

200726010B

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 17～19 年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

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研究

主任研究者 廣田良夫 ----- 1

II. 抄訳集リスト

1) 平成18年度文献抄訳 インフルエンザワクチンの有効性 ----- 43
リスト

2) 平成19年度文献抄訳 インフルエンザワクチンの有効性 ----- 48
リスト

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 51

IV. 研究成果の刊行物・別刷り ----- 59

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
研究協力者	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
	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. 総合研究報告

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）前向き cohort study、地域調査

- ① 4歳未満の乳幼児では（福岡・東京）、ワクチン株 A/H3N2 に対する「接種後 HI 価 40 倍以上」の「迅速診断陽性インフルエンザ」に対する調整オッズ比（OR）は 0.42（95%CI：0.18-0.95）であり、antibody efficacy は 58%と推定された（2005/06 シーズン）。
- ② 保育園児では（福岡県上毛町）、ワクチン接種の調整 OR はインフルエンザウイルス流行期間中の「38℃以上の発熱」に対して 0.44（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（2006/07 シーズン）。
- ③ 小学生では（土浦市）、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（2006/07 シーズン）。
- ④ 地域居住高齢者では（札幌）、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（2006/07 シーズン）。
- ⑤ 地域居住の 65 歳以上高齢者では（佐賀）、ワクチン接種の調整 OR は「38.5℃以上の発熱」に対して 0.55（0.33-0.93）、「医療機関診断のインフルエンザ」に対して 0.66（0.40-1.07）、「死亡」に対して 0.35（0.10-1.19）であった（2004/05 シーズン）。
- ⑥ 地域居住の 65 歳以上高齢者では（福岡県上毛町）、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）、「呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱」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（2005/06 シーズン）。
- ⑦ 訪問看護利用者では（名古屋）、ワクチン接種の調整 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 0.56（0.20-1.56）、「受診・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 (2004/05 シーズン)。

⑧ 在宅療養中の介護保険認定者では (福岡県上毛町)、ワクチン接種の調整 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 (0.12-9.78)、「受診・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 (2004/05 シーズン)。

⑨ 在宅の要介護認定者では (名古屋)、ワクチン接種の調整 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 0.52 (0.18-1.52)、「かぜ症状による受診・往診」に対して 1.10 (0.64-1.90)、「全入院」に対して 0.61 (0.34-1.09) であった (2004/05 シーズン)。

⑩ 上記①～⑨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、などによる影響が考えられる。

(2) 前向き cohort study、施設調査

① 長期療養施設 2 カ所の入院・入所高齢者では (久留米)、ILI 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。ILI 罹患に係る超過医療費は、一人当たり平均して接種者 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 (2004/05～2006/07 シーズン)。

② 経管栄養患者では (名古屋)、ワクチン接種の調整 OR は「38℃以上の発熱を伴う ILI」に対して 0.13 (0.01-1.70)、「39℃以上の発熱を伴う ILI」に対して 0.42 (0.02-9.79) であった (2004/05 シーズン)。

③ 施設入所高齢者では (札幌、2004/05 シーズン; 大阪市、2005/06、2006/07 シーズン)、ワクチン接種率が 93～98% と非常に高く、インフルエンザの施設内流行が発生しなかった、もしくは 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できなかった。

④ 施設調査では、高いワクチン接種率、流行が小規模、などによる影響でワクチン有効性に有意差を検出するのが困難となる。しかし、①のように 3 シーズンを統合した調査結果 (シーズンを調整) は、ワクチン有効性を支持するものであった。

(3) 後向き cohort study、地域調査

① 乳幼児健診受診児 (1 歳 6 ヶ月・3 歳 6 ヶ月) では (佐賀)、ワクチン接種の調整 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)、「インフルエンザや肺炎による入院」に対して 1.2 (0.5-3.0) であった (2005/06 シーズン)。

② 2005 年夏季にインフルエンザを発病した地域高齢者では (沖縄)、2004/05 シーズンのワクチン接種者の 15%、非接種者の 15% で「インフルエンザによる合併症」を呈した。「入院」は接種者

(27%) よりも非接種者 (54%) で高率であった (2004/05 シーズン)。

③ 上記①において、ワクチン有効性を明瞭に検出できたのは、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、が寄与したものと思われる。

(4) 後向き cohort study、施設調査

重症心身障害児・者の入所施設における保健医療従事者では (札幌)、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 (2006/07 シーズン)。

(5) 症例対照研究

インフルエンザ迅速診断陽性と判定された者を症例とし、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)、インフルエンザ罹患に対するワクチン接種の調整 OR は、65 歳以上で 2.32 (0.21-25.6)、65 歳未満で 0.14 (0.02-1.17) であった (2004/05 シーズン)。一方、2005/06 シーズン調査では、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 (2005/06 シーズン)。

2 シーズンで異なる結果が出たことに関して、対象地域での流行規模が小さい、2004/05 シーズンの主流株が B 型、例数不足によるばらつき、症例対照研究に係わる偏りや交絡 (対象者のワクチン接種状況と診療所への受診行動・医師サイドにおけるインフルエンザ診断過程との関連)、などが考えられた。

(6) 免疫原性に関する研究 (インフルエンザワクチン)

① 4 歳未満の乳幼児では (福岡・東京)、わが国規定量 (1 歳未満 : 0.1mL、1~3 歳 : 0.2mL) の接種により 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、接種量を増量した 2006/07 シーズンの方が、2 回目接種後の達成率 (HI 価 40 倍以上) は全年齢層で高くなった。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。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。

② 施設入所中の重症心身障害児・者では (札幌)、接種前 HI 価が 40 倍以上を示したものは A/H1N1 : 95%、A/H3N2 : 88%、B : 44% であり、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 (2006/07 シーズン)。

③ 免疫抑制剤投与中の若年性特発性関節炎患児では (久留米)、接種前 HI 価が 40 倍以上を示したものは A/H1N1 : 67%、A/H3N2 : 83%、B : 50%、接種後 HI 価が 40 倍以上を示したものは A/H1N1 : 100%、A/H3N2 : 100%、B : 83% であった。ワクチン接種 6 ヶ月後の HI 価が 40 倍以上を持続したものは A/H1N1 : 83%、A/H3N2 : 100%、B : 80% であった (2005/06 シーズン)。

④ 免疫抑制剤投与中の関節リウマチ患者では（福岡）、ワクチン接種後の HI 価が 4 倍以上の上昇を示したものは A/H1N1 : 100%、A/H3N2 : 90%、B : 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 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（2005/06 シーズン）。

⑤ 施設入所高齢者では（札幌）、接種前 HI 価が 40 倍以上に達していたものは A/H1N1 : 52%、A/H3N2 : 46%、B : 40%、ワクチン接種 1 ヶ月後の HI 価が 40 倍以上を示したものは A/H1N1 : 76%、A/H3N2 : 87%、B : 72%、シーズン終了後の HI 価が 40 倍以上を有したものは A/H1N1 : 68%、A/H3N2 : 68%、B : 56%であった（2005/06 シーズン）。

⑥ 経管栄養患者では（名古屋）、接種後 HI 価は総てのワクチン株に対して有意に上昇した。A/H3N2 に対しては接種前 HI 価に拘わらず、A/H1N1 および B 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（2004/05 シーズン）。

⑦ 施設入所高齢者では（名古屋）、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）投与のワクチン接種後 HI 価上昇に対する効果が顕著であった（2005/06 シーズン）。

⑧ 施設入所高齢者では（名古屋）、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（2004/05、2005/06、2006/07 シーズン）。

⑨ 病院職員では（福岡）、接種後 HI 価が 4 倍以上上昇した者の割合は、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、接種回数で有意差を認めなかった（2005/06 シーズン）。

⑩ 病院職員では（福岡）、接種後 HI 価が 40 倍以上を示したものは A/H1N1 : 99%、A/H3N2 : 96%、B : 95%、前シーズンのワクチン株に対しては A/H3N2 : 97%、B : 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 : 18%、A/H3N2 : 17%、B : 24%、前シーズンのワクチン株に対しては A/H3N2 : 21%、B : 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（2006/07 シーズン）。

