

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

---

予防接種に関するワクチンの  
有効性・安全性等についての分析疫学研究

---

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 26 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

## 目 次

### 研究班構成員名簿

#### ・ 総括研究報告

- 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 ----- 1  
研究代表者：廣田良夫

#### ・ 分担研究報告

##### 1) 厚生労働省指導による研究

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング

(2013/14 シーズン・予備調査): 中間解析結果 -----

研究協力者：福島若葉、森川佐依子、廣井 聡、中田恵子、前田章子

研究分担者：加瀬哲男、大藤さとこ

共同研究者：藤岡雅司、松下 享、久保田恵巳、武知哲久

研究代表者：廣田 良夫

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査

(研究プロトコールおよび調査票の作成) -----

研究分担者：大藤さとこ、出口昌昭、吉田英樹、浦江明憲

研究協力者：橘 大介、古山将康、吉岡隆之、福島若葉

研究代表者：廣田良夫

共同研究者：木村 正、大道正英、神崎秀陽、万代昌紀、光田信明、船戸正久、高木 哲

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査（ロジスティックスを担当） ----

研究分担者：浦江明憲

研究協力者：鈴木浩司、筒井祐智、吉岡隆之

OPV/IPV 接種児における抗体持続（抗体価の経年推移）の検討 -----

研究分担者：入江 伸、都留智巳、大藤さとこ、中野貴司

研究協力者：福島若葉、進藤静生、高崎好生、山下祐二、横山 隆、芝尾敬吾、  
白源正成、麦谷 歩、江藤 隆、洲崎みどり、真部順子、石橋元規、  
伊藤一弥

研究代表者：廣田良夫

##### 2) インフルエンザ分科会

2012/2013 シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種の

インフルエンザ予防の有効性の評価 -----

研究分担者：森 満

研究協力者：長谷川準子、大西浩文、要藤裕孝、堤 裕幸

日系ペルー人におけるインフルエンザ接種行動 -----

研究分担者：小島原典子

共同研究者：土田マリサ、清原康介、山口直人

インフルエンザ抗体価の持続性と交差反応に関する研究 -----

研究分担者：入江 伸、都留智巳、大藤さとこ

研究協力者：福島若葉、進藤静生、高崎好生、山下祐二、横山 隆、芝尾敬吾、  
白源正成、麦谷 歩、江藤 隆、洲崎みどり、真部順子、石橋元規、  
伊藤一弥

研究代表者：廣田良夫

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm ワクチンの  
免疫原性に関する研究 -----

研究分担者：井手三郎

研究協力者：中村和代、堤 千代、今村 豊、古賀正久

共同研究者：井手悠一郎、前田一洋

保育園児、幼稚園児、小・中学生を対象としたインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザ  
ワクチンの効果検証 -----

研究分担者：伊藤雄平

研究協力者：津村直幹、大津 寧

重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性（2011/12 シーズン）-----

研究分担者：原めぐみ

共同研究者：前田一洋

2012/13 シーズンの土浦市4小学校におけるインフルエンザワクチン有効率の  
迅速検査結果による検討 -----

研究協力者：山口真也

化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究  
（研究計画） -----

研究協力者：中島 啓、山脇 聡、青島正大、近藤亨子

研究分担者：鈴木幹三、大藤さとこ

研究代表者：廣田良夫

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究 -----

研究協力者：渡辺憲治  
研究分担者：大藤さとこ

インフルエンザワクチン2回接種がワクチン効果の持続に与える影響に関する研究 -----  
研究協力者：松下 雅英

### 3) 百日咳分科会

百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究 -----  
研究分担者：岡田賢司、中野貴司、大藤さとこ、原 めぐみ  
研究協力者：伊東宏明、黒木春郎、蒲地一成、太田文夫

高知県での流行下における百日咳ワクチン有効性に関する研究  
(百日咳強化サーベイランス関連研究) -----  
研究分担者：砂川富正  
研究協力者：八幡裕一郎、神谷 元、齊藤剛仁、大平文人、土橋西紀、安藤由香、  
蒲地一成、松本道明、森畑東洋一

### 4) 高齢者肺炎分科会

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に関する  
症例対照研究 -----

高齢者肺炎研究グループ

研究分担者：鈴木幹三、小島原典子、大藤さとこ  
研究協力者：鷺尾昌一、福島若葉、前田章子、近藤亨子、池田郁雄、吉村邦彦、中村万里、  
青島正大、中島 啓、中森祥隆、清田 康、吉川理子、杉山茂樹、菅 榮、  
山本俊信、太田千晴、宇佐美郁治、加藤宗博、山本和英、利根川賢、  
林 嘉光、岩島康仁、中村 敦、足立 暁、児島康浩、多代友紀、山田保夫、  
高田善介、川村秀和、丹羽俊朗、今井誠一郎、宮下修行、中西洋一  
共同研究者：北里博仁、辻川 雄、江島美保、小澤聡子、仁部美保、三沢昌史、桂田直子  
桂田雅大、高井基央、渡邊純子、大槻 歩、中沢貴宏、加藤幸正、大賀興一、  
田辺正喜、藤澤伸光、原田英治、中垣憲明、清水義久、藤本典子、米嶋康臣、  
福田賢治、田代英樹、溝上哲也、武富正彦、岩永知秋、野上裕子、高野浩一  
研究代表者：廣田良夫

肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎と肺炎に対する有効性に関する追跡調査研究 -----  
研究協力者：長谷川準子、大西浩文、要藤裕孝、堤 裕幸  
研究分担者：森 満

### 5) 新規ワクチン分科会

近年導入されたワクチンと定期接種化を検討中のワクチンの有効性に関する研究 -----

研究分担者：中野貴司

共同研究者：田中敏博、笠井正志、福島慎二、山本裕子、三宅真砂子、上田美子、  
高杉尚志、田中孝明

Case Population Study によるロタウイルスワクチンの有効性評価（研究計画） -----

研究分担者：原めぐみ

研究協力者：荒木 薫、坂西雄太

風疹流行初期におけるプライマリ・ケア医の成人に対する MR ワクチンの接種推奨の割合と  
接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁 -----

研究協力者：坂西雄太

研究分担者：原めぐみ

## 6) 費用対効果分科会

乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価 - 1 歳児を対象として - -----

研究分担者：星 淑玲

研究協力者：大久保一郎

地域在住高齢者のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチン接種状況と年間総医療費  
との関連性（第 2 報） -----

研究協力者：尚和里子、大西浩文

共同研究者：北澤一利

研究分担者：森 満

## 7) 微生物検索・病原診断分科会

2012/13 シーズン、インフルエンザワクチンの流行野生株に対する抗体応答 -----

研究分担者：加瀬哲男、菅野恒治、大藤さとこ

研究協力者：森川佐依子、廣井 聡、中田恵子、前田章子

研究代表者：廣田良夫

## 8) 広報啓発分科会

2013 年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行 -----

研究分担者：小笹晃太郎、入江 伸、大藤さとこ、加瀬哲男、鈴木幹三、吉田英樹、  
原めぐみ、都留智巳

研究協力者：葛西 健、福島若葉、前田章子、石橋元規、江藤 隆、大西浩文、  
近藤亨子、白源正成、洲崎みどり、松永一朗、麦谷 歩

共同研究者：井手悠一郎

研究代表者：廣田良夫

. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----

平成 25 年度 予防接種に関するワクチンの  
有効性・安全性等についての分析疫学研究班・班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
顧 問	加地 正郎	久留米大学	名 誉 教 授
	武内 可尚	川崎市立川崎病院	名 誉 院 長
研究代表者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教 授
研究分担者	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教 授
	菅野 恒治	菅野小児科医院	院 長
	星 淑玲	筑波大学医学医療系	研 究 員
	小島原 典子	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二	准 教 授
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター	室 長
	浦江 明憲	株式会社メディサイエンスプランニング	代表取締役会長 兼社長
	鈴木 幹三	名古屋市千種保健所	所 長
	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課	課 長
	出口 昌昭	市立岸和田市民病院	副院長兼 産婦人科部長
	吉田 英樹	大阪市健康局	医務監
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	講 師
	中野 貴司	川崎医科大学附属川崎病院小児科	教 授
	小笹 晃太郎	公益財団法人放射線影響研究所広島疫学部	部 長
	入江 伸	医療法人相生会	理 事 長
	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック	院 長
	岡田 賢司	福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野	教 授
	井手 三郎	聖マリア学院大学	理事長・教授
	伊藤 雄平	久留米大学医学部付属医療センター小児科	教 授
研究協力者	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	講 師
	葛西 健	WHO 世界保健機関西太平洋地域事務局 ヘルプデスク事務所	代 表
	山口 真也	霞ヶ浦医療センター小児科	小児周産期 診療部長
	大久保 一郎	筑波大学医学医療系	教 授
	越田 理恵	金沢市教育プラザ富樫	総括施設長
	磯部 充久	さいたま市健康科学研究センター保健科学課	薬 剤 師
	松下 雅英	高知大学医学部家庭医療学講座	准 教 授
	田中 好太郎	国立病院機構東京病院 耳鼻咽喉科	医 長
	高崎 好生	高崎小児科医院	院 長
	進藤 静生	医療法人 しんどう小児科医院	院 長
	横山 隆	医療法人 横山小児科医院	院 長
	山下 祐二	医療法人 やました小児科医院	院 長

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	芝尾 敬吾	医療法人 しばおクリニック	院 長
	渡辺 憲治	大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学	講 師
	山上 博一	大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学	講 師
	織田 慶子	川崎医科大学附属川崎病院小児科	講 師
	大津 聡子	日本赤十字社和歌山医療センター 感染症科	部 長
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准 教 授
	松永 一朗	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	特任講師
	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研 究 員
	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科	技 術 職 員
	津川 敏	済生会西小樽病院	院 長
	本庄 高司	済生会西小樽病院	医 長
	堤 裕幸	札幌医科大学医学部	教 授
	大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	准 教 授
	要藤 裕孝	札幌医科大学医学部	講 師
	伏木 康弘	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	訪問研究員
	長谷川 準子	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	大学院生
	尚和 里子	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	大学院生
	池田 郁雄	いけだ内科小児科クリニック	院 長
	杉山 茂樹	杉山医院	副 院 長
	神谷 元	国立感染症研究所感染症疫学センター	主任研究官
	安藤 由香	岡山赤十字病院小児科	医 師
	大平 文人	大阪府健康医療部 保健医療室地域保健感染症課	主 査
	土橋 西紀	岡山県保健福祉部	主 任
	松本 道明	高知県衛生研究所 保健科学課	技 術 次 長
	八幡裕一郎	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	齋藤 剛仁	国立感染症研究所感染症疫学センター	研 究 員
	森畑東洋一	もりはた小児科	院 長
	鈴木 浩司	株式会社メディサイエンスプランニング	DM・統計解析部長
	筒井 祐智	株式会社メディサイエンスプランニング	経営企画部長
	吉岡 隆之	株式会社メディサイエンスプランニング	医療情報本部
	山本 和英	かずクリニック	院 長
	菅 栄	医療法人開生会かいせい病院	院 長
	山本 俊信	医療法人開生会かいせい病院	診療科部長
	岩田 康一	名古屋市動物愛護センター	獣 医 師
	林 嘉光	春日井市民病院	医 師
	利根川 賢	名古屋市厚生院附属病院	部 長
	中村 敦	名古屋市立大学共同研究教育センター	准 教 授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	柴田伸一郎	名古屋市衛生研究所微生物部	部 長
	脇本 寛子	名古屋市立大学看護学部	准 教 授
	加藤 宗博	旭労災病院呼吸器科	部 長
	太田 千晴	旭労災病院呼吸器科	副 部 長
	宇佐美郁治	旭労災病院呼吸器科	副 院 長
	今井誠一郎	京都大学医学研究科(ドイツ留学中)	研 究 生
	鷲尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教 授
	中西 洋一	九州大学大学院胸部疾患研究施設	教 授
	足立 暁	笠寺病院呼吸器内科	病棟医長
	岩島 康仁	岩島医院	副 院 長
	児島 康浩	こじま内科小児科クリニック	院 長
	多代 友紀	たしろクリニック	院 長
	山田 保夫	やまクリニック	院 長
	高田 善介	高田クリニック	院 長
	川村 秀和	川村医院	院 長
	吉村 邦彦	大森赤十字病院呼吸器内科	部 長
	中村 万里	大森赤十字病院呼吸器内科	副 部 長
	青島 正大	亀田総合病院呼吸器内科	主任部長
	中島 啓	亀田総合病院呼吸器内科	医 長
	中森 祥隆	三宿病院 呼吸器科	部 長
	清田 康	三宿病院 呼吸器科	医 長
	吉川 理子	三宿病院 呼吸器科	医 師
	宮下 修行	川崎医科大学総合内科学 1	准 教 授
	丹羽 俊朗	浜田・浅井医院 呼吸器科	医 師
	森川佐依子	大阪府立公衆衛生研究所	主任研究員
	廣井 聡	大阪府立公衆衛生研究所	主任研究員
	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所	主任研究員
	古山 将康	大阪市立大学女性生涯医学講座	教 授
	橋 大介	大阪市立大学女性生涯医学講座	准 教 授
	康 文豪	大阪市立住吉市民病院	産婦人科部長
	本久 知賀	大阪市立十三市民病院	産科医長
	田中 和東	大阪市立総合医療センター 周産期センター	産科医長
	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院	医 師
	伊藤 一弥	医療法人相生会墨田病院	企 画 部
石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック	薬 剤 師	
真部 順子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター	企 画 部	
江藤 隆	医療法人相生会博多クリニック	医 師	

区 分	氏 名	所 属	職 名	
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック	看 護 師	
	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック	院 長	
	蒲池 一成	国立感染症研究所細菌第二部	室 長	
	太田 文夫	おおた小児科・循環器科	院 長	
	黒木 春郎	外房こどもクリニック	院 長	
	河野 勝一	聖マリア病院聖マリア周産期母子総合医療センター	センター長	
	井手 信	聖マリア学院大学看護学部	教 授	
	大町 福美	聖マリア学院大学看護学部	准 教 授	
	堤 千代	聖マリア学院大学看護学部	准 教 授	
	中村 和代	聖マリア学院大学看護学部	准 教 授	
	古賀 正久	聖マリア病院中央臨床検査センター	室 長	
	東 治道	聖マリア病院腎臓内科	診療部長	
	今村 豊	聖マリア病院血液内科	診療部長	
	津村 直幹	久留米大学医学部小児科	講 師	
	大津 寧	久留米大学医学部小児科	助 教	
	田中 征治	久留米大学医療センター小児科	助 教	
	坂西 雄太	佐賀大学医学部地域医療支援学講座総合内科部門	講 師	
	荒木 薫	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大学院生	
	共同研究者	江川 裕美	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
		井手悠一郎	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
熊谷 桂子		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生	
出口 晃史		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生	
余谷 暢之		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生	
岡田 知佳		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生	
菱本 晴美		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生	
小野 優		大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生	
清原 康介		東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	助 教	
古島 大資		東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	助 教	
土田マリサ		東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	大学院生	
藤澤 伸光		聖マリア病院呼吸器内科	診療部長	
原田 英治		聖マリア病院呼吸器内科	医 長	
中垣 憲明		聖マリア病院呼吸器内科	医 師	
清水 義久		聖マリア病院呼吸器内科	医 師	
藤本 典子		聖マリア病院呼吸器内科	医 師	
米嶋 康臣		聖マリア病院呼吸器内科	医 師	
福田 賢治		聖マリア病院脳血管内科	医 師	
田代 英樹		聖マリア病院循環器内科	医 師	

区 分	氏 名	所 属	職 名
共同研究者	溝上 哲也	聖マリア病院糖尿病内分泌内科	医 師
	武富 正彦	道海クリニック	医 師
	岩永 知秋	国立病院機構福岡病院	院 長
	野上 裕子	国立病院機構福岡病院呼吸器科	部 長
	高野 浩一	西福岡病院	医 師
	中沢 貴宏	名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学分野	准 教 授
	加藤 幸正	笠寺病院消化器内科	消化器病 センター長
	大賀 興一	おかもと総合クリニック一般内科	医 師
	田辺 正喜	おかもと総合クリニック循環器内科	医 師
	北里 博仁	大森赤十字病院糖尿病・内分泌内科	部 長
	辻川 雄	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	江島 美保	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	小澤 聡子	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	仁部 美保	大森赤十字病院呼吸器内科	医 師
	田中 孝明	川崎医科大学附属川崎病院小児科	講 師
	伊東 宏明	国立感染症研究所 感染症疫学センター F E T P	医 師
	田中 敏博	JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科	診 療 部 長
	福島 慎二	東京医科大学病院渡航者医療センター感染制御部	助 教
	笠井 正志	長野県立こども病院 総合小児科 / 感染制御室	医 監
	三沢 昌史	亀田総合病院呼吸器内科	部 長
桂田 直子	亀田総合病院呼吸器内科	医 長	
桂田 雅大	亀田総合病院呼吸器内科	医 師	
高井 基央	亀田総合病院呼吸器内科	医 師	
渡邊 純子	亀田総合病院呼吸器内科	医 師	
大槻 歩	亀田総合病院呼吸器内科	医 師	

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
総括研究報告書

予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究

研究代表者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

研究要旨

1) 厚労省指導による研究

インフルエンザ分科会

1. 6歳未満児では、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）の調整オッズ比（OR）は0.32（95%CI：0.12-0.83）であり、接種回数が増えるほどORは低下する傾向を認めた（2回接種の調整OR=0.26, 0.09-0.71）（大阪、2013/14シーズン、症例対照研究）。
2. 大阪産婦人科医会の協力を得て、妊婦（約2万人）を対象に、インフルエンザの健康影響を調査中である（大阪、2013/14シーズン、self control methods）。

新規ワクチン検討分科会

1. 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人について、接種後5年間における抗体価の持続性を検討する（福岡、2013～2018年、前向き cohort study）。

2) インフルエンザ分科会

【免疫原性】

1. 重症心身障害者101人（平均41.9歳）のうち、前シーズンにインフルエンザを発病した者では、非発病者に比べて、接種前抗体価が高く、接種後の抗体保有率（sP：抗体価 1：40の割合）も有意に高値を示した（88% vs. 41%）（北海道、2011/12シーズン、前向き cohort study）。
2. 2009/10シーズンに0～3歳でA(H1N1)pdm ワクチンの2回接種を受け、2010/11シーズンに3価不活化インフルエンザワクチンの2回接種を受けた小児では、2012/13シーズンのワクチン接種により、いずれの株に対しても1回接種で十分な抗体応答が見られ、2回目接種による抗体誘導はわずかであった（福岡、2012/13シーズン、前向き cohort study）。
3. へき地在住高齢者124人（平均76.9歳、男43人）では、インフルエンザワクチン2回接種後のsPは、接種4週後でH1：56%、H3：57%、B：31%、接種22週後でH1：36%、H3：52%、B：22%であった（高知、2012/13シーズン、前向き cohort study）。
4. 血液悪性腫瘍患者50人（平均59歳）では、1回接種による抗体応答が低く（sP：27%）、2回接種が不可欠である（sP：46%）。ワクチンに対する抗体応答は、特にリツキシマブ治療を受けていた者で低い傾向を示した（福岡、2009/10シーズン、前向き cohort study）。
5. 炎症性腸疾患患者87人（平均46.3歳、男56人）を対象に、インフルエンザワクチン2回接種による免疫原性を検討中である（大阪、2012/13シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験）。
6. 化学療法中の肺がん患者30人および慢性閉塞性肺疾患患者30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（千葉、2013/14シーズン、前向き cohort study）。

【有効性】

7. 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」に対する相対危険は0.42（0.23-0.76）であった（札幌、2012/13シーズン、後ろ向き cohort study）。
8. 保育園・幼稚園児（11,455人）、小学生（16,598人）、中学生（8,247人）では、ワクチン接種の「インフルエンザ診断」に対する相対危険は、保育園・幼稚園児で0.65（0.59-0.71）、小学生で0.78（0.72-0.86）、中学生で0.79（0.67-0.93）であった（久留米、2012/13シーズン、後ろ向き cohort study）。

9. 小学生（4校：2,333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 0.55（0.38-0.80）、「B 型インフルエンザ」に対して 0.85（0.48-1.50）であった（土浦市、2012/13 シーズン、前向き cohort study）。

#### 【動向、実態】

10. 15 歳以上の日系ペルー人を対象に、インフルエンザワクチンの接種状況および接種行動に関連する因子を調査中である（2013 年 12 月、横断調査）。

#### 3）百日咳分科会

1. DTaP ワクチンの百日咳発症に対する調整 OR は 0.20（0.04-0.97）であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対する OR は低下する傾向を認めた（症例対照研究）。

2. 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、2 回以下で 0.62（0.19-2.06） 3 回接種で 0.28（0.10-0.79） 4 回接種で 0.32（0.14-0.73）であった（高知、2012 年、症例対照研究）。

#### 4）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 0.48（0.22-1.07） インフルエンザワクチン 0.59（0.32-1.10）であった（症例対照研究）。

2. 園児 632 人では、肺炎球菌ワクチン接種の調整ハザード比（HR）は、急性中耳炎に対して 0.41（0.31-0.55）肺炎に対して 0.26（0.14-0.52）であった（札幌、2012～2013 年 8 月、両向き cohort study）。

#### 5）新規ワクチン検討分科会

1. Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性を検討するための多施設共同・症例対照研究（症例：小児期侵襲性細菌症患者、対照：同病院の他疾患患者）は、小児期侵襲性細菌感染症の発生があれば、研究開始の準備を整えている。

2. 水痘ワクチンとムンプスワクチンの公費助成導入前の期間では、水痘の発生数は毎年 300 人前後、ムンプスの発生数は 43 人（2007 年）から 500 人（2006 年）の範囲であった（岡山、2005～2012 年）。

3. 乳幼児におけるロタウイルスワクチンの有効性について、Case Population Study（スクリーニング法）により検討中である（佐賀、2011/12～2012/13 シーズン、Case Population Study）。

4. プライマリ・ケア学会に所属する医師のうち、成人に対する MR ワクチンを「必ず勧める」者は 28%であった（2012 年 9～11 月、横断調査）。

#### 6）費用対効果分科会

1. 1 歳児に対するムンプスワクチンを定期接種化した場合の費用効用分析を行ったところ、1 回接種のプログラムは費用効率的であった。2 回接種のプログラムは、2 回目接種を 3～5 歳に受ける場合が、費用対効果に優れていた。

2. 地域在住高齢者 668 人（平均 76.5 歳、男 304 人）では、2012/13 シーズンのインフルエンザワクチン接種者は、非接種者に比べて、年間総医療費が高かった（北海道、2013 年、横断調査）。

#### 7）微生物検索・病原診断分科会

2012/13 シーズンに 3 価不活化インフルエンザワクチンの接種を受けた健常成人 32 人（22-73 歳）では、ワクチン株 A/Victoria/361/2011（H3N2）に対する幾何平均抗体価（GMT）は 35（接種前）→53（接種後）に上昇し、sP は 59→81%であった。一方、流行野生株 A/Osaka/12/2013（H3N2）に対しては GMT：19→20、sP：22→25%、A/Osaka/24/2013（H3N2）に対しては GMT：14→18、sP：13→25%であった（大阪、2012/13 シーズン、前向き cohort study）。

## 8) 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 2013 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the ACIP — United States, 2013–14 (MMWR; 62 (RR07) : 1-43)」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、2013 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))

### はじめに

ワクチンの有効性や免疫原性を評価するには、接種前抗体価、基礎疾患、年齢といった修飾因子や交絡因子の影響を考慮しなければならない。我が国の殆どの報告はそのような影響を考慮しておらず、ワクチンの有効性を過小評価したり過大評価したりしている。

尤も、ワクチン有効性や安全性について結論を得るまでに紆余曲折を経るのは、我が国に限られたことではない。

我が国で有効性について最も混乱をきたしたのはインフルエンザワクチンであるが、世界的には百日咳ワクチンであり、一応の結論が得られたのは、1991 年に WHO 専門家会議が研究に適用する百日咳様疾患の定義を定めてからのことである。MMR ワクチンについては、自閉症との関連が 1998 年に報告され大きな関心を集めたが、2010 年に Lancet 誌はその掲載記録を抹消した。また Cochrane Library において、高齢者でのインフルエンザワクチン有効性についてはエビデンスが不備であると 2010 年に報告されたが、高齢者への接種推進を見直す動きは世界的にない。

今後とも、ワクチンの有効性や安全性を正しく評価するためには、疫学の役割がますます重要性を帯びていくと考えられる。

### A. 研究目的

従来、インフルエンザという疾患の特性とワクチンによる予防は、主に臨床家とウイルス学者によって論じられてきたため、疫学的、社会・経済学的な評価、およびそのような評価に基づいた適用判断が、必ずしも適切に行われてこなかった。

そこで、分析疫学の専門家を中心に、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、行政担当者などからなる研究班を組織する。そして、分析疫学研究手法に則り、インフルエンザワクチン、百日咳(DPT)ワクチン、肺炎球菌ワクチン、今後予防接種法に位

置づけられる可能性がある複数のワクチンについて、免疫原性や有効性、安全性を検討する。また、研究協力者とのネットワーク形成を通じて、ワクチン有効性をモニタリングする研究モデルを構築しつつ、分析疫学の知識の普及を図る。

これにより、一般、行政、医療従事者などの各レベルで、予防接種の有効性と限界に関する科学的知見の理解が深まり、予防接種の健全な定着・普及が可能となる。また疫学、臨床・基礎医学などの専門家が共に研究・交流することは、将来わが国の感染症、予防接種などの分野における研究全般の発展に大きく寄与すると考えられる。

### B. 研究方法

インフルエンザワクチンをはじめとした各種予防接種について分析疫学的研究・評価を行うため、以下の班構成のもとに研究を進めた。

#### 1) インフルエンザ分科会(分科会長:森 満)

新型インフルエンザワクチン・季節性インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性、安全性を検討した。免疫原性は、接種前・接種後・流行後に血清採取、流行期間中に発病調査を行い、HI 価の幾何平均抗体価(GMT)、fold-rise、sero-response proportion (sR:接種前 HI 価と比し 4 倍以上上昇した者の割合)、sero-protection proportion (sP:HI 価 1:40 以上の者の割合)により評価している。有効性は、接種群と非接種群の cohort study による検討のほか、症例対照研究や antibody efficacy をもとにした検討も実施している。安全性は、共通の調査票を用いて局所反応と全身反応の有無と程度を調査している。

主に、以下 12 のハイリスク集団につき、16 力所で実施した。

0,1,2,3 歳児(福岡:入江、大阪:福島)、保育園児(札幌:森、久留米:伊藤)、小学生(土

浦：山口）、重症心身障害者（岩手：菅野、佐賀：原）、腎透析患者（久留米：井手）、血液疾患患者（久留米：井手）、糖尿病患者（福岡：入江）、免疫抑制療法中の慢性関節リウマチ患者（福岡：都留）、免疫抑制療法中の炎症性腸疾患患者（大阪：渡辺）、肺がん患者（千葉：中島）、妊婦（大阪：出口・大藤）、高齢者（大阪：大藤、高知：松下）

#### 厚労省指導による研究

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2万人を対象にインフルエンザ関連入院を検討中である。

多施設共同症例対照研究（test-negative design）により、季節性ワクチンの有効性を継続的にモニタリングする。2013/14シーズンは、6歳未満児を対象に、予備調査を行った。

2) 百日咳分科会（分科会長：岡田 賢司）  
（企画：伊藤・中野、発生動向確認：砂川・吉田）

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人を用いた、多施設共同の症例対照研究を実施し、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。また、百日咳発症に対するその他の関連因子の評価も行った。

3) 高齢者肺炎分科会（分科会長：鈴木 幹三）  
（企画：小島原・大藤）

60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人選出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、およびその他の関連因子を検討している。

4) 新規ワクチン検討分科会（分科会長：中野 貴司）

今後予防接種法に位置づけられる可能性のあるワクチン\*について、免疫原性や有効性を検討する。（\*b型インフルエンザ菌、肺炎球菌、水痘、ムンプスなど）

#### 厚労省指導による研究

不活化ポリオワクチンを導入した際の代表的な接種パターンについて、OPV、IPV、DPT-IPV

の互換性に関する免疫原性・安全性を検討した。また、接種後の抗体持続についての検討を行う。

5) 費用対効果分科会（分科会長：廣田良夫）  
（企画・実施：星、アドバイザー：大久保一郎）  
1)～4)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ている。

6) 微生物検索・病原診断分科会（分科会長：加瀬 哲男）

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、ワクチン株との抗原性等を検討する。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ている。

7) 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する。

若手研究者を中心に同勧告を共同翻訳し、（財）日本公衆衛生協会より出版する。

（倫理面への配慮）

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会において承認を得た（受付番号2084、平成23年7月28日審査、平成23年8月3日承認通知）。また、分担研究者においても、必要に応じて各所属施設の倫理委員会より承認を得た。

#### C. 主要分科会のまとめ

1) インフルエンザ分科会（分科会長：森 満）

インフルエンザワクチンの有効性を検討するために、さまざまな集団を対象として疫学研究を行った。大藤ら、および、浦江らは大阪府内の産科医療機関の協力の下、2013/14シーズンにおける妊婦に対するインフルエンザの健康影響に関する大規模な前向きコホート研究を開始し、調査研究が進行中である。加瀬ら、および、福島らは、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、

2013/14 シーズンから症例・対照研究を開始する。入江らは 2009/10 シーズンに A(H1N1)pdm09 ワクチンを接種し、かつ、2011/12 シーズンと 2012/13 シーズンに連続してインフルエンザワクチンを接種した小児において、継続接種による免疫応答の改善を示唆した。渡辺らは炎症性腸疾患患者、井手らは化学療法中の血液悪性腫瘍患者、中島らは化学療法中の肺がん患者、松下らは地域在住の高齢者、原らは重症心身障害者を対象として、それぞれインフルエンザワクチン接種前後の抗体価を比較し、その有効性を検討した。小島原らは日系ペルー人を対象としてインフルエンザワクチンの接種状況などを調査した。山口らは 2006/07 シーズンから 2012/13 シーズンまで継続している小学生を対象とした前向きコホート研究によって、インフルエンザワクチンの有効性を示唆した。伊藤らは保育園児・幼稚園児と小中学生、森らは保育園児を対象として、それぞれ後ろ向きコホート研究を行ってインフルエンザワクチンの有効性を示唆した。

## 2) 百日咳分科会 (分科会長: 岡田賢司)

20 歳未満の百日咳患者を症例とし、対照は性・年齢が同一の友人 6 人 (友人対照) あるいは性・年齢 (学年) が同一で症例と同じ施設を受診した患者 5 人 (病院対照) とした多施設共同症例対照研究で、現行の DTaP ワクチンの有効性およびワクチン以外の百日咳発症の関連要因を検討した (中野、伊東、大藤、原、岡田)。2009 年 5 月から登録を開始し、2013 年 10 月末時点での登録数は 169 人 (症例 72 人、対照 97 人) となった。マッチングペアを解析対象とした多変量解析では、DPT ワクチン接種の OR は 0.15、接種回数別では 3 回以下の不完全接種者の OR は 0.12、4 回以上の完全接種者の OR は 0.20 であった。Sensitivity analyses として、母子手帳でワクチン歴が確認できたものに限定了した解析も行った。DTaP ワクチン接種歴は、症例の 100%、対照の 97% が母子手帳で接種例を確認して回答されていた。母子手帳で確認できた例に限定しても、全対象者での結果とほぼ同様であった。ワクチン以外の関連因子では、ステロイド投与歴を有する者で OR の上昇、居住スペースが広い者で OR の低下、周囲の咳患者の存在で OR の上昇を認め、いずれのモデルにおいても統計学的有意差を示した。同居家族数は、conditional model による解析では、OR

の上昇が境界域の有意差を示した。非接種者と 4 回接種者を解析対象として、最終接種からの期間と百日咳発症との関連を検討した。4 回接種後からの経過年数が 5.8 年未満群での OR は 0.24、5.8-9.1 年の群での OR は 0.14、9.2 年以上経過した群での OR は 0.11 であり、ワクチン接種後の経過時間が長いほど、ワクチン有効性が低くなることはなかった。

国立感染症研究所感染症疫学センターの砂川らは、高知県の病原体定点 (M 小児科) 受診者を対象に、百日咳流行下の無菌体百日咳ワクチンの有効性を検討した (2012 年 1 ~ 12 月、症例対照研究)。百日咳菌 LAMP 法陽性患児を症例として、ロジスティック回帰分析により、乳幼児期の DTaP ワクチン接種の OR (95% CI)、Vaccine Effectiveness (VE) を求めた。乳幼児期の DTaP ワクチン 3 回接種群の粗 OR は 0.28 (0.10-0.79)、VE は 72% であった。DTaP 4 回接種群は、それぞれ 0.32 (0.14-0.73)、68% となり、全体としてワクチン 3 回以上接種で有意な有効性が検出された。性別および年齢調整を 5 歳および 12 歳で区切った場合には、乳幼児期の DPT ワクチンの VE は 3 回および 4 回接種群で 70 ~ 80% となり、現行 DTaP ワクチンの早期接種が特に乳児に対する発症予防となることが認められた。ただし、調査対象となった者の年齢中央値が 6.5 歳であったことから、青年・成人層におけるワクチン効果については本研究からは推察出来なかった。

## 3) 高齢者肺炎分科会 (分科会長: 鈴木幹三)

高齢者肺炎研究グループの鈴木らは、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証することを目的として多施設共同・症例対照研究を実施した。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 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て、1 症例につき 2 対照 (呼吸器科 1 例、呼吸器科以外の診療科 1 例) を選定した。研究開始 (2009/10 シーズン) から現在 (2013 年 12 月 9 日) までに、全国の 21 医療機関よりの登録数は、496 例 (症例 174 例、対照 322 例) であった。2009/10 シーズンにインフルエンザ A(H1N1) 2009 パンデミックが発生したため、当該シーズンはインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンをインフルエンザ ワクチンとして、全研究期間中のインフルエンザ

ワクチンと肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する調整 OR および 95%CI を計算した。インフルエンザワクチン接種は OR=0.59(0.32-1.10)、肺炎球菌ワクチン接種は 0.48(0.22-1.07)となった。ワクチン接種パターン別で検討したところ、両ワクチンとも非接種に比した調整 OR は、インフルエンザワクチンのみ接種 0.64(0.32-1.28)、肺炎球菌ワクチンのみ接種 0.60(0.20-1.79)、両ワクチンとも接種 0.26(0.09-0.70)であった。インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が示唆された。また、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することによる予防効果が明確になった。肺炎球菌ワクチン接種による肺炎球菌性肺炎の予防効果は検出するには至らなかった。今後、肺炎球菌性肺炎症例の蓄積により有効性を検証する必要がある。

札幌医科大学の長谷川・森らは、札幌市の認可保育所に通う 0 歳から 6 歳までの園児に対する肺炎球菌ワクチン接種の疾患予防に対する有効性を検討した。10 保育所の園児 1,570 人を調査対象候補者として、調査研究に参加するよう依頼したところ、632 人が参加した(参加率 40.3%)。632 人の調査対象者に自記式質問票を配布して、過去における種々のワクチン接種と種々の疾病罹患を調査した。両向き観察研究のデザインで肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎罹患に対する有効性を、また後向き観察研究のデザインで肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する有効性をそれぞれ検討した。アウトカムは「(1)急性中耳炎罹患」、「(2)肺炎罹患」とし、Cox 回帰モデルによりワクチン接種のハザード比(95%信頼区間、P 値)を求めた。年齢、性別、環境因子(同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢)が交絡要因となる可能性を考え、それらの要因の影響を多変量解析により調整したところ、PCV7 接種の調整ハザード比(HR)はアウトカム「(1)急性中耳炎罹患」に対して 0.41(95%CI 0.31-0.55, P<0.001)、アウトカム「(2)肺炎罹患」に対して 0.26(95%CI 0.14-0.52, P<0.001)であった。接種群は未接種群に比して、急性中耳炎、肺炎共に罹患予防効果を示した。

4) 新規ワクチン等検討分科会(分科会長:中野貴司)

近年導入されたワクチンや定期接種化を検討

中のワクチンについて、研究を実施した。2012 年、経口生ポリオワクチン(OPV)から注射不活化ポリオワクチン(IPV)への移行にとまなない、薬事審査での有効性・安全性のデータのみならず、OPV、IPV、DPT-IPV 各製剤相互間の互換性の情報が必要であった。生後 3 ヶ月以上 74 ヶ月未満の小児 153 例を対象に、3 製剤の組み合わせ・接種順序が、抗体応答に与える影響および安全性を検討した。ポリオワクチンの互換性に関する研究では、OPV、IPV、DPT-IPV の組み合わせ・接種順序にかかわらず、3 回の接種によって防御レベル 1:8 を大きく上回る抗体が誘導され、6~7 ヶ月後の追加接種による booster 効果も確認した。問題となる重篤な有害事象は観察されなかった。不活化ポリオワクチンで獲得された抗体の長期的な持続、基礎免疫完了後のさらなる追加接種の必要性とその時期については、国内では未検討である。諸外国での研究結果は、それぞれの対象集団に適用されて来たワクチンの変遷、接種率、接種スケジュール、不顕性感染を含めた自然感染の機会等の影響を受けていると考えられ、わが国へ適用するには限界がある。そこで、わが国での追加接種の必要性とその時期を検討するための基礎データとして、4 回接種後のポリオワクチン抗体価の持続(抗体価の経年推移)を検討する必要がある。今回、本試験の参加者を対象として、接種後 5 年間の抗体価の経年推移の追跡を計画し、現在、最終接種 1 年後の抗体価測定のための採血を実施している。定期接種のポリオワクチンが、2012 年 9 月に生ワクチンから不活化ワクチンに移行されるに際して、本研究の結果により、初回免疫、追加免疫において OPV、IPV および DPT-IPV の互換性を支持する結果が得られ、わが国の予防接種の円滑な運営・実施に貢献することができた。

2013 年 4 月から定期接種となったインフルエンザ菌 b 型(Hib)と小児用肺炎球菌(PCV)、現行は任意接種であるが定期接種化が検討されている水痘・ムンプス・ロタウイルス、2012 年から 2013 年にかけて国内で成人を中心に流行が認められた風疹について、定期接種化による有効性とワクチン普及のために必要な方策について検討した。Hib と PCV については、2010 年末からの緊急接種促進事業による全国的なワクチン費用の公費助成にともなう接種率の上昇が功を奏し、Hib と肺炎球菌による侵襲性感染症の発生は大幅に減少した。両ワクチンの素晴

らしい予防効果を実証するものではあったが、準備した症例対照研究においては症例の登録が困難となった。水痘とムンプスについては岡山県、ロタウイルスについては佐賀県と静岡県で、研究計画を確定することにとりかかった。現状では任意接種のワクチンであるので、接種歴の有無による発症や重症化のリスクを検討する症例対照研究、公費助成により接種率の向上が見込まれる地域で発症患者数の推移を調査する観察研究を計画している。風疹については、流行初期の2012年9月～11月に、プライマリ・ケア医の成人に対する麻疹風疹混合(MR)ワクチンの接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁を調査した。十分な接種推奨が行われるにはさらなる情報の周知が必要であり、接種費用の負担は接種率の低迷と関係するという結果が得られた。風疹流行初期のMRワクチンに関するアンケート結果からわかるように、予防の大切さが広く周知され、接種費用が公費負担されることはワクチンの普及に有用である。わが国の予防接種施策において、どのワクチンを定期接種として採用するかは、その有効性・安全性・費用対効果を勘案して決定されるべきものであり、それぞれの疾患・ワクチンについて適切なデザインの分析疫学研究を計画実施し、その結果を今後の予防接種行政への提言として活かしたい。

#### 5) 費用対効果分科会(アドバイザー: 大久保一郎)

プロジェクトでは医療経済研究を主体として、「地域在住高齢者のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチン接種状況と年間総医療費との関連性」と「乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価 - 1歳児を対象として」の2つの研究を実施した。

「地域在住高齢者のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチン接種状況と年間総医療費との関連性」の研究では、北海道中川郡池田町において2012年及び2013年に実施した郵送法による自記式調査票に回答があり、国保医療費または後期高齢者医療費情報が得られた668人(男:304人、女:364人;平均年齢 $76.5 \pm 2.718$ )を対象とした。2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の年間総医療費の中央値は、非接種者に比べて約12万円有意に高値であった( $p < 0.001$ )。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種は、交絡要因を調整後も、

総医療費が高いことと有意に関連した(OR 2.24、95%CI 1.50-3.37)。肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関連は見られなかった。インフルエンザワクチン接種者では総医療費が高いことが示され、一方肺炎球菌ワクチンでは総医療費との関連性はなかった。ワクチン接種が医療費を削減できる可能性については、今後医療費へ影響を与える他の要因等の更なる解析が必要である。

「乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価 - 1歳児を対象として」の研究では、余命延長マルコフ・モデルにより、費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラム(以下1-dose programとする)と10の2回接種のプログラム(以下2-dose programとする)の経済評価を行った。1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目の接種を2歳～11歳のいずれかの時期に受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得あたりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳～5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。ムンプスワクチン接種は考えられる接種プログラムにおいて、いずれも費用効果的である結果が得られ、定期化をめぐる議論に貢献できるものである。

#### 6) 微生物検索・病原診断分科会(分科会長: 加瀬 哲男)

インフルエンザワクチンの抗体誘導能は、通常、免疫源であるワクチン株を用いた抗体測定によって評価されているが、実際の流行時における臨床効果を議論するためには、流行野生株に対する抗体が誘導されているかどうか重要である。対象は2012/13シーズンにインフルエンザワクチンの接種を受けた22歳以上の健康成人32人(年齢22-73歳、中央値44歳)である。採血は2012年のワクチン接種時とその3～5週間後に行った。HI抗体価は、常法に従い、モルモット赤血球を用いて96穴マイクロプレート法で行った。血清はRDE(デンカ生研)処理した後、血球吸収したものを供した。ウイルス抗原にはワクチン株のA/Victoria/316/2011(H3N2)(デンカ生研)流行野生株としては、MDCK細胞を用いて分離したA/大阪/12/2013(H3N2)、A/大阪/24/2013(H3N2)を用いた。

A/Victoria/316/2011 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前、接種後、の順に 35→53 であった。また、抗体応答率 (接種前より 4 倍以上上昇) は 6.3%、抗体上昇倍数は 1.5 倍であった。抗体保有率 (1:40) は接種前、後の順に、59→81% となった。A/大阪/12/2013

(H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前、接種後の順に 19→20 であった。また、抗体応答率は 0%、抗体上昇倍数は 1.1 倍であった。抗体保有率は接種前、後の順に、22→25% となった。A/大阪/24/2013 (H3N2) に対する幾何平均抗体価は、接種前、接種後の順に 14→18 であった。また、抗体応答率は 9.4%、抗体上昇倍数は 1.3 倍であった。抗体保有率は接種前、後の順に、13→25% となった。

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。しかしながら、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る。流行野生株を用いた場合は、通常、感染防御に有効とされる 1:40 倍の HI 抗体価だけでなく、1:10~20 倍抗体価をどのように評価するかが問題点となってきた。また、どの流行野生株を測定抗原として選択するかも重要な課題である。従って、本研究のような知見を継続して蓄積していく必要があると思われる。

#### 7) 広報啓発分科会 (分科会長: 小笹晃太郎)

わが国におけるワクチンによるインフルエンザの予防と対策を標準的な手法で行うことを普及するために、インフルエンザの予防と対策の指針として世界標準である米国の予防接種諮問委員会 (ACIP) が毎年行っている勧告の 2013 年版の内容を翻訳して出版した。勧告は、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。本年より米国では B 型インフルエンザを 2 種加えた 4 価ワクチンが承認され、それに伴いワクチンの略記方法が変更された。その他、弱毒化生ワクチンや遺伝子組み換え株ワクチンに関する適応や注意事項、インフルエンザの重症合併症の高危険群への対応、6~8 歳未満の小児に対する接種方法、抗インフルエンザ薬との競合などについて述べられており、実務上も重要な資料となっている。本勧告のワクチン適応等は、米国 ACIP によるものであり、わ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ると考えられ、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た。

#### D. 研究結果と考察

##### 1) インフルエンザ分科会

1. 森らは、札幌市の保育園児 588 人 (0~6 歳) を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を研究した (2012/13 シーズン、後ろ向き cohort study)。2013 年 1 月、5 月に調査票を配布し、2012/13 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。ワクチン接種を 1 回以上受けていた園児は 392 人 (67%) であり、351 人 (60%) は 2 回接種を受けていた。期間中にインフルエンザの診断を受けた園児は 47 人 (8%) であった。非接種者と比較するとワクチン接種者 (1 回以上) ではインフルエンザ診断を受けた者が少なく、調整後の相対危険 (95% 信頼区間) は 0.42 (0.23-0.76) であった。年齢別でみると、特に 1 歳児で、相対危険の低下が顕著であった (0.06, 0.01-0.73)。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は否定できない。

2. 小島原らは、15 歳以上の日系ペルー人を対象に (目標 600 人)、インフルエンザワクチンの接種状況および接種行動に関連する因子を調査中である (2013 年 12 月、横断調査)。Survey Monkey を用いたインターネット調査で、Face Book (FB)、日系ペルー人協会、ペルー大使館の協力を得て行う。調査項目は、今シーズンのインフルエンザワクチン接種状況、基礎疾患、家族構成、雇用形態、日本在住年数、最終学歴、収入、ソーシャル・キャピタルなどである。インフルエンザワクチン接種と社会因子との関連について、MLWiN を用いたマルチレベル解析を行う予定である。

3. 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) を実施中である (2013/14 シーズン、多施設共

同症例対照研究)。大阪府下の小児科診療所4施設において、流行期間中(定点あたりの患者数5人以上と定義)にインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満の小児を対象とする。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)とする。今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、自記式質問票あるいは診療録により収集した。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検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を計算した。2014年1月20日から2月2日(第4週~第5週)に登録した170人(うち迅速診断陽性症例は89人)を解析対象としたところ、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0.32(0.12-0.83) 接種回数別では1回接種で0.64(0.16-2.48) 2回接種で0.26(0.09-0.71)であった。今後、さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

4. 出口、浦江、大藤らは、2012年4月に開催されたWHOの予防接種専門家会議(SAGE)で「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」というpositioning paperが出されたことを受け、大阪産婦人科医会の協力を得て、本邦の妊婦における季節性インフルエンザの健康影響を調査中である(2013/14シーズン、self control methods)。対象は、2013/14シーズン開始前(10~12月頃)に、大阪府下の産科医療機関に通院している全妊婦(妊娠週数は問わない)である。登録時に、1回目妊婦調査票を用いて、「過去3年間」の罹患・入院に関する情報を収集する。また、インフルエンザの流行が収束した後(翌2014年5月頃) 2回目妊婦調査票を用いて、「妊娠中」の罹患・入院に関する情報を得る。解析では、「A妊娠・流行期」、「B非妊娠・流行期」、「C妊娠・非流行期」の入院率を推計し、「A妊娠・流行期」の入院率が、「B非妊娠・流行期」および「C妊娠・非流行期」の入院率に比べて、どのくらい増加するか(相対危険)を検討する。2013年10月~2014年1月末日にかけて、協力医療機関(129施設)で1回目妊婦調査を実施し、合計20,208人の1回目妊婦調査票を受領し

たところである(2014年2月21日時点)。

5. 入江、都留、進藤らは、福岡市内の5医療機関で、2009/10シーズンに0~3歳でA(H1N1)pdm09ワクチン接種を受け、2010/11シーズンに季節性ワクチン接種を受けた小児を対象に、2012/13シーズンのワクチン接種による免疫原性を検討した(2012/13シーズン、前向き cohort study)。解析対象は53人(3歳:12、4歳:12、5歳:11、6歳:18)である。血清採取は、接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)、シーズン後(S3)に実施した。H1に対する幾何平均抗体価(GMT)は32(S0)→125(S1)→130(S2)に上昇したが、シーズン後(S3)には62に低下した。H3に対しては58→178→208に上昇し、シーズン後には113まで低下した。Bに対しては30→91→90に上昇し、シーズン後には46に低下した。いずれの株に対しても1回接種で十分な抗体応答が見られ、2回目接種による抗体誘導はわずかであった。

6. 井手らは、久留米市内の1医療機関で、血液悪性腫瘍患者50人(平均59歳、男20人)を対象にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。2009年11~12月に、対象者にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの2回接種を行い、接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)の抗体価を測定した。情報収集は「インフルエンザ調査票(自記式)」、「医師記入用調査票」、「副反応調査票(自記式)」、「診療記録等」により行った。GMTは6(S0)→13(S1)→22(S2)に上昇した。接種後の抗体応答率(sR)は、1回接種後で32%、2回接種後で54%であり、2回目接種後にも追加の抗体が誘導された。抗体保有率(sP)はS1:27%、S2:46%であった。ワクチンに対する抗体応答は、特にリツキシマブ治療を受けている患者で低く(S2のsR:10%、sP:0%) 多変量ロジスティック解析ではリツキシマブ治療でsRに対する有意なORの低下を認めた(OR=0.09; P=0.05)。

7. 伊藤らは、久留米市の保育園・幼稚園児(11,455人)小学生(16,598人)中学生(8,247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(2012/13シーズン、後ろ向き

cohort study) 保護者へのアンケート調査により、2012/13シーズンのワクチン接種、発熱、医療機関受診、インフルエンザ診断、等に関する情報を収集した。回答を得た23,125人(回答率:64%)のうち、ワクチン接種を受けていた者は45%であった。全体で見ると、ワクチン接種の「発熱」に対する相対危険(95%CI)は0.89(0.86-0.93)、「インフルエンザ診断」に対しては0.74(0.70-0.79)であった。ワクチン接種の「インフルエンザ診断」に対する相対危険(95%CI)は、保育園・幼稚園児で0.65(0.59-0.71)、小学生で0.78(0.72-0.86)、中学生で0.79(0.67-0.93)であり、いずれにおいても相対危険の低下は有意差を認めた。

8. 原らは、北海道の重症心身障害者施設入所者101人(平均41.9歳、男53人)および職員188人(平均42.3歳、男60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(2011/12シーズン、前向き cohort study)。全対象者に対して3価不活化インフルエンザワクチン0.5mlを1回皮下接種し、接種前(S0)、接種3週間後(S1)、シーズン後(S2)のHI価を測定した。重症心身障害者は職員に比べてS0、S1、S2のGMTが低く、sPも低かった(重症心身障害者 vs. 職員のsPは、H1:49% vs. 70%、H3:61% vs. 76%、B:95% vs. 98%)。重症心身障害者のうち、2010/11シーズンにH1N1型インフルエンザを発病した者では、非発病者に比べて、H1N1に対するS0、S1、S2の抗体価が高く(S0:62 vs. 13、S1:95 vs. 25、S2:70 vs. 16) sPも有意に高値を示した(88% vs. 41%)。副反応に関しては、両群とも接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認めなかった。

9. 山口らは、茨城県土浦市の小学生(4校:2,333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(2012/13シーズン、前向き cohort study)。2013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、2013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1,320人(接種率57%)であった。4校全体のインフルエンザ発病率はA型13%、B型5%であり、インフルエンザワクチンの有効率(95%CI)はA型に対して45%(20~61%)、B型に対して15%(-50~52%)と算出された。学年(年齢)が1年(歳)上昇する毎にA型発症のリスクは0.82に低下する傾向を認めしたが、B型発症に対しては関連を認めなかった。また、昨年度のインフルエンザ罹患は、A型発症のリスクを0.42、B型発症のリスクを0.27に低下させており、ともに統計学的有意差を示した。インフルエンザ罹患児に限定し、ワクチン接種歴と有熱期間との関連を検討したが、A型・B型とも明らかな関連を認めなかった。

10. 中島らは、千葉県の1医療機関で、化学療法中の肺癌患者30人および慢性閉塞性肺疾患患者30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(2013/14シーズン、前向き cohort study)。対象者にワクチンを1回皮下接種し、接種前(S0)、接種4~6週間後(S1)、シーズン後(S2:4~5月頃)のHI価を検討する予定である。

11. 渡辺らは、大阪市内の1医療機関で、炎症性腸疾患患者87人(平均46.3歳、男56人、クローン病45人、潰瘍性大腸炎36人、腸管ペーチェット病6人)および健康成人16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(2012/13シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験)。対象者をワクチン1回接種群、2回接種群に無作為割付を行い、接種前(S0)、1回目接種3週間後(S1)、(2回目接種3週間後(S2))、シーズン後(S3)のHI価を測定した。対象とした炎症性腸疾患患者のうち、イムラン/ロイケリンの単剤投与を受けている者は32人(37%)、抗TNF $\alpha$ 抗体の単剤投与を受けている者は24人(28%)、両薬剤の併用投与を受けている者は31人(36%)であった。現在、薬剤投与などの影響を考慮し、2回接種により抗体応答の上昇が得られるかどうかについて、検討中である。

12. 松下は、高知県のへき地に在住する61歳以上の高齢者124人(平均76.9歳、男43人)を対象に、インフルエンザワクチン2回接種に

よる免疫原性を検討した(2012/13 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3~4週間隔で2回接種し、接種前(S0)、接種4週後(S1)、接種22週後(S2)のHI価を測定した。GMTは、H1:12(S0)→37(S1)→21(S2)、H3:19→42→34、B:7→19→16に推移した。sPは、H1:22→56→36、H3:34→57→52、B:6→31→22に推移した。2回接種の4週後(S1)に上昇した抗体価は、接種22週後(S2)には低下する傾向を示したが、H3とBに対するsPは有意な低下を認めなかった。高齢者に対するワクチン2回接種は、抗体価の長期持続を改善させる方法として期待できるかもしれない。

## 2) 百日咳分科会

1. 岡田らは、20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の「友人対照6人」および「病院対照5人」を対照とした多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性および百日咳発症関連因子を検討した(症例対照研究)。2013年12月末時点での登録者は169人(症例72人、対照97人)、うち調査票への回答が得られた155人(症例63人、対照92人)を解析対象としたところ、百日咳発症に対するDTaPワクチンの調整ORは0.20(0.04-0.97)で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するORは低下する傾向を認めた。マッチドペア118人(症例40人、対照78人)に限定したconditional logistic regression 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、DPTワクチン最終接種からの経過時間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回接種のORは、接種後5.8年未満の者で0.24、5.8-9.1年が経過した者で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時間が長いほど、ワクチン有効性が低い」という関連は認めなかった。

2. 砂川らは、高知県の1医療機関で、15歳未満児を対象に、DPT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317人のうち、陽性結果が得られた94人を症例、陰性結果の223人を対照とした。DPTワクチン接種の粗OR(95%CI)は、2回以下で0.62

(0.19-2.06)、3回接種で0.28(0.10-0.79)、4回接種で0.32(0.14-0.73)であった。年齢、性別で調整後も、3回接種、4回接種で有意なOR低下を認めた。最も重症化しやすい乳幼児においては、規定に基づき早期から必要な接種回数のDPTワクチンを接種することの重要性が示唆される。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、対象者の定義、交絡因子の存在などのLimitationがある。

## 3) 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証するため、多施設共同・症例対照研究を実施している(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て、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2人)を選定した。2009年8月より登録を開始し、2013年12月9日時点における登録数は496人(症例174人、対照322人)である。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0.59(0.32-1.10)、肺炎球菌ワクチン0.48(0.22-1.07)であり、いずれのワクチン接種も境界域の有意性を示した。接種パターン別で検討したところ、両ワクチンとも非接種と比較し、インフルエンザワクチンのみ接種0.64(0.32-1.28)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.60(0.20-1.79)、両ワクチンとも接種0.26(0.09-0.70)であり、両ワクチンとも接種によるOR低下は統計学的有意差を認めた。インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が示唆された。なお、現時点では、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の予防効果は、未だ検出するには至っていない(症例47人、対照78人)。今後、肺炎球菌性肺炎症例の蓄積により有効性を検証する必要がある。

2. 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・肺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・肺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、ワクチン接種のハザード比 (HR) および 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(2013年8月31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(2013年8月31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(316人)は、非接種者(309人)に比べて、同胞数や同居者数が少なく、Hib ワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜ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、保育所入所時月齢)の影響を補正した肺炎球菌ワクチン接種の調整 HR は、急性中耳炎に対して 0.41(0.31-0.55) 肺炎に対して 0.26(0.14-0.52) であり、肺炎球菌ワクチン接種による急性中耳炎・肺炎の予防効果が示唆された。

#### 4) 新規ワクチン検討分科会

1. 中野らは、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの有効性を検討するための症例対照研究を計画した(症例:小児の侵襲性細菌感染症、対照:同病院の他疾患患者)。しかし、緊急接種促進事業による両ワクチンの普及に伴い、これら病原体による小児期侵襲性細菌感染症患者が大幅に減少したため、現時点で症例の登録は得られていない。今後、患者の発生があれば、研究開始の準備は整っている。

別途、岡山県の総社市において(2013年4月より水痘ワクチンとムンプスワクチンの公費助成が開始) 公費助成導入前の水痘・ムンプスの発生動向を検討した。総社市に居住する乳幼児の約7割が受診すると推定される4小児科医療機関において、2005~2012年度に受診した両疾患の患者数を全数調査した。対象医療機関を受診した水痘患者数は毎年300人前後であった。ムンプスに関しては、2007年度の43人から2006年度の500人まで、年度により患者数の変動を認めた。今後、公費助成開始後の患者数の推移を検討していく予定である。

また、静岡県の医療機関において、ロタウイルス胃腸炎による入院症例のサーベイランス調

査を開始した。インターネットを介した症例登録システムにより、入院症例の年齢、性別、ワクチン接種歴、合併症、転帰などの情報を収集する。

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年間における抗体価の持続性を検討する(2013~2018年、前向き cohort study)。なお、2011年に実施した研究では、以下の4群における免疫原性・安全性を検討し、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回接種後にはすべての者で防御レベル1:8を大きく上回る抗体が誘導されている。

・A群(11人):【対象】既に経口ポリオワクチンを(OPV)1回投与、DPT ワクチンを0~1回接種した者、【接種スケジュール】DPT-IPVを2回接種し(初回免疫) その6~7ヵ月後にDPT-IPVを1回接種(追加免疫)

・B群(49人):【対象】既にOPVを1回投与、DPT ワクチンを2~3回まで接種した者、【接種スケジュール】IPVを2回接種し(初回免疫) その6~7ヵ月後にIPVを1回接種(追加免疫)

・C群(50人):【対象】OPV未接種、DPT ワクチンを0~1回接種した者、【接種スケジュール】DPT-IPV2回接種後、IPVを1回接種(初回免疫) その6~7ヵ月後にIPVを1回接種(追加免疫)

・D群(43人):【対象】OPV未接種、DPT ワクチンを0~1回接種した者、【接種スケジュール】IPV2回接種後、DPT-IPVを1回接種(初回免疫) その6~7ヵ月後にDPT-IPVを1回接種(追加免疫)

現在、対象児から採血を行い、4回目接種から1年後の抗体価を検討中である。

3. 原らは、佐賀県の9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ている(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 $(PPV-PCV) / \{PPV(1-PCV)\}$ により算出する(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、 $\{(対象地域へのワクチン出荷数 / 接種回数) \div 対象地域の児数(出生数)\} \times 100(\%)$ により推計した。ロタリックスおよびロタテッ

クの承認・販売が開始された2012年7月以降における集団のワクチン接種割合は、佐賀県全体で14.6%（2012年7～9月）から27.2%（2013年4～6月）に上昇傾向にある。また、ロタリックス1回接種につき5,000円の助成がある小城市では、2013年4～6月における接種割合が60%に達しており、県全体と比べて約2倍の接種割合であった。現在、カルテ調査により症例（急性胃腸炎で受診した乳幼児のうちロタウイルス迅速診断陽性）の抽出およびそのワクチン接種状況を調査中であり、これらの情報を基にスクリーニング法によるワクチン有効性を推定する予定である。

4. 坂西らは、日本プライマリ・ケア学会に所属する医師会員3,000人を無作為に抽出し、ワクチン接種に関する意識調査を実施した（2012年9～11月）。退職・卒後2年以内・海外在住会員を除外した2,881人のうち744人より回答を得た（回答率26%）。MRワクチン接種の推奨度は「必ず勧める」が209人（28%）、「場合によって勧める」が388人（52%）、「どちらともいえない」が87人（12%）、「積極的に勧めない」が36人（5%）、「勧めない」が11人（2%）であった。「必ず勧める」に関連する因子として、「乳幼児および小児に対する予防接種診療の経験」や、ワクチン接種に関する情報源が「国立感染症研究所HP」、「日本小児科学会HP」などがあげられた。接種推奨の障壁では「接種費用負担」が最多であった。今後の風疹対策においては、プライマリ・ケア医と産婦人科医、小児科医との連携構築や、プライマリ・ケア医への風疹に関する情報周知、接種費用負担の軽減等により、風疹に感受性のある成人のMRワクチン接種率を向上させることが必要であろう。

#### 5) 費用対効果分科会

1. 星らは、1歳児に対するムンプスワクチン接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的として、臨床経済学分析を行った。ムンプスウイルスの感染によって発生する主な疾患の罹患率およびその後遺症の発現率、ワクチン効果および各種費用データを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。費用効果分析の手法を用いて、支払者と社会全体の二つの視点から、1回接種プログラム（以下1-dose programとする）と10パターンの2回接種プログラム（以下2-dose programとする）の経済評

価を行った。定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点（支払者の視点または社会全体の視点）にかかわらず“gained more, cost less”であった。一方、2-dose programについては、（1）支払者の視点からの分析では、10パターンのプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は620万円以下であった。（2）社会全体の視点からの分析では、2歳～7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。本研究の分析結果では、1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目の接種を2歳～11歳のいずれかの時期に受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得当たりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳～5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

2. 森らは、北海道の70～79歳在宅高齢者を対象に、2012/13シーズンのワクチン接種状況と2012年度の年間総医療費との関連を検討した（2013年、横断調査）。2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人を対象に、2012年2月および2013年2月に自記式質問票調査（郵送法）を行い、各シーズンのインフルエンザワクチン接種、過去の肺炎球菌ワクチン接種、既往歴などの情報を収集した。また、2012年度の年間総医療費に関する情報は、国保医療費および後期医療費の合算データを行政機関から得た。解析では、自記式質問票に回答があり、国保医療費または後期高齢者医療費情報の得られた668人（平均76.5歳、男304人）を対象とした。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者（439人、66%）の年間総医療費は、非接種者に比べて、有意に高かった（中央値は407,550円 vs. 289,520円、 $p < 0.001$ ）。全対象者における年間総医療費の中央値で高額群と低額群に分類し、ワクチン接種状況との関連をロジスティックモデルにより検討したところ、インフルエンザワクチン接種者の調整OR（95%CI）は2.24（1.50-3.37）であり、非接種者と比べて、総医療費高額者の多いという結果が得られた。

ただし、ワクチン接種が医療費を削減できる可能性については、今後、医療費に影響を与える他の要因等の更なる解析が必要である。

#### 6) 微生物検索・病原診断分科会

加瀬らは、2012/13 シーズンに季節性インフルエンザワクチンを受けた 22 歳以上の健常成人 32 人 (年齢 22-73 歳、中央値 44 歳) を対象に、流行野生株 (H3N2) に対する抗体応答を検討した (2012/13 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 3 ~ 5 週後に行い、ワクチン株 (A/Victoria/361/2011) と 2012/13 シーズンの流行野生株 (A/Osaka/12/2013、A/Osaka/24/2013) に対する HI 価を測定した。ワクチン株 A/Victoria/361/2011 (H3N2) に対する GMT は 35 (接種前) → 53 (接種後) に上昇し、上昇倍数は 1.5、sR は 6 % であった。また、sP は 59 → 81 % に上昇した。一方、流行野生株 A/Osaka/12/2013 (H3N2) に対する GMT は 19 → 20 に上昇し、上昇倍数は 1.1、sR: 0 %、sP: 22 → 25 % であった。A/Osaka/24/2013 (H3N2) に対しては、GMT は 14 → 18 に上昇し、上昇倍数は 1.3、sR: 9 %、sP: 13 → 25 % であった。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。ただし、流行野生株を用いた場合は、通常、感染防御に有効とされてきた 1:40 倍の HI 抗体価だけでなく、1:10 ~ 20 倍の抗体価をどのように評価するかが、今後の課題である。

#### 7) 広報啓発分科会

小笹らを中心に計 21 人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 2013 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the ACIP — United States, 2013–2014 (MMWR; 62 (RR07): 1-43)」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、2013 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))。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。2013 年勧告では、月齢 6 ヶ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、米国で新たに承認された 4 価インフルエンザワクチン、3 価細胞培養不活化インフルエンザワクチン、遺伝子組み換えのヘマグルチニン (HA: 赤血球凝集素) ワクチン、6 ヶ月 ~ 8 歳小児に対するワクチン接種、卵アレルギーを有する者に対する接種上の注意点、などが明記されている。

#### F. 健康危険情報

なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング  
（2013/14 シーズン・予備調査）：中間解析結果

研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授）  
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 課長）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師）  
研究協力者：森川 佐依子（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）  
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）  
研究協力者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）  
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 研究員）  
共同研究者：藤岡 雅司（ふじおか小児科 院長）  
共同研究者：松下 享（松下こどもクリニック 院長）  
共同研究者：久保田 恵巳（くぼたこどもクリニック 院長）  
共同研究者：武知 哲久（武知小児科内科 院長）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授）

#### 研究要旨

諸外国のプロトコールを参考に、わが国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の多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施する。2013/14 シーズンは、小児を対象に、実行可能性を評価するための予備調査を行う。大阪府下の小児科診療所 4 施設において、インフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した 6 歳未満の小児を登録する。今シーズンのインフルエンザワクチン接種状況に関する情報を、自記式質問票あるいは診療録により収集する。鼻汁吸引検体を用いて real-time RT-PCR（rRT-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）とする。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する。

2014 年 1 月 20 日から 2 月 2 日（第 4 週～第 5 週）の期間に登録した 170 人を対象に、インフルエンザ迅速診断結果に基づく結果指標を暫定的に使用した中間解析を行った。現時点でのワクチン有効率は 68%（95%CI: 17-88%）、2 回接種の有効率は 74%（95%CI: 29-91%）であり、ともに有意であった。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR 法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

#### A．研究目的

インフルエンザは Vaccine Preventable Diseases（VPD）の 1 つであるが、分析疫学手法に基づくワクチン有効性の論拠は、わが国では十分とは言えない。また、インフルエンザは以下の特性を有する感染症であるため、ワクチン有効性を評価するための疫学研究はしばしば困難を伴う。

- ・ インフルエンザは、1.流行ウイルスが時と場所で異なり、2.抗体保有者の割合が時、場所、年齢によって異なり、3.ワクチン株がシーズンによって異なる。そのため、た

とえ無作為化比較試験（RCT）の結果であっても「その時と場所と対象集団に特異的な結果（time-, place-, and subject-specific observation）」と考えるべきである。従って、インフルエンザワクチンの有効性評価は、複数シーズンに渡って同じデザインで行い、「abstract universal statements（要約された普遍の見解）」を導くことが望ましい。

- ・ わが国を含め、インフルエンザワクチンの接種は国際的に広く勧奨されていることを

勘案すると、ワクチン有効性を評価するための RCT 実施は倫理上不可能であり、観察研究の結果に寄らざるを得ない。

- ・ 観察研究のうち、コホート研究でワクチン有効性を評価する場合、結果指標は、医療機関で診断された「検査確定インフルエンザ」であることが望ましい。しかし、対象者がインフルエンザに罹患しても受診しなければ確定診断できないこと、接種者と非接種者で受診行動が異なると考えられることから、「コホート研究であればバイアスの影響が少ない」とは言い切れない。

このような背景から、近年、「症例・対照研究デザインにより、統一的な手法で、継続的にワクチン有効性をモニタリングする」という考え方が提唱されている。すでに、米国およびカナダでは 2004/05 シーズンより<sup>1,2)</sup>、欧州では 2008/09 シーズンより<sup>3)</sup>、ワクチン有効性モニタリングプロジェクトが開始されている。

本研究では、諸外国のプロトコルを参考に、わが国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の多施設共同症例・対照研究を実施する。2013/14 シーズンは、小児を対象に、実行可能性を評価するための予備調査を行う。

## B. 研究方法

デザインは多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) である (図 1)。参加施設は、大阪府下の小児科診療所で、本研究への参加に同意が得られた 4 施設である (ふじおか小児科、松下こどもクリニック、くぼたこどもクリニック、武知小児科内科)。研究期間は、感染症発生動向調査による大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5 人以上」の期間とする。

対象者の適格基準は下記の通りである。

1. 研究期間に、インフルエンザ様疾患 (ILI : 38.0°C 以上の発熱 plus [咳、咽頭痛、鼻汁 and/or 呼吸困難感]) で参加施設を受診した小児
2. 受診時の年齢が 6 歳未満
3. 発症から受診まで 7 日以内
4. 4.2013 年 9 月 1 日の時点で、月齢 6 カ月以上

以下の基準に 1 つ以上合致する者は、本研究の対象から除外する。

- ・ 2013/14 シーズンに、検査確定インフルエ

ンザの診断既往を有する者 (型にかかわらず)

- ・ インフルエンザワクチンの接種後、アナフィラキシーを呈した既往を有する者
- ・ 今回の ILI に対して、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている者
- ・ 今回の ILI が入院中に出現した者
- ・ 施設に入所中の者
- ・ 大阪府外に居住する者

対象者の登録は、毎週、各施設で任意の 5 日間を選んで行う。外来の受付で、発熱と呼吸器症状で受診した 6 歳未満児の保護者総てに問診票の記入を依頼する。本研究の基準を満たす者については、全例、研究への協力を依頼し、対象者数が 1 日あたり 5 人に達するまで連続して登録する。

登録時、保護者に自記式質問票への記入を依頼し、ILI の詳細、同胞数、通園の有無、既往歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴およびインフルエンザ診断の既往などについて情報を収集する。今シーズンのインフルエンザワクチン接種歴については、対象者が参加施設で接種を受けた場合、診療録の情報を担当医が転記する。その他の施設で接種を受けた場合は、自宅で母子健康手帳の記録を転記してもらい、返送を依頼する。

対象者からは、全例、トラップ付き吸引カテーター (JMS 気管カテーター、8 フレンチ) で鼻汁を吸引する。採取検体の一部でインフルエンザ迅速診断検査を行い、残りの検体を大阪府立公衆衛生研究所に送付する。real-time RT-PCR 法 (rRT-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) とする。

統計解析では、ワクチンを接種してから抗体が誘導されるまでの期間を勘案し、今シーズンのインフルエンザワクチン接種後 14 日以内に ILI を発症した者については「接種なし」と扱う。多重ロジスティック回帰モデル (unconditional model) により、検査確定インフルエンザに対するワクチン接種のオッズ比 (OR) を計算する。ワクチン有効率は、 $(1 - OR) \times 100 (\%)$  として算出する。本研究はワクチン有効性をモニタリングするという目的から、調整変数がシーズン毎に異なることを避けるため、交絡因子に関する情報収集は最小限にとどめている。従って、モデルが適合する限り、情

報収集した因子総てを、説明変数として多変量解析モデルに含める。さらに、条件付き多重ロジスティック回帰モデル (conditional model) により、「参加施設」と「登録週」で層化した解析も行う。

サンプルサイズの計算にあたり、以下のパラメーターを仮定した。(a) rRT-PCR の結果による症例：対照の比 = 1 : 1、(b) 対照のインフルエンザワクチン接種率 60%、(c) 有意水準 5% (両側) 検出力 80%、(d) 不参加率 10%。過去の疫学研究によると、わが国の 6 歳未満児において、インフルエンザ様疾患に対するワクチン有効率は 23% と報告されている (結果指標：発熱、binary logistic model で  $OR=0.77$ )<sup>4)</sup>。検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率 30% ( $OR=0.7$ ) を有意に検出するために必要な ILI 患者数 (症例 + 対照) は 1,200 人と試算された。大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5 人以上」の期間は、2011/12 シーズンは計 13 週、2012/13 シーズンは計 11 週であった。今シーズンは計 12 週と仮定すると、1 日あたり 5 人を登録すれば、4 施設で 1,200 人の対象者数を登録できる (5 人 / 日 × 5 日 / 週 × 12 週 × 4 施設)。

本研究への協力依頼の際は、対象児の保護者に対して文書による説明を行い、文書による同意を得る。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証する。本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た (受付番号 2689、平成 25 年 12 月 4 日承認)。

### C . 研究結果

感染症発生動向調査のデータによると、大阪府内のインフルエンザ定点あたり報告患者数は、2014 年第 2 週 (1 月 6 日 ~ 12 日) に定点あたり 5 人以上の期間に入った (図 2)。当該データを集計している大阪府立公衆衛生研究所からは、第 2 週の集計結果が 1 月 15 日 (第 3 週半ば) に公表されたため、本研究の対象登録は 1 月 20 日 (第 4 週) から開始した。また、2014 年 2 月 16 日現在、大阪府内では、2014 年 1 月以降の期間に 3 種類のウイルス株、すなわち A(H1N1)pdm 型、A(H3N2)型および B 型のウイルス株が分離されている。分離数は A(H1N1)pdm 型が最も多い<sup>5)</sup>。

本稿では、中間解析として、1 月 20 日から 2 月 2 日 (第 4 週 ~ 第 5 週) に登録された者の情

報を分析した。また、インフルエンザの病原診断結果は、rRT-PCR 法ではなく、迅速診断結果を暫定的に用いた。調査への参加を依頼した 188 人中、1 人が協力を拒否したため、登録数は 187 人であった。さらに、今シーズンのインフルエンザワクチンを参加施設以外で接種した者のうち、母子健康手帳の記録を転記した質問票が未返送の者 17 人を除外し、170 人を解析対象とした (第 4 週に登録 : 93 人、第 5 週に登録 : 77 人)。インフルエンザ迅速診断検査の結果により、89 人 (52%) が症例 (インフルエンザ陽性)、81 人が対照 (インフルエンザ陰性) となった。

表 1 に、ILI 症状に関する特性比較を示す。症例は、対照と比べて、鼻汁を呈した者の割合が低く (81% vs. 93%、 $P=0.03$ )、発症日から受診日の期間が 2 日以内の者の割合が高い傾向であった (89% vs. 78%、 $P=0.05$ )。

表 2 に、その他の特性に関する比較を示す。症例は、対照と比べて、過去 1 年間の医療機関受診回数が少なく、昨シーズンのインフルエンザワクチンを接種した者の割合も低かった (ともに  $P=0.01$ )。今シーズンのインフルエンザワクチン接種を受けた者の割合は、症例で有意に低く (22% vs. 48%、 $P<0.01$ )、2 回接種を受けた者の割合も有意に低かった (12% vs. 37%、 $P<0.01$ )。

表 3 に、検査確定インフルエンザ (インフルエンザ迅速診断陽性) に対する今シーズンのインフルエンザワクチン接種の OR を示す。Unconditional model の crude OR は 0.31 (95%CI: 0.16-0.61)、adjusted OR は 0.38 (95%CI: 0.15-0.95)、conditional model の adjusted OR は 0.32 (95%CI: 0.12-0.83) であり、いずれも有意な OR の低下を認めた。Conditional model の adjusted OR の値から算出したワクチン有効率は 68% (95%CI: 17-88%) であった。接種回数で見ると、1 回接種よりも 2 回接種の OR がより低下しており (conditional model の adjusted OR : 0.26、95%CI : 0.09-0.71)、傾向性も有意であった (trend  $P=0.01$ )。2 回接種のワクチン有効率は 74% (95%CI : 29-91%) であった。

### D . 考察

6 歳未満の小児に対するインフルエンザワクチンの有効性をモニタリングするため、test-negative design を用いた疫学研究を実施

している。インフルエンザ迅速診断結果を暫定的に使用した中間解析ではあるが、2013/14 シーズンにおける現時点でのワクチン有効率は68% (95%CI: 17-88%)、2回接種の有効率は74% (95%CI: 29-91%) であり、ともに有意であった。

現時点での解析対象 (170 人) は、サンプルサイズから計算した必要対象者数 (1,200 人) の約 1/6 である。それにもかかわらず、現時点で有意なワクチン有効率が検出された理由として、有効率が当初の予想 (30%、OR=0.7) よりも高かったことが挙げられる。なお、有効率60% (OR=0.4) を有意に検出するために必要となる対象者数は、本研究のサンプルサイズ計算に用いた (a) ~ (d) のパラメーターが同じである場合、約 170 人 (85 症例、85 対照) と試算できる。

本研究で適用する test-negative design は症例・対照研究の一種であり、比較的新しい概念の研究デザインである。インフルエンザ流行期に ILI で医療機関を受診した患者を対象に、インフルエンザの病原診断結果に基づいて症例と対照の別を決定し、過去のワクチン接種状況を比較して有効率を算出する。通常の場合と異なり、登録時点では「症例」と「対照」を区別しない。

一般に、疫学研究デザインのうち、最もエビデンスレベルが高いものは RCT である。インフルエンザワクチンの有効性を RCT で評価すれば、接種者と非接種者の特性が本質的に異なることに起因する選択バイアスの影響を最小限にすることが可能であるものの、倫理上の問題を考えると適用が難しい。次にエビデンスレベルの高いコホート研究では、検査確定インフルエンザを結果指標とする場合、一般に「対象者が医療機関を受診しないと診断できない (すなわち、結果指標が確認できるのは受診者に限られる) という障壁に加え、接種者と非接種者で受診行動が異なると考えられることから、「接種者・非接種者を等しく追跡する」というコホート研究の原則が保たれないことになる。当該原則を満たすためには、「対象者が ILI を発症すれば、すぐに自宅に出向いてインフルエンザの病原診断を行う」など、対象者と研究者の双方に負担が大きい手順を踏まざるを得ない。このような背景から、過去のコホート研究では、「検査確定インフルエンザ」ではなく、「自己申告の症状から判断した ILI」を主要結果指標としたものもある<sup>4,6,7)</sup>。これらの研究では、インフルエ

ンザ流行期に発病調査 (対象者の症状についてハガキや電話で情報収集) を定期的かつ前向きに行うことにより、「接種者・非接種者を等しく追跡する」という原則を担保している。また、非特異的な結果指標 (ILI) を用いることから、データ解析の段階で、インフルエンザ最流行期に重篤な症状を呈した者のみを「発病あり」と扱うなど、非インフルエンザの混入を最小限にする工夫を講じている。一方で、インフルエンザワクチンの有効性研究における結果指標は、検査確定インフルエンザなど、より特異的なものであるべきことも事実である。

Test-negative design の最大の長所は、症例と対照で ILI 発症後の受診行動が似通うことである。従って、検査確定インフルエンザを結果指標としてワクチン有効性を評価する場合でも、受診行動から生じるバイアスを回避し得ると考えられる。インフルエンザ流行期に ILI で受診した患者を対象とするため、登録作業が煩雑でないことも利点である。なお、test-negative design でインフルエンザが流行していない期間に対象者の登録を行うことは、コホート研究で結果指標の at risk でない者を対象とすることと同義になるため、避けなければならない<sup>8)</sup>。また、test-negative design は、研究対象の疾患を発症後、速やかに受診すると想定される疾患に適すると考えられている。インフルエンザ以外では、現状では、急性下痢症 (ロタウイルスによるものなど) の疫学研究への適用などにどまっている。

インフルエンザワクチンの有効性評価に test-negative design を適用する場合は、以下の仮定が必要とされている<sup>8)</sup>。1) インフルエンザワクチンの有効性は、ILI 発症後に受診すると考えられる集団と、ILI 発症後に受診しないと考えられる集団で同等である; 2) ILI 発症後に受診すると考えられる集団において、非インフルエンザによる ILI の発病率が接種群と非接種群で同等である。1) については、一般に、症状重篤度がワクチン接種状況と受診行動の両方に影響する (「非接種者は、インフルエンザに感染すると症状が重篤になる」症状が重篤であれば受診しやすい) などと考えられることから、症例のワクチン接種率が過小評価 (すなわち、ワクチン有効率が過大評価) されるかもしれない。そのため、データ解析の段階で、受診時の症状重篤度を考慮 (層化など) することが望ましい<sup>9)</sup>。2) については、ワクチン接種率

と非インフルエンザによる ILI の発病率は、ともにインフルエンザ流行中の時間経過に依存すると考えられることから、データ解析の段階で登録日 (calendar time) を考慮すべきとされている<sup>8)</sup>。

通常の症例・対照研究デザインを用いて、連続した 2 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た研究では、シーズン毎の有効率が大きく異なっていた<sup>10,11)</sup>。この理由として、医師がインフルエンザを診断する過程で生じる交絡 (体温が高い者やワクチン非接種者に対して迅速診断検査を実施しやすい、など) により、登録した症例が母集団を適切に代表していなかったため、バイアスが導かれた可能性が指摘されている。本研究の対象者登録においても、「参加施設を受診する 6 歳未満の ILI 患者」を代表すると考えられる対象者を選定できるような工夫が必要と考えられる (図 1)。そこで、参加施設の外来受付で、発熱と呼吸器症状で受診した 6 歳未満児の保護者総てに問診票の記入を依頼し、本研究の基準を満たすか否かについてスクリーニングを行うこととした。基準を満たした患者については、鼻汁検体を採取する前に、全例、調査への協力を依頼し、対象者が 1 日あたり 5 人に達するまで連続して登録する。その後、ワクチン接種状況にかかわらず、登録者全員についてインフルエンザの病原診断を行う。このような手順により、登録者がインフルエンザの「確定診断が付きやすい者」あるいは「確定診断した者」に偏ることがないように配慮している。

わが国におけるインフルエンザワクチン有効性研究のうち、本研究と類似するものとして、2010/11 シーズンに実施された test-negative design による研究が挙げられる<sup>12)</sup>。インフルエンザ流行中に長崎市内の私立病院 1 施設を ILI で受診した 15 歳以上の者を対象に、インフルエンザ迅速診断検査により病原診断を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照としている。ワクチン有効率は、対象者全員で 47.6% (95%CI: 16.4%~67.1%)、15~49 歳で 60.9% (31.3%~77.8%)、50 歳以上で 52.6% (-306.5%~42.7%)、慢性疾患を有する者で 50% (9.4%~72.4%) であった。この研究では、参加医療機関が小児科を標榜していなかったため、小児患者を登録することができなかった。また、主要結果指標には、検査の簡便性を勘案し、インフルエンザ迅速診断の結果を用いている。シミュ

レーションによると、研究デザインにかかわらず、病原診断に用いる検査の感度・特異度がワクチン有効性に影響することが報告されている<sup>13)</sup>。本研究では、最終的に rRT-PCR 法による病原診断の結果を用いることから、より高い確度でワクチン有効性を評価できると期待できる。

本研究の短所として、インフルエンザ定点あたり報告患者数が 5 人以上になったことが公表された翌週から登録を開始したため、流行初期のワクチン有効性を評価できなかったという点があげられる。しかし、登録期間は少なくとも最流行期をカバーしていること、最流行期のワクチン有効率が最も重要と考えられることから<sup>7)</sup>、本研究の妥当性が損なわれるものではない。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR 法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討することで、さらに堅固なワクチン有効性の論拠を得ることができると考える。

## E . 結論

わが国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、多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) を実施している。2013/14 シーズンは、小児を対象に、大阪府下の小児科診療所 4 施設において実行可能性を評価するための予備調査を行う。2014 年 1 月 20 日から 2 月 2 日 (第 4 週~第 5 週) の期間に ILI で参加施設を受診した 6 歳未満の小児 170 人を対象に、インフルエンザ迅速診断結果に基づく結果指標を暫定的に使用した中間解析を行った。2013/14 シーズンにおける現時点でのワクチン有効率は 68% (95%CI: 17-88%)、2 回接種の有効率は 74% (95%CI: 29-91%) であり、ともに有意であった。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR 法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

## 文献

- 1) Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng PY, Petrie JG, Lofthus G, Meece JK, Williams JV, Berman L, Breese Hall C, Monto AS, Griffin MR, Belongia E, Shay DK; US Flu-VE Network. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the

- United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):951-9.
- 2) Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Mahmud SM, Sabaiduc S, Gubbay JB, Charest H, Petric M, Fonseca K, Van Caesele P, Kwindt TL, Kraiden M, Eshaghi A, Li Y. Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013. *Euro Surveill* 2013;18(5).
  - 3) Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, Pitigoi D, Rizzo C, Rebolledo J, Paradowska-Stankiewicz I, Jiménez-Jorge S, Horváth JK, Daviaud I, Guiomar R, Necula G, Bella A, O'Donnell J, Głuchowska M, Ciancio BC, Nicoll A, Moren A. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* 2013;18(5).
  - 4) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, Hirota Y. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 2006;24(7):957-63.
  - 5) インフルエンザ関連情報. 大阪府立公衆衛生研究所, 大阪府感染症情報センター. <http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/infl/shingata.html> (2014年2月16日アクセス)
  - 6) Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Influenza vaccine effectiveness among elderly persons living in the community during the 2003--2004 season. *Vaccine* 2008;26(50):6477-80.
  - 7) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 2009;27(50):7031-5.
  - 8) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31(17):2165-8.
  - 9) Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013;31(30):3104-9.
  - 10) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 - 診療所受診者の症例対照研究 - . 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成17年度総括・分担研究報告書. pp. 66-73, 2006.
  - 11) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 - 診療所受診者の症例対照研究 2005/06シーズン - . 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成18年度総括・分担研究報告書. pp. 54-58, 2007.
  - 12) Suzuki M, Yoshimine H, Harada Y, Tsuchiya N, Shimada I, Ariyoshi K, Inoue K. Estimating the influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza in clinical settings: a hospital-based case-control study with a rapid diagnostic test in Japan. *PLoS One* 2013;8(1):e52103.
  - 13) Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, Orenstein WA. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 2007;36(3):623-31.
- F . 健康危険事象 なし
- G . 研究発表

1. 論文発表 なし

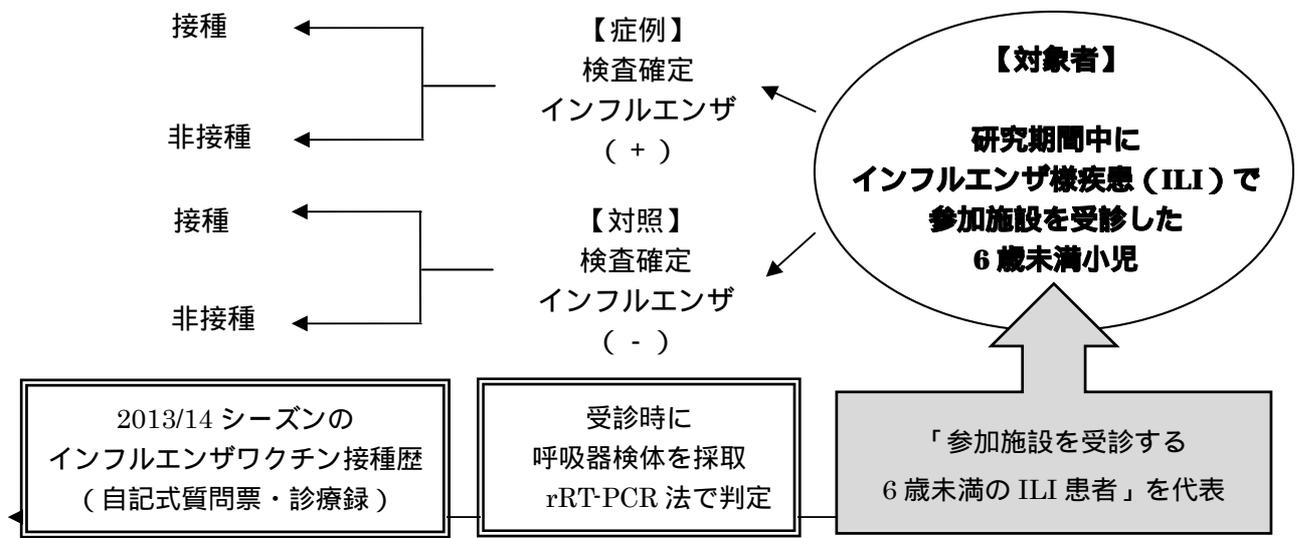
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



(調査の方向：過去に溯り、曝露状況を調査)

図 1. 研究デザイン概念図。研究期間は、感染症発生動向調査による大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5人以上」の期間。

大阪府のインフルエンザ  
定点あたり報告患者数 (人)

解析対象における  
迅速診断陽性者の割合 (%)

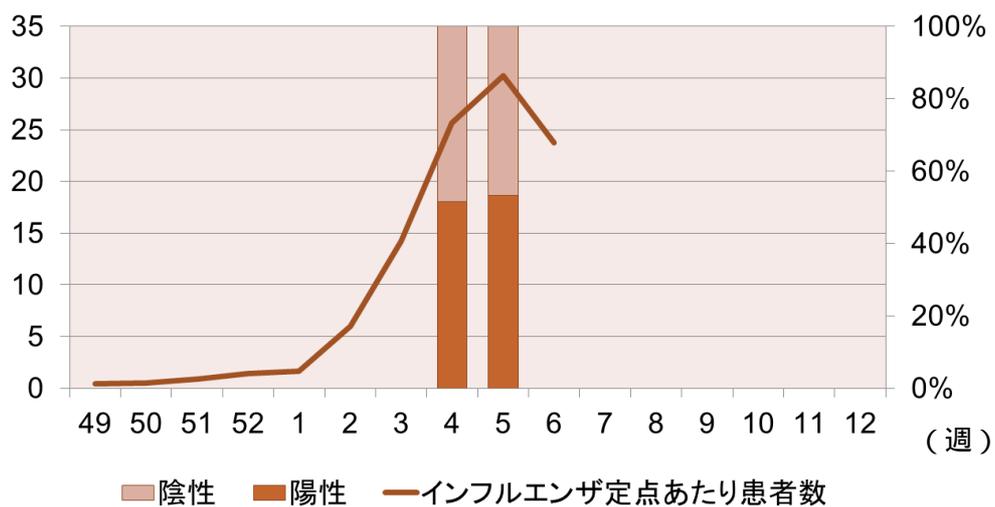


図 2. 大阪府のインフルエンザ定点あたり患者数、および解析対象 170 人(第 4 週に登録: 93 人、第 5 週に登録: 77 人) における迅速診断陽性者の割合。

表 1. 特性比較 (1)

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=89)	対照 (N=81)	
最高体温 ( )	38.9 [38.0-40.4]	38.8 [38.0-40.3]	0.87
最高体温 ( )			
38.0-38.9	48 (54)	47 (58)	0.59
≥39.0	41 (46)	34 (42)	
咳 (あり)	73 (82)	60 (74)	0.21
咽頭痛 (あり)	19 (21)	16 (20)	0.80
鼻汁 (あり)	72 (81)	75 (93)	0.03
呼吸困難感 (あり)	14 (16)	16 (20)	0.49
発症～受診 (日)	1 [0-4]	1 [0-7]	0.10
発症～受診 (日)			
0-2	79 (89)	63 (78)	0.05
≥3	10 (11)	18 (22)	

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

表 2. 特性比較 (2)

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=89)	対照 (N=81)	
男児	48 (54)	39 (48)	0.45
年齢 (歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	0.15
年齢 (歳)			
0.5-0.9	2 (2)	1 (1)	0.36
1.0-1.9	16 (18)	26 (32)	
2.0-2.9	24 (27)	18 (22)	
3.0-3.9	21 (24)	15 (19)	
4.0-4.9	14 (16)	14 (17)	
5.0-5.9	12 (13)	7 (9)	
同胞 (あり)	65 (73)	56 (69)	0.58
通園 (あり)	74 (83)	62 (77)	0.28
基礎疾患 <sup>b</sup> による通院 (あり)	14 (16)	18 (22)	0.28
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	57 (64)	39 (48)	0.01
5-9 回	20 (22)	15 (19)	
≥10 回	12 (13)	27 (33)	
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	22 (25)	35 (43)	0.01
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	12 (13)	15 (19)	0.37
今シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	20 (22)	39 (48)	<0.01
今シーズンのインフルエンザワクチン接種回数			
0 回	69 (78)	42 (52)	<0.01
1 回	9 (10)	9 (11)	
2 回	11 (12)	30 (37)	

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

<sup>b</sup> 呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、神経疾患、血液疾患、アレルギー、免疫抑制状態など。

表 3. 検査確定インフルエンザ(インフルエンザ迅速診断陽性)に対する今シーズンのワクチン接種のオッズ比

	OR (95%CI)		
	Crude (unconditional)	Adjusted model 1 <sup>a</sup> (unconditional)	Adjusted model 2 <sup>b</sup> (conditional)
接種(あり)	0.31 (0.16-0.61)	0.38 (0.15-0.95)	0.32 (0.12-0.83)
接種回数			
0回	1.00	1.00	1.00
1回	0.61 (0.22-1.66)	0.69 (0.19-2.58)	0.64 (0.16-2.48)
2回	0.22 (0.10-0.49)	0.31 (0.12-0.83)	0.26 (0.09-0.71)
	Trend P: <0.01	Trend P: 0.02	Trend P: 0.01

OR: オッズ比、CI: 信頼区間。

<sup>a</sup> 調整変数: 性、年齢(0-1/2-3/4-5歳)、最高体温(38.0-38.9/≥39.0)、発症~受診の日数(0-2/≥3日)、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去1年間の医療機関受診回数(0-4/5-9/≥10回)、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および医師診断インフルエンザ歴。

<sup>b</sup> 調整変数は adjusted model 1 と同じ。さらに、「参加施設」と「登録週」で層化。

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査  
（研究プロトコールおよび調査票の作成）

研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）  
研究分担者：出口 昌昭（大阪市立総合医療センター周産期センター部長）  
研究分担者：吉田 英樹（大阪市健康局医務監）  
研究協力者：橘 大介（大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学准教授）  
研究協力者：古山 将康（大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学教授）  
研究分担者：浦江 明憲（株式会社メディサイエンスプランニング代表取締役）  
研究協力者：吉岡 隆之（株式会社メディサイエンスプランニング医薬情報本部）  
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学准教授）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）  
共同研究者：木村 正（大阪大学産婦人科教授）  
共同研究者：大道 正英（大阪医科大学産婦人科教授）  
共同研究者：神崎 秀陽（関西医科大学産婦人科教授）  
共同研究者：万代 昌紀（近畿大学産婦人科教授）  
共同研究者：光田 信明（大阪府産婦人科診療相互援助システム代表）  
共同研究者：船戸 正久（大阪府新生児診療相互援助システム代表）  
共同研究者：高木 哲（大阪産婦人科医会会長）

#### 研究要旨

「妊婦」は、インフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されている。しかし、本邦の妊婦において、季節性インフルエンザの重症化リスクを検討した報告はない。そこで、大阪産婦人科医会の協力を得て、本邦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する。

2013/14 シーズン開始前（10月～12月）に、大阪府下の産科医療機関に通院している全妊婦（妊娠週数は問わない）を対象とする。登録時に、1回目妊婦調査票を用いて、「過去3年間」の罹患・入院に関する情報を収集する。また、インフルエンザの流行が収束した後（翌2014年5月頃）、2回目妊婦調査票を用いて、「妊娠中」の罹患・入院に関する情報を得る。解析では、「①妊娠・流行期」、「②非妊娠・流行期」、「③妊娠・非流行期」の入院率を推計し、「①妊娠・流行期」の入院率が、「②非妊娠・流行期」および「③妊娠・非流行期」の入院率に比べて、どのくらい増加するか（相対危険）を検討する。

大阪府内の129医療機関の協力を得て、2013年10月から1回目妊婦調査を開始した。2013年12月末日時点で、合計16,119人の1回目妊婦調査票を受領している。大阪でのインフルエンザ流行が開始していないこと、および調査における検出力を増加させるため、2014年1月末日まで対象妊婦の登録を継続することとした。今後、シーズン終了後の調査でも、高い回答率が得られるよう準備を整える。

#### A. 研究目的

「妊婦」は、インフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されている。このため、2012年4月にWHOで開催された予防接種専門家会議（SAGE）では、「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」という positioning paper が出された。しかし、本邦の医療制度、妊婦検診体制などは他国と異なるという側面もある。実際、2009年の新型インフルエンザ流行時においても、本邦における妊婦の

入院は 74 人（参考：年間出生数 約 100 万）と他国に比べて少なかったことが報告されている。そこで、妊婦へのインフルエンザワクチン接種の制度化について要否を判断するため、本邦の妊婦を対象に「季節性インフルエンザの健康影響」を至急評価することが必要となった。

## B. 研究方法

### 1) 対象者

平成 25 年 10～12 月に、大阪府下の産科医療機関に通院している全妊婦（妊娠週数は問わない）

対象者は本調査の内容等について文書による説明を受ける。本調査への参加の同意は、調査票への回答をもって同意を得たものとみなす。

### 2) 研究デザイン self-control method (下図)

\* インフルエンザ罹患・入院が、妊娠によりどれだけ増加するかを検討

### 3) 情報収集

**( )** 1 回目妊婦調査票（妊婦が記入、産科医療機関で実施）

- ・過去 3 年間のインフルエンザ罹患、入院（病名、病院名）、ワクチン接種  
入院先への問い合わせに関する同意
- ・基本情報（年齢、妊娠週数、出産予定日、

など）

**( )** 2 回目妊婦調査票（通院中の妊婦が記入、産科医療機関で実施）

その他の対象者、データセンターが郵送法で実施）

- ・妊娠中のインフルエンザ罹患、入院（病名、病院名）、ワクチン接種
- ・（出産した人のみ）児のインフルエンザ罹患、入院（病名、病院名）、出生児体重  
入院先への問い合わせに関する同意

**( )** 入院状況調査票（( ) ( ) で「入院あり」と答えた者について医療施設へ問い合わせ、データセンターが実施）

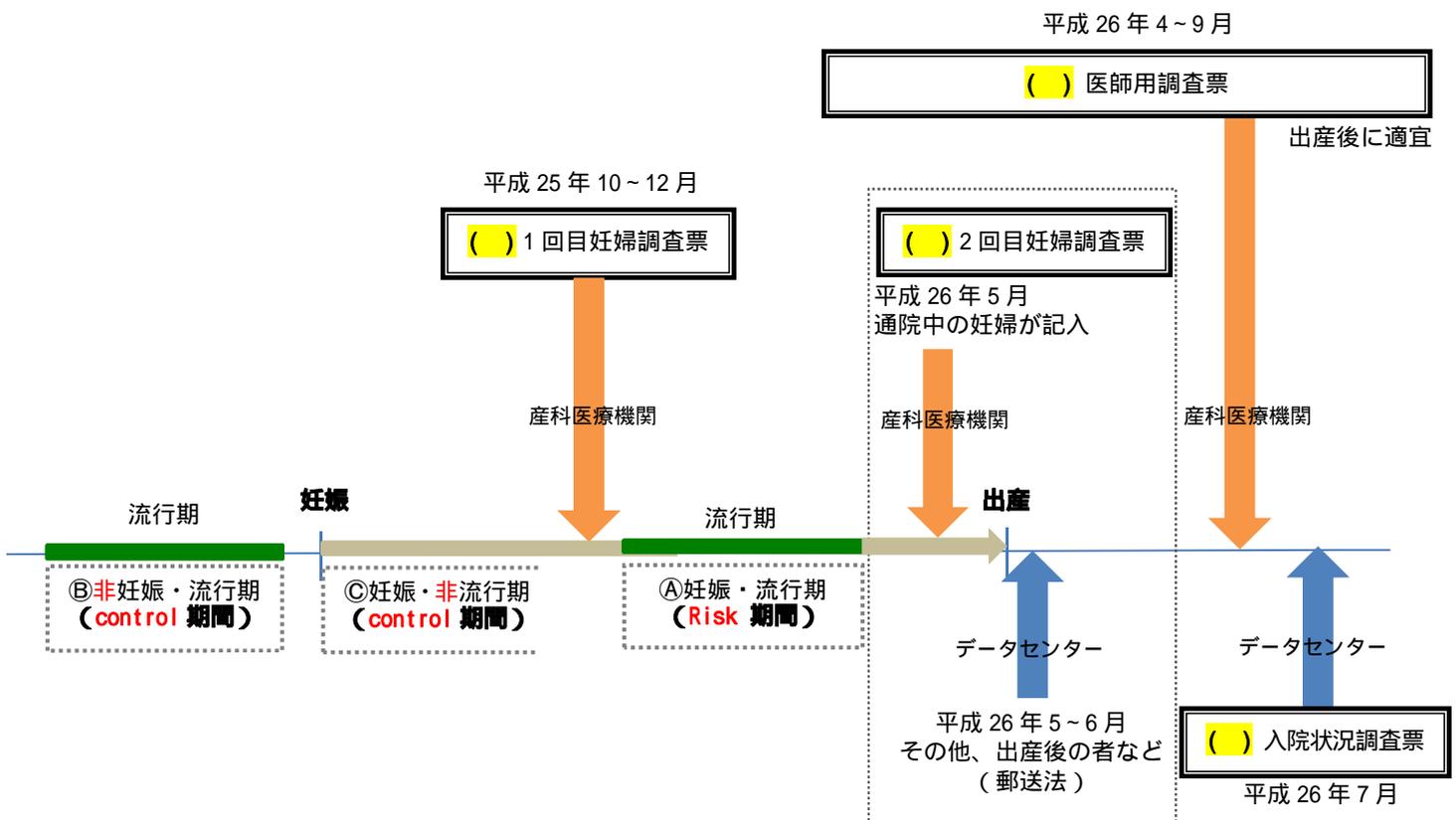
- ・入院日、退院日、入院時病名、入院時検査所見など

**( )** 医師用調査票（産科医療機関で実施）

- ・妊娠の転帰、単胎・多胎、妊娠中の併存症、分娩状況、アプガースコアなど

### 4) 使用する書式

- ( )** ご協力のお願い（様式 1-1：妊婦用）、1 回目妊婦調査票（様式 1-2）
- ( )** ご協力のお願い（様式 2-1：妊婦用）、2 回目妊婦調査票（様式 2-2）
- ( )** ご協力のお願い（様式 3-1：入院施設用）、入院状況調査票（様式 3-2）
- ( )** 医師用調査票（様式 4） Electronic Data Capture (EDC) system 上で入力



## 5) 解析

- ・「**㊶**妊娠・流行期」、**「㊷**非妊娠・流行期」、**「㊸**妊娠・非流行期」の入院率を推計する。
- ・「**㊶**妊娠・流行期」の入院率が、「**㊷**非妊娠・流行期」および「**㊸**妊娠・非流行期」の入院率に比べて、どのくらい増加するか(相対危険)を検討する。

## (倫理面への配慮)

本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得る。また、各医療機関においても、必要に応じて倫理審査委員会の承認を得る。

## C. 研究結果

2013年6月1日の大阪産婦人科医会総会で協力依頼を行い、大阪産婦人科医会のもとで調査を実施することについての承認を得た。その後、大阪産婦人科医会での調査準備会、地区選出理事の先生方への協力依頼を経て、7月2日に大阪府内の439産婦人科医療機関(うち、分娩医療機関154)に依頼状を送付した。その結果、調査協力の承諾を得た129医療機関(うち、分娩医療機関90)において、調査を実施することとなった。

各協力医療機関での倫理審査を経て、2013年10月より調査を開始した。2013年12月末日時点での登録状況は、16,119人である。しかし、この時点で大阪府内でのインフルエンザ流行が開始していないこと、および調査の検出力を増加させるため、2014年1月末日まで対象妊婦の登録を継続することとした。今後、シーズン終了後の調査にて十分な回答率が得られるよう準備を整える。

## D. 考察

本調査では、「Self-control methodにより、同一人を対象として、**㊶**妊娠・流行期(risk period)の入院を、**㊷**非妊娠・流行期(control period)あるいは**㊸**妊娠・非流行期(control period)の入院と比較する」というデザインを用いている。**㊶**妊娠・流行期(risk period)、および**㊷**非妊娠・流行期(control period)、**㊸**妊娠・非流行期(control period)における入院の情報は、対象者からの自己申告に基づくが、入院医療機関への問い合わせを行うことで情報

の精度を確保している。

サンプルサイズの試算によると、本調査では約60,000人の妊婦の登録が必要である。従って、大阪府内の年間分娩数を考慮すると、大阪府内の分娩医療機関ほぼすべての協力を得ることが不可欠である。これは、大阪産婦人科医会、大阪府産婦人科診療相互援助システム、大阪府内の大学産婦人科、大阪府新生児診療相互援助システムの協力なしでは達成することは困難である。

本調査では、各関係機関の協力が得られたことにより、2013年12月末日時点での登録数は16,119人に達した。未だ目標数には到達していないが、2014年1月末日まで登録期間を延長したことにより、登録妊婦の蓄積が期待される。

ただし、本調査デザインでは、シーズン終了後の2回目調査においても高い回答率を得る必要がある。そこで、1回目調査での登録妊婦について、2回目調査でも十分に高い回答率が得られるよう、調査票などで工夫を凝らす必要がある。

## E. 結論

「妊婦のインフルエンザ健康影響」を検討するため、大阪産婦人科医会の協力を得て、2013/14シーズンに調査を実施中である。2013年10月から1回目妊婦調査を開始し、2013年12月末日時点での登録数は、合計16,119人である。大阪でのインフルエンザ流行が開始していないこと、および調査における検出力を増加させるため、2014年1月末日まで対象妊婦の登録を継続することとした。今後、シーズン終了後の調査でも、高い回答率が得られるよう準備を整える。

## F. 健康危険事象

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

(様式1-1)

#### 妊婦のインフルエンザ予防に関する疫学調査 ご協力をお願い

大宮産婦人科医会代表 高木 哲  
専任学術研究員代表 栗田 民夫  
(大宮市立大学山手産科センター)

従来では、妊婦中の女性にインフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いことが報告されています。一方、医療制度が異なる日本においても、同等の健康影響があるかどうかは、未だ明らかではありません。

そこで、大宮産婦人科医会は、専任学術員の研究員と共に、妊婦中の方を対象に、インフルエンザの健康影響について、アンケート調査を行うことといたしました。

ご協力いただきたいことは、以下の2点です。

##### — ご協力いただきたい内容 —

- ① 合計2回の「アンケート調査」にお答えください。
  - 1回目： 本日、ご回答いただき、提出してください。
  - 2回目： 来年の5月頃に、お渡しします。  
出産後の方は、ご自宅にアンケートをお送りします。
- ② 今回の妊娠経過について、診療情報を参考にさせていただきます。

\*アンケートの対応は、データセンター（株）・メディアサイエンスプランニングが実施します。

##### ＜ 調査の利益 について ＞

- ・調査への参加は自由であり、調査に参加されなくても、診療を受ける上で不利になることはありません。
- ・ご協力の取り止めをご希望の場合は、アンケート記入・提出後であっても、下記の連絡先までご連絡ください。情報をお取りしません。

##### ＜ 調査の実施 と 個人情報保護 について ＞

- ・この調査は、大宮産婦人科医会と専任学術員の研究員が協力して行っています。
- ・この調査は、大宮市立大学医学部の倫理委員会が承認を受けています。また、(株)メディアサイエンスプランニングでは個人情報保護方針を制定し、個人情報保護に関する体制整備を徹底しております。
- ・ご回答いただいた情報は、データセンターおよび大宮市立大学にて管理いたしますが、プライバシー保護のため、個人が特定できないような匿名化する調査の結果に限定して調査に管理いたします。
- ・調査の結果を公表する場合にも、個人を特定することはありません。

疫学調査に関するお問い合わせ先： 〒545-8585 大宮市民病院医務部 1-4-3  
大宮市立大学大学院医学研究科・産婦人科学（電話：05-9545-28622）  
調査全般に関するお問い合わせ先： 〒545-8585 大宮市民病院医務部 1-4-3  
大宮市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学（電話：05-9545-3756）

(様式1-2)

〒\_\_\_\_ - \_\_\_\_  
(この欄には何も記入しなくてください)

#### 妊婦のインフルエンザ予防に関する疫学調査

##### 1 回目調査票

記入日： 平成 25 年 月 日
お名前： _____ (フリガナ： _____)
生年月日： 昭和・平成 年 月 日 性 ( 男 / 女 )
ご住所： 〒 _____
電話番号 (平日の9:00~17:00に連絡可能な番号)： _____

以下の欄につき、あてはまる数字を○で囲むか、下線部にご記入してください。

質問1. 現在、妊娠の意向者ですか？ \_\_\_\_\_ 番

質問2. 出産予定日を教えてください。 平成 年 月 日

質問3. 出産を予定している病院名を教えてください。

1. 当院 2. 当該以外  
 病院名： \_\_\_\_\_  
 所在地： \_\_\_\_\_ 市・区・町・村 \_\_\_\_\_

質問4. 今回の妊娠前に、以下の病気で再診に誘われたことがありますか？該当するものに「○」をつけてください。(複数回答可)。

- |          |              |                     |
|----------|--------------|---------------------|
| 1. ぜんそく  | 7. 貧血        | 13. 気管炎             |
| 2. 慢性肝疾患 | 8. 虫歯の病気     | 14. 子宮筋腫            |
| 3. 高血圧   | 9. 糖尿病       | 15. 子宮肉腫            |
| 4. 心臓病   | 10. 甲状腺の病気   | 16. 難病の病気           |
| 5. 腎臓病   | 11. 神経・筋肉の病気 | 17. 不妊症             |
| 6. 肝臓病   | 12. 精神科の病気   | 18. その他 (病名： _____) |

⇒ 次のページに書いてください

質問5. 下記の近畿圏の身長、体重をおしえてください。

身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg

質問6. 過去3年間に、「インフルエンザワクチン」を接種したことがありますか。

1. いいえ 2. はい

● 接種を受けたのはいつでしたか？ 接種を受けた月に「○」をしてください。

2011 (H23) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

2012 (H24) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

2013 (H25) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 (月)

現在 ↑

質問7. 過去3年間に、「インフルエンザ」と診断されたことがありますか。

1. いいえ 2. はい

● 診断を受けたのはいつでしたか？ 診断を受けた月に「○」をしてください。

2011 (H23) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

2012 (H24) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

2013 (H25) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 (月)

現在 ↑

質問8. 過去3年間に、入院したことはありますか。

1. いいえ 2. はい

● 入院したのはいつでしたか？ 入院した月に「○」をしてください。

2011 (H23) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

2012 (H24) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

2013 (H25) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 (月)

現在 ↑

● 入院した時の病名と病名を教えてください。  
複数回、入院した場合は、それぞれについて教えてください。

入院した日	入院先の病院	病名
1 平成 年 月 日	西院名: _____ 所在地: 新-道-広-野 市-区-町-村	1. 出産・切迫早産など産科的な理由 2. 肺炎 3. インフルエンザ 4. 痔瘻の悪化(病名: _____) 5. その他(病名: _____)
2 平成 年 月 日	西院名: _____ 所在地: 新-道-広-野 市-区-町-村	1. 出産・切迫早産など産科的な理由 2. 肺炎 3. インフルエンザ 4. 痔瘻の悪化(病名: _____) 5. その他(病名: _____)

「入院あり」とご回答いただいた方について、入院先の病院に詳細情報の問い合わせを  
する場合があります。  
ご同意いただける場合は、以下にご署名をお願いします。

調査責任者  
大阪府婦人科医会 会長 高木 悠 殿  
厚生労働省研究社 代表 藤田 啓夫 殿  
(大阪府立大学公衆衛生学専攻)

● 病院への問い合わせに、同意します。

ご署名

⇒ 次のページに進んでください

質問9. 喫煙での生活習慣についてお尋ねします。「妊娠前」と「妊娠中」に分けて、お答え  
ください。

質問	妊娠前	妊娠中
1) たばこを吸う習慣はあり ましたか。	1. なし 2. あり	1. なし 2. あり
2) 週1回以上、お酒を飲む 習慣はありましたか。	1. なし 2. あり	1. なし 2. あり

質問10. 大阪府内に住んで、何年になりますか？ \_\_\_\_\_ 年

質問11. 2回目のアンケートは、来年の5月頃を予定しています。

その際、現在の産婦人科医院に通院していない場合は、ご自宅にアンケートをお送り  
いたしますが、お送り先は、1ページ目にご記載いただいた住所でよろしいでしょうか？

1. はい 2. いいえ

もし、変更り出産などで、違うご住所にお送りした方がいい場合は、お送り先  
のご住所をお知らせください。

ご住所: 〒 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ( 郵便番号 )

(様式2-1)

### 妊婦のインフルエンザ予防に関する疫学調査 ご協力のお願い

大阪府婦人科医会 会長 高木 悠 殿  
厚生労働省研究社 代表 藤田 啓夫 殿  
(大阪府立大学公衆衛生学専攻)

件数は、1回目調査にご協力いただき、ありがとうございました。  
この際、「2回目のアンケート調査」へのご協力をお願いいたしたく存じます。アンケート調査は、  
9/27で終了となります。  
ご協力のほど、よろしくお願ひ申し上げます。

〈 協力の自由 について 〉  
・ 調査への参加は自由であり、調査に参加されなくても、結果を照らす上で不利になることは一  
切ありません。  
・ ご協力の取り止めなどご希望の場合は、アンケート記入・提出後であっても、下記の連絡先までご  
連絡ください。情報は速やかに消去いたします。

〈 調査の実施 と 個人情報保護 について 〉  
・ この調査は、大阪府婦人科医会と厚生労働省の共同研究で行っています。また、データセ  
ンターとして (株) メディサイエンスプラニングの協力を受けております。  
・ この調査は、大阪府立大学医学部の倫理委員会での承認を受けています。また、(株) メディサイエンス  
プラニングでは個人情報保護方針を策定し、個人情報保護に関する体制を整備しております。  
・ ご参加いただいた情報は、データセンターおよび大阪府立大学にて管理いたしますが、プライバシー  
保護のため、個人が特定できないような匿名な形式で調査結果を整理して報告させていただきます。  
・ 調査の結果が公表される場合にも、個人名がわかることは絶対にありません。

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

疫学調査に関するお問い合わせ先: 〒545-0855 大阪府府中區2-1-4-3  
大阪府立大学大学院医学研究科・産婦人科学 (電話: 06-6645-3952)  
調査事務局 (受付) 受付先: 〒545-0855 大阪府府中區2-1-4-3  
大阪府立大学大学院医学研究科・公衆衛生学 (電話: 06-6645-3750)

(様式2-2)

\_\_\_\_ - \_\_\_\_  
(この欄には何も記入しないでください)

妊婦のインフルエンザ予防に関する疫学調査

2日目調査票

記入日: 平成 26 年 月 日  
 お名前: \_\_\_\_\_ (フリガナ: \_\_\_\_\_)  
 生年月日: 昭和・平成 年 月 日 生 ( 歳 )  
 ご住所: 〒 \_\_\_\_\_  
 電話番号 (平日の9:00~17:00に連絡可能な番号): \_\_\_\_\_

以下の質問につき、あてはまる数字または項目名、下線部に答えを記入してください。

質問1. 妊娠(平成26年)10月以降に、「インフルエンザワクチン」を接種しましたか。  
1. いいえ 2. はい → 接種した日: 平成 年 月 日

質問2. 妊娠(平成26年)10月以降に、「呼吸器系の症状(せき・鼻水・のどのいたみ、など)」で医療機関を受診したことはありましたか?  
1. いいえ 2. はい

◆ 受診した日、発熱の有無、を覚えて下さい。複数回、受診したことがある場合は、それぞれについて、覚えて下さい。

受診した日	発熱の有無
1 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. なし 2. あり (最高体温: . °C)
2 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. なし 2. あり (最高体温: . °C)
3 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. なし 2. あり (最高体温: . °C)

⇒ 次のページに進んでください

質問5. 妊娠(平成26年)10月以降に、お子さまを出産されましたか?

1. いいえ 2. はい (お子様の性別: 男・女)

質問6. 出産した日を覚えてください。 平成 年 月 日

質問7. お子さまの出生時の身長、体重についてお尋ねします。  
身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ g

質問8. 胎子経過は、分娩時、出生時、乳幼児健診などで異常を指摘されましたか?  
1. いいえ 2. はい (病名: \_\_\_\_\_)

質問9. 胎子経過は、生まれてから今までに、特別な病気(6歳・腎臓・肝臓・自覚・免疫不全・その他)と診断されたことがありましたか?  
1. いいえ 2. はい (病名: \_\_\_\_\_)

質問10. 胎子経過は、入院前や入院中に通っていますか?  
1. いいえ 2. はい

質問11. お子さまへの栄養は、次のどれにあてはまりますか?  
1. 母乳のみ 2. 母乳が主 3. 混合 4. 粉ミルクが主 5. 粉ミルクのみ

質問12. 胎子経過は、「呼吸器系の症状(せき・鼻水、など)」で医療機関を受診したことはありましたか?  
1. いいえ 2. はい

◆ 受診した日、発熱の有無、を覚えて下さい。複数回、受診したことがある場合は、それぞれについて、覚えて下さい。

受診した日	発熱の有無
1 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. なし 2. あり (最高体温: . °C)
2 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. なし 2. あり (最高体温: . °C)
3 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. なし 2. あり (最高体温: . °C)

⇒ 次のページに進んでください

質問13. お子さまは、医師から「インフルエンザ」と診断されたことはありましたか?

1. いいえ 2. はい

◆ 診断された日、インフルエンザの型、インフルエンザ薬の服用、を覚えて下さい。複数回、診断されたことがある場合は、それぞれについて、覚えて下さい。

診断された日	インフルエンザの型	インフルエンザ薬の服用
1 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. A型 2. B型 3. A・B混合 4. 不明	1. した(薬名: _____) 2. していません
2 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	1. A型 2. B型 3. A・B混合 4. 不明	1. した(薬名: _____) 2. していません

質問14. お子さまは、入院したことはありましたか?

1. いいえ 2. はい

◆ 入院した日、入院先の病名、病名を覚えて下さい。複数回、入院した場合は、それぞれについて覚えて下さい。

入院した日	入院先の病名	病名
1 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	病名: _____ 所在地: _____ 市/区/町/村	1. 肺炎 2. インフルエンザ 3. その他(病名: _____)
2 平成 年 月 (上旬/中旬/下旬)	病名: _____ 所在地: _____ 市/区/町/村	1. 肺炎 2. インフルエンザ 3. その他(病名: _____)

「入院あり」とご回答いただいた方について、入院先の病名に医療機関の問い合わせを希望する場合があります。  
ご回答いただける場合は、以下にご署名をお願いします。

調査責任者

大阪府立大学 会長 高木 忠 教授  
厚生労働省研究員 代表 廣田 良夫 教授  
(大阪府立大学は専攻大学)

◆ 病状への問い合わせに、同意します。

ご署名 \_\_\_\_\_

お子さまのお名前 \_\_\_\_\_

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

(様式3-1)

妊婦のインフルエンザ予防に関する疫学調査  
「入院状況調査」に関するご協力のお願

大阪府立大学 高木 忠 教授  
厚生労働省研究員代表 廣田 良夫 教授  
(大阪府立大学は専攻大学)

従来、世界保健機関(WHO)は、インフルエンザ予防接種の優先対象に高齢者を位置付けてまいりましたが、2012年11月に「妊婦」を優先対象とすることを選択的に示しました。これを受け、厚生労働省から、妊婦におけるインフルエンザの健康影響を軽減するよう、調査協力依頼が送られました。

そこで、大阪府立大学は、厚生労働省の研究員「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性に関する疫学調査」と共同で、大阪府内の産科医療機関に産科中の妊婦を対象に、分娩とその後の入院について調べています。本調査の結果は、ホームページに掲載されます。  
(http://prepnepidemiology.jp)  
この際、対象者のアンケート調査において、産後への入院歴があるとの回答があったため、入院中の診療情報につき、お問い合わせいたします。ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、対象者から、産後への問い合わせにつき、医師のご同意、同意書に記入していただきます。

— ご協力いただけるお願い —

- ① 対象者の「入院状況調査」に、ご回答をお願いします。
- ② ご回答後は、産科の診療情報にて、ご連絡ください。

〈調査の実施と個人情報保護について〉

- この調査は、大阪府立大学と厚生労働省の研究員が協力して行っています。また、データセンターとして、(株)メグワイエンスプラニングの協力を得ています。
- この調査は、大阪府立大学の倫理審査委員会の承認を受けています。また、(株)メグワイエンスプラニングでは個人情報保護方針を定めて、個人情報保護に関する体制整備を徹底しております。
- ご協力いただいた情報は、データセンターおよび大阪府立大学にて管理いたしますが、プライバシー保護のため、個人が特定できないような匿名化する形で情報に加工して報告させていただきます。
- 調査の結果を公表する場合には、個人名がわかることは絶対にありません。

疫学調査に関するお問い合わせ先: 〒545-8685 大阪府府中區府中1-4-3  
大阪府立大学疫学研究所・産婦人科 (電話: 06-6646-2800)  
調査依頼に関するお問い合わせ先: 〒545-8685 大阪府府中區府中1-4-3  
大阪府立大学疫学研究所・公衆衛生学 (電話: 06-6646-2750)  
調査に関するホームページ: <http://prepnepidemiology.jp/>

(様式3-2)

この欄には何も記入しないでください

### 入院状況に関する調査票 (妊婦用)

医師姓欄名 \_\_\_\_\_  
 記入医師氏名 \_\_\_\_\_

患者氏名 \_\_\_\_\_ 生年月日 平成 年 月 日  
 調査対象の入院 平成 年 月 日 (上旬・中旬・下旬)

#### 1. 入院の状況

カルテ番号	入院日	退院日	入院時の病名
	平成 年 月 日	平成 年 月 日	1. 胎毒・切迫早産など産科的緊急(病名) 2. 肺炎 3. インフルエンザ 4. 持病の悪化(病名) 5. その他(病名)

#### 2. 入院時の検査結果 (入院時の病名が「1. 産科的緊急」のみの方は記入不要)

白血球数	/ $\mu$ L	AST(GOT)	U/L
Hb	g/dL	ALT(GPT)	U/L
血小板数	万/ $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	U/L
CRP	mg/dL	BDV	mg/dL
アルブミン	g/dL	クレアチニン	mg/dL
血液検査	mg/dL	HbA1c(NGSP)	%
		HbA1c(LDSS)	%

#### 3. 治療の状況 (入院時の病名が「1. 産科的緊急」のみの方は記入不要)

インフルエンザの薬	1. なし 2. あり(薬の名前)	治療期間	日間
抗生物質の投与	1. なし 2. あり(薬の名前)	治療期間	日間
酸素吸入	1. なし 2. あり(治療期間)	日間	
人工呼吸	1. なし 2. あり(治療期間)	日間	
集中治療室での治療	1. なし 2. あり(治療期間)	日間	

(様式3-3)

この欄には何も記入しないでください

### 入院状況に関する調査票 (乳児用)

医師姓欄名 \_\_\_\_\_  
 記入医師氏名 \_\_\_\_\_

患者氏名 \_\_\_\_\_ 生年月日 平成 年 月 日  
 調査対象の入院 平成 年 月 日 (上旬・中旬・下旬)

#### 1. 入院の状況

カルテ番号	入院日	退院日	入院時の病名
	平成 年 月 日	平成 年 月 日	1. 肺炎 2. インフルエンザ 3. その他 (病名)

#### 2. 入院時の検査結果

白血球数	/ $\mu$ L	BDV	mg/dL
Hb	g/dL	クレアチニン	mg/dL
血小板数	万/ $\mu$ L	Na	mEq/L
CRP	mg/dL	K	mEq/L
AST(GOT)	U/L	Cl	mEq/L
ALT(GPT)	U/L	SpO <sub>2</sub>	%

#### 3. 治療の状況

インフルエンザの薬	1. なし 2. あり(薬の名前)	治療期間	日間
抗生物質の投与	1. なし 2. あり(薬の名前)	治療期間	日間
酸素吸入	1. なし 2. あり(治療期間)	日間	
人工呼吸	1. なし 2. あり(治療期間)	日間	
集中治療室での治療	1. なし 2. あり(治療期間)	日間	

(様式4-1)

### 妊婦のインフルエンザ予防に関する疫学調査「医師用調査票」に関するご協力をお願い

大塚産婦人科医会会長 黒木 聡  
 厚生労働省疫学研究代表 廣田 良太  
 (大塚市立大学公衆衛生学教授)

従来、世界保健機関(WHO)は、インフルエンザ予防接種の優先対象に高齢者を位置付けてまいりましたが、2012年11月に「妊婦」を優先とすることを決定いたしました。これを契機、厚生労働省から、妊婦に対するインフルエンザの接種率向上を図るよう、調査協力をお願いしました。

そこで、大塚産婦人科医会は、厚生労働省の研究「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性に関する疫学調査研究」と併行して、入院時の産科医療機関に滞在中の妊婦を対象に、インフルエンザの接種率向上について調査しています。本調査の結果は、ホームページに掲載しております(<http://yngsaipanel.gr.jp>)。

この度、対象者のアンケート調査において、質問で回答できなかった項目がありました(別紙)。ご返事は、対象者の妊婦転帰などに関する診療情報に基づき、お願いいたします。ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

#### ご協力いただきたいこと

- 対象者の「医師用調査票」に、ご回答をお願いいたします。
- ご返答後は、翌日の調査用封筒にて、ご返送ください。

#### 調査の実施と個人情報保護について

- この調査は、大塚産婦人科医会と厚生労働省の研究が協力して行っています。また、データセンターとして(株)メディサイエンスフロンティアの協力を受けています。
- この調査は、大塚市立大学学長の倫理委員会が承認しています。また、(株)メディサイエンスフロンティアでは個人情報保護方針を制定し、個人情報保護に関する体制を整えています。
- ご協力いただいた情報は、データセンターおよび大塚市立大学にて管理いたしますが、プライバシー保護のため、個人が特定できないような匿名化されたデータを提供して調査に活用いたします。
- 調査の結果を公表する場合には、個人が特定できることは絶対にありません。

疫学調査に関するお問い合わせ先: 〒565-0855 大塚市緑野区緑野1-4-3  
 大塚市立大学疫学研究科・疫学人科学(電話: 05-6545-3802)  
 調査依頼に関するお問い合わせ先: 〒565-0855 大塚市緑野区緑野1-4-3  
 大塚市立大学疫学研究科・公衆衛生学(電話: 05-6545-3756)  
 調査に関するホームページ: <http://yngsaipanel.gr.jp>

(様式4-2)

この欄には何も記入しないでください

### 医師用調査票

医師姓欄名 \_\_\_\_\_

患者氏名 \_\_\_\_\_ 生年月日 平成 年 月 日

#### 1. 今週の妊婦に関する状況

カルテ番号	妊娠・産後の別	1. 妊娠 2. 産後(回答)
妊娠・産後の別	1. 胎動 2. 胎動	妊娠高血圧 1. なし 2. あり
妊婦健康歴	1. なし 2. あり	妊婦用インフルエンザ 1. なし 2. あり
前産歴	1. なし 2. あり	子宮内感染 1. なし 2. あり
胎盤早期剥離	1. なし 2. あり	子宮内感染 1. なし 2. あり
転帰	1. 産後 2. 産後(平成 年 月 日) 3. 死産(平成 年 月 日) 4. 転院(平成 年 月 日)	

#### 2. 治療の状況 (産後児のみ記載)

出生日	平成 年 月 日	分娩回数	第 産 日
分娩様式	1. 自然 2. 吸引 3. 鉗子 4. 帝王切開 5. その他( )		
出生児体重	kg	出生児身長	cm
アプガースコア(生後1分)	点	アプガースコア(生後5分)	点
先天性異常	1. なし 2. あり(内容: )		

#### 3. 過去の分娩歴 (最近のものから記載してください)

分娩日	分娩回数	分娩日	分娩回数
1 平成 年 月 日 第 産 日	第 産 日	4 平成 年 月 日 第 産 日	第 産 日
2 平成 年 月 日 第 産 日	第 産 日	5 平成 年 月 日 第 産 日	第 産 日



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査  
（ロジスティクス業務を担当）

研究分担者：浦江 明憲（株式会社メディサイエンスプランニング代表取締役会長兼社長）  
研究協力者：鈴木 浩司（株式会社メディサイエンスプランニング DM・統計解析部長）  
研究協力者：筒井 祐智（株式会社メディサイエンスプランニング経営企画部長）  
研究協力者：吉岡 隆之（株式会社メディサイエンスプランニング医薬情報本部）

#### 研究要旨

「妊婦」は、インフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されている。しかし、本邦の妊婦において、季節性インフルエンザの重症化リスクを検討した報告はない。そこで、昨年度、本邦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するための研究計画が作成された。対象は、2013年10～12月に大阪府下の産科医療機関に通院している全妊婦（妊娠週数は問わない）である。登録時に、自記式調査票を用いて、「過去3年間」の罹患・入院に関する情報を収集する（1回目調査）。次いで、インフルエンザの流行が収束した後、2013年5～6月頃に自記式調査票を用いて、「妊娠中」罹患・入院に関する情報を得る（2回目調査）。解析では「1.非妊娠・流行期」と比較した「妊娠・流行期」の罹患・入院の relative risk を算出する。また「2.妊娠・非流行期」と比較した「妊娠・流行期」の罹患・入院の relative risk を算出する。さらに、同データを用いて、妊婦のワクチン有効性（妊婦および出生児の罹患・入院に対する予防効果）についても検討する予定である。

今年度は2013年10月から2014年9月にかけて実施する各種調査（1回目調査、2回目調査、医師用調査および入院状況調査）を円滑に開始するための準備をすすめるとともに、2013年10～12月に実施予定した1回目調査を計画通りに開始した。

株式会社メディサイエンスプランニングは、本研究においてロジスティクス業務を担当し、一連の調査の実務的な準備と実施をサポートするとともに、本調査のデータセンターとしての役割を担う。

#### A. 研究目的

「妊婦」は、インフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されている。このため、2012年4月にWHOで開催された予防接種専門家会議（SAGE）では、季節性インフルエンザワクチン優先接種対象の第一位を「妊婦」とするよう recommendation が出された。しかし、2009年の新型インフルエンザ流行時においても、本邦における妊婦の入院は74人（参考：年間出生数 約100万）であった。そこで、わが国における季節性インフルエンザの妊婦へのリスクおよびワクチンの有効性等を至急評価し、妊婦へのインフルエンザワクチン接種の制度化について要否を判断するための調査を実施する。

本研究では、「妊婦」における 1.Influenza Disease Burden を検討する、2.インフルエンザ

ワクチン有効性を検討する、ことを主な目的とする。

株式会社メディサイエンスプランニング（以下MPI）は、本研究においてロジスティクス業務を担当する。大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室と協働し、一連の調査の実務的な準備と実施をサポートするとともに、本調査のデータセンターとして調査票などの関連資料の作成、調査資料の発送および回収、ならびにデータ化までの一連の調査業務を担当する。

#### B. 研究方法

##### 1. 研究計画の概要

昨年度に作成された研究計画および調査計画の概要は以下のとおりである。

研究デザイン：

図1を参照のこと。

(1)Influenza Disease Burden : Self-control methods

(2)インフルエンザワクチン有効性：コホート研究

調査施設：大阪府内の産婦人科施設のうち、協力の同意が得られた施設（約 100 施設）

対象者：2013 年 10～12 月時点で調査施設に通院中の妊婦（妊娠週数は問わない）

目標登録人数：約 60,000 人

登録期間：2013 年 10～12 月（1 回目調査の期間）

調査（予定時期）：

(1)1 回目調査（2013 年 10～12 月）

対象者は上記の登録期間に調査施設に通院しているすべての妊婦で、担当医師から本調査の内容等について文書による説明を受け、本調査への参加に同意した者

対象者は、所定の自記式調査票「1 回目調査票」を用いて、各質問項目に情報を記入する。調査施設の担当医師は、記入済みの「1 回目調査票」を取り纏めてデータセンターに送付する。

ここでは、主に「非妊娠・流行期」の入院情報として「過去 3 年間の入院歴」を調べる。また、調査票の一部で「入院先の病院名」の情報を入手するとともに、「病院への問い合わせに関する同意」を得る。

(2)2 回目調査（2014 年 5 月）

対象者は 1 回目調査に参加したすべての妊婦

対象者は、データセンターから郵送される所定の自記式調査票「2 回目調査票」を用いて、各質問項目に情報を記入し、データセンターに返送する。

ここでは、主に「妊娠中・流行期」の入院情報について調べる。また、調査票の一部で「入院先の病院名」の情報を入手するとともに、「病院への問い合わせに関する同意」を得る。

(3)入院状況調査（2014 年 7 月）

対象者は 1 回目調査および 2 回目調査で「入院あり」と回答した人のうち、入院先の病院への問い合わせに関して同意を得た者

入院先の病院医師は、データセンターから郵送される所定の自記式調査票「入院状況調査票」を用いて、各質問項目に対象者の情報を記入し、データセンターに返送する。

ここでは、対象者の入院時期や入院時病名などを調べる。

(4)医師用調査（2014 年 9 月）

対象者は 1 回目調査に参加したすべての妊婦

産科医療機関の医師は、データセンターから郵送される所定の自記式調査票「医師用調査票」を用いて、各質問項目に対象者の情報を記入し、データセンターに返送する。

ここでは、対象者の妊娠転帰などを調べる。

2. 調査計画の具体化と推進（MPI 担当部分）

MPI は、2013 年 10 月から 2014 年 9 月までに計画された上記 4 種の調査（1 回目調査、2 回目調査、入院状況調査、医師用調査）について、効率的な調査遂行のための提案、必要な調査関連資料の具体的な洗い出し、その種類と数量および必要時期の明確化を行う。

また、MPI は、本調査のデータセンターとしての役割を担い、1.調査関連資料の作成および印刷準備と手配、2.調査資料の発送および回収の準備と手配、3.データ化作業（データ入力など）の準備と手配、4.EDC の設定準備と手配、および 5.連絡ツールの検討と整備手配を行い、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室と協働して、本年度の調査計画を推進する。

3. タイムラインの具体化（MPI 担当部分）

MPI は、上記 2.の調査計画の具体化に伴い、調査計画全体の稼働に必要な機能、実施事項や手順の関係を整理し、具体的なタイムラインを策定する。

4. 1 回目調査の準備と開始（MPI 担当部分）

MPI は、本年度に予定されている 1 回目調査の実務的な準備を遂行し、円滑な調査開始と遂行に助力する。

（倫理面への配慮）

本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得ることとされている。また、各医療機関においても、必要に応じて倫理委員会の承認を得ることとされている。

対象者は、担当医師から本調査の内容等について文書による説明を受け、本調査への参加に同意した者とされている。

C. 研究結果

MPI は下記のロジスティック業務を担当した。

1. 調査計画の具体化と推進

1) 効率的な調査遂行のための調整

2 回目調査に実施方法について：

2 回目調査は、当初、すべての対象者に調査票を郵送し記入後に返送する方法（郵送法）として計画されたが、回収率が高くないことも想定される。このため、2 回目調査の時期に通院中（妊娠中）の妊婦については、回収率の向上を意図して当該医療機関にて調査票を渡し記入する方法を提案し、郵送法は既に分娩後の対象者に限定することとした。また、郵送法の対象者について、一定期間を過ぎても未回収の場合は再依頼の郵送を行うこととした。

医師用調査について：

本調査は約 60,000 例を登録目標としており、医療機関によっては対象者が 1,000 例を超えることも想定される。このような大量の症例情報を医療機関の医師が自記調査票に記入する煩雑さや記入・未記入の症例を区別して管理する煩雑さを解消するため、当該症例情報をコンピューター上で入力するシステム（EDC）を導入することとした。また、入力期間に余裕を持たせることにした（2013 年 4～9 月）。

症例番号について：

症例番号は、管理の簡便化を考慮して「“施設番号（001～500）” - “施設毎の対象者 No.（0001～2000）”」とし、「1 回目調査票」の回収段階でデータセンターにおいて採番することとした。また、対象者の総数が約 60,000 例に及ぶため、「2 回目調査票」および「医師用調査票」において対象者の症例番号を用いた個別の特定は不可能と考えられた。このため、調査データの入力時に「氏名（または、イニシャルヤル）」および「生年月日」を用いて、各対象者を照合することとした。

2)必要な調査関連資材と数量および必要時期の明確化

「ご協力のお願い」および「調査票」以外の必要な調査関連資材を特定し、その数量を見積もった。また、各資材が必要な時期を明確化し、調査の円滑な準備、開始および遂行をサポートした。調査関連資材の概要を以下に示した。

調査全般：調査対象医療機関リスト / 調査対象者リスト（全例） / 調査のポスター 2 種（各医療機関に配布） / ホームページ開設案内（各医療機関） / オンラインサーバ開設案内

（各医療機関）

1 回目調査：様式 1-1. ご協力のお願い（妊婦用） / 様式 1-2. 1 回目調査票  
資材配布案内 / 実施要領 / 調査票記入の手引き / 返送用封筒 / 返送用レターパック / 宅配伝票（印字） / 発送用段ボール箱（印字） / 調査票受領とお礼のハガキ

2 回目調査：様式 2-1. ご協力のお願い（妊婦用） / 様式 2-2. 2 回目調査票

(1) 医療機関用：2 回目調査対象者リスト（各医療機関） / 資材配布案内 / 実施要領 / 調査票記入の手引き / 返送用封筒（医療機関用） / 返送用レターパック（医療機関用） / 宅配伝票（印字） / 発送用段ボール箱（印字） / 調査票受領とお礼のハガキ

(2) 対象者郵送用：2 回目調査対象者リスト（郵送用） / 調査票記入の手引き / 返送用封筒（対象者用） / 調査依頼状（再依頼用） / 発送用封筒

入院状況調査：様式 3-1. ご協力のお願い（入院医療機関宛） / 様式 3-2. 入院状況調査票（妊婦用） / 様式 3-3. 入院状況調査票（乳児用）

入院状況調査対象者リスト / 実施要領 / 返送用封筒 / 発送用封筒 / 調査票受領とお礼のハガキ

医師用調査：様式 4-1. ご協力のお願い（医師用調査） / 様式 4-2. 医師用調査票

EDC 又は紙調査票の希望確認依頼書（発送） / 同確認書（返送） / 実施要領 / 返送用封筒 / 発送用封筒

EDC 対応の場合：医師用調査対象者リスト（各医療機関） / 資材配布案内 / 実施要領 / EDC 入力の手引き / 発送用封筒

紙調査票の場合：医師用調査対象者リスト（各医療機関） / 資材配布案内 /

実施要領 / 返送用封筒 / 返送用レターパック / 宅配伝票 ( 印字 ) / 発送用段ボール箱 ( 印字 ) / 返送用封筒 / 調査票受領とお礼のハガキ

### 3) データセンターとしての役割

#### (1) 調査関連資料の作成および印刷準備と手配 ( 表 1 )

上記 B. 1. 2) で特定した調査関連資材 ( 資料 ) について、全研究期間を通じた作成作業および印刷手配などをスケジュール化した。詳細は表 1 に示した。

今年度は、「1 回目調査」用の資材を完備し、調査を開始した ( 調査期間: 2013 年 10 ~ 12 月 )。また、作業の効率化と回収率の向上を図るためおよび関係者への啓蒙を考慮し、2 種類のポスターの作成、イメージカラー ( 薄いピンク: 封筒カラーに使用 ) の設定を行った。

#### (2) 調査関連資材の発送および回収の準備と手配 ( 表 2、表 3 )

全研究期間を通じて、1 回目調査 ( 医療機関 )、2 回目調査 ( 医療機関および対象者 )、入院状況調査 ( 医療機関 ) および医師用調査 ( 医療機関 ) の各資材の発送と調査票の回収、ならびに関連する各種資料の発送などの必要な通信作業を洗い出した。また、それらの数量および発送 ( および返送 ) 時期を明確化し、最適な送付方法 ( 郵送・宅急便 ) を選定した。詳細は表 2 および表 3 に示した。

今年度は、主に「1 回目調査」資材の参加医療機関 ( 132 施設 ) への発送を宅急便にて行い、現在、その調査票の回収段階である ( 調査期間: 2013 年 10 ~ 12 月 )。各医療機関からの調査票返送用資材としては、レターパックプラス ( 年間分娩数が多い施設用 ) と返信用封筒 ( 角型 2 号 ) ( 年間分年数の少ない施設用 ) の 2 種類を採用した。返信用封筒は「料金受取人払い」( 受け取った数に応じて料金が発生し、1 か月分をまとめて支払い ) として手配した。また、今後の研究期間を通じて大量の郵便物の発送があることから、作業の効率化のため「料金後納」の手続きを取り、郵便局より承認された。

#### (3) データ化作業 ( データ入力など ) の準備と手配 ( 表 4 )

各調査のデータ化の手順は以下の通りとした。

また、「調査票のナンバリング / 症例番号 / データ入力についての手順書」を作成し運営した。

1 回目調査票: 調査票回収 ( データセンター )  
症例番号を採番および部数確認 ( データセンター )  
調査票をデータ入力ベンダーに移送  
スキャナーで電子画像化 ( データ入力ベンダー )  
データ入力 ( データ入力ベンダー )  
デジタルデータとして納品 ( データ入力ベンダー → データセンター → 大阪市立大学・公衆衛生学教室 )

( 註 ) 1 回目調査票において、対象者の氏名・生年月日・年齢・連絡先 ( 住所 ) ・電話番号の情報が記入され、当該情報を用いて対象者リストを作成し、下記「2 回目調査」の郵送宛先として使用する。また、これらの情報は「2 回目調査」、「入院状況調査」、「医師用調査」の各対象者との症例番号の照合に使用する。

2 回目調査票: 調査票回収 ( データセンター )  
部数確認 ( データセンター )  
調査票をデータ入力ベンダーに移送  
スキャナーで電子画像化 ( データ入力ベンダー )  
データ入力 ( データ入力ベンダー )  
1 回目調査対象者の症例番号と照合・デジタルデータとして納品 ( データ入力ベンダー → データセンター → 大阪市立大学・公衆衛生学教室 )

入院状況調査票: 調査票回収 ( データセンター )  
部数確認 ( データセンター )  
調査票をデータ入力ベンダーに移送  
スキャナーで電子画像化 ( データ入力ベンダー )  
データ入力 ( データ入力ベンダー )  
1 回目調査対象者の症例番号と照合・デジタルデータとして納品 ( データ入力ベンダー → データセンター → 大阪市立大学・公衆衛生学教室 )

医師用調査票:

EDC 対応の場合: 医療機関ごとの対象者リスト ( データセンター → 医療機関 )  
各対象者のデータを EDC ( 症例番号は入力済み ) に入力 ( 医療機関 ) デ

デジタルデータとして納品（EDC ベンダー → データセンター → 大阪市立大学・公衆衛生学教室）\*

紙調査票の場合： 医療機関ごとの対象者リスト（データセンター → 医療機関）  
医療機関にて記入 各対象者データの症例番号を同定（データセンター）  
データを EDC（症例番号は入力済み）に入力（データセンター） デジタルデータとして納品（EDC ベンダー → データセンター → 大阪市立大学・公衆衛生学教室）\*

\*：デジタルデータの納品は、EDC 対応の場合と紙調査票の場合の両方を統合する。

入力済みの各種調査票：データ入力ベンダーよりデータセンターに回収後、文書保管箱に入れて大阪市立大学・公衆衛生学教室に送付し、保管することとした。

現在、上記の 1 回目調査票について、対応および処理中である。

#### (4) EDC の設定準備と手配（表 5）

医師用調査については、前述の C. 1. 1 ) に示した理由により、EDC にて対応することとした。ただし、医療機関の都合により紙媒体の調査票を希望される場合は紙調査票を使用していただくことが可能とし、両方の準備および対応手順を設定した。

EDC の予備的な設計構築は 2013 年 7～8 月に行い、デモ版を作成した。2013 年 9 月 7 日の大阪産婦人科医会・研修会（大阪薬業会館）での本調査説明会において、デモ版を用いた紹介をしていただいた。

本 EDC は、2013 年 12 月より改良を加えた後、2014 年 3 月に 1 回目調査に基づく症例一覧データから一括して症例事前登録を実施する。EDC における症例の検索は、医療機関ごとに「生年月日」の入力と「イニシャル」の確認により行う設定とした（症例検索機能）

#### (5) 連絡ツールの検討と整備手配（表 6、表 7）

「妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査」のために協働する事務局・データセンター・各種ベンダーおよび参加医療機関との情報連絡を目的として、以下のホームページ

とオンラインサーバを設定した。

##### 1. ホームページ（表 6）

「妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査」に関するすべての公開可能な情報連絡に使用することとした。特にアクセス制限は設けずに運用する。

URL：<http://pregnaepidemi.grupo.jp/>

##### 2. オンラインサーバ（表 7）

「妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査」に関する非公開で特定の情報およびデータの限定した範囲内での共有化のために使用することとした。すなわち、事務局（大阪市立大学大学院医学研究科 産婦人科 / 公衆衛生学）参加医療機関（現在 130 施設）データセンターおよび各種関連業務ベンダーとの連絡ツールとしての機能を持たせる。必要な範囲でのアクセスに限定して運用する。主に以下の利用を想定している。

資料およびデータの共有： 対象者リスト（全体、各医療機関）登録および各調査票回収状況の具体的データ（全体、各医療機関）EDC 入力状況の具体的データ（全体、各医療機関）調査票から入力したデジタルデータ、調査票のスキャナーによる電子画像、スケジュールに関する資料、その他

各種作業に必要な資料およびデータのやり取り（アップロードとダウンロード）：原稿作成、データ入力関連資料、印刷資料、その他

##### 2. タイムラインの具体化

上記「C. 1. 調査計画の具体化と推進」に関するすべての調査計画の具体的な状況と実施条件を考慮して、全体の稼働に必要な機能、実施事項や手順の関係を整理し、具体的なタイムラインを策定した。

詳細は、添付のエクセルファイル（別添 1）を参照のこと。なお、当該タイムラインは、調査実行過程で生じる状況変化に伴い、随時、見直しと修正を行っている。

##### 3.1 回目調査の準備と開始

一連の調査は、現在、1 回目調査（2013 年 10～12 月）の途中段階にある。当該調査に関して実務的な準備とデータセンターとしての運営を担当した。資料の作成（印刷など）参加医療機

関への資料発送、データ入力フォーマット作成、データ入力の手配、調査票の受け渡し、エクセルによるトラッキングなどほぼ順調に進行している。

対象者の登録については、12月中旬の時点で約15,000人の調査票を入手しており、現状では目標例数(60,000人)を下回る状況である。これを受けて、最近、1回目調査期間を2014年1月末まで延長することが決定された。

#### D. 考察

今回の調査では複数回(4種類)の調査が相互に連動して実施される。したがって、これらすべてを首尾よく進行するには、全体を見渡したタイムラインを開始前に設定しておくことが重要であると考えられたため、調査完了までに必要なすべての資料およびアクションを洗い出し、スケジュール化を行った。当該スケジュールは、関係者全員への共有化と概括手順の理解を深めること、現段階における準備事項や遂行事項に漏れがないことの確認、アクションのスケールの把握と最適なタイミングを計る上で有益である。

また、約60000例規模の大きな調査であることを勘案すると、ロジスティック業務として調査を円滑に遂行するためには、周到な準備、絶対的な時間とマンパワーが必要であることが予想された。このため、経費の効果的かつバランスの良い運用に配慮しながら、資料作成・印刷、梱包・発送、データ入力・出力、EDC利用(医師用調査)などにおいて、これらの業務を専門とする外部ベンダーの活用を考えた。各専門家ベンダーとの十分な事前打合わせと段取りに基づいて、効率的かつ有効な運営が可能となった。また、今回の調査開始前に導入したオンラインツール(ホームページ、オンラインサーバ)は、連絡ツール・資料受け渡しツール・共有化ツールとして利用価値が高いと考えられた。また、EDC利用については、これからの実績となるが、医療現場における調査作業やデータ整理と集計の効率化において当該ツールは有用と考えている。

さらに、郵送については、料金受取人払いと料金後納の手続きを取ることで、大量の調査票の発送および返送の処理作業の簡略化に努めた。今回のように1回目調査を行った医療機関に対

して次の段階で2回目調査や医師用調査を送る計画がある場合、症例番号は医療機関毎に区別する必要があるが、1回目調査で返送された封筒で医療機関が同定できないものが散見された。今後と同様の調査が実施される際の留意事項(反省点)として、最初の調査票(1回目調査票)に医療機関名の記載欄を入れていただくか、1回目調査において返送用封筒に施設固有番号を送付前に入れるなどの対応が必要である。

総じて、現段階においては、最初の調査である1回目調査をほぼ順調に開始することができ、また、調査票回収やデータ入力なども円滑に運営されている。

#### E. 結論

「妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査」において、MPIはロジスティック業務を担当し、計画された一連の調査(1回目調査、2回目調査、入院状況調査、医師用調査)のスケジュールの具体化と実務的な準備を行った。また、本調査のデータセンターとして、1回目調査(調査期間:2013年10~12月)の調査関連資料の作成と調査資料の医療機関への発送を完了し、円滑な調査開始に至った。現在、調査票の回収ならびに調査データのデジタル化を遂行中である。来年度は、今後の調査に関するロジスティック業務を計画通り着実に進め、12月末までに完了する予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

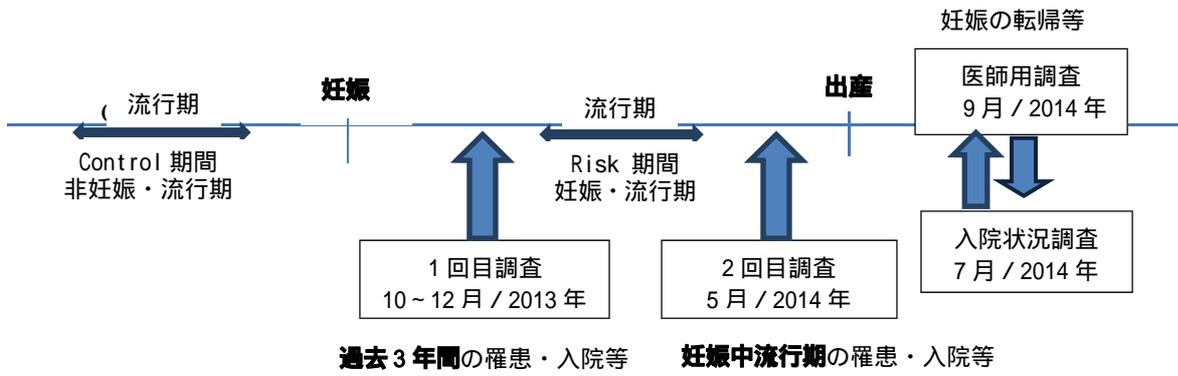


図1 研究デザイン

表1 調査関係資材・印刷物

No.	品目		数量	必要時期
1	リスト	調査対象の医療機関リスト	電子データ	2013年9月
2	宅配伝票	宅急便/発送用ラベル(センター 医療機関)・1回目調査	132施設	2013年9月
	宅配伝票	宅急便/発送用ラベル(センター 医療機関)・2回目調査	132施設	2014年4月
	宛先ラベル	郵便/発送用ラベル(センター 医療機関)	132施設×6回 発送(10枚)	2013年12月 ~2014年10月
3	宛先ラベル	返送用レターパックのお届け先(医療機関 センター) ・1回目調査	680	2013年9月
	宛先ラベル	返送用レターパックのお届け先(医療機関 センター) ・1回目調査(追加分)	200	2013年10月
4	実施要領	実施要領(医療機関用)・1回目調査	1,000	2013年9月
	実施要領	実施要領(医療機関用)・2回目調査	1,000	2014年4月
	実施要領	実施要領(医療機関用)・医師用調査	1,000	2014年3月
	実施要領	実施要領(医療機関用)・入院状況調査	200	2014年8月
5	レター	調査承諾のお礼&1回目調査資材配布の案内(医療機関用)	130	2013年9月
6	レター	調査協力依頼状(妊婦用)	70,000	2013年9月
7	調査票	1回目調査票(妊婦用)	70,000	2013年9月
8	手引き	1回目調査票記入の手引き(妊婦用)	1,000	2013年9月
9	はがき	1回目調査票受領・お礼のはがき(医療機関用)	130	2014年1月
10	リスト	調査対象者(妊婦)リスト	電子データ	2013年12月 2014年3月
11	レター	On-line Storage 開設案内	130	2013年12月
12	レター	対象者リスト作成案内(On-line Storage のアップロード)	130	2014年3月
13	ラベル	郵便/発送・返送用ラベル(被験者自宅用)	30,000	2014年3月
14	レター	2回目調査資材配布の案内と調査依頼(医療機関用)	130	2014年3月
15	レター	2回目調査依頼状(妊婦用)	65,000	2014年4月
16	レター	2回目調査依頼状(妊婦用) - 再依頼用 -	16,000	2014年6月
17	調査票	2回目調査票(妊婦用)	80,000	2014年4月
18	手引き	2回目調査票記入の手引き(妊婦用)	47,000	2014年4月
19	はがき	2回目調査票受領・お礼のはがき(医療機関用)	130	2014年6月
20	レター	入院状況調査の協力依頼&資材配布の案内(医療機関用)	200	2014年7月
21	調査票	入院状況に関する調査票(妊婦)	200	2014年7月
	調査票	入院状況に関する調査票(乳児)	200	2014年7月
22	はがき	入院状況調査票受領・お礼のはがき(医療機関用)	100	2014年9月
23	レター/確認書	EDC又は紙調査票(医師用調査票)の希望確認レター/確認書(返送用)	150	2014年1月
24	レター	医師用調査の調査資材配布の案内(医療機関用)	130	2014年3月
25	調査票	分娩状況に関する調査票(医師用調査票)	5,000	2013年10月
	調査票	分娩状況に関する調査票(医師用調査票)	5,000	2014年3月
26	説明書	EDC適用の説明書	200	2014年3月
27	手引き	EDC入力の手引き	200	2014年3月
28	はがき	医師用調査票受領・お礼のはがき(医療機関用)	50	2014年10月

(続く)

表1 調査関係資材・印刷物（続き）

No.	品目		数量	必要時期
29	封筒	封筒・定型外（センター各種用途）宛名なし	400	2013年8月 ～2014年10月
30	封筒	返信用封筒・定型外（医療機関 センター） 1回目調査/2回目調査/医師用調査	5,000	2013年8月 ～2014年10月
31	封筒	発送用封筒・定型外 糊なし（センター 医師） EDC問合せ、その他の確認用	1,000	2013年12月
32	封筒	発送用封筒・定型外 糊付き（センター 医師） 医師用調査用/入院状況調査用	38,500	2014年1月～10月
		発送用封筒・定型外 糊付き（センター 対象者自宅） 2回目調査用 Type-A（料金後納）		
33	封筒	発送用封筒・定型外 糊付き（センター 対象者自宅） 2回目調査用 Type-B（料金別納）	7,700	2014年4月
34	封筒	返信用封筒・定型 糊なし（医師 センター）EDC問合せ、そ の他の確認用	1,000	2013年12月
35	封筒	返信用封筒・定型 糊付き（対象者自宅 センター） 2回目調査用	46,000	2014年1月～10月
		返信用封筒・定型 糊付き（医師 センター） 入院状況調査用		
36	ポスター	医療機関で掲示用ポスター 2種類	200 + 200	2013年9月
37	段ボール箱	調査票送付用段ボール箱の製作 - 1回目調査	200	2013年9月
	段ボール箱	調査票送付用段ボール箱の製作 - 1回目調査	300	2013年9月
	段ボール箱	調査票送付用段ボール箱の製作 - 2回目調査	400	2014年4月
38	箱用印字	段ボール箱用の「妊婦インフルエンザ調査」関連印字 - 1回目調査	200	2013年9月
	箱用シール	段ボール箱用の「妊婦インフルエンザ調査」関連印字 - 1回目調査	300	2013年9月
	箱用印字	段ボール箱用の「妊婦インフルエンザ調査」関連印字 - 2回目調査	200	2014年4月
39	発送作業	荷物封入発送作業 - 1回目調査（医療機関宛て）	130	2013年9月
	発送作業	荷物封入発送作業 - 2回目調査（医療機関宛て）	130	2014年4月
40	文書保管用 ラック	記入済み調査票（1回目調査票、2回目調査票、入院状況調査票、 医師用調査票）の保管	1000	2013年11月 ～2014年12月
41	文書保管箱 （段ボール）	記入済み調査票（1回目調査票、2回目調査票、入院状況調査票、 医師用調査票）の保管と送付	250	2013年11月 ～2014年12月

表2 通信（郵便・宅配便）

No.	品目		送付元 送付先	数量	時期
1	郵便	大阪産婦人科拠点への依頼状（with 資料） 発送	大阪市大 8 拠点	8	2013年7月
2	郵便	各産婦人科施設への依頼状（with 資料、返 信用封筒）発送	大阪市大 産科施設	440	2013年7月
3	郵便	調査協力の承諾書（記入後）返送	産科施設 大阪市大	440	2013年7月
4	宅急便	1 回目調査票（with 依頼状・計画書・記入 の手引き、返信用資材）発送	センター 産科施設	131	2013年9月
5	宅急便	追加発送（宅急便）	センター 産科施設	10	2013年10月
6	郵便	追加購入（レターパックプラス）	センター 産科施設	100	2013年10月
7	宅急便	調査票返却（宅急便・文書保管箱）	センター 大阪市大	100	2013年11月 ～2014年2月
8	郵便	1 回目調査票（記入後）返送	産科施設 センター	150施設 x16便 =2400 便	2013年10月 ～2014年1月
9	ハガキ	1 回目調査お礼のはがき 発送	センター 産科施設	130	2014年1月
10	郵便	EDC 又は紙調査票（医師用調査票）の希 望確認の発送	センター 産科施設	130	2013年12月
11	郵便	EDC 又は紙調査票の希望確認の返送	産科施設 センター	130	2013年12月
12	郵便	On-line Storage 開設の案内		130	2013年12月
13	郵便	医師用調査票（with 依頼状・計画書・EDC 説明書・EDC 入力手引き）発送	センター 産科施設	130	2014年3月
14	宅急便	医師用調査票（with 依頼状・計画書・紙の 調査票）発送	センター 産科施設	50	2014年3月
15	郵便	医師用調査票（記入後）返送	産科施設 センター	50 施設 x6 便 =300 便	2014年4月～8月
16	ハガキ	医師用調査お礼のはがき 発送	センター 産科施設	50	2014年9月
17	宅急便	2 回目調査票（with 依頼状・計画書・記入 の手引き、返信用資材）発送	センター 産科施設	300	2014年4月
18	郵便	2 回目調査票（記入後）返送	産科施設 センター	150 施設 x8 便 =1200 便	2014年5月 ～6月初旬
19	ハガキ	2 回目調査お礼のはがき 発送	センター 産科施設	130	2014年6月
20	郵便	2 回目調査票（with 依頼状・記入の手引き、 返信用封筒）発送	センター 対象者自宅	30,000	2014年4月
21	郵便	2 回目調査票（with 依頼状・記入の手引き、 返信用封筒） - 再依頼 - 発送	センター 対象者自宅	7,500	2014年6月
				7,500	2014年6月
22	郵便	2 回目調査票（記入後）返送	対象者自宅 センター	30,000	2014年5月～7月
23	郵便	入院状況調査票（with 依頼状、返信用封筒） 発送	センター 産科施設	200	2014年8月
24	郵便	入院状況調査票（記入後）返送	産科施設 センター	200	2014年9月
25	ハガキ	入院状況調査お礼のはがき 発送	センター 産科施設	200	2014年10月

表3 郵便物封入・発送（封入封緘・ラベル印 字・ラベル貼り・区分処理）

		品目		数量	時期
1	郵便	2回目調査票（with 依頼状・記入の手引き、返信用封筒）	センター 対象者自宅	30,000	2014年4月
2	郵便	2回目調査票（with 依頼状・記入の手引き、返信用封筒） -再依頼-	センター 対象者自宅	15,000	2014年7月

表4 データ入力関係

		品目	数量	調査時期	入力時期
1	リスト	調査対象医療機関リスト （発送宛先リスト）	150	2013年7月	2013年8月～9月
2	リスト	対象者（妊婦）リスト （発送宛先リスト）	60,000	2013年10月～12月	2013年10月 ～2014年2月
3	調査データ	1回目調査票	60,000	2013年10月～12月	2013年10月 ～2014年2月
4	調査データ	2回目調査票（医療施設で記入分）	30,000	2014年5月～6月初旬	2014年5月～6月
5	調査データ	2回目調査票（自宅で記入分）	30,000	2014年5月～8月中旬	2014年5月～8月
6	調査データ	入院状況調査票（妊婦用）	100	2014年9月	2014年8月～9月
	調査データ	入院状況調査票（乳児用）	100	2014年9月	2014年8月～9月
7	封書開封	開封作業・採番 for 2回目調査票 （自宅で記入分）	30,000	2014年5月～8月中旬	2014年5月～8月
8	スキャン グ	調査票スキャン：1回目調査 （入力作業/電子ファイル）	60,000	2013年10月～12月	2013年10月 ～2014年2月
		調査票スキャン：2回目調査 （入力作業/電子ファイル）	60,000	2014年5月～8月	2014年6月～8月
9	スキャン グ	調査票スキャン：妊婦入院状況 調査（入力作業/電子ファイル）	妊婦 100	2014年9月	2014年9月
		調査票スキャン：乳児入院状況 調査（入力作業/電子ファイル）	乳児 100		
10	調査データ	医師用調査票（EDC入力）	50,000	2014年4月～9月	2014年4月～10月
		医師用調査票（紙媒体/医療施設で 記入分）	10,000		

表 5 EDC 構築&amp;運用

		項目	時期	備考
1	EDC (登録君・割付君)	システム設計・構築	2013年8月	
2		システム構築(追加整備)	2013年12月~2014年3月	6万例事前登録 ~400ユーザー
3		システム運用	2014年4月~9月	6カ月間

表 6 ホームページ

		項目	時期	備考
1	Grupo	システム開設	2013年7月	
2		システム運用	2013年7月~2015年3月	21ヶ月間を予定

表 7 オンラインサーバ

		項目	時期	備考	
1	セキュア SAMBA (SC-002)	システム開設	2013年7月		
2		ユーザー設定	1期	2013年9月~10月	事務局・データセンター ・各ベンダー
			2期	2013年11月~2014年1月	参加医療機関
3		システム稼働	2013年7月~2015年3月	21ヶ月間を予定	



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

OPV/IPV 接種児における抗体持続（抗体価の経年推移）の検討

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会理事長）  
研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会ピーエスクリニック院長）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）  
研究分担者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学准教授）  
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院院長）  
研究協力者：進藤 静生（医療法人しんどう小児科医院院長）  
研究協力者：山下 祐二（医療法人やました小児科医院院長）  
研究協力者：横山 隆（医療法人横山小児科医院院長）  
研究協力者：芝尾 敬吾（医療法人しばおクリニック院長）  
研究協力者：白源 正成（医療法人相生会博多クリニック院長）  
研究協力者：麦谷 歩（医療法人相生会墨田病院）  
研究協力者：江藤 隆（医療法人相生会博多クリニック）  
研究協力者：洲崎 みどり（医療法人相生会ピーエスクリニック）  
研究協力者：真部 順子（医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター）  
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会ピーエスクリニック）  
研究協力者：伊藤 一弥（医療法人相生会墨田病院）  
研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科教授（新規ワクチン分科会長））  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）

研究要旨

本邦では、2012（平成 24）年 9 月 1 日から生ポリオワクチンの定期予防接種は中止され、単独の不活化ポリオワクチンの定期接種が導入、2012（平成 24）年 11 月 1 日からは、ジフテリア・百日せき・破傷風・不活化ポリオワクチン（DPT-IPV）の 4 種混合ワクチンの定期接種が開始されている。

本邦での不活化ポリオワクチン導入に先立ち、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」の分担研究として実施した「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」では、生後 3 ヶ月以上 74 ヶ月未満の小児 153 例を対象に、OPV、IPV、DPT-IPV の組み合わせ・接種順序が、抗体価に与える影響および安全性を検討した。その結果、OPV、IPV、DPT-IPV の組み合わせ・接種順序にかかわらず、3 回の接種によって防御レベル 1:8 を上回る抗体が誘導され、6~7 ヶ月後の追加接種による booster 効果も確認した。

しかしながら、ポリオワクチン追加接種時期および獲得された抗体の持続についての知見は限られている。諸外国における調査結果は、それぞれの対象集団に適用されて来たワクチンの変遷、接種率、接種スケジュール、不顕性感染を含めた自然感染の機会等の影響を受けていると考えられ、本邦へ適用するには限界があると考えられる。そこで、本邦においても、追加接種時期を検討するための基礎データとして、4 回接種後のポリオワクチン抗体価の持続（抗体価の経年推移）を検討する必要がある。今回、我々は上記試験の参加者を対象として、抗体価の接種後 5 年間の経年推移の追跡を計画した。現在、最終接種 1 年後の抗体価測定のための採決を継続中である。

A. 研究目的

不活化ポリオワクチンにより獲得された抗体価の持続についての知見を得ることを目的に、

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」の分担研究として実施した「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「不活化ポリオワクチン臨床研究」）の参加者 153 名を対象として、抗体価の接種後 5 年間の経年推移の追跡を行う。

B.研究方法

2011 年に実施した不活化ポリオワクチン臨床研究に参加し、規定のワクチン接種を終了し、抗体価が得られている者 153 名(福岡県小児科 5 施設)を対象に、接種後 5 年後までの抗体価の経年推移を検討する。抗体価測定用の採血実施時期は、最終接種 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後、すなわち 2013 年 9 月～2018 年 12 月とする。

表 1. に不活化ポリオ臨床研究時のワクチン接種群を示す。

結果指標として、経過年ごとの幾何平均抗体価 ( GMT: geometric mean titer ) と抗体保有率 ( sero-protection proportion )、平均上昇倍数 ( fold-rise, GMTR: GMT ratio ) を算出する。なお、抗体価の測定は、一般財団法人 阪大微生物病研究会ならびに Sanofi Pasteur USA 社施設にて実施する。前者の機関では、セービン株の 、 、 型に対する中和抗体価を、後者の機関では野生株の 、 、 型に対する中和抗体価を測定する。

C.研究結果

現在、最終接種 1 年後の抗体価測定のための採血を実施中である。

D.考察

現在、研究継続中である。

E.結論

現在、研究継続中である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

現在、研究継続中である。

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

表 1. 不活化ポリオ臨床研究時のワクチン接種群

群	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
A 群	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)
B 群	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)
C 群	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)
D 群	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)

OPV(s)...経口ポリオワクチン(セービン株)

IPV(w)...不活化ポリオワクチン(野生株)

DPT-IPV(s)...DPT + 不活化ポリオワクチン(セービン株)

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

2012/2013 シーズンにおける保育園児に対するインフルエンザワクチン接種の  
インフルエンザ予防の有効性の評価

研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
研究協力者：長谷川 準子（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
研究協力者：要藤 裕孝（札幌医科大学医学部小児科学講座）  
研究協力者：堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科学講座）

### 研究要旨

後ろ向き観察研究のデザインで、2012/2013 シーズンにおける、札幌市の認可保育所に通う 1 歳から 7 歳までの園児に対するインフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性を検討した。10 保育所の園児 1,570 人を調査対象候補者として、調査研究に参加するように依頼したところ、629 人が参加した（参加率 40.1%）。2013 年 1 月と 2013 年 5 月の調査に参加した 588 人（初回参加者の 93.5%）について、2012/2013 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ罹患について調査し、集計解析した。インフルエンザワクチン接種のインフルエンザ罹患に対する有効性をロジスティック回帰分析で検討したところ、1 歳の園児、および、園児全体に対するインフルエンザ罹患に対する有効性（effectiveness）は有意であり、それぞれ、1 歳の園児では 94%、園児全体では 59%、であった。性別、保育所、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因が交絡要因となる可能性があったので、ロジスティック回帰分析によってそれらの要因を調整したが、結果は変わらなかった。

### A. 研究目的

後ろ向き観察研究のデザインで、2011/2012 シーズンにおける、札幌市の認可保育所に通う 0 歳から 6 歳までの園児 629 人に対するインフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性を検討したところ、1 歳の園児での有効性が 82%、および、園児全体での有効性が 32%であり、交絡要因となる可能性がある性別、保育所、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因を調整しても、それらの有効性は有意であった<sup>1)</sup>。

接種と種々の疾病罹患を調査した。今回は、2013 年 1 月と 5 月の調査に参加した 588 人（初回参加者の 93.5%）について、2012/2013 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ罹患について調査し、集計解析した。インフルエンザワクチンの接種日については、母子健康手帳から転記してもらった。インフルエンザ罹患については、受診日と診断を受けた医療機関名を記載してもらった。ただし、各医療機関への照会を行わなかった。

### B. 研究方法

札幌市内 10 区の認可保育所から、それぞれ 1 区につき 1 保育所ずつ、区内で入所児童数の最も多い施設を調査対象の保育園に選定した。2012 年 4 月末に、それら 10 保育所の園児 1,570 人を調査対象候補者として、調査研究に参加するように依頼したところ、629 人が参加した（参加率 40.1%）。

4 か月に 1 回、すなわち、2012 年 5 月、9 月、2013 年 1 月、5 月に、629 人の調査対象者に調査票を配布して、過去における種々のワクチン

### （倫理面への配慮）

本研究は、研究計画や個人情報の管理方法などについて札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。研究対象者には、研究の内容に関する文書による説明と、文書による同意を得た。その際、データは集団として解析されるため個人名が公表されることはないこと、個人情報は厳正に管理すること、不参加でも不利益はないこと、研究参加はいつでも撤回できることなどを説明した。調査票は、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室で担当者が鍵の掛かるロッカーに

入れて管理し、入力した電子データはネットワークに接続したコンピュータには保存しないこととした。

### C. 結果

図 1 に 2012/2013 シーズンの調査に参加した園児 588 人の 2013 年 4 月 30 日時点における年齢分布を示したが、3 歳児が最も多く、次いで 4 歳児と 2 歳児が多かった。7 歳児は非常に少なかったため、6 歳児と 7 歳児をまとめて以下の集計、解析を行った。

図 2 にインフルエンザワクチンを接種した園児 389 人（接種者の割合 66.7%）における第 1 回目の接種時期を示したが、2012 年 11 月に接種した園児が最も多く、次いで、2012 年 10 月に接種した園児が多かった。

図 3 にインフルエンザワクチンを 2 回接種した園児 351 人（接種者の割合 59.7%）における第 2 回目の接種時期を示したが、2012 年 12 月に 2 回目の接種をした園児が最も多く、次いで、2012 年 11 月に 2 回目の接種した園児が多かった。

図 4 にインフルエンザに罹患した園児 47 人における罹患の時期を示したが、2013 年 1 月にインフルエンザに罹患した園児が最も多く、次いで、2013 年 2 月に罹患した園児が多かった。

後ろ向き観察研究のデザインで、2012/2013 シーズンにおける、認可保育所に通う 1 歳から 7 歳までの園児に対するインフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性をロジスティック回帰分析で検討したところ、表 1 のとおり、1 歳の園児、および、園児全体に対するインフルエンザ罹患に対する有効性（effectiveness）は有意であり、それぞれ、1 歳の園児では  $(1-0.06) \times 100=94\%$ 、園児全体では  $(1-0.41) \times 100=59\%$ 、であった。

性別、保育所、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因が交絡要因となる可能性があったので、表 2 のとおり、ロジスティック回帰分析によってそれらの要因を調整したが、インフルエンザ罹患に対する有効性（effectiveness）はそれでも有意であり、それぞれ、1 歳の園児では  $(1-0.06) \times 100=94\%$ 、園児全体では  $(1-0.42) \times 100=58\%$ 、であった。

### D. 考察

2012/2013 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する

有効性を検討したところ、1 歳の園児、および、園児全体に対するインフルエンザ罹患に対する有効性（effectiveness）は有意であり、それぞれ、1 歳の園児では 94%、園児全体では 59%、であった。性別、保育所、同居家族数、兄弟姉妹数、家庭内喫煙者数という要因が交絡要因となる可能性があったので、ロジスティック回帰分析によってそれらの要因を調整したが、結果は変わらなかった。

初回参加者の 93.6%が今回の調査にも継続して参加していた。調査対象となった園児全体の 2012/2013 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種率は 66.7%であり、2011/2012 シーズンにおける割合の 51.5%よりも高かった。母子健康手帳に記載されたインフルエンザワクチン接種の日付を転記してもらったので、接種歴は正確であると考えられる。

2012/2013 シーズンにおけるインフルエンザ罹患者の割合は 8.0%であり、2011/2012 シーズンにおけるインフルエンザ罹患者の割合の 25.9%の約 3 分の 1 であった。罹患患者全員が受診して診断を受けた医療機関名を記載していたので、インフルエンザの罹患歴は正確であると考えられる。ただし、各医療機関への照会を実施しなかったため、最終診断の方法や感染したウイルス株などについては不明である。また、インフルエンザに罹患したが、医療機関を受診しなかった、という園児の情報はないので、情報バイアスが研究に含まれている可能性はある。

札幌市の 2012/2013 シーズンの感染症発生動向調査によると、札幌市のインフルエンザの流行は 2012 年 11 月後半にはじまり 2013 年 1 月末がピークであったが、今回の調査結果はそれと同様であった。そして、2013 年 2 月末までは A 香港型のウイルス株が主であったが、2013 年 2 月からは B 型のウイルス株が加わった。

乳幼児に対するインフルエンザワクチン接種の有効性は、主として欧米での生ワクチンに関する無作為比較対照試験（randomized controlled clinical trials）のメタ分析によって示されている<sup>2)</sup>。それによると、6 か月から 7 歳までの小児に対する有効性は 83%（95%信頼区間 69~91%）であった。一方、日本では、H3N2、H1N1、および、B の 3 つのウイルス株の抗原を含む 3 価の不活化ワクチン（trivalent inactivated vaccine）が使用されている<sup>3)</sup>。乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチン接種の有効性の研究をレビューした宮田らによる

と<sup>4)</sup>、2歳以上6歳未満では、3つのRCTのうち1つで有意な有効性が示され、2つのコホート研究のうち1つで有意な有効性が示されている。しかし、6か月以上2歳以下では、1つのRCTと2つのコホート研究があるが、いずれも有意な有効性を示してはいなかった<sup>4)</sup>。

#### E. 結論

インフルエンザワクチン接種の、インフルエンザ罹患に対する有効性を検討したところ、1歳の園児では94%、園児全体では59%という有意な有効性が示された。

#### 参考文献

- 1) Mori M, Hasegawa J, Showa S, Matsushima A, Ohnishi H, Yoto Y, Tsutsumi H. Effectiveness of influenza vaccine in children in daycare centers of Sapporo. *Pediatr Int* 2013; in press.
- 2) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36-44.
- 3) 菊地正幸、佐藤寛子、扇谷陽子、伊藤はるみ、高橋広夫、佐々木泰子．2011/2012年シーズンの札幌市におけるインフルエンザの流行状況およびオセルタミビル耐性サーベイランスについて．札幌市衛研年報 2012; 39: 79-83.
- 4) 宮田章子、伊藤純子、加地はるみ、志田健二、宝樹真理、仲村和子、中村豊、古川裕、

前原幸治．小児のインフルエンザワクチンの有効性と諸問題 - 文献からの考察 - ．*外来小児科* 2010; 13: 132-138.

F. 健康危険情報  
特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Mori M, Hasegawa J, Showa S, Matsushima A, Ohnishi H, Yoto Y, Tsutsumi H. Effectiveness of influenza vaccine in children in daycare centers of Sapporo. *Pediatr Int* 2013; in press.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

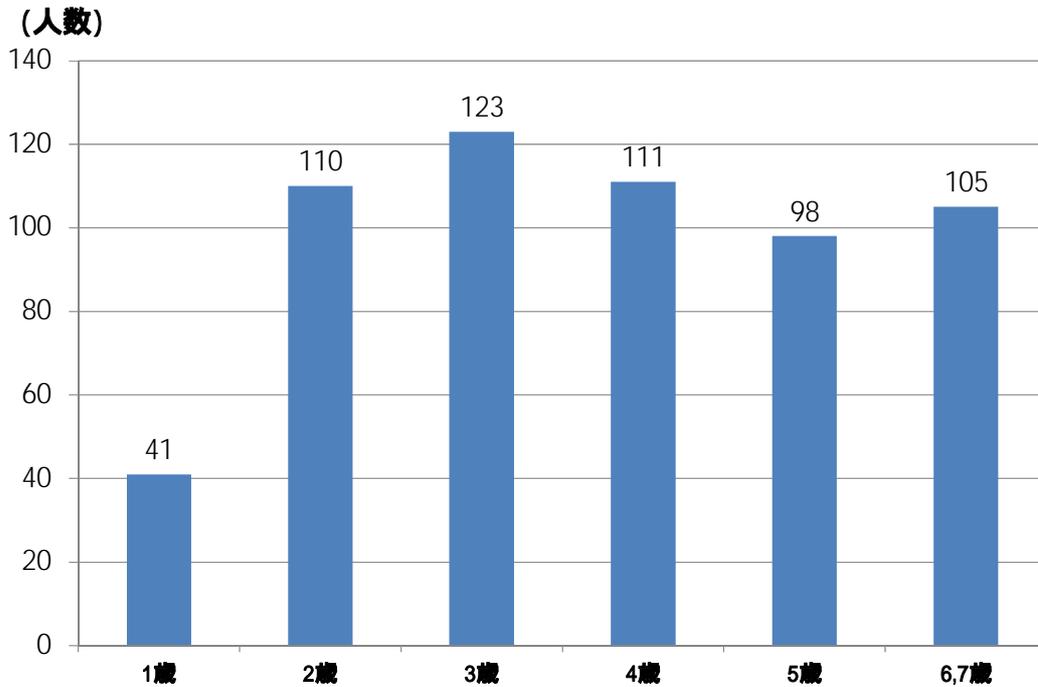
なし

##### 2. 実用新案登録

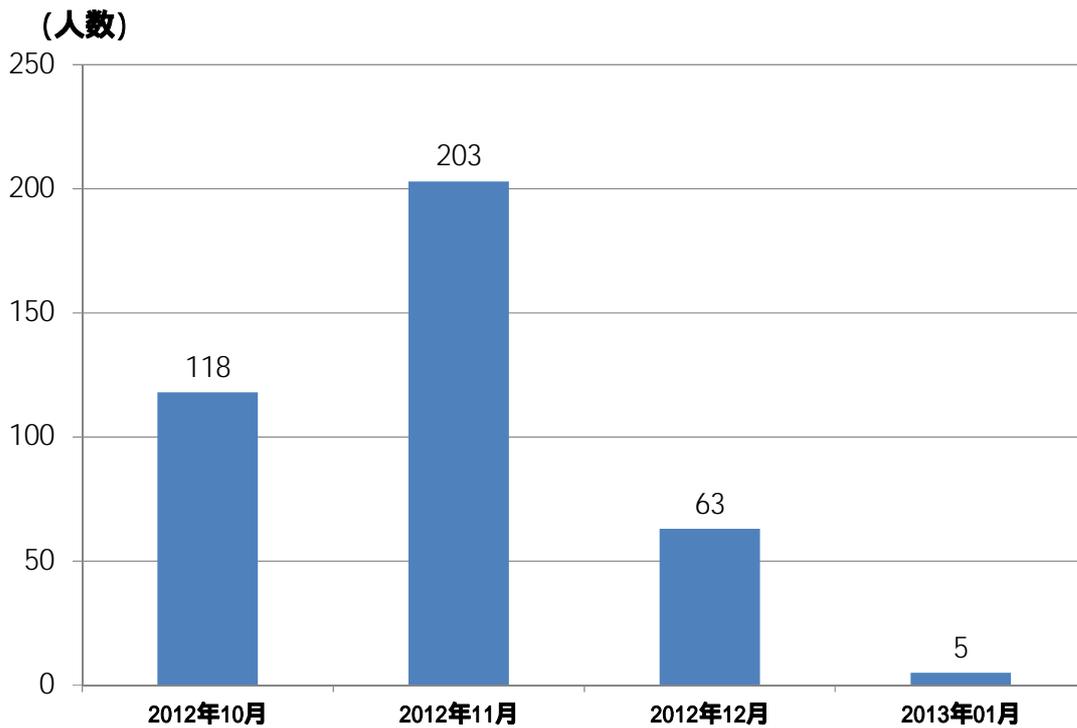
なし

##### 3. その他

なし



**図1. 2012/2013シーズンの調査に参加した園児588人の  
2013年4月30日時点における年齢別分布**



**図2. インフルエンザワクチンを接種した園児389人における第1回目の接種  
時期**

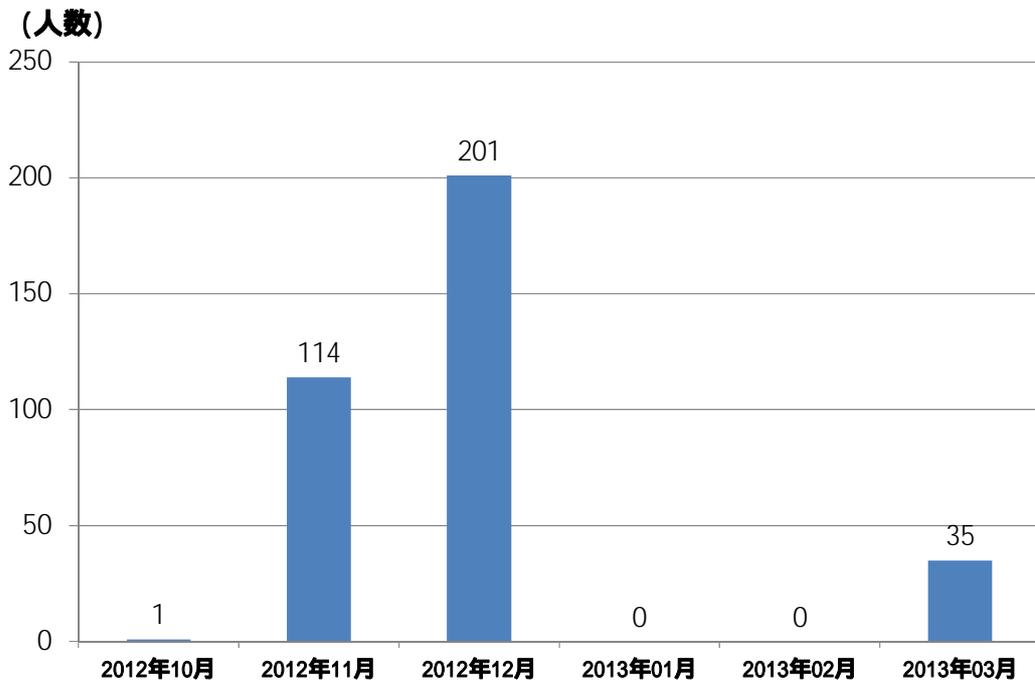


図3. インフルエンザワクチンを2回接種した園児351人における第2回目の接種時期

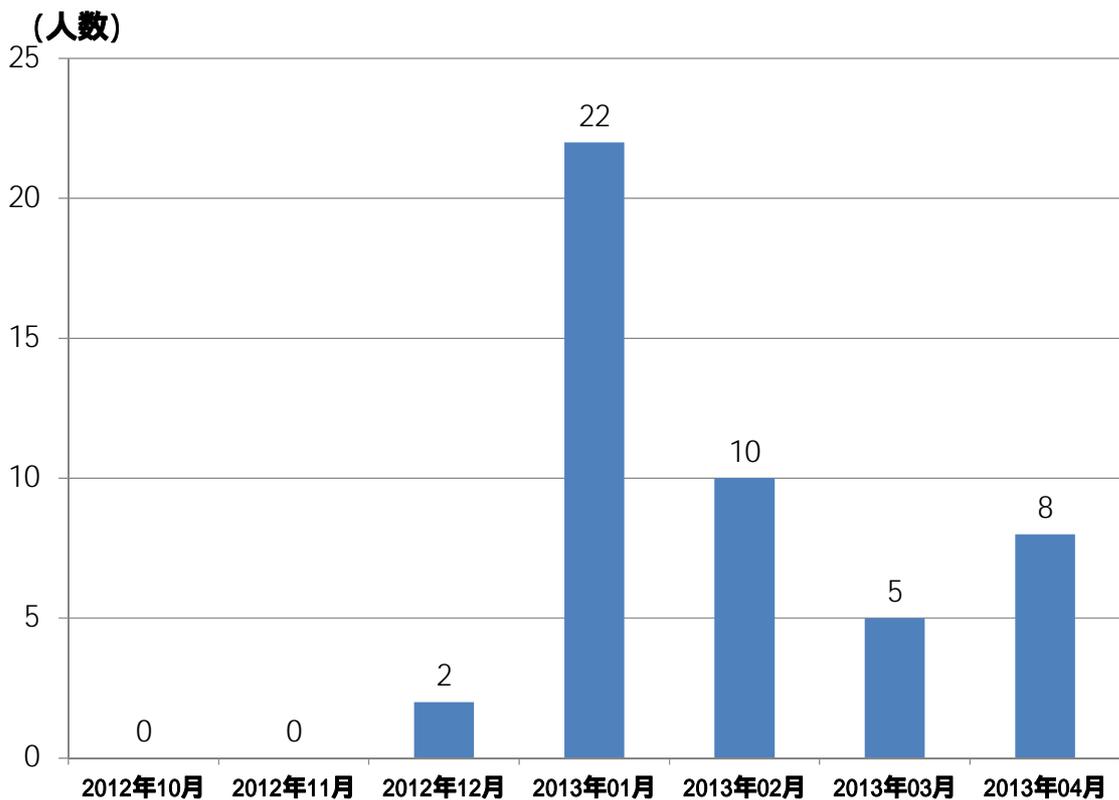


図4. インフルエンザに罹患した園児47人における罹患時期

年齢区分	接種群				非接種群				性別(全体は年齢・性別)調整の場合		
	人数	罹患数	人日	罹患率(%)	人数	罹患数	人日	罹患率(%)	ハザード比	95%信頼区間	P値
1歳	29	1	6,027	6.1	12	4	2,105	69.4	0.06	0.01, 0.58	0.015
2歳	85	8	17,370	16.8	25	3	5,082	21.6	0.82	0.22, 3.08	0.764
3歳	88	7	18,161	14.1	35	5	7,020	26.0	0.53	0.17, 1.68	0.283
4歳	79	4	16,377	8.9	32	3	6,494	16.9	0.56	0.12, 2.52	0.449
5歳	55	2	11,477	6.4	43	4	8,647	16.9	0.35	0.06, 1.91	0.225
6,7歳	56	1	11,806	3.1	49	5	9,862	18.5	0.16	0.02, 1.40	0.098
園児全体	392	23	81,218	10.3	196	24	39,210	22.4	0.41	0.23, 0.73	0.032
注: 接種前に罹患した場合は、非接種群とした 罹患率 = (罹患数 / 人日) × 365.25 × 100											

年齢区分	性別のほか4項目を調整の場合		
	リスク比	95%信頼区間	P値
1歳	0.06	0.01, 0.73	0.027
2歳	0.80	0.20, 3.15	0.747
3歳	0.52	0.15, 1.78	0.298
4歳	0.72	0.13, 4.00	0.704
5歳	0.36	0.07, 2.01	0.245
6,7歳	0.16	0.02, 1.37	0.094
園児全体	0.42	0.23, 0.76	0.004
園児全体への有効性評価の際に調整した交絡要因			
年齢	0.79	0.66, 0.96	0.017
性別	0.67	0.38, 1.20	0.182
保育所	1.04	0.94, 1.15	0.485
同居家族数	1.49	0.99, 2.25	0.059
兄弟姉妹数	0.76	0.45, 1.28	0.295
家庭内喫煙者数	0.81	0.52, 1.25	0.331

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

日系ペルー人におけるインフルエンザ接種行動

研究分担者：小島原 典子（東京女子医科大学医学部 衛生学公衆衛生学第二准教授）  
共同研究者：土田 マリサ（東京女子医科大学医学部 衛生学公衆衛生学第二大学院生）  
共同研究者：清原 康介（東京女子医科大学医学部 衛生学公衆衛生学第二助教）  
共同研究者：山口 直人（東京女子医科大学医学部 衛生学公衆衛生学第二教授）

研究要旨

15歳以上の日系ペルー人を対象にインフルエンザワクチンの接種率と接種行動に関連する因子を検討した（2013/14シーズン、横断研究）。2013年12月より調査を開始し、目標は日本在住群、日本移住後ペルー帰国群、来日したことがない日系ペルー人それぞれ200人、計600人である。Survey Monkeyを用いたインターネット調査で、Face Book（FB）、日系ペルー人協会、ペルー大使館の協力を得て行う。調査は匿名で行い、調査項目は、今シーズンのインフルエンザワクチン接種状況、基礎疾患、家族構成、雇用形態、日本在住年数、最終学歴、収入、ソーシャル・キャピタルなどを調査した。2014年3月末まで調査を行う予定だが、2013年12月20日現在、76の調査結果から、43の有効回答が得られている。

A. 研究目的

南半球のペルーではインフルエンザは7-8月から12月ごろまで流行がみられる年が多い（図1）。5歳以下の幼児、65歳以上の高齢者、妊婦、透析などの慢性疾患患者は原則として無料でワクチンが提供されるが、一般に接種については消極的な傾向がある。日本在住の日系ペルー人は、ペルー在住の日系ペルー人と比較してインフルエンザワクチン接種率が変化するか検討する。その接種行動は家族構成、雇用形態、日本在住年数などの社会的因子と関連があるかについても検討する。

B. 研究方法

2013年12月より日系ペルー人を対象とした匿名のインターネット調査をSurvey Monkeyを利用して開始した。スペイン語と日本語による参加を依頼する説明文書と調査のURLを記載して日系ペルー人コミュニティにe-mailにて送付し、知人への紹介を依頼した。同時にFB上に本調査のアプリを作成して回答を依頼するとともにシェアにて拡散を依頼した。ペルー大使館、群馬県、茨城県、愛知県、ペルー国内の日系ペルー人協会に調査への協力を得て、日系ペルー人向け移動健康相談会場での調査も併せて行う予定である。

対象は15歳以上の日系ペルー人で、移民として来日し現在日本に住んでいる日系ペルー人と、

来日後ペルーに戻った日系ペルー人、来日したことがない日系ペルー人の3群でそれぞれ200名、合計で600名の回答を目標とする。

調査期間は、2013年12月から2014年3月までで、調査項目は、（1）年齢、婚姻、家族、雇用、住居などに関する社会的要因、（2）ペルーから日本への移住の要因、（3）ソーシャル・キャピタルについて<sup>1)</sup>、（4）2013年のインフルエンザワクチン接種の有無を含めた健康状態についての計35問の自記式調査で、インターネットの接続、経験がない対象者には代理回答を許可する。インフルエンザワクチンを接種した群には、誰に勧められて接種したのか、接種しないと答えた群にはその理由を択一と自由記載で回答してもらう。

インフルエンザワクチン接種と社会因子についてMLWiNを用いたマルチレベル解析にて解析する。

C. 研究結果

2013年12月20日現在、76の調査結果から、43の有効回答が得られ、調査を継続中である。

D. 考察

ペルーでは、幼児を含め日本よりも広く無償でインフルエンザワクチンが提供されているが、インフルエンザワクチン接種率は60歳以上で45%と低い（2013年1月から10月）<sup>2, 3)</sup>。日

本では市町村による補助があるとはいえ有償となることが多いが、日本に定住する日系ペルー人コミュニティではインフルエンザワクチン接種は変化するのかを検討する。また接種行動に関連する因子から、日本社会への適応との関連を明らかにしたいと考えている。

#### E. 結論

#### 参考文献

- 1) De Silva, M. Harpham, T. et al. Psychometric and cognitive validation of a social capital measurement tool in Peru and Vietnam. *Social Science & Medicine* 62 (2006) 941–953.
- 2) Gomez, J. Gutierrez V, Laguna A. Vigilancia de influenza y otros virus respiratorios (OVR), Peru, SE 15 del 2013. *Bol. Epidemiol (Lima)*. 2013;22(15):281-286.
- 3) Ministerio de salud de Peru, Oficina general de estadística e informática, cobertura de vacunación de influenza

estacional. Enero a Octubre de 2013. [http://app.minsa.gob.pe/bsc/detalle\\_indbsc.asp?lcind=21&lcobj=4&lcper=1&lfreg=1/12/2013](http://app.minsa.gob.pe/bsc/detalle_indbsc.asp?lcind=21&lcobj=4&lcper=1&lfreg=1/12/2013) Last accessed: 12/27/2013.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権

##### 1. 特許取得

なし

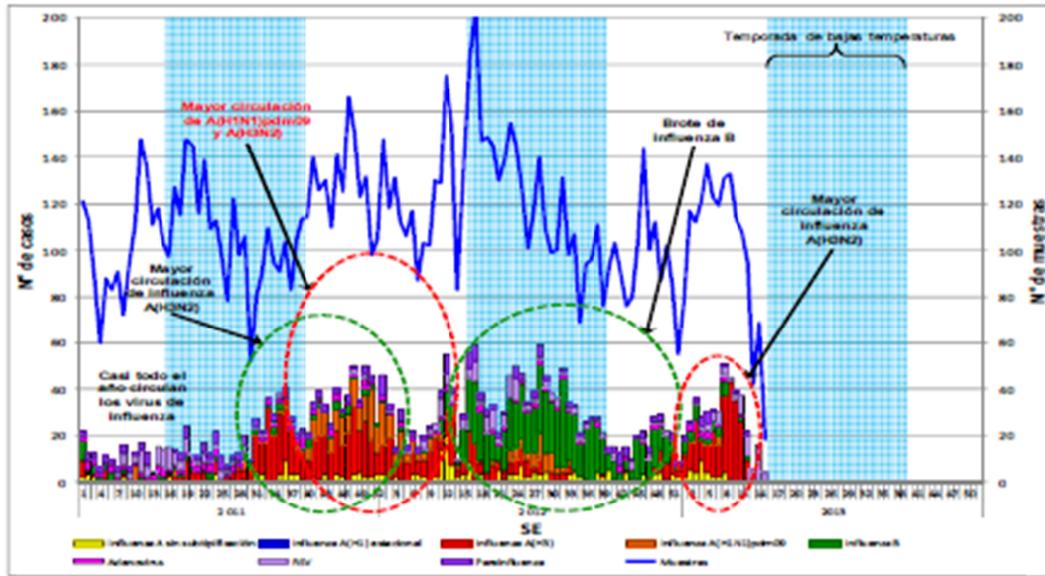
##### 2. 実用新案登録

なし

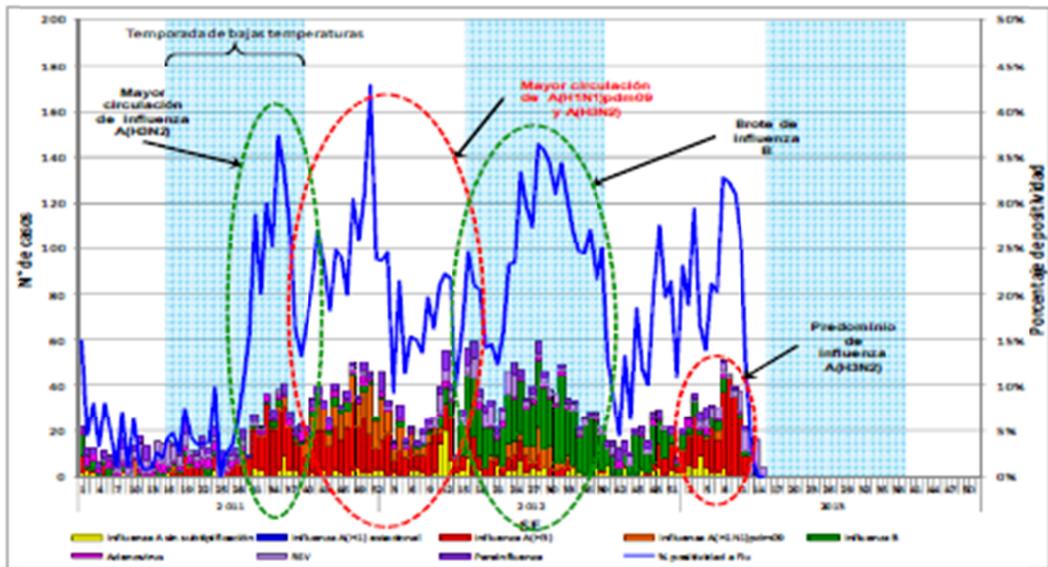
##### 3. その他

なし

図1 ペルーにおける 2011/12、2012/13 シーズンのインフルエンザの流行状況



A



B

(\*) Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública - DGE - MINSA y NAMRU - 6 (SE. 12).

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

インフルエンザ抗体価の持続性と交差反応に関する研究

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会理事長）  
研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会ピーエスクリニック院長）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）  
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学准教授）  
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院院長）  
研究協力者：進藤 静生（医療法人しんどう小児科医院院長）  
研究協力者：山下 祐二（医療法人やました小児科医院院長）  
研究協力者：横山 隆（医療法人横山小児科医院院長）  
研究協力者：芝尾 敬吾（医療法人しばおクリニック院長）  
研究協力者：白源 正成（医療法人相生会博多クリニック院長）  
研究協力者：麦谷 歩（医療法人相生会墨田病院）  
研究協力者：江藤 隆（医療法人相生会博多クリニック）  
研究協力者：洲崎 みどり（医療法人相生会ピーエスクリニック）  
研究協力者：真部 順子（医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター）  
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会ピーエスクリニック）  
研究協力者：伊藤 一弥（医療法人相生会墨田病院）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）

研究要旨

3価不活化インフルエンザワクチン（TIV）の複数のシーズンにわたる継続接種がワクチンの免疫原性に与える影響に関する報告は限られている。本研究では2009/10シーズンに0-3歳でA(H1N1)pdm09ワクチン接種を受け、2010/11シーズンに季節性インフルエンザワクチン接種を受けた小児を対象として、2012/13シーズンにTIV接種を行い、抗体誘導と過去の継続接種との関連を検討した。

接種前抗体価が1:10未満であっても、A(H1)、Bに対しては1回接種で、A(H3)に対しても2回接種で幾何平均抗体価(GMT)は1:40以上に達した。また、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者でも、A(H3)、Bに対するGMTは1回接種で1:133、1:75と十分な抗体価に達した。また、A(H3)に対するsPは、2回接種後全ての者が1:40以上に達し、A(H1)では71%、Bでも92%の者が1:40以上に達した。これらの結果は、TIVの継続接種による免疫応答の改善を示唆する既知の所見と整合するものである。ただし、A(H1)については、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者7名のGMTは、2回接種後も1:33に止まった。例数が少なく推定値は不安定なものと考えられるべきであるが、poor responderが含まれている可能性も考えられる。

年齢に対する抗体価のdose-responseは認められなかった。加齢によって免疫応答におけるimmaturityの状態を脱却し、抗原への暴露機会が増えるに従って、免疫学的特性を年齢によって代表させることが困難になると解釈できる。

TIVを継続接種した3-6歳の小児では、接種前抗体価が1:10未満であっても、幾何平均値において、1回接種で概ね十分な免疫応答が得られたことは、TIVの継続接種による免疫応答の改善を示唆するものと考えられる。

B. 研究方法

2009/10シーズンに0-3歳でA(H1N1)pdm09ワクチン接種を受け、2010/11シーズンに季節性インフルエンザワクチン接種を受けた小児を対象に、市販の2012/13シーズン用TIV(財団法

A. 研究目的

小児におけるTIVの免疫原性に与える継続接種の影響を検討した。

人阪大微生物病研究所)を規定量接種した(1回0.5mL、2回接種)。ワクチン株はA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09、A/ビクトリア/361/2001(H3N2)、B/ウィスコンシン/1/2010であった(HAとして1mL中に30 $\mu$ g以上含有)。血清を接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)、シーズン終了後(S3)に採取し、Hemagglutination inhibition (HI)抗体価を測定した。免疫原性の結果指標として、幾何平均抗体価(geometric mean titer、以下GMT)、平均上昇倍数(mean fold rise、以下MFR)、Seroresponse proportion(接種後HI抗体価が4倍以上上昇したものの割合、以下sR)、Seroprotection Proportion(HI抗体価1:40以上のものの割合、以下sP)を算出した。また、保護者記入用質問票を用いて下記の情報を収集した:参加者のベースライン特性値(基礎疾患、ステロイド・免疫抑制剤の使用、A(H1N1)pdm09罹患歴、インフルエンザワクチン接種歴)、接種後24時間・48時間の副反応、および、2013年4月28日までの発病(毎週の発熱、鼻水・鼻閉、咽頭痛、咳・痰、医療機関受診、迅速診断キットの結果)。

### C. 研究結果

54名の小児に対してワクチンを接種し、S0、S1、S2の抗体価が得られた53名を解析対象として、TIVの免疫原性について解析をおこなった。また、S3についても、抗体価が得られた44名を対象に解析を行った。なお、sPの解析からは接種前抗体価1:40以上の者を除外し、A(H1)26名、A(H3)20名、B18名を対象とした。

#### 1. 幾何平均抗体価と平均上昇倍数

GMTとMFRを接種前抗体価、2010/11シーズン2回接種後抗体価、2012/13シーズンTIV接種の有無および年齢ごとにTable1にまとめた。全体についてみると、接種前のGMTはA(H3)が最も高く1:58、A(H1)は1:32、Bは1:30であった。いずれの抗原についても1回接種後GMTは1:40を超えた(A(H3)1:178、A(H1)1:125、B1:91)、2回目接種による追加的な上昇は小さく、MFR(S2/S1)はほとんど1に近かった。ただし、A(H3)に対して接種前抗体価が1:10以下であった者は、2回目の接種によって1回目接種の2倍の値に上昇した。シーズン終了後(S3)のGMTは、接種前の1.5倍から2倍の値とな

った。

接種前抗体価との関連についてみると、抗原に関わらず、接種前抗体価が高くなるほど接種後のGMTは高くなった。MFRは接種前抗体価が高くなるほど小さく、抗体上昇の頭打ち(negative feedback)を認めた。接種前抗体価が1:10未満の者は、A(H1)、Bに対しては1回接種でそれぞれ1:40、1:46に達し、A(H3)に対しても2回接種後1:40に達した。また、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者のGMTは、1:40以上に達した者に比較し低い値を示したものの、A(H3)、Bに対して1回接種で1:133、1:75と十分な抗体価に達した。ただし、A(H1)については、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者7名のGMTは、2回接種後も1:33に止まった。2011/12シーズンにTIV未接種であった者の、A(H1)、Bに対する接種前後のGMT(S0、S1、S2)は、接種した者に比べ高くなった。A(H3)に対しても接種後GMT(S1、S2)は同様の傾向を示した。年齢との関連についてみると、年齢上昇にともなうGMTの単調な上昇傾向は認められなかった。

#### 2. Seroresponse proportion, sR

sRをTable2にまとめた。抗原に関わらず、接種前抗体価が1:10以上の者のsRは1:10未満の者に比べ低くなった。これは、Table1のMFRで観察された抗体上昇の頭打ちと整合する結果であった。また、2010/11シーズン2回接種後にA(H3)に対して1:40未満であった者は、1:40以上であった者に比較して、2012/13シーズンのsRは低くなった。A(H1)に対しては1:10未満の者の例数がと少なく上記の傾向は不明瞭なものとなった。Bについては同様の傾向は認められなかった。2011/12シーズンにTIV未接種であった者のA(H1)、Bに対するsRは、接種した者に比べ高くなった。一方、A(H3)については、非摂取者のsRは接種した者に比べ低くなった。なお、年齢とsRの間にdose-responseは認められなかった。

#### 3. Seroprotection proportion, sP

sPをTable3にまとめた。抗原に関わらず、接種前抗体価が1:10以上の者のsRは1:10未満の者に比べ高くなった。また、2010/11シーズン2回接種後に1:40未満であった者でも、A(H3)については、2回接種後全ての者が1:40以上に達し、A(H1)では71%、Bでも92%の者

が 1:40 以上に達した。年齢と sP の間に dose-response は認められなかった。

#### D. 考察

TIV 接種歴のある 3-6 歳の小児 54 例(解析対象 53 例)を対象として 2012/13 シーズンに実施した本研究では、接種前抗体価が 1:10 未満であったものについても、A(H1)、B に対しては 1 回接種で、A(H3)に対しても 2 回接種で GMT は 1:40 以上に達した、また、2010/11 シーズンに 2 回接種後 1:40 未満であった者の GMT は、1:40 以上に達した者に比較し低い値を示したものの、A(H3)、B に対して 1 回接種で 1:133、1:75 と十分な抗体価に達した。また、A(H3)に対する sP は、2 回接種後全ての者が 1:40 以上に達し、A(H1)では 71%、B でも 92%の者が 1:40 以上に達した。これらの結果は、TIV の継続接種による免疫応答の改善を示唆する既知の所見と整合するものである。ただし、本研究の結果については、後に研究の限界として述べるように、年齢等他の因子の影響を調整できていない点を考慮する必要がある。なお、A(H1)については、2010/11 シーズンに 2 回接種後 1:40 未満であった者 7 名の GMT は、2 回接種後も 1:33 に止まった。例数が少なく推定値は不安定なものと考えられるべきであるが、poor responder が含まれている可能性も考えられる。また、2011/12 シーズン TIV 未接種者の免疫応答が接種を受けた者に比べ良好であったことは、非摂取の理由としてインフルエンザへの自然感染が含まれている可能性を含め、調査結果の更なる精査が必要であると考えられる。

年齢に対する抗体価の dose-response は認められなかった。加齢によって免疫応答における

immaturity の状態を脱却し、抗原への暴露機会が増えるに従って、免疫学的特性を年齢によって代表させることが困難になると解釈することが妥当であろう。

本研究の限界として、sP および sP については、頻度が 5 以下となるような sparse なカテゴリを含む集計結果となったことから、解析は記述的なものに止めた。そのため、関連因子相互の影響を調整できていない。また、少数例のカテゴリについて得られた推定値は不安定なものと考えられるべきであろう。第 2 の限界点として、過去のインフルエンザ感染を明示的に説明変数として取り入れていない点を指摘できるかもしれない。しかしながら、接種前抗体価を説明変数として採用したことによって、感染歴の十分な代替変数とは言えないまでも、ある程度はこれを補っていると考えられる。

#### E. 結論

TIV 接種歴のある 3-6 歳の小児では、接種前抗体価が 1:10 未満の者も、その幾何平均値において、1 回接種で概ね十分な免疫応答が得られたことは、TIV の継続接種による免疫応答の改善を示唆するものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

現在、研究継続中である。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Geometric Mean Titer and Mean Fold Rise

Characteristics	N	N at S3	Mean Age	Geometric Mean Titer				Mean Fold Rise				
				S0	S1	S2	S3	S1/S0	S2/S1	S2/S0	S3/S2	S3/S0
<b>A(H1N1)</b>												
Entire	53	44	5	32	125	130	62	3.9 †	1.0	4.1 †	0.5 †	2.1 †
S0 Titer												
< 1:10	7	7	5	5 †	40 †	40 †	15 †	8.0 †	1.0	8.0 †	0.4 †	3.0 †
1:10	11	8	4	10	66	80	28	6.6 †	1.2	8.0 †	0.4 †	2.8 †
1:20	8	6	5	20	104	123	57	5.2 †	1.2	6.2 †	0.4 †	2.8 †
≥ 1:40	27	23	5	96	229	218	130	2.4 †	0.9	2.3 †	0.6 †	1.5 †
< 1:10	7	7	5	5 †	40 †	40 †	15 †	8.0 †	1.0	8.0 †	0.4 †	3.0 †
≥ 1:10	46	37	5	42	148	155	82	3.5 †	1.0	3.7 †	0.5 †	1.9 †
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season												
< 1:40	7	6	5	7 †	30 †	33 †	13 †	4.4 †	1.1	4.9 †	0.4	2.0
≥ 1:40	46	38	5	41	155	160	80	3.8 †	1.0	3.9 †	0.5 †	2.1 †
TIV in 2011/12 season												
No	14	14	4	30	145	152	59	4.9 †	1.1	5.1 †	0.4 †	2.0 †
Yes	39	30	5	33	118	123	63	3.6 †	1.0	3.7 †	0.5 †	2.1 †
Age												
3 yrs.	12	11		24	127	143	58	5.3 †	1.1	6.0 †	0.4 †	2.3 †
4 yrs.	12	10		48	151	160	92	3.2 †	1.1	3.4 †	0.6 †	1.5
5 yrs.	11	8		29	97	97	34	3.3 †	1.0	3.3 †	0.5 †	2.6 †
6 yrs.	18	15		32	127	127	70	4.0 †	1.0	4.0 †	0.5 †	2.1 †
<b>A(H3N2)</b>												
Entire				58	178	208	113	3.0 †	1.2 †	3.6 †	0.5 †	1.9 †
S0 Titer												
< 1:10	2	1	4	5 †	20 †	40 †	10 †	4.0	2.0	8.0	0.3	2.0
1:10	1	1	4	10	40	80	20	4.0	2.0	8.0	0.3	2.0
1:20	17	15	4	20	98	115	58	4.9 †	1.2	5.8 †	0.5 †	2.9 †
≥ 1:40	33	27	5	124	288	320	191	2.3 †	1.1	2.6 †	0.6 †	1.5 †
< 1:10	2	1	4	5 †	20 †	40 †	10	4.0	2.0	8.0	0.3	2.0
≥ 1:10	51	43	5	64	194	222	120	3.0 †	1.1	3.4 †	0.6 †	1.9 †
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season												
< 1:40	19	14	5	52	133	149	66 †	2.6 †	1.1	2.9 †	0.5 †	1.6 †
≥ 1:40	34	30	5	63	209	251	146	3.3 †	1.2	4.0 †	0.6 †	2.1 †
TIV in 2011/12 season												
No	14	14	4	108 †	290 †	290	168	2.7 †	1.0	2.7 †	0.6 †	1.6 †
Yes	39	30	5	47	149	184	94	3.2 †	1.2 †	3.9 †	0.5 †	2.1 †
Age												
3 yrs.		11		80	285	320	150	3.6 †	1.1	4.0 †	0.5 †	2.3 †
4 yrs.		10		38	127	143	98	3.4 †	1.1	3.8 †	0.7	2.5 †
5 yrs.		8		43	141	193	87	3.3 †	1.4	4.5 †	0.5 †	2.0
6 yrs.		15		77	187	210	116	2.4 †	1.1	2.7 †	0.5 †	1.4
<b>B</b>												
Entire				30	91	90	46	3.0 †	1.0	3.0 †	0.5 †	1.5 †
S0 Titer												
< 1:10	6	5	4	5 †	45	57	26	9.0 †	1.3	11.3 †	0.5	5.3
1:10	5	4	5	10	80	92	40	8.0	1.1	9.2	0.4	4.0
1:20	7	5	5	20	119	88	30	5.9 †	0.7	4.4 †	0.3	1.5
≥ 1:40	35	30	5	53	99	98	55	1.9 †	1.0	1.8 †	0.6 †	1.1
< 1:10	6	5	4	5 †	45 †	57	26	9.0 †	1.3	11.3 †	0.5	5.3
≥ 1:10	47	39	5	38	100	95	50	2.6 †	1.0	2.5 †	0.5 †	1.3 †
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season												
< 1:40	32	28	5	26	75	75 †	38 †	2.9 †	1.0	2.9 †	0.5 †	1.5 †
≥ 1:40	21	16	5	39	123	119	64	3.2 †	1.0	3.1 †	0.5 †	1.5 †
TIV in 2011/12 season												
No	14	14	4	30	108	108	40	3.6 †	1.0	3.6 †	0.4 †	1.3
Yes	39	30	5	31	86	84	49	2.8 †	1.0	2.8 †	0.6 †	1.6 †
Age												
3 yrs.		11		25	101	113	51	4.0 †	1.1	4.5 †	0.4 †	2.1 †
4 yrs.		10		32	76	76	43	2.4 †	1.0	2.4	0.6	1.2
5 yrs.		8		38	91	103	62	2.4 †	1.1	2.7 †	0.6	1.5
6 yrs.		15		29	97	80	38	3.3 †	0.8	2.7 †	0.5 †	1.4

p<0.05 in Wilcoxon signed rank test for comparisons within a category †; and in Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis rank test for comparisons among categories ‡.

