

201420005A

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  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

---

ワクチンの有効性・安全性評価と  
V P D (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する  
分析疫学研究

---

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

## 緒 言

平成26(2014)年度から『ワクチンの有効性・安全性評価とVPD(vaccine preventable diseases)対策への適用に関する分析疫学研究』を3年計画で実施することとなった。分析疫学研究とはいえ、当然、疫学、臨床(小児科、内科、産婦人科など)、微生物、臨床薬理、医療経済といった異なる背景の専門家が、連携して研究を進めていかねばならない。

疫学手法に基づいてワクチン評価を行う研究班は、平成14(2002)年度から継続されている。この間、「ハイリスクグループにおけるインフルエンザワクチンの有効性・免疫原性研究」、「インフルエンザワクチン小児接種量の欧米並み増量の検討」、「インフルエンザワクチンで誘導される流行株に対する抗体の評価」など、予防接種の円滑な推進に資する多くの研究結果を提示してきたが、それらは疫学者、臨床家、微生物学者などの連携によって生み出された成果である。

インフルエンザワクチンに係る諸課題に対応できる研究態勢を確立維持することは、予防接種全般に関する問題への対応につながると考えられる。これは、インフルエンザワクチンを巡る従来の混乱や課題には、予防接種全般に関する問題が集約されているからである。

これまでの研究を振り返ると、新型インフルエンザワクチンの接種キャンペーンに際しては(2009)、適切な接種回数を決定するため、キャンペーンに先行してワクチンの免疫原性を各種グループで評価しなければならなかった。また、ポリオ不活化ワクチンの導入に際しては(2012)、「OPV/ IPV/ DPT-IPV」の互換性を確認するため、試験接種スケジュールに合致するOPV既接種者をリクルートしながら、2つの未承認薬(IPV, DPT-IPV)を扱う試験を研究ベースで実施しなければならなかった。これらはインフルエンザワクチン研究のために平常時から培ってきた、「疫学者、臨床家、微生物学者など」の連携、「臨床家」のネットワーク、「臨床家と被験者(患者や保護者など)」の信頼関係があって、初めて実施が可能となったものである。

現在、WHO勧告(妊婦をインフルエンザワクチン接種の最優先対象とする。2012年)への対応を決定する基礎資料を得るため、「妊婦におけるインフルエンザの健康影響」を調査している。また、米国とカナダ(各々2004年から)および欧州(2008年から)と同様の評価システムを構築するため、「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」を実施している。これらは、多くの産科医療機関や小児科診療所の協力なしに取り組むことは不可能であった。

新たなワクチンの開発および導入に合わせて、今後は、VPDの健康影響調査やワクチン製剤間の互換性試験などへの更なる取り組みが求められている。これまでの研究態勢を一層堅固にして、課題に即応した研究成果を発信していく必要がある。

平成27年3月

廣田 良夫

## 目 次

### 研究班構成員名簿

#### I. 総括研究報告書

ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する  
分析疫学研究 …………… 1

研究代表者：廣田良夫

#### II. 分担研究報告書

##### 1) 定点モニタリング分科会

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング：

2013/14 シーズン・予備調査 …………… 15

研究分担者：福島若葉、加瀬哲男、大藤さとこ

研究協力者：藤岡雅司、松下 享、久保田恵巳、武知哲久、森川佐依子、廣井 聡、  
中田恵子、前田章子

研究代表者：廣田良夫

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング：

2014/15 シーズン (中間解析結果) …………… 27

研究分担者：福島若葉、加瀬哲男、大藤さとこ

研究協力者：藤岡雅司、松下 享、久保田恵巳、武知哲久、高崎好生、進藤静生、山下祐二、  
横山隆人、清松由美、森川佐依子、廣井 聡、中田恵子、前田章子

研究代表者：廣田良夫

##### 2) 妊婦健康影響調査分科会

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査 (中間解析結果) …………… 37

研究分担者：大藤さとこ、出口昌昭、吉田英樹、浦江明憲、福島若葉

研究協力者：橘 大介、古山将康、吉岡隆之

研究代表者：廣田良夫

共同研究者：木村 正、大道正英、神崎秀陽、万代昌紀、光田信明、船戸正久、高木 哲

##### 3) インフルエンザ分科会

2011/12、2012/13、および、2013/14 の3シーズンにおける保育所に通う小児に対する  
インフルエンザ・ワクチン接種のインフルエンザ罹患予防に関する有効性の評価 …………… 45

