

ン接種者の方が非接種者と比し有意に有熱期間が短かった。

⑬ 坂西らは、日本プライマリ・ケア学会に所属する医師会員3,000人を無作為に抽出し、ワクチン接種に関する意識調査を実施した(2012年9～11月)。退職・卒後2年以内・海外在住会員を除外した2,881人のうち744人より回答を得た(回答率26%)。日常診療でワクチン接種を行っている医師は、定期接種ワクチン：BCG(29%)～インフルエンザ(91%)、任意接種ワクチン：ロタウイルス(15%)～インフルエンザ(90%)であった。接種を推奨する医師は、定期接種ワクチン：BCG(74%)～インフルエンザ(95%)、任意接種ワクチン：ロタウイルス(48%)～インフルエンザ(92%)であった。ワクチンを推奨する際の医師側の障壁として25%以上の医師が選択した項目は、定期接種ワクチンでは「接種スケジュールの複雑さ」、「被接種者・保護者のワクチンに対する考え」、「ワクチンの安全性・副作用」、任意接種ワクチンでは「接種費用」、「ワクチンの安全性・副作用」、「ワクチンに関する情報不足」、「自治体による助成がない」、「被接種者・保護者のワクチンに対する考え」であった。被接種者・保護者側の障壁としては、定期接種ワクチンでは「ワクチンの安全性・副作用」、「ワクチン対象疾患の理解不足」、「接種スケジュールの複雑さ」、「ワクチンに関する情報不足」が多く、任意接種ワクチンでは「接種費用」、「ワクチンの安全性・副作用」、「ワクチンに関する情報不足」、「ワクチン対象疾患の理解不足」、「自治体による助成がない」が多かった。予防接種後副反応報告制度や健康被害救済制度について理解していない医師が43%～72%を占めた。プライマリ・ケアの現場でワクチン接種率を向上させるためには、ワクチンに関するより多くの情報提供が必要である。また、特に任意接種ワクチンに関しては、接種費用に関する負担軽減も必要であろう。ワクチン安全性に関するサーベイランスを強化するためには、現場の医師に対して各種制度を周知させる必要性が示唆された。

⑭ 山上市は、大阪市内の1医療機関で、炎症性腸疾患患者88人(平均44.4歳、男51人、潰瘍性大腸炎45人、クローン病43人)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2010/11シーズン、前向き cohort study)。対象者にワクチンを1回皮下接種し、接種前(S0)、接種3週後(S1)、接種約7か月後(S2)の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。S1におけ

るGMTは83(H1)、55(H3)、95(B)に上昇し、上昇倍数は7.7(H1)、6.4(H3)、4.6(B)であった。sPは81%(H1)、61%(H3)、86%(B)であった。年齢が高い者ほどsPは低く、特にBのsPに対しては統計学的有意差を示した。また、AZA/6-MPの投与を受けている者ではH1に対するsPが有意に低かった。一方、抗TNF- $\alpha$ 製剤を投与されている者ではH3およびBに対するsPが有意に低下していた。AZA/6-MPと抗TNF- $\alpha$ 製剤の組み合わせを検討したところ、両方投与されていない者と比較すると、抗TNF- $\alpha$ 製剤単独ではH3に対するsPが有意に低く(OR=0.13, p=0.01)、抗TNF- $\alpha$ 製剤とAZA/6-MPを併用している者ではH1に対するsPが有意に低かった(OR=0.056, p=0.02)。炎症性腸疾患患者ではインフルエンザワクチン1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた。しかし、抗体応答は、年齢、免疫抑制治療により影響を受けた可能性がある。

## 2) 百日咳分科会

① 岡田らは、20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の「友人対照6人」および「病院対照5人」を対照とした多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性および百日咳発症関連因子を検討した(症例対照研究)。2012年12月末時点での登録者169人(症例72人、対照97人)を解析対象としたところ、百日咳発症に対するDTaPワクチンの調整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ORは低下する傾向を認めた。マッチドペア118人(症例40人、対照78人)に限定したconditional logistic regression modelによる解析においても、ORはほとんど変わらなかった。ワクチン以外の百日咳発症関連因子として、ステロイド投与歴(OR=3.98)、周囲の咳患者の存在(OR=4.62)、同居家族数(1人増加毎OR=1.12)、居住スペース(1m<sup>2</sup>増加毎OR=0.99)が示唆された。登録者数の蓄積に伴い、DTaPワクチンの百日咳発症に対する予防効果が検出される傾向にある。ワクチン以外の関連因子については、低リスク因子として居住スペースの広さ、高リスク因子として、ステロイド投与歴、同居家族数、周囲の咳患者の存在、が検出されており、百日咳との接触機会、免疫能の低下が百日咳の発症に関与しているという reasonableな結果であると考えられる。

② 砂川らは、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(乳児、1-5歳、6-14歳、15歳以上)に、症状の組み合わせ(「咳の期間：3日以上、1週間以上、2週間以上」と「特有の咳」)による感度、特異度を検討した。遺伝子検査による、確定例(百日咳菌LAMP陽性)45例、否定例(百日咳菌LAMP陰性もしくはマイコプラズマ検出)77例、をgold standardとした。確定例と否定例の特性に関して、性別、推定される感染源の有無、発症から検体採取までの期間、DPTワクチン接種歴、DPTワクチンの最終接種からの年数に有意な違いはなかったが、年齢に関しては否定例で有意に高くなった(P=0.03)。症状に関しては、特に乳児で「咳の期間」が長いほど感度が低く、特異度が高くなる。また、「特有の咳」を加えない方がより感度が高くなった。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。

③ 原らは、佐賀大学の医学部学生111人(平均19.4歳)を対象に、DTaPワクチン0.2mlと0.5mlの免疫原性を検討した(2011年6-7月、RCT)。佐賀大学の百日咳流行時(2010年)に症状のなかった学生に参加を依頼し、111人から参加の同意を得た。対象者を性別、百日咳の抗体価(10未満、10以上)で層化し、0.2ml群(55人)と0.5ml群(56人)に無作為に割り付けた。抗体価測定のための採血は、接種前と接種4週後に実施した。安全性に関しては、接種後7日間の副反応(体温、発赤、腫脹、痛み、掻痒、熱感、全身症状)について、調査票により情報収集を行った。両群とも接種後のGMTは接種前に比べて有意に上昇した。接種後GMTおよび上昇倍数は、いずれの抗原に対しても、0.2ml群と比し0.5ml群で有意に高かった。対象者全員が総ての抗原に対する有効抗体価を獲得した。両群とも重篤な副反応は認めなかったが、高度な腫脹は0.5ml群の方が多かった。若年成人へのDTaPワクチン接種は、0.2ml群、0.5ml群ともに十分な免疫原性を示した。

### 3) 高齢者肺炎分科会

鈴木らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワ

クチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検証するため、多施設共同・症例対照研究を実施している(症例対照研究)。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人、呼吸器以外の診療科2人)を選定した。2009年8月より登録を開始し、2012年2月13日時点における登録数は369人(症例131人、対照238人)である。インフルエンザシーズン毎に解析を行ったところ、肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン0.06(2010/11)～0.62(2009/10)、肺炎球菌ワクチン0.45(2011/12)～1.53(2012/13)の範囲であった。A(H1N1)pdm09が発生した2009/10シーズンを解析から除外し2010年10月以降の登録者に限定して解析を行ったところ、肺炎に対する調整OR(95%CI)はインフルエンザワクチン0.40(0.21-0.76)、肺炎球菌ワクチン0.73(0.34-1.57)となった。ワクチン接種パターンにより検討したところ、「インフルエンザワクチンのみ接種」の調整OR(ref. 両ワクチンとも非接種)は0.43(0.21-0.89)、「肺炎球菌ワクチンのみ接種」では0.90(0.26-3.04)、「両ワクチンとも接種」では0.27(0.10-0.74)であった。本研究の結果、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチン接種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、有意差を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でORの低下はより顕著となった。

### 4) 新規ワクチン検討分科会

① 中野らは、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を検討するための症例対照研究を計画していたが(症例：小児の侵襲性細菌感染症、対照：同病院の他疾患患者)、緊急接種促進事業による両ワクチンの普及に伴い、これら病原体による小児期侵襲性細菌感染症患者が大幅に減少した。また、インフルエンザ菌や肺炎球菌の胸膜血清型検査は実施している医療機関が極めて少数であることもあり、症例対照研究による検討は難航している。

別途、インフルエンザ罹患者を対象に、インフルエンザワクチン接種とウイルス排泄期間との関連を検討した。対象は2010/11シーズンと2011/12シーズンにインフルエンザと診断された11ヵ月～14歳まで

の児44人(H1:7人、H3:25人、B:12人)である。ワクチン接種歴があったものは17人(H1:3人、H3:11人、B:3人)であった。学校保健安全法施行規則に定められる「発症後5日を経過し、かつ解熱後2日(幼児においては3日)を経過」した時点では、ウイルス排泄が陰性あるいは排泄量は大幅に減少していたが、ワクチン接種歴による差異を検討できるまでには至らなかった。

② 森らは、札幌市の認可保育所に通う園児を対象に、急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した(後ろ向きcohort study)。札幌市内10カ所の園児1,570人を対象に調査依頼を行ったところ、632人が参加した(参加率40%)。2012年4月に基礎調査を行い、既往歴やワクチン接種歴等に関する情報を収集した。基礎調査の情報を元に、生後～2012年4月30日の期間における肺炎球菌ワクチン接種と急性中耳炎との関連を検討した。肺炎球菌ワクチン接種者は、同胞数や同居者数が少なく、Hibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンの接種率が高かった。これら交絡因子の影響を補正した各ワクチン接種の急性中耳炎に対する調整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、肺炎球菌ワクチン接種によるOR低下のみ統計学的有意差を認めた。

③ 田中は、小児急性中耳炎における肺炎球菌ワクチンの現況についてまとめた。約70%の乳幼児が少なくとも1回の急性中耳炎に罹患するが、薬剤耐性菌の出現などにより、急性中耳炎の難治化が問題となっている。そこで、急性中耳炎の予防として、ワクチンに対する期待が高まっている。急性中耳炎に対する7価肺炎球菌ワクチンの有効性は数パーセントと報告されているが、反復性中耳炎に対する予防効果は23%とも報告されている。7価ワクチンの予防効果はそれほど大きくないものの、ワクチン接種の時期によっては重症化予防が大きく見込める可能性がある。また、多価の新たなワクチン導入によって、小児急性中耳炎に対してより高い予防効果を期待できる可能性もある。

④ 入江らは、ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性・安全性についての臨床研究を実施中である(2011～2013年、前向きcohort study)。不活化ポリオワクチンの円滑な導入に向け、想定される主なワクチンスケジュールを考慮し、以下の4群における免疫

原性・安全性を検討した。

・A群：【対象】既に経口ポリオワクチンを(OPV)1回投与、DPTワクチンを0～1回接種した者、【接種スケジュール】DPT-IPVを2回接種し(初回免疫)、その6～7ヵ月後にDPT-IPVを1回接種(追加免疫)

・B群：【対象】既にOPVを1回投与、DPTワクチンを2～3回まで接種した者、【接種スケジュール】IPVを2回接種し(初回免疫)、その6～7ヵ月後にIPVを1回接種(追加免疫)

・C群：【対象】OPV未接種、DPTワクチンを0～1回接種した者、【接種スケジュール】DPT-IPV2回接種後、IPVを1回接種(初回免疫)、その6～7ヵ月後にIPVを1回接種(追加免疫)

・D群：【対象】OPV未接種、DPTワクチンを0～1回接種した者、【接種スケジュール】IPV2回接種後、DPT-IPVを1回接種(初回免疫)、その6～7ヵ月後にDPT-IPVを1回接種(追加免疫)

