

予防効果は確認できなかった。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性をもって予防効果を示した。肺炎球菌ワクチン接種による肺炎球菌性肺炎の予防効果は検出するには至らなかった。

参考文献

- 1) 厚生労働統計協会：衛生の主要指標，人口動態，人口動態. 国民衛生の動向・厚生の指標(増刊)、61：49-82, 2014.
- 2) CDC: Prevention and Control of Influenza : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 57(RR-7):1-60, 2008.
- 3) CDC: Prevention of pneumococcal disease : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 46(RR-8):1-23, 1997.
- 4) 神谷 齊, 鈴木幹三, 廣田良夫, 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)総合研究報告書(平成9年～11年度), 2000, p1-10.
- 5) 酒井伸夫, 加地正郎:インフルエンザ重症化防止対策としてのインフルエンザワクチンの役割. BIO Clinica 28(4) : 390-399, 2013.
- 6) MSD株式会社：社内資料, 2015年1月.
- 7) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al : Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomised and placebo controlled trial. BMJ 2010;340:c1004 doi:10.1136/bmj.c1004
- 8) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al : Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 28: 7063-7069, 2010.
- 9) Nichol KL : The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 17: S91-S93, 1999.
- 10) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al : Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older; a prospective study. Lancet 357: 1008-1011, 2001.
- 11) Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, et al : Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination:A prospective cohort study. CID 51: 1007-1016, 2010.
- 12) 鈴木幹三：高齢者の呼吸器感染予防. 老年歯科医学18(4) : 301-308, 2004.
- 13) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al : A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for Streptococcus pneumonia in community-acquired pneumonia : utility and clinical impact on the reported etiology. J Infect Chemother 10(6): 359-363, 2004.
- 14) 森本浩之輔, 鈴木 基, 石藤智子, 他：成人肺炎球菌性肺炎の疫学. IASR 35 : 238-239, 2014.
- 15) Oliveira EC, Marik PE, Colice G : Influenza pneumonia. Chest 119: 1717-1723, 2001.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木幹三：感染症へのアプローチ；感染症の予防. わかりやすい内科学 第4版(井村裕夫編集主幹). 文光堂, 東京, p385-387, 2014.
- 2) 鈴木幹三：感染症へのアプローチ；感染症の分類. わかりやすい内科学 第4版(井村裕夫編集主幹). 文光堂, 東京, p387-388, 2014.
- 3) 鈴木幹三：感染症へのアプローチ；感染症新法. わかりやすい内科学 第4版(井村裕夫編集主幹). 文光堂, 東京, p387-389, 2014.
- 4) 鈴木幹三, 田中世津子, 高野英雄, 青木 誠：長期療養型施設とノロウイルス. 在宅ケアの感染対策と消毒 12(1) : 2-3, 2014.
- 5) 青山恵美, 矢野久子, 脇本寛子, 岩田広子, 鈴木幹三：医療施設・介護施設内での結核発生防止に関する文献的考察—肺結核の受診の遅れ, 診

断の遅れを中心に一, 名古屋市立大学看護学部紀要 13, 7-17, 2014.

- 6) 矢野久子, 長崎由紀子, 脇本寛子, 堀田法子, 鈴木幹三: 外来における感染症患者の早期発見のための症状・徴候による問診票の評価, 名古屋市立大学看護学部紀要 13, 37-42, 2014.
- 7) 鈴木幹三, 青山恵美, 住田千鶴子, 矢野久子: 市中におけるノロウイルス感染制御, 高齢者介護施設および在宅介護の場合. 感染対策 ICT ジャーナル 9(4): 328-334, 2014.
- 8) Washio M, Kondo K, Fujisawa N, Harada E, Tashiro H, Mizokami T, Nogami H, Iwanaga T, Nakanishi Y, Suzuki K, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y; the Kyushu Task Force for CAP Risk in the Elderly: Hypoalbuminemia, influenza vaccination and other factors related to the development of pneumonia acquired outside hospitals in southern Japan: A case-control study. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Feb 5. doi: 10.1111. Epub ahead of print.
- 9) Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y and the Pneumonia in Elderly People Study Group: Association between monovalent influenza A (H1N1) pdm09 vaccine and pneumonia among the elderly in the 2009-2010 season in Japan: A case-control study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11(4): in press, 2015.

2. 学会発表

- 1) 鈴木幹三, 鷺尾昌一, 藤澤伸光, 管栄, 山本俊信, 足立暁, 太田千晴, 宇佐美郁治, 加藤宗博, 吉村邦彦, 小澤聡子, 仁部美保, 中村敦, 中森祥隆, 清田康, 吉川理子, 宮下修行, 廣田良夫: 高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果: 症例対照研究, 第88回日本感染症学会, 福岡, 2014.
- 2) 鈴木幹三, 中村敦, 鷺尾昌一, 藤澤伸光, 管栄, 山本俊信, 足立暁, 太田千晴, 宇佐美郁治, 加藤宗博, 吉村邦彦, 小澤聡子, 中森祥隆, 清田康, 吉川理子, 宮下修行, 青島正大, 中島啓, 桂田直子, 廣田良夫: 高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果に関する症例対照研究: インフルエンザ流行期別検討, 第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 岡山, 2014.
- 3) 鈴木幹三, 中村敦, 近藤亨子, 大藤さとこ, 福島若葉, 前田章子, 宮下修行, 鷺尾昌一, 足立暁, 管栄, 太田千晴, 吉村邦彦, 青島正大, 廣田良夫: 高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果に関する症例対照研究: インフルエンザ流行期別検討, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日~7日, 福岡)
- 4) 近藤亨子, 鈴木幹三, 大藤さとこ, 福島若葉, 前田章子, 中村敦, 宮下修行, 鷺尾昌一, 足立暁, 管栄, 太田千晴, 吉村邦彦, 青島正大, 廣田良夫: インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン的高齢者肺炎予防効果—血清アルブミン値の影響—, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日~7日, 福岡)
- 5) 脇本寛子, 矢野久子, 青山恵美, 堀田法子, 前田ひとみ, 市川誠一, 鈴木幹三: 外来職員の麻疹, 風疹, 水痘, 流行性耳下腺炎ウイルスの免疫獲得状況—施設間比較による予防接種プログラム構築に向けた検討—, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日~7日, 福岡)
- 6) 青山恵美, 脇本寛子, 矢野久子, 堀田法子, 市川誠一, 鈴木幹三: 外来職員の麻疹, 風疹, 水痘, 流行性耳下腺炎ウイルスの免疫獲得状況—過去の抗体検査歴との比較による予防接種プログラム構築に向けた検討—, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日~7日, 福岡)
- 7) 村端真由美, 本田直子, 矢野久子, 青山恵美, 住田千鶴子, 鈴木幹三: 小児のワクチン接種に関する看護師の取り組みの現状と課題, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日~7日, 福岡)
- 8) 田中世津子, 秋田邦彦, 松田郁代, 鈴木幹三: 保健所での BCG 予防接種の実際と課題, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日~7日, 福岡)
- 9) 小平彩里, 横嶋玲奈, 鈴木範子, 中川正子, 徳田陽子, 川田剛之, 西浦茂美, 田中裕三, 稲葉静代, 柴田信一郎, 平田宏之, 鈴木幹三: フィリピンからの輸入症例を発端とした B3 型麻疹ウイルスによる集合住宅内での集団発生事例について, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日~7日, 福岡)

- 10) 中島 啓, 青島正大, 大藤さところ, 近藤亨子, 鈴木幹三, 青木秀訓, 廣田良夫: 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生に関する検討, 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日～7日, 福岡)

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 地域別登録者数

地域	2009-2010 シーズン				2010-2011 シーズン				2011-2012 シーズン				2012-2013 シーズン				2013-2014 シーズン				全研究期間			
	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)
関東	0	0	0	0	1	1	2	3	0	0	0	0	8	16	24	17	27	54	81	18	36	71	107	12
東海	15	29	44	33	9	17	26	39	29	58	87	66	30	60	90	64	31	62	93	21	114	226	340	37
近畿	3	6	9	7	9	18	27	41	7	14	21	16	0	0	0	0	1	2	3	1	20	40	60	7
中国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82	164	246	55	82	164	246	27
九州	30	50	80	60	5	6	11	17	9	14	23	18	10	16	26	19	10	15	25	6	64	101	165	18
計	48	85	133	100	24	42	66	100	45	86	131	100	48	92	140	100	151	297	448	100	316	602	918	100

表 2. 解析対象者数

地域	症例	対照	計
	(n = 234)	(n = 438)	(n = 672)
関東	36	71	107 (16%)
東海	114	226	340 (51)
近畿	20	40	60 (9)
九州	64	101	165 (25)

表 3. 特性比較

	症例 (n = 234)	対照 (n = 438)	P
診療科			
呼吸器科	155 (66 %)	211 (48)	
一般内科	77 (33)	168 (38)	
その他	2 (1)	59 (14)	
年齢(歳)	77.2 (65 - 99)	76.8 (65 - 100)	0.518*
性			
男	148 (63)	279 (64)	
女	86 (37)	159 (36)	0.908†
インフルエンザワクチン			
非接種	131 (56)	213 (49)	
接種	103 (44)	225 (51)	0.069†
肺炎球菌ワクチン			
非接種	170 (73)	307 (70)	
接種	64 (27)	131 (30)	0.486†
呼吸器の基礎疾患			
なし	138 (59)	262 (60)	
あり	96 (41)	176 (40)	0.832†
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	106 (45)	237 (54)	0.030†
脂質異常症	32 (14)	80 (18)	0.128†
心臓病	40 (17)	88 (20)	0.346†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	27 (12)	38 (9)	0.232†
糖尿病	32 (14)	105 (24)	0.002†
腎臓病	7 (3)	18 (4)	0.466†
日常生活動作(ADL)			
生活自立	179 (77)	378 (86)	
準寝たきり、寝たきり	55 (24)	60 (14)	0.001†
血清アルブミン			
> 3.5	98 (42)	274 (63)	
≤ 3.5	113 (48)	40 (9)	<0.0001†
不明	23 (10)	124 (28)	
喫煙			
なし	125 (54)	230 (53)	
過去あり	87 (37)	168 (38)	0.955†
現在あり	22 (9)	40 (9)	
肺炎球菌性肺炎	56 (24)		

* Wilcoxon rank sum test, † Chi-square test

表 4. 肺炎に対するワクチン接種のオッズ比

	症例 (N=234) n (%)	対照 (N=438) n (%)	Conditional model								
			Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR 1	95% CI	P	Adjusted OR 2	95% CI	P
インフルエンザワクチン											
非接種	131 (56)	213 (49)	1			1			1		
接種	103 (44)	225 (51)	0.72	0.50 - 1.03	0.072	0.74	0.51 - 1.07	0.112	0.74	0.51 - 1.08	0.123
肺炎球菌ワクチン											
非接種	170 (73)	307 (70)	1			1			1		
接種	64 (27)	131 (30)	0.90	0.60 - 1.35	0.603	0.87	0.57 - 1.34	0.537	0.84	0.54 - 1.30	0.430
呼吸器の基礎疾患											
なし	138 (59)	262 (60)	1			1			1		
あり	96 (41)	176 (40)	1.08	0.78 - 1.49	0.640	1.07	0.77 - 1.49	0.692	0.99	0.71 - 1.39	0.949
高血圧											
なし	120 (55)	185 (45)	1						1		
あり	106 (45)	237 (54)	0.66	0.47 - 0.94	0.020				0.66	0.46 - 0.95	0.025
糖尿病											
なし	190 (87)	310 (76)	1						1		
あり	32 (14)	105 (24)	0.51	0.33 - 0.79	0.003				0.51	0.33 - 0.80	0.003
日常生活動作 (ADL)											
生活自立	179 (77)	378 (86)	1			1			1		
準寝たきり、寝たきり	55 (24)	60 (14)	2.38	1.40 - 4.04	0.001	2.38	1.39 - 4.07	0.002	2.38	1.38 - 4.12	0.002
喫煙											
なし	125 (54)	230 (53)	1								
過去あり	87 (37)	168 (38)	1.00	0.64 - 1.55	0.997						
現在あり	22 (9)	40 (9)	1.02	0.74 - 1.41	0.895						

1 モデルに含めた変数: インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)

2 モデルに含めた変数: インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、高血圧、糖尿病、ADL(2段階)

表 5. 肺炎に対する接種パターン別のオッズ比

	症例 (N=234) n (%)	対照 (N=438) n (%)	Conditional model								
			Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR 1	95% CI	P	Adjusted OR 2	95% CI	P
ワクチン接種(インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン)パターン											
両方非接種	104 (44)	166 (38)	1			1			1		
インフルワクのみ接種	66 (28)	141 (32)	0.74	0.49 - 1.11	0.143	0.77	0.51 - 1.16	0.210	0.75	0.49 - 1.15	0.185
肺炎球菌ワクのみ接種	27 (12)	47 (11)	0.99	0.53 - 1.85	0.978	0.95	0.50 - 1.78	0.868	0.86	0.45 - 1.66	0.658
両方接種	37 (16)	84 (19)	0.68	0.40 - 1.16	0.153	0.63	0.37 - 1.09	0.096	0.62	0.35 - 1.08	0.091

1 モデルに含めた変数: ワクチン接種(インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン)パターン、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)

2 モデルに含めた変数: ワクチン接種(インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン)パターン、呼吸器の基礎疾患、高血圧、糖尿病、ADL(2段階)

表 6. 特性比較（「症例を肺炎球菌性肺炎」に限定した場合）

	症例 (n = 56)	対照 (n = 104)	P
診療科			
呼吸器科	37 (66%)	48 (46)	
一般内科	18 (32)	40 (39)	
その他	1 (2)	16 (15)	
年齢(歳)	76.6 (66 - 99)	76.5 (65 - 98)	0.949*
性			
男	38 (68)	70 (67)	0.944†
女	18 (32)	34 (33)	
インフルエンザワクチン			
非接種	31 (55)	48 (46)	0.267†
接種	25 (45)	56 (54)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	48 (86)	86 (83)	0.621†
接種	8 (14)	18 (17)	
呼吸器の基礎疾患			
なし	35 (63)	60 (58)	0.555†
あり	21 (37)	44 (42)	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	26 (46)	61 (59)	0.139†
脂質異常症	5 (9)	22 (21)	0.049†
心臓病	6 (11)	27 (26)	0.023†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	6 (11)	11 (11)	0.979†
糖尿病	8 (14)	28 (27)	0.068†
腎臓病	0 (0)	6 (6)	0.092‡
日常生活動作(ADL)			
生活自立	47 (84)	92 (88)	0.418†
準寝たきり、寝たきり	9 (16)	12 (12)	
血清アルブミン			
> 3.5	29 (52)	66 (63)	
≤ 3.5	23 (41)	4 (4)	<0.0001†
不明	4 (7)	34 (33)	
喫煙			
なし	25 (45)	53 (51)	
過去あり	24 (43)	36 (35)	0.590†
現在あり	7 (12)	15 (14)	

* Wilcoxon rank sum test, † Chi-square test, ‡ Fisher の正確検定

表 7. 肺炎球菌性肺炎に対するワクチン接種のオッズ比

	症例 (N=56) n (%)	対照 (N=104) n (%)	Conditional model		
			Crude OR	95% CI	P
インフルエンザワクチン					
非接種	31 (55)	48 (46)	1		
接種	25 (45)	56 (54)	0.70	0.33 - 1.52	0.370
肺炎球菌ワクチン					
非接種	48 (86)	86 (83)	1		
接種	8 (14)	18 (17)	0.80	0.26 - 2.51	0.706

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)
分担研究報告書

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

研究分担者 森 満 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座教授
研究協力者 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
研究協力者 大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座准教授
研究協力者 堤 裕幸 札幌医科大学医学部小児科学講座教授
研究協力者 要藤 裕孝 札幌医科大学医学部小児科学講座准教授

研究要旨

7価肺炎球菌ワクチン(以下PCV7)が2009年日本に導入されて以降、侵襲性肺炎球菌感染症は漸減してきているということが報告されているが、日本におけるPCV7の急性中耳炎に対する効果についてはデータがほとんどないのが現状である。そこで、札幌市の10か所の認可保育所に通う園児1570人を対象に保護者から文書による同意を得られた632人(参加率40.3%)について、PCV7における急性中耳炎罹患リスクに対する有効性を検討した。保護者に自記式質問紙を配布し、PCV7を1回以上接種していれば、接種日について、保護者が母子健康手帳から転記し、急性中耳炎罹患については、保護者が受診して診断を受けた年月日と医療機関名を記載した。急性中耳炎罹患については、耳鼻咽喉科医もしくは小児科医によって診断されている。調査は4か月に1回、全部で7回行った。アウトカムは「①対象全体における急性中耳炎罹患予防に対する有効性」「②3歳未満と3歳以上に層化した急性中耳炎罹患予防に対する有効性」とし、Cox回帰モデルによりワクチン接種のハザード比(95%信頼区間、P値)を求めた。年齢、性別、環境因子(同胞の人数、同居喫煙者数)が交絡要因となる可能性を考え、それらの要因を調整した上で、PCV7の多変量解析を行った結果、PCV7接種の調整ハザード比はアウトカム「①対象全体における急性中耳炎罹患予防に対する有効性」に対して0.32(95%CI 0.23-0.44, P<0.001)、アウトカム「②3歳未満と3歳以上に層化した急性中耳炎罹患予防に対する有効性」に対して3歳未満の群で0.37(95%CI 0.24-0.56, P<0.001)、3歳以上の群で0.26(95%CI 0.15-0.43, P<0.001)であった。接種群は未接種群に比して、対象全体と3歳未満、3歳以上それぞれで急性中耳炎罹患予防に対する有効性を示した。

A. 研究目的

急性中耳炎は、乳幼児期にもっとも頻繁に罹患する感染症のひとつである¹⁾。海外では、Lieseら²⁾が西ヨーロッパにおける前向きコホートにて、急性中耳炎の罹患率は256/1000人年と述べている。日本でも、大塚ら³⁾が、小児科外来患者のうち急性中耳炎の患者が占める割合は4-5%であり、1歳児における急性中耳炎の罹患率は0.54人年であると述べている。更に、加藤⁴⁾は、後向きコホートにて6,7歳までに50%の小児が少なくとも1回急性中耳炎に罹患していることを明らかにしている。

いくつかの研究において、集団保育に通う乳幼児

と急性中耳炎についての関連が述べられている。Uhariら⁵⁾は6編の論文のメタ分析から、急性中耳炎は集団保育へ通うことでリスクが高まることを明らかにしている。de Hoogら⁶⁾は0歳児、特に6か月から12か月の間に集団保育に通い始めた児において、より早期に急性中耳炎の罹患がみられると述べている。日本では特に女性を取り巻く社会構造の変化により、集団保育入所児の数は増加傾向にあり、入所年齢は低年齢化傾向にある⁷⁾。Teeleら⁸⁾は最初の急性中耳炎罹患がより幼い時期であると、後の反復性中耳炎のリスクが高まると述べている。このような変化を鑑みるに、日本における急性中耳炎の罹患数と

重篤化の著しい増加が懸念されるところである。

肺炎球菌は日本を含む世界中で急性中耳炎の原因菌としてよく検出される菌のひとつである。Rodgersら⁹⁾は世界中の急性中耳炎の30-60%が肺炎球菌によるものであると述べている。神谷ら¹⁰⁾も日本での肺炎球菌による急性中耳炎は31.7%であると述べている。

2009年、日本でもPCV7の導入が承認された。2011年に公費助成が始まってから、PCV7の接種率は更に上昇し、結果として、IPDの罹患数は非常に減少がみられた¹¹⁾。翻って、急性中耳炎については、欧米においてPCV7の効果がいくつかのランダム比較試験やコホート研究にて示されてはいるものの、日本における知見は非常に少ない。よって、我々は急性中耳炎に対するPCV7の効果を評価するために、札幌市で0歳から6歳までの小児を対象にコホート研究を行った。

B. 研究方法

研究デザインは両向き、つまり、後向きと前向きを併せたコホート調査である。後向き調査の観察期間は出生から2012年4月30日まで、前向き調査の観察期間は2012年5月1日から2014年4月30日までである。

札幌市内10区のなかから、それぞれの区で一番入所児数の多い認可保育施設10か所を選定した。10か所の保育所に通う1570人に調査への参加を依頼し、結果、632人(参加率40.3%)の保護者から調査参加の同意が得られた。基礎調査時の年齢区分は、0歳45人、1歳122人、2歳127人、3歳119人、4歳107人、5-6歳112人であった。

我々は、2012年4月に保護者に自記式質問紙を配布し、5月中に郵送にて回答を得た。PCV7を1回以上接種していれば、接種日について、保護者が母子健康手帳から転記し、急性中耳炎罹患については、保護者が受診して診断を受けた年月日と医療機関名を記載した。急性中耳炎罹患については、耳鼻咽喉科医もしくは小児科医によって診断されている。質問紙では、年齢、性別、出生時体重、兄弟姉妹の人数、同居喫煙家族の人数、Hibワクチンの接種歴についても併せて調査している。耳鼻咽喉科医のほとんどは日本における小児急性中耳炎診療ガイドラインに則った鼓膜所見によってグレードも含め診断されている。一方で、小児科医の多くは、耳鼻咽喉科医と同等の鼓膜所見は得られていない。しかしながら、小児

科医による診断であっても、米国小児科学会(AAP)による小児急性中耳炎診療ガイドライン(2013年改訂版)¹⁷⁾のクライテリアは満たしている。

後向きの調査に加えて、前向きの追跡調査を同様の手法で2012年5月1日から2014年4月30日まで4か月ごとに全部で7回行った。解析のための観察期間は、急性中耳炎の初回罹患までとした。もし、急性中耳炎罹患がなければ、2014年4月30日までの観察とした。観察期間中にPCV7の接種を1回以上受けたものをワクチン接種群、PCV7を1回も接種していないもの、もしくはPCV7初回接種の前に急性中耳炎に罹患したものをワクチン未接種群とした。

PCV7接種における急性中耳炎罹患の減少効果を評価するために、コックスの回帰分析を用いて、アウトカム「①対象全体における急性中耳炎罹患予防に対する有効性」、アウトカム「②3歳未満と3歳以上に層化した急性中耳炎罹患予防に対する有効性」に対して、ハザード比と95%信頼区間を求めた。SPSSバージョン20をそれぞれの解析に用いた。これら総ての情報はコード化を実施し、解析に付す。

(倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。研究対象者には、研究の内容に関する文書による説明と、文書による同意を得た。その際、データは集団として解析されるため個人名が公表されることはないこと、個人情報厳正に管理すること、不参加でも不利益はないこと、研究参加はいつでも撤回できることなどを説明した。調査票は、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室で担当者が鍵のかかるロッカーに入れて管理し、入力した電子データはネットワークに接続したコンピューターには保存しないこととした。

C. 研究結果

PCV7接種歴等において、質問紙中の不適当な回答により、18人が解析から除外された。よって、最終的には614人が解析対象となった。表1は、ワクチン接種群(306人)とワクチン未接種群(308人)にわけ、基本情報を示したものである。基礎調査時における、接種群の平均年齢は1.82歳で未接種群の3.61歳よりも有意に若かった($P<0.001$)。接種群の兄弟姉妹の数は未接種群より有意に少なかった($P=0.002$)。Hibワクチン接種率は、接種群(98.0%)のほうが未接種群(35.1%)より有意に多かった($P<0.001$)。

表2では、アウトカム「①対象全体における急性中耳炎罹患予防に対する有効性」に対して、PCV7の接種により、急性中耳炎罹患のハザード比が著明に減少していることが示されている (crude HR = 0.63, 95%CI 0.50, 0.79)。年齢、性別、兄弟姉妹の人数、同居家族の喫煙者数、Hib ワクチンの接種を共変量に加えて調整すると、急性中耳炎罹患のハザード比はさらに減少した (adjusted HR = 0.32, 95%CI 0.23, 0.44)。更に、基礎調査時の年齢で層別化して解析した結果であるアウトカム「②3歳未満と3歳以上に層化した急性中耳炎罹患予防に対する有効性」に対しても、3歳未満 (adjusted HR = 0.37, 95%CI 0.24, 0.56) と3歳以上 (adjusted HR = 0.26, 95%CI 0.15, 0.43) の双方で急性中耳炎罹患のハザード比に減少が認められた。

D. 考察

我々は日本で両向きコホートをを行い、PCV7接種が急性中耳炎罹患リスクの減少に高い効果が発揮されることを明らかにした。共変量を調整すると、その効果は68%であった。IPDに対するPCV7の効果は、日本¹¹⁾やアメリカ¹⁸⁾での研究によって、PCV7導入後のIPD症例の急激な減少により示されている。しかしながら、急性中耳炎に対するPCV7の効果についてはこれまで知見が乏しく、特に日本で行われた研究は非常に少ない。

欧米諸国における、RCT^{12-14,19)}やコホート研究^{15,16)}によって、急性中耳炎に対するPCV7の効果が示された研究はある。NCKP^{12,13)}やFinOM¹⁴⁾での研究結果からは急性中耳炎に対するPCV7のefficacyはそれぞれ6%、7.8%と述べられている。Espositoら¹⁵⁾とAdamとFehnle¹⁶⁾によるコホート研究では、急性中耳炎に対するPCV7のeffectivenessはそれぞれ17%と19%と報告されている。一方で、O'Brienら¹⁸⁾は、ネイティブアメリカンの児にはefficacyが見られなかったと述べている。従って、我々の知る限り、PCV7によって急性中耳炎が68%減少したという結果は、それほどまでに高い効果をあげている理由の解明が必要ではあるが、急性中耳炎に対するPCV7の研究の中でも最も高い効果を上げていると言える。

PCV7接種に関する急性中耳炎への間接的な効果における疫学的調査としてはGrijalvaら²⁰⁾が、PCV7導入後、2歳未満の小児において急性中耳炎の外来受診率は20%減少したと述べている。さらに、

Poehlingら²¹⁾は、PCV7を導入した直後の2000年もしくは2001年から、テネシーとニューヨークの小児のそれぞれ16%と23%と反復性中耳炎の割合が減少したと述べている。日本において、大塚ら³⁾は、佐渡島における0～1歳の年齢の小児全体と比較して、同年齢の急性中耳炎罹患児において、PCV7の接種率が低い傾向にあったことを報告している。また、杉野ら²²⁾は、広島市での研究にて、PCV7導入直後の2011年は、2008年から2010年に比して、鼓膜切開の数が39.1%減少したと述べている。

保富ら²²⁾は、PCV7導入以前の日本における2歳未満の児で肺炎球菌serotypeにおけるワクチンカバー率は68.2%であったと述べている。このカバー率は世界的に見ても高い数値である⁹⁾。これらにより、今回の研究における急性中耳炎に対するPCV7の効果の高さを部分的ではあるが説明しうる。PCV7導入前後における、急性中耳炎原因菌としての肺炎球菌serotypeの変遷については今後、検討されるべき課題である。

今回の研究では、PCV7を接種した児はPCV7を接種していない児に比べて、Hibワクチンのみならず水痘ワクチンやおたふくかぜワクチン、インフルエンザワクチンも接種している傾向があり、保護者の健康志向 (いわゆるHealthy Vaccinee Effects²⁴⁻²⁶⁾) が急性中耳炎のリスク減少につながっている可能性も考えられる。

我々の研究にはいくつかの制約がある。研究対象が、肺炎球菌の保菌率が高い環境下にある可能性の高い集団保育児だけで構成されているため、それが調査結果に影響した可能性も考えられる。さらに、研究への参加者が50%以下である。結果として、選択バイアスが存在する可能性がある。近年PCV7が導入されたことで年長児より年少児がより強く接種勧奨を受けているため、ワクチン接種群と未接種群間で平均年齢が異なっている。我々は年齢を調整して解析しているが、ここにもバイアスが生じている可能性がある。

E. 結論

PCV7の接種は急性中耳炎罹患のリスクを著明に減少させていると考えられる。小児におけるPCV7の効果を明らかにするためには、異なる人、場所での更なる調査・解析が必要である。

参考文献：

- 1) Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 195-203.
- 2) Liese JG, Silfverdal SA, Giaquinto C, et al. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol Infect* 2014; 142:1778-88.
- 3) Otsuka T, Kitami O, Kondo K, et al. Incidence survey of acute otitis media in Children in Sado Island, Japan –Sado Otitis Media Study (SADOMS). *PLoS ONE* 2013; 8(7): e68711
- 4) Kato T. Epidemiology of otitis media investigated from questionnaire at school medical examination. *J Jpn Soc Infect Dis Otorhinolaryngol* 2012; 30: 51-4. (in Japanese)
- 5) Uhari M, Mäntysaari K, Niemelä M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis J* 1996; 22: 1079-83.
- 6) de Hoog MLA, Venekamp RP, van der Ent CK, et al. Impact of early daycare on healthcare resource use related to upper respiratory tract infections during childhood: prospective WHISTLER cohort study. *BMC-med* 2014; 12: 107.
- 7) <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001q77g.html>
- 8) Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis-media during the first seven years of life in children in Greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83-94.
- 9) Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2009; 27: 3802-10.
- 10) Kamiya H, Kato T, Togashi T, et al. Epidemiological survey of pneumococcus serotypes in pediatric patients with acute suppurative otitis media. *Kansenshogaku Zasshi*. 2007; 81: 59-66. (in Japanese)
- 11) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, et al. Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb drug resist* 2013; 19: 308-15.
- 12) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
- 13) Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 10-6.
- 14) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-9.
- 15) Esposito S, Lizioli A, Lastrico A, et al. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. *Respir Res* 2007; 8: 12.
- 16) Adam D, Fehnle K. Safety and effectiveness against respiratory tract infections for pneumococcal conjugate vaccine co-administered with routine vaccine combinations. *Vaccine* 2008; 26: 5944-51.
- 17) Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131: e964-99
- 18) Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495-502
- 19) O'Brien KL, David AB, Chandran A, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 71-3.
- 20) Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate

- vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 865-73.
- 21) Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119: 707-715.
- 22) Sugino H, Tsumura S, Kunimoto M. Decrease in myringotomy in 2011 after introduction of free vaccination program for pneumococcal conjugate vaccine. *Hiroshima Igaku* 2012; 65: 700-703. (in Japanese).
- 23) Hotomi M, Billal D, Kamide Y, et al. Serotype Distribution and penicillin resistance of streptococcus pneumoniae isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3808-10.
- 24) Jackson LA, Jackson ML, Nelson JG, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 337-44
- 25) Simonsen L, Reichert TA, Viboud G, Blackwelder WG, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005; 165: 265-72
- 26) Simonsen L, Taylor RJ, Viboud G, Miler MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infec Dis* 2007; 7: 658-66

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 肺炎球菌ワクチン接種者群と非接種者群の背景因子

Table 1. Baseline characteristics of the subjects according to the status of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.						
Items	Vaccine group (n=306)		Non-vaccine group (n=308)		P-value	
Age in months (mean, SD)	27.6	13.5	49.0	11.0	<0.001	
Boys (number of persons, %)	152	49.7	143	46.4	0.467	
birthweight < 2500g (number of persons, %)	26	8.5	22	7.1	0.551	
Number of siblings (number of persons, %)	0	142	46.4	98	31.8	0.002
	1	125	40.8	157	51.0	
	2 or more	39	12.7	53	17.2	
Number of smokers in the home (number of persons, %)	0	177	57.8	156	50.6	0.145
	1	96	31.4	117	38.0	
	2 or more	33	10.8	35	11.4	
Hib vaccine (number of persons vaccinated, %)	300	98.0	108	35.1	<0.001	

SD: Standard deviation
Hib: Haemophilus influenzae type b
student's t-test, chi-square test

表 2. 肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

Table 2. Hazard ratio (HR) and the 95% confidence interval (95%CI) of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) on acute otitis media incidence, after adjusting potential confounding variables #														
	Vaccine group				Non-vaccine group				Crude HR	95%CI	P-value	Adjusted HR	95%CI	P-value
	n	Incidence of AOM	Child-months	Incidence rate	n	Incidence of AOM	Child-months	Incidence rate						
total	306	130	12618	0.010	308	186	12346	0.015	0.63	0.50, 0.79	<0.001	0.32	0.23, 0.44	<0.001
<3 years old	224	111	7096	0.016	66	48	1398	0.034	0.45	0.32, 0.63	0.001	0.37	0.24, 0.56	<0.001
≥3 years old	82	19	5522	0.003	242	138	10948	0.013	0.28	0.17, 0.46	0.001	0.26	0.15, 0.43	<0.001

#: Age, sex, number of siblings, number of smokers in the home, inocuration of the Hib vaccine were adjusted for.

6) 新規ワクチン検討分科会

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)
分担研究報告書

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

研究協力者 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
研究分担者 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 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大学院生

研究要旨

日本では2011年にロタウイルスワクチンが承認されたが、一般集団における有効性は評価されていない。そこで、2011/12、2012/13シーズンのロタウイルス流行期の急性胃腸炎に占めるロタウイルス感染症の割合を明らかにするとともに、ロタウイルスワクチンの有効性をCase Population Study (スクリーニング法)で評価した。製薬メーカーのワクチン供給量、および公費補助を実施している自治体の補助受給者数からロタウイルスワクチンの接種割合を推計したところ、接種率は承認からの時間が経過するについて上昇しており、2011年11月から2013年6月までの佐賀県内の接種率は16.5%であった。また、ロタリックス1回接種につき5000円の助成がある佐賀県小城市では県全体と比較しその接種率は約2倍高いことが分かった。2011/12シーズンは対象年齢が限られ、ロタウイルス感染患者の中にワクチンを接種しているものはいなかったため有効性は評価できなかった。2012/13シーズンは、急性胃腸炎患者190人のうち87名がロタウイルス胃腸炎と診断された。その中で79人のワクチン接種歴が確認され、ワクチン接種者は4人、接種率は5.1%であった。以上よりロタウイルスワクチンの有効率は72.8%推計された。本研究は日本でのロタウイルスワクチン市販後の最初の有効性評価である。しかし症例数に限りがあり、また交絡因子の影響についての考慮はされていない。今後は症例対照研究による評価が必要と思われる。

A. 研究目的

ロタウイルス胃腸炎は乳幼児が冬から春にかけて罹患する一般的な感染症である。全ての小児が5歳までに1度は罹患し、その後も小児期に感染を繰り返す。特に初感染では重症化しやすく、嘔吐や下痢により重症な脱水症が生じると致死的な状況に陥ることもある。2008年には発展途上国を中心に世界中で約4万5千300人の児がロタウイルス胃腸炎により死亡している¹⁾。

先進国では、医療技術の進歩より死亡例はまれであるが、5歳未満の小児の感染性胃腸炎による入院の40-50%はロタウイルスが原因と報告され²⁾、特に乳児での発症は入院による点滴補液が必要である³⁾。また、脳炎脳症⁴⁾、筋炎⁵⁾、突然死⁶⁾などの合併症の報告も多い。

日本では6歳以下の子供のうち79万人がロタウイルス胃腸炎のために外来を訪れている⁷⁾。入院についての報告は少ないが、各地域の調査より推計する

と年間26,500～78,000人が入院していることになり⁸⁻¹⁰⁾、家族や医療機関にとって負担も大きい。

現在2つの経口ワクチン(ロタリックス、ロタテック)が100か国以上で承認されている。2009年にはWHOがそれらの使用を推奨し、2014年4月には50か国以上で定期接種化されている¹¹⁾。

承認後、どちらのワクチンもロタウイルス下痢症に対して高い有効性と安全性を示した。ロタウイルスワクチンの有効性に関する無作為化臨床試験・症例対照研究の結果をまとめた報告では、重症ロタウイルス胃腸炎の予防効果は1人当たりの国内総生産を基準にして経済的に豊かな国では約90%、貧困国では約50%、その中間の国では約70%であった¹²⁾。

日本では、2011年11月にロタリックス、2012年7月にロタテックがそれぞれ発売となった。臨床試験では、入院を含む重症ロタウイルス胃腸炎に対して、79-96%と高い有効性が報告されている^{13,14)}。

また、日本の新潟県の新発田市では3歳未満のロ

タウウイルス胃腸炎の重症患者が2011年と比較して、2012年が71.2%、2013年が47.7%と減少していた¹⁵⁾。

現在までに、日本ではロタウイルスワクチンの有効性の報告はなく、日常的な使用状況下でのワクチンの有効性を評価することは接種推奨において重要である。

ワクチンの有効性を評価する方法の1つにスクリーニング法がある。これは集団のワクチン接種率と症例中のワクチン接種割合から有効率と95%信頼区間を推計するものである¹⁶⁾。これらのデータベースが整備されている状況下では、スクリーニングとして簡便に有効性を確認できる方法ではあるが、現在日本には、集団の接種率やロタウイルス胃腸炎流行期の急性胃腸炎に占めるロタウイルス感染症の割合、更にはロタウイルス胃腸炎に罹患した児がロタウイルスワクチンを接種していたかについてのデータはない。そこで、本研究では、日本でロタウイルスワクチンが導入された2011年以降の2年間を後ろ向きに調査し、スクリーニング法でワクチンの有効性を評価した。

B. 研究方法

一般集団のワクチン接種率について推計するに当たり、佐賀県全体、および佐賀市の月別のロタウイルスワクチンの出荷数を製薬会社に問い合わせ、それらをワクチンの接種回数(ロタリックスは2回、ロタテックは3回)で除すことでロタウイルスワクチンの接種人数の推計とし、それらを佐賀県、佐賀市の人口動態統計より入手した出生数で除し、集団の接種割合とした。また、佐賀県の中で唯一ロタウイルスワクチンに公費助成(1回5000円を2回まで)を行っている小城市については公費補助の受給者割合を問い合わせ、接種割合とした。

ロタウイルス胃腸炎の患者の把握について、小児科外来と入院施設を持つ佐賀県内の6医療機関(佐賀大学、佐賀県立病院好生館、国立佐賀病院、佐賀中部病院、嬉野医療センター、東佐賀病院)に協力を依頼した。症例は2011年8月1日から2013年4月に出生し、(ロタウイルスワクチンが接種可能であった児)嘔吐・下痢のような胃腸炎の臨床症状があり、各病院の免疫クロマトグラフィー検査による糞便検査でロタウイルス陽性であった児とした。調査期間は2011年11月から2012年6月まで(2011/12シーズン)、2012年11月から2013年6月まで(2012/13シーズン)とした。これらは日本でのロタウイルス流行期間

である¹⁷⁾。児がロタウイルスワクチンを接種したか、ワクチンの種類、接種回数、最終接種日、疾患の転帰(入院、外来での脱水補正のための点滴、外来での内服薬処方)等の情報は、主治医の協力のもと病院の診療録から入手した。これらの情報が診療録に記載されていない場合は、児の親や保護者に電話で連絡し情報を得た。また、最終接種日から14日以内に胃腸炎症状を起こした児は除外することとした。

ロタウイルスワクチンの有効率(VE)および95%信頼区間を、スクリーニング法により、以下の式で算出した。

$$VE = (PPV - PCV) / \{PPV(1 - PCV)\}$$

PCV: ロタウイルス陽性患者におけるワクチン接種の割合

PPV: 佐賀県で出生した児の集団のワクチン接種割合

(倫理面への配慮)

本研究は佐賀大学医学部倫理委員会での審査・承認を得ている。また、必要に応じて各調査施設における倫理委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

対象期間に調査医療機関を受診した急性胃腸炎患者は、2011/12シーズンは38人、2012/13シーズンは190人であった。2011/12シーズンは接種開始の年で対象となる患者も限られていたが、38人中22人(58%)が、2011/12シーズンは190人中87人(46%)が迅速検査によりロタウイルス胃腸炎と診断された。本対象集団のロタウイルス患者の発生ピークは3~4月であり(図1)、それは国立感染症研究所の急性胃腸炎の発生動向調査のピークと一致していた¹⁷⁾。2012/13シーズンの患者190人の特性を表1に示した。平均月齢は10.5か月(中央値11か月、range 2-21か月)で、男児が57%、入院患者が63%を占めた。ロタウイルス陽性例は陰性例に比べて月齢が高かった。

ロタウイルスワクチン導入後からのワクチン接種率を佐賀県全体(実線)と、県庁所在地であり出生数が全体の30%を占める佐賀市(点線)、ロタウイルスワクチンに助成のある小城市(ドット線)で示した(図2)。いずれも承認からの時間経過と共に上昇しており、特に小城市は佐賀県と比較し、いずれの期間も接種率が2倍ほど高い傾向があり接種率の上昇も急激であった。ロタウイルスワクチンが導入された2011年11月から2013年6月までの佐賀県内の接種

率は16.5%であった。

2011/12シーズンは、ロタウイルス性胃腸炎患者の中にワクチンを接種している者はいなかったため、接種率の推計はできなかった。表2に、2012/13シーズンのロタウイルス性胃腸炎患者のワクチン接種割合、集団のワクチン接種割合、および、スクリーニング法によるワクチン有効率をまとめた。87人のロタウイルス胃腸炎患者のうち、1人(1.1%)が1回目接種後翌日の受診、7人(8%)がワクチン接種歴不明でありこれらは解析から除外した。残る79人のうち4人がワクチン(ロタテック)を規定回数接種しており、いずれも最終接種日から接種後から発症まで1か月以上経過していたことから、2012/13シーズンの症例中のワクチンの接種割合(PCV)は5.1%とした。月齢別にみると、12か月未満のロタウイルス感染患者のワクチン接種割合は6.1%。12か月以上では4.3%であった。以上より、2012/13シーズンの佐賀県におけるスクリーニング法によるロタウイルスワクチンの、ロタウイルス性胃腸炎に対する有効率は72.8%、年齢別でみると、12か月未満では71.8%、12か月以上では62.9%と推計された。また、アウトカムを入院とした場合の有効率は90.1%であった。

D. 考察

本研究は日本におけるロタウイルスワクチン市販後の有効性を明らかにすることを目的として実施した。スクリーニング方法を用いて有効率を評価したところ、ロタウイルス性胃腸炎に対する有効率は72.8%と推計された。既知の国内試験による有効率(ロタウイルス性胃腸炎全体に対し75~79%、入院に対し96%)^{13,14)}と同程度の値となっており、日本におけるロタウイルスワクチンの有用性を支持していると考えられる。

ロタウイルスワクチンの市販後の有効性に関する研究のほとんどが症例対照研究で行われており、80~90%以上の高い有効率が検出されている。日本のように先進国かつロタウイルスワクチンが任意接種の国(スペイン^{18,19)}、ドイツ²⁰⁾、台湾²¹⁾、ポルトガル²²⁾)は、定期接種化している国(アメリカ²³⁾、ベルギー²⁴⁾)と比較し、接種率は低いものの有効性には大きな違いはない。また、ニカラグアでは2007-2009年に2つのロタウイルスワクチンの有効性に関する症例対照研究が行われ^{25,26)}、その中の2008年のデータでスクリーニング法により、重症例に対する有効性が72%から92%と算出されている²⁷⁾。症例

対照研究での結果と比較し、広範囲ではあるものの、スクリーニング法に基づく評価の妥当性を裏付けるものとなっている。

ロタウイルスワクチンの免疫持続期間についての報告はまだ少ない。アメリカでは単価ロタワクチンの追跡調査では接種後3歳に達するまで十分なワクチンの重症化予防効果が持続すると確認されている²⁸⁾。本研究では、ワクチンの有効率は12か月未満の乳児より1歳以降の児の方が低かったが、実施時期がワクチン導入直後であり、特に12か月以上の児についてはPPVが小さく、VEを過小評価している可能性がある。今後の継続的な調査が必要である。

ワクチンに助成のある市では、接種率の上昇が著しいことが明らかとなったことは大変興味深い。日本の研究では、任意接種における母親の接種に対する意思決定を上昇させるためには、財政援助と情報が不可欠という報告がある²⁹⁾。助成がある都市では母親にロタウイルスワクチンについての適切な情報が与えられている可能性が高く、接種率の上昇につながっていると考えられる。

本研究にはいくつか限界点がある。第1点は、接種割合は出生数と出荷数から算出したものであり、PPVが推計である点である。出生後に死亡した例や基礎疾患などで接種ができない例、またワクチンを1回しか接種しなかった例については考慮していない。日本ではロタウイルスワクチンは、任意接種であり、正確な接種人数を入手することはできない。2013年11月、厚生労働省から都道府県別のロタウイルスワクチンの接種割合が公表されたが、2013年4月の佐賀県の接種率が28%であり¹²⁾、本研究と同等の数値である。第2にスクリーニング法ではPPVやPCVが低すぎる状況では、有効率の推計に変動を伴いやすい点である。PCVやPPVが低い中では、これらの数字が少し変動するだけで、VEが大きく変化しうる³⁰⁾。本研究は市販直後からの接種率を推計しており、PPVの変化率は大きく、VEを過小評価している可能性がある。第3に今回の研究は対象病院が第2次、3次医療施設のみに限定されていたことだ。ロタウイルス胃腸炎の軽症例のほとんどは1次医療施設を受診するため、軽症のロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの予防効果については検討できていない。しかし、ロタウイルスワクチンの第一の目的は重症下痢症による入院や死亡を予防することであり、比較的重症例に対する有効性については評価できている。最後に、スクリーニング法は症例

対照研究と比較してコントロール群の詳細は積極的に必要としない点で、比較的簡易かつ効率的に有効性を算出できるが、そこには対象者の保健行動や受診行動、基礎疾患等の交絡要因の考慮はされていない点である。日本での症例対照研究を早急に実施し、日本におけるロタウイルスワクチンの有効性を算出することが望まれる。

E. 結論

ロタウイルスワクチンの有効性をスクリーニング法で評価した。ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性は72.8%と推計された。疾患による入院については90.1%と高値であった。日本で初めてのワクチン市販後調査であるが導入直後であり、対象人数が限られていた。今後は症例対照研究による有効性評価を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 荒木薫、原めぐみ、坂西雄太. Case Population Studyによるロタウイルスワクチンの有効性評価. 第18回日本ワクチン学会学術集会(2014年12月6日～7日, 福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

- 1) Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012 Feb;12(2): 136-41.
- 2) Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006 Feb;12(2): 304-6.
- 3) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003 May;9(5): 565-72.
- 4) Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T. Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. *Brain Dev* 2014 Aug;36(7): 601-7.
- 5) Grech V, Calvagna V, Falzon A, Mifsud A. Fatal, rotavirus-associated myocarditis and pneumonitis in a 2-year-old boy. *Ann Trop Paediatr* 2001 Jun;21(2): 147-8.
- 6) Nakano I, Taniguchi K, Ishibashi-Ueda H, et al. Sudden death from systemic rotavirus infection and detection of nonstructural rotavirus proteins. *J Clin Microbiol* 2011 Dec;49(12): 4382-5.
- 7) Yokoo M, Arisawa K, Nakagomi O. Estimation of annual incidence, age-specific incidence rate, and cumulative risk of rotavirus gastroenteritis among children in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004 Aug;57(4): 166-71.
- 8) Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis* 2005 Sep;192 Suppl 1: S106-10.
- 9) Kamiya H, Nakano T, Inoue M, et al. A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis* 2009 Nov;200 Suppl 1: S140-6.
- 10) Ito H, Otabe O, Katsumi Y, et al. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. *Vaccine* 2011 Oct;29(44): 7807-10.
- 11) Yen C, Tate JE, Hyde TB, et al. Rotavirus vaccines: