

可能性があるため、数年前から保護者への依頼文書は毎年10月に配布し、その時点で調査票Bを学校に用意してもらっていた。そして同じ調査依頼文書を1月の基礎調査票A配布時点でもう一回配ること、2回説明を行い、調査への協力を依頼している。したがって、今シーズンは年内に流行が開始したが、支障なく調査票Bの記入と提出をしていたことができた。

残る問題は、冬休み中に児童が罹患した場合、欠席報告書の提出義務が生じないため、調査票Bの提出も忘れられてしまう可能性である。これは学校当局から各クラス担任を通じて、冬休み中の罹患者も調査票Bを提出するよう指導をしてもらうことで、4校中3校で、調査票Bが欠席報告書の提出数以上となったことわかるように、ある程度解決はできたと思われる。

今シーズンは、ワクチン接種期間（10月～12月）の最中に流行が始まったため、ワクチン接種歴の分類において、例年とは違う統計処理を行う必要があった。すなわち、一回目の接種日から14日以内に罹患した児童については、まだ抗体ができていないと見なして、非接種群に入れて解析を行った。これにより、19人のA型罹患者が、ワクチン接種は受けていたものの、非接種群として解析された。この処理を行わずに、この19人を接種群に入れて同じロジスティック回帰分析を行うと、A型のワクチン有効率は21%（95% CI: -9～42%）となる。このように、ワクチン接種歴の誤分類は有効率の算定に大きな影響を与えることに注意が必要である。

結果として、今シーズンはAH3に対するワクチンの有効性は44%と算出され、また発熱期間も接種群は非接種群に比べて平均7時間短いということが示された。本調査でワクチンの効果が示されたことはよいが、なぜ昨年度にワクチンを接種していたり、A型に罹患していた者が今年度A型に罹患しやすいのかは不明であり、他のアプローチによる研究を要するものと思われる。

我々の研究は、同じフィールドで同じデザインで、インフルエンザワクチンの有効率を過去9年間にわたって算定してきた。小学校にアンケートの配布・回収及び、症例確認をお願いするため、確実かつ安価にコホースタディを行うことが出来、しかも得られるデータの信頼性が高いことが特徴である。また毎年続けることにより、過去の流行と比較することができることが強みである。今後も同様の研究を

続けて、我が国のインフルエンザ疫学研究に寄与したいと思考する。

E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。このような調査の実現には、参加教育機関及び市教育委員会の全面的な協力が不可欠であり、関係諸機関との連絡調整が重要な要素となっている。この点をよく踏まえれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効率研究が効果的に行えるものと思われる。

引用文献

- 1) <https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data4j.pdf>

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

山口真也, 2014/2015年シーズンの土浦市4小学校におけるインフルエンザ流行状況の調査並びにワクチン有効率の検討. 第109回茨城小児科学会 (2015年6月7日. 茨城)

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 各校学年別人数構成

学校名	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
第二小	88	100	109	123	87	105	612
大岩田小	63	90	70	78	93	88	482
土浦小	93	102	92	111	134	113	645
都和小	67	95	88	70	80	84	484
合計	311	387	359	382	394	390	2,223

表2 各校毎ワクチン接種回数*

学校名	接種回数			合計
	0	1	2	
第二小	255	56	282	593
%	43.0	9.4	47.6	100
大岩田小	243	46	186	475
%	51.2	9.7	39.2	100
土浦小	254	59	321	634
%	40.1	9.3	50.6	100
都和小	232	27	221	480
%	48.3	5.6	46.0	100
合計	984	188	1,010	2,182
%	45.1	8.6	46.3	100

ワクチン接種歴不明の41名を除く

表3 学年別ワクチン接種回数

接種回数	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
0	117	147	160	183	195	182	984
%	38.2	38.6	45.3	48.7	50.4	48.0	45.1
1	24	32	27	37	32	36	188
%	7.8	8.4	7.7	9.8	8.3	9.5	8.6
2	165	202	166	156	160	161	1,010
%	53.9	53.0	47.0	41.5	41.3	42.5	46.3
合計	306	381	353	376	387	379	2,182
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の41名を除く

表4 各校別インフルエンザ罹患状況

	第二小	大岩田小	土浦小	都和小	合計
総インフルエンザ					
迅速検査陽性Flu					
A型1回	164	123	107	81	475
B型1回	2	3	1	5	11
A型2回	0	0	2	0	2
A型・B型各1回	0	3	1	0	4
非感染	444	352	534	395	1725
合計	610	481	645	481	2,217

感染歴不明の6名を除く

表5 学年別インフルエンザ罹患率

罹患率	低学年 (n=1052)	高学年 (n=1165)
A型	23.0%	20.5%
B型	1.1%	0.3%

表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=981)	接種群# (n=1195)	P-value		
学年					
1-2	263 (38.5)	420 (61.5)		以下の不明者を除く	
3-4	342 (47.0)	386 (53.0)		# ワクチン接種歴不明 41名	
5-6	376 (49.2)	389 (50.8)	<0.001	* 性別不明 34名	
性別*	男子	503 (51.3)	617 (51.6)	0.868	\$ 兄弟数不明 39名
兄弟数\$ (mean, SD)	2.37 (0.95)	2.18 (0.79)	<0.001	! 基礎疾患不明 56名	
基礎疾患!	111 (11.4)	148 (12.5)	0.444	+ 昨年度ワクチン接種歴不明 39名	
昨年度ワクチン接種 +	228 (23.2)	1118 (93.6)	<0.001	¥昨年度罹患歴不明 145名	
昨年度A型罹患¥	136 (14.7)	121 (10.6)	0.006	&昨年度罹患歴不明 145名	
昨年度B型罹患&	88 (9.5)	141 (12.4)	0.038		

()内は列パーセントを示す(学年は行パーセント)

兄弟数の比較はMann-Whitney U test、他はPearsonカイ2乗検定による

表7 ワクチン接種回数毎、インフルエンザ罹患率

	ワクチン接種回数			合計 (n=2176)
	0 (n=981)	1 (n=187)	2 (n=1008)	
A型罹患	203 (20.7)	58 (31.0)	184 (18.3)	445 (20.5)
B型罹患	5 (0.5)	2 (1.1)	7 (0.7)	14 (0.6)

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明41名と臨床診断Flu 6名を除く

表8 型別インフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
A型Flu	0.82	0.67-1.01	0.062	0.56	0.42-0.76	0.001
B型Flu	1.48	0.49-4.43	0.482	2.55	0.38-17.0	0.335

* 無条件ロジスティック回帰モデルでは学年、性別、兄弟数、基礎疾患、昨年度ワクチン接種歴、昨年度A型もしくはB型罹患歴、今年度ワクチン接種歴を変数とした。

表9 各リスク因子の型ごとインフルエンザ発症に対するオッズ比

リスク因子	A型Flu			B型Flu		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
学年	0.90	0.84-0.96	0.002			
性別 (ref=女子)	1.17	0.94-1.46	0.155			
兄弟数	1.04	0.91-1.18	0.530			
基礎疾患	1.11	0.80-1.53	0.55			
昨年度ワクチン接種	1.64	1.20-2.25	0.002			
昨年度A型罹患	2.04	1.52-2.74	<0.001			
昨年度B型罹患						
本年度ワクチン接種	0.56	0.42-0.76	<0.001			

表10 型別抗インフルエンザ薬処方状況

	A型		B型	
	n	%	n	%
タミフル	116	24.1	5	33.3
リレンザ	143	29.7	4	26.7
イナビル	211	43.9	5	33.3
なし	6	1.3	1	6.7
処方されたが未使用	5	1.0	0	0.0
合計	481	100.0	15	100.0

表11 抗インフルエンザ薬処方による発熱時間の差

	A型発熱時間			B型発熱時間		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
タミフル	116	60.4	30.9	5	48.4	25.3
リレンザ	145	62.7	27.3	4	87	36.5
イナビル	211	57.3	26.9	5	59.5	38.5
なし	11	77.9	23.7	1	72	

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱時間

	A型			B型		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
ワクチン接種群	220	55.4	23.3	9	61.6	34.6
ワクチン非接種群	218	62.3	29.1	5	68.5	39.6

図1 学校別インフルエンザA 流行曲線

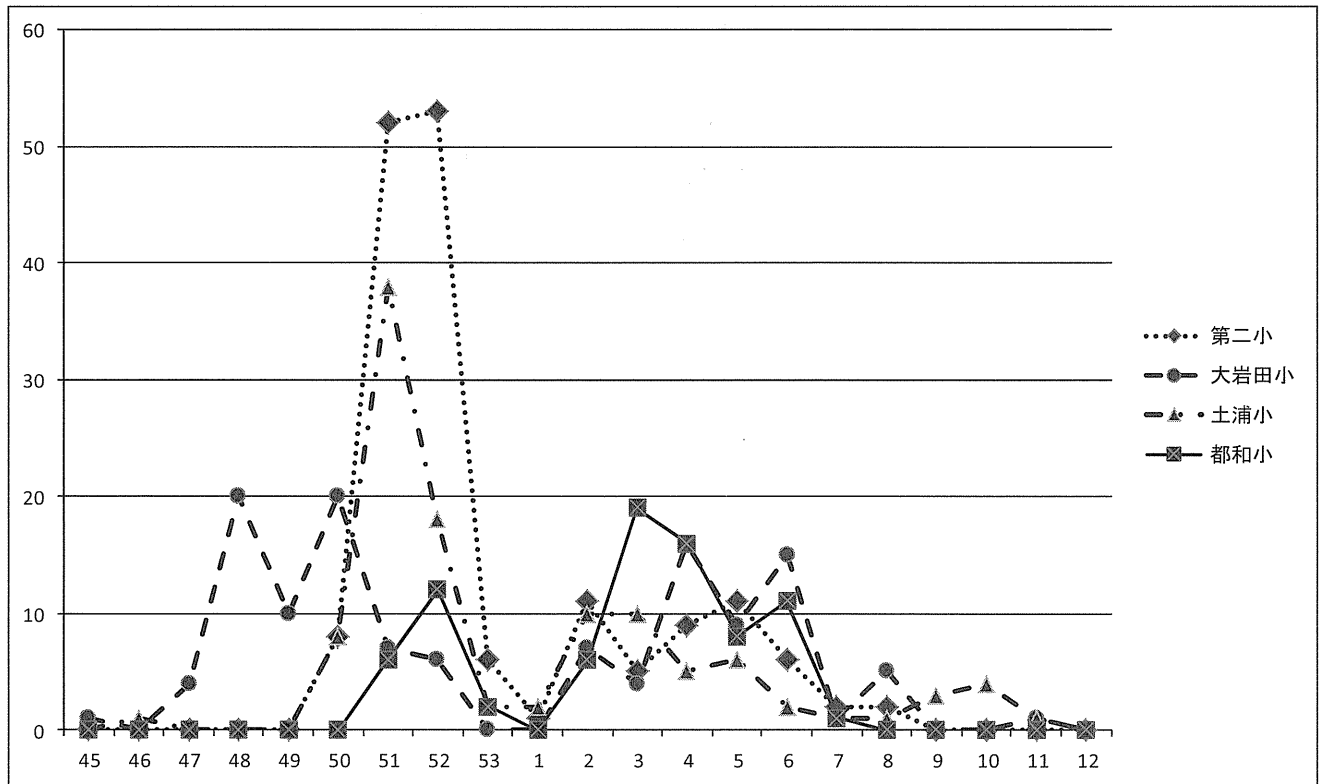
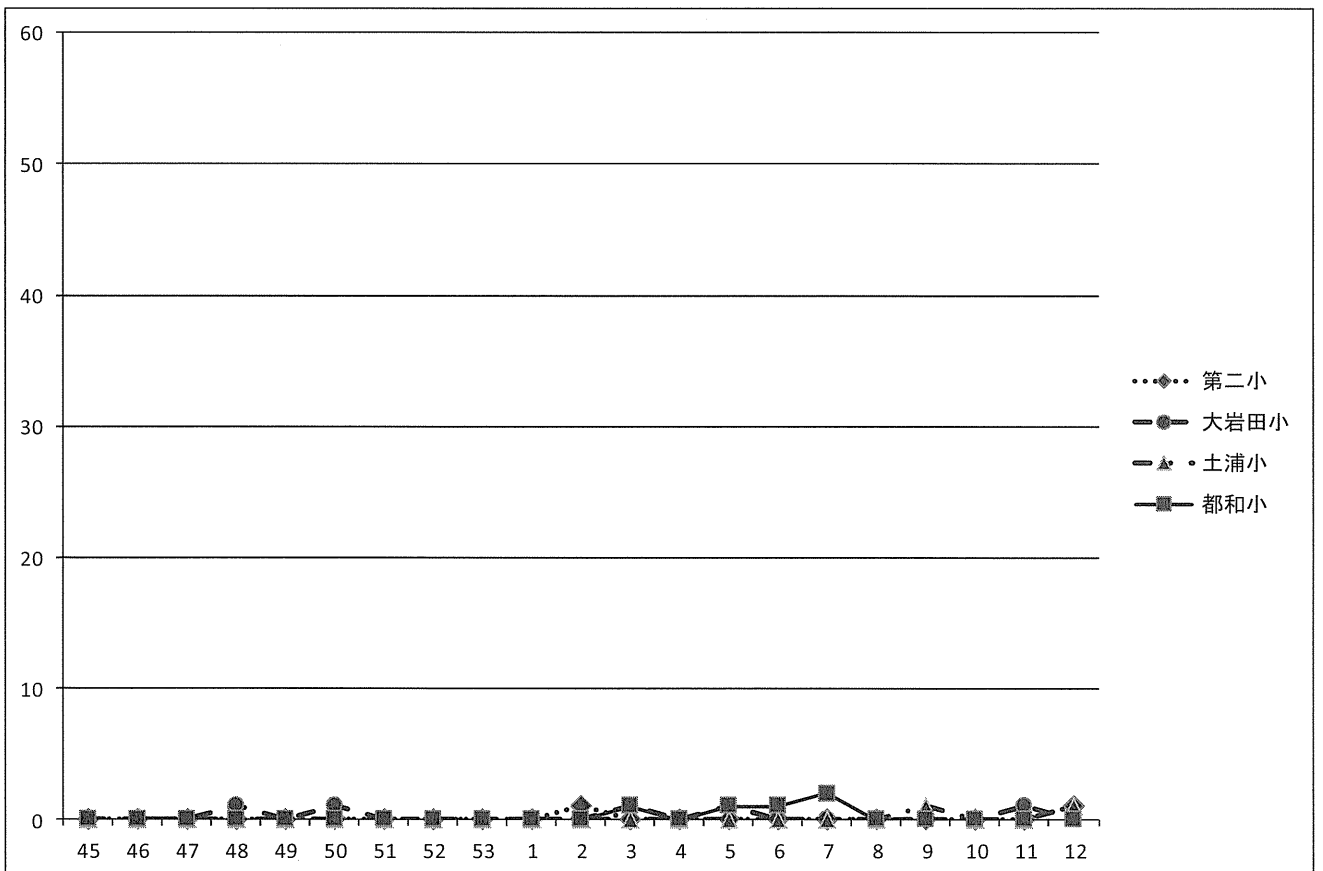


図2 学校別インフルエンザB 流行曲線



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

研究協力者 松下 雅英 高知大学医学部家庭医療学講座

研究要旨

インフルエンザワクチンの単回接種で、インフルエンザ流行シーズンを通して効果が持続するの
か不明な点が多い。今回、高知県のへき地に在住する高齢者109名（男性39名、女性70名、平均
76.7 ± 7.95歳）を対象として、2012-13年、2013-14年シーズン連続して3価ワクチンを4週間隔
で2回接種した場合のHI抗体価（接種前、4週間後ならびに22週間後）を測定し、ワクチンの長期効
果を調査した（前向き研究）。2シーズンともに、ワクチン接種4週間後の抗体価は22週間後に有意に
低下したものの、76歳未満群と76歳以上群では、発生後間もないA(H1N1)pdm09と発生後経過
の長いA(H3N2)/Bでワクチン効果に違いがあり、後者のワクチン株で加齢に関係なく効果の持続
が認められたのに対し、前者では加齢の影響が顕著に現れていた。76歳未満の高齢者において、発
生後経過の長い季節性インフルエンザワクチン株の追加接種は効果の持続に有効と考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザ感染症は高齢者の罹患率と死亡率の増加と関係しており、ワクチン接種が超過罹患・
死亡を低下させる上で重要な戦略となる。私たちは、高齢者におけるインフルエンザワクチン単
回接種後の長期効果を2005-06年シーズンに調査した結果、A(H1N1)、A(H3N2)、Bの全てで抗体反
応の持続効果が認められなかったことを報告した¹⁾。近年の流行シーズンは長引く傾向にあるが、ワクチ
ン単回接種では、高齢者で流行シーズンを通してのワクチン効果の持続を保証できず、また本格的にイン
フルエンザが流行する時期を地域ごとに予め予測してワクチンを接種することも現実的ではない。

2010年ACIPに、65歳以上の高齢者の免疫性は流行シーズンを通して持続するものの、健康な若年
成人より持続期間が短く急速に減弱するが、同一シーズン中のワクチン追加接種が抗体反応を増強させな
いという明確なエビデンスはないと記述されている。

したがって、今回、ワクチンの追加接種が高齢者における効果の持続性に及ぼす影響を2シーズン
に渡って調査したので、現時点での解析結果を報告する。

B. 研究方法

本研究は、インフルエンザへの暴露機会が極端に

少ない、高知県のへき地で実施された前向き研究
である。研究対象は、同地区在住者約1,000人の
40%程度を占める61歳以上の高齢者とした。

2012-13年、2013-14年シーズン連続して、イン
フルエンザ3価ワクチン0.5mLを4週間隔
で2回接種し、ワクチン接種前、4週間後ならび
に22週間後のHI抗体価を測定した。ワクチン株
は、2012-13年シーズンが（A/California/7/2009、
A/Victoria/210/2009、B/Brisbane/60/2008）、
2013-14年シーズンが（A/California/7/2009、A/
Texas/50/2012、B/Massachusetts/2/2012）で、
A(H1N1)pdm09のみ両シーズン共通のワクチン株
だった。また、ワクチン反応に影響する背景因子
（2011-12年シーズンのワクチン接種歴と基礎疾患
の有無等）と研究期間中のインフルエンザ罹患状況
を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て
実施した。

C. 研究結果

解析対象は109名（男性39名、女性70名、平
均76.7 ± 7.95歳）で、102名に前年度ワクチン
接種歴、22名に基礎疾患（糖尿病11名、心疾患7
名、閉塞性肺疾患3名、肝硬変2名、慢性関節リ

ウマチ 2 名、低用量ステロイド内服 1 名)があった。研究期間中のインフルエンザ罹患者はいなかった。

2012-13 年、2013-14 年シーズンともに、全てのワクチン株で、HI 抗体価は接種 4 週後に有意に上昇し、22 週後に有意に低下した。A(H1N1)pdm09 の接種前、4 週後、22 週後の抗体価は、それぞれ 2 シーズン間で同レベルだったのに対し、A(H3N2)では、2013-14 年シーズンの接種前、4 週後、22 週後の抗体価は、(両シーズン間でワクチン株が変更されていることを考慮すべきだが、)2012-13 年シーズンよりも高いレベルとなった。B では、2013-14 年シーズンの接種前抗体価が 2012-13 年シーズンより上がったものの、その後の 4 週後、22 週後の抗体反応はいずれも乏しく、当該年度のワクチン株の免疫原性に問題があると思われた。

次に、加齢の影響を調べるために、全対象者を 76 歳未満群 (42 名) と 76 歳以上群 (67 名) に分けて、両群の抗体価を比較した。A(H1N1)pdm09 では、2012-13 年シーズンの接種前抗体価は両群で同等だったが、その後の接種 4 週後、22 週後、そして 2013-14 年シーズンの接種前、4 週後、22 週後の全てで、76 歳以上群の抗体価は 76 歳未満群より低値だった。また、両群ともに、接種 22 週後の抗体価は 4 週後より有意に低下した。一方、A(H3N2)では、A(H1N1)pdm09 とは違って、両シーズンともに、接種 4 週後、22 週後の抗体価は両群で同等だった。そして両シーズンともに、接種 22 週後の抗体価は 76 歳以上群で 4 週後より有意に低下したのに対し、76 歳未満群では低下しなかった。B では、2012-13 年シーズンの接種前抗体価、4 週後、22 週後の抗体価は両群で同等で、接種 22 週後の抗体価は両群ともに 4 週後より低下していなかった。

D. 考察

2009 年のパンデミックインフルエンザの流行から 3 年しか経過していない A(H1N1)pdm09 では、76 歳以上群の抗体価は、両シーズンともに、接種 4 週後、22 週後の抗体価が 76 歳未満群より低かったのに対し、新たな発生後経過時間の長い A(H3N2)では、両シーズンともに接種 4 週後、22 週後の抗体価に両群間で差がなかった。この結果は、新たに出現したウイルス株では、加齢に伴う免疫応答の減弱の影響が顕著に現れるのに対し、新たな発生後経過時間の長いウイルス株では、過去の暴露歴の影響のためか加齢の影響が相殺されていた。また、

A(H3N2)において、76 歳未満群の接種 22 週後の抗体価が接種 4 週後より低下しなかったのは、この年齢層では連年の 2 回接種が効果の持続面での有益性があるものと考えられた。B の場合は、加齢に影響なく、接種 22 週後の抗体価が接種 4 週後より低下しなかったが、抗体反応レベル自体が低いことを考慮する必要がある。

E. 結論

76 歳未満の高齢者におけるワクチンの長期効果を改善させる方法として、ワクチン追加接種は考慮すべき選択肢である。ただし、その効果は発生後の経過の長い季節性インフルエンザ株に限定される。

参考文献

- 1) Masahide M, Seisho T, Naoko K, Yoshio U, Chise M, Kazumi A, Hiromi S, Toshihide A. Pre vaccination antibody titers can estimate the immune response to influenza vaccine in a rural community-dwelling elderly population. *Vaccine* 2012; 30: 1101-1107.

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

4) 百日咳分科会

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）
分担研究報告書

百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究（その2）

研究分担者	岡田 賢司	福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
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
研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学小児科
研究協力者	小口 薫	さいわいこどもクリニック
研究協力者	宮田 章子	さいわいこどもクリニック
研究協力者	藤野 元子	済生会中央病院小児科
研究協力者	西村 直子	江南厚生病院こども医療センター
研究協力者	吉川 哲史	藤田保健衛生大学小児科
研究協力者	松原 啓太	舟入市民病院小児科
研究協力者	本村知華子	国立病院機構福岡病院小児科
研究協力者	三原 由佳	宮崎県立宮崎病院小児科

研究要旨

先行研究で、国内で開発されたDTaPワクチンの百日咳発生に対する予防効果が検出できた。今年度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。当該年度は、調査地域での百日咳の流行はなく、まだ解析に十分な症例および対照が集積されていない。

A. 研究目的

先行研究で得られた百日咳ワクチンの有効性に関して、調査地域を追加して検証する。

B. 研究方法

調査は2015年1月から開始した。症例と対照は、先行研究と同一とした。20歳未満の百日咳患者を症例、性・年齢が同一の友人6人を友人対照、あるいは同じ施設を受診した患者5人を病院対照とした多施設共同症例対照研究。

症例は、研究協力施設または関連施設を受診した20歳未満の日本人で、以下2項目を満たす者とした。

(1) 臨床的百日咳：7日以上咳に、「①発作性の咳き込み、②吸気性笛声(whoop)、③咳き込み嘔吐」の、いずれか1つ以上を伴う(2) 医師による百日咳診断：「検査結果」あるいは「過去1か月以内の百日咳患者との接触歴」。確定には、PCRより感度が高い検査法として開発されたLAMP法で百日咳毒素遺伝子を検出する方法を適応した。

対照は、「症例が咳を発症した時点で咳症状がない、かつ、その前1か月以内に長引く咳症状を認

めなかった者」とした。性、年齢(学年)が対応する友人から6人(友人対照)あるいは性、年齢(学年)が対応する症例と同一施設を受診した患者5人(病院対照)を選出する。

ワクチン以外の百日咳発症の関連要因を生活習慣・環境から検出する質問票にはDTaPワクチン接種歴(Lot番号、メーカー名、接種回数、接種日を母子手帳等で確認)、ワクチン接種理由または未接種理由、人口動態学的特性、身体因子、生活環境・生活習慣(本人の通園・通学、職業、運動、外出頻度、衛生状況、睡眠、家の広さ、喫煙、受動喫煙、ペット飼育、出生状況、母乳栄養、同居家族数、同胞の通園・通学・DTPワクチン接種歴、両親の年齢・教育歴、等)を組み込んだ。

(倫理面への配慮)

症例には、主治医から調査への参加の意思を文書で確認し同意を得た。

C. 研究結果

2015年12月10日時点での登録数は45人(症例7人、対照38人：友人対照4人 病院対照34人)

質問票の回答数が 39 人（症例 7 人、対照 32 人：友人対照 4 人、病院対照 28 人）となっている。症例数は、まだ少なくワクチン有効性の OR は、未だ算出できなかった。

D. 考察

先行研究で、わが国が世界に先駆け開発・導入した無細胞百日咳ワクチンを含む DTaP ワクチンの有効性を症例対照研究で確認できた。今年度から調査地域を変更するとともに症例数・対照数を増やして先行研究で得られた結果を検証しているが、まだ十分な症例数が集積されていない。

E. 結論

今年度から、調査地域を変更し調査が開始できた。百日咳の流行は調査地域では認められず、十分な症例数が集まっていない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Kuroki H, Hirota Y:
Effectiveness of acellular pertussis vaccine in a routine immunization program: A multicenter, case-control study in Japan. *Vaccine* 33(8): 1027-1032, 2015
 - (2) Hara M, Fukuoka M, Tashiro K, Ozaki I, Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Fukushima W, Hirota Y: Pertussis outbreak in university students and evaluation of acellular pertussis vaccine effectiveness in Japan. *BMC Infectious Diseases* 15:45, 2015
 - (3) 岡田賢司、田中正章、宗稔：小児科医療従事者における百日咳血清疫学の前方視・縦断研究
日本小児科学会雑誌 119(11): 1643-1650, 2015
 - (4) 岡田賢司：長引く咳：百日咳 臨床とウイルス 43(1): 5-12, 2015
 - (5) 岡田賢司：百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究 臨床医薬 31(4): 324-328, 2015
- ##### 2. 著書（分担）
- (1) 岡田賢司：百日咳ワクチンの効果／問題点と対策 日本小児科医会会報 49: 31-35, 2015
 - (2) 岡田賢司：百日咳：大人からうつる 小児科診療 78(7): 883-889, 2015

- (3) 岡田賢司：百日咳 今日の治療指針 2015 医学書院 237-238, 2015
- (4) 岡田賢司：百日咳 小児救急治療ガイドライン改訂第 3 版 診断と治療社 170-174, 2015
- (5) 岡田賢司：百日咳、パラ百日咳 今日の小児治療指針第 16 版 医学書院 361-362, 2015

G. 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

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）

研究分担者 砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者 河上 祥一 医療法人社団愛育会 福田病院
研究協力者 神谷 元 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者 八幡裕一郎 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者 小林 祐介 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者 土橋 西紀 広島大学大学院医歯薬保健学研究院公衆衛生学

研究要旨

百日咳は乳児が感染すると無呼吸や呼吸困難を認める場合や死に至る場合がある疾患である。欧米では、母親が妊娠中に百日咳含有ワクチンを接種し、乳児、特に生後直後から数カ月の間の最も百日咳に罹患すると重症化しやすい月齢の赤ちゃんを百日咳から予防する方針が一般化している。我が国では、現時点では妊婦に接種できる百日咳含有ワクチンは、認可されていないが、諸外国と同様の百日咳の流行を認めているため、今後、妊婦の百日咳含有ワクチンの定期接種化へ向けてのエビデンスづくりが必要となると考えられる。

本研究は、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ことを目的としている。まず、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、解析を予定している。本研究は、国内の妊婦への百日咳含有ワクチン接種を検討するうえで貴重な情報となる。

A. 研究目的

百日咳の臨床像はカタル期（1-2週間）、発作期（2-6週間）、回復期（2週間以上後）に分けられる。カタル期は徐々に発症（感冒症状、微熱、軽い咳嗽）を認められ、乳児は無呼吸や呼吸困難を認める。また、発作期は発作性咳嗽、whoop、発作性咳嗽後の嘔吐が認められる。乳児は無呼吸や呼吸困難から死亡する場合もある。乳児への百日咳の感染経路はBigardによると、母親が32%、父親が15%、兄弟が20%、祖父母が8%で、家族からの感染が75%を占めている。米国や英国では乳児を周囲から守る事を目的にCocoon strategyとして、妊婦へのワクチン接種を実施している。米国では、ワクチン接種を妊娠中に実施した場合、出産直後母親に接種群及び未接種群と比べ発症数が少ないことと、発症月齢が1ヶ月遅れることが報告されている。欧米諸国では乳児を守ることで妊婦以外にも医療従事者や家族へもワクチンの接種強化を行っている。我

が国では妊婦を含め、成人に接種できる百日咳ワクチンは存在していない。しかし、百日咳は諸外国同様毎年流行を繰り返しており、乳児の重症化百日咳の報告を認めている。今後、乳児を百日咳から守るために、成人に接種できる百日咳含有ワクチンの必要性が出てくる可能性は高く、妊婦への接種も諸外国の経験を参考にすると必要なワクチン接種方法の一つであると考えられる。しかし、国内の妊婦への乳児の百日咳予防のためのワクチン実施に向けてのエビデンスはないため、乳児の百日咳予防のために、妊婦へのワクチン接種のためのエビデンス構築が必要である。本研究は妊婦へのワクチン接種のために、妊婦の百日咳含有ワクチン接種行動に繋がる要因の検討を行う。本年度は妊婦の百日咳含有ワクチン接種行動に繋がる要因についての検討を文献レビューから行うものとした。

B. 研究方法

妊婦の百日咳含有ワクチン接種行動に繋がる要因についての検討を文献レビューはPubMedで“pertussis vaccine”、pregnant、knowledge、attitude、practiceをキーワードに検索を行った。そのうち表1の文献番号1-5をもとに、妊婦の方々の百日咳という疾患に対する事項や妊娠中のワクチン接種への知識、態度、行動に関する項目から日本国内でのワクチン接種行動に関連が予想される項目を抽出した。また、妊婦に対して先行して接種が行われているインフルエンザについても検討する事項として抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所の「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」で2016年1月18日に承認された(受付番号652)。また、医療法人社団愛育会福田病院における倫理委員会審査にて2015年9月3日に承認された(受付番号等無し)。

C. 研究結果

PubMedで“pertussis vaccine”、pregnant、knowledge、attitude、practiceをキーワードに文献検索を行って得られた12論文のうち、5つの論文を利用した(表1)。なお、利用した5つの論文以外は内容の重複や利用不可能な項目であったため除外した。また、これまでに妊婦のインフルエンザワクチン接種行動に関する文献及び百日咳含有ワクチンで重要であると考えられた文献を利用した。これらの文献から質問項目を知識、態度、ワクチン接種行動に分類した。分類した項目から、国内で妊婦の百日咳含有ワクチン接種行動に関連する可能性が見込まれる項目について抽出した。抽出した結果は表3-5に示した。知識については情報源、百日咳に感染して重症化する年齢の知識、ワクチンの効果、副反応等とした(表3)。

