

201318017A (別添有)

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 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 26 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) 厚生労働省指導による研究

- 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング
(2013/14シーズン・予備調査)：中間解析結果 15
研究協力者：福島若葉、森川佐依子、廣井 聡、中田恵子、前田章子
研究分担者：加瀬哲男、大藤さところ
共同研究者：藤岡雅司、松下 享、久保田恵巳、武知哲久
研究代表者：廣田良夫

- 妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査
(研究プロトコールおよび調査票の作成) 25
研究分担者：大藤さところ、出口昌昭、吉田英樹、浦江明憲
研究協力者：橘 大介、古山将康、吉岡隆之、福島若葉
研究代表者：廣田良夫
共同研究者：木村 正、大道正英、神崎秀陽、万代昌紀
光田信明、船戸正久、高木 哲

- 妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査(ロジスティックスを担当) 44
研究分担者：浦江明憲
研究協力者：鈴木浩司、筒井祐智、吉岡隆之

- OPV/IPV接種児における抗体持続(抗体価の経年推移)の検討 57
研究分担者：入江 伸、都留智巳、大藤さところ、中野貴司
研究協力者：福島若葉、高崎好生、進藤静生、山下祐二、横山 隆、芝尾敬吾
白源正成、麦谷 歩、江藤 隆、洲崎みどり、真部順子、石橋元規
伊藤一弥
研究代表者：廣田良夫

2) インフルエンザ分科会

- 2012/2013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 59
研究分担者：森 満
研究協力者：長谷川準子、大西浩文、要藤裕孝、堤 裕幸

- 日系ペルー人におけるインフルエンザ接種行動 65
研究分担者：小島原典子
共同研究者：土田マリサ、清原康介、山口直人

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	68
研究分担者：入江 伸、都留智巳、大藤さとこ	
研究協力者：福島若葉、高崎好生、進藤静生、山下祐二、横山 隆、芝尾敬吾 白源正成、麦谷 歩、江藤 隆、洲崎みどり、真部順子、石橋元規 伊藤一弥	
研究代表者：廣田良夫	
血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザA(H1N1)pdmワクチンの 免疫原性に関する研究	73
研究分担者：井手三郎	
研究協力者：中村和代、堤 千代、今村 豊、古賀正久	
共同研究者：井手悠一郎、前田一洋	
保育園児、幼稚園児、小・中学生を対象としたインフルエンザ様疾患に対する インフルエンザワクチンの効果検証	81
研究分担者：伊藤雄平	
研究協力者：津村直幹、大津 寧	
重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性(2011/12シーズン)	88
研究分担者：原めぐみ	
共同研究者：前田一洋	
2012/13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	98
研究協力者：山口真也	
化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの 免疫原性に関する研究(研究計画)	106
研究協力者：中島 啓、山脇 聡、青島正大、近藤亨子	
研究分担者：鈴木幹三、大藤さとこ	
研究代表者：廣田良夫	
炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究	108
研究協力者：渡辺憲治	
研究分担者：大藤さとこ	
インフルエンザワクチン2回接種がワクチン効果の持続に与える影響に関する研究	110
研究協力者：松下雅英	

3) 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	113
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：黒木春郎、蒲地一成、太田文夫	
共同研究者：伊東宏明	

高知県での流行下における百日咳ワクチン有効性に関する研究
(百日咳強化サーベイランス関連研究) 123

研究分担者：砂川富正

研究協力者：八幡裕一郎、神谷 元、齊藤剛仁、大平文人、土橋酉紀
安藤由香、蒲地一成、松本道明、森畑東洋一

4) 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 133

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、大藤さとし

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、吉村邦彦
中村万里、青島正大、中島 啓、中森祥隆、清田 康、吉川理子
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、足立 暁
児島康浩、多代友紀、山田保夫、高田善介、川村秀和、丹羽俊朗
今井誠一郎、宮下修行、中西洋一

共同研究者：北里博仁、辻川 雄、江島美保、小澤聡子、仁部美保、三沢昌史
桂田直子、桂田雅大、高井基央、渡邊純子、大槻 歩、中沢貴宏
加藤幸正、大賀興一、田辺正喜、藤澤伸光、原田英治、中垣憲明
清水義久、藤本典子、米嶋康臣、福田賢治、田代英樹、溝上哲也
武富正彦、岩永知秋、野上裕子、高野浩一

研究代表者：廣田良夫

肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎と肺炎に対する有効性に関する追跡調査研究 145

研究協力者：長谷川準子、大西浩文、要藤裕孝、堤 裕幸

研究分担者：森 満

5) 新規ワクチン分科会

近年導入されたワクチンと定期接種化を検討中のワクチンの有効性に関する研究 151

研究分担者：中野貴司

共同研究者：田中敏博、笠井正志、福島慎二、山本裕子
三宅真砂子、上田美子、高杉尚志、田中孝明

Case Population Studyによるロタウイルスワクチンの有効性評価(研究計画) 158

研究分担者：原めぐみ

研究協力者：荒木 薫、坂西雄太

風疹流行初期におけるプライマリ・ケア医の成人に対するMRワクチンの
接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁 161

研究協力者：坂西雄太

研究分担者：原めぐみ

6) 費用対効果分科会

乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価—1歳児を対象として— 169

研究分担者：星 淑玲

研究協力者：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(第2報)	178
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	

7) 微生物検索・病原診断分科会

2012/13シーズン、インフルエンザワクチンの流行野生株に対する抗体応答	183
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	

8) 広報啓発分科会

2013年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行	187
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、吉田英樹、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 近藤亨子、白源正成、洲崎みどり、松永一朗、麦谷 歩	
共同研究者：井手悠一郎	
研究代表者：廣田良夫	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	191
-------------------------	-----

研究班構成員名簿

平成25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 研究代表者 研究分担者	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
	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
	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疫学センター	室 長
	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	市立岸和田市民病院	副院長兼産婦人科部長
	吉田 英樹	大阪市健康局	医 務 監
研究協力者	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	理 事 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	福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野	教 授
	井手 三郎	聖マリア学院大学	理事長・教授
	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
	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
	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	
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	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	津川 敏	済生会西小樽病院	院 長
	本庄 高司	済生会西小樽病院	医 長
	堤 裕 幸	札幌医科大学医学部	教 授
	大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	准 教 授
	要藤 裕孝	札幌医科大学医学部	講 師
	伏木 康弘	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	訪 問 研 究 員
	長谷川 準子	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	大 学 院 生
	尚和 里子	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	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疫学センター	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 酉紀	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
	齋藤 剛仁	国立感染症研究所感染症疫学センター	研 究 員
	森畑 東洋一	もりはた小児科	院 長
	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
	吉岡 隆之	株式会社メディサイエンスプランニング	医療情報本部
	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
	岩田 康一	名古屋市動物愛護センター	獣 医 師
	林 嘉 光	春日井市民病院	医 師
	利根川 賢	名古屋市厚生院附属病院	部 長
	中村 敦	名古屋市立大学共同研究教育センター	准 教 授
	柴田 伸一郎	名古屋市衛生研究所微生物部	部 長
	脇本 寛子	名古屋市立大学看護学部	准 教 授
	加藤 宗博	旭労災病院呼吸器科	部 長
	太田 千晴	旭労災病院呼吸器科	副 部 長
	宇佐美 郁治	旭労災病院呼吸器科	副 院 長
	今井 誠一郎	京都大学医学研究科(ドイツ留学中)	研 究 生
	鷲尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教 授
	中西 洋一	九州大学大学院胸部疾患研究施設	教 授
	足立 暁	笠寺病院呼吸器内科	病 棟 医 長
	岩島 康仁	岩島医院	副 院 長
	児島 康浩	こじま内科小児科クリニック	院 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	
高田 善介	高田クリニック	院 長	
川村 秀和	川村医院	院 長	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	吉村 邦彦	大森赤十字病院呼吸器内科	部 長
	中村 万里	大森赤十字病院呼吸器内科	副 部 長
	青島 正大	亀田総合病院呼吸器内科	主 任 部 長
	中島 啓	亀田総合病院呼吸器内科	医 長
	中森 祥隆	三宿病院呼吸器科	部 長
	清田 康	三宿病院呼吸器科	医 長
	吉川 理子	三宿病院呼吸器科	医 師
	宮下 修行	川崎医科大学総合内科学 1	准 教 授
	丹羽 俊朗	浜田・浅井医院呼吸器科	医 師
	森川 佐依子	大阪府立公衆衛生研究所	主 任 研 究 員
	廣井 聡	大阪府立公衆衛生研究所	主 任 研 究 員
	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所	主 任 研 究 員
	古山 将康	大阪市立大学女性生涯医学講座	教 授
	橘 大介	大阪市立大学女性生涯医学講座	准 教 授
	康 文豪	大阪市立住吉市民病院	産婦人科部長
	本久 知賀	大阪市立十三市民病院	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	医療法人相生会ピーエスクリニック	薬 剤 師
	真部 順子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター	企 画 部
	江藤 隆	医療法人相生会博多クリニック	医 師
	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	院 長
	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
	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	准 教 授
	中村 和代	聖マリア学院大学看護学部	准 教 授
	古賀 正久	聖マリア病院中央臨床検査センター	室 長
	東 治道	聖マリア病院腎臓内科	診 療 部 長
	今村 豊	聖マリア病院血液内科	診 療 部 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 師
	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
	荒木 薫	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大 学 院 生
共同研究者	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

区 分	氏 名	所 属	職 名
共同研究者	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
	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
	小野 優	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	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
	土田 マリサ	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	大学院生
	藤澤 伸光	聖マリア病院呼吸器内科	診療部長
	原田 英治	聖マリア病院呼吸器内科	医 長
	中垣 憲明	聖マリア病院呼吸器内科	医 師
	清水 義久	聖マリア病院呼吸器内科	医 師
	藤本 典子	聖マリア病院呼吸器内科	医 師
	米嶋 康臣	聖マリア病院呼吸器内科	医 師
	福田 賢治	聖マリア病院脳血管内科	医 師
	田代 英樹	聖マリア病院循環器内科	医 師
	溝上 哲也	聖マリア病院糖尿病内分泌内科	医 師
	武富 正彦	道海クリニック	医 師
	岩永 知秋	国立病院機構福岡病院	院 長
	野上 裕子	国立病院機構福岡病院呼吸器科	部 長
	高野 浩一	西福岡病院	医 師
	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
	加藤 幸正	笠寺病院消化器内科	消化器病センター長
	大賀 興一	おかもと総合クリニック一般内科	医 師
	田辺 正喜	おかもと総合クリニック循環器内科	医 師
	北里 博仁	大森赤十字病院糖尿病・内分泌内科	部 長
	辻 川 雄	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	江島 美保	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	小澤 聡子	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	仁部 美保	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	田中 孝明	川崎医科大学附属川崎病院小児科	講 師
	伊東 宏明	国立感染症研究所感染症疫学センターFETP	医 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
	三沢 昌史	亀田総合病院呼吸器内科	部 長
	桂田 直子	亀田総合病院呼吸器内科	医 長
	桂田 雅大	亀田総合病院呼吸器内科	医 師
	高井 基央	亀田総合病院呼吸器内科	医 師
	渡邊 純子	亀田総合病院呼吸器内科	医 師
大槻 歩	亀田総合病院呼吸器内科	医 師	

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) 厚労省指導による研究

インフルエンザ分科会

- ① 6歳未満児では、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種(1回以上)の調整オッズ比(OR)は0.32 (95%CI : 0.12-0.83)であり、接種回数が増えるほどORは低下する傾向を認めた(2回接種の調整OR=0.26, 0.09-0.71) (大阪、2013/14シーズン、症例対照研究)。
- ② 大阪産婦人科医会の協力を得て、妊婦(約2万人)を対象に、インフルエンザの健康影響を調査中である(大阪、2013/14シーズン、self control methods)。

新規ワクチン検討分科会

- ① 2011年に実施した「ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性試験」の対象児153人について、接種後5年間に於ける抗体価の持続性を検討する(福岡、2013～2018年、前向きcohort study)。

2) インフルエンザ分科会

【免疫原性】

- ① 重症心身障害者101人(平均41.9歳)のうち、前シーズンにインフルエンザを発病した者では、非発病者に比べて、接種前抗体価が高く、接種後の抗体保有率(sP: 抗体価 \geq 1:40の割合)も有意に高値を示した(88% vs. 41%) (北海道、2011/12シーズン、前向きcohort study)。
- ② 2009/10シーズンに0～3歳でA(H1N1)pdmワクチンの2回接種を受け、2010/11シーズンに3価不活化インフルエンザワクチンの2回接種を受けた小児では、2012/13シーズンのワクチン接種により、いずれの株に対しても1回接種で十分な抗体応答が見られ、2回目接種による抗体誘導はわずかであった(福岡、2012/13シーズン、前向きcohort study)。
- ③ へき地在住高齢者124人(平均76.9歳、男43人)では、インフルエンザワクチン2回接種後のsPは、接種4週後でH1: 56%、H3: 57%、B: 31%、接種22週後でH1: 36%、H3: 52%、B: 22%であった(高知、2012/13シーズン、前向きcohort study)。
- ④ 血液悪性腫瘍患者50人(平均59歳)では、1回接種による抗体応答が低く(sP: 27%)、2回接種が不可欠である(sP: 46%)。ワクチンに対する抗体応答は、特にリツキシマブ治療を受けていた者で低い傾向を示した(福岡、2009/10シーズン、前向きcohort study)。
- ⑤ 炎症性腸疾患患者87人(平均46.3歳、男56人)を対象に、インフルエンザワクチン2回接種による免疫原性を検討中である(大阪、2012/13シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験)。
- ⑥ 化学療法中の肺がん患者30人および慢性閉塞性肺疾患患者30人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(千葉、2013/14シーズン、前向きcohort study)。

【有効性】

- ⑦ 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」に対する相対危険は0.42(0.23-0.76)であった(札幌、2012/13シーズン、後ろ向きcohort study)。

⑧ 保育園・幼稚園児(11,455人)、小学生(16,598人)、中学生(8,247人)では、ワクチン接種の「インフルエンザ診断」に対する相対危険は、保育園・幼稚園児で0.65(0.59-0.71)、小学生で0.78(0.72-0.86)、中学生で0.79(0.67-0.93)であった(久留米、2012/13シーズン、後ろ向き cohort study)。

⑨ 小学生(4校：2,333人)では、ワクチン接種の調整ORは「A型インフルエンザ」に対して0.55(0.38-0.80)、「B型インフルエンザ」に対して0.85(0.48-1.50)であった(土浦市、2012/13シーズン、前向き cohort study)。

【動向、実態】

⑩ 15歳以上の日系ペルー人を対象に、インフルエンザワクチンの接種状況および接種行動に関連する因子を調査中である(2013年12月、横断調査)。

3) 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 15歳未満児では、DTaPワクチン接種の百日咳発症に対する粗ORは、2回以下で0.62(0.19-2.06)、3回接種で0.28(0.10-0.79)、4回接種で0.32(0.14-0.73)であった(高知、2012年、症例対照研究)。

4) 高齢者肺炎分科会・肺炎球菌ワクチン

① 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0.48(0.22-1.07)、インフルエンザワクチン0.59(0.32-1.10)であった(症例対照研究)。

② 園児632人では、肺炎球菌ワクチン接種の調整ハザード比(HR)は、急性中耳炎に対して0.41(0.31-0.55)、肺炎に対して0.26(0.14-0.52)であった(札幌、2012～2013年8月、両向き cohort study)。

5) 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、小児期侵襲性細菌感染症の発生があれば、研究開始の準備を整えている。

② 水痘ワクチンとムンプスワクチンの公費助成導入前の期間では、水痘の発生数は毎年300人前後、ムンプスの発生数は43人(2007年)から500人(2006年)の範囲であった(岡山、2005～2012年)。

③ 乳幼児におけるロタウイルスワクチンの有効性について、Case Population Study(スクリーニング法)により検討中である(佐賀、2011/12～2012/13シーズン、Case Population Study)。

④ プライマリ・ケア学会に所属する医師のうち、成人に対するMRワクチンを「必ず勧める」者は28%であった(2012年9～11月、横断調査)。

6) 費用対効果分科会

① 1歳児に対するムンプスワクチンを定期接種化した場合の費用効用分析を行ったところ、1回接種のプログラムは費用効率的であった。2回接種のプログラムは、2回目接種を3～5歳に受ける場合が、費用対効果に優れていた。

② 地域在住高齢者668人(平均76.5歳、男304人)では、2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者は、非接種者に比べて、年間総医療費が高かった(北海道、2013年、横断調査)。

7) 微生物検索・病原診断分科会

2012/13シーズンに3価不活化インフルエンザワクチンの接種を受けた健常成人32人(22-73歳)では、ワクチン株A/Victoria/361/2011(H3N2)に対する幾何平均抗体価(GMT)は35(接種前)→53(接種後)に上昇し、sPは59→81%であった。一方、流行野生株A/Osaka/12/2013(H3N2)に対してはGMT：19→20、sP：22→25%、

A/Osaka/24/2013 (H3N2) に対しては GMT : 14→18、sP : 13→25% であった (大阪、2012/13 シーズン、前向き cohort study)。

8) 広報啓発分科会

班員21人が共同で、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告2013年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the ACIP—United States, 2013-14 (MMWR; 62 (RR07): 1-43)」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、2013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た。

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、安全性を検討した。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)により評価している。有効性は、接種群と非接種群のcohort studyによる検討のほか、症例対照研究やantibody efficacyをもとにした検討も実施している。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している。

主に、以下12のハイリスク集団につき、16カ所で実施した。

0,1,2,3歳児(福岡：入江、大阪：福島)、保育園児(札幌：森、久留米：伊藤)、小学生(土浦：山口)、重症心身障害者(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)、免疫抑制療法中の炎症性腸疾患患者(大阪：渡辺)、肺がん患者(千葉：中島)、妊婦(大阪：出口・大藤)、高齢者(大阪：大藤、高知：松下)

厚労省指導による研究

妊婦に対する季節性インフルエンザの健康影響について、大阪府内の産科医療機関に通院中の妊婦2万人を対象にインフルエンザ関連入院を検討中である。

多施設共同症例対照研究(test-negative design)により、季節性ワクチンの有効性を継続的にモニタリングする。2013/14シーズンは、6歳未満児を対象に、予備調査を行った。

2) 百日咳分科会(分科会長：岡田賢司)

(企画：伊藤・中野、発生动向確認：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った。

3) 高齢者肺炎分科会(分科会長：鈴木幹三)

(企画：小島原・大藤)

60歳以上の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例、年齢・性に対応する対照を同科(呼吸器内科)と他科から2人選出して多施設共同症例対照研究を行い、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性、およびその他の関連因子を検討している。

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)

厚労省指導による研究

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・安全性を検討した。また、接種

後の抗体持続についての検討を行う。

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している。

6) 微生物検索・病原診断分科会(分科会長：加瀬哲男)

呼吸器系ウイルスの検索、病原診断に関するアドバイスをを行う。また、毎シーズン、班員が採取する検体についてインフルエンザウイルスを分離し、ワクチン株との抗原性等を検討する。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している。

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。

(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の有効性を検討するために、さまざまな集団を対象として疫学研究を行った。大藤ら、および、浦江らは大阪府内の産科医療機関の協力の下、2013/14シーズンにおける妊婦に対するインフルエンザの健康影響に関する大規模な前向きコホート研究を開始し、調査研究が進行中である。加瀬ら、および、福島らは、小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、2013/14シーズンから症例・対照研究を開始する。入江らは2009/10シーズンにA(H1N1)pdm09ワクチンを接種し、かつ、2011/12シーズンと2012/13シ

ーズンに連続してインフルエンザワクチンを接種した小児において、継続接種による免疫応答の改善を示唆した。渡辺らは炎症性腸疾患患者、井手らは化学療法中の血液悪性腫瘍患者、中島らは化学療法中の肺がん患者、松下らは地域在住の高齢者、原らは重症心身障害者を対象として、それぞれインフルエンザワクチン接種前後の抗体価を比較し、その有効性を検討した。小島原らは日系ペルー人を対象としてインフルエンザワクチンの接種状況などを調査した。山口らは2006/07シーズンから2012/13シーズンまで継続している小学生を対象とした前向きコホート研究によって、インフルエンザワクチンの有効性を示唆した。伊藤らは保育園児・幼稚園児と小中学生、森らは保育園児を対象として、それぞれ後ろ向きコホート研究を行ってインフルエンザワクチンの有効性を示唆した。

2) 百日咳分科会(分科会長：岡田賢司)

20歳未満の百日咳患者を症例とし、対照は性・年齢が同一の友人6人(友人対照)あるいは性、年齢(学年)が同一で症例と同じ施設を受診した患者5人(病院対照)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ワクチン以外の百日咳発症の関連要因を検討した(中野、伊東、大藤、原、岡田)。2009年5月から登録を開始し、2013年10月末時点での登録数は169人(症例72人、対照97人)となった。マッチングペアを解析対象とした多変量解析では、DPTワクチン接種のORは0.15、接種回数別では3回以下の不完全接種者のORは0.12、4回以上の完全接種者のORは0.20であった。Sensitivity analysesとして、母子手帳でワクチン歴が確認できたものに限定した解析も行った。DTaPワクチン接種歴は、症例の100%、対照の97%が母子手帳で接種例を確認して回答されていた。母子手帳で確認できた例に限定しても、全対象者での結果とほぼ同様であった。ワクチン以外の関連因子では、ステロイド投与歴を有する者でORの上昇、居住スペースが広い者でORの低下、周囲の咳患者の存在でORの上昇を認め、いずれのモデルにおいても統計学的有意差を示した。同居家族数は、conditional modelによる解析では、ORの上昇が境界域の有意差を示した。非接種者と4回接種者を解析対象として、最終接種からの期間と百日咳発症との関連を検討した。4回接種後からの経過年数が5.8年未満群でのORは0.24、5.8-9.1年の群でのORは0.14、9.2

年以上経過した群でのORは0.11であり、ワクチン接種後の経過時間が長いほど、ワクチン有効性が低くなることはなかった。

国立感染症研究所感染症疫学センターの砂川らは、高知県の病原体定点(M小児科)受診者を対象に、百日咳流行下の無菌体百日咳ワクチンの有効性を検討した(2012年1~12月、症例対照研究)。百日咳菌LAMP法陽性患児を症例として、ロジスティック回帰分析により、乳幼児期のDTaPワクチン接種のOR(95%CI)、Vaccine Effectiveness(VE)を求めた。乳幼児期のDTaPワクチン3回接種群の粗ORは0.28(0.10-0.79)、VEは72%であった。DTaP4回接種群は、それぞれ0.32(0.14-0.73)、68%となり、全体としてワクチン3回以上接種で有意な有効性が検出された。性別および年齢調整を5歳および12歳で区切った場合には、乳幼児期のDPTワクチンのVEは3回および4回接種群で70~80%となり、現行DTaPワクチンの早期接種が特に乳児に対する発症予防となることが認められた。ただし、調査対象となった者の年齢中央値が6.5歳であったことから、青年・成人層におけるワクチン効果については本研究からは推察出来なかった。

3) 高齢者肺炎分科会(分科会長：鈴木幹三)

高齢者肺炎研究グループの鈴木らは、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、呼吸器科以外の診療科1例)を選定した。研究開始(2009/10シーズン)から現在(2013年12月9日)までに、全国の21医療機関よりの登録数は、496例(症例174例、対照322例)であった。2009/10シーズンにインフルエンザA(H1N1)2009パンデミックが発生したため、当該シーズンはインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンをインフルエンザワクチンとして、全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ORおよび95%CIを計算した。インフルエンザワクチン接種はOR=0.59(0.32-1.10)、肺炎球菌ワクチン接種は0.48(0.22-1.07)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0.64(0.32-1.28)、肺炎球菌

ワクチンのみ接種0.60(0.20-1.79)、両ワクチンとも接種0.26(0.09-0.70)であった。インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が示唆された。また、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が明確になった。肺炎球菌ワクチン接種による肺炎球菌性肺炎の予防効果は検出するには至らなかった。今後、肺炎球菌性肺炎症例の蓄積により有効性を検証する必要がある。

札幌医科大学の長谷川・森らは、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肺炎球菌ワクチン接種の疾患予防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依頼したところ、632人が参加した(参加率40.3%)。632人の調査対象者に自記式質問票を配布して、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。両向き観察研究のデザインで肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎罹患に対する有効性を、また後向き観察研究のデザインで肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する有効性をそれぞれ検討した。アウトカムは「①急性中耳炎罹患」、「②肺炎罹患」とし、Cox回帰モデルによりワクチン接種のハザード比(95%信頼区間、P値)を求めた。年齢、性別、環境因子(同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢)が交絡要因となる可能性を考え、それらの要因の影響を多変量解析により調整したところ、PCV7接種の調整ハザード比(HR)はアウトカム「①急性中耳炎罹患」に対して0.41(95%CI 0.31-0.55, P<0.001)、アウトカム「②肺炎罹患」に対して0.26(95%CI 0.14-0.52, P<0.001)であった。接種群は未接種群に比して、急性中耳炎、肺炎共に罹患予防効果を示した。

4) 新規ワクチン等検討分科会(分科会長：中野貴司)

近年導入されたワクチンや定期接種化を検討中のワクチンについて、研究を実施した。2012年、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)への移行にとまない、薬事審査での有効性・安全性のデータのみならず、OPV、IPV、DPT-IPV各製剤相互間の互換性の情報が必要であった。生後3ヵ月以上74ヵ月未満の小児153例を対象に、3製剤の組み合わせ・接種順序が、抗体応答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関する研究では、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・

接種順序にかかわらず、3回の接種によって防御レベル1:8を大きく上回る抗体が誘導され、6~7ヵ月後の追加接種によるbooster効果も確認した。問題となる重篤な有害事象は観察されなかった。不活化ポリオワクチンで獲得された抗体の長期的な持続、基礎免疫完了後のさらなる追加接種の必要性とその時期については、国内では未検討である。諸外国での研究結果は、それぞれの対象集団に適用されて来たワクチンの変遷、接種率、接種スケジュール、不顕性感染を含めた自然感染の機会等の影響を受けていると考えられ、わが国へ適用するには限界がある。そこで、わが国での追加接種の必要性とその時期を検討するための基礎データとして、4回接種後のポリオワクチン抗体価の持続(抗体価の経年推移)を検討する必要がある。今回、本試験の参加者を対象として、接種後5年間の抗体価の経年推移の追跡を計画し、現在、最終接種1年後の抗体価測定のための採血を実施している。定期接種のポリオワクチンが、2012年9月に生ワクチンから不活化ワクチンに移行されるに際して、本研究の結果により、初回免疫、追加免疫においてOPV、IPVおよびDPT-IPVの互換性を支持する結果が得られ、わが国の予防接種の円滑な運営・実施に貢献することができた。

2013年4月から定期接種となったインフルエンザ菌b型(Hib)と小児用肺炎球菌(PCV)、現行は任意接種であるが定期接種化が検討されている水痘・ムンプス・ロタウイルス、2012年から2013年にかけて国内で成人を中心に流行が認められた風疹について、定期接種化による有効性とワクチン普及のために必要な方策について検討した。HibとPCVについては、2010年末からの緊急接種促進事業による全国的なワクチン費用の公費助成にともなう接種率の上昇が功を奏し、Hibと肺炎球菌による侵襲性感染症の発生は大幅に減少した。両ワクチンの素晴らしい予防効果を実証するものではあったが、準備した症例対照研究においては症例の登録が困難となった。水痘とムンプスについては岡山県、ロタウイルスについては佐賀県と静岡県で、研究計画を確定することにとりかかった。現状では任意接種のワクチンであるので、接種歴の有無による発症や重症化のリスクを検討する症例対照研究、公費助成により接種率の向上が見込まれる地域で発症患者数の推移を調査する観察研究を計画している。風疹については、流行初期の2012年9月~11月に、プライマリ・ケア医の成人に対する麻疹風

疹混合(MR)ワクチンの接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁を調査した。十分な接種推奨が行われるにはさらなる情報の周知が必要であり、接種費用の負担は接種率の低迷と関係するという結果が得られた。風疹流行初期のMRワクチンに関するアンケート結果からわかるように、予防の大切さが広く周知され、接種費用が公費負担されることはワクチンの普及に有用である。わが国の予防接種施策において、どのワクチンを定期接種として採用するかは、その有効性・安全性・費用対効果を勘案して決定されるべきものであり、それぞれの疾患・ワクチンについて適切なデザインの分析疫学研究を計画実施し、その結果を今後の予防接種行政への提言として活かしたい。

5) 費用対効果分科会(アドバイザー：大久保一郎)

プロジェクトでは医療経済研究を主体として、「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」と「乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価—1歳児を対象として」の2つの研究を実施した。

「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」の研究では、北海道中川郡池田町において2012年及び2013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が得られた668人(男：304人、女：364人；平均年齢 76.5 ± 2.718)を対象とした。2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の年間総医療費の中央値は、非接種者に比べて約12万円有意に高値であった($p < 0.001$)。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種は、交絡要因を調整後も、総医療費が高いことと有意に関連した(OR 2.24、95%CI 1.50-3.37)。肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関連は見られなかった。インフルエンザワクチン接種者では総医療費が高いことが示され、一方肺炎球菌ワクチンでは総医療費との関連性はなかった。ワクチン接種が医療費を削減できる可能性については、今後医療費へ影響を与える他の要因等の更なる解析が必要である。

「乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価—1歳児を対象として」の研究では、余命延長マルコフ・モデルにより、費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラ

ム(以下1-dose programとする)と10の2回接種のプログラム(以下2-dose programとする)の経済評価を行った。1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目の接種を2歳～11歳のいずれかの時期に受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得あたりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳～5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。ムンプスワクチン接種は考えられる接種プログラムにおいて、いずれも費用効果的である結果が得られ、定期化をめぐる議論に貢献できるものである。

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重要である。対象は2012/13シーズンにインフルエンザワクチンの接種を受けた22歳以上の健康成人32人(年齢22-73歳、中央値44歳)である。採血は2012年のワクチン接種時とその3～5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/316/2011(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/12/2013(H3N2)、A/大阪/24/2013(H3N2)を用いた。

A/Victoria/316/2011(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前、接種後、の順に35→53であった。また、抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)は6.3%、抗体上昇倍数は1.5倍であった。抗体保有率($\geq 1:40$)は接種前、後の順に、59→81%となった。A/大阪/12/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前、接種後の順に19→20であった。また、抗体応答率は0%、抗体上昇倍数は1.1倍であった。抗体保有率は接種前、後の順に、22→25%となった。A/大阪/24/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前、接種後の順に14→18であった。また、抗体応答率は9.4%、抗体上昇倍数は1.3倍であった。抗体保有率は接種前、後の順に、13→25%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。

しかしながら、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。流行野生株を用いた場合は、通常、感染防御に有効とされる1:40倍のHI抗体価だけでなく、1:10~20倍抗体価をどのように評価するかが問題点となってきた。また、どの流行野生株を測定抗原として選択するかも重要な課題である。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)

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2013年版の内容を翻訳して出版した。勧告は、2010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。本年より米国ではB型インフルエンザを2種加えた4価ワクチンが承認され、それに伴いワクチンの略記方法が変更された。その他、弱毒化生ワクチンや遺伝子組み換え株ワクチンに関する適応や注意事項、インフルエンザの重症合併症の高危険群への対応、6~8歳未満の小児に対する接種方法、抗インフルエンザ薬との競合などについて述べられており、実務上も重要な資料となっている。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、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588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(2012/13シーズン、後ろ向きcohort study)。2013年1月、5月に調査票を配布し、2012/13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392人(67%)であり、351人(60%)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47人(8%)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0.42(0.23-0.76)であった。年齢別で見ると、特に1歳児で、相対危険の低下が顕著であった(0.06, 0.01-0.73)。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 小島原らは、15歳以上の日系ペルー人を対象に(目標600人)、インフルエンザワクチンの接種状況および接種行動に関連する因子を調査中である(2013年12月、横断調査)。Survey Monkeyを用いたインターネット調査で、Face Book(FB)、日系ペルー人協会、ペルー大使館の協力を得て行う。調査項目は、今シーズンのインフルエンザワクチン接種状況、基礎疾患、家族構成、雇用形態、日本在住年数、最終学歴、収入、ソーシャル・キャピタルなどである。インフルエンザワクチン接種と社会因子との関連について、MLWiNを用いたマルチレベル解析を行う予定である。

③ 福島、加瀬らは、インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、多施設共同症例対照研究(test-negative design)を実施中である(2013/14シーズン、多施設共同症例対照研究)。大阪府下の小児科診療所4施設において、流行期間中(定点あたりの患者数5人以上と定義)にインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満の小児を対象とする。鼻汁吸引検体を用いてreal-time RT-PCR法による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照(test-negative control)とする。今シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、自記式質問票あるいは診療録により収集した。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を計算した。2014年1月20日から2月2日(第4週~第5週)に登録した170人(うち迅速診断陽性症例は89人)を解析対象としたところ、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整ORは0.32(0.12-0.83)、接種回数別では1回接種で0.64(0.16-2.48)、2回接種で0.26(0.09-0.71)であった。今後、さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

④ 出口、浦江、大藤らは、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、大阪産婦人科医会の協力を得て、本邦の妊婦における季節性インフルエンザの健康影響を調査中である(2013/14シーズン、self control methods)。対象は、2013/14シーズン開始前(10~12月頃)に、大阪府下の産科医療機関に通院している全妊婦(妊娠週数は問わない)である。登録時に、1回目妊婦調査票を用いて、「過去3年間」の罹患・入院に関する情報を収集する。また、インフルエンザの流行が収束した後(翌2014年5月頃)、2回目妊婦調査票を用いて、「妊娠中」の罹患・入院に関する情報を得る。解析では、「A妊娠・流行期」、「B非妊娠・流行期」、「C妊娠・非流行期」の入院率を推計し、「A妊娠・流行期」の入院率が、「B非妊娠・流行期」および「C妊娠・非流行期」の入院率に比べて、どのくらい増加するか(相対危険)を検討する。2013年10月~2014年1月末日にかけて、協力医療機関(129施設)で1回目妊婦調査を実施し、合計20,208人の1回目妊婦調査票を受領したところである(2014年2月21日時点)。

⑤ 入江、都留、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シーズンに季節性ワクチン接種を受けた小児を対象に、2012/13シーズンのワクチン接種による免疫原性を検討した(2012/13シーズン、前向きcohort study)。解析対象は53人(3歳:12、4歳:12、5歳:11、6歳:18)である。血清採取は、接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)、シーズン後(S3)に実施した。H1に対する幾何平均抗体価(GMT)は32(S0)→125(S1)→130(S2)に上昇したが、シーズン後(S3)には62に低下した。H3に対しては58→178→208に上昇し、シーズン後には113まで低下した。Bに対しては30→91→90に上昇し、シーズン後には46に低下した。いずれの株に対しても1回接種で十分な抗体応答が見られ、2回目接種による抗体誘導はわずかであった。

⑥ 井手らは、久留米市内の1医療機関で、血液悪性腫瘍患者50人(平均59歳、男20人)を対象にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。2009年11~12月に、対象者にインフルエンザA(H1N1)pdm09

ワクチンの2回接種を行い、接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)の抗体価を測定した。情報収集は「インフルエンザ調査票(自記式)」、「医師記入用調査票」、「副反応調査票(自記式)」、診療記録等により行った。GMTは6(S0)→13(S1)→22(S2)に上昇した。接種後の抗体応答率(sR)は、1回接種後で32%、2回接種後で54%であり、2回目接種後にも追加の抗体が誘導された。抗体保有率(sP)はS1:27%、S2:46%であった。ワクチンに対する抗体応答は、特にリツキシマブ治療を受けている患者で低く(S2のsR:10%、sP:0%)、多変量ロジスティック解析ではリツキシマブ治療でsRに対する有意なORの低下を認めた(OR=0.09; P=0.05)。

⑦ 伊藤らは、久留米市の保育園・幼稚園児(11,455人)、小学生(16,598人)、中学生(8,247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(2012/13シーズン、後ろ向きcohort study)。保護者へのアンケート調査により、2012/13シーズンのワクチン接種、発熱、医療機関受診、インフルエンザ診断、等に関する情報を収集した。回答を得た23,125人(回答率:64%)のうち、ワクチン接種を受けていた者は45%であった。全体でみると、ワクチン接種の「発熱」に対する相対危険(95%CI)は0.89(0.86-0.93)、「インフルエンザ診断」に対しては0.74(0.70-0.79)であった。ワクチン接種の「インフルエンザ診断」に対する相対危険(95%CI)は、保育園・幼稚園児で0.65(0.59-0.71)、小学生で0.78(0.72-0.86)、中学生で0.79(0.67-0.93)であり、いずれにおいても相対危険の低下は有意差を認めた。

⑧ 原らは、北海道の重症心身障害者施設入所者101人(平均41.9歳、男53人)および職員188人(平均42.3歳、男60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(2011/12シーズン、前向きcohort study)。全対象者に対して3価不活化インフルエンザワクチン0.5mlを1回皮下接種し、接種前(S0)、接種3週後(S1)、シーズン後(S2)のHI価を測定した。重症心身障害者は職員に比べてS0、S1、S2のGMTが低く、sPも低かった(重症心身障害者 vs. 職員のsPは、H1:49% vs. 70%、H3:61% vs. 76%、B:95% vs. 98%)。重症心身障害者のうち、2010/11シーズンにH1N1型インフルエンザを発病した者では、非発病者に比べて、H1N1に対するS0、S1、S2の抗体価が高く(S0:62 vs. 13、S1:95 vs. 25、S2:70 vs. 16)、sPも有意に高値を示した(88% vs. 41%)。副反応に関しては、両