研究分担者：森 満

研究協力者：長谷川準子、大西浩文、堤 裕幸、要藤裕孝

健康成人における三価不活化インフルエンザワクチン接種歴と免疫原性との関連性についての  
探索的研究 …………… 50

研究分担者：入江 伸、都留智巳、福島若葉、大藤さとこ

研究協力者：白源正成、麦谷 歩、江藤 隆、井上 恵、神代弘子、三浦由子、洲崎みどり、  
真部順子、石橋元規、伊藤一弥、前田章子

共同研究者：五味康行、吉井洋紀

研究代表者：廣田良夫

|  |    |
|--|----|
| 糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究……………   | 53 |
| 研究分担者：井手三郎   |    |
| 研究協力者：井手悠一郎、中尾友美、中村和代、堤 千代、佐藤雄一、布井清秀、古賀正久  |    |
| 共同研究者：松浦健太、中山晃輔  |    |
| 小児におけるリツキシマブのインフルエンザワクチンへの長期的影響に関する研究 ……   | 56 |
| 研究協力者：田中征治、大津 寧、津村直幹   |    |
| 化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究 ……  | 58 |
| 研究協力者：中島 啓、青島正大、近藤亨子   |    |
| 研究分担者：鈴木幹三、大藤さとし   |    |
| 研究代表者：廣田良夫   |    |
| 共同研究者：青木秀訓、三沢昌史、桂田直子、桂田雅大、高井基央、渡邊純子、大槻 歩   |    |
| 4) 百日咳分科会  |    |
| 百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究その2 ……………   | 71 |
| 研究分担者：岡田賢司、大藤さとし、原めぐみ、中野貴司   |    |
| 百日咳流行下におけるワクチン有効性に関する疫学研究 ……………  | 73 |
| 研究分担者：砂川富正   |    |
| 研究協力者：神谷 元、八幡裕一郎、齊藤剛仁、高橋琢理、大平文人、土橋西紀、安藤由香、<br>蒲地一成、松本道明、森畑東洋一、浜田文彦   |    |
| 5) 高齢者肺炎分科会  |    |
| 高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果に関する<br>症例対照研究 ……………   | 81 |
| 高齢者肺炎研究グループ  |    |
| 研究分担者：鈴木幹三、福島若葉、大藤さとし  |    |
| 研究協力者：鷺尾昌一、前田章子、近藤亨子、池田郁雄、吉村邦彦、中村万里、<br>青島正大、中島 啓、中森祥隆、清田 康、吉川理子、杉山茂樹、菅 榮、<br>山本俊信、太田千晴、宇佐美郁治、加藤宗博、山本和英、利根川賢、林 嘉光、<br>岩島康仁、中村 敦、足立 暁、児島康浩、多代友紀、山田保夫、高田善介、<br>川村秀和、丹羽俊朗、川合淳郎、伊藤雄二、青山恵美、草田典子、住田千鶴子、<br>今井誠一郎、宮下修行、中西洋一 |    |
| 共同研究者：北里博仁、江島美保、小澤聡子、仁部美保、三沢昌史、桂田直子、桂田雅大、<br>高井基央、渡邊純子、大槻 歩、中沢貴宏、大賀興一、田辺正喜、藤澤伸光、<br>原田英治、中垣憲明、清水義久、藤本典子、米嶋康臣、松元崇史、福田賢治、<br>福嶋由尚、田代英樹、溝上哲也、武富正彦、岩永知秋、野上裕子、高野浩一  |    |
| 研究代表者：廣田良夫   |    |
| 肺炎球菌ワクチンによる急性中耳炎罹患リスクの減少効果について：コホート研究 ……   | 95 |
| 研究分担者：森 満  |    |
| 研究協力者：長谷川準子、大西浩文、堤 裕幸、要藤裕孝   |    |

6) 新規ワクチン検討分科会

Case Population Studyによるロタウイルスワクチンの有効性評価 ..... 101

研究協力者：荒木 薫、坂西雄太

研究分担者：原めぐみ

症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性評価（2014シーズン） ..... 109

研究分担者：原めぐみ

研究協力者：荒木 薫

OPV/IPV 接種児における抗体持続（抗体価の経年推移）の検討 ..... 118

研究分担者：入江 伸、都留智巳、福島若葉、大藤さとし、中野貴司

研究協力者：進藤静生、高崎好生、横山 隆、山下祐二、芝尾敬吾、白源正成、麦谷 歩、  
江藤 隆、井上 恵、神代弘子、三浦由子、洲崎みどり、真部順子、石橋元規、  
伊藤一弥、前田章子

共同研究者：五味康行、吉井洋紀、Emmanuel Vidor、Su Peing Ng

研究代表者：廣田良夫

新規に導入あるいは定期接種化されたワクチンの安全性と有効性に関する研究 ..... 125

研究分担者：中野貴司

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

7) 費用対効果分科会

定期接種下の高齢者肺炎球菌ワクチン接種の費用効果に関する分析 ..... 129

研究分担者：星 淑玲

研究協力者：大久保一郎

8) 微生物検索・病原診断分科会

2013/14 シーズン、インフルエンザワクチン接種による免疫応答

—ワクチン株と流行株に対する免疫応答の比較— ..... 137

研究協力者：前田章子、菅野恒治、森川佐依子、廣井 聡、中田恵子

研究分担者：加瀬哲男、大藤さとし、福島若葉

研究代表者：廣田良夫

インフルエンザワクチン接種による免疫応答

—B型山形系統とビクトリア系統ワクチン株による免疫応答の比較— ..... 142

研究協力者：前田章子、菅野恒治、森川佐依子、廣井 聡、中田恵子

研究分担者：加瀬哲男、大藤さとし、福島若葉

研究代表者：廣田良夫

9) 広報啓発分科会

2014年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行 ..... 149

研究分担者：小笹晃太郎、入江 伸、福島若葉、大藤さとし、加瀬哲男、鈴木幹三、  
吉田英樹、原めぐみ、都留智巳

研究協力者：葛西 健、前田章子、石橋元規、江藤 隆、大西浩文、近藤亨子、白源正成、  
洲崎みどり、松永一朗、麦谷 歩

研究代表者：廣田良夫

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... | 153 |
|-------------------------|-----|

## 研究班構成員名簿

平成26年度 ワクチンの有効性・安全性評価と  
V P D対策への適用に関する分析疫学研究班 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<br>研究分担者       | 廣田 良夫                         | 医療法人相生会臨床疫学研究センター    | センター長      |
|       |                      | 森 満                           | 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座     | 教 授        |
|       |                      | 星 淑玲                          | 筑波大学医学医療系            | 研 究 員      |
|       |                      | 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                         | 名古屋市立大学看護学部          | 客員研究員      |
|       |                      | 加瀬 哲男                         | 大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課 | 課 長        |
|       |                      | 出口 昌昭                         | 市立岸和田市民病院            | 副 院 長      |
| 研究協力者 | 吉田 英樹                | 大阪市保健所兼西成区役所                  | 南部保健医療監/医務主幹         |            |
|       | 福島 若葉                | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学           | 教 授                  |            |
|       | 大藤さとし                | 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                      | 教授 (理事長)             |            |
|       | 原 めぐみ                | 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野           | 講 師                  |            |
|       | 葛西 健                 | 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                | 金沢市保健局                        | 局 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代謝免疫係     | 主 任                  |            |
|       | 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                | 世界保健機関西太平洋地域事務局健康危機管理部新興疾病対策課 | 医 務 官                |            |
|       | 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                |            |
|       | 松井 珠乃                | 国立感染症研究所感染症疫学センター第一室          | 室 長                  |            |
|       | 菅野 恒治                | 菅野小児科医院                       | 院 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          | 院 長                           |                      |            |
| 横山 隆  | 医療法人横山小児科医院          | 顧 問                           |                      |            |
| 横山 隆人 | 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                           |                      |            |
| 清松 由美 | 医療法人きよまつ小児科医院        | 院 長                           |                      |            |
| 渡辺 憲治 | 大阪市立総合医療センター消化器内科    | 副 部 長                         |                      |            |
| 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                           |                      |            |
| 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                       |                      |            |



| 区 分 | 氏 名    | 所 属                    | 職 名                           |
|-----|--------|------------------------|-------------------------------|
|     | 近藤 亨子  | 大阪市立大学大学院医学研究科         | 技 術 職 員                       |
|     | 津村 直幹  | 久留米大学医学部小児科            | 講 師                           |
|     | 大津 寧   | 久留米大学医療センター小児科         | 講 師                           |
|     | 田中 征治  | 久留米大学医療センター小児科         | 助 教 師                         |
|     | 山崎 和子  | 埼玉医科大学総合医療センター         | 医 師                           |
|     | 齋藤 智也  | 国立保健医療科学院健康危機管理研究部     | 上席主任研究官                       |
|     | 堤 裕幸   | 札幌医科大学医学部小児科学講座        | 教 授                           |
|     | 要藤 裕孝  | 札幌医科大学医学部小児科学講座        | 准 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                         |
|     | 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                       |
|     | 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  | 倉敷市立児島市民病院小児科          | 医 師                           |
|     | 大平 文人  | 大阪府立精神医療センター           | 医 師                           |
|     | 土橋 酉紀  | 岡山県保健福祉部               | 主 任                           |
|     | 松本 道明  | 高知県衛生研究所保健科学課          | 技 術 次 長                       |
|     | 八幡裕一郎  | 国立感染症研究所感染症疫学センター      | 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                           |
|     | 高橋 琢理  | 国立感染症研究所感染症疫学センター      | 研 究 員                         |
|     | 浜田 文彦  | 医療法人慈孝会 はまだ小児科         | 院 長                           |
|     | 鈴木 浩司  | 株式会社メディサイエンスプランニング     | 執行役員 医薬情報本部副本部長<br>兼 Ⅱ・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     | 執行役員 社長室長                     |
|     | 吉岡 隆之  | 株式会社メディサイエンスプランニング     | シニアマネジャー                      |
|     | 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                         |
|     | 利根川 賢  | 名古屋市厚生院附属病院 リハビリテーション科 | 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                         |
|     | 太田 千晴  | 旭労災病院呼吸器科              | 部 長                           |
|     | 加藤 宗博  | 旭労災病院呼吸器科              | 主 任 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                           |
|     | 山田 保夫  | やまクリニック                | 院 長                           |

| 区 分 | 氏 名   | 所 属                  | 職 名         |
|-----|-------|----------------------|-------------|
|     | 多代 友紀 | たしろクリニック             | 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         |
|     | 吉村 邦彦 | 大森赤十字病院呼吸器内科         | 学術統括・臨床研究部長 |
|     | 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         |
|     | 中村 万里 | 大森赤十字病院呼吸器内科         | 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             | 診療部長、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          | 部 長         |
|     | 伊藤 雄二 | 総合大雄会病院呼吸器内科         | 部 長         |
|     | 青山 恵美 | 総合大雄会病院              | 看護管理師長      |
|     | 矢野 久子 | 名古屋市立大学看護学部          | 教 授         |
|     | 村端真由美 | 三重大学医学部看護学科          | 准 教 授       |
|     | 川合 淳郎 | 川合内科・小児科             | 副 院 長       |
|     | 草田 典子 | 稲沢市民病院内分泌科           | 部 長         |
|     | 住田千鶴子 | 稲沢市民病院感染対策室          | 管理看護師長      |
|     | 庄野あい子 | 明治薬科大学公衆衛生・疫学        | 助 教         |
|     | 藤岡 雅司 | ふじおか小児科              | 院 長         |
|     | 松下 享  | 松下こどもクリニック           | 院 長         |
|     | 久保田恵巳 | くぼたこどもクリニック          | 院 長         |
|     | 武知 哲久 | 武知小児科内科              | 院 長         |
|     | 森川佐依子 | 大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課 | 主任研究員       |
|     | 廣井 聡  | 大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課 | 主任研究員       |
|     | 中田 恵子 | 大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課 | 主任研究員       |
|     | 古山 将康 | 大阪市立大学大学院医学研究科女性生涯医学 | 教 授         |
|     | 橘 大介  | 大阪市立大学大学院医学研究科女性生涯医学 | 准 教 授       |
|     | 松本 佳也 | 市立岸和田市民病院産婦人科        | 主 任 医 長     |
|     | 西村 貞子 | 市立岸和田市民病院産婦人科        | 主 任 医 長     |
|     | 蒲池 一成 | 国立感染症研究所細菌第二部        | 室 長         |
|     | 黒木 春郎 | 外房こどもクリニック           | 院 長         |
|     | 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         | 教 授         |
|     | 古賀 正久 | 聖マリア病院中央臨床検査センター     | 室 長         |
|     | 中尾 友美 | 聖マリア学院大学看護学部         | 准 教 授       |
|     | 井手悠一郎 | 聖マリア学院大学看護学部         | 講 師         |

| 区 分   | 氏 名                             | 所 属                                   | 職 名        |
|-------|---------------------------------|---------------------------------------|------------|
| 共同研究者 | 布井 清秀                           | 聖マリア病院                                | 副 院 長      |
|       | 佐藤 雄一                           | 聖マリア病院・糖尿病内科                          | 診 療 部 長    |
|       | 坂西 雄太                           | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻専門職学位課程 (医療疫学分野) | 大 学 院 生    |
|       | 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    |
|       | 南里 真美                           | 小城市役所福祉部健康増進課母子保健係                    | 母子保健係長 保健師 |
|       | 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      |
|       | 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        |
|       | 江藤 隆                            | 医療法人相生会博多クリニック                        | 医 師        |
|       | 井上 恵                            | 医療法人相生会博多クリニック                        | 医 師        |
|       | 神代 弘子                           | 医療法人相生会博多クリニック                        | 薬 剤 師      |
|       | 三浦 由子                           | 医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター                 | 臨床検査技師     |
|       | 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      |
|       | 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    |
|       | 中沢 貴宏                           | 名古屋市立大学病院肝・膵臓内科                       | 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  |
|       | 北里 博仁                           | 大森赤十字病院糖尿病・内分泌内科                      | 部 長        |
|       | 三沢 昌史                           | 亀田総合病院呼吸器内科                           | 部 長        |
|       | 桂田 直子                           | 亀田総合病院呼吸器内科                           | 医 長        |
|       | 桂田 雅大                           | 亀田総合病院呼吸器内科                           | 医 師        |
|       | 高井 基央                           | 亀田総合病院呼吸器内科                           | 医 師        |
|       | 渡邊 純子                           | 亀田総合病院呼吸器内科                           | 医 師        |
|       | 大槻 歩                            | 亀田総合病院呼吸器内科                           | 医 師        |
|       | 本村知華子                           | 国立病院機構福岡病院小児科                         | 医 長        |
|       | 松崎 寛司                           | 国立病院機構福岡病院小児科                         | 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F E T P              | 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・感染症科           | 助 教        |
|       | 笠井 正志                           | 長野県立こども病院小児集中治療科                      | 副 部 長      |
|       | 山本 裕子                           | 医療法人やまもと医院                            | 副 院 長      |
|       | 高杉 尚志                           | 高杉こどもクリニック                            | 院 長        |
|       | 三宅真砂子                           | 三宅内科小児科医院                             | 副 院 長      |
|       | 上田 美子                           | 清音クリニック                               | 副 院 長      |
|       | 守田 貴子                           | 公立大学法人福岡女子大学国際文理学部環境科学科               | 非常勤講師      |
|       | 武知茉莉亜                           | 株式会社電通パブリックリレーションズヘルスケアコミュニケーションズ1部   |            |
|       | 中山 晃輔                           | 聖マリア学院大学大学院看護学研究科                     | 大 学 院 生    |
|       | 野村浩一郎                           | 一般財団法人化学及血清療法研究所ワクチン事業部門第二製造部         | 次 長        |
| 来海 和彦 | 一般財団法人化学及血清療法研究所研究部             | 次 長                                   |            |
| 松浦 健太 | 一般財団法人化学及血清療法研究所ワクチン事業部門第2製造部1課 | 課 長                                   |            |

| 区 分 | 氏 名            | 所 属  | 職 名                   |
|-----|----------------|--|-----------------------|
|     | Emmanuel Vidor | Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur SA (France) | Global Medical Expert |
|     | Su Peing Ng    | Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur SA (France) | H e a d               |
|     | 酒井 伸夫          | デンカ生研株式会社ワクチン事業部                                   | ワクチン企画推進部長            |
|     | 丸山 裕一          | デンカ生研株式会社ワクチン研究部                                   | 部 長                   |
|     | 三森 重孝          | デンカ生研株式会社ワクチン研究部                                   | 部 長 代 理               |
|     | 五味 康行          | 一般財団法人阪大微生物病研究会研究開発部門研究技術部                         | 部 長                   |
|     | 吉井 洋紀          | 一般財団法人阪大微生物病研究会研究開発部門研究技術部サーベイランス課                 | 課 長                   |

# I . 総括研究報告書

## ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究

研究代表者 廣田 良夫 医療法人相生会臨床疫学研究センター長

### 研究要旨

#### 厚労省指導による特定研究

##### 1) 定点モニタリング分科会

- ① 6歳未満児では、PCR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0.49(95% CI: 0.32-0.75)であり、1回接種と2回接種のORは同様であった(ORはいずれも0.49)(大阪、2013/14シーズン、症例対照研究, test-negative design)。
- ② シーズン途中の中間解析によると、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ORは0.37(0.18-0.74)であり、1回接種と2回接種のORは同様であった(ORはそれぞれ0.36と0.37)(大阪、福岡、2014/15シーズン、症例対照研究, test-negative design)。

##### 2) 妊婦健康影響調査分科会

- ① 妊婦12,770人の中間解析の結果、10,000 woman-months当たりの入院率は「非妊娠・流行期」で0.95「妊娠中・流行期」で2.05であり、妊娠により流行期の入院リスクは2.72倍上昇した(大阪、2010/11～2013/14シーズン、self control methods)。

#### プロジェクト研究

##### 3) インフルエンザ分科会

###### 【有効性】

- ① 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」に対する調整ハザード比(HR)は、2011/12シーズン: 0.73(0.53-0.99)、2012/13シーズン: 0.40(0.22-0.71)、2013/14シーズン: 0.74(0.52-1.07)であった(札幌、2011/12～2013/14シーズン、後ろ向き cohort study)。

###### 【免疫原性】

- ② 健康成人(初年度参加者156人)を対象に、インフルエンザワクチン毎年接種による免疫原性を検討する(東京、福岡、2014/15～2016/17シーズン、前向き cohort study)。
- ③ 糖尿病患者55人(年齢中央値65.5歳)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(福岡、2014/15シーズン、前向き cohort study)。
- ④ ネフローゼ症候群患者35人と健常児34人(いずれも18歳未満)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性に及ぼすリツキシマブの長期影響を検討中である(久留米、2014/15シーズン、前向き cohort study)。
- ⑤ 化学療法中の肺がん患者25人では、ワクチン接種後の抗体保有割合(HI価 $\geq$ 1:40)は、H1:84%、H3:84%、B:65%であり、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者26人の抗体保有割合(H1:81%、H3:96%、B:92%)と有意差を認めなかった(千葉、2013/14シーズン、前向き cohort study)。

##### 4) 百日咳分科会

- ① DPTワクチン(4回接種)の百日咳発症に対する調整ORは0.22(0.04-1.05)であった。非接種者と比較した

4回接種者のORは、最終接種後5.8年未満で0.24、5.8-9.1年で0.14、9.2年以上で0.11であり、「接種後経過年数が長いほど有効性が低い」という関連は認めなかった(2009～2012年、症例対照研究)。

② 15歳未満児では、DPTワクチン接種の百日咳発症に対する粗ORは、未接種と比較して、接種2回以下で0.15(0.03-0.70)、3回で0.13(0.03-0.55)、4回で0.15(0.04-0.57)であった(高知、2012年、症例対照研究)。

#### 5) 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0.84(0.54-1.30)、インフルエンザワクチン0.74(0.51-1.08)であった。接種パターン別では、「両ワクチンとも非接種」と比較した調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種で0.75(0.49-1.15)、肺炎球菌ワクチンのみ接種で0.86(0.45-1.66)、両ワクチンとも接種で0.62(0.35-1.08)であり、両ワクチンとも接種によるOR低下は境界域の有意差を示した(2009～2014年、症例対照研究)。

② 保育園児632人では、肺炎球菌ワクチン接種の調整HRは、急性中耳炎に対して0.32(0.23-0.44)であった(札幌、2012年4月～2014年4月、両向き cohort study)。

#### 6) 新規ワクチン検討分科会

① 乳幼児では、迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するロタウイルスワクチンの有効性は72.8%と推計された(佐賀、2012/13シーズン、case population study)。

② 乳幼児では、迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するロタウイルスワクチンの調整ORは、hospital-controlとの比較で0.12(0.02-0.91)、test-negative controlとの比較で0.13(0.02-1.10)を示した(佐賀、2014シーズン、症例対照研究)。

③ 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120人では、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、Sabin株に対する抗体保有割合(抗体価 $\geq$ 1:8)は追加接種1年後も100%を維持していた。Salk株については、A群(OPV→DPT-IPV→DPT-IPV→DPT-IPV)のみ、Type Iに対する追加接種1年後の抗体保有割合が86%に減少した(福岡、2013～2018年、前向き cohort study)。

④ 16歳未満の水痘患者に関する実態調査を行い、公費助成の導入による水痘患者数の推移や臨床像の変化について検討する(岡山、2015年)。

⑤ 海外渡航者を対象に、成人に対するDPT-IPVワクチン接種の安全性と有効性、小児に対するA型肝炎ワクチン接種の互換性(国産ワクチンと海外製ワクチン)について検討する。

#### 7) 費用対効果分科会

① 高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの助成対象について費用効果分析を行ったところ、現行の「5歳刻み(65歳、70歳、75歳・・・)で助成を行なう」施策よりも「65歳～80歳に一括で助成を行なう」あるいは「65歳以上に一括で助成を行なう」施策の方が、費用効果に優れることが示唆された。

#### 8) 微生物検索・病原診断分科会

① 2013/14シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた児童養護施設入所者30人(7-19歳)では、ワクチン株A/California/7/2009(H1pdm)に対する幾何平均抗体価(GMT)は122(接種前)→403(接種後)、抗体保有割合(sP)は83→97%に上昇し、流行野生株A/Osaka/52/2014(H1pdm)に対してもGMT:134→221、sP:77→93%に上昇した。しかし、H3に関しては、ワクチン株A/Texas/50/2012に対するGMTは122→200、sP:93→100%を示したものの、流行野生株A/Osaka/49/2014に対してはGMT:20→27、sP:30→50%であった(盛岡、2013/14シーズン、前向き cohort study)。

② 過去4シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた児童養護施設入所者では、いずれのシーズンもB型に対するワクチンの免疫誘導は低かった。交差免疫について検討したところ、ビクトリア系統含有ワクチンを接種したシーズンでは山形系統への免疫誘導が示唆されたが、山形系統含有ワクチンを接種したシーズンではビクトリア系統への免疫誘導は明らかではなかった(盛岡、2010/11～2013/14シーズン、前向き cohort study)。

## 9) 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 2014 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2014–2015 Influenza Season (MMWR 2014; 63 (32): 691-697)」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、2014 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

かつて我が国では、インフルエンザワクチン無効論が台頭した時期があった。最近では、子宮頸がん予防ワクチンの接種後に広範な疼痛や運動障害が発生したことから、積極的勧奨が一時中止されている。このように予防接種を取り巻く環境には、科学的根拠の不足と解明の困難性という障壁が常に横たわっている。

予防接種を健全な形で普及していくためには、ワクチンの有効性や安全性に関する的確な情報を整備蓄積することが必要である。言うまでもなく、有効性や安全性の評価はヒト集団から得られた情報に基づかねばならないが、我が国では実験結果に基づいた推論が独り歩きしている例もある。

ワクチンギャップの克服に向けて大きな前進を遂げつつある現在、ワクチンの有効性・安全性評価に関する分析疫学研究を担う本研究班の役割は大きく、責任は重い。

### A. 研究目的

ワクチンを巡る国外および国内の諸課題について、疫学、小児科、呼吸器内科、産婦人科、臨床薬理学、微生物学、医療経済学等の専門家が共同で分析疫学研究に取り組む。

主要課題としては以下の項目があげられる：インフルエンザワクチンの有効性度合いについて、abstract universal statements (要約された普遍の見解) を得る；妊婦へのインフルエンザワクチン優先接種 (WHO, 2012) の制度化について要否を判断するため、妊婦のインフルエンザ健康影響を評価する；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、ロタウイルスワクチンなどについて、免疫原性や有効性、安全性を検討する；有効性や関連因子に関する情報を参照して医療経済モデルを構築し、信頼性の高い費用効果的選択肢 (公費助成額など) を提示する；ワクチンの開発・普及に必要な基盤情報として、VPD およびその候補疾患の健康影

響を調査する。

インフルエンザワクチンを巡る従来の問題には、予防接種全般に係る課題が集約されているようである。前記の主要課題に関して、研究を継続しつつ研究ネットワークを確立することは、予防接種全般に係る緊急な問題に対応できる体制の確立維持につながると思われる。

### B. 研究方法

#### 厚労省指導による特定研究

1) 定点モニタリング分科会 (分科会長: 福島 若葉)  
多施設共同症例対照研究 (test-negative design) により、季節性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。インフルエンザ様疾患で受診した 6 歳未満児を対象とし、PCR 陽性者を症例、陰性者を対照とした。2013/14 シーズンは 1 地域 4 小児科を対象に予備調査を行なった。2014/15 シーズンは 2 地域 9 小児科に拡大して調査中である。

2) 妊婦健康影響調査分科会 (分科会長: 大藤 さとこ)

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を対象に、インフルエンザ関連入院を検討した (self-control methods)。インフルエンザ流行前に、過去 3 年間の入院歴を調査し (1 回目調査)、流行後にシーズン中の入院歴を調査した (2 回目調査)。入院歴を有した者については、入院医療機関より入院情報を収集した。これらの情報を用いて、[非妊娠・流行期] に対する [妊娠・流行期] の入院リスクを算出した。

#### プロジェクト研究

3) インフルエンザ分科会 (分科会長: 原 めぐみ)  
三価不活化インフルエンザワクチンの有効性と免疫原性を検討している。有効性は、保育園児を対象に後ろ向きコホート研究のデザインで 3 シーズン



連続して調査した(札幌:森)。免疫原性は、健常成人(福岡・東京:入江)、糖尿病患者(福岡:井手)、免疫抑制療法中のネフローゼ症候群の小児(久留米:田中)、化学療法中の肺癌患者と慢性閉塞性肺疾患患者(千葉:中島)を対象に実施した。接種前、接種後、流行後に血清を採取し、HI抗体価を測定し、幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer: GMT)、平均上昇倍数(mean fold rise: MFR)、抗体保有割合(seroprotection rate (sP): HI抗体価 $\geq$  1:40の割合)、抗体応答割合(seroresponse rate (sR): 接種前HI抗体価と比し4倍以上上昇した者の割合)を算出し、国際基準に則って評価した。

#### 4) 百日咳分科会(分科会長:岡田 賢司)

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ため、2009年より多施設共同症例対照研究を実施中である。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人を選定している。解析では、DPTワクチンの有効性、および百日咳発症に対するその他の関連因子を検討している。

#### 5) 高齢者肺炎分科会(分科会長:鈴木 幹三)

高齢者肺炎に対するワクチン予防効果を検討するため、2009年より多施設共同症例対照研究を実施中である。65歳以上の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例とし、年齢・性に対応する対照を同科(呼吸器内科)と他科から2人選出している。解析では、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。

#### 6) 新規ワクチン検討分科会(分科会長:中野 貴司)

接種普及に関心が高い複数のワクチン(DPT-IPV、水痘、ロタウイルスワクチンなど)について、免疫原性や有効性、安全性を検討するとともに、接種コンプライアンスに関する調査を行なう。

また、2011年の不活化ポリオワクチン導入に先だって行われた「OPV、IPV、DPT-IPV」互換性試験の対象者で、接種後の抗体持続を検討する。

#### 7) 費用対効果分科会(分科会長:星 淑玲)

1)~6)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。

#### 8) 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。

#### 9) 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)

本研究全般に関して、「博多クリニック臨床試験審査委員会」(医療法人相生会博多クリニック院長設置)の承認を得た。また、研究分担者においても、必要に応じて所属機関の倫理委員会より承認を得た。

### C. 主要分科会のまとめ

#### 厚生省指導による特定研究

##### 1) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

諸外国のプロトコルを参考に、わが国の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の多施設共同症例対照研究(test-negative design)を実施する。

2013/14シーズンは、大阪府内の小児科診療所4施設において予備調査を行った。流行期にインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満児825人を登録した。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種状況に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。登録時に採取した鼻汁吸引検体で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、陰性の者を対照とした。検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は51%であり、有意な発病防止効果を認めた。1回接種と2回接種の有効率は同等であり、若年層でより高いワクチン有効率を認めた。

2014/15シーズンは、大阪府・福岡県の2地域で調

査を行っている。小児科診療所9施設が参加し、前シーズンと同様の方法でワクチン有効性を評価する。シーズン途中までに登録した396人を対象に、インフルエンザ迅速診断(採取検体の一部で実施)の結果を使用して中間解析を行った。検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は63%であり、有意な発病防止効果を認めた。登録終了後、real-time RT-PCR法による病原診断を結果指標とした本解析を実施する。

## 2) 妊婦健康影響調査分科会(分科会長:大藤 さとこ)

2012年11月にWHOが「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を示したことを受け、self-control methodsの手法により、わが国の妊婦における「季節性インフルエンザの健康影響」を検討している。大阪産婦人科医会の協力のもと、2013/14シーズン開始前(2013年10月~12月)に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦(約15,000人)を調査対象とした。登録時(2013年10月~12月)に、「過去3年間」の入院歴に関する情報を収集し、2013/14シーズンの流行が終息した2014年5月に、2013/14シーズンの入院に関する情報を収集した。流行期を「定点報告数5以上の期間」、結果指標を「呼吸器疾患と関連する入院」と定義し、「A妊娠中・流行期(リスク期間)」の入院率が、「B非妊娠・流行期(コントロール期間)」の入院率に比べて、何倍高くなるか(相対危険)を算出した。2014年10月末日現在のデータに基づく中間解析では、2010/11~2013/14の4シーズンにおける「A妊娠中・流行期(リスク期間)」の入院率(per 10,000 woman-months)は2.05、「B非妊娠・流行期(コントロール期間)」の入院率は0.95であり、「A妊娠中・流行期(リスク期間)」の入院率は、「B非妊娠・流行期(コントロール期間)」に比べて、2.72倍であった。今後、入院時のデータや分娩時のデータ等を精査して最終解析を実施し、妊婦への接種制度化について要否を判断するための資料を整備する。

### プロジェクト研究

## 3) インフルエンザ分科会(分科会長:原 めぐみ)

三価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性について、健常成人およびハイリスク集団における免疫原性を評価する研究が進行中である。入江らは、

2014/15、2015/16および2016/17の3シーズンにワクチンを接種した健常成人を対象として、毎年連続接種の免疫応答への影響に関する研究に着手した。井手らは糖尿病患者、田中、大津、津村らはネフローゼ小児を対象として、2014/15シーズンのワクチン接種による免疫原性や抗体の推移、およびそれらの関連要因についての研究を、それぞれ開始した。

また、中島らは肺癌患者および慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、2013/14シーズンのワクチン接種による免疫原性を検討し、両群ともにいずれのワクチン株に対しても1回接種で防御レベルに達し、群間で免疫原性に差は認めないことを示した。

有効性に関しては、森らが保育園児を対象として2011/12、2012/13、2013/14の3シーズン、後ろ向きコーホート研究を実施し、1~3歳児における有効性を示した。

## 4) 百日咳分科会(分科会長:岡田 賢司)

2009年以降、20歳未満の百日咳患者を症例、性・年齢が同一の友人6人(友人対照)あるいは性・年齢が同一で症例と同じ施設を受診した患者5人(病院対照)を対照とした多施設共同症例対照研究を行ってきた。2012年までの登録患者を対象とした解析において、DPTワクチン接種の百日咳発生に対する予防効果を検出した。さらに、海外で指摘されているDPTワクチン接種後の有効性低下による百日咳の再興は明らかではなかった(Ohfujii S, et al: Effectiveness of acellular pertussis vaccine under the routine immunization program: multicenter case-control study in Japan. Vaccine.2015)。そこで、今年度から調査地域を追加し、先行研究で得られた結果を検証する。

砂川らは、高知県内4小児科医療機関受診者を対象に、百日咳流行地域での無菌体百日咳ワクチンを含むDPTワクチンの有効性を検討した(2012年1~12月、test-negative design)。対象者は、百日咳疑いと診断され衛生研究所で検査診断を受けた生後3ヵ月以上15歳未満の318人(男164、女154、平均年齢7.8歳)。診療情報、百日咳強化サーベイランス期間の届出表、衛生研究所における検査記録を用いて、ワクチン接種状況・病歴・検査結果を調査した。アウトカムは、「百日咳菌LAMP法陽性(同時のマイコプラズマ陽性を除く)」とし、ロジスティック回帰分析により乳幼児期のワクチン接種のOR(95% CI)、Vaccine Effectiveness (VE)を求めた。乳幼児期の

DPT ワクチン接種の粗 OR (95% CI) および VE は、「2 回以下接種群」「3 回接種群」「4 回接種群」でそれぞれ、0.15 (0.03-0.70)、85.2 %、0.13 (0.03-0.55)、86.8%、0.15 (0.04-0.57)、85%、となり、全ての群において統計学的に有意な VE を認めた。接種回数として最も多い 4 回接種群において、接種後 12 ヶ月以内の症例はゼロであったことから、4 回接種後 1 年間は完全に百日咳から予防されていることが示唆された。乳幼児期の接種回数を早くに終了することの重要性を示す結果であった。4 回接種後の経過時間に伴う VE を分析したところ、徐々に低下するものの接種後 48 か月までは 84% 程度 (統計学的に有意) であった。

#### 5) 高齢者肺炎分科会 (分科会長: 鈴木 幹三)

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、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 1 人) を選定した。研究開始 (2009-2010 年シーズン) から現在 (2014 年 9 月 30 日) までに、全国の 25 医療機関よりの登録数は、918 例 (症例 316 例、対照 602 例) であった。その内、実施要項に準じた 672 例 (症例 234 例、対照 438 例) を解析対象とした。なお、2009-2010 年シーズンは、インフルエンザパンデミックが発生したため、A(H1N1)2009pdm ワクチンをインフルエンザワクチンとした。インフルエンザワクチン接種の調整 OR は 0.74 (95% CI=0.51-1.08)、肺炎球菌ワクチン接種は 0.84 (0.54-1.30) となった。ワクチン接種パターン別で検討したところ、両ワクチンとも非接種に比べた調整 OR は、インフルエンザワクチンのみ接種 0.75 (0.49-1.15)、肺炎球菌ワクチンのみ接種 0.86 (0.45-1.66)、両ワクチンとも接種 0.62 (0.35-1.08) であった。以上、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種は、高齢者肺炎に対し、統計学的に境界域の有意差をもって予防効果を示した。

長谷川、森らは、札幌市の認可保育所に通う園児を対象に、急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した。札幌市内 10 か所の園児 1570 人中 632 人が調査に参加した (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 か月毎に追跡調査を行い、ワクチン接種および急性中耳炎に関する情報を得た。解析では Cox 回帰モデルを用い、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、「生後から調査期間終了時 (2014 年 4 月 30 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 (306 人) は、非接種者 (308 人) に比べて、年齢が低く、同胞数が少なく、Hib ワクチンの接種率が高かった。年齢、性別、同胞数、同居喫煙者数、Hib ワクチン接種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 0.32 (0.23-0.44) であり、肺炎球菌ワクチンによる急性中耳炎予防効果が示された。

#### 6) 新規ワクチン検討分科会 (分科会長: 中野 貴司)

新規に導入あるいは定期接種化されたワクチン、および定期接種化が考慮されているワクチンについて検討した。

2012 年の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) への移行に備えて実施した「ポリオワクチン (OPV、IPV、DPT-IPV) の互換性に関する研究」の継続研究として、抗体価の持続についての知見を得ることを目的に、接種後 5 年間の抗体価の経年推移を追跡中である。今年度は接種 1 年後の抗体価について解析した。4 回目接種後ならびに接種 1 年後の抗体価が得られた 120 例を解析対象とし、幾何平均抗体価、平均上昇倍数 (1 年後 / 4 回目接種後)、抗体保有割合 (抗体価 1:8 以上を示した者の割合) を算出した。接種 1 年後の抗体価は、各接種スケジュールのすべての Group で有意に低下した ( $p < 0.05$ )。Salk 株の接種を受けていない Group A の 1 例で Salk 株 Type I に対する抗体価が 1:8 を下回ったが、その他の者では 1:8 を上回る抗体価が 1 年後も維持された。IPV 接種後の抗体価推移に関して、関連因子の調整などを含めた検討を継続する。経年的な抗体価の推移は、不活化ポリオワクチンで基礎免疫を受けた者に対する追加接種の必要性、必要であるならその時期についての知見を得ることにつながり、わが国の予防接種施策への貢献が期待できる。さらに、Salk 株 IPV は各国で長年にわたり広く使われてきたが、弱毒 Sabin 株 IPV は世界で初めてわが国で実用化されたワクチンである。免疫の持続に関する研究はわが国に課せられた使命でもある。

2014 年 10 月に水痘ワクチンが定期接種となった

が、それより1年半早く、一部公費助成を開始した岡山県総社市(人口7万人弱)において、ワクチン普及による疾患制御効果を検討する観察研究を計画した。2004年4月以降に受診した16歳未満の小児水痘患者について、カルテ記録をもとに年齢、性別、発症日、水痘ワクチン接種歴、重症度、集団保育の有無、感染経路について調査する。また、後方視的観察研究に加えて前方視的観察研究を実施し、水痘ワクチン普及にともなう水痘患者数の推移や臨床像の変化について解析する。総社市では、定期接種実施直前の2014年9月末時点で、公費助成対象者の約70%が少なくとも1回の水痘ワクチン接種を済ませたと推計された。すでに市内各クリニックでは水痘による受診患者数の減少傾向を認め、特に接種対象である低年齢児の罹患は少ない。ただし、感染伝播力の強いウイルスであることを反映して、接種率が向上しつつある現状においても保育所での流行は散発していた。水痘ワクチンが任意接種であった頃は、総社市内で毎年300人程度の水痘による受診患者があった。今回の調査からワクチン普及による予防効果を観察できることが期待される。さらに、接種による軽症化効果や2回接種の意義についても検討する。接種は3ヵ月以上の間隔を開けて2回、標準的な接種間隔は6か月から12か月とされているが、患者の接種歴を解析し、最適な接種間隔についても考察する。

承認されて3年が経過したロタウイルスワクチンの有効性を検討するため、2012/13シーズンにCase population study(スクリーニング法)、2014年に症例対照研究を実施した。症例対照研究は、佐賀市内の6医療機関において2ヵ月以上2歳未満の乳幼児を対象に、test-negative control(急性胃腸炎症状で受診し迅速検査陰性の者)、およびhospital control(迅速検査陽性の症例と同年齢で、同時期に急性胃腸炎以外の主訴で同一医療機関を受診した者)の2つの対照群を設定した。Case population studyでは、佐賀県で出生した児の集団ワクチン接種割合は16.5%、ロタウイルス陽性患者におけるワクチン接種割合は5.1%であり、これよりロタウイルスワクチンの有効率は72.8%と推計された。症例対照研究では、症例67人、test-negative control 247人、hospital control 515人について解析した結果、hospital controlとの比較によるワクチン有効率は88%(95% CI: 9-98%)、test-negative controlとの比較では85%(95% CI: -39-98%)と推計された。ロ

タウイルスワクチンのCase population studyは、わが国でのロタウイルスワクチン市販後最初の有効性評価として貴重である。その後、症例対照研究を実施した結果、80%代後半の有効率が推計された。さらに、もう1シーズンの調査を継続したうえで、PCRに基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別による有効率も検討する予定である。

#### 7) 費用対効果分科会(分科会長:星 淑玲)

2014年10月から定期接種となった高齢者への23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン予防接種の接種方式(各年に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳となる者が助成対象となる)を「分割ストラテジー」と定義し、これとは別に「65~80歳年齢限定一括接種ストラテジー」と「65歳以上一括接種ストラテジー」の2つのストラテジーを加え、計3つのストラテジーを設定し、費用効果分析の手法を用いてこれらのストラテジーの増分費用効果比を推定した。マルコフ・モデルには7つのヘルス・ステータス(肺炎球菌性疾患罹患なし、肺炎を伴わない菌血症、肺炎を伴う菌血症、髄膜炎、肺炎、後遺症、死亡)を設定した。ステータスからステータスへは遷移確率に従って移動する。1マルコフ・サイクルは1年とし、モデルは接種から15年間回し、そのあとはその年齢における平均余命が足される。モデルに組み入れる肺炎球菌起因の侵襲性肺炎球菌疾患(髄膜炎、肺炎を伴う菌血症と肺炎を伴わない菌血症を含む)の罹患率、後遺症の発現率などの疫学データと各種費用データは国内の文献から、ワクチン効果は海外の文献から引用した。

プログラムなしと比較した場合の各ストラテジーの1 QALY獲得あたりの増分費用は「分割接種ストラテジー」、「65~80歳年齢限定一括接種ストラテジー」、「65歳以上一括接種ストラテジー」の順で、それぞれ、2,911万円、1,123万円、1,304万円であった。

高齢者の23価肺炎球菌ワクチンは、ストラテジーにかかわらずcost-effectiveとは言い難いが、現行の分割ストラテジーより「65歳-80歳の年齢限定一括接種ストラテジー」または「65歳以上一括接種ストラテジー」の方が費用効果に優れることが示唆された。

#### 8) 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