

200400634B

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 14～16 年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

- 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. 抄訳集リスト

- 1) 文献抄訳第1集 インフルエンザワクチンの有効性 ----- 25
14年度リスト
- 2) 文献抄訳第2集 インフルエンザワクチンの有効性 ----- 28
15年度リスト
- 3) 文献抄訳 乳幼児におけるインフルエンザの有効性 ----- 31
- 4) 文献抄訳第3集 インフルエンザワクチンの有効性 ----- 35
16年度リスト

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 41

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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	大学院生
	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. 総合研究報告

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 2002/03 シーズン、および 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に困難を伴った。

前向き cohort study、地域調査

- 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、この低下は統計学的に有意に至らなかった（2003/04）。
- 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）であり、この低下は有意に至らなかった。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（2003/04）。
- 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（2003/04）。
- 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。

前向き cohort study、施設調査

- ⑥ 施設入所高齢者（札幌）の調査では（2002/03）、ワクチン接種の相対危険は「入院」に対して 0.02（0.001-0.34）と有意な低下を示した。「38℃以上の発熱」に対しては 0.86（0.41-1.82）であり、この低下は有意に至らなかった。2003/04 シーズンに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。
- ⑦ 施設入所高齢者（佐賀）の調査では、「37.8℃以上の発熱」に対する接種後 HI 価（A/H3N2 に対して）1:40 以上の相対危険（vs. 1:40 未満）は、0.44（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（2002/03）。
- ⑧ 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（2003/04）。

- ⑨ 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 により見かけ上の有効性が検出されたと解釈される（2003/04）。

後向き cohort study、地域調査

- ⑩ 地域の高齢者で（京都）、ワクチン接種の相対危険は、ILI（流行ピーク期間の37℃以上、および38℃以上の発熱）に対して、各々0.94（0.55－1.60）、0.86（0.41－1.82）であり、この低下は有意に至らなかった（2002/03）。
- ⑪ 地域の高齢者で（岐阜）、ワクチン接種の相対危険は、ILI（1月と2月に38℃以上の発熱）に対し、男1.04（0.63－1.74）、女0.70（0.37-1.33）であり、有意な低下を示さなかった（2002/03）。次シーズンに、同地域で同様の手法により、解析対象を4倍以上に増加させた調査でも、ワクチン接種の相対危険は、ILI（流行ピーク期間に38℃以上の発熱）に対して0.73（0.42－1.27）であり、この低下は有意に至らなかった（2003/04）。
- ⑫ 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（流行ピーク期間に38℃以上の発熱）に対して0.86（0.54－1.37）であり、この低下は有意に至らなかった（2003/04）。
- ⑬ 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。

後向き cohort study、施設調査

- ⑭ 介護老人保健施設入所者（久留米）の調査では（2002/03）、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0.44（0.15－1.27）、インフルエンザの治療に要した総医療費は、平均して接種者1人当たり187円、非接種者1人当たり341円であった。次シーズンに（2003/04）、同地域の医療型療養病棟の入院患者を対象に、同様の手法で行った調査では、ワクチン接種の相対危険は0.54（0.06－4.83）、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。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。

Ecologic study

- ⑮ 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（2002/03、2003/04）。

ウイルス学的・血清学的研究

- ⑯ 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価が消退することがあった。2回接種を行なっても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かった。

- ⑰ 施設入所高齢者と施設職員を対象にワクチンに対する抗体応答を調べた(2002/03)。抗体応答が低い者では、年齢が高い、血清中の総蛋白・アルブミン・ビタミンE・葉酸のレベルが低い。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。

文献抄訳

- ⑱ 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、抗体応答や副反応、および医療経済に関する論文も含めて計131編(14年度34編、15年度38編、16年度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。また15年度には、乳幼児を対象とした論文47編についても抄訳集にまとめた。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主要な文献は、概ねカバーすることができた。

適応・評価

- ⑲ 非接種者における主な非接種理由は、副反応、罹らない、有効性に疑問、接種費用、である。
- ⑳ 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)。
- ㉑ 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)。

医療経済

- ㉒ 「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、1QALY (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。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。
- ㉓ 「(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を検討した。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、便益費用比から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。この推定は費用対効果の観点からインフルエンザ予防接種に関する現行制度を支持している。

はじめに

本研究は平成 14～16 年度〔平成 14 (2002) 年 4 月～平成 17 (2005) 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、この 3 年の間に、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。またこの研究期間には大きな流行がなかったため、ワクチン有効性の検出には困難を伴った。そのような環境下で研究を遂行した経験から、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、ワクチン有効性研究の成否は流行規模に大きく依存する。本研究班の評価に際しては、インフルエンザ疫学研究が有するこのような困難性をご理解願いたい。

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の特性とワクチンによる予防が、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、必ずしも適切に行なわれていなかったことに起因すると考えられる。

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、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。

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)。更に、分担研究者においても、必要に応じて各所属機関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。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のワクチンによる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、および医療経済などに

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した。

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。

併せて、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。

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)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℃以上の発熱)、肺炎、入院、死亡に対するワクチンの有効性を検討した。接種率は88%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、基礎疾患を調整したワクチン接種のハザード比(HR)は入院に対して0.02(95%CI:0.001-0.34)であり、有意な入院予防効果を認めた(2002/03シーズン、前向き cohort study)。

次シーズンも同施設4箇所、入所者417人(男79、女338;平均年齢84.7)を対象に、ワクチン有効性を調査した(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、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。

北海道の高齢者施設547箇所を対象に、入所者のワクチン接種率や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(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。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調整したオッズ比(OR)は4.48(95%CI:1.99-10.10)であり、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。

②鷺尾らは、福岡県M町の訪問看護ステーション

オン利用中の高齢者 50 人（平均年齢 82.2）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～2004 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」、「要介護度が高い」が有意な入院のリスク因子であった。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（①森ら）、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。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認めた【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%）】。

③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（2002/03 シーズン、前向き cohort study）。11 月上旬にワクチンを接種した。接

種率は 59%であった。観察期間中（2002 年 12 月～2003 年 4 月）に、インフルエンザ様症状を伴う 38℃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り、ワクチン有効性を検討できなかった。

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 価を測定した。接種後 HI 価が防御レベル（1:40 以上）に達した者は、A/H1N1 で 74%、A/H3N2 で 97%、B 型で 29%であった。

施設入所者の調査では、接種率が高いため非接種群の設定が困難であることから、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%）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）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 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。迅速診断と血清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。

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・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HRは、全観察期間の解析において、発熱38℃以上に対し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。

⑤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(2002/03シーズン、前向き cohort study)。

シーズン後に別途、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38℃以上」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、同居人数で調整したワクチン接種の 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。

翌シーズンは、検出力をあげるために同市で悉皆調査を計画し、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 68%)。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°C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%)、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、京都府某町 (65 歳以上 1,409 人、うち接種者 698 人) で、シーズン後に郵送

法でインフルエンザ最流行期 (3 週間) の発病状況を調査し、ワクチン有効性を検討した (2002/03 シーズン、後向き cohort study)。1,039 人から回答を得、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°C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°C以上の発熱に対する OR は 0.86 (0.41-1.82) と統計学的に有意な低下を示さなかった。

ILI 罹患 (38°C以上の発熱、29 人) の関連因子は、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。これらの背景因子で調整しても、ワクチン接種の OR は統計学的に有意に至らなかった。

次シーズンには、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°C以上および 38°C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°C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。

⑦小笹らは、ILI 定義の妥当性を検討する目的をも含めて、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。

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鷲尾らと同様である。解析対象は 123 施設である。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%」では $OR=0.11$ (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」では $OR=2.77$ (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°C 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、ILI に対して 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、久留米市の介護老人保健施設入所者 89 人（男 20、女 69、平均年齢 84.4）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、ワクチンの発病防止効果と医療費低減効果を検討した（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。ILI に対するワクチン接種の HR は 0.44 (95%CI: 0.15-1.27) であった。ILI の治療に要した総医療費は、平均して接種者 1 人当たり 187 円、非接種者 1 人当たり 341 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 130 円／非接種者 152 円、検査が 57 円／189 円であった。

次シーズンには、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) であった。非接種群において肺炎罹患が 2 例（2.5%）、死亡が 5 例（6.3%）観察されたにも拘らず、接種群では皆無であった。

ILI の治療に要した総医療費は、平均して接種者 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。前シーズンの医療費との差は、対象者の健康上の特性の差に起因すると考えられる。

なお、前シーズンに介護老人保健施設入所者 89 人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。

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た（2002/03 シーズン、前向き cohort study）。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）であった。エンドポイントは 3 種を設定した：(1) 発熱単独（37.8℃以上）、(2) 発熱（37.8℃以上）plus（咳、鼻汁、and/or 咽頭痛）、(3) 流行ピーク期間の発熱（37.8℃以上）。これらのアウトカムに対する antibody efficacy を計算した。接種後 HI 価（A/H3N2 に対して）が 1:40 以上の者の HR は（vs. 1:40 未満）、(1) 発熱単独について 0.53 (95%CI: 0.26-1.11)、(2) 発熱 plus 症状について 0.79 (0.29-2.11) であり、発病防止傾向を認めた。

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 HR は、37.8℃以上の発熱に対して 0.44 (0.20-0.99) であり、antibody efficacy は 56% (95%CI: 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。

別途、上記の対象者にデイケア利用者も加えた高齢者（201 人）と施設職員（107 人）のうち、接種前後に血清を採取できた高齢者 153 人、施設職員 95 人について、抗体応答に影響を与える要因を検討した（2002/03 シーズン、血清学的研究）。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。接種前後の HI 価を高齢者と施設職員で比較すると、A/H1N1 および B 型では高齢者で有意に低かったが、A/H3N2 では差を認めなかった。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。

上記の施設調査では入所者の殆どが接種を受けていたため、接種群と非接種群を比較することによるワクチン有効性の評価は困難であった。そこで、次シーズンには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 人のうち同意を得た 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、ワクチン接種による発病や死亡の防止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。

2) 情報調査評価分科会（第2分科会）

①小笹、鷲尾、田中（隆）を中心に、平成 14 年度 18 人、15 年度 20 人、16 年度 21 人の班員が、インフルエンザワクチン関連の論文を抄訳し、抄訳集としてまとめた。15 年度は、乳幼児でのワクチン有効性に関する論文についても抄訳した。抄訳に先立ち、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（各年度、1 回、2 回、1 回）、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。

②対象論文の選定は、以下の手順によった。

平成 14 年度は 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（抄訳数 34 編）。

平成 15 年度は、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。用いたキーワードは、[(INFLUENZA) and (VACCINE or VACCINATION) and (EPIDEMIOLOGY)] である。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則している、(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（抄訳数 38 編）。

乳幼児でのワクチン有効性に関しては、(a) 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、(b) 当該部分の参考文献 (32 編)、および(c) 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。

平成 16 年度は、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主要な文献は、概ねカバーすることができた。

③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、オッズ比や発病率 (attack rate) の比較が用いられていた。

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。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。

④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。

3) 適応評価分科会 (第 3 分科会)

①鷲尾らは、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の施設分布をみると、入所者の接種率 70%以上の施設が 80%であった (70~89%の施設が 22%、90%以上の施設が 59%)。(2) 看・介護職員の接種率別分布をみると、看・介護職員の接種率 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 発生を認めた施設は 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。

②太久保らは、14年度に、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求めてパラメータ(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 3~5 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。

15年度は、これらの結果の頑健性とパラメータの不確実性を、一元感度分析およびモンテ

カルロシミュレーションにより検討した。

(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、3~5 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。

2003/04シーズン(平成16年度)は公費補助開始後 3 シーズン目に当たることから、現在の「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。

③ 奎は、14年度に、茨城県牛久市において、65歳以上全住民9,632人に質問票を配布し（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。

15年度は、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℃以上の発熱者は10%（うち70%が非接種）、38℃以上の発熱者は5%（うち80%が非接種）、(5)37℃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℃以上の発熱者のうち80%は基礎疾患あり。

16年度には牛久市で初年度と同様、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。

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。

④太田は、14 年度に、インフルエンザ流行による超過死亡の推定法を検討した。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。

15 年度には、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。

16 年度には、「(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を検討した。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 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 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。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。

⑤鈴木らは、14 年度に、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