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・安全性と効果的適用に関する疫学研究

令和２年度　総括・分担研究報告書

令和 3 年 3 月

研究代表者　　廣田　良夫

緒　言

「ワクチン疫学研究班（略称）」が発足した 2002 年当時は、世界的にも “Vaccine Epidemiology” という言葉がまだ一般的ではありませんでした。とりわけインフルエンザワクチンの有効性を巡る混迷から抜け出したばかりの我が国では、ワクチンの有効性や安全性の研究は、「小児科医を中心とする臨床家や、ウイルス学者を中心とする微生物学者が取り組む専門領域」との考え方が主流でした。

当初、研究班では対象をインフルエンザワクチンに特化していましたが、その後、肺炎球菌ワクチン、百日咳ワクチン、ポリオワクチン、ロタウイルスワクチンなどにも対象を拡げました。これと並行して、「一般薬剤と同様に、ワクチンの有効性や安全性は、ヒト集団から得たデータに基づいて判断しなければならない」との理解が徐々に深まり、疫学者の見解が重視される機会も増えてきたようです。

研究班発足以来、3 年一期として第 3 期目（2008-10 年度）には、新型インフルエンザのパンデミックが 2009 年に起こりました。この時、研究班の総力を挙げて新型インフルエンザワクチンの有効性や免疫原性の研究を行い、多くの知見を国際誌に発表しました。そして現在は第 7 期目（2020-22 年度）ですが、今まさに COVID-19 パンデミックの真っ只中にあり、間もなく新型コロナウイルスワクチンの接種が始まろうとしています。COVID-19 による疾病負荷の軽減、および COVID-19 パンデミックの終息に貢献することは当研究班の使命であり、全力を挙げて新型コロナウイルスワクチンの研究に取り組まねばなりません。

ヒト集団を対象とする研究には多くの困難を伴いますが、その困難を克服して達成した成果こそが、“Vaccine Epidemiology” いう研究分野について理解を得るための、最も説得力ある言葉になると考えます。

令和 3 年 2 月

廣田 良夫

○参考

【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

【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

【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

【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

【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

【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

【第 7 期：2020-22（令 2-4）年度】
ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

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・安全性と効果的適用に関する疫学研究 …… 1
研究代表者：廣田良夫

Ⅱ．分担研究報告書
【厚生労働省意向による特定研究】
1）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会
大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究
（研究計画）…… 15
研究分担者：福島若葉、大藤さとこ
研究協力者：加瀬哲男、近藤亨子
共同研究者：掛屋　弘、城戸康年、金子幸弘、金子　明、山口悦子、小宮枝里子、
箱田明俊、松浦知香、松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子
研究代表者：廣田良夫

高齢者施設入所者および職員に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性、安全性に
関する前向きコホート研究（研究計画）…… 21
研究協力者：仲田裕行、近藤亨子、加瀬哲男
研究分担者：大藤さとこ、福島若葉
共同研究者：吹田安佐詠、出口晃史、揖場和子、喜多哲也、藤本幹夫、阪本秀樹、
岩阪可織、阪本　登、阪本　光、淀井芳子、掛屋　弘、城戸康年、
松本一寛、松浦知香、迎恵美子
研究代表者：廣田良夫

新型コロナウイルス感染症の予防に関する疫学調査
～新型コロナウイルスワクチンの有効性に関する症例対照研究～（研究計画）…… 24
研究分担者：原めぐみ、浦江明憲、入江　伸、都留智巳
研究代表者：廣田良夫

2）定点モニタリング分科会
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：2018/19 シーズン
（再解析後の最終結果）…… 27
研究分担者：福島若葉、森川佐依子、伊藤一弥、大藤さとこ
共同研究者：松本一寛
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、
清松由美、廣井　聡、中田恵子、前田章子、近藤亨子、加瀬哲男
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：2019/20 シーズン …… 36
研究分担者：福島若葉、森川佐依子、伊藤一弥、大藤さとこ
共同研究者：松本一寛、迎恵美子
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、
清松由美、廣井　聡、中田恵子、前田章子、近藤亨子、加瀬哲男
研究代表者：廣田良夫

【プロジェクト研究】

3）インフルエンザ分科会

2019/20 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 …… 47
研究協力者：山口真也

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 …… 55
高齢者肺炎研究グループ
研究分担者：中島　啓、大藤さとこ、福島若葉
研究協力者：鈴木幹三、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、青島正大、菅　榮、太田千晴、宇佐美郁治、
山本和英、岩島康仁、丹羽俊朗、永坂博彦、宮川浩一、名倉明日香、
住田千鶴子、早川富博、岩本里美、村端真由美、伊藤功朗、堀江秀行、
塚尾仁一、白石　訓、南里純代、中浜　力、上田章人、宮下修行、
東山康仁、塚本美鈴、宮崎泰可、大島一浩、平山達朗、迎　　寛、
山城　信、喜舎場朝雄、高田俊範、田中純太、榊原智博、西　耕一、
西辻　雅、寺島　毅、松崎　透、中島隆裕、黒田　葵、岩見枝理、
飛野和則、吉峯晃平、田坂定智、富井啓介、桜川敬子、中川　淳、
平林亮介、黒沼幸治、牧野英記、西垂水和隆
研究代表者：廣田良夫

2019/2020 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 …… 67
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

免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者におけるインフルエンザワクチンの
免疫原性と安全性 …… 73
研究分担者：中島　啓、大藤さとこ、福島若葉
研究協力者：本間雄也、窪田紀彦、谷口順平、吉見倫典、大槻　歩、伊藤博之、
大塚喜人、近藤亨子
研究代表者：廣田良夫

自治体におけるインフルエンザワクチン接種費用助成の実態 …… 81
研究分担者：近藤正英
研究協力者：庄野あい子、星　淑玲、田中素子、越田理恵

4）百日咳分科会
百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究 …… 87
研究分担者：岡田賢司、大藤さとこ、中野貴司、原めぐみ
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、
笠井正志、毛利陽子、太田光博、中村英夫、蓮井正樹、笠原善仁、
越田理恵
共同研究者：田中敏博、伊東宏明

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 …… 90
研究分担者：砂川富正
研究協力者：神谷　元、八幡裕一郎、土橋酉紀、西田敏秀、上谷かおり

百日咳含有ワクチンの就学前児童への追加接種に関する費用効果分析 …… 93
研究分担者：近藤正英
研究協力者：田中素子、大久保麗子、星　淑玲

5）新規ワクチン分科会
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 2018, 2019 シーズン（遺伝子型別）…… 101
研究分担者：原めぐみ
研究協力者：荒木　薫、青木才一志、牟田広実

成人へのおたふくかぜワクチン接種による免疫原性と副反応に関する研究（研究計画）…… 109
研究分担者：原めぐみ
研究協力者：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 …… 112
研究分担者：中野貴司
共同研究者：田中孝明、福島慎二

日本人の新型コロナウイルスワクチンに関する WEB 調査 …… 119
研究分担者：原めぐみ、中野貴司
研究協力者：石橋元規

6）感染性胃腸炎分科会
高齢者施設入所者の下痢症に関する疫学調査について …… 149
共同研究者：吹田安佐詠、出口晃史、揖場和子、喜多哲也、衣川一彦、濱田和孝、
藤本幹夫、古川佳央、曽和悦二、中澤秀夫
研究分担者：大藤さとこ、福島若葉、伊藤一弥
研究協力者：加瀬哲男、近藤亨子、石橋元規、神代弘子、川合秀治、仲田裕行
研究代表者：廣田良夫

7）広報啓発分科会
2020 年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行 …… 163
研究分担者：伊藤一弥、大藤さとこ、福島若葉、入江　伸、原めぐみ、中島　啓、
都留智巳
研究協力者：齋藤智也、神谷　元、井手悠一郎、近藤亨子、石橋元規、江藤　隆、
吉原達也、洲崎みどり、吉田英樹、前田章子、鈴木幹三、加瀬哲男
共同研究者：田中敏博、松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子
研究代表者：廣田良夫

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 …… 169

研究班構成員名簿

令和２年度　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究班
班員名簿

区　分	氏　名	所　属	職　名
顧　問	武内可尚	川崎市立川崎病院	名誉院長
	柏木征三郎	九州大学医学部	元教授
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	センター長
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
	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
	近藤正英	筑波大学医学医療系	教授
	中島　啓	亀田総合病院呼吸器内科	部長
	伊藤一弥	保健医療経営大学 医療法人相生会　臨床疫学研究センター	教授
	岩田　敏	国立研究開発法人　国立がん研究センター中央病院　感染症部	感染症部長
研究協力者	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
	鈴木幹三	名古屋市立大学大学院医学研究科地域包括医療学	寄附講座講師
	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）	事務局長
	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	医療法人社団晴緑会　高知総合リハビリテーション病院	診療部長
	田中好太郎	国立病院機構東京病院耳鼻咽喉科	非常勤医師
	前田章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研究員
	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 炎症性腸疾患センター 内科	診療部長・准教授
	山上博一	医療法人藤井会 石切生喜病院消化器内科	部長
	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	講師
	津村直幹	つむら診療所	副院長
	棚成嘉文	医療法人和田医院 和田小児科	院長
	山崎和子	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科	助教

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	井手悠一郎	聖マリア学院大学 看護学部	准教授
	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
	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
	中村　敦	名古屋市立大学大学院 医学研究科 臨床感染制御学	教授
	吉村邦彦	東京有隣会 有隣病院	診療部長
	村端真由美	三重大学 大学院医学系研究科看護学専攻 小児看護学	准教授
	岩本里美	厚生連足助病院感染制御課	感染制御課長
	矢野久子	名古屋市立大学看護学部	教授
	田中創始	名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学	講師
	赤津裕康	名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学	教授
	大原弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学	教授
	長谷川千尋	名古屋市東部医療センター 感染症科	部長
	藤岡雅司	ふじおか小児科	院長
	松下　亨	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
	三原由佳	刈谷豊田総合病院小児科	小児科医師
	本村知華子	国立病院機構福岡病院小児科	小児科医長
	藤野元子	済生会中央病院　小児科	副医長
	吉川哲史	藤田医科大学医学部小児科	教授
	宮田章子	さいわいこどもクリニック	院長
	河村吉紀	藤田医科大学医学部小児科	小児科医師
	木実谷貴久	さいわいこどもクリニック	診療部長
	石井茂樹	宮崎県立宮崎病院　小児科	医長
	戸田壮一郎	亀田総合病院　小児科	小児科医師
	笠井正志	兵庫県立こども病院　感染症内科	科長
	笠原善仁	かさはら小児科	院長
	蓮井正樹	医療法人社団 蓮井会 蓮井小児科	院長
	伊東宏明	亀田総合病院 小児科	部長
	太田光博	太田小児科内科医院	副院長
	毛利陽子	毛利医院	院長
	荒木　薫	佐賀大学保健管理センター	助教
	青木才一志	あおき小児科	院長
	牟田広実	いいづかこども診療所	院長
	坂西信平	坂西内科医院	副院長
	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
	江藤　隆	医療法人相生会 博多クリニック	医師

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	石橋元規	医療法人相生会 臨床研究部門 臨床研究・治験推進部	部長
	吉原達也	医療法人相生会 福岡みらい病院臨床研究センター	医師
	神代弘子	医療法人相生会 臨床研究部門 臨床研究・治験推進部	課長
	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
	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック	看護係長
	神谷　元	国立感染症研究所感染症疫学センター	主任研究官
	安藤由香	岡山労災病院 小児科	部長
	大平文人	大阪精神医療センター 救急・急性期診療部	副部長
	土橋酉紀	国立感染症研究所感染症疫学センター	主任研究官
	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
	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	研究員
	河上祥一	医療法人社団愛育会 福田病院	病院長
	西田敏秀	宮崎市保健所	所長
	上谷かおり	宮崎県高鍋保健所	所長
	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	昭和薬科大学	准教授
	大久保麗子	筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学	助教
	田中素子	筑波大学大学院フロンティア医科学専攻	大学院生
	山本和英	かずクリニック	院長
	菅　栄	医療法人開生会 かいせい病院	院長
	太田千晴	豊川市民病院呼吸器内科	部長
	宇佐美郁治	旭労災病院	院長
	岩島康仁	岩島医院	副院長
	吉川理子	三宿病院呼吸器科	部長
	宮下修行	関西医科大学 内科学第一講座	診療教授
	丹羽俊朗	浜田・浅井医院 呼吸器科	部長
	住田千鶴子	稲沢市民病院	看護部長
	伊藤功朗	公立小浜病院	非常勤医師
	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

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	坪井永保	坪井病院	理事長
	中浜　力	中浜医院	院長
	上田章人	藤立病院	病院長
	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
	早川富博	愛知厚生連足助病院	名誉院長
	名倉明日香	稲沢市民病院消化器内科	医長
	平山達朗	長崎大学病院呼吸器内科	医員
	山城　信	沖縄県立中部病院	医師
	喜舎場朝雄	沖縄県立中部病院	部長
	田中純太	魚沼基幹病院	医師
	高田俊範	魚沼基幹病院 新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院	センター長・副院長
	榊原智博	東北労災病院	医師
	西　耕一	石川県立中央病院	科長
	西辻　雅	石川県立中央病院	医師
	寺嶋　毅	東京歯科大学 市川総合病院	教授
	中島隆裕	東京歯科大学 市川総合病院	講師
	黒田　葵	東京歯科大学 市川総合病院	助教
	岩見枝理	東京歯科大学 市川総合病院	臨床専攻医
	飛野和則	飯塚病院	部長
	吉峯晃平	飯塚病院	医師
	田坂定智	弘前大学呼吸器内科学講座	教授
	富井啓介	神戸市立医療センター中央市民病院	副院長
	桜川敬子	神戸市立医療センター中央市民病院	CRC
	中川　淳	神戸市立医療センター中央市民病院	医師
	平林亮介	神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科	医師
	塚尾仁一	福井県立病院 呼吸器内科	医師
	黒沼幸治	札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科講座	講師
	青島正大	石心会川崎幸クリニック呼吸器内科	部長
	牧野英記	松山赤十字病院	副部長
	西垂水和隆	今村総合病院	部長
	大槻　歩	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	部長代理
	伊藤博之	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	部長代理
	吉見倫典	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	医長
	谷口順平	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	内科専攻医
	窪田紀彦	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	内科専攻医
	本間雄也	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	内科専攻医
	吉田千尋	医療法人鉄焦会亀田総合病院高度臨床専門職センター	フィジシャンアシスタント
	大塚喜人	医療法人鉄焦会亀田総合病院臨床検査部	部長
	村田節子	福岡看護大学 看護学部看護学科 健康支援部門 成人看護学	教授
共同研究者	松本一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	迎　恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生

区　分	氏　名	所　属	職　名
共同研究者	松岡勇人	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
	吹田安佐詠	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	冬木真規子	大阪市立大学大学院医学研究科小児科学	大学院生
	山本洋史	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	田中孝明	川崎医科大学総合医療センター小児科	講師
	田中敏博	JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科	診療部長
	福島慎二	東京医科大学病院渡航者医療センター感染制御部・感染症科	講師
	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	
	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	KMバイオロジクス株式会社 研究部	次長
	松浦健太	KMバイオロジクス株式会社 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）	Head
	酒井伸夫	デンカ株式会社 ワクチン学術部	ワクチン企画推進部長
	中村将人	デンカ株式会社 ワクチン学術部	
	三森重孝	デンカ株式会社 ワクチン研究部	部長代理
	本條健太	一般財団法人阪大微生物病研究会 BMS センター サーベイランス課	課長
	明地正晃	一般財団法人阪大微生物病研究会 メディカルアフェアーズ室	部長
	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	ディレクター

Ⅰ. 総括研究報告書

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

ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

研究代表者　廣田 良夫　医療法人相生会臨床疫学研究センター長

研究要旨

【厚生労働省意向による特定研究】

1）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（研究計画）

①　大学病院の医療従事者（20～64歳）などを対象に、「接種の意向を有する者」と「有しない者」（各1,000人）を登録し、発病頻度を比較してワクチン有効性を調べる。Webアンケートによる発病調査を毎週実施し、必要時にPCR検査を施行する。主要結果指標は「PCR検査によるCOVID-19感染」および「血清学的診断（N蛋白に対する抗体上昇）によるCOVID-19感染」とする（大阪、2021年、前向きcohortstudy）。

②　症例・対照を2種類収集する：症例1はCOVID-19による入院患者（有症状）、対照1は症例1の濃厚接触者でPCR陰性者；症例2はCOVID-19でホテル等入所の患者（無症状または軽症）、対照2は症例2の濃厚接触者でPCR陰性者。症例・対照間で接種頻度を比較して、高齢者、基礎疾患を有する者、一般成人などにおけるワクチン有効性を調べる（佐賀、福岡、2021年、症例対照研究）。

③　高齢者施設の入所者と職員でワクチン接種を受ける者150人ずつを対象に、安全性調査を実施。また、接種前・後と1年後までの抗体を測定し、免疫原性や抗体持続などを調べる。加えて、接種後1年間の発症、受診、SARS-CoV-2の迅速診断／PCR検査結果を調査してAntibody efficacyを求め、ワクチン有効率を算出する（大阪、2021年、前向きcohort study）。

④　医療従事者100人を対象に1回接種後の抗体持続を調査する。1回接種で誘導される抗体が高いレベルに保たれる期間相当、2回目接種を遅延させることができれば、より多くの人に1回接種を提供できることになる（福岡、2021年、前向きcohort study）。

⑤　化学療法中の肺癌患者50人（50歳以上）と免疫正常者（健常者あるいは軽微な基礎疾患患者）50人を対象に、ワクチンの免疫原性を調べる。併せて、年齢、接種前抗体価、基礎疾患などによる免疫原性への影響を検討する（千葉、2021年、前向きcohort study）。

⑥　炎症性腸疾患（IBD）患者と非IBD患者を対象に、免疫修飾的治療（ステロイド、免疫調節薬、抗TNFα抗体製剤など）がワクチンの免疫原性（SARS-CoV-2に対するtotal Ig抗体価やIgA）に及ぼす影響を調べる（兵庫、他、2021年、前向きcohort study）。

⑦　医療施設および高齢者施設の職員と入所者計420人を対象に、ワクチンの免疫原性（SARS-CoV-2に対するIgG抗体）、安全性、接種後6カ月までの抗体持続を調べる（名古屋、2021年、前向きcohort study）。

2）定点モニタリング分科会

①　3歳未満児642人（平均1．4歳）では、PCR陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、

1回接種で73%（95%CI：31～89）、2回接種で62%（25～81）であった。主流行のA（H1N1）pdm亜型に対しても、2回接種の有効率は58%（15～79）であった（大阪、福岡、2019/20シーズン、症例対照研究 , test-negative design）。

＊）妊婦への百日咳ワクチン接種の安全性と出生児への移行抗体の研究
新型コロナウイルス感染症流行のため産科病院の協力確保が難しく、研究遂行が不可能であった。

【プロジェクト研究】
3）インフルエンザ分科会
① 65歳以上高齢者の肺炎症例141人と病院対照594人の比較では、ワクチン接種の肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン0.89（0.59-1.35），肺炎球菌ワクチン1.17（0.78-1.76）であった（2016年10月～、症例対照研究）。

② 免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者を対象にインフルエンザワクチンの免疫原性と安全性を検討するため、24例の登録と23例の採血を終えた（千葉、2020/21シーズン、前向きcohort study）。

③ 小学生（4校、1,706人）において迅速診断インフルエンザに対するワクチン有効率は、A型インフルエンザに対して39%（9～60）であった。B型に対しては発症者が少なく検討できなかった（土浦市、2019/20シーズン、前向き cohort study）。

④ 2019/20シーズンの大阪府内における流行は、前半はAH1pdm09亜型、後半はB型のVictoria系統が主流であった。医療機関でインフルエンザと診断され病原体検索のため搬入されたうちの12検体で季節性インフルエンザウイルスが検出されなかった。そのうち4検体からアデノウイルスが、2検体（1検体はアデノウイルスとの共感染）からコロナウイルスOC43が検出された。

⑤ インフルエンザワクチンの定期接種対象外である、未就学児童や児童・生徒および妊婦に対する公費助成の実態を調査した（1,741市区町村）。助成を実施している市区町村は、未就学児童792（46%）、小学生745（43%）、中学生741（43%）、高校生341（20%）、妊婦175（10%）。いずれかに助成を行っている自治体は49%であった（2019年、横断調査）。

4）百日咳分科会
① 百日咳症例102人（中央値8.1歳）と検査陰性対照65人（中央値5.9歳）の解析では、DTaPワクチン4回接種（ref. 未接種）の有効率は70%。年齢別では、生後3ヵ月～5.9歳で99%（P=0.01）、6歳以上では18%（P=0.87）。4回接種者における百日咳発症リスクは、7.8歳以上になるとOR＝8.50、接種後6年以上経過するとOR＝10.0に上昇した（2017年10月～、症例対照研究、test-negative design）。

② 2019年から小学校入学前の1年間の者に対するDTaP接種費用の助成をはじめた地域において、5回目追加接種の有効性や疾病負荷軽減効果を検討するため調整をすすめている（宮崎、2018年～、記述疫学＋症例対照研究、test-negative design）。

③ 就学前児童に対する百日咳ワクチン（DTaP）の5回目追加接種導入について費用効果分析を行った。増分費用効果比（ICER）は公的医療費支払者の立場では4,051万円/QALY、社会の立場では6,135万円/QALYとなり、日本の社会的支払意思額の閾値500万円/QALYを上回った。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなるためと考

えられる。

5）新規ワクチン分科会

① 4価髄膜炎菌ワクチンの免疫原性を56～72歳の23人で調べた。「64歳以下／65歳以上」で比べると、接種4週後の血清群A, C, W, Yに対する抗体保有率は、57／22%、57／44%、57／67%、86／44%；接種前後のGMTは、1.1→30.5／1.7→4.0、8.0→50.5／6.4→17.3、1.0→43.1／4.0→174、2.3→624／2.0→25.4であり、高齢ほど免疫原性は低い（東京、川崎、前向き cohort study）。

② ロタウイルスワクチンの迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対する有効性を調べた（生後2か月以上6歳未満。症例317人、対照1,352人）。有効率は56%（95%CI：42～66）、製剤別ではロタリックス（RV1）62%、ロタテック（RV5）52%。重症例に対してはRV1：87%、RV5：96%。遺伝子型別では、G9P[8]株に対し54%、G3P[8]株に対し80%であった（佐賀、福岡、奈良、2018～2019シーズン、症例対照研究, test-negative design）。

③ 医学生を対象に、おたふくかぜワクチンの接種状況、抗体保有状況などを調査している。研究参加に同意した63人のうち、2回接種は11人（18%）、1回接種は28人（44%）、接種を確認できなかった者24人（38%）であった。乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンを28人に1回、24人に2回接種し、安全性・免疫原性を検討する（佐賀、2020年～、前向き cohort study）。

④ 20～79歳の男女6,180人、および20～69歳の医療従事者1,030人に対し、SARS-CoV-2ワクチンに関するWeb調査を実施した。接種意向を示す割合は、一般集団49%、医療従事者46%、接種忌避を示す割合は各々18%と18%であった。入院・死亡など重篤な副反応の頻度を仮定した場合の接種意向は、1万接種当たり1人の場合は約30%、100万接種当たり1人の場合は約65%であった。有効率が90%、70%、50%と仮定した場合の接種意向は、約80%、約50%、約20%であった（2021年1月、横断調査）。

6）感染性胃腸炎分科会

① 高齢者施設入所者（1,728人）における下痢症の調査で、18ヵ月間の下痢発現者は74人、うちノロウイルス迅速検査陽性は13人であり、ノロウイルス関連下痢症の罹患率は10.11 /1,000 person-years。ノロウイルス関連下痢症のリスク因子は、「要介護3」（調整後 HR=7.35）、基礎疾患が「高血圧」（3.41）、「脳卒中」（8.84）、「杖を使用して歩行」（16.7）であった（大阪、2018～2020年、前向き cohort study）。

7）情報発信・広報啓発分科会

① 班員有志が、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告2020年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices − United States, 2020-21 Influenza Season（MMWR Recomm Rep. 2020; 69（8）: 1-24）」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、2020年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫（監修））。

② WHOが主導する研究者ネットワークである「WHO-GIVE（Global Influenza Vaccine Effectiveness）Collaboration」に2017年より参加し、定点モニタリング分科会の研究成果をWHOインフルエンザワクチン株選定会議に毎年提供している。

はじめに

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

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

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

A. 研究目的

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

主要課題としては以下の項目があげられる：①新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの有効性、安全性、免疫原性などを調査する；②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；③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；④百日咳（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；⑤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；⑥高齢者における下痢症の罹患率とリスク因子を調査する；⑦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」を翻訳し出版するとともに、研究班の成果を積極的に発信する。

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）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（研究計画）

（分科会長：廣田　良夫）

SARS-CoV-2 ワクチンの有効性、安全性、免疫原性などを調査する。ワクチン自体は国によって管理され、優先順位に応じて各々の対象集団に段階的に供給・接種されるので、研究の一部として接種することはない。従って、コーホート研究デザインの場合は「接種の意向を有する者」と「接種の意向を有しない者」を登録し、血清採取と発病調査（検査診断を含む）を行い、最終的に接種者と非接種者を比較することとなる。コーホート研究および症例対照研究の両者において、罹患指標には、PCR 検査、血清学的診断（ウイルスの N 蛋白に対する抗体上昇）、迅速診断などの結果を用いる。ワクチン接種の確認には、診療録、接種券の控えの写し、市町村管理の接種台帳などを用いる。ワクチン有効性の指標は、相対危険（またはオッズ比）および相対危険から算出した有効率、Antibody efficacy から算出した有効率とする。免疫原性や抗体持続は、SARS-CoV-2 に対する total Ig 抗体価や IgA 抗体、IgG 抗体、S 蛋白に対する抗体価などで評価する。これらを用いた検討を、医療従事者、高齢者施設入所者、一般成人、肺がん患者、炎症性腸疾患患者などを対象に実施する。

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。2013/14～2017/18 シーズンは 6 歳未満児を対象としたが、2018/19 シーズンと 2019/20 シーズンは規定接種量の少ない 3 歳未満児を対象に、ワクチン有効性を検討した。

【プロジェクト研究】

3）インフルエンザ分科会（分科会長:原　めぐみ）

インフルエンザの流行状況については、年間を通じ大阪府内のインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、流行期には流行株や流行規模の解析（大阪、2019/20シーズン、ウイルス学的解析：森川ら）を、免疫原性については免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者23人における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性（千葉、2020/21シーズン、前向き観察研究：中島）を、有効性については、小学生（4校、1706人）における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性（土浦市、2019/20シーズン、前向きcohort研究：山口）と高齢者肺炎（65～90歳、834人）に対するインフルエンザワクチンの有効性（全国、:2016/17/18/19シーズン、多施設共同・症例対照研究：鈴木）を、接種助成状況については、郵送法にて、全国の1,741市区町村における未成年と妊婦に対する公費助成接種助成状況（全国、2019年、横断研究：近藤ら）を調査した。

4）百日咳分科会（分科会長：岡田　賢司）

2017年より現行の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ため、多施設共同症例対照研究を実施している。従来の病院対照と友人対照に加え、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（検査陰性対照、Test-negative control）も収集し、Test-negative designによる解析を行った。また、5回目追加接種の有効性や疾病負荷軽減効果を検討するため、地域調査を計画し、実施に向けて関係機関と調整を進めた。更に、就学前児童への5回目追加接種を導入することについて費用効果分析を用いた経済評価を行った。

5）新規ワクチン分科会（分科会長：中野　貴司）

ロタウイルスワクチンは定期接種化（2020年10月）以前から接種率の高いワクチンであった。国内3県7医療機関において、test-negative designによる多施設共同・症例対照研究でワクチンの有効性を検討した。

大学生におけるおたふくかぜワクチン接種状況、ムンプスウイルスの抗体保有状況、ワクチン接種による免疫原性と副反応、およびそれらに関連する要因について前向きコホート研究を実施中である。

侵襲性髄膜炎菌感染症は50歳代以上に多いものの承認時臨床試験は55歳以下の被験者で行われているため、56歳以上のデータに乏しい。従って、56歳以上の成人に対する4価髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性を、多施設・非盲検・非対照試験により評価した。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの接種意向と接種忌避に関し、一般成人と医療従事者を対象にWeb調査を実施した。

6）感染性胃腸炎分科会（分科会長:大藤　さとこ）

高齢者施設入所者における下痢症の罹患率とリスク因子を明らかにするため、介護老人保健施設入所者（10施設、1,728人）を、2018年11月～2020年4月の18か月間追跡観察した。追跡期間中に下痢を発現した入所者全員に、迅速診断キットを用いたノロウイルスおよびクロストリジウムディフィシルの検査を行った。

7）情報発信・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、注意点や変更点などに関する情報を収集した。若手研究者を中心に同勧告を共同翻訳し、一般財団法人・日本公衆衛生協会より出版した。情報発信としては、定点モニタリング分科会の研究成果（ヒト集団から得られたインフルエンザワクチンの有効性）をインフルエンザワクチン株選定の基礎情報として発信した。

（倫理面への配慮）

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

C.　主要分科会のまとめ

【厚生労働省意向による特定研究】

1）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（分科会長：廣田　良夫）

SARS-CoV-2ワクチンの有効性、安全性、免疫原性などを検討するため7件の研究計画を立案し、一部実施を開始した。

標準的なコーホート研究1件は、「接種の意向を有する者」と「有しない者」を1,000人ずつ登録して追跡観察するものである。接種意向がある者から、

接種前、1回目接種3～4週後、2回目接種3～4週後・6か月後に採血する。最終的には、接種者と非接種者の発病頻度を比較してワクチン有効性を算出する。核心となる発病調査は、Webアンケートを毎週実施して必要時にPCR検査を施行する。主要結果指標は「PCR検査によるCOVID-19感染」および「血清学的診断（N蛋白に対する抗体上昇）によるCOVID-19感染」である。

標準的な症例対照研究1件では、症例・対照を2種類収集する：症例1はCOVID-19による入院患者（有症状）、対照1は症例1の濃厚接触者でPCR陰性者；症例2はCOVID-19でホテル等入所の患者（無症状または軽症）、対照2は症例2の濃厚接触者でPCR陰性者とする。ワクチン接種の確認には、診療録、接種券の控えの写し、市町村管理の接種台帳などを用いる。症例・対照間で接種頻度を比較してワクチン有効性を求めることになるが、接種対象集団の段階的移行に伴い、高齢者、基礎疾患を有する者、一般成人などにおけるワクチン有効性を検討することができる。

上記のコーホート研究の場合、流行が小さくなると結果指標の発現頻度が僅少となり結果が得られない。そのような状況となった場合、症例対照研究で症例・対照の収集数を増加させることにより克服できる。一方、接種率が極めて低い、或いは極めて高い場合は、症例・対照間で接種頻度に差が小さくなり結果が得られない。そのような状況となった場合でも、コーホート研究では接種者と非接種者の集団が既に確保されているので、一定の成果が期待できる。

接種を受けた者だけを対象に、Antibody efficacyからワクチン有効率を算出する研究計画もある。ワクチンの安全性や免疫原性、抗体持続などの詳細な調査に併せて、接種後1年間の発症、受診、SARS-CoV-2の迅速診断やPCR検査に関する情報を収集する。接種後に高いレベルの抗体を獲得した者と獲得しなかった者の間で発病頻度を比較してAntibody efficacyを求め、これにAchievement proportion（接種前に高いレベルの抗体を有しなかった者のうち接種後に高いレベルの抗体を獲得した者の割合）を乗じることにより有効率を算出する。接種者のみの調査から有効率を算出することができるので、大多数が接種を受けるような研究環境下でも実施可能であり、2009年のインフルエンザパンデミック時は妊婦におけるワクチン有効率の検出に成功している。

その他、医療従事者、高齢者施設の職員や入所者、肺癌患者、炎症性腸疾患患者などを対象に、免疫原性や抗体持続を調べる研究計画がある。正しい解釈を導くためには、対象者が有する多要因を考慮した解析を行うことが必要である。特に、免疫修飾的治療を伴う患者を対象とする研究では、当該疾病の特性そのものが免疫応答に影響するのか、使用する薬剤が免疫応答に影響するのかを、識別できる解析を行う必要がある。

2）定点モニタリング分科会（分科会長：福島　若葉）

2013/14シーズン以降、大阪府と福岡県で継続的に調査を実施している。2017/18シーズンまでは6歳未満小児を対象としてきたが、2018/19シーズンと2019/20シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児に対象を絞り、ワクチン有効性を評価した。

多施設共同症例・対照研究（test-negative design）の手法で研究を実施した。大阪府内と福岡県内の小児科診療所7施設において、各シーズンのインフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患で受診した3歳未満の小児を登録した。研究対象者を選定する過程で選択バイアスが生じることを回避するため、これまでの調査と同様、系統的な手順による「偏りのない登録と検査」を行った。各シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報を診療録あるいは母子健康手帳から転記し、鼻汁吸引液を採取してreal-time RT-PCR法によるインフルエンザ病原診断を行った。条件付き多重ロジスティック回帰モデルを用いて、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を算出した。

2018/19シーズンの結果は昨年度の報告書に掲載したところであるが、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書で最終結果として改めて報告した。再解析後の解析対象は397人（男216人、女181人、平均年齢1.3歳）であり、ワクチン有効率は、1回接種で83%（95%信頼区間［CI］：33%～96%）、2回接種で42%（95%CI：－13%～71%）であった。亜型・系統別の分析では、最も多く検出されたA（H3N2）型に対して2回接種の有効率は19%（95%CI：－72%～62%）であった。2回接種の有効率が有意に至らなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多かったこと、福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられる。全インフルエンザに対する有効率の点推定値は、過去の調査と比べて大きな

相違はないと考えられた。

2019/20シーズンの解析対象は642人（男334人、女308人、平均年齢1.4歳）であった。ワクチン有効率は、1回接種で73%（95%CI：31%～89%）、2回接種で62%(95%CI：25%～81%）であり、統計学的に有意な発病予防効果を認めた。亜型・系統別の分析では、最も多く検出されたA(H1N1)pdm 型に対して2回接種の有効率は58%（95% CI：15%～79%）と有意であった。2回接種の有効率を年齢別にみると、0歳は対象者数が少なく算出できず、1歳では92%（95%CI：50% ～99%）と有意であり、2歳では64%（95%CI：－1%～87%）と有意ではなかった。

