

# インフルエンザワクチンの過去，現在，未来

日本鋼管病院小児科  
菅 谷 憲 夫

Key words : influenza, influenza vaccine

## 要 旨

日本では，学童集団接種は無意味であったという意見が流布し，集団接種を中止したことは当然のように考えられている．しかし，最近になって，学童集団接種が実施されていた1970年代，1980年代のインフルエンザによる死亡者数(超過死亡)を調査してみると，1990年代に比べて大幅に低く，1994年の集団接種の中止以降，インフルエンザの死亡者が急増していることが明らかにされた．インフルエンザワクチン効果は，既に，世界的に確立されているが，最近，日本でも，高齢者でのワクチンによる死亡防止効果が80%あることが確認された．インフルエンザ弱毒生ワクチンの実用化が近づいて来たが，乳幼児では不活化ワクチンの有効性に限界があるので，生ワクチンへの期待は大きい．日本でも，高齢者の公費負担によるインフルエンザワクチン接種が実現したが，現状は，先進諸国の中で，インフルエンザワクチンの使用量は最低レベルにある．今後は，高齢者のみならず，基礎疾患を持つハイリスク患者や医療従事者も含めて，インフルエンザワクチンの接種率向上に努める必要がある．

[感染症誌 76:9-17, 2002]

## はじめに

日本では1994年に学童のインフルエンザワクチン集団接種を中止し，一時，インフルエンザワクチン接種は，ほとんど行われなくなり，その結果，日本の社会，特に高齢者とハイリスク患者は，インフルエンザに対して無防備状態となってしまった<sup>1)</sup>．まさにその時点で，日本以外のすべての先進諸国では，高齢者，ハイリスク患者のインフルエンザワクチン接種を推進し，接種率が急上昇していた．

日本では，従来，インフルエンザといえば学級閉鎖，休校が，冬季の話題となってきたが，学童集団接種の中止以降，毎年，高齢者施設でのインフルエンザ死亡例が報道されるようになった．1997年には香港でH5N1インフルエンザが出現

し，30%以上の高い死亡率が報告され，新型インフルエンザが出現すれば，日本でも多数の死亡者が出る可能性があることが，厚生省の検討会で明らかにされた<sup>2)</sup>．さらに1999年初頭のシドニーインフルエンザ流行では，各地で救急車の記録的な出動回数，内科入院患者の急増，レスピレーター不足などが話題となり，日本国民もインフルエンザが，単なる感冒ではなく，生命に関わる疾患であることを認識するようになった．以上のような経緯から，高齢者のインフルエンザワクチン接種を，予防接種法に基づいて，一部公費負担により実施することになった．

### a. 学童集団接種の再評価

インフルエンザの流行は，死亡者の増加，特に高齢者やハイリスク群の死亡増加につながっており，先進諸国におけるインフルエンザ対策は，このような集団におけるインフルエンザワクチン接種に注がれている．しかし，日本では，1960

別刷請求先:(〒210 0852)川崎市川崎区鋼管通1

2 1

日本鋼管病院小児科部長 菅谷 憲夫

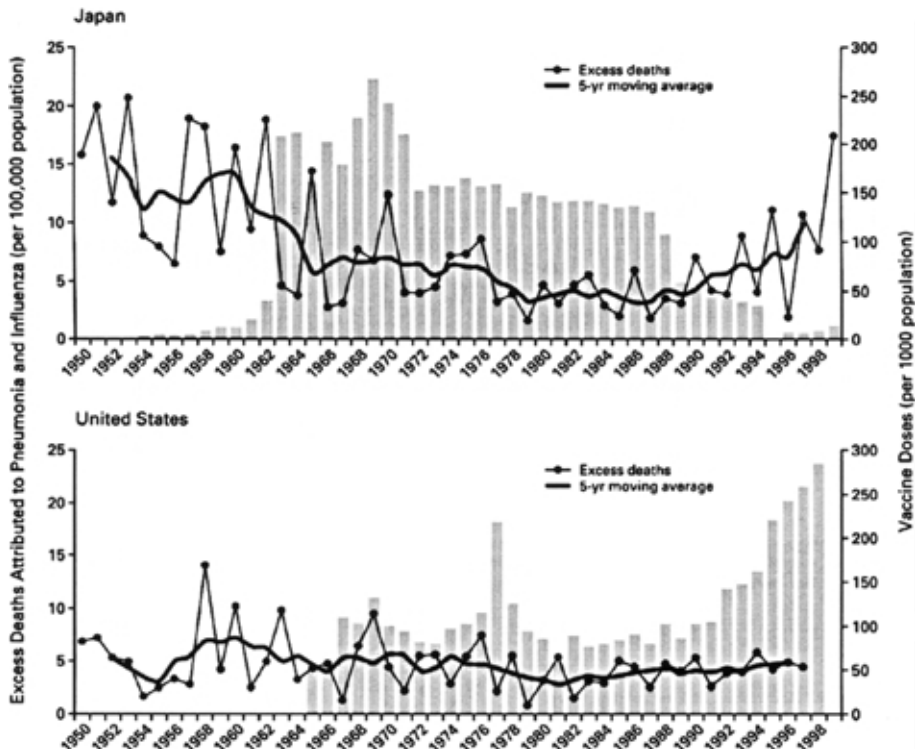
平成14年1月20日

年代から約30年間にわたり、学童へのワクチン集団接種に基づいたインフルエンザ対策が実施されていた<sup>3)</sup>。日本では、学童集団接種は無意味であった、失敗であったという意見が流布し、集団接種を中止したことは当然のように考えられている。しかし、学童集団接種が実施されていた1970年代、1980年代のインフルエンザによる死亡者数(超過死亡)を調査してみると、1990年代に比べて大幅に低く、1994年の集団接種の中止以降、インフルエンザの死亡者が急増していることが、最近、我々と米国の研究者による共同研究により明らかにされた<sup>4)</sup>。日本の超過死亡は、学童に対するインフルエンザワクチン接種の開始に伴って、それまで米国の3~4倍であった死亡率が、米国と同程度にまで低下した(Fig. 1)。日本の学童への予防接種は、1年間に約37,000~49,000人の死亡を防止し

たことが明かとなった。その後、学童への予防接種が中止されたために、日本の超過死亡は上昇した。死亡例のほとんどは高齢者と考えられ、学童集団接種により、高齢者の死亡、入院が大幅に抑えられていたことになる。最近、マスコミでも、高齢者のインフルエンザ被害がたびたび報道されるようになり、社会でもインフルエンザの重要性が認識されつつあるが、それは、学童集団接種を中止したために、高齢者を中心とした死亡、入院が表面化してきたのが原因である。

当然の事ながら、学童集団接種は、高齢者以上に、学童の弟、妹である、乳幼児のインフルエンザを抑える効果があったと考えられる。インフルエンザが、乳幼児の冬季の入院原因となることは、現在では小児科医の常識であるが、そのことが我々により指摘されたのは1990年代に入ってか

Fig. 1 Excess deaths attributable to pneumonia and influenza over 50-year period in Japan and the United States. The five-year moving average is also shown. The history of the rates of use of vaccine in each country is superimposed (shaded bars) (from reference 4, Reichert T A, et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 889 - 96)



らで，実は最近のことである<sup>5,6)</sup>。さらに，因果関係は明らかではないが，インフルエンザ脳炎脳症の多発が報告されはじめたのも，1990 年前後からである。

#### b. 前橋市医師会の報告

前橋市医師会の報告<sup>7)</sup>は，学童の集団接種の有効性を否定し，その中止に大きな影響を与えた。これは医学雑誌に発表されたものではないので，実際には余り読まれていないものと思われる。この報告では，学童集団接種を積極的に進めていた高崎市，桐生市，伊勢崎市の小学校において，ワクチン 1 回接種群，ワクチン 2 回接種群と，非接種群のインフルエンザ欠席率を比較している。その結果は，表にあるとおり，非接種群，1 回接種群，2 回接種群の順に罹患率（インフルエンザによる欠席率を，本報告では罹患率としている）が見事に低下している（Table 1）。59 年度は B 型インフルエンザの流行，60 年度は A 香港型インフルエンザの流行であった。2 回接種群と非接種群でワクチンの欠席防止の有効率を計算すると，高崎市では B 型では 29%，A 型では 40% となる。ところが，報告の原文では「公称 70% 以上と言われるワクチンの有効率に比較して，何と低い値ではないかと言わざるを得ない」と述べている。つまり，ワクチンの有効性は認められたが，期待されたよりも大幅に低かったと評価しているのである。

Table 1 Attack rates(%) of schoolchildren( from reference 7)

Influenza A (H3N2) epidemic in 1985			
	control#	one-dose*	two-doses**
Takasaki City	30.9	30.4	18.6
Kiryu City	32.2	23.5	22.8
Isezaki City	35.9	34.7	23.1
Influenza B epidemic in 1984			
	control	one-dose	two-doses
Takasaki City	53.9	45.9	38.3
Kiryu City	51.8	44.8	39.2
Isezaki City	58.4	52.7	49.1

# children who did not receive influenza vaccine.

\* children who received one dose of influenza vaccine.

\*\* children who received two doses of influenza vaccine.

さらに本報告では，コントロール群として，同じ市内のワクチン非接種群を選ぶのは不相当として，学童集団接種を実施していない前橋市の小学生（非接種群）をコントロールとして有効率を再度計算した。高崎市，桐生市，伊勢崎市の非接種群がコントロールとして不適当な理由は，非接種群には，喘息患者や虚弱な子が含まれている可能性があり，インフルエンザの罹患が特に多いのではないかというわけである。そうすると，高崎市，桐生市，伊勢崎市，3 市合わせた 2 回接種群の欠席防止の有効率は，59 年度は僅かに 5%，60 年度は 27% と低下した。しかし，3 市での，非接種群，接種群の基礎疾患などの患者背景は示されていない。インフルエンザ流行状況は，地域により大幅に異なるので，前橋市のワクチン非接種の小学生を，高崎市，桐生市，伊勢崎市のワクチン接種群のコントロールに使用して，ワクチンの有効率を計算することには全く妥当性がない。

本報告の最大の問題点は，インフルエンザ欠席者の定義である。学校毎に流行期間を決めて，1.37 以上の発熱があつて，連続 2 日以上欠席したもの，2 発熱は不明であるが，連続 3 日以上欠席したものとしている。37 以上の発熱のみで，インフルエンザ欠席者を定義すれば，ワクチン接種群にも，非接種群にも，多数のインフルエンザ以外の欠席者が入ることは明白で，当然，インフルエンザワクチンの有効性は，大幅に低く計算されることになる。ちなみに，発熱 38 以上で，咳，鼻漏等の上気道症状を伴うこととするという，普通に使用されているインフルエンザ様疾患の定義でも，ウイルス分離でインフルエンザかどうかを確認すると，実際はインフルエンザウイルス感染症は 60～70% にすぎなかったことが報告されている<sup>8)</sup>。

以上のように，学童集団接種の有効性を否定したと伝えられている前橋市医師会の報告は，実際には欠席防止の有効性が，少なくとも 30～40% 認められている。さらに，インフルエンザ欠席者の定義が，現在の常識からは認めがたいほどに甘く，インフルエンザ以外の原因の欠席者が多数入り，ワクチンの有効率は実際よりも相当に低く計算さ

れたと思われる。

#### c. インフルエンザワクチンの効果

臨床データであるワクチン効果は、人種を越え国を越えての普遍性があり、欧米の高いワクチン接種率をみれば、インフルエンザワクチン効果は、既に、世界的に確立されたと見るのが科学的な態度である。

インフルエンザワクチンの有効性は、ワクチン株ウイルスと流行株が一致した場合は、成人での発病防止効果は、70～90%ある。老人ホームでは、発病防止効果は時に30～40%と低い場合もあるが、肺炎と入院を防止する効果は50～60%、死亡を防止する効果は80%あることが証明されている<sup>9)</sup>。

1990年代に入ってから、一般社会の高齢者でのインフルエンザワクチンによる入院や死亡の防止効果は、30～70%であることが証明された。これらは、医療保険の加入者をワクチン接種群と非接種群に分けて、インフルエンザ流行期の入院と死亡について調査したものである<sup>10)11)</sup>。同時に両群の医療費についても検討し、インフルエンザワクチン接種による医療費のコスト削減効果も証明された<sup>12)</sup>。

日本では、1970年に杉浦らが<sup>13)</sup>、1992年に廣田らが<sup>14)</sup>、インフルエンザワクチンの有効性を証明した。ハイリスク群のデータとしては、我々の小児の喘息患者を対象とした研究がある<sup>15)</sup>。いずれの報告でも、日本のワクチンは、欧米のワクチンと等しい有効性があることが証明されている。

最近では、日本からもワクチン効果を証明した優れた報告が出てきている。出口らは<sup>16)</sup>、大阪の老人施設(301施設)の入所者22,462人について、ワクチン接種群とワクチン非接種群に分けてワクチン効果を検討した。10,739人がインフルエンザワクチン接種を受けた。1998～99年のA香港型インフルエンザの流行時に、950例がインフルエンザと診断された。ワクチン群では256例がインフルエンザに発病し、32例が入院し、1例が死亡した。一方、コントロール群では694例が発病し、150例が入院し、5例が死亡した。発病防止の有効率は59.8%、入院防止の有効率は76.9%、死亡防止

の有効率は79.1%となった。

神谷らによる高齢者を対象とした多施設共同研究でも、インフルエンザワクチンの死亡防止の効果が82%と報告され<sup>17)</sup>、高齢者での死亡防止効果は、日本でも米国でも、一致して80%前後あることが確認された。

#### d. Hoskinsのパラドックス

インフルエンザワクチンの有効性が、マスコミ上で話題になると、しばしば、1979年に英国のHoskinsらが、The Lancetに発表した論文が取り上げられる<sup>18)</sup>。英国の寄宿制学校の生徒を調査した結果、最初の1年目のインフルエンザワクチン接種は有効だが、2年、3年と接種を重ねると、感染防止効果が消失することを報告し、毎年のワクチン接種の意義に疑問を投げかけた論文である。著明な医学誌に掲載されたこともあり、日本では今なお、一定の影響力を持っているようである。しかし現在では、論文の基本的なデータ解析が誤っていることから、Hoskinsらの主張は否定され、論文では毎年の接種のnegativeな効果は証明されていないことが明らかにされた<sup>19)</sup>。例えば、Hoskinsらは、1974年初頭のA型インフルエンザの流行で、1972年と1973年の2回接種したグループと1973年のみ1回接種したグループ間で、インフルエンザの発病は、それぞれ5/44と4/125であり1回接種群の方が低いと述べているが、実際には統計的に有意差はない。

さらにHoskinsらの指摘するような毎年の接種のnegativeな影響は、実際には見られないことも繰り返し報告されている<sup>20)21)</sup>。

#### e. 接種対象

日本でも、インフルエンザワクチンは、もはや有効性ではなく、接種対象を明らかにして、いかに接種率を上げていくかを議論すべき時に来た。単に高齢者、ハイリスク群ではなく、具体的かつ明確に接種対象を決めるべきである。米国の例をTable 2に示した<sup>22)</sup>。昨年度から、米国では50歳から64歳の年齢層にも接種が勧奨されることになった。これは、ハイリスク患者の接種率を高めることが目的で、勧奨年齢を下げることにより、心疾患、呼吸器疾患、糖尿病患者などの接種を進

Table 2 Recommendations for the use of influenza vaccine in the US (from reference 22)

1. Persons at increased risk for complications
<ul style="list-style-type: none"> <li>• persons aged &gt; 65 years</li> <li>• residents of nursing homes and other chronic-care facilities</li> <li>• adults and children who have chronic disorders of the pulmonary or cardiovascular systems</li> <li>• adults and children who have chronic metabolic diseases, renal dysfunction, hemoglobinopathies, or immunosuppression</li> <li>• children who are receiving long-term aspirin therapy</li> <li>• women who will be in the second or third trimester of pregnancy during the influenza season</li> </ul>
2. Persons aged 50–64 years
3. Persons who can transmit influenza to those at high risk
<ul style="list-style-type: none"> <li>• physicians, nurses, and other personnel</li> <li>• employees of nursing homes and chronic-care facilities</li> <li>• employees of assisted living and other residences for persons in groups at high risk</li> <li>• persons who provide home care to persons in groups at high risk</li> <li>• household members of persons in groups at high risk</li> </ul>

めようとしたものである。

日本では、65歳以上の高齢者の一部公費負担によるインフルエンザワクチン接種が開始されたので、高齢者の接種には路線が引かれたことになる。一方、基礎疾患のあるハイリスク患者の接種は、患者以上に医療関係者の意識改革が重要である。ハイリスク患者の主治医には、インフルエンザワクチン接種の重要性を患者に説明し、積極的に接種する姿勢が必要である。妊婦の接種も、産科医師の協力を得て、まず妊婦のインフルエンザ罹患の実態の解明から進める必要がある。医療関係者の接種も院内感染予防の観点から重要である。

日本では、高齢者とハイリスク患者への接種の経験がなく、副作用を恐れて接種が進まない可能性がある。ワクチン添付文書では、依然として、高齢者とハイリスク群は「接種要注意者」とされている<sup>23)</sup>。「接種要注意者」とは contraindication であり、医師は高齢者やハイリスク群の接種を躊躇して当然である。米国の添付文書では、indication(適応)の項に、高齢者や心疾患、肺疾患、腎不全等のハイリスク患者が記載されている。欧米での、インフルエンザワクチン接種の禁忌は、鶏

卵や添加された薬剤に対する強い allergy がある場合と、急性の発熱疾患のみである<sup>9)</sup>。日本のワクチンの添付文書は、早急に改める必要がある。

最近、カナダから、インフルエンザワクチン接種後 24 時間以内に、眼結膜の発赤や呼吸症状を呈したことが、oculo-respiratory syndrome として報告された<sup>24)</sup>。ワクチンの製品の Lot の問題で一種のアレルギー症状と考えられる。日本での報告はない。

#### f. 接種回数

昨年から、日本でも、中学生から高齢者までのインフルエンザワクチン接種は、1 回または 2 回接種と改訂された。1 回接種を認めたことは、接種率の向上につながる重要な決定である。国内の多くの報告が、1 回接種の有効性を支持していることから<sup>25)</sup>、今後、小児以外は、事実上、1 回接種となっていくと思われる。高齢者や成人のハイリスク患者では、初めてインフルエンザワクチン接種を受ける場合、最初の年のみ 2 回接種とするのも一法である。

#### g. 乳幼児でのインフルエンザワクチン

小児科領域では、インフルエンザが冬季の重要な入院原因となり、米国では、毎年、2 歳以下の乳幼児だけで、8 千人から 1 万 2 千人が入院しているという<sup>26)27)</sup>。日本でも、毎年数千人から数万人の小児がインフルエンザ感染により入院していると考えられる<sup>28)</sup>。

インフルエンザ入院の主体は、学童ではなく、4~5 歳以下の低年齢の乳幼児である。Fig. 2 に、インフルエンザ入院患者と RS ウイルス入院患者の年齢分布を示した。インフルエンザ患者では、乳児の入院が比較的少なく 1 歳以降急増する。一方、RS ウイルス患者では、圧倒的に乳児が多い。インフルエンザ入院例の大多数は、基礎疾患のない健康な乳幼児である<sup>29)</sup>。

低年齢になるとワクチン効果はやや低下し、我々の成績では、2~6 歳の幼児では A 香港型インフルエンザの感染防止の有効率は 50% であった。B 型インフルエンザでは、流行株とワクチン株が一致した場合でも、小学生以上で 60% の有効率、2~6 歳児では感染防止には無効であった<sup>15)</sup>。

小児では、B型インフルエンザは、A型と等しい臨床的な重症度があり多数の入院患者が出るので、現行の不活化ワクチンがB型に効果が低いことは問題である。

最近、米国から、幼児の不活化インフルエンザワクチンの効果について報告された<sup>30)</sup>。2~5歳のDay Care Centerの幼児を対象に、double-blindで、インフルエンザワクチンと、対象群には肝炎ワクチンを接種した。その結果、感染防止効果は、A香港型に対しては31%、B型には45%であった。接種を受けた幼児自身のワクチン効果は低いが、ワクチンを接種した幼児の家庭では、家族のインフルエンザ発症を抑える著明な効果があった。インフルエンザワクチン接種群の家族における発熱性の呼吸器疾患は、肝炎ワクチン群に比べて42%減少し、特に学童では80%もの減少がみられた。

低年齢層では、学童に比べて効果は低下するが、インフルエンザワクチンは有効で、心疾患、喘息等のハイリスクの乳幼児には、積極的にワクチン

を接種すべきである。一方、健康な乳幼児のインフルエンザワクチン接種は、疫学的にも、ワクチンの有効性のデータからも支持されるが、ワクチン効果の限界についての理解は、医師にも家族にも必要である。今年から、米国のインフルエンザ対策のワクチンの項でも、低年齢層のワクチン接種について新たに項目が設けられ、多数の乳幼児がインフルエンザが原因となって入院するので、健康な乳幼児にもワクチンを希望する場合には接種をすることを明確に支持している<sup>22)</sup>。

インフルエンザ脳症のpathogenesisは不明であるが、インフルエンザ感染が脳症発症の引き金になっていることは明らかなので、ワクチン接種は脳症の予防法として期待できると考えるのが妥当である<sup>31)</sup>。その場合、接種すれば脳症がなくなるという意味ではなく、インフルエンザ発症の可能性が低下するから、脳症の危険性、頻度も低下するという考え方である。

#### h. 弱毒生インフルエンザワクチン

25 前後と低温での発育に馴化させた(cold-adapted: CA)インフルエンザウイルスと流行株を混合して培養すると、遺伝的再集合により、CAウイルスではあるが、ウイルス表面のHAとNAの抗原性は、流行株に由来するウイルスが出現する。このウイルスを鼻から噴霧すると、体温の高い体内に侵入することなく、鼻腔内での限局した

Fig. 2 Age distribution of hospitalized patients with influenza ( lower ) and with respiratory syncytial virus ( upper ) from 1991 through 1998.  
( from reference 29, Sugaya N, et al. J Med Virol 2000 ; 60 : 102 106 )

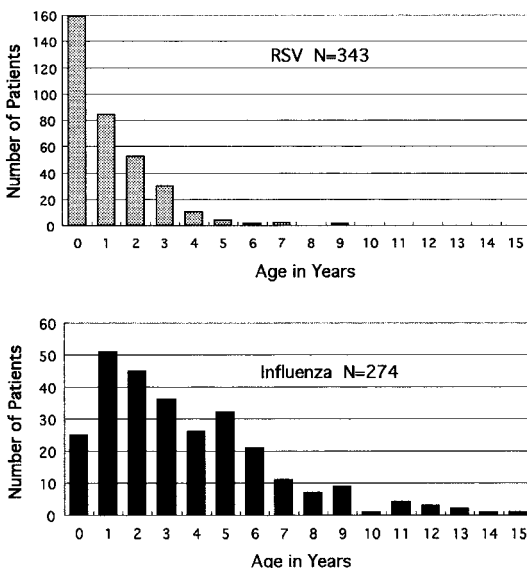


Fig. 3 Live attenuated influenza vaccine ( FluMist, Wyeth-Lederle Vaccine )



感染を起こし，上気道の局所免疫と血中の HI 抗体の上昇が得られる。

生ワクチンウイルスは，抗体を保有していない乳幼児で最も増殖しやすい。不活化ワクチンとは逆に，インフルエンザの感染歴がない乳幼児の方が，生ワクチンの有用性は高いと考えられる。注射ではなく，鼻からの噴霧により接種できることも大きなメリットである (Fig. 3)。

現在，米国で治験が進行中で，A 香港型で 95% ，B 型で 91% と非常に高い有効率が報告されている<sup>32)</sup>。この有効率は，インフルエンザの流行期間中に，発熱，咳嗽，鼻汁等の症状を訴えた患者からウイルス分離を実施し，インフルエンザと証明された患者の比率を，ワクチン群とプラセボ群で比較したものである。流行前後の HI 抗体測定による，従来のワクチンの効果判定とは異なる基準で算出されているので，直接，数字を比較することは出来ない。

不活化ワクチンと生ワクチンの有効性を，double-blind placebo controlled の試験で比較した報告がある<sup>33)</sup>。5,210 人が参加した大規模な調査であるが，この中には 283 名の 1~5 歳児が含まれている。不活化ワクチンと生ワクチンの有効性はほぼ同等であるが，小児には，注射をしないで接種できる生ワクチンが適していると結論している。

インフルエンザ弱毒生ワクチンの実用化が近づいて来た。米国の食品薬品局 (FDA) は近く認可する可能性が高いという。乳幼児では，前述のごとく，不活化ワクチンの有効性に限界があるので，生ワクチンへの期待は大きい。米国の研究者の間では，インフルエンザ弱毒生ワクチンを支持する声が高く，小児だけではなく，1 歳から 65 歳までは生ワクチンの 1 回接種，65 歳以上は不活化ワクチンと生ワクチンの同時接種を提案する意見もある。

### おわりに

最近では，先進国以外に，発展途上国も含め，世界中でインフルエンザワクチンが広く使用されるようになった。例えば，1999 年秋のインフルエンザワクチンの供給量をみると，日本は 1,000 人

あたり 57 本 (dose) にすぎないが，先進諸国では米国が 270 本，韓国が 182 本，オランダが 177 本，ドイツが 173 本となっている。発展途上国でも，アルゼンチンが 80 本，ブラジルが 75 本，チリが 70 本と日本を上回っている。

日本でも，高齢者の公費負担によるインフルエンザワクチン接種が実現にしたが，現状は，先進諸國中インフルエンザワクチンの使用量 (別の言い方をすれば接種率) は最低レベルにあることを認識する必要がある。今後は，高齢者のみならず，基礎疾患を持つハイリスク患者や医療従事者も含めて，インフルエンザワクチンの接種率向上に努める必要がある。

### 文 献

- 1) 菅谷憲夫：インフルエンザ対策，ワクチンとアマンタジン。日医報 1999；3900：37-43。
- 2) 新型インフルエンザ対策検討会：新型インフルエンザ対策報告書。1997 年 11 月。
- 3) 菅谷憲夫：インフルエンザ予防接種の問題点。学校保険研究 1993；35：537-42。
- 4) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001；344：889-96。
- 5) 菅谷憲夫，蕨沢真理，三田村敬子，浅川滋樹，武内可尚，小佐野満，他：小児科入院患者からみたインフルエンザウイルスの流行。日児誌 1992；96：1489-94。
- 6) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Nerome R, Nagae M, Takeuchi Y, et al.: Impact of influenza virus infection as a cause of pediatric hospitalization. *J Infect Dis* 1992；165：373-5。
- 7) 由上修三：ワクチン非接種地域におけるインフルエンザ流行状況。トヨタ財団助成研究報告書，1987 年。
- 8) Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al.: Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001；20：127-33。
- 9) Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000；49 (RR-3)：1-28。
- 10) Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL: Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993；270：1956-61。

- 11) Ohmit SE, Monto AS : Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons. *Int J Epidemiol* 1995 ; 24 : 1240 - 8.
- 12) Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von ST : The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 778 - 84.
- 13) Sugiura A, Yanagawa H, Enomoto C, Ueda M, Tobita K, Matsuzaki N, *et al.* : A field trial for evaluation of the prophylactic effect of influenza vaccine containing inactivated A2/Hong Kong and B influenza viruses. *J Infect Dis* 1970 ; 122 : 472 - 8.
- 14) Hirota Y, Takeshita S, Ide S, Kataoka K, Ohkubo A, Fukuyoshi S, *et al.* : Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 1992 ; 21 : 574 - 82.
- 15) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M : Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 1994 ; 272 : 1122 - 6.
- 16) Deguchi Y, Takasugi Y, Tataru K : Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes : reduction in risks of mortality and morbidity during an influenza A ( H3N2 ) epidemic. *J Med Microbiol* 2000 ; 49 : 553 - 6.
- 17) 神谷 斎 : インフルエンザワクチンの効果に関する研究 .平成 12 年度厚生科学研究報告書 ,2001 年 .
- 18) Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL, Allchin A : Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ 's Hospital. *Lancet* 1979 ; 1( 8106 ) : 33 - 5.
- 19) Beyer WE, de BI, Palache AM, Westendorp RG, Osterhaus AD : The plea against annual influenza vaccination? `The Hoskins 'Paradox 'revisited. *Vaccine* 1998 ; 16 : 1929 - 32.
- 20) Keitel WA, Cate TR, Couch RB, Huggins LL, Hess KR : Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 1997 ; 15 : 1114 - 22.
- 21) 池松秀之, 白井たけし, 山家 滋, 鍋島篤子, 角田恭治, 林 純, 他 : 高齢者におけるインフルエンザワクチン効果に対する前年度ワクチン接種の影響 . *感染症誌* 1997 ; 71 : 1051 - 8.
- 22) Bridges CB, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA : Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices ( ACIP ) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001 ; 50( RR-4 ) : 1 - 44.
- 23) 菅谷憲夫 : 新型インフルエンザ対策 : ワクチンと抗ウイルス剤 . *ウイルス* 1997 ; 47 : 25 - 35.
- 24) Boulianne N, De SG, Duval B, Shadmani R, Rochette L : Clinical manifestations and incidence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination - Quebec, 2000. *Can Commun Dis Rep* 2001 ; 27 : 85 - 90.
- 25) 堀江正知, 菅谷憲夫, 三田村敬子, 葦沢真理, 高橋浩治, 深沢 糾 : 成人における不活化インフルエンザワクチン 1 回接種法の有効性について . *感染症誌* 1998 ; 72 : 482 - 6.
- 26) Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EJ, Griffin MR : The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 225 - 31.
- 27) Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, *et al.* : Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 232 - 9.
- 28) 菅谷憲夫, 三田村敬子, 葦沢真理, 高橋浩治 : インフルエンザ入院患者から見た小児のインフルエンザワクチンの適応 . *日児誌* 1997 ; 101 : 638 - 41.
- 29) Sugaya N, Mitamura K, Nirasawa M, Takahashi K : The impact of winter epidemics of influenza and respiratory syncytial virus on paediatric admissions to an urban general hospital. *J Med Virol* 2000 ; 60 : 102 - 106.
- 30) Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo S, Ginsberg M, *et al.* : Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA* 2000 ; 284 : 1677 - 82.
- 31) 日本小児感染症学会運営委員会 : インフルエンザ関連脳症についての見解 . *小児感染免疫* 1999 ; 11 : 429 - 31.
- 32) Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, *et al.* : The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1405 - 12.
- 33) Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WJ, Palmer PS, Wright PF : A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994 ; 169 : 68 - 76.



Influenza Vaccine : Past, Present and Future

Norio SUGAYA

Department of Pediatrics, Nippon Kokan Hospital

Japan has ever based its policy for controlling influenza on a strategy of vaccinating schoolchildren. Mass immunization program for schoolchildren began in 1962. The government discontinued the program in 1994, because of growing doubt about its effectiveness. However, it was recently reported that vaccinating schoolchildren against influenza provides protection and reduces mortality from influenza among elderly persons. Instead, Japanese government will begin a vaccination program for elderly persons, because the excess mortality rates increased, as the vaccination of schoolchildren was discontinued. Although vaccination rate of Japan is the lowest in developed countries at present, the supply of influenza vaccine increases double every year.