

201225039A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

平成 25 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

- 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

- 2011/2012シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種の
インフルエンザ予防の有効性の評価 15
研究分担者：森 満
研究協力者：長谷川準子、大西浩文、堤 裕幸

- インフルエンザ流行前におけるHI抗体価と発病リスクの評価 21
研究分担者：菅野恒治、加瀬哲男
研究協力者：前田章子
研究代表者：廣田良夫

- 2011/12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 27
研究協力者：山口真也

- 「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 35
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

- 妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査(研究計画) 42
研究分担者：浦江明憲、出口昌昭、大藤さとし
研究協力者：福島若葉
研究代表者：廣田良夫

- 妊婦におけるA(H1N1)pdm09ワクチンの副反応 54
研究分担者：吉田英樹、出口昌昭、大藤さとし
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influenza A(H1N1)pdm09ワクチンの有効性 65
研究分担者：大藤さとし
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

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性、安全性、有効性に関する研究	75
研究協力者：山上博一、渡辺憲治	
研究分担者：大藤さとこ	
インフルエンザ抗体価の持続性と交差反応に関する研究(2012/13シーズン)	82
研究分担者：入江 伸、大藤さとこ	
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、伊藤一弥	
研究代表者：廣田良夫	
2009/2010シーズン及び2010/2011シーズンを通じた同一リウマチ性疾患患者におけるA(H1N1)09pdmの免疫原性	84
研究分担者：都留智巳	
研究協力者：洲崎みどり、伊藤一弥	
2010/11シーズン、妊婦インフルエンザワクチン接種による臍帯血中の抗体移行に関する研究	92
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	
免疫抑制剤内服患児のインフルエンザ発症率とワクチン接種の関連	99
研究分担者：伊藤雄平	
研究協力者：田中征治、大津 寧、津村直幹	
重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの有効性(2010/11シーズン)	103
研究分担者：原 めぐみ、加瀬哲男	
共同研究者：前田一洋	
わが国のプライマリ・ケア医のワクチンに対する認識および接種推奨の障壁に関する調査	109
研究協力者：坂西雄太	
研究分担者：原 めぐみ	

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	121
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：伊東宏明、黒木春郎、蒲地一成、太田文夫	
百日咳患者の診断の精度向上に関する研究	130
研究分担者：砂川富正	
研究協力者：神谷 元、八幡裕一郎、安藤由香、大平文人	
土橋酉紀、蒲地一成、松本道明	

若年成人におけるDTaPワクチン接種による免疫原性と安全性 135
研究分担者：原 めぐみ、岡田賢司

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
予防効果に関する症例対照研究 143
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、大藤さところ
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、宇佐美郁治、加藤宗博、山本和英
利根川 賢、林 嘉光、岩島康仁、中村 敦、中沢貴宏、足立 暁
児島康浩、多代友紀、山田保夫、竹山慎二、高田善介、川村秀和
今井誠一郎、中西洋一
共同研究者：加藤幸正、大賀興一、田辺正喜、藤澤伸光、原田英治
田代英樹、溝上哲也、武富正彦、岩永知秋、野上裕子
研究代表者：廣田良夫

4) 新規ワクチン分科会

新しく導入されたワクチンの有効性とワクチンによる感染制御に関する研究 159
研究分担者：中野貴司
研究協力者：小林真之
共同研究者：笠井正志、田中敏博、福島慎二、田中孝明

肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性に関する後向き調査研究 164
研究協力者：長谷川準子、大西浩文、堤 裕幸
研究分担者：森 満

小児急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの現況 169
研究協力者：田中好太郎

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 171
研究分担者：入江 伸、都留智巳、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、伊藤一弥
研究代表者：廣田良夫

5) 費用対効果分科会

乳幼児に対する13価肺炎球菌ワクチンの臨床経済学
ー7価ワクチンとの比較による定期予防接種化への検討ー 179
研究分担者：星 淑玲
研究協力者：村澤秀樹、大久保一郎

地域在住高齢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と
年間総医療費との関連性 187
研究協力者：尚和里子、大西浩文
共同研究者：北澤一利
研究分担者：森 満

6) 微生物検索・病原診断分科会

2010/11および2011/12シーズンに同一株の季節性インフルエンザワクチンの連続接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体の評価 193

研究分担者：加瀬哲男、菅野恒治、大藤さとこ

研究協力者：森川佐依子、廣井 聡、中田恵子、前田章子

研究代表者：廣田良夫

7) 広報啓発分科会

2012年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行 197

研究分担者：小笹晃太郎、入江 伸、大藤さとこ、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、佐柳有香、高橋真治

