

2007260/0A

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 19 年度 総括・分担研究報告書

平成 20 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) 北海道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 25
分担研究者 森 満、原 めぐみ
研究協力者 大浦 麻絵、大西 浩文
- 2) インフルエンザワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子
(研究経過報告) 35
分担研究者 山口 直人、小島原 典子
研究協力者 佐川 まさの
顧問 大塚 宣夫
- 3) 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—2年目の肺炎球菌抗体濃度の推移— 38
分担研究者 小島原 典子、山口 直人
研究協力者 佐川 まさの
- 4) 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
免疫応答に関する研究（2004/05 シーズン） 45
分担研究者 林 嘉光、鈴木 幹三
研究協力者 宮川 浩一、福島 若葉、加瀬 哲男、前田 章子
- 5) 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
免疫応答に関する研究（追加検討） 54
分担研究者 林 嘉光、鈴木 幹三
研究協力者 宮川 浩一、福島 若葉、加瀬 哲男、前田 章子

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	63
分担研究者 吉田 英樹、加瀬 哲男	
研究協力者 前田 章子	
7) 地域におけるインフルエンザワクチン接種と流行状況	66
分担研究者 伊藤 雄平	
研究協力者 津村 直幹	
8) 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究	71
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、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、合田 英雄	
主任研究者 廣田 良夫	
9) トシリズマブ投与下における関節リウマチ患者の	
インフルエンザワクチン接種に対する免疫反応に関する研究	80
研究協力者 都留 智巳	
10) トシリズマブにて治療中の関節リウマチ患者における	
23 価肺炎球菌ワクチンに対する免疫反応に関する研究	85
研究協力者 都留 智巳	
11) 施設入所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併用の効果	89
分担研究者 鷺尾 昌一、井手 三郎	
研究協力者 今村 桃子	
共同研究者 山崎 律美、武富 正彦	
12) 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	
有効性及び費用効果（2004～07：3シーズンの統合解析結果）	93
分担研究者 井手 三郎	
研究協力者 高山 直子、今村 豊	
13) 重症心身障害児・者施設従事者におけるインフルエンザワクチン	
接種状況等に関する調査	102
分担研究者 原 めぐみ	

14) 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応答と有効性に関する調査	106
分担研究者	原 めぐみ、加瀬 哲男
共同研究者	秋山 正尊
15) 茨城県土浦市の4小学校における インフルエンザワクチン有効率についての研究	116
研究協力者	山口 真也、大藤 さとこ
主任研究者	廣田 良夫
16) 保育園児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	126
共同研究者	畑山 英明
研究協力者	園田 さより、三木 仁志、前田 章子
分担研究者	加瀬 哲男
17) 成人におけるインフルエンザワクチンの効果についての 血清抗体価からの検討	132
研究協力者	池松 秀之
18) 2006/07、07/08 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	138
分担研究者	加瀬 哲男、林 嘉光、吉田 英樹、原 めぐみ
研究協力者	宮川 浩一、森川 佐依子、廣井 聡、前田 章子、 大藤 さとこ、三木 仁志、園田 さより
共同研究者	畑山 英明
19) 2006/07 シーズン、インフルエンザ抗体価測定上の問題点について	142
研究協力者	前田 章子、森川 佐依子、廣井 聡
分担研究者	加瀬 哲男
主任研究者	廣田 良夫
○ 応用調査分野（第2分野）	
20) 2007年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行	147
会長	小笹 晃太郎
副会長	鷺尾 昌一
21) 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	149
会長	小笹 晃太郎
副会長	鷺尾 昌一

22) Recommendations for Using Inactivated Influenza Vaccines	152
分担研究者 Timothy M. Uyeki	
○ 適応評価分野 (第3分野)	
23) 高齢者への肺炎球菌ワクチン接種の公費助成などに関する調査分析	165
分担研究者 大久保 一郎	
研究協力者 星 淑玲	
24) 牛久市在住高齢者のインフルエンザワクチンの受診行動に関する研究	
— 閉じこもりがちな高齢者を対象にした場合 —	177
分担研究者 秦 靖枝	
共同研究者 吉岡 靖子	
25) 小児インフルエンザ予防接種における保護者の意識調査に関する研究	
.....	185
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	
26) 市民健診受診者を対象としたインフルエンザ予防接種の啓発活動	
.....	194
分担研究者 鈴木 幹三	
研究協力者 小田内 里利、坂野 英男、岩田 康一	
27) 市民健診受診者におけるインフルエンザワクチン接種行動に関する研究	
.....	201
分担研究者 鈴木 幹三	
研究協力者 小田内 里利、坂野 英男、岩田 康一、近藤 亨子	
28) インフルエンザワクチン予防接種による副反応に関する研究	206
分担研究者 鈴木 幹三	
研究協力者 小田内 里利、坂野 英男、岩田 康一	
29) 地域におけるインフルエンザワクチン接種動向	211
分担研究者 小笹 晃太郎	
研究協力者 河野 正孝、松井 大輔	

30) 地域（久留米市）小・中学生を対象としたインフルエンザワクチン接種、 およびインフルエンザ様疾患罹患状況に関する研究	230
分担研究者 伊藤 雄平	
研究協力者 津村 直幹	
31) 高齢者入所施設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接種状況—福岡県の調査より—	235
分担研究者 鷺尾 昌一	
研究協力者 今村 桃子、豊島 泰子	
共同研究者 中柳 美恵子、荒井 由美子	
32) 肺炎球菌ワクチンの公費補助の目的と背景 —全国の自治体に対する聞き取り調査より—	245
分担研究者 鷺尾 昌一、井手 三郎、森 満	
研究協力者 今村 桃子、大浦 麻絵	
33) 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	251
分担研究者 井手 三郎、鷺尾 昌一、小笹 晃太郎	
共同研究者 野口 房子	
研究協力者 高山 直子、今村 桃子	
34) 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	258
研究協力者 越田 理恵、近藤 亨子	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	264

研究班構成員名簿

平成19年度 インフルエンザワクチンの分析疫学研究班 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	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	NPO法人おおぞら、茨城県立医療大学	常務理事、講師	
	山口 直人	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	教授	
	小島原 典子	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	講師	
	加藤 達夫	国立成育医療センター	総長	
	鈴木 幹三	名古屋市緑保健所	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	准教授	
	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	課長	
	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	久留米大学医療センター小児科	教授	
	鷲尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	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	助教	
	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	講師
		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		筑波大学大学院人間総合科学研究科	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二講座	助教	
佐川 まさの		東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	大学院生	
砂川 富正		国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官	
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		名古屋市東保健所	課長	
坂野 英男		名古屋市生活衛生センター	係長	
岩田 康一		名古屋市港保健所	技師	
宮川 浩一		名古屋市厚生院第二診療科	部長	
越田 理恵		金沢市福祉健康局健康推進部保健衛生課	担当課長	
河野 正孝		京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学	助教	
松井 大輔		京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	大学院生	
森川 佐依子		大阪府立公衆衛生研究所	研究員	
廣井 聡		大阪府立公衆衛生研究所	研究員	
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	

平成19年度 インフルエンザワクチンの分析疫学研究班 構成員名簿

	氏名	所属	職名
研究協力者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教
	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	技術職員
	三木 仁志	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研究員
	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
	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
	真部 順子	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	薬剤師
	津村 直幹	久留米大学医学部小児科学	講師
	今村 桃子	聖マリア学院大学看護学部	准教授
	豊島 泰子	聖マリア学院大学看護学部	講師
	高山 直子	聖マリア学院大学看護学部	講師
今村 豊	聖マリア病院 血液内科	診療科長	
葛西 健	WHO 世界保健機構西太平洋地域事務局	感染症対策統括官	
共同研究者	吉岡 靖子	NPO法人おおぞら	事務局員
	勝田 友博	聖マリアンナ医科大学医学部	助教
	落合 裕隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	阪口 元伸	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	佐々木 八千代	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	斉藤 朋子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	畑山 英明	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	勝田 早希	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生

