

インフルエンザワクチンの評価と適応

廣 田 良 夫

Influenza vaccination in Japan : with special reference to the scepticism about vaccine efficacy

Yoshio HIROTA

1. はじめに

平成6年(1994)の予防接種法改正により、インフルエンザは対象疾病から除外された。これにより、インフルエンザの疾患としての重要性和ワクチンの有効性が著しく軽視されるようになった。

前記の法改正まで、幼稚園や学校などで広範に予防接種が行われていたが、その間のインフルエンザ予防接種についての考え方の特徴としては、①学校などの集団が地域におけるインフルエンザ流行の増幅の場になるという、社会防衛の観点に立っていたこと、②ワクチンの有効性に関する懐疑論が、一般国民はもとより医療関係者の間にも広まったこと、③学校集団での接種率が低下するとワクチンの需要も減少したこと、すなわち高齢者などハイリスク者への接種という考え方が皆無であったこと、④インフルエンザが重要疾病であるという認識が希薄であったこと、があげられる^{1,2)}。

一方欧米諸国においては、①インフルエンザはハイリスク者において重篤な合併症や死亡を伴う重要疾病である、②インフルエンザ対策は公衆衛生上の最重要課題の一つであり、その目的はハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防することである、③ワクチンの有効性は確立しており、ハイリスク者における合併症や死亡を予防するための最も有効な手段である、④予防接種が最も必要とされる対象はハイリスク者、及びハイリスク者への感染源となり得る者である、との認識が定着している^{1,3)}。

このような考え方の違いはワクチンの普及状況に大きな差をもたらしている。図1はワクチン配布用量(1 dose = 0.5ml)を人口1,000人当たりで表し、その経年変化を日米で比較したものである²⁾。日本では1976年の予防接種法改正によってインフルエンザを臨時接種の対象疾病とし、学校等での集団接種を強力に進めることとなった。一方米国ではこの年、ニュージャージー州 Fort Dix において swine flu (Hsw1N1) の集団発生が起り、国を挙げての予防接

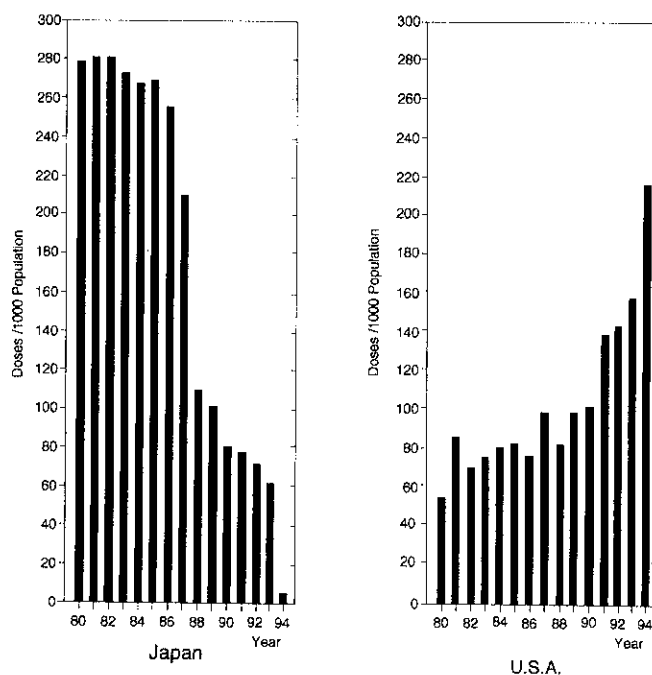


図1 インフルエンザワクチン配布用量の日米比較 (文献2より)

種キャンペーンが行われた。この時の接種者数は4,500万人にのぼったが、そのうち98%は18歳以上である⁴⁾。また1993年より65歳以上の高齢者への接種費用を Medicare で負担することとなり、近年のインフルエンザワクチン接種の普及はめざましい。そして65歳以上人口の接種率は1997年には66%に達している⁵⁾。

これらインフルエンザ予防接種への対応において、日本のみに認める特殊な状況の理解に資するため、本稿ではインフルエンザワクチンの有効性に関わる論点を整理する。

2. インフルエンザワクチンの有効性

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) は現行不活化ワクチンの有効性を表1のように要約している⁶⁾。対象の特性および対象者がおかれている環境、また測定する結果指標

表1 インフルエンザ予防接種の効果

対 象	結果指標	相対危険	有効率(%)
65歳未満健康者	発 病	0.1~0.3	70~90
一般高齢者	肺炎・インフルエンザ入院	0.3~0.7	30~70
老人施設入所者	発 病	0.6~0.7	30~40
〃	肺炎・インフルエンザ入院	0.4~0.5	50~60
〃	死 亡	0.2	80

(文献3より廣田作表)

により得られる効果は異なる。有効性を相対危険（非接種者のリスクを1とした時の接種者のリスク）でみると、65歳未満の健康者では、予防接種は発病リスクを0.1~0.3に減少させる（有効率70~90%）。高齢というハイリスク状態にあり、且つウイルスへの暴露が生じやすい施設入所の高齢者では、発病リスクの減少は0.6~0.7に留まるが（有効率30~40%）、肺炎やインフルエンザによって入院するリスクを0.4~0.5に（有効率50~60%）、死亡のリスクを0.2に減ずる（有効率80%）。

従来、予防接種の効果はもっぱら有効率で表されてきたが、近年の主要な研究報告では相対危険（relative risk: RR）が用いられるようになっていく。この相対危険と有効率の関係を理解しやすいように、接種群と非接種群の発病率が0.3対1（例えば6%対20%など）であることを仮定した状況を図2に示す。この図からわかるように「有効率70%、 $[(20\% - 6\%) / 20\%]$ 」という表現は「非接種で発病したヒトの70%は、接種を受けていれば発病が避けられた」という意味である。しかし多くの医療関係者の間でさえ「100人の接種者のうち70人が発病しない」という意味に誤解されている。特に我が国ではカゼとインフルエンザが混同されており、またカゼのシーズンにはほとんどのヒト（70~80%位^{6,7)}）がカゼ症状を経験することから、「インフルエンザワクチンの接種を受けたけれどカゼをひいた」という誤解に結び付きやすい。一方相対危険（6%/20%）は「インフルエンザワクチンは発病リスクを0.3に下げる」と表現されるように、極めて解釈しやすい指標である。ま

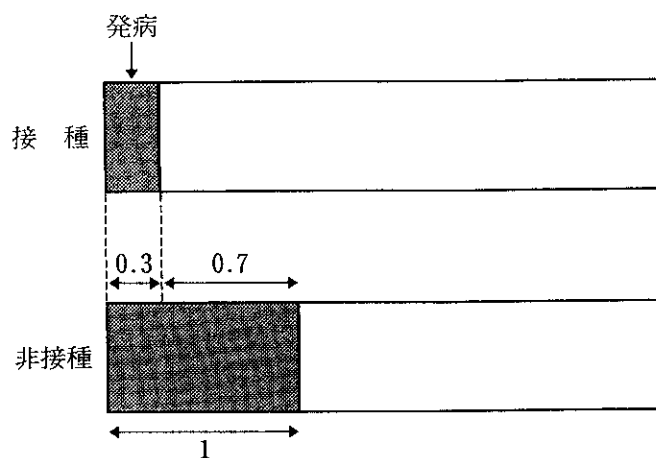


図2 ワクチンの有効率と相対危険（廣田原図）

た「5. 不適切な解釈」の項で後述するように、一般的なリスク評価の中でワクチン有効性の相対的位置づけを考える場合にも有用である。

このワクチン有効率に関する誤解は、我が国において深刻な影響をもたらした。かつて学校場で集団接種を実施していた時期、例えば550人の生徒がいる学校では、接種者500人、非接種者50人といった状況であった。前記の発病率（図2）によると、接種者のうち30人（ 500×0.06 ）、非接種者のうち10人（ 50×0.2 ）の発病者が生じることになる。養護教諭の方々や診療所の医師がそのような発病者（患者）のみを観察した場合、「40人の発病者（患者）のうち30人、実に75%がワクチン接種を受けていた」という実態をもとに、「ワクチンは無効である」と錯覚したのである。

3. インフルエンザワクチンの適応

(1) 接種対象者

前記US-ACIPが勧告する接種対象者リストを表2に示す³⁾。接種を積極的に行うべき対象者を「I. 特別接種計画の対象グループ」に位置づけている。この中では、高齢者をはじめとするハイリスク者への接種を特に強調しているが、同時にハイリスク者への伝播防止のため、医療従事者からも接種対象に含めている。我が国ではほとんどの医療従事者は予防接種に関心であり、接種を受けるにしてもその主たる目的は患者からの伝播防止である。なおハイリスク者への伝播防止のため健康児童への接種も記されているが、この点に関しては「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」或いは「自然感染によって長期にわた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」という否定的見解があるのも事実である^{8,9)}。

1997年の勧告以後、妊娠第二3半期以降にインフルエンザシーズンを迎える妊婦をハイリスク群に含めている。これは妊婦に通常認める心肺機能への負荷（心拍数や心拍出量の増大、酸素消費量の増大、肺活量の減少など）が、インフルエンザ合併症のリスクを増大させるためである。具体的に妊婦が心肺機能異常により入院するリスクを相対危険でみると、分娩6カ月以内に比べて妊娠14~20週では1.4、37~42週では4.7となり、妊娠末期には約5倍のリスク上昇を認めている。なお、2,000人以上の妊婦への接種経験から、胎児における有害事象の発現は認めないとしているが、更にデータを蓄積する必要性についても記している³⁾。

(2) 普及状況

表3に現在著者らが参加して実施中のESWI (European Scientific Working Group on Influenza) による、インフルエンザワクチン普及状況の22カ国国際比較共同研究の結果（1995）を示す^{10,11)}。人口1,000人当たりのワクチン配布用量は、日本は米国の1/30、韓国と比べても1/10以下である。予防接種対象者に関する国レベルでの勧告（official national recommendation）の有無をみると、高齢者については16カ国が勧告している。呼吸器系・循環器系の慢性

表2 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) におけるインフルエンザ予防接種に関する勧告 (1999年)

I. 特別接種計画の対象グループ

1) 合併症を起こし易いハイリスク・グループ

- ・ 65歳以上の者
- ・ 老人施設入所者, 慢性疾患療養施設入所者
- ・ 呼吸器系・循環器系の慢性疾患を有する者 (気管支喘息の小児を含む)
- ・ 慢性代謝性疾患 (糖尿病を含む), 腎機能異常, 異常血色素症 (hemoglobinopathy), および免疫低下状態 (医療に起因する者を含む) により, 過去1年間に定期的追跡検査や入院を要した者
- ・ 長期のアスピリン投与を受けている6ヵ月~18歳の者 (ライ症候群との関連で)
- ・ 妊娠第2三半期以降 (14週0日から分娩まで) にインフルエンザシーズンを迎える妊婦

2) ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者

- ・ 医療施設の医師, 看護婦, 及びその他の医療従事者
- ・ 老人施設や慢性疾患療養施設の従業員
- ・ ハイリスク者の在宅看 (介) 護に従事する, 看護婦やボランティアなど
- ・ ハイリスク者の同居家族 (子供を含む)

II. その他

1) HIV 感染者

2) 授乳中の婦人

3) 海外への旅行者

熱帯 (一年中) および南半球 (4~9月) への旅行者 (特にハイリスク者)

4) 一般人

接種希望者, 地域にとって必須な活動に従事する者, 学生, 共同生活をしている者 (寮など), など

(文献3より廣田作表)

疾患など基礎疾患を有する者については21カ国 (日本を除くすべて), 老人施設入所者については17カ国が勧告している。また保健医療従事者をも対象者リストに含めている国は10カ国に及んでいる。

この調査以降, イギリスでは1998年に75歳以上の高齢者を接種対象として追加勧告している。また日本では, 1997年1月に, 65歳以上の高齢者と上記基礎疾患を有する者に対するワクチン接種, および社会福祉施設 (児童を対象とする施設を除く) の入所者への接種とその費用負担について, 厚生省より都道府県・指定都市宛に通知が出されている。

4. ワクチン有効性の評価

(1) 感染防止

現行の不活化ワクチンの製造体制は1950年代の後半には整備され, 予防接種の普及が図られた。ところがインフルエンザは上気道におけるウイルスの第一次増殖が直接発病に結び付くという, 特有の感染病理を示す。これはB型肝炎のように, 侵入したウイルスが血流を介して標的器官に到達し, そこでの増殖が発病に結び付くという感染病理とは異なる。従って, 血中抗体は上昇させるが局所抗体産生にはあまり関与しないインフルエンザワクチンの場合, 感染防止効果は期待できないという批判が生じた。

このような批判を克服するため, 1960年代および1970年

代の研究は, 主として接種群と非接種群の間で感染 (ペア血清における HI 価4倍以上の上昇) の頻度を比較するという手法で行われた。無作為化比較対照試験も行われ¹²⁾, ワクチンによる感染防止効果が証明されたが, この効果もまた批判を受けることになる。即ち, ワクチン接種によって抗体価が上昇するため, その後の感染で抗体価が上がりにくいという, “law of initial value”¹³⁾, “negative feedback”¹⁴⁾, 日本語では“抗体応答の頭打ち”と呼ばれる現象が生じ, そのため抗体価の上昇のみでは感染を見逃してしまう (masking effect)。その結果ワクチンの有効性を overestimate するというものである。

(2) 発病防止

そこで1980年代からは発病防止効果を証明することが研究の中心となった。ただし, 集団中でインフルエンザウイルス感染症を特定することは困難なため, インフルエンザ様疾患 (influenza-like illness: ILI) の頻度を測定することになる。この場合測定結果は常に非インフルエンザ (インフルエンザ以外のカゼ) によって稀釈を受けるので, ワクチン有効性は underestimate されることになる。従って非インフルエンザをできるだけ除外して結果の稀釈を最小限にとどめることが研究の最重要ポイントになる。具体的には, ①観察期間を調査対象集団の最流行期に一致させる, ②厳しい疾病定義 (strict criteria) を適用する, ③流行規模がある程度大きいシーズンに調査する, という3項目が

表3 先進22カ国におけるインフルエンザ予防接種対象者についての勧告の有無と費用負担 (1995年)

国	ワクチン配布用量 (人口千対)	接 種 対 象				国または社会保険による費用負担
		高齢者 (≥65)	基礎疾患 有 (a)	老人施設 入所者	保健医療 従 事 者	
米国	239	○	○	○	○	○(b)
スペイン	170	○	○	○	—	○
カナダ	150	○	○	○	○	○
アイスランド	148	○(c)	○	○	○	—
イタリア	136	○	○	—	○	○
フランス	119	○(d)	○	○	—	○
オーストラリア	117	○	○	○	—	○
オランダ	114	—	○	—	—	○
ポルトガル	110	○	○	○	—	○
ベルギー	105	○(c)	○	○	○	○
ノルウェー	105	○	○	○	—	○
イギリス	102	—	○	—	—	○
フィンランド	96	—	○	—	—	○
韓国	95	○	○	○	○	—
ドイツ	80	○	○	○	○	○
スイス	64	○	○	○	○	—
ニュージーランド	64	○	○	○	○	—
スウェーデン	63	—	○	—	—	—
デンマーク	56	—	○	○	—	—
オーストリア	54	○	○	○	○	—
アイルランド	48	○	○	○	—	—
日本	8	—	—	—	—	—

(a) 呼吸器系・循環器系慢性疾患, 慢性代謝性疾患, 免疫低下状態など

(b) 1993年より高齢者の接種を Medicare で負担

(c) 60歳以上

(d) 70歳以上

(文献10および11より廣田作表)

必須要件となる¹⁹⁾。

最流行期間は学校の場合1～1.5カ月, 老人施設などでは2～3週間が一般的である。ILIの定義としては、「流行期間中に〔(鼻汁, 咽頭痛 and/or 咳) plus 発熱〕を呈した者」といったように, 呼吸器症状と発熱を組み合わせたものが多い^{7,16-18)}。これは①調査対象集団の最流行期で, インフルエンザウイルスへの暴露機会が多いこと, ②呼吸器感染症以外の発熱性疾患をできる限り除外すること, を目的としている。また発熱に関しては38℃以上, 39℃以上など高いcut-off値を設定することにより, ILIをインフルエンザウイルス感染症にできる限り近づける, といった努力が払われている。

(3) 測定結果の誤分類

研究の方法論に関する詳細は他の報告に譲るが¹⁵⁾, 我が国でこれまでに報告された調査の多くが, 方法論上の不備を有しているようである。それらの調査では, 結果指標として“カゼの季節”に“カゼ”, “重度のカゼ”, あるいは“カゼによる欠席”などを測定している。そのため接種群と非接種群との間で比較する結果指標がインフルエンザ以外のカゼで大きく稀釈されており, この誤分類のためにワクチンの有効性を検出できなかったと思われるものが多い¹⁹⁾。観察期間を3学期(1～3月)あるいは12～3月など, 地域の流行期に設定している例がこれに該当する。またなかには観察期間が10～3月にも及んでいる例もあるが, 予防

接種時期(ワクチンが市場に出るのは10月)との関連からこのような調査は論外である。

更に発病の頻度が50%を超えるものが多々見受けられるし, なかには70%という発病頻度を報告している例もある²⁰⁾。抗原の不連続変異が生じたAsian flu時の国内の調査で, 第一波による学童の発病率が40～60%程度であったこと²¹⁾, インフルエンザ・ヨーロッパ会議(1993)においては, 近い将来の新型ウイルス出現による大流行時の発病者を25%と想定していること²²⁾, などと比べれば, それらの調査の“質”を評価する際参考になろう。調査対象集団の特性にもよるが, 結果指標の発現頻度が35%にも及ぶ調査は大きな議論を呼ぶことになる^{23,24)}。

測定結果の誤分類を示す好例として, Govaertらは地域の高齢者を対象に, 疾病定義(結果指標)別・観察期間別に検出されたワクチン有効性の度合いを比較している(表4)²⁵⁾。疾病定義としては, ①血清学的インフルエンザ(感染), ②家庭医診断インフルエンザ様疾患, 自己報告インフルエンザ様疾患〔③オランダのサーベイランス定点(DSS)の定義, および④プライマリケア用健康障害国際分類(ICHPPC)の定義〕を用いている。全流行期間(5カ月間)について観察すると, 相対危険(RR)は各々0.50, 0.53, 0.69, 0.83となり, 定義が緩くなるほど検出した効果は小さくなっている。またICHPPCによる自己報告インフルエンザ様疾患について得られたRRは有意な低下を示して

表4 インフルエンザの異なる定義および異なる観察期間によるワクチン効果の検出

疾患定義	相対危険 (95%信頼区間)	
	全流行期間 ^{a)}	最流行期間 ^{b)}
① 血清診断	0.50 (0.35~0.61)	0.39 (0.22~0.68)
② 家庭医診断	0.53 (0.39~0.73)	0.40 (0.19~0.87)
③ 自己報告(DSS) ^{c)}	0.69 (0.50~0.87)	0.41 (0.21~0.61)
④ 自己報告(ICHPPC) ^{d)}	0.83 (0.65~1.05)	0.74 (0.24~1.00)
①+[②, ③and/or④]	0.42 (0.23~0.74)	

a) 5カ月間 b) 10週間

c) Dutch Sentinel Station

d) International Classification of Health Problems in Primary Care

(文献25より一部改変して廣田作表)

いない。一方最流行期間(10週間)に観察を限定すると、RRは0.39, 0.40, 0.41, 0.74となり、すべての疾病定義で全流行期間の観察より高い有効性を検出している。またICHPPC自己報告インフルエンザ様疾患についても、RRは有意な低下を示している。全流行期間の観察では、血清診断と臨床症状を組み合わせた疾病定義を用いたときにRRは0.42となり、最大のワクチン効果を検出している。これらはインフルエンザワクチン有効性の評価において、観察期間の設定と測定する結果指標の定義が如何に大きな影響を及ぼすかを明瞭に示している。

5. 不適切な解釈

インフルエンザワクチンの有効性に関し、我が国で深く根付いている懐疑論は、前記のように研究手法の誤りによるところが大であるが、研究手法の誤りに気づかないまま、その結果を説明するために不適切な解釈が行われた点も見逃せない。

第一に、「インフルエンザウイルスは抗原変異を起こしやすいので流行株とワクチン株の抗原性が合致しにくく、このためワクチンの有効性は期待できない」という解釈である。しかしながら異なる変異株の間(heterovariant=homosubtypic)での交差免疫(cross-reactive immunity)の存在は、よく知られている現象である²⁶⁾。例えばワクチン株A/Victoria/3/75(H3N2)と流行株A/Texas/1/77(H3N2)の間で抗原性の合致度が13%であったシーズンでも、80%の発病防止効果が認められている²⁷⁾。ワクチン株と流行株の抗原性が良好にマッチした時にワクチンは最大の効果を発揮する、ということは既定の事実であるが、インフルエンザウイルスが抗原変異を起こしやすいことをもとにワクチンの有効性を否定的にとらえる考え方は、日本のみにみられる傾向である^{3,28)}。

第二に、「ワクチンの有効性は70%程度でしかない」といった解釈があげられる。このような表現は「2. インフルエンザワクチンの有効性」の項で述べた“ワクチン有効率”の誤解によるものである。また患者を対象とした治療と、健康者を対象とした予防とのリスク評価の差についても誤解がある。例えば近年広く行われているコレステロー

ル降下療法の目的は、単に高脂血症の患者で血清コレステロール値を下げるのではなく、冠動脈疾患などの発生や死亡を予防することにある。よく知られた“4S Study”では、狭心症や心筋梗塞の既往がありコレステロール値も高いハイリスク者を対象に、コレステロール降下剤とプラセボを平均5.4年間投与して、冠疾患や心血管系疾患(脳血管障害を含む)による死亡、および総死亡に関する有効性を調べている²⁹⁾。その結果コレステロール降下療法はこれら死亡のリスクを0.6~0.7に下げることが確認され、これをもってコレステロール降下療法が広く普及することとなった。一方インフルエンザワクチンの有効性を同様の観点から解釈すると、極めてリスクが高い老人施設入所者において、ワクチン投与後僅か6カ月程度の間に死亡のリスクを0.2に低下させている(表1)³⁾。このように正しいリスク評価の立場からみれば、現在広く使用されている種々の薬剤と比較しても、インフルエンザワクチンの有効性が単に“あり/無し”といった質的な面のみならず、効果の大きさという量的な面からも疑う余地の無いものであることが理解できる。

6. おわりに

英語圏では“flu”と“cold”という言葉があり、「fluはひどいcoldではない」という認識のもとに、インフルエンザ対策の重要性を国民一人一人に浸透させる努力が行われている³⁰⁾。一方日本では「インフルエンザはカゼの一種」としてとらえられており、カゼがあまりにも身近な疾患(群)名であるために、一般大衆のみならず医療関係者においてもインフルエンザの重要性が十分には認識されていない。またこのカゼとインフルエンザの混同が、ワクチン有効性の調査において実施する研究者のみならず、結果を評価する研究者をも混乱に導き、ワクチンの有効性を否定的にとらえるという不幸な事態に陥ったと言えよう¹⁹⁾。

現在諸外国では、「ハイリスク者にインフルエンザワクチンの接種を勧めることは医師の義務である」とまで言われる状況になっている。科学的知見に基づいた高水準の議論が展開されることを期待したい。

文 献

- 1) 廣田良夫：インフルエンザ対策の国際動向：pandemicと予防接種。日本公衛誌，43：946-953，1996。
- 2) Hirota, Y., Fedson, D. S., and Kaji, M.: Japan lagging in influenza jabs. Nature, 380 (6569): 18, 1996.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: part 1, Vaccines-recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 48 (RR-4): 1-28, 1999.
- 4) Schonberger, L. B., Bregman, D. J., Sullivan-Bolyai, J. Z. et al.: Guillain-Barre syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976-1977. Am. J. Epidemiol., 110: 105-123, 1979.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention: Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults

- aged > 65 years-United States, 1997. *MMWR*, 47: 797-821, 1998.
- 6) Hirota, Y., Kaji, M., Ide, S., et al.: Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*, 15: 962-967, 1997.
- 7) Hirota, Y., Takeshita, S., Ide, S., et al.: Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int. J. Epidemiol.*, 21: 574-578, 1992.
- 8) Imperato, P. J.: A perspective on influenza control. *Lancet*, 1: 728-730, 1986.
- 9) Gill, P. W., Cunningham, A. L., Murphy, A. M.: Should healthy children be vaccinated against influenza? *Lancet*, 1: 1440-1441, 1987.
- 10) Fedson, D. S., Hannoun, C., Leese, J., et al.: Influenza vaccination in 18 developed countries, 1980-1992. *Vaccine*, 13: 623-627, 1995.
- 11) Fedson, D. S., Hirota, Y., Shin, H. K., et al.: Influenza vaccination in 22 developed countries: an update to 1995. *Vaccine*, 15: 1506-1511, 1997.
- 12) Sugiura, A., Yanagawa, H., Enomoto, C., et al.: 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.
- 13) Voth, D. W., Feldman, H. A., Steinschneider, A.: Comparative responses of elderly persons to aqueous and depot influenza vaccine. *Arch. Environ. Hlth.*, 13: 576-585, 1966.
- 14) Hobson, D., Baker, F. A., Curry, R. L.: Effects of influenza vaccines in stimulating antibody in volunteers with prior immunity. *Lancet*, 2: 155-156, 1973.
- 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. *感染症誌*, 68: 1293-1305, 1994.
- 16) Patriarca, P. A., Weber, J. A., Parker, R. A., et al.: Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA*, 253: 1136-1139, 1985.
- 17) Mast, E. E., Harman, M. W., Gravenstein, S., et al.: Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks on influenza A (H3N2). *Am. J. Epidemiol.*, 134: 988-997, 1991.
- 18) Foster, D. A., Talsma, A., Furumoto-Dawson, A., et al.: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am. J. Epidemiol.*, 136: 296-307, 1992.
- 19) Hirota, Y., Kaji, M.: Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet*, 344: 408-409, 1994.
- 20) 中原英臣, 富家孝: インフルエンザという陰謀. *文藝春秋*, 平成9年4月号, pp376-382.
- 21) 福見秀雄, 後藤敏夫, 平山雄, ほか: アジアかぜ流行史, pp9-14, pp256-274, 日本公衆衛生協会, 1960.
- 22) Aymard, M., Cox, N. J., Dubouis, G., et al.: Recommendations of the 7th European Meeting of Influenza and Its Prevention. *Europ. J. Epidemiol.*, 10: 525-526, 1994.
- 23) Patriarca, P. A., Strikas, R. A.: Influenza vaccine for healthy adults? *N. Engl. J. Med.*, 333: 933-934, 1995.
- 24) Carrat, F.: Vaccination against influenza in healthy adults. *N. Engl. J. Med.*, 334: 403, 1996.
- 25) Govaert, Th. M. E., Thijs, C. T. M. C. N., Masurel, N., et al.: The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo controlled trial. *JAMA*, 272: 1661-1665, 1994.
- 26) Plotkin, S. A., Mortimer, E. A. Jr.: *Vaccines*, 2nd ed, pp572-573, W. B. Saunders Co., 1994.
- 27) Meiklejohn, G., Eickhoff, T. C., Graves, P., et al.: Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976-1977. *J. Infect. Dis.*, 138: 618-624, 1978.
- 28) 廣田良夫, 加地正郎: インフルエンザワクチンをめぐる論点. *総合臨床*, 46: 2665-2672, 1997.
- 29) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344: 1383-1389, 1994.
- 30) UK Department of Health: What should I do about flu? H34/016/502 3RP 100k Jan '97(08), 1997.