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 201

研究班構成員名簿

平成24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	川崎市立川崎病院	名 誉 院 長
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
	浦江 明憲	株式会社メディサイエンスプランニング	代表取締役会長兼社長
	鈴木 幹三	名古屋市千種保健所	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	公益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世界保健機関西太平洋地域事務局ベトナム事務所	代 表
	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
	磯部 充久	さいたま市健康科学研究センター保健科学課	薬 剤 師
	松下 雅英	高知大学医学部家庭医療学講座	准 教 授
	田中 好太郎	国立病院機構東京病院耳鼻咽喉科	医 長
	高崎 好生	高崎小児科医院	院 長
	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
	渡辺 憲治	大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学	講 師

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	山上 博一	大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学	講 師
	織田 慶子	川崎医科大学附属川崎病院小児科	講 師
	大津 聡子	日本赤十字社和歌山医療センター感染症科	部 長
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准 教 授
	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
	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	准 教 授
	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
	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
	尚和 里子	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	大 学 院 生
	村澤 秀樹	筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻	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	主 任 研 究 官
	安藤 由香	岡山赤十字病院小児科	医 師
	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 西紀	岡山県保健福祉部	主 任
	松本 道明	高知県衛生研究所保健科学課	技 術 次 長
	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症情報センター	主 任 研 究 官
	鈴木 浩司	株式会社メディサイエンスプランニング	DM・統計解析部長
	筒井 祐智	株式会社メディサイエンスプランニング	経営企画部長
	山本 和英	かずクリニック	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 かおる	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	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	今井 誠一郎	京都大学医学研究科	研 究 生
	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教 授
	中西 洋一	九州大学大学院胸部疾患研究施設	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
	児島 康浩	こじま内科小児科クリニック	院 長
	柴田 伸一郎	名古屋市衛生研究所微生物部	部 長
	多代 友紀	たしろクリニック	院 長
	山田 保夫	やまクリニック	院 長
	竹山 慎二	NTT西日本東海病院内科	主 任 医 長
	加藤 宗博	独立行政法人労働健康福祉機構旭労災病院呼吸器科	部 長
	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	大阪市立住吉市民病院	産婦人科部長
	中村 博昭	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
	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
	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック	医 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
	新妻 隆広	越谷市立病院小児科	副 科 部 長
	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	講 師

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	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
	田中 征治	久留米大学医療センター小児科	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
	江川 裕美	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
	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
	岡田 知佳	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	菱本 晴美	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
	中沢 貴宏	名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学分野	准 教 授
	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 妊婦32人（平均33.3歳、妊娠週数21-37週）では、ワクチン接種後に1:40以上の抗体価を獲得した妊婦の7～8割に、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）。
- ② 慢性関節リウマチ患者87人では、接種後の sero-protection (sP) に対する各治療薬のOR (95%CI) は、conventional DMARD群を基準にするとTCZ群で3.72 (0.70-19.7)、ETN (ADAを含む)群で0.42 (0.09-2.01)、IFX群で0.17 (0.04-0.82)であった（福岡、2009/10～2010/11シーズン、前向き cohort study）。
- ③ 炎症性腸疾患患者88人（平均44.4歳、男51人）では、AZA/6-MP投与を受けている者ではH1に対するsPが有意に低く、抗TNF- α 製剤投与を受けている者ではH3およびBに対するsPが有意に低かった（大阪、2010/11シーズン、前向き cohort study）。
- ④ 2009/10シーズンにA (H1N1) pdm ワクチン接種を受け、2010/11、2011/12シーズンに3価不活化インフルエンザワクチン接種を受けた3～6歳児を対象に、2012/13シーズンのワクチン免疫原性を検討している（福岡、2012/13シーズン、前向き cohort study）。

【有効性】

- ⑤ 保育園児629人では、ワクチン接種(1回以上)の「インフルエンザ診断」に対する相対危険 (95%CI) は0.68 (0.47-0.98)であった（札幌、2011/12シーズン、後ろ向き cohort study）。
- ⑥ 小学生(4校：2,406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1.01 (0.70-1.45)、「B型インフルエンザ」に対して1.07 (0.68-1.70)であった（土浦市、2011/12シーズン、前向き cohort study）。
- ⑦ 小児科外来通院中の患者80人では、ワクチン接種の「インフルエンザ診断」に対する調整ORは、2009/10シーズン：1.03 (0.37-2.87)、2010/11シーズン：3.92 (1.33-11.6)であった（久留米、2009/10～2011/12シーズン、後ろ向き cohort study）。
- ⑧ 児童養護施設入所者51人（平均10.4歳、男児26人）では、流行期間中の「38度以上の発熱」に対する調整ORは、2回目接種後HI価が<1:40を基準にすると1:40～1:160で0.3 (0.03-2.7)、 $\geq 1:320$ で0.1 (0.01-1.2)に低下した。また、発症者において、接種後HI価と最高体温の間に負の相関が示唆された ($r=-0.42$, $P=0.002$)（岩手、2002/03シーズン、後ろ向き cohort study）。
- ⑨ 重症心身障害児・者103人（平均42.0歳、男56人）では、流行期間中の「血清診断インフルエンザ」に対する antibody efficacy は88%であり、ワクチン有効率は14%と算出された（北海道、2010/11シーズン、前向き cohort study）。
- ⑩ 慢性肝炎患者409人では、A (H1N1) pdm09 ワクチン接種の調整OR (95%CI) は、流行期間中の「入院」に対して0.43 (0.16-1.17)、「インフルエンザ関連入院」に対して0.26 (0.03-2.17)であった（大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study）。

【副反応】

- ⑪ 妊婦150人（平均31歳）では、A (H1N1) pdm09 ワクチン接種後48時間以内の局所反応は23%（硬結）から53%（発

赤)の範囲であり、全身反応の発現頻度は0%(発疹)から19%(倦怠感)であった(大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study)。

【動向、実態】

⑫ 厚労省指導による追加研究：2012年にWHOが妊婦をインフルエンザワクチンの最優先接種に位置付けたことを受け、わが国の妊婦におけるインフルエンザの健康影響を検討するため、大規模調査(6万人)を計画している(大阪、2013/14シーズン、self control methods)。

⑬ プライマリ・ケア医に対する調査では(回答率26%)、ワクチンに関するより多くの情報提供、任意接種ワクチンの接種費用に関する負担の軽減、などがワクチン接種率の向上につながる可能性が示唆された(2012年9~11月)。

⑭ 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6,942人のインフルエンザワクチン接種率は31%、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0.20(0.04-0.97)であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するORは低下する傾向を認めた(症例対照研究)。

② 大学生に対するDTaPワクチン接種は、0.2ml接種群、0.5ml接種群ともに十分な免疫原性を示し、重篤な副反応は認めなかった(佐賀、2011、RCT)。

3) 高齢者肺炎分科会

65歳以上高齢者では、肺炎に対する調整ORは、肺炎球菌ワクチン0.73(0.34-1.57)、インフルエンザワクチン0.40(0.21-0.76)であった(症例対照研究)。

4) 新規ワクチン検討分科会

① Hibワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの緊急接種促進事業に伴い、小児期侵襲性細菌感染症患者が大幅に減少しており、当初、計画していた両ワクチンの有効性を検討するための多施設共同・症例対照研究(症例：小児期侵襲性細菌症患者、対照：同病院の他疾患患者)は難航している。これに代わり、後述する「厚労省指導による追加研究：ポリオワクチンの互換性試験」に努力を傾注した。

② 園児632人では、急性中耳炎に対する各ワクチンの調整ORは、肺炎球菌ワクチン0.16(0.05-0.45)、Hibワクチン0.59(0.22-1.53)、水痘ワクチン0.62(0.26-1.52)、おたふくかぜワクチン0.55(0.24-1.29)であり、肺炎球菌ワクチンによるOR低下のみ統計学的有意差を認めた(札幌、2012、後ろ向き cohort study)。

③ 厚労省指導による追加研究：ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性試験の結果、OPV、DPT-IPV、IPVの組み合わせ・接種順序に拘らず、初回免疫3回接種後にはすべての者で防御レベルを上回る抗体が誘導された(福岡、2011~2013、前向き cohort study)。

5) 費用対効果分科会

0歳児に対する公費助成7価肺炎球菌ワクチン(PCV-7)接種プログラムから13価肺炎球菌ワクチン(PCV-13)接種プログラムへ移行する際の費用対効果分析を行ったところ、1回あたりの接種費用をPCV-7：10,000円、PCV-13：13,000円と仮定し、急性中耳炎に対するPCV-13の防御効果があるというシナリオでは、費用効果的であることが示された。

6) 微生物検索・病原診断分科会

2010/11シーズンに3価不活化インフルエンザワクチンを接種していた健常成人47人(22-72歳)では、2011/12シーズンのワクチン接種によりワクチン株A/Victoria/210/2009(H3N2)に対する幾何平均抗体価(GMT)は51(接種前)

→68(接種後)に上昇し、Sero-response proportion (sR)は6%、Sero-protection proportion (sP)は81→89%となり、抗体価の頭打ち現象が示唆された。一方、流行野生株A/Osaka/110/2011(H3N2)に対してはGMT:14→25、sR:21%、sP:19→43%、A/Osaka/05/2012(H3N2)に対してはGMT:30→42、sR:17%、sP:57→72%であり、EMA基準には及ばないが一定の抗体誘導を示した(大阪、2011/12シーズン、前向き cohort study)。

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2012年版「Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2012-13 Influenza Season (MMWR; 61 (32): 613-8)」および「Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Influenza A (H3N2)v Virus and Updated Case Count — United States, 2012 (MMWR; 61 (32): 619-21)」、 「Interim Information for Clinicians about Human Infections with H3N2v Virus (<http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-clinician.htm>)」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、2012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、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、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、安全性を検討する。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 (sR:接

種前HI価と比し4倍以上上昇した者の割合)、sero-protection proportion (sP: 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カ所で実施している。

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とし、同性・同年齢の友人対照6人、病院対照5人を用いた、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、免疫原性や有効性を検討する。(*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)

1)~4)のデータを参照しながら、各種ワクチンを導入した際の費用対効果を医療経済学の立場から検討する。

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。さらに、インフルエンザワクチンによって誘導される抗体を、ワクチン株と野生株を測定抗原に使用して測定し、perfectly- or imperfectly-matched antibodyがワクチンの有効性に及ぼす影響を検討する。

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。

妊婦の季節性インフルエンザにおける健康影響について、大阪府内の産科医療機関に通院中の妊婦6万人を対象にインフルエンザ関連入院を検討する。

(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)の効果などに関する研究は、施設内・病院内の前向き・後ろ向きコホート研究(伊藤、井手、原、山上、大藤、都留)、地域での前向き・後ろ向きコホート研究(山口、菅野、森、入江)、および、断面研究(吉田、小島原、坂西)に大別された。ワクチン接種に関する施設内・病院内のコホート研究では、伊藤らによる過去の免疫抑制剤内服患児の調査、井手らによる妊婦の調査、原らによる重症心身障害児・者の調査、山上らによる炎症性腸疾患患者の調査、大藤らによるC型慢性肝炎患者の調査、都留らによる慢性関節リウマチ患者の調査が報告された。その中で、井手らによる妊婦の調査で抗体の臍帯血への移行が確認されたこと

は特記される。ワクチン接種に関する地域でのコホート研究では、山口らによる小学生の調査、菅野らによる児童養護施設の入所者の調査、森らによる保育園児の調査、入江らによる乳幼児の調査が報告された。その中で、入江らによる乳幼児の調査で継続接種や野生株との交差反応などの評価が企画されていることは特記される。ワクチン接種に関する断面研究では、吉田らによる妊婦の調査、小島原らによるHIV感染者の調査、坂西らによるプライマリ・ケア医の調査が報告された。その中で、吉田らによる妊婦のワクチン接種の調査で、副反応が健常女性と一部異なったという報告は特記される。

2) 百日咳分科会(分科会長：岡田賢司)

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ため、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人を対照とした多施設共同症例対照研究を2009年5月より実施していたが(中野、伊東、大藤、原、岡田)、2012年度より統計学的検出力を高めるため、友人対照2人⇒6人に増やし、病院対照5人を新たに導入した。2012年12月末時点での登録数は169人(症例72人、対照97人)である。百日咳発症に対するDTaPワクチンのcrude ORは0.27(0.07-1.09)で境界域の有意差を認めた。年齢・性別・登録施設・ステロイド投与歴・居住スペース・同居家族数・周囲の咳患者の有無で補正したORは0.20(0.04-0.97)で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するオッズ比が低下するという量反応関係に、境界域の有意差を認めた。DTaPワクチン接種以外の百日咳発症関連因子に関しては、ステロイド投与歴を有するもの、周囲に咳患者がいること、および同居家族数が多いほどオッズ比の上昇を認め、居住スペースが広いことが百日咳発症に対するオッズ比を有意に低下させていた。

国立感染症研究所感染症情報センターの砂川・神谷らは、高知県全域で2012年8月より実施している百日咳強化調査結果をまとめた。病原体定点21医療機関(内科、小児科)の医師により百日咳と診断された事例で、8月1日～10月31日の間で遺伝子検査が行われた事例を解析した。年齢層別にそれぞれの症状の組み合わせについて感度、特異度を検討した。対象は確定例(百日咳菌LAMP陽性)45例、否定例(同陰性もしくはマイコプラズマ検出)77例。乳児では「咳

の期間かつ特有の咳」よりも「咳の期間のみ」のほうが同じ咳の長さであれば感度が高い傾向があった。また「特有の咳」を加えないほうが、感度・特異度が全体的に高い傾向にあった。全体的な感度・特異度の傾向は「特有の咳」があるほうが高い傾向があった。現在用いている臨床診断基準について、目的、年齢に応じた症例定義を用いる必要があると考えられた。しかしマイコプラズマなど他疾患との鑑別には限界があり、病原体サーベイランスと併せて流行を把握するとともに、臨床現場で、検査診断を行えるように、検査診断基準の確立が必要である。

