

不活化インフルエンザワクチンとギラン・バレー症候群の 関連についての文献的考察

コバヤシ マサユキ タケチ マリア コンドウ キョウコ オオフジサトコ
 小林 真之* 武知茉莉亜* 近藤 亨子* 大藤さとこ*
 フクシマ ワカバ マエダ アキヨ ヒロタ ヨシオ
 福島 若葉* 前田 章子* 廣田 良夫*

目的 不活化インフルエンザワクチン接種とギラン・バレー症候群（GBS）の関連について文献的に考察する。

方法 米国予防接種諮問委員会（The US Advisory Committee on Immunization Practices: US-ACIP）の勧告に引用されている文献を中心に、不活化インフルエンザワクチンと GBS の関連についてこれまでの報告を要約するとともに、考察を加える。

結果 1976年、米国において接種キャンペーンが実施された A/New Jersey/76 インフルエンザワクチンについては GBS との因果関係が明らかであった。その後の季節性インフルエンザワクチンと GBS については、一貫した論拠は得られなかった。統計学的に有意な関連を報告した文献では、研究の限界を考慮した寄与危険は最大で100万接種あたり1.6例と推定されていた。

考察 通常の季節性インフルエンザワクチンと GBS の因果関係について、結論は得られなかった。しかし、これまで報告されているインフルエンザの疾病負担およびワクチン有効性と対比すると、インフルエンザワクチン接種が疾病負担を軽減する有益性は、観察されている季節性ワクチン接種後の GBS のリスクを大きく上まわると考察された。

Key words : A/New Jersey/76 インフルエンザワクチン、季節性インフルエンザワクチン、有益性、ギラン・バレー症候群

1 緒 言

ギラン・バレー症候群（GBS）は、運動神経系を中心に侵す末梢神経障害であり、種々の感染症に続発すると考えられている¹⁾。患者の大部分は自然軽快するが、一部は呼吸筋の麻痺のため人工呼吸管理を要したり、死に至ることもある。年間発生は成人100万人あたり10～20とされている¹⁾。

1976年に米国において A/New Jersey/76 swine インフルエンザに対する全国的な予防接種キャンペーンが実施された。このキャンペーンは同年10月1日に開始されたが、接種者における GBS 発病数の増加が指摘されたため、12月16日に中止された。以後、現在まで、GBS はインフルエンザワクチンの重篤な有害事象として30年以上におよび、医学研究者・医療従事者の重大な関心事項であり続けている。

また近年においても、インフルエンザワクチン接種後に予期せぬ重大な有害事象が生じている。たとえば、2000/01シーズンに初めて報告された眼呼吸器症候群は、その後の調査で、北米・欧州の数カ国で2000年以前にも発生していたことが確認されている^{2~4)}。2009年11月にはカナダで、新型インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーが高頻度で発生することが報告された⁵⁾。特定ロットのワクチンとの関連が確認されたが、アナフィラキシーを誘発した原因は不明のままである。このように、インフルエンザワクチン製造工程の管理が向上した現在においても、ワクチン接種に伴う重大な有害事象は、予測することは勿論、関連の証明や原因の究明さえ困難な状況にある。したがって、30年以上に及んで重大な関心事項となっている GBS の事例を概括しておくことは、インフルエンザワクチンを理解するうえで、また接種後の予期せぬ有害事象に対応する上で意義あることと考えられる。

本稿ではインフルエンザワクチンと GBS の関連について、A/New Jersey/76 インフルエンザワクチンに関しての報告以降、これまでの報告の内容を総

* 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
 連絡先：〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区1丁目
 4-3
 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
 小林真之

括する。なお、ここで述べるインフルエンザワクチンとは不活化インフルエンザワクチンを示す。

II 方 法

インフルエンザワクチンと GBS の関連について、米国予防接種諮問委員会 (The US Advisory Committee on Immunization Practices: US-ACIP) の「インフルエンザの予防と対策に関する勧告 (Prevention and Control of Influenza: Recommendations of ACIP)」^{3,4)} に引用されている文献の中で、とくにワクチン接種者と非接種者の発病率を比較検討している文献を中心に、内容を要約するとともに、文献的に考察する。

