

201318017B

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 23～25 年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表	23
--------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷り	29
-------------------------	----

研究班構成員名簿

平成23～25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	加地 正郎	久留米大学	名 誉 教 授
	武内 可尚	川崎市立川崎病院	名 誉 院 長
研究代表者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教 授
	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教 授
研究分担者	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
	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	久留米大学医学部附属医療センター小児科	教 授
	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	講 師
研究協力者	葛 西 健	WHO世界保健機関西太平洋地域事務局ベトナム事務所	代 表
	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 西紀	岡山県保健福祉部	主 任
	松本 道明	高知県衛生研究所保健科学課	技 術 次 長
	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症情報センター	主 任 研 究 官
	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
	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教 授
	中西 洋一	九州大学大学院胸部疾患研究施設	教 授
	足立 暁	笠寺病院呼吸器内科	病 棟 医 長
	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 科 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 科 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. 総合研究報告書

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、多施設共同・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 ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性試験の結果、OPV、DPT-IPV、IPVの組み合わせ・接種順序に拘らず、初回免疫3回接種後にはすべての者で防御レベルを上回る抗体が誘導された(福岡、2011～2013年、前向きcohort study)。その対象児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・A(H1N1)pdm09ワクチン】

- ① 高齢者施設入所者73人(平均80.0歳)では、1回接種により職員46人(平均38.4歳)と同等の免疫応答を示した。流行後のsero-protection proportion(sP:HI価 \geq 1:40の割合)は、職員、高齢者とも約半数に低下していた(大阪、2009/10シーズン、前向きcohort study)。
- ② 筋ジストロフィーの入院患者59人(平均34.8歳)では、1回接種により医療従事者41人(平均41.3歳)と同等の免疫応答を示し、副反応の発現頻度は医療従事者よりも少なかった(大阪、2009/10シーズン、前向きcohort study)。
- ③ 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)。
- ④ 慢性関節リウマチ患者126人では、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性を低下させる因子として、高齢、IFX投与が考えられた(福岡、2009/10シーズン、前向きcohort study)。

【A(H1N1)pdm09に対する免疫原性・2009/10～2010/11シーズンワクチン】

- ① 0～3歳児では、インフルエンザA(H1N1)pdm09が流行した最初のシーズンには2回接種が必要であった。しかし、翌シーズンには全年齢層で1回接種による抗体応答が良好であり、前年度のプライミングによる効果が示唆された(福岡、2009/10～2010/11シーズン、前向きcohort study)。
- ② 健常成人42人(平均41.1歳)では、2009/10シーズン、2010/11シーズンとも1回接種でA(H1N1)pdm09に対する十分な免疫応答が得られた。しかし、2010/11シーズン接種前のsPは39%に過ぎず、同じ株のワクチンであっても、毎シーズン、ワクチン接種を行うことの必要性が示唆された(大阪、福岡、2009/10～2010/11シーズン、

前向き cohort study)。

- ③ 2009/10シーズンにA(H1N1)pdm09ワクチンの2回接種を受け、2010/11シーズンに季節性ワクチン接種を受けた慢性関節リウマチ患者87人では、2010/11シーズンワクチン接種後のsPに対する各治療薬のOR(95%CI)は、conventional DMARD群を基準にするとTCZ群で3.72(0.70-19.7)、ETN(ADAを含む)群で0.42(0.09-2.01)、IFX群で0.17(0.04-0.82)であった(福岡、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ④ 重症心身障害者103人(平均42.0歳)では、職員169人(平均41.9歳)に比べて、A(H1N1)pdm09に対する抗体応答が低く、sPに対するOR(95%CI)は0.41(0.25-0.68)を示した(北海道、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ⑤ 2009年にインフルエンザA(H1N1)pdm09の流行を認めた施設の重症心身障害者109人(平均34.9歳)では、2010/11シーズンのワクチン接種による免疫原性は3株総てにおいて良好であった(接種後のsPはH1:83%、H3:63%、B:83%)。インフルエンザA(H1N1)pdm09罹患患者では、非罹患者と比し、ワクチン接種前、接種後、流行後のいずれにおいても、A(H1N1)pdm09に対する幾何平均抗体価(GMT)、sPが有意に高かった(北海道、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ⑥ 2009年にインフルエンザA(H1N1)pdm09に罹患した児童養護施設入所者30人(幼稚園～高校生)では、2010/11シーズンのワクチン接種によりGMTはA(H1N1)pdm09:70→108、H3:98→141、B:45→99に上昇し、A(H1N1)pdm09の抗体応答は、H3やBの抗体応答と同様であった(岩手、2010/11シーズン、前向き cohort study)。