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 保育園児（福岡県上毛町）において、ワクチン接種の調整オッズ比（OR）はインフルエンザ流行期間中の「38℃以上の発熱」に対して 0.44（95%信頼区間：0.12-1.65）、「呼吸器症状（鼻汁、咳、咽頭痛のうち1症状以上）を伴う38℃以上の発熱」に対して 0.27（0.07-1.07）、「呼吸器症状（鼻汁、咳、咽頭痛のうち2症状以上）を伴う38℃以上の発熱」に対して 0.24（0.06-0.97）であった（前向き cohort study、地域調査）。
- ② 小学生（土浦市）において、ワクチン接種の調整 OR は「迅速診断陽性インフルエンザ」に対して 0.79（0.58-1.08）、「A型インフルエンザ」に対して 0.56（0.34-0.92）、「B型インフルエンザ」に対して 0.95（0.66-1.37）であった（前向き cohort study、地域調査）。
- ③ 地域居住高齢者（札幌）において、ワクチン接種の調整ハザード比（HR）は「37.5℃以上の発熱」に対して 0.42（0.20-0.90）であり、vaccine efficacy は 58%と推定された（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、ILI「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 全身倦怠感などの全身症状」に対するワクチン接種の調整 HR は、各施設で 0.22（0.05-0.97）と 0.66（0.30-1.42）であり、両者を統合すると 0.54（0.29-1.00）であった。超過医療費（ILI罹患のために付加的に要した医療費）の一人当たり平均は、接種者 2,317円、非接種者 5,250円であり、医療費削減額は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 65歳以上の施設入所高齢者（大阪）では、入所者のワクチン接種率が 98%と高く、ILI（上気道炎症状を伴う37.5℃以上の発熱）の発症者9人は総てワクチン接種者であったため、ワクチン有効性を算出することができなかった（前向き cohort study、施設調査）。
- ⑥ 重症心身障害児・者の入所施設における保健医療従事者（札幌）では、インフルエンザ罹患に対するワクチン接種の調整 OR は 0.40（0.08-2.24）であった（後向き cohort study、施設調査）。
- ⑦ 4歳未満の乳幼児（福岡、東京）において、わが国規定量（1歳未満：0.1mL、1～3歳：0.2mL）の接種では0歳児、1歳児で1st doseによる抗体上昇をほとんど認めなかったが（2005/06シーズン）、欧米における規定量（3歳未満：0.25mL、3歳：0.5mL）を接種したところ1st doseによる抗体上昇を認めた（2006/07シーズン）。また、2回目接種後の達成率（接種後HI価40倍以上）は、接種量を増量した方が全年齢層において高かった。しかし、接種量を増量しても、0歳児、1歳児の接種後HI価は接種量が等しい2歳児に比べて低かった。乳幼児における免疫応答の差は接種量のみで説

明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子も関与していると考えられた（免疫原性研究）。

⑧ 施設入所中の重症心身障害児・者（札幌）において、接種前 HI 価が 40 倍以上を示したものの割合は、A/H1N1 型：95%、A/H3N2 型：88%、B 型：44%であった。接種後 HI 価は、いずれのワクチン株に対してもさらに上昇した（免疫原性研究）。

⑨ 病院職員において、接種後 HI 価が 40 倍以上を示したものは、A/H1N1 型：99%、A/H3N2 型：96%、B 型：95%、前シーズンのワクチン株に対しては、A/H3N2 型：97%、B 型：94%であった。接種後 HI 価が 4 倍以上上昇した者の割合は、A/H1N1 型：18%、A/H3N2 型：17%、B 型：24%、前シーズンのワクチン株に対しては、A/H3N2 型：21%、B 型：21%であった。前シーズンからワクチン株が変更された場合、ワクチン接種は当該シーズンのワクチン株に対してだけでなく、前シーズンのワクチン株に対しても抗体上昇を示した（免疫原性研究）。

⑩ 免疫抑制剤投与中の関節リウマチ患者（福岡）において、ワクチン接種 9～12 週後の HI 価が 4 倍以上の上昇を示したものは、A/H1N1 型：100%、A/H3N2 型：90%、B 型：95%であった。2 株以上のワクチン株に対して 4 倍以上上昇したものは 95%であった。2 株以上のワクチン株に対して、接種後 HI 価が 40 倍以上を示したものは 76%であった。経口ステロイド量、年齢による免疫応答の差異は認めなかった（免疫原性研究）。

⑪ 入院中の高齢経管栄養患者（名古屋）において、接種後 HI 価は総てのワクチン株について有意に上昇した。A/H3N2 型については接種前 HI 価に拘わらず、A/H1N1 型および B 型については接種前 HI 価が 40 倍未満の者に限り、接種後 HI 価は有意に上昇した（免疫原性研究）。

⑫ 施設入所高齢者（名古屋）において、経管栄養患者における免疫応答は経口摂取者と同等と考えられた。経管栄養患者に対してシスチン/テアニン投与を行っても免疫応答のさらなる改善は認めなかった（免疫原性研究）。

⑬ 65 歳以上高齢者（埼玉）において、肺炎球菌ワクチンの免疫原性を検討したところ、接種 1 ヶ月後に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 年後の抗体レベルはすべての莢膜型で 6～25%低下しており、type3 の莢膜型に対する抗体は有意に低下した。接種 2 年後では、type5, 9N, 18C, 23F に対する抗体が有意に低下した（免疫原性研究、肺炎球菌ワクチン）。

⑭ 免疫抑制剤投与中の関節リウマチ患者（福岡）において、23 価肺炎球菌ワクチンに対する免疫反応を検討した。接種 12 週後の抗体価が 2 倍以上上昇したものは、血清型 1, 8, 19 (19F) に対しては 100%であった。最も低い免疫反応を示した血清型 26 に対して 2 倍以上の抗体価上昇を示したものは 76%であった（免疫原性研究、肺炎球菌ワクチン）。

⑮ 2007/08シーズンに、施設入所高齢者（東京）を対象にインフルエンザワクチンの免疫原性を検討している。また、施設入所高齢者（福岡）を対象に、インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの有効性を検討している。

【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観察地域の施設等で採取した咽頭拭い液・鼻腔拭い液について、ウイルスの分離同定、および抗原性解析を行った。分離同定された A/H3N2 亜型インフルエンザウイルス 4 株のうち、3 株は当該シーズンのワクチン株と類似していたが、1 株はワクチン株と異なる

抗原性を示した。

② 2006/07 シーズンの研究結果で、1歳未満児の13%においてA/広島/52/2005 (H3N2) に対するワクチン接種前 HI 価が40倍以上を示した(インヒビター除去のための前処理: RDE 処理)。前処理をトリプシン-過ヨード酸処理として HI 価を測定したところ、1歳未満児28人中27人の HI 価は検出限界以下となった。2006/07 シーズンのワクチン株に関して、A/広島/52/2005 (H3N2) 抗原でインヒビターに対する感受性が変異している可能性が示唆された。一方、A/New Caledonia/20/99 (H1N1) 抗原についてはインヒビターに対する感受性に変異を認めなかった。

【応用調査・適応評価】

① 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告 2007 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・免疫原性・副反応・医療経済に関する主要文献を要約し、論文抄訳集を作成した。

③ 乳幼児健診受診児 (金沢) では、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。いずれの年齢においても、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効果を容認」、「かかりつけ医の接種勧奨」であった。また、いずれの年齢においても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 小中学生 (久留米) を対象とした調査では、小学生のワクチン接種率は33%、中学生では21%であった。家族のインフルエンザ様疾患罹患状況に関しては、小学生の39%、中学生の35%に家族内罹患者がみられた。家族内で最初に罹患するのは、本人、続いてその兄弟の順番であった。

⑤ 小児科外来受診児 (東京・神奈川) を対象とした調査では、ワクチン接種理由として「罹患自体の防止」、「罹患時の症状緩和」などを、非接種理由として「効果に疑問」、「高価」などを挙げているものが多かった。また、ワクチンの集団接種を希望する者は接種予定者の65%、未予定者の55%であった。抗インフルエンザ治療薬の処方を希望するものは、ワクチン接種予定者で34%、未予定者では26%であった。

⑥ 地域住民 (京都) を対象とした調査では、ワクチン接種率は幼小児で高く (5~6割)、高校生から壮年期者で低かった (1~2割)。65歳以上高齢者の接種率は約7割と高かった。ワクチン接種行動と有意な正の関連を認めた因子は、「町役場 (勤め先) で予防接種の情報を得た」、「予防接種をとっても有効であると考えている」、「ふだんカゼをひきやすい」、「インフルエンザにかかる可能性が高いと思う」、「かかったら重症化すると思う」であった。一方、65歳以上高齢者で接種行動と負の関連を認めた因子は「接種することの不便や妨げ」、「予防接種の副反応が強い」であった。

