

Pediatr Infect Dis J. 1999; 18: 779-783.

Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers

Saxen H, Virtanen M.

プラセボを対照とし医療従事者の欠席率を指標としてインフルエンザワクチンの効果を無作為化二重盲試験で行った

【要約】

背景:健康成人ではインフルエンザワクチンは呼吸器感染症による欠勤を減少させる。しかし医療従事者におけるワクチン効果のデータはあまりない。

目的:小児科医療従事者の呼吸器感染症に関連する欠勤がインフルエンザワクチンで減少するかどうかを検討する。

研究デザイン:1996-97年の冬に2施設の小児科病院で placebo control の無作為化二重盲試験を行った。主な結果指標は呼吸器感染症による欠勤日数である。欠勤情報は個人の疾患記録に基づいた。

結果:547人の対象者のうち427人(78%)が4ヶ月の追跡期間の完了し疾患記録を返送した。ワクチンは呼吸器感染症の罹患率を減少させなかった(1.8/study period vaccine vs. 2.0/study period control)。呼吸器感染症の罹病期間にも影響なかった(13.5日 vs.14.6日)。しかし呼吸器感染症による欠勤日数(1.0日 vs.1.4日, $p=0.02$)と対象者が仕事をできないと自覚した日数(2.5日 vs.3.5日, $p=0.02$)は有意に減少していた。

結論:インフルエンザワクチンは呼吸器感染症による欠勤を28%予防した。従って小児科の医療従事者に対して毎年のワクチン接種が推奨されると思われる。

【はじめに】

医療従事者へのワクチン接種は、インフルエンザ患者からの媒介となり得る、よって流行を引き起こす恐れがあるという理由で推奨されている。しかしインフルエンザによる医療従事者の欠勤率や死亡率がワクチンにより減少するかどうかは分かっていない。

【方法】

対象

小児科の3次医療病院と市民病院で800人以下の医療従事者を対象とした。除外基準はワクチンにアレルギーのあるもの、既知のインフルエンザ高リスク群であるもの、妊娠である。ワクチンはHA A/Wuhan/359/95(H3N2)様株、HA A/Singapore/6/86(H1N1)様株、HA B/Beijing/184/93様株を含有していた。プラセボは0.9%の食塩水を使用した。研究は無作為化二重盲試験で行った。ワクチン接種は9月第4週・10月第1週に行った。質問票により人口動態学的情報、健康に関連する情報を収集した。疾病記録、ワクチン後2週間は副反応に関する調査も行った。1997年4月5日までの追跡期間中、対象者は毎日感冒症状の有無、仕事ができるかどうか、呼吸器感染症による欠勤の有無を記録した。

結果指標

主な結果指標は呼吸器感染症による欠勤日数である。他に呼吸器感染症の罹病日数、呼吸器感染

症の有無、呼吸器感染症に対する処方箋の数も結果指標とした。呼吸器感染症は熱の有無に関わらず、鼻汁、咳、咽頭痛とした。熱を有するインフルエンザ様疾患は分けて記録した。

解析

結果は student の t 検定、Wilcoxon two sample 検定で比較した。副反応は Mantel-Haenzel χ^2 検定で比較した。

【結果】

この年のインフルエンザの流行は前年よりも mild で長期間続いた。流行株はワクチン株と一致していた。547 人の対象者のうち 427 人(78%)が 5 ヶ月の追跡期間を完了した。

Table 1: ワクチン群と対象群の人口動態学的特性を示す。年齢、性、職業、患者との接触時間、ワクチン接種歴、家族数、16 歳未満の家族数に差はなかった。Blind も成功していた。

Table 2: ワクチン、プラセボによる副反応を示す。ワクチンによる重篤な副反応はなかった。腕の局所痛はワクチン群で有意に多かった。

Table 3: 罹病率に対するワクチンの効果を示す。ワクチンは呼吸器感染症による欠勤日数、働けないと自覚した日数を有意に減少させていた。呼吸器感染症の罹病率、全罹病期間に差はなかった。

処方箋の数も差はなかった(0.6 course/person vaccine vs. 0.8 course/person control)。

【考察】

インフルエンザの流行が小規模で長期間であったのでワクチンの有効性を過小評価した可能性がある。処方箋の数では有意差がなかったが(130 vaccine vs. 169 control)より大規模研究ならワクチンの効果を検出したかもしれない。欠勤日数だけでなく本人が働けないと自覚した日数でも検討しており、これはこの研究の感度を増加させる。①ワクチン接種は欠勤日数を減少させる ②医療従事者は長期、短期療養病院でのインフルエンザ流行に寄与する ③Potter らは長期療養病院の医療従事者へのワクチン接種が死亡率を減少させたと報告した ④伝染性の呼吸器感染症に罹患していても働く医療従事者がいるという事実はワクチン接種を支持する という点から、医療従事者へのワクチン接種は推奨される。

場所 : Finland シーズン : 1996-97 流行株 : influenza A Wuhan type

ワクチン株 : HA A/Wuhan/359/95(H3N2) 様株、HA A/Singapore/6/86(H1N1) 様株、HA B/Beijing/184/93 様株 対象者 : 2 施設の小児科病院の医療従事者 547 人 研究デザイン : 無作為化二重盲試験 評価を行う outcome の指標 : 呼吸器感染症による欠勤日数、働けないと自覚した日数、呼吸器感染症の罹病、全罹病期間、処方箋の数 要約者のコメント : 無作為化二重盲試験で行っており、結果に妥当性がある。流行が小規模のため、呼吸器感染症の罹患率、全罹病期間に差がでなかった可能性がある。

TABLE 1. Demographic data of the study population and own opinion of the vaccinees on the given immunization

Variable	Immunized with	
	Vaccine (N = 216)	Placebo (N = 211)
Mean age (yr)	39	39
Gender (female/male)	197/19	193/18
Occupation		
Nurse	109	117
M.D.	35	37
Other	72	57
Direct patient contact (>1 h/day)	142 (66)*	154 (73)
Previous influenza immunization	5	11
Persons in the household	2.5	2.4
Household contacts with age <16 yr	0.7	0.8
Opinion on own immunization		
"I received the vaccine."	97 (45)	71 (34)
"I received placebo."	119 (55)	140 (66)

* Numbers in parentheses, percent.

TABLE 2. Side effects related to influenza vaccine and placebo

Variable	Immunized with		P*
	Vaccine (N = 216)	Placebo (N = 211)	
Local pain	60 (28)†	15 (7)	0.01
Fever	6	2	NS
Fatigue	14	5	NS
Absenteeism related to immunization			
Persons	3	0	NS
Days	4	0	NS

* t test.

† Numbers in parentheses, percent.
NS, not significant.

TABLE 3. Effect of influenza vaccination on morbidity

Variable	Immunized with		P*
	Vaccine (N = 216)	Placebo (N = 211)	
Episodes of respiratory infections during study period/person	1.8	2.0	NS
Days with symptoms of respiratory infections	13.5	14.6	NS
Days of work lost at the hospital	1.0	1.4	0.02
Days unable to work (on and off duty)	2.5	3.5	0.02

* Nonparametric Wilcoxon two sample test.

