

観察研究によるインフルエンザ予防接種の有効性評価の課題

オザサコウ タロウ ワシ マサカズ
小笹晃太郎* 鷲尾 昌一²*

インフルエンザ予防接種は、インフルエンザに罹患することによって重篤な合併症を生じやすい高リスク者を守るという考え方に基づいて勧奨されているが、高齢者でのインフルエンザ予防接種の有効性は、無作為化対照試験が少なく観察研究に負うところが多く、観察研究にはその実施上種々の課題がある。まず、評価のアウトカムは、できるだけ診断の特異度が高く、誤分類の小さいものが望ましい。しかし、医療機関で診断されたインフルエンザをアウトカムとすると、特異度は高いが医療機関への受診行動や医療機関での診断過程で、ワクチン接種群と非接種群でのインフルエンザ診断の精度に差異が生じることが考えられる。したがって、このような差異的誤分類を避けるために、特異度が比較的高くなくて非差異的誤分類が生じるアウトカムであっても、接種群と非接種群から同じ精度で把握するほうが、正確な評価の観点から望ましい場合もあると思われる。

高齢者を対象としたインフルエンザ予防接種の有効性を評価する従来の観察研究の結果から、ワクチン接種者は非接種者に比べてインフルエンザ罹患や死亡等のアウトカムを生じにくい低リスク者が多く、そのためにワクチンの有効性が過大評価されているのではないかという疑問が指摘されている。このような偏りや交絡を評価して調整するために、インフルエンザ流行期と非流行期、ワクチン合致度の高いシーズンと低いシーズン、大規模流行シーズンと小規模流行シーズン、および特異度の高いアウトカムと低いアウトカムを使用することで有効性の比較を行うことが求められる。いずれも後の群で有効性が低くなることが期待され、そうでない場合には偏りや交絡が残されている可能性が高いので、それらの偏りや交絡を除去して得られる高リスク因子を見いだす必要がある。その結果として見いだされたインフルエンザによる死亡が生じやすい高リスク者、たとえば、基礎疾患と機能性障害を併せ持つような人たちでの有効性の評価と、その人たちに対する接種を進めていくことが望まれる。

Key words : インフルエンザワクチン, 有効性, 高齢者, 疫学研究, 偏り, 交絡

1 はじめに

インフルエンザ予防接種は、インフルエンザに罹患することによって重篤な合併症を生じやすい高リスク者を守るという考え方に基づいて勧奨されている^{1,2)}。一方、インフルエンザ予防接種の有効性は、コクランレビューでは健常小児³⁾、健常成人⁴⁾、および高齢者⁵⁾に分けて評価されている(表1, 2)。健常小児・健常成人での無作為化対照試験(RCT)による有効性は、ウイルス検査または血清検査で確定されたインフルエンザで50~80%の予防効果を示す^{3,4)}。RCTでは、臨床症状に基づく診断であるインフルエンザ様疾患より診断の特異度が高

いと考えられる検査確定インフルエンザの方で高い有効性を示し、流行株とワクチン株の合致度が高いほど高い有効性を示すという、疫学的にも免疫学的にも理にかなった結果を示している^{3,4)}。

高齢者では3つのRCTによるインフルエンザの予防効果(リスク低減割合)は58%(95%信頼区間27~66%)であり⁵⁾、これが高齢者への接種勧奨の根拠となっている。しかし、高齢者で数多く行われている観察研究の結果では、診断の特異度、ワクチン株の合致度、あるいは流行の大小と、観察された有効性とがよく整合していない(表2)⁵⁾。すなわち、まだ何らかの偏りや交絡が残されていて正しく有効性が評価されていない可能性や、現在実施されている接種活動では本来接種の必要な人々に接種されていない可能性があり、さらなる根拠の積み重ねが必要であるという指摘がある^{6,7)}。

しかし、疑問があるとはいえ一定の根拠に基づいて普及している予防接種に関してあらためてRCT

* 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学(現:財団法人放射線影響研究所疫学部)

² 聖マリア学院大学

連絡先: 〒732-0815 広島市南区北治山公園 5-2
財団法人放射線影響研究所疫学部 小笹晃太郎

表1 コクラン・レビューによる3価不活化インフルエンザワクチンの有効性(小児)³⁾

対象者 研究デザイン アウトカム	健常小児		
	無作為化対照試験 相対危険度 (95%信頼区間)	コホート研究 相対危険度 (95%信頼区間)	症例対照研究 相対危険度 (95%信頼区間)
インフルエンザ様疾患	0.64(0.54, 0.76)	0.45(0.29, 0.68)	0.49(0.28, 0.86)
インフルエンザ(検査確定)	0.41(0.29, 0.59)	0.42(0.25, 0.73)	—

— 推定不能(基準に合致する研究なし)

表2 コクラン・レビューによる3価不活化インフルエンザワクチンの有効性(成人・高齢者)^{4,5)}

対象者 研究デザイン アウトカム	流行規模 ワクチン合致度	健常成人		施設入所高齢者		地域在住高齢者	
		無作為化対照試験 相対危険度 (95%信頼区間)	流行時 相対危険度 (95%信頼区間)	コホート研究 非流行時 相対危険度 (95%信頼区間)	コホート研究 流行年 相対危険度 (95%信頼区間)	コホート研究 非流行年 相対危険度 (95%信頼区間)	
インフルエンザ 様疾患	合致	0.70(0.59, 0.83)	0.77(0.64, 0.94)	0.67(0.46, 0.98)	—	1.08(0.58, 2.03)	
	非合致/不明	0.88(0.72, 1.08)	0.77(0.56, 1.06)	—	—	0.85(0.16, 4.55)	
インフルエンザ (検査確定)	合致	0.20(0.09, 0.44)	1.04(0.43, 2.51)	0.23(0.05, 1.03)	0.05(0.01, 0.37)	0.50(0.27, 0.91)	
	非合致/不明	0.50(0.35, 0.73)	0.47(0.22, 1.04)	0.65(0.32, 1.29)	—	—	
肺炎	合致	0.59(0.04, 9.43)	0.54(0.42, 0.70)	—	—	0.87(0.63, 1.19)	
	非合致/不明	1.01(0.09, 11.1)	0.64(0.35, 1.16)	0.35(0.18, 0.68)	—	3.00(0.16, 57.4)	
肺炎・インフルエ ンザによる入院	合致	0.37(0.12, 1.12)*	0.55(0.36, 0.84)	0.32(0.14, 0.76)	0.74(0.62, 0.88)	0.55(0.37, 0.83)	
	非合致/不明	0.85(0.38, 1.91)*	1.27(0.07, 21.6)	—	—	0.73(0.54, 0.99)	
肺炎・インフルエ ンザによる死亡	合致	—	0.58(0.41, 0.83)	0.27(0.09, 0.87)	0.87(0.70, 1.09)	—	
	非合致/不明	—	0.34(0.11, 1.02)	0.30(0.14, 0.67)	—	—	

— アウトカム設定なし, または推定不能(基準に合致する研究なし)

* 全入院

を行うことは心理的のみならず倫理的な抵抗感もある。さらに、インフルエンザでは常にウイルスが変異するためにワクチン株と流行株の抗原性の合致度がワクチンの有効性に大きな影響を与えるという特徴⁶⁾や、対象集団である高齢者の基礎疾患や生活様態等の種々の背景因子を考えると数多くのRCTを実施する必要があり、その実施上の限界性もある。また、仮にRCTによる結論を得たとしても、その後、予防接種を事業的に継続実施する中での有効性の評価には観察研究が必須であることなどから、インフルエンザ予防接種の有効性評価のための観察研究のデザインを確立することは必要である。

本稿では、インフルエンザ予防接種の有効性を観察研究で明らかにしようとする際に問題となる諸点について、まず、インフルエンザ罹患を同定するためのアウトカム指標とその誤分類に関してワクチン接種群と非接種群への同等な能動的観察の重要性に言及し、次に、観察研究で生じる偏りと交絡、およびその解決法と残存する問題について述べた。最後に、コホート研究と症例対照研究の得失について触れ、コホート研究の方がインフルエンザワクチンの有効性評価に適していることを述べた。

II アウトカム指標と誤分類

インフルエンザ予防接種の有効性評価のためのアウトカムとしては、ウイルス検査または血清検査によって診断されたインフルエンザや、インフルエンザ様疾患の他、肺炎、さらには、インフルエンザまたは肺炎による入院、インフルエンザまたは肺炎による死亡、全死亡などが用いられている^{3~5)}。

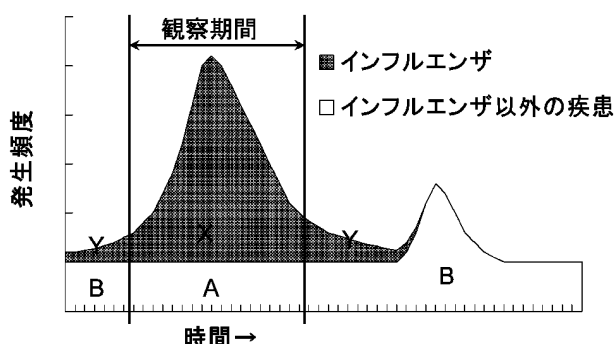
アウトカム指標を設定するときに重要なことは、特異度の高い指標を用いることである^{7,8)}。たとえば、インフルエンザは通常、普通のかぜ等よりも高熱を発する。したがって、発熱をアウトカム指標とするときには、より高い体温をカットオフ値とすることにより誤分類を小さくすることができる⁸⁾。たとえば、Haraら⁹⁾は、佐賀市の高齢者を対象としてインフルエンザワクチン接種者と非接種者両者に対する症状の自己記録と経時的な電話による漏れない聞き取りによる前向きコホート研究を行い、アウトカムを37.8度C以上の発熱とした場合の予防接種のオッズ比0.75(95%信頼区間0.51-1.10)に対して、39.0度Cとした場合にはオッズ比が0.37(同0.16-0.96)と有効性が高く評価されることを示し

た。筆者ら¹¹⁾の、地域住民を対象とした質問票のみによる調査研究でも、37度C以上での発熱でのオッズ比が0.86 (95%信頼区間0.55-1.33), 38度C以上で0.77 (同0.40-1.47)と、同様に高い発熱をアウトカムとした方が有効性を高く評価する傾向がみられた。

また、これらの発熱や上気道症状、欠席率などの特異度の低い指標をアウトカムとして用いるときには、インフルエンザ流行状況をよく観察して、流行ピーク時に発現したものに限りアウトカムとして採用することが望ましい⁸⁾。図1において、網掛け部 (X+Y) が真のインフルエンザ患者発生状況であり、白抜き部 (A+B) がインフルエンザ以外の類似疾患であるとする。インフルエンザ流行期間を観察期間として、その間に発症した発熱や上気道症状などをアウトカム指標とすると、X+Aをインフルエンザとして把握することとなり、Y+Bをインフルエンザでないこととみなすことになる。すなわち、真のインフルエンザに対するアウトカム指標の感度および特異度を考えると、Xが真陽性、Yが偽陰性、Aが偽陽性、Bが真陰性となり、感度 = $X/(X+Y)$ 、特異度 = $B/(A+B)$ となる。ここで、観察期間を広げると感度は大きくなって症例数が増えるが、特異度が小さくなり誤分類が増加する。したがって、観察期間を流行ピーク時に限ることにより、誤分類を小さくしつつ症例数を確保することができる。また、流行規模が大きいほど、他疾患の混入を少なくして誤分類を小さくすることができる⁸⁾。

特異度が高いということでは、インフルエンザ様疾患よりも検査確定インフルエンザをアウトカムとして用いることが適切であると考えられるが、ワクチン接種者と非接種者からなる研究対象集団からア

図1 観察期間内の臨床症状等をアウトカム指標とした場合の真のインフルエンザに対する感度および特異度観察期間に発症した発熱や上気道症状などをアウトカム指標とすると、X+Aをインフルエンザ、Y+Bを非インフルエンザとみなすことになり、Xが真陽性、Yが偽陰性、Aが偽陽性、Bが真陰性となる。



ウトカムが漏れなく把握されることがより重要である。現実には、医療機関を受診した人での検査確定インフルエンザをアウトカムとする受動的観察の場合には、インフルエンザに罹患した研究対象者が医療機関を受診する段階でもれ落ちたり、医療機関での診断過程で確定診断のための検査の対象外となることが生じる。これらが、ワクチン接種者と非接種者の間で異なって生じるようなことがあれば、アウトカムの把握に差別的誤分類* (differential misclassification)¹⁰⁾を生じる。すなわち、検査診断インフルエンザという特異度の高いアウトカムを用いる利点が減殺されるばかりでなく、より深刻な誤結果を生むこととなる。特異度が低いことは、単純に非差別的誤分類* (nondifferential misclassification)¹⁰⁾を増加させて有効性を過小評価 (希釈) するだけなので許容されやすいが、差別的誤分類は評価を過小過大のどちらへも誤らせるので厳格な制御を要請されるからである。

