

20082903/A

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

インフルエンザ及び近年流行が問題となっている

呼吸器感染症の分析疫学研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

平成 21 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

目 次

研究班構成員名簿

I. 総括研究報告書

- インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究 …………… 1
研究代表者：廣田良夫

II. 分担研究報告書

1) インフルエンザ分科会

- 高齢者の生活習慣と生命予後に関するコホート研究—インフルエンザワクチン接種と
インフルエンザ罹患等の追跡調査 2007/08シーズン結果報告— …………… 13
研究分担者：森 満
研究協力者：大西浩文、大浦麻絵、伏木康弘

- インフルエンザワクチン接種後の抗体応答に影響を及ぼす因子（研究報告） …………… 24
研究分担者：小島原典子
研究協力者：山口直人、佐川まさの
共同研究者：大塚宣夫

- 愛知県の高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンの
接種状況に関する調査研究 …………… 31
研究分担者：鈴木幹三、鷺尾昌一
研究協力者：広瀬かおる

- 地域におけるインフルエンザワクチン接種動向 …………… 36
研究分担者：小笹晃太郎
研究協力者：河野正孝、松井大輔、渡邊 功

- 2008年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行 …………… 50
研究分担者：小笹晃太郎、鷺尾昌一、吉田英樹、加瀬哲男、鈴木幹三、星 淑玲
研究協力者：岩田康一、大浦麻絵、河野正孝、福島若葉、近藤亨子、
松井大輔、渡邊 功、葛西 健、前田章子
共同研究者：落合裕隆、勝田早希、齊藤朋子、阪口元伸、佐々木八千代、
畑山英明、熊谷桂子、武知茉莉亜、西川宏一

- 医療従事者におけるインフルエンザワクチンの効果についての検討 …………… 52
研究分担者：池松秀之

- 血液内科・腎透析患者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究 …………… 58
研究分担者：井手三郎、鷺尾昌一
研究協力者：高山直子、滝 麻衣、井福ゆか、堤 千代、
西地令子、今村 豊、東 治道、金谷晶子

地域（久留米市）小・中学生を対象としたインフルエンザ様疾患に対する インフルエンザワクチンの効果検証	61
研究分担者：伊藤雄平	
研究協力者：津村直幹、大津 寧	
重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫応答に関する調査	64
研究分担者：原めぐみ	
共同研究者：秋山正尊	
茨城県土浦市の4小学校におけるインフルエンザワクチン有効性に ついての研究 2007/08シーズン	72
研究協力者：山口真也	
研究代表者：廣田良夫	
研究分担者：大藤さとこ	
神経筋疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究	80
共同研究者：斎藤朋子	
研究分担者：大藤さとこ	
研究協力者：福島若葉	
2) 百日咳分科会	
成人の百日咳集団発生状況下における幼少時のDPTワクチン接種の 効果に関する研究	83
研究分担者：砂川富正	
研究協力者：島田智恵、田中好太郎、神谷 元	
成人を対象としたDPT（ジフテリア・百日咳・破傷風）ワクチン接種の 安全性と有効性に関する研究	89
研究分担者：中野貴司	
研究協力者：堀 浩樹、伊東宏明	
大阪府内における百日咳発生動向に関する研究	95
研究分担者：吉田英樹	
研究協力者：畑山英明	
百日咳ワクチン有効性研究に関する文献的考察、および症例対照研究の 実施に向けた質問票の開発	98
研究分担者：大藤さとこ、岡田賢司、中野貴司、原めぐみ	
共同研究者：熊谷桂子	
百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究	112
研究分担者：岡田賢司、中野貴司、大藤さとこ、原めぐみ	
研究協力者：蒲地一成	

3) 高齢者肺炎分科会

高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの 肺炎予防効果に関する症例対照研究(計画)	115
研究分担者: 鈴木幹三、鷺尾昌一、小島原典子、池松秀之 研究協力者: 福島若葉	

施設入所高齢者における肺炎発症者の特徴	123
研究分担者: 鷺尾昌一、井手三郎 研究協力者: 今村桃子 共同研究者: 山崎律美、武富正彦	

高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの 接種状況と感染予防対策—特別養護老人ホーム、養護老人ホーム、 老人保健施設、軽費老人ホームの比較—	127
研究分担者: 鷺尾昌一、井手三郎 研究協力者: 豊島泰子、今村桃子、荒井由美子 共同研究者: 春口好介	

4) 費用対効果分科会

高齢者に対する公費助成肺炎球菌ワクチン接種の 公費助成額・自己負担額・接種率等に関する調査	133
研究分担者: 星 淑玲	

5) 微生物検索・病原診断分科会

ウイルス性呼吸器感染症の遺伝子学的診断	141
研究分担者: 加瀬哲男 研究協力者: 森川佐依子、廣井 聡	

6) 指針等作成分科会

特定集団におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究	143
研究分担者: 入江 伸 研究協力者: 都留智巳、麦谷 歩、石橋元規	

7) 追加研究: パンデミック時の被害想定

過去の新型インフルエンザ流行に関する研究	145
研究分担者: 徳永章二	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	151
-------------------------	-----

Ⅳ. その他	155
--------------	-----

研究班構成員名簿

平成20年度 インフルエンザ及び近年流行が問題となっている
呼吸器感染症の分析疫学研究班・班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
顧 問	加地 正郎	久留米大学	名 誉 教 授
	武内 可尚	医療法人慈恵会中村病院	非 常 勤 医 師
研究代表者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教 授
研究分担者	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学	教 授
	星 淑 玲	筑波大学大学院人間総合科学研究科	博士特別研究員
研究協力者	小島原 典子	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	講 師
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症情報センター	主任 研究 官
	鈴木 幹三	名古屋市緑保健所	所 長
	中野 貴司	国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室	室 長
	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所	課 長
	吉田 英樹	大阪市保健所	保 健 主 幹
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助 教
	小笹 晃太郎	財団法人放射線影響研究所 疫学部	部 長
	池松 秀之	原土井病院臨床研究部	部 長
	入 江 伸	医療法人相生会九州薬理クリニック	院 長
	岡田 賢司	国立病院機構福岡病院小児科	医 長
	徳永 章二	九州大学大学院医学研究院予防医学	助 教
	井手 三郎	聖マリア学院大学	理事長・教授
	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学	教 授
	伊藤 雄平	久留米大学医療センター小児科	教 授
	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	助 教
	大久保 一郎	筑波大学大学院人間総合科学研究科	教 授
	山口 真也	霞ヶ浦医療センター小児科	医 長
	齋 藤 昭 彦	国立成育医療センター第一専門診療部感染症科	医 長
	福 田 徹 三	(有)サイリサーチ	代表取締役社長
	越 田 理 恵	金沢市福祉健康局こども福祉課	課 長
	前 田 章 子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研 究 員
	福 島 若 葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助 教
	近 藤 亨 子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	技 術 職 員
	伊 藤 一 弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	葛 西 健	WHO世界保健機構 西太平洋地域事務局	感染症対策統括官
大 西 浩 文	札幌医科大学医学部公衆衛生学	講 師	
大 浦 麻 絵	札幌医科大学医学部公衆衛生学	日 本 学 術 振 興 会 特 別 研 究 員・大 学 院 生	
伏 木 康 弘	札幌医科大学医学部公衆衛生学	大 学 院 生	
佐 川 ま さ の	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	大 学 院 生	
神 谷 元	国立感染症研究所感染症情報センター	研 究 員	
島 田 智 恵	国立感染症研究所感染症情報センター	研 究 員	
田 中 好 太 郎	国立感染症研究所感染症情報センターFETP	任期付研究員	
坂 野 英 男	名古屋市生活衛生センター感染症調査係	係 長	
岩 田 康 一	名古屋市港保健所生活環境課(食品獣疫)	技 師	

区 分	氏 名	所 属	職 名	
研究協力者	廣瀬 かおる	愛知県衛生研究所健康科学情報室	室 長	
	山本 俊信	春日井市民病院呼吸器科	部 長	
	堀 浩樹	三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 小児発達医学分野	准 教 授	
	伊東 宏明	国立病院機構三重病院小児科	医 師	
	森川 佐依子	大阪府立公衆衛生研究所	主任 研究員	
	廣井 聡	大阪府立公衆衛生研究所	研 究 員	
	河野 正孝	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学	助 教	
	松井 大輔	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	大 学 院 生	
	渡 邊 功	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	大 学 院 生	
	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック	院 長	
	麦谷 歩	医療法人相生会本所第2クリニック	医 師	
	石橋 元規	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	薬 剤 師	
	真部 順子	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	企 画 部	
	蒲地 一成	国立感染症研究所細菌第二部	室 長	
	今村 豊	聖マリア病院血液内科	診 療 科 長	
	金谷 晶子	聖マリア病院腎臓内科	医 師	
	高山 直子	聖マリア学院大学看護学部	講 師	
	滝 麻衣	聖マリア学院大学看護学部	講 師	
	井福 ゆか	聖マリア学院大学看護学部	助 教	
	堤 千代	聖マリア学院大学看護学部	助 教	
	西地 令子	聖マリア学院大学看護学部	助 教	
	井上 博雅	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学	准 教 授	
	今村 桃子	聖マリア学院大学看護学部	准 教 授	
	東 治道	聖マリア病院腎臓内科	診 療 科 長	
	荒井 由美子	国立長寿医療センター長寿政策・在宅医療研究部	部 長	
	豊島 泰子	聖マリア学院大学看護学部	講 師	
	高田 昇平	国立病院機構福岡東医療センター呼吸器科	医 師	
	津村 直幹	久留米大学医学部小児科	講 師	
	大津 寧	久留米大学医学部小児科	助 教	
	共同研究者	落合 裕隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
		阪口 元伸	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
		佐々木 千代	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
斎藤 朋子		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生	
畑山 英明		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生	
勝田 早希		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生	
熊谷 桂子		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生	
中原 薫		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研 究 員	
武知 茉莉亜		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研 究 員	
中田 恵子		大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課	研 究 員	
弥永 和美		福岡女学院看護大学看護学部	研 究 員	
			助 教	

I. 総括研究報告書

インフルエンザ及び近年流行が問題となっている 呼吸器感染症の分析疫学研究

研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）

研究要旨

1) インフルエンザ分科会

【ワクチンの有効性と免疫原性】

① 血液内科及び腎透析中の患者（48人、174人）を対象に、ワクチンの免疫原性と有効性を検討している（久留米、2008/09シーズン、前向きcohort study）。ワクチン接種前後の血清採取を終え、発病を追跡調査中である。シーズン後に血清を採取してHI価を一括測定し、ワクチンに対する免疫応答を解析する。併せて、インフルエンザ様疾患（ILI）と血清診断インフルエンザに対する有効性を解析する。

② 重症心身障害児・者および施設職員を対象に（100人、158人）、ワクチンの免疫原性と有効性を検討している（北海道、2007/08シーズン、前向きcohort study）。重症心身障害者においてもワクチンにより防御レベルのHI価（ $\geq 1:40$ ）を十分達成できるが、保健医療従事者に比べるとその割合は有意に低い（69.95% vs. 82.97%）。

【ワクチンの有効性】

③ 一般高齢者1,787人（平均73.9歳）を3年間追跡しILIに対するワクチン有効性を検討している（北海道、2007/08～2009/10シーズン、前向きcohort study）。2007/08シーズンは流行規模が小さく、シーズン終了後の後ろ向き調査ではワクチン接種のオッズ比（OR）は1.23（95%CI：0.70-2.17）であり、有効性を検出できなかった。

④ 小学生（4校、2,594人）を対象に、ワクチン有効性を検討した（土浦、2007/08シーズン、前向きcohort study）。学校に提出された欠席報告書に「インフルエンザ」の記載がある場合に、迅速診断検査結果などについて発病調査をした。発病率はA型10.6%、B型0.4%であった。A型インフルエンザに対するワクチン有効率は68%（53-79%）であった。

⑤ 小学生（46校、17,588人）と中学生（17校、8,486人）を対象に、シーズン後にワクチン接種状況とILI罹患状況を調査し、ワクチン有効性を検討した（久留米、2006/07シーズン、後向き調査）。接種の相対危険は、小学校では0.81（0.76-0.87）、中学校では0.78（0.68-0.90）であった。1回接種でも予防効果を認めた。

⑥ 神経内科外来受診中の神経筋疾患患者700人を対象に、ワクチン有効性を検討している（大阪、2008/09シーズン、前向きcohort study）。外出頻度、同居家族数、家族のワクチン接種、基礎疾患、人工呼吸器使用状況、食物摂取形態、使用薬剤などの影響を考慮して、ILI、検査確定インフルエンザ、入院などに対するワクチン有効性を算出する。

【ワクチンの免疫原性】

⑦ 老人保健施設入所高齢者203人（平均86.8歳）を対象に、ワクチン免疫原性に及ぼす身体・栄養因子の影響を検討している（東京、2007/08シーズン、前向きcohort study）。抗体応答正常（接種後HI価が1株でも4倍以上上昇）に対するORは、日常生活自立度B・C（vs. A）で0.25（0.07-0.69）、%AC80未満で0.45（0.21-0.97）、血清総蛋白6.5g/dl未満で0.52（0.29-0.95）、などの結果を得た。

⑧ 病院職員を対象にワクチン免疫原性と前シーズン接種の影響を検討した（福岡、2007/08シーズン）。接種前後のsero-protection rate（HI価 $\geq 1:40$ ）は、H1（67→93%）、H3（70→87%）、B（36→58%）。Sero-response rate（HI価4倍以上上昇）は、H1（31%）、H3（11%）、B（7%）であった。前シーズン接種が接種後sero-protection rateを上昇させるという所見は認めなかった。

【動向、実態、啓発】

⑨ 住民基本台帳から無作為抽出した435世帯の1,330人中600人(回答率:45%)を対象に、保健信念モデル(Health Belief Model)によりワクチン接種動向に及ぼす因子を検討した(京都、2007/08シーズン)。接種率を向上させるためには、インフルエンザの疾病特性とワクチン有効性に関する情報を、対象者が日常的に接する情報源(医療機関や町役場)から強く発信することが重要である。

⑩ 高齢者施設(愛知、回答469施設)の83%が、入所者の90%以上に接種を行っていた。看護・介護職員については、85%の施設で接種率が90%以上、53%の施設が接種費用を全額補助していた。入所者がILIに罹患した施設は15%、施設内流行を認めた施設は2.6%であった。

⑪ 研究班の若手班員25人が共同で、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告「Prevention and control of influenza (MMWR; 57(RR-7), 1-60, 2008)」を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した(「インフルエンザの予防と対策、2008年版」小笹晃太郎・鷲尾昌一・福島若葉(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。

2) 百日咳分科会

① ワクチン有効性に関する系統的レビュー

思春期・成人を対象とした報告は過去20年間にわずか2件であった。診断定義としては、咳の持続期間を長く設定するほどワクチン有効性が高く検出される。発症の関連因子としては、年齢、性、人種、出生時異常、通園などが検討されているが、一貫した結論は得られていない。

② ワクチン有効性、およびその他の関連因子に関する症例対照研究

①を踏まえ、現行DTaPワクチンの有効性およびワクチン以外の関連因子を検討するため、多施設共同症例対照研究を実施する。症例は20歳未満の百日咳患者、対照は症例と同性・同年齢(学年)の友人2人とし、症例の確定にはLAMP法を用いる。質問票は過去の報告を参考に独自に開発した。

③ 成人におけるワクチンの免疫原性と安全性

大学生と医療従事者に現行DTaPワクチン0.2mlを接種した。PT抗体価は97%が陽転、89%が有意な上昇を認めた。FHA抗体価も良好な抗体応答を示した。副反応は頻度・程度とも軽微であった。成人へのDTaPワクチン追加接種は、年長児・成人の百日咳対策として有用と考えられる。

④ 集団発生事例からの情報を用いたワクチン有効性

大学での集団発生(高知、2007)の情報を基に、乳幼児期に接種したDPTワクチンの有効性を検討した。接種3回以上(vs.未接種)のORは、百日咳の定義「確定例・可能性例・疑い例を含む」に対して0.36(0.11-1.20)、「確定例・可能性例のみ」に対して0.19(0.04-0.83)であった。

⑤ 実態調査

大阪府内における過去5年間の百日咳発生動向を評価するため、大阪府医師会の全小児科医を対象にアンケート調査を実施している。過去5年間の患者数、年齢分布、診断方法、背景因子などの情報を収集し、特に「20歳以上」及び「10~14歳」の年齢層に着目して患者の実態を把握する。

3) 高齢者肺炎分科会

① 高齢者肺炎に対するワクチンの予防効果に関する症例対照研究

高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、及びその他の生活環境因子の影響を検討するため、多施設共同症例対照研究を実施する。症例は60歳以上の患者、対照は症例と医療機関、性、年齢、受診日に対応する2例(呼吸器科1例、呼吸器科以外の診療科1例)とする。

② 施設入所高齢者における肺炎発症者の特徴

施設入所高齢者を対象に、肺炎発症者と非発症者を比較した(福岡、2007/08シーズン)。発症者は非発症者より、肺炎球菌ワクチンの接種率が低く(17% vs. 58%, $p=0.05$)、インフルエンザ様疾患に罹患した者の割合が高かった(83% vs. 12%, $p<0.01$)。

③ 高齢者入所施設におけるワクチン接種状況と感染予防対策

特別養護老人ホーム、養護老人ホーム、老人保健施設、軽費老人ホームを対象とした調査で(福岡、746施設)、「入所者の90%以上がインフルエンザワクチンの接種を受けている」および「嘱託医が内科医である」という施設特性に関連を認めた。

4) 費用対効果分科会

肺炎球菌ワクチン接種の公費助成経験を有する63自治体の延べ実施年は160年であった。2001-2007年度の公費助成額および自己負担額の平均はそれぞれ3,244円と3,834円であった。実施開始後1年目から6年目の平均接種率はそれぞれ17%、6%、3%、3%、5%、0.6%であり、1年目の接種率はその後の実施年に比べて高い。

5) 微生物検索・病原診断分科会

呼吸器感染症の病原ウイルスの検出効果と診断精度を向上させるため、組織培養法によるインフルエンザウイルス、アデノウイルス等の分離・同定試験に加え、RNA核酸増幅法(RT-PCR)を用いた遺伝子検出法について検討した。これによりライノウイルス、RSウイルス等が検出可能となり、インフルエンザウイルス等については分離成績よりも早く結果を得られ、泳動パターンからの血清型推定も可能であった。

6) 指針等作成分科会

インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、両ワクチンに係る接種政策の評価指針、呼吸器感染症の予防因子とリスク因子の4課題について、説明用手順書の作成作業を進めている。本年度は、研究班員によるこれまでの研究成果の集約と、既存データの検索・整理事業を実施した。

7) 追加研究：パンデミック時の被害想定

大規模伝播モデルに依存することなく、現実性と説得力を期待できる健康被害推定を行うため、アジアインフルエンザ(1957-1958)と香港インフルエンザ(1968-1969)の健康被害を詳細に調査し、流行拡大に影響したと考えられる因子(生活密集度など)を抽出した。なお、香港インフルエンザ時の罹患・死亡頻度は、通常の季節性インフルエンザ流行期と同程度であった。

はじめに

かつてわが国では、インフルエンザワクチンを無効とする報告が相次いだが、現在は逆に過度の有効性を示す報告が散見される。また、そのような上質とは言い難い調査結果が無批判に受け入れられる傾向にある。これは、研究者と評価者の双方が疫学を十分に理解していないからである。

観察研究によりワクチン有効性を調べる場合、以下の疫学理論が重要である。

① 均等な追跡観察：接種群と非接種群の全員を、等しいintensityで追跡観察しなければならない。通常、対象者の追跡観察が、罹患の測定と同義となる。受診者と同様に、非受診者の罹患・非罹患も確認しなければならない。追跡観察が達成されて初めて、疾病定義を議論できる。

② 疾病の誤分類：緩い定義でインフルエンザ様疾患を測定すると、ワクチン有効性を過小評価する。

③ 交絡因子の補正：アレルギーや気管支喘息の患者は接種が避けられる傾向にあるので非接種群に多く、また感染時に症状を呈しやすい。一方、ハイリスク者への接種が普及すると、そのような患者は接種群に多くなる。このような偏りを補正しないと、有効性を過大評価または過小評価する。

④ 選択バイアス：虚弱高齢者は意思確認が困難なため非接種となりやすく、またインフルエンザと関連しない肺炎や死亡が多い。この影響は補正が困難であり、有効性を過大評価する。

ワクチンを無効とした従来の研究は、主に②の希釈効果に起因する。現在、過度の有効性を示す研究では、①～④の影響が重なり合っている。

インフルエンザワクチンの有効性研究で、妥当性と精度の両者を満足する研究は世界的にも稀である。このような状況下で、インフルエンザワクチンの有効性と適用を判断する根拠を提供するのは、妥当性

を有する研究である。一方わが国では、精度のみにとらわれて議論される傾向があるため、妥当性を確保した研究が少ない。また、インフルエンザ研究者の中にも、妥当性を洞察できる者が少ない。これらの基本事項は、インフルエンザ以外のワクチン評価においても、同様に看過されている。

A. 研究目的

従来、インフルエンザという疾患の特性とワクチンによる予防は、主に臨床家とウイルス学者によって論じられてきたため、疫学的、社会・経済学的な評価、およびそのような評価に基づいた適用判断が、必ずしも適切に行われてこなかった。

そこで、分析疫学の専門家を中心に、小児科、呼吸器内科、微生物学、医療経済学、行政担当者などからなる研究班を組織する。そして、分析疫学研究手法に則り、インフルエンザ、百日咳、高齢者肺炎に対するワクチン有効性及び関連因子を研究する。また、研究協力者とのネットワーク形成を通じて、ワクチン有効性をモニタリングする研究モデルを構築しつつ、分析疫学の知識の普及を図る。

これにより、一般、行政、医療従事者などの各レベルで、予防接種の有効性と限界に関する科学的知見の理解が深まり、予防接種の健全な定着・普及が可能となる。また疫学、臨床・基礎医学などの専門家が共に研究・交流することは、将来わが国の感染症、予防接種などの分野における研究全般の発展に大きく寄与すると考えられる。

B. 研究方法

インフルエンザワクチンをはじめとした各種予防接種について分析疫学的研究・評価を行うため、以下の班構成のもとに研究を進める。

1) インフルエンザ分科会

分科会長：小笹晃太郎(企画：鷲尾・福島、補佐：武知)

① ワクチンの有効性及び免疫原性を研究

インフルエンザのハイリスク(重症心身障害児・者、腎透析患者、血液疾患患者、リウマチ患者など)集団別に、ワクチン有効性、免疫原性をコホート研究により検討する。

② 米国ACIP勧告の翻訳出版

インフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられている米国ACIP勧告を翻訳し、(財)日

本公衆衛生協会より出版する。

2) 百日咳分科会

分科会長：岡田賢司(企画：原・大藤・中野、発生动向確認：砂川、補佐：熊谷)

20歳未満の百日咳患者を症例、同性・同年齢の友人2人を対照とした、多施設共同の症例対照研究を実施し、現行のワクチンプログラムによるワクチン有効性を検討する。また、百日咳発症に対するその他の関連因子の評価も行う。

3) 高齢者肺炎分科会

分科会長：鈴木幹三(企画：鷲尾・小島原・近藤、補佐：中原)

60歳以上の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例、年齢・性が対応する対照を同科(呼吸器内科)と他科から2人選出した、多施設共同症例対照研究を行い、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性、およびその他の関連因子を検討する。

4) 費用対効果分科会

分科会長：廣田良夫(企画・実施：星、アドバイザー：大久保)

肺炎球菌ワクチン接種を実施している地方公共団体を対象に、自己負担額、公費助成額、接種率などを調査し、これら基礎データをもとに費用対効果を検討する。また、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種の費用対効果についても検討を行う。

5) 微生物検索・病原診断分科会

分科会長：加瀬哲男(共同実施：前田)

呼吸器系ウイルスの検索・病原診断に関するアドバイスをを行う。

6) 指針等作成分科会

調査結果や資料の整備を行い、下記の指針等を作成する。

① インフルエンザワクチンの免疫原性

代表：入江 伸(都留ら、補佐：齋藤)

② 肺炎球菌ワクチン接種の意義、予防効果、免疫原性

代表：小島原典子(鷲尾ら、補佐：中原)

③ インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの

接種政策の評価指針

代表：星 淑玲(井手、補佐：佐々木)

④ 呼吸器感染症の予防因子とリスク因子のまとめ

代表：鷲尾昌一(福島・大藤ら、補佐：畑山・熊谷)

7) 追加研究：パンデミック時の被害想定

代表：徳永章二(補佐：畑山)

いわゆる大規模伝播モデルに依存しない方法で、現実性と説得力を期待できる健康被害推定を行う。

(倫理面への配慮)

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会において承認を得た(受付番号1482、平成20年12月25日審査、平成21年1月8日承認通知)。また、研究分担者においても、必要に応じて各所属施設の倫理委員会より承認を得た。

C. 主要分科会のまとめ

1) インフルエンザ分科会(分科会長：小笹見太郎)

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、健常小児、健常成人では無作為化対照試験(RCT)によって、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%の予防効果を示すとされ、高齢者では数は少ないがRCTによる予防効果が約60%とされている。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整合しにくいことから、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のあることが指摘されている。また、実際の予防施策として行われているインフルエンザ予防接種の有効性のモニタリングを行うことも必要である。これらのことから、当プロジェクト研究では、種々の集団におけるインフルエンザワクチンの免疫原性や有効性を観察的手法によって検討すること、およびインフルエンザワクチン接種を主体としたインフルエンザ予防活動の普及を図るために、米国CDCの予防接種諮問委員会(ACIP)による勧告を翻訳することを行った。

① 宿主抵抗性が減弱していると考えられる血液内科及び腎透析患者を対象に、インフルエンザワクチンの有効性および免疫応答に関する前向きコホート

研究が実施されている(2008/09シーズン)。同様に、神経筋疾患患者に対しても前向きコホート研究が実施されている。

② 施設に入所している重症心身障害児・者を対象とした前向きコホート研究によるインフルエンザワクチンの免疫応答性の検討では(2007/08シーズン)、これらの対象者においてもインフルエンザワクチンにより防御レベルのHI価を十分達成できるが、一般の保健医療従事者に比べるとその割合は有意に低く、免疫応答が低下している可能性が示唆された。また、病院職員を対象として行われた免疫応答性の検討では、前年度接種による相乗効果には懐疑的である結果が示された(2007/08シーズン)。

③ わが国では、乳幼児へのインフルエンザワクチンの接種量が諸外国に比べて少なく、そのことがワクチンの免疫原性に影響を与えているかを検討するために、乳幼児(0~3歳)を対象にわが国での規定量(1歳未満:0.1mL、1歳以上:0.2mL)接種時(2005/06シーズン実施)、欧米で規定されている量(3歳未満:0.25mL、3歳以上:0.5mL)の接種時(2006/07シーズン実施)との免疫原性が比較され、乳幼児における免疫応答の差は接種量のみでは説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子も関与していると考えられた。また、治療中の関節リウマチ患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性を検討された。

④ 小学校に在籍する小児を対象とした有効性評価では、保護者による自記式アンケートによる前向きコホート研究(2007/08シーズン)では、迅速検査陽性A型インフルエンザに対する有効性は68%(95%信頼区間53-79%)であった。また、小中学生での後ろ向きコホート研究(2006/07シーズン)では、アンケート調査によるインフルエンザ様疾患罹患に対するワクチンの有効性として、小学生で19%(同13-24%)、中学生で22%(同10-32%)が示された。

⑤ 地域居住の一般高齢者に対する自記式の質問票を用いた有効性評価(2007/08シーズン)では、インフルエンザ罹患のオッズ比として1.23(95%信頼区間0.70-2.17)が得られた。一方、高齢者入所施設を対象として、入所者のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン接種状況等に関する調査、および看護・介護職員の業務、嘱託医等に関する調査が行われ、これらの施設の種類や立地条件などとの関連が解析された。また、地域住民のインフルエンザワクチン接種行動が保健信念モデルに基づいて調査解析され

(2006/07および2007/08シーズン)、ワクチン接種の促進には、インフルエンザの罹患性や深刻さを強く認識できる情報とワクチンの有効性の情報を、対象者が日常的に接する情報源(医療機関や町役場)から強く発信すること、および高齢者では接種行動を起こすときの直接的な阻害因子を除去することなどが必要であると考えられた。

2) 百日咳分科会(分科会長:岡田賢司)

近年、百日咳患者の報告数が増加傾向にある。特に10歳以上の思春期・成人の増加が目立つ。そこで、百日咳分科会では、本邦における今後の百日咳対策に寄与すべく、百日咳患者の実態を把握し、ワクチン有効性、免疫原性、百日咳発症の関連因子について検討する。

① 百日咳患者の実態調査

大阪府内における過去5年間の百日咳発症動向を評価するため、大阪府内の小児科医を対象にアンケート調査を実施している。過去5年間の患者数、年齢分布、診断方法、背景因子などの情報を収集し、「20歳以上」及び「10～14歳」の年齢層における患者の実態を把握する。

② ワクチン有効性、およびその他の関連因子に関する症例対照研究

ワクチン有効性に関する系統的レビューによると、思春期・成人を対象とした報告は過去20年間にわずか2件であった。また、百日咳発症の関連因子についても報告数が少なく一貫した結論が得られていないことが判った。

そこで、現行DTaPワクチンの有効性およびワクチン以外の百日咳発症関連因子を明らかにするため、多施設共同の症例対照研究を実施する。症例は20歳未満の百日咳患者、対照は症例と同性・同年齢(学年)の友人2人とする。症例の確定には、PCRより鋭敏な検査法として近年開発されたLAMP法を用いる。百日咳発症の関連因子を検討するための質問票は、過去の報告から関連が疑われる要因を網羅するよう開発した。

③ 成人に対するワクチン接種の免疫原性、安全性

大学生および医療従事者に現行DTaPワクチン0.2mlを接種し、免疫原性と安全性を検討した。接種によりPT抗体価は97%が抗体陽転、89%が有意な抗体上昇を認めた。FHA抗体価も良好な抗体反応を示した。接種後の副反応は頻度・程度とも軽微であった。

成人へのDTaPワクチン追加接種は、年長児・成人の百日咳対策として有用であると考えられる。

④ 国内集団発生事例からの情報を用いたワクチン有効性

高知県内の大学での集団発生事例(2007)の情報を基に、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討した。性別、年齢、学年で調整後、乳幼児期のDPTワクチン接種3回以上(vs.未接種)の調整オッズ比(95%信頼区間)は、百日咳(確定例・可能性例・疑い例を含む)に対して0.36(0.11-1.20)であった。百日咳の定義を「確定例・可能性例のみ」と設定した場合の調整オッズ比は0.19(0.04-0.83)であった。特に発病率の高かった4・5年生のみを対象とした解析では、百日咳(確定例・可能性例・疑い例を含む)に対して0.12(0.02-0.84)、「確定例・可能性例のみ」に対して0.05(0.01-0.42)であり、乳幼児期のDPTワクチン接種(3回以上)による発症予防効果が示された。

3) 高齢者肺炎分科会(分科会長:鈴木幹三)

① 愛知県の高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンの接種状況に関する調査研究

愛知県内の高齢者入所施設(646施設)を対象に、施設の種類(定員、看護・介護職員の人数、認知症や寝たきり、80歳以上の高齢者の割合)、入所者及び職員のインフルエンザワクチン接種、2007/08シーズンにおけるインフルエンザ様疾患の罹患・流行などに関する無記名のアンケート調査を実施した。469施設(72.6%)から回答が得られた。389施設(82.9%)で入所者の90%以上にインフルエンザワクチン接種を行っていた。399施設(85.1%)において看護・介護職員のインフルエンザワクチン接種率が90%以上であり、53.3%の施設でその費用を施設が全額補助していた。看護・介護職員にILIが認められた施設は44.3%であったのに対し、入所者にILIの罹患が認められた施設は14.5%、施設内流行を認めた施設は2.6%に抑えられていた。過去に北海道や福岡で行われた高齢者施設調査と比べると優れた状況であり、職員が罹患した際の施設におけるインフルエンザ対策が普及し効果が認められた結果と推察される。

② 施設入所高齢者における肺炎発症者の特徴

2007/08シーズン中に、施設入所高齢者で肺炎を発症した入所者と認めなかった入所者を比較した。肺炎群は非肺炎群に比べ、肺炎球菌ワクチン接種者の割合が低かった(16.7%vs. 58.2%, $p=0.05$)。肺炎

群は非肺炎群に比べ、インフルエンザ様疾患に罹患した者の割合(83.3% vs. 11.9%, $p < 0.01$)、入院した者の割合が高かった(100% vs. 9.0%, $p < 0.01$)。年齢、性別、基礎疾患には有意差を認めなかった。施設入所高齢者において、インフルエンザ様疾患が肺炎の危険因子、肺炎球菌ワクチン接種が予防因子である可能性が示唆された。他の要因が検出できなかった一因は、対象数が少ないためと考えられた。

③ 高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種状況と感染予防対策—特別養護老人ホーム、養護老人ホーム、老人保健施設、軽費老人ホームの比較—

福岡県内の全高齢者入所施設(746施設)を対象に、入所者のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン接種状況等に関する調査を行った。「肺炎球菌ワクチンの接種を受けた者がいる」施設、および「医療機関が隣接している」施設の割合は、特別養護老人ホームと比較して養護老人ホーム・老人保健施設・軽費老人ホームではいずれも低い。「入所者の90%以上がインフルエンザワクチンの接種を受けている」施設と「嘱託医が内科医である」施設の割合は、特別養護老人ホームと比較して老人保健施設・軽費老人ホームでは低い。一方、この2項目に該当する施設の割合は、特別養護老人ホームと養護老人ホームでは差がない。以上の結果より、嘱託医が内科医であることがインフルエンザワクチンの接種率の向上と関与している可能性が示唆された。

④ 高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果に関する症例対照研究(計画)

高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を検証するために、全国規模の病院ベースの症例対照研究を計画した。症例は、協力医療機関において新たに肺炎と診断された60歳以上の患者である。対照は、症例と同一機関を受診した患者であり、性、年齢、外来受診日をmatchingする。1症例に対し、2対照(呼吸器科1例、呼吸器以外の診療科1例)を選定する。肺炎あるいは曝露に関連する情報は、所定の調査票に医師あるいは患者が記入することにより収集する。医師が記入する患者情報は、1)患者背景(症例と対照)、2)肺炎に関する疾患情報(症例のみ)、3)受診時(診断時)の血液検査結果(症例と対照)、患者が記入する自記式質問票の項目は、記入日、年齢、入所、入院、在宅の状況、6歳未満の同居家族の有無、喫煙ならびに飲

酒習慣、基礎疾患の保有状況、在宅酸素療法の有無、ADL、肺炎球菌ワクチンの接種時期、インフルエンザワクチン接種歴である。個人特性の差を多変量解析の手法により調整し、肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を推定する。

D. 研究結果と考察

1) インフルエンザ分科会

① 森らは、北海道札幌市近郊の4市3町に居住する66歳以上86歳未満の一般高齢者1,787人(男性897、女性889;平均年齢73.9)を3年間追跡し、インフルエンザワクチンの有効性を検討する(2007/08~2009/10シーズン、前向きcohort study)。2008年9月、自記式質問票を用いて、2007/08シーズンのインフルエンザワクチン(以下、ワクチン)接種状況、インフルエンザ罹患(以下、罹患)状況、肺炎球菌ワクチン接種状況、現在の趣味活動、日常生活の状況、生活環境、基礎疾患、介護保険等利用状況、を調査した。これらの情報を基に、後向きcohort studyの手法により2007/08シーズンのワクチン有効性を検討した。罹患を目的変数、ワクチン接種、基礎疾患、主観的健康感、年齢、性別を説明変数としたロジスティック回帰分析によると、ワクチン接種のオッズ比は1.23(0.70-2.17)であり、有意な関連を認めなかった。女性(vs.男性)では罹患に対するオッズ比が低かったが($OR=0.55$ 、 $95\%CI=0.31-0.97$)、年齢や基礎疾患と罹患との関連は明らかではなかった。2007/08シーズンは例年と比較してインフルエンザの流行規模が小さく、ワクチンの効果が十分に検討できなかった可能性がある。今後、2009年、2010年に追跡調査を行い、性別、地域、基礎疾患によるワクチン接種行動や罹患の差異について検討するとともに、罹患、入院、死亡、日常生活状況の低下に対するワクチン有効性について検討する予定である。

② 小島原らは、都内老人保健施設入所の65歳以上高齢者203人(男性44、女性159;平均年齢86.8±6.9)を対象に、インフルエンザワクチン接種後の抗体応答に影響を及ぼす身体・栄養因子について検討した(2007/08シーズン、前向きcohort study)。インフルエンザワクチン接種前の2007年9~10月に、施設の定期血液検査と合わせて、抗体価測定のための血清を採取し-20℃で保存した。また同時に身体計測を行い、カルテよりワクチン接種歴、身体状況等を把握した。接種から4~6週後にも採血を実施し、ペア血清にて

抗体価を測定した。接種前から40倍以上の抗体価を有していたものの割合は、A/H1N1 17%、A/H3N2 39%、B 36%であり、接種後にはそれぞれ71%、60%、52%に上昇した。また、接種後に4倍以上の上昇を示した割合は59%、12%、4%であった。接種後抗体価が1株でも前値の4倍以上の上昇を示したもの(抗体応答正常)は60%であった。背景因子と抗体応答との関連を検討したところ、「日常生活自立度B・C(vs. A)」の抗体応答正常に対するオッズ比は0.25(0.07-0.69)であった。また、「BMI18.5未満で半年間に5%以上の体重減少あり」のオッズ比は0.46(0.24-0.88)、「%AC80未満」では0.45(0.21-0.97)、「%AMC80未満」では0.37(0.14-0.92)、「血清総蛋白6.5g/dl未満」では0.52(0.29-0.95)となり、栄養状態と抗体応答の関連が示唆された。インフルエンザワクチンを毎年接種されている施設入所高齢者では、選定されるワクチン株によっては、接種前から40倍以上の抗体価を有するものが約3割と高く、経年接種の影響が考えられた。また、日常生活自立度の低下や体重減少・栄養不良に伴い、ワクチン接種による抗体獲得がし難くなる可能性が示された。

③ 鈴木らは、愛知県内の高齢者入所施設(646施設)を対象に、入所者のインフルエンザワクチン接種状況などを調査した。2008年4月に対象施設宛に調査票を郵送したところ、469施設(72.6%)から回答が得られた。入所者のインフルエンザワクチン接種率が90%以上であった施設は389施設(82.9%)、看護・介護職員のインフルエンザワクチン接種率が90%以上であった施設は399施設(85.1%)であった。250施設(53.3%)では、看護・介護職員に対するワクチン接種費用が施設による全額補助により行われていた。また、2007/08シーズン、看護・介護職員にインフルエンザ様疾患を認めた施設は44.3%であったのに対し、入所者に罹患を認めた施設は14.5%に抑えられており、職員が罹患した際の施設におけるインフルエンザ対策が普及し効果が認められた結果と推察される。

④ 小笹らは、地域におけるインフルエンザワクチンの接種動向を、接種歴、背景因子、予防的保健行動に関する保健信念モデル(Health Belief Model)に基づく因子等から検討した(2007年2月、横断調査)。対象は、京都府相楽郡和東町の住民基本台帳から無作為に抽出した1/4世帯(435世帯)、1330人である。このうち600人から回答を得た(回答率:45%)。ワクチン接種率は、幼児と高齢者で高く(母数を回答者

とすると6~7割)、小学生から壮年期者で低かったが(回答者母数で2~3割)、全体として前年度より若干増加していた。性差は明らかではなかった。保健信念モデルによる解析から、インフルエンザワクチンの接種率を向上させるためには、インフルエンザの罹患性や深刻さを強く認識できる情報とワクチン有効性に関する情報を、対象者が日常的に接する情報源(医療機関や町役場)から強く発信すること、および高齢者では接種行動を起こすときの直接的な阻害因子を除去することが重要であると考えられた。

⑤ 小笹、鷺尾、福島を中心に計25人の班員が共同して、米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2008年版(MMWR; 57(RR-7), 1-60)を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した(「インフルエンザの予防と対策、2008年版」小笹晃太郎・鷺尾昌一・福島若葉(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられている。インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものとする。

⑥ 池松らは、病院職員を対象として、インフルエンザワクチンの効果を抗体価を指標として検討を行った。ワクチン株は、2007/2008年シーズンはA/ソロモン諸島/3/2006(H1N1)、A/広島/52/2005(H3N2)、B/マレーシア/2506/2004、2008/2009年シーズンはA/プリズベン/59/2007(H1N1)、A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)、B/フロリダ/4/2006であった。ワクチン接種後の抗体価が4倍以上上昇した割合は、21.0%であり、前年度の株に対する反応の方が高かった。B型に関しては、ワクチン株がB/上海よりB/マレーシアに変更された。接種後の抗体価が4倍以上上昇した割合は、B/マレーシアに対しては23.6%で、B/上海に対しては9.7%であり、ワクチン株に対する反応の方が高かった。以上の成績より、ワクチン効果において前年度接種による相乗効果は期待されないと考えられた。今後ワクチン株と前年度のワクチン株との関連についても検討して行く予定である。

⑦ 井手らは、福岡県久留米市のM病院の血液内科及び腎透析患者を対象に、インフルエンザワクチン有効性、免疫原性を検討する(2008/09シーズン、前向きcohort study)。血液内科で治療中の患者48人と腎透析患者174人を対象に、ワクチン接種前と接種4週間後、およびシーズン終了後に血清を採取し、①インフルエンザワクチンの免疫応答、②接種後抗体価

とシーズン中のインフルエンザ関連疾患発症との関連を調査する。

⑧ 伊藤らは、久留米市の公立小学生(46校:17,588人)、および中学生(17校:8,486人)を対象に、ワクチン有効性を検討した(2006/07シーズン、後向き cohort study)。調査項目は、①2006/07シーズンのワクチン接種状況、②インフルエンザ様疾患(ILI)罹患状況であり、小学生の85.2%、中学生の67.0%(合計で79.2%)から回答を得た。ワクチン接種のILI罹患に対する相対危険(95%信頼区間)は、小学校では0.81(0.76-0.87)、中学校では0.78(0.68-0.90)であり、ワクチン有効性はそれぞれ19%(13-24%)、22%(10-32%)であった。接種回数ごとにワクチン有効性を検討したところ、1回接種のILI罹患に対する相対危険は、小学生で0.85(0.77-0.94)、中学校が0.77(0.65-0.91)、2回接種の相対危険は、小学校で0.79(0.73-0.85)、中学校で0.65(0.49-0.86)、であり、いずれも統計学的に有意差を認めた。小学生、中学生いずれにおいても、ワクチンの有効性が示唆された。また、今回の対象年齢では、1回接種でもILIに対する予防効果を認めた。

⑨ 原らは、北海道の入所施設において、重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫応答とそれを修飾する因子を検討した(2007/08シーズン、前向き cohort study)。117人の入所者中、代諾の得られた100人、保健医療従事者158人についてワクチン接種前後の血清を採取した。感染防御の指標となる赤血球凝集抑制(HI)試験でHI価1:40以上の抗体保有割合は、A/H1N1については接種前で重症心身障害者の41%、保健医療従事者の52%、A/H3N2についてはそれぞれ85%、91%、B型については47%、73%であった。重症心身障害者、保健医療従事者ともに、ワクチン接種後HI価はいずれのワクチン株についても上昇し、A/H1N1についてはそれぞれ70%、82%、A/H3N2については95%、97%、B型については69%、89%がHI価1:40以上を示した。接種後に防御レベルに達する者の割合はA/H1N1型とB型では、保健医療従事者と比較し重症心身障害者で有意に低く、オッズ比はそれぞれ0.51(0.28-0.93)、0.27(0.14-0.53)であった。ただし、接種前のHI価のレベルで調整すると有意差は検出されなくなった。一方、すべてのワクチン株に対し接種後のHI価が防御レベルであるオッズ比は0.41(0.24-0.70)であり、これはすべてのワクチン株に対し接種前に防御レベルのHI価を有す

るかを調整しても有意であった(オッズ比0.46(0.25-0.85))。重症心身障害者間の比較では対象者の特性と接種前後の防御レベルのHI価とは有意な関連は認められなかった。重症心身障害者においてもインフルエンザワクチンにより防御レベルのHI価を十分達成できるが、保健医療従事者に比べるとその割合は有意に低く、免疫応答が低下している可能性が示唆された。

⑩ 山口らは、土浦市の公立小学生(4校:2594人)を対象に、ワクチン有効性を検討した(2007/08シーズン、前向き cohort study)。平成20年1月上旬に調査票を配布し、年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種回数およびインフルエンザ罹患歴、今シーズンのインフルエンザワクチン接種回数、平成19年10月~12月までのインフルエンザ罹患歴についての情報を収集した。平成20年1月~3月の期間に、児童が学校に提出した欠席報告書に「インフルエンザ」の記載があった場合には、発病調査票により、発熱時期、迅速診断検査の有無、およびその結果(インフルエンザの型)、タミフル内服の有無などの情報を収集した。シーズン中のインフルエンザ発病率は、A型が10.6%、B型が0.4%であった。A型インフルエンザに対するワクチン有効性(95%信頼区間)は68%(53-79%)であった。その他の関連因子として、学年(年齢)が1増える毎にA型発症のリスクは0.76倍、昨年度ワクチン接種歴のある児童は今年度A型インフルエンザのリスクは1.5倍となり、いずれも有意差を認めた。インフルエンザ罹患患者の中で、ワクチン接種者は非接種者に比べて、有熱期間が有意に短かった。本調査では、教育機関の協力を得ることによって、低コストでありながら信頼性の高いインフルエンザワクチン有効性算出を可能にした。

⑪ 齊藤らは、大阪市の刀根山病院神経内科外来を受診した神経筋疾患患者700人を対象に、ワクチン有効性を検討している(2008/09シーズン、前向き cohort study)。登録時に、自記式質問票を用いて、インフルエンザワクチン接種状況、基礎疾患、通勤通学状況、外出頻度、同居家族数、家族のワクチン接種状況、喫煙状況を調査した。また、病名、人工呼吸器使用状況、食物摂取形態、使用中の治療薬については、主治医が調査票に記入した。追跡調査として、調査期間中の外来受診時に、自記式質問票を用いてワクチン副反応とインフルエンザ発病(発熱、随伴症状、

医療機関受診、入院、等)に関する情報を収集する。解析では、ILI(インフルエンザ流行期間中の、呼吸器症状を伴う37.5度以上の発熱)、および医療機関で確認されたインフルエンザ、医療機関の受診、入院、を結果指標としてワクチンの有効性を算出する。神経筋疾患患者はインフルエンザに罹患した場合、呼吸不全など疾病重篤化のリスクが高い。従って、これらハイリスク患者のワクチン接種状況やワクチン有効性を明らかにすることは、本邦における今後のインフルエンザ対策の一助となると考える。

2) 百日咳分科会

① 砂川らは、高知県内の大学での集団発生事例(2007)の情報を基に、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討した(後向きcohort study)。調査対象は、当時C学部に属していた511人全員である。自記式質問票を用いて、発症日、重症度、過去のDPTワクチン接種状況(母子手帳からの情報転記を指示)等を調査した。性別、年齢、学年で調整後、乳幼児期のDPTワクチン接種3回以上(vs.未接種)の調整オッズ比(95%信頼区間)は、百日咳(確定例・可能性例・疑い例を含む)に対して0.36(0.11-1.20)であった。百日咳の定義を「確定例・可能性例のみ」と設定した場合の調整オッズ比は0.19(0.04-0.83)であった。特に発病率の高かった4・5年生のみを対象とした解析では、百日咳(確定例・可能性例・疑い例を含む)に対して0.12(0.02-0.84)、「確定例・可能性例のみ」に対して0.05(0.01-0.42)であり、乳幼児期のDPTワクチン接種(3回以上)による発症予防効果が示された。

② 中野らは、三重大学医学部学生と三重大学医学部附属病院医療従事者164人(男性83人、女性81人；平均年齢27.3±6.0歳)に対してDPTワクチン0.2mlを接種し、その安全性と免疫原性を検討した(2008年7月～2009年3月、前向きcohort study)。接種前血清における抗体価が感染防御レベルとされる10EU/ml未満であったものは、抗PT抗体で163人中76人(47%)、抗FHA抗体で24人(15%)であった。今回検討した年代では、過去の接種歴に拘わらず、百日咳に対する感染防御能が十分ではない可能性があると考えられた。接種前の抗PT抗体価が10EU/ml未満であった76人中74人で接種後抗体価は10EU/ml以上に上昇した。接種前の抗PT抗体価が10EU/ml以上であった87人中77人(89%)で、接種により有意な抗体上昇を認めた。抗FHA抗体の接種前抗体価が10EU/ml未満であった

24人において、接種後抗体価は全例で10EU/ml以上に上昇した。接種前抗体価が10EU/ml以上であった139人中122人(88%)で、接種により有意な抗体上昇を認めた。接種後の副反応は、頻度・程度とも軽微であった。成人に対するDPTワクチンの追加接種は、百日咳対策として有用であることが期待される。

③ 吉田らは、大阪府内における過去5年間の百日咳発生動向を評価するため、大阪府内の小児科医を対象にアンケート調査を実施している。過去5年間の患者数、年齢分布、診断方法、背景因子などの情報を収集し、「20歳以上」及び「10～14歳」の年齢層における患者の実態を把握する。

④ 大藤らは、百日咳ワクチン有効性に関する多施設共同症例対照研究の計画作成に当たり、過去20年間に報告された百日咳ワクチン有効性研究について系統的レビューを実施した。該当論文についての要約は以下のとおりである。ワクチン有効性についての本邦からの報告は、総て小児を対象としたものであり、思春期以降のものにおける有効性は未だ明らかではない。また、欧米においても、10歳代以降の青少年、および成人を対象とした有効性研究は非常に少なく、乳幼児期に実施したワクチン接種の長期的効果を検討したものも限られている。症例定義は研究により異なるが、百日咳に特異的なものを定義に組み込むほど、ワクチン有効性は高く算出される。対照の選定にはマッチング因子として年齢、居住地を考慮している場合が多く、感染暴露機会に配慮することが重要であると思われた。ワクチン有効性に影響を与えうる交絡因子としては、年齢、性別、人種、出生時異常の有無、百日咳既往、通園、同居家族数、兄弟数、両親の年齢・教育歴・職業、兄弟の年齢・通園・ワクチン接種歴、などが検討されている。しかし、いずれも報告数が少なく、また得られた結果も一貫していないため、百日咳発症の関連因子と結論づけるには至っていない。

⑤ 岡田らは、20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の友人2人を対照した多施設共同症例対照研究を実施し、現行のDTaPワクチンの有効性およびワクチン以外の百日咳発症の関連要因を検討する(症例対照研究)。症例の確定には、PCRより鋭敏な検査法として近年開発されたLAMP法を使用する。ワクチン以外の百日咳発症の関連要因としては、基礎疾患、感染暴露機会(通園・通学・兄弟数など)、受動喫煙、母子免疫、社会経済学的因子、などを検

討する。百日咳症例を確定するためのLAMP法が20歳未満のものにも適用可能であることを確認した。また実施要領、質問票など調査で使用する書式を作成し、調査の本格実施にとりかかる。

3) 高齢者肺炎分科会

① 鈴木らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を検証することを目的に、全国規模の病院ベースの症例対照研究を実施する。症例は60歳以上の肺炎患者、対照は症例と年齢・性が対応する同科(呼吸器内科)と他科の他疾患患者2人とする。背景因子として、インフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、年齢、性別、疾患名、基礎疾患、免疫抑制剤・ステロイドの使用、血液検査所見、喫煙、飲酒、6歳未満の同居家族、ADL、等の情報を収集する。また、肺炎に関する情報(確定診断日、症状、胸部X線所見、検査結果など)も併せて収集する。わが国の高齢化は著しく、2005年には20.2%であった65歳以上の高齢者の割合は2015年には26.9%、2025年には30.5%となることが予想される。また、肺炎はわが国の死因の4位であるが、その死亡率は高齢者で高い。今まで本邦からの報告で、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を適切に評価したものはなく、本調査の結果は高齢者肺炎対策において有用なものとなろう。

② 鷺尾らは、施設入所高齢者で肺炎を発症した6人と発症しなかった67人を比較し、肺炎の関連因子を検討した(2007/08シーズン、前向きcohort study)。肺炎群は非肺炎群と比べ、肺炎球菌ワクチン接種者の割合が低く(16.7% vs. 58.2%, $p=0.05$)、インフルエンザ様疾患に罹患した者の割合(83.3% vs. 11.9%, $p<0.01$)、および入院した者の割合が高かった(100% vs. 9.0%, $p<0.01$)。施設入所高齢者において、インフルエンザ様疾患が肺炎の危険因子、肺炎球菌ワクチン接種が予防因子である可能性が示唆された。年齢、性別、基礎疾患には有意差を認めなかった。他の要因が検出できなかった一因として、対象数が少ないことによる検出力不足の可能性がある。

③ 鷺尾らは、福岡県内の総ての高齢者入所施設を対象に、入所者のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチン接種状況等に関する調査、および看護・介護職員の業務、嘱託医等に関する調査を行った。特別養護老人ホームと比較すると、養護老人ホーム

では「入所者に肺炎球菌ワクチン接種者がいる」施設が少なかった。また、老人保健施設では「入所者のインフルエンザワクチン接種率が90%以上である」、「隣接して医療機関がある」、「嘱託医が内科医である」施設が少なかった。軽費老人ホームでは「入所者に肺炎球菌ワクチン接種者がいる」、「入所者のインフルエンザワクチン接種率が90%以上である」、「嘱託医が内科医である」施設が少なかった。「嘱託医が内科医である」施設の割合が特別養護老人ホームと差を認めない養護老人ホームは、「隣接して医療機関がある」施設の割合が少ないにもかかわらず、「入所者のインフルエンザワクチン接種率が90%以上」の施設の割合は特別養護老人ホームと差を認めなかった。一方、軽費老人ホーム、老人保健施設では「嘱託医が内科医である」施設の割合が特別養護老人ホームに比べると有意に少なく、「入所者のインフルエンザワクチン接種率が90%以上である」施設の割合も少ない。以上の結果より、嘱託医が内科医であることがインフルエンザワクチンの接種率の向上と関与している可能性が示唆された。

4) 費用対効果分科会

星らは、2007年までに高齢者を対象とした肺炎球菌ワクチンの公費助成接種事業の実施経験を有する63自治体に対して調査を行い、1接種当たりの公費助成額・自己負担額および接種率などを明らかにした。2007年11月上旬に、自治体に調査依頼文と調査票を郵送し、回答を得た。実施経験を有する63自治体の延べ実施年は160年であった。2001-2007年度の自治体年公費助成額および自己負担額の平均はそれぞれ3244円と3834円であった。実施開始後1年目から6年目の平均接種率はそれぞれ17%、6%、3%、3%、5%、0.6%であり、1年目と2-6年目の間にそれぞれ有意差が認められた($p=0.000$)。新規実施年の年度別の平均接種率は、2001年度から2007年度でそれぞれ37%、15%、26%、6%、7%、9%、9%であった。ただし、「公費助成額のみを設定し、医療機関の請求額とその額の差額を自己負担額とする」の採用による自己負担額の欠損が160実施自治体年の31.9%を占めるため、自己負担額の推定値には限界を有する。接種率に関する分析では、1年目の接種率はその後の実施年の接種率に比べ有意に高かったことから、接種を受ける意思を有するものは1年目に接種を受ける傾向が示唆された。

5) 微生物検索・病原診断分科会

加瀬らは、ウイルス性呼吸器感染症の原因解析として、従来の組織培養法によるインフルエンザウイルス、アデノウイルス等の分離・同定試験に加え、病原ウイルスの検出効果を向上させ、診断を正確に行うために、RNA核酸増幅法(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction; RT-PCR)を用いた遺伝子検出法について検討した。これにより、近年新しく発見されたヒトメタニューモウイルス、呼吸器感染症の多くの割合を占めるライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルスが検出可能となり、また、インフルエンザウイルスについては分離成績よりも早く結果を出すことが可能となった。パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、インフルエンザウイルスについては泳動パターンからの血清型を推定することが可能であった。

6) 指針等作成分科会

入江らは、過去に実施したインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究データを中心に、本邦および諸国外の報告、文献等を調査し、特定集団における免疫原性を系統的にまとめて、臨床現場で活用できる資料を作成している。わが国では、諸外国に比べ、乳幼児へのインフルエンザワクチンの接種量が少なく、現行接種量に疑問が呈されているが、接種量と免疫原性の関連について良好にデザインされた研究は今までにない。また、自己免疫性疾患患者では免疫抑制剤による治療を行っており、患者の感染症管理は生命予後を規定する。従ってワクチン接種により重症化の予防が重要であるが、そもそも免疫抑制剤の影響で正常な免疫原性が得られるかが明確でない。その他の種々のハイリスク集団でも免疫原性に関するデータが乏しい。これら免疫原性に関するデータが整備されていないことが、インフルエンザワクチンの優先接種の対象者で接種率が向上しない一因となっている。そこで、過去6年間に本研究班の主要メンバーによって実施されたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究データ、および本邦および諸国外の報告、文献等を調査し、特定集団における免疫原性に関する情報を系統的にまとめる。特にインフルエンザワクチンの優先接種の対象者における免疫原性を明らかにすることは、これら集団の接種率向上に寄与するものと考えられる。

7) 追加研究：パンデミック時の被害想定

徳永は、過去の新型インフルエンザ流行について文献調査を行い、「アジアかぜ」(1957-1958年)と「香港かぜ」(1968-1969年)についての概要をまとめた。「アジアかぜ」は第1波と第2波に分かれて流行し、第1波は通常のインフルエンザ流行と異なり5月に始まり8月まで続いた。その後、通常のインフルエンザ流行期に第2波が起こった。全国規模の罹患割合については、保健所職員を対象とした血清中の抗体を測定した例と保健所職員とその家族を対象とした調査票調査があり、いずれも第2波の後で50%程度の罹患割合が報告されている。1部屋に6人程度、あるいはそれ以上の密集した生活を送った集団では70%以上のさらに高い罹患割合が観察された。従って、当時の居住環境が高い罹患割合と関連している可能性がある。「香港かぜ」では通常のインフルエンザ流行と同程度の罹患割合が報告された。

F. 健康危険情報

なし