

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 298 人（平均年齢 38.1）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。

15 年度には、名古屋市港区内の高齢者施設 17 箇所、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。調査票回答者は 683 人（平均年齢 80.4）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、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、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。

16 年度には前年度と同様、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）。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%であった。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 32%、副反応やアレルギー 27%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。

⑥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予防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）

14年度および15年度（2002/03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する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（2003/04シーズン）、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（2003/04シーズン）、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（2003/04シーズン）、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（2003/04シーズン）、迅速診断と血清診断を行ったが、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札幌市の施設入所高齢者を対象とした調査(2002/03 シーズン)では、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) と低下を示し、有意なワクチン有効性を検出した。

②佐賀市の高齢者施設を対象とした調査(2002/03 シーズン)では、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 (A/H3N2 に対して) 1:40 以上の者の 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 (接種前に 1:40 未満の者が接種後 1:40 以上に上昇する割合) が 56%だったことから、vaccine effectiveness は 31.4%と推定された。

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。

③大阪市の施設入所高齢者を対象とした調査では(2003/04 シーズン)、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って、ワクチン接種の 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。

④一方、札幌市の施設入所高齢者を対象とした調査では(2003/04 シーズン)、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。

⑤名古屋市の施設入所高齢者を対象とした

調査では(2003/04 シーズン)、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。一方、接種の普及に伴い、そのような人が積極的に接種を受けると、基礎疾患による交絡はワクチン有効性を過小評価する方向に生じ、有効性を検出しにくくなる (confounding by indication)。

また⑤の例では、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。この偏りは解析の段階で調整することが困難であり、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。

(3) 後向き cohort study、地域調査

①京都府某町における 65 歳以上住民（約 1,500 人）を対象とした調査（2002/03 シーズン）では、質問票をシーズン終了後に郵送し、流行期間中の発病状況や関連要因について情報を収集している。流行ピーク期間の発熱に対するワクチン接種の OR は、37℃以上の発熱に対して 0.94 (95%CI : 0.55-1.60)、38℃以上の発熱に対して 0.86 (0.41-1.82) であり、有意なワクチン有効性は検出できなかった。

②岐阜県 T 市の 65~74 歳の住民からの無作為抽出標本（2,000 人）を対象とした調査でも（2002/03 シーズン）、質問票をシーズン終了後に郵送し、流行期間中の発病状況や関連要因についての情報を収集している。解析対象者（1,560 人）中での ILI（1 月と 2 月に 38℃以上の発熱）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、ILI に対して、男性で 1.04 (95%CI : 0.63-1.74)、女性では 0.70 (0.37-1.33) であり、有意なワクチン有効性は検出できなかった。

③前記②の経験から、検出力をあげるため悉皆調査を同様の手法で行った（2003/04 シーズン）。岐阜県 T 市の 65~74 歳の全住民（9,751 人）を情報収集の対象とした。解析対象者は 6,533 人であり、このうち ILI（流行ピーク期間に 38℃以上の発熱）発病率は接種群 1.4%、非接種群 1.6%であった。喘息、呼吸器疾患などで調整したワクチン接種の OR は 0.73 (95%CI :

0.42-1.27) であり、有意なワクチン有効性は検出できなかった。

④京都府 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）を対象とした調査でも（2003/04 シーズン）、質問票をシーズン終了後に郵送し、流行期間中の発病状況や関連要因について情報を収集している。ILI は「流行ピーク期間に 38℃以上の発熱」と定義した。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) であり、有意なワクチン有効性を検出できなかった。

⑤北海道 K 町の在宅高齢者（859 人）を対象とした調査でも（2003/04 シーズン）、有意なワクチン有効性を検出できなかった。

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。

(4) 後向き cohort study、施設調査

①久留米の介護老人保健施設入所者 89 人を対象とした調査では（2002/03 シーズン）、シーズン中の発病状況などに関する情報を診療録などの記録から収集している。性、年齢、要介護度で調整した ILI（臨床診断インフルエンザ）に対するワクチン接種の HR は 0.44 (95%CI : 0.15-1.27)、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 円であった。

②医療型療養病棟の入院患者（92 人）を対象とした調査でも（2003/04 シーズン）、シーズン中の発病状況などに関する情報を診療録などの記録から収集している。性、年齢、要介護度で調整した ILI（臨床診断インフルエンザ）に対するワクチン接種の HR は 0.54 (95%CI : 0.06-4.83)、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円であった。

対象者数が少ないため、ワクチンのILI発病防止効果と医療費低減効果の両者とも統計学的に有意には至らなかった。しかし、施設における後向き cohort study では病院記録などを活用できるため、結果測定における誤分類を最小にすることができる。数シーズンにわたるデータをプールして解析することも視野に入れれば、堅固な結果を得ることが可能であろう。また、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、先行研究が少ないため極めて重要である。

(5) Ecologic study

①北海道内の547施設を対象とした調査では(2002/03シーズン)、「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。

②大阪市内の129施設(高齢者施設107、障害者施設22)を対象とした調査では(2003/04シーズン)、入所者の接種率が高いほどILIの施設内流行が起こりにくく、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。

③上記①の調査結果を、入所者の特性が比較的均一である特別養護老人ホーム254施設に限定して再解析したところ、統計学的な有意差は認めないものの、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、という傾向を認めた。

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。

(6) ウイルス学的・血清学的研究

①東京都の高齢入院患者を対象とした調査(2002/03シーズン)によると、ワクチンに対する防御レベル(40倍以上)の抗体獲得率はA/H1N1 74%、A/H3N2 97%、B型29%であった。

②佐賀の高齢者施設での調査(2002/03シーズン)によると、いずれのワクチン抗原に対しても有意なHI値上昇を認めた。しかし、接種前後のHI値を高齢者と施設職員で比較すると、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①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値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値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な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。

③埼玉県に通院患者を対象とした調査(2003/04シーズン)によると、ワクチン1回接種で40倍以上のHI値を獲得した者は、A型で約70%、B型で約30%であった。1回接種で十分なHI値上昇を認めても、シーズン中にHI値が消退することがある。

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が確認された。

④京都府の診療所におけるウイルス分離結果からは（2003/04 シーズン）、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るという結果を得た。

急性期患者でHI 価 40 倍以上を示す者の割合は、A/H1N1 と A/H3N2 については、接種者の方が非接種者よりも多かった。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。

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 131 編を（14 年度 34 編、15 年度 38 編、16 年度 59 編）、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。

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した抄訳集により、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。

「C. 研究結果、2) -④」の項に記した本分科会の高論を以下に再掲する。

『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。』

3) 適応評価分科会（第3分科会）

①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。

②牛久市における調査では（2003/04 シーズン）、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%であり、2,000 円という回答は前 2 年間（約 50%）より増加していた。高齢者への接種に際し、一応の目安となる自己負担額であろう。また高齢者施設の間き取り調査から、接種の同意に関しては、家族による代諾が一般化しているようである。

③名古屋市の高齢者施設における通所者を対象とした調査では（2003/04 シーズン）、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。但し通所単独施設の接種率は入所併設施設の接種率より低いことから、通所者の接種率を上げる工夫が必要である。なお、民間の高齢者施設職員の回答では、非接種理由として「費用が高い」が 15% であり、この回答は公立の施設職員では少ない。民間施設で職員の接種率を上げるためには、接種費用の問題を克服する必要がある。

④2003/04 シーズンは公費補助が始まって 3 シーズン目に当たり、インフルエンザを取り巻

く状況も変化した。そこで「補助率」及び「oseltamivirの効果」をモデルに組み入れて費用効果を検討した。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ため、全体としては費用節約 (cost-saving) に至らなかった。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。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。

⑤「(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という結果を得た。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。

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制度を支持している。今後は、より理解しやすく、また説得力もある、医療経済学的推論が必要である。

4) ワクチン有効性研究の原理と方法

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のが主流になった。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できなくなる。

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。本研究班の3年間で、有効性を鮮明に検出できなかった研究は、これらの要件が満たされていなかったためと考えられる。

本研究班で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、当初は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う事態が依然として存在する。

本研究班で作成した文献抄訳集が、インフルエンザワクチン研究者の貴重な情報源として活用され、インフルエンザワクチンの有効性に関して健全な議論が展開されることを願って止まない。

Ⅱ. 抄訳集リスト

編集 情報調査分科会

小笹 晃太郎 鷺尾 昌一 田中 隆

文献抄訳第 1 集 インフルエンザワクチンの有効性

平成 14 年度リスト

- 1 Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes. A case-control study. Am J Epidemiol 1986; 124: 114-119
- 2 Influenza outbreaks in nursing homes: How effective is influenza vaccine in the institutionalized elderly? Infect Cont Hosp Ep 1990; 11: 473-478
- 3 Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A (H3N2) Am J Epidemiol 1991; 134: 988-997
- 4 Estimation of vaccine efficacy in outbreaks of acute infectious diseases. Stat Med 1991; 10: 1573-1584
- 5 Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly Am J Epidemiol 1992; 136: 296-307
- 6 Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba JAMA 1993; 270: 1956-1961
- 7 Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization Ann Intern Med 1994; 121: 947-952
- 8 The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial JAMA 1994; 272: 1661-1665
- 9 The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1994; 331: 778-784
- 10 Influenza vaccine use among an elderly population in a community intervention Am J Prev Med 1995; 11: 271-276
- 11 Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons Int J Epidemiol 1995; 24: 1240-1248
- 12 Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic Lancet 1995; 346: 591-595

- 13 The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults N Engl J Med 1995; 333: 889-893
- 14 The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults N Engl J Med 1995; 333: 889-893
- 15 Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly Arch Intern Med 1996; 156: 205-208
- 16 Effectiveness of influenza vaccine in the elderly Gerontology 1996; 42: 274-279
- 17 Sequential outbreak of influenza A and B in a nursing home: efficacy of vaccine and amantadine J Am Geriatr Soc 1996; 44: 1153-57
- 18 Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-90 epidemic. Epidemiol Infect 1997; 118: 27-33
- 19 Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admission in people with diabetes Epidemiol Infect 1997; 119, 335-341
- 20 Influenza vaccination of healthcare workers. Infect Cont Hosp Ep 1997; 18: 189-194
- 21 Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. Vaccine 1997; 15: 1114-1122
- 22 Is immunizing all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, the Netherlands J Epidemiol Commun H 1998; 52: 120-125
- 23 Field investigation of influenza vaccine effectiveness on morbidity Vaccine 1998; 16: 893-898
- 24 Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. Arch Intern Med 1999; 159: 182-188
- 25 Influenza A among community-dwelling elderly persons in Leicestershire during winter 1993-4: cigarette smoking as a risk factor and the efficacy of influenza vaccination Epidemiol Infect 1999; 123: 103-108

- 26 Assesment of effectiveness of Vaxigrip Vaccine 1999; 17: S57-S58
- 27 Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts JAMA 2000; 284: 1677-1682
- 28 Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study Am J Epidemiol 2001; 154: 155 - 160
- 29 Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City Clin Infect Dis 2001; 32: 1784-1791
- 30 Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. J Infect Dis 2001; 184: 665 - 670
- 31 Does influenza vaccination prevent asthma exacerbation in children? J Pediatr 2001; 138: 306-310
- 32 Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study Lancet 2001; 357: 1008-1011
- 33 Influenza vaccination, hospitalizations, and costs among members of a medicare managed care plan Med Care 2001; 39 : 1273-1280
- 34 The effectiveness of influenza vaccine against influenza A (H3N2) virus infections in nursing homes in Niigata, Japan, during the 1998-1999 and 1999-2000 seasons. Infect Cont Hosp Ep 2002; 23: 82-86

文献抄訳第2集 インフルエンザワクチンの有効性

平成15年度リスト

- 1 Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren J. Infect Dis. 1970; 122: 16-25
- 2 A field trial for evaluation of the prophylactic effect of influenza vaccine containing inactivated A2/Hong Kong and B influenza viruses. J. Infect. Dis. 1970; 122: 472-478.
- 3 Controlled trial of inactivated influenza vaccine containing the A/Hong Kong strain during an outbreak of influenza due to the A/England/42/72 strain. Lancet 1973; 2: 116-120.
- 4 Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976-1977. J. Infect. Dis. 1978; 138: 618-624.
- 5 Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza-A at Christ's Hospital. Lancet 1979; 1: 33-35
- 6 An outbreak of influenza A in a nursing home. Am J Public Health. 1986; 76: 501-504
- 7 Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. Am. J. Epidemiol. 1988; 127: 353-364
- 8 Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness Int. J. Epidemiol. 1992; 21: 574-582.
- 9 Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? J. Epidemiol. Community Health 1995; 49: 419-425
- 10 Economic evaluation of vaccination Pharmacoconomis 1996; 9 Suppl.3:8-15
- 11 Population-based prevention of influenza in Dutch general practice Br. J. Gen. Pract. 1997; 47: 363-366.
- 12 The Guillian-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines N. Engl. J. Med. 1998; 338: 1797-1802

- 13 Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 397-403
- 14 Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infection in elderly residents of long-term care facilities *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2058-2064
- 15 Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 14001-14006
- 16 Two outbreaks of influenza A (H3N2) in a Japanese nursing home in the winter of 1996-1997, with differing vaccine efficacy *Tohoku J. Exp. Med.* 1999; 188: 289-298
- 17 Clinical effectiveness and cost effectiveness of influenza vaccination among healthy working adults *Vaccine* 1999; 17:S67-S73.
- 18 Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults-A randomized controlled trial *JAMA* .2000; 284: 1655-1663
- 19 Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomized controlled trial *Lancet* 2000; 355: 93-97
- 20 Update on the development and use of viral and bacterial vaccines for the prevention of acute otitis media *Allergy Asthma Proc.* 2001; 22: 353-357
- 21 Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: A cohort study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 155-160.
- 22 Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities :How are we doing ? *CMAJ.* 2001; 164: 1413-1419
- 23 Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J Epidemiol.* 2001; 17: 163-168
- 24 Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy* 2001; 56: 215-234
- 25 Effectiveness of an influenza vaccine used in Poland in the 1998-1999 influenza season. *Immunol. Invest.* 2001; 30: 103-113.
- 26 Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol.* 2002; 156: 634-640.

- 27 Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: The FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study *Circulation*. 2002; 105: 2143-2147
- 28 Low risk of recurrence of oculorespiratory syndrome following influenza revaccination *CMAJ*, 2002; 167: 853-858
- 29 Reduced efficiency of influenza vaccine in prevention of influenza-like illness in working adults: a 7 month prospective survey in EDF Gaz de France employees, in Rhone-Alpes, 1996-1997. *Occup. Med.* 2002; 52: 281-292
- 30 Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33, 513-518
- 31 Cost-benefit evaluation of influenza vaccination in the elderly in the Italian region of Liguria *Vaccine* 2002; 20: 50-54
- 32 A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community *Vaccine* 2002; 20: 1831-1836.
- 33 Conventional influenza vaccination is not associated with complications in working-age patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157: 692-700
- 34 Influenza vaccination in community-dwelling elderly: Impact on mortality and influenza-associated morbidity *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1089-1094
- 35 Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome. *Clin Immunol.* 2003; 107: 116-121.
- 36 A large outbreak of influenza A and B on a cruise ship causing widespread morbidity *Epidemiol. Infect.* 2003; 130: 263-271
- 37 Nosocomial influenza infection among post-influenza-vaccinated patients with severe pulmonary disease *J. Infect.* 2003; 46: 129-132
- 38 Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1322-1332

文献抄訳

乳幼児におけるインフルエンザの有効性

《MMWR Recommendations and Reports April 25, 2003/ Vol.52/ No. RR-8》

- 1 The Seattle Virus Watch. VI. Observations of infections with and illness due to parainfluenza, mumps and respiratory syncytial viruses and *Mycoplasma pneumoniae*. Am. J. Epidemiol. 1975; 101: 532-551.
- 2 Comparative trial of influenza vaccines II. Adverse reactions in children and adults. Am. J. Epidemiol. 1976; 104: 47-59.
- 3 Safety of influenza vaccination in allergic children. J. Infect. Dis. 1977; 136 Suppl: S652-S655.
- 4 Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: An overview of age-related antigenicity and reactogenicity. J. Infect. Dis. 1977; 136: S731-S741.
- 5 The specificity of the anti-haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccines and by natural infection. J Hyg (Lond). 1979; 82: 51-61.
- 6 Impact of type A influenza on children: a retrospective study. Am. J. Public Health 1982; 72: 1008-1016.
- 7 Antigenicity and reactogenicity of influenza A/USSR/77 virus vaccine in children--a multicentered evaluation of dosage and safety. Rev. Infect. Dis. 1983; 5: 758-764.
- 8 Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. J. Pediatr. 1985; 106: 931-933.
- 9 Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am. J. Dis. Child. 1986; 140: 543-546.
- 10 Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 550-555.

- 11 Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. J. Infect. Dis. 1987; 155: 1119-1126.
- 12 Morbidity associated with the major respiratory viruses. Pediatr. Ann. 1990; 19: 535-536.
- 13 Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. Am. J. Dis. Child. 1991; 145: 445-448.
- 14 Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. J. Infect. Dis. 1991; 163: 300-304.
- 15 Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. Pediatrics 1991; 87: 823-828.
- 16 Studies on reactogenicity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza type A (CRA) and inactivated trivalent influenza virus (TI) vaccines in infants and young children. Vaccine 1993; 11: 718-724.
- 17 Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. JAMA 1994; 272: 1122-1126.
- 18 Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. Vaccine. 1994; 12: 139-141.
- 19 Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 1113-1117.
- 20 Evaluation of live attenuated influenza vaccines in children 6-18 months of age: safety, immunogenicity, and efficacy. J. Infect. Dis. 1996; 173: 1313-1319.
- 21 Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. Pediatrics 1996; 98: 196-200.
- 22 Immunogenicity and tolerability of a trivalent influenza subunit vaccine (influvac) in high-risk children aged 6 months to 4 years. Br. J. Clin. Pract. 1997; 51: 87-90.
- 23 Influenza virus infections in infants. Pediatr. Infect. Dis. J. 1997; 16: 1065-1068.

- 24 Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J. Pediatr.* 1998; 133: 624-628.
- 25 The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl. J. Med.* 1998; 338: 1405-1412.
- 26 Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine. *Arch. Dis. Child* 2000; 83: 488-491.
- 27 Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 1133-1137.
- 28 Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J. Infect. Dis.* 2000; 182: 1218-1221.
- 29 The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J. Pediatr.* 2000; 137: 856-864.
- 30 Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA* 2000; 284: 1677-1682
- 31 The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl. J. Med.* 2000; 342: 225-231.
- 32 Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Eng. J. Med.* 2000; 342: 232-239.
- 33 Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J. Pediatr.* 2001; 138: 306-310.
- 34 The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl. J. Med.* 2001; 345: 1529-36.
- 35 Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20: 733-740.
- 36 Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20: 740-746.

- 37 Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics*. 2001; 108: E24.
- 38 Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 2001; 49: 157-162.
- 39 Safety, efficacy and effectiveness of influenza virus vaccine, trivalent, type A and B, live, cold-adapted(CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine* 2001; 19: 2221-2226.
- 40 Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine* 2001; 19: 4202-4213.
- 41 Clinical effectiveness of conventional influenza vaccination in asthmatic children *Epidemiol. Infect.* 2002; 128: 205-211.
- 42 Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 834-840.
- 43 Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J. Infect. Dis.* 2002; 185: 147-152
- 44 Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children *Pediatr. Int.* 2002; 44: 43-46.
- 45 American academy of pediatrics, policy statement: Reduction of the influenza burden in children *Pediatrics* 2002; 110, 1246-1252.
- 46 Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179-186.
- 47 A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 273-283.

文献抄訳第3集 インフルエンザワクチンの有効性

平成16年度リスト

- 1 Efficacy of "Hong Kong" vaccine in preventing "England" variant influenza A in 1972. N Engl J Med. 1973; 289: 1267-1271.
- 2 Influenza vaccination of elderly persons. Reduction in pneumonia and influenza hospitalizations and deaths. JAMA. 1980; 244: 2547-2549.
- 3 Influenza B virus vaccines in children and adults: adverse reactions, immune response, and observations in the field. J Infect Dis. 1981; 143: 700-706.
- 4 Guillain-Barre syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine N Engl J Med. 1981; 304: 1557-1561.
- 5 Guillain-Barre syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination JAMA. 1982; 248: 698-700.
- 6 Guillain-Barre syndrome and its relationship to swine influenza vaccination in Michigan, 1976-1977. Am J Epidemiol. 1984; 119: 880-889.
- 7 Efficacy of influenza Vaccine in Nursing Homes Reduction in illness and Complication During an Influenza A(H3N2) Epidemic JAMA 1985; 253: 1136-1139
- 8 Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population Arch Intern Med. 1986; 146: 2353-2357
- 9 Evaluation of the efficacy of split-product trivalent A(H1N1), A(H3N2), and B influenza vaccines: protective efficacy. Microbiol Immunol. 1986; 30: 1151-1165.
- 10 Influenza in the elderly: report of an outbreak and a review of vaccine effectiveness reports. Vaccine. 1986; 4: 38-44.
- 11 Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study. Arch Intern Med. 1988; 148: 562-565.
- 12 Treatment of an influenza A outbreak in a teaching nursing home. Effectiveness of a protocol for prevention and control. J Am Geriatr Soc. 1989; 37: 210-218.