6歳未満小児を対象としたこれまでの調査結果と同様に、3歳未満小児へのインフルエンザワクチン2回接種は、インフルエンザ発病リスクを約1/2に低下するといえる。国際水準からみても遜色のない、質の高い統一的な疫学手法で、継続的にインフルエンザワクチン有効性をモニタリングすることにより、わが国の小児における“abstract universal statements(要約された普遍的見解)”を導くことができている。

2019/20シーズン調査では、2回接種の有効率は2歳よりも1歳で高く（それぞれ64%と92%)、後者でのみ有意であった。1歳児と比べて2歳児は、非接種であっても、インフルエンザに対する何らかの免疫を有している可能性が高いと考えられる。そのため、2歳児では接種者と非接種者の発病率に差が生じにくくなり、結果としてワクチン有効率が低くなったと解釈できる。本研究は「ワクチン有効率には非接種者の既存免疫も影響する」ことを改めて示し、その成果は、ワクチン有効率の適切な考え方の啓発にも活用できる。

【プロジェクト研究】

3）インフルエンザ分科会（分科会長:原　めぐみ）

インフルエンザの流行状況、インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性、未成年と妊婦に対するインフルエンザワクチンの接種助成状況を明らかにすることを目的とした。

インフルエンザの流行状況については、①年間を通じ大阪府内のインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、流行期には流行株や流行規模の解析（大阪、2019/20シーズン、ウイルス学的解析：森川ら）を、免疫原性については②免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者23人における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性（千葉、2020/21シーズン、前向き観察研究：中島）を、有効性については、③小学生（4校、1,706人）における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性（土浦市、2019/20シーズン、前向きcohort研究：山口）と④高齢者肺炎（65～90歳、834人）に対するインフルエンザワクチンの有効性（全国、2016/17/18/19シーズン、多施設共同・症例対照研究：鈴木）を、接種助成状況については、⑤郵送法にて、全国の1,741市区町村における未成年と妊婦に対する公費接種助成状況（全国、2019年、横断研究：近藤ら）を調査した。

流行状況については、①2019/20シーズンの大阪府内のインフルエンザの流行を形成したタイプは、前半はAH1pdm09亜型、後半はB型のVictoria系統であった。AH3亜型インフルエンザウイルスは3株検出されたのみであり、B型のYamagata系統は検出されなかった。インフルエンザ陰性の12検体の内5検体から他の呼吸器ウイルス（アデノウイルスは4検体、コロナウイルスOC43が2検体（1件はアデノウイルスと共感染））が検出された。流行期後半は新型コロナウイルスの流行と重なったが、新型コロナウイルス陽性例はなかった。免疫原性については②免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者に4価インフルエンザワクチンを接種したところ、接種後の全身反応は26%，局所反応は22%と健常者における先行研究の結果と同等であった。有効性については、③2019/20シーズンに前向きコホート研究のデザインで小学生における迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効性を評価し、A型に対する有効率は39%と推計された。④2016年10月から2019年12月に全国41医療機関で実施した症例対照研究において肺炎に対する調整ORは0.89(95%CI：0.59-1.35）であった。接種助成状況については⑤全国の市区町村のうち未就学児童、小学生、中学生、高校生、妊婦、いずれかに助成を行っている自治体は49%であり、いずれにも助成を行っていない自治体は、51%であった。

4）百日咳分科会（分科会長：岡田　賢司）

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ため、多施設共同症例対照研究を2017年より実施している。2020年12月現在、症例136人、対照（友人対照・病院対照・

検査陰性対照）245人の報告があった。Test-negative designの手法により、症例 vs. 検査陰性対照でDTaPワクチンの有効性を検討した結果、全年齢では、4回接種（ref. 未接種）の有効率は70%であったものの有意差は認めなかった。年齢層別にみると、生後3か月から6歳未満で有効率は99%（P=0.01）、一方、6歳以上では18%（P=0.87）であった。ワクチン4回接種者に限定した解析では、百日咳発症のオッズ比は年齢7.8歳以上で8.50（95%CI:2.11-34.2）、接種後6年以上経過すると10.0（2.2-45.7）に上昇した。

5回目追加接種の有効性や疾病負荷軽減効果を検討するため、小学校入学前の1年間の者に対するDTaP接種費用の助成事業をはじめた自治体を対象に、関係機関との調整をすすめている。また、就学前児童に百日咳ワクチン（DTaP）の5回目追加接種を導入することの費用効果分析では、算出された増分費用効果比（ICER）から費用対効果に優れないと評価した。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなることが主な要因と考えられた。

5）新規ワクチン分科会（分科会長：中野　貴司）

新しく導入や定期接種化されたワクチン、あるいは今後の定期接種化や普及が想定されるワクチンについて検討した。

ロタウイルスワクチンの有効性を多施設共同・症例対照研究（test-negative design）により検討した。ロタウイルス胃腸炎に対し、①接種（ワクチンの種類を問わない）の調整オッズ比（95%信頼区間）は0.44（0.34-0.58）、②ロタリックス（RV1）は0.38（0.27-0.54）、③ロタテック（RV5）は0.48（0.36-0.66）であった。ウイルス遺伝子別にみると、接種（ワクチンの種類を問わない）の調整オッズ比は、①ウマ様G3P[8]に対し0.20（0.09-0.41）、②G9P[8]に対し0.46（0.29-0.72）であった。

大学生におけるおたふくかぜワクチン接種状況、ムンプスウイルスの抗体保有状況、ワクチン接種による免疫原性と副反応、およびそれらに関連する要因について前向きコホート研究を実施中である。母子手帳でおたふくかぜワクチンの2回接種歴が確認できた大学生は11人（17.5%）、1回接種歴が確認できたのは28人（44.4%）、接種が確認できなかった者が24人（38.1%）であった。1回目の接種が完了した時点で、重篤な有害事象の報告はなかった。

56歳以上の成人に対する4価髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性を、多施設・非盲検・非対照試験により評価した。髄膜炎菌ワクチン接種4週間後における抗体保有率は、既知の研究と比較して低値を示した。64歳以下と65歳以上の比較では、後者の抗体保有率が低い傾向を示した。安全性の評価では、接種部位の局所反応や全身反応の頻度は低く、重篤な有害事象も認めなかった。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンに関するWeb調査を実施したところ、接種意向を示す割合は、一般集団49%、医療従事者46%、接種忌避を示す割合は、一般集団18%、医療従事者18%であった。接種後の副反応の出現頻度を仮定した場合の接種意向は、重篤な副反応の出現が1万接種当たり1人の場合は約30%、100万接種当たり1人の場合は約65%。一方、有効率が90%、70%、50%と仮定した場合の接種意向は、約80%、50%、20%であった。

6）感染性胃腸炎分科会（分科会長:大藤　さとこ）

高齢者施設入所者におけるノロウイルス関連下痢症の罹患率は10.11 /1,000 person-years（95%CI：4.61-15.61）であった。また、「要介護3」とノロウイルス関連下痢症との間で有意な関連を認めた（調整後 HR［aHR］=7.35, 95%CI：1.45-37.30）。「高血圧」または「脳卒中」を基礎疾患に持つ者は、ノロウイルス関連下痢症を発現した者が多かった（高血圧：aHR=3.41, 95%CI：1.05-11.04、脳卒中：aHR=8.84, 95%CI：2.46-31.83）。また、杖を使用して歩行するものでもノロウイルス関連下痢症の発現が有意に多かった（aHR=16.68, 95%CI：1.35-206.52）。

7）情報発信・広報啓発分科会

（分科会長：大藤　さとこ）

米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告（2020年版）を翻訳し出版した。本勧告では、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、月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数、米国で利用可能なワクチン製剤10種類の適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、などが明記されている。本勧告のワクチン適応等は、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、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に貢献すると考えられる。

情報発信活動としては、WHO が主導する研究者ネットワークである「WHO-GIVE（Global Influenza Vaccine Effectiveness）Collaboration」に2017年より参加し、定点モニタリング分科会の研究成果をWHO インフルエンザワクチン株選定会議に毎年提供している。

D. 研究結果と考察

【厚生労働省意向による特定研究】

1）新型コロナウイルスワクチン分科会（研究計画）

① 福島らは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの有効性を調査するため、コホート研究を計画した（2021年、前向き cohort study）。対象は年齢20～64歳の大学病院に勤務する医療従事者、および大学の教職員などである。SARS-CoV-2 ワクチンの供給開始後、「今後 3 ヵ月以内にワクチンを接種する意向のある者」および「当該意思がない者」で、本研究への参加について文書で同意した者を順次登録する（接種者と非接種者、各1,000人）。接種意向がある者から、接種前、1 回目接種 3 ～ 4 週後、2 回目接種 3～4 週後・6 か月後に採血する。接種日とワクチンの種類は診療録あるいは接種券の控えの写しで確認する。主要結果指標は「PCR 検査による COVID-19感染」および「血清学的診断（N 蛋白に対する抗体上昇）による COVID-19感染」である。追跡期間中に Web アンケートによる発病調査を毎週実施し、検査診断が必要と医学的に判断した者に都度 PCR 検査を施行する。また、ベースライン時に「接種意向がない」と回答した者の意向の変化も情報収集し、接種する場合は随時接種群に振り分ける。

② 原らは、SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を調査するため、多施設共同症例対照研究を計画した（2021年、症例対照研究）。2 種類の症例・対照を収集する：症例 1 は COVID-19による入院患者（有症状）、対照 1 は症例 1 の濃厚接触者として PCR 検査を受け陰性であった者；症例 2 は COVID-19でホテル等入所の患者（無症状または軽症）、対照 2 は症例 2 の濃厚接触者として PCR 検査を受け陰性であった者。本研究を通じて、高齢者における有効性、基礎疾患を有する者における有効性、一般成人における有効性、症状の程度（無症状か有症状か）ごとの有効性、SARS-CoV-2 の遺伝子型ごとの有効性、ワクチンの種類別・接種回数ごとの有効性、および接種後の経過期間ごとの有効性を検討する。また、COVID-19の感染および発症に対する関連因子を検討する。

③ 大藤らは、高齢者施設（11施設）の入所者および施設職員を対象に、SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性、有効性および安全性研究を計画した（2021年、前向き cohort study）。接種を受ける意向のある入所者150人と職員150人から、接種前、1 回目接種 3 週後、2 回目接種 4 週後・半年後・1 年後に採血し、ウイルスの S 蛋白および N 蛋白に対する抗体価を測定して、免疫原性および感染の有無と抗体価の持続を調べる。安全性に関しては、接種後48時間以内の局所反応（疼痛、発赤、腫脹など）や全身反応（発熱、倦怠感、呼吸器症状など）、および接種後 1 年間の重篤な有害事象の発生を調査する。有効性に関しては、接種後 1 年間（あるいは流行が収束するまで）の発熱、呼吸器症状、消化器症状、味覚・嗅覚障害の有無、これらの症状による病院受診の有無、新型コロナウイルス迅速診断／PCR 検査の結果を調査して、Antibody efficacy を求めワクチン有効率を算出する。

④ 入江らは、医療従事者100人を対象に 1 回接種後の抗体持続を調査する（2021年、前向き cohort study）。1 回目接種で誘導される抗体が高いレベルに保たれる最長期間相当、2 回目接種を遅延させることができれば、より多くの人に 1 回接種をしてワクチンの恩恵を幅広く提供できるからである。追跡観察中に対象者が 2 回目接種を希望した場合は、当然 2 回目接種を行う。

⑤ 中島らは、化学療法中の肺癌患者50人（50歳以上）と、比較群として免疫正常者（健常者あるいは軽微な基礎疾患患者）50人を対象に、ワクチンの免疫原性を調べる（2021年、前向き cohort study）。年齢、性別、接種前抗体価、基礎疾患などを考慮した解析を行い、免疫原性に及ぼす影響因子についても検討する。

⑥ 渡辺らは、炎症性腸疾患（IBD）患者と非 IBD 患者を対象に、免疫修飾的治療（ステロイドや免疫調節剤に加え、抗 TNFα 抗体製剤、抗 IL-

12/23p40抗体製剤、抗α4β7インテグリン抗体製剤、Janus Kinase 阻害剤など）によるワクチンの免疫原性（SARS-CoV-2 に対する total Ig 抗体価や IgA）への影響を検討する（2021年、前向き cohort study）。

⑦　鈴木らは、医療施設や高齢者施設の職員および入所者で接種を希望する者420人から、接種前、2回目接種後、2回目接種4週後・半年後に採血し、ワクチンの免疫原性（SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体）、抗体持続、安全性を調査する（2021年、前向き cohort study）。

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、2013/14シーズンから多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施している（大阪、福岡、2013/14シーズン～、症例対照研究、test-negative design）。2019/20シーズンには、小児科診療所7施設において、インフルエンザ様疾患（ILI）で受診した3歳未満の小児642人（男334人、女308人、平均1.4歳）を対象とした。鼻汁吸引検体を採取して real-time RT-PCR 法による病原診断を行い、陽性者を症例、陰性者を対照とした。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73%（95%信頼区間：31～89）、2回接種で62%（25～81）であり、統計学的に有意な発病予防効果を認めた。亜型・系統別の分析では、最も多く検出された A（H1N1）pdm 亜型に対して2回接種の有効率は58%（15～79）と有意であった。

＊）妊婦への百日咳ワクチン接種の安全性と出生児への移行抗体の研究

新型コロナウイルス感染症流行のため産科病院の協力確保が難しく、研究遂行が不可能であった。

【プロジェクト研究】

3）インフルエンザ分科会

①　中島らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討するため、多施設共同・症例対照研究を実施している（2016年10月～、症例対照研究）。症例は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）を選定した。解析は、Conditional logistic model を用いて、オッズ比（OR）および95% 信頼区間（CI）を算出した。2016年10月から2019年12月までに、41医療機関より834人（症例159，対照675）の登録があった。検討する変数に欠損値のない735人（症例141，対照594）を解析対象とした。肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチン0.89（95%CI：0.59-1.35）、肺炎球菌ワクチン1.17（0.78-1.76）であった。23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-varent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23）接種5年以内に限定した PPSV23接種の調整 OR は1.21（0.81-1.81）であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、PPSV23接種の調整 OR は1.42（0.59-3.41）であった。

②　中島らは、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与中の肺がん患者における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性の評価を行っている（2020/21シーズン、前向き cohort study）。対象は ICI 投与中の肺がん患者のうち、インフルエンザワクチンの接種を受ける者である。接種前（S0）、接種4±1週後（S1）に血液を採取する。免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）、抗体保有率 seroprotection rate：sP）、抗体応答割合（seroresponse rate：sR）、抗体陽転率（seroconversion rate: sC）を算出する。交絡因子の影響を検討するため次の層別化解析を行う：年齢（2分位）、性、接種前抗体価（<1:10，1:10～1:20，<1:40）、ICI の種類。ロジスティック回帰分析により S1 の sP、sR、sC に対するオッズ比および95% 信頼区間を算出する。2020年12月末現在、参加者は24人、脱落を認めておらず、23人が接種後の採血（S1）を終えた。

③　山口らは、2006/07シーズンから土浦市の4小学校の児童を対象に、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研究を行っており、2019/20シーズンの調査対象は1,706人であった（2006/07シーズン～、前向き cohort study）。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザとし、ワクチン接種歴や他の関連因子を同時に考慮した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校全体のインフルエンザ発症率は、A型17.5%、B型0.2%であった。ワクチン有効率はA型が39%（95%CI: 9～60）、B型は例数が小さく検討できなかった。有熱期間は、A型で接種群と非接種群の間に有意差を認めた。抗インフルエンザ薬の種類による有熱期間には有意差を認めなかった。過去3年間のインフルエンザ罹患歴と今シーズンのインフルエンザ発症との関連を検討したところ、今シーズンと同じAH1N1pdmが流行した2018/19シーズンの罹患歴のみが今年度のA型発症と有意な負の関連を示した。

④ 森川らは、インフルエンザワクチン有効性評価の基盤情報を得るため、大阪府内で年間を通じてインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、更に流行期には流行株や流行規模の解析を行っている。2019/20シーズンの大阪府内における流行は、2019年第47週に定点当たり患者数が1.0を越え、2020年第4週をピークとしてその後は減少した。前半はAH1pdm09亜型、後半はB型のVictoria系統が主流であった。AH3亜型ウイルスは2019年第49、50、51週に各1株ずつ合計3株検出されたのみであり、B型のYamagata系統は検出されなかった。医療機関でインフルエンザと診断され病原体検索のため搬入されたが、季節性インフルエンザウイルスが検出されなかった検体数は少なく12検体であった。そのうちの5検体からは他の呼吸器ウイルスが検出された。アデノウイルスは4検体から検出され、流行期が重なった場合、症状のみからの診断の難しさが示唆された。また、2検体（1検体はアデノウイルスとの共感染）からコロナウイルスOC43が検出された。流行期後半は新型コロナウイルスの流行と重なったが、新型コロナウイルス検出例はなかった。

⑤ 近藤らは、季節性インフルエンザワクチンの定期接種対象外である、未就学児童、就学年齢相当の児童・生徒、および妊婦に対する公費助成の実態調査を行った（2019年、横断調査）。全国1,741の市区町村を対象に、「任意の季節性インフルエンザワクチン接種の助成対象」について郵送法により調査した（回答率99.5%）。助成を実施している市区町村の数および割合は、未就学児童（下限の年齢は問わない）792(46%)、小学生745(43%)、中学生741(43%)、高校生（年齢相当）341(20%)、妊婦175(10%)であった。未就学児童、小学生、中学生、高校生、妊婦のいずれかに助成を行っている自治体は49%であり、いずれにも助成を行っていない自治体は51%であった。

4）百日咳分科会

① 岡田らは、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ため、多施設共同症例対照研究を実施している（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）、症例の友人3人（友人対照）、および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（検査陰性対照、Test-negative control）である。2020年12月現在、症例136人、対照（友人対照・病院対照・検査陰性対照）245人の報告があった。年齢によるovermatchingのため接種後経過年数の影響を検出しにくいことから、質問票に回答があった生後3か月以上の症例102人、検査陰性対照65人を解析対象とした。Test-negative designの手法により、症例vs.検査陰性対照でDTaPワクチンの有効性を検討した結果、全年齢では、4回接種（ref.未接種）の有効率は70%であったものの有意差は認めなかった。年齢層別にみると、生後3か月から6歳未満で有効率は99%（P=0.01）、一方、6歳以上では18%（P=0.87）であった。ワクチン4回接種者に限定し、「年齢」「性別」「接種後経過年数」「周囲の百日咳患者」の影響を考慮して多変量解析を行ったところ、年齢が7.8歳以上になると百日咳発症のオッズ比は8.50(95%CI:2.11-34.2)に上昇した。また、接種後6年以上経過すると百日咳発症のオッズ比は10.0(2.2-45.7)に上昇した。百日咳含有ワクチンを4回接種しても、6年以上経過すると百日咳発症のリスクが10倍上昇することから、5回目の追加接種が必要である。

② 砂川らは、就学前の百日咳含有ワクチン5回目追加接種について有効性や疾病負荷軽減効果を検討するため、研究計画の作成に取り組んでいる（2018年～、記述疫学＋症例対照研究、test-negative design）。2019年4月1日から小学校入学前の1年間の者に対するDTaP接種費用の助成事業をはじ

めた、宮崎県宮崎市、および宮崎市に隣接した高鍋保健所管内を対象に、関係機関との調整をすすめている。

③　近藤らは、就学前児童に百日咳ワクチン（DTaP）の5回目追加接種を導入することについて費用効果分析を用いた経済評価を行った。就学前児童・生後3か月未満児モデルを構築し、追加接種「無し」と「有り」の2つのストラテジーを比較した。追加接種や百日咳罹患に関する健康状態と費用の変化より、公的医療費支払者の立場及び社会の立場の2つの分析の視点における増分費用効果比（ICER）を推定した。使用変数は学術文献および専門家意見を基に引用または仮定し、効果の単位を質調整生存年（QALYs）とした。ICERは公的医療費支払者の立場では4,051万円/QALY、社会の立場では6,135万円/QALYとなった。一元感度分析の結果より、百日咳症状に関する効用値がICERに最も大きな影響を与えることが明らかとなった。算出したICERは日本の社会的支払意思額の閾値500万円/QALYを上回り、就学前児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れないと評価した。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなることが主な要因と考えられる。

5）新規ワクチン分科会

①　中野らは、56歳以上の成人に対する4価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ®筋注、血清群A, C, W, Y）の免疫原性・安全性を調べるため、多施設・非盲検・非対照試験を実施した（前向き cohort study）。これは、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は50歳代以上に多いものの承認時臨床試験は55歳以下の被験者で行われているため、56歳以上のデータに乏しいからである。対象者（23人、56～72歳）における接種4週後の血清群A, C, W, Yに対する抗体保有率（SBA-BR抗体価≧1：128）は、44%、52%、61%、70%；接種前後のGMTは、1.3→13.8、7.3→33.0、1.7→74.4、2.2→178；抗体陽転率は、44%、39%、57%、78%であった。年齢64歳以下（14例）／65歳以上（9例）でみると、抗体保有率は57%／22%、57%／44%、57%／67%、86%／44%；接種前後のGMTは、1.1→30.5／1.7→4.0、8.0→50.5／6.4→17.3、1.0→43.1／4.0→174、2.3→624／2.0→25.4であった。高齢ほど免疫原性の低下がみられたが、安全性は許容範囲と考えられた。

②　原らは、佐賀県、福岡県、奈良県内の小児医療機関7施設において生後2か月以上6歳未満の乳幼児を対象にロタウイルスワクチンの有効性をワクチン種類別・遺伝子型別に評価した。（2018・2019年の2～6月、症例対照研究、test-negative design）。急性胃腸炎症状（嘔吐、下痢、他症状として発熱、けいれんも伴うことがある）で受診した2,031人を対象に全例「迅速検査」を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照とした。症例317人、対照1,352人について、自記式調査票および診療情報から個人の特性、ロタウイルスワクチン接種、胃腸炎症状、迅速検査結果、治療などに関する情報を得た。ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン有効率は56%（95%CI：42～66）、製剤別では、ロタリックス（RV1）：62%（46～73）、ロタテック（RV5）：52%（34～65）であり、点滴や入院を要する重症例に対してはいずれのワクチンも高い有効率を認めた（RV1：87%（54～99.6）、RV5：96%（66～99.4））。また調査期間中の流行遺伝子型は、G9P[8]及びウマ様G3P[8]株であり、G9P[8]株に対する有効率は、ワクチンの種類に関わらずG3P[8]株より低めに算出された（54%と80%）。

③　原らは、医学生におけるおたふくかぜワクチンの接種状況、ムンプスウイルスの抗体保有状況、おたふくかぜワクチン接種による免疫原性と副反応、およびそれらに関連する要因について検討している（2020年～、前向き cohort study）。研究参加に同意した63人のうち、母子手帳でおたふくかぜワクチンを2回接種したことが確認できたものは11人（18%）、1回接種したことが確認できたものは28人（44%）、接種が確認できなかった者が24人（38%）であった。28人に1回、24人に27日以上の間隔で2回、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン0.5mLを皮下接種し、健康観察を実施予定である。現在、接種前の採血と、1回目の接種が終了しており、1回接種後に重篤な有害事象の報告はなかった。検体採取終了後に測定を実施し、抗体保有状況や免疫原性について検討する。

④　原らは、2021年1月、COVID-19第3波の流行下に、全国120万人を登録する調査会の調査パネルより抽出した20～79歳の男女6,180人、および、

20～69歳の医療従事者1,030人を対象に、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンに関するWeb調査を実施した（2021年1月、横断調査）。調査項目は、基本特性、新型コロナウイルスに関する知識や考え、SARS-CoV-2ワクチン接種の意向、ワクチン接種に関連する事項（忌避や信頼の度合いなど）、季節性インフルエンザワクチン接種状況、保健予防行動の実施状況である。SARS-CoV-2ワクチンの接種意向を示す割合は、一般集団49%、医療従事者46%、接種忌避を示す割合は、一般集団18%、医療従事者18%であった。女性は男性より有意に接種忌避を示す割合が高く、高齢者や既婚者、子供のいる者、肥満者、基礎疾患を有する者、現在喫煙者では接種忌避を示す割合が有意に低かった。ワクチン忌避を示す者は、接種を受けるかどうかの判断に副反応の頻度を挙げた。接種後の副反応の出現頻度を仮定した場合の接種意向は、入院や死亡などの重篤な副反応の出現が1万接種当たり1人の場合は約30%、100万接種当たり1人の場合は約65%、インフルエンザのような軽い副反応については、10回接種当たり1人の場合は約30%、2回接種当たり1人の場合は約20%であった。一方、有効率が90%、70%、50%と仮定した場合の接種意向は、約80%、50%、20%であった。日本人は、SARS-CoV-2ワクチンの有効性や安全性についての理解が進んでいないことに加え、より高い有効性と安全性を求める傾向がある。

6）感染性胃腸炎分科会

① 吹田らは、高齢者における下痢症の罹患率とリスク因子を明らかにするため、介護老人保健施設入所者（10施設、1,728人）を、2018年11月～2020年4月の18か月間追跡観察した（2018～2020年、前向き cohort study）。追跡期間中に下痢を発現した入所者全員に、迅速診断キットを用いたノロウイルスおよびクロストリジウムディフィシルの検査を行った。リスク因子の検討はCox proportional hazard modelを用いてハザード比（HR）を算出した。調査期間全体における下痢発現者は74人、そのうちノロウイルス検査陽性者は13人であり、ノロウイルス関連下痢症の罹患率は10.11 /1,000 person-years（95%CI：4.61-15.61）であった。また、「要介護3」とノロウイルス関連下痢症との間で有意な関連を認めた（調整後 HR［aHR］=7.35, 95%CI：1.45-37.30）。「高血圧」または「脳卒中」を基礎疾患に持つ者は、ノロウイルス関連下痢症を発現した者が多かった（高血圧：aHR=3.41, 95%CI：1.05-11.04、脳卒中：aHR=8.84, 95%CI：2.46-31.83）。また、杖を使用して歩行するものでもノロウイルス関連下痢症の発現が有意に多かった（aHR=16.68, 95%CI：1.35-206.52）。

7）情報発信・広報啓発分科会

① 伊藤らを中心に計26人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告2020年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices －United States, 2020-21 Influenza Season（MMWR Recomm Rep. 2020; 69（8）: 1-24）」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、2020年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫（監修））。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されているものである。2020年勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種（universal vaccination）を継続することのほか、過去の接種歴を踏まえた月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数、米国で利用可能なワクチン製剤10種類（不活化インフルエンザワクチン（IIV）、遺伝子組み換えインフルエンザワクチン（RIV）、および弱毒生インフルエンザワクチン（LAIV））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。さらに、今シーズンは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策を考慮したインフルエンザワクチンの使用方法や役割などについても言及している。

② 福島らは、WHOが主導する研究者ネットワークである「WHO-GIVE（Global Influenza Vaccine Effectiveness）Collaboration」に2017年より参加し、WHOインフルエンザワクチン株選定会議に定点モニタリング分科会の研究成果を毎年提供している。現在、WHO-GIVE Collaborationには欧米諸国を中心に17の研究グループが参加しており、アジアからは初参加である。

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働省意向による特定研究

1） 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)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

大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究（研究計画）

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　加瀬　哲男　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学医学部・附属病院事務局
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
共同研究者　掛屋　　弘　大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
共同研究者　城戸　康年　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者　金子　幸弘　大阪市立大学大学院医学研究科細菌学
共同研究者　金子　　明　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者　山口　悦子　大阪市立大学大学院医学研究科医療の質・安全管理学
共同研究者　小宮枝里子　大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学
共同研究者　箱田　明俊　大阪市立大学医学部附属病院
臨床研究・イノベーション推進センター
共同研究者　松浦　知香　大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　吹田安佐詠　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　迎　恵美子　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

研究要旨

大阪市立大学医学部附属病院、大阪市健康局、大阪市立大学医学部・医学研究科をフィールドに、優先接種対象である医療従事者をはじめとする様々な対象者について、新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を、前向きコホート研究の手法により検討する。主要エンドポイントは免疫原性である。副次エンドポイントは、検査診断による新型コロナウイルス感染症（発症後PCR陽性、無症状者を含めた血清学的感染）の予防、新型コロナウイルス感染症様疾患の発症予防、ワクチン接種後の副反応の発現状況、およびワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現状況である。

A. 研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症は、その後、全世界に流行が拡大し、甚大な影響を及ぼしている。2021年3月1日現在、全世界の感染者数は1億1300万人、死亡者数は250万人に達した。日本国内においても感染者数は累計43万人、死亡者数は7800人に達している。都道府県別にみると、大阪府は、東京都に次いで2番目に多い感染者数が報告されている。

新型コロナウイルス感染症を予防する手段の1つとしてワクチン開発が進められ[1, 2]、2020年11月以降、複数の製剤が海外で上市されている。これらの製剤は、日本においても薬事承認に向けた審査が順次進められており、2021年2月14日にはファイザー社製ワクチン（コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン［SARS-CoV-2］コミナティ筋注）が承認された。同月下旬には、わが国における保健医療体制の確保のため、医療従事者への優先接種が開始されたところである。

新型コロナウイルスワクチンの開発は、その緊急

性に鑑み、国内外でかつてないスピードで進められている。承認前の臨床試験により有効性と安全性が確認されているものの、国内データが十分でない現状においては、市販後の有効性と安全性の評価がこれまでのワクチン以上に重要と考えられている。

本研究では、新型コロナウイルス感染症の流行が続いている大阪府において、大阪市立大学医学部附属病院、大阪市健康局、大阪市立大学医学部・医学研究科をフィールドに、優先接種対象である医療従事者をはじめとする様々な対象者について、新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を検討する。

B. 研究方法

1．研究デザイン

前向きコホート研究（市販後ワクチンの観察研究）

2．実施期間

実施計画の公表日～2023年3月31日

3．対象者の選択基準

以下1）、2）、3）すべてを満たす者から参加を募集する。

1）以下（a）～（d）のいずれかに該当する者
   （a）大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者
   （b）大阪市健康局* の職員
   （c）大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生
   （d）大阪市立大学医学部附属病院「おおさか臨床試験ボランティアの会」会員#
2）年齢20～64歳
3）研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者

* 大阪市保健所を含む
\# （a）（b）（c）で目標登録数が達成できない見込みとなった場合に参加を募集する

4．対象者の除外基準

以下1）～4）のいずれかに該当する者は除外する。

1）ワクチン接種の禁忌に該当する者
2）過去に新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者（治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加を含む）
3）過去に新型コロナウイルス感染症と診断されたことがある者
4）その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適格と判断した者

5．主要エンドポイント

免疫原性：S蛋白に対する抗体価の上昇

抗体価の上昇は、2回目接種前（＝1回目接種後）、2回目接種4週後、2回目接種6ヵ月後、の3ポイントについて評価する。

6．副次エンドポイント

1）検査確定新型コロナウイルス感染症：発症後のPCR陽性
2）検査確定新型コロナウイルス感染症：N蛋白に対する抗体価の上昇（血清学的感染：無症状者を含む）
3）新型コロナウイルス感染症様疾患の発症
4）ワクチン接種後の副反応の発現状況
5）ワクチン接種後に起因するものと疑われる疾病等の発現状況

7．研究の実施手順

1）新型コロナウイルスワクチンの国内上市後、本研究への参加について文書同意を得た者を順次登録する。「今後3ヵ月以内のワクチン接種意向」について尋ね、「接種意向のある者」を接種群、「接種意向のない者」を非接種群として登録する。登録時の個人特性について情報を収集する【ベースライン調査】。
2）接種群として登録された者は、予防接種法の下で、日本で薬事承認された内容に基づき接種を受ける。接種日やスケジュールは、所属機関あるいは市町村で定められた方法に従う。対象者は、接種予定日が決まれば研究事務局に連絡する。接種した製剤の種類や接種日の情報は、国が発行する接種券の控えの複写の提出を依頼することにより収集する。大阪市立大学医学部附属病院で接種を受ける者については、対象者に割り振られた接種日や、接種を受けたワクチンの情報などについて、院内の担当部署を通じて把握する。
3）接種者は、各回接種後24時間以内、48時間以内、および48時間以降1週間以内の期間に発現した副反応と、それらの症状による医療

機関受診状況について報告する【副反応調査】。

4）接種者、非接種者ともに、抗体価測定用の採血を行う。接種者は、①：1回目ワクチン接種前、②：2回目ワクチン接種前、③：2回目ワクチン接種の4週後、④：2回目ワクチン接種の6ヵ月後、の4ポイントの採血を行う。採血量は1回あたり10mLである。非接種者は、①：登録時、②：6ヵ月後、の2ポイントの採血を行う。採血量は1回あたり10mLである。採血は、大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査室で行う（大阪市立大学医学部附属病院でワクチンを接種する場合は、院内で定められたワクチン接種会場で接種前採血を行うこともある）。抗体価の測定は、大阪市立大学大学院医学研究科新型感染症検査室にて行う。

5）接種者は2回目接種日から6ヵ月を経過するまでの期間、非接種者については登録日から6ヵ月を経過するまでの期間、毎週、新型コロナウイルス感染症に対する検査の受検状況、新型コロナウイルス感染症の発症を疑う症状の出現状況、家族や親しい友人での新型コロナウイルス感染症の診断状況、ワクチン接種に起因するものと疑われる症状での医療機関の受診状況（接種者のみ）について情報を収集する【発病調査】。「新型コロナウイルス感染症の検査診断が必要と医学的に判断される症状」（症状が1項目でも新たに出現あるいは増悪し、2日以上続く）を認めれば、大阪市立大学大学院医学研究科構内でPCR検査用の試料（鼻腔ぬぐい液あるいは唾液）を採取し、大阪市立大学大学院医学研究科新型感染症検査室（新型コロナウイルス感染症の行政検査を行うことができる検査機関として登録済み）で検査を行う。「検査診断が必要と医学的に判断される症状」および検査方法は、大阪市立大学医学部附属病院における感染対策の一環として日常的に用いられている定義・手順を適用する。なお、「新型コロナウイルス感染症を疑う症状」ですでにPCR検査を受け、陽性であった場合は、結果の写しの提出を依頼する。

6）ベースライン調査、副反応調査、発病調査は、大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター内で管理するREDCap（Research Electronic Data Capture）を用いて収集する。

図に研究の全体イメージを、表に観察・検査・報告スケジュールを示す。

8．目標症例数と設定根拠

計1500人

（設定根拠）

インフルエンザワクチンの免疫原性を評価するための国際基準を参考にすると、免疫原性の判断には各集団で最低50人の対象者が必要とされている。本研究で接種者：非接種者を1：1の比で登録できた場合、接種者は750人になると予想される。以下の層別解析を行う場合も、各層50人以上の対象者数を見込むことができる。

- ワクチン種類別（3製剤と仮定）：250人／製剤
- 年齢層別（5カテゴリー）：20-29, 30-39, 40-49, 50-59歳の層は約160人／層、60-64歳の層は約80人
- 登録グループ別（a～d）：約190人／グループ

9．統計解析

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体陽転割合、抗体保有割合などを算出する。抗体応答割合、抗体陽転割合、抗体保有割合などのカットオフ値は、各測定系で規定されている値を用いる。採血ポイント間の抗体上昇はWilcoxon signed-rank testで評価し、群間比較はWilcoxon rank-sum testあるいはKruskal-Wallis testで評価する。必要に応じ、parametric検定や傾向性の検定なども用いる。

検査確定新型コロナウイルス感染症あるいは新型コロナウイルス感染症様疾患をエンドポイントとする場合は、Logistic regression modelなどを用いて、相対危険を推定する。ワクチン有効率は、（1－相対危険）×100%で計算する。

ワクチン接種後の副反応や、ワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現状況は、分布を記述的に評価する。群間比較を行う場合は、適切な検定を用いる。

すべての分析において、有意水準は5%とする。

（倫理面への配慮）

本研究への参加依頼の際は、対象者に対して文書による説明を行い、文書による同意を得る。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証する。

本研究は、日本で薬事承認を受けた新型コロナウイルスワクチンについて、承認された用法・用量の範囲内で用いた場合の有効性と安全性を評価する研究でああり、疫学研究デザイン上はコホート研究、すなわち観察研究である。また、当該ワクチンの製薬企業等から資金提供は受けない。しかしながら、「臨床研究法で定義するところの観察研究」には該当せず（理由：抗体価測定のための採血およびそのスケジュールから、「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料の収集により得られた情報を利用する研究」には該当しないため）、臨床研究法遵守の努力義務範囲と判断されたため、認定倫理委員会に倫理審査を申請した。

本研究計画は、2021年3月1日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会（認定番号：CRB5200004）の承認ならびに大阪市立大学医学部附属病院長の実施許可を得た。また、2021年3月3日に臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）で研究の実施計画が公表された（臨床研究実施計画番号：jRCT1051200143）。

（謝辞）

本研究の計画立案にあたり、プロトコルレビュー、データセンター並びにデータマネジメント、モニタリング業務をお引き受けくださいました吉田寿子先生、小野寺理恵先生、藤井比佐子先生、太田恵子先生（いずれも大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、新谷歩教授（大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学、大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、ならびに、抗体価測定のための採血業務をお引き受けくださいました久保田浩主幹（大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査部）に深く御礼申し上げます。

（文献）

1） Polack FP, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020; 383(27): 2603-2615.

2） Voysey M, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine（AZD1222）against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021; 397(10269): 99-111.

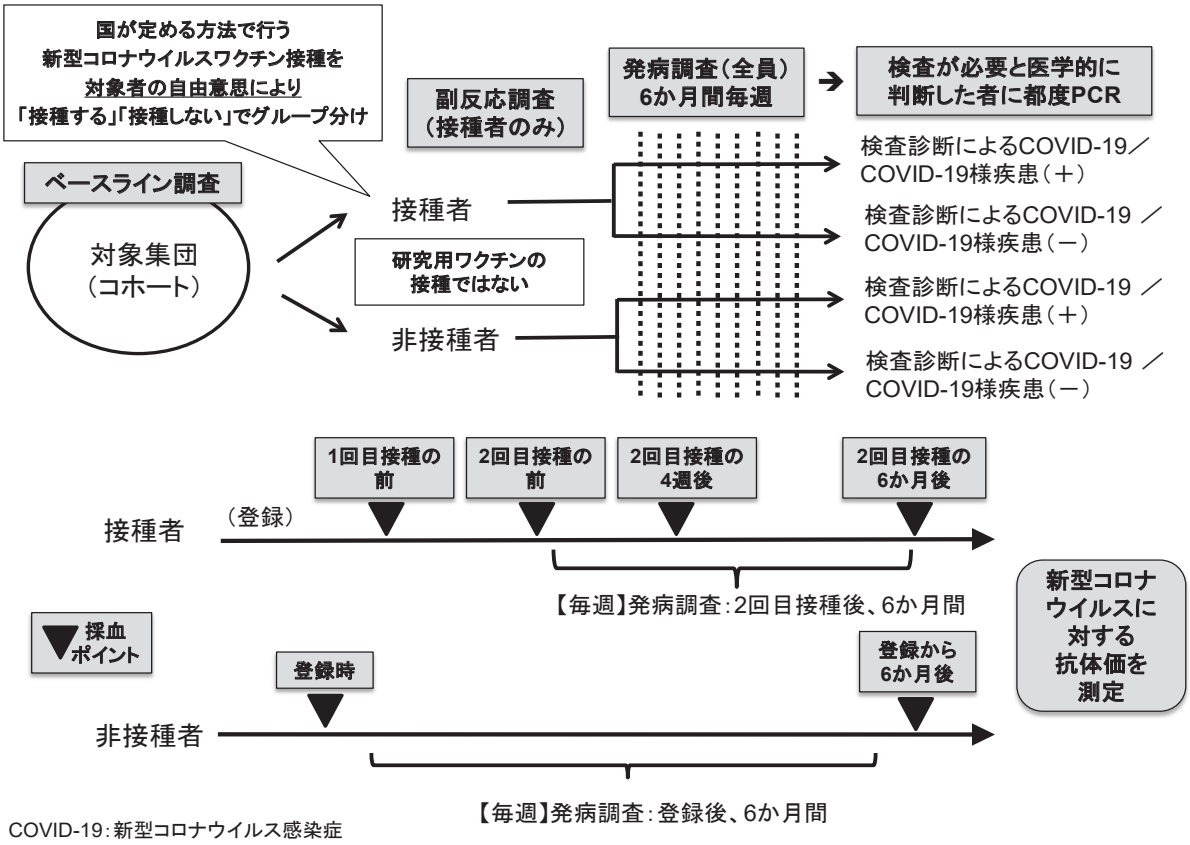

国が定める方法で行う
新型コロナウイルスワクチン接種を
対象者の自由意思により
「接種する」「接種しない」でグループ分け
ベースライン調査
対象集団
（コホート）
接種者
非接種者
副反応調査
（接種者のみ）
研究用ワクチンの
接種ではない
発病調査（全員）
6か月間毎週
検査が必要と医学的に
判断した者に都度PCR
検査診断によるCOVID-19／
COVID-19様疾患（＋）
検査診断によるCOVID-19 ／
COVID-19様疾患（－）
検査診断によるCOVID-19 ／
COVID-19様疾患（＋）
検査診断によるCOVID-19 ／
COVID-19様疾患（－）
1回目接種の
前
2回目接種の
前
2回目接種の
4週後
2回目接種の
6か月後
接種者
（登録）
【毎週】発病調査：2回目接種後、6か月間
新型コロナ
ウイルスに
対する
抗体価を
測定
採血
ポイント
登録時
登録から
6か月後
非接種者
【毎週】発病調査：登録後、6か月間
COVID-19：新型コロナウイルス感染症

図. 研究の全体イメージ

表. 観察・検査・報告スケジュール

【接種者】

時期	Visit 1 登録時	Visit 2 1回目接種	Visit 3 2 回目接種	追跡 （毎週）	Visit 4 2回目接種の4週後	Visit 5 2回目接種の6ヵ月後 （終了時）
同意取得	○					
ベースライン調査	○					
抗体測定		○(*1)	○(*2)		○(*3)	○(*4)
ワクチン接種		●	●			
副反応調査		○	○			○
発病調査(*5)				→	→	→

＊1、*2:原則、接種日の 3 日前(－3 日)に採血日を設定するが、中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、－7 日までの日程変更は可とする。
*3:中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、＋7 日までの日程変更は可とする。
*4:中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、±14 日までの日程変更は可とする。
*5:検査診断が必要と医学的に判断した者に都度 PCR 検査を行う。質問項目に、ワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現状況についての調査も含む。
● 予防接種法の下で行う接種

【非接種者】

時期	Visit 1 登録時	追　跡 （毎週）	Visit 2 登録から6ヵ月後(終了時)
同意取得	○		
ベースライン調査	○		
抗体測定	○		○(*1)
発病調査(*2)	→	→	→

*1:中央検査室での採血業務が集中するのを避けるため、±14 日までの日程変更は可とする。
*2:検査診断が必要と医学的に判断した者に都度 PCR 検査を行う。

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

高齢者施設入所者および職員に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性、安全性に関する前向きコホート研究
（研究計画）

研究協力者　仲田　裕行　社会医療法人愛仁会介護老人保健施設ケーアイ
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
共同研究者　吹田安佐詠　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　出口　晃史　医療法人史隆会介護老人保健施設 幸成園
共同研究者　揖場　和子　社会医療法人愛仁会介護老人保健施設 つくも
共同研究者　喜多　哲也　社会医療法人愛仁会介護老人保健施設 ユーアイ
共同研究者　藤本　幹夫　医療法人越宗会介護老人保健施設 玉串すみれ園
共同研究者　阪本　秀樹　介護老人保健施設さやまの里
共同研究者　岩阪　可織　医療法人敬英会介護老人保健施設さくらがわ
共同研究者　阪本　　登　医療法人阪本医院介護老人保健施設悠久苑
共同研究者　阪本　　光　医療法人阪本医院
共同研究者　淀井　芳子　医療法人淀井病院介護老人保健施設桑の実
共同研究者　掛屋　　弘　大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
共同研究者　城戸　康年　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　松浦　知香　大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
共同研究者　迎　恵美子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学大学院医学研究科研究支援プラットフォーム生物統計部門
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　福島　若葉　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究代表者　廣田　良夫　医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

高齢者施設入所者および職員において、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答や有効性、安全性を明らかにすることを目的として、大阪介護老人保健施設協会に所属する 9 施設の協力により前向きコホート研究を実施する。

対象は、研究参加施設の入所者および職員のうち、新型コロナウイルスワクチンの接種を受ける者である。ワクチン接種は日本での承認内容・接種順に応じて、実施する。ワクチン接種前と 1 回目接種の 3 週後、2 回目接種の 4 週後、半年後、1 年後に採血を行い、ウイルスの S 蛋白および N 蛋白に対する抗体価を測定する。また、ワクチン接種後 1 週間の副反応についての情報収集を行う。有効性の評価は Antibody efficacy の手法により検討する。有効性評価の主な結果指標は、血清学的検査や迅速診断／ PCR 陽性の新型コロナウイルス感染症とし、副次的な結果指標は新型コロナウイルス感染症様症状として、検討を行う。

2021 年 3 月 1 日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て、研究を開始した。

A. 研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症は、その後、全世界に流行が拡大し、未曾有の影響を及ぼしている。2021年3月3日時点で、全世界の感染者数は1億1475万人、死亡者数は254万人を超過した。日本国内においても感染者数は累計43万人、死亡者数は8,075人に達している。これまでの研究から、新型コロナウイルス感染症の重症化に関するリスク因子として、高齢、基礎疾患などがあげられており、高齢者施設入所者はハイリスク者に位置付けられている。

そのような中、新型コロナウイルス感染症に対するワクチンが開発され、諸外国ではワクチン接種が開始された。日本においても2021年2月に1社のワクチンが承認され、医療従事者、高齢者、基礎疾患を有する者や高齢者施設入所者の職員が優先接種対象として、段階的にワクチン接種が実施される見込みである。しかし、ワクチンの特性として、抗体価の持続期間や長期的な安全性、有効性など、未だ不明な点も多い。

そこで本研究では、優先接種対象である高齢者施設入所者および職員において、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答や有効性、安全性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1）研究デザイン

前向きコホート研究（市販後の観察研究）

2）対象の適格基準

・選択基準：高齢者施設入所者および職員で、ワクチン接種を希望する者

・除外基準：ワクチン接種の禁忌に該当する者

＊登録は、日本での接種順に応じて、行う。

3）目標症例数

高齢者施設入所者150人、職員150人

4）登録時の情報収集

本研究用に作成した調査票を用いて実施する。

入所者では、生年月、性別、血液型、身長、体重、基礎疾患、投薬状況、アレルギー歴、入院歴、生活環境（マスク着用、トイレ歩行、食事介助、同室の人数、日常生活動作自立度、介護度）等の情報を収集する。

職員では、生年月、性別、血液型、身長、体重、基礎疾患、投薬状況、アレルギー歴、生活環境（マスク着用、手指衛生、うがい、喫煙、飲酒、住居、同居家族数）等の情報を収集する。

5）ワクチン接種

日本での承認内容・接種順に応じて、3週間以上の接種間隔で2回接種を行う。

6）免疫原性評価

抗体価測定のための採血（10ｍL）は、1回目ワクチン接種前、1回目ワクチン接種の3週後、2回目ワクチン接種の4週後、6ヵ月後、1年後に実施する。

抗体価の測定は、大阪市立大学大学院医学研究科新型感染症検査室にて行う。

7）ワクチンの安全性評価

接種後1週間の副反応（接種部位反応・全身反応）および接種後1年間のワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現について、症例報告書により情報収集を行う。

8）有効性の評価

接種後1年間の発熱、呼吸器症状、消化器症状、嗅覚・味覚障害、これらの症状による医療機関受診の有無、新型コロナウイルスの迅速診断／PCR検査の結果、入院の有無について、症例報告書により情報収集を行う。

9）解析：

対象者の登録が終了した時点で、解析対象集団の構成、患者背景についての集計解析を行う。

また、対象者の追跡が終了した時点で、データ固定を行い、免疫原性・有効性・安全性について、統計解析を行う。

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体陽転割合、抗体保有割合を算出する。抗体応答割合、抗体陽転割合、抗体保有割合のカットオフ値は、各測定系で規定されている値を用いる。採血ポイント間の抗体上昇はWilcoxon signed-rank testで評価し，群間比較はWilcoxon rank-sum testあるいはKruskal-Wallis testで評価する．必要に応じ、parametric検定や傾向性の検定なども用いる。

ワクチン接種後の副反応やワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現状況は、分布を記述的に評価する。群間比較を行う場合は、適切な検定を用いる。

有効性評価の主な結果指標は、血清学的検査や迅速診断／PCR陽性の新型コロナウイルス感染症とし、副次的な結果指標は新型コロナウイルス感染症様症状として、検討を行う。ワクチン有効率は、

antibody efficacy の手法により算出する。具体的には有効抗体価を獲得したものと獲得しなかったものの発病率を比較し、(1- 相対危険) ×100%で計算する。これに、達成率を乗じたものが、ワクチン有効率に相当する。

すべての分析において、有意水準は5%とする。

(倫理面への配慮)

本研究計画は大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認を得た。

時期	Visit 1 登録時	Visit 2 1回目 接種	Visit 3 2回目 接種	Visit 4 2回目接種の 4週後	Visit 5 2回目接種の 半年後	Visit 6 2回目接種の 1年後 (終了時)
同意取得	○					
背景情報の収集	○					
抗体測定		○	○	○	○	○
ワクチン投与		●	●			
副反応調査		○	○			
発病調査				→	→	→

各 Visit での検査および調査票への記入は、対象者が所属する高齢者施設内で実施する。

● 予防接種法の下で行う接種である (研究用のワクチンを接種するのではない)

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

新型コロナウイルス感染症の予防に関する疫学調査 ～新型コロナウイルスワクチンの有効性に関する症例対照研究～ （研究計画）

研究分担者　原　めぐみ　佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究分担者　浦江　明憲　株式会社メディサイエンスプラニング
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
研究代表者　廣田　良夫　医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

新型コロナウイルスワクチンの実社会での有効性（effectiveness）および、新型コロナウイルス感染症の感染および発症に対する関連因子を明らかにするため、多施設共同症例対照研究を計画している。症例は、新型コロナウイルス感染症で医療施設に入院の有症状患者（症例定義 1）、および、新型コロナウイルス感染症で療養施設に入所の無症状または軽症の患者（症例定義 2）、対照は、症例の濃厚接触者として PCR 検査を受け、結果が陰性だった者のうち、ワクチン接種対象であった者から各症例に対し 3 人～ 5 人選出する。両群の新型コロナウイルスワクチン接種状況および、生活習慣や生活環境について自記式アンケートで聴取する。新型コロナウイルスワクチン接種歴については、接種済証で確認する事を基本とし、どうしても不明の場合には居住市区町村へ問い合わせる。また、症例については、担当医師の協力の元、確定診断の情報や臨床情報について情報を得る。佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を受け、現在、調査協力施設を募っているところであり、地域での各対象者へのワクチン接種が開始されて 2 週目以降から登録開始を予定している。

A.　研究目的

海外で開発承認され、臨床試験において高い有効性と安全性が確認された新型コロナウイルスワクチンが、日本でも承認され接種が開始された。日本で導入予定のワクチンの臨床試験における発症予防に対する有効率（efficacy）は、ファイザー社が 95.0%、モデルナ社が 94.5%、アストラゼネカ社が 70.4%と報告されているが、諸外国でも接種開始されたばかりであり、実社会での有効率（effectiveness）は報告されていない。また、いずれの臨床試験において、年齢層ごとの有効性が評価され、75 歳未満までは有意な有効性がみられているが、75 歳以上では対象者数が十分でなく評価できていない。その他、基礎疾患ごとの有効性や、アウトカムの種類（無症状か有症状か、症状の程度など）ごとの有効性、SARS-CoV 2 の遺伝子型ごとの有効性、ワクチンの種類や接種回数ごとの有効性、接種後の経過期間ごとの有効性についても明らかになっていない。

新型コロナウイルスの基本再生産数が 2 ～ 2.5 とすると、流行が終息するためには人口の 50 ～ 60% が免疫を獲得する必要がある。集団免疫獲得のためには、ワクチン接種を推進していく必要があるが、日本はワクチン接種忌避が高い国であるため、集団免疫を獲得するのに十分な接種率に達成しない可能性が危惧されている。我々が 2021 年 1 月に全国の 7210 人を対象に実施した WEB 調査では、新型コロナウイルスワクチンの接種意向を示したのは約半数であり、接種するかの判断に需要な要素としてワクチンの効果をあげたものが 6 割で最も多かった。

このことから、日本において新型コロナウイルスワクチンの接種開始後に実社会での有効性を迅速に評価し公表していくことは、接種を推奨していくうえで極めて重要であると考えられる。

そこで、「ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」班の班員・研究協力者を通じて広く症例および対照を収集し、多施設共同による症例対照研究を実施する。本研究では、以下の点を明らかにすることを主な目的とする。

(1) 新型コロナウイルスワクチンの有効性について以下について検討する。

① 高齢者における有効性
② 基礎疾患を有する者における有効性
③ 一般成人における有効性
④ 無症状か有症状か、症状の程度ごとの有効性
⑤ SARS-CoV2 の遺伝子型ごとの有効性
⑥ ワクチンの種類や接種回数ごとの有効性
⑦ 接種後の経過期間ごとの有効性

(2) 新型コロナウイルス感染症の感染および発症に対する関連因子を検討する。

これまでの研究は、新型コロナウイルス感染症患者の重症化要因についての報告が多く、新型コロナウイルス感染症の感染や発症に対する関連因子を評価したものはほとんどない。

B. 研究方法

本研究班の班員および研究協力者が所属する医療施設または関連施設の協力を得て、症例対照研究の手法により研究を実施する（図 1）。

症例は、症例定義 1：新型コロナウイルス感染症で医療施設に入院の患者（有症状）、および、症例定義 2：新型コロナウイルス感染症で療養施設に入所の患者（無症状または軽症）とする。本研究班・班員および研究協力者が所属する施設に入院、入所した患者で、新型コロナウイルス感染症と PCR 検査で確定した患者から選出する。地域での各対象者へのワクチン接種が開始されて 2 週目以降から登録開始を予定しており、症例の選出は、施設の担当者（医師、看護師、責任者など）や、自治体の協力が得られる場合には自治体の担当者に一任する。

対照は、症例の濃厚接触者として PCR 検査を受け、結果が陰性だった者のうち、調査時点で接種対象となっている者の中から各症例に対し 3 人～ 5 人選出する。対照の選出に関しては症例に一任、または、自治体の協力が得られる場合には自治体の担当者に一任する。

調査対象者は、自記式のアンケートにて、生活習慣や生活環境、新型コロナワクチン接種歴について回答する。調査項目は、以下のとおりである。

1）新型コロナウイルスワクチン接種：ロット番号、メーカー名、接種回数、接種日（以上、接種済証の確認）、接種理由、非接種理由
2）社会経済的因子：生年月日、年齢、性、居住地、学歴
3）身体因子：身長、体重、血液型、健康状態、基礎疾患、手術歴
4）生活環境・生活習慣：通学・通勤・通所状況、職業、外出頻度、運動、睡眠、保健予防行動、家の広さ、喫煙、同居家族
5）感染曝露機会：過去 1 か月以内の新型コロナウイルス感染患との接触、その人の新型コロナウイルスワクチン接種歴、その人の入院・入所状況
6）症例の症状（症例のみ回答）

新型コロナウイルスワクチン接種歴については、接種済証で確認する事を基本とし、どうしても不明の場合には居住市区町村へ問い合わせる。

症例については、医療機関等の協力の元、確定診断の情報や臨床情報について情報を得る。

本研究は、佐賀大学医学部予防医学分野が実施事務局を担当し全体を統括する（図 2）。

（倫理面への配慮）

当研究は、佐賀大学医学部の倫理審査委員会に申請中である。本調査の目的、協力の諸条件について文書による説明を行い、調査対象者が本研究の内容を十分理解したことを確認した後に、本調査への参加についての自由意思による同意を文書により得る予定である。

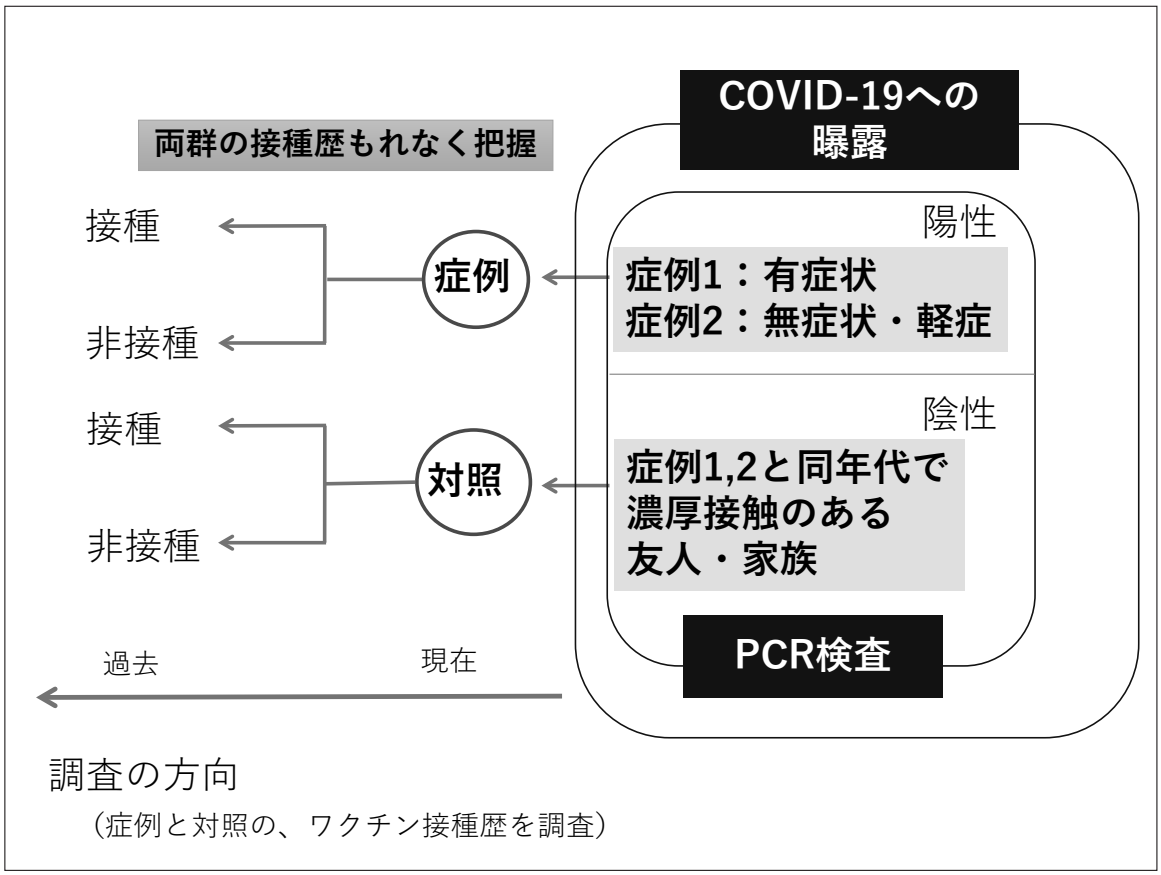


図 1.　研究デザイン

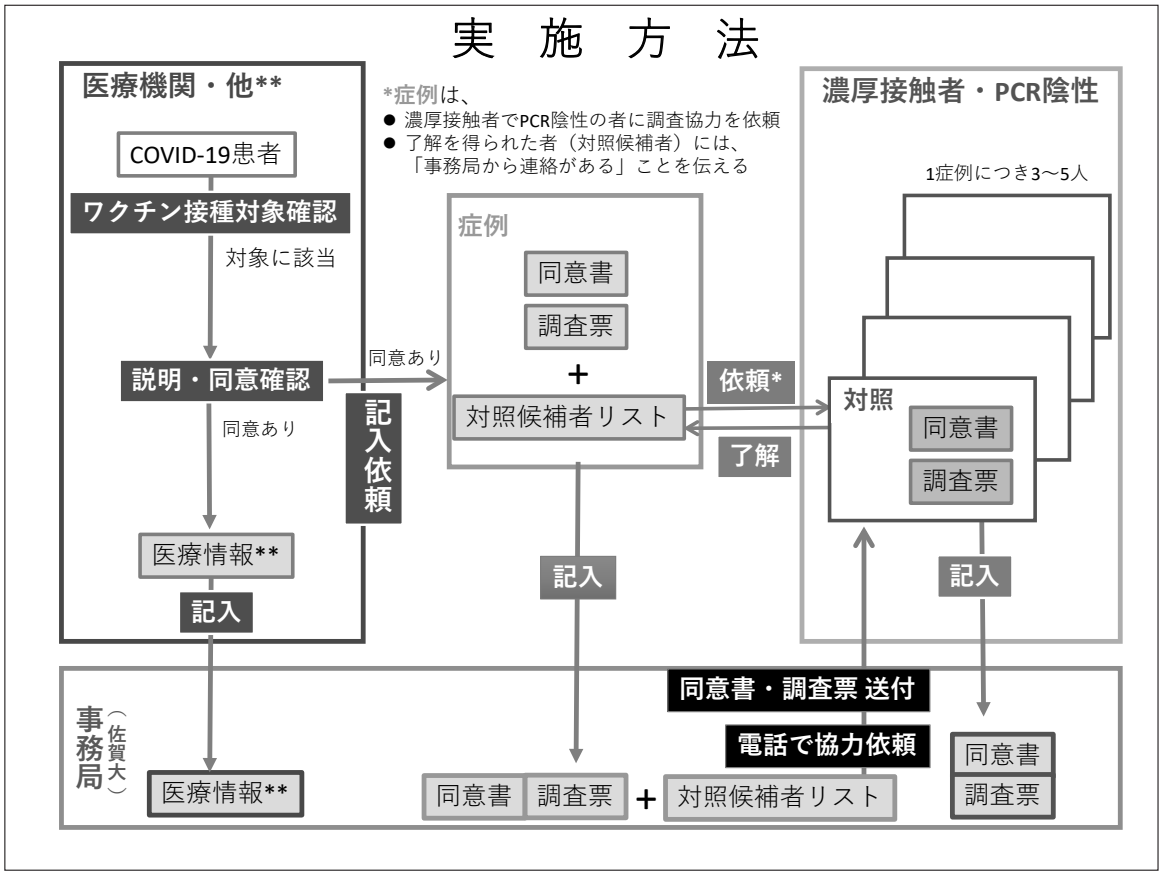


図 2.　実施方法

2）定点モニタリング分科会

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

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 :2018/19 シーズン（再解析後の最終結果）

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
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　藤岡　雅司　ふじおか小児科
研究協力者　松下　　亨　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　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
研究分担者　伊藤　一弥　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
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学医学部・附属病院事務局
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

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シーズンから多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施している。2017/18シーズンまでは6歳未満小児を対象としてきたが、2018/19シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児に対象を絞り、同じ手法でワクチン有効性を評価した。2018/19シーズンの結果は、昨年度の報告書に掲載したところであるが、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書で最終結果として改めて報告する。

大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所7施設において、2018/19シーズンのインフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した3歳未満の小児397人（男216人、女181人、平均年齢1.3歳）を対象とした（昨年度報告書から2人減）。登録時に、2018/19シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報を診療録あるいは母子健康手帳から転記した。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。

再解析後のワクチン有効率は、1回接種で83%（95%信頼区間［CI］：33%～96%）、2回接種で42%（95%CI：－13%～71%）であった。亜型・系統別の分析では、最も多く検出されたA（H3N2）型に対して2回接種の有効率は19%（95%CI：－72%～62%）であった。ワクチンの2回接種は発病を予防する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまったものが多かったこと、福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられる。全インフルエンザに対する有効率の点推定値は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザはVaccine Preventable Diseases（VPD）の1つであり、分析疫学手法に基づくワクチン有効性の論拠を得ることは、公衆衛生上の重要課題である。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。

症例・対照研究の一種であるtest-negative designは、インフルエンザワクチンの有効性をモニタリングするための手法として2010年頃から欧米諸国で適用されはじめ[1-3]、現在は世界標準の手法となっている。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[4, 5]。

本研究班では、諸外国のプロトコールを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施してきた。2013/14シーズン以降の5シーズンは6歳未満小児を対象とし、2013/14シーズンは大阪府で予備調査を、2014/15～2017/18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[6-8]。2018/19シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児に対象を絞り、大阪府と福岡県の2地域で調査を実施した。2018/19シーズンの結果は、昨年度の報告書に掲載したところであるが[9]、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書で最終結果として改めて報告する。

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7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、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2018/19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˚C以上の発熱plus［咳、咽頭痛、鼻汁and/or呼吸困難感］）で参加施設を受診した小児
② 受診時の年齢が3歳未満
③ 38.0˚C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。

- 2018年10月1日の時点で、月齢6ヵ月未満（生年月日：2018年4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3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5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[6-8]。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3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。2018/19 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、2018/19 シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/Singapore/GP1908/2015（IVR-180）(H1N1)pdm09, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(IVR-186)（H3N2), B/Phuket/3073/2013（山形系統）, B/Maryland/15/2016(NYMCBX-69A)（ビクトリア系統）であり、2017/18 シーズンから A(H3N2）株および B(ビクトリア系統）株が変更となった。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て保護者または医師が転記した。

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、2018/19 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°C)」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）×100 (%) として算出した。

サンプルサイズの計算にあたり、2017/18 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＝ 3 : 7、②有意水準 5％（両側）、検出力 80%、③対照のワクチン接種率 50%、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、360 人（有効率 50%）から 1,050 人（有効率 30%）となる。これまでの実績に基づき、7 施設で週 3 回、1 日あたり 5 人を登録すれば、必要数の下限は十分に超える（5 人／日× 3 日／週× 9 週× 7 施設＝ 945 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 3911、平成 29(2017）年 11 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[10]、インフルエンザ定点あたり報告患者数が 1 人を超えた週は、大阪および福岡ともに 2018 年第 48 週（11 月 26 日～12 月 2 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、大阪では 2019 年第 3 週（1 月 14 日)、福岡では第 4 週（1 月 21 日）から登録を開始した。大阪では ILI 患者の減少のため 2019 年第 10 週（3 月 10 日)、すなわち登録期間 8 週間の時点で調査を打ち切った。福岡では 9 週間の期間を全うし、2019 年第 12 週（3 月 24 日）で登録を終了した。

研究期間中の登録総数は 511 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、福岡ともに A（H3N2）型が最多であった。これらの動向は、全国における病原体サーベイランス結果[11] 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 15 人、データ解析に使用する情報が欠損している者 4 人を除外した。加えて、本調査では、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。昨年度の報告書では、期間の限定による除外対象者は 93 人であった。しかし、大阪府の 1 施設の地域を誤って福岡県に分類していたため、正

しく分類した結果、期間の限定による除外対象者は95人となった（大阪における第9週の除外対象者が2人増加）。訂正後の最終解析対象は397人であり（男216人、女181人、平均年齢1.3歳）、症例（PCR陽性）は121人、対照（PCR陰性）は276人であった。症例の亜型・系統は、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。最高体温は症例の方が高かった（P<0.01）。咳を呈した割合は症例が高かった（P=0.04）。一方、呼吸困難感に関しては症例が低かった（P=0.01）。発症から受診までの期間は有意差を認めなかった(P=0.13)。

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、同胞あり（P<0.01）、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴あり（P<0.01）であった。

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。ワクチン接種者の接種日について、西暦・年号の変換過程で誤りがあったため、正しく変換したところ、昨年度の報告時よりワクチン接種者が増えた。2018/19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. 48%）、2回接種した者の割合は対照で高かった（31% vs. 43%）。多変量解析の結果、1回接種の調整ORは0.17（95%CI: 0.04～0.67）、2回接種は0.58（95%CI: 0.29-1.13）であり、1回接種ではORが統計学的に有意に低下、2回接種ではORが低下する傾向を認めた。ワクチン有効率は1回接種で83%（95%CI：33%～96%）、2回接種で42%（95%CI：－13%～71%）であった。地域別にみると大阪では調整ORは低下する傾向にあるが、統計学的に有意ではなく、全対象者の結果と同様であった。福岡では2回接種の調整ORは増加する傾向にあるが、統計学的に有意ではなかった。

図3にワクチン接種の調整ORを型・亜型・系統別に示す。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0.59（95%CI:0.30～1.17)、亜型別にみるとA(H1N1)pdmに対して0.16（95%CI: 0.02～1.06)、A(H3N2）に対して0.81（95%CI:0.38～1.72）であった（ワクチン有効率はそれぞれ41%, 84%, 19%)。B型インフルエンザは陽性者が少なく調整ORを算出できなかった。

D. 考察

3歳未満小児における2018/19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83%、2回接種で42%であった。1回接種では統計学的に有意に発病を予防し、2回接種では発病を予防する傾向を認めた。2回接種において有意差を検出できなかった理由として、図2に示すように、両地域において結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多く、解析対象者が少なくなったこと、福岡において流行のピークを逃したことが影響したと考えられる。主流行株であったA(H3N2）に対する2回接種の有効率は19%と低かった。2018/19シーズンはワクチン株と流行株の抗原性の合致度はA(H3N2）において良好ではなく、2018/19シーズンの有効率は抗原性の合致度を反映する結果となった。

過去5シーズンの調査結果は6歳未満小児を対象としていたが、1～2歳に限定したサブ解析では、2回接種の有効率は55～80% であった[6-8)]。主流行株はシーズンごとに異なっており、今回の調査と同じくA(H3N2）型が主流行株であった2014/15シーズンと2016/17シーズンの有効率は59%と55%であった。いずれも発病リスクを約1/2程度に低下させたと解釈すると、2018/19シーズンの全インフルエンザに対する2回接種の有効率（42%）は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

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つきやすい者」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[12)]。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[13)]。また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[14]。本研究では、その登録手順からみても、過去5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3歳未満のILI患者」を代表しう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。2017/18シーズンまでは6歳未満小児を対象としていたが、2018/19シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児に対象を絞り、大阪府と福岡県の2地域で調査を行った。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3歳未満の小児397人を対象に評価した結果、検査確定インフルエンザに対する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83%、2回接種で42%と発病防止効果を認めたが、2回接種の有効率は統計学的には有意ではなかった。2回接種で有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多かったこと、福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられる。全インフルエンザに対する有効率の点推定値は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

次シーズンも引き続き3歳未満小児を対象に研究する予定であるが、解析対象者数の確保および流行のピークを捉えるため調査開始時期を適切に決定する必要があると考えられた。

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 Caeseele 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, 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, pp 30-44, 2017.

7） 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：2016/17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, pp 23-36, 2018.

8） 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 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：2017/18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・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 平成30年度総括・分担研究報告書, pp 27-39, 2019.
9） 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 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：2018/19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・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 令和元年度総括・分担研究報告書, pp 60-68, 2020.
10） 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
11） 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 2018/19. https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2019/11/477tf01.gif
12） Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 2017;35(36):4796-4800.
13） 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.
14） 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

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 藤岡雅司, 松下享, 久保田恵巳, 八木由奈, 高崎好生, 進藤静生, 清松由美, 廣井聡, 中田恵子, 伊藤一弥, 近藤亨子, 前田章子, 加瀬哲男, 大藤さとこ, 廣田良夫. 3歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性：2018/19シーズン（厚生労働省研究班報告として）. IASR 2020; 41: 204-205.

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

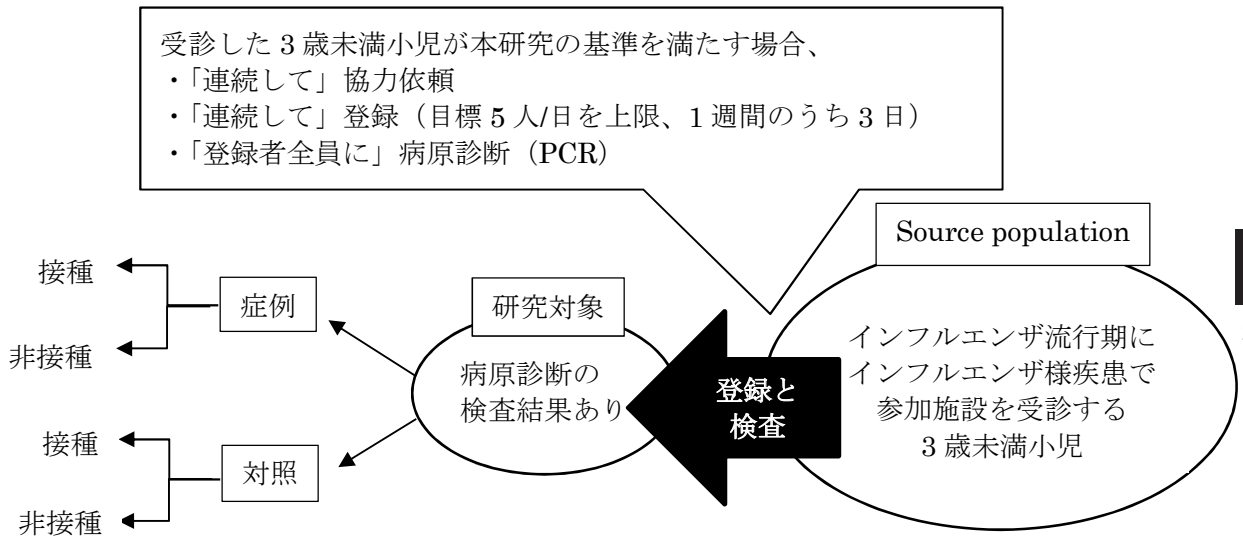


図 1.　調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

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 3 歳未満小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 週間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。

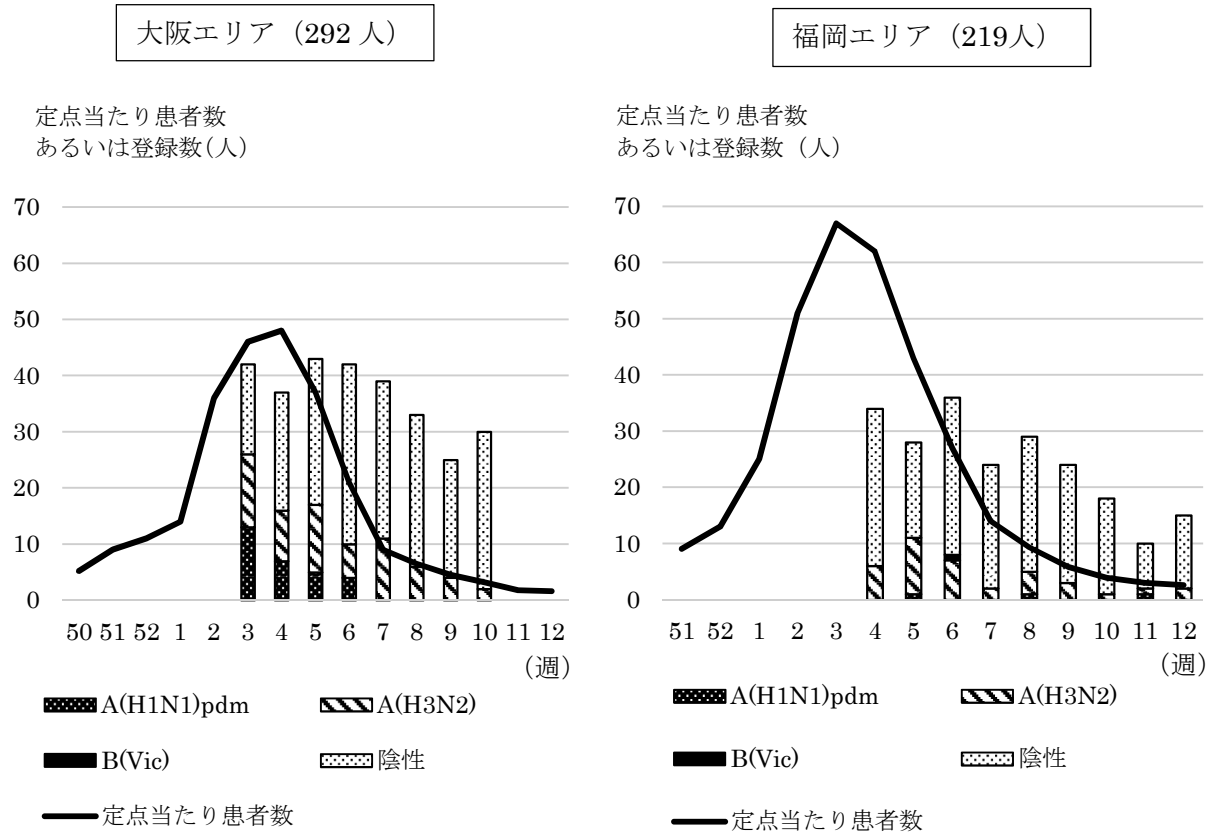


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2018/19 シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と型・亜型・系統

		n	(%)
陰性	n=276		
陽性	n=121		
A(H1N1)pdm		30	(24)
A(H3N2)		88	(73)
B(Vic)		1	(1)
A(H1N1)pdm, A(H3N2)		2	(2)

表 2. 受診時の症状比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 [a]
	症例 (N=121)	対照 (N=276)	
最高体温（℃）	39.3 [38.0-41.0]	39.0 [38.0-41.2]	<0.01
最高体温（℃）			
38.0-38.9	33 (27)	128 (46)	
≥39.0	88 (73)	148 (54)	<0.01
咳（あり）	104 (86)	212 (77)	0.04
咽頭痛（あり）	11 (9)	46 (17)	0.05
鼻汁（あり）	116 (96)	265 (96)	0.21
呼吸困難感（あり）	26 (21)	95 (34)	0.01
発症～受診（日）	1 [0-4]	1 [0-5]	0.13
0-2	116 (96)	255 (92)	
≥3	5 (4)	21 (8)	0.20

[a] カイ 2 乗検定あるいは Fisher の正確検定あるいは 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 [a]
	症例 (N=121)	対照 (N=276)	
男児	67 (55)	149 (54)	0.80
年齢（歳）	1 [0-2]	1 [0-2]	0.10
年齢			
6～11 ヵ月	8 (7)	20 (7)	
1 歳	59 (49)	159 (58)	
2 歳	54 (44)	97 (35)	0.20
同胞（あり）	88 (73)	162 (59)	<0.01
通園（あり）	85 (70)	173 (63)	0.15
同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴	42 (35)	18 (7)	<0.01
基礎疾患 [b] による通院（あり）	8 (7)	28 (10)	0.26
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	50 (41)	88 (32)	
5-9 回	29 (24)	81 (29)	
≥10 回	42 (35)	107 (39)	0.18
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種（あり）	19 (16)	51 (18)	0.50
昨シーズンの医師診断インフルエンザ（あり）	16 (13)	33 (12)	0.72

[a] カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定.

[b] 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.　2018/19 シーズンのワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		P 値 [a]	OR [b] (95%CI)	
	症例	対照		Crude	Adjusted [c]
全対象者	***(N=121)***	***(N=276)***			
0 回	76 (63)	132 (48)		1.00	1.00
1 回	7 (6)	26 (9)		0.27 (0.09-0.81)	0.17 (0.04-0.67)
2 回	38 (31)	118 (43)	0.02	0.56 (0.32-0.99)	0.58 (0.29-1.13)
				Trend P: 0.03	Trend P:0.10
大阪	***(N=85)***	***(N=142)***			
0 回	57 (67)	68 (48)		1.00	1.00
1 回	5 (6)	14 (10)		0.28 (0.07-1.09)	0.13 (0.02-0.75)
2 回	23 (27)	60 (42)	0.02	0.44 (0.21-0.93)	0.41 (0.17-1.03)
				Trend P:0.02	Trend P:0.04
福岡	***(N=36)***	***(N=134)***			
0 回	19 (53)	64 (48)		1.00	1.00
1 回	2 (6)	12 (9)		0.26 (0.04-1.66)	0.10 (0.004-2.42)
2 回	15 (42)	58 (43)	0.76	0.79 (0.33-1.91)	1.72 (0.33-9.00)
				Trend P:0.57	Trend P:0.41

OR：オッズ比、CI：信頼区間.

[a] カイ 2 乗検定

[b] 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] 調整変数：性、年齢(0/1/2 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）、同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴

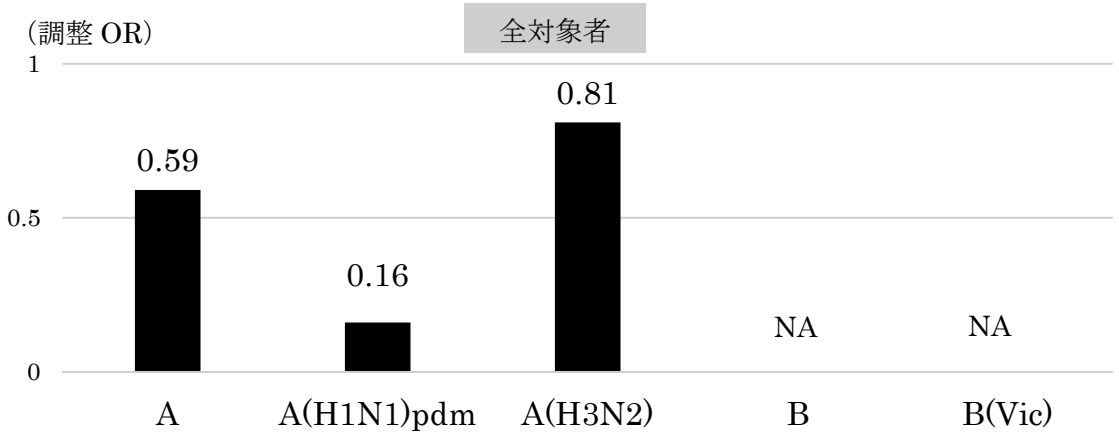


図 3.　2018/19 シーズンのワクチン接種のオッズ比（OR）、型・亜型・系統別

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(0/1/2 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）、同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴（ただし、A(H1N1)pdm の発症者は発症～受診の日数≥3 日がいなかったため調整変数から発症～受診の日数を除いて OR を算出した). NA：計算できず.

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：2019/20 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
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
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　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
研究分担者　伊藤　一弥　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
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学医学部・附属病院事務局
共同研究者　迎　恵美子　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　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

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シーズンから多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施している。2017/18シーズンまでは6歳未満小児を対象としてきたが、2018/19シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児に対象を絞り、同じ手法でワクチン有効性を評価した。当該結果の頑健性を確認するため、2019/20シーズンも引き続き3歳未満小児を対象としてワクチン有効性研究を継続したので報告する。

大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所7施設において、2019/20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3歳未満の小児642人（男334人、女308人、平均年齢1.4歳）を対象とした。登録時に、2019/20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73%（95%信頼区間［CI］：31%～89%）、2回接種で62%（95% CI：25%～81%）であり、統計学的に有意な発病予防効果を認めた。亜型・系統別の分析では、最も多く検出されたA（H1N1）pdm型に対して2回接種の有効率は58%（95%CI：15%～79%）と有意であった。

A. 研究目的

インフルエンザはVaccine Preventable Diseases（VPD）の1つであり、分析疫学手法に基づくワクチン有効性の論拠を得ることは、公衆衛生上の重要課題である。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。

症例・対照研究の一種であるtest-negative designは、インフルエンザワクチンの有効性をモニタリングするための手法として2010年頃から欧米諸国で適用されはじめ[1-3]、現在は世界標準の手法となっている。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[4, 5]。

本研究班では、諸外国のプロトコールを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施してきた。2013/14シーズン以降の5シーズンは6歳未満小児を対象とし、2013/14シーズンは大阪府で予備調査を、2014/15～2017/18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[6-8]。2018/19シーズは規定接種量の少ない3歳未満小児に対象を絞り、大阪府と福岡県の2地域で調査を実施した[9]【注：昨年度の報告書に結果を掲載したが、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書に最終結果として改めて掲載している】。当該結果の頑健性を確かめるため、2019/20シーズンも引き続き3歳未満小児を対象に調査を継続したので報告する。

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7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、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2019/20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˚C以上の発熱 plus［咳、咽頭痛、鼻汁 and/or 呼吸困難感］）で参加施設を受診した小児
② 受診時の年齢が3歳未満
③ 38.0˚C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、本研究の対象から除外した。

- 2019年10月1日の時点で、月齢6ヵ月未満（生年月日：2019年4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3歳未満小児である（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6シーズンの調査に準ずる系統的手順で登録を行った[6-9]。すなわち、毎週、各施設においてある時点（例：月曜日・午前診療の開始時）以降、発熱と呼吸器症状で受診した3歳未満小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、1週間あたり15人を対象者数の目標として連続して登録した。

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。2019/20 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、2019/20 シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/Brisbane/02/2018 (IVR-190)(H1N1) pdm09, A/Kansas/14/2017(X-327)(H3N2), B/Phuket/3073/2013(山形系統), B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A)(ビクトリア系統) であり、2018/19 シーズンから A(H1N1) pdm、A(H3N2) 株が変更となった。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て保護者または医師が転記した。

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、2019/20 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°C)」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) × 100 (%) として算出した。

サンプルサイズの計算にあたり、2018/19 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＝ 3：7、②有意水準 5％ (両側)、検出力 80%、③対照のワクチン接種率 25%、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 45%～75% (OR：0.25～0.55) 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、200 人 (有効率 75%) から 750 人 (有効率 45%) となる。これまでの実績に基づき、7 施設で 1 週間あたり 15 人を登録すれば、必要人数の下限は十分に超える (15 人／週× 9 週× 7 施設＝ 945 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 3911、平成 29(2017) 年 11 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[10]、インフルエンザ定点あたり報告患者数が 1 人を超えた週は、福岡では 2019 年第 37 週 (9 月 9 日～9 月 15 日)、大阪では 2019 年第 47 週 (11 月 18 日～11 月 24 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、福岡ともに 2019 年第 51 週 (12 月 16 日～) から登録を開始した。2020 年第 1 週は年末年始のために登録期間には含めず、大阪および福岡ともに 2020 年第 8 週 (～ 2 月 23 日) まで計 9 週間の登録を行った。

研究期間中の登録総数は 726 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、福岡ともに A(H1N1)pdm 型が最多であった。これらの動向は、大阪あるいは福岡における病原体サーベイランス結果[11] 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 52 人、データ解析に使用する情報が欠損している者 12 人を除外した。本調査では、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おり、今シーズンは 20 人が期間外の登録であったので解析段階で除外した。最終解析対象は 642 人であり (男 334 人、女 308 人、平均年齢 1.4 歳)、症例 (PCR 陽性) は 124 人、対照 (PCR 陰性) は 518 人であっ

た。症例の亜型・系統は、A(H1N1)pdm 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。最高体温は症例の方が高かった（P<0.01）。咳、咽頭痛および呼吸困難感は症例と対照で有意差を認めなかった（それぞれ P=0.25, 0.43, 0.08）。鼻汁を呈した割合は対照で多かった（P<0.01）。発症から受診までの期間は有意差を認めなかった（P=0.75）。

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項目は同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴あり（P<0.01）のみであった。対照は症例と比べて、通園（あり）と昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、過去 1 年間の医療機関の受診回数が多かった（それぞれ P=0.03, P<0.01, 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。2019/20 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（72% vs. 40%）、2 回接種した者の割合は対照で高かった（20% vs. 41%）。多変量解析の結果、1 回接種の調整 OR は 0.27（95%CI: 0.11～0.69）、2 回接種の調整 OR は 0.38（95%CI: 0.19～0.75）であり、1 回接種および 2 回接種ともに OR が低下した。ワクチン有効率は 1 回接種で 73%（95%CI：31%～89%）、2 回接種で 62%（95%CI：25%～81%）であった。地域別にみても、2 地域ともに調整 OR は低下し、全対象者の結果と同様であった。

図 3 にワクチン接種の調整 OR を型・亜型・系統別に示す。2 回接種の調整 OR は A 型インフルエンザに対して 0.42（95%CI:0.21～0.85）、亜型別にみると A(H1N1)pdm に対して 0.42（95%CI: 0.21～0.85）であり、ワクチン有効率はともに 58% であった。A(H3N2) および B(Vic) インフルエンザは陽性者が少なく調整 OR を算出できなかった。

図 4 にワクチン接種の調整 OR を年齢別に示す。1 歳における 2 回接種の調整 OR は 0.08（95%CI: 0.01～0.50）であり統計学的に有意であった。2 歳における調整 OR は 0.36（95%CI:0.13～1.01）であり統計学的に有意ではなかった。0 歳は対象者数が少なく調整 OR は算出できなかった。

D. 考察

3 歳未満小児における 2019/20 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 73%、2 回接種で 62% といずれも統計学的に有意であった。症例における亜型・系統の内訳からみて、ほぼ A(H1N1)pdm に対する有効率と考えられる。2019/20 シーズンはワクチン株と流行株の抗原性の合致度は A(H1N1)pdm において良好であり、当該合致度を一定程度反映する結果となった。

過去 6 シーズンのうち 2013/14～2017/18 シーズンは 6 歳未満を対象としていたが、1～2 歳に限定したサブ解析では、2 回接種の有効率は 55-80% であった[6-8]。また、3 歳未満を対象とした 2018/19 シーズンの 2 回接種の有効率は 42% であった[9]【注：昨年度の報告書に結果を掲載したが、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書に最終結果として改めて掲載している】。主流行株はシーズンごとに異なっているが、今回の調査と同じく A(H1N1)pdm が主流行株であった 2013/14 シーズンと 2015/16 シーズンの有効率は 55% と 67% であった。従って、2019/20 シーズンの有効率（62%）は過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

年齢別に有効率をみると、1 歳における 2 回接種の有効率は 92% で統計学的に有意であり、2 歳における有効率は 64% で統計学的に有意ではなかった。ワクチンの有効率は、原理上、非接種者と接種者の発病率の差に基づいて算出される。そのため、非接種者が既にインフルエンザに対する免疫を有していると、接種者と非接種者の発病率に差が生じにくくなり、ワクチン有効率は低く算出される。2 歳児は 1 歳児よりもインフルエンザに対する何らかの免疫を有しており、結果としてワクチン有効率が低くなった可能性が考えられる。

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つきやすい者」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[12]。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[13]。また 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[14]。本研究では、その登録手順からみても、過去 6 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 3 歳未満の ILI 患者」を代表しう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。2019/20 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 3 歳未満の小児 726 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 73%、2 回接種で 62% であり、いずれも有意に発病を予防した。

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 Caeseele 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, 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, pp 30-44, 2017.

7） 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：2016/17 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, pp 23-36, 2018.

8） 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 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：2017/18 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・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 平成 30 年度総括・分担研究報告書, pp 27-39, 2019.

9） 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 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：2018/19 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・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 令和元年度総括・分担研究報告書, pp 60-68, 2020.
10) 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
11) 国立感染症研究所感染症疫学センター　IASR 週別インフルエンザウイルス分離・検出報告数、2016/17～2020/21 シーズン
https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data2j.pdf
12) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 2017;35(36):4796-4800.
13) 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.
14) 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

なし

G.　研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1.　論文発表

福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 藤岡雅司, 松下享, 久保田恵巳, 八木由奈, 高崎好生, 進藤静生, 清松由美, 廣井聡, 中田恵子, 伊藤一弥, 近藤亨子, 前田章子, 加瀬哲男, 大藤さとこ, 廣田良夫. 3 歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性：2018/19 シーズン（厚生労働省研究班報告として）. IASR 2020; 41: 204-205.

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

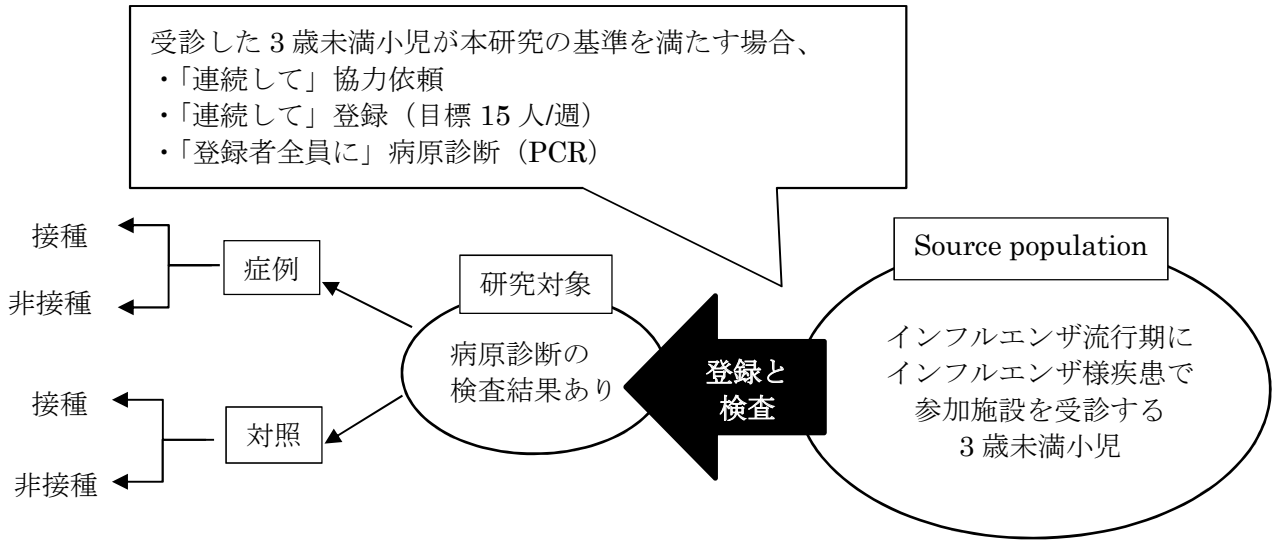


図 1.　調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

毎週、各施設である時点（例：月曜日・午前診療の開始時）以降、発熱と呼吸器症状で受診した 3 歳未満小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 週間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.

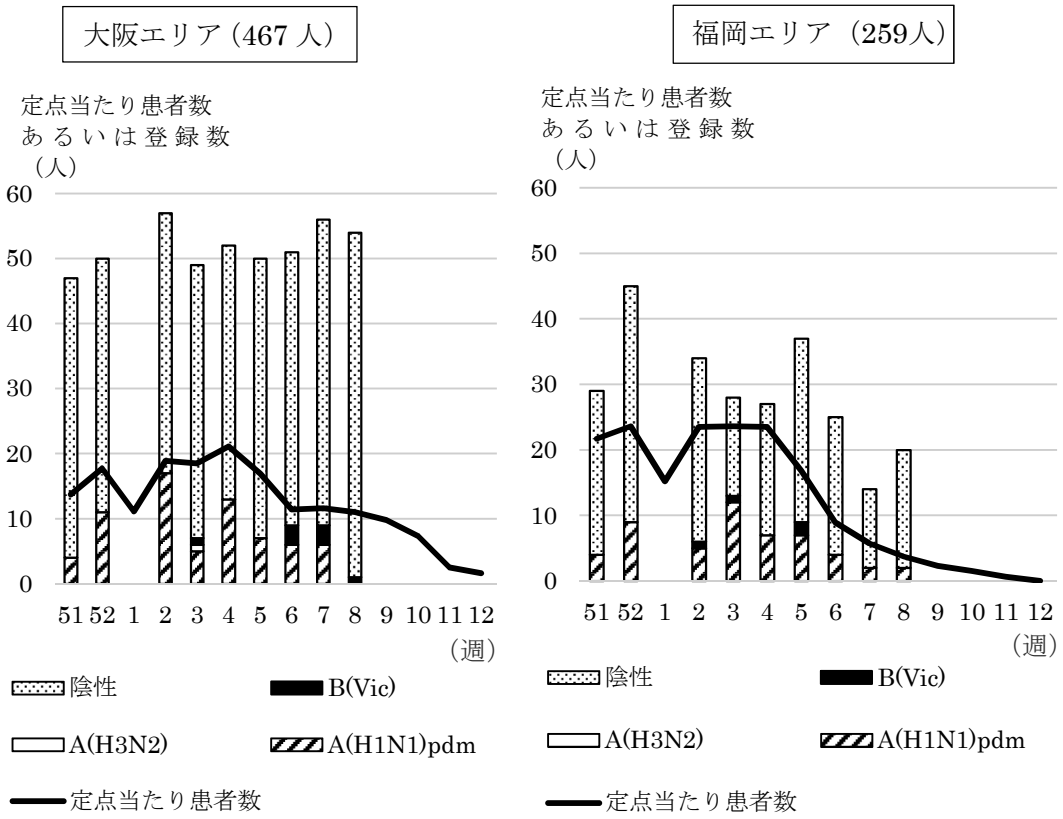


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、（2019/20 シーズン）

表 1. 解析対象の PCR 結果と亜型・系統

		n	(%)
陰性	n=518		
陽性	n=124		
A(H1N1)pdm		111	(89)
A(H3N2)		1	(1)
B(Vic)		12	(10)

表 2. 受診時の症状比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 [a]
	症例 (N=124)	対照 (N=518)	
最高体温（℃）	39.3 [38.0-42.0]	38.9 [38.0-41.5]	<0.01
最高体温（℃）			
38.0-38.9	39 (31)	260 (50)	
≥39.0	85 (69)	258 (50)	<0.01
咳（あり）	92 (74)	357 (69)	0.25
咽頭痛（あり）	17 (14)	58 (11)	0.43
鼻汁（あり）	111 (90)	497 (96)	<0.01
呼吸困難感（あり）	23 (19)	135 (26)	0.08
発症～受診（日）	1 [0-7]	1 [0-7]	0.55
0-2	115 (93)	476 (92)	
≥3	9 (7)	42 (8)	0.75

[a] カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定.

[b] 呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、神経疾患、血液疾患、アレルギー、免疫抑制状態など.

表 3. 特性比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 [a]
	症例 (N=124)	対照 (N=518)	
男児	62 (50)	272 (53)	0.62
年齢（歳）	1 [0-2]	1 [0-2]	0.11
年齢			
6～11 ヵ月	8 (6)	45 (9)	
1 歳	54 (44)	254 (49)	
2 歳	62 (50)	219 (42)	0.27
同胞（あり）	90 (73)	331 (64)	0.07
通園（あり）	75 (60)	365 (70)	0.03
同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴	43 (35)	16 (3)	<0.01
基礎疾患 [b] による通院（あり）	7 (6)	57 (11)	0.07
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	58 (47)	166 (32)	
5-9 回	34 (27)	134 (26)	
≥10 回	32 (26)	218 (42)	<0.01
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種（あり）	11 (9)	129 (25)	<0.01
昨シーズンの医師診断インフルエンザ（あり）	9 (7)	55 (11)	0.26

[a] カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定.

[b] 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.　2019/20 シーズンのワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		P 値 [a]	OR [b] (95%CI)	
	症例	対照		Crude	Adjusted [c]
全対象者	***(N=124)***	***(N=518)***			
0 回	89 (72)	209 (40)		1.00	1.00
1 回	10 (8)	97 (19)		0.23 (0.11-0.50)	0.27 (0.11-0.69)
2 回	25 (20)	212 (41)	<0.01	0.29 (0.17-0.50)	0.38 (0.19-0.75)
				Trend P: <0.01	Trend P:<0.01
大阪	***(N=70)***	***(N=342)***			
0 回	49 (70)	137 (40)		1.00	1.00
1 回	5 (7)	66 (19)		0.20 (0.07-0.56)	0.33 (0.08-1.37)
2 回	16 (23)	139 (41)	<0.01	0.34 (0.17-0.66)	0.38 (0.15-0.94)
				Trend P:<0.01	Trend P:0.03
福岡	***(N=54)***	***(N=176)***			
0 回	40 (74)	72 (41)		1.00	1.00
1 回	5 (9)	31 (18)		0.28 (0.09-0.88)	0.28 (0.07-1.05)
2 回	9 (17)	73 (41)	<0.01	0.21 (0.08-0.57)	0.24 (0.07-0.88)
				Trend P:<0.01	Trend P:0.02

[a] カイ 2 乗検定.
[b] 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] 調整変数 : 性、年齢(0/1/2 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)、同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴.

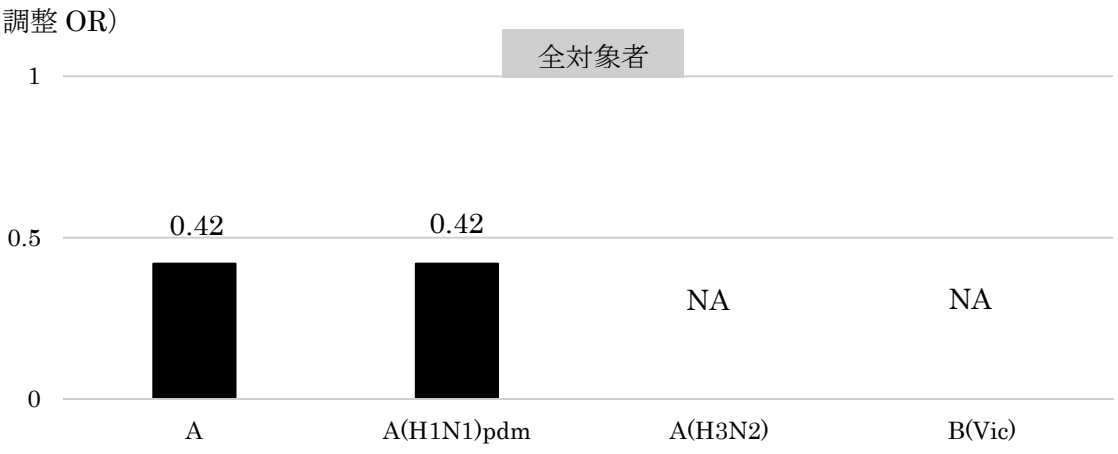


図 3.　2019/20 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、型・亜型・系統別
調整 OR は、条件付きロジスティック回帰モデルにより算出. 層化変数 : 参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃) . 調整変数 : 性、年齢(0/1/2 歳)、発症～受診の日数 (0-2/≥3 日)、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去 1 年間の医療機関受診回数 (0-4/5-9/≥10 回)、同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴. NA : 計算できず.

図 4.　2019/20 シーズンのワクチン接種のオッズ比（OR）、年齢別
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、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）、同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴. NA：計算できず.

プロジェクト研究

3）インフルエンザ分科会

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）
分担研究報告書

2019/20 シーズンの土浦市４小学校における インフルエンザワクチン有効率の迅速検査結果による検討

研究協力者　山口　真也　国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児周産期診療部長

研究要旨

2006/07 シーズンから行っている土浦市の 4 つの公立小学校における、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性解析を、2019/20 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=1706）。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 17.5%、B 型が 0.2% であった。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、A 型が 39%（95%CI: 9 〜60%）で、B 型はサンプルサイズが小さく検討できなかった。有熱期間は、A 型でワクチン接種群と非接種群の間で有意な差を認めた。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。過去 3 年間のインフルエンザ罹患歴と今年度のインフルエンザ発症との相関を検討したところ、今年度と同じ AH1N1pdm が流行した 2018/19 シーズンのみ、罹患歴が今年度の A 型発症と有意な陰性相関を認めた。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

毎年流行する季節性インフルエンザは、高齢者の肺炎や乳幼児に時折見られるインフルエンザ脳症などの重篤な合併症にとどまらず、学童や成人の欠席・欠勤などにより、毎年大きな社会的損失をもたらしている。本邦では国民皆保険や児童の医療費全額補助、および医師側の過度なリスク回避傾向のために迅速検査診断と抗ウイルス薬が多用されているため、ワクチンによる予防を軽視して、感染した時に治療すればよいという安易な風潮が見られている。しかし、世界保健機構やアメリカの CDC はワクチンを最も重要なインフルエンザ対策と位置づけており、その重要性に変わりはない[1)]。

一方で、病院に来るインフルエンザ患者の多くにワクチン接種歴があることから、ワクチンは効かないという印象を持つ臨床家は多い。だが実際にワクチンの効果が低かったのかどうかは、インフルエンザ発症率をワクチン接種群と非接種群の間で比較して、ワクチン有効率を算出しない限り知ることはできない。なぜなら、ワクチンをうってインフルエンザにかからなかった患者は病院に来ないため、医師の目には見えないからである。最近は、医療機関で test-negative design によるワクチン有効率のスタディがその簡便性から頻繁に行われるようになり、多数の報告が見られるようになったが[2), 3)]、伝統的なコホートスタディの重要性が減じたわけではない。

我々は 2004/05 シーズンから毎年、土浦市の公立小学校をコホートとして、保護者へのアンケートにより児童のワクチン接種歴や迅速検査診断によるインフルエンザ罹患歴などを聴取し、インフルエンザワクチンの有効性を調査している。学校機関にアンケートの配布回収を依頼するため、前向きコホート研究を低いコストで実施することができるのが特徴であり、2006/07 シーズンからは対象校を 4 校に増やし、2018/19 シーズンまでの 13 年間に、新型インフルエンザの流行があった 2009/10 シーズンを除き、のべ 12 年間、同じ 4 校で連続してワクチン有効率の調査を行ってきた。

インフルエンザは、毎年流行するウイルスが少しずつ変異したり、流行株が変わったりするため、ワクチンの有効率は年ごとに変動する事が知られている。そのため、臨床的にワクチンの有効率を毎年モ

ニターすることは、ワクチン行政の評価のために重要である。以上より、我々は2019/20シーズンにも、前年度までと同じフィールドとデザインを用いて、アンケートによるワクチン有効率の調査を行った。

B. 研究方法

土浦保健所・土浦市教育委員会・土浦市医師会・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2019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2020年1月上旬に配布し、2週間後に回収した。アンケートは学年・クラス・出席番号・イニシャル・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。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、接種日について情報収集した。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、最高体温、インフルエンザの型、抗インフルエンザ薬の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回のみの児童はワクチン接種群に入れて検討した。アウトカムは迅速抗原検査陽性のインフルエンザとし、A型もしくはB型と分類した。昨年度のワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴については、2年生以上についてはイニシャルと生年月日により昨年度のデータと照合し、その結果を用いた。1年生については、昨年度のデータがないため、調査票Aで得られた回答を使用した。得られた結果はSTATA version 10を用いて解析した。本調査は2019年10月から2020年3月に小学校が新型コロナウイルス対策のために全面休校されるまでの期間で行われた。

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2019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（2019年10月1日時点）は合計で1819人、回答は1706名からあり、回収率は全体で93.8%、学校別回収率はそれぞれ92.8%、104.2%、83.0%、102.1%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

2019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875名、4校全体での接種率は52.3%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、53.4%、51.5%、57.5%、45.1%であった。

4校全体で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=0.003）。4校全体で低学年（1-3年生）と高学年（4-6年生）の間の接種率について比較したところ、低学年は55.3%、高学年は47.3%で、統計学的に有意な差を認めた（Chi-square 10.6, 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65名、43名、87名、57名であった。これに対して、質問票Bの回収数はそれぞれ、58枚（89.2%）・84枚（195.3%）・96枚（110.3%）・63枚（110.5%）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298名（発症率17.5%）、B型発症者は3名（発症率0.2%）であった。B型については、発症者が少ないため以後の解析から除外した。

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488名（発症率26.2%）、B型発症者は3名（発症率0.002%）であった。A型に2回罹患したと回答した児は5名であった。B型については、発症者が少ないため以後の解析から除外した。

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。A型において低学年と高学年で発症率に有意差を認めた。（P<0.001）。

4. 流行曲線

各校のA型インフルエンザ流行曲線を図1に示す。2019/20シーズンのA型インフルエンザは、第二小以外の3校において2019年12月にA型の流行を認め、年が明けてからは収束した。第二小のみは、1月下旬にA型の小規模な流行を認めた。

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A型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が13例存在した。その13例は、ワクチン有効率の解析においては、非接種として扱った。4校全体のワクチン接種回数ごとA型インフルエンザ発症率を表7に示す。A型について、接種回数と発症率の間にトレンド解析で有意な相関を認めなかった（P=0.957）。

有効率の単変量解析はカイ2乗検定、多変量解析では各種リスク因子を強制投入した無条件ロジスティック回帰モデルを用いた（表8）。

多変量解析ではA型発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.61、ワクチン有効率は39%（95%CI:9～60%）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。A型では学年（年齢）が1増える毎に発症率が0.78倍となる有意な陰性相関が認められた。昨年度のワクチン接種歴は、今年度のA型発症のリスクを1.49倍にするという境界域の陽性相関を認めた。

8. 抗インフルエンザ薬

A型に対する抗インフルエンザ薬の処方割合を表10に示す。イナビルの処方頻度が一番高く、昨年大量に使われたゾフルーザの使用は少なかった。

9. 発熱期間

A型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型について、タミフル群、リレンザ群、イナビル群、ゾフルーザ群、処方なし群間の発熱時間の差はoneway ANOVA解析で有意であった（P=0.026）。しかしScheffe法による多重比較検定では、いずれの群間の組み合わせも有意な差を認めなかった。

10. ワクチン接種による有熱期間の差

ワクチン接種の有無による有熱時間を表12に示す。A型の有熱時間について、ワクチン接種による有意差を認めた（Student's t test, P=0.028）。

11. ワクチン接種による最高体温の比較

今年度から質問票Bに経過中の最高体温の記載を追加した。ワクチン接種群と非接種群間で、最高体温は接種群が平均0.2℃低かった（表13. Student's t test, P=0.020）。

12. 発熱してから迅速検査を受けるまでの時間

急な発熱を認めてから、医療機関で迅速検査を受けるまでの平均時間は、A型が16.5時間（標準偏差9.3時間）であった。

13. 昨年度のデータとのマッチング

質問票にイニシャルの項目を加え今年で4年目となったため、今回の調査でも、質問票Aで昨年度のワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を聴取して得た結果と、実際に昨年のデータから得た結果を比較検討した。その結果、4校の2年生以上の全生徒数1412名のうち1159名（82.1%）でデータのマッチングを行え、今年の2年生以上で昨年度にA型に罹患したと答えた292名のうち実際に記録でそれが確認されたのは196名（67.1%, kappa 0.54）、B型に罹患したと答えた65名のうち記録で確認できたのは2名（3.1%, kappa 0.05）であった。ワクチン接種歴については、昨年度にワクチンを1回以上接種したと回答した680名のうち、記録で確認できたのは611名（89.9%, kappa 0.85）であった。

過去3年間のA型罹患歴と、2019/20シーズンのA型罹患との相関を表14に示す。各年度とも罹患歴がある群の方がない群よりも今年度のA型罹患率は低かったが、2018/19シーズン以外は単変量解析で統計学的有意には達しなかった。

2012/13シーズン以降の、茨城県衛生研究所で分離されたインフルエンザウイルスのサブタイプの割合を表15に示す。2016/17シーズンはAH3、2017/18シーズンはB型を中心とした3者混合、2018/19シーズンはAH1とAH3の混合（1月末まではAH1、2月以降はAH3）、2019/20シーズンはAH1の単独流行であった。

D. 考察

表15に示したように、茨城県感染症情報センターによると2019/20シーズンに茨城県内で分離されたインフルエンザウイルスは、ほぼ全てがAH1pdmであった[4]。2018/19シーズンには、1月末まではAH1、2月以降はAH3の流行を認めたが、同シーズンの本調査ではA型の流行を1月に認めていたため、おそらく2018/19シーズンの本調査のA型はほとんどがAH1であったことが推測される。表14では、過去3年間の中で2018/19シーズンのみが2019/20シーズンのA型発症と有

意な陰性相関を認めたが、それは両年が同じAH1の流行であったため、既往感染による自然獲得免疫が今年度の発症予防に寄与したという可能性を示唆するものと思われる。

昨年と一昨年の調査で、前シーズンのインフルエンザ罹患に関する保護者の記憶バイアスが大きいことを報告したが、今回の調査でも同様の結果であった。2018/19シーズンはA型罹患歴のkappaが0.42、B型のkappaが0.60であったが、今シーズンは、それぞれ0.54と0.05であった。前シーズンに大きな流行を認めた型については翌年の保護者の記憶が鮮明で、比較的良好なkappa値となるが、前シーズンに小さな流行しかなかった型についての保護者の記憶は曖昧で、翌年に低いkappa値を示すことがまた示された。

今年度の調査から最高体温についても聴取するようにしたが、ワクチン接種群は非接種群に比べて平均0.2℃低い最高体温であった（P=0.020）。また発熱期間も接種群は平均7.6時間短いという結果が得られた（P=0.028）。ワクチンの有効率は点推定で39%と決して高い数値ではないが、発症を予防はできなくても軽症化には寄与しているということが本調査でも示された。

既往感染による自然獲得免疫が発症予防に役立つのかという命題について、今回の調査で初めて一つの結果を示すことができたが、今後も本調査を繰り返し、本年のような単独流行があった年の罹患歴が、次に同じサブタイプの流行した年に感染防御に働くのかどうかを明らかにしたい。

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） Nowak GJ, Sheedy K, Bursey K, et al. Promoting influenza vaccination: insights from a qualitative meta-analysis of 14 years of influenza-related communications research by U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine. 2015 Jun 4;33(24):2741-56.

2） Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE,et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains; US Flu-VE Network. Clin Infect Dis. 2012 Oct;55(7):951-9.

3） Danuta M Skowronski, Catharine Chambers, Suzana Sabaiduc, et al. Interim estimates of 2016/17 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2), Canada, January 2017. Euro Surveill. 2017 Feb 9; 22(6): 30460.

4） https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/idwr/influenza/documents/2019sflureport19.pdf

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

なし

表1 各校学年別人数構成

	学年						
学校名	1	2	3	4	5	6	合計
第二小	72	88	66	70	89	68	453
大岩田小	69	49	73	51	68	65	375
土浦小	90	102	91	65	96	49	493
都和小	63	60	78	54	66	64	385
合計	294	299	308	240	319	246	1,706

表2 各校毎ワクチン接種回数*

	接種回数			
学校名	0	1	2	合計
第二小	206	30	206	442
%	46.6	6.8	46.6	100
大岩田小	179	26	164	369
%	48.5	7.1	44.4	100
土浦小	205	46	231	482
%	42.5	9.5	47.9	100
都和小	209	24	148	381
%	54.9	6.3	38.9	100
合計	799	126	749	1,674
%	47.7	7.5	44.7	100

ワクチン接種歴不明の32名を除く

表3 学年別ワクチン接種回数

	学年						
接種回数	1	2	3	4	5	6	合計
0	126	127	132	116	177	121	799
%	43.2	44.1	43.6	49.0	56.2	50.6	47.7
1	21	18	24	16	22	25	126
%	7.2	6.3	7.9	6.8	7.0	10.5	7.5
2	145	143	147	105	116	93	749
%	49.7	49.7	48.5	44.3	36.8	38.9	44.7
合計	292	288	303	237	315	239	1,674
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の32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	58	84	95	60	297
B型1回	0	0	1	1	2
A型1回・B型1回	0	0	0	1	1
非感染	395	291	397	323	1,406
合計	453	375	493	385	1,706

表5 学年別インフルエンザ発症率

	低学年	高学年	
罹患率	(n=901)	(n=805)	
A型	23.2%	11.1%	Pr < 0.001
B型	0.1%	0.3%	

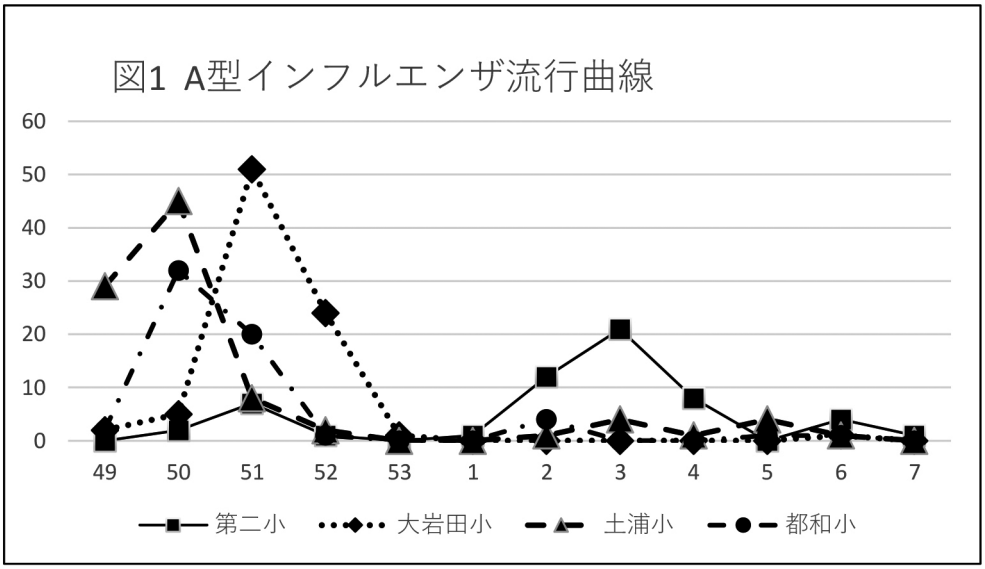


表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

		非接種群 (n=812)	接種群# (n=862)	P-value
学年	(mean, SD)	3.55 (1.70)	3.31 (1.68)	0.003
性別*	男子	392 (48.4)	425 (49.4)	0.693
兄弟数$	(mean, SD)	2.46 (1.03)	2.12 (0.76)	<0.001
基礎疾患!		81 (10.2)	108 (12.7)	0.12
昨年度ワクチン接種 +		109 (15.4)	694 (88.4)	<0.001
昨年度A型罹患¥		179 (25.3)	210 (26.8)	0.518
昨年度B型罹患¥		11 (1.6)	11 (1.5)	0.803

( )内は列パーセントを示す(学年は行パーセント)
兄弟数の比較はMann-Whitney U test、他はPearsonカイ2乗検定による

以下の不明者を除く
ワクチン接種歴不明 32名
* 性別不明 24名
$ 兄弟数不明 32名
! 基礎疾患不明 49名
+ 昨年度ワクチン接種歴不明 194名
¥昨年度A型罹患歴不明 192名
¥昨年度B型罹患歴不明 243名

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			
	0 (n=799)	1 (n=126)	2 (n=749)	合計 (n=1,706)
A型罹患	124 (15.5)	36 (28.6)	115 (15.4)	298 (17.5)
B型罹患				

( )内はパーセント
ワクチン接種回数不明32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	0.94	0.73-1.22	0.634	0.61	0.40-0.91	0.017
B型Flu						

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

	A型Flu			B型Flu		
リスク因子	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
学年	0.78	0.71-0.85	<0.001			
性別 (ref=女子)	1.40	1.06-1.86	0.019			
兄弟数	0.92	0.78-1.08	0.285			
基礎疾患	1.16	0.74-1.81	0.526			
昨年度ワクチン接種	1.49	0.98-2.25	0.06			
昨年度A型罹患	0.77	0.55-1.08	0.126			
昨年度B型罹患						
本年度ワクチン接種	0.61	0.40-0.91	0.017			

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	85	28.8		
リレンザ	39	13.2		
イナビル	142	48.1		
ゾフルーザ	24	8.1		
なし	5	1.7		
合計	295	100.0		100.0

表11 抗インフルエンザ薬処方による発熱時間の差

	A型発熱時間			B型発熱時間		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
タミフル	85	63.3	26.3			
リレンザ	39	55.0	23.7			
イナビル	142	62.2	31.6			
ゾフルーザ	24	59.4	23.8			
なし	5	89.2	49.9			

P=0.026

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱時間

	A型			B型		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
ワクチン接種群	138	58.2	24.2			
ワクチン非接種群	134	65.8	31.6			

P=0.028

表13 ワクチン接種の有無による型ごと最高体温

	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	137	39.42	0.69			
ワクチン非接種群	136	39.62	0.74			

P=0.020

表14 過去3年間のA型罹患歴と2019年度A型発症の関連

	2016/17 (n=635)		2017/18 (n=931)		2018/19 (n=1252)	
	非罹患	罹患	非罹患	罹患	非罹患	罹患
2019/20 A型罹患率	12.6	6.9	15.4	10.6	17.6	10.1
	P=0.107		P=0.296		P=0.006	

表15 茨城県衛生研究所で分離されたインフルエンザウイルスサブタイプの割合

	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19	2019/20
AH1pdm	2.0	32.8	3.6	41.7	6.2	27.7	52.4	98.9
AH3	94.7	29.0	87.4	12.2	78.1	23.4	47.7	0
B	3.3	38.2	9.0	46.1	15.6	48.4	0	1.1

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　中島　　啓　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　鈴木　幹三　名古屋市立大学　地域包括医療学
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学 医学部・附属病院
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　青島　正大　川崎幸クリニック呼吸器内科
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　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　丹羽　俊朗　浜田・浅井医院 呼吸器科
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　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 看護部
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　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　塚尾　仁一　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　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　平山　達朗　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

研究協力者　山城　　信　沖縄県立中部病院 呼吸器内科
研究協力者　喜舎場朝雄　沖縄県立中部病院 呼吸器内科
研究協力者　高田　俊範　魚沼基幹病院新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院
研究協力者　田中　純太　魚沼基幹病院新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院
研究協力者　榊原　智博　東北労災病院 呼吸器内科
研究協力者　西　　耕一　石川県立中央病院 呼吸器内科
研究協力者　西辻　　雅　石川県立中央病院 呼吸器内科
研究協力者　寺島　　毅　東京歯科大学市川総合病院 呼吸器内科
研究協力者　松崎　　透　東京歯科大学市川総合病院 呼吸器内科
研究協力者　中島　隆裕　東京歯科大学市川総合病院 呼吸器内科
研究協力者　黒田　　葵　東京歯科大学市川総合病院 呼吸器内科
研究協力者　岩見　枝理　東京歯科大学市川総合病院 呼吸器内科
研究協力者　飛野　和則　飯塚病院 呼吸器内科
研究協力者　吉峯　晃平　飯塚病院 呼吸器内科
研究協力者　田坂　定智　弘前大学呼吸器内科学講座
研究協力者　富井　啓介　神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
研究協力者　桜川　敬子　神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
研究協力者　中川　　淳　神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
研究協力者　平林　亮介　神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
研究協力者　黒沼　幸治　札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科講座
研究協力者　牧野　英記　松山赤十字病院 呼吸器内科
研究協力者　西垂水和隆　今村総合病院 救急・総合内科
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

研究要旨

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、多施設共同・症例対照研究を実施した。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65～90歳の患者。対照は、症例と性、出生年度、外来受診日が一致する同一機関受診患者5人（可能な限り）を選定した。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した。解析は、Conditional logistic modelを用いて、肺炎および肺炎球菌性肺炎に対するインフルエンザワクチン接種と肺炎球菌ワクチン接種のオッズ比（OR）および95%信頼区間（CI）を算出した。

2016年10月より2019年12月までに、全国41医療機関より834人（症例159人、対照675人）の登録があった。解析対象は、検討する変数に欠損値のない735人（症例141人、対照594人）とした。

肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種0.89（95%CI：0.59-1.35）、肺炎球菌ワクチン接種1.17（95%CI：0.78-1.76）となった。23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-varent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23）接種5年以内に限定したPPSV23接種の調整ORは1.21（0.81-1.81）であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、PPSV23接種の調整ORは1.42（95%CI：0.59-3.41）であった。

本研究においては、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種は、高齢者肺炎と有意な関連はみられなかった。

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13価肺炎球菌結合型ワクチン（13-varent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13）が高齢者に対して適応拡大され、同年10月より23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-varent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23）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インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの両方の予防効果を同時に検討した研究は少ない。我々は、先行研究で肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎に対する有効性を明らかにした[1)]。本研究では、調査地域を追加し、PPSV23定期接種化後の両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、あるいは両方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3か月以内）とした。

3）除外基準：高齢者施設入所者、誤嚥性肺炎（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。

3. 情報収集

所定の調査票により収集した。

1）患者情報：医師が記入した。

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の接種歴
・肺炎球菌ワクチンの接種歴（PPSV23 1回目、2回目、PCV13 1回目）

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）が記入した。

・記入日、年齢
・身長、体重
・生活場所（自宅、高齢者住宅）、6歳以下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（接種半年以内）
・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. 研究予定期間

1）症例・対照集積期間

2016年10月1日～2019年9月30日（症例）・2019年12月31日（対照）

2）研究実施期間

2016年10月1日～2023年3月31日

5. 統計学的解析

症例と対照の特性比較では、Wilcoxon rank-sum test、Chi-square test、Fisher の正確検定を適宜必要な箇所に用いて算出した。インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの全肺炎および肺炎球菌性肺炎に対する OR、および95%CI は、Conditional logistic regression model を用いて算出した。各接種群の粗 OR、調整 OR、およびそれぞれの95%CI を計算した。調整変数は臨床的に肺炎発症に関連する因子を選択した。

全肺炎（解析対象全体［PPSV23接種、PCV13接種、PPSV23と PCV13の両方接種を含む］についての解析）、全肺炎（PPSV23接種 5 年以内に限定）についての解析を行った。BMI（3 段階）、6 歳以下の小児と同居、呼吸器疾患、脂質異常症、消化器疾患、ADL（自立と寝たきり・準寝たきり）とした。

次に、肺炎球菌（PPSV23接種 5 年以内に限定）に限定した解析を行った。調整変数は、BMI（3 段階）、6 歳以下の小児と同居、脂質異常症とした。

統計学的に有意なレベルは、$p < 0.05$ とした。解析には、R version 4.1.0 (The R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。

（倫理面への配慮）

1） 本研究は名古屋市立大学看護学部、亀田総合病院、大阪市立大学大学院医学研究科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した。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。

3） 個人情報の保護
解析に際しては、個人名は一切公表せず、調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。また、調査票は施錠したキャビネットに保管した。

C. 研究結果

2016年10月より2019年11月までに、全国41医療機関より834人（症例159人、対照675人）の登録があった。解析対象は、検討する変数に欠損値のない735人（症例141人、対照594人）とした。

1. 全肺炎（解析対象全体）についての解析

1） 症例と対照の特性比較（表 1）

インフルエンザワクチン接種率は、症例40%、対照43%、肺炎球菌ワクチン接種率は、症例57% 、対照55%で、ともに両群で差を認めなかった。接種した肺炎球菌ワクチンの内訳は、症例と対照で PPSV23のみがそれぞれ76例（54%）、304例（51%）、PCV13のみが 1 例（1%）、10例（2%）、両方接種が 1 例（1%）、11例（2%）、種類不明が 2 例（1%）、3 例（1%）であった。BMI は、症例で18.5（kg/m^2）未満の者の割合が対照より多かった（23% vs. 11%, $p<0.001$）。6 歳以下の小児と同居（14% vs. 3%, $p<0.001$）および ADL で寝たきり・準寝たきり（10% vs. 4%, $p=0.022$）は、症例で有意に多く見られた。基礎疾患では、脂質異常症（19% vs. 29%, $p=0.016$）が対照で多くみられた。その他の基礎疾患は、両群で有意な差を認めなかった。

2） インフルエンザワクチン接種および肺炎球菌ワクチン接種と肺炎との関連（表 2）

インフルエンザワクチン接種の肺炎に対する調整 OR は0.89（95%CI：0.59-1.35）と低下したが有意ではなかった。肺炎球菌ワクチン接種の調整 OR は1.17（95%CI：0.78-1.76）であった。BMI 18.5（kg/m^2）未満、ADL が寝たきり・準寝たきり、および 6 歳以下の小児と同居ありの肺炎に対する調整 OR は、各々1.78（95%CI：1.05-3.01）、2.57（95%CI：1.27-5.17）、および5.44（95%CI：2.67-11.10）となり有意に増加した。

2. 全肺炎（PPSV23接種 5 年以内に限定）についての解析

1） 症例と対照の特性比較（表 3）

インフルエンザワクチン接種率は、症例41%、対照42%、PPSV23接種率は、症例49% 、対照45%で、ともに両群で差を認めなかった。BMI は、症例で18.5kg/m^2未満の者の割合が対照より多かった（24% vs. 11%, $p<0.001$）。6 歳以下の小児と同居（15% vs. 3%, $p<0.001$）は、症例で有意に多く見られた。

基礎疾患では、脂質異常症（19% vs. 29%, p=0.020）が対照で多くみられた。その他の基礎疾患は、両群で有意な差を認めなかった。

2）インフルエンザワクチン接種およびPPSV23接種と肺炎との関連（表4）

インフルエンザワクチン接種の肺炎に対する調整ORは0.97（95%CI：0.64-1.46）と低下したが有意ではなかった。PPSV23接種の調整ORは1.21（95%CI：0.81-1.81）であった。BMI 18.5（kg/m^2）未満、ADLが寝たきり・準寝たきり、および6歳以下の小児と同居ありの肺炎に対する調整ORは、各々1.93（95% CI：1.13-3.29）、2.45（95%CI：1.21-4.94）、および6.33（95%CI：3.05-13.10）となり有意に増加した。

3. 肺炎球菌性肺炎（PPSV23接種5年以内に限定）に限定した解析

肺炎球菌性肺炎は、肺炎141人中31人（22%）であった。

1）症例と対照の特性比較（表5）

症例と対照のインフルエンザワクチン接種率（36% vs. 33%, p=0.832）、PPSV23接種率（42% vs. 40%, p=0.840）であった。6歳以下の小児と同居は症例で有意に多かった（16% vs. 2%, p=0.007）。基礎疾患、BMI、およびADLは、両群で差を認めなかった。

2）インフルエンザワクチン接種およびPPSV23接種（PPSV23接種5年以内に限定）と肺炎球菌性肺炎との関連（表6）

インフルエンザワクチン接種の粗ORは1.14（95%CI：0.50-2.59）、肺炎球菌ワクチン接種の粗ORは1.10（95%CI：0.50-2.45）であった。インフルエンザワクチン接種の調整ORは1.04（95%CI：0.43-2.50）、肺炎球菌ワクチン接種の粗ORは1.42（95%CI：0.59-3.41）であった。

D. 考察

今回、65歳以上の高齢者肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン接種で0.89（95%CI：0.59-1.35）と低下したが、有意には至らなかった。肺炎球菌ワクチン接種についても高齢者肺炎と有意な関連はみられなかった。PPSV23接種5年以内に限定した解析でも肺炎予防効果を検出することはできなかった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析でもPPSV23接種の調整ORの低下は認めなかった。

我々は、先行研究で、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有効性を検討した。インフルエンザワクチン接種と肺炎球菌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された[1)]。

本研究では、調査地域を拡大して、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した。肺炎球菌ワクチン接種の有効性が検出されなかった要因として、小児へのPCV13が定期接種化されたことによる集団免疫効果が関与している可能性がある[2)]。高齢者の肺炎球菌感染症は小児からの肺炎球菌の伝搬が一つの要因と考えられている[3)]。小児へのPCV13の広範な使用により小児における上気道の肺炎球菌定着率が減少し、その間接的な効果により、成人における肺炎球菌感染症も減少している[4)]。また、本邦の最新の報告で、PPSV23がカバーしない血清型（non vaccine type）が28%（2011年9月～2014年2月）から49%（2016年5月から2017年4月）に増加しており、肺炎球菌の血清型置換が肺炎予防効果を検出しづらくしている可能性がある[5)]。

今回、解析対象者の肺炎球菌ワクチン接種のほとんどがPPSV23であった。PCV13の接種者は、全体の3.1%（23例/735例）しか認めておらず、有効性を評価することはできなかった。そのため、今回、PCV13接種に限定した解析は行っていない。

近年、わが国において高齢者肺炎に対するPPSV23の有効性を検討した報告はいくつかみられる[6-8)]。しかし、高齢者肺炎に対してインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性を同時に検討した研究は少ない。また、誤嚥性肺炎の定義を明確にして除外し、市中肺炎に焦点をあてた研究は少ない。誤嚥性肺炎は、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの効果とは関連なく発生すると考えられ、本研究では除外している。さらに、高齢者施設入所高齢者は、肺炎の病原体への暴露状況が市中に在住する高齢者とは異なると考えられる。本研究では結果指標を高齢者の市中肺炎とするため、高齢者施設入所中の患者を対象から除外しており、本研究の長所になると考えられる。

E. 結論

本研究においては、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種は、高齢者肺炎と有意な関連はみられなかった。

参考文献

1) Suzuki K, Kondo K, Washio M, et al. Preventive effects of pneumococcal and influenza vaccines on community-acquired pneumonia in older individuals in Japan: a case-control study. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019;15(9):2171-2177.
2) Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):441-451.
3) Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, et al. A longitudinal household study of Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiology and infection*. 2005;133(5):891-898.
4) Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):760-768.
5) Sando E, Suzuki M, Furumoto A, et al. Impact of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and clinical characteristics of pneumococcal pneumonia in adults: The Japan Pneumococcal Vaccine Effectiveness Study (J-PAVE). *Vaccine*. 2019;37(20):2687-2693.
6) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, 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):7063-7069.
7) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* (*Clinical research ed.*). 2010;340:c1004-c1004.
8) Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, 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):313-321.

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. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 特性比較 （対象全体）（ N=735 ）

特性	症例 n=141	対照 n=594	P
年齢			
平均（range）	75.5 (65-90)	75.5 (65-91)	0.973†
性別			
男性	78 (55)	316 (53)	0.707‡
女性	63 (45)	278 (47)	
肺炎球菌ワクチン			
非接種	61 (43)	266 (45)	0.778‡
接種	80 (57)	328 (55)	
PPSV23のみ	76 (54)	304 (51)	
PCV13のみ	1 (1)	10 (2)	
両方	1 (1)	11 (2)	
種類不明	2 (1)	3 (1)	
インフルエンザワクチン			
非接種	84 (60)	337 (57)	0.571‡
接種	57 (40)	257 (43)	
BMI (kg/m^2)			
< 18.5	33 (23)	65 (11)	<0.001‡
18.5-24.9	87 (62)	376 (63)	
25.0 ≦	21 (15)	153 (26)	
6歳以下の小児と同居			
なし	121 (86)	578 (97)	<0.001‡
あり	20 (14)	16 (3)	
基礎疾患			
呼吸器疾患	67 (48)	244 (41)	0.184‡
高血圧	67 (48)	317 (53)	0.224‡
脂質異常症	27 (19)	174 (29)	0.016‡
心臓病	18 (13)	102 (17)	0.254‡
脳出血・脳梗塞・脳卒中	6 (4)	27 (5)	1.000‡
腎臓病	9 (6)	54 (9)	0.402‡
消化器疾患	13 (9)	84 (14)	0.130‡
糖尿病	35 (25)	136 (23)	0.658‡
日常生活動作(ADL)			
自立	127 (90)	567 (96)	0.022‡
寝たきり・準寝たきり	14 (10)	27 (4)	
肺炎球菌性肺炎	32 (23)		

年齢以外はn (%), †Wilcoxon rank-sum test, ‡Chi-square test, §Fisher’s exact test

表2 肺炎に対するオッズ比（ N=735 ）

	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR* (95%CI)	P
肺炎球菌ワクチン				
非接種	1		1	
接種	1.06 (0.73-1.54)	0.744	1.17 (0.78-1.76)	0.450
インフルエンザワクチン				
非接種	1		1	
接種	0.89 (0.61-1.29)	0.540	0.89 (0.59-1.35)	0.590
BMI (kg/m^2)				
<18.5	2.190 (1.36-3.54)	0.001	1.78 (1.05-3.01)	0.031
18.5-24.9	1		1	
25.0≦	0.593 (0.36-0.99)	0.048	0.59 (0.35-1.00)	0.048
6歳以下の小児と同居				
なし	1		1	
あり	5.97 (3.01-11.9)	<0.001	5.44 (2.67-11.10)	<0.001
呼吸器疾患				
なし	1		1	
あり	1.30 (0.90-1.88)	0.165	1.13 (0.76-1.70)	0.540
脂質異常症				
なし	1		1	
あり	0.57 (0.36-0.90)	0.016	0.70 (0.43-1.13)	0.140
消化器疾患				
なし	1		1	
あり	0.62 (0.33-1.14)	0.124	0.66 (0.35-1.26)	0.210
日常生活動作(ADL)				
自立	1		1	
寝たきり・準寝たきり	2.31 (1.18-4.54)	0.015	2.57 (1.27-5.17)	0.009

*モデルに含めた変数：ワクチン接種、BMI、6歳以下の小児と同居、基礎疾患（呼吸器疾患、脂質異常症，消化器疾患）、ADL

表3 特性比較（ 5年以内にPPSV23接種 ）（ N=709）

特性	症例 n=141	対照 n=584	P
年齢			
平均（range）	75.4 (65-90)	75.2 (65-91)	0.885†
性別			
男性	78 (56)	304 (53)	0.637‡
女性	62 (44)	265 (47)	
PPSV23			
非接種	72 (51)	311 (55)	0.509‡
接種	68 (49)	258 (45)	
インフルエンザワクチン			
非接種	83 (59)	330 (58)	0.848‡
接種	57 (41)	239 (42)	
BMI (kg/m^2)			
< 18.5	33 (24)	60 (11)	<0.001‡
18.5-24.9	86 (61)	362 (63)	
25.0 ≦	21 (15)	147 (26)	
6歳以下の小児と同居			
なし	119 (85)	555 (97)	<0.001‡
あり	21 (15)	14 (3)	
基礎疾患			
呼吸器疾患	66 (47)	231 (41)	0.181‡
高血圧	66 (47)	302 (53)	0.220‡
脂質異常症	27 (19)	165 (29)	0.020‡
心臓病	19 (14)	99 (17)	0.312‡
脳出血・脳梗塞・脳卒中	6 (4)	27 (5)	1.000‡
腎臓病	9 (6)	53 (9)	0.320‡
消化器疾患	13 (9)	83 (15)	0.128‡
糖尿病	34 (24)	130 (23)	0.738‡
日常生活動作(ADL)			
自立	126 (90)	542 (95)	0.025‡
寝たきり・準寝たきり	14 (10)	27 (5)	
肺炎球菌性肺炎	31 (22)		

年齢以外はn (%), †Wilcoxon rank-sum test, ‡Chi-square test, §Fisher’s exact test

表4 肺炎に対するオッズ比（5年以内にPPSV23接種）（N=709）

	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR* (95%CI)	P
PPSV23				
非接種	1		1	
接種	1.14 (0.79-1.65)	0.492	1.21 (0.81-1.81)	0.340
インフルエンザワクチン				
非接種	1		1	
接種	0.95 (0.65-1.38)	0.782	0.97 (0.64-1.46)	0.870
BMI (kg/m^2)				
<18.5	2.32 (1.42-3.76)	<0.001	1.93 (1.13-3.29)	0.016
18.5-24.9	1		1	
25.0≦	0.60 (0.36-1.01)	0.053	0.61 (0.36-1.03)	0.067
6歳以下の小児と同居				
なし	1		1	
あり	7.00 (3.46-14.2)	<0.001	6.33 (3.05-13.10)	<0.001
呼吸器疾患				
なし	1		1	
あり	1.31 (0.90-1.89)	0.160	1.12 (0.75-1.68)	0.580
脂質異常症				
なし	1		1	
あり	0.59 (0.37-0.92)	0.022	0.72 (0.44-1.16)	0.180
消化器疾患				
なし	1		1	
あり	0.60 (0.32-1.11)	0.104	0.63 (0.33-1.19)	0.160
日常生活動作(ADL)				
自立	1		1	
寝たきり・準寝たきり	2.32 (1.14-4.38)	0.020	2.45 (1.21-4.94)	0.012

*モデルに含めた変数：ワクチン接種、BMI、6歳以下の小児と同居、基礎疾患（呼吸器疾患、脂質異常症，消化器疾患）、ADL

表5　特性比較（肺炎球菌性肺炎、5年以内にPPSV23接種）(N=160)

特性	症例 n=31	対照 n=129	P
年齢			
平均（range）	75.4 (65-88)	74.0 (65-88)	0.686†
性別			
男性	13 (42)	50 (39)	0.838‡
女性	18 (58)	79 (61)	
PPSV23			
非接種	18 (58)	78 (61)	0.840‡
接種	13 (42)	51 (40)	
インフルエンザワクチン			
非接種	20 (64)	87 (67)	0.832‡
接種	11 (36)	42 (33)	
BMI (kg/m^2)			
< 18.5	5 (16)	14 (11)	
18.5-24.9	22 (71)	80 (62)	0.196§
25.0 ≦	4 (13)	35 (27)	
6歳以下の小児と同居			
なし	26 (84)	126 (98)	0.007§
あり	5 (16)	3 (2)	
基礎疾患			
呼吸器疾患	13 (42)	42 (33)	0.400‡
高血圧	16 (52)	70 (54)	0.843‡
脂質異常症	4 (13)	34 (26)	0.158§
心臓病	2 (7)	17 (13)	0.373§
脳出血・脳梗塞・脳卒中	0 (0)	8 (6)	0.356§
腎臓病	1 (3)	10 (8)	0.693§
消化器疾患	0 (0)	8 (6)	0.356§
糖尿病	8 (26)	36 (28)	1.000 ‡
日常生活動作(ADL)			
自立	29 (94)	122 (95)	0.686§
寝たきり・準寝たきり	2 (6)	7 (5)	

年齢以外はn (%), †Wilcoxon rank-sum test, ‡Chi-square test, §Fisher's exact test

表6　肺炎に対するオッズ比（ 肺炎球菌性肺炎、5年以内にPPSV23接種 ）(N=160)

		Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR* (95%CI)	P
PPSV23					
	非接種	1		1	
	接種	1.10 (0.50-2.45)	0.807	1.42 (0.59-3.41)	0.440
インフルエンザワクチン					
	非接種	1		1	
	接種	1.14 (0.50-2.59)	0.756	1.04 (0.43-2.50)	0.940
BMI (kg/m^2)					
	<18.5	1.30 (0.42-4.00)	0.650	1.02 (0.29-3.51)	0.980
	18.5-24.9	1		1	
	25.0≦	0.42 (0.13-1.30)	0.130	0.45 (0.14-1.43)	0.180
脂質異常症					
	なし	1		1	
	あり	0.41 (0.14-1.27)	0.123	0.49 (0.16-1.56)	0.230
6歳以下の小児と同居					
	自立	1		1	
	寝たきり・準寝たきり	8.08 (1.82-35.90)	<0.001	7.25 (1.50-35.00)	0.014

*モデルに含めた変数：ワクチン接種、BMI、6歳以下の小児と同居、基礎疾患（脂質異常症）

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

2019/2020 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

我々は、インフルエンザワクチンの有効性評価の基礎資料となるインフルエンザの流行状況を把握することを目的として、年間を通じ大阪府内のインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、さらに流行期には流行株や流行規模の解析を行った。

2019/2020 シーズンの大阪府内におけるインフルエンザの流行は、2019 年第 47 週に定点あたり患者数が 1.0 を越え、2020 年第 4 週をピークとしてその後は減少した。今シーズンの流行を形成したタイプは、前半は AH1pdm09 亜型であり、後半は B 型の Victoria 系統が主流となった。AH3 亜型インフルエンザウイルスは 2019 年第 49、50、51 週に各 1 株ずつ合計 3 株検出されたのみであり、B 型の Yamagata 系統は検出されなかった。

医療機関にてインフルエンザと診断され病原体検索のため搬入されたが、検査の結果、季節性インフルエンザウイルスが検出されなかった検体数は少なく 12 検体であった。その内の 5 検体からは他の呼吸器ウイルスが検出された。アデノウイルスは 4 検体から検出され、流行期が重なった場合の症状のみからの診断の難しさが示された。また、2 検体（1 検体はアデノウイルスとの共感染）からコロナウイルス OC43 が検出された。流行期後半は新型コロナウイルスの流行と重なったが、新型コロナウイルス検出陽性例はなかった。

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詳細に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における患者サーベイランス

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健康安全基盤研究所 森ノ宮センター（以下 当センター）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 A 型 H1pdm 亜型インフルエンザウイルス株の一部を、①流行前の散発事例については全ての分離株を、②流行期では大阪府北部（豊能・三島地区）、中部（北河内・中河内地区）、南部（南河内・泉州地区）の 3 地区から、検体採取日が約 3 週間の間隔となるよう分離株を選択し、HA 全長の塩基配列を解析した。得られたデータは、ワクチン

株との比較、流行時期との関連について検討した。

インフルエンザウイルス陰性検体からの呼吸器ウイルス検索

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、大阪健康安全基盤研究所倫理委員会で承認ずみである（承認番号 1402-02-2）。

C. 研究結果

1. インフルエンザ定点サーベイランス、病原体サーベイランスに基づく大阪府内のインフルエンザ流行状況とインフルエンザウイルス検出結果

2019/2020シーズンにおいて、インフルエンザ流行期入りの目安となる「定点あたりの患者数」が1を超えたのは、2018/2019シーズンより1週早く第47週（11月18日～11月24日）であった。定点あたり患者数が30を超えた警報域の週は認められず、2020年第4週にピークの21.19となった後は速やかに患者数が減少した（図1）。府内の2018/2019シーズンの流行と比較すると、ピークに達するまでの患者数の急激な増加傾向は同程度であったが、ピーク時の患者数は少なく、ピーク後は急速に患者数の減少がみられたため、全体の患者数も2018/2019シーズンより減少した。

感染症サーベイランスに基づく検査による検出ウイルスは、2019年第36週～2020年第14週までに採取され、当センターに搬入された145検体のうちで、AH1pdm09亜型91検体、AH3亜型3検体、B 型 Yamagata 系統 0 検体、B 型 Victoria 系統39検体が陽性であり、今シーズンの流行は大きく分けて前半は AH1pdm09亜型、後半は B 型 Victoria 系統により形成されたことが伺えた。我々は、昨年度の研究報告にて2018/2019シーズンの大阪府内でのウイルス検出状況は全国での検出状況の集計と異なり AH1pdm09亜型が多く検出されたことを報告した。しかしながら、2019/2020シーズンは全国集計と同様に、検出された A 型インフルエンザウイルスはほとんどが AH1pdm09亜型であった。

2. 分離株の解析

分離株の分子疫学解析として、AH1pdm 亜型について各16株を選択し、それぞれワクチン株の HA 遺伝子とともに系統樹解析を実施した。さらに当センターからは AH1pdm 亜型については2019年第37週に発生した学級閉鎖事例検体からの分離株、第40週、第46週、第51週の散発事例検体からの分離株それぞれ1株ずつが国立感染症研究所へ分与されており、当該分与株に関して還元された解析結果をあわせ検討した。

国立感染症研究所で実施された全国からの分離株の HA 全長のシーケンスによる系統樹解析の結果によると、昨年度の時点ではサブクレード6B.1Aの中に S183P の共通アミノ酸変異を含む複数の群がそれぞれ183P-1～183P-7 まで形成され、大阪府内の2018/2019シーズン分離株も、全国的に検出割合の高かった183P-2、4および5に属していたが、2019年9月以降の全国の分離株は全て183P-5に属し、99% が183P-5に加え N129D + T185I 変異を持つ183P-5Aに、1% が183P-5に加え K130N + K160M + T216K + E235D + H296N + V520A 変異を持つ183 P-5B に分けられた。大阪府内の2019/2020シーズン分離株は19株が、全国の99%を占めた183P-5Aに属し、残り1株は前シーズンのワクチン株である A/Brisbane/02 /2018 に遺伝的に近い株であった（図2）。

183P-5A からはさらに特徴的な変異である N156K+L161I を持つ183P-5A-156K+161I と183P-5A-156K+195E とが新たに派生し、それぞれ全体の22% と1%を占めているが、今回の解析においても183P-5A-156K+161I に4株、183P-5A-156K+195E に1株が属していた。183P-5A-156K+161I に属した4株は、NA 遺伝子についても他の検出株には無い、831番目の塩基が G から A に変異していたことが明らかとなった。

AH3亜型ウイルスについては、3検体からの検出に留まったため当センターでの遺伝子解析は実施しなかった。全国の分離株の遺伝子解析によると、2019/2020シーズンの国内分離株の HA 遺伝子は、全てサブクレード3C.2a 内の、さらに特徴的なア

ミノ酸置換を持つサブクレード3C.2a1（N171K+I406V+ G484E）から派生した3C.2a1b（N121K+K92R+H311Q）に属している。3C.2a1bは3C.2a1b + 135K（E62G+R142G+T135K） に64%、または3C.2a.1b + 131K群（E62G + T131K + V529I）に36%が属した。2019/2020シーズンの当課からの第49週、第51週の分離株2株について還元された解析結果によると、どちらも3C.2a1b+135K群に派生した3C.2a1b+135K+137F 群（T128A+S137F+A138F+F193S）に属していた。2019年9月以降の全国の分離株の56%がこの群に属している。

3. インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスの検出

臨床症状からインフルエンザと診断されたが、上気道由来検体よりインフルエンザウイルスが検出されなかった検体は、2019/2020シーズン流行期には12検体あった（表1）。迅速診断キットにてA型インフルエンザ陽性と診断されていた患者の検体は12検体中5検体、キット陰性が6検体、キット未実施が1検体あり、キット陽性例でインフルエンザウイルス以外のウイルスが検出されたのは1検体のみであった。

最も多く検出されたのはアデノウイルスで、4検体より検出された。次いでヒトコロナウイルスOC43が2検体より検出された。1検体はアデノウイルスとの重複感染であった。1検体からは、パラインフルエンザウイルス1型、B群ライノウイルス83型、アデノウイルス、C型インフルエンザウイルスが同時に検出された。新型コロナウイルスが検出された検体はなかった。

D. 考察

2019/2020シーズンの大阪府内におけるインフルエンザの流行は、昨シーズンより1週早く第47週に定点あたり患者数が流行目安となる1.0を上回り流行期に入った。患者数はその後増加したが2020年第4週に定点あたり患者数が21.2となったのを境に減少に転じた。昨シーズンと比較し定点あたり患者数が30を超えた警報域の週はなく、2020年1月中旬より中国で発生した新型コロナウイルス感染症の拡大と反比例するように小規模の流行となった。これは、新型コロナウイルスの感染拡大防止策として、一般的な飛沫感染防止策（手洗い実施、マスク着用）が徹底された事や、3月2日（第10週）から全国すべての小学校、中学校、高等学校、特別支援学校について臨時休業が行われた事による小児、学童間の伝播機会の減少の影響が大きかったと考えられる。さらに、3月11日に厚生労働省より「新型コロナウイルス感染症が疑われる者の診療に関する留意点」が各都道府県に対して発出された事を受け、日本医師会が感染防護具の不足している現状を鑑み、検体採取を行う医師のコロナウイルス感染のリスクを軽減するため、臨床的にインフルエンザと診断した場合「迅速診断なしに治療薬を処方することを検討する」と要請したことでインフルエンザの検体採取が回避されるようになった。そのため、患者数、検体数は第10週以降激減している（図1）。新型コロナウイルスの患者数がかなり少なかった2020年初頭から、例年のインフルエンザ病原体サーベイランスとは異なる検体採取様式、患者背景となった事が推察された。

2019/2020シーズンの感染症サーベイランスに基づく検査による検出ウイルスは、全国データではAH1pdm09亜型とB型Victoria系統が主となっており、大阪府内も同様であった。全国的にAH3亜型の検出が少なかったことから、次シーズンはAH3亜型に対する感染抗体の保有率が低くなることが予想される。加えて、国立感染症研究所から還元された抗原解析結果においても、AH3亜型は解析したほぼ全ての株において、WHOのワクチン推奨株であるA/Kansas/ 14/2017（細胞分離株および鶏卵分離株）に対するフェレット感染血清と反応性の低下が認められたことが報告されており、次シーズンの流行が大きくなることが危惧される。

2019/2020シーズンのAH3亜型のワクチン株はA/Kansas/14/2017株であり、系統樹解析ではクレード3C.3aに属している。我が国におけるサーベイランスデータの結果を含めた各国の抗原解析結果を受け、WHOは2020/2021シーズンのワクチン株は多くの分離株が占めるクレード3C.2a1b + 135K + 137Fに属するA/Hong Kong/2671/2019を推奨株とした。次シーズンの流行を大規模なものにしないためにはワクチンによる抗体保有率の引き上げが重要だと考えられた。

A型分離株HA遺伝子の系統樹解析において、AH1pdm09亜型の大阪府内の2019/2020シーズン分離株を抽出し全長を解析した。当センターおよび国立感染症研究所で解析した20株のうち19株は、

全国での解析株の99% が属するクレード183P-5Aに属した。残る1株は2019年10月に採取された分離株で、2019/20シーズンのワクチン株A/Brisbane/02/2018に遺伝的に近いものであり、以後大きく流行しなかったと考えられる。分離株のほとんどが183P-5Aに属しており、次シーズンに他のクレードの株が大きく流行する可能性は低いと考えられる。府内では183P-5Aから派生した183P-5A-156K+161Iに属した4株がNA遺伝子についても他の検出株には無い同じ塩基変異を持つ株であったことから、今後同じ変異を持つウイルスの動向に注意が必要である。

AH3亜型については、大阪府内の2株は2019年9月以降の全国の分離株の56%が属している、クレード3C.2a1b + 135K+137F群に属していたことがわかった。AH3亜型ウイルスは2019/2020シーズンは3検体から検出されているが、分離株は国立感染症研究所へ分与された2株が得られたのみであった。府内で他の群に属するウイルスが流行していたかどうかは不明であるが、次シーズンワクチン推奨株も同クレードに属しており、他のクレードから派生した株が流行してくるのか注目される。

インフルエンザウイルスが検出されなかった検体は集団発生事例由来の検体を含め12検体であった。インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスが検出された検体は例年と異なり、インフルエンザの流行期中に少なく、流行の前後に存在していた。低年齢では2つ以上のウイルスが共感染している割合が高いことが知られているが、今回4歳男児の咽頭拭い検体から4種のウイルス（パラインフルエンザウイルス1型、B群ライノウイルス83型、アデノウイルス、C型インフルエンザウイルス）が同時に検出された。検体より遺伝子を検出しているため、検体採取時にどのウイルスが患者体内で増殖しており病因となっているのかは不明である。上記の12検体からは新型コロナウイルスは検出されなかった。検体採取時期とCOVID-19の流行のピーク時期がずれていることが大きな要因と考えられた。

E. 結論

2019/2020シーズンの大阪府内におけるインフルエンザの流行は、前半はAH1pdm09亜型、後半はB型のVictoria系統が主流行となった。2018/2019シーズンと比較し定点あたり患者数が30を超えた警報域の週はなく、2020年1月中旬より中国で発生した新型コロナウイルス感染症の拡大と反比例するように小規模の流行となった。全国的にもAH3亜型の検出は少なく、さらに分離株は2019/2020シーズンのワクチン推奨株であるA/Kansas/ 14/2017（細胞分離株および鶏卵分離株）に対するフェレット感染血清と反応性の低下が認められたことが報告されており、次シーズンの流行が大きくなることが危惧される。次シーズンの流行を大規模なものにしないためにはワクチンによる抗体保有率の引き上げが重要だと考えられた。AH1pdm09亜型については183P-5Aから派生した183P-5A-156K+161Iに属した4株がNA遺伝子についても他の検出株には無い同じ塩基変異を持つ株であったことから、起源を同じくしていることが考えられ、今後同じ変異を持つウイルスの動向に注意が必要である

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（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

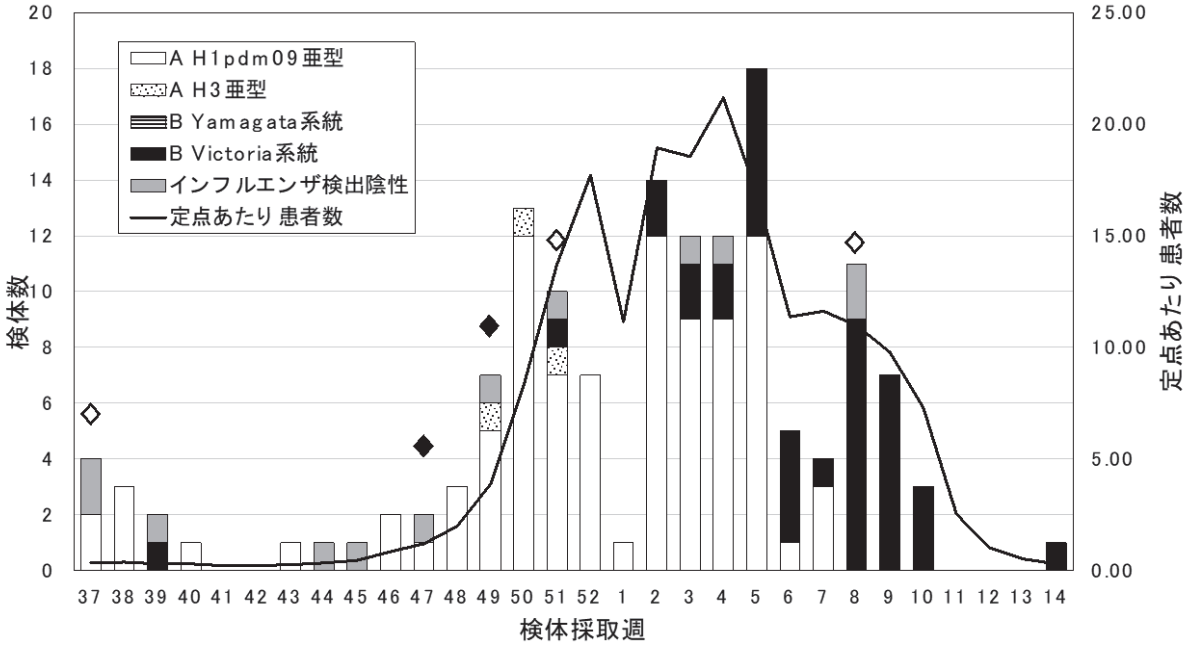


図1. 2019/2020シーズンのインフルエンザウイルス検出状況と定点あたり患者数

定点あたり患者数（折れ線）と病原体定点より搬入された上気道由来検体からのインフルエンザウイルス検出状況を示す。
棒グラフ上のシンボルは陰性検体よりインフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスが1種（◇）または2種以上（＝重感染 ◆）検出されたことを示す。検出ウイルス種は表1参照

表1. インフルエンザウイルス陰性検体から検出された呼吸器ウイルス

検体採取週		検出ウイルス
2019年	第37週	アデノウイルス
	第47週	パラインフルエンザウイルス1型 + B群ライノウイルス83型 + アデノウイルス + C型インフルエンザウイルス
	第49週	ヒトコロナウイルスOC43 + アデノウイルス
	第51週	ヒトコロナウイルスOC43
2020年	第8週	アデノウイルス

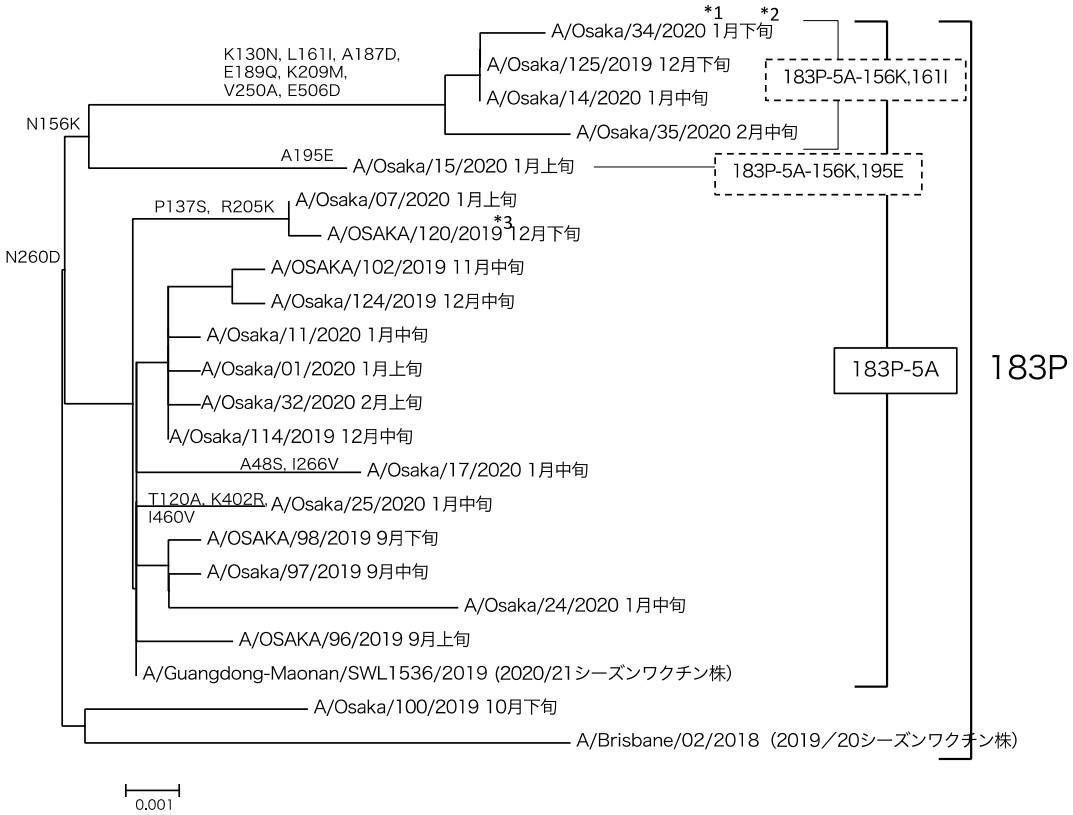


図2　AH1pdm09亜型HA 全長の遺伝子系統樹解析

*1 [Osaka]表記は当センターにて行ったシーケンスデータ
*2 株名の後ろに検体採取時期を示す
*3 [OSAKA]表記は当センターの分離株を国立感染症研究所にて解析したデータ

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

免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者における インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性

研究分担者　中島　　啓　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　本間　雄也　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　窪田　紀彦　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　谷口　順平　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　吉見　倫典　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　大槻　　歩　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　伊藤　博之　亀田総合病院 呼吸器内科
研究協力者　大塚　喜人　亀田総合病院 臨床検査部
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学 医学部・附属病院
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　福島　若葉　大阪市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学
研究代表者　廣田　良夫　医療法人相生会 臨床疫学研究センター

研究要旨

本研究では日本人の免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者における 4 価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性について評価する。研究デザインは、亀田総合病院、単施設、前向き観察研究であり、対象は免疫チェックポイント阻害薬を投与中の肺がん患者のうち、自費負担でインフルエンザワクチンの接種を行なう患者で、本研究の参加に自由意志による文書同意が得られた患者である。ワクチン接種前（S0）、ワクチン接種 4 ± 1 週後（S1）に研究参加者から血清抗体価測定のための血液を採取する。患者背景に関する情報は電子カルテから取得する。ワクチン接種後の副反応、インフルエンザ様症状に関する発病調査はアンケートを用いて取得する。免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）、抗体保有率 seroprotection rate：sP）、抗体応答割合（seroresponse rate：sR）、抗体陽転率（seroconversion rate:sC ）を算出する。交絡因子の影響を検討するため次の層別化解析を行う。年齢（2 分位）、性別（男、女）、接種前抗体価（<1:10、1:10～1:20、<1:40）、ICI の種類。ロジスティック回帰分析により S1 の sP、sR, sC に対するオッズ比（odds ratio: OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出する。

本研究は、2020年12月末日時点で、研究参加者は24例で、脱落を認めておらず、23例がワクチン接種後の採血（S1）を終え、目標症例数に到達した。ワクチン接種後の採血（S1）を終えた23例における副反応は、全身反応は26%、局所反応は22%であり、健常者における先行研究の結果と同等であった。2021年 3 月に血清抗体価を測定する予定である。

A. 研究目的

近 年、Programmed death receptor-1（PD-1）、Programmed cell Death 1- Ligand 1（PD-L1）を阻害する免疫チェックポイント阻害薬の開発により肺がんの予後は改善傾向であり、日常臨床で使用される機会が多くなってきている。PD-1、PD-L1 は腫瘍細胞が免疫からの攻撃を回避するシステムに関連しており、免疫チェックポイント阻害薬は、それを阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮する。肺がんにおいては、PD-L1 免疫染色による腫瘍細胞における陽性率（Tumor Proportion Score：TPS）50% 以上の症例では薬物療法の初回治療（1st line）の選択枝としてペンブロリズマブ（PD-L1 阻害薬）があり、また TPS の値に関わらず、アテ

ゾリズマブ（PD-L1阻害薬）は二次治療（2rd line）で用いられる薬物療法である。また殺細胞性抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用も1st lineでも用いられる[1,2]。米国の疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）は、すべての肺がん患者に毎年不活化インフルエンザワクチン接種を行うことを推奨している[3]。我々は、殺細胞性抗がん剤投与中の肺がん患者において3価インフルエンザワクチンの免疫原性（＝抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質）は、許容されるものである（＝ワクチン接種の意義が無くなるほどの低下はない）ことを報告した[4]。

海外の多施設前向き研究で、殺細胞性抗がん剤を投与中のがん患者よりも、免疫チェックポイント阻害薬投与中のがん患者では、4価インフルエンザワクチン接種後の抗体保有率と抗体応答率が高かったことが報告されている[5]。2019年に発表された370例の免疫チェックポイント阻害薬投与中のがん患者にインフルエンザワクチンを接種した海外の研究では、免疫関連有害事象（＝免疫チェックポイント阻害薬による有害事象）は全体の20%であり、これまでの臨床試験と変わりないと報告されている。また、非小細胞肺がん患者に103例に限定すると、免疫関連有害事象は全グレードで14%、グレード3-4で4%であり、ペンブロリズマブやニボルマブの過去の臨床試験より増加することはないと報告された[6]。本研究では日本人の免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性について評価する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

・研究の期間

「研究実施期間」（臨床研究審査委員会承認後～2023年3月31日）

「症例登録期間」（臨床研究審査委員会承認後～2021年2月28日）

「症例解析期間」（2021年4月1日～2023年3月31日）

・研究のデザイン

亀田総合病院、単施設（検体採取について）、前向き観察研究（生体試料あり）

主要評価項目

●抗体保有率（seroprotection rate）（ワクチン接種4±1週後（21日～35日後）のHI抗体価1:40以上の割合）

＊HI：赤血球凝集抑制反応 Hemagglutination inhibition test

副次評価項目

●幾何平均抗体価（geometric mean titer: GMT）：ワクチン接種前、ワクチン接種4±1週後
●平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）：ワクチン接種4±1週後
●抗体応答率（seroresponse rate：sP）（HI抗体価4倍以上上昇の割合）：ワクチン接種4±1週後
●抗体陽転率（seroconversion rate：sC）（接種前HI抗体価＜1:10かつ接種後のHI抗体価40倍以上、あるいは、接種前抗体価≧1:10かつ接種後HI抗体価4倍以上上昇）：ワクチン接種4±1週後
●接種後6カ月間の免疫関連有害事象の有無

・研究の対象

適格基準（Eligibility criteria）

●選択基準（Inclusion criteria）

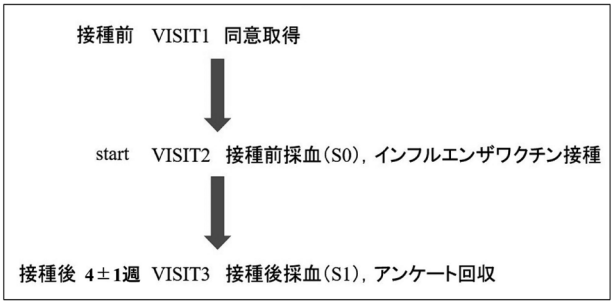
免疫チェックポイント阻害薬を投与中の50歳以上の肺がん患者のうち、医学的必要性があり、自費負担でインフルエンザワクチンの接種を行う患者で、本研究への参加に自由意思による文書同意が得られた患者。

●除外基準（Exclusion criteria）

①2020/2021シーズンのインフルエンザワクチンを接種済みの者
②インフルエンザワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがある者、あるいはアレルギーを呈する恐れがある者
③卵アレルギーのある者
④2020/2021シーズンのインフルエンザ感染者
⑤ワクチン接種時に急性熱性疾患あるいはその他重篤な疾患に罹患した者
⑥殺細胞性抗がん剤をワクチン接種1カ月以内に投与した者
⑦ステロイド・免疫抑制剤を投与中（制吐剤としての投与を除く）の者

⑧その他ワクチン接種にふさわしくない状態にある者

2. 研究のフローチャート（図1）



3. 研究の手順

研究参加者は、事前に同意説明文書により、採血のある観察研究として、インフルエンザワクチン接種前後の抗体価測定、副反応評価を行わせて頂くことについて、文書にて同意を得ておく。

ワクチン接種前抗体価測定

同意取得後のインフルエンザワクチン接種当日に、ワクチン接種前のタイミングで研究参加者からワクチン接種前抗体価測定のための血液を採取する。基本的には、通常診療内で実施される血液検査のための採血時に、本研究で使用する5mlの血液を余分に採取する。通常診療範囲内での採血が実施されていなかった場合は、抗体価測定のために採血を実施する。採取した血清は-20℃以下で亀田総合病院検査室にて保管される。

インフルエンザワクチン接種

使用ワクチンは、4価インフルエンザHAワクチン（2020/2021シーズン）（阪大微研製：フルービックHAシリンジ®）であり、ワクチン株はA／広東・茂南／SWL 1536／2019（CNIC-1909）（H1N1）、A／香港／2671／2019（NIB-121）（H3N2）、B／プーケット／3073／2013（山形系統）、B／ビクトリア／705／2018（BVR－11）（ビクトリア系統）である。各株のHA含量（相当値）は、1株当たり15μg以上である。接種方法は0.5mlの1回皮下接種とする。

＊HA：ヘマグルチニン

ワクチン接種後抗体価測定

インフルエンザワクチン接種後4±1週後（21日～35日後）に研究参加者からワクチン接種後抗体価測定のための血液を採取する。基本的には、通常診療内で実施される血液検査のための採血時に、本研究で使用する5mlの血液を余分に採取する。通常診療範囲内での採血が実施されていなかった場合は、抗体価測定のために採血を実施する。採取した血清は-20℃以下で亀田総合病院検査室に保存する。

インフルエンザワクチン抗体価測定

ワクチン接種前後の計2回の採血で採取された保存血清は凍結された状態で一般財団法人阪大微生物研究会に宅急便により輸送される。2021年3月に接種ワクチンと同一ウイルス株の抗原を用いて、標準的な赤血球凝集抑制試験を行い、ヘマグルチニンに対する血清抗体価を測定する。

●情報収集（Variable）

研究参加者の以下のデータを電子カルテから取得する。

・患者背景

登録時年齢、性別、免疫チェックポイント阻害薬の種類（ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブ）、免疫チェックポイント阻害薬使用以前に殺細胞性抗がん剤や放射線療法を使用したことがあるか（使用している場合は内容とサイクル数、前治療の最良治療効果判定）、肺がん以外の併存疾患、自己免疫疾患の既往歴、インフルエンザワクチン接種前の免疫関連有害事象（irAE）の有無、喫煙歴、米国東海岸癌臨床試験グループEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status［患者の日常生活の制限の程度］（0～4）、組織型（腺がん、扁平上皮がん、小細胞がんなど）、ドライバ―遺伝子（上皮成長因子受容体［epidermal growth factor receptor; EGFR）遺伝子変異、未分化リンパ腫キナーゼ［Anaplastic lymphoma kinase : ALK］融合遺伝子、c-ros oncogene 1［ROS1］融合遺伝子、v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1［BRAF］遺伝子変異）の有無、PD-L1発現状況（%）。

また、アンケートにて、身長・体重（BMI（body mass index）を算出）、インフルエンザワクチンの接種歴（前年度）、過去のインフルエンザの既往を確認する。

ワクチン接種後の診療情報取得

副反応調査として接種後14日間の全身反応・局所反応に対する情報収集を行う。インフルエンザ様症状についてアンケートを用いて調査する。接種6カ月間の免疫関連有害事象の有無も電子カルテにて評価する。

4. 統計解析とサンプルサイズ計算

全ての解析はR（R foundation for Statistical Computing; http://www.r-project.org）を用いて行う。

解析対象

研究参加者のうち、接種4±1週後（21日～35日後）の採血（S1）までにインフルエンザ様症状、インフルエンザ感染症を認めたものは除外する。

インフルエンザワクチンの免疫原性

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）、抗体保有率seroprotection rate：sP）（HI抗体価1:40以上の割合）、抗体応答割合（seroresponse rate：sR）（HI抗体価4倍以上上昇の割合）、抗体陽転率（seroconversion rate:sC）（接種前HI抗体価＜1:10かつ接種後のHI抗体価40倍以上、接種前抗体価≧1:10かつ接種後HI抗体価4倍以上上昇）を算出する。なお、HI抗体価が1:10未満の検査結果については5と置き換えて計算する。交絡因子の影響を検討するため次の層別化解析を行う。年齢（2分位）、性別（男、女）、接種前抗体価（<1:10、1:10～1:20、<1:40）、ICIの種類（ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ）。ロジスティック回帰分析によりS1のsP、sR, sCに対するオッズ比（odds ratio: OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出する。群内の抗体上昇の有意性は、Wilcoxon signed-rank testで評価し、群間比較はWilcoxon rank-sum testかKruskal-Wallis testで評価する。t test, x^2 test, もしくはトレンド評価のためのMantel-extension法を適宜使用する。P値0.05未満を有意と判断する。

安全性

14日間の全身反応もしくは局所反応の頻度（割合）。接種6カ月間の免疫関連有害事象の頻度（割合）を算出する。

サンプルサイズの計算

先行研究より、免疫治療中の肺がん患者の接種1カ月後のA（H3N2）における抗体保有率を85%と仮定し、米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration：FDA）のインフルエンザワクチン免疫原性評価基準に則り、この抗体保有率の95%信頼区間の下限値が60%を超えることを目標として、抗体保有率の信頼区間の幅を30%におさめるのに必要な症例数を計算すると22例となる[4,7-10]。脱落が15%生じると考慮すると、25例となる。

5. 研究の科学的合理性の根拠

すべての肺がん患者において毎年のインフルエンザワクチン接種が推奨されているが、免疫チェックポイント阻害薬使用者における免疫性と安全性に関する日本人のデータはない。本研究により免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者の免疫原性が保たれていることや安全性が示されれば、免疫チェックポイント阻害薬を投与中であっても毎年のインフルエンザワクチン接種を推奨する根拠となりうることから本研究の臨床的意義は大きい。

6. インフォームド・コンセント

本研究実施に関係するすべての研究者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2013年10月改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日（平成29年2月28日一部改正）：文部科学省／厚生労働省）に従って本研究を実施する。研究者は、委員会で承認が得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書で十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

7. 個人情報等の取扱い

本研究に関わる全ての者は、研究参加者の個人情報保護に関する法令、条例等を遵守する。本研究で取り扱う試料・情報は、研究参加者ID（identification）や氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用）に置き換えて管理する。管理番号（研究用）を用いてデータは管理し、保存血清を阪大微研に送付する場合には、管理番号（研究用）を使用することで、誰のものか一見して判別できないように匿名化する。大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学と医療保険経営大学には研究データは共有しない。匿名化にあたっては対応表を作成するが、同意書などの他の紙媒体とともに、呼吸器内科クリ

ニックの鍵つきのロッカーに保管し、外部への情報漏洩のないように厳重に管理する。電子媒体はパスワードを設定した上で、施錠可能な亀田総合病院呼吸器内科部長室内にあるパスワードロック付きＵＳＢメモリ内に保存する。研究終了後は、試料・情報は5年間保管し、その後適切な方法により廃棄・消去する。（情報保管の管理責任者：亀田総合病院呼吸器内科 中島啓）

8. リスク・負担と利益

被検者のリスク

インフルエンザワクチン関連の副反応や免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象が発生することが予想されるが、これらは実地医療の中でも同様におこることであり、本研究に参加したという理由で増加するものではない。ただし、日常臨床ではインフルエンザワクチンを接種した患者に抗体価測定は行っておらず、採血手技を行うという軽微な侵襲を伴う観察研究には該当する。基本的には免疫チェックポイント阻害薬投与前の日常臨床の採血と合わせて、血液を採取し新たな採血手技が発生しないように努める。しかし、何らかの理由で日常臨床において採血を行わなかった際などに、抗体価測定のために新たな採血手技を行う場合も想定される。その場合は、以下に定める採血手技に関連する有害事象が発生する可能性がある。

［採血手技に関連する予想される有害事象］

採血に伴い、1%以下の頻度で血管迷走神経反射、皮下出血、血種、神経損傷、反射性交感神経性萎縮症、動脈穿刺、血栓性動脈炎が発生する可能性があることが報告されている。

本研究により研究参加者の得られる利益

本研究は、観察研究であり、被検者は自己負担でインフルエンザワクチンを接種する研究参加者の直接の利益ではないが、本研究において免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性と安全性を確認することができ、肺がん患者に有益な情報を提供することができる。

9. 研究の資金源・利益相反

本研究は小野薬品工業株式会社　奨学寄附金により実施されるが、研究の実施、意思決定は小野薬品工業株式会社の合意は必要なく、独立した組織として亀田総合病院呼吸器内科が行う。本研究は公的なデータベースに事前登録して成果を公表するとともに、学会発表および論文発表に際しても資金に関し公表し透明化を図る。研究責任者および研究分担者は小野薬品工業株式会社との間において、研究の実施及び成果に関して利益相反が生じる可能性に関して、適切にこれを管理する。

10. 研究に関する情報公開の方法

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、症例登録開始前までに大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information Network：UMIN）に臨床研究登録を行う。本研究の成果は研究責任者を含めた研究グループに帰属するものとする。本研究に関する情報については、研究責任者、研究分担者及び統計解析担当者が協議を行い、研究終了後速やかに学術論文や学会発表等で研究成果の公表を行う。公表に際しては、研究対象者が特定されないよう個人情報の保護に十分配慮する。

11. 研究参加者の経済的負担・謝礼

本研究は日常臨床内の観察研究であり、日常臨床の範囲内であるため、保険診療として通常通り研究参加者の負担とする。ただし、抗体測定は診療対象外なので、研究費で費用を負担し、研究参加者には費用請求は行わない。

12. 健康被害の補償

本研究で行うインフルエンザワクチン接種は通常診療として患者へ施行しているもので、通常の診療の枠を越えない。ただ、インフルエンザワクチン抗体価測定の採血は通常診療の範囲外であるため、健康被害時の補償のために臨床研究保険に加入する。この保険は、研究責任者ならびに実施医療機関が、本研究の実施に起因して患者に重大な健康被害（死亡または後遺障害1級から3級）が発生し、補償責任を負担する場合や、医療行為以外の過失（研究実施計画書、同意説明文書の不備）により、法律上の賠償責任を負担することによって被る損害をカバーする．また、研究責任者ならびに研究分担医師は、医療行為に起因する法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、医師賠償責任保険に加入している。なお、研究責任者ならびに実施医

療機関は、本研究の実施に起因して、研究参加者に健康被害が生じた場合、適切な治療を行うが。この場合、一般診療と同様、保険診療として実施するため、研究参加者に自己負担金が生じる。また、医療手当、差額ベッド料金の補填、休業補償、その他の後遺障害に対する補償等は一切ない。

13. 委託

インフルエンザワクチン抗体価測定については、阪大微研に委託するものとし、その際は、匿名化した試料のみを提供し、個人情報を含む（対応表を含む）データは提供しない。

C. 研究結果

2020年12月末日時点で、研究参加者は24例であり、脱落は認めておらず、23例でインフルエンザワクチン接種後の採血（S1）を終了した。インフルエンザ様症状を発症したものは認めなかった。脱落は認めておらず、解析に必要な症例数22例を超えたため、目標症例数に到達した。血清抗体価の測定は2021年3月に予定しているが、インフルエンザワクチン接種後の採血（S1）を終えた23例について患者背景（表1）、副反応（表2）を示す。

年齢の中央値は69歳で、男性が22例（96%）であり、前年度のインフルエンザワクチンの接種歴を14例（64%）に認めた。副反応については、全身反応をTotalで6例（26%）に認めた。内訳としては発熱1例（4%）、倦怠感5例（22%）、頭痛2例（9%）、関節痛3（13%）、皮疹2（9%）であった。全身反応はいずれも日常生活に支障をきたすものではなく、数日で軽快していた。局所反応をTotalで5例（22%）に認めた。内訳は、硬結3例（14%）、掻痒感1例（4%）、疼痛3例（13%）、発赤3例（13%）、腫脹4例（17%）であった。局所反応も、発赤、腫脹、硬結はいずれも3cm以内で、掻痒感、疼痛は日常生活に支障をきたすものではなく、5日以内に軽快していた。

D. 考察

本研究は、2020年12月末日時点で、目標とした症例数に到達した。先行研究で、健常者における4価インフルエンザワクチン接種の副反応は、全身反応が26%、局所反応が22%であったと報告されている[8)]。本研究においても、全身反応は26%、局所反応は22%であり、免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチン接種の副反応は、健常者と同等であり、許容されるものと考えられた。2021年3月に血清抗体価を測定する予定である。

E. 結論

本研究は、2020年12月末日時点で、目標とする症例数に到達し、2021年3月に血清抗体価を測定する予定である。

参考文献

1） Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018;378(24):2288-2301.

2） Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(22):2078-2092.

3） Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-318.

4） Nakashima K, Aoshima M, Ohfuji S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):543-550.

5） Keam B, Kang CK, Jun KI, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2019.

6） Chong CR, Park VJ, Cohen B, Postow MA, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors (ICI). *Clin Infect Dis*. 2019.

7） Laubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):40.

8） Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol*. 2015;59(10):597-604.
9） Guidance for Industry. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. Food and Drug Administration, 2007. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074786.htm Accessed July 17, 2020.
10） Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(35):4092-4102.

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. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 患者背景（N=23)

特性	N=23
年齢	69 (66-77)
男性	22 (96)
BMI	22.2 (20.3-25.4)
インフルエンザワクチン接種歴（前年度）*	14 (64)
過去のインフルエンザの既往*	6 (27)

連続変数は中央値（25th-75th percentile）で記載
カテゴリー変数はn (%)で記載
*1例の欠損あり

表2 副反応 (N=23)

	N=23
全身反応	
Total	6 (26)
発熱	1 (4)
倦怠感	5 (22)
頭痛	2 (9)
関節痛	3 (13)
皮疹	2 (9)
局所反応	
Total	5 (22)
硬結*	3 (14)
掻痒感	1 (4)
疼痛	3 (13)
発赤	3 (13)
腫脹	4 (17)

n (%)で記載

*1例の欠損あり

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

自治体におけるインフルエンザワクチン接種費用助成の実態

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　昭和薬科大学　社会薬学
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
研究協力者　田中　素子　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　越田　理恵　金沢市保健局

研究要旨

わが国において、季節性インフルエンザワクチンは、予防接種法に基づく定期接種対象者以外は、任意接種である。本研究では、未就学児・児童・生徒（年齢相当）および妊婦に焦点をあて、任意の季節性インフルエンザワクチン接種に際して、公費助成の実態を明らかにすることを目的とした。2019年、全国1741の市区町村を対象に、郵送による横断調査を行った。調査事項は、任意の季節性インフルエンザワクチン接種の助成対象である。回答率は99.5%であった。助成を実施している市区町村の数および割合は、未就学児（下限の年齢は問わない）は792（46%）、小学生は745（43%）、中学生は741（43%）、高校生（年齢相当）は341（20%）、妊婦175（10%）であった。未就学児、小学生、中学生、高校生、妊婦、いずれかに助成を行っている自治体は49%であり、いずれにも助成を行っていない自治体は、51%であった。2020年度以降は、COVID-19の影響や、少子化対策の推進の影響によって、助成状況が変わる可能性がある。

A.　研究目的

わが国において、季節性インフルエンザワクチンは、予防接種法に基づく定期接種対象者以外は、任意接種である。定期接種対象者以外の接種に際し、独自の助成制度を実施している自治体がある。2010年に厚生労働省により「予防接種に係る公費助成調査」が行われているが、定期接種の対象者以外のインフルエンザワクチン接種の公費助成については、全国的な助成の実施実態は明らかではない。

本研究においては、未就学児・児童・生徒（年齢相当）および妊婦に焦点をあて、任意のインフルエンザワクチン接種に際して、公費助成の実態を明らかにすることを目的に、全国の自治体を対象とした調査を行った。

B.　研究方法

2019年10月、全国1741の市区町村を対象に、郵送による横断調査を行った。調査事項は、任意の季節性インフルエンザワクチン接種について、自治体独自の公費助成の実施有無について、該当する箇所にチェックを付けて返信をしてもらうよう依頼した。

事前に、複数の市区町村の該当ホームページ閲覧による調査を経て、チェック欄は、未就学児、小学生、中学生、高校生、妊婦、生活保護受給世帯、住民税非課税世帯、中国残留邦人、その他、とし、その他には、自由記載欄を設けた。また、未就学児は上限下限の年齢および、小学生、中学生、高校生については、学年を記載する欄を設けた。未返送の自治体には、再度の郵送および電話による追調査を行った。調査結果をもとに、未就学児、小学生、中学生、高校生、妊婦を対象とした助成について、集計を行った。集計に際しては、対象年齢相当および妊婦を対象にしている場合は、助成ありに分類した。また、１学年のみを助成対象としている場合であっても、助成ありに分類した。

（倫理面への配慮）

筑波大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C.　研究結果

1732の市区町村から回答を得た（回答率99.5%）。

助成を実施している市区町村の数および割合（回答があった市区町村1732を分母とした）は、未就学児（下限の年齢は問わない）は792(46%)、小学生は745(43%)、中学生（いずれかの学年のみ助成対象とする場合を含む）は741(43%)、高校生（年齢相当、いずれかの学年のみ助成対象とする場合を含む）は341(20%)、妊婦175(10%）であった。

未就学児、小学生、中学生、高校生、すべてに（一部の学年のみを対象としている場合を含む)、助成を行っている自治体は19%であった。加えて、妊婦に対しても助成を行っている自治体は８%であった。

未就学児、小学生、中学生、高校生、妊婦、いずれかに助成を行っている自治体は49%であり、いずれにも助成を行っていない自治体は、51%であった。

都道府県別に、助成ありの市区町村の割合（県内の回答ありの市区町村数を分母、助成ありを分子）を算出した。なお、特定の学年に限定した助成の場合も、「助成あり」と区分した。中央値（最小値 - 最大値）は、未就学児42%（0-100%)、小学生41%（0-96%)、中学生40%（0-93%)、高校生（年齢相当)16%（0-58%)、妊婦５%（0-64%）であった。なお、県内いずれの市区町村も助成をしていないのは、未就学児童１県、小学生２県、中学生２県、高校生（年齢相当)６県、妊婦18県であった。

県別の助成状況を図に示した。地図はMANDARA 10を使用して作成した。「その他」に記載があった助成対象を表に示す。

D. 考察

本研究では、未就学児・児童・生徒年齢相当および妊婦に焦点をあて、任意の季節性インフルエンザワクチン接種に際して、公費助成の実態を明らかにすることを目的に調査を行った。研究の対象としたのは、任意の季節性インフルエンザワクチン接種の助成制度であり、自治体独自の助成が可能である。季節性インフルエンザワクチンの任意接種に対して、本研究の対象とした未就学児・就学年齢相当の児童・生徒（年齢相当）および妊婦では、対象を未就学児とする助成が最も多いことが明らかになった。未就学および就学期の児童に対して多く助成されている背景については、健康・福祉政策と併せて、子育て世帯への支援の一つとして実施されていることが推測される。妊婦への助成を実施している自治体は全自治体の10% であった。2020年度以降は、COVID-19の影響や、少子化対策の推進の影響によって、助成状況が変わる可能性がある。

県別の助成割合の結果から、県内では助成なしの県があるのに対して、県内100%助成あり（未就学児の場合）の県があり、県間の差が可視化できた。高齢者の季節性インフルエンザワクチンの助成に関する先行研究において、助成には、近隣の自治体の助成状況が関連していることが示されている（Health Economics. 2019;28:299-310)。本研究においては、未就学児・児童・生徒（年齢相当）および妊婦に着目しており、子育て支援や少子化対策の目的が含まれる点で先行研究と異なるが、高齢者の助成と同様に、近隣の自治体の助成状況との関連が類推できる。併せて、それぞれの自治体独自の意思決定にかかわる因子が考えられる。

本研究で示した結果のカテゴリに該当しない対象者として、多岐にわたる助成のあり方が記されていた（表)。「その他」への記載事項を見ても、自治体独自に設定する助成の実態は、一様ではないとことがわかる。

一方で、住人すべてを対象にしていると記載があった自治体が少なからずあり、自治体によっては、必ずしも、児童や妊婦に特化した助成制度ではないことに留意が必要である。

本研究では、助成の有無と、対象者ごとの助成金額、助成実績（件数）や健康アウトカムとの関連は明らかにしていない。調査実施計画当初、２段階の調査を予定しており、２次調査として、本報告の結果をもとに、対象者ごとの助成金額、助成実績に関する調査を予定していた。しかし、COVID-19の広がりにより、２次調査は断念した。先行研究では、高齢者のインフルエンザワクチン接種の助成額が増えると接種率が上がることが示されている一方、インフルエンザ患者数や死亡率による健康アウトカムへの十分な影響は認められていない（Japan and the World Economy 36（2015）56-66)。児童や妊婦においては、助成金額と接種率や健康アウトカムとの関連は明らかになっておらず、今後の検討課題である。

研究の限界として、自治体によって、助成対象のしきい値が年齢（月齢）または学年などの対象者の区分方法が異なっていた。年齢で助成対象を区切っている自治体も多く見られたが、本研究では、就学のカテゴリ（未就学児、小学生、中学生、高校生（年

齢相当)）として示した。中学３年生のみや、高校３年生（年齢相当）のみ助成対象にしている自治体がみられた。本研究においては、１学年のみを助成対象としている場合であっても、助成ありとして示した。考えられるバイアスとして、当初想定した以上に、自治体独自の助成のあり方は様々であり、目的とした対象を正確に抽出しきれていない可能性がある。また、助成に際しての詳細の条件（例えば、区域内の診療所等での接種や、（親や本人の）住民票があること、１歳未満の場合はかかりつけ医と相談の上、など）について記載のある自治体があったが、条件を満たしている場合を想定した。

E.　結論

自治体が独自で行う任意の季節性インフルエンザワクチン接種の助成制度の対象は、未就学児としている自治体が多いことが明らかになった。次いで、小学生、中学生、高校生（年齢相当）、妊婦の順であった。未就学児、小学生、中学生、高校生、妊婦、いずれかに助成を行っている自治体は49%であり、同対象者に対していずれも助成を行っていない自治体は、51%であった。助成実施割合には、県間の差が見られ、助成実施には、近隣の自治体の助成状況の影響や、それぞれの自治体独自の背景因子が考えられる。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1.　論文発表

Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness analysis of influenza vaccination during pregnancy in Japan. Vaccine. 2020 Oct 27;38(46):7363-7371.

2.　学会発表

第79回日本公衆衛生学会総会 「市区町村による任意の季節性インフルエンザワクチン接種の公費助成の実態」

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

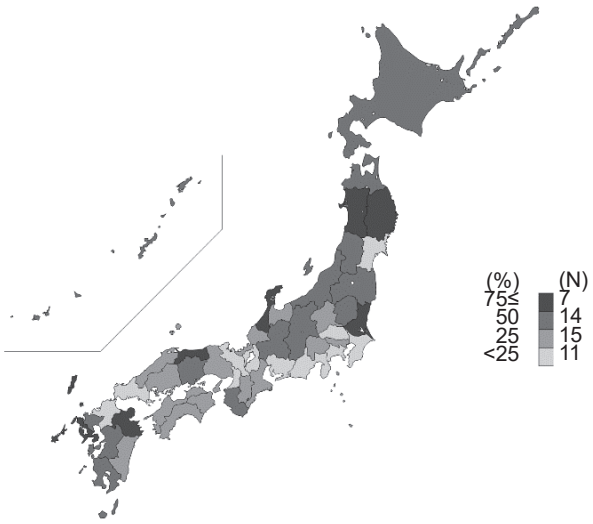
2.　実用新案登録

なし

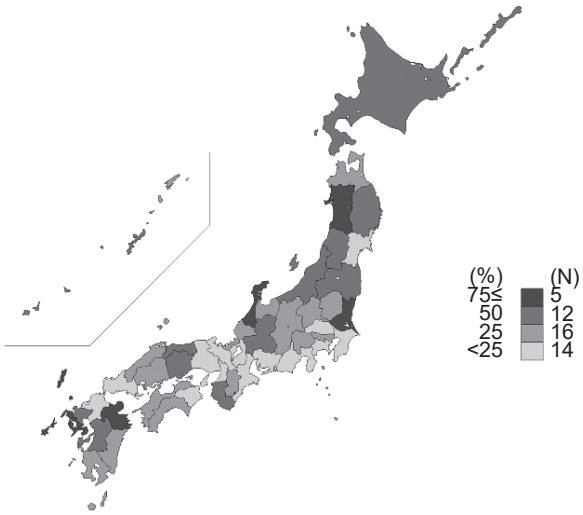
3.　その他

なし

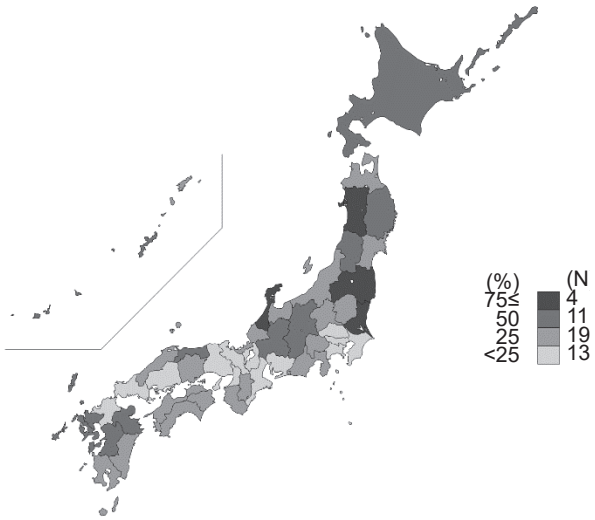
図　県別助成割合



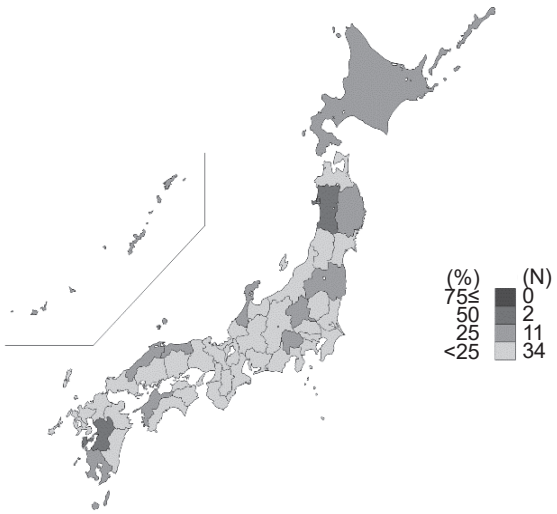
未就学児童



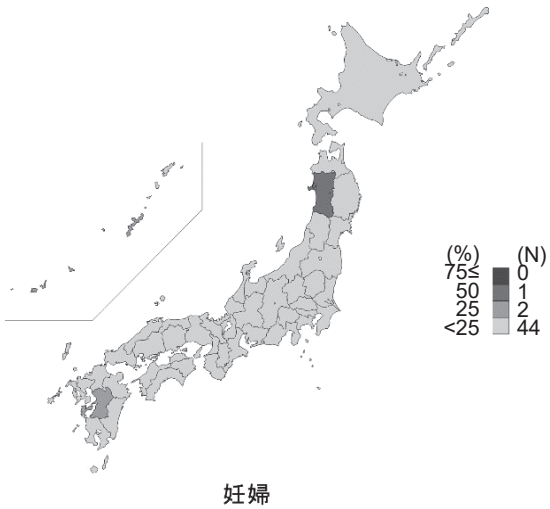
小学生



中学生



高校生



妊婦

表　「その他」に記載があった助成対象（一部抜粋）

その他の助成
小学校職員
保育園の保育士
産婦（産後 1 年未満など）
未就学児童・1 歳未満の子どもの保護者
国保被保険者
障害手帳、療育手帳、精神障害者保健手帳等を所持する場合
ひとり親世帯
子育て支援制度の一つとして、インフルエンザワクチンを選択可能
大学生 23 歳未満
多子世帯 1 回分全額補助
その他町長が特に必要と認めた人

(選択肢として示したものを除く。複数の自治体から回答があったものを含む)

4）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
研究分担者　原　めぐみ　佐賀大学医学部 医学科 社会医学講座
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　藤田医科大学小児科
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　刈谷豊田総合病院小児科
共同研究者　田中　敏博　JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
共同研究者　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
研究協力者　毛利　陽子　毛利医院
研究協力者　太田　光博　太田小児科内科医院
研究協力者　中村　英夫　中村小児科医院
研究協力者　蓮井　正樹　蓮井小児科医院
研究協力者　笠原　善仁　かさはら小児科
研究協力者　越田　理恵　金沢市保健局

研究要旨

これまでの友人対照および病院対照に、検査陰性対照を追加し、ワクチン接種後の効果減弱の検討を行った。

現行の百日咳含有ワクチン接種後、経年的に有効率が低下した。百日咳含有ワクチン接種後、5年以上経過すると、4回百日咳含有ワクチンを接種していても百日咳発症のリスクが有意に上昇した。百日咳含有ワクチンの追加接種が必要と考えられる。

A. 研究目的

先行研究の結果を受けて、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を行った。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同 症例対照 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（箇条書きで記載）

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。

・基本情報：生年月日、性別、身長、体重
・既往歴・手術歴・ステロイド治療歴
・出生状況、母乳栄養
・DPT または DTP-IPV ワクチン接種歴
・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
・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

カイ二乗検定、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～2021年3月31日（西暦）

② 研究実施期間

2020年4月1日～2021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

今年度は2020年12月21日時点で症例136例、対照（友人対照・病院対照・検査陰性対照）245例の報告があった。生後3か月以上は症例129例、検査陰性対照87例、質問票の回答は症例102例、検査陰性対照65例であった。背景で有意差があったのが、年齢（症例8.1歳、対照5.9歳）、男児の割合（症例32%、対照62%）および周囲の百日咳患者の有の割合（症例45%、対照20%）であった。

多変量解析では、年齢の第3三分位である9歳以上で、百日咳に対するオッズ比が3.71倍に上昇し、また女児では男児に比べて2.54倍オッズ比が上昇した。全年齢では百日咳含有ワクチン接種4回接種で0.30にオッズ比は低下し有効率は70%だったが有意差は確認できなかった。年齢層別では、生後3か月から6歳未満ではオッズ比は0.01（95%CI:0.0-0.43）に低下し、有効率99%（P:0.01）と有意差が認められた。一方、6歳以上ではオッズ比は0.82（95%CI:0.07-9.50）、有効率18%（P:0.87）と有意差は認められなかった。

ワクチン4回接種者に限定し「年齢」「性別」「接種後経過年数」「周囲の百日咳患者」の影響を変数として多変量解析を行った。年齢が7.8歳以上になると百日咳発症のオッズ比は8.50（95%CI:2.11-34.2）と有意に上昇した。接種後6年以上経過すると、百日咳発症のオッズ比は10.0（95%CI:2.2-45.7）と有意に上昇した。

今後も症例および検査陰性対照例の登録数の増加をめざす。

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。2018年百日咳含有ワクチン4回の接種歴がある症例が58%、5歳から15歳に限定すると81% であった。2019年は4回の接種歴がある症例が57%、5歳から15歳に限定すると81% であった。

現行の百日咳含有ワクチンの接種スケジュールで

は、多くは1歳代で4回目の接種が完了し、それ以後の追加接種は制度化されていない。本研究で、ワクチン接種後経年的に有効率が低下した。百日咳含有ワクチン接種後、6年以上経過すると、4回百日咳含有ワクチンを接種していても百日咳発症のリスクが10倍上昇することが明らかとなった。5回目の追加接種が必要である。

E. 結論

百日咳含有ワクチン（4回接種）の有効率は、未就学児童では 99%、学童以上では 18%であった。年齢 8 歳以上、接種後経過年数 6 年以上で百日咳発症に対するオッズ比は有意に上昇した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

1）Ohfuji S, Okada K, Mouri Y, Mihara Y, Ishii S, Miyata A, Fujino M, Motomura C, Ito H, Ohta M, Kasahara Y, Nakamura H, Hasui M, Yoshikawa T, Tanaka T, Nakano T, Koshida R, Araki K, Hara M, Hirota Y:Effectiveness of four doses of pertussis vaccine during infancy diminished in elementary school age: A test-negative case-control study in Japan. Vaccine.39(1), 11-17, 2021

2）Mihara Y, Yoshino S, Nakatani K, Nishimura T, Kan H, Yamamura Y, Tanaka E, Ishii S, Shimonodan H, Okada K, Nishiguchi T:*Bordetella pertussis* is a common pathogen in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection during the winter season JIC. 27(3), 497-502,2021

3）岡田賢司：DPT-IPV(百日咳, ジフテリア, 破傷風, ポリオ). 予防接種の手びき 2020-2021 pp.158-178, 近代出版, 2020

4）岡田賢司：小児の百日咳. 今日の診断指針 第8版 pp.1855-1857, 医学書院, 2020

5）岡田賢司：医療関係者のためのワクチンガイドライン　第3版, 日本環境感染学会, 協和企画, 2020

6）岡田賢司：予防接種ガイドライン2020年度版 予防接種ガイドライン等検討委員会　公益財団法人予防接種リサーチセンター, 2020

2. 学会発表

1）岡田賢司：百日咳の最新情報 第19回東北臨床感染症研究会

2）岡田賢司：ライフステージに合わせた予防接種―子どものワクチンから大人のワクチンまで―第52回日本小児感染症学会・学術集会　教育セミナー

3）岡田賢司：百日咳含有ワクチン 第24回日本ワクチン学会学術集会　教育セミナー

4）岡田賢司：百日咳含有ワクチン　第35回日本環境感染学会総会・学術集会　シンポジウム

5）岡田賢司：ワクチンシンポジウム―誰に、その効果は？第94回日本感染症学会総会・学術講演会　シンポジウム

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　酉紀　国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者　西田　敏秀　宮崎市保健所
研究協力者　上谷かおり　宮崎県高鍋保健所

研究要旨

我々は、これまで、2012年～2013年及び2018年に高知県某市で発生した百日咳の流行下での、乳幼児期に接種された定期接種として実施されているDPT4回接種についての百日咳含有ワクチン接種の有効性（Vaccine Effectiveness）の測定を行った。結果として、ワクチン効果の減衰傾向から追加接種が必要であること、また、追加接種時期としては就学前が望ましいことを提案した。

昨年度から、次の段階として、実際に就学時前のDPT5回目接種に関する研究計画を立案し、研究開始に向けて取り組んだ。新たな研究計画は、2019年4月1日から小学校入学前の1年間の者にDTaP接種費用の助成事業をはじめた宮崎県宮崎市、並びに宮崎市に隣接した高鍋保健所管内を対象にDPT5回目接種についての評価 / 検討を行うことによりDPT追加接種の決定に資するエビデンスを構築することを目的としたものであり、関係機関の調整をすすめているところである。

A.　研究目的

日本における百日咳発生状況は、感染症発生動向調査（NESID）によると、2018年1月1日から12月31日までの診断数は12,117例、2019年1月1日から12月31日までの診断数は16,850例、2020年1月1日から12月31日までの診断数は2,935例（2021年2月16日現在）であった。2020年の診断数は減少したものの、0歳、小学生、中学生、30～40代の親世代を中心に報告される状況が続いている。

百日咳の発生は、日本同様、多くの先進国で再興が認められており、この原因として、主に百日せきワクチンの免疫効果が4～12年で減衰することが指摘されている。このため、それぞれの国の百日咳の疫学に応じて、例えば米国では、定期接種の初回接種（小児期）で最低3回（DTaP）、3回目から1年以内に1回の追加接種（DTaP）、4～6歳に1回のブースター接種（DTaP）、これらに加え、11～12歳に青年・成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン（Tdap）の接種が行われている。従って、米国では百日せき含有ワクチンの接種回数は成人までに6回接種していることになる。一方、わが国の定期予防接種は乳幼児期の初回接種3回（DTaP）＋追加接種1回（DTaP）の計4回接種である。このように、わが国は米国など欧米諸国に比べて、定期の百日せきワクチンの接種回数が少ないという状況である。

このような状況から、宮崎県宮崎市は、2019年4月1日から小学校入学前の1年間の者にDTaP接種費用の助成事業をはじめた。本研究は、宮崎県宮崎市、並びに宮崎市に隣接した高鍋保健所管内において以下の3点を評価 / 検討し、DPT追加接種の決定に資するエビデンスを構築することを目的としている。

① DPT5回目の接種による百日咳の疾病負荷の変化を疫学的に評価
② DPT5回目のVEの検討
③ DPT5回目のVEの効果の持続の評価

本研究は、現在課題となっている乳児期及び小学生以上の年齢層における百日咳の流行に対して、効果的なワクチン施策の在り方について検討する際の基礎資料となりうると考えている。

