

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 914人（平均 2.9歳）では、PCR陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整オッズ比（OR）は、1回接種で 0.67(0.36-1.24)、2回接種で 0.40(0.26-0.60)であった（大阪、福岡、2015/16シーズン、症例対照研究, test-negative design）。
- ② 6歳未満児 2,880人（平均 3.0歳）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 0.72(0.59-0.88)であった。型別にみると、A型に対する調整 OR は 0.60(0.46-0.78)、B型に対する調整 OR は 0.78(0.61-0.98)であり、いずれも有意差を認めた（石川、2015/16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 8,472人では、インフルエンザ診断に対するワクチン接種の調整 OR は 0.77(0.60-0.98)であった（大阪、2013/14シーズン、前向き cohort study）。
- ② 出生児 3,441人では、インフルエンザ診断に対する「母親のワクチン接種」の調整 OR は、妊娠中の接種で 0.39(0.19-0.84)、出産後の接種で 0.47(0.17-1.28)であった。インフルエンザ入院に対しても「母親のワクチン接種」の調整 OR は 0.27(0.06-1.24)に低下し、境界域の有意性を示した（大阪、2013/14シーズン、前向き cohort study）。

プロジェクト研究

3) インフルエンザ分科会

【免疫原性】

- ① 2シーズン連続してワクチン接種を受けた健康成人 141人（25～66歳）では、1シーズン目に接種後抗体価 1:40以上を示した者は、1:40未満の者に比べて、2シーズン目の接種後の抗体保有率（sP: seroprotection proportion）が高かった（H1: 92% vs. 28%、H3: 94% vs. 73%、B(山形): 45% vs. 0%、B(ビクトリア): 53% vs. 10%）（東京、福岡、2014/15～2015/16シーズン、前向き cohort study）。
- ② リウマチ性疾患患者 151人では、インフルエンザワクチンの免疫原性は良好であった（接種後 sP は H1: 84%、H3: 73%、B(山形): 73%、B(ビクトリア): 69%）（2015/16シーズン、前向き cohort study）。
- ③ 炎症性腸疾患患者 141人（平均 42.7歳、男 80人）では、インフルエンザワクチン 1回接種でいずれのワクチン株についても国際基準を満たす良好な抗体応答が得られ（接種後 sP は H1: 67%、H3: 74%、B(山形): 81%、B(ビクトリア): 83%）、2回接種による更なる抗体価の上昇は認めなかった（佐賀、2015/16シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験）。
- ④ 糖尿病患者 55人（年齢中央値 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（接種後 sP は H1: 76%、H3: 76%、B: 71%）。肥満者（BMI $\geq 25.0\text{kg/m}^2$ ）では抗体応答（4倍以上上昇した者の割合）が良好である一方で、65歳以上高齢者、HbA1c 高値、AGE 高値の者では抗体応答が低い傾向

を認めた（福岡、2014/15 シーズン、前向き cohort study）。

⑤ ネフローゼ患者 49 人（年齢 3～24 歳、免疫抑制剤使用患者 40 人、RTX 投与患者 9 人）では、RTX 投与患者へのワクチン接種は RTX 投与の 1 ヶ月前に実施することにより RTX の影響を受けずに抗体陽転および抗体上昇が得られる可能性が示唆された（福岡、2014/15 シーズン、前向き cohort study）。

【有効性】

⑥ 小学生（4 校：2,278 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 0.67(0.45-0.99)、「B 型インフルエンザ」に対して 0.69(0.46-1.02) であった（土浦市、2015/16 シーズン、前向き cohort study）。

4) 百日咳分科会

① DTaP ワクチン（1 回以上）の百日咳発症に対する調整 OR は 0.06(0.007-0.46) であった。接種回数別では、1～3 回接種で 0.04(0.003-0.54)、4 回接種で 0.07(0.006-0.78) であった（2012 年 4 月～2016 年 11 月、症例対照研究）。

② 妊婦 792 人では、妊娠中に百日咳含有ワクチンが接種可能なら「接種する」と回答した者は 225 人（28%）であった（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（2010 年 10 月～2014 年 9 月、症例対照研究）。

② 2014 年 10 月、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種が定期接種化されたことを受けて、肺炎球菌ワクチンの有効性を検討するため、新規に症例対照研究を実施中である（2016 年 10 月～、症例対照研究）。

③ 65 歳以上高齢者では、肺炎に対するコーヒー摂取（1 日 2 杯以上）の予防効果（OR=0.50、95% CI：0.28-0.88）が示唆された（2009 年 10 月～2014 年 9 月、症例対照研究）。

④ 70 歳～84 歳の在宅高齢者 546 人では、肺炎球菌ワクチンの定期接種化以降、接種率が上昇傾向にある（2016 年：26%）。接種率の上昇に伴い confounding by indication や healthy vaccinee bias の程度は変化している可能性が示唆された（北海道、2014～2016 年、横断研究）。

⑤ 70 歳～84 歳の在宅高齢者 546 人では、2 年間の追跡調査における死亡者は 21 人、入院・入所者は 18 人であり、肺炎球菌ワクチン接種の「死亡・入院・入所」に対する調整ハザード比は 0.70(0.21-2.31) であった（北海道、2014～2016 年、前向き cohort study）。

6) 新規ワクチン検討分科会

① 乳幼児 1,412 人では、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 0.20(0.14-0.28) であり、有効率は 80%（72-86%）と推計された（佐賀、福岡、2014～2015 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

② 国産の A 型肝炎ワクチン（エイムゲン）を 2 回接種した健康成人 20 人（平均 37.2 歳）では、3 回目接種として海外製剤の HAVRIX[®] を接種した場合でも、全例が抗体陽性となり、重篤な副反応は認めなかった（東京、前向き cohort study）。

③ 国産の A 型肝炎ワクチン（エイムゲン）を 2 回接種した健康成人 12 人（平均 33.7 歳）では、2 回目接種から 3 年以上が経過しても、3 回目接種により全例が抗体陽性となり、重篤な副反応は認めなかった（東京、前向き cohort study）。

④ 生後 2～6 ヶ月児 45 人では、市販されている 2 種類の B 型肝炎ワクチン（ビームゲン、ヘプタバックス II）は、いずれの組み合わせにおいても 3 回接種後には全ての対象者が抗体陽性となり、重篤な副反応は認めなかった（福岡、2015～2016 年、無作為化比較試験）。

⑤ 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・安全性試験」の対象児では、接種後 3 年間に中和抗体（NA）価が 1:8 未満まで低下した者は、A 群 7 人（sOPV → sIPV → sIPV → sIPV）のうち

2人 (Wild株 I型に対して)、B群 33人 (sOPV → wIPV → wIPV → wIPV) のうち 1人 (Sabin株 III型に対して) であった。少数ではあるが、接種後 3年間で防御レベルを下回る症例が生じたことは、我が国における潜在的リスクを反映している可能性がある (福岡、2013～2018年、前向き cohort study)。

7) 費用対効果分科会

高齢者に対する帯状疱疹ワクチン接種の費用効果分析では、1QALY獲得あたりの増分費用は 280万円 (65～84歳) から 360万円 (80～84歳) であった。65歳以上高齢者に対する帯状疱疹予防接種は費用対効果に優れ、定期予防接種に含める候補として検討する価値がある。

8) 微生物検索・病原診断分科会

大阪府における 2014/15 シーズンおよび 2015/16 シーズンのインフルエンザ流行を比較すると、流行規模、流行時期、流行期間に差異を認めた。また、主流株は全く異なり、インフルエンザの疫学研究が画一的にできないことを示していると考えられた。

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 2016年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) —United States, 2016—2017 Influenza Season (MMWR 2016; 65 (5): 1-52)」を翻訳し、一般財団法人・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、2016年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥 (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) の国内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維持につながると思われる。

B. 研究方法

厚労省意向による特定研究

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および2015/16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12,838人を対象に、インフルエンザ関連入院を調査した (self-control methods)。また、同データを使用し、前向きコホート研究の手法により妊婦に対するワクチン接種の有効性を検討した。

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た。免疫原性は、健康成人(福岡・東京:入江)、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)、ネフローゼ患者(久留米:田中)を対象に調査した。接種前、接種後、流行後に血清を採取し、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)を対象に、前向きコホート研究の手法を用いて評価した。

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、多施設共同症例対照研究を実施した。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人を選定した。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した。

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している。65歳以上の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例とし、出生年度・性に対応する対照を5人选定している。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った。

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した。

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た。

8) 微生物検索・病原診断分科会(分科会長:森川 佐依子)

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性研究を可能とした。

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した。

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した。

(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

厚労省意向による特定研究

1) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

我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ことを目的とした。

2015/16 シーズンに、6歳未満児を対象に以下の2研究を実施した。デザインはいずれも多施設共同症例対照研究(test-negative design)であり、対象者登録時に系統的な手順を踏むことで、選択バイアスを極力回避している。

福島らは、調査シーズンの流行期に、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所9施設をインフルエンザ様疾患(ILI)で受診した914人(平均2.9歳)を対象とした。real-time RT-PCR(以下、PCR)法による病原診断をアウトカム指標として、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を算出した。ワクチン有効率は、1回接種で33%(95%CI: -24%~64%)、2回接種で60%(40%~74%)であり、2回接種で有意な発病防止効果を認めた。2回接種の有効率は、症例数が少なく解析できなかったA(H3N2)型を除き、すべての型・亜型で有意であった。年齢層別(1~2歳/3~5歳)にみると、若年層でより高い有効率を認めた。また、調査シーズンのワクチン接種が1回でも、前シーズンにワクチン接種を受けている場合は、2回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

中村らは、調査シーズンの流行期に石川県内の小児科プライマリー診療13施設をILIで受診した2,880人(平均3.0歳)を対象とした。迅速診断キットによる病原診断をアウトカム指標として、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を算出した。ワクチン有効率は、「(回数にかかわらず)接種あり」で28%(12%~41%)であり、有意な発病防止効果を認めた。A型に対する有効率は40%(22%~54%)と有意であり、B型に対しては22%(2~39%)と有意ながらも低かった。年齢別有効率は0~1歳で-7%、2~3歳で38%、4~5歳で40%であり、0~1歳の有効率のみが有意でなかった。なお、2~5歳において2シーズン連続接種群と今シーズンのみ接種群を比較すると、A型に対する有効率は2シーズン連続接種群で明らかに高かった。

上記2研究は、特にサブ解析の結果で異なる点もある。いずれの研究も登録時の選択バイアスを極

力回避する工夫を講じているため、妥当性に関する深刻な問題から生じる違いではなく、地域や対象集団の特性、アウトカム指標の精度などの影響を受けた結果かもしれない。

我が国の小児におけるインフルエンザワクチン有効性の論拠が不足している中、本プロジェクトの継続実施により“abstract universal statements(要約された普遍的見解)”を導き、行政施策に貢献することができる。2015/16シーズンの6歳未満児におけるインフルエンザワクチン接種は、いずれの研究でも有意な発病防止効果を認めた。また、2研究ともに、前シーズンのワクチン接種が翌シーズンの有効率に好ましい効果を及ぼすことが示唆され、毎年接種の重要性を支持している。

なお、test-negative designによるインフルエンザワクチン有効性研究で、迅速診断結果をアウトカム指標としたものには、選択バイアスの影響が否定できない報告(実地臨床の範囲内で安易に行うなど)が我が国で増加していることが懸念される。本プロジェクトで実施した中村らの研究は、堅固なデザインの下に行う模範的研究を示す意味でも重要である。

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が示したpositioning paper「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」を受け、大阪産婦人科医会の協力のもと、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。妊婦12,838人を調査対象として「2010/11~2013/14シーズンの呼吸器疾患と関連する入院」を調査した結果、妊娠中(リスク期間)の入院率は2.54 per 10,000 woman-monthsであり、非妊娠期(コントロール期間)の入院率(1.08 per 10,000 woman-months)に比べて、RR_{M-H}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_{M-H}=6.58、95%CI: 1.58-27.4)。

平成28年度は、同データを用いて、前向きコホート研究デザインにより、妊婦に対するワクチン接種の有効性を検討した。妊婦に対するワクチン接種のOR(95%CI)は、自身のインフルエンザ診断に対して0.77(0.60-0.98)、自身のインフルエンザ

関連入院に対して 0.76(0.26-2.21) であり、インフルエンザ診断に対するワクチン有効性には有意差を認めた。また、出生児のインフルエンザ・入院に対する母親のワクチン接種の効果を検討したところ、「出生児のインフルエンザ」に対する「母親のワクチン接種」の OR(95% CI) は、妊娠中の接種で 0.39(0.19-0.84)、出産後の接種で 0.47(0.17-1.28) であり、妊娠中の接種による OR 低下には有意差を認めた。「出生児のインフルエンザ入院」に対しても「母親のワクチン接種」の OR(95% CI) は 0.27(0.06-1.24) に低下し、境界域の有意差を示した。妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は、自身のインフルエンザ予防のみならず、出生児のインフルエンザ・入院の予防にも効果的であると考えられた。

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)

健常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 (IIV) の免疫原性や抗体の推移、ならびにそれらの関連要因を明らかにするとともに、ワクチンの有効性を評価した。

入江らは、2014/15、2015/16 の 2 シーズンに IIV を接種した健常成人を対象に毎年連続接種の免疫応答への影響を検討したところ、1 シーズン目に接種後 1:40 以上の抗体を保有した者は、1:40 未満の者に比べて、2 シーズン目接種後の sP が高い傾向を示した。井手らは糖尿病患者、田中らはネフローゼ患者を対象に 2014/15 シーズンに IIV3 を、都留らはリウマチ患者、原らは炎症性腸疾患患者を対象に 2015/16 シーズンに IIV4 を接種し、いずれのハイリスク集団においても良好な免疫原性を確認した。糖尿病患者では高齢群、HbA1c 高値群、AGE 高値群において sR が低下傾向を示した。ネフローゼ患者では生物学的製剤であるリツキシマブ (RTX) 投与後 B 細胞消失時期のワクチン接種では陽転率 0% であり、RTX 投与 1 ヶ月前のワクチン接種では健常群と差は無いことが明らかになった。炎症性腸疾患患者では 2 回接種による更なる抗体上昇が得られなかった。山口は、小学生を対象として 2015/16 シーズンに前向きコーホート研究を実施し、ワクチン有効率は A 型インフルエンザに対して 33%、B 型インフルエンザに対して 31%であった。

免疫原性の評価では、ワクチン接種前、接種後、

流行終了後に血清を採取し、HI 抗体価を一括して測定する必要があるため、調査や測定は年度をまたいで行われる。2014/15 シーズンの調査に関しては、今年度は免疫原性に関連する因子などについてより詳細な検討を実施し、2015/16 シーズンの調査では主に集団全体での評価を実施した。前向きコーホート研究による有効性評価も同様にシーズンが年度をまたぐため、本年度は 2015/16 シーズンの解析を行った。

健常人集団と同様に糖尿病、ネフローゼ、リウマチ、炎症性腸疾患などのハイリスク集団においてもインフルエンザワクチン接種により有効な免疫原性が得られるが、疾患や治療の状況、接種のタイミングを考慮する必要があることが示唆された。これらの成果は今後のインフルエンザワクチン接種推奨の際の科学的根拠として活用できる。

4) 百日咳分科会 (分科会長:岡田 賢司)

乳児期早期の百日咳感染は、重症化および死亡のリスクが高いため、欧米では妊婦に百日咳含有ワクチンを接種して、移行抗体でワクチン接種前の新生児を守ろうとしている。

砂川らは、妊婦の百日咳含有ワクチン接種行動に繋がる要因を検討した。2016 年 9 月～12 月、熊本県の病院に妊婦健診で受診した妊婦 987 人を対象に断面研究を行った。自記式質問票で百日咳やワクチンに関する知識、態度、ワクチン接種行動についての情報収集を行い、ロジスティック回帰分析を行った。「妊婦の百日咳含有ワクチン接種」を受けると答えた妊婦は 28.4% であった。接種の意向と関連する項目は、知識については (1) 妊婦への百日咳含有ワクチンが必要、(2) 妊婦への百日咳ワクチン接種は出生児への副反応を生じさせると思わない; 態度については (1) 妊娠中に季節性インフルエンザワクチンを受けた、(2) ジカウイルスに有効なワクチンがあれば接種を希望する、(3) 海外で実施している妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない; 情報源については 医師から、であった。本研究で得られた「妊婦の百日咳含有ワクチン接種」と関連する知識及び態度に関する情報を、医師を始めとして様々な媒体を通して普及および啓発し、「妊婦の百日咳含有ワクチン接種」の導入促進に向けて活用することが期待される。

岡田らは、DTaP ワクチンの百日咳に対する予防効果が先行研究で確認できたことを踏まえ、同一の

研究計画で調査地域および調査年を追加し、DTaP ワクチンの有効性を再検討した。DTaP ワクチン有効性は 94% と算出され、DTaP ワクチンの有効性は地域および調査年を変えても確認できた。

5) 高齢者肺炎分科会 (分科会長: 鈴木 幹三)

先行研究で得られた肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの有効性に関して、実施要領を一部修正、調査地域を追加して再検討する。症例は 65 ～ 90 歳の市中肺炎患者、対照は、症例と性、出生年度、外来受診日が対応する同一機関受診患者 5 人 (可能な限り) である。この多施設共同症例対照研究では、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性、およびその他の発症関連因子を検討する。2016 年 4 月より研究協力施設へ共同研究の依頼と説明を行い、各施設における倫理委員会での承認あるいは施設長の承認を得た。2016 年 10 月より 2 年間の予定で調査を開始した。2017 年 1 月時点で、研究協力を依頼した 29 医療機関のうち、26 医療機関の倫理委員会での承認あるいは施設長の承認が得られた。現時点における登録数は、症例 16 人、対照 80 人である。

北海道において、肺炎球菌ワクチン接種に関する横断研究を行い、**confounding by indication** と **healthy vaccinee bias** を検討した。北海道 A 町において、70 歳から 84 歳までの在宅の住民全員を対象に自記式調査を行った。北海道 A 町の在宅高齢者では、2014 年～2016 年に肺炎球菌ワクチン接種率は上昇傾向にあり、それに伴い **confounding by indication** や **healthy vaccinee bias** の程度が変化した。2014 年 3 月に北海道 A 町で調査に参加した者を対象として、2015 年、2016 年の 3 月に同様の調査と死亡などに関する前向き追跡調査を行った。肺炎球菌ワクチン接種の死亡・入院・入所のいずれかに対するハザード比の低下は有意には至らなかった。

上記 2 研究によって、肺炎球菌ワクチン定期接種化後において、高齢者市中肺炎に対する肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの有効性を評価し得る。地域高齢者における肺炎球菌ワクチンの有効性評価に際しては、**confounding by indication** と **healthy vaccinee bias** に留意する必要がある。

6) 新規ワクチン検討分科会 (分科会長: 中野 貴司)

ワクチンは国民の健康を守るための大切な手段で

あるため、その有効性と安全性を常に検証し、結果を社会に情報発信する必要がある。本分担研究では、新しく導入や定期接種化された、あるいは今後の普及が期待されるワクチンについて検討することが目的である。

(1) B 型肝炎ワクチンの互換性に関する検討

国内では 2 種類の組換え沈降 B 型肝炎ワクチン『ビームゲン (遺伝子型 C、血清型 adr)』と『ヘプタバックス II (遺伝子型 A、血清型 adw)』が市販されている。B 型肝炎ワクチンの定期接種化に際して、これら 2 種類の製剤を組み合わせる 3 回接種する場合が考えられることから、その互換性を検討した。

生後 2 ヶ月以上 6 ヶ月未満の小児 45 人を、1 群 15 人の 3 群に無作為に割り付けた。接種スケジュールは、A 群: ビームゲン→ヘプタバックス II→ビームゲン、B 群: ヘプタバックス II→ビームゲン→ビームゲン、C 群: ヘプタバックス II→ヘプタバックス II→ビームゲン とした。免疫原性については、1 回目接種前、2 回目接種直前、3 回目接種直前、3 回目接種 28 日後の 4 回採取した血清の抗 HBs 抗体価を測定し、幾何平均抗体価ならびに抗体陽性率 (10mIU/mL 以上を陽性) を解析した。安全性については、接種後に観察された接種部位の局所反応と全身反応を、保護者記入用健康調査日誌を用いて評価した。

免疫原性は、研究参加者 45 人のうち、1 回目接種前陽性例の 1 人を除いた 44 人を解析対象とした。幾何平均抗体価は、1 回目→2 回目→3 回目と接種するにつれて、いずれの群でも高くなり、すべての対象者が、3 回目接種後に、感染防御に必要な抗体価と考えられている 10mIU/mL 以上を獲得した。抗体陽性率は、1 回目接種後は陽性が 3 例だったが、2 回目接種後に陽性は 40 人になり、3 回目接種後に全例が陽性となった。幾何平均抗体価及び抗体陽性率のいずれにおいても、3 群間に有意差を認めなかった。

安全性は、研究参加者 45 人を解析対象とした。接種部位反応の発現頻度、全身性の副反応の発現頻度ともに、3 群間に有意差を認めなかった。

ビームゲンとヘプタバックス II のいずれの組み合わせにおいても、3 回接種後にはすべての対象者が感染防御に必要な抗体価と考えられる 10mIU/mL 以上を獲得し、重篤な副反応も認めなかったことから、これら 2 種類の組換え沈降 B 型肝炎ワク

チンの互換性が確認された。本結果は厚生労働省予防接種ワクチン分科会に報告した。

(2) OPV/IPV 接種児における抗体持続（抗体価の経年推移）の検討

我が国における 2012 年の不活化ポリオワクチン導入に先立ち、本研究班では「ポリオワクチン（OPV、IPV、DTaP-IPV）の互換性に関する免疫原性・安全性試験」（以下「ポリオワクチン互換性試験」）を実施した（登録時月齢 3 ヶ月～ 45 ヶ月）。その結果、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3 回の接種で防御レベル 1:8 を上回る中和抗体が誘導され、4 回目の追加接種により NA 価は更に上昇した。しかしながら、IPV 接種後の抗体持続に関する先行研究は我が国にない。今後、幼児期以降のポリオワクチン追加接種スケジュールを検討するために必要な抗体持続データを収集することが目的である。

「ポリオワクチン互換性試験」に参加して 4 回接種を完了した小児 153 人を対象に、NA 価の推移を追跡した。本年度までに接種 1 年後 120 人、2 年後 103 人、3 年後 94 人から NA 価データを得た。結果指標は、幾何平均抗体価および抗体保有率（NA 価 1:8 以上を示した者の割合）とした。なお、追跡期間としては 5 年間を予定している。

今年度は、接種完了後 3 年後までの測定結果が得られた。Sabin 株に対する幾何平均抗体価は 4 回目接種後から接種 1 年後にかけて急速に減少した後（1 年後 / 4 回目接種後：0.08～0.24）、接種 2 年後以降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 2 年後以降の減少の程度は Sabin 株よりも大きかった（2 年後 / 1 年後：0.33～0.67）。個々の児の NA 価についてみると、DTaP-IPV (Sabin) と IPV (Wild) を 2 回ずつ接種した児については、追跡できた全例が Sabin 株・Wild 株ともに 1:8 を上回る NA 価を 3 年後まで維持した。しかしながら、OPV (Sabin) を 1 回、IPV (Wild) を 3 回接種した児に 1 人、Sabin 株 Type III に対する NA 価が接種 2 年後に 1:8 を下回り、翌年 1:8 以上に復したものがいた。また、OPV (Sabin) を 1 回、DTaP-IPV (Sabin) を 3 回接種した 11 人のうち、接種 1 年後に 1 人、3 年後に 1 人の NA 価が、Wild 株 Type I に対して 1:8 を下回った。

少数ではあるが、接種後 3 年間で防御レベルの

NA 価を下回る事例が生じたことは、我が国における潜在的感染リスクを反映している可能性がある。今後さらに抗体減衰者は増加する可能性があり、接種 4 年後以降も抗体価の追跡を継続する必要がある。また、地球上からポリオウイルスが根絶されるまでは、追加接種スケジュールの計画が必要な可能性がある。本結果は健康危機管理情報として報告した。

(3) 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

ロタウイルスワクチンは近年開発された新しいワクチンである。ロタウイルス胃腸炎は小児で頻度が高く、しばしば入院治療が必要となる疾患であり、予防のための手段は待望されていた。我が国は本ワクチンの定期接種化を検討中であり、その判断に資する成績を得るために、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した。

佐賀県及び福岡県内の小児医療機関 14 施設において、2014 年、2015 年ロタウイルス胃腸炎シーズン中に 2 ヶ月以上 3 歳未満の乳幼児を対象に test-negative design による多施設共同症例対照研究を実施した。急性胃腸炎症状で受診した乳幼児の全例に「迅速検査」を実施し、陽性の者を症例、陰性の者を対照とし、症例 487 人、対照 925 人より情報を得た。

ロタウイルス胃腸炎罹患に対する「ワクチン接種 1 回以上」の粗 OR は 0.1 (95% CI : 0.14-0.25)、交絡因子を調整因子、重症度、病院の所在地、発症年度を層化因子とした調整 OR は 0.20 (0.14-0.28) であった。最終モデルによるワクチン有効率は、80.2% (72.5-85.7) あり、有意な発病防止効果を認めた。静脈輸液による治療または入院を要したロタウイルス胃腸炎に対する有効率は 97.3% (80.4-92.3) であり、重症例に対してはより高い効果を認めた。

ロタウイルスワクチンは、ロタウイルス胃腸炎の予防に有効であり、その有効率は 80% 以上であった。重症例に対する有効率がより高いこととあわせて、諸外国の成績と一致した。

(4) 海外渡航者への A 型肝炎ワクチン接種に関する研究

おもに海外渡航者に接種されるトラベラーズワクチンは、予防接種法には定められていない任意接種のワクチンが多いが、国民からの照会是多々あり、厚生行政の観点からも忘れてはならない事項のひとつである。世界では、A 型肝炎が流行している国や

地域は多く、A型肝炎ワクチンは海外渡航者に対して接種される代表的なワクチンである。本ワクチンについて、国民にフィードバック出来るデータを得ることを目的とした。

成人を対象として、国内製剤（エイムゲン[®]）と海外製剤（HAVRIX[®]）との互換性、国内製剤（エイムゲン[®]）接種後の抗体価持続期間、および長期間間隔が開いた追加接種の効果について検討した。A型肝炎ウイルスに対する抗体価は、SRL社のCLIA法、互換性の検討では国立感染症研究所のELISA法でも測定した。CLIA法のカットオフ値は1.0、ELISA法のカットオフ値は10mIU/mlとした。また安全性評価のため接種後28日間の副反応調査を行った。

国内製剤と海外製剤の互換性については、成人20人（平均37.2歳）を登録した。エイムゲン[®]2回接種後6ヵ月以上経過した時点でのA型肝炎ウイルス抗体陽性者（率）は、CLIA法で15人（75%）、ELISA法で17人（85%）であった。3回目としてHAVRIX[®]を接種した後のA型肝炎ウイルス抗体陽性者（率）は、どちらの測定方法でも20人（100%）であった。ELISA法による幾何平均抗体価は、エイムゲン[®]2回接種後6ヵ月以上経過した時点で38.5mIU/ml、3回目としてHAVRIX[®]を接種した1ヵ月後では2938.2mIU/mlに上昇していた。安全性に関しては、問題となる重篤な副反応は認めなかった。

国内製剤接種後の抗体価持続期間と長期間間隔が開いた追加接種の効果については、現状では12人を登録している。2回目接種後3年以上経過した者のA型肝炎ウイルス抗体陽性率は、CLIA法で91.7%であった。3回目の追加接種後は、全例ともに抗体陽性となった。CLIA法による幾何平均抗体価は、3回目接種前の5.85から接種後は13.2と上昇した。

研究の性格上、少数例に対する解析ではあるが、互換性の検討から、出発前に国内製剤で2回の接種を済ませ、海外で海外製剤を用いて3回目の接種を行った場合の有効性と安全性が示された。また、長期間間隔が開いた追加接種の検討により、初回免疫後年数を経ている追加接種が有用であることを認めた。

7) 費用対効果分科会（分科会長：星 淑玲）

2016年3月から国産乾燥弱毒生水痘ワクチンの

「効能・効果」に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が追加承認された。これを受けて、支払者の視点から高齢者に対する帯状疱疹予防接種の効率性について分析を行い、自治体による帯状疱疹予防接種への助成導入の検討に資することを目的とした。研究は、(1)文献レビュー、(2)ストラテジーの設定、(3)モデルの構築、(4)データの収集と推計、(5)ICERの推定、(6)感度分析の実施、(7)論文のまとめ、の手順で実施した。QALY(質を調整した生存年、Quality adjusted life year)を効果の指標とした費用効果分析の手法を用いて分析を行った。接種年齢の異なる4つの接種ストラテジー、すなわち、①65～84歳、②70～84歳、③75～84歳、④80～84歳を設定し、「接種プログラムなし」と比較した。マルコフ・モデルには、発症なし、帯状疱疹発症後回復する、神経痛に進展後回復する、死亡の4つのヘルス・ステータスを設定し、生存対象者が100歳になるまで回した。1回接種当たりの費用は10,000円と仮定し、モデルに組み入れ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、それぞれ引用した。

1QALY獲得あたりの増分費用は280万円（65～84歳）から360万円（80～84歳）であった。65歳以上高齢者に対する帯状疱疹予防接種は費用対効果に優れ、定期予防接種に将来含める候補として検討の価値があることが示唆された。

研究成果が広く活用されるため、現在は下記のタイトルで欧文学術誌へ投稿中である。将来的には政策分野へ情報を提供する。Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan.

8) 微生物検索・病原診断分科会（分科会長：森川 佐依子）

インフルエンザワクチン有効性評価の基礎資料として、インフルエンザワクチン有効性モニタリングを実施している大阪地区のインフルエンザ流行状況を解析することを目的とした。

2014/15、2015/16インフルエンザシーズンに、インフルエンザ様疾患（ILI）患者から採取された上気道由来検体を用い、原因ウイルスを検出した。検出されたインフルエンザウイルスの一部については、ヘマグルチニン（HA）部位の遺伝子配列を解析し、ワクチン株との比較を行った。

2014/15シーズンは2014年44週から15年13

週までインフルエンザウイルスが検出された。この間 AH3 亜型ウイルスを 105 件、B 型（山形系統）を 12 件、B 型（Victoria 系統）を 3 件検出した。その後、検出されたインフルエンザウイルスの遺伝子系統樹解析を行った。また、シーズンを通してインフルエンザ陰性の検体についてはその他の呼吸器系ウイルスの検出を行った。2014/15 シーズンの主流株であった AH3 亜型ウイルスの抗原性は、当該シーズンのワクチン株と異なり、大きく変化したと報告されている。大阪府立公衆衛生研究所で分離された AH3 亜型 51 株について HA 遺伝子の系統樹解析を実施した結果、8 割を越えるウイルスがクレード 3C2a に属し、ワクチン株とはクレードの異なるウイルスであった。インフルエンザウイルスが検出されない検体では RS ウイルスが散見され、1 月下旬頃よりヒトメタニューモウイルスの検出例が増加した。

2015/16 シーズンは 2015 年 43 週から 16 年 13 週までインフルエンザウイルスが検出された。この間 AH1 亜型ウイルスを 62 件、AH3 亜型ウイルスを 12 件、B 型（山形系統）を 50 件、B 型（Victoria 系統）を 27 件検出した。2015/16 シーズンの主流株は、前シーズンと異なり、AH1pdm2009 亜型および B 型 2 系統であった。分離された AH1pdm2009 亜型ウイルス、B 型ウイルスの山形系統およびビクトリア系統の抗原性は、ワクチン株に類似していた。インフルエンザウイルス以外の呼吸器系ウイルスは特異的な集積はみられなかったものの、C 型インフルエンザウイルス、アデノウイルスなどが検出された。

連続した 2 シーズンでインフルエンザの流行を比較すると、流行規模、流行時期および流行期間に差異を認めた。流行規模、ひいてはワクチン効果が、主原因となるインフルエンザウイルスの型、亜型に大きく影響されるため、継続した解析が必要である。さらに、他のウイルスを原因とする ILI が混在し、ワクチン効果を過小評価する原因となっていることを認めた。

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（2016/17 版）を翻訳し日本公衆衛生協会より出版した。本勧告では 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。2016/17 シーズンのワクチン株は A/H1N1 型と B 型が前年と同じ抗原性であり、A/H3N2 型が変更された。ワクチン接種の臨床的観点に関する勧告内容は、多くは従来の勧告を補強するものであったが、弱毒生ワクチンの有効性の評価や卵アレルギーのある人への接種方法などに関して若干の変更がみられた。本勧告のワクチン適応等は、米国 ACIP によるものであり、我が国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、インフルエンザワクチン接種の実施における日常の保健医療活動の指針として、学術的および実務上、参考とする価値があり、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考えられる。

D. 研究結果と考察

厚労省意向による特定研究

1) 定点モニタリング分科会

① 福島らは、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）を実施した（2015/16 シーズン、症例対照研究）。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、流行期間中（2016 年 4 週～12 週）にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した 6 歳未満の小児 914 人（平均 2.9 歳、男 487 人）を解析対象とした。鼻汁吸引検体を用いて 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。調査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。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン有効率（VE）を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。PCR 陽性インフルエンザは 424 人で、亜型は A/H1N1pdm 型が最も多く、B（ビクトリア）、B（山形）と続いた。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 OR は 0.43（0.29-0.64）であり、有効率は 57%（36-71%）と算出された。接種回数別では、1 回接種の有効率は 33%、2 回接種では 60%であり、2 回接種の有効率は有意差を認めた。年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた（2 回接種の有効率は 1～2 歳：67%、3～5 歳：54%）。

別途、中村、福島は、石川県内の13医療機関の小児科外来において、インフルエンザワクチンの有効性を検討するため、多施設共同症例対照研究(test-negative design)を実施した(2015/16シーズン、症例対照研究)。流行期間中(定点あたり患者数5人以上の期間と定義)にインフルエンザ様疾患(ILI)で受診した生後9ヵ月から6歳未満の小児2,880人(平均3.0歳)を解析対象とした。鼻腔拭い液または鼻汁検体を採取し、インフルエンザ抗原検出用診断キットによる検査を行い、陽性者を症例、陰性者を対照(test-negative control)とした。調査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。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより迅速診断キット陽性インフルエンザに対するワクチン有効率(VE)を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。モデルには、年齢、就園の有無、同胞の有無、昨シーズンのインフルエンザ罹患歴、今シーズンのインフルエンザ罹患歴、発症週数、発症から診断までの日数、診断時までの最高体温、昨シーズンのワクチン接種歴、今シーズンのワクチン接種状況を含めた。迅速診断キット陽性インフルエンザは1,444人で、うちA型が511人であった。迅速診断キット陽性インフルエンザに対するワクチン接種(1回以上)のVEは28%(12-41%)、A型に対するVEは40%(22-54%)、B型に対するVEは22%(2-39%)であり、いずれも有意なワクチン有効性を示した。年齢別では、0~1歳児におけるVEは-7%であり有効性を認めなかったが、2~3歳児では38%、4~5歳児では40%と有意なワクチン有効性を示した。また、2~5歳児で、今季のみ接種と2季連続接種のVEを比較したところ、今季のみ接種のVEは27%、2季連続接種のVEは40%であり、2季連続接種のVEには有意差を認めた。

2) 妊婦健康影響調査分科会

① 出口、浦江、大藤らは、2012年11月にWHOが示したpositioning paper「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」を受け、大阪産婦人科医会と共同で、妊婦における「季節性インフルエンザ(2010/11~2013/14シーズン)の健康影響」を調査した。その結果、「非妊娠期と比べて妊娠中では流行期の呼吸器疾患関連入院が4.30倍高い」という結果を報

告した(平成27年度報告書)。平成28年度は、同調査のデータを用いて、妊婦に対するインフルエンザワクチンの有効性を検討した(2013/14シーズン、前向きcohort study)。2013年9月~2014年1月に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦のうち、2013/14シーズン開始時に妊娠していた者8,472人を解析対象とした。2013/14シーズン中に、インフルエンザの診断を受けた者は339人(4%)、インフルエンザ関連で入院した者は17人(0.2%)であった。ワクチン接種のOR(95%CI)は、インフルエンザ診断に対して0.77(0.60-0.98)、インフルエンザ関連入院に対して0.76(0.26-2.21)であった。一方、2013/14シーズン開始前に出生した児3,441人を対象に、出生児のインフルエンザ・入院に対する母親のワクチン接種の効果を検討したところ、「出生児のインフルエンザ」に対する「母親のワクチン接種」のOR(95%CI)は、妊娠中の接種で0.39(0.19-0.84)、出産後の接種で0.47(0.17-1.28)であり、妊娠中の接種によるOR低下は統計学的有意差を示した。「出生児のインフルエンザ入院」に対しても「母親のワクチン接種」のOR(95%CI)は0.27(0.06-1.24)に低下し、境界域の有意差を示した。妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は、自身のインフルエンザ予防のみならず、出生児のインフルエンザ・入院の予防にも有効である。妊婦は、出生児のインフルエンザを予防するためにも、インフルエンザワクチンを接種すべきであるし、妊娠中にワクチン接種の機会を逃した場合には出産後の接種も有効であることが示唆された。

プロジェクト研究

3) インフルエンザ分科会

① 入江、都留らは、医療法人(東京・福岡の3施設)の職員を対象に、インフルエンザワクチン毎年接種の免疫応答への影響を検討した(2014/15~2015/16シーズン、前向きcohort study)。登録時に、年齢、性、ワクチン接種歴、既往歴、などの背景因子の情報を収集した。また、対象者にインフルエンザワクチンを1回接種し(2014/15シーズンは3価、2015/16シーズンは4価)、接種前、接種4週後、流行後にHI価測定のための採血を実施した。2シーズン連続してワクチン接種を受けた25~66歳の健康成人141人(男59人、女82人)を解析対象とした。1シーズン目の接種後HI価が1:40以上を示した者は、H1:82%、H3:77%、B(山

形) : 93%、2 シーズン目の接種後 HI 価が 1:40 以上を示した者は、H1 : 81%、H3 : 89%、B(山形) : 42%、B(ビクトリア) : 50%であった。1 シーズン目に接種後 HI 価 1:40 以上を示した者は、1:40 未満の者に比べて、2 シーズン目の接種後にも HI 価 1:40 以上を有する割合が有意に高く (H1 : 92% vs. 28%、H3 : 94% vs. 73%)、多変量解析による調整 OR (95% CI) は H1 : 2.5 (1.3-5.0)、H3 : 2.2 (1.2-3.9) を示した。B 型に対しても同様の傾向があり、1 シーズン目に B(山形) に対する接種後 HI 価 1:40 以上を示した者では、1:40 未満の者に比べて、2 シーズン目の接種後 HI 価 1:40 以上を有する割合が有意に高かった (B(山形) : 45% vs. 0%、B(ビクトリア) : 53% vs. 10%)。

② 都留らは、福岡県の 1 医療機関に定期通院中のリウマチ性疾患患者 151 人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した (2015/16 シーズン、前向き cohort study)。151 人のうち、MTX 投与患者は 107 人、生物学的製剤投与患者は 60 人、PSL 投与患者は 56 人である。対象者にインフルエンザワクチンを 1 回接種し、接種前 (S0)、接種 4 週後 (任意) (S1)、接種 8 週後 (S2) の HI 価を測定した。抗体保有率 (sP) は H1 : 46% (S0) ⇒ 84% (S1) ⇒ 78% (S2)、H3 : 23% ⇒ 73% ⇒ 69%、B(山形) : 40% ⇒ 73% ⇒ 70%、B(ビクトリア) : 32% ⇒ 69% ⇒ 65%であり、リウマチ性疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性は良好であった。現在、治療内容による免疫原性についても、検討を進めている。

③ 井手らは、福岡県の 1 医療機関に定期通院中の糖尿病患者 55 人 (年齢中央値 65.5 歳、男 25 人、I 型糖尿病 : 10 人) を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した (2014/15 シーズン、前向き cohort study)。対象者の背景因子 (糖尿病の病型、合併症、治療状況など) については、診療録から情報を得た。対象者にインフルエンザワクチンを 1 回接種し、接種前、接種 4 週後、流行後の HI 価を測定した。接種後の sP は H1 : 76%、H3 : 76%、B : 71%、sR は H1 : 65%、H3 : 73%、B : 42%であり、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は良好であった。しかし、背景因子を考慮した多変量解析の結果、肥満者 (BMI $\geq 25.0\text{kg/m}^2$) では sR が良好である一方で、65 歳以上高齢者、HbA1c 高値、AGE 高値の者では有意ではないものの sR が低い傾向を認めた。

④ 原らは、佐賀県の 1 医療機関で、炎症性腸疾患 (IBD) 患者 141 人 (平均 42.7 歳、男 80 人、クローン病 47 人、潰瘍性大腸炎 94 人) および健常成人 29 人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した (2015/16 シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験)。対象者の生年月日により、ワクチン 1 回接種群、2 回接種群に無作為割付を行い (奇数日生まれは 2 回接種)、接種前、接種後、流行後の HI 価を測定した。IBD 患者と健常成人の免疫原性は同様の傾向を示し、1 回接種でいずれのワクチン株についても国際基準を満たす良好な抗体応答が得られた。IBD 患者におけるワクチン接種後の抗体保有率は、H1N1 に対して 67% (1 回接種群) と 63% (2 回接種群)、H3N2 に対して 74% (1 回接種群) と 80% (2 回接種群)、B(プーケット) に対して 81% (1 回接種群) と 86% (2 回接種群)、B(テキサス) に対して 83% (1 回接種群) と 82% (2 回接種群) であり、2 回接種による更なる抗体価の上昇は認めなかった。

⑤ 山口は、茨城県土浦市の小学生 (4 校 : 2,278 人) を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した (2015/16 シーズン、前向き cohort study)。2016 年 1 月上旬に基礎調査を行い、年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、インフルエンザワクチン接種歴、罹患歴、等の情報を収集した。また、2016 年 1 月から 3 月の追跡期間中、インフルエンザに罹患した場合は、学校に届け出る欠席報告書と一緒に、本研究用のアンケート (発熱時期、インフルエンザの型、抗ウイルス薬処方等) を提出するよう依頼した。解析では、ワクチン接種回数が 1 回のみ児童はワクチン接種群に入れて検討した。1 回以上ワクチンを接種したと回答したのは 1,135 人 (接種率 53%) であった。4 校全体の A 型インフルエンザの発病率は 14%、B 型インフルエンザの発病率は 13%であり、ワクチン有効率 (95% CI) は A 型インフルエンザに対して 33% (1-55%)、B 型インフルエンザに対して 31% (-2-54%) であった。学年 (年齢) が 1 年 (歳) 上昇する毎に A 型発症のリスクは 0.90 倍、B 型発症のリスクは 0.81 倍に低下し、統計学的有意差を示した。有熱期間は、A 型、B 型ともにワクチン接種群と非接種群の間で有意差を認めなかった。

⑥ 田中らは、福岡県の 1 医療機関を定期通院中のネフローゼ患者 49 人 (年齢 3 ~ 24 歳、免疫抑制剤使用患者 40 人、RTX 投与患者 9 人) および健

常成人 71 人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した (2014/15 シーズン、前向き cohort study)。13 歳未満の者にはワクチンを 2 回接種し、13 歳以上の者にはワクチンを 1 回接種した。接種前、接種 4 週後、8 週後、12 週後 (2 回接種群のみ)、6 ヶ月後に採血を行い、HI 価の測定を行った。なお、RTX 投与患者における免疫原性は、RTX 投与により B 細胞が枯渇した状態でワクチン接種を行った群 (B 細胞枯渇時ワクチン接種群) と、ワクチン接種の 1 ヶ月後に RTX 投与を行った群 (ワクチン投与後 B 細胞枯渇群) との比較を行った。ワクチン投与後 B 細胞枯渇群は全て 13 歳以上であった。13 歳以上における抗体陽転率は、健常者 (8-20%)、免疫抑制剤使用者 (4-35%)、ワクチン投与後 B 細胞枯渇群 (25-50%) で同様であったが、B 細胞枯渇時ワクチン接種群では 0% と低かった。接種後の幾何平均抗体価についても、健常者 (58-217)、免疫抑制剤使用者 (50-223)、ワクチン投与後 B 細胞枯渇群 (50-202) で同様であったが、B 細胞枯渇時ワクチン接種群では 40-80 と低かった。抗体保有率は、健常者 77-100%、免疫抑制剤使用者 65-100%、ワクチン投与後 B 細胞枯渇群 75-100%、B 細胞枯渇時ワクチン接種群 100% であった。RTX 投与者では、RTX 投与 1 ヶ月前のワクチン接種により RTX の影響を受けずに抗体陽転および抗体上昇が得られる可能性がある。

4) 百日咳分科会

① 岡田らは、20 歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の「友人対照 6 人」および「病院対照 5 人」を対照とした多施設共同症例対照研究で、現行の DTaP ワクチンの有効性および百日咳発症関連因子を検討した (2012 年 4 月～、症例対照研究)。2016 年 11 月末日までに情報収集が完了した症例 38 人、対照 135 人 (友人対照 37 人、病院対照 98 人) を解析対象とした。百日咳発症に対する DTaP ワクチン (1 回以上) の調整 OR (95% CI) は 0.06 (0.007-0.46) であり、接種回数別にみると 1～3 回接種で 0.04 (0.003-0.54)、4 回接種で 0.07 (0.006-0.78) という結果を得た。その他の関連因子として、喘息あり (OR=3.84)、母親の妊娠中の喫煙歴 (OR=3.98)、周囲の咳患者 (OR=3.27) が挙げられた。友人対照は乳児の選出が困難であることが多いが、百日咳への曝露機会などの背景因子が症例と同様であるため、ワクチン有効性を検出し

やすい。一方、病院対照は年長児の選出が困難であること、および背景因子が症例と異なるため他因子の影響が大きく、ワクチン有効性を検出しにくいことが考えられた。しかし、最終的に全対照と症例を比較することでワクチン有効性も関連因子も検出することが可能となった。また、年齢をマッチさせた症例対照研究では、ワクチン接種後の経過年数によるワクチン有効性の減弱の可能性について検討することは困難であり、他の方法での検討が必要と考えられた。

② 砂川らは、2016 年 9 月から 12 月の期間に熊本県の 1 医療機関を受診した妊婦 987 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した (2016 年、横断研究)。自記式質問票により、百日咳含有ワクチン接種の意向、ワクチンや疾患に関する知識、態度に関する情報を得た。有効回答 792 人のうち、妊娠中に百日咳含有ワクチンが接種可能なら「接種する」と回答した者は 225 人 (28%) であった。接種の意向に関連する項目は、妊婦への百日咳ワクチンが「必要と思う」、「怖くない」、「効果あると思う」、「出生児への予防効果があると思う」、「出生児への副反応を生じさせると思わない」、「妊娠中に季節性インフルエンザワクチンを受けた」、「ジカウイルスに有効なワクチンがあれば接種を希望する」、「ワクチンに関する最も信頼する情報源が医師」であった。これらの情報は、妊婦への百日咳ワクチン接種を検討する際の貴重な情報となることが期待される。

5) 高齢者肺炎分科会 (肺炎球菌ワクチン)

① 鈴木らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討するため、29 施設の協力を得て多施設共同症例対照研究を実施している (2016 年 10 月～、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 65～90 歳の患者である。対照は、症例と性・出生年度・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 5 対照を選定している。2010 年 10 月～2014 年 9 月に実施した多施設共同症例対照研究では (症例 161 人、対照 308 人)、肺炎発症に対するワクチン接種の調整 OR (95% CI) は、インフルエンザワクチン 0.79 (0.50-1.25)、肺炎球菌ワクチン 0.76 (0.44-1.32) という結果を得ているが、2014 年 10 月、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種が定期接種化されたことを受けて、プ

ロトコールを一部修正して新規に症例対照研究を実施することとした。新規の症例対照研究では、調査地域をさらに追加することにより十分な検出力を確保して、高齢者肺炎に対するワクチン接種の有効性を明らかにする。

別途、近藤、鈴木らは、症例対照研究で得られた情報を詳細に解析することにより、嗜好飲料と肺炎との関連を検討した（2009年10月～2014年9月、症例対照研究）。症例は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（5歳階級）・外来受診日が対応する同一機関受診患者2人である。医師記入用調査票および患者記入用調査票により、ワクチン接種（肺炎球菌、インフルエンザ）、BMI、基礎疾患、ADL、6歳以下の小児との同居、喫煙・飲酒習慣、嗜好飲料の情報を得た。症例199人、対照369人を解析対象とした多変量解析の結果、1日2杯以上のコーヒー摂取者では、肺炎に対する調整ORが有意に低下した（OR=0.50、95%CI：0.28-0.88）。コーヒー摂取による肺炎のOR低下は、喫煙習慣、年齢、ワクチン接種状況、基礎疾患、にかかわらず、同様であった。これまでの研究においてもコーヒー摂取による呼吸器疾患死亡の低下が示唆されており、高齢者肺炎に対するワクチン有効性を検討する上で考慮すべき要因になると考えられる。

② 森らは、北海道の70歳～84歳の在宅高齢者978人を対象に、肺炎球菌ワクチン接種行動を調査した（2014～2016年、横断研究）。在宅で生活する70歳～84歳の全町民978人を対象とし、2014年3月、2015年3月、2016年3月に合計3回の自記式質問票調査を実施した。調査項目は、肺炎球菌ワクチン接種、肺炎既往、インフルエンザワクチン接種、インフルエンザ罹患、過去1年間の入院、通院、介護予防事業への参加などである。2014年調査には546人、2015年調査には482人、2016年調査には456人が参加した。肺炎球菌ワクチン接種率は、2014年：12%、2015年：22%、2016年：26%であり、2014年10月にPPSV23が定期接種の対象となったことにより、接種率は上昇傾向にある。肺炎球菌ワクチン接種者は、肺炎既往（2015年調査）、インフルエンザ罹患（2015年調査）、過去1年間の入院歴（2015年調査）を有する者が多く、**confounding by indication**の存在が示唆された。また、肺炎球菌ワクチン接種者は、インフルエンザワクチン接種者（2014年、2015年、2016年調査）、かかりつけ医を有する者（2014年、2015

年調査）が多く、**healthy vaccinee bias**の存在が示唆された。しかし、肺炎球菌ワクチン接種率の上昇に伴い、**confounding by indication**や**healthy vaccinee bias**の程度が変化している可能性がある。なお、2回の追跡調査における死亡者は21人、入院・入所者は18人であり、肺炎球菌ワクチン接種の「死亡・入院・入所」に対するHR(95%CI)は0.70(0.21-2.31)であった。

6) 新規ワクチン検討分科会

① 中野らは、東京の1医療機関の渡航ワクチン外来を受診した成人20人（平均37.2歳、男6人）を対象に、A型肝炎ワクチンの互換性を検討した（前向き cohort study）。対象は国産ワクチン（エイムゲン）を2～4週間隔で2回接種し、その6ヵ月以降に3回目の接種を受けるために受診した者20人である。3回目接種として海外製剤のHAVRIX®を追加接種し、接種前、接種4週後の抗体価をCLIA法およびELISA法にて測定した。また、安全性の評価として、接種後28日間の副反応調査を行った。3回目接種を受ける前に抗体陽性（CLIA法で1.0以上、ELISA法で10mIU/mLと定義）を示した者は、CLIA法で75%、ELISA法で85%であったが、接種後には全例が抗体陽性となった。安全性に関しては、軽微な局所反応は認めたものの重篤な副反応は認めなかった。

別途、国産ワクチン（エイムゲン）を2回接種後に3年以上が経過した成人12人（平均33.7歳、男4人）を対象に、追加接種の効果を検討した（前向き cohort study）。2回目接種からの経過年数は、3年1人、4年8人、5年1人、6年2人である。追加接種前の抗体陽性率はCLIA法で92%であり、接種後には全例で抗体陽性となった。追加接種による軽微な局所反応は認めたものの重篤な副反応は認めなかった。

② 入江らは、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・安全性試験」の対象児153人について、接種後5年間の抗体持続を検討している（2013～2018年、前向き cohort study）。なお、2011年に実施した試験では、下記の4群について検討し、sOPV、wIPV、DTaP-sIPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、初回免疫後にはすべての者で防御レベル（NA価1:8）を大きく上回る抗体が誘導され、追加免疫後にはbooster効果が得られたことを確認している。

- ・ A 群(11人):1 期初回(sOPV → DTaP-sIPV → DTaP-sIPV) → 1 期追加 (DTaP-sIPV)
- ・ B 群(49人) : 1 期初回 (sOPV → wIPV → wIPV) → 1 期追加 (wIPV)
- ・ C 群(50人) : 1 期初回(DTaP-sIPV → DTaP-sIPV → wIPV) → 1 期追加 (wIPV)
- ・ D 群(43人):1 期初回(wIPV → wIPV → DTaP-sIPV) → 1 期追加 (DTaP-sIPV)

各群の追加免疫から 1 年後の抗体価が得られた 120 人 (A 群 7、B 群 42、C 群 41、D 群 30)、2 年後の抗体価が得られた 103 人 (A 群 6、B 群 36、C 群 32、D 群 29)、3 年後の抗体価が得られた 94 人 (A 群 7、B 群 33、C 群 28、D 群 26) を解析対象とした。Sabin 株に対する幾何平均抗体価は、追加免疫後から 1 年後にかけて急速に減少した後 (前年比は 0.08 ~ 0.24)、接種 2 年後以降は緩やかに減少した (前年比は 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 2 年後以降の減少程度は Sabin 株よりも大きかった (前年比は 0.33 ~ 0.67)。抗体保有割合は、A 群で Wild 株 Type I に対して低下 (1 年後 : 86%、2 年後 : 83%、3 年後 : 71%)、B 群で 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。少数ではあるが、接種後 3 年間で防御レベルを下回る症例が生じたことは、我が国における潜在的リスクを反映している可能性がある。

別途、生後 2 ~ 6 ヶ月児 45 人を対象に、市販されている 2 種類の B 型肝炎ワクチン (ビームゲン : 遺伝子型 C、血清型 adr、ヘプタバックス II : 遺伝子型 A、血清型 adw) の互換性を検討した (2015 ~ 2016 年、無作為化比較試験)。研究参加者を以下の 3 群に無作為に割付し、免疫原性・安全性を検討した。

- ・ A 群 (15 人) : ビームゲン → ヘプタバックス II → ビームゲン
- ・ B 群 (15 人) : ヘプタバックス II → ビームゲン → ビームゲン
- ・ C 群 (15 人) : ヘプタバックス II → ヘプタバックス II → ビームゲン

免疫原性は、接種前抗体陽性例 1 人を除いた 44 人を解析対象とした。幾何平均抗体価は接種毎に高くなり、3 回接種後には全例で抗体陽性 (10 m IU / mL 以上) となった。幾何平均抗体価および抗体陽性率のいずれにおいても、3 群間で有意差

を認めなかった。安全性は、研究参加者 45 人を解析対象とした。局所反応としては発赤 7 ~ 33%、腫脹 7 ~ 13%、硬結 7 ~ 27% を認め、全身反応としては発熱 7 ~ 20%、不機嫌 7%、食欲不振 7%、下痢嘔吐胃腸炎 7%、発疹 7% を認めたが、その発現頻度は 3 群間で有意差を認めなかった。

ビームゲン、ヘプタバックス II のいずれの組み合わせにおいても、3 回接種後には全ての対象者が抗体陽性となり、重篤な副反応も認めなかったことから、これら 2 種類の B 型肝炎ワクチンでの互換性が確認できた。

③ 原らは、佐賀県および福岡県内の 14 小児科医療機関を受診した 2 ヶ月から 3 歳未満児 1,412 人を対象に、多施設共同症例対照研究 (test-negative design) を行い、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した (2014 ~ 2015 シーズン、症例対照研究)。急性胃腸炎症状で受診したすべての児に対して、ロタウイルス迅速診断検査を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照とした。これらの対象者から、自記式質問票により、ワクチン接種歴、性、年齢、出生体重、母乳保育、基礎疾患、集団保育、などの情報を得た。また、胃腸炎の臨床所見、治療状況については、病院診療録から情報を得た。ロタウイルス迅速診断検査の結果、症例は 487 人、対照は 925 人であった。迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種の調整 OR は 0.20 (0.14-0.28) であり、有効率は 80% (72-86%) と推計された。点滴加療または入院を要したロタウイルス胃腸炎に対する有効率は 97% (80-92%) であり、重症例に対してより高い効果を認めることが示唆された。

7) 費用対効果分科会

星らは、2016 年 3 月、国産乾燥弱毒生水痘ワクチンの効能・効果に「50 歳以上の者に対する带状疱疹の予防」が追加承認されたことを受けて、高齢者に対する带状疱疹ワクチン接種についての費用対効果分析を行なった。接種年齢の異なる 4 つの接種ストラテジー (① 65 ~ 84 歳、② 70 ~ 84 歳、③ 75 ~ 84 歳、④ 80 ~ 84 歳) を設定し、「接種プログラムなし」と比較した。マルコフ・モデルには、発症なし、带状疱疹発症後回復する、神経痛に進展後回復する、死亡の 4 つのヘルス・ステータスを設定し、生存対象者が 100 歳になるまで回した。1 回接種当たりの費用は 10,000 円と仮定し、モデルに組み入れ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、それぞれ引用した。1QALY獲得あたりの増分費用は280万円（65～84歳）から360万円（80～84歳）であった。65歳以上高齢者に対する帯状疱疹予防接種は費用対効果に優れ、定期予防接種に含める候補として検討する価値があることが示唆された。

8) 微生物検索・病原診断分科会

森川らは、大阪府におけるインフルエンザ流行のウイルス学的特徴を検討した（2014/15～2015/16シーズン）。2014/15シーズンは例年よりも早く流行が始まり年末にピークを迎えたが、流行規模は中規模であった。主流株はAH3亜型ウイルスで、その抗原性は前シーズンと比べて大きく異なっていた。2015/16シーズンは2014/15シーズンよりも規模が大きかったが、流行曲線は遅延型であった。主流株はAH1pdm09亜型ウイルスとB型ウイルス（山形系統）であった。それらの抗原性は2014/15シーズンと類似していた。連続した2シーズンを比較すると、流行規模、流行時期、流行期間に差異を認めた。また、主流株は全く異なっており、インフルエンザの疫学研究が画一的にできないことを示していると考えられた。

9) 広報啓発分科会

小笹らを中心に計21人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告2016年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) —United States, 2016—2017 Influenza Season (MMWR 2016; 65 (5): 1-52)」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、2016年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さとし・伊藤一弥（編集）、廣田良夫・葛西健（監修））。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されているものである。2016年勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種（universal vaccination）を継続することのほか、弱毒生ワクチンを使用しないこと、卵アレルギーを有する者に対する接種上の注意点、などが明記されている。

F. 健康危険情報

不活化ポリオワクチン接種後、抗体価の減衰が速い者がいる。特に、初回・追加の計4回、Sabin株由来ワクチンのみを接種された者で、Wild株に対する抗体価が減衰しやすい傾向が示唆された。