

201517015A

厚生労働科学研究費補助金（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  
VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する  
分析疫学研究

---

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

平成 28 年 3 月

研究代表者 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：2014/15 シーズン ..... 15  
研究分担者：福島若葉、加瀬哲男、大藤さところ  
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 ..... 27  
研究分担者：大藤さところ、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  
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  
研究代表者：廣田良夫

##### 3) インフルエンザ分科会

- 健康成人における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 ..... 37  
研究分担者：入江 伸、都留智巳、福島若葉、大藤さところ、加瀬哲男  
研究協力者：伊藤一弥、白源正成、麦谷 歩、井上 恵、神代弘子、三浦由子、  
洲崎みどり、真部順子、石橋元規、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

- 健康成人における 3 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—Antibody Efficacy を用いたワクチン有効性の推定— ..... 44  
研究分担者：入江 伸、都留智巳、福島若葉、大藤さところ、加瀬哲男  
研究協力者：伊藤一弥、白源正成、麦谷 歩、井上 恵、神代弘子、三浦由子、洲崎みどり、  
真部順子、石橋元規、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

リウマチ性疾患患者を対象とした4価インフルエンザHAワクチンに対する抗体価の検討 …… 50

研究分担者：都留智巳、加瀬哲男、入江 伸

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

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

炎症性腸疾患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調査（2015/16シーズン、  
研究計画） …… 60

研究分担者：原めぐみ

研究協力者：岩切龍一、白井慎平

共同研究者：五味康行、吉井洋紀

2014/15シーズンの土浦市4小学校におけるインフルエンザワクチン有効率の迅速検査結果に  
よる検討 …… 63

研究協力者：山口真也

連年のインフルエンザワクチン2回接種が高齢者のワクチン効果の持続に与える影響に関する  
研究 …… 71

研究協力者：松下雅英

#### 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） …… 73

研究分担者：岡田賢司、大藤さとこ、原めぐみ、中野貴司

研究協力者：小口 薫、宮田章子、藤野元子、西村直子、吉川哲史、松原啓太、本村知華子、  
三原由佳

妊婦における百日咳含有ワクチン接種の知識・態度とワクチン接種行動に関する研究（研究計  
画） …… 75

研究分担者：砂川富正

研究協力者：河上祥一、神谷 元、八幡裕一郎、小林祐介、土橋酉紀

## 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症例対照研究 ..... 81

研究分担者：鈴木幹三、福島若葉、大藤さところ

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、青島正大、中島 啓、中森祥隆、清田 康、吉川理子、杉山茂樹、菅 榮、太田千晴、宇佐美郁治、加藤宗博、山本俊信、山本和英、利根川賢、林 嘉光、岩島康仁、柴田尚宏、中村 敦、足立 暁、児島康浩、山田保夫、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、矢野久子、村端真由美、今井誠一郎、伊藤功朗、宮下修行、中西洋一

共同研究者：北里博仁、三沢昌史、桂田直子、桂田雅大、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、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、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

A 町の在宅高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種の効果評価における選択バイアス ..... 92

研究分担者：森 満

研究協力者：大浦麻絵

高齢者における PCV13、PPSV23 接種の肺炎予防効果に関する分析疫学研究のレビュー ..... 98

研究分担者：森 満

研究協力者：大浦麻絵

## 6) 新規ワクチン検討分科会

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 ..... 103

研究分担者：中野貴司

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

4 種混合ワクチン (DTaP-sIPV) の成人への接種の有効性の検討 ..... 113

研究分担者：中野貴司

研究協力者：田中敏博

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

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

研究分担者：入江 伸、都留智巳、福島若葉、大藤さところ、中野貴司

研究代表者：廣田良夫

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 (2015 シーズン) ..... 125

研究分担者：原めぐみ

研究協力者：荒木 薫、高崎好生、進藤静生、山下祐二、横山隆人、清松由美

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告

「Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP):

MMWR 2009; 58: RR-2」の翻訳 ..... 136

研究協力者：荒木 薫

研究分担者：原めぐみ

#### 7) 費用対効果分科会

13 価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV-13) が助成対象ワクチンとして追加された場合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 ..... 139

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

2014/15 シーズン、インフルエンザワクチン接種による免疫応答

— ワクチン株と流行分離株に対する免疫応答の比較 — ..... 147

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、大藤さところ、福島若葉

研究代表者：廣田良夫

#### 9) 広報啓発分科会

2015 年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行 ..... 153

研究分担者：小笹晃太郎、入江 伸、福島若葉、大藤さところ、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、伊藤一弥、井上 恵、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 ..... 157

## 研究班構成員名簿

平成27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	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター 保健医療経営大学	セ ン タ ー 長 学 長
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
	星 淑玲	筑波大学医学医療系	研 究 員
研究協力者	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	感 染 症 部 長
	出口 昌昭	市立岸和田市民病院	副 院 長
	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 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准 教 授
	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 疫学部	部 長
	入江 伸	医療法人相生会	理 事 長
	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック	院 長
	岡田 賢司	福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野	教 授
	井手 三郎	聖マリア学院大学	理事長・学長
	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 (WPRO)	事業統括部長
	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	国立感染症研究所 感染症疫学センター	協 力 研 究 員
	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	理 事 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	

区 分	氏 名	所 属	職 名
	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
	山崎 和子	埼玉医科大学総合医療センター小児科	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	兼 任 講 師
	尚和 里子	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	大 学 院 生
	大浦 麻絵	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	助 教
	東門 信太郎	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	全 日 研 究 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 西紀	岡山県保健福祉部	主 任
	松本 道明	高知県衛生研究所 保健科学課	技 術 次 長
	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症疫学センター	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 兼 DM・統計解析部長
	筒井 祐智	株式会社早稲田エルダリーヘルス事業団	代表取締役社長
	小林 祐介	国立感染症研究所感染症疫学センター	協 力 研 究 員
	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
	中村 敦	名古屋市立大学大学院医学研究科	病 院 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
	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
	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



区 分	氏 名	所 属	職 名
	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
	住田千鶴子	稲沢市民病院感染対策室	管理看護師長
	林 嘉光	春日井市民病院安全推進室	ICT 委嘱専門医
	伊藤 功朗	京都大学医学部附属病院呼吸器内科	助 教
	吉田 敦	獨協医科大学大学病院感染制御・臨床検査医学講座	准 教 授
	柴田 尚宏	東濃厚生病院呼吸器内科	部 長
	小林 裕明	稲沢市民病院循環器内科	医 長
	山本 俊信	旭労災病院呼吸器科	医 師
	加藤 研	大同病院呼吸器内科	部 長
	太田 一隆	太田内科クリニック	院 長
	大見 純代	大阪市立十三市民病院看護部	看 護 師 長
	宮川 浩一	みやがわクリニック	理 事 長
	近藤 芳正	市立恵那病院	副 病 院 長
	伊藤 剛	ごうクリニック	院 長
	杉村 公平	舟入病院	副 院 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
	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
	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科	技 術 職 員
	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

区 分	氏 名	所 属	職 名
共同研究者	三原 由佳	宮崎県立宮崎病院小児科	医 師
	堤 千代	聖マリア学院大学看護学部	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
	布井 清秀	聖マリア病院	糖尿病センター長
	佐藤 雄一	聖マリア病院・糖尿病内科	診 療 部 長
	坂西 雄太	佐賀大学医学部地域医療支援学講座総合内科部門	講 師
	荒木 薫	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大 学 院 生
	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	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 医療法人相生会臨床疫学研究センター墨田病院分室	助 教 室 長
	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
	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
	平塚 磁郎	医療法人相生会墨田病院	臨床検査技師
	千色 純子	医療法人相生会墨田病院	看 護 師
	河野 優二	医療法人相生会墨田病院	臨床検査技師
	本間 太一	医療法人相生会墨田病院	臨床検査技師
	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
	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	亀田総合病院 小児科	部 長 代 理
	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	兵庫県立こども病院 小児感染症科	科 長
	山本 裕子	医療法人やまもと医院	副 院 長
	高杉 尚志	医療法人高杉会 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	

区 分	氏 名	所 属	職 名
	上田 美子	清音クリニック	副 院 長
	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
	津川 毅	札幌医科大学小児科	特 任 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	
	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
	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
	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 開発部	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・保健医療経営大学学長

### 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0.62（95% CI：0.39-0.98）であり、有効率は38%（2-61%）と算出された。接種回数別でみると、1回接種の有効率は31%、2回接種では41%であり、2回接種の有効率は有意差を認めた（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12,838人の調査では、10,000 woman-months 当たりの入院率は「非妊娠・流行期」で1.08「妊娠中・流行期」で2.54、調整率比（RR<sub>M-H</sub>）は4.30（1.96-9.41）であり、妊娠により流行期の入院リスクは4.30倍上昇した。特にインフルエンザ関連の基礎疾患を有する者では、妊娠による流行期の入院リスク増加がより顕著となった（RR<sub>M-H</sub> = 6.58）（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

#### 【免疫原性】

① 医療法人の職員156人（25-65歳）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中である。接種前HI価<1:40の者は、H1：37%、H3：62%、B：14%、うち約半数は接種後にHI価≥1:40を獲得した（東京・福岡、2014/15～2016/17シーズン、前向き cohort study）。

② 糖尿病患者55人（中央値65.5歳）では、インフルエンザワクチンの免疫原性は良好であったが（接種後のHI価≥1:40は、H1：76%、H3：76%、B：71%）、BMIが低い者では抗体応答が低下していた（福岡、2014/15シーズン、前向き cohort study）。

③ へき地在住高齢者109人（平均76.7歳、男39人）では、2シーズン連続してインフルエンザワクチンを2回接種した場合、特に76歳未満の者においては、シーズン終了後までH3とBに対するHI価が維持された（高知、2012/13～2013/14シーズン、前向き cohort study）。

④ リウマチ患者を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である（2015/16シーズン、前向き cohort study）。

⑤ 炎症性腸疾患患者141人（平均42.7歳、男80人）を対象に、インフルエンザワクチン2回接種による免疫原性を検討中である（2015/16シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験）。

#### 【有効性】

⑥ 小学生（4校、2,223人）では、ワクチン接種の調整ORは「A型インフルエンザ」に対して0.56（0.42-0.76）であった（土浦市、2014/15シーズン、前向き cohort study）。

⑦ 医療法人の職員155人（25-65歳）では、流行期間中の「迅速診断A型陽性インフルエンザ」に対するantibody efficacyは70%であり、ワクチン有効率は42%と算出された（東京、福岡・2014/15シーズン、前

向き cohort study)。

#### 4) 百日咳分科会

- ① 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するため、新規に多施設共同症例対照研究を実施中である (2015年～、症例対照研究)。
- ② 妊婦 (約 1,000 人) を対象に、百日咳含有ワクチン接種に関する意識調査を実施する (熊本、2016年、横断研究)。

#### 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 0.76(0.44-1.32)、インフルエンザワクチン 0.79(0.50-1.25) であった。肺炎球菌性肺炎に対する調整 OR は肺炎球菌ワクチン 0.23(0.08-0.66)、インフルエンザワクチン 0.65(0.31-1.36) であり、肺炎球菌ワクチン接種の調整 OR は有意に低下した (2009～2014年、症例対照研究)。
- ② 70 代の在宅高齢者 567 人では、肺炎球菌ワクチンが定期接種化される前の 2013、2014 年には肺炎既往や入院・通院歴を有する者が肺炎球菌ワクチン接種を受けやすく (confounding by indication)、定期接種化された後 (2015 年) には介護予防事業参加者やインフルエンザワクチン接種者が肺炎球菌ワクチン接種を受けやすい healthy vaccinee bias が示唆された (北海道、2013～2015年、横断研究)。
- ③ 肺炎球菌ワクチンの有効性に関する系統的レビューの結果、PCV13 の有効性を示した論文は 2 編、PPSV23 の有効性を示した論文は 9 編あったが、結果指標によっては関連を認めなかったとする論文も散見された。日本における研究 2 編は、いずれも PPSV23 の有効性を検討した RCT であり、うち 1 編では肺炎や肺炎球菌性肺炎に対して有意なワクチン有効性を示していた。

#### 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調整 OR は 0.19(0.14-0.27) であり、有効率は 81% (73-86%) と推計された (佐賀、福岡、2015 シーズン、症例対照研究, test-negative design)。
- ② 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、追加免疫後の抗体保有割合 (NA 価  $\geq$  1:8) は 100% に達していた。その後の抗体保有割合は、A 群 (sOPV → DTaP-sIPV → DTaP-sIPV) で Wild 株 Type I に対して低下 (1 年後: 86%、2 年後: 83%)、B 群 (sOPV → wIPV → wIPV → wIPV) で Sabin 株 Type III に対して低下 (2 年後: 97%) を認めた。他の群、他の株については 100% を維持していた (福岡、2013～2018年、前向き cohort study)。
- ③ 水痘ワクチンの公費助成導入により、対象児のワクチン接種率は 81% に達し、特に低年齢児において水痘患者数の減少を認めた。また、ワクチン接種児では水痘の軽症化を認めた (岡山、2012～2014年、実態調査)。
- ④ 海外渡航者 33 人 (平均 36.1 歳、男 17 人) において DTaP-sIPV ワクチン接種の免疫原性を検討したところ、接種前の抗体保有割合はポリオ (Type I、II、III): 88%、100%、76%; 百日咳 (抗 PT、抗 FHA): 61%、76%; ジフテリア: 97%; 破傷風: 94% であり、接種後には破傷風 97% を除き、総て 100% の抗体保有割合を示した (静岡、2014～2015年、前向き cohort study)。
- ⑤ 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) が 2009 年に刊行したロタウイルスワクチンについての勧告「Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): MMWR 2009; 58: RR-2」を翻訳した。

#### 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接種の費用効果分析では、「現行 PPSV23 接種ストラテジー」と比較した「PPSV23・PCV13 選択可能接種ストラテジー」の 1 QALY 獲得あたりの増分費用は約 37.9 万円であり、定期接種助成対象ワクチンとして PCV13 の導入は費用対効果に優れていると考えられた。

## 8) 微生物検索・病原診断分科会

① 児童養護施設入所者 27 人 (9-19 歳) において、インフルエンザワクチンによって誘導されるワクチン株に対する HI 価と流行野生株に対する HI 価を調べた。ワクチン株 A/NewYork/39/2015 (H3) に対する幾何平均抗体価 (GMT) は 245 (接種前) → 403 (接種後)、抗体保有割合 (sP) は 100% → 100% であった。一方、流行野生株 A/Osaka/18/2015 (H3) に対しては GMT : 16 → 30、sP : 26% → 48% ; A/Osaka/16/2015 (H3) に対しては GMT : 18 → 27、sP : 26% → 52% であった (盛岡、2013/14 シーズン、前向き cohort study)。

## 9) 広報啓発分科会

班員 20 人が共同で、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 2015 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2015-2016 Influenza Season (MMWR 2015; 64 (30): 818-825)」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、2015 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 (要約された普遍的見解) 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 (DTaP) 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維持することは、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した。

## 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)

3価および4価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性を検討している。免疫原性は、健常成人 (福岡・東京: 入江)、高齢者 (高知: 松下)、糖尿病患者 (久留米: 井手)、リウマチ患者 (福岡: 都留)、炎症性腸疾患患者 (佐賀: 原) を対象に調査している。接種前、接種後、流行後に血清を採取して HI 価を測定。幾何平均抗体価 (geometric mean titer: GMT)、平均上昇倍数 (mean fold rise: MFR)、抗体保有割合 (seroprotection proportion (sP): HI 価  $\geq$  1:40 の割合)、抗体応答割合 (seroresponse proportion (sR): 接種前 HI 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。有効性については、小学生 (土浦: 山口) と健常成人 (福岡・東京: 入江) を対象とし、前向きコホート研究および antibody efficacy の手法による評価を行った。

## 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、新規の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、DTaP 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する。

## 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、新規の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人選定している。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 (DTaP-IPV、水痘ワクチン、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、DTaP-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、確度の高いワクチン有効生研究を可能とする。

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、ワクチン株と流行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、一般財団法人・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)

諸外国のプロトコールを参考に、我が国の6歳未満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、多施設共同症例・対照研究(test-negative design)を実施している。2013/14シーズンの予備調査で実行可能性を確認できたため、2014/15シーズンは、大阪府・福岡県の2地域で本調査を実施した。大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所9施設において、インフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満児853人を対象とした。2014/15シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。結果指標は検査確定インフルエンザであり、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者を症例、インフルエンザウイルス陰性者を対照(test-negative control)とした。検査確定インフルエンザ(A(H3N2)型)に対するワクチン有効率は38%(95%CI:2-61%)であり、有意な発病防止効果を確認した。1回接種の有効率は31%、2回接種の有効率は41%であった。1~5歳の者についてみると、若年小児でより高いワクチン有効率を認めた(1歳:77%、2-3歳:55%、4-5歳:5%)。また、「以前の接種歴」を有する場合は、1回接種であっても2回接種と同等の有効率である傾向を認めた。2014/15シーズンのワクチン有効率は、2013/14シーズンの予備調査結果(有効率51%)と比べると低く、流行株の抗原変異によってワクチン株との合致度が低くなったことが一因と考えられた。また、2シーズン続けて、若年小児でより高いワクチン有効率を確認した。

#### 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。これを受け、self-control methodsの手法により、我が国の妊婦における「季節性インフルエンザの健康影響」を検討した。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

12,838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「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」と定義し、「㉑妊娠中(リスク期間)」の入院率が、「㉒非妊娠期(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。2010/11~2013/14の4シーズンに「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」があったのは合計25人で、うち9人は妊娠中の入院であった。妊娠中の当該入院率は2.54 per 10,000 woman-monthsであり、非妊娠期の入院率(1.08 per 10,000 woman-months)に比べて、RR<sub>M-H</sub>で4.30倍、高かった(95%CI:1.96-9.41)。特にインフルエンザ関連の基礎疾患を有する者では、妊娠中に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」のリスク増加が、より顕著となった(RR<sub>M-H</sub>=6.58、95%CI:1.58-27.4)。

### 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)

3価および4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いて研究が進行中である。入江らは、2014/15~2016/17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を実施中である。松下は2012/13および2013/14の2シーズン連続して4週間隔で2回接種した高齢者を対象として、抗体価の持続を検討した。井手らは糖尿病患者を対象として、2014/15シーズンのワクチン接種による免疫原性を検討し、いずれのワクチン株についてもsPは70%を超えたことを示した。都留らはリウマチ患者、原らは炎症性腸疾患患者を対象として、2015/16シーズンの4価不活化インフルエンザ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因子についての研究を、それぞれ開始した。

有効性に関しては、山口が小学生を対象として2014/15シーズンに前向きコーホート研究を実施し、A型インフルエンザに対する有効率は44%であったことを示した。入江らは、健常成人を対象に2014/15シーズンにantibody efficacyの手法を用いて有効性を評価し、流行期の迅速診断インフルエンザに対するantibody efficacyは69%、ワクチン

有効率は42%と推計した。

健康成人およびハイリスク者を対象とした不活化インフルエンザワクチンの免疫原性や抗体の推移、およびそれらの関連因子についての研究、ならびに、小学生や健康成人を対象とした有効性評価を継続的に行っている。

#### 4) 百日咳分科会 (分科会長: 岡田 賢司)

岡田らは、2009年～2014年に症例対照研究を実施し、国内で開発されたDTaPワクチンの百日咳に対する予防効果を検出した。2015年から調査地域を変更し、同様の研究計画で、得られた結果を検証する疫学研究を開始した。新たに2015年には、調査地域での百日咳の流行はなく、現時点ではまだ解析に十分な症例および対照が集積されていない。

砂川らは、「妊婦における百日咳含有ワクチン接種の知識・態度とワクチン接種行動に関する研究」の研究計画を立案した。背景は、欧米では妊婦に百日咳含有ワクチンを接種し、百日咳感染で重症化しやすい生後3か月未満の乳児を守る方法が一般化しているが、我が国では妊婦に接種できる百日咳含有ワクチンは認可されていない。国内でも、諸外国と同様、乳児の重症例は報告されているため、妊婦への百日咳含有ワクチン接種の社会的コンセンサスを形成していく必要がある。方法は、妊婦を対象とした質問紙調査により、妊娠中における百日咳含有ワクチンの接種行動につながる要因について検討する。今年度は、妊婦の百日咳含有ワクチン接種に関連する文献検索を行い、質問紙調査の質問項目の検討を行った。そして、それらの質問項目を知識、態度、ワクチン接種行動に分類した。今後、質問紙調査の実施、解析が予定されている。

#### 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討するため、多施設共同・症例対照研究を実施した(2009～2014年、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、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2人(呼吸器科1人、呼吸器科以外の診療科1人)を選定した。2009/10シーズンはinfluenza A (H1N1) pandemicが発生したため、本研究の解析対象は、当該シーズンを除外した4シーズンにおける市中肺炎の症例161人、対照308人

とした。肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.79(95% CI: 0.50-1.25)、肺炎球菌ワクチン接種0.76(0.44-1.32)となった。接種パターン別の検討では、「両ワクチンとも非接種」と比較して、インフルエンザワクチンのみ接種0.76(0.46-1.27)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.69(0.30-1.59)、両ワクチンとも接種0.62(0.32-1.23)であった。肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、インフルエンザワクチン接種0.65(0.31-1.36)、肺炎球菌ワクチン接種0.23(0.08-0.66)となり、肺炎球菌ワクチン接種のORは有意に低下した。

森、大浦は、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)と13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)の有効性に関する文献レビューを行った。採用基準は、①PCV13接種、あるいは、PPSV23接種の効果を研究対象としている、②肺炎、重篤な肺炎球菌疾患、あるいは、死亡に対する予防効果に関する研究である、③研究デザインが分析疫学である、④65歳以上の健康な成人を対象とした研究である、⑤1998年以降に公表された論文である、の5項目である。除外基準は、①重篤な疾患を有する者を対象とした研究である、②心疾患罹患、脳卒中罹患など、肺炎以外の疾患に対する予防効果に関する研究である、の2項目である。検索の結果、全部で16編の原著論文につきレビューを行った。16編の中で、PCV13接種の有効性の研究は2編であり、いずれも有効であった。PPSV23接種の有効性の研究は14編であり、9編で有効であった。さらに、16編中、RCTが4編、cohort studyが9編、nested case-control studyが1編、case-control studyが2編であった。日本における研究は2編あり、いずれもPPSV23接種の有効性に関するRCTで、そのうち1編が有効であった。

米国ACIPは2014年に、65歳以上の高齢者にはPCV13接種とPPSV23接種を連続して行うことを推奨している。日本でも今後は、PCV13とPPSV23の連続接種の有効性に関する分析疫学研究が必要であると考えられた。

#### 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、定期接種化を検討中のワクチンを研究の対象とした。

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)への定期接種移行時(2012年)に実施した「ポリオワクチン(OPV、IPV、

DTaP-IPV) の互換性に関する研究」の継続研究として、4回接種完了後5年間の中和抗体価の経年推移を追跡中である。今年度は接種を完了して2年後までの抗体価について解析した。対象者の幾何平均抗体価、平均上昇倍数(1年後/4回目接種後、2年後/1年後)、抗体保有割合(NA価1:8以上を示した者の割合)を検討した。ポリオウイルス Sabin 株に対する幾何平均抗体価は、接種1年後には急速に減少した後(1年後/4回目接種後:0.08~0.24,  $P<0.05$ )、接種2年後にかけては緩やかに減少した(2年後/1年後:0.75~1.00)。Wild 株に対する幾何平均抗体価も同様の傾向を示したが、接種1年後から接種2年後にかけての減少の程度は Sabin 株よりも大きかった(2年後/1年後:0.33~0.67)。OPV(Sabin) を1回、DTaP-IPV(Sabin) を3回接種した Group A の11例中1例で、Wild 株 Type I に対する抗体価が接種1年後に1:8を下回った。また、OPV(Sabin) を1回、IPV(Wild) を3回接種した Group B の36例中1例で、Sabin 株 Type III に対する抗体価が接種2年後に1:8を下回った。DTaP-IPV(Sabin) と IPV(Wild) を2回ずつ接種した Group C・D については、全例が Sabin 株・Wild 株ともに1:8を上回る抗体価を接種2年後まで維持した。IPVで基礎免疫をうけた者に対する防御免疫の持続について、接種3年後以降の中和抗体価推移を引き続き調査し、関連因子の調整などを含めて慎重な検討を継続する。経年的な抗体価の推移は、IPV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、我が国の予防接種施策への貢献が期待できる。加えて、弱毒 Sabin 株 IPV は世界で初めて我が国で実用化されたワクチンであり、免疫の持続に関する研究は我が国に課せられた使命でもある。

定期接種化に1年半先駆けて水痘ワクチンの一部公費助成が開始されていた岡山県総社市において、ワクチン普及による疾患制御効果を検討した。2004年4月以降の16歳未満の小児水痘患者について、後方視的および前方視的観察研究を行い、ワクチン普及にともなう患者数の推移や臨床像の変化について解析した。総社市では、2015年3月末の時点で、最低1回のワクチン接種歴がある1~5歳児の割合は80.9%であった。水痘患者数は2012年度の342人から2014年度には171人と減少し、なかでも5歳未満児の患者数が有意に減少した。保

育園においては出席停止者数も有意に減少したが、年長児では患者数や出席停止者は減少しなかった。ワクチンを1回接種済みの児では水痘の軽症化が明らかに確認されたが、患者415人のうち1回接種歴のある者が157人(37.8%)を占めた。1回の接種歴を有する水痘患者のうち、0.9%は接種後3ヵ月以内、7.0%は接種後3~6ヵ月、16.7%は接種後6~12ヵ月で水痘を発症していた。岡山県総社市において、公費助成開始後2年、定期接種化後半年の時点で、接種対象である低年齢児の水痘患者が減少し、ワクチン普及による効果が示された。一方、未接種年長児への患者発生のシフトが指摘された。また、2回接種法について、周囲の流行状況や免疫の長期持続も考慮した適切な接種間隔の検討が必要と考えられた。

国内で承認されて4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に、2014年から多施設共同症例対照研究(test-negative design)を開始している。佐賀県及び福岡県内の小児医療機関12施設において、2ヵ月以上3歳未満の乳幼児を対象に、急性胃腸炎症状で受診した患者に全例「迅速検査」を実施し、陽性の場合を症例、陰性の場合を対照とし、2015シーズンは症例420人・対照627人より、自記式調査票および診療情報から情報を得た。ロタウイルスワクチンの有効性に関する症例対照研究では、症例群は対照群に比べて月齢、集団保育されている児の割合、および同胞がいる児の割合が有意に高く、臨床症状における重症度も有意に高かった。月齢、集団保育の有無、同胞の有無、母乳の有無、重症度を説明変数として調整したワクチン有効率は81%(95%CI:73.4-86.5)であった。ロタウイルスワクチンの症例対照研究により、海外における報告と同様の有効性が確認された。今後2014シーズンと併せた解析を行い、PCR法によるウイルスの型別やワクチンの種類別に有効率を検討する予定である。

海外渡航者に対するワクチンについて、我が国では今後ニーズが高まることが予想される。破傷風、百日咳、ジフテリア、ポリオに対する免疫付与を希望し、母子手帳で過去のワクチン歴が確認できた33名(16~57歳、平均36.1±9.2歳)に対してDTaP-IPVを接種し、安全性と免疫原性を検討した。海外渡航者に対するDTaP-IPVの接種研究では、接種前の抗体陽性率はポリオ(Type I、II、III型;中和法):88%、100%、76%、百日咳(抗PT、抗

FHA ; ELISA 法) : 61%、76%、ジフテリア (CC 法) : 97%、破傷風 (KPA 法) : 94%であった。接種後の抗体価は破傷風で 97%であった以外、すべて 100%であった。軽微な局所の反応を除き、重篤な有害事象の発現はなかった。現行は小児に対してのみ適用がある DTaP-sIPV は、今回は少数例に対する検討の結果ではあるが、成人に対しても有効かつ安全に接種が可能と推測された。今後、我が国と海外の A 型肝炎ワクチンを小児に接種した際の互換性、髄膜炎菌 4 価結合型ワクチンの 56 歳以上の者に対する安全性と免疫原性の検討などを計画している。

#### 7) 費用対効果分科会 (分科会長 : 星 淑玲)

2014 年 10 月から高齢者を対象とした肺炎球菌ワクチンが定期接種になった。これは 5 年スパンで 65 歳以上の者全員がカバーされるように、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ものである。初年度ではこれらの対象者に加え 101 歳以上の高齢者も対象となっている。本研究では、「現行 PPSV-23 接種ストラテジー」と「PPSV-23・PCV-13 選択可能接種ストラテジー」を設定し、PCV-13 が定期接種助成対象ワクチンに加わった場合の肺炎球菌ワクチンの効率性について分析を行うことを目的とした。方法として肺炎球菌起因の侵襲性疾患 (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) および非侵襲性疾患の罹患率、後遺症の発現率、各種費用データを用いて、マルコフ・モデルを作成した。費用効果分析の手法を用いて、「PPSV-23・PCV-13 選択可能接種ストラテジー」と「現行 PPSV-23 接種ストラテジー」との費用の差を分子に、効果の差を分母にして、増分費用効果比を求めた。モデルに用いる疫学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。

現行 PPSV-23 接種ストラテジーと比較した「PPSV-23・PCV-13 選択可能接種ストラテジー」の 1 QALY 獲得あたりの増分費用は約 37.9 万円であり、定期接種助成対象ワクチンとして PCV-13 の導入は費用対効果に優れてい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)

対象は、2014/15 シーズンに季節性インフルエンザワクチンの接種を受けた児童養護施設の入所者 27

人 (年齢 9 歳 ~ 19 歳 中央値 14 歳) である。ワクチン接種は 2014 年 10 月末から、小学生には 4 週間隔で 2 回接種、検体採取 (採血) は接種前または接種時 (I)、接種後約 1 ヶ月後 (II) に行なった。HI 測定は、血清を RDE (デンカ生研) 処理後、モルモット血球を使用し、定法に従い実施した。測定抗原は、ワクチン株が A/カリフォルニア /7/2009 (H1pdm)、A/ニューヨーク /39/2012 (H3)、B/マサチューセッツ /2/2012 (山形系統)、B/ブリスベン /60/2008 (ビクトリア系統) (デンカ生研) ; 流行分離株は A/大阪 /18/2015 (H3)、A/大阪 /16/2015 (H3) であり、MDCK 細胞を用いて分離した株である。

AH3 型に対する免疫応答は、ワクチン株に対し sR : 19 %、MFR : 1.6 倍 (GMT : 245 → 403)、sP : 100% → 100% であった。流行分離株 A/大阪 /18/2015 に対しては sR : 15%、MFR : 1.8 倍 (GMT : 16 → 30)、sP : 26% → 48% ; A/大阪 /16/2015 に対しては sR : 15 %、MFR : 1.5 倍 (GMT : 18 → 27)、sP : 26% → 52% であった。ワクチン株については、既に、sP は 100% と高く、免疫応答の頭打ち状態であることが示唆された。一方、遺伝子系統樹解析上 2 系統に位置する流行分離株に対する sP は 48%、52% であり、抗体価の分布においてもワクチン株との免疫応答と乖離した結果であった。

2013/14 シーズンには AH1pdm 型が、2010/11 シーズン以来の流行要因となり、2014/15 シーズンも、季節性インフルエンザワクチンには A/カリフォルニア /7/2009 (H1pdm) が含有されている。本株に対する免疫応答は、毎年のワクチン接種による追加免疫の影響もあり、接種前の sP も 90% 以上と高く、頭打ち状態にあることが示唆された。

#### 9) 広報啓発分科会 (分科会長 : 小笹 晃太郎)

インフルエンザの予防と対策の指針として、世界標準とされている米国の予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告 (2015 年版) を翻訳し出版した。勧告は、2010 年より、月齢 6 ヶ月以上のすべての人々に対する普遍的接種 (universal vaccination) を勧奨している。2015/16 シーズンより日本でも B 型株を 2 種加えた 4 価不活化ワクチンが使用開始された。勧告ではその他に、6 ヶ月 ~ 8 歳未満の小児に対する接種方法、弱毒生ワクチンや遺伝子組み換えワクチンに関する適応や注意事項、卵アレルギーのある人への接種などについて述べている。本勧告のワクチン適応等は、米国 ACIP によるものであり、