態度に関する項目は、ワクチン接種の効果、副反応への考えとした(表4)。行動に関する項目は妊婦の百日咳含有ワクチン接種の必要性、妊婦の百日咳含有ワクチン接種行動、インフルエンザ予防のための行動、季節性ワクチン接種の有無、季節性インフルエンザワクチンの接種に関する行動についてとした(表5)。

D. 考察

妊婦への百日咳含有ワクチン接種は欧米で実施さ

れており、定期接種化がなされている国もある。一方、我が国では百日咳含有ワクチンが認可されておらず、妊婦への接種は行われていない。これらの国々では、妊婦へ百日咳含有ワクチンを接種することにより、乳児における発症が予防できる効果が報告されている。また、欧米では(表1文献2)ワクチンの接種行動に関する知識及び態度と行動についての評価を行っている。特に、ワクチン接種の障害となるような要因についての把握を行い、対応についての検討を行っている。我が国でも妊婦の百日咳含有ワクチン接種を実現するため、妊婦の百日咳含有ワクチン接種行動に関連する要因に関する評価を行うことは、妊婦の百日咳含有ワクチン接種の定期接種化促進に繋がると考えている。本研究の遂行は妊婦の百日咳含有ワクチン接種の定期接種化へ向けて促進するための情報になることが期待される。

本研究は今後の調査として以下の方法で実施するものとして予定している。研究デザインは断面研究とする。対象は熊本県熊本市に所在するA医療機関に妊婦健診で受診した妊婦で、妊婦1000人を目標に調査する。調査期間は2016年3月1日以降とし、1000人まで到達した時点で終了とする。なお、A医療機関の年間分娩数は3000件以上であり、妊婦健診受診者は社会経済的にも多様な層から成ることが考えられる。調査は妊婦健診受診時に受付で妊婦に調査票を配布し、妊婦自身が調査票へ自己記入する。妊婦が質問票に記入後、受付で提出する際に看護師が調査票の記入欄の記入状況をチェックし、記入漏れ等がある場合は記入することとする。調査票の解析は独立変数を知識及び態度とし、従属変数を行動とする。解析は国立感染症研究所感染症疫学センターで実施するものとする。分析結果は適宜、医療機関に還元する予定である。

本研究の目的は百日咳含有ワクチンを妊婦が接種するための背景因子について検討を行うものである。妊婦の百日咳含有ワクチン接種のための要因について検討をしているが、他にもワクチン接種を実施する医療機関へのアクセスがし易い環境づくりや妊婦の百日咳含有ワクチン接種の制度を作ることも必要である。これらについては本研究ではカバーできないため、別の研究による実施が必要である。

E. 結論

本研究の遂行は妊婦の百日咳含有ワクチン接種の

定期接種化へ向けて促進するための情報になることが期待される。

F. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、医療法人社団愛育会
福田病院スタッフ皆様に深謝致します。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・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. PubMed の検索により抽出した文献

No	文献
1	Urwyler P, Heininger U. Protecting newborns from pertussis - the challenge of complete cocooning. <i>BMC Infect Dis.</i> 2014;14:397.
2	Bödeker B, Walter D, Reiter S, Wichmann O. Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. <i>Vaccine.</i> 2014;32(33):4131-9.
3	Varan AK, Esteves-Jaramillo A, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Cervantes-Powell P, Omer SB. Intention to accept Bordetella pertussis booster vaccine during pregnancy in Mexico City. <i>Vaccine.</i> 2014;32(7):785-92.
4	Zimmerman RK, Bradford BJ, Janosky JE, Mieczkowski TA, DeSensi E, Grufferman S. Barriers to measles and pertussis immunization: the knowledge and attitudes of Pennsylvania primary care physicians. <i>Am J Prev Med.</i> 1997;13(2):89-97.
5	Zimmerman RK, Giebink GS, Street HB, Janosky JE. Knowledge and attitudes of Minnesota primary care physicians about barriers to measles and pertussis immunization. <i>J Am Board Fam Pract.</i> 1995;8(4):270-7.

表 2. 表 1 の検索以外で利用した文献

No	文献
1	Baum U, Leino T, Gissler M, Kilpi T, Jokinen J. Perinatal survival and health after maternal influenza A(H1N1)pdm09 vaccination: A cohort study of pregnancies stratified by trimester of vaccination. <i>Vaccine.</i> 2015;33(38):4850-7.
2	Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccine during Pregnancy: Pregnancy and Infant Health Outcomes. <i>J Pediatr.</i> 2013;163(5):1422-6.e1-4.
3	Greenberg DP, von König CH, Heininger U. Health Burden of Pertussis in Infants and Children. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2005;24(5 Suppl):S39-43.

表 3. 知識に関する事項

-
- ワクチンに関する情報源、そのうち最も信頼する情報源
 - 百日咳で重症になりやすい人の知識
 - 妊娠中のインフルエンザ感染の危険性
 - 知人で百日咳にかかった人の有無
 - 妊娠中に接種できる予防接種の知識
 - 百日咳という病気を聞いたことの有無
 - 妊婦の百日咳ワクチンの効果
 - 百日咳含有ワクチン未接種の妊婦自身は百日咳感染可能性の有無
 - 妊婦の百日咳含有ワクチン接種で出生児への予防効果の有無
 - 妊婦の百日咳含有ワクチン接種は出生児での副反応を発生の有無
-

表 4. 態度に関する項目

-
- 妊婦の百日咳含有ワクチン接種の効果の有無
 - 妊婦の百日咳含有ワクチンの接種の妊婦自身への副反応への考え
-

表 5. 行動に関する項目

-
- 妊婦の百日咳含有ワクチン接種の必要性の有無
 - 妊婦の百日咳含有ワクチン接種希望の有無
 - インフルエンザ予防のために、通常より注意深い手洗いを励行実施の有無
 - 季節性インフルエンザワクチンの接種の有無
 - 毎冬の季節性インフルエンザの接種の有無
 - 妊娠中の季節性インフルエンザワクチン接種の有無
 - 季節性インフルエンザワクチン未接種の理由
 - 2015/16 シーズンあるいは 2016/17 シーズンの季節性インフルエンザワクチンの妊娠中の接種を終了/予定の有無
-

5) 高齢者肺炎分科会

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）
分担研究報告書

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

高齢者肺炎研究グループ

研究分担者	鈴木 幹三	名古屋市立大学 看護学部
研究協力者	鷺尾 昌一	聖マリア学院大学 看護学部
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学
研究分担者	大藤 さとこ	大阪市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学 大学院医学研究科
研究協力者	池田 郁雄	いけだ内科小児科クリニック
研究協力者	吉村 邦彦	三井記念病院 呼吸器内科
共同研究者	北里 博仁	日本赤十字社 大森赤十字病院 糖尿病・内分泌内科
研究協力者	青島 正大	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	中島 啓	亀田総合病院 呼吸器内科
共同研究者	三沢 昌史	亀田総合病院 呼吸器内科
共同研究者	桂田 直子	亀田総合病院 呼吸器内科
共同研究者	桂田 雅大	亀田総合病院 呼吸器内科
共同研究者	高井 基央	亀田総合病院 呼吸器内科
共同研究者	渡邊 純子	亀田総合病院 呼吸器内科
共同研究者	大槻 歩	亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者	中森 祥隆	三宿病院 呼吸器科
研究協力者	清田 康	三宿病院 呼吸器科
研究協力者	吉川 理子	三宿病院 呼吸器科
研究協力者	杉山 茂樹	杉山医院
研究協力者	菅 榮	かいせい病院 呼吸器科
研究協力者	太田 千晴	旭労災病院 呼吸器科
研究協力者	宇佐美 郁治	旭労災病院 呼吸器科
研究協力者	加藤 宗博	旭労災病院 呼吸器科
研究協力者	山本 俊信	旭労災病院 呼吸器科
研究協力者	山本 和英	かずクリニック
研究協力者	利根川 賢	名古屋市厚生院 附属病院
研究協力者	林 嘉光	春日井市民病院 安全推進室
研究協力者	岩島 康仁	岩島医院
研究協力者	柴田 尚宏	東濃厚生病院 呼吸器内科
研究協力者	中村 敦	名古屋市立大学病院 呼吸器・アレルギー内科
共同研究者	中沢 貴宏	名古屋第二赤十字病院 消化器内科
研究協力者	足立 暁	笠寺病院 呼吸器内科
研究協力者	児島 康浩	こじま内科小児科クリニック
研究協力者	山田 保夫	やまクリニック
研究協力者	川村 秀和	川村医院
研究協力者	丹羽 俊朗	浜田・浅井医院 呼吸器科
研究協力者	川合 淳郎	川合内科・小児科

研究協力者	伊藤 雄二	総合大雄会病院 呼吸器内科
研究協力者	青山 恵美	総合大雄会病院 感染対策課
研究協力者	草田 典子	井上内科クリニック
研究協力者	住田千鶴子	稲沢市民病院 感染対策室
研究協力者	矢野 久子	名古屋市立大学 看護学部
研究協力者	村端真由美	三重大学医学部 看護学科
研究協力者	今井誠一郎	京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科
研究協力者	伊藤 功朗	京都大学 医学部附属病院 呼吸器内科
共同研究者	大賀 興一	おかもと総合クリニック 一般内科
共同研究者	田辺 正喜	おかもと総合クリニック 循環器内科
研究協力者	宮下 修行	川崎医科大学 総合内科学1
研究協力者	中西 洋一	九州大学 大学院医学研究院 呼吸器内科学分野
共同研究者	藤澤 伸光	聖マリア病院 呼吸器内科
共同研究者	原田 英治	聖マリア病院 呼吸器内科
共同研究者	中垣 憲明	聖マリア病院 呼吸器内科
共同研究者	清水 義久	聖マリア病院 呼吸器内科
共同研究者	藤本 典子	聖マリア病院 呼吸器内科
共同研究者	米嶋 康臣	聖マリア病院 呼吸器内科
共同研究者	松元 崇史	聖マリア病院 呼吸器内科
共同研究者	福田 賢治	聖マリア病院 脳血管内科
共同研究者	福嶋 由尚	聖マリア病院 脳血管内科
共同研究者	田代 英樹	聖マリア病院 循環器内科
共同研究者	溝上 哲也	聖マリア病院 糖尿病内分泌内科
共同研究者	武富 正彦	道海クリニック
共同研究者	岩永 知秋	国立病院機構 福岡病院 呼吸器科
共同研究者	野上 裕子	国立病院機構 福岡病院 呼吸器科
共同研究者	高野 浩一	西福岡病院
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

研究要旨

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。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。情報は、医師記入用調査票および患者記入用調査票により収集した。解析にはlogistic regression modelを用いて、肺炎および肺炎球菌性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接種のオッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を算出した。

2009-2010シーズンから2013-2014シーズンまでの5シーズンに、全国24医療機関より583人の登録があった。2009-2010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シーズンにおいて、検討する変数に欠損値のない市中肺炎469人（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(95%CI:0.44-1.32)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した調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.76(95%CI:0.46-1.27)、

肺炎球菌ワクチンのみ接種 0.69(95% CI:0.30-1.59)、両ワクチンとも接種 0.62(95% CI:0.32-1.23)であった。

結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、肺炎球菌性肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチン接種 0.65(95% CI : 0.31-1.36)、肺炎球菌ワクチン接種 0.23(95% CI : 0.08-0.66)であった。

以上よりインフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種の肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、症例を肺炎球菌性肺炎に限定すると、肺炎球菌ワクチンの予防効果が示唆された。

A. 研究目的

2011年、肺炎は脳血管疾患を上回り、本邦における死因の第3位に浮上した¹⁾。肺炎の年齢階級別死亡率は高齢者で高く、とくに80歳以上では高率を示す。わが国は、世界でも類を見ないスピードで超高齢社会を迎えているため、肺炎の予防は重要な課題となっている。

米国疾病管理センター(CDC)は、高齢者に対するワクチン接種により肺炎の予防効果および費用対効果を認めるという研究結果に基づき、インフルエンザワクチン²⁾と肺炎球菌ワクチン³⁾の接種を奨励している。

本邦では、高齢者を対象として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を同時に検討した研究はほとんどない。そこで、高齢者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肺炎予防効果を明らかにすることを目的に、多施設共同・症例対照研究を行った。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究。

2. 対象

- 1) 症例：協力医療機関において、医師により外来で新たに肺炎と診断された65歳以上の患者。肺炎の診断は、臨床症状(発熱、咳嗽、喀痰)、胸部X線所見、白血球数、CRP値に基づいて行われた。「肺炎球菌性肺炎」の定義は、胸部X線写真で肺炎陰影を認め、肺炎球菌の尿中抗原陽性、喀痰グラム染色にて肺炎球菌の推定、喀痰培養あるいは血液培養にて肺炎球菌検出、のいずれかに該当する者とした。
- 2) 対照：症例確認後に、症例と同一機関を受診した患者。1症例に対し、2対照(呼吸器科1人、呼吸器科以外の診療科1人)を選定。Matching condition は、性、年齢(5歳階級)、外来受診日

(症例確認後で直近)とした。

除外基準(症例、対照共通)は、誤嚥性肺炎、悪性腫瘍、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中、摘脾の既往である。

3. 情報収集

所定の調査票により収集する。

1) 患者情報：医師が記入する。

①患者背景(症例と対照)

- ・生年月、年齢、性別、医療機関名、診療科、紹介の有無。
- ・呼吸器疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管支炎、その他の慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺線維症、気管支喘息、肺結核後遺症など)
- ・血液検査(総タンパク質、血清アルブミン、ヘモグロビン)

②肺炎に関する疾患情報(症例のみ)

- ・確定診断日、肺炎の診断に関連する項目(発熱、咳嗽、喀痰、胸部X線所見、白血球数、CRP値)。
- ・病原診断に関する検査結果(インフルエンザ迅速診断、肺炎球菌の尿中抗原検査、喀痰グラム染色、喀痰・血液培養での肺炎球菌の検出)。

2) 自記式質問票：対象者(代諾者)が記入する。

- ・記入日、年齢。
- ・在宅、入所の状況、6歳未満の同居家族の有無。
- ・日常生活動作(ADL)。障害高齢者の日常生活自立度判定基準に従い8段階。
- ・基礎疾患の保有状況(高血圧、脂質異常症、心臓病、脳出血・脳梗塞・脳卒中、糖尿病、腎疾患など)、在宅酸素療法の有無。
- ・呼吸器疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管支炎、その他のCOPD、肺線維症、気管支喘息、肺結核後遺症)。
- ・季節性インフルエンザワクチン接種歴(1シーズン単位で3シーズン前まで)。
- ・インフルエンザ(H1N1)2009ワクチン接種の有

無。

- ・肺炎球菌ワクチンの接種時期（1年単位で5年前まで）。
- ・喫煙ならびに飲酒習慣。
- ・嗜好品（コーヒー、紅茶、緑茶）の飲用習慣

4. 調査期間

2009年10月1日から2014年9月30日まで。

シーズンの定義は、インフルエンザワクチン接種が各年10月1日に開始されたことから、10月1日から翌年9月30日までとした。

5. 統計学的解析

肺炎球菌ワクチンは、過去5年以内に接種したものを「接種」、それ以外は「非接種」とした。インフルエンザワクチン(monovalent influenza A (H1N1) pdm09vaccine, trivalent seasonal influenza vaccine) は、過去6ヵ月以内に接種したものを「接種」、それ以外は「非接種」とした。すべての基礎疾患は、「あり vs. なし」、ADLは、「生活自立以外（寝たきり、準寝たきり、準生活自立）vs. 生活自立」として解析した。診療科は、呼吸器科がない医療機関では、呼吸器系疾患による受診を呼吸器科、それ以外の疾患による受診を他科とした。

症例と対照の特性比較では、Wilcoxon rank sum test、Chi-square test、Fisher exact test を適宜必要な箇所に用いた。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対する調整 OR、および 95% CI は、Conditional logistic regression model を用いて算出した。また、両ワクチンの接種パターンを4群（両ワクチンとも非接種、インフルエンザワクチンのみ接種、肺炎球菌ワクチンのみ接種、両ワクチンとも接種）に分類し、両ワクチンとも非接種を基準とした各接種群の調整 OR、および 95% CI を計算した。

調整変数は、BMI、呼吸器の基礎疾患、高血圧、糖尿病、ADL、子どもとの同居とした。

次に、症例を肺炎球菌性肺炎に限定して、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎に対する調整 OR、および 95% CI を Unconditional logistic regression model により算出した。調整変数は、上述の結果指標を肺炎としたモデルにおける調整変数にマッチング変数（性、年齢）を加えたものとした。

統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とした。解析には、SAS Version 9.3(SAS Institute, Inc., Cary,

NC, USA) を用いた。

（倫理面への配慮）

1) 本研究は大阪市立大学医学部、聖マリア学院大学ならびに各研究参加施設の倫理委員会あるいは施設長の承認を得た。

2) インフォームド・コンセント

研究の趣旨については、文書により担当医が対象者（あるいは代諾者）に説明し、同意については、自記式質問票への回答をもって得られたとした。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。

3) 個人情報の保護

解析に際しては、個人名は一切公表せず、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。また、調査票は施錠したキャビネットに保管した。

C. 研究結果

2009-2010 シーズンから 2013-2014 シーズンまでの5シーズンに、全国24医療機関より583人の登録があった。2009-2010 シーズンは influenza A (H1N1) pandemic が発生したため、2009-2010 シーズン（108人）を除外し、本研究の解析対象は、2010-2011 シーズンから 2013-2014 シーズン（475人）において、検討する変数に欠損値のない市中肺炎469人（症例161人、対照308人）とした。

1. 症例と対照の特性比較

対照の登録は、呼吸器科156人、他科152人で、ほぼ1:1の割合で得られていた。症例と対照の特性を表1に示す。症例の平均年齢は75.5歳で男性が69%、対照の平均年齢は、75.3歳で男性が69%であった。インフルエンザワクチン接種率は、症例47%、対照53%、肺炎球菌ワクチン接種率は、症例28%、対照30%でともに両群で差を認めなかった。BMIは、症例で18.5以下の者の割合が対照より多かった（22% vs. 12%）。基礎疾患では、高血圧（43% vs. 56% , $p=0.009$ ）と糖尿病（14% vs. 27% , $p=0.002$ ）が対照で有意に多くみられた。その他の基礎疾患、ADL、および子どもとの同居は、両群で差を認めなかった。

2. インフルエンザワクチン接種および肺炎球菌ワクチン接種と肺炎との関連（表2）

肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチ