

Z00500631 A

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の
政策評価に関する分析疫学研究

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

平成 18 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

- インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価
に関する分析疫学研究 1
- 主任研究者 廣田 良夫

II. 分担研究報告

○ 分析疫学分科会（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
— 04/05 シーズンの調査より — 21
- 分担研究者 森 満、鷺尾 昌一、加瀬 哲男
共同研究者 大浦 麻絵、丸山 玲緒、垣内 英樹、宮地 佐栄、
望月 洋一、東出 俊之、川原田 信、岡田 三津子
- 2) 入所高齢者におけるインフルエンザワクチン抗体価の上昇と
インフルエンザ関連疾患との関係（研究経過報告） 27
- 分担研究者 鷺尾 昌一、森 満、加瀬 哲男
共同研究者 鈴木 拓、東出 俊之、川原田 信
- 3) 職域におけるインフルエンザワクチンの有効性 29
- 分担研究者 山口 直人、小島原 典子
- 4) インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性 34
- 分担研究者 小島原 典子、山口 直人
- 5) 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
— 訪問看護サービス利用者における有効性研究 — 39
- 分担研究者 鈴木 幹三、藤枝 恵
研究協力者 小田内 里利、竹村 重輝
共同研究者 森 登志恵、山羽 能吏子

6) 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	48
分担研究者 林 嘉光、鈴木 幹三、加瀬 哲男	
研究協力者 前田 章子、福島 若葉	
7) 名古屋市厚生院における2004/2005シーズンB型インフルエンザ 院内発生について	55
分担研究者 林 嘉光、鈴木 幹三、加瀬 哲男	
研究協力者 宮川 浩一、福島 若葉	
8) 高齢者におけるシスチン/テアニン摂取がインフルエンザワクチン接種後の 抗体価におよぼす影響についての検討	62
分担研究者 林 嘉光	
研究協力者 宮川 浩一、前田 章子	
9) 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 — 診療所受診者の症例対照研究 —	66
分担研究者 小笹 晃太郎、加瀬 哲男	
研究協力者 土井 たかし、河野 正孝	
10) 高齢者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	74
分担研究者 下内 昭、加瀬 哲男	
研究協力者 吉田 英樹	
11) 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 —	75
分担研究者 藤枝 恵	
研究協力者 園田 さより	
12) 65 歳以上の地域住民を対象にしたインフルエンザワクチンの 有効性調査	81
分担研究者 藤枝 恵	
研究協力者 園田 さより	
共同研究者 落合 裕隆	
13) 乳幼児を対象にしたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する調査	83
分担研究者 入江 伸、藤枝 恵	
研究協力者 高崎 好生、進藤 静生、横山 隆、山下 祐二、 芝尾 京子、小柳 英樹、伊藤 一弥	

14) 若年性特発性関節炎 (JIA) 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	91
分担研究者 伊藤 雄平	
研究協力者 津村 直幹	
15) 医療型療養病棟及び介護療養型施設におけるインフルエンザワクチンの 有効性の評価	93
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研究 － 2004/05 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	
研究協力者 原 めぐみ、坂本 龍彦	
17) 地域高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性研究 インフルエンザ様症状の発熱の閾値に関する考察	111
分担研究者 田中 恵太郎	
研究協力者 原 めぐみ、坂本 龍彦	
18) 病院職員におけるインフルエンザワクチンの効果：1回接種と2回接種の HI抗体価の上昇について	115
研究協力者 池松 秀之	
共同研究者 鍋島 篤子、近藤 弘子、下田 雅子、 山路 浩三郎、原島 伸一	
19) 2005/06 シーズンに流行したインフルエンザウイルスに関する研究 (経過報告)	122
分担研究者 加瀬 哲男、鷺尾 昌一、小島原 典子、小笹 晃太郎、 藤枝 恵	
研究協力者 前田 章子、吉田 英樹、津村 直幹	
共同研究者 森川 佐依子	
20) 2005年から2006年にかけてのわが国のインフルエンザ の発生動向について	124
分担研究者 中島 一敏	
研究協力者 安井 良則	

21) 沖縄県における 2005 年夏期のインフルエンザ流行の疫学的特徴	131
分担研究者 中島 一敏	
研究協力者 伊礼 壬紀夫、安井 良則	
22) 高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種半年から一年後の効果に関する血清疫学的検討	136
分担研究者 中島 一敏	
○ 応用調査分科会 (第 2 分科会)	
23) 2005 年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行	143
会長 小笹 晃太郎	
副会長 鷺尾 昌一	
24) Recommendations for Using Inactivated Influenza Vaccines — Target Groups for Vaccination —	145
分担研究者 Timothy M. Uyeki	
○ 適応評価分科会 (第 3 分科会)	
25) 呼吸器専門医へのインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンに関するアンケート調査	155
分担研究者 森 満、鷺尾 昌一	
共同研究者 大浦 麻絵、千葉 弘文、大塚 満雄、高橋 弘毅	
26) 肺炎球菌ワクチンの公費補助を行っている全国の自治体担当者に対する聞き取り調査	161
分担研究者 鷺尾 昌一、森 満	
27) 65 歳以上高齢者へのインフルエンザワクチン接種の補助率等に関する調査	167
分担研究者 大久保 一郎	
研究協力者 星 淑玲	
28) インフルエンザに関する意識調査 —牛久市の高齢者団体間の比較—	184
分担研究者 秦 靖枝	
共同研究者 吉岡 靖子、海老原 あすか	

29) 母子手帳および保護者からの聞き取りによる予防接種の 効果に関する研究	186
分担研究者 加藤 達夫	
研究協力者 中島 夏樹	
30) 乳幼児健康診査（集団健診）受診対象児における インフルエンザワクチン接種状況	189
分担研究者 越田 理恵、藤枝 恵	
31) 名古屋市港区における地域リハビリ教室参加者の インフルエンザワクチン接種に関する調査	192
分担研究者 鈴木 幹三	
研究協力者 小田内 里利、坂野 英男	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	199
IV. その他	203

研究班構成員名簿

平成17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	加地 正郎	久留米大学	名誉教授
	武内 可尚	川崎市立川崎病院	元院長
	河岡 義裕	東京大学医科学研究所	教授
	大塚 宣夫	医療法人社団慶成会 青梅慶友病院	理事長
	北川 定謙	(財)日本公衆衛生協会	理事長
分担研究者	Uyeki, Timothy M.	米国疾病管理センター (CDC) インフルエンザ局疫学部	疫学専門官
	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
	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
	中島 一敏	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	加藤 達夫	聖マリアンナ医科大学小児科学	教授
	越田 理恵	金沢市福祉保健部健康推進局保健衛生課	担当課長
	鈴木 幹三	名古屋市港保健所	所長
	林 嘉光	名古屋市厚生院附属病院	第一診療科部長
	小笹 晃太郎	京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学	助教授
	藤枝 恵	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助手
	下内 昭	大阪市保健所	保健主幹兼医務監
	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所	主任研究員
	入江 伸	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	院長
	伊藤 雄平	日本外来小児科学会リサーチ委員会 久留米大学医学部小児科学	委員長、教授
	井手 三郎	聖マリア学院短期大学	理事長、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	大学院生
	佐藤 元美	岩手県藤沢町福祉医療センター 国民藤沢町民病院	所長、院長
	山口 真也	霞ヶ浦医療センター小児科	医長
	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

平成17年度研究班構成員名簿

氏名	所属	職名
研究協力者 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
安井 良則	国立感染症研究所感染症情報センター二室	主任研究官
伊藤 一弥	株式会社メディサイエンスプランニング DM・統計解析部	第一グループ マネージャー
小柳 英樹	どうどうクリニック	院長
中島 夏樹	聖マリアンナ医科大学医学部	非常勤講師
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（食品獣疫）
沓名 健雄	名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床機能内科学	大学院生
宮川 浩一	名古屋市厚生院第二診療科	部長
河野 正孝	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
土井 たかし	和知町国民健康保険和知診療所	所長
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助手
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
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
吉田 英樹	大阪市保健所感染症対策課	保健主幹
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	上毛町健康福祉課健康増進係	係長
池松 秀之	原土井病院臨床研究部	部長
高崎 好生	高崎小児科医院	院長
進藤 静生	しんどう小児科医院	院長
横山 隆	医療法人 横山小児科医院	院長
山下 祐二	やました小児科医院	院長
芝尾 京子	しばおクリニック	医師
津村 直幹	久留米大学医学部小児科学	講師
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
葛西 健	宮崎県福祉保健部	次長
伊礼 壬紀夫	沖縄県健康増進課	課長

I. 総括研究報告

インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究

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

【有効性評価】

- ① 地域の高齢者（佐賀）において、インフルエンザ様疾患（ILI）に対するワクチン接種の調整オッズ比（OR）は0.55（95%信頼区間：0.33-0.93）であった。医療機関診断インフルエンザ、および死亡に対するORは、各々0.66（0.40-1.07）、0.35（0.10-1.19）であった（前向き cohort study、地域調査）。
- ② 長期療養施設2カ所の入院・入所高齢者（久留米）において、ILIに対するワクチン接種の調整ハザード比は、各施設で0.41（0.08-2.02）と0.80（0.31-2.08）であり、両者を統合すると0.63（0.29-1.40）となった。ILI患者1人当たりの平均超過医療費は、接種群が12,354円、非接種群が17,280円であり、費用便益性を示した（前向き cohort study、施設調査）。
- ③ 経管栄養患者（名古屋）の調査では、ワクチン接種の調整ORは、ILI（38℃以上）に対して0.13（0.01-1.70）、ILI（39℃以上）に対して0.42（0.02-9.79）であった（前向き cohort study、施設調査）。
- ④ 訪問看護利用者（名古屋）では、ILIに対するワクチン接種の調整ORは0.56（0.20-1.56）、「受診または往診」に対して0.95（0.57-1.59）、「全入院」に対して0.66（0.39-1.14）であった（前向き cohort study、地域調査）。
- ⑤ インフルエンザ迅速診断で陽性と判定された患者を症例とし、性、年齢、居住地域をマッチさせた住民対照と比較した研究では（京都）、65歳未満の解析で、ワクチン接種の調整ORは0.14（0.02-1.17）であった（症例対照研究）。
- ⑥ 在宅療養中の介護保険認定者（福岡県新吉富村）では、ILIに対するワクチン接種の調整ORは1.09（0.12-9.78）、「受診または往診」に対して2.47（0.73-8.39）、「全入院」に対して0.83（0.23-3.02）であった（前向き cohort study、地域調査）。
- ⑦ 上記①～⑥においてワクチン有効性に有意差を認めない例があるのは、誤分類、例数不足、結果指標の発現頻度が低い、B型主流行、などの影響と考えられる。
- ⑧ 月齢6ヵ月以上の0歳児、1歳児、2歳児、3歳児、各60人以上から、3血清（1回目接種前、1回目接種4週後、2回目接種4週後）を採取してHI価を測定した（福岡、東京）。0歳児における抗体誘導は、A/New Caledonia(H1)に対しては2回接種後でも他の年齢層に比べて低かった。A/New York(H3)に対しては、1回接種では他の年齢層より低いものの、2回接種後は他の年齢層に近似した。B/Shanghaiに対してはいずれの年齢層においてもA型に比べて応答が低かった（免疫原性研究）。
- ⑨ 病院職員（福岡）を対象に、インフルエンザワクチン接種後の抗体誘導を調べたところ、4倍以

上の HI 価上昇を示した者の割合は、1 回接種に比べて 2 回接種の方が必ずしも高くない。接種後 HI 価が 40 倍以上を示す者の割合にも有意差を認めなかった（免疫原性研究）。

- ⑩ 高齢者施設入所者で（名古屋）、B 型インフルエンザ診断後にオセルタミビル投与を受けた症例を観察すると、A 型に比べて解熱期間が遷延する。発熱開始から迅速診断陽性となるまでに要した日数は、接種者の方が非接種者より有意に長い（1.2 日 vs. 0.3 日）。接種者では中和抗体の作用により上気道でのウイルス増殖が緩徐となり、ウイルス量が迅速診断の検出限界以上に増えるのに時間を要したと解釈される。
- ⑪ 2005/06 シーズンに、インフルエンザワクチンの（一部、肺炎球菌ワクチンについても）有効性・安全性や免疫原性を調査している（北海道、栃木、埼玉、大阪）（前向き cohort study）。また、インフルエンザワクチンの免疫原性に関して、免疫抑制剤投与中の若年性特発性関節炎（JIA）患児（久留米）で調査すると共に、シスチン/テアニン食品摂取の影響を無作為化二重盲検比較試験（名古屋）によって検討している。

【ウイルス学的・血清疫学的研究】

- ⑫ 2005/06 シーズンに、研究班員の調査地域の施設等で採取した咽頭拭い液について、ウイルスの分離同定および抗原解析を行った。分離同定された AH3 株および AH1 株は、ワクチン株と抗原性の合致度が高いと推察された。
- ⑬ 感染症流行予測事業の結果をもとに、7～9 月時点での A 型インフルエンザに対する HI 価 40 倍以上の割合を、45～54 歳、55～64 歳、65 歳以上の 3 群間で比較した。1998～2000 年では有意差を認めないが、高齢者への接種が普及し始めた 2001 年以降は、常に 65～74 歳群が 55～64 歳群よりも高い。65 歳以上高齢者において、接種半年から 1 年後にも抗体が持続していることが示唆された。

【応用調査・適応評価】

- ⑭ 米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）勧告 2005 年版を、起草委員の 1 人である Uyeki 博士（米国 CDC）から情報提供を受けながら翻訳し、（財）日本公衆衛生協会より出版した。
- ⑮ インフルエンザワクチン接種の公費補助開始後 5 年間の状況は、平均して、全体費用（自己負担額＋公費補助額）が 4,163 円、自己負担額は 1,131 円、公費補助額は 2,960 円（補助率 71%）である。この間大きな変動は見られない。
- ⑯ 地域リハビリ教室への参加高齢者（名古屋）を対象にした調査では、主な接種理由は、「予防」59%、「毎年受けているから」49%、非接種理由は、「罹らないと思う」33%、「有効性に疑問」22%、「副反応やアレルギー」12%、などであった。
- ⑰ 呼吸器専門医（北海道中心）を対象とした肺炎球菌ワクチンの使用実態調査では、使用経験者 73%、現在も使用 62%であった。使用経験者の 98%が 65 歳以上の高齢者を接種対象としていた。
- ⑱ 肺炎球菌ワクチンの公費補助を行っていた全国 27 自治体を対象とした調査によると、公費補助の背景・目的は、高齢化 56%、肺炎による死亡の予防 63%、医療費の削減 33%、であった。公費補助の対象年齢は 65 歳以上が 82%を占めた。
- ⑲ 母子手帳の記載情報から、粗接種率および標準接種年齢までに接種を受けた割合は（主に関東）、DPT 三混 1 期追加完了率 92%（標準接種年齢である生後 12 ヶ月まで：61%）、麻疹ワクチン 96%

(生後 15 ヶ月まで : 65%)、などであった。

- ⑳ インフルエンザ、インフルエンザワクチンに対する意識、接種状況や接種行動、などに関する事項を、地域高齢者(牛久)や乳幼児集団健康診査(1歳6ヵ月および3歳児健康診査)の受診対象者(金沢)において調査・解析中である。

はじめに

かつてわが国では、インフルエンザワクチンを無効とする報告が相次いだ。現在は逆に過度の有効性を示す報告が散見される。また、そのような上質とは言い難い調査結果が無批判に受け入れられる傾向にある。これは、研究者と評価者の双方が分析疫学を十分に理解していないからである。

観察研究によりワクチン有効性を調べる場合、以下の疫学理論が重要である。

- ①均等な観察： 接種群と非接種群の全員を、等しい *intensity* で観察する。受診者と同様に、非受診者の罹患・非罹患も確認しなければならない。
- ②疾病の誤分類： 緩い定義でインフルエンザ様疾患を測定すると、ワクチン有効性を過小評価する。
- ③交絡因子の補正： アレルギーや気管支喘息の患者は接種が避けられる傾向にあるので非接種群に多く、また感染時に症状を呈しやすい。このような偏りを補正しないと、有効性を過大評価する。
- ④選択バイアス： 虚弱高齢者は意思確認が困難なため非接種となりやすく、またインフルエンザと関連しない肺炎や死亡が多い。この影響は補正が困難であり、有効性を過大評価する。

ワクチンを無効とした従来の研究は、主に②の希釈効果に起因する。現在、過度の有効性を示す研究では、①～④の影響が重なり合っている。

インフルエンザワクチンの有効性研究で、妥当性と精度の両者を満足する研究は世界的にも稀である。このような状況下で、インフルエンザワクチンの有効性と適用を判断する根拠を提供するのは、妥当性を有する研究である。一方わが国では、精度のみにとらわれて議論される

傾向があるため、妥当性を確保した研究が少ない。また、インフルエンザ研究者の中にも、妥当性を洞察できる者が少ない。

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、必ずしも適切に行われてこなかった。

そこで、分析疫学の専門家を中心に、小児科や内科の専門医、医療経済学者、微生物学者、市民団体代表、行政担当者などからなる研究班を組織する。そして、アドバイザー・チーム（呼吸器内科、小児科、呼吸器系ウイルス学、老人医療、公衆衛生の専門家で構成）の助言を受けながら、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性、有用性、費用対効果、社会認容性、円滑な接種推進のための必要情報、などについて調査研究する。また、それらの調査研究手法を応用して、他のワクチンに関する事項についても検討する。

これにより、一般、行政、医療従事者などの各レベルで、予防接種の有効性と限界に関する科学的知見の理解が深まり、予防接種の健全な定着・普及が可能となる。また疫学、臨床・基礎医学などの専門家が共に研究・交流することは、将来わが国の感染症、予防接種などの分野における研究全般の発展に大きく寄与すると考えられる。

B. 研究方法

インフルエンザワクチンをはじめとした各種予防接種について分析疫学的研究・評価を行うため、以下の班構成のもとに研究を進める。

1) 分析疫学分科会（第1分科会）

豊富な経験を有する分析疫学の専門家、小児

科・内科の専門医、ウイルス学者で構成する。種々の対象集団でワクチン有効性や免疫原性を研究すると共に、ミクロ経済の立場からワクチンの医療費低減効果を実測する。また、発病と関連するワクチン以外のリスク因子を特定し、接種を積極的に推進すべきハイリスク集団を特定する。あわせて、接触者への接種の必要性との関連で、ワクチン有効性が低い集団を特定する。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などを対象とした研究を、独自の研究デザインのもとに行う。

2) 応用調査分科会 (第2分科会)

主に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と適用、医療経済などに関する文献調査と情報整理を行う。また、それらの結果を、参考資料や啓発資料として広く活用されるような形にまとめる。平成17年度は、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) のインフルエンザ予防に関する勧告を共同で翻訳する。

3) 適応評価分科会 (第3分科会)

医療経済学者、臨床家、行政担当者、市民団体代表で構成する。地域住民や施設の入所者・職員などを対象に、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や公費補助、などについて調査する。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観点から検討する。

4) アドバイザリー・チーム

インフルエンザの疾病特性、流行特性、微生物学的特性、公衆衛生対策など、インフルエンザとその対策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、呼吸器系ウイルス学、老人医療、公衆衛生の専

門家からなる顧問グループを設置した。

なお、本研究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 (受付番号 787、平成17年7月28日審査、同年9月8日承認通知)。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ることとしている。

C. 研究結果と考察

1) 分析疫学分科会 (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416人 (男80、女336; 平均年齢83.9) を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を調査した (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。接種率は93%であった。基礎疾患の頻度は、慢性肺疾患12%、脳血管疾患30%、心疾患40%、悪性腫瘍5%、認知症 (痴呆) 67%であった。接種群は非接種群に比べて、Barthel Index が低く、日常生活自立度の低い者、寝たきりの者、脳血管疾患の者、認知症 (痴呆) の者が多かった。2004年11月～2005年3月の間、インフルエンザ様疾患 (ILI)、肺炎、入院、死亡の発生を調査した。ILI (呼吸器疾患を伴う 38.0℃以上の発熱) 30人、肺炎4人、入院3人、死亡1人を認めたが、いずれの結果指標についても有意なワクチン有効性を検出するには到らなかった。基礎疾患のある者に医師が積極的にワクチン接種を勧めたことで、インフルエンザの施設内流行を確認できなかった可能性が考えられる。

②鷺尾らは、札幌市の特別養護老人ホーム入所者93人 (男79、女14; 平均年齢81.3) を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性とインフルエンザ関連疾患 (ILI、肺炎、入院) の関係について調査中である (2005/06 シーズン、前向き cohort study)。接種率は100%である。

対象者の特性として、日常生活動作は自立している者が多く(ランク J:53 人(57%)、Barthel Index 97.6±6.0)、栄養状態は良好である(血清アルブミン 4.0±0.3g/dl、ヘモグロビン 12.7±1.5g/dl)。また、基礎疾患の頻度は、認知症(痴呆) 25%、慢性肺疾患 4%、糖尿病 20%、慢性心疾患 26%、高血圧 62%、脳血管疾患 22%、悪性腫瘍 10%、ステロイド治療 2%である。これらの対象者から、ワクチン接種前、接種 3 週後、流行後の 3 血清を採取し、ワクチン接種後の HI 値上昇、血清診断インフルエンザの発生を評価する。抗体上昇とインフルエンザ関連疾患および血清診断インフルエンザの関連を検討する予定である。

③山口らは、栃木県の製造工場(従業員 459 人;男 408、女 51)において、研究参加に同意した 284 人(平均年齢 43.0、接種者 216 人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を調査中である(2005/06 シーズン、前向き cohort study)。全対象者を以下の 2 方法により、2006 年 1 月より追跡している:(1)37.5℃以上の発熱を伴うインフルエンザ様症状を呈したときは、社内医務室でインフルエンザ迅速診断を受ける;(2)他の医療機関を受診した症例を把握するために、ILI(最高体温、発熱持続日数)、インフルエンザ迅速診断結果、欠勤状況を、1 ヶ月毎に職制を通じて調査する。2006 年 1 月末時点で、ILI は 15 人(接種 12、非接種 3)、インフルエンザ 1 人(接種 0、非接種 1)、欠勤者 13 人(接種 10、非接種 3)である。

別途、256 人を対象にワクチン接種前、接種後、および流行後の 3 血清を採取し、ワクチンの免疫原性と有効性を検討する。また 3 月には、インフルエンザの発症、インフルエンザに対する認識、インフルエンザワクチンの接種理由(非接種理由)に関する質問票調査を予定している。

④小島原らは、埼玉県の医療施設において 65 歳以上の通院患者 62 人(男 27、女 35)を対象に、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの有効性、安全性、抗体価の推移を調査している(2005/06 シーズン、前向き cohort study)。本人の希望に従って以下の 3 群に分類した:A 群(肺炎球菌ワクチン+インフルエンザワクチン) 14 人;B 群(インフルエンザワクチン単独) 23 人;C 群(対照) 25 人。ワクチンの副反応として、局所の疼痛・発赤(インフルエンザワクチン 8%、肺炎球菌ワクチン 7%)を認めたが、その他の局所反応・全身反応は認めなかった。カルテ調査およびインタビュー調査(2006 年 3 月)により、2006 年 1~3 月の間の ILI、検査確定インフルエンザ、肺炎、肺炎球菌性肺炎、死亡の発生を調査中である。また、接種前(9 月)、接種後、流行後の 3 血清を採取して、インフルエンザおよび肺炎球菌感染を血清学的に確認する。

2006 年 2 月 25 日時点で、ILI(A 群 2 人、B 群 1 人、C 群 2 人)、検査確定インフルエンザ(C 群 1 人)、死亡(A 群 1 人)を認めている。今後、肺炎球菌ワクチン接種者で肺炎球菌抗体を毎年測定し、発病阻止レベルの抗体価持続期間などを検討する予定である。

⑤鈴木らは、名古屋市で訪問看護を受けている在宅療養者 451 人(男 180、女 271、平均年齢 76)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を調査した(2004/05 シーズン、前向き cohort study)。収集したベースラインデータは、ワクチン接種状況、要介護度、日常生活自立度、基礎疾患、訪問介護等の介護保険利用状況などである。ワクチン接種率は 57%であった。発病観察期間は、2004 年 12 月 13 日~2005 年 4 月 17 日の 18 週間であり、訪問看護師が、発熱、呼吸器症状、受診または往診、入院について、訪問時に聞き取り調査した。

ワクチン接種の調整オッズ比(OR)は、イン

フルエンザ最流行期の「呼吸器症状を伴う 38°C 以上の発熱」に対して 0.56 (0.20-1.56, P=0.265)、「受診または往診」に対して 0.95 (0.57-1.59, P=0.856)、「全入院」に対して 0.66 (0.39-1.14, P=0.140) であり、OR は 1 未満であるものの有意差を検出するには到らなかった。結果指標の発現頻度が低いこと、B 型主流行などの理由により、明瞭なワクチン有効性を検出できなかつたと考えられる。

⑥林らは、名古屋市厚生院附属病院に入院中の経管栄養患者 56 人 (男 18、女 38、平均年齢 84) を対象にインフルエンザワクチンの有効性を検討した (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。2004 年 12 月上旬に、本人あるいは代諾者から同意を得た 39 人にワクチンを接種した。経管栄養に関する、(1)栄養方法 (経鼻・胃瘻)、(2)栄養開始後の経過年数、(3)起因疾患、(4)1 日の栄養カロリー量、(5)栄養食の種類、(6)過去 1 年間の誤嚥性肺炎といった情報に併せて、基礎疾患などの一般情報も収集した。2005 年第 1～17 週の間、独自に定義した ILI [(38°C 以上あるいは 39°C 以上の発熱) plus (咳、喘鳴、and/or 喀痰の増量)] の発生状況を毎週観察した。この間、第 6 週に 2 人、第 7 週に 1 人の検査確定インフルエンザ (B 型) が発生し、施設内流行を確認した。

ワクチン接種行動に関連する要因、およびアウトカムに関連する要因について調整した接種の OR は、全観察期間の解析では、ILI (38°C 以上) に対して 0.13 (95%CI : 0.01-1.70)、ILI (39°C 以上) に対して 0.42 (0.02-9.79) であった。対象者数が少なく施設内流行も小規模であったため、有意差を検出するには到らなかったが、OR の点推定値はいずれも有効性を支持しており、対象者数を増やした上でのさらなる検討が望まれる。

これに加えて、名古屋市厚生院の入所者または入院患者で、2005 年第 5～13 週の間 B 型

インフルエンザと診断された 28 人を対象に、臨床経過、血清 HI 価の推移、およびオセルタミビル治療による解熱期間について検討した (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。対象者はインフルエンザワクチン接種者 16 人 (男 2、女 14; 平均年齢 88.1) と非接種者 12 人 (男 3、女 9; 平均年齢 86.2) であり、迅速診断にて B 型インフルエンザと判定された当日よりオセルタミビルを 5 日間内服した。内服後 37.5°C 以下までの解熱に要した日数は、接種者 (3.0±1.2 日) と非接種者 (4.5±5.0 日) で有意差を認めなかつた。これら解熱に要する日数から、A 型に比べて B 型ではオセルタミビルの効果が小さいことが示唆された。一方、発症 (発熱) からタミフル内服開始日 (診断日) までの日数は、接種者 (1.2±1.2 日) の方が非接種者 (0.3±0.7 日) より有意に長かつた。接種者では中和抗体の作用によって上気道でのウイルス増殖が緩徐となり、ウイルス量が迅速診断の検出限界以上に増えるのに時間を要したと推測される。17 人の対象者について、診断後 1 週以内と約 4 週後に採血し HI 価を測定した。B/上海に対する HI 価 4 倍以上の上昇率は、接種者 (92%) の方が非接種者 (80%) より高率であった。

更に、名古屋市厚生院の入所者を対象に、シスチン/テアニン食品摂取がインフルエンザワクチン接種後の抗体応答や臨床症状に及ぼす影響についても調査している (2005/06 シーズン、無作為化二重盲検比較試験)。動物実験で、シスチン/テアニンの経口投与は血中の抗原特異的 IgM、IgG 抗体を増加させること、感染後の肺におけるウイルス価を減少させることが確認されている。今回の調査では、対象者 65 人をシスチン/テアニン食品摂取群 32 人 (男 14、女 18; 平均年齢 76.0) と対照食品摂取群 33 人 (男 15、女 18; 平均年齢 77.4) に無作為割付した。被験食品を 1 日 1 回、14 日間摂取させた後、全員にインフルエンザワクチンを接種

した。また、被験食品摂取前、摂取終了時、およびインフルエンザワクチン接種1ヵ月後に問診、採血を行い、臨床症状の観察および臨床検査値の評価を行った。被験食品摂取により異常を訴える者はいなかった。今後、ワクチン接種前後の HI 価を測定し、被験食品摂取による抗体誘導への影響を検討する。さらに、シーズン終了後にインフルエンザ罹患について調査し、被験食品摂取によるインフルエンザ症状の差違についても検討する。

⑦小笹らは、インフルエンザワクチン接種の罹患阻止効果を検討するため、症例対照研究を行った(2004/05 シーズン、症例対照研究)。症例は、2005年1月1日～4月30日の間に、京都府A町とB町の診療所においてインフルエンザ迅速診断で陽性と判定された者39人である。対照は、住民基本台帳を用いて、症例と性、年齢(±3～5歳)、居住地域がマッチする者を5人選択した。対象者に自記式質問票を送付し、2004年10～12月のインフルエンザワクチン接種、基礎疾患、健康状況、喫煙状況、日常的な行動範囲、などの情報を収集した。65歳未満を対象とした多変量解析の結果、ワクチン接種はインフルエンザ罹患を5分の1以下に減少させることが示唆された(OR=0.14、95%CI: 0.02-1.17)。

研究結果の妥当性を考察するため、対象者における接種行動と受療行動の関連、および医師サイドにおける接種情報とインフルエンザ診断の関連を検討した。その結果、65歳以上の患者では、ワクチン接種を受けた者ほどインフルエンザ様疾患に罹患したときに受診し易い傾向があると考えられた。また、診断過程の問診情報を検討したところ、ワクチン接種情報が迅速検査の実施に与える影響は比較的小さいと考えられた。

⑧下内らは、大阪府の高齢者施設2ヵ所にお

いて、65歳以上の高齢者177人を対象に、インフルエンザワクチンの発病防止効果を調査中である(2005/06 シーズン、前向き cohort study)。対象者の基本特性として、性、年齢、日常生活自立度、喫煙習慣、基礎疾患(糖尿病、呼吸器疾患、高血圧、心疾患、脳血管障害、その他)、服薬、インフルエンザワクチン接種歴、などの情報を収集した。また、2005年12月5日～2006年4月2日の間、最高体温と上気道炎症状を毎週調査し、ILI および検査診断インフルエンザの発生を観察中である。

ILIは「最高体温37.5℃以上、かつ、気道症状(鼻汁、咽頭痛・咽頭発赤、咳、痰)1つ以上」、検査診断インフルエンザは「ILI plus インフルエンザ迅速診断陽性またはインフルエンザウイルス分離」と定義した。Cox's proportional hazard modelを用いて、ワクチン接種のILIまたは検査診断インフルエンザに対するハザード比を算出する予定である。

⑨藤枝らは、「⑤鈴木ら」とほぼ同様の方法により、在宅療養者におけるインフルエンザワクチンの有効性を調査した(2004/05 シーズン、前向き cohort study)。対象は、福岡県新吉富村(現、上毛町)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117人(男30、女87、平均年齢81)である。対象者の基本特性として、ワクチン接種状況、要介護度、日常生活自立度、基礎疾患、訪問看護、介護保険利用状況などの情報を得た。本人または家族が、2005年1月17日～3月27日の10週間、発熱、呼吸器症状、受診または往診、入院、について調査票に毎週記入した。ワクチン接種の調整オッズ比(OR)は、インフルエンザ最流行期の、「呼吸器症状を伴う38℃以上の発熱」に対して1.09(95%CI: 0.12-9.78, P=0.938)、「受診または往診」に対して2.47(0.73-8.39, P=0.146)、「全入院」に対して0.83(0.23-3.02, P=0.776)であった。「全入院」に対するORは、1未満で

あるものの有意差を検出するには到らなかった。結果指標の発現頻度が低いこと、B型主流行などの理由により、明瞭なワクチン有効性を検出できなかったと考えられる。

これに加えて、福岡県上毛町の65歳以上高齢者2,406人を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を調査中である(2005/06シーズン、前向き cohort study)。対象者の基本情報を得るため、2006年1月26日に自記式質問票を送付した。調査項目は、基礎疾患、喫煙状況、同居家族数、家族の通園、通学、通勤の有無、家族のワクチン接種状況、などである。発病調査票を1～3月の間、毎月1回送付し、過去1ヵ月月間のかぜ症状、かぜ症状による受診、インフルエンザの診断について、情報を収集している。ILI、インフルエンザによる受診、死亡、を結果指標として、ワクチンの有効性を解析する予定である。

⑩入江らは、福岡と東京の小児科診療所をベースとして、6ヵ月以上4歳未満の乳幼児を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性と antibody efficacy を検討している(2005/06シーズン、前向き cohort study)。2005年10月以降に接種を希望して医療機関を受診した259人(0歳児:64、1歳児:65、2歳児:64、3歳児:66)から、血清を、1回目接種前(S1)、1回目接種4週間後(2回目接種前)(S2)、2回目接種4週間後(S3)に採取してHI価を測定した。対象者の背景因子(合併症、既往歴、薬剤アレルギー、1ヵ月以内の投薬およびワクチン接種、など)、およびシーズン中の発病に関しても情報を得ている。ワクチン株(A/New Caledonia/20/99(H1)、A/New York/55/2004(H3)、B/Shanghai/361/2002)に対するHI価の解析は、各年齢層でS1→S2、S2→S3、S1→S3のクロス集計を行うとともに、抗体価4倍以上上昇の割合を算出した。A(H1)に対して:S1→S2で4倍以上抗体上昇を示した割合は、

0歳児9%、1歳児40%、2歳児83%、3歳児73%;S1→S3の同割合は0歳児58%、1歳児77%、2歳児92%、3歳児82%であり;0歳児が他の年齢層に比べて低かった。A(H3)に対して:S1→S2で4倍以上の抗体上昇を示した割合は、0歳児11%、1歳児39%、2歳児70%、3歳児50%;S1→S3の同割合は0歳児69%、1歳児77%、2歳児75%、3歳児62%であり;0歳児においてS1→S2の抗体価上昇割合は他の年齢層よりも低いものの、S1→S3の上昇割合は他の年齢層に匹敵するものであった。B型に対して:S1→S2で4倍以上抗体上昇を示した割合は、0歳児5%、1歳児35%、2歳児72%、3歳児59%;S1→S3の同割合は0歳児31%、1歳児60%、2歳児81%、3歳児64%であり;いずれの年齢層においてもA型に比べると割合が低かった。1歳未満では1回接種後の抗体価上昇は低いものの、2回目接種後にはブースター効果が現れる。一方、2歳以上では1回目接種後に良好な抗体価上昇を示すため、2回目接種後の抗体価上昇の程度は僅かであった。今後、個人特性の影響を考慮して詳細な解析を行う予定である。

⑪伊藤らは、久留米大学病院小児科に通院中の若年性特発性関節炎(JIA)患児9人(男5、女4;平均年齢9.0)を対象に、インフルエンザワクチン接種後の抗体価の推移、およびインフルエンザ罹患状況を調査中である(2005/06シーズン、前向き cohort study)。免疫抑制剤服用中の患者におけるワクチン接種後の抗体持続期間を検討することが主目的である。年齢に応じて規定量のワクチンを2005年10月下旬から12月上旬までに4週間隔で2回接種した。背景因子(免疫抑制剤の種類、服薬状況、服薬期間、過去のインフルエンザワクチン接種歴、罹患歴など)についても情報を収集した。観察期間中(2005年12月～2006年6月)のインフルエンザ罹患は、2週間に1度の外来受診時に

確認している。採血は、(1) 1 回目接種前、(2) 1 回目接種 4 週後 (2 回目接種前)、(3) 2 回目接種 1 ヶ月後、(4) シーズン終了後、(5) 2 回目接種 5～6 ヶ月後、に実施して、HI 価の持続期間を検討する。今後、免疫抑制剤投与をうけている、移植後の小児やネフローゼ症候群の患児についても対象とする予定である。

⑫井手らは、久留米市内の医療型療養病棟の入院患者 69 人 (男 34、女 35; 平均年齢 70.6; 接種者 17) と介護療養型施設の入院患者 53 人 (男 21、女 32; 平均年齢 73.2; 接種者 31) を対象に、インフルエンザワクチンの有効性と医療費削減効果を検討した (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。ILI の定義は [(37.5℃以上の発熱) plus (鼻汁、咽頭痛、and/or 咳) plus (全身倦怠感などの全身症状)] とし、流行期間 (2005 年 1～3 月) の発生を観察した。ILI に対するワクチンの有効性は Cox's proportional hazard model により解析した。さらに、ILI 治療に関連する超過医療費の検討を行った。ILI 発生数は、26 人 (医療型療養病棟 9、介護療養型施設 17) であり、ILI に対するワクチン接種の調整ハザード比は、医療型療養病棟で 0.41 (95%CI : 0.08-2.02)、介護療養型施設で 0.80 (0.31-2.08)、両者を統合すると 0.63 (0.29-1.40) であり、接種による ILI 罹患率の減少傾向が観察された。

費用効果に関しては、ILI 罹患者 1 人当たりの平均超過医療費は、接種者が 12,354 円、非接種者が 17,280 円であり、医療費削減額が接種費用を凌ぎ、費用便益性を示した。また、ILI に罹患しなかった者も含めた全員の 1 人当たり平均超過医療費は、接種者が 2,319 円、非接種者が 3,999 円であった。

⑬田中らは、佐賀市在住の 65 歳以上高齢者を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した (2004/05 シーズン、前向き cohort

study)。まず、2003/04 シーズン調査の参加者 (2004 年 1 月 1 日現在で 66～80 歳) 4,787 人、および新たに佐賀市の住民基本台帳より抽出した 2004 年 1 月 1 日現在で 65 歳の高齢者 1,487 人、計 6,274 人を特定した。これらの対象候補に対し、郵送にて調査の主旨を説明し同意を求めた。返答者 5,446 人のうち、同意を得た 4,472 人 (継続 3,690、新規 782) を調査対象とした。自己申告の接種者と市の公費負担該当者リストで把握した計 2,950 人を接種者と定義した (接種率 66%)。観察期間中 (2004 年 12 月～2005 年 4 月) のインフルエンザ様症状を、1 ヶ月毎に電話で確認した。結果指標を発現したものは、流行期間に 38.5℃以上の発熱を伴うインフルエンザ様症状 63 人、医療機関診断のインフルエンザ 67 人、死亡 12 人であり、これら結果指標に対するワクチン接種の調整オッズ比は、各々 0.55 (95%CI : 0.33-0.93)、0.66 (0.40-1.07)、0.35 (0.10-1.19) であった。2003/04 シーズンと同様、ワクチン接種はインフルエンザ様症状を有意に抑制したが、医療機関診断のインフルエンザや死亡についての抑制効果は有意に至らなかった。

別途、佐賀市で過去 (2003/04 および 2004/05 シーズン) に実施した地域高齢者の前向きコホート研究データを使用して、インフルエンザ様症状の定義に用いる発熱の閾値と、ワクチン有効性検出との関連を検討した。37.0℃以上の発熱者の推移につき、38.5℃未満と 38.5℃以上に分けて発熱の流行曲線を描いた。発熱の閾値別流行曲線は 38.5℃以上のパターンと 38.5℃未満のパターンで類似していたが、低熱の曲線はベースが高く、高熱の発生がないときでも低熱の発生を認めることから、低熱疾患の流行は単一の etiology ではないことが示唆された。また、インフルエンザ様症状を「流行期間中の症状を伴う 38.5℃以上の発熱」と定義したところ、両シーズンともに有意なワクチン有効性を検出した : 2003/04 シーズン OR=0.44 (95%CI: