

する文書で、被験者の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。

調査票と入力したデータは、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室の研究者が責任を持って管理する。また、個人が特定されるような発表は行わない。データはネットワークに接続したコンピューターには保存しない。研究発表が完了する2018年3月に個人が特定されるデータを破棄する。質問紙と電話による問い合わせの調査のみなので、調査研究に伴う危険性はない。保護者に対して説明書にて説明し、保護者から書面で同意を得る。

#### **C. 研究結果**

平成24年度に研究が開始される予定であり、研究結果はその後に発表する予定である。

#### **D. 考察**

研究結果が得られた後に、考察を加える予定である。

#### **E. 結論**

肺炎球菌ワクチン・Hibワクチンの疾患予防に対する有効性を検討するための追跡調査研究は世界的にみても数少なく、この研究が実施されれば新しい知見を得る可能性が高い。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

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

## 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

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）  
研究協力者：進藤 静生（医療法人しんどう小児科医院）  
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院）  
研究協力者：横山 隆（医療法人横山小児科医院）  
研究協力者：山下 祐二（医療法人やました小児科医院）  
研究協力者：芝尾 敬吾（医療法人しばおクリニック）  
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）  
研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学附属川崎病院小児科）  
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）

### 研究要旨

現在、本邦において不活化ポリオワクチン（IPV、DPT-IPV）の導入が予定されている。導入にあたっては、現行の経口ポリオワクチン（OPV）と組み合わせた場合の検討が課題である。これら、OPVとIPVの互換性を等の情報を得るために、本臨床研究を計画した（現在実施中）。不活化ポリオワクチンへの移行期に想定されるワクチンスケジュールを考慮し4つの群を設定した（1群50例、計200例）。また、本研究では、未承認ワクチンを使用するため、安全性への配慮から、他のワクチンとの同時接種は行わないこととし、また、基礎疾患のある者は厳格に除外した。

2011年11月中旬より登録を開始し、2月3日現在、147例の小児が登録した。抗体価測定用検体を得るために4回の採血を予定しており、今後、2つの抗体価測定施設にて、セービン株、野生株に対する中和抗体を測定する。

### A. 研究目的

不活化ポリオワクチンの導入にあたって、現行の経口ポリオワクチン（OPV）から不活化ポリオワクチン（IPV、DPT-IPV）に移行されることを想定し、薬事審査での単一ワクチンの有効性・安全性のみならず、他のワクチンとの互換性等の更なる情報が必要となる。セービン株OPV（sOPV）と野生株IPV（wIPV、単抗原IPVに採用）が、ワクチン接種スケジュール上、混在した場合の知見を得ること、更に、セービン株IPV（sIPV、DPT-IPVに採用）が導入されることを踏まえ、sOPV-sIPV、wIPV-sIPVの組み合わせについても検討する必要がある。これらの必要な情報を得るために、本臨床研究を行うこととした。

### B. 研究方法

本研究は、目標とする症例数、臨床研究結果報告

時期を考慮し、小児科診療所5施設で実施することとし、現在、実施中である。

本研究で使用したワクチンは、①沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオワクチン（BK-4SPR、阪大微研）、②IMOVAX<sup>®</sup>Porio（Lot：G7200-3、サノフィバスター）の2種類である。

主要評価項目は免疫原性の検討であり、各採血ポイントの抗体価については幾何平均抗体価（GMT: geometric mean titer）と抗体保有率（sero-protection proportion）を、接種前後の抗体価の比較については平均上昇倍数（fold-rise, GMTR: GMT ratio）と抗体応答率（sero-response proportion）を算出する。また、接種前抗体価で層別（カテゴリー化）してこれらの指標を詳細に解析する。

副次的評価項目は安全性の検討であり、接種後の副反応については、局所反応全体、各局所反応別、

全身反応全体、各全身反応別の頻度を、総数として  
或いは重症度別に算出し、記述情報として観察する。  
接種ポイント間の接種後副反応の頻度比較は、  
McNemar testにより統計学的検定を行う。接種後の  
重篤な有害事象については個別に詳細な観察を行い、  
接種との因果関係を判定する(因果関係あり/因果  
関係なし/不明)。「因果関係あり」と判定した場  
合は、IPVあるいはDPT-IPVのいずれの接種との因果  
関係であるのかについても判断し、連絡・報告事項  
に含める。

以下にワクチン接種スケジュール、抗体価測定用  
採血時期等を示す。

#### 【ワクチン接種スケジュール】<表1>参照

A~Dの4群とし、各群50例(計200例)を目標とする。  
OPV…経口ポリオワクチン、IPV…不活化ポリオワク  
チン、DPT-IPV…DPT+不活化ポリオワクチンとする。

〔A群〕：既にOPVを接種した者、かつ、DPTワクチ  
ンを0回もしくは1回接種した者が対象となる。対象  
者に、DPT-IPVワクチンを2回接種(初回免疫)し、6  
~7ヵ月後にDPT-IPVワクチンを1回接種(追加免疫)  
する。

〔B群〕：既にOPVを接種した者、かつ、DPTワクチ  
ンを2回もしくは3回接種した者が対象となる(DPTワ  
クチンは、0回もしくは1回接種した者も可)。対象  
者に、IPVワクチンを2回接種(初回免疫)し、6~7ヵ  
月後にIPVワクチンを1回接種(追加免疫)する。

〔C群〕：OPVワクチン未接種の者、かつ、DPTワク  
チンを0回もしくは1回接種した者が対象となる。対  
象者に、DPT-IPVワクチンを2回、その後IPVワクチ  
ンを1回接種(初回免疫)し、6~7ヵ月後にIPVワクチ  
ンを1回接種(追加免疫)する。

〔D群〕：OPVワクチン未接種の者、かつ、DPTワク  
チンを0回もしくは1回接種した者が対象となる。対  
象者に、IPVワクチンを2回、その後DPT-IPVワクチ  
ンを1回接種(初回免疫)し、6~7ヵ月後にDPT-IPVワ  
クチンを1回接種(追加免疫)する。

各群の詳細は、<表2>参照。

(上記4群の設定根拠)

A群とB群は、OPV接種後にDPT-IPVまたはIPVを  
接種するものである。2回目接種から4回目接種の間  
にもDPT-IPVまたはIPVを種々の組み合わせで接種す  
ることが理想であるが、ある程度抗体が誘導された  
後の交叉追加接種の影響は、C群とD群の結果から推

定して解釈を試みることにした。

C群とD群は、DPT-IPVまたはIPVをそれぞれ2回接  
種後に交叉追加接種するものである。1回目と2回目  
における組み合わせ接種の影響は観察できない。し  
かし、C群とD群で観察される結果がA群とB群の結  
果解釈にも有用性を示すことを優先した。

#### 【抗体価測定用採血】

1回の採血量は4mLとし、以下の時期に実施する。

〔A群、B群〕

- ②の直前：1回目(OPVも数えれば通算2回目)接種前
  - ③の直前：1回目(OPVも数えれば通算2回目)接種後
  - ③の4週後：2回目(OPVも数えれば通算3回目)接種後
  - ④の4週後：3回目(OPVも数えれば通算4回目)接種後
- 〔C群、D群〕

- ①の直前：1回目接種前
- ③の直前：2回目接種後
- ③の4週後：3回目接種後
- ④の4週後：4回目接種後

(抗体価測定施設)

一般財団法人 阪大微生物病研究会 研究開発本部  
検査部 サーベイランス一課  
〒768-0061 香川県観音寺市八幡町2-9-41  
TEL：0875-25-4171

Sanofi Pasteur USA

Global Clinical Immunology, Deputy Director Clinical  
Immunology, Xavier Da Costa

1 Discovery Drive Swiftwater, PA 18370, USA

TEL: 011-570-957-3518, FAX: 001-570-957-5644

または関連施設にて実施する。

各施設で採取した血清は直ちに回収し、医療法人  
相生会九州臨床薬理クリニックにて-70~-80℃で凍  
結保存した。その後得られた血清は、上記2施設にお  
いて、前者の機関では、測定抗原(セービン株のI、  
II、III型)に対する中和抗体価を、後者の機関では  
測定抗原(野生株のI、II、III型)に対する中和抗体  
価を測定する。なお、DPTに関連した抗体は測定し  
ない。

(倫理面への配慮)

臨床研究計画書および同意説明文書については、九  
州臨床薬理クリニック臨床試験新sな委員会の承認を

得た。また、対象者(小児)の保護者に、臨床研究内容、記録閲覧、個人情報保護、参加・不参加および同意撤回の自由、予測される利益・不利益、健康被害が生じた場合の治療および補償などについて十分に説明した後、文書による同意を得た。未承認ワクチンであり、臨床研究保険に加入後に本研究を行った。

### C. 研究結果

現在、臨床研究実施中である。

2011年11月21日より登録を開始し、2012年2月3日現在、A群：10例、B群：48例、C群：47例、D群：42例が登録している。臨床研究結果の報告時期を考慮し、登録については2012年2月末が目途となる。

今後、2012年4～5月に初回免疫(3回)の抗体価の測定を予定している。

### D. 考察

現在、臨床研究実施中である。

2012年2月3日現在の進捗より、A群の登録が他群に比べて遅れている。A群については、既に経口ポリオワクチンを1回接種している方が対象であるが、DPT-IPVワクチンを接種することから、既にDPTワクチンを接種している小児が多く、当該群に登録できる症例が限られていることが主な要因である。

### E. 結論

現在、臨床研究実施中である。

### 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

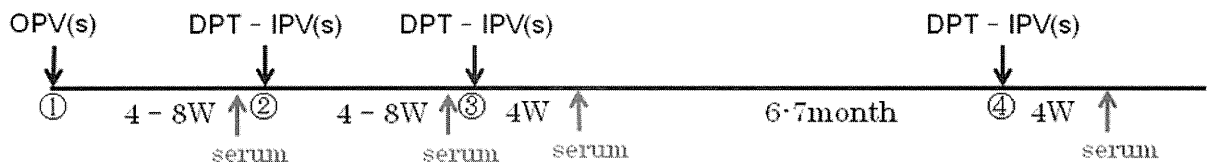
<表 1 >

群	1回目	2回目	3回目	4回目
A群	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)
B群	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)
C群	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)
D群	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)

OPV…経口ポリオワクチン、IPV…不活化ポリオワクチン、DPT-IPV…DPT+不活化ポリオワクチン  
 A群とB群については1回目のOPV(s)接種後に本研究に登録する。

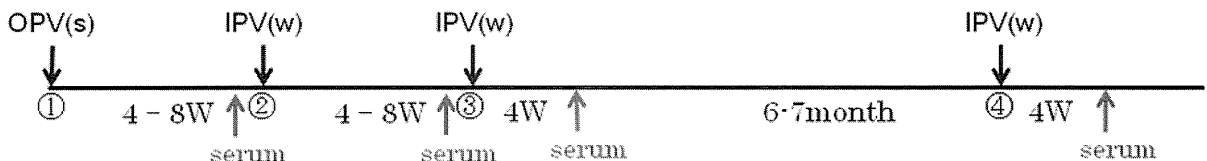
<表 2 >

[A群]



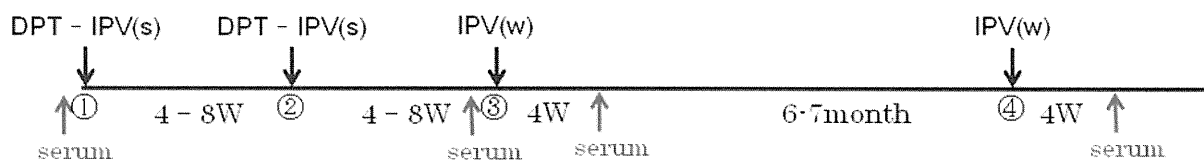
1. 対象：OPV(s)を1回接種済み、且つ、DPTを0回または1回接種済み
2. 実際の接種は②より開始
3. DPT 0回接種者は、標準スケジュールに合致するよう、別途、③の後にDPT「1期初回3回目」を接種
4. DPT 1回接種者（②の時点で、接種後20日から56日まで）は、そのままこのスケジュールで「1期追加」まで完遂
5. なお、上記のスケジュール通りに接種するよう極力努めることとするが、市町村のBCG接種時期と重なることを考慮して、2回目以降の接種は、接種予定日の後4週間まで許容する。

[B群]



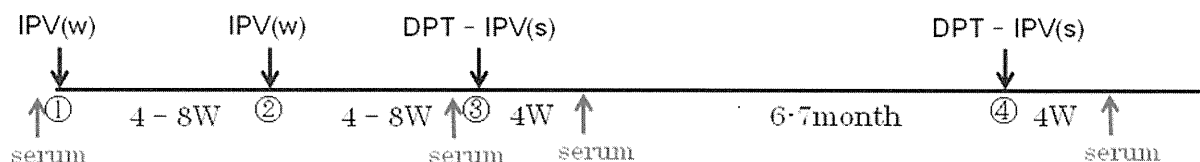
1. 対象：OPV(s)を1回接種済み、且つ、DPT 2回または3回接種済み（DPTを0回または1回接種済みも可）
2. 実際の接種は②より開始
3. DPTについては、標準スケジュールに合致するよう、別途、「1期初回、計3回」と「1期追加」を接種
4. なお、上記のスケジュール通りに接種するよう極力努めることとするが、市町村のBCG接種時期と重なることを考慮して、2回目以降の接種は、接種予定日の後4週間まで許容する。

[C群]



1. 対象：DPTを0回または1回接種済み
2. DPT 0回接種者は、別途、③の前後でDPT「1期初回3回目」、④の前後で「1期追加」を接種
3. DPT 0回接種者(①の時点で、接種後20日から56日まで)は、標準スケジュールに合致するよう、別途、③と④の間で「1期追加」を接種
4. なお、上記のスケジュール通りに接種するよう極力努めることとするが、市町村のBCG接種時期と重なることを考慮して、2回目以降の接種は、接種予定日の後4週間まで許容する。

[D群]



1. 対象：DPT 0回または1回接種済み
2. DPT 0回接種者は、別途、①の前後でDPT「1期初回1回目」、②の前後で「1期初回2回目」を接種。
3. DPT 1回接種者(①の時点で、接種後56日以内)は、標準スケジュールに合致するよう、別途、①と③の間で「1期初回2回目」を接種。
4. なお、上記のスケジュール通りに接種するよう極力努めることとするが、市町村のBCG接種時期と重なることを考慮して、2回目以降の接種は、接種予定日の後4週間まで許容する。

## 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

研究分担者：星 淑玲（筑波大学医学医療系研究員）  
研究協力者：北原 宏（筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻）  
研究協力者：佐々木崇公（筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻）  
研究協力者：大久保一郎（筑波大学医学医療系教授）

### 研究要旨

目的：2009年10月、23価肺炎球菌ワクチン（以下、23-PPVとする）の再接種（以下再接種とする）及びインフルエンザワクチンを含む他の不活化ワクチンとの同時接種（以下、同時接種とする）が承認された。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。

方法：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。診療所を代表する医師1名にアンケートの回答を求めた。

結果：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。

### A. 研究目的

肺炎は1975年以降継続して死因の第4位を占めている<sup>1)</sup>。その死亡者の多くは65歳以上の高齢者であり、2007年ではその割合は96%以上であった<sup>1)</sup>。高齢者の肺炎の重症化の予防のためには、インフルエンザワクチンと23価肺炎球菌ワクチン（以下23-PPVとする）が有効と言われている<sup>2,3)</sup>。

インフルエンザは2001年の予防接種法の改正により、個人の発病又はその重症化を防止し、併せてそのまん延の予防を目的とした「二類疾病」というカテゴリーに分類された<sup>4)</sup>。そのため、インフルエンザワクチン接種を希望する65歳以上の高齢者及び一定の

基礎疾患を持つ60歳以上65歳未満の者が予防接種を受ける際、接種費用の一部または全部を市区町村が負担することになっている。高齢者の接種率は2009年度で50.1%であった<sup>5)</sup>。一方、肺炎は予防接種法に基づく一類または二類の疾病ではない。予防接種に保険が適用されるのは2歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防の目的での接種のみであり、その他の者の接種は自由診療扱いとなっている。2001年に旧瀬棚町（現せたな町、北海道）が65歳以上の高齢者の接種に費用の助成を実施したことから、高齢者に対する公費助成接種を実施する自治体が徐々に増え、2010年5月末では257市町村が実施していて、



推計接種率は7.8%であった<sup>6)</sup>。

2009年9月まで我が国において、23-PPVの再接種は不可とされており、またインフルエンザワクチンを含め、他の不活化ワクチンとの投与間隔については、6日以上あけることと設定されてきた<sup>6,7)</sup>。再接種が不可とされた理由は、開発初期の試験において、14価肺炎球菌ワクチンを2年未満の間隔で再接種した成人の注射局所に初回接種時と比べ強い副反応が見られたことに起因して、その副反応を懸念したためである<sup>7)</sup>。その後の試験で4年以上の間隔をおけば、局所反応の増強を回避できることが確認されたため、米国では1997年以降に65歳時に前回の接種から5年経過していれば再接種が認められた<sup>7,8)</sup>。現在では23-PPVが承認販売されている国、たとえば、フランス、ドイツ等ではハイリスク者に対して、5~6年ごとに繰り返し接種することを認められている<sup>7)</sup>。

2009年9月、厚生労働省は日本感染症学会など4学会の要望を受けて、23-PPV再接種不可を継続する必要性並びに他の不活化ワクチンと同時接種の可能性について検討を行った結果、同年10月に23-PPVの再接種および他のワクチンとの同時接種を認めた<sup>9)</sup>。これによって、過去に23-PPV接種歴のある者は「接種不相当者」から削除され、「接種要注意者」に新たに追加された。「接種不相当者」とは、予防接種を受けることが適当でない者を指し、これらの者には接種を行ってはならない<sup>10)</sup>。「接種要注意者」とは、予防接種の判断を行うに際して注意を要する者を指し、この場合、接種を受ける者の健康状態及び体質を勘案し、注意して接種しなければならない<sup>10)</sup>。また、同時接種が承認されたことにより、6日以上あけなければならないインフルエンザワクチン等他の不活化ワクチンとの投与間隔が不必要となった<sup>9)</sup>。

本研究は、承認から2回目のインフルエンザシーズンが過ぎた現在、医療現場の第一線である診療所における23-PPVの再接種(以下、再接種とする)およびインフルエンザワクチンとの同時接種(以下、同時接種とする)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、接種の実施状況などを明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

独立行政法人福祉医療機構が運営する「ワムネット」に登録されている内科を標榜する診療所(65,374施設、2010年11月現在)を抽出枠とした。23-PPV接種に公

費助成を実施した自治体に所在する診療所の医師とそうでない医師の間に再接種と同時接種の承認に対する認知に違いがあると考え、2010年10月までに公費助成を実施した374自治体にある14,953診療所とそうでない1,376自治体にある50,421診療所から、それぞれ2,000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診療所に郵送法によるアンケート調査を実施した(図1)。診療所を代表する医師1名にアンケートの回答を求めた。調査の内容としては、同時接種または再接種が認められたことに対する認知の有無や認知した時期、積極的にすすめるか否か、接種の実施状況等を尋ねた。データの集計・分析はSPSS17.0を用いた。

本研究は筑波大学人間総合科学研究科研究倫理委員会の承認を得てから実施した。

## C. 研究結果

### 1. アンケートの回収状況および回答者の属性

4,000件標本のうち94件が住所不明で返送され、93件が回答拒否、1327件から回答を得た。回収率は34.0%であった(図1)。回答医師の年齢分布は、30歳未満0.3%、30-39歳2.6%、40-49歳16.2%、50-59歳34.4%、60-69歳24.3%、70歳以上19.3%であった。1327件のうち、23-PPV接種に対して公費助成を実施した地域に所在する診療所(以下、23-PPV助成群とする)とそうでない診療所(以下、23-PPV助成なし群とする)はそれぞれ、42.1%と53.1%を占めていて、不明が4.7%であった。

### 2. 同時接種/再接種が承認されたことに対する認知状況について

図2は認知状況の経時的変化を示す。同時接種の承認に対する認知割合は、23-PPV助成群が47.6%で、助成なし群が41.8%であり、「認知」と「助成の有無」に有意な関連が認められなかったが、再接種の承認に対する認知割合は同77.6%と70.8%であり、「認知」と「助成の有無」に有意な関連が認められた( $X^2=7.587$ ,  $P=0.006$ )。両群のデータを用いて推計した同時接種と再接種の全国認知割合(2011年3月現在)はそれぞれ43.2%と72.3%であった。

### 3. 「同時接種/再接種を積極的にすすめているか否か」・すすめる/すすめない理由について

同時接種/再接種の承認を認知している医師の「同時接種を積極的にすすめていますか?」の質問に対す

る回答は、「いいえ」は23-PPV助成あり群と助成なし群でそれぞれ77.4%と88.5%であり(表1)、「助成の有無」と「積極的にすすめるか否か」に有意な関連が認められた( $X^2=13.275$ ,  $P=0.004$ )。一方、「再接種を積極的にすすめていますか?」の質問に対する回答では、「いいえ」、「はい、承認前からすすめています」、「はい、承認後からすすめています」の順でそれぞれ助成あり群は32.5%、9.9%と25.1%であり、助成なし群は45.1%、13.0%と36.1%であった(表1)。「助成の有無」と「積極的にすすめるか否か」に有意な関連が認められた( $X^2=112.677$ ,  $P=0.000$ )。

同時接種を積極的にすすめない理由では「同時接種の副反応が心配である」が、すすめる理由では「肺炎球菌ワクチンは効果があると思う」が最も多かった。再接種をすすめない理由では「副反応が心配である」が最も多かった。その他の理由は表2に示す。

#### 4. インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、同時接種、再接種のそれぞれの実施状況

図3は診療所におけるワクチン接種の実施状況を示す。インフルエンザワクチン(2010年10月~2011年1月まで)の接種実施割合は23-PPV公費助成あり群と助成なし群で、それぞれ94.6%と94.5%であり、「接種実施」と「助成の有無」に有意な関連は認められなかった。一方、肺炎球菌ワクチン接種(2010年10月~2011年1月まで)、同時接種(2010/11シーズンと2009/01シーズン)および再接種(2009年10月~2011年1月)の実施割合は助成あり群/助成なし群でそれぞれ、84.8%/74.2%、11.3%/5.8%、7.9%/4.8%、39.0%/31.2%であり、「接種実施」と「助成の有無」に有意な関連が認められた(肺炎球菌ワクチン $X^2=28.807$ ,  $P=0.000$ 、同時接種2010/11シーズン $X^2=11.696$ ,  $P=0.001$ 、同時接種2009/10シーズン $X^2=5.455$ ,  $P=0.002$ 、再接種 $X^2=7.974$ ,  $P=0.005$ )。また、23-PPV助成あり群では「同時接種の実施」と「シーズン(2009/10シーズンと2010/11シーズン)」に有意な関連が認められた( $X^2=3.879$ ,  $P=0.049$ )が、助成なし群では認められなかった。

#### 5. 同時接種をすすめる基準

同時接種をすすめる基準(重複回答)として挙げられたのは、「年齢」が408件、「基礎疾患あり」が423件、「基礎疾患なし」が146件、「自治体で接種費用の助成をしている」が228件であった。接種の下限年齢は、65歳が最も多く、その次は70歳(32件)、75歳(27件)、80

歳(10件)の順であった。一方、接種の上限年齢は、無記入(制限なし)が最も多く、その次は90歳(31件)、80歳(26件)、85歳(25件)、75歳(15件)、70歳(1件)の順であった。「基礎疾患」では、慢性閉塞性肺疾患(88件)、その他の呼吸器関連疾患(慢性呼吸器疾患/肺炎既往歴/気管喘息/肺気腫/気管支拡張/気管支炎)(165件)、糖尿病(99件)、心疾患(99件)、腎疾患(23件)、悪性腫瘍(11件)、肝硬変(8件)と脳血管疾患(6件)などが挙げられた。

#### D. 考察

単純無作為抽出法で診療所の医師を対象に同時接種と再接種の承認に対する認知状況などの調査はこれまでには報告されていない。我々の調査によって下記の結果が示された。(1)承認から2回目のインフルエンザシーズンが経過した現在では、再接種の承認に対する認知割合の全国推定値は70%を上回ったが、同時接種は50%に満たなかった。同時接種と再接種の承認は同時に公表されたにもかかわらず、再接種の承認に対する認知割合が同時接種のそれと違いがあった理由は、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上げることが寄与したと考えられる。(2)「再接種の承認に対する認知の有無」と「23-PPV助成の有無」の間に有意な関連が認められた。再接種に関する情報は助成あり群の医師の間でより認知されていることが示された。(3)「診療所における肺炎球菌ワクチンの接種実施状況、同時接種/再接種の実施状況、同時接種/再接種を積極的にすすめるか否か」は、それぞれ「23-PPV助成の有無」と有意な関連が認められた。その理由としては、23-PPV接種を助成してない自治体では約8,000円<sup>12)</sup>の接種費用は接種者の負担となり、こうした経済的負担が接種者本人の接種に対する意欲を低下させることが考えられる。(4)同時接種を積極的にすすめる理由とすすめないそれぞれの複数ある理由のうち、「自治体の肺炎球菌ワクチンに対する助成あり」と「自治体の肺炎球菌ワクチンに対する助成なし」は、それぞれにおいて2番目と3番目に挙げられた。これらの結果から、肺炎球菌ワクチン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接種費用に対する助成は重要な要素であることが示唆された。また、「23-PPV公費助成あり群」において同時接種を実施する診療所は2009/10シーズンより比べ2010/11シーズンの方が多く、同時接種を実施する診療所が増えたことが示された。

同時接種をすすめる下限年齢では65歳のほか、70歳、75歳、80歳も見られた。その理由としては、(1)これらの年齢は自治体が設定した助成対象者の年齢である。(2)これまで再接種が不可とされていたための打ち控え(さらに高齢になってから接種をしようとする)によるものと考えられる。一方、接種の上限年齢では、無制限のほか、70歳、75歳、80歳も見られた。これは高齢者に対する肺炎球菌の効果は80歳過ぎるとあまり期待できないという知見<sup>12)</sup>の反映と考えられる。同時接種をすすめるもう一つの基準である「基礎疾患」について、記入された疾病名は、肺炎球菌ワクチンの添付文書に記載された「心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者」とほぼ一致しているが、慢性呼吸器疾患が最も多く挙げられていた。

「肺炎球菌ワクチンの再接種を積極的にすすめている医師のうち、約3割が「承認前からすすめています」と回答した。承認される前から再接種が行われていることは大石ら<sup>13)</sup>の調査でも報告されている。

本研究の限界として主に二つあると考えられる。一つは「ワムネット」に登録されている内科を標榜する診療所を抽出枠としたため、ワムネットの正確性により本研究の精度も影響されるであろう。もう一つは、回答率は34%であり、そのため集計結果が本来の計画標本から歪んでいる可能性は否めない。しかし、我々が医師に対する調査の回答率について調べたところ、医師会または各医学会が会員を対象に行った19の調査(2006年～2010年実施)では回答率が63%に達した調査はあるものの、その半数以上は45%未満であった。これらの研究のうち、我々と同様に無作為抽出した全国診療所に郵送調査法で行った池田らの2回にわたった調査の回答率はいずれも20%を下回った<sup>14)</sup>。以上のことから、本研究には回答率による限界はあるものの、医師に対する先行研究の回答率から比べて著しく劣るものではなく、本研究で得られた知見の有用性が否定されるものではないと考えられる。また、インフルエンザワクチンの接種実施状況についての分析結果では、23-PPV助成群と助成なし群の間に差がなかったことは本研究の結果に大きな偏りがないことの裏付けと考えられる。

## 参考文献

1) 厚生労働省:平成19年人口動態統計, 厚生統計協会, 東京, 2009.

- 2) Moberley SA, et al: Cochrane Database Syst Rev CD000422, 2008.
- 3) CDC:MMWR 59:1-62, 2010.
- 4) 厚生労働省健康局長: 予防接種法の一部を改正する法律等の施行について(厚生労働省健発第1058号), 厚生労働省, 東京, 2001.
- 5) 厚生労働省大臣官房統計情報部, 地域保健・健康増進事業報告(地域保健編), 厚生統計協会, 東京, 2010.
- 6) 国立感染症研究所: 肺炎球菌ポリサカライドワクチン(成人用)に関するファクトシート, 2010.
- 7) 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会: 肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン, 社団法人日本感染症学会, 2009.
- 8) CDC:MMWR. 46: No. RR-8. 1997.
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 平成21年10月18日第3回安全対策調査会資料3調査結果報告書.
- 10) 予防接種実施規則(昭和33年厚生省令第27号)第6条.
- 11) 星淑玲, 他: 日本公衆衛生雑誌, 57: 505-13, 2010.
- 12) Shapiro ED, et al: N Engl J Med 325: 1453-8, 1991.
- 13) 大石和徳, 他: 日呼吸会誌, 48: 5-9, 2010.
- 14) N Ikeda, et al: Journal of Human Hypertension 20:263-266, 2006.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

- 1) 星淑玲, 北原宏, 近藤正英, 大久保一郎. 23価肺炎球菌ワクチン再接種・他ワクチン同時接種の承認に関する診療所医師全国調査. 日本公衆衛生学会総会抄録集(1347-8060)70回 P.387(2011.10)

## 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

表1. 同時接種/再接種の承認を認知している医師における「同時接種/再接種を積極的にすすめていますか」に対する回答

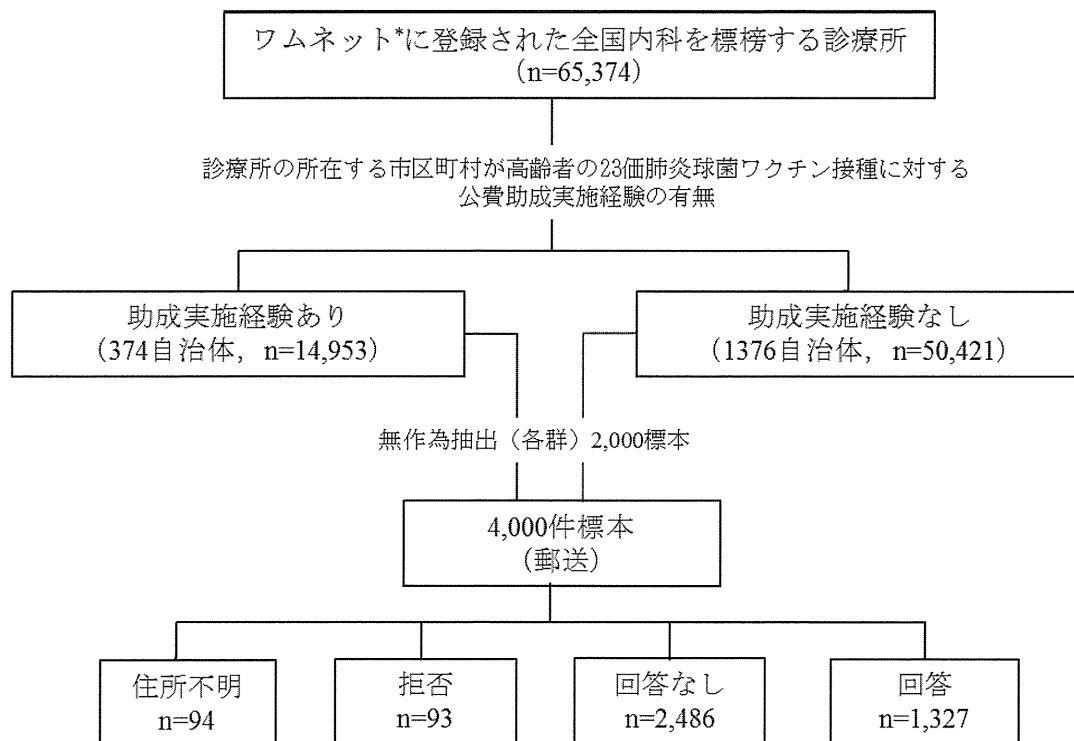
	診療所の所在する自治体の肺炎球菌ワクチン 助成の有無	
	あり	なし
同時接種を積極的にすすめていますか*	n=266	n=295
いいえ	206 (77.4%)	261 (88.5%)
はい	58 (21.8%)	34 (11.5%)
無回答	2 (0.8%)	0 (0%)
再接種を積極的にすすめていますか**	n=434	n=499
いいえ	141 (32.5%)	225 (45.1%)
はい. 承認前からすすめています	43 (9.9%)	65 (13.0%)
はい. 承認後からすすめています	109 (25.1%)	180 (36.1%)
無回答	141 (32.5%)	29 (5.8%)

\*「助成の有無」と「同時接種を積極的にすすめるか否か」に有意な関連が認められた( $\chi^2=13.275, p=0.004$ )

\*\*「助成の有無」と「再接種接種を積極的にすすめるか否か」に有意な関連が認められた( $\chi^2=112.677, p=0.000$ )

表2. 積極的にすすめる理由と進めない理由（重複回答）

○ 同時接種を積極的にすすめない理由（回答件数：1121）	(件)
・ 同時接種の副反応が心配である	556
・ 自治体が肺炎球菌ワクチンの助成をしていない	372
・ 同時接種が認められたことが知らなかった	112
・ 両ワクチンの助成接種時期が異なっている	104
・ インフルエンザワクチンの効果がはっきりしないと思う	47
・ 本人の希望を優先する（44件）	44
・ 同時接種によってそれぞれ十分な免疫を獲得できないと考える	41
・ 肺炎球菌ワクチンは通院時に接種できる、ワクチンの入荷が不定期である 予約接種を取っている	30
・ 同時接種のメリットがわからない	17
・ 副反応が発生した場合の責任所在が不明になる	5
○ 同時接種を積極的にすすめる理由（回答件数：146）	
・ 肺炎球菌ワクチンは効果あると思う	114
・ インフルエンザワクチンは効果あると思う	111
・ 同時接種でもそれぞれ十分な免疫を獲得できると考える	92
・ 自治体が肺炎球菌ワクチンを助成している	48
・ 同時接種の副反応の心配がない	36
・ その他	4
○ 再接種を積極的にすすめない理由（回答件数：634）	
・ 再接種の副反応が心配である	232
・ 初回接種から5年経過した者少ない/希望者が少ない	147
・ 効果がはっきりしないと思う	100
・ 接種者の金銭的な負担が大きい/自治体が助成してない	61
・ 肺炎球菌ワクチンについて知識がない	29
・ その他	58



\*ワムネット:独立行政法人福祉医療機構が運営する福祉保健医療関連の情報を総合的に提供するサイトである  
 図1. 標本抽出から回収まで

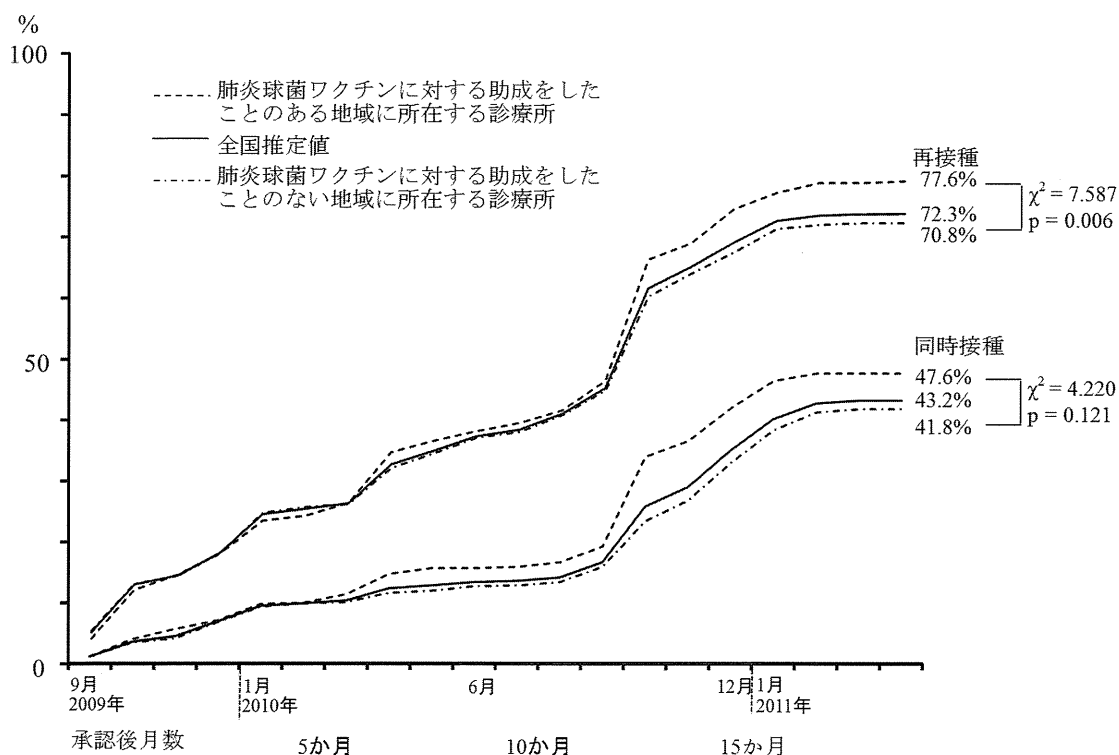


図2. 同時接種/再接種が承認されたことに対する認知の経時的変化 (累積認知割合)

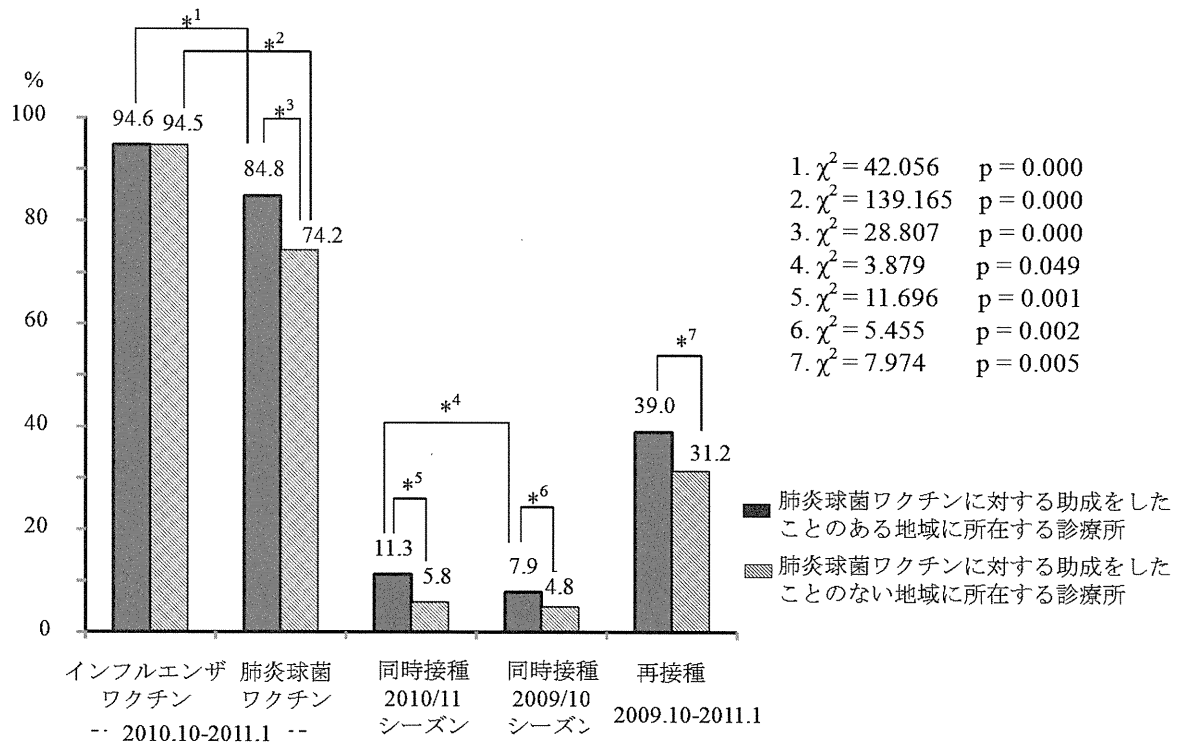


図3. インフルエンザワクチン，肺炎球菌ワクチン，同時接種または再接種の実施割合（診療所の所在する自治体の肺炎球菌ワクチンに対する助成の有無別）

## 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)

研究協力者：森川佐依子（大阪府立公衆衛生研究所主任研究員）

研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所研究員）

研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課長）

### 研究要旨

インフルエンザ流行シーズン中におけるインフルエンザ様疾患の原因となるウイルス検索を行うための手法としてリアルタイム(RT-)PCRの検出系について検討した。リアルタイムPCRによってインフルエンザウイルス、ライノ・エンテロウイルス、パラインフルエンザウイルス1型・3型、ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、ヒトボカウイルスの検出が可能となった。また、アデノウイルスはコンベンショナルなPCR法で検出した。

2011年10月1日～2012年2月10日の311検体のうち、インフルエンザウイルスについては、131検体からAH3亜型、3検体はA型共通領域のみの検出、1検体からAH1pdm亜型を検出、6検体からB型が検出された。ライノウイルスは25株、エンテロウイルス4株、アデノウイルス3株、RSウイルス3株、ヒトボカウイルス1株が検出されたが、パラインフルエンザウイルスおよびヒトメタニューモウイルスは検出されなかった。以上の中に重複例は11検体あり、いずれもインフルエンザウイルスとの重感染で、ライノウイルス8例、エンテロウイルス2件、ヒトボカウイルス1件であった。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

今インフルエンザシーズンの「インフルエンザ様疾患」の8.0%は他のウイルスに起因した。重感染例は11症例(3.5%)で、発熱、その他の患者情報を見ると、重感染のために重症になったと考えられる症例はなかった。

### A. 研究目的

インフルエンザが例年流行する秋期～冬期に、上気道症状(インフルエンザ様疾患)が見られた患者由来検体よりウイルス分離、遺伝子増幅法を併用し、起因ウイルスを検索する。

### B. 研究方法

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(国立感染症研究所、新型インフルエンザウイルス検出マニュアルVer.2:以下、感染研法)、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。

本年度は昨年度と異なり、重感染を広く検索する目的で、すべての検体で上記6種、9血清型のウイルスの検出を試みた。

PIV1,3、hMPV、RSV については昨年度と同じ方法を用いた<sup>1)</sup>。

RV・EV、hBoVは新たに文献に従いプライマーおよびTaqManプローブを作成した(表1)。いずれも陽性コントロールとして、各ウイルスが検出されたRNAの希釈系列を作成し、文献と同一条件での遺伝子増幅と、昨年度より当所で行なっているPIV、hMPV、RSVの検出用条件での遺伝子増幅にて感度に差がない事を確認し、統一条件での検出を目指した。

今回用いたRV・EV 検出系は、両ウイルスのもつ共通配列を検出するものであるため、陽性検体は昨



年報告したseminested PCR法で、5' non coding regionの一部からVP4全域とVP2の一部を含む共通領域を増幅し、ダイレクトシーケンスによりVP4領域の塩基配列を決定し、BLASTによる相同性の検索により型別を行った。

他のウイルスについても、陽性であった場合はコンベンショナルPCR法でも同ウイルスが検出され、ダイレクトシーケンスにて配列が確認されることを最終的に陽性と判断した。

さらに検体はウイルス分離を目的としてMDCK細胞、HEpII細胞にも接種し、CPEを観察した。

### C. 研究結果

2011年10月1日～2012年2月10日に311検体を得た。

当初は、上記ウイルスに加え4種類のコロナウイルス(hCoV)、NL63、HKU、OC43、229Eの検出系の作成も試みたが、OC43とNL63については他の検出法にて陽性であったが、確認ができない検体しかなかったこと、229Eについては培養上清より抽出したRNAを得たが、文献の検出系では検出出来なかったこと、HKUについては陽性のコントロールが無いことから、実際の検体からの検出には用いなかった。

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。

期間中に、インフルエンザウイルスについては、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。以上の中に重複例は11検体あり、いずれもインフルエンザウイルスとの重感染で、RV8件、EV2件、hBoV1件であった。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。

### D. 考察

今シーズンは11月よりAH3亜型インフルエンザウイルスが検出された。府北部の1定点からの検体情報を見ると、年末までは学童未満の幼児でインフルエンザが検出され、成人からはライノウイルスが検出されることが多かった。

その後、新学期より学童年齢の患者が増加し、学級閉鎖の急増がみられた。

検出されたインフルエンザウイルスは、シーズンはじめに検出されたH1pdm亜型がスペイン帰国者との接触があったことより、輸入例に近い形と考えられ、その後はA型はAH3亜型のみが検出されている。2012年1月中旬よりB型が散見されている。A型共通領域のみが検出できた3例のうち、検体情報の得られた2例は検体採取時にすでに抗インフルエンザウイルス薬を投与されており、検体中に含まれるウイルス量が極めて少なかった事が原因と考えられる。

期間全体を通してみると、インフルエンザシーズンを含む冬期であったにもかかわらず、「インフルエンザ様疾患」の8.0%は他のウイルスのみに起因したことが明らかとなった。重感染例は3.5%で、どちらのウイルスによる症状かは判断できないが、発熱、その他の検体情報を見ると、重感染のために重症であったと考えられる症例はなかった。しかし、キットにて診断できないその他のウイルス感染が潜んでいることで、抗インフルエンザウイルス薬を投薬したにも関わらず、症状の改善が見られないというケースには、薬剤耐性ウイルスだけでなく、重感染例を疑う必要があると考えられる。また、ライノウイルスは、健康成人では鼻カゼの原因と考えられているが、今回の症例ではインフルエンザを疑われるように、発熱、倦怠感といった全身症状が見られる例があった。

アデノウイルスが検出できた3例は全て、HEpII細胞を用いたウイルス分離でも同ウイルスが分離できており、迅速性を重視しなければ、分離培養法との併用で十分と考えられた。

### E. 結論

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も試みた。

新たな知見として、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、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事が挙げられる。

## 参考文献

- 1) 加瀬哲男, 森川佐依子, 廣井聡, 加瀬哲男: ウイルス性呼吸器感染症の診断方法の開発 ミ新型インフルエンザ流行期における他の呼吸器疾患ウイルスの検出ミ, 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)平成22年度総括・分担研究報告書, p331, 平成23年3月.
- 2) K. E. Templeton, S. A. Scheltinga, M. F. C. Beersma, A. C. M. Kroes and E. C. J. Claas; Parainfluenza Viruses 1, 2, 3, and 4 Viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Infections by Influenza A and Influenza B Multiplex Real-Time PCR for Diagnosis of Rapid and Sensitive Method Using J. Clin. Microbiol. 2004 vol. 42 no. 4 1564-1569
- 3) F. Neske, K. Blessing, F. Tollmann, J. Schubert, A. Rethwilm, H. W. Kreth and B. Weissbrich; Analysis Bocavirus Infections and Phylogenetic Real-Time PCR for Diagnosis of Human J. Clin. Microbiol. 2007, 45(7):2116.
- 4) R. Mentel, U. Wegner, R. Bruns and L. Gurtler; Real-time PCR to improve the diagnosis of respiratory syncytial virus infection. Journal of Medical Microbiology 2003, 52, 893-896
- 5) Raymond F, Carbonneau J, Boucher N, Robitaille L, Boisvert S, Wu WK, De Serres G, Boivin G, Corbeil J; Comparison of automated microarray detection with real-time PCR assays for detection of respiratory viruses in specimens obtained from children. J Clin Microbiol. 2009;47(3):743-50.
- 6) Tapparel C, Cordey S, Van Belle S, Turin L, Lee WM, Regamey N, Meylan P, M珍lemann K, Gobbini F, Kaiser L; New molecular detection tools adapted to emerging rhinoviruses and enteroviruses. J Clin Microbiol. 2009 ;47(6):1742-9.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakaya H, Yamamoto T, Takano M, Yamamoto K, Hujikawa Y, Morikawa S, Kase T, Shimotsuji T. Alice in Wonderland syndrome caused by the 2009 pandemic H1N1 influenza A virus. *Pediatr Infect Dis*

J. 2011 30(8):725-6.

- 2) 森川佐依子, 新型インフルエンザについて, 防菌防黴, 39, 297-306, 2011.
- 3) 加瀬哲男, 注目されるウイルス感染症と制御対策, 防菌防黴, 39(5), 21-25, 2011.
- 4) 加瀬哲男, VPD (vaccine preventable diseases) のサーベイランス, 総合臨牀, 60(11), 2198-2203, 2011.

### 2. 学会発表

- 1) 渡辺英世, 山本威久, 溝口好美, 武鐘真司, 山本勝輔, 加瀬哲男, 下辻常介, インフルエンザA:H1N1, 2009感染における肺炎および無気肺のリスク因子, 第43回日本小児感染症学会, 2011, 東京.

## 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

表1. 使用したプライマーの出展と増幅サイズ

	ウイルス	ターゲット領域	増幅サイズ (bp)	文献
1	PIV1	HN	135	2)
2	PIV3	HN	161	
3	hBoV	NP-1	75	3)
4	RSV	polymerase L	89	4)
5	hPMV	M	152	5)
6	EV/RV	5' NTR*	203	6)

\*NTR=non translated region

## 7) 広報啓発分科会