

## 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

<sup>1)</sup>九州大学医学部公衆衛生学講座, <sup>2)</sup>呉共済病院  
廣田 良夫<sup>1)</sup> 加地 正郎<sup>2)</sup>

(平成6年7月1日受付)

(平成6年8月2日受理)

Key words: influenza, vaccination, vaccine efficacy, epidemiology

### 要 旨

欧米ではハイリスク者(高齢者を含む)に対するインフルエンザ予防接種を積極的に推進する方向にあるが、我が国では予防接種への対応は消極的であり、効果そのものを否定する見解もある。そこで、ワクチン有効性の評価を中心に疫学研究手法を考察した。

1. インフルエンザ流行は時間と場所によって異なるので、地域が異なる多施設の調査結果をプールして解析する時には注意を要する。

2. 対象集団中で観察した急性呼吸器疾患の集団発生が、インフルエンザウイルスによるものかどうかを、まず議論せねばならない。

3. 接種・非接種の群間で差を検出できない最大の理由に、非インフルエンザによる結果の希釈があげられる。罹患調査に当たっては、①観察期間を最流行期間に限定する、②strict criteriaを適用する、③流行規模が比較的大きなシーズンに実施する、の3項目が重要である。

4. 自然感染により既に十分な抗体価を有する者の影響を考慮するためには、antibody efficacyを求める方法がある。

今後は、インフルエンザと関連する個人の特性を明らかにして、バイアスや交絡などについても検討を深める必要がある。

### 1. はじめに

米国の Advisory Committee on Immunization Practices は、インフルエンザワクチン接種の対象集団として、①65歳以上の者、②老人施設入所者など、③呼吸器系・循環器系の慢性疾患を有する大人や子供、④慢性代謝性疾患・腎機能障害などを有する大人や子供、⑤アスピリン長期投与中の者(6月～18歳)、及び、⑥ハイリスク者への伝播者となる、保健医療スタッフや子供を含めた同居家族、などを勧告している<sup>1)</sup>。このように欧米で

はハイリスク者の罹患及びその結果生じる合併症や死亡を予防するために、またインフルエンザに関わる医療費の増大を抑制するために、予防接種を適切かつ積極的に推進する方向にある<sup>2)</sup>。但し、健常児童への接種に関しては否定的見解があるのもまた事実であり、その主たる根拠には「ハイリスク者の保護という理由によって児童に接種を行うことが正当化されるのか」或は「自然感染によって長期に亙る強力な免疫を獲得する機会を予防接種が奪ってしまうのではないか」という考え方がある<sup>3)4)</sup>。一方我が国における予防接種への否定的見解は有効性への疑問という一点に集約された観があり、これがインフルエンザ対策の中での予防

別刷請求先：(〒812) 福岡市東区馬出3-1-1

九州大学医学部公衆衛生学講座

廣田 良夫

平成6年11月20日

接種を極めて消極的手段と位置付ける根拠になっているようである。

このような相違が生じた主な理由として、諸外国の研究と我が国の疫学研究の差異があげられる。従来「疫学」は感染症を主たる対象として、疾病の頻度や分布、その時間的推移などを明らかにしてきた。そして、近年においては主たる対象を慢性疾患に代え、各種要因と疾病の関連性や因果性を検証することに力点を置くようになった。それらの解明が疾病の原因究明や予防に直接役立つからである。要因に関する仮説を検証するためには、良好にデザインされた分析疫学研究（コホート研究、症例・対照研究、介入研究）が行われており、循環器疾患や悪性新生物に関しては疾病特性に応じた方法論が一応確立していると言えよう。一方インフルエンザに関しては流行、免疫、感染、発病など複雑な疾病特性があるため、仮説の検証を目的とした分析疫学研究の方法論が未確立の状況にある。

インフルエンザワクチンの有効性に関する研究は、諸外国においては多くが臨床家、ウイルス学者、免疫学者などによって行われており、それらは比較的小規模ながらインフルエンザの疾病特性を十分考慮した綿密なデザインのもとに実施されている。これに対し我が国における研究は、公衆衛生学分野の研究者が大きく関与して行われてきたという背景がある。そこではインフルエンザの疾病特性が複雑かつ難解であるため、疫学研究の方法論が十分検討されないまま、単に数理統計によるデータ解析法のみが持ち込まれるといった現象が生じた。ここにインフルエンザワクチンの有効性に関し多くの相反する結果が、我が国で繰り返し報告されることとなった原因があるのではないかと考えられる。

著者らは1988～89年のシーズンに小学児童を対象としたインフルエンザの疫学調査を実施し、結果を1992年に発表した<sup>5)</sup>。この報告を完成する過程で、インフルエンザの疫学研究が克服すべき問題点や備えるべき要件を学習すると共に、示唆に富む多くの指摘をレフェリーより頂いた。そしてその多くが我が国における従来の研究の中で考慮

されることがなかった事項であった。

高齢化社会の進展と共に、我が国でもインフルエンザ対策に関する検討が深められていくと考えられるので、今後の参考のため、インフルエンザ疫学研究の方法論について問題点を整理し報告する。なお内容は観察研究を主とし、本文中特に明示しない限りは、学校集団を対象とした研究 (school-based study) を念頭に置いて稿を進める。

## 2. インフルエンザ疫学研究の特殊性

### 1) 基本原理

インフルエンザ研究の基本原理は「インフルエンザの流行は時間と場所によって異なる：differential occurrence by time and place (以下“DOTIP”と略)」ということである。

例えばワクチンの有効性を調べる目的で、全国100カ所の小学校の児童30,000人を対象に、3学期(1～3月)の“かぜ”罹患を接種群と非接種群で比較したとする。通常疾病の場合なら全国調査であるということ、また標本数が30,000人にも及ぶということから、調査結果は大きな説得力を有することになる。一方インフルエンザの場合には流行が時間や場所で同一ではないので、ある小学校では12月にインフルエンザが流行し、3学期の“かぜ”はインフルエンザ以外の急性呼吸器感染症(非インフルエンザ)による、といった現象が生じ得る。インフルエンザの流行が確認されたとしても、時や地域・集団が異なれば流行株も同一とは限らない。例え流行株が同一型(亜型)であったとしても、抗原性が同一であるとは限らない。例え流行株の抗原性が類似していたとしても、前年の主流行株が異なれば流行のパターンも異なる可能性がある。

従って基本原理“DOTIP”を念頭に置いて、単一シーズン、単一集団の流行形態に注意を払いながら、綿密な調査・解析を行うことがインフルエンザ疫学研究の基本である。

### 2) 研究の困難性

喫煙(要因)と肺がん(結果)の関連を調べる場合、主要因は喫煙であり、結果は肺がんの罹患や死亡で測定される。一方インフルエンザワクチ

ンの有効性を調べる場合、ワクチン接種とインフルエンザウイルス暴露という2つの主要因が存在し、インフルエンザウイルスが necessary cause である。また、結果は感染、発病、入院、死亡、欠席など多様な指標で測定される。従って自然流行によるウイルス暴露を通じて行われる通常の研究は、以下に示すような問題を常に抱えている。

- ① 流行期を的確に予測することが困難
  - ② ワクチン株と流行株の抗原性の差
  - ③ インフルエンザの臨床診断が困難、そのため非インフルエンザによって生ずる結果の希釈<sup>(6)~(9)</sup>
  - ④ 自然感染により既に十分な抗体価を有する者の存在<sup>(10)(11)</sup>
  - ⑤ ワクチン接種で生じた集団免疫により、非接種者が受ける間接的効果<sup>(12)</sup>
  - ⑥ 接種群と非接種群でのウイルス暴露機会の差<sup>(13)~(15)</sup>
  - ⑦ 接種者と非接種者との特性の差<sup>(16)</sup>
- ①と②は研究の環境に関わる項目であり、③

~⑦は研究のデザイン、結果及びその解釈に関わる項目である。特に③が疫学研究の妥当性に影響を与える最大の問題点である。また小学校を対象集団とする意義は、④及び⑥の影響をある程度克服できるところにある。

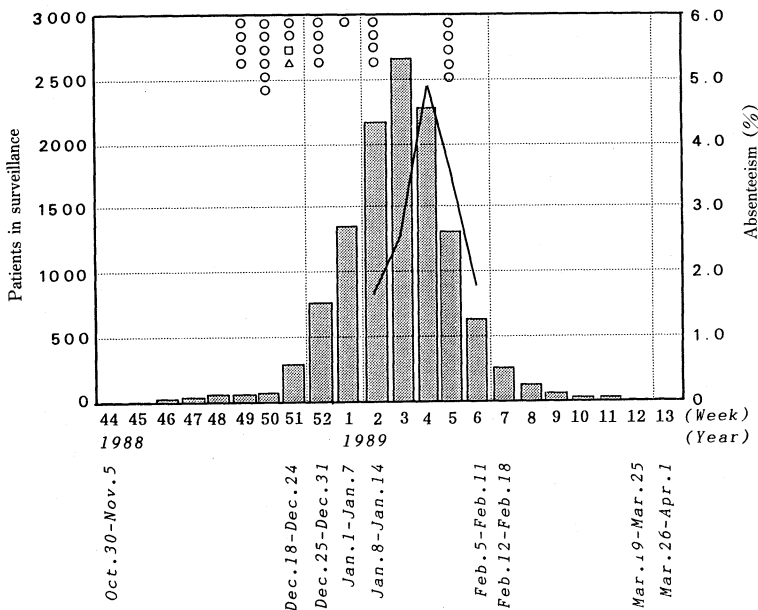
### 3. 考慮すべき要件

#### 1) 原因の存在

急性呼吸器疾患の集団発生がインフルエンザウイルスによるものか、それ以外の病原体によるものかをまず議論せねばならない。対象集団からウイルス分離や血清抗体価に関する成績が得られればインフルエンザウイルス暴露を証明できるが、疫学調査では必ずしも容易でない。そこで状況証拠によりウイルス暴露を間接的に証明することとなる。

この場合、地域のサーベイランスによるインフルエンザ様疾患の報告患者数のピークと、調査対象の学校における欠席率のピークの一致が参考になる。Fig. 1は1988~89年のシーズンに福岡県の

Fig. 1 Changes in the number of influenza patients reported weekly from the 56 surveillance sites in Fukuoka Prefecture in the 1988~1989 season (bar), and in rates of absenteeism for the subject school during the observation period, 8 January to 11 February, 1989 (line). The marks in the upper part indicate the time point and number of virus type confirmed at the prefectural center (circle: A/H1N1, square: A/H3N2, triangle: type B).

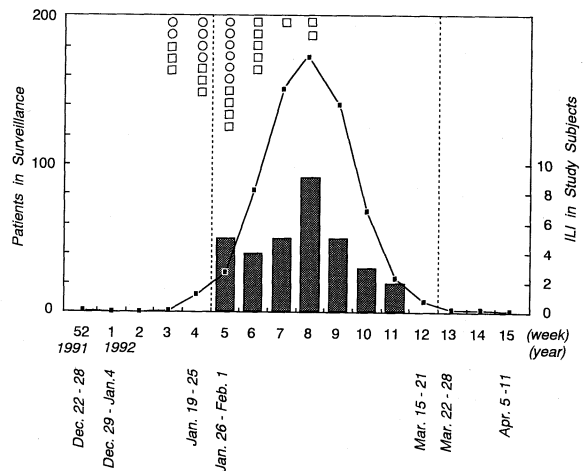


小学校で行った調査結果である<sup>5)</sup>。冬期休暇のため1週間の遅れはあるものの、両者のピークは良好に一致した。なおサーベイランスの報告患者数の推移と比較するためには、欠席を週単位で集計する必要がある。サーベイランスの報告患者数の推移と対象集団の欠席率の推移を重ねた図に地域のウイルス情報を週毎に記入すると、更に詳細な暴露情報を得ることができる。Fig. 1 に示すように、福岡県内のウイルス情報はこのシーズンに合計28件得られ、その内訳はA/H1N1; 26件, A/H3N2; 1件, B型; 1件であった。ウイルス型(亜型)の時間的推移により、流行ピーク時のウイルス暴露はA/H1N1が主であることがわかる。更に年齢による感受性の差に注目して年齢別の分布をみると、5歳以下でA/H3N2; 1件, 6~12歳でA/H1N1; 18件, 13~16歳でA/H1N1; 5件とB型; 1件, 17歳以上ではA/H1N1; 3件であった。

以上の状況証拠により、当該小学校における急性呼吸器疾患の集団発生には、インフルエンザウイルス暴露が関与しているとの確信に近づく。また、ウイルス型(亜型)の時間的推移及び年齢別分布より、その集団発生はA/H1N1インフルエンザウイルスによるとの示唆が得られる。

福岡県筑豊地方の職域(18歳以上)を対象として、1991~92年のシーズンに行った調査結果をFig. 2に示す。図には筑豊地方のサーベイランス報告患者数、独自に定義したインフルエンザ様疾患の週毎の発病者数、及び福岡県内のウイルス情報が含まれている。サーベイランス報告患者数のピークが立ち上がる1992年第5週から罹患調査を開始した。最初に over-reporting によると思われる小ピークがあるが、発病者のピークとサーベイランス報告患者数のピークは一致する。県内のウイルス情報は合計30件得られ、その内訳はA/H1N1; 12件, A/H3N2; 18件, B型; 0件であった。年齢別には10歳未満でA/H1N1; 11件とA/H3N2; 7件, 10~14歳でA/H1N1; 1件とA/H3N2; 9件, 15歳以上ではA/H3N2; 2件であり、10歳を境にA/H1N1に対する感受性が大きく異なる。このようにサーベイランス報告患者数とイ

Fig. 2 Changes in the number of influenza patients reported weekly from the 11 surveillance sites in the Chikuhou sector of Fukuoka Prefecture in the 1991~1992 season (line), and in the number of influenza-like illness (ILI) cases among the study subjects during the observation period, 26 January to 21 March, 1992 (bar). The marks in the upper part indicate the time point and number of virus type confirmed at the prefectural center (circle: A/H1N1, square: A/H3N2).



ンフルエンザ様疾患発病者数のピークの一致、ウイルス情報の時間的推移、及び年齢による感受性の差から、当該集団における急性呼吸器疾患の集団発生はA/H3N2インフルエンザウイルスによることが強く示唆された。

以上、インフルエンザの疫学研究の第一歩は、対象集団中で観察された急性呼吸器疾患の集団発生が、インフルエンザウイルスへの暴露によるものかどうかを検討することに始まる。この検討抜きにしてワクチンの有効性を論ずることはできない。また対象集団での流行ウイルスの型(亜型)を推定することは、ワクチン株との抗原性の関連からも重要である。

## 2) 結果(疾病)の測定指標及び測定方法

がんの疫学研究で用いられる組織診断のように、gold standard となり得る結果の測定指標はインフルエンザにおいては存在しない。

一般に、ウイルス分離、血清抗体価測定、臨床症状などを単独で或は組み合わせる指標としてい

る。検査成績に基づいて感染や発病を比較した研究ではワクチン効果ありとの結論を得、臨床症状のみに基づいて比較した場合は効果を検出できない例が多く、その理由は非インフルエンザによる結果の希釈のためと考えられている<sup>6)~9)17)</sup>。厳しい測定指標には、「①発病期間中のインフルエンザウイルス分離、②抗体価上昇のみの場合は、発病期間中に他のウイルスが分離されておらず、且つその発病が同居家族におけるインフルエンザウイルス分離から10日以内に起こったものであるか、若しくは地域における最流行期に起こったものであること」とした例がある<sup>18)</sup>。インフルエンザ研究における結果の測定が如何に困難であるか、また、インフルエンザの臨床診断が非インフルエンザによる希釈を如何に受け易いかを示すものであろう。

一方検査成績を伴わない疫学研究を、その理由のために過少評価することは適切でない。インフルエンザウイルスが分離される頻度は必ずしも高くないし、流行前の血清抗体価が高ければ感染しても抗体価の上昇を認めないことがあるとの報告もある<sup>18)</sup>。また検体採取は臨床の場でも容易でなく、多人数を対象とする疫学研究では更に困難である。だからといって安易な方法で結果を測定することは疫学研究の信頼性を損なうことになる。臨床、ウイルス学、免疫学など多分野の研究者の納得が得られ、且つ疫学研究に適用可能な結果の測定指標及び測定方法を見出すことが、インフルエンザ疫学研究手法の確立につながる。

疫学研究における結果の測定は、呼吸器症状及び全身症状に関する情報を得て、研究者自らがインフルエンザ様疾患を定義するという方法が多く用いられる。例えば〔(鼻汁、咽頭痛、and/or 咳) plus 発熱〕のように定義される<sup>9)17)19)~21)</sup>。そして非インフルエンザによる結果の希釈を出来る限り避ける方法として、症状の観察期間をインフルエンザの最流行期間に限定することが有効である<sup>5)9)16)17)19)~21)</sup>。Fig. 1の例では、サーベイランス情報を追跡しながら地域の流行ピークの最終週に全児童に調査票を配布した。この中で「3学期が始まってから今日までの症状」を質問することに

より、結果的に欠席率ピークが示す集団内での最流行期間に観察期間を一致させることができた。Fig. 2の例では、サーベイランス情報による流行ピークの鋭い立ち上がりと同時に観察を始め、ピーク終了まで毎週自記式調査票による罹患調査を行った。

なおFig. 1の調査では、インフルエンザ様疾患の発熱を38.0度以上39.0度未満、及び39.0度以上に分けて解析したところ、前者ではワクチンの有効性を検出せず後者でのみ検出した。観察期間を限定してもなお非インフルエンザによる結果の希釈が相当程度生ずるためか、或はワクチンの重症化防止効果により接種者が中等度の発熱に留まるためであろう<sup>5)</sup>。

小学児童のように感受性が高く共同生活の場を有する集団では<sup>22)</sup>、一般に1~1.5カ月の鋭いピークを描いて流行が終息するので、3学期全体を観察期間としたような調査結果の解釈には慎重を要する。なお、欠席率の鋭いピークが確認できないシーズンや学校は、調査に不適当な環境である。

欠席を結果の測定指標とする場合も観察期間を限定する必要がある<sup>22)23)</sup>。但しインフルエンザと関係ない欠席の除外は必ずしも容易ではない。都市部の小学校では中学受験前の自宅学習の欠席理由として“かせ”を報告する例が多い。職域では本来の病欠が有給休暇で処理されることが多いため実態把握は困難である。何れにしても欠席や欠勤を結果の測定指標とした調査は、一般論としてのワクチン有効性ではなく、ワクチンの欠席・欠勤防止効果を検討しているものである。欠席や欠勤はインフルエンザ罹患の surrogate variable (代理変数)であり、このような指標のみを用いたワクチンの有効性に関する報告は、諸外国では例外的なものを除いて見受けられない<sup>24)</sup>。その他、合併症や死亡の頻度を接種者と非接種者で比較した報告もある<sup>17)19)21)25)</sup>。

### 3) 疾病頻度の測定尺度

疾病頻度の測定尺度には有病率、累積罹患率、罹患率の3種類がある。

有病率(prevalence)とは、ある一時点において対象集団の中で疾病を有する者の全対象者数に對

する割合である。

$$\text{有病率 (P)} = \frac{\text{疾病を有する者の人数}}{\text{対象集団の人数}}$$

累積罹患率 (cumulative incidence) とは、固定した対象集団の中から一定期間内に疾病に罹患した者の全対象者数に対する割合である。

$$\text{累積罹患率 (CI)} = \frac{\text{観察期間内の疾病発生数}}{\text{観察開始時の対象集団の人数}}$$

罹患率 (incidence) とは、一定期間内に対象集団の中で観察された疾病罹患数を、対象集団内の1人1人の観察期間の総計で割ったものである。この場合観察期間とは、対象者が疾病に罹患する可能性がある (at risk) 時間であり、観察人時 (person-time) で表される。

$$\text{罹患率 (I)} = \frac{\text{観察された疾病発生数}}{\text{観察人時}}$$

有病率は有病期間に影響されるので、疫学研究には多用されない。Fig. 3 に各々5人からなる接種群と非接種群の仮想データを示す。インフルエンザ最流行5週間の観察期間中、接種群では濃厚

感染を受けた時に発病し、非接種群では流行初期に感染発病することを想定したものである。各群の累積罹患率 (CI) 及び罹患率 (I) は次のように計算される。

接種群では

$$\begin{aligned} \text{CI} &= \frac{4(\text{person})}{5(\text{person})} = 0.8 \\ &= 80\% \text{ (for 5 weeks)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{I} &= \frac{4(\text{person})}{1+2+3+4+5=15(\text{person-week})} \\ &= 0.27/\text{week} \end{aligned}$$

非接種群では、

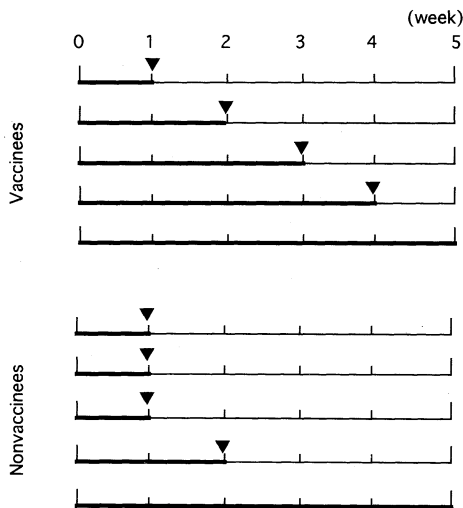
$$\begin{aligned} \text{CI} &= \frac{4(\text{person})}{5(\text{person})} = 0.8 \\ &= 80\% \text{ (for 5 weeks)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{I} &= \frac{4(\text{person})}{1+1+1+2+5=10(\text{person-week})} \\ &= 0.4/\text{week} \end{aligned}$$

接種群と非接種群で累積罹患率は等しいが、罹患率は非接種群の方が大である。このように累積罹患率は平均的なリスク (average risk)、罹患率は罹患強度 (force of morbidity) を表すものであり、疾病の測定尺度としては罹患率のほうが秀れている<sup>26)</sup>。インフルエンザの疫学研究では、観察開始時点と合理的に設定することが困難であり、また個々人の疾病発生時点を正確に把握できないため、罹患率を測定することは一般に行われない。なお累積罹患率を示す場合は必ず観察期間を明示しなければならない。

インフルエンザに関する海外の文献では attack rate (発病率) という言葉を累積罹患率と同義語に用いており<sup>21)22)</sup>、インフルエンザ研究の領域ではこの方が一般的である。国内では罹患率という言葉が誤用している例が多い。前記計算結果の如く、発病率 (累積罹患率) の単位には%を用い得るが、罹患率の単位は [1/時間] である。なお小学校の新学期開始時には転校により5%程度の児童の入れ替わりが生ずることがあるので、発病率の測定に当たっては、観察開始時点での人数を厳密に把握せねばならない。

Fig. 3 Hypothetical data on influenza attack (arrow mark) among vaccinees and nonvaccinees during a five-week observation period, to demonstrate the difference between incidence (I) and cumulative incidence (CI). Vaccinees: I=0.27/week and CI=80%, Nonvaccinees: I=0.4/week and CI=80%.



## 4) ワクチン有効率

一般にワクチン有効率は発病率 (attack rate) や感染率 (infection rate) をもとに次式で計算される<sup>12)13)</sup>.

$$\text{Vaccine efficacy (VE)} \\ = (\text{Rn} - \text{Rv}) / \text{Rn} \dots \dots \dots (1)$$

Rn: 非接種者の発病率 (感染率)

Rv: 接種者の発病率 (感染率)

これを變形すると

$$\text{VE} = 1 - \text{Rv} / \text{Rn} = 1 - \text{RR} \dots \dots \dots (2)$$

となり, Rv/Rn は相対危険 (RR, relative risk) に一致する。相対危険とは, 要因への暴露が非暴露に比べて疾病リスクを何倍上げる (下げる) かを表わす指標であり, リスク比 (risk ratio), 率比 (rate ratio) とも言われる。非接種者の発病率を30%, 接種者の発病率を10%とすると有効率は,  $(0.3 - 0.1) / 0.3 = 1 - 0.1 / 0.3 = 0.67$ , 即ち67%となる。また相対危険は  $0.1 / 0.3 = 0.33$  であり, 接種者は非接種者に対して発病リスクが1/3ということになる。相対危険の意味からもわかるように, 有効率67%ということは「接種者100人中67人は発病しない」という意味ではない。一般に発病を臨床症状のみによって測定する場合, 観察期間が長くなる程 Rv/Rn は1に近づき, VE は0に近づく。

従来(1)式によって有効率を直接計算する方法がとられてきたが, 近年(2)式により相対危険を一旦計算した後に1から相対危険を差し引いて有効率を求める, 或はワクチン効果を有効率ではなく相対危険で表わす, という方法が報告されるようになってきた<sup>5)9)16)17)19)</sup>。これは相対危険の計算には他の要因 (例えば性, 年齢など) を同時に考慮する多変量解析の手法が確立していること, ワクチン効果の判定に症例・対照研究の手法を応用する例がでてきたこと, 相対危険の方が関連の度合を理解し易いこと, による。通常, 相対危険は罹患率を用いて計算される。従って一般の疫学研究における相対危険と区別するために, 累積罹患率比 (cumulative incidence ratio) または発病率比 (attack rate ratio) という言葉を使用し, 観察期間と共に提示することを推奨したい。

なお, 累積罹患率から求めた率比は罹患率から求めた率比に較べて, 一般に要因の影響を underestimate すると言われている<sup>26)</sup>。

累積罹患率比は相対的な比較 (relative comparison) であるが, 2群の率の差 (rate difference) を求めて絶対的な比較 (absolute comparison) を行うこともある<sup>26)</sup>。なお, rate difference (率差) は感染症の場合流行規模に大きく影響される。従ってワクチンの有効率はインフルエンザで60~90% (率比は0.1~0.4), 麻疹で80~95% (率比は0.05~0.2) といわれており<sup>13)14)</sup>, 後者の方が高い有効性を示すが, 率差は一般に麻疹ワクチンの方が小となる。

## 5) 研究結果の妥当性

研究結果の妥当性に影響するものとして, 誤分類, 選択バイアス, 交絡があげられる<sup>26)</sup>。このうちインフルエンザの疫学研究では誤分類が最も重要である。

## a) 誤分類

誤分類 (misclassification) とは, 調査対象者の選択後に行う情報収集の過程で, 要因への暴露の有無や結果 (疾病) の有無の分類に誤りを生ずることである (exposure/disease misclassification)。誤分類には暴露と結果の情報が独立して生ずる場合と依存的に生ずる場合とがある (nondifferential/differential misclassification)。

ワクチンの接種群と非接種群を保護者の回答によって分類すると, 接種記録との比較で全体の3~5%の誤分類が生ずる。このような誤分類は nondifferential exposure misclassification に該当し, 希釈効果によって比較群間の差をゼロにする (null value) 方向に作用する<sup>26)</sup>。

Nondifferential disease misclassification も同様に null value 方向の結果をもたらすが, その起こり方は exposure の場合に比べて複雑である。インフルエンザの罹患調査がその典型であり, 通常の疾病で用いる under- or over-diagnosis と異なって, under- or over-ascertainment という言葉がふさわしい。Table 1の仮想データは接種者・非接種者各100人を一定期間追跡したものであり, 真のインフルエンザが10人と30人生じたとす

Table 1 Hypothetical data on nondifferential misclassification of the disease between vaccinees and nonvaccinees

	Subjects	Actual attack of Influenza No. ill (%)	Cases ascertained	
			Under-ascertainment <sup>1)</sup> No. ill (%)	Over-ascertainment <sup>2)</sup> No. ill (%)
Vaccinees	100	10 (10)	5 ( 5)	10+50 (60)
Nonvaccinees	100	30 (30)	15 (15)	30+50 (80)
Rate ratio		0.33	0.33	0.75
Rate difference		0.2	0.1	0.2

1) 50% of actual influenza patients are detected.

2) 50% of subjects are contracted noninfluenzal illnesses.

る。率比は0.33(ワクチン有効率67%)、率差は0.2である。厳しい疾病定義 (strict criteria) を適用し、かつ観察期間を短くして under-ascertainment (患者の50%) の状態で調査すると、発病率は5%と15%で率比は同様に0.33であるが、率差は0.1と小さくなる。一方緩い定義 (loose criteria) を用いるか、観察期間を長くして over-ascertainment の状態で調査をすると、対象者の50%に生じた非インフルエンザをも発病者に含めてしまう。その結果発病率は60%と80%、率差は変化しないが、率比は0.75 (ワクチン有効率25%) となる。実際インフルエンザ流行が小規模なシーズンでも、かぜ症状を経験する小学児童は70~80%程度存在する。真のインフルエンザを一定の割合で発見する criteria がある訳ではないし、インフルエンザと非インフルエンザの両者に罹患する者もいるので、現実には仮想データ通りにはならない。しかしながらこの仮想データは、ワクチン有効性に関する疫学研究において、非インフルエンザを出来る限り除外することの重要性を示すものである。

Differential misclassification の例としては、ワクチンの有効性に懐疑的な立場で“かぜ”症状を質問する場合があげられる。この時接種者は非接種者に比べて症状をより詳細に思い出して答えるので (recall bias)、接種群の発病頻度を多目に測定することとなる。また診療所で個別接種を行った場合、当該医師はワクチンの有効性を信頼していることが多いため、その後の有熱受診者に対し接種者にはインフルエンザ様疾患の診断をつけにくく、非接種者にはつけ易くなる (diagnostic sus-

picious bias)。Differential misclassification が生じると関連の測定結果は over-estimation になることも under-estimation になることもある<sup>26)</sup>。

#### b) 選択バイアス

選択バイアス (selection bias) とは、調査対象者の選択過程で結果と関連する特性の分布に偏り (bias) が生じることをいう。インフルエンザ研究においては、アレルギー疾患を有する者が副反応を避けるために接種を受けない、扁桃炎を起こし易い者がその症状のために接種が受けられない、気管支喘息を有する者が発作の重篤化を避けるために接種を受ける、などが考えられる。これらの基礎疾患はインフルエンザ罹患時の症状発現と関連するので、ワクチン接種と発病リスクとの関連を検討する時結果に影響を与える<sup>5)16)27)</sup>。

#### c) 交絡

要因 (A) と疾病 (D) との間はその両者と相関する要因 (B) があるために、実際には存在しない関連或は実際より強い関連を認めることがある。例えば飲酒 (A) と肺がん (D) の関連は、喫煙 (B) が飲酒と肺がんの両者と相関するために生じたものであり、喫煙と肺がんが真の関連である。この場合飲酒と肺がんの関連は、喫煙による交絡 (confounding) のために生じた見掛け上の関連 (apparent association) であり、喫煙のことを交絡因子 (confounder, confounding factor) という。

インフルエンザに関しても、個人の健康度がワクチン接種及び罹患の両者と相関するために (健康度が低い人は非接種群に多く、また罹患し易いといった傾向)、見掛け上ワクチンの効果を検出す



るという考え方がある。しかしながら如何なる指標を用いて“健康度”を測定するかについては慎重な検討を要する。

#### d) 小括

インフルエンザの疫学研究の妥当性に及ぼす影響を整理した。但し従来から指摘されているように<sup>6)~9)17)</sup>、考慮すべき最重要事項は非インフルエンザによる結果の希釈、即ち over-ascertainment による nondifferential disease misclassification である。この誤分類を避ける努力をすることにより、ワクチン有効性に関しては相当安定した疫学研究を実施することが可能である。そのための方法としては、①観察期間を最流行期間に限定する、②厳しい疾病定義 (strict criteria) を適用する、③流行規模が比較的大きなシーズンに調査する、の3点があげられる<sup>5)9)13)16)17)</sup>。

これに加え、インフルエンザ疫学研究の今後の発展のためには、関連する個人の特性を明らかにしてバイアスや交絡についても検討を深める必要がある。具体的には「b) 選択バイアス」の項で例示した如く、インフルエンザの症状発現と関連することが報告されている、種々の健康状態や基礎疾患を potential confounder と考えて情報を収集することになろう。これらに関する研究は緒に付いたばかりである<sup>5)16)17)</sup>。

一方、個々の特性を明らかにせず、“健康度”という抽象的概念をいきなり適用することは慎むべきである。“健康度”を表わす指標として非流行期の欠席を用いた報告があるが、これは明らかな surrogate variable である。疫学研究は集団を観察するので常にある程度の誤分類を生じ、一般に希釈された結果をもたらす。しかしながら、surrogate variable による分類は真の特性を更に誤分類するので、そのような要因で補正した結果は解釈が困難となる。それにも拘らず surrogate variable で補正された結果を、読者は真の特性（ここでは“健康度”）で補正された結果と誤解してしまうので、その影響は深刻である<sup>26)</sup>。

なお本項では調査対象集団から得られた結果の妥当性、即ち内的妥当性 (internal validity) を主に述べている。インフルエンザ研究では“DOTIP”

という基本原理が示すように、ある集団から得られた結果は、time- and place-specific observation であり、その結果を一般化する際の妥当性、即ち外的妥当性 (generalizability, external validity) としては不十分である。内的妥当性が確保された研究の積み重ねによって、abstract universal statement が得られる。

#### 6) 免疫、感受性

ワクチンの有効性に関する疫学研究において、疾病の誤分類に次いで大きな影響を及ぼすのが、自然感染による免疫 (自然活動免疫) である<sup>10)~12)</sup>。小学児童を対象とした殆どの調査が全学年まとめて集計を行っているが、小学児童はウイルス暴露機会が急激に増大する年齢層にあるため、低学年と高学年とでは感受性が異なる。従って全学年まとめて接種群と非接種群を比較すると発病率に差を認めない場合でも、低学年に限って比較すると有意差を検出することがある。このように学年で層化するか補正を行うことにより、明瞭な結果を得ることが可能となる<sup>5)16)</sup>。成人は豊富なウイルス暴露経験を有するため、既に protective level の抗体価を保有する者の存在が結果に大きな影響を与える。なお、感受性が低い者が存在することによってワクチンの有効性を検出できない場合、その結果は接種計画における target population の選択を示唆するものであり、「ワクチン効果なし」と短絡的に解釈することは誤りである。

児童・成人を問わず抗体陰性の者だけを対象として接種群・非接種群を設けることが理想であるが、これを実施できない場合には、antibody efficacy を求める方法がある<sup>12)</sup>。流行前 HAI 価 1 : 128以上を protective level と考えると、以下の式で計算できる。

$$\frac{(\leq 1:64 \text{の発病率}) - (\geq 1:128 \text{の発病率})}{\leq 1:64 \text{の発病率}}$$

$$= 1 - \frac{\geq 1:128 \text{の発病率}}{\leq 1:64 \text{の発病率}}$$

接種者のみを対象として接種後抗体価をもとに算出する方法と、接種者と非接種者をまとめて流行前抗体価をもとに算出する方法がある。後者の場合、自然活動免疫と人工活動免疫の差を考慮して、

接種・非接種で補正しなければならない。Anti-body efficacy に achievement rate (ここでは、 $\leq 1:64$ の者が接種により  $\geq 1:128$ となる割合) を乗じた数値が vaccine efficacy に相当すると考えることができる。

#### 7) その他

##### a) ワクチン株と流行株

ワクチン株と流行株の抗原性の一致が話題となるが、それを判定する客観基準がある訳ではない。1991～92年のシーズンの抗原性の一致を HAI 価でみると、ワクチン株 A/北京/352/89 (H3N2) の場合、ホモで1,024倍であった。これと比較して、九州北部で分離された A/北九州/2/91 とは256倍、A/福岡/C4/92 とは64倍、A/佐賀/30/92 とは256倍である。また同一県内でも A/長野/62/92 とは512倍、A/長野/58/92 とは128倍である。抗原性の一致を厳密に論ずるならば、調査対象集団における分離株と比較しなければならないことになる。従って海外の報告でも、closely matched (related) antigenically, antigenically similar, perfectly matched, imperfectly matched, などと述べているに過ぎない。Perfectly unmatched ということは殆ど考えられないので、まず堅固なデザインのもとで調査をするのが先決であろう。実際、自然流行下での heterotypic immunity に関する研究でもワクチンの有効性を報告している例がある<sup>10)18)28)29)</sup>。

##### b) 結果の解釈

ワクチン有効性の解釈に際しては、流行情報、ウイルス情報、調査対象集団の特性、結果の測定指標・測定方法などを総合的に検討しなければならない。特に判定に最も大きな影響を及ぼす nondifferential disease misclassification は常に null value 方向の結果をもたらすので、ワクチン接種と発病リスクとの関連は under-estimation となる。従って接種群と非接種群で有意差を検出しなかった場合の解釈は慎重を要する。また、接種群と非接種群との間に例え小さくとも有意差 (nonzero effect) を認めたならば、関連の度合いが小さいためにワクチン効果を取るに足らないものと解釈することもできない<sup>26)</sup>。

その他、「ワクチン効果は集団では認めても、個人においては明確でない」とする解釈がある。この表現自体は誤りではないが、接種を行わないことの理由としては適切でない。ここで注意を要するのは「コインを1,000回投げた時に表が出る確率は50%であるが、今投げたコインについて表が出る確率は0%か100%である」という点である。即ち1回の試行後の確率は常に0%か100%である。医薬品の開発や新たな治療法の導入は常に集団データに基づいて進められている。「集団では……、個人では……」といった解釈により予防接種を否定することは、現在行われている多くの医療行為の合理性を否定するのと同様である。ワクチンには“perfectly effective”なものもなければ、“totally ineffective”なものもない<sup>13)</sup>。

#### 4. おわりに

インフルエンザワクチンの有効性を巡って、我が国では多くの調査結果がこれまでに報告されてきた。但しその殆んどが有効か無効かを性急に結論する姿勢で遂行されており、「インフルエンザの疾病特性を考慮した疫学研究手法」という視点が欠けていたことは否めない。

世界での1970～93年の研究動向を MEDLINE で調べると、[INFLUENZA] という単一のキーワードによる検索では合計17,025の報告があった。[INFLUENZA and (VACCINE or VACCINATION)] による検索では4,078となり、インフルエンザ研究の約1/4がワクチン関連である。次に [INFLUENZA and (VACCINE or VACCINATION) and EPIDEMIOLOGY] により検索すると合計530の報告数となる。この中には“疫学”の銘を打つことなく実施された多くのワクチン有効性に関する集団調査が含まれており、Hoskin らの報告<sup>7)30)</sup>も当然検索される。これを発表年別(1970～74, 1975～79, 1980～84, 1985～89, 1990～93)にみると、80-107-83-103-157と近年の増加が著しい。この中で著者名から日本の研究報告と考えられるものは4-0-3-3-8であり、うち海外の学術誌に発表されたものは1<sup>6)</sup>-0-0-2<sup>5)31)</sup>である。

これらの数値を直ちに研究の質と結び付けるこ

とは適切でないが、現在まで国内の学会や雑誌で発表された多くの調査報告が、必ずしも peer review を受けたものばかりでないことは明らかであろう。同時に、一定の水準を確保したインフルエンザ疫学研究が、如何に容易でないかを窺い知ることもできる。

我が国のインフルエンザ疫学研究は、単にワクチンの有効・無効のみを論じることに終止した後、急速に興味の対象から外れつつあるが、世界的にはインフルエンザ対策とワクチン接種に関する研究が急激な増加を示している。著者らはもとよりワクチンの有効・無効論議のために本稿を著したものではない。インフルエンザの疫学研究の発展は、インフルエンザを取り巻く臨床医学、ウイルス学、免疫学、ワクチン学など多くの分野にも有用な情報をもたらすことを可能にし、公衆衛生上最大の問題の1つであるインフルエンザ対策の進展に大いに寄与することを確信するからである。

#### References

- Center for Disease Control: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, prevention and control of influenza: Part 1, vaccines. *M.M.W.R.*, 43(RR-9): 4-6, 1994.
- Douglas, R.G. Jr.: Prophylaxis and treatment of influenza. *N. Engl. J. Med.*, 322: 443-450, 1990.
- Imperato, P.J.: A perspective on influenza control. *Lancet*, I: 728-730, 1986.
- Gill, P.W., Cunningham, A.L. & Murphy, A.M.: Should healthy children be vaccinated against influenza? *Lancet*, I: 1440-1441, 1987.
- Hirota, Y., Takeshita, S., Ide, S., Kataoka, K., Ohkubo, A., Fukuyoshi, S., Takahashi, K., Hirohata, T. & Kaji, M.: Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int. J. Epidemiol.*, 21: 574-582, 1992.
- Sugiura, A., Yanagawa, H., Enomoto, C., Ueda, M., Tobita, K., Matsuzaki, N., Suzuki, D., Nakaya, R. & Shigematsu, I.: A field trial for evaluation of the prophylactic effect of influenza vaccine containing inactivated A2/Hong Kong and B influenza viruses. *J. Infect. Dis.*, 122: 472-478, 1970.
- Hoskins, T.W., Davies, J.R., Smith, A.J., Allchin, A., Miller, C.L. & Pollock, T.M.: Influenza at Christ's Hospital: March, 1974. *Lancet*, I: 105-108, 1976.
- Keitel, W.A., Cate, T.R. & Couch, R.B.: Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am. J. Epidemiol.*, 127: 353-364, 1988.
- Mast, E.E., Harmon, M.W., Gravenstein, S., Wu, S.P., Arden, N.H., Circo, R., Tyszka, G., Kendal, A.P. & Davis, J.P.: Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A (H3N2). *Am. J. Epidemiol.*, 134: 988-997, 1991.
- Quinnan, G.V., Schooley, R., Dolin, R., Ennis, F. A., Gross, P. & Gwaltney, J.M.: Serologic responses and systemic reactions in adults after vaccination with monovalent A/USSR/77 and trivalent A/USSR/77, A/Texas/77, B/Hong Kong/72 influenza vaccines. *Rev. Infect. Dis.*, 5: 748-757, 1983.
- Davies, J.R. & Grilli, E.A.: Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidem. Inf.*, 102: 325-333, 1989.
- Longini, I.M. Jr., Koopman, J.S., Haber, M. & Cotsonis, G.A.: Statistical inference for infectious diseases: Risk-specific household and community transmission parameters. *Am. J. Epidemiol.*, 128: 845-859, 1988.
- Orenstein, W.A., Bernier, R.H., Dondero, T.J., Hinman, A.R., Marks, J.S., Bart, K.J. & Sirotkin, B.: Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 63: 1055-1068, 1985.
- Beyer, W.E.P., Palache, A.M., Baljet, M. & Nasurel, N.: Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: A review of the literature. *Vaccine*, 7: 385-394, 1989.
- Gruber, W.C., Taber, L.H., Glezen, W.P., Clover, R.D., Abell, T.D., Demmler, R.W. & Couch, R.B.: Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children. *Am. J. Dis. Child.*, 144: 595-600, 1990.
- Hirota, Y., Takeshita, S., Kataoka, K., Hirohata, T. & Kaji, M.: Individual and environmental characteristics related to influenza-like illness among children: A school-based case-control study. *Japan. J. Hyg.*, 47: 587-599, 1992.
- Foster, D.A., Talsma, A., Furumoto-Dawson, A., Ohmit, S.E., Margulies, J.R., Arden, N.H. & Monto, A.S.: Influenza vaccine effectiveness

- in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am. J. Epidemiol.*, 136: 296—307, 1992.
- 18) Clover, R.D., Crawford, S., Glezen, W.P., Taber, L.H., Matson, C.C. & Couch, R.B.: Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J. Infect. Dis.*, 163: 300—304, 1991.
  - 19) Patriarca, P.A., Weber, J.A., Parker, R.A., Hall, W.N., Kendal, A.P., Bregman, D.J. & Schonberger, L.B.: Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *J.A.M.A.*, 253: 1136—1139, 1985.
  - 20) Patriarca, P.A., Weber, J.A., Parker, R.A., Orenstein, W.A., Hall, W.N., Kendal, A.P. & Schonberger, L.B.: Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes: A case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 124: 114—119, 1986.
  - 21) Arden, N.H., Patriarca, P.A., Fasano, M.B., Lui, K.J., Harmon, M.W., Kendal, A.P. & Rimland, D.: The roles of vaccination and amantadine prophylaxis in controlling an outbreak of influenza A (H3N2) in a nursing home. *Arch. Intern. Med.*, 148: 865—868, 1988.
  - 22) Glezen, W.P.: Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev. Infect. Dis.*, 2: 408—420, 1980.
  - 23) Glezen, W.P., Couch, R.B., Taber, L.H., Parades, A., Allison, J.E., Frank, A.L. & Aldridge, C.: Epidemiologic observations of influenza B virus infections in Houston, Texas, 1976—1977. *Am. J. Epidemiol.*, 111: 13—22, 1980.
  - 24) Smith, J.W.G. & Pollard, R.: Vaccination against influenza: A five-year study in the post office. *J. Hyg. (Camb.)*, 83: 157—170, 1979.
  - 25) Meiklejohn, G., Hoffman, R. & Graves, P.: Effectiveness of influenza vaccine when given during an outbreak of influenza A/H3N2 in a nursing home. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 37: 407—410, 1989.
  - 26) Rothman, K.J.: Measures of disease frequency. Measure of effect. Types of epidemiologic study. Objectives of epidemiologic study design. *In Modern Epidemiology*. (Rothman, K.J., ed.) p. 23—34, p. 35—40, p. 51—76, p. 77—97, Little, Brown and Company, Boston, 1986.
  - 27) Minor, T.E., Dick, E.C., Baker, J.W., Ouellette, J.J., Cohen, M. & Reed, C.E.: Rhinovirus and influenza type A infections as precipitants of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 113: 149—153, 1976.
  - 28) Stiver, H.G., Graves, P., Eickhoff, T.C. & Meiklejohn, G.: Efficacy of “Hong Kong” vaccine in preventing “England” variant influenza A in 1972. *N. Engl. J. Med.*, 289: 1267—1271, 1973.
  - 29) Meiklejohn, G., Eickhoff, T.C. & Graves, P.: Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976—1977. *J. Infect. Dis.*, 138: 618—624, 1978.
  - 30) Hoskins, T.W., Davies, J.R., Smith, A.J., Miller, C.L. & Allchin, A.: Assessment of inactivated influenza—A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ’s Hospital. *Lancet*, I: 33—35, 1979.
  - 31) Kanegae, Y., Sugita, S., Endo, A., Ishida, M., Senya, S., Osako, K., Nerome, K. & Oya, A.: Evolutionary pattern of the hemagglutinin gene of influenza B viruses isolated in Japan: Cocirculating lineages in the same epidemic season. *J. Virol.*, 64: 2860—2865, 1990.

Principles and Methods of Influenza Epidemiology: With Special Reference to  
Field Evaluation of Vaccine Efficacy

Yoshio HIROTA<sup>1)</sup> & Masaro KAJI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Public Health, Faculty of Medicine, Kyushu University

<sup>2)</sup>Kure Kyosai Hospital

In Western countries, prevention of influenza has been a major public health concern, promoting the vaccination program to high-risk individuals including the elderly. On the other hand, in Japan, there has been no systematic approach to such a selective vaccination on the social basis. This is due to the deep-rooted skepticism on vaccine efficacy. A number of epidemiologic studies have so far reported conflicting results in this country. We investigated the principles and methods of influenza epidemiology focusing on the field evaluation of vaccine efficacy.

General and methodologic problems in vaccine field trials with naturally occurring influenza include; unpredictability of the time of its occurrence; antigenic differences between the vaccine strains and epidemic viruses; preexistence of already-immuned individuals; indirect effect of hard immunity by vaccination on nonvaccinees; possible difference in the virus exposure between compared groups, particularly when epidemic scale is small; possible misdiagnosis of cases, if not laboratory-confirmed.

To cope with these, the following measures are essential in conducting epidemiologic study on influenza.

1) Influenza epidemics show differential occurrence by time and place. Therefore, much attention should be paid when analyzing the pooled data obtained from various study samples at different locations.

2) It should be the first step of a research to consider whether the outbreak of acute respiratory illnesses observed among subjects is caused by influenza virus exposures.

3) In general, failings to detect vaccine efficacy are attributable to the dilution of outcome with noninfluenzal illnesses; cases defined by clinical symptoms include substantial number of acute respiratory illnesses other than influenza. To minimize this nondifferential misclassification, three methods are thought to be important; confining observation period during the peak epidemic; applying a strict criteria to measure the outcome, preferably with laboratory examination; and conducting the study in the season with large-scale epidemic.

4) It is also important to take into account the preexistence of already-immuned individuals. "Antibody efficacy" is a keen index to assess vaccine effectiveness in this instance.

Besides, further research is required to clarify the individual characteristics related to influenza attack, which affect the validity of analytic epidemiologic study on vaccine efficacy by yielding bias or confounding effect.