⑦ 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、「インフルエンザ予防接種の案内」を送付した2006/07 シーズン接種率は72%であった (2005/06 シーズン接種率: 57%)。ワクチン接種行動と有意な正の関連を認めた因子は「病気で受診中」、有意な負の関連を認めた因子は「生活自立が不良」であった。2005/06 シーズンに副反応を報告した者は6%、2006/07 シーズンに副反応を報告した者は11%であった。副反応の種類では、両シーズンとも発赤、腫れ、痛みなどの局所反応を報告したものが多く (8%~42%)、全身反応は少なかった (0%~8%)。

- ⑧ 65歳以上高齢者（牛久市）を対象とした調査では、ワクチン接種率は55%であった。接種理由には「役所から通知が来たから」、「自分の健康が心配」を挙げているものが81%を占めた。非接種理由では「自分の健康に自信がある」を挙げているものが41%であった。
- ⑨ 65歳以上在宅高齢者（久留米）を対象に、インフルエンザ講演会を行い、終了後に行った調査では、ワクチン接種者は非接種者と比べて「慢性の病気がある」、「風邪にかかりやすい」、「インフルエンザにかかる可能性が高い」、「インフルエンザにかかると重症化する」、「ワクチンはとても有効である」と考える者が多かった。
- ⑩ 重症心身障害児・者の入所施設における保健医療従事者（札幌）では、ワクチン接種率は85%、ワクチン接種行動と有意な正の関連を示した因子は「医療系職員」、「前シーズン接種歴」であった。
- ⑪ 高齢者入所施設（福岡）を対象とした調査では、入所者のインフルエンザワクチン接種率が70%以上の施設は89%、入所者にILI（喉の痛み、咳、鼻水などがある39度以上の発熱）罹患を認めた施設は28%、入所者がILI後肺炎を発症した施設は7%、入所者がILI後入院した施設は11%であった。一方、看護職員のインフルエンザワクチン接種率が70%以上の施設は80%、ILI罹患が見られた施設は52%であった。感染対策委員会を設置していた施設は68%、面会家族へインフルエンザワクチン接種を勧めていた施設は21%、出入りの業者に勧めていた施設は14%であった。
- ⑫ 2002～2007年に肺炎球菌ワクチン公費助成接種の経験を有する63自治体に対する調査では、助成経験を有する自治体の数は2002年度の1から2007年度の56に増加していた。公費助成接種の対象者は「65歳以上」と設定している場合が最も多かった。6年間（2002～2007年）の1接種あたりの「平均公費助成額」および「平均自己負担額」を2通りの手法で算出したところ、接種対象者数で加重した「平均公費助成額」は3,270円、「平均自己負担額」は4,569円、実施年の「単純平均公費助成額」は3,218円、「単純平均自己負担額」は3,931円であった。
- ⑬ 肺炎球菌ワクチンの公費補助を行った自治体を対象とした調査では、2005年以前は公費補助の対象を65歳以上の高齢者としていた自治体が81%であったが、2006年以降は65歳以上の高齢者を対象としている自治体が31%、70歳以上が34%、75歳以上が34%であった。肺炎球菌ワクチン公費補助の目的・背景は、「高齢者の肺炎の予防」、「高齢者の肺炎による死亡が多い」、「高齢化率が高い」、などが多かった。
- ⑭ 高齢者入所施設（福岡）を対象とした調査では、肺炎球菌ワクチンを接種した入所者がいる施設は28%、接種を勧めている施設は18%であった。

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及び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19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 (2007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た。

C. 研究結果と考察

1) 分析疫学分野 (第1分野)

① 森らは、地域居住高齢者におけるワクチン有効性の調査を行った (2006/07 シーズン、前向き cohort study)。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±2.9) を解析対象とした。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・インフルエンザ罹患歴などの情報を収集した。2006年12月1日～2007年4月30日まで、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した。ワクチン接種群は非接種群に比べ男性が少なく、高齢

で、喫煙者が少なく、基礎疾患の有している者、うがい習慣がある者、かかりつけ医がある者が多かった。2004/05 シーズン、2005/06 シーズンともインフルエンザワクチン接種者は各シーズン中にインフルエンザに罹患した者が少なく、2006/07 シーズンにインフルエンザワクチンを接種している者が多かった。インフルエンザワクチンの有効性は、「37.5℃以上の発熱」に対して 58%と推定された (HR=0.42、95%CI: 0.20-0.90)。地域在住高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性が確認された。

② 山口らは、老人保健施設において、インフルエンザワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子を検討している (2007/08 シーズン、前向き cohort study)。対象は、都内の老人保健施設入所者 204 人 (男 45、女 159、平均年齢 87.0 ± 6.4) である。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種前 (2007 年 9~10 月)、接種 4~6 週後に実施する。ワクチン接種前の背景因子として、年齢、在院日数、既往歴、喫煙歴、過去 3 年間のワクチン接種歴・インフルエンザ罹患歴、栄養摂取方法、介護度、日常生活動作の自立度などの情報をカルテ調査により収集した。その他の検討事項は、血液生化学検査項目として、血清総蛋白、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、血清亜鉛濃度など、身体計測項目として、身長、体重、上腕三頭筋部周囲長、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕筋囲長などである。解析には、ロジスティックモデルを使用し、ワクチン接種前の各種背景因子と免疫応答との関連を検討する。

③ 小島原らは、埼玉県内の 1 診療所に基本健康診査で受診した 65 歳以上高齢者 58 人 (男 25、女 33) を対象に、肺炎球菌ワクチンの免疫原性を検討した (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：PPV23 接種群 (肺炎球菌ワクチン+インフルエンザワクチン) 13 人；インフルエンザワクチン単独接種群 31 人；対照群 14 人。抗体測定用の採血を接種前、接種 1 ヶ月後、接種 1 年後、接種 2 年後に実施し、肺炎球菌莢膜多糖体特異的 IgG 抗体レベルを測定した。初回肺炎球菌ワクチン接種による 14 種の抗体レベルは、すべての莢膜型で発症予防に十分な上昇が見られたが、type 3, 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) の抗体レベルはすべての莢膜型で 6~25% 低下しており、type 3 の莢膜型に対する抗体レベルは有意に低下した。さらに、接種 2 年後 (2007/08 シーズン) では、type 5, 9N, 18C, 23F に対する抗体レベルが有意に低下していた。今後、接種年齢の検討も含めて肺炎球菌ワクチンの再接種の検討が必要である。

④ 林らは、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免疫応答を検討した (2004/05 シーズン、前向き cohort study)。対象は、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) である。このうち 39 人に、市販の不活化インフルエンザワクチン 0.5ml を 1 回接種した (接種率 70%)。血清採取は、①S0: シーズン前 (2004 年 10 月上旬)、②S1: 接種者は接種 4 週後、非接種者は 2005 年 1 月上旬、③S2: シーズン終了後 (2005 年 4 月下旬) に実施し、HI 価を測定した。接種群では、S0 と比較して、S1 および S2 の幾何平均 HI 価は総てのワクチン株に対して統計学的に有意に上昇した。S0 の HI 価別に検討した結果、A/H3N2 型については S0 の HI 価に拘わらず、A/H1N1 型および B については S0 の HI 価が 40 倍未満の者に限り、S1 および S2 の幾何平均 HI 価は統計学的に有意に上昇した。一方、非接種群では、S0、S1、S2 の

幾何平均 HI 価はほとんど変わらなかった。医療施設に入院している高齢の経管栄養患者においても、接種による免疫応答を確認することができた。

別途、名古屋市厚生院で過去 3 シーズンにわたり実施した研究データを使用し、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免疫応答について追加検討を行った（2004/05、2005/06、2006/07 の 3 シーズン、比較研究）。これらの検討は、3 シーズンにわたってワクチン株に変更がなかった A/H1N1 型に限って行った。「2004/05 シーズン調査の経管栄養患者 39 人」と「2005/06 シーズン調査の経口摂取者 33 人」の免疫応答を比較したところ、経管栄養患者における免疫応答は、経口摂取者と同等と考えられた。「2004/05 シーズン調査の経管栄養患者 39 人（シスチン/テアニン非投与）」と「2006/07 シーズン調査の経管栄養患者 43 人（シスチン/テアニン投与あり）」の免疫応答を比較したところ、経管栄養患者において、シスチン/テアニン投与による免疫応答のさらなる改善は認めなかった。

⑤ 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（2006/07 シーズン、前向き cohort study）。対象は、大阪市内の高齢者施設 1 ヲ所に入所している 60 歳以上高齢者 111 人（男 23、女 88、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、脳血管障害など）、内服薬、喫煙習慣などの情報を得た。2006 年 12 月 11 日から 2007 年 4 月 8 日までの 17 週間、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℃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 9 人は総てワクチン接種者であったため、ワクチン接種のオッズ比は算出できなかった。「ILI」9 人のうち「検査診断インフルエンザ」は 2 人であった。入所者のワクチン接種率が 98%と高く、ILI 発症者が総てワクチン接種者であったため、ワクチン有効性を算出することができなかった。

⑥ 伊藤らは、GIS(Geographic Information System)を用いて、インフルエンザワクチン接種状況およびインフルエンザ流行状況が把握できるかどうかを検討した（2006/07 シーズン、前向き観察）。対象は、久留米市内の 13 医療機関の受診患児のうち迅速診断陽性と診断されたものである。保護者の同意を得て、対象児の年齢、住所（町名のみ）、ワクチン接種状況、インフルエンザの型に関する情報を、各医療機関から毎日 FAX にて送信してもらった。調査期間中（2006 年 12 月 13 日から 2007 年 2 月 22 日）のインフルエンザ診断者数を地域ごとに毎日集計し、参加医療機関にフィードバックした。調査期間のインフルエンザ発症報告者総数は 510 人であった。うち迅速診断で A 型と判定されたものは 466 人（91%）であった。A 型 466 人のワクチン接種状況は、接種者 110 人（1 回接種 33、2 回接種 77）、非接種者 346 人、接種歴不明 10 人であった。B 型 44 人では、接種者 12 人（1 回接種 1、2 回接種 11）、非接種者 32 人であった。GIS を用いた調査により、地域におけるインフルエンザ流行状況を早期にとらえることが可能であった。各医療機関がインフルエンザ流行状況を迅速に把握できれば、プライマリーケアでの早期対応が可能となろう。

⑦ 入江らは、4歳未満の乳幼児を対象に不活化インフルエンザ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)。対象は、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(2005/06 シーズン)、および269人(2006/07 シーズン)である。2005/06 シーズンはわが国規定量(1歳未満:0.1mL、1~3歳:0.2mL)を接種し、2006/07 シーズンは欧米における規定量(3歳未満:0.25mL、3歳:0.5mL)を接種した。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。各シーズンにおいて、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40倍以上)を算出した。調査を行った2シーズンにおいてワクチン株が同一であったA/New Caledonia/20/99(H1N1)に着目し、各接種量における免疫応答を比較した。HI価の幾何平均、応答率を検討したところ、わが国規定量の接種では0歳児、1歳児で1st doseによる抗体上昇をほとんど認めなかったが、接種量を増量すると1st doseによる抗体上昇を認めた。また、2回目接種後の達成率は、全年齢層において接種量を増量した方が高くなった。しかし、接種量を増量しても、0歳児、1歳児の接種後HI価は、接種量が等しい2歳児に比べて低かった。4歳未満の乳幼児に対して、わが国規定量を接種した05/06 シーズン、および欧米並みに接種量を増量した06/07 シーズンの結果を検討したところ、乳幼児における免疫応答の差は接種量のみで説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子も関与していると考えられた。

⑧ 都留は、トシリズマブ(ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体)投与中の関節リウマチ患者において、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2005/06 シーズン、前向

き cohort study)。対象は、福岡市内の医療施設でトシリズマブの第3相長期投与試験に参加中の関節リウマチ患者21人(男4、女17、平均年齢56)である。トシリズマブは3~4週毎に8mg/kgを点滴投与されていた。ワクチン接種前、接種後3~4週毎のHI価の推移を12週まで検討した。接種前と比較し、ワクチン接種9~12週後のHI価が4倍以上の上昇を示したものは、A/H1N1型:21人(100%)、A/H3N2型:19人(90%)、B型:20人(95%)であった。2株以上のワクチン株に対して4倍以上の上昇を示したものは20人(95%)であった。2株以上のワクチン株に対して、接種後HI価が40倍以上を示したものは16人(76%)であった。経口ステロイド量、年齢による免疫応答の差異は認めなかった。トシリズマブによりIL-6の作用が抑制された関節リウマチ患者においても、ワクチン接種による免疫応答を確認することができた。

