を用い、連続 2 倍希釈して 1 : 2560 まで行った。

#### 【結果】

3 群で HI 抗体価の著明な上昇が全ての 3 つのワクチン抗原で認められた。そして HI 抗体価（幾何学平均）の平均上昇倍率（ワクチン接種後と前との抗体価の比）は 3 群において有意な差はなかった。（A/Yamagata/32/89 に対してコントロール高齢者 9.8 ± 1.3、患者 5.8 ± 1.3、若年成人で 5.7 ± 1.3、 $P > 0.20$ ）、A/Wuhan/359/95 に対してコントロール高齢者 7.3 ± 1.4、患者 11.1 ± 1.5、若年成人で 8.4 ± 1.4、 $P > 0.10$ 、B/Mie/1/93 に対してコントロール高齢者 7.7 ± 1.3、患者 6.4 ± 1.4、若年成人で 4.0 ± 1.3、 $P > 0.20$ ）であった。

H I 抗体価 40 倍以上が防御的という仮説に基づくと、寝たきりの全ての患者でワクチン接種後に予防効果が見られた。

**【考察】**

今回の研究は寝たきりの高齢者においてもインフルエンザに対する予防効果のある事が判明した。それゆえワクチン接種は寝たきり高齢者の予防ばかりでなく高齢者施設におけるインフルエンザの流行を防ぐことが推測された。

場所：日本、シーズン：1997 年 流行株：記載なし

ワクチン株：A/Yamagata/32/89(H1N1)、A/Wuhan/359/95(H3N2)、B/Mie/1/93

ワクチンとの合致度：記載なし

対象者：寝たきり高齢者 21 人、年齢をマッチさせた 21 人のコントロール群、  
若年成人 14 名

研究デザイン：症例研究

主要結果：H I 抗体価 40 倍以上が防御的という仮説に基づくと、寝たきりの全ての患者でワクチン接種後に予防効果が見られた。

Benefits of influenza vaccination for bedridden patients

Fukushima T, Nakayama K, Monnma M, Sekizawa K, Sasaki H

寝たきり患者におけるインフルエンザワクチン接種の有用性

【要約】

インフルエンザの流行は罹患や死亡や医療において高価な費用を必要とする。身体障害をもつ高齢者においては特にインフルエンザの合併症を発症しやすい。これらの合併症は肺炎ばかりではなく、慢性の心疾患や肺疾患や死亡に至るような病状の急性増悪をも含んでいる。身体障害をもつ高齢者においてインフルエンザ予防接種は効果的であると報告されているが、寝たきり患者にワクチン接種が有効かどうかは明確ではない。1997/98年の冬季に長期療養施設での寝たきり患者において、インフルエンザによる入院やその合併症、すなわち肺炎やすべての呼吸器疾患を含む合併症におけるワクチン効果を評価した。対象は90人の寝たきり患者の中でインフルエンザワクチン接種者30人（平均年齢 $81 \pm 2$ 歳）と非接種者60人（平均年齢 $79 \pm 2$ 歳）。発熱期間は非接種者では $1.98 \pm 0.3$ 日、接種者は $0.90 \pm 0.27$ 日とワクチン接種で明らかに期間が短縮した（ $p < 0.05$ ）。呼吸器症状については非接種者 $1.47 \pm 0.2$ 日、ワクチン接種者 $0.27 \pm 0.15$ 日（ $p < 0.002$ ）であった。しかしながら、ワクチン接種は肺炎やインフルエンザによる入院率を変化させることはなかった（ $p > 0.10$ ）。

【方法】

1. 90人の寝たきり患者の中で30人（平均年齢 $81 \pm 2$ 歳）は3価のインフルエンザワクチン（藤沢薬品工業、大阪、日本）の1回接種を1997年10月に行った。コントロール群60人（平均年齢 $79 \pm 2$ 歳）はワクチン非接種者。90人すべての患者において1997年以前にはインフルエンザワクチンは接種されていなかった。ヘモアグルチニン濃度はA/Yamagata/32/89(H1N1)、A/Wuhan/359/95(H3N2)、B/Mie/1/93のそれぞれで1回0.5 ml 当たり $15 \mu\text{g}$ であった。

2. 日常生活動作指針を用いて90人を評価し、身体障害もしくは身体依存のカテゴリーに当てはめた。身体障害の原因は多発性脳梗塞であった。免疫不全患者、すなわち活動性の悪性腫瘍や透析中の患者そしてHIVタイプI感染症の患者は除いた。

3. 1997/98年冬季のインフルエンザの期間とその合併症を調査した。

4. 国際疾患分類9版の臨床改訂（ICD-9-CM）部分の特定の診断名とそれに関連したコード番号は肺炎とインフルエンザ（ICD-9-CMコード480～487）、すべての急性と慢性の呼吸器疾患（ICD-9-CMコード460、462、465、466、480～487、490～496、500～518）であった。

【結果】

1. インフルエンザワクチンは明らかに発熱期間を短縮した（コントロール群では $1.98 \pm$

0.3 日に対してワクチン接種者は  $0.90 \pm 0.27$  日、 $p < 0.05$ 。

2. 呼吸器症状についてはコントロール群では  $1.47 \pm 0.2$  日、ワクチン接種者は  $0.27 \pm 0.15$  日 ( $p < 0.002$ ) であった。
3. 肺炎やインフルエンザによる入院率を変化させることはなかった ( $p > 0.10$ )。

#### 【考察】

以前の報告で寝たきり高齢者にはインフルエンザに対する予防接種は効果的であることを示した。今回の研究ではさらにインフルエンザワクチンは寝たきり高齢者の発熱期間の短縮とインフルエンザによる全ての呼吸器症状を減少させることにおいて有益であることが確認された。

場所：日本、シーズン：1997/98 シーズン 流行株：記載なし

ワクチン株：A/Yamagata/32/89(H1N1)、A/Wuhan/359/95(H3N2)、B/Mie/1/93

ワクチンとの合致度：記載なし

対象者：寝たきり患者 90 人でワクチン接種者 30 人とコントロール群は非接種者 60 人

研究デザイン：症例研究

主要結果：インフルエンザワクチンは寝たきり高齢者の発熱期間の短縮とインフルエンザによる全ての呼吸器症状を減少させることにおいて有益である。

JAMA. 1999; 281: 908-913.

Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial.

Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC

医療従事者におけるインフルエンザワクチンの有効性：無作為化試験

### 【要約】

▽背景：医療従事者におけるインフルエンザワクチンの有効性については、データが限られており、一定した見解は得られていない。

▽目的：若年で健康な医療従事者における感染、疾患および欠勤の減少という観点から、3価インフルエンザワクチンの有効性を判定すること。

▽デザイン：無作為化前向き二重盲検比較試験で、1992/93 シーズンから 1994/95 シーズンにかけて3年間にわたって実施した。

▽場所：アメリカ合衆国メリーランド州ボルチモアにある、2つの大規模な教育病院。

▽参加者：病院に在籍する医療従事者 264 人で、慢性疾患を持たないものを採用した。49 人が2シーズン、24 人が3シーズン参加した。平均年齢は 28.4 歳、75%は研修医、57%は女性であった。

▽介入：参加者を、インフルエンザワクチン接種群または対照ワクチン（髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチンまたはプラシーボ）接種群に無作為に割り付けた。抗体検査に供するため、血清を採取した。採取時期は、ワクチン接種時、ワクチン接種1ヶ月後およびシーズン終了後であった。流行期間は、能動的サーベイランスを毎週おこなった。

▽主要評価指標：血清診断インフルエンザ（HI 価の4倍以上の上昇）、発熱を伴う呼吸器疾患を有する日数および欠勤日数。

▽結果：血清学的サーベイランスは延べ 359 person-winters（追跡率 99.6%\*）、疾病サーベイランスは延べ 4746 person-weeks（追跡率 100%）実施した。対照群 179 人中 24 人（13.4%）、インフルエンザワクチン接種群 180 人中 3 人（1.7%）が、研究期間中にインフルエンザAまたはBに感染したと血清学的に証明した。血清診断インフルエンザに対するワクチン有効率は、インフルエンザAについては 88%（95%CI 14-99%；P=.001）、インフルエンザBについては 89%（95%CI 14-99%；P=.03）であった。インフルエンザワクチン接種群では、発熱を伴う呼吸器疾患を有すると申告した累積日数は、100 症例につき 28.7 日であったのに対して、対照群では、100 症例につき 40.6 日であった（P=.57）。欠勤日数は、インフルエンザワクチン接種群では 100 症例につき 9.9 日であったのに対し、対照群では 100 症例につき 21.1 日であった（P=.41）。

▽結論：インフルエンザワクチン接種は、医療従事者におけるインフルエンザAおよびインフルエンザBの感染予防に有効である。また、ワクチン接種は、欠勤および発熱を伴う呼吸器疾患の申告期間を短縮するかもしれない。これらのデータは、医療従事者に毎年インフルエンザワクチン接種を毎年接種する方針を支持するものである。 \*訳者注：本文には 99.4%とある。恐らく 99.4%が正しい値。

### 【方法】

▽研究対象集団：病院に所属する医師、看護師および呼吸器治療士で、研究参加に同意した者が対象。（採用基準）50歳未満の健康な者で、流行期の疾病に関する報告に協力する者。

（除外基準）インフルエンザワクチン又は卵製品に対するアレルギー歴のある者、対照ワクチンにアレルギーのある者、妊娠している者、インフルエンザ感染を機に合併症を生じるリスクの高い疾患を有する者。

▽研究デザイン／測定法：前向き無作為化二重盲検比較試験（図参照）。インフルエンザワクチンまたはプラシーボ（1992年：髄膜炎球菌ワクチン、1993年：肺炎球菌ワクチン、1994年：生理食塩液）を毎年投与。接種前、接種1ヶ月後、流行期終了から1ヶ月後の計3回採血。HI 価によりインフルエンザ感染を血清学的に特定。

ワクチン接種3日後の有害事象を調査。流行期間中、看護師が疾病状態について毎週電話で質問し、呼吸器疾患特有の症状および疾病による欠勤日数を記録。

流行期は、病院ウイルス検査室の観測と、地方自治体・州・国の疫学データから規定。

▽定義と結果指標：(ワクチンへの反応) HI 値の4倍以上の上昇(接種前と接種後を比べて)。

(流行期のインフルエンザ感染) HI 値の4倍以上の上昇(接種後と流行期後を比べて)。

(呼吸器疾患) 鼻汁、咳、咽頭痛のうち2症状以上が2日以上ある、との申告。

(発熱を伴う呼吸器疾患) 呼吸器疾患存在下で、発熱がある、との申告(体温測定記録の有無は不問)。

(主要評価指標) 流行期間中に、感染を血清学的に証明すること。

(副次的評価指標) 呼吸器疾患を有する日数、発熱を伴う呼吸器疾患を有する日数、疾病による欠勤日数。

▽統計的解析：毎冬、前年の接種状況に関係なく参加者を無作為に割り付けた。2群の比較は intention-to-treat analysis に基づき、有意水準は両側5%で設定。HI 値は対数化をおこなった。

#### 【結果】

▽研究対象の特性：インフルエンザワクチン接種群と対照群に差を認めず(表1参照)。

▽ワクチンとサーベイランス：全参加者について臨床情報を取得。血清学的データ取得率は99.4%。

ワクチン接種3日後時点では、接種による有害事象が原因で欠勤した者は無し。

A(H3N2)は3シーズンとも、Bは2シーズンにおいて流行したが、A(H1N1)は殆ど検出されず。流行株とワクチン株は、1993/94シーズンにおいて良好に合致。1992/93および1994/95シーズンにおいては部分的に合致(表2参照)。

▽効果：ワクチン反応率は、A(H3N2)で57%、Bで40%。

ワクチン有効率は、A(H3N2)に対し88%(95%CI47-97%, P=.001)、Bに対し89%(95%CI14-99%, P=.02)(表3参照)。

インフルエンザ感染率は、前年接種者で2.3%、初回接種者で1.5%。対照群の感染率は、前年接種者の15%に対し、前年非接種者では13.6%。

対照群179人において、インフルエンザAまたはBの血清診断例では、診断されなかった者と比較して、発熱を伴う呼吸器疾患を生じる人の割合が高く(58%対14%、P<.001)、発熱を伴う呼吸器疾患を有する平均期間が長く(1.67日対0.20日、P<.001)、平均欠勤日数が長かった(0.67日対0.14日P<.001)。本研究における「発熱を伴う呼吸器疾患」の、血清診断インフルエンザに対する感度は58%、特異度は86%、陽性的中率は37%。

発熱を伴う呼吸器疾患および欠勤の累積日数は、インフルエンザワクチン接種群のほうが対照群よりも短かったが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

#### 【考察】

医療従事者を対象に、連続する3シーズンに実施した、初の無作為化二重盲検比較試験と思われる。

本研究の対象者100人あたりの欠勤日数は、Nicholらの研究(N Eng J Med 1995; 333: 889-893, 成人一般労働者を対象としたインフルエンザワクチンの効果に関する研究)での結果の約3分の1(41日/100人対122日/100人。医療従事者は発熱を伴う呼吸器疾患を有していても欠勤しなかった為か)。しかし、本研究とNicholらの研究は、ワクチンの累積欠勤率縮小効果、および、呼吸器疾患に対するワクチン有効性(疾病定義の違いのため直接比較不可)において類似。但し、本研究の呼吸器疾患に対するワクチン有効性は有意ではなかったため、さらに大規模な研究での有効率検証が必要。

本研究における、前年の接種の有無で発病率に差がないという結果は、毎年のワクチン接種を支持。また、医療機関は、従業員への接種に関して努力すべきである。

(研究の限界)(1)血清学的検索を実施しても感染を検出できないインフルエンザ患者がいる。(2)研究対象者の大部分は教育病院の研修医であり、医師でない医療従事者を対象とした場合には、異なった結果が出るかもしれない。(3)キャリアオーバー効果の検索に特化した研究デザインではない。

場所、シーズン：米国ボルチモアの教育病院、1992/93シーズン～1994/95シーズン。

流行株、ワクチン株、その合致度など：1993/94シーズンは、ワクチン株と流行株が良好に合致。1992/93および1994/95シーズンは、部分的に合致。

対象集団(者)：病院の医療従事者(研修医が75%)。研究デザイン：無作為化前向き二重盲検比較試験。主要結果：インフルエンザワクチン有効率は、A型では88%、B型では89%。

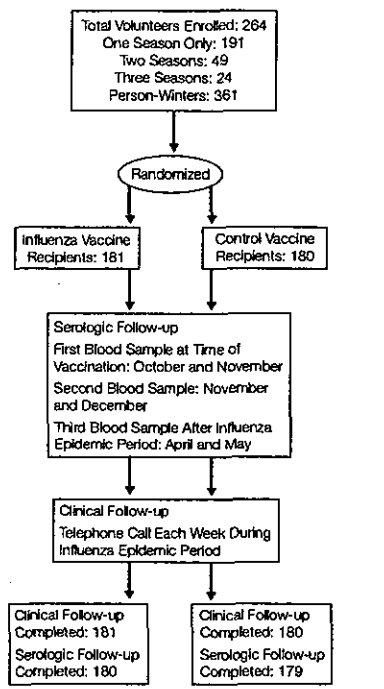
要約者のコメント：「発熱」は客観的指標で評価すれば、誤分類を軽減できるだろう。

**Table 1. Influenza Vaccine Study Subject Characteristics\***

	1992-1993			1993-1994			1994-1995		
	Influenza Vaccine (n = 52)	Meningococcal Vaccine† (n = 50)	P	Influenza Vaccine (n = 51)	Pneumococcal Vaccine† (n = 52)	P	Influenza Vaccine (n = 78)	Saline Placebo† (n = 78)	P
Age, mean (SD), y	28.4 (2.6)	28.9 (2.8)	.28	28.0 (2.8)	28.3 (3.3)	.60	30.0 (5.1)	30.8 (5.9)	.41
Male sex	52	50	>.99	33	46	.60	33	44	.25
Prior year influenza immunization	42	32	.38	37	44	.60	45	49	.74
Current smoker	2	4	.61	4	2	.62	3	5	.68
Children at home	8	18	.21	8	17	.25	19	20	>.99

\*Data are presented as percentages except where noted otherwise.

†Control vaccines used for each winter season.

**Figure. Influenza Vaccine Study Profile****Table 2. Characteristics of Study Vaccines and Epidemic Influenza Viruses (1992-1995)**

Epidemic Season	Influenza Vaccine Composition*	Proportion of Circulating Influenza Type/Subtype, %†	Predominant Influenza Strain**
1992-1993	A/Texas/36/91(H1N1)	1	A/Texas/36/91
	A/Beijing/353/89(H3N2)	30	A/Beijing/32/92
	B/Panama/45/90	69	B/Panama/45/90
1993-1994	A/Texas/36/91(H1N1)	0	A/Texas/36/91
	A/Beijing/32/92(H3N2)	98	A/Beijing/32/92
	B/Panama/45/90	2	B/Panama/45/90
1994-1995	A/Texas/36/91(H1N1)	1	A/Texas/36/91
	A/Shangdong/9/93(H3N2)	61	A/Shangdong/09/93‡
			A/Johannesburgh/33/94‡
	B/Panama/45/90	38	B/Panama/45/90§ B/Beijing/184/93§

\*Data are presented as type/geographic origin/laboratory strain number/and year of isolation. Control vaccines were meningococcal vaccine in 1992-1993, pneumococcal vaccine in 1993-1994, and saline placebo in 1994-1995.

†Data reported to Centers for Disease Control and Prevention from south Atlantic region, (N. Cox, MD, personal communication, 1998).

‡Sixty-four percent of the strains were A/Shangdong/09/93, and 36% were A/Johannesburgh/33/94.

§Twenty-five percent of the strains were B/Panama/45/90, and 75% were B/Beijing/184/93.

**Table 3. Influenza Infection During Annual Epidemics, 1992-1995\***

Year of Study	Influenza A(H3N2), No. (%)		Influenza B, No. (%)	
	Influenza Vaccine	Control	Influenza Vaccine	Control
1992-1993	2/52 (3.9)	10/50 (20)	0/52 (0)	4/50 (8)†
1993-1994	0/51 (0)	4/52 (7.1)	0/51 (0)	0/52 (0)
1994-1995	0/77 (0)	2/77 (2.6)	1/77 (1.3)	5/77 (6.5)
<b>Total 1992-1995</b>	<b>2/180 (1.1)</b>	<b>16/179 (8.9)</b>	<b>1/180 (0.6)</b>	<b>9/179 (5.0)</b>

\*A 4-fold rise in hemagglutination-inhibiting-antibody titer to relevant epidemic influenza A(H3N2) or influenza B strains, between November and December and March and April.

†One of the control subjects seroconverted to both influenza A and influenza B in the 1992-1993 season.



Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial.

Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, Glezen WP, Wittes J.  
健康就労成人における弱毒化インフルエンザワクチン経鼻投与の効果：無作為化対照試験。

【要約】

背景：インフルエンザウイルスは、日常生活に支障をきたす病気の主な原因で、すべての年齢群において本疾患による受診機会は増加している。目的：健康就労成人におけるインフルエンザ罹患およびインフルエンザによる欠勤とヘルスケア利用を減らすため、経鼻投与による 3 価弱毒化生インフルエンザワクチン(LAIV)の安全性と効果を検討する。計画：1997年9月-98年3月に無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施。設定：米国内の13施設：種々の医療保険プラン、就労区域、一般市民から募集した18-64才までの健康就労成人4561人。介入：1997年秋に、参加者を2対1の比で無作為に割り付け、LAIV(n=3041)もしくはプラセボ(n=1520)を経鼻投与した。主要検討項目：インフルエンザ最盛期および全流行期における熱性疾患、重症熱性疾患、発熱性上気道疾患の発症、欠勤日数、ヘルスケア利用、および有害事象。結果：インフルエンザ最盛期に1回以上の熱性疾患にかかった患者は、LAIVワクチン群、プラセボ群でほぼ同率であった(ワクチン群13.2%vsプラセボ群14.6%;P=0.19)。しかし、重症熱性疾患(18.8%減少;95%信頼区間7.4-28.8%)、ならびに発熱性上気道疾患(23.6%減少,95%信頼区間12.7-33.2%)は、ワクチン接種により有意に減少した。また、ワクチン群は全インフルエンザ様疾患の罹患日数(熱性疾患群22.9%短縮;重症熱性疾患群27.3%短縮)、欠勤日数(重症熱性疾患群17.9%短縮;発熱性上気道疾患群28.4%)、ヘルスケア提供者受診日数(重症熱性疾患群24.8%短縮;発熱性上気道疾患群40.9%)の短縮が認められた。処方せんによる抗生物質の使用、OTC薬の使用も全インフルエンザ様疾患群で減少した。ワクチン群では接種後7日間における鼻水や咽頭痛が多かったが、重症の有害事象については、プラセボ群との間に有意差は認められなかった。ワクチンに使用した(H3N2)ウイルス株と1997/98シーズンの主なウイルス株(A/Sydney/05/97(H3N2))との一致率が低かったことから、LAIVはこのインフルエンザA型ウイルス変異株にたいしてもかなりの交差予防効果があると考えられた。結論：Driftを生じたインフルエンザA型ウイルス流行年においても、3価経鼻LAIVワクチンは健康就労成人に対して安全かつ有効であった。

【方法】

被験者：米国13ヶ所の種々の医療保険プラン、就労区域、一般住民から選ばれた18-64才の少なくとも週30時間の労働をする健康就労成人4561人。

介入：1997年秋に、参加者を2対1の比でLAIV(n=3041)もしくはプラセボ(n=1520)に無作為に割り付け、一回の鼻腔内投与をインフルエンザ集団発症前の1997年9月18日から11月15日までに行った。ワクチンは、A/Shenzhen/227/95(H1N1) A/Wuhan/359/95, B/Harbin/7/94を含む3価弱毒化生ワクチンで1997/98シーズンの不活化ワクチンに含まれるものと抗原性は一致していた。

追跡：被験者は、ワクチン接種後7日間の有害反応症状をカードに記載し、また、1997年11月から1998年3月までの期間における、発熱、咳などを含め気道症状、欠勤日数、ヘルスケア利用、抗生物質、対症療法薬をカードに記載し提出した。地域のインフルエンザ調査は、AtlantaのCDCセンターで行われ、対象地域と全域の集団発生ピーク期間を決定した。

疾患定義：原則的にワクチンの効果は、集団発生ピーク期間に1回以上の熱性疾患を有した患者の割合

で判定した。熱性疾患は、少なくとも1日は発熱で連続2日間以上症状が出現した場合、少なくとも1日2個以上の症状が出現した場合とした。さらに、重症熱性疾患、熱性上気道疾患が発熱、症状の出現日数により定義された。

統計解析:2 変量比較は、Cochran-Mantel-Haenszel test を用い、疾患数を集計解析はポアソン分布に近似しているとみなして、発症比率の分散の解析には一般化された線形モデルを使用した。

#### 【結果】

- 1) 本試験のワクチン群、プラセボ群の背景、各群の追跡調査のカード回収率、インタビュー率には差はみられなかった。(図1,表1)
- 2) 接種後7日間の有害事象は、ワクチン群がプラセボ群より鼻汁(44.3%vs26.6%)と咽頭痛(26.6%vs16.3%)の発現が多かったが、同症状に対する治療薬の使用の増加にはつながらなかった(図2)。接種後28日間での重篤もしくは強い有害事象についても両群で有意差はなかった。
- 3) 地域の1997/98シーズンのインフルエンザの流行期間は、米国全体の流行と同様であった。(図3)
- 4) 流行株も、地域と米国全体もA(H3N2)主体で、米国全体の80%はA/Sydney/5/97類似株であった。
- 5) インフルエンザ最盛期に1回以上の熱性疾患にかかった患者は、ワクチン群、プラセボ群でほぼ同率であったが(13.2%vs14.6%; P=0.19)、重症熱性疾患、発熱性上気道疾患は、ワクチン接種により有意に減少した。
- 6) ワクチン群で全インフルエンザ様疾患、罹患日数、欠勤日数、受診日数、抗生物質の内服、対症治療薬の使用の減少が認められた。(流行ピーク時:表2,全流行期間:表3)

#### 【考察】

- 1) ワクチンに使用したウイルス株(H3N2)と1997/98シーズンの主なウイルス株(A/Sydney/05/97(H3N2))との一致率が低かったことから、LAIVはこのA型ウイルス変異株にも交差反応性があると考えられた。
- 2) 直接的な比較はできていないが、1997/98シーズンの3価の不活化ワクチンの効果が弱かったとの報告があり、LAIVは3価の不活化ワクチンより効果があったとも考えられ、その機序として、経鼻投与LAIVには、粘膜IgA、T細胞による介在反応があり、感染細胞のウイルス表面抗原を認識した細胞障害性T細胞や、幅広い抗体産生作用があるためかもしれない。
- 3) 効果の評価に自己申告制を用いたが、これは血清検査による診断という特異度の水準には達していないが、より臨床的で感度が高く、重症症状、上気道症状を必須にした本研究での疾患定義は有用であった。

研究場所:米国の13施設 シーズン:1997/98シーズン ワクチン株:A/Shenzhen/227/95(H1N1)  
A/Wuhan/359/95, B/Harbin/7/94 流行株:A/Sydney/05/97(H3N2)

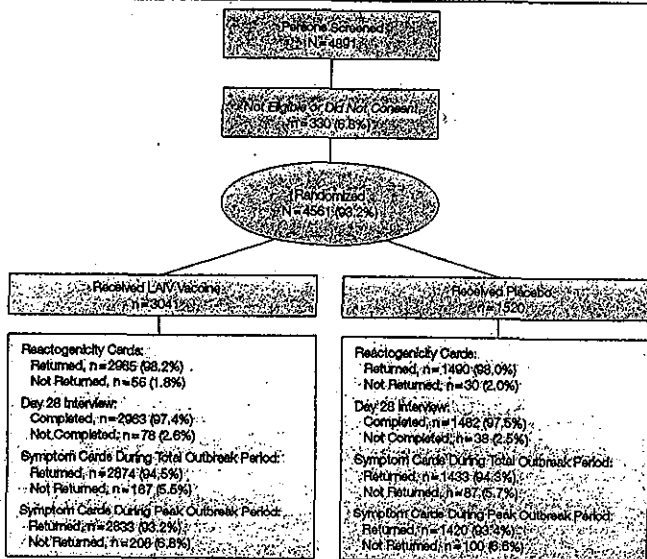
対象:18-64才の少なくとも週30時間労働をする健康就労成人4561人。

研究デザイン:無作為化二重盲検プラセボ対照試験。健康就労成人における3価弱毒化生インフルエンザワクチン(LAIV)の安全性とその効果について検討した。

結果:3価経鼻LAIVは健康就労成人に対して、全インフルエンザ様疾患、罹患日数、欠勤日数、ヘルスケア提供者受診日数受診日数、抗生物質の内服、対症治療薬の使用の減少に効果があり、かつ安全であった。

コメント:健康就労成人へのワクチン接種の社会経済的効果についても言及した意義ある論文である。

**Figure 1. Trial Profile**



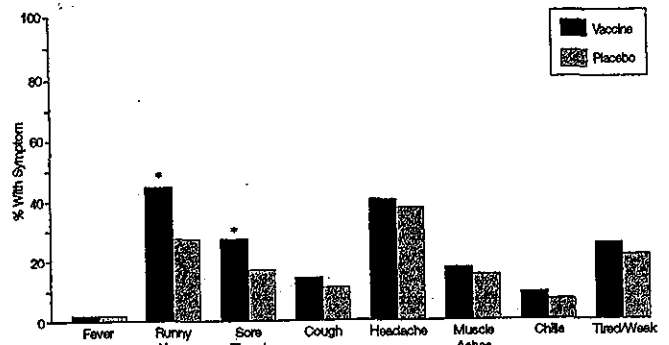
During the days 0-28 safety phase of the trial, 3 participants (2 in vaccine group [0.07%] and 1 in placebo group [0.07%]) withdrew because of adverse events. The 2 events among vaccine recipients were a hospitalization for Crohn disease and an accidental drowning complicated by acute alcohol intoxication. The event in a placebo recipient was related to psychiatric illness not requiring hospitalization. None of these events was judged to be related to receipt of the study treatment by the blinded study investigators. An additional 15 participants (10 in vaccine group [0.3%] and 5 in placebo group [0.3%]) either withdrew voluntarily or were noncompliant. Sixty-nine vaccine recipients (2.3%) and 31 placebo recipients (2.0%) were lost to follow-up and 2 others (1 in each group) cited other reasons for not providing the day 28 safety data. During the clinical effectiveness phase of the trial, participants who did not return the symptom cards were considered lost to follow-up. LAIV indicates live attenuated influenza virus.

**Table 1. Characteristics of Study Participants\***

	Vaccine Group (n = 3041)	Placebo Group (n = 1520)
Age, mean (SD) [range], y	38.3 (10.2) [18-65]†	38.2 (10.0) [18-65]†
Sex, female	1664 (54.7)	826 (54.3)
Race/ethnicity		
White	2578 (84.7)	1269 (83.6)
Black	292 (9.6)	168 (10.9)
Asian	69 (2.3)	38 (2.5)
Hispanic	68 (2.2)	32 (2.1)
Native American	10 (0.3)	3 (0.2)
Other	26 (0.8)	12 (0.8)
Highest level of education		
Up to 12th grade, no diploma	60 (2.0)	30 (2.0)
High school graduate	509 (16.7)	297 (19.6)
Some college or associate's degree	1008 (33.2)	496 (32.6)
Bachelor's degree	944 (31.0)	435 (28.6)
Advanced degree (master's, doctorate, professional)	520 (17.1)	261 (17.2)
Other	0 (0)	1 (0.7)

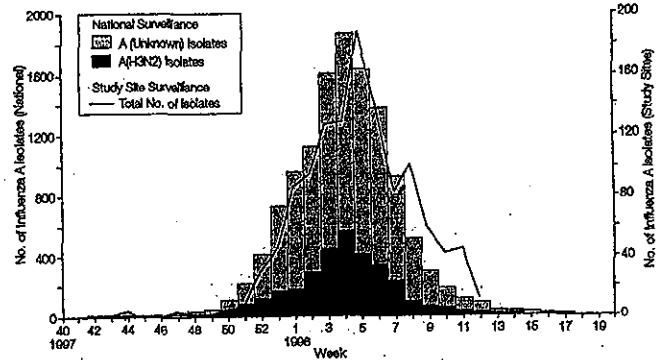
\*P<sub>2</sub> = .13 for all data comparisons. Data are presented as number (percentage) unless otherwise noted.  
†Three subjects were 64 years old at enrollment but were 65 years when the study began.

**Figure 2. Proportion of Study Participants Reporting 1 or More Days of Symptoms During the 7 Days Following Vaccination**



Asterisks indicate symptoms for which the rate among vaccine recipients was significantly higher than among placebo recipients, with the upper limits of the 95% confidence intervals for the differences including or exceeding 10% (see "Methods" section of text). The rates of the other symptoms were equivalent between the groups. Fever was defined as an oral temperature of more than 37.8°C.

**Figure 3. Weekly Influenza Surveillance for the 1997-1998 Influenza Season**



Shown on the y-1 axis, with the bars, are the numbers of positive influenza type A isolates reported to the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga, by the World Health Organization collaborating laboratories in the United States (adapted from reference 22). Shown on the y-2 axis, with the line, are the numbers of positive influenza A isolates reported by the study site laboratories. Fewer than 1% of all influenza isolates during the 1997-1998 season were influenza type B isolates and were therefore omitted from the graph.

