

図2 H3N2: A/ニューヨーク/55/2004 抗体分布

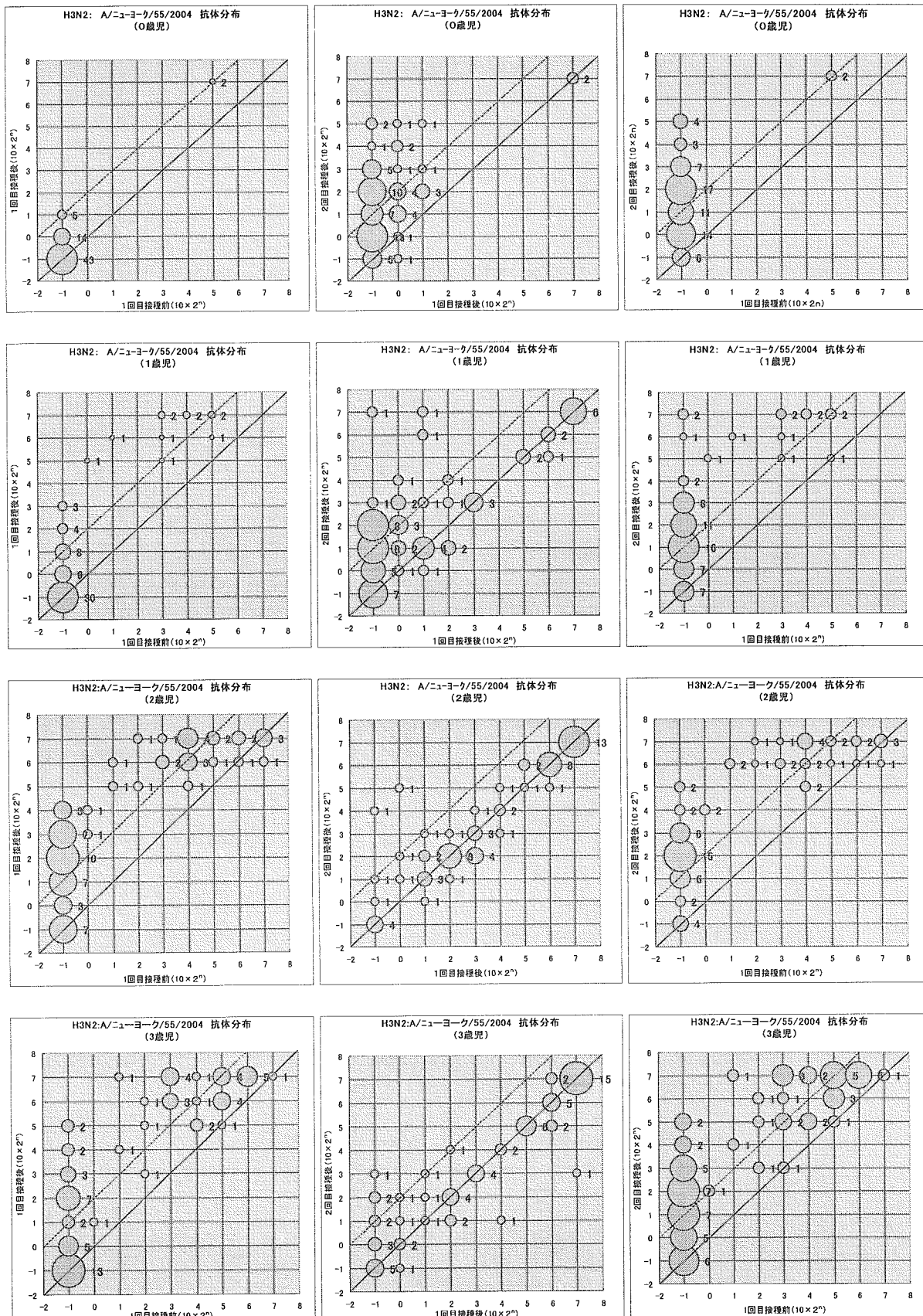
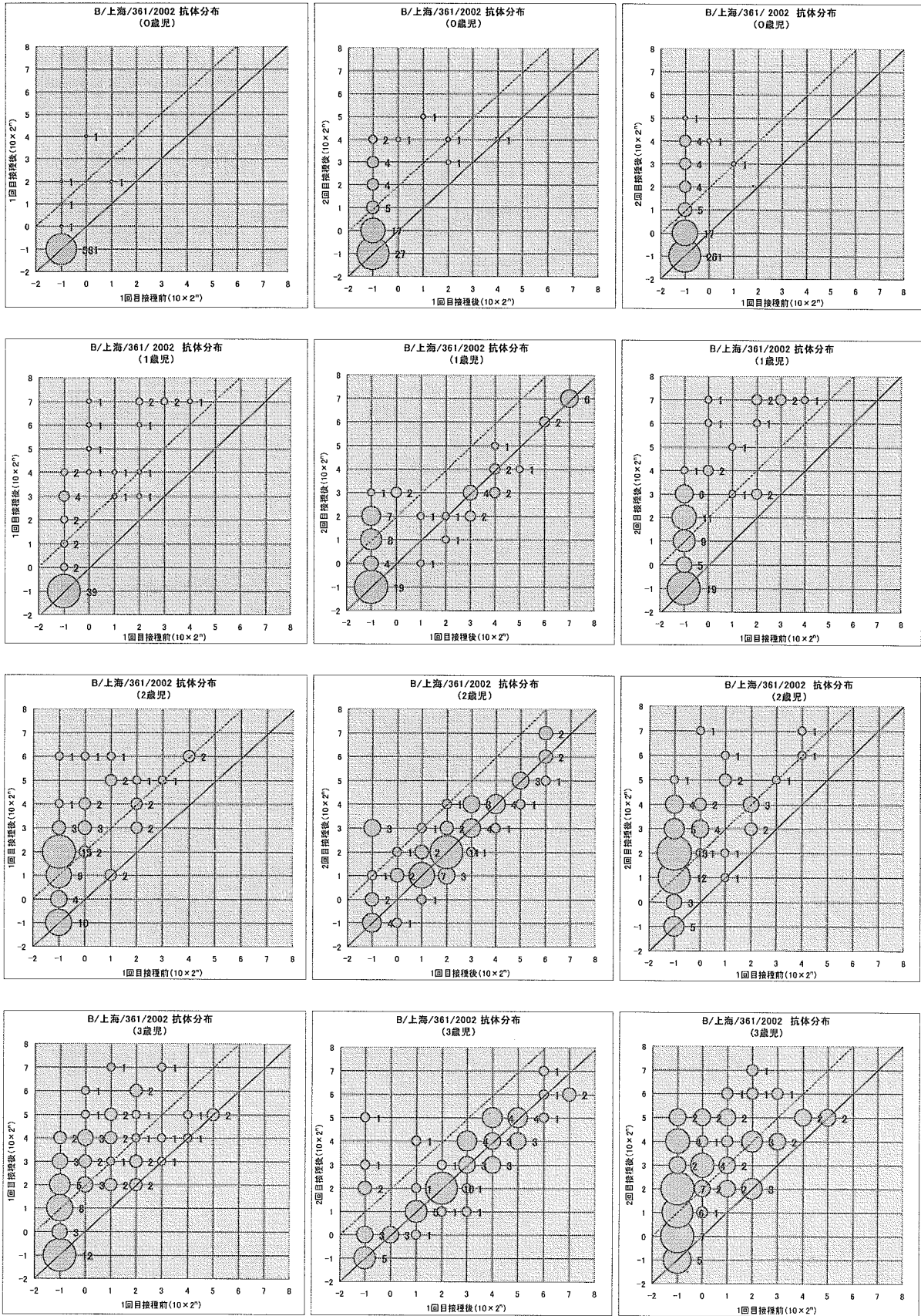


図3 B/上海/361/2002 抗体分布



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究者 伊藤 雄平 久留米大学医療センター小児科  
研究協力者 津村 直幹 久留米大学医学部小児科

研究要旨

久留米大学病院小児科に通院中の免疫抑制剤内服中の JIA 患者 9 名を対象に、前向き観察研究を行い、インフルエンザワクチンの有効性および免疫応答について検討している。平成 18 年 2 月現在、インフルエンザワクチン接種前、2 回目ワクチン接種前、後 1 ヶ月目の血清を採取しており、インフルエンザの罹患状況の調査も平行してデータを収集している。

A. 研究目的

大量ステロイドおよび免疫抑制剤内服中のワクチン接種は、予防接種不相当者となる場合も多い。しかし、インフルエンザに罹患することにより JIA が再燃することも知られている。膠原病専門医は、患者へのインフルエンザワクチン接種を推奨しているが、実際の抗体獲得の有無、防御抗体価の持続期間を検討した報告は少ない。今回、プレドニゾロン（PSL）、メソトレキセート（MTX）、シクロスポリン（CsA）服用中の JIA 患者におけるインフルエンザワクチン接種前後の抗体価の推移、罹患状況を検討することとした。

B. 研究方法

1) デザインは前向き観察研究とした。対象は、久留米大学病院小児科に通院中の JIA 患者で、研究参加について本人あるいは代諾者により文書にて同意を得た 9 名である。患者の背景は、男性 5 人、女性 4 人、平均年齢 9.0 歳（範囲、3～16 歳）であり、全員に対して、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、罹患歴を収集した。また最近の免疫能（細胞性、液性）も検査した。

2) インフルエンザワクチン（化血研 Lot #283C）は、2005 年 10 月下旬から 12 月上旬までに年齢に応じた接種量で、4 週間隔で 2 回接種した。

3) 観察期間は、2005 年 12 月から 2006 年 6 月までのインフルエンザ罹患状況および抗体価測定のための採血を行う予定である。また、ワクチン接種前の抗体価は、9～10 月にかけて行った。従って、抗体価測定のための採血は①接種前、②2 回目接種前、③2 回目接種後およそ 1 ヶ月、④シーズン終了後、⑤2 回目接種後 5～6 ヶ月後に行う。

4) 対象の患者は、2 週間に 1 回外来受診時に、罹患状況の確認を行うが、発熱時には受診をしていただき、インフルエンザ抗原の検査などを行う。

5) プールされた血清は、一括して化血研に依頼して抗体価の測定を行う。

C. 研究結果

一般に、インフルエンザの感染防御抗体価は、ワクチン接種後 5～6 ヶ月持続するといわれているが、本研究で免疫抑制剤服用中の患者がどのような抗体価の減衰を示すのかを検討する。

これらすべての結果が判明するのは 2006 年 6 月以降の予定である。

#### D. 考察

本研究で免疫抑制剤服用中の小児でも、十分な免疫応答が認められれば、今後 JIA 以外の疾患で免疫抑制剤を必要とする移植後の小児やネフローゼ症候群の小児に対して検討する予定である。

#### E. 結論

免疫抑制剤服用中の JIA 患者におけるインフルエンザワクチンの効果と免疫応答について検討し、データを収集している。

#### F. 健康危険情報

現時点での報告なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究者 井手 三郎 聖マリア学院短期大学看護学科  
研究協力者 児玉 寛子 聖マリア学院短期大学看護学科

研究要旨

長期療養群病棟入院患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性と医療費削減効果の評価を目的で、福岡県久留米市内の病院における医療型療養病棟と介護療養型施設の入院患者を対象に2004/05シーズンのインフルエンザ様疾患に対するワクチン接種の効果を生存時間解析により検討すると共に、インフルエンザ様疾患罹患後の超過医療費の削減効果を検討した。対象者は医療型療養病棟69名と介護療養型施設53名で、医療型療養病棟においてはインフルエンザワクチン接種群17名と非接種群52名を、介護療養型施設においては接種群31名と非接種群22名を2005年1月～2005年3月まで追跡し、インフルエンザ様疾患等の発生と罹患後の超過医療費等を調査した。

生存時間解析によるインフルエンザ様疾患に対するワクチンの有効性は、医療型療養病棟においてはハザード比=0.41、95%信頼区間（0.08-2.02）であり、介護療養型施設においてはハザード比=0.80、95%信頼区間（0.31-2.08）であり、また双方を統合した場合のワクチンの有効性は、ハザード比=0.63、95%信頼区間（0.29-1.40）であり、インフルエンザワクチンは、長期療養群病棟入院患者のインフルエンザ様疾患罹患防止に約60～20%の有効率であることが示唆された。更に非接種群においては、インフルエンザ様疾患に起因する肺炎罹患が双方の施設に各々1例観察されたにも拘わらず接種群では皆無であり、インフルエンザ様疾患に起因する肺炎罹患の防止効果も示唆された。

インフルエンザ様疾患に対するワクチンの費用効果に関する検討において、インフルエンザ様疾患罹患患者に限った場合、超過医療費は、接種群12,354円、非接種群17,280円であり、医療費削減額がワクチン接種費用を凌ぎ、費用便益性を示した。また、接種・非接種群全体の超過医療費は、接種群2,319円、非接種群3,999円であり、インフルエンザ様疾患に関連する医療費の削減が期待される。

A. 研究目的

要医療の状態にある施設入所ハイリスク高齢者について、インフルエンザワクチンの有効性・医療費削減効果についてEBMに基づいた客観的評価を行うことを目的としている。

B. 研究方法

福岡県久留米市内の病院における医療型療養病棟（50床）と介護療養型施設（50床）を調査対象施設とした。解析対象者は同病棟で、インフルエンザワクチン接種時（2004年11月下旬～12月初旬）に同病等に在院、又は以降に入

院・転入棟した者で、医療型療養病棟では 69 名（男性 34 名、女性 35 名）、介護療養型施設では 53 名（男性 21 名、女性 32 名）を対象とした。平均年齢は医療型療養病棟 70.6 歳（SE1.4 歳）、介護療養型施設 73.2 歳（SE1.3 歳）で、解析対象者のインフルエンザワクチン接種率は前者 24.6%、後者 58.5%であった（表 1）。尚、双方の施設を統合した場合、ワクチン接種群（48 名）と非接種群（74 名）において、後期高齢者の割合（接種群 35.4%、非接種群 56.8%、 $P=0.03$ ）を除き、性別・介護度及び平均年齢及び基礎疾患の頻度に有意な相違は観察されなかった（表 2、3）。

これらの解析対象者における 2005 年 1 月～同年 3 月のインフルエンザ流行期間中のインフルエンザ様疾患他の発生を観察した。インフルエンザ様疾患の定義は、「[突然の発熱 and（鼻汁、咽頭痛、咳のうち 1 つ以上）] plus 全身倦怠感等の全身症状」とした。尚、発熱は  $37.5^{\circ}\text{C}$  以上とし、カルテなどにより尿路感染症やその他の疾患による発熱は除外した。次にインフルエンザ様疾患罹患等に対する入所者のインフルエンザワクチン接種の効果を生存時間解析（Cox's proportional hazard model）により検討した。又、インフルエンザ様疾患治療に関連する投薬・注射・処置・検査・画像診断等に要する超過医療費を検討した。尚、超過医療費とは、入院中の医療費全体の中から、インフルエンザ様疾患罹患治療に要した投薬・注射・処置・検査・画像診断等に要する費用を抽出した保険点数に基づく医療費をいう。統計解析には SAS(Ver.8.2)を使用した。

尚、研究計画については、聖マリア学院短期大学及び調査対象病院の倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

追跡期間中、医療型療養病棟においては 69 名の入院患者中 9 名、介護療養型施設においては 53 名の入院患者中 17 名のインフルエンザ様疾患の発生が確認された。前者においてはワクチン接種者（17 名）におけるインフルエンザ様

疾患の発病は 2 名（11.8%）であり、非接種者（52 名）における発病は 7 名（13.5%）であった。後者においてはワクチン接種者（31 名）におけるインフルエンザ様疾患の発病は 8 名（25.8%）であり、非接種者（22 名）における発病は 9 名（40.9%）であった。

生存時間解析によるインフルエンザ様疾患に対するワクチンの有効性は、医療型療養病棟においてはハザード比 = 0.41、95%信頼区間（0.08 - 2.02）であり、介護療養型施設においてはハザード比 = 0.80、95%信頼区間（0.31 - 2.08）であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した）場合のワクチンの有効性は、ハザード比 = 0.63、95%信頼区間（0.29 - 1.40）でありワクチン接種により罹患率減少の傾向が観察された（表 4）。更に非接種群においては、インフルエンザ様疾患に起因する肺炎罹患が双方の施設に各々 1 例観察されたにも拘わらず接種群では皆無であり、インフルエンザ様疾患に起因する肺炎罹患の防止効果が観察された。

次にインフルエンザ様疾患治療に関連した超過医療費の解析の検討をおこなった。インフルエンザ様疾患罹患者に限った場合、超過医療費は、医療型療養病棟においては接種群 21,445 円、非接種群 23,877 円であり、介護療養型施設においては接種群 8,083 円、非接種群 13,926 円であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した）場合は、接種群 12,354 円、非接種群 17,280 円であった（表 5）。インフルエンザワクチン接種により、インフルエンザ様疾患罹患に起因する肺炎等の治療に要する超過医療費を削減する傾向が観察され、医療費削減額がインフルエンザワクチン接種費用を凌いでいた。

また、接種・非接種群全体の超過医療費は、医療型療養病棟においては接種群 2,523 円、非接種群 3,214 円であり、介護療養型施設においては接種群 2,086 円、非接種群 5,697 円であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した）場合は接種群 1,972 円、非接種群 4,126 円であった（表 6）。更に、性・年齢・ADL・基礎疾患・介護度を補正した場合は、前者においては接種群 3,921 円、非接種群 2,725 円であり、後

者においては接種群 1,211 円、非接種群 6,930 円であり、また双方を統合した（施設タイプを補正した場合）は接種群 2,319 円、非接種群 3,999 円であった（表 6）。インフルエンザワクチン接種によりインフルエンザ様疾患罹患に起因する超過医療費を削減する傾向が観察された。

#### D. 考察

医療型療養病棟や介護療養型施設といった、要医療の状態にある施設入所高齢者に対するインフルエンザ様疾患に対するワクチン接種の効果は、医療型療養病棟においては有効率 59%であり、介護療養型施設においては有効率 20%であり、また双方を統合した場合は有効率 37%であった。更に非接種群においては、インフルエンザ様疾患に起因する肺炎罹患が 2 例観察されたにも拘わらず接種群では皆無であり、インフルエンザ様疾患後の肺炎罹患の防止効果が期待された。

双方の施設におけるワクチン接種率（医療型療養病棟 24.6%、介護療養型施設 58.5%）が、同年の同一医療機関における介護老人保健施設での接種率（89.3%）より著しく低いが、その理由としてワクチンの接種時期が調査対象患者の現病歴の急性期（対象病棟に転棟する前）であったことや、接種時期に発熱を起こす頻度が高い有病状態である可能性等が考えられる。尚、両施設における医療従事者のインフルエンザワクチンの接種率は、ほぼ 100%であった。

本報告においてはインフルエンザ様疾患の発症率が通常より高く表示されるが、その理由として 37.5℃以上という比較的低い発熱をインフルエンザ様疾患の定義に用いたことがあげられる。また、基礎疾患は有するが有病状況にない老人保健施設入所者を対象とした場合と違って、本研究における要医療の状態にある医療型療養病棟及び介護療養型施設の入院患者は、同一の防疫状況にあればハイリスクが故にインフルエンザ様疾患の発症率が高くなる可能性も考えられるのではなかろうか。

インフルエンザ様疾患治療に関連した超過医療費の解析において、インフルエンザ様疾患

者の超過医療費は、接種群 12,354 円、非接種群 17,280 円であり、約 5,000 円の医療費削減額であった。医療費削減額が接種費用を凌ぎ、費用便益性を示唆している。今回の解析においては、前述の様にインフルエンザ様疾患に起因する肺炎罹患が非接種群に 2 例観察されたにも拘わらず、接種群では皆無であった。インフルエンザ様疾患罹患患者に限った場合、肺炎の併発を伴うような場合には明確な費用便益性の結果を導くものと考えられる。また、接種・非接種群全体の超過医療費は、接種群 2,319 円、非接種群 3,999 円であり約 1,700 円の医療費削減効果である。今回の調査においては純粋な医療費の分析のみに留めたが、ミクロ経済的観点によるインフルエンザワクチンの費用対効果の分析においては、当然ながら社会的費用も考慮されるべきであろう。この場合、更にワクチンの費用便益性が実証される可能性が大であると考えられる。また、今回の研究期間においては、調査対象施設の位置する地域においてはインフルエンザの流行が報告されたが、当該施設内においては（迅速診断キットによる）インフルエンザの流行は確認されなかった。為にインフルエンザ様疾患罹患に起因する肺炎も 2 例に留まり、当該施設全体の超過医療費においても比較的安価なレベルに留まったと考えられる。高齢者などのハイリスク者において肺炎等の併発の多発がある場合は、当該施設全体の超過医療費においてもワクチンの費用便益性が実証される可能性が大であると考えられる。

#### E. 結論

インフルエンザワクチンは、長期療養群病棟入院患者のインフルエンザ様疾患罹患防止に約 60~20%の有効率であり、更に肺炎罹患の防止効果も示唆された。また接種群においてインフルエンザ様疾患に関連する超過医療費の削減傾向が観察され、特にインフルエンザ様疾患罹患患者に限った場合、医療費削減効果がインフルエンザワクチン接種費用を凌ぎ、費用便益性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

指標、(印刷中) .

2. 学会発表

- 1) 井手三郎、児玉寛子、廣田良夫、施設入所高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性及び医療費削減効果の総合評価、第64回日本公衆衛生学会総会、札幌、2005.9.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 井手三郎、児玉寛子、高山直子、堤千代、山崎律子、丸山正人、朔義亮、友田信之、廣田良夫、施設入所高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性及び医療費削減効果の総合評価(予備解析結果)、厚生

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 調査対象集団

	医療型療養病棟	介護療養型施設	P
シーズン	2004/2005		
対象者数(人)	69	53	
性別・男(%)	49.3	39.6	0.29
年齢構成(%)			
~64歳	24.6	11.3	
65~74歳	26.1	41.5	
75歳~	49.3	47.1	0.08
平均年齢(歳)	70.6	73.2	0.22
介護度(高)*	55.6	88.7	0.00

\* 介護度(高): 要介護 3~5

表 2. 接種群・非接種群の特性(1)

項目	接種群(%) (n=48)	非接種群(%) (n=74)	p*
性別(男)	45.8	44.6	0.74
介護度(高) <sup>a</sup>	83.3	61.8	0.22
後期高齢者	35.4	56.8	0.03
平均年齢 <sup>b</sup>	72.7±1.6	75.5±1.3	0.19

<sup>a</sup>: 要介護 3~5    <sup>b</sup>: 平均±SE    \*: 施設タイプ補正済み



表 3. 接種群・非接種群の特性 (2)

	接種群 (%)	非接種群(%)	p *
(基礎疾患)	(n=48)	(n=74)	
心疾患	31.3	29.7	0.78
呼吸器疾患	12.5	25.7	0.39
糖尿病	18.8	28.4	0.30
高血圧	43.8	39.2	0.98
脳梗塞	54.2	43.2	0.35
脳血管疾患後の後遺症	70.8	58.1	0.34
その他の疾患	60.4	66.2	0.13

\* : 施設タイプ補正済み

表 4. ILI に対するワクチンの有効性

	ハザード比	95%CI
医療型療養病棟	0.41	(0.08-2.02)
同**	0.70	(0.03-14.67)
介護療養型施設	0.80	(0.31-2.08)
同**	0.52	(0.13-2.02)
( 合計 ) *	0.63	(0.29-1.40)
同***	0.63	(0.25-1.57)

\*施設タイプ補正

\*\*性、年齢、ADL、基礎疾患、介護度補正

\*\*\*性、年齢、ADL、基礎疾患、介護度、施設タイプ補正

表 5. ILI 罹患者の平均超過医療費 (円)

	接種群	非接種群	P
医療型 (n = 9)	21,445 ± 9,515	23,877 ± 13,494	0.93
介護型 (n = 17)	8,083 ± 4,715	13,926 ± 8,311	0.56
合計* (n = 26)	12,354 ± 7,968	17,280 ± 6,255	0.63

\* : 施設タイプ補正済み

表 6. 平均超過医療費 (円)

	接種群	非接種群	P
医療型 (n = 69)	2,523 ± 1,910	3,214 ± 2,046	0.81
同*	3,921 ± 3,869	2,725 ± 2,220	0.80
介護型 (n = 53)	2,086 ± 1,325	5,697 ± 3,605	0.36
同*	1,211 ± 2,335	6,930 ± 2,817	0.14
合計** (n = 122)	1,972 ± 1,935	4,126 ± 1,538	0.40
同*	2,319 ± 2,028	3,999 ± 1,687	0.54

\* : 性、年齢、ADL、基礎疾患、介護度及び施設タイプ (合計の場合)  
補正済み

\*\* : 施設タイプ補正済み

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

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—

分担研究者	田中 恵太郎	佐賀大学医学部社会医学講座
研究協力者	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座
	坂本 龍彦	佐賀大学医学部社会医学講座

### 研究要旨

2003/04 インフルエンザシーズンに引き続き、ワクチン株が変更になった2004/05 シーズンも佐賀市にて前向きコホート研究を実施した。2003/04 シーズンの参加者（2004年1月1日付で66歳以上80歳以下の高齢者）4,787人に、佐賀市の住民基本台帳より抽出した2004年1月1日付で65歳の高齢者1,487人を新たに加えた合計6,274人に対し、郵送にて調査の主旨を説明し同意を求めた。5,446人より返答が得られ、同意の得られた4,472人（継続3,690人、新規782人）について、2004年12月から2005年4月にかけてのインフルエンザ様症状の電話による確認、市のワクチン公費負担該当者リストとの照合を行った。自己申告のワクチン接種者と公費負担該当者リストで把握した接種者2,950人（接種率66%）を接種者と定義し、医療機関診断のインフルエンザ（67人）、流行期間の38.5度以上の発熱を伴うインフルエンザ様症状（63人）、死亡（12人）に対する有効性をlogistic regression modelを用いて検討した。各結果指標に対する調整オッズ比は、それぞれ0.66 (95%CI: 0.40-1.07)、0.55 (95%CI: 0.33-0.93)、0.35 (95%CI: 0.10-1.19)であった。2004/05 シーズンも流行期間中の発熱を抑制することが示唆された。

#### A. 研究目的

我々は、2003/04 シーズンは一般の地域高齢者において前向きコホート研究の手法で、ワクチンの有効性について検討したところ、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、流行期間中の症状を伴う突然の発熱を有意に抑制することを認めた。インフルエンザの流行は、流行株や流行規模がシーズンによって異なるため、数シーズンにわたりワクチンの有効性を評価する必要がある。また、2004/05 シーズンはワクチン株が変更になった。そこで2004/05 シーズンも一般の地域高齢者において前向きコホート研究の手法で、

ワクチンの有効性について検討することとした。本研究は、インフルエンザワクチン接種を勧めていくうえでの科学的根拠を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

2003/04 シーズンの参加者（2004年1月1日付で66歳以上80歳以下の高齢者）4,787人に、佐賀市の住民基本台帳より抽出した2004年1月1日付で65歳の高齢者1,487人を新たに加えた合計6,274人に対し、2004年12月1日付で郵送にて調査の主旨を説明し、調査票への記入、電話での追跡による発症の把握（本人

と連絡の取れない際は同居人に状況を尋ねる)、佐賀市のワクチン公費負担該当者リストとの照合についての同意を求めた。研究への参加条件として、入院・入所中や長期不在でないこと、同居の家族がいること、電話での追跡が可能であることとした。対象者に依頼した自記式質問票調査の内容は、インフルエンザワクチンの接種歴(当シーズン、前シーズン、前々シーズン)、インフルエンザ発症状況(前シーズン、前々シーズン)、基礎疾患、肺炎での入院歴の有無、普段の健康状態、喫煙習慣、運動習慣、人ごみへの外出、デイケアの利用、手洗いやうがいの習慣、同居の家族構成などである。5,446人より返答が得られ、参加条件を満たし、かつ同意の得られた4,472人(継続3,690人、新規782人)について、2004年12月1日から2005年4月15日にかけて、それぞれ1月ごとにインフルエンザおよび、インフルエンザ様症状の発症状況、入院や死亡について、本人あるいは本人の状況を代弁できる家族より聴取した。調査対象者が、市のワクチン公費負担該当者リストに載っているかどうかを、市の協力で照合した。

自己申告のワクチン接種者2,939人と公費負担該当者リストで新たに把握した接種者11人を合わせた2,950人(接種率66.0%)を接種者と定義し、調査期間中のインフルエンザ発症(医療機関診断のインフルエンザ)、流行期間中の症状を伴う突然の38.5度以上の発熱(インフルエンザ様症状)、調査期間中の死亡に対するインフルエンザ予防接種の有効性について logistic regression model を用いて検討した。

なお、研究計画については、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。

### C. 結果

追跡結果を表1に示した。追跡開始時4,472人のうち、期間の途中で19人が脱落し、12人が死亡した。全期間追跡できた4,441人のうちインフルエンザの発症が確認できたのは67人、調査対象地域でインフルエンザの発生が報告された期間(2005年2月1日から4月4日、流行期間と定義)に38.5度以上の発熱のあったの

は63人であった。

調査対象者の特性と接種行動に対するオッズ比を表2に示した。女性、高齢、2003/04シーズンの接種、2002/03シーズンの接種、2002/03シーズンのインフルエンザ発症、高血圧、心疾患、呼吸器系疾患、糖尿病、脳血管疾患、その他の疾患などの基礎疾患、肺炎での入院の既往、健康状態(よくないほど)、喫煙(吸ったことがないなど)、人込みへの外出(多いほど)、デイケアの利用、手洗いやうがいの習慣などが接種行動と有意な正の関連を示した。

調査対象者の特性と調査期間中の医療機関診断のインフルエンザ、インフルエンザ様症状、調査期間中の死亡に対する単変量解析の結果を表3-1、3-2、3-3に、単変量解析で有意な関連のあったものについて多変量解析した結果を表4に示した。医療機関診断のインフルエンザに対するワクチン接種のオッズ比(OR)は0.67(95%CI: 0.41-1.08)で、ワクチン接種はインフルエンザ発症を抑制する傾向があった。医療機関診断のインフルエンザと有意な関連の見られたその他の因子である、保育園・幼稚園・小学校の子供がいること(OR: 2.33, 95%CI: 1.33-4.06)を調整したが、ワクチンによる抑制効果はほとんど変わらなかった(OR: 0.66, 95%CI: 0.40-1.07)。また、保育園・幼稚園・小学校の子供がいることは統計学的有意性を保っていた(OR: 2.36, 95%CI: 1.35-4.12)。インフルエンザ様症状に対するワクチン接種のオッズ比は0.56(95%CI: 0.34-0.92)であり、ワクチン接種はインフルエンザ様症状と有意な負の関連があった。その他の有意な関連の見られた因子は、年齢(高齢であるほど)(OR: 0.75, 95%CI: 0.56-1.00, P for trend P<0.05)健康状態(よくないほど)(OR: 1.96, 95%CI: 1.22-3.17, P for trend P<0.01)、保育園・幼稚園・小学校の子供がいること(OR: 1.94, 95%CI: 1.07-3.55)であった。また、これらの因子のうち、年齢以外は多変量解析でもインフルエンザ様症状との統計学的有意な関連は保たれ、ワクチン接種、健康状態、子供の同居の調整オッズ比はそれぞれ0.55(95%CI: 0.33-0.93)、2.16

(95%CI: 1.33-3.51)、2.07 (95%CI: 1.13-3.80)であった。調査期間中の死亡に対するワクチン接種のオッズ比は 0.37 (95%CI:0.12-1.15)で、ワクチン接種による死亡の抑制傾向が見られた。期間中の死亡と有意な関連の見られたものは、2003/04 シーズンの発症 (OR: 10.10, 95%CI: 2.18-46.78)、2002/03 シーズンの発症 (OR:5.57, 95%CI: 1.112-25.63)、脳血管疾患 (OR:10.52, 95%CI: 3.14-35.21)、健康状態がよくないこと (OR: 7.19, 95%CI: 2.37-21.77)であった。これらの因子を調整しワクチン接種と死亡を検討してみたが、ワクチンによる抑制傾向は変わらなかった (OR:0.35, 95%CI: 0.10-1.19)。また、脳血管疾患 (OR: 9.02, 95%CI: 2.37-34.33)、健康状態がよくないこと (OR: 5.09, 95%CI: 1.64-15.72)は統計学的に有意な関連が保たれた。

#### D. 考察

2004/05 インフルエンザシーズンに佐賀市在住の 65 歳以上の高齢者におけるワクチンの有効性について、前向きコホート研究を行った。調査対象地域での 2004/05 シーズンの流行は A/H3N2 型と B 型の混流行で、規模は例年よりも大きかった。また、2004/05 シーズンは、ワクチン株の変更があり、2003/04 シーズンの A/Panama/2007/99(H3N2)から A/Wyoming/3/2003(H3N2)へ、B/Shandon(山東)/7/97 から B/Shanghai(上海)/361/2002 へ変更された。本調査集団のワクチンの接種率は 66%と高かったが、インフルエンザ発症率は 1.5%と 2003/04 シーズンの 0.6%に比べて高くワクチンの有効性を評価しやすい状況だったと考えられる。

欧米の報告では、地域高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性は、主に保険データベースの照合によって行われており、結果指標としては肺炎やインフルエンザによる入院を用いている。それらによるとワクチンは肺炎やインフルエンザによる入院のリスクを 0.3 から 0.7 に抑制するとされている。一方、インフルエンザの発症や受診についての有効性の検討は少なく、また有意な抑制効果も検出されてい

ない。本研究では、医療機関診断のインフルエンザに対するワクチン接種のオッズ比は 0.67 で抑制傾向が認められたものの、有意ではなかった。今回インフルエンザ発症を把握できたのは医療機関を受診したものに限定されていた。そのため未受診による見逃しによってインフルエンザ発症に誤分類が生じオッズ比が 1 に近づく可能性がある。また、死亡については、抑制傾向は認められたものの、発生が少なかったために有意な結果が検出できなかったと思われる。

インフルエンザ様症状に対しては、ワクチンによる統計学的に有意な抑制効果が認められた。発熱の閾値を 38.5 度以上にすると調整オッズ比 0.55 と高熱の発症を半減させていた。一般に、臨床症状を結果指標としてワクチンの発症防止効果を調べる場合、「非インフルエンザ」の混入が避けられず、過小評価となってしまうことが知られている。今回、希釈された結果指標を用いても有効性が認められたことから真の有効性はそれ以上と考えられる。また、ワクチンを接種することでウイルスに感染しても 38.5 度以上の発熱のような重篤な症状を発症しにくい可能性が示唆された。

今回、ワクチン接種行動に関連している因子は 2003/04 シーズンとほぼ同様で、高年齢、過去の接種歴、2002/03 シーズンのインフルエンザの既往、基礎疾患、肺炎での入院の既往、健康状態、喫煙、人ごみへの外出、デイケアの利用、手洗い、うがいの習慣、保育園・幼稚園・小学校の子供の同居であった。基礎疾患を有する者は受診の機会も多く接種行動に結びついていることが予想された。人込みに出かける人、手洗いやうがいを習慣的に行っている人、子供の同居のある人では、インフルエンザ予防の意識が高いために接種率が高かったと考えられる。これらの因子の中で、幼小児との同居は、インフルエンザ様症状と医療機関診断のインフルエンザと有意な関連がみられた。幼小児との同居のあるものではウイルスが持ち込まれやすいために感染の機会が多い可能性が考えられ、高齢者に接する家族のインフルエンザ予防の必要性を示唆するものと思われた。

本研究は、2003/04 の調査に参加した人に加えて新たに 65 歳以上になった人のうち調査への同意の得られた地域在住の高齢者について、インフルエンザやインフルエンザ様症状の発症状況を月 1 回ずつ電話で確認しワクチン接種群と非接種群とで比較するという前向きコホート研究である。死亡以外での追跡不能者は 19 人 (0.4%) とほぼ完璧な追跡ができた。対象者に症状を記録してもらい月 1 回ずつ電話にて聞き取るという方法により流行期間中の 38.5 度以上の発熱は正確に捉えることができ、ワクチンによる発熱の抑制効果を示すことができたと考えられる。

#### E. 結論

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ついて検討するために、2004/05 インフルエンザシーズンに佐賀市において前向きコホート研究を行った。2003/04 シーズンと同様に、予防接種はインフルエンザ様症状については有意な抑制効果を示したが、医療機関診断のインフルエンザや死亡については統計学的に有意な抑制効果は検出できなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Megumi Hara, Keitaro Tanaka and Yoshio Hirota. Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine*, 23, 1457-1463, 2005.

##### 2. 学会発表

原めぐみ、坂本龍彦、田中恵太郎、廣田良夫. 地域高齢者における有効性研究. 第 9 回日本ワクチン学会学術総会、シンポジウム. 2005,10,15. 抄録集: 37.

原めぐみ、坂本龍彦、田中恵太郎、廣田良夫. 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: 2003/04 シーズン. 第 16 回日本疫学会学術総会、シンポジウム. 2006,1,24. 抄録集: 51.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 追跡結果 (ワクチン接種状況は市の名簿との照合済み)

追跡結果	全体	ワクチン接種状況	
		接種	非接種
開始時対象者数	4,472	2,950	1,522
脱落	19	7	12
死亡	12	5	7
インフルエンザの発症	67	38	29
インフルエンザ流行期間*の 38.5 度以上の発熱	63	33	30
インフルエンザ流行期間*の 39.0 度以上の発熱	24	9	15

\*2005年2月1日から4月4日

表2 調査対象者の特徴と接種行動に対するオッズ比

	接種者 (2,950 人)		非接種者 (1,522 人)		OR	95%CI
	n	%	n	%		
性						
男性	1,603	54.3	970	63.7	1.00	
女性	1,347	45.7	552	36.3	1.48	(1.30-1.68)
年齢						
65~69 歳	556	23.0	843	41.2	1.00	
70~74 歳	651	26.7	499	24.4	1.96	(1.66-2.30)
75 歳以上	1,214	50.1	704	34.4	2.56	(2.21-2.97)
						P for trend P<0.01
過去の接種歴						
2003/04 シーズンの接種	2,559	86.8	216	14.2	40.0	(33.4-47.8)
2002/03 シーズンの接種	1,631	55.3	82	5.4	21.9	(17.4-27.7)
過去の発症歴						
2003/04 シーズンの発症	56	1.9	32	2.1	0.90	(0.58-1.40)
2002/03 シーズンの発症	123	4.2	33	2.2	1.97	(1.34-2.91)
基礎疾患						
高血圧	1,041	35.3	334	21.9	1.94	(1.68-2.24)
心疾患	430	14.6	139	9.1	1.70	(1.39-2.08)
呼吸器系疾患	171	5.8	42	2.8	2.17	(1.54-3.07)
糖尿病	322	10.9	128	8.4	1.33	(1.08-1.65)
脳血管疾患	164	5.6	42	2.8	2.07	(1.47-2.93)
その他	813	27.6	289	19.0	1.63	(1.40-1.89)
肺炎で入院の既往	119	4.0	27	1.8	2.34	(1.53-3.56)
健康状態						
よい	524	17.8	342	22.5	1.00	
ふつう	2,126	72.1	1,051	69.1	1.32	(1.13-1.54)
よくない	295	10.0	127	8.3	1.51	(1.18-1.94)
						P for trend P<0.01
たばこ						
吸ったことがない	1,596	54.1	695	45.7	1.00	
やめた	1,021	34.6	535	35.2	0.83	(0.73-0.96)
吸う	329	11.2	289	19.0	0.50	(0.41-0.60)
						P for trend P<0.01

## つづき

	接種者 (2,950 人)		非接種者 (1,547 人)		OR	95%CI
	n	%	n	%		
定期的な運動						
ほとんどしない	1,499	50.8	798	50.8	1.00	
週 1~2 日	512	17.4	233	17.4	1.17	(0.98-1.40)
週 3~4 日	419	14.2	18	14.2	1.18	(0.97-1.43)
ほとんど毎日	507	17.2	295	17.2	0.92	(0.77-1.08)
						P for trend P=0.79
人込みへの外出						
ほとんどしない	607	20.6	376	24.7	1.00	
週 1~2 日	1,168	39.6	583	38.3	1.26	(1.07-1.48)
週 3~4 日	728	24.7	331	21.8	1.38	(1.15-1.66)
ほとんど毎日	443	15.0	224	14.7	1.24	(1.01-1.53)
						P for trend P=0.01
デイケアの利用						
なし	2,688	91.1	1,416	93.0	1.00	
週 1 日未満	61	2.1	24	1.6	1.31	(1.03-1.67)
週 1 日	44	1.5	19	1.3		
週 2 日	76	2.6	32	2.1		
週 3 日以上	68	2.3	25	1.7		
手洗い						
ほとんどしない	412	14.0	266	17.5	1.00	
時々する	1,222	41.4	612	40.2	1.29	(1.08-1.55)
必ずする	1,314	44.5	642	42.2	1.33	(1.11-1.59)
						P for trend P<0.01
うがい						
ほとんどしない	913	31.0	592	38.9	1.00	
時々する	1,280	43.4	611	40.1	1.37	(1.19-1.57)
必ずする	744	25.2	307	20.2	1.58	(1.34-1.87)
						P for trend P<0.01
保育園・幼稚園・小学校の子供						
いない	2,542	86.2	1,339	88.0	1.00	
いる	396	13.4	180	11.8	1.16	(0.96-1.40)



表 3-1 対象者の特性と調査期間中の医療機関診断のインフルエンザ発症のオッズ比

		発症 67	非発症 4,374	OR	95%CI
2004/05 シーズンの接種		38	2,900	0.67	(0.41-1.08)
性	女性	29	1,863	1.03	(0.63-1.67)
年齢	65～69 歳	25	1,366	1.00	
	70～74 歳	18	1,125	0.87	(0.48-1.61)
	75 歳以上	24	1,883	0.70	(0.40-1.23)
				P for trend P=0.21	
過去の接種歴					
2003/04 シーズンの接種		35	2,719	0.66	(0.41-1.08)
2002/03 シーズンの接種		20	1,683	0.68	(0.40-1.14)
過去の発症歴					
2003/04 シーズンの発症		0	86	--	
2002/03 シーズンの発症		4	150	1.78	(0.64-4.96)
基礎疾患					
	高血圧	17	1,347	0.76	(0.44-1.33)
	心疾患	7	555	0.80	(0.37-1.77)
	呼吸器系疾患	4	206	1.29	(0.46-3.56)
	糖尿病	8	436	1.23	(0.58-2.58)
	脳血管疾患	3	199	0.98	(0.31-3.16)
	その他	17	1,081	1.04	(0.60-1.80)
肺炎で入院の既往		5	140	2.43	(0.96-6.15)
健康状態	よい	9	852	1.00	
	ふつう	50	3,113	1.38	(0.70-2.72)
	よくない	7	404	1.48	(0.56-3.93)
				P for trend P=0.27	
たばこ	吸ったことがない	40	2,243	1.00	
	やめた	19	1,522	0.67	(0.40-1.18)
	吸う	7	604	0.64	(0.28-1.42)
				P for trend P=0.16	
定期的な運動	ほとんどしない	38	2,240	1.00	
	週 1～2 日	11	729	0.90	(0.46-1.76)
	週 3～4 日	7	598	0.70	(0.31-1.57)
	ほとんど毎日	11	788	0.83	(0.42-1.63)
				P for trend P=0.41	
人込みへの外出	ほとんどしない	14	961	1.00	
	週 1～2 日	28	1,712	1.14	(0.60-2.17)
	週 3～4 日	11	1,040	0.73	(0.33-1.63)
	ほとんど毎日	14	650	1.50	(0.71-3.16)
				P for trend P=0.89	
デイケアの利用		5	339	0.97	(0.39-2.44)
手洗い必ずする		32	1,912	1.02	(0.73-1.44)
うがい必ずする		18	1,029	0.97	(0.70-1.34)
保育園・幼稚園・小学校の子供の同居		17	556	2.33	(1.33-4.06)

表 3-2 対象者の特性とインフルエンザ流行期間中のインフルエンザ様症状（2005年2月1日から4月4日の症状を伴う38.5度以上の突然の発熱）のオッズ比

	発熱	非発熱	OR	95%CI
2004/05 シーズンの接種	28	2,381	0.56	(0.34-0.92)
性 女性	22	1,870	0.72	(0.43-1.21)
年齢 65~69 歳	23	1,368	1.00	
70~74 歳	23	1,120	1.22	(0.68-2.19)
75 歳以上	17	1,890	0.54	(0.29-1.01)
				P<0.05
過去の接種歴				
2003/04 シーズンの接種	34	2,720	0.71	(0.43-1.17)
2002/03 シーズンの接種	18	1,685	0.65	(0.37-1.12)
過去の発症歴				
2003/04 シーズンの発症	0	86	--	
2002/03 シーズンの発症	3	151	1.39	(0.43-4.50)
基礎疾患				
高血圧	15	1,349	0.70	(0.39-1.26)
心疾患	11	551	1.47	(0.76-2.83)
呼吸器系疾患	4	206	1.37	(0.49-3.82)
糖尿病	10	434	1.72	(0.87-3.40)
脳血管疾患	3	199	1.05	(0.33-3.38)
その他	17	1,081	1.13	(0.64-1.97)
肺炎で入院の既往	2	143	0.97	(0.24-4.00)
健康状態				
よい	5	856	1.00	
ふつう	47	3,116	2.16	(0.92-5.08)
よくない	10	401	3.58	(1.29-9.91)
				P for trend P<0.01
たばこ				
吸ったことがない	27	2,256	1.00	
やめた	25	1,516	1.33	(0.92-5.08)
吸う	10	601	3.58	(1.29-9.91)
				P for trend P=0.25
定期的な運動				
ほとんどしない	37	2,241	1.00	
週 1~2 日	9	731	0.75	(0.36-1.57)
週 3~4 日	8	597	0.82	(0.38-1.77)
ほとんど毎日	9	790	0.70	(0.33-1.45)
				P for trend P=0.28
人込みへの外出				
ほとんどしない	13	962	1.00	
週 1~2 日	23	1,717	1.00	(0.51-1.99)
週 3~4 日	14	1,037	1.01	(0.47-2.16)
ほとんど毎日	13	651	1.50	(0.69-3.25)
				P for trend P=0.36
デイケアの利用	6	338	1.28	(0.55-2.98)
手洗い必ずする	37	1,907	1.26	(0.87-1.81)
うがい必ずする	20	1,027	1.04	(0.74-1.45)
保育園・幼稚園・小学校の子供の同居	14	559	1.94	(1.07-3.55)

表 3-3 対象者の特性と調査期間中の死亡のオッズ比

	死亡	生存	OR	95%CI
	12	4,441		
2004/05 シーズンの接種	5	2,409	0.37	(0.12-1.15)
性 女性	3	1,892	0.45	(0.14-1.66)
年齢 65～69 歳	3	1,388	1.00	
70～74 歳	2	1,139	0.81	(0.14-4.87)
75 歳以上	7	1,901	1.70	(0.44-6.60)
過去の接種歴				
2003/04 シーズンの接種	10	2,754	3.06	(0.67-13.96)
2002/03 シーズンの接種	6	1,703	1.60	(0.51-4.96)
過去の発症歴				
2003/04 シーズンの発症	2	86	10.10	(2.18-46.78)
2002/03 シーズンの発症	2	154	5.57	(1.21-25.63)
基礎疾患				
高血圧	5	1,364	1.61	(0.51-5.08)
心疾患	3	562	2.31	(0.62-8.55)
呼吸器系疾患	1	210	1.85	(0.24-14.35)
糖尿病	2	444	1.81	(0.40-8.28)
脳血管疾患	4	202	10.52	(3.14-35.21)
その他	0	1,098	--	
肺炎で入院の既往	1	145	3.25	(0.41-25.56)
健康状態				
よい	1	861	} 1.00	
ふつう	4	3,163		
よくない	6	411		7.19 (2.37-21.77)
たばこ				
吸ったことがない	4	2,283	1.00	
やめた	4	1,541	1.19	(0.32-4.45)
吸う	3	611	2.25	(0.54-9.45)
			P for trend P=0.19	
定期的な運動				
ほとんどしない	8	2,278	1.00	
週 1～2 日	1	740	0.35	(0.04-2.74)
週 3～4 日	2	605	0.84	(0.18-3.91)
ほとんど毎日	0	799	--	
			P for trend P=0.15	
人込みへの外出				
ほとんどしない	4	975	1.00	
週 1～2 日	3	1,740	0.34	(0.08-1.43)
週 3～4 日	4	1,051	0.75	(0.20-2.81)
ほとんど毎日	0	664	--	
			P for trend P=0.29	
デイケアの利用	1	344	1.19	(0.15-9.29)
手洗い必ずする	5	1,944	1.17	(0.50-2.75)
うがい必ずする	2	1,047	1.20	(0.55-2.62)
保育園・幼稚園・小学校の子供の同居	0	573	--	

表 4 調査期間中のインフルエンザ発症、流行期間中の発熱、期間中の死亡に関連する因子の調整オッズ比

	調整*	
	OR	95%CI
<i>調査期間中の医療機関診断のインフルエンザ発症</i>		
2004/05 シーズンの接種	0.66	(0.40-1.07)
保育園・幼稚園・小学校の子供の同居	2.36	(1.35-4.12)
<i>インフルエンザ流行期間のインフルエンザ様症状</i>		
2004/05 シーズンの接種	0.55	(0.33-0.93)
年齢 (高いほど)	0.79	(0.58-1.07)
健康状態(よくないほど)	2.16	(1.33-3.51)
保育園・幼稚園・小学校の子供の同居	2.07	(1.13-3.80)
<i>調査期間中の死亡</i>		
2004/05 シーズンの接種	0.35	(0.10-1.19)
2003/04 シーズンの発症	4.57	(0.54-38.72)
2002/03 シーズンの発症	3.37	(0.40-28.50)
脳血管疾患	9.02	(2.37-34.33)
健康状態(よくないほど)	5.09	(1.64-15.72)

\*それぞれ表中の因子で調整

表 5 発熱に対する 2004/05 シーズンのワクチン接種のオッズ比

発熱の定義	n	OR	95%CI
37.8 以上	157	0.76	(0.55-1.05)
38 以上	77	0.77	(0.54-1.10)
38.5 以上	63	0.56	(0.34-0.92)
39 以上	24	0.31	(0.13-0.70)