

200200596A

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

インフルエンザ予防接種の
EBMに基づく政策評価に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書（本報告書）

平成 15 年 10 月

主任研究者 廣田 良夫

目 次

研究班構成員名簿

I. 総括研究報告

- インフルエンザ予防接種のEBMに基づく政策評価に関する研究 ----- 1
主任研究者 廣田良夫

II. 分担研究報告

○ 第1分科会

- 1) 施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの有効性の評価 ----- 9
分担研究者 森 満
研究協力者 鷺尾昌一、小林幸太、坂内文男、宮地佐栄、前田泰博、
陣野原庸治、池田 浩、垣内英樹、勝藤成規、東出俊之、
谷本由紀子、佐藤保則、川原田信
- 2) 高齢者におけるインフルエンザの発症と
インフルエンザ抗体価の変動の関連に関する研究 ----- 15
分担研究者 山口直人
研究協力者 小島原典子、佐藤康仁
- 3) インフルエンザ予防接種の効果に関する研究 ----- 24
分担研究者 清水弘之
研究協力者 清水なつき
- 4) インフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 ----- 26
分担研究者 渡邊能行
研究協力者 小笹晃太郎、川人 豊
- 5) コホート研究によるインフルエンザワクチンの効果に関する研究
ーワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子ー ----- 33
分担研究者 田中恵太郎
研究協力者 原めぐみ
枝国源一郎、木下晴美

○ 第2分科会		
6) インフルエンザワクチンの有効性に関する論文抄訳集の作成	-----	43
会長	小笹晃太郎	
副会長	鷲尾昌一、田中 隆	
○ 第3分科会		
7) 65歳以上高齢者へのインフルエンザ予防接種の費用効果分析	-----	47
分担研究者	大久保一郎	
研究協力者	星 淑玲	
8) インフルエンザワクチン接種に関する意識調査		
—茨城県牛久市をフィールドとして—	-----	54
分担研究者	秦 靖枝	
	吉岡靖子、山田美奈子	
9) 高齢者施設入所者のインフルエンザワクチン接種に関する調査	-----	62
分担研究者	鈴木幹三	
研究協力者	林 嘉光、利根川賢	
10) インフルエンザによる超過死亡に関する統計学モデルの提案:		
Stochastic Frontier Estimation の応用	-----	70
分担研究者	大日康史	
研究協力者	進藤奈邦子、谷口清州	
11) インフルエンザ予防接種の EBM に基づく政策評価に関する		
先行研究サーヴェイ	-----	80
分担研究者	尾形裕也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	83
IV. その他	-----	85

研究班構成員名簿

平成14年度研究班構成員名簿

	氏名	所属	職名
主任研究者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
顧問	小田切 孝人	国立感染症研究所ウイルス第3部インフルエンザウイルス室	室長
	武内 可尚	川崎市立川崎病院	前院長
	加地 正郎	久留米大学	名誉教授
分担研究者	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
	大久保 一郎	筑波大学社会医学系	教授
	秦 靖枝	牛久市民福祉の会、茨城県立医療大学	事務局長、講師
	山口 直人	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座	教授
	大塚 宣夫	医療法人社団慶成会 青梅慶友病院	理事長
	鈴木 幹三	名古屋市港保健所	所長
	清水 弘之	岐阜大学医学部疫学・予防医学分野	教授
	渡邊 能行	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	教授
	大日 康史	大阪大学社会経済研究所	助教授
	田中 隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教授
	尾形 裕也	九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座	教授
	田中 恵太郎	佐賀医科大学社会医学講座	教授
	研究協力者	鷺尾 昌一	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
小林 幸太		札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	大学院生
近藤 正英		筑波大学社会医学系	講師
星 淑玲		筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻	大学院生
小島原 典子		東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座	講師
佐藤 康仁		東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座	助手
利根川 賢		名古屋市立大学大学院医学研究科臨床機能内科学	臨床研究医
林 嘉光		名古屋市厚生院附属病院	第3診療科部長
清水 なつき		岐阜大学大学院医学研究科社会医学専攻	大学院生
小笹 晃太郎		京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	助教授
川人 豊		京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学	助手
前田 章子		堺市衛生研究所、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	嘱託、客員研究員
加瀬 哲男		大阪府立公衆衛生研究所	主任研究員
山下 昭美		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助手
岡田 三津子		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助手
福島 若葉		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
藤枝 恵		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
大藤 さとこ		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
竹下 節子		東海大学福岡短期大学情報処理学科	教授
井手 三郎		聖マリア学院短期大学	教授
原 めぐみ		佐賀医科大学社会医学講座予防医学	助手

I . 総括研究報告

インフルエンザ予防接種の EBM に基づく政策評価に関する研究

主任研究者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

研究要旨

主要な研究成果は、以下のとおりである。①調査条件下で検出したワクチン接種の相対危険は、施設入所高齢者の入院に対して 0.02 (95%CI: 0.001-0.34)、一般高齢者の発熱 (38℃以上) に対して 0.86 (0.41-1.82) であった。②ワクチンに対する抗体応答が低い者では、血清ビタミンEレベルが低い。③ワクチン有効性を中心に 34 編の文献を抄訳し別冊としてまとめた。④住民と施設職員の両者とも、非接種理由に「副作用」をあげている (約 30%)。⑤現行接種制度は保険診療費の節減効果を有し、かつ費用効果的である (1YOLS 当たりの接種費用は約 66 万円)。⑥Stochastic Frontier Estimation による死亡推定モデルにより、「肺炎およびインフルエンザ」と「全死因」による超過死亡を算出した。

はじめに

インフルエンザの流行期は毎年 12 月から翌年の 4 月に及ぶため、平成 14 年度中には研究経過を「仮報告書」の形で中間的に報告した。2002/03 シーズンの調査の解析進捗状況を踏まえ、ここに平成 14 年度の「本報告書」を提出する。

なお、研究成果の要約とその意義・解釈に関しては、本稿の最終章「D. まとめと考察」を参照ありたい。

A. 研究目的

平成 13 年の予防接種法改正により、個人予防目的に比重を置いた「二類疾病」という概念が確立され、高齢者などハイリスク者に対するインフルエンザ予防接種が公的に開始された。しかし依然としてワクチン有効性に疑問を呈する意見が一部に根強く存在する。その一方で「高齢者に接種するなら小児にも」といった一律接種を主張する意見もある。

これは従来、インフルエンザという疾患自体の特性とその予防が、主に臨床家とウイルス学者によって論じられてきたため、疫学的、社会・

経済学的な評価、およびそのような評価に基づいた適用判断が、必ずしも円滑に行なわれていなかったことに起因すると思われる。

そこで、疫学専門家を中心に、医療経済学、老人医療などの専門家、行政担当者、および市民団体代表からなる研究班を組織する。そして、顧問グループ (呼吸器内科、小児科、老人医療、呼吸器系ウイルス学の専門家で構成) の意見を聞きながら、インフルエンザ予防接種の有効性、適応性、社会認容性などを調査研究し、EBM に基づいた客観的評価を行う。

B. 研究方法

インフルエンザ予防接種制度全般に関し EBM に基づいた総合評価を行なうため、以下の班構成のもとに研究を進めた。

なお、本研究班の全体計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会において承認を得た (平成 14 年 10 月 31 日)。また、分担研究者においても、必要に応じて各所属施設の倫理委員会より承認を得た。

1) 有効性評価分科会 (第 1 分科会)

豊富な実績を有し、且つ感染症研究の経験がある疫学者で構成する。各々が地元の行政主管課や高齢者施設などの協力を得ながら、実施可能な最善の研究計画（コホート研究、症例対照研究、生態研究など）を企画して、インフルエンザワクチンの有効性を調査する。

2) 情報調査評価分科会（第2分科会）

若手の疫学者で構成する。第1分科会や顧問グループの指導のもとに、インフルエンザ研究が備えるべき必須条件を検討する。それに則ってインフルエンザワクチンの有効性や有用性に関する文献調査を行ない、セミナー形式により共同で内容を評価し要約する。

3) 適応評価分科会（第3分科会）

老人医療の専門医、医療経済学者、行政担当者、市民団体代表などで構成し、高齢者への接種に関する費用効果や社会認容性などの調査研究を行なう。また高齢者への接種に関し、接種者・非接種者、施設職員などの考え方を調査する。これらの調査結果、および上記「有効性評価分科会（第1分科会）」と「情報調査評価分科会（第2分科会）」で得られる結果をもとに、インフルエンザ予防接種の目的および適応のあり方を総合的に評価する。

4) 顧問グループ

インフルエンザの疾病特性や流行特性など、インフルエンザに関する専門知識を上記1)～3)の分科会に提供するため、呼吸器内科、小児科、老人医療、および呼吸器系ウイルス学の専門家からなる顧問グループを組織する。

C. 研究結果

1) 有効性評価分科会（第1分科会）

①森らは、札幌市内の特別養護老人ホーム2施設、養護老人ホーム2施設の入所者428人(男91、女337、平均年齢83.5)を対象に、インフルエンザ様疾患(気道症状を伴う39°C以上の発熱)、肺炎、入院、死亡に対するワクチンの有効性を生存時間解析により検討した。接種率は87.6%であり、接種者375人、非接種者53人であった。観察期間中(2002年11月～2003年3月)に、インフルエンザ様疾患13、肺炎16、

入院5、死亡1を認めた。性、年齢、施設、低アルブミン血症、日常生活動作、痴呆、基礎疾患で調整してもワクチン接種は入院に対して、予防効果を認めた(相対危険=0.02、95%信頼区間0.001-0.34)。

②山口らは、東京都内の精神病院長期入院中の高齢者152人(男113、女39、平均年齢62.7)を対象に、インフルエンザの発症と抗体価の変動を検討した。11月上旬にワクチンを接種。接種率は59.2%であり、接種者91人、非接種者61人であった。観察期間中(2002年12月から2003年4月)に、インフルエンザ様症状を伴う38°C以上の発熱者を29人(接種群20、非接種群9)認めたが、迅速診断キットでは全例陰性であった。

同意を得た57人(接種者38、非接種者19)につき2002年12月と2003年4月の2回採血しHI価測定を行った。接種後HI価が防御レベル(1:40以上)に達しなかった者は、A/H1N1については10人(26%)、A/H3N2については1人(3%)、B型については27人(71%)であった。

③清水らは、高齢者福祉施設入所者におけるインフルエンザワクチンの効果を検討するため、岐阜県内で任意に施設を選定した。2002年11月の予防接種状況を調査したところ全員が接種を受けており、接種の有無によるインフルエンザ罹患の差を明らかにすることは不可能であった。

シーズン後に別途、岐阜県内某市(65歳以上16,764人、うち接種者8,517人)において65～74歳の住民9,674人から2,000人を無作為抽出し、郵送法を用いて2002年12月～2003年2月の間の発熱(38°C以上)経験者を調査した。回答が得られたのは1,600人(男744、女816)であり、接種者871人、非接種者729人であった。現在データを解析中である。

④渡邊らは、シーズン後に京都府某町(65歳以上1,409人、うち接種者698人)で、郵送法

によりインフルエンザ最流行期（3 週間）の発病状況を調査し、1,039 人から回答を得た。37℃ 以上及び 38℃ 以上の発熱を結果指標として解析したところ、統計学的に有意ではないが、37℃ 以上の発熱に対するワクチン接種のオッズ比は 0.94（95%信頼区間 0.55－1.60）、38℃ 以上の発熱に対するオッズ比は 0.86（0.41－1.82）と 1 よりも小さく、発熱阻止効果を示唆する結果を得た。背景因子（ふだんからカゼをひきやすい、家族がインフルエンザにかかった、など）で調整しても、統計学的に有意ではないがワクチン接種の発熱に対するオッズ比は 1 よりも小さく、発熱阻止効果を示唆する結果であった。

⑤田中（恵）らは、佐賀県内の介護老人保健施設、およびグループホーム入所中あるいはデイケア利用中の高齢者（201 人）と施設従事者（107 人）のうち、接種前後に血清を採取できた高齢者 153 人、施設従事者 95 人について、抗体応答に影響を与える要因を検討した。

接種前の血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミン A・E、葉酸の濃度は高齢者で有意に低かった。いずれのワクチン抗原に対しても HI 価は有意に上昇した。接種前と接種後の HI 価を高齢者と施設従事者と比較すると、A/H3N2 では差を認めなかったが、A/H1N1 および B 型では高齢者で有意に低かった。HI 価 4 倍以上の上昇を示した者の割合は、A/H1N1 と A/H3N2 で高齢者の方が高かったが、接種前 HI 価の影響を考慮すると差を認めなくなった。抗体応答正常者（少なくとも 1 つ以上のワクチン抗原に対して接種後 HI 価が 1:40 以上、または 4 倍以上の上昇を示した者）の割合は高齢者で有意に低かった。抗体応答と関連を示した要因は、年齢、血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミン E、葉酸であったが、高齢者に限って検討するとビタミン E だけに有意な関連を認めた。

2) 情報調査評価分科会（第 2 分科会）

小笹、鷲尾、田中（隆）を中心に、計 18 人の班員が 34 編の論文を抄訳し、平成 14 年度研究

報告書の別冊としてまとめた。

対象論文は、まず 1966 年以降の Medline データベースから、[(INFLUENZA) and (VACCINE or VACCINATION) and (EFFICACY or EFFECTIVENESS)] をキーワードとして抽出した。次いで、廣田が約 90 編を選択し、それを抄訳担当者に 1 人数編ずつ提示し、各抄訳担当者が原則として 2 編を選択して抄訳した。したがって、今回抄訳した論文 34 編は必ずしも過去の代表的論文を網羅したものではない（上記のキーワードでは、主要な論文が検索できない例がある）。

これに先立ち、抄訳担当者および助言者が集まってワークショップを行い（2002 年 11 月 12～14 日）、論文紹介およびワクチン有効性を評価するために必要な事項に関する勉強と意見交換を行った。

ワークショップにおける討論を基盤として、本年度に抄訳したインフルエンザワクチンの有効性評価に関する論文と医療経済に関する論文を、研究デザイン、対象集団、結果指標などの観点から類型化した。

インフルエンザワクチンの有効性評価に関する論文の場合、研究デザインとしては、case-control study design および prospective cohort study design が多く、介入研究も若干みられた。インフルエンザ罹患の把握方法としては、主に症状調査に基づく方法と、疾病登録や保険給付記録に基づく方法がみられた。前者では、症状のみによって疾病を定義する場合と、それにウイルス分離成績や血清抗体価などを組み合わせる場合がある。医療経済に関する論文では、ワクチンの有効性を評価した上で、個人あたりの直接費用および間接費用を算出していた。

内容の詳細は、別途印刷された抄訳集を参照されたい。

3) 適応評価分科会（第 3 分科会）

①大久保らは、高齢者（65 歳以上）に対するインフルエンザ予防接種の現行公費補助制度の費用効果を、支払い者の視点より検討した。また、補助率や補助対象が異なる複数の接種制度

を仮定し、それらの費用効果と現行制度と比較して、より効率的な資源の使い方を検討した。

具体的には、二次的資料を組み合わせて求めたパラメータ（ハイリスク者の割合、発病率、死亡率、入院・外来治療割合、ワクチン有効性、接種費用など）を判断樹モデルに代入することにより、接種によってもたらされる効果を算出した。

現行制度は保険診療費の節減効果につながり、かつ費用効果的であると推定された。即ち、ワクチン接種費用、接種により減少する医療費などの総コストは1 YOLS (Years of Life Saved、接種によって死亡が回避されることにより生ずる救命年) 当たり約 66 万円であり、これは特定の医療制度が許容される一応の目安である1 YOLS 当たり5万ドルをはるかに下回っている。また、基礎疾患を有するハイリスク高齢者のみに接種費用の全額を補助する制度は、現行制度に比べてより少ない費用でより好ましい効果をもたらすと推定された。

②秦は、茨城県牛久市において、インフルエンザ予防接種補助対象高齢者（65 歳以上、計 9,632 人）全員に質問票を配布し（2002 年 10 月）、接種に対する意識と、2001/02 シーズンの接種状況および受診行動を調査した。回答数は 2,407 人、回収率は 24%であった。補助対象者全員における接種率は 36%であったが、本調査回答者の接種率は 70%であり、かなり意識の高い人が回答したと考えられる。非接種の理由は、必要なし 36%、副作用 28%、自己負担が高い 17%、などである。「（補助が出ることを）知らなかった」者も 17%いた。

別途、市内にある高齢者施設において接種状況と職員の意識について聴き取り調査を行った。接種を受けるかどうかの判断には、高齢者・施設職員の両者ともにワクチン有効性と自己負担額が影響していた。

③鈴木らは、名古屋市厚生院特別養護老人ホーム入所者 272 人（男 82、女 190）に対して接種の実態を調査した。接種者（163）と非接種者

（109）を比較すると、非接種者の方が寝たきりあるいは痴呆が多い。回答が得られた 139 人（回答率 51%）についてみると、接種の理由は、予防（70%）が圧倒的に多く、毎年受けている（17%）、医師の勧め（5%）、家族の勧め（3%）の順であった。主な非接種の理由は、理解不能（22%）、副反応やアレルギー、注射が痛い（各 18%）であった。入所者における接種率の向上には、ワクチンの安全性の啓発と、意思表示能力の低下した者への対策が重要である。

職員に関しては、接種率は全体で 56%、職種別では医師 88%、介護職 61%、看護師 53%であった。接種の理由は、予防（91%）が多かった。非接種の理由は、有効性に疑問（32%）、副反応およびアレルギー（27%）、罹患しない（16%）の順であった。副反応は、男 15%、女 24%に認め、局所の炎症症状が大部分であった。次シーズン（2003/04）の接種の意向は、接種する 50%、無料なら接種する 8%、接種しない 23%、わからない 21%であった。職員の接種率を向上させるための方法としては、無料化 58%、有効性の理解 48%、職員への啓発 40%、副反応の軽減 39%、などであった。

④大日らは、インフルエンザ流行による超過死亡の正確な把握のために新たな推定法を検討し、従来モデルと比較した。Stochastic Frontier Estimation による死亡推定モデルを用いて、1988 年 1 月～2000 年 4 月の間の「肺炎およびインフルエンザ」と「全死因」による超過死亡の推定を行い、1989/90、1992/93、1994/95、1996/97、1997/98、1998/99 の 6 シーズンで有意な超過死亡を認めた。「肺炎およびインフルエンザ」による超過死亡が 5,000 を超えたのは、1997 年 1 月と 1999 年 1 月、「全死因」による超過死亡が 10,000 を超えたのは、1995 年 1 月、1997 年 1 月、1999 年 1 月であった。本モデルは従来モデル（Seasonal ARIMA モデル、CDC モデルなど）と比べて、理論的な優越性に加え、統計上の性質もより望ましいと考えられる。

⑤尾形は、インフルエンザ予防接種の経済効

果を中心とした内外の先行研究について調査し、文献収集、整理を行ったうえで、予備的な検討を進めている。

⑥研究協力者の井手は、老人保健施設入所者を対象にマイクロ医療経済の観点から調査を行った。入所者（94人）のうちでは接種83、非接種11、職員（50人）のうちでは接種47、非接種3であった。インフルエンザシーズンにおける入所者個々人の発病と医療費を実測し、接種の経済効果の検討を進めている。インフルエンザに関するこのような調査は国内では前例がないため、初年度はパイロット的に実施し、次年度から本調査に取り組むこととしている。

D. まとめと考察

1) 有効性評価分科会（第1分科会）

インフルエンザワクチンの有効性や接種後の抗体応答に関し、施設入所者を対象とした研究と、地域住民を対象とした研究を行った。現在、高齢者における接種率が極めて高い。従って接種群と非接種群の間で発病率を比較するという、ワクチン有効性に関する基本的デザインに則った研究遂行には、今後とも困難を伴うことが予想される。

① 施設入所者を対象とした研究

ワクチンの有効性に関しては、性、年齢、施設差、低アルブミン血症、日常生活動作、痴呆、基礎疾患の影響を補正しても、入院に対する予防効果を認めた（相対危険 $=0.02$ 、95%信頼区間 $0.001-0.34$ ）。

ワクチンに対する抗体応答に関しては、防御レベル（40倍以上）の抗体獲得率がA/H1N1（74%）、A/H3N2（97%）、B型（29%）であったことが報告された。別の研究では、いずれのワクチン抗原に対しても有意なHI価上昇を認めた。しかし、接種前と接種後のHI価を高齢者と施設従事者で比較すると、A/H3N2では差を認めなかったが、A/H1N1およびB型では高齢者で有意に低かった。これは前記の防御レベルの抗体獲得率と矛盾しない結果である。

抗体応答率（HI価4倍以上の上昇を示した者

の割合）は、A/H1N1とA/H3N2で高齢者の方が高かったが、接種前HI価の影響を考慮すると差を認めなくなった。接種前抗体価を考慮しないまま抗体応答率を議論する一般的傾向に、警鐘を鳴らすものであろう。

抗体応答の関連要因として、年齢、血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミンE、葉酸を認め、高齢者に限って検討するとビタミンEだけに有意な関連を認めた。高齢者においては、ワクチンに対する抗体応答が低いのか低くないのか、低いとしたら高齢という特性自体が影響するのか、あるいは高齢者が有する疾病状態やそれに対する使用薬剤が影響するのか、など結論は得られていない。今回得られた抗体応答の関連要因に関する所見は重要である。

② 地域住民を対象とした研究

これは、対象者をシーズン中追跡して観察する手法ではなく、シーズン後に接種状況と発病状況に関する情報を収集して、接種/非接種と発病頻度を比較する手法である。

統計学的に有意ではないが、 37°C 以上の発熱に対するワクチン接種のオッズ比は 0.94 （95%信頼区間 $0.55-1.60$ ）、 38°C 以上の発熱に対するオッズ比は 0.86 （ $0.41-1.82$ ）と1よりも小さく、発熱阻止効果を示唆する結果を得た。背景因子（ふだんからカゼをひきやすい、家族がインフルエンザにかかった、など）で補正を行った解析でも、統計学的に有意ではないがワクチン接種の発熱に対するオッズ比は1よりも小さく、発熱阻止効果を示唆する結果であった。

この調査手法では、インフルエンザ発病の測定における誤分類が大きく生ずるため、ワクチン有効性はunderestimateされる。更にその希釈された効果を有意差をもって検出するには、大きな標本数を必要とする。

③ 小括

ワクチン有効性に関する研究では、結果指標（アウトカム、エンドポイント）の定義と測定法が重要である。現在、インフルエンザワクチン有効性に関する研究で最上質の結果指標はウイルス分離である。但し、接種群と非接種群の全員を流行期間を通じて等しいintensityで

観察せねばならないという大前提がある。受診してきた患者だけを観察しても無意味である。

具体的には、流行期間中対象者全員に毎週連絡をとり、インフルエンザ様症状を呈した者については家庭訪問して咽頭拭い液を採取しウイルス分離に付す、といった方法がとられる (N Engl J Med, 1998;338:1405-12)。この例では、シーズン中に対象者1人当たり平均2回のウイルス分離実施が必要であった。一般には、予算の制約もあり採用しがたい方法である。

Laboratory-confirmed influenza の例として血清診断があるが、抗体応答における“negative feedback”という問題がある。これは「抗体応答の頭打ち」とも言われ、高い既存抗体を有していると抗原刺激を受けてもそれ以上抗体価が上がりにくいという現象である。即ち、接種者ではワクチンによって抗体価が上昇するので、その後に感染を受けても抗体価が上がりにくい。そのため接種群の感染を見逃し、結果としてワクチン有効性を過大評価する、というものである。この現象はワクチンによる抗体応答では確認されているが、自然感染の場合にも起こるかどうかは確認されていない。しかし研究結果に対する批判を払拭できないことから、インフルエンザワクチンの有効性研究において、1980年以降、血清診断は主要な結果指標としてあまり用いられていない。また、ペア血清によって感染を確認しても、実際のインフルエンザウイルス感染は不顕性に終わり、確認された疾病はインフルエンザウイルス以外の病原による、といったことも生じ得る。

従って1980年以降は、臨床症状を結果指標としてインフルエンザワクチンの発病防止効果を調べることが主流になった。この場合「非インフルエンザ」の混入が避けられず、underestimate された結果となる。しかし希釈された結果指標を用いてもなお有効性を認めるならば、真の有効性はそれ以上であると解釈できるため、研究結果の妥当性は保たれることとなる。このような前提の下に研究をデザインするが、インフルエンザ様疾患の定義と測定法が厳密さを大きく欠く場合は、結果の希釈のため

有効性を検出することはできない。

発病防止効果の研究において「非インフルエンザ」の混入を避けるための重要事項は、①厳しい疾病定義を適用する、②観察期間を最流行期に限定する、③流行規模がある程度大きいシーズンに調査する、という3項目である。

今回、特に地域住民を対象とした調査で有効性を鮮明に検出できなかったのは、①と②の影響が考えられる。更に調査法を改善して、シーズン後の集団調査という新たな手法が確立できれば、インフルエンザワクチンのみならず他のワクチンの評価にも応用可能となるであろう。

有効性評価に取り組んだのは経験豊富な疫学者であるが、インフルエンザの疾病特性や流行特性について必ずしも理解が十分でなかった。従って、疾病定義と観察期間の意義について多少考慮を欠いたことは否めない。一方、疫学者であるがゆえに、接種群と非接種群との比較性、および交絡因子の調整といった点には、十分な考慮が常識的に払われた。交絡因子の調整は観察研究の質と妥当性を確保するための必須要件である。しかし、臨床家を中心として行われることが多かった従来のワクチン有効性研究においては、ほとんど考慮されることがなかった。更に、このような交絡因子の調整に関する知識が乏しい研究者によって、上質の観察研究が、無作為化比較対照試験 (RCT) ではないという理由だけのために、不当に低い評価を受けるといった事態が依然として存在する。

初年度の経験をもとに疾病特性や流行特性について理解が深まれば、次年度から優れた研究成果を期待することが可能であろう。

2) 情報調査評価分科会 (第2分科会)

インフルエンザワクチンの有効性は、従来、主に臨床家とウイルス学者によって論じられることが多かった。

しかしながら、臨床家やウイルス学者にとっては、ワクチン有効性に関する近年の高度化した研究デザインや解析手法を理解することは容易でない。他方、EBMの確立に主要な役割を果たすべき疫学者のほとんどは、がん、循環器疾患など慢性疾患を研究対象としており、感染症

に関心を示さない。その結果、インフルエンザワクチンの有効性に関し、諸外国で行なわれた上質の研究論文を理解し評価できる研究者は、わが国に極めて少ないのが現状である(これは、低質の論文を批判できる研究者が少ないことをも意味する)。

若手疫学者を中心に構成した本分科会は、初年度 34 編の文献を抄訳し、研究報告書の別冊としてまとめた。この中で、疾病頻度の測定尺度を表す用語の統一も行われた(例:「発病率」、インフルエンザ研究の分野では「罹患率」という言葉を誤用している例が多い)。何よりも、この作業を通じて、また開催したワークショップを通じて、インフルエンザ研究に関心を持つ疫学者の裾野が広がることを期待できるのは意義深い。本分科会の活動により、ワクチン有効性に関する科学情報が広く紹介されることになる。

3) 適応評価分科会 (第3分科会)

①接種・非接種に対する考え方

住民調査と施設職員調査で、ワクチン非接種者の約 30%が「副作用」を非接種理由にあげている。また非接種の理由として、住民調査では約 35%が「必要ない」、施設職員調査では約 15%が「罹らない」と答えている。高齢者におけるインフルエンザという疾患の重要性、施設職員が入所者への感染源となり得ることの重要性について、啓発が必要である。なお、入所者と高頻度に接触することが多い看護師の接種率が必ずしも高くない。早急な対応が必要であろう。

接種率を上げるための重要事項として、(a)施設入所者に対しては、ワクチンの安全性に関する啓発、意思表示能力が低下したものへの対応、(b)施設職員に対しては、無料化、ワクチン有効性の理解、職員への啓発、などが提起された。

②医療経済、流行のインパクト、など

インフルエンザワクチン接種の費用効果分析、インフルエンザ流行期の超過死亡推定についても、研究が進んだ。

判断樹モデルを用いた現行公費補助制度の費用効果分析によると、現行制度は保険診療費の

節減効果につながり、かつ費用効果的であると推定された。即ち、ワクチン接種費用、接種により減少する医療費などの総コストは 1 YOLS (Years of Life Saved、接種によって死亡が回避されることにより生ずる救命年) 当たり約 66 万円であり、これは特定の医療制度が許容される一応の目安である 1 YOLS 当たり 5 万ドルをはるかに下回っている。複数の接種制度を仮定して比較すると、基礎疾患を有するハイリスク高齢者のみに接種費用の全額を補助する制度は、現行制度に比べてより少ない費用でより好ましい効果をもたらすと推定された。

インフルエンザ流行による超過死亡を、Stochastic Frontier Estimation による死亡推定モデルを用いて算出した。「肺炎およびインフルエンザ」による超過死亡が 5,000 を超えたのは、1997 年 1 月と 1999 年 1 月であった。また、「全死因」による超過死亡が 10,000 を超えたのは、1995 年 1 月、1997 年 1 月、1999 年 1 月であった。超過死亡推定は、主流ウイルスの virulence との関連でワクチン有効性の判定に重要な情報をもたらす。更に、年齢階級別超過死亡にまで解析がすすめば、生産性の損失などの推定も可能となり、費用効果分析の観点から極めて有用性の高い情報をもたらされることになる。

また、ミクロ経済の立場から、個々人の医療費を詳細に計算してワクチン接種の費用効果分析を行う研究も開始した。個人レベルで実際の費用と効果に関するデータを積み上げていく本研究を是非とも成功させたい。

II. 分担研究報告

第 1 分科会

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの有効性の評価

分担研究者 森 満 札幌医科大学医学部公衆衛生学
研究協力者 鷺尾昌一 札幌医科大学医学部公衆衛生学
小林幸太 札幌医科大学医学部公衆衛生学
共同研究者 坂内文男 （札幌医科大学医学部公衆衛生学）
宮地佐栄、前田泰博（慈啓会養護老人ホーム）
陣野原庸治、池田 浩（特別養護老人ホーム札幌市稲寿園）
垣内英樹、勝藤成規（慈啓会特別養護老人ホーム）
東出俊之、谷本由紀子（慈啓会ふれあいの郷養護老人ホーム）
佐藤保則、川原田信（慈啓会病院）

研究要旨

高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性を評価する目的で、札幌市内の老人ホーム（特別養護老人ホーム2施設、養護老人ホーム2施設）の入所者を対象にインフルエンザ流行期間（2002年11月から2003年3月）のインフルエンザ様疾患、肺炎、入院、死亡に対するインフルエンザワクチン接種の効果を生存時間解析により検討した。対象者は4施設、428名（男性91名、女性337名）、平均年齢83.5歳で、ワクチン接種率は87.6%であった。観察期間中に、13名のインフルエンザ様疾患、16名の肺炎、5名の入院、1名の死亡が認められた。性・年齢・施設・低アルブミン血症・日常生活動作・痴呆・基礎疾患を補正しても施設入所高齢者に対するワクチンの接種はインフルエンザ流行期間中の入院に対して、予防的効果を認めた（リスク=0.020、95%信頼区間 0.001, 0.342）。

A. はじめに

インフルエンザ対策は公衆衛生上の重要課題であるとの認識のもとに、欧米諸国では特に高齢者などのハイリスク者に対する予防接種を強力に推進している。多くの国が高齢者、呼吸器系慢性疾患患者、施設入所高齢者などへの予防接種を勧告しており、それらの対象者への接種費用は国または社会保険で負担されていた¹⁾。一方、わが国では、予防接種に対する関心が低く、接種対象者に対する正式の勧告もなければ、接種費用の負担の制度もなく、インフルエンザワクチンの配布量は1987年ごろから減少し、1994年には激減した¹⁾。この背景としては、1993年の公衆衛生審議会より提出された「今後

の予防接種制度の在り方について」に基づき、1994年に「予防接種法および結核予防法の一部を改定する法律」が施行されたことによると考えられる²⁾。これにより、インフルエンザは、痘瘡、コレラ、ワイル病とともに予防接種法が定める対象疾患から外れることになった。最初の誤りはインフルエンザワクチンの効果を判定する研究者が、かぜとインフルエンザを混同し、「ワクチン接種者も風邪にかかるのでインフルエンザワクチンは効かない」とワクチン接種の効果を不当に過小評価したことである²⁾。その後、見直しが行われ、2001年に予防接種法が改正され、対象者は65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種が勧奨されるよ

うになっている³⁾。

B. 目的

今回、我々は2002年11月から2003年3月までのインフルエンザ流行期間に施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の効果を判定するための観察研究を行ったので報告する。

C. 対象と方法

北海道札幌市内の施設入所高齢者（特別養護老人ホーム2施設、養護老人ホーム2施設）428名（男性91名、女性337名）を対象とした。表1に示すように、平均年齢は83.5歳（SD=7.5歳）で、インフルエンザワクチン接種者は375名（87.6%）、血清アルブミンが3.5g/dl未満の低アルブミン血症の者は69名（16.3%）、Barthel Indexの平均は11.6（SD=8.2）、日常生活自立度の分布は、ランクJ 107名（25.0%）、ランクA 165名（38.6%）、ランクB,C 156名（36.4%）であった。入所者の基礎疾患は、表2に示すように、慢性肺疾患51名（11.9%）、痴呆132名（30.8%）、脳血管疾患117名（27.3%）、心疾患178名（41.6%）、悪性腫瘍22名（5.1%）であった。表3に施設別の入所者の状況を示した。施設A,Bは中央区の、施設C,Dは手稲区の特別養護老人ホームと養護老人ホームで、お互いに、隣接している。特別養護老人ホーム（施設A,C）は養護老人ホーム（施設B,D）よりも栄養状態や日常生活動作の能力が悪い者の割合が多かった。職員のインフルエンザワクチン接種の状況は30.0%から95.0%とまちまちであったが、11月の時点で職員のインフルエンザワクチン接種率が30%と低かった施設Bを除いた3施設ではインフルエンザワクチンの接種率は80%以上であった。表4に示すように、特別養護老人ホームには痴呆の高齢者の入所の割合が高かった。

これらの入所高齢者を対象にインフルエンザ流行期間（2002年11月から2003年3月）のインフルエンザ様疾患（咽頭痛・咳嗽など上気道炎の症状を伴う摂氏39.0度以上の発熱）、肺

炎、入院、死亡に対する入所者のインフルエンザ接種の効果を生存時間解析により検討した。統計解析には札幌医科大学医学部公衆衛生学講座のパーソナルコンピュータを用い、統計解析ソフトSASを使用した。多変量解析により、性、年齢、日常生活動作、低アルブミン血症、痴呆の有無などの要因を補正した解析も行った。

倫理的配慮：本研究は同一社会福祉法人施設内で、医療行為の効果をみる観察研究ではあるが、インフルエンザワクチン接種の案内の際に、本人または後見人に対して口答または文書で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。解析の際には、個人識別情報を削除し、ID番号を与えたものを用いた。

D. 結果

観察期間中に、428名の施設入所高齢者の中13名のインフルエンザ様疾患、16名の肺炎、5名の入院、1名の死亡が認められた。生存時間解析を行ったところ、表5に示すように、性・年齢・施設を補正した解析では、インフルエンザワクチンの接種は、肺炎と入院に対して、予防的効果を認めたが、さらに、栄養状態（低アルブミン血症）、日常生活動作（寝たきり度）、痴呆で補正すると、肺炎に対する予防効果は統計学的に有意ではなくなった。これに対して、慢性肺疾患、心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍などの基礎疾患で補正しても、インフルエンザワクチンの接種はインフルエンザ流行期間の入院に対して 予防的効果を認めた。

E. 考察

今回の調査では、インフルエンザワクチンの接種はインフルエンザ流行期間における施設入所高齢者の入院に対して予防効果を認めた。入所者の9割近くがインフルエンザワクチンの接種を行っているため、地域での流行がみられるにもかかわらず、施設ではインフルエンザの流行が認められなかった。

しかし、流行があった場合には多変量解析で、予防効果が統計学的に有意でなくなった肺炎についてもインフルエンザワクチンの予防効果は

期待できるのではないかと考えられる。今回を含めて、3 流行期で本研究を継続するので、流行株とワクチン株の一致率と効果の検討なども行っていく予定である。

入所者をワクチン接種者と非接種者に分ける介入研究は、ワクチンの有効性が再認識され、高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種が予防接種法改正により、勧奨されるようになってきている³⁾ 今日、ワクチン接種希望者に接種しないことは非倫理的であるので、観察研究によりワクチンの効果を確認する以外には方法はないが、性、年齢、低アルブミン血症や日常生活動作、痴呆や基礎疾患などの因子を補正しても、インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザ流行期間の入院に対して有意な予防効果を示した。

廣田ら⁴⁾はインフルエンザワクチン接種群と非接種群の間で差を検出できない最大の理由として、非インフルエンザによる希釈を挙げており、過去に、インフルエンザワクチンが無効であるとした報告のなかには、風邪をインフルエンザと混同したものが多くと考えられるが、今回の調査では、インフルエンザ様疾患を、咳、痰、咽頭痛などの上気道炎の症状を伴う摂氏 39.0 度以上の発熱とし、厳格な診断基準を用いることにより、かぜ症候群などの非インフルエンザ疾患を除外する⁴⁾ ようにした。

さらに、集団発生のみられた一定の期間（最流行期）に限定することにより、より確実にインフルエンザを捉える⁴⁾ことを目標としていたが、今回の調査では集団発生は見られず、集団発生期間の発熱をエンドポイントとする解析はできなかった。大きな流行がないときにはインフルエンザワクチンの効果の判定は難しい⁴⁾が、それでも、今回の調査では、インフルエンザワクチン接種は他の要因を補正してもインフルエンザ流行期間の入院に対して予防的な効果を示した。

今回を含めて、3 流行期で本研究を継続するので、解析対象となる症例数が増えることや流行が認められることにより、今回は栄養状態や

日常生活動作、痴呆を補正することにより、統計学的に有意ではなくなった肺炎などに対するインフルエンザワクチン接種の予防効果も検証できるのではないかとと思われる。

F. 結論

施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種はたとえ流行が認められない場合においても、入院などのインフルエンザ様疾患の後に続発する事象を考慮すると有用であると考えられた。

文献

1. 廣田良夫. インフルエンザ対策の国際動向、日本公衛誌 1996; 43: 946-953.
2. 廣田良夫. インフルエンザ対策と疫学研究、インフルエンザとかぜ症候群 (加地正郎編). 東京: 南山堂, 1997; 139-184.
3. 出口安裕. インフルエンザワクチン接種の実際、臨床と研究 2002; 79: 2112-2112.
4. 廣田良夫、加地正郎. インフルエンザ疫学研究の原理と方法: 特にワクチン有効性の評価との関連で、感染症学雑誌 1994; 68: 1293-1305.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

なし

I. 知的財産所有権の出願・登録状況

特になし

表1. 全対象者の属性, 要因

全対象者数		428
性別	男	91 (21.3)
	女	337 (78.7)
年齢		83.5±7.5
インフルエンザワクチン接種		375 (87.6)
低アルブミン血症*1 #1		69 (16.3)
Barthel Index*2		11.6±8.2
日常生活自立度*3	ランク J	107 (25.0)
	ランク A	165 (38.6)
	ランク B,C	156 (36.4)

データは, 数 (%) または平均±標準偏差で表した.

*1; 血清アルブミン値<3.5g/dl とした.

*2; 20点満点で計算した.

*3; 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 判定基準, 平成3年11月18日厚生省大臣官房老人保健福祉部長通知

#1; n=424

表2. 対象者の基礎疾患

慢性肺疾患	51 (11.9)
痴呆	132 (30.8)
脳血管疾患	117 (27.3)
心疾患	178 (41.6)
悪性腫瘍	22 (5.1)

データは, 数 (%) で表した.

表 3. 施設ごとの属性, 要因

	施設 A	施設 B	施設 C	施設 D
対象入所者数	152	78	97	101
性別				
男	40 (26.3)	14 (17.9)	14 (14.4)	23 (22.8)
女	112 (73.7)	64 (82.1)	83 (85.6)	78 (77.2)
年齢	85.0±7.2	82.1±7.5	85.4±6.9	80.7±7.7
インフルエンザワクチン接種	144 (94.7)	55 (70.5)	80 (82.5)	96 (95.0)
低アルブミン血症*1	39 (26.0) #1	2 (2.6) #2	26 (26.8)	2 (2.0) #3
Barthel Index*2	6.8±7.1	18.3±2.8	6.3±6.9	18.9±2.6
日常生活自立度*3				
ランク J	6 (4.0)	29 (37.2)	6 (6.2)	66 (65.3)
ランク A	58 (38.2)	42 (53.8)	33 (34.0)	32 (31.7)
ランク B,C	88 (57.9)	7 (9.0)	58 (59.8)	3 (3.0)
スタッフ数	60	20	94	20
スタッフのワクチン接種	48 (80.0)	6 (30.0)	79 (84.0)	19 (95.0)

データは、数 (%) または平均±標準偏差で表した。

*1 ; 血清アルブミン値<3.5g/dl とした。

*2 ; 20 点満点で計算した。

*3 ; 障害老人の日常生活自立度 (寝たきり度) 判定基準, 平成 3 年 1 1 月 1 8 日厚生省大臣官房老人保健福祉部長通知

#1 ; n=150

#2 ; n=77

#3 ; n=100