

ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究

研究代表者 廣田 良夫 保健医療経営大学長・医療法人相生会臨床疫学研究センター長

研究要旨

厚生労働省意向による特定研究

1) 埼玉株／香港株ワクチン免疫原性分科会

① 20歳以上の健康成人では、香港株単価ワクチン接種により香港株のみならず埼玉株に対しても良好な免疫原性（中和抗体）を示した。埼玉株に対する抗体応答は：香港株単価ワクチン接種群で平均上昇倍数が5.3倍、抗体応答割合が50%；埼玉株単価ワクチン接種群では各々4.2倍と46%であった。香港株単価ワクチン接種による埼玉株への抗体応答は、埼玉株単価ワクチン接種による埼玉株への抗体応答と同等かそれ以上であった（2017/18 シーズン、無作為化比較試験）。

2) 定点モニタリング分科会

① 6歳未満児1,007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0.58(0.32-1.06)、2回接種で0.59(0.40-0.86)であった（大阪、福岡、2016/17 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

3) ポリオ感受性分科会

① 2011-2013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4年間に中和抗体価1:8未満まで低下した者は、A群（sOPV → sIPV → sIPV → sIPV）7人のうち2人（Wild株I型に対して）、B群（sOPV → wIPV → wIPV → wIPV）33人のうち1人（Sabin株I型とWild株I型に対して）であった。また、いずれの群も、接種10年後までに抗体保有割合が83%以下に低下すると推計された（福岡、2013～2018年、前向き cohort study）。

プロジェクト研究

4) インフルエンザ分科会

① 一般住民700人（1歳から64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1～12歳で0.23(0.13-0.41)、13～64歳で0.37(0.17-0.83)であった（東京、2010/11 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

② 6歳未満児2,694人（平均2.8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の調整ORは0.61(0.50-0.75)であった。型別にみると、A型に対する調整ORは0.64(0.52-0.79)、B型に対する調整ORは0.41(0.24-0.73)であり、いずれも有意差を認めた（石川、2016/17 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

③ 小学生（4校：2,120人）では、A型インフルエンザ（迅速診断）に対するワクチン接種の調整ORは0.71(0.48-1.04)であった（土浦市、2016/17 シーズン、前向き cohort study）。

④ 3シーズン連続してA/H1N1pdm09株含有ワクチンを接種した健康成人119人（26～66歳）では、シーズンを経るに従って、接種前・接種後の幾何平均抗体価（GMT）および平均上昇倍数が有意に低下していた（1・2・3シーズン目の接種後GMTは61→53→51、平均上昇倍数は1.49→1.30→1.25）（東京、福岡、2014/15～2016/17 シーズン、前向き cohort study）。

⑤ 2016/17シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性は、全国の分離株と同様の傾向であっ

た。また、インフルエンザ陰性の検体から、他の呼吸器ウイルスが検出された。インフルエンザ様疾患を呈する患者の中には他の呼吸器ウイルスを原因とする者が混在し、ワクチン有効性の過小評価の一因となることが示唆された。

⑥ 大学の教職員・学生を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である（福岡、2017/18 シーズン、前向き cohort study）。

5) 百日咳分科会

① 現行の DTaP ワクチン接種の有効性および接種後経過年数の影響などを検討するため、新規に症例対照研究を開始した（2017 年 10 月～、症例対照研究）。

② LAMP 陽性の百日咳症例 17 人（平均 7.8 歳）、LAMP 陰性の対照患者 29 人（平均 4.3 歳）、他疾患の対照患者 77 人（平均 4.9 歳）における症例対照研究では、百日咳に対する DTaP ワクチン 4 回接種の OR は、test-negative control との比較で 0.24(0.004-3.61)、他疾患の対照患者との比較で 0.07(0.000-0.45) であった（高知、2012 年、症例対照研究）。

③ 妊婦 977 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 279 人（29%）であった（熊本、三重、2016 年、横断研究）。

6) 高齢者肺炎分科会（肺炎球菌ワクチン）

① 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）。

7) 新規ワクチン検討分科会

① 6 歳未満児を対象に、ロタウイルスワクチンの有効性を検討するため、test-negative design による症例対照研究を実施中である（福岡、奈良、2018～2019 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

② 1 歳半検診受診児を対象に、ロタウイルスワクチンの接種行動に関連する要因、および児・保護者のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を検討中である（金沢、2017～2018 年、横断研究）。

③ 56 歳以上の者を対象に、4 価髄膜炎菌結合体ワクチンの免疫原性・安全性を検討する（東京、川崎、前向き cohort study）。

④ 妊婦に対する百日咳ワクチンの費用効果は、児の百日咳の発症率および接種費用に大きく影響を受けるが、費用効率的と考えられるシナリオが複数存在した。今後、妊婦に対する百日咳ワクチン接種の定期接種化を検討する際の基礎情報として重要である。

⑤ 65 歳以上の高齢者では、定期接種化が肺炎球菌ワクチン接種の主要な規定要因であることが示唆された。接種の最たる契機は、市町村からの案内（50%）であり、市町村による直接的な対象者個人へのアプローチが接種促進に有効と考えられた。

8) 広報啓発分科会

班員 18 人が共同で、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告 2017 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)— United States, 2017-2018 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2017; 66 (2): 1-20)」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、2017 年度版」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、内科、臨床薬理、微生物、医療経済などの専門家、及び第一線の開業医が共同で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：埼玉株／香港株を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性を検討し、株変更の影響を評価する；インフルエンザワクチンの有効性について、abstract universal statements(要約された普遍的見解)を得る；生・不活化ポリオワクチン混合接種後の抗体持続を検討し、追加接種の必要性和時期の決定に必要なデータを提示する；小学生やハイリスク集団を対象にインフルエンザワクチンの有効性や免疫原性を検討する；百日咳(DTaP)ワクチンの有効性、接種後経過年数の影響などを調査する；高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を検討する；開発導入や定期接種化が近年行われた(あるいは行われる見込みの)ワクチンを対象として、ワクチンの免疫原性や有効性、安全性、費用対効果を検討する；ワクチンの健全な普及に必要な基盤情報として、米国予防接種諮問委員会の勧告「インフルエンザの予防と対策」を翻訳し出版する。

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

厚生労働省意向による特定研究

1) 埼玉株／香港株ワクチン免疫原性分科会 (分科会長：福島 若葉)

インフルエンザ H3 の埼玉株と香港株の単価ワクチンを作成し、健康成人 50 人ずつに 1 回接種し、埼玉株、香港株および流行株に対する抗体を測定する。

2) 定点モニタリング分科会(分科会長：福島 若葉)

米国、EU などと同じ手法 (test-negative 症例対照研究) 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 (大阪・福岡の 9 診療所、800 ～ 1000 人) に PCR 検査を実施し、PCR 陽性者を症例、陰性者を対照とする。

3) ポリオ感受性分科会 (分科会長：廣田 良夫)

2011-2013 年度に実施した互換性試験 (Sabin 株由来 OPV と DTaP-IPV、Wild 株由来 IPV) の被験者 153 人について、抗体持続状況を 5 年後まで実測、10 年後まで推計する。

プロジェクト研究

4) インフルエンザ分科会 (分科会長：原 めぐみ)

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する。免疫原性は、健康成人を対象に 2 件 (福岡：織田、および福岡・東京：入江) の研究で調査した。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) を対象とした前向きコーホート研究、および 6 歳未満児 (石川：中村)、一般住民 (東京：齋藤) を対象とした症例対照研究 (test-negative design) の手法により評価した。また、シーズン中の流行ウイルスを解析し、インフルエンザのウイル

学的特性を明らかにするとともに、インフルエンザ陰性検体の病原検索を行った。

5) 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し、接種後経過年数の影響などを検討するため、多施設共同症例対照研究を実施する。20歳未満の百日咳患者を症例とし、同性・同年齢の友人対照3人、病院対照3人を選定する。加えて、百日咳検査陰性の対照を登録し、test-negative 症例対照研究の側面からも検討する。解析では、DTaP ワクチンの有効性、および百日咳発症に対するその他の関連因子を検討する。

6) 高齢者肺炎分科会 (分科会長: 鈴木 幹三)

高齢者肺炎に対するワクチン予防効果を検討するため、多施設共同症例対照研究を実施する。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・性が対応する病院対照を5人選出する。解析では、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を検討する。

7) 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(ロタウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンなど)について、免疫原性や有効性、安全性、費用対効果を検討する。また、児や保育者におけるロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を検討する。

8) 広報啓発分科会 (分科会長: 大藤 さとこ)

米国 CDC と連絡を取りながら、米国予防接種諮問委員会 (ACIP) の勧告について、発行時期、注意点や変更点などについての情報を収集する。

若手研究者を中心に同勧告を共同翻訳し、一般財団法人・日本公衆衛生協会より出版する。

(倫理面への配慮)

本研究全般に関して、「博多クリニック臨床試験審査委員会(医療法人相生会博多クリニック院長設置)」の承認を得た。また、研究分担者においても、必要に応じて所属機関の倫理委員会より承認を得た。

C. 主要分科会のまとめ

厚生労働省意向による特定研究

1) 埼玉株/香港株ワクチン免疫原性分科会

(分科会長: 福島 若葉)

インフルエンザ A/埼玉/103/2014(CEXP002)(H3N2)株(以下、埼玉株)、およびインフルエンザ A/香港/4801/2014(X-263)(H3N2)株(以下、香港株)の免疫原性・安全性を確認することを目的とした。埼玉株あるいは香港株を含む研究用の単価インフルエンザワクチン(以下、埼玉株ワクチンおよび香港株ワクチン)を作成し、20歳以上の健康成人男女100人を無作為に2群に分け、埼玉株ワクチン、香港株ワクチンを各50人に1回接種した(福岡、2017/18シーズン、無作為化比較試験)。ワクチン接種は、2017年10月~11月に実施し、接種前および接種3週間後に血清を採取した。免疫原性は、中和抗体価を測定し、接種後の幾何平均抗体価(GMT)、GMT上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合(任意に $\geq 1:40$ と設定)を算出して評価した。安全性は、接種から1週間以内に発現した副反応および有害事象の発現について評価した。

香港株に対する抗体応答は: 香港株ワクチン接種群で、GMT上昇倍数5.5倍、抗体応答割合50%、接種後の抗体保有割合96%; 埼玉株ワクチン接種群では各々、4.5倍、40%、92%であった。また、埼玉株に対する抗体応答は: 香港株ワクチン接種群で、GMT上昇倍数5.3倍、抗体応答割合50%、接種後の抗体保有割合86%; 埼玉株ワクチン接種群では各々、4.2倍、46%、68%であった。安全性については、軽微な副反応を認めたが、重篤な有害事象の報告はなかった。また、2群における副反応発現頻度に有意差は認めなかった。

2017/18シーズン用インフルエンザワクチンのA/H3N2株については、当初、埼玉株が推奨された。埼玉株は鶏卵馴化による抗原変異の影響が小さいため、有効性が高いと予想されたことが理由である。ところが、増殖効率が悪く実需要を満たせないことが判明したため、香港株への切り替えが決定された。香港株は鶏卵馴化による抗原変異の影響を強く受けるため、ワクチン株と流行予測株の抗原性の乖離から考えて有効性が低い可能性が懸念されている。しかし、これらワクチン株と流行株の抗原性の乖離に関する議論は実験動物から得たデータに基づくものであり、感染歴や予防接種歴を有するヒトに直接当てはまるものではない。それにも拘らず、「2017/18

シーズンのインフルエンザワクチンは効果が低い」といった推論が独り歩きしている状況がある。

本研究の主たる目的は、埼玉株から香港株への切り替えがワクチン有効性を損なうかどうかを、免疫原性の観点から検討することである。ワクチン株に対する免疫原性を評価した結果、香港株ワクチンは、ホモである香港株に対してのみならず、ヘテロである埼玉株に対しても良好な免疫原性を示した。これは、埼玉株含有インフルエンザワクチンで誘導される抗体が、現行の季節性インフルエンザワクチンに含まれる香港株でも誘導される可能性を示唆している。

現時点では野生株に対する免疫原性は評価されていないため、本研究の結論は、野生株に対する免疫原性を含めて導く必要がある。埼玉株を含有する季節性インフルエンザワクチンは、2018/19シーズン以降実際に使用される可能性があるため、本研究で得られる埼玉株ワクチンの免疫原性・安全性データは、次シーズン以降のインフルエンザワクチンの製造や使用・普及に有用な情報となるであろう。

2) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

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ため、大阪府と福岡県において、real-time RT-PCR法(以下、PCR法)によるインフルエンザ病原診断を用いた症例対照研究を実施した(大阪・福岡、2016/17シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2016/17シーズンのインフルエンザ流行期に、大阪府内と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で受診した6歳未満児1,007人(平均2.7歳)を登録した。Source populationから研究対象者を選定する過程で選択バイアス(selection bias)が生じることを回避するため、系統的手順による登録を行った。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。登録時に採取した鼻汁吸引検体を用いて、PCR法による病原診断を行った。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、多重ロジスティック回帰モデルにより、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率($(1 - \text{オッズ比}[\text{OR}]) \times 100\%$)を算出した。2016/17シーズンのワクチン有効率は、1回接種で42%(95%信頼区間[CI]: -6%-68%)、2回接種で41%(95%CI: 14%-60%)であり、2回接種で有意な発病防

止効果を認めた。型・亜型別の分析でも、主流行株であったA/H3N2型に対して2回接種は有意な効果を示した(有効率37%、95%CI: 16%-58%)。年齢層別(1~2歳/3~5歳)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歳で55%、3~5歳で34%であり、1~2歳でのみ有意であった。0歳児における有効性は、対象者数が極めて少なく評価できなかった。以上の結果は、調査を開始した2013/14シーズン以降、4シーズンを通じて同様の傾向であった。また、2016/17シーズンの調査では、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回でも、これまでに合計2回以上ワクチン接種を受けている場合、あるいは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。

わ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、本研究の継続実施により“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。2016/17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、有意な発病防止効果を認めた。また、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。

3) ポリオ感受性分科会(分科会長:廣田 良夫)

2011~2013年度に、Sabin株由来OPVとDTaP-IPV、およびWild株由来IPVの互換性試験を実施した。その被験者153人の抗体持続状況を5年後まで追跡している。本年度は4年後までの実測値、10年後まで推計値を報告する。

互換性試験で設定した4群は以下の通りである。

- ・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)

(1) 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(1年後/追加免疫後: 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、

3年後/2年後：0.53～0.85、4年後/3年後：0.24～0.56)。なお、3年後から4年後にかけての低下は、接種ワクチン、抗原に拘わらず、有意であった。

- (2) 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（1年後/追加免疫後：0.10～0.27、2年後/1年後：0.33～0.67、3年後/2年後：0.39～1.10、4年後/3年後：0.37～0.82）。
- (3) 接種後4年間で抗体価が1:8を下回った者は：A群で Wild 株 Type I に対して2人（18%）；B群で Sabin 株 Type III に対して1人（2年後に低下したが翌年に1:16に回復）、Sabin 株 Type I と Wild 株 Type I に対して1人（2%）であった。他の群、他の株については、抗体保有割合（1:8以上を示す者の割合）は100%を維持していた。
- (4) 接種1年後から4年後までに3点以上の抗体価が測定できた96人（A群6、B群35、C群29、D群26）を対象に、10年後までの抗体価を推定したところ、いずれの群も接種10年後には抗体保有割合が83%以下に低下すると推計された。
- (5) 接種10年後の推測値のみならず、接種4年後までの実測値に関して、少数ではあるが、防御レベルを下回る症例が生じたことは、わが国における潜在的リスクを反映している可能性があり、抗体価低下の要因精査を含め、注意深い観察が必要である。

プロジェクト研究

4) インフルエンザ分科会（分科会長：原 めぐみ）

不活化インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性、有効性を評価することを目的とした。免疫原性については、①成人における免疫原性とそれに影響を与える因子の検討（福岡、2017/18 シーズン、前向き cohort 研究：織田）、②医療施設職員におけるワクチン抗原 A/H1N1pdm09 への繰り返し曝露の影響（東京・福岡、2014/15～2016/17 シーズン、前向き cohort 研究：入江）；有効性については、③小学生における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性（土浦、2016/17 シーズン、前向き cohort 研究：山口）、④6歳未満児における迅速診断陽性インフルエンザに対する有効性（石川、2016/17 シーズン、症例対照研究，test-negative design：中村）、⑤一般住民における PCR 検査陽

性インフルエンザに対する有効性（東京、2010/11 シーズン、症例対照研究，test-negative design：齋藤）を実施した。また、インフルエンザシーズン中の流行ウイルスを解析し、インフルエンザのウイルス学的特性を明らかにするとともに、インフルエンザ陰性検体の病原検索を行った。

免疫原性についてはワクチン抗原 A/H1N1pdm09 への繰り返し曝露により接種後の幾何平均抗体価および平均上昇倍数は毎年有意に減少した。有効性については、小学生における迅速検査陽性 A 型インフルエンザに対するワクチン有効率は29%；6歳未満児の迅速診断陽性インフルエンザに対する有効率は39%（A型に対して36%、B型に対して59%）；一般住民の PCR 陽性インフルエンザに対する有効率は、1～12歳、13～64歳でそれぞれ、A/H1N1pdm09 に対して88%、62%；A/H3N2 に対して62%、42%；B に対して70%、53%と、若年群の方が高い値を検出した。

これらの研究により得られた成果は、今後のインフルエンザワクチン施策の判断資料となりうる。

5) 百日咳分科会（分科会長：岡田 賢司）

本分科会の目的は、百日咳ワクチンの有効性と安全性を疫学の視点から検討することである。そこで、砂川らは、重症化しやすい早期乳児への百日咳対策として、欧米で行われている妊婦への百日咳含有ワクチン接種が国内で可能かどうかを調査した。また砂川・神谷、および岡田・大藤は、国内で開発された安全性の高い無細胞精製百日咳ワクチンの有効性を検討することとした。

砂川らは、妊婦健診の妊婦977人へ「百日咳含有ワクチン」接種希望に関連する要因を質問紙により調査した結果、妊婦の「百日咳含有ワクチン」に関する正しい「知識」および「態度」の普及のためには、正確な情報を医師が妊婦へ提供することが「妊婦用の百日咳含有ワクチン」接種強化に関連すると考えられた。神谷らは、百日咳ワクチンの効果に関する研究に test-negative design を用いる妥当性について検討するため、2つの症例対照研究（① test-negative design による症例対照研究と②通常の症例対照研究）を実施した。その結果、LAMP 法による検査が正しい時期に実施され、交絡因子について配慮すれば、百日咳ワクチンの有効性評価に test-negative design を使用することは可能であると考えられた。岡田・大藤は、ワクチン接種後の

効果減弱を検討するには、年齢をマッチした従来の症例対照研究では困難であったため、これまでの友人対照および病院対照に、検査陰性対照 (test-negative control) を追加し、ワクチン効果減弱を検討する。今年度は研究実施に向けて各施設での倫理審査を行い、次年度以降に症例・対照を蓄積して、双方の研究成果を検証する予定である。

6) 高齢者肺炎分科会 (分科会長: 鈴木 幹三)

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ため、有効性に関する先行研究の実施要領を一部修正して新規に症例対照研究を行う。

2016年10月より、30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。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人を選定する。2018年1月時点での登録数は、症例80人(男43人、女37人、平均年齢76歳)、対照353人(男182人、女171人、平均年齢76歳)であり、肺炎球菌性肺炎は80人中19人(24%)であった。本研究結果により、肺炎球菌ワクチン定期接種化後の高齢者肺炎に対するワクチン有効性を検出できれば、今後の高齢者への予防接種施策に反映し得る。

7) 新規ワクチン検討分科会 (分科会長: 中野 貴司)

医学の進歩とともに新しいワクチン製剤が開発され、有効性と安全性や費用対効果の解析結果に基づいて、わが国で公的に接種が推奨されるワクチンが選定される。新規ワクチン分科会では、新しく導入や定期接種化されたワクチン、あるいは今後の定期化や普及が想定されるワクチンについて検討することを目的とした。

新しいワクチンとして、2015年5月からわが国でも承認製剤の接種が可能となった髄膜炎菌ワクチンについて、使用経験の少ない56歳以上の者に対する安全性と有効性を評価する記述疫学研究を開始した。4価髄膜炎菌結合体ワクチンは、わが国での承認前に2～55歳の者を対象とした臨床試験が実施された。本ワクチンの接種年齢に上限は無いが、56歳以上の者には使用経験が少なく、免疫原性および安全性のデータに乏しい。一方、国内患者や流行地へ渡航する者の中には56歳以上の者も多く含まれるため、単回接種後の安全性と免疫原性を検討する。

平成24年度の国会附帯決議において定期接種化に関する結論を得ることが必要とされたロタウイルスワクチンについて、2ヵ月以上6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計画した。また、任意接種である現状において、接種状況の実態、接種に関連する要因、ロタウイルス胃腸炎の児や保護者への負担を解析した。

