

最終モデルはステップワイズ法による。表 1~5 の [ワクチン有効性 = 1 - 補正したオッズ比] とする。

### 【結果】

研究初シーズンは 3 ヘルスプランから 124,582 名 (HP 40,889 名 KPNW 44,539 名 OHP 39,154 名) の調査対象者。次シーズンは 161,608 名 (HP 42,251 名 KPNW 44,825 名 OHP 74,532 名)。接種率は両シーズンとも 57.4%。初シーズンはピークシーズンで 495 名の肺炎・インフルエンザによる入院、919 名の死亡、全シーズンで 710 名の肺炎・インフルエンザによる入院、1,332 名の死亡 (表 2)。2 回のインフルエンザシーズンにおける対象全体 (ナーシングホーム入所者を含む) のベースライン時の特性 (表 1)。同居入所者を除外した 122,974 名 (1996/97)、158,454 名 (1997/98) をコホートとした。初シーズンはピークシーズンで、495 名が肺炎・インフルエンザで入院し 919 名の死亡。全シーズンでは 710 名の入院、1,332 名の死亡。次シーズンはピークで、930 名が肺炎・インフルエンザで入院、1,781 名の死亡。全シーズンでは 710 名の入院、1,332 名の死亡 (表 2)。両シーズンとも入院・死亡リスクの双方において、65-74 歳の健康群が最低であり、75 歳以上でハイリスクの病状を有する群が最高 (表 3)。個々のサイトにおけるワクチン効果の推定は、特に肺炎・インフルエンザによる入院において相違があり、また個々のサイトでのワクチンの効果の推定はほとんど統計的有意性に達せず、特にピークシーズンの肺炎・インフルエンザでの入院の減において著明 (表 4)。しかしながら全サイトを統合した場合、予防接種は両シーズンで、ピーク及び全シーズンにおいて、肺炎・インフルエンザによる入院と全死因死亡の減と有意に関連 (表 5)。1996/97 シーズンにおいては、ワクチンは肺炎・インフルエンザによる入院を 19-20%、全死因による死亡を 60-61% 防止。1997/98 シーズン (ワクチンの適合は前年ほどよくない) においては、肺炎・インフルエンザによる入院を 18-24%、全死因による死亡を 35-39% 防止。

### 【考察】

ワクチン株と流行株の合致度が最良でなくても、ワクチン接種は罹患率、死亡率の減と関連する。全てのデータはデータセットの形で得られた為、誤分類の可能性 (HP 及び KPNW 接種状況の誤分類は 3% 未満) あり、全サイトで他の変数も含めた誤分類は 10% 程度であろう。これらはワクチンの有効性の推定値を下げる可能性あり。

重要な変数 (例: 喫煙状況、自立度) が全ては入っていない。肺炎球菌ワクチンの接種状況は無い。本研究におけるインフルエンザワクチンの効果の幾ばくかは同ワクチンによるものであろう。

研究デザイン: 2 シーズン継続の複数サイトでのコホート研究。 場所・対象・シーズン: 米国。3 大規模 HMO の 65 歳以上の会員。1996/97~1997/98。 流行株・(ワクチン株)・合致度: 1996/97; A/H3N2, B. (A/Wuhan 359/59+ B/Beijing/184/93)。1997/98; 擬似 H3N2/Sydney. (A/H3N2 Wuhan 359/59)。合致度は初シーズン極めて良好、次シーズン良好。 主要結果: 両シーズンともピーク・全シーズンで、予防接種は全死因死亡及び肺炎・インフルエンザ入院を減じた (入院は初シーズン 19-20%、次シーズン 18-24% の減。死亡は夫々 60-61%、35-39% の減)。全高齢者は毎年予防接種を受けるべき。本研究の方法は予防接種の効果や同様な問題を研究する際に十分に費用効果的な方法。

**Table 1.** Pooled baseline characteristics of subjects for 2 influenza seasons (including institutionalized subjects).

Characteristic	1996-1997			1997-1998		
	Vaccinated	Not vaccinated	P	Vaccinated	Not vaccinated	P
Healthy	52.90	58.80	<.001	37.00	47.90	<.001
Age <75 years	32.1	37.8		22.7	30.6	
Age ≥75 years	20.8	21.0		14.3	17.3	
High risk	47.10	41.10		63.00	52.10	
Age <75 years	24.9	21.3		33.1	27.7	
Age ≥75 years	22.2	19.8		29.9	24.4	
Total	100.0	100.0		100.0	100.0	
Hospitalized	15.0	14.1	<.001	15.3	14.9	.01
For pneumonia or influenza	1.0	1.1	.013	0.9	0.9	.4
No. of outpatient visits, mean ± SD	10.0 ± 12.1	9.2 ± 14.0	<.001	13.5 ± 4.8	11.2 ± 17.3	<.001
HCFA institutionalized <sup>a</sup>	0.70	2.10	<.001	0.9	3.4	<.001

NOTE. Data are percentages, except where noted. HCFA, Health Care Finance Administration.

<sup>a</sup> Subjects in nursing care facilities with incomplete capture of vaccination status.

**Table 2.** Influenza season and outcome rates among study subjects not in nursing care facilities, by health plan.

Outcome, season	Oxford	HealthPartners	Kaiser Permanente Northwest	Pooled
No. of study subjects, 1996-1997	39,107	40,758	43,109	122,974
Hospitalized for pneumonia or influenza				
Peak influenza seasons	170 (0.4)	143 (0.4)	182 (0.4)	495 (0.4)
Total influenza seasons	231 (0.6)	272 (0.7)	207 (0.5)	710 (0.6)
Death				
Peak influenza seasons	255 (0.7)	240 (0.6)	424 (1.0)	919 (0.7)
Total influenza seasons	331 (0.8)	449 (1.1)	552 (1.3)	1332 (1.1)
No. of study subjects, 1997-1998	74,487	40,511	43,456	158,454
Hospitalized for pneumonia or influenza				
Peak influenza seasons	283 (0.4)	124 (0.3)	95 (0.2)	502 (0.3)
Total influenza seasons	532 (0.7)	210 (0.5)	188 (0.4)	930 (0.6)
Death				
Peak influenza seasons	481 (0.6)	171 (0.4)	200 (0.5)	852 (0.5)
Total influenza seasons	1025 (1.4)	321 (0.8)	435 (1.0)	1781 (1.1)

NOTE. Data are no. (%) of study subjects.

**Table 3.** Relationship between risk group category and risk for outcomes.

Study year, risk group, age	Pneumonia or influenza hospitalization		Death	
	Adjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
<b>1996-1997</b>				
Healthy				
<75 years	1 (Reference)	—	1 (Reference)	—
≥75 years	3.21 (2.18-4.71)	<.001	2.95 (2.21-3.93)	<.001
High risk				
<75 years	3.46 (2.14-4.97)	<.001	4.05 (3.10-5.29)	<.001
≥75 years	4.97 (3.49-7.07)	<.001	8.67 (6.72-11.17)	<.001
<b>1997-1998</b>				
Healthy				
<75 years	1 (Reference)	—	1 (Reference)	—
≥75 years	3.52 (2.34-5.29)	<.001	4.41 (3.02-6.44)	<.001
High risk				
<75 years	3.04 (2.09-4.41)	<.001	4.72 (3.34-6.65)	<.001
≥75 years	7.23 (5.07-10.32)	<.001	8.89 (6.34-12.47)	<.001

NOTE. CI, confidence interval; OR, odds ratio (adjusted by logistic regression model).

