

のインフルエンザ罹患率はA型9.2%、B型8.9%であり、インフルエンザワクチンの有効率はA型に対して33% (95%CI: -1~55%)、B型に対して14% (-32~45%)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0.86、B型発症のリスクは0.82に低下し、ともに統計学的有意差を示した。昨年度にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンを接種していた児童では、今シーズンのA型に対する罹患リスクが1.71に上昇したが、B型に対しては明らかな関連を認めなかった。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ところ、A型では明らかな関連を認めなかったが、B型ではワクチン接種者の方が有意に短い有熱期間を示した。

2011/12シーズンにも、茨城県土浦市の小学生(4校: 2,406人)を対象に、同様の調査を実施した(2011/12シーズン、前向きcohort study)。1回以上ワクチンを接種したと回答したのは1,408人(接種率59%)であった。4校全体のインフルエンザ罹患率はA型15%、B型9%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-1% (-45~30%)、B型に対して-7% (-70~32%)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0.87、B型発症のリスクは0.69に低下し、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ところ、A型・B型ともワクチン接種者の方が非接種者と比し有意に有熱期間が短かった。

2012/13シーズンにも、茨城県土浦市の小学生(4校: 2,333人)を対象に、同様の調査を実施した(2012/13シーズン、前向きcohort study)。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症率は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。

⑯ 中島らは、千葉県の1医療機関で、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(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)・流行後(S2: 4~5月頃)のHI価を検討する予定である。

⑰ 山上、渡辺らは、大阪市内の1医療機関で、炎症性腸疾患患者88人(平均44.4歳、男51人、潰瘍性大腸炎45人、クローン病43人)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。対象者にワクチンを1回皮下接種し、接種前(S0)・接種3週後(S1)・接種約7か月後(S2)の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。S1におけるGMTは83(H1)、55(H3)、95(B)に上昇し、上昇倍数は7.7(H1)、6.4(H3)、4.6(B)であった。sPは81%(H1)、61%(H3)、86%(B)であった。年齢が高い者ほどsPは低く、特にBのsPに対しては統計学的有意差を示した。また、AZA/6-MPの投与を受けている者ではH1に対するsPが有意に低かった。一方、抗TNF- α 製剤を投与されている者ではH3およびBに対するsPが有意に低下していた。AZA/6-MPと抗TNF- α 製剤の組み合わせを検討したところ、両方投与されていない者と比較すると、抗TNF- α 製剤単独ではH3に対するsPが有意に低く(OR=0.13, p=0.01)、抗TNF- α 製剤とAZA/6-MPを併用している者ではH1に対するsPが有意に低かった(OR=0.056, p=0.02)。炎症性腸疾患患者ではインフルエンザワクチン1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた。しかし、抗体応答は、年齢、免疫抑制治療により影響を受けた可能性がある。

別途、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)および健常成人16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ている(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))・流行後(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、AZA/6-MPの単剤投与を受けている者は32人(37%)、抗TNF- α 製剤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。

⑱ 齊藤らは、大阪市内の1医療機関において筋ジストロフィーの入院患者59人(平均34.8歳、男53人)および病棟に勤務する職員41人(平均41.3歳、男18人)を対象に、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mlを1回接種し、接種前、接種4週後のHI価を測定した。また、ワクチン接種後24時間の眼呼吸器症候群症状、接種後48時間の全身反応・局所反応について、共通の自記式質問票を用いて調査した。筋ジストロフィー患者のGMTは7→66に上昇し(fold-rise: 9.4)、接種後のsRは69%、sPは81%であった。これらの結果は、職員と比較して(fold-rise: 9.0、sR: 76%、sP: 73%)、統計学的有意差を認めなかった。副反応に関しては、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状を報告した者は、職員1人(両眼の充血)であった。接種後48時間以内の全身反応・局所反応は、職員と比較して筋ジストロフィー患者で有意に報告が少なく(局所反応: 31% vs. 59%、全身反応: 5% vs. 29%)、性・年齢・body mass indexで調整したORは、局所反応に対して0.27(0.07-1.12)、全身反応に対して0.17(0.02-1.44)を示した。

⑲ 出口らは、大阪市内の高齢者施設入所者73人(平均80.0歳、男14人)、職員46人(平均38.4歳、男11人)を対象に、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mlの1回接種を行い、接種前・接種3週後・流行後の血清を採取した。シーズン中、入所者のインフルエンザ感染は認めなかったが、職員では4人に血清学的感染(HI価4倍以上上昇)を認め、うち1人は迅速診断も陽性であった。これら感染が疑われる者を除外し、A(H1N1)pdm09に対する抗体応答および抗体価の持続性を検討した。入所高齢者ではGMTが12→63に上昇したが(fold-rise: 5.4)、流行後には38に低下していた。職員においてもこの傾向は同様であった(GMT: 9→60→31)。入所高齢者のsPは、ワクチン接種により18%→75%に上昇したが、流行後には55%に低下していた。職員のsPも同様に推移していた(13%→76%→46%)。接種後48時間以内の全身反応・局所反応に関しては、頭痛を除く総ての症状項目において、職員と比較して入所高齢者で有意に報告が少なかった。

⑳ 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。

㉑ 池松らは、福岡県内の病院職員189人(平均37.5歳、男40人)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2010/11シーズン、前向きcohort study)。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種時・接種2~6週後に実施した。全対象者におけるsPは、H1: 45%→78%、H3: 56%→89%、B: 47%→63%に上昇した。また、接種前HI価<1:40の者におけるsRはH1: 45%、H3: 37%、B: 19%であった。前シーズンのA(H1N1)pdm09ワクチン接種者では、H1の接種前HI価が高いため、sRが低い傾向にある。しかし、接種後のsPは、前シーズンのA(H1N1)pdm09ワクチン接種歴による差異を認めない。H3に対しては、前シーズンの季節性ワクチン接種者で、接種前HI価が高く、接種後のsRが低い、sPが高いという傾向を認めた。Bに関しては、特徴的な所見を認めなかった。

㉒ 鷲尾らは、65歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率に影響を与える要因を検討した(2008年度、生態学的研究)。政府統計総合窓口(e-Stat)、国勢調査、気象庁ホームページ、国立感染症研究所感染情報センターから、各都道府県における65歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率、および関連が疑われる要因(65歳以上人口比率、病床数(人口10万対)、65歳以上の入院総数・外来受診総数(人口10万対)、介護保険施設定員(65歳以上人口10万対)、世帯構成、インフルエンザ流行状況)の情報を得た。65歳以上高齢者におけるインフルエンザワクチン接種率の全国平均は56.4%であり、ワクチン接種率と有意な相関を認めた変数は、65歳以上人口比率($r=0.301$)、一般病院の病床数($r=0.449$)、一般診療所

の病床数($r=0.365$)、65歳以上の入院総数($r=0.335$)、介護保険施設定員($r=0.527$)であった。

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。ワクチン以外の関連因子については、低リスク因子として居住スペースの広さ、高リスク因子として、ステロイド投与歴、同居家族数、周囲の咳患者の存在、が検出されており、百日咳との接触機会、免疫能の低下が百日咳の発症に関与しているというreasonableな結果であると考えられる。

② 砂川らは、高知県の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。

別途、高知県全域で2012年8月より実施している百日咳強化調査結果をまとめた。病原体定点21医療機関(内科、小児科)の医師により百日咳と診断された事例で、8月1日～10月31日の間で遺伝子検査が行われた事例を解析した。年齢層別(乳児、1-5歳、6-14歳、15歳以上)に、症状の組み合わせ(「咳の期間：3日以上、1週間以上、2週間以上」と「特有の咳」)による感度、特異度を検討した。遺伝子検査による、確定例(百日咳菌LAMP陽性)45例、否定例(百日咳菌LAMP陰性もしくはマイコプラズマ検出)77例、をgold standardとした。確定例と否定例の特性に関して、性別、推定される感染源の有無、発症から検体採取までの期間、DPTワクチン接種歴、DPTワクチンの最終接種からの年数に有意な違いはなかったが、年齢に関しては否定例で有意に高くなった($P=0.03$)。症状に関しては、特に乳児で「咳の期間」が長いほど感度が低く、特異度が高くなる。また、「特有の咳」を加えない方がより感度が高くなった。現在用いている臨床診断基準について、目的、年齢に応じた症例定義を用いる必要があると考えられた。しかし、マイコプラズマなど他疾患との鑑別には限界があり、病原体サーベイランスと併せて流行を把握するとともに、臨床現場で、検査診断を行えるように、検査診断基準の確立が必要である。

さらに、宮崎県の中学校を中心とした集団発生事例(2010年11月～2011年3月)において、血清学的検査の有用性を検討した(血清学的検討)。流行を認められたA中学校(全校生徒数122人)と流行を認めなかったB中学校(全校生徒数107人)において、採血、アンケート調査(ワクチン接種歴、咳症状の有無等)を行なった。また、A中学校にて百日咳感染が疑われた者に対しては、菌分離、遺伝子検査も実施した。A中学校における百日咳症例数は27人(確定例10人、可能性例6人、疑い例11人)であり、B中学校における症例数5人(可能性例2人、疑い例3人)に比べて有意に多かった。菌凝集素価(40倍以上)の分布は両中学校とも30%強と同様であったが、抗PT抗体価(130EU/ml以上)を示した者の割合はA中学校(13%)の方がB中学校(5%)よりも有意に多かった。A中学校において、14日以上咳を有した者では抗PT抗体価(130EU/ml以上)を示した者が有意に多かった。発症から2週間以上経過した者のデータを使用して、LAMP法・

PCR法陽性(Gold standard)に対する抗PT抗体価(130EU/ml以上)の有用性を検討したところ、感度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。ROC曲線による検討では、抗PT抗体価は菌凝集素価よりも有用であり、最適なカットオフ値は640EU/mlであることが示唆された。

③ 原らは、佐賀大学医学部での集団発生事例(2010年4月)において、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討した(後向きcohort study)。在籍者671人中636人(95%)から調査票を回収し、うち516人は流行後の血清採取にも同意した(入学時と流行終了時のペア血清がそろったのは350人)。WHOの臨床診断基準に基づく可能性例「14日以上続く咳plus(咳き込み嘔吐、突然連続して起こる咳、and/or whoop)」82人のうち、流行後に抗PT抗体価が100EU/ml以上に上昇した者は1人にすぎなかった。一方、入学時と比べて流行後の抗PT抗体価が2倍以上に上昇した者(8人)および流行後の抗PT抗体価が100EU/ml以上であった者(15人)のうち、「可能性例」は1人のみであった。以上より、不顕性感染や思い出しバイアス、誤分類、等の影響が考えられる。入学時に母子手帳のコピーを保健管理センターに提出していた1-2年生(248人分)のデータを用いて、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討したところ、WHOの臨床診断基準に基づく「可能性例」に対するDPTワクチン4回接種(vs.3回以下)のOR(95%CI)は0.37(0.14-0.96)となり、有効率は63%(4-86%)と算出された。一方、「医療機関診断例」に対するORは0.86(0.19-3.97)、「流行後血清の抗PT抗体価(≥ 100 EU/ml)」に対しては0.48(0.10-1.31)、「流行後血清のIgG陽性かつIgM陽性」に対しては0.24(0.04-1.31)と統計学的に有意な有効性を検出できず、誤分類やバイアスの影響が考えられた。

別途、佐賀大学の医学部学生111人(平均19.4歳)を対象に、DTaPワクチン0.2mlと0.5mlの免疫原性を検討した(2011年6-7月、RCT)。佐賀大学の百日咳流行時(2010年)に症状のなかった学生に参加を依頼し、111人から参加の同意を得た。対象者を性別、百日咳の抗体価(10未満、10以上)で層化し、0.2ml群(55人)と0.5ml群(56人)に無作為に割り付けた。抗体価測定のための採血は、接種前と接種4週後に実施した。安全性に関しては、接種後7日間の副反応(体温、発赤、腫脹、痛み、搔痒、熱感、全身症状)について、調査票により情報収集を行った。両群とも接種後のGMTは接種前に比べて有意に上昇した。接種後GMT

および上昇倍数は、いずれの抗原に対しても、0.2ml群と比し0.5ml群で有意に高かった。対象者全員が総ての抗原に対する有効抗体価を獲得した。両群とも重篤な副反応は認めなかったが、高度な腫脹は0.5ml群の方が多かった。若年成人へのDTaPワクチン接種は、0.2ml群、0.5ml群ともに十分な免疫原性を示した。

3) 高齢者肺炎分科会(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ヵ所の園児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。研究計画策定にあたっては、小児における両ワクチンの先行症例対照研究、インフルエンザ菌・肺炎球菌による侵襲性感染症のリスク因子を検討した先行研究について、系統的レビューを実施した。両ワクチンの有効性を評価した報告は、ワクチンに含有されている菌の血清型(serotype)による髄膜炎または侵襲性感染症を「症例定義」としているものが多く、そのような研究においては概して高いワクチン有効率が報告されている。一方、他の細菌も含めた市中肺炎を「症例定義」としたHibワクチン有効性研究や、ワクチンに含有されないserotypeも含めた肺炎球菌による侵襲性感染症を「症例定義」とした小児用肺炎球菌ワクチン有効性研究では、統計学的に有意なワクチン有効性を示せなかった研究もあった。対照の選定において使用されたマッチング変数は、年齢(総ての研究)、性別、出生地、居住地(一部の研究)であった。また、リスク因子としては、早産・非母乳栄養・通園状況・基礎疾患・受動喫煙・社会経済学的因子などが報告されていた。これらを踏まえ、以下のプロトコールを作成した。症例は、インフルエンザ菌または肺炎球菌による侵襲性感染症により調査医療機関に入院した5歳未満の小児とする。対照は、症例と性別・年齢カテゴリーが対応するもの2人を、症例の友人から選定する。友人対照が得られない場合は、一般小児科外来から病院対照の登録を実施する。情報収集は、保護者記入用調査票

および医師用調査票を用いる。保護者記入用調査票では、母子手帳等で確認したワクチン接種歴の情報に加え、これまでに報告された当該感染症のリスク因子に関する情報を収集する。医師用調査票では、原因菌、病名、発症日、入院日、合併症、転記等に関する情報を収集する。大阪市立大学における倫理審査の承認を得て、研究実施の準備を整えた。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、研究を開始できる状態にある。

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

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

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

・C群：【対象】OPV未接種、DPTワクチンを0～1回接種した者、【接種スケジュール】DPT-IPV2回接種後、

IPVを1回接種(初回免疫)、その6~7ヵ月後にIPVを1回接種(追加免疫)

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

各群の登録数は、A群:11人、B群:49人、C群:50人、D群:43人である。A・B群の結果は、初回OPV接種後抗体価にかかわらず、IPVあるいはDPT-IPVを2回追加接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。C・D群の結果は、DPT-IPVまたはIPVを3回接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。また、IPVとDPT-IPVを交差接種した場合、その接種順序は抗体価に影響しないと考えられた。ただし、TypeⅢに対する抗体応答は、TypeⅠ・Ⅱに比べて鈍かった。また、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めたことについては、交絡因子の調整等を含め慎重な検討が必要と考えられた。しかし、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回接種後にはすべての者で防御レベル1:8を上回る抗体が誘導された。この所見はOPV、IPVおよびDPT-IPVの互換性を支持するものであった。

さらに、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中である(2013~2018年、前向きcohort study)。

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、 $\{(\text{対象地域へのワクチン出荷数}/\text{接種回数})\div\text{対象地域の児数}(=\text{出生数})\}\times 100(\%)$ 、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%)。日常診療でワクチン接種を行っている医師は、定期接種ワクチン:BCG(29%)~インフルエンザ(91%)、任意接種ワクチン:ロタウイルス(15%)~インフルエンザ(90%)であった。接種を推奨する医師は、定期接種ワクチン:BCG(74%)~インフルエンザ(95%)、任意接種ワクチン:ロタウイルス(48%)~インフルエンザ(92%)であった。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 田中は、小児急性中耳炎における肺炎球菌ワクチンの現況についてまとめた。約70%の乳幼児が少なくとも1回の急性中耳炎に罹患するが、薬剤耐性菌の出現などにより、急性中耳炎の難治化が問題となっている。そこで、急性中耳炎の予防として、ワクチンに対する期待が高まっている。急性中耳炎に対する7価肺炎球菌ワクチンの有効性は数パーセントと報告されているが、反復性中耳炎に対する予防効果は23%とも報告されている。7価ワクチンの予防効果はそれほど大きくないものの、ワクチン接種の時期によっては重症化予防が大きく見込める可能性がある。また、多価の新たなワクチン導入によって、小児急性中耳炎に対してより高い予防効果を期待できる可能性もある。

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。

別途、費用効用分析を用いて、0歳児に対する公費助成7価肺炎球菌ワクチン(PCV-7)接種プログラムから13価肺炎球菌ワクチン(PCV-13)接種プログラムへ移行する際の効率性、すなわち「金額に見合う価値(value for money)」について分析を行った。費用は直接費用と生産性損失を、効果の指標は「獲得された質調整生存年(QALY)」を、接種の効率性の評価は「増分費用効果比(ICER)」を用いた。シナリオは、①急性中耳炎(AOM)に対するPCV-13の追加的防御効果の有無、②費用の種類(直接医療費のみと生産性損失も含む場合)、の組み合わせとして合計4通りとした。それぞれのシナリオごとに余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成し、ICERを求めた。ワクチン効果(菌血症、髄膜炎、肺炎、急性中耳炎の減少効果)は海外の文献から、肺炎球菌性諸疾病の罹患率・予後、直接医療費は岩田ら(2008)、神谷ら(2010)と山中ら(2008)から引用した。生産性損失については賃金構造基本統計調査より推計した。モデルは1年を1サイクルとし、100サイクルを廻した。2年目以降に発生する費用とQALYは共に3%の割引率を適用した。PCV-7とPCV-13の1回あたりの接種費用をそれぞれ10,000円と13,000円と仮定した場合、AOMに対する追加的防御効果なしのシナリオでは、生産性損失にかかわらずPCV-7からPCV-13の移行によって追加的に1QALYを獲得するための費用が3,500万円を上回った。一方、AOMに対する追加的防御効果ありのシナリオでは生産性損失を含まない場合、移行によって追加的1QALY獲得あたりの費用が34万円であったが、生産性費用を含むと移行は“cost less and gain more”、すなわち、費用節約的な結果となった。PCV-13のAOMに対する追加的な防御効果がなければ、PCV-7からPCV-13への移行はWHOが示したGDP per capitaの3倍という公衆衛生プログラムの効率性の判断基準(約1,100万円/QALY)を大きく上回り費用効果的とは言えないが、AOMに対する追加的な防御効果があれば、移行は極めて費用効果的であることが示された。

さらに、23価肺炎球菌ワクチン(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、認知度や実施状況を検討した。2010年8月までに23-PPVの公費助成を実施した374自治体の14,953内科診療所、および公費助成を行っていない1,376自治体の50,421内科診療所から、それぞれ2,000診療所を無作為抽出して、診療所の代表医師に対するアンケート調査を実施した(2011年2～4月)。回答を得た1,327人のうち(回収率33%)、助成を行っている地域の診療所(助成あり群)は42%であった。同時接種の認知割合は、助成あり群で48%、助成なし群で42%と同様であったが、再接種の認知割合は、助成あり群(78%)の方が助成なし群(71%)よりも有意に高かった。また、2010年10月～2011年1月における23-PPV接種、再接種および同時接種の実施状況は、助成あり群でそれぞれ85%、74%、39%であり、助成なし群(31%、11%、6%)よりも有意に高かった。再接種または同時接種をすすめない理由として「副反応」と「自治体による助成」が上位に認められた。

② 森らは、北海道の70～79歳在宅高齢者を対象に、

2010/11シーズンのワクチン接種状況と2011年度の年間総医療費との関連を検討した(2012年、横断調査)。2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人を対象に、2012年に自記式質問票調査(郵送法)を行い、2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種、過去の肺炎球菌ワクチン接種、既往歴などの情報を収集した。また、2011年度の年間総医療費に関する情報は、国保医療費および後期医療費の合算データを行政機関から得た。解析では、自記式質問票に回答があり(回答率82%)、国保医療費または後期高齢者医療費情報の得られた717人を対象とした。対象者の2011年度年間総医療費は平均593,121円であり、2010/11シーズンのインフルエンザワクチン接種者は非接種者よりも年間総医療費が約15万円高かった。また、肺炎球菌ワクチン接種歴を有する者では、有さない者と比べて、2011年度の年間総医療費が約12万円高かった。年間総医療費の中央値で高額群と低額群に分類し、各ワクチン接種状況との関連をロジスティックモデルにより検討したところ、インフルエンザワクチン接種者の調整OR(95%CI)は2.07(1.47-2.93)であり、非接種者と比べて、総医療費高額の者が多いという結果が得られた。肺炎球菌ワクチン接種者の調整ORは1.27(0.61-2.63)であり、総医療費との関連は明らかではなかった。本研究では、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種と年間総医療費の情報が、同一時期のものでないため、結果の解釈に注意を要する。

さらに、同対象者について、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)。2013年2月に自記式質問票調査(郵送法)を行い、2012/13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、総医療費高額の者が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、2011年10月1日～2012年2月10日に大阪府定点から搬入された上記道由来検体について、リアルタイムPCR法によりインフルエンザウイルス、ライノ・エンテロウイルス、パラインフルエンザウイルス1型・3型、ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、ヒトボカウイルスの検索を行なった。アデノウイルスについてはコンベンショナルなPCR法で検出した。311検体のうち、131検体からインフルエンザAH3亜型、3検体からA型共通領域、1検体からAH1pdm亜型、6検体からB型、60検体からはインフルエンザウイルス(型不明)が検出された。ライノウイルスは25株、エンテロウイルス4株、アデノウイルス3株、RSウイルス3株、ヒトボカウイルス1株が検出されたが、パラインフルエンザウイルスおよびヒトメタニューモウイルスは検出されなかった。ウイルスが検出されなかった検体は82検体(26%)であった。2011/12シーズンの「インフルエンザ様疾患」の8%は、他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は11検体(4%)に認めしたが、重感染のために重症化した症例はいなかった。

別途、18歳以上の健常成人47人(年齢22-72歳、中央値39歳)を対象に季節性インフルエンザワクチンを行い、流行野生株(H3N2)に対する抗体応答を検討した(2011/12シーズン、前向きcohort study)。抗体価測定のための採血は、接種前および接種4-11週後に行い、ワクチン株(A/Victoria/210/2009)と2011/12シーズンの流行野生株(2株)に対するHI価を測定した。なお、流行野生株(2株)の抗原性は、ワクチン株の抗原性とは16倍程度の差異を示した。ワクチン株A/Victoria/210/2009(H3N2)に対するGMTは51(接種前)→68(接種後)に上昇し、上昇倍数は1.3、sRは6%であった。sPは81→89%に上昇した。一方、流行野生株A/Osaka/110/2011(H3N2)に対するGMTは14→25に上昇し、上昇倍数は1.8、sR:21%、sP:19→43%であった。A/Osaka/05/2012(H3N2)に対しては、GMTは30→42に上昇し、上昇倍数は1.4、sR:17%、sP:57→72%であった。対象者全員が前シーズンもイン

フルエンザワクチン(A/Victoria/210/2009を含む)を接種していたため、2011/12シーズン接種前のsPが81%と高くなっていた。従って、ワクチン株に対する上昇倍数、抗体応答率が低いのは、抗体価の頭打ち現象と考える。流行野生株に対する抗体応答は、EMA基準には及ばないが一定の抗体誘導を示していた。

さらに、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、2012/13シーズンも同様の調査を実施した(2012/13シーズン、前向きcohort study)。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種前および接種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、入江、福島、大藤を中心に、平成23年度24人、平成24年度24人、平成25年度21人の班員が共同して、米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2011年版「Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), 2011(MMWR; 60(33): 1128-32)」、2012年版「Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)- United States, 2012-13 Influenza Season(MMWR; 61(32): 613-8)」および「Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for

Influenza A(H3N2)v Virus and Updated Case Count in the United States, 2012(MMWR; 61(32): 619-21)」、「Interim Information for Clinicians about Human Infections with H3N2v Virus(<http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-clinician.htm>)」、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、2011年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さところ(編集)、廣田良夫・葛西健(監修)；「インフルエンザの予防と対策、2012年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さところ(編集)、廣田良夫・葛西健(監修)；「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・大藤さところ(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いる。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と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

II. 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	書籍全体の編集者氏名	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	2014	
中野貴司	インフルエンザワクチンの有効性、 副反応	菅谷憲夫	インフルエンザ診療ガイド 2013-2014	日本医事新報社	東京	2013	123-31
岡田賢司	百日咳・ジフテリア・破傷風・ポリ オワクチン(DTaP-IPV, IPV, OPV)	岩井壽夫	小児看護	へるす出版	東京	2013	438-44
岡田賢司	小児の感染症による咳	五十嵐隆	日本医師会雑誌	日本医師会	東京	2013	1285-8
岡田賢司	百日咳:咳の特徴	木田厚瑞	THE LUNG perspective	メディカルレビュー社	東京	2013	42-4
岡田賢司	定期接種A ジフテリア・百日咳・ 破傷風	福永慶隆 他	小児科	金原出版	東京	2013	1669-75
岡田賢司	百日咳	永井良三 他	今日の治療と看護改訂第3版	南江堂	東京	2013	942-3
岡田賢司	百日咳菌感染症(百日咳)	館田一博	感染症症候群(第2版)24	日本臨床	東京	2013	163-7
岡田賢司	百日咳菌とボルデテラ属	吉田眞一 他	戸田新細菌学 改訂34版	南山堂	東京	2013	290-3
岡田賢司	百日咳による咳.	足立 満	専門医に学ぶ成人と小児の ための長びく咳の治療指針	総合医学社	東京	2013	165-9
岡田賢司	4価ワクチン(DTP+不活化ポリオ) 導入先進国の現状	五十嵐隆 他	予防接種Q&A 改訂第3版小児内科増刊号	東京医学社	東京	2013	358-61
岡田賢司	4価ワクチン(DTP+不活化ポリオ) 副反応	五十嵐隆 他	予防接種Q&A 改訂第3版小児内科増刊号	東京医学社	東京	2013	362-3
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	

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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
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	2012	1-66
Kanzo Suzuki	Oral care and aspiration pneumonia.	Nagato Natsume	Manual for oral care	Quintessence Publishing Co	Tokyo	2011	32-4

【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
Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T.	Serum immunoglobulin G subclass levels and estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection.	Journal of Infection and Chemotherapy	19	833-42	2013
Okada K, Miyazaki C, Kino Y, Ozaki T, Hirose M, Ueda K.	Phase II and III clinical studies of diphtheria - tetanus -acellular pertussis vaccine containing inactivated polio vaccine derived from Sabin strains (DTaP-sIPV)	Journal of Infectious Diseases	208	275-283	2013
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Economic evaluation of vaccination programme of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan.	Vaccine	31 (25)	2762-71	2013
Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kase T, Okabe N, Shimotsuji T.	Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection.	Pediatrics International	55 (6)	714-21	2013
Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimano C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K.	Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults: An open randomized controlled trial in Japan	Clinical and Vaccine Immunology	20	1799-804	2013
Mori M, Hasegawa J, Showa S, Matsushima A, Ohnishi H, Yoto Y, Tsutsumi H.	Effectiveness of influenza vaccine in children in daycare centers of Sapporo.	Pediatrics International	56 (1)	53-6	2013
Ohfuji S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai O, Kioka K, Maeda K, Maeda A, Hirota Y.	Influenza A (H1N1) pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients.	Liver International			2013 in press
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
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
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.	Pediatrics International	54 (6)	758-61	2012
Kondo M, Yamamura M, Hoshi SL, Okubo I.	Demand for pneumococcal vaccination under subsidy program for the elderly in Japan.	BMC Health Service Research	12	313	2012
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	4e8	53-60	2012

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	Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan	Vaccine	30(22)	3320-8	2012
Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Sugiura S, Kohdera U, Itoh Y, Ide S, Ohbu K, Hirota Y.	Pediatric hospitalizations with influenza A infection during the 2009-2010 pandemic in five hospitals in Japan.	Pediatrics International	54(5)	613-8	2012
Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Maeda K, Fujioka M, Hirota Y	Immunogenicity and reactogenicity of a monovalent inactivated 2009 influenza A vaccine in adolescents: with special reference to pre-existing antibody	The Journal of Pediatrics	160(4)	632-7	2012
Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, Suzuki H, Tsutsumi H, Haruta T, Mitsuda T, Yamazaki T	Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia	Pediatrics International	53	264-76	2011
Okada K	Evaluation of ELISA Kit for Detection of pertussis-associated IgG antibodies	Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science	65(4)	531-6	2011
Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, Honma J, Maeda K, Ohfuji S, Tanaka K, Hirota Y	Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability	Vaccine	29	8323-9	2011
Nakaya H, Yamamoto T, Takano M, Yamamoto K, Hujikawa Y, Morikawa S, Kase T, Shimotsuji T	Alice in Wonderland syndrome caused by the 2009 pandemic H1N1 influenza A virus	The Pediatric Infectious Disease Journal	30(8)	725-6	2011
Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y	Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination.	Journal of Infectious Diseases	203(9)	1301-8	2011
廣田良夫	インフルエンザワクチンの有効性	臨床と微生物	40(4)	353-7	2013
大藤さとこ、廣田良夫	インフルエンザワクチンの有効性	小児内科	45(11)	2005-8	2013
廣田良夫	インフルエンザワクチン無効論は克服できたか：疫学の視点から	日小医会報	46	16-8	2013
中野貴司	【ワクチン対策の現状と課題】ポリオワクチン(解説/特集)	化学療法の領域	29(2)	219-27	2013
江藤 隆、松原 恵、永水美里、石橋元規、都留智巳、伊藤一弥、大藤さとこ、福島若葉、入江 伸、廣田良夫	糖尿病患者におけるインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性	糖尿病	56(4)	219-26	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木範子、小野田梓生、 加藤雅也、鈴木幹三、 小平彩里、柴田伸一郎	特別養護老人ホームで発生したサポウイルス による集団感染性胃腸炎の1事例	感染症学雑誌	87(3)	393-5	2013
鈴木幹三、岡部敬子	感染制御医が知っておくべき関連法規(解説)	感染症	43(4)	121-8	2013
星 淑玲、近藤正英、 大久保一郎	23価肺炎球菌ワクチンの再接種およびインフ ルエンザワクチンとの同時接種に関する実態 -自治体の接種に対する助成の有無による相 違について-	厚生の指標	60(8)	23-9	2013
中野貴司	【ワクチン療法の最新事情】新しく国内に導入 された不活化ポリオワクチン	医薬ジャーナル	49(8)	1925-34	2013
原めぐみ、大藤さとこ、 福島若葉、廣田良夫	ワクチン疫学研究の原理と方法：新型インフ ルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価	日本衛生学雑誌	68	153-60	2013
中野貴司	免疫不全宿主の重症水痘～原因不明の激しい 腹痛・腰背部痛には要注意	病原微生物検出情 報(IASR)	34(10)	290-2	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡田賢司	百日咳における血清診断の意義と評価	臨床検査	56(4)	412-6	2012
岡田賢司	百日咳の検査と診断	小児内科	44(7)	1043-6	2012
岡田賢司	典型的な症状と検査値を示した1か月の男児とその家族の症状と検査値	検査と技術	40(10)	1167-74	2012
岡田賢司	英国・米国で増加している百日咳	小児科臨床	65(10)	2262-8	2012
岡田賢司	百日咳の現状と診療	化学療法の領域	28(11)	59-66	2012
鷺尾昌一、今村桃子、武富正彦、山崎律美、前田一洋、藤澤伸光、渋谷暁春、井手三郎	施設入所高齢者に対する新型インフルエンザ(AH1N1)2009単価ワクチン接種の経験 -免疫反応性と副反応-	臨牀と研究	89(2)	235-8	2012
鷺尾昌一、東出俊之、大浦麻絵、丸山玲緒、陣野原庸治、宮地佐栄、垣内英樹、川原田信、近藤亨子、坂内文男、森 満	施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果 -北海道インフルエンザ研究-	臨牀と研究	88(3)	367-70	2011
鈴木幹三、山本洋行、矢野久子	在宅医療における感染症の管理と予防に対する今後の展望 -行政の立場から-	化学療法の領域	27	2533-40	2011
加瀬哲男	注目されるウイルス感染症と制御対策	防菌防黴	39	291-5	2011
森川佐依子	新型インフルエンザについて	防菌防黴	39	297-306	2011
加瀬哲男	VPD(vaccine preventable diseases)のサーベイランス	総合臨牀	60	2198-203	2011
大藤さとこ、廣田良夫	インフルエンザ	総合臨牀	60	2275-81	2011
中野貴司	7価肺炎球菌コンジュゲート(結合型)ワクチン	医薬ジャーナル	47(2)	761-7	2011
中野貴司	肺炎球菌, Hib, ロタウイルス	保健師ジャーナル	67(12)	1086-93	2011
中野貴司	肺炎球菌予防戦略の展開~結合型ワクチンの中耳炎予防効果は?	小児耳鼻咽喉科	32(3)	297-304	2011
原めぐみ	インフルエンザワクチンって本当に効くの?	チャイルドヘルス	14	31-5	2011
高山直子、鷺尾昌一、小泉由美、橋本智江、泉キヨ子	新型インフルエンザ流行時における北陸地方の高齢者施設のインフルエンザワクチン接種状況	日本老年看護学会誌	15(2)	64-72	2011
豊島泰子、鷺尾昌一、高橋裕明、大熊和行、井手三郎、荒井由美子	三重県の高齢者入所施設における季節性・新型インフルエンザワクチンの接種状況	厚生指針	58(13)	25-30	2011
高山直子、鷺尾昌一、橋本智江、小泉由美	北陸地方の高齢者施設における入所者および看護・介護職員のインフルエンザ感染とワクチン接種状況	北陸公衆衛生学会誌	38(1)	15-8	2011
高山直子、鷺尾昌一	高齢者施設におけるインフルエンザ予防対策	聖マリア学院紀要	2	59-62	2011

III. 研究成果の刊行物・別刷り

Serum immunoglobulin G subclass levels and estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection

Takehisa Yamamoto · Yoshimi Mizoguchi · Hiroshi Kaneno ·
Katsusuke Yamamoto · Yutaka Inoue · Hisashi Kawashima ·
Tetsuo Kase · Tsunesuke Shimotsuji

Received: 1 May 2012 / Accepted: 3 February 2013 / Published online: 7 March 2013
© Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2013

Abstract The clinical severity of the 2009 pandemic H1N1 influenza (H1N1 pdm09) was thought to be related to the difference between the amount of viral load and condition of the host immune response. We investigated the role of serum levels of IgG and its subclasses in clinical severity using the data from 45 child inpatients suffering from bronchitis or mild pneumonia caused by possible H1N1 pdm09 (pH1N1 pdm09) infection. After selecting parameters for serum IgG subclasses and logarithmically transformed urinary beta-2 microglobulin/creatinine (b2MG/Cr) values and admission duration, we performed path analysis using a mean covariance structure equation analysis to investigate the relationship between the clinical severity and the foregoing selected parameters. Total path analyses using a Bayesian method revealed that the estimated clinical severity caused by pH1N1 pdm09 was positively associated with maximal respiration rates, admission duration, and log urinary b2MG/Cr levels, whereas negatively associated with serum IgG, IgG1, IgG2, and IgG3

levels, duration of neuraminidase inhibitor therapy in out-patient clinics, and age. Serum IgG and its subclasses (IgG1–IgG3) reduced estimated clinical severity in children with pH1N1 pdm09 infection.

Keywords H1N1 pdm 2009 · Pneumonia · Estimated clinical severity · IgG subclass · Neuraminidase inhibitor therapy

Introduction

Influenza A (H1N1) pdm 2009 (H1N1 pdm09), which was first reported in Mexico at the end of March 2009 [1], spread all over the world in about 2 months as a new pandemic. In this new influenza infection, several risk factors such as an age, pregnancy, and chronic cardiovascular conditions [2] were reported to worsen the influenza infection, but it was reported that healthy people also suffered from pneumonia because of the pandemic influenza [3]. In addition, clinical experience indicated that the majority of people showed only mild clinical signs and symptoms although some suffered from severe pneumonia. It was speculated that this discrepancy was caused by differences in the amount of viral load and immunological defense against the viral infection. In fact, Maines et al. [4] recently reported an important role of the local innate immune response for influenza virus virulence in ferrets. For the immune system to protect against pneumonia caused by seasonal influenza A (H1N1) PR8 virus infection, the roles of IgG including subclasses of IgG were reported in experiments on severe combined immunodeficiency (SCID) mice [5]. Also, IgG was reported to protect the lung from seasonal influenza A (H1N1) PR8 infection in normal mice [6]. However, there were few clinical reports indicating the protective role of

T. Yamamoto (✉) · Y. Mizoguchi · H. Kaneno ·
K. Yamamoto · T. Shimotsuji
Department of Pediatrics, Minoh City Hospital,
5-7-1 Kayano, Minoh, Osaka 562-8562, Japan
e-mail: t.yamamoto@minoh-hp.jp

Y. Inoue
Department of Radiology, Minoh City Hospital,
Osaka 562-8562, Japan

H. Kawashima
Department of Pediatrics, Tokyo Medical University,
Tokyo 160-8402, Japan

T. Kase
Osaka Prefectural Institute of Public Health,
Osaka 537-0025, Japan

IgG and its subclasses for pneumonia caused by seasonal influenza infections.

Recently, Gordon et al. [7] reported that severe H1N1 pdm09 infection was associated with IgG2 deficiency. In addition, Chan et al. [8] reported that reduced levels of IgG2 were not derived from genetic abnormalities, but rather from increased cytokine levels. Moreover, Zheng et al. [9] recently reported decreased serum levels of IgG2 and IgG3 proved by the measurement of anti-H1N1 pdm09 immunoglobulin subclasses in pregnant women with H1N1 pdm09 infection.

In H1N1 pdm09 infection, clinical severity of patients is thought to be influenced by past history, clinical signs and symptoms, and laboratory data on admission in a complex manner. To explore the precise mechanism between the clinical severity and clinical parameters including serum levels of IgG and its subclasses, we adopted a mean covariance structure equation analysis [10]. Recently, Beran and Violato [11] reported that this analysis was equal or superior to the conventional regression analyses in terms of a statistical power. Thus, we applied this method to assess the estimated clinical severity caused by the possible H1N1 pdm09 (pH1N1 pdm09) infection in admitted pediatric patients with bronchitis or pneumonia in relationship to IgG subclass.

Materials and methods

Subjects

A total of 105 Japanese pediatric patients (66 boys, 39 girls) were admitted to Minoh City Hospital suffering from bronchitis or mild pneumonia caused by an influenza-like illness (ILI) between September 2009 and January 2010. Admission criteria were low pulse oxygen saturation (SpO₂) levels less than 95 % with a cough or tachypnea accompanying an appearance of not doing well. The discharge criteria in our hospital were as follows: presence of defervescence duration at least no more than a day, the absence of tachypnea and asthma attack, and improved general conditions in terms of an appetite and normal activities in daily life. Of the 105, we excluded 1 patient who needed mechanical ventilation therapy because of a respiratory failure with encephalopathy. We included patients who were simultaneously treated by neuraminidase inhibitors (oseltamivir or zanamivir) and maoto, a Japanese herbal medicine, which has been reported to be effective against seasonal influenza infection [12]. Next, we selected 71 patients by the criteria of positive laboratory tests for influenza A by a rapid antigen detection test (67 patients) or H1N1 pdm by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) (23 patients). Four patients were

only confirmed by RT-PCR. Finally, we selected 45 patients by the criteria of the presence of serum IgG subclass values. These decreased numbers of patient resulted from shortage of serum samples or lack of informed consent from parents/guardians. One case of selective IgG3 deficiency [13] was included who was opportunistically found and thus had no previous history of gamma globulin replacement therapy.

The presence of pneumonia was confirmed by a chest roentgenogram on admission. Bronchitis was diagnosed when the patients had a cough with or without the production of sputum or mucus from the respiratory tract, if they were not suffering from pneumonia.

All the patients were healthy except for a present or past history of asthma (15/45) or other allergic diseases such as allergic rhinitis or atopic dermatitis in addition to asthma (15/45). The study protocol was approved by the review board of Minoh City Hospital Clinical Ethics Committee. We obtained parental informed consent from parents/guardians of all participants verbally, and this was written in the patient record. The national registration of this protocol by written consent was not needed because maoto is a Japanese herbal medicine that has been reported to be effective against seasonal influenza infection: it was approved for use as an anti-influenza medication by the Ministry of Health in Japan. Also, all the clinical parameters except serum IgG subclass in this study were used in the daily clinical practice of pediatrics in Minoh City Hospital. For measuring serum levels of IgG subclass using the residual serum samples that were ordered from the emergency department for a routine check, we obtained written parental informed consent from the corresponding parents/guardians, as this is a rule in our hospital.

We also treated some patients with oral or intravenous antibiotics (32/45), when laboratory data on admission and thereafter revealed increased serum C-reactive protein (CRP) levels with more than 5 mg/dl or increased white blood cell (WBC) counts with more than 15,000/ μ l. When the patients showed an asthma attack, we used beta 2 agonist inhalation with (5/45) and without (19/45) a continuous nebulized formulation and also intravenous administration of methylprednisolone at 3–4.5 mg/kg/day (17/45), which depended on the clinical condition of the patients. In a few cases, we used a gamma globulin infusion therapy: 1 g/kg/day once (3/45), on the occasion of possible hypercytokinemia, which was judged from elevated urinary b2MG/Cr values [14].

Clinical data and laboratory tests

Diagnosis of influenza A was made using a rapid antigen detect test with Espline (Fujirebio, Japan). We did not

Table 1 Number of laboratory-confirmed cases by viral isolation or polymerase chain reaction (PCR) detection

	Sep 2009	Oct 2009	Nov 2009	Dec 2009	Jan 2010
A (H1N1) pdm09					
Osaka City	75	113	85	46	23
Sakai City	243	426	136	75	31
Northern block	46	66	37	32	19
Middle block	28	56	20	14	12
Southern block	11	38	22	5	6
Total	403	699	300	172	91
B (influenza B)					
Osaka City	0	0	0	0	0
Sakai City	0	0	1	0	0
Northern block	0	0	0	0	0
Middle block	0	0	0	0	0
Southern block	0	0	0	0	0
Total	0	0	1	0	0

Neither A (H3N2) nor A (H1N1) Russian was detected

Northern, middle, and southern denote the areas of Osaka Prefecture, respectively

confirm all the patients in our study as H1N1 pdm09 because almost all influenza A isolated in Osaka Japan was H1N1 pdm09 confirmed by RT-PCR in the period of our study (Table 1). Maximal respiration rate, temperature, and pulse rate within 48 h of admission were drawn from electronic patient records (Software Service, Japan). Serum and urinary constituents were collected within 2–3 days of admission and measured with standard techniques used at Minoh City Hospital. Urinary beta 2 microglobulin (b2MG) levels were assayed in house by a latex agglutination method. Serum levels of IgG subclasses were assayed by a nephrometry method (BML, Japan). These samples were obtained before the gamma globulin therapy for three patients.

Statistical analysis

Data are shown as mean values with 95 % confidence interval (CI). Significant differences for univariate analyses were assessed using one-way analysis of variance (ANOVA), Student's *t* test, or Fisher's exact test. Correlations between the parameters were evaluated by Spearman's correlation analysis (JMP 8.02; SAS, Cary, NC, USA). We performed decision tree analysis (partition) using JMP 8.02 to reduce the number of parameters that were selected by univariate analyses ($p < 0.05$). Then, we used multiple regression analysis (a backward method) to further select parameters for the path analysis ($p < 0.05$) (Dr. SPSS II; IBM-SPSS, USA) (Table 2). Also, we selected parameters for path analysis among serum IgG

subclasses, urinary excretion of b2MG levels, and admission duration (Table 3). Finally, we used a mean covariance structure equation model for path analysis using AMOS 16.0 (IBM-SPSS, USA). We placed a corresponding path according to the results of the foregoing two multiple regression analyses. We also placed all the partial correlations between all corresponding two parameters when they showed a significant correlation of $p < 0.05$ (Table 4). Then, we added a new latent parameter of the estimated clinical severity of pH1N1 pdm09 influenza to evaluate its relationship to the selected parameters by the above multiple regression analyses. This method combined factor and path analyses in a comprehensive way and enabled us to test the model hypothesis simultaneously. In detail, measured (clinical data) and latent (estimated clinical severity) variables were factored into the model and various models were tested for goodness of fit, which is usually judged from the lowest RMSEA (root mean square error of approximation) values of <0.05 , an AIC (Akaike information criterion) score as low as possible, and a CFI (comparative fit index) score that is as near to 1 as possible [15]. To evaluate the statistical significance in the total effect of path analysis, we used the Bayesian method in AMOS 16.0 to calculate estimated values for the mean and standard error. We used a coefficient of 3.29 as the standard error to evaluate a p value of <0.001 . To solve the problem of multiplicity, p values <0.0241 were regarded as statistically significant according to the false discovery rate [16].

Results

Baseline characteristics

Mean age was 7.2 years ($n = 45$; range, 5.8–8.7 years) with 28 boys and 17 girls. At outpatient clinics, the incidence of high fever above 38 °C, cough, nausea, or vomiting were 89 % (40/45), 80 % (36/45), and 24 % (11/45), respectively. The SpO₂ level was 96 % ($n = 40$; range, 95–97). The duration from the onset of clinical signs and symptoms of influenza to the first visit for admission to a hospital was 2.7 days ($n = 45$; 2.2–3.1). Thirty-eight percent of all patients (17/45) were pretreated by neuraminidase inhibitors (oseltamivir 4 mg/kg given twice per day or zanamivir one inhalation twice per day) before admission; duration for these drugs was 1.0 day (range, 0.5–1.5). Also, 9 % of all patients (4/45) were pretreated with maoto (daily doses 0.1–0.2 g/kg given twice per day) before admission; duration was 0.2 days ($n = 45$; range, –0.04 to 0.5).

On admission, duration of admission of the patients ($n = 45$) was 5.9 days (range, 5.2–6.8). Maximal respiration rate, temperature, and pulse rate ($n = 45$) were 40