

death, discounting rate on YOLS according to the ranges of changing ICERs. Among all the variables, the biggest change was recorded in the 'lower value of probability of hospitalisation followed by death', for which the ICER rose from US\$ 11,622 per YOLS (SA1 versus SN, in base case analysis) to US\$ 16,914 per YOLS. If probability of contracting influenza is lowered to 0.01, the ICER rose to US\$ 16,736 per YOLS; applying longer life expectancy to normal-risk and shorter life expectancy to high-risk individuals makes ICERs of risk-base strategies changes more than that of age-base strategies.

Because the extent of influenza vaccination in reducing hospitalisation and death has been challenged recently [9–11], we performed a two-way sensitivity analysis, giving 0% to vaccinee effectiveness, both in reducing deaths and hospitalisations, simultaneously. The result shows that in the case of Strategy A1 versus Strategy N, the ICER rose from US\$ 11,622 per YOLS to US\$ 15,904 per YOLS.

7. Discussion

The efficiency of current age-base partial-subsidy strategy can be judged by ICERs of Strategy A1 compared to Strategy N, and a criterion of favourable cost–effectiveness ratio. The estimated ICERs are US\$ 11,622 per YOLS by deterministic estimation and US\$ 15,535 (US\$ 7414, 29,409) per YOLS by probabilistic estimation. We adopt US\$ 50,000 per YOLS as a criterion which is proposed for a new therapy in Japan [50], where no criterion for public health program is established. With this criterion, the estimated ICERs fall into an acceptable category. The ICERs also fall into "favourable" level (US\$ 10,000–100,000 per QALY) of another criterion set by Committee to Study Priority for Vaccine Development in the United States [51], assuming that there is little difference between the outcomes measured by QALY and YOLS in case of acute diseases such as influenza. Therefore, we conclude that the current strategy is cost–effective. The cost–effectiveness acceptability curve (Fig. 2) which reaches 100% at US\$ 44,000 per YOLS, indicates that none of the iteration of Monte Carlo simulation generates unacceptable ICER with our criterion. These results imply that the continuation of current immunisation program is an efficient option.

The efficiency of alternative strategies compared to current strategy can be judged in the similar way. Our results show that switching from current Strategy A1 to Strategy A2 or Strategy B2 costs more but gains more YOLS; while switching to Strategy B1 costs less and gains less YOLS. The estimated ICERs of taking Strategy A2, that is, to raise the subsidy rate from current 71% to 100% for all vaccinees, are US\$ 12,273 per YOLS by deterministic estimation and US\$ 15,535 (US\$ 7414, 29,409) per YOLS by probabilistic estimation. The estimated ICERs of taking Strategy B2, that is, to raise the subsidy rate from current 71% to 100% for high-risk vaccinees and to keep the rate 71% for normal-risk vaccinees, are US\$ 7143 per YOLS by deterministic estimation and US\$

8838 (US\$ 4036, 16,998) per YOLS by probabilistic estimation. These ICERs fall into the acceptable category, and we conclude that switching from current Strategy A1 to Strategy A2 or Strategy B2 is cost–effective. The ICER acceptability curves show that with the criterion of US\$ 50,000 per YOLS, Strategy A2 and Strategy B2 are both acceptable with 100% certainty. These results imply that increasing subsidies for either high-risk or all vaccinees are efficient options when re-organising the immunisation program.

In comparing between Strategy A2 and Strategy B2, a comparison of central values such as ICER by deterministic estimation, mean ICER by probabilistic estimation suggests higher efficiency of taking Strategy B2 than Strategy A2. However, acceptability curves imply that when re-organising the program with US\$ 50,000 criterion, Strategy A2 is more favourable option because it saves more YOLS than Strategy B2.

Our results show that switching from current Strategy A1 to Strategy B1, that is, to raise subsidy rate from 71% to 100% for high-risk vaccinees and remove subsidies for normal-risk vaccinees, will save US\$ 27,407 or US\$ 36,606 (US\$ 18,217, 67,670) per decreasing YOLS by both deterministic and probabilistic estimation. Technically, these values represent ratios of inputs against outputs which imply efficiency, and conversely, the criterion of favourable cost–effectiveness ratio. However, there are controversies on whether the efficiency of an intervention which costs less and gains less than the current strategy should be discussed or not, as well as whether the inverse cost–effectiveness criterion should be used or not as a criterion in accepting a loss of 1 year life span [52]. Therefore, we do not conclude whether switching from current immunisation program to B1 is cost–effective.

A study from Japan [22] using the Monte Carlo simulation to estimate cost–effectiveness of current immunisation program is comparable to our model by taking average ICER of Strategy A1 compared to Strategy N by probabilistic estimation. This study reported an average ICER of US\$ 4694 per YOLS, or roughly one-third of our result (US\$ 15,526 per YOLS). The above study may have overestimated the benefit of the current immunisation program by: (1) taking 0.05 as the "probability of non-vaccinated individual to contract influenza", which is based on a Swedish study [47] and is 3.6 times higher than that of our study, 0.014, which is derived from a series of prospective trials in Japan [30–32]; (2) not subdividing target population by risk nor by age; and (3) not discounting the health benefits accrued after the first year.

Comparing our model with models from previous studies outside Japan may provide insights into options of strategy in organising influenza immunisation program, although due caution is needed to discuss the results of economic evaluations carried out under different health care systems. As far as we have reviewed, there is only one study from New Zealand [17] which compared age-base 75% subsidy strategy with do nothing from societal perspective and found immunisation program net benefit gain and cost-saving. Although the subsidy rate is slightly higher than Japan, this is much

more comparable to our model by taking ICERs of Strategy A1 compared to Strategy N, which has been discussed and concluded as cost-effective. Other previous studies, such as the ones from the United States [13], Hong Kong [19], Taiwan [21], The Netherlands [18], England & Wales [20], France [20], Germany [20], and Ontario, Canada [16] compare age-base full-subsidy strategy with do nothing, and find that immunisation programs are efficient. The former three take societal perspective in the analyses, with which our model is comparable by taking ICERs of Strategy A2 compared to Strategy N. The cost-effectiveness analyses from the United States [13] and Taiwan [21] find immunisation program as cost-saving and cost-effective, respectively. The cost-benefit analysis in Hong Kong finds net benefit gain but not cost-saving [19]. The estimated ICERs of our model are US\$ 11,729 per YOLS by deterministic estimation and US\$ 15,535 (US\$ 7414, 29,409) per YOLS by probabilistic estimation as shown in Table 3, which can be judged cost-effective as well.

Cost-effectiveness analyses such as the ones in the United States [13] and The Netherlands [18] compare risk-base full-subsidy strategy with do nothing, and find immunisation programs as efficient. The study in the U.S., which takes societal perspective, is comparable with our model by taking ICERs of Strategy B1 compare to Strategy N, and finds immunisation program as cost-saving. The estimated ICERs of our model are US\$ 6548 per YOLS by deterministic estimation and US\$ 8838 (US\$ 4036, 16,998) per YOLS by probabilistic estimation as shown in Table 3, which can be judged cost-effective as well. Studies from the U.S. and The Netherlands also reported that risk-base full-subsidy strategy is more efficient than age-base full-subsidy strategy based on the comparison of ICERs between immunisation strategy and do nothing strategy. Our model provides lower estimated ICERs of Strategy B1 compared to Strategy N, US\$ 6548 per YOLS by deterministic estimation and US\$ 8838 (US\$ 4036, 16,998) per YOLS by probabilistic estimation, than ICERs of Strategy A2 compared to Strategy N, as shown in Table 3. It also implies higher efficiency of risk-base full-subsidy strategy compared to age-base full-subsidy strategy.

The cumulative results may suggest that age-base 71–75% subsidy, age-base full-subsidy strategy, and risk-base full-subsidy strategy are efficient options in launching immunisation program in various health care systems.

The sensitivity analyses demonstrate that our model is sensitive to the changes of the probability of hospitalisation followed by death, the probability to contract influenza, and the cost of immunisation program. Similar variables are found to affect ICERs or cost-benefit ratio in previous studies [13,17–21] as well. However, there is one notable difference in our model compared to previous models. The attack rate of influenza, which determines one of the most sensitive variables in our model, i.e., the probability to contract influenza, is remarkably lower than the rates used in previous models. In our model, the attack rate (0.09) is defined as ‘clinically

diagnosed influenza among the non-vaccinated’. This figure is based on a series of perspective trials conducted in Japan from the 2000–2001 season, through to the 2002–2003 season [30–32]. A recently published cohort study [53] reports an attack rate of 0.01 (defined as clinically diagnosed influenza), similar to that of our study. While studies from Ontario, Canada [16], The Netherlands [18], France, Germany, England & Wales [20], and Hong Kong [19] assume 0.16, 0.1, and 0.1, 0.11, respectively as the attack rate. The former three studies neither describe the reasons for their assumption, nor refer to any alternative studies that might support their assumptions, while the Hong Kong study appropriates the attack rate of the general population (0.11) for the elderly. It is reasonable to consider that these differences are due to the difference in the nature of an epidemic in each country or region, but the configuration of attack rate in our model is methodologically more rigorous than the previous studies.

Our research has its limitations. Firstly, although recent introduction of antiviral drugs, neuraminidase inhibitors, may have changed the courses that individuals follow and accompanying costs, our model depends heavily on the previously reported literature before this introduction. Since studies reflecting the use of neuraminidase inhibitors focus on how neuraminidase inhibitors relieve symptoms and shorten the days of influenza disease, but not on whether it leads to a reduction of serious complications and hospitalisation [54–56], therefore, we judged the cited studies to be the best evidence available to date.

Secondly, our model depends on studies carried out overseas, studies that evaluate the effectiveness of vaccinee. However, there is a consensus that transferring these evidence into Japanese context is acceptable or not among influenza experts in Japan, which has been formulated during the development of national influenza immunisation program [57,58]. In Japan, vaccinee effectiveness in preventing contraction has been an issue that draws people’s attention, because in 1994, doubt about its effectiveness led the government to terminate the influenza immunisation program for school children which had been carried out since 1962–1994, while there was a study indicating that this program indirectly protected the elderly from influenza-related death [59]. The current immunisation program was launched based on evidence of the effectiveness of vaccination in reducing contraction as demonstrated in a randomised trial [12], while the effectiveness in reducing deaths reported in observational studies has been questioned recently reflecting criticisms on the method of controlling confounders [9,10]. The studies [39,40] we used for our model were also challenged, however, they were assessed elsewhere as not having ‘high or very high-risk of bias’ by a meta-analysis [60]. A two-way sensitivity analysis, giving 0% to vaccinee effectiveness, both in reducing deaths and hospitalisations, simultaneously, shows that in the case of Strategy A1 versus Strategy N, the ICER rose from US\$ 11,622 per YOLS to US\$ 15,904 per YOLS. This means that even with the vaccinee only being effective in reducing

contraction, vaccination for people aged 65 and over in Japan could still be concluded as “cost-effective”, under the criteria of US\$ 50,000 per YOLS.

Despite these limitations, our results suggest that current age-base 71% subsidy immunisation strategy is cost-effective. Switching current strategy to either Strategy A2 or Strategy B2 is also cost-effective. These imply that the continuation of current program is an efficient option for municipalities in Japan, while raising the subsidy for high-risk or all vaccinees is also an efficient option.

Acknowledgements

This study is funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare grant for “Policy Evaluation of Influenza Vaccination based on EBM” (2004), led by principal investigator: Prof. Yoshio Hirota, Osaka City University. We express our special thanks to Dr. Yasushi Ohkusa and other researchers at National Institute of Infectious Disease for their help.

References

- [1] Ghendon Y. Influenza—its impact and control. *World Health Statistics Quarter* 1992;45:306–11.
- [2] Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S3–10.
- [3] Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982;4:25–44.
- [4] Hampson AW. Epidemiological data on influenza in Asian countries. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S19–23.
- [5] Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:834–42.
- [6] Ambrosch F, Fedson DS. Influenza vaccination in 29 countries: an update to 1997. *Pharmacoeconomics* 1999;16(Suppl 1):S47–54.
- [7] Ministry of Internal Affairs Communications. *Statistical handbook of Japan 2004*. Tokyo: The Japan Statistical Association; 2004.
- [8] Amendment of the Preventive Vaccination Law. Pub. L. No. 116, Ministry of Health, Labour and Welfare; December 7, 2001.
- [9] Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):337–44.
- [10] Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, Psaty BM, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):345–52.
- [11] Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005;165(3):265–72.
- [12] Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger M, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double blind placebo controlled trial. *JAMA* 1994;272(21):1661–5.
- [13] Riddiough MA, Sisk JE, Bell JC. Influenza vaccination: cost-effectiveness and public policy. *JAMA* 1983;249(23):3189–95.
- [14] Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121(12):947–52.
- [15] Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158(16):1769–76.
- [16] Helliwell BE, Drummond MF. The costs and benefits of preventing influenza in Ontario's elderly. *Can J Public Health* 1988;79:175–80.
- [17] Scott WG, Scott HM. Economic evaluation of vaccination against influenza in New Zealand. *Pharmacoeconomics* 1996;9(1):51–60.
- [18] Postma MJ, Bos JM, Van Gennep M, Jager JC, Baltussen R, Sprenger MJ. Economic evaluation of influenza vaccination: assessment for The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1999;16(Suppl 1):S33–40.
- [19] Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy* 2001;56(22):864.
- [20] Scuffham PA, West PA. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. *Vaccine* 2002;20:2562–78.
- [21] Wang ST, Lee LT, Chen LS, Chen HH. Economic evaluation of vaccination against influenza in the elderly: an experience from a population-based influenza vaccination program in Taiwan. *Vaccine* 2005;23:1973–80.
- [22] Cai L, Uchiyama H, Yanagisawa S, Kamae I. Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccinations among elderly people in Japan. *Kobe J Med Sci* 2006;52(3–4):97–109.
- [23] Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5:659–71.
- [24] Ministry of Internal Affairs and Communications. *Annual report on current population estimates as of October 1, 2002*. Tokyo: The Japan Statistical Association; 2002–2003.
- [25] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24(8):1159–69.
- [26] Ministry of Health Labour Welfare. *Patient survey 2002*. Tokyo: Health and Welfare Statistic Association; 2004.
- [27] Ii M, Ohkusa Y. Yobousesshu no juyoubunseki. In: Ii M, Ohkusa Y, editors. *Iryousaabisu no keizaibunseki Nihonkeizaishinbunsha*: Tokyo; 2002. p. 151–171 [in Japanese].
- [28] Ohkusa Y. Policy evaluation for the subsidy for influenza vaccination in elderly. *Vaccine* 2005;23:2256–60.
- [29] National Institute of Infectious Disease. *Influenza. Byogen Biseibutsu Kenshutsu Jouhou (Infectious Agent Surveillance Report) 2005*; 26(11):287–8 [in Japanese].
- [30] Kawai N, Komatsu M, Akimoto H, Kawashima T, Abe T, Shimada M, et al. A prospective, internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2000–2001 influenza season. [Nippon iji shinpo] *Jpn Med J* 2001;4044:23–30 [In Japanese].
- [31] Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Tsuchimoto T, et al. A prospective, internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001–2002 influenza season. *Vaccine* 2003;21:4507–13.
- [32] Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Miyaji K, Hirotsu N, Sato I, et al. A prospective, internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2002–2003 influenza season. [Nippon iji shinpo] *Jpn Med J* 2003;4144:24–31 [In Japanese].
- [33] Takahashi M, Tango T. Estimation of excess mortality associated with influenza-epidemics by age and cause specific death in Japan. [Nippon eiseigaku zasshi] *Jpn J Hygiene* 2002;57:571–84.
- [34] Ministry of Internal Affairs and Communications. *Population estimates of Japan 1987–2001*. Tokyo: Statistics Bureau; 1988–2002.
- [35] Deguchi Y, Nishimura K. Koreisha shisetsu, iryoushisetsu deno ryukoutaisaku. [Chiryō] *Therapy* 2000;82:2779–83 [in Japanese].
- [36] Ministry of Health, Labour and Welfare. *Report of Councils: Shingata influenza taisaku houkokusho*. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 1997 [In Japanese].
- [37] Ii M, Ohkusa Y. Shippeigoto no iryoujushin to taishuyaku no daitaisai. In: Seoka Y, Miyamoto M, editors. *Iryousaabisu shijouka no ronten*. Tokyo: Toyoukeizai; 2001. p. 263–74 [In Japanese].

- [38] Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7(35):105–45.
- [39] Armstrong BG, Mangtani P, Fletcher A, Kovats S, McMichael A, Pattenden S, et al. Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. *BMJ* 2004;18(329):660.
- [40] Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalisations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(14):1322–32.
- [41] Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJ, Knotterus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988–90.
- [42] Ministry of Health Labour Welfare. The 19th life tables. Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 2002.
- [43] Luce BR, Manning WG, Siegel JE, Lipscomb J. Estimating costs in cost–effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. *Cost–effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 176–213.
- [44] Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N. Influenza hasshou yokusei ni okeru Oseltamivir no yakuzai keizaigakuteki bunseki [Pharmacoeconomic evaluation of oseltamivir as prophylaxis against influenza infection]. *Yakugaku Zasshi* 2004;124(4):207–16 [in Japanese].
- [45] Kaji M, Kuno H, Oizumi K. Gairai influenza kanja no iryouhi ni kansuru kentou [Cost of influenza therapy]. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:460–3 [in Japanese].
- [46] Kaji M. Influenza wakuchin to kosuto. *Infect Control* 1999;8(10):54–8 [in Japanese].
- [47] Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Resp J* 2004;23(3):363–8.
- [48] Fugawa T, Kodama K, Izumi Y. Characteristics of the medical treatment received by elderly during the month of death. [Nippon Koshu Eisei Zasshi] *Jpn J Public Health* 1994;41(7):597–605 [in Japanese].
- [49] Ministry of Internal Affairs Communications. Base linked consumer price index time series. Tokyo: Statistics Bureau; 2005.
- [50] Ohkusa Y. Empirical research for the critical value of expenditure per QALY. *Iryou to Shakai* 2003;13(3):121–30 [in Japanese].
- [51] Committee to Study Priorities for Vaccine Development Institute of Medicine. *Vaccines for the 21st century: a tool for decision making*. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
- [52] Dowie J. Why cost–effectiveness should trump (clinical) effectiveness: the ethical economics of the South West quadrant. *Health Econ* 2004;13:453–9.
- [53] Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. *Vaccine* 2006;24:5546–51.
- [54] Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004;64(18):2031–46.
- [55] WHO. *Weekly epidemiological Record* No. 28, vol. 77, 2002; 229–40.
- [56] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(early release):1–40.
- [57] Kamiya H. Problems of influenza immunisation and its future. *Nippon Rinsho* 2000;58(11):2192–7 [In Japanese].
- [58] Suzuki K. Koreisha hairisukugun no influenza haien (influenza pneumonia in the elderly and high-risk group). *Rinsho Kensa* 2002;46(2):151–6 [In Japanese].
- [59] Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating school children against influenza. *N Engl J Med* 2001;22(344):889–96.
- [60] Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366:1165–74.

単純無作為抽出法を用いた高齢者インフルエンザ予防接種の 費用・接種率の調査およびその研究デザインの有用性

星 淑玲* 近藤 正英^{2*} オオクボイチロウ^{2*}

目的 2001年に市区町村による高齢者インフルエンザ予防接種が開始された。公的施策の評価に際しては、財源、利用率などの動向を迅速に把握することが有用である。本予防接種に関しては厚生労働省が市区町村を対象とした悉皆調査法によって接種率等の把握を行ってきているが、本研究では簡便な標本調査法を用いて、全国の費用負担および接種率の平均値の年次推移を明らかにし、かつ、標本調査法の有用性を検討した。

方法 居住高齢者数が記載された市区町村表が入手できることを利用し、全国の22,671,944人の高齢者から単純無作為抽出法によって300標本を抽出した。同一市区町村の居住者が接種を受ける際に伴う費用が同額であることと、市区町村別の接種率は当該市区町村に居住する個人の接種確率とみなせることを利用し、居住市区町村当局を対象に費用負担と接種率に関する調査票を郵送法によって実施した。統計分析は分散分析および回帰分析を用いた。

結果 回収率は94.0%であった。1人当たりの費用の全国平均値の推移（2001-2005年度）は、個人負担額が1,134円、1,136円、1,139円、1,129円、1,148円；公的負担額が2,972円、2,955円、2,966円、2,954円、2,941円；全体費用が4,194円、4,169円、4,178円、4,156円、4,142円であった。各費用の年次推移に有意差は認められなかった。接種率の全国値の推移（2001-2004年度）は29.9%、37.8%、46.1%、49.6%で有意な上昇が認められた。

結論 接種開始以来5年を過ぎた高齢者インフルエンザ予防接種の個人負担額、公的負担額、全体費用（個人負担額と公的負担額の合計）の全国平均値は本研究によって始めて推定された。いずれの費用項目の全国平均値の年次推移にも有意な変化がなかった。また、悉皆調査によって公表された接種率と比較した結果、本研究で考案した単純無作為標本調査法は有用であることが示された。

Key words : インフルエンザ予防接種, 高齢者, 接種費用, 接種率, 単純無作為抽出, 研究デザイン

I 緒 言

1957年のアジアかぜ大流行を契機に、わが国では、1962年に小中学校、幼稚園および保育所の児童を勧奨対象とした「インフルエンザ特別対策」を開始した^{1,2)}。その後、予防接種の一層の推進を図る観点から、1976年には予防接種法を改正してインフルエンザを「一般的な臨時接種」の対象疾病とした。流行の増幅の場である小中学校のインフルエンザの流行を抑えることより、社会全体をインフルエンザか

ら守ろうとする考えから学童のインフルエンザワクチン集団接種が実施されてきた^{1,2)}。しかし、1994年の法改正では、「このような集団接種は社会全体における流行防止の効果について判断できるほどの研究データが十分に存在しない」ことから、インフルエンザは対象疾病から除外され、学童の集団接種は中止された^{1,2)}。

2001年に、高齢者のインフルエンザ予防接種の導入を主たる内容とする予防接種法改正が行われた³⁾。法改正により、インフルエンザは新たに設けられ、個人の発病又はその重症化を防止し、あわせてそのまん延の予防を目的とした「二類疾病」というカテゴリーに分類された。予防接種を希望する65歳以上の者及び一定の基礎疾患を持つ60歳以上65歳未満の者は、市区町村が行う予防接種を自らの判断により受けることが可能になった。

政府または地方自治体などが補助金を出して実施

* 筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻

^{2*} 筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻保健医療政策学分野
連絡先：〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 D棟
筑波大学大学院人間総合研究科ヒューマン・ケア科学専攻 星 淑玲

するプログラムの評価に際しては、プログラムの財源、利用率、またそれらの推移に関する情報の把握が有用である。これらの情報によって、プログラムの利用に影響を与える要素をさらに分析し、政策の推進や見直しの参考資料となるからである。法律では上述した65歳以上の者及び一定の基礎疾患を持つ60歳以上65歳未満の者の接種費用は市区町村の負担となっているが、予防接種を受けた者よりその実費の一部を徴収することができる⁴⁾とされている。費用負担の設定についてはほとんどの市区町村が保険診療報酬にならった初診料または再診料、ワクチン代、注射器等の材料費に技術料を加算して費用を算出し、医師会がそれを踏まえて料金を設定することとなっている⁴⁾。そのため、接種にかかる被接種者の個人負担額、市区町村による公的補助額あるいは公的負担額、およびこれらの費用の合計（以下全体費用とする）は市区町村で異なっている。

高齢者に対するインフルエンザ予防接種の財源-すなわち費用負担（個人負担額、公的負担額、全体費用）について、現在報告されているのは2002年度シーズンの12大都市の平均⁵⁾と、2004年度および2005年度シーズンの全市区町村の分布⁶⁾のみであり、全国平均値については報告されていない。また、利用率、すなわち、接種率については、厚生労働省は2001年度から2004年度の4シーズンの「予防接種法に基づく高齢者に対する接種率」^{7,8)}として全国値（以下公表接種率とする）を公表しているほか、市区町村別接種対象者数と被接種者数も公表している⁹⁾。

厚生労働省が把握している被接種者1人当たりの個人・公的負担額の分布、および公表接種率は、市区町村を対象とした悉皆調査に基づいたものである。一般に、悉皆調査法は、標本調査法よりも費用、時間および労力を要し、全国的な動向を把握する場合にはとくにそうである。そこで、本研究では、標本調査によって、高齢者インフルエンザ予防接種の全体費用、被接種者個人負担額、公的負担額および接種率の全国平均値の年次推移を明らかにすることを第一の目的とする。また後述するように、本研究では新たに考案した標本抽出法を用いたので、その有用性を検討することを第二の目的とする。

II 研究方法

1. 抽出方法

標本調査を行う際には、単純無作為抽出法によって標本抽出を行うことが望ましい^{10~13)}。全国調査においては、これはすなわち、全国民から単純無作為に標本を抽出することである。しかし、わが国で

はこうした目的にかなう標本抽出枠は容易に利用できる形ではまとめられていない¹⁰⁾。理論的には、住民基本台帳あるいは選挙人名簿などからこうした標本抽出枠をつくることは可能であるが、実践的には全国津々浦々に所在する台帳あるいは名簿の管理者からひとつひとつ許可を得て閲覧することが必要となるため、適切な標本抽出枠を作ることは不可能であり、単純無作為抽出法による標本調査は実施できない^{10,11)}。

しかし、調査に対する回答が市区町村などの地域単位に所属する調査客体すべてに対して同一であり、かつ、地域単位別調査客体数の入手が可能な場合、調査客体数の合計を抽出枠とすることができ、単純無作為抽出法による標本調査の実施は可能と考えられる。単純無作為抽出が可能であれば、つぎに考えるのは層化を実施するかどうかである¹²⁾。母集団に関する情報が調査結果に大きく影響を及ぼす可能性がある場合には、その情報、つまり、「層化項目」で層化を行った方が精度の向上につながるためである^{10,12)}。層化するには、標本を抽出するに先立って、層化基準（調査結果に大きく影響を及ぼしような特性）で母集団をグループ分けする作業が必要となる^{10,12)}。これは、すなわち、母集団に関する情報のうちどれが結果に密接に関係するかを事前に調べることである。

そこで、本研究は、1)高齢者インフルエンザ予防接種は市区町村が運営するため、同一市区町村の居住者が接種を受ける際に伴う費用が同額であること、つまり、同じ市区町村に居住している個人であれば、いずれの個人からも同じ回答が得られ、かつ、その回答は市町村当局が把握しているという高齢者インフルエンザ予防接種の特徴があることと、2)市区町村別の接種率は当該市区町村に居住する個人の接種確率とみなせること、3)居住高齢者数が記載された市区町村表が入手できることなどから、単純無作為抽出で調査を行うことが可能であると考えた。また、層化の必要性については、高齢者インフルエンザ予防接種の費用に関する調査では、本研究が最初であるため、現段階では費用項目に関する補助的な情報がないことと、調査項目が複数あるため（自己負担額、公費負担額、全体費用）、層化に用いる補助的な情報が全ての調査項目にわたって、同一の影響を与えるとは限らないことから、層化を実施せず、単純無作為抽出法で実施した。標本設計及び調査実施は下記の通りである。

2. 抽出枠

本研究は、実施から5年過ぎても明らかになっていない接種費用の経年の全国値を簡便な方法で推定

図1 調査票

65歳以上高齢者へのワクチン接種の費用および接種率に関する調査表

市区町村名 _____
 ご担当者名 _____
 ご連絡先(電話) _____

	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度
接種者本人負担額 ①	円	円	円	円	円
市区町村による補助額(1人当たり) ②	円	円	円	円	円
合計(①+②)	円	円	円	円	円
対象者数(65歳以上人口)	人	人	人	人	-
実際接種者数(65歳以上)	人	人	人	人	-

することが主な目的であるため、単一年度の全国高齢者人口を抽出枠として用いる。インフルエンザ予防接種が地域保健・老人保健事業報告(地域保健編)市区町村表第33表「市区町村が実施した定期の予防接種の対象者数」⁹⁾の調査項目として公表されたのは2002年度が初めてであるため、本研究は当該年度の各市区町村の65歳以上高齢者数(計22,671,944人)を抽出枠とする。人口変化および市区町村合併による調査結果への影響は考察で検討する。

3. 標本サイズ

標本抽出法による高齢者に対するインフルエンザ接種の費用負担に関する全国調査は、本研究が最初であり、標本サイズの決定に参考にできる資料がないため、標本サイズは、厚生労働省統計表データベースの2002年の地域保健・老人保健事業報告(地域保健編)のインフルエンザ予防接種の対象者数および接種者数(65歳以上)を用いて、全国2000万あまりの高齢者が直面する接種確率の母分散 σ_0^2 (0.1042)を求めてから、下記の「1つの母平均の検定—母分散が既知の場合」のサンプルサイズの設計方法¹⁴⁾の式を用いて求めた。

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} - Z_{1-\beta}}{\Delta_0} \right)^2, \quad \Delta = \left(\frac{\mu - \mu_0}{\sigma_0} \right)$$

ただし、 n はサンプルサイズ、 $Z_{\alpha/2}$ 、 $Z_{1-\beta}$ はそれぞれ基準正規分布の有意水準点と検出力点、 μ は標本平均、 μ_0 は母平均、 σ_0 は母標準偏差とする。

$\alpha = 0.05$ 、 $1 - \beta = 0.9$ 、 Δ_0 (母平均と標本平均の差/母標準偏差) = 0.2、 $\sigma_0 = 0.104$ を用いて求めた n は263であった。回収率を考えて標本サイズを300にした。

4. 標本抽出および調査用紙の郵送・回収

作業手順は、1)2002年地域保健・老人保健事業報

告(地域保健編)市区町村表第33表「市区町村が実施した定期の予防接種の対象者数」⁹⁾に記載されている北海道の札幌市から、沖縄県の与那国町までの各市区町村の65歳以上高齢者全員(計22,671,944人)に仮想の連番背番号をつけ、実査における母集団名簿とする。2)コンピューターによって乱数を発生させ、それに基づいて1から22,671,944のうち300個を標本として抽出する。3)市区町村一覧を用いて、抽出された300標本の居住する市区町村を特定する。4)特定された210の市区町村当局(300標本は210の市区町村に居住していた)に調査票(図1)を郵送、回収する。合併が行われた市区町村については、当該年度の予防接種実施主体に記入を依頼した。5)市区町村からの回答を個人標本に戻す。6)データの集計・分析を行う。

標本抽出から調査票の回収までの流れは図2に示す。調査期間は2005年12月8日から同年12月28日とした。期間内に返送されなかった市区町村に対し、2006年1月10日から再度電話により依頼を行い、同年1月末日に調査を打ち切った。データの集計・分析はSPSS10.0を用いた。費用および接種率の年次推移は分散分析および回帰分析を用いて検討した。

本調査法は一般行政が実施している内容についての調査であり、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要である。

III 結 果

1. 回収率

300標本(市部居住者227人、郡部居住者73人)のうち282標本(市部居住者218人、郡部居住者64人)について回答を得た。回収率は94.0%(282/300)であった。回答が得られなかったのは18標本(市部

居住者9人，郡部居住者9人）であった（図2）。

2. 接種費用

2001年度から2005年度までの被接種者1人当たりの個人負担額，市区町村による公的負担額およびこれらの合計である全体費用の全国平均値の年次推移は，個人負担額がそれぞれ1,134.1円，1,135.8円，1,139.3円，1,128.9円，1,147.9円；公的負担額が2,972.1円，2,954.9円，2,965.7円，2,954.1円，2,941.2円；全体費用が4,193.9円，4,168.6円，4,177.5円，4,155.9円，4,141.5円であった（表1）。

分散分析を用いて検討した結果，各費用の年次推移に有意差は認められなかった（図3）。それぞれのF値およびP値は，個人負担額 $F = 0.050$ ， $P =$

図2 標本抽出から調査票の回収までの流れ図

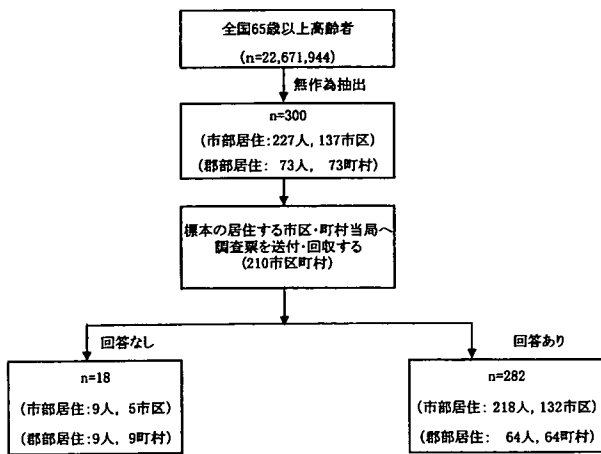


図3 高齢者1人当たりのインフルエンザ予防接種費用の年次推移

個人負担額，公的負担額，全体費用（個人負担額＋公的負担額）のいずれの年次推移にも有意差は認められなかった

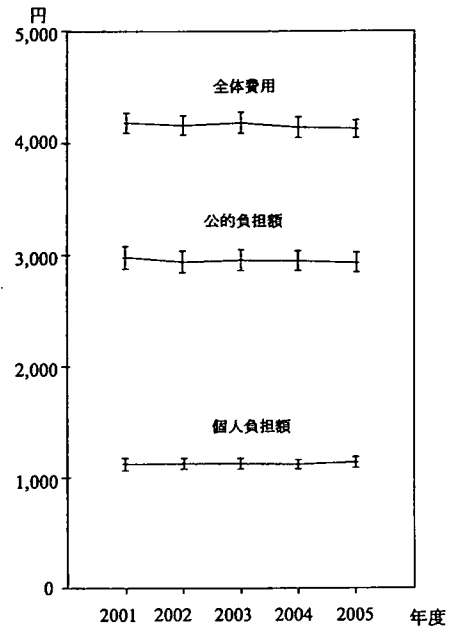
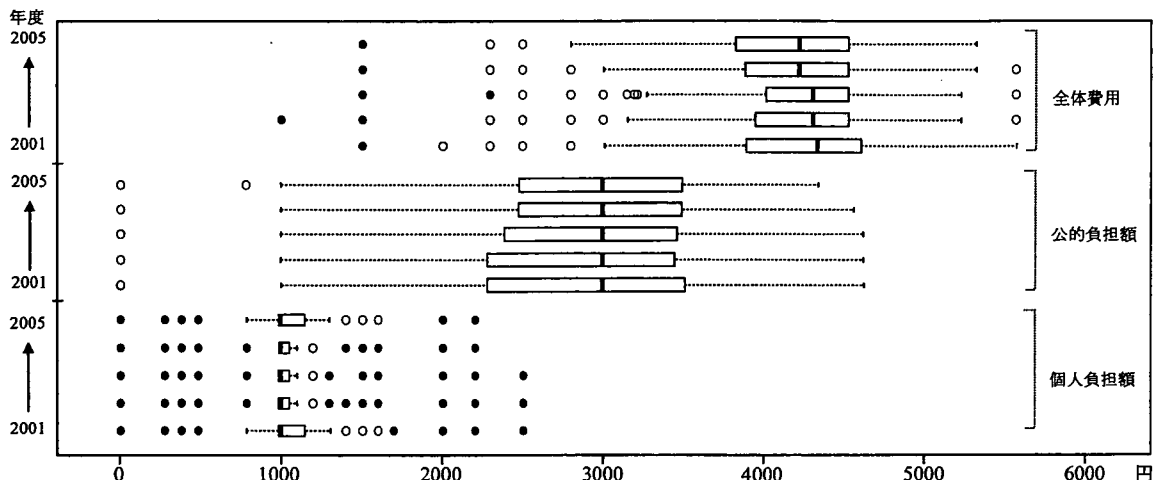


表1 高齢者1人当たりのインフルエンザ予防接種費用および全国接種率の年次推移

年度	2001	2002	2003	2004	2005
個人負担額 (円)					
	(n=252)	(n=260)	(n=262)	(n=263)	(n=264)
平均	1134.1	1135.8	1139.3	1128.9	1147.9
標準偏差	448.9	419.7	400.7	384.1	366.9
95%信頼区間	1078.4, 1189.8	1084.5, 1187.0	1090.6, 1186.1	1082.3, 1175.5	1103.5, 1192.4
公的負担額 (円)					
	(n=268)	(n=278)	(n=275)	(n=281)	(n=278)
平均	2972.1	2954.9	2965.7	2954.1	2941.2
標準偏差	883.0	806.6	752.5	747.5	720.7
95%信頼区間	2871.9, 3072.8	2859.7, 3050.2	2876.4, 2965.7	2866.3, 3041.8	2856.1, 3026.3
全体費用個人負担額公的負担額円					
	(n=249)	(n=259)	(n=260)	(n=263)	(n=263)
平均	4193.9	4168.6	4177.5	4155.9	4141.5
標準偏差	681.7	675.5	638.2	649.1	634.1
95%信頼区間	4108.6, 4278.8	4086.0, 4251.3	4099.6, 4255.4	4077.1, 4234.7	4064.5, 4218.5
接種率 (%)					
	(n=257)	(n=277)	(n=281)	(n=279)	—
平均	29.9	37.8	46.1	49.6	—
標準偏差	9.5	8.7	8.4	7.9	—
95%信頼区間	28.7, 31.1	36.7, 38.8	45.1, 47.1	48.7, 50.5	—

図4 高齢者1人当たりのインフルエンザ予防接種費用の分布 (箱ひげ図).
(全体費用 = 自己負担額 + 公的負担額)



0.995；公的負担額 $F=0.017, P=0.999$ ；全体費用 $F=0.175, P=0.961$ であった。費用の分布については各年度とも個人負担額は1,000円から1,200円未満が最も多く、全体の約70%を占めていた；公的負担額は3,000円から4,000円未満までが最も多く、全体の約50%を占めていた；全体費用は4,000円から5,000円未満までが最も多く、全体の60%以上を占めていた (図4)。

3. 接種率

2001年から2004年度の接種率の全国平均値の年次推移は29.9%，37.8%，46.1%，49.6%であり (表1)，上昇傾向が認められた (回帰分析 $t=28.4, P=0.000$)。

4. 副次的な研究結果

1) 市部・郡部別費用負担および接種率

本研究は接種費用および接種率の全国平均値の推定を念頭に設計した調査であり，地域別集計を行うための標本設計ではないため，地域別についての検討は理論的に不十分である。しかし，標本調査による高齢者インフルエンザ予防接種の費用負担および接種率などに関する全国的な調査は，本研究が初めてであるため，今後の調査の参考に，標本の在住する市区町村を市部 (市と区) と郡部 (町と村) に分け，市部・郡部別の費用負担，接種率の変化を以下に報告する。

市部・郡部別の2001年度から2005年度までの被接種者1人当たりの個人負担額，公的負担額および全体費用の全国平均値の年次推移は，個人負担では市部の1,119.8円，1,121.3円，1,132.5円，1,120.1円，1,146.7円に対し，郡部が1,196.8円，1,195.1円，1,165.7円，1,163.0円，1,152.7円であった (表2)。郡部の方が年次平均で47円高かったが，有意差は認

められなかった ($F=2.759, P=0.097$) (図5)。公的負担額では市部の3,074.3円，3,048.5円，3,065.0円，3,042.5円，3,014.0円に対し，郡部が2,858.2円，2,622.2円，2,624.6円，2,648.0円，2,676.8円であった (表2)。市部の方が年次平均で418円有意に高かった ($F=72.2, P=0.000$) (図5)。全体費用では市部の4,241.7円，4,211.8円，4,230.6円，4,205.1円，4,201.9円に対し，郡部が3,976.0円，3,988.1円，3,964.9円，3,965.3円，3,907.6円であった (表2)。市部の方が年次平均で258円有意に高かった ($F=32.2, P=0.000$) (図5)。

市部・郡部別の2001年度から2004年度の接種率の推移では，市部の29.2%，37.0%，45.5%，48.8%に対し，郡部は32.3%，40.6%，48.2%，52.1%であった (表2)。郡部の方が年次平均で3.2ポイント有意に高かった ($F=26.8, P=0.000$) (図6)。

2) 接種費用の設定方式

インフルエンザ予防接種は市区町村が行うため，費用負担の設定方式は単一ではないことが調査を通して明らかになった。最も多くみられたのは，個人負担額と公的負担額ともに定額にする方式である。つまり，市区町村が被接種者1人当たりの個人負担額を設定すると同時に，医療機関と1人当たりの接種委託費を協議する方式である。回答を得た282標本が居住する196の市区町村におけるこの方式の採用割合は2001年度から2005年度で89.8%から92.9%に増加した (表3)。そのほかに，医療機関が設定した接種料金と居住する市区町村が設定した補助額の差額を被接種者が負担する「差額個人負担方式」もあった。また，その逆である「差額公費負担方式」，あるいは集団接種の方式もみられた。これらの方式を採用した市区町村の割合は各年度とも10%

表2 市部・郡部別高齢者1人当たりのインフルエンザ接種費用および接種率の年次推移 (2001-2005年度)

年度	2001			2002			2003			2004			2005		
	市部	郡部	市部	郡部	市部	郡部	市部	郡部	市部	郡部	市部	郡部	市部	郡部	
個人負担額 (円)															
平均	(n=205) 1119.8	(n=47) 1196.8	(n=209) 1121.3	(n=51) 1195.1	(n=208) 1132.5	(n=54) 1165.7	(n=209) 1120.1	(n=54) 1163.0	(n=209) 1146.7	(n=54) 1152.7					
標準偏差	465.9	363.6	432.5	360.3	401.5	400.2	386.7	375.2	369.3	360.9					
95%信頼区間	1055.6, 1183.9	1090.0, 1303.6	1062.3, 1180.3	1093.8, 1296.4	1077.6, 1187.3	1056.5, 1275.0	1067.4, 1172.8	1060.6, 1265.4	1096.3, 1197.0	1055.2, 1250.3					
公的負担額 (円)															
平均	(n=212) 3074.3	(n=56) 2858.2	(n=217) 3048.5	(n=61) 2622.2	(n=213) 3065.0	(n=62) 2624.6	(n=218) 3042.5	(n=63) 2648.0	(n=218) 3014.0	(n=60) 2676.8					
標準偏差	765.5	963.4	753.8	902.2	683.7	875.4	686.7	866.3	654.4	879.3					
95%信頼区間	2970.7, 3178.0	2323.7, 2843.2	2947.6, 3149.3	2391.1, 2853.3	2872.6, 3157.3	2402.3, 2847.0	2950.9, 3134.2	2429.8, 2866.2	2926.6, 3101.3	2449.7, 2904.0					
全体費用 (円)															
平均	(n=204) 4241.7	(n=45) 3976.0	(n=209) 4211.8	(n=50) 3988.1	(n=208) 4230.6	(n=52) 3964.9	(n=209) 4205.1	(n=54) 3965.3	(n=209) 4201.9	(n=54) 3907.6					
標準偏差	627.7	861.6	643.4	775.9	592.1	766.7	610.4	757.6	581.8	767.5					
95%信頼区間	4155.6, 4328.3	3717.2, 4234.8	4124.0, 4299.6	3767.6, 4208.6	4149.7, 4311.6	3751.5, 4014.0	4121.9, 4288.4	3758.5, 4172.0	4122.6, 4281.0	3698.1, 4117.1					
接種率 (%)															
平均	(n=202) 29.2	(n=55) 32.3	(n=215) 37.0	(n=62) 40.6	(n=216) 45.5	(n=65) 48.2	(n=214) 48.8	(n=65) 52.1	—	—					
標準偏差	9.1	10.6	7.7	10.9	7.6	10.2	6.9	10.3	—	—					
95%信頼区間	(28.0, 30.5)	(29.4, 35.2)	(35.9, 38.1)	(37.8, 43.4)	(44.5, 46.5)	(45.7, 50.7)	(47.9, 49.8)	(46.5, 54.7)	—	—					

図5 市部・郡部別高齢者1人当たりのインフルエンザ予防接種費用(95%信頼区間)の年次推移

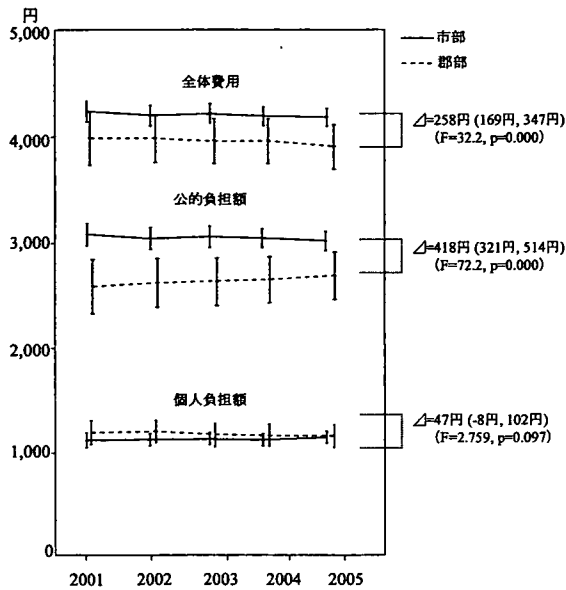
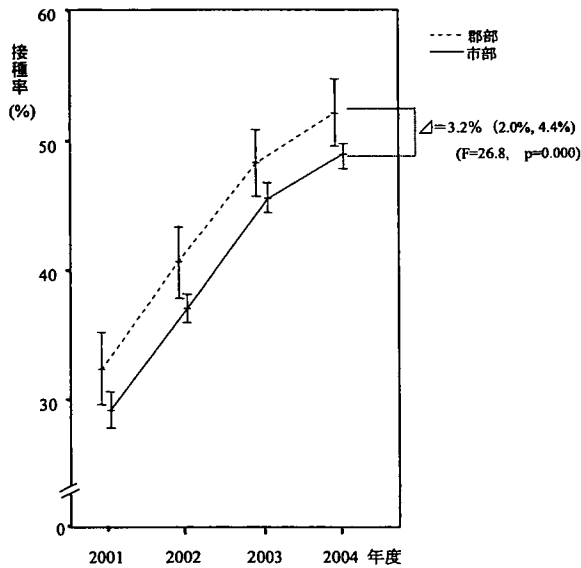


図6 市部・郡部インフルエンザ予防接種率(95%信頼区間)の年次推移



未滿であった。

IV 考 察

実施主体が市区町村である高齢者インフルエンザ予防接種プログラムの評価に資するため、本研究は2001年度から2005年度の費用負担(被接種者1人当たりの個人負担額, 市区町村による公的負担額, およびこれらの合計である全体費用)の全国平均値, 年次推移および2001年度から2004年度の全国平均接種率, 年次推移の推定を第一の目的とし, 標本調査法を用いて推定した。

接種開始以来5年を過ぎた高齢者インフルエンザ

表3 高齢者インフルエンザ予防接種費用の設定方式とその割合(2001-2005年度) n=196

方式 \ 年度	2001	2002	2003	2004	2005
個人負担: 定額 ¹⁾	168	176	178	179	182
公的負担: 定額	(89.8)	(90.7)	(90.8)	(91.3)	(92.9)
個人負担: 差額 ²⁾	17	17	16	16	13
公的負担: 定額	(9.1)	(8.8)	(8.2)	(8.2)	(6.6)
個人負担: 定額 ³⁾	1	0	0	0	0
公的負担: 差額					
集団接種	1	1	2	1	1
未実施	6	2	0	0	0
欠損値	3	0	0	0	0

() 内数値は有効回答数に占める個々の方式の割合(%)である。

- 1) 市区町村は被接種者1人当たりの公的負担額を設定するほか, 医療機関と被接種者1人当たりの接種委託費についても協議する方式。
- 2) 市区町村は被接種者1人当たりの公的負担額のみ設定する方式。全体費用との差額は被接種者が負担する。
- 3) 市区町村は被接種者1人当たりの個人負担額のみ設定する方式。全体費用との差額は市区町村が負担する。

予防接種について, 本研究は下記のことを明らかにした。1)個人負担額, 公的負担額, 全体費用のいずれについても全国平均値の年次推移に有意な変化はなかった。2)接種率は年々上昇している。また, 副次的な結果ではあるが, 3)市部・郡部別のいずれの費用も, 全国平均値の年次推移と同様有意な変化はなかった。4)市部・郡部別の接種率ともに全国接種率と同様年々上昇している。5)市部と郡部を比較すると, 全体費用と公的負担額については, 前者が後者より高く, 個人負担額は両者間に有意差が認められなかった。また, 接種率については郡部が市部より有意に高かった。

インフルエンザ予防接種の実施開始時から, 個人負担額に有意な変化がなかったにもかかわらず, 接種率が上昇した理由として下記のようなことが考えられる。1)一般に新しいサービスの導入に伴ってみられる普及効果によるもの¹⁵⁾。たとえば, 時間の経過やメッセージの伝達などによってプログラムが広く周知されてきたこと。2)個人のリスクに対する認知の変化によるもの^{16~22)}。たとえば, わが国での2002年, 2003年のSARS流行や, 近年の鳥インフルエンザに関する報道によって, 感染ルートや名称が類似するインフルエンザに対する関心が高まり, インフルエンザに対する認知が変化したこと。先行研究では個人のリスクに対する認知の変化がHIV¹⁹⁾, 小児麻疹²⁰⁾などの予防に正の影響を与える

と報告されているほか、高齢者のインフルエンザと肺炎球菌ワクチンの需要に関する研究では、感染確率の上昇、死亡率の増加などの流行情報が、1年を過ぎても予防接種の需要に正の影響を与えると報告している²²⁾。これらのことが接種率の上昇に寄与したと考えられるが、更なる分析が必要である。

また、副次的な結果から、個人負担額に有意差が認められなかったにもかかわらず、接種率では市部より郡部のほうが高かった。わが国の老人保健事業である胃がん・肺がん・大腸がん・子宮がん・乳がんなどの検診受診率においても同様な傾向が報告されている²³⁾。その理由としては、コミュニティのあり方あるいは行政のかかわり方などが挙げられるが、本研究の標本設計は地域別の比較を念頭にしたものではないため、今後は自治体の実況をより反映できるような標本設計、たとえば、政令市、県庁所在地、中核市と郡部などに分け、更なる分析を要する。

第二の目的は、本研究で考案した標本抽出法、すなわち、市区町村表を利用した単純無作為抽出法による標本調査法の有用性を検討することである。

単純無作為抽出法の方法論はすでに確立されている^{10~13)}ため、本研究で用いた標本抽出法の有用性については、1. 悉皆調査法によって調査され厚生労働省統計表データベースシステムのデータとの比較、2. 市区町村を抽出枠とし、全市区町村の抽出率を高年齢人口規模であらかじめ調整する場合との比較、3. 本研究の限界を検討しながら、議論を行う。

1. 悉皆調査法との比較

標本調査法の最初の作業は、悉皆調査には必要のない標本抽出である。この作業は、居住高齢者数が記載されている市区町村表⁹⁾の利用とコンピューターの使用で簡単に行える。

つぎは、標本抽出後の作業である。本研究の標本抽出法では、調査票の記入を市区町村に依頼するため、標本抽出後は、抽出された標本が居住する市区町村の行政所在を調べ、調査票を郵送する作業がある。これには、(財)地方自治情報センターのホームページにある「地方公共団体コード住所一覧」が利用できる。抽出された300の標本は210の市区町村に居住していたため、リスト作成や郵送に伴う時間、労力と費用は、全国2000あまりの市区町村を対象とした悉皆調査に比べ、小さいと考えられる。続いて、データの確認および未回答の場合の再依頼作業についてである。この作業は誤差と関連するため、重要な作業であり、統計調査を行うに際して、誤差が生じるのは一般的である^{10~13)}。誤差には、

抽出に伴う標本誤差と実際に調査を実施する過程で生じる非標本誤差がある^{10~13)}。悉皆調査には標本誤差は存在しないが、調査規模が大きくなればなるほど非標本誤差が生じやすくなる^{10~13)}。一方、標本調査には標本誤差、非標本誤差とも存在する。標本誤差については単純無作為法を用いた場合、標本誤差は数理的に見積もることができるが、回収率が100%ではない場合、調査精度が影響を受ける²⁴⁾。このことを踏まえて、われわれは厚生労働省統計表データベースシステム(以下データシステムとする)に公開されているデータと、本研究の調査で得たデータの照合を行い、両方法のそれぞれの誤差についてチェックした。

データの照合は、つぎのように実施した。まずは、データシステムに公開されている2002年度から2004年度の年度別「市区町村が実施した定期予防接種の対象者数」⁹⁾および「市区町村が実施した定期予防接種の接種者数」⁹⁾から、本研究の調査に回答した282標本(196市区町村)に対応する「市区町村表データセット」を作成したのち、それぞれのセットの接種率(以下市区町村データセット接種率)を求めた。つぎは、この282の市区町村表データセット接種率と我々の調査した282個の接種率とを照合した。その結果、282ペアの接種率のなか、乖離が10ポイントを上回ったペア数は、2002年度で29件(10市区町村)、2003年で20件(13市区町村)、2004年で17件(13市区町村)であった。この乖離について検討を加えたところ、市区町村表データセットにおいて、接種者数が対象者数を上回ったために接種率が100%を越えたものや、明らかな入力違いによって接種率が著しく低いデータが確認された。これはつまり、悉皆調査に生じやすいといわれている非標本誤差が認められたことである。一方、標本調査法で得た本研究のデータについては、我々は、回収データから求めた接種率が著しく高いかまたは低い場合は電話で確認作業を行い、データの正確性の確保に努めたため、非標本誤差は最小限にできたと考えられる。ただし、接種率が外れ値と解釈されない場合のデータの誤りの把握は悉皆調査も、我々も両者どちらの場合でも難しいと考えられる。

標本誤差については、上述したように、単純無作為法を用いた場合、標本誤差は数理的に見積もることができるが、我々の調査の回収率は100%ではないため、調査不能標本(全体の6%を占める)による調査精度への影響は否定できない。一方、悉皆調査では2002年から2004年の年度順でそれぞれ10件($n=3235$)、12件($n=3155$)、14件($n=2545$)の未記入が確認された。つまり、標本誤差がないと思

われる悉皆調査にも未回答による影響が否定できない。

実際、本研究が推定した2001年度から2004年度の推定接種率(95%信頼区間)29.9%(28.7%, 31.1%), 37.8%(36.7%, 38.8%), 46.1%(45.1%, 47.1%), 49.6%(48.7%, 50.5%)に対し、同年度順の公表接種率は27.4%, 35.0%, 45.0%, 47%^{4,5)}であった。二つの推定値に差がみられたことは、これまで比較してきた両方法のそれぞれの限界によるものと考えられる。

以上のことから、本研究で考案した標本調査法は一般に標本調査にみられる標本誤差は避けられないものの、非標本誤差の水準の維持や、調査作業に伴う時間、費用、および労力の負担などにおいては、いずれも悉皆調査に明らかに劣ることはなく、有用であることが示された。

2. 市区町村を抽出枠とし、全市区町村の抽出率を高年齢者人口規模であらかじめ調整する場合との比較

研究方法にも述べたように、高齢者本人を調査客体にしながら、調査用紙の記入を市区町村に依頼するという本研究の方法を可能にしたのは、高齢者インフルエンザ予防接種が、1)調査に対する回答が市区町村に在住する高齢者すべてに対して同一であり、2)市区町村別高齢者数の入手が可能という二つの条件を満たしたためである。これらの条件によって、抽出された300の個人標本の居住する210の市区町村から得た回答を、再び300の個人標本レベルの回答に戻すことができた。そのため、単純無作為抽出の実施が可能であった。したがって、本研究の方法は、一般によく用いられる市区町村を調査客体とし、全市区町村の抽出率を高年齢者人口規模であらかじめ調整するデザインとは、重み付けの方向とタイミングが前後しているが、いずれの方法の標本平均と標本分散も母平均と母分散の不偏推定値である。

また、単一年度の全国高齢者人口を抽出枠として用いるため、人口の変化および市区町村合併による抽出標本の不安定性についての両方法の比較は、以下のように考察する。全国の市町村数及び高齢者人口が年度ごとに変化しているため、いずれの枠を用いても、標本の不安定性が避けられない。しかし、近年の市区町村の合併状況を考えると、全国平均値の経年変化を調べるには、変動の大きい市区町村を抽出枠とするデザインより個人を抽出枠とするデザインの方がその影響が小さいと考えられる。

3. 本研究の限界

本研究には以下の限界が考えられる。1)一部の自治体は、生活保護世帯の者や市民税非課税世帯の者

に自己負担なしの予防接種を提供しているため、自己負担額および公費負担額の推定値に影響を与える可能性があると考えられる(全体費用の全国推定平均値への影響はない)。しかし、対象者数が多くない(2004年度で約2%²⁵⁾)ため、その影響は限定的と考えられる。2)本研究は厚生労働省が公表する市区町村表の65歳以上高齢者人口を抽出枠としたため、市区町村表の記載に不備があれば、本研究の精度も影響されるであろう。

V 結 語

接種開始以来5年を過ぎた高齢者インフルエンザ予防接種の個人負担額、公的負担額、全体費用(個人負担額と公的負担額の合計)の全国平均値は本研究によって初めて推定された。いずれの費用項目の全国平均値の年次推移にも有意な変化がなかった。また、悉皆調査によって公表された接種率と比較した結果、本研究で考案した単純無作為標本調査法は有用であることが示された。

2001年の改正法附則第2条に、実施後5年を目途とした検討規定が盛り込まれ、必要があると認められるときは法の規定について検討を加え、その結果に基づいて所要の措置を講ずることが明記されている³⁾。検討項目には疾病の流行状況、接種率、接種による被害の発生状況などが挙げられた³⁾。この附則の規定を受けて、「予防接種に関する検討会」が2004年10月15日から2006年3月24日まで延べ12回開催された。その結果、「高齢者のインフルエンザ予防接種は現行どおり希望者に対して行うのが適当」と意見が一致した²⁶⁾。接種費用、接種率をはじめ本研究によって得られた知見は、保健医療サービスの利用率に影響を与える要因分析(たとえば、対象者1人当たりの納税額、居住地域の医療施設数・医療従事者数、地方自治体が独自で行われる他の予防接種の有無など)に有用であろう。

2006年に開かれた「第12回予防接種に関する検討会」議事録に、「接種率の正確な評価を行えるような共通指標の構築について」の議題について、以下のような記載があった:「全数の把握には時間を要しますので、新しいワクチン、例えばMR混合ワクチンの導入の際には、これらの報告制度とは別に、短時間で把握が可能なサンプリング方式による接種率の調査を行うことも検討する必要がある」²⁷⁾。各実施主体別の対象者数と被接種数の把握が可能であれば、本研究に用いた標本抽出法で全国値を経年的に調査するには上述した限界があるものの、本研究の調査項目のように、調査に対する回答が地域単位に属する調査客体レベルで同一あり、か

つ地域単位別調査客体数の入手が可能という二つの条件を満たす場合の他の公的プログラムの何ら母数の推定に応用できるであろう。とくに早期把握が求められる単年度の調査に十分適用できるものと考えられる。また、副次的な調査結果である市部・郡部別の費用および接種率に関する情報は、今後の調査における標本設計に有用であると考えられる。

本研究は平成17年度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」(主任研究者:大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授 廣田良夫)の研究の一環として実施されたものである。

趣旨をご理解頂き、本調査にご協力いただいた市区町村の担当者の皆様に深く感謝を申し上げます。

(受付 2007. 1.26)
採用 2007.11. 9)

文 献

- 1) 依田紀彦, 苗村光廣. 法定伝染病, 届出伝染病などについて. 日本臨床 1993; 51: 900-904.
- 2) 武内可尚. 風邪とインフルエンザ: 学童集団接種中止の経緯. 診断と治療 2000; 88: 2255-2258.
- 3) 厚生労働省健康局長. 予防接種法の一部を改正する法律等の施行について. (厚生労働省健発第1058号) 東京: 厚生労働省, 2001.
- 4) 予防接種に関する検討会. 第1回議事録. 東京: 厚生労働省, 2004. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/10/txt/s1015-3.txt> (2007年4月10日).
- 5) Ohkusa Y. Policy evaluation for the subsidy for influenza vaccination in elderly. Vaccine 2005; 23: 2256-2260.
- 6) インフルエンザワクチン需要検討会(第10回). 資料: 平成17年度予防接種法に基づく高齢者のインフルエンザワクチン予防接種状況調査報告. 東京: 厚生労働省, 2006. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/06/s0614-5.html> (2007年4月10日)
- 7) 国立感染症研究所. インフルエンザ. 病原微生物検出情報 (IASR) 2004; 25(11): 278-279.
- 8) 国立感染症研究所. インフルエンザ. 病原微生物検出情報 (IASR) 2005; 26(11): 287-288.
- 9) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 地域保健・老人保健事業報告(地域保健編). 東京: 厚生統計協会, 2005. (市区町村別データは本部での閲覧のみであるが, 厚生労働省統計表データベースに公表されている. http://www.dbt.mhlw.go.jp/IPPAN/ippan/scm_k_Ichiran (2007年1月15日))
- 10) 厚生統計協会. よく分かる標本調査法—厚生統計で学ぶ標本設計の理論と実践—. 東京: 財団法人厚生統計協会, 2004; 32-185.
- 11) 厚生統計協会. 厚生統計テキストブック. 第4版. 東京: 財団法人厚生統計協会, 2003; 79-93.
- 12) 鈴木達三. 各種標本抽出法とその使い方. 林知己夫, 編. 社会調査ハンドブック. 東京: 朝倉書店, 2002; 7-79.
- 13) 安田三郎, 原 純輔. 社会調査ハンドブック. 第3版. 東京: 有斐閣, 1982; 212-222.
- 14) 永田 靖. サンプルサイズの決め方. 第1版. 東京: 朝倉書店, 2003; 30-43.
- 15) Rogers EM. Diffusion of innovations. 5th edition. New York: Free Press, 2003; 1-35.
- 16) Folland S, Goodman AC, Stano M. The Economics of Health and Health Care, 5th edition. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2007; 176-198.
- 17) Philipson, T. Economic epidemiology and infectious disease. In: Culyer AJ, Newhouse JP, editors. Handbook of Health Economics, vol. 1B. Amsterdam: Elsevier Science, 2000; 1761-1799.
- 18) 大日康史. 高齢者におけるインフルエンザ予防接種の需要分析とその検証. 日本公衆衛生雑誌 2003; 50: 27-38.
- 19) Ahituv A, Hotz VJ, Philipson T. The Responsiveness of the demand for condoms to the local prevalence of AIDS. Journal of Human Resources 1996; 31: 869-897.
- 20) Karen PG, Joo H, Daum RS. The effect of epidemic measles on immunization rates. JAMA 1996; 276: 56-58.
- 21) Mullahy J. "It'll only hurt a second? Microeconomic determinants of the demand for flu vaccine. Health Econ 1999; 8: 9-24.
- 22) Li YC, Norton E, Dow W. Influenza and pneumococcal vaccination demand responses to change in infectious disease mortality. Health Serv Res 2004; 39 (4pt 1): 905-925.
- 23) 厚生労働省. 平成17年版厚生労働白書. 東京: ぎょうせい, 2005; 153.
- 24) 林知己夫, 林文. データの質の検討. 林知己夫, 編. 社会調査ハンドブック. 東京: 朝倉書店, 2002; 399-408.
- 25) 社会・援護局保護課. 平成16年被保護者全国一斉調査. 東京: 厚生労働省, 2005.
- 26) 予防接種に関する検討会. 第5回議事録. 東京: 厚生労働省, 2005. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/02/txt/s0202-5.txt> (2007年4月10日)
- 27) 予防接種に関する検討会. 第12回議事録. 東京: 厚生労働省, 2006. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/03/txt/s0324-2.txt> (2007年4月10日)

Study on pricing and uptake rate of influenza vaccination for the elderly in Japan with a simple random sampling method

Shu-Ling HOSHI*, Masahide KONDO^{2*} and Ichiro OKUBO^{2*}

Key words : Influenza vaccination, elderly, price of vaccination, vaccination uptake rate, study design, simple random sampling

Purpose In 2001, Japan launched a nationwide subsidy program for influenza immunization of the elderly, whose implementation was devolved to municipalities. Rapid appraisal of the financial impact and utilisation are helpful for evaluating public programs. The government appraised uptake rate with a resource-consuming complete survey. In the present study, the authors carried out a simple and easy sample survey, with a simple random sampling method, to estimate averages of co-payment, subsidy, and total price for one vaccination. The utility of a simple random sampling method for a nationwide survey is also discussed.

Method A total of 300 individuals were randomly selected from about 22 million senior citizens in the 2001/2 season. A questionnaire is sent to their municipal authorities, inquiring about the price of vaccination, the target population size, and the numbers of vaccinated seniors from 2001/2 to 2004/5. Annual changes and the differences between urban and rural areas were examined with analysis of variance and regression analysis.

Results The response rate is 94.0%. Nationwide average prices of vaccination in terms of co-payment, subsidy, and total price changes from 2001/2 to 2004/5 were as follows: the co-payments were ¥1134, ¥1136, ¥1139, ¥1129 and ¥1148; the subsidies were ¥2972, ¥2955, ¥2966, ¥2954 and ¥2941; and the total prices are ¥4194, ¥4169, ¥4178, ¥4156 and ¥4142. No statistically significant differences were found in the annual rates. Vaccine uptake rates from 2001/2 to 2003/4 were 29.9%, 37.8%, 46.1%, 49.6%, showing a statistically significant increase.

Conclusion These are the first estimates of price and uptake rates of influenza vaccination for the elderly in Japan by a sample survey method. The results demonstrate that the co-payment, subsidies, and the total price have not changed significantly since the program started, but that uptake has improved. The results also suggest that simple random sampling methods are useful for rapid appraisal of the nationwide trends with public programs devolved to municipalities.

* Doctoral Program in Human-Care Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Japan

^{2*} Department of Health Care Policy and Management, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Japan

Cross-reactivity of influenza A (H3N2) hemagglutination-inhibition antibodies induced by an inactivated influenza vaccine

Noriko Kojimahara^{a,*}, Akiko Maeda^b, Tetsuo Kase^c, Naohito Yamaguchi^a

^a Department of Hygiene and Public Health (II), Tokyo Women's Medical University, Japan

^b Department of Public Health, Osaka City University, Faculty of Medicine, Japan

^c Virology Division, Osaka Prefectural Institute of Public Health, Japan

Received 7 June 2005; received in revised form 27 April 2006; accepted 9 May 2006

Available online 26 May 2006

Abstract

The antigenic drift of influenza A (H3N2) virus in 2003–2004 necessitated a change in the vaccine from the A/Panama to the A/Wyoming strain for the 2004–2005 season. Using hemagglutination inhibition, we therefore tested antibodies in sera of 39 individuals (mean age 64.6 years) at the end of the 2003–2004 season for cross-reactivity to vaccine strains and H3N2 antigens subject to antigenic drift. Antibodies against both A (H3N2) Panama and Wyoming developed in 5/13 (38.5%) unvaccinated individuals, whereas, 22/26 (84.6%) vaccinees developed antibodies to Panama and 21/26 (80.8%) to Wyoming. None of these individuals suffered an influenza episode that season. The results suggest that the elderly might develop protective levels of cross-reactive A (H3N2) Wyoming HI antibodies following vaccination with the Panama strain. Such strains, like the ones included in the 2003–2004 influenza vaccine, might be expected to provide a broad-spectrum antibody response that could be effective even in the face of single season antigenic drift.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Influenza vaccine; Hemagglutination-inhibition antibody; Elderly

1. Introduction

In Japan, inactivated influenza HA vaccine [1], composed of A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) and B/Shandong/7/97 antigens has been used for the last 3 years [2]. In response to the antigenic drift of influenza A (H3N2) virus, resulting from point mutations that occurred during the 2003–2004 season, the vaccine antigens have been changed for the 2004–2005 season to the A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wyoming/3/2003 (H3N2), and B/Shanghai/361/2002 [3]. Whether antibodies induced by the vaccine strains and the drifted antigen A (H3N2) are cross-reactive is unknown. We have assessed hemagglutination inhibition (HI) antibodies in 39 patients

who were vaccinated in the 2003–2004 season using sera that were collected at the end of March 2004. We use seroprotection (postvaccination HI antibody titer greater than equal to 40 ($\geq 1:40$)) as consideration to be protective against influenza [4,5] while some studies did seroconversion (four-fold or greater rise in antibody).

The purpose of this study is to evaluate how effective the 2003–2004 influenza vaccine in the 2004–2005 season mainly in the point of cross-reactivity of A (H2N3) between Panama and Wyoming. We examined the association of HI antibodies of Panama and Wyoming with careful consideration of the previous vaccination history.

2. Materials and methods

2.1. Study population

Thirty-nine outpatients (20 males and 19 females, average age \pm S.D. = 64.6 \pm 14.8 years) who were attending a clinic

* Corresponding author at: Department of Hygiene and Public Health (II), Tokyo Women's Medical University, 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan. Tel.: +81 3 3353 8111x22122; fax: +81 3 5269 7420.

E-mail address: noriko@research.twmu.ac.jp (N. Kojimahara).

in Saitama prefecture, Japan, were selected for the study. Twenty-six patients had voluntarily been immunized with the single dose inactivated influenza HA vaccine (Denka Seiken, Japan) in the period up to December 2003, and gave written informed consent. All of them were without egg allergy or suspicious infection disease at the time of vaccination.

2.2. Hemagglutination-inhibition (HI) antibody

Sera were collected in March 2004, stored at -20°C , and treated with receptor-destroying enzyme (RDE, Denka Seiken, Japan) [5] prior to use in the HI test. Serum HI antibody was quantified by the standard microtiter method [6,7]. HA antigens for the A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) and B/Shandong/7/97 were obtained commercially (Denka Seiken, Japan). HA antigens for the A/Wyoming/3/2003 (H3N2) was propagated in 11-day-old embryonated chicken eggs and purified with PEG. Sera were examined for HI antibodies in a single test and titers were quantified using the WHO scale [8].

2.3. Data analysis

HI antibodies between groups were compared using χ^2 -analysis for categorical variables and Student *t*-test or Wilcoxon test for continuous variables. Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) and JMP (SAS Institute Japan, Japan) software packages were used for all analyses.

3. Results

3.1. HI antibodies in unvaccinated and vaccinated groups

Mean age \pm S.D. for vaccinees (male (M):female (F) = 10:3) was 69.1 ± 13.9 and for unvaccinated controls (M:F = 10:16) was 55.5 ± 13.3 . The HI antibodies against the vaccine for the 2003–2004 season, which consisted of the A/New Caledonia/20/99 (H1N1) and A/Panama/2007/99 (H3N2), were significantly higher in the vaccinated group ($p = 0.03, 0.02$, respectively) than in unvaccinated controls. In addition, the HI antibodies against the A/Wyoming (H3N2), which was not used in the 2003–2004 vaccine, were also

significantly increased ($p = 0.01$) as compared to control patients. 5/13 patients (38.5%) developed an HI antibody titer of $\geq 1:40$ against both the A (H3N2) Panama and Wyoming strains in the unvaccinated group. A (H3N2) antibodies to Panama were detected in 22/26 (84.6%) and to Wyoming in 21/26 (80.8%) vaccinees in the vaccinated group (Table 1).

3.2. HI antibodies in study patients <65 and ≥ 65 years of age

The mean of HI antibody by age and the percentage of patients who developed $\geq 1:40$ titers of HI antibodies are shown in Table 2. In accordance with the policy change on Japanese influenza vaccination for elderly, the vaccination rate in ≥ 65 -year-old group was 85.0%. This figure was approximately twice as high as that in <65-year-old group (47.4%, $p = 0.01$). Even though the population divided into two non-identical vaccine recipient groups, the HI antibodies against either of the 2003–2004 vaccine strains were higher, but not significantly, in the ≥ 65 -year-old group. Only HI antibodies against A (H3N2) Wyoming was statistically significant between two groups ($p = 0.08$). This result may be because 70% of the ≥ 65 -year-old group already had $\geq 1:40$ titer of HI antibodies against the A/Wyoming (H3N2) before vaccination in 2004–2005 season.

3.3. HI antibodies by past vaccination history

In our “Never vaccination group”, nobody had vaccination and self-reported flu infection history in 2002–2003 and 2003–2004. The mean of HI antibody by past vaccination history and the percentage of patients who developed $\geq 1:40$ titers of HI antibodies are shown in Table 3. All of 13 patients who had never vaccinated belong to the unvaccinated group in Table 2. The A (H3N2) HI antibodies of both Panama and Wyoming remained low in the never vaccination group, compared to one and two times vaccination group showing proportional elevation. Both HI antibodies against A (H3N2) Panama and Wyoming were statistically significant between never vaccinated and the other group and 79% population in one time vaccination group and 83% population in two time vaccination group already had $\geq 1:40$ titer of HI antibodies against the A/Wyoming (H3N2) before vaccination in 2004–2005 season. HI antibodies to B also indicated elevated

Table 1
Baseline characteristics of study subjects and prevalence of hemagglutination-inhibition antibodies, and years of vaccine use

Vaccine antigens	Year of vaccine use	Vaccinees ($n = 26$)		Unvaccinated controls ($n = 13$)	
		Mean titer	N^a (%)	Mean titer	N^a (%)
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)	2003–2005	263 ± 356^b	22 (85)	32 ± 45	4 (31)
A/Panama/2007/99 (H3N2)	2003–2004	270 ± 356^b	22 (85)	25 ± 22	5 (38)
A/Wyoming/3/2003 (H3N2)	2004–2005	377 ± 436^b	21 (81)	21 ± 22	5 (38)
B/Shandong/7/97	2004–2005	106 ± 172	16 (62)	22 ± 31	3 (23)

N = number of patients in group; % = number of patients with HI titer/number tested.

^a Strain specific hemagglutination inhibition antibody titers $\geq 1:40$ in study patients.

^b $p < 0.05$ for values in vaccinees as compared to unvaccinated controls.

Table 2
Comparison of HI antibodies by age

Vaccine antigen	<65 years		≥65 years	
	HI antibodies ^a	HI ≥ 40, N (%) ^b	HI antibodies ^a	HI ≥ 40, N (%) ^b
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)	136 ± 71	10 (53)	233 ± 69	16 (80)
A/Panama/2007/99 (H3N2)	138 ± 72	11 (58)	236 ± 70	16 (80)
A/Wyoming/3/2003 (H3N2)	145 ± 88 ^c	12 (63)	366 ± 85	14 (70)
B/Shandong/7/97	44 ± 33	6 (32)	110 ± 32	13 (65)

^a Mean ± S.D.

^b N = number of patients in group; % = number of patients with HI titer/number tested.

^c $p < 0.05$ for values in <65-year-old as compared to ≥65-year-old.

Table 3
Comparison of HI antibodies related to past vaccination history

Vaccine antigen	Never vaccinated (n = 13)		Once vaccinated (n = 14)		Twice vaccinated (n = 12)	
	HI antibodies ^a	HI ≥ 40, N (%) ^b	HI antibodies ^a	HI ≥ 40, N (%) ^b	HI antibodies ^a	HI ≥ 40, N (%) ^b
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)	68 ± 84 ^c	4 (30)	288 ± 81	12 (86)	193 ± 88	10 (83)
A/Panama/2007/99 (H3N2)	31 ± 79 ^c	6 (46)	172 ± 76	10 (71)	378 ± 82	11 (92)
A/Wyoming/3/2003 (H3N2)	23 ± 96 ^c	5 (39)	247 ± 92	11 (79)	526 ± 100	10 (83)
B/Shandong/7/97	30 ± 40	3 (23)	67 ± 38	8 (57)	142 ± 41	18 (67)

^a Mean ± S.D.

^b N = number of patients in group; % = number of patients with HI titer/number tested.

^c $p < 0.05$ for values in never vaccinated compared to once or twice vaccinated.

proportionally, even though it is said that obtaining them was hard by vaccination.

3.4. Cross-reactivity of A (H3N2) HI antibodies between 2003–2004 and 2004–2005 vaccinees

The relationship between the HI antibodies against the A (H3N2) Panama and Wyoming in all of the patients is shown in Fig. 1. The correlation coefficient was 0.81 in the unvaccinated group and 0.82 in the vaccinated group. The HI antibodies tended to be high against both the Panama and Wyoming strain in the vaccinated group, but low in the unvaccinated group. The vaccinated group and the unvaccinated group were visually distinct by a 90% probability oval.

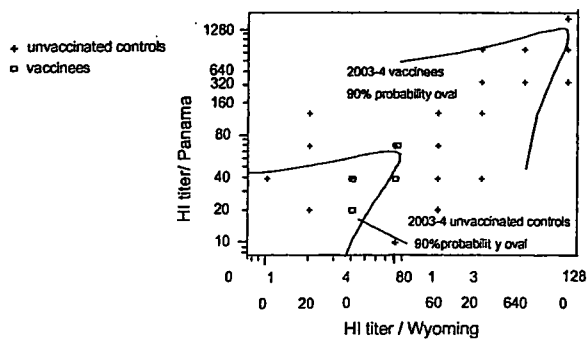


Fig. 1. Scatter plot of HI antibodies specific for influenza A/H3N2 Panama and Wyoming strains showing equilateral correlation. The 90% probability ovals of 2003–2004 vaccinees (+) and unvaccinated controls (□) are clearly distinguishable. The correlation coefficient was 0.81 for the vaccinated group and 0.82 for the unvaccinated group.

4. Discussion

For the first time in 3 years, the influenza vaccine A (H3N2) strains for the 2004–2005 season have been changed in response to the antigenic drift of A (H3N2) that occurred in 2003. The A/Panama/2007/99 has been replaced with A/Wyoming/3/2003. Even though the HA of the Panama and Wyoming strains are genetically distant by phylogenetic analysis [9], HI antibodies against Wyoming strain were significantly increased in the group that was vaccinated in the 2003–2004 season, pointing to cross-reactivity with the A (H3N2) Panama.

When sera collected at the end of the 2003–2004 season were compared between the vaccinated and unvaccinated groups, the HI antibodies were increased not only against the A (H3N2) Panama vaccine strains, but also the Wyoming strain. The vaccinated group consisted of many elderly patients, however, when the patients were regrouped with a 65 years of age dividing line, the increase in HI titer against the Wyoming strain was related to the vaccination rate rather than age. Induction of immune response is thought to be weak in the elderly. However, an antibody response with a titer associated with protection from influenza was induced by the single dose vaccination in this study. The significant correlation of HI antibodies against the Panama and Wyoming suggests that the 2003–2004 season A (H3N2) Panama vaccine strain would have induced HI antibodies against the Wyoming strain simultaneously.

In addition, previous vaccinations should be considered in assessing cross-reactivity in A (H3N2). In our study population, we do not have previous vaccine recipients and patients who had infected flu in 2 years. Although we were used

one point sera, after immunization with 2003–2004 influenza vaccine in this study, it was thought that ones before immunization would be same trend since there was the condition that no one in the unvaccinated group had immunization and flu infection history and all of vaccinated group had a few histories of immunization containing A (H3N2) Panama. It may cause less effective that previous vaccination negatively associated with antibody induction in A (H1N1) [10], New Caledonia has been adopted as the A (H1N1) vaccine antigen for 6 years.

Since the 2001 revision of the Preventive Vaccinations Law in 2001, vaccination of people over 65 years of age has been recommended in Japan based on results of large international longitudinal studies [11–14]. Accordingly, a high vaccination rate among elderly people in nursing care facilities is expected this year. Our results lead to the expectation that more than 70% of the elderly people vaccinated against influenza last year should already have an HI antibody titer of $\geq 1:40$ not only against the A/New Caledonia/20/99 (H1N1), which has been used for vaccination for several years, but also against the A/Wyoming (H3N2). This year, the type B vaccine strain has also been changed from the Shandong to the Shanghai, although the main circulating strains have been A (H3N2) for the past few years. The increase of HI titer against the subtype B is originally not expected to be so effective. It may be reasonable to include vaccine strains, especially those with A (H3N2) when selecting the yearly strains. Such strains, like the ones included in the 2003–2004 influenza vaccine, might be expected to provide a broad-spectrum antibody response that could be effective even in the face of a single season antigenic drift.

Our observations also suggest that the effect of this year's influenza vaccine for prevention of influenza may be less effective for the elderly people who are in nursing care facilities and already have sufficient amount of HI antibodies because of past annual influenza vaccinations. However, the HI antibodies in the end of the 2003–2004 season, which we used in this study may be diminished by nutritional and hormonal status until 2004–2005 season [15,16]. Since the decline of the HI titer with time [17] can be overcome by annual vaccination, it is essential to continue this practice in order to prevent the onset of influenza in the elderly high-risk group.

Acknowledgements

We thank Dr. Yasushi Takahashi and Ms. Tomoko Tokutake for their assistance in data collection. We also thank Dr. Yoshio Hirota, Department of Public Health, Osaka City

University, Faculty of Medicine for his thoughtful advice. This study was financially supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Wealth, Japan.

References

- [1] Kilbourne ED. *Influenza*. New York, NY: Plenum Medical Book Company; 1987.
- [2] Odagiri T, Tashiro M. The selection passage of 2003–2004 season influenza vaccine. *IASR* 2003;24:215–17 (in Japanese).
- [3] CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR* 2004;53:1–40.
- [4] Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997;15:962–7.
- [5] Lennette EH, Schmidt NJ. Hemagglutination-inhibition test, diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 5th ed. American Public Health Association; 1979. p. 603.
- [6] National Institute of Health. *Experimental virology*. Tokyo, Japan: Maruzen; 1973. p. 217–25 (in Japanese).
- [7] Maeda A, Kase t. Evaluation of antibodies to influenza viruses. *Sogo Rinsho* 2005;54:305–10 (in Japanese).
- [8] WHO. Collaborating center for influenza and respiratory viruses Japan: protocol for HAI identification of field strains. Tokyo: National Institute of Infectious Disease Laboratory of Respiratory Viruses; 1997.
- [9] <http://idsc.nih.gov/iasr/24/285/graph/df28513.pdf#search=phylogenetic%20analysis%20influenza>.
- [10] Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Goto S, Oka T. The hemagglutination inhibition antibody responses to an inactivated influenza vaccine among healthy adult: with special reference to the prevaccination antibody and its interaction with age. *Vaccine* 1996;14:1597–602.
- [11] Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:114–9.
- [12] Nordin J, Mullooly J, Poblete S, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from three health plans. *J Infect Dis* 2001;184:665–70.
- [13] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. Efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518–27.
- [14] Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947–52.
- [15] Pozzetto B, Odeline MP, Bievenu J, Defayolle M, Aymard M. Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post-vaccinal antibody response to influenza viruses in the elderly? *J Med Virol* 1993;41:39–43.
- [16] Gardner EM, Bernstein ED, Dorfman M, Abrutyn E, Murasko DM. The age-associated decline in immune function of healthy individuals is not related to changes in plasma concentrations of beta-carotene, retinol, alpha-tocopherol or zinc. *Mech Age Dev* 1997;94:55–69.
- [17] Kajimahara N, Yamaguchi N. The efficacy of influenza vaccination and serum antibody. *Igakunoayumi* 2004;211:1088–9 (in Japanese).

THE JOURNAL OF THE JAPANESE ASSOCIATION
FOR INFECTIOUS DISEASES
September, 2007, p602—606
0387—5911

高齢糖尿病患者における肺炎球菌ワクチン接種による
抗体濃度の推移

東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座
小島原 典子 山口 直人

感染症学雑誌 第81巻 第5号 別刷