佐賀大学の原らは、欧米ではTdapワクチンの成人への接種の安全性や有効性が極めて高いことが確認され、10年に1度の接種が勧められているが、日本ではまだ承認されていないことを踏まえ、現行のDTaPワクチンを使用し、若年成人111人(平均年齢19.4歳)を、性、接種前抗体価で層化し、0.2mL群と0.5mL群の2群に無作為に割り付け、接種試験を実施した。両群ともにすべての抗原に対し有意な免疫原性を示した。抗原量が多いほど抗体価の上昇が有意に高かった。重篤な副反応は両群ともに認めなかった。局所反応の頻度、出現時期に差はなかったが、高度な発赤、腫脹は0.5mL群の方が多かった。本研究から、現行のDTaPワクチンの成人への接種の安全性や有効性が確認され、追加接種に使用可能であることが示された。

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。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を検証することを目的として多施設共同・症例対照研究を実施した。症例は、協力医療機関において新たに肺炎と診断された65歳以上の患者である。対照は、症例と性、年齢、外来受診日が対応する同一機関受診患者として、1症例につき2対照(呼吸器科1例、呼吸器以外の診療科1例)を選定した。研究開始(2009-2010シーズン)から現在(2012-2013シーズン)までの登録数は、369例(症例131例、対照238例)であった。研究期間中にインフルエンザA(H1N1)パンデミックが発生し、当該シーズンの特性は他シーズンと異なっていたため、2009-2010シーズンを除いた研究期間中のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する調整オッズ比

(OR)を計算した。インフルエンザワクチン接種のOR(95%CI)は0.40(0.21-0.76)、肺炎球菌ワクチン接種0.73(0.34-1.57)となった。ワクチン接種パターン別で検討したところ、両ワクチンとも非接種に比べた調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.43(0.21-0.89)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.90(0.26-3.04)、両ワクチンとも接種0.27(0.10-0.74)であった。インフルエンザワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が明らかとなった。肺炎球菌ワクチン接種単独による肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することによる予防効果は有意であった。今後、対象数の蓄積により両ワクチンの高齢者肺炎に対する有効性を検証する必要がある。

4) 新規ワクチン等検討分科会(分科会長：中野貴司)

新規ワクチンに着目して研究を実施した。2012年に経口生ポリオワクチン(OPV)から注射不活化ポリオワクチン(IPV)への移行が行われ、過渡的にOPV、IPV およびDPT-IPVの組み合わせによる接種が想定された。そこで、薬事審査での各製剤の有効性・安全性のデータのみならず、製剤相互の互換性の情報が必要となる。福岡市で生後3ヵ月以上74ヵ月未満の小児153例を対象に、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序がワクチンの免疫原性に与える影響および安全性を検討した。ポリオワクチンの互換性については3回目接種後までの成績が得られたが、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、発症防御レベル1:8を上回る抗体が誘導された。この所見はOPV、IPVおよびDPT-IPVの互換性を支持するものであった。安全性については、現時点では問題となる重篤な有害事象は報告されなかった。OPV、IPVおよびDPT-IPVの互換性を支持する結果が得られたことは、2012年に行われたOPVからIPVへの円滑な移行に有用であった。

平成25年度から定期接種となるインフルエンザ菌b型(Hib)と小児用肺炎球菌ワクチンの有効性を検証する目的で計画した症例対照研究については、中央施設での倫理審査が完了し症例登録の準備が整った。緊急接種促進事業によるHibと小児用肺炎球菌ワクチンの普及にともない、これら病原体による小児期侵襲性細菌感染症患者は大幅に減少した。そのため、Hibと小児用肺炎球菌ワクチンの症例対照研究は、症例登録がはかどっていない。

海外では小児用肺炎球菌ワクチンに急性中耳炎の予防が適用として承認されている国も多い。後向き観察研究のデザインで、札幌市の認可保育所に通う0歳から6歳までの園児632名を対象として、肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎予防に対する有効性を検討した。ロジスティック回帰分析によって性別、年齢、環境因子などの潜在的交絡要因を調整した結果、小児用肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎罹患に対する有意な有効性が示された(肺炎球菌ワクチン接種のリスク比0.08, 95%信頼区間 0.04-0.17, $P<0.001$)。その他の任意接種のワクチン(Hibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン)についても単変量解析で効果が示唆されたが、それらワクチンもロジスティック回帰分析によって同時に考慮すると、肺炎球菌ワクチン接種のみが急性中耳炎予防に対する有効性を示した(肺炎球菌ワクチン接種のリスク比0.16, 95%信頼区間 0.05-0.45, $P<0.001$)。Hibワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンについては、全国的な公費助成にともなうワクチン普及によりすでにその有効性が検出されていることが判明したが、中耳炎など他の疾患に対する効果の検証もすすめ、わが国の今後の予防接種施策に貢献したい。

5) 費用対効果分科会(アドバイザー：大久保一郎)

経済評価の手法の一つである費用効用分析を用いて、社会全体の視点から0歳児に対する公費助成7価肺炎球菌ワクチン(PCV-7)接種プログラムから13価肺炎球菌ワクチン(PCV-13)接種プログラムへ移行する際の効率性、すなわち「金額に見合う価値(value for money)」について分析を行った。費用は直接費用と生産性損失を、効果の指標は「獲得された質調整生存年(QALY)」を、接種の効率性の評価は「増分費用効果比(ICER)」を用いた。シナリオは、①急性中耳炎(AOM)に対するPCV-13の追加的防御効果の有無、②費用の種類(直接医療費のみと生産性損失も含む場合)、の組み合わせとして合計4通りとした。それぞれのシナリオごとに余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成し、ICERを求めた。ワクチン効果(菌血症、髄膜炎、肺炎、急性中耳炎の減少効果)は海外の文献から、肺炎球菌性諸疾病の罹患率・予後、直接医療費は岩田ら(2008)、神谷ら(2010)と山中ら(2008)から引用した。生産性損失については賃金構造基本統計調査より推計した。モデルは1年を1サイクルとし、100サイクルを廻した。2年目以降に発生

する費用とQALYは共に3%の割引率を適用した。PCV-7とPCV-13の1回あたりの接種費用をそれぞれ10,000円と13,000円と仮定した場合、AOMに対する追加的防御効果なしのシナリオでは、生産性損失にかかわらずPCV-7からPCV-13の移行によって追加的に1QALYを獲得するための費用が3,500万円を上回った。一方、AOMに対する追加的防御効果ありのシナリオでは生産性損失を含まない場合、移行によって追加的1QALY獲得あたりの費用が34万円であったが、生産性費用を含むと移行は‘cost less and gain more’、すなわち、費用節約的な結果となった。PCV-13のAOMに対する追加的な防御効果がなければ、PCV-7からPCV-13への移行はWHOが示したGDP per capitaの3倍という公衆衛生プログラムの効率性の判断基準(約1,100万円/QALY)を大きく上回り費用効果的とは言えないが、AOMに対する追加的な防御効果があれば、移行は極めて費用効果的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)

インフルエンザワクチンの抗体誘導能は、通常、免疫源であるワクチン株を用いた抗体測定によって評価されているが、実際の流行時における臨床効果を議論するためには、流行野生株に対する抗体が誘導されているかどうかが重要である。対象は2010/11および2011/12シーズンにインフルエンザワクチンの接種を受けた18歳以上の健康成人47人(年齢22-72歳、中央値39歳)である。採血は2011年のワクチン接種時とその4-11週間後に行った。HI抗体価は、常法に従い、モルモット赤血球を用いて96穴マイクロプレート法で行った。血清はRDE(デンカ生研)処理した後、血球吸収したものを供した。ウイルス抗原にはワクチン株のA/Victoria/210/2009(H3N2)(デンカ生研)、流行野生株としては、MDCK細胞を用いて分離したA/大阪/110/2011(H3N2)、A/大阪/5/2012(H3N2)を用いた。A/Victoria/210/2009(H3N2)に対するGMTは、接種前、接種後、の順に51→68であった。また、抗体応答率(sR：接種前より4倍以上上昇)は6%、抗体上昇倍数は1.3倍であった。抗体保有率(sP： $\geq 1:40$)は81→89%となった。A/大阪/110/2011(H3N2)に対するGMTは14→25に上昇した。また、sRは、21%、抗体上昇倍数は1.8倍、sPは19→43%となった。A/大阪/5/2012(H3N2)に対するGMTは30→42に上昇し、sRは17%、抗体上昇倍数は1.4倍であった。sPは57→72%となった。通常、インフルエンザワクチンの抗

体誘導能はワクチン株に対する抗体価によって評価されている。しかし、ワクチン株による測定では、抗体価の頭打ちがみられ、十分評価できなかった。ワクチンの臨床効果を念頭に置いて抗体誘導能を議論する場合は、流行野生株に対する抗体価を参考にすることが重要である。しかしながら、どのウイルスを測定抗原として選択するかは今後の課題となる。従って、本研究のような知見を継続して蓄積していく必要があると思われる。

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。2010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 森らは、札幌市の保育園児629人(0-6歳)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を研究した(2011/12シーズン、後ろ向き cohort study)。シーズン終了後の4月末に調査票を配布し、2011/12シーズンのインフルエンザワクチン接種(母子手帳より転記)およびインフルエンザ診断の情報を収集した。ワクチン接種を1回以上受けていた園児は326人(52%)であり、302人(48%)は2回接種を受けていた。期間中にインフルエンザの診断を受けた園児は163人(26%)であった。非接種者と比較するとワクチン接種者(1回以上)ではインフルエンザ診断を受けた者が少なく、調整後の相対危険(95%信頼区間)は0.68(0.47-0.98)であった。本研究ではワクチン接種に関する情報を母子手帳から転記しているため、ワクチン接種に関する情報の精度が高い。しかし、インフルエンザ診断に関しては、医療機関への受診行動に影響を受けてい

る可能性は否定できない。

② 菅野らは、盛岡市の児童養護施設入所者51人(平均10.4歳、男26人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を研究した(2002/03シーズン、後ろ向き cohort study)。対象者に3価不活化インフルエンザワクチンを2回接種し、接種前、1回目接種後、2回目接種後、シーズン後の血清を採取した。発病調査として、嘱託医の診療記録および施設内健康記録から、発熱日、最高体温に関する情報を収集し、一部の発病者に対してはインフルエンザ迅速診断およびウイルス分離を実施した。シーズン中、1月27日から約2週間にわたり、施設内でインフルエンザの流行があり、25人が発症した。迅速診断ではA型陽性であり、ウイルス分離の結果AH3型が検出された。2回目接種後HI価<1:40の者と比べると、1:40~1:160、1:320以上の者では、流行期間中の38度以上の発熱に対する調整ORが0.3(0.03-2.7)、0.1(0.01-1.2)に低下した。また、発症者において、接種後HI価と最高体温の間に負の相関が示唆された($r=-0.42$, $P=0.002$)。

③ 小島原らは、全国380カ所の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186病院(回答率50%)では、HIV外来患者6,942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2,118人(接種率31%)、肺炎球菌ワクチン接種歴を有する者は253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:11%~73%、肺炎球菌ワクチン:0.6%~32%)。

④ 浦江らは、2012年4月に開催されたWHOの予防接種専門家会議(SAGE)で「妊婦を季節性インフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置付けるよう推奨する」というpositioning paperが出されたことを受け、本邦の妊婦60,000人を対象に季節性インフルエンザの健康影響を検討する(2013/14シーズン、self control methods)。

⑤ 吉田、出口、福島らは、大阪市内の2医療機関で、妊婦150人(平均31歳)を対象にA(H1N1)pdm09ワクチンの副反応を検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。2009年11~12月、対象者にA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mlを2回接種し、接種後48時間以内の副反応について自記式質問票による情報収集を

行った(局所反応:発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛;全身反応:発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹)。局所反応の発現頻度は23%(硬結)から53%(発赤)の範囲であり、全身反応の発現頻度は0%(発疹)から19%(倦怠感)であった。健常女性と比較すると、1回目・2回目接種後とも局所反応の「疼痛」の報告が有意に多く、2回目接種後の「掻痒感」の発現頻度が有意に高かった。いずれの副反応においても、妊娠三半期による差は認めなかった。

⑥ 大藤らは、大阪市内の3医療機関で、慢性肝疾患患者409人(平均66歳、男143人)を対象にA(H1N1)pdm09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、A(H1N1)pdm09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。流行期間中に28人(7%)が入院し、うち8人(2%)はインフルエンザ関連入院であった。ワクチン接種の調整OR(95%CI)は「入院」に対して0.43(0.16-1.17)、「インフルエンザ関連入院」に対して0.26(0.03-2.17)であり、「入院」に対するOR低下は境界域の有意差を示した。

⑦ 進藤らは、福岡市内の5医療機関で、2009/10シーズンに0~3歳でA(H1N1)pdm09ワクチン接種を受け、2010/11、2011/12シーズンに季節性ワクチン接種を受けた3~6歳児を対象に、2012/13シーズンのワクチン接種を行い、ワクチン接種による抗体誘導と過去の継続接種との関連を検討する(2012/13シーズン、前向き cohort study)。また、野生株との交差反応についても検討を行う。

⑧ 都留らは、福岡市内の1医療機関で、2009/10シーズンにA(H1N1)pdm09ワクチンの2回接種を受け、2010/11シーズンに季節性ワクチン接種を受けた慢性関節リウマチ患者87人を対象に、A(H1N1)pdm09に対する免疫原性を検討した(2009/10~2010/11シーズン、前向き cohort study)。治療薬剤の内訳は、conventional DMARD:38人、IFX:21人、ETN:14人、TCZ:14人である。2010/11シーズンワクチン接種前のGMTは1:40未満に低下していたが、接種後GMTは2009/10シーズン2回接種後のGMTを上回った。また、接種後GMTは、conventional DMARD群に比べ、抗TNF α 製剤(IFX+ETN)群で有意に低く、TCZ群で高かった。接種後sP(HI価 \geq 1:40)に対するOR(95%CI)は、IFX群

(ref. conventional DMARD)で0.17(0.04-0.82)、ETN群で0.42(0.09-2.01)、TCZ群で3.72(0.70-19.7)であった。抗TNF α 製剤で治療中の関節リウマチ患者(特にIFX投与患者)では、ワクチン接種による免疫応答が低い可能性が示唆された。

⑨ 井手らは、久留米市内の1医療機関で、妊婦32人(平均33.3歳、妊娠週数21-37週)を対象にワクチン接種を行い、臍帯血中の移行抗体について検討した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。妊婦における接種4週後のHI価は、臍帯血中のHI価と高い相関を示した(H1:r=0.89、H3:r=0.92、B:r=0.79)。接種4週後にHI価 \geq 1:40を獲得した妊婦のうち、臍帯血中HI価 \geq 1:40を示したものは、H1:78%、H3:85%、B:72%であり、7~8割で抗体の移行が確認された。また、接種前HI価 \geq 1:40かつ接種4週後HI価 \geq 1:40の妊婦では、全例が臍帯血中HI価 \geq 1:40を示した。接種から出産までの週数が短い群では、週数が長い群に比し、臍帯血中のHI価が高い傾向を示したが、有意差は明らかではなかった。

⑩ 伊藤らは、久留米市内の1医療機関で、小児科外来通院中の患者80人(3-19歳、うち免疫抑制剤内服中48人)を対象に、過去3シーズンのインフルエンザワクチン有効性を検討した(2009/10~2011/12シーズン、後ろ向き cohort study)。ワクチン接種の情報は、母子手帳より参照した。インフルエンザ罹患については、診療録・薬手帳による抗インフルエンザ薬の処方歴、および問診により情報収集を行った。インフルエンザ罹患に対するワクチン接種のOR(95%CI)は、2009/10シーズン:1.03(0.37-2.87)、2010/11シーズン:3.92(1.33-11.6)であり、2011/12シーズンは全員がワクチン接種を受けていたためORを算出することができなかった。一方、免疫抑制剤の内服は、2010/11シーズン、2011/12シーズンのインフルエンザ罹患に対するORを低下させており、これらは境界域の有意差を示した(2010/11シーズン:OR=0.35、2011/12シーズン:OR=0.44)。ワクチン接種者でインフルエンザ罹患者が多かった理由として、インフルエンザ既往を問診で収集したことによるバイアスの可能性、ワクチン接種による安心感で感染予防を怠った可能性、医療機関への受診行動による影響、などが考えられる。

⑪ 原らは、北海道の重症心身障害者施設入所者103人(平均42.0歳、男56人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。対象者にワクチンを1回接種し、

接種前・接種3週後・シーズン終了後のHI価を測定した。シーズン中の「発熱」について、毎日検温を行い、37.8℃以上の発熱時は迅速診断キットによる検査およびウイルス分離を実施した。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) \times 100)。「接種後HI価 $<$ 1:40」と比した「接種後HI価 \geq 1:40」のOR(95%CI)は、「37.8℃以上の発熱」に対して0.82(0.36-1.88)、「キット陽性期間の発熱」に対して0.58(0.20-1.63)、「キット陽性」に対して0.52(0.12-2.24)、「ウイルス分離」に対して0.93(0.14-6.38)、「血清診断」に対して0.20(0.04-0.99)、「キット陽性期間の血清診断」に対して0.12(0.01-0.96)、「キット陽性or血清診断」に対して0.42(0.12-1.47)であった。ワクチン有効率を「Antibody efficacy \times 達成率(接種前HI価 $<$ 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16%であり、ワクチン有効率は「キット陽性」に対して8%、「血清診断」に対して13%、「キット陽性期間の血清診断」に対して14%、「キット陽性or血清診断」に対して9%と算出された。

⑫ 山口らは、茨城県土浦市の小学生(4校:2,406人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2011/12シーズン、前向きcohort study)。2012年1月上旬に基礎調査を行い、年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、インフルエンザワクチン接種歴、罹患歴、等の情報を収集した。また、2012年1月から3月の追跡期間中、インフルエンザに罹患した場合は、学校に届け出る欠席報告書と一緒に、本研究用のアンケート(発熱時期、インフルエンザの型、抗ウイルス薬処方等)を提出するよう依頼した。解析では、ワクチン接種回数が1回のみ児童はワクチン接種群に入れて検討した。1回以上ワクチンを接種したと回答したのは1,408人(接種率59%)であった。4校全体のインフルエンザ罹患率はA型15%、B型9%であり、インフルエンザワクチンの有効率(95%CI)はA型に対して-1%(-45~30%)、B型に対して-7%(-70~32%)と算出された。学年(年齢)が1年(歳)上昇する毎にA型発症のリスクは0.87倍、B型発症のリスクは0.69倍に低下し、ともに統計学的有意差を示した。インフルエンザ罹患児に限定し、ワクチン接種歴と有熱期間との関連を検討したところ、A型・B型ともワクチ