

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 23～25 年度 総合研究報告書

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

・ 総合研究報告

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

・ 研究成果の刊行に関する一覧表 -----

・ 研究成果の刊行物・別刷り -----

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）
総合研究報告書

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、多施設共同・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. ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性試験の結果、OPV、DPT-IPV、IPVの組み合わせ・接種順序に拘らず、初回免疫3回接種後にはすべての者で防御レベルを上回る抗体が誘導された（福岡、2011～2013年、前向き cohort study）。その対象児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・A(H1N1)pdm09 ワクチン】

1. 高齢者施設入所者73人（平均80.0歳）では、1回接種により職員46人（平均38.4歳）と同等の免疫応答を示した。流行後の sero-protection proportion（sP：HI価 1：40の割合）は、職員、高齢者とも約半数に低下していた（大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study）。

2. 筋ジストロフィーの入院患者59人（平均34.8歳）では、1回接種により医療従事者41人（平均41.3歳）と同等の免疫応答を示し、副反応の発現頻度は医療従事者よりも少なかった（大阪、2009/10シーズン、前向き cohort study）。

3. 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）。

4. 慢性関節リウマチ患者126人では、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性を低下させる因子として、高齢、IFX投与が考えられた（福岡、2009/10シーズン、前向き cohort study）。

【A(H1N1)pdm09に対する免疫原性・2009/10～2010/11シーズンワクチン】

1. 0～3歳児では、インフルエンザA(H1N1)pdm09が流行した最初のシーズンには2回接種が必要であった。しかし、翌シーズンには全年齢層で1回接種による抗体応答が良好であり、前年度のプライミングによる効果が示唆された（福岡、2009/10～2010/11シーズン、前向き cohort study）。

2. 健常成人42人（平均41.1歳）では、2009/10シーズン、2010/11シーズンとも1回接種でA(H1N1)pdm09に対する十分な免疫応答が得られた。しかし、2010/11シーズン接種前のsPは39%に過ぎず、同じ株のワクチンであっても、毎シーズン、ワクチン接種を行うことの必要性が示唆さ

れた（大阪、福岡、2009/10～2010/11 シーズン、前向き cohort study）。

3. 2009/10 シーズンに A(H1N1)pdm09 ワクチンの 2 回接種を受け、2010/11 シーズンに季節性ワクチン接種を受けた慢性関節リウマチ患者 87 人では、2010/11 シーズンワクチン接種後の sP に対する各治療薬の OR(95%CI)は、conventional DMARD 群を基準にすると TCZ 群で 3.72(0.70-19.7)、ETN(ADA を含む)群で 0.42(0.09-2.01)、IFX 群で 0.17(0.04-0.82)であった（福岡、2010/11 シーズン、前向き cohort study）。

4. 重症心身障害者 103 人(平均 42.0 歳)では、職員 169 人(平均 41.9 歳)に比べて、A(H1N1)pdm09 に対する抗体応答が低く、sP に対する OR(95%CI)は 0.41(0.25-0.68)を示した(北海道、2010/11 シーズン、前向き cohort study)。

5. 2009 年にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 の流行を認めた施設の重症心身障害者 109 人(平均 34.9 歳)では、2010/11 シーズンのワクチン接種による免疫原性は 3 株総てにおいて良好であった(接種後の sP は H1:83%、H3:63%、B:83%)。インフルエンザ A(H1N1)pdm09 罹患患者では、非罹患患者と比し、ワクチン接種前、接種後、流行後のいずれにおいても、A(H1N1)pdm09 に対する幾何平均抗体価(GMT) sP が有意に高かった(北海道、2010/11 シーズン、前向き cohort study)。

6. 2009 年にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 に罹患した児童養護施設入所者 30 人(幼稚園～高校生)では、2010/11 シーズンのワクチン接種により GMT は A(H1N1)pdm09:70→108、H3:98→141、B:45→99 に上昇し、A(H1N1)pdm09 の抗体応答は、H3 や B の抗体応答と同様であった(岩手、2010/11 シーズン、前向き cohort study)。

【免疫原性・季節性ワクチン】

1. 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)。

2. 病院職員 189 人(平均 37.5 歳)では、ワクチン接種により sP が H1:45%→78%、H3:56%→89%、B:47%→63%に上昇した(福岡、2010/11 シーズン、前向き cohort study)。

3. 妊婦 32 人(平均 33.3 歳、妊娠週数 21-37 週)では、ワクチン接種後に 1:40 以上の抗体価を獲得した妊婦の 7～8 割に、臍帯血への抗体移行が確認された(久留米、2010/11 シーズン、前向き cohort study)。

4. 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 sP 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)。

5. 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)。

6. 炎症性腸疾患患者 88 人(平均 44.4 歳、男 51 人)では、AZA/6-MP 投与を受けている者で H1 に対する sP が有意に低く、抗 TNF- α 製剤投与を受けている者で H3 および B に対する sP が有意に低かった(大阪、2010/11 シーズン、前向き cohort study)。

7. 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)。

8. 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・A(H1N1)pdm09 ワクチン】

1. 妊婦 135 人 (平均: 30 歳) では、第 1 三半期・第 2 三半期の者における antibody efficacy は、流行期間中の「呼吸器症状による医療機関受診」に対して 91% であり、ワクチン有効率は 79% と算出された (大阪、2009/10 シーズン、前向き cohort study)。

2. 慢性肝炎患者 409 人では、A(H1N1)pdm09 ワクチン接種の調整 OR (95%CI) は、流行期間中の「入院」に対して 0.43 (0.16-1.17)、「インフルエンザ関連入院」に対して 0.26 (0.03-2.17) であった (大阪、2009/10 シーズン、前向き cohort study)。

【有効性・季節性ワクチン】

1. 幼稚園児 (30 施設: 3,899 人) では、ワクチン接種の「インフルエンザ様疾患」に対する相対危険 (95%CI) は 0.86 (0.80-0.92)、「医療機関診断インフルエンザ」に対しては 0.96 (0.90-1.03) であった (久留米、2008/09 シーズン、後ろ向き cohort study)。

2. 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 (95% CI) は 0.68 (0.47-0.98) であった (札幌、2011/12 シーズン、後ろ向き cohort study)。

3. 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)。

4. 小学生 (4 校: 2,524 人) では、ワクチン接種の調整 OR は「A 型インフルエンザ」に対して 0.67 (0.45-1.01)、「B 型インフルエンザ」に対して 0.86 (0.55-1.32) であった (土浦市、2010/11 シーズン、前向き cohort study)。

5. 小学生 (4 校: 2,406 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 1.01 (0.70-1.45)、「B 型インフルエンザ」に対して 1.07 (0.68-1.70) であった (土浦市、2011/12 シーズン、前向き cohort study)。

6. 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)。

7. 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)。

8. 小児科外来通院中の患者 80 人では、ワクチン接種の「インフルエンザ診断」に対する調整 OR は、2009/10 シーズン: 1.03 (0.37-2.87) 2010/11 シーズン: 3.92 (1.33-11.6) であった (久留米、2009/10 ~ 2011/12 シーズン、後ろ向き cohort study)。

9. 重症心身障害児・者 103 人 (平均 42.0 歳、男 56 人) では、流行期間中の「血清診断インフルエ

ンザ」に対する antibody efficacy は 88%であり、ワクチン有効率は 14%と算出された（北海道、2010/11 シーズン、前向き cohort study）。

10. 児童養護施設入所者 51 人（平均 10.4 歳、男児 26 人）では、流行期間中の「38 度以上の発熱」に対する調整 OR は、2 回目接種後 HI 価が<1:40 を基準にすると 1:40~1:160 で 0.3（0.03-2.7）、1:320 で 0.1（0.01-1.2）に低下した。また、発症者において、接種後 HI 価と最高体温の間に負の相関が示唆された（ $r = -0.42, P = 0.002$ ）（岩手、2002/03 シーズン、後ろ向き cohort study）。

11. 迅速診断陽性児 14 人（年齢：6 ヶ月~14 歳、男児 6 人）では、罹患後のウイルス排出期間にワクチン接種歴が影響を及ぼす可能性が示唆された（静岡、2010/11 シーズン、前向き cohort study）。

【副反応】

1. 妊婦 150 人（平均 31 歳）では、A(H1N1)pdm09 ワクチン接種後 48 時間以内の局所反応は 23%（硬結）から 53%（発赤）の範囲であり、全身反応の発現頻度は 0%（発疹）から 19%（倦怠感）であった（大阪、2009/10 シーズン、前向き cohort study）。

【動向、実態】

1. 65 歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率は平均 56.4%であり、地域のワクチン接種率に関連する因子として、65 歳以上人口比率、一般病院の病床数、一般診療所の病床数、65 歳以上の入院総数、介護保険施設定員などが考えられた（2008 年度、生態学的研究）。

2. HIV 拠点病院の診療従事医師に対する調査では、HIV 外来患者 6,942 人のインフルエンザワクチン接種率は 31%、肺炎球菌ワクチン接種率は 4%であった（2012 年 1 月、横断調査）。

3. プライマリ・ケア医に対する調査では（回答率 26%）、ワクチンに関するより多くの情報提供、任意接種ワクチンの接種費用に関する負担の軽減、などがワクチン接種率の向上につながる可能性が示唆された（2012 年 9~11 月）。

4. 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（多施設共同・症例対照研究）。

2. 大学での集団発生事例における検討では、DTaP ワクチン 4 回接種（vs.3 回以下）の OR は「臨床診断百日咳」に対して 0.37（0.14-0.96）、「医療機関診断百日咳」に対して 0.86（0.19-3.97）、「流行後血清の抗 PT 抗体価（100EU/ml 以上）」に対して 0.48（0.10-1.31）、「流行後血清の IgG 陽性かつ IgM 陽性」に対して 0.24（0.04-1.31）であった（佐賀、2010、後ろ向き cohort study）。

3. 中学校の集団発生事例における検討では、検査診断に対する抗 PT 抗体価の有用性は、菌凝集素価に勝っており、検査診断に対する抗 PT 抗体価（130EU/ml 以上）の感度は 67%、特異度 67%、陽性反応適中度 57%、陰性反応適中度 75%と算出された（宮崎、2010、血清学的検討）。

4. 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）。

5. 大学生に対する DTaP ワクチン接種は、0.2ml 接種群、0.5ml 接種群ともに十分な免疫原性を示し、重篤な副反応は認めなかった（佐賀、2011、RCT）。

4) 高齢者肺炎分科会・肺炎球菌ワクチン

2. 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（多施設共同・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対効果分析を行ったところ、1 回接種のプログラムは費用対効果的であった。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. 0 歳児に対する公費助成 7 価肺炎球菌ワクチン（PCV-7）接種プログラムから 13 価肺炎球菌ワクチン（PCV-13）接種プログラムへ移行する際の費用対効果分析を行ったところ、1 回あたりの接種費用を PCV-7：10,000 円、PCV-13：13,000 円と仮定し、急性中耳炎に対する PCV-13 の防御効果があるというシナリオでは、費用対効果的であることが示された。

3. 23 価肺炎球菌ワクチン（23-PPV）公費助成・実施地域の医師は、非実施地域の医師と比較して、23-PPV の再接種および他の不活化ワクチンとの同時接種についての認知度が有意に高く、23-PPV 接種、再接種、同時接種の実施状況も有意に高かった。

4. 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

1. 2011/12 シーズンのインフルエンザ様疾患の 8% は、インフルエンザ以外のウイルスに起因した。インフルエンザウイルスと他ウイルスの重感染を 4% に認めたが、重感染のために重症化した症例は認めなかった。

2. 2010/11 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 47 人(22-72 歳) では、2011/12 シーズンのワクチン接種によりワクチン株 A/Victoria/210/2009 (H3N2) に対する幾何平均抗体価 (GMT) は 51 (接種前) →68 (接種後) に上昇し、Sero-response proportion (sR : 4 倍以上上昇の割合) は 6 %、Sero-protection proportion (sP : HI 価 1 : 40 の割合) は 81→89% となり、抗体価の頭打ち現象が示唆された。一方、流行野生株 A/Osaka/110/2011 (H3N2) に対しては GMT : 14→25、sR : 21%、sP : 19→43%、A/Osaka/05/2012 (H3N2) に対しては GMT : 30→42、sR : 17%、sP : 57→72% であり、EMA 基準には及ばないが一定の抗体誘導を示した (大阪、2011/12 シーズン、前向き cohort study)

3. 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 GMT は 35 (接種前) →53 (接種後) に上昇し、sR : 6 %、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、sR : 0 %、sP : 22→25%、A/Osaka/24/2013 (H3N2) に対しては GMT : 14→18、sR : 9 %、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

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告 2011 年度版、2012 年度版、2013 年版を翻訳し、(財) 日本公衆衛生協会より出版した。

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。

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。

A . 研究目的

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 14 のハイリスク集団につき、20 カ所実施した。

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、久留米:伊藤)、重症心身障害者(札幌:森、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)、肝疾患患者(大阪:大藤)、筋ジストロフィー患者(大阪:齋藤)、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・性に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した。

(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. 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(0-6 歳)を対象に、2 シーズンにわたり、インフルエンザワクチンの接種動向および有効性を研究した(2011/12~2012/13 シーズン、後ろ向き cohort study)。2011/12 シーズンの調査では、シーズン終了後の 2012 年 4 月末に調査票を配布し、2011/12 シーズンのインフルエンザワクチン接種(母子手帳より転記)およびインフルエンザ診断の情報を収集した。ワクチン接種を 1 回以上受けていた園児は 629 人中 326 人(52%)であり、302 人(48%)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 163 人(26%)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 0.68(0.47-0.98)であった。

2012/13 シーズンの調査では、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) 森、本庄、要藤らは、北海道の重症心身障害者施設 3 病棟の入所者 109 人(平均 34.9 歳、男 59 人)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を研究した(2010/11 シーズン、前向き cohort study)。2010 年 11~12 月に 3 価不活化インフルエンザワクチンの接種を行い、接種前・接種後・流行後の血清を採取した。なお、対象者は総て 2009 年にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの接種を受けている。また、対象者の中には、2009 年 12 月にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 に罹患した者 39 人が含まれている。全対象者での GMT は、ワクチン接種により A(H1N1)pdm09 : 33→100、H3 : 13→45、B : 46→76 に上昇したが(fold-rise はそれぞれ 3.0、3.5、1.6)、流行後には約 1 管の低下を示した。sP は、A(H1N1)pdm09 : 55%→83%→62%、H3 : 23%→63%→42%、B : 69%→83%→65%に推移した。本対象者における免疫原性は、3 株総てにおいて良好であったが、流行後には抗体価の低下を認め、毎年のワクチン接種の必要性が示唆される。また、A(H1N1)pdm09 に対する抗体価は、2009 年のインフルエンザ A(H1N1)pdm09 罹患の方が、非罹患者と比し、2010/11 シーズンの接種前で有意に高く(sP : 89% vs. 37%)、ワクチン接種後の抗体応答(sP : 97% vs. 76%)や流行後の抗体持続(sP : 89% vs. 48%)も良好であった。

(3) 菅野らは、盛岡市の児童養護施設入所者 51 人(平均 10.4 歳、男 26 人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を研究した(2002/03 シーズン、後ろ向き cohort study)。対象者に 3 価不活化インフルエンザワクチンを 2 回接種し、接種前・1 回目接種後・2 回目接種後・流行後の血清を採取した。発病調査として、嘱託医の診療記録および施設内健康記録から、発熱日、最高体温に関する情報を収集し、一部の発病者に対してはインフルエンザ迅速診断およびウイルス分離を実施した。シーズン中、1 月 27 日から約 2 週間にわたり、施設内でインフルエンザの流行があり、25 人が発症した。迅速診断では A 型陽性であり、ウイルス分離の結果 AH3 型が

検出された。2回目接種後 HI 価<1:40 の者と比べると、1:40~1:160、1:320 以上の者では、「流行期間中の 38 度以上の発熱」に対する調整 OR が 0.3 (0.03-2.7)、0.1 (0.01-1.2) に低下した。また、発症者において、接種後 HI 価と最高体温の間に負の相関が示唆された ($r = -0.42$, $P = 0.002$)。

別途、2009 年秋にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 に罹患した児童養護施設入所者約 30 人 (岩手：幼稚園~高校生) を対象に、2010/11 シーズンのインフルエンザワクチン接種による免疫原性を研究した (2010/11 シーズン、前向き cohort study)。対象者に 3 価不活化インフルエンザワクチンの接種を行い、接種前・接種後の血清を採取した。GMT は、A(H1N1)pdm09 : 70→108、H3 : 98→141、B : 45→99 に上昇した。いずれのワクチン株に対しても、接種前抗体価が高い者では fold-rise が低かった。A(H1N1)pdm09 に対する抗体応答は、H3 や B に対する抗体応答と同様であった。また、2010/11 シーズンのワクチン接種で、A/Brisbane/59/2007 (2009 年の季節性インフルエンザワクチン A/H1N1 株) に対する交差免疫の誘導は認めなかった。