【免疫原性・季節性ワクチン】

- ① 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)。
- ② 病院職員189人(平均37.5歳)では、ワクチン接種によりsPがH1:45%→78%、H3:56%→89%、B:47%→63%に上昇した(福岡、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ③ 妊婦32人(平均33.3歳、妊娠週数21-37週)では、ワクチン接種後に1:40以上の抗体価を獲得した妊婦の7～8割に、臍帯血への抗体移行が確認された(久留米、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ④ 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sP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)。
- ⑤ 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)。
- ⑥ 炎症性腸疾患患者88人(平均44.4歳、男51人)では、AZA/6-MP投与を受けている者でH1に対するsPが有意に低く、抗TNF- α 製剤投与を受けている者でH3およびBに対するsPが有意に低かった(大阪、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ⑦ 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)。
- ⑧ 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・A(H1N1)pdm09ワクチン】

- ① 妊婦135人(平均:30歳)では、第1三半期・第2三半期の者におけるantibody efficacyは、流行期間中の「呼吸器症状による医療機関受診」に対して91%であり、ワクチン有効率は79%と算出された(大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study)。
- ② 慢性肝疾患患者409人では、A(H1N1)pdm09ワクチン接種の調整OR(95%CI)は、流行期間中の「入院」に

対して0.43(0.16-1.17)、「インフルエンザ関連入院」に対して0.26(0.03-2.17)であった(大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study)。

【有効性・季節性ワクチン】

- ① 幼稚園児(30施設：3,899人)では、ワクチン接種の「インフルエンザ様疾患」に対する相対危険(95%CI)は0.86(0.80-0.92)、「医療機関診断インフルエンザ」に対しては0.96(0.90-1.03)であった(久留米、2008/09シーズン、後ろ向き cohort study)。
- ② 保育園児629人では、ワクチン接種(1回以上)の「インフルエンザ診断」に対する相対危険(95%CI)は0.68(0.47-0.98)であった(札幌、2011/12シーズン、後ろ向き cohort study)。
- ③ 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)。
- ④ 小学生(4校：2,524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0.67(0.45-1.01)、「B型インフルエンザ」に対して0.86(0.55-1.32)であった(土浦市、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ⑤ 小学生(4校：2,406人)では、ワクチン接種の調整ORは「A型インフルエンザ」に対して1.01(0.70-1.45)、「B型インフルエンザ」に対して1.07(0.68-1.70)であった(土浦市、2011/12シーズン、前向き cohort study)。
- ⑥ 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)。
- ⑦ 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)。
- ⑧ 小児科外来通院中の患者80人では、ワクチン接種の「インフルエンザ診断」に対する調整ORは、2009/10シーズン：1.03(0.37-2.87)、2010/11シーズン：3.92(1.33-11.6)であった(久留米、2009/10～2011/12シーズン、後ろ向き cohort study)。
- ⑨ 重症心身障害児・者103人(平均42.0歳、男56人)では、流行期間中の「血清診断インフルエンザ」に対する antibody efficacy は88%であり、ワクチン有効率は14%と算出された(北海道、2010/11シーズン、前向き cohort study)。
- ⑩ 児童養護施設入所者51人(平均10.4歳、男児26人)では、流行期間中の「38度以上の発熱」に対する調整ORは、2回目接種後HI価が<1:40を基準にすると1:40～1:160で0.3(0.03-2.7)、 $\geq 1:320$ で0.1(0.01-1.2)に低下した。また、発症者において、接種後HI価と最高体温の間に負の相関が示唆された($r=-0.42$, $P=0.002$) (岩手、2002/03シーズン、後ろ向き cohort study)。
- ⑪ 迅速診断陽性児14人(年齢：6ヵ月～14歳、男児6人)では、罹患後のウイルス排出期間にワクチン接種歴が影響を及ぼす可能性が示唆された(静岡、2010/11シーズン、前向き cohort study)。

【副反応】

- ① 妊婦150人(平均31歳)では、A(H1N1)pdm09ワクチン接種後48時間以内の局所反応は23%(硬結)から53%(発赤)の範囲であり、全身反応の発現頻度は0%(発疹)から19%(倦怠感)であった(大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study)。

【動向、実態】

- ① 65歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率は平均56.4%であり、地域のワクチン接種率に関連する因子として、65歳以上人口比率、一般病院の病床数、一般診療所の病床数、65歳以上の入院総数、介護保険施設定員などが考えられた(2008年度、生態学的研究)。
- ② HIV拠点病院の診療従事医師に対する調査では、HIV外来患者6,942人のインフルエンザワクチン接種率は31%、肺炎球菌ワクチン接種率は4%であった(2012年1月、横断調査)。
- ③ プライマリ・ケア医に対する調査では(回答率26%)、ワクチンに関するより多くの情報提供、任意接種ワ

クチンの接種費用に関する負担の軽減、などがワクチン接種率の向上につながる可能性が示唆された(2012年9～11月)。

④ 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(多施設共同・症例対照研究)。

② 大学での集団発生事例における検討では、DTaPワクチン4回接種(vs.3回以下)のORは「臨床診断百日咳」に対して0.37(0.14-0.96)、「医療機関診断百日咳」に対して0.86(0.19-3.97)、「流行後血清の抗PT抗体価(100EU/ml以上)」に対して0.48(0.10-1.31)、「流行後血清のIgG陽性かつIgM陽性」に対して0.24(0.04-1.31)であった(佐賀、2010、後向きcohort study)。

③ 中学校の集団発生事例における検討では、検査診断に対する抗PT抗体価の有用性は、菌凝集素価に勝っており、検査診断に対する抗PT抗体価(130EU/ml以上)の感度は67%、特異度67%、陽性反応適中度57%、陰性反応適中度75%と算出された(宮崎、2010、血清学的検討)。

④ 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、症例対照研究)。

⑤ 大学生に対するDTaPワクチン接種は、0.2ml接種群、0.5ml接種群ともに十分な免疫原性を示し、重篤な副反応は認めなかった(佐賀、2011、RCT)。

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

ことが示された。

③ 23価肺炎球菌ワクチン(23-PPV)公費助成・実施地域の医師は、非実施地域の医師と比較して、23-PPVの再接種および他の不活化ワクチンとの同時接種についての認知度が有意に高く、23-PPV接種、再接種、同時接種の実施状況も有意に高かった。

④ 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

① 2011/12シーズンのインフルエンザ様疾患の8%は、インフルエンザ以外のウイルスに起因した。インフルエンザウイルスと他ウイルスの重感染を4%に認めたが、重感染のために重症化した症例は認めなかった。

② 2010/11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47人(22-72歳)では、2011/12シーズンのワクチン接種によりワクチン株A/Victoria/210/2009(H3N2)に対する幾何平均抗体価(GMT)は51(接種前)→68(接種後)に上昇し、Sero-response proportion(sR:4倍以上上昇の割合)は6%、Sero-protection proportion(sP:HI価 \geq 1:40の割合)は81→89%となり、抗体価の頭打ち現象が示唆された。一方、流行野生株A/Osaka/110/2011(H3N2)に対してはGMT:14→25、sR:21%、sP:19→43%、A/Osaka/05/2012(H3N2)に対してはGMT:30→42、sR:17%、sP:57→72%であり、EMA基準には及ばないが一定の抗体誘導を示した(大阪、2011/12シーズン、前向きcohort study)。

③ 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GMTは35(接種前)→53(接種後)に上昇し、sR:6%、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、sR:0%、sP:22→25%、A/Osaka/24/2013(H3N2)に対してはGMT:14→18、sR:9%、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

米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)勧告2011年度版、2012年度版、2013年版を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した。

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14のハイリスク集団につき、20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、久留米：伊藤)、重症心身障害者(札幌：森、岩手：菅野、佐賀：原)、腎透析患者(久留米：井手)、血液疾患患者(久留米：井手)、糖尿病患者(福岡：入江)、肝疾患患者(大阪：大藤)、筋ジストロフィー患者(大阪：齋藤)、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トバイスを行う。また、毎シーズン、班員が採取する検体についてインフルエンザウイルスを分離し、ワクチン株との抗原性等を検討する。さらに、インフルエンザワクチンによって誘導される抗体を、ワクチン株と野生株を測定抗原に使用して測定し、perfectly- or imperfectly-matched antibodyがワクチンの有効性に及ぼす影響を検討している。

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した。

(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. 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(0-6歳)を対象に、2シーズンにわたり、インフルエンザワクチンの接種動向および有効性を研究した(2011/12~2012/13シーズン、後ろ向きcohort study)。2011/12シーズンの調査では、シーズン終了後の2012年4月末に調査票を配布し、2011/12シーズンのインフルエンザワクチン接種(母子手帳より転記)およびインフルエンザ診断の情報を収集した。ワクチン接種を1回以上受けていた園児は629人中326人(52%)であり、302人(48%)は2回接種を受けていた。期間中にインフルエンザの診断を受けた園児は163人(26%)であった。非接種者と比較するとワクチン接種者(1回以上)ではインフルエンザ診断を受けた者が少なく、調整後の相対危険(95%信頼区間)は0.68(0.47-0.98)であった。

2012/13シーズンの調査では、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 森、本庄、要藤らは、北海道の重症心身障害者施設3病棟の入所者109人(平均34.9歳、男59人)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を研究した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。2010年11~12月に3価不活化インフルエンザワクチンの接種を行い、接種前・接種後・流行後の血清を採取した。なお、対象者は総て2009年にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの接種を受けている。また、対象者の中には、2009年12月にインフルエンザA(H1N1)pdm09に罹患した者39人が含まれている。全対象者でのGMTは、ワクチン接種によりA(H1N1)pdm09: 33→100、H3: 13→45、B: 46→76に上昇したが(fold-riseはそれぞれ3.0、3.5、1.6)、流行後には約1管の低下を示した。sPは、A(H1N1)pdm09: 55%→83%→62%、H3: 23%→63%→42%、B: 69%→83%→65%に推移した。本対象者における免疫原性は、3株総てにおいて良好であったが、流行後には抗体価の低下を認め、毎年のワクチン接種の必要性が示唆される。また、A(H1N1)pdm09に対する抗体価は、2009年のインフルエンザA(H1N1)pdm09罹患の方が、非罹患者と比し、2010/11シーズンの接種前で有意に高く(sP: 89% vs. 37%)、ワクチン接種後の抗体応答(sP: 97% vs. 76%)や流行後の抗体持続(sP: 89% vs. 48%)も良好であった。

③ 菅野らは、盛岡市の児童養護施設入所者51人(平均10.4歳、男26人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を研究した(2002/03シーズン、後ろ向きcohort study)。対象者に3価不活化インフルエンザワクチンを2回接種し、接種前・1回目接種後・2回目接種後・流行後の血清を採取した。発病調査として、嘱託医の診療記録および施設内健康記録から、発熱日、最高体温に関する情報を収集し、一部の発病者に対

してはインフルエンザ迅速診断およびウイルス分離を実施した。シーズン中、1月27日から約2週間にわたり、施設内でインフルエンザの流行があり、25人が発症した。迅速診断ではA型陽性であり、ウイルス分離の結果AH3型が検出された。2回目接種後HI価<1:40の者と比べると、1:40~1:160、1:320以上の者では、「流行期間中の38度以上の発熱」に対する調整ORが0.3(0.03-2.7)、0.1(0.01-1.2)に低下した。また、発症者において、接種後HI価と最高体温の間に負の相関が示唆された($r=-0.42$, $P=0.002$)。

別途、2009年秋にインフルエンザA(H1N1)pdm09に罹患した児童養護施設入所者約30人(岩手：幼稚園~高校生)を対象に、2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種による免疫原性を研究した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。対象者に3価不活化インフルエンザワクチンの接種を行い、接種前・接種後の血清を採取した。GMTは、A(H1N1)pdm09：70→108、H3：98→141、B：45→99に上昇した。いずれのワクチン株に対しても、接種前抗体価が高い者ではfold-riseが低かった。A(H1N1)pdm09に対する抗体応答は、H3やBに対する抗体応答と同様であった。また、2010/11シーズンのワクチン接種で、A/Brisbane/59/2007(2009年の季節性インフルエンザワクチンA/H1N1株)に対する交差免疫の誘導は認めなかった。

④ 小島原らは、全国380カ所のHIV拠点病院の診療従事医師に対して、HIV感染者に対するインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種状況等を調査した(2012年1月、横断調査)。回答を得た186病院(回答率50%)では、HIV外来患者6,942人のうち、2011/12シーズンのインフルエンザワクチンを接種していた者は2,118人(接種率31%)、肺炎球菌ワクチン接種歴を有する者は253人(4%)であった。いずれのワクチンについても、年齢が上昇するほど接種率は高かった。また、両ワクチンとも、地域によって接種率が異なることが示唆された(インフルエンザワクチン：11%~73%、肺炎球菌ワクチン：0.6%~32%)。

別途、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、2013/14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。

⑤ 吉田、出口、福島らは、大阪市内の2医療機関で、妊婦150人(平均31歳)を対象にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの副反応を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。2009年11~12月、対象者にA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mlを2回接種し、接種後48時間以内の副反応について自記式質問票による情報収集を行った(局所反応：発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛；全身反応：発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹)。局所反応の発現頻度は23%(硬結)から53%(発赤)の範囲であり、全身反応の発現頻度は0%(発疹)から19%(倦怠感)であった。健常女性と比較すると、1回目・2回目接種後とも局所反応の「疼痛」の報告が有意に多く、2回目接種後の「掻痒感」の発現頻度が有意に高かった。いずれの副反応においても、妊娠三半期による差は認めなかった。

別途、同妊婦のうち発病調査の情報が得られた135人(平均年齢：30歳)を対象に、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの有効性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。2010年3月28日までの「呼吸器症状による医療機関受診」の発生について、毎週のハガキ調査により情報収集を行った。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法、すなわちワクチン接種後の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)<1:40の者と比した、HI価 \geq 1:40の者における発病のORを算出して評価した(antibody efficacy [%]=(1-OR) \times 100)。なお、本研究の対象集団では、1回接種による抗体応答が極めて良好であり、2回目接種によるHI価のさらなる上昇はわずかであったことから、本研究でのantibody efficacyは、1回目接種3週後のHI価 \geq 1:40の者とHI価<1:40の者の比較により算出した。全対象者では、「接種後HI価 \geq 1:40」と「呼吸器症状による医療機関受診」に負の関連を認めたものの統計学的有意には到らなかった。しかし、第1三半期あるいは第2三半期の者に限ると、「接種後HI価 \geq 1:40」の者ではインフルエンザA(H1N1)pdm09の流行期間における「呼吸器症状による医療機関受診」のORが有意に低下し(0.09, 95%CI: 0.004-0.93, antibody efficacy: 91%)、ワクチン有効率を「antibody efficacy \times 達成率(接種前HI価が<1:40であった者のうち接種後に1:40以上を獲得した者の割合)」により算出したところ、

達成率は87%、ワクチン有効率は79%と算出された。

⑥ 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。

⑦ 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、「①妊娠・流行期」、「②非妊娠・流行期」、「③妊娠・非流行期」の入院率を推計し、「①妊娠・流行期」の入院率が、「②非妊娠・流行期」および「③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)。

⑧ 大藤らは、大阪市内の3医療機関で、慢性肝疾患患者409人(平均66歳、男143人)を対象にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの有効性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者のうち、A(H1N1)pdm09ワクチン接種者は133人であった。登録時から2010年4月18日(第18週)までの期間、毎週ハガキ調査を行い、インフルエンザ、入院等に関する情報を得た。入院の報告があった場合は、病院診療録から入院時病名に関する情報を収集した。流行期間中に28人(7%)が入院し、うち8人(2%)はインフルエンザ関連入院であった。ワクチン接種の調整OR(95%CI)は「入院」に対して0.43(0.16-1.17)、「インフルエンザ関連入院」に対して0.26(0.03-2.17)であり、「入院」に対するOR低下は境界域の有意差を示した。

別途、健常成人42人(平均41.1歳、男21人)を対象に、2009/10シーズン、2010/11シーズンを通じたA(H1N1)pdm09含有ワクチン接種による免疫原性および抗体価の持続性を検討した(2009/10～2010/11シーズン、前向きcohort study)。対象者には、2009/10シーズンにインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種3週後・2回目接種4週後のHI価を測定した。また、2010/11シーズンにはA(H1N1)pdm09を含有した3価不活化インフルエンザワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後・流行後のHI価を測定した。GMTは、2009/10シーズンのワクチン接種により7→39→43に上昇した。また、2010/11シーズンのワクチン接種では、23→47→46に上昇したが、流行後には33まで減少していた。sPは、2009/10シーズン：2%→67%→74%、2010/11シーズン：39%→78%→78%に上昇し、流行後には55%に低下した。sRは、2009/10シーズン：1回接種後71%、2回接種後79%、2010/11シーズン：1回接種後22%、2回接種後25%であった。両シーズンとも1回接種で十分な免疫応答が得られ、2回目接種による抗体上昇はわずかであった。抗体持続に関しては、2009/10シーズンの接種後に1:40以上の抗体価を獲得していた者のうち、翌シーズンの接種前にも抗体価を維持できていた者は、約半数に過ぎなかった。2010/11シーズンにおいても流行後まで抗体価を維持していた者は55%であった。同じ株のワクチ

ンであっても、毎シーズン、ワクチン接種を行うことの必要性が示唆された。

⑨ 中野らは、迅速診断にて陽性と診断された患児14人(年齢：6ヵ月～14歳、男児6人)を対象に、ワクチン接種歴とウイルス量との関連を検討した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。発熱日から第9病日までの間に複数回、鼻汁サンプルを採取し、ウイルス量を測定した。ワクチンを2回接種していた4人のうち3人は、第6病日までにウイルスが消失した。一方、接種回数が1回か未接種であった10人では同時期までのウイルス消失は2人とどまった。インフルエンザに罹患した場合の臨床経過に、ワクチン接種歴が影響を及ぼす可能性が示唆された。

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(2010/11～2011/12シーズン、前向きcohort study)。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。

⑩ 入江、進藤らは、福岡市内の5医療機関で0～3歳児を対象に、2009/10シーズン、2010/11シーズンを通じたA(H1N1)pdm09含有ワクチン接種による免疫原性を検討した(2009/10～2010/11シーズン、前向きcohort study)。対象者には、2009/10シーズンにインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後のHI価を測定した。また、2010/11シーズンにはA(H1N1)pdm09を含有した3価不活化インフルエンザワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後・流行後のHI価を測定した。2009/10シーズン接種前のGMTは、全年齢層で1:10未満であったが、1回接種後には1:10前後、2回接種後には1:20前後に上昇した。また、2010/11シーズンの接種前には、全年齢層で1:10未満に減少していたものの、1回接種後には全年齢層で1:40以上に上昇した。2回接種後GMTは1回接種後とほぼ同様であり、流行後には全年齢層で約1管の低下を示した。2009/10シーズンのsRは、1

回接種後で17～32%、2回接種後で33～81%に上昇した。2010/11シーズンの同割合は、1回接種後で十分な応答を示し(80～100%)、2回目接種によるさらなる抗体応答は明らかではなかった(75～100%)。sPにおいても同様の傾向を示し、2009/10シーズン1回接種後のsPは低く(10～15%)、2回接種後にはある程度に上昇する(26～58%)。2010/11シーズンは1回接種後で高いsPを示し(60～94%)、2回目接種によるさらなる抗体応答はわずかであった(55～100%)。0～3歳児では、インフルエンザA(H1N1)pdm09が流行した最初のシーズンには2回接種が必要である。しかし、翌シーズンには全年齢層で1回接種による抗体応答が良好であり、前年度のプライミングによる効果が示唆された。

別途、同小児のうち2012/13シーズン調査への協力が得られた53人(3歳：12、4歳：12、5歳：11、6歳：18)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)。血清採取は、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後・流行後に実施した。H1に対するGMTは32(接種前)→125(1回目接種後)→130(2回目接種後)に上昇したが、流行後には62に低下した。H3に対しては58→178→208に上昇し、流行後には113まで低下した。Bに対しては30→91→90に上昇し、流行後には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。

⑪ 都留らは、福岡市内の医療機関で加療中の慢性関節リウマチ患者126人を対象に、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性に関連する因子を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者には、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mlを2回皮下接種し、接種前・1回目接種3週後・2回目接種4週後のHI価を測定した。解析では2回接種後のsRあるいはsPを結果指標として、各要因の調整ORおよび95%CIを算出した。高齢、接種前HI価 \geq 1:10(vs. <1:10)、IFX(vs. Conventional DMARDs)では、sRに対するORが低下した。sPに対しては、高齢、IFXでORの低下、女性、接種前HI価 \geq 1:10でORの上昇を認めた。IFX投与中の患者では、ワクチン接種者であっても抗インフルエンザ薬の予防投与や早期の使用を考慮する必要があることが示唆された。

別途、上述の慢性関節リウマチ患者を対象に、2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種によ

る免疫原性を検討した(2010/11シーズン、前向き cohort study)。解析対象は、2009/10シーズンにA(H1N1)pdm09ワクチンの2回接種を受け、2010/11シーズンに季節性ワクチン接種を受けた慢性関節リウマチ患者87人である。治療薬剤の内訳は、conventional DMARD：38人、IFX：21人、ETN：14人、TCZ：14人である。2010/11シーズンワクチン接種前のGMTは1：40未満に低下していたが、接種後GMTは2009/10シーズン2回接種後のGMTを上回った。また、接種後GMTは、conventional DMARD群に比べ、抗TNF α 製剤(IFX+ETN)群で有意に低く、TCZ群で高かった。接種後sP(HI価 \geq 1：40)に対するOR(95%CI)は、IFX群(ref. conventional DMARD)で0.17(0.04-0.82)、ETN群で0.42(0.09-2.01)、TCZ群で3.72(0.70-19.7)であった。抗TNF α 製剤で加療中の関節リウマチ患者(特にIFX投与患者)では、ワクチン接種による免疫応答が低い可能性が示唆された。

⑫ 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)。

別途、久留米市内の1医療機関で、妊婦32人(平均33.3歳、妊娠週数21-37週)を対象にワクチン接種を行い、臍帯血中の移行抗体について検討した(2010/11シーズン、前向き cohort study)。2010年11月～12月にインフルエンザワクチン0.5mlの接種を行い、接種前・接種4週後および出産時臍帯血のHI価を測定した。妊婦における接種4週後のHI価は、臍帯血中のHI価と高い相関を示した(H1：r=0.89、H3：r=0.92、B：r=0.79)。接種4週後にHI価 \geq 1:40を獲得した妊婦のう

ち、臍帯血中HI価 \geq 1:40を示したものは、H1：78%、H3：85%、B：72%であり、7～8割で抗体の移行が確認された。また、接種前HI価 \geq 1:40かつ接種4週後HI価 \geq 1:40の妊婦では、全例が臍帯血中HI価 \geq 1:40を示した。接種から出産までの週数が短い群では、週数が長い群に比し、臍帯血中のHI価が高い傾向を示したが、有意差は明らかではなかった。

⑬ 伊藤らは、久留米市の幼稚園児(30施設：3,899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(2008/09シーズン、後ろ向き cohort study)。幼稚園児の保護者に対するアンケート調査により、①2008/09シーズンのワクチン接種、②インフルエンザ様疾患の罹患、③医療機関診断インフルエンザ、④抗インフルエンザ薬の服薬、等に関する情報を収集した。回答を得た14施設：3,035人(回答率：78%)のうち、ワクチン接種を受けていた者は69%であった。ワクチン接種の「インフルエンザ様疾患」に対する相対危険(95%CI)は0.86(0.80-0.92)、「医療機関診断インフルエンザ」に対しては0.96(0.90-1.03)であり、幼稚園児に対するワクチン接種の有効性が示唆された。

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

さらに、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。

⑭ 原らは、北海道の重症心身障害者施設入所者103人(平均42.0歳、男56人)および職員169人(平均41.9歳、男59人)を対象に、A(H1N1)pdm09ワクチン接種2シーズン目の免疫原性を検討した(2010/11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)・流行後(S2)のHI価を測定した。重症心身障害者は職員に比べてGMTがS0、S1、S2いずれも低く(重症心身障害者15→28→22；職員21→41→36)、fold-riseも低かった(重症心身障害者1.8；職員2.0)。sPについても同様であった(重症心身障害者28%→45%→39%；職員43%→66%→64%)。両群とも、A(H1N1)pdm09に対する接種前のsPは前シーズンの接種前sPに比べ高かったが、接種後のA(H1N1)pdm09に対する免疫原性はEMEA基準、FDA基準を満たさなかった。また、重症心身障害者の抗体応答は、職員と比べて低く、sPに対するOR(95%CI)は0.41(0.25-0.68)を示した。重症心身障害者では、連続シーズンの接種においても免疫原性の改善は認めなかった。副反応に関しては、両群とも接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群は認めなかった。

さらに、上述の重症心身障害者施設入所者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討した(2010/11シーズン、前向き cohort study)。シーズン中の「発熱」について、毎日検温を行い、37.8℃以上の発熱時は迅速診断キットによる検査およびウイルス分離を実施した。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法、すなわちワクチン接種後の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)<1:40の者と比した、HI価≥1:40の者における発病のORを算出して評価した(antibody efficacy [%]=(1-OR)×100)。「接種後HI価<1:40」と比した「接

種後HI価≥1:40」のOR(95%CI)は、「37.8℃以上の発熱」に対して0.82(0.36-1.88)、「キット陽性期間の発熱」に対して0.58(0.20-1.63)、「キット陽性」に対して0.52(0.12-2.24)、「ウイルス分離」に対して0.93(0.14-6.38)、「血清診断」に対して0.20(0.04-0.99)、「キット陽性期間の血清診断」に対して0.12(0.01-0.96)、「キット陽性or血清診断」に対して0.42(0.12-1.47)であった。ワクチン有効率を「antibody efficacy×達成率(接種前HI価が<1:40であった者のうち接種後に1:40以上を獲得した者の割合)」により算出したところ、達成率は16%であり、ワクチン有効率は「キット陽性」に対して8%、「血清診断」に対して13%、「キット陽性期間の血清診断」に対して14%、「キット陽性or血清診断」に対して9%と算出された。

また、同施設入所者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、翌2011/12シーズンのインフルエンザワクチン接種による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)・流行後(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。

⑮ 山口らは、茨城県土浦市の小学生(4校：2,524人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2010/11シーズン、前向き cohort study)。2011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、2011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回だけ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1,472人(接種率61.4%)であった。4校全体