

表3. 結果

	Base-case A: PCV-13 with no additional VE to PCV-7 on AOM*				Base-case B: PCV-13 with additional VE to PCV-7 on AOM			
	Cost per child				Cost per child			
	Vaccine cost	Diseases treatment costs	Productivity loss (uptake vaccine)	Productivity loss (disease treatment)	Vaccine cost	Diseases treatment costs	Productivity loss (uptake vaccine)	Productivity loss (disease treatment)
No programme	¥0	¥64,346	¥0	¥62,931	¥0	¥64,346	¥0	¥62,931
PCV-7	¥28,725	¥49,747	¥4,414	¥47,924	¥28,725	¥49,747	¥4,414	¥47,924
PCV-13	¥37,342	¥48,975	¥4,414	¥47,479	¥37,342	¥41,507	¥4,414	¥38,646
	Effect per child QALY				Effect per child QALY			
No programme	32.8087				32.8087			
PCV-7	32.8109				32.8109			
PCV-13	32.8111				32.8120			
CER/ICER	Cost/QALY		Cost/QALY		Cost/QALY		Cost/QALY	
	Without productivity loss	With productivity loss	Without productivity loss	With productivity loss	Without productivity loss	With productivity loss	Without productivity loss	With productivity loss
PCV-7 vs. No programme	¥6,352,110	¥1,588,575	¥6,352,110	¥1,588,575	¥6,352,110	¥1,588,575	¥6,352,110	¥1,588,575
PCV-13 vs. No programme	¥9,034,940	¥4,495,903	¥4,368,276	cost less, gain more	¥4,368,276	cost less, gain more	¥4,368,276	cost less, gain more
PCV-13 vs. PCV-7	¥37,722,901	¥35,584,455	¥343,830	cost less, gain more	¥343,830	cost less, gain more	¥343,830	cost less, gain more

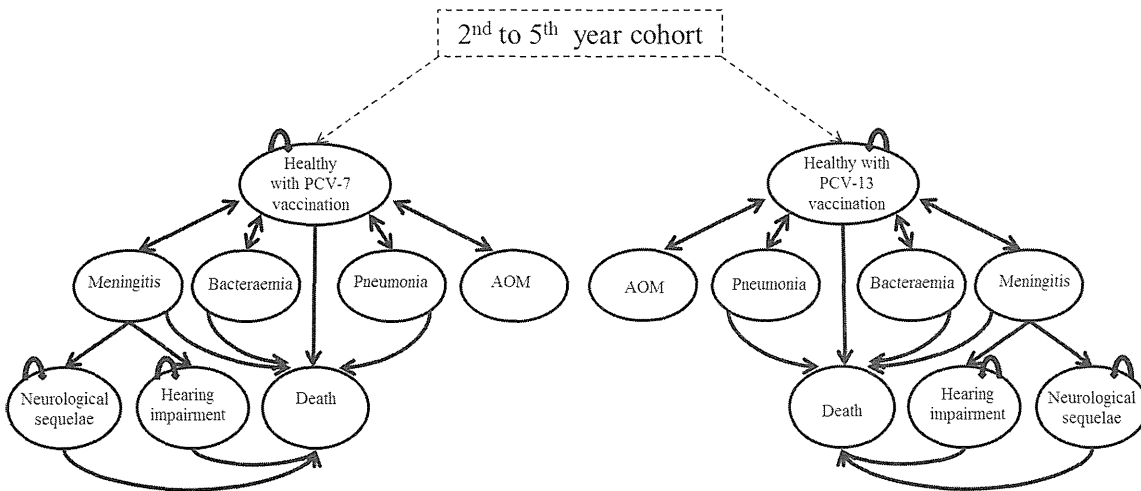


図 1.マルコフ・モデル

マルコフ・モデルには6つの健康状態を設定した。(1) 健常者, (2) 肺炎球菌による菌血症, (3) 肺炎球菌による髄膜炎, (4) 入院を要する肺炎, (5) 肺炎球菌による急性中耳炎(AOM), (6)死亡(菌血症, 髄膜炎, その他の原因による死亡)。図の矢印はある健康状態からある健康状態への移動状況を表す。髄膜炎に発展した患者の一部は難聴また神経後遺症(水頭症12.7%, 発達遅滞21.6%, 麻痺17.1%, 癲癇31.9%)が発生する。PCV-7接種によって発生した副反応が少ないと報告されているため, モデルでは副反応の組み入れを省略した。

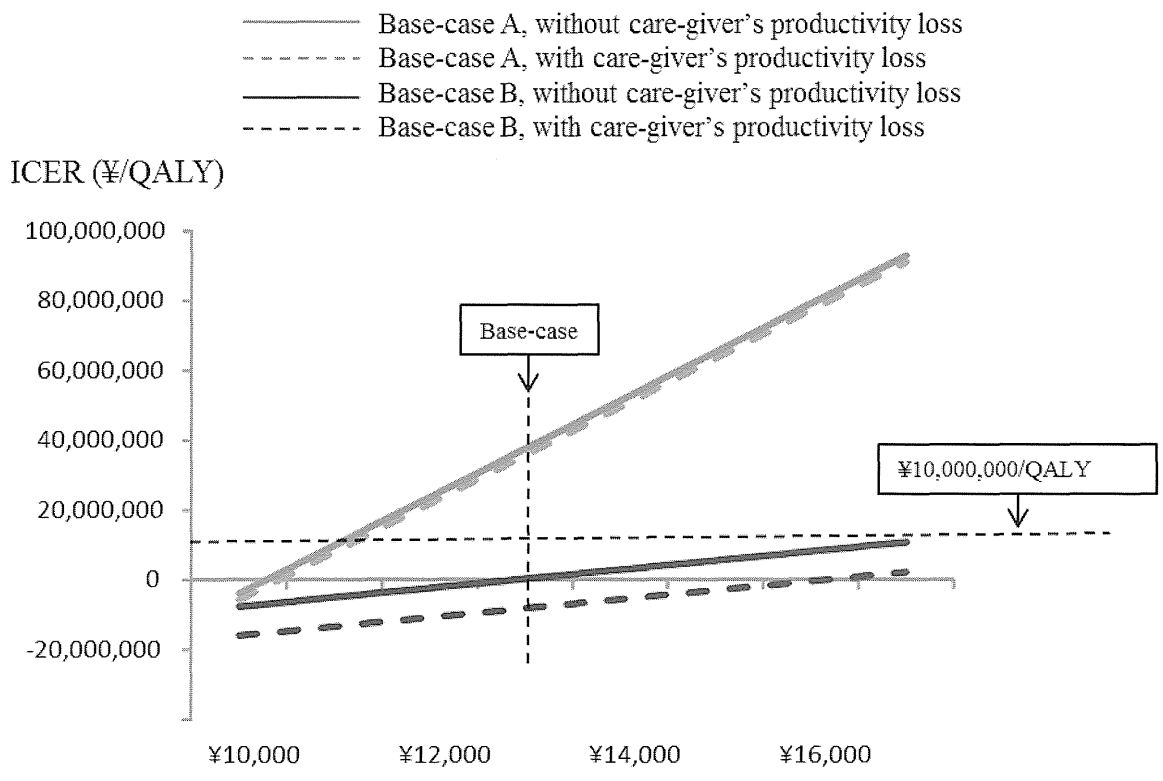


図2. PCV-13の接種費用に対する感度分析

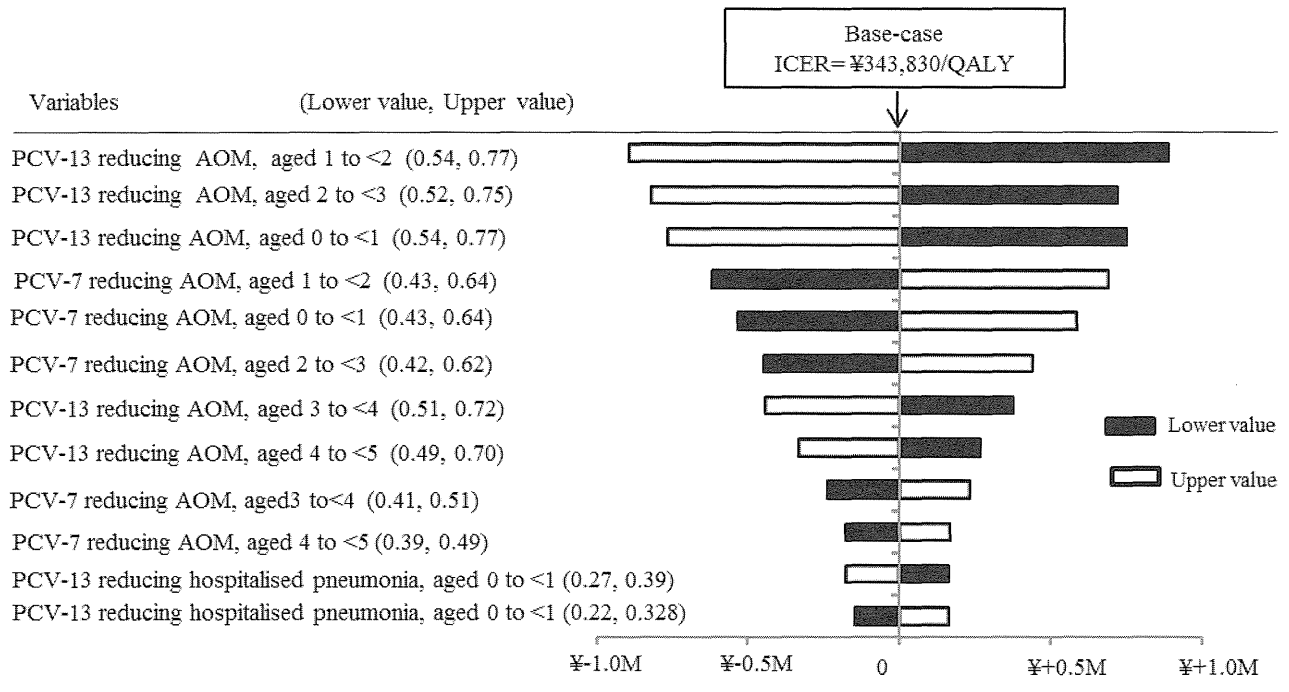


図3. ワクチン効果に対する感度分析の結果

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

研究協力者：尚和 里子（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座大学院生）
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）
共同研究者：北澤 一利（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座訪問研究員）
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）

研究要旨

在宅の高齢者個々人のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種状況と年間総医療費との関連性について検討するため、断面調査を実施した。北海道中川郡池田町において2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人のうち、2012年に実施した郵送法による自記式調査票に回答があり、国保医療費または後期高齢者医療費情報を得られた717人を解析対象とした。自記式調査票では2010/11シーズン中のインフルエンザワクチンの接種有無、過去の肺炎球菌ワクチンの接種の有無、基礎疾患の既往歴等について質問した。総医療費については、2011年4月から2012年3月までの一年間の総医療費を調査した。2010/11シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の総医療費は、非接種者に比べ、約15万円高く、有意差が認められた。この2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種者は、交絡要因を調整した結果でも、総医療費が高いことと有意に関連した。肺炎球菌ワクチンの接種者の総医療費は、非接種者に比べ、中央値において約12万円高く、有意差が見られたが、交絡要因を調整した結果、有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

近年、高齢者の肺炎予防の観点からインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種による自治体の医療費低減効果が期待されている。北海道の旧瀬棚町（現せたな町）では全国で初めて65歳以上の高齢者の肺炎球菌ワクチンの接種に公費助成をした後、老人医療費の減少が認められた¹⁾。厚生労働省、健康局、結核感染症課の発表資料によれば、平成22年現在、全国327市町村（18.8%）で肺炎球菌ワクチン接種への公費助成制度が開始されるようになった²⁾。

長崎川棚スタディではインフルエンザワクチン接種のために受診した65歳以上の高齢者778人を対象に多施設非盲検無作為比較試験を実施した結果、全ての肺炎の減少傾向に有意差は見られなかったものの、75歳以上の高齢者、慢性肺疾患、歩行困難者において肺炎による入院頻度の有意な減少効果が示された。さらに肺炎球菌ワクチンの接種が有意に医療費を削減する効果が示された³⁾。また、医療経済的な評価

として、保健医療費における費用対効果に優れているとしている⁴⁾。しかしながら、インフルエンザや肺炎球菌の公費補助を行っていない地域において、在宅高齢者の全住民を対象として、両ワクチン接種の有無と総医療費との関係を調査した例は少ない。そこで、本研究では、在宅の高齢者個々人のインフルエンザワクチン（2010/11シーズン）・肺炎球菌ワクチンの接種状況と年間総医療費との関連性について検討するため、断面調査を実施した。

B. 研究方法

北海道中川郡池田町において2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人のうち、2012年に実施した郵送法による自記式調査票に、死亡・入院・転出した者を除き759人（82.4%）から回答があった。本研究では、その759人のうち、2011年4月から2012年3月までに国保または後期高齢者医療対象でない時期のある者を除外し、719人を解析対象とした。自記

式調査票では2010/11シーズン中のインフルエンザワクチンの接種有無、過去の肺炎球菌ワクチンの接種の有無、慢性疾患の既往歴等について質問した。総医療費については、2011年4月から2012年3月までの国保医療費及び後期医療費の合算データを行政機関から得た。調査は現在も進行中である。

解析では、2010/11シーズン中のインフルエンザワクチンの接種有無、過去の肺炎球菌ワクチンの接種の有無と総医療費との関係を単変量解析により比較した。検定方法として、Mann-WhitneyのU検定を用いた。次に、総医療費を全体総医療費の中央値で2分割して、高額群と低額群の2群に分けたものを目的変数とし、年齢、性別、慢性疾患の既往歴、過去1年の転倒の有無、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種を説明変数として、ロジスティック回帰分析を行った。データの集計・分析はSPSS19.0を用いた。

(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か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ーには保存しないこととした。

C. 研究結果

表1のとおり、対象者の総医療費平均額は593,121円であった。対象者総医療費の最低額は0円、最高額は7,611,260円であった。2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種者は469人で対象者の65.2%、肺炎球菌ワクチン接種経験者は40人で5.6%であった。単変量解析により、2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種及び肺炎球菌ワクチン接種における総医療費を比較してみると、2010/11シーズンにインフルエンザワクチンを接種した者の総医療費は、非接種者よりも中央値において約15万円高く、有意な差が見られた。(P<0.001)さらに、肺炎球菌ワクチンの接種者の総医療費は、非接種者よりも中央値にお

いて約12万円高く、有意な差が見られた。(P=0.036)

表2のとおり、総医療費を2群に分け、クロス集計した結果、年齢、性別、肺炎球菌ワクチン接種では有意差は見られなかった。一方、2010/11シーズンインフルエンザワクチン接種、高血圧治療、糖尿病治療、心臓病治療、脳卒中治療、がん治療、肺炎治療、その他の病気治療、過去1年間の転倒などの既往歴について、「あり」と回答する者の割合は総医療費高額群の方が有意に高かった。

表3のとおり、医療費高額を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、年齢、性別、既往歴で調整したインフルエンザワクチン接種の非接種に対するオッズ比が2.07(95%信頼区間1.47-2.93, P<0.001)となり、インフルエンザワクチン接種は非接種と比較して総医療費高額との関連が強い結果となった。肺炎球菌ワクチン接種は、同様に調整した結果、総医療費高額に対するオッズ比は1.27(95%信頼区間0.61-2.63)で有意な要因とはならなかった。

D. 考察

本調査の結果から、インフルエンザワクチンを接種した人たちの総医療費が、接種しない人たちの総医療費よりも高額である可能性が示唆された。しかしながら、今回の調査では、インフルエンザワクチン接種の時期2010/11と、把握した総医療費の時期2011/2012に一年間の時差があるため、インフルエンザワクチン接種した年の総医療費と関連させて再検討する必要があると考えられる。

本調査において、インフルエンザワクチンを接種した人、および、肺炎球菌ワクチンを接種した人たちの総医療費が、接種しない人たちよりも高額である傾向が認められた理由としては、これらの人たちが、高血圧治療、糖尿病治療、心臓病治療、脳卒中治療、がん治療、肺炎治療等の既往歴について「有」と回答する割合が高かったことから、医療機関への接触頻度が高いことが影響しているのではないかと考えられる。医療機関への接触頻度が高いことは、かかりつけ医からのワクチン接種の勧奨を受けやすいことや両ワクチンに関する情報へのアクセスを増加させることにつながる。従って、これらのワクチン接種による医療費への影響を検討する場合には、既往歴を考慮に入れて、医療機関への接触頻度(回数)なども考慮する必要があると考えられる。

肺炎球菌ワクチンへの公費助成後、当時の医療費が

減少したとする旧瀬棚町では、接種開始の1年前から、健康講話や健康教育等により積極的に肺炎球菌ワクチンや予防医学の意義についての情報提供が行われたため、住民や行政の健康意識は高まっていたと推測される。その結果、肺炎球菌ワクチン接種の公費助成導入後、70歳代の接種率が約50%に達した⁵⁾。積極的な健康教育と肺炎球菌ワクチンに関する情報提供が住民の健康意識を高め、健康行動を促したことにより医療費が減少した可能性も考えられる。ワクチン接種への公費助成を導入する際は、住民や行政への積極的な情報提供や健康教育が必要である可能性が考えられる。

今回調査対象の地域では肺炎球菌ワクチンへの公費助成制度は導入されていないこと、解析対象者のうちの接種割合は5.6%と少ないことから、ワクチン接種に関する認知度や日常生活における健康意識や健康行動を含めた調査がさらに必要であると考えられる。

E. 結論

インフルエンザワクチン接種への公費助成があり、肺炎球菌ワクチン接種への公費助成のない北海道中川郡池田町における、在宅高齢者の2010/11シーズンのインフルエンザワクチンの接種者は469人(65.3%)、肺炎球菌ワクチン接種経験のある者は40人(5.6%)であった。

2010/11シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の総医療費は、非接種者に比べ、約15万円高く、有意差が認められた。2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種者は、交絡要因を調整した結果でも、総医療費が高いことと有意に関連した。肺炎球菌ワクチンの接種者の総医療費は、非接種者に比べ、中央値において約12万円高く、有意差が見られたが、交絡要因を調整した結果、有意な関連は認められなかった。

参考文献

- 1) 鷺尾昌一、村上智彦、他. 臨牀指針 インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン—予防医学の観点から. 臨牀と研究 2006 ;83: 875-878.
- 2) 厚生労働省 健康局 結核感染症課、予防接種に係る費用負担の現状について、平成22年7月7日、発表資料6、厚生労働省 健康局 結核感染症課 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bygx.pdf>

- 3) Kawakami.K, Ohkusa.Y, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 2010; 28: 7063-7069.
- 4) 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会. 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）、ワクチン評価に関する小委員会 報告書. 2011年3月11日.
- 5) 村上智彦、感染症 Up to Date (84)肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防対策の実践. 保健師ジャーナル. 2004;60: 490-493.

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 各ワクチン接種と総医療費

		対象人数(%)	総医療費(円)		p [#]
			平均値±標準偏差	中央値	
全体		719(100)	593,121±852,352	363,490	
2010/11 インフル エンザワクチン接種	有り	469(65.3)	633,234±824,202	418,010	<0.001
	無し	249(34.6)	519,106±901,272	266,850	
肺炎球菌ワクチン 接種歴	有り	40(5.6)	767,191±882,477	484,815	0.036
	無し	677(94.4)	576,830±833,756	358,880	

[#]独立したサンプルによる Mann-Whitney の U 検定を用いた。

表 2 総医療費 2 群†における対象者の特性比較

	総医療費低額群		総医療費高額群		p
	(n=359)		(n=360)		
年齢(歳)±標準偏差	75.3	±2.8	75.8	±2.7	0.14
性別					
男	170	47.4%	160	44.4%	0.434
女	189	52.6%	200	55.6%	
2010/11 インフルエンザワクチン					
非接種	157	43.9%	92	25.6%	<0.001
接種	201	56.1%	268	74.4%	
肺炎球菌ワクチン接種歴					
なし	344	96.1%	333	92.8%	0.052
あり	14	3.9%	26	7.2%	
高血圧治療歴					
なし	160	44.7%	89	24.7%	<0.001
あり	198	55.3%	271	75.3%	
糖尿病治療歴					
なし	310	86.6%	259	71.9%	<0.001
あり	48	13.4%	101	28.1%	
心臓病治療歴					
なし	306	85.5%	247	68.6%	<0.001
あり	52	14.5%	113	31.4%	
脳卒中治療歴					
なし	340	95.0%	315	87.5%	<0.001
あり	18	5.0%	45	12.5%	
がん治療歴					
なし	311	86.9%	278	77.2%	0.001
あり	47	13.1%	82	22.8%	
肺炎治療歴					
なし	335	93.6%	318	88.3%	0.014
あり	23	6.4%	42	11.7%	
その他の病気治療歴					
なし	225	62.8%	176	48.9%	<0.001
あり	133	37.2%	184	51.1%	
転倒					
なし	293	81.8%	266	73.9%	0.01
あり	65	18.2%	94	26.1%	

†総医療費を、全対象者総医療費中央値 363,490 円で 2 群(高額群、低額群)に分けた。

表 3 2010/11 インフルエンザワクチン接種と肺炎球菌ワクチン接種歴の有無の総医療費(2 群)に対するオッズ比

	総医療費				OR†	95%CI	p
	高額群		低額群				
2010/11 インフルエンザワクチン							
非接種	92	25.6%	157	43.9%	1		<0.001
接種	268	74.4%	201	56.1%	2.07	(1.47-2.93)	
肺炎球菌ワクチン接種経験							
なし	333	92.8%	344	96.1%	1		0.519
あり	26	7.2%	14	3.9%	1.27	(0.61-2.63)	

†年齢、性別、既往歴、転倒、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンで調整したオッズ比

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

研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：森川佐依子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）
研究分担者：菅野 恒治（菅野小児科医院）
研究分担者：大藤さところ（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

2010/11および2011/12シーズンの連続した季節性インフルエンザワクチン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(AH3N2亜型)を評価するため、測定抗原にワクチン株A/Victoria/210/2009(H3N2)および2011/12シーズン流行野生株(2株)を用いてHI価を測定した。ワクチン株で測定した場合、抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)は、6%、抗体上昇倍数は1.3倍(幾何平均抗体価51→68)、抗体保有率($\geq 1:40$)は81→89%となった。一方、2株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、17~21%、抗体上昇倍数は1.4~1.8倍(幾何平均抗体価14~30→25~42)、抗体保有率は19~57→43~72%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、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。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの抗体誘導能を検討するため、国際的な評価基準(EMA基準)が示されている。H5インフルエンザワクチンや新型インフルエンザワクチンのような新規ワクチンでは、これに基づいて抗体誘導能が評価・公表されているが、最近の季節性ワクチンでは、このような調査は十分に行われていない。更に、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重要である。しかし、そのような先行研究はほとんど確認できていない。

