

201123051A

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

予防接種に関するワクチンの
有効性・安全性等についての分析疫学研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 24 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

緒言

厚生労働科学研究費補助金により、疫学者がワクチン評価を主導する研究班が初めて設置されてから10年が経過した。この間、疫学、臨床(内科、小児科、産婦人科)、微生物、臨床薬理、医療経済などの専門家が連携しながら研究を進めてきた。

最初の研究班(平成14-16(2002-04)年度)は、「インフルエンザ予防接種のEBMに基づく政策評価に関する研究」という課題名で組織された。これは、平成13(2001)年11月の予防接種法改正により、インフルエンザが定期接種(二類疾病)に位置付けられたことを踏まえたものであった。本課題に沿った研究を遂行するため、①有効性評価分科会(インフルエンザワクチンの有効性など)、②情報調査評価分科会(先行研究の評価・要約など)、③適応評価分科会(接種率、費用対効果など)の3分科会を設置した。この研究班は疫学者を中心に構成しつつも、「まず、疫学者が感染症に馴染む」といった状況からの出発であった。ウイルス発がんなど、何らかの形で「感染」と関連する研究を経験した疫学者に声を掛け、インフルエンザワクチンの有効性研究に着手した。しかし疾病特性や研究環境が循環器疾患・がんなどの慢性疾患と大きく異なるため、疫学者を戸惑わせることが多々あった。インフルエンザの場合は、そもそも原因が明らかである、感受性と感染機会に係る多くの関連因子がある(ワクチンも関連因子の1つである)、研究は流行状況(流行規模、流行株など)に左右される、医療機関を受診しない罹患者が多い、といった独特の背景がある。

また、インフルエンザワクチン有効性の評価はインフルエンザシーズンにしか実施できず、このため年度末の報告書作成時期は調査の真只中である。従って、初年度(14年度)は研究成果が得られないまま「仮報告書」を提出し、「本報告書」は平成15年10月に提出することとなった。最終年度(16年度)の総合報告書には、3年間の研究成果ではなく、14・15年度の2シーズンの研究成果しか掲載することができなかった。また、新興・再興感染症研究事業の中で従来行われてきた微生物学、免疫学、臨床医学などの領域の研究と比較して、ヒト集団を対象とする疫学研究ではその研究手法や成果の提示法が大きく異なるため、疫学研究の成果が正当な評価を得にくいという困難性にも直面した。

第2期の研究班(平成17-19(2005-07)年度)は、「インフルエンザをはじめとした、各種予防接種の政策評価に関する分析疫学研究」という課題名で引き継がれた。この研究班では、「臨床家が疫学に馴染む」、「疫学者、臨床家、及び微生物学者がタイアップして研究に取り組む」という目標を掲げ、①分析疫学分科会(ハイリスクグループに着目した、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性、医療費低減効果など)、②応用調査分科会(先行研究の評価・要約、啓発資料作成など)、③適応評価分科会(接種制度の適格性、社会忍容性など)の3分科会を設置した。第1期研究班における経験から、個々の班員が研究対象や方法について独自の“研究の型”を有するようになり、研究自体も研究班の運営も円滑に進展した。そして、これまでに蓄積した研究成果を踏まえ、本研究班員を演者とするシンポジウムを2回開催することができた【第9回日本ワクチン学会学術集会、シンポジウム「インフルエンザワクチン」(2005年10月、大阪)；第16回日本疫学会、シンポジウム「インフルエンザ」(2006年1月、名古屋)】。なお、日本ワクチン学会シンポジウムにおける各自の講演内容は、9編の論文にまとめて公表した(Vaccine 2008;26:6451-6485)。

第3期の研究班(平成20-22(2008-10)年度)は、「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」という課題名で継続されることとなった。課題名に「呼吸器感染症」という文言が入ったことに伴い、①インフルエンザ分科会(ハイリスクグループに着目した、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性など)、②百日咳分科会(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)、③高齢者肺炎分科会(肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性に関する多施設共同・症例対照研究)、④費用対効果分科会(インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン)、⑤微生物検索・病原診断分科会(呼吸器ウイルスの鑑別検出)、⑥指針等作成分科会(先行研究の評価・要約、啓発資料作成など)を設けた。本研究班では、「感染症研究分野における疫学の足場を固める」、「感染症を研究する疫学者の裾野を拡げる」という目標を掲げて取り組んだ。疫学研究手法を体得した若手臨床家による研究報告や、若手疫学者による感染症分野の専門誌への投稿も盛んになった。

なお、平成21(2009)年のA(H1N1)pdm09によるパンデミック時には、本研究班が培ってきた研究基盤を通して、新型インフルエンザ対策に大きな貢献をすることができた。新型インフルエンザワクチンの供給に合わせて免疫原性研究に着手し、「中高生の接種回数は1回でよい」という結論を提示した。また、筋ジストロフィー患者、腎透析患者など、14のハイリスクグループ1,500人を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性、安全性の調査を実施した。

第4期の研究班は今年度から3年間の予定で(平成23-25(2011-13)年度)、「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」という課題名で採択された。第1期研究班はインフルエンザの予防接種だけを対象としていたが、以降、研究範囲は呼吸器感染症の予防接種へ、そして今期から予防接種全般へと広がった。加えて、第2期研究班以降、課題名に「分析疫学研究」という言葉が付されていることは、ワクチン評価における疫学の役割に関して理解が浸透し、期待が大きくなってきたことを示すものであろう。

本研究班では、①インフルエンザ分科会、②百日咳分科会、③高齢者肺炎分科会、④新規ワクチン分科会、⑤費用対効果分科会、⑥微生物検索・病原診断分科会、⑦広報啓発分科会の7分科会を設置した。従来実施している百日咳と高齢者肺炎に関する多施設共同・症例対照研究は、この3年間で一応の結論を得る予定である。そして別途、Hibワクチンや小児用肺炎球菌ワクチンについても有効性研究を計画している。

現在、予防接種対象疾患の拡大を含めた予防接種法改正について検討が進められている。その検討過程で設置された個別ワクチンの作業チームに、本研究班の複数の若手研究者が疫学の立場から参画している。また喫緊の課題となっている、ポリオ生ワクチンから不活化ワクチンへの切り替えに関しては、OPV/DPT-IPV/IPVの互換性についての検討を、本研究班で現在実施中である。

今後とも、予防接種の科学的評価とそれを通じた公衆衛生向上への貢献を目標として、本研究班員一同が研究を着実に遂行していかなければならない。

平成24年3月
廣田 良夫

目 次

研究班構成員名簿

I. 総括研究報告書

- 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 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

- インフルエンザの免疫原性に関する調査研究 15
研究協力者：本庄高司、津川 敏、要藤裕孝、堤 裕幸
研究分担者：森 満

- インフルエンザの免疫原性に関する調査 29
研究協力者：要藤裕孝、堤 裕幸、本庄高司、津川 敏
研究分担者：森 満

- 2010/11シーズン、前年度AH1pdm09感染者への
季節性ワクチン接種による免疫応答 40
研究分担者：菅野恒治、加瀬哲男、大藤さところ
研究協力者：前田章子、森川佐依子、廣井 聡
研究代表者：廣田良夫

- 「HIV感染者における呼吸器感染症ワクチンの接種状況」に関する研究 44
研究分担者：小島原典子
共同研究者：清原康介、古島大資、平井由児
相野田祐介、戸塚恭一、山口直人

- 妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性（第2報） 47
研究分担者：吉田英樹、出口昌昭、大藤さところ
研究協力者：福島若葉、川端和女、前田章子
研究代表者：廣田良夫

- 肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性
およびその他のインフルエンザ関連要因 56
研究分担者：大藤さところ
研究協力者：福島若葉
共同研究者：田守昭博、木岡清英、倉井 修

- インフルエンザワクチン接種後の抗体持続について
(2009/10および2010/11シーズンの健常成人調査) 66
研究分担者：大藤さところ、吉田英樹、入江 伸
研究協力者：福島若葉、前田章子、石橋元規、真部順子
共同研究者：前田一洋

インフルエンザ感染症における鼻汁中のウイルス残存と ワクチン接種歴との関係に関する予備研究	74
研究分担者：中野貴司 共同研究者：田中敏博	
2009/2010シーズンおよび2010/2011シーズンを通じた同一乳幼児における A(H1N1)09pdmワクチンの免疫原性	78
研究協力者：進藤静生、高崎好生、横山 隆、山下祐二 芝尾敬吾、伊藤一弥、石橋元規 研究分担者：入江 伸、大藤さとこ 研究代表者：廣田良夫	
リウマチ性疾患患者におけるH1N1pdmインフルエンザワクチンの 免疫原性に関する研究	86
研究分担者：都留智巳 研究協力者：洲崎みどり、伊藤一弥、石橋元規 共同研究者：前田一洋	
妊婦における2010/11シーズンインフルエンザワクチンの 免疫原性および臍帯血中の移行抗体に関する研究	96
研究分担者：井手三郎 研究協力者：井手 信、大町福美、堤 千代、中村和代、河野勝一、古賀正久 共同研究者：尾堂浩一、井手悠一郎	
幼稚園児におけるインフルエンザ様疾患の実態調査とワクチンの効果検証	105
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原性(2010/11シーズン)	112
研究分担者：原 めぐみ 共同研究者：前田一洋	
2010/11シーズンの土浦市4小学校における インフルエンザワクチン有効率の迅速検査結果による検討	120
研究協力者：山口真也	
2010-2011年流行期の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	131
研究協力者：池松秀之、近藤浩子、鍋島篤子	
都道府県別の高齢者のインフルエンザワクチン接種率とその関連要因の検討	137
研究協力者：鷺尾昌一 共同研究者：高山直子	
筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの 免疫原性と安全性に関する研究	144
共同研究者：斎藤朋子 研究分担者：大藤さとこ	

介護老人保健施設における、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性、安全性に関する調査	152
共同研究者：出口晃史、熊谷桂子	
研究分担者：加瀬哲男	
研究協力者：小林真之、中田恵子	

2) 百日咳分科会

百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究	157
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、太田文夫、黒木春郎、伊東宏明	

百日咳の予防に関する疫学調査研究	162
研究分担者：岡田賢司	
研究協力者：伊東宏明、黒木春郎	

百日咳患者における血清診断の評価に関する研究	167
研究分担者：砂川富正	
研究協力者：安藤由香、神谷 元、大平文人、土橋西紀、蒲地一成	

佐賀大学における百日咳集団発生における血清学的検討	174
研究分担者：原 めぐみ、岡田賢司、中野貴司、大藤さとこ、砂川富正	
研究協力者：蒲地一成、島田智恵	
研究代表者：廣田良夫	

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	183
--	-----

高齢者肺炎研究グループ

研究分担者：鈴木幹三、小島原典子、大藤さとこ

研究協力者：鷺尾昌一、福島若葉、前田章子、近藤亨子、池田郁雄

杉山茂樹、菅 榮、山本俊信、太田千晴、山本和英

利根川 賢、林 嘉光、岩島康仁、中村 敦、足立 暁

今井誠一郎、中西洋一、池松秀之

共同研究者：加藤幸正、大賀興一、田辺正喜、藤澤伸光、中垣憲明

田代英樹、清水義久、藤本典子、米嶋康臣、福田賢治

工藤国弘、倉田 毅、河口知允、武富正彦、岩永知秋

野上裕子、古森雅志、平山健司、内田奈菜、木本泰孝、

横田欽児、木村 妙、高野浩一

研究代表者：廣田良夫

4) 新規ワクチン分科会

インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する先行研究(症例対照研究)のレビュー、および症例対照研究の実施に向けた質問票の作成	195
---	-----

研究協力者：小林真之

研究分担者：中野貴司

インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する症例対照研究	201
研究分担者：中野貴司	
共同研究者：田中孝明、笠井正志、田中敏博、福島慎二	
研究協力者：小林真之	
肺炎球菌ワクチン・Hibワクチンの小児疾患に対する有効性に関する前向き調査研究(研究計画)	203
研究分担者：森 満	
研究協力者：堤 裕幸、大西浩文、伏木康弘、長谷川準子	
ポリオワクチン(OPV、IPV、DPT-IPV)の互換性に関する免疫原性・安全性試験	205
研究分担者：入江 伸、中野貴司	
研究協力者：進藤静生、高崎好生、横山 隆、山下祐二、芝尾敬吾、石橋元規	
研究代表者：廣田良夫	
5) 費用対効果分科会	
23価肺炎球菌ワクチンの再接種および他ワクチンとの同時接種に関する診療所医師を対象とした全国調査	211
研究分担者：星 淑玲	
研究協力者：北原 宏、佐々木崇公、大久保一郎	
6) 微生物検索・病原診断分科会	
インフルエンザシーズン中の上気道炎の原因ウイルスの検索(2011年度)	219
研究協力者：森川佐依子、廣井 聡	
研究分担者：加瀬哲男	
7) 広報啓発分科会	
2011年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行	223
研究分担者：小笹晃太郎、入江 伸、大藤さところ、加瀬哲男	
鈴木幹三、原 めぐみ、都留智巳	
研究協力者：葛西 健、福島若葉、前田章子、石橋元規、江藤 隆	
大西浩文、小林真之、近藤亨子、白源正成、洲崎みどり	
武知茉莉亜、松永一朗、麦谷 歩	
共同研究者：井手悠一郎、乾 未来、佐柳有香、高橋真治	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	227

研究班構成員名簿

平成23年度 予防接種に関するワクチンの
有効性・安全性等についての分析疫学研究班・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講座	教 授
	菅野 恒治	菅野小児科医院	院 長
	星 淑 玲	筑波大学医学医療系	研 究 員
	小島原 典子	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二	准 教 授
	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
	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課	課 長
	出口 昌昭	大阪市立総合医療センター周産期センター	部 長
	吉田 英樹	大阪市保健所感染症対策課	課 長
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	講 師
	中野 貴司	川崎医科大学附属川崎病院小児科	教 授
	小笹 晃太郎	財団法人放射線影響研究所	広島疫学部部長
	入江 伸	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	院 長
	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック	院 長
	岡田 賢司	国立病院機構福岡病院小児科	統括診療部長
	井手 三郎	聖マリア学院大学	教授・理事長
	伊藤 雄平	久留米大学医学部付属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	講 師
研究協力者	葛西 健	WHO世界保健機構西太平洋地域事務局	健康危機管理部長
	川村 みや子	社会福祉法人新生会みちのく療育園	
	山口 真也	霞ヶ浦医療センター小児科	小児周産期診療部長
	大久保一郎	筑波大学医学医療系	教 授
	越田 理恵	金沢市教育プラザ富樫	総 括 施 設 長
	池松 秀之	九州大学病院先端医療イノベーションセンター	特任教授・臨床試験部門長
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	講 師
	松永 一朗	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	特 任 講 師
	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
	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科	技 術 職 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	大 学 院 生
	小林 真之	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	本庄 高司	済生会西小樽病院	医 長
	津川 敏	済生会西小樽病院	院 長
堤 裕幸	札幌医科大学医学部	教 授	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	要藤 裕孝	札幌医科大学医学部	講 師
	大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	講 師
	伏木 康弘	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	全日研究生
	大浦 麻絵	国立循環器病研究センター研究所・病態ゲノム医学部	研 究 員
	長谷川 準子	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	兼 任 助 教
	佐々木 崇公	筑波大学医学医療系	大 学 院 生
	池田 郁雄	いけだ内科小児科クリニック	院 長
	杉山 茂樹	杉山医院	副 院 長
	神谷 元	国立感染症研究所感染症情報センター	研 究 員
	安藤 由香	国立感染症研究所感染症情報センター	協力研究員
	大平 文人	大阪府健康医療部保健医療室地域保健感染症課	主 査
	土橋 酉紀	岡山県保健福祉部	技 師
	松本 道明	高知県衛生研究所保健科学課	課 長
	山本 和英	かざクリニック	院 長
	菅 栄	医療法人開生会かいせい病院	院 長
	山本 俊信	医療法人開生会かいせい病院	診療科部長
	廣瀬 かのる	愛知県衛生研究所	健康科学情報室長
	岩田 康一	名古屋市動物愛護センター	獣 医 師
	林 嘉光	名古屋市厚生院附属病院	病 院 長
	利根川 賢	名古屋市厚生院附属病院	部 長
	山本 洋行	名古屋市立大学看護学部	助 教
	太田 千晴	旭労災病院呼吸器科	副 部 長
	今井誠一郎	京都大学医学部附属病院呼吸器内科	医 師
	鷲尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教 授
	中西 洋一	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野	教 授
	足立 暁	笠寺病院呼吸器内科	病 棟 医 長
	中村 敦	名古屋市立大学共同研究教育センター	准 教 授
	岩島 康仁	東濃厚生病院内科	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
	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所	研 究 員
	中本 収	大阪市立総合医療センター周産期センター	産 科 部 長
	康 文豪	大阪市立総合医療センター周産期センター	産 科 副 部 長
	福益 博	大阪市立総合医療センター周産期センター	産 科 副 部 長
	本久 知賀	大阪市立総合医療センター周産期センター	産 科 医 長
	田中 和東	大阪市立総合医療センター周産期センター	産 科 医 長
高崎 好生	高崎小児科医院	院 長	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	進藤 静生	医療法人しんどう小児科医院	院 長
	横山 隆	医療法人横山小児科医院	院 長
	山下 祐二	医療法人やました小児科医院	院 長
	芝尾 敬吾	医療法人しばおクリニック	院 長
	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院	医 師
	伊藤 一弥	医療法人相生会墨田病院	企 画 部
	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
	江藤 隆	医療法人相生会ピーエスクリニック	診 療 部 長
	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック	看 護 師
	蒲池 一成	国立感染症研究所細菌第二部	室 長
	太田 文夫	おおた小児科・循環器科	院 長
	黒木 春郎	外房こどもクリニック	院 長
	伊東 宏明	外房こどもクリニック	医 師
	河野 勝一	聖マリア病院聖マリア周産期母子総合医療センター	セ ン タ ー 長
	井手 信	聖マリア学院大学看護学部	教 授
	大町 福美	聖マリア学院大学看護学部	准 教 授
	堤 千代	聖マリア学院大学看護学部	講 師
	中村 和代	聖マリア学院大学看護学部	助 教
	古賀 正久	聖マリア病院中央臨床検査センター	室 長
	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
	坂西 雄太	佐賀大学医学部地域医療支援学講座総合内科部門	講 師
共同研究者	高橋 真治	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	井手 悠一郎	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
	出口 晃史	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	余谷 暢之	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	乾 未 来	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	佐柳 有香	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	学 外 研 究 員
	清原 康介	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	助 教
	古島 大資	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	助 教
	田中 孝明	川崎医科大学附属川崎病院小児科	講 師
	田中 敏博	JA静岡厚生連静岡厚生病院小児科	診 療 部 長
	福島 慎二	東京医科大学病院渡航者医療センター感染制御部	助 教
	笠井 正志	長野県立こども病院総合小児科／感染制御室	医 監

I. 総括研究報告書

予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究

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

【免疫原性】

- ① 0～3歳児では、新型インフルエンザが流行した最初のシーズンには2回接種が必要であった。しかし、翌シーズンには全年齢層で1回接種による抗体応答が良好であり、前年度のプライミングによる効果が示唆された（福岡、2009/10～2010/11シーズン、前向きcohort study）。
- ② 健常成人42人（平均41.1歳）では、2009/10シーズン、2010/11シーズンとも1回接種でA（H1N1）pdm09に対する十分な免疫応答が得られた。しかし、2010/11シーズン接種前のsero-protection proportion（SPP）は39%に過ぎず、同じ株のワクチンであっても、毎シーズン、ワクチン接種を行うことの必要性が示唆された（大阪、福岡、2009/10～2010/11シーズン、前向きcohort study）。
- ③ 病院職員189人（平均37.5歳）では、ワクチン接種によりSPPがH1：45%→78%、H3：56%→89%、B：47%→63%に上昇した（福岡、2010/11シーズン、前向きcohort study）。
- ④ 妊婦35人（平均32.9歳、妊娠週数21-38週）では、いずれの株に対しても1回接種で十分な抗体応答が得られた（接種後のSPPはH1：71%、H3：60%、B：91%）。また、接種後に1:40以上の抗体価を獲得した妊婦では、7～8割で臍帯血への抗体移行が確認された（久留米、2010/11シーズン、前向きcohort study）。
- ⑤ 重症心身障害者103人（平均42.0歳）では、職員169人（平均41.9歳）に比べて、A（H1N1）pdm09に対する抗体応答が低く、Sero-protectionに対するOR（95%CI）は0.41（0.25-0.68）を示した（北海道、2010/11シーズン、前向きcohort study）。
- ⑥ 2009年新型インフルエンザ流行を認めた施設の重症心身障害者109人（平均34.9歳）では、ワクチン接種による免疫原性は3株総てにおいて良好であった（接種後のSPPはH1：83%、H3：63%、B：83%）。新型インフルエンザ罹患患者におけるA（H1N1）pdm09に対する抗体価は、非罹患者と比し、2010/11シーズンワクチンの接種前、接種後、流行後のいずれにおいても、GMT、SPPが有意に高かった（北海道、2010/11シーズン、前向きcohort study）。
- ⑦ 2009年の新型インフルエンザに罹患した児童養護施設入所者30人（幼稚園～高校生）では、GMTはA（H1N1）pdm09：70→108、H3：98→141、B：45→99に上昇し、A（H1N1）pdm09の抗体応答は、H3やBの抗体応答と同様であった（岩手、2010/11シーズン、前向きcohort study）。
- ⑧ 筋ジストロフィーの入院患者59人（平均34.8歳）では、1回接種により医療従事者41人（平均41.3歳）と同等の免疫応答を示し、副反応の発現頻度は医療従事者よりも少なかった（大阪、2009/10シーズン、前向きcohort study）。
- ⑨ 慢性関節リウマチ患者126人では、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を低下させる因子として、高齢、インフリキシマブ投与が考えられた（福岡、2009/10シーズン、前向きcohort study）。
- ⑩ 高齢者施設入所者73人（平均80.0歳）では、1回接種により職員46人（平均38.4歳）と同等の免疫応答を示した。流行後のSPPは、職員、高齢者とも約半数に低下していた（大阪、2009/10シーズン、前向きcohort study）。

【有効性】

- ⑪ 幼稚園児（30施設：3,899人）では、ワクチン接種の「インフルエンザ様疾患」に対する相対危険（95%CI）は0.86（0.80-0.92）、「医療機関診断インフルエンザ」に対しては0.96（0.90-1.03）であった（久留米、2008/09シーズ

ン、後ろ向き cohort study)。

⑫ 小学生(4校:2,524人)では、ワクチン接種の調整ORは「A型インフルエンザ」に対して0.67(0.45-1.01)、「B型インフルエンザ」に対して0.86(0.55-1.32)であった(土浦市、2010/11シーズン、前向き cohort study)。

⑬ 迅速診断陽性児14人(年齢:6ヵ月~14歳、男児6人)では、罹患後のウイルス排出期間にワクチン接種歴が影響を及ぼす可能性が示唆された(静岡、2010/11シーズン、前向き cohort study)。

⑭ 妊婦135人(平均:30歳)では、第1三半期・第2三半期の者におけるantibody efficacyは、流行期間中の「呼吸器症状による医療機関受診」に対して91%であり、ワクチン有効率は79%と算出された(大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study)。

⑮ 慢性肝疾患患者409人では、新型ワクチン接種の調整OR(95%CI)は、流行期間中の「検査診断インフルエンザ」に対して0.50(0.08-3.03)、「入院」に対して0.41(0.14-1.18)、「インフルエンザ関連入院」に対して0.61(0.06-6.53)であった(大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study)。

【動向、実態】

⑯ 65歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率は平均56.4%であり、地域のワクチン接種率に関連する因子として、65歳以上人口比率、一般病院の病床数、一般診療所の病床数、65歳以上の入院総数、介護保険施設定員などが考えられた(2008年度、生態学的研究)。

⑰ HIV拠点病院の診療従事医師に対する調査では、HIV外来患者5,593人のインフルエンザワクチン接種率は30%、肺炎球菌ワクチン接種率は4%であった(2012年1月、横断調査)。

2) 百日咳分科会

① DTaPワクチンの百日咳発症に対する調整ORは0.31(0.04-2.74)であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するORは低下する傾向が認められた(症例対照研究)。

② 大学での集団発生事例における検討では、DTaPワクチン4回接種(vs.3回以下)のORは「臨床診断百日咳」に対して0.37(0.14-0.96)、「医療機関診断百日咳」に対して0.86(0.19-3.97)、「流行後血清の抗PT抗体価(100EU/ml以上)」に対して0.48(0.10-1.31)、「流行後血清のIgG陽性かつIgM陽性」に対して0.24(0.04-1.31)であった(佐賀、2010、後ろ向き cohort study)。

③ 中学校の集団発生事例における検討では、検査診断に対する抗PT抗体価の有用性は、菌凝集素価に勝っており、検査診断に対する抗PT抗体価(130EU/ml以上)の感度は67%、特異度67%、陽性反応適中度57%、陰性反応適中度75%と算出された(宮崎、2010、血清学的検討)。

3) 高齢者肺炎分科会

65歳以上高齢者では、全肺炎に対するワクチン接種の調整ORは、肺炎球菌ワクチン1.05(0.53-2.11)、インフルエンザワクチン0.36(0.19-0.71)であった。肺炎球菌性肺炎に限定すると、肺炎球菌ワクチン接種の調整ORは0.73(0.11-4.98)を示した(症例対照研究)。

4) 新規ワクチン検討分科会

① インフルエンザ菌b型(Hib)・肺炎球菌による侵襲性感染症で入院した患者(5歳未満)を症例、同性・同年齢の友人2人を対照とする多施設共同症例対照研究を実施して、Hibワクチン、肺炎球菌ワクチンの有効性を検討する(症例対照研究)。

② 園児1,000人を対象に3年間の追跡調査を行い、Hibワクチン・肺炎球菌ワクチンの小児疾患(特に急性中耳炎)に対する有効性を検討する(前向き cohort study)。

③ 不活化ポリオワクチンを導入した際の代表的な接種パターンについて、ポリオワクチン(OPV、DPT-IPV、IPV)の互換性に関する免疫原性・安全性試験を実施中である(厚労省指導による前向き cohort study)。

5) 費用対効果分科会

23価肺炎球菌ワクチン(23-PPV)公費助成・実施地域の医師は、非実施地域の医師と比較して、23-PPVの再接種および他の不活化ワクチンとの同時接種についての認知度が有意に高く、23-PPV接種、再接種、同時接種の実施状況も有意に高かった。

6) 微生物検索・病原診断分科会

2011/12シーズンのインフルエンザ様疾患の8%は、インフルエンザ以外のウイルスに起因した。インフルエンザウイルスと他ウイルスの重感染を4%に認めしたが、重感染のために重症化した症例は認めなかった。

7) 広報啓発分科会

班員24人が共同で、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2011年版「インフルエンザワクチンに関する勧告(MMWR; 60(33): 1128-32)」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、2011年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さとこ(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。

はじめに

ワクチンの有効性や免疫原性を評価するには、接種前抗体価、基礎疾患、年齢といった修飾因子や交絡因子の影響を考慮しなければならない。我が国の殆どの報告はそのような影響を考慮しておらず、ワクチンの有効性を過小評価したり過大評価したりしている。

尤も、ワクチン有効性や安全性について結論を得るまでに紆余曲折を経るのは、我が国に限られたことではない。

我が国で有効性について最も混乱をきたしたのはインフルエンザワクチンであるが、世界的には百日咳ワクチンであり、一応の結論が得られたのは、1991年にWHO専門家会議が研究に適用する百日咳様疾患の定義を定めてからのことである。MMRワクチンについては、自閉症との関連が1998年に報告された大きな関心を集めたが、2010年にLancet誌はその掲載記録を抹消した。またCochrane Libraryにおいて、高齢者でのインフルエンザワクチン有効性についてはエビデンスが不備であると2010年に報告されたが、biased reviewとの批判もあり、高齢者への接種推進を見直す動きは世界的にない。

今後とも、ワクチンの有効性や安全性を正しく評価するためには、疫学の役割がますます重要性を帯びていくと考えられる。

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、産婦人科、臨床薬理学、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、インフルエンザワクチン、百日咳(DPT)ワクチン、肺炎球菌ワクチン、今後予防接種法に位置づけられる可能性がある複数のワクチンについて、免疫原性や有効性、安全性を研究する。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：森 満)

新型インフルエンザワクチン・季節性インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性、安全性を検討する。免疫原性は、接種前・接種後・流行後に血清採取、

流行期間中に発病調査を行い、HI価の幾何平均抗体価(GMT)、fold-rise、sero-response proportion(SRP:接種前HI価と比し4倍以上上昇した者の割合)、sero-protection proportion(SPP:HI価1:40以上の者の割合)により評価する。有効性は、接種群と非接種群のcohort studyによる検討のほか、antibody efficacyをもとにした検討も実施する。安全性は、共通の調査票を用いて局所反応と全身反応の有無と程度を調査する。

主に、以下8つのハイリスク集団につき、10カ所で開催している。

重症心身障害者(札幌:森、岩手:菅野、佐賀:原)、腎透析患者(久留米:井手)、血液疾患患者(久留米:井手)、糖尿病患者(福岡:入江)、免疫抑制療法中の慢性関節リウマチ患者(福岡:都留)、妊婦(大阪:出口・大藤)、0,1,2,3歳児(福岡:入江・大藤)、脳卒中後遺症寝たきり老人(大阪:大藤)

2) 百日咳分科会(分科会長:岡田賢司)

(企画:伊藤・中野、発生動向確認:砂川・吉田)

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:小島原・大藤)

60歳以上の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例、年齢・性に対応する対照を同科(呼吸器内科)と他科から2人選出して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) 新規ワクチン検討分科会(分科会長:中野貴司)

今後予防接種法に位置づけられる可能性のあるワクチン*について、文献検索、既存資料のレビューを行い、複数のワクチンについて、多施設共同症例対照研究をデザインし、パイロットスタディーを開始する(*b型インフルエンザ菌、肺炎球菌、水痘、ムンプスなど)

5) 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:大久保一郎)

肺炎球菌ワクチン、Hibワクチンなどの接種を実施

している地方公共団体を対象に、自己負担額、公費助成額、接種率などの基礎調査を実施する。また、これら基礎データをもとに費用対効果を検討する。

6) 微生物検索・病原診断分科会(分科会長:加瀬哲男)

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。また、毎シーズン、班員が採取する検体についてインフルエンザウイルスを分離し、ワクチン株との抗原性等を検討する。

7) 広報啓発分科会(分科会長:小笹晃太郎)

米国CDCと連絡を取りながら、米国予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告について、発行時期、注意点や変更点などについての情報を収集する。

若手研究者を中心にワークショップを開催しながら同勧告を共同翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版する。

8) 厚労省指導による追加研究

不活化ポリオワクチンを導入した際の代表的な接種パターンについて、OPV、IPV、DPT-IPVの互換性に関する免疫原性・安全性を検討する。

(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2084、平成23年7月28日審査、平成23年8月3日承認通知)。また、分担研究者においても、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:森 満)

インフルエンザワクチン接種(以下、ワクチン接種)の効果に関する研究は、コホート研究が主であるが、断面研究(小島原ら)、生態学的研究(鷺尾ら)も散見される。コホート研究では、インフルエンザ罹患、インフルエンザ様疾患罹患、あるいは、インフルエンザウイルス量を結果変数とした研究が報告された。また、各株のインフルエンザウイルス抗体価(以下、抗体価)上昇を結果変数とした研究が報告された。伊藤らは、幼稚園児を対象とした後向きコホート研究によって、ワクチン接種がインフルエンザ様疾患罹患リスクを低下させることを示した。大藤らは、肝疾患患者の前向きコホート研究から、ワクチン接種がインフルエンザの診断や入院のリスクを低下さ

せることを示した。中野らは、インフルエンザ罹患者の前向きコホート研究から、ワクチン接種回数と鼻汁中のウイルス量との関連性を検討した。ワクチン接種後の抗体価上昇を前向きコホート研究によって評価した研究としては、0-3歳児を対象とした2年間の研究(進藤ら)、健常人を対象とした2年間の研究(大藤ら)、病院職員を対象とした研究(池松ら)、妊婦を対象とした研究(井手ら、吉田ら)、児童養護施設入所者を対象とした研究(菅野ら)、介護老人保健施設入所者を対象とした研究(出口ら)、生物製剤の投与を受けているリウマチ性疾患患者を対象とした研究(都留ら)、筋ジストロフィー患者と職員と比較した研究(斎藤ら)、重症心身障害者と職員と比較した研究(原ら)、重症心身障害者を対象とした研究(要藤ら、本庄ら)が報告された。

2) 百日咳分科会(分科会長：岡田賢司)

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(中野、伊東、大藤、原、岡田)で、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因子を検討した。2011年12月末日時点の登録者(症例36人、対照32人)では、DTaPワクチンの百日咳発症に対する調整ORは0.31(0.04-2.74)であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するORは低下する傾向を示した。ワクチン以外の百日咳発症因子として、ステロイド投与歴、周囲の咳患者の存在、同居家族数、居住スペースなどが考えられた。本研究では、LAMP法の併用など積極的に患者発見に努めたために、通常は百日咳と診断されない例まで登録されている可能性がある。結果の解釈では、これらの点も踏まえて検討する必要がある。

原らは、2010年に佐賀大学医学部1年から4年生に認められた百日咳集団発生状況の状況をまとめて報告している。同大学では1年生以外は入学時の血清が保存されており、流行直後の血清とのペアによる血清疫学調査および調査票による後ろ向きコホート研究が実施された。(1)入学時の抗PT抗体価10(EU/ml)未満の抗体陰性者は45%であった。(2)観察期間中に臨床診断基準を満たす「臨床的百日咳」が82人いたが、流行後に抗PT抗体が100(EU/ml)以上となったのは1例のみであった。一方、血清学的に百日咳の感染が疑われるもの23人の中で「可能性例」は1人のみであった。また、LAMP法により百日咳が検出された者3

人はいずれも流行後のPT抗体は100未満であった。以上より不顕性感染の疑いや、思い出しバイアス、誤分類、感染の既往の混在、検体採取時期が遅かったなどの影響が考えられた。WHOの臨床診断を基準として、抗PT抗体100(EU/ml)以上と、IgGとIgM両方が陽性をカットオフとした場合の感度、特異度は、前者が1.3%と96.8%、後者が6.7%、98.4%でありクラス別抗体を測定することで診断の精度が高まる可能性が示唆された。母子手帳で確認したワクチン接種回数による入学時の抗体保有割合に差はみられなかった。WHOの臨床診断基準に基づく可能性例をアウトカムとすると、4回接種者は4回未満に比べてOR=0.37(95%CI:0.14-0.96)となり、有効率は63%(4-86%)と推計された。

砂川・神谷らは、宮城県延岡市の中学校を中心とする百日咳集団発生事例への積極的疫学調査に関連して、流行が認められた中学校と流行が認められなかった中学校で、菌凝集素価および抗PT抗体価の有用性を検証した。流行した中学校と流行の認められなかった2つの中学校生徒において、菌凝集素価(40倍以上)の保有率に有意な差は認めなかったが、130EU/mLを指標とした抗PT抗体保有率では有意な差を認めた。抗PT抗体価(130EU/mL以上)は、流行した中学校で2週間以上の咳を認めた者において高値をとるものの割合が多かった。LAMP法・PCR法による検査結果をgold standardとし、130EU/mLを指標として抗PT抗体価を評価した場合、感度は低かったが、菌凝集素価と比べて、特異度、陽性適中率、陽性結果の尤度比ともに高かった。各検査のROC曲線から、抗PT抗体価検査法が最も有用と考えられた。

3) 高齢者肺炎分科会(分科会長：鈴木幹三)

世界有数の超高齢社会となったわが国にとって、肺炎を予防することは重要な課題となっている。米国疾病管理センター(CDC)は、高齢者に対してワクチン接種の肺炎予防効果を認めるという研究結果に基づき、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種を奨励している。

そこで、65歳以上の高齢者肺炎を症例とし、性・年齢・受診日がマッチした2名の患者を対照とした多施設共同・症例対照研究で、高齢者肺炎に対する季節性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討した。2009年8月より2012年2月までに238例(症例85例、対照153例)が登録された。

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.36(95%CI=0.19-0.71)、肺炎球菌ワクチン接種1.05(95%CI=0.53-2.11)となった。また、症例を肺炎球菌性肺炎に限った場合、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の調整ORは1より小さい値となった(OR=0.73、95%CI=0.11-4.98)。以上、インフルエンザワクチンの高齢者肺炎予防効果は認められたが、肺炎球菌ワクチン接種の予防効果は検出するには至らなかった。両ワクチンの有効性を検証するためには、今後の対象者数の蓄積が必要である。

4) 新規ワクチン等検討分科会(分科会長：中野貴司)

新規のワクチンに着目して予防接種の有効性と安全性に関する2つの研究テーマを設定した。ひとつは、近未来の定期接種化に向けて2011年から全国で広く接種緊急促進事業が始まったインフルエンザ菌b型(Hib)と小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究である。もうひとつは、経口生ワクチン(OPV)から注射不活化ワクチン(IPV)への移行が2012年に予定されているポリオワクチンの安全性と有効性に関する研究である。

小児においてHibワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性を評価した先行症例対照研究をレビューした結果より、研究計画を策定した。「インフルエンザ菌または肺炎球菌による侵襲性感染症と確定診断された5歳未満の小児」を症例とし、年齢と性別がマッチした対照を登録するというプロトコル案を作成した。ワクチン有効率の評価に際しては、原因菌がワクチンに含まれる血清型であるかの解析、非母乳栄養・通園状況などの発症リスク因子もあわせて検討する必要のあることが示された。

不活化ポリオワクチンについては、OPVとIPVの互換性、またIPVのなかでも弱毒Sabin株から製造されたIPVと従来から海外で用いられている強毒株由来のIPVの互換性を検討する必要がある。IPVへの移行期に想定されるワクチン接種スケジュールを考慮し、4つの接種スケジュール群を設定した。安全性については接種後の健康状態の観察、有効性については4回の採血により血清中和抗体価を測定し免疫原性を評価する。1群50例で計200例の登録を予定しているが、2012年2月3日現在で147例の登録が完了し研究を実施中である。

定期接種に組み込まれる候補であるHibワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性を検証すること、OPVか

らIPVへの移行に際して想定される接種スケジュールで問題となる互換性を含めた有効性と安全性の検討を行うことは、わが国の予防接種行政に貢献できると考える。

5) 費用対効果分科会(アドバイザー：大久保一郎)

本研究は、診療所における再接種および同時接種の承認に対する医師の認知状況、同時接種または再接種に対する医師の態度とその理由、接種の実施状況、及び自治体の23-PPV接種に対する助成の有無がこれらの項目とどのように関連するか明らかにすることを目的とした。

2010年8月までに23-PPV接種に対する公費助成を実施した374自治体にある14,953内科を標榜する診療所(以下、助成あり群とする)と公費助成を行っていない1,376自治体にある50,421内科を標榜する診療所(以下、助成なし群とする)から、それぞれ2,000の診療所を単純無作為法で抽出した。2011年2月～4月にこれら計4,000の診療所に郵送法によるアンケート調査を実施した。

回収率は33.4%であった。同時接種の承認に対する認知割合は、助成あり群が47.4%、助成なし群が41.7%であり、両群間に有意差が認められた。一方、再接種の承認に対する認知では前者が77.6%で、後者が70.8%であり、有意差が認められなかった。2010年10月～2011年1月の期間中の23-PPVの接種、再接種および同時接種の実施状況は、助成あり群と助成なし群でそれぞれ、84.5%と74.2%、39.0%と31.2%、11.3%と5.8%であり、いずれの接種においても助成あり群で有意に高かった。再接種または同時接種をすすめない理由について尋ねたところ、「副反応」と「自治体による助成」が上位の理由としてあげられた。

自治体の23-PPVの助成の有無にかかわらず診療所における再接種の承認に対する認知割合が同時接種のそれより高かった理由として、再接種に対する要望や調査報告などが頻繁に学術誌、各種医学会またはマスコミなどに取り上げることが考えられる。「再接種の承認に対する認知の有無」と「23-PPV接種に対する助成の有無」の間に有意な関連が認められたことは、再接種に関する情報は助成あり自治体の医師の間でより認知されていることが示された。23-PPVの接種実施状況、同時接種/再接種の実施状況などは、それぞれ「23-PPV接種に対する助成の有無」

と有意な関連が認められた。これらの結果から23-PPV接種または同時接種の接種実施割合を向上させるには、自治体の23-PPVの接種費用に対する助成が重要な要素であることが示された。

6) 微生物検索・病原診断分科会(分科会長：加瀬哲男)

2011年10月1日～2012年2月10日に大阪府感染症発生動向調査事業の中でインフルエンザ病原体定点から搬入された、上気道症状を呈しインフルエンザが疑われた患者の上気道由来検体について、リアルタイム(RT-)PCR法によるインフルエンザウイルスA型、B型、ライノウイルス・エンテロウイルス(RV・EV)、パラインフルエンザウイルス1型、3型(PIV1、PIV3)、ヒトメタニューモウイルス(hMPV)、RSウイルス(RSV)、ヒトボカウイルス(hBoV)のウイルス検索を行った。また、アデノウイルスについては統一サイクルでの検出ができないことから上記のリアルタイムPCRが陰性であったものを対象にPCRにて検出を行った。さらに上記検体については、MDCK細胞、HEpII細胞に接種し、ウイルス分離を試みた。

上記期間中に得られた311検体のうち131検体からH3亜型、3検体はA型共通領域のみの検出、1検体はH1pdm亜型が検出、6検体からB型が検出された。さらに60検体からはインフルエンザウイルスが分離されているが2月17日現在、型同定に至っていない。RVは25株、EV4株、PIV1型0株、PIV3型0株、AdV3株、hMPV0株、RSV3株、hBoV1株が検出された。以上の中に重複症例は11例あり、いずれもインフルエンザウイルスとの重感染で、RV8例、EV2例、hBoV1例であった。ウイルスが検出されなかった検体は、検査継続中であるものも含め82検体(26.3%)であった。

インフルエンザの流行期間を含む冬期に、インフルエンザ様疾患とされた患者からインフルエンザウイルスだけでなく、それ以外のウイルスの検出を試みた。その結果、健康成人でも重症感のあるカゼの起因ウイルスとしてライノウイルスが重要であること、少数ながらも、インフルエンザウイルスとの重感染が認められることが示された。また、全検体をリアルタイムPCRにてスクリーニング的にウイルス検索することで、短時間で効率よく陰性検体を減らすことができた。

7) 広報啓発分科会(分科会長：小笹晃太郎)

広報啓発に関するプロジェクトでは、毎年発行さ

れる、インフルエンザ予防活動の普及を図るための米国CDCの予防接種諮問委員会(ACIP)による勧告の翻訳刊行を行った。昨年の勧告で、それ以前の重症インフルエンザの高リスク者を指定して接種勧奨を行ってきたことから、月齢6ヶ月以上のすべての人々に対する普遍的接種に変更され、本年の勧告でもそれを踏襲している。本勧告のワクチン適応等は、米国ACIPによるものであって、わが国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、インフルエンザワクチン接種の実施における日常の保健医療活動の指針として学術的に参考とする価値があり、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考えられた。

D. 研究結果と考察

1) インフルエンザ分科会

① 森、本庄、要藤らは、北海道の重症心身障害者施設3病棟の入所者109人(平均年齢34.9歳、男59人)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を研究した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。2010年11月～12月に3価不活化インフルエンザワクチンの接種を行い、接種前・接種後・流行後の血清を採取した。なお、対象者は総て2009年に新型インフルエンザワクチンの接種を受けている。また、対象者の中には、2009年12月に新型インフルエンザに罹患した者39人が含まれている。全対象者でのGMTは、ワクチン接種によりA(H1N1)pdm09：33→100、H3：13→45、B：46→76に上昇したが(fold-riseはそれぞれ3.0、3.5、1.6)、流行後には約1管の低下を示した。sero-protection proportion(SPP)は、A(H1N1)pdm09：55%→83%→62%、H3：23%→63%→42%、B：69%→83%→65%に推移した。本対象者における免疫原性は、3株総てにおいて良好であったが、流行後には抗体価の低下を認め、毎年のワクチン接種の必要性が示唆される。また、A(H1N1)pdm09に対する抗体価は、2009年の新型インフルエンザ罹患の方が、非罹患者と比し、2010/11シーズンの接種前で有意に高く(SPP：89% vs. 37%)、ワクチン接種後の抗体応答(SPP：97% vs. 76%)や流行後の抗体持続(SPP：89% vs. 48%)も良好であった。

② 菅野らは、2009年秋に新型インフルエンザに罹患した児童養護施設入所者約30人(岩手：幼稚園～高校生)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を研究した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。

対象者に3価不活化インフルエンザワクチンの接種を行い、接種前・接種後の血清を採取した。GMTは、A(H1N1)pdm09：70→108、H3：98→141、B：45→99に上昇した。いずれのワクチン株に対しても、接種前抗体価が高い者ではfold-riseが低かった。A(H1N1)pdm09に対する抗体応答は、H3やBに対する抗体応答と同様であった。また、2010/11シーズンの3価不活化ワクチン接種では、A/Brisbane/59/2007(2009年の季節性インフルエンザワクチンA/H1N1株)に対する交差免疫の誘導は認めなかった。

③ 小島原らは、全国のHIV拠点病院の診療従事医師に対して、HIV感染者に対するインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種状況等を調査した(2012年1月、横断調査)。回答を得た121病院(回答率32%)では、HIV外来患者5,593人のうち、2011/12シーズンのインフルエンザワクチンを接種していた者は1,669人(接種率30%)、肺炎球菌ワクチン接種歴を有する者は224人(4%)であった。いずれのワクチンについても、年齢が上昇するほど接種率は高かった。また、両ワクチンとも、地域によって接種率が異なることが示唆された(インフルエンザワクチン：5%~51%、肺炎球菌ワクチン：0.4%~36%)。

④ 吉田、出口、福島らは、大阪市内の2医療機関を受診した妊婦135人(平均年齢：30歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。2009年11月、対象者に対する新型ワクチン0.5mlの1回目接種を実施した。また、2010年3月28日までの「呼吸器症状による医療機関受診」の発生について、毎週のハガキ調査により情報収集を行った。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法、すなわちワクチン接種後の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)<1:40の者と比した、HI価 \geq 1:40の者における発病のORを算出して評価した(antibody efficacy [%] = (1-OR) × 100)。全対象者では、「接種後HI価 \geq 1:40」と「呼吸器症状による医療機関受診」に負の関連を認めたものの統計学的有意には到らなかった。しかし、第1三半期あるいは第2三半期の者に限ると、「接種後HI価 \geq 1:40」の者では新型インフルエンザ流行期間における「呼吸器症状による医療機関受診」のORが有意に低下し(0.09, 95%CI: 0.004-0.93, antibody efficacy: 91%)、ワクチン有効性を「Antibody efficacy × 達成率(接種前HI価が<1:40であった者のうち接種後に1:40以上を獲得した者の割合)」により算出したところ、達成率は87%、ワ

クチン有効率は79%と算出された。

⑤ 大藤らは、大阪市内の3医療機関において、慢性肝疾患患者409人を対象に新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者のうち、新型インフルエンザワクチン接種者は133人であった。登録時から2010年4月18日(第18週)までの期間、毎週のハガキ調査を行い、インフルエンザ、入院等に関する情報を得た。入院の報告があった場合は、病院診療録から入院時病名に関する情報を収集した。解析ではlogistic regression modelを用いて、①検査診断インフルエンザ、②入院、③インフルエンザ関連入院、に対する新型ワクチン接種のORおよび95%CIを算出した。新型ワクチン接種の調整OR(95%CI)は、流行期間中の「①検査診断インフルエンザ」に対して0.50(0.08-3.03)、「②入院」に対して0.41(0.14-1.18)、「③インフルエンザ関連入院」に対して0.61(0.06-6.53)であった。特に「入院」に対するOR低下は境界域の有意差を示した。

別途、健常成人42人(平均年齢41.1歳、男性21人)を対象に、2009/10シーズン、2010/11シーズンを通じたA(H1N1)pdm09含有ワクチン接種による免疫原性および抗体価の持続性を検討した(2009/10~2010/11シーズン、前向きcohort study)。対象者には、2009/10シーズンに新型インフルエンザワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種3週後・2回目接種4週後のHI価を測定した。また、2010/11シーズンにはA(H1N1)pdm09を含有した3価不活化インフルエンザワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後・流行後のHI価を測定した。GMTは、2009/10シーズンのワクチン接種により7→39→43に上昇した。また、2010/11シーズンのワクチン接種では、23→47→46に上昇したが、流行後には33まで減少していた。SPPは、2009/10シーズン：2%→67%→74%、2010/11シーズン：39%→78%→78%に上昇し、流行後には55%に低下した。SRPは、2009/10シーズン：1回接種後71%、2回接種後79%、2010/11シーズン：1回接種後22%、2回接種後25%であった。両シーズンとも1回接種で十分な免疫応答が得られ、2回目接種による抗体上昇はわずかであった。抗体持続に関しては、2009/10シーズンの接種後に1:40以上の抗体価を獲得していた者のうち、翌シーズンの接種前にも抗体価を維持できていた者は、約半数に過ぎなかった。2010/11シーズンにおいても流行後まで抗体価を維持していた者は55%であった。