

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）
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年間にお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 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 力所で実施した。

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。DTaP 4 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した調整 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 ヶ月以上 74 ヶ月未満の小児 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 ヶ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 (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。年齢別でみると、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。全体で見ると、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、両群とも接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認めなかった。

9. 山口らは、茨城県土浦市の小学生(4校:2,333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、前向き cohort study)。2013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、2013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

のみの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1,320人(接種率57%)であった。4校全体のインフルエンザ発病率はA型13%、B型5%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45%(20~61%)、B型に対して15%(-50~52%)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0.82に低下する傾向を認めしたが、B型発症に対しては関連を認めなかった。また、昨年度のインフルエンザ罹患は、A型発症のリスクを0.42、B型発症のリスクを0.27に低下させており、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が、A型・B型とも明らかな関連を認めなかった。

10. 中島らは、千葉県の1医療機関で、化学療法中の肺癌患者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(2013/14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4~6週後(S1)、シーズン後(S2:4~5月頃)のHI価を検討する予定である。

11. 渡辺らは、大阪市内の1医療機関で、炎症性腸疾患患者87人(平均46.3歳、男56人、クローン病45人、潰瘍性大腸炎36人、腸管ペーチェット病6人)および健康成人16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(2012/13シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験)。対象者をワクチン1回接種群、2回接種群に無作為割付を行い、接種前(S0)、1回目接種3週後(S1)、(2回目接種3週後(S2))、シーズン後(S3)のHI価を測定した。対象とした炎症性腸疾患患者のうち、イムラン/ロイケリンの単剤投与を受けている者は32人(37%)、抗TNF α 抗体の単剤投与を受けている者は24人(28%)、両薬剤の併用投与を受けている者は31人(36%)であった。現在、薬剤投与などの影響を考慮し、2回接種により抗体応答の上昇が得られるかどうかについて、検討中である。

12. 松下は、高知県のへき地に在住する61歳以上の高齢者124人(平均76.9歳、男43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した(2012/13 シーズン、前向き cohort study)。対象者に不活化インフルエンザワクチンを3~4週間隔で2回接種し、接種前(S0)、接種4週後(S1)、接種22週後(S2)のHI価を測定した。GMTは、H1:12(S0)→37(S1)→21(S2)、H3:19→42→34、B:7→19→16に推移した。sPは、H1:22→56→36、H3:34→57→52、B:6→31→22に推移した。2回接種の4週後(S1)に上昇した抗体価は、接種22週後(S2)には低下する傾向を示したが、H3とBに対するsPは有意な低下を認めなかった。高齢者に対するワクチン2回接種は、抗体価の長期持続を改善させる方法として期待できるかもしれない。

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)。2013年12月末時点での登録者は169人(症例72人、対照97人)、うち調査票への回答が得られた155人(症例63人、対照92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。非接種者と4回接種者を解析対象として、DPTワクチン最終接種からの経過時間による影響を検討したところ、非接種者と比較したワクチン4回接種のORは、接種後5.8年未満の者で0.24、5.8-9.1年が経過した者で0.14、9.2年以上経過した者で0.11に低下しており、「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い」という関連は認めなかった。

2. 砂川らは、高知県の1医療機関で、15歳未満児を対象に、DPTワクチンの有効性を検討した(2012年、症例対照研究)。症状から百日咳が疑われ、LAMP法による検査診断を受けた317人のうち、陽性結果が得られた94人を症例、陰性結果の223人を対照とした。DPTワクチン接種の粗OR(95%CI)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。年齢、性別で調整後も、3回接種、4回接種で有意なOR低下を認めた。最も重症化しやすい乳幼児においては、規定に基づき早期から必要な接種回数のDPTワクチンを接種することの重要性が示唆される。ただし、本研究には、ワクチン接種に関する思い出しバイアス、検体採取時期に関する情報不足、対象者の定義、交絡因子の存在などのLimitationがある。

3) 高齢者肺炎分科会(肺炎球菌ワクチン)

1. 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、呼吸器科以外の診療科2人)を選定した。2009年8月より登録を開始し、2013年12月9日時点における登録数は496人(症例174人、対照322人)である。肺炎に対するワクチン接種の調整OR(95%CI)は、インフルエンザワクチン0.59(0.32-1.10)、肺炎球菌ワクチン0.48(0.22-1.07)であり、いずれのワクチン接種も境界域の有意性を示した。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と比較し、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)であり、両ワクチンとも接種によるOR低下は統計学的有意差を認めた。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。なお、現時点では、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の予防効果は、未だ検出するには至っていない(症例47人、対照78人)。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。

2. 長谷川、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・肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した(両向き 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。また、基礎調査から4ヵ月毎に追跡調査を行い、ワクチン接種および急性中耳炎・肺炎罹患に関する情報を得た。解析ではCox 回帰モデルを用いて、ワクチン接種のハザード比 (HR) および 95%CI を算出した。観察期間は、ワクチン接種者では「接種日」から「観察期間終了時(2013年8月31日) 結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とし、非接種者では「ワクチン接種可能な生後2ヵ月」から「観察期間終了時(2013年8月31日) 結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とした。肺炎球菌ワクチン接種者(316人)は、非接種者(309人)に比べて、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。可能性のある交絡因子(年齢、性別、同胞数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢)の影響を補正した肺炎球菌ワクチン接種の調整 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) であり、肺炎球菌ワクチン接種による急性中耳炎・肺炎の予防効果が示唆された。

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た(症例:小児の侵襲性細菌感染症、対照:同病院の他疾患患者)。しかし、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ため、現時点で症例の登録は得られていない。今後、患者の発生があれば、研究開始の準備は整っている。

別途、岡山県の総社市において(2013年4月より水痘ワクチンとムンプスワクチンの公費助成が開始) 公費助成導入前の水痘・ムンプスの発生動向を検討した。総社市に居住する乳幼児の約7割が受診すると推定される4小児科医療機関において、2005~2012年度に受診した両疾患の患者数を全数調査した。対象医療機関を受診した水痘患者数は毎年300人前後であった。ムンプスに関しては、2007年度の43人から2006年度の500人まで、年度により患者数の変動を認めた。今後、公費助成開始後の患者数の推移を検討していく予定である。

また、静岡県の医療機関において、ロタウイルス胃腸炎による入院症例のサーベイランス調

査を開始した。インターネットを介した症例登録システムにより、入院症例の年齢、性別、ワクチン接種歴、合併症、転帰などの情報を収集する。

2. 入江らは、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・安全性試験」の対象児153人について、接種後5年間における抗体価の持続性を検討する(2013~2018年、前向き cohort study)。なお、2011年に実施した研究では、以下の4群における免疫原性・安全性を検討し、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を大きく上回る抗体が誘導されている。

・A群(11人):【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(49人):【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(50人):【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(43人):【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)

現在、対象児から採血を行い、4回目接種から1年後の抗体価を検討中である。

3. 原らは、佐賀県の9医療機関を受診した乳幼児を対象に、ロタウイルスワクチンの有効性を検討している(2011/12~2012/13シーズン、Case Population Study)。Case Population Study(スクリーニング法)によるワクチン有効性は $(PPV-PCV) / \{PPV(1-PCV)\}$ により算出する(PPV:集団のワクチン接種割合、PCV:症例のワクチン接種割合)。集団のワクチン接種割合は、 $\{(対象地域へのワクチン出荷数 / 接種回数) \div 対象地域の児数(出生数)\} \times 100(\%)$ により推計した。ロタリックスおよびロタテッ

クの承認・販売が開始された2012年7月以降における集団のワクチン接種割合は、佐賀県全体で14.6%（2012年7～9月）から27.2%（2013年4～6月）に上昇傾向にある。また、ロタリックス1回接種につき5,000円の助成がある小城市では、2013年4～6月における接種割合が60%に達しており、県全体と比べて約2倍の接種割合であった。現在、カルテ調査により症例（急性胃腸炎で受診した乳幼児のうちロタウイルス迅速診断陽性）の抽出およびそのワクチン接種状況を調査中であり、これらの情報を基にスクリーニング法によるワクチン有効性を推定する予定である。

4. 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%）。MRワクチン接種の推奨度は「必ず勧める」が209人（28%）、「場合によって勧める」が388人（52%）、「どちらともいえない」が87人（12%）、「積極的に勧めない」が36人（5%）、「勧めない」が11人（2%）であった。「必ず勧める」に関連する因子として、「乳幼児および小児に対する予防接種診療の経験」や、ワクチン接種に関する情報源が「国立感染症研究所HP」、「日本小児科学会HP」などがあげられた。接種推奨の障壁では「接種費用負担」が最多であった。今後の風疹対策においては、プライマリ・ケア医と産婦人科医、小児科医との連携構築や、プライマリ・ケア医への風疹に関する情報周知、接種費用負担の軽減等により、風疹に感受性のある成人のMRワクチン接種率を向上させることが必要であろう。

5) 費用対効果分科会

1. 星らは、1歳児に対するムンプスワクチン接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的として、臨床経済学分析を行った。ムンプスウイルスの感染によって発生する主な疾患の罹患率およびその後遺症の発現率、ワクチン効果および各種費用データを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。費用効果分析の手法を用いて、支払者と社会全体の二つの視点から、1回接種プログラム（以下1-dose programとする）と10パターンの2回接種プログラム（以下2-dose programとする）の経済評

価を行った。定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点（支払者の視点または社会全体の視点）にかかわらず“gained more, cost less”であった。一方、2-dose programについては、（1）支払者の視点からの分析では、10パターンのプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は620万円以下であった。（2）社会全体の視点からの分析では、2歳～7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。本研究の分析結果では、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獲得当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。

2. 森らは、北海道の70～79歳在宅高齢者を対象に、2012/13シーズンのワクチン接種状況と2012年度の年間総医療費との関連を検討した（2013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2月および2013年2月に自記式質問票調査（郵送法）を行い、各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、2012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、国保医療費または後期高齢者医療費情報の得られた668人（平均76.5歳、男304人）を対象とした。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者（439人、66%）の年間総医療費は、非接種者に比べて、有意に高かった（中央値は407,550円 vs. 289,520円、 $p < 0.001$ ）。全対象者における年間総医療費の中央値で高額群と低額群に分類し、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2.24（1.50-3.37）であり、非接種者と比べて、総医療費高額者の多いという結果が得られた。

ただし、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、医療費に影響を与える他の要因等の更なる解析が必要である。

6) 微生物検索・病原診断分科会

加瀬らは、2012/13 シーズンに季節性インフルエンザワクチンを受けた 22 歳以上の健常成人 32 人 (年齢 22-73 歳、中央値 44 歳) を対象に、流行野生株 (H3N2) に対する抗体応答を検討した (2012/13 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 3 ~ 5 週後に行い、ワクチン株 (A/Victoria/361/2011) と 2012/13 シーズンの流行野生株 (A/Osaka/12/2013、A/Osaka/24/2013) に対する HI 価を測定した。ワクチン株 A/Victoria/361/2011 (H3N2) に対する GMT は 35 (接種前) → 53 (接種後) に上昇し、上昇倍数は 1.5、sR は 6 % であった。また、sP は 59 → 81 % に上昇した。一方、流行野生株 A/Osaka/12/2013 (H3N2) に対する GMT は 19 → 20 に上昇し、上昇倍数は 1.1、sR: 0 %、sP: 22 → 25 % であった。A/Osaka/24/2013 (H3N2) に対しては、GMT は 14 → 18 に上昇し、上昇倍数は 1.3、sR: 9 %、sP: 13 → 25 % であった。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、今後も知見を継続して蓄積していく必要がある。ただし、流行野生株を用いた場合は、通常、感染防御に有効とされてきた 1:40 倍の HI 抗体価だけでなく、1:10 ~ 20 倍の抗体価をどのように評価するかが、今後の課題である。

7) 広報啓発分科会

小笹らを中心に計 21 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 2013 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the ACIP — United States, 2013–2014 (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))。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。2013 年勧告では、月齢 6 ヶ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、米国で新たに承認された 4 価インフルエンザワクチン、3 価細胞培養不活化インフルエンザワクチン、遺伝子組み換えのヘマグルチニン (HA: 赤血球凝集素) ワクチン、6 ヶ月 ~ 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、などが明記されている。

F. 健康危険情報

なし