

が痴呆などの場合は、家族から文書にてインフォームド・コンセントを得た。同意の得られたものについて、採血（静脈血約10cc）を血清9mL用採血管にて行った。また、インフルエンザワクチン接種を行ったものについて、ワクチン接種後の4週から6週間後の間にも同様に採血を行った。採血後は速やかに、血清を分離し、 $-80^{\circ}\text{C}$ にて、分析まで保存した。血液試料は、抗体応答（HI価測定による）、および全身栄養状態を反映すると考えられる指標（血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミンA、ビタミンE、葉酸）について測定した。インフルエンザ発症については、 $38^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱や、全身倦怠感などインフルエンザを疑わせる症状のあるものについては全員、迅速診断キットを用いて感染の有無を判定した。キットにて陽性であった場合、ただちに咽頭ぬぐい液を採取し、大阪府立公衆衛生研究所にてウイルス分離を行ってもらった。なお、研究計画については、佐賀医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

平成14年度は、ワクチン接種による免疫応答に影響を及ぼす影響について検討した。調査対象者の内訳を表1に示した。全対象者のうち、高齢者201名（68.8%）、保健施設従事者107名（90.0%）から同意を得た。デイケア利用者の参加率は低かった。ワクチン接種前の採血のできた者（表1の採血1）は高齢者182名（62.3%）、施設従事者107名（90.0%）、ワクチン接種後の採血もできた者（表1の採血2）は高齢者154名（52.7%）、施設従事者95名（79.8%）であった。同意を得たが採血できなかった理由は、診療録調査のみの参加、同意取得後に退所、入院、拒否、死亡などであった。介護老人保健施設Mに入所中の年齢が65歳未満の1名を除いた153名の高齢者（男性36名、女性117名）と保健施設従事者95名（男性27名、女性68名）について、ワクチン接種前の栄養状態とワクチン接種後の免疫応答について検討した。

対象者のワクチン接種前の年齢と栄養状態に

ついて表2に示した。血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミンA、ビタミンE、葉酸の濃度は、いずれも高齢者の方が施設従事者に比べて統計学的に有意に低かった。

ワクチン接種前後のHI価の分布、ならびにHI価の幾何平均値を図1、2に示した。ワクチン接種前のA/H1N1型の分布は施設従事者に比べて高齢者の方が低いHI価に分布していた。A/H3N2型は施設従事者、高齢者ともに幅広く分布していた。B型は、施設従事者高齢者ともに低いHI価に分布していた（図1）。HI価の幾何平均値は、いずれのワクチン株も施設従事者、高齢者ともにワクチン接種により統計学的有意に上昇した。ワクチン接種前、後ともにA/H1N1型、B型のHI価の幾何平均値は高齢者のほうが施設従事者よりも有意に低かった（図2）。

ワクチン接種前後のHI価が40以上の者の割合を表3に、ワクチン接種後のHI価が4倍以上の上昇を示した者の割合を表4に、さらにワクチン接種前のHI価別（ $<40$ 、 $\geq 40$ ）に、接種後のHI価が40以上の者の割合と4倍以上の上昇を示した者の割合を表5に示した。A/H1N1型とB型では、ワクチン接種前のHI価が40以上の者の割合は、高齢者のほうが施設従事者に比べて有意に低かった。高齢者、施設従事者ともに、HI価が40以上の者の割合はいずれの型もワクチン接種後で接種前よりも有意に上昇していた。ワクチン接種後のHI価が40以上の者の割合は、A/H3N2型は高齢者と施設従事者とで差はなかったが、A/H1N1型とB型では高齢者で有意に低かった（表3）。ワクチン接種後にHI価が4倍以上に上昇したものの割合は、A/H1N1型、A/H3N2型では高齢者で有意に高く、B型では高齢者と施設従事者とで差はなかった（表4）。ワクチン接種前のHI価が40未満の者についてみると、ワクチン接種後にHI価が40以上の者ならびにHI価が4倍以上上昇した者の割合はいずれの型についても高齢者と施設従事者とで差はなかった。ワクチン接種前のHI価が40以上の者についてみると、高齢者ではA/H3N2型で1人、B型

で3人、ワクチン接種後のHI価が40未満に低下したものがいた。また、高齢者のB型、施設従事者のA/H2N3型、B型では、ワクチン接種後にHI価が4倍以上上昇した者はいなかった。ワクチン接種後にHI価40以上を示す者の割合は、高齢者、施設従事者ともに接種前のHI価が40以上の者で高かった。一方、ワクチン接種後にHI価4倍以上の上昇を示す者の割合は、高齢者、施設従事者ともに接種前のHI価が40未満の者で高かった(表5)。

少なくとも1つ以上のワクチン株に対し、ワクチン接種後のHI価が40以上またはHI価が4倍以上の上昇を示す者をワクチンに対する免疫応答が正常(正常応答)、それ以外のものを免疫応答が低下(応答低下)と定義し、ワクチン接種前の血清中の栄養状態を表す指標と免疫応答の関連について検討した(表6)。正常応答を示す者の割合は高齢者で有意に低かった(Fisher's exact test,  $P < 0.05$ )。対象者全体で見ると、免疫応答が正常な者の割合は、高齢者のほうが施設従事者に比べて有意に低かった。免疫応答が正常な者は、そうでない者に比べて有意に年齢が低く、血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミンE、葉酸が有意に高かった。これらの値は加齢による影響を受けるため、同様の解析を高齢者についてのみ行ったところ、免疫応答の正常な者の方がそうでない者に比べて、血清中のビタミンEの値が有意に高い価を示した(表6)。

#### D. 考察

インフルエンザワクチンの接種は高齢者の肺炎・インフルエンザによる入院を抑制することが報告されているが、その効果は結果指標を発症で見た場合、65歳未満の健常者では有効率70~90%と報告されているのに対し、老人保健施設入所者では30~40%と低い。インフルエンザワクチンの効果は、ワクチン接種後のHI価が40以上、あるいは4倍以上の上昇を示すと、発症抑制効果があると報告されており、高齢者でワクチンの効果が低い原因として、免疫応答の低下が影響していると考えられる。今年度は、

ワクチン接種後の免疫応答についてHI価を用いて、施設入所の高齢者と施設従事者(65歳未満健常者)について検討した。

ワクチン接種による免疫応答について、高齢者と65歳未満健常者と比較した研究は散見されるが、HI抗体価の幾何平均値で比較したところ、ワクチン接種前、後ともに高齢者の方が低かったことが報告されており、我々の研究でも、A/H1N1型、B型において同様であった。また、HI価が40以上の者の割合でも、ワクチン接種前、後ともに、同様にA/H1N1型、B型において高齢者で有意に低く、これもこれまでの報告に一致していた。一方、ワクチン接種後のHI価が4倍以上上昇した者の割合はA/H1N1型、A/H2N3型で、高齢者の方が有意に高かった。しかし、このことは一般に高齢者は免疫能が低下しているため、HI価を上昇させる能力は低いと考えられていることには矛盾する。また、前年度ワクチン接種をしていた人は、予防効果のあるレベルのHI価が残っていると、4倍以上のHI価上昇を示しにくいことも報告されている。本研究では、施設従事者のワクチン接種前のHI価が予防に有効であるレベル(40以上)の者の割合がA/H1N1型、B型で有意に高かった。そこで、ワクチン接種前のHI価の影響を除外するために、接種前のHI価で層化して解析した。その結果、4倍以上の上昇を示した者の割合は、高齢者、65歳未満健常者ともに、ワクチン接種前の抗体価が40未満の者が高く、かつ、高齢者と施設従事者の間に差はなかった。以上のことから、免疫応答を評価する場合、ワクチン接種後のHI価が4倍以上かどうかだけで判断すると、ワクチン接種前のHI価による影響を受けて免疫応答が低く評価されてしまうと考えられた。今回、ワクチン接種により、少なくとも1つ以上のワクチン株に対し、HI価が40以上または4倍以上の者を示したワクチンに対する免疫応答が正常であると定義して検討したところ、高齢者で65歳未満の健常者よりも免疫応答が有意に低下していることが確認できた。

免疫応答に影響を及ぼす因子について、検討

したところ、高齢者であることと血清中の栄養状態を示す指標（総蛋白、アルブミン、ビタミンE、葉酸）の濃度の低い者で免疫応答が低下していた。これらの要因は、高齢者で有意に低かったことから、高齢であることによる要因（基礎疾患、身体活動度、その他の栄養状態を表す指標など）が交絡していることが考えられるので、高齢者に限って検討した。ワクチン接種前の血清中の総蛋白、アルブミン、ビタミンA、葉酸の濃度については、免疫応答との関連は認められなかったが、ビタミンEの濃度は、免疫応答の低下している者で統計学的有意に低かった。ビタミンEは脂溶性のビタミンで、抗酸化物質として免疫系を活性化する作用を持つことが知られている。高齢者に対するビタミンEの投与研究でも免疫系を活性化することが確認されている。しかし、これまでに、ワクチン接種前のビタミンE濃度と免疫応答について有意な関連を示した報告は少ない。本研究結果は、ビタミンE濃度を保つことが、高齢者のインフルエンザワクチン接種の効果を高める可能性を示唆するものと考えられる。

以上のように、平成14年度は、免疫応答を中

心にインフルエンザワクチンの効果について検討した。15年度は、antibody efficacy、ならびに血清の栄養状態や基礎疾患などがインフルエンザワクチンの予防効果に与える影響について検討を進めていく予定である。

#### E. 結論

ワクチン接種後の免疫応答は加齢により低下していた。高齢者において血清中のビタミンEレベルと免疫応答の間には統計学的に有意な関連がみられた。今後は、インフルエンザ発症抑制効果について antibody efficacy を用いて検討していく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 調査対象者

	対象者	同意	採血 1	採血 2
介護老人保健施設 M	81	53	46	40
介護老人保健施設 K	82	76	67	59
グループホーム	24	20	20	16
デイケア	105	52	49	39
保健施設従事者	119	107	107	95

表 2. 解析対象者のワクチン接種前の年齢と栄養状態

	施設従事者 (n=95)		高齢者 (n=153)	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
年齢 (歳)	36.8	10.2	84.4 <sup>a</sup>	6.8
総蛋白 (g/dl)	7.6	0.4	7.2 <sup>a</sup>	0.6
アルブミン (g/dl)	4.6	0.3	3.9 <sup>a</sup>	0.4
ビタミン A (IU/dl)	148.0	41.4	136.8 <sup>b</sup>	45.8
ビタミン E (mg/dl)	2.0	1.4	1.2 <sup>a</sup>	1.1
葉酸 (ng/ml)	6.5	2.5	5.5 <sup>a</sup>	2.6

<sup>a,b</sup>; 施設従事者と高齢者とで Mann-Whitney U-test を用いて比較。

<sup>a</sup>; P<0.01, <sup>b</sup>; P<0.05.

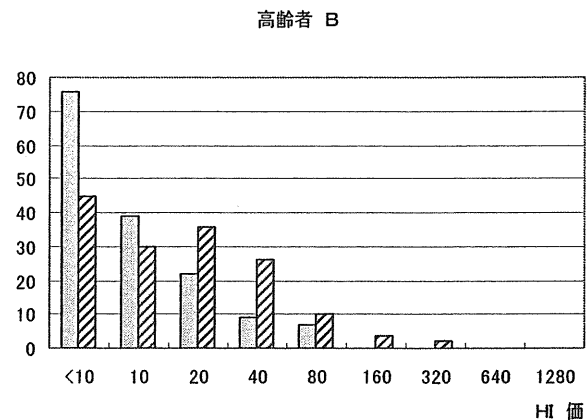
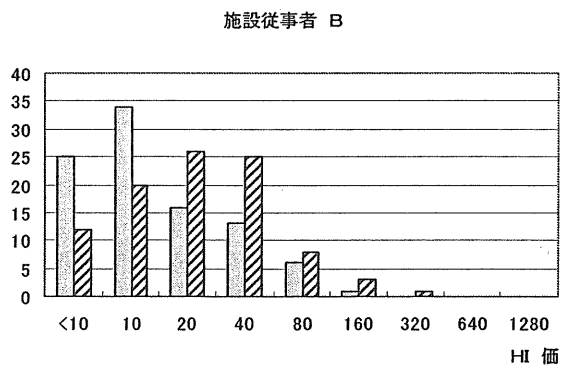
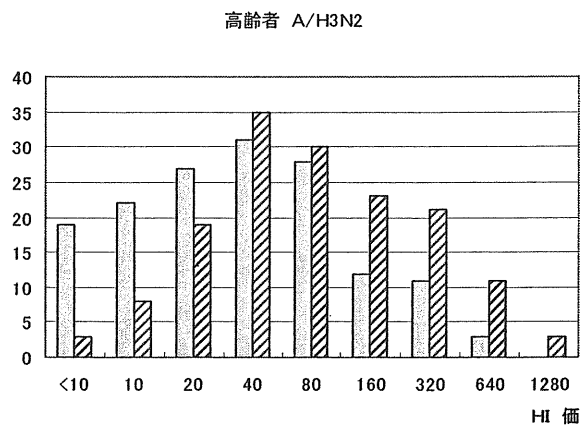
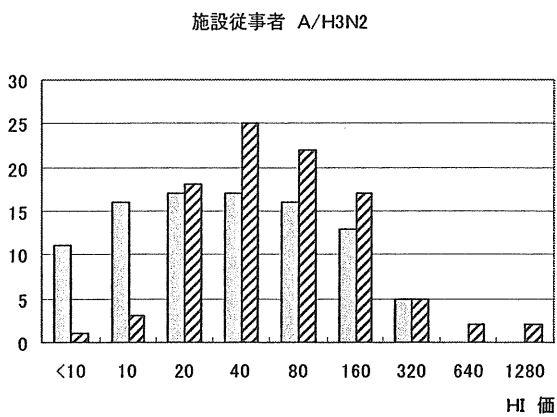
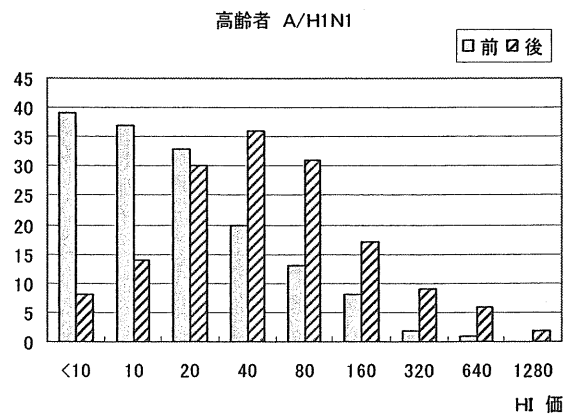
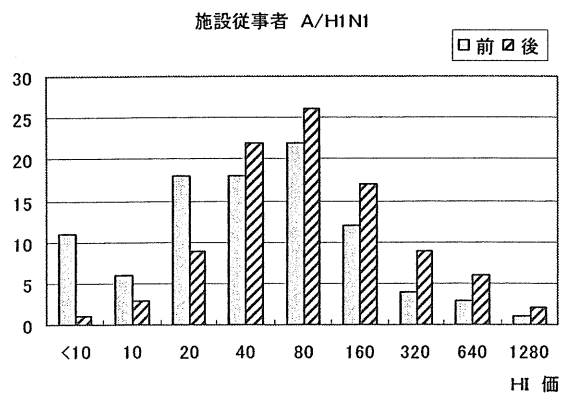


図 1. ワクチン接種前後のHI値の分布

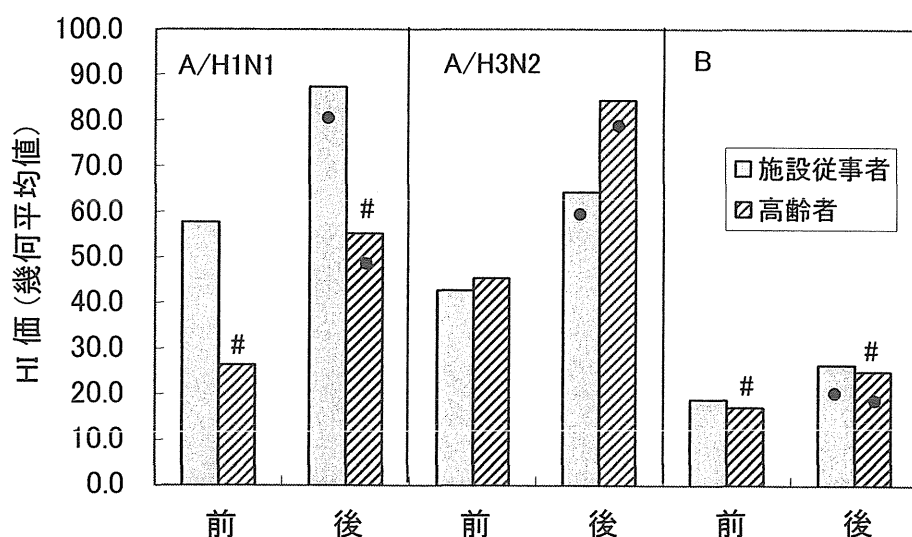


図2. ワクチン接種前後のHI価の幾何平均値

●; ワクチン接種前後を対応のあるWilcoxon 検定で比較。P<0.01

#; 施設従事者と高齢者をMann-Whitney U-testを用いて比較。P<0.01

表 3. ワクチン接種前後のHI価が 40 以上の者の割合

ワクチン株	施設従事者 (n=95)				高齢者 (n=153)			
	前		後		前		後	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A/H1N1	60	63.2	82	86.3 <sup>a</sup>	44	28.8 <sup>b</sup>	101	66.0 <sup>a,c</sup>
A/H3N2	51	53.7	73	76.8 <sup>a</sup>	85	55.6	123	80.4 <sup>a</sup>
B	20	21.1	37	38.9 <sup>a</sup>	16	10.5 <sup>b</sup>	42	27.5 <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> HI価 40 以上の者の割合をワクチン接種前後でカイ 2 乗検定を用いて比較。P<0.01

<sup>b</sup> ワクチン接種前のHI価 40 以上の者の割合を高齢者と施設従事者でカイ 2 乗検定を用いて比較。P<0.01

<sup>c</sup> ワクチン接種後のHI価 40 以上の者の割合を高齢者と施設従事者でカイ 2 乗検定を用いて比較。P<0.01

表 4. ワクチン接種後のHI価が4倍以上の上昇を示した者の割合

ワクチン株	施設従事者		高齢者		
	n	%	n	%	
A/H1N1	15	15.8	51	33.3	<sup>a</sup>
A/H3N2	15	15.8	41	26.8	<sup>b</sup>
B	10	10.5	22	14.4	

<sup>a,b</sup> 施設従事者と高齢者をカイ2乗検定を用いて比較。

<sup>a</sup>; P<0.01, <sup>b</sup>; P<0.05.

表 5. ワクチン接種前のHI価別(<40、≥40)、接種後のHI価が40以上の者の割合とHI価の4倍以上の上昇を示した者の割合

ワクチン株	前 後	HI 価 <40				HI 価 ≥40				
		HI 価 ≥40		4倍以上上昇		HI 価 ≥40		4倍以上上昇		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
施設従事者										
A/H1N1		22/35	62.9	12/35	34.3	60/60	100.0	3/60	5.0	<sup>b</sup>
A/H3N2		22/44	50.0	15/44	34.1	51/51	100.0	0/51	0.0	
B		17/75	22.7	10/75	13.3	20/20	100.0	0/20	0.0	
高齢者										
A/H1N1		57/109	52.3	44/109	40.4	44/44	100.0	7/44	15.9	<sup>b</sup>
A/H3N2		39/68	57.4	26/68	38.2	84/85	98.8	15/85	17.7	<sup>b</sup>
B		29/137	21.2	22/137	16.1	13/16	81.3	0/16	0.0	

<sup>a</sup> ワクチン接種後のHI価40以上の者の割合を接種前のHI価が40未満と40以上の者でカイ2乗検定を用いて比較。P<0.01

<sup>b</sup> ワクチン接種後のHI価4倍以上の上昇を示した者の割合を接種前のHI価が40未満と40以上の者でカイ2乗検定を用いて比較。P<0.01

表 6. ワクチン接種前の栄養状態と免疫応答

	正常応答 <sup>a</sup>		応答低下	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
全体(施設従事者+高齢者)	(n=232)		(n=16)	
年齢(歳)	65.27	24.79	80.31 <sup>b</sup>	15.73
総蛋白(g/dl)	7.39	0.55	7.06 <sup>c</sup>	0.55
アルブミン(g/dl)	4.18	0.49	3.87 <sup>c</sup>	0.38
ビタミン A (IU/dl)	141.14	43.75	145.00	56.47
ビタミン E (mg/dl)	1.52	1.28	1.10 <sup>c</sup>	1.43
葉酸(ng/ml)	5.99	2.61	4.00 <sup>b</sup>	1.50
高齢者	(n=139)		(n=14)	
年齢(歳)	84.24	6.78	85.43	7.00
総蛋白(g/dl)	7.22	0.58	7.04	0.57
アルブミン(g/dl)	3.90	0.38	3.80	0.35
ビタミン A (IU/dl)	136.40	44.74	141.60	60.93
ビタミン E (mg/dl)	1.26	1.17	0.59 <sup>c</sup>	0.40
葉酸(ng/ml)	5.59	2.66	4.00	1.50

<sup>a</sup> ワクチン接種により、少なくとも1つ以上のワクチン株に対し、HI価が 40 以上または接種後のHI価の上昇が 4 倍以上の者を免疫応答が正常(正常応答)と定義。

<sup>c</sup> 正常応答と応答低下の者の血清中の濃度を Mann-Whitney U-test を用いて比較。

<sup>b</sup>; P<0.01, <sup>c</sup>; P<0.05.



## 第 2 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

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

情報調査評価分科会（第二分科会）

会長 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  
副会長 鷺尾 昌一 札幌医科大学医学部公衆衛生学講師  
副会長 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

研究要旨

本研究班研究協力者の総合的作業として、現在までに公表されているインフルエンザワクチンの有効性に関する主要な文献を読解して紹介することを目的に、抄訳集を作成し、その初年度分を研究報告書の別冊としてまとめた。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの有効性に関する研究は、ウイルス学、免疫学、臨床医学、疫学など多岐にわたる要素を含んでいるために難解なものが多い。そこで、インフルエンザ対策の健全な推進に資する観点から、疫学者が、現在までに公表されているインフルエンザワクチンの有効性に関する主要な文献を読解して広く紹介することを目的とした。

B. 研究方法

1966年以降のMedlineデータベースにおいてinfluenza、vaccine/vaccination、efficacy/effectiveness、およびepidemiologyをキーワードとして抽出した論文より、主任研究者（廣田）が約90編を選択し、それを研究協力者に1人数編ずつ提示し、各研究協力者が原則として1人2編を選択して抄訳した。したがって、今回抄訳した論文が必ずしも過去の代表的論文を網羅できていないことに留意されたい。

2002年11月12～14日に抄訳担当の研究協力者および助言者が集まってワークショップを行い、論文紹介およびインフルエンザワクチンの

有効性を評価するために必要な事項に関する勉強を行った。その時の討論を基盤として、本年度に抄訳した34編のインフルエンザワクチンの有効性評価の論文を、研究デザイン、対象集団、結果指標の種類などの観点から、有効性評価の論文および医療経済論文について、それらをいくつかの類型に分けた。

なお、抄訳した各論文の内容については、別途印刷された抄訳集を参照されたい。

C. 研究結果

1. 有効性評価の論文の類型

1) 研究デザイン

① 症例対照研究

インフルエンザ罹患例または死亡例などの症例と対照との間でのワクチン接種歴を比較したものである。古くは施設を単位として比較した論文があるが、個人を単位とした比較が主流である。ケースコホート研究の手法を取り入れた論文もある。

対照者は、性・年齢（および地域研究では地域）をマッチさせたインフルエンザ非罹患者とするか、あるいは対象集団内でのインフルエン

ザ非罹患者を総体として対照群としている。インフルエンザによる死亡者を症例とし、評価対象としたワクチン接種シーズンの1年後のシーズンに死亡した者を対照とした研究がある。

## ② 観察的前向き研究

ワクチン接種群と非接種群の間でシーズン中のインフルエンザ罹患を比較したもので、ワクチン接種の有無を割り付けたものではない場合である。比較する集団をワクチン接種時に設定した本来の前向き研究と、シーズン終了後に接種・非接種に関する情報を収集したいわゆる後向き前向き研究とがあるが、インフルエンザワクチンの有効性の評価に関しては情報の質に大きな差はないと考えられるために、あえて区別する必要はないと思われる。

## ③ 介入的前向き研究

ワクチン接種群と非接種群を割り付けて実施した研究であり、無作為化二重盲検法によるものと、プラセボを用いない無作為化法によるものがある。

## ④ その他

ワクチンを毎年連続接種した場合の予防効果の変化に関するメタアナリシス、ワクチン接種行動に関連する要因の横断的解析、インフルエンザ流行時におけるワクチン有効性の数学的モデルに関する論文がある。

そのほかに、特殊な仮説の設定のしかたとして、以下のものがあげられる。

- ・経年接種によって効果が減弱するのではないかという仮説の検証（効果の減弱はみられない）
- ・肺炎球菌ワクチンとの相互作用・副作用等に関する研究（同時接種のほうが、効果が高そうであるが、肺炎球菌ワクチンは毎年接種する必要がない）
- ・アマンタジンを予防投与や治療投与して併用したときの効果に関する研究
- ・ワクチン接種行動に関連する要因の解析
- ・小児のぜんそく増悪防止の検証

- ・子供へのインフルエンザワクチン接種が家族の発熱性呼吸器疾患による医療機関受療を防ぐかを検証

## 2) 対象集団

まず、老人福祉施設などの入所者を対象とした論文がある。特異な例として AIDS・精神疾患患者およびその施設職員を対象とした論文がある。次に、地域住民や健康保険組織の加入者などの一般住民（多くはそのうちの高齢者）を対象とした論文があるが、その中でも、インフルエンザのハイリスク群、慢性肺炎患者、ぜんそく患者、糖尿病患者などを対象としたものもある。そのほかには、軍人家族を対象とした論文や、ワクチン接種行動に関する研究で医療従事者を対象としたものがある。

## 3) インフルエンザ罹患・死亡の定義

まず、① 発熱 (37.8℃以上等) を主とする症状による定義が用いられている。これに、② インフルエンザウイルスの分離、および急性期と回復期における血清抗体価4倍以上の上昇などの、ウイルス学および血清学的定義を併用している論文がある。一方、③ 地域の疾病登録や死亡票、保険組織の支給記録などにおいて、インフルエンザや肺炎の診断コード (ICD-9: 480-487) による受療・入院などの記録を抽出することによって、インフルエンザの罹患者または死亡者を同定する方法も用いられている。

前向き研究においてはインフルエンザの罹患率、受療率、入院率等を接種群と非接種群で比較し、症例対照研究においてはオッズ比を算出し、それぞれワクチン接種による予防効果、すなわち有効性を評価している。

これらの定義を用いたときの特徴として次のことがあげられる。まず、症状に基づく診断では当然のことながら他疾患の混入による誤分類がある。これは、インフルエンザ流行最盛期を特定してその間の症状、特に高熱に絞るなどの

操作を行うことによって、特異度を高めることができると考えられる。しかし、疾病登録等による資料ではこれらの症状に関する詳細な情報が得られにくいために誤分類が大きくなるおそれがある。なお、血清診断ではインフルエンザ血清抗体価の上昇が頭打ち現象を起こすことによって診断不可能となるおそれがあるが、症状による診断を併用することによって補完することができる。

## 2. 医療経済論文の類型

今回の抄訳における医療経済論文は、職域や健康保険組合などの加入者を対象として、まずインフルエンザワクチンの有効性を評価し、ついで個人ごとの利益と負担（コスト）に関する直接費用と間接費用を算出して、ワクチン接種者1人あたり、または単位あたりのワクチン接種費用（例えば\$1）について節約できた医療費や総費用を評価したもの（cost-benefit analysis）である。

直接費用（医療費）を計量した場合には、ワクチン接種や副反応の治療に使用した医療費を負担して計量し、インフルエンザに罹患しないことによって節約できた医療費を利益として計量している。さらに、間接費用を計量している場合には、ワクチン接種や副反応の治療に使用した労働時間や、インフルエンザに罹患しないことによって得られた労働時間などをそれぞれ金額に換算して計量している。

## D. 考察

### 1. 主な偏り、交絡など

インフルエンザワクチンの有効性の評価に影響を与える要因として、観察的研究の場合には、症例対照研究でも前向き研究でも、インフルエンザ予防接種を受ける人に関するself-selection biasが生じる。多くの論文において、対象者についてインフルエンザに罹りやすい基礎疾患（慢性肺疾患、糖尿病など）や

喫煙などの生活習慣に関する情報を収集して調整因子として用いている。施設を観察単位とした論文では、インフルエンザに感受性のある入居者の割合を調整因子として使用している。

インフルエンザ罹患ハイリスク群の人に対する接種勧奨が行われたとすると、これらの人はインフルエンザに感染した場合に発病しやすく、また重症化し、死亡しやすいために、結果として得られた評価はワクチンの本来の有効性を過小評価している可能性がある。この影響は特に施設入所者を対象とした研究で大きいと思われる。この偏りを除くために、共存する主要な疾患や喫煙等の生活習慣を調査して、それらで調整することが必要となる。

一方、対象集団が健康な地域住民である場合などに、一般的な接種勧奨に対して健康に関心の高い人が好んで接種する傾向がみられることも多い。これらの人は、健康度の高い人、生活習慣のよい人、社会経済状態のよい人、インフルエンザ罹患の予防的保健行動を取りやすい人であるため、インフルエンザ罹患リスクが低い。したがって、結果として得られた評価はワクチンの本来の有効性を過大評価している可能性がある。この偏りを修正する方法として、インフルエンザ罹患とワクチン接種行動の両者に関係すると思われる、対象者の健康度や生活習慣などを総合的に調べて調整することや、インフルエンザ流行期以外の呼吸疾患等の罹患・死亡状況を接種群・非接種群で比較して補正考察することなどが考えられる。

### 2. その他

今回抄訳した論文中で直接に言及されていないことも、インフルエンザワクチンの有効性を評価するときに考慮する必要がある。

まず、高齢者などでは過去にインフルエンザに罹患した経験があるので、ワクチンの有効性を評価したシーズンの流行株と抗原性が類似した株に過去に自然感染したことがあれば、今回

の流行株に対してはワクチン接種の有無にかかわらず感受性が低下している（＝感染しない）と考えられる。すなわち、ワクチンの有効性が過小評価される。

また、評価の対象となるワクチン株の抗原性と多少異なった抗原性を持つ株に過去に感染していた場合、ワクチンの接種によってその株に対する抗体価が上昇することがあり、これを「既存抗体の共上がり現象」と呼んでいる。ワクチンの有効性を評価したシーズンの流行株とワクチン株との抗原性が大きく異なるために本来ならワクチンの予防効果がみられないはずであっても、「共上がり」した抗体と流行株との抗原性が類似していた場合には、その共上がりした抗体による予防効果がみられる。すなわち、ワクチン株と流行株が一致しなくても有効性が期待できる。このように、高齢者などの過去にさまざまなインフルエンザウイルス株に感染してきたと考えられる研究対象集団では、過去のインフルエンザウイルス曝露経験が有効性評価の結果に影響をあたえたと考えられる。

用語に関する件として、本抄訳中では、評価シーズン中のインフルエンザの累積罹患を「発病率（attack rate）」とよび、単位期間あたりの「罹患率」と区別することとする。解析方法として前者には Logistic 回帰が適用され、後者には Cox 比例ハザードモデルが適用される。

血清抗体価（HI 価）の値の表示方法として、以前は、欧米（論文）では血清希釈系列（<4, 4, 8, 16, 32, …）、国内（日本論文）では、それに対応する終末希釈系列（<16, 16, 32, 64, 128, …）が用いられていたが、最近では WHO による血清希釈系列（<10, 10, 20, 40, 80, …）が用いられているので留意する必要がある。

## E. 結論

インフルエンザワクチンの有効性を評価する論文の類型として、疫学的デザインとしては個人ごとのワクチン接種歴に基づく、症例対照研

究および観察的前向き研究が多く、介入的前向き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、症状に基づく方法（ウイルス同定や血清抗体価の測定で補強する場合がある）と疾病登録や保険給付記録に基づく方法がみられた。医療経済論文では、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。

今年の経験より、インフルエンザワクチン有効性の文献検索は容易ではないために、次年度は検索法についてさらに検討を深める予定である。

## F. 健康危険情報

特記すべきことはない。

## G. 研究結果発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 第 3 分科会

## 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

分担研究者 大久保一郎 筑波大学社会医学系  
研究協力者 星 淑玲 筑波大学大学院人間総合研究科

### 研究要旨

医療の経済評価の手法である費用効果分析を用いて、65 歳以上高齢者に対するインフルエンザ予防接種の現行公費補助政策の費用効果を支払い者の視点より明らかにすることに加え、補助率や補助対象が異なる他の複数接種政策の費用効果と比較し、より効率的な資源の使い方を探ることを目的とした。

方法として、判断樹モデルを用いて、2 次的資料の組み合わせにより求められたパラメーターから接種費用、インフルエンザ罹患後の医療費及び接種によってもたらされた効果（YOLS）を算出したのち、設定した接種政策のそれぞれの費用効果比及び増分費用効果比を算出した。

結果として、現行政策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ことが示された（1YOLS あたりの費用は約 66 万円）。しかし、基礎疾患を有するハイリスク高齢者にのみ接種費用の全額を補助する政策は現行政策に比べ、より少ない費用で、より好ましい効果が得られた。

用いたパラメーターの不確実性を検討するため、今後は感度分析を行う予定をしている。また、生産性損失も費用に加え、さらに検討を行う予定である。

### A. 研究目的

2001 年 11 月の予防接種法の一部改正により、高齢者に対するインフルエンザ予防接種は市町村長が行い、接種費用の一部は公費により補助されることになった。公費補助実施から 2 年経過した今なお、予防接種の効率性について、具体的に論じた報告がない。本研究は支払い者の視点から医療機関などにおける傷病治療に要する費用、すなわち、患者負担分も含めた直接医療費を費用とし、接種によって回避された死亡から得られた救命年（Years of Life saved; 以下 YOLS）を効果とし、医療の経済評価の手法である費用効果分析（Cost-Effectiveness Analysis）を用いて、以下の二つの課題を明らかにすることを目的とした。

- (一)、現行政策の費用効果について
- (二)、補助率や補助対象が異なる他の補助政策の費用効果について。

### B. 研究方法

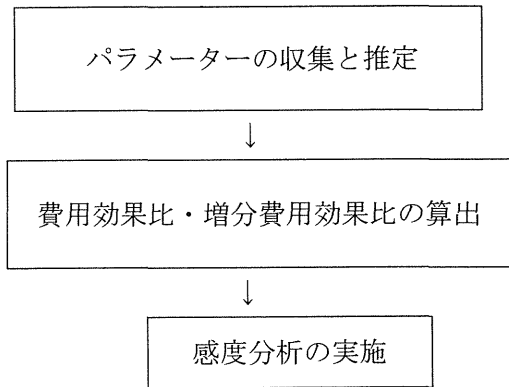
1. 費用効果分析のためのデータ収集、分析経過の立案設計は次のステップによって行った。

現行ストラテジー及び研究目的の立場に  
かなった比較対照シナリオの設定



モデルの構築





具体的な研究方法は下記の通りである。

1) 65 歳以上高齢接種者に対する補助の率と対象(基礎疾患を有する者と有しない者<sup>1)</sup>)の違いによって、SN、SA1、SB1、SB2、SA2 の 5 つのストラテジーを設定し評価に用いた。SN は公費補助実施前の政策、SA1 は現行政策(HR、nHR 両群に一律 50%の補助を行う)、SB1 は HR 接種者のみに 100%の補助、SB2 は nHR 者に 50% ; HR 者に 100%の補助、SA2 は HR、nHR 両群に 100%の補助を行う方式である(表 1)。

2) 各ストラテジーの対象者は個人の意思によって接種群と非接種群に分けた後、罹患と非罹患の 2 群に分けた。罹患群は更に症状及び個人の受療行動によって、死亡、入院治療、外来受診、市販薬購入と「何もしない」の 5 つの群に分けた形態でモデルを構築し、評価に用いた(図 1)。

3) 費用効果分析に必要なパラメーターは下記の通りである。①HR 者の割合 ②異なる補助率のストラテジーのそれぞれの HR 群、nHR 群の接種率 ③累積罹患率 (attack rate) ④HR 群及び nHR のそれぞれの死亡率、入院割合、外来受診割合、市販薬購入割合 ⑤ワクチン効果及び費用に関するデータ(ワクチン接種費用、入院費用、外来受診費用、市販薬購入金額、死亡までの医療費)。これらのパラメーターは 2 次的資料或いは 2 次的資料の組合せにより推定したの

<sup>1</sup>喘息、糖尿病、循環器系疾患、腎不全などの慢性疾患を有する者をハイリスク者(以下 HR とする)、有しない者を非ハイリスク者(以下 nHR とする)と定義する。

ちモデルに代入した。表 2-1、表 2-2、表 2-3 はモデルに用いたパラメーターの一覧である。4) 費用効果比と増分費用効果比は下記の式より求めた。

$$\text{費用効果比}_{SX} = (\text{費用}_{SX}^* - \text{費用}_{SN}) / (\text{効果}_{SX}^{**} - \text{効果}_{SN})$$

$$\text{増分費用効果比}_{SX} = (\text{費用}_{SX}^* - \text{費用}_{SA1}) / (\text{効果}_{SX}^{**} - \text{効果}_{SA1})$$

SX=SA1、SB1、SB2、SA2

\*費用=当該ストラテジーの(接種費用<sup>a</sup> + 罹患後の治療費用<sup>b</sup>)

<sup>a</sup>接種費用=接種単価 × 当該ストラテジーの接種者数

<sup>b</sup>治療費用=Σ(死亡までの医療費+入院費用+外来費用+市販薬購入費用)

\*\*効果(YOLS)=接種によって回避された死亡者数×65 歳以上高齢者の平均余命

2. 本研究は文献などの 2 次的資料の組合せによるものであるため、特に倫理的問題は生じない。

### C. 研究結果

各ストラテジーの費用(ワクチン費用+罹患後の医療費)、効果及び費用効果比・増分費用効果比は下記の通りである。

1. SN をベースに算出した SA1、SB1、SB2、SA2 のそれぞれ総救命年は 13,469 年、18,870 年、22,227 年、27,310 年であった(図 2)。

2. SN、SA1、SB1、SB2、SA2 のそれぞれの接種費用は 92 億円、245 億円、218 億円、311 億円、415 億円であった。接種率の上昇とともに接種費用が増加する傾向がみられた(図 3)。インフルエンザの罹患によって発生した保険診療費用(すなわち、死亡までの医療費+入院費用+外来費用)は SN、SA1、SB1、SB2、SA2 の順で減少し、それぞれが 429 億円、365 億円、346 億円、322 億円、295 億円であり、予防接種によって保険



診療費の節減効果が見られた(図3)。

3. SN をベースに得た各ストラテジーの費用効果比は SA1、SB1、SB2、SA2 の順でそれぞれ 1 YOLS あたり約 66 万円、23 万円、48 万円、66 万円であった(図4)。

4. 現行政策 (SA1) から SB2、SA2 へ移行する場合の増分費用効果比はそれぞれ、1YOLS 当たり約 23 万円、66 万円であった(図4)。

#### D. 考察

1. SA1 の費用効果比は 1 YOLS あたり約 66 万円であり、費用節約ではなかったが費用効果的と言える。

2. SA1 に比べ、SB1 はより低い費用でより高い効果が得られた(SA1 は SB1 に dominated され、即ち、相対劣位である)ことと、SA1 から SB2、SA2 への増分費用効果比がそれぞれ約 23 万円、66 万円である(図4)ことから、ポリシーオプションとして、現行政策から SB1、SB2、SA2 への転換は全て考えられる。しかし、ハイリスク高齢者のみに 100%補助を行う政策は、1) これまで補助を受けていた者が補助を受けられなくなることと 2) ハイリスク者の選別に関わる費用などの問題が生じると考えられ、更なる検討が必要と考えられる。

#### E. 結論

年ごとのインフルエンザの流行規模は予測できないため、その影響を正確に特定するのが困難であるが、初年度の研究結果では、全ての高齢接種者に対し、約 50%の補助を行っている現行政策は保険診療費の節減効果が認められ、且つ費用効果的であることを示している。

流行規模が大きくなるほど、費用効果比もより好ましくなると考えられるため、今後は累積罹患率など結果に大きく影響するパラメーターや不確実性の大きいパラメーターについて、感度分析を行うこととともに、生産性損失も費用に加え、検討を行う予定である。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：臨床経済研究会定例研究会  
(平成 15 年 7 月 11 日)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表 1. 65 歳以上高齢者に対するインフルエンザ予防接種の 5 つのストラテジー

ストラテジー	HR*者に対する補助率	nHR**者に対する補助率
SN (公費補助実施前)	0	0
SA1 (現行政策)	50%	50%
SB1	100%	0
SB2	100%	50%
SA2	100%	100%

\*HR：ハイリスク \*\*nHR：非ハイリスク

ハイリスク者の定義：喘息、糖尿病、循環器系疾患、腎不全などの基礎疾患を有する者。

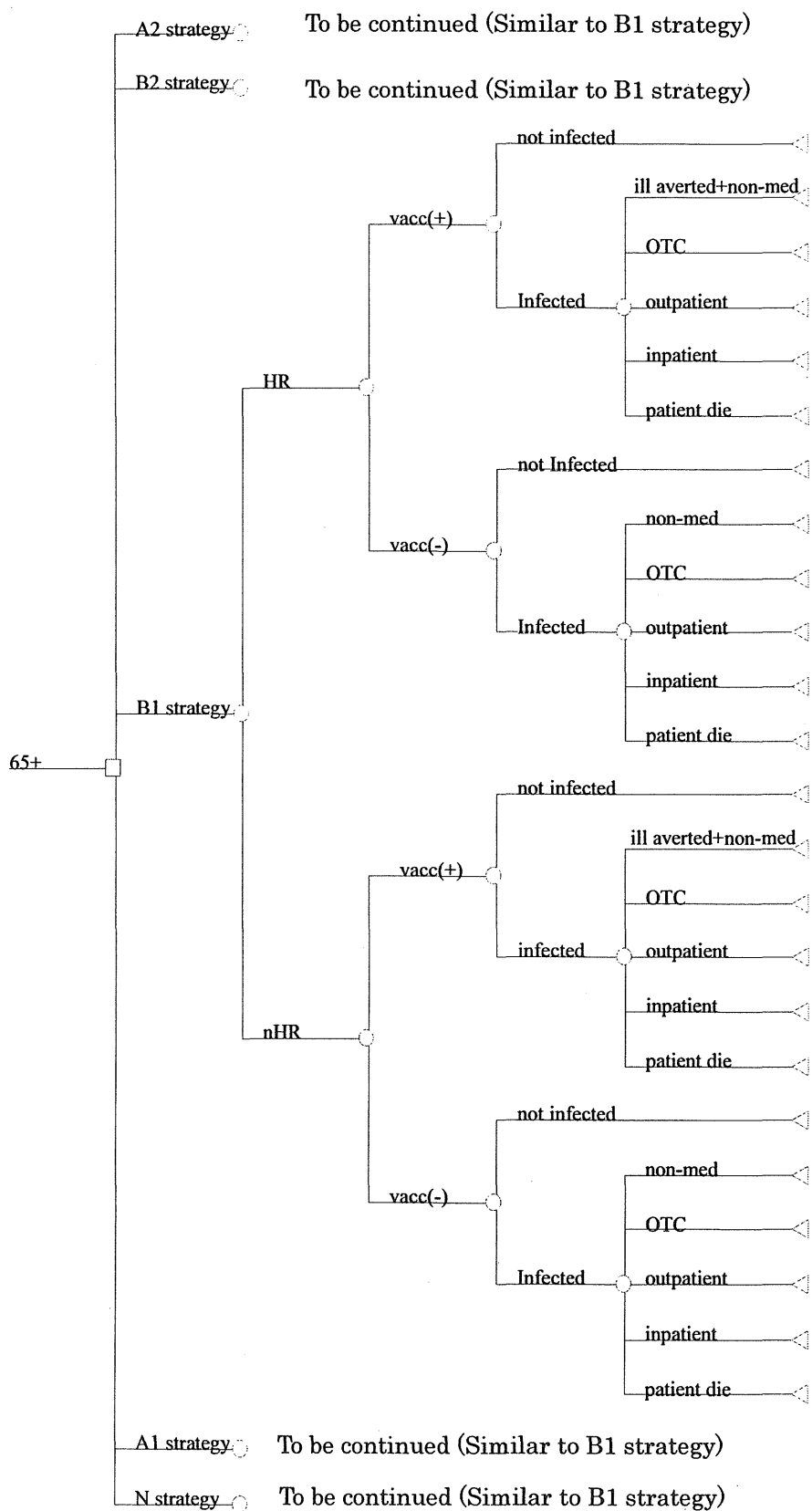


図1. 65歳以上高齢者へのインフルエンザ予防接種のストラテジー及びモデル

表 2-1. パラメーター(1)

変数						資料
対象者	20,584,704 人					H12 人口動態調査
HR 割合	38.9%					H11 患者調査
累積罹患率	5%					永井(2002)、 大日(2000,2001)
平均余命	13.3 年					H12 国勢調査 H12 厚労省老健局 資料 第 19 回生命表
接種率		補助なし	50%補助	100%補助	大日(2000)	
	nHR	9.9%	25.6%	43.9%		
	HR	11.8%	27.5%	45.8%		
ワクチン効果 (相対危険度)	罹患	死亡	入院	外来	市販薬購入	Meltzer(1999)
	0.42	0.4	0.5	0.6	0.6	Govaert(1994)

表 2-2. パラメーター(2)

	10 万人口対		資料
死亡率			大日(2002)
nHR	19.0		
HR	58.5		
入院治療割合			永井(2002)
nHR	194		
HR	387		
外来受診割合			永井(2002) 大日(2002)
nHR	2,491		
HR	4,600		
市販薬と「何もしない」の割合			
nHR	・ (100,000・死亡者数・入院者数・外来受 診者数) ・ 市販薬購入：何もしない=1：1.33		伊井・大日 (2000)
HR			

表 2-3. パラメーター (3)

項目	nHR 群	HR 群	資料
接種費用	4,300 円		厚生労働省(地方交付税の算出根拠)
入院費	440,000 円	480,000 円	加地(1999)、OTA
外来費用	15,000 円 <sup>1</sup>	27,000 円 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> 加地ら(2000) <sup>2</sup> 加地(1999)
市販薬購入費用	2,000 円		仮定
死亡までの医療費	1,000,000 円		Meirr(2000), 府川(1996)、加地(1999)

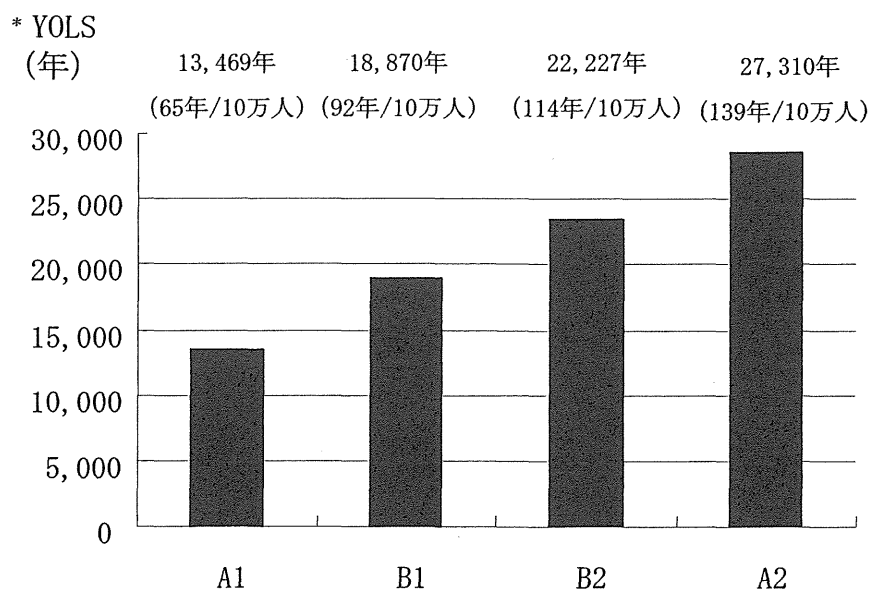


図2. 予防接種により得られた各strategyの総救命年 (Total YOLS\*) (SN をベースに)

\* Total YOLS = 回避された死亡数×平均余命(65歳以上)  
YOLS: Years of Life saved