

20030546

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 15 年度 総括・分担研究報告書

平成 16 年 3 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

○ 有効性評価分科会（第1分科会）

- 1) 看護・介護職員のインフルエンザ様疾患罹患が
施設入所高齢者のインフルエンザ様疾患の流行に及ぼす影響 ----- 11
分担研究者 森 満、鷺尾昌一、小笹晃太郎、田中 隆
共同研究者 大浦麻絵
- 2) 地域高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性と
インフルエンザワクチン接種行動に及ぼす因子の検討 ----- 17
分担研究者 山口直人
研究協力者 小島原典子、佐藤康仁
- 3) 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 ----- 20
分担研究者 山口直人
研究協力者 小島原典子、佐藤康仁
- 4) 高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンの
有効性に関する研究 ----- 23
分担研究者 鈴木幹三
研究協力者 林 嘉光、利根川賢、福島若葉
共同研究者 水野弥一
- 5) インフルエンザ予防接種の効果に関する研究 ----- 28
分担研究者 清水弘之
研究協力者 清水なつき
- 6) インフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 ----- 30
分担研究者 渡邊能行、小笹晃太郎
研究協力者 川人 豊

7) インフルエンザワクチン接種行動に関連する要因 ーどのような人々に接種を強く勧奨すべきかー	-----	32
分担研究者 小笹晃太郎、渡邊能行		
研究協力者 川人 豊		
8) 大阪市における高齢者施設等でのインフルエンザ予防接種の 効果に関する調査	-----	35
分担研究者 下内 昭		
9) 老人保健施設を対象としたインフルエンザワクチンの 予防効果に関する全国調査（計画）	-----	44
分担研究者 田中 隆、小笹晃太郎、鷺尾昌一		
10) 高齢者施設入所者におけるインフルエンザワクチンの 有効性に関する研究	-----	48
分担研究者 井手三郎		
研究協力者 児玉裕子		
11) 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 ーインフルエンザ様症状に対する抑制効果の検討ー	-----	52
分担研究者 田中恵太郎		
研究協力者 原めぐみ		
共同研究者 枝国源一郎、木下晴美		
12) 地域高齢者におけるインフルエンザ予防接種の有効性に関する研究 ー2003/04 シーズン研究計画および進捗状況ー	-----	61
分担研究者 田中恵太郎		
研究協力者 原めぐみ、坂本龍彦		
○ 情報調査評価分科会（第2分科会）		
13) 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	-----	65
会長 小笹晃太郎		
副会長 鷺尾昌一、田中 隆		
○ 適応評価分科会（第3分科会）		
14) 北海道の高齢者入所施設のインフルエンザワクチン接種状況	-----	69
分担研究者 鷺尾昌一、森 満、小笹晃太郎、田中 隆		
共同研究者 大浦麻絵、長谷川伸作		

15) 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 ー不確実性に対する取り組みー	-----	78
分担研究者 大久保一郎		
研究協力者 星 淑玲		
16) 牛久市在住高齢者のインフルエンザワクチン接種に対する意識調査 ならびにワクチンの有効性に関する研究	-----	88
分担研究者 秦 靖枝		
共同研究者 吉岡靖子、海老原あすか		
17) 高齢者に対するインフルエンザ予防接種公費補助の効果	-----	101
分担研究者 大日康史		
18) 高齢者施設通所者におけるインフルエンザワクチン接種 に関する意識調査	-----	109
分担研究者 鈴木幹三		
研究協力者 小田内里利、坂野英男		
19) インフルエンザ予防接種の費用対効果に関する 国際的研究動向 (サーヴェイ)	-----	115
分担研究者 尾形裕也		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	131

研究班構成員名簿

平成15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
	大塚 宣夫	医療法人社団慶成会青梅慶友病院	理事長
	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
	鷺尾 昌一	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	講師
	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
	大日 康史	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	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
	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
	下内 昭	大阪市保健所	保健主幹兼医務監
	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
	井手 三郎	聖マリア学院短期大学	教授
	田中 恵太郎	佐賀大学医学部社会医学講座	教授
	研究協力者	小林 幸太	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座
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
小田内 里利		名古屋市港保健所	保健予防課長
坂野 英男		名古屋市港保健所	生活環境課技師
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
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
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
三木 仁志		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
園田 さより		新吉富村保健福祉課保健福祉係	係長
児玉 寛子		聖マリア学院短期大学看護学科	教授
原 めぐみ		佐賀大学医学部社会医学講座予防医学	助手
坂本 龍彦		佐賀大学医学部社会医学講座	大学院生

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

- ① 発熱（37.8℃以上）に対する、接種後 HI 価（A/H3N2 に対して）1:40 以上の者の相対危険は 0.44（95%信頼区間：0.20-0.99）であり、antibody efficacy は 56%であった。これより vaccine effectiveness は 31.4%と推定された（前向き cohort study）。
- ② 臨床診断インフルエンザに対するワクチン接種の相対危険は 0.4（0.41-1.82）であり、発病防止効果は境界域の有意差を示した。接種群と非接種群の平均医療費（保険点数：平均±SE）は 18.7±8.0 と 34.1±22.9 であり、ワクチン接種の医療費低減効果は境界域の有意差を示した（後向き cohort study、診療録データ）。
- ③ 発熱（38.0℃以上）に対するワクチン接種の相対危険は、男性で 1.04（0.63-1.74）、女性で 0.70（0.37-1.33）であった。別の報告では、発熱（37.0℃以上および 38.0℃以上）に対するワクチン接種の相対危険は、0.94（0.55-1.60）と 0.86（0.41-1.82）であった（後向き cohort study、自記式調査票データ）。②の場合と異なり、自記式調査票を用いた後向き研究では、結果の誤分類のため検出力が低下する。
- ④ 「入所者のワクチン接種率が低い」と「職員の罹患あり」は、「施設内流行あり」と有意な関連を示した（ecologic study）。
- ⑤ インフルエンザワクチン有効性に関する、成人対象の文献 37 編、乳幼児対象の文献 48 編を、研究デザイン、疾病定義などの視点から評価し、抄訳集としてまとめた。
- ⑥ 北海道の施設調査では、(1)入所者の接種率 70%以上の施設が 80%、90%以上の施設が 59%、(2)職員の接種率 70%以上の施設が 62%、90%以上の施設が 45%、一方 9%以下の施設が 12%、(3)職員の接種費用を全額補助する施設は 49%、全額自己負担の施設は 31%、であった。
- ⑦ 名古屋市の通所サービス利用者調査では、(1)2002/03 シーズンには、接種 54%、非接種 44%、無回答 2%、(2)非接種理由は（複数回答可）、有効性に疑問 19%、罹らない 24%、副反応 11%、であった。
- ⑧ 牛久市における 65 歳以上住民無作為抽出標本（99 人）に対するインタビュー調査では、(1)2003 年末までの接種率は 59%（前年末 46%）、75 歳以上に限ると 62%、(2)自己負担額 2,000 円と回答した者が半数、であった。

- ⑨ 費用対効果をシステム分析の手法により推定すると、発病率を5%に設定した場合、新たに1救命年(YOLS)を得るために必要な追加的費用の最高値は98.9万円/YOLSで、それは死亡頻度を最も低く(10万対13.3)設定した時であった。モンテカルロシミュレーションでは、発病率が3.5%と低い場合でも、現行政策の費用効果比は特定の医療制度が許容される目安である2~5万ドル/YOLSを大きく下回った。
- ⑩ 費用対効果を数学モデルにより推定すると、自己負担額を1,000円引き下げると接種率は7%増加し、肺炎・インフルエンザ死亡率は0.02%減少する。これは平均的な政令指定都市の場合、肺炎・インフルエンザ死亡が約400人減少することに相当する。

はじめに

本研究は平成14~16年度(平成14年4月~平成17年3月)の継続課題である。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、初年度(平成14年度)末には2002/03シーズンの研究進捗状況を「仮報告書」の形で中間的に報告した。そしてシーズン終了後にデータの収集整理を終え、一次解析結果が得られるのを待って「本報告書」を平成15年10月に作成・提出した。

平成15年度は、2002/03シーズンのデータを詳細に解析した結果を中心に、これに併せて2003/04シーズンの研究進捗状況を報告する。インフルエンザ研究は流行シーズンに左右されるという特殊な側面があるものの、研究班ができて2年目にして、ようやく日常的継続性を有する研究体制が出来上がったと考えられる。

各々の班員においては、初年度の経験を踏まえて、インフルエンザの疾病特性や流行特性に関する理解が深まったようである。本年度の2003/04シーズンには、5,000人規模の地域調査、緻密な診療記録調査、介護老人保健施設の全国調査、などが進行中である。十分な研究遂行能力を有する疫学者の取り組みにより、堅固な解析結果を得ることが期待される。

しかし、2003/04シーズンは流行規模が極めて小さいため、折角の努力が報われることなく、全く結果を得られない事態も予想される。本研究班の評価に際しては、インフルエンザ疫学研究が常に有するこのような困難性を、是非ともご理解願いたい。

A. 研究目的

従来、インフルエンザという疾患の特性とワクチンによる予防は、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、必ずしも適切に行なわれてこなかった。

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、ワクチンの有効性、適応性、社会認容性などを調査研究し、インフルエンザ予防接種について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。

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。インフルエンザワクチンの有効性や接種後の抗体応答、およびマイクロ経済の視点からワクチンの医療費低減効果を検討した。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、地域住民や施設入所者を対象とした研究を種々の研究デザインのもとに行った。

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、インフルエンザワクチンの有効性や有用性、および経済効果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抄訳する。本年度は、昨年度に引き続き高齢者関連の文献を調査して抄訳数を増やすとともに、乳幼児関連の文献調査・抄訳も行った。

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する。地域住民や施設の入所者・職員を対象に、接種制度の的確性、接種理由・非接種理由、接種費用の自己負担額、高齢者や施設職員の対応、などを調査した。

あわせて、高齢者に対する接種の費用対効果を、システム分析や数学モデルを応用してマクロ経済の視点から検討した。

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した。

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。

C. 研究結果

1) 有効性評価分科会 (第1分科会)

①森らは、北海道の高齢者施設547箇所を対象に、入所者関連要因(入所者のワクチン接種率、など)や施設関連要因(職員のワクチン接種率、など)がインフルエンザ様疾患(ILI)の施設内流行に及ぼす影響を検討した(2002/03シーズン、ecologic study)。郵送法により、入所者情報(入所者数、ワクチン接種率、痴呆の割合、寝たきりの割合、80歳以上

の割合)、職員情報(ワクチン接種率、看・介護職員のILI罹患)、ILIの施設内流行情報(入所者の5%以上が罹患)、などを収集した。

ILIの施設内流行と有意な関連を認めたのは、「入所者のワクチン接種率が低い」、「職員のILI罹患あり」であった。多変量解析により、入所者数、痴呆の割合、寝たきりの割合、80歳以上の割合、入所者のワクチン接種率で補正しても、職員にILI罹患者がいる施設ではILIの施設内流行が有意に多かった(OR=4.48、95%CI: 1.99-10.10)。

現在、札幌市の高齢者施設4箇所、ILI、肺炎、入院、死亡に対するワクチンの有効性を調査中である(2003/04シーズン、前向きcohort study)。また北海道中部のK町で在宅高齢者を対象に調査計画を進めている(2003/04シーズン、後向きcohort study)。

②山口らは、施設入所者調査では非接種群の設定が困難であることから(接種率が高いため)、地域調査を行っている(2003/04シーズン、前向きcohort study)。

対象は、東京都T区の65歳以上住民8,236人(男性3,276、平均年齢74.2±7.4;女性4,960、平均年齢75.8±7.7)である。住民基本台帳より対象者の住所、氏名、生年月日を転記し、世帯ごとに調査票を郵送した(2004年1月上旬)。調査内容は、(1)シーズン中継続的に記入する発熱記録、(2)3月の流行終息時に記入する、ワクチン接種歴、発熱を含む健康状態、同居家族のインフルエンザ罹患、である。ワクチンの発病防止効果にあわせて、ワクチン接種行動の関連因子についても検討する。

また、ワクチンによる抗体誘導と発病防止効果についても検討している(2003/04シーズン、前向きcohort study)。対象は埼玉県のAおよびB医療機関通院中の222人(主に65歳以上)である。A院で2回接種を受けた73人、およびB院で1回接種を受けた76人と非接種の75人(対照群)について、HI価測定と発病調査を実施する。それらをもとに、(1)1回接種と2回接種の抗体誘導の比較、(2)接種後抗体価の持続とその影響因子、(3)ワクチンの発病防止効果を検討する。

③鈴木らは、名古屋市厚生院および大阪市立大学と共同で、名古屋市厚生院特別養護老人ホームの入所者 284 人を対象にワクチンの有効性を検討している(2003/04 シーズン、前向き cohort study)。2003 年 12 月 1～19 日に、本人より同意が得られた 166 人にワクチンを接種した(接種率 59%)。収集した関連情報は、(1)障害老人および痴呆性老人の日常生活自立度、(2)老年者の総合的機能評価、(3)改訂長谷川式簡易知能評価スケール、(4)現在の喫煙状況、(5)心疾患、呼吸器疾患などの基礎疾患、(6)ステロイドあるいは免疫抑制剤の投与、である。ベースラインの特性比較では、接種群と比較して、非接種群では総合的機能評価点、改訂長谷川式簡易知能評価スケール点、障害老人および痴呆性老人の日常生活自立度が有意に低かった。

現在、観察記録を毎週つけながら、4 項目の結果指標 (ILI、肺炎、加療目的による他院への転院、死亡) の発生状況を追跡調査中である。観察期間終了後、各結果指標に対するワクチンの有効性を検討する。

④清水らは、岐阜県某市(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、郵送法によって 2002 年 12 月～2003 年 3 月の発熱(38℃以上)を調査した(2002/03 シーズン、後向き cohort study)。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。流行期(1 月と 2 月)の発熱を指標とした発病率は、男性では接種者 5.3%、非接種者 5.2%とほぼ同じであった。女性では 1.2%と 2.2%と接種者で低かったが、有意差を認めなかった。年齢、職業の有無、同居人数で補正した予防接種の発病に対するオッズ比(OR)は、男性で 1.04(95%CI: 0.63-1.74)、女性では 0.70(0.37-1.33)であった。

更に、検出力をあげるために、65～74 歳を対象とした悉皆調査を計画し、岐阜県某市の担当職員と調査の詳細について検討してきた。平成 16 年 3 月に郵送法による調査を実施する(2003/04 シーズン、後向き cohort study)。

⑤渡邊らは、京都府 A 町・B 町、及び福岡県 C 村の 65 歳以上住民(約 4,000 人)を対象に質問票調査を行い、接種者と非接種者の ILI 罹患状況を比較してワクチン有効性を検討する(2003/04 シーズン、後向き cohort study)。質問項目は、(1)インフルエンザ流行ピーク 3 週間における、37.0℃以上および 38.0℃以上の発熱、発熱期間、最高体温、医療機関での診断、解熱剤・抗インフルエンザ薬処方、(2)自覚的健康度、基礎疾患、インフルエンザ罹患機会、である。複数の ILI の定義のもとに、基礎疾患などの交絡因子を考慮してワクチン接種の ILI 発病に対する相対危険を求める。また ILI 定義の妥当性を検討する目的も含めて、A 町と B 町の国保診療所(病院)を受診した 65 歳以上の ILI 患者について、ウイルス分離と HI 価測定(ペア血清)を実施する。

併せて医療費調査も実施する(2003/04 シーズン、後向き cohort study)。上記 A 町と B 町の国保診療所(病院)でインフルエンザと診断された患者の診療報酬明細書に基づいて、接種者と非接種者のインフルエンザ関連医療費を比較する。また筑波大学と共同でインフルエンザワクチン接種の費用対効果を検討する。

⑥小笹らは、京都府某町の 65 歳以上 1,409 人を対象に、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(2002/03 シーズン、後向き cohort study)。町の接種者名簿と質問票の回答をもとに、接種者 603 人と非接種者 436 人を特定した。

37℃以上の発熱に対するワクチン接種の OR は 0.94(95%CI: 0.55-1.60)、38℃以上の発熱に対する OR は 0.86(0.41-1.82)と統計学的に有意ではないが 1 よりも小さく、発熱阻止効果を示唆する結果を得た。

ILI 罹患(38℃以上の発熱 29 人;接種 16、非接種 13)の危険因子は、慢性気管支炎(OR=3.19、p=0.040)、肺気腫(OR=2.74、p=0.11)、ふだんからカゼをひきやすい(OR=4.59、p<0.001)であった。このうち「ワクチン接種を受ける」の関連因子は、ふだんからカゼをひきやすい(OR=1.91、p=0.001)の

みであった。慢性気管支炎や肺気腫のような呼吸器系基礎疾患を持つ者への積極的な接種勧奨が望まれる。

⑦下内は、大阪市内の総ての高齢者施設（107）および障害者施設（22）、計 129 施設を対象に質問票調査を行い、ILI の施設内流行に及ぼす入所者関連要因（入所者のワクチン接種率、など）や施設関連要因（職員のワクチン接種率、など）の影響を検討している（2003/04 シーズン、ecologic study）。質問表の項目は、①森らの調査と同様である。

また、規模の大きい高齢者施設（3 施設）の入所者 328 人を対象に、ワクチンの発病防止効果を調査している（2003/04 シーズン、前向き cohort study）。調査項目は、(1)個人特性として、性、年齢、日常生活自立度（障害、痴呆）、喫煙習慣、(2)合併症として、心疾患、呼吸器疾患、脳血管疾患、糖尿病、高血圧、悪性腫瘍、循環器疾患など、(3)ステロイド・免疫抑制剤の投与、(4)週毎症状観察（最高体温、鼻汁、咽頭痛、咳）、(5)肺炎発症、胸部 X 線所見、最高体温、最高白血球数、最高 CRP 値、(6)観察最終日の転帰、である。

⑧田中（隆）らは、ILI の施設内流行に及ぼす入所者関連要因や施設関連要因の影響を検討するため、全国調査を計画している（2003/04 シーズン、ecologic study）。対象は社団法人全国老人保健施設協会加盟の介護老人保健施設 2,896 施設を予定している。質問表の項目は、①森らの調査と同様である。

⑨井手らは、久留米市の介護老人保健施設入所者 89 人（男 20、女 69、平均年齢 84.4 歳）を対象に、接種者 75 人と非接種者 14 人を 2003 年 1 月 1 日～3 月 31 日の間追跡し、ワクチンの ILI 予防効果と、ILI 罹患後の医療費削減効果をパイロット的に検討した（2002/03 シーズン、後向き cohort study）。ILI の診断は同一医師の臨床診断に依った。ILI 罹患に係る投薬・検査関連の医療費は、施設の診療録や検査請求側病院からの請求一覧、などをもとに算出した。

ILI 罹患者は 17 人（接種者 12、非接種者 5）

であった。比例ハザードモデルで計算したワクチンによる ILI 発病防止効果は、境界域の有意差を示した（相対危険=0.4、95%CI: 0.14-1.17、 $p<0.10$ ）。

ILI 罹患者のうち、16 人に投薬、7 人に検査が実施されていた。接種群と非接種群の医療行為の実施率は、投薬が 15%と 36%、検査は 5%と 21%。その平均医療費（保険点数、平均±SE）は、投薬が 13.0 ± 5.5 と 15.2 ± 14.3 、検査が 5.7 ± 3.3 と 18.9 ± 10.3 、平均合計医療費が 18.7 ± 8.0 と 34.1 ± 22.9 であった。接種群のほうが医療行為の実施率や平均医療費は低値を示したが有意差を示すには到らなかった。

本シーズンには対象者を 3 倍に増やして同様の研究を継続している（2003/04 シーズン、後向き cohort study）。

⑩田中（恵）らは、佐賀県の介護老人保健施設・グループホーム入所中の高齢者（149 人）のうち、ワクチン接種の前後に血清採取した 114 人を流行期間追跡し、ILI 罹患 2 人、入院 12 人（うち肺炎 4 人）、死亡 6 人（うち肺炎 3 人）を確認した（2002/03 シーズン、前向き cohort study）。エンドポイントは 3 種を設定した：(1)発熱単独（ 37.8°C 以上）、(2)発熱（ 37.8°C 以上）plus（咳、鼻汁、and/or 咽頭痛）、(3)ピーク期間の発熱（ 37.8°C 以上）。比例ハザードモデルにより、antibody efficacy を計算した。ワクチン接種後の HI 価（A/H3N2 に対して）が 1:40 以上の者の相対危険は（vs. 1:40 未満）、(1)発熱単独については 0.53 (95%CI: 0.26-1.11)、(2)発熱 plus 症状については 0.79 (0.29-2.11) と抑制傾向がみられた。

性、年齢、高血圧の有無、他のワクチン株に対する HI 価を調整すると、接種後 HI 価が 1:40 以上の相対危険は、 37.8°C 以上の発熱に対して 0.44 (0.20-0.99)であり、antibody efficacy は 56% (1-80%) となった。achievement rate が 56%だったことから、vaccine effectiveness は 31.4%と推定された。

前シーズンの施設入所者調査では、ワクチンの重症化や死亡に対する抑制効果を評価できなかった。そこで本年度は、地域高齢者を対象

に調査を行うこととした(2003/04 シーズン、前向き cohort study)。佐賀市の住民基本台帳より65歳以上79歳未満の高齢者10,000人(男女5,000人ずつ)を無作為抽出し、郵送にて調査参加を依頼した。返答者7,357人のうち同意が得られた4,790人について、2003年12月1日～2004年3月31日の間のインフルエンザ発症状況について、電話インタビューによる確認を開始した。別途、佐賀市のワクチン公費負担該当者リストとの照合、医療機関を受診した場合に医療機関への問い合わせを行っている。

2) 情報調査評価分科会(第2分科会)

小笹、鷺尾、田中(隆)を中心に、計20人の班員が共同で文献抄訳を行った。今年度は、論文検索方法を改善して重要な論文の欠落を補った。また乳幼児を対象としたワクチン有効性研究の文献抄訳も行った。

全年齢を対象とした論文の対象決定の手順としては、まずPubmedで1965年以降の1,553編を検索抽出した[キーワード: influenza、vaccine/vaccination、epidemiology]。次いでこれらを68編まで絞り込んだが、その際、(1)対象集団が明確に定義されている、(2)疫学研究デザインに即している、(3)アウトカムの定義が明らかである、(4)量的な疫学指標(罹患率、相対危険など)を測定している、という条件を満たす実証的な研究論文を抽出した。本年度はこのうち37編を抄訳した。

研究デザインとしては、症例対照研究(罹患例・死亡例などと対照との間で接種歴を比較)、観察的前向き研究(自らの意志で接種を受けた者と受けなかった者との間で罹患を比較)、介入的前向き研究(接種群と非接種群を割り付けて比較)があった。アウトカム(インフルエンザ罹患・死亡)の定義としては、症状(発熱など)による定義、症状とウイルス分離や血清抗体価の組み合わせによる定義、あるいは、地域の疾病登録や死亡票、保険機関の支給記録などに基づく定義があった。有効性の評価指標としては、オッズ比や発病率(attack rate)の比較が用いられていた。

乳幼児でのワクチン有効性に関しては、(1)米国予防接種諮問委員会勧告(MMWR, Vol.52,

RR-8, 2003)の、「インフルエンザの予防と対策」章のうち、乳幼児のインフルエンザワクチン接種と関連する部分、(2)当該部分の参考文献(32編)、および(3)Pubmedで検索した乳幼児関連の文献のうち必要と考えられるもの(15編)、の抄訳を行った。乳幼児に関するワクチン有効性研究は論文数が限られているが、インフルエンザの影響(インフルエンザによる入院と死亡)、不活化ワクチンの有効性、有害事象などについて評価が行われていた。

なお、抄訳した具体的内容について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鷺尾らは、北海道内の高齢者施設を対象に、入所者および看・介護職員のワクチン接種状況とILI罹患を調査した(2002/03 シーズン)。対象547施設中、409施設で協力が得られた。

(1)入所者における接種率別施設分布をみると、70%以上の施設が80%、70～89%の施設が22%、90%以上の施設が59%であった。(2)看・介護職員の接種率別分布をみると、70%以上の施設が62%、70～89%の施設が17%、90%以上の施設が45%であったが、9%以下の施設が12%あった。(3)職員の接種費用を全額補助する施設は49%、全額自己負担の施設は31%であった。(4)入所者にILI罹患を認めた施設は28%、3人以上の連続発生を認めた施設は8%であり、ILI罹患者の割合が4%以下の施設76%、5%以上の施設9%、10%以上の施設5%であった。(5)看・介護職員にILI罹患を認めた施設は36%であった。

今年度は、福岡県M町の訪問看護ステーション利用者を対象に、ILIや肺炎での入院に対するワクチンの予防効果を検討するため、追跡研究を行っている(2003/04 シーズン、前向き cohort study)。

②大久保らは、初年度に実施した高齢者に対するインフルエンザ予防接種の費用効果分析について、当該結果の頑健性とパラメータの不確実性を検討した。

(1)発病率5%の設定下で行った一元感度分析では、現行ストラテジーのICER(incremental

cost effectiveness ratio、増分費用効果比：新たに1救命年(YOLS)を得るために必要な追加的費用)の最も高い値は98.9万円/YOLSで、それは死亡頻度を最も低く(10万対13.3)設定した時であった。(2)多元感度分析では、流行が小さい場合(発病率:3.5%、死亡頻度:ベースケースの値の70%、ワクチン有効率:90%)と大きい場合(各々、10%、130%、30%)を設定して分析を行った。ベース・ケースの各ストラテジーのICERに比べ、前者は1.4~1.6倍増、後者は約1/2以下となった。(3)モンテカルロシミュレーションでは、発病率が3.5%と低い場合においても、現行政策の費用効果比は90%以上の割合で100万円/YOLSの下方にあり、特定の医療制度が許容される目安である2~5万ドル/YOLSを大きく下回った。発病率が12%、15%の流行が起きれば、現行政策はそれぞれ約25%、90%の確率で費用節約的(cost-saving)となることが示された。

③秦は、牛久市の65歳以上住民10,634人から116人を無作為抽出し、居住場所不明、調査拒否などを除いた99人を対象に専門の調査員によるインタビューを行った(2004年1月)。質問項目は、2002/03および2003/04シーズンのインフルエンザ予防接種状況(いずれも12月末まで)と、2002/03シーズンの罹患状況などである。

主要な集計結果は以下のとおりである。
(1)2003年末までの接種率は59%(前年末46%)、75歳以上に限ると62%、(2)自己負担額2,000円と回答した者が約半数(前年同)、(3)非接種理由が「必要ない」は4%(前年14%)、(4)2002/03シーズンに37°C以上の発熱者は10%(うち70%が非接種)、38°C以上の発熱者は5%(うち80%が非接種)、(5)37°C以上の発熱者のうちインフルエンザの診断を受けたのは43%、(6)38°C以上の発熱者のうち80%は基礎疾患あり。

④大且は、2001/02および2002/03シーズンにおける東京都と政令指定都市のデータを用いて、インフルエンザ予防接種の費用対効果を検討した。使用したパラメータは、高齢者への接

種に対する公費補助額、補助対象者数、高齢者における接種率(以上、電話調査)、肺炎およびインフルエンザ死亡数(人口動態統計)である。

第1段階として、自己負担額の変化による接種率の変動を予測した。自己負担額の係数は-0.007であり、自己負担額を1,000円引き下げると接種率は7%増加する。第2段階として、接種率の変化による肺炎・インフルエンザ死亡率の変動を予測した。接種率の係数は-0.0028であり、接種率が10%増加すると肺炎・インフルエンザ死亡率は0.03%低下する。便益費用比は24.2(95%CI: 2.1-46.2)である。結果をまとめると、自己負担額を1,000円引き下げると接種率は7%増加し、肺炎・インフルエンザ死亡率は0.02%減少する。これは平均的な政令指定都市では、肺炎・インフルエンザ死亡が約400人減少することに相当する。便益費用比は諸外国や他の感染症と比べても非常に高い。

⑤鈴木らは、名古屋市港区内の高齢者施設17箇所で、通所サービス利用者のインフルエンザ予防接種の実態と意識を調査した(2003年7~10月)。これは名古屋市港保健所による感染症危機管理対策(高齢者施設とネットワークを構築し、情報交換・指導を行う)の一環として実施された。査票回答者は683人(平均80.4歳)である。

(1)2002/03シーズンには、接種54%、非接種44%、無回答2%、(2)接種率は、入所併設施設が59%、通所単独施設が48%、(3)接種の理由は(複数回答可)、予防57%、毎年受けている12%、家族が勧める10%、医師が勧める17%、(4)非接種の理由は(複数回答可)、有効性に疑問19%、かからない24%、副反応が心配11%、(5)2003/04シーズンには、接種する47%、接種しない12%、わからない30%であった。

高齢者本人はもとより家族や介助者に対しても予防接種の必要性、有効性、副反応について啓発が必要である。また保健所と施設(特に通所単独施設)との連携を深め情報提供の機会を増やすなど、教育、指導を充実する必要がある。

⑥尾形は、欧米のインフルエンザ予防接種の費用対効果に関する代表的な論文（2000~2002年）について文献学的研究を行い、現状を以下のごとく要約した。

ワクチンの一般的な効果は概ね支持されているが、どの住民層を接種対象とするかについては意見が分かれている。例えば、米国などにおける研究では、65歳以上高齢者については費用対効果が明らかである。しかし、50~64歳、および50歳未満・児童については必ずしも明らかでない（高齢者同様に勤労世代にまで予防接種を拡大すべきという結論には到っていない）。また、80歳以上の「超高齢者」については、費用対効果が低下するという研究結果がある。接種対象ハイリスクグループの特定、および医療・介護関係者に対する接種の促進等の課題は残されている。

D. まとめと考察

1) 有効性評価分科会（第1分科会）

(1) 研究成果

①説得力に富む2つの施設調査結果が報告された。

まず第1は、発熱（37.8℃以上）に対する接種後 HI 価 1:40 以上の者の相対危険が 0.44 であり、これより vaccine effectiveness を 31.4% と推定した「前向き cohort study」である。米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）勧告に述べられている、施設入所高齢者での発病防止効果 30~40% と近似した値であり、今後、ワクチン接種率が高い集団では（そのため接種群と非接種群との比較ができないので）antibody efficacy が重要な効果予測指標になることを支持するものである。

第2に、有意差を認めるには到らなかったが、臨床診断インフルエンザに対するワクチン接種の相対危険が 0.4 であること、また接種群と非接種群の平均医療費（保険点数）が 18.7 と 34.1 であることを報告した「後向き cohort study」である。個人レベルで実際の医療費と効果に関するデータを積み上げて、ミクロ経済の立場からワクチン接種の医療費低減効果を詳細に調べた研究は、わが国で初めてである。

両研究とも、診療録などの記録をもとにイン

フルエンザ様疾患の発生を観察しており、結果測定における誤分類を最小にすることの重要性を示している。

②地域住民を対象とした2つの「後向き cohort study」では、有意なワクチンの発病防止効果を検出できなかった。シーズン終了後に、接種状況と発病状況に関する情報を各個人から自記式調査票によって収集するというこの方法では、特に発病状況に関する誤分類が大きく生ずるためと考えられる。しかし、この方法はワクチンの有効性を継続的にモニタリングする場合などには極めて有効と考えられる。今回の両研究の標本数は 1,600 人と 1,039 人であったことから、標本数を増加させることにより検出力を上げることが今後の課題である。

③547施設を対象とした「ecologic study」で、「入所者のワクチン接種率が低い」、「職員の罹患あり」は「施設内流行あり」と有意な関連を示した。本研究デザインは仮説の検証には不向きであるが、他の観察研究で得られる結果を補強したり、入所者における接種率のレベルと施設内流行の予測に関する仮説を導くこと、などには有用である。

(2) 2003/04 シーズンの研究進捗状況

①東京と佐賀で、地域の高齢者を対象にした 5,000 人規模の「前向き cohort study」が2件進行中である。対象者を記録票や電話インタビューによりシーズン期間中追跡し、発病を（多少の時間的遅れはあっても）その都度確認していく方法を採用している。この研究デザインは、施設調査で起こりがちな接種率が高いことによる非接種群の設定不能、および自記式調査票を用いた後向き cohort study で起こりがちな結果の誤分類、などを克服できる研究手法である。

②北海道、名古屋、大阪、福岡で、施設入所者と訪問看護ステーション利用者を対象とした「前向き cohort study」が4件進行中である。これらも観察記録を毎週つける、などの手法を採用することにより対象者をシーズン期間中追跡し、発病をその都度確認していく方法であ

り、結果の誤分類を克服できる研究手法である。

③埼玉で、非接種群、1回接種群、および2回接種群についてHI価測定と発病調査を実施し、抗体誘導とワクチン有効性を検討する「前向き cohort study」が進行中である。未だ疑問が呈されることがある接種回数の問題に、明瞭な解答を得ることが期待される。

④福岡で、診療録などを詳細に調査してワクチンの発病防止効果と医療費削減効果を検討する「後向き cohort study」が進行中である。前シーズンの小規模パイロット・スタディーを3倍規模に拡大したものであり、明瞭な結果を得ることが期待される。また京都でも、インフルエンザの診断を受けた患者について、診療報酬明細書に基づいた医療費調査を行っている。

⑤北海道、岐阜、京都で、地域の高齢者を対象にした「後向き cohort study」が3件進行中である。自記式調査票で発病状況を調べるため、結果の誤分類により検出力が低下するという前年度の経験を踏まえ、後二者の地域では5,000~10,000人規模の対象者数を確保している。ワクチン有効性に関する継続的モニタリング手法の確立が期待される。

⑥2件の「ecologic study」も計画されている。大阪市内の総ての高齢者施設と障害者施設、計129施設を対象とした調査と、全国の介護老人保健施設2,896施設を対象とした全国調査である。入所者や施設の特性と施設内流行に関する、新たな仮説が導かれる可能性がある。

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有効性に関する、成人対象の文献37編、乳幼児対象の文献48編を、研究デザイン、疾病定義などの視点から評価し、抄訳集としてまとめた。これらの活動を遂行するため、分科会員を20人に増加した(前年度18人)。また、今年度は乳幼児関連の文献抄訳も行ったことからワークショップを2回開催した(前年度1回)。

本分科会活動を通じて、インフルエンザ研究

に関心を持つ疫学者の裾野が着実に広がっている。また本分科会が作成する抄訳集により、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ろう。

3) 適応評価分科会 (第3分科会)

①北海道の施設調査では、(1)入所者の接種率70%以上の施設が80%、90%以上の施設が59%、(2)職員の接種率70%以上の施設が62%、90%以上の施設が45%、但し、9%以下の施設が11.7%、(3)職員の接種費用を全額補助する施設は49%、全額自己負担の施設は31%、であった。前年度の名古屋における高齢者施設調査と比べると優れた状況であるが、地域特性の影響が強いと考えられる。また、職員に対するワクチン接種率を更に向上させることの必要性が提起された。

②名古屋市の通所サービス利用者調査では、(1)2002/03シーズンには、接種54%、非接種44%、無回答2%、(2)非接種理由は(複数回答可)、有効性に疑問19%、かからない24%、副反応が心配11%、であった。

牛久市における65歳以上無作為抽出標本でのインタビュー調査によると、(1)2003年末までの接種率は59%(前年末46%)、75歳以上に限ると62%、(2)自己負担額2,000円と回答した者が約半数、であった。

今後ともワクチン接種を希望する高齢者は増加すると思われる。予防接種の必要性、有効性、副反応などについて理解しやすい情報を、高齢者本人はもとより家族や介助者に対しても提供したり、接種を受けやすい自己負担額(2,000円程度)を設定するなど、高齢者が接種を受けやすい環境を作ることが必要である。

③感度分析及びモンテカルロシミュレーションにより、(1)現行政策は費用効果的である、(2)基礎疾患を有するハイリスク高齢者に重点的な補助をする制度は、現行制度より費用効果的である、という初年度に導いた2つの研究結果が支持された。また、(3)発病率が12%、15%の流行が起きれば、現行制度は約25%、90%の確率で費用節約となることが示された。

費用対効果を数学モデルにより推定すると、自己負担額を 1,000 円引き下げることにより接種率は 7%増加し、肺炎・インフルエンザ死亡率は 0.02%減少する。これは平均的な政令指定都市では、肺炎・インフルエンザ死亡が約 400 人減少することに相当する、という計算結果が示された。

費用対効果の観点から、これらの推定はインフルエンザ予防接種に関する現行の公費補助制度を支持している。今後は、個々人の医療費調査を加味するなど、理解が得られやすく、また説得力もある、より科学的な医療経済学的推論が必要である。

II. 分担研究報告

有効性評価分科会（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

看護・介護職員のインフルエンザ様疾患罹患が
施設入所高齢者のインフルエンザ様疾患の流行に及ぼす影響

分担研究者 森 満 札幌医科大学医学部公衆衛生学
鷲尾 昌一 札幌医科大学医学部公衆衛生学
小笹晃太郎 京都府立医科大学大学院地域保健医療疫学
田中 隆 大阪市立大学大学院公衆衛生学
共同研究者 大浦 麻絵 札幌医科大学医学部公衆衛生学

研究要旨

北海道内の高齢者入所施設（老人保健施設 137 施設、特別養護老人ホーム 254 施設、養護老人ホーム 57 施設、軽費老人ホーム 82 施設、有料老人ホーム 17 施設）を対象に、施設の特性（入所者の定員数、看護・介護職員の人数、痴呆や寝たきりの入所者や 80 歳以上の高齢者の人数）とインフルエンザ流行期間（2002 年 11 月から 2003 年 3 月）の看護・介護職員のインフルエンザ様疾患の発生と入所者のインフルエンザ様疾患の罹患および流行について、郵送法でアンケート調査を行い、入所者のインフルエンザ様疾患の流行と看護・介護職員のインフルエンザ様疾患の罹患との関係を検討した。インフルエンザ様疾患の流行がみられた施設では看護・介護職員がインフルエンザ様疾患に罹患した施設が多かった。入所者のワクチン接種によりインフルエンザ様疾患の流行は、統計学的に有意におさえられていたが、多変量解析により、関連要因を補正しても、看護・介護職員のインフルエンザ様疾患の罹患は入所者のインフルエンザ様疾患の流行と統計学的有意な関係を認めた。

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り、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^{1, 2)}。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る^{1, 2)}。わが国でも、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⁾。しかし、医療従事者がインフルエンザに感染して、施設内に流行を持ち込む事も考えておく必要がある。

今回、我々は、北海道内の高齢者入所施設における看護・介護職員のインフルエンザ様疾患の罹患が入所者のインフルエンザ様疾患の流行に及ぼす影響を検討したので、報告する。

B. 対象と方法

北海道内の高齢者入所施設（老人保健施設 137 施設、特別養護老人ホーム 254 施設、養護老人ホーム 57 施設、軽費老人ホーム 82 施設、有料老人ホーム 17 施設）を対象に、施設の特性（入所者の定員数、看護・介護職員の人数、痴呆や寝たきりの入所者や 80 歳以上の高齢者の人数）とインフルエンザ流行期間（2002 年 11 月から 2003 年 3 月）の看護・介護職員のイ