

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

---

ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と  
VPDの疾病負荷に関する疫学研究

---

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

平成 30 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

## 緒 言

2001(平13)年11月に予防接種法が改正され、インフルエンザが定期接種の対象(B類疾病)に位置付けられた。この時、過去のインフルエンザワクチン有効性を巡る混乱に鑑み、翌2002(平14)年度から厚生労働科学研究費補助金によって、疫学を柱とする研究班が組織されることとなった。以来、3年一期として現在は6期目になるが、この間、2014(平26)年度より公募研究から指定研究へ、2016(平28)年度より厚生労働科学研究費補助金から厚生労働行政推進調査事業費補助金への切り替えが行われた。

これまでの研究班の変遷を以下に示す。

### 【第1期：2002-04(平14-16)年度】

インフルエンザ予防接種のEBMに基づく政策評価に関する研究(新興・再興感染症研究事業)

### 【第2期：2005-07(平17-19)年度】

インフルエンザをはじめとした、各種予防接種の政策評価に関する分析疫学研究(新興・再興感染症研究事業)

### 【第3期：2008-10(平20-22)年度】

インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究(新興・再興感染症研究事業)

### 【第4期：2011-13(平23-25)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(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

### 【第5期：2014-16(平26-28)年度】

ワクチンの有効性・安全性評価とVPD対策への適用に関する分析疫学研究(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

### 【第6期：2017-19(平29-31)年度】

ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

研究班員の背景は、疫学、臨床(小児科、内科、産婦人科など)、微生物、臨床薬理、医療経済など多岐にわたり、それぞれの専門分野において、或いは協力しながら、ワクチンの有効性、安全性、免疫原性、費用対効果等の研究に取り組んでいる。研究対象のワクチンとしては、第1期はインフルエンザのみを対象としていたが、現在、百日咳、B型肝炎、ポリオ、肺炎球菌、ロタウイルスなどにも対象を広げている。また、第5期目からはVPD(vaccine preventable disease)の疾病負荷に関する研究にも着手した(Vaccine 2017; 35: 4787)。

現在の第6期研究班では、初年度からインフルエンザワクチンH3株(埼玉株、香港株)の選定を巡る問題に直面し、困難な臨床試験を遂行することとなった。予防接種の円滑な推進には、国を問わず、常に“エビデンスの補充”が求められる。「指定研究」であることの責任を理解し、真摯に研究を進めていかねばならない。

平成30年3月

廣田 良夫

## 目 次

### 研究班構成員名簿

#### I. 総括研究報告書

- ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 …………… 1  
研究代表者：廣田良夫

#### II. 分担研究報告書

##### 1) 厚生労働省意向による特定研究

- A/ 埼玉 /103/2014(CEXP002) 株と A/ 香港 /4801/2014(X-263) 株を用いた  
インフルエンザワクチンの免疫原性に関する比較検討 …………… 15  
研究分担者：福島若葉、入江 伸、都留智己、森川佐依子、大藤さところ  
研究協力者：井上 恵、石橋元規、神代弘子、廣井 聡、中田恵子、加瀬哲男、  
伊藤一弥、前田章子  
研究代表者：廣田良夫

- 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：2016/17 シーズン …………… 23  
研究分担者：福島若葉、森川佐依子、大藤さところ  
研究協力者：藤岡雅司、松下 享、久保田恵巳、八木由奈、高崎好生、進藤静生、  
山下祐二、横山隆人、清松由美、廣井 聡、中田恵子、前田章子、  
伊藤一弥、加瀬哲男  
研究代表者：廣田良夫

- OPV/IPV 接種児における抗体持続（抗体価の経年推移）の検討 …………… 37  
研究分担者：入江 伸、都留智己、福島若葉、大藤さところ、中野貴司  
研究協力者：進藤静生、高崎好生、横山 隆、山下祐二、芝尾敬吾、伊藤一弥、  
白源正成、麦谷 歩、井上 恵、神代弘子、三浦由子、洲崎みどり、  
真部順子、石橋元規、前田章子  
研究代表者：廣田良夫

##### 2) インフルエンザ分科会

- 伊豆大島におけるインフルエンザワクチンの有効性（2009-2011 シーズン）の解析 …………… 45  
研究分担者：齋藤智也

- 2016/17 シーズンのインフルエンザワクチンの有効性評価  
ー 2015/16 シーズンとの比較を中心にー …………… 48  
研究協力者：中村英夫  
研究分担者：福島若葉

- 2016/17 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 …………… 58  
研究協力者：山口真也

不活化インフルエンザワクチンを3シーズン連続接種した医療施設職員における ワクチン抗原A(H1N1)pdm09への繰り返し曝露と免疫原性の関連 .....	66
研究分担者：入江 伸、都留智巳、福島若葉、大藤さところ、森川佐依子 研究協力者：伊藤一弥、白源正成、麦谷 歩、井上 恵、神代弘子、三浦由子、 洲崎みどり、真部順子、石橋元規、平塚磁郎、千色純子、河野優二、 前田章子、加瀬哲男 共同研究者：五味康行、吉井洋紀 研究代表者：廣田良夫	
2016/17シーズンの大阪府におけるインフルエンザの流行について .....	71
研究分担者：森川佐依子 研究協力者：廣井 聡、中田恵子、加瀬哲男	
健康成人におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の検討 .....	77
研究分担者：織田慶子 研究協力者：樋口恵美	
<b>3) 百日咳分科会</b>	
百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究 .....	79
研究分担者：岡田賢司、大藤さところ、中野貴司 研究協力者：本村知華子、西村直子、藤野元子、吉川哲史、宮田章子、三原由佳、 田中敏博、伊東宏明、笠井正志	
地域流行に対するワクチンを用いた百日咳の予防に関する研究 .....	82
研究分担者：砂川富正 研究協力者：神谷 元、八幡裕一郎、土橋西紀、浜田文彦、松本道明	
妊婦における百日咳含有ワクチン接種の知識・態度とワクチン接種行動に関する研究 .....	85
研究分担者：砂川富正 研究協力者：河上祥一、神谷 元、八幡裕一郎、小林祐介、土橋西紀	
<b>4) 高齢者肺炎分科会</b>	
高齢者肺炎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予防効果に関する 症例対照研究 .....	91
高齢者肺炎研究グループ 研究分担者：鈴木幹三、大藤さところ、福島若葉 研究協力者：近藤亨子、前田章子、武田博明、土田文宏、佐藤千紗、西塚 碧、 坪井永保、村瀬享子、高橋由以、吉村邦彦、青島正大、中島 啓、 吉川理子、叶宗一郎、中森祥隆、菅 榮、太田千晴、宇佐美郁治、 加藤宗博、山本和英、岩島康仁、柴田尚宏、中村 敦、足立 暁、 児島康浩、山田保夫、川村秀和、丹羽俊朗、川合淳郎、永坂博彦、 宮川浩一、伊藤雄二、青山恵美、名倉明日香、住田千鶴子、早川富博、 岩本里美、矢野久子、村端真由美、伊藤功朗、堀江秀行、白石 訓、 南里純代、中浜 力、上田章人、後藤浩之、宮下修行、東山康仁、 塚本美鈴、宮崎泰可、大島一浩、迎 寛 共同研究者：三沢昌史、野間 聖、大槻 歩 研究代表者：廣田良夫	



5) 新規ワクチン分科会	
ロタウイルスワクチンの有効性評価 .....	97
研究分担者：原めぐみ	
研究協力者：荒木 薫、牟田広実、青木才一志	
ロタウイルスワクチンの接種に関連する要因、および、ロタウイルス胃腸炎による児や 保護者への負担の検討 .....	99
研究分担者：原めぐみ	
研究協力者：越田理恵、荒木 薫	
56 歳以上に対する髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性に関する研究 .....	103
研究分担者：中野貴司	
共同研究者：田中孝明、福島慎二	
妊婦の百日咳予防接種の費用効果分析 .....	106
研究分担者：近藤正英	
研究協力者：星 淑玲	
高齢者肺炎球菌ワクチン接種における定期接種化の影響 .....	114
研究分担者：近藤正英	
研究協力者：庄野あい子、星 淑玲	
6) 広報啓発分科会	
2017 年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行 .....	117
研究分担者：大藤さところ、入江 伸、福島若葉、都留智巳、原めぐみ、鈴木幹三	
研究協力者：伊藤一弥、石橋元規、井上 恵、近藤亨子、白源正成、洲崎みどり、 麦谷 歩、吉田英樹、前田章子、加瀬哲男、葛西 健	
研究代表者：廣田良夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	121

## 研究班構成員名簿

平成29年度 ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と  
VPDの疾病負荷に関する疫学研究班 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	医療法人相生会臨床疫学研究センター 保健医療経営大学	センター長 学 長
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	教 授
	大藤 さとこ	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	岡田 賢司	学校法人福岡学園 福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 基礎・専門基礎分野	教 授
	中野 貴司	川崎医科大学小児科学	教 授
	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	准 教 授
	森川 佐依子	大阪健康安全基盤研究所森ノ宮センターウイルス課	主任 研究員
	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
	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
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター	室 長
	鈴木 幹三	名古屋市立大学看護学部	客員 研究員
	近藤 正英	筑波大学医学医療系	教 授
	織田 慶子	保健医療経営大学	教 授
	齋藤 智也	国立保健医療科学院健康危機管理研究部	上席主任研究官
	小笹 晃太郎	公益財団法人放射線影響研究所疫学部	部 長
	葛西 健	世界保健機関西太平洋地域事務局 (WPRO)	事業統括部長
	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
	越田 理恵	金沢市保健局	局 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代謝免疫係	主 任
	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	国立感染症研究所感染症疫学センター	協力 研究員
	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
	松井 珠乃	国立感染症研究所感染症疫学センター第一室	室 長
	菅野 恒治	菅野小児科医院	院 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	理 事 長
	横山 隆	医療法人横山小児科医院	顧 問
	横山 隆人	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
	芝尾 敬吾	医療法人しばおクリニック	院 長
清松 由美	医療法人きよまつ小児科医院	院 長	
渡辺 憲治	兵庫医科大学腸管病態解析学	特任 准教授	
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	
津村 直幹	久留米大学医学部小児科	講 師	
大津 寧	久留米大学医療センター小児科	講 師	
田中 征治	久留米大学医学部小児科	助 教	
山崎 和子	埼玉医科大学総合医療センター小児科	医 師	
井手 悠一郎	聖マリア学院大学看護学部	講 師	
Timothy M. Uyeki	Centers for Disease Control and Prevention	疫学 専門家	
中村 英夫	中村小児科医院	院 長	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	川合 秀治	介護老人保健施設竜間之郷	代 表 者
	仲田 裕行	介護老人保健施設ケーアイ	施 設 長
	藤岡 雅司	ふじおか小児科	院 長
	松下 享	松下こどもクリニック	院 長
	久保田 恵巳	くぼたこどもクリニック	院 長
	八木 由奈	八木小児科	副 院 長
	吉田 英樹	大阪市保健所	所 長
	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科 研究支援プラットフォーム生物統計部門	技 術 職 員 医 学 博 士
	出口 昌昭	市立岸和田市民病院	副 院 長
	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	特 任 講 師
	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 医療法人相生会臨床疫学研究センター墨田病院分室 保健医療経営大学	助 室 長 特 任 教 授
	三原 由佳	宮崎県立宮崎病院小児科	医 師
	本村知華子	国立病院機構福岡病院小児科	医 長
	西村 直子	江南厚生病院こども医療センター	副 院 長
	藤野 元子	済生会中央病院小児科	副 医 長
	吉川 哲史	藤田保健衛生大学小児科	教 授
	宮田 章子	さいわいこどもクリニック	院 長
	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
	青木才一志	あおき小児科	院 長
	牟田 広実	いいつかこども診療所	院 長
	廣井 聡	大阪健康安全基盤研究所感染症部ウイルス課	主任 研究員
	中田 恵子	大阪健康安全基盤研究所感染症部ウイルス課	主任 研究員
	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院	医 師
	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック	薬 剤 師
	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
	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック	医 師
	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック	薬 剤 師
	三浦 由子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター	臨床検査技師
	真部 順子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター	企 画 部
	平塚 磁郎	医療法人相生会墨田病院	臨床検査技師
	千色 純子	医療法人相生会墨田病院	看 護 師
	河野 優二	医療法人相生会墨田病院	臨床検査技師
	本間 太一	医療法人相生会墨田病院	臨床検査技師
	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	倉敷市立児島市民病院小児科	医 師
	大平 文人	大阪府立精神医療センター	医 師
	土橋 西紀	広島大学大学院医歯薬保健学研究院公衆衛生学	助 教
	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疫学センター	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	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	森畑東洋一	もりはた小児科	院 長
	高橋 琢理	国立感染症研究所感染症疫学センター	研 究 員
	浜田 文彦	医療法人慈孝会はまだ小児科	院 長
	小林 祐介	国立感染症研究所感染症疫学センター	協力研究員
	河上 祥一	医療法人社団愛育会福田病院	病 院 長
	山本 和英	かざクリニック	院 長
	菅 栄	医療法人開生会かいせい病院	院 長
	中村 敦	名古屋市立大学大学院医学研究科	病 院 教 授
	太田 千晴	豊川市民病院呼吸器内科	部 長
	加藤 宗博	旭労災病院呼吸器科	主 任 部 長
	宇佐美郁治	旭労災病院呼吸器科	副 院 長
	今井誠一郎	京都予防医学センター	医 師
	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
	山田 保夫	やまクリニック	院 長
	川村 秀和	川村医院	院 長
	吉村 邦彦	三井記念病院呼吸器内科	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	部 長 代 理
	中森 祥隆	三宿病院呼吸器科	非 常 勤 医 師
	吉川 理子	三宿病院呼吸器科	部 長
	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	部 長
	伊藤 雄二	総合大雄会病院呼吸器内科	部 長
	青山 恵美	総合大雄会病院	看護管理師長
	矢野 久子	名古屋市立大学看護学部	教 授
	村端真由美	三重大学医学部看護学科	准 教 授
	川合 淳郎	川合内科・小児科	副 院 長
	住田千鶴子	稲沢市民病院感染対策室	管理看護師長
	伊藤 功朗	京都大学医学部附属病院呼吸器内科	助 教
	柴田 尚宏	東濃厚生病院	副 院 長
	南里 純代	大阪市立十三市民病院医療安全対策室	感染管理認定看護師
	宮川 浩一	みやがわクリニック	理 事 長
	白石 訓	大阪市立十三市民病院呼吸器内科	部 長
	武田 博明	済生会山形済生病院トータルクオリティーマネージメント	セ ン タ ー 長
	永坂 博彦	永坂内科医院	院 長
	土田 文宏	済生会山形済生病院呼吸器内科	副 部 長
	佐藤 千紗	済生会山形済生病院呼吸器内科	副 医 長
	西塚 碧	済生会山形済生病院呼吸器内科	医 師
坪井 永保	坪井病院	理 事 長	
村瀬 享子	坪井病院呼吸器内科	医 師	
高橋 由以	坪井病院呼吸器内科	医 師	
中浜 力	中浜医院	院 長	

区 分	氏 名	所 属	職 名	
研究協力者	上田 章人	藤立病院	病 院 長	
	後藤 浩之	ごとう内科クリニック	理 事 長	
	迎 寛	長崎大学病院呼吸器内科	教 授	
	宮崎 泰可	長崎大学病院呼吸器内科	講 師	
	東山 康仁	北松中央病院	理 事 長	
	塚本 美鈴	北松中央病院呼吸器内科	医 長	
	堀江 秀行	公立小浜病院	内 科 副 医 長	
	叶 宗一郎	三宿病院呼吸器科	部 長	
	早川 富博	愛知厚生連足助病院	院 長	
	岩本 里美	愛知厚生連足助病院	感染制御課長	
	名倉明日香	稲沢市民病院消化器内科	医 長	
	大島 一浩	長崎大学病院呼吸器内科	医 員	
	星 淑玲	筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学	研 究 員	
	庄野あい子	明治薬科大学公衆衛生・疫学研究室	講 師	
	共同研究者	樋口 恵美	ほほえみクリニック	院 長
		松浦 知香	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	研 究 員	
田中 孝明		川崎医科大学総合医療センター小児科	講 師	
伊東 宏明		亀田総合病院小児科	部 長	
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・感染症科	助 教	
笠井 正志		兵庫県立こども病院感染症科	科 長	
山本 裕子		医療法人やまもと医院	副 院 長	
高杉 尚志		医療法人高杉会 高杉こどもクリニック	院 長	
三宅真砂子		三宅内科小児科医院	副 院 長	
上田 美子		清音クリニック	副 院 長	
三沢 昌史		亀田総合病院呼吸器内科	部 長	
大槻 歩		亀田総合病院呼吸器内科	医 師	
津川 毅		札幌医科大学小児科	特 任 講 師	
武知茉莉亜		株式会社電通パブリックリレーションズ ヘルスケアコミュニケーションズ1部		
守田 貴子		純真学園大学保健医療学部医療工学科	准 教 授	
来海 和彦		一般財団法人化学及血清療法研究所 研究部	次 長	
松浦 健太		一般財団法人化学及血清療法研究所 ワクチン事業部門第二製造部1課	課 長	
Emmanuel Vidor		Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur SA (France)	Global Medical Expert	
Su Peing Ng		Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur SA (France)	H e a d	
酒井 伸夫		デンカ生研株式会社ワクチン学術部	ワクチン企画推進部長	
丸山 裕一		デンカ生研株式会社ワクチン研究部	部 長	
三森 重孝		デンカ生研株式会社ワクチン研究部	部 長 代 理	
五味 康行	一般財団法人 阪大微生物病研究会研究開発部門開発部	部 長		
吉井 洋紀	一般財団法人 阪大微生物病研究会信頼性保証部門 メディカルアフェアーズ課	課 長		
小林 真之	MSD 株式会社メディカルアフェアーズワクチン領域 メディカルアドバイザー メディカル・サイエンス・リエゾン	マネージャー		

# I . 総括研究報告書

## ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究

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

### 研究要旨

#### 厚生労働省意向による特定研究

##### 1) 埼玉株／香港株ワクチン免疫原性分科会

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

##### 2) 定点モニタリング分科会

① 6歳未満児 1,007 人（平均 2.7 歳）では、PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整オッズ比（OR）は、1 回接種で 0.58(0.32-1.06)、2 回接種で 0.59(0.40-0.86) であった（大阪、福岡、2016/17 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

##### 3) ポリオ感受性分科会

① 2011-2013 年に実施した「ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性・安全性試験」の対象児では、接種後 4 年間に中和抗体価 1:8 未満まで低下した者は、A 群（sOPV → sIPV → sIPV → sIPV）7 人のうち 2 人（Wild 株 I 型に対して）、B 群（sOPV → wIPV → wIPV → wIPV）33 人のうち 1 人（Sabin 株 I 型と Wild 株 I 型に対して）であった。また、いずれの群も、接種 10 年後までに抗体保有割合が 83%以下に低下すると推計された（福岡、2013～2018 年、前向き cohort study）。

#### プロジェクト研究

##### 4) インフルエンザ分科会

① 一般住民 700 人（1 歳から 64 歳）では、PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 1～12 歳で 0.23(0.13-0.41)、13～64 歳で 0.37(0.17-0.83) であった（東京、2010/11 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

② 6歳未満児 2,694 人（平均 2.8 歳）では、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 0.61(0.50-0.75) であった。型別にみると、A 型に対する調整 OR は 0.64(0.52-0.79)、B 型に対する調整 OR は 0.41(0.24-0.73) であり、いずれも有意差を認めた（石川、2016/17 シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

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

④ 3 シーズン連続して A/H 1 N 1 pdm09 株含有ワクチンを接種した健康成人 119 人（26～66 歳）では、シーズンを経るに従って、接種前・接種後の幾何平均抗体価（GMT）および平均上昇倍数が有意に低下していた（1・2・3 シーズン目の接種後 GMT は 61 → 53 → 51、平均上昇倍数は 1.49 → 1.30 → 1.25）（東京、福岡、2014/15～2016/17 シーズン、前向き cohort study）。

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



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

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

#### 5) 百日咳分科会

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

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

③ 妊婦 977 人では、妊娠中に百日咳含有ワクチンが接種可能なら「接種する」と回答した者は 279 人（29%）であった（熊本、三重、2016 年、横断研究）。

#### 6) 高齢者肺炎分科会（肺炎球菌ワクチン）

① 2014 年 10 月、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種が定期接種化されたことを受けて、肺炎球菌ワクチンの有効性を検討するため、新規に症例対照研究を実施中である（2016 年 10 月～、症例対照研究）。

#### 7) 新規ワクチン検討分科会

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

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

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

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

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

#### 8) 広報啓発分科会

班員 18 人が共同で、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告 2017 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)— United States, 2017-2018 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2017; 66 (2): 1-20)」を翻訳し、（財）日本公衆衛生協会より出版した（「インフルエンザの予防と対策、2017 年度版」入江 伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫・葛西 健（監修））。

## はじめに

かつて我が国では、インフルエンザワクチン無効論が台頭した時期があった。最近では、子宮頸がん予防ワクチンの接種後に広範な疼痛や運動障害が発生したことから、積極的勧奨が一時中止されている。このように予防接種を取り巻く環境には、科学的根拠の不足と解明の困難性という障壁が常に横たわっている。

予防接種を健全な形で普及していくためには、ワクチンの有効性や安全性に関する的確な情報を整備蓄積することが必要である。言うまでもなく、有効性や安全性の評価はヒト集団から得られた情報に基づかねばならないが、我が国では実験結果に基づいた推論が独り歩きしている例もある。

ワクチンギャップの克服に向けて大きな前進を遂げつつある現在、ワクチンの有効性・安全性評価に関する分析疫学研究を担う本研究班の役割は大きく、責任は重い。

### A. 研究目的

ワクチンを巡る国外および国内の諸課題について、疫学、小児科、内科、臨床薬理、微生物、医療経済などの専門家、及び第一線の開業医が共同で疫学研究に取り組む。

主要課題としては以下の項目があげられる：埼玉株／香港株を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性を検討し、株変更の影響を評価する；インフルエンザワクチンの有効性について、abstract universal statements(要約された普遍的見解)を得る；生・不活化ポリオワクチン混合接種後の抗体持続を検討し、追加接種の必要性和時期の決定に必要なデータを提示する；小学生やハイリスク集団を対象にインフルエンザワクチンの有効性や免疫原性を検討する；百日咳(DTaP)ワクチンの有効性、接種後経過年数の影響などを調査する；高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を検討する；開発導入や定期接種化が近年行われた(あるいは行われる見込みの)ワクチンを対象として、ワクチンの免疫原性や有効性、安全性、費用対効果を検討する；ワクチンの健全な普及に必要な基盤情報として、米国予防接種諮問委員会の勧告「インフルエンザの予防と対策」を翻訳し出版する。

インフルエンザワクチンを巡る従来の問題には、予防接種全般に係る課題が集約されているようであ

る。前記の主要課題に関して、研究を継続しつつ研究ネットワークを確立維持することは、予防接種全般に係る緊急な問題に対応できる体制の確立維持につながると考えられる。

### B. 研究方法

#### 厚生労働省意向による特定研究

##### 1) 埼玉株／香港株ワクチン免疫原性分科会 (分科会長：福島 若葉)

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

##### 2) 定点モニタリング分科会(分科会長：福島 若葉)

米国、EU などと同じ手法 (test-negative 症例対照研究) により、季節性インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングする。インフルエンザ様疾患で受診した 6 歳未満児 (大阪・福岡の 9 診療所、800 ～ 1000 人) に PCR 検査を実施し、PCR 陽性者を症例、陰性者を対照とする。

##### 3) ポリオ感受性分科会 (分科会長：廣田 良夫)

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

#### プロジェクト研究

##### 4) インフルエンザ分科会 (分科会長：原 めぐみ)

不活化インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性を検討する。免疫原性は、健康成人を対象に 2 件 (福岡：織田、および福岡・東京：入江) の研究で調査した。接種前、接種後、流行後に血清を採取し、HI 価を測定。幾何平均抗体価 (geometric mean titer: GMT)、平均上昇倍数 (mean fold rise: MFR)、抗体保有割合 (seroprotection proportion (sP) : HI 価  $\geq$  1:40 の割合)、抗体応答割合 (seroresponse proportion (sR) : 接種前 HI 価と比し 4 倍以上上昇した者の割合) を算出し、国際基準に則って評価した。有効性については、小学生 (土浦：山口) を対象とした前向きコーホート研究、および 6 歳未満児 (石川：中村)、一般住民 (東京：齋藤) を対象とした症例対照研究 (test-negative design) の手法により評価した。また、シーズン中の流行ウイルスを解析し、インフルエンザのウイル

学的特性を明らかにするとともに、インフルエンザ陰性検体の病原検索を行った。

#### 5) 百日咳分科会 (分科会長：岡田 賢司)

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

#### 6) 高齢者肺炎分科会 (分科会長：鈴木 幹三)

高齢者肺炎に対するワクチン予防効果を検討するため、多施設共同症例対照研究を実施する。65-90歳の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例とし、出生年度・性が対応する病院対照を5人選出する。解析では、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を検討する。

#### 7) 新規ワクチン検討分科会 (分科会長：中野 貴司)

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

#### 8) 広報啓発分科会 (分科会長：大藤 さとこ)

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

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

#### (倫理面への配慮)

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

### C. 主要分科会のまとめ

#### 厚生労働省意向による特定研究

##### 1) 埼玉株/香港株ワクチン免疫原性分科会

(分科会長：福島 若葉)

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

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

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



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

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

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

## 2) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、大阪府と福岡県において、real-time RT-PCR法(以下、PCR法)によるインフルエンザ病原診断を用いた症例対照研究を実施した(大阪・福岡、2016/17シーズン、症例対照研究、test-negative design)。2016/17シーズンのインフルエンザ流行期に、大阪府内と福岡県内の小児科診療所9施設をインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満児1,007人(平均2.7歳)を登録した。Source populationから研究対象者を選定する過程で選択バイアス(selection bias)が生じることを回避するため、系統的手順による登録を行った。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。登録時に採取した鼻汁吸引検体を用いて、PCR法による病原診断を行った。インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照(test-negative control)とし、多重ロジスティック回帰モデルにより、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率((1-オッズ比[OR])×100%)を算出した。2016/17シーズンのワクチン有効率は、1回接種で42%(95%信頼区間[CI]:-6%-68%)、2回接種で41%(95%CI:14%-60%)であり、2回接種で有意な発病防

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

わが国の小児におけるインフルエンザワクチン有効性の論拠が不足している中、本研究の継続実施により“abstract universal statements(要約された普遍的見解)”を導き、行政施策に貢献することができる。2016/17シーズンの6歳未満児におけるインフルエンザワクチン接種は、有意な発病防止効果を認めた。また、前シーズンのワクチン接種が翌シーズンの有効率に好ましい効果を及ぼすことが示唆され、毎年接種の重要性を支持している。

## 3) ポリオ感受性分科会(分科会長:廣田 良夫)

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

互換性試験で設定した4群は以下の通りである。

- ・A群(11人):1期初回(sOPV→DTaP-sIPV→DTaP-sIPV)⇒1期追加(DTaP-sIPV)
- ・B群(49人):1期初回(sOPV→wIPV→wIPV)⇒1期追加(wIPV)
- ・C群(50人):1期初回(DTaP-sIPV→DTaP-sIPV→wIPV)⇒1期追加(wIPV)
- ・D群(43人):1期初回(wIPV→wIPV→DTaP-sIPV)⇒1期追加(DTaP-sIPV)

(1) Sabin株に対する幾何平均抗体価は、追加免疫後から1年後にかけて急速に減少した後(1年後/追加免疫後:0.08~0.24)、接種2年後以降は緩やかに減少した(2年後/1年後:0.75~1.00、

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

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

#### プロジェクト研究

##### 4) インフルエンザ分科会（分科会長：原 めぐみ）

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

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

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

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

##### 5) 百日咳分科会（分科会長：岡田 賢司）

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

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

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

#### 6) 高齢者肺炎分科会 (分科会長: 鈴木 幹三)

2014年10月、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種が定期接種化されたため、有効性に関する先行研究の実施要領を一部修正して新規に症例対照研究を行う。

2016年10月より、30施設の協力を得て多施設共同症例対照研究を実施している。症例は65～90歳の市中肺炎患者、対照は、症例と性、出生年度、外来受診日が対応する同一機関受診患者5人を選定する。2018年1月時点での登録数は、症例80人(男43人、女37人、平均年齢76歳)、対照353人(男182人、女171人、平均年齢76歳)であり、肺炎球菌性肺炎は80人中19人(24%)であった。本研究結果により、肺炎球菌ワクチン定期接種化後の高齢者肺炎に対するワクチン有効性を検出できれば、今後の高齢者への予防接種施策に反映し得る。

#### 7) 新規ワクチン検討分科会 (分科会長: 中野 貴司)

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

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

平成24年度の国会附帯決議において定期接種化に関する結論を得ることが必要とされたロタウイルスワクチンについて、2ヵ月以上6歳未満の乳幼児を対象にtest-negative designによる多施設共同症例対照研究を計画した。また、任意接種である現状において、接種状況の実態、接種に関連する要因、ロタウイルス胃腸炎の児や保護者への負担を解析した。

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

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

#### 8) 広報啓発分科会 (分科会長: 大藤 さとこ)

インフルエンザの予防と対策の指針として、世界標準とされている米国の予防接種諮問委員会(ACIP) 勧告(2017/18版)を翻訳し日本公衆衛生協会より出版した。本勧告では2010年より、月齢6ヵ月以上のすべての人々に対する普遍的接種(universal vaccination)を勧奨している。また、月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数について、過去に合計2回以上ワクチン接種を受けたことがある場合には当該シーズンのワクチン接種は1回接種でよいと記載されている。このほか、2017/18シーズンには弱毒生ワクチンを使用しないこと、各ワクチンの適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、などが明記されている。本勧告のワクチン適応等は、米国ACIPによるものであり、我が国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、インフルエンザワクチン接種の実施における日常の保健医療活動の指針として、学術的に参考とする価値があり、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考えられる。



## D. 研究結果と考察

### 厚生労働省意向による特定研究

#### 1) 埼玉株／香港株ワクチン免疫原性分科会

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

#### 2) 定点モニタリング分科会

① 福島らは、インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、多施設共同症例対照研究（test-negative design）を実施した（2016/17 シーズン、症例対照研究）。大阪府および福岡県の小児科診療所9施設において、流行期間中（大阪：2017年第2週～10週、福岡：2017年第3週～11週）にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した6歳未満の小児1,007人（平均2.7歳、男538人）を解析対象とした。鼻汁吸引検体を用いて real-time RT-PCR 法による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性者を症例、インフルエンザウイルス陰性者を対照（test-negative control）とした。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン有効率（VE）

を  $(1 - OR) \times 100\%$  により算出した。PCR 陽性インフルエンザは 369 人で、亜型は A/H3N2 型が最も多かった。PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種の調整 OR は 1 回接種で 0.58 (0.32-1.06)、2 回接種で 0.59 (0.40-0.86)、有効率はそれぞれ 42%、41% であり、2 回接種の有効率は有意差を認めた。年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた（2 回接種の有効率は 1～2 歳：55%、3～5 歳：34%）。調査シーズンのワクチン接種が 1 回でも、過去に合計 2 回以上ワクチン接種を受けている、あるいは昨シーズンにワクチン接種を受けている場合には、2 回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

#### 3) ポリオ感受性分科会

① 入江らは、2011～2013 年度に実施した互換性試験（Sabin 株由来 OPV と DTaP-IPV、Wild 株由来 IPV）の被験者 153 人について、抗体持続状況を 5 年後まで実測、10 年後まで推計した（2013～2018 年、前向き cohort study）。なお、2011～2013 年に実施した試験では、下記の 4 群について検討し、sOPV、DTaP-sIPV、wIPV の組み合わせ・接種順序にかかわらず、初回免疫後にはすべての者で防御レベル（中和抗体価 1:8）を大きく上回る抗体が誘導され、追加免疫後には booster 効果が得られたことを確認している。

- ・ A 群 (11 人) : 1 期初回 (sOPV → DTaP-sIPV → DTaP-sIPV) ⇒ 1 期追加 (DTaP-sIPV)
- ・ B 群 (49 人) : 1 期初回 (sOPV → wIPV → wIPV) ⇒ 1 期追加 (wIPV)
- ・ C 群 (50 人) : 1 期初回 (DTaP-sIPV → DTaP-sIPV → wIPV) ⇒ 1 期追加 (wIPV)
- ・ D 群 (43 人) : 1 期初回 (wIPV → wIPV → DTaP-sIPV) ⇒ 1 期追加 (DTaP-sIPV)

各群の追加免疫から 1 年後の抗体価が得られた 120 人（A 群 7、B 群 42、C 群 41、D 群 30）、2 年後の抗体価が得られた 103 人（A 群 6、B 群 36、C 群 32、D 群 29）、3 年後の抗体価が得られた 94 人（A 群 7、B 群 33、C 群 28、D 群 26）、4 年後の抗体価が得られた 85 人（A 群 7、B 群 32、C 群 24、D 群 22）を解析対象とした。

(1) Sabin 株に対する幾何平均抗体価は、追加免疫後から 1 年後にかけて急速に減少した後（1 年後 / 追加免疫後：0.08～0.24）、接種 2 年後以降は緩やかに減少した（2 年後 / 1 年後：0.75～1.00、

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

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

#### プロジェクト研究

##### 4) インフルエンザ分科会

① 齋藤は、東京都大島町の全医療機関において、PCR 検査による病原診断を用いた症例対照研究により、インフルエンザワクチン有効性を検討した（東京、2010/11 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。2010/11 シーズンのインフルエンザ流行期（2011年2週～16週）にILIで受診した1歳から64歳の患者700人（男361人、1～12歳児415人）を解析対象とした。患者から検体を採取し、PCR 検査で陽性者を症例、陰性者を対照（test-negative control）とした。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいはインフルエンザワクチン接種の問診票から情報を得た。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルに

よりPCR 検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効率（VE）を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。モデルには、前シーズン（2009/10）の3価季節性ワクチン接種歴、単価新型ワクチン接種歴、A/H1N1pdm09 罹患歴、発症から受診までの日数、38度以上の発熱かつ呼吸器症状の有無、同胞の有無、を含めた。PCR 検査陽性インフルエンザは358人で、うちA/H1N1型が147人、A/H3型が53人、B型が174人であった。PCR 検査陽性インフルエンザに対するワクチン接種のVEは1～12歳児で77%（59-87%）、13～64歳で63%（17-83%）であった。型・亜型別ではA/H1N1型に対するVEは1～12歳児で88%（73-95%）、13～64歳で70%（22-88%）、A/H3型に対するVEは1～12歳児で62%（-10-87%）、13～64歳で42%（-134-86%）、B型に対するVEは1～12歳児で70%（42-84%）、13～64歳で53%（-62-86%）であった。

② 中村らは、石川県内の13医療機関の小児科外来において、インフルエンザ抗原検出用迅速診断（以下、迅速診断）キットによる病原診断を用いた症例対照研究を実施した（石川、2016/17 シーズン、症例対照研究、test-negative design）。2016/17 シーズンの流行期間中（定点あたり患者数5人以上の期間と定義）に、ILIで受診した生後9ヵ月から6歳未満の小児2,694人（平均2.8歳）を登録した。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は、問診や母子健康手帳等で確認した。登録時に採取した鼻腔拭い液または鼻汁検体を用いて、迅速診断キットによる病原診断を行った。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより迅速診断キット陽性インフルエンザに対するワクチン有効率（VE）を $(1 - OR) \times 100\%$ により算出した。モデルには、年齢、就園の有無、同胞の有無、昨シーズンのインフルエンザ罹患歴、発症週数、発症から診断までの日数、診断時までの最高体温、昨シーズンのワクチン接種歴、今シーズンのワクチン接種状況を含めた。迅速診断キット陽性インフルエンザは1,390人で、うちA型が1,248人であった。迅速診断キット陽性インフルエンザに対するワクチン接種のVEは39%（25-50%）、A型に対するVEは36%（21-48%）、B型に対するVEは59%（27-76%）であり、いずれも有意なワクチン有効性を示した。年齢別では、0～1歳児におけるVEは20%（-11-48%）であり有意な有効性を



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

③ 山口は、茨城県土浦市の小学生(4校:2,120人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2016/17シーズン、前向き cohort study)。2017年1月上旬に基礎調査を行い、年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、インフルエンザワクチン接種歴、罹患歴、等の情報を収集した。また、2017年1月から3月の追跡期間中、インフルエンザに罹患した場合は、学校に届け出る欠席報告書と一緒に、本研究用のアンケート(発熱時期、インフルエンザの型、抗ウイルス薬処方等)を提出するよう依頼した。解析では、ワクチン接種回数が1回のみの子供はワクチン接種群に入れて検討した。1回以上ワクチンを接種したと回答したのは1,030人(接種率51%)であった。4校全体のA型インフルエンザの発病率は17%、B型インフルエンザの発病率は1%であり、ワクチン有効率(95%CI)は主流行であるA型インフルエンザに対して29%(-4-52%)であった。有熱期間は、A型、B型ともにワクチン接種群と非接種群の間で有意差を認めなかった。抗インフルエンザ薬の種類による有熱時間の有意差は認めなかった。

④ 入江、都留らは、治験を専門とする医療機関(東京・福岡の3施設)の職員を対象に、インフルエンザワクチン毎年接種の免疫応答への影響を検討した(2014/15～2016/17シーズン、前向き cohort study)。登録時に、年齢、性、ワクチン接種歴、既往歴、などの背景因子の情報を収集した。また、対象者にインフルエンザワクチンを1回接種し(2014/15シーズンは3価、2015/16シーズン・2016/17シーズンは4価)、接種前、接種4週後、流行後にHI価測定のための採血を実施した。3シーズン連続してワクチン接種を受けた26～66歳の健康成人119人を解析対象とした。3シーズンのA/H1抗原はいずれもA/H1N1pdm09であったため、当該ワクチン抗原A/H1N1pdm09への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。シーズンを経るに従って、接種前・接種後のGMTは低下した。1シーズン目の接種後GMTは61、2シーズン目の接種後GMTは53、3シーズン目の接種

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

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

⑥ 織田らは、大学の教職員および学生34人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(2017/18シーズン、前向き cohort study)。登録時に、年齢、性、職業、ワクチン接種歴、既往歴、基礎疾患、ストレス指数などの背景因子の情報を収集した。研究協力施設において対象者にインフルエンザワクチンを1回接種し、接種前、接種4週後、流行後にHI価測定のための採血を実施する。免疫原性の評価尺度として、GMT、平均上昇倍数、抗

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

## 5) 百日咳分科会

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

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

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

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

別途、2016年度に熊本県・三重県の2医療機関を受診した妊婦1,287人を対象に、百日咳含有ワクチン接種に関する意識調査を実施した(2016年、横断研究)。自記式質問票により、百日咳含有ワクチン接種の意向、ワクチンや疾患に関する知識、態度に関する情報を得た。有効回答977人のうち、妊娠中に百日咳含有ワクチンが接種可能なら「接種する」と回答した者は279人(29%)であった。接種の意向に関連する項目は、「ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する」、「海外で実施している妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない」、妊婦への百日咳ワクチンが「必要と思う」、「効果あると思う」、「出生児への予防効果があると思う」であった。これらの情報は、妊婦への百日咳ワクチン接種を検討する際の貴重な情報となることが期待される。

## 6) 高齢者肺炎分科会(肺炎球菌ワクチン)

① 鈴木らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討するため、30施設の協力を得て多施設共同症例対照研

究を実施している(2016年10月～、症例対照研究)。2014年10月に、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種が定期接種化されたことを受けて、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性およびインフルエンザワクチンの併用効果を再検討することとした。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65～90歳の患者である。対照は、症例と性・出生年度・外来受診日が対応する同一機関受診患者とし、1症例につき5対照を選定する。背景因子として、インフルエンザワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチン接種歴、年齢、性別、基礎疾患、血液検査所見、喫煙、飲酒、6歳未満の同居家族、ADL、等の情報を収集する。また、肺炎に関する情報(確定診断日、症状、検査結果など)も併せて収集する。2018年1月時点の登録数は、症例80人(男43人、平均年齢76歳、うち肺炎球菌性肺炎19人)、対照353人(男182人、平均年齢76歳)である。本研究結果は、今後の高齢者ワクチン施策に反映し得ることが期待できる。

## 7) 新規ワクチン検討分科会

① 原らは、福岡県・奈良県の3小児科医療機関を受診した2ヵ月から6歳未満児を対象に、多施設共同症例対照研究(test-negative design)を行い、ロタウイルスワクチンの有効性を検討する(2018～2019シーズン、症例対照研究)。急性胃腸炎症状で病院時間内に受診したすべての児に対して、ロタウイルス迅速診断検査を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照とする。これらの対象者から、自記式質問票により、ワクチン接種歴、性、年齢、出生体重、母乳保育、基礎疾患、集団保育、同胞の有無などの情報を得る。また、胃腸炎の臨床所見、治療状況については、病院診療録から情報を得る。なお、ロタウイルス胃腸炎の罹患歴を有する者、最終接種から2週間以内に急性胃腸炎を発症した者は除外する予定である。サンプルサイズの試算を行い、各年齢階級において症例、対照それぞれ41～73人の登録を目標とする。

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

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

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

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



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

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

## 8) 広報啓発分科会

① 大藤らを中心に計18人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2017年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) — United States, 2017-2018 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2017; 66(2): 1-20)」を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した(「インフルエンザの予防と対策、2017年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものである。2017年勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種(universal vaccination)を継続することのほか、弱毒生ワクチンを使用しないこと、過去の接種歴を踏まえた月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数、各ワクチンの適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、などが明記されている。

## F. 健康危険情報

なし

## II. 分担研究報告書

## 1) 厚生労働省意向による特定研究

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

A/ 埼玉 /103/2014 (CEXP002) 株と A/ 香港 /4801/2014 (X-263) 株を用いた  
インフルエンザワクチンの免疫原性に関する比較検討

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
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	都留 智己	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会ピーエスクリニック
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	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究分担者	森川佐依子	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
研究協力者	廣井 聡	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
研究協力者	中田 恵子	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学
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
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

### 研究要旨

インフルエンザ A/ 埼玉 /103/2014 (CEXP002) (H3N2) 株（以下、埼玉株）、およびインフルエンザ A/ 香港 /4801/2014 (X-263) (H3N2) 株（以下、香港株）の免疫原性・安全性を確認するため、無作為化比較試験を実施した。それぞれの株を含む研究用の単価インフルエンザワクチン（以下、埼玉株ワクチンおよび香港株ワクチン）を作成し、20歳以上の健康成人男女100人を無作為に2群に分け、埼玉株ワクチン、香港株ワクチンを各50人に1回接種した。

ワクチン接種は、2017年10月～11月に実施し、接種前および接種3週間後に血清を採取した。免疫原性は、中和抗体価を測定し、接種後の幾何平均抗体価 (GMT)、GMT 上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合（任意に $\geq 1:40$ と設定）を算出して評価を行った。安全性は、副反応の発現について評価を行った。

香港株ワクチン接種群における抗体価測定の結果、香港株に対する GMT 上昇倍数は 5.5 倍、抗体応答割合は 50%、接種後の抗体保有割合は 96%であった。また、埼玉株に対する GMT 上昇倍数は 5.3 倍、抗体応答割合は 50%、接種後の抗体保有割合は 86%であった。

一方、埼玉株ワクチン接種群における抗体価測定の結果、香港株に対する GMT 上昇倍数は 4.5 倍、抗体応答割合は 40%、接種後の抗体保有割合は 92%であった。また、埼玉株に対する GMT 上昇倍数は 4.2 倍、抗体応答割合は 46%、接種後の抗体保有割合は 68%であった。

香港株ワクチンの接種は、GMT 上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合において、ホモである香港株だけでなく、埼玉株に対しても良好な抗体応答を誘導した。さらに、香港株ワクチン接種による埼玉株に対する抗体応答は、埼玉株ワクチン接種による埼玉株に対する抗体応答と同等かそれ以上であった。

安全性については、軽微な副反応を認めたが、重篤な有害事象の報告はなかった。また、2群における副反応発現頻度に有意差は認めなかった。

香港株ワクチンは、ホモである香港株に対してのみならず、ヘテロである埼玉株に対しても良好な免疫原性を示した。これは、埼玉株含有インフルエンザワクチンで誘導される抗体が、現行の季節性インフルエンザワクチンに含まれる香港株でも誘導される可能性を示唆している。

## A. 研究目的

2017/18 シーズン用インフルエンザワクチンの A (H3N2) 株については、当初、A/ 埼玉 /103/2014 (CEXP002) (H3N2) 株 (以下、埼玉株) が推奨された。埼玉株は鶏卵馴化による抗原変異の影響が小さいため、有効性が高いと予想されたことが理由である。しかし、増殖効率が悪く実需要を満たせないことが判明したため、A/ 香港 /4801/2014 (X-263) (H3N2) 株 (以下、香港株) への切り替えが決定された。しかし、香港株は鶏卵馴化による抗原変異の影響を強く受けるため、ワクチン株と流行予測株の抗原性の乖離から考えて有効性が低い可能性が懸念されている。

但し、これらワクチン株と流行株の抗原性の乖離に関する議論は実験動物から得たデータに基づくものであり、感染歴や予防接種歴を有するヒトに直接当てはまるものではない。それにも拘らず、「2017/18 シーズンのインフルエンザワクチンは効果が低い」といった推論が独り歩きしている状況がある。そこで、健康成人を対象に、研究用ワクチンとして香港株のみを含む単価インフルエンザワクチン (以下、香港株ワクチン) または埼玉株のみを含む単価インフルエンザワクチン (以下、埼玉株ワクチン) を接種し、両ワクチン株に対する抗体応答および流行株に対する抗体応答を比較検討するための臨床研究を企画した。

本臨床研究の主たる目的は、埼玉株から香港株への切り替えがワクチン有効性を損なうかどうかを、免疫原性の観点から検討することにある。埼玉株を含有する季節性インフルエンザワクチンは、2018/19 シーズン以降実際に使用される可能性があるため、本研究で得られる埼玉株ワクチンの免疫原性・安全性データは、次シーズン以降のインフルエンザワクチンの製造や使用・普及に有用な情報となるであろう。

## B. 研究方法

### 【対象】

以下の選択基準を全て満たし、除外基準に抵触しない健康成人を対象とした。

### (1) 選択基準

- ① 本臨床研究の参加について文書により同意を取得した者
- ② 20 歳以上の男女
- ③ 2017/18 シーズン用季節性ワクチンを接種していない者
- ④ 研究ワクチン接種後抗体価測定用採血時まで、2017/18 シーズン用季節性ワクチンの接種を予定していない者

### (2) 除外基準

- ① 明らかな発熱を呈している者
- ② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかなる者
- ③ 研究ワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者
- ④ 27 日以内に生ワクチンの接種を受けた者、または 6 日以内に他の不活化ワクチンの接種を受けた者
- ⑤ その他、実施責任者等が研究対象者として不適当と判断した者

### 【研究デザイン】

前向き介入研究、単一施設、オープン、無作為化  
研究対象者数 100 人 (埼玉株ワクチン接種群 50 人、香港株ワクチン接種群 50 人、計 2 群)

### 【研究ワクチン】

#### <標準ワクチン>

- 名 称：香港株単価ワクチン  
製 造 元：一般財団法人阪大微生物病研究会  
本 質：本剤は、インフルエンザウイルスの香港株を鶏卵培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化した HA 画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。  
有効成分量：製剤 1mL 中に、HA 含量 (相当値) は、30  $\mu$ g 以上含有する。



貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存

#### ＜被験ワクチン＞

名 称：埼玉株単価ワクチン

製 造 元：一般財団法人阪大微生物病研究会

本 質：本剤は、インフルエンザウイルスの埼玉株を鶏卵培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化した HA 画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

有効成分量：製剤 1mL 中に、HA 含量（相当値）は、30 $\mu$ g 以上含有する。

貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存

#### 【臨床研究のスケジュール】

##### ①ベースライン調査

研究対象者について、予診票及び自記式質問票により以下の項目を調査した。

【調査項目】年齢、性別、基礎疾患、インフルエンザワクチン接種歴など

##### ②研究ワクチン接種前（S0）抗体価測定用採血

研究ワクチン接種前に血清を採取した（採血量約 8mL）。採血後、検体は室温静置し、凝固を確認後、遠心分離（10 分間、3,000 rpm）した。得られた血清は、ポリプロピレンチューブの 1 本目に 2mL、残りを 2 本目に分注し、速やかに冷凍保存（-20℃以下）した。

##### ③研究ワクチン接種

研究対象者 100 人を、香港株ワクチン接種群 50 人と埼玉株ワクチン接種群 50 人の 2 群に、無作為に割り付け、被験者番号を付与した。割り付けられた研究ワクチンを、上腕伸側部に 0.5mL ずつ、27G の注射針を用いて皮下に注射した。研究ワクチン接種後 30 分間、研究対象者を研究実施医療機関内に待機させ、経過を観察した。

##### ④副反応調査

研究ワクチン接種から 1 週間、自記式質問票により以下の項目を調査した。

【調査項目】体温、局所反応（発赤、腫脹、硬結、痒み、疼痛）、全身反応など

##### ⑤研究ワクチン接種後（S1）抗体価測定用採血

研究ワクチン接種 3 週間後に血清を採取した（採血量約 8mL）。

##### ⑥抗体価測定

各ワクチン株に対する中和抗体価を測定した。残余血清は別途保存しておき、その後、流行ウイルスが判明し、ウイルス株が分離できるようになった時点で、保存血清を用いて流行野生株に対する抗体価を測定する。

##### （倫理的配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正、文部科学省、厚生労働省）、ヘルシンキ宣言（1964 年採択、2013 年 10 月フォルタレザ総会で最新修正、世界医師会）に従い実施した。

本研究の実施に際して、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所倫理審査委員会及び大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会において、研究実施の適否に関し、倫理的・科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け承認された。

本研究開始に先立ち、説明文書及び同意文書を用いて、研究対象者へ説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本研究への参加について研究対象者の自由意思による同意を文書により得た。

研究対象者より得られた情報及び血清検体は被験者番号を医療機関で付与し、匿名化を行った。研究結果の公表にあたっては個人情報が含まれることがないよう、個人情報の保護に十分配慮した。

なお、本研究が適正に行われていることを確保するため、モニタリング担当者を選定し、当該モニタリング担当者によって、研究実施中から研究終了時までの間、臨床研究計画書に従って本研究が行われたことについて、モニタリングを実施した。

#### 【免疫原性の評価】

評価項目：研究ワクチン接種前後（S0 および S1）の中和抗体価

免疫原性の評価尺度として、幾何平均抗体価 [GMT]、GMT 上昇倍数（S1/S0：接種後 GMT を接種前 GMT で割った値）、抗体応答割合 [%]（S1/S0  $\geq$  4：接種後抗体価が 4 倍以上上昇したものの割合）、抗体保有割合 [%]（S1  $\geq$  40：ワクチン接種後に中和抗体価 1：40 以上を示したものの割合）。

≥ 1 : 40 は任意に設定) を算出した。統計学的検定の有意水準は 5% とした。なお、評価尺度を算出する際、抗体価 1 : 10 未満は 1 : 5、1 : 1280 以上は 1 : 1280 と扱った。

### 【抗体価測定】

一般にインフルエンザワクチンの免疫原性を評価するための抗体価測定は、赤血球凝集抑制反応 (HI) によって行われる。しかし今回の試験では、流行野生株による測定を予定しているため、HI 法ではなく、マイクロタイター中和法を採用した。これは、最近の AH3N2 亜型ウイルス分離株が、赤血球凝集 (HA) 活性を欠いているものが多いため、ワクチン株による測定と流行野生株による測定を同等に評価するためである。

マイクロタイター中和法について、以下に簡単に述べる。被検血清を通常通り RDE 処理したのち、1 : 10 倍希釈から 1 : 1280 倍まで 2 倍段階希釈する。100TCID<sub>50</sub>/50 μL のウイルス液と等量混合して、37°C 1 時間反応させ、96 穴マイクロプレートに培養した MDCK-SIAT1 細胞に接種して、96 時間培養する。細胞をアルコール固定したのち、アミドブラックで染色して、CPE を観察する。全く CPE が観察されない完全中和を示す血清希釈倍数を中和抗体価とした。CPE の観察は duplicate で行い、抗体価は平均値として算出した。なお、中和試験の攻撃ウイルスである A/ 埼玉 /103/2014 (H3N2) 株と A/ 香港 /4801/2014 (H3N2) 株は、国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターより分与を受けた。

### 【安全性の評価】

評価項目：研究ワクチン接種から 1 週間以内に発現した有害事象及び副反応の種類、重症度、発現までの日数、持続日数及び発現割合

有害事象及び副反応の発現割合を、群間で比較した。

### 【研究期間】

2017 年 9 月～2018 年 3 月

①ベースライン調査～研究ワクチン接種後抗体価測定用採血

2017 年 10 月～2017 年 11 月

②抗体価測定

ワクチン株に対する抗体価測定

2017 年 12 月～2018 年 1 月

流行株に対する抗体価測定 (予定)

2018 年 3 月～2018 年 4 月

## C. 研究結果

### 1) 被験者特性

無作為割り付けの結果、香港株ワクチン接種群 (50 人) と埼玉株ワクチン接種群 (50 人) の間で、特性 (性、年齢、接種前抗体価、過去 3 シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、過去 3 シーズンのインフルエンザ罹患歴) の分布はほぼ同様であった。(表 1)。

### 2) 免疫原性

香港株ワクチン接種群における抗体価測定の結果、香港株に対する接種前抗体価 (GMT) は 1 : 99、接種後抗体価 (GMT) は 1 : 546、GMT 上昇倍数 (S1/S0) は 5.5 倍であった。また抗体応答割合 (S1/S0 ≥ 4) は 50% で、接種後の抗体保有割合 (S1 ≥ 40) は 96% であった (表 2-1)。埼玉株に対する接種前抗体価 (GMT) は 1 : 22、接種後抗体価 (GMT) は 1 : 116、GMT 上昇倍数 (S1/S0) は 5.3 倍であった。また抗体応答割合 (S1/S0 ≥ 4) は 50% で、接種後の抗体保有割合 (S1 ≥ 40) は 86% であった (表 2-2)。

一方、埼玉株ワクチン接種群における抗体価測定の結果、香港株に対する接種前抗体価 (GMT) は 1 : 57、接種後抗体価 (GMT) は 1 : 260、GMT 上昇倍数 (S1/S0) は 4.5 倍であった。また抗体応答割合 (S1/S0 ≥ 4) は 40% で、接種後の抗体保有割合 (S1 ≥ 40) は 92% であった (表 2-1)。埼玉株に対する接種前抗体価 (GMT) は 1 : 15、接種後抗体価 (GMT) は 1 : 61、GMT 上昇倍数 (S1/S0) は 4.2 倍であった。また抗体応答割合 (S1/S0 ≥ 4) は 46% で、接種後の抗体保有割合 (S1 ≥ 40) は 68% であった (表 2-2)。

### 3) 安全性

ワクチン接種者 100 人における副反応の発現状況を表 3 に示した。接種後 48 時間以内、および接種後 48 時間以上 1 週間以内ともに、軽微な副反応が見られたが、重篤な有害事象は報告されなかった。なお、2 群における副反応の発現頻度に有意差は認めなかった。

## D. 考察

### 1) 被験者特性と安全性

健康成人 100 人を埼玉株ワクチン接種群および香港株ワクチン接種群のいずれかに無作為割り付けし、ワクチン接種を行った。2 群間で、性、年齢、接種前抗体価、ワクチン接種歴、インフルエンザ罹患歴の分布はほぼ同様であった。また、両ワクチンとも重篤な副反応は認めず、安全性は確保されていた。今後、単価ワクチンで同様の臨床研究を行う場合も、安全性に特に問題は生じないと思われる。

### 2) 免疫原性

2017/18 シーズンの季節性インフルエンザワクチンの株選定に当たり、当初、埼玉株が推奨されたが、ワクチン生産量に問題が生じたため、香港株への切り替えが行われた。このワクチン株変更の影響を検討するため、本研究では、香港株と埼玉株の免疫原性がどの程度異なるかを評価した。香港株ワクチン（すなわち、2017/18 シーズンの季節性インフルエンザワクチンに含まれる香港株を使用した研究用単価ワクチン）接種による免疫原性は、表 2 に示すように、GMT 上昇倍数（S1/S0）、抗体応答割合（S1/S0  $\geq$  4）、接種後の抗体保有割合（S1  $\geq$  40）において、ホモである香港株に対してだけでなく、埼玉株に対しても良好な抗体応答を誘導した。さらに、香港株ワクチン接種による埼玉株に対する抗体応答は、埼玉株ワクチン接種による埼玉株に対する抗体応答と同等かそれ以上であった。このため、香港株は埼玉株に期待された抗体誘導能を十分担っていると推察される。ただし、インフルエンザワクチンにとって重要であるのは、流行野生株に対する抗体誘導能である。系統樹解析で比較的近い位置にある 2 つのワクチン株による測定だけでは、実際に流行している野生株に対する反応性をどの程度反映するかは不明である。正確な評価には、流行野生株に対する反応性を加味しなければならない。

### 3) HI 試験と中和試験の差異

通常、ワクチンの免疫原性は HI 試験の結果で評価される。しかし、最近では HA 活性が十分でない A (H3N2) ウイルスが多くの分離されるようになったことから、流行野生株では HI 試験ができない状況が続いており、その場合は中和試験を行うことになる。一般的に中和抗体価は、攻撃ウイルス量が HI 試験と比較すると明らかに少ないため、HI 抗体価

よりも高く測定される傾向にある。そのため今回は、完全中和する、すなわち必要抗体量が最も多くなる抗体価を測定できる方法を選択した。しかしながら、インフルエンザウイルスを中和する抗体は、HI 抗体以外にも多く報告されているため、中和を成立させる抗体量と HI を成立させる抗体量は異なることが予測される。そのため、接種前後の比較における、相対的な数値で算出される GMT 上昇倍数（S1/S0）や抗体応答割合（S1/S0  $\geq$  4）については方法論の違いによる誤謬はないと考えられるが、GMT 値や 1 : 40 を示す中和抗体価は HI 抗体価と比較できる絶対値を示しているものではないと考える。

## E. 結論

香港株ワクチンの接種は、ホモである香港株のみならずヘテロである埼玉株に対しても良好な免疫原性を示した。これは、埼玉株含有インフルエンザワクチンで誘導される抗体が、現行の季節性インフルエンザワクチンに含まれる香港株でも誘導される可能性を示唆している。ただし、現時点で野生株に対する免疫原性を論じることはできない。

## 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 ワクチン接種者2群における特性比較

特性		埼玉株ワクチン n (%)	香港株ワクチン n (%)		
性	男性	25 (50)	25 (50)		
年齢(歳)	20-29	12 (24)	13 (26)		
	30-39	11 (22)	14 (28)		
	40-49	11 (22)	9 (18)		
	50-59	12 (24)	8 (16)		
	60-64	4 (8)	6 (12)		
接種前抗体価	香港	<10	8 (16)	5 (10)	
		10	5 (10)	3 (6)	
		20	7 (14)	2 (4)	
		≥40	30 (60)	40 (80)	
	埼玉	<10	22 (44)	15 (30)	
		10	4 (8)	5 (10)	
		20	11 (22)	11 (22)	
		≥40	13 (26)	19 (38)	
ワクチン接種歴 (シーズン)	2014/2015	あり	9 (18)	9 (18)	
		不明	8 (16)	4 (8)	
	2015/2016	あり	10 (20)	8 (16)	
		不明	5 (10)	2 (4)	
	2016/2017	あり	8 (16)	7 (14)	
		不明	2 (4)	2 (4)	
	インフルエンザ 罹患歴 (シーズン)	2014/2015	A	0 (0)	1 (2)
			型不明	5 (10)	7 (14)
			罹患有無不明	1 (2)	4 (8)
2015/2016		A	2 (4)	2 (4)	
		型不明	1 (2)	2 (4)	
		罹患有無不明	1 (2)	2 (4)	
2016/2017		A	2 (4)	2 (4)	
		B	1 (2)	0 (0)	
		型不明 罹患有無不明	3 (6) 0 (0)	2 (4) 1 (2)	

表 2-1 香港株に対する中和抗体

	幾何平均抗体価 [GMT]		抗体応答割合 [%] (S1/S0 $\geq$ 4)	抗体保有割合 [%] (S1 $\geq$ 1:40)
	接種前 (S0)	接種後 (S1)		
香港株ワクチン接種群	99	546	5.5	50
埼玉株ワクチン接種群	57	260	4.5	40
P 値	(0.08)	<0.01	0.34	0.42

表 2-2 埼玉株に対する中和抗体

	幾何平均抗体価 [GMT]		抗体応答割合 [%] (S1/S0 $\geq$ 4)	抗体保有割合 [%] (S1 $\geq$ 1:40)
	接種前 (S0)	接種後 (S1)		
香港株ワクチン接種群	22	116	5.3	50
埼玉株ワクチン接種群	15	61	4.2	46
P 値	(0.06)	0.01	0.60	0.69

P 値：幾何平均抗体価 [GMT] はウィルコクソン順位和検定、抗体応答割合 [%] および抗体保有割合 [%] は  $\chi^2$  検定  
 GMT: 希釈倍数の逆数で表記

表3 ワクチン接種後に見られた副反応

			埼玉株ワクチン	香港株ワクチン	p-value
			n (%)	n (%)	
接種者数			50	50	
副反応	程度				
48時間以内					
発熱	37.0~37.4℃		0 (0)	3 (6)	0.242
接種部位反応	発赤	数センチ以内	6 (12)	3 (6)	0.487
	腫脹	数センチ以内	8 (16)	5 (10)	0.372 *
	硬結	数センチ以内	1 (2)	3 (6)	0.617
	疼痛	数センチ以内	7 (14)	6 (12)	1.000
	搔痒感	数センチ以内	2 (4)	3 (6)	1.000
	熱感	数センチ以内	1 (2)	5 (10)	0.204
全身反応	倦怠感	日常生活に支障はなかった	2 (4)	2 (4)	1.000
	頭痛	日常生活に支障はなかった	1 (2)	0 (0)	1.000
	下痢	日常生活に支障はなかった	0 (0)	1 (2)	1.000
48時間以降1週間以内					
接種部位反応	発赤	数センチ以内	2 (4)	0 (0)	0.495
	疼痛	数センチ以内	2 (4)	0 (0)	0.495
	搔痒感	数センチ以内	1 (2)	0 (0)	1.000
全身反応	倦怠感	日常生活に支障があった	1 (2)	0 (0)	1.000
	下痢	日常生活に支障はなかった	1 (2)	0 (0)	1.000

p-value: Fisher's exact test (\*のみ $\chi^2$ -test)



厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
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：2016/17 シーズン

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
研究分担者	森川佐依子	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
研究協力者	藤岡 雅司	ふじおか小児科
研究協力者	松下 享	松下こどもクリニック
研究協力者	久保田恵巳	くぼたこどもクリニック
研究協力者	八木 由奈	八木小児科
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	進藤 静生	しんどう小児科
研究協力者	山下 祐二	やました小児科医院
研究協力者	横山 隆人	横山小児科医院
研究協力者	清松 由美	きよまつ小児科医院
研究協力者	廣井 聡	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
研究協力者	中田 恵子	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
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	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	加瀬 哲男	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
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

### 研究要旨

わが国の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 シーズンより多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施している。2016/17 シーズンも、大阪府と福岡県の2地域で調査を実施した。

大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所9施設において、2016/17 シーズンのインフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した6歳未満の小児1,007人（男538人、女469人、平均年齢2.7歳）を対象とした。登録時に、2016/17 シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報を診療録あるいは母子健康手帳から転記した。結果指標は検査確定インフルエンザであり、登録時に採取した鼻汁吸引検体で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）とした。条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率（(1-オッズ比[OR])×100%）を算出した。

ワクチン有効率は、1回接種で42%（95%信頼区間[CI]：-6%～68%）、2回接種で41%（95%CI：14%～60%）であり、2回接種で有意な発病防止効果を認めた。型・亜型別の分析でも、主流株であったA(H3N2)型に対して2回接種は有意な効果を示した（有効率37%、95%CI：16%～58%）。年齢層別（1～2歳／3～5歳）にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた。2回接種の有効率は、1～2歳で55%、3～5歳で34%であり、1～2歳でのみ有意であった。0歳児における有効性は、対象者数が極めて少なく評価できなかった。また、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回でも、これまでに合計2回以上ワクチン接種を受けている場合、あるいは前シーズンにワクチン接種を受けている場合は、2回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

## 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、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、ワクチン有効性を評価する疫学研究は、複数シーズンに渡って同じデザインで行い、“abstract universal statements(要約された普遍的見解)”を導くことが望ましい。

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。これらのプロジェクトで使用されている test-negative design は症例・対照研究の亜型であり、比較的新しい研究デザインである。流行期にインフルエンザ様疾患で医療機関を受診した患者を対象とし、病原診断でインフルエンザ陽性の者を「症例」、インフルエンザ陰性の者を「対照」と分類する。これら症例と対照の過去のワクチン接種状況を比較して、有効率を算出する。検査確定インフルエンザが結果指標であることに加え、発病後の受診行動が症例・対照間で似通うため、「受診行動に起因するバイアスを制御できる」という長所がある<sup>4,5)</sup>。

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 (test-negative design) を実施する。2013/14 シーズンは小児を対象に大阪府で予備調査を実施し、2014/15 シーズンと 2015/16 シーズンは大阪府と福岡県の2地域に拡大して調査を実施した<sup>6-10)</sup>。2016/17 シーズンも、大阪府と福岡県の2地域で調査を実施したので報告する。

## 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。参加施設は、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所で、本研究への参加に同意が得られた9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、八木小児科、高崎小児科医院、しんどう小児科、や

ました小児科医院、横山小児科医院、きよまつ小児科医院)。

研究期間は、大阪府内あるいは福岡県内における2016/17 シーズンのインフルエンザ流行期である。開始日は、各地域の感染症発生動向調査でインフルエンザ定点あたり患者数が「1人」を超えた時点で、参加施設におけるインフルエンザ患者数の状況を勘案して判断した。登録期間は計9週間である。

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℃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 38.0℃以上の発熱出現後、6時間～7日以内の受診

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した。

- 2016年9月1日の時点で、月齢6ヵ月未満(生年月日:2016年3月1日より後)
- 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
- 乳児院や児童養護施設などの施設に入所中の者
- 大阪府外あるいは福岡県外に居住する者

本研究の source population (研究対象、すなわち症例と対照を生み出す集団) は、インフルエンザ流行期にILI症状で参加施設を受診した6歳未満児である(図1)。このうち、本研究の対象となる者は、後に症例あるいは対照に分類するための病原診断結果を有するものでなければならない。Source population から研究対象者を選定する過程で、選択バイアス (selection bias) が生じることを回避するため、過去3シーズンの調査に倣って系統的手順による登録を行った<sup>6-10)</sup>。すなわち、毎週、各施設で任意の3日間を「登録日」として選定し、1日のある時点(例:午前診療の開始時)以降、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た。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した。

登録時、保護者に自記式質問票への記入を依頼



し、ILI 症状の詳細、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した。2016/17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した。その他の施設で接種を受けた場合は、担当医が母子健康手帳の記録を転記するか、保護者に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した。なお、2016/17シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/California/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09、A/Hong Kong/4801/2014(X-263)(H3N2)、B/Phuket/3073/2013(山形系統)、B/Texas/2/2013(ビクトリア系統)であり、2015/16シーズンからA(H3N2)株のみが変更となった。また、これまでのインフルエンザワクチンの接種歴をすべて把握するため、母子健康手帳の記録に基づいた転記を保護者に依頼した。

対象者からは、登録時に全例、トラップ付き吸引カテーテル(JMS 気管カテーテル、8 フレンチ)で鼻汁を吸引した。検体を大阪健康安全基盤研究所に送付し、real-time RT-PCR 法(以下、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)と分類した。

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、2016/17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」と扱った。条件付き多重ロジスティック回帰モデル(conditional logistic regression model)により、「参加施設」「登録週」「発熱レベル(38.0-38.9/≥39.0℃)」を層化変数として指定し、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)と95%信頼区間(CI)を計算した。ワクチン有効率は、 $(1 - OR) \times 100$  (%)として算出した。本研究はワクチン有効性を「モニタリング」という目的から、交絡因子に関する情報収集は最小限にとどめるとともに、過去3シーズンと同じ変数で交絡調整を行った。年齢層別の検討では、ワクチン接種量が3歳未満(0.25ml)と3歳以上(0.5ml)で異なることを考慮してカテゴリー分類した。なお、0歳児は初めてインフルエンザシーズンを迎えるため、1歳以上と比べて基礎免疫の状態が大きく異なると考えられる。また、本調査では対象者数も極めて少なかった

ことから、年齢層別の検討からは除外し、1～2歳/3～5歳の層別分析とした。

6歳未満児のインフルエンザワクチン標準接種回数は、わが国では2回とされている。本研究では、「調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回であっても、過去に接種歴がある場合は、2回接種と同等の効果が得られるか」を評価した。過去の接種歴として、2016/17シーズン向けの米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告による分類(2016年7月より前の接種歴が合計0～1回/2回以上)<sup>11)</sup>と、前シーズンの接種歴のみを考慮する分類を用いた。

サンプルサイズの計算にあたり、過去3シーズンの調査結果を参考に、以下のパラメーターを仮定した。①PCRの結果による症例：対照の比=1:1、②有意水準5%(両側)、検出力80%、③対照のワクチン接種率55%、④データ解析段階で登録者の10%が除外(検体少量でPCR不可、ワクチン接種日不明など)。ワクチン有効率を30%～50%(OR:0.5～0.7)とした場合、当該有効率を有意に検出するために必要なILI患者(症例+対照)は、294人(有効率50%)から1,098人(有効率30%)となる。必要対象者数を最大の1,100人と考えた場合、9施設で週3回、1日あたり5人を登録すれば、目標登録を達成できる(5人/日×3日/週×9週×9施設=1,215人)。(倫理面への配慮)

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た。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した。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2997、平成26年12月1日承認;参加施設追加などの軽微な変更に関して平成27年1月27日および平成29年1月30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<sup>12)</sup>、インフルエンザ定点あたり報告患者数が1人を越えた週は、大阪府で2016年第47週(11月21日～11月27日)、福岡県は2016年第46週(11月14日～11月20日)であった。参加施設におけるインフルエンザ患者数の状況も考慮した結果、大阪府は2017年第2週(1月9日)、福岡県は2017年第3週(1月16日)から登録を開始した。9週間の登録の後、大阪府は2017年第10週(3月12日)、福岡県は2017年第

11週（3月19日）に登録を終了した。

研究期間中の登録総数は1,053人であった。図2に、大阪府あるいは福岡県における週別の登録数およびPCR結果を、定点あたりインフルエンザ報告患者数とともに示す。PCR陽性者数の推移は、定点あたり患者数の推移とほぼ同じ動きを示した。PCR陽性者の内訳をみると、大阪府、福岡県ともにA(H3N2)型が大部分を占めており、福岡県ではB型（2系統）の陽性者も一定数認められた。これらの動向は、大阪府あるいは福岡県における病原体サーベイランス結果<sup>13)</sup>と一致していた。

解析対象の設定にあたり、複数回登録者のうちtime at riskの概念に基づいて除外すべき者19人、データ解析に使用する情報が欠損している者27人を除外した。本モニタリング調査では、慣例的に、データ解析段階で「地域のインフルエンザ定点あたり報告患者数が5人以上の期間」に登録された者に限定しているが、本調査シーズンの登録期間はすべて、定点あたりインフルエンザ報告患者数が5人以上の期間であった。最終解析対象は1,007人であり（男538人、女469人、平均年齢2.7歳）、症例（PCR陽性）は369人、対照（PCR陰性）は638人であった。症例の亜型は、A(H3N2)型が最も多かった（表1）。

表2に、症例と対照の受診時の症状比較を示す。対照と比べて、症例では最高体温が有意に高かった（ $P=0.02$ ）。また、咳、咽頭痛を呈した割合も有意に高かった（それぞれ $P<0.01$ と $P=0.02$ ）。一方、症例では、呼吸困難感の割合が有意に低かった（ $P=0.02$ ）。発症から受診までの期間は、症例で有意に短かった（ $P<0.01$ ）。

表3に、症例と対照の特性比較を示す。対照と比べて、症例で割合が有意に高かった特性は、年長児（ $P<0.01$ ）、同胞あり（ $P<0.01$ ）、通園あり（ $P=0.02$ ）、昨シーズンの医師診断インフルエンザ既往あり（ $P<0.01$ ）であった。また、症例では、過去1年間の医療機関受診回数が有意に少なかった（ $P<0.01$ ）。

表4に、検査確定インフルエンザに対するワクチン接種の有効性を示す。2016/17シーズンのインフルエンザワクチンを接種しなかった者の割合は症例で高く（63% vs. 47%）、2回接種した者の割合は対照で高かった（29% vs. 42%）。多変量解析の結果、1回接種の調整ORは0.58（95%CI: 0.32-1.06）、2回接種は0.59（95%CI: 0.40-0.86）であり、2回

接種で有意なORの低下を認めた。ワクチン有効率は、1回接種で42%（95%CI: -6%~68%）、2回接種で41%（95%CI: 14%~60%）であった。地域別にみると、大阪では2回接種のORの有意性が消失したものの、2地域ともに全対象者の結果と同様の傾向であった。

図3に、ワクチン接種の調整ORを型・亜型別に示す。全対象者では、2回接種の調整ORはA型インフルエンザに対して0.62（95%CI: 0.41-0.92）、B型インフルエンザに対して0.57（95%CI: 0.12-2.77）、主流行であったA(H3N2)型インフルエンザに対して0.63（95%CI: 0.42-0.94）であった（ワクチン有効率は、それぞれ38%、43%、37%）。A(H1N1)pdm型、B型ビクトリア系統、B型山形系統については、症例数が少なく、多変量解析モデルによるワクチン有効率が算出できなかった。また、大阪では、B型インフルエンザ陽性者が極めて少なく、有効率を算出できなかった。

表5に、ワクチン接種のORを年齢層別（1~2歳/3~5歳）に検討した結果を示す。0歳児は対象者数が少ないため（2症例11対照）分析から除外し、接種量の違いを考慮して2歳と3歳の間でカテゴリー分けした。全対象者では、若年層でより低いOR、すなわちより高いワクチン有効率を認めた。2回接種の有効率は、1~2歳で55%、3~5歳で34%であり、1~2歳でのみ有意であった。なお、2回接種のORを1歳児に限定して算出すると0.37（95%CI: 0.12-1.15）となり、境界域の有意性を認めた（ワクチン有効率は63%）。

図4は、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回であった者について、過去のインフルエンザワクチン接種歴でさらに分類し、「調査シーズンの接種が1回であっても、過去に接種歴がある場合は、2回接種と同等の効果が得られるか」を検討したものである。対象者はいずれも1~5歳の者である。図4-Aは、過去のインフルエンザワクチン接種歴について2016/17シーズンの米国ACIP勧告基準（2016年7月より前の接種歴が合計0~1回/2回以上）で分類し、図4-Bは、昨シーズンの接種歴のみを考慮して分類した。いずれの分類でも、過去に接種歴がある場合は、2回接種と同等のワクチン有効性を認めた。

#### D. 考察

6歳未満児における2016/17シーズンのインフ

ルエンザワクチン有効率は、検査確定インフルエンザに対して、1回接種で42%、2回接種で41%であり、2回接種で有意な発病防止効果を認めた。過去3シーズンの調査結果もあわせると<sup>6-10)</sup>、4シーズン連続でインフルエンザワクチン2回接種の有効性は有意であった。主流株はシーズンごとに異なり(2013/14シーズンと2015/16シーズンはA(H1N1)pdm型、2014/15シーズンと2016/17シーズンはA(H3N2)型)、2回接種の有効率も約40%~60%とばらつきはあったものの、ワクチン2回接種により発病リスクが1/2程度に低下することが示された。

また、本調査シーズンの2回接種の有効率は、流行株であったA(H3N2)型に対しても37%と有意であった。調査シーズンは、A(H3N2)型ワクチン製造株として選定されたA/Hong Kong/4801/2014(X-263)が鶏卵馴化による抗原変異を起こしたため、流行株との抗原性の合致度が非常に低かったとされている。実際、A/Hong Kong/4801/2014(X-263)を用いてフェレットで作成した抗血清と、シーズン中に解析した流行株の反応をみると、約97%は抗原性が大きく乖離していた<sup>14)</sup>。このような実験結果からは、調査シーズンのA(H3N2)型に対するワクチン有効性は過去のシーズンと比較して非常に低いとも予想されるが、本調査の対象集団では、実際の有効性は若干の低下にとどまった。この理由として、ヒトは実験動物とは異なり、過去の感染歴やワクチン接種歴等の影響により一定の免疫を有していることから、ワクチン株の抗原性が流行株と大きく離れていたとしても、抗体価の共上がり現象などにより一定の免疫が誘導される可能性が考えられる<sup>15)</sup>。最近の報告でも、ワクチン有効率はワクチン株と流行株の抗原性の合致度だけでは説明できないことを指摘する論文があることから<sup>16)</sup>、ヒト・データによる論拠の積み重ねも重要であろう<sup>15)</sup>。

年齢層別の検討では、3~5歳よりも1~2歳で有効率が高く、過去3シーズンと同様の結果であった。本調査では、2回接種のワクチン有効率を1歳児に限定して算出した場合も63%であった。これらの結果は、①年少児は、既存抗体を有していないと考えられるため、ワクチンそのものの効果を鋭敏に検出できるが、②年長児は、過去の罹患歴などの影響により、非接種でも抗体を有していると思われることから有効率を検出しにくい、という現象を反映していると考えられる<sup>9)</sup>。これまで、「免疫的にナイー

ブな若年小児のインフルエンザワクチン有効率は非常に低い」と考えられてきたこととは反するが、4シーズン続けて同じ結果を得たという事実は無視しがたい。なお、本研究班では、石川県でも、6歳未満児を対象としたtest-negative designによるインフルエンザワクチン有効性評価を実施している(以下、石川県調査)。調査手順については、本調査といくつか異なる点はあるが、系統的な登録手順をはじめとして、本調査の手法をほぼ踏襲している。しかし、2015/16シーズンの石川県調査では0~1歳のワクチン有効率が最も低いという結果を得ており、「免疫的にナイーブな若年小児のインフルエンザワクチン有効率は非常に低い」という仮説を支持する結果であった<sup>17)</sup>。本調査と結果が異なる理由としては、表6に列挙する調査手法の違いが影響しているのかもしれない。特に、石川県調査では最年少の年齢カテゴリーが0歳児を含むため、有効率がより低く算出されている可能性がある。なお、本調査では、過去のいずれのシーズンでも0歳児の対象者数が少ないため、当該年齢層におけるワクチン有効性は評価できていないことに注意すべきである。

2015/16シーズンに続いて、今回の調査シーズンでも、「1回接種であっても、過去にワクチン接種歴がある場合は、2回接種と同等の有効率であるか」を検討した。海外では、小児におけるワクチン接種回数の方針として、過去のワクチン接種状況により1回接種でもよいとする場合がある。例えば米国ACIPによる2016/17シーズンの勧告では、8歳未満の小児について2016年7月より前の接種歴を考慮し、合計2回以上の接種歴がある場合は、当該シーズンの接種は1回でよいとしている<sup>11)</sup>。本調査では、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回でも、これまでに合計2回以上ワクチン接種を受けている場合、あるいは前シーズンにワクチン接種を受けている場合は、2回接種と同等の有効率を示した。2015/16シーズンの調査では、前シーズンの接種歴で分類した検討では同様の結果を得たが、過去に合計2回以上接種していた場合(米国ACIP基準を踏襲)では、2回接種と同等の効果があるとはいえなかった<sup>8)</sup>。今後も引き続き評価する必要がある。

本研究の最大の長所は、登録時に生じうる選択バイアスを極力排除する工夫をしたことである。事前に定義した基準を満たす者に対して、担当医師が1



日のある時点（例：午前診療の開始時）から「連続して協力を依頼し」「連続して登録する」という作業を、流行期間中に継続して行った。すなわち、「インフルエンザの確定診断が付きやすい者」に偏った対象者登録を回避することにより、対象者が source population を代表するよう配慮した。このような系統的な手順で登録しない場合、あるいは、実地臨床で蓄積されたいわゆる「既存情報（既存データ）」だけを用いる場合は、医師の判断で「体温が高い者」や「ワクチン非接種者」に対して検査を行う傾向が無意識に生じる可能性があり、正しいワクチン有効率が得られないことがある<sup>18)</sup>。Test-negative design の対象者を実地臨床の範囲内で登録することの危険性は、過去の論文でも指摘されている<sup>19)</sup>。また、最近公表された test-negative design の方法論でも、「事前に定義した ILI 基準を満たす患者を前向きに登録する研究」と「診断目的で検査を受けた患者だけを後ろ向きに登録する研究」を明確に分けている<sup>20)</sup>。本研究では、図 2 に示す結果からみても、過去 3 シーズンと同様、系統的な登録が厳密に行われ、「参加施設を受診する 6 歳未満の ILI 患者」を代表する対象者を選定できたと考えている。本研究ではさらに、検査確定インフルエンザを PCR 法で確認することにより、結果指標の誤分類を最小限にしたことも大きな長所である。

## E. 結論

わが国の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 シーズンより多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) を実施している。2016/17 シーズンも大阪府と福岡県の 2 地域で調査を行い、インフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患 (ILI) で受診した 6 歳未満の小児 1,007 人を登録した。ワクチン有効率は、検査確定インフルエンザに対して、1 回接種で 42%、2 回接種で 41% であり、2 回接種で有意な発病防止効果を認めた。型・亜型別の分析でも、主流行株であった A(H3N2) 型に対して 2 回接種は有意な効果を示した (有効率 37%)。年齢層別 (1～2 歳 / 3～5 歳) にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた (2 回接種の有効率：1～2 歳で 55%、3～5 歳で 34%)。また、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が 1 回でも、過去にワクチン接種を受けている場合は、2 回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

## 参考文献

- 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, Krajden 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) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013; 31(17): 2165-8.
- 5) 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.
- 6) 福島若葉, 加瀬哲男, 藤岡雅司, 他. 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. 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) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書, pp 15-26,

- 2015.
- 7) 福島若葉, 加瀬哲男, 藤岡雅司, 他. 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: 2014/15 シーズン. 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) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp 15-26, 2016.
  - 8) 福島若葉, 森川佐依子, 藤岡雅司, 他. 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: 2015/16 シーズン. 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) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書, pp 17-29, 2017.
  - 9) 福島若葉, 森川佐依子, 藤岡雅司, 他. 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 ~ 2015/16 シーズンのまとめ. 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) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書, pp 30-44, 2017.
  - 10) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究, 定点モニタリング分科会長: 福島若葉, 共同研究者: 森川佐依子, 藤岡雅司, 松下 享, 久保田恵巳, 武知哲久, 高崎好生, 進藤静生, 山下祐二, 横山隆人, 清松由美, 廣井 聡, 中田恵子, 前田章子, 伊藤一弥, 大藤さところ, 加瀬哲男, 廣田良夫. 6 歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性: 2013/14 ~ 2015/16 シーズンのまとめ (厚生労働省研究班報告として). IASR 2017; 38: 223-224.
  - 11) Grohskopf LA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2016-17 influenza season. MMWR Recomm Rep. 2016; 65(5): 1-54.
  - 12) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 感染症発生動向調査 週報 (IDWR). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html> (2018.2.20 アクセス)
  - 13) 国立感染症研究所感染症疫学センター. IASR グラフ ウイルス 2016/17. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/graphs/7486-iasrgv1617.html> (2018.2.20 アクセス)
  - 14) 小田切孝人. 2016/17 シーズンの国内外のインフルエンザ流行株 (総まとめ) および次シーズンのワクチン株について. 第 16 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会, 資料 2. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000175511.pdf> (2018.2.20 アクセス)
  - 15) 廣田良夫. インフルエンザワクチンの有効性と免疫原性ーヒト・データの意義ー. 第 16 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会, 資料 3. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000175512.pdf> (2018.2.20 アクセス)
  - 16) Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Dickinson JA, Gubbay JB, Drews SJ, Martineau C, Charest H, Krajden M, Bastien N, Li Y. Beyond Antigenic Match: Possible Agent-Host and Immuno-epidemiological Influences on Influenza Vaccine Effectiveness During the 2015-2016 Season in Canada. J Infect Dis. 2017; 216(12): 1487-1500.
  - 17) 中村英夫, 福島若葉. 2015/16 シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性評価. 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) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書, pp 45-54, 2017.
  - 18) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 2017; 35(36):



4796-4800.

- 19) Coleman LA, Kieke B, Irving S, Shay DK, Vandermause M, Lindstrom S, Belongia EA. Comparison of influenza vaccine effectiveness using different methods of case detection: clinician-ordered rapid antigen tests vs. active surveillance and testing with real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR). *Vaccine*. 2011; 29(3): 387-90.
- 20) Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Theoretical basis of the test-negative study design for assessment of influenza vaccine effectiveness. *Am J Epidemiol*. 2016; 184(5): 345-53.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2017; 35(36): 4796-4800.
- 2) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究, 定点モニタリング分科会長: 福島若葉, 共同研究者: 森川佐依子, 藤岡雅司, 松下 享, 久保田恵巳, 武知哲久, 高崎好生, 進藤静生, 山下祐二, 横山隆人, 清松由美, 廣井 聡, 中田恵子, 前田章子, 伊藤一弥, 大藤さところ, 加瀬哲男, 廣田良夫. 6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性: 2013/14 ~ 2015/16 シーズンのまとめ (厚生労働省研究班報告として) *IASR* 2017; 38: 223-224.

##### 2. 学会発表

- 1) Fukushima W. Influenza vaccine effectiveness among Japanese young children: a test-negative design. [Symposium 20: Epidemiologic evaluation of influenza: disease burden, risk factors and vaccine effectiveness]. The 21st International Epidemiological Association

(IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017), August 21, 2017, Saitama, Japan.

- 2) 福島若葉. 【教育セミナー 2】 ワクチンの効果～どのように評価しますか?～. 第 28 回日本小児科医会総会フォーラム, (平成 29 年 6 月 10 日, 富山)
- 3) 福島若葉. 【教育セミナー 4】 インフルエンザワクチン有効性の考え方～より「正しい」評価を目指して～. 第 44 回日本小児臨床薬理学会学術集会 (平成 29 年 10 月 8 日, 静岡)
- 4) 福島若葉. 【教育セミナー 8】 インフルエンザワクチンの有効性評価～疫学手法と実際～. 第 21 回日本ワクチン学会 (平成 29 年 12 月 3 日, 福岡)
- 5) 福島若葉, 森川佐依子, 藤岡雅司, 松下 享, 久保田恵巳, 八木由奈, 高崎好生, 進藤静生, 山下祐二, 横山隆人, 清松由美, 廣井 聡, 中田恵子, 加瀬哲男, 伊藤一弥, 大藤さところ, 前田章子, 廣田良夫. 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性 (2016/17 シーズン). 第 28 回日本疫学会学術総会, (平成 30 年 2 月 3 日, 福島)

#### 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

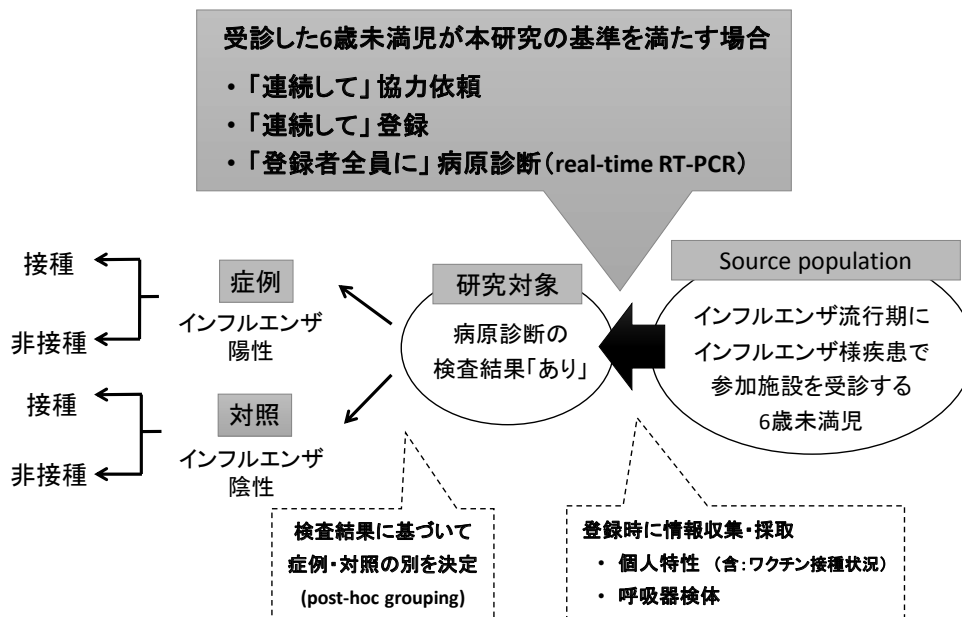


図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

毎週、各施設で任意の3日間を「登録日」として設定し、1日のある時点（例：午前診療の開始時）以降、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た。本研究の基準を満たす者については、連続して研究への協力を依頼した。対象者数が1日あたりの目標人数に達するまで連続して登録し、全例について病原診断を実施した。

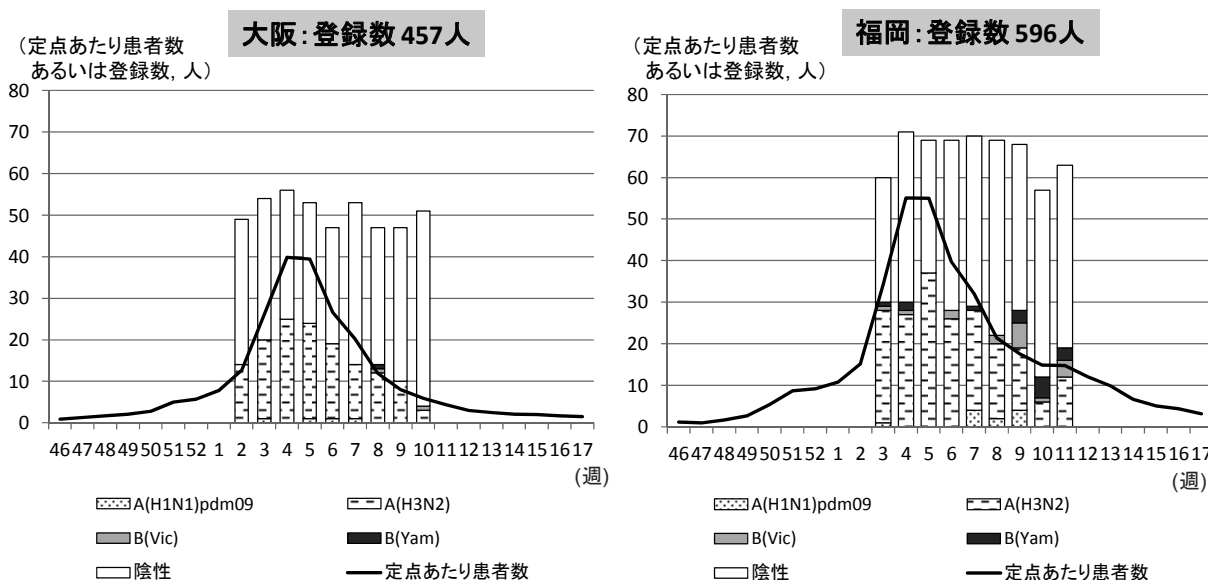


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2016/17 シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と型・亜型

	n (%)
陰性	N=638
陽性	N=369
A(H1N1)pdm	14 (4)
A(H3N2)	321 (87)
B(Vic)	18 (5)
B(Yam)	16 (4)

表 2. 受診時の症状比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=369)	対照 (N=638)	
最高体温 (°C)	39.1 [38.0-41.0]	39.0 [38.0-41.2]	0.02
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	141 (38)	280 (44)	
≥39.0	228 (62)	358 (56)	0.08
咳 (あり)	297 (80)	434 (68)	<0.01
咽頭痛 (あり)	71 (19)	87 (14)	0.02
鼻汁 (あり)	341 (92)	594 (93)	0.68
呼吸困難感 (あり)	47 (13)	118 (19)	0.02
発症～受診 (日)	1 [0-6]	1 [0-7]	<0.01
発症～受診 (日)			
0-2	355 (96)	578 (91)	
≥3	14 (4)	60 (9)	<0.01

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

表 3. 特性比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=369)	対照 (N=638)	
男児	187 (51)	351 (55)	0.18
年齢 (歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	<0.01
年齢			
6~11 ヶ月	2 (1)	11 (2)	
1 歳	79 (21)	193 (30)	
2 歳	73 (20)	151 (24)	
3 歳	70 (19)	98 (15)	
4 歳	81 (22)	110 (17)	
5 歳	64 (17)	75 (12)	<0.01
同胞 (あり)	292 (79)	448 (70)	<0.01
通園 (あり)	288 (78)	456 (71)	0.02
基礎疾患 <sup>b</sup> による通院 (あり)	41 (11)	83 (13)	0.38
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	210 (57)	309 (48)	
5-9 回	109 (30)	195 (31)	
≥10 回	50 (14)	134 (21)	<0.01
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	111 (30)	223 (35)	0.11
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	75 (20)	88 (14)	<0.01

<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 4. 2016/17 シーズンのワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		P 値 <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> (95%CI)	
	症例	対照		Crude	Adjusted <sup>c</sup>
<b>全対象者</b>	<b>(N=369)</b>	<b>(N=638)</b>			
0 回	233 (63)	303 (47)		1.00	1.00
1 回	30 (8)	66 (10)	<0.01	0.55 (0.32-0.95)	0.58 (0.32-1.06)
2 回	106 (29)	269 (42)		Trend P: <0.01	Trend P: <0.01
<b>大阪</b>	<b>(N=140)</b>	<b>(N=292)</b>			
0 回	75 (54)	119 (41)		1.00	1.00
1 回	18 (13)	44 (15)	0.04	0.52 (0.24-1.11)	0.38 (0.15-0.99)
2 回	47 (34)	129 (44)		Trend P: 0.03	Trend P: 0.17
<b>福岡</b>	<b>(N=229)</b>	<b>(N=346)</b>			
0 回	158 (69)	184 (53)		1.00	1.00
1 回	12 (5)	22 (6)	<0.01	0.61 (0.27-1.37)	0.73 (0.31-1.74)
2 回	59 (26)	140 (40)		Trend P: <0.01	Trend P: 0.02

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定。

<sup>b</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数：参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0°C)。

<sup>c</sup> 調整変数：性、年齢 (0-2/3-5 歳)、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。

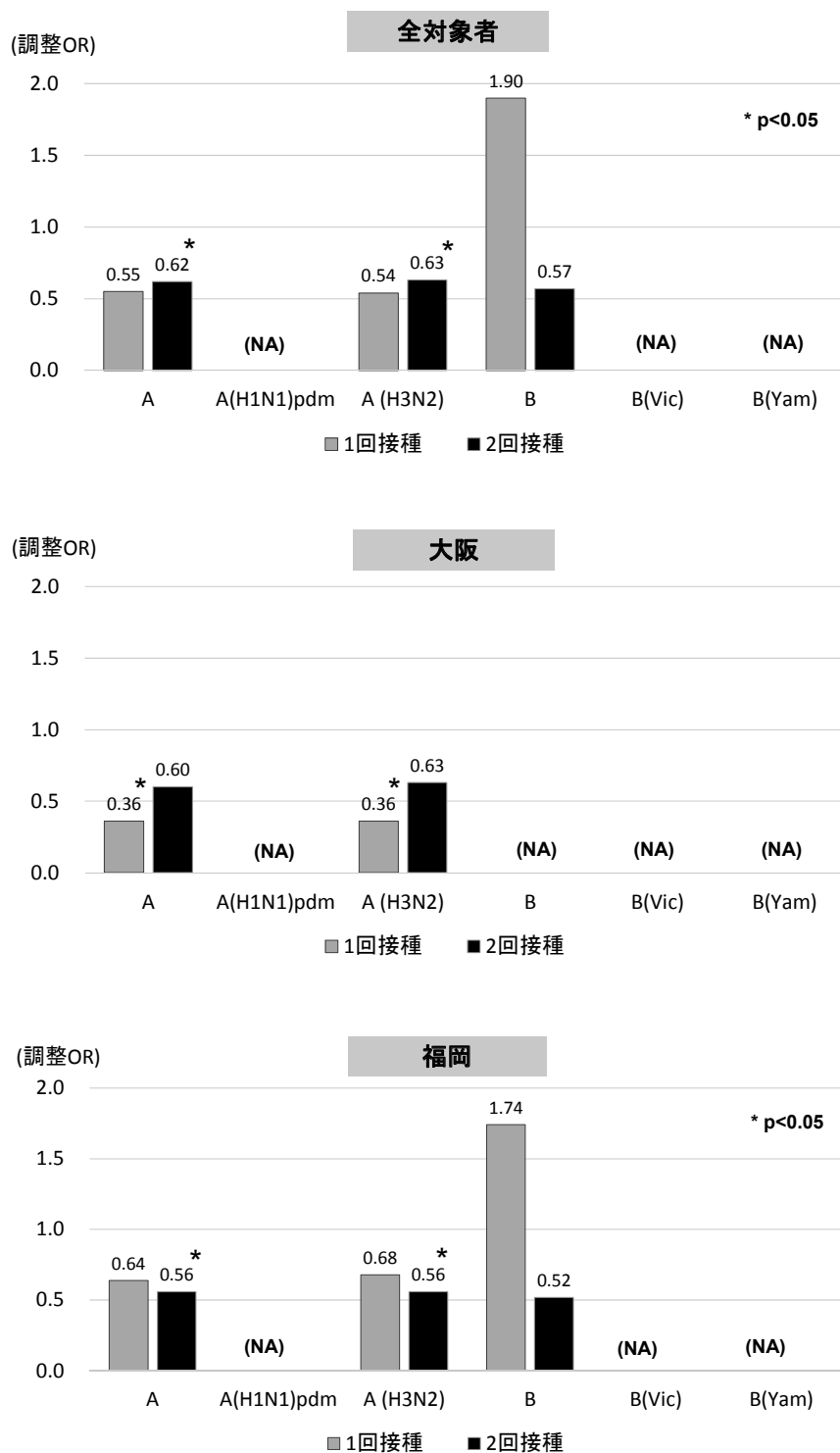


図 3. 2016/17 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、型・亜型別

調整 OR は、条件付きロジスティック回帰モデルにより算出。層化変数：参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)。調整変数：性、年齢 (0-2/3-5 歳)、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。



表 5. 2016/17 シーズンのワクチン接種のオッズ比、年齢層別

	調整 OR <sup>a</sup> (95%CI)	
	1-2 歳 (N=496)	3-5 歳 (N=498)
<b>全対象者</b>		
0 回	1	1
1 回	0.26 (0.05 - 1.41)	0.65 (0.25 - 1.70)
2 回	0.45 (0.25 - 0.83)	0.66 (0.33 - 1.32)
	Trend P: 0.01	Trend P: 0.25
<b>大阪</b>		
0 回	1	1
1 回	0.28 (0.02 - 3.63)	0.43 (0.06 - 3.04)
2 回	0.31 (0.12 - 0.80)	0.70 (0.17 - 2.81)
	Trend P: 0.02	Trend P: 0.69
<b>福岡</b>		
0 回	1	1
1 回	0.23 (0.02 - 2.70)	0.85 (0.24 - 3.06)
2 回	0.41 (0.16 - 1.09)	0.58 (0.24 - 1.40)
	Trend P: 0.07	Trend P: 0.23

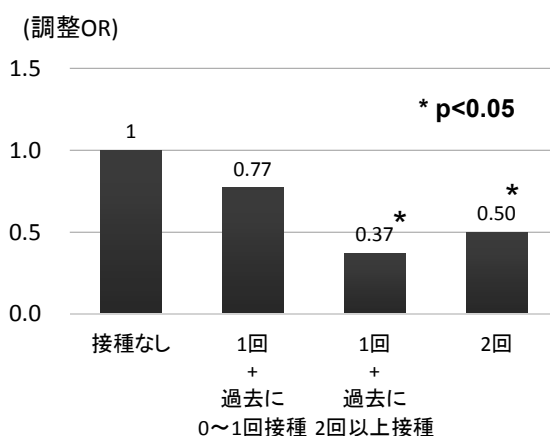
OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

0 歳は人数が少なく (2 症例 11 対照)、解析対象から除外。結果指標は全インフルエンザ陽性。

<sup>a</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数: 参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)。

調整変数: 性、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。

【図 4-A】



【図 4-B】

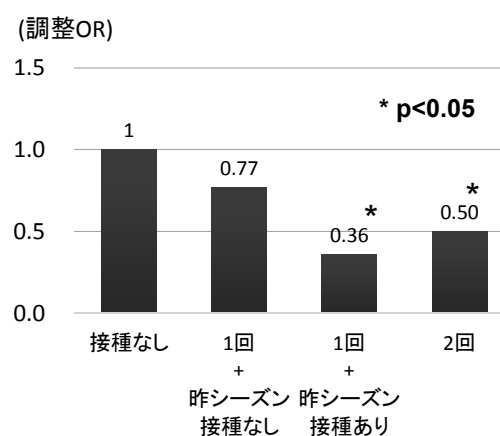


図 4. 2016/17 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、1 回接種について「これまでの接種歴」別に検討。A : 米国予防接種諮問会基準を参考にカテゴリー化、B : 昨シーズンの接種有無でカテゴリー化。

解析対象は 1~5 歳、結果指標は全インフルエンザ陽性。

調整 OR は、条件付きロジスティック回帰モデルにより算出。層化変数: 参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)。調整変数: 性、年齢 (1-2/3-5 歳)、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。

表 6. 本研究班で実施中の、6 歳未満児を対象とした 2 つの test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究：調査手法上の相違点

	本調査	石川県調査 <sup>a</sup>
対象地域	大阪府、福岡県	石川県
登録期間	<p>最流行期をカバーした 9 週間</p> <p>(開始日は、各地域のインフルエンザ定点あたり患者数が「1 人」を超えた時点で、参加施設におけるインフルエンザ患者数の状況を勘案して判断)</p>	<p>全インフルエンザシーズン</p> <p>(それぞれの施設でインフルエンザ患者数が 5 人/週を超えた時点で研究開始、5 人/週を下回った時点で研究終了)</p>
対象者数	約 800~1,000 人/シーズン	約 3,000 人/シーズン
インフルエンザ病原診断の方法	Real-time RT-PCR	迅速診断 (使用キットは参加施設に一任)
病原診断に用いた試料の採取方法	<p>鼻汁吸引液 (全例、JMS 気管カテーテル 8 フレンチで採取)</p>	<p>鼻咽頭ぬぐい液あるいは鼻汁吸引液 (方法は参加施設に一任)</p>
解析モデル	<p>条件付き ロジスティック回帰モデル (施設・週・最高体温レベルで症例と対照をマッチング)</p>	<p>通常の (条件付きでない) ロジスティック回帰モデル</p>
年齢層別分析のカテゴリー化	<p>1~2/3~5 歳 (0 歳は人数が極めて少なく、分析から除外)</p>	0~1/2~3/4~5 歳

【注】いずれの調査も、source population から研究対象者を選定する過程で、選択バイアス (selection bias) が生じることを回避するための手順をとっている。

<sup>a</sup> 文献 17 より抜粋。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
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
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
研究協力者	進藤 静生	しんどう小児科
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	横山 隆	横山小児科医院
研究協力者	山下 祐二	やました小児科医院
研究協力者	芝尾 敬吾	しばおクリニック
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
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	医療法人相生会福岡みらい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
研究分担者	大藤さとし	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
研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学 小児科
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

研究要旨

本邦での不活化ポリオワクチン導入（2012）に先立ち、本研究班において「ポリオワクチン（OPV、IPV、DPT-IPV）の互換性に関する免疫原性・安全性試験」（以下「ポリオワクチン互換性試験」）を実施した（登録時月齢3ヶ月～45ヶ月）。その結果、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回の接種で防御レベル1:8を上回る抗体（NA）が誘導され、4回目の booster dose により抗体価は更に上昇した。しかしながら、IPV 接種後の抗体持続に関する先行研究は本邦にない。

本研究では、ポリオワクチン互換性試験に参加して4回接種を完了した小児153人を対象に、抗体価の推移を5年間追跡し、追加接種の必要性などを検討する（2013～2018年 前向き cohort study 福岡県）。結果指標は幾何平均抗体価および抗体保有率（1:8以上を示した者の割合）とする。また、抗体価1:8を下回ったものについては、抗体価推移を個別に評価する。本報告では、抗体価の測定結果が得られた4年後までの成績を提示する。Sabin株・Wild株いずれに対しても幾何平均抗体価は、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下し、接種1年後以降は緩やかに低下した。なお、Wild株に対する幾何平均抗体価は、Sabin株よりもやや早く低下する傾向が認められた。

個々の児の抗体価についてみると、Wild株 Type I、Sabin株 Type I または Sabin株 Type III に対する抗体価が、接種後4年間で防御レベルを下回ったものが4人あった。本邦における潜在的リスクを反映している可能性がある。なお、推定抗体保有率は接種10年後には、いずれの Group も概ねすべての抗原に対して83%以下に低下した。ただし、当該推定値は、対象者の10年後までの外挿値であり、母集団における抗体保有率を推定するものではない。

## A. 研究目的

本邦での不活化ポリオワクチン導入（2012）に先立ち、本研究班において「ポリオワクチン（OPV、IPV、DPT-IPV）の互換性に関する免疫原性・安全性試験」（以下「ポリオワクチン互換性試験」）を実施した。その結果、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回の接種で防御レベル1:8を上回る抗体（NA）が誘導され、4回目の booster dose により抗体価は更に上昇した。しかしながら、IPV 接種後の抗体持続に関する先行研究は本邦にない。

ポリオワクチン互換性試験に参加して4回接種を完了した小児を対象に、抗体価の推移を5年間追跡し、追加接種の必要性などを検討する。本報告では、抗体価の測定結果が得られた4年後までの成績を提示する。

## 抗体価測定

追跡期間中は1年間隔で血清を採取し、Sabin 株および Wild 株に対する中和抗体を測定している。測定抗原、測定施設および測定方法は次のとおりである。

	Sabin 株	Wild 株
Type I	Sabin (LSc,2ab)	Mahoney
Type II	Sabin (P712,Ch,2ab)	MEF1
Type III	Sabin (Leon,12a1b)	Saukett
測定施設	阪大微研	Sanofi Pasteur
測定法	WHO Standard method 準拠	

## 統計解析

幾何平均抗体価を算出した。幾何平均抗体価の前年比に関する統計学的検定は、Group 内比較では Wilcoxon 符号付順位検定、Group 間比較では Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意水準は両側 5% とした。統計解析は、抗体価の対数変換値を用いて行った。

また、接種1年後から4年後までに3点以上の抗体価が測定できたものを対象として（Group A: 6人、B: 35人、C: 29人、D: 26人）、対象者ごとに接種10年後までの抗体価を最小二乗法により推定し、各年の抗体保有率を計算した。あわせて、当該対象者の抗体価実測値に基づいて、接種4年後までの抗体保有率を計算した。

## B. 研究方法

### 対象

対象は、ポリオワクチン互換性試験に登録された小児153人（全員が4回接種を完了）のうち、追跡が可能であった者である。

### 接種ワクチン、接種方法および対象者数（表1）

ポリオワクチン互換性試験では、OPV、IPV および DPT-IPV 接種の組み合わせと順序が異なる4つの group を設定した。接種間隔は、1→2回目および2→3回目は4～8週間、3→4回目は7～8ヵ月とした。なお、Group A および Group B には、市町村が実施する定期接種において OPV の初回接種を終えた者を登録し、これをポリオワクチン互換性試験の接種スケジュールにおける1回目接種とみなした。

ポリオワクチン互換性試験に登録した153人（Group A: 11、B: 49、C: 50、D: 43）の全員が4回接種を完了した。抗体価が得られた追跡可能例は、接種1年後120人、2年後103人、3年後94人、4年後85人であった。

（倫理面への配慮）

本研究は九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 対象者月齢分布（表2）

ポリオワクチン互換性試験登録時の月齢分布を示す。Group A・B の月齢は Group C・D に比べて高い。これは、Group A・B には OPV の初回接種を終えた者を登録したためである。

### 幾何平均抗体価（表3、図1）

幾何平均抗体価の前年比についてみると、Sabin 株に対しては、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下した後（1年後/4回目接種後：0.08

～0.24)、接種1年後以降の低下は緩やかになった(2年後/1年後:0.75～1.00;3年後/2年後:0.53～0.85;4年後/3年後:0.24～0.56)。なお、3年後から4年後にかけての低下は、接種ワクチン、抗原に関わらず有意であった。Wild株に対しても、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下した後(1年後/4回目接種後:0.10～0.27)、接種1年後以降の低下は緩やかになった(2年後/1年後:0.33～0.67;3年後/2年後:0.39～1.10;4年後/3年後:0.37～0.82)。Wild株に対する幾何平均抗体価は、Sabin株よりもやや早く低下する傾向が認められた。

#### 4回接種完了後1年以降に抗体価<1:8を示した症例の抗体価(表4)

接種後3年間の抗体価が防御レベルを下回った者について、抗体価を示した。Group A(OPV→DPT-IPV→DPT-IPV→DPT-IPV)11人中2人の抗体価が接種4年後までにWild株Type Iに対する抗体価が1:8を下回った。Group B(OPV→IPV→IPV)49人中1人で、Sabin株Type IIIに対する抗体価が、接種2年後に1:8を下回り、翌年1:16に復した。またGroup Bの1人のSabin株Type I・Wild株Type Iに対する抗体価が接種4年後に1:8を下回った。

#### 接種10年後までの推定抗体保有率(図2)

接種1年後から4年後までに3点以上の抗体価が測定できた96人を対象として(Group A:6人、B:35人、C:29人、D:26人)、対象者ごとに接種10年後までの抗体価を最小二乗法により推定し、各年の抗体保有率を計算した。あわせて、当該対象者の抗体価実測値に基づいて、接種4年後までの抗体保有率を計算した。推定した抗体保有率は接種10年後には、いずれのGroupも概ねすべての抗原に対して83%以下に低下した。また、接種4年後までの推定値は実測値と整合する結果であった。

#### D. 考察

本研究は、ポリオワクチン互換性試験に登録された小児153人(Group A:11、B:49、C:50、D:43人。全員が4回接種を完了)の接種5年後まで追跡し、抗体価の持続を検討するものである。本報告書では、4回接種完了から3年後までの抗体価の推移を検討した。抗体価が得られた追跡可能例は、接種1年後120人、2年後103人、3年後94人、4年後85人であった。

ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、Sabin株・Wild株いずれに対しても幾何平均抗体価は、4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下し、接種1年後以降は緩やかに低下した。抗体価の低下速度については、5年後までのデータを検討する必要がある。

個々の小児の抗体価推移を見ると、接種4年後まで、ほとんどすべての小児が、いずれの抗原に対しても防御レベルの抗体価を維持した。しかしながら、Wild株の接種を受けていないGroup Aの11人中2人において、Wild株Type Iに対する抗体価が防御レベルを下回った。Sabin株の接種を初回OPVでのみ受けたGroup Bの49人中1人において、Sabin株Type IIIに対する抗体価が防御レベル下限に近い値にまで低下した。また、Group Bの1人において、Sabin株Type I・Wild株Type Iに対する抗体価が接種4年後に1:8を下回った。接種後4年間で防御レベルを下回ったものが4人あったことは、本邦において同様の事例が潜在する可能性を示唆する。なお、その要因については、他の小児の5年後の抗体価も合わせて検討する必要がある。

接種1年後から4年後までに3点以上の抗体価が測定できたものを対象として、対象者ごとに接種10年後までの抗体価を最小二乗法により推定し、各年の抗体保有率を計算した。推定した抗体保有率は接種10年後には、いずれのGroupも概ねすべての抗原に対して83%以下に低下した。ただし、当該推定抗体保有率は、対象とした96人の10年後までの外挿値であり、母集団における抗体保有率を推定するものではない。

#### E. 結論

Sabin株に対する幾何平均抗体価は4回目接種後から接種1年後にかけて急速に低下した後、接種2年後以降は緩やかに低下した。Wild株に対する幾何平均抗体価も同様の傾向を示したが、接種2年後以降の低下の程度はSabin株よりも大きかった。なお、少数例ではあるが、接種後4年間で防御レベルを下回る事例を認めたことから、本邦において同様の事例が潜在する可能性が示唆される。抗体価低下の要因を含め、注意深い観察が必要である。接種1年後から4年後までに3点以上の抗体価が測定できたものを対象として推定した。推定抗体保有率は接種10年後には、いずれのGroupも概ねすべての抗原に対して83%以下に低下した。ただし、



当該推定値は、対象者の10年後までの外挿値であり、母集団における抗体保有率のを推定するものではない。

#### 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. 接種スケジュールおよび対象者数

Group	登録例数	接種スケジュール				追跡例数				
		1回目	2回目	3回目	4回目	接種完了 2012	1年後 2013	2年後 2014	3年後 2015	4年後 2016
A	11	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	11	7	6	7	7
B	49	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)	49	42	36	33	32
C	50	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	50	41	32	29	24
D	43	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	43	30	29	26	22
<b>合計</b>	<b>153</b>					<b>153</b>	<b>120</b>	<b>103</b>	<b>95</b>	<b>85</b>

(s) : Sabin 株; (w) : Wild 株

表 2. 登録時月齢分布

Group	Median (Min - Max)
A	8 (5 - 19)
B	11 (6 - 45)
C	4 (3 - 10)
D	4 (3 - 6)

表 3. 幾何平均抗体価

Strain	Type	Group	接種前	1回目接種後	2回目接種後	3回目接種後	4回目接種後	1年後	2年後	3年後	4年後
Sabin	I	A		619	3285	3846	4948	594 *	456	487	232 *
		B		1599	4978	4993	6579	1547 *	1149	1079 *	583 *
		C	10	969	2778	6044	516 *	354	265	103 *	
		D	8	718	1076	1666	358 *	341	204 *	138 *	
	II	A		2181	4646	5439	6781	1188 *	912	883	297 *
		B		2343	4340	6217	6130	1345 *	1004 *	804	454 *
		C	8	1552	2304	7111	801 *	577 *	371 *	195 *	
		D	11	742	2896	8125	1136 *	826 *	660	424 *	
	III	A		37	351	1199	3969	441 *	304	221	148 *
		B		14	186	1163	6217	584 *	426 *	326 *	159 *
		C	4	690	2856	11026	910 *	657 *	418 *	195 *	
		D	4	1390	1982	5745	588 *	563	357 *	199 *	
Wild	I	A		48	212	240	374	58 *	32	22 *	25
		B		245	1372	1751	3091	671 *	338 *	261 *	193 *
		C	3	57	578	2920	319 *	144 *	114	69 *	
		D	3	750	872	2362	495 *	247 *	214	181 *	
	II	A		581	1695	2397	3611	799 *	342	512	221 *
		B		886	2195	2476	3756	1016 *	443 *	366 *	270 *
		C	4	542	971	3998	591 *	256 *	241	138 *	
		D	4	1234	3099	8709	1671 *	816 *	657	459 *	
	III	A		14	106	451	1984	244 *	114	78	100
		B		7	123	534	4698	491 *	179 *	163	138 *
		C	2	417	1561	5840	670 *	262 *	185 *	138	
		D	4	912	1182	5505	629 *	259 *	199	157 *	

ポリオワクチン互換性試験において、Group A・B は初回 OPV 接種済みのものを対象としたことから、接種前の血清は採取していない。Group C・D は採血量を考慮し、1 回目接種後の血清は採取していない。

\*:  $p < 0.05$  (1 年後以降、前年比を group 内比較)

†:  $p < 0.05$  (1 年後以降、前年比を group 間比較)

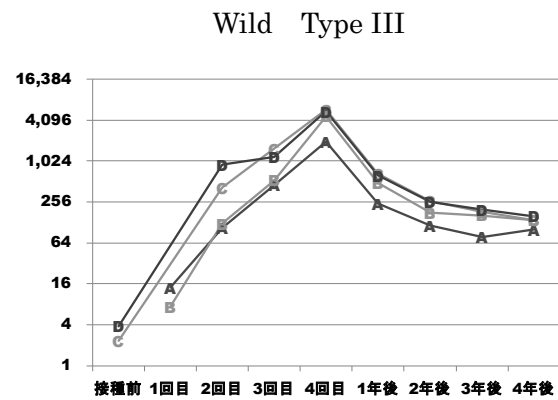
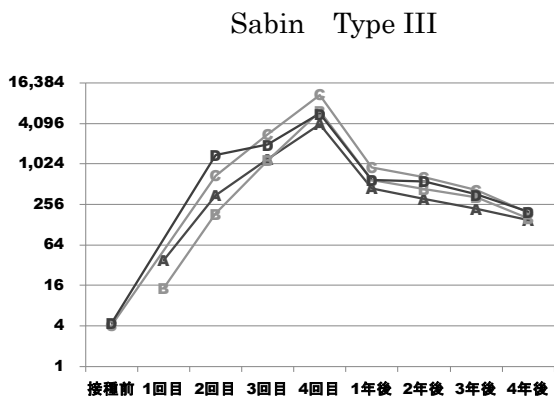
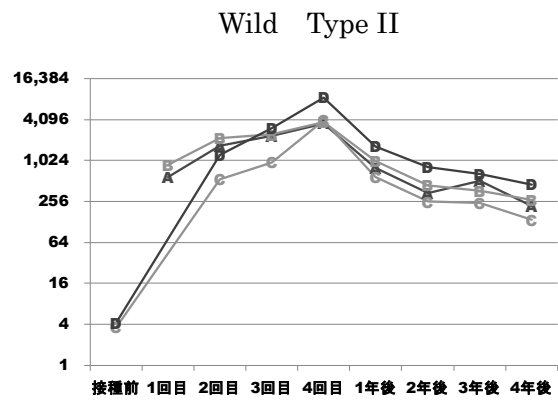
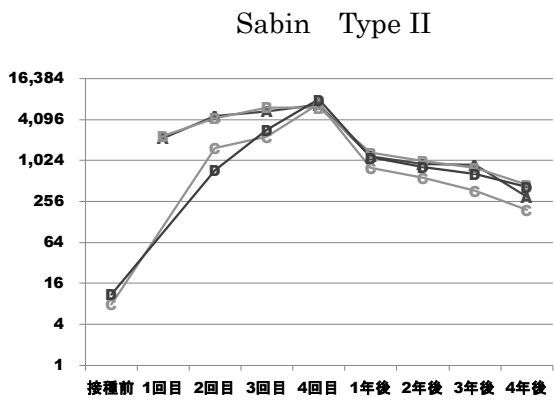
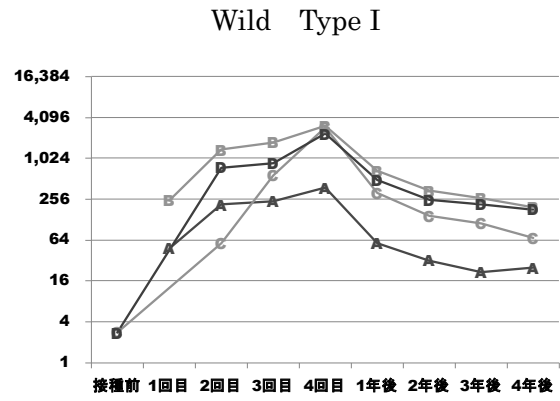
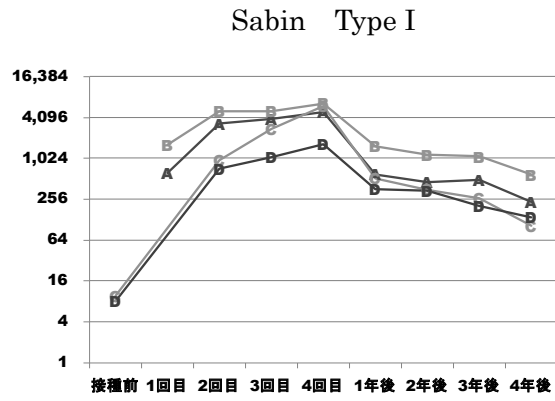


図 1. 幾何平均抗体価

表 4. 4 回接種完了後 1 年以降に抗体価<1:8 を示した症例の抗体価

Group	Subject	Strain	Type	抗体価								
				接種前	1回目 接種後	2回目 接種後	3回目 接種後	4回目 接種後	4回接種完了後			
									1年	2年	3年	4年
A	No.1	Sabin	I	-	91	8192	4096	5793	256	181	362	-
			II	-	2896	5793	11585	8192	2048	2048	1448	-
			III	-	4	64	362	11585	256	181	181	-
		Wild	I	-	8	512	512	362	23	11	6 †	-
			II	-	1024	2896	4096	8192	1024	1024	2896	-
			III	-	2	32	256	5793	181	64	91	-
	No.2	Sabin	I	-	11	512	256	2048	181	181	64	23
			II	-	2048	2896	4096	4096	512	256	256	91
			III	-	4	16	362	1448	362	181	256	128
		Wild	I	-	2	23	11	64	6 †	4 †	2 †	2 †
			II	-	256	512	1448	2896	256	91	128	91
			III	-	2	6	91	724	181	128	91	91
B	No.3	Sabin	I	-	4	128	512	1448	256	181	181	-
			II	-	8192	2048	8192	5793	1024	512	512	-
			III	-	4	32	181	512	8	6 †	16	-
		Wild	I	-	4	64	256	1448	362	181	91	-
			II	-	2896	1448	5793	2896	256	256	256	-
			III	-	2	45	128	1448	16	11	16	-
	No.4	Sabin	I	-	4	11	128	2048	11	11	-	6 †
			II	-	2896	4096	4096	11585	2896	2048	-	1024
			III	-	4	16	256	5793	11	11	-	8
		Wild	I	-	2	8	181	5793	64	23	-	6 †
			II	-	1024	512	2048	5793	5793	1024	-	362
			III	-	2	4	256	8192	11	11	-	16

†:4 回接種完了後 1 年以降の抗体価<1:8

-: 検体なし

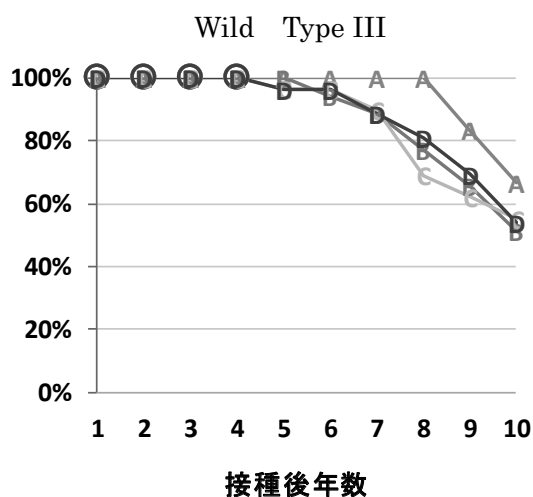
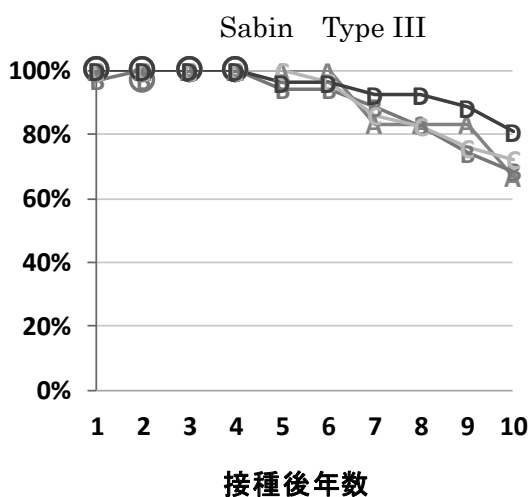
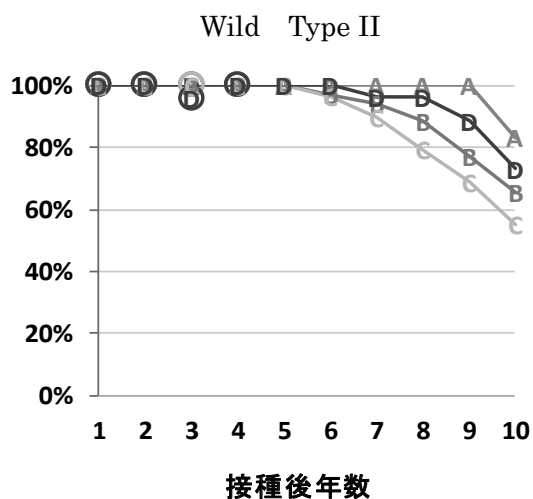
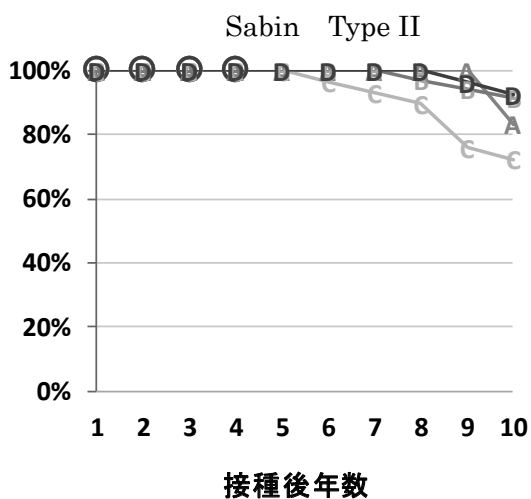
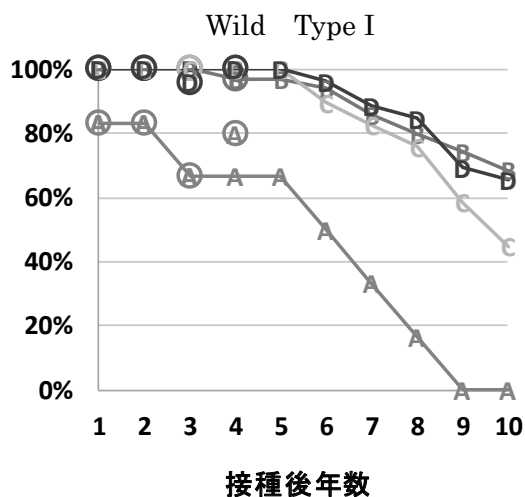
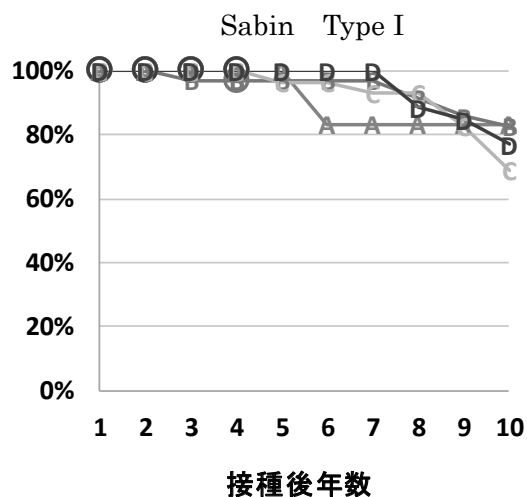


図 2. 接種 10 年後までの推定抗体保有率

接種 1 年後から 4 年後までに 3 点以上の抗体価が測定できたものを対象として (Group A : 6 人、B : 35 人、C : 29 人、D : 26 人)、対象者ごとに接種 10 年後までの抗体価を最小二乗法により推定し、各年の抗体保有率を計算した。あわせて、当該対象者の抗体価実測値に基づいて、接種 4 年後までの抗体保有率を計算した。○ : 抗体価実測値に基づく抗体保有率。



## 2) インフルエンザ分科会

## 伊豆大島におけるインフルエンザワクチンの有効性（2009-2011 シーズン）の解析

研究分担者 齋藤 智也 国立保健医療科学院健康危機管理研究部

### 研究要旨

東京都大島町（伊豆大島、平成 22 年 12 月末人口 8,652 人）の全医療機関（2 機関）において、2010/2011 シーズンにインフルエンザ様症状（ILI）で受診した患者のカルテ、迅速検査検体を回収し PCR 検査でインフルエンザウイルスの亜型（H1N1pdm09、H3N2、B）判定を行った。また、インフルエンザワクチン接種者の問診票を回収し集計し、ILI 受診者のワクチン接種歴を得た。このデータセットを利用して PCR 検査陽性症例を症例、陰性症例を対照とする症例・対照研究（Test-negative design）によるワクチン有効性評価を行った。前シーズン（2009/2010）の三価季節性ワクチン接種歴・一価新型ワクチン接種歴・H1N1(2009)罹患歴、発症から受診までの日数（2 日以内、3 日以上）、38 度以上の発熱かつ呼吸器系症状（鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳嗽）の有無、同胞の有無を調整変数とした調整オッズ比に基づく有効率 [95%CI] は、H1N1pdm09 に対して 1-12 歳で 88% [73%, 95%]、13-64 歳で 62% [22%, 88%]、H3N2 に対して 1-12 歳で 62% [-10%, 87%]、13-64 歳で 42% [-134%, 86%]、B に対して 1-12 歳で 70% [42%, 84%]、13-64 歳で 53% [-62%, 86%] だった。

### A. 研究目的

インフルエンザワクチンの効果（effectiveness）は、スタディを行った流行期間の当該研究対象について特異的に議論可能である。近年、世界各地で症例・対照研究（Test-negative case design）を用いたワクチン有効性の継続的なモニタリングが進められている。日本では、PCR や迅速診断法による型・亜型別のインフルエンザワクチン効果を分析した研究は限られる。特に、パンデミック（2009/2010）、ポストパンデミック（2010/2011）シーズンについては、限られた人口や、迅速診断の結果を用いた研究に限られている。本研究では、伊豆大島におけるパンデミックシーズン（2009/2010 シーズン）の季節性 3 価および新型 1 価ワクチンおよび 2010/11 シーズンの季節性 3 価インフルエンザワクチンの有効率（Medically-attended lab-confirmed influenza）を Test-negative case design により、ウイルス型・亜型別に明らかにする。なお、本年度はポストパンデミックシーズン（2010/2011）の解析結果の暫定的な結果報告を行う。

### B. 研究方法

東京都大島町（伊豆大島、平成 22 年 12 月末

人口 8,652 人）の全医療機関（2 機関）において、2010/2011 シーズンにインフルエンザ様症状（ILI）で受診した患者のカルテ、迅速検査検体を回収し PCR 検査でインフルエンザウイルスの亜型（H1N1pdm09、H3N2、B）判定を行った。また、インフルエンザワクチン接種者の問診票を回収し集計し、ILI 受診者のワクチン接種歴を得た。このデータセットを利用して PCR 検査陽性症例を症例、陰性症例を対照とする症例・対照研究（Test-negative design）によるワクチン有効性評価を行った。

（対象期間）対象期間は、2011 年の第 1 例目が発生した 2 週目から最終陽性例が発生した 16 週目までとした。

（対象症例）対象者は、島内居住者、1 歳から 64 歳まで、発症後受診までの日数が 7 日以内、インフルエンザ PCR 検査で陰性または A/H1. A/H3, B 型陽性と判定されたものとした。混合感染例は除外した。7 日以内の再受診は 1 症例と見做した。（症例と対照）PCR 検査で陽性判定された場合に症例、陰性判定された場合に対照とした。2010/2011 シーズンに既感染歴がある場合は、型・亜型が同種の既往歴がある場合には、当該型別解析の対照からは除外した。全インフルエンザ

での解析では、既感染歴がある場合は一律に除外した。

(ワクチン接種歴) 2010/2011 シーズンのワクチン接種歴は受診から 14 日以上経過しているものを接種歴ありとした。2 回接種対象者については、2 回目接種後 14 日以上経過しているものを接種歴ありとした。

(解析方法) 多重ロジスティック回帰モデルで解析を行った。前シーズン (2009/2010) の 3 価季節性ワクチン接種歴・1 価新型ワクチン接種歴・H1N1(2009) 罹患歴、発症から受診までの日数 (2 日以内、3 日以上)、38 度以上の発熱かつ呼吸器系症状 (鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳嗽) の有無、同胞の有無を調整変数とした。前シーズンのワクチン接種歴は、2 回接種対象者の年代でも 1 回以上の接種を接種歴ありとした。ワクチン接種費のオッズ比 (OR) を算出し、有効率 (VE) を  $(1 - OR) \times 100(\%)$  として算出した。

(倫理面への配慮)

本研究では、すでに実施された調査データより得た連結不可能匿名化されたデータのみを取り扱うため、個人を特定するおそれはなく、個人の人権の保護や安全の確保は特段必要としない。研究プロトコルは、国立保健医療研究倫理審査承認番号 NIPH-TRN#12013 により、非該当と判定されている。

### C. 研究結果

インフルエンザ陽性症例は 358 例のほか、当該型・亜型の感染既往歴があるものを除外した対照がそれぞれ得られた (表 1)。また、全インフルエンザ症例についての特性を比較すると、症例では、年齢層が低く、今シーズンのインフルエンザワクチン接種率が有意に低かった。また、2 日以内の受診者、38 度以上の発熱かつ呼吸器症状を有する者、同胞ありの者の割合は有意に高かった (表 2)。インフルエンザワクチンの有効率は全インフルエンザに対して、小児、大人ともに有意な効果を認めた。型別では、H1 に対しては、小児、大人共に有意な高い効果を認めたが、H3 では有意差を検出できなかった。B 型に対しては、小児については有意な 70% の効果が得られた。

### D. 考察

東京都伊豆大島において、2010/2011 シーズンに病院を訪れたインフルエンザ様疾患患者を対象として、季節性インフルエンザワクチンの有効率を年代別、ウイルス亜型別に明らかにした。本研究は、日本で 2010/2011 シーズンのインフルエンザワクチン有効率を亜型別に解析した初めての報告である。特に H1N1 に対しては高い有効率を示しており、ポストパンデミックの 1 シーズン目であり流行株の抗原変異が少ないこと、非接種・非罹患患者で抗体を有するものが少なく有効率が検出しやすい環境であったことも影響していると考えられる。一方、H3N2 および B に対しては、特に大人での有効性は検出できなかったが、これは流行規模が小さかったことも影響している。今回は暫定的な解析結果を示したが、今後受診時の症状による対象者の絞り込み、調整因子に関する検討を加えて最終報告を行う予定である。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### G. 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 インフルエンザ型・亜型別の症例・対照数

インフルエンザ型・亜型	症例数	対照数
全て	358	342
A/H1N1	147	347
A/H3	53	352
B	174	351

表2 特性比較

	Any Flu (N=358)		Control (N=342)	P value*
Average age	16.1	<	19.3	0.010
Male	179 (50.0%)		182 (53.2%)	0.400
Age 1-12	227 (63.4%)	>	188 (54.5%)	0.020
Seasonal Vaccination 2010/2011	139 (38.8%)	<	203 (59.4%)	0.000
Seasonal Vaccination 2009/2010	148 (41.3%)		152 (44.4%)	0.410
Pandemic Vaccination 2009/2010	106 (29.6%)		99 (29.0%)	0.850
History of H1N1 (2009) in 2009/2010	51 (14.3%)		54 (15.8%)	0.570
Onset to Visit <3days	349 (97.5%)	>	316 (92.4%)	0.002
Fevers >38°C +any respiratory symptom	222 (62.0%)	>	156 (45.6%)	0.000
Neighbors	273 (76.3%)	>	109 (31.9%)	0.000

\*Chi-square test or t-test

表3 2010/2011 シーズンの伊豆大島におけるインフルエンザワクチンの効果

		Case	Control	Crude OR [95%CI]	Adjusted [95%CI]	Vaccine Effectiveness (1-OR)
Anytype	1-12	227	188	0.40 [0.27, 0.60]	0.23 [0.13, 0.41]	77%
	13-64	131	154	0.34 [0.20, 0.57]	0.37 [0.17, 0.83]	63%
H1	1-12	73	193	0.27 [0.16, 0.48]	0.12 [0.05, 0.27]	88%
	13-64	74	154	0.24 [0.08, 0.75]	0.30 [0.12, 0.78]	70%
H3	1-12	30	197	0.54 [0.25, 1.17]	0.38 [0.13, 1.10]	62%
	13-64	23	155	0.24 [0.08, 0.75]	0.58 [0.14, 2.34]	42%
B	1-12	139	196	0.46 [0.29, 0.72]	0.30 [0.16, 0.58]	70%
	13-64	35	155	0.46 [0.21, 1.02]	0.47 [0.14, 1.62]	53%

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

2016/17 シーズンのインフルエンザワクチンの有効性評価  
－ 2015/16 シーズンとの比較を中心に－

研究協力者 中村 英夫 中村小児科医院  
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

### 研究要旨

2015/16 シーズン（昨季）に引き続き、2016/17 シーズン（今季）におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価した。対象はインフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で石川県内 13 の小児科外来を受診した生後 9 ヶ月以上 6 才未満の小児であり、今季は 2,694 人（平均年齢 2.8 才）であった。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は問診や母子健康手帳等から得た。結果指標は鼻腔拭い液または鼻汁検体によりインフルエンザ抗原検出用迅速診断キットを用いて診断した検査確定インフルエンザである。研究デザインは症例対照研究（test-negative design）であり、キット陽性の者を症例、陰性の者を対照とした。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（VE）を  $(1 - \text{オッズ比}) \times 100(\%)$  にて算出した。

今季の VE は全体で 39%（95% CI：25～50%）と有意であり、これは昨季の 28% を上回った。今季の流行の約 9 割を占めた A 型に対する VE は 36%（95% CI：21～48%）と昨季の 40% をわずかに下回った。一方で、B 型に対する VE は 59%（95% CI：27～76%）と昨季より高かった。年齢別では、0～1 才児における VE は 20%（95% CI：-11～48%）と 2 季連続で有意な有効性を認めず、2～5 才児に比し明らかに低かった。3 才以上児における接種回数別の VE では、2 季ともに 1 回接種と 2 回接種の間に有意な差を認めなかった。

今回、同じメンバー、同じ方法による 2 季にわたる研究の結果、年齢別や接種回数別の VE に一定の傾向を見出すことができた。インフルエンザワクチンの有効性を評価するために今後さらなる継続的研究が必要である。

### A. 研究目的

小児科プライマリーケアにおけるインフルエンザワクチンの有効性について 2 季連続で評価し、シーズン間の比較を行う。

### B. 研究方法

研究デザインは昨季と同じく多施設共同による症例対照研究（test-negative design）である。参加施設は奥能登地区を除く石川県のほぼ全域から本研究への参加に同意が得られた 13 の小児科プライマリー診療施設である（図 1）。症例対照の登録には上記参加施設も参加しているローカルオンライン・サーベイランスである石川県インフルエンザ情報システムを利用した<sup>1)</sup>。

研究期間は、2016/17 インフルエンザ流行シ

ーズンにそれぞれの施設でインフルエンザ患者数が 5 人 / 週を超えた時点で研究開始とし、5 人 / 週を下回った時点で研究終了とした。

対象者の適格基準は下記の通りである。

- ① 研究期間中にインフルエンザ様疾患（ILI：38.0℃以上の発熱かつ [咳、鼻汁、咽頭痛、喘鳴のいずれか一つ以上]）で参加施設を受診した小児
  - ② 受診時の年齢が生後 9 ヶ月以上 6 才未満
  - ③ 38.0℃以上の発熱出現後 7 日以内の受診
- 以下の基準に 1 つ以上合致する者は対象から除外した。
- a) 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
  - b) 今回の ILI が入院中に出現した者
  - c) 施設に入所中の者



- d) 石川県外に居住の者
- e) 休日当番医等に受診した者
- f) インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを呈した既往を有する者

上記対象者について症例・対照を選定する上で選択バイアスが生じることをできるだけ避けるため、ILIで受診した患者を等しく連続して検査し登録することを各施設に徹底した。ただし、施設によっては午前中のみの登録や平日のみの登録などのオプションを可能とした。今季のインフルエンザワクチン接種歴の情報は問診や母子健康手帳の記載等から得た。

対象者には全例、鼻腔拭い液または鼻汁検体を採取しインフルエンザ抗原検出用診断キットによる検査を施行し、キット陽性の者を「症例」、陰性の者を「対照」(test-negative control)とした。

インフルエンザ抗原検出用診断キットは各施設が普段から使用しているものとした。

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季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」として扱った。多重ロジスティック回帰分析を行う上で、問診や診療録、母子健康手帳への記載事項から「年齢」「就園の有無」「同胞の有無」「昨季インフルエンザ罹患の有無」「発症週数」「発症から診断までの日数」「診断時までの最高体温」「昨季インフルエンザワクチン接種の有無」「今季インフルエンザワクチン接種の有無」といった情報を得、この9項目を独立変数とした。従属変数を「検査確定インフルエンザ発病の有無」とし、検査確定インフルエンザに対する今季ワクチン接種のオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を計算した。ワクチン有効率(VE)は、 $(1-OR) \times 100(\%)$ として算出した。なお、昨季のA型B型混合流行とは異なり今季はほぼ9割がA型の単独流行であったことから昨季には独立変数とした「今季インフルエンザ罹患の有無」という項目は除いた。

(倫理面への配慮)

本研究への協力依頼の際は、各施設で対象児の保護者に対し揭示文書による研究の情報公開を行うとともに、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証した。本研究計画については石川県医師会の治験審査倫理委員会の承認を得た。(2016年11月30日)

## C. 研究結果

今季の研究期間は2016年第48週から2017年第17週までの22週間であり、昨季が2016年第3週から第17週までの15週間であったのに比べ、今季はインフルエンザ流行の開始が早まったため長期間となった。検査確定インフルエンザである症例の登録数は、2季とも石川県インフルエンザサーベイランスの定点当たりの報告数と極めて平行に推移していた(図2)。今季の研究期間中の登録総数は2,994人であったが、このうち対象外の者や患者情報記載不備の者などを除いた解析対象者は2,694人(平均年齢2.8才)であった。解析対象者2,694人のうち、症例は1,390人(今季ワクチン接種あり786人、接種なし604人)、対照は1,304人(今季ワクチン接種あり854人、接種なし450人)であった。また、症例1,390人のうちA型は1,248人、B型は142人であり、A型が89.8%を占めた。一方、昨季の解析対象者は2,880人(平均年齢3.0才)であり、このうち症例は1,444人(当該季ワクチン接種あり803人、接種なし642人)、対照は1,436人(当該季ワクチン接種あり897人、接種なし539人)であり、症例1,444人のうちA型は511人、B型は933人とB型が優位であった(図3)。

表1に2季の対象の特性比較を示す。2季ともに対照と比べて症例で割合が有意に高かった特性は、年長児、同胞あり、前季罹患あり、前季ワクチン接種あり、今季ワクチン接種なしであった。

また、今季のみ対照と比べて症例で割合が有意に高かった特性は、就園あり、早い診断日数であり、昨季のみ対照と比べて症例で割合が有意に高かった特性は、高い最高体温であった。

図4に2季の型別VEを示す。全体のVEは昨季28%(95%CI:12~59%)であったのに対し、今季は39%(95%CI:25~50%)であった。A型に対するVEは昨季40%(95%CI:22~54%)であり、今季は36%(95%CI:21~48%)であった。B型に対するVEは昨季22%(95%CI:2~39%)であり、今季は59%(95%CI:27~76%)であった。

図5に2季の年齢別VEを示す。0~1才のVEは昨季-7%(95%CI:-51~24%)、今季20%(95%CI:-11~42%)と2季ともに有意とは言えなかった。一方、2~3才のVEは昨季38%(95%CI:13~56%)、今季53%(95%CI:32~67%)であり、4~5才のVEは昨季40%(95%

CI : 12 ~ 58%)、今季 40% (95% CI : 6 ~ 61%) といずれも有意であった。

図 6 に 3 才以上児における接種回数別 VE を示す。昨季は 1 回接種の VE は 47% (95% CI : 24 ~ 63%)、2 回接種の VE は 29% (95% CI : 2 ~ 49%) であった。今季は 1 回接種の VE は 37% (95% CI : 5 ~ 58%)、2 回接種の VE は 43% (95% CI : 16 ~ 62%) であり、2 季ともに 1 回接種と 2 回接種の VE の間に有意な差は認めなかった。

#### D. 考察

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価するために 2 季にわたり症例対照研究 (test-negative design) を行った。2015/16 シーズンの結果については昨年度の本研究報告書にてすでに報告した<sup>2)</sup>。シーズン間の比較をより正確にするために 2 季とも同じメンバー、同じプロトコールで研究を行った。我々の研究ではインフルエンザの診断方法をインフルエンザ抗原検出用迅速診断キットにて行っている。この迅速キットによる診断は PCR 検査による診断に比べ、感度・特異度ともにやや低いため VE も低く評価されると考えられている<sup>3)</sup>。確かに昨季の結果を見ると、VE の絶対値としては PCR 検査診断によった他の報告に比べやや低くなっている<sup>4)</sup>。しかし、迅速キットによる診断方法であっても同じメンバー、同じプロトコールで行えばシーズン間の比較という相対的な有効性評価においては信頼度の高い結果が得られるものと考えられる。

Test-negative design による症例対照研究ではインフルエンザの流行の期間に一致した調査であることがその正確性を担保する上で重要な要素とされている<sup>5)</sup>。今回は図 2 のように 2 季ともに登録数はインフルエンザの流行と平行に推移しており、研究の正確性は保たれていると思われる。

今回の 2 季の調査において、対象の総数 (昨季 2,880 人、今季 2,694 人) 及び症例数 / 対照数比 (昨季 1.01、今季 1.07) はほぼ同等であったが、症例の内訳は大きく変化した。即ち、昨季は A 型 35.4%、B 型 64.6% という B 型優位の混合流行であったのに対し、今季は A 型 89.8%、B 型 10.2% というほぼ A 型単独の流行であった。全体の VE には流行の型およびその亜型が大きく影響すると考えられる。全体の VE は今季が 39% であったのに対し、昨季は 28% と低かった。これは昨季流行の優位を占めた B 型の低い VE に引っ張られた形であった

が、今季の B 型の VE は 59% と高かった。図 7 のように 2 季の調査期間中の B 型系統の割合に大きな変化はなく<sup>6)7)</sup>、表 2 のように B 型ワクチン株は山形系統・ビクトリア系統ともに 2 季で同一であった。2 季間での B 型 VE の変動の理由は不明であるが、今季の B 型 VE は統計学的に有意ではあるものの 142 人と非常に少ない登録人数であることから、その理由の解明にはさらにシーズンを重ねた調査が必要である。一方、A 型の VE に関しては昨季の 40% から今季は 36% とわずかな低下をみた。B 型と異なり A 型では 2 季の調査期間中の流行亜型の割合に大きな変化がみられた (図 7)。即ち、昨季は 88.4% が AH1pdm09 であり、今季は 93.4% が AH3N2 であった。国立感染症研究所の報告によると、昨季の流行株 AH1pdm09 はほとんどがワクチン株と抗原性が類似していたのに対し、今季の流行株 AH3N2 はワクチン株と抗原性が類似していたのは約半数に過ぎず、さらに鶏卵馴化による抗原性乖離も考えられた<sup>8)</sup>。従って、今季の A 型 VE は昨季に比べもう少し低くなることが予測されたが実際にはわずかな低下にとどまった。実際の VE に影響を及ぼす要因が流行株とワクチン株との抗原性の一致性のみではないことが考えられた。

年齢別の VE は 2 季ともに 0 ~ 1 才では有意な有効性を認めず、2 ~ 5 才では有意に有効であるという全く同じ傾向を示した。昨年度の本報告書で考察した通り<sup>2)</sup>、アジュバントを含まない現行のスプリットワクチンはナイーブな年齢層に対する効果が低いことが示唆された。

3 才以上児において接種回数別の VE を検討した結果、昨季は 1 回接種と 2 回接種の VE に有意な差は認めなかった。これは今季においても同じ結果となり、2 季ともに同様の結果となったことで 3 才以上児においては発症予防効果という指標でも接種回数による差がないことが示された。

周知のごとく、インフルエンザワクチンの有効性に影響を及ぼす要因はさまざまなものがある。そのうち最も大きな要因はシーズン毎に異なる流行株の変化であろう。そのためインフルエンザワクチンの有効性評価には今後さらなるシーズン毎の調査の継続が必要である。

#### E. 結論

2015/16 シーズンと 2016/17 シーズンの 2 季にわたり症例対照研究 (test-negative design) によ

り生後9ヶ月から6才未満の小児におけるインフルエンザワクチン有効性調査を行った。インフルエンザの診断は迅速キットによった。A型B型を合わせた全体のVEは昨季28%、今季39%でありともに有意な有効性を認めた。A型のVEは40%から36%とわずかな低下を認めた。逆にB型のVEは22%から59%と上昇した。年齢別VEでは2季ともに0~1才児で低く2~5才児で高かった。3才以上児における接種回数別VEでは2季ともに1回接種と2回接種の間に有意な差は認めなかった。インフルエンザワクチンの有効性評価には今後さらなる研究の継続が必要である。

### 【謝辞】

本研究にあたっては図1に掲載した小児科医療機関の各先生方のご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

### 参考文献

- 1) 中村英夫, 他. オンラインデータベースを利用したインフルエンザサーベイランスー地域小児科医グループによる2002~2003シーズンでの試みー. 外来小児科 2003; 6: 458
- 2) 中村英夫, 福島若葉. 2015/16シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性評価. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価とVPD(vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究. 平成28年度総括・分担研究報告書 p45-54, 2017
- 3) Orenstein EW, et al. Methodological issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. Int J Epidemiol 2007; 36: 623-631
- 4) 福島若葉, 他. 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: 2015/16シーズン. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価とVPD(vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究. 平成28年度総括・分担研究報告書 p17-29, 2017
- 5) 廣田良夫, 加地正郎. インフルエンザ疫学研究の原理と方法: 特にワクチン有効性の評価との関連で. 感染症学雑誌 1994; 68: 1293-1305
- 6) 石川県感染症情報センター. 2015/2016シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出状況. <http://www.pref.ishikawa.lg.jp/hokan/kansenjoho/documents/2015-2016influ.pdf>
- 7) 石川県感染症情報センター. 2016/2017シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出状況. <http://www.pref.ishikawa.lg.jp/hokan/kansenjoho/documents/2016-2017influ.pdf>
- 8) 国立感染症研究所, 今冬のインフルエンザについて(216/17シーズン). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/590-idsc/7323-fludoko-2016.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) 瀬野晶子, 池崎綾子, 井上雅之, 大野高史, 竹谷良平, 中村英夫, 野崎外茂次, 蓮井正樹, 藤澤裕子, 丸岡達也, 武藤一彦, 山上正彦, 渡部礼二, 福島若葉. 2016/17シーズンのインフルエンザワクチン(IV)有効性評価ー2シーズンの比較を中心ー, 第49回日本小児感染症学会学術集会(2016年10月21日~22日, 金沢市)

### 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

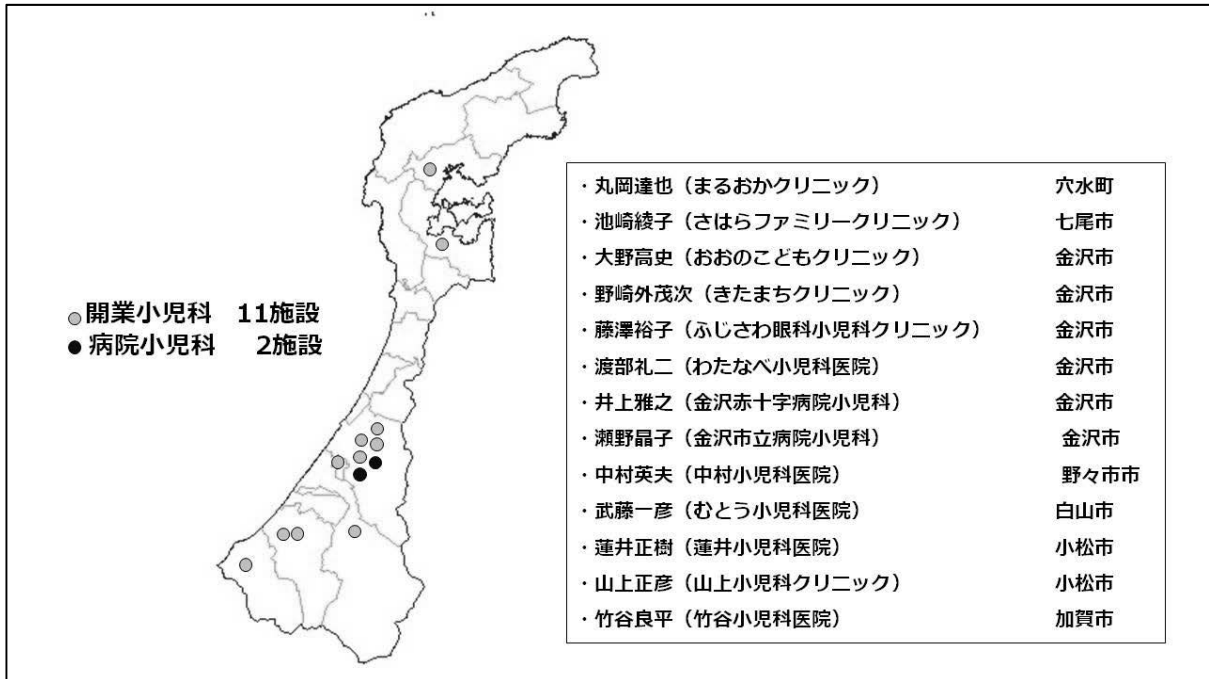


図 1：研究参加施設

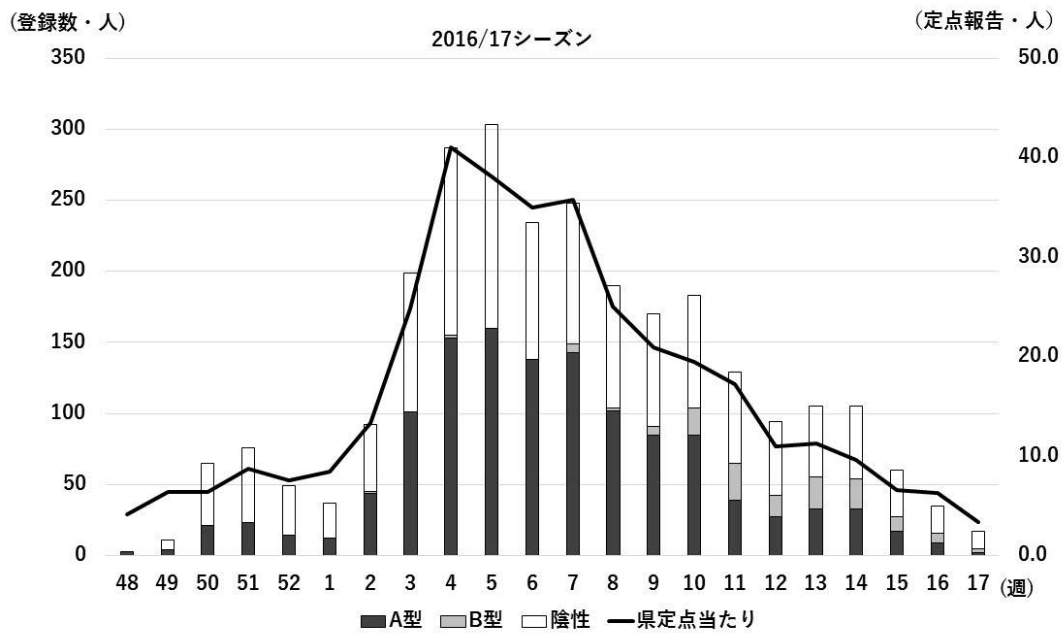
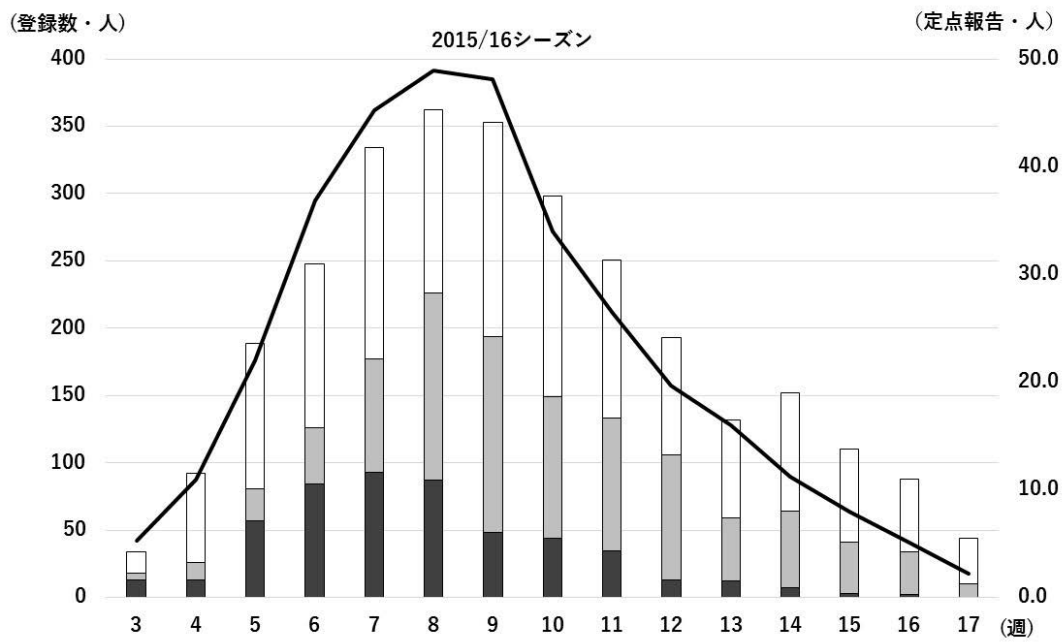


図 2 : 2 季の週別登録数 (棒グラフ) と石川県の定点当たり報告数 (折れ線グラフ)



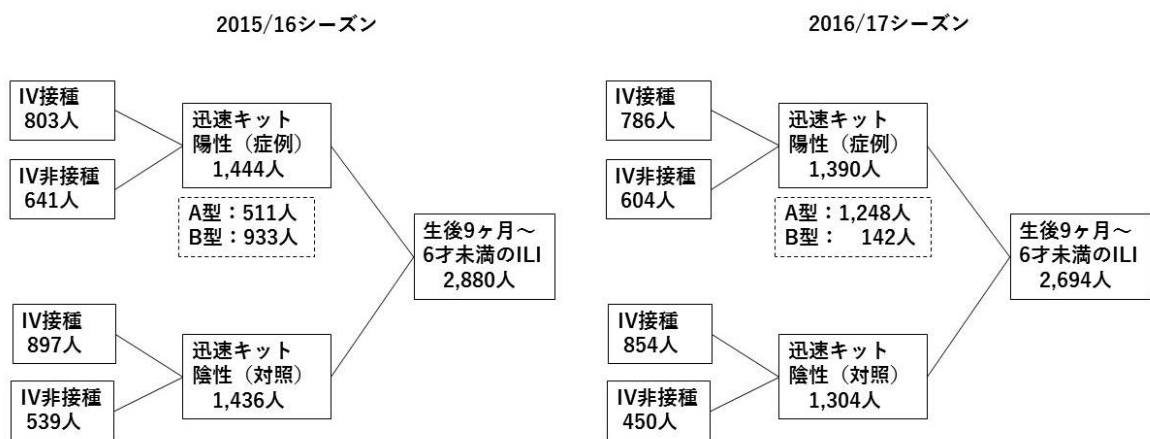


図 3 : 対象の内訳 (2 季)

	2015/16			2016/17		
	症例(N=1,444)	対照(N=1,436)	p値*	症例(N=1,390)	対照(N=1,304)	p値*
年齢中央値(才)	4 (0-5)	2 (0-5)	p<0.01	3 (0-5)	2 (0-5)	p<0.01
年齢 (才)	0才	22(1.5)	83(5.8)	41(2.9)	67(5.1)	
	1才	183(12.9)	396(27.6)	200(14.4)	404(31.0)	
	2才	197(13.6)	288(20.1)	196(14.1)	254(19.5)	
	3才	259(17.9)	223(15.5)	281(20.2)	224(17.2)	
	4才	380(26.3)	243(16.9)	336(24.2)	200(15.3)	
5才	403(27.9)	203(14.1)	336(24.2)	155(11.9)		
就園(あり)	1,291(89.4)	1,287(89.6)	p=0.90	1,250(89.9)	1,070(82.1)	p<0.01
同胞(あり)	1,080(74.8)	948(66.0)	p<0.01	1,038(74.7)	851(65.3)	p<0.01
発症数週 (週)	9(3-17)	9(3-17)	p=0.08	7(-4-17)	6(-3-17)	p=0.02
診断日数 (日)	1(0-5)	1(0-6)	p=0.99	1(0-6)	1(0-7)	p<0.01
最高体温 (°C)	39.0(38.0-41.8)	38.9(38.0-42.0)	p<0.01	39.0(38.0-41.7)	38.9(38.0-42.0)	p=0.03
昨季罹患 (あり)	169(11.7)	101(7.0)	p<0.01	216(15.5)	156(12.0)	p<0.01
昨季IV接種 (あり)	757(52.4)	658(45.8)	p<0.01	691(49.7)	580(44.5)	p<0.01
今季IV接種 (あり)	803(55.6)	897(62.5)	p<0.01	786(56.5)	854(65.5)	p<0.01

\* Mann-Whitney U検定またはカイ2乗検定

表 1 : 対象の特性比較 (2 季)

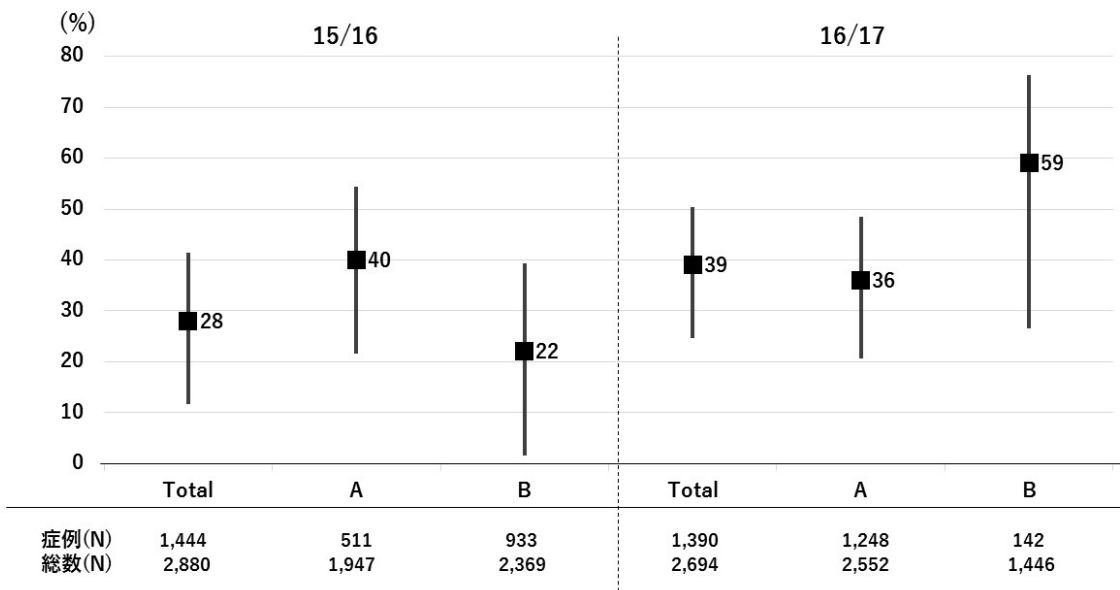


図 4 : 型別ワクチン有効率 (2 季、年齢・接種回数問わず)  
 四角マークは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

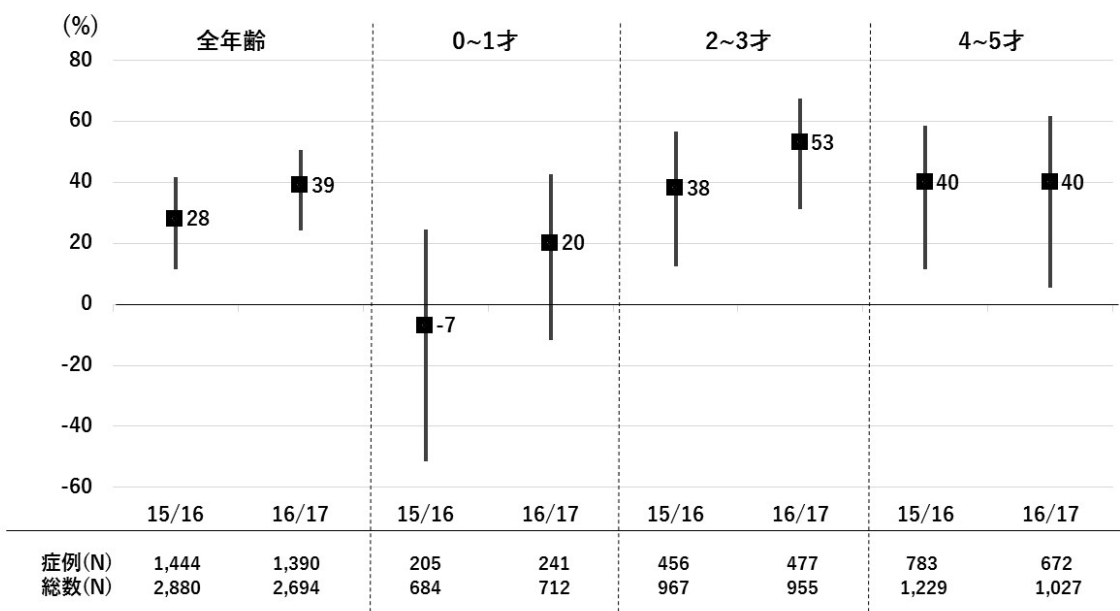


図 5 : 年齢別ワクチン有効率 (2 季、ウイルス型・接種回数問わず)  
 四角マークは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

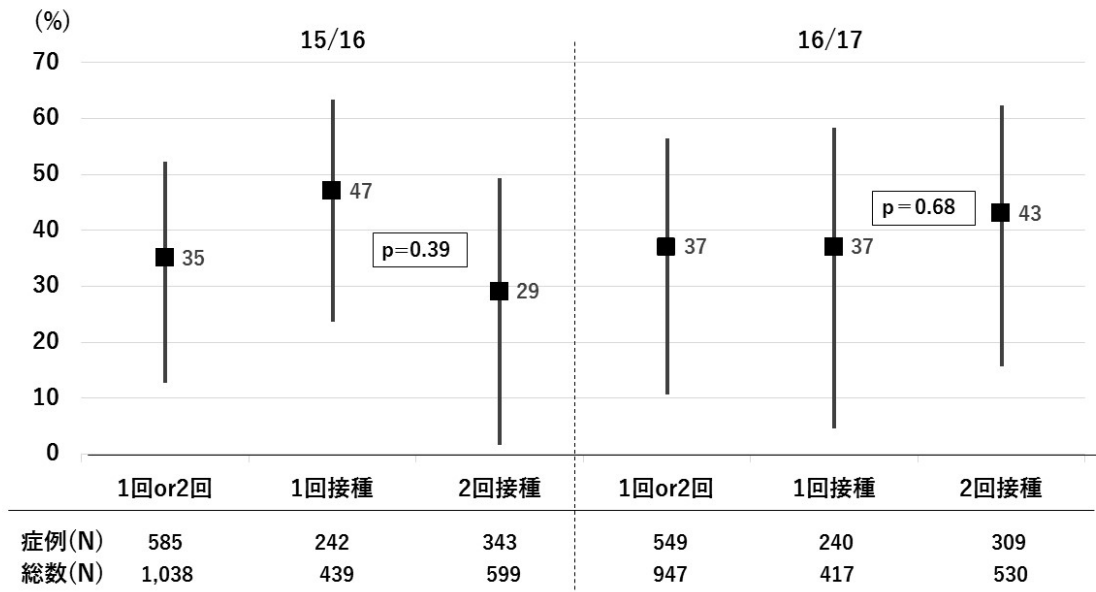


図 6：接種回数別ワクチン有効率（2季、3～5才、ウイルス型問わず）

四角マーカは有効率を、上下のヒゲは95%CIを表す。

1回接種群と2回接種群間の有意差検定は一方をreferenceとした多変量解析による。

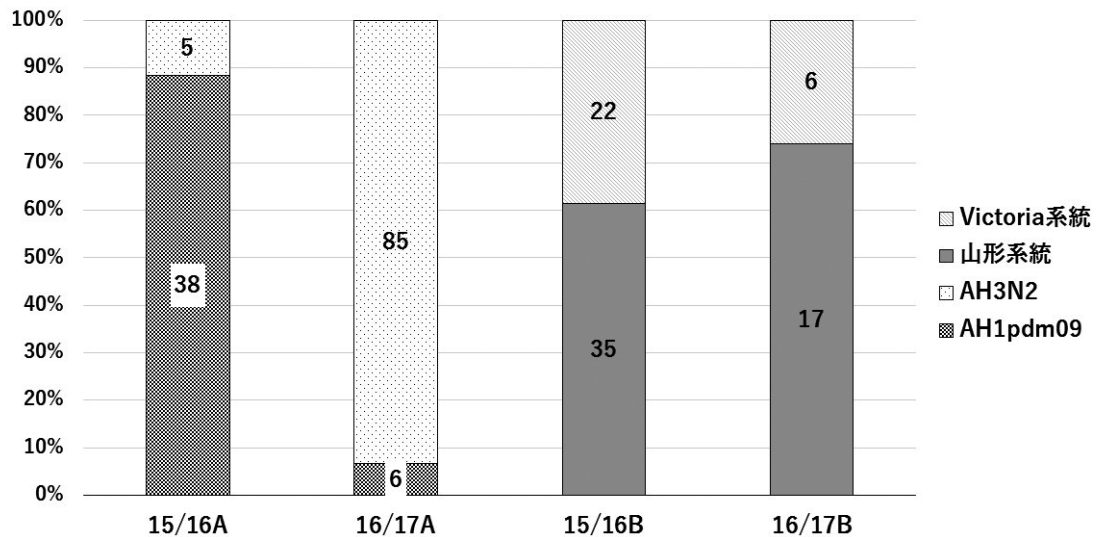


図 7：調査期間中の石川県でのインフルエンザウイルス分離・検出状況（2季）

	2015/16シーズン	2016/17シーズン
A型	A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09 A/スイス/9715293/2013(NIB-88)(H3N2)	A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09 A/香港/4801/2014(x-263)(H3N2)
B型	B/プーケット/3073/2013(山形系統) B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)	B/プーケット/3073/2013(山形系統) B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

表 2 : 2 季のワクチン株

## 2016/17 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科

### 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、2016/17 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2120）。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザで、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調査し、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発症率は、A 型が 16.5%、B 型が 1.4%であった。A 型インフルエンザについてロジスティック回帰分析によりワクチン有効率を検討したところ 29%（95% CI: -4 ~ 52%）であった。B 型は発症数が少ないためワクチン有効率の検討は行わなかった。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を認めなかった。抗インフルエンザ薬の種類による有熱時間の有意差は認めなかった。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、均一な暴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。2012/13 シーズンは、A 型に対して 45%、B 型に対しては 15%で、A 型のみ有意な結果となった。しかし 2013/14 シーズンは A 型が 19%、B 型が 24%で、いずれも統計学的に有意ではなかった。2014/15 シーズンは、A 型に対して 44%と有意な結果であったが、B 型は流行を認めず解析を行わな



かった。2015/16 シーズンは、A 型に対して 33%、B 型に対して 31% で、A 型のみ有意となった。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 2016/17 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 2016 年度 1 年生から 6 年生の保護者に対しアンケートによる基礎調査を行った。アンケート（調査票 A）は 2017 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、2016 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。2017 年 1 月から 3 月のインフルエンザ罹患者については、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・生年月日及びイニシャル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 2016 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（2016 年 10 月 1 日時点）は合計で 2120 人、回答は 2055 名からあり、回収率は全体で 96.9%、学校別回収率は第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、それぞれ 94.2%、99.8%、95.8%、99.3% 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

2016 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 1030 名、4 校全体での接種率は 50.7% 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 52.5%、47.8%、58.6%、40.8% 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 ( $P < 0.001$ )。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 55.0%、高学年は 47.1% と有意差を認めた (Chi-square 12.5,  $P < 0.001$ )。

### 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、102 名、60 名、101 名、160 名であった。これに対して、質問票 B の回収数はそれぞれ、94 枚（92.1%）・60 枚（100%）・102 枚（101%）・109 枚（68.1%）であった。

各校毎のインフルエンザ発症数を表 4 に示す。4 校全体で A 型を発症したのは 337 名（発症率 16.5%）、B 型発症者は 28 名（発症率 1.4%）であった。A 型と B 型に一回ずつ罹患したのは 6 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（臨床診断インフルエンザ）は 4 校全体で 7 名であった。以後の解析はこの 7 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発症率を表 5 に示す。今シーズンは A 型、B 型とも低学年と高学年で発症率に有意差を認めなかった。（A 型：chi-square 0.08、 $P=0.78$ 、B 型：chi-square 1.62、 $P=0.20$ ）。

### 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。2016/17 シーズンの A 型インフルエンザの流行は、都和小で年内に散发例を認めた後、第 3 週に大きな流行を認めた。第二小と土浦小は第 2 週から第 9 週までだらだらとした流行、

大岩田小は第4週にピークを認めた単峰性の流行を認めた。B型は年明けにごく僅かな発症を認めたのみであった。

### 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、兄弟数が少なく、昨年度ワクチン接種率が高かった。

### 6. ワクチン有効率

今年度は年内から小規模なインフルエンザの流行を認めたため、1回目のワクチンを接種して2週間以内に発症した症例についてはワクチン非接種群に入れて有効率を検討したが、そのような事例は1例のみであった。4校全体のワクチン接種回数ごとインフルエンザ型別発症率を表7に示す。A型・B型ともに、接種回数と発症率の間にトレンド解析で有意な相関は認めなかった(A型:P=0.251、B型:P=0.255)。

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)。B型は発症例が少ないため、ワクチン有効率の解析を行わなかった。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0.71、A型に対してのワクチン有効率は29%(95%CI: -4~52%)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。例年では学年(年齢)が1増える毎に発症率が低下する傾向が認められるが、今年度は学年のオッズ比は0.99で有意ではなかった。基礎疾患を有するとA型発症のリスクは1.64倍と有意に増加していた。また昨年度にA型に罹患していると、今年度のA型発症のリスクが0.50倍と有意に減少していた。

### 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型ではイナビルの処方頻度が一番多く、B型ではリレンザが多いことがわかった(昨年度と同じ結果)。全体として、抗インフルエンザ薬を使用しなかった生徒はのべで7名(1.9%)のみであった。

### 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。A型・B型とも、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解析で有意ではなかった(A型:P=0.086、B型:P=0.22)。

### 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有熱時間を表12に示す。A型、B型とも、有熱時間にワクチンによる有意差を認めなかった(Student's t test, A型:P=0.407、B型:P=0.148)。

### D. 考察

感染症情報センターによると、2016/17シーズンのインフルエンザはAH3が主流を占め、AH1pdmとB型はほとんど流行しなかった。これに対して、2015/16シーズンはAH1pdmが主流で、シーズン後半からB型2系統の流行が認められたが、シーズンを通してAH3はほとんど流行しなかった<sup>1)</sup>。ちなみに、2014/15シーズンはAH3、2013/14シーズンはAH1pdm、2012/13シーズンはAH3が主流であったので、毎年AH3とAH1pdmが交互に流行するというパターンがここ5年間は続いている。

今回の調査では、昨年度のA型罹患歴が今年度のA型発症に対してリスクを0.5倍と有意に減少させていた。もし昨年度と今年度の流行株が同じウイルスであればこのような結果は妥当と考えられるが、事実は異なり、昨年度と今年度の流行株はそれぞれAH1pdmとAH3と異なっていた。それなのになぜこのような結果が得られたのか、理由は不明である。ちなみに、昨年度の本調査では、前年度のA型罹患が当該年度のA型発症に寄与するリスクは0.9倍と有意ではなかった。これは一昨年と昨年の流行株が異なるためではないかと考察した次第であった。

このように、以前にインフルエンザに罹患した児童が、その後同じ株が流行する年にはワクチン接種の有無にかかわらずその型のインフルエンザに罹患しにくいのか否か、すなわち自然獲得免疫が数年間持続して感染防御に寄与しているのかどうか、という点は、ワクチン有効率の検討において重要なテーマである。このことをはっきりと調査した研究は筆

者が知る限りでは存在しないが、本研究のように同じフィールドで同じ対象に継続して有効率調査を行っていけば、いずれ結果を出すことは可能と思われる。しかしこれまでは、調査の匿名性を担保する目的で質問票は無記名であったため、年度を越えて結果を比較することが不可能であった。この問題を解決するため、本年度からは質問票にイニシャルを記入してもらうこととした。これによって、質問票AとBのマッチングのみならず、年度が替わっても生年月日とイニシャルを照合することで、匿名のまま児童を経年的に追跡調査することができる筈である。小学校で行う調査のため最大6年間の追跡しかできないが、この研究を続けていくことで上記のテーマに何らかの答えを出せればと思考する。

#### 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.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/inf3/2016\\_36w/in1j\\_170427.gif](http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/inf3/2016_36w/in1j_170427.gif)

#### 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

山口真也, 2016/2017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, 第115回日本小児科学会茨城地方会(平成29年6月18日, 茨城)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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	80	99	80	94	92	124	569
大岩田小	53	72	68	91	67	83	434
土浦小	79	116	89	103	103	110	600
都和小	58	69	67	98	89	71	452
合計	270	356	304	386	351	388	2,055

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	265	42	251	558
%	47.5	7.5	45.0	100
大岩田小	226	27	180	433
%	52.2	6.2	41.6	100
土浦小	246	40	307	593
%	41.5	6.8	51.8	100
都和小	265	18	165	448
%	59.2	4.0	36.8	100
合計	1,002	127	903	2,032
%	49.3	6.3	44.4	100

ワクチン接種歴不明の23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	110	170	133	189	186	214	1,002
%	41.2	48.4	44.3	49.6	53.3	55.7	49.3
1	17	19	21	25	25	20	127
%	6.4	5.4	7.0	6.6	7.2	5.2	6.3
2	140	162	146	167	138	150	903
%	52.4	46.2	48.7	43.8	39.5	39.1	44.4
合計	267	351	300	381	349	384	2,032
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の23名を除く

表4 各校別インフルエンザ発症状況

	第二小	大岩田小	土浦小	都和小	合計
迅速検査陽性Flu					
A型1回	93	54	88	96	331
B型1回	1	4	10	7	22
A型・B型各1回	0	1	2	3	6
非感染	473	374	500	342	1689
合計	567	433	600	448	2,048

感染歴不明の7名を除く

表5 学年別インフルエンザ発症率

	低学年 (n=926)	高学年 (n=1122)
罹患率		
A型	16.2%	16.7%
B型	1.7%	1.1%

罹患歴不明の7名を除く

図1 学校別インフルエンザA流行曲線

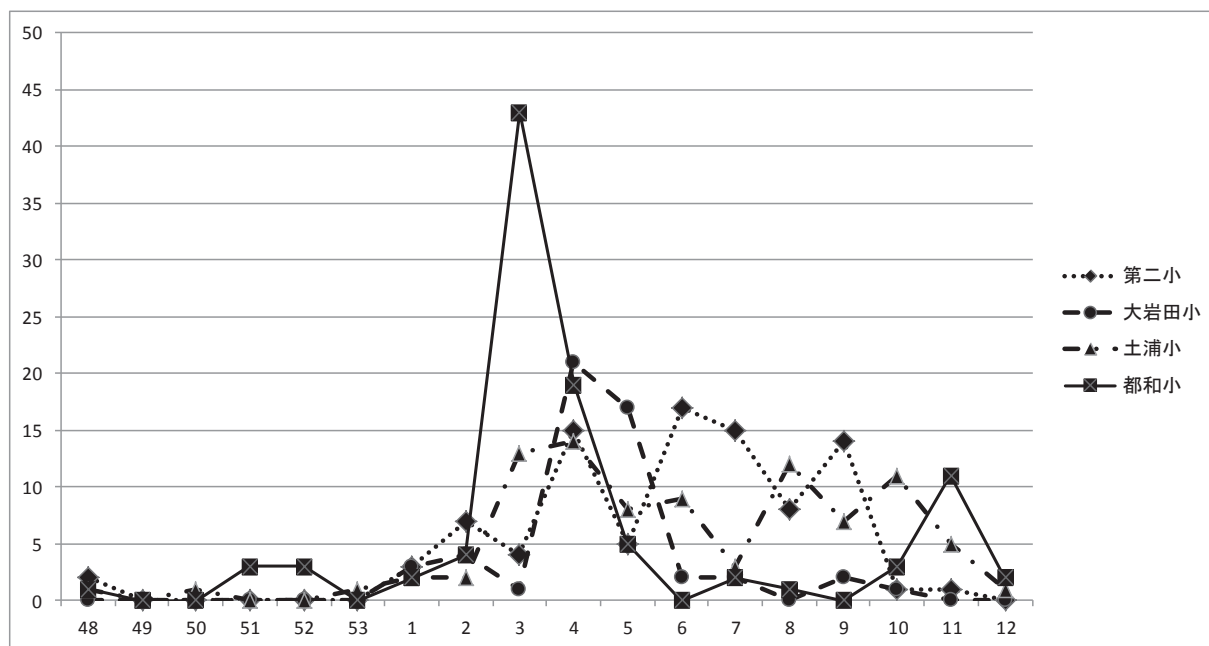




図2 学校別インフルエンザB流行曲線

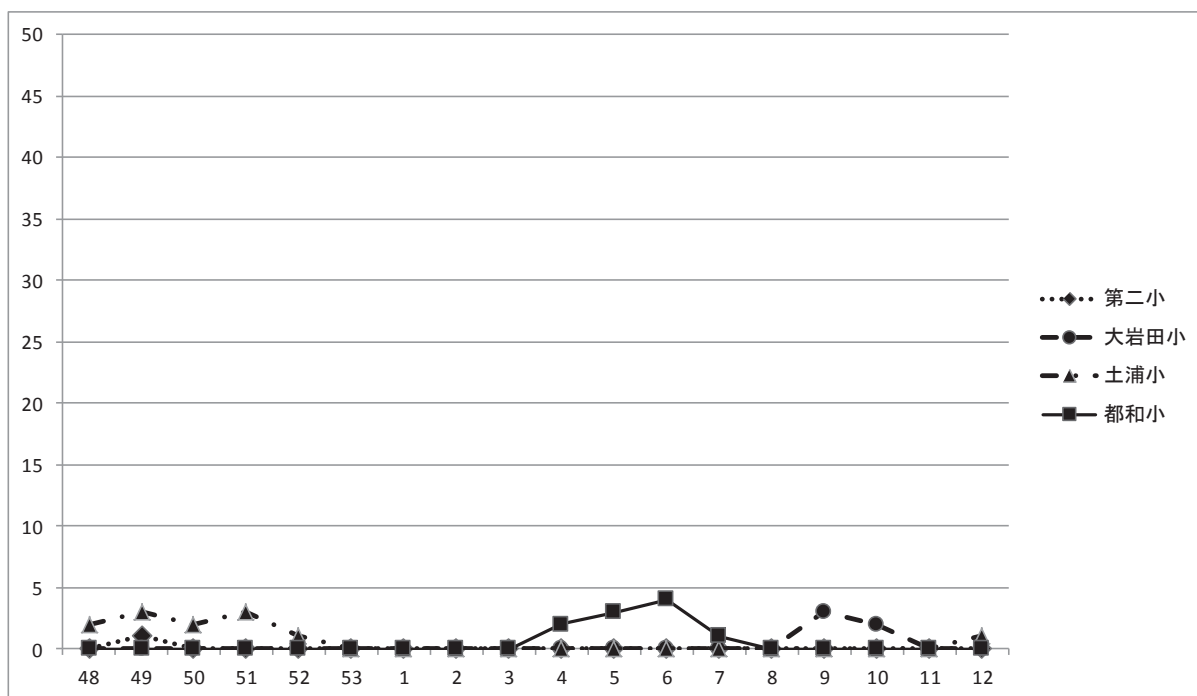


表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=1,002)	接種群# (n=1,030)	P-value	
学年				
	1-2	280 (27.9)	338 (32.8)	
	3-4	322 (32.1)	359 (34.9)	
	5-6	400 (39.9)	333 (32.3)	0.001
性別*	男子	510 (51.0)	519 (50.5)	0.817
兄弟数\$	(mean, SD)	2.45 (1.08)	2.17 (0.75)	<0.001
基礎疾患!		110 (11.1)	127 (12.5)	0.339
昨年度ワクチン接種 +		171 (17.2)	961 (93.8)	<0.001
昨年度A型罹患¥		133 (14.0)	144 (14.7)	0.67
昨年度B型罹患&		88 (9.3)	115 (11.8)	0.08

以下の不明者を除く  
 # ワクチン接種歴不明 23名  
 \* 性別不明 4名  
 \$ 兄弟数不明 16名  
 ! 基礎疾患不明 35名  
 + 昨年度ワクチン接種歴不明 21名  
 ¥ 昨年度罹患歴不明 117名  
 & 昨年度罹患歴不明 117名

( )内は列パーセントを示す

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 ワクチン接種回数毎、インフルエンザ発症率

	ワクチン接種回数			合計 (n=2,025)
	0 (n=998)	1 (n=126)	2 (n=901)	
A型罹患	170 (17.0)	16 (12.7)	136 (15.3)	326 (16.1)
B型罹患	16 (1.6)	2 (1.6)	9 (1.0)	27 (1.3)

( )内はパーセント

ワクチン接種回数不明23名と罹患歴不明7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Flu	0.84	0.66-1.06	0.14	0.71	0.48-1.04	0.080
B型Flu						

\* 無条件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変数とした。

表9 各リスク因子の型ごとインフルエンザ発症に対するオッズ比

リスク因子	A型Flu			B型Flu		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
学年	0.99	0.92-1.06	0.725			
性別 (ref=女子)	1.04	0.81-1.33	0.779			
兄弟数	0.92	0.80-1.05	0.215			
基礎疾患	1.64	1.05-2.56	0.030			
昨年度ワクチン接種	1.16	0.78-1.71	0.465			
昨年度A型罹患	0.50	0.32-0.76	0.001			
昨年度B型罹患						
本年度ワクチン接種	0.71	0.48-1.04	0.080			

表10 型別抗インフルエンザ薬処方状況

	A型		B型	
	n*	%	n	%
タミフル	68	20.1	5	17.9
リレンザ	73	21.6	13	46.4
イナビル	191	56.5	9	32.1
なし	6	1.8	1	3.6
合計	338	100.0	28	100.0

\*: タミフルとイナビルを両方処方された1名を含む

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	68	51.7	23.6	5	66.8	29.9
リレンザ	74	58.9	27.5	13	63.8	27.7
イナビル	193	57.3	27.9	9	90.3	46.0
なし	7	71.9	44.5	1		

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均有熱時間

	A型			B型		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
ワクチン接種群	153	56.6	24.4	11	63.5	23.6
ワクチン非接種群	173	57.3	30.2	16	79.0	43.3

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

不活化インフルエンザワクチンを3シーズン連続接種した医療施設職員における  
ワクチン抗原 A (H1N1) pdm09 への繰り返し曝露と免疫原性の関連

研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
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
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
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	医療法人相生会福岡みらい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	平塚 磁郎	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	千色 純子	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	河野 優二	医療法人相生会墨田病院
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
研究分担者	大藤さとし	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	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究分担者	森川佐依子	大阪健康安全基盤研究所森ノ宮センターウイルス課
共同研究者	五味 康行	一般財団法人阪大微生物病研究会研究開発部門 開発部
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人阪大微生物病研究会信頼性保証部門メディカルアフェアーズ課
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

## 研究要旨

成人における毎年の不活化インフルエンザワクチン (IIV) 接種が、ワクチンの免疫原性に与える影響は明らかではない。東京都ならびに福岡県の治験を専門とする医療機関において、2014/2015 に IIV3、2015/2016 および 2016/2017 シーズンに IIV4 接種を受けた健康成人 119 人 (2014/2015 接種時年齢 26～66 歳) を対象として、各シーズン接種前・後および流行後の HI 抗体価を測定した。観察対象とした 3 シーズンの AH1 ワクチン抗原はいずれも A (H1N1) pdm09 であったことから、当該ワクチン抗原 A (H1N1) pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。多変量線形混合回帰モデルを用いて各シーズンの接種前抗体価を調整した結果、接種後の幾何平均抗体価および平均上昇倍数は毎年有意に減少した。同一ワクチン抗原への繰り返し曝露は、同抗原に対する免疫原性を低下させる可能性が示唆された。

## A. 研究目的

2014/2015、2015/2016 および 2016/2017 シーズンに IIV を接種した健康成人を対象に、ワクチン

抗原 A (H1N1) pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。

## B. 研究方法

### 対象

東京都ならびに福岡県の治験を専門とする医療機関において、2014/2015 に IIV3、2015/2016 および 2016/2017 シーズンに IIV4 接種を受けた健康成人 119 人（2014/2015 接種時年齢 26 ～ 66 歳）を対象とした。

### ワクチンおよび接種方法

以下のワクチン株を含む、市販の IIV 0.5mL を 1 回接種した。

2014/2015 :

A/California/7/2009 (H1N1) pdm09

A/NewYork/39/2012 (H3N2)

B/Massachusetts/02/2012 (山形系統)

2015/2016 :

A/California/7/2009 (H1N1) pdm09

A/Swiss/9715293/2013 (H3N2)

B/Phuket/3073/2013 (山形系統)

B/Texas/2/2013 (Victoria 系統)

2016/2017 :

A/California/7/2009 (H1N1) pdm09

A/Hong Kong/4810/2014 (H3N2)

B/Phuket/3073/2013 (山形系統)

B/Texas/2/2013 (Victoria 系統)

### 抗体価測定

各シーズンとも接種前、接種 4 週後、流行後の血清を採取し、ワクチン株に対する HI 抗体価を財団法人阪大微生物病研究会にて測定した。

### 統計解析

AH1 に対する接種後 HI 価を応答変数、シーズンと各シーズンの接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした多変量線形混合回帰モデルを用いて、幾何平均抗体価、平均上昇倍数（接種後 / 接種前）を推定した。当該推定値について 1 シーズン目と比較を行った。有意水準は両側 5% とした。統計解析は、抗体価の対数変換値を用いて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委

員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 対象者年齢分布（表 1）

2014/2015 接種時の年齢は 26 ～ 66 歳（20 歳代：9 人、30 歳代：38 人、40 歳代：48 人、50 歳代：19 人、60 歳代：5 人）であった。

### 幾何平均抗体価（図 1, 表 2）

シーズンを経るにしたがって、接種前、接種後幾何平均抗体価は低下した。接種前抗体価の影響を調整した接種後幾何平均抗体価をシーズン間で比較した結果、2 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.87 (95% 信頼区間：0.78 ～ 0.97)、3 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.84 倍 (0.75 ～ 0.94) となり、有意な低下が認められた。

### 平均上昇倍数（図 2, 表 3）

シーズンを経るにしたがって、接種後平均上昇倍数は低下した。接種前抗体価の影響を調整した平均上昇倍数をシーズン間で比較した結果、2 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.87 (95% 信頼区間：0.78 ～ 0.97)、3 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.84 倍 (0.75 ～ 0.94) となり、有意な低下が認められた。

## D. 考察

成人における毎年の不活化インフルエンザワクチン (IIV) 接種が、ワクチンの免疫原性に与える影響は明らかではない。本研究では東京都ならびに福岡県の治験を専門とする医療機関において、2014/2015 に IIV3、2015/2016 および 2016/2017 シーズンに IIV4 接種を受けた健康成人 119 人（2014/2015 接種時年齢 26 ～ 66 歳）を対象として、各シーズン接種前・後および流行後の HI 抗体価を測定した。観察対象とした 3 シーズンの AH1 ワクチン抗原は A (H1N1) pdm09 であったことから、当該ワクチン抗原 A (H1N1) pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。

シーズンを経るにしたがって、A (H1N1) pdm09 に対する接種前、接種後幾何平均抗体価および平均上昇倍数は低下した。なお、接種後の幾何平均抗体価ならびに平均上昇倍数の推定には、シーズンと各シーズンの接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした多変量線形混合回帰モデルを用いたこと

から、この結果は接種前抗体価の影響を調整したものである。(なお、仮定した回帰モデルでは、接種前抗体価を調整した幾何平均抗体価と平均上昇倍数のシーズン間の比は同値となる。)

なお、この研究の限界として以下のことが考えられる。A(H1N1)のみを解析した本研究の結果が、当該抗原に特異的なものである可能性は否定できない。また、ワクチン抗原が変更された場合の繰り返し接種の影響は評価していない。流行後の抗体価については、感染の影響を考慮した解析が必要である。最後に、本研究結果は接種前抗体価以外の交絡因子の影響を受けている可能性がある。

## E. 結論

2014/2015、2015/2016 および 2016/2017 シーズンに IIV を接種した健康成人を対象に、ワクチン抗原 A(H1N1)pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。接種後の幾何平均抗体価および平均上昇倍数は毎年有意に減少し、同一ワクチン抗原への繰り返し曝露は、同抗原に対する免疫原性を低下させる可能性が示唆された。

## 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. 対象者年齢分布

年齢(歳) <sup>※</sup>	n (%)
全体	119
26-29	9 (8)
30-39	38 (32)
40-49	48 (40)
50-59	19 (16)
60-66	5 (4)

※ 2014/2015 接種時年齢

図 1. 幾何平均抗体価および 95%信頼区間

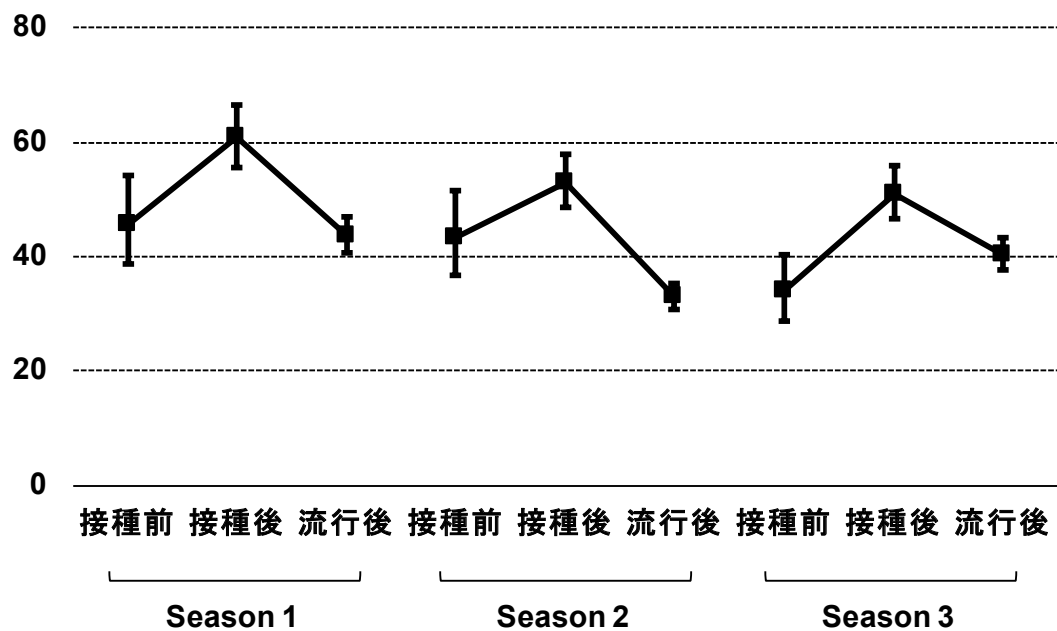


表 2. 幾何平均抗体価

		幾何平均抗体価 (95% 信頼区間) <sup>†</sup>		
		シーズン間比較 <sup>‡</sup>		
接種後	Season 1	61	(56, 67)	1.00
	Season 2	53	(48, 58)	0.87 (0.78, 0.97)
	Season 3	51	(47, 56)	0.84 (0.75, 0.94)
	Trend p-value	<0.01		

†: シーズン、接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした線形混合モデルを用いて推定した。

‡: 接種前抗体価で調整した接種後幾何平均値のシーズン間の比は、平均上昇倍数のシーズン間の比と同値となる。

図 2. 平均上昇倍数および 95%信頼区間

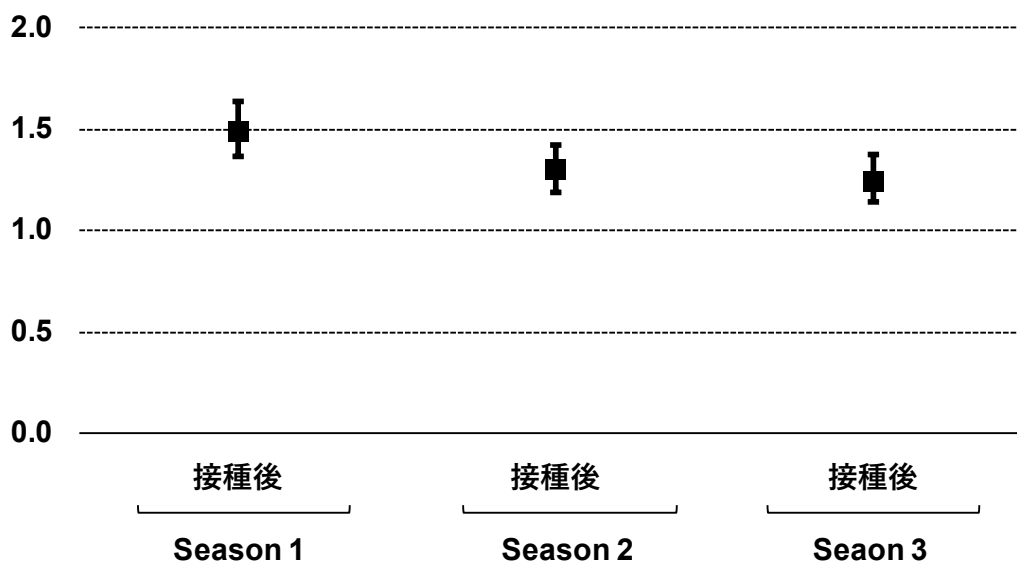


表 3. 平均上昇倍数の 1 シーズン目との比較

		平均上昇倍数 (95% 信頼区間) <sup>†</sup>		
		シーズン間比較 <sup>‡</sup>		
接種後	Season 1	1.49	(1.37, 1.64)	1.00
	Season 2	1.30	(1.19, 1.42)	0.87 (0.78, 0.97)
	Season 3	1.25	(1.14, 1.37)	0.84 (0.75, 0.94)
	Trend p-value	<0.01		

†: シーズン、接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした線形混合モデルを用いて推定した。

‡: 接種前抗体価で調整した接種後幾何平均値のシーズン間の比と同値となる。

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

2016/17 シーズンの大阪府におけるインフルエンザの流行について

研究分担者 森川佐依子 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課  
研究協力者 廣井 聡 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課  
研究協力者 中田 恵子 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課  
研究協力者 加瀬 哲男 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

研究要旨

2016/17 シーズンの大阪府におけるインフルエンザの流行について解析し、さらに臨床的にインフルエンザと診断されたがインフルエンザウイルスが陰性であった検体について病原ウイルスを検索した。大阪府内におけるインフルエンザの流行は、2016 年第 47 週に定点あたり患者数 1.0 を越え、2017 年第 4 週をピーク（定点あたり 39.80）として漸減した。例年に比較して、定点あたり 1.0 を下回ったのは遅く、2017 年第 19 週以降であった。2016 年第 36 週から 2017 年第 26 週に搬入された検体は 291 検体で、254 検体（87.3%）からインフルエンザウイルスが検出された。内訳は AH3 亜型 86.2%（219 検体）、AH1pdm09 亜型 4.3%、B 型 Victoria 系統 4.3%、同 Yamagata 系統 5.1% であった。A 型流行株について、HA 遺伝子全長の系統樹解析を行った結果、いくつかの特徴的なアミノ酸置換を伴うグループに分類された。各グループの多様性は、全国の分離株を解析した報告と同様の傾向であった。インフルエンザウイルス陰性の 37 検体のうち、11 検体から 1 種類、5 検体から 2 種類の呼吸器ウイルスが検出された。今冬は、ヒトメタニューモウイルスの検出が目立った。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの有効性評価の基礎資料として、感染症発生動向調査事業から得られるインフルエンザ定点サーベイランスおよびインフルエンザ病原体サーベイランスの解析結果は不可欠である。日本における総合的な解析結果は厚生労働省（国立感染症研究所）から発表されている。ここでは、インフルエンザワクチンの有効性評価モニタリングを実施している大阪地区におけるインフルエンザの流行状況を解析することを目的とした。さらにワクチンの有効性を低下させる原因である、臨床的にインフルエンザと診断されたがインフルエンザウイルスが陰性だった検体について原因となるウイルスを検索した。

B. 研究方法

インフルエンザ定点サーベイランス

感染症発生動向調査事業に則り、大阪府感染症情報センターから発出される患者情報を用いた。

インフルエンザ病原体サーベイランス

感染症発生動向調査事業病原体定点および大阪府立公衆衛生研究所において実施された病原体検査情報に基づいている。冬期にインフルエンザ患者から採取された上気道由来検体は、MDCK 細胞を用いたウイルス分離、および国立感染症研究所のマニュアルに準拠したリアルタイム RT-PCR 検査に供し、インフルエンザウイルスの遺伝子検査を実施した。分離されたインフルエンザウイルス株の一部は、HA 全長の塩基配列を解析しワクチン株との比較、地域特異性、流行時期との関連について検討した。

さらに、インフルエンザウイルスが検出されなかった検体については、インフルエンザ様疾患の病原体検索として 10 種類の呼吸器ウイルスをリアルタイム PCR 法にて検査した。

（倫理面への配慮）

インフルエンザ定点サーベイランスに関しては、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 16 条（情報の公開）に則り実施される大阪府感染症情報センターから発表されるデータを用い

ている。インフルエンザ病原体サーベイランス、およびウイルス性呼吸器疾患の病原体検索に関しては、すでに大阪健康安全基盤研究所倫理委員会で承認済みである。

### C. 研究結果

#### インフルエンザ定点サーベイランス

2016/17 シーズンの大阪府内におけるインフルエンザの検出開始時期は 2016 年第 40 週からで、定点あたり患者数が 1.0 を越えたのは第 47 週～2017 年第 18 週であった (図 1)。全国的には、過去 2 シーズンと比較すると、患者数の推移、流行期間は 2014/15 シーズンに類似しており、同シーズンも主流は AH3 亜型であり、B 型が散発的に見られたシーズンであった。大阪府内では、2014/15 シーズンと比較して患者数は多く、2017 年第 4 週、5 週をピークとしてその後漸減したが、例年に比較して終息するまでの期間は長く、第 29 週にかけて断続的に B 型の検出が見られた。

#### インフルエンザ病原体サーベイランス

2016/17 シーズンにインフルエンザ患者より検出されたウイルスで最も多かったのは AH3 亜型で 86.2% (219 検体) を占め、ほぼ単独流行であったことが伺えた。地域小流行的に AH1pdm09 亜型 (4.3%)、B 型 Victoria 系統 (4.3%)、同 Yamagata 系統 (5.1%) が検出された。

#### 分離株の解析

A 型の各亜型ウイルスについて分離株の HA 全長のシーケンス解析を行った。AH1pdm09 亜型ウイルスについては、解析に用いた臨床株のシーケンスは昨シーズンに引き続き、全てサブクレード 6B に属し、その内、今シーズンの 1 株が 6B.2 に属したが、残りの 10 株は S84N, S162N, I216T のアミノ酸置換を持つ 6B.1 に属した。サブクレード 6B.1 内で集団はさらに分岐し、A215G または A215E 置換を持つグループと、共通のアミノ酸置換を持たないグループを形成した (図 2)。

AH3 亜型ウイルスについては、解析に用いた 20 株は全株とも、サブクレード 3C.2a に属しており、その中の 75% (15 株) が、サブクレード 3C.2a から派生し、アミノ酸の置換、N171K, I406V, G484E を特徴とするサブクレード 3C.2a1 に属していた (図 3)。一部の例外があるものの、K92R, N121K, H311Q, I406V の共通のアミノ酸置換を持つグループに属する株は、2017 年 3 月以降の株が

多く、今後このグループから主流株が出現する可能性があると考えられた。しかし、国立感染症研究所にて実施された AH3 亜型株の中和試験による詳細な抗原解析結果によると、変異株と判定された A/Osaka/109/2017 株が Y94H, I230V, A372S のアミノ酸置換を持ち、同じグループに 2 月に北河内の定点で分離された 2 株が含まれている。3 月以降の分離株はこのグループに属する株がなかったが、この抗原変異株を含むグループが今後、流行して行く可能性も考えられた。

#### インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスの検出

期間中にインフルエンザウイルスが検出されなかった 37 検体のうち、16 検体からその他の呼吸器ウイルスが検出された (図 1、表 1)。11 検体からは 1 種類のウイルスが検出され、5 検体からは 2 種のウイルスが検出された。最も多く検出されたのは、ヒトメタニューモウイルス 5 検体であった。その内の 2 検体は他のウイルスが同時に検出されていた。

### D. 考察

2016/17 シーズンのインフルエンザの流行は、AH3 亜型が主流であり、2 シーズン前の 2014/15 シーズンと同様であった。大阪府内の患者数を比較すると 2 シーズン前よりもピーク時の定点あたり患者数は多く、全体の患者数の推移も 2 週間程度後方にずれていた。また割合は低いながらも B 型の地域流行が長く続き 5 月の中旬まで検出された。近年、臨床現場では冬期以外でもインフルエンザ迅速診断キットを使用するケースが増えてきており、B 型の長期間の検出の要因となっている可能性も考えられた。

AH1pdm09 亜型ウイルスに関しては検査に供した 11 株の内、1 株のみが 6B.2 クレードに属し、他の 10 株が 6B.1 クレードに属していた。6B.1 クレードには WHO 推奨の 2017/18 シーズンワクチン株と A215G または E の共通変異を持つ 2 つのグループが存在しており、いずれかのグループから今後の流行株が派生してくると考えられる。当シーズンは地域流行のみであったため解析数は少ないが、少なくとも南河内地区の同一定点周囲では起源を同じくするウイルスの流行があったと考えられた。AH3 亜型ウイルスについては AH3 亜型については解析に用いた 20 株は全株とも、サブクレード 3C.2a に属しており、その中の 75% がサブクレード 3C.2a1 に属していた。AH3 亜型のウイルスは

AH1pdm09 亜型と異なり、類似のシーケンスを持つウイルスが地域に偏在して検出されることはなかったが、4、5月に大阪北部の豊能・三島地区で分離されたウイルスは同じグループに属していた。A型インフルエンザウイルスの流行形態は「global migration」と表現されるように、世界各地の流行株の変異が、地域ごとに異なるのではなく、ある流行株から派生した変異ウイルスの中から、常に1種類のウイルス株が世界中でほぼ同時に選択淘汰されて次の流行株となる事が示されている。大阪府内の分離株で見られた以外のグループから次の流行株が出現する可能性もあり、できるだけ多数の流行株を解析することが必要であると再確認された。

医療機関にてインフルエンザと診断されたが、インフルエンザウイルスが陰性であった検体から、他の呼吸器ウイルスの検出を試みた。過去2シーズンにわたりインフルエンザウイルス陰性検体から呼吸器ウイルスを検索したところ、2014/15シーズンはRSウイルス、ヒトメタニューモウイルスの検出が多かったのに対し、2015/16シーズンでは、アデノウイルス、C型インフルエンザウイルスが目立っていた。今回の検討では、2016/17シーズンは、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルスの検出が多かった。C型インフルエンザウイルスについては日本では偶数年の冬から初夏にかけて流行することが知られているが、ヒトメタニューモウイルスについても同様に隔年の春に流行する事が伺えた。2016/17シーズンは、老人福祉施設における呼吸器疾患の集団発生の原因として本ウイルスが検出されており、インフルエンザウイルスやRSウイルスと同様、抵抗力の低い小児や老人の集団生活の場において、ウイルスの持ち込みに注意する必要がある。インフルエンザと診断されたが、インフルエンザウイルスが検出されなかった37検体については、インフルエンザワクチンの有効性を低く判定する要因となることが考えられるため、流行期にあっても他のウイルスが検出されることを念頭に置かなければならない。

## E. 結論

2016/17シーズンのインフルエンザの流行は2シーズン前の2014/15シーズンと同様AH3亜型が主流流行であった。詳細を見ると流行のピーク等は異なっていたが、今後も引き続き流行形態、他のウイルスの検出頻度などのデータを蓄積し、ワクチン株

と流行株の遺伝子配列の比較と併せて検討していくことで、ワクチンの効果判定を推測する一助になると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中田恵子, 上林大起, 森川佐依子, 大塚真紀  
海外での感染が疑われた患者からの EV-D68  
家族内感染事例 病原微生物検出情報  
Vol.39 No.1 (2018.1) p.9-11

### 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



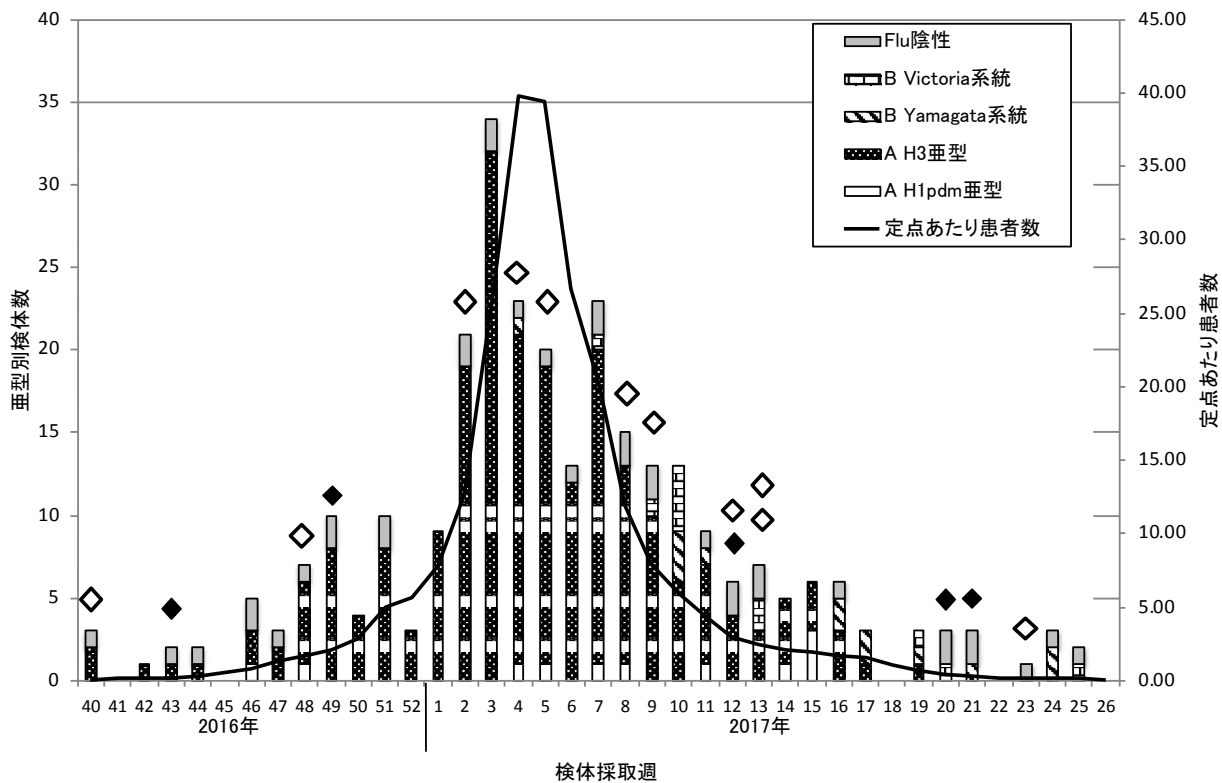


図1. 2016年第40週～2017年第26週のインフルエンザウイルス検出状況と定点あたり患者数の推移  
棒グラフ上に、インフルエンザウイルス(Flu)陰性であった検体からその他の呼吸器ウイルスが  
1種(◇) または2種(◆) 検出された事を示す。ウイルス種は表1に掲載。

表1. インフルエンザウイルス陰性検体からの他の呼吸器ウイルス検出状況

検体採取週	検出ウイルス
2016年 第40週	ヒトメタニューモウイルス (老人福祉施設集団発生)
第43週	C群ライノウイルス + コロナウイルスNL63 重感染
第48週	コロナウイルスOC43
第49週	アデノウイルス + EV/RV not typed 重感染
2017年 第2週	コロナウイルスNL63
第4週	A群ライノウイルス
第5週	ヒトメタニューモウイルス
第8週	アデノウイルス
第9週	アデノウイルス
第12週	アデノウイルス
第13週	ヒトメタニューモウイルス + ヒトボカウイルス 重感染 ヒトメタニューモウイルス コロナウイルスOC43
第20週	ヒトメタニューモウイルス + B群ライノウイルス 重感染
第21週	ヒトパレコウイルス + C群ライノウイルス 重感染
第23週	C群ライノウイルス

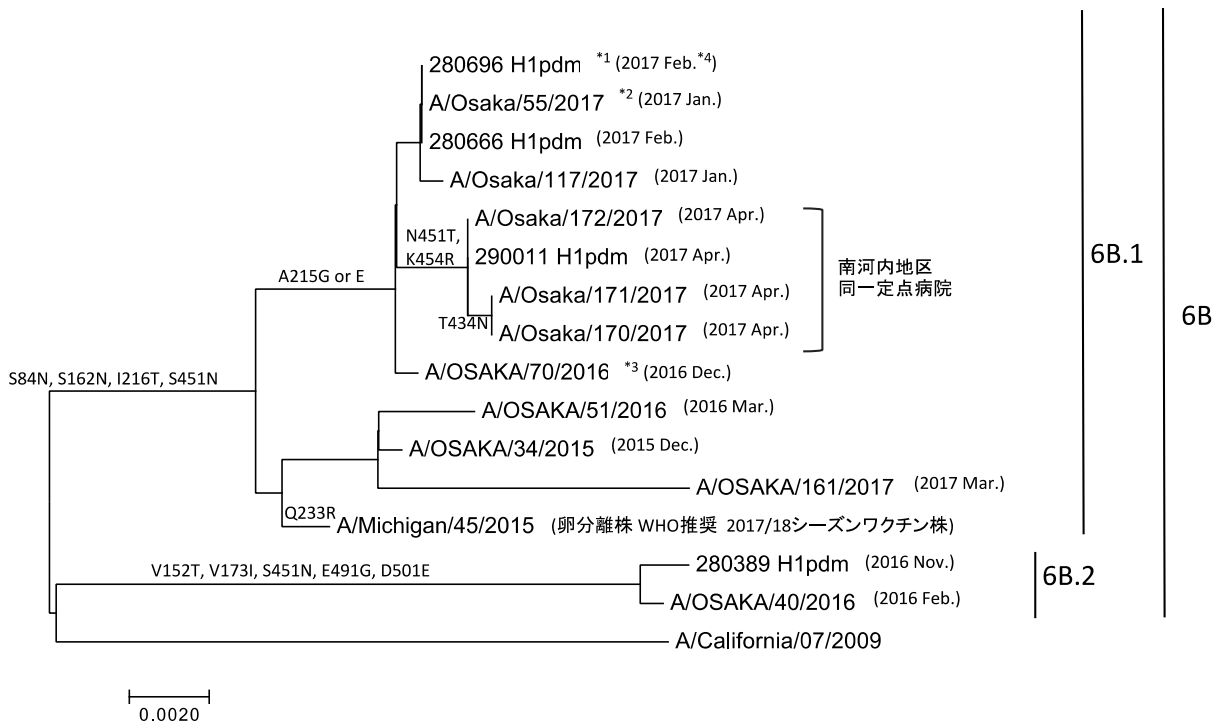


図 2. A H1pdm 亜型 HA 全長の遺伝子系統樹解析

- \*1 6桁の数字は、分離陰性のため直接検体中の RNA から HA 遺伝子を検出した株の検体番号
- \*2 OSAKA 表記は、国立感染症研究所での解析データ
- \*3 Osaka 表記は当所での解析データ。
- \*4 () 内は検体採取年月を示す。

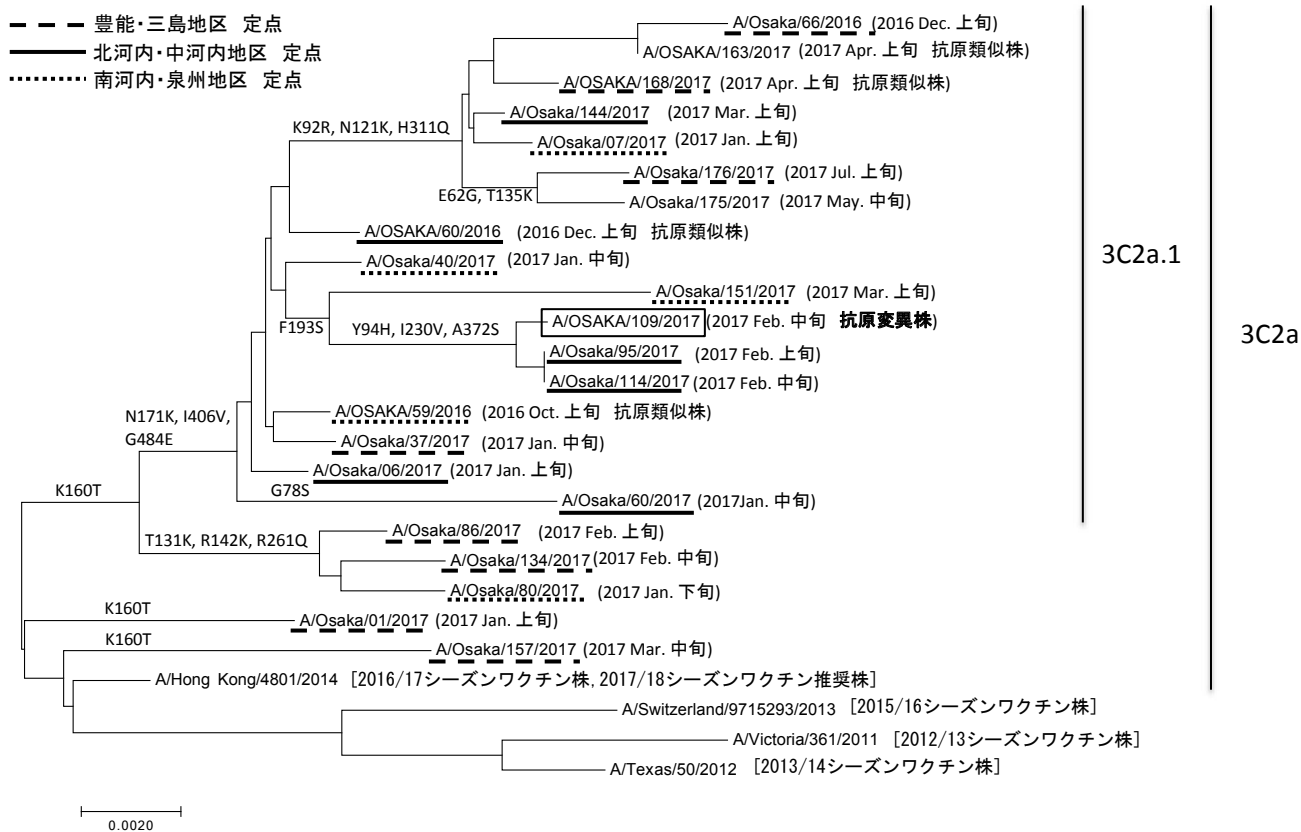


図 3. AH3 亜型 HA 全長の遺伝子系統樹解析  
 無下線の株は選択した 3 定点以外の定点からの分離株を示す。  
 表記は図 2 と同様

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

健康成人におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の検討

研究分担者 織田 慶子 保健医療経営大学  
研究協力者 樋口 恵美 ほほえみクリニック

研究要旨

保健医療経営大学の教職員並びに学生のうち同意の得られた 34 名を対象にインフルエンザワクチンの免疫原性を検討する（2017-2018 シーズン、前向き study）。免疫原性は HI 抗体価にて検討する。インフルエンザワクチンは一般財団法人 化学及血清療法研究所（以下 化血研）から提供を受ける。抗体価の測定は化血研で実施する。抗体価に影響を及ぼす因子として、年齢、基礎疾患、職業に加えストレス指数、過去のインフルエンザワクチン接種歴を検討する。アウトカムはインフルエンザ HI 抗体価の有意の上昇とそれに影響を与える因子である。抗体価に影響を与える因子に関する検討は Mantel-Haenszel 法による解析を行う。現在接種後 4 週の採血が終わっており、2018 年 5 月下旬に流行終了後の接種後 24 週の採血を予定している。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの効果については、小児、高齢者では詳細に検討されているが小児の親の世代である 20 - 40 歳代の成人の免疫原性に関するエビデンスは乏しい。そこで、保健医療経営大学の教職員（全 41 名、平均年齢 48 歳）と学生を対象にし、4 価インフルエンザワクチン接種前後の抗体価を評価し、健康成人でのインフルエンザワクチンの接種歴と免疫原性、さらにはストレスとの関連を中心に検討する。

B. 研究方法

対象

2017/2018 シーズンに研究の参加に同意の得られた保健医療経営大学教職員並びに学生を対象とする。

ワクチン接種

研究協力施設のほほえみクリニックで、ワクチン接種を希望する教職員並びに学生に実施する。ワクチンの提供は化血研が行う。

抗体価測定

接種前、接種後 4 週、流行終了後の合計 3 回採血する。赤血球凝集抑制（hemagglutination inhibition, HI）抗体価を化血研で測定する。

免疫原性評価尺度

免疫原性の評価尺度として、幾何平均抗体価、平

均上昇倍数、Seroresponse proportion（HI 抗体価が 4 倍以上上昇したものの割合）、Seroprotection proportion（HI 抗体価 1:40 以上に達したものの割合）を算出する。

ベースライン調査

年齢、性別、職業、インフルエンザワクチン接種歴、既往歴、基礎疾患などについて予診票並びに自記式質問票で調査する。ストレス指数は日本労働衛生協会の質問票を用いて調査する。

副反応調査

接種後 48 時間以内の副反応について、自記式質問票により調査する。

発病調査

流行期間中の上気道症状、発熱状況、医療機関受診などを自記式質問票により調査する。

統計解析

ワクチン接種歴、ストレス指数と免疫原性の関連を中心に検討する。解析は Mantel-Haenszel 法を用いる。

（倫理面への配慮）

研究対象者の連結匿名化を行い、データーはパスワードを設定した久留米大学の PC に保存する。

本研究は平成 29 年 8 月の保健医療経営大学倫理審査委員会の承認を得た（承認番号 2017-001）。

### C. 研究結果

対象者として同意の得られたものは34名のうち学生8名、教員16名、職員10名であった。年齢は中央値が48歳（範囲 19-61歳）、基礎疾患としては、アレルギー性疾患（鼻炎、喘息アトピー性皮膚炎）を8例、糖尿病を4例、悪性腫瘍の既往を2例、高脂血症を2例に認めた。ストレス指数に関しては中等度以上のストレスを感じている対象者は5例であった。

インフルエンザワクチン接種歴に関しては、インフルエンザワクチン接種を全く受けたことのない例が5例みられた。

### D. 考察

本研究を行う保険医療経営大学では、毎年のインフルエンザワクチン接種は行っておらず、また対象者の中に今まで全く接種歴のない症例が存在したため、接種歴が存在しなくてもHI抗体が存在するのか検討することができる。

また、ストレス指数の高い例が5例あり、ストレスとワクチンの免疫原性との関連で新しい知見が得られる可能性がある。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### G. 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



### 3) 百日咳分科会

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
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	福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 基礎・専門基礎分野
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
研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学附属川崎病院小児科
研究協力者	本村知華子	国立病院機構福岡病院小児科
研究協力者	西村 直子	江南厚生病院こども医療センター
研究協力者	藤野 元子	済生会中央病院小児科
研究協力者	吉川 哲史	藤田保健衛生大学小児科
研究協力者	宮田 章子	さいわいこどもクリニック
研究協力者	三原 由佳	宮崎県立宮崎病院小児科
研究協力者	田中 敏博	JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
研究協力者	伊東 宏明	亀田総合病院小児科
研究協力者	笠井 正志	兵庫県立こども病院小児感染症科

研究要旨

先行研究1：百日咳ワクチンの有効性を百日咳症例と友人対照を中心とした症例対照研究で検討した。福岡市、三重県、佐賀県、東京都の医療機関の百日咳症例 55 人（男児 22 人女児 33 人、平均年齢 9.6 歳）と年齢・性別が同じ友人対照 69 人（男児 23 人女児 46 人、平均年齢 10.3 歳）+病院対照 21 人（男児 7 人、女児 14 人、平均年齢 8.7 歳）で百日咳ワクチン（DTaP 三種混合ワクチン）有効性をロジスティック回帰分析などの適切な統計手法で検討した。百日咳ワクチンの有効性は 80%（95%CI:3-96%）であった（2009-2012, 4 地域での症例対照研究）。

先行研究2：先行研究1の調査地域と期間を変えて、百日咳ワクチンの有効性と接種後の効果の減弱を検討した。福岡市、三重県、佐賀県、東京都に加え宮崎県、静岡市の6地域（7医療機関）に調査地域を変えて百日咳症例 38 人（男児 20 人女児 18 人、平均年齢 7.3 歳）と年齢・性別が同じ友人対照 37 人（男児 19 人女児 18 人、平均年齢 9.8 歳）+病院対照 98 人（男児 54 人、女児 44 人、平均年齢 3.8 歳）の症例対照研究で百日咳ワクチン（DTaP 三種混合ワクチン）は有効性は 94%（95% CI:54-99.3%）であった。ワクチン接種後の効果減弱の検討は、わが国の 80%以上の児は 2 歳半までに百日咳含有ワクチン接種を完了しているため、年齢をマッチした症例対照研究では検討困難であった。（2012-2016, 7 地域での症例対照研究）。

今年度からは、先行研究の結果を受けて①協力施設を増やし症例・対照数の増加をはかる、②これまでの友人対照および病院対照に、検査陰性対照（test-negative control：臨床的百日咳には該当するが、百日咳の検査で陰性と評価された患者）を追加し、ワクチン接種後の効果減弱の検討も行う。

今年度は協力医療機関の地域では百日咳の流行はほとんど認められなかった。協力医療機関での倫理委員会承認が完了していない機関も多かったため、症例 3 例、対照 11 例の報告であったため、統計解析は行っていない。

A. 研究目的

共同研究機関の協力を得て多施設共同・症例対照研究を実施し、現行の百日咳ワクチンの有効性を検討する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

多施設共同症例対照観察研究

## 2) 概要

症例は、研究協力医療機関において百日咳と臨床診断された患者のうち検査で百日咳と確定できた患者、対照は症例と同じ医療機関において、臨床的百日咳であるが、百日咳検査で陰性を示した患者（検査陰性対照）及び各症例に対し性、年齢（学年）が対応する同病院の他疾患患者3人（病院対照）並びに症例の友人3人（友人対照）とした。

解析は、多変量解析により、多因子の影響を補正し、百日咳発症に対する各要因の独立した効果を算出する。

### (1) 評価項目

- ・百日咳ワクチン（DTP または DTP-IPV）接種歴
- ・百日咳発症関連因子：基礎疾患、ステロイド治療歴、同居家族数、住居面積、周囲の咳患者の存在、受動喫煙、母親の妊娠中の喫煙など

### (2) 観察項目および検査項目及び方法等（簡条書きで記載）

医師記入用調査票を用いて、以下の項目を診療録より取得する。これらはすべて日常診療で実施される項目である。

- ① 背景因子：依頼日、病名、氏名、カルテ番号、生年月日、性別、基礎疾患、百日咳検査
- ② 臨床情報：発症日、診断日、入院期間、症状、合併症、レントゲン所見、治療内容、転帰

さらに、自記式質問票を用いて、以下の項目を取得する。

- ① 基本情報：生年月日、性別、身長、体重
- ② 既往歴・手術歴・ステロイド治療歴
- ③ 出生状況、母乳栄養
- ④ DPT または DTP-IPV ワクチン接種歴
- ⑤ 生活環境：本人の通園・通学、外出頻度、衛生状況、睡眠、運動、喫煙、受動喫煙、家の広さ、ペット飼育、同居家族数、兄弟の通園・通学・DPT ワクチンまたは DTP-IPV 接種状況
- ⑥ 感染曝露機会：過去1か月以内の検査確定百日咳患者（または2週間以上咳が持続した人）との接触、その人の DPT または DTP-IPV ワクチン接種歴、百日咳の治療状況

### (3) 統計解析方法

X 二乗検定、Fisher の直接確率検定、Wilcoxon の順位和検定、Kruskal Wallis 検定、ロジスティック回帰分析などの適切な統計手法を適宜実施する。

### (4) 研究予定期間

- ① 参加者集積期間 または、参加者のカルテ上の集積期間

参加者集積期間：

承認後～2023年3月31日（西暦）

- ② 研究実施期間

承認後～2027年3月31日（西暦）

### （倫理面への配慮）

症例、検査陰性対照および病院対照の代諾者（または本人）に対し、文書による説明を行い、同意を取得した後、①医師記入用調査票と②自記式質問票を用いて情報収集を行う。

友人対照については、代諾者（または本人）に対して、文書による説明を行った後、自記式質問票を用いて情報収集を行う。友人対照への同意は、自記式質問票のチェックボックスを記入することにより適切な同意を得ることとした。

収集した総ての情報はコード化を実施し、疫学解析に付す。

## C. 研究結果

当該年度は協力医療機関の地域では百日咳の流行はほとんど認められなかった。協力医療機関での倫理委員会承認が完了していない機関も多かったため、症例3例、対照11例の報告であった。統計解析は行っていない。

## D. 考察

2018年1月から百日咳は感染症法で5類感染症・全数把握疾患に改訂された。これまでは全国約3,000の小児科定点医療機関から臨床診断での届出が行われてきたが、改定後は培養や遺伝子検査（保険適用）、血清診断などの検査で確定した場合は、すべての医師に義務化された。とくに、LAMP 法および IgM/IgA 抗体検査が保険適用されたことから多くの医療機関で検査が可能となった。協力医療機関への情報提供を行い、検査陰性対照の症例数増加に努める。

## E. 結論

先行研究での百日咳ワクチンの有効性を再評価するとともに、test-negative control を追加しワクチン接種後の有効性減弱の検討を行う。今年度は、統計解析を行うには症例数・対照数とも十分でなかった。次年度は、症例および対照の登録を継続して依頼していく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Kuroki H, Hirota Y: Control selection and confounding factors: A lesson from a Japanese case-control study to examine acellular pertussis vaccine effectiveness. *Vaccine* 35(36): 4801-4805, 2017
- 2) 岡田賢司, 富樫武弘, 田邊康祐, 山地雅子, Pride M, Gurtman A, 吉田瑞樹, Thompson A, Gruber WC, Scott DA: 日本人乳幼児における7価肺炎球菌結合型ワクチンとDTaP同時接種時の安全性, 忍容性および免疫原性 *小児感染免疫* 28(4): 225-235, 2017
- 3) 岡田賢司: 百日咳. 感染症専門医テキスト第I部解説編 改訂第2版: pp. 1055-1061, 南江堂 2017
- 4) 岡田賢司: 百日咳ワクチン・DTP ワクチン 化学療法の領域. ワクチンのメリットとデメリット 33: 64-74, 医薬ジャーナル社 2017
- 5) 岡田賢司: 百日咳. 呼吸器疾患 診断治療アプローチ 2 呼吸器感染症: pp.122-127, 中山書店 2017
- 6) 岡田賢司: 百日咳菌. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2017: pp. 57-64, 東京医学社 2017

### 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

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

地域流行に対するワクチンを用いた百日咳の予防に関する研究

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  
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  
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  
研究協力者 土橋 西紀 国立感染症研究所感染症疫学センター：広島大学大学院医歯薬保健学研究科公衆衛生学  
研究協力者 浜田 文彦 はまだ小児科  
研究協力者 松本 道明 高知県衛生研究所

研究要旨

我々は2012-2013年、高知県内で百日咳強化調査を実施し、**test-negative design**による症例対照研究により、百日咳ワクチンの効果をこれまで検討してきた。しかし、百日咳ワクチンの効果に関する研究に**test-negative design**を用いることが適切かどうかについて、先行研究は少なく、百日咳診断に用いられるLAMP検査が偽陰性となりやすいことから、2015年度の前研究班で議論がなされた。本研究は、**test-negative design**を用いることの妥当性について検討することを目的に、2通りのコントロール選択による症例対照研究（①**test-negative design**による症例対照研究と②通常の症例対照研究）を実施した。症例は2012年H小児科を受診した百日咳LAMP陽性者17名、対照は①2012年H小児科を受診し、臨床的に百日咳が疑われたものの百日咳LAMP陰性であった者29名、②症例と同日にH小児科を受診した者（但し、呼吸器疾患を除く）77名とした。属性を記述後、DPT4回接種における百日咳発症のオッズ比とワクチン効果を算出した。解析にはExact logistic regressionを用いた。結果、2つのデザインともに、症例は対照に比べて年齢が高かった（平均年齢：症例7.8歳、対照4.3、4.9歳）。DPT4回接種者のワクチン効果は未接種者に対して、それぞれ①75.6%（-260.7%-99.6%）②93.5%（55.0%-100%）であった。百日咳含有ワクチン接種の有効性を評価するにあたり、**test-negative design**が必ずしも好ましくないという結果には至らなかった。LAMP法による検査が正しい時期に実施され、更にバイアスについて注意深く配慮するのであれば、**test-negative design**を使用することも可能と考える。

A. 研究目的

2012年8月～2013年8月、高知県内での百日咳強化調査を実施した。この調査に協力のあった医療機関のうち、2012年に5例以上の百日咳LAMP陽性症例を経験した4医療機関を対象に**test-negative design**を用いた多施設共同症例対照研究を以前の研究班で報告した。

本研究では、**test-negative design**を用いることの妥当性について検討することを目的に、前回症例対照研究を行ったH小児科の同じ症例を用い、2通りのコントロール選択による症例対照研究を実施した。すなわち、前回同様の**test-negative design**による症例対照研究と受診日を一致させたコントロールを用いた症例対照研究（以下、「通常の症例

対照研究」という。）を実施した。

B. 研究方法

① **test-negative design**による症例対照研究

2012年H小児科を受診し、前回の研究で症例に含まれていた百日咳LAMP陽性者を症例、2012年H小児科を受診し、臨床的に百日咳が疑われたものの百日咳LAMP陰性であった者を対照とした。

② 通常の症例対照研究

2012年H小児科を受診し、前回の研究で症例に含まれていた百日咳LAMP陽性者を症例、症例と同日にH小児科を受診した者（但し、呼吸器疾患を除く）を対照とした。



上記2つの症例対照研究ともに、属性を記述後、DPT 4回接種における百日咳発症のオッズ比 (OR: odds ratio) とその95%信頼区間 (CI: confidence interval) について、Exact logistic regression を用いて分析を行った。ワクチン効果 (VE: vaccine effectiveness) は  $(1-OR) \times 100\%$  として算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所の「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」で承認されている。

## C. 研究結果

### C-1. 対象者の属性

#### ① test-negative design による症例対照研究

症例17名、対照29名であった。症例と対照における性別、DPT接種回数、4回接種時の年齢に有意な差は認められなかった。しかし、平均年齢は症例  $7.8 \pm 4.8$  歳、対照  $4.3 \pm 3.8$  で、症例は対照に比べて高かった。

#### ②通常の症例対照研究

症例17名、対照77名であった。症例と対照における性別、DPT接種回数、4回接種時の年齢に有意な差は認められなかった。しかし、平均年齢は症例  $7.8 \pm 4.8$  歳、対照  $4.9 \pm 3.2$  で、test-negative design による症例対照研究同様、症例は対照に比べて高かった。

### C-2. DPT4回接種における百日咳発症のオッズ比 (OR) とワクチン効果 (VE)

#### ① test-negative design による症例対照研究

DPT4回接種者のORは未接種者に対して0.244 (0.004-3.607)、VEは75.6% (-260.7% -99.6%) であった。

#### ②通常の症例対照研究

DPT 4回接種者のORは未接種者に対して0.065 (0.000-0.450)、VEは93.5% (55.0% -100%) と有意な結果が得られた。

## D. 考察

本研究では、test-negative design による症例対照研究の妥当性を検討するため、同じ症例を用いて2通りの症例対照研究を実施した。属性において、2つの症例対照研究にてほぼ同様の結果が得られた。しかし、DPT 4回接種における百日咳発症のORとVEの算出では、通常の症例対照研究では

VEは93.5%と有意に効果が認められた。しかしtest-negative design による症例対照研究は、ORの点推定値は高く、95%信頼区間が広がった。また、VEは75.6と低かった。これはtest-negative design による症例対照研究での対象者数が少なかったことや、VEを過小評価しやすいデザイン<sup>1,2)</sup>であったことに一因があったかもしれない。

test-negative design では、LAMP検査の時期により偽陰性となる可能性が考えられるため、test-negative design における症例と対照の検査実施時期に違いが認められるかを記述的に検討したが明らかな違いは認められなかった。検査提出時期は、発症日から0-23日 (症例)、5-21日 (対照、1例の外れ値43日) であった。また、DPT接種回数により検査実施時期にも明らかな違いは認められなかった。

先行研究について、test-negative design を利用した百日咳ワクチンの効果評価の研究は、近年行われるようになってきており、Baxter R<sup>1)</sup> らやSchwartz KL<sup>2)</sup> らにより報告がなされている。

## 謝辞：

データ収集について多大なるご協力をいただいた、依光昇子先生 (高知県衛生研究所) に心より感謝いたします。

## E. 結論

本研究で、test-negative design と通常のcase-controlの結果を比較した。

百日咳含有ワクチン接種の有効性を評価するにあたり、test-negative design が必ずしも好ましくないという結果には至らなかった。LAMP法による検査が正しい時期に実施され、更にバイアスについて注意深く配慮するのであれば、test-negative design を使用することも可能と考える。

- 1) Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013; 347: f4249.
- 2) Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de*

l'Association medicale canadienne. 2016; 188  
(16): E399-E406.

**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

## 妊婦における百日咳含有ワクチン接種の知識・態度と ワクチン接種行動に関する研究

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  
研究協力者 河上 祥一 医療法人社団愛育会 福田病院  
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  
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  
研究協力者 小林 祐介 国立感染症研究所感染症疫学センター  
研究協力者 土橋 酉紀 広島大学大学院医歯薬保健学研究院公衆衛生学

### 研究要旨

「百日咳」は乳児が感染すると重症化のリスクがある疾患である。海外では乳児における百日咳予防として妊婦に対する「百日咳含有ワクチン」の接種が行われている。我が国では成人用の「百日咳含有ワクチン」が承認されているが、妊婦の「百日咳含有ワクチン」接種に関する接種強化は行われていない。本研究は妊婦への「百日咳含有ワクチン」接種希望に関連する要因の検討を行った。対象は熊本県と三重県で協力が得られた F 病院および S 病院に妊婦健診を受診した妊婦 977 人とした。F 病院および S 病院での「百日咳含有ワクチン」の接種希望は 30%弱であった。最も信頼できる情報源は医師であった。「妊婦用の百日咳含有ワクチンがあればワクチン接種の希望者」と有意な関連があった項目は「ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する（F 病院：OR=6.7, 95% CI: 4.8-9.4; S 病院：OR=7.7, 95% CI: 3.8-15.5）」、「海外で実施している妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない（F 病院：OR=3.4, 95% CI: 2.3-4.9; S 病院：OR=2.2, 95% CI: 1.0-4.7）」、「妊婦への百日咳含有ワクチンは必要（F 病院：OR=8.9, 95% CI: 6.1-12.9; S 病院：OR=8.6, 95% CI: 3.6-20.6）」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種は効果がある（F 病院：OR=5.6, 95% CI: 3.9-8.0; S 病院：OR=4.9, 95% CI: 2.2-11.0）」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種により出生児への予防効果がある（F 病院：OR=3.9, 95% CI: 2.7-5.4; S 病院：OR=4.2, 95% CI: 1.9-9.2）」であった。妊婦の「百日咳含有ワクチン」に関する正しい「知識」および「態度」の普及のために正確な情報を妊婦へ提供することが「妊婦用の百日咳含有ワクチン」接種強化に関連すると考えられた。

### A. 研究目的

「百日咳」による死亡を含む重症例は生後 3 ヶ月以内の新生児から乳児に集中していることが報告されている。乳児に対する「百日咳含有ワクチン」接種による予防効果は高いことが報告されている。一方で、世界的に「百日咳含有ワクチン」の抗体価の漸減が認められており、ブースターをかけても長期的な高い抗体価を維持できないことが報告されている。

乳児への感染経路は母親が 32%で最も多く、母親を含めた家族からの感染が 75%であると Bigard により報告されている。海外では、乳児の百日咳感染予防として、妊婦の百日咳含有ワクチン接種が行われている国がある。

一方、我が国では、成人用の「百日咳含有ワクチン」が承認されて入るものの、妊婦への「百日咳含有ワクチン」の接種強化や社会的コンセンサスの確保のための施策は行われていない。

本研究は乳児の百日咳の感染予防のために、「妊婦用の百日咳含有ワクチン」接種強化に関連する「知識」および「態度」の検討を目的とした。

### B. 研究方法

研究デザインは断面研究とした。研究対象は 2016 年度中に F 病院（熊本県）または S 病院（三重県）の産科外来を調査期間中に受診した成人の妊婦 1287 人のうち、調査票の記入漏れがあった 310

人を除く 977 人とした。調査方法は F 病院または S 病院へ妊婦健診受診時に自記式調査票を配布し、妊婦自身が調査票へ記入し、F 病院または S 病院で回収した。複数回受診した場合、調査票への記載は 1 回のみとした。調査項目は「百日咳の疾患に関する事項」および「百日咳含有ワクチン等の接種」に関する「知識」および「態度」と「百日咳含有ワクチン等のワクチン接種の希望（行動）」に関する項目とした。解析は病院毎に実施し、「百日咳含有ワクチン接種の希望（行動）」と「百日咳の疾患」または「百日咳含有ワクチン」の「知識」または「態度」との関連はロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析は従属変数を「妊婦の百日咳含有ワクチン接種」とし、独立変数を「知識」（百日咳の疾患についての知識、百日咳含有ワクチンの知識等）または「態度」（ワクチン接種への考え等）とした。

（倫理面への配慮）

国立感染症研究所、医療法人社団愛育会・福田病院、医療法人栄恵会・白子ウイメンズホスピタルにおける倫理委員会で承認済みである。

## C. 研究結果

### C-1. 対象者の属性（表1）

対象者の属性は 1980 年代生まれが F 病院で 66% (520/792)、S 病院で 71% (131/185) とともに最も割合が高かった。妊娠回数は 1 回目が F 病院で 43% (343/792)、S 病院が 51% (92/185) で最も割合が高かった。大卒以上の学歴（両病院ともに 35% 前後）、専業主婦（両病院ともに 45% 前後）、決まった収入あり（両病院ともに 50% 前後）、配偶者あり（両病院ともに 95% 以上）は病院間に大きな差はなかった。

### C-2. 記述疫学（表2）

「妊婦用の百日咳含有ワクチンがあればワクチンの接種の希望者（ワクチン接種希望者）」は F 病院が 28% (225/792)、S 病院が 29% (54/185) であった。「妊婦が最も信頼する情報源」は F 病院と S 病院ともに「ワクチンの接種希望者」の有無に関わらず「医師」が最も高い割合（40～65%）であった。F 病院と S 病院ともに「ワクチン接種希望者」は「ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する」、「海外で実施している妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない」、「妊婦への百日咳含有ワクチンは必要」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種は効果がある」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種により出生児への予防効果がある」が希望しない者と比べ 10% 以上高い割合であった。

「海外で実施している妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない（F 病院：OR=3.4, 95% CI: 2.3-4.9; S 病院：OR=2.2, 95% CI: 1.0-4.7）」、「妊婦への百日咳含有ワクチンは必要（F 病院：OR=8.9, 95% CI: 6.1-12.9; S 病院：OR=8.6, 95% CI: 3.6-20.6）」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種は効果がある（F 病院：OR=5.6, 95% CI: 3.9-8.0; S 病院：OR=4.9, 95% CI: 2.2-11.0）」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種により出生児への予防効果がある（F 病院：OR=3.9, 95% CI: 2.7-5.4; S 病院：OR=4.2, 95% CI: 1.9-9.2）」であった。

### C-3. 解析疫学（表3）

「ワクチン接種希望者」は F 病院と S 病院ともに有意な関連があった項目は「ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する（F 病院：OR=6.7, 95% CI: 4.8-9.4; S 病院：OR=7.7, 95% CI: 3.8-15.5）」、「海外で実施している妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない（F 病院：OR=3.4, 95% CI: 2.3-4.9; S 病院：OR=2.2, 95% CI: 1.0-4.7）」、「妊婦への百日咳含有ワクチンは必要（F 病院：OR=8.9, 95% CI: 6.1-12.9; S 病院：OR=8.6, 95% CI: 3.6-20.6）」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種は効果がある（F 病院：OR=5.6, 95% CI: 3.9-8.0; S 病院：OR=4.9, 95% CI: 2.2-11.0）」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種により出生児への予防効果がある（F 病院：OR=3.9, 95% CI: 2.7-5.4; S 病院：OR=4.2, 95% CI: 1.9-9.2）」であった。

## D. 考察

医師は最も信頼できる情報源として妊婦に対するワクチンの情報提供に重要な役割を担う可能性が高いことを示唆するものであると考えられた。

「ワクチン接種希望者」は「ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する」と有意な関連があることから、妊婦は自分自身に関心のある事項が予防行動へ結びつく可能性を示唆するものであることが考えられた。また、「ワクチン接種希望者」は「知識」および「態度」としての「海外で実施している妊婦用の百日咳含有ワクチンは怖くない」、「妊婦への百日咳含有ワクチンは必要」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種は効果がある」、「妊婦への百日咳含有ワクチン接種により出生児への予防効果がある」と有意な関連があった。これらの「知識」および「態度」に関する項目の正確な情報の提供が「妊婦用の百日咳含有ワクチン」接種を強化する要因になる可能性があると考えられた。

F 病院および S 病院の対象者の回答割合は一部の項目を除き概ね同じような傾向であったことから、同質性のある項目は今後双方のデータを結合した解析を行うことが可能であると考えられた。

## E. 結論

「妊婦用の百日咳含有ワクチン接種」が可能になった際に、「妊婦の百日咳含有ワクチン」に関する正確な「知識」および「態度」を形成する情報提供が「妊婦用の百日咳含有ワクチン接種」強化に関連する重要な項目であると考えられた。

## 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

八幡裕一郎, 神谷 元, 砂川富正, 小林祐介, 土橋西紀, 河上祥一. 妊婦における百日咳含有ワクチン接種の知識・態度とワクチン接種行動. 第21回日本ワクチン学会学術集会(平成29年12月, 福岡)

## 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. 対象者の属性

	F 病院：接種				S 病院：接種			
	希望する (n=225)		希望しない (n=567)		希望する (n=54)		希望しない (n=131)	
	人	%	人	%	人	%	人	%
妊婦の生まれた年代								
1960 年代生まれ	0	0	2	<1	0	0	0	0
1970 年代生まれ	29	13	84	15	5	9	13	10
1980 年代生まれ	145	64	375	66	39	72	92	70
1990 年代生まれ	51	23	102	18	10	19	26	20
2000 年代生まれ	0	0	1	<1	0	0	0	0
未記入	0	0	3	1	0	0	0	0
妊娠回数								
1 回目	100	44	243	43	30	56	62	47
2 回目	78	35	166	29	13	24	45	34
3 回目	25	11	98	17	9	17	18	14
4 回以上	21	9	57	10	2	4	6	5
未記入	1	<1	3	1	0	0	0	0
社会経済的背景								
学歴：大卒以上	79	35	185	33	16	30	49	37
職業：専業主婦	82	36	242	43	24	44	60	46
決まった収入あり	134	60	303	53	23	43	68	52
婚姻状況：配偶者あり	216	96	537	95	54	100	129	98



表 2. 妊婦百日咳ワクチン接種と知識・態度

	F 病院：接種				S 病院：接種				
	希望する (n=225)		希望しない (n=567)		希望する (n=54)		希望しない (n=131)		
	人	%	人	%	人	%	人	%	
最も信頼する情報源									
テレビ	26	12	69	12	2	4	11	8	
インターネット	15	7	40	7	3	6	7	5	
行政からの連絡	76	34	180	32	8	15	19	15	
助産師	28	12	56	10	1	2	1	1	
医師	111	49	228	40	35	65	77	59	
ワクチン接種の知識・態度									
妊娠中に季節性インフルエンザ ワクチンを受けた	61	27	117	21	16	30	34	26	
ジカウイルスワクチンを妊娠中 であれば希望する	146	65	123	22	37	69	29	22	
百日咳の病気聞いたことある	195	87	477	84	47	87	98	75	
家族・知り合いで百日咳に罹った 人がいる	31	14	53	9	9	17	8	6	
百日咳で重症になりやすい人：新 生児	93	41	197	35	16	30	37	28	
海外で実施している妊婦用の百 日咳ワクチン怖くない	71	32	68	12	16	30	21	16	
妊婦への百日咳含有ワクチン必 要	113	50	58	10	21	39	9	7	
妊婦への百日咳ワクチン接種は 効果ある	103	46	74	13	19	35	13	10	
妊娠中に百日咳ワクチンを接種 しないと妊娠中・出産後に百日咳 にかかる	22	10	14	2	53	98	126	96	
妊婦への百日咳ワクチン接種に より出生児への予防効果がある	101	45	99	17	18	33	14	11	
妊婦への百日咳ワクチン接種は 出生児への副反応を生じさせると 思わない	24	11	16	3	0	0	5	4	

表 3. 妊婦百日咳ワクチン接種と知識・態度の関連

	F 病院		S 病院	
	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>b)</sup>	OR	95%CI
妊娠中に季節性インフルエンザワクチンを受けた	1.4	1.0–2.0	1.2	0.6–2.4
ジカウイルスワクチンを妊娠中であれば希望する	6.7	4.8–9.4	7.7	3.8–15.5
百日咳の病気聞いたことある	1.2	0.8–1.9	2.3	0.9–5.5
家族・知り合いで百日咳に罹った人がいる	1.6	1.0–2.5	3.1	1.1–8.5
百日咳で重症になりやすい人：新生児	1.3	1.0–1.8	1.1	0.5–2.1
海外で実施している妊婦用の百日咳ワクチン怖くない	3.4	2.3–4.9	2.2	1.0–4.7
妊婦への百日咳含有ワクチン必要	8.9	6.1–12.9	8.6	3.6–20.6
妊婦への百日咳ワクチン接種は効果ある	5.6	3.9–8.0	4.9	2.2–11.0
妊娠中に百日咳ワクチンを接種しないと妊娠中・出産後に百日咳にかかる	4.3	2.1–8.5	0.5	0.4–4.2
妊婦への百日咳ワクチン接種により出生児への予防効果がある	3.9	2.7–5.4	4.2	1.9–9.2
妊婦への百日咳ワクチン接種は出生児への副反応を生じさせると思わない	4.1	2.1–7.9	0.4	0.0–2.0

a) OR: オッズ比

b) 95%CI: 95%信頼区間

## 4) 高齡者肺炎分科会

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

高齢者肺炎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	名古屋市立大学	看護学部	
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
研究協力者	武田 博明	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	土田 文宏	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	佐藤 千紗	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	西塚 碧	済生会山形済生病院	呼吸器内科	
研究協力者	坪井 永保	坪井病院	呼吸器内科	
研究協力者	村瀬 享子	坪井病院	呼吸器内科	
研究協力者	高橋 由以	坪井病院	呼吸器内科	
研究協力者	吉村 邦彦	三井記念病院	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	野間 聖	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	吉川 理子	三宿病院	呼吸器科	
研究協力者	叶 宗一郎	三宿病院	呼吸器科	
研究協力者	中森 祥隆	三宿病院	呼吸器	
研究協力者	菅 榮	かいせい病院	呼吸器科	
研究協力者	太田 千晴	豊川市民病院	呼吸器内科	
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	岩島 康仁	岩島医院		
研究協力者	柴田 尚宏	東濃厚生病院	呼吸器内科	
研究協力者	中村 敦	名古屋市立大学病院	呼吸器・アレルギー内科	
研究協力者	足立 暁	笠寺病院	呼吸器内科	
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	山田 保夫	やまクリニック		
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	川合 淳郎	川合内科・小児科		
研究協力者	永坂 博彦	永坂内科医院		
研究協力者	宮川 浩一	みやがわクリニック		
研究協力者	伊藤 雄二	総合大雄会病院	呼吸器内科	
研究協力者	青山 恵美	総合大雄会病院	感染対策課	

研究協力者	名倉明日香	稲沢市民病院	消化器内科
研究協力者	住田千鶴子	稲沢市民病院	感染対策室
研究協力者	早川 富博	愛知厚生連足助病院	内科
研究協力者	岩本 里美	愛知厚生連足助病院	感染制御課
研究協力者	矢野 久子	名古屋市立大学	看護学部
研究協力者	村端真由美	三重大学医学部	看護学科
研究協力者	伊藤 功朗	公立小浜病院	内科
研究協力者	堀江 秀行	公立小浜病院	内科
研究協力者	白石 訓	大阪市立十三市民病院	呼吸器内科
研究協力者	南里 純代	大阪市立十三市民病院	医療安全対策室
研究協力者	中浜 力	中浜医院	
研究協力者	上田 章人	藤立病院	
研究協力者	後藤 浩之	ごとう内科クリニック	
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	東山 康仁	北松中央病院	
研究協力者	塚本 美鈴	北松中央病院	呼吸器内科
研究協力者	宮崎 泰可	長崎大学病院	呼吸器内科
研究協力者	大島 一浩	長崎大学病院	呼吸器内科
研究協力者	迎 寛	長崎大学病院	呼吸器内科
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター：保健医療経営大学	

## 研究要旨

超高齢社会となったわが国において、高齢者肺炎の予防は重要な課題となっている。全国の 30 医療機関において、高齢者を対象に肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの市中肺炎予防効果を検討するために、症例対照研究を実施中である。研究デザインは多施設共同・症例対照研究、研究期間は、2016 年 10 月から 2018 年 12 月。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された 65～90 歳の患者、対照は、症例と性、出生年度、外来受診日が対応する同一機関受診患者 5 人（可能な限り）を選定する。情報は、医師記入用調査票および患者記入用調査票により収集する。解析には Conditional logistic model および Unconditional logistic model を用いて、全肺炎および肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種とインフルエンザワクチン接種のオッズ比（OR）および 95%信頼区間（CI）を算出する。2018 年 1 月時点での登録数は、症例 80 人（男 43 人、女 37 人、平均年齢 76 歳）、対照 353 人（男 182 人、女 171 人、平均年齢 76 歳）である。肺炎球菌性肺炎は 80 人中 19 人（24%）であった。肺炎球菌ワクチン（23 価）は 2014 年 10 月に高齢者に定期接種化されたため、先行研究で得られた両ワクチンの有効性に関して、実施要領を一部修正、調査地域を追加して検証する。

### A. 研究目的

超高齢社会となったわが国において、高齢者肺炎の予防は重要な課題となっている。2014 年 6 月に肺炎球菌ワクチン（13 価）が高齢者に対して適応拡大され、同年 10 月より肺炎球菌ワクチン（23 価）が高齢者を対象としてインフルエンザワクチンと同様に定期接種化された。わが国では、高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン

の両方の予防効果を検討した研究は少ない。そこで、先行研究で得られた両ワクチンの有効性に関して、実施要領を一部修正、調査地域を追加して検証する。

### 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、医師により外来で新たに肺炎と診断された 65～90 歳の患者。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、喀痰培養で肺炎球菌検出、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、5 対照（可能な限り）を選定。Matching condition は、性、出生年度、外来受診日（症例確認後で直近）とした。
- 3) 除外基準：老人ホーム入所者、明らかな誤嚥や嘔吐を契機とした肺炎（症例）、悪性腫瘍、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中、摘脾の既往（症例、対照共通）。

## 3. 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
    - ・呼吸器疾患の保有状況（慢性閉塞性肺疾患（COPD）（肺気腫症、慢性気管支炎）、間質性肺炎、気管支喘息、肺結核（後遺症）、その他）
    - ・血液検査（総タンパク質、血清アルブミン、ヘモグロビン）
    - ・インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの接種歴
  - 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、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、喀痰培養での肺炎球菌の検出）
- 2) 自記式質問票：対象者（または代諾者）が記入する。
  - ・記入日、年齢
  - ・身長、体重
  - ・生活場所（自宅、高齢者住宅）、6 歳未満小児との同居の有無、配偶者の有無
  - ・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、肝臓病、消化器疾患、その他）、在宅酸素療法の有無
- ・呼吸器疾患の保有状況（慢性閉塞性肺疾患（COPD）（肺気腫症、慢性気管支炎）、間質性肺炎、気管支喘息、肺結核（後遺症）、その他）
- ・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）
- ・肺炎球菌ワクチンの接種時期
- ・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

## 4. 調査期間

2016 年 10 月から 2018 年 12 月。

## 5. 統計学的解析

肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの肺炎に対する調整 OR、および 95%CI は、Conditional logistic regression model を用いて算出する。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、肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎に対する調整 OR、および 95%CI を Unconditional logistic regression model により算出する。

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

（倫理面への配慮）

- 1) 本研究は名古屋市立大学看護学部、ならびに各研究参加施設の倫理委員会あるいは施設長の承認を得た。
- 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）に説明する。調査参加への同意は、「同意の内容・情報の提供に関する記録」に担当医師の記載をもって得たものとする。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

2018年1月時点での登録数は、症例80人（男43人、女37人、平均年齢76歳）、対照353人（男182人、女171人、平均年齢76歳）である。症例80人中62人（78%）は5対照が選択された。肺炎球菌性肺炎は80人中19人（24%）であった。

### D. 考察

2014年6月に肺炎球菌ワクチン（13価）が高齢者に対して適応拡大された。肺炎球菌ワクチン（23価）は、同年10月に高齢者に定期接種化されてから接種率が上昇している。近年、わが国において高齢者肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した報告はいくつかみられる<sup>1) 2) 3)</sup>。しかし、高齢者肺炎に対して肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性を同時に検討した研究は少ない。先の研究では、高齢者において肺炎球菌ワクチン接種とインフルエンザワクチン接種の市中肺炎予防効果は検出するには至らなかったが、症例を肺炎球菌性肺炎に限定すると、肺炎球菌ワクチンの予防効果が検出できた<sup>4)</sup>。今回の研究では、実施要領を一部修正、調査地域を追加し、先行研究で得られた結果を検証する。現在、症例80人（肺炎球菌性肺炎19人）、対照353人が登録されているが、対象数をさらに増やして解析する必要がある。

### E. 結論

高齢者の市中肺炎に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの予防効果を検討するため、多施設共同・症例対照研究を2016年10月から実施中である。方法は、肺炎球菌ワクチン（23価）が2014年10月に高齢者に定期接種化されたため、先行研究における実施要領を一部修正したものにした。2018年1月現在、症例80人（肺炎球菌性肺炎19人）、対照353人が登録され、今後集計・解析を行う。

### 参考文献

- 1) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010; 340: c1004.
- 2) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010; 28(43): 7063-9.
- 3) Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(3): 313-21.
- 4) 鈴木幹三, 鷲尾昌一, 福島若葉, ほか: 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. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）ワクチンの有効性・安全性評価とVPD対策への適用に関する分析疫学研究. 平成27年度 総括・分担研究報告書, 81-91, 2015.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, Suzuki K, Katsurada M, Katsurada N, Misawa M, Otsuka Y, Kondo K, Hirota Y: Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017; 13(3): 543-50.
- 2) Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and seasonal influenza vaccine for pneumonia among the elderly -selection of controls in a case-control study. *Vaccine* 2017; 35(36): 4806-4810.

- 3) 前田章子, 鈴木幹三, 加瀬哲男 (アドバイザー): 2016年版 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」(廣田良夫, 葛西 健監修, 小笹晃太郎, 入江 伸, 福島若葉, 大藤さところ, 伊藤一弥編). 日本公衆衛生協会, 東京, 2017, p1-86.
- 4) 鈴木幹三, 太田千晴, 丹羽俊朗: 64 成人の肺炎球菌ワクチンと, インフルエンザワクチンの同時接種の安全性と効果について. まるわかりワクチン Q & A 第 2 版 (中野貴司編). 日本医事新報社, 東京, 2017, p261-262.
- 5) 鈴木幹三, 中村 敦, 永坂博彦: 65 成人の肺炎球菌ワクチンを複数回接種すると局所の副反応が出やすいと聞きますが, 再接種の安全性について. まるわかりワクチン Q & A 第 2 版 (中野貴司編). 日本医事新報社, 東京, 2017, p263-265.

## 2. 学会発表

- 1) 鈴木幹三, 中村 敦, 鷺尾昌一, 藤澤伸光, 菅 栄, 足立 暁, 今井誠一郎, 伊藤功朗, 吉村邦彦, 太田千晴, 宇佐美郁治, 加藤宗博, 山本俊信, 青島正大, 中島 啓, 桂田直子, 宮下修行, 廣田良夫: 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 91 回日本感染症学会学術講演会, (平成 29 年 4 月, 東京).

## 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

## 5) 新規ワクチン分科会

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

ロタウイルスワクチンの有効性評価

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  
研究協力者 荒木 薫 佐賀大学ダイバーシティ推進室  
研究協力者 牟田 広実 いいづかこども診療所  
研究協力者 青木才一志 あおき小児科

研究要旨

わが国では2011年にロタウイルスワクチンが導入されたことによって、重症ロタウイルス胃腸炎による入院の減少や、ロタウイルス胃腸炎の減少が報告されている。海外ではワクチンの導入後、ロタウイルス胃腸炎による入院例の年齢が上昇していることが報告されるが、ワクチン効果の持続期間についての報告はほとんどない。そこで、2か月以上6歳未満の乳幼児を対象に test-negative design による多施設共同症例対照研究を計画している。現在、福岡県、奈良県の3医療機関の協力が得られ、2018年1月より調査を開始したところである。

A. 研究目的

日本では、ロタウイルス胃腸炎の重症化を予防する目的で、2011年11月より弱毒化ヒトロタウイルスワクチン（Rotarix®: GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium, 以下RV1）が、2012年7月より5価再集合体ロタウイルスワクチン（RotaTeq®: Merck & Co.Inc., Whitehouse Station, New Jerzy, USA, 以下RV5）が、それぞれ開始された。我々は2014、2015年のロタウイルス胃腸炎シーズンに2か月以上3歳未満の小児を対象に test-negative control design による多施設共同症例対照研究を実施し、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン有効率は、80.2%（95% CI : 72.5-85.7）、点滴加療または入院を要したロタウイルス胃腸炎に対する有効性は97.3%（95% CI : 80.4-92.3）であることを明らかにした。また、ロタウイルス胃腸炎のサーベイランスによると、重症ロタウイルス胃腸炎による入院の減少や、ロタウイルス胃腸炎の報告数の減少が報告されている。海外ではワクチンの導入後、ロタウイルス胃腸炎による入院例の年齢が上昇していることが報告されるが、ワクチン効果の持続期間についての報告はほとんどない。そこで、ワクチン有効性とその持続期間について検討することを目的に、2か月以上6歳未満の乳幼児を対象に test-negative design による多施設共同症例対照研究を計画した。

B. 研究方法

研究デザインは多施設共同症例・対照研究（test-negative design）である。研究期間は、平成30年（2018シーズン）、平成31年（2019シーズン）のロタウイルス胃腸炎流行期である1月から5月とした。対象者の基準は生後2か月以上6歳未満の乳幼児で、急性胃腸炎症状（嘔吐・下痢・嘔吐や下痢に伴う発熱またはけいれん）で、病院時間内に受診した者とした。対象者の保護者に対し、文書による研究の説明を行い、書面での研究参加の同意、および調査票への記入を依頼した。保護者への調査項目は、性、年齢、出生体重、母乳育児の有無、基礎疾患、集団保育の有無、居住地、両親の最終学歴、同胞の有無、症状、ロタウイルスワクチン接種歴である。また、診療情報から、性、年齢、診断名、基礎疾患、症例の発症日、受診日、臨床症状を転記した。ロタウイルス胃腸炎に罹患歴のある例、最終接種日から2週間以内に発症した例は、本研究の対象から除外した。

報告急性胃腸炎症状で受診した乳幼児には、重症度や医師の判断に関わらず全例に、免疫クロマト法で糞便中のロタウイルス抗原の有無を同定した（迅速診断）。陽性の場合を「症例」、陰性の場合を「対照」とした。糞便検体は、原則として診療中に採取したものを使用し、残検体は-18℃（冷凍庫）で保存した。

必要サンプルサイズは、両側検定で有意水準 $< 0.05$  ( $\alpha=0.05$ )、検出力 90% ( $\beta=0.10$ )、ロタウイルスワクチンの接種率を 50～60%、ワクチンの有効性が 70～80%とすると、症例：対照=1：1とすると、各年齢階級において症例、対照が 41～73 ずつ必要と推計された。

#### (倫理面への配慮)

本研究は対象児の保護者に対して協力依頼をする際に、文書による説明を行い、調査票に記入することにより同意を得たものとみなすことにしている。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保障している。本研究計画は佐賀大学医学部倫理委員会での審査・承認を得ている。

#### C. 研究結果

現在、3 医療機関からの研究協力を得られることとなり、調査を開始したところである。

#### D. 考察

協力医療機関を増やし、十分なサンプルサイズを得る必要がある。

#### E. 結論

ロタウイルスワクチンの有効性とその持続について検討するために、2 か月以上 6 歳未満の乳幼児を対象に test-negative design による多施設共同症例対照研究を計画した。現在、福岡県、奈良県の 3 医療機関の協力が得られ、2018 年 2 月より調査を開始したところである。

#### 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

- 1) 荒木 薫, 原めぐみ, 津川 毅. 症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性評価 (ワクチン種類別, 遺伝子型別). 第 21 回日本ワクチン学会学術総会 (平成 29 年 12 月, 福岡)
- 2) 荒木 薫, 原めぐみ, 島ノ江千里, 西田裕一郎, 松尾宗明, 廣田良夫, 田中恵太郎. 症

例対照研究 (test-negative design, hospital control) によるロタウイルスワクチンの有効性評価. *Journal of Epidemiology*. Vol. 28, Supplement1, 73, 2018. 第 28 回日本疫学会学術総会. (平成 30 年 2 月, 福島)

#### 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

## ロタウイルスワクチンの接種に関連する要因、 および、ロタウイルス胃腸炎による児や保護者への負担の検討

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  
研究協力者 越田 理恵 金沢市保健局  
研究協力者 荒木 薫 佐賀大学ダイバーシティ推進室

### 研究要旨

わが国ではロタウイルスワクチンは任意接種であるため、接種状況の実態や、接種に関連する要因について十分には分かっていない。また、ロタウイルス胃腸炎の疾病負荷については、国立感染症研究所感染症疫学センターにおいて入院例、外来受診例の状況を把握するためのサーベイランスが実施されているが、ロタウイルス胃腸炎による児や保護者への負担に関する情報は得られていない。そこでロタウイルスワクチンの接種状況の実態、接種に関連する要因、ロタウイルス胃腸炎の児や保護者への負担を明らかにするために、金沢市の1歳半健診を受診の幼児の保護者に対し調査を開始した（2017～2018年、横断研究）。12月に178人に実施した調査データを用いた中間解析では、母子手帳の記録に基づくワクチンの接種率は72.5%、保護者がロタウイルス胃腸炎を重症だと思うこと、ワクチンが効くと思うこと、小児科で勧められたこと、雑誌やネットの情報を見たことは、保護者が児にワクチンを接種することと正の関連を、児の同居家族4人以上、兄弟姉妹2人以上は負の、児のムンプスワクチン接種、インフルエンザワクチン接種、保護者のインフルエンザワクチン接種は正の関連を示していた。1歳半までに感染性胃腸炎で医療機関を受診したことの児は62人（34.8%）であり、そのうちロタウイルス性胃腸炎の割合は13～26%と低かった。児が感染性胃腸炎にかかると主に母親が看病をし、さらに、仕事を休んだ母親は半数以上であった。今後調査を継続し目標数1000人の調査が終了した時点で最終解析を実施する予定である。

### A. 研究目的

ロタウイルスは、乳幼児の急性重症胃腸炎の主な原因であり、発症のピークは、生後12カ月から24カ月未満といわれている。ウイルスの感染力が強いことから手洗いや消毒では完全に予防はできず、生後3カ月以降に初めて感染すると重症化しやすいことからWHO（世界保健機関）は、重症化予防には早期のワクチン接種が有効であるとして、定期接種化を推奨している。米国では1998年に承認されたロタウイルスワクチン（RRV-TV）において腸重積のリスクが高く1999年に中止となった経緯から、2006年にロタウイルスワクチン（Rota-teq）が承認され、乳児への接種が勧告された際に安全性への懸念や、ロタウイルス胃腸炎についての知識不足が接種の障壁となっていることが報告された<sup>1)</sup>。カナダにおいて公費補助がなされていない時期に実施された調査によると、両親がロタウイルスワクチンを

接種するかどうかの決定要因として、ロタウイルス胃腸炎やワクチンについての知識、態度、規範に対する信念などが報告されている<sup>2)</sup>。

わが国でも2011年11月よりロタリックス、2012年7月よりロタテックの販売が開始されたが、任意接種での導入であることから、ロタウイルスワクチンの接種状況の実態や、接種に関連する要因について十分には分かっていない。日本において任意接種のワクチン全般について両親が接種するかどうかについて検討した報告では、世帯収入、母親の考えが接種に対し正の、子供の人数が負の関連を示しているが、ロタウイルスワクチンに特化した結果は得られていない<sup>3)</sup>。

また、ロタウイルス胃腸炎の疾病負荷については、国立感染症研究所感染症疫学センターにおいて2007年以降ロタウイルス胃腸炎の入院例、外来受診例の状況を把握するためのサーベイランスが実施



されているが、ロタウイルス胃腸炎による児や保護者への負担に関する情報は得られていない。

本研究では、ロタウイルスワクチンの接種状況を把握するとともに、接種行動に関連する因子を明らかにすること、ロタウイルス性胃腸炎の発症状況と児や保護者への負担を明らかにすることを目的とし、1歳半健診を受診した幼児の保護者に対し、調査を実施する。

## B. 研究方法

共同研究者が所管する金沢市の協力を得て、横断研究を実施した。1歳半健診（2017年12月～2018年1月、5月～7月）を受診する小児の保護者に説明文書を用いて調査の目的や方法について説明し、調査票を用いて、児についての基礎情報（性、出生年月、調査時年齢、出生時体重、健診時の体重、集団保育の有無、基礎疾患（食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支炎、胃腸炎、心疾患、腎疾患など）、家族や保護者についての基礎情報（家族の人数、兄弟の人数、両親の年齢、両親の最終学歴、両親の就業状況、世帯収入）、ロタウイルスワクチンおよび他の任意ワクチンの接種状況（母子手帳で確認）、ロタウイルス胃腸炎およびロタウイルスワクチンに関する知識や考え、感染性胃腸炎の罹患と児や保護者への負担について聞き取り調査を実施した。

（倫理面への配慮）

当研究は、既に佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。説明文書を用いて調査に関する説明を行うとともに健診会場にポスターを掲示して研究案内を行い、被験者が拒否する機会を持てるように配慮した。

## C. 研究結果

ロタウイルスワクチンの公費助成のない金沢市において、1歳半健診受診児の保護者に対して漏れなく調査したところ、母子手帳の記録に基づくワクチンの接種率は72.5%であった。保護者が児にワクチンを接種することに関連する保護者の考えを検討したところ、保護者がロタウイルス胃腸炎を重症だと思うこと、ワクチンが効くと思うこと、小児科で勧められたこと、雑誌やネットの情報を見たことは、正の関連を示した。一方、ワクチンの接種費用や副反応への心配は有意な関連を示さなかった（表1）。保護者が児にワクチンを接種することに関連する児

の背景として、児の同居家族4人以上、兄弟姉妹2人以上は負の、児のムンプスワクチン接種、インフルエンザワクチン接種、保護者のインフルエンザワクチン接種は正の関連を示していた。一方、母親の就労状況や世帯年収は有意な関連を認めなかった（表2）。1歳半までに感染性胃腸炎で医療機関を受診したことの児は62人（34.8%）であり、そのうちロタウイルス性胃腸炎の割合は13～26%と低かった。児が感染性胃腸炎にかかると主に母親が看病をし、さらに、仕事を休んだ母親は半数以上であった。

## D. 考察

金沢市はロタウイルスワクチンの接種費用に対する公的補助はないにもかかわらず、接種率は7割を超えていた。これは、メーカーの出荷数に基づく接種割合の推計と同程度であった。

保護者が児にワクチンを接種させる要因として、保護者がRGVEを重症だと思うこと、ワクチンが効くと思うこと、小児科で勧められたこと、雑誌やネットの情報を見たことは、正の関連を示した一方、ワクチンの接種費用や副反応への心配は有意な関連を示さなかった。このことは、ロタウイルス胃腸炎についての正しい理解と信頼があれば、接種費用が高くても保護者は児にロタウイルスワクチンを接種させていることや、副反応への理解もしたうえで接種をしている可能性を示唆するものと思われる。

感染性胃腸炎に占めるロタウイルス性胃腸炎の割合は13～26%であり、これはワクチンが導入される以前の4～5割、我々がワクチン接種率3割程度の地域で実施した調査での3割よりも低い割合であり、ロタウイルスワクチンによる効果を反映しているものと考えられた。児が感染性胃腸炎にかかると母親が仕事を休んで看病に当たっていることも明らかとなった。今後、目標1,000人として調査を継続していく予定である。

## E. 結論

金沢市の1歳半健診を受診した幼児の保護者に対し、調査票に基づく聞き取り調査を実施した。ロタウイルスワクチンの接種状況や、接種行動に関連する因子、ロタウイルス性胃腸炎の発症状況と児や保護者への負担に関する情報を収集した。目標数集まった時点で最終解析を行う予定である。

## 参考文献

- 1) Patel MM, Janssen AP, Tardif RR, Herring M, Parashar UD. A qualitative assessment of factors influencing acceptance of a new rotavirus vaccine among health care providers and consumers. BMC Pediatr. 2007; 7: 32.
- 2) MacDougall DM, Halperin BA, Langley JM, MacKinnon-Cameron D, Li L, Halperin SA, et al. Knowledge, attitudes, beliefs, and behaviors of parents and healthcare providers before and after implementation of a universal rotavirus vaccination program. Vaccine. 2016; 34(5): 687-95.
- 3) Shono A, Kondo M. Factors that affect voluntary vaccination of children in Japan. Vaccine. 2015; 33(11): 1406-11.

## 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. 接種に関連する保護者の考え

	RV ワクチン 接種	RV ワクチン 非接種	RV ワクチン接種の オッズ比 (95%CI)
人数	129 (72.5%)	49 (27.5%)	
ロタウイルス胃腸炎は重症と思う	<b>101 (78.3%)</b>	<b>21 (42.9%)</b>	<b>4.81 (2.38-9.72)</b>
ワクチンは効くと思う	<b>93 (72.1%)</b>	<b>8 (16.3%)</b>	<b>13.2 (5.6-31.0)</b>
副作用が心配	45 (34.9%)	11 (22.4%)	1.85 (0.86-3.97)
費用は高い	117 (90.7%)	42 (85.7%)	1.63 (0.60-4.40)
産科で勧められた	21 (16.3%)	5 (10.2%)	1.71 (0.61-4.82)
小児科で勧められた	<b>64 (49.6%)</b>	<b>11 (22.4%)</b>	<b>3.40 (1.60-7.23)</b>
金沢市の情報	73 (56.6%)	26 (53.1%)	1.15 (0.60-2.23)
雑誌やネットの情報を見た	<b>53 (41.1%)</b>	<b>10 (20.4%)</b>	<b>2.72 (1.25-5.92)</b>

表 2. 接種に関連する児の背景

	RV ワクチン 接種	RV ワクチン 非接種	RV ワクチン接種に 対するオッズ比 (95%CI)
人数	129 (72.5%)	49 (27.5%)	
保育園、子供園の通園	64 (49.6%)	18 (36.7%)	1.70 (0.86-3.33)
基礎疾患	36 (27.9%)	9 (18.4%)	1.72 (0.76-3.90)
同居家族 4 人以上	<b>72 (55.8%)</b>	<b>41 (83.7%)</b>	<b>0.25 (0.11-0.57)</b>
兄弟姉妹 2 人以上	<b>60 (46.5%)</b>	<b>39 (79.6%)</b>	<b>0.22 (0.10-0.48)</b>
児のムンプスワクチン接種	<b>79 (61.2%)</b>	<b>14 (28.6%)</b>	<b>3.95 (1.94-8.07)</b>
児のインフルワクチン接種	<b>84 (65.1%)</b>	<b>13 (26.5%)</b>	<b>5.17 (2.49-10.73)</b>
親のインフルワクチン接種	<b>87 (67.4%)</b>	<b>17 (34.7%)</b>	<b>3.90 (1.95-7.81)</b>
母親の勤務	73 (56.6%)	28 (57.1%)	0.98 (0.50-1.90)
世帯年収 400 万円以上	59 (45.7%)	22 (44.9 %)	1.03 (0.53-2.00)

## 56歳以上に対する髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性に関する研究

研究分担者 中野 貴司 川崎医科大学小児科  
共同研究者 田中 孝明 川崎医科大学小児科  
共同研究者 福島 慎二 東京医科大学病院渡航者医療センター

### 研究要旨

髄膜炎菌によって発症する侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）は、致死率や後遺症をきたす頻度が高い。IMDを予防する髄膜炎菌ワクチンの有効性および安全性は世界的に確認されており、わが国でも2～55歳の者を対象とした4価髄膜炎菌結合体ワクチンの臨床試験が実施され、2015年5月から接種が可能となった。本ワクチンの適用上、接種年齢の制限は無く、56歳以上の成人にも接種されているが、使用経験が少なく、免疫原性および安全性のデータに乏しい。そこで、56歳以上の成人に本ワクチンを1回接種後、接種前後の血清抗体価を測定することで免疫原性を評価し、接種後の健康状態を調査することで安全性を評価する研究を計画した。川崎医科大学総合医療センターと東京医科大学病院渡航者医療センターの2施設で記述疫学研究を開始し、2018年2月15日現在、2症例の登録が完了した。

### A. 研究目的

髄膜炎菌は、致死率が高く、後遺症にもつながる侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）の原因となる。アフリカサハラ砂漠周辺の「髄膜炎ベルト（meningitis belt）」地域はIMDの流行地としてよく知られているが、世界各地で患者発生がみられる疾患である。わが国での罹患率は海外諸国と比べて低いが、年間約40人が発症し、そのうち約6割が50歳代以上である。また、近年アフリカなど本疾患の流行地へ渡航する50歳代以降の成人も増加している。本疾患を予防する髄膜炎菌ワクチンの有効性および安全性は世界的に確認されており、わが国でも2～55歳の者に4価髄膜炎菌結合体ワクチンの臨床試験が実施され、2014年7月に薬事承認され、2015年5月から接種が可能となった。適用上は接種年齢の制限がないため、56歳以上の成人にも接種されているが、使用経験が少なく、免疫原性および安全性のデータに乏しい。したがって、国内の患者年齢分布や流行地へは56歳以上の者も多く渡航することを考慮すると、56歳以上の日本人に対する本ワクチンの免疫原性および安全性を評価することは有益であり、国民がIMDの予防を目的としてワクチンを用いる際の有用な情報提供に活用できる。

### B. 研究方法

4価髄膜炎菌結合体ワクチン（メナクトラ<sup>®</sup>筋注、サノフィ株式会社）の接種を希望する56歳以上の成人を対象として被験者を募集する。実施機関は、海外渡航者を含む予防接種希望者が多数受診する川崎医科大学総合医療センターと東京医科大学病院渡航者医療センターとする。本研究についての十分な説明を行ったうえで、研究への参加について自由意思に基づく同意を文書の形で得る。あわせて同意撤回書を用意し、研究のどの段階でも同意撤回が可能であること、さらにそれによって不利益をうけることがない旨をあらかじめ説明しておく。目標症例数は50例（川崎医科大学25例、東京医科大学25例）とする。なお、明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、本ワクチンの成分に対して過敏症を呈したことがある者、過去にIMDに罹患したことがある者、その他予防接種を行うことが不適当な状態にある者は、対象から除外する。

接種前に5mLの採血を行い、4価髄膜炎菌結合体ワクチンを1回0.5mL筋肉内に注射する。

安全性の評価については、接種時に副反応調査票を配布し、その記載を依頼するとともに、4週間後の再診時に接種後4週間の有害事象について聞き

取り調査を行う。なお、有害事象は全身症状および接種局所反応について調査する。

免疫原性の評価については、接種4週間後に5mLの採血を行い、接種前後のペア血清で抗体価を測定して評価する。髄膜炎菌に対する抗体価評価についてはワクチン製造機関においてのみ可能であり、Sanofi Pasteur Inc., Global Clinical Immunology (PA, USA)にて抗体価を測定する。抗体保有率は、ワクチン接種4週間後に採血した血清検体において、SBA-BR (Serum bactericidal assay using baby rabbit complement) で測定した髄膜炎菌抗原 (A, C, Y および W-135) に対する抗体価が1:128以上である者の割合とする。ワクチン接種前および接種4週間後に採血した血清検体において、SBA-BRで測定した髄膜炎菌抗原 (A, C, Y および W-135) に対する抗体価の幾何平均抗体価 (geometric mean titer, GMT)、抗体陽転率などについても解析する。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (フォルタレザ修正版、2013年) の精神に基づき、厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 (平成27年4月1日施行) および研究実施計画書を遵守して実施する。症例報告書の作成、研究対象者のデータの取り扱いについてはプライバシーの保護に配慮する。データ解析においては、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し、研究対象者識別コードを用いて厳重に管理する。なお、本研究は川崎医科大学および東京医科大学の倫理委員会において承認済みである。

万が一、接種後に健康被害が発生した場合には、医薬品救済制度もしくは本研究において加入した臨床研究補償保険も利用し、速やかに適切な診療と処置を行う。また、医師に賠償責任が生じた場合は、医師の加入している医師賠償責任保険を用いて対応する。

#### C. 研究結果

2018年2月15日の時点で、川崎医科大学総合医療センターにおいて2例を登録し、ワクチン接種、接種後の採血が完了した。現状で、問題となるような接種後の有害事象は報告されていない。抗体価については、現状では未測定である。

#### D. 考察

免疫原性の評価については、55歳までの成人194例における臨床試験の成績では、本ワクチン接種後の血清群A、C、Y、W-135に対する抗体保有率は、それぞれ91.2%、80.2%、93.8%、89.1%であった。加齢により免疫応答が減衰する可能性はあり、これまでに髄膜炎菌以外のワクチンにおいて得られた成績では、高齢者に接種した場合にワクチンの免疫原性が低下したという結果も散見される。4価髄膜炎菌結合体ワクチンではそのようなことは観察されないか、高齢者でも十分な免疫原性が期待できるのか、十分な登録症例数を確保したうえで解析する。

安全性については、2～55歳の者を対象としたわが国の本ワクチンの臨床試験では、局所反応として疼痛、紅斑、腫脹、全身反応として筋肉痛、倦怠感、頭痛、発熱などが報告された。本研究においてもこれらの有害事象の発生は想定されるが、接種対象年齢が56歳以上となることによって、頻度が増加したり程度が強度となる有害事象が無いか、登録症例数を増やして解析する。

#### E. 結論

かつて指摘されたわが国と諸外国との「ワクチン・ギャップ」の問題は、徐々に解消されつつある。しかしトラベラーズワクチンの分野では、まだ多くの課題が存在する。海外渡航者の健康を守ることができるよう、予防接種環境の整備に努めたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 中野貴司. 侵襲性髄膜炎菌感染症とは. 健康教室. 第69巻, 1号. P94-97, 2018年1月1日. 東山書房.

##### 2. 学会発表

- 1) 中野貴司: セミナー「意外と知らない, 世界で流行している髄膜炎菌感染症」, グローバルヘルス合同大会2017 (第58回日本熱帯医学会大会, 第32回日本国際保健医療学会学術大会, 第21回日本渡航医学会学術集会) (平成29年11月, 東京)

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



## 妊婦の百日咳予防接種の費用効果分析

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学  
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学

### 研究要旨

【背景】百日咳は百日咳菌（*Bordetella pertussis*）によって起こる急性の気道感染症であり、DPT三種混合ワクチンの普及とともに患者数は激減してきた。罹患すると重症化し致死的になりうる定期接種年齢前の乳児を守るために、様々な対策が取られてきたが、近年では妊婦へのTdap接種が先進国で推奨されている。Tdapはわが国では承認されていないが、2016年2月に国産DTaPの製造販売承認書の変更が行われ、青年・成人層における追加接種が可能になった。今後の妊婦へのaP（精製百日咳ワクチン）含有ワクチンの適用可能性を踏まえ、定期接種前の乳児の百日咳予防戦略を構築するための参考資料を提供することを目的に、本研究は妊婦に対する百日咳予防接種の費用効果分析を行った。【方法】QALY（質を調整した生存年）を効果の指標とした費用効果分析の手法を用い、45シナリオの接種プログラム（5レベルの発症率×9レベルの接種費用）を「接種プログラムなし」と比較した。妊婦および乳児の双方に対する接種のベネフィットを考慮し、判断樹モデルとマルコフ・モデルを用いた。モデルに組み入れる疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は海外の文献から、それぞれ引用した。【結果】社会的支払意思額を¥5,000,000/QALYを費用効果の基準に用いれば、45シナリオのうち29のシナリオが費用効果的であった。一方、WHOが推奨したワクチン接種の費用効果の判断基準であるGDP×3を用いると45シナリオのうち36シナリオが費用効果的とあった。【結論】我が国における妊婦に対する百日咳予防接種の効率性は新生児百日咳の発症率及び接種費用に大きく影響されるが、定期予防接種に将来含める候補として検討する価値があることが示唆された。

### A. 研究目的

百日咳は百日咳菌（*Bordetella pertussis*）によって起こる急性の気道感染症であり、DPT三種混合ワクチン接種の普及とともに患者数は激減してきた<sup>1)</sup>。しかし、接種により獲得された免疫力が年月の経過に伴い低下するため、我が国を含めた多くの先進国で青年および成人患者の増加が報告されている。これら青年・成人患者の保菌者が乳幼児の感染源となることが各国で注目されている<sup>1,2)</sup>。罹患すると重症化し致死的になりうる定期接種年齢前の乳児を守るために、乳児を世話する成人に対するTdapコクーン・ストラテジー(Cocoon strategy)、または妊婦(妊娠第3期、28～38週)へのTdap接種ストラテジー(AMV strategy)を導入する国もある<sup>1)</sup>。Cocoon strategyは今世紀になり提唱された対策であるが、近年の研究ではその効果に限界がありかつ実施に困難が伴うと報告されている<sup>3)</sup>。一方、妊婦への予防接種は母体から移行された抗体による児の感染を予

防するという比較的新しい対策であるが、妊婦と胎児の双方における安全性と有効性に関するエビデンスは近年次々と発表された<sup>4,5)</sup>。2017年現在は米国、オーストラリア、ニュージーランド、ベルギー、チェコ、アイルランド、イタリア、ポルトガル、イギリスなどの国で実施されている<sup>4,6)</sup>。Tdapはわが国では承認されていないが、国産DTaPは2016年2月に製造販売承認書の変更が行われ、青年・成人層における追加接種が可能になった。わが国に於いて今後妊婦へのaP(精製百日咳ワクチン)含有ワクチンの適用可能性を踏まえ、本研究はその効率性について分析を行い、本邦における定期接種前の乳児の百日咳予防戦略を構築するための参考資料を提供することを目的に実施した。

### B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて、評価したいプログラム(妊婦へのaP含有ワクチン接種)と比較

のために用いる「プログラムなし」との費用の差を分子に効果の差を分母にし、増分費用効果比を求めた。本研究では効果の指標を「質を調整した生存年 (QALY, Quality adjusted life year)」として、増分費用効果比 (ICER, Incremental cost-effectiveness ratio、追加的に 1QALY を獲得するための追加費用) を用いて、接種プログラムの効率性について議論を行った。分析は社会的立場から行ったが、我が国では産休 (産前休業 6 週間と産後休業 8 週間および妊婦健康診査を受けるための時間) と育児休業 (1 歳に満たない子どもを養育する男女労働者を対象者) が法によって定められているため、予防接種または罹患に伴う生産性の損失は計上しなかった。

研究は、文献レビュー、接種ストラテジーの設定、モデルの構築、データの収集・推計と設定、増分費用効果比の推定、感度分析、の順で行った。本研究は公表された学術論文や公的統計資料から必要なデータを二次的に取扱い、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要と考える。

#### (1) 文献レビュー

医学中央誌、厚生労働科学研究成果データベース、政府統計資料、Medline、The Cochrane Database of Systematic Reviews、Health Technology Assessment database、The NHS Economic Evaluation Database を使って行った。

#### (2) モデルの構築

判断樹モデルとマルコフ・モデルを用いて妊婦と出生した児をフォローし、分析を行った (図 1)。成人に対するワクチン効果は約 4 年間でゼロまで減衰していく報告に従い、母親の方はマルコフ・モデルを用いた。1 マルコフ・サイクルは 1 年としモデルを 4 年間回した。2 年目以降に発生する費用や獲得する QALY は年率 3% の割引率で現在価値に換算した。一方、児は生後 3 か月からは四種混合ワクチン (DPT-IPV) の定期接種が始まるため、その後の百日咳の罹患は母体から移行された抗体の有無に影響されないと考え判断樹モデルを用いた。4 万人以上の妊婦を対象にアメリカとイギリスで実施された複数の調査の結果、副作用は予防注射を受けた腕の痛みや接種した場所の皮膚が赤くなるといった軽度のものであり予防接種によって妊娠中の合併症リスクが増えることがなかった報告に基づいて、モデルには有害事象を組み込まなかった。

#### (3) データの収集・推計と設定

国内では 3 か月未満児の百日咳の発症率に関する報告がないため、本研究は海外の先行研究の発症率を参考に、100 ~ 500/10 万人年の幅で 5 レベルの発症率を設定した。また、Tdap は我が国では承認されていないため、接種費用は ¥2,000 ~ ¥10,000 の幅で 9 レベルの接種費用を設定した。これらの発症率と接種費用の組み合わせからなる 45 のシナリオを「接種プログラムなし」と比較した。

発症後の乳幼児は小児呼吸器感染ガイドライン (1 歳以下は原則全員入院) に基づいて 100% 入院とした<sup>7)</sup>。入院期間 (LOS) は菅らの研究に基づいて以下の 3 群に分けた。①入院期間 1 ~ 5 日 (平均 3 日) の short-LOS グループ (20.9%)、②入院期間が 6 ~ 10 日 (平均 8 日) の medium-LOS グループ (49.5%) と③入院期間が 10 日以上 long-LOS グループ (29.7%) と仮定した<sup>8)</sup>。Long-LOS グループは更に人工呼吸を要する群 (20.6%) と要しない群 (79.4%) に分けた。前者の入院期間は 26 日 (そのうちの 12.5 日は NICU または PICU に)、後者の入院期間は 10 日と仮定した<sup>9)</sup>。人工呼吸器を要する群のうち 7.14% は死亡すると仮定した<sup>10)</sup>。母親の百日咳の発症率は先行研究に倣って児と同様にした<sup>11)</sup>。患者のうち 0.05% は肺炎のため入院し、35.7% は喘息または気管支喘息のために通院治療を受け、64.25% は軽~中度の患者と仮定した<sup>12, 13)</sup>。軽~中度の患者のうち、80% は通院治療を受け、20% は OTC 薬を使用する (self-medication) と仮定した。妊婦のワクチン接種による 3 か月未満の児の百日咳発症減少効果は 91% (CI、86.5%、94.4%)<sup>4, 5)</sup> を、入院減少効果は 58% (12%、80%) を用いた<sup>14)</sup>。母親に対する発症減少効果は 92% (32%、99%) で、約 4 年間でゼロまで減衰していくと仮定した<sup>15, 16)</sup>。表 1 はパラメーターを示す。

#### (4) ICER の推定

$$\begin{aligned} \text{ICER} &= (\text{費用}_{S_x} - \text{費用}_{S_y}) \div (\text{効果}_{S_x} - \text{効果}_{S_y}) \\ &= 1\text{QALY 獲得あたりの費用 (¥)} \end{aligned}$$

$S_x$  = 接種ストラテジー (評価したいストラテジー)

$S_y$  = 接種なしストラテジー (比較に用いるストラテジー)

#### (5) 感度分析

ICER に対する各パラメーターのインパクトを知るために感度分析を行った。分析に用いた上限値と下限値は、費用データの場合はベース・ケースの ± 50% の値を、遷移確率の場合は 95% 信頼区間また

は± 20%値を用いた。

### C. 研究結果

表 2 は 45 の接種プログラムの ICER を示す。1QALY 獲得あたり ¥5,000,000 を費用効果の判断基準に用いた場合 45 シナリオのうち 29 シナリオの ICER が基準に下回り費用効果的であった。一方、WHO が示したワクチン接種の費用効果の判断基準 (GDP × 3) を用いた場合、同 45 シナリオのうち 36 シナリオが基準に下回り費用効果的であった。

図 2 は一元感度分析の結果を示す。発症率が 200/10 万人年、接種費用 ¥6,000 を用いた場合の ICER (¥5,939,196/QALY) を base-case にし、各パラメーターが結果に与える影響をみた結果、最も影響を与える変数は発症率及び接種費用であった。

### D. 考察

本研究は定期接種前の乳児の百日咳予防戦略を構築するための参考資料を提供することを目的に、妊婦に対する aP- 含有ワクチン予防接種プログラムの費用効果分析を行った。5 レベルの発症率と 9 レベルの接種費用の組み合わせた計 45 のシナリオを用いて接種プログラムの効率性を探った。文献検索で得た 7 つの先行研究はすべて海外で行った研究であった (米国 2、オランダ 2、イギリス 1、ブラジル 1、スペイン 1)<sup>11,17,18-22</sup>)。Van Hoek ら (英国) は接種プログラムの効率性は発症率に大きく影響され、ICER は £ 16,856 ~ £ 42,070/QALY と報告した。Aktis ら (米国)、Satori ら (ブラジル) 及び Westra ら (オランダ) は接種プログラムはそれぞれの国で費用効果的と報告した。一方、Lugner ら (英国)、Fernandez-Cano ら (スペイン) 及び Terranella ら (米国) は、接種プログラムは費用効果的ではないと報告した。先行研究が用いた発症率 (10 万人月当たり) は、Lugner らが 10.8 (月齢 < 5)、Van Hoek らが 7 ~ 43.3 (月齢 < 3)、Satori らが 5.54 (月齢 < 12)、Fernandez-Cano らが 9.9 (月齢 < 2 m.o.)、Terranella らが 12.4 (月齢 < 1)、18.9 (月齢 < 2) と 15.3 (月齢 < 3)、Westra らが 17.7 (月齢 < 1) と 23.4 (月齢 < 2) であり、10 ~ 20/10 万人月 (≒ 120 ~ 240/10 万人年) が最も多かった。本研究の一元感度分析に用いた base-case (発症率 200/10 万人年と接種費用 ¥6000 のシナリオ) の ICER は ¥5,939,196/QALY であり、1QALY 当たり ¥500 万の WTP には上回る結果と

なるが、WHO の GDP × 3 の費用効果判断基準を用いれば妊婦への aP 含有ワクチンは費用効果的といえる。

発症率に関しては、2018 年 1 月から百日咳は 5 類感染症 (全数把握疾患) となるため、数年後は明らかになるであろう。接種費用に関しては、Tdap は本邦でまだ承認されてないため現時点では議論することはできない。しかし、全数把握によって発症率が明らかになれば、Tdap の承認については議論されるであろう。また、青年・成人への使用が可能となった国産 DTaP の妊婦への使用の可能性も考えられる。ICER に最も大きく影響するこれらの 2 つのパラメーターが明らかになった時点で再分析が必要となるが、本研究はその実現可能性に関する検討に有用な情報に資する目的として実施した。

### E. 結論

我が国における妊婦に対する百日咳予防接種の効率性は新生児百日咳の発症率及び接種費用に大きく影響されるが、WHO が推奨した費用効果の基準 (3 × GDP) を用いれば、接種は費用効果的に優れ、定期予防接種に将来含める候補として検討する価値があることが示唆された。

### 参考文献

- 1) World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015; 90: 433-58.
- 2) Nakano T, Watanabe M, Saitoh A, Suga S, Oishi K, Nishimura N. Symposium report of the 17th annual meeting of the Japanese Society for Vaccinology, 2013: Bacterial vaccines: Effectiveness and issues. Vaccine. 2016; 34: 1956-7.
- 3) Wiley KE et al. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. Vaccine. 2013; 31(4):618-25.
- 4) Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, Fry NK, Miller E, Ramsay M. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet. 2014 Oct 25; 384(9953):1521-8.
- 5) Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis

- E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017; 139(5). pii: e20164091. doi: 10.1542/peds.2016-4091.
- 6) European Center for Disease and Control. Recommended immunisations for pertussis. <https://ecdc.europa.eu/en/pertussis> [accessed 2017.11.12]
  - 7) 尾内一信：小児呼吸器感染ガイドライン：小児。小児感染免疫：24(3): 297-302. 2012
  - 8) 菅 秀, 他：百日咳小児入院例の後方視的調査。厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告 平成 26 年度報告書
  - 9) 岸本建治, 他：乳児百日咳 46 例の臨床的検討。日本小児呼吸器疾患学会雑誌 19 : 122-9. 2008
  - 10) Takeuchi et al. The incidence of pertussis hospitalization among Japanese infants: excess hospitalizations and complications? *Epidemiol Infect*. 2012; 140: 1497-1502.
  - 11) van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect*. 2016; 73: 28-37.
  - 12) 宮下修行. 成人百日咳. 日本内科学会雑誌. 2013; 102(11): 2831-8.
  - 13) 野上裕子, 他. 成人百日咳の特徴と予後—臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較—. 日呼吸誌 2014; 3(5): 665-70.
  - 14) Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 9-14.
  - 15) Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, Petit AB, Schauer SL, Hopfensperger DJ, Conway JH, Davis JP. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis*. 2014; 210: 942-53.
  - 16) Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, Greenberg DP, Keitel W, Barenkamp S, Bernstein DI, Edelman R, Edwards K; APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13; 353(15):1555-63.
  - 17) Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*. 2015 5; 33(19):2213-20
  - 18) Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend JP. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol*. 2016 Jun 15; 183: 1159-70.
  - 19) Sartori AMC, de Soárez PC, Fernandes EG, Gryninger LCF, Viscondi JYK, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunisation with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2016 Mar 18; 34: 1531-9.
  - 20) Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther*. 2010; 32: 1479-95.
  - 21) Lugné AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine*. 2013; 31: 5392-7.
  - 22) Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. 2013; 131: e1748-56.
  - 23) Lee GM, Salomon JA, LeBaron CW, Lieu TA. Health-state valuations for pertussis: methods for valuing short-term health states. *Health Qual Life Outcomes*. 2005; 3: 17



## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Response to Curran and Mrkvan, Letter to the Editor: Response to publication by Hoshi SL et al.: Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. Vaccine. 2017;35(51):7080.
- 2) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. Vaccine. 2017 May 31;35(24):3264-3271
- 3) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Response to Curran and Mrkvan, Letter to the Editor: Response to publication by Hoshi SL et al.: Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. Vaccine. 2017 Dec 18;35(51):7080.

### 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. モデルに使用される変数

Probability used at each chance node	Maternal	Infant	Reference
Probability for a pregnancy woman to uptake the vaccine; %	50	-	assumed
Probability that a baby was safely delivered(perinatal mortality); %	0.26	-	平成26年人口動態調査
Probabilities of a non-vaccinated mother/infant to be hospitalised after contracting of pertussis; %	0.50	100	[7]
Probabilities of a hospitalised infant who's LOS was 1~5 days (mean 3days); %	-	20.9	[8]
Probabilities of a hospitalised infant who's LOS was 6~10 days (mean:8days); %	-	49.5	[8]
Probabilities of a hospitalised infant who's LOS was > 10 days (mean: 15 days)	-	29.7	[8]
Probability of an infant pertussis patient with LOS>10 days, require mechanical ventilation tretment	-	20.6	[9]
Probability of an infant pertussis patient died after ventilation	-	7.14 (0-1.2*7.14)	[10]
Probabilities of a non-vaccinated mother developed asthma/bronchial asthma after contracting of pertussis; %	35.7	-	[12, 13]
Probabilities of a non-vaccinated mother ill mild-moderate after contracting of pertussis; %	80.0	-	assumed
Probabilities of a non-vaccinated mother ill mild-moderate treated herself by purchasing OCTs; %	20.0	-	assumed
<b>Vaccine Effectiveness</b>			
Proctating from contracting pertussis; %	92.0	91 (84-95)	[4, 5, 14-16]
Protating pertussis infant from hospitalisation; %	(waning to 0 by 4years)	58.0	
Protecting hospitaised infant from death	-	95.0	
<b>Utility weights</b>			[25]
Infant: hospitalised	-	0.58 (SD 0.37)	
Infant: mechanical ventilation	-	0.29	assumed
Mother: mild-moderated illness	0.85 (SD 0.26) (0.74-0.96)	-	
Mother: hospitalised	0.82 (SD 0.3)(0.68-0.96)	-	
Mother: asthma	0.81 (SD 0.30)(0.67-0.92)	-	
LOS for short-LOS group	-	5	[8]
LOS for median-LOS group	-	8	[8]
LOS for long-LOS group; need not ventilation	-	9.5 (SD 4.4)	[8]
LOS for long-LOS group; need ventilation	-	26 (SD 9.6)	[8]
Average duration of assisted ventilation	-	12.5 (SD 7.4)	[8]
Mean cough days for none vaccinated mother/their infant; days	55 (45-120)	60 (45-120)	[12, 13]
Mean cough days for vaccinated mother/their infant; days	Half of mean cough days for none vaccinated mother/their infant		
<b>Costs</b>			
Treatment costs			平成26年医療給付実態調査, 平成26年度診療報酬
Infant: per hospitalised day	-	¥46,010	
Infant: per NICU/PICV day	-	¥147,800	
Mother: OTC	¥10,000	-	assumed
Mother: Outpatient	¥33,901	-	
Mother: Asthma/bronchial asthma	¥100,000	-	
Mother Hospitalised due to develop of pneumonia	¥116,304	-	



表 2. 結果:各シナリオの増分費用効果比(ICER, 単位: ¥/QALY)

Costs per shot	Incidence rate of pertussis in infant and mother, respectively				
	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005
¥2,000	3,438,545	941,905	109,841	dominant	dominant
¥3,000	5,936,300	2,191,228	943,019	319,026	dominant
¥4,000	8,434,056	3,440,551	1,776,198	944,132	444,982
¥5,000	10,931,811	4,689,874	2,609,376	1,569,239	945,245
¥6,000	13,429,566	5,939,196	3,442,555	2,194,345	1,445,508
¥7,000	15,927,321	7,188,519	4,275,733	2,819,451	1,945,770
¥8,000	18,425,076	8,437,842	5,108,912	3,444,557	2,446,033
¥9,000	20,922,831	9,687,165	5,942,090	4,069,664	2,946,296
¥10,000	23,420,586	10,936,488	6,775,269	4,694,770	3,446,559

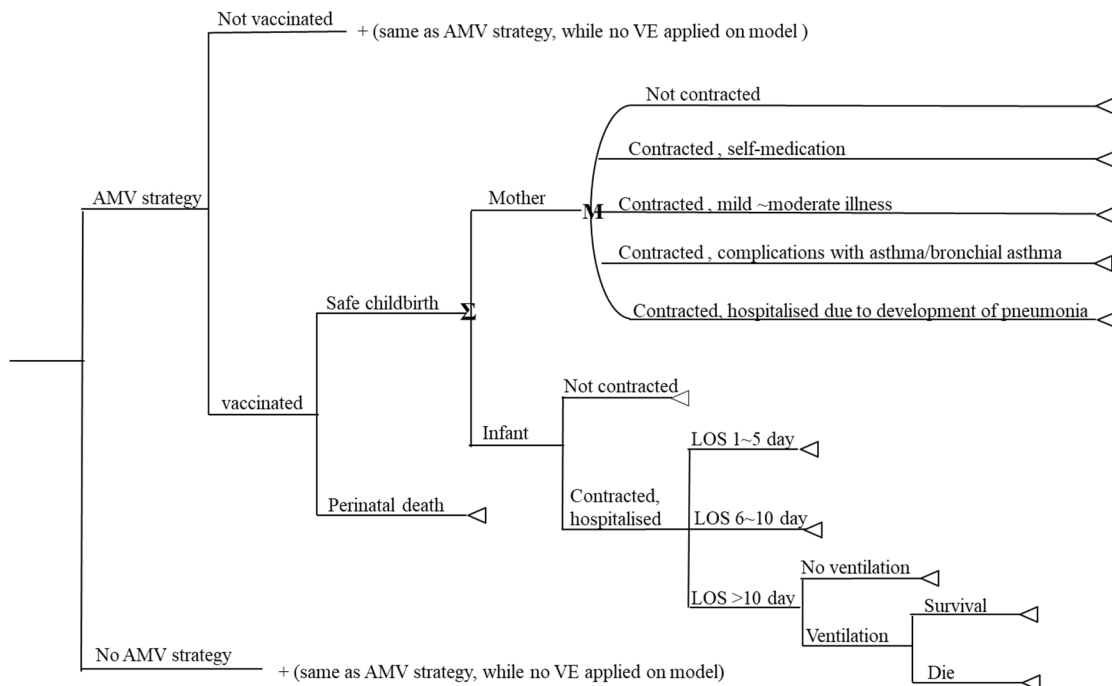


図 1. マルコフ・モデル

M: Markov model; Σ: Sum of both mother's and infant's results; LOS: Length of stay (in hospital)

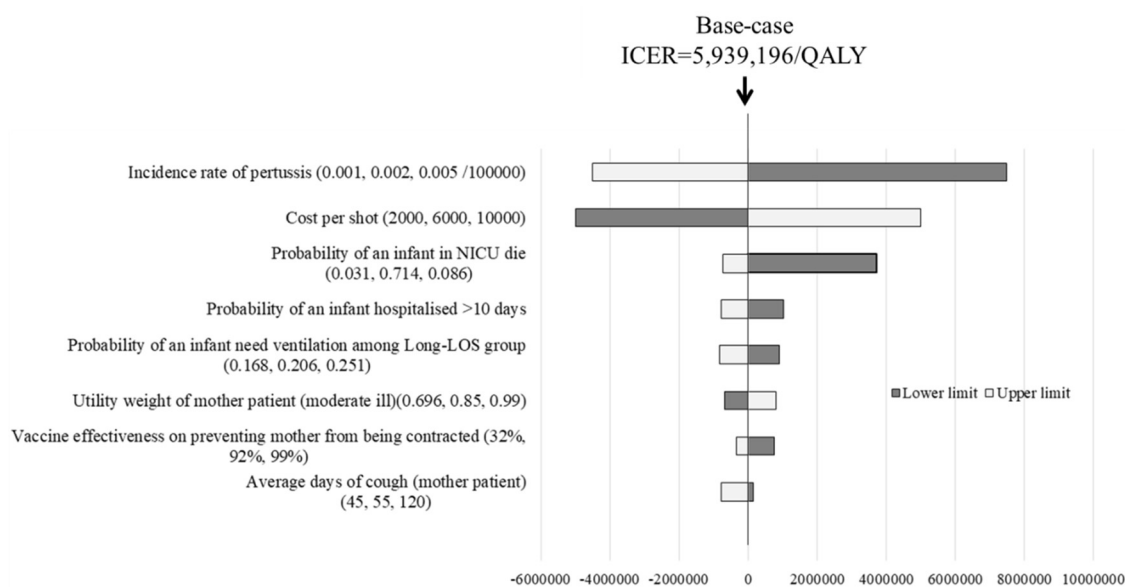


図 2. 一元感度分析の結果 (Base-case:発症率=200/10 万人年, 1 接種あたりの費用=¥6,000)

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

## 高齢者肺炎球菌ワクチン接種における定期接種化の影響

研究分担者 近藤 正英 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学  
研究協力者 庄野あい子 明治薬科大学公衆衛生・疫学研究室  
研究協力者 星 淑玲 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学

### 研究要旨

調査会社に登録するモニター(65歳から79歳)を対象に、高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種化(定期接種の下における助成対象者)による接種への影響を検討した(2015年12月における横断研究)。回答者は、65歳から79歳の3889名である(平均年齢は70.8、男性1830、女性2059)。肺炎球菌ワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン接種の契機となったもの、年齢、性別、配偶者の有無、世帯収入、学歴、職の有無、治療の有無、喫煙習慣、インフルエンザワクチン接種の有無、などを調査した。アウトカムは、肺炎球菌ワクチン接種ありとし、定期接種時点での未接種者(3327名)を対象にロジスティック回帰において、定期接種の対象であるか否かにおけるオッズ比を求めた。定期接種対象群における接種のオッズ比(95%信頼区間)は、12.3(10.0-15.2)であった。すなわち、定期接種対象群において接種したと回答した人の割合が高かった。高齢者における肺炎球菌ワクチン接種の割合は定期接種対象者で高く、定期接種化の下で実施される公的補助の影響が考えられる。接種の最たる契機となった媒体は、市町村からの案内が最も多く(49.7%)、市町村による直接的な対象者個人へのアプローチが接種促進には有効であると考えられる。

### A. 研究目的

予防接種法の改正により、2014年10月1日から、65歳から100歳の高齢者の肺炎球菌ワクチン接種が定期接種に導入された。平成26年(2014年)から平成31年(2019年)までは、経過措置期間であり、各年度に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳または100歳になる者が定期接種の対象である。すなわち、現時点では、一部の年齢の者のみが定期接種の対象である。

定期接種の実施主体は地方自治体であり、接種費用の一部助成を各自治体が独自に定めていることがあるため、接種者の負担額は自治体によって異なる。

本研究の目的は以下の2つである。1. 高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種化(定期接種のもとにおける助成対象者)による接種への影響を明らかにする、2. 定期接種化後にワクチン接種をした者を対象に、接種の契機となったものを明らかにする。

### B. 研究方法

本研究は、調査会社に登録するモニター(65歳から79歳)を対象に、インターネットを介した横

断調査を行った。調査の実施時期は、2015年12月である。

質問票はインターネット媒体の画面上に示され、入力する形式とした。肺炎球菌ワクチン接種の有無、年齢、性別、配偶者の有無、世帯収入、学歴、職の有無、治療の有無、喫煙習慣、インフルエンザワクチン接種の有無、肺炎球菌ワクチン接種の契機となったもの、などを調査した。

目的1. については、アウトカムは、肺炎球菌ワクチン接種ありとし、ロジスティック回帰により、定期接種の対象になっていない群に対するワクチン接種のオッズ比を求めた。

目的2. については、定期接種化後の接種者を対象に質問が示された。契機となった「人」および「媒体(はがき通知など)」をそれぞれ質問した後、最たるものを段階的に選択してもらった。結果については単純集計を行った。

なお現在、わが国において高齢者に接種可能であるワクチンは、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)および沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)の2種類があるが、定

期接種の対象ワクチンは PPSV23 のみである。本調査においては、PPSV23 と PCV13 の別には言及しなかった。

#### (倫理面への配慮)

本調査は、明治薬科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。ワクチン接種についての調査である旨を示したうえで、回答を承諾した者のみに調査票が示された。また、回答の途中で自由にやめることができる。

### C. 研究結果

回答者は 3889 名であり、平均年齢は 70.8 歳、男性 1830 名 (47.1%)、女性 2059 名であった。回答者のうち、肺炎球菌ワクチン接種ありと回答した人は、1304 名 (回答者の 33.5%) であった。接種ありと回答した人のうち、定期接種化後に接種した人は、742 名 (接種ありと回答した人のうち、56.9%) であった。なお、定期接種の導入時点での接種者は 562 名であり、未接種は 3327 名であった。インフルエンザワクチンを毎年接種していると回答した人は 1723 名であり、何らかの治療を受けていると回答した人は 2302 名であった。配偶者ありと回答した人は 3000 名、学歴は高校卒業が最も多く 1868 名であった。948 名が何らかの職があり、382 名が喫煙習慣ありと回答した。

定期接種の導入時点での未接種者 3327 名を対象として単変量解析を行った結果、定期接種対象群における接種のオッズ比 (95%信頼区間) は、12.3 (10.0-15.2) であった。すなわち、定期接種の対象群において接種したと回答した人の割合が高かった。

定期接種化後に接種した 742 名のうち、接種の最たる契機となった媒体は、市町村からの案内と答えた人が最も多く (49.7%)、次いで、かかりつけ医師からの勧め (16.7%)、テレビコマーシャル (12.9%) であった。

### D. 考察

現在、高齢者の肺炎球菌ワクチン接種は、定期化後 5 年間の経過措置期間である。既に定期接種の対象年齢を経過した人においては接種している者の割合が有意に多く、高齢者の肺炎球菌ワクチンの定期接種化による接種率への影響が示された。すなわち、定期接種化の下に実施される公的補助の影響が考えられる。

また、接種に関する促進活動は自治体によって異なるが、接種率を向上させるためには、市町村による直接的な対象者個人へのアプローチが有効であると考えられる。

研究の限界は以下の通りである。インターネット調査であることから、回答者はインターネットへのアクセスがある人に限られる。また、定期接種化前後にも、地方自治体による独自の助成のもと接種している可能性があるが、その対象であったか否かについては、本研究では明らかにしていない。

### E. 結論

高齢者における肺炎球菌ワクチン接種の割合は定期接種対象者で高く、定期接種化の下で実施される公的補助の影響が考えられる。

### 参考文献

厚生労働省健康局結核感染症課：高齢者の肺炎球菌ワクチンの定期接種について．病原微生物検出情報：35(10): 240-1. 2014

### 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

## 6) 広報啓発分科会

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

2017年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行

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	入江 伸	医療法人相生会（編集）
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（編集）
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学（編集）
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	井上 恵	医療法人相生会ワクチン安全性検討チーム
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学医学部・付属病院運営本部
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
研究協力者	吉田 英樹	大阪市保健所
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）
研究分担者	鈴木 幹三	名古屋市立大学看護学部（アドバイザー）
研究協力者	加瀬 哲男	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	葛西 健	WHO 西太平洋地域事務局（監修）
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学（監修）

### 研究要旨

わが国におけるインフルエンザの予防と対策に資するため、インフルエンザの予防と対策の標準的指針として位置づけられている「米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告（2017年版）」を翻訳して出版した。勧告では、2010年より、月齢6ヵ月以上のすべての人々に対する普遍的接種（universal vaccination）を勧奨している。2017/18シーズンのワクチン株はA/H3N2とB/Victoria系統、B/山形系統が前年と同じ抗原性であり、A/H1N1が変更された。また、米国では、2017/18シーズンから新たなインフルエンザワクチン2製剤が承認され、合計13種類のワクチン製剤が流通している。うち、4価の弱毒生ワクチン（FluMist Quadrivalent）については、2013/14および2015/16シーズンに米国で認めたインフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルスに対するワクチン有効性に関する懸念を踏まえ、2017/18シーズンに使用すべきではない、と勧告されている。その他、6ヵ月～8歳未満の小児への接種方法、各ワクチンの適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種などについて述べられている。

### 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に資するため、インフルエンザの予防と対策の標準的指針として位置づけられている「米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告（2017年版）」を翻訳して出版した。

### B. 研究方法

米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告「インフルエンザの予防と対策（2017年版）」<sup>1)</sup>を、標記の分担研究者、研究協力者によって分担して翻訳し、入江、伊藤、福島、大藤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、葛西および研究代表者が監修



した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人の医療情報等を取り扱わず、倫理面について特段の配慮を必要としない。

### C. 研究結果

米国では、2010年より、月齢6ヵ月以上のすべての人に対して、毎年のインフルエンザワクチン接種を勧告している (universal vaccination)。なかでも、インフルエンザを予防するためにワクチン接種が特に重要なのは、インフルエンザによる重篤な合併症のリスクが高い、あるいはインフルエンザ関連で外来、救急外来、病院を受診するリスクが高い人々である。ワクチンの供給が十分でない場合は、以下に示すような重篤なインフルエンザ関連合併症のハイリスク者に優先的に接種すべきであると勧告されている (列挙順序は優先順位を示すものではない)。

- 月齢6～59ヵ月の小児
- 50歳以上の者
- 慢性の呼吸器疾患 (喘息を含む)、心血管疾患 (高血圧単独の場合を除く)、腎疾患、肝疾患、神経疾患、血液疾患、代謝性疾患 (糖尿病を含む) を有する成人および小児
- 何らかの原因で免疫抑制状態にある者 (医療や HIV 感染に起因するものを含む)
- 妊娠中にインフルエンザシーズンを迎える妊婦、またはインフルエンザシーズン中に妊娠を予定する者
- 小児および青少年 (月齢6ヵ月～18歳) で、アスピリンまたはサリチル酸塩含有製剤の投与を受けており、インフルエンザウイルス感染後にライ症候群を発症するリスクがある者
- 高齢者施設や長期療養施設の入所者
- アメリカンインディアン/アラスカ先住民
- 重度の肥満者 (BMI が 40 以上)

米国の 2017/18 シーズン用 3 価インフルエンザワクチンに使用されるウイルス株は、A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 類似株、A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) 類似株、および B/Brisbane/60/2008 類似株 (ビクトリア系統) である。4 価ワクチンには、さらに B 型インフルエンザウイルス株の B/Phuket/3073/2013 類似株 (山形系統) が追加される。

米国では、2017/18 シーズン、合計 13 種類のインフルエンザワクチン製剤 (3 価製剤および 4 価製剤)

が入手可能である。不活化インフルエンザワクチンとしては、4 価の標準用量の筋肉内投与製剤 (IIV4s) が 4 製剤、皮内投与用製剤 (IIV4) が 1 製剤、4 価の細胞培養由来の製剤 (ccIIV4) が 1 製剤、3 価の標準用量の筋肉内投与製剤 (IIV3) が 2 製剤、アジュバンド添加製剤 (aIIV3) が 1 製剤、3 価の高用量の製剤 (IIV3) が 1 製剤、入手可能である。遺伝子組み換えインフルエンザワクチン (RIV) は、3 価製剤 (RIV3) が 1 製剤、4 価製剤 (RIV4) が 1 製剤、入手可能である。加えて、弱毒生インフルエンザワクチンとして、4 価製剤 (LAIV4) が 1 製剤、入手可能であるが、LAIV4 に関しては 2013/14 および 2015/16 シーズンに認めたインフルエンザ A (H1N1)pdm09 ウイルスに対するワクチン有効性に関する懸念を踏まえ、ACIP は 2017/18 シーズンに LAIV4 を使用しないよう勧告している。

米国では、小児に対するインフルエンザワクチンの接種回数について、過去の接種歴を考慮して、図 1 のように勧告している。すなわち、月齢 6 ヶ月～8 歳の小児で、2017 年 7 月 1 日以前に 3 価または 4 価インフルエンザワクチンを計 2 回以上接種したことがある場合には、2017/18 シーズンのワクチン接種は 1 回のみでよい。2017 年 7 月 1 日以前に 3 価または 4 価インフルエンザワクチンを計 2 回以上接種したことがない場合は、2017/18 シーズンに 2 回の接種が必要である、と勧告されている。この勧告は、米国で実施された免疫原性研究・有効性研究からのエビデンスに基づくものである。

各ワクチンの適応や禁忌・慎重投与に関して、IIV に関する内容は以下のとおりである。

- IIV の禁忌は、ワクチン成分に対する重度のアレルギー反応の既往、またはインフルエンザワクチン接種後の重度のアレルギー反応の既往を有する者である。
- IIV の慎重投与は、発熱の有無にかかわらず中等度から重度の急性疾患に罹患している者、インフルエンザワクチン接種後 6 週以内にギランバレー症候群を発症した既往を有する者、卵アレルギーのある人への接種、である。ただし、卵アレルギーのある人への接種に関しては、以下のとおり、記載されている。
- 卵アレルギーの既往を有する人でも、これまでに卵への曝露で起こった反応が蕁麻疹だけの場合は、インフルエンザワクチンを接種すべきである。

- 同様に、卵への曝露後に、血管浮腫、呼吸困難、めまい（浮遊感）、再発性嘔吐といった、蕁麻疹以外の反応を起こしたことがある人、または、エピネフリン投与やその他の救急医療処置が必要になったことがある人にも、接種を受ける者の年齢や健康状態に適した承認済みのインフルエンザワクチンなら、どれでも使用することができる。選択したワクチンは、入院または外来診療の環境で接種する。ワクチン接種は、重篤なアレルギー状態を認識し対処できる保健医療従事者の管理下で実施する。
- インフルエンザワクチンに対して重篤なアレルギー反応の既往がある者は、その反応の原因と考えられる成分にかかわらず、以後のインフルエンザワクチン接種は禁忌となる。

卵アレルギーの人に対し、特別にワクチン接種後の観察期間を設けることは勧告されていない。ただしACIPは、失神が起こったときに怪我を負うリスクを低減するため、どんなワクチンでも、接種後15分間は患者を注意深く観察するよう、予防接種実施者に勧告している。

#### D. 考察

本勧告に記載されているワクチン適応等は、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る。特に小児へのワクチン接種回数に関しては、米国で実施された免疫原性研究、有効性研究のエビデンスに基づき、過去のワクチン接種歴を考慮した上で1回接種か2回接種かを決定している。現在、わが国では、小児に対するワクチン接種は一律で2回接種が推奨されているが、わが国においても過去のワクチン接種歴も考慮しながら小児への必要接種回数を検討するような免疫原性研究や有効性研究が必要であろう。

#### E. 結論

米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告「インフルエンザの予防と対策（2017年版）」を翻訳刊行した。本研究は、インフルエンザの予防と対策に関する標準的指針の普及に寄与すると考えられ、わが国のインフルエンザ対策に資するものである。

#### 参考文献

- 1) Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2017 Aug 25; 66(2): 1-20.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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, 2017年版. 日本公衆衛生協会: 東京 (出版予定)

##### 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

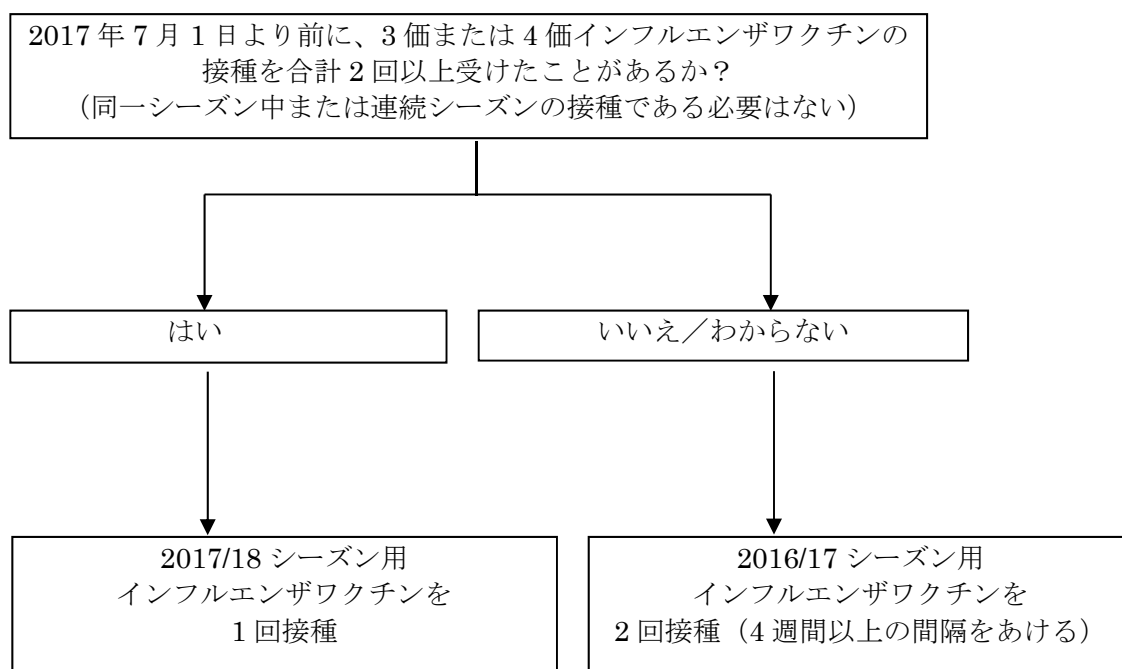
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

図1. 月齢6ヵ月～8歳の小児に対するインフルエンザワクチンの接種回数を決める手順—米国予防接種諮問委員会、2017/18シーズン



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

【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
編集： 入江 伸、 福島若葉、 大藤さとこ、 伊藤一弥、 アドバイザー： 前田章子、 鈴木幹三、 加瀬哲男	インフルエンザの予防と対策	廣田良夫、 葛西 健 (監)	2017年版 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	日本公衆衛生協会	東京	2018	
鈴木幹三、 太田千晴、 丹羽俊朗	成人の肺炎球菌ワクチンと、イ ンフルエンザワクチンの同時接 種の安全性と効果について	編著： 中野貴司	予防接種の現場で困らない 「まるわかりワクチン Q&A」 第2版	日本医事新報社	東京	2017	261-2
鈴木幹三、 中村 敦、 永坂博彦	成人の肺炎球菌ワクチンを複数 回接種すると局所の副反応が出 やすいと聞きますが、再接種の 安全性について	編著： 中野貴司	予防接種の現場で困らない 「まるわかりワクチン Q&A」 第2版	日本医事新報社	東京	2017	263-5
福島若葉	不活化インフルエンザワクチン の有効性評価について、近年よ く使用されている test-negative design の概要、日本での成績、 解釈の際に注意すべき点は、	編著： 中野貴司	予防接種の現場で困らない 「まるわかりワクチン Q&A」 第2版	日本医事新報社	東京	2017	332-4
福島若葉	2009年に出現した A(H1N1) pdm09 ウイルスのワクチンによ る予防効果について	編著： 中野貴司	予防接種の現場で困らない 「まるわかりワクチン Q&A」 第2版	日本医事新報社	東京	2017	335-6
岡田賢司	百日咳	日本感染症 学会	感染症専門医テキスト第 I 部解説編 改訂第 2 版	南江堂	東京	2017	1055-61
岡田賢司	百日咳ワクチン・DTP ワクチン	中山哲夫	化学療法の領域 ワクチンの メリットとデメリット	医薬ジャーナル社	大阪	2017	64-74
岡田賢司	百日咳	三島理晃	呼吸器疾患 診断治療アプ ローチ 2 呼吸器感染症	中山書店	東京	2017	122-7
岡田賢司	百日咳菌	日本小児感 染症学会	日常診療に役立つ 小児感 染症マニュアル 2017	東京医学社	東京	2017	57-64

【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
Matsushita M, Takeuchi S, Kumagai N, Morio M, Matsushita C, Arise K, Awatani T.	Booster influenza vaccination confers additional immune responses in an elderly, rural community-dwelling population.	Am J Infect Control.			2017 in press
Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, Suzuki K, Katsurada M, Katsurada N, Misawa M, Otsuka Y, Kondo K, Hirota Y.	Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy.	Hum Vaccin Immunother.	13(3)	543-50	2017
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan.	Hum Vaccin Immunother.	13(5)	1115-25	2017
Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Ito K, Kase T, Maeda A, Kondo K, Fukushima W, Hirota Y; Osaka Pregnant Women Influenza Study Group.	Protective effect of maternal influenza vaccination on influenza in their infants: a prospective cohort study.	J Infect Dis.			2017 in press
Oda K, et al.	Parainfluenza virus type4a infection in a 1year-old boy.	J Thorac Dis.			2018 in press
Ohfuji S, Ito K, Ishibashi M, Shindo S, Takasaki Y, Yokoyama T, Yokoyama T, Yamashita Y, Shibao K, Nakano T, Tsuru T, Irie S, Hirota Y.	Immunogenicity study to investigate the interchangeability among three different types of polio vaccine: A cohort study in Japan.	Medicine (Baltimore).	96(23)	e7073	2017
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan.	Vaccine	35(24)	3264-71	2017
Hirota Y, Ozasa K, Nakano T.	Vaccine epidemiology: Its role in promoting sound immunization programs in Japan.	Vaccine	35(36)	4787-90	2017
Hara M, Hirota Y.	Basic principle of population-based cohort study to evaluate influenza vaccine effectiveness among elderly Japanese.	Vaccine	35(36)	4791-5	2017
Fukushima W, Hirota Y.	Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness.	Vaccine	35(36)	4796-800	2017
Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Kuroki H, Hirota Y.	Control selection and confounding factors: a lesson from a Japanese case-control study to examine acellular pertussis vaccine effectiveness.	Vaccine	35(36)	4801-5	2017
Kondo K, Suzuki K, Washio M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y; Study Group for Pneumonia in the Elderly Individuals.	Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and seasonal influenza vaccine for pneumonia among the elderly - Selection of controls in a case-control study.	Vaccine	35(36)	4806-10	2017



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group.	Estimating influenza disease burden among pregnant women: application of self-control method.	Vaccine	35(36)	4811-6	2017
Fukushima W, Ozasa K, Okumura A, Mori M, Hosoya M, Nakano T, Tanabe T, Yamaguchi N, Suzuki H, Mori M, Hatayama H, Ochiai H, Kondo K, Ito K, Ohfuji S, Nakamura Y, Hirota Y.	Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable?	Vaccine	35(36)	4817-24	2017
Ohfuji S, Kobayashi M, Ide Y, Egawa Y, Saito T, Kondo K, Ito K, Kase T, Maeda A, Fukushima W, Hirota Y.	Key points in evaluating immunogenicity of pandemic influenza vaccines: A lesson from immunogenicity studies of influenza A(H1N1) pdm09 vaccine.	Vaccine	35(39)	5303-8	2017
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Response to Curran and Mrkvan, Letter to the Editor: Response to publication by Hoshi SL et al.: Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan.	Vaccine	35(51)	7080	2017
牟田広美	ロタウイルスワクチンの接種方法に関する実態調査～日本外来小児科学会員への調査結果から～	外来小児科	20(3)	362-8	2017
岡田賢司、富樫武弘、田邊康祐、山地雅子、Pride M、Gurtman A、吉田瑞樹、Thompson A、Gruber WC、Scott DA	日本人乳幼児における7価肺炎球菌結合型ワクチンとDTaP同時接種時の安全性、忍容性および免疫原性	小児感染免疫	28	225-35	2017
福島若葉、森川佐依子、藤岡雅司、松下 享、久保田恵巳、武知哲久、高崎好生、進藤静生、山下祐二、横山隆人、清松由美、廣井 聡、中田恵子、前田章子、伊藤一弥、大藤さとこ、加瀬哲男、廣田良夫	6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性：2013/14～2015/16シーズンのまとめ（厚生労働省研究班報告として）	病原微生物検出情報 (IASR)	38	223-4	2017
中田恵子、上林大起、森川佐依子、大塚真紀	海外での感染が疑われた患者からのEV-D68家族内感染事例	病原微生物検出情報 (IASR)	39(1)	9-11	2018
中野貴司	侵襲性髄膜炎菌感染症とは	健康教室	69(1)	94-7	2018
福島若葉	Test-negative designによるインフルエンザワクチンの有効性評価	感染症			2018 in press