Hara ら⁹⁾は、38.5度C以上の発熱をアウトカムとした時のインフルエンザ予防接種の有効性のオッズ比が、高リスク群では0.39 (95%信頼区間0.19-0.78)であり、低リスク群では0.40 (同0.10-1.55)であるのに対して、医療機関でのインフルエンザ診断をアウトカムとした時のオッズ比は、それぞれ、0.59 (0.23-1.50)と1.88 (0.47-7.55)であったことから、低リスク群では医療機関での診断を受診行動が交絡していると考え、有効性評価のアウトカムとしては発熱の方が適切であると考えた。すなわち、同程度のインフルエンザ様症状が出現した場合にワクチン接種者の方が医療機関を受診しやすいと、結果としてワクチン接種者でインフルエンザと診断される者が相対的に多くなって、予防接種の有効性を過小評価することになる。

発熱や上気道症状を主訴とする受診者に対しては、通常、医療機関での診断過程でインフルエンザ予防接種の有無を問診すると考えられるが、その場合に、接種の有無が診断に影響している可能性がある。著者らはある診療所の2004/05シーズンの診療録に基づいて、インフルエンザワクチン接種の問診や各種症状と、インフルエンザ迅速検査実施の有無との関連を調査した¹³⁾。当該シーズンに急性呼吸器炎症性疾患と診断された者は181件であり、そのうちウイルス迅速検査を実施された者は59件で、結果陽性が29件であった。迅速検査実施率は、問診での

(注)* 疫学辞典の日本語訳ではそれぞれ「差別的誤分類」および「非差別的誤分類」となっているが、本稿では文献11)の訳語に準じた方が適切と考えた。

「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%であり、問診でワクチン接種なしであった者に迅速検査を実施する傾向がみられた。症状との関連は、発熱がない者（37度未満）での実施率が14%に対して、37度台では42%、38度以上では68%と高くなり、また、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。これらの多変量ロジスティック回帰分析の結果、ウイルス迅速検査を実施したことのオッズ比は、ワクチン接種歴不明者に対して接種者でOR = 4.25（95%信頼区間1.56-11.61）、非接種者でOR = 25.8（同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かった。この場合、医療機関を受診した者の中で、非接種者にインフルエンザと診断される者が相対的に多くなり、予防接種の有効性が過大評価される可能性を生む。

したがって、医療機関でのインフルエンザ診断をアウトカムとすると、有効性の過大評価と過小評価のいずれへも誤誘導する差別的誤分類を生じる可能性がある。医療機関での診断過程に厳格なプロトコルを適用することによって診断過程での差別的誤分類を回避することは可能であろうが、受診行動を制御することはむずかしいのでこの段階での差別的誤分類を回避することはむずかしく、また、その大きさを評価することも難しいであろう。したがって、医療機関でのインフルエンザ診断をアウトカムとすることには慎重にならざるを得ない。受診行動での差別的誤分類を回避するためには、ワクチン接種群と非接種群から発生するアウトカムを能動的観察によって均等に把握することがなにより重要である。すなわち、量的な衡量の問題はあるものの、上述の現在の状況のもとでは、非差別的誤分類の若干の増加とそれに基づく有効性の希釈作用は許容して、ワクチン接種群と非接種群への同等な能動的観察による発熱等のアウトカム指標を用いることが有利であると思われる。

もし、検査確定インフルエンザをワクチン接種群と非接種群からもれなく把握しようとする、次のようなことになる¹⁴⁾。RCTにおいて接種群（1,070人）、非接種群（532人）の対象者全員に、接種後からインフルエンザ流行開始時までには2~3週間ごとに、流行期間中は1週間ごとに電話をかけて症状を問診し、インフルエンザを疑わせる何らかの症状があった場合には、症状発現後4日以内に研究員が訪問してウイルス分離用の検体を採取したのであるが、その件数は3,009件に達した。その結果、ワクチン接種群からは14人（1.3%）、非接種群からは95人（17.9%）の培養陽性インフルエンザが出現し、

ワクチンの有効性は93%と判断された。特異度が高く誤分類の小さなアウトカムを使用することにより精度の高い評価が可能だが、接種群と非接種群を等しく観察することに膨大な労力を必要とする。

III 偏りと交絡

ワクチン接種が研究参加者の意志に基づく観察的研究では偏りと交絡は避け得ないものである。さまざまな背景因子や生活状況によって、インフルエンザ予防接種を受ける行動が影響され、接種群と非接種群とに属性の違いを生じる（偏り）。とくに、ある背景因子をもつ者がワクチン接種を受けやすく、その背景因子が直接にインフルエンザの罹患や合併症の発症、死亡のリスクを増減させるものである場合に交絡を生じ、接種群と非接種群をそのままと比較することはできなくなる。無作為化対照試験（RCT）では、ワクチン接種が無作為に割り付けられることによって、対象者の既存の免疫抗体パターンのようなものも含めたいっさいの偏りや交絡因子が、接種群と非接種群に均等に分布していると考えることができる。しかし、観察研究では偏りや交絡は不可避である。

予防接種の有効性を評価するときの最も重要な交絡は、適応による交絡（confounding by indication）である¹⁵⁾。基礎疾患があるなど、インフルエンザの罹患による合併症や死亡の高リスク群がワクチン接種の適応となるために、ワクチン接種者の方で必然的にアウトカムの発生が多くなり、予防接種の有効性を過小評価するというものである。これはワクチン接種群にかかる選択バイアス（selection bias）でもあるが、考慮すべき因子をあらかじめ測定して解析段階で調整可能な部分も大きいので、特にこのように呼ばれている。適応による交絡を低減する手法として、デザイン面からは、1) 既存対照の利用も含む、同様の予後をもつグループの比較、2) 年齢、性、併存疾患などによる対象者の制限や層化、3) 重要な予後関連因子で層化した上で、接種非接種に関する個別マッチングを行う“準実験的手法”が挙げられ、解析段階では、1) 多変量解析による交絡因子の統計学的調整、2) 傾向スコアを使用した対象者の層化、3) 操作変数を用いた統計学的準ランダム化などが挙げられている¹⁵⁾。

著者らがワクチン接種率向上のための講演会後に行った調査¹⁶⁾でも、後期高齢者は前期高齢者に比べ、「昨シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた者」や「今シーズンにワクチン接種を受ける予定の者」の割合と、「現在治療中の病気を有する者」の割合が、いずれも高かった。また、翌年の調

査¹⁷⁾でもインフルエンザワクチン接種者は非接種者に比べて、慢性の病気がある者の割合や、自身の健康に対して自信がなく、「風邪にかかりやすい」、「インフルエンザにかかりやすい」、「インフルエンザにかかると重症化しやすい」と考えている者の割合が多かった。

しかし、一方で、健康であって健康に関心の高い者ほど予防接種を受けやすいという偏りも考えられる。上述の筆者らの調査¹⁶⁾でも、昨年にワクチンを接種し、今年も接種を予定している人では、ワクチン接種の理由として、「病気になりたくない」、「健康でいたい」、「予防のため」を挙げていた。このような人々は、インフルエンザに罹らないように努めたり、身体状況がよいために感染しても発症しなかったり、軽症であったり、さらには合併症も少なく死亡のリスクも小さいと考えられる。すると予防接種の効果以上に接種群でのアウトカムの発生が少なくなり、予防接種の有効性を過大評価することになる。労働者集団は働くことができる人の集団であるために一般人口集団全体よりも死亡率が低くなるという healthy worker effect⁹⁾と同様の現象である。このように、適応の交絡やワクチン接種群にかかる選択バイアスは、ワクチンの有効性を過小評価にも過大評価にも歪め得る。

これらの解決法として、まず、高齢者を対象とした多くの観察研究では、対象者についてインフルエンザに罹ると重症化や合併症をおこしやすい基礎疾患（がん、慢性心肺疾患、糖尿病など）や喫煙などの生活習慣に関する情報を収集して交絡を調整している^{5,7,14)}。しかし、コクラン・レビューにおける施設高齢者のコホート研究でインフルエンザ様疾患に対する予防効果は、ワクチンの合致度や流行の規模にかかわらずほぼ同じ大きさ（相対危険度が0.67-0.77）である（表2）。検査確定インフルエンザや地域在住高齢者での研究でも、ワクチン合致度や流行の規模と予防接種の有効性との関連が整合するようにはみえない。これらのことは、相対危険度の低下が予防接種によるものでなく、接種された集団がもともと持っている特性によるものであることを示唆する。Jacksonらは、がんや心臓病のような基礎疾患のある者は死亡のリスクが高いとともにワクチン接種も受けやすいが、認知症の診断を受けていたり入浴介助が必要な人では、死亡のリスクは高いがワクチン接種を受けていない傾向のあることを示し、これらの機能的障害を交絡因子として導入する必要があることを示した¹⁸⁾。Simonsenらは、米国におけるワクチン接種量は増加しているのにインフルエンザによる超過死亡は減少していないという経

年比較などから、インフルエンザによる死亡が生じやすい高リスク者への接種が少ないのではないかと指摘している⁷⁾。

これらのことは残存する2つの問題点を示している。ひとつは観察研究デザインとしての偏りや交絡への対処であり、ワクチンの有効性をインフルエンザ流行期と非流行期、ワクチン合致度の高いシーズンと低いシーズン、大規模流行シーズンと小規模流行シーズン、および特異度の高いアウトカムと低いアウトカムでの比較を行うことが挙げられ、いずれも後の群で有効性が低くなることが期待され、そうでない場合には偏りや交絡が残されている可能性が高い⁷⁾。その場合には、偏りや交絡を除去した高リスク因子を見いだして解析に投入することが望まれる。また、それらの因子を持つ集団でのインフルエンザ予防接種の有効性がどの程度か、持たない集団と同等であるのか等の評価を行う必要もある。

もうひとつは、インフルエンザによる死亡が生じやすい高リスク者を同定して、その人たちへの予防接種を十分に実施した上で、インフルエンザワクチンの有効性を評価することが必要である。そのためには種々の公衆衛生活動が必要であるが、詳細については割愛する。

IV コホート研究か症例対照研究か

観察研究のデザインは、主に、コホート研究と症例対照研究に大別されるが、インフルエンザ予防接種の有効性の評価では、接種後のアウトカム発生を追跡する期間が通常はひとつの流行期間ですむので、コホート研究が多く用いられている（コクラン・レビューでは、コホート研究49研究に対して症例対照研究は10研究⁵⁾）。追跡期間が短いので、接種記録が正確に残されていれば、流行後にコホートを構成する後ろ向きコホート研究を行うのも比較的容易である。症例対照研究は、当該疾患に罹患した症例について過去の予防接種の有無を調査するので、小児系感染症の予防接種のように接種後の有効性が長期間にわたる場合に利点が大きく¹⁹⁾、インフルエンザでは利点が小さくなる。インフルエンザではむしろ、医療機関への受診行動や医療機関での診断などの過程を経ることで診断に差別的誤分類を生じる可能性が高いことから、大きな不利を負っていると考えられる。さらに、症例対照研究では適切な対照を選択することが重要であるが、これが通常結構むずかしい。したがって、インフルエンザ予防接種の有効性の評価には、コホート研究でアウトカムを漏れなく把握できるように工夫された研究デザインが有利であると考えられる。症例対照研究を採用

するときには、対象集団からの症例把握に細心の注意が必要である。

V ま と め

インフルエンザ予防接種の有効性を評価する観察研究では、評価のアウトカムは、できるだけ診断の特異度が高く、誤分類の小さいものが望ましい。しかし、アウトカムに生じる差別的誤分類を避けるためには、特異度が低くて非差別的誤分類が生じてても、接種群と非接種群を等しく観察して把握できるアウトカムのほうが、正確な評価の観点から望ましい場合もあると思われる。

高齢者を対象とした従来の観察研究の結果から、ワクチン接種者は非接種者に比べてインフルエンザ罹患や死亡等のアウトカムを生じにくい低リスク者が多く、そのためにワクチンの有効性が過大評価されているのではないかという疑問が指摘されている。このような偏りや交絡を評価して調整するために、インフルエンザ流行期と非流行期、ワクチン合致度の高いシーズンと低いシーズン、大規模流行シーズンと小規模流行シーズン、および特異度の高いアウトカムと低いアウトカムを使用することで有効性の比較を行うことが求められる。その結果として見いだされた真の高リスク者、例えば、基礎疾患と機能性障害を併せ持つような人たちでの有効性の評価と、その人たちに対する接種を進めていくことが望まれる。

本稿を執筆するにあたり、厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザ予防接種のEBMに基づく政策評価に関する研究(平成14~16年度)および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)に参加された先生方、特に第二分科会の先生方のご指導に深甚の謝意を表します。

(受付 2008. 3. 4)
(採用 2008.10.28)

文 献

- 1) 大藤さとこ, 藤枝 恵, 福島若葉, 他. インフルエンザワクチンの接種対象. 日本公衛誌 2007; 54: 361-367.
- 2) Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56(RR-6): 1-54. (廣田良夫, 葛西健, 監修. インフルエンザの予防と対策. 東京: 日本公衆衛生協会, 2008.)
- 3) Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD004879.
- 4) Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD001269.
- 5) Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3): CD004876.
- 6) Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. BMJ 2006; 333: 912-915.
- 7) Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. Lancet Infect Dis 2007; 7: 658-666.
- 8) 廣田良夫. インフルエンザ対策と疫学研究. 加地正郎, 編. インフルエンザとかぜ症候群 (改訂2版). 東京: 南山堂, 2003; 141-190.
- 9) 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: 5546-5551.
- 10) Last J, 編. 疫学辞典 (第3版) [A Dictionary of Epidemiology] (日本疫学会, 訳). 東京: 日本公衆衛生協会, 2000.
- 11) 中村好一. 基礎から学ぶ楽しい疫学. 東京: 医学書院, 2002; 97-101.
- 12) Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, et al. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. Vaccine 2006; 24: 2537-2543.
- 13) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 他. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究. 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)総括・分担研究報告書 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) 2006; 66-73.
- 14) Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N Engl J Med 1998; 338: 1405-1412.
- 15) Hak E, Verheij TJ, Grobbee DE, et al. Confounding by indication in non-experimental evaluation of vaccine effectiveness: the example of prevention of influenza complications. J Epidemiol Community Health 2002; 56: 951-955.
- 16) 高山直子, 鷲尾昌一, 井手三郎, 他. 地域在住高齢者を対象としたインフルエンザワクチン接種率向上を図る講演活動の経験. 老年看護学 2007; 12: 117-122.
- 17) 高山直子, 鷲尾昌一, 今村桃子, 他. 地域在住高齢者のインフルエンザワクチン接種状況と接種行動に影響を与える要因. 臨牀と研究 2008; 85: 281-284.
- 18) Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. Int J Epidemiol 2006; 35: 337-344.
- 19) Rodrigues LC, Smith PG. Use of the case-control approach in vaccine evaluation: efficacy and adverse effects. Epidemiol Rev 1999; 21: 56-72.

Issues associated with evaluating the effectiveness of influenza vaccination by observational studies

Kotaro OZASA* and Masakazu WASHIO^{2*}

Key words : Influenza vaccine, Effectiveness, Elderly, Epidemiology, Bias, Confounding

Vaccination against influenza is recommended for subjects at high risk of severe complications if infected with the influenza virus. The effectiveness of influenza vaccination among the elderly has been evaluated in many observational studies but only in a few randomized control trials. However, observational studies have various issues. First, the outcomes should be of high specificity with low nondifferential misclassification, such as laboratory-confirmed influenza or high fever. Differential misclassification between vaccinated and unvaccinated participants may also be a complicating factor due to behavioral differences in the habits of participants with regard to visiting physicians or in the diagnostic processes of physicians. Therefore, preventing differential misclassification by equally precise observation in compared groups seems to be more important than the specificity of outcomes, even if this can be achieved only by techniques with low-specificity outcomes.

In observational studies of the elderly, vaccinated elderly individuals may be at low risk of influenza infection or death because they are health conscious. Such confounding may lead to an overestimation of the effectiveness of influenza vaccination. To minimize bias and to adjust for confounders, the effectiveness of influenza vaccination should be compared taking into account the following groups/indicators: influenza season and pre-season, well-matched season and mismatched season between vaccine and circulating viruses, severe season and mild season, high-specificity outcomes and low-specificity outcomes. Low effectiveness is to be expected with the latter of each pair. If no difference in effectiveness is observed between the two conditions in each pair, residual confounding may be present and the true underlying risk factors should be sought. For example, elderly individuals with impaired functional status in addition to chronic diseases may be less able to access vaccination. Hence it is necessary to evaluate the effectiveness of vaccination among such elderly individuals and promote vaccination in those people.

* Department of Epidemiology for Community Health and Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

^{2*} St. Mary's College