【要約】

インフルエンザワクチンの利益についての不確実性はワクチンの利用率が低いことに原因があるかもしれない。高齢者におけるワクチンによる疾病や利益への影響を評価するために Twin Cities の care organization のデータベースを利用して一連のコホートスタディを行った。1990/91～1995/96 シーズン、6年間の各々のコホートにおいてヘルスプランに加入している高齢者のメンバーは2万人以上存在した。収集されたデータには基本となる人口統計と健康状態、ワクチン接種の有無と結果（入院と死亡）が含まれている。多変量回帰を用いて共変量と交絡因子を調整し、ワクチンの接種群、非接種群についてリスクを比較した。6年間にわたって蓄積されたデータの結果によるとインフルエンザワクチンは高齢者における入院、外来受診、死亡の有意な減少に関係していた。同様の調査結果が健常群、中等度リスク群、高リスク群のサブグループにおいても認められた。ワクチンは費用節約と関係する。これらの調査結果は他の国々や他のシーズンで行われた結果と矛盾しない、また、65歳以上の高齢者全員に対して毎年のインフルエンザワクチン接種を推奨することを強く支持する。

【目的】

高齢者に対するワクチンによる利益をより明らかにし、高リスク群のみではなく中等度リスク群や健常者群に対しても利益があるかどうかを調査するために複数年にわたってこの研究を行った。

【方法】

Group Health 社はミネソタ州ミネアポリス市、セントポール市における健康管理の組織である。350人の勤務医と250,000の会員を擁している。インフルエンザワクチンプログラムが組まれており、高齢者に対する接種率は50-60%以上である。この研究において、1990/91-1995/96の6シーズンにわたって追跡したデータを要約する。対象は65歳以上の会員。収集した情報には以下の項目が含まれる。基礎となる人口統計（年齢および性別）、健康状態（心疾患、肺疾患、糖尿病、腎疾患、脳卒中、痴呆、リュウマチ疾患、肺炎）、ヘルスケア組織利用履歴（受診回数、入院回数）、ワクチンの接種状況。基礎データは1年前から収集した。対象者はその健康状態にしたがって高リスク群（心もしくは肺疾患を有する）、中等度リスク群（腎疾患、脳卒中、痴呆、リュウマチ疾患を有する）。低リスク群（基礎疾患を有しない）。研究の結果は以下の項目を含む。肺炎およびインフルエンザ、あらゆる呼吸器疾患、うっ血性心不全による入院そして原因は問わず全ての死亡。2群間比較にはカイ2乗検定とスチューデントt検定を行い、接種群、非接種群に対する調査結果を比較するために共変量と潜在する交絡因子を調整し多変量解析を行った。それらには連続する結果に対する共分散と死亡に関するカテゴリー別の結果に対するロジスティック回帰が含まれている。解析の単位には観察人期間を用いた。有効率は以下の計算式を用いた： $(\text{非接種群の罹患率} - \text{接種群の罹患率}) / \text{非接種群の罹患率} \times 100\%$ 。死亡に対しては相対危険の評価として調整オッズ比を使用し、有効率は以下の計算式を用いた： $(1 - \text{調整オッズ比}) \times 100\%$ 。

【結果】

【Table1】毎年20,000人以上が解析可能者であり、147,551観察人期間となった。ワクチン接種率は60%であった。ワクチンを接種する人たちは男性に多い傾向にあり、心肺疾患を含む基礎疾患を有する人たちに多い傾向にあった。ワクチンを接種しない人たちは痴呆や脳卒中の既往がある人たちに多い傾向にあった。【Figure1】6シーズンの特徴をまとめた。121市における肺炎、インフルエンザによる死亡過剰は各々のシーズンで少なくとも2週間存在した。但し、1990/91シーズンは例外である。明らかな流行のピークは4シーズンで認めた。1990/91シーズンを除いて、A/H3N2が流行した。1992/93と

1994/95 シーズンでは同時にB型も流行した。1995/96 シーズンでは A/H1N1 も流行した。【Table2】ワクチンの有効性をまとめた。インフルエンザワクチンは6年間通して有意な防止効果と関連していた。また、接種者1人あたり平均73ドルの費用節約をもたらした。【Figure2】6年間の基本的な結果の評価を肺炎とインフルエンザによる入院に関して以下の地域での調査から導かれた評価と比較して示した。Oregon(米国)、Manitoba(Canada)、Michigan(米国)、Spain、Argentina。原因を問わない死亡に関してはManitoba および United Kingdom と比較した。ワクチン有効率については各々の調査、住民そして国によって実質的な違いは無かった。低リスク群 101,619 (68.9%) 観察人期間、中等度リスク群 15,482 (10.5%) 観察人期間、高リスク群 30,450 (20.6%) 観察人期間であった。この分類は調整オッズ比によって述べられる危険度の上昇と良く相関していた。肺炎、インフルエンザで入院する調整オッズ比は中等度リスク群で 1.6 (95% 信頼区間、1.2-2.0)、高リスク群で 3.3 (2.9-3.8)。死亡に関する調整オッズ比は中等度リスク群で 2.7(2.3-3.2)、高リスク群で 3.3(2.9-3.8)であった。【Table3】リスク群別の二つの主要結果についてインフルエンザワクチンの有効性を示した。肺炎およびインフルエンザによる入院と原因を問わない死亡に関するワクチンの有効性は3群間で類似していた。

【考察】

この研究においてインフルエンザワクチンは肺炎、インフルエンザ、呼吸器疾患、うっ血性心不全による入院と原因を問わない死亡を減少させた。また、肺炎、インフルエンザ、呼吸器疾患による受診を減少させ、費用節約をもたらした。この研究の知見から全ての高齢者を対象とする年齢に基づいた接種方法を強く支持する。基礎疾患を有する高齢者は高率にインフルエンザの合併症を発症する。一方で、健常高齢者においても多くの人が合併症を発症する。ワクチンは高リスク群、中等度リスク群、健常者群のあらゆるグループにおいて予防効果を有する。どの程度の費用節約効果があるかについては疾患の重症度、ワクチン接種率、健康管理のパターン、ワクチンの費用、インフルエンザおよび合併症にかかる費用によって異なってくる。我々の研究では6年間にわたるインフルエンザワクチン接種は直接的な医療費節約に結びついた。ワクチンは他の予防的、治療的処置より優れている。この研究は観察に基づくものであり、他の研究同様の限界を有している。多変量解析において重要な共変量および潜在する交絡因子を調整するように試みているけれども、接種群、非接種群間の重大な相違を十分に説明できていないかもしれないし、ワクチンの真なる利益を正確に評価していないかもしれない。しかしながら、6年間にわたる結果の一貫性と他の住民、国における結果との類似性により我々の研究結果の信頼性を強調することができる。

【結論】

高齢者に対するインフルエンザワクチンは健康および経済的に利益がある。これらの利益は健常者と基礎疾患を有する者の両者にある。65歳以上の高齢者はインフルエンザワクチンを接種すべきである。

場所：米国、ミネソタ州、ミネアポリス市およびセントポール市 シーズン：1990/91-1995/96
流行株：1990/91；B型、1991/92；A/H3N2、1992/93；B型およびA/H3N2、1993/94；A/H3N2、1994/95；
B型およびA/H3N2、1995/96；A/H1N1およびA/H3N2
ワクチン株：記述なし。
流行株とワクチン株の合致度：記述なし。
対象集団：ヘルスケア組織 Group Health 社に加入している65歳以上の会員。
研究デザイン：コホートスタディ。
主要結果：65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種は肺炎、インフルエンザによる入院を減少させ、原因を問わない死亡を減少させる。また、費用節約の効果もある。

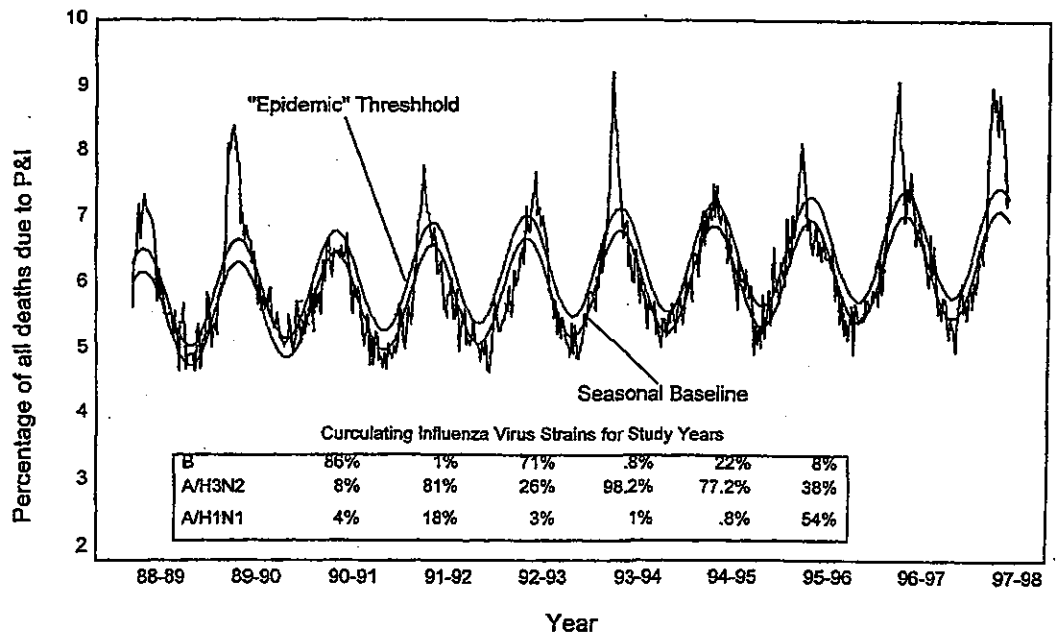


Fig. 1. Mortality from pneumonia and influenza in 121 cities in the United States. Data were adapted from those of the Centers for Disease Control and Prevention [7-11]. The study seasons were 1990-1991 through 1995-1996. Also shown is the distribution of types of influenza viruses which circulated during each of the study seasons.

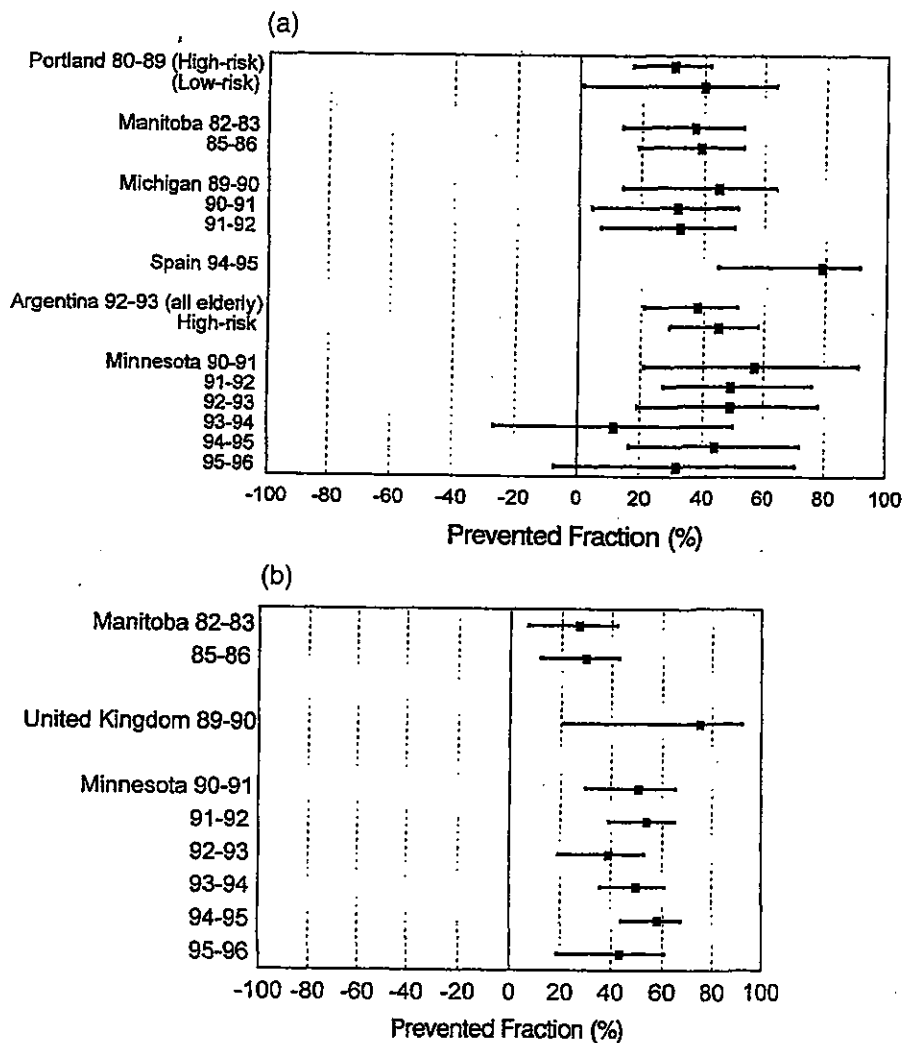


Fig. 2. Effectiveness of influenza vaccination among the elderly. Reductions in hospitalizations for pneumonia and influenza (a) and reductions in deaths from all causes (b). Shown are the point estimates and 95% confidence intervals for the prevented fractions of the outcomes. Data for (a) were adapted from Refs. [4,5] (Minnesota), [12] (Oregon), [13] (Manitoba), [14,15] (Michigan), [16] (Spain) and [17] (Argentina). Data for (b) were adapted from Refs. [4,5] (Minnesota), [13] (Manitoba) and [18] (United Kingdom).

Table 1

Baseline characteristics of study subjects. Data for six consecutive seasons, 1990–1991 through 1995–1996, were pooled (adapted from [5])

Characteristic	Vaccinated (n = 87,898)	Unvaccinated (n = 59,653)	P value
Demographics			
Age (mean ± SD)	72.5 ± 5.7	72.7 ± 6.7	< 0.001
Male sex (%)	44.7	40.9	< 0.001
Co-morbid conditions (outpatient diagnoses during preceding 12 months)			
Lung disease (%)	10.1	6.9	< 0.001
Heart disease (%)	16.5	11.1	< 0.001
Diabetes (%)	11.9	7.9	< 0.001
Chronic renal disease (%)	2.3	1.7	< 0.001
Dementia/Stroke (%)	2.5	4.8	< 0.001
Rheumatological disease (%)	2.2	1.5	< 0.001
History of pneumonia (%)	4.2	3.5	< 0.001
Use of resources during preceding 12 months			
No. of physician visits	13.1 ± 11.8	8.9 ± 12.0	< 0.001
No. of hospitalizations	0.23 ± 0.7	0.24 ± 1.0	0.01
Pneumococcal vaccination during preceding 12 months (%)	11.3	4.5	< 0.001

Table 2

Effectiveness of vaccination of the elderly against influenza. All values adjusted according to the multivariate models described in the text. Estimates for six consecutive seasons, 1990–1991 through 1995–1996, were pooled (adapted from [5])

Influenza and complications of influenza	Prevented fraction (95% CI) ^a	P value
Hospitalizations		
Pneumonia and influenza (%)	39 (26–52)	< 0.001
All respiratory conditions (%)	32 (29–40)	< 0.001
Congestive heart failure (%)	27 (15–39)	< 0.001
Out-patient visits		
Pneumonia and influenza (%)	15 (4–25)	0.006
All respiratory conditions (%)	9 (4–14)	< 0.001
Mortality from any cause (%)	50 (44–66)	< 0.001

^a CI, confidence interval.

Table 3

Effectiveness of vaccination against influenza for elderly persons at low, intermediate and high risk. All values adjusted according to the multivariate models described in the text. Estimates for six consecutive seasons, 1990–1991 through 1995–1996, were pooled (adapted from [5])

Risk	No. of subjects	Prevented fraction (%) (95% CI) ^a	Hospitalization for pneumonia or influenza	Death from any cause
Low ^b	101,619	49 (29–69)		55 (45–69)
Intermediate ^c	15,482	32 (–8–71)		64 (52–73)
High ^d	30,450	29 (11–47)		49 (41–57)

^a CI, confidence interval.

^b Low risk, having none of comorbid conditions listed.

^c Intermediate risk, having diabetes, chronic renal disease, rheumatological disease or dementia/stroke.

^d High risk, having heart or lung disease.

Vaccine1999;17:S91-93

The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic disease

Nichol KL.

インフルエンザシーズン中の慢性疾患をもつ高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの追加的有用性について

【要旨】

肺炎球菌ワクチンはまだ十分に使用されていないことでその有用性は不確かである。この研究は慢性肺疾患の高齢者においてインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有用性を明確にするためにインフルエンザの3シーズンの期間になされた。大規模なマネージドケア機構に属する慢性肺疾患の事前診断がなされたすべての高齢者がコホート研究に含められ、1993/94、1994/95、1995/96の3シーズンの期間にわたって経過観察された。

基礎的人口統計学と健康状態、各シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種状況、肺炎球菌ワクチン接種日、各シーズンでの肺炎による入院と死亡を含む評価については健康介護機構に輸入されたデータベースから情報を得た。共変量と交絡因子を統制する一方、Coxの比例ハザードモデルと反復測定によるポアソン回帰をワクチン接種者と非接種者における結果リスクの比較に使用した。インフルエンザ3シーズン中でインフルエンザワクチンは肺炎での入院を52% (95%信頼区間18-72)、死亡を70% (95%信頼区間57-89)に減らし、インフルエンザ3シーズン中の肺炎球菌ワクチン単独では肺炎での入院を27% (95%信頼区間13-52)、死亡を34% (95%信頼区間6-54)に減らした。両ワクチンの接種は相加的な有用性を示した。両ワクチンの接種は接種しない場合と比べて肺炎での入院を63% (95%信頼区間29-88)、死亡を81% (95%信頼区間66-88)に減らした。この結果は肺炎球菌ワクチンが慢性肺疾患の高齢者において確実に利益をもたらすことを明らかにした。

【方法】

慢性肺疾患と診断された米国ミネアポリスにおける多数のマネージドケア機構に属するすべての高齢者で行われた。1993年10月1日現在65歳以上で以前の12か月間にすでに慢性肺疾患と診断されている人をコホート研究に含めた。基礎データはそれぞれの症例で年齢、性別、他の基礎疾患、以前の健康介護施設の利用と肺炎またはインフルエンザによる入院歴の有無などである。インフルエンザワクチン接種状況は3年間の連続したインフルエンザシーズンごとに評価し、肺炎球菌ワクチン接種の状況はコホート研究に含まれたそれぞれの症例について1988年1月1日から終了期間まで確認した。結果はインフルエンザの1993/94、1994/95、1995/96の3シーズンごとに評価した。肺炎とインフルエンザによる入院と死亡を研究結果とした。情報はマネージドケア機構の管理上のデータベースから得た。ワクチン接種者と非接種者において肺炎とインフルエンザによる入院数を反復測定によるポアソン回帰を用いて比較し、インフルエンザシーズン中の死亡リスクは反復測定によるロジスティック回帰によって比較した (SAS version6.12, Cary, NC)。

【結果】

1898 人のコホート研究がなされ、3シーズン 1993/94、1994/95、1995/96 のインフルエンザワクチン接種率はそれぞれ 72%、74%、75%であった。表 1 は対象症例の年齢、性別、合併疾患と肺炎の既往歴を示した。最初のシーズン前にコホート研究の 44%の人が肺炎球菌ワクチンを接種していた。コホートの評価期間での追加の肺炎球菌ワクチン接種は 23%であった。

図 1: インフルエンザワクチン単独で肺炎による入院リスクを 52%減少(95%信頼区間 18-72)させ、死亡のリスクを 70%減少(95%信頼区間 57-89)させた。肺炎球菌ワクチン単独で肺炎による入院リスクを 27%減少させたが、統計学的有意差はなく(95%信頼区間-13-72)、死亡のリスクは 34%の減少(95%信頼区間 6-54)であった。両ワクチン接種は非接種と比較し、肺炎による入院リスクを 63%減少(95%信頼区間 29-80)させ、死亡のリスクを 81%減少(95%信頼区間 68-88)させた。

これらの結果は追加であり、両ワクチンの相互作用は明らかでなかった(相互作用に関して $p>0.5$)。慢性肺疾患をもつ高齢者に対して肺炎球菌ワクチンが死亡リスクを実質的に低下させるという追加の利益をもたらすことを示した。一方、2 年間にわたり肺炎球菌ワクチンが研究された時には肺炎による入院のリスクを明らかに下げていたが、この研究でインフルエンザ 3 シーズンの期間で肺炎による入院のリスクを下げることにっては明らかではなかった。

場所: 米国、ミネアポリス シーズン: 1993/94、1994/95、1995/96

流行株、ワクチン株とも不明 対象集団: 慢性肺疾患と診断されたミネアポリスにおける多数のマネージドケア機構に属する 1898 人の 65 歳以上の高齢者 研究デザイン: コホート研究

主要結果: インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両ワクチン接種は入院中の合併症や合併症に関連した死亡を防ぐ点で追加的効果が示された。健康管理者は慢性肺疾患や危険因子を持つ高齢者人々に対して両ワクチンを接種するあらゆる機会を利用すべきである。

Table 1
 Baseline characteristics of subjects in study of benefits of influenza
 and pneumococcal vaccination

Age (years)	69.92 ± 13.17
Male (%)	48.8
Comorbid conditions (%)	
Cancer	17.9
Heart disease	35.8
Diabetes	17.0
Renal disease	3.8
Rheumatological disease	3.3
Stroke or dementia	5.8
History of pneumonia (%)	17.6

Additive Benefits of Influenza & Pneumococcal Vaccinations

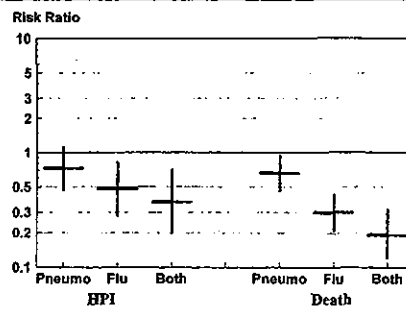


Fig. 1. Additive effects of influenza and pneumococcal vaccinations during three influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Shown on the horizontal axis are reductions in the number of hospitalizations for pneumonia and influenza (HPI) and death according to vaccination status. 'Pneumo' denotes receipt of pneumococcal vaccine, 'flu' denotes receipt of influenza vaccine and 'both' denotes receipt of both vaccines.

Arch Fam Med 2000; 9: 617-623.

Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of a large cohort of children with asthma.
Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR,
Bohlke K, Ward JI, Marcy MS.

インフルエンザワクチン接種は喘息を増悪させるか？（喘息小児大規模コホートの解析）

【要約】

背景：喘息小児へのインフルエンザワクチン接種が勧告されているにも関わらず接種率は低い。接種率が低い原因の一つとして接種が原因で喘息が増悪するのではないかという懸念がある。

目的：喘息小児のワクチン接種の安全性を評価するため、接種後に喘息による入院及び救急外来受診の頻度（喘息増悪の頻度）が増加するかを調査する。

研究デザイン：後ろ向きコホート研究（コンピューター管理された診療記録及びワクチン接種記録の解析）。

セッティング：米国西海岸にある大規模な健康維持機構(HMO: health maintenance organization) 4ヶ所。

対象者：コンピューター管理された医療記録及び薬剤処方箋の調査で喘息と確認された1～6歳までの小児。
主要な結果指標：喘息の増悪

結果：単変量解析においてワクチン接種は高い喘息増悪発生率と関連を認めたものの、self-control methodを用いて喘息の重症度で補正した結果 ワクチン接種後の喘息増悪発生率比はインフルエンザ3シーズンでそれぞれ0.58(95%CI: 0.36-0.95), 0.74(0.47-1.17), 0.98(0.76-1.27)であった。

結論：喘息の重症度による調整の結果、ワクチン接種は小児において喘息急性増悪の原因とはならないことが判明した。接種による喘息増悪の懸念は、ワクチン非接種の妥当な理由にはならない。

【はじめに】

小児喘息は大きな健康問題の一つでありまた小児の入院の主要な原因となっている。喘息はインフルエンザを含めた上気道ウイルス感染により急性増悪し、喘鳴の増悪および死に繋がるような気道閉塞を引き起こす危険性がある。多くの国々で喘息患者に対するワクチン接種が勧告されているにも関わらず、毎年接種を受ける喘息小児は非常に少ない。接種率が低い要因の一つとして接種により喘息が増悪するかもしれないという懸念がある。ワクチン接種が喘息増悪につながることに關してのエビデンスは確立しておらず、最近行われた研究でも規模が小さくまた結果も一致していない。今回、喘息小児に対する接種の安全性を評価するため、4ヶ所の大規模な健康維持機構(HMO: health maintenance organization)で接種により喘息による入院及び救急外来受診の頻度(これを喘息増悪の指標とした)が増加するかを調査した。

【方法】

Vaccine Safety Datalink (米国西海岸のある4ヶ所のHMOに登録された100万人以上の小児に関する予防接種情報、医療情報、人口統計学的情報が電子化され保存されているデータベース)を用いて後ろ向きコホート研究を行った。1993/94, 1994/95, 1995/96のインフルエンザシーズン(10月1日から4月30日までをインフルエンザシーズンと定義した)の調査を行った。1993/94シーズンと1994/95シーズンでは3ヶ所のHMOから、1995/96シーズンには全4ヶ所のHMOからのデータが利用できた。調査対象者は、1歳未満の乳児は喘息と気管支炎の区別が困難なため1歳から6歳までの小児に限定し、またシーズンの始まる年の5月1日以前に以下に述べる喘息の定義を満たし以後10月1日までの期間HMOに継続して登録されていることを対象者の条件とした。

<喘息の定義>喘息患者の確認の為にHMOに登録されている電子化された診療所、病院、救急外来及び薬局の情報を用いた。HMO登録後に次の3項目中1項目以上満たす者を喘息患者と定義した：①最低1回はICD-9-code493の診断があり1種類以上の喘息治療薬の処方を受けている。②最低1回はβアゴニストとクロモリンの処方を受けている。③何らかの喘息治療薬の処方を5回以上受けている。

<統計学的解析>主要な結果指標は喘息急性増悪とし、喘息での入院もしくは救急外来受診者でHMOデータベースにて確認できた者を急性増悪者と定義とした。ワクチン接種情報はデータベースより得た。調査対象期間中の全喘息増悪回数をperson-timeで割ることにより喘息増悪発生率を計算した。最初の解析として、接種後2週間以内に生じた喘息増悪発生率とベースの喘息増悪発生率(非接種者の全対象期間及び接種者の

うち接種後2週間を除いた期間の喘息増悪発生率)を比較した。年2回接種を行った小児に関してはそれぞれの接種後2週間を接種の影響のある期間とした。過去にワクチン接種後2日以内の喘息増悪に関する報告がなされていたので接種後2日以内の喘息増悪発生率についても検討した。本研究では喘息の重症度による調整が重要である(喘息の重症度が高いほどワクチン接種率が高い傾向にあるためバイアスが生じる)と考えられたため2種類の異なった方法(unconditional Poisson regression model, self-control design)でのconditional Poisson regression model)を用いて解析を行った。

・ unconditional Poisson regression model : 性, 年齢, HMO, 喘息の重症度, 予防薬の種類, 喘息発作の時期で調整して喘息増悪発生率比を見積もった

・ conditional Poisson regression model with self-control design : シーズン中最低1回は喘息増悪のあった小児のみを対象とし同一個人に関してワクチン接種後とそれ以外の期間における増悪頻度を比較した。季節による変動を調整する為、2週間ごとに変数を作成し調整を行った。

【結果】

①各シーズンの喘息の定義に合致した小児の数及び人口統計学的特徴を示した(Table 1)。シーズン毎の喘息増悪率は1000 child-months当りそれぞれ5.00(95%CI, 4.64-5.38), 4.61(4.35-4.89), 5.64(5.43-5.86)であった。ワクチン接種小児における喘息増悪率と接種との間には明らかな関連は認められなかった(Figure)。

②接種後2週間でみた喘息増悪発生率比は2~3と接種群で喘息増悪発生率が高かったが喘息の重症度などで補正(unconditional Poisson regression model)すると各シーズンそれぞれ1.00(95%CI, 0.60-1.56), 1.09(0.67-1.67), 1.39(1.08-1.77)であった(Table 2)。接種後2日以内を接種の影響期間としてみた場合の結果(補正後)は各シーズンそれぞれ0.55(0.09-1.71), 1.34(0.48-2.91), 1.15(0.60-1.98)であった。さらに重症の喘息患者(β アゴニストの処方を受けているか少なくとも1回は入院もしくは救急外来受診経験のあるもの)での比較においても接種による喘息増悪発生率の有意な上昇は認めなかった。

③self-control designを用いた解析の結果、シーズン毎の喘息増悪発生率比は接種後2週間でみた場合それぞれ0.58(0.36-0.95), 0.74(0.47-1.17), 0.98(0.76-1.27)であり有意な接種による喘息増悪率の上昇は認めなかった(Table 3)。さらに接種後2日間でみた場合も0.34(0.08-1.37), 0.96(0.40-2.36), 0.83(0.45-1.50)と同様の結果であった。重症喘息患者での比較においても接種による喘息増悪発生率の有意な上昇は認めなかった。

【考察】

①接種が肺機能などに生理学的な影響を及ぼす可能性はあるものの、本研究により接種は小児にとって意義のある喘息増悪の原因にはならないことが示された。つまり喘息の重症度等による交絡を調整した結果ワクチン接種は接種後2日ないし2週間内での喘息の急性増悪の原因とはならないことが判明した。特に喘息重症度を十分に調整するために行ったself-control designを用いた解析の結果をみると喘息増悪のリスク比はむしろ接種群で低い傾向が認められた。さらに重症喘息患者に限定した解析においても接種による喘息増悪リスクの上昇は認められなかった。

②本研究の限界として、電子化されたワクチン接種データの不完全さ(医療記録に記録されていた接種の78~89%がデータベースに記録されていることが示されている)、喘息増悪の指標として入院や救急外来受診を用いたこと(恐らくより重症の増悪に限られる)、喘息の定義の問題などが挙げられる。

③データは示していないが、1歳未満の乳児に関する同様の解析を行ったところ1~6歳の小児に関するデータと同様の結果であった。

研究場所 : 米国西海岸にある健康維持機構(HMO) 4ヶ所

シーズン : 1993/94, 1994/95, 1995/96 の3シーズン

ワクチン株及び主要流行株 : 不明

対象集団 : 1歳から6歳までのHMOに登録されている喘息小児

研究デザイン : 後ろ向きコホート研究

主要結果 : 喘息重症度による調整の結果、インフルエンザワクチン接種は小児において喘息急性増悪の原因とはならないことが示唆された。

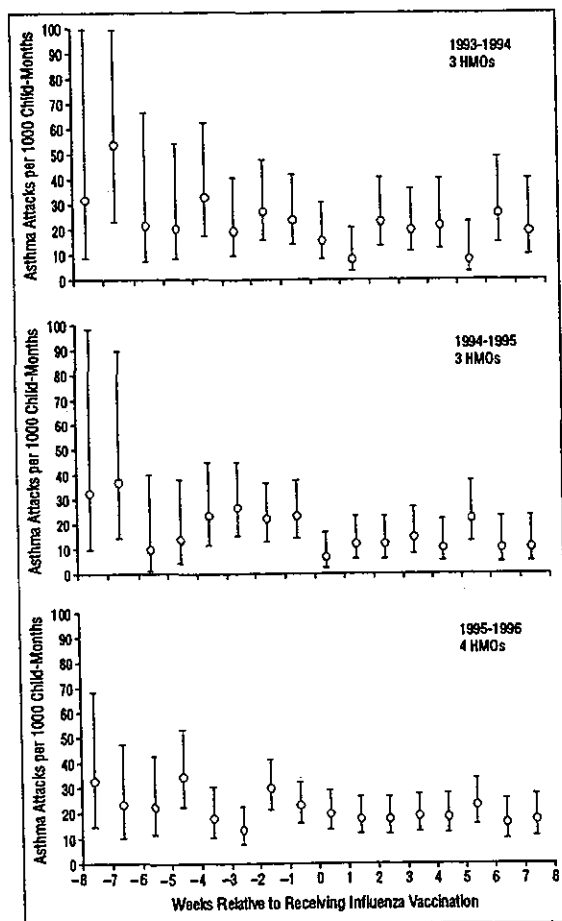
Table 1. Characteristics of Children With Asthma by Influenza Season, Vaccine Safety Datalink*

	Influenza Season		
	1993-1994†	1994-1995†	1995-1996‡
No. of children with asthma	22 231	38 669	70 753
Sex			
Female	9 235 (41.5)	16 115 (41.7)	29 908 (42.3)
Male	12 996 (58.5)	22 554 (58.3)	40 845 (57.7)
Age, y			
0-2	6 845 (30.8)	11 112 (28.7)	18 712 (26.5)
3-4	7 982 (35.9)	14 419 (37.3)	26 200 (37.0)
5-6	7 404 (33.3)	13 138 (34.0)	25 841 (36.5)
Follow-up time, child-months	142 026	248 494	454 619
No. of asthma exacerbations	710	1 146	2 564
Total No. of vaccinated children	2 315 (10.4)	3 397 (8.8)	6 315 (8.9)
1 dose received	1 630 (7.4)	2 723 (7.1)	5 029 (7.1)
2 doses received	684 (3.0)	671 (1.7)	1 276 (1.8)
≥3 doses received	1	3	10

*Values expressed as number (percentage) unless otherwise indicated.

†Data available for 3 health maintenance organizations.

‡Data available for 4 health maintenance organizations.



Incidence rates of acute asthma attacks during weeks before and after influenza vaccination for 3 influenza seasons. The period from October 1 through April 30 was defined as the influenza season. Data were available from 3 health maintenance organizations (HMOs) for the 1993-1994 and 1994-1995 influenza seasons and from all 4 health maintenance organizations for the 1995-1996 influenza season. Access to pharmacy prescription data from the fourth health maintenance organization for 1993-1994 and 1994-1995 was unavailable.

Table 2. Full Cohort Analysis of Asthma Exacerbations Within 2 Weeks of Influenza Vaccination, by Influenza Season, Vaccine Safety DataLink

	Influenza Season		
	1993-1994	1994-1995	1995-1996
Incidence rate (95% confidence interval [CI])*			
Vaccinated†	12.34 (7.77-19.58)	10.12 (6.53-15.69)	18.20 (14.32-23.12)
Comparison‡	4.92 (4.57-5.30)	4.57 (4.31-4.84)	5.54 (5.32-5.76)
Crude rate ratio (95% CI)	2.51 (1.51-3.88)	2.22 (1.38-3.35)	3.29 (2.55-4.15)
Adjusted rate ratio§ (95% CI)	1.00 (0.60-1.56)	1.09 (0.67-1.67)	1.39 (1.08-1.77)
P	.99	.71	.01

* Unadjusted rate per 1000 child-months (95% CI).

† Two-week period following influenza vaccination.

‡ Outside the 2-week period or unvaccinated.

§ Adjusted using unconditional Poisson regression for health maintenance organization, sex, age, prior use of β -agonists and cromolyn, prior hospitalizations and emergency department visits for asthma, and 2-week periods of calendar time from October 1 through April 30 of each season.

Table 3. Self-control Analysis of Asthma Exacerbations During the 2-Week Period After Influenza Vaccination, by Influenza Season, Vaccine Safety DataLink

	Influenza Season		
	1993-1994	1994-1995	1995-1996
No. of cases*	577	969	2075
Follow-up time, child-months	3904	6520	14 067
No. of asthma exacerbations	710	1146	2564
Adjusted incidence rate ratio (95% CI)†	0.58 (0.36-0.95)	0.74 (0.47-1.17)	0.98 (0.76-1.27)
P	.03	.20	.90

* Children with asthma who had at least 1 asthma exacerbation during the influenza season.

† Incidence rate ratio (95% confidence interval [CI]) of asthma exacerbation occurring during the 2-week period after influenza vaccination compared with other periods in the same individual; estimated by conditional Poisson regression models stratified by individual child and adjusted for 2-week periods of calendar time from October 1 through April 30 of each influenza season.

Epidemiol. Infect. 2000; 125: 393-397

Vaccine effectiveness for influenza in the elderly in welfare nursing homes during an influenza A(H3N2) epidemic

Deguchi Y, Takasugi Y, Nishimura K.

インフルエンザ A/H3N2 流行期における高齢者福祉施設でのワクチンの有効性

【要約】

高齢者施設入所者に対するインフルエンザウイルス感染の罹患率や重症度におけるワクチンの効果を調査するために日本のインフルエンザ A/H3N2 流行期にコホートスタディを行った。301 老人福祉施設、22,462 人のうち 10,739 人が自発的に大阪府が援助する政策にしたがって 3 価サブユニットインフルエンザワクチンを接種した。ワクチン接種群では非接種群に比較してインフルエンザ感染、重症感染症による入院そしてインフルエンザ関連死亡が有意に減少した。重篤な有害反応の報告は無かった。インフルエンザワクチンは高齢者施設入所中の 65 歳以上の高齢者においてインフルエンザ疾患に対する予防効果があり、入所者に対する不可欠な処置となるべきである。

【目的】

高齢者福祉施設入所中の高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性の分析をコホートスタディを用いて行った。

【対象と方法】

A/H3N2 インフルエンザ流行期（1998/99 シーズン）における大阪府の 301 老人福祉施設に入所する 65 歳以上 22,462 人を対象とした。

【ワクチン実施要綱】

ワクチン接種者 10,739 人（47.8%）。うち 1 回接種者 2,027 人、2 回接種者 8,712 人。非接種者 11,723 人（52.2%）。3 価混合ワクチン株：A/Beijing/262/95 (H1N1)、A/Sydney/05/97 (H3N2)、B/Mie/1/93。

【呼吸器感染の診断】

ウイルス分離および／もしくは免疫学的手法によりサーベイランスを行い、臨床的にインフルエンザの診断をした。発熱、鼻汁鼻閉、咽頭痛、咳、頭痛、悪寒、嘔吐、活動性低下、易刺激性、喘鳴、息切れそして肺うっ血などの症状発症 4 日以内に職員がウイルス培養用の検体を採取する。風邪症状を有する者から血清を採取し血球凝集阻止抗体価（HI 価）を測定する。職員による報告書にはプライマリケアの有無、診断と処置内容についても記載された。

【統計解析】

統計解析は SPSS/PC を用いて logrank-test に基づき、ワクチン接種群、非接種群間の絶対的減少率を計算する。平均罹患率の比に対する信頼区間は Poisson 回帰で計算した。全ての解析において 0.05 未満の P 値をもって有意とみなした。ワクチン有効率は以下の計算式を用いた： $100 \times (1 - \text{平均罹患率の比} [\text{ワクチン接種群} / \text{対象群}])$

【結果】

【Table 1】 22,462 人中 950 人がインフルエンザに罹患した。流行株 A/H3N2 はワクチン株と合致していた。ワクチン接種群では 10,739 人中 256 人、非接種群では 11,723 人中 694 人が罹患した。これらの 2 群間で平均年齢、男女比に統計学的な差はなかった。（男性 79.3/80.0 歳、女性 83.4/82.3 歳、総計 82.6/81.4 歳。男女比 0.3/0.35。）男女間でワクチンの有効性に差はなかった。以前のワクチン接種歴や、基礎疾患については観察していない。病気の重症度、入院そして死亡について

はワクチン群で低かった。【Table 2】インフルエンザ罹患率は非接種群で 5.92% (694/11,723)、接種群では 2.38% (256/10,739)。インフルエンザ予防に対する有効率は 59.7%であった。入院率は非接種群で 1.3%、接種群で 0.3%。入院に対する有効率は 76.7%。死亡率は非接種群で 0.043%、接種群で 0.009%。死亡に対する有効率は 78.2%。2群間でのこれらの差は統計学的に有意な差である。ワクチン接種後 1 週間、有害事象の観察を行ったが、アナフィラキシーのような重篤な有害事象は認めなかった。インフルエンザ予防のために十分な免疫学的反応が生じるまでにワクチン接種後 3 週間以上を要するとされている。防御可能な免疫反応を獲得する前にインフルエンザに罹患したワクチン接種群の混入を避けるために、ワクチン接種 3 週間以上経過したインフルエンザ罹患について更に検討した。【Table 3】に示すように、死亡および罹患に対し有意な有効率を認める。更に言える事はワクチンの 1 回接種と 2 回接種では有効率に有意な差が無かった。

【考察】

この研究は無作為化対照試験ではないがコホートスタディである。インフルエンザワクチンの罹患に対する有効率は 59.7%であったが、入院および死亡に対する有効率は各々 76.7%、78.2%であった。ワクチン接種者 10,739 人、全員について接種後 1 週間観察したが重篤な有害事象は認めなかった。

【総括】

この研究から以下のことが言える。流行前のインフルエンザワクチン接種はワクチン株が流行株と一致している場合において高齢者施設での罹患率、死亡率を有意に減少させる。Nichol らは一般社会に居住している高齢者に対するインフルエンザワクチンの有効性、費用効果を示している。一般社会に居住する高齢市民に対してのインフルエンザワクチンはインフルエンザおよびその合併症による入院率および死亡率を低下させ、直接的な費用削減（ワクチン接種者一人当たり年間 117 ドルの削減）となる。大阪府にある全ての高齢社施設入所者のおよそ半数（47.8%）の人が 1998/99 シーズンに大阪府が援助する政策にしたがって自発的にワクチンを接種した、さらに 1999/00 シーズンには 59.3%となった。この政策は日本において現在のところ最初であり、唯一の高齢者に対するインフルエンザワクチンへの公的援助である。高齢者福祉施設での高齢者に対する毎年の普遍的なインフルエンザワクチン接種は開業医や公衆衛生機関によって実行されるべき公衆衛生上の義務である。

場所：日本、大阪府 シーズン：1998/99 流行株：A/H3N2。

ワクチン株：3 価混合ワクチン。A/Beijing/262/95(H1N1)、A/Sydney/05/97(H3N2)、B/Mie/1/93。

流行株とワクチン株の合致度：合致 (match)

対象集団：大阪府の 301 老人福祉施設に入所する 65 歳以上の高齢者 22,462 人。

研究デザイン：コホートスタディ。

主要結果：インフルエンザワクチンの罹患に対する有効率は 59.7%、入院に対する有効率は 76.7%、死亡に対する有効率は 78.2%。

性差による有効率の違いは無かった。

ワクチン接種後 3 週間以内には防御免疫を獲得できない可能性が高いので、ワクチン接種 3 週間以上経過したインフルエンザ罹患について再検討すると、罹患に対する有効率は 79.5%、入院に対する有効率は 82.3%、死亡に対する有効率は 100%。

更に言える事はワクチンの 1 回接種と 2 回接種では有効率に有意な差が無い。

Table 1. Characteristics of the 22462 elderly persons in nursing homes in 1998-9 influenza epidemic season in this study

Number of patients	Total	Vaccine group (n = 10739)			Control group (n = 11723)				
		Age	Male	Female	Age	Male	Female		
Total influenza patients	950(100%)	256(27.0%)	60-69	13/913	21/1306	694(73.0%)	60-69	99/896	83/1940
			70-79	27/1661	39/3738	70-79	91/1541	113/3442	
			80-	59/1007	97/2917	80-	125/916	183/2948	
Hospitalization due to severe illness	182(19.2%)	32(3.4%)	60-69	2/913	2/1306	150(15.8%)	60-69	11/896	10/1940
			70-79	3/1661	4/3738	70-79	21/1541	24/3442	
			80-	9/1007	12/2917	80-	45/916	39/2948	
Number of death due to influenza	6(0.6%)	1(0.1%)	60-69	0	0	5(0.5%)	60-69	0	1/1940
			70-79	0	0	70-79	1/1541	1/3442	
			80-	0	1/2917	80-	1/916	1/2948	

Influenza attack number of denominator population for each cell is shown.

Table 2. Ratios of the cumulative incidences of cases to the total number of people in the vaccinated and unvaccinated (control) groups

Event	Attack rate (%) within vaccinated group	Attack rate (%) within unvaccinated group	P-value*	Vaccine effectiveness†
Onset of influenza	2.38	5.92	< 0.001	59.7
Hospitalization	0.30	1.30	< 0.001	76.7
Death	0.009	0.043	< 0.001	78.2

* P-value: the comparison between the vaccinated group and the control group.

† Vaccine effectiveness = percent reduction (%): $100 \times (1 - \text{the ratio of mean episodes [vaccination group/control group]})$.

Table 3. Vaccine effectiveness in patients with influenza onset over 3 weeks after influenza vaccination (n = 10624)

	Number (%) of cases in vaccinated group*	Mean % of cases in the vaccinated group	Vaccine effectiveness† (%)
Onset of influenza	(a) 30/1997 (1.50%) 141/10624‡ (b) 111/8627 (1.29%)	1.33%	79.5
Hospitalization	(a) 5/1997 (0.250%) 24/10624§ (b) 19/8627 (0.220%)	0.23%	82.3
Death	0	0%	100

* (a) patients with 1-dose of injection (percentage against the number of subjects with 1 dose vaccination: n = 1997); (b) patients with 2-dose of injection (percentage against the number of subjects with 2 doses vaccination: n = 8627). Comparison of data from subgroup (a) and (b) reveals no significant difference (P > 0.05).

† As compared to the unvaccinated group.

Influenza attack number of denominator population for each cell is shown.

‡ Age 60-69: 21/2103, age 70-79: 69/5211, and age 80-: 51/3310.

§ Age 60-69: 3/2103, age 70-79: 12/5211, and age 80-: 9/3310.

Infect Control Hosp Epidemiol. 2000; 21: 728-730.

Influenza vaccination levels and influenza-like illness in long-term care facilities for elderly people in Niigata, Japan, during an influenza A (H3N2) epidemic.

Oshitani H, Saito R, Seki N, Tanabe N, Yamazaki O, Hayashi S, Suzuki H.

インフルエンザ A (H3N2) 流行期間中における、日本の新潟県の長期療養型老人施設を対象としたインフルエンザワクチンレベルとインフルエンザ様疾患

【要約】

インフルエンザ A (H3N2) 流行期間中における、日本の新潟県の長期療養型老人施設を対象として、インフルエンザワクチンとインフルエンザ様疾患の調査を行った結果、20%を超える施設で流行が起こり、入所者の 10%を越える高齢者がインフルエンザに罹っていたことが判明した。施設の流行およびインフルエンザ罹患者は、ワクチン接種により有意に減少し、施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチン接種は強く推奨されるべきものと思われる。

【はじめに】

インフルエンザは合併症や致命率の高さから、高齢者はハイリスクグループといえる。高齢者施設における過去の研究でも、インフルエンザ様疾患罹患、肺炎、入院、および死亡の減少に対して効果的であるとされている。しかし、日本においては、施設入所高齢者に対するワクチン接種は普及しておらず、ワクチン接種の決定も各施設に任されている。1998/99 シーズンはインフルエンザ A (H3N2)が日本全体で流行し、ワクチン接種と施設の流行を検討するのに、絶好の機会となった。

【方法】 **対象**：老年人口割合 20.1% (1997 年) と高い新潟県内の特別養護老人ホームおよび養護老人ホーム入所者を対象とした。

ワクチン：A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2), B/Mie/1/93 を含む。国からの接種に関して推奨はあったが、実際の接種は各施設に任された。

情報収集：新潟県におけるインフルエンザの流行は 1999 年 2 月の第 1 週にみられた。分離ウイルスは A/Sydney/5/97 と抗原的に一致していた。1 月から 3 月まで 2 週毎に、ワクチン接種状況とインフルエンザ様疾患発病に関して、各施設から報告してもらうという調査を行った。報告項目は、入所者数、入所者あるいは職員のワクチン接種率、週毎のインフルエンザ様疾患発病者数である。なお、インフルエンザ様疾患の定義に関して統一的なものは使用せず、主に臨床症状に基づいて、各施設の嘱託医が診断を下した。

データ解析：インフルエンザの流行は、毎週、施設入所者の 10%を越えてインフルエンザ様疾患の発病がみられた場合とした。流行をアウトカムとした多変量解析は、logistic regression model を用いた。ただし、職員のワクチン接種率は、入所者のワクチン接種率と相関が高かったため、多変量モデルには加えなかった。

【結果】

対象は 149 施設の入所者 12,784 人であった。インフルエンザワクチン接種者は 3,933 人 (30.8%) であった。75 施設 (50.3%)では、ワクチン接種者はひとりもいなかった。また、全職員 7,459 人中 1,532 人 (20.5%)がワクチン接種者であり、10 人以上の職員がワクチン接種者であった施設が

47施設 (31.5%)あった。入所者と職員のワクチン接種との間には高い相関がみられた。

全入所者の10%以上にインフルエンザ様疾患がみられた施設を流行ありと定義すると、34施設 (22.8%)に流行がみられた。流行の有無との間に有意な関連のみられた特性は、入所者のワクチン接種率80%以上と10人以上の職員のワクチン接種のみであった。

施設のワクチン接種率別のインフルエンザ様疾患発病率をTable 2に示す。発病リスクは、入所者のワクチン接種率が高くなるにつれて減少し、職員10人以上がワクチン接種した施設では、発病率も有意に低かった (入所者のワクチン接種率で調整したオッズ比は0.41: 0.36-0.56であった)。入所者のワクチン接種率80%以上、かつ職員の接種率10%以上の施設では入所者1,482人のうちインフルエンザ様疾患発病した者はわずか7名にすぎなかった。(入所者の接種率0%、職員の接種率が10%未満の施設と比較するとオッズ比は0.02: 0.01-0.04であった)。

【考察】

半ば強制的な調査であり、ほとんどすべての施設か報告があったが以下のlimitationがある。

- ・ インフルエンザ様疾患の診断が同一の診断基準で行われていない。
- ・ インフルエンザ様疾患の確定が実験室レベルでなされていない。
- ・ インフルエンザ様疾患の臨床診断がワクチン接種の有無により影響されている可能性がある。
- ・ ワクチン接種率の高い施設では手洗い、流行期間中の訪問制限、患者の隔離等の他の予防手段が講じられている可能性が高い。

インフルエンザの予防は、ワクチンにより誘導される集団免疫および個人免疫の両者を考慮しなければならない。以前の多くの研究は同一施設内でワクチン接種者と非接種者を比較するという個人予防を評価するものであった。すなわち、流行のみられた施設のみを対象とし、集団免疫による施設の流行予防という側面は評価されえなかった。

また、施設職員に対するワクチン接種は推奨されてはいるが、その効果をみた研究は少ない。本研究では、職員のワクチン接種が流行を予防するか否かを直接みたものではないが、報告されたILI患者数の解析により、発病患者数を有意に減らす可能性が示唆された。すなわち、職員自身がウイルスを施設に持ち込む、あるいは、ウイルスの媒介者となりえるのではなかろうか。

以上の結果より、高齢者施設入所者に対するインフルエンザ予防のため、インフルエンザワクチン接種は強く推奨されるべきである。

研究場所：日本、新潟県内の長期療養型老人福祉施設、主流株：A/Sydney/5/97 (H3N2)、
対象：上記施設を単位としている。研究デザイン：ecological study、ワクチン有効性：入所者および職員のワクチン接種率が高い施設ほど、流行が起こりにくい。
要約者のコメント：適度の流行があり、ワクチン接種が十分に普及していないという条件で、ワクチン有効性を検討するには好都合な研究条件であったといえる。ただ、施設を単位としているので、施設の特性をもっと考慮すべきではと思われる。

TABLE 1
ASSOCIATION BETWEEN VACCINATION RATES AND OTHER CHARACTERISTICS AND OCCURRENCE OF OUTBREAKS IN LONG-TERM-CARE FACILITIES IN NIIGATA PREFECTURE, JAPAN

Characteristics of Facilities	Total Facilities	Facilities With Outbreak	%	Crude OR (CI ₉₅)	Adjusted OR* (CI ₉₅)
Vaccination rate in residents					
0%	75	22	29.3	1.00	1.00
>0%<40%	17	3	17.6	0.52 (0.09-2.13)	0.57 (0.14-2.23)
≥40%<60%	18	6	33.3	1.20 (0.33-4.01)	1.25 (0.40-3.87)
≥60%<80%	11	2	18.2	0.54 (0.05-2.92)	0.55 (0.11-2.80)
≥80%	28	1	3.6	0.09 (0.00-0.62)	0.09 (0.01-0.75)
Staff vaccination					
<10 staff	102	29	28.4	1.00	
≥10 staff	47	5	10.6	0.30 (0.09-0.69)	
Type					
GHSF	63	17	27.0	1.00	1.00
SNHE	86	17	19.8	0.67 (0.29-1.54)	0.95 (0.41-2.18)
Area					
Rural	74	18	24.3	1.00	1.00
Urban	75	16	21.3	0.84 (0.37-1.94)	0.94 (0.41-2.12)
Size (no. of residents)					
<100	97	24	24.7	1.00	1.00
≥100	52	10	19.2	0.72 (0.29-1.78)	0.78 (0.32-1.95)

Abbreviations: CI₉₅, 95% confidence interval; GHSF, geriatric health services facility; OR, odds ratio; SNHE, special nursing home for the elderly.
*Adjusted OR logistic regression model, excluding staff vaccination status.

TABLE 2
NUMBER OF REPORTED CASES OF INFLUENZA-LIKE ILLNESS WITH DIFFERENT VACCINATION LEVELS BY STAFF VACCINATION LEVEL IN LONG-TERM-CARE FACILITIES IN NIIGATA PREFECTURE, JAPAN

Vaccination Rate in Residents	Vaccinated Staff: <10			Vaccinated Staff: ≥10		
	No. of Residents	Cases of influenza-like illness (Attack Rate, %)	OR (CI ₉₅)	No. of Residents	Cases of influenza-like illness (Attack Rate, %)	OR (CI ₉₅) for Vaccinated Staff <10
0%	6,031	951 (15.9)	1.00	120	5 (4.2)	0.23 (0.08-0.59)
>0%<40%	1,358	202 (14.9)	0.92 (0.78-1.09)	280	0 (0.0)	0.00 (0.00-0.10)
≥40%<60%	481	47 (9.8)	0.57 (0.42-0.79)	1,291	158 (12.2)	1.29 (0.90-1.84)
≥60%<80%	316	30 (8.7)	0.50 (0.34-0.74)	540	12 (2.2)	0.23 (0.11-0.48)
≥80%	483	22 (4.6)	0.25 (0.16-0.40)	1,342	7 (0.4)	0.08 (0.03-0.02)
Total	8,669	1,260 (14.5)		4,085	182 (4.5)	0.28 (0.23-0.32)

Abbreviation: CI₉₅, 95% confidence interval; OR, odds ratio.