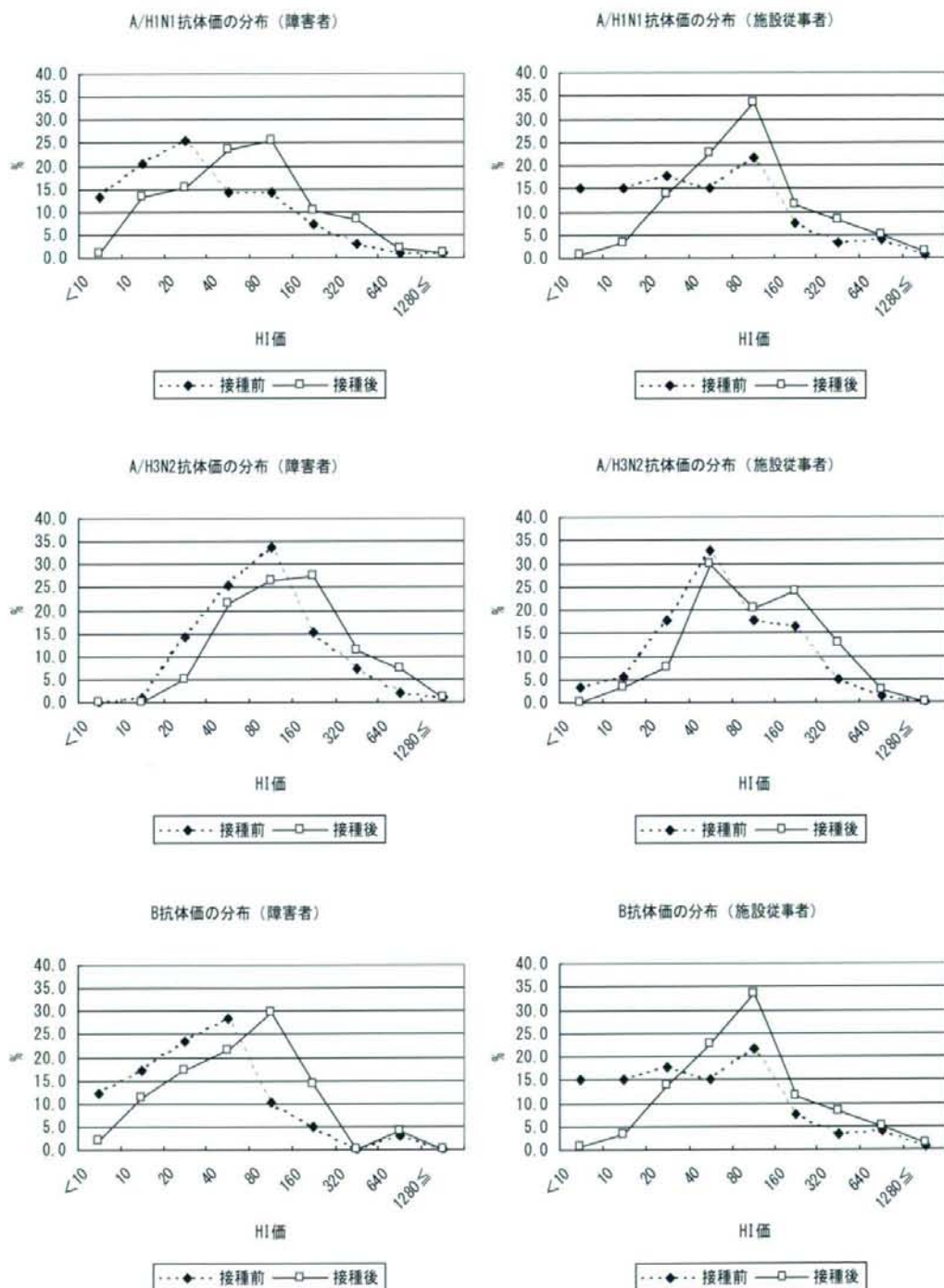


図 ワクチン接種前後のHI 価の分布



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

研究協力者：山口 真也（（独）国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児科）
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）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

2006/07シーズンから行っている土浦市の4つの公立小学校における、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性解析を、2007/08シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2594）。プライマリアウトカムは迅速検査陽性インフルエンザ（総インフルエンザ）、セカンダリアウトカムは同AまたはB型インフルエンザとした。今シーズンのワクチン接種歴に加え他のリスクファクターを聴取し、ロジスティック回帰分析によりワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比を算出した。4校全体の同シーズンのインフルエンザ発症率は、A型が10.6%、B型が0.4%であった。A型インフルエンザのみについてワクチン有効性を検討したところ、68%（95%CI: 53-79%）であった。学年（年齢）が1増える毎にA型発症のリスクは0.76倍となり、昨年度ワクチン接種歴のある児童は今年度インフルエンザA罹患のリスクが1.5倍であり、いずれも有意な相関を認めた。インフルエンザに罹患した群の中で、ワクチン接種者は非接種者に比べ有熱期間が有意に短かった。ワクチンによる有熱期間の短縮効果は、抗インフルエンザ薬の投与と相互作用を認めた。本調査法は、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優れた研究デザインである。

A. 研究目的

インフルエンザは近年最も大きな注目を浴びているウイルス感染症である。迅速抗原検査による早期診断、タミフル・リレンザ等の抗ウイルス薬の導入による早期介入は本邦におけるインフルエンザの臨床を大きく変えることとなった。また老人の超過死亡、幼児のインフルエンザ脳症、タミフルと関連性が疑われる異常行動、H5N1鳥高病原性インフルエンザの世界的流行、新型インフルエンザの脅威などの話題がしばしばマスコミでも取り上げられている。そのため90年代半ばから下がる一方であったインフルエンザワクチンの接種率は近年また上昇してきているが、日常臨床の現場ではワクチン接種にも関わらずインフルエンザに罹患する患児を多く認めるため、インフルエンザワクチンの有効性に疑問を持つ臨床家は多く存在する。しかし、病院・診療所に来るインフルエンザ患者の多くがワクチンを接種していたから

と、ワクチンが無効であるとは言えない。ワクチンを接種してインフルエンザに罹患しなかった大多数の人達は病院に来ないからである。したがって、ワクチンの有効性を検討するには、ワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を、均一な暴露が想定される一定規模の集団から聴取し比較する必要がある。そのため我々は、平成16年度に土浦市立大岩田小学校、17年度に同校及び土浦市立第二小学校、18年度はさらに土浦市立土浦小学校および都和小学校を加えた4校において、全校児童の保護者に対するアンケート調査を行い、平成18年度の調査ではインフルエンザA型に対するワクチンの有効性は53%という統計学的に有意な結果を得た。インフルエンザの流行株は毎年変異し、流行の程度も毎年異なるため、同様の調査を継続して行うことは重要である。そのため、昨年度と同じ小学校4校を対象として、同様の調査を19年度も繰り返して施行した。

B. 研究方法

土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成19年度1年生から6年生の保護者に対しアンケートによる基礎調査を行った。アンケート(調査票A)は平成20年1月上旬に配布し、2週間後に回収した。基礎調査では年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨年度インフルエンザワクチン接種回数・昨年度インフルエンザ罹患歴、今年度インフルエンザワクチン接種回数、平成19年10月から12月までのインフルエンザ罹患歴について情報収集した。平成20年1月から3月のインフルエンザ罹患患者については、学校にインフルエンザ罹患を届け出る欠席報告書と一緒に、別のアンケート(調査票B)を保護者に記入してもらい回収した。この調査票Bでは、発熱時期、インフルエンザの型、タミフル内服の有無について情報収集した。ワクチン接種回数が1回のみの児童はワクチン接種群に入れて検討した。プライマリアウトカムは迅速抗原検査陽性のインフルエンザ(総インフルエンザ)とし、セカンダリアウトカムをA型もしくはB型インフルエンザとした。A香港あるいはAソ連の分類は行わなかった。得られた結果はSTATA version 9を用いて解析した。クラス毎にウイルス暴露量が異なる可能性を考え、通常のUnconditional logistic regressionの他に、クラス・学年・学校をマッチさせたConditional logistic regressionモデルについても検討を行った。

(倫理面への配慮)

アンケートは学年・クラス・出席番号・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。本調査は、土浦市医師会理事会、土浦市教育委員会、及び参加各校の許可を得て行われた。

C. 研究結果

1. 対象

土浦市の4小学校(第二小・大岩田小・土浦小・都和小)の平成19年度1年生から6年生までの児童に基礎調査用アンケートAを配布し回収した。対象は合計で2594人、回答は2553名からあり、回収率は全体で98.4%、学校別回収率はそれぞれ100%、98.7%、99.2%、95.0%であった。各校の学年別男女構成を表1に示す。

2. ワクチン接種

平成19年10月1日から12月31日までに1回以上インフルエンザワクチンを接種したと回答したのは全体

で1416名(平均接種率55.6%、昨年度は44.8%)であった。各校毎の学年別ワクチン接種回数の分布を表2に示す。1回以上のワクチン接種率は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、55.6%、54.0%、59.4%、52.1%(昨年度はそれぞれ46.3%、39.9%、49.2%、43.1%)であった。学校間の接種回数の差について、Kruskal-Wallis検定を行ったところ、有意な差を認めなかった($P=0.192$)。4校全体で低学年(1~3年生)と高学年(4~6年生)の間の接種率の差について比較したところ、低学年は59.9%、高学年は51.0%と有意差を認めた(Chi-square 20.6, $P=0.000$)。

3. インフルエンザ罹患

各校毎の学年別インフルエンザ罹患数を表3に示す。平成19年度のインフルエンザシーズンは、A型のみの流行を認めた。4校全体で、A型に罹患したのは270名(発病率10.6%)、B型罹患者は9名(発病率0.4%)であった。2名はA型とB型が同時に陽性であったと回答した。発熱時に医療機関を受診し、インフルエンザと診断されたが、迅速検査を行わなかったため型が不明の者は全体で25名(1.0%)であった。大岩田小で、A型の大規模な流行を認めた。今年度はB型の流行を認めなかったため、以後の解析ではA型と迅速検査で診断された270名についてのみ解析を行った。

4校全体で、低学年のA型インフルエンザ発病率は14.3%($N=1298$)、高学年は6.9%($N=1230$)と、低学年は高学年に比べ有意に高い発病率であった(Chi-square 35.7, $P=0.000$)。

4. 流行曲線

各校のA型インフルエンザ流行曲線を図1に示す。A型インフルエンザは大岩田小学校においては第51週に大きなピークを認めたが、他の3校においては第3週から5週にかけてピークが認められた。本調査は第12週末の3学期終業式をもって終了とした。

5. ワクチン接種群と非接種群の比較

ワクチン接種群と非接種群の特性比較を表4に示す。最初のワクチン接種から14日以内にインフルエンザを発症した児童は6名いたが、この6名についてはワクチンの効果が出る前の発症のため、非接種群に入れて検討した。接種群は有意に年齢(学年)が低く、兄弟数が少なく、また昨年度ワクチン接種歴が高かった。

6. ワクチン有効性

4校全体で、インフルエンザAに対するワクチンの有効性を検討した。ワクチン非接種者の発病率は全

体で14.5%であったのに対し、1回接種者の発病率は8.6%、2回接種者は7.5%であった(表5、trend $p < 0.001$)。

有効性の単変量解析はロジスティック回帰分析モデルにワクチン接種の有無だけを変数として投入し、多変量解析では、通常の無条件ロジスティック回帰モデルに加え、クラスをマッチさせた条件ロジスティック回帰モデルも検討した(表6)。クラスによるマッチングはワクチン接種のオッズ比に大きな影響を与えないため、以後の考察では無条件ロジスティック回帰モデルの結果を用いて検討を行った。

7. 各リスク因子のオッズ比

各リスク因子の多変量解析におけるオッズ比を表7に示す。学年(年齢)が1増える毎にA型発症のリスクは0.76倍となり、統計学的有意な結果となった。昨年度ワクチン接種歴のある児童は、今年度インフルエンザA罹患のリスクが1.5倍となり、有意な結果であった。今年度ワクチン接種は、A型発症のリスクを0.32倍と減少させ、これよりワクチン有効性は68%(95%CI: 53-79%)と算出された。

8. 発熱期間

発熱期間の分布を図2に示す。発熱期間の平均値は3.1日(標準偏差1.6日)であった。

9. 抗インフルエンザ薬

インフルエンザに罹患した300名のうち、タミフルもしくはリレンザを処方されたと回答したのは202名(67.3%)で、43.3%はタミフル、23.7%はリレンザを処方された(表8)。

平均発熱期間はタミフル処方群が2.83日、リレンザ処方群が3.06日、処方なし群が3.39日で、各群間の発熱期間に有意差を認めた(oneway-anova, $P=0.0495$)。多重比較では、タミフル投与群と処方なし群の間に有意差($P=0.05$)を認めたが、タミフルとリレンザ、リレンザと処方なしの間では有意差を認めなかった(Scheffe法)。

10. ワクチン接種による有熱期間の差

全体でワクチン接種群の平均有熱期間は2.78日、非接種群は3.17日で、統計学的有意差を認めた(t-test with unequal variance, $P=0.0383$)。これを抗インフルエンザ薬の処方状況によって階層化して解析すると、タミフル及びリレンザ投与群ではそれぞれワクチン接種による発熱期間に有意差を認めず(データ省略)、抗インフルエンザ薬非投与群では有意な差を認めた(2.62日 vs 3.82日、 $P=0.006$)。

D. 考察

平成16年度から土浦市の公立小学校で続けている本インフルエンザ疫学調査は、対象校を少しずつ増やし、18年度からは4校となっている。その根拠として、一般にインフルエンザ流行時の発病率は年によって差はあるものの例年5-10%程度であるが、仮に発病率を6%、ワクチンの有効性を50%と仮定した場合、有意な結果を得るためのサンプル数は、両群が等サイズ(ワクチン接種率50%)とした場合、各群とも1068名と計算される。昨年度から対象校としている4校の合計生徒数は2500名前後であり、本調査の必要サンプルサイズに合致している。

今年度は、例年よりインフルエンザの流行開始が早く、流行株はAH1N1がほとんどであることが特徴であった¹⁾。そのため、ワクチン接種後2週間以内にインフルエンザに罹患した児童が6名おり、この者たちについては非接種群に入れて検討した。

昨年度は、インフルエンザAに対するワクチン有効性が43%(95%CI: 6-65%)、Bに対しては4%(-37-34%)という結果であったが、今年度はA型に対しての有効性が68%(95%CI: 53-79%)という結果となった。このように有意な結果が得られた原因としては、過去にAH1N1(ソ連)株に暴露されたことのない小学生が多かったため(過去4年間、本邦でAH1N1の大規模な流行は認めていない¹⁾)、自然獲得免疫によるバイアスがかからず、ワクチンの効果のみが顕在化した可能性が高いと思われる。

昨年度の調査では、前年のA型罹患率は当該年度のA型発症に対して抑制的な効果(オッズ比0.27, 95%CI: 0.07-1.13)を認めていたが、今年度の調査では統計学的に有意な相関は認められなかった(表7オッズ比1.39)。この現象も、昨年の流行株がAH3N2(香港)と、今年度と異なっていたことで説明される。

またワクチンが今年度流行したAH1N1に対して有効であった傍証として、罹患後抗インフルエンザ薬を投与されなかった群では接種群の有熱期間が非接種群に比べ有意に短かったこともあげられる。以上より、今年度のインフルエンザ流行の主流となったAH1N1(ソ連)株に対しては、ワクチン接種は発病率を0.32倍に下げ、罹患しても発熱期間を短縮し、非常に有効であったと結論された。

2006/07年度のインフルエンザワクチンの株は、AH1N1/ニューカレドニア/20/99、AH3N2/広島/52/2005、B/マレーシア/2506/2004の混合であったが、2007/08

年度では、このうちAH1N1だけがA/ソロモン諸島/3/2006株に変更になっている²⁾。感染症情報センターによると、近年のAH1N1の流行株はニューカレドニアワクチン株と抗原性が乖離してきており、そのため今年度からソロモン諸島株に変更になったとのことである。今年度の本調査で、昨年度ワクチン接種歴が今年度のインフルエンザA発症に促進的に関与している(表7 オッズ比1.50, 1.01-2.22)ことの原因として、AH1N1の昨年度ワクチン株が今年度の流行株と抗原性が離れていたために、original antigenic sinによって発病率がかえって高くなった可能性も考えられるが^{3,4)}、この可能性の検証にはより詳細な分子疫学的研究が必要であろう。

E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。このような調査の実現には、参加教育機関及び市教育委員会の全面的な協力が不可欠であり、関係諸機関との連絡調整が重要な要素となっている。この点をよく踏まえれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効性研究が効率的に行えるものと思われる。

引用文献

- 1) <https://hasseidoko.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data2j.pdf>
- 2) <http://idsc.nih.gov/iasr/28/333/dj3332.html>
- 3) Gupta V, Earl DJ, Deem MW. Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance. *Vaccine*. 2006 May 1;24(18):3881-8
- 4) Deem MW, Lee HY. Sequence space localization in the immune system response to vaccination and disease. *Phys Rev Lett*. 2003 Aug 8;91(6):068101

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平成20年6月22日 茨城県小児科学会地方会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 各校学年別男女構成

学校名	学 年						合計	
	1	2	3	4	5	6		
第二小	性別 男子	38	54	57	52	61	65	327
	性別 女子	69	72	45	46	37	48	317
	合計	107	126	102	98	98	113	644
大岩田小	性別 男子	57	49	47	48	51	43	295
	性別 女子	74	35	52	47	46	47	301
	合計	131	84	99	95	97	90	596
土浦小	性別 男子	55	60	69	72	60	58	374
	性別 女子	77	55	62	56	61	61	372
	合計	132	115	131	128	121	119	746
都和小	性別 男子	46	51	45	39	45	48	274
	性別 女子	47	42	51	62	40	49	291
	合計	93	93	96	101	85	97	565

*) 性別不明者2名を除く

表2 各校学年別ワクチン接種回数

学校名	学 年						合計			
	1	2	3	4	5	6				
第二小	接種回数 0		41	45	47	51	50	52	286	
		%	38.3	35.7	46.5	51.5	51.0	46.0	44.4	
	1		10	10	10	6	9	11	56	
		%	9.4	7.9	9.9	6.1	9.2	9.7	8.7	
	2		56	71	44	42	39	50	302	
		%	52.3	56.4	43.6	42.4	39.8	44.3	46.9	
	合計		107	126	101	99	98	113	644	
		%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	大岩田小	接種回数 0		45	33	55	44	50	47	274
			%	34.4	39.3	55.6	46.3	52.1	52.2	46.1
1			10	9	6	5	6	6	42	
		%	7.6	10.7	6.1	5.3	6.3	6.7	7.1	
2			76	42	38	46	40	37	279	
		%	58.0	50.0	38.4	48.4	41.7	41.1	46.9	
合計			131	84	99	95	96	90	595	
		%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
土浦小		接種回数 0		49	36	48	61	53	56	303
			%	37.1	31.3	36.6	47.7	43.8	47.1	40.6
	1		13	12	18	14	12	17	86	
		%	9.9	10.4	13.7	10.9	9.9	14.3	11.5	
	2		70	67	65	53	56	46	357	
		%	53.0	58.3	49.6	41.4	46.3	38.7	47.9	
	合計		132	115	131	128	121	119	746	
		%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	都和小	接種回数 0		39	43	43	47	41	57	270
			%	42.4	46.2	44.8	46.5	48.2	58.8	47.9
1			6	5	8	12	5	12	48	
		%	6.5	5.4	8.3	11.9	5.9	12.4	8.5	
2			47	45	45	42	39	28	246	
		%	51.1	48.4	46.9	41.6	45.9	28.9	43.6	
合計			92	93	96	101	85	97	564	
		%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

表3 学校毎インフルエンザ罹患状況

	第2小	大岩田小	土浦小	都和小	合計
総インフルエンザ					
迅速検査陽性Flu					
A型Flu	43 (6.7)	113 (19.0)	73 (9.8)	39 (6.9)	268 (10.5)
B型Flu	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.2)	7 (0.3)
AB同時陽性Flu	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.1)
臨床診断Flu	9 (1.4)	4 (0.7)	6 (0.8)	6 (1.1)	25 (1.0)
非感染	591 (91.6)	476 (79.9)	666 (89.3)	518 (91.5)	2251 (88.2)
合計	645 (100.0)	596 (100.0)	746 (100.0)	566 (100.0)	2553 (100.0)

()内は列パーセント

表4 今年度ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=1139)	接種群 (n=1410)	P-value
学年			
1-2	334 (29.3)	546 (38.7)	
3-4	397 (34.9)	453 (32.1)	
5-6	408 (35.8)	411 (29.2)	<0.001
性別*			
男子	584 (51.3)	682 (48.4)	0.155
兄弟数 (mean, SD)#	2.28 (0.88)	2.15 (0.75)	<0.001
基礎疾患\$	108 (9.8)	135 (9.8)	0.996
昨年度ワクチン接種 +	155 (13.7)	1196 (85.1)	<0.001
昨年度A型罹患!	120 (11.7)	151 (11.6)	0.990
昨年度B型罹患!	90 (8.7)	145 (11.2)	0.053

()内は列パーセントを示す

兄弟数の比較はMann-Whitney's U test, 他はPearsonカイ2乗検定による

* 性別不明の2名を除く

兄弟数不明の11名を除く

\$ 基礎疾患不明の59名を除く

+ 昨年度ワクチン接種不明の15名を除く

! 昨年度罹患歴不明の221名を除く

表5 ワクチン接種回数毎のインフルエンザ A 発病率

	ワクチン接種回数			合計
	0	1	2	
A型罹患	161 (14.5)	20 (8.6)	88 (7.5)	269 (10.7)
非罹患	949 (85.5)	212 (91.4)	1094 (92.6)	2255 (89.3)
合計	1110 (100.0)	232 (100.0)	1182 (100.0)	2524 (100.0)

ワクチン接種歴不明の4名とインフルエンザ型不明罹患の25名を除く

()内は列パーセントを示す

表6 各種解析によるワクチン接種のインフルエンザA発症に対するオッズ比

	単変量解析			多変量解析					
	オッズ比	95%CI	P-value	無条件ロジスティック回帰*			条件ロジスティック回帰#		
				オッズ比	95%CI	P-value	オッズ比	95%CI	P-value
今年度ワクチン接種	0.44	0.34-0.58	<0.001	0.32	0.21-0.47	<0.001	0.34	0.23-0.51	<0.001

* 無条件ロジスティック回帰モデルでは学校、学年、性別、兄弟数、基礎疾患、昨年度ワクチン接種歴、昨年度A型罹患歴、今年度ワクチン接種歴を変数とした。

条件ロジスティック回帰モデルでは性別、兄弟数、基礎疾患、昨年度ワクチン接種歴、昨年度A型罹患歴、今年度ワクチン接種歴を変数とし、クラス毎にマッチングを行った。

表7 各リスク因子のインフルエンザA発症に対するオッズ比

リスク因子	オッズ比	95%CI	P-value
学年	0.76	0.70-0.83	<0.001
性別(ref=女子)	0.94	0.72-1.24	0.669
兄弟数	0.96	0.81-1.14	0.671
基礎疾患	1.19	0.77-1.82	0.430
昨年度ワクチン接種	1.50	1.01-2.22	0.044
昨年度A型罹患	1.39	0.93-2.08	0.108
本年度ワクチン接種	0.32	0.21-0.47	<0.001

表8 抗インフルエンザ薬ごと発熱期間

	n	%	平均発熱期間	標準偏差
タミフル	130	43.3	2.83	1.54
リレンザ	71	23.7	3.06	1.54
両方	1	0.3	2.00	
不明	5	1.7	3.33	2.31
なし	93	31.0	3.39	1.81
合計	300	100.0		

図1 学校別インフルエンザ A 流行曲線

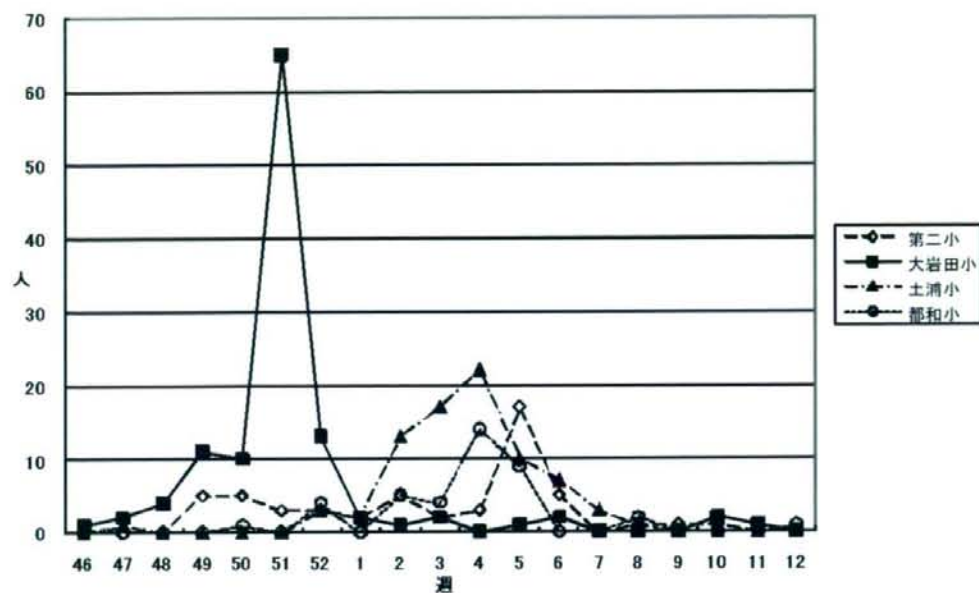
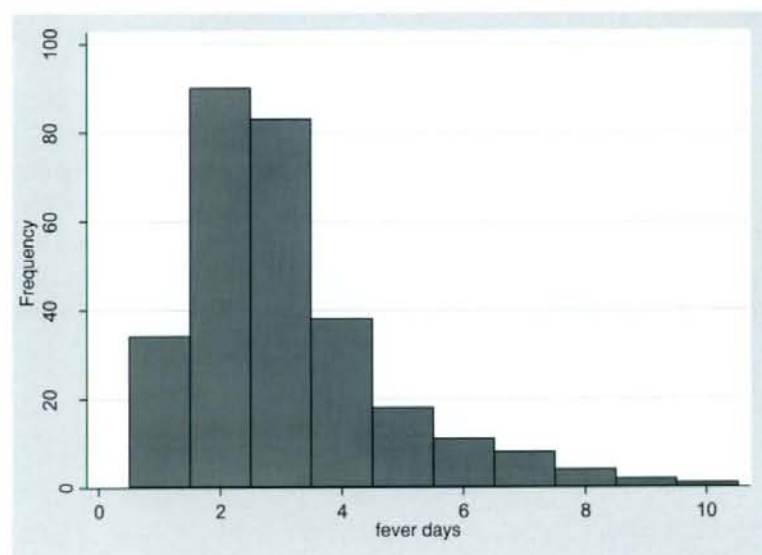


図2 発熱期間の分布



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

共同研究者：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）
研究分担者：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）
研究協力者：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）

研究要旨

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を検討するため、前向きコホート研究を実施している（2008/09シーズン）。対象は、2008年12月に刀根山病院神経内科外来を受診した神経筋疾患患者700名である。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）、および医療機関において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。

A. 研究目的

神経筋疾患患者はインフルエンザによる重篤な合併症をおこしやすく、冬季の入院リスクが高い。2008年度版米国疾病管理センター（CDC）予防接種諮問委員会（ACIP）勧告¹⁾では、神経筋疾患を有する者は、呼吸機能障害や気道分泌物の咯出障害、誤嚥の危険性が高くなる状態にあるあり、毎年ワクチン接種を受けるよう勧告されている。しかし、これまでに、神経筋疾患患者を対象に、ワクチン接種状況やインフルエンザ罹患について調査した報告はほとんどない。

現在、我々は、神経筋疾患患者におけるインフルエンザワクチンの接種状況とワクチン有効性を明らかにすることを目的に、大阪府下の慢性神経筋難病診療の基幹病院である刀根山病院に通院する患者を対象に前向きコホート研究を行っている（2008/09シーズン）。

B. 研究方法

対象者は、登録期間中（2008年12月1日～26日）に刀根山病院神経内科の外来を受診した神経筋疾患

者のうち、文書で同意を確認した者（未成年者の場合は保護者の同意が得られたもの）である。

登録時に、①登録時個人調査票と②医療施設記入用調査票を使用し、背景因子についての情報を収集した。外来受診時に①を配布し、外来待ち時間に記入するよう依頼した。本人が記入不能の場合は家族、または本人の同意を得た介助者が記入した。診察時には担当医が②を記入した。

調査項目は以下のとおりである。

①登録時個人調査票

- ・登録時の身長・体重、刀根山病院外来受診頻度、
- ・通勤通学状況、外出頻度、医療介護従事者との接触状況、居住家屋の部屋数
- ・本人および同居家族の喫煙習慣
- ・2008/2009シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無と理由
- ・2007/2008シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無
- ・2007/2008シーズンにおける同居家族のインフルエ

インフルエンザワクチン接種状況

・本人の喫煙状況と受動喫煙の有無

②医療施設記入用調査票

- ・病名、性別、生年月日、カルテ番号
- ・心不全治療薬、降圧剤、アスピリンの使用状況
- ・人工呼吸器の使用の有無
- ・在宅酸素療法の有無
- ・糖尿病の有無
- ・ステロイド剤内服および他の免疫抑制剤使用の有無
- ・シメトレル内服の有無
- ・栄養摂取形態(経口/経管/胃瘻)

なお、エントリー時より半年以内の検査記録がある場合は、心エコー検査におけるEFおよび呼吸機能検査における%FVCを記録した。

現在、追跡調査として、インフルエンザワクチン副反応調査と発病調査を行っている。

副反応調査は、2008年12月～2009年1月の外来受診時に、インフルエンザワクチン副反応調査票を用いて、ワクチン接種日とワクチン接種後48時間以内の副反応を調査した。

発病調査は、2009年1月から3月までの外来受診毎に、インフルエンザ罹患調査票を使用し、以下の項目を調査している。

- ・2008年12月1日以降の37.5度以上発熱
 - ・発熱の期間、最高体温
 - ・随伴症状
 - ・医療機関受診の有無、医療機関名
 - ・診断名
 - ・簡易インフルエンザ診断キット検査の有無
 - ・同居家族の医療機関診断インフルエンザ発症の有無
- 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)、医療機関において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有効性を検討する予定である。

(倫理面への配慮)

調査参加依頼文書に研究目的および協力内容を記載し、文書による説明を行った。参加拒否を可とする配慮については、協力が得られない場合も何ら不利益を受けることがない旨を明記した。研究成果の公表の際には、個々の研究対象者が特定できないように措置した上で、学会発表、あるいは学術誌への論文投稿を行う。なお、本調査の実施については、刀根山病院倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平成20年12月、刀根山病院神経内科の外来を受診した総ての神経筋疾患患者(700名)に対し、研究に関する説明文書と登録時個人調査票を渡し、調査協力を依頼した。2009年1月12日時点で登録時個人調査票665部を回収している(参加率95%)。副反応調査は2009年1月末に調査を終了する予定である。発病調査は2009年1月5日から開始している。シーズン終了後には、これらの情報を集計解析し、ワクチン有効性を明らかにする。

D. 考察

神経筋疾患を有する患者は、呼吸機能障害や気道分泌物の喀出障害を合併しやすい。また、嚥下機能低下のため、誤嚥のリスクも高い。このため、インフルエンザなどの呼吸器感染症に罹患した場合には、重篤化しやすい状況にあり、感染予防の重要性が高い。しかし、神経筋疾患患者を対象としたインフルエンザワクチンの有効性については、これまでほとんど報告されていない。

今回の調査では、患者自身の病態に加え、患者の外出頻度や医療・介護従事者との接触頻度、同居家族のワクチン接種状況等、インフルエンザ発症の関連因子についての評価も行う予定である。神経筋疾患患者を対象とした調査により、ワクチン接種状況、副反応および有効性についてのエビデンスを蓄積させることは、今後のインフルエンザ対策の一助となるであろう。

E. 結論

神経筋疾患患者におけるインフルエンザワクチン有効性を検討するため、2008/2009シーズンに前向きコホート研究を実施している。2009年1月12日時点で、対象者700人中665人から登録時調査票を回収した(参加率95%)。ワクチン副反応とインフルエンザ罹患については、現在調査中である。シーズン終了後に集計解析を実施し、ワクチン有効性およびその他の関連因子について検討を行う予定である。

F. 健康危険事象

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

引用文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR July 17, 2008 / Vol. 57

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

研究分担者：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）
研究協力者：島田 智恵（国立感染症研究所感染症情報センター研究員）
研究協力者：田中好太郎（国立感染症研究所感染症情報センター研究員）
研究協力者：神谷 元（国立感染症研究所感染症情報センター研究員）

研究要旨

2007年4～7月にかけて高知県内の大学（大学A）で発生した、21例の検査確定例を含む百日咳の集団発生下において、学部B（学科Cおよび学科Dの2科よりなる）の学生全員を対象とした後ろ向きコホート研究により、乳幼児期に接種されたDPT（ジフテリア、百日咳、破傷風）混合不活化ワクチンの百日咳予防に関する有効性を検討した。調査対象は2007年現在で、学部Cに属する511名全員である。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。本報告においては、本事例において定義した「I. 確定例・可能性例のみ」、 「II. 確定例・可能性例・疑い例の全て」を従属変数とし、性別、年齢、学年で調整後、乳幼児期のDPTワクチン接種歴について重ロジスティック回帰分析を行い、IおよびIIの群についてVaccine Effectiveness (VE)を算出した。未接種者に比べ、「3回以上接種者」の調整オッズ比およびVEは0.19 (95%CI, 0.04-0.83)、73.4%、0.36 (95%CI 0.11-1.20)、54.8%となり、特に、より症例定義の正確なIの群においては乳幼児期において3回以上のDPTワクチン接種による一定の発症予防効果があったことが示された。学部Cの中で発症率が最も高かった、4・5年生のみを対象とした同様の解析では、「3回以上接種者」の調整オッズ比およびVEはIおよびIIの群について0.05 (95%CI, 0.01-0.42)、88.6%、0.12 (95%CI 0.02-0.84)、76.8%となった。百日咳菌への曝露がより濃厚なこの2学年において、乳幼児期のDPTワクチンによる重症化および発症予防効果が認められた。しかしながら、今回のVEのレベルでは、集団における流行を防止するには不十分であると考えられた。

A. 研究目的

近年、大学生などの若年成人における百日咳の集団発生が国内各地で報告されている（香川大学、高知大学医学部・附属病院、青森県の消防署等）。また、百日咳は小児科定点からの報告対象疾患であるにも関わらず、感染症発生动向から2005年以降、20歳以上の患者割合が10%を超えて増加しており、2008年には最終的に36.7%であった（感染症発生动向調査：暫定値）。その理由としては、同様に成人における百日咳が増加している米国のように、ワクチン効果が減弱した成人の罹患増加の可能性があるが、国内の成人における乳幼児期の百日咳ワクチンの有効性に関する知見は少なく、小児科定点報告のため、

実態把握にも限界がある。本分担研究班においては、国内の複数の百日咳集団発生の状況下において、乳幼児期に接種されたジフテリア・百日咳・破傷風(DPT)混合ワクチン接種の有効性を検討することとした。これらの検討により、今後の我が国の若年成人における百日咳集団発生のリスクの推定、およびその予防に関する必要な介入策、すなわち米国などで行われている、成人用百日咳ワクチンの開発・導入等を含めた検討、を行うことが可能となる。

B. 研究方法

この研究は、国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP: Field Epidemiology Training Program）

が、高知県からの依頼に基づく積極的疫学調査として平成21(2007)年4月～7月頃にかけて高知県内の大学(大学A)およびその附属施設で発生した百日咳の集団発生事例調査として収集した情報をもとに、再度、研究的側面より解析し直したものである。実地疫学調査は、同大学の学生全員、職員全員を対象にして、2007年8～9月にかけて行われ、下記のように設定した定義により、2007年4月1日から8月12日までに、21例の検査確定例を含んで、学生81人および職員108人の症例が探知された。

(症例定義)

大学Aの学生あるいは附属施設の職員等のうち、平成19(2007)年4月1日以降に発症し、以下の定義を満たす者

確定例：

以下の2項目中、いずれかを満たす者

- ・臨床診断基準を満たし、IS481-PCR検査(以下、PCR検査)が陽性
- ・咳があり(期間は不問)、培養検査で百日咳菌を検出

可能性例：

臨床診断基準は満たすが、検査(培養、PCR)陰性あるいは未実施の者

疑い例：

臨床診断基準は満たさないが、その4項目中1つでも合致する者

臨床診断基準

1かつ、2または3または4を満たす者を、百日咳と診断するものと定める

1. 14日以上続く咳
2. 吐きそうになる咳
3. 突然、連続しておこる咳
4. 'whoop' (咳き込み後の吸気時喘鳴)をともなう咳

感染伝播経路について、積極的疫学調査の結果を要約すると、以下の通りである。1)5月中旬までの症例発生は地域流行を反映したものであり、2)その後、学生間では講義室や部活動などにおける濃厚接触により感染が拡大したものと考えられた。3)職員においては、施設全体で百日咳菌への曝露の機会があった可能性が示唆されたが、一部の部署における職員や実習学生がさらに感染拡大に寄与したものと推定された。発生場所に関して、百日咳は学内の多くの

場所で発生したものと考えられ、多くの学生・職員が百日咳菌の曝露を受けたと予想された。

本研究においては、学生集団のみが母子手帳に記載されたDPTワクチン接種歴の記録を参照可能であったことから、学生集団についてのみを対象とした。さらに、学生の中でも異なる学科(学科C・D)では異なる曝露の状況が予想されたことから、全35人の確定例+可能性例のうち31人の患者発生を報告した学科C(511人)に絞って解析を行った。インターネットの大学サイト上に設けられた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。百日咳の既往があると答えた者、あるいは既往歴やDPT接種歴が不明の者は検討対象から除外し、また、最終接種年齢を10歳以上と回答した学生は、最終接種はDT(ジフテリア・破傷風)二種混合ワクチンとみなして1回減じて計算を行った。観察期間は、平成19(2007)年4月1日から7月15日までである。学科Cの学生全体、および発症率が最も高く、百日咳菌の曝露が最も高率であると考えられた2学年(4年生・5年生)について、本事例において定義した「I. 確定例・可能性例のみ」、「II. 確定例・可能性例・疑い例の全て」を従属変数とし、独立変数には、調節因子として性別、年齢、2区分に分けた学年〔発症頻度の高い学年(4・5年生)、その他の学年(1・2・3・6年生)]を選び、乳幼児期のDPTワクチン接種歴との関連について、(オッズ比:OR)(95%信頼区間)を重ロジスティック回帰モデルにより算出した。すなわち、①ワクチン未接種群；本事例発生までにDPTワクチンを1度も接種していない者をレファレンスとして、②ワクチン2回以下接種群；本事例発生までにDPTワクチンを1又は2回接種した者、③ワクチン3回以上接種群；本事例発生までにDPTワクチンを3回または4回接種した者、と本事例において定義した「I. 確定例・可能性例」、「II. 確定例・可能性例・疑い例の全て」との関連を分析した。かつ、IおよびIIの群についてワクチン効果(Vaccine Effectiveness: 以下、VE)を、ワクチン接種群における発症率(Attack Rates among Vaccinated persons; ARV)およびワクチン未接種群における発症率(Attack Rates among Unvaccinated persons; ARU)より、 $[VE = (ARU - ARV) / ARU \times 100 (\%)]$ 、の標準的な計算式に基づいて、上記①～③の3グループについて学科C全体、学科Cの4・5年生について求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、2007年の実施時においては感染症法第15条に規定された、積極的疫学調査の実施要領を根拠として行われたものであり、公衆衛生上の対策のために行政的な背景を持って行われた。同時に、研究対象者である学生や当該施設の職員に対する不利益が生じないこと、危険性の排除に関する説明と理解(インフォームドコンセント)が行われた。以上により、本研究における結果は如何なる倫理面の問題も有しないと判断される。

C. 研究結果

学生816人に対して実施した自記式質問票調査において、736人(回収率90.2%)から回答が得られた。うち、学科Cの学生は511人であった(有効回答数は510人)。以降は学科Cについてのみ述べる。学科Cのうち、症例定義に合致した者は、66例(確定例11例、可能性例20例、疑い例35例)であった。Chi-Squareにて学科C全体の患者発生の頻度を見たところ、有意差は認められず($P=0.0723$)、学科Cの中では5年生のみが有意に患者発生が多い結果となった(オッズ比7.273, 95%CI 1.572-33.654)。5年生をreferenceにしたところ、4年生とは明らかな差を認めなかったことから、以下の解析は、学科Cの全体、および、4・5年生の2学年のグループ、について行うこととした。なお、5年生は学生の中で発症率が約20%と最も高かった学年であり、4年生は発症率が18%と5年生に続いて2番目に多く、2%のみの差を認めるグループであった(4・5年生計166名)。

Figure.1に学生集団および職員集団の流行曲線(出展:元国立感染症研究所FETP徳田浩一医師を中心とする高知県への実地疫学調査報告書より)を、また、Table.1に学生集団のうち学科C全体、および4・5学年の年齢(中央値)、女性(比)、症例数(発症率)、DPTワクチン接種歴、に関する情報を示した。これによると、年齢中央値、性比において、学科C全体および4・5学年との間で大きな差は認められなかったが、発症率において差が認められた。DPT接種回数ごとの発症率については、学科C全体と比較して、4・5学年の群では「DPTを4回(あるいはそれ以上)受けた記録がある」ものの発症率において有意な差が認められた。それ以下の接種回数あるいは未接種・不明の項目については、両群に有意な差は認められなかった。

次に、学科Cの学生全体(Table.2)および4・5年生

のみのグループ(Table.3)についての解析結果を示す。本事例において定義した「I. 確定例・可能性例のみ」、「II. 確定例・可能性例・疑い例の全て」を従属変数とし、性別、年齢、学年で調整後、乳幼児期のDPTワクチン接種歴について実施した重ロジスティック回帰分析、およびIおよびIIの群についてのVaccine Effectiveness (VE)の結果は以下の通りである。すなわち、学科C全体においては、IおよびIIの各群について、未接種者に比べ、「1~2回接種者」における調整オッズ比およびVEはそれぞれ、0.08(95%CI 0.01-0.71)、83.3%、0.16(95%CI 0.02-1.20)、69.7%、「3回以上接種者」の調整オッズ比およびVEは0.19(95%CI 0.04-0.83)、73.4%、0.36(95%CI 0.11-1.20)、54.8%であった。4・5年生のみを対象とした同様の解析では、「I. 確定例・可能性例のみ」および「II. 確定例・可能性例・疑い例の全て」の各群について、「1~2回接種者」における調整オッズ比およびVEはそれぞれ、0.08(95%CI 0.01-0.71)、83.3%、0.16(95%CI 0.02-1.20)、69.7%、「3回以上接種者」の調整オッズ比およびVEはIおよびIIの群について0.05(95%CI 0.01-0.42)、88.6%、0.12(95%CI 0.02-0.84)、76.8%となった。

D. 考察

若年成人期における百日咳の集団発生の状況下で、乳幼児期のDPTワクチン接種が一定の発症予防効果があったことが重ロジスティック回帰分析により示された。学科C全体および4・5年生から得られたVEに関する情報は、学科Cにおいては、より厳密な症例定義である「確定例+可能性例のみ」で3回以上の接種歴がある場合に、曝露の多かった4・5年生においては「確定例+可能性例のみ(=I)」に加え、「確定例+可能性例+疑い例の全て(=II)」についても有意に効果が認められた。II. の「疑い例」百日咳は、臨床診断基準として定めた、14日以上続く咳に加え、吐きそうになる咳、突然、連続して起こる咳「whoop」(咳き込み後の吸気時喘鳴)をとともう咳、の少なくとも一つを満たす者、となっており、臨床症状が非常に軽い症例を含んでいる。4・5年生の結果からは、軽症例を含む百日咳患者群に対しても、乳幼児期のDPTワクチンの接種歴が、特に3回以上ある場合には、約77%程度の発症予防効果がある可能性が示唆される。百日咳の基本再生産数(R_0)は、16~21とされ、麻疹のそれとはほぼ同等である。また、感染可能期間は、5~35日であり、麻疹の7~16日より長い。集団とし

て感染を予防するための集団免疫率(%)は麻疹と同程度の90～95%である。この数値からすると、今回得られた数値は、乳幼児期の3回以上のDPTワクチンを接種していても集団としての成人に至った後の発症予防には程遠いことを意味する。また、Iの「確定例および可能性例のみ」という臨床上の典型例はより重症と考えられ、乳児期に83%以上の2回以下接種、あるいは88%以上の3回以上接種群がある場合には、重症化予防効果があったことが予想される。しかしながら、これらの結果の解釈には、接種歴不明者の存在や、今回解析し得ない自然曝露によるブースター効果の影響も否定できないことから注意を要する。若年成人における百日咳の流行を阻止し、かつ個人の重症化防止の観点からも、成人期におけるブースター目的としての百日咳含有ワクチンの集団レベルへの接種導入に向けた研究・検討が必要となつてこよう。

来年度にかけて、同様な事例が全国的にどの程度発生しているかを調査し、さらに、他の集団発生事例における同様な情報の蓄積を検討している。

E. 結論

若年成人を中心とする一つの百日咳の集団発生事例において、乳幼児期のDPTワクチン接種が一定の発症および重症化予防効果があったことが示された。しかしながらその効果は集団発生伝播には程遠い。若年成人における百日咳集団発生およびその重症化を防止するために、ブースター目的の百日咳含有ワクチンの成人への導入の検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Fig. 1 大学Aにおける学生および職員の百日咳流行曲線（2007年）

学生 (n=81) と職員 (n=106*) の流行曲線

*他に発症日不明の5名あり

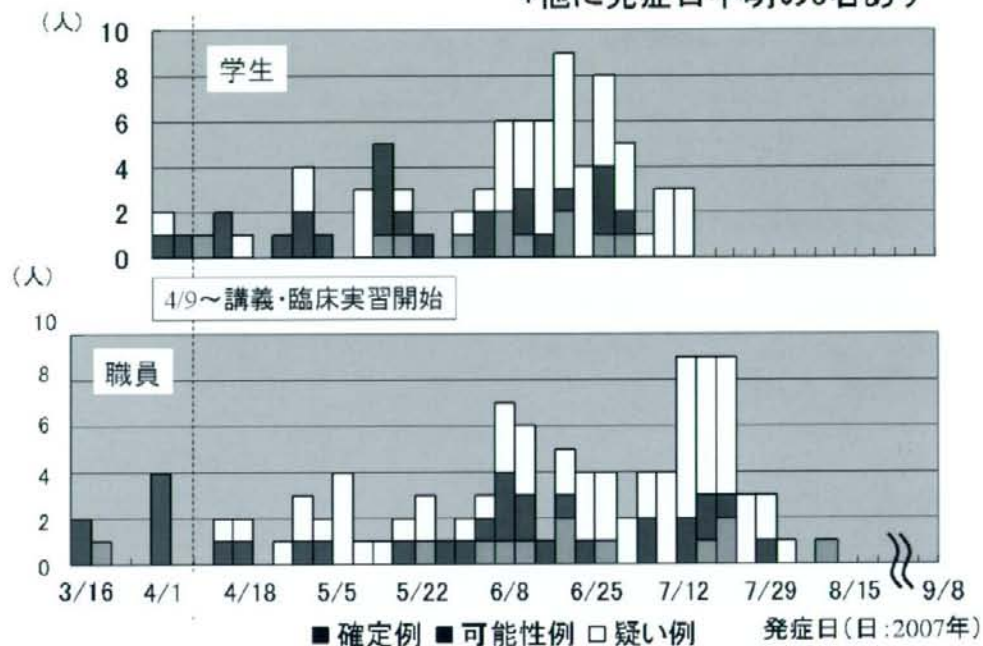


Table.1 大学Aの学科Cおよびその4・5学年の属性・DPTワクチン接種歴

	学科C(N=511)	4・5学年(N=166)	P値
年齢(中央値)	22	23	
女性(比)	209(40.9%)	75(45.2%)	>0.10
症例数*(発症率)	66(12.9%)	32(19.3%)	0.01
DPTワクチン接種歴有の者の数(症例数および発症率)			
(1)DPTを4回(あるいはそれ以上)受けた記録がある。	230(23: 10.0%)	60(8: 13.3%)	0.01
(2)DPTを3回受けた記録がある。	43(5: 11.6%)	20(3: 15.0%)	>0.10
(3)DPTを2回受けた記録がある。	34(5: 14.7%)	13(2: 15.4%)	>0.10
(4)DPTを1回受けた記録がある。	43(5: 11.6%)	19(4: 21.1%)	>0.10
(5)記録上では1回もDPTを受けていない。	18(4: 22.2%)	5(3: 60.0%)	>0.10
(6)記録がない、わからない、不明である。無回答。	139(23: 16.5%)	49(12: 24.5%)	0.10

*確定例、可能性例、疑い例を全て含める

Table.2. 学科C全体におけるDPT接種の効果

学科Cの学生全体	I. 確定例+可能性例のみ (N=344)			II. 確定例+可能性例+疑い例全て (N=368)		
	調整オッズ 比	95%CI	VE	調整オッズ 比	95%CI	VE*
接種回数:						
①DPT未接種群	—	—	—	—	—	—
②DPT2回以下接種群	0.22	0.04-1.18	69.4%	0.46	0.12-1.71	38.9%
③DPT3回以上接種群	0.19	0.04-0.83	73.4%	0.36	0.11-1.20	54.8%

*VE=Vaccine Effectiveness

Table.3 4・5学年におけるDPT接種の効果

4・5年生のみ	I. 確定例+可能性例のみ (N=108)			II. 確定例+可能性例+疑い例全て (N=117)		
	調整オッズ 比	95%CI	VE	調整オッズ 比	95%CI	VE*
接種回数:						
①DPT未接種群	—	—	—	—	—	—
②DPT2回以下接種群	0.08	0.01-0.71	83.3%	0.16	0.02-1.20	69.7%
③DPT3回以上接種群	0.05	0.01-0.42	88.6%	0.12	0.02-0.84	76.8%

*VE=Vaccine Effectiveness

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

研究分担者：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長）
研究協力者：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（小児科）准教授）
研究協力者：伊東 宏明（国立病院機構三重病院小児科医師）

研究要旨

国内外で、成人や年長児の百日咳患者が増加傾向にあることが昨今指摘されている。成人や年長児では百日咳の臨床症状が非定型な場合も多く、診断されずに放置されることもしばしばである。わが国では未だTdapワクチンは認可されていないが、現行のDPT（ジフテリア・百日咳・破傷風）ワクチンは、その接種量を調整すれば欧米のTdapワクチンと類似した組成となる。今回、2008年7月から2009年3月の期間に、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名（平均年齢27.3±6.0歳（22歳から50歳）、中央値24歳、男性83名、女性81名）に対して百日咳予防策として、DPTワクチン0.2mlを接種してその安全性と有効性（免疫原性）を検討した。接種前血清では163名中76名（47%）で抗PT抗体、24名（15%）で抗FHA抗体が感染防御レベルとされる10EU/ml未満であった。今回検討した年代では、過去の接種歴にかかわらず、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。抗PT抗体の接種前抗体価が10EU/ml未満であった76名において、接種後抗体価は2例を除いて10EU/ml以上に上昇した。接種前抗体価が10EU/ml以上であった87例中77例（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名において、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例中122例（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、健康観察日誌を用いて被接種者に依頼して調査した。副反応は、小児と比較しても頻度・程度とも軽微であり、DPTワクチン0.2ml追加接種は、成人での百日咳対策として有用であることが期待される。

A. 研究目的

成人に対してDPTワクチンを接種して、その安全性と有効性（免疫原性）を解析し、ワクチンを用いた百日咳予防策を検討すること。

B. 研究方法

本研究内容について説明し、接種を希望し、文書による同意が得られた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名を対象とした。2008年7月から2009年3月を研究期間とした。阪大微研製DPTワクチン トリビック®（Lot. 3E07A）0.2mlを、左上腕に単回皮下接種した。

安全性として、被験者の健康状態について、接種4週間以内の全身症状（発熱、頭痛、倦怠感、他）と局

所反応（発赤、疼痛、かゆみ、他）について健康観察日誌を用いて調査した。接種1週間後までは全項目、それ以降は異常を認めたときのみ日誌への記載を被験者に依頼した。有効性（免疫原性）の検討については、ワクチン接種前及び接種4週間後に採血し、百日咳感染防御能を反映するとされる抗PT（百日咳毒素）抗体、抗FHA（線維状赤血球凝集素）抗体を阪大微生物病研究会観音寺研究所で測定した。過去のDPTワクチン接種歴については、母子手帳あるいはそのコピーを持参させ、実際に記載された記録に基づいて調査した。（倫理面への配慮）

1. DPTワクチンはわが国ですでに認可された製剤であり、主に年少小児であるがすでに多数例に対して接種された経験があり、問題となる副反応の頻度は