Table 2. Seroreponse Proportion

Characteristics	N	N at S3	S1/S0 n (%)	S2/S0 n (%)	S3/S0 n (%)
<b>A(H1N1)</b>					
Entire	53	44	33 (62)	34 (64)	12 (27)
<b>S0 Titer</b>					
< 1:10	7	7	6 (86)	6 (86)	3 (43)
1:10	11	8	9 (82)	10 (91)	4 (50)
1:20	8	6	8 (100)	8 (100)	3 (50)
≥ 1:40	27	23	10 (37)	10 (37)	2 (9)
< 1:10	7	7	6 (86)	6 (86)	3 (43)
≥ 1:10	46	37	27 (59)	28 (61)	9 (24)
<b>HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season</b>					
< 1:40	7	6	4 (57)	5 (71)	1 (17)
≥ 1:40	46	38	29 (63)	29 (63)	11 (29)
<b>TIV in 2011/12 season</b>					
No	14	14	11 (79)	12 (86)	4 (29)
Yes	39	30	22 (56)	22 (56)	8 (27)
<b>Age</b>					
3 yrs.	12	11	9 (75)	10 (83)	3 (27)
4 yrs.	12	10	7 (58)	6 (50)	1 (10)
5 yrs.	11	8	7 (64)	6 (55)	2 (25)
6 yrs.	18	15	10 (56)	12 (67)	6 (40)
<b>A(H3N2)</b>					
Entire	53	44	23 (43)	30 (57)	12 (27)
<b>S0 Titer</b>					
< 1:10	2	1	2 (100)	2 (100)	0 (0)
1:10	1	1	1 (100)	1 (100)	0 (0)
1:20	17	15	11 (65)	12 (71)	6 (40)
≥ 1:40	33	27	9 (27)	15 (45)	6 (22)
< 1:10	2	1	2 (100)	2 (100)	0 (0)
≥ 1:10	51	43	21 (41)	28 (55)	12 (28)
<b>HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season</b>					
< 1:40	19	14	6 (32)	8 (42)	3 (21)
≥ 1:40	34	30	17 (50)	22 (65)	9 (30)
<b>TIV in 2011/12 season</b>					
No	14	14	6 (43)	6 (43)	3 (21)
Yes	39	30	17 (44)	24 (62)	9 (30)
<b>Age</b>					
3 yrs.	12	11	5 (42)	6 (50)	3 (27)
4 yrs.	12	10	8 (67)	8 (67)	3 (30)
5 yrs.	11	8	5 (45)	8 (73)	3 (38)
6 yrs.	18	15	5 (28)	8 (44)	3 (20)
<b>B</b>					
Entire	53	44	26 (49)	26 (49)	9 (20)
<b>S0 Titer</b>					
< 1:10	6	5	6 (100)	6 (100)	4 (80)
1:10	5	4	5 (100)	5 (100)	3 (75)
1:20	7	5	6 (86)	6 (86)	0 (0)
≥ 1:40	35	30	9 (26)	9 (26)	2 (7)
< 1:10	6	5	6 (100)	6 (100)	4 (80)
≥ 1:10	47	39	20 (43)	20 (43)	5 (13)
<b>HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season</b>					
< 1:40	32	28	16 (50)	16 (50)	8 (29)
≥ 1:40	21	16	10 (48)	10 (48)	1 (6)
<b>TIV in 2011/12 season</b>					
No	14	14	9 (64)	9 (64)	3 (21)
Yes	39	30	17 (44)	17 (44)	6 (20)
<b>Age</b>					
3 yrs.	12	11	6 (50)	7 (58)	4 (36)
4 yrs.	12	10	5 (42)	5 (42)	2 (20)
5 yrs.	11	8	5 (45)	5 (45)	0 (0)
6 yrs.	18	15	10 (56)	9 (50)	3 (20)

Table 3. Seroprotection Proportion

Characteristics	N	N at S3	S1 n (%)	S2 n (%)	S3 n (%)
<b>A(H1N1)</b>					
Entire	26	21	22 (85)	23 (88)	11 (52)
<b>S0 Titer</b>					
< 1:10	7	7	5 (71)	5 (71)	1 (14)
1:10	11	8	9 (82)	10 (91)	4 (50)
1:20	8	6	8 (100)	8 (100)	6 (100)
< 1:10	7	7	5 (71)	5 (71)	1 (14)
1:10, 1:20	19	14	17 (89)	18 (95)	10 (71)
<b>HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season</b>					
< 1:40	7	6	4 (57)	5 (71)	0 (0)
≥ 1:40	19	15	18 (95)	18 (95)	11 (73)
<b>TIV in 2011/12 season</b>					
No	6	6	6 (100)	6 (100)	3 (50)
Yes	20	15	16 (80)	17 (85)	8 (53)
<b>Age</b>					
3 yrs.	7	6	7 (100)	7 (100)	3 (50)
4 yrs.	4	2	4 (100)	4 (100)	2 (100)
5 yrs.	6	6	4 (67)	4 (67)	3 (50)
6 yrs.	9	7	7 (78)	8 (89)	3 (43)
<b>A(H3N2)</b>					
Entire	20	17	16 (80)	20 (100)	11 (65)
<b>S0 Titer</b>					
< 1:10	2	1	0 (0)	2 (100)	0 (0)
1:10	1	1	1 (100)	1 (100)	0 (0)
1:20	17	15	15 (88)	17 (100)	11 (73)
< 1:10	2	1	0 (0)	2 (100)	0 (0)
1:10, 1:20	18	16	16 (89)	18 (100)	11 (69)
<b>HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season</b>					
< 1:40	8	7	5 (63)	8 (100)	4 (57)
≥ 1:40	12	10	11 (92)	12 (100)	7 (70)
<b>TIV in 2011/12 season</b>					
No	2	2	1 (50)	2 (100)	1 (50)
Yes	18	15	15 (83)	18 (100)	10 (67)
<b>Age</b>					
3 yrs.	4	4	4 (100)	4 (100)	3 (75)
4 yrs.	7	6	4 (57)	7 (100)	4 (67)
5 yrs.	6	5	6 (100)	6 (100)	3 (60)
6 yrs.	3	2	2 (67)	3 (100)	1 (50)
<b>B</b>					
Entire	18	14	16 (89)	17 (94)	9 (64)
<b>S0 Titer</b>					
< 1:10	6	5	4 (67)	5 (83)	2 (40)
1:10	5	4	5 (100)	5 (100)	3 (75)
1:20	7	5	7 (100)	7 (100)	4 (80)
< 1:10	6	5	4 (67)	5 (83)	2 (40)
1:10, 1:20	12	9	12 (100)	12 (100)	7 (78)
<b>HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season</b>					
< 1:40	13	11	12 (92)	12 (92)	6 (55)
≥ 1:40	5	3	4 (80)	5 (100)	3 (100)
<b>TIV in 2011/12 season</b>					
No	5	5	5 (100)	5 (100)	2 (40)
Yes	13	9	11 (85)	12 (92)	7 (78)
<b>Age</b>					
3 yrs.	4	4	4 (100)	4 (100)	2 (50)
4 yrs.	3	2	2 (67)	3 (100)	2 (100)
5 yrs.	4	2	4 (100)	4 (100)	1 (50)
6 yrs.	7	6	6 (86)	6 (86)	4 (67)

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm ワクチンの  
免疫原性に関する研究

研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部教授）  
研究協力者：中村 和代（聖マリア学院大学看護学部教授准教授）  
研究協力者：堤 千代（聖マリア学院大学看護学部教授准教授）  
研究協力者：今村 豊（聖マリア病院血液内科診療部長）  
研究協力者：古賀 正久（聖マリア病院中央臨床検査センター室長）  
共同研究者：前田 一洋（阪大微研研究開発本部検査部サーベイランス 2 課課長）  
共同研究者：井手 悠一郎（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学大学院生）

### 研究要旨

血液悪性腫瘍患者においては、インフルエンザに対する罹患とその合併症による死亡のリスクが高い。この患者群における免疫抑制状態は細胞障害性の化学療法により生じるとされているが、免疫抑制状態に対する基礎疾患の役割はいまだ不明である。本研究では血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性について調査を行い、抗体反応に対する患者特性の影響について検討した（2009/10 シーズン、前向き cohort study）。

今回の研究では、2009 年 11 月から 12 月の間に福岡県の M 病院にて 50 人の血液悪性腫瘍患者（男：20 人、女：30 人；平均年齢 58.5）を対象として、2 回の単価不活化インフルエンザワクチンの接種を行った。接種直前および各接種の 4 週後に採血を行い、それぞれの抗体価を測定した。抗体反応を評価する指標として、幾何平均抗体価の平均上昇倍数（MFR）、抗体応答割合（sP）、抗体保有割合（sP）を計算した。情報収集は「インフルエンザ調査票（自記式）」、「医師記入用調査票」、「副反応調査票（自記式）」、診療記録等により行った。

患者全体における抗体反応は健常成人と比較すると低かったが、2 回目接種後には追加の抗体が誘導された（MFR, 2.3 および 3.9；sR, 32% および 54%；sP, 27% および 46%；それぞれ 1 回接種後および 2 回目接種後）。またリツキシマブ治療を受けた患者群での抗体反応は特に低く、多変量ロジスティック解析においてもリツキシマブ投与群の 2 回目接種後の抗体応答割合は極めて不良であった（OR = 0.09; P = 0.05）。

### A. 研究目的

米国予防接種諮問委員会（US ACIP）は免疫不全状態の患者に対して毎年のインフルエンザ ワクチン接種を推奨している<sup>1)</sup>。血液悪性腫瘍患者は免疫反応が乏しく、インフルエンザに対する罹患およびその合併症による死亡のリスクが高い<sup>2)</sup>。一般に細胞毒性の化学療法により液性免疫反応の減退が引き起こされ、感染症への罹患が増加するといわれている<sup>3)</sup>。実際この集団におけるインフルエンザへの高い罹患および死亡が報告されている<sup>4)</sup>。一方、この免疫抑制状態に対する基礎疾患の役割はいまだ不明である。

2009 年 3 月北アメリカで新しいインフルエンザ A(H1N1) ウイルスが報告された<sup>5)</sup>。このウイルスは世界中に広がり 2009 インフルエンザ

パンデミックを引き起こした。このウイルスは人類にとって新しいものであったので、今回ウイルス株に対してナイーブな集団でのインフルエンザ ワクチンの免疫原性について検討する稀な機会を得た。今回研究では血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm ワクチンの免疫原性について、免疫抑制剤の影響を含めての評価を行なったので報告する。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

2009 年 10 月、福岡県久留米市の M 病院において血液悪性腫瘍患者を募集した。文書による説明を行い、同意の得られた 50 人を研究対象とした。除外基準は、文書による同意が得られ

ない者 当日 38 以上の発熱がある者(後日接種は可能) 過去にワクチン接種によるアレルギー反応を呈したことがある者 卵製品に対して既知のアレルギーがある者 DIC による出血傾向がある者 とした。

## 2. 方法

研究対象の血液悪性腫瘍患者 50 人全員に、不活化インフルエンザワクチンを接種した。使用したワクチンは阪大微研の同 Lot (HP01A)の単価不活化 A(H1N1)pdm09 ワクチン(ワクチン株:A/California/7/2009(H1N1))である。接種方法は被接種者の上腕伸側を消毒用エタノールで十分に消毒した後に 0.5 mL 皮下注射した。これを 2 回、4 週の間隔をあけて行った。接種を受けた血液悪性腫瘍患者 50 人を追跡対象とし、接種直前(S0)、1 回目接種 4 週後(S1)、2 回目接種 4 週後(S2)に採血を行った。血液サンプルから血清分離・冷凍保存し、ワクチン製造元(阪大微研)にてそれぞれの HI 価を一括測定した。

情報収集は「インフルエンザ調査票(自記式)」、「医師記入用調査票」、「副反応調査票(自記式)」、診療記録等により行った。ワクチンの安全性の「副反応調査」については、研究班で作成した共通の自記式質問表を用いて、接種後 24 時間以内の眼呼吸器症候群症状(結膜充血、顔面腫脹、及び呼吸器症状)、接種後 48 時間以内の全身反応(倦怠感、発疹、筋肉痛、頭痛、及び発疹)及び局所反応(発赤、腫脹、硬結、掻痒、及び疼痛)の情報を収集した。

## 3. 解析

インフルエンザワクチン接種による抗体反応の評価指標として、以下の 3 つを計算した: 幾何平均抗体価 Geometric mean titer (GMT)の平均上昇倍数 Mean fold rise (MFR)、抗体応答割合 Seroresponse proportion (sP)、抗体保有割合 Seroprotection proportion (sP)。尚、HI 価が 1:10 未満の検査結果については 5 と置き換えて計算した。また目的変数(2 回目接種後の sR 及び sP)に対する各変数の効果を調べるために多変量ロジスティック解析を行った。このとき解析対象は接種前抗体価が <1:10 である者に限定した。すべての統計解析には SAS 9.3 を使用した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、本研究の対象の血液

悪性腫瘍患者に対して、外来受診時に、研究協力者により文書をもって説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。また解析の際には、個人識別情報を削除した情報を使用した。本研究は聖マリア学院大学(H20-014)及びM病院(H20-9-9)の倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 1. 対象集団の特性

年齢の中央値は 59 歳(範囲 = 21-83)で、48% が 60 歳以上であった。男性が 40%であった。接種前抗体価が <1:10 の者は患者の 92%で、 $\geq 1:40$  は 2 人であった(1:40、1:80)。基礎疾患のうちリンパ腫の頻度が最も高く(42%)、急性白血病、骨髄腫とあわせた 3 疾病で全対象者の 86%を占めた。化学療法ではステロイドが最もよく使われており(58%)、特にリンパ腫の治療において高頻度に用いられた(71%)。リツキシマブは 11 人の患者(22%)にのみ投与されたが、リンパ腫患者の半分近く(48%)に与えられていた(表 1)。

### 2. 免疫原性

対象者全体では、2 回接種後の GMT でも防御レベル( $\geq 1:40$ )には到達しなかった(S2 = 1:22)。MFR は 1 回目接種後に 2.3、2 回目接種後に 3.9 となった。sR は 1 回目接種後 32%、2 回目接種後 54%、sP は 1 回目接種後 27%、2 回目接種後 46%となり、いずれも 1 回目接種後に約 30%、2 回目接種後に約 50%となった。従って 2 回目のワクチン接種は追加の抗体を誘導したと判断できる。年齢を 60 歳で区切って、比較すると、2 カテゴリ間でいずれの指標についても有意差は認められなかった。女性は男性に比べて GMT は 1 回目接種後、2 回目接種後ともに 1/3 以下であり、MFR、sR および sP も明らかに低かった。接種前抗体価 <1:10 のカテゴリ(患者の 92%を占める)についてみると各指標は全対象者のそれとほぼ同一であり、全対象者と同様に 2 回接種後に追加の抗体誘導が観察された。接種前抗体価  $\geq 1:10$  の 2 つのカテゴリでは、MFR はほとんど増大せず、sR および sP はいずれも 0%であった。リンパ腫、急性白血病、骨髄腫の 3 つの基礎疾患において 2 回目接種後に MFR の有意な増加が確認されたが、その増加の程度には差が認められた(リンパ腫: 2.0、急性白血病: 4.6、骨髄腫: 9.5)。同様にリンパ腫は他の基礎疾患に比べて有意に低

い sR (S1/S0 = 10%; S2/S0 = 33%)および sP (S1 = 10%; S2 = 19%)を示した。化学療法の各指標はいずれの薬剤においても、対象者全体よりおおむね低く、特にリツキシマブは低い値を示し、2回目接種後で MFR = 1.3、sR = 9%、sP = 0%であった(表2)。

### 3. ロジスティック回帰解析

#### (2回目接種後抗体応答割合に対する解析)

単変量解析では有意に減少した OR がリンパ腫 (P = 0.01)、ステロイド(P = 0.02)、抗がん剤(P = 0.02)、リツキシマブ(P = 0.01)において、また境界域の有意性が性別(P = 0.09)で確認された。年齢、性別、基礎疾患を含めた多変量解析モデル1では、リンパ腫において境界域の有意性を示し(P = 0.06)、性別はもはや有意な減少を示さなかった(P = 0.50)。性別をモデルから除いたモデル2では、リンパ腫の OR は統計学的に有意性を示した(OR = 0.08; 95%CI = 0.01-0.95)。モデル3で年齢と化学療法を含めると、統計学的有意性はリツキシマブについてのみ得られた(OR = 0.08; 95%CI = 0.01-0.86)。最終的に、年齢、リンパ腫、リツキシマブを含めたモデル4ではリツキシマブのみが境界域の有意性を示し(OR = 0.09; 95%CI = 0.01-1.04)、リンパ腫の有意な効果は認められなかった(OR = 0.43; 95%CI = 0.08-2.18)(表3)。

#### (2回目接種後抗体保有割合に対する解析)

単変量解析では有意に減少した OR が性別 (P = 0.03)、リンパ腫(P = 0.01)、抗がん剤 (P = 0.05)において、また境界域の有意性が骨髄腫(P = 0.09)で観察された。リツキシマブ治療を受けていた患者の抗体価はいずれも防御レベルに達しなかったため、リツキシマブをモデルに含めることができなかった。年齢・性別・基礎疾患を含めた多変量モデル1では、リンパ腫の OR は有意性を保持し (P = 0.04)、性別の OR は有意性を示さなかった(P = 0.32)。性別をモデルから除外したモデル2では、リンパ腫の OR はさらに強く減少した(OR = 0.07; 95%CI = 0.01-0.76)。年齢と化学療法を含めたモデル3では、統計学的に有意な OR を示した変数はなかった。最終的に年齢、リンパ腫、化学療法を含めたモデル4では、リンパ腫のみが有意な OR 減少を示した(OR = 0.10; 95%CI: 0.02-0.58)(表4)。

また Cramer's V を用いて、これら説明変数間の関係について調べた。性別とリンパ腫の間には 0.42 (P < 0.01)の相関が存在した。実際、性別ごとのリンパ腫患者の頻度を調べると、女性においてより高い頻度のリンパ腫患者が確認された(男 = 3/20; 女 = 18/30)。単変量解析ではこの偏りにより、女性における低い OR が示されたと考えられる。またリンパ腫とリツキシマブの間には 0.53 (P < 0.001)の相関が見られた。リンパ腫の有無別のリツキシマブの頻度を調べると、そのほとんどがリンパ腫患者に投与されていた(リンパ腫患者 = 10/21; 非リンパ腫患者 = 1/29)。これらのことは Table 4 のモデル4においてリンパ腫が有意な関連を保ったのは、モデルにリツキシマブが含まれていないことによることが強く示唆される。

### 4. 有害事象

死亡や深刻な有害事象は報告されなかった。1回目接種後、2人の患者のみが有害事象を報告した。1人の患者(2%)は全身反応で、もう一人の患者(2%)は局所反応であった。眼呼吸器症候群症状を報告したものはいなかった。一方、2回目接種後は4人の患者(8%)が眼呼吸器症候群症状、12人の患者(24%)が全身反応、10人の患者(20%)が局所反応を報告した。しかしながら、いずれの有害事象も軽度であった(表5)。

### D. 考察

血液悪性腫瘍患者にインフルエンザ A(H1N1)pdm ワクチンの2回接種を行ったが、各免疫指標は低く、健常成人のそれよりもかなり低かった。通常、健常成人は1回のワクチン接種で抗体誘導がプラトーに達するが、血液悪性腫瘍患者では2回目のワクチン接種後でもさらなる抗体が誘導された。この患者群においては2回接種による追加の抗体誘導が見込まれるため、2回接種の実施が推奨される。特性ごとの各免疫指標の比較からは、女性、リンパ腫、ステロイド、抗がん剤、リツキシマブの項目において低い値が示された。リツキシマブは特に低く、2回目接種後でさえ、4倍上昇したのは1人のみで、 $\geq 1:40$ の抗体価を獲得した者はいなかった。

単変量解析で有意性を示した性別の OR は、多変量解析でリンパ腫を同時に考慮すると sR、sP のいずれの解析においても有意性を失い、

OR も 1 に近づいた。一方、性別を同時に考慮したリンパ腫の調整 OR は、sR、sP の両方に対してより強く減じられた。このことから性別において見られた有意性はリンパ腫との関係によることが示唆される。他方、化学療法ではリツキシマブの調整 OR のみから有意性が示されたが、リツキシマブとリンパ腫との間には相関が存在した。性別同様、相関による影響が存在する可能性があったので、最終モデルではリツキシマブとリンパ腫の両方を同時に調整した。その結果、sR に対するリンパ腫の OR は 1 に近づき、一方でリツキシマブの OR はほぼ同じ値が保たれた。従ってリンパ腫ではなく、リツキシマブが抗体応答において障害となっていたことが示唆された。

リツキシマブは CD20 抗原を特異的に認識し、貪食を誘導するモノクローナル抗体である。CD20 抗原は悪性 B 細胞上に発現するが、成熟 B 細胞上にも発現する。ゆえにリツキシマブの投与は悪性 B 細胞のみではなく、成熟 B 細胞の破壊にもつながる。従ってリツキシマブ治療を受けた患者は B 細胞欠損を引き起こす。この B 細胞欠損は長く続き、長く完全寛解にある患者 (≥6 ヶ月) でさえも、インフルエンザワクチンに対する抗体誘導能が低いと報告されている<sup>6)</sup>。従ってこれらの患者はリツキシマブの投与後、長期に渡ってインフルエンザワクチン接種により最適な抗体価を誘導できない可能性があるため、最終投与からの期間について考慮する必要があると共に、私たちは彼らの周囲の人々に対してインフルエンザワクチン接種をはじめ伝播防止策を推奨する必要がある。

#### E. 結論

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの 2 回接種後の各抗体指標は低く、最適な抗体価を誘導することはできなかった。しかしながら 2 回目のワクチン接種は追加の抗体を誘導したため、このグループに対しては 2 回のワクチン接種を実施することが推奨される。また多変量ロジスティック解析から、リツキシマブがインフルエンザワクチンの免疫原性に対する障害となることが示された。従ってリツキシマブの投与歴のある患者に対するワクチン接種についてはその接種タイミングを考慮する必要があり、抗体獲得に失敗する可能性があることについて留意する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep 2009; 58:1-52.
- 2) Hodges GR, Davis JW, Lewis HD, et al. Response to influenza A vaccine among high-risk patients. South Med J 1979; 72:29-32.
- 3) Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Medicine (Baltimore) 2006; 85:278-287.
- 4) Liu C, Schwartz BS, Vallabhaneni S, et al. Pandemic (H1N1) 2009 infection in patients with hematologic malignancy. Emerg Infect Dis 2010; 16:1910-1917.
- 5) (CDC) CfDcAP. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:467-470.
- 6) Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. Blood 2011;118:6769-6771.

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) Immunogenicity of pandemic influenza A (H1N1) monovalent vaccine among immunosuppressed hematocology patients ; S Ide, Y Imanura, Y Ide, C Tsutsumi, Y Ifuku, M Koga, K Maeda, M Washio, Y Hirota, IEA World Congress of Epidemiology, 7-11 August 2011,

Edinburgh, Scotland.

H.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

Table 1 Characteristics of patients with hematological malignancy			
Characteristics	Patients (N = 50)		
Age			
Median (range)	59	(21-83)	
Gender			
Male	20	(40)	
Prevaccination titer			
<1:10	46	(92)	
1:10-1:20	2	(4)	
≥1:40	2	(4)	
Underlying disease			
Lymphoma	21	(42)	
Acute leukemia	14	(28)	
Myeloma	8	(16)	
MDS <sup>a</sup>	3	(6)	
Aplastic anemia	2	(4)	
Other <sup>b</sup>	2	(4)	
Chemotherapy <sup>c</sup>			
Steroid	29	(58)	
Immunosuppressive agent	6	(12)	
Anticancer agent <sup>d</sup>	16	(32)	
Rituximab	11	(22)	
Chemotherapy by Underlying disease			
Lymphoma	21	(100)	
Steroid	15	(71)	
Immunosuppressive agent	2	(10)	
Anticancer agent <sup>d</sup>	13	(62)	
Rituximab	10	(48)	
Acute leukemia	14	(100)	
Steroid	8	(57)	
Immuno-suppressive agent	3	(21)	
Anticancer agent <sup>d</sup>	2	(14)	
Rituximab	1	(7)	
Myeloma	8	(100)	
Steroid	4	(50)	
Note: Number in parentheses is expressed as percentage if not otherwise specified.			
<sup>a</sup> MDS (myelodysplastic syndrome)			
<sup>b</sup> Other includes chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis.			
<sup>c</sup> Each treatment is not mutually exclusive.			
<sup>d</sup> Anticancer agents does not include rituximab.			

Table 2 Immunogenicity of monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine on hematological malignancy patients

Category	N	GMT			MFR		sR		sP	
		S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0	S1/S0 ≥ 4 n (%)	S2/S0 ≥ 4 n (%)	S1 ≥ 1:40 n (%)	S2 ≥ 1:40 n (%)
Entire sample	50	6	13	22	2.3	3.9	16 (32)	27 (54)	13 (27)	22 (46)
Age <sup>b</sup>										
21-59	27	6	16	27	2.3 *	4.3 *	9 (33)	15 (56)	8 (32)	12 (48)
60-83	23	5	11	18	2.4 *	3.2 *	7 (30)	12 (52)	5 (22)	10 (44)
Gender										
Male	20	7	26 †	43 †	4.0 * †	6.5 * †	10 (50) **	13 (65)	8 (44) **	12 (67) **
Female	30	5	8	14	1.6 *	2.8 *	6 (20)	14 (47)	5 (17)	10 (33)
Prevaccination titer										
<1:10	46	5 †	13	22	2.5 * †	4.4 *	16 (35)	27 (59)	13 (28)	22 (48)
1:10-1:20	2	10	7	10	0.7	1.0	0	0	0	0
≥1:40	2	57	57	80	1.0	1.4	0	0	-	-
Underlying disease										
Lymphoma	21	5 †	7 †	10 †	1.4 †	2.0 * †	2 (10) **	7 (33) **	2 (10) **	4 (19) **
Acute leukemia	14	6	13	30	2.0 *	4.6 *	5 (36)	9 (64)	3 (23)	8 (62)
Myeloma	8	5	20	48	4.0	9.5 *	4 (50)	6 (75)	4 (50)	6 (75)
MDS <sup>a</sup>	3	5	40	40	8.0	8.0	3 (100)	3 (100)	2 (67)	2 (67)
Aplastic anemia	2	20	20	40	1.0	2.0	0	0	0	0
Other <sup>b</sup>	2	5	320	160	64.0 *	32.0	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Chemotherapy <sup>c</sup>										
Steroid	29	6	10	18	1.7 * †	2.9 * †	6 (21) ‡	11 (38) ‡	5 (19)	10 (37)
Immunosuppressive agent	6	8	13	25	1.6	3.2	1 (17)	2 (33)	1 (20)	2 (40)
Anticancer agent <sup>d</sup>	16	5	8 †	11 †	1.5 †	2.1 * †	2 (13) ‡	5 (31) ‡	2 (13)	4 (25)
Rituximab	11	6	6 †	8 †	1.0 †	1.3 †	0	1 (9) ‡	0	0

Note: GMT (geometric mean titer); MFR (mean fold rise); sR (seroresponse proportion); sP (seroprotection proportion), those with S0 ≥ 1:40 were excluded.

<sup>a</sup> MDS (myelodysplastic syndrome)

<sup>b</sup> Other includes chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis.

<sup>c</sup> Each treatment is not mutually exclusive and comparisons were conducted with absent group.

<sup>d</sup> Anticancer agents does not include rituximab.

\* P < 0.05 in Wilcoxon signed rank test for intra-category comparisons.

† P < 0.05 in Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test for inter-category comparisons.

\*\* P < 0.05 in  $\chi^2$  test.

‡ P < 0.05 in  $\chi^2$  test (compared with patients who were not administrated corresponding chemotherapeutics).

Table 3 Association between selected characteristics and SeroResponse proportion (S0 to S2) (n = 46)

Category	sR (%)	Crude		Multivariate model 1 <sup>a</sup>		Multivariate model 2 <sup>b</sup>		Multivariate model 3 <sup>c</sup>		Multivariate model 4 <sup>d</sup>		
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
Age (yr)	60-83/36-59	52/60	0.73 (0.23-2.28)	0.59	1.58 (0.37-6.74)	0.53	1.52 (0.37-6.37)	0.56	0.71 (0.18-2.80)	0.63	0.96 (0.22-4.15)	0.95
Gender	Female/Male	47/72	0.34 (0.10-1.18)	0.09	0.60 (0.14-2.63)	0.50						
Underlying Disease												
Lymphoma	+/-	33/74	0.18 (0.05-0.61)	0.01	0.09 (0.01-1.12)	0.06	0.08 (0.01-0.95)	0.05			0.43 (0.08-2.18)	0.31
Acute Leukemia	+/-	69/51	2.13 (0.55-8.21)	0.27	0.40 (0.03-4.83)	0.47	0.40 (0.03-4.76)	0.47				
Myeloma	+/-	75/53	2.71 (0.49-15.1)	0.25	0.39 (0.02-6.96)	0.52	0.47 (0.03-7.71)	0.59				
Chemotherapy												
Steroid	+/-	41/76	0.22 (0.06-0.76)	0.02					0.75 (0.11-4.93)	0.76		
Immunosuppressive Agents	+/-	40/58	0.48 (0.07-3.17)	0.45					0.42 (0.04-4.49)	0.47		
Anticancer Agents <sup>e</sup>	+/-	31/69	0.21 (0.06-0.75)	0.02					0.56 (0.08-3.84)	0.55		
Rituximab	+/-	10/68	0.05 (0.01-0.45)	0.01					0.08 (0.01-0.86)	0.04	0.09 (0.01-1.04)	0.05

Logistic regression model. CI: confidence interval; OR: odds ratio

<sup>a</sup> Model include age, sex, lymphoma, acute leukemia, and myeloma. <sup>b</sup> Model include age, lymphoma, acute leukemia and myeloma. <sup>c</sup> Model include age, steroid, immunosuppressive agents, anticancer agents and rituximab. <sup>d</sup> Model include age, lymphoma and rituximab. <sup>e</sup> Anticancer agents does not include rituximab.

Table 4 Association between selected characteristics and SeroProtection proportion (after S2) (n = 46)

Category	sP (%)	Crude		Multivariate model 1 <sup>a</sup>		Multivariate model 2 <sup>b</sup>		Multivariate model 3 <sup>c</sup>		Multivariate model 4 <sup>d</sup>		
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
Age (yr)	60-83/36-59	44/48	0.83 (0.27-2.60)	0.75	2.14 (0.42-10.8)	0.36	1.98 (0.41-9.60)	0.40	0.93 (0.28-3.11)	0.91	2.02 (0.44-9.26)	0.37
Gender	Female/Male	33/67	0.25 (0.07-0.86)	0.03	0.48 (0.11-2.06)	0.32						
Underlying Disease												
Lymphoma	+/-	19/68	0.12 (0.03-0.46)	0.01	0.09 (0.01-0.94)	0.04	0.07 (0.01-0.76)	0.03			0.10 (0.02-0.58)	0.01
Acute Leukemia	+/-	62/40	2.40 (0.65-8.86)	0.19	0.66 (0.08-5.46)	0.70	0.66 (0.08-5.27)	0.69				
Myeloma	+/-	75/40	4.50 (0.81-25.2)	0.09	0.78 (0.06-10.4)	0.85	1.01 (0.08-12.2)	1.00				
Chemotherapy												
Steroid	+/-	37/57	0.44 (0.14-1.41)	0.17					1.11 (0.20-6.08)	0.91	0.69 (0.10-4.71)	0.70
Immunosuppressive Agents	+/-	40/47	0.77 (0.12-5.06)	0.78					0.57 (0.06-5.51)	0.63	0.88 (0.08-9.99)	0.92
Anticancer Agents <sup>e</sup>	+/-	25/56	0.26 (0.07-0.98)	0.05					0.23 (0.04-1.43)	0.12	0.96 (0.10-9.12)	0.97
Rituximab	+/-	0/58	NA									

Logistic regression model. CI: confidence interval; OR: odds ratio

<sup>a</sup> Model include age, sex, lymphoma, acute leukemia, and myeloma. <sup>b</sup> Model include age, lymphoma, acute leukemia and myeloma. <sup>c</sup> Model include age, steroid, immunosuppressive agents and anticancer agents. <sup>d</sup> Model include age, lymphoma and anticancer agents. <sup>e</sup> Anticancer agents does not include rituximab.

Rituximabの境界域の有意性について  
P = 0.054

Table 5 Reactogenicity of patients with hematological malignancy

	after first vaccination		after second vaccination	
<b>Oculorespiratory syndrome<sup>a</sup></b>				
Any	0	(0)	4	(8)
Red eyes	0	(0)	2	(4)
Facial edema	0	(0)	1	(2)
Respiratory symptoms	0	(0)	3	(6)
<b>Systemic reactions<sup>b</sup></b>				
Any	1	(2)	12	(24)
Fever (>37.0°C)	1	(2)	3	(6)
Malaise	0	(0)	8	(16)
Myalgia	0	(0)	5	(10)
Headache	0	(0)	8	(16)
Rash	0	(0)	1	(2)
<b>Local reactions<sup>b</sup></b>				
Any	1	(2)	10	(20)
Redness	0	(0)	7	(14)
Swelling	0	(0)	3	(6)
Induration	1	(2)	3	(6)
Itching	1	(2)	5	(10)
Pain	0	(0)	1	(2)
Note: Number in parentheses is expressed as percentage.				
<sup>a</sup> symptoms within 24hr after vaccination.				
<sup>b</sup> symptoms within 48hr after vaccination.				

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

保育園児、幼稚園児、小・中学生を対象としたインフルエンザ様疾患に対する  
インフルエンザワクチンの効果検証

研究分担者：伊藤 雄平（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：津村 直幹（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：大津 寧（久留米大学医学部小児科）

研究要旨

小児におけるインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチンの有効性を検討した（2012/2013 シーズン、後ろ向き cohort study）。対象は、福岡県久留米市の保育園幼稚園児、小学生、および中学生である。保護者へのアンケート調査で、2012/13 シーズンのワクチン接種の有無、インフルエンザ様疾患罹患状況（1回目と2回目）について質問した。36,300 名に配布し、うち 23,125 名から回答を得、解析対象者は 23,048 名であった。アウトカムは、地域におけるインフルエンザ流行期の「発熱」、「医師の診断」、「迅速診断」とし、相対危険度と有効率を求めた。その結果、1 回目のエピソードでは、発熱のみで判断したときの保育園幼稚園の相対危険 0.83、ワクチン有効率が 17 ( $p<0.001$ )、小学生がそれぞれ 0.88、12 ( $p<0.001$ )、中学生で 0.81、19 ( $p<0.01$ ) であった。1 回目のエピソードを迅速診断で判断したときの保育園幼稚園の相対危険 0.65、ワクチン有効率が 35 ( $p<0.001$ )、小学生が 0.78、22 ( $p<0.001$ )、中学生では 0.79、21 ( $p<0.01$ ) であった。診察のみで判断した場合は統計学的有意差を認めなかった。2 回目のエピソードでは、有意差を示す項目は減少し、発熱のみで判断した時の保育園幼稚園児 ( $p<0.001$ ) と小学生 ( $p<0.05$ )、迅速診断で判断した場合の保育園幼稚園 ( $p<0.01$ ) のみであった。以上より、インフルエンザ様疾患に対するワクチンの有効性が統計学的に証明された。

A. 研究目的

毎年インフルエンザによる流行は続いており、その効果的な予防、治療の関心は高い。特に、保育園幼稚園や学校での発症は、広汎な流行状況を招く。したがって、予防医学に期待が寄せられており、インフルエンザワクチンが担う役割は大きい。今回、小児におけるインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチンの有効性を知るために、久留米市の保育園幼稚園児、公立小・中学生を対象に行ったアンケート調査結果をもとに、統計学的に有効性の検討を行った。なお、同様の調査は過去 2 回（2006/2007 と 2008/2009 シーズン）実施しているが、保育園幼稚園児から中学校まで同一のアンケート内容で一斉に調査を行ったのははじめてである。さらに、シーズン中の罹患が 1 回だけではないため 2 回目の罹患状況も調査に加えた。

B. 研究方法

1) アンケート配布対象者は、久留米市の保育園幼稚園児 11,455 名、公立小学校 16,598 名および中学校 8,247 名の総計 36,300 名の児童および生徒である。

そのうち、23,125 名から回答があり、インフルエンザ予防接種歴の無回答を除いた保育園幼稚園児 7,565 名、公立小学校 11,143 名および中学校 4,340 名の 23,048 名を解析対象者とした。

2) 久留米大学倫理委員会の許可、ならびに久留米市保育園、幼稚園協会、久留米市教育委員会の許可を得て、上記全員の保護者に対してアンケートを依頼した。アンケートは任意、無記名とした。

3) アンケートの項目：2012/13 シーズンの、ワクチン接種の有無、発熱のエピソードとその時の受診状況、インフルエンザ罹患の有無と診断方法等について質問した。

4) ワクチン接種群、非接種群とインフルエンザ様疾患罹患数（シーズン 1 回目と 2 回目）より、相対危険、ワクチン有効率を算出した。

C. 研究結果

1) 回答率

久留米市住民基本台帳月報から得た各年齢の人口に対する回答数と回答率を表 1 に示した。

アンケート配布数に対する回答数の割合は保育園幼稚園児の66.1%、小学生67.4%、中学生52.9%（合計で63.7%）であった。

## 2) インフルエンザワクチン接種の有無、及び感染状況

表2にワクチン接種状況を示した。保育園幼稚園児の49.5%、小学生の45.1%、中学生の36.8%が1回以上のワクチン接種を行っていた。保育園幼稚園児の87.4%、小学生の81.2%は2回接種を受けていたが、中学生は1回接種が多かった。

## 3) 発熱のエピソード

インフルエンザや発熱性疾患に罹患したかどうかの結果を表3に示す。保育園幼稚園児が一番高く、回答があきらかな群の50.4%と半数に罹患歴があった。

## 4) インフルエンザの診断方法

シーズン1回目の罹患での診断方法を表4-1に、2回目を表4-2に示した。発熱時に医療機関を受診した頻度は1、2回目とも高かった。このうちインフルエンザと診断されたのは1回目は保育園幼稚園で45.3%、小学生で68.0%、中学生で77.4%と年齢が上がるごとに高くなっていた。2回目ではインフルエンザと診断された率は明らかに低下していた。診断方法は1回目、2回目とも迅速診断が圧倒的に多かった。

## 5) ワクチン接種群と非接種群の比較

ワクチン接種群と非接種群では、1回目のエピソードの結果を表5-1に示した。発熱のみで判断したときの保育園幼稚園の相対危険0.83、ワクチン有効率が17 ( $p<0.001$ )、小学生が相対危険0.88、ワクチン有効率が12 ( $p<0.001$ )、中学生では相対危険0.81、ワクチン有効率19 ( $p<0.01$ )であった。1回目のエピソードを迅速診断で判断したときの保育園幼稚園の相対危険0.65、ワクチン有効率が35 ( $p<0.001$ )、小学生が相対危険0.78、ワクチン有効率が22 ( $p<0.001$ )、中学生では相対危険0.79、ワクチン有効率21 ( $p<0.01$ )であった。診察のみで判断した場合は統計学的有意差を認めなかった。同様に2回目のエピソードの結果を表5-2に示したが、有意差を示す項目は減少し、発熱のみで判断した時の保育園幼稚園児 ( $p<0.001$ )と小学生 ( $p<0.05$ )、迅速診断で判断した場合の保育園幼稚園 ( $p<0.01$ )のみであった。

## D. 考察

久留米市の公立小学校、中学校の児童生徒を

対象に過去2回、幼稚園児を対象に過去1回、インフルエンザワクチンの効果検証を行った。しかし、小中学校と幼稚園はアンケート様式が異なっていたため、全年齢を通じた検討を行えなかった。さらにシーズン中に複数の発熱のエピソードを訴えることもあるため、今回は2回目のエピソードに関する解析も含んだ。ワクチン接種率から考えると、これだけワクチン接種の重要性が叫ばれている状況で、保育園幼稚園児のみが5割であったが、小中学生では5割にも届いておらず、園、学校という閉鎖空間での流行を考えるといっそうの接種喚起が必要と考えられる。

インフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチンの有効性の評価を統計学的に行った。今回の調査では、ワクチン接種接種群と非接種群の比較では相対危険率、ワクチン有効率とも統計学的に有意であり、インフルエンザワクチンの有効性を支持する結果となった。1回目のエピソードと2回目を比較すると2回目でも有意差を示す項目が減少したのは、2回目の方が発熱のエピソードを呈した患者が1回目に比較して1/6程度に激減したためと考えられる。

過去2回の調査でも統計学的に有効性が検出されており、大規模な一定地域の調査ではワクチンの有効性は確定したと判断できる。

## E. 結論

今回の地域の保育園幼稚園、小・中学生を対象としたインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチンの効果の統計学的検討で、いずれの年齢群においてもワクチンの有効性が示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表 1 アンケートの年齢別対象者数と回答率

年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
人口	2,914	2,888	3,011	2,909	2,854	2,806	2,877	2,715	2,786	2,721	2,988	2,980	3,025	3,028	3,071	3,070
回答数	202	794	1,025	1,690	1,854	1,766	1,774	1,819	1,814	1,738	1,887	1,899	1,598	1,518	1,326	319
回答率(%)	6.9	27.5	34.0	58.1	65.0	62.9	61.7	67.0	65.1	63.9	63.2	63.7	52.8	50.1	43.2	10.4

年齢別人口 46,643 人(久留米市住民基本台帳月報)

配布数 36,300 人(保育園・幼稚園 11455 人、小学校 16598 人、中学校 8247 人)

回答数 23,125 人(保育園・幼稚園 7572 人、小学校 11191 人、中学校 4362 人)

回答率 63.7%(保育園・幼稚園 66.1%、小学校 67.4%、中学校 52.9%)

表 2 ワクチン接種の有無

	接種群			未接種群	合計	接種率(%)
	1 回	2 回	回数不明			
保育園・幼稚園	468	3,252	23	3,822	7,565	49.5
小学校	933	4,037	51	6,122	11,143	45.1
中学校	1,035	531	30	2,744	4,340	36.8
全体	2,436	7,820	104	12,688	23,048	44.9

表 3 インフルエンザ、発熱を伴うかぜへの罹患状況

		はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園	(7565 人)	3,508	3,449	608
小学校	(11143 人)	2,960	7,325	858
中学校	(4340 人)	928	3,101	311

表 4-1 インフルエンザの診断方法(1 回目罹患)

医療機関を受診したか？

		はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園	(3508 人)	3,409	95	4
小学校	(2960 人)	2,797	133	30
中学校	(928 人)	870	53	5

インフルエンザと診断されたか？

		はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園	(3409 人)	1,504	1,813	92
小学校	(2797 人)	1,819	852	126
中学校	(870 人)	634	185	51

診断根拠は？

		診断のみ	迅速検査(+)	迅速検査(-)	無回答
保育園・幼稚園	(1504 人)	74	1,211	30	189
小学校	(1819 人)	81	1,394	34	310
中学校	(634 人)	16	486	12	120

表 4-2 インフルエンザの診断方法(2 回目罹患)

医療機関を受診したか？

		はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園	(828 人)	790	22	16
小学校	(319 人)	278	15	26
中学校	(62 人)	57	5	0

インフルエンザと診断されたか？

		はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園	(790 人)	111	653	26
小学校	(278 人)	126	126	26
中学校	(57 人)	28	25	4

診断根拠は？

		診断のみ	迅速検査(+)	迅速検査(-)	無回答
保育園・幼稚園	(111 人)	4	86	1	20
小学校	(126 人)	11	83	4	28
中学校	(28 人)	2	14	0	12

表 5-1 相対危険と有効率(1 回目のエピソード)

(1)診断基準:発熱

	感染者率(感染者数/総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	40.7%(1524/3743)	48.8%(1864/3822)	0.83(0.79 ~ 0.88)	17(12 ~ 21)	<0.001
小学校	23.7%(1191/5021)	27.0%(1652/6122)	0.88(0.82 ~ 0.94)	12(6 ~ 18)	<0.001
中学校	18.0%(288/1596)	22.2%(608/2744)	0.81(0.72 ~ 0.92)	19(8 ~ 28)	<0.01
全体	29.0%(3003/10360)	32.5%(4124/12688)	0.89(0.86 ~ 0.93)	11(7 ~ 14)	<0.001

(2)診断基準:診察

	感染者率(感染者数/総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	0.8%(29/3743)	1.2%(45/3822)	0.66(0.41 ~ 1.05)	34(-5 ~ 59)	0.080
小学校	0.6%(28/5021)	0.9%(53/6122)	0.64(0.41 ~ 1.02)	36(-2 ~ 59)	0.058
中学校	0.4%(7/1596)	0.3%(9/2744)	1.34(0.50 ~ 3.58)	-34(-258 ~ 50)	0.608
全体	0.6%(64/10360)	0.8%(107/12688)	0.73(0.54 ~ 1.00)	27(0 ~ 46)	0.054

(3)診断基準:迅速検査

	感染者率(感染者数/総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	14.6%(547/3743)	22.6%(865/3822)	0.65(0.59 ~ 0.71)	35(29 ~ 41)	<0.001
小学校	13.4%(672/5021)	17.1%(1047/6122)	0.78(0.72 ~ 0.86)	22(14 ~ 28)	<0.001
中学校	12.1%(193/1596)	15.3%(420/2744)	0.79(0.67 ~ 0.93)	21(7 ~ 33)	<0.01
全体	13.6%(1412/10360)	18.4%(2332/12688)	0.74(0.70 ~ 0.79)	26(21 ~ 30)	<0.001

表 5-2 相対危険と有効率(2 回目のエピソード)

(1) 診断基準:発熱

	感染者率(感染者数/総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	8.8%(329/3743)	12.1%(462/3822)	0.73(0.64 ~ 0.83)	27(17 ~ 36)	<0.001
小学校	2.1%(106/5021)	2.8%(172/6122)	0.75(0.59 ~ 0.95)	25(5 ~ 41)	<0.05
中学校	1.1%(18/1596)	1.6%(45/2744)	0.69(0.40 ~ 1.18)	31(-18 ~ 60)	0.190
全体	4.4%(453/10360)	5.4%(679/12688)	0.82(0.73 ~ 0.92)	18(8 ~ 27)	<0.001

(2)診断基準:診察

	感染者率(感染者数/総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	0.0%(1/3743)	0.1%(3/3822)	0.34(0.04 ~ 3.27)	66(-227 ~ 96)	0.625
小学校	0.0%(2/5021)	0.1%(9/6122)	0.27(0.06 ~ 1.25)	73(-25 ~ 94)	0.126
中学校	0.1%(2/1596)	0.0%(0/2744)	-	-	0.135
全体	0.0%(5/10360)	0.1%(12/12688)	0.51(0.18 ~ 1.45)	49(-45 ~ 82)	0.230

(3)診断基準:迅速検査

	感染者率(感染者数/総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	1.0%(39/3743)	1.8%(68/3822)	0.59(0.40 ~ 0.87)	41(13 ~ 60)	<0.01
小学校	0.9%(43/5021)	1.1%(70/6122)	0.75(0.51 ~ 1.09)	25(-9 ~ 49)	0.154
中学校	0.5%(8/1596)	0.6%(17/2744)	0.81(0.35 ~ 1.87)	19(-87 ~ 65)	0.683
全体	0.9%(90/10360)	1.2%(155/12688)	0.71(0.55 ~ 0.92)	29(8 ~ 45)	<0.01

重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの  
免疫原性（2011/12 シーズン）

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）

共同研究者：前田 一洋（財団法人阪大微生物研究会サーベイランスセンター）

研究要旨

重症心身障害児・者（以下、重障者と略）は、季節性インフルエンザワクチン同様、H1N1pdm ワクチン初回接種による免疫応答も、健常人より低く、2回目接種による追加免疫も得られず、さらに2シーズン目（2010/11 シーズン）の接種でも有効な免疫原性が得られなかった。2シーズン目はインフルエンザの発病が確認されたため、3シーズン目の免疫応答への影響について調査した（2011/12 シーズン、前向き cohort study）。代諾の得られた重障者 101 人（男性 53 人、女性 48 人、平均年齢 41.9 歳）職員 188 人（男性 60 人、女性 128 人、平均年齢 42.3 歳）について H1N1pdm を含む 3 価の不活化インフルエンザワクチン 0.5ml を皮下接種し、接種前（S0）、接種後 3 週間後（S1）、シーズン終了後（S2）の血清を採取し凍結保存後、一括して HI 抗体価を測定した。幾何平均抗体価（GMT）、上昇倍率（GMTR）、seroprotection rate（S0、S1 1:40 の割合 SPR）、seroconversion rate（S1/S0 4、または S0<1:10 かつ S1 1:40 の割合 SCR）、接種後の副反応の出現割合について検討した。接種前の GMT、SPR は重障者、職員ともに 1,2 シーズン目よりも高かった。接種後の GMTR、SPR、SCR は重障者で 1.8、49%、14%と EMA 基準（SCR>40%、GMT 上昇倍率>2.5、SPR>70%のいずれか 1 つ以上を満たす）、FDA 基準（SCR の 95%CI<sub>low</sub> 40%、SPR の 95%CI<sub>low</sub> 70%）を満たさなかった。職員は、それぞれ 2.1、70%、22%であり EMA 基準のみ満たした。重障者では、前シーズンの発病者では、接種前抗体価が非発病者に比べて有意に高く、接種後の抗体価、抗体保有率も有意に高かった。いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。

A. 研究目的

重症心身障害児・者（以下、重障者）はインフルエンザによる重篤な合併症を起こしやすく、インフルエンザに対してハイリスクと考えられるが、基礎疾患や障害自体、長期の投薬などの影響でワクチンによる免疫原性が十分でない可能性がある。季節性インフルエンザワクチンに関しては、重障者は健常成人と比較すると免疫原性が低下していること、2回接種しても追加免疫は得られないことが報告されている<sup>1,2</sup>。我々は、2009/10 シーズンの H1N1pdm インフルエンザワクチンの接種でも同様に、重障者では免疫原性の低下しており、2回接種による追加免疫も得られなかったことを報告した<sup>3</sup>。さらに、2シーズン目の 3 価不活化ワクチン接種前の H1N1 に対する抗体の保有状況および免疫原性について調査したが、H1N1 に対する免疫原性はいずれも EMEA 基準、FDA 基準を満たさなかった。2シーズン目はインフルエンザの発病が確認されたため、3シーズン目の接種前抗

体保有状況や、免疫応答に影響を及ぼす可能性があり、検討が必要である。そこで、前2シーズンと同施設入所の対象者についてインフルエンザワクチン接種後の免疫原性について H1N1 型を中心に検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2011/2012 シーズンに、保護者あるいは身元引受人の方に郵送で説明文書用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の代諾を得た M 病院に入所中の重障者 101 人（男性 53 人、女性 48 人、平均年齢 41.9 歳）、および説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の同意の得られた職員 188 人（男性 60 人、女性 128 人、平均年齢 42.3 歳）について、H1N1pdm を含む 3 価の不活化インフルエンザワクチン（阪大微研）0.5ml を 1 回、それぞれ主治医が皮下接種した。接種前（S0）1 回接種 3 週間後（S1）、およびシーズン終了後（S2）

に採血し、採血後はできるだけ速やかに血清を分離し、-40 以下にて調査施設で保存し、シーズン終了後にすべての検体をまとめて HI 抗体価測定を行った。調査期間中は、発熱他、インフルエンザ関連疾患の追跡調査を実施した。

## 2. 解析

HI 抗体価が 10 未満の検査結果は 5 と置き換えて幾何平均抗体価 (GMT) を算出し、S0 に対する S1、の上昇倍率 (GMTR) を求め Wilcoxon Signed Rank Test により比較した。さらに、S0、S1、S2 において対象者の性、年齢階級、接種前抗体価、基礎疾患の有無ごとにも GMT を算出し、Wilcoxon rank sum test または Kruskal-Wallis rank test により比較した。HI 抗体価 1:40 の割合 (seroprotection rate : SPR)、接種後の HI 抗体価が接種前の HI 抗体価の 4 倍以上の上昇を示した者、または接種前の HI 抗体価 < 1:10 で接種後に HI 抗体価 1:40 となった者の割合 seroconversion rate (SCR)、接種後の副反応の出現割合について求め、同様に対象者の特性に関して 2test、Fisher's exact test、Mantel-extension method にて検討した。

(倫理的配慮) 本研究では、保健医療施設従事者については本人の同意を得るが、重障者は本人からは有効な同意を得るのは難しいため、保護者 (身元引受人) からの代諾が得られる場合のみを対象とした。本人の人権が損なわれることが無いよう特に注意を払い、採血時に協力を拒否する者は、対象から除くこととした。代諾が得られない場合や本人が拒否する場合も、本人が不利益になるようなことはないように配慮した。個人名は一切公表せず、また抗体ほかの検査結果と調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。血液試料は施錠されたフリーザーに、同意書・調査票は施錠されたキャビネットに保管した。個人識別情報 (氏名、住所) は同意文書のみに記載し、血液保管容器、調査票および検査結果はすべてコード化した識別番号で取り扱うようにした。研究計画については、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。

## C. 結果

重障者、職員ともに、ワクチン接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められな

った。両群ともにワクチン接種前後にインフルエンザ様症状を呈する者、および、終了後 (S2) の HI 価が接種後 (S1) の HI 価よりも 4 倍以上上昇していた者はいなかった。H1N1、H3N2、B に対する免疫原性について重障者はそれぞれ表 1~3 に、職員は表 4~5 に示した。

H1N1 については、接種後の GMTR、SPR、SCR は重障者で 1.8、49%、14% と EMA 基準 (SCR > 40%、GMT 上昇倍率 > 2.5、SPR > 70% のいずれか 1 つ以上を満たす)、FDA 基準 (SCR の 95%CI<sub>low</sub> 40%、SPR の 95%CI<sub>low</sub> 70%) を満たさなかった (表 1)。職員は、それぞれ 2.1、70%、22% であり EMA 基準のみ満たした (表 4)。両群ともに、免疫原性に影響を与える因子として、接種前抗体価が高いほど上昇倍率、SPR は統計学的有意に高かった。SCR については、職員では接種前抗体価が高いほどは統計学的有意に低かったが、重障者では明らかな関連がみられなかった。重障者では、前シーズンの H1N1 型インフルエンザ発病者は非発病者に比べて、接種前、接種後、流行終了後のいずれの時点の抗体価も統計学的有意に高かった。また、接種後の上昇倍率は発病のない者の方が有意に高く、SPR は発病者で有意に高かった。

H3N2 については、接種後の GMTR、SPR、SCR は重障者で 2.3、61%、27% と EMA 基準、FDA 基準を満たさなかった (表 2)。職員は、それぞれ 2.2、76%、22% であり EMA 基準のみ満たした (表 5)。両群ともに、免疫原性に影響を与える因子として、接種前抗体価が高いほど上昇倍率、SCR は統計学的有意に低く、SPR は統計学的有意に高かった。重障者では、前シーズンの H1N1 型インフルエンザ発病の影響はみられなかった。

B については、接種後の GMTR、SPR、SCR は重障者で 1.2、95%、2% (表 3)、職員は、それぞれ 1.3、98%、6% であり、ともに EMA 基準のみ満たした (表 6)。両群ともに、免疫原性に影響を与える因子として、接種前抗体価が高いほど上昇倍率、SCR は統計学的有意に低く、SPR は統計学的有意に高かった。重障者では、前シーズンの H1N1 型インフルエンザ発病の影響はみられなかった。

## D. 考察

我々は、H1N1pdm 接種開始から 2 シーズン目での接種前抗体価は初回接種前よりも上昇していたものの、接種後の免疫応答に改善がな

ったことを報告した。2シーズン目には発病者も観察されたため、3シーズン目での接種前の抗体保有状況や、接種後の免疫応答に影響がみられるかを検討した。

H1N1pdm に対する接種前の SPR は重障者 49%、職員 70%で、ともに、2009/10 シーズンの 5%、9%、2010/11 シーズンの 28%、43%よりも高かった。また、重障者のうち、前シーズンに H1N1 に発病していない者に限っても接種前の SPR は 41%と、2009/10 シーズンおよび、2010/11 シーズンの接種前よりも高かったことから、前シーズンのワクチン接種により得られた抗体が持続していた可能性が示唆された。しかし、その程度は重障者の方が低かった。

重障者のワクチン接種後の免疫応答および、シーズン終了後の抗体保有に影響を及ぼす要因は、職員と同様、接種前の抗体価であった。接種前抗体価が高いほど GMT および SPR が高く、GMTR, SCR は低かった。さらに、重障者では、前シーズンの発病の有無で有意差があり、発病者の方が GMT および SPR が高く、GMTR, SCR は低かった。2010/11 シーズンは、重障者では喘息治療のある者で接種後の GMT, SPR は有意に高かったが、2011/12 シーズンは喘息の有無で差はみられなかった。喘息治療のない 90 人のうち 2010/11 シーズンにインフルエンザに発病したのは 12 人(13%)であったのに対し、喘息治療のあるものでは、11 人のうち発病したのは 4 人(36%)と有意に高かったことから、喘息治療のあるものでは、2010/11 の罹患の影響で、2011/12 シーズンの接種前抗体価が高かったことが影響している可能性が考えられた。

SCR については、職員では接種前抗体価が高いほどは統計学的有意に低く免疫応答の頭打ちが影響していると考えられるが、重障者では明らかな関連がみられなかった。これは、重障者の中に、接種前抗体が低く、かつ、免疫原性の低い者のいる可能性を示唆するものと考えられた。さらなる詳細な検討が必要である。

重障者は職員に比べて、H1N1、H3N2、B に対する SPR がいずれもが有意に低かったが、SCR、上昇倍率に有意な差はみられなかった。重障者では、とくに H1N1 についての SPR が他の型に比べて低いが、今後発病の既往が増えることにより、免疫原性が改善する例が増える可能性があるかもしれない。今後の追跡が必要である。

## E. 結論

重症心身障害者施設において H1N1pdm ワクチン初回接種から 3 シーズン目の 3 価不活化ワクチン接種前の H1N1 に対する抗体の保有状況および免疫原性について調査した。接種前抗体価は重障者、職員ともに 1,2 シーズンより高かった。重障者は職員に比べて接種後の幾何平均抗体価、抗体保有率は有意に低かったが、上昇倍率、抗体陽転率に有意差は認めなかった。重障者では、前シーズンの発病者では、接種前抗体価が非発病者に比べて有意に高く、接種後の抗体価、抗体保有率も有意に高かった。

## 参考文献

- 1) Otsuka T, Fujinaka H, Kamimura T, et al. Influenza vaccination in severely multiply handicapped persons/children. *Vaccine* 2006; 24(19): 4096-101.
- 2) Otsuka T, Fujinaka H, Katsuyama K, et al. Influenza vaccination for severely multiply handicapped persons/children in the 2005-2006 season. *Vaccine* 2007; 25(23): 4521-4.
- 3) Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, et al. Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability. *Vaccine* 2011; 29: 8323-29.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

原めぐみ、大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫．ワクチン疫学研究の原理と方法：新型インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価．*日本衛生学雑誌* 2013;68:453-460．

### 2. 学会発表

1) 原めぐみ、田中恵太郎．新型インフルエンザワクチン（2009）の免疫原性と有効性：重症心身障害者について．第 83 回日本衛生学会総会、2013 年 3 月 24～26 日、金沢．

2) 原めぐみ、大藤さとこ、福島若葉、加瀬哲夫、前田一洋、廣田良夫．重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性と安全性（2010/11 シーズン）．第 17 回日本ワクチン学会学術集会、2013 年 11 月 30 日～12 月 1 日、津．

H.知的財産権の出願・登録状況  
なし

表1. インフルエンザワクチンのH1N1に対する免疫原性(幾何平均抗体価) <sup>1</sup> 重症心身障害者 2011/12												
カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate			Seroconversion rate		
		接種前(S0)	1回接種後(S1) <sup>2</sup>	シーズン後(S3) <sup>2,3</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>		n	( % : 95%CI )	n	( % : 95%CI )		
【全サンプル】	101	17	31	20	1.8	(P<0.0001)	49	( 49 : 38-59 )	14	( 14 : 7-22 )		
【性別】												
男性	53	14	24	16	1.8	(P<0.0001)	23	( 43 : 30-58 )	6	( 11 : 4-23 )		
女性	48	21	40	26	1.9	(P<0.0001)	26	( 54 : 39-69 )	8	( 17 : 7-30 )		
		(P=0.0775)	(P=0.0451)	(P=0.0318)	(P=0.793)		(P=0.2794)		(P=0.4375)			
【年齢(歳)】												
<30	22	17	31	20	1.9	(P<0.0001)	12	( 55 : 34-75 )	3	( 14 : 0-28 )		
30-39	23	18	32	19	1.8	(P<0.0001)	12	( 52 : 31-73 )	3	( 13 : 0-27 )		
40-49	20	13	30	19	2.3	(P<0.0001)	10	( 50 : 28-72 )	5	( 25 : 6-44 )		
50+	36	19	29	21	1.6	(P<0.0001)	15	( 42 : 26-68 )	3	( 8 : 0-17 )		
		(P=0.6804)	(P=0.9648)	(P=0.1832)	(P=0.4485)		(P=0.7681)		(P=0.3896)			
【接種前抗体価】												
<1:10	35	5	11	6	2.3	(P<0.0001)	3	( 9 : 0-18 )	3	( 9 : 0-18 )		
1:10-1:20	34	14	28	18	2.0	(P<0.0001)	14	( 41 : 25-58 )	9	( 26 : 12-41 )		
1:40	32	75	97	82	1.3	(P<0.0001)	32	( 100 : 100 )	2	( 6 : 0-15 )		
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)		(P<0.0001)		(P=0.0317)			
【前シーズンの発病(H1N1)】												
なし	85	13	25	16	1.9	(P<0.0001)	35	( 41 : 30-53 )	11	( 13 : 7-22 )		
あり	16	62	95	70	1.5	(P<0.0001)	14	( 88 : 61-100 )	3	( 19 : 0-38 )		
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P=0.023)		(P=0.0007)		(P=0.6922)			
【気管支喘息の有無】												
なし	90	15	29	19	1.9	(P<0.0001)	42	( 47 : 36-57 )	13	( 14 : 8-23 )		
あり	11	33	48	33	1.5	(P<0.0001)	7	( 64 : 31-89 )	1	( 9 : 0-41 )		
		(P=0.099)	(P=0.708)	(P=0.1017)	(P=0.1575)		(P=0.2878)		(P=0.6276)			

1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test,  
カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test

表2. インフルエンザワクチンのH3N2に対する免疫原性(幾何平均抗体価)<sup>1</sup> 重症心身障害者 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate			Seroconversion rate		
		接種前(S0)	1回接種後(S1) <sup>2</sup>	シーズン後(S2) <sup>2,3</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>		n	( % : 95%CI )	n	( % : 95%CI )		
【全サンプル】	101	17	39	22	2.3	(P<0.0001)	62	( 61 : 52-71 )	27	( 27 : 18-35 )		
【性別】												
男性	53	15	33	20	2.2	(P<0.0001)	27	( 51 : 37-64 )	11	( 21 : 10-32 )		
女性	48	19	46	25	2.4	(P<0.0001)	35	( 73 : 60-85 )	16	( 33 : 20-47 )		
		(P=0.3369)	(P=0.1180)	(P=0.3589)	(P=0.6532)		(P=0.0235)		(P=0.1437)			
【年齢(歳)】												
< 30	22	16	40	23	2.6	(P<0.0001)	11	( 50 : 28-72 )	7	( 32 : 14-55 )		
30-39	23	18	33	22	1.8	(P<0.0001)	14	( 61 : 41-81 )	4	( 17 : 2-33 )		
40-49	20	18	44	21	2.5	(P<0.0001)	15	( 75 : 51-92 )	7	( 35 : 14-56 )		
50+	36	16	39	23	2.4	(P<0.0001)	22	( 61 : 43-77 )	9	( 25 : 11-39 )		
		(P=0.7793)	(P=0.8603)	(P=1.0000)	(P=0.2053)		(P=0.4283)		(P=0.5584)			
【接種前抗体価】												
< 1:10	28	5	12	7	2.4	(P<0.0001)	1	( 4 : 1-8 )	1	( 4 : 0-8 )		
1:10-1:20	41	15	41	22	2.8	(P<0.0001)	30	( 73 : 58-85 )	21	( 51 : 35-65 )		
1:40	31	61	105	67	1.7	(P<0.0001)	31	( 100 : 89-100 )	5	( 16 : 5-34 )		
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)		(P<0.0001)		(P<0.0001)			
【前シーズンの発病(H1N1)】												
なし	85	17	37	22	2.2	(P<0.0001)	52	( 61 : 50-72 )	20	( 24 : 15-34 )		
あり	16	17	50	26	3.0	(P<0.0001)	10	( 63 : 35-85 )	7	( 44 : 20-70 )		
		(P=0.4584)	(P=0.2023)	(P=0.3223)	(P=0.05025)		(P=0.9205)		(P=0.0936)			
【気管支喘息の有無】												
なし	90	18	39	23	2.2	(P<0.0001)	56	( 62 : 51-73 )	23	( 26 : 17-36 )		
あり	11	13	35	18	2.7	(P<0.0001)	6	( 55 : 24-83 )	4	( 36 : 11-69 )		
		(P=0.1944)	(P=0.3722)	(P=0.2135)	(P=0.2856)		(P=0.6215)		(P=0.4445)			

1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test,  
カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test

表3. インフルエンザワクチンのBに対する免疫原性(幾何平均抗体価)<sup>1</sup> 重症心身障害者 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate			Seroconversion rate		
		接種前(S0)	1回接種後(S1) <sup>2</sup>	シーズン後(S3) <sup>2,3</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>		n	( % : 95%CI )	n	( % : 95%CI )		
【全サンプル】	101	59	69	59	1.2	(P<0.0001)	96	( 95 : 91-100 )	2	( 2 : 0-7 )		
【性別】												
男性	53	55	67	58	1.2	(P<0.0001)	51	( 96 : 87-100 )	0	( 0 : 0-7 )		
女性	48	63	72	60	1.2	(P<0.0001)	45	( 94 : 83-99 )	2	( 4 : 1-14 )		
		(P=0.2273)	(P=0.3085)	(P=0.6299)	(P=0.5492)		(P=0.6664)		(P=0.2234)			
【年齢(歳)】												
< 30	22	53	75	57	1.4	(P<0.0001)	22	( 100 : 100 )	0	( 0 : 0-15 )		
30-39	23	71	80	78	1.1	(P<0.0001)	21	( 91 : 72-99 )	1	( 4 : 0-13 )		
40-49	20	61	77	59	1.3	(P<0.0001)	20	( 100 : 100 )	1	( 5 : 0-15 )		
50+	36	54	57	51	1.0	(P<0.0001)	33	( 92 : 78-98 )	0	( 0 : 0-1 )		
		(P=0.8045)	(P=0.1249)	(P=0.3427)	(P=0.0403)		(P=0.2899)		(P=0.4275)			
【接種前抗体価】												
< 1:10	0											
1:10-1:20	9	20	40	23	2.0	(P<0.0001)	8	( 89 : 68-100 )	1	( 11 : 0-32 )		
1:40	92	65	73	65	1.1	(P<0.0001)	88	( 96 : 89-99 )	1	( 1 : 0-6 )		
		(P<0.0001)	(P=0.0045)	(P<0.0001)	(P<0.0001)		(P=0.3175)		(P=0.1711)			
【前シーズンの発病(H1N1)】												
なし	85	59	71	58	1.2	(P<0.0001)	82	( 96 : 0-99 )	1	( 1 : 0-6 )		
あり	16	57	59	66	1.0	(P<0.0001)	14	( 88 : 62-98 )	1	( 6 : 0-30 )		
		(P=0.4940)	(P=0.0932)	(P=0.2717)	(P=0.0967)		(P=0.1291)		(P=0.1814)			
【気管支喘息の有無】												
なし	90	59	71	60	1.2	(P<0.0001)	86	( 96 : 9-99 )	2	( 2 : 0-8 )		
あり	11	55	58	55	1.1	(P<0.0001)	10	( 91 : 59-100 )	0	( 0 : 0-28 )		
		(P=0.4146)	(P=0.1170)	(P=0.2515)	(P=0.2708)		(P=0.5025)		(P=0.7931)			

1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test,  
カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate			Seroconversion rate		
		接種前(S0)	1回接種後(S1) <sup>2</sup>	シーズン後(S2) <sup>2,3</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>		n	( % : 95%CI )	n	( % : 95%CI )		
【全サンプル】	188	20	43	27	2.1	(P<0.0001)	132	( 70 : 64-77 )	41	( 22 : 16-27 )		
【性別】												
男性	60	18	43	27	2.5	(P<0.0001)	43	( 72 : 60-83 )	19	( 32 : 20-43 )		
女性	128	22	43	27	2.0	(P<0.0001)	89	( 70 : 62-73 )	22	( 17 : 11-24 )		
		(P=0.1564)	(P=0.8823)	(P=0.8918)	(P=0.0704)		(P=0.7654)		(P=0.025)			
【年齢(歳)】												
<30	25	22	49	32	2.2	(P<0.0001)	18	( 72 : 50-88 )	8	( 32 : 28-72 )		
30-39	63	23	47	31	2.0	(P<0.0001)	48	( 76 : 63-87 )	13	( 21 : 11-33 )		
40-49	52	22	48	27	2.2	(P<0.0001)	41	( 79 : 65-89 )	13	( 25 : 14-39 )		
50+	48	16	33	20	2.1	(P<0.0001)	25	( 52 : 37-67 )	7	( 15 : 6-28 )		
		(P=0.2894)	(P=0.0650)	(P=0.0971)	(P=0.7481)		(P=0.0147)		(P=0.3402)			
【接種前抗体価】												
<1:10	44	5	20	10	4.1	(P<0.0001)	16	( 36 : 22-51 )	16	( 36 : 22-51 )		
1:10-1:20	69	16	32	20	2.1	(P<0.0001)	41	( 59 : 48-71 )	16	( 23 : 13-33 )		
1:40	75	60	87	65	1.4	(P<0.0001)	75	( 100 : 100 )	9	( 12 : 5-19 )		
		(P<0.001)	(P<0.001)	(P<0.001)	(P<0.001)		(P<0.0001)		(P=0.0075)			

1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test,  
カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate			Seroconversion rate		
		接種前(S0)	1回接種後(S1) <sup>2</sup>	シーズン後(S2) <sup>2,3</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>		n	( % : 95%CI )	n	( % : 95%CI )		
【全サンプル】	188	24	54	41	2.2	(P<0.0001)	143	( 76 : 70-82 )	41	( 22 : 16-28 )		
【性別】												
男性	60	27	66	47	2.4	(P<0.0001)	49	( 82 : 70-90 )	15	( 25 : 15-38 )		
女性	128	23	49	38	2.2	(P<0.0001)	94	( 73 : 65-81 )	26	( 20 : 13-22 )		
		(P=0.4189)	(P=0.0927)	(P=0.3945)	(P=0.8092)		(P=0.2177)		(P=0.4681)			
【年齢(歳)】												
<30	25	19	56	40	2.9	(P<0.0001)	18	( 72 : 51-88 )	5	( 20 : 7-41 )		
30-39	63	23	54	40	2.4	(P<0.0001)	50	( 79 : 67-89 )	15	( 24 : 14-36 )		
40-49	52	31	60	41	1.9	(P<0.0001)	43	( 83 : 70-92 )	11	( 21 : 11-35 )		
50+	48	22	46	42	2.1	(P<0.0001)	32	( 67 : 52-80 )	10	( 21 : 10-35 )		
		(P=0.2652)	(P=0.5132)	(P=0.9916)	(P=0.3539)		(P=0.2420)		(P=0.9716)			
【接種前抗体価】												
<1:10	35	5	22	13	4.4	(P<0.0001)	10	( 29 : 22-51 )	10	( 29 : 22-51 )		
1:10-1:20	71	16	42	33	2.6	(P<0.0001)	51	( 72 : 47-71 )	24	( 34 : 13-33 )		
1:40	82	68	99	79	1.5	(P<0.0001)	82	( 100 : 100 )	7	( 9 : 5-19 )		
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)		(P<0.0001)		(P=0.0005)			

1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test,  
カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test

表6. インフルエンザワクチンのBに対する免疫原性(幾何平均抗体価) <sup>1</sup> 重症心身障害者施設の職員 2011/12												
カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate			Seroconversion rate		
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) <sup>2</sup>	シーズン後 (S2) <sup>2,3</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>		n ( % : 95%CI )	n ( % : 95%CI )				
【全サンプル】	188	79	101	96	1.3	(P<0.0001)	184 ( 98 : 96-100 )	12 ( 6 : 3-11 )				
【性別】												
男性	60	72	102	99	1.4	(P<0.0001)	59 ( 98 : 9-100 )	6 ( 10 : 4-21 )				
女性	128	82	100	95	1.2	(P<0.0001)	125 ( 98 : 95-100 )	6 ( 5 : 2-10 )				
		(P=0.1003)	(P=0.9224)	(P=0.8264)	(P=0.2848)		(P=0.7643)	(P=0.1648)				
【年齢(歳)】												
< 30	25	66	103	100	1.6	(P<0.0001)	25 ( 100 : 100 )	5 ( 20 : 6-36 )				
30-39	63	75	94	93	1.3	(P<0.0001)	61 ( 97 : 92-100 )	3 ( 5 : 0-11 )				
40-49	52	81	104	97	1.3	(P<0.0001)	50 ( 96 : 91-100 )	3 ( 6 : 0-12 )				
50+	48	90	104	99	1.2	(P<0.0001)	48 ( 100 : 100 )	1 ( 2 : 0-6 )				
		(P=0.2684)	(P=0.8277)	(P=0.9933)	(P=0.58717)		(P=0.4478)	(P=0.0228)				
【接種前抗体価】												
< 1:10	0											
1:10-1:20	4	20	160	67	8.0	(P<0.0001)	4 ( 100 : 100 )	3 ( 75 : 33-100 )				
1:40	184	81	100	97	1.2	(P<0.0001)	180 ( 98 : 96-100 )	9 ( 5 : 2-8 )				
		(P=0.0004)	(P=0.6421)	(P=0.3888)	(P=0.0002)		(P=1.000)	(P<0.0001)				
1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test, カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test												

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

2012/13 シーズンの土浦市 4 小学校におけるインフルエンザワクチン有効率の  
迅速検査結果による検討

研究協力者：山口 真也（国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児周産期診療部長）

研究要旨

2006/07 シーズンから行っている土浦市の 4 つの公立小学校における、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性解析を、2012/13 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2333）。今シーズンのワクチン接種歴に加え他のリスクファクターを聴取し、ロジスティック回帰分析によりワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比を算出した。4 校全体の同シーズンのインフルエンザ罹患率は、A 型が 12.9%、B 型が 5.2%であった。A 型及び B 型インフルエンザそれぞれについてワクチン有効率を検討したところ、A 型について 45% (95%CI: 20 ~ 61%)、B 型については 15% (95%CI: -50 ~ 52%) であった。学年（年齢）が 1 増える毎に A 型発症のリスクは 0.82 倍となり統計学的有意な結果となったが、B 型についてはこのような有意な相関は認められなかった。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な差は認められなかった。本調査法は、教育機関の協力を得ることによって、低コストでありながら信頼性の高いインフルエンザワクチン有効率算出を可能にした優れた研究デザインである。

A. 研究目的

インフルエンザは近年最も大きな注目を浴びているウイルス感染症である。迅速抗原検査による早期診断、タミフル・リレンザ・イナビル等の抗ウイルス薬の導入、老人の超過死亡、幼児のインフルエンザ脳症、タミフルと関連性が疑われた異常行動、H5N1、H7N9 インフルエンザの散発的流行、2009 年の新型インフルエンザパンデミックなど、インフルエンザについては話題に事欠かない。

世界的にはインフルエンザ対策の根幹は抗インフルエンザ薬ではなく、ワクチン接種であるとされているが、日常臨床の現場ではワクチン接種にも関わらずインフルエンザに罹患する患児を多く認めるため、インフルエンザワクチンの有効性に疑問を持つ臨床家が多く存在する。しかし、病院・診療所に来るインフルエンザ患者の多くがワクチンを接種していたからといって、ワクチンが無効であるとは言えない。ワクチンを接種してインフルエンザに罹患しなかった大多数の人達は病院に来ないからである。したがって、ワクチンの有効性を検討するには、ワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を、均一な曝露が想定される一定規模の集団から聴取し比較する必要がある。そのため我々は、2004/05 シーズンに土浦市立大岩田小学校、2005/06 シーズンに同校及び土浦市立第二小学

校、2006/07 シーズンからはさらに土浦市立土浦小学校および都和小学校を加えた 4 校において、全校児童の保護者に対するアンケート調査を行い続けている。2006/07 シーズンの調査ではインフルエンザ A 型に対するワクチンの有効率は 53%、2007/08 シーズンは A 型に対して 68%、2008/09 シーズンは A 型に対して 40% という統計学的に有意な結果を得た。2009/10 シーズンは新型インフルエンザの流行に新型ワクチンの供給が間に合わなかったため記述統計調査のみ行ったが、2010/11 シーズンは以前と同様の調査を行うことが可能であった。しかし、この年度のワクチン有効率は低く、A 型に対して 33%、B 型に対して 14% の点推定値であり、どちらも統計学的有意には達しなかった。2011/12 シーズンも同様で、A 型に対して -1%、B 型に対して -7% という結果であった。インフルエンザの流行株は毎年変異し、流行の程度も毎年異なるため、同様の調査を継続して行うことは重要である。そのため、同じ小学校 4 校を対象として、同様の調査を 2012/13 シーズンも繰り返して施行した。

B. 研究方法

土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成 24 年度 1 年生から 6 年生の保護者に対しアンケート

トによる基礎調査を行った。アンケート（調査票 A）は 2013 年 1 月上旬に配布し、2 週間後に回収した。基礎調査では年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨年度インフルエンザワクチン接種回数・昨年度インフルエンザ罹患歴、今年度インフルエンザワクチン接種回数、2012 年 10 月から 12 月までのインフルエンザ罹患歴について情報収集した。2013 年 1 月から 3 月のインフルエンザ罹患患者については、学校にインフルエンザ罹患を届け出る欠席報告書と一緒に、別のアンケート（調査票 B）を保護者に記入してもらい回収した。この調査票 B では、発熱時期、インフルエンザの型、タミフル、リレンザ、イナビル処方の有無について情報収集した。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。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザであるため、A 香港あるいは A ソ連の分類は行わなかった。得られた結果は STATA version 10 を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

アンケートは学年・クラス・出席番号・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。本調査は、土浦市医師会理事会、土浦市教育委員会、及び参加各校の許可を得て行われた。

## C. 研究結果

### 1. 対象

土浦市の 4 小学校（第二小・大岩田小・土浦小・都和小）の平成 24 年度 1 年生から 6 年生までの児童に基礎調査用アンケート A を配布し回収した。対象（2012 年 10 月 1 日時点）は合計で 2458 人、回答は 2333 名からあり、回収率は全体で 94.9%、学校別回収率はそれぞれ 93.5%、98.6%、97.2%、98.4%であった。各校の学年別人数構成を表 1 に示す。

### 2. ワクチン接種

2012 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までに 1 回以上インフルエンザワクチンを接種したと回答したのは全体で 1320 名、4 校全体での接種率は 57.4%（23 年度は 59.3%、22 年度は 61.4%、20 年度は 57.9%、19 年度は 55.6%、18 年度は 44.8%）であった。各校毎のワクチン接種回数の分布を表 2 に示す。1 回以上のワクチン接種率は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、58.7%、58.6%、57.9%、53.9%であった。

各校の学年毎ワクチン接種回数の分布を表 3 に示す。接種率は学年が上がるにつれて低下す

る傾向があり、トレンド解析で有意であった（ $P=0.007$ ）。4 校全体で低学年（1-3 年生）と高学年（4-6 年生）の間の接種率の差について比較したところ、低学年は 60.0%、高学年は 55.1%と有意差を認めた（Chi-square 5.63,  $P=0.018$ ）。

### 3. インフルエンザ罹患

各校に報告されたインフルエンザによる出席停止の総数（A 及び B 型の計）は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順にそれぞれ、70 名、166 名、74 名、153 名であった。質問票 B の回収数はそれぞれ、64 枚（91.4%）・157 枚（94.6%）・70 枚（94.6%）・143 枚（93.5%）であった。各校毎の学年別インフルエンザ罹患数を表 4 に示す。4 校全体で A 型に罹患したのは 300 名（罹患率 12.9%）、B 型罹患患者は 121 名（罹患率 5.2%）であった。A 型と B 型に一回ずつ罹患したのは 8 名であった。発熱時に医療機関を受診しインフルエンザと診断されたが迅速検査を行わなかったため型が不明の者（臨床診断 Flu）は 4 校全体で 13 名であった。以後の解析はこの 13 名を除いて行った。

4 校全体での低学年と高学年の型別インフルエンザ罹患率を表 5 に示す。A 型は、低学年のほうが有意に高い罹患率を認めたが、B 型の罹患率の差は有意ではなかった（A 型: chi-square 5.97,  $P=0.015$ 、B 型: chi-square 3.64,  $P=0.056$ ）。

### 4. 流行曲線

各校の A 型及び B 型インフルエンザ流行曲線を図 1・図 2 に示す。A 型インフルエンザは各校とも第 3~4 週に流行のピークを認め、特に都和小で大きな流行となった。B 型は大岩田小で 7 週をピークに比較的大きな流行を認めたが、それ以外の学校では、第二小の 9 週の小流行を除き、ほとんど認められなかった。

### 5. ワクチン接種群と非接種群の比較

ワクチン接種群と非接種群の特性比較を表 6 に示す。接種群は有意に年齢（学年）が低く、基礎疾患保有率が高く、昨年度ワクチン接種率が高かった。また、昨年度 A 型罹患歴が有意に高かった。

### 6. ワクチン有効率

4 校全体のワクチン接種回数ごとインフルエンザ型別罹患率を表 7 に示す。A 型では、接種回数と罹患率の間にトレンド解析で有意な相関

を認めた( $P=0.016$ )。B型では同様の相関は認められなかった( $P=0.220$ )。

有効率の単変量解析はカイ2乗検定、多変量解析では各種リスク因子を強制投入した無条件ロジスティック回帰モデルを用いた(表8)。多変量解析ではA型発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.55で有意、B型に対しては0.85で統計学的有意に達しなかった。ワクチン有効率はそれぞれ45%(95%CI: 20~61%)、15%(95%CI: -50~52%)と計算された。

#### 7. 各リスク因子のオッズ比

各リスク因子の多変量解析におけるオッズ比を表9に示す。学年(年齢)が1増える毎にA型発症のリスクは0.82倍となり有意な相関であったが、B型発症のリスクは0.99倍で、学年との有意な相関を認めなかった。例年では昨年度ワクチン接種が今年度のA型発症に有意な陽性相関を認めていたが、今回の調査ではそのような相関は認められなかった。前年度のA型罹患と今年度A型発症には有意な陰性の相関(OR 0.42)が認められ、同様に前年度のB型罹患と今年度B型発症にも有意な陰性の相関(OR 0.27)が認められた。

#### 8. 抗インフルエンザ薬

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方割合を表10に示す。A型・B型とも、イナビルの処方が40%台で、最も高頻度に処方されていた。抗インフルエンザ薬を投与されない事例は例年より少なく、3%以下であった。

#### 9. 発熱期間

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方による平均発熱時間の比較を表11に示す。処方されたが使用しなかった例については、「処方なし」に入れて検討した。タミフル群、リレンザ群、イナビル群、処方なし群間の発熱時間の差はoneway ANOVA解析で、A型( $P=0.982$ )、B型( $P=0.221$ )とも有意な差を認めなかった。Post Hocテスト(Scheffe法)では、B型において、処方なし群と他の3つの薬剤群の間でそれぞれ発熱時間の有意差(タミフル  $P=0.050$ 、リレンザ  $P=0.027$ 、イナビル  $P=0.008$ )を認めた。

#### 10. ワクチン接種による有熱期間の差

ワクチン接種の有無による発熱時間を表12

に示す。A型・B型ともワクチン接種群と非接種群の間で発熱時間に有意な差を認めなかった(A型:  $P=0.355$ 、B型:  $P=0.829$ )。

#### D. 考察

2012/13 インフルエンザシーズンは、国内ではA(H3N2)ウイルスが流行の主流であった。感染症情報センターによると、2013年3月29日時点の総分離・検出数4,533株における型/亜型分離・検出比は、AH1pdm09亜型が2%(93株)、AH3亜型が85%(3,861株)、B型が13%(579株)であった。B型はYamagata系統とVictoria系統の2系統があるが、今シーズンも両系統の混合流行で、その割合は3:2で、山形系統による流行がやや優位であった<sup>(1)</sup>。この流行パターンは2011/12シーズンとほぼ同様であるが<sup>(2)</sup>、2011/12シーズンの我々の調査で得られたワクチン有効率が、A型-1%(95%CI: -45~30%)、B型-7%(95%CI: -70~32%)と全く有効でなかったことに比べると、2012/13シーズンはA型45%(95%CI: 20~61%)、B型15%(95%CI: -50~52%)と、A型については有意な有効率が認められた。この原因として考えられるのは、2011/12シーズンのワクチン株はA(H3N2)がA/ビクトリア/210/2009(H3N2)であったが、流行株との抗原性乖離がその後報告されたため、2012/13シーズンからA/Victoria/361/2011(H3N2)に変更されたことがあげられる<sup>(3)</sup>。感染症情報センターによると、2012/13シーズンに分離された流行株は、ワクチン株であるA/California/7/2009(H1N1)pdm09、A/Victoria/361/2011(H3N2)、B/Wisconsin/1/2010(Yamagata系統)に抗原性が類似した株が、それぞれ95%、98%、100%を占め、いずれの型・亜型においてもワクチン類似株が流行の主流であった。したがって、流行の主流を占めたA(H3N2)についてワクチン株と流行株の抗原性が類似していたことが、今回の我々の結果であるA型についての45%という有意な有効率に繋がったものと考えられる。

今回の調査では、前年のA型及びB型罹患が今年度発症抑制に有意に寄与しているという結果が得られた。これはこれまでの調査では見なかった結果である。2011/12シーズンと2012/13シーズンに流行したA(H3N2)とB型ウイルスの抗原性が大きく変異していなかったためと思われるが、同時に、保護者の子どもの一年前の感染既往についての記憶バイアスが少ないこと

も示唆している。毎年同じ調査を継続して行っているため、このようなインフルエンザに対する意識の高まりが生じているのかもしれない。

一方で、本調査の対象校である4つの小学校におけるワクチン接種率は平成22年度の61.4%をピークに、23年度は59.3%、24年度は57.4%と減少傾向にある。その原因については特にアンケートで質問を行っていないため不明であるが、抗ウイルス薬の使用率が97%という結果からは、ワクチンによる予防をするくらいなら、感染した時にクスリを飲めばよいという安易な風潮が広がってきている可能性が考えられる。インフルエンザに対してこれほど抗ウイルス薬を使用する国は世界でも日本だけであり、基本はワクチンによる予防であるのが世界標準である以上、ワクチン接種をさらに薦めるような政策の施行が望まれる。

#### E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。このような調査の実現には、参加教育機関及び市教育委員会の全面的な協力が不可欠であり、関係諸機関との連絡調整が重要な要素となっている。この点をよく踏まえれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効率研究が効率的に行えるものと思われる。

#### 参考文献

1.  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/3403-pr3991.html>
2.  
<http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/arc/gv/1112/data1112.2j.pdf>
3.  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2124-related-articles/related-articles-393/2906-dj3933.html>

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 山口真也．2012/13年シーズンの土浦市4小学校におけるインフルエンザ流行状況の調査並びにワクチン有効率の検討．日本小児科学会茨城地方会、平成25年6月30日、茨城．

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1 各校学年別人数構成

学校名	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
第二小	111	132	93	162	85	84	617
大岩田小	66	80	99	102	98	124	572
土浦小	70	100	124	88	130	129	642
藤和小	87	72	90	82	90	81	502
合計	337	384	396	384	403	421	2,333

表2 各校毎ワクチン接種回数

学校名	接種回数			合計
	0	1	2	
第二小	253	53	306	612
%	41.2	8.7	50.0	100.0
大岩田小	232	41	297	570
%	41.4	7.3	51.3	100.0
土浦小	265	52	312	629
%	42.1	8.3	49.6	100.0
藤和小	230	32	237	499
%	46.1	6.4	47.5	100.0
合計	980	138	1,142	2,300
%	42.6	7.1	49.7	100.0

ワクチン接種歴不明の33名を除く

表3 学年別ワクチン接種回数

接種回数	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
0	130	150	181	166	174	199	900
%	38.8	39.7	41.5	43.7	43.5	47.5	42.8
1	21	17	33	24	36	47	178
%	6.3	4.5	8.5	6.3	9.0	11.2	7.7
2	184	211	194	190	190	173	1,142
%	54.9	55.8	50.0	50.0	47.5	41.3	49.7
合計	335	378	388	380	400	419	2,300
%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

ワクチン接種歴不明の33名を除く

表4 各校別インフルエンザ罹患状況

	第二小	大岩田小	土浦小	藤和小	合計
総インフルエンザ					
迅速検査陽性Flu					
A型1回	410(7)	490(6)	85(10.2)	137(27.8)	292(12.6)
B型1回	19(3.1)	92(16.1)	90(2)	118(2)	113(4.9)
A型+B型各1回	90(0)	8(1.4)	60(0)	68(0)	90(3)
未感染	55(90.2)	403(74.0)	573(99.7)	359(72.2)	1993(87.2)
合計	613(100)	572(100)	638(100)	497(100)	2320(100)

(%)は割合パーセント

迅速検査を受けなかったが、結果を忘れた13名を除く

表5 学年別インフルエンザ罹患率

	低学年	高学年
罹患率	(n=1210)	(n=1178)
A型	14.7%	11.3%
B型	8.1%	4.4%

表6 ワクチン接種期と非接種期の特性比較

		非接種期 (n=973)	接種期 <sup>a</sup> (n=214)	P-value	
学年	1-2	278 (28.4)	431 (32.8)		
	3-4	328 (33.5)	439 (33.4)		
	5-6	371 (38.1)	444 (33.8)	0.039	以下の不詳者を除く
性別 <sup>b</sup>	男子	463 (47.6)	658 (50.2)	0.218	<sup>a</sup> ワクチン接種期不明 33名
兄弟数 <sup>c</sup> (mean, SD)		2.31 (0.96)	2.22 (0.82)	0.083	<sup>b</sup> 性別不明 28名
基礎疾患 <sup>d</sup>		93 (9.7)	171 (13.1)	0.013	<sup>c</sup> 兄弟数不明 27名
昨年度ワクチン接種 <sup>e</sup>	+	242 (24.8)	1239 (94.2)	<0.001	<sup>d</sup> 基礎疾患不明 48名
昨年度A型罹患 <sup>f</sup>		133 (14.5)	216 (11.7)	0.049	<sup>e</sup> 昨年度ワクチン接種期不明 30名
昨年度B型罹患 <sup>g</sup>		105 (11.4)	158 (12.8)	0.352	<sup>f</sup> 昨年度罹患期不明 112名

( )内は割合(パーセント)を示す

兄弟数の比較はMann-Whitney U test, 他はPearsonカイ2乗検定による

表7 ワクチン接種回数別、インフルエンザ罹患率

	ワクチン接種回数			合計 (n=2287)
	0 (n=973)	1 (n=131)	2 (n=1183)	
A型罹患	139 (14.3)	20 (11.4)	123 (10.8)	282 (12.3)
B型罹患	54 (5.6)	10 (5.7)	59 (4.4)	114 (5.0)

( )内はパーセント

ワクチン接種回数不明33名と臨床診断済、13名を除く

表8 型別インフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
A型 <sup>a</sup>	0.73	0.57-0.95	0.014	0.55	0.39-0.80	0.001
B型 <sup>b</sup>	0.81	0.53-1.21	0.285	0.85	0.48-1.50	0.590

<sup>a</sup> 無条件のロジスティック回帰モデルでは学年、性別、兄弟数、基礎疾患、昨年度ワクチン接種歴、昨年度A型もしくはB型罹患歴、今年度ワクチン接種歴を固定とした。

表9. 各リスク因子の型ごとインフルエンザ罹患に対するオッズ比

リスク因子	A型Flu			B型Flu		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
年齢	0.82	0.76-0.88	<0.001	0.99	0.88-1.11	0.881
性別 (sex=女子)	0.94	0.72-1.22	0.621	1.24	0.83-1.85	0.292
片鼻筋	1.03	0.89-1.20	0.655	0.90	0.71-1.13	0.368
基礎疾患	1.01	0.87-1.14	0.98	1.06	0.85-1.30	0.120
昨年度ワクチン接種	1.34	0.92-1.95	0.13	0.89	0.66-1.18	0.700
昨年度A型罹患	0.42	0.27-0.67	<0.001			
昨年度B型罹患				0.27	0.10-0.75	0.012
本年度ワクチン接種	0.55	0.39-0.80	0.001	0.85	0.48-1.50	0.580

表10. 型別別インフルエンザ罹患状況

	A型		B型	
	n	%	n	%
タミフル	75	33.3	23	19.0
リレンザ	85	28.5	35	28.9
イナビル	135	45.3	60	49.6
なし	2	0.7	3	2.5
処方されたが未使用	1	0.3	0	0.0
合計	298	100.0	121	100.0

表11. 抗インフルエンザ薬処方による発熱時間の差

	A型発熱時間			B型発熱時間		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
タミフル	75	53.3	28.1	23	87.7	47.8
リレンザ	85	84.5	28.8	35	83.3	34.5
イナビル	135	57.6	29.0	60	75.3	34.2
なし	2	55.7	32.7	3	152.3	29.0

表12. ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱時間

	A型			B型		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
ワクチン接種あり	141	57.6	28.7	60	81.1	38.8
ワクチン接種なし	156	60.7	27.3	58	81.7	36.8

図1 学校別インフルエンザA流行曲線

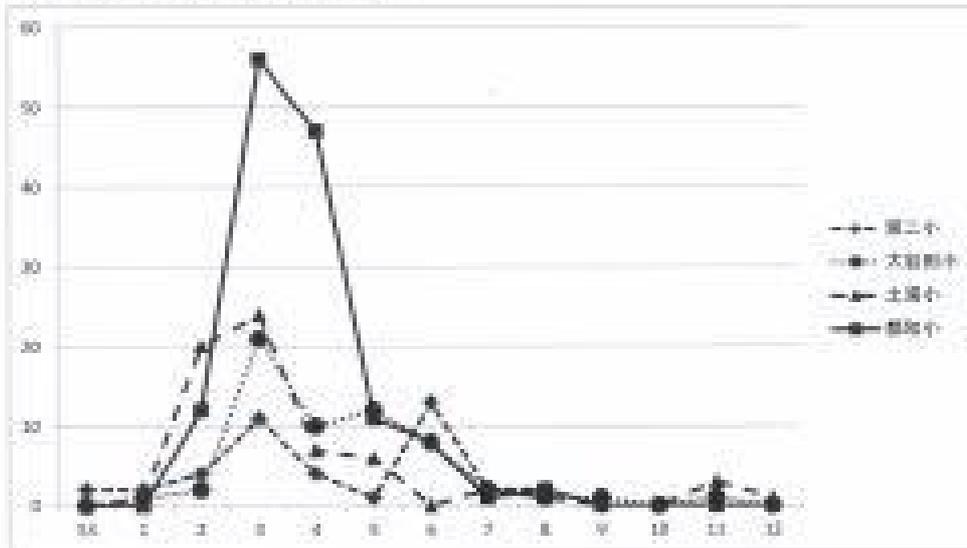
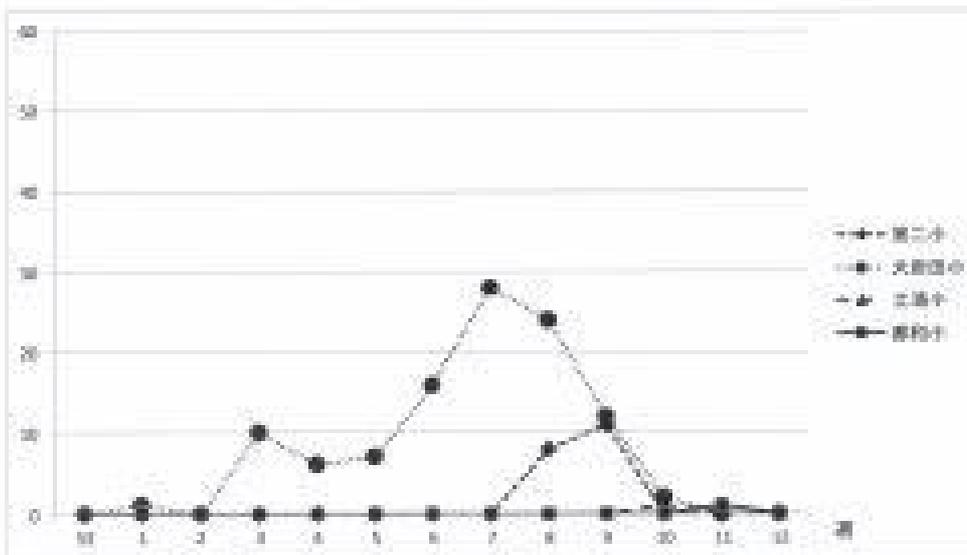


図2 学校別インフルエンザB流行曲線



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの  
免疫原性に関する研究（研究計画）

研究協力者：中島 啓（亀田総合病院呼吸器内科）  
研究協力者：山脇 聡（亀田総合病院呼吸器内科）  
研究協力者：青島 正大（亀田総合病院呼吸器内科主任部長）  
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市千種保健所所長）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院研究科公衆衛生学講師）  
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院研究）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院研究科公衆衛生学教授）

### 研究要旨

進行肺癌患者の治療の主体は抗がん剤による化学療法であり、多くの患者は免疫抑制状態にあり、感染症の罹患リスクが高い。すべての癌患者に毎年の不活化インフルエンザワクチンの接種が推奨されているが、肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の報告は僅かである。今回、化学療法中の肺癌患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する。

#### A. 研究目的

肺癌は最も致命的ながんであり、日本では2012年の統計で全がん死の19%を占め、男性では全がん死の中で最も多く、女性では大腸癌について2番目を占めている。進行肺癌の治療の主体は抗がん剤による化学療法であり、多くの患者は免疫抑制状態にあり感染症の罹患リスクが高い。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)は、すべての癌患者に毎年の不活化インフルエンザワクチン接種を推奨しているが、肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の報告は僅かである。一般的に化学療法中の患者は免疫が回復してからの2回目の接種を推奨されているが、肺癌患者における2回目の接種の必要性は明らかではない。今回、日本人の肺癌患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する。

#### B. 研究方法

対象は、亀田総合病院呼吸器内科で外来加療もしくは入院加療中の20歳以上の患者で、化学療法施行中の進行肺癌患者および対照として慢

性閉塞性肺疾患患者とする。除外基準は、既にインフルエンザワクチンを接種した患者、卵アレルギーのあるもの、とする。研究期間は、2013年11月～2014年5月で、目標症例数は、化学療法施行中の進行肺癌患者30例、慢性閉塞性肺疾患患者30例である。

使用ワクチンは、インフルエンザHAワクチン(阪大微研社製：フルービックHAシリンジ®)であり、ワクチン株はA/カルフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09、A/テキサス/50/2012(H3N2)、B/マサチューセッツ/2/2012で、各株のHA含量(相当値)は、1株当たり15 $\mu$ g以上である。接種方法は0.5mlの1回接種とする。

患者情報は亀田メディカルセンターのカルテより収集し、当該シーズンにおける感染症状については別途聴取。副反応調査として接種後48時間以内の全身反応・局所反応に対する情報収集を行う。

抗体測定については、対象者から接種前(S0)、接種後4～6週間後(S1)、4～5月頃(S2)の計3回採血を行う。採取した血清は測定までの期間

-80にて保存する。

解析については、免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、抗体応答割合（HI 抗体価 4 倍以上上昇の割合）、抗体保有割合（HI 抗体価 1:40 以上の割合）を算出する。交絡因子の影響を検討するため以下の階層化を行う。年齢（3 分位）、性別、接種前抗体価、基礎疾患（肺癌患者 vs 慢性閉塞性肺疾患）。カテゴリ内における交絡因子の影響を検討するために logistic-regression model により S0/S1、S0/S2 における sero-response rate および sero-protection rate に対するオッズ比（OR）および 95%信頼区間(95%CI)を算出する。また抗体陽転率、すなわち接種前抗体価<1:10、かつ接種後 1:40 または接種前 HI 価 1:10、かつ上昇倍率 4 の割合を算定する。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行される。実施者は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、被験者の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思より決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。参加中止に伴う不利益は受けない。

調査票と検査データは、亀田総合病院呼吸器内科の研究者が責任を持って管理する。個人が特定されるような発表は行わない。データはネットワークに接続したコンピュータには保存しない。研究発表が完了する 2015 年 2 月に個人が特定されるデータを破棄する。市販中のインフルエンザワクチンを接種する研究であり、調査研究に伴う特別な危険性はない。本人に対して説明書にて説明し、本人から書面で同意を得る。

### C. 研究結果

平成 26 年 5 月に研究が終了する予定であり、研究結果はその後に発表する予定である。

### D. 考察

研究結果が得られた後に、考察を加える予定である。

### E. 結論

化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する研究は世界的に見ても少なく、この研究の実施により新しい知見が得られる可能性が高い。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nakashima K, Misawa M, Narita M, Kobayashi H, Matsunuma R, Asai N, Katsurada N, Makino H, Ohkuni Y, Kaneko N, Aoshima M. A case of small cell lung cancer with recurrence of solitary pancreatic metastasis detected by FDG-PET/CT. Int Canc Conf J 2012;2:107-110

#### 2. 学会発表

- 1) 中島 啓、三沢昌史、高井基央、宗像優、小林玄機、桂田直子、浅井信博、牧野英記、金子教宏、青島正大. 当院における進行非小細胞肺癌に対する bevacizumab 使用症例の検討. 第 53 回肺癌学会総会、2012 年 11 月、岡山.

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究

研究協力者：渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学講師）

研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）

研究要旨

免疫抑制剤投与下での炎症性腸疾患患者ではインフルエンザワクチンに対する免疫応答が減弱することが我々の研究で判明している。本研究では 2 回接種による抗体応答の変化を検討した（2012/2013 シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験）。対象は大阪市立大学附属病院消化器内科を受診した炎症性腸疾患患者と健常者である。登録時にクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管 $\alpha$ - $\beta$  T細胞病に対する治療、罹病期間等について確認した。本研究に同意を得られた 109 人（男性 66 人、女性 43 人。平均年齢は 43.5 歳）について、1 回接種群と 2 回接種群に無作為に割り付けした。1 回接種群は接種前、接種 3 週間後、シーズン後の 3 回、2 回接種群は接種前、接種 3 週間毎、シーズン後の 4 回血清を採取した。抗体価測定し、現在解析中である。

A. 研究目的

炎症性腸疾患であるクローン病、潰瘍性大腸炎および腸管 $\alpha$ - $\beta$  T細胞病は厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患であり、これらの慢性疾患を基礎疾患に有する者はインフルエンザに対しハイリスクグループとされている。また我々の研究で、免疫抑制治療を受けている炎症性腸疾患患者はインフルエンザ 3 価ワクチンの幾つかの株に対する免疫応答が減弱することが判明しており<sup>1)</sup>、積極的なワクチン接種が推奨される。そこで、免疫抑制治療を受けている炎症性腸疾患患者を対象にインフルエンザワクチンに対する 2 回接種の有効性を検討するため、無作為化非盲検対照並行群間比較試験を行う。

B. 研究方法

平成 24 年 11 月 5 日から平成 24 年 12 月 20 日までの期間に大阪市立大学医学部付属病院消化器内科を受診したクローン病、潰瘍性大腸炎および腸管 $\alpha$ - $\beta$  T細胞病のうち研究に同意を得られた者および研究に同意を得られた健常者を対象にして無作為化非盲検対照並行群間比較試験を実施した。登録時にクローン病、潰瘍性大腸炎および腸管 $\alpha$ - $\beta$  T細胞病に対する治療、罹病期間等について確認した。

3 価インフルエンザワクチン 0.5ml を 1 回接種群では 1 回、2 回接種群は 3 週間毎に 2 回接種した。血清保存は、接種前と、1 回接種群では接種 3 週間後、2 回接種群では 1 回接種 3 週間後と 2 回接種 3 週間後、平成 25 年 4 月以降

シーズン後（インフルエンザシーズン終了後）に行った。

本研究計画について大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

本研究に同意を得られた炎症性腸疾患 87 人、健常人 16 人を対象とした。

クローン病患者は 45 人、潰瘍性大腸炎患者は 36 人、腸管 $\alpha$ - $\beta$  T細胞病患者は 6 人であり、男性 56 人、女性 31 人で、平均年齢は 46.3 歳であった。平均罹病期間は 6.7 年であった。イムラン/ロイケリン単剤投与群は 32 人（36.8%）、抗 TNF

抗体単剤投与群は 24 人（27.6%）、併用投与群は 31 人（35.6%）であった。

血清抗体価測定終了し、現在解析中である。

D. 考察

現在解析中であり、追って報告する。

E. 結論

炎症性腸疾患患者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、無作為化非盲検対照並行群間比較試験を実施した。

参考文献

- 1) Yoshie Hagiwara et al. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza

vaccination in adults with inflammatory  
bowel disease. JCC, 2013.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

## インフルエンザワクチン 2 回接種がワクチン効果の 持続に与える影響に関する研究

研究協力者：松下 雅英（高知大学医学部家庭医療学講座）

### 研究要旨

インフルエンザワクチン接種は超過罹患・死亡を低下させる上で重要なストラテジーとなるが、ワクチン接種で誘導された抗体がインフルエンザシーズンを通して持続するかどうか不明な点も多い。今回、へき地在住高齢者 124 名を対象として、2012-13 年シーズンにインフルエンザ不活化ワクチン 2 回接種後の長期効果を調べた。接種 4 週後の抗体価は 22 週後に低下したが、A(H3N2)株と B 株の seroprotection rate は低下しなかった。ワクチン 2 回接種は高齢者における長期効果を改善させる方法として期待できるかもしれない。

### A. 研究目的

インフルエンザ感染症は高齢者の罹患率と死亡率の増加と関係しており、ワクチン接種が超過罹患・死亡を低下させる上で重要なストラテジーとなる。しかしながら、実際に地域在住高齢者を対象とした研究は少なく、ワクチン接種後に抗体価が上昇しない高齢者にどのような特徴があるのか、あるいはワクチン接種で誘導された抗体が、近年長引く傾向にあるインフルエンザ流行シーズンを通して本当に持続しているのかなど、不明な点も多い。

私たちはへき地在住高齢者 184 名を対象として、2005-06 年シーズンにインフルエンザワクチン 1 回接種法の長期効果を調査した<sup>1)</sup>。ワクチン接種 22 週後の seroprotection rate（以下 PR）は、A(H1N1)株が 47.3%、A(H3N2)株が 72.0%、B 株が 33.0%と必ずしも十分な値ではなかった。そしてワクチン接種前抗体価が 1：10 倍未満であった場合、特に効果の持続に影響することが分かった。

今回、へき地在住高齢者に対するインフルエンザワクチン 2 回接種法が長期効果に及ぼす影響を調べたので報告する。

### B. 研究方法

高知県のへき地で実施された前向き研究である。研究対象は、同地区在住者の 40%を占める 61 歳以上の高齢者である。インフルエンザ不活化ワクチン（A/California/7/2009、A/Victoria/210/2009、B/Brisbane/60/2008）0.5mL を接種 3-4 週間隔で 2 回接種し、ワクチン接種前、接種 4 週間後ならびに 22 週後の HI 抗

体価を測定した。また、ワクチン反応に影響する背景因子（2011 年度のインフルエンザ罹患歴、ワクチン接種歴および基礎疾患の有無等）と 2012-13 年シーズン中のインフルエンザ罹患状況を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

解析対象は 124 名（男性 43 名、女性 81 名、平均  $76.9 \pm 8.19$  歳）で、114 名に前年度ワクチン接種歴、3 名に前年度インフルエンザ罹患歴があった。2012-13 年シーズンのインフルエンザ罹患者はいなかった。接種 4 週後の HI 抗体価は 22 週間後に有意に低下したが、A(H3N2)株と B 株の PR は低下しなかった（Table）。124 名を‘61-75 歳’群（47 名）と‘76-102 歳’群（77 名）に分けると、‘76-102 歳’群の A(H1N1)pdm09 株に対する PR が‘61-75 歳’群より低かった。次に 124 名を‘ワクチン接種前抗体価 < 1：10 倍’群と‘ワクチン接種前抗体価 1：10 倍’群に分けると、‘ワクチン接種前抗体価 < 1：10 倍’群のワクチン接種 22 週間後 HI 抗体価と PR は、‘ワクチン接種前抗体価 1：10 倍’群より有意に低かった。

### D. 考察

本研究はインフルエンザへの自然暴露が少ない地区で実施された。ワクチン接種 4 週後の PR は 30.6-57.3%であり、2012-13 年シーズンワクチンの免疫原性はあまり高くなかった。ワクチ

ン1回接種法の長期効果を調べた2005-06年シーズンでは、A(H3N2)株とB株に対するワクチン接種4週後のPRは22週後に低下したのに対し、今回は低下していなかった。また、ワクチン接種前の残存抗体価がワクチン接種の短期ならびに長期効果に影響する重要な因子であることも確かめられた。

近年のインフルエンザ流行シーズンは長引く傾向にあるとともに、本格的に流行する時期を地域ごとに予め予測してワクチンを接種することは不可能である。したがって、高齢者における長期効果を改善させる手段としてのワクチン2回接種法は良い選択肢となりえるかもしれない。

#### E. 結論

インフルエンザワクチン2回接種は高齢者における長期効果の改善を期待できる方法である。

#### 参考文献

- 1) Masahide M, Seisho T, Naoko K, Yoshio U, Chise M, Kazumi A, Hiromi S, Toshihide A. Pre vaccination antibody titers can estimate the immune response to influenza vaccine in a rural community-dwelling elderly population. *Vaccine* 2012; 30: 1101-1107.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

Table. Pre-vaccination serological measures and post-vaccine response in all subjects.

hemagglutination inhibition (HI) antibody titers <sup>a</sup>						
	before vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>*</sup> before vs 4 weeks after	4 weeks after vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>*</sup> 4 weeks vs 22 weeks	22 weeks after vacc. (95% CI)	
A(H1N1)pdm09	12.2 (10.1-14.6)	< 0.01	37.0 (29.5-46.4)	< 0.01	21.4 (17.5-26.2)	
A(H3N2)	18.6 (15.2-22.8)	< 0.01	41.8 (33.7-51.9)	< 0.01	34.0 (28.2-41.1)	
B	7.35 (6.57-8.23)	< 0.01	18.6 (15.7-22.0)	< 0.01	15.9 (13.7-18.5)	
seroprotection rate (PR, %)						
	before vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>**</sup> before vs 4 weeks after	4 weeks after vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>**</sup> 4 weeks vs 22 weeks	22 weeks after vacc. (95% CI)	
A(H1N1)pdm09	21.8 (14.5-29.1)	< 0.01	55.6 (46.9-64.4)	< 0.05	36.3 (27.8-44.8)	
A(H3N2)	33.9 (25.6-42.2)	< 0.01	57.3 (48.6-66.0)	1.00	52.4 (43.6-61.2)	
B	6.45 (2.13-10.8)	< 0.01	30.6 (22.5-38.7)	0.820	21.8 (14.5-29.1)	
	<sup>a</sup> ; Expression with geometric mean titers			Data in parentheses are 95% confidence intervals (CI)		
	<i>p-value</i> <sup>*</sup> ; the Wilcoxon signed rank sum test					
	<i>p-value</i> <sup>**</sup> ; McNemar's Chi-squared test					

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究

研究分担者：岡田 賢司（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野教授）  
研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科教授）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）  
研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野講師）  
研究協力者：伊東 宏明（外房こどもクリニック）  
研究協力者：黒木 春郎（外房こどもクリニック院長）  
研究協力者：蒲地 一成（国立感染症研究所細菌第2部室長）  
研究協力者：太田 文夫（医療法人社団千廣会（ちひろかい）おおた小児科・循環器科院長）

研究要旨

20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の友人6人あるいは性・年齢が同一で症例と同じ施設を受診した患者5人を対照した多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性およびワクチン以外の百日咳発症の関連要因を検討した。

2009年5月から登録を開始し、2012年12月末時点での登録数は169人（症例72人、対照97人）となった。百日咳発症に対するDTaPワクチンのcrude ORは0.27（0.07-1.09）で境界域の有意差を認めた。年齢・性別・登録施設・ステロイド投与歴・居住スペース・同居家族数・周囲の咳患者の有無で補正したORは0.20（0.04-0.97）で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では接種回数が増えるほど百日咳発症に対するオッズ比は低下する量反応関係は境界域の有意差が認められた。

DTaPワクチン接種以外の百日咳発症因子を検討した。ステロイド投与歴を有するもの、周囲の咳患者がいること、および同居家族数が多いほど、オッズ比の上昇を認めた。居住スペースが広いことがワクチン接種歴や関連する全ての因子で補正しても、百日咳発症に対するリスクを有意に低下させていた。

A. 研究目的

20歳未満の百日咳患者を症例とした。対照は、性・年齢が同一の友人6人（友人対照）あるいは性・年齢（学年）が同一で症例と同じ施設を受診した患者5人（病院対照）とした多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性およびワクチン以外の百日咳発症の関連要因を検討する。

B. 研究方法

百日咳の症例は、班員所属施設（または関連病院）を受診した20歳未満の日本人で、以下2項目を満たす者とした。（1）臨床的百日咳：7日以上咳に、「発作性の咳き込み、吸気性笛声（whoop）、咳き込み嘔吐」の、いずれか1つ以上を伴う（2）医師による百日咳診断：「検査結果」あるいは「過去1か月以内の百日咳患者との接触歴」

症例の確定には、PCRより感度が高い検査法

として開発されたLAMP法で百日咳毒素遺伝子を検出する方法を適応した。

対照は、性・年齢（学年）が対応する友人から6人（友人対照）あるいは性・年齢（学年）が対応する症例と同一施設を受診した患者5人（病院対照）を選出した。「症例が咳を発症した時点で咳症状がない、かつ、その前1か月以内に長引く咳症状を認めなかった者」とした。

ワクチン以外の百日咳発症の関連要因を生活習慣・環境から検出する質問票にはDTaPワクチン接種歴（Lot番号、メーカー名、接種回数、接種日を母子手帳等で確認）、ワクチン接種理由または未接種理由、人口動態学的特性、身体因子、生活環境・生活習慣（本人の通園・通学、職業、運動、外出頻度、衛生状況、睡眠、家の広さ、喫煙、受動喫煙、ペット飼育、出生状況、母乳栄養、同居家族数、同胞の通園・通学・DTPワクチン接種歴、両親の年齢・教育歴、等）を組み込んだ。

(倫理面への配慮)

症例には、主治医から調査への参加の意思を文書で確認し同意を得た

### C. 研究結果

2009年5月から登録を開始し、症例の集積を行っている。2013年10月末時点における登録数は、169人(症例72人、対照97人:友人75人、病院22人)となった。うち調査票の回答が得られた者は157人(症例63人、対照94人:友人73人、病院21人)である(回答率93%)。調査票への回答から百日咳の既往を有した友人対照2人を解析から除外し、最終的に155人(症例63人、対照92人:友人71人、病院21人)を解析対象とした。

確定患者に認められた特徴的な咳の出現率は「発作性の咳」90%、「咳き込み嘔吐」40%、「吸気性笛声」19%であった。その他の症状で多かったのは発熱13%、呼吸苦10%であった(表1)。

発症から診断までに平均13.5日で、発症から13.5日(0-39.0)における検査所見としては、菌分離を施行したものは53%で、うち30%が陽性、LAMP法を施行したものが63%で、うち84%が陽性であった。血清学的診断は74%の症例で施行しており、うち陽性となったのは42%であった。米国でよく使われている「疫学的接触」で診断された症例は60%であった。発症から19.0日(0-106.0)における転帰は、治癒30%、軽快70%であった(表1)。

友人対照と病院対照の特性比較で、背景因子に差が認められなかったため(表2)、両対照をまとめて症例と比較した。

「症例」63人および「対照」92人の特性比較を行った(表3)。平均年齢は、「症例」10.3歳、「対照」9.9歳、男性が「症例」41%、「対照」33%であった。既往歴は、「症例」で“喘息”および“アトピー性皮膚炎”を有する者および“ステロイド投与歴がある者”が有意に多く認められた。“最近1年間の入院歴あり”と“周囲の咳患者あり”も有意に「症例」に多かった。一方、“居住スペース”および“家族内人口密度”は「症例」が有意に少なかった。

DTaPワクチンは、「症例」の89%、「対照」の97%に接種歴があった(表4)。百日咳発症に対するDTaPワクチンのcrude ORは0.27(0.07-1.09)で境界域の有意差を認めた。年齢・性別・登録施設・ステロイド投与歴・居住

スペース・同居家族数・周囲の咳患者の有無で補正したORは0.20(0.04-0.97)で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では接種回数が増えるほど百日咳発症に対するオッズ比は低下する量反応関係は境界域の有意差が認められた。

マッチングペアを解析対象として、conditional logistic regression modelで実施した結果を示す(表5)。対象者数が少なくなるため、ORの点推定値はunconditional modelでの結果とほぼ同様であったが、統計学的有意差を認めるには至らなかった。多変量解析でのDPTワクチン接種のORは0.15、接種回数別では、3回以下の不完全接種者のオッズ比は0.12、4回以上の完全接種者のオッズ比は0.20であった。3回以下と比べると4回の完全接種者ではORが0.47に低下していた。

Sensitivity analysesとして、母子手帳でワクチン歴が確認できたものに限定した解析も行った。DTaPワクチン接種歴は、症例の100%、対照の97%が母子手帳で確認をして、ご回答いただいております。母子手帳で確認できたものに限定しても、全対象者での結果とほとんど変わらなかった(表4、表5)。

ワクチン以外の関連因子では、ステロイド投与歴を有する者でORの上昇、居住スペースが広い者でORの低下、周囲の咳患者の存在でORの上昇を認め、いずれのモデルにおいても統計学的有意差を示した。同居家族数は、conditional modelによる解析では、ORの上昇が境界域の有意差を示した(表6)。

非接種者と4回接種者を解析対象として、最終接種からの期間と百日咳発症との関連を検討した。4回接種後からの経過年数が5.8年未満群でのORは0.24、5.8-9.1年の群でのORは0.14、9.2年以上経過した群でのORは0.11であり、ワクチン接種後の経過時間が長いほど、ワクチン有効性が低くなることはなかった(表7)。

### D. 考察

感染症発生動向調査における全国の小児科定点から報告されている百日咳患者は2008年が最多であり、2009年以降減少傾向は続いている。本研究開始3年半で確定できた百日咳患者は少なかった。本研究では、臨床症状だけでなく、確定診断として菌分離LAMP法血清学的診断法確定された症例との疫学的接触を採用しているためと考えられる。今回の「症

例」確定には“確定された症例との疫学的接触”で診断されていることが多かった。これは、米国での百日咳診断でも同様の傾向が報告されている。

DTaP ワクチン接種率は全国的に 95%を超えており、今回登録された「症例」および「対照」群ともに未接種者が少ないが、対象者数の蓄積に伴い、ワクチン有効性を検出する傾向になってきた。高いワクチン接種率のため、症例の発生が少なく、ワクチン未接種者が少ないこともあり、特にマッチングを考慮した conditional model による解析では、まだ安定して有意差を検出するには至っていないが、さらに症例・対照の登録数の増加を図っていく必要がある。

また、百日咳発生に関連する低リスク因子として居住スペースの広さ、高リスク因子として、同居家族数、周囲の咳患者の存在が挙げられた。百日咳患者との接触機会の増加が百日咳の発症に関連している可能性を示唆する結果と考えられる。

#### E. 結論

百日咳発症に対する DTaP ワクチンの crude OR は 0.27 (0.07-1.09) で境界域の有意差を認めた。年齢・性別・登録施設・ステロイド投与歴・居住スペース・同居家族数・周囲の咳患者の有無で補正した OR は 0.20 (0.04-0.97) で、統計学的有意差を認めた DTaP ワクチン接種以外の百日咳発症因子ではステロイド投与歴を有するもの、周囲の咳患者がいること、および同居家族数が多いほど、オッズ比の上昇を認めた。居住スペースが広いことがワクチン接種歴や関連する全ての因子で補正しても、百日咳発症に対するリスクを有意に低下させていた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okada K, Miyazaki C, Kino Y, Ozaki T, Hirose M, Ueda K : Phase and clinical studies of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine containing inactivated polio vaccine derived from Sabin strains (DTaP-sIPV). *Journal of Infectious Diseases* 2013; 208:275-83.
- 2) Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S,

Otsuka Y, Shimanoe C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K : Immunogenicity and Safety after Booster Vaccination of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis in Young Adults: an Open Randomized Controlled Trial in Japan. *Clinical and Vaccine Immunology* 20(12): 1799-1804, 2013.

- 3) 岡田賢司 . 百日咳・ジフテリア・破傷風・ポリオワクチン (DTaP-IPV,IPV,OPV) . 小児看護、36 (4):438-444, 2013 .
- 4) 岡田賢司 . 小児の感染症による咳 . 日本医師会雑誌、142:1285-1288, 2013 .
- 5) 岡田賢司 . 百日咳 : 咳の特徴 . THE LUNG perspective、21(4):42-44, 2013 .
- 6) 岡田賢司 . 定期接種 A ジフテリア・百日咳・破傷風 . 小児、54:1669-1675, 2013 .
- 7) 岡田賢司 . 百日咳 . 開業医の外來小児科学改訂 6 版、252-260, 2013 .
- 8) 岡田賢司 . 百日咳 . 今日の治療と看護 改訂第 3 版、942-943, 2013 .
- 9) 岡田賢司 . 百日咳菌感染症 (百日咳) . 感染症候群 第 2 版、24:163-167, 2013 .
- 10) 岡田賢司 . 百日咳菌とボルデテラ属 . 戸田新細菌学 改訂 34 版、290-293, 2013 .
- 11) 岡田賢司 . 百日咳による咳 . 専門医に学ぶ成人と小児のための長びく咳の治療指針、165-169, 2013 .
- 12) 岡田賢司 . 4 価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) 導入先進国の現状 予防接種 Q&A 改訂第 3 版 小児内科増刊号、358-361, 2013 .
- 13) 岡田賢司 . 4 価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) 副反応 予防接種 Q&A 改訂第 3 版 小児内科増刊号、362-363, 2013 .

##### 2. 学会発表

- 1) 岡田賢司 . 日本発 D P T ワクチンと今後の課題 . 第 17 回日本ワクチン学会 教育セミナー、2013.11.30、津 .

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1. 疾患特性		症例 (N=63)	
		n	( % )
発症から診断までの期間(日)	median (range)	13.5	( 0-39 )
	欠損	21	
入院	あり	5	( 9 )
	欠損	5	
臨床症状	発作性の咳	57	( 92 )
	吸気性笛声	12	( 19 )
	咳き込み嘔吐	26	( 42 )
	発熱	8	( 13 )
	呼吸苦	5	( 8 )
	無呼吸	0	( 0 )
	けいれん	1	( 2 )
	意識障害	0	( 0 )
	合併症	1	( 2 )
レントゲン	異常なし	12	( 20 )
	肺炎	1	( 2 )
	その他	0	( 0 )
	未実施	47	( 78 )
	欠損	3	
百日咳菌分離	陰性	21	( 36 )
	陽性	10	( 17 )
	未施行	28	( 47 )
	欠損	4	
LAMP法	陰性	6	( 10 )
	陽性	32	( 53 )
	未施行	22	( 37 )
	欠損	3	
血清学的診断	陰性	18	( 43 )
	陽性	13	( 31 )
	未施行	11	( 26 )
	欠損	21	
疫学的接触	なし	25	( 40 )
	あり	38	( 60 )
治療	抗生物質	58	( 98 )
	欠損	4	
	酸素投与	0	( 0 )
	人工呼吸	0	( 0 )
	グロブリン	0	( 0 )
発症から転帰までの期間(日)	median (range)	19.0	( 0-106 )
	欠損	30	
転帰	治癒	13	( 30 )
	軽快	31	( 70 )
	悪化	0	( 0 )
	死亡	0	( 0 )
	欠損	19	

表2. 友人対照と病院対照の背景因子比較

変数		友人対照 (N=71)		病院対照 (N=21)		P value
		n	( % )	n	( % )	
施設	福岡	10	( 14 )	4	( 19 )	0.003
	三重	12	( 17 )	0	( 0 )	
	佐賀	19	( 27 )	0	( 0 )	
	千葉	30	( 42 )	17	( 81 )	
	越谷市立	0	( 0 )	0	( 0 )	
年齢 (歳)	median (range)	10.4	( 0.5-25.8 )	8.7	( 0.3-12.8 )	0.104
性別	男性	23	( 32 )	7	( 33 )	0.936
	女性	48	( 68 )	14	( 67 )	
既往歴	ぜんそく	10	( 14 )	3	( 14 )	1.000
	アトピー性皮膚炎	5	( 7 )	3	( 14 )	0.377
	アレルギー性鼻炎	19	( 27 )	7	( 33 )	0.582
ステロイド投与歴	あり	3	( 4 )	2	( 10 )	0.320
最近1年間の入院歴	あり	1	( 1 )	2	( 10 )	0.129
居住スペース	median (range)	99.0	( 25-839 )	143.0	( 25-285 )	0.061
	欠損					
同居家族数	median (range)	4.0	( 1-7 )	4.0	( 3-7 )	0.767
家庭内人口密度	median (range)	25.4	( 6.75-280 )	28.6	( 4.17-57 )	0.253
	欠損					
周囲の咳患者	あり	8	( 12 )	2	( 10 )	1.000
	欠損	2				
DPTワクチン接種	受けていない	3	( 4 )	0	( 0 )	1.000
	受けた	68	( 96 )	21	( 100 )	
	0	3	( 4 )	0	( 0 )	0.461
	0-3	2	( 3 )	4	( 19 )	
	4+	66	( 93 )	17	( 81 )	
	0-3	5	( 7 )	4	( 19 )	0.202
	4+	66	( 93 )	17	( 81 )	

表3. 症例・対照の特性比較

変数	症例 (N=63)		対照 (N=92)		P value
	n	( % )	n	( % )	
施設	福岡	18 ( 29 )	14 ( 15 )	0.009	
	三重	9 ( 14 )	12 ( 13 )		
	佐賀	20 ( 32 )	19 ( 21 )		
	千葉	15 ( 24 )	47 ( 51 )		
	越谷市立	1 ( 2 )	0 ( 0 )		
年齢 (歳)	median (range)	10.3 ( 0.5-27.5 )	9.9 ( 0.3-25.8 )	0.431	
性別	男性	26 ( 41 )	30 ( 33 )	0.270	
	女性	37 ( 59 )	62 ( 67 )		
<b>既往歴</b>	<b>ぜんそく</b>	<b>19 ( 30 )</b>	13 ( 14 )	<b>0.016</b>	
	<b>アトピー性皮膚炎</b>	<b>13 ( 21 )</b>	8 ( 9 )	<b>0.033</b>	
	アレルギー性鼻炎	22 ( 35 )	26 ( 29 )	0.403	
<b>ステロイド投与歴</b>	<b>あり</b>	<b>12 ( 19 )</b>	5 ( 5 )	<b>0.008</b>	
<b>最近1年間の入院歴</b>	<b>あり</b>	<b>9 ( 14 )</b>	3 ( 3 )	<b>0.012</b>	
<b>居住スペース</b>	median (range)	70.0 ( 24.75-200 )	<b>103.0 ( 25-839 )</b>	<b>0.011</b>	
	欠損	3			
同居家族数	median (range)	4 ( 1-7 )	4 ( 1-7 )	0.316	
<b>家庭内人口密度</b>	median (range)	22.1 ( 6.2-140 )	<b>26.7 ( 4.17-280 )</b>	<b>0.039</b>	
	欠損	3			
<b>周囲の咳患者</b>	<b>あり</b>	<b>19 ( 33 )</b>	10 ( 11 )	<b>0.001</b>	
	欠損	5	2		

表4. DPTワクチン有効性 (unconditional logistic regression model)

		症例 (N=63)		対照 (N=92)		Univariate			Age sex adjusted			Multivariate*		
		n	(%)	n	(%)	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
<b>DPTワクチン接種</b>	受けていない	7	(11)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	<b>受けた</b>	56	(89)	89	(97)	<b>0.27</b>	<b>(0.07-1.09)</b>	<b>0.065</b>	<b>0.20</b>	<b>(0.05-0.84)</b>	<b>0.028</b>	<b>0.20</b>	<b>(0.04-0.97)</b>	<b>0.045</b>
	接種回数	7	(11)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	<b>1-3</b>	8	(13)	6	(7)	0.57	(0.10-3.18)	0.523	0.40	(0.07-2.38)	0.316	<b>0.15</b>	<b>(0.02-1.24)</b>	<b>0.078</b>
	<b>4</b>	48	(76)	83	(90)	<b>0.25</b>	<b>(0.06-1.00)</b>	<b>0.051</b>	<b>0.18</b>	<b>(0.04-0.78)</b>	<b>0.021</b>	<b>0.22</b>	<b>(0.04-1.05)</b>	<b>0.057</b>
	接種回数	15	(24)	9	(10)	1.00			1.00			1.00		
	<b>4</b>	48	(76)	83	(90)	<b>0.35</b>	<b>(0.14-0.85)</b>	<b>0.021</b>	<b>0.31</b>	<b>(0.12-0.80)</b>	<b>0.015</b>	0.52	(0.16-1.69)	0.277
<b>母子手帳で確認できたものに限定</b>														
<b>DPTワクチン接種</b>	受けていない	6	(10)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	<b>受けた</b>	54	(90)	87	(97)	0.31	(0.08-1.29)	0.108	<b>0.23</b>	<b>(0.05-1.01)</b>	<b>0.052</b>	<b>0.21</b>	<b>(0.04-0.99)</b>	<b>0.049</b>
	接種回数	6	(10)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	<b>1-3</b>	8	(13)	6	(7)	0.67	(0.12-3.81)	0.649	0.48	(0.08-2.88)	0.420	<b>0.15</b>	<b>(0.02-1.28)</b>	<b>0.083</b>
	<b>4</b>	46	(77)	81	(90)	<b>0.28</b>	<b>(0.07-1.19)</b>	<b>0.085</b>	<b>0.21</b>	<b>(0.05-0.93)</b>	<b>0.040</b>	<b>0.22</b>	<b>(0.05-1.08)</b>	<b>0.063</b>
	接種回数	14	(23)	9	(10)	1.00			1.00			1.00		
	<b>4</b>	46	(77)	81	(90)	<b>0.37</b>	<b>(0.15-0.91)</b>	<b>0.030</b>	<b>0.33</b>	<b>(0.13-0.86)</b>	<b>0.024</b>	0.53	(0.16-1.74)	0.295
<b>2歳以上</b>														
<b>DPTワクチン接種</b>	受けていない	4	(7)	0	(0)	NA			NA			NA		
	受けた	54	(93)	85	(100)									
	接種回数	4	(7)	0	(0)	NA			NA			NA		
	<b>1-3</b>	6	(10)	2	(2)									
	<b>4</b>	48	(83)	83	(98)									
	接種回数	10	(17)	2	(2)	1.00			1.00			1.00		
	<b>4</b>	48	(83)	83	(98)	<b>0.12</b>	<b>(0.02-0.55)</b>	<b>0.007</b>	<b>0.12</b>	<b>(0.03-0.59)</b>	<b>0.009</b>	<b>0.19</b>	<b>(0.03-1.12)</b>	<b>0.066</b>
<b>2歳~10歳</b>														
<b>DPTワクチン接種</b>	受けていない	1	(3)	0	(0)	NA			NA			NA		
	受けた	29	(97)	54	(100)									
	接種回数	1	(3)	0	(0)	NA			NA			NA		
	<b>1-3</b>	1	(3)	1	(2)									
	<b>4</b>	28	(93)	53	(98)									
	接種回数	2	(7)	1	(2)	1.00			1.00			1.00		
	<b>4</b>	28	(93)	53	(98)	0.26	(0.02-3.04)	0.286	0.33	(0.03-3.90)	0.375	0.42	(0.03-5.20)	0.496
<b>11歳以上</b>														
<b>DPTワクチン接種</b>	受けていない	3	(11)	0	(0)	NA			NA			NA		
	受けた	25	(89)	31	(100)									
	接種回数	3	(11)	0	(0)	NA			NA			NA		
	<b>1-3</b>	5	(18)	1	(3)									
	<b>4</b>	20	(71)	30	(97)									
	接種回数	8	(29)	1	(3)	1.00			1.00			1.00		
	<b>4</b>	20	(71)	30	(97)	<b>0.08</b>	<b>(0.01-0.72)</b>	<b>0.024</b>	<b>0.08</b>	<b>(0.01-0.72)</b>	<b>0.024</b>	<b>0.07</b>	<b>(0.01-1.07)</b>	<b>0.056</b>
<b>検査確定百日咳に限定</b>														
<b>DPTワクチン接種</b>	受けていない	5	(13)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	<b>受けた</b>	35	(88)	89	(97)	<b>0.24</b>	<b>(0.05-1.04)</b>	<b>0.057</b>	0.30	(0.06-1.42)	0.129	<b>0.14</b>	<b>(0.03-0.85)</b>	<b>0.012</b>
	接種回数	5	(13)	3	(3)	1.00			1.00			1.00		
	<b>1-3</b>	3	(8)	6	(7)	0.30	(0.04-2.20)	0.236	0.24	(0.03-1.89)	0.175	<b>0.06</b>	<b>(0.01-0.43)</b>	<b>0.005</b>
	<b>4</b>	32	(80)	83	(90)	<b>0.23</b>	<b>(0.05-1.03)</b>	<b>0.054</b>	0.31	(0.06-1.51)	0.146	<b>0.16</b>	<b>(0.03-0.74)</b>	<b>0.019</b>
	接種回数	8	(20)	9	(10)	1.00			1.00			1.00		
	<b>4</b>	32	(80)	83	(90)	0.43	(0.15-1.22)	0.114	0.64	(0.20-2.05)	0.454	0.58	(0.20-1.68)	0.310

\*年齢、性別、ステロイド投与歴、居住スペース、同居家族数、周囲の咳患者の存在、で調整

NA, not applicable

表5. DPTワクチン有効性 (conditional logistic regression model)

		症例 (N=40)		対照 (N=78)		Univariate			Multivariate		
		n	( % )	n	( % )	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
DPTワクチン接種	受けていない	4	( 10 )	3	( 4 )	1.00			1.00		
	受けた	36	( 90 )	75	( 96 )	0.25	( 0.02-2.72 )	0.253	0.15	( 0.01-1.80 )	0.133
接種回数	0	4	( 10 )	3	( 4 )	1.00			1.00		
	1-3	5	( 13 )	6	( 8 )	0.39	( 0.03-5.54 )	0.488	0.12	( 0.01-1.91 )	0.133
	4	31	( 78 )	69	( 88 )	0.13	( 0.01-2.11 )	0.151	0.20	( 0.01-4.73 )	0.319
						(Trend P=0.101)			(Trend P=0.249)		
接種回数	0-3	9	( 23 )	9	( 12 )	1.00			1.00		
	4	31	( 78 )	69	( 88 )	0.27	( 0.06-1.38 )	0.117	0.47	( 0.04-5.40 )	0.546
<b>母子手帳で確認できたものに限定</b>											
DPTワクチン接種	受けていない	4	( 10 )	3	( 4 )	1.00			1.00		
	受けた	36	( 90 )	73	( 96 )	0.25	( 0.02-2.72 )	0.253	0.15	( 0.01-1.86 )	0.140
接種回数	0	4	( 10 )	3	( 4 )	1.00			1.00		
	1-3	5	( 13 )	6	( 8 )	0.39	( 0.03-5.54 )	0.488	0.13	( 0.01-2.00 )	0.142
	4	31	( 78 )	67	( 88 )	0.13	( 0.01-2.11 )	0.151	0.21	( 0.01-4.73 )	0.323
						(Trend P=0.101)			(Trend P=0.255)		
接種回数	0-3	9	( 23 )	9	( 12 )	1.00			1.00		
	4	31	( 78 )	67	( 88 )	0.27	( 0.06-1.38 )	0.117	0.47	( 0.04-5.42 )	0.548
<b>2歳以上</b>											
DPTワクチン接種	受けていない	2	( 5 )	0	( 0 )	NA			NA		
	受けた	35	( 95 )	71	( 100 )						
接種回数	0	2	( 5 )	0	( 0 )	NA			NA		
	1-3	4	( 11 )	2	( 3 )						
	4	31	( 84 )	69	( 97 )						
接種回数	0-3	6	( 16 )	2	( 3 )	1.00			1.00		
	4	31	( 84 )	69	( 97 )	0.27	( 0.06-1.38 )	0.117	0.48	( 0.04-5.53 )	0.558
<b>2歳~10歳</b>											
DPTワクチン接種	受けていない	0	( 0 )	0	( 0 )	NA			NA		
	受けた	18	( 100 )	46	( 100 )						
接種回数	0	0	( 0 )	0	( 0 )	NA			NA		
	1-3	0	( 0 )	1	( 2 )						
	4	18	( 100 )	45	( 98 )						
接種回数	0-3	0	( 0 )	1	( 2 )	NA			NA		
	4	18	( 100 )	45	( 98 )						
<b>11歳以上</b>											
DPTワクチン接種	受けていない	2	( 11 )	0	( 0 )	NA			NA		
	受けた	17	( 89 )	25	( 100 )						
接種回数	0	2	( 11 )	0	( 0 )	NA			NA		
	1-3	4	( 21 )	1	( 4 )						
	4	13	( 68 )	24	( 96 )						
接種回数	0-3	6	( 32 )	1	( 4 )	1.00			NA		
	4	13	( 68 )	24	( 96 )	0.13	( 0.02-1.11 )	0.063			
<b>検査確定百日咳に限定</b>											
DPTワクチン接種	受けていない	2	( 9 )	2	( 4 )	1.00			1.00		
	受けた	21	( 91 )	54	( 96 )	0.36	( 0.03-4.83 )	0.437	0.21	( 0.01-3.32 )	0.269
接種回数	0	2	( 9 )	2	( 4 )	1.00			1.00		
	1-3	1	( 4 )	5	( 9 )	0.28	( 0.02-4.91 )	0.385	0.17	( 0.01-3.01 )	0.226
	4	20	( 87 )	49	( 88 )	0.53	( 0.02-13.6 )	0.702	0.39	( 0.01-15.8 )	0.615
						(Trend P=0.626)			(Trend P=0.465)		
接種回数	0-3	3	( 13 )	7	( 13 )	1.00			1.00		
	4	20	( 87 )	49	( 88 )	1.00	( 0.06-16.0 )	1.000	0.88	( 0.05-15.7 )	0.929
*ステロイド投与歴、居住スペース、同居家族数、周囲の咳患者の存在、で調整											
NA, not applicable											

変数		Unconditional model *			Conditional model **		
		OR	( 95%CI )	P value	OR	( 95%CI )	P value
DPTワクチン接種	接種 (vs. 非接種)	<b>0.20</b>	( <b>0.04-0.97</b> )	<b>0.045</b>	0.15	( 0.01-1.80 )	0.133
ステロイド投与歴	あり (vs. なし)	<b>3.98</b>	( <b>1.17-13.6</b> )	<b>0.027</b>	<b>8.23</b>	( <b>1.25-54.3</b> )	<b>0.029</b>
住居面積	1m <sup>2</sup> increased	<b>0.99</b>	( <b>0.98-0.99</b> )	<b>0.036</b>	<b>0.98</b>	( <b>0.96-0.99</b> )	<b>0.019</b>
同居家族数	1 person increased	1.12	( 0.81-1.55 )	0.486	<b>1.85</b>	( <b>0.93-3.68</b> )	<b>0.080</b>
周囲の咳患者	あり (vs. なし)	<b>4.62</b>	( <b>1.73-12.4</b> )	<b>0.002</b>	<b>4.44</b>	( <b>1.10-18.0</b> )	<b>0.037</b>

\* 表内の変数、およびマッチング変数(年齢、性別)を含むモデルにて算出。  
\*\* 表内の変数、を含むモデルにて算出。

変数	症例		対照		P value	Univariate			Multivariate*		
	n	( % )	n	( % )		OR	( 95%CI )	P	OR	( 95%CI )	P
非接種 (ref)	7	( 13 )	3	( 3 )	0.266	1.00			1.00		
<b>完全接種後 7.7年未満</b>	22	( 41 )	41	( 48 )		<b>0.23</b>	( <b>0.05-0.98</b> )	<b>0.047</b>	<b>0.22</b>	( <b>0.04-1.07</b> )	<b>0.060</b>
<b>完全接種後 7.7年以上</b>	25	( 46 )	42	( 49 )		<b>0.26</b>	( <b>0.06-1.08</b> )	<b>0.063</b>	<b>0.18</b>	( <b>0.03-1.13</b> )	<b>0.067</b>
											(Trend P=0.266)
非接種 (ref)	7	( 13 )	3	( 3 )	0.306	1.00			1.00		
<b>完全接種後 5.8年未満</b>	17	( 31 )	28	( 33 )		<b>0.26</b>	( <b>0.06-1.14</b> )	<b>0.075</b>	<b>0.24</b>	( <b>0.05-1.23</b> )	<b>0.087</b>
<b>完全接種後 5.8-9.1年</b>	12	( 22 )	27	( 31 )		<b>0.19</b>	( <b>0.04-0.87</b> )	<b>0.032</b>	<b>0.14</b>	( <b>0.02-0.87</b> )	<b>0.035</b>
<b>完全接種後 9.2年以上</b>	18	( 33 )	28	( 33 )		<b>0.28</b>	( <b>0.06-1.21</b> )	<b>0.087</b>	<b>0.11</b>	( <b>0.01-1.02</b> )	<b>0.052</b>
											(Trend P=0.305)

\*年齢、性別、ステロイド投与歴、居住スペース、同居家族数、周囲の咳患者の存在、で調整

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

高知県での流行下における百日咳ワクチン有効性に関する研究  
（百日咳強化サーベイランス関連研究）

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター室長）  
研究協力者：八幡 裕一郎（国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官）  
研究協力者：神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官）  
研究協力者：齊藤 剛仁（国立感染症研究所感染症疫学センター研究員）  
研究協力者：大平 文人（大阪府健康医療部保健医療室地域保健感染症課主査）  
研究協力者：土橋 西紀（岡山県保健福祉部主任）  
研究協力者：安藤 由香（岡山赤十字病院小児科医師）  
研究協力者：蒲地 一成（国立感染症研究所細菌第二部室長）  
研究協力者：松本 道明（高知県衛生研究所技術次長）  
研究協力者：森畑 東洋一（もりはた小児科（高知県須崎市）院長）

#### 研究要旨

高知県須崎市の唯一の病原体定点であるもりはた小児科受診者を対象に、百日咳流行下の無菌体百日咳ワクチン（実際にはDPT混合ワクチン）の有効性を検討した（2012年1～12月、症例対照研究）。分析疫学の対象者は、同小児科で百日咳疑いと診断され、衛生研究所で検査診断を受けた15歳未満の者317人（男160、女157、年齢中央値6.5）である。同小児科で記録されたカルテ情報、百日咳強化サーベイランス期間の届出表、衛生研究所における検査記録を用いて、ワクチン接種状況、現病歴、検査結果を調査した。アウトカムは、「百日咳菌LAMP法陽性（同時のマイコプラズマ陽性を除く）」とし、ロジスティック回帰分析により乳幼児期のワクチン接種のオッズ比（95%信頼区間）Vaccine Effectiveness(VE)を求めた。乳幼児期のDPTワクチンの粗のオッズ比およびVEはDPT3回接種群、DPT4回接種群について、それぞれ0.28（95%CI 0.10-0.79）、72%、0.32（0.14-0.73）、68%となり、全体として3回以上で有意なワクチン有効性が見出された。性別に加えて、年齢調整を5歳および12歳で区切った場合には、乳幼児期のDPTワクチンのオッズ比およびVEはDPT3回接種群、DPT4回接種群について、それぞれVEは70～80%となり、国内で使用されている無菌体ワクチンの早期な使用が特に乳児に対する発症予防となることが認められた。ただし、調査対象となった者の年齢中央値が6.5歳であったことから、青年・成人層におけるワクチン効果については本研究からは推察出来なかった。

#### A. 研究目的

近年、国内の感染症発生動向調査によると、青年、成人層の割合が増加しており（IASR Vol. 33 p. 321-322: 2012年12月号）、同様の傾向は欧米やオーストラリアでも認められている（IASR Vol. 33 p. 323-325: 2012年12月号）。多くの国で報告されている百日咳の青年・成人層の患者数増加に対して、1) 無菌体ワクチン

（acellular Pertussis vaccine、以下aPワクチンと略す）の導入に伴う免疫の減衰の早さ、2) 環境中の百日咳菌の減少による自然感染ブースター効果の減少、3) PCR法などの好感度な検査法の導入による成人患者検出の頻度増加、が指摘されている。特に1)については、我が国では世界に先駆けて1981年に、無毒化したPT

(百日咳毒素)とFHA(繊維状赤血球凝集素)抗原を主成分として副反応を軽減した改良百日せきワクチン(沈降精製百日せきワクチン、aP)を含むDTaPワクチン(国内ではDPTワクチンと現在呼ばれることが多い)の接種が、それまでの全菌体型百日せきワクチン(wP)を含むDTwPワクチンに代わって開始された歴史がある。米国では1990年代にDTaPが導入され、また2005年には、11-12歳に対して百日抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合ワクチン(Tdap)が開発され、欧米を中心に導入されてきた。

Warfelらによると、乳児ヒヒを使った実験では、aPワクチンの接種を受けたヒヒでは血清学的な免疫反応はwPと同様に惹起されるが、菌の定着(colonization)の消失までには6週間を要し(wPの場合は3週間)、自然感染時と同様であったことから、細胞性免疫(Th1)の免疫反応を引き起こさないaPワクチンでは感染そのものを防御する効果は無い(低い)ことが示されるとし、特にブースター目的のaPワクチンについて新たな感染防御抗原を探し、ワクチン改良を進める必要性に言及している。そこで、菌側の要因(変異)の可能性の一つとして、2012年末現在注目されているのが、気道への定着に必要な接着因子であるPertactin(パータクチン:以下、PRNと略す)である。PRNは多くのaPに含まれる成分の一つであるが、PRN陰性変異株の流行が米国、フランス、フィンランド、日本などから報告されており、ワクチン選択圧との関連があるのではないかと議論になった。日本では1997年よりPRN陰性変異株の報告があり、四国地域からも報告がある。

本研究グループでは、最近の百日咳の特徴に応じた有効なサーベイランスのあり方、及び青年・成人層への追加予防接種導入の必要性の検証を行うために、高知県における全数サーベイランス(百日咳強化調査)を実施してきた。この事業では、疫学情報の整理に加え、百日咳様疾患として可能性のある病原体(百日咳菌、マイコプラズマ、*Bordetella holmesii*)の検出を行うことで、サーベイランスの精度向上、医師

の診断における感度・特異度を増すことにつなげる情報をまとめてきた。今年度は、事業実施中、特に流行の規模が最も大きかった高知県西部の須崎市における唯一の病原体定点である「もりはた小児科」を百日咳として受診した者を対象として、乳幼児期の百日咳含有ワクチン接種の有効性(Vaccine Effectiveness)を検討することを目的とした。また、用いられてきたワクチンの情報などを含め、記述的な考察を行った。

## B.研究方法

本研究における症例定義は以下の通りとした。高知県須崎市内の病原体定点である、「もりはた小児科」において、2012年1~12月中に百日咳の疑いとして診察を受けた15歳未満のもので以下とした。

・確定例:*B.pertussis* Loop-Mediated Isothermal Amplification  
(以下LAMP)

法陽性のもの

・否定例:*B.pertussis* LAMP法陰性もしくは他病原体(マイコプラズマ、*B.holmesii*)が単独で検出されたもの

但し以下のものは除外する

- LAMP法で病原体が検出されず、咳の発症から検体が採取されるまでに21日以上要している事例
- LAMP法で病原体が検出されず、検体採取前に抗菌薬が投与されているものもしくは投与不明のもの

なお、実際にもりはた小児科を受診して百日咳の検査診断を受けたものには成人を含む15歳以上が含まれるが、小児科クリニックにおける研究であることより年齢を15歳未満の小児患者に絞った。

上記の症例定義で得られた情報に基づき、記述疫学として確定例と否定例に関する

demographic な情報の分析、年齢群間の検査陽性率、流行曲線などについてまとめる。これらのまとめについては、以下の複数の情報源を総合して活用する。

1) 同小児科におけるカルテ調査：2012 年 1～12 月を対象

2) 高知県百日咳強化調査に登録された情報：2012 年 7～12 月を対象

3) 衛生研究所における検査情報：2012 年 1～12 月を対象

次に百日咳のワクチン効果 (Vaccine Effectiveness: 以下、VE と略す) に関する横断研究を実施する。LAMP 陽性による確定例を従属変数とし、乳幼児期のジフテリア・百日咳・破傷風 (以下、DPT と略す) ワクチン接種歴との関連について、(オッズ比: OR) (95%信頼区間) をロジスティック回帰分析により算出した。性別および年齢 (0-4 歳群、5-14 歳群) および (0-11 歳群、12-14 歳群) で調整した OR をそれぞれ算出した。その際、DPT ワクチン未接種群；本調査までに DPT ワクチンを 1 度も接種していない者をレファレンスとして、DPT ワクチン 2 回以下接種群；本事例発生までに DPT ワクチンを 1 又は 2 回接種した者、DPT ワクチン 3 回接種群；本事例発生までに DPT ワクチンを 3 回接種した者、DPT ワクチン 4 回接種群；本事例発生までに DPT ワクチンを 4 回接種した者、と本事例において定義した確定例との関連を分析した。なお、検体採取日が接種日を 0 日として接種後 7 日までに含まれている場合は接種回数にカウントしていない。接種回数ごとの VE を算出した。VE は、ワクチン接種群における発症率 (Attack Rates among Vaccinated persons; ARV) およびワクチン未接種群における発症率 (Attack Rates among Unvaccinated persons; ARU) より、 $[VE = (ARU - ARV) / ARU \times 100 (\%)]$ 、の標準的な計算式に基づいて、上記 ~ の 3 グループについて確定例について求めた。

解析は SPSS version 21 を用いた。有意水準は 5% とした。

(倫理面への配慮)

本研究は高知県百日咳強化調査として国立感染症研究所において倫理審査を受け (2012 年 6 月)、受理されていた内容に加えて、調査対象期間が拡大していることにより、改めて追加の倫理審査を受けて、受理されたものである (2013 年 6 月)。

### C. 研究結果

2012 年 1～12 月中に百日咳の疑いによりもりはた小児科を受診し、LAMP 法による百日咳検査診断を受けたもので検査陽性例、陰性例それぞれ 103 例、247 例であった。うち、15 歳未満で症例定義に合致するものは、表 1 に示すように、確定例 94 例、否定例 223 例 (計 317 例) となった。確定例、否定例の男女比は共にほぼ 1:1 であり、年齢中央値は確定例 8 歳 (範囲 0～15 歳)、否定例 5 歳 (範囲 0～15 歳) であった。確定例において、百日咳において最も重症化しやすい 0 歳児が 11 人含まれていた (確定例中 11.7%)。確定例における乳児の月齢中央値は 4 か月 (生後 0～11 か月) であった。全年齢における陽性割合は 30.0% (94/317) であり、最も陽性割合が低かった 1-4 歳群の 17.9% (15/84) と比較して、最も高かったのは 10-14 歳の 44.7% (42/94)、次いで 0 歳の 36.7% (11/30) との間では有意な差が認められた。今回の 2012 年の須崎市における流行では、入院に至った例は症例定義外の年齢層を含めて確認されていない。

流行曲線を図 1 に示す。もりはた小児科においては、2012 年は第 14 週 (4 月 2～8 日) より百日咳確定例が検出され始めていた。ピークは第 21 週 (5 月 21～27 日) となり、第 42 週 (10 月 15～21 日) まで確定例の検出が続いた。

表 2 に百日咳強化サーベイランス開始以降に、衛生研究所において把握された確定例 (LAMP 陽性)・否定例 (LAMP 陰性) ごとの症状の内訳を示す (n=26)。10 例以上の確定例について得られた情報としては、2 週間以上持続する咳嗽 (発症割合 44.4%)、咳嗽発作 (同 84.6%)、新生児・乳児の咳嗽後の嘔吐・無呼吸発作 (同

90%)、咳込み(97.3%)の所見があった。

表3に、症例定義に合致するものの中でDPT接種に関する情報を入手可能であった304例(確定例:91例、否定例213例:全体の陽性割合29.9%)の概要を示す。データを示していないが、接種状況については、1-4歳群において1回以上の接種を受けたものは94.1%、5-9歳群においては99.0%であった(4回の接種を受けたものは83.8%)。表3によると、接種なし群と比較して、接種1回群、2回群、3回群、4回群における陽性割合の有意な差はなかった。ただし、接種1回群、2回群の数が少なかったことから、以降のVEの計算においては接種2回以下群としてまとめた。全体のワクチン効果(表4)については、DPTワクチン未接種群に比べ、「2回以下接種者群」「3回接種群」「4回接種群」における粗オッズ比およびVEはそれぞれ、0.62(95%CI 0.19-2.06)、38%、0.28(95%CI 0.10-0.79)、72%、0.32(95%CI 0.14-0.73)、68%、となり、「3回接種群」「4回接種群」において統計学的に有意なワクチン効果を認めた。性別及び年齢[(0-4歳、5-14歳)、(0-11歳、12-14歳)]でそれぞれ調整した場合、DPTワクチン未接種群に比べ、「2回以下接種者群」「3回接種群」「4回接種群」における調整オッズ比およびVEは(0-4歳、5-14歳)では0.38(95%CI 0.10-1.38)、62%、0.20(95%CI 0.06-0.60)、80%、0.16(95%CI 0.06-0.43)、84%となり、(0-11歳、12-14歳)では0.61(95%CI 0.18-2.02)、39%、0.25(95%CI 0.09-0.73)、75%、0.26(95%CI 0.11-0.60)、74%と「DPT3回接種者群」「DPT4回接種群」においても有意なワクチン効果を認めた(表5)。

#### D. 考察

近年見られる青年・成人層を中心とした百日咳患者の報告数増加の要因として、百日咳菌の感染が生涯免疫を誘導しえないこと、現行ワクチンの免疫持続期間は4~12年とされることがある。ただし、百日咳において重症となるのはワクチン未接種の乳児であり、青年・成人層の患者については、2週間以上の長引く咳だけ

や、発作性の咳だけなど非典型的なことが多く、診断が困難である。我が国における実際の百日咳の地域流行の中でのワクチンの有効性がどのようなものであるかを検証する必要があった。

本研究において、現行の乳幼児期のDPTワクチン接種を3回以上行った場合、全体の年齢群において一定の発症予防効果があったことが示された。しかし、VEは60~70%台であった。性別および年齢を5歳、あるいは12歳で区切って調整した場合には、VEは70~80%と高い値となり、知られている百日咳含有ワクチンのVEに近くなった。これにより全体のワクチン効果においては性別・年齢が交絡因子にはなっていないことが示唆された。その理由としては、本調査全体における対象者全体の年齢中央値は5歳、確定例では8歳、否定例5歳となり、いずれも、現行ワクチンの免疫持続期間を4~12年として考えても、ワクチン接種後からの期間を経ていないことを意味しているのかもしれない。本研究の対象者は地域全体での確定例・否定例を見ているが、もしかすると、さらに地理的な限局性や、集団発生状況をきめ細かく見ること、検出しえていない、他に可能性のある交絡因子が存在する可能性がある。本報告書提出時点でまだ検索が不十分であり、今後も検討を行っていくこととしている。

得られている情報は、基本的に初期接種に関するものであり、海外で現在問題となり、検討が行われているような、無菌体百日咳ワクチン(aP)のブースター効果の有効な持続期間などを示唆する情報は得られなかった。

表6に、もりはた小児科において過去15年程度の間用いられてきたDPTワクチンを、それぞれが有する各抗原量と共に示す。これによると、対象者のうち年長のものについては阪大微研のDPTワクチンに偏っていたと考えられる。当該ワクチンには抗原としてのPTが最も多く含まれており(23 $\mu$ g 超/0.5ml)、このことは百日咳発生率が少なかったデンマークにおいて、使用されていた百日咳ワクチンはPTのみが含まれ、かつその含有量は他のそれより倍量であったこととの共通点を示唆する情報である

がさらなる検証が必要である。PRNについては、使用されていた3メーカーのワクチン全てにおいて用いられており(阪大微研のDPTワクチンのみ微量につき表示なし)何らかの疫学的知見を提示するには情報が不足している。

以上より得られた情報を総合すると、最も重症化しやすい乳幼児においては、規定に基づく乳児期早期の回数を接種することの必要性を示唆するものである。本研究の対象者が結果的に年齢中央値6.5歳という主に低年齢の小児となったことから、青年・成人層のワクチン効果およびブースター目的の百日咳含有ワクチン導入の可否・適する年代等の検討は今年であった。

本研究においては複数の制約事項を含んでいる。

- 思い出しバイアスが生じている可能性がある
- 法に基づく感染症発生動向調査(サーベイランス)による届出と連動した研究であるが、症例定義は届出基準と異なる。
- 否定例を症例対照研究の対照群として分析を行ったが、年齢性別などを症例にマッチさせて集めた対象者ではない。
- 届出基準項目に合致した症状の有無について確認できていない例が大多数である。
- 地域的に流行状況がばらついていた可能性があり、検討出来ていない交絡因子が存在している可能性がある。
- 検体採取の時期に関する情報が不十分である。
- 接種歴不明者の存在や、今回解析し得ない自然曝露によるブースター効果の影響も否定できない。

#### E. 結論

高知県内における百日咳強化サーベイランス事業を行い、西部に位置する須崎市において流行がとらえられた。須崎市の唯一の病原体定点であるもりはた小児科受診者を対象に、百日

咳流行下の無菌体百日咳ワクチン(実際にはDPT混合ワクチン)の有効性を検討した(2012年1~12月、横断研究)。分析疫学の対象者は、同小児科で百日咳疑いと診断され、衛生研究所で検査診断を受けた15歳未満の者317人(男160、女157、年齢中央値6.5)である。同小児科で記録されたカルテ情報、百日咳強化サーベイランス期間の届出表、衛生研究所における検査記録を用いて、ワクチン接種状況、現病歴、検査結果を調査した。アウトカムは、「百日咳菌LAMP法陽性(同時のマイコプラズマ陽性を除く)」とし、ロジスティック回帰モデルにより乳幼児期のワクチン接種のオッズ比(95%信頼区間)、Vaccine Effectiveness(VE)を求めた。乳幼児期のDPTワクチンのオッズ比およびVEはDPT3回接種群、DPT4回接種群について、それぞれ0.28(95%CI, 0.10-0.79): 72.0%、0.32(95%CI, 0.14-0.73) 68%となり、一定の発症予防効果が認められ、性別および年齢で調整しても結果は有意であった。以上より、最も重症化しやすい乳幼児においては、規定に基づき早期より必要な回数を接種することの重要性、また、近年認められる青年・成人を中心とする集団発生ではなかったため、ブースター目的の百日咳含有ワクチン導入の検討については、さらなる情報収集の必要性を示唆するものである。

#### 謝辞

本研究、調査の実施にあたり、ご協力、ご支援頂いた高知県庁、高知県衛生研究所、高知市を含む高知県内保健所、高知大学医学部小児科、高知県医師会、高知県小児科医会、高知県内の協力医療機関の皆様へ深く感謝致します。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

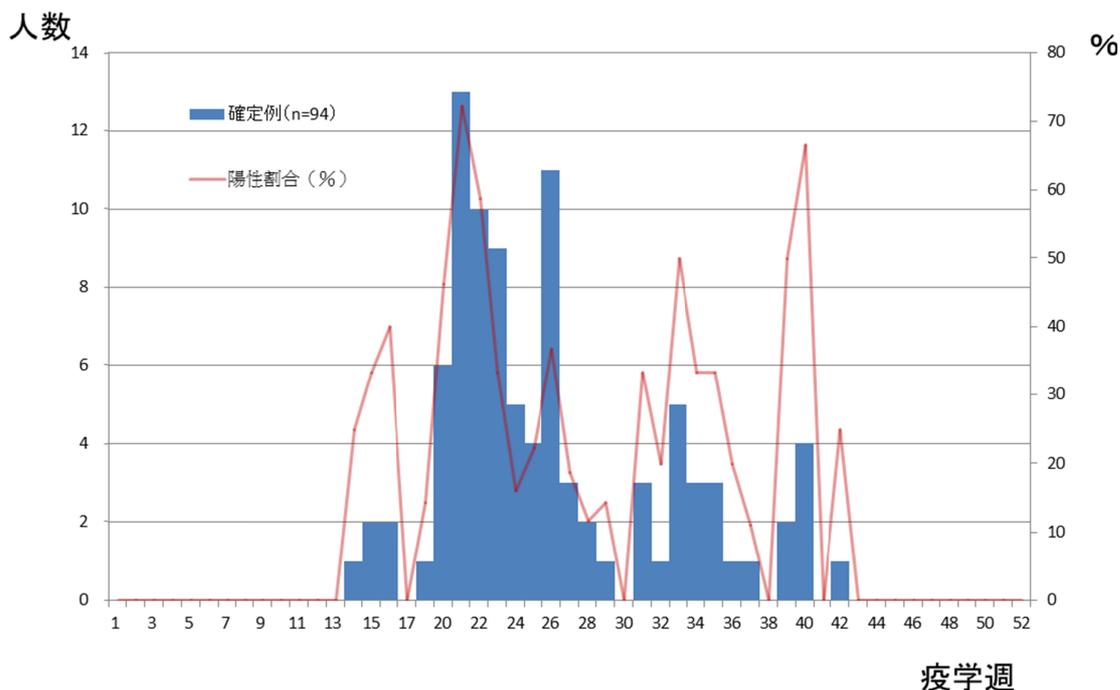
H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

# (図1) 2012年週別報告数(N=317)



## (表1) 性別・年齢階級別百日咳確定例(=LAMP陽性)割合(n=317)

	確定例(n=94)	否定例(n=223)	LAMP陽性割合(%)
	人	人	
年齢階級別			
0歳	11*	19	36.7
1-4歳	15	69	17.9
5-9歳	26	83	23.9
10-14歳	42	52	44.7
合計	94	223	30.0
性別			
女性	47	110	30.0
男性	47	113	29.4

\*月齢中央値4か月(生後0か月～11か月)

## (表2) 確定例(LAMP陽性)・否定例(同陰性)ごとの症状内訳(n=26)

	LAMP陽性		LAMP陰性	
	人*	%	人*	%
2W以上持続咳嗽	8/18	44.4	0/0	0
咳嗽発作	22/26	84.6	0/0	0
新生児・乳児の咳嗽後の嘔吐・無呼吸発作	9/10	90	0/0	0
咳込み	36/37	97.3	53/53	100
長引く咳	4/4	100	44/44	100
夜間咳	4/4	100	21/21	100
レプリーゼ	2/2	100	5/8	62.5
喘息・喘息性気管支炎	4/4	100	13/13	100
発熱	6/6	100	8/8	100
スタカット	3/3	100	1/1	100
嘔吐	2/2	100	7/7	100

入院・死亡なし

\*該当者数／情報が把握出来た者の数として表記

## (表3) DPT接種に関する概要(n=304)

	確定例(陽性)	陽性割合	否定例(陰性)	計
	人	%	人	
接種なし	14	53.8	12	26
接種1回	3	33.3	6	9
接種2回	5	50.0	5	10
接種3回	10	24.4	31	41
接種4回	59	27.1	159	218
計	91	29.9	213	304

(表4) ワクチン効果(全体:未調整)

	合計	確定例	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>b)</sup>	VE <sup>c)</sup>
接種回数:	人	人	%		
①DPT未接種群	26	14	1.00	(Reference)	
②DPT2回以下接種群	19	8	0.62	0.19-2.06	38.0
③DPT3回接種群	41	10	0.28	0.10-0.79	72.0
④DPT4回接種群	218	59	0.32	0.14-0.73	68.0

a) OR: Odds Ratio

b) 95%CI: 95% Confidence Interval

c) VE: Vaccine Efficacy (1-OR × 100)

(表5) ワクチン効果(性および下記の各年齢で調整)

0-5歳、5-14歳で区切り調整	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>a)</sup>	VE <sup>a)</sup>
接種回数:			
①DPT未接種群	1.00	(Reference)	
②DPT2回以下接種群	0.38	0.10-1.38	62.0
③DPT3回以上接種群	0.20	0.06-0.60	80.0
④DPT4回接種群	0.16	0.06-0.43	84.0

年齢調整は0-4歳・5-14歳(上)、0-11歳、12-14歳(下)で区切り算出

0-11歳、12-14歳で区切り調整	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>a)</sup>	VE <sup>a)</sup>
接種回数:			
①DPT未接種群	1.00	(Reference)	
②DPT2回以下接種群	0.61	0.18-2.02	39.0
③DPT3回以上接種群	0.25	0.09-0.73	75.0
④DPT4回接種群	0.26	0.11-0.60	74.0

a) OR: Odds Ratio

b) 95%CI: 95% Confidence Interval

## (表6) もりはた小児科において使用されてきた百日咳ワクチンの変遷と各抗原量

年代	2013年5月1日現在の年齢	ワクチンメーカー	ワクチンの種類	PT*	FHA*	PRN*	百日咳凝集源2*
2004年3月まで	9歳以上	阪大微研	3価	23.4	23.4	表示なし(微量)	表示なし
2004年3月から2010年4月まで	3～8歳	北里第一三共	4価	6.1	51.6	0.9	1.2
2010年5月から2012年末現在	0～2歳	武田薬品	4価	3.2	34.4	1.6	0.8

上記のメーカーごとの各抗原量の情報は「予防接種の手引き」より引用 \*( $\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ )

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

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  
予防効果に関する症例対照研究

高齢者肺炎研究グループ

研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市千種保健所）  
研究協力者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）  
研究分担者：小島原 典子（東京女子医科大学衛生学公衆衛生学講座）  
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科）  
研究協力者：池田 郁雄（いけだ内科小児科クリニック）  
研究協力者：吉村 邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）  
研究協力者：中村 万里（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）  
共同研究者：北里 博仁（日本赤十字社大森赤十字病院糖尿病・内分泌内科）  
共同研究者：辻川 雄（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）  
共同研究者：江島 美保（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）  
共同研究者：小澤 聡子（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）  
共同研究者：仁部 美保（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）  
研究協力者：青島 正大（亀田総合病院呼吸器内科）  
研究協力者：中島 啓（亀田総合病院呼吸器内科）  
共同研究者：三沢 昌史（亀田総合病院呼吸器内科）  
共同研究者：桂田 直子（亀田総合病院呼吸器内科）  
共同研究者：桂田 雅大（亀田総合病院呼吸器内科）  
共同研究者：高井 基央（亀田総合病院呼吸器内科）  
共同研究者：渡邊 純子（亀田総合病院呼吸器内科）  
共同研究者：大槻 歩（亀田総合病院呼吸器内科）  
研究協力者：中森 祥隆（三宿病院呼吸器科）  
研究協力者：清田 康（三宿病院呼吸器科）  
研究協力者：吉川 理子（三宿病院呼吸器科）  
研究協力者：杉山 茂樹（杉山医院）  
研究協力者：菅 榮（かいせい病院呼吸器科）  
研究協力者：山本 俊信（かいせい病院呼吸器科）  
研究協力者：太田 千晴（旭労災病院呼吸器科）  
研究協力者：宇佐美 郁治（旭労災病院呼吸器科）  
研究協力者：加藤 宗博（旭労災病院呼吸器科）  
研究協力者：山本 和英（かずクリニック）  
研究協力者：利根川 賢（名古屋市厚生院附属病院）  
研究協力者：林 嘉光（名古屋市厚生院附属病院）  
研究協力者：岩島 康仁（東濃厚生病院内科）  
研究協力者：中村 敦（名古屋市立大学共同研究教育センター）  
共同研究者：中沢 貴宏（名古屋市立大学病院消化器肝臓内科）  
研究協力者：足立 暁（笠寺病院呼吸器内科）  
共同研究者：加藤 幸正（笠寺病院消化器内科）  
研究協力者：児島 康浩（こじま内科小児科クリニック）

研究協力者：多代 友紀（たしろクリニック）  
 研究協力者：山田 保夫（やまクリニック）  
 研究協力者：高田 善介（高田クリニック）  
 研究協力者：川村 秀和（川村医院）  
 研究協力者：丹羽 俊朗（浜田・浅井医院呼吸器科）  
 研究協力者：今井 誠一郎（京都大学 医学部附属病院呼吸器内科）  
 共同研究者：大賀 興一（おかもと総合クリニック一般内科）  
 共同研究者：田辺 正喜（おかもと総合クリニック循環器内科）  
 研究協力者：宮下 修行（川崎医科大学 総合内科学1）  
 研究協力者：中西 洋一（九州大学 大学院医学研究院呼吸器内科学分野）  
 共同研究者：藤澤 伸光（聖マリア病院呼吸器科）  
 共同研究者：原田 英治（聖マリア病院呼吸器科）  
 共同研究者：中垣 憲明（聖マリア病院呼吸器科）  
 共同研究者：清水 義久（聖マリア病院呼吸器科）  
 共同研究者：藤本 典子（聖マリア病院呼吸器科）  
 共同研究者：米嶋 康臣（聖マリア病院呼吸器科）  
 共同研究者：福田 賢治（聖マリア病院脳血管内科）  
 共同研究者：田代 英樹（聖マリア病院循環器内科）  
 共同研究者：溝上 哲也（聖マリア病院糖尿病内分泌内科）  
 共同研究者：武富 正彦（道海クリニック）  
 共同研究者：岩永 知秋（国立病院機構福岡病院）  
 共同研究者：野上 裕子（国立病院機構福岡病院呼吸器科）  
 共同研究者：高野 浩一（西福岡病院）  
 研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

## 研究要旨

世界有数の超高齢社会となったわが国にとって、肺炎を予防することは重要な課題となっている。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証することを目的として多施設共同・症例対照研究を実施した。

研究開始（2009-2010年シーズン）から現在（2013年12月9日）までに、全国の21医療機関よりの登録数は、496例（症例174例、対照322例）であった。

2009-2010年シーズンにインフルエンザA(H1N1)2009パンデミックが発生したため、当該シーズンはインフルエンザ(H1N1)2009ワクチンをインフルエンザワクチンとして、全研究期間中のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する調整オッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を計算した。インフルエンザワクチン接種はOR=0.59（95%CI=0.32-1.10）、肺炎球菌ワクチン接種は0.48（0.22-1.07）となった。ワクチン接種パターン別で検討したところ、両ワクチンとも非接種に比べた調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種0.64（0.32-1.28）、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.60（0.20-1.79）、両ワクチンとも接種0.26（0.09-0.70）であった。

インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が示唆された。また、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することによる予防効果が明確になった。

肺炎球菌ワクチン接種による肺炎球菌性肺炎の予防効果は検出するには至らなかった。今後、肺炎球菌性肺炎症例の蓄積により有効性を検証する必要がある。

## A. 研究目的

2011年、肺炎は脳血管疾患を上回り、本邦における死因の第3位に浮上した。肺炎の年齢階級別死亡率は高齢者で高く、とくに80歳以上では高率を示す。わが国は、世界でも類

を見ないスピードで超高齢社会を迎えているため、肺炎の予防は重要な課題となっている。

米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告では、インフルエンザワクチンは、肺炎やイン

フルエンザによる入院を地域在住高齢者で 30 ~ 70%、施設入所高齢者で 50 ~ 60% 予防すると報告している。また、欧米の多くの国は、高齢者に対してインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両方の接種を奨励している。

本邦では、高齢者を対象にインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を同時に検討した研究はほとんどない。そこで、高齢者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肺炎予防効果を明らかにすることを目的に、多施設共同・症例対照研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究。

### 2. 対象

- 1) 症例：協力医療機関において、医師により新たに肺炎と診断された 65 歳以上の患者。肺炎の診断は、臨床症状（発熱、咳嗽、喀痰）、胸部 X 線所見、白血球数、CRP 値に基づいて行われた。「肺炎球菌性肺炎」の定義は、胸部 X 線写真で肺炎陰影を認め、肺炎球菌の尿中抗原陽性、喀痰グラム染色にて肺炎球菌の推定、喀痰培養あるいは血液培養にて肺炎球菌検出、のいずれかに該当する者とした。
- 2) 対照：症例確認後に、症例と同一機関を受診した患者。1 症例に対し、2 対照（呼吸器科 1 例、呼吸器科以外の診療科 1 例）を選定。Matching condition は、性、年齢（5 歳階級）、外来受診日（症例確認後で直近）とする。

除外基準（症例、対照共通）：悪性腫瘍を有する者、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中の者、摘脾の既往を有する者。

### 3. 調査実施期間

2009 年 8 月より開始、現在継続中。

### 4. 情報収集

所定の調査票により収集する。

#### 1) 患者情報：医師が記入する。

(1) 患者背景（症例と対照）

- ・ 生年月、年齢、性別、医療機関名、診療科、紹介の有無。
- ・ 呼吸器疾患の保有状況（肺気腫症、慢性

気管支炎、その他の慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症、気管支喘息、結核後遺症など）

- ・ 血液検査（総タンパク、血清アルブミン、ヘモグロビン）

(2) 肺炎に関する疾患情報（症例のみ）

- ・ 確定診断日、肺炎の診断に関連する項目（発熱、咳嗽、喀痰、胸部 X 線所見、白血球数、CRP 値）。
  - ・ 病原診断に関する検査結果（インフルエンザ迅速診断、肺炎球菌の尿中抗原検査、喀痰グラム染色、喀痰・血液培養での肺炎球菌の検出）。
- 2) 自記式質問票：対象者が記入する。
    - ・ 記入日、年齢。
    - ・ 入所、入院、在宅の状況、6 歳未満の同居家族の有無。
    - ・ 日常生活動作（ADL）。障害高齢者の日常生活自立度判定基準に従い 8 段階。
    - ・ 基礎疾患の保有状況（高血圧、脂質異常症、心臓病、脳出血・脳梗塞・脳卒中、糖尿病、腎疾患など）、在宅酸素療法の有無。
    - ・ 呼吸器疾患の保有状況（肺気腫症、慢性気管支炎、その他の COPD、肺線維症、気管支喘息、肺結核）。
    - ・ 季節性インフルエンザワクチン接種歴（1 シーズン単位で 3 シーズン前まで）。
    - ・ インフルエンザ（H1N1）2009 ワクチン接種の有無。
    - ・ 肺炎球菌ワクチンの接種時期（1 年単位で 5 年前まで）。
    - ・ 喫煙ならびに飲酒習慣。
    - ・ 嗜好品（コーヒー、紅茶、緑茶）の飲用習慣

### 5. 統計学的解析

解析は、全研究期間で行なった。各インフルエンザシーズンの定義は、ワクチン接種が各年 10 月 1 日に開始されたことから、10 月 1 日から翌年の 9 月 30 日までとした。なお、2009-2010 年シーズンは、インフルエンザ A（H1N1）2009 が流行したため、インフルエンザ（H1N1）2009 ワクチンをインフルエンザワクチンとした。

症例と対照の特性比較では、Student's t-test、Wilcoxon rank sum test、Chi-square test、Fisher の正確検定を適宜必要な箇所に用いた。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対する粗オッズ比(OR)、調整OR、およびそれぞれの95%信頼区間(CI)は、Conditional logistic modelを用いて算出した。また、両ワクチンの接種パターンを4群(両ワクチンとも非接種、インフルエンザワクチンのみ接種、肺炎球菌ワクチンのみ接種、両ワクチンとも接種)に分類し、両ワクチンとも非接種を基準とした各接種群の粗OR、調整OR、およびそれぞれの95%CIを計算した。調整因子は、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)、血清アルブミンとした。

次に、症例を「肺炎球菌性肺炎」に限定して、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対する粗OR、調整OR、およびそれぞれの95%CIをConditional logistic modelにより算出した。調整因子は、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)とした。

嗜好品(コーヒー、紅茶、緑茶)に関しては、非飲用を基準とした各嗜好品の飲用頻度に応じた肺炎に対する粗OR、調整OR、およびそれぞれの95%CIをConditional logistic modelにより求めた。調整因子は、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)、血清アルブミンとした。

統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とした。解析には、SAS Version 9.3(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

#### (倫理面への配慮)

- 1) 本研究は大阪市立大学医学部、聖マリア学院大学ならびに各研究参加施設の倫理委員会の承認を得た。
- 2) インフォームド・コンセント  
研究の趣旨については、文書により担当医が対象者(あるいは代諾者)に説明し、同意については、自記式質問票への回答をもって得られたとした。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。
- 3) 個人情報の保護  
解析に際しては、個人名は一切公表せず、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。また、調査票は施錠したキャビネットに保管した。

#### C. 研究結果

全研究期間(2009年8月から2013年12

月9日まで)に、関東、東海、近畿、中国、九州各地域の21医療機関から対象者の登録があり、肺炎症例は174名(男性107名、女性67名)、対照は322名(男性200名、女性122名)であった(表1)。

#### 1. 2009-2010年シーズンから2013年12月9日までの期間

平均年齢は、症例77.4歳、対照77.0歳(表2)。症例群と対照群のインフルエンザワクチン接種率(39% vs. 49%,  $p=0.033$ )は、症例群では対照群に比べて有意に低値を示した。肺炎球菌ワクチン接種率は、差を認めなかった(25% vs. 26%,  $p=0.682$ )。呼吸器以外の基礎疾患では、糖尿病が対照群で有意に多くみられた(12% vs. 22%,  $p=0.009$ )。ADLは、症例群で準寝たきりおよび寝たきりが有意に多くみられた(25% vs. 15%,  $p=0.003$ )。総蛋白質は、症例群で6.0g/dl以下が有意に多くみられた(10% vs. 4%,  $p=0.012$ )。血清アルブミンは、症例群で3.5g/dl以下が有意に多くみられた(52% vs. 12%,  $p<0.0001$ )。ヘモグロビンは、症例群で13.6g/dl以下(男)、11.2g/dl以下(女)が有意に多くみられた(52% vs. 37%,  $p=0.002$ )。

肺炎に対する調整OR(インフルエンザワクチン接種:0.59, 95%CI=0.32-1.10, 肺炎球菌ワクチン接種:0.48, 0.22-1.07)はともに低下し、境界域の有意差を示した(表3)。

接種パターン別の調整ORは、インフルエンザワクチンのみ接種(0.64, 0.32-1.28)、肺炎球菌ワクチンのみ接種(0.60, 0.20-1.79)とともに低下を示し、両ワクチンとも接種(0.26, 0.09-0.70)ではさらにOR低下を認め、肺炎予防効果を示した(表4)。

#### 2. 症例を「肺炎球菌性肺炎」に限定した検討

全期間に肺炎球菌性肺炎症例は42名(男性27名、女性15名)、その対照は78名(男性50名、女性28名)であった(表5)。総蛋白質は、症例群で6.0g/dl以下が有意に多くみられた(15% vs. 3%,  $p=0.049$ )。血清アルブミンは、症例群で3.5g/dl以下が有意に多くみられ(37% vs. 4%,  $p<0.0001$ )、肺炎症例全体と同様の傾向を示した。

肺炎球菌性肺炎に対する調整ORは、イ

インフルエンザワクチン接種は 0.78 (95% CI=0.31-1.97)、肺炎球菌ワクチン接種は 0.71 (0.16-3.09)であった。ともに低下を認めたが有意には至らなかった(表 6)。

### 3. 嗜好品の肺炎に対する OR

紅茶、緑茶飲用では肺炎に対する有意な OR の低下は認めなかった。コーヒー飲用では、いずれの飲用頻度においても、肺炎に対する粗 OR は低下を示したが(週、月に何杯か: 0.51, 95% CI=0.27-0.96、1日1杯: 0.50, 0.26-0.97、1日1.5杯以上: 0.54, 0.28-1.04)調整後は有意には至らなかった(表 7)。

### D. 考察

わが国の人口の高齢化は著しく、2010年に23.0%であった65歳以上の老年人口の割合は、2060年には39.9%となることが予想され、超高齢化が急速に進展している<sup>1)</sup>。肺炎は、2011年に脳血管疾患にかわりわが国の死因の第3位となり、2012年の肺炎死亡者は123,818人で、肺炎の死亡率はとくに80歳以上の高齢者で高くなっている<sup>1)</sup>。

CDCは、高齢者に対するワクチン接種により肺炎の予防効果および費用対効果を認めるとい研究結果に基づき、インフルエンザワクチン<sup>2)</sup>と肺炎球菌ワクチン<sup>3)</sup>の接種を奨励している。

わが国においては、厚生科学研究の結果<sup>4)</sup>を基に、2001年11月、予防接種法が一部改正され、65歳以上の高齢者などに対するインフルエンザワクチン接種が一部公費負担で接種できるようになった。その結果、高齢者の接種率は上昇してきたが、2011年時点の58.7%から接種率の伸びが止まる傾向がみられている<sup>5)</sup>。

23価肺炎球菌ワクチンは、わが国ではハイリスクグループや高齢者に対して認可されている<sup>6)</sup>。肺炎球菌ワクチンは任意の予防接種であるが、最近、高齢者を対象とした肺炎球菌ワクチン接種事業を行う自治体が急増しており、2013年7月現在、全国において公費助成を行う自治体は1001カ所(全国の57%)に達している<sup>7)</sup>。これまでの肺炎球菌ワクチンの累積使用量から計算すると、65歳以上の高齢者における接種率は2012年現在19.6%(推定)になる<sup>7)</sup>。また、わが国でも2009年10月より米国と同様に肺炎球菌ワクチンの再接

種が認められるようになった。現在、高齢者に対する肺炎球菌ワクチンは、自治体が行う定期接種のうち努力義務のない「B類」に位置づけて、2014年秋からの実施が検討されている。

肺炎球菌ワクチンの有効性について、Maruyamaらの老人ホーム入所者を対象とした研究<sup>8)</sup>では、肺炎球菌ワクチン接種は肺炎球菌性肺炎を予防し、肺炎球菌性肺炎による死亡を減少させることを明らかにした。

Kawakamiらの65歳以上の高齢者を対象とした研究<sup>9)</sup>では、肺炎球菌ワクチン接種は75歳以上の高齢者においてすべての原因菌による肺炎に効果的であった。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用による高齢者に対する肺炎や死亡に対する予防効果については、Nicholの研究<sup>10)</sup>やChristensonらの研究<sup>11)</sup>においてその併用効果が確認されている。香港で行われた高齢者を対象とした大規模なコホート研究により、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用効果が明らかにされ、香港政府は慢性の基礎疾患のある高齢者にインフルエンザワクチンに加え肺炎球菌ワクチンの接種費用無料化を決定した<sup>12)</sup>。

今回、症例群と対照群の特性比較において、総蛋白質、血清アルブミン、ヘモグロビンのいずれも対照群に比較し症例群で有意に低値を示し、特に血清アルブミンで顕著であった。そこで、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対する調整 OR および95% CIを算出する際、

調整因子として呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)の他に血清アルブミンを加え検討した。低アルブミン血症を呈する患者では、好中球やT細胞、補体結合能、オプソニン活性など種々の感染防御能の低下が生じており、肺炎発症の重要なリスク因子と考えられている<sup>13)</sup>。

2010-2011年シーズン以降現在までを集計し解析した結果、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種では、肺炎に対する調整 OR はともに低下し、境界域の有意差が明らかになり、両ワクチンの肺炎予防効果が示唆された。接種パターン別の解析において、両ワクチンとも接種で著明な調整 OR の低下を認め、肺炎予防効果が明確になった。高齢者がインフルエンザに罹患した際の肺炎合併

率は8.7~28.6%と報告されている14)。インフルエンザワクチン接種によりインフルエンザの発病を予防し、その結果として二次性の細菌性肺炎を抑制したものと考えられた。高齢者が大部分を占める成人の市中肺炎において肺炎球菌が病原微生物として最も頻度が高く、20~30%を占めると報告されている15)。また、インフルエンザに合併する細菌性肺炎の病原細菌では、肺炎球菌が最も頻度が高く16)、インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することにより、肺炎予防効果は増強したと考えられる。

肺炎球菌ワクチン単独の肺炎予防効果を検討するためには、肺炎球菌性肺炎に限定した解析が必要である。今回、肺炎球菌性肺炎に限った解析を行ったが、肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を検出するには至らなかった。肺炎球菌性肺炎は42例と少なかったため、多変量モデルに血清アルブミンを調整因子として加えることができず、ワクチンとの関連が検討できなかった可能性は否定できない。今後、肺炎球菌性肺炎の蓄積により肺炎球菌ワクチンの高齢者肺炎に対する有効性を検証する必要がある。

嗜好品飲用と肺炎の関連検討では、単変量解析においてコーヒー飲用が肺炎を予防する傾向がみられた。コーヒーの健康効果について、糖尿病、肥満、大腸癌、C型肝炎患者における肝細胞癌17)などのリスクを低下させるとする報告が見られている。今後、高齢者肺炎に対するコーヒーの予防効果については、詳細な疫学研究と基礎研究が必要と考える。

#### E. 結論

今回の結果では、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が示唆された。インフルエンザワクチンに肺炎球菌ワクチンを併用することによる予防効果が明確になった。肺炎球菌ワクチン接種単独による肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、今後、肺炎球菌性肺炎の蓄積により肺炎球菌ワクチンの高齢者肺炎に対する有効性を検証する必要がある。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働統計協会：衛生の主要指標、人口静態、人口動態．国民衛生の動向・厚生の指標(増刊)、60:44-75, 2013．
- 2) CDC: Prevention and Control of

Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 57(RR-7):1-60, 2008.

- 3) CDC: Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 46(RR-8):1-23, 1997.
- 4) 神谷 齊、鈴木幹三、廣田良夫、他．インフルエンザワクチンの効果に関する研究.厚生科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書（平成9年～11年度）、2000; 1-10．
- 5) 酒井伸夫、加地正郎．インフルエンザ重症化防止対策としてのインフルエンザワクチンの役割．BIO Clinica 28(4):390-399, 2013．
- 6) 鈴木幹三、山本俊信、菅 栄．市中肺炎．総合臨床、59(3):395-399, 2010．
- 7) MSD 株式会社：社内資料、2013年7月．
- 8) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. BMJ 2010;340:c1004 doi:10.1136/bmj.c1004.
- 9) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 28: 7063-7069, 2010.
- 10) Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 17: S91-S93, 1999.
- 11) Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older; a prospective study. Lancet 357: 1008-1011, 2001.

- 12) Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: A prospective cohort study. *CID* 51: 1007-1016, 2010.
- 13) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会．肺炎の一般療法．成人市中肺炎診療ガイドライン、2007; 58-60.
- 14) 鈴木幹三．高齢者の呼吸器感染予防．老年歯科医学 18(4):301-308, 2004．
- 15) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al. A 3-year prospective study of a urinaru antigen-detection test for Streptococcus pneumonia in community-acquired pneumonia : utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 10(6): 359-363, 2004.
- 16) Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia. *Chest* 119: 1717-1723, 2001.
- 17) Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic C liver disease: A case-control study. *Hepatology Research* 36: 201-208, 2006.

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

- 1.論文発表
  - 1) 鈴木範子、小野田梓生、鈴木幹三、他．特別養護老人ホームで発生したサポウイルスによる集団感染性胃腸炎の1事例．感染症誌、87:393-395, 2013．
  - 2) 鈴木幹三、岡部敬子．感染制御医が知っておくべき関連法規 .感染症、43:121-128, 2013．
- 2.学会発表
  - 1) 山本洋行、矢野久子、鈴木幹三、他．多剤耐性菌拡大予防のための地域二ーズの発掘の試み．第28回日本環境感染学会総会、横浜、2013.3．
  - 2) 鈴木幹三、鷺尾昌一、小島原典子、他．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：症

例対照研究．第4回予防接種に関する研究報告会、東京、2013.3．

- 3) 中村 敦、太田千晴、鈴木幹三、他．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：症例対照研究．第87回日本感染症学会学術講演会、横浜、2013.6．
- 4) 太田千晴、宇佐美郁治、鈴木幹三、他．高齢者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果：症例対照研究．第56回日本感染症学会学中日本地方会術講演会、大阪、2013.11．
- 5) 脇本寛子、矢野久子、鈴木幹三、他．外来多職種職員におけるB型肝炎ウイルスに対する免疫獲得状況とその課題．第56回日本感染症学会学中日本地方会術講演会、大阪、2013.11．
- 6) 近藤亨子、鈴木幹三、鷺尾昌一、他．Monovalent influenza A(H1N1)pdm09 ワクチンの高齢者肺炎予防効果：a case-control study．第17回日本ワクチン学会学術集会、津、2013.12．

#### H.知的財産の出願・登録状況

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし

表 1. 地域別登録者数 (2013.12.9 現在)

地域	2009-2010 シーズン				2010-2011 シーズン				2011-2012 シーズン				2012-2013 シーズン				2013-2014 シーズン				全研究期間			
	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)	症例	対照	計	計 (%)
関東	0	0	0	0	1	1	2	3	0	0	0	0	8	16	24	17	5	10	15	56	14	27	41	8
東海	15	29	44	33	9	17	26	39	29	58	87	66	30	59	89	64	3	6	9	33	86	169	255	51
近畿	3	6	9	7	9	18	27	41	7	14	21	16	0	0	0	0	0	0	0	0	19	38	57	11
中国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	11	1	2	3	1
九州	30	50	80	60	5	6	11	17	9	14	23	18	10	16	26	19	0	0	0	0	54	86	140	28
計	48	85	133	100	24	42	66	100	45	86	131	100	48	91	139	100	9	18	27	100	174	322	496	100

表 2. 特性比較 : 2009-2010 シーズン以降 2013.12.9 まで ( N=496 )

	症例 ( n = 174 )	対照 ( n = 322 )	P
年齢(歳)	77.4 ( 65 - 99 )	77.0 ( 65 - 100 )	0.594*
性			
男	107 ( 61 % )	200 ( 62 )	0.893†
女	67 ( 39 )	122 ( 38 )	
インフルエンザワクチン			
非接種	106 ( 61 )	164 ( 51 )	0.033†
接種	68 ( 39 )	158 ( 49 )	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	131 ( 75 )	237 ( 74 )	0.682†
接種	43 ( 25 )	85 ( 26 )	
呼吸器の基礎疾患			
なし	109 ( 63 )	198 ( 61 )	0.801†
あり	65 ( 37 )	124 ( 39 )	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	83 ( 48 )	172 ( 53 )	0.224†
脂質異常症	26 ( 15 )	61 ( 19 )	0.263†
心臓病	31 ( 18 )	71 ( 22 )	0.266†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	19 ( 11 )	30 ( 9 )	0.583†
糖尿病	21 ( 12 )	69 ( 22 )	0.009†
日常生活動作 (ADL)			
生活自立	130 ( 74 )	275 ( 85 )	0.003†
準寝たきり、寝たきり	44 ( 25 )	47 ( 15 )	
総蛋白質 ( n =405 )			
> 6.1	140 ( 90 )	241 ( 96 )	0.012†
≤ 6.0	15 ( 10 )	9 ( 4 )	
血清アルブミン ( n =405 )			
> 3.5	75 ( 48 )	217 ( 88 )	<0.0001†
≤ 3.5	82 ( 52 )	31 ( 12 )	
ヘモグロビン ( n =455 )			
≥ 13.6 (男), ≥ 11.2 (女)	82 ( 48 )	178 ( 63 )	0.002†
< 13.6 (男), < 11.2 (女)	90 ( 52 )	105 ( 37 )	

\* Wilcoxon rank sum test, † Chi-square test

表 3. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎に対するオッズ比 :  
2009-2010 シーズン以降 2013.12.9 まで ( N =405 )

	症例 ( N=157 ) n ( % )	対照 ( N=248 ) n ( % )	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
インフルエンザワクチン								
非接種	97 ( 62 )	119 ( 48 )	1			1		
接種	60 ( 38 )	129 ( 52 )	0.45	0.27 - 0.76	0.003	0.59	0.32 - 1.10	0.097
肺炎球菌ワクチン								
非接種	121 ( 77 )	178 ( 72 )	1			1		
接種	36 ( 23 )	70 ( 28 )	0.69	0.38 - 1.25	0.222	0.48	0.22 - 1.07	0.071
呼吸器の基礎疾患								
なし	100 ( 64 )	149 ( 60 )	1			1		
あり	57 ( 36 )	99 ( 40 )	0.92	0.60 - 1.40	0.693	0.89	0.52 - 1.52	0.665
日常生活動作 (ADL)								
生活自立	117 ( 75 )	206 ( 83 )	1			1		
準寝たきり、寝たきり	40 ( 25 )	42 ( 17 )	2.03	1.07 - 3.83	0.029	1.88	0.86 - 4.08	0.114
血清アルブミン								
> 3.5	75 ( 48 )	217 ( 88 )	1			1		
≤ 3.5	82 ( 52 )	31 ( 12 )	13.0	5.89 - 28.5	<0.0001	12.8	5.71 - 28.9	<0.0001

\* モデルに含めた変数: インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL (2段階)、血清アルブミン

表 4. ワクチン接種 (インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン) パターン別の肺炎に対するオッズ比 :  
2009-2010 シーズン以降 2013.12.9 まで ( N =405 )

	症例 ( N=157 ) n ( % )	対照 ( N=248 ) n ( % )	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
ワクチン接種 (インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン) パターン								
両方非接種	79 ( 50 )	94 ( 38 )	1			1		
インフルワクのみ接種	42 ( 27 )	84 ( 34 )	0.52	0.29 - 0.91	0.022	0.64	0.32 - 1.28	0.211
肺炎球菌ワクのみ接種	18 ( 11 )	25 ( 10 )	1.10	0.44 - 2.79	0.839	0.60	0.20 - 1.79	0.356
両方接種	18 ( 11 )	45 ( 18 )	0.33	0.14 - 0.74	0.007	0.26	0.09 - 0.70	0.008
呼吸器の基礎疾患								
なし	100 ( 64 )	149 ( 60 )	1			1		
あり	57 ( 36 )	99 ( 40 )	0.92	0.60 - 1.40	0.693	0.89	0.52 - 1.53	0.664
日常生活動作 (ADL)								
生活自立	117 ( 75 )	206 ( 83 )	1			1		
準寝たきり、寝たきり	40 ( 25 )	42 ( 17 )	2.03	1.07 - 3.83	0.029	1.95	0.88 - 4.31	0.100
血清アルブミン								
> 3.5	75 ( 48 )	217 ( 88 )	1			1		
≤ 3.5	82 ( 52 )	31 ( 12 )	13.0	5.89 - 28.5	<0.0001	12.7	5.63 - 28.5	<0.0001

\* モデルに含めた変数: ワクチン接種 (インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン) パターン、呼吸器の基礎疾患、ADL (2段階)、血清アルブミン

表 5. 特性比較 : 2009-2010 シーズン以降 2013.12.9 まで ( N=120 )

	症例 (肺炎球菌性肺炎) ( n =42 )	対照 ( n = 78 )	P
年齢(歳)	77.3 ( 66 - 99 )	77.2 ( 65 - 98 )	0.923*
性			
男	27 ( 64 % )	50 ( 64 )	0.984†
女	15 ( 36 )	28 ( 36 )	
インフルエンザワクチン			
非接種	22 ( 52 )	36 ( 46 )	0.515†
接種	20 ( 48 )	42 ( 54 )	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	37 ( 88 )	66 ( 85 )	0.602†
接種	5 ( 12 )	12 ( 15 )	
呼吸器の基礎疾患			
なし	27 ( 64 )	45 ( 58 )	0.482†
あり	15 ( 36 )	33 ( 42 )	
呼吸器以外の基礎疾患			
高血圧	22 ( 52 )	45 ( 58 )	0.576†
脂質異常症	5 ( 12 )	17 ( 22 )	0.182†
心臓病	5 ( 12 )	22 ( 28 )	0.041†
脳出血、脳梗塞、脳卒中	5 ( 12 )	8 ( 10 )	0.767‡
糖尿病	6 ( 14 )	18 ( 23 )	0.251†
日常生活動作 ( ADL )			
生活自立	34 ( 81 )	69 ( 88 )	0.261†
準寝たきり、寝たきり	8 ( 19 )	9 ( 12 )	
総蛋白質 ( n =107 )			
> 6.1	33 ( 84 )	66 ( 97 )	0.049‡
≤ 6.0	6 ( 15 )	2 ( 3 )	
血清アルブミン ( n =95 )			
> 3.5	24 ( 63 )	55 ( 96 )	<0.0001†
≤ 3.5	14 ( 37 )	2 ( 4 )	
ヘモグロビン ( n =113 )			
≥ 13.6 (男), ≥ 11.2 (女)	21 ( 50 )	43 ( 61 )	0.274†
< 13.6 (男), < 11.2 (女)	21 ( 50 )	28 ( 39 )	

\* Wilcoxon rank sum test, † Chi-square test, ‡ Fisher の正確検定

表 6. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎に対するオッズ比 :  
2009-2010 シーズン以降 2013.12.9 まで ( N =120 )

	症例 ( N=42 ) n ( % )	対照 ( N=78 ) n ( % )	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
インフルエンザワクチン								
非接種	22 ( 52 )	36 ( 46 )	1			1		
接種	20 ( 48 )	42 ( 54 )	0.81	0.33 - 2.01	0.646	0.78	0.31 - 1.97	0.598
肺炎球菌ワクチン								
非接種	37 ( 88 )	66 ( 85 )	1			1		
接種	5 ( 12 )	12 ( 15 )	0.71	0.17 - 3.00	0.639	0.71	0.16 - 3.09	0.649
呼吸器の基礎疾患								
なし	27 ( 64 )	45 ( 58 )	1			1		
あり	15 ( 36 )	33 ( 42 )	0.80	0.37 - 1.72	0.563	0.72	0.32 - 1.61	0.427
日常生活動作 (ADL)								
生活自立	34 ( 81 )	69 ( 88 )	1			1		
準寝たきり、寝たきり	8 ( 19 )	9 ( 12 )	1.67	0.56 - 5.00	0.357	1.83	0.60 - 5.54	0.288

\* モデルに含めた変数: インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)

表 7. コーヒー飲用の肺炎に対するオッズ比 : 2009-2010 シーズン以降 2013.12.9 まで ( N =403 )

	症例 ( N=157 ) n ( % )	対照 ( N=246 ) n ( % )	Crude OR	95% CI	P	Adjusted OR *	95% CI	P
コーヒー飲用								
飲まない	57 ( 36 )	63 ( 26 )	1			1		
週、月に何杯か	30 ( 19 )	57 ( 23 )	0.51	0.27 - 0.96	0.037	0.63	0.27 - 1.43	0.267
1日1杯	37 ( 24 )	64 ( 26 )	0.50	0.26 - 0.97	0.042	0.56	0.24 - 1.29	0.174
1日1.5杯以上	33 ( 21 )	62 ( 25 )	0.54	0.28 - 1.04	0.065	0.77	0.35 - 1.73	0.531
Trend P				0.074			0.547	

\* 調整変数: インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、呼吸器の基礎疾患、ADL(2段階)、血清アルブミン

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎と肺炎に対する  
有効性に関する追跡調査研究

研究協力者：長谷川 準子（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座兼任助教）  
研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座教授）  
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
研究協力者：要藤 裕孝（札幌医科大学医学部小児科講座）  
研究協力者：堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科講座）

### 研究要旨

札幌市の認可保育所に通う0歳から6歳までの園児に対する肺炎球菌ワクチン接種の疾患予防に対する有効性を検討した。10保育所の園児1570人を調査対象候補者として、調査研究に参加するよう依頼したところ、632人が参加した（参加率40.3%）。632人の調査対象者に自記式質問票を配布して、過去における種々のワクチン接種と種々の疾病罹患を調査した。両向き観察研究のデザインで肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎罹患に対する有効性を、また後向き観察研究のデザインで肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する有効性をそれぞれ検討した。

アウトカムは「急性中耳炎罹患予防に対する有効性」「肺炎罹患予防に対する有効性」とし、Cox 回帰モデルによりワクチン接種のハザード比（95%信頼区間、P値）を求めた。年齢、性別、環境因子（同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢）が交絡要因となる可能性を考え、それらの要因を調整した上で、PCV7 の多変量解析を行った結果、PCV7 接種の調整ハザード比はアウトカム「急性中耳炎罹患予防に対する有効性」に対して0.41（95%CI 0.31-0.55,  $P < 0.001$ ）、アウトカム「肺炎罹患予防に対する有効性」に対して0.26（95%CI 0.14-0.52,  $P < 0.001$ ）であった。接種群は未接種群に比して、急性中耳炎、肺炎共に罹患予防に対する有効性を示した。

### A. 研究目的

日本においても、2009年に初めて7価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー（R）、以下PCV7）が認可されて以降、2013年4月からは定期接種となり、安定した接種率を維持できる環境が整ってきている。

PCV7は肺炎球菌によって引き起こされる、小児の細菌性髄膜炎等の予防に有効性が示されており、重症率が高い疾患の予防として大変重要である。しかしながら近年は、肺炎球菌の急速な耐性化がすすんでおり、耐性菌による急性中耳炎の治療に難渋する症例が多数報告され<sup>1)</sup>~<sup>2)</sup>、問題視されている。急性中耳炎のリスクファクターとしては集団保育、同胞の多さ、同居家族の喫煙等が、急性中耳炎を反復する要因としては低年齢での罹患等が知られているが、共働き世帯の増加等、社会構造の変化による集団保育児童数は今後さらに増加・低年齢化に向かうことは避けられないと予測される。国内では1年間で耳鼻科を受診した急性中耳炎の約75%

が集団保育児であるとする報告もある<sup>1)</sup>。集団保育児は保菌率も高いことが知られており<sup>3)</sup>、ワクチン接種による感染予防対策は非常に重要な課題と言える。

しかし、北カリフォルニアやフィンランドで行われた大規模臨床研究では、肺炎球菌ワクチン接種による急性中耳炎全体の予防効果は5~6%に留まり<sup>4)</sup>、急性中耳炎における全肺炎球菌に対するワクチンカバー率が60%台であるのに対して<sup>5)~8)</sup>、実際の予防効果が低い可能性も指摘されている。そこで、小児を対象に肺炎球菌ワクチンの疾患予防に対する有効性を検討するため、コホート研究を実施する。

### B. 研究方法

札幌市内全10区より、それぞれ1区につき1保育所ずつ、区内で一番入所児童の多い施設を選定する。全部で10か所の保育所、園児数合計1570人に調査についての説明を行い、同意を取得した632人を対象とし、質問紙による調査を

施行する。基礎調査として、既往歴やワクチン接種歴などの情報を収集した。さらに前向き調査として、基礎調査から4ヶ月ごとに3年間の予定で、新たに罹患した疾患と新たに接種したワクチンに関する追跡調査を行い、全8回追跡調査予定のうち第4回追跡調査まで終了した(2013年12月現在)。追跡調査は質問紙を郵送で回収する調査を基本とするが電話による聞き取り調査も行う。罹患した疾患の中で医療機関を受診したものについては、その受診医療機関へ照会し、疾患名の確認と症状・治療・菌検査の結果等を調査する。基礎調査については、過去1年間の急性中耳炎について、医療機関への照会を実施した。これら総ての情報はコード化を実施し、解析に付す。今回終了している追跡調査までの解析では、ワクチン接種群と非接種群での疾病予防効果の差を、急性中耳炎、肺炎について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究計画や個人情報の管理方法などについて札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。研究対象者には、研究の内容に関する文書による説明と、文書による同意を得た。その際、データは集団として解析されるため個人名が公表されることはないこと、個人情報は厳正に管理すること、不参加でも不利益はないこと、研究参加はいつでも撤回できることなどを説明した。調査票は、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室で担当者が鍵のかかるロッカーに入れて管理し、入力した電子データはネットワークに接続したコンピューターには保存しないこととした。

### C. 研究結果

基礎調査に第1回から第4回までの追跡調査の結果を加え、生後~平成25年8月31日までの期間でPCV7の接種が急性中耳炎罹患に与える影響について、両向きコホート調査を実施した。対象とした児632人について、PCV7接種前に急性中耳炎罹患歴のある児は未接種群とした。そのため、接種歴・罹患歴の日付に不備のある7人については解析から除外した。最終的に合計625人(接種者316人、非接種者309人)を解析対象者とした。

ワクチン接種者と未接種者の特性比較としては、ワクチン接種者は、より年少であり、同胞数、同居者数の少ない傾向にあり、その他任意接種のワクチンについても未接種群よりも接種

されていると言える(表1)。観察期間は、ワクチン接種群はワクチン接種日から観察期間終了、もしくは急性中耳炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとし、ワクチン未接種群はワクチン接種可能な生後2か月から観察期間終了、もしくは急性中耳炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとした。アウトカムは急性中耳炎罹患予防に対する有効性とし、Cox回帰モデルによりワクチン接種のハザード比(95%信頼区間、P値)を求めた。年齢、性別、同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢という要因が交絡要因となる可能性を考え、それらの要因を調整した上で、PCV7の多変量解析を行った。その結果、PCV7接種の調整ハザード比はアウトカムに対して0.41(95%CI 0.31-0.55,  $P<0.001$ ) (表2)という結果であった。

基礎調査をもとに、生後~平成24年4月30日までの期間でPCV7の接種が肺炎罹患に与える影響について、後向きコホート調査を実施した。対象とした園児632人について、PCV7接種前に肺炎罹患歴のある児は未接種群とした。そのため、接種歴・罹患歴の日付に不備のある2人については解析から除外した。最終的に合計630人(接種者394人、未接種者236人)を解析対象者とした。観察期間は、ワクチン接種群はワクチン接種日から観察期間終了、もしくは肺炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとし、ワクチン未接種群はワクチン接種可能な生後2か月から観察期間終了、もしくは肺炎罹患、もしくは満6歳(72か月)に達するまでとした。アウトカムは肺炎罹患予防に対する有効性とし、Cox回帰モデルによりワクチン接種のハザード比(95%信頼区間、P値)を求めた。年齢、性別、同胞の人数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢という要因が交絡要因となる可能性を考え、それらの要因を調整した上で、PCV7の多変量解析を行った。その結果、PCV7接種の調整ハザード比はアウトカムに対して0.26(95%CI 0.14-0.52,  $P<0.001$ ) (表3)という結果であった。

### D. 考察

PCV7接種群では未接種群に比べて、急性中耳炎および肺炎の罹患が少なかった。急性中耳炎罹患に対する有効性(Effectiveness)  $(1-0.42) \times 100=58\%$ と肺炎罹患に対する有効性(Effectiveness)  $(1-0.26) \times 100=74\%$ を示す結果となった。北カリフォルニアにおける大規模

臨床研究 ( Kaiser Permanente Study )<sup>9)</sup>では肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎全体での発症予防効果は 5.8%と述べている。また、フィンランドにおける大規模臨床研究<sup>10)</sup>では急性中耳炎全体 ( 起炎菌非特異的 ) としての予防効果は 6%と報告されている。

Eskola J によると PCV7 の血清型に含まれる肺炎球菌による急性中耳炎の予防効果は 57%と述べられている<sup>10)</sup>。国内でも神谷齊によると、2005 年 4 月から 2006 年 3 月の期間で肺炎球菌が原因と考えられる急性中耳炎は 31.7% であり、PCV7 の急性中耳炎におけるワクチンカバー率は 62.7%であると報告されており<sup>5)</sup>、理論的には急性中耳炎全体の 19.9%に PCV7 の効果がみられると言えるが、今回の調査の結果はそれよりも高い予防効果を示した。

前回の後向き調査の報告では、調査対象期間が肺炎球菌ワクチン導入の過渡期に行われているため高い予防効果を示した可能性を挙げたが、今回は両向き調査としてより長期の観察が可能となり、予防効果としての数値は落ち着いてきていると考えられる。ワクチン導入後は肺炎球菌 serotype の割合に変化が起こることが報告されているが<sup>11)</sup>、前回の後向き調査研究はワクチン導入のまさに前後を検討している研究と言え、今回の両向き調査研究は今後の調査継続により、ワクチン導入前と導入後の長期的変化を捉えることができると考えられる。

さらに、今回は肺炎についても基礎調査より後向き調査の解析を行い、高い有効性を示した。それぞれの研究デザインが異なるため一概に比較はできないが、これは北カリフォルニアにおける大規模臨床研究 ( Kaiser Permanente Study )<sup>9)</sup>でも類似の傾向がみられ、対象集団の疾病特性および予防効果の傾向を裏付けるものと考えられる。

#### E. 結論

肺炎球菌ワクチンは急性中耳炎の罹患予防および肺炎の罹患予防に有効と考えられる。今後は、追跡調査の継続により可能となる両向きコホート研究において、肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎罹患率ならびに罹患予防の有効性、疾病重症化の予防効果、菌検査結果による急性中耳炎起炎菌の変化、また肺炎球菌ワクチンにおける肺炎・髄膜炎罹患率ならびに罹患予防の有効性について、より詳細な解析をすすめるために追跡調査のデータ蓄積が必要である。

#### 参考文献

- 1) 矢野寿一．保育園児に蔓延する急性中耳炎の園児間感染の実態調査と効果的予防に関する研究．THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS、2003;56:87-92．
- 2) 山中昇、他．難治化する急性中耳炎 難治化の要因とその対策．感染症誌、2003;77:595-605．
- 3) 武内一、他．保育園入園 1 年間での上咽頭培養の変化-Hib 抗体測定結果にも言及して-．小児感染免疫、2007;19:399-403．
- 4) Fireman B, et.al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-16.
- 5) 神谷齊、他．小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査．感染症誌、2007;81:59-66．
- 6) 林達也．7 価肺炎球菌結合型ワクチン導入前の小児鼻咽腔細菌叢の検討．日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌、2011;29:83-86．
- 7) 小上真史、他．急性中耳炎から分離された肺炎球菌のきょう膜血清型とワクチンカバー率の検討．日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌、2008; 26:207-210．
- 8) Hotomi M, et al. Serotype Distribution and Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Middle Ear Fluids of Pediatric Patients with Acute Otitis Media in Japan. *J Clin Microbiol* 2008 November; 46(11):3808-3810.
- 9) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 19:187-195, 2000.
- 10) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344:403-409, 2001.
- 11) Catherine Weil-Olivier, et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis* 2012;12:207.

F.健康危機情報

なし

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.実用新案登録

なし

2.学会発表

なし

3.その他

なし

表1．肺炎球菌ワクチン接種者群と非接種者群の背景因子

項目	接種者群		非接種者群		P 値
年齢（平均値、標準偏差）	1.82	1.33	3.61	1.30	0.577
性別（男の人数、％）	149	50.3	147	49.7	0.349
同胞数（平均値、標準偏差）	1.67	0.72	1.91	0.80	<0.001
同居者数（平均値、標準偏差）	3.68	0.83	3.90	1.04	0.006
喫煙者数（平均値、標準偏差）	1.26	0.44	1.24	0.46	0.622
Hib ワクチン（接種有の人数、％）	295	87.0	44	13.0	<0.001
水痘ワクチン（接種有の人数、％）	119	61.7	74	38.3	<0.001
おたふく風邪ワクチン（接種有の人数、％）	141	64.4	78	35.6	<0.001

表2．肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

項目	ハザード比	95％CI	P-value
肺炎球菌ワクチン	0.41	0.31-0.55	<0.001
月齢	0.98	0.97-0.99	<0.001
性別	1.02	0.81-1.27	0.895
同胞（第1子）	0.66	0.38-1.17	0.158
喫煙（人数）	1.30	0.81-2.07	0.277
入所時月齢	0.99	0.98-1.00	0.052

表3．肺炎球菌ワクチンにおける肺炎に対する有効性の検討

項目	ハザード比	95％CI	P-value
肺炎球菌ワクチン	0.26	0.14-0.52	<0.001
月齢	0.98	0.96-0.99	0.009
性別	0.95	0.59-1.52	0.826
同胞（第1子）	1.91	1.14-3.19	0.013
喫煙（人数）	0.73	0.45-1.18	0.442
入所時月齢	0.99	0.97-1.01	0.442

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

近年導入されたワクチンと定期接種化を検討中のワクチンの有効性に関する研究

研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科学）  
共同研究者：田中 敏博（JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科）  
共同研究者：笠井 正志（長野県立こども病院総合小児科）  
共同研究者：福島 慎二（東京医科大学病院感染制御部）  
共同研究者：山本 裕子（吉備医師会）  
共同研究者：三宅 真砂子（吉備医師会）  
共同研究者：上田 美子（吉備医師会）  
共同研究者：高杉 尚志（吉備医師会）  
共同研究者：田中 孝明（川崎医科大学小児科学）

研究要旨

本分担研究では、近年導入されたワクチンや定期接種化を検討中のワクチンの有効性について検討した。インフルエンザ菌 b 型（Hib）と小児用肺炎球菌ワクチンについては、多施設共同・前向き症例対照研究を計画し準備が整ったが、緊急接種促進事業による全国的なワクチン費用の公費助成が 2011 年から始まり、接種率が上昇するにともなって、Hib と肺炎球菌による侵襲性感染症の発生は大幅に減少した。両ワクチンの素晴らしい予防効果を実証するものではあったが、症例対照研究には症例の登録ができなかった。水痘とムンプスのワクチンは現状では任意接種であるが、2013 年 4 月から公費助成が始まった岡山県総社市において、公費助成前後の患者発生動向を調査し、接種率の向上によりどの程度流行が制御されるかの観察研究を計画した。公費助成開始前 8 年間のデータを解析した結果、水痘は毎年 300 人前後の患者数が受診していたが、ムンプスは流行の年較差があった。水痘は免疫不全宿主が罹患すると重症化し、その症状経過はしばしば非定型的であり、早期の診断や治療が難しい場合は多い。免疫不全宿主には生ワクチンが接種できないことも相まって、社会防衛、健康弱者保護の観点からも、定期接種として広くワクチンを普及させることの重要性が再確認された。乳幼児期に頻度の高い疾患であるロタウイルス胃腸炎については、静岡県においてインターネットを介した症例登録システムを構築した。入院症例の情報を解析することにより、ワクチンの有効性を検討する。

A. 研究目的

わが国で 2008 年に承認されたインフルエンザ菌 b 型（Hib）ワクチン、2010 年に承認された小児用肺炎球菌ワクチンは、緊急接種促進事業（2010 年）により 2011 年から両ワクチンとも全国的な公費助成が始まった。それにともなって接種が普及し、これらのワクチンで予防できる髄膜炎をはじめとした侵襲性細菌感染症の発生は減少することが予想された。また、従来から国内で任意接種として使われていた水痘ワクチン・ムンプスワクチン、2011 年以降接種が可能となったロタウイルスワクチンについても、2013 年 3 月に衆議院・参議院から発出された「予防接種法の一部を改正する法律案に対する附帯決議」の内容を踏まえて、定期接種化についての評価・検討が行われている。2013 年 4

月に予防接種法が一部改正され、予防接種に関する新たな評価・検討組織である厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会が発足し、予防接種に関する様々な事項が精力的に検討される状況の中で、近年導入されたワクチンや定期接種化を検討中のワクチンの有効性について検証することは重要であり、その結果を予防接種行政への提言として活かすことを目的とした。

B. 研究方法

（1）Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究

両ワクチンの有効性およびその他の罹患に関連する因子について検討するため、全国の医療機関を対象とした多施設共同・症例対照研究を計画した。対象症例は、インフルエンザ菌また

は肺炎球菌による侵襲性感染症（血液、髄液、関節液など、本来は無菌環境である身体内部から採取した検体から起原菌が分離された感染症）により調査医療機関に入院した5歳未満の小児とする。各対象症例に対し、性・年齢が対応する小児2人を対照として登録する。症例の原因菌、莢膜血清型、診断病名、発症日、病状経過を調査し、また症例・対照のワクチン接種状況、出生状況、基礎疾患、生活環境、栄養方法などを情報収集する。多変量解析の手法を用い、背景特性を調整した侵襲性感染症罹患に対するワクチン接種のオッズ比（OR）を算出し、ワクチン有効率（ $[1-OR] \times 100\%$ ）を推定する。また、ワクチン以外の関連因子について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科での承認を得た。

（2）定期接種化を検討中のワクチンに関する研究

水痘ワクチン・ムンプスワクチンは数十年にわたって、ロタウイルスワクチンは2011年11月以降、ともに任意接種としてわが国で使用されている。ワクチンギャップの解消を目指す昨今の世論の中で、これらワクチンの接種率は上昇しており、現時点での疾病負担を明らかにしておくことが、定期接種として広く普及した場合に有効性を検証するための基礎データとして用いることができる。

2013年4月から、5歳未満児に対して水痘ワクチン（4,000円）とムンプスワクチン（3,000円）の公費助成が開始された人口約67,749人（2013年8月末時点）の岡山県総社市において、公費助成導入前の水痘とムンプスの疾患発生動向を解析した。総社市に居住する乳幼児の約7割が受診すると推定される4つの小児科標榜クリニックにおいて、2005年度から2012年度まで過去8年間にわたっての両疾患による受診患者全数を調査した。また、今後も同様の方法で患者数の調査を継続する。

水痘は免疫不全宿主、特に細胞性免疫が低下した者が罹患した場合は重症化の頻度が高く、しばしば致命的であることがよく知られている。一方、免疫不全宿主は水痘の免疫を有さないことがわかっているが、生ワクチンである水痘ワクチンは接種できない場合も多い。予防接種を広く普及させることによって社会での当該疾患流行を阻止し、ワクチンを接種できない健康弱者を守ることができる。その観点から、免疫不

全宿主における水痘の病像について文献的考察を加えた。

ロタウイルスについては、静岡県における調査を計画した。医療機関から、後方視的および前方視的に経年的にロタウイルス胃腸炎による入院症例を登録する。インターネットを介したシステムを構築し、各医療機関の担当者が入力を行う。調査項目としては、年齢、性別、ワクチン接種歴、合併症、転帰などである。ロタウイルスワクチン導入前後、そして今後の患者データについて解析する予定である。

（倫理面への配慮）

現状では受診患者数のみの調査や文献的考察、サーベイランスシステム構築の計画段階であるが、研究実施に伴い必要に応じて倫理委員会での承認を得る。

C. 研究結果

（1）Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究

緊急接種促進事業により2011年から国内大多数の地域で公費助成が行われ接種率は上昇し、Hib・肺炎球菌ともすでに患者数は大幅に減少したことが判明した。厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究（研究代表者：庵原俊昭）」では、全国10道県で小児期細菌性侵襲性感染症の全数調査が行われており、本研究報告による2011年の全国の年間発症総数推計値はHib 髄膜炎177例・肺炎球菌髄膜炎111例、2012年の推計値はHib 髄膜炎31例・肺炎球菌髄膜炎40例であった。緊急促進事業が始まる前は、毎年Hib 髄膜炎四百数十例、肺炎球菌髄膜炎150例以上が報告されていたのと比較すると大幅な減少であった。小児の細菌性髄膜炎の入院治療を行う医療機関は、県の人口規模にもよるが、各県に10数施設以上はあることを考えると、個々の医療機関では年間患者数が零のところが多くなってしまい、実質的に症例登録はできなかった。

（2）定期接種化を検討中のワクチンに関する研究

総社市での水痘とムンプスワクチンの公費助成導入前における、両疾患の発生動向は図1に示す通りであった。水痘は毎年300人前後の患

者が受診していた。ムンプスは 2006 年度と 2011 年度に流行があったが、水痘に比して、患者発生数に年較差があった。

免疫不全宿主における水痘の病像について、これまでの文献報告を検討した。白血病や悪性腫瘍、臓器移植後、ネフローゼ症候群、膠原病などの患者は、疾患やその治療の影響により免疫不全状態にある。そしてこれら免疫不全宿主では、水痘带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) 感染症が重症化しやすい。重症化の徴候として、新しい発疹の出現が長く続くこと、大型の水疱疹、出血性発疹、肺炎の合併などが知られているが、重症水痘の病型はそれだけではない。病初期には特徴的な皮疹が出現せず、水痘とは気付かれずに経過する症例が存在する。そのような症例で、しばしば認められる初発症状は激しい腹痛あるいは腰背部痛である。画像検査や消化管内視鏡検査を行っても原因を特定することができず、基礎疾患の病状悪化の可能性や鑑別疾患について精査をしているうちに日数が経過し、皮疹が出現して水痘を疑った時点ではすでに多臓器不全や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intra-vascular coagulation, DIC) を合併しており、抗ウイルス薬などによる治療を行っても病状の改善は認められずに致死的な経過をたどる場合も多い。教科書的には系統だった詳細な記載は見当たらないが、国内外で多くの論文報告が成されている。国内での報告症例を表 1 に、海外での関連論文を表 2 に示した。ただし、一覧表に含まれる症例の中には、免疫不全宿主という特性上、新たな感染か再活性化であるかは判定困難な場合も多かったので、初感染としての水痘のみならず、再活性化による播種性 VZV 感染症の初発症状が腹痛・腰背部痛と考えられる症例も存在した。激しい腹痛あるいは腰背部痛が初発症状で、その後発疹が出現するまでの日数は様々であるが、数日前後の場合が多かった。病期の進行とともに DIC や多臓器不全を合併したが、腹痛・腰背部痛が始まった初期には、末梢血中の血小板数やその他血液検査所見には異常を認めないこともしばしばであった。腹痛や腰背部痛で発症した時点では、発熱を伴っていない症例も多かった。少なくとも、病初期から高熱が主症状の病像ではなかった。数日の経過で、肝機能障害、DIC、肺炎などを呈した。意識障害やけいれん、視力低下を来した症例もあり、中枢神経症状の合併を認める頻度は比較的高かつ

た。予後については、致死的な経過をたどる場合の病状の増悪は速く、死亡例では 5 日以内に死に至る症例が多かった。発疹が出現する前に死亡した症例もあった。早期の抗ウイルス薬投与により病状経過を改善できた症例はあったが、本症では発疹が出現した時点ですでに合併症をきたしている場合が多く、抗ウイルス薬による治療開始のタイミングの見極めは容易ではなかった。

静岡県におけるロタウイルス胃腸炎入院症例のサーベイランス調査については、インターネットを介した症例登録システムを構築した。今後、各医療機関からの症例を集積し、データ解析を行う。

#### D. 考察

Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究では、これらのワクチンで予防できる髄膜炎など侵襲性細菌感染症が、緊急接種促進事業での公費助成の普及により接種率が向上することによって患者発生がほとんど見られない状況となり、症例の登録にいたれなかった。したがって、症例対照研究は実施できなかったが、「有効なワクチンが普及すれば疾患は制御される」ということは実証された。これらワクチンを定期接種化した海外諸国でも同様の事象が確認されており、子どもたちを細菌による侵襲性感染症から守ることのできるワクチンであるという評価は再確認された。

ワクチン普及の効果を評価する手法として、全数報告によるサーベイランス調査はもちろん有用であるが、サーベイランスの質が確保されていないと報告漏れが存在する可能性を否定できない。その点、今回実施を計画した症例対照研究は、一定の接種率の状況下ではワクチンによる予防効果の判定に有用であり、海外でも近年ロタウイルスワクチンなど多くの研究報告が成されている。今後同様の研究を実施するに際しての注意点としては、昨年度の本分担研究で報告した倫理的事項にも配慮した対照症例の登録方法、健康保険収載が無く一般の医療機関で通常は実施していない原因微生物のタイプの判定 (Hib ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの有効性に関する研究では、原因菌の荚膜血清型の特異性) が必要なことなどについて考慮する必要がある。

ワクチンの公費助成導入前の患者発生状況については、総人口が 7 万人足らずの総社市で、

受診する子どもたちの約 7 割程度をカバーすると推測される全数調査を行った。水痘は毎年ほぼ一定数の受診患者数であったが、ムンプスは流行による年較差が認められた。2013 年 4 月に両ワクチンの公費助成が始まり、ワクチンの接種率は向上することが予想される。今後の両疾患による受診患者数の推移に注目したい。

免疫不全宿主では、原因不明の激しい腹痛・腰背部痛で発症する症例をはじめとして、早期に適切な治療を開始することが困難な症例は多い。また、抗ウイルス薬による治療を行ったとしても、十分な効果が期待できない重症例も数多く存在する。基礎疾患や治療薬の影響により免疫抑制状態にありながら、通常に近い日常生活を営む者の数は、医学の進歩にともない現代社会においては増加している。そして、免疫不全宿主自身に対しては水痘生ワクチンを接種することができない場合も多い。彼らを VZV 感染症の脅威から守るためには、集団免疫効果 (herd immunity) を高めて社会で VZV が流行しないようにすることが有効な対処策である。そのためには、水痘ワクチンの普及すなわち定期接種化が不可欠である。

静岡県で実施するインターネットを介した症例登録システムによるロタウイルス胃腸炎入院症例のサーベイランス調査については、ワクチン接種歴の有無による入院数や重症度の差異について検討する予定である。

#### E. 結論

症例対照研究による検証を行うことはできなかったが、Hib ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチンの接種率が向上し、両細菌による侵襲性感染症は著明に減少した。小児が多く罹患する水痘・ムンプス・ロタウイルスについては、定期予防接種化に向けて議論が行われており、ワクチンの有効性について研究をさらに進めたい。水痘は、免疫不全宿主では非定型的な経過で急激に病状が増悪し死に至る場合がある。生ワクチンを接種することができない免疫不全宿主は医学の進歩とともに増加しており、彼らを疾病から守るためにも、ワクチンの普及は意義が大きい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 中野貴司．ポリオワクチン．化学療法の領域、2013;29(2):219-227．
- 2) 中野貴司．新しく国内に導入された不活化ポリオワクチン．医薬ジャーナル、2013;49(8):1925-1934．
- 3) 中野貴司．免疫不全宿主の重症水痘～原因不明の激しい腹痛・腰背部痛には要注意．病原微生物検出情報 (月報) Infectious Agents Surveillance Report (IASR)、2013; 34(10)(No.404): 290-292．
- 4) 中野貴司．インフルエンザワクチンの有効性、副反応．菅谷憲夫 編、インフルエンザ診療ガイド 2013-2014 2013; 123 -131．

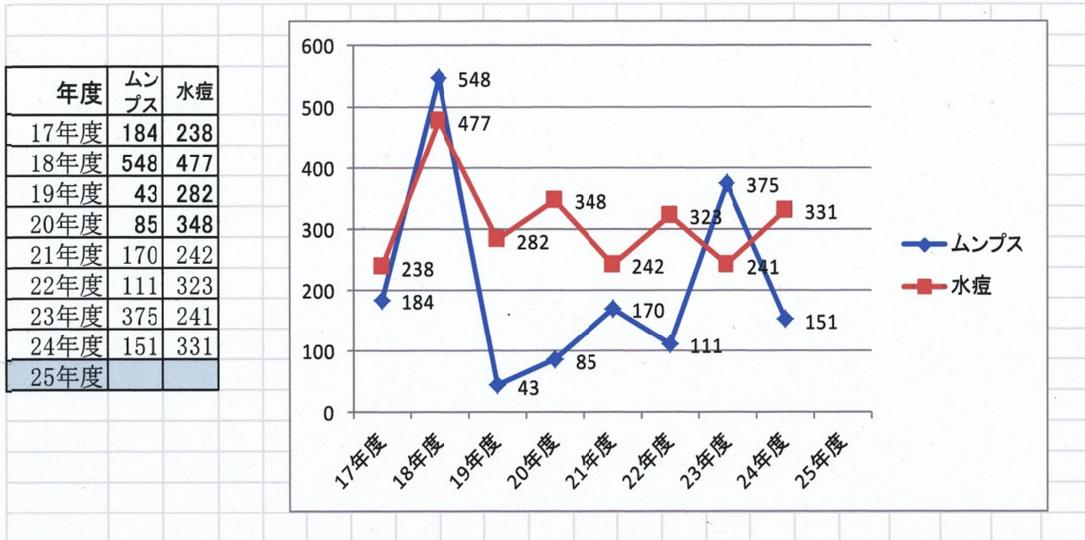
#### 2. 学会発表

- 1) 中野貴司．第 28 回日本環境感染学会総会・シンポジウム 13 “ウイルス感染症とワクチン” 「インフルエンザワクチン」．2013 年 3 月 1 日、横浜．
- 2) 中野貴司 第 87 回日本感染症学会学術講演会・第 61 回日本化学療法学会総会 合同学会・シンポジウム 9 “予防接種 世界標準を目指して” 「成人に接種するワクチン (医療関係者を含む)」．2013 年 6 月 5 日、横浜．
- 3) 中野貴司 第 28 回日本国際保健医療学会学術大会．フォーラム “グローバルヘルスにおける母子保健～変わってきた課題～ Life Stage 別の視点～” 「予防接種の役割と課題」．2012 年 11 月 2 日、名護．
- 4) 中野貴司、田中孝明、尾内一信．第 26 回岡山市医師会医学会．岡山県予防接種センター～開設して 2 年間の活動報告．2013 年 11 月 16 日、岡山．
- 5) 福島慎二、中野貴司、清水博之、水野泰孝、濱田篤郎 第 17 回日本ワクチン学会学術集会．日本人成人に対する不活化ポリオワクチン追加接種の免疫原性．2013 年 12 月 1 日、津．
- 6) 田中孝明、中野貴司、寺田喜平、尾内一信．第 17 回日本ワクチン学会学術集会 岡山県予防接種センターの活動状況．2013 年 12 月 1 日、津．

#### H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

図1. ムンプス・水痘患者の年度別受診者数



(2005年4月～2013年3月 市内4小児科クリニックによる集計)

表1. 腰痛・腰背部痛が初発症状であった重症水痘の国内報告例

症例	年齢/性	初発症状	合併症	基礎疾患	転帰	参考文献
1	3/M	腰痛	DIC	ALL治療中	死亡(5日)	石川順一, 他, 臨床小児医学 28: 385-390, 1980
2	8/F	腰痛	DIC	AML発現時	死亡(2日)	
3	4/F	腰痛	DIC	ネフローゼ治療中	生存	
4	5/M	腰痛、腹痛	けいれん、肝不全、DIC	ネフローゼ治療中	死亡(5日)	川西紀昭, 他, 北里医学 20: 463-466, 1990
5	37/M	腰背部痛、発疹	肝機能障害、DIC、腎機能障害	腎移植後	生存	荒木俊江, 他, 重井医報 14: 29-32, 1992
6	26/M	腰痛	視力障害、意識障害、脳の出血性梗塞、肝機能障害	再生不良性貧血、骨髄移植後	生存	濱西 徹, 他, 臨床血液 39: 53-58, 1998
7	6/F	腰痛	肺炎	ALL治療中	生存	加藤亜紀子, 他, 小児科臨床 52: 1799-1803, 1999
8	30/M	上腹部痛、背部痛、発疹	腎不全	CML、骨髄移植後	死亡(3日)	Yagi T, et al., Bone Marrow Transplantation 25: 1003-1005, 2000
9	32/M	上腹部痛	血小板減少、消化管出血	ALL、骨髄移植後	生存	
10	49/M	心窩部痛、発熱	DIC、肝機能障害	MDS、骨髄移植後	生存	小林 光, Herpes Management 5: 7, 2001
11	19/M	腰部痛	DIC、肝炎	潰瘍性大腸炎治療中	生存	畑 泰子, 他, 近畿大学医学部雑誌 26: 345-348, 2001
12	17/M	上腹部痛、背部痛	肝機能不全	再生不良性貧血、骨髄移植後	生存	
13	40/M	上腹部痛	食道潰瘍、胃潰瘍	AML、骨髄移植後	生存	Itoh M, et al., Tohoku J Exp Med 195: 61-63, 2001
14	9/M	背部痛	肝機能障害、出血性水疱	パーキッリンパ腫治療中	生存	岩井朝幸, 他, 日本小児血液学会雑誌 16: 27-30, 2002
15	8/M	腰痛	肝機能障害、DIC	ネフローゼ治療中	死亡(3日)	清水真樹, 他, 日本小児科学会雑誌 106: 707, 2002(学会抄録)
16	7/F	腰背部痛	肝炎、DIC	アレルギー性紫斑病、副腎皮質ステロイド薬投与中	生存	磯島 豪, 他, 神奈川医学会雑誌 30: 197, 2003(学会抄録)
17	13/F	腰痛、紅斑	血球貪食症候群、多臓器不全	SLE治療中	死亡(1月)	稲葉慎一郎, 他, 第47回日本リウマチ学会総会, 2003(学会抄録)
18	24/M	胸痛、上腹部痛	肝機能障害、血小板減少	腎移植後	生存	大森多恵, 他, 日本小児腎不全学会雑誌 24: 248-249, 2004
19	46/M	上腹部痛、発熱	食道粘膜病変、胃潰瘍	骨髄増殖性疾患、骨髄移植後	生存	Takatoku M, et al., Internal Medicine 43: 861-864, 2004
20	7/M	腰痛、腹痛	肝機能障害、DIC、肺炎、肺炎、急性腎不全、ARDS	ネフローゼ治療中	死亡(3月)	中林洋介, 他, 小児感染症 17: 309-313, 2005
21	20/M	背部痛、発疹	肝機能障害、DIC	慢性肉芽腫症、クローン病治療中	死亡(4日)	田中香織, 他, 臨床とウイルス 33: 67, 2005(学会抄録)
22	32/F	腰背部痛、発熱、発疹	DIC	腎移植後	生存	松田浩明, 他, 移植 40: 474-476, 2005
23	5/F	上腹部痛	DIC、肝炎	ALL	死亡(3日)	Matsuzaki A, Pediatr Hematol Oncol 25: 237-242, 2008
24	43/M	腰痛、発熱	肝機能障害、肝炎、DIC	腎移植後	生存	岩井友明, 他, 今日の移植 22: 357-359, 2009
25	54/M	上腹部痛	腸閉塞、消化管粘膜の発赤やびらん、腹腔・上腸間膜動脈根付近の脂肪濃度上昇	多発性骨髄腫、自家末梢血幹細胞移植後	生存	山田聡志, 他, 日本消化器病学会雑誌 107: 1947-1955, 2010
26	18/F	腰痛	肝機能障害、血小板減少	SLE治療中	生存	斉藤理恵, 他, 福島医学雑誌 61: 18-23, 2011
27	40/M	腰痛、発熱、発疹	急性肝炎、DIC	潰瘍性大腸炎治療中	死亡(4日)	小川浩平, 他, 皮膚の科学 10: 71-75, 2011
28	13/M	上腹部痛	ウイルス性食道炎、脳炎	ALL、骨髄移植後	生存	金澤 崇, 他, 日本小児血液学会雑誌 15: 202-205, 2001
29	36/M	上腹部痛	肝壊死、DIC、ARDS	CML、骨髄移植後	死亡(3日)	葉師神芳洋, 他, 感染症学雑誌 78: 64-69, 2004
30	15/M	右上腹部痛	多臓器不全	AML、臍帯血移植・骨髄移植後	死亡(5日)	西倉紀子, 他, 日本小児血液学会雑誌 20: 596-599, 2006
31	67/M	上腹部痛	胃粘膜の潰瘍性病変と十二指腸球部びらん	MDS、骨髄非破壊的臍帯血移植後	生存	小沼祐一, 他, 旭川赤十字病院医学雑誌 23/24: 65-69, 2010
32	48/M	腰痛、便秘	偽性腸閉塞	AML、骨髄移植後	生存	谷田恵美子, 他, 日本消化器病学会雑誌 110: 839-845, 2013

DIC: 播種性血管内凝固症候群, ARDS: 急性呼吸窮迫症候群, ALL: 急性リンパ性白血病, AML: 急性骨髄性白血病, CML: 慢性骨髄性白血病, MDS: 骨髄異形成症候群, SLE: 全身性エリテマトーデス

表2. 海外関連論文一覧

著者	雑誌名	巻・頁・年
Doki N, et al	Transpl Infect Dis	15: 314-8, 2013.
Robert E, et al	N Engl J Med	318: 1669-79, 1988.
Muñoz L, et al	Med Clin (Barc)	111: 19-22, 1998.
Kim SH, et al	Pediatr Dermatol	16: 208-10, 1999.
Szabó F, et al	Bone Marrow Transplant	26: 231-3, 2000.
McIlwaine LM, et al	Clin Lab Haematol	23: 253-4, 2001.
de Jong MD, et al	Lancet	357: 2101-2, 2001.
Hyland JM, et al	Anesth Analg	97: 1117-8, 2003.
Leena M, et al	Scand J Gastroenterol	41: 242-4, 2006.
Rau R, et al	Pediatr Infect Dis J	27: 265-8, 2008.
Balkis MM, et al	Int J Infect Dis	13: e93-5, 2009.

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

Case Population Study によるロタウイルスワクチンの有効性評価（研究計画）

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野講師）

研究協力者：荒木 薫（佐賀大学医学部地域医療支援学講座助教）

研究協力者：坂西 雄太（佐賀大学医学部地域医療支援学講座講師）

### 研究要旨

日本では2011年にロタウイルスワクチンが承認されたが、一般集団における有効性は評価されていない。そこで、2011/12、2012/13のロタウイルス流行期の急性胃腸炎に占めるロタウイルス感染症の割合を明らかにするとともに、ロタウイルスワクチンの有効性をCase Population Study（スクリーニング法）で評価することとした。2011年から2013年までの2シーズンについて、ロタウイルスワクチンの接種割合を製薬メーカーのワクチン供給量、および、公費補助を実施している自治体の補助受給者数から推計した。その結果、2012年7月から9月は佐賀県全体で14.6%であったが、2013年4月から6月には27.2%と、承認からの時間が経過するにつれ上昇していた。また、ロタリックス1回接種につき5000円の助成がある佐賀県小城市（2012年4月より）では、2013年4月から6月の接種割合が60%と、県全体と比較し約2倍高いことがわかった。現在、2011年から2013年までの2シーズンの県内の医療機関における急性胃腸炎による入院や外来受診患者のうち、ロタウイルス感染症が占める割合、および、ワクチンの接種状況について主治医の協力のもとカルテの記載情報を調査しており、これらの情報を用いてスクリーニング法によりロタウイルスワクチンの有効性を推定するとともに、今後の症例対照研究による有効性評価の実施可能性について検討する予定である。

#### A. 研究目的

ロタウイルスは感染力が強く、わが国でも5歳未満の乳幼児のほとんどが感染すると報告されている。年間26,000～78,000人の5歳未満の小児がロタウイルス胃腸炎で入院し、その88%が生後3カ月～3歳未満の期間に発生し、全胃腸炎入院の40～50%を占めており、ロタウイルス感染症は大きな疾病負担となっている<sup>1</sup>。わが国では2011年11月にロタリックス、2012年7月にロタテックが承認され、販売が開始されたが、これまでに一般集団における有効性は評価されていない。ワクチンの有効性は対象者の特性や地域の保健衛生状態、流行規模等の影響を受けるため、エビデンスに基づいたワクチン接種施策のためには、日本における有効性を検証することが必要である。

ワクチンの有効性を評価する最も簡便な方法の一つにCase Population Study（スクリーニング法）がある。これは、集団のワクチン接種率と症例中のワクチン接種割合から有効性を推計するものである。しかし、わが国のロタウイルスワクチンの接種率やロタウイルス胃腸炎流行期の急性胃腸炎に占めるロタウイルス感染症

の割合、さらにはロタウイルス胃腸炎患者のワクチン接種状況についての統計データは皆無である。そこで、2011年、2012年について後ろ向き調査を実施することとした。

#### B. 研究方法

2011/12および2012/13シーズンに、佐賀県内の研究協力医療機関9施設を急性胃腸炎で受診し、ロタウイルス迅速診断テストを受けた、2011年8月～2013年6月生まれの乳幼児について、主治医の協力のもと、カルテ調査及び電話での保護者への聞き取り調査により、検査の結果およびロタウイルスワクチンの接種状況（接種の有無、ワクチンの種類、接種回数、最終接種年月日）、転帰（入院の有無）等についての情報を収集する。

集団のワクチン接種割合については、製薬メーカーより佐賀県全体と佐賀市の出荷数を入手し、接種回数で除して（ロタリックスは出荷数÷2、ロタテックは出荷数÷3）、接種人数を推計し、さらに、人口動態統計より入手した出荷期間の佐賀県および佐賀市の出生数で除して、接種割合を推計した。また、ロタリックス1回接種

につき5000円の助成がある佐賀県小城市(2012年4月より)については公費補助の受給者割合を問い合わせ、接種割合とした。

なお、Case Population Study(スクリーニング法)によるワクチンの有効率は以下の式で推計される。Vaccine effectiveness (VE)= $(PPV-PCV)/(PPV(1-PCV))$

PPV: 対象集団の中でワクチンを接種していた割合、PCV: 症例の中でワクチンを接種していた割合

(倫理面への配慮)

本研究は佐賀大学医学部倫理委員会での審査・承認を得ている。また、必要に応じて各調査施設における倫理委員会の審査・承認を得ている。

### C. 研究結果

症例の情報については現在、収集中である。佐賀県全体、佐賀市、小城市のロタウイルスワクチンの接種割合を2012年7月から2013年6月まで、3か月毎に推計した(図1)。佐賀県全体についてみると2012年7月から9月の接種割合は14.6%であったが、2013年4から6月には27.2%と、承認からの時間が経過するにつれ上昇していた。また、ロタリックス1回接種につき5000円の助成がある佐賀県小城市(2012年4月より)では、2013年4月から6月の接種割合が60%と、県と比較し約2倍高くなる傾向がみられた。佐賀県全体と佐賀市を比較すると佐賀市の方がいずれの期間も接種割合が高かった。

### D. 考察

本研究は、現在研究実施中であり、Case Population Study(スクリーニング法)によるワクチンの有効率は推計できていない。

現在までに得られた結果から、ワクチン接種割合は承認からの時間が経過するにつれて上昇すること、佐賀県全体よりも佐賀市の方がいずれの期間も接種割合が高いことが明らかになった。坂西らの報告では、保護者側の児のワクチン接種に関連する要因として、疾病やワクチンについての理解が報告されており<sup>2</sup>、本調査においても、承認からの期間がたつことでワクチンの認知度が上昇した可能性や、都市部で情報が多い可能性などが推測された。また、助成があると接種割合が約2倍高いことも明らかになった。坂西らの報告では、任意ワクチンの接種の

障壁として医療者側、保護者側共に接種費用が多く挙げられており<sup>2</sup>、本研究結果はこれを支持する結果と考えられる。

今後は、症例の情報収集を完成し、Case Population Study(スクリーニング法)によるワクチンの有効率を推計する予定である。また、スクリーニング法では対象者のワクチン接種と保健行動や基礎疾患などの交絡要因について考慮ができないため、さらに症例対照研究による有効性評価が必要である。本研究で集めた情報をもとに症例対照研究が実施可能であるかどうかについて検証することとしている。

### E. 結論

ロタウイルスワクチンの接種割合を2012年7月から2013年6月まで、3か月毎に推計した。接種割合と関連する要因として、承認からの時間経過、地域、接種費用の助成の有無が明らかとなった。

### 参考文献

- 1) 中込とよ子. わが国へのロタウイルスワクチン導入に際しての課題. IASR 2011;32: 69-71.
- 2) 坂西雄太, 原めぐみ. わが国のプライマリ・ケア医のワクチンに対する認識および接種推奨の障壁に関する調査. 厚生労働省科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 平成24年度 総括・分担研究報告書, 2013.

### F. 研究危険情報

なし

### G. 研究発表

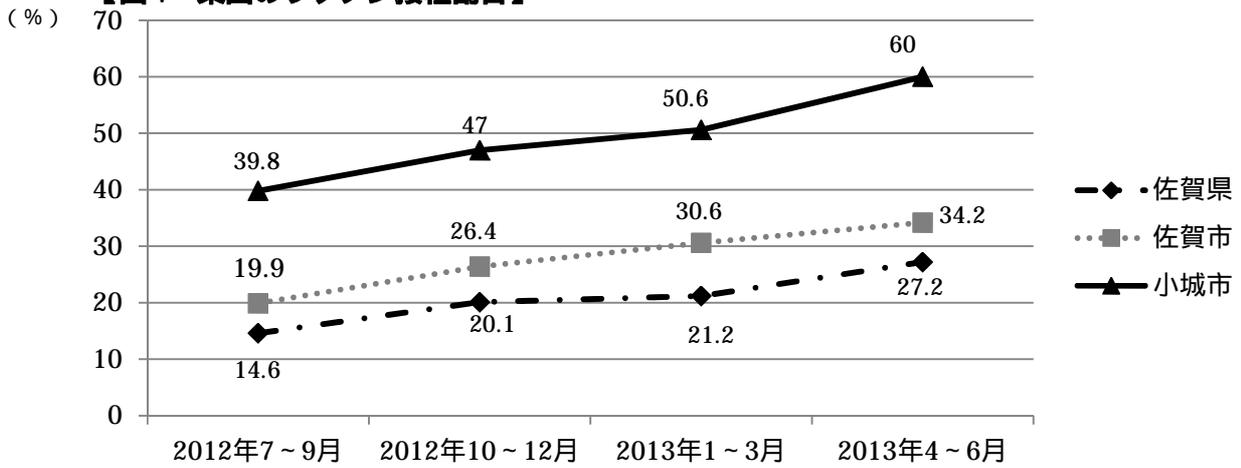
1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

なし

【図1 集団のワクチン接種割合】



接種割合 = 
$$\frac{\text{各県・市の接種人数}}{\text{各県・市の接種可能な児の数 ( 出生数 )}}$$

\* 県・市の接種人数 = 
$$\frac{\text{ロタリックス出荷数}}{2} + \frac{\text{ロタテック出荷数}}{3}$$

風疹流行初期におけるプライマリ・ケア医の成人に対する MR ワクチンの  
接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁

研究協力者：坂西 雄太（佐賀大学医学部地域医療支援学講座総合内科部門）

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）

研究要旨

わが国では 2012 年～2013 年にかけて風疹流行が拡大した。今回の風疹患者の大半は成人であり、流行拡大の防止には、風疹に感受性のある成人の風疹含有ワクチンの接種率向上が必要である。我々は風疹流行の初期であった 2012 年 9 月～11 月における、プライマリ・ケア医の成人に対する麻疹風疹(MR)ワクチンの接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁を調査した。日本プライマリ・ケア連合学会の医師会員を無作為抽出した 3000 名から卒後 2 年以内の会員などを除外した 2881 名のうち、744 名（有効回答率 25.8%）より回答を得た。成人に対する MR ワクチン接種を「必ず勧める」と回答した医師は 209 名(28.1%)であった。「必ず勧める」に関連する因子として、「乳幼児および小児の予防接種診療の経験」や、ワクチン接種に関する情報源では「国立感染症研究所ホームページ（HP）」、「日本小児科学会 HP」などで有意差がみられた。接種推奨の障壁では「接種費用負担」が最多であった。今後の風疹対策において、PC 医と産婦人科医、小児科医との連携を構築し、PC 医への風疹に関する情報のさらなる周知と接種費用負担の軽減等による、風疹に感受性のある成人への風疹含有ワクチンの接種率向上が必要と考える。

A. 研究目的

わが国では 1977 年から風疹ワクチンが女子中学生を対象に定期接種として導入され、1989 年から 1993 年までは、生後 12～72 ヶ月未満の幼児を対象に、麻疹ワクチンの定期接種の際に麻疹おたふくかぜ風疹混合(以下 MMR と略す)ワクチンを選択してもよいことになったが、おたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎の多発により MMR ワクチンは中止となった。その後の変遷を経て、2006 年より 1 歳児と小学校入学前 1 年間の 2 回を対象に麻疹・風疹混合(以下 MR と略す)ワクチンが定期接種として導入された。さらに 2008～2012 年度の 5 年間は定期接種として同ワクチンの 2 回目の接種が中学 1 年生と高校 3 年生相当の年齢の者に実施されたが、成人男性は風疹に対する感受性を持ったままであった<sup>1)</sup>。わが国では 2000 年代初頭までは、風疹は 5 年毎に流行し、春から夏に増加が見られていた。2010 年までは風疹の報告数は少

数に留まっていたが、2011 年には職場における成人男性の間での風疹の流行が少数報告されていた<sup>2)</sup>。2012 年には風疹報告数は 2,392 名に急増し<sup>2)</sup>、2013 年は 12 月 11 日時点で 14,304 名が報告され<sup>3)</sup>、前年のおよそ 6 倍に拡大している。今回の流行による風疹患者の大半は成人であり<sup>3)</sup>、流行の拡大防止には成人への麻疹風疹(以下 MR)ワクチンなど風疹含有ワクチンの接種が必要である。ワクチンの接種率向上において、小児から高齢者の全世代に関わるプライマリ・ケア医(以下、PC 医)の担う役割は大きい。しかし、PC 医の成人に対する MR ワクチンに関する認識についての実態は不明である。我々は今回の風疹流行の初期である 2012 年 9 月～11 月における、わが国の PC 医の成人に対する MR ワクチンの接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁を調査したので報告する。

## B. 研究方法

日本プライマリ・ケア連合学会に所属する医師の中から無作為抽出した3000名のうち、国内で診療している卒後3年目以上の者を対象に2012年9月20日～11月10日に質問紙を用いた郵送法調査を行った。回答者の匿名性を高めるために調査票は無記名とした。まず、MRワクチンの接種歴がないか不明、かつ麻疹および風疹の罹患歴がないか不明な成人に対してPC医のMRワクチンの接種推奨度（必ず勧める、場合によって勧める、どちらともいえない、積極的には勧めない、勧めない、の5段階で回答）を記述した。次にMRワクチンの推奨度を「必ず勧める」と「それ以外」の2群に分け、「必ず勧める」に関連する因子について検討した。回答者の性別、卒後年数、専門分野、医療機関の規模、診療地区の人口規模、対象年代ごとの予防接種診療の経験、調査当時（2012年第1～41週）の「都道府県別の風疹流行レベル（人口100万人あたりの風疹報告数）」（以下「風疹流行レベル」と略す）と、ワクチン接種に関する情報源を背景因子としてそれぞれ<sup>2</sup>検定を用いて比較した。また回答者が成人へのMRワクチンを接種推奨する際に感じる、医師側からの障壁と、医師から見た被接種者側からの障壁を調査した。すべてのデータは、Stata SE version 12.0 for Mac (Stata Corp LP, USA)で解析を行った。本調査は、佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得たうえで、日本プライマリ・ケア連合学会ワクチンに関するワーキンググループとして行った。

## C. 研究結果

無作為抽出した3000名から卒後2年以内・海外在住の会員など119名を除外した2881名のうち、744名（有効回答率25.8%）より回答を得た。回答者の属性は、男性が624名（83.9%）、卒後21～40年が314名（42.2%）、主な診療科はPC領域（開業医、家庭医、病院総合医・総合診療医）が556名（74.7%）、診療している医療機関は診療所が388名（52.2%）で最多であった。成人に対するMRワクチン接種の推奨度

は、「必ず勧める」が209名（28.1%）、「場合によって勧める」が388名（52.2%）で「どちらともいえない」が87名（11.7%）、「積極的には勧めない」が36名（4.8%）、「勧めない」が11名（1.5%）であった。全回答者の背景および、推奨度を「必ず勧める」と「それ以外」の2群に分け、背景因子および「風疹流行レベル」で比較した結果を表1に示す。「必ず勧める」に関連する因子としては、「乳幼児および小児の予防接種診療の経験」で有意差がみられた。同様に、ワクチン接種に関する情報源を背景因子として、それぞれ<sup>2</sup>検定を用いて比較した結果を表2に示す。「国立感染症研究所ホームページ（以下HP）」、「日本小児科学会HP」、「海外の感染症・ワクチンに関連する専門機関HPや学術誌・論文」、「国内の感染症・ワクチンを専門とした医療者個人や医療機関・団体のHPやソーシャルネットワークサービス」などで有意差がみられた。

成人へのMRワクチンを接種推奨する際に感じる、医師側からの障壁と、医師から見た被接種者からの障壁を表3に示す。医師側の障壁は「被接種者の接種費用負担」が最多、次いで「ワクチンに関する情報の少なさ」、「被接種者のワクチンに対する考え」であった。被接種者側の障壁は「ワクチン対象疾患の理解不足」が最多、次いで「ワクチンに関する情報の少なさ」、「被接種者の接種費用負担」であった。

## D. 考察

2012年9～11月時点でのわが国のPC医の成人に対するMRワクチンを「必ず勧める」割合は28.1%であった。著者らのPC医の定期接種および任意接種ワクチンに対する推奨度の調査<sup>4)</sup>では、定期接種としてのMRワクチンを「必ず勧める」割合は69.9%であり、任意接種の各ワクチンを「必ず勧める」と回答した割合は、14.1%～50.9%（平均34.9%）であった。本調査の成人へのMRワクチン接種の推奨割合は、定期接種としてのMRワクチン推奨割合より41.8%、任意接種ワクチンの推奨割合の平均より6.8%低かった。世界保健機構（World Health

Organization; WHO) は、風疹流行地区への渡航に際し、MMR ワクチンをトラベラーズワクチンとして定期的に接種することを推奨している<sup>5,6)</sup>。米国の PC 医を対象とした成人のワクチンに関する調査<sup>7)</sup>では、65%の PC 医が成人向けの MMR ワクチンを在庫している。また、米国の家庭医を対象とした調査では、80%の家庭医が青年期への MMR ワクチン接種を推奨している<sup>8)</sup>。これらの状況を考慮すると、わが国の PC 医の成人に対する MR ワクチンの推奨度は決して高くないと考える。海外の先行研究<sup>9,10)</sup>では、被接種者・保護者にとって予防接種を受けるかどうかの判断における重要な決定要因は、ワクチンに対する医療者の推奨やその信頼度であることが指摘されており、風疹に感受性のある成人に対して PC 医からの MR ワクチンの推奨や情報提供が必要と思われる。

成人に対する MR ワクチンを「必ず勧める」に関連する背景因子についての検討では、都道府県別での「風疹流行レベル」との関連はみられなかった。調査当時、関東や関西地区等では風疹が流行していたものの<sup>11)</sup>、PC 医にはそのことが周知されていなかった可能性がある。また、「必ず勧める」に関連する因子として、「乳幼児および小児の予防接種診療の経験」で有意差がみられた。青年期、成人、高齢者への予防接種診療の経験では、有意差を認めなかったことより、もともとの予防接種への積極性や必要性に伴う予防接種対象疾患に対する知識などが「必ず勧める」に関連している可能性がある。

成人に対する MR ワクチンを「必ず勧める」群と「その他」群ともに、ワクチン接種の情報源としては厚生労働省が最多であったが、「必ず勧める」との関連は認めなかった。今回の風疹流行に対して厚生労働省は、2012 年度は 2012 年 5 月、7 月、2013 年 1 月、2 月に自治体および医療機関向けに情報提供を行っている<sup>12)</sup>。2012 年 5 月 25 日の「風しん患者の地域的な増加について(事務連絡)<sup>13)</sup>」では、地域における風しんの発生動向への注意と、届け出数の増加が見られた場合に、これまでに風疹にかかっていない者、予防接種を受けていない者および

妊娠適齢期の者への情報提供や注意喚起等の風疹に対する一層の対策の実施を依頼している。また同年 7 月 19 日の「風しん対策の更なる徹底について(依頼)<sup>14)</sup>」では、1.風しんの定期予防接種対象者に対し、積極的な接種勧奨を行うこと、2.妊婦への感染を抑制するため、特に [1]妊婦の夫、子ども及びその他の同居家族、[2]10 代後半から 40 代の女性(特に、妊娠希望者又は妊娠する可能性の高い者)、[3]産褥早期の女性、のうち明らかに風疹にかかったことがある、予防接種を受けたことがある又は抗体が陽性であると確認できた者を除いた者に対して、任意での予防接種を受けることについて検討することの周知を図ることを依頼している。本研究の調査は、この 2 回目の通知の 2~4 ヶ月後に行っている。一方、国立感染症情報センター HP を情報源とする場合は「必ず勧める」との関連を認めた。本研究では同 HP 内のどの情報を参照しているかまでは調査していないが、同 HP では全国の風疹発生動向が毎週報告され<sup>15)</sup>、また感染症発生動向調査週報の「注目すべき感染症」という項目では、2012 年 4 月 27 日、6 月 29 日、7 月 23 日、8 月 17 日の発行号において、計 4 回に渡り風疹の発生状況を解説し、風疹に対する感受性のある、妊娠を希望する女性やその家族などの成人への風疹含有ワクチン接種を推奨している<sup>16)</sup>。また、日本小児科学会 HP を情報源とする場合も「必ず勧める」との関連を認めたが、同 HP では 2012 年度には風疹流行に関する情報提供はとくに行われておらず<sup>17)</sup>、もともとワクチンに関心の高い医師が同 HP を参照している可能性がある。また、マスメディアによる風疹や先天性風疹症候群(以下 CRS と略す)を含めた今回の風疹流行について報道が風疹ワクチンの重要性の啓発の一助を担ったことが指摘されているが<sup>2)</sup>、本研究における PC 医へのマスコミ報道などの影響については不明である。

成人への MR ワクチンを接種推奨する際の障壁は、医師側および被接種者側ともに「被接種者の接種費用負担」が多かった。著者らの PC 医のワクチンに対する推奨度の調査<sup>4)</sup>では、任

意接種ワクチン全般に対する接種推奨の障壁は医師側、被接種者側ともに「接種費用負担」が最多であった。風疹含有ワクチン接種に対する各自治体による接種費用助成は、概ね 2013 年 3 月以降に開始され、その後全国の自治体に広がったが<sup>18)</sup>、本研究の調査時点では自治体による助成は開始されていなかった。今後、接種費用に対する助成がある状況で、PC 医に対して同様の研究を行うことによって「接種費用負担」の多少が接種推奨度や接種の障壁にどれほど影響を及ぼしていたかが明らかとなる可能性がある。本報告書作成時点（2013 年 12 月 18 日時点）では厚生労働省の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会及び厚生科学審議会感染症部会風しんに関する小委員会では今後の風疹対策について議論が進められているが<sup>19)</sup>、現時点での成人の風疹含有ワクチン接種に対する助成は自治体ごとに助成の対象や助成額、期間が異なるため、国としての接種費用助成や今後の風疹流行防止対策の確立が望まれる。

本研究には、いくつかの限界が存在する。まず、日本プライマリ・ケア連合学会に所属する医師を対象としたため、本研究結果をわが国の全ての PC 医に一般化することはできないという点が挙げられる。しかし、同学会はわが国の PC 関連領域において最も規模の大きな学術団体であり、そこから対象者を無作為抽出したことでわが国の PC 医として代表性の高い集団であると示唆される。次に有効回答率が 25.8% と低いため全体を代表していない可能性がある。ワクチン接種に関心のある者がより多く回答したと考えられ、それでも推奨が低いことから一般の医師ではさらに低く、本研究結果は推奨割合を高く見積もっている可能性がある。

今回の風疹流行に伴い 2012 年～2013 年 12 月 4 日時点で 30 例もの CRS が報告されている<sup>20)</sup>。とくに CRS 予防の観点からも、風疹に感受性のある産褥期の女性への風疹含有ワクチンの接種が推奨されている<sup>21,22)</sup>。2011 年度における山口県での調査では、接種を必要とする褥婦の 3 分の 1 は分娩施設以外での接種を受ける必要

があり、小児科や内科との連携の必要性が指摘されている<sup>23)</sup>。今後の風疹対策において、PC 医と産婦人科医、小児科医との連携を構築するためには、とくに予防接種経験の少ない PC 医への風疹に関する情報の周知を図る必要がある。さらに、風疹に感受性のある成人に対しても風疹や風疹含有ワクチンに対する情報提供および接種費用負担の軽減等によって風疹含有ワクチンの接種率を向上させることが必要と考える。

## E. 結論

風疹流行初期である 2012 年 9 月～11 月における、わが国の PC 医の成人に対する MR ワクチンの接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁が明らかとなった。なお、本研究は厚生労働科学研究費補助金（H23-新興-一般-017）および公益財団法人聖ルカ・ライフサイエンス研究所から助成を受けて実施した。

## 参考文献

- 1) 多屋馨子．わが国の風疹の現状と課題（特集 風疹の今を考える）．小児科．2012;53(9):1151-63.
- 2) Nationwide rubella epidemic--Japan, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(23): 457-62.
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター．風疹発生動向調査．2013年第49週．  
<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/diseases/rubella/rubella2013/rube13-49.pdf>（2013年12月18日閲覧）
- 4) 坂西雄太、原めぐみ．わが国のプライマリ・ケア医のワクチンに対する認識および接種推奨の障壁に関する調査．厚生労働省科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 平成24年度 総括・分担研究報告書、2013．

- 5) Rubella vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011 Jul;86(29):301-16.
- 6) Vaccine-preventable diseases and vaccines. International Travel and Health 2012. WHO; 82-143.
- 7) Freed GL、 Clark SJ、 Cowan AE、 Coleman MS. Primary care physician perspectives on providing adult vaccines. Vaccine. 2011 Feb 16;29(9):5-5.
- 8) Oster NV、 McPhillips-Tangum CA、 Averhoff F、 Howell K. Barriers to adolescent immunization: a survey of family physicians and pediatricians. J Am Board Fam Pract. 2005 Jan;18(1):13-9.
- 9) Glanz JM、 Wagner NM、 Narwaney KJ、 Shoup JA、 McClure DL、 McCormick EV、 et al. A Mixed Methods Study of Parental Vaccine Decision Making and Parent-Provider Trust. Academic Pediatrics. Elsevier Ltd; 2013 Sep 10;13(5):481-8.
- 10) Darden PM、 Thompson DM、 Roberts JR、 Hale JJ、 Pope C、 Naifeh M、 et al. Reasons for not vaccinating adolescents: National Immunization Survey of Teens、 2008-2010. Pediatrics. 2013 Apr;131(4):645-51.
- 11) 国立感染症研究所感染症情報センター．風疹発生動向調査．2012年第38週．  
<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/rubella/2012pdf/rube12-38.pdf> (2013年12月18日閲覧)
- 12) 厚生労働省健康局結核感染症課．風しんについて.3 自治体、医療機関向けの情報(関係通知等)．  
[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/rubella/](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/rubella/) (2013年12月18日閲覧)
- 13) 厚生労働省健康局結核感染症課．風しん患者の地域的な増加について(事務連絡)．平成24年5月25日．  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou21/dl/120525a.pdf> (2013年12月6日閲覧)
- 14) 厚生労働省健康局結核感染症課．風しん対策の更なる徹底について(依頼)．平成24年7月19日．  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou21/h24-0719-01.html> (2013年12月6日閲覧)
- 15) 国立感染症研究所感染症情報センター．風疹発生動向調査．<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/700-idsc/2131-rubella-doko.html> (2013年12月17日閲覧)
- 16) 国立感染症研究所感染症情報センター．感染症発生動向調査週報(IDWR)．注目すべき感染症アーカイブ 2012年(第14巻)．  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/chumoku/2086-to2011/3080-c-2012.html> (2013年12月17日閲覧)
- 17) 日本小児科学会．過去のお知らせ．  
[http://www.jpeds.or.jp/modules/news\\_1/index.php?content\\_id=1](http://www.jpeds.or.jp/modules/news_1/index.php?content_id=1) (2013年12月18日閲覧)
- 18) 東京都感染症情報センター．風しん予防接種助成関連情報．成人の風しん予防接種に関する問い合わせ先．  
<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/rubella/vaccine/> (2013年12月18日閲覧)
- 19) 厚生労働省．第3回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会及び厚生科学審議会感染症部会風しんに関する小委員会審議会資料．  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000029935.html> (2013年12月18日閲覧)
- 20) 国立感染症研究所感染症情報センター．先天性風しん症候群(CRS)の報告(2013年12月4日現在)．

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/700-idsc/4158-rubella-crs-20131204.html> (2013年12月20日閲覧)。

- 21) 国立感染症研究所感染症情報センター．風疹予防接種に関するガイドライン-任意接種をする医師のために-．ver. 2005.8.22.  
<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/041119/041119guide.pdf> (2013年12月20日閲覧)。
- 22) 日本産婦人科学会/日本産婦人科医会．産婦人科診療ガイドライン 産科編2011.  
[http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl\\_sanka\\_2011.pdf](http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2011.pdf) (2013年12月20日閲覧)。
- 23) 佐世正勝、藤野俊夫、金原洋治．山口県の産婦人科診療施設における産褥期風疹ワクチン接種の動向調査．日本周産期・新生児医学会雑誌、2013;49(3):941-4．

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

なし

##### 2.学会発表

- 1) 坂西雄太、原めぐみ、草場鉄周、田中恵太郎、杉岡隆；日本プライマリ・ケア連合学会ワクチンに関するワーキンググループ．わが国のプライマリ・ケア医の成人に対するMRワクチンの接種推奨の割合と接種推奨に関連する因子および接種推奨の障壁．第17回日本渡航医学会学術集会．2013年7月21日．第17回日本渡航医学会学術集会プログラム抄録集、82頁．

#### H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1.特許取得 なし

##### 2.実用新案登録 なし

##### 3.その他 なし

表1 全回答者(n=744)の背景と推奨度別の背景比較

	All n=774		必ず勧める n=209		それ以外 n=522		p 値*
	n	%	n	%	n	%	
性別							0.665
男性	624	83.9	178	85.2	437	83.72	
女性	118	15.9	31	14.8	84	16.09	
卒後年数							0.244
卒後 3~5 年	30	4.0	9	4.3	21	4.0	
卒後 6~10 年	123	16.5	42	20.1	78	14.9	
卒後 11~20 年	213	28.6	61	29.2	149	28.5	
卒後 21~40 年	314	42.2	86	41.2	225	43.1	
卒後 41 年以上	62	8.3	11	5.3	48	9.2	
専門分野							0.100
後期研修医, 開業医, 家庭医, 病院総合医・総合診療医	591	79.4	173	82.8	410	78.5	
専門内科	63	8.5	9	4.3	52	10.0	
小児科, 産婦人科	20	2.7	8	3.8	12	2.3	
産業医, その他の専門医	38	5.1	12	5.7	24	4.6	
大学院生, 研究職, 教員	27	3.6	7	3.4	20	3.8	
医療機関の規模							0.146
大学病院・総合病院	173	23.3	44	21.1	126	24.1	
1 以外の病院	165	22.2	39	18.7	125	24.0	
診療所・クリニック	388	52.2	122	58.4	258	49.4	
大学・研究施設	9	1.2	1	0.5	8	1.5	
行政・保健所, その他	7	0.9	3	1.4	4	0.8	
診療地区の人口規模							0.213
大都市	275	37.0	83	39.7	186	35.6	
都市	252	33.9	73	34.9	175	33.5	
郊外	138	18.6	38	18.2	99	19.0	
へき地	72	9.7	13	6.2	58	11.1	
予防接種を実施している年代							
乳幼児(0~6 才)	577	77.6	180	86.1	388	74.3	0.001
小 児(6~15 才)	620	83.3	194	92.8	417	79.9	< 0.001
青年期(16~19 才)	667	89.7	196	93.8	461	88.3	0.052
成 人(20~64 才)	706	94.9	201	96.2	494	94.6	0.768
高齢者(65 才以上)	710	95.4	202	96.7	496	95.0	0.803
都道府県別風疹流行レベル							0.989
< 1.0	43	5.8	12	5.7	31	5.9	
1.0 - 4.9	268	36.0	74	35.4	187	35.8	
>= 5.0	420	56.5	119	56.9	295	56.5	

\* 2 検定

都道府県別風疹流行レベル:2012 年 41 週時点の都道府県別の人口 100 万人あたりの風疹報告数

表 2 成人への MR ワクチン接種の推奨度別のワクチン接種に関する情報源(n=774)

	必ず推奨す						p 値*
	All n=774		る n=209		それ以外 n=522		
	n	%	n	%	n	%	
厚生労働省からの通知文章, HP	508	68.3	143	68.4	359	68.8	0.926
自治体からの通知文章, HP	391	52.6	107	51.2	280	53.6	0.550
国立感染症研究所 HP	329	44.2	105	50.2	220	42.2	0.047
日本小児科学会 HP	187	25.1	72	34.5	114	21.8	< 0.001
上記以外の国内の感染症・ワクチン 専門機関の HP, 論文など(製薬会社を除く)	179	24.1	58	27.8	119	22.8	0.158
海外の感染症・ワクチン専門機関 の HP, 論文など(製薬会社を除く)	75	10.1	36	17.2	39	7.5	< 0.001
医療系商業誌	174	23.4	45	21.5	128	24.5	0.390
医療系商業サイト	121	16.3	40	19.1	81	15.5	0.234
国内の製薬会社 HP, リーフレット	211	28.4	50	23.9	159	30.5	0.077
海外の製薬会社 HP, リーフレット	31	4.2	5	2.4	25	4.8	0.140
国内のワクチン専門団体や個人の HP, SNS	106	14.3	44	21.1	61	11.7	0.001
海外のワクチン専門団体や個人の HP, SNS	17	2.3	5	2.4	12	2.3	0.940
製薬会社の MR	219	29.4	59	28.2	158	30.3	0.586
感染症・ワクチンについての教科 書	260	35.0	72	34.5	185	35.4	0.800
全国規模の学術大会・研究会	107	14.4	39	18.7	68	13.0	0.052
地域の研究会・カンファレンス	145	19.5	46	22.0	96	18.4	0.264
医療者メーリングリスト	148	19.9	51	24.4	94	18.0	0.050
同僚	115	15.5	31	14.8	83	15.9	0.719
その他	43	5.8	13	6.2	30	5.8	0.806
情報はない	12	1.6	0	0.0	12	2.3	0.027

\* 2 検定

HP:ホームページ, SNS:Twitterなどのソーシャルネットワークサービス, MR:医薬情報担当者

表3 プライマリ・ケア医が成人へのMRワクチン接種を推奨する際の障壁（複数回答）

障壁	医師側 n (%)	被接種者側 n (%)
ワクチンに関する情報の少なさ	223 (30.0)	393 (52.8)
ワクチン対象疾患の重症度が低い	34 (4.6)	—
ワクチン対象疾患が流行していない	81 (10.9)	—
ワクチン対象疾患の理解不足	—	417 (56.1)
自然免疫の方がよいとの考え	14 (1.9)	42 (5.7)
ワクチンの効果への疑問	72 (9.7)	105 (14.1)
ワクチンの安全性・副作用	150 (20.2)	245 (32.9)
接種回数が多い	13 (1.8)	23 (3.1)
健康被害時の補償	94 (12.6)	71 (9.5)
説明する時間が足りない	140 (18.8)	—
接種する診療時間が足りない	47 (6.3)	—
通院する時間がない	—	200 (26.9)
ワクチンの納入価格	60 (8.1)	—
ワクチンの在庫管理の問題	64 (8.6)	—
信条・宗教の問題	6 (0.8)	14 (1.9)
予防接種歴の把握が難しい	135 (18.2)	80 (10.8)
予防接種スケジュールが複雑	27 (3.6)	30 (4.0)
被接種者の接種費用負担	292 (39.3)	363 (48.8)
被接種者のワクチンに対する考え	187 (25.1)	—
注射するのが怖い	—	71 (9.5)
国の推奨がない	112 (15.1)	158 (21.2)
自治体による助成がない	138 (18.6)	187 (25.1)
その他	26 (3.5)	16 (2.2)
なし	39 (5.2)	12 (1.6)
無回答	18 (2.4)	17 (2.3)

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

乳幼児に対するムンプスワクチン接種の経済評価  
- 1歳児を対象として -

研究分担者：星 淑玲（筑波大学医学医療系保健医療政策学研究員）

研究協力者：大久保 一郎（筑波大学医学医療系保健医療政策学教授）

### 研究要旨

1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済学分析を行い、接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。ムンプスウィルスの感染によって発生する主な疾患の罹患率およびその後遺症の発現率、ワクチン効果および各種費用データを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラム（以下1-dose programとする）と10の2回接種のプログラム（以下2-dose programとする）の経済評価を行った。定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点（支払者の視点または社会全体の視点）にかかわらず“gained more, cost less”の結果であった。一方、2-dose programについては、（1）支払者の視点からの分析では、10のプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は620万円以下であった。（2）社会全体の視点からの分析では、2歳～7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、一方、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。本研究の分析結果から下記の結論が導かれた。1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目の接種を2歳～11歳のいずれかの時期に受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得あたりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳～5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

### A. 研究目的

ムンプスウィルスは唾液腺の腫脹・圧痛、嚙下痛、発熱を主症状として発症し、髄膜炎、脳炎、難聴、肺炎、思春期以降の睾丸炎と卵巣炎などを合併する場合がある。頻度は少ないが永続的な障害となることもある。流行性耳下腺炎には特異的治療法がなく、その合併症の治療は対症療法となる。効果的に予防するにはワクチンが唯一の方法である[1]。多くの国ではその予防にMMR（麻疹・風疹・ムンプス）混合ワクチンを定期接種に導入し、これらの国でムンプスの発生件数は激減した[1、2]。定期接種を行っている国は2009年で約120か国、うち107か国は2回接種を実施している[1]。一方、我が国では1981年からムンプスワクチンの任意接種がで

きるようになり、MMR接種の行われた1988年から1993年迄の期間を除き、ムンプスワクチンの単独か任意接種が行われてきた[3]。ムンプスワクチンとしてUrabe-AM9株の無菌性髄膜炎によるMMRワクチンが使用中止された以来、再び任意接種となり、接種率は約30%と報告されている[4]。そのため、ムンプスの流行が毎年見られ、2001年～2007年の年間患者数は43万人～226万人と推定されている[3、4、5]。それとともに、ムンプス難聴症例の増加が報告されている[6]。その対策を講じるために、日本小児科学会は2012年に「おたふく風邪ワクチン早期定期接種化についての要望書」を、厚生労働省に提出した。ムンプスワクチン接種の定期化が期

待されていること[7]を踏まえ、本研究は1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済学分析を行い、接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。

## B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて社会全体と支払者の二つの視点から1回接種プログラム（以下1-dose programとする）と10の2回接種のプログラム（以下2-dose programとする）の経済評価を行った。接種は生後12～18か月で1回目を、2回目を2歳、3歳、4歳、5歳、6歳、7歳、8歳、9歳、10歳、11歳のいずれの年に行うと仮定した。計11のプログラムはすべて現状（以下status quoとする）、すなわち定期接種化しない場合と比較した。各プログラムの接種率は、Status quoが30%[4]、1-dose programと2-dose programがそれぞれ76% [8]と仮定した。

効果の指標は「質調整生存年（Quality-adjusted life year、以下「QALY」とする）」を用いた。効率性の評価は（図1）の式を用いて求めた。

ムンプス関連疾患の予後マルコフ・モデルは図1に示す。モデルには不顕性感染、外来受診、髄膜炎、脳炎・脳症、難聴、その他の症状（膵臓炎、心筋炎、合併症なくムンプスの重症化を含む）による入院、脳炎・脳症による後遺症、睾丸炎・卵巣炎による入院（思春期以降に感染した場合）、死亡等のヘルスステータスを設定した。1マルコフ・サイクルは1年とした。モデルの時間枠は40年とし、40年目の時点で生存している者はその時点の年齢に応じた平均余命まで生存できると仮定した[9]。後遺症が残る場合の平均余命は13.9年とした[10]。自然感染により終身免疫が獲得できると仮定した[1]。接種しなかった者に対する集団免疫効果は、高い接種率（88%～92%）が必要と報告されているため本モデルでは考慮しなかった[11]。

年齢階級別流行性耳下腺炎の発病割合は、永井ら[5]が推定した2000年～2007年の流行性耳下腺炎全国罹患数、国立感染症研究所が公表し

た同期間の流行性耳下腺炎の年齢群別割合[12]、および年齢階級別人口[13]、の三つのデータを用いて求めた（表1）。感染しても症状が現れない不顕性感染が全感染者の15～40%を占め、かつ年齢と共に不顕性感染の割合が低下すると報告されているため[1、14]、本研究は2歳以下児と20歳以上の者の不顕性感染者が全感染に占める割合をそれぞれ40%と15%にし、年齢階級の上昇とともにその割合が直線的に低下するように仮定し、推定した年齢階級別流行性耳下腺炎の発病割合とともに用いて年齢階級別不顕性感染の割合を求めた。顕性感染者の難聴発生割合（1000ケースに1人）は国内40施設で行われた前向き研究から引用した[15]。その他のムンプス関連疾患の割合は保坂らの3年間の全国調査で得られたそれぞれの患者数から求めた[16]。遷移確率、およびQALYを求めるための効用値（utility weight）等は表2に示す。

ワクチンの疾病罹患予防効果は海外の文献から引用した[11、17、18-21]。1回接種を69.9%、2回接種を80%とした。また、多くの研究は二次性ワクチン不全（接種経過年数に伴う免疫力の減少）を報告しているため、本研究はKonitoら[22]の研究結果、すなわち、20年でワクチン効果が75%を低下すると仮定し、モデルに組み入れた。

1回あたりの接種費用（技術料を含む）は6,951円とした[23]。モデルに定義された疾患に罹患した場合または後遺症になった場合、の医療費は菅原ら[24]、岩田ら[25]、山中ら[26]、Okuboら[27]、および医療給付実態調査[28]から引用した（表3）。

Care-giverの生産性損失は、接種や疾病罹患時の受診・看護や後遺症の介護のための休業時間に単位時間あたりの賃金を乗じて求めた。接種に伴う1回あたりのcare-giverの休業時間は、1回目（単独接種）は4時間、2回目（他の定期接種ワクチン同時接種）は0時間と仮定した。外来受診/入院に伴う1回/1日あたりのcare-giverの休業時間は4時間/8時間とした。後遺症が残る場合のcare-giverの生産性損失は1日あたり8時間とし、期間は子供が6歳まで

続くと仮定した（6歳以降は就学または施設などを利用すると仮定する）。1時間の賃金は5歳以下乳幼児を持つ女性の多くを占めると思われる25～39歳女性の平均賃金1,328円[29]とした。外来受診の回数および入院日数などの費用関連データは表2に示す。費用と効果の両方の割引率は3%を用いた[30]

モデルに組み入れた各種変数の不確実性を検証するために一元感度分析を行った。分析に用いた各変数の下限値と上限値は表2に示す。

本調査法は二次データを用いた研究であり、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上特別な審査は必要ではない。

### C. 結果

表3に結果を示す。Status quoと比較した11の接種プログラム（1-dose programと10の2-dose programの平均増分効果は0.00054 QALY（1-dose program）～0.00095 QALY（2回目接種年齢が3歳の2-dose program）であった。いずれの接種プログラムも追加的にQALYを獲得するとともに疾病治療のための医療費を減少させるが、1-dose programを除いて減少された医療費は接種費用を相殺できないため増分費用を要する。すなわち、支払者の視点では1-dose programはstatus quoに比べ、より少ない費用でより多くのQALYを獲得できる“gain more, cost less”の優位なプログラムであった。一方、2-dose programは全て“gain more, cost more”であり、ICER（1QALY獲得するための費用）は2,406,232円～6,133,399円であった。2-dose programのICERは2回目接種の年齢によって異なり、4歳、3歳、2歳、5歳、6-11歳の順で値が大きくなった。

社会的視点からの分析（すなわち、Care-giverの生産性費用を考慮した場合）では、1-dose programと2歳～7歳に2回目接種を行う6つの2-dose programで計7つのプログラムで“gain more, cost less”の結果が見られた。一方、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つの2-dose programは支払者の立場からの分析結果と同様、依然として“gain more, cost more”の結果であ

ったが、1QALYあたり獲得するための費用はそれぞれ対応する支払者の視点から得られた結果より小さかった（表3）。

図2は支払者の視点から分析した11の接種プログラムの一円感度分析の結果を示す。ICERに最も大きいインパクトを与える5の変数はプログラムによって異なるが、以下の7つの変数のうちの5つからなっている。すなわち、接種費用、髄膜炎治療にかかる医療費、後髄膜炎に発展する割合、流行性耳下腺炎の発病率、1回目接種のワクチン効果、2回目接種のワクチン効果、一側性難聴の効用値である。そのうち、接種費用は全てのプログラムで共通して最も大きな影響を与える変数であった。接種費用をベース・ケースの6,972円の50%になると全てのプログラムのICERが負の値になる。これはすなわち、いずれの接種プログラムにおいてもstatus quoに比べ、“gain more, cost less”となることを示す。分析によって得られた計726のICER（66変数×11プログラム）のうち、1,000万円/QALYを上回ったのは、2-dose program（2回目接種時期>=7歳）における流行性耳下腺炎の発症率の下限値、2-dose program（2回目接種時期>=9歳）における1回目接種のワクチン効果の下限値、2-dose program（2回目接種時期>=7歳）における接種費用の上限値、及び2-dose program（2回目接種時期>=8歳）における一側性難聴の効用値の上限値の17の変数であった。

### D. 考察

本研究は、1歳児を対象としたに計11のムンプスワクチン定期予防接種プログラム（1-dose programと2回目の接種時期が異なる10の2-dose program）の医療経済的分析を行った。Status quo、すなわち定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点（支払者の視点または社会全体の視点）にかかわらず“gained more, cost less”の結果であった。一方、2-dose programについては、（1）支払者の視点からの分析では、10のプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得

当たりの費用は620万円以下であった。(2) 社会全体の視点からの分析では、2歳~7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、一方、8歳~11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。

我が国ではShiroiwaらは医療介入のWillingness to pay (WTP) は1QALY当たり500万円と報告しているが[31]、公衆衛生プログラムの経済評価におけるICERの解釈に関する判断基準、すなわちWTPについての報告はない。米国のワクチン開発プライオリティ委員会 (Committee to Study Priority for Vaccine Development) は社会的立場からワクチンの開発および使用に対する経済評価を行い、またランク付けを行う際にはICERを用いて費用対効果分析を4つのレベルでおこなうことを提案している。1QALYあたり10,000~100,000ドル(約100万円~1,000万円)は“favourable”とされている[32]。これとは別に、WHOはGDP per capitaの3倍という公衆衛生プログラムの閾値(おおよそ¥1,100万/QALY)を示している[33]。これらの基準を用いれば、ムンプスワクチンは医療経済の見地から見て社会的に受容できると考えられるのみならず、支払者の視点では1-dose programが、社会的な視点ではそれに加え3-4歳に2回目接種を受ける2-dose programが費用節約的となることが示された。また、2013年に新たに定期接種となった7価肺炎球菌ワクチンの経済評価(1QALY獲得当たりの費用は約740万円)[10]に比べ、ムンプスワクチンの費用対効果ははるかに優れるである。

一元感度分析の結果では、計726のICERのうち、1,000万円/QALYを上回ったのは、2-dose programにおける、接種費用の上限値(2回目接種時期:7~11歳)、流行性耳下腺炎の発症率の下限値(2回目接種時期:7~11歳)、1回目接種のワクチン効果の下限値(2回目接種時期:9~11歳)及び一側性難聴の効用値の上限値(2回目接種時期:8~11歳)の17の変数であった。そのうちの5つは接種費用の上限値によるものであった。定

期接種化されたワクチンの接種費用率が自由接種時のそれより高くなり、ワクチンの流通が拡大されるため、接種費用の上昇は考えられにくいであろう。その他の12のICERはいずれも12,500,000円/QALY以下であるため本研究の結果の安定性は憂慮されるものではないと考えられる。

## E. 結論

1歳児に対するムンプスワクチン接種の臨床経済的分析では、1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目接種を2歳~11歳のいずれの時期に接種を受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得当たりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳~5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

## 参考文献

- 1) WHO position paper on mumps virus vaccines. Weekly Epidemiological Record. No 7, 16 February 2007.
- 2) Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. JAMA 2000;284(20):2643-7.
- 3) Nakayama T. Vaccine chronicle in Japan. J Infect Chemother 2013;19:787-98.
- 4) Infectious Agents Surveillance Report (IASR). Mumps 1993~2002. IASR 2003;24:103-4.
- 5) 永井正規、他. 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報及び全国年間患者数野推計. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業) 効果的感染症サーベラスの評価並びに改良に関する研究. 東京: 厚生労働省、2008:129-134.
- 6) Kawashima Y, Ihara K, Nakamura M, Nakashima T, Fukuda S, Kitamura K. Epidemiological study of mumps deafness

- in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2005;32(2):125-8.
- 7) Sasaki T, Tsunoda K. Time to revisit mumps vaccination in Japan? *Lancet* 2009; 374(9702): 1722.
  - 8) 牟田広実、鷺海亨介、松田有紀．ワクチン接種費用と保護者の接種意思 - ヒブとムンプスワクチンの比較．*外来小児科*、2012;15(1):2-12．
  - 9) 厚生労働省．第21回生命．東京：大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課；2012．
  - 10) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine* 2012 ;30(22):3320-8.
  - 11) Deeks SL, Lim GH, Simpson MA, Gagné L, Gubbay J, Kristjanson E, et al. An assessment of mumps vaccine effectiveness by dose during an outbreak in Canada. *CMAJ* 2011;183(9): 1014-20.
  - 12) 感染症発生動向調査(IDWR)．2010;12(19):13-5．
  - 13) 総務省統計局．人口推計：統計局；2011．
  - 14) Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, et al. Nakayama T. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 2007;25(14):2742-7.
  - 15) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H; Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(3):173-5.
  - 16) 保坂シゲリ、小森貴、保科清、他．ウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査．*日本小児科医師会会報*、2012;44:182-6．
  - 17) Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? *Clin Infect Dis* 2008;47(11):1458-67.
  - 18) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62(RR-04):1-34.
  - 19) Poethko-Müller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One* 2012;7(8):e42867.
  - 20) Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM. Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for New Thinking on Mumps Vaccin. *Clin Infect Dis* 2007;45(4):459-66.
  - 21) Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
  - 22) Kontio M, Jokinen S, Paunio M, Peltola H, Davidkin I. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. *J Infect Dis* 2012;206(10):1542-8.
  - 23) 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会．おたふくかぜワクチン作業チーム．おたふくかぜワクチン作業チーム報告書、2011．
  - 24) 菅原 民、他．ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析．*感染症学雑誌*、2007; 81(5):555-61.
  - 25) 岩田敏、石和田稔彦、坂田宏、坂野堯、佐藤吉壮、中野貴司、西 順一郎、春田恒和、星野直、神谷齊．肺炎球菌による小児髄膜

- |   |  |
|---|--|
| <p>炎・菌血症の疾病負担分析．小児科臨床、<br/>2008;61(11)：2206-20.</p> <p>26) 山中昇、他．わが国における小児急性中耳<br/>炎の疾病負担と 7 価肺炎球菌結合型ワク<br/>チンの医療経済効果．小児感染免疫、<br/>2009;21(1):37-48.</p> <p>27) Okubo S, Takahashi M, Kai I. How<br/>Japanese parents of deaf children arrive<br/>at decisions regarding pediatric cochlear<br/>implantation surgery: a qualitative study.<br/>Soc Sci Med. 2008; 66(12):2436-47.</p> <p>28) 厚生労働省．平成23年度医療給付実態調査．<br/>2013年5月公表．</p> <p>29) 厚生労働省．賃金構造基本統計調査．東京：<br/>厚生労働省、2010．</p> <p>30) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance<br/>GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods<br/>for economic evaluation of health care<br/>programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford<br/>University Press; 2004.</p> <p>31) Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang<br/>HC, Bae SC, Tsutani K. International<br/>survey on willingness-to-pay (WTP) for<br/>one additional QALY gained: what is the<br/>threshold of cost effectiveness? Health<br/>Econ 2010;19(4):422-37.</p> <p>32) Vaccines for the 21st Century. A TOOL<br/>FOR DECISIONMAKING. Kathleen R.<br/>Stratton, Jane S. Durch, and Robert S.<br/>Lawrence, Editors. Committee to Study<br/>Priorities for Vaccine Development,<br/>Division of Health Promotion and Disease<br/>Prevention, Institute of Medicine,<br/>National Academy Press. Washington,<br/>D.C.</p> <p>33) World Health Organization. WHO guide<br/>for standardization of economic<br/>evaluations of immunization programmes.<br/>WHO Document Production Services:<br/>Geneva,Switzerland.</p> | <p>F.研究発表</p> <p>1.論文発表<br/>なし</p> <p>2.学会発表<br/>なし</p> <p>G.知的財産権の出願・登録状況</p> <p>1.特許取得<br/>なし</p> <p>2.実用新案登録<br/>なし</p> <p>3.その他<br/>なし</p> |
|---|--|

( 図1 ) 「質調整生存年 ( Quality-adjusted life year、以下「QALY」とする )

$$ICER = \frac{Cost_{vaccination\ programme} - Cost_{status\ quo}}{Effect_{vaccination\ programme} - Effect_{status\ quo}}$$

ICER: incremental cost-effectiveness ratio ( 増分費用効果比 )

Table 1. Estimation of incidences of symptomatic and asymptomatic cases

(1) Cases of symptomatic mumps estimated by Nagai et al.(2000-2007) [5]								
2000	1,170,000							
2001	2,260,000							
2002	1,089,000							
2003	515,000							
2004	821,000							
2005	1,356,000							
2006	1,186,000							
2007	431,000							
(2) Age distribution of symptomatic mumps cases reported by NIID [11]; %								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	5.0	22.3	36.2	20.7	8.1	5.4	0.5	1.8
2001	5.2	23.5	34.9	20.8	8.0	5.3	0.5	1.8
2002	5.1	23.0	34.9	20.3	8.7	5.7	0.6	1.7
2003	4.9	22.1	35.9	20.0	8.9	5.9	0.6	1.8
2004	5.1	24.0	36.4	19.8	7.9	4.7	0.5	1.7
2005	5.2	24.4	35.6	20.0	7.7	4.9	0.5	1.7
2006	5.0	22.6	35.0	20.3	9.1	5.7	0.5	1.8
2007	5.1	22.3	34.4	20.4	9.5	6.3	0.5	1.6
(3) Case of symptomatic mumps estimated from (1) and (2)								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	58,500	260,910	423,540	242,190	94,770	63,180	5,850	21,060
2001	117,520	531,100	788,740	470,080	180,800	119,780	11,300	40,680
2002	55,539	250,470	380,061	221,067	94,743	62,073	6,534	18,513
2003	25,235	113,815	184,885	103,000	45,835	30,385	3,090	9,270
2004	41,871	197,040	298,844	162,558	64,859	38,587	4,105	13,957
2005	70,512	330,864	482,736	271,200	104,412	66,444	6,780	23,052
2006	59,300	268,036	415,100	240,758	107,926	67,602	5,930	21,348
2007	21,981	96,113	148,264	87,924	40,945	27,153	2,155	6,896
(4) Populations [12]								
year	age <2	age 2 to <4	age 4 to <6	age 6 to <8	age 8 to <10	age 10 to <15	age 15 to <20	age 20 to <40
2000	2,342,000	2,385,000	2,393,000	2,401,000	2,425,000	6,559,000	7,502,000	35,172,000
2001	2,345,000	2,364,000	2,379,000	2,413,000	2,401,000	6,382,000	7,350,000	35,245,000
2002	2,339,000	2,338,000	2,390,000	2,391,000	2,400,000	6,245,000	7,194,000	35,195,000
2003	2,292,000	2,337,000	2,368,000	2,375,000	2,414,000	6,120,000	6,997,000	35,133,000
2004	2,241,000	2,328,000	2,335,000	2,382,000	2,388,000	6,060,000	6,762,000	34,960,000
2005	2,156,000	2,274,000	2,356,000	2,382,000	2,381,000	6,037,000	6,592,000	34,263,000
2006	2,138,000	2,213,000	2,320,000	2,366,000	2,390,000	6,008,000	6,424,000	34,243,000
2007	2,171,000	2,145,000	2,269,000	2,347,000	2,378,000	5,983,000	6,281,000	33,823,000
(5) Incidence of symptomatic mumps cases per 100,000 population (estimated from (3) and (4))								
Aged	<2	2 to <4	4 to <6	6 to <8	8 to <10	10 to <15	15 to <20	20 to <40
	2499.2	11142.0	16598.5	9438.9	3829.0	962.1	83.0	55.7
(6) Incidence of asymptomatic mumps cases per 100,000 population*								
Aged	<2	2 to <4	4 to <6	6 to <8	8 to <10	10 to <15	15 to <20	20 to <40
	1666.1	6384.8	8122.6	3909.1	1325.4	273.6	18.9	9.8
*The proportion of subclinical infection cases is assumed linearly decrease from 40% for age <2 to 15% for age 20 to <40 [1, 13].								

Table 2 Variables

Variable	Base-case	Value applied on one-way sensitivity analyses		Reference
		lower-limit	upper limit	
Vaccine uptake rate				
status quo	30.0%	0		[4]
Single-dose/Two-dose immunisation programme	76.0%	-	-	[8]
Annual incidence rates per 100,000 population				
symptomatic mumps case	shown on Tab 1	-50%	+50%	see Tab 1
symptomatic mumps	shown on Tab 1	-50%	+50%	see Tab 1
Proportion of revalent mumps diseases among symptomatic mumps cases				
hearing loss	0.10%	0.05%	0.15%	[14]
meningitis	2.23%	1.12%	3.35%	[15]
encephalitis	0.05%	0.02%	0.07%	[15]
orchitis (male, >=20 years old)	25.00%	12.50%	37.50%	[15]
Oophoritis (female, >=20 years old)	5.00%	2.50%	7.50%	[15]
other mumps-related hospitalization	1.52%	0.76%	2.27%	[15]
outpatient	66.11%	33.05%	99.16%	[15]
Proportion of encephalitis cases under 20 years old resulted in neurological sequelae	0.43%	0.21%	0.64%	[15]
Proportion of hearing loss cases resulted in bilateral hearing loss	2.00%	1.00%	3.00%	assumed
Vaccine effectiveness in reducing symptomatic cases				
first-dose	69.6%	54.0%	87.0%	[11, 17, 18-21]
second-dose	87.0%	69.6%	93.0%	[11, 17, 18-21]
waning of vaccine-derived immunity	75% in 20 years	50% in 20 years	-	[22]
Life expectancy of Japanese population at age 40	41.05 male; 47.17 female			[9]
Life expectancy of neurological sequelae at age 40	13.9	-	-	[10]
Utility weight				[10, 24]
Healthy,	1	-	-	
Hearing loss, unilateral	0.9	0.720	1	
Hearing loss, bilateral	0.8	0.640	0.9	
Neurological sequelae	0.57	0.456	0.684	
Curable encephalitis	0.9768	0.781	1	
Curable meningitis	0.9768	0.781	1	
Hospitalisation other than above diseases	0.99	0.792	-	
Death	0	-	-	
Cost				[23-27]
Cost per shot	¥6,972	¥3,486	¥10,458	
Treatment cost per case				
Meningitis/Encephalitis episode	¥852,642	¥426,321	¥1,278,963	
Unilateral hearing loss	¥79,422	¥39,711	¥119,133	
Bilateral hearing loss	¥4,000,000	¥2,000,000	¥6,000,000	
Orchitis	¥171,732	¥85,866	¥257,598	
Oophoritis	¥186,905	¥93,453	¥280,358	
Hospitalised due to other than the above complications	¥233,200	¥116,600	¥349,800	
outpatient	¥10,477	¥5,239	¥15,716	
Neurological sequelae (long-term treatment cost per case per year)	¥420,464	¥210,232	¥630,696	
Discount rate	3%	0%	5.0%	
Variables related to care-giver's productivity loss				
uptake vaccine	4 hrs, if uptake alone; zero, if covaccinated with other vaccine			
Meningitis/Encephalitis episode	22.7 days			
Unilateral hearing impairment	8 hrs per day until the child is admitted to special support education system			
Bilateral hearing impairment				
Neurological sequelae				
Orchitis	4.9 days			
Oophoritis	5.3 days			
other mumps-related hospitalisation	5 days			
outpatient	5 days (school days suspension)			
Average hourly wage of Japanese women labourers	¥1,328			

Table 3 Results of Base-case analysis

1. From payer's perspective						
Programme (age of 2nd dose)	cost or QALY per hild			Cost(¥)/QALY		
	vaccine cost	Diseases treatment costs	Total costs ( + )	QALY	vs. status quo	vs. single-dose programme
status quo	2085	14786	16871	32	-	-
single-dose	5283	11405	16687	32	(338866)	-
2-dose (at 2yr)	10412	8910	19322	32	2593148	6553555
2-dose (at 3yr)	10262	8895	19158	32	2414073	6114187
2-dose (at 4yr)	10117	8994	19111	32	2406022	6247450
2-dose (at 5yr)	9977	9500	19477	32	3068695	9115444
2-dose (at 6yr)	9840	10126	19966	32	4137251	15993502
2-dose (at 7yr)	9707	10463	20169	32	4758752	23212131
2-dose (at 8yr)	9578	10855	20433	32	5653009	43050577
2-dose (at 9yr)	9453	10997	20450	32	5895956	58794520
2-dose (at 10yr)	9331	11105	20436	32	6052659	81500447
2-dose (at 11yr)	9213	11191	20404	32	6133399	112631581

2. From societal perspective										
	Productivity loss (vaccine)		(uptake Productivity loss (diseases treatment)		Cost(¥)/QALY					
					Total costs		compared with no programme		compared with 1-dose programme	
	alone/alone	alone/co- vaccinated	alone/alone*	alone/co- vaccinated**	alone/alone	alone/co-vaccinated	alone/alone	alone/co-vaccinated		
no	1594	1594	21511	39976	39976					
single-dose	4037	4037	16919	37644	37644	(4294767)	(4294767)			
2-dose (at 2yr)	7957	4037	13018	40297	36377	339267	(3808394)	6598671	(3151426)	
2-dose (at 3yr)	7725	4037	12153	39035	35348	(993233)	(4887434)	3444226	(5684012)	
2-dose (at 4yr)	7500	4037	12871	39483	36020	(529750)	(4249234)	4739333	(4185512)	
2-dose (at 5yr)	7281	4037	13782	40540	37296	664600	(3156756)	9465045	(1137342)	
2-dose (at 6yr)	7069	4037	14657	41693	38660	2295144	(1758708)	19750371	4958757	
2-dose (at 7yr)	6864	4037	15560	42593	39766	3775950	(302532)	32991947	14149362	
2-dose (at 8yr)	6664	4037	15952	43049	40422	4877741	708774	62126849	31937776	
2-dose (at 9yr)	6469	4037	16355	43274	40842	5434029	1426838	87976783	49971083	
2-dose (at 10yr)	6,281	4,037	16,464	43,182	40,938	5,442,937	1,633,205	120,390,192	71,609,056	
2-dose (at 11yr)	6,098	4,037	16,575	43,077	41,017	5,384,608	1,806,570	164,654,331	102,201,308	

\*Alone/alone: both first and second dose were taken alone, i.e., not simultaneously taken with any other vaccines already on the routine vaccination schedule.

\*\*Alone/co-vaccinated: first dose was taken alone, while second dose was simultaneously taken with any other vaccines already on the routine vaccination schedule.

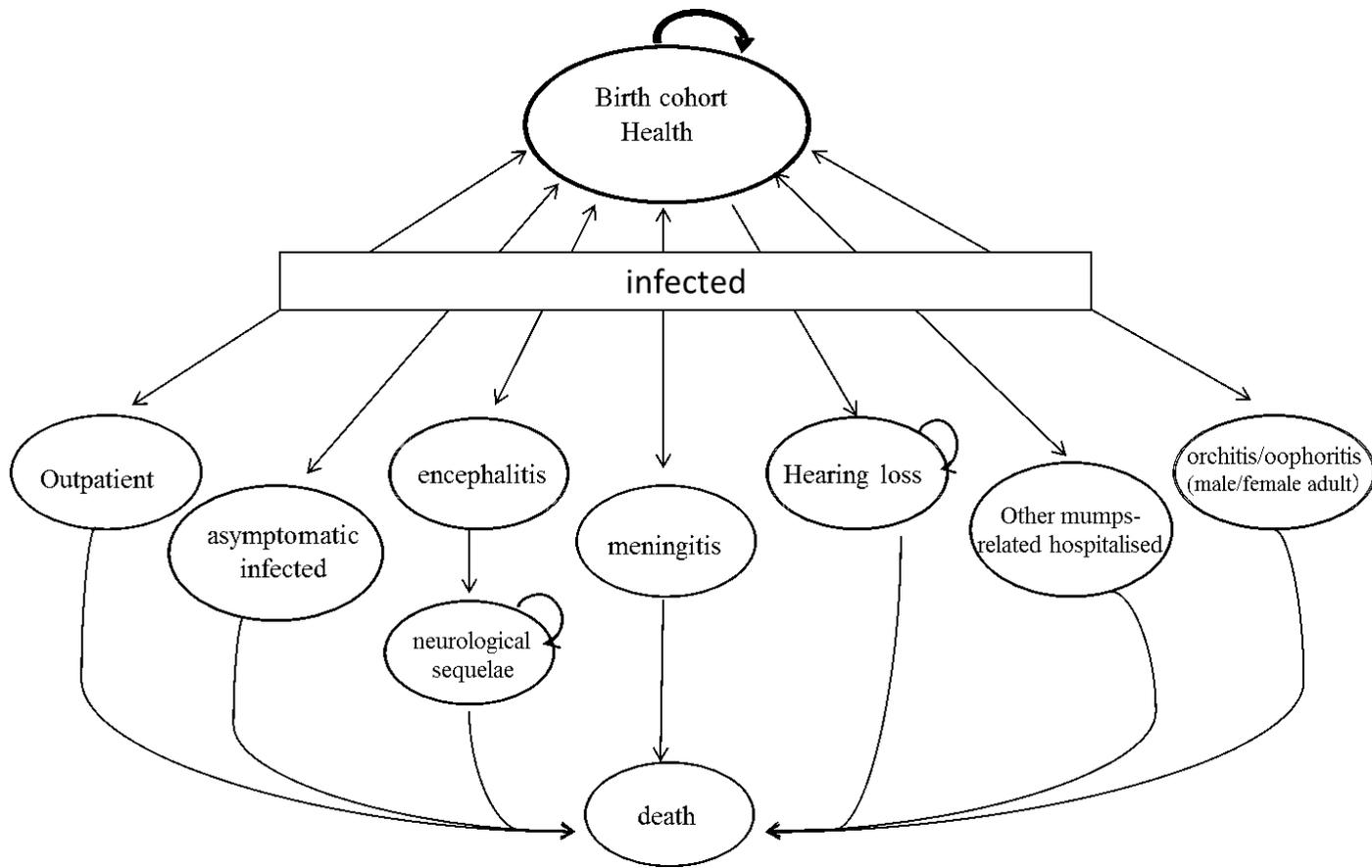
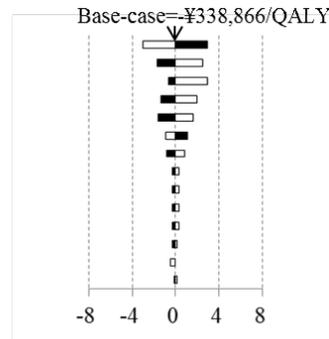


Figure 1. Markov model

Eleven mutually-exclusive health states were modeled: health, asymptomatic infected, symptomatic infected (outpatient), hospitalised due to meningitis, encephalitis, neurological sequelae due to encephalitis, hearing loss, other mumps-related hospitalisation (including pancreatitis, myocarditis, severe mumps without complication), hospitalised due to orchitis/oophoritis (male/female adult patient only), and death of or other than the related diseases.

(a) single-dose programme

- Costs per vaccine shot
- VE of 1st dose
- Incidence of symptomatic mumps cases
- Proportion of meningitis among symptomatic mumps cases
- Treatment costs of per meningitis case
- Incidence of asymptomatic mumps cases
- Treatment costs of per outpatient case
- Treatment costs of per encephalitis case
- Proportion of encephalitis among mumps cases
- Treatment costs of per hospitalised case
- Proportion of per other mumps-related hospitalisation among symptomatic mumps cases
- Utility weight of unilateral hearing loss
- Waning immunity of vaccine
- Utility weight of meningitis



(b) two-dose programmes

- Costs per vaccine shot
- Incidence of symptomatic mumps cases
- VE of 2nd dose
- Proportion of meningitis among symptomatic mumps cases
- Utility weight of unilateral hearing loss
- Treatment costs of per meningitis case
- Incidence of asymptomatic mumps cases
- Treatment costs of per outpatient case
- VE of 1st dose
- Proportion of hearing loss among mumps cases
- Utility weight of meningitis
- Proportion of encephalitis cases resulted in neurological sequelae
- Proportion of encephalitis among mumps cases
- Vaccine uptake rate of status quo

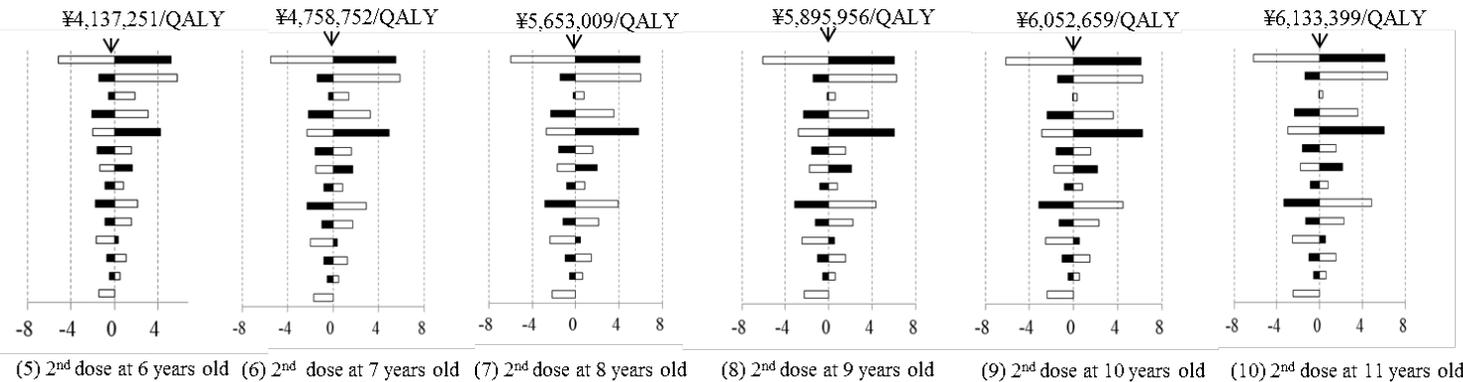
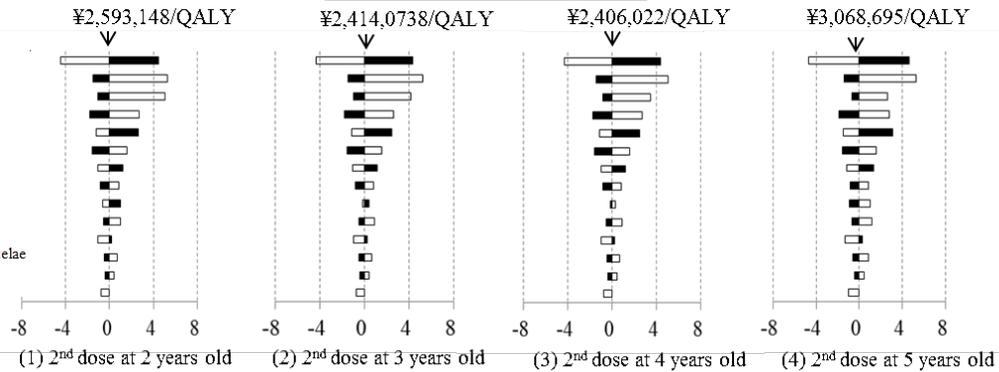


figure 2. Results of one-way sensitivity analysis

Variables were changed one at a time when performing one-way sensitivity analysis.

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

地域在住高齢者のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチン接種状況と  
年間総医療費との関連性（第2報）

研究協力者：尚和 里子（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
共同研究者：北澤 一利（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

#### 研究要旨

在宅の高齢者個々人のインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種状況と年間総医療費との関連性について検討するため、断面調査を実施した。

北海道中川郡池田町において2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人のうち、2012年及び2013年に実施した郵送法による自記式調査票に回答があり、国保医療費または後期高齢者医療費情報が得られた668人（男：304人、女：364人；平均年齢 $76.5 \pm 2.718$ ）を解析対象とした。自記式調査票では2012/13シーズン中のインフルエンザワクチンの接種の有無、過去の肺炎球菌ワクチンの接種の有無、基礎疾患の既往歴等について質問した。総医療費については、2012年4月から2013年3月までの一年間の総医療費を調査した。

2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の年間総医療費の中央値は、非接種者に比べて約12万円有意に高値であった( $p < 0.001$ )。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種は、交絡要因を調整後も、総医療費が高いことと有意に関連した(OR 2.24、95%CI 1.50-3.37)。肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関連は見られなかった。

#### A. 研究目的

国内における急速な高齢化の進行に伴う医療費増大の抑制が各市町村自治体で課題となっている。高齢になるにつれて発症率が高くなる肺炎やそれによる死亡を予防することは、各市町村自治体の医療費増大の抑制につながると期待される。日本では、平成13年よりインフルエンザが個人予防目的に比重を置いた二類疾病に加えられ<sup>1)</sup>、高齢者を対象に接種がすすめられている。また、65歳以上の高齢者や高齢者施設の入所者、基礎疾患を有する者など、肺炎球菌感染の危険性の高い者には、23価肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている<sup>2)</sup>。北海道旧瀬棚町では2001年に肺炎球菌ワクチンの公費助成を導入した後に町全体の老人医療費の減少が認められた<sup>3)</sup>ことから、近年では肺炎球菌ワクチンの公費助成を導入する自治体が増えてきている。

そこで、本研究では在宅の高齢者個々人のインフルエンザワクチン(2012/13シーズン)・肺炎球菌ワクチンの接種状況と年間総医療費との関連性について検討するため、昨年に引き続き断面調査を実施した。

#### B. 研究方法

北海道中川郡池田町において2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人を調査対象とし、2011年2月、2012年2月、2013年2月に郵送法による自記式質問紙調査を実施した。2011年調査では1,179人中921人(78.1%)、2012年調査では死亡入院転出者26人を除く897人中759人(85.8%)、2013年調査では死亡、入院、転出者、本人による記入困難者23人を除く736人中693人(93.2%)から回答を得た。その後、町より2012年4月から2013年3月までの総医療費のデータが得られた668人を解析対象とした。

自記式質問紙による調査内容は、2012/13シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種の有無、過去の肺炎球菌ワクチンの接種の有無、健康関連QOL(SF8)、ADL、受療状況、既往等である。

統計解析として、2012/13シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種や過去の肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関係をMann-WhitneyのU検定を用いて検討した。次に、総医療費を全体総医療費の中央値で2分割

し、高額群と低額群の2群に分けた変数を目的変数とし、年齢、性別、慢性疾患の過去1年間における治療歴、過去1年の転倒の有無、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種を説明変数として、ロジスティック回帰分析を行った。データの集計・分析はSPSS19.0を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。全ての対象者よりレセプトデータの使用や追跡も含め書面による同意を得ている。

### C. 研究結果

表1、図1のとおり、対象者の総医療費平均額は589,832円、中央値は354,573円、最低額は0円、最高額は8,468,850円であった。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者は439人で対象者の65.9%、肺炎球菌ワクチン接種経験者は53人で8.0%であった。単変量解析により、2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種及び肺炎球菌ワクチン接種における総医療費を比較すると、2012/13シーズンにインフルエンザワクチンを接種した者の総医療費は、非接種者よりも中央値において約12万円有意に高値であった( $P<0.001$ )。さらに、肺炎球菌ワクチンの接種者の総医療費は、非接種者よりも中央値において約7万円高かったが、統計学的有意差は見られなかった。 $(P=0.42)$

表2のとおり、2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者の特性として、女性、転倒不安のある者、BMI20から25の者、過去1年間に通院した者、かかりつけ医のある者の頻度が有意に高く、喫煙者の頻度が有意に少ない結果であった。2012/13シーズン中にインフルエンザの診断を受けた者やインフルエンザ様疾患があった者の割合に有意な差は見られなかった。

また、表3のとおり、肺炎球菌ワクチンの接種者の特性として、BMI25以上の者が少なく、過去1年間で心臓病治療や肺炎治療をした者、過去に認知症と診断されたことがある者、介護予防事業に参加している者、2012/13シーズンにインフルエンザワクチンを接種した者の頻度が有意に高い結果であった。

次に、表4のとおり、総医療費を、全対象者総医療費中央値354,573円で2群(高額群、低額群)に分け、医療費高額・低額を従属変数としたロジスティック回帰分析を行った。年齢、

性別、過去1年間の既往歴(糖尿病、高血圧、心臓病、脳卒中、がん、肺炎)過去1年間の転倒、かかりつけ医、身体的健康感(PCS)、「何もつかまらずに立ち上げれる」、過去1年間の入院有無、過去1年間の通院有無で調整したインフルエンザワクチン接種の非接種に対するオッズ比は2.24(95%信頼区間1.50-3.37,  $P<0.001$ )となり、インフルエンザワクチン接種は非接種と比較して総医療費高額との有意な関連が認められた。肺炎球菌ワクチン接種は、同様に調整した結果、総医療費高額に対するオッズ比は1.24(95%信頼区間0.63-2.44)で有意な要因とはならなかった。

### D. 考察

今回の調査では、インフルエンザワクチン接種は年間総医療費が高いことと有意な関連があることが示された。この結果は昨年度の同町における調査と同様の結果であった。先行研究では、慢性の病気で通院治療中の者、インフルエンザにかかりやすいと考えている者、インフルエンザにかかった場合に重症化すると考えている者等にワクチン接種者(予定者)の割合が多かった<sup>4)</sup>とする報告がある。今回の調査で新たに、かかりつけ医の有無や通院の有無を自記式質問紙にて調査したところ、先行研究と同様にインフルエンザワクチン接種群にはかかりつけ医のある者と通院した者が有意に多い結果であった。そのため、医療機関への接触がある者ほどインフルエンザワクチンを接種することが多いために、インフルエンザワクチン接種者において総医療費が高い傾向が見られたと考えられる。

肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関係については、今回の調査で関連が見られなかった。昨年度の同町における調査では、肺炎球菌ワクチン接種者は非接種者よりも中央値において約12万円有意に高かったが、今回の調査では肺炎球菌ワクチン接種の有無と総医療費との関連で有意な差は見られなかった。この結果の違いには、対象者のうちの肺炎球菌ワクチン接種者が昨年度の5.6%(40人)から8%(53人)に増えたことや、肺炎球菌ワクチン接種者にはインフルエンザワクチンを接種した者が有意に多かったこと、かかりつけ医のある者、通院した者、入院した者の割合には有意な差が見られなかったことが影響している可能性が考えられる。

池田町では平成25年度より肺炎球菌ワクチ

ンの公費助成が導入されたため、結果に変化が現れるかどうかについて比較するとともに、各ワクチン接種と総医療費の変化との関連について検討していく予定である。

2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### E. 結論

インフルエンザワクチン接種への公費助成があり、肺炎球菌ワクチン接種への公費助成のない北海道中川郡池田町における、在宅高齢者の2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者は439人(65.9%)、肺炎球菌ワクチン接種経験のある者は53人(8.0%)であった。

2012/13シーズンのインフルエンザワクチンの接種者の総医療費は、非接種者に比べ、約12万円有意に高値であった。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者は、交絡要因を調整した結果でも、総医療費が高いことと有意に関連した。肺炎球菌ワクチンの接種と総医療費との関連は今回の調査では見られなかった。

#### 参考文献

- 1) 国民衛生の動向 2012/2013 . 厚生省の指標、2012;59(9):1-504 .
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 . 成人市中肺炎診療ガイドライン、2007 .
- 3) 村上智彦 . 肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防対策の実践 . 保健師ジャーナル、2004; 60(5): 490-493 .
- 4) 高山直子、鷲尾昌一、今村桃子 . 臨牀指針 地域在住高齢者のインフルエンザワクチン状況と接種行動に影響を与える要因 . 臨牀と研究、2008;85(2):281-284 .

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得  
なし

表1 各ワクチン接種と総医療費

		対象人数 (%)	総医療費 (円)		p*
			平均値±標準偏差	中央値	
全体		668 (100)	589,832±856,970	354,573	
2012/13 インフルエンザワクチン接種	有り	439 (65.9)	602,649±714,745	407,550	<0.001
	無し	227 (34.1)	568,407±1,083,937	289,520	
肺炎球菌ワクチン接種歴	有り	53 (8.0)	682,487±1,125,028	425,490	0.421
	無し	612 (92.0)	583,804±832,020	351,975	

\*独立したサンプルによる Mann-Whitney の U 検定

図1 2013 年度総医療費の度数分布

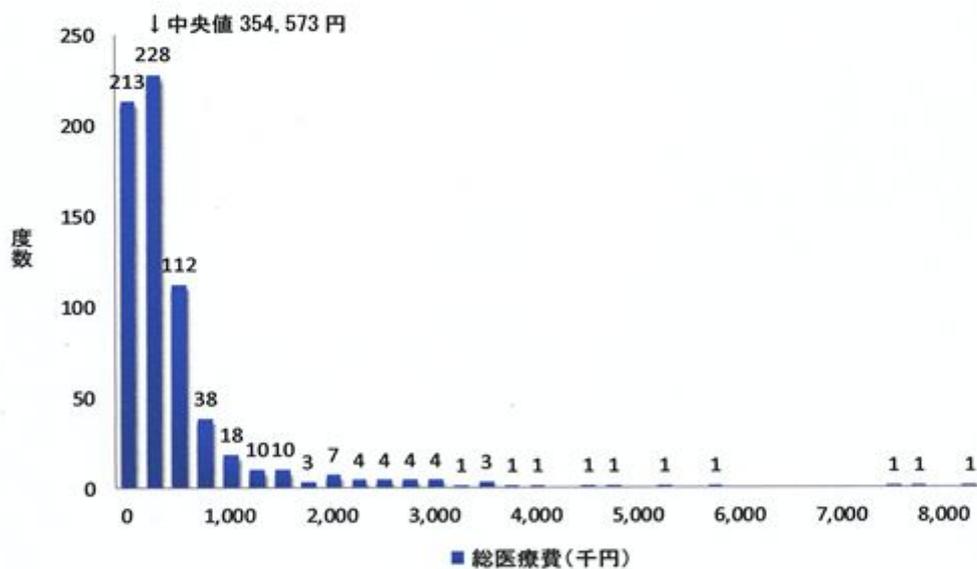


表 2 2012/13 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種群の特性

	非接種群 N=227 (34.1%)		接種群 N=439 (65.9%)		P 値
	人数	割合	人数	割合	
女性	105	46.3%	257	58.5%	0.003
転倒不安あり	88	38.9%	217	49.7%	0.009
喫煙中	31	13.7%	28	6.4%	0.002
BMI					0.002
20 未満	38	16.7%	35	8.0%	
20-25	119	52.4%	264	60.7%	
25 以上	70	30.8%	136	31.3%	
通院した	184	81.4%	405	92.7%	<0.001
かかりつけ医あり	170	75.2%	404	92.4%	<0.001
インフルエンザ診断受けた	0	0.0%	6	1.4%	0.086
インフルエンザ様疾患あり	14	6.3%	25	5.7%	0.779

表 3 過去における肺炎球菌ワクチンの接種群の特性

	非接種群 N=612 (92%)		接種群 N=53 (8%)		P 値
	人数	割合	人数	割合	
BMI					0.007
20 未満	67	11.0%	5	9.4%	
20-25	342	56.3%	41	77.4%	
25 以上	199	32.7%	7	13.2%	
心臓病治療あり	95	15.5%	14	26.4%	0.040
肺炎治療あり	34	5.6%	7	13.2%	0.037
認知症診断あり	5	0.8%	5	9.4%	0.001
介護予防事業参加	36	5.9%	10	18.9%	0.002
インフルエンザワクチン接種した	392	64.2%	47	88.7%	<0.001

表 4 2012/13 インフルエンザワクチン接種と肺炎球菌ワクチン接種歴の有無の  
総医療費（2群）に対するオッズ比

	総医療費 †				OR ‡	95%CI	p
	高額群		低額群				
2012/13 インフルエンザワクチン							
非接種	87	(26.1%)	140	(42.0%)	1		<0.001
接種	246	(73.9%)	193	(58.0%)	2.24	(1.50-3.37)	
肺炎球菌ワクチン接種経験							
なし	304	(91.3%)	308	(92.8%)	1		0.532
あり	29	(8.7%)	24	(7.2%)	1.24	(0.63-2.44)	

† 総医療費を、全対象者総医療費中央値 354,573 円で 2 群（高額群、低額群）に分けた。

‡ 年齢、性別、過去 1 年間の既往歴（糖尿病、高血圧、心臓病、脳卒中、がん、肺炎）、過去 1 年間の転倒、かかりつけ医、身体的健康感（PCS）、「何もつかまらずに立ち上がれる」、過去 1 年間の入院有無、過去 1 年間の通院有無で調整したオッズ比

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

2012/13 シーズン、インフルエンザワクチンの流行野生株に対する抗体応答

研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：森川 佐依子（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）  
研究分担者：菅野 恒治（菅野小児科医院）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

2012/13 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体（A/H3N2 亜型）を評価するため、測定抗原にワクチン株 A/Victoria/361/2011（H3N2）および 2012/13 シーズン流行野生株（A/大阪/12/2013（H3N2）、A/大阪/24/2013（H3N2））を用いて、被検者として健康成人 32 人のワクチン接種前後の HI 抗体価を測定した。ワクチン株で測定した場合、抗体応答率（接種前より 4 倍以上上昇）は、6.3%、抗体上昇倍数は 1.5 倍（幾何平均抗体価 35 53）、1:40 倍以上抗体保有率は 59 81%となった。一方、2 株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、0~9.4%、抗体上昇倍数は 1.1~1.3 倍（幾何平均抗体価 14~19 18~20）、抗体保有率は 13~22 25%となった。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、本研究のような知見を継続して蓄積していく必要がある。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの抗体誘導能を検討するため、国際的な評価基準（EMA 基準）が示されている。H5 インフルエンザワクチンや新型インフルエンザワクチンのような新規ワクチンでは、これに基づいて抗体誘導能が評価・公表されているが、最近の季節性ワクチンでは、このような調査は十分に行われていない。更に、インフルエンザワクチンの抗体誘導能は、通常、免疫源であるワクチン株を用いた抗体測定によって評価されているが、実際の流行時における臨床効果を議論するためには、流行野生株に対する抗体が誘導されているかどうか重要である。我々は昨年報告で 2 年連続同じワクチン接種を受けた時の野生株に対する抗体応答を報告し

た<sup>1)</sup>。その結果は、ワクチン株で測定した場合、抗体応答率(接種前より 4 倍以上上昇)は、6%、抗体上昇倍数は 1.3 倍(幾何平均抗体価 51 68)、抗体保有率(1:40)は 81 89%となった。一方、2 株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、17~21%、抗体上昇倍数は 1.4~1.8 倍(幾何平均抗体価 14~30 25~42)、抗体保有率は 19~57 43~72%となった。2012/13 シーズンは、ワクチン株には、A/Victoria/361/2011(H3N2)が選定された<sup>2)</sup>。インフルエンザは当然流行株も毎年変わるため、各シーズンにおいて、流行株に対する抗体誘導が問題となる。

そこで、2012/13 シーズンも、季節性ワクチンの A/Victoria/361/2009（H3N2）株が、当該

免疫抗原に対応する抗体のみならず、2012/13シーズンに流行した野生株に対応する抗体をどの程度誘導したかを観察するため、接種前後のHI抗体価をワクチン株と2株の流行野生株を用いて測定した。

## B. 研究方法

対象は2012/13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22歳以上の健康成人32人(年齢22-73歳、中央値44歳)である。採血は、ワクチン接種時およびその3-5週間後に行った。

HI抗体価は、常法に従い、モルモット赤血球を用いて96穴マイクロプレート法で行った。血清はRDE(デンカ生研)処理した後、血球吸収したものを供した。ウイルス抗原にはワクチン株のA/Victoria/361/2011(H3N2)(デンカ生研)、流行野生株としては、MDCK細胞を用いて分離したA/大阪/12/2013(H3N2)、A/大阪/24/2013(H3N2)を用いた。

## C. 研究結果

### ワクチン株に対する抗体誘導

A/Victoria/361/2009(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)の順に35-53であった(表1)。また、抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)は、6.3%、抗体上昇倍数は、1.5倍、ワクチン接種後の抗体保有率(1:40)は、81%であった(図1、図2、表1)。

### 流行野生株に対する抗体誘導

A/大阪/12/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)の順に19-20であった。また、抗体応答率は、0%、抗体上昇倍数は1.1倍、ワクチン接種後の抗体保有率(1:40)は25%であった(図1、図2、表1)。

A/大阪/24/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、1回接種後(S1)の順に14-18であった。また、抗体応答率は、9.4%、抗体上昇倍数は1.3倍、ワクチン接種後の抗体保有率(1:40)は25%であった(図1、図2、

表1)。

## D. 考察

2012/13シーズンの季節性インフルエンザワクチンは、ワクチン株に対して1:40倍以上抗体保有率が81%となり国際的な評価基準(EMA基準)を満たす抗体誘導したことを示した。しかしながら、ワクチン接種前の1:40倍以上抗体保有率が59%であるので、もともとこの集団では、本シーズンワクチン株に対しては抗体保有率が高かった。幾何平均抗体価の抗体価上昇倍数は1.5(35-53)、4倍以上抗体応答率は6.3%であり、2012/13シーズン季節性インフルエンザワクチンのワクチン株に対する抗体誘導能は特段高いものではなかった。

流行野生株に対する抗体誘導は、接種後幾何平均抗体が18および20(抗体上昇倍数1.1または1.3)、4倍以上抗体応答率が0または9.3%、1:40倍以上抗体保有率が25%となり、いずれもかなり低い値を示している。

2010年から2013年の3シーズンで流行野生株に対する抗体誘導能を比較すると、本シーズンの成績が最もよくない。この流行野生株に対して抗体が検出されないレベル(1:10倍未満)の被検者は3%および6%であり、ほとんどの被検者は、流行シーズン前であるにもかかわらず、少なくとも1:10倍以上の抗体を有していた。また、2012/13シーズンは2シーズン連続した昨シーズンとは異なったワクチン株が採用されているが、大きな抗原変異はおこしていない<sup>3)</sup>。すなわちすでにプライミングは終わっている状態でブースターがかかっていない結果だと思われる。これは、本シーズンの流行野生株に対するワクチン接種前の接種後幾何平均抗体は14および18、1:40以上抗体保有率は、13および22%であることから、接種前抗体が十分に存在するためにブースターがかからないといわれている頭打ち現象では説明できない。

流行野生株に対して、有効性を示す血清HI抗体価が1:40倍以上とすることは、今後の課題である。2012/13シーズンの場合は、抗体保有者(1:10倍)は、接種前で94~97%、

接種後は 100%である。インフルエンザの場合、血清抗体が粘膜面感染防御にどの程度寄与しているかは、未だに不明な点が多いが、ウイルス性肺炎等の制御には、血中抗体や細胞性免疫が重要な役割を果たすと考えられており、1:10 倍以上の抗体価があれば、ウイルス血症が起こればウイルスを中和する能力は存在すると思われる。ただし、1:10 倍以上の抗体を保有しウイルスを直接攻撃することによって、ウイルス性肺炎など制御していると考えれば、過去に複数回の抗原提示を受けている健康成人ならワクチン接種前でも感染制御が可能ということになる。今後は 1:40 倍未満の抗体がどの程度、感染制御あるいは重症化防止に貢献しているかを調査していく必要があると思われる。

これまで抗体誘導の評価に際しては、免疫源と同じウイルス抗原を用いることが当然視されてきており、EMA 基準も同様である。ワクチンが最大の臨床効果を発揮するには、ワクチン株と流行株の抗原性が同一であることが理想であるものの、インフルエンザウイルスは抗原変異して毎年流行を繰り返すため、流行野生株に対して誘導された抗体の意義に関し議論していく必要があるが、測定用抗原にどの株を選択するかは非常に難解な問題である。本研究では、選択した 2 株で特に大きな差を認めなかったが、このことが、全ての臨床分離株についてあてはまるかどうかは不明である。過去 2 シーズンでは、使用する株によって異なる結果がでていた。野生株による抗体誘導をみる場合、抗体測定のための使用株の選択方法についても、議論を進めなければならない。

#### E. 結論

2012/13 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体 (AH3N2 亜型) を評価するため、接種前後の HI 価をワクチン株と後のシーズン流行野生株を用いて測定した。ワクチン株では、1:40 倍以上抗体保有率以外では、過去に較べると低い誘導能であった。流行野生株で測定したところ、抗体誘導能は、この 3 シーズン

で、最も低い結果であった。今後は、流行野生株に対して 1:10 倍以上 1:40 倍未満の抗体価の評価をいかに考えるかが問題となってくると思われる。

#### 参考文献

- 1) 加瀬哲男、森川佐依子、廣井聡、中田恵子、前田章子、菅野恒治、大藤さところ、廣田良夫 . 2010/11 および 2011/12 シーズンに同一株の季節性インフルエンザワクチンの連続接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体の評価 . 厚生労働科学研究費補助金( 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 ) 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 廣田良夫、平成 25 年 3 月、193-196 .
- 2) 小田切孝人、田代真人 . 平成 24 年度 ( 2012/13 シーズン ) インフルエンザワクチン株の選定経過 .IASR Vol. 33、297-300、2012 .
- 3) 小田切孝人、田代真人 . 平成 25 年度 ( 2013/14 シーズン ) インフルエンザワクチン株の選定経過 .IASR Vol. 34、336-339、2013 .

#### F.健康危険情報

なし

#### G . 研究結果発表

##### 1.論文発表

- 1) Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kase T, Okabe N, Shimotsuji T. Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. *Pediatr Int.* 55(6):714-721,2012.
- 2) Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T. Serum immunoglobulin G subclass levels and

estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. J Infect Chemother. 139(5):833-842, 2013.

## 2.学会発表

- 1) 加瀬哲男、前田章子、菅野恒治、中田恵子 .  
2010/11 および 2011/12 シーズンの連続した季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導される抗インフルエンザウイルス抗体 .第 54 回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013 年 6 月 .
- 2) 森川佐依子、廣井聡、高橋和郎、加瀬哲男 .  
異なる MDCK 細胞から分離されたインフルエンザウイルス株の性状比較 .第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 .

## H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む )

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

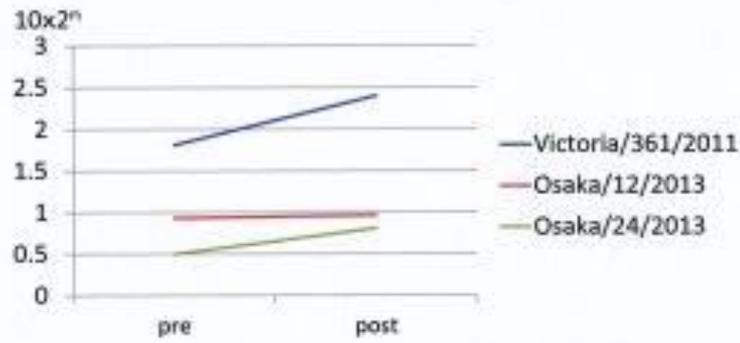


図1 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の測定抗原別のHI抗体価幾何平均値の推移 (n=32)

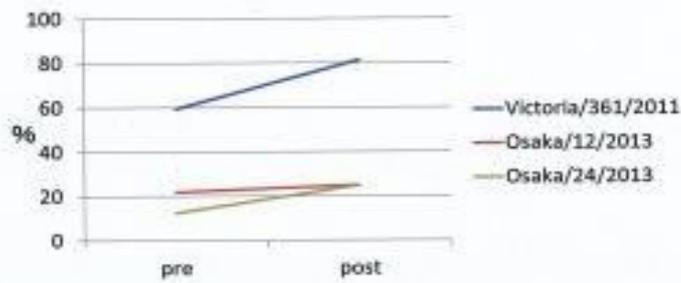


図2 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の測定抗原別の1:40倍以上HI抗体保有率(%)の推移 (n=32)

表1 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の抗体誘導を指標にした測定抗原別の有効性評価  
(n=32)

	幾何平均抗体価		抗体価上昇倍数 S1/S0	4倍以上上昇者 (%)	40倍以上保有者(%)	
	S0	S1		S1	S0	S1
A/Vic/381/2011	35	53	1.5	2(6.3)	19(59)	26(81)
A/Osaka/12/2013	19	20	1.1	0(0)	7(22)	8(25)
A/Osaka/24/2013	14	18	1.3	3(9.4)	4(13)	8(25)

EMA基準

1. 抗体保有率

接種後H抗体価40倍以上の者の割合

19-60歳未満: 70%以上, 60歳以上: 80%以上

2. 抗体価増率

「H抗体価が接種前にく10倍かつ接種後40倍以上」または「H抗体価の変化率が4倍以上」の者の割合

19-60歳未満: 40%以上, 60歳以上: 30%以上

3. GMT変化率

幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率

19-60歳未満: 1.5倍以上, 60歳以上: 2倍以上

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

2013年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行

研究分担者：小笹 晃太郎（公益財団法人放射線影響研究所疫学部（編集））  
研究分担者：入江 伸（医療法人相生会（編集））  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集））  
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所（アドバイザー））  
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市港保健所（アドバイザー））  
研究分担者：吉田 英樹（大阪市健康局）  
研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）  
研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会ワクチン有効性検討チーム）  
研究協力者：葛西 健（WHO 西太平洋地域事務局（監修））  
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集））  
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（アドバイザー））  
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会ワクチン免疫原性検討チーム）  
研究協力者：江藤 隆（医療法人相生会ワクチン安全性検討チーム）  
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）  
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科）  
研究協力者：白源 正成（医療法人相生会ワクチン安全性検討チーム）  
研究協力者：洲崎 みどり（医療法人相生会ワクチン有効性検討チーム）  
研究協力者：松永 一朗（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：麦谷 歩（医療法人相生会ワクチン免疫原性検討チーム）  
共同研究者：井手 悠一郎（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

わが国におけるワクチンによるインフルエンザの予防と対策を標準的な手法で行うことを普及するために、インフルエンザの予防と対策の指針として世界標準である米国の予防接種諮問委員会（ACIP）が毎年行っている勧告の2013年版の内容を翻訳して出版した。勧告は、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。本年より米国ではB型インフルエンザを2種加えた4価ワクチンが承認され、それに伴いワクチンの略記方法が変更された。その他、弱毒化生ワクチンや遺伝子組み換え株ワクチンに関する適応や注意事項、インフルエンザの重症合併症の高危険群への対応、6～8歳未満の小児に対する接種方法、抗インフルエンザ薬との競合などについて述べている。

## A. 研究目的

わが国におけるインフルエンザの予防と対策が、世界的な観点から標準的である手法によって行われることを普及する。

## B. 研究方法

米国の予防接種諮問委員会 (ACIP) のワクチンによるインフルエンザの予防と対策に関する勧告 (2013 年版)<sup>1)</sup> を、標記の分担研究者、研究協力者、共同研究者によって分担して翻訳し、入江、大藤、福島、小笹が分担して訳文チェックなどを行って共同編集し、鈴木、前田、加瀬が各専門領域について点検し、主任研究者および葛西が監修した。

## C. 研究結果

本年の勧告は 3 年ぶりに、「Recommendation and Report/ Vol. 62/ No. 7」として MMWR の分冊として発行された。米国における 2013/14 シーズンのインフルエンザワクチン株は、A/California/7/2009 (H1N1) 類似株 (2009 年新型株で昨年と変更なし)、A/Victoria/361/2011/H3N2 (cell-propagated prototype virus) の抗原類似株 (変更なし)、および B/Massachusetts/2/2012 類似株 (山形系統、変更あり) であり、4 価ワクチンとするときには、B/Brisbane/60/2008 類似株 (Victoria 系統、以前に使用されたことあり) を加えることとなった。

4 価ワクチンが製造されるようになったので、従来の TIV (trivalent inactivated influenza vaccine) を、IIV (inactivated influenza vaccine) に抗原数を数値で付記して呼称することになった。すなわち、3 価の不活化ワクチン (鶏卵培養) の場合には IIV<sub>3</sub> であり、4 価の場合には IIV<sub>4</sub> である。他のワクチンについても同様であり、遺伝子組み換えワクチン株を使用した 3 価ワクチンは RIV<sub>3</sub> (recombinant hemagglutinin influenza vaccine)、弱毒化株を用いた 4 価ワクチンでは LAIV<sub>4</sub> (live-attenuated influenza vaccine) となる。もし、不活化ワクチンが鶏卵培養株でなく細胞培養株 (cell culture-based) であることを特に表示する場合には、“cc” を付けて ccIIV<sub>3</sub> と表記する。

ワクチンの接種方法は、2010 年以後、6 ヶ月以上の年齢のすべての人々に対して、毎年

の接種を 2012/13 シーズンについて行うこと (universal vaccination) とされている。防御レベルの抗体が産生されるまでの期間を考慮すると、地域のインフルエンザ流行開始前に接種するのが望ましく、予防接種を実施する者はワクチンが入手でき次第、接種を始めるべきであり、ワクチン接種は全シーズンを通して (すなわち、地域でインフルエンザが流行している限り) 継続すべきであるとしている。

ワクチンの種類としては、IIV<sub>4</sub> は従来の IIV<sub>3</sub> に加えて使用可能であり、6 ヶ月以上の人を対象とする (商品製剤によっては制限のあるものがある)。LAIV<sub>3</sub> の代わりに LAIV<sub>4</sub> を使用することが望ましく、健常な 2 歳から 49 歳までの人を対象とする。ccIIV<sub>3</sub> は 18 歳以上の人を対象とする。RIV<sub>3</sub> は 18 歳以上 50 歳未満の人を対象とする。

禁忌となるのは、IIV および ccIIV では、何らかのワクチン成分 (卵を含む) に対して、または何らかのインフルエンザワクチン接種後に、重度のアレルギー反応を発症したことのある人である。RIV では、何らかのワクチン成分に対して重度のアレルギー反応を発症したことのある人である。LAIV では、何らかのワクチン成分 (卵蛋白、ゲンタミシン、ゼラチン、アルギニンなど) に対して、または何らかのインフルエンザワクチン接種後に、重度のアレルギー反応を発症したことのある人、アスピリン治療を行っている人、および以下に該当する人である

2-4 歳の子どもで、12 ヶ月以内に喘鳴や喘息があったと医療従事者に指摘されたもの、または医療記録にその記載があるもの。喘息のある人。慢性肺疾患、循環器疾患 (高血圧単独を除く)、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌に関する基礎疾患 (糖尿病を含む) を有する人。免疫抑制状態にある人 (免疫抑制治療や HIV 感染によるものを含む)。卵アレルギーのある人。保護環境を必要とする重篤な免疫抑制者に接触・介護する人。妊娠している婦人。

なお、すべてのインフルエンザワクチンについて、有熱または無熱の中等度～重度の疾病にかかっている人、およびインフルエンザワクチン接種後 6 週間以内にギランバレー症候群を発症した既往のある人は禁忌ではなく「要警戒者」としている。

もしワクチンが不足する事態が生じた場合、以下に示す、インフルエンザによる合併症のリスクの高い人たちへの接種を優先することとしている。これらの人の中での順位は付けられていない

50歳以上の成人。喘息を含む慢性肺疾患、循環器疾患（高血圧単独を除く）、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌に関する基礎疾患（糖尿病を含む）を有する人。免疫抑制状態にある人（免疫抑制治療やHIV感染によるものを含む）。インフルエンザシーズン中に妊娠している、あるいは妊娠する可能性のある人。6カ月から18歳の人で長期アスピリン投与を受けている人。またそのためにインフルエンザウイルスに感染したのちライ症候群を発症するリスクの高い人、長期療養所に入所している人、アメリカ先住民、アラスカ先住民、BMI 40以上の重度肥満者。

また、高危険群と接する機会のある人への接種が強調されている。すなわち、介護保健医療従事者、5歳未満あるいは50歳以上の人と家庭内で接触する人、特に6カ月未満の乳児と接触する人、基礎疾患を有するためにインフルエンザに罹患した場合に重度合併症を発症するリスクの高い人と家庭内で接触する人である。これらの人のうち、重度の免疫抑制状態の人と接する人はIIVまたはRIVを接種し、他の場合は特に指示がなければどのワクチンを接種してもよい。

月齢6ヵ月～8歳の小児がワクチン接種を初めて受けるシーズンには、十分な免疫応答を得るために、（少なくとも4週間の間隔をあけて）2回の接種が必要である。過去に何らかのインフルエンザワクチンを受けている場合には、以下の2方法を取り、以下に該当しない場合には、今シーズンでの2回の接種が必要である。

1. 2010年7月1日以後の接種歴のみ考慮する場合には、2010年7月1日以後に、季節性インフルエンザワクチンを合計2回以上接種していれば、今シーズンは1回接種でよい。

2. 2010年7月1日以前の接種歴が判明している場合には、2010年7月1日以前に、季節性インフルエンザワクチンを2回以上接種し、2009(H1N1)単価ワクチンを1回以上接種している場合、および2010年7月1日以前に、季節性インフルエンザワクチンを1回以上接種し、2010年7月1日以後に季節性インフル

エンザワクチンを1回以上接種している場合、には今シーズンは1回でよい。

インフルエンザワクチン接種と抗インフルエンザウイルス薬の使用時期が重なる場合には、以下の取り扱いを行う。まず、抗インフルエンザウイルス薬を治療または予防的に内服している人へのIIV接種は可である。LAIVは、抗インフルエンザウイルス薬を48時間以上断薬した後に接種する。LAIV接種後2週間以内に抗インフルエンザウイルス薬を内服した場合には、48時間以上断薬した後にワクチンを再接種する。LAIV接種の2日以前から14日後の間に抗インフルエンザウイルス薬を内服した場合には、後日に、承認されたいずれかのワクチンを接種する。

#### D. 考察

本勧告のワクチン適応等は、米国ACIPによるものであり、わ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ると考えられた。

#### E. 結論

米国疾病管理センター（CDC）の予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告を翻訳刊行した。本研究は、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。

#### 参考文献

- 1) Department of Health and Human Services (DHHS): Recommendation and Reports/Vol62./No.7, Prevention and Control of Influenza with Vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2013-2014. Sep 20, 2013.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

- 1) 廣田良夫、葛西健（監修）. 米国予防接種諮問委員会（ACIP）勧告 インフルエンザの予防と対策 2013年版. 日本公衆衛生協会：東京（出版予定）

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

【雑 誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T.	Serum immunoglobulin G subclass levels and estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection.	Journal of Infection and Chemotherapy	19(5)	833-42	2013
Okada K, Miyazaki C, Kino Y, Ozaki T, Hirose M, Ueda K.	Phase and clinical studies of diphtheria –tetanus -acellular pertussis vaccine containing inactivated polio vaccine derived from Sabin strains(DTaP-sIPV)	Journal of Infectious Diseases	208(2)	275-83	2013
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Economic evaluation of vaccination programme of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan.	Vaccine	31(25)	2762-71	2013
Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kase T, Okabe N, Shimotsuji T.	Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection.	Pediatrics International	55(6)	714-21	2013
Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimanoe C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K.	Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults: An open randomized controlled trial in Japan	Clinical and Vaccine Immunology	20(12)	1799-804	2013
Mori M, Hasegawa J, Showa S, Matsushima A, Ohnishi H, Yoto Y, Tsutsumi H.	Effectiveness of influenza vaccine in children in daycare centers of Sapporo.	Pediatrics International	56(1)	53-6	2013
Ohfuji S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai O, Kioka K, Maeda K, Maeda A, Hirota Y.	Influenza A(H1N1)pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients.	Liver International			2013 in press
廣田良夫	インフルエンザワクチンの有効性	臨床と微生物	40(4)	353-7	2013
大藤さとこ、廣田良夫	インフルエンザワクチンの有効性	小児内科	45(11)	2005-8	2013
廣田良夫	インフルエンザワクチン無効論は克服できたか：疫学の視点から	日小医会報	46	16-8	2013
中野貴司	【ワクチン対策の現状と課題】ポリオワクチン（解説/特集）	化学療法の領域	29(2)	219-27	2013
江藤 隆、松原 恵、永水美里、石橋元規、都留智巳、伊藤一弥、大藤さとこ、福島若葉、入江 伸、廣田良夫	糖尿病患者におけるインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性	糖尿病	56(4)	219-26	2013

鈴木範子、小野田梓生、加藤雅也、鈴木幹三、小平彩里、柴田伸一郎	特別養護老人ホームで発生したサポウイルスによる集団感染性胃腸炎の1事例	感染症学雑誌	87(3)	393-5	2013
鈴木幹三、岡部敬子	感染制御医が知っておくべき関連法規(解説)	感染症	43(4)	121-8	2013
星淑玲、近藤正英、大久保一郎	23 価肺炎球菌ワクチンの再接種およびインフルエンザワクチンとの同時接種に関する実態 - 自治体の接種に対する助成の有無による相違について -	厚生の指標	60(8)	23-9	2013
中野貴司	【ワクチン療法の最新事情】新しく国内に導入された不活化ポリオワクチン	医薬ジャーナル	49(8)	1925-34	2013
原めぐみ、大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫	ワクチン疫学研究の原理と方法：新型インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価	日本衛生学雑誌	68	153-60	2013
中野貴司	免疫不全宿主の重症水痘～原因不明の激しい腹痛・腰背部痛には要注意	病原微生物検出情報 (IASR)	34(10)	290-92	2013

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小笹晃太郎、入江伸、福島若葉、大藤さとこ、他	インフルエンザの予防と対策	廣田良夫、葛西 健	米国疾病管理センター(CDC) 予防接種諮問委員会(ACIP)勧告、インフルエンザの予防と対策	(財)日本公衆衛生協会	東京	2014	
中野貴司	インフルエンザワクチンの有効性、副反応	菅谷憲夫	インフルエンザ診療ガイド 2013-2014	日本医事新報社	東京	2013	123-31
岡田賢司	百日咳・ジフテリア・破傷風・ポリオワクチン (DTaP-IPV,IPV,OPV)	岩井壽夫	小児看護	へるす出版	東京	2013	438-44
岡田賢司	小児の感染症による咳	五十嵐隆	日本医師会雑誌	日本医師会	東京	2013	1285-8
岡田賢司	百日咳：咳の特徴	木田厚瑞	THE LUNG perspective	メディカルビュー社	東京	2013	42-4
岡田賢司	定期接種 A ジフテリア・百日咳・破傷風	福永慶隆 他	小児科	金原出版	東京	2013	1669-75
岡田賢司	百日咳	永井良三 他	今日の治療と看護 改訂第3版	南江堂	東京	2013	942-3
岡田賢司	百日咳菌感染症 (百日咳)	舘田一博	感染症症候群(第2版) 24	日本臨床	東京	2013	163-7
岡田賢司	百日咳菌とボルデテラ属	吉田眞一 他	戸田新細菌学 改訂34版	南山堂	東京	2013	290-3
岡田賢司	百日咳による咳.	足立満	専門医に学ぶ成人と小児のための長びく咳の治療指針	総合医学社	東京	2013	165-9
岡田賢司	4価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) 導入先進国の現状	五十嵐隆 他	予防接種 Q&A 改訂第3版小児内科増刊号	東京医学社	東京	2013	358-61
岡田賢司	4価ワクチン (DTP+不活化ポリオ) 副反応	五十嵐隆 他	予防接種 Q&A 改訂第3版小児内科増刊号	東京医学社	東京	2013	362-3