

## 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

#### 厚労省意向による特定研究

##### 1) 定点モニタリング分科会

- ① 6歳未満児 821人（平均2.7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0.47(95% CI: 0.26-0.85)、2回接種で0.49(0.32-0.77)であった（大阪、2013/14シーズン、症例対照研究, test-negative design）。
- ② 6歳未満児 857人（平均2.7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ORは、1回接種で0.59(0.33-1.07)、2回接種で0.50(0.31-0.81)であった（大阪、福岡、2014/15シーズン、症例対照研究, test-negative design）。
- ③ 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）。
- ④ 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 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（RR<sub>M-H</sub> = 6.58）となった（大阪、2010/11～2013/14シーズン、self control methods）。
- ② 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）。
- ③ 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、境界域の有意差を示した（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 医療法人の職員 156人（25-65歳）では、接種前HI価<1:40の者はH1: 37%、H3: 62%、B: 14%であり、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シーズン、前向き cohort study）。
- ② 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の抗体保有率 (sP: sero-protection 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)。

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 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 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)。

⑥ 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)。

⑦ 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)。

⑧ 化学療法中の肺がん患者 25 人では、ワクチン接種後の sP は、H1: 84%、H3: 84%、B: 65% であり、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 26 人の sP (H1: 81%、H3: 96%、B: 92%) と有意差を認めなかった (千葉、2013/14 シーズン、前向き cohort study)。

#### 【有効性】

⑨ 保育園児 629 人では、ワクチン接種 (1 回以上) の「インフルエンザ診断」に対する調整ハザード比 (HR) は、2011/12 シーズン: 0.73 (0.53-0.99)、2012/13 シーズン: 0.40 (0.22-0.71)、2013/14 シーズン: 0.74 (0.52-1.07) であった (札幌、2011/12 ~ 2013/14 シーズン、後ろ向き cohort study)。

⑩ 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)。

⑪ 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)。

⑫ 医療法人の職員 155 人 (25 ~ 65 歳) では、流行期間中の「迅速診断陽性 A 型インフルエンザ」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 DTaP ワクチン接種 (1 回以上) の百日咳発症に対する調整 OR は 0.20 (0.04-0.97) であった。接種回数別では、1 ~ 3 回接種で 0.15 (0.02-1.24)、4 回接種で 0.22 (0.04-1.05) であった (2009 ~ 2012 年、症例対照研究)。

② DTaP ワクチン接種 (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)。

③ 15 歳未満児では、DTaP ワクチン接種の百日咳発症に対する粗 OR は、1 ~ 2 回接種で 0.15 (0.03-0.70)、3 回接種で 0.13 (0.03-0.55)、4 回接種で 0.15 (0.04-0.57) であった (高知、2012 年、症例対照研究)。

④ 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。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) となり、肺炎球菌ワクチン接種の調整 OR は有意に低下した（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 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。
- ⑤ 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ワクチン接種を受けやすく（confounding by indication）、定期接種化（2015年）された後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）。
- ⑥ 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）。
- ⑦ 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（HR）は0.70(0.21-2.31) であった（北海道、2014～2016年、前向き cohort study）。
- ⑧ 保育園児632人では、肺炎球菌ワクチン接種の調整 HR は、急性中耳炎に対して0.32(0.23-0.44) であった（札幌、2012年4月～2014年4月、両向き cohort study）。

#### 6) 新規ワクチン検討分科会

- ① 乳幼児（急性胃腸炎190人、うち迅速診断陽性87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有効率は72.8%と推計された（佐賀、2012/13シーズン、case population study）。
- ② 乳幼児829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、hospital-control との比較で0.12(0.02-0.91)、test-negative control との比較で0.13(0.02-1.10) であり、有効率は各々88%、87%と推計された（佐賀、2014シーズン、症例対照研究）。
- ③ 乳幼児1,067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0.19(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）。
- ④ 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）。
- 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。
- ⑥ 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<sup>®</sup> 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）。

⑦ 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）。

⑧ 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を獲得し、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）。

⑨ 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 153 人では、追加免疫後（計 4 回接種後）の抗体保有割合（NA 価 $\geq$ 1:8）は 100%に達していた。その後 3 年間の抗体持続を追跡すると、抗体保有割合は、A 群（sOPV → DTaP-sIPV → DTaP-sIPV → DTaP-sIPV）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（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。少数ではあるが、接種後 3 年間で防御レベルを下回る例が生じたことは、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）。

⑩ 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）。

⑪ 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）。

## 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助成対象について費用効果分析を行ったところ、現行の「5 歳刻み（65 歳、70 歳、75 歳・・・）で助成を行なう」施策よりも「65 歳～80 歳に一括で助成を行なう」あるいは「65 歳以上に一括で助成を行なう」施策の方が、費用効果に優れることが示唆された。

② 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 接種戦略」と比較した「PPSV23・PCV13 選択可能接種戦略」の 1QALY 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ことが示唆された。

③ 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

① 児童養護施設入所者 30 人（7～19 歳）では、ワクチン株 A/California/7/2009(H1pdm) に対する幾何平均抗体価（GMT）は 122（接種前）→ 403（接種後）、抗体保有割合（sP）は 83 → 97%に上昇し、流行野生株 A/Osaka/52/2014(H1pdm) に対しても GMT：134 → 221、sP：77 → 93%に上昇した。しかし、H3 に関しては、ワクチン株 A/Texas/50/2012 に対する GMT は 122 → 200、sP：93 → 100%を示したものの、流行野生株 A/Osaka/49/2014 に対しては GMT：20 → 27、sP：30 → 50%と十分な抗体レベルには到らなかった（盛岡、2013/14 シーズン、前向き cohort study）。

② 児童養護施設入所者 27 人（9～19 歳）では、ワクチン株 A/NewYork/39/2015(H3) に対する GMT は 245（接種前）→ 403（接種後）、sP は 100% → 100%であったが、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%と十分な抗体レベルには到らなかった（盛岡、2014/15 シーズン、前向き cohort study）。