III 結 果

1. A/New Jersey/76インフルエンザワクチンと GBS

1976年2月に米国 New Jersey 州 Fort Dix の陸軍基地において A/New Jersey/76 swine インフルエンザの集団感染が確認された。これを受け同年10月1日より、米国のほぼ全ての成人とハイリスク小児に対して A/New Jersey/76 インフルエンザワクチンを接種する National Influenza Immunization Program (NIIP) が開始された。同時に、有害事象を調査する目的のサーベイランスも実施された。12月2日までに Minnesota, Alabama 両州より、ワクチン接種者からの接種直後の GBS 発病例が複数報告された。緊急の疫学調査が実施され、12月15日までの Alabama, New Jersey, Minnesota, Colorado 州からの報告において、ワクチン接種者における発病率は非接種者の約7倍となり、明らかな関連が示されたため、12月16日に NIIP は中止された。

米国疾病管理センター (Centers for Disease Control: CDC) は州や地域の公衆衛生当局とともに、1976年10月1日から1977年1月31日の間の GBS 発病例を把握するための全国規模のサーベイランスを実施した⁶⁾。その結果、1,098例の情報が得られた。

そのうち発病前にワクチン接種を受けていた者 (ワクチン接種例) は532例、接種を受けていなかった者 (ワクチン非接種例) は543例であった (15例は発病後の接種、8例は接種状況不明)。全国のワクチン接種者数は、4,565万人と推定された。さらに、国勢調査より得られた人口に基づき、非接種者数が推定された。これらの情報から推定された成人接種者における接種後6週間の発病率は100万人あたり7.4例/月、成人非接種者における発病率は0.97例/月であり、ワクチン接種の GBS 発病に対する接種後6週間の相対危険は7.6 (95%信頼区間6.7~8.6)、寄与危険は100万接種あたり8.8例と推定された。さらに、ワクチン接種例の発病が接種後2~3週に集中していること、接種例と非接種例とでは年齢分布が異なること、接種例で先行急性疾患の罹患割合が有意に低かったこと (32.8% vs 61.8%) を考慮し、A/New Jersey/76 インフルエンザワクチンと GBS に因果関係ありと結論している。また、ワクチンメーカー、ワクチンのタイプ (monovalent vs bivalent, whole vs split) により発病率に差を認めなかったことを報告している。

この報告に対してはいくつかの問題点が指摘された。CDC が GBS の確認に際して医療記録との照合を行わなかったこと、GBS の明確な診断基準が提示されなかったことによる誤分類、ワクチン非接種例に比べて接種例が診断され易いこと、などである。これらの課題を克服する目的も含め、その後、Michigan 州、また Michigan, Minnesota 両州において、明確な診断基準を提示した、医療記録の照会を含めた、より active なサーベイランスが実施された^{7,8)}。いずれの調査においても類似した相対危険、寄与危険を認めている (表1)。A/New Jersey/76 インフルエンザワクチン接種の GBS 発病に対する接種後6週間の相対危険は6.4~7.6、寄与危険は10万接種あたりおよそ1例と推定された。ただし、米軍の軍人における検討ではこれと一致しない報告がなされている⁹⁾。

表1 18歳以上の成人における、A/New Jersey/76ワクチン接種者の GBS 発病率 (接種後6週間) と非接種者の発病率

Study	地 域	GBS 発病率 接種者	GBS 発病率 非接種者	相対危険 (95%信頼区間)	寄与危険
Schouberger ら ⁶⁾	全 米	1.85*	0.24*	7.6(6.7-8.6)	8.8
Breman ら ⁷⁾	Michigan 州	2.31	0.36	6.4**	11.7
Safranek ら ⁸⁾	Michigan 州, Minnesota 州	1.79	0.25	7.1	9.2**

発病率は100万人あたり/週、寄与危険は100万接種あたり/6週間

* 文献7), 8) と比較するため、著者にて単位を変更

** 文献中に示された発病率により著者計算

2. A/New Jersey/76ワクチン以降の季節性インフルエンザワクチンとGBS

A/New Jersey/76インフルエンザワクチンとGBSの関連の報告を踏まえ、その後の数シーズンにわたって季節性インフルエンザワクチンとGBSの関連について検討が行われた(表2)。

1978/79シーズンにはCDCと米国神経病学会(American Academy of Neurology: AAN)、地域疫学協議会(Conference of State and Territorial Epidemiology)との協力により、サーベイランスが実施された¹⁰⁾。1978年9月1日から1979年3月31日の期間に、Maryland州を除いた米国本土から、成人接種例12例と成人非接種例393例が報告されている。接種後8週間の発病例をワクチン接種例と定義した点が先行研究⁶⁾とは異なるが、接種者における接種後8週間の発病率は100万人あたり0.52例/月、非接種者では0.38例/月であった。相対危険は1.4(95%信頼区間0.7~2.7)であり、このシーズンのインフルエンザワクチンとGBSに統計学的に有意な関連を認めなかったとしている。また、先行研究⁶⁾のようなGBS発病がワクチン接種後の特定の期間に集中している、という傾向を認めていない。さらに、接種例と非接種例では年齢分布が異なったこと、接種例では発病前の急性疾患の罹患割合が有意に少なかったことを報告している。これらはA/New Jersey/76インフルエンザワクチンについての報告⁶⁾と同様であったが、インフルエンザワクチンが65歳以上の高齢者を含むハイリスク群に接種され易いこと、急性疾患罹患者はワクチン接種を避けることによると考察している。

1979/80、1980/81シーズンにおいても同様の全国調査が実施され、接種後8週間の相対危険は1979/80シーズンで0.6(95%信頼区間0.45~1.32)、1980/81シーズンで1.4(95%信頼区間0.80~1.76)であり、

表2 18歳以上の成人における、季節性インフルエンザワクチン接種者のGBS発病率(接種後8週間)と非接種者の発病率(Maryland州を除く米国本土)

Study	シーズン	GBS 発病率 接種者	GBS 発病率 非接種者	相対危険 (95%信頼 区間)
Hurwitz ら ¹⁰⁾	1978/79	0.52	0.38	1.4 (0.7-2.7)
Kaplan ら ¹¹⁾	1979/80	0.23*	0.37*	0.6 (0.45-1.32)
Kaplan ら ¹¹⁾	1980/81	0.42*	0.30*	1.4 (0.8-1.76)

発病率は100万人あたり/月

* 文献中に示された症例数、感受性 person-time により著者計算

どちらのシーズンでもワクチン接種とGBSについて統計学的に有意な関連を認めなかったことを報告している¹¹⁾。

(なお、A/New Jersey/76ワクチンについての調査では接種後6週間が対象となり、ここで述べた2つの報告では接種後8週間が対象となっている理由は文献中には記載されていない。)

3. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 施行後の調査

前述のようにA/New Jersey/76ワクチン以降の数シーズンの季節性インフルエンザワクチンについての調査からは、季節性インフルエンザワクチンとGBSの間に統計学的に有意な関連は報告されていない。しかし、それより最近の調査において有意な関連を報告する文献もある。

1990年にCDCと米国食品薬品庁(Food and Drug Administration: FDA)によりVaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)が整備され、米国で認可されているワクチンの有害事象がモニタリングされるようになった。このシステムに報告されたインフルエンザワクチン接種関連のGBSの報告数は1991/92シーズンで21例、1992/93シーズンで37例、1993/94シーズンで74例と増加傾向を示していることが観察された。このため、リスクの上昇を評価する目的で、Illinois, Maryland, North Carolina, Washingtonの4州を対象に、1992/93、1993/94の各シーズンにおいて9月1日から2月28日の間のGBS発病例が退院記録(hospital discharge data bases)から調査された¹²⁾。ワクチン接種例を接種後6週間の発病例と定義し、人口とrandom-dialing telephone surveyによる推定ワクチン接種率から接種者と非接種者のperson-weekを推定している。その結果、両シーズンのデータをまとめ、年齢、性、シーズンを調整したワクチン接種の相対危険は1.7(95%信頼区間1.0~2.8, $P=0.04$)であり、ワクチン接種とGBSとの間にわずかながらも有意な相対危険の上昇を報告している。これは100万接種あたり0.61例の寄与危険に相当し、研究の限界を考慮した寄与危険は最大で100万接種あたり1.6例と推定している。また、接種後2週目に発病が集中したことから、シーズン間の変動はワクチンに関連したリスク上昇ではないと考えられることを報告している。

さらに、カナダのオンタリオ州において、1991年から2004年に、ワクチン接種記録と病院退院記録をリンクさせ、self-control methodによりインフルエンザワクチン接種後2~7週のGBSによる入院のリスクについて調査が行われた¹³⁾。この調査では、GBSによる入院の前43週以内にインフルエンザワ

クチン接種歴を確認した269例を対象とした解析から、ワクチン接種後20~43週に対する2~7週(6週間)におけるGBSによる入院の相対危険は1.45(95%信頼区間1.05~1.99, $P=0.02$)であり、米国の4州における調査と同様にわずかながらも有意な相対危険の上昇を報告している。また、接種後2~9週(8週間)に関する解析からも、類似した相対危険を報告している(相対危険1.35, 95%信頼区間1.01~1.81)。しかし同時に、2000年のオンタリオ州におけるuniversal influenza immunization program導入前後で、統計学的に有意なGBSによる入院数の増加を認めなかったことも報告している。

一方、英国でもGeneral Practice Research Database(GPRD)のデータを用いた検討が行われている。この研究ではself-control methodにより、インフルエンザワクチン接種歴が確認されたGBS症例を対象として、接種前2週間と比較してワクチン接種後・インフルエンザ様疾患(ILI)罹患後のGBS発病リスクについて検討している¹⁴⁾。その結果、インフルエンザワクチン接種後にはGBS発病のリスク上昇を認めず、ILI罹患後には認めたとする興味深い結果を報告している(ワクチン接種後30日間の相対危険0.58(95%信頼区間0.18~1.86), ILI罹患後30日間の相対危険16.64(9.34~29.54))。

4. 本邦における報告

本邦においては、インフルエンザワクチン接種の27日後にGBSを発病した67歳女性と、接種の10日後にGBSを発病した22歳女性の症例が報告されている^{15,16)}。また、北里研究所による市販後調査では、1994年4月から2004年12月のインフルエンザワクチン配布量3,802万回分に対して、9例のワクチン接種後のGBS発病例が報告されている(ワクチン接種から発病までの期間に関する記述はない¹⁷⁾。しかし、これまで記述してきた調査のように相対危険・寄与危険を推定し得る調査は実施されていない。

IV 考 察

A/New Jersey/76インフルエンザワクチンについてはGBSとの因果関係が明らかであった。しかし、その後の季節性インフルエンザワクチン接種とGBSとの因果関係については確定的な根拠は得られていない、とするのが妥当であろう。

われわれの検索では、本邦におけるインフルエンザワクチン接種後のGBSの頻度に関する調査は極めて乏しかった。この原因として、ひとつには欧米と比べて本邦ではインフルエンザワクチンの普及が遅れたことが挙げられるかもしれない¹⁸⁾。今回の検討は主として米国、一部は英国・カナダからの報告

に基づいている。A/New Jersey/76ワクチンに関する調査では、人種により発病率に差があることが観察されている⁶⁾。よって、日本人に対して今回の検討の結果がそのまま適応できるわけではない。また、現在用いられている季節性の不活化インフルエンザワクチンは、本邦・欧米ともsplitワクチンであるが、国ごとのワクチン承認の要件やメーカーごとの製造方法には違いがある。しかし、今回の検討の結果は、過去の科学的知見として、インフルエンザワクチン接種を推進する際に、参考にすべき重要な情報であると考えられる。

A/New Jersey/76インフルエンザワクチンについても、その後の季節性インフルエンザワクチンについても、インフルエンザワクチン接種後に生じたGBSの発病機序は不明である。A/New Jersey/76ワクチンにはwholeワクチンとsplitワクチンの両者が用いられたが、ワクチンのタイプによってGBS発病率に差を認めなかったことが報告されている⁶⁾。現在のsplitワクチンは、製造工程の管理は向上しているものの、原理的には当時のsplitワクチンの製造法と大きな変化があるわけではない。2000/01シーズンにカナダで初めて報告された眼呼吸器症候群、および2009年にカナダで新型インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーが高頻度で報告された事例が示すように、製造工程の管理が向上した現在のワクチンでも、予測されない副反応が報告されている^{2,5)}。また近年の調査においても、ワクチン接種とGBS発病との間にわずかながらも有意な相対危険の上昇が報告されていることから、向上した製造工程の管理により、ワクチン接種後のGBS発病のリスクが解決されたと考えることはできない。ワクチン接種後のGBS発病の原因として、ワクチンのエンドトキシン濃度、カンピロバクター、抗ガングリオシド抗体の関連を指摘する報告があるが、いずれも仮説の域を出ない^{19~21)}。すなわち過去の報告を検討することから、今後生産されるインフルエンザワクチンについてGBSを誘発するかどうかを予測することや、誘発する危険性が予測される場合にそのリスクの大きさを推定することはできない。しかし、ここで示した不活化インフルエンザワクチン接種後のGBSの頻度を、ワクチン接種により予防し得るインフルエンザの疾病負担と比較することによって、ワクチン接種の有害事象としてのGBSの解釈に考察を加えることが可能であろう。

インフルエンザの疾病負担については、米国における調査の結果、1990/91から1998/99シーズンにおける10万人あたりのインフルエンザ関連の心肺疾患

死亡の平均は0~49歳で0.4~0.6, 50~64歳で7.5, 65歳以上では98.3と報告されている²²⁾。また, インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ関連入院イベントは健康な65歳以上の高齢者で10万人あたりおよそ190, 基礎疾患を有するものではおよそ560と推定されている³⁾。

一方, インフルエンザワクチンの有効性について, 65歳以上の高齢者においてインフルエンザ関連死亡を結果指標とするワクチン有効率は80%におよび, 肺炎やインフルエンザによる入院を結果指標とする有効率は27~70%とされている³⁾。また, 65歳未満の健康成人ではインフルエンザ関連入院に対する有効率は90%に及ぶと報告されている²³⁾。さらに, 検査確定インフルエンザに対する有効率は, 65歳未満の健康成人で70~90%, 65歳以上の地域在住高齢者で58%と報告されている^{24~27)}。インフルエンザワクチンとGBSとの関連については専ら成人において観察され, 議論の対象とされてきたため, 小児の疾病負担やワクチン有効性についてはここでは割愛する。また, 疾病負担やワクチン有効性についても, 本邦においては十分な科学的知見の集積が得られておらず, 主に米国の報告に基づいて述べた。

季節性インフルエンザワクチン接種がインフルエンザによる重篤な疾患や死亡を予防する有益性は, その関連の有無はさておき, これまで報告されている季節性インフルエンザワクチン接種後のGBSのリスクを大きく上まわるものと考察される。65歳以上の健康な高齢者を例とし, 100万人あたりに換算すると, インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ関連の心肺疾患死亡は983, インフルエンザ関連入院イベントは1900と推定され, それぞれに対するワクチン有効率は80%と27~70%とされている。これに対して先に記述した通り, 季節性インフルエンザワクチン接種によるGBS発病の寄与危険は, 有意なリスクの上昇を報告した文献において, 最大で100万接種あたり1.6例とされているためである¹²⁾。当然ながら科学的にはインフルエンザワクチンとGBSとの関連は強い興味の対象となる。しかし, GBSを恐れ, インフルエンザワクチン接種の推進を躊躇することにより, どのような結果を生むかについて, 十分な情報提供と啓発が必要である。

本研究は厚生労働科学研究費補助金, 新興・再興感染症研究事業「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者: 廣田良夫)の一環として行われた。

(受付 2009. 6. 29)
(採用 2010. 4. 9)

文 献

- 1) Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1130-1136.
- 2) Bureau of Infectious Diseases. Oculo-respiratory syndrome in association with the influenza vaccine: Canada, October-November 2000. *Can Commun Dis Rep* 2000; 26: 201-202.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009; 58(RR-8): 1-52.
- 4) 廣田良夫, 葛西 健, 監修. 2009年版 米国予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告 インフルエンザの予防と対策. 東京: 日本公衆衛生協会, 2009.
- 5) 厚生労働省. カナダにおける Arepanrix 接種後のアナフィラキシーについて. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/inful_gskvaccine09.pdf (2010年7月29日アクセス可能)
- 6) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105-123.
- 7) Breman JG, Hayner NS. Guillain-Barré syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 880-889.
- 8) Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 940-951.
- 9) Johnson DE. Guillain-Barré syndrome in the US army. *Arch Neurol* 1982; 39: 21-24.
- 10) Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, et al. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981; 304: 1557-1561.
- 11) Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, et al. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. *JAMA* 1982; 248: 698-700.
- 12) Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-1802.
- 13) Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217-2221.
- 14) Stowe J, Andrews N, Wise L, et al. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382-388.
- 15) 原口 俊, 楠 進. インフルエンザワクチン接種後に発症したギラン・バレー症候群の1例. 尾道市立市民病院医学雑誌 2004; 20: 17-20.
- 16) 兒玉明洋, 岡本憲省, 奥田文悟. インフルエンザワ

- クチン接種後に Guillain-Barre 症候群を呈した1例.
愛媛県立病院学会雑誌 2003; 39: 33-35.
- 17) Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007; 25: 570-576.
- 18) Hirota Y, Kaji M. History of influenza vaccination programs in Japan. *Vaccine* 2008; 26: 6451-6454.
- 19) Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Clin Immunol* 2003; 107: 116-121.
- 20) Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478-2481.
- 21) Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, et al. Antigenic antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 2008; 198: 226-233.
- 22) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-186.
- 23) Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64 year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine* 2007; 25: 154-160.
- 24) Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1655-1663.
- 25) Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD001269.
- 26) Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889-893.
- 27) Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661-1665.
-

Literature review on the association between inactivated influenza vaccines and the Guillain-Barré syndrome

Masayuki KOBAYASHI*, Maria TAKECHI*, Kyoko KONDO*, Satoko OHFUJI*,
Wakaba FUKUSHIMA*, Akiko MAEDA* and Yoshio HIROTA*

Key words : A/New Jersey/1976 influenza vaccine, seasonal influenza vaccine, Guillain-Barré syndrome

Purpose To summarize data on associations between inactivated influenza vaccines and the Guillain-Barré syndrome.

Methods The association between inactivated influenza vaccines and the Guillain-Barré syndrome was described and discussed, mainly on the basis of previous studies cited in “Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices”.

Results The A/New Jersey/76 swine influenza vaccine has been reported to be associated with occurrence of the Guillain-Barré syndrome. However, it is unclear whether seasonal inactivated influenza vaccines are associated with the occurrence of the syndrome. According to a study from the United States, which reported a statistically significant association between seasonal inactivated influenza vaccines and Guillain-Barré syndrome, the best estimate of maximum attributable risk, after allowing for study limitations, is 1.6 cases per million vaccinations.

Discussion We could not draw any definite conclusions about any causal relationship between seasonal influenza vaccination and the Guillain-Barré syndrome. Therefore we considering the estimated benefits of seasonal influenza vaccination to outweigh the reported risk of subsequent development of the Guillain-Barré syndrome.

* Department of Public Health, Osaka City University Graduate School of Medicine