そこで、2010/11シーズンおよび2011/12シーズンの季節性ワクチンのA/Victoria/210/2009(H3N2)株が、当該免疫抗原に対応する抗体のみならず、2011/12シ

ーズンに流行した野生株に対応する抗体をどの程度誘導したかを観察するため、接種前後のHI抗体価をワクチン株と2株の流行野生株を用いて測定した。

B. 研究方法

対象は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、ワクチン接種時およびその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。

C. 研究結果

ワクチン株と流行野生株の抗原性

今回用いたウイルス株の抗原性を表1に示した。A/Victoria/210/2009 (H3N2) (デンカ生研) のホモ価1:2580に較べると、野生株であるA/大阪/110/2011 (H3N2)、A/大阪/5/2012 (H3N2) はともに1:160を示し、ワクチン株とは16倍程度の抗原性の差違を示した。

ワクチン株に対する抗体誘導

A/Victoria/210/2009 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)、の順に51→68であった(表2)。また、抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)は、6%、抗体上昇倍数は、1.3倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は、89%であった(表2, 図2)。

流行野生株に対する抗体誘導

A/大阪/110/2011 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)の順に14→25であった(表2)。また、抗体応答率は、21%、抗体上昇倍数は1.8倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は43%であった(表2)。

A/大阪/5/2012 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、1回接種後(S1)、順に30→42であった(表2)。また、抗体応答率は、17%、抗体上昇倍数は1.4倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は72%であった(表2)。

D. 考察

我々は、2010/11シーズンの季節性インフルエンザワクチンは、ワクチン株に対して、国際的な評価基準(EMA基準)を満たす抗体誘導したことを示した。2011/12シーズンのワクチンも、2010/11シーズンと同じ株が選択された。そのゆえ、今シーズンのワクチン誘導能を測定した被検者は、全て2シーズン連続で同一のワクチン株で作られたワクチン接種を受けたのもあった。そのため、2011年のワクチン接種前平均抗体価は、1:51とすでに1:40を越え、また1:40倍以上抗体保有率は81%に達していた。これらのことは、2011/12シーズンのワクチン接種前にすでに被接種者は、ワクチン株に対して相当高い免疫状態であることを示しており、ワクチン接種後の抗体価上昇倍数が1.3であり、4倍以上上昇者6%、1:40倍以上抗体保有率は89%という結果が、いわゆる頭打ち現象を示していることは明らかである。このことは、

一見同一ワクチン株の経年連続接種は、再度抗体価を上昇させるという意味では、効果が低いことを示しているように思われる。

通常AH3N2亜型インフルエンザワクチン株は毎年変わることが多く、同じウイルス株のワクチンを2シーズン連続で接種することはあまり経験しない。そのため、2010-2012の2シーズンは連続接種の効果をみるための好機となった。2011/12シーズン分離株は、当該ワクチン株と4管差あり(ホモ価に較べ16倍低値を示した)、抗原性は一致していない範疇に入っている。これらの分離株について、抗体誘導能を測定してみると、A/大阪/110/2011 (H3N2) に対しては、ワクチン接種前幾何平均抗体価は、1:14と低く、また1:40倍以上抗体保有率は19%にであった。ワクチン接種後の抗体価上昇倍数は1.8、4倍以上上昇者21%、1:40倍以上抗体保有率は43%となった。また、A/大阪/5/2012 (H3N2) に対しては、ワクチン接種前幾何平均抗体価は、1:30、また1:40倍以上抗体保有率は57%であった。ワクチン接種後の抗体価上昇倍数が1.4、4倍以上上昇者17%、1:40倍以上抗体保有率は72%となった。これらの結果は、EMA基準には及ばないが一定の抗体誘導を示しており、接種前抗体が非常に高いレベルの状態にあるワクチン株に対する抗体誘導能とはかなり異なっていた。2011/12シーズン流行株はワクチン株と抗原性に差違が生じているため、抗体誘導能が低く評価されることは仕方がないことであるが、2011/12シーズンのワクチンの流行野生株に対する抗体誘導能が、2010/11シーズンの流行野生株に対するワクチン1回接種での抗体誘導能(表3および、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)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平成22年度 総括・分担研究報告書 平成23年3月研究代表者 廣田良夫 別添1 参照)よりも優れているような測定結果を示したことは興味深い。流行株の抗原性は2011/12シーズンは2010/11シーズンよりも異なっていると考えられるにもかかわらず、2010/12シーズン流行野生株に対する抗体誘導能が高くなっていることは、ワクチンの経年的連続接種は、抗原性の変異を超えて抗体誘導できる可能性を示している。しかし、この結果は、ワクチン株が連続して同じ株であったという偶発性によって生じており、一般化することはできない。現実的には、ワクチンはその時の流行株の抗原性を反映しなければならな

いため、毎年選択されるウイルス推奨株は異なっている。この調査は、2シーズン連続して同一ワクチン接種を受けた場合の効果を、流行野生株でみることができたまれなシーズンに行われた。

これまで抗体誘導の評価に際しては、免疫源と同じウイルス抗原を用いることが当然視されてきており、EMA基準も同様である。ワクチンが最大の臨床効果を発揮するには、ワクチン株と流行株の抗原性が同一であることが理想であるものの、インフルエンザウイルスは抗原変異して毎年流行を繰り返すため、ワクチン株に対して誘導された抗体の意義に関し長いこと議論が繰り返されてきた。2010-2012年のように2年連続して同一ワクチン株の接種を受けたヒトに誘導される抗体が、広いスペクトルをもつ可能性があるかどうかは、興味を持たれるところである。

なお、インフルエンザワクチンの抗体誘導能の評価に、流行野生株を用いたのは、この2年間の研究である。1:40倍という抗体価が感染防御や疾病予防にどの程度関わっているのかは、今後も経年的な調査が必要である。インフルエンザの感染防御に関して現在行われている研究は、ほとんどが臨床分離株の抗原性および遺伝子解析とワクチン株に対する抗体価測定をもって行われている。我々の結果は、この方法では臨床的効果に繋がる評価を十分できない可能性を示唆している。

2011/12シーズンの流行野生株2株は、フェレット血清では、よく似た抗体価を示し、抗原性が似ていると思われる。しかし、ワクチン被接種者に対する接種前HI抗体価は、幾何平均で2.1倍、抗体保有率で3倍の差があり、フェレット血清の測定結果がヒト血清に直接当てはまらない。また、抗体応答にしても抗体価上昇倍率が1.4と1.8抗体保有率も19→43%と57→72%とその反応性がかなり異なっている。そのため、流行野生株で抗体誘導能を評価する時には、どの株を用いて評価するべきであるかを定める根拠を求める方法が非常に難しいことが分かる。流行野生株を用いてワクチンを評価するとすれば、当然これまでのEMA基準とは異なり、有効と考えられる抗体価が40倍未満になる可能性もあるが、どの株を測定抗原に選択するかということが大きな問題となってくると思われる。

E. 結論

2シーズン連続で同じ株のインフルエンザワクチンを接種した時の抗体誘導能を検討するため、接種前

後のHI価をワクチン株と後のシーズン流行野生株を用いて測定した。ワクチン株では抗体価が頭打ちのため十分な評価できなかった。流行野生株で測定したところ、抗体価はワクチン株のそれとは、明らかな低値を示したが、連続接種することによって抗体のウイルス株に対するスペクトルが広がっている可能性も示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森川佐依子、廣井聡、加瀬哲男、松井陽子、伊達啓子、大平文人、熊井優子、浅田留美子、一居誠. 8月に見られたAH3亜型インフルエンザウイルスの院内流行—大阪府. 病原微生物検出情報. 33(10) 270-271, 2012.
- 2) 森川佐依子、加瀬哲男. ウイルス感染症検査診断の新しい展開—インフルエンザの診断—臨床と微生物. 39(6)663-667, 2012.
- 3) 前田章子、森川佐依子、加瀬哲男、入江伸、廣田良夫. インフルエンザウイルス抗体価測定に関する問題点—2006/07シーズンワクチン株A/広島/52/2005 (H3N2)の非特異的凝集抑制物質(nonspecific inhibitor)感受性に関する検討—. 感染症学雑誌. 86(4)400-404, 2012.
- 4) Sakai E, Yamamoto T, Yamamoto K, Mizoguchi Y, Kaneno H, Ihashi M, Takano M, Anzai K, Kase T, Shimotsuji T. IgG3 deficiency and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza. *Pediatr Int.* 54(6):758-61,2012

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 ワクチン株と流行野生株の抗原変異 (HI 抗体価)

抗原	抗血清	
	A/Victoria/210/2009 (H3N2) フェレット感染血清 (感染研分与)	
A/Victoria/210/2009 (H3N2) (デンカ生研)	2560	
A/大阪/110/2011 (H3N2) MDCK3	160	
A/大阪/5/2012 (H3N2) MDCK3	160	

表2 2011/2012 季節性ワクチン (AH3N2) の抗体を指標にした測定抗原別の有効性評価 (n=47)

	幾何平均抗体価		抗体価上昇倍数 S1/S0	4倍以上上昇者 (%)	40倍以上保有者(%)	
	S0	S1		S1	S0	S1
A/Vic./210/2009	51	68	1.3	3(6)	38(81)	42(89)
A/Osaka/110/2011	14	25	1.8	10(21)	9(19)	20(43)
A/Osaka/05/2012	30	42	1.4	8(17)	27(57)	34(72)

表3 2010/2011 季節性ワクチン (AH3N2) の抗体を指標にした測定抗原別の有効性評価 (n=57) (参考データ)

	幾何平均抗体価		抗体価上昇倍数 S1/S0	4倍以上上昇者 (%)	40倍以上保有者(%)	
	S0	S1		S1	S0	S1
A/Vic./210/09	28	70	2.5	18(32)	24(42)	45(80)
A/Osaka/67/2010	12	23	1.8	15(26)	7(12)	20(35)
A/Kobe/357/2010	10	21	2	14(25)	5(9)	18(32)
A/Yoko./79/2010	11	20	1.9	13(23)	3(5)	16(33)

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

研究分担者：小笹晃太郎（財団法人放射線影響研究所疫学部（編集））
研究分担者：入江 伸（医療法人相生会（編集））
研究分担者：大藤さとし（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集））
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所（アドバイザー））
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市港保健所（アドバイザー））
研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）
研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会）
研究協力者：葛西 健（WHO西太平洋地域事務局（監修））
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集））
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（アドバイザー））
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会）
研究協力者：江藤 隆（医療法人相生会）
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）
研究協力者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：白源 正成（医療法人相生会）
研究協力者：洲崎みどり（医療法人相生会）
研究協力者：武知茉莉亜（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：松永 一朗（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：麦谷 歩（医療法人相生会）
共同研究者：井手悠一郎（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：佐柳 有香（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
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）

研究要旨

わが国におけるワクチンによるインフルエンザの予防と対策を標準的な手法で行うことを普及するために、インフルエンザの予防と対策の指針として世界標準である米国の予防接種諮問委員会（ACIP）が毎年行っている勧告の2012年版の内容を翻訳して出版した。勧告は、一昨年より、月齢6ヶ月以上のすべての人々に対する普遍的接種（universal vaccination）を勧奨している。本年は併せて、インフルエンザA（H3N2）vウイルスに関する情報を掲載した。

A. 研究目的

わが国におけるインフルエンザの予防と対策が、世界的な観点から標準的である手法によって行われることを普及する。

B. 研究方法

米国の予防接種諮問委員会（ACIP）のワクチンによるインフルエンザの予防と対策に関する勧告（2012年版）および関連文献¹⁻³）を、標記の分担研究者、研究協力者、共同研究者によって分担して翻訳し、入江、大藤、福島、小笹が分担して訳文チェックな

どを行って共同編集し、鈴木、前田、加瀬が各専門領域について点検し、主任研究者および葛西が監修した。

C. 研究結果

インフルエンザワクチンに関する勧告

今年の勧告も昨年同様、MMWRの別冊ではなく、通常冊子の中の短報的文章であった。

米国における2012/13シーズンのインフルエンザワクチン株は、A/California/7/2009 (H1N1) 類似株、A/Victoria/361/2011 (H3N2) 類似株、B/Wisconsin/1/2010 類似株 (山形系統) である。A (H3N2) 亜型およびB型のワクチン株は、2010/11シーズンまたは2011/12シーズンの季節性ワクチンに含まれていた株とは異なる。A (H1N1) 亜型のワクチン株はA (H1N1) pdm09 (以下、2009 [H1N1]) ウイルスに由来し、2009 (H1N1) 単価パンデミックワクチン、2010/11シーズンおよび2011/12シーズンの季節性ワクチンに含まれていた株である。

ワクチンの接種方法は、一昨年 (2010年) からと同様に、6ヶ月以上の年齢のすべての人々に対して、毎年の接種を2012/13シーズンについて行うこと (universal vaccination) としている。防御レベルの抗体が産生されるまでの期間を考慮すると、地域のインフルエンザ流行開始前に接種するのが望ましく、予防接種を実施する者はワクチンが入手でき次第、接種を始めるべきであり、ワクチン接種は全シーズンを通して (すなわち、地域でインフルエンザが流行している限り) 継続すべきであるとしている。

月齢6ヵ月～8歳の小児がワクチン接種を初めて受けるシーズンには、十分な免疫応答を得るために、(少なくとも4週間の間隔をあけて) 2回の接種が必要である。3価不活化インフルエンザワクチンを初めて接種した5～8歳の小児に関する研究では、防御レベルの抗体価を獲得した小児の割合は、1回接種後よりも2回接種後で有意に高かったため、同じ抗原を使用した場合には、プライミング (初回抗原刺激) から2回目接種 (ブースター) までの接種間隔 (4週間から最大1年間) はそれほど重要ではないと、複数の研究が指摘している。ただし、2012/13シーズンも引き続き流行すると予想される2009 (H1N1) パンデミックウイルスは、抗原性が新しいウイルスであるため、当該抗原への曝露歴も考慮しなければならない。小児のうち、最後に季節性 (3価) インフルエンザワクチンを接種

した時期が2010/11シーズンより前であり、2009 (H1N1) 抗原を含有するワクチン (2010年7月以降の季節性ワクチンまたは単価2009 [H1N1] ワクチン) を接種していない者は、2009 (H1N1) 抗原への曝露を受けていないことになる。これらの小児は、2010/11シーズンより前に季節性インフルエンザワクチンを2回接種していたとしても、今シーズンに2回の接種を受けるよう勧告している。

本勧告では、このほか、米国で入手可能なワクチン製剤およびその適応について述べている。わが国では、通常量の三価不活化ワクチン (TIV) のみが承認されているのに対して、米国では65歳以上の高齢者用として通常量の4倍量 (各抗原量60mcg) の製剤や、18-64歳用として皮内接種用製剤 (0.1ml接種) も承認されている。いずれも、免疫応答の高いことが期待されているが、それが直接にインフルエンザ疾患の防御効果に結びつくかどうかは不明である。また、経鼻接種用の弱毒化生ワクチン (LAIV) が、主にハイリスク者の看護・介護をしない健常者を対象として承認されている。B型ウイルスにはVictoria系統と山形系統があり、一方の系統の株だけを含むワクチンを接種した場合に他方の系統の株に対する交差防御が十分ではないので、B型の2系統を含む4価ワクチンが試作され一定の有効性が示されているが、実用化は来シーズン以降である。

米国では、3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) と13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に関連した熱性けいれんが、特に同時接種の際に増加すると報告されたが、特定の製剤によるものと考えられた。また、卵アレルギーのある人への対応についても、昨年同様の記載がある。

インフルエンザA (H3N2) vウイルスに関する情報

豚で流行しているA型インフルエンザウイルスがヒトに感染した場合、そのウイルスを「変異型」と呼ぶ。2011年、インフルエンザA (H1N1) pdm09ウイルス (2009 H1N1パンデミックウイルス) 由来のM遺伝子を有するインフルエンザA (H3N2) 変異型ウイルス (H3N2vウイルス) のヒトへの感染事例が初めて確認され、2012年7月以降、H3N2vウイルスの感染者数が増加している。このウイルスは、2011年以降、米国内の豚の間で流布し、多くの州で豚から検出されているものであり、現在は米国内の豚で広く流行しているようである。成人のH3N2vウイルス感染例も

確認されているが、ほとんどの感染例は小児であり、発症前に豚に直接的または間接的に曝露していた。疫学調査によると、これまでのところ、2012年に確認されたH3N2vウイルス感染例のほぼすべてが農産品評会と関連しており、展示されている豚を見たり豚舎を散策したことがあった。H3N2vウイルス感染例のうち1例は、職業上、豚に曝露したことが報告されている。2011年には、家庭内や保育環境において、限局的で非持続的なH3N2vウイルスのヒト-ヒト感染を認めており、2012年にもこのようなヒト-ヒト感染が生じている。H3N2vウイルス感染者のうち数例が入院し、生来健康であった人や慢性的な基礎疾患を有する人も含まれている。また、死亡が1例報告されている。

臨床症状やハイリスク集団は季節性インフルエンザとおおむね同様である。臨床診断は発症前1週間にブタに曝露したという疫学上の関連によって判断するとされ、直接接触またはブタに接触した人との濃厚接触のあった場合に疑い例(probable case)として、医師からの報告が求められる。通常の検査キットでは季節性インフルエンザウイルスとの区別はできず、一部のキットではH3N2vウイルスを検出できないとされる。臨床上の管理は季節性インフルエンザと同様であり、抗ウイルス薬による治療については、本ウイルスがインフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルス由来のM遺伝子を有するのでアマンタジンとリマンタジンに耐性があることに留意する。抗ウイルス薬による化学予防はウイルス曝露の前後ともに勧められない。現在、本ウイルスに特異的なワクチンはなく、現行の季節性インフルエンザに対するワクチンでは本ウイルスに対する有効性はない。予防はブタとの接触をさけることである。

本翻訳は、(財)日本公衆衛生協会より、2012年版「インフルエンザの予防と対策」として発行した。

D. 考察

本勧告のワクチン適応等は、米国ACIPによるものであり、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ると考えられた。

E. 結論

米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員

会(ACIP)の勧告を翻訳刊行した。本研究は、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る。

文献

- 1) Department of Health and Human Services (DHHS): Prevention and Control of Influenza with Vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2012-2013 Influenza Season. Morbidity and Mortality Weekly Report 61 (32), 613-618, Aug 17, 2012.
- 2) Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Influenza A (H3N2)v Virus and Updated Case Count - United States, 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report 61 (32), 619-21, Aug 17, 2012.
- 3) Interim Information for Clinicians about Human Infections with H3N2v Virus (<http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-clinician.htm> 2012年9月14日掲載、9月19日更新)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

翻訳書

- 1) 廣田良夫、葛西健(監修). 米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告、インフルエンザの予防と対策、2012年版. 日本公衆衛生協会:東京(出版予定)

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編纂者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小笹晃太郎、 入江 伸、 福島若葉、 大藤さとこ、 他	インフルエンザの予防と対策	廣田良夫、 葛西 健	米国疾病管理センター (CDC) 予防接種諮問委員会 (ACIP)勧告、インフルエン ザの予防と対策	(財)日本公衆 衛生協会	東京	2013	
鈴木幹三	在宅抗菌薬治療	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の治療指針2012年版	医学書院	東京	2012	1319-20
中野貴司	肺炎球菌コンジュゲート(結合型) ワクチンの現状と将来	松本慶蔵	改訂3版 肺炎球菌ワクチン の新しい展開	医薬ジャーナル社	大阪	2012	30-51
岡田賢司	百日咳菌	牛島廣治	小児感染症マニュアル2012 第3版	東京医学者	東京	2012	71-7
岡田賢司	DPTワクチン①百日咳ワクチン を中心に	渡辺 博	小児の予防接種Q&A	総合医学社	東京	2012	328-34
岡田賢司		河野 茂	咳嗽に関するガイドライン第 2版	社団法人日本 呼吸器学会	東京	2012	
岡田賢司	成人の百日咳と乳幼児の場合 との診断方法の違い	山田俊幸	臨床検査Q&A増刊号	医学書院	東京	2012	1236-7
岡田賢司	百日咳	五十嵐隆	小児疾患の診断治療基準 第4版	東京医学社	東京	2012	340-1

【雑 誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Cost-effective policy option in launching a community-based pneumococcal vaccination program among the elderly in Japan	Aging Reserch	4:e8	53-60	2012
Kondo M, Yamamura M, Hoshi SL, Okubo I.	Demand for pneumococcal vaccination under subsidy program for the elderly in Japan.	BMC Health Serv Res.	12	313	2012
Sakai E, Yamamoto T, Yamamoto K, Mizoguchi Y, Kaneno H, Ihashi M, Takano M, Anzai K, Kase T, Shimotsuji T	IgG3 deficiency and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza.	Pediatr Int.	54(6)	758-61	2012
Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, Maeda A, Hirota Y.	Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: a prospective observational study assessing antibody efficacy.	Vaccine	30(52)	7630-6	2012
Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y.	Immunogenicity of influenza A (H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C.	Influenza Other Respi Viruses.	7(3)	456-65	2013
広瀬かおる、續木雅子、林 嘉光、鈴木幹三	高齢者入所施設における肺炎球菌ワクチンのインフルエンザワクチンとの同時接種及び再接種に対する認識と対応についての調査	日本公衆衛生雑誌	59(6)	407-14	2012
鈴木幹三、矢野久子	デイサービスなど利用前の感染症検査の必要性・対応(Q&A)	日本医事新報	4622	60-1	2012
鈴木幹三、林 嘉光、菅 栄、矢野久子	高齢者介護施設における感染管理体制(解説/特集)	化学療法の領域	28(12)	2349-54	2012
前田章子、森川佐依子、加瀬哲男、入江 伸、廣田良夫	インフルエンザウイルス抗体価測定に関する問題点-2006/07シーズンワクチン株A/広島/52/2005(H3N2)の非特異的凝集抑制物質(nonspecific inhibitor)感受性に関する検討-	感染症学雑誌	86(4)	400-4	2012
森川佐依子、廣井 聡、加瀬哲男、松井陽子、伊達啓子、大平文人、熊井優子、浅田留美子、一居 誠	8月に見られたAH3亜型インフルエンザウイルスの院内流行-大阪府	病原微生物検出情報	33(10)	270-1	2012
森川佐依子、加瀬哲男	ウイルス感染症検査診断の新しい展開 インフルエンザの診断	臨床と微生物	39(6)	663-7	2012
中野貴司	ポリオワクチン～生と不活化どちらがよいか	小児科診療	75(4)	624-30	2012
中野貴司	インフルエンザ治療薬で早期解熱して外出すると、人に感染してしまうのでしょうか。また、新しくなった学校保健安全法のインフルエンザにおける出席停止基準について教えてください	インフルエンザ	13(3)	170	2012
中野貴司	インフルエンザワクチンの有用性	臨床と研究	89(12)	1662-6	2012
中野貴司	序(ミニ特集：不活化ポリオワクチン)	小児科臨床	65(11)	2277-80	2012
岡田賢司	百日咳抗体IgG検出EIA法による診断補助ならびにワクチン効果判定の有用性	Scheneller	82	8-12	2012