

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
総括研究報告書

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 医療法人相生会臨床疫学研究センター長・保健医療経営大学長

研究要旨

厚生労働省意向による特定研究

1) 定点モニタリング分科会

① 3歳未満児399人（平均1.3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0.25（0.04-1.55）、2回接種で0.53（0.22-1.28）であった（大阪、福岡、2018/19シーズン、症例対照研究，test-negative design）。

2) 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[®]）を接種した小児100人（男51人、2ヵ月児98人、3ヵ月児2人）では、延べ298回接種のうち、局所反応を64件（21%）、38℃以上の発熱を13件（4%）に認めたが、概ね発熱後3日以内に消失した。重篤な有害事象は認めなかった（福岡、2018年、前向き cohort study）。

3) インフルエンザワクチンの株選定の在り方に関する検討

① 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した。WHOによるワクチン株選定会議を基軸とした一般的な株選定の流れの下、「国内での選定過程」「海外での選定過程」「それぞれの長所・短所」や関連する課題等を整理した。

4) HPVワクチンの安全性に関する文献抄訳

① 現在積極的勧奨を差し控えているHPVワクチンについて、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した。「PRISMA 声明」に基づいたシステマティックレビューにより、HPVワクチンの安全性・有効性に関する先行文献を抽出し、抄訳集を作成した。

プロジェクト研究

5) インフルエンザ分科会

① 6歳未満児2,250人（平均2.7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0.44（0.35-0.55）であった。型別でみると、A型に対する調整ORは0.44（0.35-0.55）、B型に対しては発症者が少なく算出できなかった（石川、2018/19シーズン、症例対照研究，test-negative design）。

② 小学生（4校：2,077人）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、A型に対して0.56（0.40-0.78）であった。B型に対しては発症者が少なく算出できなかった（土浦市、2018/19シーズン、前向き cohort study）。

③ 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0.29（0.12-0.68）であった（東京、2009/10シーズン、症例対照研究，test-

negative design)。

④ 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0.34(0.19-0.60)であった（東京、2010/11シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

⑤ 大学生13人（男2人、平均21歳）では、接種後の抗体保有割合はAH1pdm09：91%、AH3：100%、B(Victoria)：54%、B(Yamagata)：91%であり、ワクチン接種歴を有する者ではAH1pdm09やB(Yamagata)の抗体保有割合が高かった（福岡、2018/19シーズン、前向き cohort study）。

⑥ 妊婦に対するインフルエンザワクチンの費用対効果は、接種費用を1回接種3,529円、接種率を「接種プログラムあり」60%、「接種プログラムなし」27%とした場合、接種プログラムの増分費用効果比（ICER）は7,779,356円/QALYであり、WHOの基準（3×GDP）に基づく費用効果的であることが示された。

⑦ 2018/19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 亜型は全国の解析株と同様のサブクレード内に属し、AH3 亜型は全国の解析株の半数が属する1つのサブクレード内に属した。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95人（中央値8.0歳）と検査陰性対照50人（中央値6.4歳）の比較では、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、6歳未満児で0.10(0.01-1.20)であったが、6歳以上児では1.18(0.10-13.9)となった。また、ワクチン4回接種者では、年齢9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 就学前のDTaPワクチン追加接種を始めた地域およびその周辺地域において、百日咳の疾病負荷の変化、追加接種の有効性を検討する（宮崎、2018年～、記述疫学+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歳以上高齢者で、肺炎症例127人（平均75.7歳）と病院対照542人（平均75.6歳）の比較では、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1.19(0.77-1.82)、インフルエンザワクチン0.85(0.55-1.31)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1,798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0.44(0.34-0.58)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（佐賀、福岡、奈良、2018～2019シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

② 4価髄膜炎菌結合体ワクチンの接種を受けた56歳以上の者21人（男11人、年齢中央値61歳）では、局所反応10%、全身反応10%を認めたが、重篤な有害事象は認めなかった（東京、川崎、前向き cohort study）。

③ 40～73歳の医療従事者266人（男106人）では、風疹抗体陰性者が11.7%、麻疹抗体陰性者が0.4%、水痘抗体陰性者が0.4%、ムンプス抗体陰性者が3.8%であった。麻疹、ムンプスに関しては抗体陽性者でも学会基準値以下の抗体価である者が多く（麻疹31.6%、ムンプス41.0%）、国内の成人への感染症対策としてワクチンの追加接種やキャッチアップ接種を検討する必要性が示唆された（川崎、2018年、横断研究）。

④ 企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン（鳥居株）接種後の有害事象報告について、年次推移を検討したところ、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度は、2001年以降に減少し、直近の2016～2018年では10万接種あたり2.78(1.94-3.62)であった（1992～2018年、記述疫学）。

⑤ 高齢者施設入所者1,345人（男404人、年齢中央値86歳）では、追跡期間中に37人が下痢症を発現したが、*Clostridioides difficile* 感染症（CDI）やノロウイルスの検査陽性者はいなかった（大阪、2018～2019年、前向き cohort study）。

9) 広報啓発分科会

班員26人が共同で、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告2019年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2019-2020 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2019; 68 (3): 1-21)」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、2019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））。

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確か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：①インフルエンザワクチンの有効性について、abstract universal statements(要約された普遍の見解)を得る；②製造変更されたB型肝炎ワクチンの安全性を評価する；③インフルエンザワクチンの株選定の在り方を検討する；④HPVワクチンの安全性・有効性を評価する；⑤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；⑥百日咳（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；⑦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；⑨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) 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。2013/14~2017/18 シーズンは 6 歳未満児を対象としたが、2018/19 シーズンは規定接種量の少ない 3 歳未満児を対象に、ワクチン有効性を検討した。

2) 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 ヶ月以上 6 ヶ月未満) を対象に、1 回目から 3 回目の各接種後 28 日までに発現した有害事象及び副反応を調査した。

3) インフルエンザワクチンの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、製造販売会社など] の意見を集約し、ワクチン株選定の在り方を提言する。

4) 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堅固な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ィックレビューを「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、抄訳集を作成した。

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、安全性を検討した。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)、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、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種について、費用効果分析を行った (近藤)。加えて、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 (大阪：森川)。

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 3 人、病院対照 3 人を選定した。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。

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た。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 人選定した。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した。

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、費用対効果を検討した。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、高齢者施設入所者における感染性胃腸炎の疾病負荷を検討した。

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

厚生労働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)

2013/14 シーズン以降、わが国の小児におけるインフルエンザワクチン有効性を大阪府と福岡県で継続的にモニタリングしている。2017/18 シーズンまでは 6 歳未満小児を対象としてきたが、2018/19 シーズンは規定接種量の少ない 3 歳未満小児を対象を絞り、ワクチン有効性を評価した。

これまでの調査と同様、多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) の手法で研究を実施した。大阪府内と福岡県内の小児科診療所 7 施設において、2018/19 シーズンのインフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患で受診した 3 歳未満の小児 399 人を登録した。2018/19 シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報を診療録あるいは母子健康手帳から転記し、鼻汁吸引液を採取した。結果指標は real-time RT-PCR で病原診断した検査確定インフルエンザであり、条件付き多重ロジスティック回帰モデルによりワクチン有効率を算出した。

ワクチン有効率は、1 回接種で 75% (95%CI: -55% ~ 96%)、2 回接種で 47% (95%CI: -28% ~ 78%) であった。いずれも発病を予防する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多かったこと、

福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられる。有効率の点推定値は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

これまでの調査結果と同様、3 歳未満小児へのインフルエンザワクチン 2 回接種は、インフルエンザ発病リスクを約 1/2 に低下するといえる。国際水準からみても遜色のない、質の高い統一的な疫学手法で、継続的にインフルエンザワクチン有効性をモニタリングすることにより、わが国の小児における "abstract universal statements (要約された普遍の見解)" を導くことができています。2018/19 シーズンは当初予定していた解析対象者数を確保できず、有意差を検出できなかったが、今後はこれまで蓄積済みの情報もあわせた統合解析なども予定していることから、3 歳未満の若年小児における堅固なエビデンスの提供に向けて十分に活用できる。

なお、2017 年より、これらの結果を WHO-GIVE Collaboration に報告している。

2) 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、「ヘプタバックスー II[®] 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った。本研究で観察された副反応・有害事象に関する所見に、本製剤の定期接種での使用において、安全性を懸念すべきものはないと考えられた。

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

わが国における「インフルエンザワクチン株選定の在り方」について検討するため、株選定に関わる国立感染症研究所およびワクチンメーカー (国内メーカー 5 社、外資系メーカー 3 社) に対する聞き取り調査を行い、「世界保健機関 (WHO) によるインフルエンザワクチン株選定会議を基軸とした一般的な株選定の流れ」や「国内での選定過程」「海外

での選定過程」「それぞれの長所・短所」を整理した。また、関連事項として「製造候補株、リアソータン株」「名古屋議定書」「製造候補株の増殖性と生産性の評価」「力価試験の試薬」「国家検定」「市場性、需給バランス」「生物学的製剤基準」等の顕在する、或いは潜在する課題を整理した。これらの内容は、今後のワクチン株選定において有用な基礎情報であり、総ての関係者で共有かつ知識の継承を通じて、よりの確なワクチン株選定が可能となり、効果的な予防接種政策の樹立に向かうであろう。

4) 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 ワクチンの安全性に関する先行研究のシステマティックレビューを「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、抄訳集を作成した。ワクチンの安全性に関しては、HPV ワクチン接種群では、コントロール群と比べて、局所反応の発現割合が高く、統計学的有意差を認めたが、症状は接種後 1 週間以内に自然軽快した。全身反応、重篤な有害事象、慢性疾患の新規発症、自己免疫性疾患の新規発症、妊娠転帰に関しては、HPV ワクチン接種群とコントロール群で発生割合はほぼ同様であった。一部の観察研究において、HPV ワクチン群で中枢神経系疾患や一部の自己免疫疾患の発生率が高いことを示した研究も認めたが、研究手法による限界や Publication bias の可能性も考えられる。ワクチン有効性に関しては、HPV ワクチン群で、HPV 初感染や持続感染、CIN や尖圭コンジローマの発生割合が下がり、高いワクチン有効率が多くの文献で示されていた。本抄訳集は、HPV ワクチンの有用性を検討する際の基礎資料として参考にする価値があり、HPV ワクチンの健全な普及に貢献すると考えられる。

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、有効性、費用対効果を評価することを目的とした。免疫原性については、①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、2018/19シーズン、前向き cohort 研究：織田ら)を、有効性については、②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、2018/19シーズン、前向き

cohort 研究：山口)と③6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、2018/19シーズン、症例対照研究 test-negative design：中村)、④一般住民における PCR 検査陽性インフルエンザに対する有効性(東京、2009/2010、2010/2011シーズン、症例対照研究 test-negative design：齋藤)を、費用対効果については、⑤妊婦に対するインフルエンザ予防接種の費用対効果(近藤ら)を評価した。

①織田らは2018/19シーズンに健常人の免疫原性に関連する要因を検討し、過去のインフルエンザワクチンの接種歴が関連することを明らかにした。②山口は、2018/19シーズンに前向きコホート研究デザインで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性を評価し、A型に対する有効率は44%と推定した。③中村らは2018/19シーズンの迅速診断陽性インフルエンザに対する有効率は56%と推定した。④齋藤は、2009/2010/2011インフルエンザシーズンに伊豆大島で収集したデータを test-negative design で再解析した。PCR 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：H1N1pdm09に対して1~12歳、13~64歳でそれぞれ49%、92%；2010/11シーズン：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%と推定した。⑤近藤らは、妊婦に対するインフルエンザ予防接種の費用対効果を評価し、妊婦に対するインフルエンザ予防接種プログラムの増分費用効果比(プログラムなしと比較する)は、¥7,779,356/QALYであり、WHOの基準(3×GDP)に基づくと、費用効果的であることを示した。

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。

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。昨年度まで、2012年~2013年及び2018年に高知県某市で発生した百日咳の流行下での、乳幼児期に接種されているDPT 4回接種についての百日咳含有ワクチン接種の有効性(Vaccine Effectiveness)を評価した。この結果として、(1)ワクチン効果の減衰

傾向から追加接種が必要であること、(2) 追加接種時期としては就学前が望ましいことを提案した。今年度は、次の段階として、実際に就学時前のDPT 5回目接種に関する研究計画を立案し、研究開始に向けて取り組んだ。新たな研究計画は、2019年4月1日から小学校入学前の1年間の者にDTaP接種費用の助成事業をはじめた宮崎県宮崎市、並びに宮崎市に隣接した高鍋保健所管内を対象にDPT 5回目接種についての評価/検討を行うことにより、DPT追加接種の決定に資するエビデンスを構築することを目的とした。関係機関との調整を開始した。

岡田らは、これまで本研究班で行ってきたこれまでの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弱の検討を行った。現行の百日咳含有ワクチン接種後、経年的に有効率が低下した。百日咳含有ワクチン接種後、5年以上経過すると、百日咳含有ワクチンを4回接種していても百日咳発症のリスクが有意に上昇した。百日咳含有ワクチンの追加接種が必要と考えられる。

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り、5回目の追加接種の必要性が示唆される。

7) 高齢者肺炎分科会 (分科会長: 鈴木 幹三)

2010年10月～2014年9月に多施設共同症例対照研究(症例161人、対照308人)を実施したが、2014年10月、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種が定期接種化されたため、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った。

2016年10月より、41施設の協力を得て多施設共同症例対照研究を実施した。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人を選定した。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した。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)も併せて収集した。2019年11月時点で、解析対象者数は669人(症例127人、対照542人)であり、肺炎球菌性肺炎は127人中29人(23%)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0.85(95%CI: 0.55-1.31)、

肺炎球菌ワクチン接種1.19(0.77-1.82)となった。23価莢膜多糖体ワクチン接種5年以内に限定した肺炎球菌ワクチンの調整ORは1.26(0.82-1.96)であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、肺炎球菌ワクチン接種の粗ORは1.13(95%CI: 0.50-2.56)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明らかにして、今後の高齢者への予防接種施策に反映し得る。今後すべての症例登録を終えて、最終解析、サブグループ解析を行う。

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接種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。

厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会において定期接種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。2020年10月からの定期接種化が決定したロタウイルスワクチンは、佐賀県、福岡県、奈良県の医療機関6施設において、2か月以上6歳未満の乳幼児1669人を対象にtest-negative designによる症例対照研究を行い、有効性を評価した。症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性は、接種の調整OR(95%信頼区間)は①ロタウイルス胃腸炎(RVGE)に対し0.44(0.34-0.58)、②重症RVGEに対し0.15(0.07-0.32)、③点滴または入院RVGEに対し0.09(0.03-0.27)であった。2歳以下と3歳以上の2群に分けて検討したところ、いずれのアウトカムについても調整ORは2歳以下の群の方が低かった。これらの研究結果は、定期接種化に際して有用であった。

鳥居株おたふくかぜワクチンについては、企業が医療機関等から収集した接種後の有害事象報告およびワクチン出荷数の情報を使用し、1992～2018年度におけるワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度(/10万ドーズ)とその内容を検討した。鳥居株おたふくかぜワクチンの有害事象報告頻度(/10万ドーズ)は、全有害事象が8.33、無菌性髄膜炎が4.19、脳炎0.33、ムンプス0.80、ムンプス合併症0.25、その他3.78であった。無菌性髄膜炎の頻度は、

1990年代は10万ドーズあたり10前後を推移していたが、2001年以降、有意に減少していた。1998～2000年の頻度（/10万ドーズ）は7.90(95%CI : 5.61-10.18)であったが、2001～2003年の頻度（/10万ドーズ）は3.91(2.46-5.36)に半減し、直近の2016～18年の頻度（/10万ドーズ）は2.78(1.94-3.62)であった。また、接種後の有害事象例では、ムンプスウイルスの自然感染時と同様に、一定期間は一定の頻度で髄液からワクチン株ウイルスが検出され、その期間は比較的長期に及ぶ可能性も考えられた。現行のおたふくかぜワクチンの副反応としての無菌性髄膜炎の出現頻度が、1万回接種前後に1例程度という範囲で議論されていること、2社から販売されているワクチンの年間出荷量がそれぞれ約60万本と推計されることを考慮すると、安全性に関する詳細な結論を導くためには、市販ワクチンを接種された多数例に対する前向き観察研究を計画し、詳細な臨床症状に関する情報や症状を認めた場合には髄液を含めたウイルス学的検査の情報を収集解析する必要がある。

院内感染予防目的で2018年10～12月に採血した40歳以上の医療関係者266人における麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する血清抗体価を、後方視的に検討した。40歳以上の医療関係者で抗体陰性者が最も多かったのは風疹、次いでムンプスであった。麻疹については、日本環境感染学会による医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版で呈示された「基準を満たさない抗体価」を有する者の占める割合が高かった。水痘は基準を満たす抗体陽性者の占める割合が高かったが、感染伝播力の強い病原体で、今回の対象者がワクチン開発以前の世代のためと考えられた。医療関係者に対する予防接種指針とともに、国内の成人への感染症対策として、ワクチン追加接種やキャッチアップ接種を含めた方策を検討する必要がある。

髄膜炎菌ワクチンについて、これまでに使用経験の少ない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平成29年度に開始し、今年度で症例の登録を完了した(23人)。ワクチンの安全性について、情報収集が完了した21人(男性11人、年齢中央値61歳)における接種部位の局所反応は接種部位の圧痛1人、接種上肢の動かしにくさ1人、全身反応は2人(倦怠感2件、筋肉痛2件、頭痛1件)に認めたが、37.5℃以上の発熱はみられなかった。重篤な有害事象をきたした症例は

無かった。

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行った。入所者が下痢症を発現した場合はノロウイルスおよび*Clostridioides difficile*の迅速診断キットで検査し、その結果と発現前後の特性について情報を得た。2019年8月末までの新規入所者1345人を対象に中間解析を行ったところ、37人が下痢を発現したが、いずれの検査も陽性者はいなかった。調査年度の感染性胃腸炎の流行規模が小さかったため、当初の予定から半年延長して調査を継続し、複数シーズンでの比較をすることでより詳細な実態を把握する。

予防接種は国民の健康を守るために最も有効な手段のひとつであり、厚生行政において重要な位置付けにある。したがって、新たに開発されたワクチン、公的接種が検討されているワクチンは、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(2019/20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、2019/20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。

D. 研究結果と考察

厚生労働省意向による特定研究

1) 定点モニタリング分科会

① 福島らは、インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、多施設共同症例対照研究 (test-negative design) を実施した (2018/19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 7 施設において、流行期間中 (大阪：2019年第 3 週～10 週、福岡：2019年第 4 週～12 週) にインフルエンザ様疾患 (ILI) で受診した 3 歳未満の小児 399 人 (平均 1.3 歳、男 216 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 122 人で、亜型は AH3 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 0.25 (0.04-1.55)、2 回接種で 0.53 (0.22-1.28)、有効率はそれぞれ 75%、47% であり、1 回接種、2 回接種とも OR が低下する傾向を認めたが、統計学的有意な有効性を検出するには至らなかった。有意差を検出しえなかった原因として、流行ピークでの登録を逃したことによる検出力不足の影響が考えられる。インフルエンザワクチン有効性の研究では、十分な対象者数の確保および流行ピークを捉えるため、調査開始時期を適格に決定する必要性が示唆された。

2) B 型肝炎ワクチン安全性分科会

① 伊藤らは、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 (ヘプタバックス-II[®]) 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 (男 51 人、2 ヶ月児 98 人、3 ヶ月児 2 人) を対象に、接種後 28 日間の安全性を評価した (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検討した。100 人のうち 97 人が本製剤の 3 回接種を完了した。逸脱例 1 人 (2 回目接種にバイアル製剤を使用) は解析に含めた。3 回目接種に来院しなかった追跡不能例 2 人は 2 回目接種までの情報を解析に含めた。延べ 298 回接種のうち、局所反応は 64 件 (21%) に認め、1 回目接種時に 10%、2 回目接種時に 25%、3 回目接種時に 30% で局所反応を認めた。ほとんどの局所反応は発現後 3 日以内に消失した。本剤接種との関連が否定できない 38℃ 以上の発熱が 13 件 (4%) であったが、1 件を除き発現後 3 日以内に解熱した。重篤な有害事象は認めなかった。本研究で観察された副反応・有害事象に関する所見に、本製剤の定期接種での使用において、安全性を懸念すべきものはないと考えられた。

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

① 福島らは、わが国における「インフルエンザワクチン株選定の在り方」について検討するため、株選定に関わる国立感染症研究所およびワクチンメーカー (国内メーカー 5 社、外資系メーカー 3 社) に対する聞き取り調査を行った。そして、世界保健機関 (WHO) によるインフルエンザワクチン株選定会議を基軸とした一般的な株選定の流れの下、「国内での選定過程」「海外での選定過程」「それぞれの長所・短所」を整理するとともに、関連事項として「製造候補株、リアソータント株」「名古屋議定書」「製造候補株の増殖性と生産性の評価」「力価試験の試薬」「国家検定」「市場性、需給バランス」「生物学的製剤基準」等についても、顕在する、或いは潜在する課題を整理した。これらの内容は、選定されたインフルエンザワクチン製造株の影響がワクチン供給までの全プロセスに及ぶことを理解する一助となるものであり、今後のワクチン株選定において有用な基礎情報となる。また、今後の改善を通じて変化していく課題の全般を、総ての関係者が共有し、各々の分野でそのような知識が継承されることになれば、よりの確なワクチン株選定が可能となり、効果的な予防接種政策の樹立に向かうであろう。

4) 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)

① 大藤らを中心に計26人の班員が共同して、HPV ワクチンの有用性を検討する基礎資料として、HPV ワクチンの安全性・有効性に関する抄訳集を作成した。HPV ワクチンの安全性について記載した文献について、「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」に基づいた系統的レビューを行い、該当文献を抽出した。抽出した140文献の内容を要約すると、ワクチンの安全性に関しては、HPV ワクチン接種群では、コントロール群と比べて、局所反応の発生割合が高く、統計学的有意差を認めたが、症状は接種後1週間以内に自然軽快した。全身反応、重篤な有害事象、慢性疾患の新規発症、自己免疫性疾患の新規発症、妊娠転帰に関しては、HPV ワクチン接種群とコントロール群で発生割合はほとんど同様であった。一部の観察研究において、HPV ワクチン群で中枢神経系疾患や一部の自己免疫疾患の発生率が高いことを示した研究も認めたが、研究手法による限界や Publication bias の可能性も考えられる。ワクチン有効性に関しては、HPV ワクチン群で、HPV 初感染や持続感染、CIN や尖圭コンジローマの発生割合が下がり、高いワクチン有効率が多くの文献で示されていた。

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(2018/19シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2018/19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2,250人(平均2.7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1,060人で、うちA型が1,056人、B型が4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56%(45-65%)、A型に対するVEは56%(45-65%)と有意なワクチン有効性を示したが、B型に対するVEは算出できなかった。2015/16～2018/19シーズンまでの4シーズンに渡り、同手法による検討を継続しているが、2018/19シーズンのワクチン有効率は過去3シーズンよりも高かった。4シーズンのデータを統合して、年齢別のワクチン有効率を検討したところ、0歳児のVEは0%(1-60-38%)、1歳児では29%(15-41%)、2歳児では47%(33-58%)、3歳児では40%(21-54%)、4歳児では47%(29-60%)、5歳児では36%(14-52%)であり、0歳児のワクチン有効率は他の年齢層に比べて明らかに低かった。3歳以上児で、接種回数別のワクチン有効率を検討したところ、1回接種の有効率は65%(44-79%)、2回接種の有効率は75%(60-84%)であり、ともに有意なワクチン有効性を示し、1回接種と2回接種の有効性には有意差を認めなかった。

② 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の有効性を検討した(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～15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、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、AH1pdm09罹患歴、性別、年齢カテゴリーを含めた。2009/10シーズンはPCR陽性インフルエンザ

(AH1pdm09)140人、対照103人を比較した。PCR陽性インフルエンザ(AH1pdm09)に対するワクチン接種のVEは全年齢で71%(32-88%)、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AH1pdm09型が78人、AH3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は全年齢で66%(40-81%)、1~12歳児で63%(30-80%)、13~64歳で69%(-20-92%)であった。型・亜型別ではAH1pdm09型に対するVEは全年齢で84%(60-93%)、1~12歳児で87%(62-96%)、13~64歳で77%(-21-96%)、AH3型に対するVEは全年齢で69%(15-89%)、1~12歳児で58%(-33-87%)、13~64歳では算出不能、B型に対するVEは全年齢で42%(-10-70%)、1~12歳児で46%(-11-73%)、13~64歳で-9%(-430-84%)であった。

③ 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(2018/19シーズン、前向き cohort study)。2019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10月から2019年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901人(接種率50%)であった。4校全体のA型インフルエンザの発病率は26%、B型インフルエンザの発病率は0.002%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44%(22-60%)であった。有熱時間は、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。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 森川らは、インフルエンザワクチンの有効性評価の基礎資料となるインフルエンザの流行状況を把握するため、大阪府内のインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、流行株や流行規模の解

析を行った(2018/19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。168検体のうち155検体(92%)からインフルエンザウイルスが検出された。内訳は、AH1pdm09亜型47%(73検体)、AH3亜型45%(69検体)、B型Victoria系統3%(4検体)、同Yamagata系統6%(9検体)であり、シーズン前半はAH1pdm09亜型、後半はAH3亜型が主流となった。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、2018/19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、AH1pdm09亜型は全国の解析データと同様なサブクレード内でのアミノ酸置換の多様性が見られ、AH3亜型は全国の解析株の半数が属した1つの群にすべてが属する結果となった。インフルエンザウイルス陰性の13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。インフルエンザ集団発生事例の2検体からインフルエンザウイルスではなくアデノウイルス、エンテロウイルスが検出された事例があった。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。

⑤ 織田らは、大学生13人(男2人、平均21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(2018/19シーズン、前向き cohort study)。登録時に、自記式質問票により、年齢、性別、ワクチン接種歴、インフルエンザ罹患歴、基礎疾患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、ワクチン接種歴、インフルエンザ罹患歴との関連を検討した。接種4週後のGMTはAH1pdm09:128、AH3:309、B(Victoria):42、B(Yamagata):70、抗体保有割合は

AH1pdm09 : 91%、AH3 : 100%、B(Victoria) : 54%、B(Yamagata) : 91%であった。AH1pdm09 および B(Yamagata) に対しては、ワクチン接種歴を有する者で、抗体応答割合や抗体保有割合が高い傾向を認めた。B(Yamagata) に対しては、接種前と比べた接種後 GMT の平均上昇倍数は1.0であり、抗体上昇が低かった。

⑥ 近藤らは、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種について、費用効果分析を行なった。接種対象者は10月～翌3月までの期間中に妊娠週数が満12週以上となる20～49歳の妊婦とした。「接種プログラムあり」と「接種プログラムなし」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 1 QALY 獲得するための追加費用とした。モデルは以下の仮定に基づき構築した：1) 接種対象者は10月～翌3月までの期間中に妊娠週数が満12週以上となる20～49歳の妊婦、2) 接種は妊娠12週～臨月までのいずれかの時期に受ける、3) 妊娠12週目が10月以降の場合は、妊娠12週になった時点で接種できる、4) ワクチンは10月～翌3月まで十分に供給、5) 接種者は接種4週間後から効果が発現、6) インフルエンザシーズンは10～4月、7) 妊婦と児へのワクチン効果は1シーズンのみ。接種費用は1回接種3,529円とし、接種率は「接種プログラムあり」で60%、「接種プログラムなし」で27%とした。妊婦と児のインフルエンザ罹患による外来受診率、入院割合、ワクチン効果は既報のデータを用いた。費用効果分析の結果、「接種プログラムなし」に比べて、「接種プログラムあり」の増分効果は0.00009 QALYs、ICER は¥7,779,356/QALY であり、WHO の基準 (3 × GDP) に基づくと、費用効果的であることが示された。妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は費用対効果に優れ、将来定期接種の含める候補として検討する価値がある。

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15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した(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、などの情報を収集した。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した(test-negative design)。2019年11月時点で登録された症例128人、対照223人のうち、質問票の回答があった月齢3ヵ月以上の症例95人、対照169人(友人対照48人、病院対照71人、検査陰性対照50人)を解析対象とした。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61%(95%CI: -128-93%)であった。また、年齢層別にワクチン有効率を検討したところ、6歳未満児では4回接種の有効率は90%(95%CI: -20-99%、P=0.07)と境界域の有効性を示したが、6歳以上児では4回接種の有効率は-18%(P=0.90)であった。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9歳以上(OR=4.46, 95%CI: 1.47-13.5)、接種後経過年数5.9年以上(OR=6.29, 95%CI: 1.71-23.1)で、百日咳発症に対するORが有意に上昇した。百日咳含有ワクチン4回接種の有効率は6歳以上児では減弱し、年齢9歳以上、接種後経過年数5.9年以上では百日咳の発症リスクが上昇していることから、就学前から小学校低学年の段階で追加接種が必要と考えられる。

② 砂川らは、宮崎県宮崎市および高鍋保健所管内で、就学前のDTaPワクチン追加接種による百日咳の疾病負荷の変化、追加接種の有効性を検討するための研究計画を立案した(2018年～、記述疫学+症例対照研究、Test-negative design)。宮崎県宮崎市では、2019年4月1日から、小学校入学前の1年間の者にDTaP接種費用の助成事業を始めた。そこで、宮崎県宮崎市および隣接する高鍋保健所管

内において、2018年以降の百日咳報告数および5回目接種者数の情報を収集し、DTaP追加接種率および百日咳発症率を、助成前と助成後で比較する。また、2019年4月以降に臨床的百日咳に合致する症状で宮崎市および高鍋保健所管内の病院・診療所を受診した患者を対象とした症例対照研究 (Test-negative design) を実施し、DTaP追加接種の有効率を検討する。2019年度に研究計画を整え、各医療機関への協力依頼を行い、倫理審査の申請を実施した。

7) 高齢者肺炎分科会 (肺炎球菌ワクチン)

① 中島らは、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、41施設の協力を得て多施設共同症例対照研究を実施している (2016年10月～、症例対照研究)。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65～90歳の患者である。対照は、症例と性・出生年度・外来受診日が対応する同一機関受診患者とし、1症例につき5対照を選定した。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、等の情報を収集した。また、肺炎に関する情報 (確定診断日、症状、検査結果など) も併せて収集した。2019年11月までに登録された症例132人、対照583人のうち、検討項目に欠損のない症例127人 (うち肺炎球菌性肺炎29人)、対照542人を解析対象とした。インフルエンザワクチン接種率は症例38%、対照42%、肺炎球菌ワクチン接種率は症例55%、対照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0.85(0.55-1.31)、肺炎球菌ワクチン接種1.19(0.77-1.82)であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定し、肺炎球菌ワクチン接種をPPSV23の5年以内の接種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1.15(0.49-2.73)、肺炎球菌ワクチン接種は1.13(0.50-2.56)であった。2019年12月で、症例、対照の登録を終了し、最終解析を実施中である。

8) 新規ワクチン検討分科会

① 原らは、佐賀県・福岡県・奈良県の6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た (2018～2019シーズン、症例対照研究)。急性胃腸炎症状で受診した対象患者に対して、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。対象患者の保護者から、質問票により、児のロタウイルスワクチン接種歴、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、対象患者から除外した。2018シーズン・2019シーズンの対象患者は2031人、同意が得られた患者は1798人であり、うちロタウイルス胃腸炎の罹患歴を有した129人を除外し、1669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317人、陰性対照は1352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0.44(0.34-0.58)であり、有効率は56%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 7点以上の胃腸炎に対する有効率は85%(68-93%)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、0～2歳、3～5歳の有効率はそれぞれ59%(43-71%)、47%(17-67%)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している (2018～2020年、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23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中である。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った。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った。2020年1月時点で、接種4週後の安全性評価が完了した21人(男性11人、年齢中央値61歳)では、接種部位の局所反応を2人(10%)、全身反応を2人(10%)に認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。免疫原性評価については、24人全例のペア血清の採取が完了した時点で、海外の抗体価測定施設に検体を送付し、抗体価を測定する予定である。

別途、川崎医科大学総合医療センターの40歳以上の職員266人(男性106人、年齢:40~73歳)を対象に、ワクチン予防可能疾患に対する抗体保有状況を検討した(2018年、横断研究)。2018年10月~12月に、対象者の血清を採取し、風疹・麻疹・水痘・ムンプスの抗体価を測定した。風疹の抗体陰性(HI価<8)は31人(11.7%)、麻疹の抗体陰性(EIA-IgG)は1人(0.4%)、水痘の抗体陰性(EIA-IgG<2.0)は1人(0.4%)、ムンプスの抗体陰性(EIA-IgG)は10人(3.8%)であった。しかし、麻疹やムンプスは、抗体陽性者でも学会基準値以下の抗体価の者の占める割合が高かった(麻疹31.6%、ムンプス41.0%)。水痘は、基準を満たす抗体価を有する者が多かったが(98.1%)、今回の対象者はワクチン開発以前の世代であり、自然感染によるものと考えられた。医療関係者に対する予防接種指針とともに、国内の成人への感染症対策として、ワクチン追加接種やキャッチアップ接種を含めた方策を検討する必要がある。

加えて、おたふくかぜワクチン(鳥居株)接種後の有害事象について、臨床経過やウイルス学的検査などの情報に着目して検討した(1992~2018年、記述疫学)。死亡例1人(1歳女児)は、PCV13、Hib、水痘、MRワクチンとの同時接種事例であり、既往歴として乳アレルギー、QT延長症候群があり、接種4日後に低酸素性虚血性脳症、心不全にて死亡した症例であった。接種16日後に発熱・頭痛・嘔吐を認めた8歳男児は、採取した髄液からワクチン株ムンプスウイルスが検出されたことから無菌性髄膜炎の診断名で10日間入院し、軽快退院した。基礎疾患としてクライフェルター症候群を有した6歳男児は、接種67日後に発熱・頭痛があり、採取した髄液からワクチン株ムンプスウイルスが検出されたことから無菌性髄膜炎の診断名で20日間入

院し、軽快退院した。このほか、接種32日後に脳炎症状を呈した1歳女児、接種28日後に水痘ワクチンを接種し同日にADEMを発症した3歳男児などがあった。ワクチン接種後に中枢神経系の有害事象を認めた場合、ワクチンによる副反応か、他の原因によるものかの判断が必要となるが、十分な臨床的およびウイルス学的情報がないと、因果関係の評価は必ずしも容易ではない。おたふくかぜワクチン接種後の有害事象例では、ムンプスウイルスの自然感染時と同様に、一定期間は一定の頻度で髄液からワクチン株ウイルスが検出されるが、2ヵ月を超えて検出される症例もある。現行のおたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の出現頻度が10万本に1例程度、2社の推計ワクチン出荷量が年間60万本であることから、ワクチンの安全性に関する結論を得るには、市販されたワクチンの前向き全数調査により、詳細な臨床症状の収集や髄液のウイルス学的検査も行う必要があるかもしれない。

③ 大藤らは、おたふくかぜワクチン(鳥居株)接種後の有害事象について、無菌性髄膜炎の発症頻度の年次推移を中心に検討した(1992~2018年、記述疫学)。1992年4月~2018年12月までに、企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン(鳥居株)接種後の全ての有害事象報告を解析対象とした。また、おたふくかぜワクチン(鳥居株)の出荷数の情報を元に、おたふくかぜワクチン(鳥居株)接種後の有害事象の発症頻度(/10万ドーズ)を算出した。1992~2018年の27年間に8,262,121ドーズのおたふくかぜワクチン(鳥居株)が出荷され、688人から1,034件の有害事象報告があった。発症頻度(/10万ドーズ)は、全有害事象が8.33、無菌性髄膜炎が4.19、脳炎0.33、ムンプス0.80、ムンプス合併症0.25、その他3.78であり、無菌性髄膜炎が全有害事象の半数を占めた。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度は、1990年代は10万ドーズ当たり10前後を推移したが、2001年以降、有意に減少していた。1998~2000年の発症頻度(/10万ドーズ)は7.90(95%CI:5.61-10.18)であったが、2001~2003年の発症頻度(/10万ドーズ)は3.91(2.46-5.36)に半減し、直近の2016~18年の発症頻度(/10万ドーズ)は2.78(1.94-3.62)であった。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告が減少した背景には、無菌性髄膜炎の発症と関連するエコーウイルスの流行が最近落ち着いているため誤分類の

影響が少ないこと、2000年にワクチン製造工程でシードウイルスを1代継代したことで副反応が減少した可能性、2008年以降に無菌性髄膜炎の発症が少ない1歳早期での接種が推奨されるようになったこと、など複数の要因が関与した可能性が考えられた。

④ 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している(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。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。調査期間中の下痢症の発現を追跡し、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~2019年8月の入所者1,345人を対象に実施した解析では、37人が下痢症を発現したが、検査陽性者はいなかった。下痢症の罹患率は1.33(95%CI: 0.90-1.76)/10,000人年であり、80歳以下の者、甲状腺疾患を有する者で、下痢症の罹患率が高かった(罹患率は、それぞれ2.52/10,000人年、5.15/10,000人年)。当初は調査期間として1年間を予定していたが、半年間の延長を行い、より詳細な実態把握を行う予定である。

9) 広報啓発分科会

① 大藤らを中心に計26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2019年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2019-20 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2019; 68 (3): 1-21)」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、2019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。2019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9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。

F. 健康危険情報

なし