成人のワクチンでは、高齢者肺炎球菌ワクチン定期接種化の影響に関する横断研究と妊婦の百日咳予防接種の費用効果分析を行った。定期B類の高齢者肺炎球菌ワクチンについて、2015年12月に実施した調査では、定期接種年齢該当者すなわち費用助成対象者において接種率が高かった。妊婦に対する百日咳予防接種は、QALYを費用効果の基準に用いる、あるいはWHOの判断基準による、のいずれの方法でも、費用効果的と考えられるシナリオが存在した。

厚生行政において、予防接種は国民の健康を保持するために最も重要な手段のひとつである。新たに開発されたり、公的接種が検討されているワクチンについては、その有効性と安全性や費用対効果を検証し、解析結果を社会に情報発信する必要がある。本分担研究により、予防接種施策に活用できる有用なデータの提供に努めたい。

8) 広報啓発分科会 (分科会長: 大藤 さとこ)

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(2017/18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。また、月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数について、過去に合計2回以上ワクチン接種を受けたことがある場合には当該シーズンのワクチン接種は1回接種でよいと記載されている。このほか、2017/18シーズンには弱毒生ワクチンを使用しないこと、各ワクチンの適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、などが明記されている。本勧告のワクチン適応等は、米国ACIPによるものであり、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、学術的に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

厚生労働省意向による特定研究

1) 埼玉株／香港株ワクチン免疫原性分科会

① 福島らは、インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性に関して、埼玉株と香港株の無作為化比較試験を実施した（2017/18 シーズン、無作為化比較試験）。20歳以上の健康成人100人を無作為に2群に分け、本研究用に作成した単価インフルエンザワクチン（埼玉株ワクチン、香港株ワクチン）を各50人に1回接種した。また、接種前、接種3週後に血清を採取し、各ワクチン株に対する中和抗体価を測定した。香港株に対する抗体応答は：香港株ワクチン接種群で、GMT上昇倍数5.5倍、抗体応答割合50%、接種後の抗体保有割合96%；埼玉株ワクチン接種群では各々、4.5倍、40%、92%であった。また、埼玉株に対する抗体応答は：香港株ワクチン接種群で、GMT上昇倍数5.3倍、抗体応答割合50%、接種後の抗体保有割合86%；埼玉株ワクチン接種群では各々、4.2倍、46%、68%であった。香港株ワクチンの接種は、ホモである香港株だけではなく、ヘテロである埼玉株に対しても良好な免疫原性を示した。また、香港株ワクチン接種による埼玉株に対する抗体応答は、埼玉株ワクチン接種による埼玉株に対する抗体応答と同等かそれ以上であった。安全性に関しては、重篤な有害事象は認めず、2群の副反応発現頻度に有意差を認めなかった。

2) 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（2016/17 シーズン、症例対照研究）。大阪府および福岡県の小児科診療所9施設において、流行期間中（大阪：2017年第2週～10週、福岡：2017年第3週～11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1,007人（平均2.7歳、男538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369人で、亜型はA/H3N2型が最も多かった。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0.58(0.32-1.06)、2回接種で0.59(0.40-0.86)、有効率はそれぞれ42%、41%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：55%、3～5歳：34%）。調査シーズンのワクチン接種が1回でも、過去に合計2回以上ワクチン接種を受けている、あるいは昨シーズンにワクチン接種を受けている場合には、2回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

3) ポリオ感受性分科会

① 入江らは、2011～2013年度に実施した互換性試験（Sabin株由来OPVとDTaP-IPV、Wild株由来IPV）の被験者153人について、抗体持続状況を5年後まで実測、10年後まで推計した（2013～2018年、前向きcohort study）。なお、2011～2013年に実施した試験では、下記の4群について検討し、sOPV、DTaP-sIPV、wIPV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（中和抗体価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）、4年後の抗体価が得られた85人（A群7、B群32、C群24、D群22）を解析対象とした。

(1) 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（1年後/追加免疫後：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、

3年後/2年後：0.53～0.85、4年後/3年後：0.24～0.56)。なお、3年後から4年後にかけての低下は、接種ワクチン、抗原に拘わらず、有意であった。

- (2) 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（1年後/追加免疫後：0.10～0.27、2年後/1年後：0.33～0.67、3年後/2年後：0.39～1.10、4年後/3年後：0.37～0.82）。
- (3) 接種後4年間で抗体価が1:8を下回った者は：A群で Wild 株 Type I に対して2人（18%）；B群で Sabin 株 Type III に対して1人（2年後に低下したが翌年に1:16に回復）、Sabin 株 Type I と Wild 株 Type I に対して1人（2%）であった。他の群、他の株については抗体保有割合（1:8以上を示す者の割合）は100%を維持していた。
- (4) 接種1年後から4年後までに3点以上の抗体価が測定できた96人（A群6、B群35、C群29、D群26）を対象に、10年後までの抗体価を推定したところ、いずれの群も接種10年後には抗体保有割合が83%以下に低下すると推計された。
- (5) 接種10年後の推測値のみならず、接種4年後までの実測値に関して、少数ではあるが、防御レベルを下回る症例が生じたことは、わが国における潜在的リスクを反映している可能性があり、抗体価低下の要因精査を含め、注意深い観察が必要である。

プロジェクト研究

4) インフルエンザ分科会

① 齋藤は、東京都大島町の全医療機関において、PCR 検査による病原診断を用いた症例対照研究により、インフルエンザワクチン有効性を検討した（東京、2010/11 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。2010/11 シーズンのインフルエンザ流行期（2011年2週～16週）にILIで受診した1歳から64歳の患者700人（男361人、1～12歳児415人）を解析対象とした。患者から検体を採取し、PCR 検査で陽性者を症例、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、診療録あるいはインフルエンザワクチン接種の問診票から情報を得た。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 検査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、前シーズン（2009/10）の3価季節性ワクチン接種歴、単価新型ワクチン接種歴、A/H1N1pdm09 罹患歴、発症から受診までの日数、38度以上の発熱かつ呼吸器症状の有無、同胞の有無、を含めた。PCR 検査陽性インフルエンザは358人で、うちA/H1N1型が147人、A/H3型が53人、B型が174人であった。PCR 検査陽性インフルエンザに対するワクチン接種のVEは1～12歳児で77%（59-87%）、13～64歳で63%（17-83%）であった。型・亜型別ではA/H1N1型に対するVEは1～12歳児で88%（73-95%）、13～64歳で70%（22-88%）、A/H3型に対するVEは1～12歳児で62%（-10-87%）、13～64歳で42%（-134-86%）、B型に対するVEは1～12歳児で70%（42-84%）、13～64歳で53%（-62-86%）であった。

② 中村らは、石川県内の13医療機関の小児科外来において、インフルエンザ抗原検出用迅速診断（以下、迅速診断）キットによる病原診断を用いた症例対照研究を実施した（石川、2016/17 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。2016/17 シーズンの流行期間中（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2,694人（平均2.8歳）を登録した。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は、問診や母子健康手帳等で確認した。登録時に採取した鼻腔拭い液または鼻汁検体を用いて、迅速診断キットによる病原診断を行った。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、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1,390人で、うちA型が1,248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のVEは39%（25-50%）、A型に対するVEは36%（21-48%）、B型に対するVEは59%（27-76%）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20%（-11-48%）であり有意な有効性を

認めなかったが、2～3歳児では53% (32-67%)、4～5歳児では40% (6-61%)と有意なワクチン有効性を示した。また、3～5歳児で、接種回数別のVEを比較したところ、1回接種のVEは37% (5-58%)、2回接種のVEは43% (16-62%)であり、1回接種と2回接種のVEは同様であった。

③ 山口は、茨城県土浦市の小学生(4校:2,120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(2016/17シーズン、前向き cohort study)。2017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、2017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1,030人(接種率51%)であった。4校全体のA型インフルエンザの発病率は17%、B型インフルエンザの発病率は1%であり、ワクチン有効率(95%CI)は主流行であるA型インフルエンザに対して29%(-4-52%)であった。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。抗インフルエンザ薬の種類による有熱時間の有意差は認めなかった。

④ 入江、都留らは、治験を専門とする医療機関(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、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・2016/17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。3シーズン連続してワクチン接種を受けた26～66歳の健康成人119人を解析対象とした。3シーズンのA/H1抗原はいずれもA/H1N1pdm09であったため、当該ワクチン抗原A/H1N1pdm09への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。シーズンを経るに従って、接種前・接種後のGMTは低下した。1シーズン目の接種後GMTは61、2シーズン目の接種後GMTは53、3シーズン目の接種

後GMTは51であり、1シーズン目と比べると、2シーズン目で0.87倍(95%CI:0.78-0.97)、3シーズン目で0.84倍(0.75-0.94)、有意に低下していた。接種前後の上昇倍数で見ても、1シーズン目の上昇倍数は1.49、2シーズン目の上昇倍数は1.30、3シーズン目の上昇倍数は1.25であり、1シーズン目と比べると、2シーズン目で0.87倍(95%CI:0.78-0.97)、3シーズン目で0.84倍(0.75-0.94)、有意に上昇倍数が低下していた。同一ワクチン抗原への繰り返し曝露は、同抗原に対する免疫原性を低下させる可能性が示唆された。

⑤ 森川らは、2016年第36週～2017年第26週に搬入された上気道由来検体(291検体)を用いて、ウイルス学的解析を行った(2016/17シーズン、ウイルス学的解析)。MDCK細胞を用いてウイルス分離を行い、real-time RT-PCR法によりインフルエンザウイルスの遺伝子検査を実施した。分離したインフルエンザウイルス株の一部は、塩基配列を解析し、ワクチン株との比較、地域特異性、流行時期との関連を検討した。また、インフルエンザウイルスが検出されなかった検体については、10種類の呼吸器ウイルスを検査し、病原体検索を行った。291検体のうち254検体(87%)からインフルエンザウイルスが検出された。内訳は、A/H3亜型86%(219検体)、A/H1N1pdm09亜型4%、B型Victoria系統4%、同Yamagata系統5%であった。A型流行株について、HA遺伝子全長の系統樹解析を行った結果、2016/17シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行株の抗原性は、全国の分離株における傾向と類似していることが明らかになった。インフルエンザウイルス陰性の37検体のうち、11検体から1種類、5検体から2種類の呼吸器ウイルスが検出された。インフルエンザ様疾患を呈する患者の中には、他の呼吸器ウイルスを原因とする者が混在し、ワクチン有効性の過小評価の一因となることが示唆された。

⑥ 織田らは、大学の教職員および学生34人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(2017/18シーズン、前向き cohort study)。登録時に、年齢、性、職業、ワクチン接種歴、既往歴、基礎疾患、ストレス指数などの背景因子の情報を収集した。研究協力施設において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、流行後にHI価測定のための採血を実施する。免疫原性の評価尺度として、GMT、平均上昇倍数、抗

体応答割合、抗体保有割合を検討する。ワクチンの免疫原性に影響を及ぼす要因として、特にワクチン接種歴との関連、ストレスとの関連を中心に検討する予定である。

5) 百日咳分科会

① 岡田らは、百日咳を専門とする小児科医が所属する 10 医療機関の協力を得て、多施設共同症例対照研究を実施し、現行の DTaP ワクチンの有効性および接種後経過年数の影響などを検討する(2017 年 10 月～、症例対照研究)。症例は「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」により百日咳と確定診断された 20 歳未満の患者、対照は各症例に対し性・年齢(学年)が対応する同病院の他疾患患者 3 人(病院対照)および症例の友人 3 人(友人対照)とし、さらに臨床的百日咳ではあるが百日咳検査で陰性を示した患者を検査陰性対照として登録することとした。自記式質問票により、ワクチン接種歴、基礎疾患、感染暴露機会(通園・通学・兄弟数など)、受動喫煙、社会経済学的因子、などの情報を収集する。解析では、症例と病院対照・友人対照の比較による従来の症例対照研究手法でワクチン有効性を検討するのみならず、症例と年齢がマッチしていない検査陰性対照を比較することによりワクチン接種後経過年数によるワクチン有効性への影響についても検討する予定である。2017 年度は各協力医療機関での倫理審査の申請など研究実施の基盤を整えた。

2018 年 1 月、感染症法が改訂され、百日咳は 5 類感染症・全数把握疾患となったことから、百日咳を診断したすべての医師に百日咳の届出が義務化されている。また、LAMP 法や IgM/IgA 抗体検査が保険適応となったため、多くの医療機関で百日咳検査が可能となった。これらの背景から、本研究の実施に向けて、百日咳症例や検査陰性対照の登録が行いやすい環境となっている。今後、協力医療機関への情報提供を行い、症例・対照の集積に努める。

② 砂川らは、高知県の 1 医療機関で、test-negative design による症例対照研究と従来の症例対照研究を実施し、DTaP ワクチンの有効性を検討した(2012 年、症例対照研究)。百日咳の症状を呈し LAMP 法による検査で陽性となった 17 人を症例、陰性となった 29 人を対照(test-negative control)とした。また、症例と同じ日に呼吸器疾患以外の症状で同病院を受診した者 77 人を「従来の症例対照研究」による対照とした。平均年齢は、症例が 7.8

歳、test-negative control が 4.3 歳、従来の対照が 4.9 歳であり、症例はいずれの対照と比しても年齢が高かった。しかし、性別、DTaP ワクチン接種回数、4 回接種時の年齢には有意差を認めなかった。DTaP ワクチン 4 回接種(ref. 未接種)の百日咳発症に対する OR(95%CI) は、test-negative control との比較では 0.24(0.004-3.61)、従来の対照との比較では 0.07(0.000-0.45) であり、従来の症例対照研究手法による検討では有意なワクチン有効性を認めた。Test-negative design による症例対照研究手法では有意なワクチン有効性を検出しえなかったが、対照が少なかったことによる検出力不足が影響した可能性がある。また、test-negative design による症例対照研究手法ではワクチン有効性が過小評価される可能性が報告されており、それも一因となったかもしれない。Test-negative design による検討では、LAMP 法の実施時期により偽陰性となり誤分類が生じやすくなる可能性があるが、症例と test-negative control の検査時期は同様であった。Test-negative design による症例対照研究手法で DTaP ワクチン有効性を検討する場合、百日咳検査の実施時期の精査、百日咳検査の実施状況による selection bias の可能性、交絡因子の存在などについて注意深く配慮すれば、DTaP ワクチンの有効性研究の一手法として有用であると考えられる。

別途、2016 年度に熊本県・三重県の 2 医療機関を受診した妊婦 1,287 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 977 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 279 人(29%)であった。接種の意向に関連する項目は、「ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する」、「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」、妊婦への百日咳ワクチンが「必要と思う」、「効果あると思う」、「出生児への予防効果があると思う」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。

6) 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、30 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)。2014年10月に、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、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を再検討することとした。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65～90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対照を選定する。背景因子として、インフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、年齢、性別、基礎疾患、血液検査所見、喫煙、飲酒、6歳未満の同居家族、ADL、等の情報を収集する。また、肺炎に関する情報(確定診断日、症状、検査結果など)も併せて収集する。2018年1月時点の登録数は、症例80人(男43人、平均年齢76歳、うち肺炎球菌性肺炎19人)、対照353人(男182人、平均年齢76歳)である。本研究結果は、今後の高齢者ワクチン施策に反映し得ることが期待できる。

7) 新規ワクチン検討分科会

① 原らは、福岡県・奈良県の3小児科医療機関を受診した2ヵ月から6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する(2018～2019シーズン、症例対照研究)。急性胃腸炎症状で病院時間内に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、陰性者を対照とする。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、同胞の有無などの情報を得る。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る。なお、ロタウイルス胃腸炎の罹患歴を有する者、最終接種から2週間以内に急性胃腸炎を発症した者は除外する予定である。サンプルサイズの試算を行い、各年齢階級において症例、対照それぞれ41～73人の登録を目標とする。