- ③ 過去4シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた児童養護施設入所者では、いずれのシーズンもB型に対する免疫応答は低かった。交差免疫について検討したところ、ビクトリア系統含有ワクチンを接種したシーズンでは山形系統への免疫誘導が示唆されたが、山形系統含有ワクチンを接種したシーズンではビクトリア系統への免疫誘導は明らかでなかった(盛岡、2010/11～2013/14シーズン、前向き cohort study)。
- ④ 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

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告 2014 年度版、2015 年度版、2016 年版を翻訳し、一般財団法人・日本公衆衛生協会より出版した。

### 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考えられる。

### 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)、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)、ネフローゼ患者(久留米：田中)、化学療法中の肺癌患者と慢性閉塞性肺疾患患者(千葉：中島)、を対象に調査した。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、保育園児(札幌：森)、小学生(土浦：山口)、健康成人(福岡・東京：入江)を対象に、コホート研究やantibody efficacy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予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。2009～2014年の調査では、65歳以上の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例、年齢・性が対応する対照を同科(呼吸器内科)と他科から2人選定し、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た。

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、先行調査のプロトコールを一部修正し、新規の多施設共同症例対照研究を実施している。65～90歳の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例とし、出生年度・性が対応

する対照を5人選出している。解析では、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性、およびその他の関連因子を検討する。

##### 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。

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。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、2013/14 シーズンから3シーズン連続で研究を実施した。大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所において、各シーズンの流行期にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した6歳未満の小児を対象とした（2013/14 シーズン 821 人、平均2.7歳；2014/15 シーズン 857 人、平均2.7歳；2015/16 シーズン 914 人、平均2.9歳）。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。2013/14 シーズン以降3シーズンの結果をまとめると、検査確定インフルエンザに対する1回接種の有効率は33%～53%、2回接種の有効率は50%～60%であり、2回接種の有効率はすべてのシーズンで統計学的に有意であった。型・亜型別に有効率をみると、ワクチン株と流行株の抗原性が良好に合致しているシーズンでは、有効率が65%程度まで上昇すると考えられた。また、すべてのシーズンで、3～5歳よりも1～2歳で有効率が高かった。

中村らは、2015/16 シーズンに実地診療データに基づく研究を実施した。石川県内の小児科プライマリ診療13施設において、流行期に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%（95% CI：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%（95% CI：22%～54%）と有意であり、B型に対しては22%（95% CI：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。

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、行政施策に活用することができる。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：大藤さとし）

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<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）。

さらに、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て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と、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および2016/17の3シーズンに、IIVを接種した健常成人を対象に先行シーズンのIIV接種や自然感染が、後続シーズンの免疫原性に与える影響を検討したところ、IIV接種後、ワクチン株に対し1:40以上の抗体を保有するものは、抗原類似性に関わらず、感染が防御されること、さらに、感染の有無に関わらず、後続シーズンのsPも有意に高いことを明らかにした。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。ネフローゼ症候群に使用する程度の量または期間の免疫抑制剤であれば免疫原性に影響はないが、生物学的製剤であるリツキシマブでは、投与後B細胞回復までは免疫原性が得られないことを明らかにした。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ないことも確認した。山口は小学生を対象として前向きコホート研究のデザインで有効性を評価し、A型が流行した2014/15シーズンにはA型に対するワクチン有効率44%、混合流行の2015/16シーズンの有効率はそれぞれ、A型33%、B型31%と推計した。

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シーズンには各集団における免疫原性の他、それら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シーズンには主に集団全体での評価を実施した。前向きコホート研究による有効性評価は2006/07シーズンから継続して実施しているが、同様にシーズンが年度をまたぐため、本研究期間は2014/15、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性が示唆された。また、小児における有効率はおおむね40%前後であることが示された。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)

砂川らは、妊婦への百日咳含有ワクチン接種推奨の観点から、知識・態度とワクチン接種行動に関する調査、および百日咳流行下におけるワクチン有効性に関する疫学研究を行った。妊婦を対象とした調査は、熊本県内1病院の妊婦検診受診者を対象とした。2016年の調査時点では、妊婦の約1/3が百日咳含有ワクチン接種を受けると回答した。接種行動と有意に関連した事項は、(1)有効性が証明され、かつジカウイルス感染症など流行中の疾患であれば接種行動は促進されること、(2)医師からの情報が有効であること、(3)インフルエンザワクチンなど過去の妊娠中のワクチン接種も促進的な要因であった。百日咳流行下における百日咳含有ワクチンの有効性については、平成26年までの高知県内医療機関受診者を対象にした調査で、百日咳ワクチン4回接種後48か月までの有効率は約84%で統計学的に有意であったと報告した。

岡田らは、DTaPワクチンの百日咳に対する予防効果を確認した先行研究と同一の研究計画で、調査地域および年度を追加して、DTaPワクチンの有効性を再検討した。この3年間で対照数の増加により、DTaPワクチンの有効率は94%と算出されただけでなく、先行研究で検出できなかった接種回数別の有効性も確認できた。我が国が世界に先駆け開発・導入した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。さらに、ワクチン未接種者



と4回接種者を解析対象として、ワクチン最終接種からの期間と百日咳発症との関連を検討した。今回もワクチン接種後の経過年数が長いほど、ワクチン有効性が低くなることはなかった。

#### 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明らかにする。65歳以上の肺炎患者（誤嚥性肺炎は除外）を症例、性、年齢が対応する対照を呼吸器内科と他科から選定して多施設共同症例対照研究を行い、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性、および嗜好飲料との関連を検討した。肺炎球菌ワクチン接種、インフルエンザワクチン接種の肺炎予防効果は有意には至らなかったが、肺炎球菌性肺炎に限定すると、肺炎球菌ワクチンの有意な予防効果が検出された（OR=0.23）。コーヒー1日2杯以上飲用者は、飲まない者に比べて、肺炎に対するOR(0.50)は有意に低下した。

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。北海道の2つの町において、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。いずれの町においても、肺炎球菌ワクチン接種者は肺炎の経験がある者が多いなどの *confounding by indication* が、また、インフルエンザワクチン接種者が多いなどの *healthy vaccinee bias* が示唆された。

肺炎球菌ワクチン接種により肺炎球菌性肺炎の予防効果を認めたことは、高齢者における市中肺炎予防のため肺炎球菌ワクチンが定期接種化されたことを支持するものである。なお、地域在住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が、厚生行政の役割として、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を目的とした。

定期接種ワクチンとして、水痘ワクチン普及によ

る効果の検討、B型肝炎ワクチンの互換性に関する研究、抗体価持続によるポリオワクチン接種スケジュールの評価を行った。現在定期接種化が検討されているロタウイルスワクチン、国民のニーズがある渡航者ワクチンについても検討した。

水痘ワクチンの定期接種化は大いに患者数を減少させる効果があり、B型肝炎ワクチンの互換性に関するデータは円滑な定期接種化に貢献できた。中和抗体（NA）価の経時的推移の検討により今後のポリオワクチン接種スケジュールに有用なデータが得られ、ロタウイルスワクチンは疾病制御効果が期待できることがわかった。渡航者ワクチンについては、A型肝炎ワクチンと四種混合ワクチン（DTaP-IPV）の現場での運用に役立つ結果を報告できた。

ワクチンの定期接種化による効果、接種スケジュールの評価、海外渡航者への感染症対策など様々な観点からワクチンの有効な活用に関する成績を報告することができた。定期接種制度や国民のニーズを受けて実施された本研究により得られた成果は、予防接種施策に対して有用なデータを提供できていると考える。今後、必要な研究を継続するとともに、予防接種の実施にともない発生する費用と得られる効果のバランスも評価し、その適宜性の判断に活用できる研究も実施したい。

#### 7) 費用対効果分科会（分科会長：星 淑玲）

高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種の費用対効果、及び水痘ワクチンを用いた带状疱疹予防接種の費用対効果について分析を行い、自治体が、肺炎球菌ワクチンの接種方式（年齢の選択、ワクチンの選択）や带状疱疹予防接種の助成導入を決定する際の検討に資することを目的とした。また、定期接種化が議論されているロタウイルスワクチン接種の費用対効果についても検討した。

費用効果分析の手法を用いて分析を行った。各研究は、(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、の手順に沿って実施した。ICER(増分費用効果比, *incremental cost-effectiveness ratio*)、すなわち、追加的に1QALY(質を調整した生存年 *Quality adjusted life year*) を獲得するための追加費用を用いて接種の効率性を検討した。

(1) 23価肺炎球菌ワクチンについて。「現行接種ス

トラテジー]、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー]、「65歳以上一括接種ストラテジー」の順で、それぞれの ICER が 2,911 万円、1,123 万円、1,304 万円であった。高齢者の 23 価肺炎球菌ワクチン接種は、費用対効果に優れるとは言い難いが、「65歳～80歳の年齢限定一括接種ストラテジー」または「65歳以上一括接種ストラテジー」の方が、現行の分割ストラテジーより費用対効果に優れることが示唆された。

(2) 13 価肺炎球菌ワクチンの導入について。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 ICER 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ることが示唆された。

(3) 国産水痘ワクチンを用いた 65 歳以上高齢者に対する带状疱疹予防接種について。予防接種プログラムの ICER は約 280 万円 (65～84 歳) から 360 万円 (80～84 歳) であった。高齢者に対する带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する価値があることが示唆された。

(4) 乳幼児に対するロタウイルスワクチンの定期接種化について、ICER は約 688 万円であった。乳幼児に対するロタウイルスワクチン接種は概ね費用効果的と考えられる。

三つの研究はそれぞれ論文にまとめて欧文の学術誌に投稿した。国内外の学術分野や政策分野に情報提供するという目的を達成したと考えられる。

- 1) Economic Evaluation of Immunisation Programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the List for Single-Dose Subsidy to the Elderly in Japan. PLoS One. 2015 Oct 7;10(10):e0139140.
- 2) Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation programme in Japan. Hum Vaccin Immunother. 2016 (In press)
- 3) Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. (投稿中)

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の抗体誘導能は、ワクチン

株に対して誘導される抗体価を測定し、評価されている。しかしながらワクチンの臨床効果を検討する場合、流行状況や流行期分離株 (以下: 野生株) に対する抗体誘導能を合わせて検討する必要がある。従って、流行状況の把握、野生株の解析を行うとともに、若年層を対象にワクチン株、野生株を用いた免疫応答を比較した。

2013/14 シーズン、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を対象とした。ワクチン接種は当該シーズン前の 10 月末、採血は接種前または接種時 (I)、接種約 1 ヶ月後 (II) に行った。血清は、定法に従い処理後、当該シーズンのワクチン株および野生株を用い HI 価を測定した。また、2014/15 シーズン、2015/16 シーズンの流行状況を把握するとともに、野生株の抗原解析、HA 遺伝子の系統樹解析、インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスの検出を行った。

2013/14 シーズンの主流株は AH1pdm09 亜型であり、2009 年の初流行以降抗原性が大きく変化していないため、ワクチン株の A/カリフォルニア/7/2009 および、野生株 A/大阪/52/2014 に対する GMT、sR、MFR、sP は同等であった。一方、2014/15 シーズンの主流株は AH3 亜型であり、ワクチン株の A/ニューヨーク/39/2015 と、野生株 A/大阪/16/2015 (サブクレード 3C2a) および野生株 A/大阪/18/2015 (サブクレード 3C3a) に対する GMT、sR、MFR、sP は、ワクチン株と野生株とで大きく乖離する結果となった。2014/15 シーズンの AH3 亜型野生株は、ワクチン株である A/ニューヨーク/39/2015 とは抗原性も異なり、HA 遺伝子の系統樹解析上でも異なるサブクレードに属した。

野生株を測定抗原として用いた検討から、2013/14 シーズンでは、パンデミック時より抗原性が変異していない AH1pdm09 亜型については野生株に対する免疫応答でも国際的な評価基準である EMA 基準を満たす抗体を誘導したことが示された。2014/15 シーズンでは、2 種の異なるサブクレードに属する野生株のいずれに対しても EMA 基準に達していなかったが、sP の指標を HI 価  $\geq 1:20$  とすると、それぞれ A/大阪/18/2015 に対し 85%、A/大阪/16/2015 に対し 96% であった。ワクチン株と野生株に対する免疫応答に乖離はあるが、野生株に対して低い抗体価しか獲得できない状況下での抗体

価と防御の意義、並びにワクチン株選定に由来する問題を再検討する必要があると考えられた。

#### 9) 広報啓発分科会（分科会長：小笹晃太郎）

我が国におけるインフルエンザの予防と対策が、世界的な観点で標準的と考えられる手法によって行われるようになることに寄与する。

毎年8月頃に米国疾病管理センター（CDC）が刊行するMMWRの分冊または記事として掲載される、米国の予防接種諮問委員会（ACIP）勧告を翻訳して、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ヵ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。勧告が分冊の場合は、当該シーズンのワクチン推奨株のほか、インフルエンザに関する背景や疫学、インフルエンザワクチンの免疫原性・有効性・安全性、重症インフルエンザ関連合併症のリスクのある人等への接種指針、ワクチンの有害事象やそれに関連する特性を有する人（卵アレルギーを含む）への接種指針、米国で承認されている主要な製剤とその使用上の留意点等が記載されている。勧告がMMWR内の記事の場合には、上記のうち重要な点が概説されている。上記内容は、本研究期間開始時（H26）頃にはインフルエンザワクチンの有効性評価等の研究結果がほぼ確定されていたため、本研究期間（H26-28）においては、大きな変化はみられなかった。ただし、2009年に出現した新型インフルエンザがその後に季節性インフルエンザとして定着したことにより、ワクチン接種歴に基づいた小児への接種指針の変化があったこと、弱毒化生ワクチンの有効性の評価が変動したこと、卵アレルギーの人に関する接種方法が変更されたことなど、記述内容に若干の変化がみられた。

成果物（翻訳書）は日本公衆衛生協会より出版され、インフルエンザワクチン接種に関係する医療機関や保健活動関連機関が参考とすることにより、知識の普及が図られる。

### 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、加瀬らは、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

（2013/14 シーズン、症例対照研究）。大阪府下の小児科診療所4施設において、流行期間中（定点あたり患者数5人以上の期間と定義：2014年1月20日～3月30日）にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した6歳未満の小児821人（平均2.7歳、男458人）を対象とした。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の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照（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386人であり、PCR陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整ORは、1回接種で0.47(95% CI: 0.26-0.85)、2回接種で0.49(0.32-0.77)であった。年齢階級別にみると、若年層で顕著なOR低下を認めた（2回接種のORは、1～2歳で0.45、3～5歳で0.87）。

また、2014/15シーズンは、大阪府と福岡県の2地域で、同内容の調査を実施した（2014/15シーズン、症例対照研究）。大阪府・福岡県の小児科診療所9施設において、流行期間中にILIで受診した6歳未満の小児857人（平均2.7歳、男459人）を解析対象とした。PCR陽性インフルエンザは302人であり、PCR陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整ORは、1回接種で0.59(0.33-1.07)、2回接種で0.50(0.31-0.81)であった。年齢階級別にみると、若年層で顕著なOR低下を認めた（2回接種のORは、1～2歳で0.41、3～5歳で0.62）。

さらに、2015/16シーズンも、大阪府と福岡県の2地域で、同内容の調査を実施した（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、流行期間中に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。PCR陽性インフルエンザは424人であり、PCR陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整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。年齢階級別にみると、若年層で顕著なOR低下を認めた（2回接種のORは、1～2歳で0.33、3～5歳で0.46）。



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の健康影響」を調査した(2010/11~2013/14シーズン、self-control methods)。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。解析では、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、2010/11~2013/14シーズンにおける「妊娠中(リスク期間)」の入院率が、「非妊娠期(コントロール期間)」の入院率と比べて、何倍高くなるか( $RR_{M-H}$ 、調整相対危険)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、 $RR_{M-H}$ 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)。

また、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低下は統計学的に有意であった。「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。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を受ける機会を逃した場合には出産後の接種も効果的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 森らは、札幌市の保育園児を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を研究した (2011/12 ~ 2013/14 シーズン、後ろ向き cohort study)。2011/12 シーズンの調査では、2012年5月に札幌市内の10保育所に通っていた園児629人を対象とし、2011/12シーズンのインフルエンザワクチン接種(母子手帳より転記)およびインフルエンザ診断の情報を収集した。2012/13シーズンの調査では、2011/12シーズン調査に協力が得られた629人に対し、2013年5月に調査票を送付し、2012/13シーズンのワクチン接種状況、およびインフルエンザ診断の情報を収集した(回答者588人)。2013/14シーズンの調査では、2014年5月に調査票を送付し、2013/14シーズンの情報を得た(回答者572人)。各シーズンの10月1日を観察開始日とし、インフルエンザ罹患日あるいは4月30日までを観察期間とした。ワクチン接種(1回以上)のインフルエンザ診断に対する調整ハザード比(HR)は、2011/12シーズン:0.73(95% CI, 0.53-0.99)、2012/13シーズン:0.40(0.22-0.71)、2013/14シーズン:0.74(0.52-1.07)であった。年齢別に見ると、1歳~3歳までの低年齢層では有効差を検出したが、4歳以降ではいずれのシーズンも有意なHRの低下を認めなかった。本研究ではワクチン接種に関する情報を母子手帳から転記しているため、ワクチン接種に関する情報の精度が高い。しかし、インフルエンザ診断に関しては、医療機関への受診行動に影響を受けている可能性を否定できない。

② 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 ~ 2016/17 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、家族数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48時間の副反

応については、自記式質問票で情報収集を行った。更に、流行期間中のインフルエンザ症状、医療機関受診、診断、入院などの発病調査を行い、臨床的有効性についても検討を行なった。

2014/15シーズンの調査では、156人(男56人、女100人)を登録した。接種前のHI価が1:40未満の者は、H1:37%、H3:62%、B:14%であり、うち半数は接種後にHI価1:40以上を獲得した(H1:53%、H3:61%、B:50%)。特に年齢が高い者や接種前HI価が低い者では、接種後にHI価 $\geq$ 1:40を獲得しにくい傾向にあった。有効性に関しては、antibody efficacyの手法、すなわちワクチン接種後にHI価 $\geq$ 1:40の者の発病率をHI価 $<$ 1:40の者と比較しORを算出した(antibody efficacy [%] = (1 - OR)  $\times$  100)。また、ワクチン有効率(VE)を「antibody efficacy  $\times$  達成率(接種前HI価が $<$ 1:40であった者のうち接種後に1:40以上を獲得した者の割合)」により算出した。なお、当該シーズンの主流株はH3であり、分離株の92%を占めていた。H3に対して接種後HI価 $\geq$ 1:40を獲得した者では、「流行期の有熱性呼吸器疾患」や「迅速診断陽性A型インフルエンザ」が少なく、調整OR(95% CI)はそれぞれ0.6(0.2-1.8)、0.3(0.1-1.4)を示した(antibody efficacyはそれぞれ40%と70%)。また、H3に対する達成率は61%であったため、ワクチン有効率は「流行期の有熱性呼吸器疾患」に対して25%、「迅速診断陽性A型インフルエンザ」に対して42%と算出された。

また、2014/15 ~ 2015/16シーズンの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)。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、流行後のHI価を測定した。1シーズン目に接種後HI価が1:40以上を示した者は、H1:82%、H3:77%、B(山形):93%、2シーズン目に接種後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%)。

③ 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。

④ 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 ≥ 25.0kg/m<sup>2</sup>) 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。

⑤ 原らは、佐賀県の 1 医療機関で、炎症性腸疾患患者 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。1 回接種群と 2 回接種群で、性別、年齢、原疾患の分布に有意差を認めず、無作為割付は適正であったと考えられる。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 sP 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。

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 GMT 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。sP 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。



⑦ 中島らは、千葉県の医療機関で、呼吸器疾患患者 51 人（平均 69.4 歳、男 41 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（2013/14 シーズン、前向き cohort study）。対象の内訳は、化学療法中の肺がん患者 25 人、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 26 人である。対象者にワクチンを 1 回接種し、接種前（S0）、接種 4～6 週後（S1）、シーズン後（S2）の HI 価を測定した。接種後（S1）の sP は、肺がん患者では HI：84%、H3：84%、B：65%、COPD 患者では HI：81%、H3：96%、B：92%であった。年齢、性、接種前抗体価で補正し、多変量解析を行なった結果、COPD 患者と比較した肺がん患者の sP に対する OR (95% CI) は、HI：3.09 (0.43-22.1)、H3：0.31 (0.02-4.12)、B：0.19 (0.02-1.67) であり、化学療法中の肺がん患者の免疫原性は COPD 患者と比べて有意差を認めなかった。

⑧ 松下は、高知県のへき地に在住する 61 歳以上の高齢者 109 人（平均 76.7 歳、男 39 人、基礎疾患あり 22 人）を対象に、2 シーズン連続してインフルエンザワクチンを 2 回接種した場合の免疫原性を検討した（2012/13～2013/14 シーズン、前向き cohort study）。対象者に不活化インフルエンザワクチンを 4 週間隔で 2 回接種し、接種前、接種 4 週後、接種 22 週後の HI 価を測定した。2 シーズンともに、すべてのワクチン株に対する HI 価は接種 4 週後に有意に上昇し、接種 22 週後に有意に低下した。HI に対する HI 価は 2 シーズン間で同様であったが、H3 に対する HI 価は 2 シーズン目の方が高かった。B については、2 シーズン目の接種前 HI 価は 1 シーズン目よりも高値を示したが、接種 4 週後、22 週後の抗体応答は低かった。年齢（76 歳未満、76 歳以上）で層化したところ、1 シーズン目接種前の HI に対する HI 価は 2 群間で差を認めなかったが、接種 4 週後以降の HI 価は、76 歳未満の者より 76 歳以上の者の方が低かった。H3 に対しては、両シーズンとも 2 群間で HI 価に差を認めなかったが、接種 4 週後から接種 22 週後にかけての HI 価の有意な低下は 76 歳以上の者でのみ観察され、76 歳未満の者では認めなかった。B では 1 シーズン目の HI 価は 2 群間で差を認めなかったが、接種 22 週後の HI 価は両群ともに 4 週後から維持されていた。

⑨ 山口らは、茨城県土浦市の小学生（4 校：2,223 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（2014/15 シーズン、前向き cohort study）。

2015 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、2015 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 回だけの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 1,198 人（接種率 55%）であった。4 校全体の A 型インフルエンザの発病率は 22%であり、ワクチン有効率（95% CI）は 44%（24-58%）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 に低下したが、昨年度のインフルエンザ罹患は A 型発症のリスクを 2.04 に上昇させていた。B 型に関しては、発病者が少なく（15 人、0.7%）、ワクチン有効率および発病の関連因子を検討することが困難であった。A 型インフルエンザ罹患児に限定してワクチン接種歴と有熱期間との関連を検討したところ、ワクチン接種者では非接種者と比べて有熱期間が短い傾向にあった（55.4 時間 vs. 62.3 時間、 $P=0.003$ ）。

2015/16 シーズンにも、茨城県土浦市の小学生（4 校：2,278 人）を対象に、同内容の調査を実施した（2015/16 シーズン、前向き cohort study）。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、統計学的に有意差を示した。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。

#### 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において、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（2009～2012 年、症例対

