

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 18 年度 総括・分担研究報告書

平成 19 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

##### ○ 分析疫学分野（第1分野）

- 1) 札幌市における地域高齢者を対象としたインフルエンザワクチン  
接種の効果に関する研究 ..... 21  
分担研究者 森 満、原 めぐみ  
研究協力者 大西 浩文、大浦 麻絵
- 2) 高齢糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンと  
肺炎球菌ワクチンの有効性 ..... 30  
分担研究者 小島原 典子、山口 直人  
研究協力者 佐川 まさの
- 3) 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 — ..... 37  
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
- 4) 高齢者におけるシスチン/テアニン投与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 ..... 44  
分担研究者 林 嘉光  
研究協力者 宮川 浩一、前田 章子
- 5) 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 2005/06 シーズン— ..... 54  
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

6) 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	59
分担研究者	吉田 英樹、加瀬 哲男
研究協力者	池宮 美佐子
7) 65歳以上の一般高齢者を対象としたインフルエンザワクチンの有効性調査	62
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
8) 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及び免疫応答に関する研究	69
分担研究者	伊藤 雄平
研究協力者	津村 直幹
9) 4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答に関する研究	75
分担研究者	入江 伸、藤枝 恵
研究協力者	伊藤 一弥、石橋 元規、高崎 好生、進藤 静生、 横山 隆、山下 祐二、芝尾 京子、小柳 英樹、前田 章子
共同研究者	高見沢 昭久、石川 豊数
主任研究者	廣田 良夫
10) 4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する接種後抗体価とインフルエンザ発病に関する研究	85
研究協力者	高崎 好生
分担研究者	入江 伸
研究協力者	大藤 さとこ、伊藤 一弥、石橋 元規、進藤 静生、 横山 隆、山下 祐二、芝尾 京子
主任研究者	廣田 良夫
11) 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの接種量と免疫原性に関する研究	92
分担研究者	入江 伸
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、石橋 元規、伊藤 一弥、 大藤 さとこ
主任研究者	廣田 良夫

12) 抗リウマチ薬投与中の関節リウマチ患者を対象としたインフルエンザ HA ワクチンに対する抗体価の検討に関する研究 .....	95
研究協力者    都留 智巳	
13) 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 .....	97
分担研究者    鷺尾 昌一、森 満、加瀬 哲男	
研究協力者    前田 章子	
共同研究者    鈴木 拓、東出 俊之、川原田 信	
14) 在宅要介護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（計画） .....	102
分担研究者    鷺尾 昌一、井手 三郎	
共同研究者    朔 義亮、石原 純一、野田 信頼、梶原 由美	
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： 摂食方法及び口腔ケア、超過医療費 .....	105
分担研究者    井手 三郎	
研究協力者    高山 直子、今村 豊	
16) 幼児におけるインフルエンザワクチンの接種状況と有効性に関する研究 —2005/06 シーズン— .....	112
分担研究者    原 めぐみ	
17) 重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性と 有効性に関する調査 研究計画及び進捗状況 .....	120
分担研究者    原 めぐみ	
18) 2006/07 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、吉田 英樹、藤枝 恵、原 めぐみ	
研究協力者    大藤 さとこ、前田 章子、園田 さより、森川 佐依子	
19) 都道府県単位でみた夏のインフルエンザ発生動向、2006 年 .....	124
分担研究者    中島 一敏	
研究協力者    安井 良則	
20) 沖縄県・2006 年春のインフルエンザ流行の疫学的特徴 .....	132
研究協力者    譜久山 民子、安井 良則	
共同研究者    田盛 広三、平良 勝也、大野 惇	
分担研究者    中島 一敏	

21) 沖縄県におけるインフルエンザAウイルス感染の夏季流行— 市中病院での臨床疫学的検討と前年のワクチン効果に関する予備的研究 — .....	138
研究協力者    新里 敬	
分担研究者    中島 一敏	
○ 応用調査分野 (第2分野)	
22) 2006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	
23) インフルエンザワクチンの有効性に関する論文抄訳集の作成 .....	145
会長            小笹 晃太郎	
副会長          鷺尾 昌一	
24) Recommendations for Using Inactivated Influenza Vaccines .....	148
分担研究者    Timothy M. Uyeki	
○ 適応評価分野 (第3分野)	
25) 65歳以上高齢者における肺炎球菌ワクチン接種の臨床経済的分析 .....	167
分担研究者    大久保 一郎、小島原 典子	
研究協力者    星 淑玲	
26) “Cost-effective?” : その判断基準について .....	176
分担研究者    大久保 一郎	
研究協力者    星 淑玲	
27) 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 — .....	185
分担研究者    秦 靖枝	
共同研究者    吉岡 靖子、海老原 あすか	
28) 高齢者に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用に関する費用効果分析 .....	194
分担研究者    山口 直人、小島原 典子、大久保 一郎	
研究協力者    星 淑玲	

29) 小児インフルエンザ予防接種における家族の意識調査に関する研究 .....	200
分担研究者    加藤 達夫	
研究協力者    中島 夏樹	
共同研究者    勝田 友博	
30) 名古屋市港区における市民健診受診者のインフルエンザワクチン接種に 関する調査 .....	205
分担研究者    鈴木 幹三	
研究協力者    小田内 里利、岩田 康一、坂野 英男	
31) 老年内科・循環器内科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 .....	211
分担研究者    鷺尾 昌一、森 満	
共同研究者    斎藤 重幸、島本 和明	
32) 地域高齢者を対象としたインフルエンザワクチンについての啓発活動 .....	216
分担研究者    井手 三郎、鷺尾 昌一	
研究協力者    高山 直子	
共同研究者    野口 房子	
33) 乳幼児健康診査（集団健診）対象児におけるインフルエンザワクチン接種状況、 および接種行動に関する研究 .....	223
研究協力者    越田 理恵	
共同研究者    近藤 亨子	
分担研究者    藤枝 恵	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	229

## 研究班構成員名簿

平成18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	財団法人 日本公衆衛生協会	理事長
分担研究者	Timothy M. Uyeki	米国疾病管理センター(CDC)インフルエンザ局疫学部	副部長
	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
	大久保 一郎	筑波大学大学院人間総合科学研究科	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	主任教授
	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	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	国立成育医療センター	病院長
	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
	吉田 英樹	大阪市保健所	保健主幹
	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
	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学	教授
	井手 三郎	聖マリア学院大学	理事長、教授
	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	助手
研究協力者	大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	助手
	大浦 麻絵	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
	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
	佐川 まさの	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座	大学院生
	安井 良則	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官



氏名	所属	職名
研究協力者 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	課長
坂野 英男	名古屋市天白保健所生活環境課(食品獣疫)	主査
岩田 康一	名古屋市港保健所生活環境課(食品獣疫)	技師
宮川 浩一	名古屋市厚生院第二診療科	部長
越田 理恵	金沢市福祉保健局健康推進部保健衛生課	課長
土井 たかし	和知町国民健康保険和知診療所	所長
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
森川 佐依子	大阪府立公衆衛生研究所	研究員
池宮 美佐子	大阪市保健所保健総務課	課長
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
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
大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助手
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
伊藤 一弥	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	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	医療法人 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	医療法人 やました小児科医院	院長
芝尾 京子	医療法人 しばおクリニック	医師
石橋 元規	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	薬剤師
都留 智巳	医療法人相生会 ピーエスクリニック	診療部長
津村 直幹	久留米大学医学部小児科学	講師
高山 直子	聖マリア学院看護学部	講師
今村 豊	聖マリア病院 血液内科	診療科長
譜久山 民子	沖縄県福祉保健部健康増進課	課長
新里 敬	特別医療法人 敬愛会 中頭病院 感染症科	部長
葛西 健	世界保健機関(WHO) 西太平洋地域事務局	感染症対策統括官

# 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 4歳未満の乳幼児（福岡、東京）では、ワクチン株 AH3 に対する接種後 HI 価（1:40 以上）の発病に対するオッズ比（OR）は 0.42（95%信頼区間: 0.18-0.95）であり、antibody efficacy は 58%と推定された（前向き cohort study、地域調査）。
- ② 在宅の要介護認定者（名古屋）において、ワクチン接種の調整 OR は、インフルエンザ最流行期の「インフルエンザ様疾患（呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱）」に対して 0.52（0.18-1.52）、「かぜ症状による受診または往診」に対して 1.10（0.64-1.90）であった。「全入院」に対する OR は 0.61（0.34-1.09）であり、境界域の有意差を認めた。（前向き cohort study、地域調査）。
- ③ 地域の高齢者（福岡県上毛町）において、ワクチン接種の調整 OR は「かぜ受診」に対して 1.36（0.96-1.95）、「発熱」に対して 0.99（0.51-1.93）、「呼吸器症状（咳、咽頭痛、鼻汁・鼻閉のいずれか）を伴う発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）」に対して 0.92（0.46-1.86）、「医師診断インフルエンザ」に対して 0.91（0.41-2.03）であった（前向き cohort study、地域調査）。
- ④ 長期療養施設 2 カ所の入院患者（久留米）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ハザード比は、各施設で 0.31（0.04-2.43）と 0.92（0.24-3.47）であり、両者を統合すると 0.63（0.23-1.73）となった。超過医療費（ILI 罹患のため付加的に要した医療費）の 1 人当たり平均は、接種者 3,056 円、非接種者 7,487 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（前向き cohort study、施設調査）。
- ⑤ 施設入所高齢者（大阪）では、入所者のワクチン接種率が 97%と高く、インフルエンザの施設内流行を認めなかったため、ワクチン有効性を検出できなかった（前向き cohort study、施設調査）。
- ⑥ 乳幼児健診受診児（佐賀）において、「ILI」に対するワクチン接種の調整 OR は 0.7（0.6-0.9）であった。「医療機関診断インフルエンザ」、および「インフルエンザや肺炎による入院」に対する OR は、各々 0.6（0.5-0.9）、1.2（0.5-3.0）であった（後向き cohort study、地域調査）。
- ⑦ 2005 年夏季にインフルエンザを発病した地域高齢者（沖縄）を対象に、ワクチン接種の長期効果（6 ヶ月以上）について検討した。インフルエンザによる合併症を、接種者の 15%、非接種者の 15%に認めた。接種者の入院率（27%）と比べ、非接種者の入院率（54%）は高率であった（後向き cohort study、地域調査）。
- ⑧ 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）、ワクチン接種の調整 OR は、65 歳以上で 1.34（0.09-18.7）、65 歳未満で 2.73（0.81-9.14）であった（症例対照研究）。
- ⑨ 月齢 6 ヶ月以上の 0 歳児、1 歳児、2 歳児、3 歳児、各 60 人以上から、3 血清（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 歳児では抗体応答が低かった。1 歳児の抗体応答は 0 歳児より高いが、接種量が等しい 2 歳児・3 歳児より低か

った。若年小児における抗体応答の差は接種量のみでは説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子が影響していると考えられた。ワクチンに対する免疫応答においては、既存抗体と年齢の両者が強く関与していた（免疫原性研究）。

- ⑩ 施設入所高齢者（名古屋）では、特に低蛋白群、低ヘモグロビン群で、アミノ酸食品（シスチン/テアニン）摂取のワクチン接種後抗体価上昇に対する効果が顕著であった（免疫原性研究、無作為化二重盲検比較対照試験）。
- ⑪ 施設入所高齢者（札幌）において、ワクチン接種1ヵ月後に防御レベルの抗体価（1:40以上）を有した入所者の割合は、いずれの株に対しても7割以上であった（AH1:76%、AH3:87%、B:72%）。インフルエンザシーズン終了後においても防御レベルの抗体価を有した者は6割前後であった（AH1:68%、AH3:68%、B:56%）（免疫原性研究）。
- ⑫ 通院中の65歳以上高齢者（埼玉）において、肺炎球菌ワクチン接種後の抗体誘導を調べたところ、接種1ヵ月後にはすべての莢膜型で発症予防には十分な上昇が見られたが、type3,4の莢膜型に対する反応は低かった。接種1年後の抗体濃度はすべての莢膜型で有意に低下していた（免疫原性研究、肺炎球菌ワクチン）。
- ⑬ 2006/07シーズンに、4歳未満の乳幼児を対象に、欧米で規定されている接種量（6.0ヵ月～2.9歳:0.25mL、3.0～3.9歳:0.5mL）によるインフルエンザワクチンの抗体応答を調査している。免疫調節剤投与中の関節リウマチ患者（福岡）におけるインフルエンザワクチンの免疫原性についても調査中である。また、施設に入所中の重症心身障害児、地域高齢者を対象に、インフルエンザワクチンの有効性や免疫原性を調査している（札幌、久留米）（前向き cohort study）。

#### 【ウイルス学的・血清疫学的研究】

- ① 2006/07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、ウイルスを分離同定、および抗原解析を行なった。分離同定されたAH3株は、ワクチン株と抗原性の合致度が高いと推察された。
- ② 2006年6月以降のインフルエンザ流行はB型が78%を占め、この流行株は2005/06シーズンのワクチンには含まれないビクトリア系列であった。都道府県別に検討したところ、沖縄（冬季以上の流行）、北海道、北東北で多く、関東以南の太平洋沿岸では少なかった。

#### 【応用調査・適応評価】

- ① 米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）勧告2006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。
- ② 近年のインフルエンザワクチンの有効性に関する主要文献を要約し、論文抄訳集を作成中である。
- ③ 乳幼児健診受診児（金沢）では、2005/06シーズンのインフルエンザワクチン接種率は、1歳6ヵ月児53%（うち2回接種は85%）、3歳児63%（うち2回接種は79%）であった。接種行動と有意な正の関連を認めたのは、「麻疹・風疹（定期予防接種）のいずれも既接種」、「保護者がインフルエンザワクチンの効果を容認」、「かかりつけ医の接種勧奨」であった。また、接種行動と有意な負の関連を認めたのは、「パート勤務（reference：専業主婦）」であった。
- ④ 小児科外来の受診児（東京・神奈川）を対象とした調査では、2006/07シーズンのインフルエンザワクチン接種予定86%、接種予定なし6%、未定8%であった。接種の必要性を判断したのは、両親49%、母親46%であった。接種予定の有無に拘らず、費用（高価、不均一）に関する不満が最も多かった。接種予定のない者では、「効果に対する疑問」、「副作用の心配」を多く認めた。
- ⑤ 地域高齢者（牛久）を対象にした調査では、65歳未満高齢者のインフルエンザワクチン接種率

は 27%、65 歳以上高齢者の接種率は 60%であった。ワクチン接種理由は、「役所からの公費補助のお知らせ」が 7 割を占めていた。非接種理由には、「ふだんから健康な人にはワクチンは必要ない」、「高いお金を払って受けるほどのものではない」という回答が多かった。

- ⑥ 65 歳以上の市民健診受診者（名古屋）を対象とした調査では、2005/06 シーズンのワクチン接種率は 57%であった。主な接種理由は、「予防」89%、「毎年受けているから」66%、「家族にうつしたくない」44%、「家族・医師が勧める」24%であった。非接種理由は、「罹らないと思う」34%、「接種機会がない」33%、「有効性に疑問」32%、「副作用やアレルギー」19%などであった。
- ⑦ 65 歳以上の在宅高齢者（久留米）を対象に、インフルエンザ講演会終了後に行なった調査では、ワクチンの非接種理由として、「副反応に対する不安」、「自分は罹る恐れがない、健康に自信がある」、などが挙げられた。
- ⑧ 65 歳以上高齢者における肺炎球菌ワクチン接種の臨床経済的分析を行った。「ワクチンは侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の入院減少にのみ有効である」場合、肺炎球菌ワクチン接種の費用対効果は 1 救命年あたり約 547 万円であった。「ワクチンは非 IPD 肺炎の入院減少に有効である」場合、「ワクチンは IPD、非 IPD 肺炎の入院、および非 IPD 肺炎の死亡減少に有効である」場合の費用対効果は、それぞれの 1 救命年あたり約 135 万円と 73 万円であった。65-69 歳、70-74 歳、75-79 歳のサブグループでは、1 救命年あたりの費用は 70-74 歳で最も低く、75-79 歳で最も高かった。
- ⑨ 内科医師（札幌）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 42%、現在も使用している者 37%であった。使用していない理由は、「ワクチンに関する情報の不足」42%、「患者の費用負担」14%、「患者の接種歴が不明」6%、などであった。
- ⑩ 65 歳以上の高齢者において、現在のインフルエンザワクチン政策に肺炎球菌ワクチンを追加することによる費用対効果を検討中である。

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均等な追跡観察： 接種群と非接種群の全員を、等しい *intensity* で追跡観察しなければならない。通常、対象者の追跡観察が、罹患の測定と同義となる。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。追跡観察が達成されて初めて、疾病定義を議論できる。
- 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。これらの基本事項は、インフルエンザ以外のワクチン評価においても、同様に看過されている。

#### 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) 分析疫学分野（第1分野）

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) 応用調査分野 (第2分野)

主に若手の疫学者で構成する。第1分野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18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 (2006年度版) を共同で翻訳する。

#### 3) 適応評価分野 (第3分野)

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) 分析疫学分野 (第1分野)

① 森らは、札幌市の高齢者 (65-74歳) におけるインフルエンザワクチンの有効性を調査中である (2006/07 シーズン、前向き cohort study)。対象は、札幌市の住民基本台帳から無作為に抽出した1,000人のうち、同意の得られた541人 (男306、女235、平均年齢  $69.5 \pm 2.9$ ) である。登録時にアンケート調査を行い、家族構成、基礎疾患、喫煙・運動・手洗い・うがいなどの生活習慣、前シーズン (2005/06)・前々シーズン (2004/05) のインフルエンザワクチン接種歴およびインフルエンザ罹患歴などの情報を収集した。2006年12月～2007年4月にかけて毎月電話にて追跡調査を行い、今シーズン (2006/07) のワクチン接種状況、接種時期、追跡調査日までの発熱、インフルエンザ罹患、罹患時期、肺炎の合併、入院、死亡などに関する情報を収集する。調査終了後、対象をワクチン接種群、非接種群に分けて、インフルエンザワクチンがイベント発生 (インフルエンザ、肺炎、入院、死亡など) に及ぼす影響を検討する予定である。

② 小島原らは、埼玉県の1診療所に糖尿病や高血圧などで通院中の65歳以上高齢者を対象に、肺炎球菌ワクチンの免疫原性を検討した (2005/06～2006/07 シーズン、前向き cohort study)。65歳以上高齢者13人 (男5、女8、平均年齢  $75.5 \pm 1.4$ ) に肺炎球菌ワクチンを接種した。接種後、重篤な副反応は認めなかった。抗体測定用の採血を接種前、接種1ヵ月後、接種1年後に実施し、肺炎球菌莢膜多糖体特異的 IgG 抗体濃度を測定した。初回肺炎球菌ワクチン接種による14種の抗体濃度は、すべての莢膜型で発症予防に十分な上昇が見られたが、type3,4 の莢膜型に対する反応は低かった。接

種 1 年後 (2006/07 シーズン) の抗体濃度はすべての莢膜型で有意に低下していた。今後、接種年齢の検討も含めて抗体濃度の推移を検討していく必要がある。

③ 鈴木らは、名古屋市で訪問看護を受けている者 451 人を対象に、ワクチンの有効性を検討した (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。このうち、要介護認定者 412 人 (男 162、女 250、平均年齢 78.1) を解析対象とした。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、訪問看護の利用日数などの情報を収集した。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を行なった。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「インフルエンザ様疾患 (呼吸器症状を伴う 38°C 以上の発熱)」に対して 0.52 (0.18-1.52)、「かぜ症状による受診または往診」に対して 1.10 (0.64-1.90) であった。「全入院」に対する OR は 0.61 (0.34-1.09) であり、境界域の有意差を認めた。要介護度別に検討したところ、要支援・要介護 1～2 における OR はそれぞれ 1.28 (0.18-8.98)、1.62 (0.70-3.72)、0.56 (0.24-1.32) であった。要介護 3～5 における OR はそれぞれ 0.34 (0.09-1.29)、0.79 (0.39-1.63)、0.62 (0.28-1.39) であり、OR が 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。ワクチンの効果は、要介護度により異なることが示唆された。要介護認定者においてワクチンの効果を検討する際、要介護度を考慮する必要がある。

④ 林らは、名古屋市厚生院の施設入所者を対象に、アミノ酸食品 (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応答におよぼす影響について調査した (2005/06 シーズン、無作為化二重盲検比較対照試験)。動物実験でシスチン/テアニンの経口投与による抗体価の増加、肺内インフルエンザウイルス価の減少が認められている。今回の調査では、対象

者 65 人をシスチン/テアニン投与群 32 人 (男 14、女 18、平均年齢 76.0±9.2) と対照群 33 人 (男 15、女 18、平均年齢 77.4±8.9) に無作為割付した。被験食品を 1 日 1 回 14 日間投与し、投与終了翌日に全員にインフルエンザワクチンを接種した。また、被験食品投与前、ワクチン接種前、接種 1 ヶ月後に採血を行い、血液一般検査所見および抗体価についての評価を行なった。シスチン/テアニン投与群と対照群は、性別、年齢、体重、日常生活動作能力、前年のワクチン接種歴に差を認めなかった。シスチン/テアニン食品の投与により臨床症状および血液検査所見に異常を呈するものはなかった。ワクチン接種前の抗体価が 40 倍未満の者のうち、接種後に 40 倍以上に上昇したものを「反応群」と定義した。性別、年齢、前シーズンの接種歴、各種血液検査所見による層化解析を行なった。層化に用いたカットオフ値は、それぞれ全体の平均値とした。総蛋白<7.0g/dl において、AH1 に対する「反応群」の割合はシスチン/テアニン投与群 63%、対照群 10%であり、シスチン/テアニン投与群で有意に高かった。また、ヘモグロビン<12g/dl においても、AH1 に対する「反応群」の割合はシスチン/テアニン投与群で有意に高かった (71% vs. 9%)。また、低アルブミン群、低コレステロール群、低白血球群、77 歳以上高齢者、男性、前シーズンのワクチン非接種群においても、シスチン/テアニン投与による「反応群」の増加が認められた。栄養状態あるいは骨髄機能の低下が疑われる高齢者では、シスチン/テアニン投与はインフルエンザワクチンの免疫原性を高める可能性が示唆された。

⑤ 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評価するため、症例対照研究を行なった (2005/06 シーズン、症例対照研究)。症例は、2006 年 1 月 1 日～3 月 31 日の間に、京都府内の 2 ヶ所の診療所でインフルエンザ迅速診断により陽性と判定された者 25 人 (男 13、女 12、平均年齢 40.5±20.7) である。対照は、住民基本台帳を用いて各症例と年齢 (±3-5 歳)、性別、居住地がマッチする者を 5 人選択した。



対象者に自記式質問票を送付し、2005年10～12月のインフルエンザワクチン接種、基礎疾患、生活環境などの背景因子について調査した。72人（男38、女34、平均年齢 $42.9 \pm 20.9$ ）の対照から回答が得られた（回答率60%）。ワクチン接種のオッズ比（95%信頼区間）は、65歳以上で1.34（0.09-18.7）、65歳未満で2.73（0.81-9.14）であった。背景因子で調整してもオッズ比はほとんど変わらなかった。対象者のワクチン接種状況が診療所への受診行動および医師サイドにおけるインフルエンザ診断過程と関連している可能性が考えられる。

⑥ 吉田らは、大阪市内の施設入所高齢者を対象に、インフルエンザワクチンの発病防止効果を検討した（2005/06シーズン、前向き cohort study）。対象は、大阪市内の高齢者施設1ヵ所に入所している65歳以上高齢者110人（男21、女89、平均年齢85）である。対象者の基本特性として、性、年齢、ワクチン接種状況（インフルエンザ、肺炎球菌）、日常生活自立度（ADL、要介護度）、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）、内服薬、喫煙習慣などの情報を収集した。また、2005年12月5日から2006年4月2日までの間、看護スタッフが対象者の最高体温と上気道炎症状を毎週調査し、「インフルエンザ様疾患（ILI）」及び「検査診断インフルエンザ」の発生を観察した。「ILI」は「最高体温 $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上、かつ、上気道炎症状（鼻汁、咽頭痛・咽頭発赤、咳、痰のうち1つ以上）」、「検査診断インフルエンザ」は「ILI、かつ、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。「ILI」を発症した者20人は、全てワクチン接種者であったため、ワクチン接種の調整オッズ比は算出できなかった。観察期間中に「検査診断インフルエンザ」は発生しなかった。入所者のワクチン接種率が97%と高く、インフルエンザの施設内流行を認めなかったため、ワクチン有効性を算出することができなかった。

⑦ 藤枝らは、福岡県上毛町の地域高齢者を

対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討している（2005/06シーズン、前向き cohort study）。対象は、65歳以上高齢者1,872人（男756、女1,116、平均年齢75.6）である。自記式質問票を用いて、接種状況、基礎疾患、外出の頻度、喫煙状況、同居家族数、家族の年齢構成、家族の通園・通学・通勤の有無、家族のワクチン接種状況を調査した。また、町のデータベースにより、接種補助金の受給状況、要支援・要介護度、家族構成について情報を得た。2006年1月～3月の毎月月末に調査票を送付し、過去1ヵ月間の発病状況について調査した。アウトカムは、地域におけるインフルエンザ最流行期の「①かぜ症状による受診」、「②発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）」、「③呼吸器症状（咳、咽頭痛、鼻汁・鼻閉のいずれか）を伴う発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）：AFRI」、「④医師診断インフルエンザ」とし、ロジスティック回帰モデルによりワクチン接種のオッズ比（95%信頼区間）を求めた。多変量解析の結果、接種の調整オッズ比は「①かぜ受診」に対して1.36（0.96-1.95）、「②発熱」に対して0.99（0.51-1.93）、「③AFRI」に対して0.92（0.46-1.86）、「④医師診断インフルエンザ」に対して0.91（0.41-2.03）であった。接種群では非接種群に比べて「かぜ受診」のリスクが高い傾向を認めたが、「医師診断インフルエンザ」のリスクは低い傾向を示した。

⑧ 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）患者8人（男5、女3、平均年齢10.8）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検討した（2005/06シーズン、前向き観察）。免疫抑制薬投与中の患者において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。インフルエンザワクチン接種は、2005年10月下旬から12月上旬までに年齢に応じた接種量、接種回数で施行した。また、背景因子（免疫抑制薬の種類、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）の情報を収集した。観察期間中（2005年12月から2006年7月）のインフ

ルエンザ罹患状況は、2週間に1度の外来受診時に確認した。抗体測定のための採血は①ワクチン接種前、②接種（2回接種の場合、2回目接種）およそ1ヵ月後、③シーズン終了後、④接種6～7ヵ月後に実施し、HI価の持続期間を検討した。ワクチン接種後の副反応は認めなかった。観察期間中、インフルエンザ罹患を2人認めた。このうち1人（5歳）はワクチン接種後に40倍以上のHI価を獲得していたが、もう1人（7歳）は、抗TNF $\alpha$ 薬投与中の重症例でありワクチン接種後のHI価は20倍であった。発症しなかった6人で、ワクチン接種前より40倍以上のHI価を有していたのは、AH1：4/6、AH3：5/6、B：3/6であり、ワクチン接種後に40倍以上のHI抗体価上昇を示したのは、AH1：6/6、AH3：6/6、B：5/6であった。発症防御HI価（1:40以上）を6ヵ月以上持続したのは、AH1：5/6、AH3：6/6、B：4/5であった。年少児および抗TNF $\alpha$ 薬などの生物学的製剤投与中の患者では、免疫応答が十分ではない可能性がある。

⑨ 入江らは、福岡と東京の小児科診療所（6施設）を受診した4歳未満の乳幼児259人（0歳児64、1歳児65、2歳児64、3歳児66）を対象に、不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答を検討した（2005/06シーズン、前向き観察）。接種は規定どおりに行い、接種前（S0）、1回目接種4週後（S1）、2回目接種4週後（S2）に血清を採取し、赤血球凝集抑制抗体価（HI価）を測定した。HI価の幾何平均、応答率（HI価4倍以上上昇）、達成率（接種後HI価1:40以上）を算出した。対象者のうち、過去3年以内にワクチン接種を受けたと報告した者は、1歳児26%、2歳児72%、3歳児77%であった。接種後HI価の幾何平均は、ワクチン株や接種回数（S1、S2）に拘らず、0歳児および1歳児では、2歳児・3歳児に比べて常に低値を示した。1回目接種による応答率は、0歳児5～11%、1歳児35～40%、2歳児70～83%、3歳児50～73%、であり年長児ほど良好であった。2回目接種による応答率は、0歳児28～55%、

1歳児28～48%、2歳児8～19%、3歳児8～12%、であり年長児ほど低かった。2回接種後の達成率は、0歳児23～52%、1歳児49～58%、2歳児67～89%、3歳児71～85%であった。年齢と接種前HI価を同時に考慮した分散分析の結果、HI価上昇に対して接種前HI価は常に強い関連を示した。また、2回接種後のHI価上昇（S2/S0）に対する年齢の効果は、AH1およびBについて有意であった（ $P=0.000, 0.002$ ）。2回接種しても、0歳児の50～80%、1歳児の40～50%が防御レベルの抗体価を獲得できなかった。以上のことから、（1）0歳児では抗体応答が低い、（2）1歳児の抗体応答は0歳児より高いが、接種量が等しい2歳児・3歳児より低い、（3）若年小児における抗体応答の差は接種量のみでは説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子が影響している、（4）ワクチンに対する免疫応答においては、既存抗体と年齢の両者が強く関与している、と考えられた。

更に、上記研究に参加した4歳未満の乳幼児259人のうち、発病に関する情報が得られた219人（0歳児54、1歳児55、2歳児54、3歳児56）を対象に、抗体応答とインフルエンザ発病との関連を検討した（2005/06シーズン、前向きcohort study）。インフルエンザ発病は、「インフルエンザ迅速診断キットにより陽性と判定されたもの」と定義した。ワクチン接種後のHI価幾何平均（発病群 vs. 非発病群）は、AH1（41.8 vs. 48.7）、AH3（44.4 vs. 78.7）、B（30.7 vs. 36.2）であった。接種後HI価は、発病群で低い傾向があり、特にAH3で顕著であった。ワクチン株AH3に対する接種後HI価1:40以上は、発病に対する調整オッズ比を有意に低下させていた（OR=0.42, 95%CI: 0.18-0.95）。ワクチン株AH3のantibody efficacyは58%と推定された。全対象者におけるAH3の達成率（接種後HI価1:40以上）は65%であり、vaccine efficacyは38%と推定された。

別途、乳幼児（4歳未満）に対して、欧米で規定されている接種量（6.0ヵ月～2.9歳：0.25mL、3.0～3.9歳：0.5mL）のインフルエンザワクチンを接種し、ワクチンの免疫原性を検

討中である (2006/07 シーズン、前向き cohort study)。対象は、2006 年 10 月以降にインフルエンザワクチン接種を希望して小児科診療所 (6 施設) を受診した 6 ヶ月以上 4 歳未満の乳幼児である。0 歳児、1 歳児、2 歳児、3 歳児の各年齢層 50~70 例を目標とした。インフルエンザワクチンは 4 週間の間隔をおいて 2 回接種した。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種前、1 回目接種 4 週後、2 回目接種 4 週後の計 3 回実施する。同時にハガキによる接種後 2 週間の副反応調査、インフルエンザ流行期の発病調査を実施する。現在、小児科診療所 (6 施設) で 270 例のワクチン接種および採血が完了し、抗体価測定中である。

⑩ 都留は、免疫調節剤を投与されている関節リウマチ患者を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討することを計画している。CDC のガイドラインでは免疫抑制療法を施行されている患者は積極的にワクチン接種することが勧められている。また本邦でも免疫抑制状態の患者に対してインフルエンザワクチン接種が広く行われている。しかし、これらの患者においてワクチン接種後の抗体価について検討された報告は少ない。そこで、免疫調節剤を投与されている関節リウマチ患者から、ワクチン接種前、接種 4 週後、接種 8 週後、接種 12 週後に HI 価測定のための血清を採取し、ワクチン接種後の免疫応答を検討する予定である。

⑪ 鷺尾・森らは、札幌市内の施設入所高齢者を対象に、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) の関連について調査を行なった (2005/06 シーズン、前向き cohort study)。対象とした札幌市内の養護老人ホーム 1 ヶ所に入所中の高齢者 93 人 (男 79、女 14、平均年齢  $81.3 \pm 7.6$ ) は、全員がワクチン接種を受けた。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種前、接種 1 ヶ月後、シーズン終了後に実施した。調査対象者は高齢ではあるが栄養状態、日常生活動作ともに良好であった。インフルエンザシーズン中に ILI (上

気道炎症状を伴う 38 度以上の発熱) を呈したものは 2 人であったが、ウイルス分離は陰性で、シーズン終了後の HI 価上昇も認めなかった。入所者の 4~5 割は、ワクチン接種前の HI 価が防御レベル (HI 価 40 倍以上) に達していた (AH1 : 52%、AH3 : 46%、B : 40%)。ワクチン接種 1 ヶ月後に防御レベルの HI 価を呈した入所者は 7 割以上であった (AH1 : 76%、AH3 : 87%、B : 72%)。シーズン終了後においても防御レベルの HI 価を有した者は 6 割前後であった (AH1 : 68%、AH3 : 68%、B : 56%)。期間中を通じて、ワクチン株 A 型に比べ、ワクチン株 B 型に対する防御レベルの抗体価を有する者の割合が少なかった。施設入所高齢者において、ワクチン接種後も防御レベルの抗体価を有しない者が存在した。

⑫ 鷺尾・井手らは、地域の要介護高齢者 (ケアプランサービス利用者・訪問看護サービス利用者) を対象に、2006 年以降 5 年間のインフルエンザワクチンの有効性を検討することを計画している (前向き cohort study)。2006/07 シーズンはケアプランサービス利用者 174 人 (男 66、女 108、平均年齢  $78.5 \pm 9.2$ 、ワクチン接種率 59%) と訪問看護ステーション利用者 75 人 (男 36、女 39、平均年齢  $74.0 \pm 11.8$ 、ワクチン接種率 57%) から、研究参加への同意が得られた。これらを対象に、ワクチン接種とインフルエンザシーズン (12 月から翌年 3 月まで) のインフルエンザ様疾患 (呼吸器症状を伴う 38 度以上の発熱) ・肺炎・入院・死亡との関連を検討する。各結果指標の発生状況は、ケアプランサービス利用者では毎月のケアマネージャー訪問時に加え、ケアプランの変更などの際に、聞き取り調査を行い情報を得る。訪問看護サービス利用者では、訪問看護師の訪問時に、聞き取り調査で情報を得る。

⑬ 井手らは、久留米市内の長期療養群病棟入院患者を対象に、インフルエンザワクチンの臨床的有効性と医療費削減効果、および摂食方法の影響と口腔ケアの効果を検討した (2005/06

シーズン、前向き cohort study)。対象は、福岡県久留米市内の医療型療養病棟入院患者 42 人（男 18、女 24、平均年齢 74.3）と介護療養型施設の入院患者 43 人（男 19、女 24、平均年齢 77.7）である。インフルエンザ様疾患（ILI）の定義は、「[突然の 37.5℃以上の発熱 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、流行期間（2006 年 1 月～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。ILI 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（HR）が 0.31（0.04-2.43）であり、介護療養型施設においては HR が 0.92（0.24-3.47）であった。全対象者におけるワクチン接種の HR は 0.63（0.23-1.73）であり、ワクチン接種による罹患率の減少傾向が観察された。摂食方法と ILI の関連については、経口摂取に比べて経管栄養の HR は 4.7 と有意に上昇した。摂食方法にワクチン接種を組み合わせた解析では、「接種＋経口摂取」に比べ、「接種＋経管栄養」は HR が 1.42（0.26-7.76）、「非接種＋経管栄養」は HR が 5.35（1.11-25.7）であった。ほぼ全例に口腔ケアが実施されていたため、口腔ケアとインフルエンザ様疾患の関連は明らかではなかった。ワクチンの費用効果に関しては、ILI 罹患に係る超過医療費（ILI 罹患のため付加的に要した医療費）は、罹患患者 1 人当たり平均して接種者 23,243 円、非接種者 25,837 円であり、超過医療費を削減する傾向が観察された。また、超過医療費を全対象者 1 人当たりで平均すると、接種者 3,056 円、非接種者 7,487 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。

⑭ 原は、佐賀市の乳幼児健診（1 歳 6 ヶ月・3 歳 6 ヶ月）受診児を対象に、ワクチンの接種行動に関連する因子、およびワクチンの有効性を調査した（2005/06 シーズン、後向き cohort study）。対象者は、佐賀市において 2006 年 4～7 月の 1 歳 6 ヶ月健診を受診した 542 人（男 290、女 252）、3～6 月の 3 歳 6 ヶ月健診を受診

した 656 人（男 334、女 322）である。対象者の保護者から、母子手帳の閲覧や聞き取りなどの方法を用いて、ワクチン接種状況、インフルエンザ発症状況、基礎疾患、家族構成などの情報を収集した。接種率は 1 歳児 38%、3 歳児 57% であり、このうち約 8 割は 2 回接種していた。接種後の重篤な副反応は報告されなかった。年齢、前年度の接種、家族の接種はワクチン接種行動と有意な正の関連を、兄弟数が多い、卵アレルギーは有意な負の関連を示した。「医療機関診断のインフルエンザ（200 人）」、「ILI：流行期間中の症状を伴う 38 度以上の発熱（596 人）」、「インフルエンザや肺炎による入院（19 人）」に対するワクチン有効性を 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（OR）は、「医療機関診断インフルエンザ」に対して 0.6（0.5-0.9）、「ILI」に対して 0.7（0.6-0.9）、「入院」に対して 1.2（0.5-3.0）であった。年齢（1 歳・3 歳）と接種回数（1 回・2 回）による subgroup analysis では、2 回接種した 3 歳児においてのみ「医療機関診断インフルエンザ」に対する OR が 0.4（0.2-0.9）と有意に低下した。受診者の 99.6%から情報が得られたことによる選択バイアスの減少、ワクチン接種状況を母子手帳の閲覧で確認したことによる思い出しバイアスの減少、がワクチン有効性の明瞭な検出に寄与したものと考えられる。

別途、施設に入所中の重症心身障害児・者 101 人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性に関する調査を行っている（2006/07 シーズン、前向き cohort study）。抗体測定用の採血は、ワクチン接種前、接種 4 週後、流行終了後に実施する。インフルエンザ発生状況は、主治医が症状を前向きに記録し、37 度以上の発熱や全身倦怠感などインフルエンザ様症状のある者については全員、迅速診断キットを用いて感染の有無の判定を行なう。また、同時に咽頭ぬぐい液を採取し、ウイルス分離も実施する。インフルエンザワクチンの効果は、①臨床診断インフルエンザ、②インフルエンザ様症状（シーズン中の症状を伴う突然の高熱）、③インフルエンザや肺炎による入院について antibody