

## 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) 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 5 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）11 人のうち 2 人（18%）、B 群（sOPV → wIPV → wIPV → wIPV）49 人のうち 3 人（6%）であった。また、いずれの群も抗体価の半減期の中央値は 2 年であり、抗体保有割合が 100%を維持できる期間は最長で接種 6 年後までと推計された（福岡、2013～2018 年、前向き cohort study）。

##### 2) 定点モニタリング分科会

① 6 歳未満児 1,015 人（平均 2.8 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 0.43 (0.25-0.75)、2 回接種で 0.37 (0.24-0.55) であった（大阪、福岡、2017/18 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

##### 3) A(H3N2) 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や流行野生株（A/大阪/188/2017、大阪株）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。大阪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 2.7 倍、抗体応答割合が 32%；埼玉株単価ワクチン接種群では各々 1.3 倍と 4%であった（福岡、2017/18 シーズン、無作為化比較試験）。

##### 4) B 型肝炎ワクチン安全性分科会

① 製法変更された B 型肝炎ワクチン（ヘプタバックス - II<sup>®</sup>）の安全性を評価するため、B 型肝炎ワクチンの定期接種で受診した小児 100 人（生後 2 ヶ月以上 6 ヶ月未満）を対象に、1 回目接種から 3 回目接種後 28 日までに発現した有害事象及び副反応を調査する（福岡、2018 年、前向き cohort study）。

#### プロジェクト研究

##### 5) インフルエンザ分科会

① 小学生（4 校：2,077 人）では、ワクチン接種の調整 OR は A 型インフルエンザ（迅速診断）に対して 0.34 (0.19-0.61)、B 型インフルエンザに対して 0.85 (0.63-1.15) であった（土浦市、2017/18 シーズン、前向き cohort study）。

② 6 歳未満児 2,539 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 0.57 (0.46-0.70) であった。型別にみると、A 型に対する調整 OR は 0.52 (0.40-0.69)、B 型に対する調整 OR は 0.61 (0.48-0.78) であり、いずれも有意差を認めた（石川、2017/18 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

③ 小学生 193 人（平均 8.8 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 1.07 (0.24-4.86)、主流の B 型に対する調整 OR は 0.65 (0.12-3.49) であり、いずれも推計の精度が非常に悪く、ワクチンの有効性を論じることが出来なかった（福岡、2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。

④ 一般住民 243 人（1 歳から 64 歳）では、PCR 陽性インフルエンザ（H1N1pdm）に対するワクチン接種の調整 OR は 1～12 歳で 0.51 (0.19-1.39)、13～64 歳で 0.08 (0.01-0.47) であった（東京、2009/10 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。

⑤ 一般住民 378 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 0.37 (0.19-0.70)、13～64 歳で 0.34 (0.19-1.26) であった（東京、2010/11 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。

⑥ 大学の教職員・学生 34 人（男 20 人、平均 36 歳）では、ストレス指数が中等度の者で、インフルエンザワクチン接種後の AH1 型に対する抗体応答割合および抗体保有割合が高かった（福岡、2017/18 シーズン、前向き cohort study）。

⑦ 妊婦 10,631 人（平均 32.0 歳）では、妊娠転帰として「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか 1 つ以上」を呈した者は、妊娠中にインフルエンザワクチン接種を受けた 4,244 人で 11%、非接種の 6,387 人で 14% であり、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性が示唆された（大阪、2013/14 シーズン、前向き cohort study）。

⑧ 2017/18 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解析では、AH1pdm 亜型は総て 6B.1 に属し、AH3 亜型は 3C.2a1b、3C.2a2、3C.2a3 に含まれた。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) 百日咳分科会

① 検査陽性の百日咳症例 44 人（平均 7.8 歳）、検査陰性対照 23 人（平均 6.7 歳）の中間解析では、DTaP ワクチン 4 回接種（ref. 未接種）の百日咳発症に対する調整 OR は 0.12 (0.01-1.50) であった。しかし、ワクチン 4 回接種者では、年齢 10 歳以上、接種後経過年数 5.9 年以上、で百日咳発症に対する OR が有意に上昇した（2017 年 10 月～、症例対照研究、test-negative design）。

② LAMP 陽性の百日咳症例 121 人（平均 8.3 歳）、LAMP 陰性対照 282 人（平均 7.2 歳）では、DTaP ワクチン 4 回接種（ref. 未接種）の百日咳発症に対する OR は 0.27 (0.05-1.67) であった。しかし、ワクチン 4 回接種者では、接種後経過年数 4.0 年以上で百日咳発症に対する OR が有意に上昇した（高知、2012 年、2018 年、症例対照研究、test-negative design）。

## 7) 高齢者肺炎分科会（肺炎球菌ワクチン）

① 65 歳以上高齢者を対象とした、肺炎症例 96 人（平均 76 歳）と病院対照 415 人（平均 76 歳）の中間解析では、ワクチン接種の肺炎に対する調整 OR は、肺炎球菌ワクチン 1.30 (0.81-2.20)、インフルエンザワクチン 0.66 (0.40-1.10) であった（2016 年 10 月～、症例対照研究）。

## 8) 新規ワクチン検討分科会

- ① 6歳未満児 454人では、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 0.26 (0.15-0.45) であり、胃腸炎の初期症状が重篤な例に対して、より高い有効率を示した (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 1,282人では、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ふこと、ワクチンが効くと思ふこと、小児科での勧め、雑誌やネットでの情報、保護者の学歴、世帯年収、が接種と正の関連を示した (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・安全性を検討している (東京、川崎、前向き cohort study)。
- ④ おたふくかぜワクチンの安全性に関する文献的考察では、国内で承認使用されている2種類 (星野株、鳥居株) のおたふくかぜ単抗原ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は、2010年以降、3～4万人に1人であり、年齢別の検討では1歳以下の発生頻度が最も低いことを示す文献が散見された。
- ⑤ 高齢者に対する帯状疱疹ワクチンの費用効果は、接種費用を弱毒生水痘ワクチン (VVL) 1回接種 8,000円、組換え帯状疱疹ワクチン (RZV) 2回接種 30,000円とし、1 QALY 獲得に対する支払意志額 (WTP, Willingness-to-pay) を 500万円に設定した場合、用いたワクチンの種類に拘らず、全ての接種プログラムの増分費用効果比 (ICER, Incremental cost-effectiveness ratio) は WTP を上回り、費用効果的であった。
- ⑥ 高齢者施設入所者を対象に、感染性胃腸炎 (特に *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) やノロウイルス胃腸炎) の疾病負荷を検討中である (大阪、2018～2019年、前向き Cohort study)。

## 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 2018年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2018-2019 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2018; 67 (3): 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、2018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 (監修))。

## 10) 追加：厚生労働省意向による特定研究

平成 30年度 11月に、以下2課題の追加研究について指示があり、現在実施中である。

- ① インフルエンザワクチン株選定の在り方に関する検討  
ワクチンの安定供給、および国内外におけるインフルエンザワクチンの多様化に対応するため、ワクチン株選定の在り方を検討する。現在、ワクチンメーカー (販売業者を含む) 8社の聴き取りを終了、年度内にウイルス学専門家4人の聴き取りを予定している。
- ② HPV ワクチンの安全性に関する文献抄訳  
現在積極的勧奨を差し控えている HPV ワクチンについて国民に正しい情報を伝えるため、科学的に公平な立場から安全性に関するエビデンスを整理する。「PRISMA 声明」に基づいたシステマティックレビューを行うため、HPV ワクチンの安全性に関する文献検索を準備中である。

## 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：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；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；A(H3N2) 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(埼玉株→香港株)の影響を評価する；製造変更されたB型肝炎ワクチンの安全性を評価する；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) 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。

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) A(H3N2) 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。

4) B型肝炎ワクチン安全性分科会

(分科会長：廣田 良夫)

製法変更されたB型肝炎ワクチン(ヘプタバックス-II®)の安全性を評価するため、福岡県の小児科医院5施設において、B型肝炎ワクチンの定期接種で受診した小児100人(生後2ヵ月以上6ヵ月未満)を対象に、1回目接種から3回目接種後28日までに発現した有害事象及び副反応を調査する。

#### プロジェクト研究

5) 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、安全性を検討する。免疫原性は、健康成人を対象に1件(福岡：織田)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ホート研究、および 6 歳未満児 (石川 : 中村)、小学生 (福岡 : 福島)、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。安全性については、妊婦 (大阪 : 大藤) を対象とした前向きコホート研究により、妊娠転帰に及ぼす影響を評価した。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。

#### 6) 百日咳分科会 (分科会長 : 岡田 賢司)

現行の予防接種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評価するため、多施設共同症例対照研究を実施している。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。

#### 7) 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・性に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。

#### 8) 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、おたふくかぜワクチン、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。

#### 9) 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、注重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。

#### 10) 追加 : 厚生労働省意向による特定研究

##### ① インフルエンザワクチン株選定の在り方に関する検討 (分科会長 : 福島 若葉)

インフルエンザワクチンの安定供給、およびワクチンの多様化への対応に資するため、インフルエンザワクチン製造株の選定に関わる各ステークホルダー [国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター、アカデミアの立場 (ウイルス学、感染症学などの専門家)、実地臨床の立場 (内科医、小児科医などの専門家)、製造販売会社の立場など] の意見を集約し、ワクチン株選定の在り方を提言する。

##### ② HPV ワクチンの安全性に関する文献抄訳

(分科会長 : 大藤 さとこ)

科学的に公平な立場からの確固としたエビデンスを整理するため、HPV ワクチンの安全性に関する先行研究のシステマテックレビューを「PRISMA (システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目) 声明」に基づいて実施し、抄訳集を作成する。

(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) ポリオ感受性分科会 (分科会長 : 廣田 良夫)

本邦での不活化ポリオワクチン (IPV) 導入 (2012) に先立ち、本研究班において「ポリオワクチン (OPV、IPV、DPT-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 を上回る抗体 (NA) が誘導され、4 回目の booster dose により抗体価は更に上昇した。

その後、追加接種の必要性などを検討するため、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、抗体価の推移を 5

年間追跡した（2013～2018年）。結果指標は幾何平均抗体価および抗体保有割合（1:8以上を示した者の割合）である。また、抗体価1:8を下回ったものについては、抗体価推移を個別に評価した。

Sabin株・Wild株いずれに対しても幾何平均抗体価は、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下し、接種1年後以降は緩やかに低下した。なお、Wild株に対する幾何平均抗体価は、Sabin株よりもやや早く低下する傾向を認めた。個々の児の抗体価についてみると、Wild株Type I、Sabin株Type IまたはSabin株Type IIIに対して、接種5年後までに防御レベル1:8を下回ったものが5人いた。なお、抗体価半減期の中央値は、ワクチン組合せのグループや抗原に関わらず2年であり、半減期に基づく抗体保有割合の外挿値が100%を維持できた期間は最長でも接種6年後までであった。

## 2) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

定点モニタリング分科会では2013/14シーズン以降、「①【厚生労働省意向による特定研究】として大阪・福岡で6歳未満児を対象にPCR法を用いた症例・対照研究[test-negative design]」を実施している。2017/18シーズンには同様の方法により、2件の調査(②石川、6歳未満児、迅速診断検査、③福岡、小学生、迅速診断検査)が行われたので、これら3件をまとめて記載する。なお、②および③については、一部「5) インフルエンザ分科会(分科会長:原 めぐみ)」と記載が重複する。

### ①【厚生労働省意向による特定研究】大阪・福岡、6歳未満児、PCR法

研究方法: 欧米諸国と同じ手法(test-negative design、症例・対照研究の一種)により、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。2013/14シーズン以降、大阪府と福岡県の小児科診療所9施設で毎年800～1,000人を登録している。2017/18シーズンも、インフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満児1,015人を登録した。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は、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法によるインフルエンザ病原診断を行い、陽性の者を症例、陰性の者を対照としてワクチン有効率を算出した。選択バイアス(selection bias)が生じることを回避するため、過去4シーズンの

調査に倣って系統的手順による登録と検査を行った。

結果: 2017/18シーズンのワクチン有効率は、1回接種で57%(95%CI: 25～75%)、2回接種で63%(95%CI: 45～76%)であり、ともに有意な発病防止効果を認めた。型・亜型別の分析では、最も多く検出されたB(Yamagata)系統に対して2回接種は有意な効果を示した(有効率60%、95%CI: 35～76%)。調査シーズンは、A(H3N2)型のワクチン株が埼玉株(A/Saitama/103/2014(CEXP002))から香港株(A/Hong Kong/4801/2014(X-263)(H3N2))に変更されたが、A(H3N2)型に対しても2回接種は有意な効果を示した(有効率67%、95%CI: 29～85%)。2回接種の有効率を年齢層別(1～2歳/3～5歳)にみると、1～2歳では3～5歳より高い有効率を認め(80%と37%)、1～2歳でのみ統計学的に有意であった。また、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回であっても、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。

まとめ: 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。過去4シーズンの結果もあわせると、5シーズン連続でインフルエンザワクチン2回接種の有効性は統計学的に有意であった。主流株はシーズンごとに異なり、2回接種の有効率も約40%～60%とばらつきはあったものの、6歳未満児ではワクチン2回接種により発病リスクが1/2程度に低下することが示された。

2017/18シーズンのA(H3N2)型ワクチン株は、当初埼玉株が選定されていたが、増殖効率が想定より著しく低かったため香港株に変更された。香港株は卵での継代馴化によって抗原変異を起こすことから、流行株との抗原性の乖離が懸念されるとともに、実際のワクチン有効率も低い可能性が指摘されていた。しかし、本調査の対象集団では、A(H3N2)型に対する有効率は67%であり、ワクチン株との抗原性の合致度が良好であったB(Yamagata)系統に対する有効率を上回った。ワクチン株と流行株の抗原性の合致度だけでは有効率を説明できないこと、ヒト・データによる論拠の積み重ねが重要であるこ

とを示している。

年齢層別（1～2歳／3～5歳）のワクチン有効率も、5シーズン連続で同様の結果を得ており、インフルエンザワクチンの有効率には既存免疫も大きく影響することを示唆している。過去の接種が翌シーズンの有効率に及ぼす影響については直近2シーズンで評価しているが、結果は一致しており、毎年接種の重要性を支持している。

## ②石川、6歳未満児、迅速診断検査

研究方法：石川県の6歳未満児を対象に、症例・対照研究（test-negative design）の手法で2017/18シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性を評価し、過去2シーズンと比較した。調査設計は、前記「①【厚生労働省意向による特定研究】大阪・福岡、6歳未満児、PCR法」の手法を踏襲しつつ、インフルエンザの病原診断は迅速診断検査で行った。対象は、インフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で石川県内13の小児科外来を受診した、生後9ヵ月以上6歳未満の小児2,539人である。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から得た。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検査によるインフルエンザ病原診断を行い、陽性の者を症例、陰性の者を対照として、ワクチン有効率を算出した。

結果：2017/18シーズンのワクチン有効率は全体で43%（95%CI：30～54%）であり、過去2シーズンの有効率を若干上回った。型別有効率をみると、A型が48%（95%CI：31～60%）と有意であり、過去2シーズンを上回った。B型も39%（95%CI：22～52%）と有意であり、同じく混合流行であった2015/16シーズンの有効率を上回った。年齢別に有効率をみると、0～1歳児群における有効率は過去2シーズンでは低く有意ではなかったが、2017/18シーズンは46%（95%CI：21～63%）と有意であった。

まとめ：同じメンバー、同じ手法による3シーズンにわたる継続的な研究の結果、流行ウイルスの型・亜型の大きな変化にもかかわらず、全体の有効率は概ね30～40%であった。0～1歳児群におけるワクチン有効性は、これまでの免疫学的な研究では、理論的に低いと考えられてきた。本調査では、過去2シーズンは整合する結果であったが、2017/18シーズンは相反する結果が得られた。この理由は不明で

あり、今後さらなる継続的研究が必要である。

## ③福岡、小学生、迅速診断検査

研究方法：小学生におけるインフルエンザワクチンの有効性を症例・対照研究（test-negative design）で評価するとともに、当該研究デザインの適否についても検討した。調査設計は、上記「①【厚生労働省意向による特定研究】大阪・福岡、6歳未満児、PCR法」の手法を踏襲しつつ、予備調査との位置づけから、インフルエンザの病原診断は迅速診断検査で行い、福岡県の5施設のみで実施した。対象は、インフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で受診した小学生193人である。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あるいは鼻かみ検体を用いて迅速診断検査によるインフルエンザ病原診断を行い、陽性の者を症例、陰性の者を対照として、ワクチン有効率を算出した。

結果：2017/18シーズンの全インフルエンザに対するワクチン有効率は、接種あり（回数問わず）で7%（-386%～76%）、1回接種で67%（-147%～95%）、2回接種で155%（-1557%～61%）であった。主流行であったB型インフルエンザに対するワクチン有効率は、接種あり（回数問わず）で35%（-249%～88%）、1回接種で80%（-109%～98%）、2回接種で40%（-945%～81%）であった。いずれも推計の精度は非常に悪く、ワクチンの有効性を論じることはできなかった。

まとめ：本調査では、小学生におけるワクチンの有効性を論じることはできなかった。その上で、いくつかの点推定値はワクチンが効かない方向に計算された理由を疫学的観点から考察した結果、「小学生は若年小児と比べて既存免疫の影響がより大きいこと」「迅速診断検査を用いたために検査診断の誤分類が影響したこと」「小学生はそもそもtest-negative designを適用しにくい集団であること」などが考えられた。今後、小学生を対象にtest-negative designでインフルエンザワクチンの有効性を評価する際は、本調査で得られた教訓を考慮する必要がある。

## 3) A(H3N2) 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・安全性を確認するため、無作為化比較試験を実施した。それぞれの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。ワクチン接種は、2017 年 10 月～11 月に実施し、接種前 (S0) および接種 3 週間後 (S1) に血清を採取した。

免疫原性は、香港株、埼玉株および A/ 大阪 /188/2017(H3N2) (以下大阪株) を用いて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) を算出して評価を行った。

香港株に対する中和抗体価：香港株ワクチン接種群の S1 の GMT は 1:546、GMT 上昇倍数は 5.5 倍、抗体応答割合は 50%、接種後の抗体保有割合は 96%であった。埼玉株ワクチン接種群では、各々、1:260、4.5 倍、40%、92%であった。

埼玉株に対する中和抗体価：香港株ワクチン接種群の S1 の GMT は 1:116、GMT 上昇倍数は 5.3 倍、抗体応答割合は 50%、接種後の抗体保有割合は 86%であった。埼玉株ワクチン接種群では、各々、1:61、4.2 倍、46%、68%であった。

大阪株に対する中和抗体価：香港株ワクチン接種群の S1 の GMT は 1:17、GMT 上昇倍数は 2.7 倍、抗体応答割合は 32%、接種後の抗体保有割合は 28%であった。埼玉株ワクチン接種群では、各々、1:9、1.3 倍、4%、6%であった。

香港株ワクチン接種は、ホモである香港株だけでなく、ヘテロである埼玉株に対しても、埼玉株ワクチン接種と同等あるいはより良好な免疫原性を示した。また、香港株ワクチン接種は、流行野生株である大阪株に対しても、埼玉株ワクチン接種より良好な免疫原性を示した。これは、香港株ワクチンがより広い範囲の株に対して免疫原性を有する可能性を示唆している。

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は有意差を認めなかった。

#### 4) B 型肝炎ワクチン安全性分科会

(分科会長：廣田 良夫)

福岡県の小児科診療所 5 施設において、「ヘプタバックス II<sup>®</sup>水性懸濁注シリンジ 0.25 mL」の安全性を確認する多施設共同、前向き観察研究を実施した。2018 年 9 月より、B 型肝炎ワクチンの定期接種のため受診した小児 (生後 2 ヶ月以上 6 ヶ月未満、男女) 100 人に対し、代諾者の同意を取得し、接種から 28 日間の研究対象者の健康状態を健康観察日誌に記録した。健康状態の調査項目は、体温 (腋窩)、接種部位反応 (紅斑、腫脹、硬結など)、全身症状、使用薬剤等である。定期接種 3 回全てにおいてこの調査を行う。現在、100 人のエントリーが終了し、2 回目接種後の調査期間中、もしくは 2 回目接種後の観察が終了し 3 回目接種待ちの状態である。

#### プロジェクト研究

##### 5) インフルエンザ分科会 (分科会長:原 めぐみ)

インフルエンザの流行状況、および不活化インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性、安全性を評価することを目的とした。流行状況については、①大阪府における流行状況 (大阪、2017/18 シーズン、流行調査：森川) を、免疫原性については、②健常成人における免疫原性とそれに影響を与える因子 (福岡、2017/18 シーズン、前向き cohort 研究：織田)、有効性については、③小学生における迅速診断陽性インフルエンザに対する有効性 (土浦、2017/18 シーズン、前向き cohort 研究：山口)、④小学生における迅速診断陽性インフルエンザに対する有効性 (福岡、2017/18 シーズン、症例対照研究, test-negative design：福島)、⑤6 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)、⑥一般住民における PCR 検査陽性インフルエンザに対する有効性 (東京、2009/2010/2011 シーズン、症例対照研究 test-negative design: 齋藤) を、安全性については、⑦妊婦に対する安全性 (大阪、2013/14 シーズン、前向き cohort 研究：大藤) を評価した。

流行状況については、①流行期の大阪で採取された 255 検体からのウイルス検出数は、AH1pdm 亜型が 32、AH3 亜型が 93、B 型 Yamagata 系統が 108、Victoria 系統が 5 であり、A 型と B 型の検出比がほぼ 1 対 1、B 型 Yamagata 系統が早期から検出され主流行となった。②健常成人に対するイ

ンフルエンザワクチンの免疫原性には接種前抗体価とストレス指標が関連していた。有効性については、③小学生における迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン有効率はA型が66%、B型が15%と推定され、④小学生の迅速診断陽性インフルエンザに対する有効率は7%（主流行のB型に対して35%）、⑤6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43%（A型に対して48%、B型に対して39%）、⑥PCR検査陽性インフルエンザに対する有効率は、2009/10シーズンはH1N1pdm09に対して1-12歳、13-64歳でそれぞれ49%、92%、2010/11シーズンはH1N1pdm09に対して87%、73%、H3N2に対して1-12歳は59%、13-64歳は検出不能、Bに対して46%、-5%と推定された。安全性については、⑦妊婦10,631人（ワクチン接種率40%）において、ワクチン接種を受けた妊娠週数に拘らず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種が、妊娠転帰を悪化させるという所見は認めなかった。

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。

#### 6) 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を疫学の視点から検討することである。

砂川らは、「地域流行に対するワクチンを用いた百日咳の予防に関する研究」を行ってきた。先行研究では、2012～2013年高知県において百日咳強化調査を実施し、百日咳ワクチンの効果を検討した。2018年同県内で再び百日咳の流行が認められた。2回の百日咳の流行において、乳幼児期に接種された百日咳含有ワクチンの有効性（Vaccine Effectiveness）を解析し、追加接種の必要性を検討した。症例は百日咳LAMP陽性者121人、対照は臨床的に百日咳が疑われたが、百日咳LAMP陰性であった者282人とした。百日咳含有ワクチン4回接種の効果及び4回接種後の効果減衰を評価するために、百日咳発症のORとワクチン効果（VE: vaccine effectiveness）を算出した。ワクチン4回接種者のORは未接種者に対して0.27(0.05-1.67)であったが、4回接種後4年以上経過した者は、2年未満の者と比較して有意に発症者が増加しワクチン効果の減衰傾向が認められた。

岡田らは、これまで本研究班で行ってきた友人対照および病院対照に、検査陰性対照を追加し、ワクチン接種後の効果減衰を検討した。

百日咳含有ワクチン4回接種者でも、接種後5.9年以上経過すると、百日咳発症のORが有意に上昇した。

両研究とも、現行の百日咳含有ワクチン4回接種後、効果の減弱が明らかとなった。5回目の追加接種が必要であり、接種時期としては4回目終了後4～6年が望ましいと考える。

#### 7) 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、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。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。患者背景として、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、身長・体重（BMI）、ADL、基礎疾患、6歳以下の小児との同居、血液検査所見、喫煙・飲酒習慣等の情報を収集する。また、肺炎に関する疾患情報（確定診断日、症状、検査結果など）も併せて収集する。2018年6月時点で、解析対象者数は511人（症例96人、対照415人）であり、肺炎球菌性肺炎は96人中24人（25%）であった。肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.66(95%CI: 0.40-1.10)、肺炎球菌ワクチン接種1.33(0.81-2.20)となった。肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、インフルエンザワクチン接種の粗ORは0.88(0.35-2.19)、肺炎球菌ワクチン接種は1.30(0.53-3.18)であった。2年間の予定で調査を開始したが、症例の蓄積が不十分なため、調査期間を1年間延長し、新たな調査地域を追加することにより検出力の確保に努める。

#### 8) 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 2017 年度に開始し、2018 年度も症例の登録を継続している。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で定期接種化に関する結論を得ることが必要とされ、以降、厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会において定期化の検討が行われているロタウイルスワクチンとおたふくかぜワクチンについて検討した。ロタウイルスワクチンは症例対照研究と金沢市の 1 歳半健診における調査、おたふくかぜワクチンは公開された公的資料や既報告文献の内容を検討した。ロタウイルスワクチンの有効性に関する症例対照研究 (test-negative design) では、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効率は、交絡因子・重症度を調整した場合には 74.3% (95%CI : 55.0-85.0%) であった。金沢市の 1 歳半健診での調査において、ロタウイルスワクチンの接種率は 72.9% であった。保護者がロタウイルス胃腸炎を重症だと思ふこと、ワクチンが効くと思ふこと、小児科で勧められたこと、雑誌やネットの情報を見たことは、保護者が児にワクチンを接種することと正の関連を、児の同居家族 4 人以上、兄弟姉妹 2 人以上は負の、父親の学歴、母親の学歴が正の関連を示した。接種しなかった理由として、定期接種でない (37.3%)、接種費用がかかる (30.4%) などがあげられた。1 歳半までに感染性胃腸炎で医療機関を受診したことのある児は 394 人 (30.7%)、そのうちロタウイルス性胃腸炎の割合は 7.1% であった。児の罹患時は主に母親が看病し、仕事を休んだ母親は半数以上であった。おたふくかぜワクチンに関しては、おたふくかぜの疾病負担を考慮すれば、ワクチンによる予防が望ましい。安全性の担保されたワクチンを用いての定期接種化が望まれており、新規の MMR ワクチン国内開発には時間を要している状況の中で、現行の単抗原おたふくかぜワクチンについての評価が必要と考えられた。

高齢化社会をむかえて疾患頻度が増すと予想される帯状疱疹の予防に関して、現行の弱毒生水痘

ワクチンは平成 28 年に帯状疱疹予防の効能が追加された。また、遺伝子組換え VZV 糖タンパク E (gE) にアジュバントシステム (AS01B) を添加した不活化サブユニットワクチンは、平成 30 年 3 月に薬事承認され発売準備中である。帯状疱疹ワクチンも定期化の検討対象であり、これら 2 製剤の費用対効果について解析した。帯状疱疹ワクチンについては、接種費用が 8,000 円 (生ワクチン 1 回接種計) と 30,000 円 (不活化ワクチン 2 回接種計) に、1 QALY 獲得に対する支払い意思額 (WTP, Willingness-to-pay) を 5,000,000 円 /QALY に設定した場合、用いたワクチンの種類に関わらず、全ての接種プログラムの増分費用効果比 (ICER, Incremental cost-effectiveness ratio) は WTP を下回り費用効果的であった。

高齢者の下痢症について、ノロウイルスや *Clostridioides difficile* の予防ワクチンが開発中である。これら疾病について、高齢者施設入所者を対象とした調査を実施中である。

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。

## 9) 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 (2018/19 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。また、月齢 6 ヶ月から 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、2018/19 シーズンに入手可能な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。

#### 10) 追加：厚生労働省意向による特定研究

##### ① インフルエンザワクチン株選定の在り方に関する検討（分科会長：福島 若葉）

現在、ワクチンメーカー・販売業者8社（外資系2社を含む）の聴き取りを終了、年度内にウイルス学専門家4人の聴き取りを予定している。

##### ② HPV ワクチンの安全性に関する文献抄訳（分科会長：大藤 さとこ）

HPV ワクチンの市販後の安全性について記載した peer-reviewed study に関する刊行論文を抽出するため、対象論文は観察研究のみに限定する、無作為化比較対照試験のような臨床試験の対象者を長期間追跡した研究結果は含まない、総説や症例報告は含まない、とした。検索データベースは、MEDLINE(PubMed)、Cochran、医中誌とした。現在、文献の採用基準・除外基準、および検索式の詳細を検討中である。

#### D. 研究結果と考察

##### 厚生労働省意向による特定研究

##### 1) 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、2年後の抗体価が得られた103人、3年後の抗体価が得られた94人、4年後の抗体価が得

られた85人、5年後の抗体価が得られた88人を解析対象とした。

(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、5年後 / 4年後：0.58～0.86）。なお、3年後から4年後にかけての低下、および4年後から5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、5年後 / 4年後：0.55～1.04）。

(3) 接種後5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 と Wild 株 Type III に対して1人、Sabin 株 Type I と Wild 株 Type I に対して1人、Sabin 株 Type III に対して1人の合計3人（6%）であった。

(4) 接種1年後から5年後までに3点以上の抗体価が測定できた103人（A 群7、B 群37、C 群32、D 群27）を対象に、10年後までの抗体価を推定したところ、いずれの群も抗体価の半減期の中央値は2年であり、抗体保有割合が100%を維持できた期間は最長で接種6年後までであった。

以上の結果から、就学前の時期に追加接種を実施する必要性が示唆された。

##### 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（**2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design**）。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・福岡：2018年第2週～10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1,015人（平均2.8歳、男561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 436 人で、亜型は B(Yam) 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 0.43(0.25-0.75)、2 回接種で 0.37(0.24-0.55)、有効率はそれぞれ 57%、63% であり、1 回接種、2 回接種とも有意な発病防止効果を認めた。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 : 80%、3~5 歳 : 37%)。また、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) 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 H3 株に対する免疫原性・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。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、ワクチン株の香港株、埼玉株、および流行野生株の A/大阪/188/2017 (H3N2) 株 (以下、大阪株) に対する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。さらに、大阪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 2.7 倍、抗体応答割合 32%、接種後の抗体保有割合 28% ; 埼玉株ワクチン接種群では各々、1.3 倍、4%、6% であった。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。また、流行野生株の大阪株に対しても、埼玉株ワクチンより良好な免疫原性を示した。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。

### 4) B 型肝炎ワクチン安全性分科会

① 入江らは、製法 (アジュバントの総量、リン酸/アルミニウムモル比) が変更された B 型肝炎ワクチン (ヘプタボックス - II<sup>®</sup>) の安全性成績を収集するため、福岡県の小児科医院 5 施設において、B 型肝炎ワクチンの定期接種で受診した小児 100 人 (生後 2 ヶ月以上 6 ヶ月未満) を対象に、接種後 28 日間の安全性を評価する (2018 年、前向き cohort study)。調査項目は、体温、接種部位反応、全身反応、使用薬剤などである。1 回目接種から 3 回目接種後 28 日までに発現した有害事象及び副反応の種類、重症度、発現までの日数、持続日数および発現割合について評価を行う予定である。

### プロジェクト研究

#### 5) インフルエンザ分科会

① 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 (2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2017/18 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 ヶ月から 6 歳未満の小児 2,539 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。迅速診断陽性インフルエンザは 1,055 人で、うち A 型が 402 人、B 型が 653 人であった。迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の VE は 43% (30-54%)、A 型に対する VE は 48% (31-60%)、B 型に対する VE は 39% (22-52%) 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 46%、2～3 歳児では 46%、4～5 歳児では 31%と、いずれの年齢層においても有意なワクチン有効性を示した。同じ手法で実施した過去 2 シーズンの結果も合わせて総合的に考えると、流行ウイルスの型・亜型の変化にも拘らず、全体の VE は概ね 30～40% 前後であった。

② 福島らは、小学生におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討するため、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 (2017/18 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。福岡県の小児科診療所 5 施設において、流行期間中 (2018 年第 2 週～10 週) に ILI で受診した小学生 193 人 (平均 8.8 歳、男 103 人) を解析対象とした。鼻汁吸引検体あるいは鼻かみで鼻汁を採取し、迅速診断キットによる病原診断を行い、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、性別、年齢、発症から診断までの日数、同胞の有無、基礎疾患による通院、過去 1 年間の受診回数、昨シーズンのワクチン接種歴、昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴、試料採取方法を調整変数とし、参加施設、発症週数、診断時までの最高体温を層化変数に含めた。迅速診断陽性インフルエンザは 134 人で、うち B 型が 113 人を占めた。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 1 回接種で 0.33 (0.05-2.47)、2 回接種で 2.55 (0.39-16.57) であった。主流行である B 型に対するワクチン接種の調整 OR は 1 回接種で 0.20 (0.02-2.09)、2 回接種で 1.40 (0.19-10.45) であり、いずれも推計の精度が非常に悪く、ワクチンの有効性を論じることが出来なかった。その原因として、「小学生は若年小児と比べて既存免疫の影響がより

大きいこと」「検査診断の誤分類が影響したこと」「小学生には Test-negative design が適用しにくい可能性」などが考えられた。

③ 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 (2009/10～2010/11 シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2009/10 シーズンおよび 2010/11 シーズンのインフルエンザ流行期 (2009 年 47 週～2010 年 10 週 ; 2011 年 2 週～16 週) に ILI で受診した 1 歳から 64 歳の患者を対象とした。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間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 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、性別、発症から受診までの日数、インフルエンザ感染者への接触歴、2009/10 シーズンの 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、を含めた。2009/10 シーズンは PCR 陽性インフルエンザ (H1N1pdm) 140 人、対照 103 人を比較した。PCR 陽性インフルエンザ (H1N1pdm) に対するワクチン接種の VE は 1～12 歳児で 49% (-39-81%)、13～64 歳で 92% (53-99%) であった。2010/11 シーズンの PCR 陽性インフルエンザは 221 人で、うち A/H1N1 型が 78 人、A/H3 型が 41 人、B 型が 112 人であった。PCR 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 63% (30-81%)、13～64 歳で 66% (-26-81%) であった。型・亜型別では A/H1N1 型に対する VE は 1～12 歳児で 87% (60-95%)、13～64 歳で 73% (-29-94%)、A/H3 型に対する VE は 1～12 歳児で 59% (-26-87%)、13～64 歳では算出不能、B 型に対する VE は 1～12 歳児で 46% (-11-73%)、13～64 歳で -5% (-470-81%) であった。

④ 山口は、茨城県土浦市の小学生 (4 校 : 2,077 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 (2017/18 シーズン、前向き cohort study)。2018 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、2018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回のみの子供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897人（接種率47%）であった。4校全体のA型インフルエンザの発病率は6%、B型インフルエンザの発病率は31%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66%（39-81%）、B型インフルエンザに対して15%（-15-37%）であった。有熱期間は、A型では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が、B型では接種群が非接種群に比べて平均7.6時間短かった（ $P=0.01$ ）。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。

⑤ 森川らは、2017年第36週～2018年第13週に搬入された上気道由来検体（255検体）を用いて、ウイルス学的解析を行った（2017/18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。255検体のうち238検体（93%）からインフルエンザウイルスが検出された。内訳は、A/H1N1pdm09亜型13%（32検体）、A/H3亜型36%（93検体）、B型Victoria系統2%（5検体）、同Yamagata系統48%（108検体）であり、A型とB型の検出比がほぼ1対1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、2017/18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、AH1pdm亜型は総て6B.1に属し、AH3亜型は3C.2a1b、3C.2a2、3C.2a3に含まれた。

インフルエンザウイルス陰性の17検体のうち、8検体から他の呼吸器ウイルスが検出された。これらは総て流行期に検出されており、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 浦江、大藤らは、大阪産婦人科医会の協力のもと、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性として、妊娠転帰に対する影響を検討した（2013/14シーズン、前向きcohort study）。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10,631人を調査対象とした。登録時に自記式質問票を用いて、2013/14シーズンのインフルエンザワクチン接種、妊娠前の身長・体重、基礎疾患、妊娠中の喫煙・飲酒などの情報を収集した。シーズン終了後（2014年5月）にも自記式質問票調査を行い、登録時以降のワクチン接種の有無について情報を得た。さらに、妊婦の担当医への質問票調査を行い、対象妊婦の妊娠転帰について追跡を行った。解析では、妊娠転帰（流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形）を結果指標として発生率を算出し、logistic regression modelによりワクチン接種の妊娠転帰に対するオッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。対象妊婦10,631人のうちワクチン接種者は4,244人（40%）であった。ワクチン接種を受けた妊婦では、非接種の妊婦と比べて、「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか1つ以上」を呈した者が有意に少なく（11% vs. 14%）、調整ORは0.81（0.71-0.92）と有意に低下した。妊娠週数別に検討したところ、妊娠初期にワクチン接種を受けた妊婦における「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか1つ以上」の発生率は、非接種の妊婦と同様であり（13% vs. 13%）、調整ORも1.04（0.80-1.35）と関連を認めなかった。一方、妊娠中期・妊娠後期にワクチン接種を受けた妊婦では、非接種の妊婦と比べて、これらの妊娠転帰の発生率が低く（妊娠中期：12% vs. 15%、妊娠後期：10% vs. 13%）、調整ORも有意な低下を認めた（妊娠中期：OR=0.79、95%CI=0.62-0.99、妊娠後期：OR=0.69、95%CI=0.56-0.86）。本研究結果により、ワクチン接種を受けた妊娠週数に拘らず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種が妊娠転帰を悪化させるという所見は認めず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性が示唆された。

⑦ 織田らは、大学の教職員および学生34人（男20人、平均36歳）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 (2017/18 シーズン、前向き cohort study)。登録時に、自記式質問票により、ワクチン接種歴、既往歴、基礎疾患、インフルエンザ罹患歴、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、流行後に採血を行い、HI抗体価を測定した。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、抗体保有割合を算出し、ワクチンの免疫原性に影響を及ぼす要因として、年齢、ワクチン接種歴、ストレス指数、接種前抗体価との関連を検討した。AH1型に対しては、接種前抗体価が高いと接種後の抗体保有割合が低い傾向を認め、ストレス指数が中等度の者で接種後の抗体応答割合および抗体保有割合が高かった。B型に対しては、Victoria系統とYamagata系統のいずれに対しても、接種前抗体価が高い者で接種後の抗体応答割合が有意に低かった。

## 6) 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 (Test-negative control) 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 (test-negative design)。2018年11月時点で登録された症例65人、対照160人のうち、質問票の回答があった症例44人、対照135人(友人対照46人、病院対照66人、検査陰性対照23人)を解析対象として中間解析を行った。Test-negative designの

手法により、症例 vs. 検査陰性対照でDTaPワクチンの有効性を検討した結果、4回接種 (ref. 未接種) の有効率は88% (95%CI: 50-99%) であり、接種回数が多いほど有効率は上昇する傾向を認めた (Trend P=0.08)。また、ワクチン4回接種者に限定して年齢や接種後経過年数の影響を検討したところ、年齢10歳以上 (OR=7.22, 95%CI: 1.08-48.4)、接種後経過年数5.9年以上 (OR=5.87, 95%CI: 1.08-32.0) で、百日咳発症に対するORが有意に上昇した。今後、症例および検査陰性対照の登録数を蓄積し、結果の頑健性を確認する。

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を実施し、DTaPワクチンの有効性を検討した (2012年、2018年、症例対照研究、test-negative design)。2012年8月～2013年8月、2018年1月～7月の期間に、百日咳の症状を呈して小児科を受診し、LAMP法による検査で陽性となった121人を症例、陰性となった282人を対照 (test-negative control) とした。症例と対照は、性別、DTaPワクチンの接種回数は同様であったが、年齢は症例の方が高かった (平均8.3歳 vs 7.2歳、P=0.001)。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0.27 (0.05-1.67) であり、ワクチン有効率は73%であった。4回接種後の経過年数毎の有効率を検討したところ (ref. 未接種)、2年未満92%、2～4年未満82%、4～6年未満71%、6～8年未満67%、8～10年未満69%、10～14年未満33%、と接種後2年未満のみ有意な有効率を認めた。また、4回接種者を対象とし、経過年数の影響を検討したところ、2年未満と比較し、接種後4.0-5.9年で百日咳発症に対するORが有意に増加し (OR=3.8, 95%CI: 1.2-11.9)、以降も有意なOR上昇を認めた。

## 7) 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6月時点で登録された症例98人、対照442人のうち、検討項目に欠損のない症例96人（男52人、平均年齢76歳、うち肺炎球菌性肺炎24人）、対照415人（男215人、平均年齢76歳）を解析対象として、中間解析を行った。インフルエンザワクチン接種を受けていた者は症例37人（39%）、対照189人（46%）、肺炎球菌ワクチン接種を受けていた者は症例56人（58%）、対照224人（54%）であった。なお、肺炎球菌ワクチン接種者には、PPSV23のみ接種、PCV13のみ接種、両方接種、ワクチンタイプ不明の者を含めて解析した。肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.66(0.40-1.10)、肺炎球菌ワクチン接種1.30(0.81-2.20)であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、インフルエンザワクチン接種の粗ORは0.88(0.35-2.19)、肺炎球菌ワクチン接種は1.30(0.53-3.18)であった。2018年6月時点では、目標登録数（症例200、対照1000）に未だ達していないため、今後、症例、対照の登録を継続し、さらに検討を進める予定である。

## 8) 新規ワクチン検討分科会

① 荒木らは、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している(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乳幼児に対して、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、同胞の有無などの情報を得た。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。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した。2018シーズンの対象患者は493人、同意が得られた患者は484人であり、うちロタウイルス胃腸炎の罹患歴を有した30人を除外し、454人を対象とした。迅速診断の結果、ロタウイルス陽性症例は78人、陰性対照は376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0.26(0.15-0.45)であり、有効率は74%と有意な発病防止効果を認めた。重症度別の検討では、Severity score 5点以上、7点以上の胃腸炎に対する有効率はそれぞれ81%(59-91%)、91%(64-98%)であり、初期症状が重篤な例に対して、より高い有効率を示した。年齢別の検討では、1歳代、2歳代、3歳以上の有効率はそれぞれ83%(59-95%)、80%(19-95%)、63%(4-87%)であった。

現在、2019シーズンの調査を実施中であり、今後、PCRに基づいたウイルス型別の解析やワクチンの種類別の有効率を行う予定である。

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。2019年1月時点での登録数は12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。

別途、おたふくかぜワクチンの安全性について、文献的考察を行った。おたふくかぜワクチンは、定期接種化の検討対象であるが、かつて多発したMMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎という副反応の懸念から、厚生科学審議会の審議過程では「より安全性が期待できるワクチン」の承認が前提とされてきた。しかし、新たなMMRワクチンの国内開発には時間を要することが考えられる。一方で、おたふくかぜの疾病負荷として、ムンプス難聴の懸念が

改めて認識されている。そこで、国内で承認使用されている2種類（星野株、鳥居株）のおたふくかぜ単抗原ワクチンに関する既報告をレビューしたところ、1989年から使用された国産MMRワクチン統一株（Urabe-AM9株）接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は0.16%（634人に1人）であったが、星野株おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は1994-1998年で1万人に1人、2003-2009年で2万人に1人、2010年以降で3-4万人に1人、と経年的に減少傾向が認められる。鳥居株おたふくかぜワクチンについても、2004-2015年調査で3万人に1人である。また、2000-2003年に実施した単抗原ムンプスワクチン3製剤（星野株、鳥居株、宮原株）の安全性に関する調査では、接種後30日間の無菌性髄膜炎の発生頻度は1歳以下で0.016%、2歳0.021%、3-4歳0.066%、5歳以上0.096%と、接種年齢が高いほど無菌性髄膜炎の発生頻度は高くなる。同様の報告は、鳥居株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度を検討した報告でも認められた。おたふくかぜの疾病負荷や新たなMMRワクチンの開発に要する時間を鑑みると、現行の単抗原おたふくかぜワクチンの安全性および有効性を再評価することも必要であろう。

③ 近藤らは、現在、わが国で使用できる2種類の帯状疱疹ワクチン（国産乾燥弱毒生水痘ワクチン（VVL）と乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（RZV））について、費用効果分析を行なった。VVL接種プログラム、RZV接種プログラムと「プログラムなし」の費用の差を分子とし、効果の差を分母として、増分費用効果比（ICER）を求めた。効果の指標をQALYとし、ICERを、追加的に1QALY獲得するための追加費用とした。接種年齢の異なる4つの接種ストラテジー（65～84歳；70～84歳；75～84歳；80～84歳）を設定した。接種費用はVVL1回接種8,000円、RZV2回接種30,000円とし、接種率はそれぞれ40.8%（ただしRZVの2回目接種は32.6%）とした。性・年齢別の帯状疱疹の発症率、帯状疱疹後神経痛の発症率は国内調査のデータを用いた。ワクチン効果は海外の文献から引用した。プログラムなしに比べて、8つの接種プログラムは総てQALYの増加と罹病のための医療費の減少がみられた。しかし、接種に要する費用が、減少した医療費を上回ったため、全体としては費用の増加を要することとなった。1QALY獲得に対する支払意

志額（WTP, Willingness-to-pay）を500万円に設定した場合、用いたワクチンの種類に拘らず、全ての接種プログラムのICERはWTPを上回り、費用効果的であった。

④ 原らは、任意接種であるロタウイルスワクチンの接種状況の実態を調査し、接種行動に関連する因子を明らかにするとともに、ロタウイルス胃腸炎の疾病負荷を検討した（2017～2018年、横断研究）。金沢市の1歳半検診を受診した小児の保護者に調査概要を説明し、児の背景因子・基礎疾患・ワクチン接種状況（母子手帳で確認）・感染性胃腸炎の既往・保護者の負担などについて調査した。受診者1,303人のうち1,282人（98%）から回答を得た。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こと、ワクチンが効くと思うこと、小児科での勧め、雑誌やネットでの情報、保護者の学歴、世帯年収、が接種と正の関連を示した。ワクチンの接種費用や副反応への心配は有意な関連を認めなかった。接種しない理由としては、定期接種でない（37%）、接種費用（30%）などが上位を占めた。感染性胃腸炎の既往は394人（31%）に認めたが、ロタウイルス胃腸炎の割合は7%と低かった。児が感染性胃腸炎にかかると主に母親が看病し、仕事を休んでいることが明らかになった。世帯所得と世帯人数から相対的貧困を評価し、ロタウイルスワクチン接種との関連を検討したところ、相対的貧困状態にあるものでは接種に対する調整ORが0.49(0.26-0.90)となり、接種と有意な負の関連を示した。ロタウイルスワクチンの接種推進には、ワクチンに関する正しく適切な情報提供とともに、接種費用の補助が重要な要因であることが示唆された。

⑤ 吹田らは、高齢者施設入所者を対象に、感染性胃腸炎の疾病負荷を検討中である（2018～2019年、前向きCohort study）。高齢者施設入所者は感染性胃腸炎のハイリスクグループと考えられるが、Clostridioides difficile感染症（CDI）やノロウイルス胃腸炎に関しては、現在ワクチンが開発中である。そこで、ワクチンが導入される前の実態を把握するため、大阪介護老人保健施設協会の協力を得て、高齢者施設入所者における感染性胃腸炎の罹患率及び入院率を評価し、そのリスク因子を検討することとした。対象は、大阪府下の介護老人保健施

設 10 施設に入所している高齢者であり、利用期間が1ヵ月未満のショートステイ利用者および人工肛門造設者は除外する。対象者を2018年11月1日から2019年10月31日までの1年間追跡し、下痢症の発現を調査する。下痢症の定義は「ブリストルスケール6以上の下痢症状が24時間に2以上見られ、かつ原因が緩下剤の服用や坐剤の使用でないと認められるもの」とし、下痢症を発現した対象者にはノロウイルスおよびClostridioides difficile迅速診断キットによる検査を実施し、病原診断を行う。2018年11月より調査を開始し、2019年1月現在949人の登録を得ている。

#### 9) 広報啓発分科会

① 大藤らを中心に計24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2018年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2018-2019 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2018; 67 (3): 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、2018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(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。2018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、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、米国で利用可能なワクチン製剤10種類の適応や禁忌・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。

#### 10) 追加：厚生労働省意向による特定研究

平成30年度11月に指示を受けたため、①福島らによる「インフルエンザワクチン株選定の在り方に関する検討」、②大藤らによる「HPVワクチンの安全性に関する文献抄訳」は現在実施中であり、結果は得られていない。

#### F. 健康危険情報

なし