照研究)。解析対象は、症例 55 人、対照 90 人（友人対照 69 人、病院対照 21 人）。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、0.20(0.04-0.97) で、統計学的に有意差を認めた。接種回数別では、1～3 回接種で 0.15(0.02-1.24)、4 回接種で 0.22(0.04-1.05) を示した。マッチドペア 101 人（症例 33 人、対照 68 人）に限定した conditional model による解析においても、OR はほとんど変わらなかった。非接種者と 4 回接種者を解析対象として、DTaP ワクチン最終接種からの経過年数による影響を検討したところ、非接種者と比較したワクチン 4 回接種者の OR は、接種後 5.8 年未満の者で 0.24、5.8～9.1 年経過した者で 0.14、9.2 年以上経過した者で 0.11 に低下しており、「ワクチン接種後の経過期間が長いほど、ワクチン有効性が低い」という関連は認めなかった。

2014 年度以降には、地域（7 医療機関）を追加し、同内容の症例対照研究を実施した。2012 年 4 月～2016 年 11 月までに登録された症例 38 人、対照 135 人（友人対照 37 人、病院対照 98 人）の解析では、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に、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に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で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、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、高知県の 3 医療機関で、15 歳未満児を対象に、DTaP ワクチンの有効性を検討した (2012 年、症例対照研究)。症状から百日咳が疑われ、LAMP 法による検査診断を受けた 318 人を対象とし、陽性者 102 人を症例、陰性者 216 人を対照 (test-

negative control) とした。DTaP ワクチン接種の粗 OR(95% CI) は、1～2 回接種で 0.15(0.03-0.70)、3 回接種で 0.13(0.03-0.55)、4 回接種で 0.15(0.04-0.57) であった。4 回接種後の経過時間との関連を検討したところ、医療機関で調整後の OR(95% CI) は、接種後 12～23 ヶ月で 0.05(0.01-0.26)、24～35 ヶ月で 0.06(0.01-0.40)、36～47 ヶ月で 0.15(0.03-0.83)、48～59 ヶ月で 0.22(0.04-1.23)、60 ヶ月以上で 0.20(0.05-0.82) となった。4 回接種後のワクチン有効性は、徐々に低下するものの接種後 47 ヶ月までは 85% の有効性を示した。ただし、本研究には、ワクチン接種に関する思い出しバイアス、検体採取時期に関する情報不足、交絡因子の存在、百日咳ワクチンの有効性研究として test-negative design を適用することの妥当性などの Limitation がある。

別途、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 (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 歳以上の患者である。対照は、症例と性・年齢・外来受診日が対応する同一機関受診患者とし、1 症例につき 2 対照（呼吸器科 1 人、呼吸器科以外の診療科 1 人）を選定した。2009/10 シーズンは A(H1N1)pdm09 が発生したため、2009/10 シーズンは除外し、2010 年 10 月

～2014年9月に登録された469人（症例161人、対照308人）を解析対象とした。肺炎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)であった。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た調整ORは、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。また、肺炎球菌性肺炎に対するワクチン接種の調整ORは、インフルエンザワクチン0.65(0.31-1.36)、肺炎球菌ワクチン0.23(0.08-0.66)となり、肺炎球菌ワクチン接種の調整ORは有意に低下した。

また、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、29施設の協力を得て、新規の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。2017年1月時点で、症例16人、対照80人を登録している。

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りうると考えられる。

② 森らは、北海道の70歳～79歳の在宅高齢者567人を対象に、肺炎球菌ワクチン接種行動を調査

した(2013～2015年、横断研究)。在宅で生活する70歳～79歳の全町民567人を対象とし、2013年2～3月、2014年2～3月、2015年2～3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。2013年調査には378人、2014年調査には299人、2015年調査には295人が参加した。肺炎球菌ワクチン接種率は、2013年:6%、2014年:7%、2015年:17%であり、2014年10月にはPPSV23が定期接種の対象となったため、2015年の接種率が上昇した。肺炎球菌ワクチン接種者は、肺炎既往(2013年、2014年調査)、インフルエンザ罹患(2013年調査)、過去1年間の入院歴(2014年調査)、過去1年間の通院歴(2013年、2014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(2013年、2014年、2015年調査)、介護予防事業参加者(2013年、2015年調査)が多く、healthy vaccinee biasの存在が示唆された。2015年調査では、肺炎球菌ワクチン接種におけるhealthy vaccinee biasのみが観察され、confounding by indicationは観察されなかったことは、定期接種化に伴う影響と考えられた。

また、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。

別途、65歳以上高齢者におけるPCV13とPPSV23の肺炎予防効果について、系統的レビューを行なった。該当論文16編についての要約は以下のとおりである。PCV13の有効性を検討した2編の研究では、市中肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症に対して有意なワクチン有効性を示していた。PPSV23の有効性を検討した14編の研究では、うち9編が市中肺炎や肺炎球菌性肺炎、侵襲性肺炎球菌感染症、および死亡に対して有意なワクチン有効性を示していたが、結果指標によっては関連を認めなかったとする報告も散見された。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。米国ACIPは2014年に、65歳以上高齢者に対してはPCV13とPPSV23を連続接種することを推奨した。日本でも、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。

③ 長谷川、森らは、札幌市の認可保育所に通う園児を対象に、急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した(両向き cohort study)。札幌市内10カ所の園児1,570人を対象に調査依頼を行ったところ、632人が参加した(参加率40%)。2012年4月に基礎調査を行い、既往歴やワクチン接種歴等に関する情報を収集した。また、基礎調査から4ヵ月毎に追跡調査を行い、ワクチン接種および急性中耳炎罹患に関する情報を得た。解析ではCox回帰モデルを用いて、ワクチン接種のHR(95% CI)を算出した。観察期間は、ワクチン接種者では「接種日」から「観察期間終了時(2014年4月30日)、結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とし、非接種者では「ワクチン接種可能な生後2ヵ月」から「観察期間終了時(2014年4月30日)、結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とした。肺炎球菌ワクチン接種者(306人)は、非接種者(308

人)に比べて、月齢が低く、同胞数が少なく、Hibワクチンの接種率が高かった。可能性のある交絡因子(年齢、性別、同胞数、同居喫煙者数、Hibワクチン接種)の影響を補正したところ、肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎に対する調整HRは、対象者全体で0.32(0.23-0.44)、3歳未満で0.37(0.24-0.56)、3歳以上で0.26(0.15-0.43)であり、肺炎球菌ワクチン接種による急性中耳炎の予防効果が示唆された。

## 6) 新規ワクチン検討分科会

① 中野らは、岡山県の総社市(2013年4月より1~4歳児に対する水痘ワクチンの公費助成を開始)において、水痘ワクチン接種状況、水痘患者数、水痘重症度を調査した。公費助成導入後2年間における対象児のワクチン接種率は81%であった。水痘患者数は2012年度の342人から2014年度の171人に減少し、保育園の出席停止者数も有意に減少した。年齢別に検討したところ、患者数や出席停止者数は低年齢児で顕著に減少したが、年長児では明らかな減少を認めなかった。ワクチン未接種児に比べて、ワクチン1回接種児では、水痘の軽症化を認めた。

別途、静岡の1医療機関の渡航ワクチン外来を受診した16歳以上の者33人(平均36.1歳、男17人)を対象に、DTaP-sIPVの免疫原性を検討した。対象者にワクチンを1回皮下接種し、接種前、接種3週後の採血を実施した。対象者のワクチン接種歴は、母子手帳にて確認した。接種前の抗体保有割合は、ポリオ(Type I、II、III: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。接種後の有害事象は、局所反応30%のみであり、重篤な副反応は認めなかった。

さらに、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を獲得した。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。

また、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を獲得した。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。各 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（10mIU/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 型肝炎ワクチンの互換性が確認できた。

③ 原らは、佐賀県の 6 医療機関を受診した乳幼児を対象に、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した（2011/12～2012/13 シーズン、case population study）。Case population study（スクリーニング法）によるワクチン有効性は  $(PPV-PCV)/\{PPV(1-PCV)\}$  により算出した（PPV：集団のワクチン接種割合、PCV：症例のワクチン接種割合）。集団のワクチン接種割合は、 $\{(\text{対象地域へのワクチン出荷数} / \text{接種回数}) \div \text{対象地域の児数} (\equiv \text{出生数})\} \times 100$

(%)、により推計した。期間中に協力医療機関を受診した急性胃腸炎患者は2011/12シーズン：38人、2012/13シーズン：190人、うち迅速検査によりロタウイルス胃腸炎と診断された患者は2011/12シーズン：22人、2012/13シーズン：87人であった。2011/12シーズンはロタウイルス胃腸炎患者の中にワクチン接種者がいなかったため、有効性の推計はできなかった。2012/13シーズンの検討では、ロタウイルス胃腸炎患者のうち、ワクチン接種歴不明7人と1回目接種翌日に受診した1人を除外し、79人を解析対象とした。同シーズンのPPVは16.5%、PCVは5.1%であり、ワクチン有効率は72.8%と推計された。この結果は、既知の国内試験における有効率と同程度の値であり、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。しかし、本研究では、使用したPPVが推計値であること、二次・三次医療機関のみを対象としたこと、交絡因子の調整ができていないこと、PPVやPCVの変動で有効率が大きく変化すること、などの限界点がある。

この検討結果を受けて、2014シーズン、佐賀市内の6小児科医療機関を受診した2ヵ月から2歳未満児を対象に、多施設共同症例対照研究を行い、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した(2014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-1(test-negative control)とした。また、症例と同時期、同年齢で同一医療機関を受診した他疾患患者を対照-2(hospital control)として選定した。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。症例67人、test-negative control 247人を解析対象としたところ、ワクチン接種の調整ORは0.13(0.02-1.10)であり、有効率は87%(-10-98%)と推計された。また、症例67人、hospital control 515人を解析対象としたところ、ワクチン接種の調整ORは0.12(0.02-0.91)を示し、有効率は88%(9-98%)であった。

また、2015シーズンには、佐賀県および福岡県内の12小児科医療機関を受診した2ヵ月から3歳未満児を対象に、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(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。迅速検査の結果、症例は420人、対照は647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0.19(0.14-0.27)であり、有効率は81%(73-86%)と推計された。

上記2シーズンの情報を統合し、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ヵ月から3歳未満児1,412人を対象に、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)。ロタウイルス迅速診断検査の結果、陽性者(症例)は487人、陰性者(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。また、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た。

別途、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。本勧告はロタウイルスワクチン接種の実施における保健医療活動の指針として学術的に参考にする価値があり、今後、我が国がロタウイルスワクチンの定期接種化を検討する際の貴重な資料になると考えられる。ACIPは、米国の乳児へのロタウイルスワクチン定期接種を勧告している。“経口生ヒト-ウシ遺伝子再集合体ロタウイルスワクチン(RotaTeq®[RV5])”は生後2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月に3回の経口接種、“経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(Rotarix®[RV1])”は生後2ヵ月、4ヵ月に2回の経口接種としているが、特定の製剤を優先使用するような見解は示していない。その他、ロタウイルスワクチン初回接種時の最高週齢、禁忌、使用上の注意や特殊な状況について述べられている。

## 7) 費用対効果分科会

星らは、2014年10月に定期接種化された高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種について、助成対象



に関する費用効果分析を行った。現行の助成対象（65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳以上）を「分割ストラテジー」と定義し、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」、「65歳以上一括接種ストラテジー」と比較した。侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）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。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。その結果、「プログラムなし」と比較した場合の各ストラテジーのIQALY獲得あたりの増分費用は、「分割ストラテジー」29,107,379円、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」11,232,203円、「65歳以上一括接種ストラテジー」13,038,976円であった。高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンは、ストラテジーに拘らず、cost-effective と言い難いが、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」または「65歳以上一括接種ストラテジー」の方が、現行の「分割ストラテジー」よりも費用効果に優れることが示唆された。

別途、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種について、現行の助成対象（65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳以上）とした「現行PPSV23接種ストラテジー」と、今後PCV13が定期接種に加わった場合の「PPSV23・PCV13選択可能接種ストラテジー」を設定し、費用効果分析を行った。「PPSV23・PCV13選択可能接種ストラテジー」では、被接種者のうちPCV13を選択する割合を10%～90%の10%間隔で合計8レベル設定した。侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）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。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。その結果、「現行PPSV23接種ストラテジー」と比べて「PPSV23・PCV13選択可能接種ストラテジー」では、PCV13の使用割合に拘らず、QALYの獲得と罹病のための医療費の減少を認めた。「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IQALY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。

さらに、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帯状疱疹の予防」が追加承認されたことを受けて、高齢

者に対する帯状疱疹ワクチン接種についての費用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（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、神経痛に発展後回復する、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。IQALY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

① 前田、菅野、加瀬らは、児童養護施設入所者30人（年齢7～19歳）を対象に、流行野生株（A型）に対する抗体誘導を検討した（2013/14シーズン、前向き cohort study）。抗体価測定のための採血は、接種前および接種1ヵ月後に行い、ワクチン株と2013/14シーズンの流行野生株（A/Osaka/52/2014(H1pdm)、A/Osaka/49/2014(H3))に対するHI価を測定した。H1pdmに関して、ワクチン株A/California/7/2009に対するGMTは122(接種前)→403(接種後)に上昇し(MFR:3.3)、sRは10%、sPは83→97%に上昇した。流行野生株A/Osaka/52/2014に対しても、GMTは134→221に上昇し(MFR:1.6)、sR:10%、sP:77→93%に上昇した。一方、H3に関しては、ワクチン株A/Texas/50/2012に対するGMTは122→200に上昇し(MFR:1.6)、sR:10%、sP:93→100%を示したものの、流行野生株A/Osaka/49/2014に対してはGMTは20→27(MFR:1.4)、sR:7%、sP:30→50%であり、十分な抗体レベルには到らなかった。

同内容の調査を2014/15シーズンも継続して実施した（2014/15シーズン、前向き cohort study）。盛岡市の児童養護施設入所者27人（年齢9～19歳）を対象として、ワクチン株と流行野生株（A/Osaka/18/2015(H3)、A/Osaka/16/2015(H3))に対するHI価を評価した。ワクチン

株 A/NewYork/39/2015(H3) に対する GMT は 245 → 403 に上昇し (MFR : 1.6)、sR は 19 %、sP は 100 % → 100 % を示した。一方、流行野生株 A/Osaka/18/2015(H3) に対する GMT は 16 → 30 (MFR : 1.8)、sR : 15 %、sP : 26 → 48 % であった。また、A/Osaka/16/2015(H3) に対しては、GMT は 18 → 27 (MFR : 1.5)、sR : 15 %、sP : 26 → 52 % であり、流行野生株に対する免疫原性は汎用されている EMA 基準には達しなかった。通常、インフルエンザワクチンの抗体誘導能はワクチン株に対する抗体価によって評価されている。しかし、ワクチンの臨床効果を念頭に置いて抗体誘導能を議論する場合は、流行野生株に対する抗体価を参考にすることが重要であり、今後も知見を継続して蓄積していく必要がある。

別途、2010/11 ~ 2013/14 シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた児童養護施設入所者を対象に、B 型 (ビクトリア系統、山形系統) に対する抗体応答を検討した (2010/11 ~ 2013/14 シーズン、前向き cohort study)。各シーズンの対象者は、2010/11 シーズン 28 人、2011/12 シーズン 30 人、2012/13 シーズン 33 人、2013/14 シーズン 30 人である。なお、2010/11 と 2011/12 シーズンのワクチンはビクトリア系統を含有しており、2012/13 と 2013/14 シーズンのワクチンは山形系統を含有している。接種前および接種 1 ヶ月後の血清について、ビクトリア系統と山形系統の HI 価を測定した。ビクトリア系統含有ワクチンを接種した前 2 シーズンでは、ビクトリア系統に対する sP は 39 % → 46 % (2010/11 シーズン)、33 % → 85 % (2011/12 シーズン) に上昇し、山形系統に対しても sP : 39 % → 68 % (2010/11 シーズン)、33 % → 47 % (2011/12 シーズン) に上昇した。一方、山形系統含有ワクチンを接種した後 2 シーズンでは、山形系統に対する sP は 8 % → 27 % (2012/13 シーズン)、43 % → 60 % (2013/14 シーズン) に上昇したが、ビクトリア系統に対しては sP : 15 % → 21 % (2012/13 シーズン)、60 % → 63 % (2013/14 シーズン) と軽度の増加を認めるにとどまった。GMT についても同様の傾向を示し、山形系統に対して 13 → 25 (2012/13 シーズン)、24 → 31 (2013/14 シーズン) に軽度上昇したものの (MFR は、それぞれ 1.9 と 1.2)、ビクトリア系統に対しては 20 → 22 (2012/13 シーズン)、31 → 31 (2013/14 シーズン) と、ほとんど変化を認めなかつ

た (MFR はそれぞれ 1.1 と 1.0)。過去 4 シーズンを通じて、B 型に対する免疫応答は、非常に低いと考えられた。交差免疫については、ビクトリア系統含有ワクチンを接種したシーズンでは山形系統への免疫誘導が示唆されたが、山形系統含有ワクチンを接種したシーズンではビクトリア系統への免疫誘導は明らかではなかった。

② 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。主流行株は 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。主流行株は 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、主流行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、入江、福島、大藤、伊藤を中心に、平成 26 年度 21 人、平成 27 年度 20 人、平成 28 年度 21 人の班員が共同して、米国疾病管理センター (CDC) の予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 2014 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) — United States, 2014–2015 Influenza Season (MMWR 2014; 63 (32): 691-697)」、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)」、および 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、2014 年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大

藤さとこ（編集）、廣田良夫・葛西健（監修）;「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）;「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）。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いる。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るものと考ええる。

#### **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。