別途、トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者において、23価肺炎球菌ワクチンに対する免疫反応を検討した(2006/07 シーズン、前向き cohort study)。対象は、福岡市内の医療施設でトシリズマブの第3相長期投与試験に参加中の関節リウマチ患者21人(男4、女17、平均年齢57)である。トシリズマブは3~4週毎に8mg/kgを点滴投与されていた。ワクチン接種前、接種後3~4週毎の抗体価の推移を12週まで検討した。投与前と比較し、12週後の抗体価が2倍以上の上昇を示したものは、血清型1, 8, 19(19F)に対しては21人(100%)であった。最も低い免疫反応を示した血清型26に対して2倍以上の抗体価上昇を示したものは16人(76%)であった。トシリズマブによりIL-6の作用が抑制された関節リウマチ患者においても、23価肺炎球菌ワクチンに対する免疫反応を確認することができた。

⑨ 鷺尾らは、施設入所高齢者を対象に、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を検討している(2007/08 シーズン、前向き cohort study)。対象は、特別養護老人ホームに入所中の高齢者である。対象者の中から肺炎球菌ワクチン接種希望者40人を募集し、2007年9月に接種を行った。11月には、希望者にインフルエンザワクチンを接種した。また、インフルエンザシーズン前に、対象者の基本特性として、ワクチン接種(肺炎球菌、インフルエンザワクチン)、性、年齢、要介護度、日常生活動作の自立度、認知症、基礎疾患(慢性肺疾患、心不全、脳卒中、糖尿病、慢性肝疾患、慢性腎不全)、副腎皮質ステロイドの投与歴、ヘモグロビン値、血清アルブミン値に関する情報を収集した。発病調査として、シーズン中のインフルエンザ様疾患、肺炎、入院、死亡等の情報を収集する。今後、2007/08 シーズンから5シーズンにわたり同調査を継続し、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの有効性を検討する予定である。

⑩ 井手らは、療養群病棟入院患者におけるインフルエンザワクチンの有効性と費用効果を検討した(2004/05~2006/07の3シーズン、前向き cohort study)。対象は、福岡県久留米市のM病院における医療型療養病棟入院患者146人(男67、女79、平均年齢 74.5 ± 1.0)と介護療養型施設の入所者141人(男55、女86、平均年齢 77.2 ± 0.8)である。ワクチン接種状況は、医療型療養病棟では接種者43、非接種者103であり、介護療養型施設では接種者85、非接種者56であった。インフルエンザ様疾患(ILI)の定義は「突然の 37.5°C 以上の発熱 and(鼻汁、咽頭痛、咳のうち1つ以上) plus 全身倦怠感などの全身症状」とし、各シーズン1月~3月におけるILIの発生、ILI罹患に起因する超過医療費を調査した。ILIに対するワクチン有効性

は、医療型療養病棟においてはHRが0.22(0.05-0.97)、介護療養型施設においてはHRが0.66(0.30-1.42)であった。全対象者におけるワクチン接種のHRは0.54(0.29-1.00)であり、ワクチン接種はILIの罹患率を有意に減少させた(有効率:46%)。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罹患のために付加的に要した医療費)は、罹患者一人当たり平均して接種者17,058円、非接種者18,936円であり、超過医療費を削減する傾向を観察した($P=0.75$)。また、超過医療費を全対象者一人当たりで平均すると、接種者2,317円、非接種者5,250円であり、ILIに対するインフルエンザワクチンの医療費削減効果は境界域の有意性を示した($P=0.06$)。医療費削減額(約3,000円)はワクチン接種費用を凌ぎ、費用便益性を示した。

⑪ 原らは、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を検討した(2006/07シーズン、前向き cohort study)。対象は、施設入所中の重症心身障害児4人(男3、女1、平均年齢7.8)、重症心身障害者96人(男49、女47、平均年齢39.0)である。6~12歳に対するワクチン接種は0.3mLを1ヵ月間隔で2回接種、13歳以上には0.5mLを1回接種、とした。抗体価(HI価)測定のための採血は、ワクチン接種前後と流行終了後に実施した。発病調査は 38°C 以上の発熱や全身倦怠感などの情報を主治医が前向きに記録することにより行い、インフルエンザ様症状があるものに対しては迅速診断検査やウイルス分離を行った。追跡期間中にインフルエンザ様症状を43人に認めしたが、いずれも迅速診断陰性でウイルスも分離されなかった。13歳以上の1回接種者において、接種前HI価が40倍以上を示したものの割合は、A/H1N1型:95%、A/H3N2型:88%、B型:44%であった。接種後HI価は、いずれ