別途、金沢市の1歳半検診受診児を対象に、ロタウイルスワクチン接種行動に関連する要因および児・保護者のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を検討中である(2017～2018年、横断研究)。1歳半検診を受診した児(目標1,000人)の保護者に協力を依頼し、児の基礎情報(性、出生年月、出生時体重、健診時体重、集団保育、基礎疾患、家族数、兄弟数

など)、ロタウイルスワクチン接種状況、ロタウイルス胃腸炎およびロタウイルスワクチンに関する知識や考え、感染性胃腸炎の罹患歴、児や保護者への負担について、調査票を用いた聞き取り調査を行う。2017年12月の受診児178人を対象とした中間解析では、ロタウイルスワクチンの接種率は73%であり、保護者が「ロタウイルス胃腸炎を重症だと思う」「ワクチンが効くと思う」「小児科で勧められた」「雑誌やネットで情報を見た」ことが児のワクチン接種行動と正の関連を示した。また、同居家族数4人以上、兄弟姉妹2人以上では負の関連を示し、ムンプスワクチン・インフルエンザワクチン接種者ではロタウイルスワクチン接種者が多かった。1歳半までに感染性胃腸炎で医療機関を受診したことがある児は35%、その際には主に母親が看病を行い、仕事を休んだ母親が半数以上であった。

② 中野らは、東京・川崎の2医療機関のワクチン外来を受診した56歳以上の者を対象に、4価髄膜炎菌結合体ワクチンの免疫原性および安全性を検討する(前向き cohort study)。4価髄膜炎菌結合体ワクチンは、2015年5月からわが国でも承認製剤の接種が可能となったが、承認前には2～55歳の者を対象とした臨床試験が実施されたのみであり、56歳以上の者における免疫原性および安全性のデータが乏しい。そこで、本研究では、4価髄膜炎菌結合体ワクチンの接種を希望して協力医療機関を受診した56歳以上の者(目標50人)を対象として、ワクチンの免疫原性および安全性を検討する。対象者にワクチンを1回筋肉内に注射し、接種前・接種4週後に抗体価測定のための採血を行う。免疫原性の評価は、SBA-BR(Serum bactericidal assay using baby rabbit complement)で測定した髄膜炎菌抗原(A、C、YおよびW-135)に対する抗体保有割合(1:128以上の者の割合)、GMTおよび抗体陽転割合にて行う。また、安全性の評価として、接種後4週間の副反応および有害事象の調査を行う。2018年2月時点での登録数は2人であり、現時点で問題となるような有害事象は認めていない。

③ 近藤らは、諸外国で妊婦へのTdapワクチン接種が推奨されており、わが国で2016年2月からDTaPワクチンの青年・成人への追加接種が可能となったことを受けて、今後の妊婦への百日咳含有ワクチンの適用可能性を踏まえ、妊婦に対する百日咳ワクチン接種についての費用効果分析を行なった。QALYを効果の指標とした費用効果分析の手法を

用いた。海外の報告を参照して3ヵ月未満児の百日咳発症率を5レベルに設定し、接種費用は2,000円～10,000円の幅で9レベルに設定した。これらの発症率と接種費用の組み合わせから45のシナリオを設定し、「接種プログラムなし」と比較した。妊婦に対するワクチン効果は約4年間で減衰するという報告に従い、妊婦の方はマルコフ・モデルを用いた。児は生後3ヵ月からDPT-IPVの定期接種が始まるため、その後の百日咳罹患は母親からの移行抗体に影響されないと考え、判断樹モデルを用いた。モデルに組み入れ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。1QALY獲得あたりの増分費用は500万円を費用効果の判断基準に用いた場合、45シナリオのうち29シナリオが費用効果的であった。一方、WHOがワクチン接種の費用効果の判断基準として推奨しているGDP×3を用いた場合には、45シナリオのうち36シナリオが費用効果的であった。わが国の妊婦に対する百日咳予防接種の効率性は、児の百日咳の発症率および接種費用に大きく影響されるが、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。

別途、調査会社に登録されている65歳から79歳のモニターを対象にインターネット調査を行い、高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種化による接種への影響を検討した(2015年12月、横断研究)。調査内容は、肺炎球菌ワクチン接種の有無、接種の契機、年齢、性別、配偶者の有無、世帯収入、学歴、職業、治療状況、喫煙習慣、インフルエンザワクチン接種などである。回答者は3,889人(男1,830人、平均年齢70.8歳)であり、肺炎球菌ワクチン接種を受けていた者は1,304人(34%)であった。接種者のうち、定期接種化後に接種した人は742人(57%)、定期接種の導入時点での接種者は562人であった。定期接種の導入時点での未接種者3,327人を対象に、肺炎球菌ワクチン接種を結果指標として、単変量解析を行った結果、定期接種対象(ref. 非対象)では接種に対するOR(95%CI)が12.3(10.0-15.2)に上昇した。接種の最たる契機は、市町村からの案内(50%)であり、次いで、かかりつけ医からの勧め(17%)、TVコマーシャル(13%)であった。市町村による直接的な対象者個人へのアプローチが接種促進に有効であると考えられた。

8) 広報啓発分科会

① 大藤らを中心に計18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2017年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) — United States, 2017-2018 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2017; 66(2): 1-20)」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、2017年度版」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るものである。2017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、過去の接種歴を踏まえた月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数、各ワクチンの適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、などが明記されている。

F. 健康危険情報

なし