(4)小島原らは、全国 380 カ所の HIV 拠点病院の診療従事医師に対して、HIV 感染者に対するインフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種状況等を調査した (2012 年 1 月、横断調査)。回答を得た 186 病院 (回答率 50%) では、HIV 外来患者 6,942 人のうち、2011/12 シーズンのインフルエンザワクチンを接種していた者は 2,118 人 (接種率 31%)、肺炎球菌ワクチン接種歴を有する者は 253 人 (4%) であった。いずれのワクチンについても、年齢が上昇するほど接種率は高かった。また、両ワクチンとも、地域によって接種率が異なることが示唆された (インフルエンザワクチン : 11%~73%、肺炎球菌ワクチン : 0.6%~32%)。

別途、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、2013/14 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。

(5)吉田、出口、福島らは、大阪市内の 2 医療機関で、妊婦 150 人 (平均 31 歳) を対象にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの副反応を検討した (2009/10 シーズン、前向き cohort study)。2009 年 11~12 月、対象者に A(H1N1)pdm09 ワクチン 0.5ml を 2 回接種し、接種後 48 時間以内の副反応について自記式質問票による情報収集を行った (局所反応 : 発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛 ; 全身反応 : 発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹)。局所反応の発現頻度は 23% (硬結) から 53% (発赤) の範囲であり、全身反応の発現頻度は 0% (発疹) から 19% (倦怠感) であった。健常女性と比較すると、1 回目・2 回目接種後とも局所反応の「疼痛」の報告が有意に多く、2 回目接種後の「掻痒感」の発現頻度が有意に高かった。いずれの副反応においても、妊娠三半期による差は認めなかった。

別途、同妊婦のうち発病調査の情報が得られた 135 人 (平均年齢 : 30 歳) を対象に、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの有効性を検討した (2009/10 シーズン、前向き cohort study)。2010 年 3 月 28 日までの「呼吸器症状による医療機関受診」の発生について、毎週の八ガキ調査により情報収集を行った。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法、すなわちワクチン接種後の赤血球凝集抑制抗体価 (HI 価) <1:40 の者と比した、HI 価 1:40 の者における発病の OR を算出して評価した ($\text{antibody efficacy} [\%] = (1 - \text{OR}) \times 100$)。なお、本研究の対象集団では、1 回接種による抗体応答が極めて良好であり、2 回目接種による HI 価のさらなる上昇はわずかであったことから、本研究での antibody efficacy は、1 回目接種 3 週後の HI 価 1:40 の者と HI 価 <1:40 の者の比較により算出した。全対象者では、「接種後 HI 価 1:40」と「呼吸器症状による医療機関受診」に負の関連を認めたものの統計学的有意には到らなかった。しかし、第 1 三半期あるいは第 2 三半期の者に限ると、「接種後 HI 価 1:40」の者ではインフルエンザ A(H1N1)pdm09 の流行期間における「呼吸器症状による医療機関受診」の OR が有意に低下し (0.09, 95%CI:

0.004-0.93, antibody efficacy: 91%)、ワクチン有効率を「antibody efficacy×達成率(接種前 HI 価が < 1:40 であった者のうち接種後に 1:40 以上を獲得した者の割合)」により算出したところ、達成率は 87%、ワクチン有効率は 79%と算出された。

(6)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。

(7)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 回目妊婦調査票を実施し、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)。

(8)大藤らは、大阪市内の 3 医療機関で、慢性肝疾患患者 409 人(平均 66 歳、男 143 人)を対象にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの有効性を検討した(2009/10 シーズン、前向き cohort study)。対象者のうち、A(H1N1)pdm09 ワクチン接種者は 133 人であった。登録時から 2010 年 4 月 18 日(第 18 週)までの期間、毎週の八ガキ調査を行い、インフルエンザ、入院等に関する情報を得た。入院の報告があった場合は、病院診療録から入院時病名に関する情報を収集した。流行期間中に 28 人(7%)が入院し、うち 8 人(2%)はインフルエンザ関連入院であった。ワクチン接種の調整 OR (95%CI)は「入院」に対して 0.43 (0.16-1.17)、「インフルエンザ関連入院」に対して 0.26 (0.03-2.17)であり、「入院」に対する OR 低下は境界域の有意差を示した。

別途、健常成人 42 人(平均 41.1 歳、男 21 人)を対象に、2009/10 シーズン、2010/11 シーズンを通じた A(H1N1)pdm09 含有ワクチン接種による免疫原性および抗体価の持続性を検討した(2009/10～2010/11 シーズン、前向き cohort study)。対象者には、2009/10 シーズンにインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンを 2 回皮下接種し、接種前・1 回目接種 3 週間後・2 回目接種 4 週間後の HI 価を測定した。また、2010/11 シーズンには A(H1N1)pdm09 を含有した 3 価不活化インフルエンザワクチンを 2 回皮下接種し、接種前・1 回目接種 4 週間後・2 回目接種 4 週間後・流行後の HI 価を測定した。GMT は、2009/10 シーズンのワクチン接種により 7→39→43 に上昇した。また、2010/11 シーズンのワクチン接種では、23→47→46 に上昇したが、流行後には 33 まで減少していた。sP は、2009/10 シーズン：2%→67%→74%、2010/11 シーズン

ン：39%→78%→78%に上昇し、流行後には55%に低下した。sRは、2009/10シーズン：1回接種後71%、2回接種後79%、2010/11シーズン：1回接種後22%、2回接種後25%であった。両シーズンとも1回接種で十分な免疫応答が得られ、2回目接種による抗体上昇はわずかであった。抗体持続に関しては、2009/10シーズンの接種後に1:40以上の抗体価を獲得していた者のうち、翌シーズンの接種前にも抗体価を維持できていた者は、約半数に過ぎなかった。2010/11シーズンにおいても流行後まで抗体価を維持していた者は55%であった。同じ株のワクチンであっても、毎シーズン、ワクチン接種を行うことの必要性が示唆された。

(9)中野らは、迅速診断にて陽性と診断された患児14人(年齢：6ヵ月～14歳、男児6人)を対象に、ワクチン接種歴とウイルス量との関連を検討した(2010/11シーズン、前向き cohort study)。発熱日から第9病日までの間に複数回、鼻汁サンプルを採取し、ウイルス量を測定した。ワクチンを2回接種していた4人のうち3人は、第6病日までにウイルスが消失した。一方、接種回数が1回か未接種であった10人では同時期までのウイルス消失は2人とどまった。インフルエンザに罹患した場合の臨床経過に、ワクチン接種歴が影響を及ぼす可能性が示唆された。

別途、インフルエンザ罹患者を対象に、インフルエンザワクチン接種とウイルス排泄期間との関連を検討した(2010/11～2011/12シーズン、前向き cohort study)。対象は2010/11シーズンと2011/12シーズンにインフルエンザと診断された11ヵ月～14歳までの児44人(H1:7人、H3:25人、B:12人)である。ワクチン接種歴があったものは17人(H1:3人、H3:11人、B:3人)であった。学校保健安全法施行規則に定められる「発症後5日を経過し、かつ解熱後2日(幼児においては3日)を経過」した時点では、ウイルス排泄が陰性あるいは排泄量は大幅に減少していたが、ワクチン接種歴による差異を検討できるまでには至らなかった。

(10)入江、進藤らは、福岡市内の5医療機関で0～3歳児を対象に、2009/10シーズン、2010/11シーズンを通じたA(H1N1)pdm09含有ワクチン接種による免疫原性を検討した(2009/10～2010/11シーズン、前向き cohort

study)。対象者には、2009/10シーズンにインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後のHI価を測定した。また、2010/11シーズンにはA(H1N1)pdm09を含有した3価不活化インフルエンザワクチンを2回皮下接種し、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後・流行後のHI価を測定した。2009/10シーズン接種前のGMTは、全年齢層で1:10未満であったが、1回接種後には1:10前後、2回接種後には1:20前後に上昇した。また、2010/11シーズンの接種前には、全年齢層で1:10未満に減少していたものの、1回接種後には全年齢層で1:40以上に上昇した。2回接種後GMTは1回接種後とほぼ同様であり、流行後には全年齢層で約1管の低下を示した。2009/10シーズンのsRは、1回接種後で17～32%、2回接種後で33～81%に上昇した。2010/11シーズンの同割合は、1回接種後で十分な応答を示し(80～100%)、2回目接種によるさらなる抗体応答は明らかではなかった(75～100%)。sPにおいても同様の傾向を示し、2009/10シーズン1回接種後のsPは低く(10～15%)、2回接種後にはある程度に上昇する(26～58%)。2010/11シーズンは1回接種後で高いsPを示し(60～94%)、2回目接種によるさらなる抗体応答はわずかであった(55～100%)。0～3歳児では、インフルエンザA(H1N1)pdm09が流行した最初のシーズンには2回接種が必要である。しかし、翌シーズンには全年齢層で1回接種による抗体応答が良好であり、前年度のプライミングによる効果が示唆された。

別途、同小児のうち2012/13シーズン調査への協力が得られた53人(3歳:12、4歳:12、5歳:11、6歳:18)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)。血清採取は、接種前・1回目接種4週後・2回目接種4週後・流行後に実施した。H1に対するGMTは32(接種前)→125(1回目接種後)→130(2回目接種後)に上昇したが、流行後には62に低下した。H3に対しては58→178→208に上昇し、流行後には113まで低下した。Bに対しては30→91→90に上昇し、流行後には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。

(11)都留らは、福岡市内の医療機関で加療中の慢性関節リウマチ患者 126 人を対象に、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性に関連する因子を検討した(2009/10 シーズン、前向き cohort study)。対象者には、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチン 0.5ml を 2 回皮下接種し、接種前・1 回目接種 3 週後・2 回目接種 4 週後の HI 価を測定した。解析では 2 回接種後の sR あるいは sP を結果指標として、各要因の調整 OR および 95%CI を算出した。高齢、接種前 HI 価 1:10 (vs. <1:10)、IFX (vs. Conventional DMARDs) では、sR に対する OR が低下した。sP に対しては、高齢、IFX で OR の低下、女性、接種前 HI 価 1:10 で OR の上昇を認めた。IFX 投与中の患者では、ワクチン接種者であっても抗インフルエンザ薬の予防投与や早期の使用を考慮する必要があることが示唆された。

別途、上述の慢性関節リウマチ患者を対象に、2010/11 シーズンのインフルエンザワクチン接種による免疫原性を検討した(2010/11 シーズン、前向き cohort study)。解析対象は、2009/10 シーズンに A(H1N1)pdm09 ワクチンの 2 回接種を受け、2010/11 シーズンに季節性ワクチン接種を受けた慢性関節リウマチ患者 87 人である。治療薬剤の内訳は、conventional DMARD: 38 人、IFX: 21 人、ETN: 14 人、TCZ: 14 人である。2010/11 シーズンワクチン接種前の GMT は 1:40 未満に低下していたが、接種後 GMT は 2009/10 シーズン 2 回接種後の GMT を上回った。また、接種後 GMT は、conventional DMARD 群に比べ、抗 TNF α 製剤(IFX+ETN)群で有意に低く、TCZ 群で高かった。接種後 sP (HI 価 1:40) に対する OR (95%CI) は、IFX 群 (ref. conventional DMARD) で 0.17 (0.04-0.82)、ETN 群で 0.42 (0.09-2.01)、TCZ 群で 3.72 (0.70-19.7) であった。抗 TNF α 製剤で加療中の関節リウマチ患者(特に IFX 投与患者)では、ワクチン接種による免疫応答が低い可能性が示唆された。

(12)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)。

別途、久留米市内の 1 医療機関で、妊婦 32 人(平均 33.3 歳、妊娠週数 21-37 週)を対象にワクチン接種を行い、臍帯血中の移行抗体について検討した(2010/11 シーズン、前向き cohort study)。2010 年 11 月~12 月にインフルエンザ ワクチン 0.5ml の接種を行い、接種前・接種 4 週後および出産時臍帯血の HI 価を測定した。妊婦における接種 4 週後の HI 価は、臍帯血中の HI 価と高い相関を示した(H1:r=0.89、H3:r=0.92、B:r=0.79)。接種 4 週後に HI 価 1:40 を獲得した妊婦のうち、臍帯血中 HI 価 1:40 を示したものは、H1:78%、H3:85%、B:72%であり、7~8 割で抗体の移行が確認された。また、接種前 HI 価 1:40 かつ接種 4 週後 HI 価 1:40 の妊婦では、全例が臍帯血中 HI 価 1:40 を示した。接種から出産までの週数が短い群では、週数が長い群に比し、臍帯血中の HI 価が高い傾向を示したが、有意差は明らかではなかった。

(13)伊藤らは、久留米市の幼稚園児(30 施設:3,899 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(2008/09 シーズン、後ろ向き cohort study)。幼稚園児の保護者に対するアンケート調査により、2008/09 シーズンのワクチン接種、インフルエンザ様疾患の罹患、医療機関診断インフルエンザ、抗インフルエンザ薬の服薬、等に関する情報を収集した。回答を得た 14 施設:3,035 人(回答率:78%)のうち、ワクチン接種を受けていた者は 69%であった。ワクチン接種の「インフルエンザ様疾患」に対する相対危険(95%CI)は 0.86 (0.80-0.92)、「医療機関診断インフルエンザ」に対しては 0.96 (0.90-1.03)であり、幼稚園児

に対するワクチン接種の有効性が示唆された。

別途、久留米市内の1医療機関で、小児科外来通院中の患者80人(3-19歳、うち免疫抑制剤内服中48人)を対象に、過去3シーズンのインフルエンザワクチン有効性を検討した(2009/10~2011/12シーズン、後ろ向き cohort study)。ワクチン接種の情報は、母子手帳より参照した。インフルエンザ罹患については、診療録・薬手帳による抗インフルエンザ薬の処方歴、および問診により情報収集を行った。インフルエンザ罹患に対するワクチン接種のOR(95%CI)は、2009/10シーズン:1.03(0.37-2.87)、2010/11シーズン:3.92(1.33-11.6)であり、2011/12シーズンは全員がワクチン接種を受けていたためORを算出することができなかった。一方、免疫抑制剤の内服は、2010/11シーズン、2011/12シーズンのインフルエンザ罹患に対するORを低下させており、これらは境界域の有意差を示した(2010/11シーズン:OR=0.35、2011/12シーズン:OR=0.44)。ワクチン接種者でインフルエンザ罹患者が多かった理由として、インフルエンザ既往を問診で収集したことによるバイアスの可能性、ワクチン接種による安心感で感染予防を怠った可能性、医療機関への受診行動による影響、などが考えられる。

さらに、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。

(14)原らは、北海道の重症心身障害者施設入所者103人(平均42.0歳、男56人)および職員169人(平均41.9歳、男59人)を対象に、

A(H1N1)pdm09 ワクチン接種2シーズン目の免疫原性を検討した(2010/11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週後(S1)・流行後(S2)のHI価を測定した。重症心身障害者は職員に比べてGMTがS0、S1、S2いずれも低く(重症心身障害者15→28→22;職員21→41→36)、fold-riseも低かった(重症心身障害者1.8;職員2.0)。sPに関しても同様であった(重症心身障害者28%→45%→39%;職員43%→66%→64%)。両群とも、A(H1N1)pdm09に対する接種前のsPは前シーズンの接種前sPに比べ高かったが、接種後のA(H1N1)pdm09に対する免疫原性はEMEA基準、FDA基準を満たさなかった。また、重症心身障害者の抗体応答は、職員と比べて低く、sPに対するOR(95%CI)は0.41(0.25-0.68)を示した。重症心身障害者では、連続シーズンの接種においても免疫原性の改善は認めなかった。副反応に関しては、両群とも接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群は認めなかった。

さらに、上述の重症心身障害者施設入所者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討した(2010/11シーズン、前向き cohort study)。シーズン中の「発熱」について、毎日検温を行い、37.8以上の発熱時は迅速診断キットによる検査およびウイルス分離を実施した。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法、すなわちワクチン接種後の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)<1:40の者と比した、HI価1:40の者における発病のORを算出して評価した(antibody efficacy [%] = (1-OR) × 100)。「接種後HI価<1:40」と比した「接種後HI価1:40」のOR(95%CI)は、「37.8以上の発熱」に対して0.82(0.36-1.88)、「キット陽性期間の発熱」に対して0.58(0.20-1.63)、「キット陽性」に対して0.52(0.12-2.24)、「ウイルス分離」に対して0.93(0.14-6.38)、「血清診断」に対して0.20(0.04-0.99)、「キット陽性期間の血清診断」に対して0.12(0.01-0.96)、「キット陽性 or 血清診断」に対して0.42(0.12-1.47)であった。ワクチン有効率を「antibody efficacy × 達成率(接種前HI価が<1:40であった者のうち接種後に1:40以上を獲得した者の割合)」により算出したところ、達成率は16%であり、ワクチン有効率は「キット陽性」に対して8%、「血清診断」に対して13%、「キット陽性期間の血清診

断」に対して14%、「キット陽性 or 血清診断」に対して9%と算出された。

また、同施設入所者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、翌2011/12シーズンのインフルエンザワクチン接種による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週後(S1)・流行後(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。

(15)山口らは、茨城県土浦市の小学生(4校:2,524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(2010/11シーズン、前向き cohort study)。2011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、2011年1月から3月の追跡期間中、インフルエンザに罹患した場合は、学校に届け出る欠席報告書と一緒に、本研究用のアンケート(発熱時期、インフルエンザの型、抗ウイルス薬処方等)を提出するよう依頼した。解析では、ワクチン接種回数が1回だけの児童はワクチン接種群に入れて検討した。1回以上ワクチンを接種したと回答したのは1,472人(接種率61.4%)であった。4校全体のインフルエンザ罹患率はA型9.2%、B型8.9%であり、インフルエンザワクチンの有効率はA型に対して33%(95%CI:-1~55%)、B型に対して14%(-32~45%)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0.86、B型発症のリスクは0.82に低下し、ともに統計学的有意差を示した。昨年度にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンを接種していた児童では、今シーズンのA型に対する罹患リスクが1.71に上昇したが、B型に対しては

明らかな関連を認めなかった。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ところ、A型では明らかな関連を認めなかったが、B型ではワクチン接種者の方が有意に短い有熱期間を示した。

2011/12シーズンにも、茨城県土浦市の小学生(4校:2,406人)を対象に、同様の調査を実施した(2011/12シーズン、前向き cohort study)。1回以上ワクチンを接種したと回答したのは1,408人(接種率59%)であった。4校全体のインフルエンザ罹患率はA型15%、B型9%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-1%(-45~30%)、B型に対して-7%(-70~32%)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0.87、B型発症のリスクは0.69に低下し、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ところ、A型・B型ともワクチン接種者の方が非接種者と比し有意に有熱期間が短かった。

2012/13シーズンにも、茨城県土浦市の小学生(4校:2,333人)を対象に、同様の調査を実施した(2012/13シーズン、前向き cohort study)。1回以上ワクチンを接種したと回答したのは1,320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。

(16)中島らは、千葉県の1医療機関で、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(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週後(S1)・流行後(S2:4~5月頃)のHI価を検討する予定である。

(17)山上、渡辺らは、大阪市内の1医療機関で、炎症性腸疾患患者88人(平均44.4歳、男51人、潰瘍性大腸炎45人、クローン病43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(2010/11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3週後(S1)・接種約7か月後(S2)の赤血球凝集抑制抗体価(HI 価)を測定した。S1におけるGMTは83(H1)、55(H3)、95(B)に上昇し、上昇倍数は7.7(H1)、6.4(H3)、4.6(B)であった。sPは81%(H1)、61%(H3)、86%(B)であった。年齢が高い者ほどsPは低く、特にBのsPに対しては統計学的有意差を示した。また、AZA/6-MPの投与を受けている者ではH1に対するsPが有意に低かった。一方、抗TNF- α 製剤を投与されている者ではH3およびBに対するsPが有意に低下していた。AZA/6-MPと抗TNF- α 製剤の組み合わせを検討したところ、両方投与されていない者と比較すると、抗TNF- α 製剤単独ではH3に対するsPが有意に低く(OR=0.13, p=0.01)、抗TNF- α 製剤とAZA/6-MPを併用している者ではH1に対するsPが有意に低かった(OR=0.056, p=0.02)。炎症性腸疾患患者ではインフルエンザワクチン1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた。しかし、抗体応答は、年齢、免疫抑制治療により影響を受けた可能性がある。

別途、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、腸管ベーチェット病6人)および健常成人16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ている(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週後(S1)・(2回目接種3週後(S2))・流行後(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、AZA/6-MPの単剤投与を受けている者は32人(37%)、抗TNF- α 製剤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。

(18)齋藤らは、大阪市内の1医療機関において筋ジストロフィーの入院患者59人(平均34.8歳、男53人)および病棟に勤務する職員41人(平均41.3歳、男18人)を対象に、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。対象者にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mlを1回接種し、接種前、接種4週後のHI 価を測定した。また、ワクチン接種後24時間の眼呼吸器症候群症状、接種後48時間の全身反応・局所反応について、共通の自記式質問票を用いて調査した。筋ジストロフィー患者のGMTは7→66に上昇し(fold-rise: 9.4)、接種後のsRは69%、sPは81%であった。これらの結果は、職員と比較して(fold-rise: 9.0、sR: 76%、sP: 73%)、統計学的有意差を認めなかった。副反応に関しては、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状を報告した者は、職員1人(両眼の充血)であった。接種後48時間以内の全身反応・局所反応は、職員と比較して筋ジストロフィー患者で有意に報告が少なく(局所反応: 31% vs. 59%、全身反応: 5% vs. 29%)、性・年齢・body mass indexで調整したORは、局所反応に対して0.27(0.07-1.12)、全身反応に対して0.17(0.02-1.44)を示した。

(19)出口らは、大阪市内の高齢者施設入所者73人(平均80.0歳、男14人)、職員46人(平均38.4歳、男11人)を対象に、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。対象者にインフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mlの1回接種を行い、接種前・接種3週後・流行後の血清を採取した。シーズン中、入所者のインフルエンザ感染は認めなかったが、職員では4人に血清学的感染(HI 価4倍以上上昇)を認め、うち1人は迅速診断も陽性であった。これら感染が疑われる者を除外し、A(H1N1)pdm09に対する抗体応答および抗体価の持続性を検討した。入所高齢者ではGMTが12→63に上昇したが(fold-rise: 5.4)、流行後には38に低下していた。職員においてもこの傾向は同様であった(GMT: 9→60→31)。入所高齢者のsPは、ワクチン接種により18%→75%に上昇したが、流行後には55%に低下していた。職員のsPも同様に推移していた(13%→76%→46%)。接種

後 48 時間以内の全身反応・局所反応に関しては、頭痛を除く総ての症状項目において、職員と比較して入所高齢者で有意に報告が少なかった。

(20)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。

(21)池松らは、福岡県内の病院職員 189 人 (平均 37.5 歳、男 40 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 (2010/11 シーズン、前向き cohort study)。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種時・接種 2 ~ 6 週後に実施した。全対象者における sP は、H1 : 45% → 78%、H3 : 56% → 89%、B : 47% → 63% に上昇した。また、接種前 HI 価 < 1:40 の者における sR は H1 : 45%、H3 : 37%、B : 19% であった。前シーズンの A(H1N1)pdm09 ワクチン接種者では、H1 の接種前 HI 価が高いため、sR が低い傾向にある。しかし、接種後の sP は、前シーズンの A(H1N1)pdm09 ワクチン接種歴による差異を認めない。H3 に対しては、前シーズンの季節性ワクチン接種者で、接種前 HI 価が高く、接種後の sR が低い、sP が高いという傾向を認めた。B に関しては、特徴的な所見を認めなかった。

(22)鷺尾らは、65 歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率に影響を与える要因を検討した (2008 年度、生態学的研究)。政府統計総合窓口 (e-Stat)、国勢調査、気象庁ホームページ、国立感染症研究所感染情報センターから、各都道府県における 65 歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率、および関連が疑われる要

因 (65 歳以上人口比率、病床数 (人口 10 万対)、65 歳以上の入院総数・外来受診総数 (人口 10 万対)、介護保険施設定員 (65 歳以上人口 10 万対)、世帯構成、インフルエンザ流行状況) の情報を得た。65 歳以上高齢者におけるインフルエンザワクチン接種率の全国平均は 56.4% であり、ワクチン接種率と有意な相関を認めた変数は、65 歳以上人口比率 ($r=0.301$)、一般病院の病床数 ($r=0.449$)、一般診療所の病床数 ($r=0.365$)、65 歳以上の入院総数 ($r=0.335$)、介護保険施設定員 ($r=0.527$) であった。

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。ワクチン以外の関連因子については、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、ステロイド投与歴、同居家族数、周囲の咳患者の存在、が検出されており、百日咳との接触機会、免疫能の低下が百日咳の発症に関与しているという reasonable な結果であると考えられる。

(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。

別途、高知県全域で2012年8月より実施している百日咳強化調査結果をまとめた。病原体定点21医療機関(内科、小児科)の医師により百日咳と診断された事例で、8月1日~10月31日の間で遺伝子検査が行われた事例を解析した。年齢層別(乳児、1-5歳、6-14歳、15歳以上)に、症状の組み合わせ(「咳の期間:3日以上、1週間以上、2週間以上」と「特有の咳」)による感度、特異度を検討した。遺伝子検査による、確定例(百日咳菌LAMP陽性)45例、否定例(百日咳菌LAMP陰性もしくはマイコプラズマ検出)77例、をgold standardとした。確定例と否定例の特性に関して、性別、推定される感染源の有無、発症から検体採取までの期間、DPTワクチン接種歴、DPTワクチンの最終接種からの年数に有意な違いはなかったが、年齢に関しては否定例で有意に高くなった(P=0.03)。症状に関しては、特に乳児で「咳の期間」が長いほど感度が低く、特異度が高くなる。また、「特有の咳」を加えない方がより感度が高くなった。現在用いている臨床診断基準について、目的、年齢に応じた症例定義を用いる必要があると考えられた。しかし、マイコプラズマなど他疾患との鑑別には限界があり、病原体サーベイランスと併せて流行を把握するとともに、臨床現場で、検査診断を行えるように、検査診断基準の確立が必要である。

さらに、宮崎県の中学校を中心とした集団発生事例(2010年11月~2011年3月)において、血清学的検査の有用性を検討した(血清学的検討)。流行を認めたA中学校(全校生徒数122人)と流行を認めなかったB中学校(全校生徒数107人)において、採血、アンケート調査(ワクチン接種歴、咳症状の有無等)を行なった。また、A中学校にて百日咳感染が疑われた者に

対しては、菌分離、遺伝子検査も実施した。A中学校における百日咳症例数は27人(確定例10人、可能性例6人、疑い例11人)であり、B中学校における症例数5人(可能性例2人、疑い例3人)に比べて有意に多かった。菌凝集素価(40倍以上)の分布は両中学校とも30%強と同様であったが、抗PT抗体価(130EU/ml以上)を示した者の割合はA中学校(13%)の方がB中学校(5%)よりも有意に多かった。A中学校において、14日以上咳を有した者では抗PT抗体価(130EU/ml以上)を示した者が有意に多かった。発症から2週間以上経過した者のデータを使用して、LAMP法・PCR法陽性(Gold standard)に対する抗PT抗体価(130EU/ml以上)の有用性を検討したところ、感度67%、特異度67%、陽性反応適中度57%、陰性反応適中度75%と算出された。ROC曲線による検討では、抗PT抗体価は菌凝集素価よりも有用であり、最適なカットオフ値は640EU/mlであることが示唆された。

(3)原らは、佐賀大学医学部での集団発生事例(2010年4月)において、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討した(後向きcohort study)。在籍者671人中636人(95%)から調査票を回収し、うち516人は流行後の血清採取にも同意した(入学時と流行終了時のペア血清がそろったのは350人)。WHOの臨床診断基準に基づく可能性例「14日以上続く咳plus(咳き込み嘔吐、突然連続して起こる咳、and/or whoop)」82人のうち、流行後に抗PT抗体価が100EU/ml以上に上昇した者は1人にすぎなかった。一方、入学時と比べて流行後の抗PT抗体価が2倍以上に上昇した者(8人)および流行後の抗PT抗体価が100EU/ml以上であった者(15人)のうち、「可能性例」は1人のみであった。以上より、不顕性感染や思い出しバイアス、誤分類、等の影響が考えられる。入学時に母子手帳のコピーを保健管理センターに提出していた1-2年生(248人分)のデータを用いて、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討したところ、WHOの臨床診断基準に基づく「可能性例」に対するDPTワクチン4回接種(vs.3回以下)のOR(95%CI)は0.37(0.14-0.96)となり、有効率は63%(4-86%)と算出された。一方、「医療機関診断例」に対するORは0.86(0.19-3.97)。「流行後血清の抗PT抗体価(100EU/ml)」に対しては0.48

(0.10-1.31)「流行後血清の IgG 陽性かつ IgM 陽性」に対しては 0.24 (0.04-1.31) と統計学的に有意な有効性を検出できず、誤分類やバイアスの影響が考えられた。

別途、佐賀大学の医学部学生 111 人(平均 19.4 歳)を対象に、DTaP ワクチン 0.2ml と 0.5ml の免疫原性を検討した(2011 年 6・7 月、RCT)。佐賀大学の百日咳流行時(2010 年)に症状のなかった学生に参加を依頼し、111 人から参加の同意を得た。対象者を性別、百日咳の抗体価(10 未満、10 以上)で層化し、0.2ml 群(55 人)と 0.5ml 群(56 人)に無作為に割り付けた。抗体価測定のための採血は、接種前と接種 4 週後に実施した。安全性に関しては、接種後 7 日間の副反応(体温、発赤、腫脹、痛み、掻痒、熱感、全身症状)について、調査票により情報収集を行った。両群とも接種後の GMT は接種前に比べて有意に上昇した。接種後 GMT および上昇倍数は、いずれの抗原に対しても、0.2ml 群と比し 0.5ml 群で有意に高かった。対象者全員が総ての抗原に対する有効抗体価を獲得した。両群とも重篤な副反応は認めなかったが、高度な腫脹は 0.5ml 群の方が多かった。若年成人への DTaP ワクチン接種は、0.2ml 群、0.5ml 群ともに十分な免疫原性を示した。

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 ヶ所の園児 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 ヶ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 ヶ月」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。研究計画策定にあたっては、小児における両ワクチンの先行症例対照研究、インフルエンザ菌・肺炎球菌による侵襲性感染症のリスク因子を検討した先行研究について、系統的レビューを実施した。両ワクチンの有効性を評価した報告は、ワクチンに含有されている菌の血清型(serotype)

による髄膜炎または侵襲性感染症を「症例定義」としているものが多く、そのような研究においては概して高いワクチン有効率が報告されている。一方、他の細菌も含めた市中肺炎を「症例定義」とした Hib ワクチン有効性研究や、ワクチンに含有されない serotype も含めた肺炎球菌による侵襲性感染症を「症例定義」とした小児用肺炎球菌ワクチン有効性研究では、統計学的に有意なワクチン有効性を示せなかった研究もあった。対照の選定において使用されたマッチング変数は、年齢（総ての研究）、性別、出生地、居住地（一部の研究）であった。また、リスク因子としては、早産・非母乳栄養・通園状況・基礎疾患・受動喫煙・社会経済学的因子などが報告されていた。これらを踏まえ、以下のプロトコルを作成した。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により調査医療機関に入院した5歳未満の小児とする。対照は、症例と性別・年齢カテゴリーが対応するもの2人を、症例の友人から選定する。友人対照が得られない場合は、一般小児科外来から病院対照の登録を実施する。情報収集は、保護者記入用調査票および医師用調査票を用いる。保護者記入用調査票では、母子手帳等で確認したワクチン接種歴の情報に加え、これまでに報告された当該感染症のリスク因子に関する情報を収集する。医師用調査票では、原因菌、病名、発症日、入院日、合併症、転記等に関する情報を収集する。大阪市立大学における倫理審査の承認を得て、研究実施の準備を整えた。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、研究を開始できる状態にある。

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、ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性・安全性についての臨床研究を実施した（2011～2013年、前向き cohort study）。

不活化ポリオワクチンの円滑な導入に向け、想定される主なワクチンスケジュールを考慮し、以下の4群における免疫原性・安全性を検討した。

・A群：【対象】既に経口ポリオワクチン（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：【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：【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-IPV 2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：【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】IPV 2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）

各群の登録数は、A群：11人、B群：49人、C群：50人、D群：43人である。A・B群の結果は、初回OPV接種後抗体価にかかわらず、IPVあるいはDPT-IPVを2回追加接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。C・D群の結果は、DPT-IPVまたはIPVを3回接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。また、IPVとDPT-IPVを交差接種した場合、その接種順序は抗体価に影響しないと考えられた。ただし、Type に対する抗体応答は、Type 1 に比べて鈍かった。また、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めたことについては、交絡因子の調整等を含め慎重な検討が必要と考えられた。しかし、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 を上回る抗体が誘導された。この所見は OPV、IPV および DPT-IPV の互換性を支持するものであった。

さらに、対象児 153 人について、接種後 5 年間に於ける抗体価の持続性を検討中である (2013~2018 年、前向き cohort study)。

(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、 $\{(\text{対象地域へのワクチン出荷数} / \text{接種回数}) - \text{対象地域の児数}(\text{出生数})\} \times 100(\%)$ 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%)。日常診療でワクチン接種を行っている医師は、定期接種ワクチン: BCG (29%) ~ インフルエンザ (91%)、任意接種ワクチン: ロタウイルス (15%) ~ インフルエンザ (90%) であった。接種を推奨する医師は、定期接種ワクチン: BCG (74%) ~ インフルエンザ (95%)、任意接種ワクチン: ロタウイルス (48%) ~ インフルエンザ (92%) であった。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)田中は、小児急性中耳炎における肺炎球菌ワクチンの現況についてまとめた。約 70% の乳幼児が少なくとも 1 回の急性中耳炎に罹患するが、薬剤耐性菌の出現などにより、急性中耳炎の難治化が問題となっている。そこで、急性中耳炎の予防として、ワクチンに対する期待が高まっている。急性中耳炎に対する 7 価肺炎球菌ワクチンの有効性は数パーセントと報告されているが、反復性中耳炎に対する予防効果は 23% とも報告されている。7 価ワクチンの予防効果はそれほど大きくないものの、ワクチン接種の時期によっては重症化予防が大きく見込める可能性がある。また、多価の新たなワクチン導入によって、小児急性中耳炎に対してより高い予防効果を期待できる可能性もある。

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、(イ) 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。(ロ)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。

別途、費用効用分析を用いて、0歳児に対する公費助成7価肺炎球菌ワクチン(PCV-7)接種プログラムから13価肺炎球菌ワクチン(PCV-13)接種プログラムへ移行する際の効率性、すなわち「金額に見合う価値(value for money)」について分析を行った。費用は直接費用と生産性損失を、効果の指標は「獲得された質調整生存年(QALY)」を、接種の効率性の評価は「増分費用効果比(ICER)」を用いた。シナリオは、(1)急性中耳炎(AOM)に対するPCV-13の追加的防御効果の有無、(2)費用の種類(直接医療費のみと生産性損失も含む場合)の組み合わせとして合計4通りとした。それぞれのシナリオごとに余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成し、ICERを求めた。ワクチン効果(菌血症、髄膜炎、肺炎、急性中耳炎の減少効果)は海外の文献から、肺炎球菌性諸疾病の罹患率・予後、直接医療費は岩田ら(2008)、神谷ら(2010)と山中ら(2008)から引用した。生産性損失については賃金構造基本統計調査より推計した。モデルは1年を1サイクルとし、100サイクルを廻した。2年目以降に発生する費用とQALYは共に3%の割引率を適用した。PCV-7とPCV-13の1回あたりの接種費用をそれぞれ10,000円と13,000円と仮定した場合、AOMに対する追加的防御効果なしのシナリオでは、生産性損失にかかわらずPCV-7からPCV-13の移行によって追加的に1QALYを獲得するための費用が3,500万円を上回った。一方、AOMに対する追加的防御効果ありのシナリオでは生産性損失を含まない場合、移行によって

追加的1QALY獲得あたりの費用が34万円であったが、生産性費用を含むと移行は“cost less and gain more”、すなわち、費用節約的な結果となった。PCV-13のAOMに対する追加的な防御効果がなければ、PCV-7からPCV-13への移行はWHOが示したGDP per capitaの3倍という公衆衛生プログラムの効率性の判断基準(約1,100万円/QALY)を大きく上回り費用効果的とは言えないが、AOMに対する追加的な防御効果があれば、移行は極めて費用効果的であることが示された。

さらに、23価肺炎球菌ワクチン(23-PPV)の再接種および他の不活化ワクチンとの同時接種について、認知度や実施状況を検討した。2010年8月までに23-PPVの公費助成を実施した374自治体の14,953内科診療所、および公費助成を行っていない1,376自治体の50,421内科診療所から、それぞれ2,000診療所を無作為抽出して、診療所の代表医師に対するアンケート調査を実施した(2011年2～4月)。回答を得た1,327人のうち(回収率33%)、助成を行っている地域の診療所(助成あり群)は42%であった。同時接種の認知割合は、助成あり群で48%、助成なし群で42%と同様であったが、再接種の認知割合は、助成あり群(78%)の方が助成なし群(71%)よりも有意に高かった。また、2010年10月～2011年1月における23-PPV接種、再接種および同時接種の実施状況は、助成あり群でそれぞれ85%、74%、39%であり、助成なし群(31%、11%、6%)よりも有意に高かった。再接種または同時接種をすすめない理由として「副反応」と「自治体による助成」が上位に認められた。

(2)森らは、北海道の70～79歳在宅高齢者を対象に、2010/11シーズンのワクチン接種状況と2011年度の年間総医療費との関連を検討した(2012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年に自記式質問票調査(郵送法)を行い、2010/11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、2011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(回答率82%)、国保医療費または後期高齢者医療費情報の得られた717人を対象とした。対象者の2011年度年間総医療費は平均593,121円であり、2010/11シ

ーズンのインフルエンザワクチン接種者は非接種者よりも年間総医療費が約15万円高かった。また、肺炎球菌ワクチン接種歴を有する者では、有さない者と比べて、2011年度の年間総医療費が約12万円高かった。年間総医療費の中央値で高額群と低額群に分類し、各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2.07 (1.47-2.93) であり、非接種者と比べて、総医療費高額の方が多くという結果が得られた。肺炎球菌ワクチン接種者の調整ORは1.27 (0.61-2.63) であり、総医療費との関連は明らかではなかった。本研究では、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種と年間総医療費の情報が、同一時期のものでないため、結果の解釈に注意を要する。

さらに、同対象者について、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)。2013年2月に自記式質問票調査 (郵送法) を行い、2012/13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、総医療費高額の方が多く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、2011年10月1日~2012年2月10日に大阪府定点から搬入された上記道由来検体について、リアルタイムPCR法によりインフルエンザウイルス、ライノ・エンテロウイルス、パラインフルエンザウイルス1型・3型、

ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス、ヒトボカウイルスの検索を行なった。アデノウイルスについてはコンベンショナルなPCR法で検出した。311検体のうち、131検体からインフルエンザAH3亜型、3検体からA型共通領域、1検体からAH1pdm亜型、6検体からB型、60検体からはインフルエンザウイルス (型不明) が検出された。ライノウイルスは25株、エンテロウイルス4株、アデノウイルス3株、RSウイルス3株、ヒトボカウイルス1株が検出されたが、パラインフルエンザウイルスおよびヒトメタニューモウイルスは検出されなかった。ウイルスが検出されなかった検体は82検体 (26%) であった。2011/12シーズンの「インフルエンザ様疾患」の8%は、他のウイルスに起因した。インフルエンザウイルスと他ウイルスの重感染は11検体 (4%) に認めしたが、重感染のために重症化した症例はいなかった。

別途、18歳以上の健常成人47人 (年齢22-72歳、中央値39歳) を対象に季節性インフルエンザワクチンを行い、流行野生株 (H3N2) に対する抗体応答を検討した (2011/12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4-11週後に行い、ワクチン株 (A/Victoria/210/2009) と2011/12シーズンの流行野生株 (2株) に対するHI価を測定した。なお、流行野生株 (2株) の抗原性は、ワクチン株の抗原性とは16倍程度の差異を示した。ワクチン株 A/Victoria/210/2009 (H3N2) に対するGMTは51 (接種前) →68 (接種後) に上昇し、上昇倍数は1.3、sRは6%であった。sPは81→89%に上昇した。一方、流行野生株 A/Osaka/110/2011 (H3N2) に対するGMTは14→25に上昇し、上昇倍数は1.8、sR: 21%、sP: 19→43%であった。A/Osaka/05/2012 (H3N2) に対しては、GMTは30→42に上昇し、上昇倍数は1.4、sR: 17%、sP: 57→72%であった。対象者全員が前シーズンもインフルエンザワクチン (A/Victoria/210/2009を含む) を接種していたため、2011/12シーズン接種前のsPが81%と高くなっていた。従って、ワクチン株に対する上昇倍数、抗体応答率が低いのは、抗体価の頭打ち現象と考える。流行野生株に対する抗体応答は、EMA基準には及ばないが一定の抗体誘導を示していた。

さらに、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、2012/13シーズンも同様の調査を実施した (2012/13シー

ズン、前向き cohort study)。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種前および接種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、入江、福島、大藤を中心に、平成23年度24人、平成24年度24人、平成25年度21人の班員が共同して、米国疾病管理センター (CDC) の予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告2011年版「Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011 (MMWR; 60(33): 1128-32)」₁、2012年版「Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2012–13 Influenza Season (MMWR; 61(32): 613-8)」および「Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Influenza A (H3N2)v Virus and Updated Case Count — United States, 2012 (MMWR; 61(32): 619-21)」₁、「Interim Information for Clinicians

about Human Infections with H3N2v Virus (http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-clinician.htm)」₁、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、2011年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さところ(編集) 廣田良夫・葛西健(監修);「インフルエンザの予防と対策、2012年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さところ(編集) 廣田良夫・葛西健(監修);「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・大藤さところ(編集) 廣田良夫・葛西健(監修))。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられている。インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものとする。

F. 健康危険情報

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, Shimano 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
Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y.	Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C.	Influenza Other Respi Viruses	7(3)	456-65	2013
Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, Maeda A, Hirota Y.	Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: a prospective observational study assessing antibody efficacy.	Vaccine	30(52)	7630-6	2012
Sakai E, Yamamoto T, Yamamoto K, Mizoguchi Y, Kaneno H, Ihashi M, Takano M,	IgG3 deficiency and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza.	Pediatrics International	54 (6)	758-61	2012

Anzai K, Kase T, Shimotsuji T					
Kondo M, Yamamura M, Hoshi SL, Okubo I.	Demand for pneumococcal vaccination under subsidy program for the elderly in Japan.	BMC Health Service Research	12:12	313	2012
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Cost-effective policy option in launching a community-based pneumococcal vaccination program among the elderly in Japan.	Aging Reserch	4:e8	53-60	2012
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan.	Vaccine	30(22)	3320-8	2012
Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Sugiura S, Kohdera U, Itoh Y, Ide S, Ohbu K, Hirota Y.	Pediatric hospitalizations with influenza A infection during the 2009-2010 pandemic in five hospitals in Japan.	Pediatrics International	54(5)	613-8	2012
Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Maeda K, Fujioka M, Hirota Y	Immunogenicity and reactogenicity of a monovalent inactivated 2009 influenza A vaccine in adolescents: with special reference to pre-existing antibody	The Journal of Pediatrics	160(4)	632-7	2012
Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, Suzuki H, Tsutsumi H, Haruta T, Mitsuda T, Yamazaki T	Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia	Pediatrics International	53(2)	264-76	2011
Okada K	Evaluation of ELISA Kit for Detection of pertussis-associated IgG antibodies	Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science	65(4)	531-6	2011
Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, Honma J, Maeda K, Ohfuji S, Tanaka K, Hirota Y	Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability	Vaccine	29(46)	8323-9	2011
Nakaya H, Yamamoto T, Takano M, Yamamoto K, Hujikawa Y, Morikawa S, Kase T, Shimotsuji T	Alice in Wonderland syndrome caused by the 2009 pandemic H1N1 influenza A virus	The Pediatric Infectious Disease Journal	30(8)	725-6	2011
Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y	Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination.	Journal of Infectious Diseases	203(9)	1301-8	2011
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	日小医学会報	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、大藤さとし、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、大藤さとし、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)	290-2	2013
広瀬かおる、續木雅子、林 嘉光、鈴木幹三	高齢者入所施設における肺炎球菌ワクチンのインフルエンザワクチンとの同時接種及び再接種に対する認識と対応についての調査	日本公衆衛生雑誌	59(6)	407-14	2012
鈴木幹三、矢野久子	デイサービスなど利用前の感染症検査の必要性・対応(Q&A)	日本医事新報	4622	60-1	2012
鈴木幹三、林 嘉光、菅 栄、矢野久子	高齢者介護施設における感染管理体制(解説/特集)	化学療法の領域	28(12)	2349-54	2012
前田章子、森川佐依子、加瀬哲男、入江 伸、廣田良夫	インフルエンザウイルス抗体価測定に関する問題点-2006/07シーズンワクチン株A/広島/52/2005 (H3N2) の非特異的凝集抑制物質 (non-specific inhibitor) 感受性に関する検討	感染症学雑誌	86(4)	400-4	2012
森川佐依子、廣井 聡、加瀬哲男、松井陽子、伊達啓子、大平文人、熊井優子、浅田留美子、一居 誠	8月に見られたAH3亜型インフルエンザウイルスの院内流行 大阪府	病原微生物検出情報	33(10)	270-1	2012

森川佐依子、加瀬哲男	ウイルス感染症検査診断の新しい展開 インフルエンザの診断	臨床と微生物	39(6)	663-7	2012
中野貴司	ポリオワクチン～生と不活化どちらがよいか	小児科診療	75(4)	624-30	2012
中野貴司	インフルエンザ治療薬で早期解熱して外出すると、人に感染してしまうのでしょうか。また、新しくなった学校保健安全法のインフルエンザにおける出席停止基準について教えてください	インフルエンザ	13(3)	170	2012
中野貴司	インフルエンザワクチンの有用性	臨床と研究	89(12)	1662-6	2012
中野貴司	序(ミニ特集:不活化ポリオワクチン)	小児科臨床	65(11)	2277-80	2012
岡田賢司	百日咳抗体 IgG 検出 EIA 法による診断補助ならびにワクチン効果判定の有用性	Scheneller	82	8-12	2012
岡田賢司	百日咳における血清診断の意義と評価	臨床検査	56(4)	412-6	2012
岡田賢司	百日咳の検査と診断	小児内科	44(7)	1043-6	2012
岡田賢司	典型的な症状と検査値を示した1か月の男児とその家族の症状と検査値	検査と技術	40(10)	1167-74	2012
岡田賢司	英国・米国で増加している百日咳	小児科臨床	65(10)	2262-8	2012
岡田賢司	百日咳の現状と診療	化学療法の領域	28(11)	59-66	2012
鷺尾昌一、今村桃子、武富正彦、山崎律美、前田一洋、藤澤伸光、渋谷暁春、井手三郎	施設入所高齢者に対する新型インフルエンザ(AH1N1)2009単価ワクチン接種の経験 - 免疫反応性と副反応 -	臨床と研究	89(2)	235-8	2012
鷺尾昌一、東出俊之、大浦麻絵、丸山玲緒、陣野原庸治、宮地佐栄、垣内英樹、川原田信、近藤亨子、坂内文男、森 満	施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果 - 北海道インフルエンザ研究 -	臨床と研究	88(3)	367-70	2011
鈴木幹三、山本洋行、矢野久子	在宅医療における感染症の管理と予防に対する今後の展望 行政の立場から	化学療法の領域	27	2533-40	2011
加瀬哲男	注目されるウイルス感染症と制御対策	防菌防黴	39	291-5	2011
森川佐依子	新型インフルエンザについて	防菌防黴	39	297-306	2011
加瀬哲男	VPD(vaccine preventable diseases)のサーベイランス	総合臨床	60	2198-203	2011

大藤さとこ、廣田良夫	インフルエンザ	総合臨牀	60	2275-81	2011
中野貴司	7価肺炎球菌コンジュゲート (結合型)ワクチン	医薬ジャーナル	47(2)	761-7	2011
中野貴司	肺炎球菌, Hib, ロタウイルス	保健師ジャーナル	67(12)	1086-93	2011
中野貴司	肺炎球菌予防戦略の展開～結合型 ワクチンの中耳炎予防効果は?	小児耳鼻 咽喉科	32(3)	297-304	2011
原めぐみ	インフルエンザワクチンって本当に効くの?	チャイルドヘル ス	14	31-5	2011
高山直子、鷺尾昌一、小泉由美、 橋本智江、泉 キヨ子	新型インフルエンザ流行時における 北陸地方の高齢者施設のインフ ルエンザワクチン接種状況	日本老年看護学 会誌	15(2)	64-72	2011
豊島泰子、鷺尾昌一、高橋裕明、 大熊和行、井手三郎、荒井由美子	三重県の高齢者入所施設における 季節性・新型インフルエンザワ クチンの接種状況	厚生指標	58(13)	25-30	2011
高山直子、鷺尾昌一、橋本智江、 小泉由美	北陸地方の高齢者施設における入 所者および看護・介護職員のイン フルエンザ感染とワクチン接種状 況	北陸公衆衛生学 会誌	38(1)	15-8	2011
高山直子、鷺尾昌一	高齢者施設におけるインフルエン ザ予防対策	聖マリア学院紀 要	2	59-62	2011

【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
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	2013	
鈴木幹三	在宅抗菌薬治療	山口 徹、	今日の治療指針	医学書院	東京	2012	1319-20

中野貴司	肺炎球菌コンジュゲート(結合型)ワクチンの現状と将来	北原光夫、 福井次矢 松本慶蔵	2012年版 改訂3版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開	医薬ジャーナル社	大阪	2012	30-51
岡田賢司	百日咳菌	牛島廣治	小児感染症マニュアル2012第3版	東京医学者	東京	2012	71-7
岡田賢司	DPTワクチン 百日咳ワクチンを中心に	渡辺 博	小児の予防接種Q&A	総合医学社	東京	2012	328-34
岡田賢司		河野 茂	咳嗽に関するガイドライン第2版	社団法人日本呼吸器学会	東京	2012	
岡田賢司	成人の百日咳と乳幼児の場合との診断方法の違い	山田俊幸	臨床検査Q&A増刊号	医学書院	東京	2012	1236-7
岡田賢司	百日咳	五十嵐隆	小児疾患の診断治療基準第4版	東京医学社	東京	2012	340-1
小笹晃太郎、 入江 伸、 福島若葉、 大藤さところ 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	2012	1-66
Kanzo Suzuki	Oral care and aspiration pneumonia.	Nagato Natsume	Manual for oral care	Quintessence Publishing Co	Tokyo	2011	32-4