（7）免疫原性に関する研究（肺炎球菌ワクチン）

① 65 歳以上高齢者では（埼玉）、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、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レベルは有意に低下した。接種 2 年後には type5, 9N, 18C, 23F に対する抗体レベルが有意に低下した

(2005/06 シーズンから 2 年追跡)。

② 免疫抑制剤投与中の関節リウマチ患者では(福岡)、23 価肺炎球菌ワクチンの接種 12 週後に抗体価が 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 (2006/07 シーズン)。

(8) 2007/08 シーズンに実施中の研究

老人保健施設入所者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(東京)。施設入所高齢者を対象に、インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの有効性を 5 シーズン継続して調査している(福岡)。

【ウイルス学的・血清疫学的研究】

① 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。2005/06 シーズンに分離同定された A/H3N2 株、A/H1N1 株は、当該シーズンのワクチン株との合致度が高いと推察された。2006/07 シーズンに分離同定された A/H3N2 株の一部は、当該シーズンのワクチン株と異なる抗原性を示した。2007/08 シーズンに大阪府内で分離された A/H1N1 株は、約半数が当該シーズンのワクチン株と類似しているが、半数は異なる抗原性を示した。

② 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。HI 価測定に際しては、使用ウイルス抗原を含め、測定手技について精度管理が必要である。

③ 感染症発生動向調査に基づき、2004/05、2005/06 シーズンのインフルエンザ流行状況を分析した。2004/05 シーズンの流行は例年よりやや遅かったが、流行規模は大きかった。分離ウイルスは、A/H1N1 : 3%、A/H3N2 : 42%、B : 55%であった。2005/06 シーズンの流行は例年通りであった。分離ウイルスは、A/H1N1 : 26%、A/H3N2 : 64%、B : 10%であった。

④ 2004/05、および 2005/06 シーズン終了後、夏季に沖縄県でインフルエンザ流行が発生した。分離ウイルスは A/H3N2 株のみであった。2004/05 シーズン終了後の流行は、10 歳未満の患者増加で始まり、その後 30・40 歳代で増加を認めたため、家庭内での感染拡大が示唆された。2005/06 シーズン終了後の流行は、5~19 歳が 74%、60 歳以上は 3%であった。いずれのシーズンにおいても、70 歳以上の患者が少なかったが、これはインフルエンザ定期予防接種の影響かもしれない。

【応用調査・啓発資料作成など】

① 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告 2005 年版、2006 年版、2007 年版を、起草委員の一人である 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計 65 編（平成 18 年度 43、平成 19 年度 22）を要約し、論文抄訳集を作成した。

【応用調査・適応評価】

(1) インフルエンザワクチン

- ① 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）は 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%）であった（2004/05 シーズン）。
- ② 乳幼児健診受診児（1 歳 6 ヶ月・3 歳）では（金沢）、ワクチン接種率は 1 歳 6 ヶ月児 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の効果を容認」、「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（2005/06 シーズン）。
- ③ 小中学生では（久留米）、小学生のワクチン接種率が 33%、中学生では 21%であった。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（2007/08 シーズン）。
- ④ 小児科外来受診児では（東京・神奈川）、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。接種予定者に比べ、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（2006/07 シーズン）。また、ワクチンの集団接種を希望する者は、接種予定者 65%、未予定者 55%であった。抗インフルエンザ治療薬の処方を希望する者は、接種予定者 34%、未予定者 26%であった（2007/08 シーズン）。
- ⑤ 小児科外来でインフルエンザと診断された児では（東京・神奈川）、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」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（2006/07 シーズン）。
- ⑥ 地域高齢者（主に地域活動の参加者）では（牛久市）、ワクチン接種率は 65 歳未満 27%、65 歳以上 60%であった。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」が挙げられた（2005/06 シーズン）。
- ⑦ 65 歳以上高齢者（主に在宅高齢者）では（牛久市）、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」を挙げるものが 81%を占めた。非接種理

由では 41%が「自分の健康に自信がある」を挙げた (2006/07 シーズン)。

⑧ 地域リハビリ教室への参加高齢者では (名古屋)、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 (2005年7月～11月)。

⑨ 65歳以上の市民健診受診者では (名古屋)、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%、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 (2006年4月～9月)。一方、「インフルエンザ予防接種の案内」を送付した 2006/07 シーズンの接種率は 72%であった。ワクチン接種行動と有意な正の関連を認めたのは「病気で受診中」、有意な負の関連を認めたのは「生活自立が不良」であった (2007年1月)。副反応は、2005/06 シーズンに 6%、2006/07 シーズンに 11%報告された。両シーズンとも発赤、腫れ、痛みなどの局所反応が多く (8%～42%)、全身反応は少なかった (0%～8%)。

⑩ 地域住民では (京都府和束町)、ワクチン接種率は幼児で高く (5～6割)、高校生から壮年期者で低かった (1～2割)。65歳以上の接種率は約 7割であった。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、負の関連を認めた因子は、65歳以上高齢者で「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。

⑪ 65歳以上の在宅高齢者では (久留米)、ワクチンの非接種理由に「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 (2006年11月～2007年1月)。また、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 (2007年10月～11月)。

⑫ 重症心身障害児・者の入所施設の保健医療従事者では (札幌)、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」、「2005/06 シーズンの接種歴」であった (2006/07 シーズン)。

⑬ 高齢者入所施設では (福岡)、「入所者のワクチン接種率が 70%以上」89%、「入所者に ILI 罹患あり」28%、「ILI 流行あり」6%、「入所者が ILI 後肺炎を発症」7%、「入所者が ILI 後入院」11%であった。一方、「看護職員のワクチン接種率が 70%以上」80%、「ILI 罹患あり」52%であった。また、「感染対策委員会を設置」68%、「面会家族へインフルエンザワクチン接種を勧奨」21%、「出入りの業者に勧奨」14%であった。

(2) 肺炎球菌ワクチン

① 2002～2007年に公費助成接種を行っていた自治体では、公費助成接種の対象を「65歳以上」としている自治体が最も多かった(2007年度:43%)。6年間の1接種あたりの「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。

② 肺炎球菌ワクチンの公費補助を行った自治体に対して、公費補助の背景・内容に関する調査を行った。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は81%であったが、2006年以降は65歳以上31%、70歳以上34%、75歳以上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。

③ 呼吸器専門医では(北海道中心)、肺炎球菌ワクチンの使用経験者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(2004/05シーズン)。

④ 内科医師では(札幌)、肺炎球菌ワクチンの使用経験者42%、現在も使用37%であった。使用しない理由は、「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(2005/06シーズン)。

⑤ 高齢者入所施設では(福岡)、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(2007年5月)。

⑥ 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1救命年あたりの費用は、それぞれ約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歳のグループが最も低く、75-79歳が最も高かった。

(3) その他

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三種混合1期追加完了率92%(生後12ヵ月まで:61%)、麻疹ワクチン96%(生後15ヵ月まで:65%)、風疹ワクチン91%(生後36ヵ月まで:79%)であった。インフルエンザワクチン接種率は1998年の4%から2004年の41%まで増加した。

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した。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した。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した。

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および適応評価などを行うため、以下の班構成のもとに研究を進めた。

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。「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、札幌市の高齢者施設 (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。ワクチン接種率は 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た（2004/05 シーズン、前向き cohort study）。

また、札幌市の地域居住高齢者におけるワクチン有効性を調査した（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。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、2006/07 シーズンのワクチン接種、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て男性が少なく、高齢で、喫煙者が少なく、基礎疾患を有している者、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 シーズンにワクチンを接種している者が多かった。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（95%CI：0.20-0.90）であり、ワクチン有効性は 58%と推定された。

② 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 256 人（平均年齢 43.0）を対象に、ワクチン有効性を調査した。2006 年 1 月以降のインフルエンザ発病について、以下の 2 方法により追跡した：(1)37.5℃以上の発熱を伴うインフルエンザ様症状（ILI）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、1 ヶ月毎に職制を通じて、ILI（最高体温、発熱持続日数）、インフルエンザ迅速診断結果、欠勤状況を調査する。ワクチン接種者 247 人のうち 2 人、非接

種者 205 人のうち 9 人がインフルエンザと診断された。ワクチン接種者ではインフルエンザ発症が有意に低く、最高体温も低かった。しかし、発熱期間は変わらず、欠勤の抑制効果は認めなかった（2005/06 シーズン、前向き cohort study）。

また、老人保健施設において、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）と接種 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、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、血清総蛋白、血清アルブミン、ヘモグロビン、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、血清亜鉛などの血液生化学検査項目、身長、体重、上腕三頭筋部周囲長、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕筋囲長などの身体計測項目の情報を収集する。現在、ワクチン接種前の各種背景因子と免疫応答との関連、特に栄養状態（皮下脂肪などの体格、亜鉛・アルブミン等の生化学マーカー）が免疫応答に影響を及ぼすか、を中心に検討している。

③ 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と肺炎球菌ワクチンの同時接種の安全性、および肺炎球菌ワクチン接種後の抗体価推移を調査した（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：A 群（肺炎球菌ワクチン＋インフルエンザワクチン）13 人；B 群（インフルエンザワクチン単独）31 人；C 群（対照）14 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。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時期接種の安全性が示唆された。

さらに、肺炎球菌ワクチン接種者 13 人（男 5、女 8、平均年齢 75.5±1.4）に対して、接種前、接種 1 ヶ月後、接種 1 年後、接種 2 年後に血清を採取し、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、type3,4 の莢膜型に対する反応は低かった。接種 1 年後（2006/07 シーズン追跡）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レベルは有意に低下した。接種 2 年後（2007/08 シーズン追跡）では、type5, 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 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有効性を調査した。収集したベースラインデータは、ワクチン接種、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などである。ワクチン接種率は 57%であった。観察期間中（2004 年 12 月 13 日～2005 年 4 月 17 日）の発熱、呼吸器症状、受診または往診、入院について、訪問看護師が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℃以上の発熱」に対して 0.56（0.20-1.56）、「かぜ症状による受診または往診」に対して 0.95（0.57-1.59）、「全入院」に対して 0.66（0.39-1.14）であり、OR は 1 未満であるものの有意差を検出するには至らなかった。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た。要介護認定者 412 人（男 162、女 250、平均年齢 78.1）における検討では、ワクチン接種の調整 OR は、それぞれ 0.52（0.18-1.52）、1.10（0.64-1.90）、0.61（0.34-1.09）であった。「全入院」に対する有効性は、境界域の有意差を認めた。介護度による層化解析では、要支援・要介護 1～2、および要介護 3～5 における OR は「呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱」に対してそれぞれ 1.28（0.18-8.98）、0.34（0.09-1.29）、「かぜ症状による受診または往診」に対して 1.62（0.70-3.72）、0.79（0.39-1.63）、「全入院」に対して 0.56（0.24-1.32）、0.62（0.28-1.39）であった。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有効性を検討する際、要介護度を考慮する必要がある（2004/05 シーズン、前向き cohort study）。

⑤ 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免疫原性および有効性を検討した。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。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 週間後、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 型については 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。

発病調査としては、2005年第1～17週の間におけるILI [(38℃以上あるいは39℃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。ワクチン接種の調整ORは、全観察期間の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。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いた(2004/05シーズン、前向き cohort study)。

次シーズンには、名古屋市厚生院に入所中の経口摂取者に対して、アミノ酸食品(シスチン/テアニン)を投与し、インフルエンザワクチン接種後の抗体応答に及ぼす影響を調査した。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。シスチン/テアニンを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ヵ月後に採血を行い、血液一般検査所見およびHI価を評価した。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HI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。総蛋白<7.0g/dlにおいて、A/H1N1型に対する「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(63% vs. 10%)。また、ヘモグロビン<12g/dlにおいても、A/H1N1型に対する「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%)。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/テアニン投与によりワクチンの免疫応答を高める可能性が示唆された(2005/06シーズン、無作為化二重盲検比較対照試験)。

さらに、次シーズンには名古屋市厚生院附属病院に入院中の経管栄養患者に対して、アミノ酸食品(シスチン/テアニン)を投与し、ワクチン接種後の抗体応答に及ぼす影響を調査した。対象者43人(男6、女37、平均年齢86.8±10.6)に対して、シスチン/テアニンを1日1回14日間投与し、終了翌日にワクチンを接種した。シスチン/テアニン投与前と接種後4週に血清を採取し、抗体価の測定を行った(2006/07シーズン、前向き観察研究)。そこで、これら過去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。

⑥ 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、2005/06シーズン)。2004/05

シーズン調査では、2005年1月1日～4月30日の間に京都府内2町（和束町・和知町）の2診療所でインフルエンザと診断された患者を症例とした。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。有効な解析対象セットは、症例39（男16、女33、平均年齢45.8±17.9）、対照119であった。インフルエンザウイルス迅速検査および培養検査で型判別を行った31件のうち、A型は3件、B型は28件であった。ワクチン接種の調整ORは、全年齢で0.46（0.14-1.51）、65歳以上で2.32（0.21-25.6）、65歳未満で0.14（0.02-1.17）であった。一方、2005/06シーズン調査では、有効な解析対象セットは、症例25（男13、女12、平均年齢40.5±20.7）、対照72であった。ワクチン接種の調整ORは、全年齢で2.43（0.80-7.39）、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。

このように2シーズンで異なる結果が出たことに関して、以下のような理由が考えられた。①対象地域での流行規模が小さい、②2004/05シーズンの主流株がB型であった、③解析症例数が少ないことによるばらつき、④症例対照研究に係わる偏りや交絡、例えば、ワクチンを接種した者ほど発熱や上気道症状発症時に医療機関を受診しやすい可能性、医療機関における問診でワクチン接種の情報を得た場合にインフルエンザの迅速診断検査を実施する傾向があれば、結果的にインフルエンザの診断を受けやすい可能性がある。そこで、④の可能性について検討するため、2004/05シーズンの1診療所での診療録を閲覧し、「対象者における接種行動と受療行動の関連」、および「インフルエンザワクチン接種の問診・各種症状とインフルエンザ迅速診断検査実施」との関連を検討した。平成17年2月1日から4月30日までの間に、当該診療所において急性呼吸器炎症性疾患と診断され

た者は181、うち迅速診断検査を実施された者は59（陽性29、A型3、B型26）であった。迅速診断検査実施率は、問診での「ワクチン接種なし」で83%、「接種あり」では35%、問診記録なしでは13%であった。高い発熱のあった者ほど実施率が高く（37度未満14%、38度以上68%）、関節痛や筋肉痛のあった者にはほぼ全員、頭痛のあった者の約半数に検査を実施していた。ステップワイズ多変量ロジスティック回帰により迅速診断検査の実施と関連する因子を検討したところ、接種者（vs.ワクチン接種歴不明）OR=4.25（1.56-11.6）、非接種者OR=25.8（9.07-73.8）であり、非接種者にウイルス迅速検査を実施しやすい傾向がみられた。ワクチン接種の情報によりインフルエンザ診断が影響される可能性がある。この影響を回避するためには、地域における発熱等のインフルエンザ様疾患罹患者を漏れなく把握すること（ワクチン接種の有無が医療機関受診および医療機関でのインフルエンザ診断に影響しないこと）が重要であり、それは追跡研究と同じである。

⑦ 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、2006/07シーズン、前向きcohort study）。2005/06シーズン調査の対象は、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）、2006/07シーズン調査では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（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、シーズン中（2005/06シーズン：12月5日～4月2日、2006/07シーズン：12月11日～4月8日）の発病調査として、看護スタ