**Table 4.** Vaccine effectiveness, by site and study years, for noninstitutionalized subjects.

Outcome, season, site	1996-1997			1997-1998		
	Fraction prevented		P	Fraction prevented		P
	Observed	Adjusted (95% CI)		Observed	Adjusted (95% CI)	
<b>Hospitalized for pneumonia or influenza</b>						
<b>Peak influenza seasons</b>						
Oxford	0	16 (-15 to 39)	.28	3	23 (3-39)	.029
HP	22	11 (-26 to 37)	.52	11	15 (-23 to 40)	.39
KPNW	27	27 (0-47)	.05	-4	9 (-45 to 43)	.7
<b>Total influenza seasons</b>						
Oxford	8	25 (1-44)	.045	9	27 (13-39)	<.001
HP	18	6 (-21 to 27)	.063	19	23 (-1 to 42)	.06
KPNW	28	28 (3-47)	.03	8	32 (-9 to 43)	.14
<b>Death</b>						
<b>Peak influenza seasons</b>						
Oxford	62	70 (59-78)	<.001	36	40 (27-50)	<.001
HP	67	68 (58-75)	<.001	19	28 (3-47)	.03
KPNW	46	53 (42-61)	<.001	16	27 (0-46)	.048
<b>Total influenza seasons</b>						
Oxford	66	74 (65-80)	<.001	31	44 (36-50)	<.001
HP	63	64 (55-70)	<.001	16	24 (4-39)	.019
KPNW	42	49 (40-58)	<.001	27	37 (23-49)	<.001

NOTE. Data are percentages, except where noted. CI, confidence interval; HP, HealthPartners; KPNW, Kaiser Permanente Northwest.

**Table 5.** Vaccine effectiveness, by pooled data and study years, for noninstitutionalized subjects.

Outcome, season	1996-1997 (n = 124,582)	1997-1998 (n = 158,454)
<b>Any hospitalization for pneumonia or influenza</b>		
<b>Peak influenza seasons</b>		
Prevented fraction, % (95% CI) <sup>a</sup>	19 (2-33)	18 (2-32)
P	.03	.03
<b>Total influenza seasons</b>		
Prevented fraction, % (95% CI)	20 (5-31)	24 (14-34)
P	.009	<.001
<b>Death (all causes)</b>		
<b>Peak influenza seasons</b>		
Prevented fraction, % (95% CI)	61 (56-66)	35 (25-43)
P	<.001	<.001
<b>Total influenza seasons</b>		
Prevented fraction, % (95% CI)	60 (55-65)	39 (33-44)
P	<.001	<.001

NOTE. CI, confidence interval.

<sup>a</sup> Vaccine effectiveness: prevented fraction = 1 - adjusted odds ratio. Data were adjusted for variables in the model, as described in Methods.

J Med Virol. 2001; 63: 293-298.

Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects.

Roos-Van Eijndhoven DG, Cools HJ, Westendorp RG, Ten Cate-Hoek AJ, Knook DL, Remarque EJ.

虚弱な高齢者におけるインフルエンザワクチンの2倍量と追加免疫に対する血清反応に関する無作為化比較試験

#### 【要約】

感染症の罹患やそれによって死亡するような虚弱な高齢者では、インフルエンザワクチンに対する反応が不十分である。そこで、2倍量や追加免疫による抗体応答に対する効果をみるために無作為化臨床試験を行った。Netherlandsの14の高齢者施設に入所の815人(中央値: 年齢83歳、障害スコア8、疾病分類2、投薬数4)に対し、1997/98シーズンにワクチンを投与した。初回投与(15あるいは30 $\mu$ g)から84日目に追加免疫(プラセボあるいは15 $\mu$ g)を投与した。ワクチン接種前と接種後25日目に血液を採取した。4群は以下のとおり: 初回15 $\mu$ gと追加プラセボ、初回15 $\mu$ gと追加15 $\mu$ g、初回30 $\mu$ gと追加プラセボ、初回30 $\mu$ gと追加15 $\mu$ g。抗体価の幾何平均値は、2倍量のワクチンを接種した群では基準量の15 $\mu$ g接種した群に比べて15%(95%信頼区間:6-24%、 $P=0.001$ )、84日目に追加免疫を行った群ではプラセボ群に比べて14%(95%信頼区間:9-19%、 $P=0.001$ )高かった。より効果的なワクチン接種計画は明らかにならなかったが、虚弱な高齢者でも2倍量や追加免疫によって高い免疫応答をえられることが示された。

#### 【はじめに】

虚弱な高齢者はインフルエンザワクチンに対する免疫応答が不十分なうえに、抗体価が低下してくことから感染に対する感受性が高い。高い抗体価をえられるようなワクチン接種計画が必要である。そこで2倍量や追加免疫による抗体応答に対する効果をみるために無作為化臨床試験を行った。

#### 【方法】

1997/98インフルエンザシーズンに、NetherlandsのHague地区にある14の高齢者施設に入所の2,444人に対し、郵送にて研究への参加依頼を行い、815人からインフォームドコンセントを得た。対象者はそれぞれの高齢者施設で乱数表を用いて、4群(初回15 $\mu$ gと追加プラセボ、初回15 $\mu$ gと追加15 $\mu$ g、初回30 $\mu$ gと追加プラセボ、初回30 $\mu$ gと追加15 $\mu$ g)にブロック無作為割付を行った(図1)。1997/98シーズンの3価のスプリットワクチンはA/Nanchang/933/95(H3N2)、A/Johannesburg/82/96(H1N1)、B/Harbin/7/94。初回投与は1997年10月(Day0)、追加投与は1998年1月(Day84)にそれぞれ同側の腕に筋肉内注射し、採血はDay0、Day25、Day84、Day109に行った。対象者の特性に関する情報は、患者ファイルから得た。血清を用いてそれぞれのワクチン株に対する抗体価を測定した。統計解析はSPSSを用い、連続変数の比較はKruskal-Wallis検定、割合の比較は $\chi^2$ 検定、ワクチン接種後の抗体価の評価は、接種前の抗体価で調整した回帰分析を行った。

## 【結果】

対象者の特性(表 1):年齢、性、入所期間、有病、治療、前年度のワクチン接種は4群間で差なし。

ワクチンの量による効果(表 2):15 $\mu$ g投与群と30 $\mu$ g投与群でワクチン接種前の抗体価に差なし。両群ともワクチン接種でH3N2株に対する抗体価の有意な上昇。接種後の抗体価はいずれの株についても30 $\mu$ g投与群の方が15 $\mu$ g投与群よりも高く、30 $\mu$ g投与群の抗体価は15 $\mu$ g投与群に比べ、H3N2株についてはDay25とDay84でそれぞれ15%(95%信頼区間(CI):6-24%)と13%(95%CI:5-22%)、H1N1株については21%(95%CI:7-38%)と19%(95%CI:7-33%)、B株については26%(95%CI:9-45%)と13%(95%CI:-1-29%)高かった。

追加投与の効果(表 3):追加投与による効果は、初回投与量によらなかった(データ非表示)ので、追加投与の効果は初回投与量によらずに検討した。追加投与前の抗体価は、ワクチン群とプラセボ群で差なし。追加投与後の抗体価は、ワクチン群がプラセボ群に比べてH3N2株に対しては14%(95%CI:9-19%)、H1N1株に対しては13%(95%CI:7-19%)、B株に対しては17%(95%CI:9-27%)高かった。

ワクチン接種後の抗体価の低値に影響を与える要因:24ヶ月以上の入所者の抗体価は24ヶ月未満の入所者の抗体価より14%(95%CI:6-20%)低い。前年度の接種者の抗体価は非接種者の抗体価に比べて28%(95%CI:16-39%)低い。障害スコア、年齢、投薬数は抗体価の上昇に影響なし。

## 【考察】

今回の主な結果は以下の3点:(i)2倍量のワクチンは、通常量に比べて抗体価の上昇を15~26%高める。(ii)初回投与から3ヵ月後の追加投与は抗体価の上昇を13~17%高める。(iii)免疫応答の悪い群に特徴的な臨床的要因はない。

Day109の時点で、初回に2倍量のワクチン接種者と、初回は通常量で追加投与を受けた群とで抗体価に差がなかった。初回2倍量投与は、初期の抗体価の上昇と臨床的な実施しやすさの面から好ましい方法と考えられる。

今回の研究は、参加者数も多く、統計学的検出力も十分であった。

これまでの報告と矛盾する理由として、追加投与による効果に関しては、追加投与の時期が、ワクチンの量に関しては、健康状態、インフルエンザのウイルス株、血清学的技術などが考えられる。

H3N2型を特に検討した理由:(i)H3N2型が高齢者の罹患や死亡に最も関連していること(ii)H3N2型はH1N1型やB型に比べて過去に暴露された対象者が少ないこと(iii)高齢者施設の入所者ではウイルス株によらず抗体応答が低いこと

調査年度はインフルエンザの活動性が弱かったので、臨床症状などをエンドポイントにした解析はできなかったため、抗体応答の改善と臨床との関連は明らかでない。

場所:Netherland の Hague 地区 シーズン:1997/98 インフルエンザシーズン 流行株:不明

ワクチン株:A/Nanchang/933/95(H3N2)、A/Johannesburg/82/96(H1N1)、B/Harbin/7/94

対象:14の高齢者施設に入所の高齢者2,444人中815人

研究デザイン:無作為化比較対照試験

主要結果:(i)2倍量のワクチンは、通常量に比べて抗体価の上昇を15~26%高める。(ii)初回投与から3ヵ月後の追加投与は抗体価の上昇を13~17%高める。(iii)免疫応答の悪い群に特徴的な臨床的要因はない。

TABLE I. Characteristics of the Population in the Four Treatment Arms\*

Characteristics	Treatment			
	15 µg—Placebo N = 170	15 µg—15 µg N = 177	30 µg—Placebo N = 176	30 µg—15 µg N = 185
Age (median years) <sup>b</sup>	83 (78–88)	83 (78–87)	83 (77–88)	84 (78–88)
Females (%)	71.8	78.0	76.2	76.1
Length of stay (median months) <sup>b</sup>	24 (8–48)	22 (10–45)	23 (10–42)	20 (9–45)
Disease categories (median number) <sup>b</sup>	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–3)
Malignancy (%)	11.2	5.6	10.2	5.9
Stroke (%)	30.0	28.8	25.0	27.6
Dementia (%)	70.0	69.5	67.0	68.1
Other neurologic (%)	18.8	20.9	19.9	14.1
Cardiovascular and pulmonary (%)	48.8	44.6	50.0	51.4
Postoperative rehabilitation (%)	12.4	15.8	19.3	17.3
Diabetes mellitus (%)	20.6	16.4	14.8	15.7
Disability score (median) <sup>b</sup>	8 (6–10)	8 (4–9)	8 (5–9)	7 (4–9)
Total medications (median number) <sup>b</sup>	5 (3–6)	4 (3–6)	4 (2–6)	4 (3–6)
Relevant Medication groups				
Amantadine (%)	0.6	0.6	1.1	0.5
Cytostatics (%)	0.0	0.0	0.6	0.5
Oral corticosteroids (%)	3.5	1.1	3.4	1.6
NSAID (%) <sup>a</sup>	11.8	6.8	6.8	10.3
Previous influenza vaccination (%)	39.4	41.8	37.8	37.5

\*All comparisons  $P > 0.05$ . Disability score, activities of daily living (ADL) according to Katz et al. [1970].

<sup>a</sup>Non-steroid anti-inflammatory drugs.

<sup>b</sup>Values in parentheses are interquartile range.

TABLE II. The Effect of a 15 or 30 µg Vaccine Dose on Antibody Titres to the H3N2 Strain

	Antibody titre <sup>a</sup>		
	Vaccine dose 15 µg	Vaccine dose 30 µg	P-value <sup>b</sup>
Day 0	2,638 (2,403–2,896)	2,647 (2,445–2,865)	0.96
Day 25	4,703 (4,327–5,112)	5,399 (5,025–5,801)	0.001
Day 84	3,874 (3,558–4,219)	4,363 (4,041–4,709)	0.001

<sup>a</sup>Antibody titres are presented as Geometric Mean Titres (CI 95%).

<sup>b</sup>Regression analysis.

TABLE III. The Effect of a Placebo or 15 µg Booster Vaccine on Antibody Titres to the H3N2 Strain

	Antibody titre <sup>a</sup>		
	Placebo	Booster 15 µg	P-Value <sup>b</sup>
Day 84	4151 (3826–4503)	4080 (3751–4438)	0.77
Day 109	4069 (3761–4402)	4576 (4221–4962)	<0.001

<sup>a</sup>Antibody titres are presented as Geometric Mean Titres (CI 95%).

<sup>b</sup>Regression analysis.

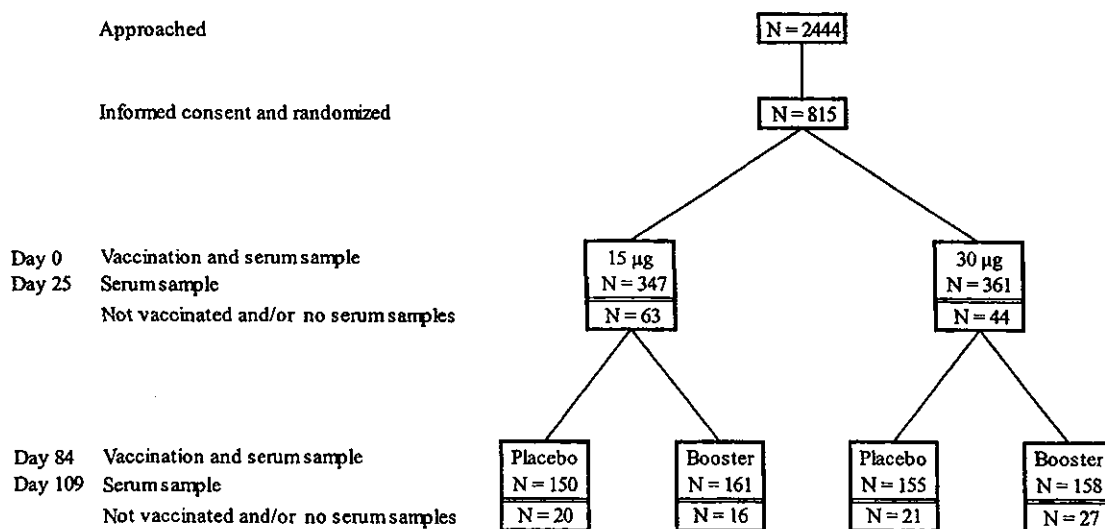


Fig. 1. Flow chart of nursing home patients enrolled in the study.

Med Care. 2001; 39: 1273-1280.

Influenza vaccination, hospitalizations, and costs among members of a Medicare managed care plan.

Davis JW, Lee E, Taira DA, Chung RS.

メディケア・マネジドケアプランの会員におけるインフルエンザ予防接種と入院及びそのコスト

#### 【要約】

**目的：**インフルエンザ予防接種の効果と潜在的コスト削減を評価する。**対象：**1994/95, 95/96 及び 96/97 の 3 インフルエンザシーズンに於ける、メディケア・マネジドケアプランの 65 歳以上の会員。**研究デザイン：**予防接種とその後の入院に関する管理的データを調査。結果変数は肺炎・インフルエンザ、呼吸器症状及び鬱血性心不全による入院。**結果：**年齢、性、肺炎球菌ワクチン接種、医療機関利用度及び基礎疾患を補正した解析に於いて、接種群は非接種群に比して呼吸器症状及び鬱血性心不全による入院が少なかった（オッズ比=0.8、95%信頼区間：0.7-0.9）。人種が判明しているサブグループにおいて、更に人種を追加補正した解析でも類似の結果を得た。過去 12 ヶ月に主要な疾患が無い人はある人に比して、低いワクチン接種によるオッズ比であった（主要疾患無：オッズ比=0.5、95%信頼区間：0.4-0.7、有：オッズ比=0.9、95%信頼区間：0.8-1.1）。65 歳～79 歳の方は、80 歳以上の人に比べて低いオッズ比であった（65 歳～79 歳：オッズ比=0.7、95%信頼区間：0.6-0.9、80 歳以上オッズ比=0.9、95%信頼区間：0.8-1.1）。**結論：**接種群の 65 歳～79 歳の方は、非接種群に比べて入院が少なくコストが低かった。その関係は 80 歳以上の場合弱かった。結果は予防接種の勧告と一致して、65 歳～79 歳の方は予防接種の最重要ターゲットとすべきである。

#### 【方法】

**対象：**メディケア・マネジドケアプラン（ハワイ）の 65 歳以上の会員を対象とした。12 ヶ月継続して会員であった場合に当該インフルエンザシーズンの解析対象。解析によっては 65 歳～79 歳と 80 歳以上の群に分けた。80 歳以上の群の平均年齢は 85 歳、若い群は 73 歳であった。対象の一部の人の人種は会員の満足度調査より得た。**基礎疾患、予防接種、結果変数の定義：**保険請求記録よりワクチン接種、入院、疾患、コストの情報を得た。結果を交絡させる主要疾患として、心疾患 (ICD-9-CM: 393-398, 410-414, 425, 428, 429)、肺疾患(491-496, 500-518)、糖尿病(250)、慢性腎疾患(581, 582, 585, 39.95)、リュウマチ疾患(446, 710, 714)、痴呆又は脳梗塞(290-294, 331, 340, 341, 348, 438)とした。結果変数は肺炎及びインフルエンザ(480-487)、全呼吸器症状(460-462, 465, 466, 480-487, 500-518)、鬱血性心不全(428)である。**コスト：**コストは保険者の保険請求額に基づき算定。解析の為 1994 年の US\$ に換算。**統計的解析：**接種群と非接種群の特性の相違は一般線形モデル及び一般化推定方程式により評価した。入院はロジスティックモデルで解析し、初回の入院のみ対象とした。解析によっては接種群と非接種群のリスクの比較もロジスティックモデルで解析した。入院コストは平均値の上昇に伴い分散の歪みがあった為、ガンマ分布を使用した一般線形モデルを使用した。

#### 【結果】

ワクチン接種群は非接種群に比してより高齢で男性が多く、肺炎球菌ワクチンをよく受けていた（表 1）。前 12 ヶ月以内では接種群は有病指標が高く、よく受診し、結果を交絡させる主要疾患が多かった。痴呆と脳卒中を除く調査したすべての疾患は非接種群より接種群に多く起こった。年齢・性・前 12 ヶ月の入院で補正しても、入院数は接種群と非接種群において有意な差は無かった ( $P > 0.05$ )。全 12 ヶ月において結果変数（呼吸器症状と鬱血性心不全による入院）の発生率

は同様であった。主要疾患を有する群はそうでない群に比して4～7倍、80歳以上の人は65歳～79歳の人に比べて2倍高く入院していた。主要疾患を有する対象とそうでない対象との間、及び65歳～79歳の人と80歳以上の人との間では、例外なしに1,000人一期間当たりの入院数は統計的に有意であった ( $P < 0.05$ ) (表2)。年齢・性・健康状態で補正した解析において、インフルエンザ・シーズン期間中、接種群は20%低い呼吸器症状と鬱血性心不全による入院であった。尚、主要疾患を有しない対象の解析においては年齢・性・肺炎球菌ワクチン接種・有病指標・前12ヶ月の入院数と受診回数で補正した。全対象、主要疾患を有する対象、及び年齢層別の解析においては前12ヶ月の心疾患、肺疾患、腎疾患、糖尿病、痴呆・脳卒中、リュウマチ性疾患及び肺炎を追加補正した (表3)。インフルエンザ・シーズン後は呼吸器症状と鬱血性心不全による入院のオッズ比は1.0に近づき、80歳以上の人々の全呼吸器症状による入院を除き統計的に有意ではなかった。尚、補正は表3に同じ (表4)。3シーズンにおいて65歳～79歳の人々の接種群のオッズ比は一致して低い値を示したが各シーズンのほとんどの結果において統計的に有意ではなかった (表5)。3シーズンを通した呼吸器症状と鬱血性心不全を合算した入院においては、接種群は非接種群に比して20%低い入院状況であった。主要疾患を有する群はそうでない群に比してより多く減少した。65歳～79歳の人々はより高齢の人に比してより多く減少した。入院中の費用は接種群と非接種群間で有意差はなかったが、入院のリスク差があった。予防接種による潜在的な費用節約額は入院と統計的に有意な関連がある群 (表6) において計算した。接種群のコストはワクチン費用 (平均費用 US \$ 2.85) を含まず、1インフルエンザ・シーズン (11月～5月) 当たり US \$ 85 (95%信頼区間: US \$ 45-113) 低いと推計された。65歳～79歳の人々の費用節約額は US \$ 75 (95%信頼区間: US \$ 42-96) と推計された。主要疾患を有しない人の費用節約額は US \$ 79 (95%信頼区間: US \$ 52-94) と推計された。

#### 【考察】

鬱血性心疾患の患者は、インフルエンザにより突然の入院を起こす脆弱な集団を特に代表すると考えられたので、同病名による入院を結果指標に含めた。要因を補正しない解析においては接種群と非接種群において差は明らかでなかった。入院のリスクの高い対象はより多く予防接種を受けている。予防接種による潜在的恩恵がマスクされていた。この例における強い交絡がより詳しい解析を必要とする。米国の他の主要研究では予防接種により50%～60%低い死亡であるが本研究では30%低い。入院中の死亡のみ対象にした事と、対象人口に占める80歳以上人口割合が多い為であろう。また他の主要研究では1予防接種当たり US \$ 73 の入院コスト減であるが、本研究では US \$ 85 (65歳～79歳の場合 US \$ 75) のほぼ一致した費用節約額である。

**研究デザイン:** 観察的研究。予防接種とその後の入院に関する管理的データを調査。結果変数は肺炎・インフルエンザ、呼吸器症状及び鬱血性心不全による入院。

**場所・対象・シーズン:** 米国 (ハワイ: アジア人種が主)。1994/95, 95/96 及び 96/97 の3インフルエンザシーズンに於ける、メディケア・マネジドケアプランの65歳以上の会員。

**主なる結果:** 接種群は非接種群に比して約20%呼吸器症状及び鬱血性心不全による入院が少なかった。接種群の65歳～79歳の人々は、非接種群に比べて入院が少なくコストが低かった。その関係は80歳以上の場合弱かった。**結論:** 予防接種の勧告と一致して、65歳～79歳の人々は予防接種の最重要ターゲットとすべきである。**コメント:** アジア人種を多く含む対象であり、対象医療費がマネジドケアプランであるがネットワークプランの出来高払いベースに基づくデータを対象とした研究である為、日本における予防接種の効果及び費用効果性を検討する上で参考となると考えられる。



TABLE 1. Characteristics of the Study Subjects by Influenza Vaccination Status

Characteristic	Vaccinated (44,271 Person-Periods)	Unvaccinated (33,680 Person-Periods)
Mean $\pm$ SD		
Age (y)	77.4 $\pm$ 6.9	76.8 $\pm$ 7.3
Hospitalizations in previous 12 months	0.18 $\pm$ 0.55	0.18 $\pm$ 0.58
Physician visits in previous 12 months	7.8 $\pm$ 5.9	5.1 $\pm$ 5.4
Morbidity index	3.5 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 1.5
Sex (% female)	62.0	59.9
Pneumococcal vaccination (%)	10.7	3.1
Diagnoses in previous 12 months (%)		
Heart disease	22.5	15.7
Lung disease	11.9	8.7
Diabetes	17.8	11.4
Renal disease	1.5	1.2
Dementia or stroke	4.0	4.8
Rheumatologic disease	1.8	1.4
Pneumonia	3.8	3.1

Except for hospitalizations, the differences between the vaccinated and unvaccinated subjects were all statistically significant ( $P < 0.05$ ).

TABLE 2. Hospitalizations Per 1000 Person-Periods for Vaccinated,\* Unvaccinated,<sup>†</sup> and Combined Subjects<sup>‡</sup> by Major Disease and Age Range

Subject Characteristics	No. of Person-Periods	Influenza and Pneumonia			All Respiratory Conditions			Congestive Heart Failure		
		UNV	VAC	TOT	UNV	VAC	TOT	UNV	VAC	TOT
All subjects	77,951	8	7	7	15	14	15	9	8	9
Major disease										
No	35,430	2	2	2	5	6	5	2	2	2
Yes	42,521	13	13	13	22	23	23	14	15	15
Age range										
65-79	52,866	6	5	5	11	10	11	6	6	6
80 and older	25,085	14	12	13	24	23	24	16	15	15

The differences between subjects with and without major disease and between subjects ages 65-79 and 80 and over were invariably statistically significant ( $P < 0.05$ ).

\*Vaccinated = VAC.

<sup>†</sup>Unvaccinated = UNV.

<sup>‡</sup>Combined subjects = TOT.

TABLE 3. Odds Ratios (95% CI) for Hospitalizations During the Influenza Season Comparing Vaccinated to Unvaccinated Subjects by Major Disease and Age Range<sup>†</sup>

Subjects	Influenza and Pneumonia	All Respiratory Conditions	Congestive Heart Failure
All subjects	1.0 (0.8, 1.1)	0.8 (0.7, 1.0)*	0.8 (0.7, 0.9)*
Major disease			
No	0.6 (0.4, 1.0)	0.5 (0.4, 0.7)*	0.6 (0.4, 1.0)
Yes	1.0 (0.8, 1.2)	0.9 (0.8, 1.1)	0.8 (0.7, 1.0)*
Age range			
65-79	0.8 (0.6, 1.0)	0.8 (0.6, 0.9)*	0.7 (0.6, 0.9)*
80 and older	1.1 (0.9, 1.4)	0.9 (0.8, 1.1)	0.9 (0.7, 1.1)

\*P < 0.05.

<sup>†</sup>November 15th through March 31st.

Analyses for subjects without major disease were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, morbidity index, and number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months. Analyses for all subjects, subjects with major disease, and subjects stratified by age range were adjusted in addition for heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, and pneumonia in the previous 12 months.

TABLE 5. Odds Ratios (95% CI) for Hospitalizations Among Subjects Ages 65 to 79 by Influenza Season

Season	Influenza and Pneumonia	All Respiratory Conditions	Congestive Heart Failure
1994-95	0.9 (0.6, 1.4)	0.8 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.3)
1995-96	0.9 (0.6, 1.3)	0.8 (0.6, 1.1)	0.7 (0.5, 1.1)
1996-97	0.6 (0.4, 1.0)	0.7 (0.5, 1.0)*	0.7 (0.5, 1.1)

\*P < 0.05.

Analyses were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, and morbidity index, as well as heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, pneumonia, and the number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months.

TABLE 4. Odds Ratios (95% CI) for Hospitalizations After the Influenza Season Comparing Vaccinated to Unvaccinated Subjects by Major Disease and Age Range<sup>†</sup>

Subjects	Influenza and Pneumonia	All Respiratory Conditions	Congestive Heart Failure
All subjects	1.0 (0.8, 1.2)	0.9 (0.8, 1.1)	1.0 (0.8, 1.2)
Major disease			
No	1.0 (0.7, 1.3)	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.8, 1.4)
Yes	1.0 (0.7, 1.3)	0.9 (0.8, 1.1)	0.9 (0.7, 1.2)
Age range			
65-79	1.1 (0.8, 1.3)	1.0 (0.9, 1.2)	1.0 (0.8, 1.2)
80 and older	0.8 (0.5, 1.1)	0.7 (0.6, 1.0)*	1.0 (0.7, 1.4)

\*P < 0.05.

<sup>†</sup>April 1st through August 15th.

Analyses for subjects without major disease were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, morbidity index, and number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months. Analyses for all subjects, subjects with major disease, and subjects stratified by age range were adjusted in addition for heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, and pneumonia in the previous 12 months.

TABLE 6. Odds Ratios and Relative Costs (95% CI) for Hospitalizations for Respiratory Conditions or Congestive Heart Failure Comparing Subjects Vaccinated With the Influenza Vaccine to Unvaccinated Subjects

Subjects	Odds Ratios for Hospitalizations	Relative Costs of Hospitalizations
All subjects	0.8 (0.7, 0.9)*	1.0 (0.9, 1.1)
Major disease		
No	0.6 (0.5, 0.8)*	1.0 (0.8, 1.3)
Yes	0.9 (0.8, 1.0)	1.0 (0.8, 1.3)
Age range		
65-79	0.7 (0.6, 0.9)*	0.9 (0.7, 1.1)
80 and older	0.9 (0.8, 1.1)	1.1 (1.1, 1.4)

\*P < 0.05.

Analyses for subjects without major disease were adjusted for age, sex, pneumococcal vaccination, morbidity index, and number of hospitalizations and physician visits in the previous 12 months. Analyses for all subjects, subjects with major disease, and subjects stratified by age range were adjusted in addition for heart disease, lung disease, renal disease, diabetes, dementia or stroke, rheumatologic disease, and pneumonia in the previous 12 months.

Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children.

Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, Cho I, Marcy SM, Iacuzio D, Belshe RB.

健常児に対する経鼻インフルエンザワクチン接種の費用効果分析

【要約】

**目的:** 経鼻インフルエンザワクチンの臨床的有効性は証明されており、注射方式のワクチンに比べ幼児やその家族にとってより身体的に受け入れ易いと考えられる。この研究は経鼻インフルエンザワクチンの費用対効果を明らかにすることを目的とした。

**方法:** 1996年から1998年の2年間に亘って行った経鼻インフルエンザワクチンの有効性を探るための前向き臨床試験のデータと文献からのデータを用いて、費用効果分析を行った。費用は直接費用と間接費用の両方が含まれた。一年目は1,602の15-71ヶ月の健常児が参加した。二年目はその中の1,358人が引き続き参加した。参加者を経鼻インフルエンザワクチン接種群(年1-2回接種)と偽薬群に分け、1 febrile-ILI (熱を伴うインフルエンザ様疾患)回避日あたりの費用を求めた。

**結果:** 2年間で、1人当たりの平均 febrile-ILI 日数では接種群は非接種群より1.2日少なかった。個人ベースの接種シナリオ(一年目に2回、二年目に1回接種)で、接種費用(ワクチン費用と接種実施費用を含み)を20ドルに設定した場合の費用効果比は1 febrile-ILI 回避日当たり30ドルであった。

1回あたりの接種費用を10ドルから40ドルに変化させた結果では、費用効果比は1 febrile-ILI 回避日当たり10ドルから69ドルであった。集団ベースの接種シナリオでは、ワクチン費用が28ドルを下回れば、偽薬群と比べ接種は費用節約(cost-saving)となる。ワクチン費用が5ドル以下であれば個人ベース接種シナリオは費用節約となる。個人ベース接種シナリオにおける生産性の損失の約半分は接種を受けるために起因する。その費用は回避されたILI関連費用を上回る。

**結論:** 健常児に対する経鼻インフルエンザワクチンの使用は費用効果的と考えられ、集団ベース接種方法は最も費用効果的であることが示唆された。

【方法】

- デザイン: 1996-1998の連続2年のインフルエンザシーズン、マルチプル・センター、無作為割付(接種群 n=1,987、偽薬群 n=973)、二重盲検
- セッティング: 米国の7都市の大学医学センター
- 対象者: 2,960の15-71ヶ月の健常児(平均年齢42ヶ月、女性52%)。二年連続参加者97%以上。
- 介入: 接種群に弱毒化した3価経鼻ワクチンを接種(1-2回/年)する。
- 費用とアウトカム: 1 febrile-ILI 回避日あたりの費用を用いて費用効果を表す。費用節約になるための損益平衡点をも求めた。社会的立場と支払い者の立場から個人ベース接種シナリオと集団ベース接種シナリオのそれぞれの費用効果を分析した。費用の割引率は3%を使用した。

【結果】

- 表1は費用効果分析に計上された各種費用の名目と出典文献を示している。費用は直接医療費、直接非医療費及び生産性費用の3種類がある。直接医療費の内訳は接種費用(ワクチン費用と実施費

用を含む)、ワクチン関連有害事象処置費用、ILI 処置費用である。直接非医療費の内訳は、接種或いは有害事象処置を受けるための保護者の交通費である。生産性費用の内訳は、接種、有害事象、或いは ILI 罹患など処置を受けるための保護者の通常活動の一時中断による生産性費用の損失である。

- ・ 表 2 は ILI 関連直接医療費の内訳とそれぞれの利用割合を示している。
- ・ 表 3 は費用効果分析に使われる各種費用（直接医療費、直接非医療費、生産性費用）の単位あたりの費用及びそれぞれの幅を示している。
- ・ 表 4 は社会的立場から見た個人ベース及び集団ベース接種シナリオのそれぞれの 1 febrile-ILI 回避日あたりの費用及び 1 元感度分析の結果を示している。偽薬群に比べ、集団ベース接種シナリオは費用節約的であり且つ効果的であった、つまり相対優位 (dominant) であった。個人ベース接種シナリオの 2 年間の平均費用効果比は 1 febrile-ILI 回避日あたり 29.67 ドルであった。このシナリオの生産性費用の 45%は接種を受けるために発生した生産性損失であった。
- ・ 損益平衡点：
  - 1) 社会的立場；集団ベース接種シナリオでは、ワクチン費用が 28 ドルを下回れば、偽薬群と比べ接種は費用節約であった。ワクチン費用が 5 ドルを下回れば個人ベース接種シナリオは費用節約となる。
  - 2) 支払い者の立場をとった場合、計上された費用は直接医療費のみであるため、個人、集団の二つのシナリオともに接種費用が 10.29 ドルを下回れば費用節約となる。
- ・ 表 5 は 1 回接種と二回接種の割合及び 1 人当たりの接種費用の 2 元を同時変化させた 2 元感度分析の結果を示している。社会的立場からの分析結果では、個人ベース接種シナリオの 10%が 2 回接種を受け、1 回当たりの接種費用を 10 ドルから 40 ドルに変化させる場合、1 febrile-ILI 回避日あたりの費用は 4.68 ドルから 63.84 ドルであった。全員が 1 回接種の場合の 1 febrile-ILI 回避日あたりのコストは費用節約から 40.59 ドルであった。

#### 【考察】

- ・ 保育園や幼稚園はすでにアメリカ人の生活の一部となっているため、園児間或いは家族への二次感染のリスクは高くなっている。リスクを応じた接種プログラムより健常児を標的とした接種プログラムの方が臨床的や経済的に大きな影響を与えられと考えられる。

場所：米国の 7 都市の医学センター シーズン・流行株：記入なし

研究デザイン：マルチプル・センター、無作為割付、二重盲検の臨床試験に付随した経済評価

主な結果：経済評価の結果

小児に対する経鼻インフルエンザワクチンの医療経済的エビデンスはまだ少ない。1996 年から 1998 年の 2 年間に、延べ 2,960 の患者 (15-71 歳) を対象に行った臨床試験に付随して行った Luce et al (2001) の研究は直接費用と間接費用を含めた社会的立場をとった経済評価では、個人ベース接種シナリオの 1 ILI 回避日当たりの費用が 30 ドル (幅 10-69 ドル) でした。集団ベースは個人ベースより費用効果的であり、1 接種当たりの費用が 10.29 ドル下回れば費用節約になると報告している。

**TABLE 1. Resource Utilization and Data Sources for CE Analysis**

Cost Category	Resources	Data Sources
<b>Direct medical costs</b>		
Health care resources to administer vaccine	Time to administer vaccine Vaccine	Reference 27 Assumption
Health care resources to treat vaccine-associated adverse events	Medication use	Clinical trial data
Health care resources to treat ILI	Other medical resource use Hospitalization rate Hospital length of stay Health care provider visits (emergency department and individual visits) Laboratory and diagnostic tests and procedures Antibiotics, other prescription medications, and over-the-counter medications	Clinical trial data Reference 23 Reference 2 References 24 and 25 References 24 and 25 Clinical trial data
<b>Direct nonmedical costs</b>		
Caregivers' travel for vaccination	Vehicle mileage and parking or public transportation	Reference 27
Caregivers' travel to health care visits as a result of vaccine-associated adverse events	Vehicle mileage and parking or public transportation	Reference 27
Caregiver's travel to health care visits for treatment of ILI and culture-confirmed influenza	Vehicle mileage and parking or public transportation	Reference 27
<b>Lost productivity costs</b>		
Caregivers' missed usual activity to receive vaccine	Missed usual activity	Clinical trial data; reference 28
Caregivers' missed usual activity as a result of vaccine-associated adverse events	Missed usual activity	Clinical trial data; reference 30
Caregivers' missed usual activity as a result of children's ILI and culture-confirmed influenza	Missed usual activity	Clinical trial data; assumption based on references 28 and 30

**TABLE 2. Estimates of ILI-Related Medical Resource Use\***

Medical Resource Use by Patients With ILI	Mean or Frequency
Outpatient healthcare provider visits	
Physician office visits	97.7%
Emergency room visits	2.3%
Outpatient tests/procedures per visit	
Mean number at a physician office visit	0.341
Mean number at an emergency room visit	0.632
Tests/procedures at a physician office visit	
Chest radiograph	5.3%
Other nonoperative measurement or procedure	1.6%
Throat or nose culture	0.8%
Urinalysis	13.6%
Tests/procedures at an emergency room visit	
Chest radiograph	20.0%
Throat or nose culture	20.0%
Urinalysis	20.0%
Outpatient medication use per ILI episode	See Table 3
Hospitalizations per ILI episode	0.213%

\* From analyses of combined data from the 1995 National Ambulatory Medical Care Survey<sup>24</sup> and 1994 National Hospital Ambulatory Medical Care Survey.<sup>25</sup> Data included physician diagnoses of ICD-9 CM codes 487.0 to 487.8 (viral influenza, viral influenza with pneumonia, viral influenza with and without other respiratory manifestations).

**TABLE 3. Unit Costs and Data Sources for Main CE Analyses**

Resource	Cost (1998 \$US)	Cost Source
Vaccine plus administration	\$10-\$40/dose	Assumption
Visit to physician or nurse in ED or clinic (weighted)*	\$55.25/visit	Reference 31
Nurse telephone consultation	\$4.46/call	Reference 35
Tests and procedures at ED or clinic visit (weighted)†	\$12.56/unit	Reference 31
Prescription and OTC medications, vaccine arm	\$5.45 in year 1, \$10.70 in year 2	Resource units, clinical trial; price, Reference 51
Prescription and OTC medications, placebo arm	\$7.67 in year 1, \$12.67 in year 2	Resource units, clinical trial; price, Reference 51
ILI-related hospitalization‡	\$2108/admission	Reference 2
Full-time wage and salaried workers, weighted by gender	\$13.15/hour	Reference 34
Transportation to a medical visit§	\$4.50/round trip	Assumption

ED indicates emergency department; OTC, over-the-counter.

\* Unit cost derived from NAMCS and NHAMCS data (see references 24 and 25) as a weighted function of the proportion of visits to a physician or nurse in an outpatient clinic or to an ED.

† Unit cost derived from NAMCS and NHAMCS data (see references 24 and 25) as a weighted function of the proportion of laboratory tests/procedures completed in outpatient clinics and EDs.

‡ HCUP charge (see reference 32) adjusted to cost using PROPAC cost-to-charge ratio of 0.52.<sup>33</sup>

§ Assumed 50% private vehicle mileage and parking at \$6/round trip (\$0.30/mile × 15 miles, \$1.50 parking), 50% public transportation at \$3/round trip.

**TABLE 4. Cost per ILI Fever Day Avoided, 1-Way Sensitivity Analyses**

	Cost per ILI Fever Day Avoided (\$US)	
	Individual-Based Vaccination	Group-Based Vaccination
<b>Sensitivity Analyses</b>		
Main Scenarios from the Societal Perspective	29.67	Dominant*
Direct medical costs only (third-party payer perspective)	19.10	19.10
Caregiver wage 50% lower (\$6.58)	27.08	1.89
Caregiver wage 50% higher (\$19.73)	32.26	Dominant*
At-home caregiver spends 2 hours per day to care for ill child	32.14	Dominant
At-home caregiver spends 8 hours per day to care for ill child	24.73	Dominant
Lowest private-sector charges used (physician visits, tests, procedures)	26.42	Dominant
Highest private-sector charges used (physician visits, tests, procedures)	23.01	Dominant
Medicaid charges (physician visits, tests, procedures), caregiver work force rate (25%), and hourly wage (\$7.27)	21.70	3.53
Lower rate of hospitalizations for ILI (60% × 26/10 000)	29.75	Dominant
Higher rate of hospitalizations for ILI (60% × 45/10 000)	29.17	Dominant
8% transmission rates from children to caregivers	37.61	Dominant
28% transmission rates from children to caregivers	21.72	Dominant
10% of children receive 2 doses of vaccine per year	22.72	Dominant
0% of children receive 2 doses of vaccine per year	15.78	Dominant
Vaccine dose plus administration cost of \$10	9.98	Dominant
Vaccine dose plus administration cost of \$25	39.51	Dominant
Vaccine dose plus administration cost of \$35	59.19	15.24
Vaccine dose plus administration cost of \$40	69.03	25.08

\* When dominant, the vaccine is both cost saving and more effective than no vaccine.

**TABLE 5.** Cost per ILI Fever Day Avoided, 2-Way Sensitivity Analyses

Sensitivity Analysis	Cost per ILI Fever Day Avoided (\$US)		
	All Direct Plus Lost Productivity Costs Included		Direct Medical Costs Only*
	Individual Based	Group Based	
10% of children receive 2 doses/year, at a vaccine plus administration cost per dose of			
\$10	4.68	Dominant†	Dominant†
\$15	13.70	Dominant†	6.80
\$20	22.72	Dominant†	15.82
\$25	31.75	Dominant†	24.85
\$30	40.77	0.48	33.87
\$35	49.79	9.50	42.89
\$40	63.84	18.52	55.14
0% of children receive 2 doses/year, at a vaccine plus administration cost per dose of			
\$10	Dominant†	Dominant†	Dominant†
\$15	7.58	Dominant†	4.34
\$20	15.78	Dominant†	12.54
\$25	23.98	Dominant†	20.74
\$30	32.18	Dominant†	28.95
\$35	40.38	3.76	37.15
\$40	40.59	11.96	45.35

\* Identical for individual-based and group-based scenarios.

† When dominant, the vaccine is both cost saving and more effective than no vaccine.

Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001; 43: 311-315.

Outbreak of influenza type A (H1N1) in Iporanga, Sao Paulo State, Brazil.

de Paiva TM, Ishida MA, Hanashiro KA, Scolaro RM, Goncalves MG, Benega MA, Oliveira MA, Cruz AS, Takimoto S.

ブラジル・サンパウロ州・イポランガにおけるインフルエンザ A(H1N1)の流行

#### 【要約】

1999年6月から7月にかけてイポランガ市街において急性の呼吸器疾患が集団発生した。Regional Surveillance Service に計4,837人の住民の中からケース324人の届出があった。採取したサンプルのうち57.1%からウイルスが分離され、20組のペア血清テストにおいて100%のA(H1N1)株 seroconversion を確認した。分離株はA/Bayern/07/95(H1N1)に関連していた。流行期間中のケースにしめる割合は0-4歳が28.4%、5-9歳が29.0%、10-14歳が20.7%、15-19歳が6.2%、20歳以上が15.7%であった。もっとも割合が大きかった年齢階級は14歳以下であった。65歳以上では発生を認めず、また過去最近のワクチン接種者も認めなかった。本研究結果は、A/Bayern/07/95(H1N1)株(65歳を超える者に対しての1997/98シーズンのインフルエンザワクチンに含まれるH1コンポーネント)に対する有意なワクチン効果を示すものである。このウイルス株は、抗原的にも、遺伝的にもA/Beijing/262/95株(1999年のインフルエンザワクチンに含まれるH1コンポーネント)と関連している。感作後のHI価上昇頻度と程度は、A/Beijing/262/95(H1N1)を含むワクチンとA/Beijing/262/95-like およびA/Bayern/07/95-like ウイルスで同等であった。よって、高齢者においては、インフルエンザウイルスに対してワクチン接種が有効であることを示している。

#### 【方法】

対象：イポランガ市街の住民4837人。うち45.7%が市内在住。

咽頭培養と血液サンプルの採取：流行期間のピーク時に、急性呼吸気症状を呈した0から14歳の患者7人から咽頭ぬぐい液採取。インフルエンザ様疾患症状を呈する0から12歳の患者からペア血清サンプルを採取。

血清サンプル採取：急性期；症状の発生から5から7日以内。

回復期；2から3週後に採取。

咽頭ぬぐい液からのウイルス分離過程：培養細胞(MDCK, HEp-2, Vero)にウイルスを接種し、分離した。分離したウイルスは米国CDCで分析。

免疫蛍光抗体法：上記培養細胞に対しておこなった。

HI価測定：血清サンプルに対しておこなった。麻疹ウイルス、風疹ウイルス、デング熱ウイルスに対しては、ELISA(酵素免疫測定法)による抗体反応の検出を試みた。

#### 【結果】

20日間で324人が発症(fig.1)。7人から咽頭ぬぐい液を採取、ウイルス分離。そのうち4人(57.1%)でA/Bayern/07/95(H1N1)が陽性。A/Beijing/2692-like H1N1に対するseroconversionは1症例のみで認めた。ペア血清20組を検索したところ、2組(10%)でパラインフルエンザ



との混合感染を認めた。4組(20%)でH1N1とA/Wuhan/359/95-like H3N2との混合感染を、3組(15%)でH1N1とA/Sydney/05/97-like H3N2の混合感染を認めた。インフルエンザB、アデノウイルスおよびRSウイルスに対するseroconversionは認めなかった。また、麻疹ウイルス、風疹ウイルスおよびデング熱ウイルスに対する血清テストの結果はすべて陰性。年齢階級別の急性呼吸器症状の発生は、5-9歳が29.0%と最も高いのに対し、15-19歳が6.2%で最も低かった(table 1)。

#### 【考察】

流行株に類似する株(A/Bayern/07/95-like株)に対して高いHI価を認めたが、別のウイルス株(A/Beijing/262/95-like株)に対しては抗体反応を認めなかった。これは、Davenportらの説(小児の血清中には、流行株の主要抗原に限定して反応する抗体がある)を支持するものである。本研究の結果は、インフルエンザウイルス初感染(主に小児期)における流行株の主要抗原が、抗体産生機構(終生維持され、将来産生する抗体の特性を大部分決定する。後に関連ウイルス株の曝露を受けたとき、抗体反応を生じる)に独特の影響を与える、という説を支持する。

A/Taiwan/01/86-like H1N1株に対するHI価上昇を認めたが、これはおそらく、1996年にはブラジル南東部にこれらの株が流行していたためである。

3種類の異なったH1N1株(A/Taiwan/01/86株、A/Bayern/07/95株、A/Beijing/262/95株)に対してseroconversionを示した症例が1例のみあった。

また、H1型とH3型の混合感染を経験した症例があった。これは、インフルエンザ流行期間中に、両方のサブタイプに自然感染したためかもしれない。その一方で、A/Wuhan/359/95-like H3N2株とA/Sydney05/97-like H3N2株に対するseroconversionを経験した例があった。これは、過去に感染した関連株との交差反応によるものかもしれない。

A/Bayern/07/95株は、1995年10月から1996年2月まで米国で流行していた。これまでの所ブラジルでは、この株は南部および南東部のみで検出されている。

1999年、65歳を超えるイポランガ在住者を対象に実施されたキャンペーンでは、対象者の72.4%がワクチン接種を受けた(ワクチン株はA/Beijing/262/95(H1N1))。このことは、ワクチン株と抗原的にも遺伝的にも関連のあるA/Bayern/7/95株に対する有意な防御効果を示唆する。

さらに適切なワクチン組成を毎年選ぶことが出来るよう、インフルエンザ流行の能動的サーベイランスを確立させることが重要である。

場所：ブラジルサンパウロ州 イポランガ市

シーズン：1999年6/7月 対象：地域住民4837人

ウイルス株：A[H1N1] ワクチン株：A/Beijing/262/95(H1N1)を含むワクチン

主要結果：亜熱帯地域でのインフルエンザサーベイランス。麻疹、風疹およびデング熱ウイルスに対する抗体反応を考慮。高齢者におけるワクチン接種による予防効果あり。

訳者コメント：ワクチン接種群、非接種群でインフルエンザ様疾患の発病率を比較した研究ではない。

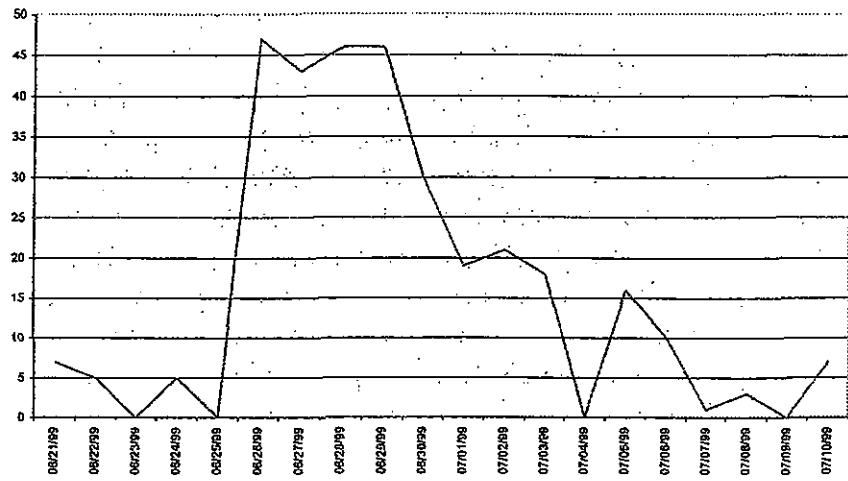


Fig.1 - Distribution of acute respiratory illness cases in Iporanga, by day, during June-July 1999.

**Table 1**  
Age distribution of acute respiratory illness cases in Iporanga\*

Age group (years)	Population	%	Number of cases
0-4	569	28.4	92
5-9	593	29.0	94
10-14	587	20.7	67
15-19	545	6.2	20
20-49	2488	15.7	51
<b>Total</b>	<b>4782</b>	<b>100.0</b>	<b>324</b>

\* Data obtained from June to July, 1999.  
Provided by the DIR XVII Registro - D.V.E.

Vaccine. 2001; 19: 3253-3260.

Acceptable protective efficacy of influenza vaccination in young military conscripts under circumstances of incomplete antigenic and genetic match.

Pyhala R, Haanpaa M, Kleemola M, Tervahauta R, Visakorpi R, Kinnunen L.

抗原的、遺伝的に均一さを欠いた暴露状況下での若年新兵におけるインフルエンザワクチンの許容できる有効性

#### 【要約】

A/Sydney/5/97(H3N2)様インフルエンザウイルスが流行株であった1998年の流行期(3週間)において、市販の非経口不活化インフルエンザワクチン(ワクチン株A/Nanchang/933/95)は発熱(38°C以上)を伴うインフルエンザを53%(95%CI: 41-63%)減少させた。ウイルス学的診断によるインフルエンザ感染症へのワクチンの有効性は57%(95%CI: 40-68%)であった。研究対象は1374名の男性新兵であり、自発的なワクチン接種率は67%だった。ワクチン接種は主としてアデノウイルスが駐屯地に広まっていた第2流行期(2週間)における発熱疾患の予防には無効だった。鼻腔吸引検体の抗原検査によってインフルエンザA陽性と判定された36名のうち、18名からA/Sydney/5/97様株(非接種者10、接種者8)、2名からA/Nanchang/922/95様株(非接種者2)がMDCK細胞培養において分離された。流行期間中のHA1シーケンスおよびHI抗体価の変動がA/Sydney/5/97-like field strainsにおいて検出されたが、この変動がワクチンによる免疫獲得を有意に損なうという証拠はなかった。

#### 【方法】

**1)対象:** フィンランド北部駐屯地、Sodankyläにおける男性新兵(わずかの例外を除き1977-79年生)。徴兵前のワクチン接種者はほとんどいなかった。Group I(1997年7月入隊、大部分1997年11月に接種)とGroup II(1998年1月13日以降に入隊、各自の居住地で接種)合わせて1503人中946人(63%)が勧奨に従ってワクチンを接種した。インフルエンザ流行の兆しがあった1998年2月の駐屯兵ワクチン接種者918、非接種者456。第11週において移動があり、駐屯兵数が913人となったが接種者の割合は変化しなかった1374(67%)。

**2)ワクチン:** 市販の三価インフルエンザワクチン(A/Wuhan/359/95-likeを含む)

**3)モニタリングとワクチン有効性:** 筋肉痛、38°C以上の発熱を伴う急性呼吸器疾患の発症者は受診。ワクチン接種者の割合をモニター。2回の流行期を含む第7-14週の週毎の流行状況を記録。

**4)検体検査:** ①NPA: 8-13週に発熱した342人中74人から発症から4日目までに採取。アデノウイルス、インフルエンザA、B、パラインフルエンザウイルス1-3、RSVについて抗原検査。インフルエンザウイルス陽性の検体は培養し、同定した。②NPA採取した74人中60人からペア血清(発症後4日以内、14-31日後)を採取し、HI価を測定した。③ワクチンによる免疫獲得: ペア血清22検体(ワクチン接種直前、接種4-6週間後、NCH/95およびSDN/97に対して)

**5) インフルエンザウイルスの同定:** HI価測定およびRNAを抽出して逆転写し、シーケンス解析を行った。

#### 【結果】

(1) 発生状況(図1、表1、表2)

① 急性呼吸器感染症の週毎の流行を図1に示した。8-10週目の第1流行期中16%発生(221/1374人)。第2流行期には11%発生(102/931人)。

② 抗原検査の結果第1流行期は主にインフルエンザAウイルス、少数のアデノウイルスが検出。第2流行期は主としてアデノウイルスでインフルエンザAウイルスの検出はほとんどなし(表1)。

③ 第1流行期(8-10週)において、非接種における発熱性呼吸器疾患の発生は接種者の約2倍

(25.0% vs 11.7%) ワクチン効率は53% (95%CI: 41-63, P<0.001)。第2流行期(12-13週)においてはほぼ同じ(表2)。

- ④ 第1流行期においてインフルエンザウイルス陽性NPAの割合は接種者(63%、17/27)、非接種者(59%、19/32)で同様であった。ワクチン効率に適用すると、インフルエンザウイルスが同定された発熱性呼吸器疾患へ対するワクチン効率は、57%(40-68%、p<0.001)
- (2) インフルエンザウイルス同定(表3)
  - ① 接種者のNPA(19検体)中8検体(42%)、非接種者のNPA(17検体)中12検体(71%)よりインフルエンザウイルスAを同定。すべてH3N2であり、SDN/97-likeが18検体から、NCH/95-likeが2検体から検出された。
  - ② 4種のリファレンス株と1998年度のSDN/97-like流行株(12検体)のHI抗体価を表3に示した。
- (3) インフルエンザウイルス系統分析(図2、図3)
  - ① 1997/98年流行期に分離された20ウイルスのHA1のシークエンスと過去にフィンランドで同定された5ウイルス株の系統的關係を検討した(図2)。FN/571/98とFN/572/98はNCH/95に密接に関連していた。他の18ウイルスはSDN/97に分類され、サブグループa、bを形成していた。
  - ② 図3は分離された20ウイルスとNCH/95とのアミノ酸置換を示している。FN/571/98とFN/572/98はNCH/95と異なる共通した7残基を有していた。SDN/97-like subgroup aは、12残基のシークエンスがNCH/95と異なっており、そのうちの8残基はRBS内か近縁だった。SDN/97-like subgroup bは、14残基のシークエンスがNCH/95と異なっており、そのうちの7残基はRBS内か近縁だった。
- (4) インフルエンザウイルス系統分析(図4)
  - ① インフルエンザウイルスAが同定された16患者において急性期に4倍以上のHI価の上昇が観察された(図4)ワクチン接種は非接種者と比べて高いHI価を示した。また、SDN/97とそれに一致する流行ウイルス(FN/579/98)は、NCH/95とそれに一致する流行ウイルス(FN/539/97)よりも低いHI価を示した。
  - ② 研究集団に属していないワクチン接種者についてワクチン接種による免疫獲得について検討した。NCH/95に対して50%(11/22)は接種前に1:40のHI価を示し、接種後には91%(20/22)が1:40のHI価を示した。SDN/97に対して接種前は0%、接種後50%が1:40のHI価を示した。

#### 【考察】

H3N2サブタイプにおけるNCH/95からSDN/97様ウイルスへのドリフトによって、インフルエンザワクチン株と流行株の抗原および遺伝子がマッチしていなかったにもかかわらず、1997/98年シーズンにはほとんどがワクチン初接種者である健康若年成人において53%の有効性が認められた。従ってこの年齢層ではワクチン株と流行株の完全なマッチを必要としていない。しかし、急性期HI価はこのワクチン有効性に自然免疫獲得がある程度影響していたことを示唆する。この年のワクチン有効性において、ワクチン効果に有益な免疫学的あるいはウイルス依存的要因が存在したかもしれない。

研究場所：フィンランド、シーズン：1999年2月～4月(8週-13週)、ワクチン株：非経口不活化3価インフルエンザワクチン(A/Nanchang/933/95を含む)、主流行株：A/Sydney/5/97(H3N2)様 対象：フィンランド北部駐屯地Sodankyläの男性新兵1374人  
研究デザイン：前向きコホート研究、ワクチン有効性：発熱(38℃以上)性呼吸器疾患では53%(95%CI: 41-63%)、ウイルス学的診断によるインフルエンザでは57%(40-68%)。