

200400634A

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 16 年度 総括・分担研究報告書

平成 17 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) 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 17
分担研究者 森 満、鷺尾昌一
研究協力者 大浦麻絵
共同研究者 坂内文男、丸山玲緒、陣野原庸治、宮地佐栄、垣内英樹、東出俊之、
川原田信
- 2) 訪問看護サービス利用在宅高齢者に対する
インフルエンザワクチンの効果 24
分担研究者 鷺尾昌一、森 満
研究協力者 大浦麻絵
共同研究者 和泉比佐子
- 3) 特別養護老人ホームにおけるインフルエンザの流行に及ぼす
インフルエンザワクチンの効果 28
分担研究者 鷺尾昌一、森 満、小笹晃太郎、田中 隆
研究協力者 大浦麻絵
共同研究者 長谷川伸作
- 4) 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 34
分担研究者 山口直人
研究協力者 小島原典子、佐藤康仁
- 5) HI 価の推移からみたインフルエンザワクチンの有効性
1 回法と 2 回法の比較 40
分担研究者 山口直人
研究協力者 小島原典子、佐藤康仁

6) 不活化インフルエンザワクチンのA (H3N2) HI抗体価に対する 交差反応	45
分担研究者 山口直人		
研究協力者 小島原典子、前田章子		
7) 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	48
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		
8) 高齢の経管栄養患者におけるインフルエンザワクチンの有効性 および免疫応答に関する研究	63
分担研究者 鈴木幹三		
研究協力者 林 嘉光、加瀬哲男、前田章子、福島若葉		
9) 在宅療養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 ー訪問看護サービス利用者における有効性研究ー	69
分担研究者 鈴木幹三		
研究協力者 小田内里利、藤枝 恵		
共同研究者 森 登志恵、松浦稲子		
10) インフルエンザ予防接種の効果に関する研究	71
分担研究者 清水弘之		
研究協力者 清水なつき		
11) 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 ー自記式質問票調査による評価ー	74
分担研究者 渡邊能行、小笹晃太郎、森 満、鷺尾昌一		
研究協力者 川人 豊、土井たかし、園田さより、加瀬哲男、前田章子		
12) 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 ー診療所受診者の症例対照研究ー	83
分担研究者 渡邊能行、小笹晃太郎		
研究協力者 川人 豊、土井たかし、加瀬哲男		
13) 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 ー咽頭ぬぐい液ウイルス分離および血清抗体価による評価ー	85
分担研究者 小笹晃太郎、渡邊能行、森 満、鷺尾昌一		
研究協力者 川人 豊、土井たかし、園田さより、加瀬哲男、前田章子		

14) 大阪市の高齢者施設におけるインフルエンザ予防接種の効果に関する調査	90
分担研究者 下内 昭、田中 隆	
研究協力者 吉田英樹	
15) 医療型療養病棟入院患者におけるインフルエンザワクチンの有効性の評価 及び施設入所高齢者における同ワクチンの有効性の総合評価	95
分担研究者 井手三郎	
研究協力者 児玉寛子	
16) 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追跡調査 －2003/04 シーズンにおけるインフルエンザ発症、流行期間中の発熱、 死亡についての検討－	99
分担研究者 田中恵太郎	
共同研究者 原 めぐみ、坂本龍彦	
17) 在宅療養者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する調査 －介護保険認定者における有効性研究－	111
研究協力者 園田さより、藤枝 恵	
○ 情報調査評価分科会 (第2分科会)	
18) 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	115
会長 小笹晃太郎	
副会長 鷲尾昌一、田中 隆	
○ 適応評価分科会 (第3分科会)	
19) 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 －接種率の向上及び Oseltamivir がもたらす影響－	119
分担研究者 大久保一郎	
研究協力者 星 淑玲	
20) 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	130
分担研究者 秦 靖枝	
共同研究者 吉岡靖子、海老原あすか	
21) インフルエンザ予防接種によって節約可能な医療費の推定	139
分担研究者 大日康史	

22) 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 (第2報)	148
分担研究者 鈴木幹三	
研究協力者 小田内里利、坂野英男	
23) 名古屋市港区における高齢者施設職員のインフルエンザワクチン 接種に関する調査	156
分担研究者 鈴木幹三	
研究協力者 小田内里利、坂野英男	
24) 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)	163
分担研究者 尾形裕也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	189

研究班構成員名簿

平成16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	助教授
	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	岐阜大学大学院医学研究科腫瘍制御学講座疫学・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	理事長
	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
大浦 麻絵		札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	研究生
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保健医療政策グループ	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	准講師
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		名古屋市立東市民病院	第四内科副部長
林 嘉光		名古屋市厚生院附属病院	第一診療科部長
小田内 里利		名古屋市港保健所	保健予防課長
坂野 英男		名古屋市天白保健所	生活環境課主査
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	講師
土井 たかし		和知町国民健康保険和知診療所	所長
吉田 英樹		大阪市保健所感染症対策課	保健主幹
前田 章子		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	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
竹村 重輝		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 2003/04 シーズンは流行規模があまり大きくなかったため、ワクチン有効性の検出が困難であった。
- ② 地域の高齢者で（佐賀）、ワクチン接種の相対危険は「38.5℃以上の発熱」に対して 0.39 (95%信頼区間: 0.21–0.73) と統計学的に有意な低下を示した。医師診断インフルエンザに対しては 0.87 (0.39–1.95) であり、統計学的に有意な低下を示さなかった（前向き cohort study、地域調査）。
- ③ 地域の高齢者で（東京）、ワクチン接種の相対危険は、インフルエンザ様疾患（ILI）に対して 0.78 (0.45–1.33)、流行ピークの ILI に対して 0.74 (0.38–1.46) と有意な低下を示さなかった。また医師診断インフルエンザに対しては 1.36 (0.47–3.93) と、相対危険は 1 を超えた（前向き cohort study、地域調査）。
- ④ 訪問看護ステーション利用者（福岡）や医療機関受診者（埼玉）の調査では、ワクチンの有効性を検出（検討）できなかった（前向き cohort study、地域調査）。
- ⑤ 上記②および③においては、自己報告の症状に対する相対危険の低下に比べて、医師診断インフルエンザに対する相対危険の方が不安定である。これは、発病と受診行動とが相関しないことによると考えられる。
- ⑥ 施設入所高齢者で（大阪）、ワクチン接種の相対危険は ILI [発熱 37.8℃以上 plus（鼻汁、咽頭痛、and/or 咳）] に対して 0.34 (0.12–0.96) と有意な低下を示した（前向き cohort study、施設調査）。
- ⑦ 施設入所高齢者（札幌）の調査では、施設内流行が確認できずワクチン有効性を検討できなかった（前向き cohort study、施設調査）。
- ⑧ 施設入所高齢者（名古屋）の調査では、施設内流行が確認できなかったにも拘わらず、ワクチン接種の相対危険は発熱、肺炎、死亡に対して有意な低下を示した (0.32~0.47)。一方、地域の流行期間に限定した解析では、ワクチンの有効性は検出されなかった。非接種者におけるアウトカムの多くは地域における流行開始前に発生しており、「全身状態の悪い者が接種を受けなかった」ため、selection bias による見かけ上の有効性が検出されたと解釈される（前向き cohort study、施設調査）。
- ⑨ 地域の高齢者で（岐阜）、ワクチン接種の相対危険は、ILI（流行ピーク期間の 38℃以上の発熱）に対して 0.73 (0.42–1.27) であり、有意な低下を示さ

なかった(後向き cohort study、地域調査)

- ⑩ 地域の高齢者で(京都、福岡、北海道)、ワクチン接種の相対危険(統合オッズ比)は、ILI(流行ピーク期間の38℃以上の発熱)に対して0.86(0.54-1.37)であり、有意な低下を示さなかった(後向き cohort study、地域調査)。
- ⑪ 後向き cohort study デザインによる地域調査で有意なワクチン有効性を検出できなかった理由としては、流行の規模が小さかったこと、シーズン終了後に発病を調査するという方法では誤分類が大きくなること、があげられる。
- ⑫ 医療型療養病棟の入院患者で(久留米)、ワクチン接種の相対危険は臨床診断インフルエンザに対して0.54(0.06-4.83)、治療に要した平均総医療費は、接種者1人当たり936円、非接種者1人当たり1,372円であった。対象者数が少ないため、発病防止効果と医療費低減効果の両者とも有意には至らなかった(後向き cohort study、施設調査)。
- ⑬ 大阪と北海道の調査で、「入所者の接種率が高いほど、入所者のILI発病率が低く、ILIの施設内流行が起こりにくい」、「看・介護職員にILI罹患があると施設内流行が起こりやすい」という結果を得た(ecologic study)。
- ⑭ 2003/04シーズン・ワクチンでは、B型の抗体誘導はA型ほど良好ではなかった。1回接種で十分なHI価上昇を認めても、シーズン中にHI価の消退が起こることがあった。2回接種を行ってもHI価の更なる上昇は認めず、シーズン中の消退は改善されない。
- ⑮ インフルエンザワクチンの有効性に関する論文を中心に、副反応や抗体応答、および医療経済に関する論文も含めて計59編を、研究デザイン、疾病定義などの観点から評価し、抄訳集としてまとめた。
- ⑯ インフルエンザワクチン接種において許容できる自己負担額の上限は、2,000円が一応の目安である(牛久市)。高齢者施設の通所者で、2003/04シーズンの接種率は前シーズンの54%から66%に増加、接種理由では「毎年受けているから」が12%から32%に著増しており、予防接種は定着してきたと考えられる(名古屋)。
- ⑰ 「公費補助率」及び「oseltamivirの効果」を考慮して、2003/04シーズンの費用効果を検討した。インフルエンザ予防接種の費用効果比は、1 QALY(quality-adjusted life-years)当たり157.6万円(感染率5%)或いは100.9万円(感染率10%)であり、2001/02シーズンの費用効果比の2.2~2.8倍に上昇した。医療サービスの効率性を議論する際に欧米諸国が用いる基準(3~5万ドル)を依然として下回り、社会にとって受け入れられる値である。
- ⑱ 「(追加的な)公費補助 → 自己負担減少 → 接種率向上 → 超過死亡数・外来患者数の減少 → 医療費抑制」というシステムモデルにそって費用対効果分析を行った。自己負担を除いた医療保険給付額と、予防接種にかかる公費補助額のみを評価項目とすると、増分便益費用比からは、1円の費用が2.53円の便益につながる。これは、150億円の公費補助によって医療保険財政が379億円改善することを意味する。

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)にわたる 3 年間の継続課題である。各々の班員においては、研究開始後 3 年目ということもあり、インフルエンザの疾病特性や流行特性に関する理解が一段と深まったようである。またワクチン有効性の検出が困難な環境下で研究を遂行しなければならないという経験から、調査手法に格段の進歩が認められた。

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。最終年度の現在は、2004/05 シーズンの調査中である。このように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ため、研究期間が 3 年度に及んでも、実際の研究報告は 2 シーズンの調査結果ということになる。また、2002/03 シーズンと 2003/04 シーズンは流行規模があまり大きくなかったため、ワクチン有効性を検出することに困難を伴った。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、および医療経済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を中心に文献調査を行い、抄訳数を更に増加させた。

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、接種制度の適確性、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イ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、札幌市の高齢者施設4箇所(特別養護老人ホーム2、養護老人ホーム2)において、入所者417人(男79、女338;平均年齢 84.7 ± 7.4)を対象に、ワクチンの有効性を調査した(2003/04シーズン、前向き cohort study)。ワクチン接種率は94%であった。基礎疾患の頻度は慢性肺疾患11%、痴呆33%、脳血管疾患28%、心疾患41%、悪性新生物5%、などであった。接種者は非接種者に比べて、高齢で、日常生活動作の障害や低アルブミン血症の割合が高かった。施設の看護師および医師の記録から、2003年11月から3月の間の、インフルエンザ様疾患(ILI)、肺炎、入院、死亡などの発生を確認するとともに、定期的に施設を訪問して入所者の状態を観察した。ILI(16人)、肺炎(15人)、入院(6人)を認めたが、いずれもワクチン接種者であり、各アウトカムに対するワクチンの有効性は検討できなかった。基礎疾患のある入所者に医師が積極的にワクチン接種を勧めたこと、インフルエンザの施設内流行が確認できなかったことの影響が考えられる。

現在、同様の調査を継続して行っている(2004/05シーズン、前向き cohort study)。

別途、北海道中部のK町で在宅高齢者859

人を対象に質問票調査を行った(2003/04シーズン、後向き cohort study)。ワクチン接種率は49%。接種者は非接種者に比べて、高齢で、女性の割合が高く、慢性閉塞性肺疾患などの基礎疾患を持つ者の割合が高く、風邪を引きやすく、普段の健康状態が悪い者が多かった。これらの要因で調整した相対危険は、ワクチン接種が発熱リスクを低下させる傾向を示したが、統計学的に有意ではなかった。

②鷺尾らは、福岡県M町の訪問看護ステーション利用中の高齢者50人(平均年齢 82.2 ± 7.5)を対象に、入院に対するワクチンの有効性を検討した(2003/04シーズン、前向き cohort study)。2003年11月～04年3月の間、訪問看護師が発熱や入院などを継続的に観察した。ワクチン接種率は76%であった。観察期間中に7人の入院を認め、うち2人は肺炎による入院であった。入院した7人と在宅が継続できた43人を比較すると、入院群は在宅群に比べて、高齢で、要介護度が高く、基礎疾患として悪性新生物を有する頻度が高かった。多変量解析の結果、肺炎の罹患、高い要介護度が有意な入院のリスク因子であった。しかし、流行を認めなかったことに加え、状態の悪いハイリスク者が接種を受けるため、ワクチンの有効性を検出することはできなかった。

また、前シーズンに北海道内の高齢者施設で調査した入所者のワクチン接種状況とILI罹患に関するデータを、特別養護老人ホーム(254箇所)に限定して解析した(2002/03シーズン、ecologic study)。これは、高齢者入所施設には、特別養護老人ホームや養護老人ホーム、軽費老人ホームなどがあり、入所者の特性や職員1人あたりの受け持ち入所者数などに大きな違いがあるからである。統計学的に有意差は認めないものの、入所者の接種率が高い施設では、入所者のILI発病率やILIの施設内流行頻度が低い傾向を示した[入所者のILI発病率:施設の接

種率 30%未満 (50%)、30~69% (32%)、70%以上 (25%) ; ILI の施設内流行あり : 施設の接種率 30%未満 (40%)、30~69% (0%)、70%以上 (11%)]。

現在、北海道の社会福祉施設における入・通所者を対象に、口腔の衛生状態などにも着目して、ワクチン有効性を検討している (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。

③山口らは、東京都 T 区の高齢者を対象に、ワクチン有効性と接種行動の関連因子について調査した (2003/04 シーズン、前向き cohort study)。住民基本台帳より、2003 年 11 月 1 日現在で 65 歳以上の住民 8,236 人 (男 3,276、女 4,960) 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)。調査票の内容は、(1)継続的に記入する発熱記録、(2)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。

2004 年 5 月末までに 2,493 人 (30.2%) から調査票が返送され、そのうち性、年齢、ワクチン接種の記載がないものを除外し、残り 1,995 人 (男 789、女 1,206、平均年齢 74.9 ± 7.3) について発病状況を確認した。年齢、性、呼吸器疾患、ADL、家族数で調整したワクチン接種のオッズ比 (OR) は、ILI に対して 0.78 (95% CI : 0.45-1.33)、流行ピーク時の ILI に対して 0.74 (0.38-1.46)、インフルエンザに対して 1.36 (0.47-3.93) であり、いずれも統計学的に有意ではなかった。流行規模が小さく、主流行株である A(H3N2) に drift があったことも一因と考えられる。

また、1 回接種と 2 回接種の抗体誘導の比較、接種後抗体価の持続とその影響因子、ワクチンの発病防止効果の検討も行った (2003/04 シーズン、前向き cohort study)。対象は 2003 年 10 月、埼玉県の 2 医療機関に通院中の 30 歳以上成人 (主に 65 歳以上) 195 人である。A 病

院に通院中の 56 人に対し 2 回接種、B 診療所に通院中の 64 人に対し 1 回接種を行った。また、B 診療所通院中の患者でワクチン接種を希望しない 75 人を比較群とした。

1 回接種で 40 倍以上の HI 価を獲得した者は、A 型で約 70%、B 型で約 30% であった。1 回接種で十分な HI 価上昇を認めても、シーズン中に HI 価の消退が起こることがある。2 回接種を行っても HI 価の更なる上昇は認めず、シーズン中の消退は改善されない。有効な HI 価が次シーズンまで継続する例が多い一方、経過中に消退してしまう例もあった。また、ワクチンを接種しても HI 価が十分に上昇しない例があり、HI 価の消退と共に機序の解明が必要である。血清診断と迅速キットによる診断で、インフルエンザを確認できたのは 2 人のみであり、発病防止効果については検討できなかった。

2004/05 シーズンの A(H3N2) ワクチン株は、A/Panama/2007/99 から A/Wyoming/3/2003 に変更された。2003/04 シーズンの接種後 HI 価は、A/Panama のみならず A/Wyoming に対しても高値を示したことから、これら両ウイルス株の間に交差反応が存在することを確認した。

2004/05 シーズンには、ほぼ同じ対象者においてワクチン 1 回接種後の抗体持続、ワクチンの発病防止効果の検討を行っている (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。

④鈴木らは、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た (2003/04 シーズン、前向き cohort study)。2003 年 12 月 1~19 日に、本人から同意を得た 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)喫煙状況、(3)心疾患、呼吸器疾患などの基礎疾患、(4)ステロイドあるいは免疫抑制剤の投与、などである。観察期間中 (接種後~2004 年 3 月 28 日)、インフルエンザが疑われる対象者に迅速診断

及び培養検査を実施したが、陽性例は0人であり、インフルエンザの施設内流行は確認できなかった。性、年齢、基礎疾患、ADLなどで調整したハザード比（HR）は、全観察期間の解析において、発熱 38℃以上に対して 0.47 (95% CI : 0.28-0.78)、発熱 39℃以上に対して 0.36 (0.15-0.90)、肺炎に対して 0.39 (0.13-1.14)、全死亡に対して 0.32 (0.11-0.97) であり、いずれも有意差あるいは境界域の有意差をもってワクチンの有効性を検出した。一方、地域の流行期間に限定した解析では、各アウトカムに対する HR は有意な低下を示さず、ワクチンの有効性は検出されなかった。非接種者におけるアウトカムの多くは地域における流行開始前に発生しており、「全身状態の悪い者が接種を受けなかった」ため、selection bias による見かけ上の有効性が検出されたと解釈された。流行規模が小さいシーズンにおけるワクチン有効性研究において重要な方法論が示唆された。

現在、名古屋市厚生院付属病院に入院中の経管栄養患者 56 人を対象に、ワクチンの有効性と抗体誘導を検討している (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。また名古屋市で訪問看護を受けている 40 歳以上の者 500 人を対象に、担当看護師が訪問時に発病状況を聞き取り調査する方法により、ワクチン有効性を調査している (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。

⑤清水らは、岐阜県 T 市の高齢者を対象にワクチン有効性を検討した (2003/04 シーズン、後向き cohort study)。65~74 歳の全住民 9,751 人に質問票を郵送し (2004 年 4 月上旬)、6,580 人 (男 3,180、女 3,400) から回答を得た (回答率 67.5%)。調査項目は、2004 年 1 月 19 日~2 月 15 日の間の発熱、最高体温、有熱日数、随伴症状、服薬、医療機関受診、診断病名、基礎疾患、外出回数、同居人数、などである。上記の発熱観察期間は、感染症発生動向調査より

把握した地域のインフルエンザ流行ピーク期間である。この期間に 38℃以上の発熱を呈した者 (医療機関でインフルエンザ以外の疾患と診断された者を除く) を ILI と定義した。

接種者は 4,237 人 (64.4%)、ILI の発病率は接種群 1.4%、非接種群 1.6%であった。性、年齢で調整したワクチン接種の OR は 0.91 (95% CI : 0.61-1.40) であった。なお、ILI 発病と関連する因子として、喘息の既往 (OR=2.4)、その他の肺疾患の既往 (3.2)、ふだんの風邪のひきやすさ (2.9)、今冬の同居家族のインフルエンザ罹患 (8.3)、今冬の同居家族の風邪罹患 (5.2)、週 5 回以上の外出 (0.5)、同居家族あり (0.5) を認めた。これらの因子で調整したワクチン接種の OR は 0.73 (0.42-1.27) であった。調整変数にかかわらず、ILI に対するワクチン接種の OR は統計学的に有意な低下を示さなかった。

⑥渡邊らは、京都府 A 町・B 町、福岡県 C 村、および北海道 D 町の 65 歳以上住民 (約 5,000 人) を対象に郵送法により質問票調査を行い、ワクチン有効性を検討した (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 4 週間における、37℃以上および 38℃以上の発熱、有熱期間、最高体温、(2)医療機関での診断、解熱剤・抗インフルエンザ薬処方、(3)自覚的健康度、基礎疾患、インフルエンザ罹患機会、などである。ワクチン有効性のアウトカムは、「インフルエンザ流行ピーク期間に 38℃以上の発熱」とした。基礎疾患等で調整した 4 地域の統合 OR は、0.86 (95% CI : 0.54-1.37) であった。統計学的に有意なワクチン有効性を検出できなかった理由としては、(a)シーズン終了後にアウトカム発生を調査する方法では誤分類が大きい、(b)当該シーズンは流行の規模が小さかった、(c)ワクチン接種行動との関連因子による交絡が地域によって異なり、それらを調整しきれなかった、などがあげられ

る。

現在これらの経験をもとに、京都府 A 町と B 町の診療所において、受診者の中でインフルエンザと診断された者を症例とし、症例に性、年齢、居住地区をマッチさせた非罹患者を対照とする症例対照研究を実施中である（2004/05 シーズン、case-control study）。

⑦小笹らは、ILI 定義の妥当性を検討する目的も含めて、京都府 A 町と B 町の診療所において、インフルエンザ罹患者の受診状況を記録するとともに、罹患者の咽頭ぬぐい液からのウイルス分離およびペア血清の HI 価測定を行った（2003/04 シーズン、ウイルス学・血清学的研究）。受診状況からは、前記（⑥渡邊ら）の質問票調査におけるインフルエンザ流行ピーク期間の設定がほぼ妥当であることが示された。ウイルス分離結果からは、2003/04 シーズンの京都府内における流行株は、日本でのワクチン株よりもむしろ南半球でのワクチン株に類似していた。

急性期患者において、A(H1N1)と A(H3N2)に対し 40 倍以上の HI 価を示す者の割合は、接種者の方が非接種者よりも高いことから、この高 HI 価はワクチン接種によって獲得されたものと考えられた。一方、B 型に対する HI 価は、接種者で若干高い方に分布しているとはいえ、40 倍以上を示す者は少なかった。回復期血清における HI 価は、接種者、非接種者ともに A(H3N2)で上昇していたが、160 倍以上の高値を示す者は接種者の方に多かった。また、HI 価上昇が 4 倍未満の者は接種者の方に多かった。これは急性期の HI 価が高かったために頭打ち現象を起こしたことによると考えられた。

現在、上記の両診療所で、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ため、診療報酬明細書に基づく医療費調査を実施している（2004/05 シーズン、後向き cohort study）。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している。

⑧下内らは、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、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 ILI の施設内流行に及ぼす影響を検討した（2003/04 シーズン、ecologic study）。調査項目は、②麓尾らと同様である。解析対象 123 施設について、施設規模、寝たきりの割合、80 歳以上の割合、看・介護職員数、入所者の予防接種率、職員の予防接種率を同時に考慮し、ILI の施設内流行に対する調整 OR をもとめた。「入所者の接種率 30%未満」に比べ「30~90%」で OR=0.11（95% CI : 0.01 - 1.14）、「90%以上」で OR=0.05（0.00 - 0.49）であり、量-反応関係も有意であった（trend p=0.034）。また、「看・介護職員の ILI 罹患なし」に比べ「罹患あり」で OR=2.77（0.97 - 7.88）であった。以上、入所者の接種率が高いほど ILI の施設内流行は起こりにくい、看・介護職員に ILI 罹患があると施設内流行は起こりやすい、という結果を得た。

また、高齢者施設（3 箇所）の入所者 353 人を対象に、ワクチンの発病防止効果を検討した（2003/04 シーズン、前向き cohort study）。調査項目は、(1)日常生活自立度、喫煙習慣、(2)基礎疾患（心疾患、呼吸器疾患、脳血管疾患、糖尿病、など）、(3)ステロイド・免疫抑制剤の投与、(4)毎週の症状観察（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、などである。ILI の定義は、観察期間中（2003 年 12 月 1 日～2004 年 3 月 28 日）に「最高体温 37.8℃以上 plus（鼻汁、咽頭痛、and/or 咳）」とした。解析対象 349 人について、性、年齢、喫煙、呼吸器疾患、脳血管疾患、糖尿病、高血圧、痴呆で調整したワクチン接種の HR は 0.34（95% CI : 0.12 - 0.96）

であり、有意なワクチンの発病防止効果を検出した。

⑨井手らは、久留米市のS病院医療型療養病棟の入院患者を対象に、診療録などの記録をもとに、ワクチンの発病防止効果と、医療費低減効果を検討した(2003/04 シーズン、後向き cohort study)。入院患者92人(男49、女43、平均年齢72.4;接種者12、非接種者80)を2003年12月1日～2004年3月31日の間追跡した。ILI(同一医師の診断による発熱38℃以上の臨床的インフルエンザ)の発現頻度は、接種群1、非接種群8であった。性、年齢、要介護度で調整したILIに対するワクチン接種のHRは0.54(95%CI:0.06-4.83)であり、統計学的に有意ではないがワクチンによるILI罹患の減少傾向が観察された。更に非接種群において肺炎罹患が2例(2.5%)、死亡が5例(6.3%)観察されたにも拘わらず接種群では皆無であった。なお、前シーズンに介護老人保健施設入所者89人(男20、女69、平均年齢84.4;接種者75、非接種者14)を対象に実施した同様の調査結果とともにプールして解析すると、HRは0.44(0.17-1.12)であった。

ILIの治療に要した総医療費を平均すると、接種者1人当たり936円、非接種者1人当たり1,372円であり、ILIに関連する超過医療費の低減傾向が観察された。その内訳は、投薬・注射が接種者470円/非接種者675円、検査が378円/665円、画像診断が88円/31円であった。

現在、上記の介護老人保健施設入所者および医療型療養病棟入院患者に、更に介護療養型医療施設の入院患者を加えて対象者数の増加を図るとともに、インフルエンザ迅速診断キットを活用して、同様の研究を継続している(2004/05 シーズン、後向き cohort study)。

⑩田中(恵)らは、前シーズンの施設調査でワクチン有効性の評価が困難であったため(入

所者の殆どが接種を受けている)、地域高齢者を対象に調査を行った(2003/04 シーズン、前向き cohort study)。佐賀市の住民基本台帳より2003年1月1日現在で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、2003年12月1日に郵送にて調査参加を依頼した。返答者7,357人のうち同意の得られた4,787人を調査対象とした。観察期間中(2003年12月1日～2004年3月31日)、インフルエンザ発症状況を電話により継続的に確認し、医療機関を受診した発病者については当該医療機関への問い合わせを行った。市の予防接種公費負担該当者リストと自己申告のワクチン接種者との照合で把握した3,240人を接種者と定義した。全期間追跡できたのは4,709人(接種者3,169/非接種者1,540)、途中死亡は18人(16/2)であった。

基礎疾患などで調整したワクチン接種のORは、インフルエンザ発症(28人)に対して0.87(95%CI:0.39-1.95)、流行期間の38.5℃以上の発熱(42人)に対して0.39(0.21-0.73)、死亡(18人)に対して3.08(0.69-13.76)であった。2003/04シーズンは流行規模が小さかったため、予防接種によるインフルエンザ発症や死亡の抑制効果は明らかではなかったが、流行期間中の発熱に対する予防効果を認めた。発熱レベル別のcrude ORは、38.0℃以上0.65、38.5℃以上0.44、39.0℃以上0.37であり、38.5℃以上で0.4程度であることが示された。

なおワクチン以外の有意な関連因子は、インフルエンザ発症に対して「保育園、幼稚園、小学校の子供と同居OR=2.82(1.18-6.71)」、流行期間の38.5℃以上の発熱に対して「高血圧OR=2.25(1.22-4.16)」、死亡に対して「女性OR=0.22(0.05-0.98)」、「健康状態が良くないOR=5.11(1.82-14.37)」であった。なお、インフルエンザ発症に対するワクチン接種のORは、「保育園、幼稚園、小学校の子供と同居している」高齢者に限ると0.46(0.10-2.16)、「同

居していない高齢者に限ると 1.06 (0.40-2.78) であった。

現在、2004年1月1日付けで新たに65歳になった高齢者にも参加を依頼し、継続者を併せた計4,488人について同様の地域調査を実施している(2004/05シーズン、前向き cohort study)。

①研究協力者の園田らは、福岡県S村に居住している65歳以上の介護保険認定者で在宅療養中の者141人を対象に、ILI発病に関する追跡調査を実施している(2004/05シーズン、前向き cohort study)。要介護度、日常生活自立度、基礎疾患などの影響を考慮して、ILI、入院、死亡などに対するワクチン有効性を検討する予定である。

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21人の班員が共同で文献抄訳を行った。平成15年度にPubmedで検索抽出した論文のうちまだ抄訳していなかった論文、および医療経済学分野の論文について、抄録等で内容を吟味したうえで59編を選択して抄訳した。これらの作業によって、インフルエンザワクチンの有効性に関する重要な文献は、概ねカバーすることができた。

研究デザインとしては、(1)症例対照研究(罹患例・死亡例などと対照との間でワクチン接種歴を比較)、(2)観察的前向き研究(自らの意思でワクチン接種を受けた者と受けなかった者との間で罹患を比較)、(3)介入研究(対象者をワクチン接種群と非接種群に割り付けて比較)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、(a)発熱などの症状による定義、(b)症状とウイルス分離・血清抗体価上昇との組み合わせによる定義、(c)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、オツ

ズ比や発病率(attack rate)の比較が用いられていた。

インフルエンザワクチンの有効性は、流行規模、対象者の抗体レベル、ワクチン株と流行株の合致度、対象集団の特性、などによって大きな影響を受ける。従って、数多く行うことが困難な介入研究によって、有効性に関する abstract universal statement を得ることは容易でない。実際、本研究で抄訳した論文は観察的手法によるものが多い。また、ワクチン接種はすでに広く行われているため、無作為化対照試験によって有効性を検証することには倫理的な問題もある。このような理由により、現在の我が国においては、偏りや交絡を除くために種々の背景因子の調査を組み込んだうえで、綿密にデザインされた観察研究の手法を用いて有効性を評価することが最も適切であると思われる。

なお、抄訳した各論文の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大久保らは、公費補助開始後3シーズン目に当たる2003/04シーズンの「補助率」と「oseltamivirの効果」をモデルに組み入れて費用効果を推定し、これを2001/02シーズン当時の費用効果と比較して、補助率の向上及びoseltamivirの使用が予防接種の費用効果に及ぼす影響を検討した。

(1)ワクチン接種政策は保険医療費の節減に寄与したが、回避された保険医療費は接種費用と相殺できなかった。(2)2001/02シーズンにおけるage-base方式のインフルエンザ予防接種の費用効果比は1 QALY (quality-adjusted-life-years) 当たり約70.7万円(感染率5%)或いは36.0万円(感染率10%)であった。しかし、「基礎疾患を持つ接種者に100%の補助を行う」というrisk-base方式の方が費用が安く効果が大きかったことが示唆された(即ち、現行

政策が相対劣位であった)。(3) 接種率が45%に向上した2003/04シーズンにおけるワクチン接種政策の費用効果比は、1 QALY当たりの費用が71.3万円(感染率5%) 或いは37.0万円(感染率10%) であり、2001/02シーズンに比べて僅かに高くなった。しかし「基礎疾患を持つ接種者に100%の補助を行う」という接種政策に対しては相対劣位の状況が回避され、医療経済学的見地からはより適切且つ受け入れられる政策になったことが示唆された。(4) Oseltamivir 導入後におけるインフルエンザ予防接種の費用効果比は、1 QALY当たり157.6万円(感染率5%) 或いは100.9万円(感染率10%) であり、2001/02シーズンの費用効果比の2.2~2.8倍に上昇した。しかし、医療サービスの効率性を議論する際に欧米諸国が用いる基準(3~5万ドル)を依然として下回り、社会にとって受け入れられる値と考えられた。

②秦らは、牛久市の65歳以上全住民11,179人を対象に、ハガキによる調査を実施した(2004年10月)。質問項目は、2003/04シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種状況、罹患状況、自己負担額などである。返答者2,462人(22%)中、有効回答2,454人について集計を行った。主要な結果は以下のとおりである。

(1)接種者は85%、(2)非接種363人(15%)中、男55%、女45%、(3)非接種理由は(複数回答)、必要ない50%、副作用が心配23%、自己負担が高い20%、知らなかった10%などであり、「ワクチン不足で接種できなかった」という回答が7%あった、(4)許容できる自己負担額の上限は、2,000円66%、3,000円2%、4,000円1%、(5)38℃以上の発熱を呈した者は90人(3.7%)、そのうち有熱期間1~2日が52%、3~4日が24%、5~6日が4%、(6)38℃以上の発熱者のうちインフルエンザと診断された者が15人、発熱はないがインフルエンザと診断された者を含めると、インフルエンザ診断例は合計

22人であった。

別途、牛久市内の高齢者施設(5箇所)における聞き取り調査では、(1)インフルエンザ罹患者は無し、(2)入所者の接種率は90%以上、(3)接種の同意は殆ど家族から、(4)施設職員のほぼ全員が接種を受けていた。

なお、牛久市における高齢者の接種率は、2001/02シーズン(36%)、2002/03(46.4%)、2003/04(51.6%)、2004/05シーズンは2004年12月までで(53.6%)、と推移している。

③大且は、「(追加的な)公費補助 → 自己負担減少 → 接種率向上 → 超過死亡数・外来患者数の減少 → 医療費抑制」というシステムモデルにそって費用対効果分析を行った。これは「高齢者へのインフルエンザ予防接種に対する公費補助が医療費の削減に寄与しているか」という、行政担当者の疑問に答えるためである。

評価の対象は、自己負担を除いた医療保険給付額と、予防接種にかかる公費補助額のみとした。接種率が10%向上すれば(つまり50%が55%になれば)、超過死亡数は約340~380減少する(10%有意水準で有意)。超過死亡数が10%減少すれば、医療費は約1.9%削減される。逆に言えば、これは超過死亡増加に伴う医療費増大の指標でもあり、1998/99シーズンのインフルエンザ流行による超過医療費は2,000億円以上にのぼったと推定される。増分便益費用比から、1円の費用が2.53円の便益につながると考えられ、これは、150億円の公費補助によって医療保険財政が379億円改善することを意味する。予防接種が外来患者数を減少させるという有意な効果は確認できなかった。

接種率の向上による超過死亡の減少は、10%有意水準では有意であったが、5%有意水準では有意に至らなかった。これは標本数が少ないことによると思われるので、今後のデータ蓄積に伴って関連がより明確になるであろう。

④鈴木らは、名古屋市港区内の高齢者施設 16 箇所の通所サービス利用者を対象に、インフルエンザ予防接種の実態と意識について、質問票による調査を行った（2004 年）。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。回答者は 861 人（平均年齢 78.7）である。

2003/04 シーズンの接種率は前シーズンの 54%から 66%に増加、接種理由では「毎年受けているから」が 12%から 32%に著増しており、予防接種は定着してきたと考えられる。接種率は、両シーズンとも通所単独施設の方が入所併設施設よりも低かった。通所者の接種率をさらに高めるためには、いつ、どこで、どのようにしてワクチンを接種するかという具体的な情報を分かりやすく発信していく必要がある。

別途、過去に行った高齢者施設における職員調査結果を集計解析した。2003 年 8～10 月に名古屋市港区内の高齢者施設 21 箇所の職員 633 人（平均年齢 34.7）から得た回答では、2002/03 シーズンの職員の接種率は 57%。非接種理由は、忙しかった 23%、雇らないと思う 19%、費用が高い 15%であった。2002 年に実施した名古屋市立厚生院の職員 298 人（平均年齢 38.1）の調査では、接種率は 56%で同程度であったが、主な非接種理由は、「有効性に疑問」、「副反応やアレルギー」であり、経済的理由の回答は少数であった。厳しい給与体系の民間職員にとって 3,000 円前後の接種費用は大きな負担になっていると考えられる。

⑤尾形は、欧州、米国、カナダ、オーストラリアのインフルエンザ接種の費用対効果に関する代表的な論文（2000～2004 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。

ワクチンのインフルエンザおよびその合併症に対する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。ターゲットグループの設定には、年齢によるものと基礎疾患の有無など医学的ハイリスクによるものがあるが、健康政策的には前者の方が有効であるとされている。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 歳未満成人や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至っていない）。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。

抗インフルエンザウイルス薬についても文献学的に検討したところ、抗インフルエンザウイルス薬の予防投与は、インフルエンザを予防する上での第一選択にはならないが、いくつかの国では、限られた条件の下での予防投与が認められていた。

D. まとめと考察

1) 有効性評価分科会（第 1 分科会）

本年度は 2003/04 シーズンの調査を中心とした個別研究が報告された。中間解析結果が報告された第 1 回目の班会議で、2003/04 シーズンは流行規模が小さかったため、ワクチン有効性の検出が困難であるとの発表が相次いだ。このため寧ろ、有効性を検出しようと恣意的な解析が行われることが危惧された。従って、有効性を検出しにくい場合でも、そのままの結果を報告するよう班員に求めた。

（1）前向き cohort study、地域調査

①佐賀市の高齢者（接種者 3,240 人、非接種者 1,547 人）を対象とした調査では、シーズン中にカゼ症状の記録を付けてもらい、それを定期的な電話インタビューで確認し、受診した場合

は当該医療機関に問い合わせを行う、という観察手法を用いている。流行規模が小さかった（38.5℃以上の発熱者 0.89%、インフルエンザ 0.59%）にも拘わらず、ワクチン接種のオッズ比 (OR) は、「38.5℃以上の発熱」に対して 0.39 (95%CI:0.21-0.73) と有意な低下を示した。一方インフルエンザに対しては 0.87 (0.39-1.95) であった

②東京都 T 区の高齢者（解析対象 1,995 人）を対象とした調査では、依頼してつけてもらった発病記録に基づいてアウトカムを測定している。ワクチン接種の OR は、ILI に対して 0.78 (95%CI:0.45-1.33)、流行ピークの ILI に対して 0.74 (0.38-1.46) と統計学的に有意な低下を示さなかった。またインフルエンザに対しては 1.36 (0.47-3.93) と、OR が 1 を超えた。

③福岡県 M 町の訪問看護ステーションを利用している高齢者を対象とした調査では、訪問看護師が訪問時に発病状況を観察するという手法を用いたが、ワクチンの有効性は検出できなかった。

④埼玉県で通院中の成人を対象とした調査では、血清診断と迅速キットによる診断を行ったが、インフルエンザ罹患は 2 人だけであり、ワクチン有効性を検討できなかった。

前向き cohort study デザインによる地域調査において、ワクチン有効性を検出できるかどうかは、地域の流行規模、対象者数、対象者のリスク状態、追跡観察方法などに影響される。上記①および②においては、自己報告の症状に対する OR の低下に比べて、医師診断インフルエンザに対する OR の方が不安定であった。これは、発病と受診行動とが相関しないことによると考えられる。

(2) 前向き cohort study、施設調査

①大阪市の施設入所高齢者を対象とした調査では、施設内流行が存在し、且つ症状の観察記

録を毎週つけるという観察手法を用いたことにより、ワクチン接種のハザード比 (HR) は、ILI に対して 0.34 (95%CI:0.12-0.96) と低下を示し、有意なワクチン有効性を検出した。

②一方、札幌市の施設入所高齢者を対象とした調査では、ILI、肺炎、入院、死亡などの発生を記録していくという手法で追跡観察したが、施設内流行が確認できず、ワクチン有効性を検出できなかった。

③名古屋市の施設入所高齢者を対象とした調査では、専任の医師がシーズンを通して日常的に対象者を観察し、インフルエンザが疑われる場合は迅速診断および培養検査を実施した。陽性例は 0 人であり、インフルエンザの施設内流行は確認できなかった。ところが全観察期間の解析において、ワクチン接種の HR は、発熱 38℃以上に対して 0.47 (95%CI:0.28-0.78)、発熱 39℃以上に対して 0.36 (0.15-0.90)、肺炎に対して 0.39 (0.13-1.14)、全死亡に対して 0.32 (0.11-0.97) と低下しており、いずれも有意差あるいは境界域の有意差をもってワクチンの有効性を検出した。一方、地域の流行期間に限定した解析では、各アウトカムに対する HR は有意な低下を示さず、ワクチンの有効性は検出されなかった。

前向き cohort study デザインによる施設調査では、一般に、(1) 対象集団がある程度大きく、(2) 接種群と非接種群の間で関連要因の分布に大きな差がなく、(3) 発病状況の記録をつけながら対象者を追跡観察し、(4) そこにインフルエンザの施設内流行がある、という条件が満たされれば、ワクチン有効性の検出に大きな困難は無いと考えられる。

しかし、高齢者施設における調査では、基礎疾患を有している者が多いため、接種群と非接種群の偏りに注意が必要である。基礎疾患による交絡は、そのような人が接種を受けない傾向にあるため、ワクチン有効性を過大評価させる。