

施設入所高齢者に対する インフルエンザワクチンの有効性の評価

小林幸太，鷺尾昌一，森 満

札幌医科大学医学部公衆衛生学講座（主任 森 満 教授）

The Effectiveness of Influenza Vaccine for
the Institutionalized Elderly: A Review of Literatures

Kota KOBAYASHI, Masakazu WASHIO, Mitsuru MORI

Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine (Chief: Prof.M.MORI)

ABSTRACT

Influenza is one of the most important infectious diseases. In Western countries, it is recognized that countermeasures for influenza are one of the most important subjects in public health, and their purpose is to prevent complications and deaths in high-risk persons. In Japan, influenza vaccination among school children started in 1962. However, influenza was considered a minor illness and the Japanese Ministry of Health and Welfare stopped recommending vaccination in 1994. In 2001, national recommendation started again. However it is not for school children but for the elderly.

In this paper, we introduce our study which evaluates the effectiveness of influenza vaccination in institutionalized elderly persons and review the literature about the effectiveness of influenza vaccine.

(Received March 1, 2005 and accepted April 1, 2005)

Key words: Influenza, Vaccination, Nursing home for the elderly, Effectiveness

1 はじめに

インフルエンザ対策は公衆衛生上の重要課題であるとの認識のもとに、欧米諸国では特に高齢者などのハイリスク者に対する予防接種を強力に推進している。多くの国が高齢者、呼吸器系慢性疾患患者、施設入所高齢者などへの予防接種を勧告しており、それらの対象者への接種費用は国または社会保険で負担されていた¹⁾。一方、わが国では、予防接種に対する関心が低く、接種対象者に対する正式の勧告もなければ、接種費用の負担の制度もなく、インフルエンザワクチンの配布量は1987年ごろから減少し、1994年には激減した¹⁾。この背景としては、1993年の公衆衛生審議会より提出された「今後の予防接種制度の在り方について」に基づき、1994年に「予防接種法および結核予防法の一部を改定する法律」が施行されたことによると考えられる²⁾。これにより、インフルエンザは、痘瘡、コレラ、ウイルス病とともに予防接種法が定める対象疾患から外れることになった。最初の誤りはインフルエンザワクチンの効果を判定する研究者が、かぜとインフルエンザを混同し、「ワクチ

ン接種者も風邪にかかるのでインフルエンザワクチンは効かない」とワクチン接種の効果を不当に過小評価したことである²⁾。その後、見直しが行われ、2001年に予防接種法が改正され、対象者は65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種が勧奨されるようになっている³⁾。

今回、我々は施設入所高齢者を対象として、インフルエンザワクチンの効果を判定するための研究を行った⁴⁾ので、我々の研究を紹介するとともに高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の効果判定のための研究を紹介し、解説する。

2 研究の意義

インフルエンザは人類にとって最大の感染症の一つであり、その猛威を繰り返して振ってきた。前世紀では、三度のパンデミック（世界規模の大流行）、すなわち1918年のスペイン風邪（A/H1N1 ウイルス）、1957年のアジア風邪（A/H2N2）、そして1968年の香港風邪（A/H3N2）があった⁵⁾。このパンデミックはいずれも人がそれまでに経験していないヘマグルチニン（HA）血清型別のA型ウイルス

で、かつ人から人への伝播力の強いウイルスにより引き起こされる⁵⁾。日本では毎年のように冬季の1ヶ月前後の短期間に集中して流行を繰り返す、全国的に数百万人規模で多数の患者が発生する⁶⁾。また、インフルエンザの罹患者は学童が多く重症者は高齢者や基礎疾患を持つ群に多くなり、インフルエンザに関連する死亡例は年間1000例以上が報告されている⁷⁾。インフルエンザは、その流行頻度と流行規模において最大級の感染症である⁸⁾。

この世界最大級の感染症に対して人類はインフルエンザワクチンを使用してその感染を予防しかつ重症化を減少させようとしてきた。日本では1962年から学童を対象とした義務接種が全粒子不活化型ワクチンを用いて開始され、1972年にはHA スプリットワクチンが使用されるようになりインフルエンザワクチン接種に伴う副反応が減ってより安全なワクチンとなった。しかし、1987年からは集団接種の中で個人の自由選択意思を反映した形へと変化し、徐々にインフルエンザワクチンへの不信感が高まり⁷⁾、わが国では1993年の公衆衛生審議会より提出された「今後の予防接種制度の在り方について」に基づき、1994年に「予防接種法および結核予防法の一部を改定する法律」が施行され²⁾、ワクチン接種は任意となった。結果としてインフルエンザワクチンの配布量は1987年ごろから減少し、1994年には激減した¹⁾。

ワクチン接種率が激減した理由として武内⁸⁾は、①ワクチン接種の母集団を示さず、ワクチン接種による健康被害の実数のみを報告したワクチン禍とする報道、②ワクチン接種が学校で行われるために、学校現場の負担が大きいことによる現場での非協力的ないしは反対キャンペーン、③ワクチン接種を行っても一向に学級閉鎖が減らないことや単年度だけみた場合、ワクチン接種の効果が低いためにおこる予防効果に対する疑問、④予防接種による健康被害に対する集団訴訟での敗訴などによる国の方針の変更、⑤インフルエンザは恐くないと考えている医師が多かったことを挙げている。

インフルエンザに関する特定感染症予防指針⁹⁾によると、1994年に予防接種法の対象からインフルエンザが除外されたことにより、国民の間でインフルエンザの危険性とインフルエンザワクチンの有効性が軽視されることとなり、インフルエンザワクチンの必要性を含めたインフルエンザの脅威と予防の重要性が、必ずしも国民の間で十分に認識されなくなった。このような状況の下、近年では、施設等におけるインフルエンザの集団感染、インフルエンザによる高齢者の死亡、乳幼児のインフルエンザの罹患中に発生する脳炎や脳症の問題等も指摘されるようになった⁹⁾。その後の見直しにより、2001年に予防接種法が改正され、定期二類疾病としてではあるがインフルエンザワクチン接種が予防接種法のもと行われるようになり、65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンの接種が勧奨されるようになって³⁾、2001年予防接種法改正後、再び、高齢者を始めとす

るハイリスク者に対するインフルエンザワクチン接種についての認識が高まりつつある。しかし、対象が65歳以上および慢性疾患を有する60歳以上65歳未満の者に限られ、United States-Advisory Committee on Immunization Practices (US-ACIP) で勧告しているハイリスク者の心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害等の基礎疾患を有することが明らかな者は接種要注意者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に至っては原則禁忌となっており、看護職や介護職などハイリスク者の看護や介護に携わり、ハイリスク者へ伝播する可能性のある者については含まれていない¹⁰⁾。

また、Reichert et al.¹¹⁾ は日本の超過死亡を1950年から約50年にわたって調査して、学童の集団接種が始まってから超過死亡が減少しはじめ、1970年代後半から約10年は低調に推移していたが、日本の学童の集団接種が義務接種から勧奨接種になったあたりから高齢者の超過死亡が増えてきて、特に1994年に学童の集団接種を中止してから爆発的に増加したことを報告している。日本のワクチンの生産量と比較してみると、生産量が上がってくるにつれて超過死亡が下がり、生産量がさがると、つまり学童の集団接種率が下がってくるにしたがってまた増え、生産量が激減したところで爆発的に増えていることを疫学的な根拠として集団接種と超過死亡との関係を説明している¹¹⁾。インフルエンザワクチン接種を学童に行っていたときには、インフルエンザウイルス流行の増幅の場である小中学校でのインフルエンザウイルスの流行を防ぐことになり、学童や生徒がウイルスを家庭にもちこみ、これにより高齢者がインフルエンザの罹患や罹患に起因する肺炎や死亡を予防していた。しかし、副反応の問題もあり、現在の予防接種法では、流行の防止というよりも個人防衛の見地からハイリスク者に対するワクチン接種が行われている。

施設入所高齢者は様々な基礎疾患をかかえる易感染者であるだけでなく、集団生活を行っているため、いったんインフルエンザが流行すると大流行を起こしやすい。施設入所高齢者へのインフルエンザワクチン接種の意義は決して小さくない。そこで、我々は高齢者施設入所者を対象として、インフルエンザワクチン接種の有効性を検討することとした。

3 我々の研究の成果

北海道札幌市内の施設入所高齢者（特別養護老人ホーム2施設、養護老人ホーム2施設）424名（男性90名、女性334名）、平均年齢83.5歳（SD = 7.5歳）を対象とした。入所者に対するインフルエンザワクチン接種率は平均88.0%であった⁴⁾。

これらの入所高齢者を対象に2002年～2003年のインフルエンザ流行期（11月から翌年3月）のインフルエンザ様疾患、肺炎、入院、死亡の割合を、インフルエンザ接種者と非接種者と比較した。性、年齢、施設で調整したインフ

ルエンザワクチンの予防効果は、39.0度以上の発熱を伴うインフルエンザ様疾患に対しては、リスクは0.82 (95%信頼区間 0.10から6.75)、肺炎に対しては、リスクは0.26 (95%信頼区間 0.07から0.98)、入院に対しては、リスクは0.03 (95%信頼区間 0.00から0.23)と、肺炎と入院に対して統計学的に有意な予防効果を示した⁴⁾。性、年齢、施設に加え、さらに、低アルブミン血症、日常性活動動作、痴呆、基礎疾患(慢性肺疾患、脳血管疾患、心疾患、がん)で調整した場合、インフルエンザワクチンの予防効果は、39.0度以上の発熱を伴うインフルエンザ様疾患に対しては、リスクは1.06 (95%信頼区間 0.10から11.12)、肺炎に対しては、リスクは0.28 (95%信頼区間 0.06から1.19)、入院に対しては、リスクは0.02 (95%信頼区間 0.00から0.34)と入院に対してのみ統計学的に有意な予防効果を示した⁴⁾。

今回の調査施設においては、入所者の8割以上がワクチンの接種を行っているため、地域での流行がみられていても、施設入所者でインフルエンザの大きな流行は認めなかった。

入所者をワクチン接種者と非接種者に分ける介入研究により、インフルエンザワクチンの有効性が再認識され、高齢者に対するワクチンの接種が予防接種法改正により、勧奨されるようになってきている³⁾。インフルエンザワクチン接種の有効性は欧米では既に複数の介入研究^{12, 13, 14)}により証明されており、ワクチン接種の有効性が確認された今日、ワクチン接種希望者にワクチンを接種しないことは非倫理的であるので、観察研究によりワクチンの効果を確認することにした。性、年齢、低アルブミン血症や日常生活動作の程度、基礎疾患、ワクチン株と流行株の一致率などの因子を補正することにより、ワクチン接種の有効性の評価は十分可能であると考えられる。

廣田ら¹⁵⁾はインフルエンザワクチン接種群と非接種群の間で差を検出できない最大の理由として、非インフルエンザによる希釈を挙げている。過去に、インフルエンザワクチンが無効であるとした報告のなかには、風邪をインフルエンザと混同したものが多くと考えられる¹⁵⁾が、今回は、インフルエンザ様疾患を、咳、痰、咽頭痛などの上気道炎の症状を伴う摂氏39.0度以上の発熱をインフルエンザ様疾患の診断基準とし、厳格な診断基準を用いることにより、かぜ症候群などの非インフルエンザ疾患を除外する¹⁵⁾ようにした。

また、インフルエンザワクチンの効果を判定するための調査を北海道K町の在宅の高齢者に対して行ったが、風邪をひきやすいと考えている人や健康状態が悪いと考えている人の方がインフルエンザワクチンを接種していた¹⁶⁾。加えて、在宅で訪問介護サービスを受けている高齢者の冬季の入院のリスク要因をみた調査では、入院した人は、全てワクチンを接種しており、より高齢でより要介護度が高かった¹⁷⁾。このように、インフルエンザワクチンは健康状態の

悪い人の方が接種を受けているので、ワクチン接種の効果は希釈され、過小評価の方向に傾きやすい。

4 風邪とインフルエンザ

風邪は、くしゃみ、鼻水、咽頭痛、咳嗽、頭痛、発熱、全身倦怠感などの症状を呈するが、その病原体の80~90%はインフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、コロナウイルス、レオウイルスなどのウイルスで、「かぜ症候群」といわれている¹⁸⁾。普通感冒は「かぜ症候群」で最も多く、秋口と春先に流行するが、年間を通じて発生しているので、インフルエンザが流行する冬季も発生する¹⁸⁾。このため、普通感冒とインフルエンザを混同すると、「インフルエンザワクチンを接種したにもかかわらず、かぜに罹った」ということになる。我が国における「インフルエンザワクチンの効果がない」という意見の中にはこのように、普通感冒をインフルエンザと混同したものが多かった¹⁵⁾。普通感冒は発症が緩徐で、上気道症状が優勢で、悪寒は軽く、発熱も38度未満であるのに対し、インフルエンザは発症が急激で、全身症状が優勢で、悪寒が強く、39度以上の高熱を呈し、全身の疼痛が強いことが特徴である¹⁵⁾。最近では、インフルエンザ診断用の迅速キットの登場により、インフルエンザの診断が手軽にできるようになった^{18, 19)}。ことに加え、ザナミビル、オセルタミビルといったA型、B型の両方のインフルエンザに有効な抗ウイルス剤^{20, 21)}が医療保険の適応となった。普通感冒とインフルエンザの混同がなくなることが期待される。

5 ワクチン効果の評価

1978年に麻疹生ワクチンの定期接種が開始されて以来、我が国の麻疹患者の発生数と死亡数は激減した²²⁾。このようにワクチンの効果は対象疾患の発生の減少効果をみるべきである。しかし我が国では、インフルエンザワクチンの効

四分表 (2x2表)

	症例		対照	
	疾病 Y あり	疾病 Y なし	疾病 Y あり	疾病 Y なし
要因 X あり	a	b		
要因 X なし	c	d		
計	a+c	b+d		

図1 症例対照研究でのオッズ比の求め方

1. 症例群と対照群について、要因曝露の割合を求める。
症例(疾病 Y あり)の要因 X 曝露の割合: $P+ = a / (a+c)$
対照(疾病 Y なし)の要因 X 曝露の割合: $P- = b / (b+d)$
2. 両群についてオッズを計算する。
症例(疾病 Y あり)の要因 X 曝露のオッズ: $O+ = a/c$
対照(疾病 Y なし)の要因 X 曝露のオッズ: $O- = b/d$
3. オッズ比を求める。
 $OR = (a/c) \div (b/d) = ad/bc$

四分表 (2x2 表)

	症例	対照
	高い発熱 あり	高い発熱 なし
ワクチン接種 あり	20	50
ワクチン接種 なし	80	50
計	100	100

図2 インフルエンザワクチン接種の高い発熱 (摂氏 39 度以上) に対する有効性の評価の仮想例

$$\text{オッズ比 OR} = (20 \times 50) \div (50 \times 80) = 0.25$$

果をみるのに、インフルエンザだけではなく普通感冒などを含んだ風邪症候群の発生をみて、ワクチンの無効性を主張するものがいた¹⁵⁾。しかし、ワクチン接種の効果の過小評価の原因はそれだけではない。疫学の考え方を理解していない研究者による誤った評価の仕方その一因である。効果の判定方法にはコホート研究があり、ワクチン接種者と非接種者を比較して、インフルエンザの患者の発生割合がワクチン接種により減少するかを判定する。これに対して症例対照研究では、症例群 (疾病群: インフルエンザ様疾患, 肺炎, 入院, 死亡の患者) と対照群 (コントロール群) とで、要因曝露 (インフルエンザワクチンの接種) の割合を比較する。要因曝露 (ワクチン接種) の効果の判定は症例対照研究の場合、図1に示すように、オッズ比で示される。オッズ比が1より大きければ曝露によりリスクは上昇したことになり、1より小さければリスクは減少したことになる。図2にインフルエンザワクチン接種の39度以上の高い発熱に対する有効性評価の仮想例を示す。高い発熱がみられた100名中20名がワクチン接種を受けているのに対し、非高熱者100名中50名がワクチン接種を受けていたとすると、オッズ比は0.25となり、ワクチン接種は高い発熱のリスクを減少させることが分かる。その効果は $1.00 - 0.25 = 0.75$ で、ワクチン接種により75%高い発熱が減少していることになる。しかし、インフルエンザワクチンの効果を否定する研究者のなかには、コントロールをとらずに、ワクチン接種者からインフルエンザの患者が発生したから、ワクチンは無効であると主張する者もいた。我が国の臨床研究において、疫学者との共同研究が欧米に比べ極端に少ない²³⁾ ことが、このようなことをもたらしていると考えられる。

前橋市医師会の由上修三ら²⁴⁾ は5年間に亘るインフルエンザワクチンの効果の研究で「科学的」にインフルエンザワクチンの集団接種は無効であると主張した。しかし、箕輪ら²⁵⁾ や廣田¹⁵⁾ は研究デザインに大きな欠陥があることを指摘しており、いくらデータを統計処理してもそれから得られた結果は無意味であり、かえって有害である。具体的には、第一に、この報告ではワクチン効果の判定を欠席率でみているが、欠席はインフルエンザによるものだけではない。RSウイルスによる上気道炎など他の原因によっても起

こりうるので、欠席の原因は何によるものなのかははっきりしない。第二に、インフルエンザやRSウイルスなどの流行は地域によって異なることに加え、ワクチンの効果は曝露があってはじめて効果の判定が出来るので、同じ地区のワクチン接種者と非接種者を比較すべきであるのに、集団接種をしている地区の接種者と集団接種していない地区の非接種者を比較している。つまり各々の曝露の状況も異なっており、本来比較してはいけないものを比較している。これは、肺がんの原因は喫煙だけではなく大気汚染などの他の原因も考えられるのに、喫煙習慣のある農村地区の住民が喫煙習慣のない大気汚染の甚だしい工業都市の住民よりも肺がんの罹患が少ないので、喫煙は肺がんのリスクではないと主張するようなものである。

6 先行研究について

US-ACIP²⁶⁾ では施設に入所している高齢者のインフルエンザワクチンの効果について、インフルエンザ様疾患に対しては有効率 (ワクチンの有効率 = (非接種者の発病率 - 接種者の発病率) / 非接種者の発病率) 30 - 40%, 入院・肺炎に対しては有効率 50 - 60%, 死亡に対しては有効率 80%とまとめている。Grossら²⁷⁾ はコホート研究のメタアナリシスを行い、高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の呼吸器疾患に対する有効率を 56% (95% CI: 39 - 68), 肺炎に対する有効率を 53% (95% CI: 35 - 66), 入院に対する有効率を 50% (95% CI: 28 - 65), 死亡に対する有効率を 68% (95% CI: 56 - 76) と報告している。症例対照研究での肺炎による入院に対するワクチンの有効率については 32 - 45%, 肺炎及びインフルエンザによる死亡に対する有効率は 31 - 65%, 全ての呼吸器疾患の入院死亡に対する有効率は 43 - 50%, 全原因による死亡に対する有効率は 27 - 30%とまとめている。

肺炎への進展とそれに伴う転院, 死亡に関しては、インフルエンザワクチン接種が高齢者の入院の予防に有効であったとする報告^{28, 29)} やワクチン接種により65歳以上高齢者のインフルエンザ関連の入院および死亡が減少した^{30, 31)} との報告がある。またReganら³²⁾ は、高齢者の肺感染症のもっとも重要なウイルスはインフルエンザであり、インフルエンザ関連死亡のほぼ90%が65歳以上の高齢者に起こると述べている。

わが国におけるインフルエンザワクチンの効果をみた研究としては、Hirotaら³³⁾ の小児を対象とした研究があるが、多変量解析の結果、インフルエンザ様疾患の発生が抑えられることが明らかにされている。最近では、施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の効果をもと論文もみられるようになり、Deguchiら³⁴⁾ はインフルエンザワクチン接種が入所高齢者のインフルエンザ様疾患の発生や重症感染による入院や死亡に対して予防効果を認めたと報告している。さらに、Saitoら³⁵⁾ は入所高齢者に対するワクチン接種だけではなく、職員に対するワクチン接種もイ

インフルエンザ様疾患の発生に対して効果があったと報告している。

7 まとめ

高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の効果を評価するための我々の研究を紹介するとともに、インフルエンザワクチン接種の効果判定のための先行研究を紹介・解説した。欧米では高齢者はハイリスク者として一貫してインフルエンザワクチン接種の対象とされていたが、わが国では、感染症の疫学に精通した疫学者や疫学の知識のある感染症の専門家、ウイルス学者が少なく、普通感冒をインフルエンザと混同するなど、不適切な研究デザインの研究により、その効果が不当に過少評価されてきた¹⁵⁾。わが国においても適切な研究デザインにより計画された疫学研究が行われる必要がある。正しい結果を導きEBMに基づく、インフルエンザワクチン接種に対する政策が決定されなければならない。

謝 辞

ここで紹介した研究は厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 (H14-振興-8) 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 (主任研究者 廣田良夫) の一部として行われるものである。

参考文献

- 1 廣田良夫. インフルエンザ対策の国際動向. 日本公衆衛生学雑誌 1996; 43: 946-953.
- 2 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. 東京: 南山堂; 1997. p.139-184.
- 3 出口安裕. インフルエンザワクチン接種の実際. 臨牀と研究 2002; 79: 2113-2116.
- 4 Kobayashi K, Washio M, Sakauchi F, Miyachi S, Jinnohara T, Kakiuchi H, Higashide T, Sato Y, Kawaharada M, Kase T, Okada M, Mori M. Efficacy of influenza vaccine in reducing hospital admission among elderly nursing home residents in winter: the Hokkaido Influenza study. *IMJ: Int Med J* 2005; 12: 89-92.
- 5 堀本泰介, 河岡義裕. 新型インフルエンザの襲来はあるか. 臨牀と研究 2002; 79: 2145-2150.
- 6 田代真人. 最大級の流行病インフルエンザ. 総合臨床 2000; 49: 221-223.
- 7 中山哲夫. インフルエンザワクチン開発と供給. 総合臨床 2000; 49: 238-244.
- 8 武内可尚. 学童集団接種中止の経緯. 診断と治療 2000; 88: 2255-2258.
- 9 厚生科学研究所. インフルエンザ対策の手引き. 東京: 厚生科学研究所; 2000.
- 10 社団法人北里研究所. インフルエンザHA ワクチン添付文書. 2001.
- 11 Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001; 344: 889-96.
- 12 Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in the elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661-1665.
- 13 Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889-893.
- 14 Keitel WA, Cotte TR, Couch RB, Huggins LL, Hess KR. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 1997; 15: 1114-1122.
- 15 廣田良夫, 加地正郎. インフルエンザ疫学研究の原理と方法: 特にワクチン有効性の評価との関連で. 感染症学雑誌 1994; 68: 1293-1305.
- 16 鷲尾昌一, 中山佳美, 小笹晃太郎, 笠山みつえ, 森満. 地域高齢者におけるインフルエンザワクチン予防接種の有効性の評価: 北海道中央部K町の調査より. 北海道公衆衛生学雑誌 2004; 18: 65-68.
- 17 Washio M, Nakayama Y, Izumi H, Oura A, Kobayashi K, Arai Y, Mori M. Factors related to hospitalization among the frail elderly with home-visiting nursing service in the winter months. *IMJ: Int Med J* 2004; 11: 259-262.
- 18 加地正郎. みんな知りたいインフルエンザのつきあい方. 福岡: 大道学館出版部; 2000.
- 19 三田村敬子, 川上千春, 渡邊寿美. インフルエンザ迅速診断キットの応用. 臨牀と研究 2002; 79: 2053-2056.
- 20 加地正英. 抗インフルエンザ薬. 診断と治療 2000; 88: 2221-2226.
- 21 柏木征三郎. 抗インフルエンザ薬の効果. 臨牀と研究 2002; 79: 2075-2079.
- 22 砂川慶介. ウイルス感染, 麻疹 (はしか). 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦編. 内科学. 東京: 朝倉書店; 2003. p.355-357.
- 23 Takahashi K, Washio M, Ren A, Tokui N, Aw TC, Wong O. An international comparison of the involvement of epidemiology in the most frequently cited publications in the field of clinical medicine. *J Epidemiol* 2001; 11: 41-45.
- 24 由上修三. インフルエンザワクチン集団接種, 前橋市はなぜやめたか. *モダンメディスン* 1987; 16: 90-95.
- 25 箕輪真一, 若島八重子. 群馬県医師会報 1988; 354: 30-33.
- 26 Center for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: part1, Vaccines-recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-3):1-38.
- 27 Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1995; 123:518-527.

- 28 Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-Van Tam JS, Pearson JCG. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-90 epidemic. *Epidemiol Infect* 1997; 118:27-33.
- 29 Ohmit SE, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during Influenza type A and type B seasons. *Int J Epidemiol* 1995; 24:1240-1248.
- 30 Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, Rush B, Safirstein B, Wheeler D, Nichol KL. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: Data from 3 Health Plans. *J Infect Dis* 2001; 184: 665-670.
- 31 Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet* 1995; 346: 591-595.
- 32 Regan SF, Fowler C. Influenza: Past, present, and future. *J Gerontol Nurs* 2002; 28: 30-37.
- 33 Hirota Y, Takesita S, Ide S, Katoka K, Ohkubo A, Fukuyoshi S, Takahashi K, Hirohata T, Kaji M. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 574-582.
- 34 Deguchi Y, Takasugi Y, Nishimura K. Vaccine effectiveness for influenza in the elderly in welfare nursing homes during an influenza A (H3N2) epidemic. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 393-397.
- 35 Saito R, Suzuki H, Oshitani H, Sakai T, Seki N, Tanabe N. The effectiveness of influenza vaccine against influenza A (H3N2) virus infections in nursing homes in Niigata, Japan, during 1998-1999 and 1999-2000 seasons. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 82-86.

別刷請求先：

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 小林 幸太