**Table 2. Numbers and Rates of Outcomes During Peak Outbreak Periods\***

	Vaccine Group		Placebo Group		Reduction in Rates, % (95% CI)	P Value
	Total Outcomes, No. (n = 2833)	Rate per 1000 Persons per 7-Week Outbreak Period	Total Outcomes, No. (n = 1420)	Rate per 1000 Persons per 7-Week Outbreak Period		
<b>Febrile illness</b>						
Illness episodes, No.	406	151.3	225	168.1	10.0 (-2.1 to 20.7)	.10
Illness, d	3188	1188.0	2063	1641.2	22.9 (11.1 to 32.4)	<.001
Work missed because of illness, d	465	173.3	267	199.5	13.1 (-0.9 to 25.2)	.07
At least 1 health care provider visit, d	118	44.0	69	51.5	14.7 (-0.3 to 27.5)	.06
Taking antibiotics, d	525	195.6	459	342.9	42.9 (33.1 to 51.3)	<.001
Taking over-the-counter medications, d	1548	576.9	1007	752.3	23.3 (12.0 to 33.2)	<.001
<b>Severe febrile illness</b>						
Illness episodes, No.	298	111.0	183	136.7	18.8 (7.4 to 28.8)	.002
Illness, d	2740	1021.1	1880	1404.5	27.3 (16.7 to 36.5)	<.001
Work missed because of illness, d	415	154.6	252	188.3	17.9 (4.3 to 29.5)	.01
At least 1 health care provider visit, d	101	37.6	67	60.1	24.8 (11.6 to 36.1)	<.001
Taking antibiotics, d	462	172.2	435	325.0	47.0 (37.8 to 54.9)	<.001
Taking over-the-counter medications, d	1358	508.1	935	698.5	27.6 (16.5 to 37.1)	<.001
<b>Febrile upper respiratory tract illness, d</b>						
Illness episodes, d	248	92.4	162	121.0	23.6 (12.7 to 33.2)	<.001
Illness	2350	875.7	1559	1164.7	24.8 (13.5 to 34.7)	<.001
Work missed because of illness	287	107.0	200	149.4	28.4 (16.3 to 38.8)	<.001
At least 1 health care provider visit	64	23.8	54	40.3	40.9 (30.1 to 50.0)	<.001
Taking antibiotics	376	140.1	342	255.5	45.2 (35.2 to 53.6)	<.001
Taking over-the-counter medications	1186	442.0	822	614.1	28.0 (16.8 to 37.7)	<.001

\*Data shown are event rates per 1000 subjects per 7-week period. Among vaccine recipients, 2833 participants provided information for 131 490 participant days. Among placebo recipients, 1420 participants provided information for 65 588 participant days. The rates were calculated as follows: rate = (counts/total participant days) × (7 days per week) × (7 weeks per outbreak period) × (1000 persons). CI indicates confidence interval. Peak outbreak periods were defined for each site according to the algorithm described in the "Methods" section of the text. See "Methods" section for definitions of illness categories.

**Table 3. Numbers and Rates of Outcomes During the Total Outbreak Period\***

	Vaccine Group		Placebo Group		Reduction in Rates, % (95% CI)	P Value
	Total Outcomes, No. (n = 2874)	Rate per 1000 Persons per 14-Week Outbreak Period	Total Outcomes, No. (n = 1433)	Rate per 1000 Persons per 14-Week Outbreak Period		
<b>Febrile illness</b>						
Illness episodes, No.	751	276.5	412	302.5	8.6 (-2.0 to 18.0)	.11
Illness, d	6929	2551.3	3886	2853.1	10.6 (-0.7 to 20.6)	.07
Work missed because of illness, d	812	299.0	484	355.3	15.9 (9.9 to 26.4)	.01
At least 1 health care provider visit, d	213	78.4	128	94.0	16.5 (3.2 to 28.0)	.02
Taking antibiotics, d	1037	381.8	723	530.8	28.1 (16.6 to 38.0)	<.001
Taking over-the-counter medications, d	3163	1164.6	1846	1355.3	14.1 (2.7 to 24.1)	.02
<b>Severe febrile illness</b>						
Illness episodes, No.	543	199.9	326	239.3	16.5 (6.2 to 25.6)	.002
Illness, d	5945	2189.0	3473	2549.9	14.2 (2.8 to 24.2)	.02
Work missed because of illness, d	717	264.0	454	333.3	20.8 (9.2 to 30.9)	<.001
At least 1 health care provider visit, d	191	70.3	124	91.0	22.8 (10.3 to 33.4)	<.001
Taking antibiotics, d	957	352.4	684	502.2	29.8 (18.5 to 39.6)	<.001
Taking over-the-counter medications, d	2767	1015.2	1681	1234.2	17.7 (6.4 to 27.7)	.003
<b>Febrile upper respiratory tract illness</b>						
Illness episodes, No.	472	173.8	285	209.2	16.9 (6.5 to 26.2)	.002
Illness, d	5047	1858.4	2873	2109.4	11.9 (-0.1 to 22.4)	.05
Work missed because of illness, d	530	195.1	365	268.0	27.2 (16.1 to 36.8)	<.001
At least 1 health care provider visit, d	142	52.3	98	72.0	27.3 (15.2 to 37.7)	<.001
Taking antibiotics, d	793	292.0	553	406.0	28.1 (16.0 to 38.4)	<.001
Taking over-the-counter medications, d	2345	863.4	1483	1088.8	20.7 (9.7 to 30.4)	<.001

\*Data shown are event rates per 1000 subjects per 14-week outbreak period. Among vaccine recipients, 2874 participants provided information for 268 154 participant days. Among placebo recipients, 1433 participants provided information for 133 480 participant days. The rates were calculated as follows: rate = (counts/total participant days) × (7 days per week) × (14 weeks per outbreak period) × (1000 persons). CI indicates confidence interval. The total outbreak period extended from December 14, 1997, through March 21, 1998. See "Methods" section of text for definitions of illness categories.