各群の登録数は、A群:11人、B群:49人、C群:50人、D群:43人である。2013年2月までに測定が終了した3回目接種後(初回免疫)までの結果を示す。A・B群の結果は、初回OPV接種後抗体価にかかわらず、IPVあるいはDPT-IPVを2回追加接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。C・D群の結果は、DPT-IPVまたはIPVを3回接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。また、IPVとDPT-IPVを交差接種した場合、その接種順序は抗体価に影響しないと考えられた。ただし、TypeⅢに対する抗体応答は、TypeⅠ・Ⅱに比べて鈍かった。また、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めたことについては、交絡因子の調整等を含め慎重な検討が必要と考えられた。しかし、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回接種後にはすべての者で防御レベル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。

## 5) 費用対効果分科会

① 星らは、費用効用分析を用いて、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。

② 森らは、北海道の70～79歳在宅高齢者を対象に、2010/11シーズンのワクチン接種状況と2011年度の年間総医療費との関連を検討した(2012年、横断調査)。2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人を対象に、2012年に自記式質問票調査(郵送法)を行い、2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種、過去の肺炎球菌ワクチン接種、既往歴などの情報を収集した。また、2011年度の年間総医療費に関する情報は、国保医療費および後期医療費の合算データを行政機関から得た。解析では、自記式質問票に回答があり(回答率82%)、国保医療費または後期高齢者医療費情報の得られた717人を対象とした。対象者の2011年度年間総医療費は平均593,121円であり、

2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種者は非接種者よりも年間総医療費が約15万円高かった。また、肺炎球菌ワクチン接種歴を有する者では、有さない者と比べて、2011年度の年間総医療費が約12万円高かった。年間総医療費の中央値で高額群と低額群に分類し、各ワクチン接種状況との関連をロジスティックモデルにより検討したところ、インフルエンザワクチン接種者の調整OR(95%CI)は2.07(1.47-2.93)であり、非接種者と比べて、総医療費高額の者が多いという結果が得られた。肺炎球菌ワクチン接種者の調整ORは1.27(0.61-2.63)であり、総医療費との関連は明らかではなかった。本研究では、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種と年間総医療費の情報が、同一時期のものでないため、結果の解釈に注意を要する。

#### 6) 微生物検索・病原診断分科会

加瀬らは、2010/11および2011/12シーズンに季節性インフルエンザワクチンを受けた18歳以上の健康成人47人(年齢22-72歳、中央値39歳)を対象に、流行野生株(H3N2)に対する抗体応答を検討した(2011/12シーズン、前向きcohort study)。抗体価測定のための採血は、接種前および接種4-11週後に行い、ワクチン株(A/Victoria/210/2009)と2011/12シーズンの流行野生株(2株)に対するHI価を測定した。なお、流行野生株(2株)の抗原性は、ワクチン株の抗原性とは16倍程度の差異を示した。ワクチン株A/Victoria/210/2009(H3N2)に対するGMTは51(接種前)→68(接種後)に上昇し、上昇倍数は1.3、sRは6%であった。sPは81→89%に上昇した。一方、流行野生株A/Osaka/110/2011(H3N2)に対するGMTは14→25に上昇し、上昇倍数は1.8、sR:21%、sP:19→43%であった。A/Osaka/05/2012(H3N2)に対しては、GMTは30→42に上昇し、上昇倍数は1.4、sR:17%、sP:57→72%であった。対象者全員が前シーズンもインフルエンザワクチン(A/Victoria/210/2009を含む)を接種していたため、2011/12シーズン接種前のsPが81%と高くなっていた。従って、ワクチン株に対する上昇倍数、抗体応答率が低いのは、抗体価の頭打ち現象と考える。流行野生株に対する抗体応答は、EMA基準には及ばないが一定の抗体誘導を示していた。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り、今後も知見を継続して蓄積

していく必要がある。

#### 7) 広報啓発分科会

小笹らを中心に計24人の班員が共同して、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))。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものである。2012年勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種(universal vaccination)を継続することのほか、6ヵ月～8歳小児に対するワクチン接種、卵アレルギーを有する者に対する接種上の注意点、3価不活化インフルエンザワクチンと13価肺炎球菌結合型ワクチンに関連した熱性けいれんに関する情報、が明記されている。

#### F. 健康危険情報

なし

## 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

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）  
研究協力者：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）  
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座准教授）  
研究協力者：堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科学講座教授）

### 研究要旨

後ろ向き観察研究のデザインで、2011/2012シーズンにおける、札幌市の認可保育所に通う0歳から6歳までの園児に対するインフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性を検討した。10保育所の園児1,570人を調査対象候補者として、調査研究に参加するように依頼したところ、629人が参加した（参加率40.1%）。629人の調査対象者に調査票を配布して、過去における種々のワクチン接種と種々の疾病罹患を調査した。インフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性をロジスティック回帰分析で検討したところ、1歳の園児、および、園児全体に対するインフルエンザ罹患に対する有効性（efficacy）は有意であり、それぞれ、1歳の園児では $(1-0.20) \times 100 = 80\%$ 、園児全体では $(1-0.67) \times 100 = 33\%$ 、であった。性別、保育所、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因が交絡要因となる可能性があったので、ロジスティック回帰分析によってそれらの要因を調整したが、結果はほぼ同じであった。2013年5月に、同じ対象者に関して、2012/2013シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ罹患の調査を予定している。

### A. 研究目的

後ろ向き観察研究のデザインで、2011/2012シーズンにおける、札幌市の認可保育所に通う0歳から6歳までの園児に対するインフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性を検討した。

### B. 研究方法

札幌市内10区の認可保育所から、それぞれ1区につき1保育所ずつ、区内で入所児童数の最も多い施設を調査対象の保育園に選定した。2012年4月末に、それら10保育所の園児1,570人を調査対象候補者として、調査研究に参加するように依頼したところ、629人が参加した（参加率40.1%）。

629人の調査対象者に調査票を配布して、過去における種々のワクチン接種と種々の疾病罹患を調査した。その際、2011/2012シーズンにおけるインフルエンザワクチンの接種とインフルエンザ罹患についての調査を行った。インフルエンザワクチンの接種日につ

いては、母子健康手帳から転記してもらった。インフルエンザ罹患については、受診日と診断を受けた医療機関名を記載してもらった。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究計画や個人情報の管理方法などについて札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。研究対象者には、研究の内容に関する文書による説明と、文書による同意を得た。その際、データは集団として解析されるため個人名が公表されることはないこと、個人情報厳正に管理すること、不参加でも不利益はないこと、研究参加はいつでも撤回できることなどを説明した。調査票は、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室で担当者が鍵の掛かるロッカーに入れて管理し、入力した電子データはネットワークに接続したコンピュータには保存しないこととした。

### C. 結果

図1に調査対象者の年齢分布を示したが、2歳児が



最も多く、次いで3歳児と1歳児が多かった。6歳児は非常に少なかったため、5歳児と6歳児をまとめて以下の集計、解析を行った。

図2にインフルエンザワクチンを接種した園児326人における第1回目の接種時期を示したが、2011年11月に接種した園児が最も多く、次いで、2011年10月に接種した園児が多かった。

図3にインフルエンザワクチンを2回接種した園児302人における第2回目の接種時期を示したが、2011年12月に2回目の接種をした園児が最も多く、次いで、2011年11月に2回目の接種した園児が多かった。

図4にインフルエンザに罹患した園児163人における罹患の時期を示したが、2012年2月にインフルエンザに罹患した園児が最も多く、次いで、2012年1月に罹患した園児が多かった。

後ろ向き観察研究のデザインで、2011/2012シーズンにおける、認可保育所に通う0歳から6歳までの園児に対するインフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性をロジスティック回帰分析で検討したところ、表1のとおり、1歳の園児、および、園児全体に対するインフルエンザ罹患に対する有効性 (efficacy) は有意であり、それぞれ、1歳の園児では  $(1-0.20) \times 100 = 80\%$ 、園児全体では  $(1-0.67) \times 100 = 33\%$ 、であった。

性別、保育所、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因が交絡要因となる可能性があったので、表2のとおり、ロジスティック回帰分析によってそれらの要因を調整したが、インフルエンザ罹患に対する有効性 (efficacy) はそれでも有意でありそれぞれ、1歳の園児では  $(1-0.18) \times 100 = 82\%$ 、園児全体では  $(1-0.68) \times 100 = 32\%$ 、であった。

また、年齢区分による違いがみられ、1歳から3歳までの園児でのインフルエンザワクチン接種によるインフルエンザ罹患リスクの低下がみられたが、0歳と4歳以上では園児でのインフルエンザワクチン接種によるインフルエンザ罹患リスクの低下がみられなかった。

#### D. 考察

調査対象となった園児全体のインフルエンザワクチン接種率は51.5%であり、インフルエンザ罹患率は25.9%であった。母子健康手帳に記載されたインフルエンザワクチン接種の日付を転記してもらったので、接種歴は正確であると考えられる。2012年5月

に、2011/2012シーズンのインフルエンザ罹患を調査し、罹患者全員が受診して診断を受けた医療機関名を記載していたので、インフルエンザの罹患歴は正確であると考えられる。ただし、各医療機関への問合せは実施しなかったため、最終診断の方法や感染したウイルス株などについては不明である。また、インフルエンザに罹患したが、医療機関を受診しなかった、という園児の情報はないので、情報バイアスが研究に含まれている可能性はある。

札幌市の2011/2012シーズンの感染症発生動向調査によると<sup>1)</sup>、札幌市のインフルエンザの流行は2011年12月にはじまり2012年2月がピークであったが、今回の調査結果はそれと同じであった。そして、2012年1月末まではA香港型のウイルス株が主であったが、2012年2月からはB型のウイルス株が加わり、いずれも同じ程度に流行したと推測される<sup>1)</sup>。

乳幼児に対するインフルエンザワクチン接種の有効性は、主として欧米での生ワクチンに関する無作為比較対照試験 (randomized controlled clinical trials) のメタ分析によって示されている<sup>2)</sup>。それによると、6か月から7歳までの小児に対する有効性は83% (95%信頼区間69~91%) であった。一方、2011/2012シーズンの日本では、H3N2、H1N1、および、Bの3つのウイルス株の抗原を含む3価の不活化ワクチン (trivalent inactivated vaccine) が使用されている<sup>3)</sup>。乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチン接種の有効性の研究をレビューした宮田らによると<sup>3)</sup>、2歳以上6歳未満では、3つのRCTのうち1つで有意な有効性が示され、2つのコホート研究のうち1つで有意な有効性が示されている。しかし、6か月以上2歳以下では、1つのRCTと2つのコホート研究があるが、いずれも有意な有効性を示してはなかった<sup>3)</sup>。

#### E. 結論

インフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性を検討したところ、1歳の園児では82%、園児全体では32%という有意な有効性が示された。そして、1歳から3歳までの園児でのインフルエンザワクチン接種によるインフルエンザ罹患リスクの低下がみられたが、0歳と4歳以上ではそうではなかった。2013年5月に、同じ対象者に関して、2012/2013シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ罹患の調査を予定している。

## 参考文献

- 1) 菊地正幸, 佐藤寛子, 扇谷陽子, 伊藤はるみ, 高橋広夫, 佐々木泰子. 2011/2012年シーズンの札幌市におけるインフルエンザの流行状況およびオセルタミビル耐性サーベイランスについて. 札幌市衛研年報 2012; 39: 79-83.
- 2) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12: 36-44.
- 3) 宮田章子, 伊藤純子, 加地はるみ, 志田健二, 宝樹真理, 仲村和子, 中村豊, 古川裕, 前原幸治. 小児のインフルエンザワクチンの有効性と諸問題. ミ文献からの考察-. 外来小児科 2010; 13: 132-138.

## 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

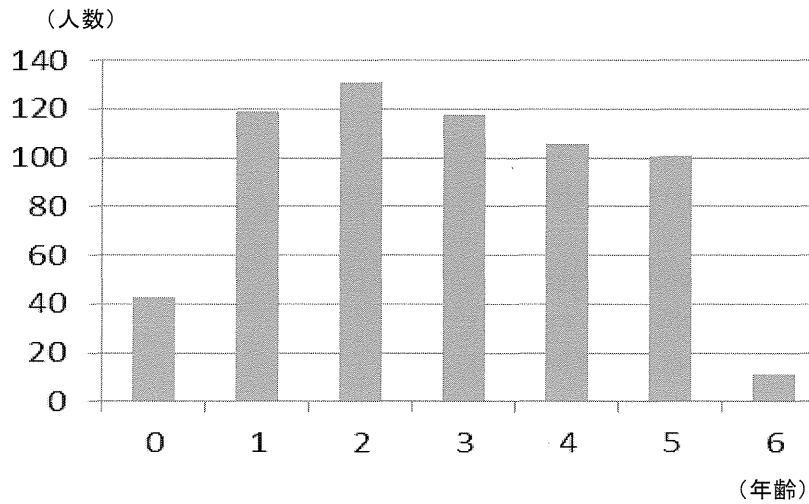


図1. 参加した園児629人の2012年4月30日時点における年齢別分布

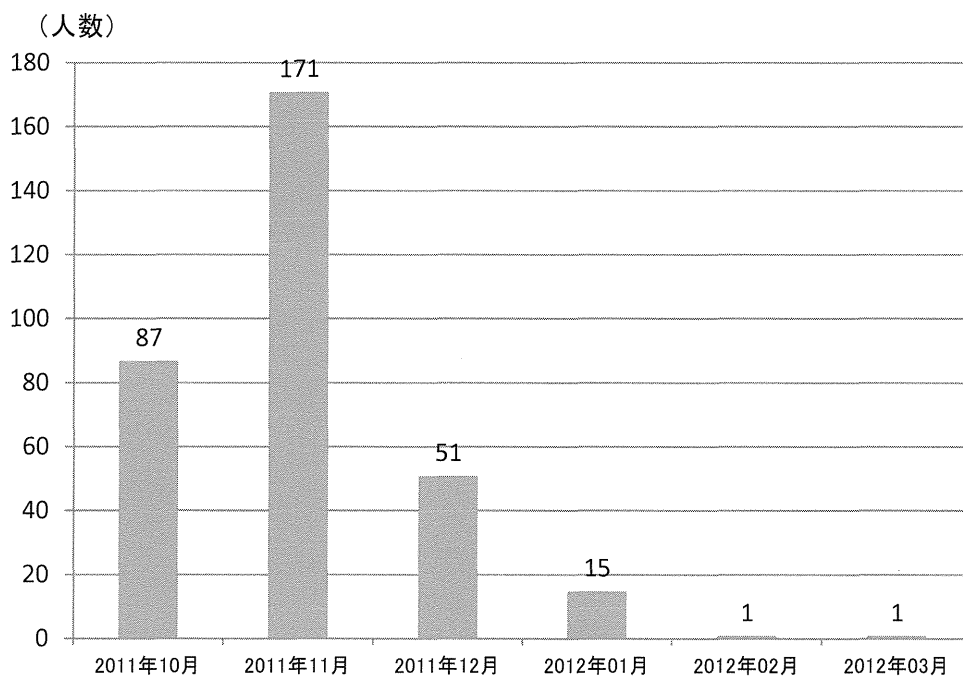


図2. インフルエンザワクチンを接種した園児326人における第1回目の接種時期

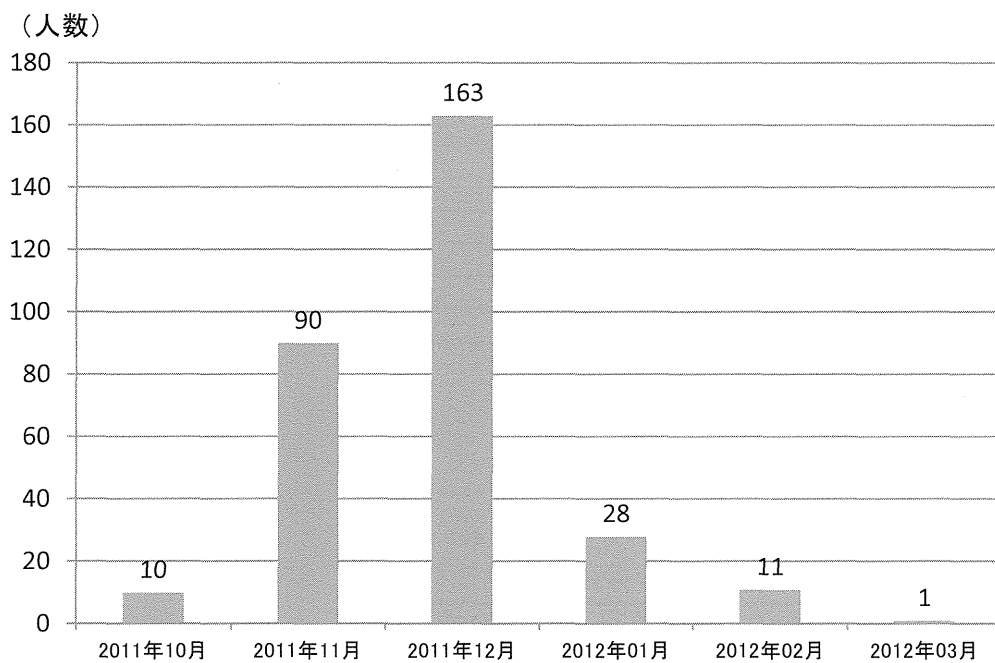


図3. インフルエンザワクチンを2回接種した園児302人における第2回目の接種時期

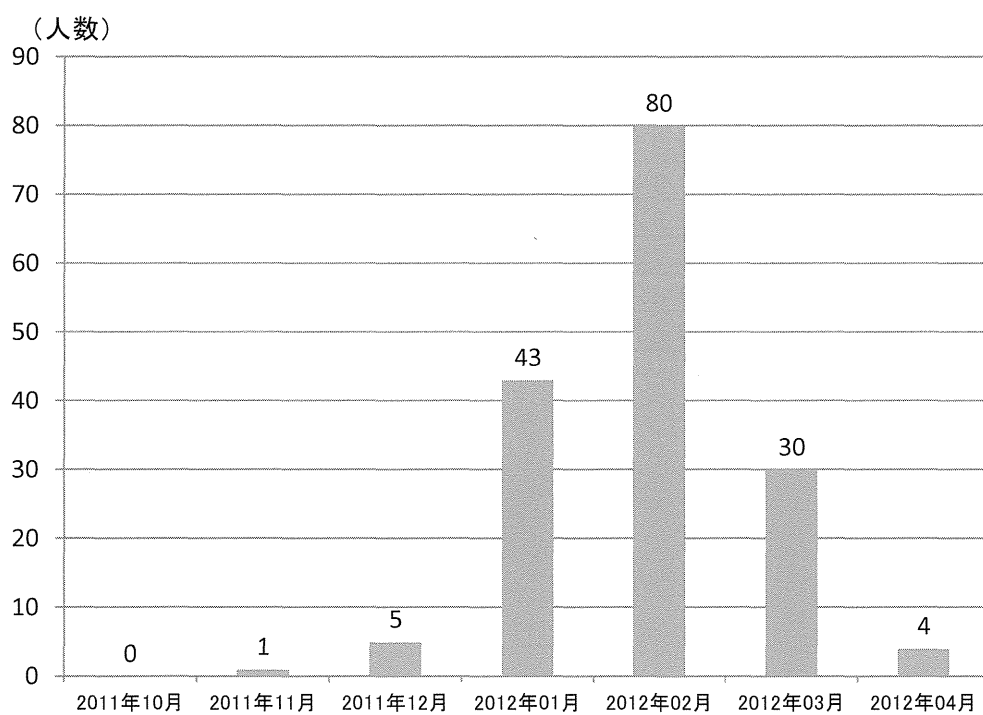


図4. インフルエンザに罹患した園児163人における罹患時期

表1. 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有効性の評価

年齢区分	接種群			非接種群			性別(全体は年齢・性別)調整の場合		
	人数	罹患数	罹患率(%)	人数	罹患数	罹患率(%)	リスク比	95%信頼区間	P値
0歳	3	1	33.3	40	4	10.0	3.00	0.18, 50.79	0.447
1歳	75	8	10.7	47	17	36.2	0.20	0.08, 0.52	0.001
2歳	85	19	22.4	42	14	33.3	0.59	0.26, 1.35	0.213
3歳	61	17	27.9	58	26	44.8	0.49	0.22, 1.09	0.079
4歳	53	15	28.3	53	16	30.1	0.92	0.40, 2.13	0.841
5,6歳	47	12	25.5	65	14	21.5	1.23	0.51, 2.98	0.648
園児全体	324	72	22.2	305	91	29.8	0.67	0.47, 0.97	0.032

注: 接種前に罹患した場合は、非接種群とした

表2. 交絡要因を調整した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有効性の評価

年齢区分	性別のほか4項目を調整の場合		
	リスク比	95%信頼区間	P値
0歳	4.62	0.24, 90.70	0.314
1歳	0.18	0.06, 0.54	0.002
2歳	0.48	0.20, 1.20	0.116
3歳	0.63	0.28, 1.45	0.277
4歳	0.75	0.31, 1.83	0.530
5,6歳	1.35	0.54, 3.37	0.516
園児全体	0.68	0.47, 0.98	0.039
園児全体への有効性評価の際に調整した交絡要因			
年齢	1.09	0.97, 1.23	0.153
性別	1.36	0.94, 1.95	0.100
保育所	0.97	0.92, 1.04	0.404
同居家族数	1.00	0.72, 1.39	0.993
兄弟姉妹数	1.22	0.82, 1.82	0.335
家庭内喫煙者数	0.80	0.61, 1.06	0.120

## 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

研究分担者：菅野 恒治（菅野小児科医院院長）  
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課）  
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究分担者：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

社会福祉法人 児童養護施設 S荘（盛岡市）において、例年ワクチン接種を実施し、血清学的に免疫状態を追跡している。この施設において2002/03インフルエンザシーズン、インフルエンザAH3型感染による発症者が認められた。

そこで、ワクチン接種により獲得された流行前の免疫状態（HI抗体価）と発症のリスクについて検討した。（後ろ向きコホート研究）。対象は、51人（男26人、女25人平均年齢10.4歳 2.8–17.8歳）である。発症についての情報は、嘱託医の診療記録および施設内健康記録により収集した。施設内インフルエンザ流行期間は、初発1月27日から約2週間にわたった。発生期間内の入所者の健康（検温）記録により収集した経過最高体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ を発症指標とした。一部ウイルス抗原検出、ウイルス分離も実施した。流行前HI抗体価を層化し、ロジスティック回帰モデルにより発病のオッズ比を求めた。年齢調整の結果、流行前HI抗体価 $< 40$ 群に対し、 $40\sim 160$ 、 $\geq 320$ 群のORは0.3（95%CI 0.03-2.7）、0.1（95%CI 0.01-1.2）となり、有意性に欠けるが、その点推定値から、 $\geq 40$ の抗体保有群では発病リスクが5割以上減少することが示唆された。

### A. 研究目的

インフルエンザワクチン接種による免疫獲得の有効な基準値として、古くは1947年のインフルエンザワクチン開発時の1：128（終末希釈）に始まり、その後の抗体価の表記変更に伴い、血清希釈1：32の近似値として1：40が、国際基準値にも適用されている。（ワクチン製造免疫獲得基準EMA $\geq 1:40 \geq 70\%$ 等）最近、この根拠について検討する報告もあり、小児ではこの値では低いとの報告もある。我々は、2002/03シーズン、例年、ワクチン接種を実施している児童養護施設において、施設内でAH3型感染による流行を認め、流行前HI抗体価と発症リスクについて検討する機会を得た。（一部、2003/10ワクチン学会にて発表済み）そこで、後ろ向きコホート研究として、流行前HI抗体価と発症リスクについて解析した。

### B. 研究方法

対象：S児童養護施設の入所者51人（男26人、女25人平均年齢10.4歳2.8–17.8歳）

ワクチン接種：2002/03シーズンインフルエンザ3価不活化ワクチンを接種した。含有抗原は、A/New Caledonia/20/99（H1N1）、A/Panama/2007/99（H3N2）、B/Shangdong/7/97株で、各 $15\mu\text{g/ml}$ 抗原を含む（阪大微生物研究所製）。接種量は添付文章の年齢用量に従い、3～4週間隔で2回、皮下接種した。

採血：接種前：S0、1回目接種3～4週間後（2回目接種時）：S1、2回目接種後3～4週後：S2、流行期後（2003/4）：S3の4回採血を行った。

抗体価測定HI抗体価：ワクチン含有抗原（インフルエンザHI試薬デンカ生研）を用い、RDE処理血清について、ヒトO型血球を用い、HI抗体価を測定した。

中和抗体価測定：流行株の抗原性を検討するため、集団内発症者から分離されたインフルエンザウイルスA（H3N2）Fujita株を測定抗原として、MDCK細胞を用い、マイクロ中和法による中和抗体価を測定した。

データ収集：発症調査は、嘱託医の診療記録および施設内健康記録により発症日（発熱日）、経過最高体温を収集した。一部、発症者の上鼻咽頭検体に

ついて、インフルエンザ診断キットによる抗原検出、ウイルス分離(岩手県衛生研究所)を実施した。

解析：流行前HI抗体価と発病リスクを検討するため、S2期におけるAH3型抗体価を層化し、発症指標を経過最高体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ として、年齢調整を加え、ロジスティック回帰モデルによりORを算定した。また、流行株とワクチン株間の相似性を検討するため、流行前S2期血清について、そのHI抗体価と分離株中和抗体価について、両抗体価の分布の相関係数を算定した。さらに、流行前HI抗体価と経過最高体温の分布についても相関係数を算定した。

(倫理的配慮)

本研究は大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会承諾のもと、研究班により実施された。

### C. 結果

- 1) 施設内流行について：図1に示すように、11月下旬の発症から約2週間の間に、25名の発症者が認められた。この発症因子はウイルス分離の結果AH3型であり、抗原検出キットでも11/17がA型陽性であった。
- 2) ワクチン接種による免疫応答：2002/03シーズンの各採血時期におけるHI抗体価の幾何平均値を図2に示した。今回の発症因子であるAH3型の幾何平均値は、S0 $\Rightarrow$ S1 $\Rightarrow$ S2 $\Rightarrow$ S3期で、134 $\Rightarrow$ 181 $\Rightarrow$ 221 $\Rightarrow$ 330であった。流行期後S3期の抗体価の高さも、この集団にAH3型の侵淫があったことを示唆している。
- 3) 流行株とワクチン株の抗原性の比較：抗原性を検討するために、S2期血清(流行前)について、ワクチン株A/Panama/2007/99(H3N2)のHI抗体価とこの集団から分離されたウイルスAH3 Fujita株に対する中和抗体価を測定し、両者の分布を図3に示した。分布では $r=0.7$ の相関が認められ、流行株とワクチン株の抗原性に類似性があったことが示唆された。
- 4) 流行前抗体価と経過最高体温：抗体価と発熱状態の関連を検討するため、その分布を図4に示した。両者の相関は $r=-0.42$  ( $p=0.002$ )で、感染者の経過最高体温と流行前抗体価に負の相関が示唆された。なお、発病者の経過最高体温の平均値は $37.8^{\circ}\text{C}$ であった。
- 5) 流行前抗体価と発病リスク：発病の結果指標を経過最高体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ とし、抗体価を層化し、発病リスクのORを算定した。通常抗体価1:40を有効基準とする場合が多いので、抗体価 $<40$ 、40/80、 $\geq 80$ 群に層化し、 $<40$ 群に対する各ORを算定した。その結果が表1である。Crudeでは、表に示すようなORが算定

されたが、年齢を調整すると40/80層でOR1.3(0.1-26.1)となった。この層の個体数が少ない影響も考えて、抗体価を $<40$ 、40-160、 $\geq 320$ 群に層化した結果が表2である。流行前HI抗体価 $<40$ 群に対し、40~160、 $\geq 320$ 群でORは0.3(95%CI 0.03-2.7)、0.1(95%CI 0.01-1.2)となり、有意性は欠けるが、その点推定値から、 $\geq 40$ の抗体保有群では発病リスクが5割以上減少することが示唆された。

### D. 考察

例年ワクチン接種を行い、集団として比較的高い平均抗体価、保有率を持つ児童養護施設内でAH3型の感染流行を認めた。そこで、流行前HI抗体価と発病リスクを検討した。発病指標を経過最高体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ とすると、流行前抗体価と発症リスクの間に負の相関を認め、その結果から、ワクチン接種により獲得される抗体価が1: $\geq 40$ より高く保持されることの重要性が明確になった。また、HI抗体価の有効性を述べる場合の獲得抗体の基準値1:40は、流行株との抗原性が類似した場合、妥当な抗体価と判断される。

### E. 結論

流行前HI抗体価と発病リスクについて評価を加えた。発病リスクの指標を経過最高体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ とし、年齢を調整してORを算定すると流行前HI抗体価 $<40$ 群に比べ、40~160、 $\geq 320$ 群では、それぞれのORは0.3(95%CI 0.03-2.7)、0.1(95%CI 0.01-1.2)となり、有意性に欠けるが、点推定値からみても $\geq 40$ の抗体保有群では5割以上の発病リスク減少が示唆された。

### 文献

- 1) J Salk et al., Importance of Antigenic Composition of Influenza Virus Vaccine in Protecting against the Natural Disease. Amer J Public Health 39 345 1949
- 2) Laurent Coudeville et al.. Relationships between haemagglutination-inhibiting antibody titers and clinical protection against influenza: development and application of a bayesian random-effects model. BMC Med Res Method., 10 : 18 2010
- 3) Steven Black, MD et al. Hemagglutination Inhibition Antibody Titer as a Correlate of Protection for Inactivated Vaccines in Children. Pediatr Infect Dis J., 30(12) : 1081 2011

**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

1) 第7回日本ワクチン学会、2003/10、名古屋市

**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



図1 施設内患者発生状況

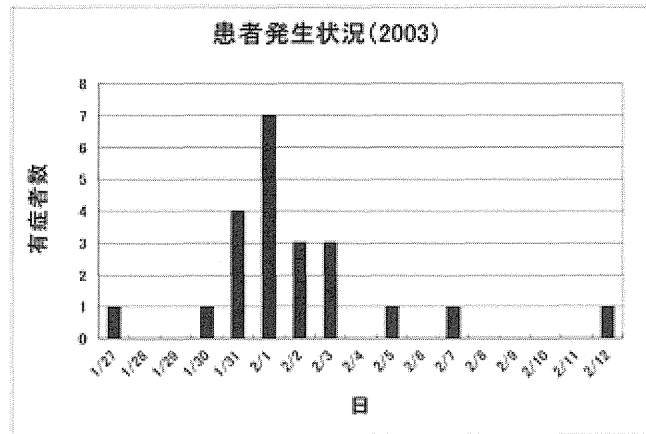
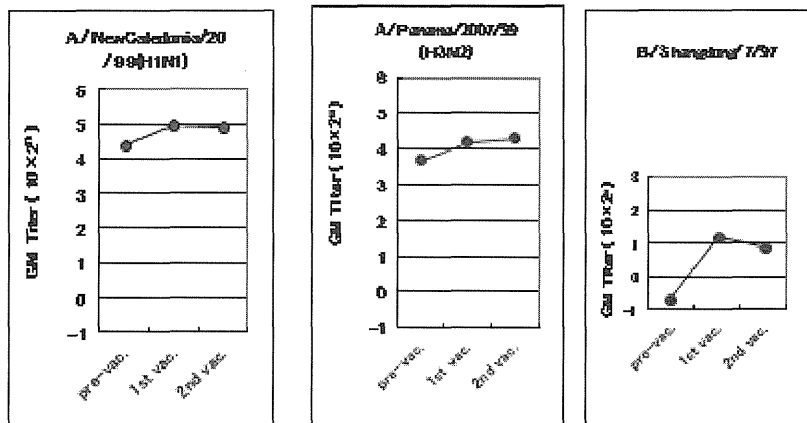


図2 ワクチン接種による抗体獲得状況  
2002/03



HI Titer 134⇒181⇒221/⇒330

図3 ワクチン株HI価/分離株NT価  
抗体価分布  $r=0.7$

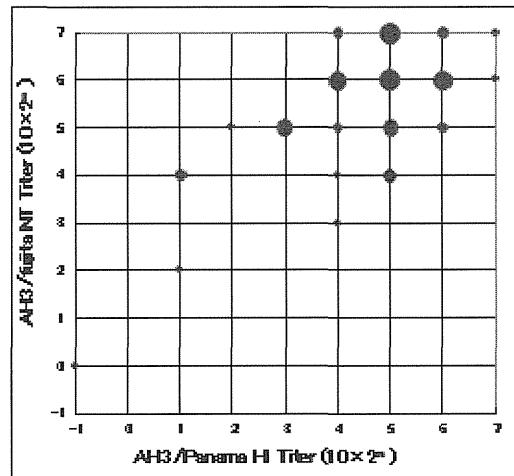


図4 経過最高体温とHI抗体価の関連性  
 $r = -0.42$  ( $p=0.002$ )

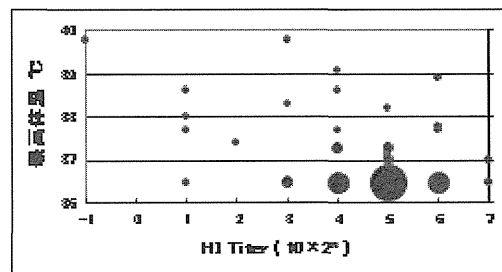


表 1 HI抗体価と発病リスクの関連性

結果指表 経過最高体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

HI Titer	N	$\geq 38^{\circ}\text{C}$		Crude OR	95% CI	Adjusted *OR	95% CI
		n	%				
<40	5	3	60	1		1	
40/80	5	2	40	0.4	0.04 5.6	1.3	0.1 26.1
$\geq 160$	41	4	10	0.1	0.01 0.6	0.1	0.01 1.1

\*age adjusted

表 2 HI抗体価と発病リスクの関連性

結果指表 経過最高体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

HI Titer	N	$\geq 38^{\circ}\text{C}$		Crude OR	95% CI	Adjusted *OR	95% CI
		n	%				
<40	5	3	60	1		1	
40~160	16	2	25	0.2	0.03 1.9	0.3	0.03 2.7
$\geq 320$	30	4	7	0.1	0.01 0.6	0.1	0.01 1.2

\*age adjusted

## 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

研究協力者：山口 真也（国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児周産期診療部長）

### 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、2011/12シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2406）。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罹患率は、A型が14.8%、B型が9.3%であった。A型及びB型インフルエンザそれぞれについてワクチン有効率を検討したところ、A型について-1%（95%CI: -45~30%）、B型について-7%（95%CI: -70~32%）であった。学年（年齢）が1増える毎にA型発症のリスクは0.87倍、B型発症のリスクは0.69倍となり、ともに統計学的有意な結果となった。ワクチン接種による有熱期間の差は、A型、B型ともに、ワクチン接種群の方が非接種群より有意に有熱期間が短かった。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率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・イナビル等の抗ウイルス薬の導入、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た異常行動、H5N1鳥高病原性インフルエンザの散発的流行、2009年の新型インフルエンザパンデミックなど、インフルエンザについては話題に事欠かない。

世界的にはインフルエンザ対策の根幹は抗インフルエンザ薬ではなく、ワクチン接種であるとされているが、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が多く存在する。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いって、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年度から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続けている。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率は53%、平成19年度はA型に対して68%、20年度はA型に対して40%という統計学的に有意な結果を得た。21年度は新型インフルエンザの流行に新型ワクチンの供給が間に合わなかったため記述統計調査のみ行ったが、22年度（2010/11シーズン）は以前と同様の調査を行うことが可能であった。しかし、この年度のワクチン有効率は低く、A型に対して33%、B型に対して14%の点推定値であり、どちらも統計学的有意には達しなかった。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、同じ小学校4校を対象として、同様の調査を23年度も繰り返して施行した。