B. 研究方法

全数把握疾患としての改正が施行された2018年以降における宮崎県において、百日咳の流行状況について、NESIDデータに基づいて記述疫学を実施する。また、宮崎市保健所管内・高鍋保健所管内における百日咳流行状況の変化及びワクチン接種状況について検討を行う。

また、宮崎市保健所管内及び高鍋保健所管内におけるDTaPワクチン接種のワクチン効果を測定するため、百日咳の集団発生を探知した経験のある宮崎市及び高鍋保健所管内の病院・診療所を対象とした症例対照研究を実施する。症例は、百日咳の集団発生を探知した宮崎市及び高鍋保健所管内の病院・診療所を受診した百日咳LAMP陽性者とする。対照は、同時期に当該病院・診療所を受診し、臨床的に百日咳が疑われたものの百日咳LAMP陰性であった者とする。

カルテから情報取集を行う。入手する項目は、生年月、性別、郵便番号、職業、同居家族人数、百日咳罹患者との接触状況、症状、受診日、初診日、発病日、診断日、百日せき含有ワクチン接種歴（接種日、接種回数）、検査結果（LAMP法、PCR法、血清、検体採取日）、投薬、感染経路（症例のみ）、感染地域（症例のみ）、転帰（症例のみ）である。解析は、記述疫学、分析疫学（ロジスティック回帰分析、カイ2乗検定等）を行い、百日せきワクチン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する。

（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」での承認を得て実施する。令和2年2月18日、国立感染症ヒトを対象とする医学研究倫理審査員会にて承認された。カルテ情報を用いた観察研究であるため、研究対象者へ身体的な危険や負担はないが、個人が特定できないよう名前、住所の個人情報は削除し、研究対象者への負担及びリスクを最小化する対策をする。データ解析は、対象者を識別することができないデータのみを扱うため、個人を特定できる情報は含まない。研究の成果を学会あるいは誌上に公表する際にも、個人を特定できる形では公表せず、対象集団の結果として取り扱うものとする。

C. 研究結果

平成27年国勢調査によると、宮崎市保健所管内及び高鍋保健所管内の人口はそれぞれ約40万人、約10万人、うち15歳未満人口はそれぞれ約5.6万人（14%）、約1.4万人（13%）であった。NESIDへの百日咳患者報告数は、宮崎市保健所管内では2018年49例、2019年46例、2020年2例、高鍋保健所管内では2018年97例、2019年81例、2020年7例であった。

研究を今後開始するにあたり、協力の相談にご対応くださった医療機関では、調査へのご理解を頂いてはいるものの、百日咳患者が激減しており、当該医療機関での百日咳患者の発生が認められなかった。

D. 考察

昨年度は、本研究計画を立案し、開始に向けて、宮崎市、宮崎県、医療機関と研究の実現可能性についての議論を行い、ご理解を頂いた。

倫理審査の承認が令和2年2月に得られたことを受け、正式に宮崎県での調査開始に向けて、関係機関の調整を行うことを予定していたが、新型コロナウイルス感染症の影響を受け、調整困難な状況が続いている。また、本年度、対象地域での百日咳患者の発生は非常に少なく、情報収集が困難であった。

E. 結論

2020年、百日咳の報告数は全国で約3,000例（2019年の1/5以下）、宮崎県内の調査対象地域では9例と例年に比べて激減した。今後、発生状況を注視し、研究開始に向けて調整を行う予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

Knowledge, attitudes, and practices associated with pertussis vaccination during pregnancy–Japan, 2016-2017, Japanese Journal of Infectious Diseases（accept:2021.2）

Yuichiro Yahata, Hajime Kamiya, Matthew M Griffith, Yuuki Tsuchihashi, Shoichi Kawakami, Shigeru Nii, Tomimasa Sunagawa

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

百日咳含有ワクチンの就学前児童への追加接種に関する費用効果分析

研究分担者　近藤　正英　筑波大学医学医療系
研究協力者　田中　素子　筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻
研究協力者　大久保麗子　筑波大学医学医療系
研究協力者　星　　淑玲　筑波大学医学医療系

研究要旨

日本では百日咳に対し、生後 3 か月～ 2 歳間に計 4 回の定期予防接種が行われている。しかし近年の国内年間症例報告数は10,000例を超え、特に 5 ～ 15歳の症例数が全体の 6 割を占めている。厚生科学審議会では DTaP 追加接種の定期化が検討され、接種対象候補の一つに 5 ～ 7 歳の就学前児童が挙げられている。本研究では現行 DTaP 定期接種プログラムに、就学前児童への追加接種を導入する案を検討した。モデルにはワクチン未接種の生後 3 か月未満児への集団免疫も同時に考慮し、費用効果分析を用いた経済評価を行った。これにより就学前児童への追加接種の費用対効果、および乳児重症例に対する影響を明らかにすることを本研究の目的とした。就学前児童・生後 3 か月未満児モデルを構築し、費用効果分析の手法を用いて DTaP 追加接種無しと有りの 2 つのストラテジーを比較した。追加接種や百日咳罹患に関する健康状態と費用の変化より、公的医療費支払者の立場及び社会の立場の 2 つの分析の視点における増分費用効果比（ICER）を推定した。使用変数は学術文献および専門家意見を基に引用または仮定し、効果の単位を質調整生存年（QALYs）とした。ICER（1QALY 獲得あたりの費用、円 /QALY）は公的医療費支払者の立場では4,051万円 /QALY、社会の立場では6,135万円 /QALY となった。一元感度分析の結果より、百日咳症状に関する効用値が ICER に最も大きな影響を与えることが明らかとなった。算出した ICER は日本の社会的支払意思額の閾値500万円 /QALY を上回り、就学前児童への DTaP 追加接種は費用対効果に優れないと評価した。就学期児童における百日咳の疾病負荷が小さいことにより、追加接種に要する費用が相対的に大きくなることが主な要因と考えられる。

A.　研究目的

百日咳は *Bordetella pertussis* の感染による気道感染症であり、日本では DTaP ワクチン（diphtheria-tetanus-acellular pertussis）を用いた定期予防接種が、生後 3 か月から 2 歳間に計 4 回実施されている。一方で諸外国では乳幼児への接種に加え、就学期や青年期、妊婦への追加接種を定期化しているのが現状である。また2018年 1 月 1 日から開始された百日咳症例数全数報告によると、年間症例報告数は10,000例を超え、なかでも 5 ～ 15歳の症例数が全体の約 6 割を占めている[1)]。これらの背景を基に、現在、厚生科学審議会では乳児期における重症例の予防を主たる目的とし、複数の対象候補を設けて DTaPの追加接種の検討を行っている[2)]。本研究では複数の接種対象候補のうち、日本小児科学会にて任意接種が推奨されており[3)]、かつ国内での経済評価が行われていない就学前児童への追加接種を導入する案についての検討を行った。また重症化率が高いとされている、ワクチン未接種の生後3か月未満児への家庭内感染を基にした集団免疫も同時に考慮し、費用効果分析を用いた経済評価を実施した。これにより就学前児童への追加接種の費用対効果、及び乳児重症例に対する影響を明らかにすることを目的とした。

B.　研究方法

現行の定期接種スケジュールである追加接種プログラム無しに対し、就学前児童への追加接種プログラムを導入した場合の費用と効果の差分を用いて、増分費用効果比（incremental cost-effectiveness

ratio, ICER）を求めた。効果の指標は質調整生存年（quality-adjusted life years, QALYs）とした。本研究は、以下の手順で行った。

(1) 追加接種対象者の決定

追加接種の対象者を小学校入学年の4月1日時点で満6歳である児童と仮定し、同時期に行われるMRワクチンII期との同時接種を想定した。

(2) 文献レビュー

医学中央雑誌、PubMedを用いて文献レビューを行った。

(3) ストラテジーの設定

・追加接種プログラム有り
・追加接種プログラム無し（現行の定期接種スケジュール）

(4) 分析の視点の決定

本研究では、「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版」[4]および「予防接種の費用対効果の評価に関する研究ガイドライン2017年3月作成」[5]に準拠し、公的医療費支払者の立場を設けた。さらに社会の立場も設け、2観点における分析を実施した。費用の範囲は、公的医療費支払者の立場は医療費のみ、社会の立場には医療費と生産性損失を含めた。

(5) モデル構築

分析モデルは、就学前児童モデルと生後3か月未満児モデルの2つから構成し、前者は判断樹モデルとマルコフモデルを、後者は判断樹モデルを用いて構築した（図1, 2）。生後3か月未満児モデルは就学前児童モデルの各ストラテジーに組み込まれ、追加接種プログラム有りの場合には、ワクチン接種による集団免疫の影響により生後3か月未満児の百日咳罹患率が変化する。本モデルでは、ワクチン接種年齢以降に百日咳罹患者は百日咳を原因とした死亡には至らないと仮定した。また、生後3か月未満児における死亡の扱いは、ECMO治療に関する死亡のみとした。

(6) 使用変数の仮定

主な使用変数の一覧を表1に示す。使用変数は、文献および専門家意見を基に値を引用または仮定した。年齢別罹患率は2019年1年間の症例報告数[6]と人口推計[7]を用いて算出した。医療費は典型症例経過に関する日数の仮定値より、2020年4月現在の診療報酬点数やDPC点数などから算出した。生産性損失は百日咳罹患児の看護に対する保護者の休業によるものとし、1日当たりの費用を16,000円[8]として求めた。効果の指標QALYsの算出に必要な効用値は、Leeら[9]およびBarrettら[10]の報告から仮定を置いた。予防接種率はMRワクチンII期の過去5年間接種率[11]より、93.5%とした。ワクチン接種費用は厚生科学審議会の資料[2]から引用し、1回接種あたり5,510円である。ワクチン効果やその持続期間は、5回目接種に関する文献調査により、海外の複数の報告[12-14]を参考とした。また発現頻度の高い局所性反応、全身性反応、アナフィラキシーの3つのワクチン副反応についても考慮した。

生後3か月未満児に対する集団免疫は、ワクチン接種児と同居している生後3か月未満児の百日咳罹患の回避率を用いることで考慮した。Hviidら[15]の報告より罹患回避率は11%と求められ、これにより追加接種有りのストラテジーにおける生後3か月未満児の百日咳罹患率が変化する。

(7) 増分費用効果比ICERの推定

次の式を用いて、ICERの推定を行った。尚、割引率は費用と効果ともに年率3%とし、分析期間は11年である。

$ICER = (費用_{Sx} - 費用_{Sy}) / (効果_{Sx} - 効果_{Sy})$

Sx: 追加接種プログラム有り、Sy: 追加接種プログラム無し

(8) 感度分析

仮定した変数は不確実性を伴う。したがって一元感度分析を行い、各変数の変動によるICERへの影響を評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は人を対象とした研究ではなく、学術文献及びオープンデータを基にしたモデル分析であるため、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

1. 文献レビューの結果

就学前児童へのDTaP追加接種に関する費用効果分析を扱う国内文献は存在しなかった。海外の文

献はStevensonら[16]とJohn Edmundsら[17]の2002年における2報が該当し、いずれもイギリスにおける文献であった。Stevensonらは4～5歳への追加接種は、接種年齢以降における症例数の減少や医療費などの費用削減をもたらすことを示し、John Edmundsらは4歳における追加接種の導入は費用対効果が良い可能性があると結論付けた。各研究が行われた2000年前後には、欧米諸国では既に4～6歳前後でのDTaP追加接種は定期化、あるいは導入が政府により発表されていた。

2. 費用効果分析および一元感度分析

ベースケース分析の結果、公的医療費支払者の立場におけるICERは40,512,354円/QALY、社会の立場では61,349,927円/QALYとなった（表2）。一元感度分析の結果、最もICERに影響を及ぼす変数は、就学前児童モデルにおける百日咳関連効用値であり、効用値の変動が上限値(ベースケース値の25-75%区間値を引用）の場合のICERは644,128,186円/QALYを示した(図3)。感度分析において、ICERが1,000万円/QALYを下回る変数の変動はみられなかった。

D. 考察

ベースケース分析の結果より、公的医療費支払者の立場におけるICERが40,512,354円/QALYとなり、日本の社会的支払意思額の閾値とされる500万円/QALY[18]を上回った。したがって本研究の分析モデル上では、就学前児童へのDTaP追加接種は費用対効果に優れないと評価できる。主な要因として、接種年齢以降における百日咳の疾病負荷と、追加接種に要する費用のバランスが悪いことが挙げられる。5～15歳の百日咳症例数は全体の約6割[1]と多い一方で、これらの年齢における主な症状は長期間続く咳嗽である。さらに入院率は5%程度[19, 20]であることから、疾病負荷はあまり大きくないと言える。そのため90%前後の高接種率の下で追加接種を行った場合、追加接種に要する費用が相対的に大きくなり、4,000万円/QALYを超えるICERが得られたと考える。

またワクチン未接種児への集団免疫を考慮したが、ワクチン未接種児の罹患回避率の効果は10%台であるため、罹患回避の大きな効果は得にくい。本研究で用いた罹患回避率11%という値は、5～7歳児と乳児の同居率が30%と仮定した場合であり、出生率が減少していく中、将来における乳児への集団免疫の効果は現在と比較してより小さくなると考えられる。厚生科学審議会における追加接種の検討では、接種の主たる目的を「百日咳による乳児の重症化の予防」としている。この目的に重きを置いた場合、就学前児童を接種対象とするよりも、移行抗体による新生児の罹患予防が期待できる妊婦への追加接種を選択することが、費用対効果のよい結果が得られるのではないかと考える（妊婦を対象とした国内研究にて、Hoshiら[21]は915万円/QALYと報告している)。

また、COVID-19流行下において症例報告数の減少が生じており[22]、このような疾病負荷の減少傾向が続く場合には、費用対効果がより悪くなると考えられる。

E. 結論

就学前児童へのDTaP追加接種の導入は、費用対効果に優れないということが示された。さらにこの追加接種の主たる目的を「就学前児童への追加接種による乳児の重症化の予防」とした場合、分析の結果より就学前児童への接種は集団免疫による影響が小さいと言える。今後の追加接種に関する検討では、接種の主たる目的をどこに置くのかということが重要となり、それに合わせた対象の選択が必要であろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1） Motoko Tanaka, Reiko Okubo, Nobuyuki Ishikawa, Shu-ling Hoshi, Masahide Kondo. Cost-effectiveness of booster pertussis vaccination for preschool children. Tsukuba Global Science Week 2020. ポスター発表. (2020年9月18日～10月18日, つくば市)

2） 田中素子, 大久保麗子, 石川伸行, 星淑玲, 近藤正英. 百日咳含有ワクチンの就学前児童への追加接種に関する費用効果分析. 第79回日本公衆衛生学会総会. 一般口演. (2020年10月20日～10月22日, 京都市)

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

参考文献

1）国立感染症研究所 感染症疫学センター・同細菌第二部 . 2019年第1週から第52週までにNESIDに報告された百日咳患者のまとめ . 全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学（更新情報）－2019年疫学週第1週～52週－. 国立感染症研究所 . https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/9463-pertussis-20200306.html

2）第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 資料1. 2020年1月17日 . 厚生労働省 .

3）日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール . 公益社団法人 日本小児科学会 . http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=138

4）政策科学総合研究事業「医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確率と評価体制の整備に関する研究」班（研究代表者：福田敬）. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版 . 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター . 2019.

5）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）「予防接種の費用対効果の評価に関する研究」班（研究代表者：池田俊也）. 予防接種の費用対効果の評価に関する研究ガイドライン2017年3月作成 .

6）感染症発生動向調査週報ダウンロード 2019年第1～52週 . 国立感染症研究所 . https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2019.html

7）人口推計 第1表 年齢（各歳）, 男女別人口及び人口性比－総人口 , 日本人人口（2019年10月1日現在）. 総務省統計局 . https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200524&tstat=000000090001&cycle=7&year=20190&month=0&tclass1=000001011679&stat_infid=000031921670&result_back=1

8）日本の統計2020, 19-14産業別常用労働者1人平均月間現金給与額 平成30年 . 総務省統計局 . https://www.stat.go.jp/data/nihon/19.html

9）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 Mar;3:17.

10）Barrett KA, Hawkins N, Fan E. Economic evaluation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2019 Feb;47(2):186-193.

11）定期の予防接種実施者数 . 厚生労働省 . https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html

12）Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, Martin SW. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. JAMA. 2012 Nov 28;308(20):2126-2132.

13）Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. Pediatrics. 2019 Jul;144(1):e20183466.

14）McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. Pediatrics. 2015 Feb;135(2):331-343.

15）Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Andersen PH, Melbye M. The impact of pre-school booster vaccination of 4−6-year-old children on pertussis in 0−1-year-old children. Vaccine. 2006 Feb 27;24(9):1401-1407.

16）Stevenson M, Beard S, Finn A, Brennan A. Estimating the potential health gain and cost consequences of introducing a pre-school DTPa pertussis booster into the UK child vaccination schedule. Vaccine. 2002 Mar 15;22(13-14):1778-1786.

17）John Edmunds W, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of

acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. Vaccine. 2002 Jan 31;20 (9-10):1316-1330.
18) Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? Heatlh Econ. 2010 Apr;19 (4):422-437.
19) 菅 秀 , 中村晴奈 , 庵原俊昭 , 陶山和秀 , 細矢光亮 , 石和田稔彦 , 佐藤哲也 , 藤枝幹也 , 安慶田英樹 , 岡田賢司 . 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 委託業務 成果報告 (業務項目). 百日咳の発生実態の解明及び新たな百日咳ワクチンの開発に資する研究 . 平成26年度研究報告書 .
20) 監修 : 尾内一信 , 岡田賢司 , 黒崎知道 . 作成 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 . 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017. 協和企画 . 2017.
21) Hoshi SL, Seposo X, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness analysis of pertussis vaccination during pregnancy in Japan. Vaccine. 2018 Aug 16;36(34):5133-5140.
22) 感染症発生動向調査週報ダウンロード 2020年第 1 ～53週 . 国立感染症研究所 . https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2020.html
23) 予防接種後健康状況調査集計報 H24年度 (後期・累計). 厚生労働省 . https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/syukeihou.html
24) 厚生科学審議会 第45回ワクチン分科会副反応検討部会 . 資料 1 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの副反応疑い報告状況について . 厚生労働省 . 2020年 1 月 . https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00011.html
25) Lee GM, LeBaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? Pediatrics. 2005 Jun;115(6):1675-1684.
26) Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, Meert KL, Newth CJL, Berg RA, Heidemann S, Harrison R, Pollack M, Dalton H, Harvill E, Karanikas A, Liu T, Burr JS, Doctor A, Dean JM, Jenkins TL, Nicholson CE, the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. Pediatr Crit Care Med. 2013 May;14 (4):356-365.
27) 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 Jul;73(1):28-37.
28) Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, Nasr VG, Bembea MM, Rycus PT, Thiagarajan RR, the ELSO member centers. Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016. ASAIO J. 2017 Jul/Aug;63 (4):456-463.

表 1.主な使用変数一覧

変数	値	参考文献
就学前児童モデル		
百日咳関連変数		
百日咳罹患率（人口 10 万対）	11.6～172.5	6, 7
百日咳致死率	0%	6
患者の症状別割合		
外来症例	94.7%	
入院症例	5.30%	19
百日咳症例の経過に関する日数		
発症から回復まで	73 日	20
予防接種関連変数		
ワクチン接種率	93.5%	11
初期のワクチン効果	95.0%	12, 13
ワクチン効果の持続期間	10 年	14
ワクチン副反応の症状別割合		
局所性副反応	41.4%	23
全身性副反応	8.25%	23
アナフィラキシー	0.000189%	24
費用		
ワクチン接種費用	¥5,510	2
医療費　外来症例	¥10,950～12,153	診療報酬点数・DPC 点数 等
医療費　入院症例	¥158,910～201,075	
医療費　局所性副反応	¥0	
医療費　全身性副反応	¥0	
医療費　アナフィラキシー	¥75,187	
効用値		
百日咳の発症から回復まで（入院症例以外）	0.87	9
入院症例	0.78	9
局所性副反応	0.99	9
全身性副反応	0.96	9
アナフィラキシー	0.60	25
生後 3 か月未満児モデルでの使用変数一覧		
百日咳関連変数		
百日咳罹患率（人口 10 万対）	47.0	1, 7
人工呼吸器治療 実施率	5.3%	19
ECMO 治療 実施率	8.85%	26, 27
ECMO 治療 死亡率	68%	28
百日咳症例の経過に関する日数		
発症から回復まで	73 日	20
集団免疫　就学前児童の接種で回避可の確率	11%	15
費用		
医療費　人工呼吸器治療なし	¥158,910	診療報酬点数・DPC 点数 等
医療費　人工呼吸器治療あり	¥312,867	
医療費　ECMO 治療あり	¥3,165,540	
効用値		
百日咳の発症から回復まで	0.87	9
人工呼吸器治療なし	0.78	9
人工呼吸器治療あり	0.72	9
ECMO 治療あり	0.66	10

表 2. ベースケース分析の結果

分析の視点	ストラテジー	費用（円）	増分費用	効果（QALYs）	増分効果	ICER（円/QALY）
公的医療費支払者の立場	追加接種プログラム無し	257		10.52550		
	追加接種プログラム有り	5,267	5,010	10.52562	0.00012367	40,512,354
社会の立場	追加接種プログラム無し	922		10.52550		
	追加接種プログラム有り	8,510	7,587	10.52562	0.00012367	61,349,927

費用の範囲：公的医療費支払者の立場＝医療費、社会の立場＝医療費＋生産性損失（なお、DTaP 追加接種は MR ワクチン II 期との同時接種を想定し、ワクチン接種時に生じる生産性損失は含めない。）

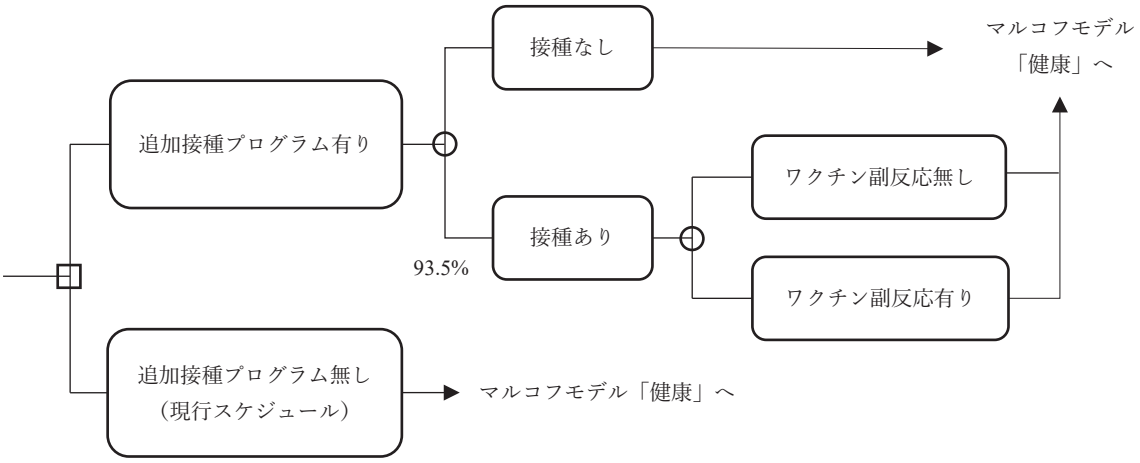


図 1-1. 就学前児童モデルー判断樹モデル. □：決定点（decision node), ○：確率点（chance node)

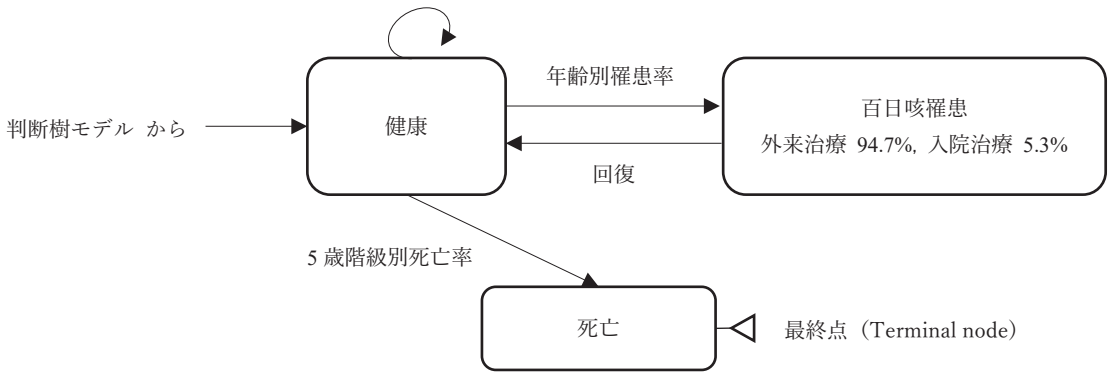


図 1-2. 就学前児童モデルーマルコフモデル

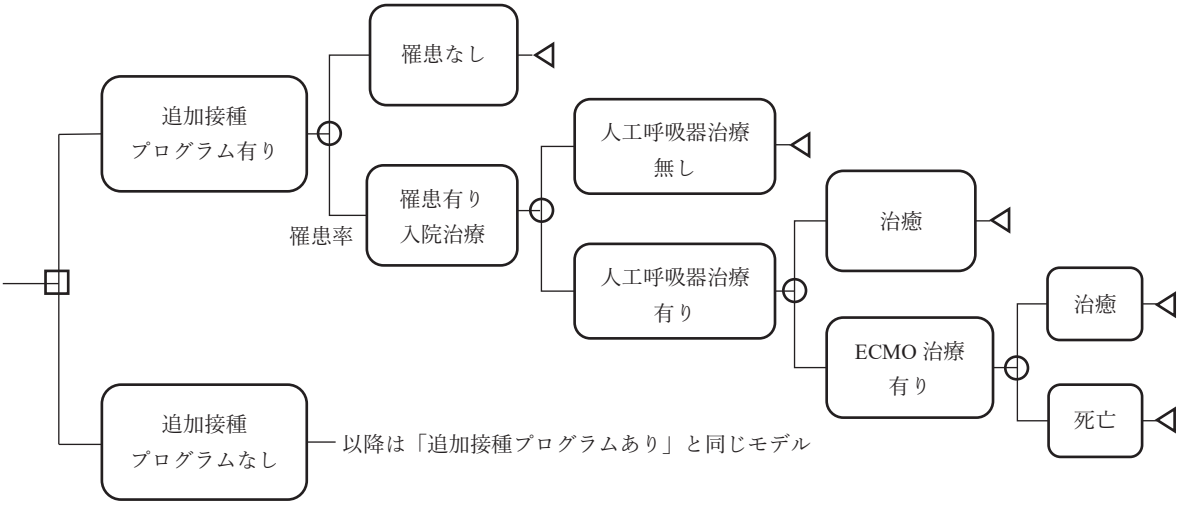


図 2. 生後 3 か月未満児モデル

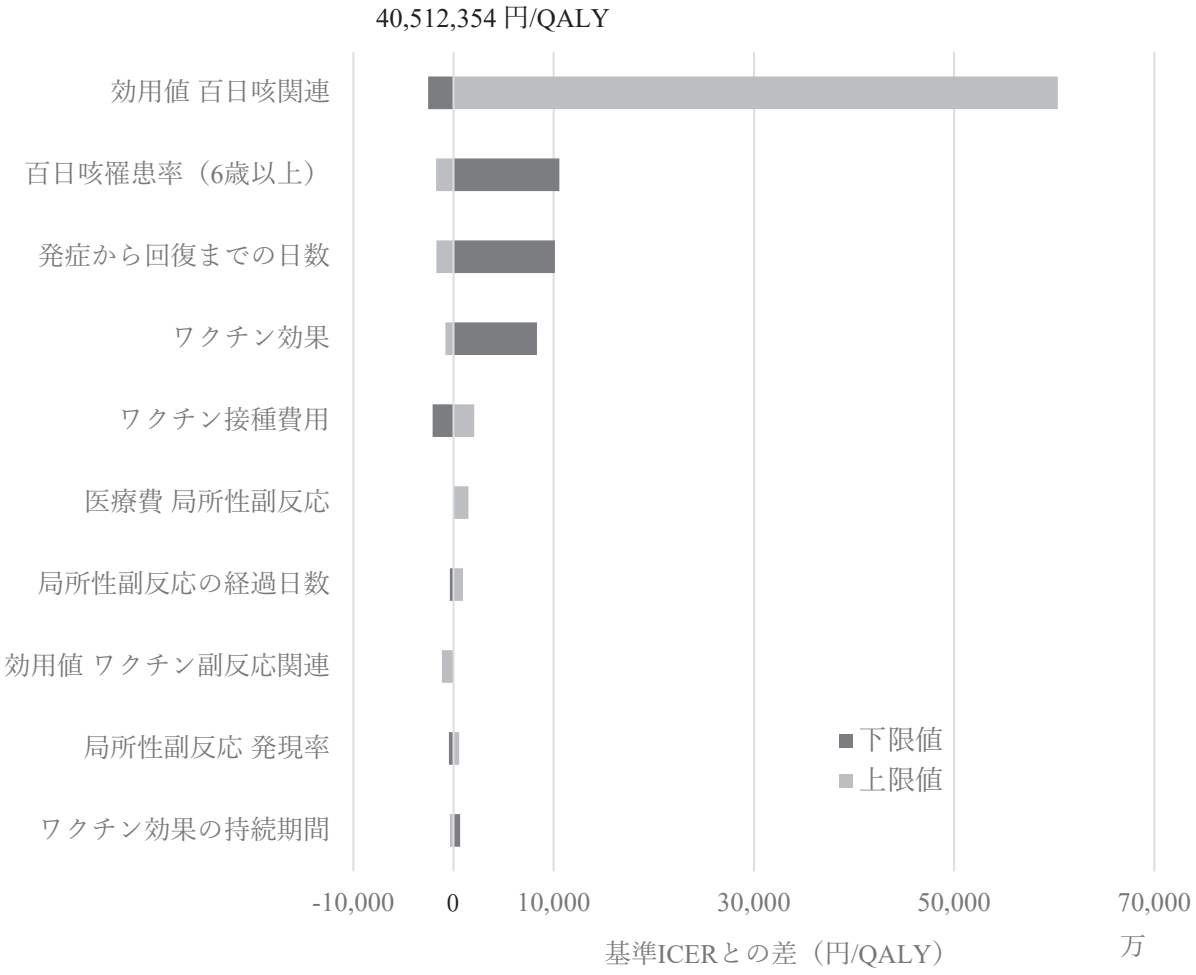


図 3. 一元感度分析の結果（Tornado diagram）. 上位 10 項目を示す.

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

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 2018, 2019 シーズン（遺伝子型別）

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　佐賀大学保健管理センター
研究協力者：青木才一志　あおき小児科
研究協力者：牟田　広実　いいづかこども診療所

研究要旨

佐賀県、福岡県、奈良県内の小児医療機関7施設において乳幼児を対象にロタウイルスワクチンの有効性をワクチン種類別・遺伝子型別に評価した。（調査実施期間：2018年、2019年の2月から6月、研究デザイン：test-negative desigによる多施設共同・症例対照研究）。急性胃腸炎症状（嘔吐、下痢、他症状として発熱、けいれんも伴うことがある）で受診した2031名を対象に全例「迅速検査」を実施し、陽性の場合を症例、陰性の場合を対照とした。症例317人、対照1352人より、自記式調査票および診療情報から性、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、両親の年齢、同胞の有無、症状、ロタウイルスワクチン接種歴、ワクチンの種類、接種回数、最終接種日、胃腸炎症状（発症日、受診日、症状）、迅速検査結果、治療（外来内服治療、点滴、入院など）の情報を得た。症例群は対照群に比べて月齢が高く、集団保育されている児と同胞がいる児の割合が有意に高く、また臨床症状においても症例群の方が、重症度が有意に高かった。調査施設、出生年、集団保育の有無、重症度を調整したところ、ロタウイルス胃腸炎に対し、①接種（ワクチンの種類を問わない）の調整オッズ比（95%信頼区間）は0.44（0.34-0.58）、②ロタリックス（RV1）は0.38（0.27-0.54）、③ロタテック（RV5）は0.48（0.36-0.66）であった。また、遺伝子別にみたところ、接種（ワクチンの種類を問わない）の調整オッズ比は、①ウマ様G3P[8]に対し0.20（0.09-0.41）、②G9P[8]に対し0.46（0.29-0.72）であった。

A. 研究目的

ロタウイルスは5歳未満の乳幼児における急性胃腸炎の原因病原体の約40%を占めるとされ、世界中では5歳以下の乳幼児のうち、年間約23万人が外来を受診し、約230万人が入院を必要としている[1)]。発展途上国では本ウイルスによる下痢や嘔吐により引き起こされる重症脱水が致命的となり、推定約43万人が死亡している[2)]。衛生状態のよい先進国では、重症脱水による死亡例はまれであるが外来受診や点滴のための入院などが多大な経済的損失に繋がっていた[3)]。また、脳炎脳症、筋炎、突然死などの合併症も問題となっている[4-6)]。ロタウイルスは生後3か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）は重症化予防のために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。2006年に現在使用されている弱毒生ワクチンが導入され、現在では約80か国以上がこれらのワクチンを定期接種ワクチンスケジュールに組み込んでいる。

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、接種費用は個人が負担、すなわち希望児のみ接種を受ける「任意接種」として、それぞれ導入された。導入以降、ロタウイルス胃腸炎による入院数は減少傾向となり、更にはその傾向は、ワクチンの間接効果（集団免疫効果）により、ワクチンの接種率や有効性から期待される効果を上回っていることが報告されている[7)]。

これらの理由から、ロタウイルス感染症は主に集団予防に重点を置き、地方交付税で9割を手当てするA類疾患に分類し、2020年10月から「定期予防接種」化することが、厚生労働省の厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会で承認された（2019年10月）。

定期接種化に伴い、ワクチンの接種率の上昇は必須であり、それに伴うウイルス遺伝子型の変化や非典型的な遺伝子構成を持つウイルスの出現が考えられる。ワクチン導入後のロタウイルス遺伝子型の変化がもたらすワクチン有効性の変化について、引き続き観察を続ける必要がある。

また、ロタウイルスワクチンの効果をワクチン種類別にみた報告および、ロタウイルス遺伝子型それぞれにみた報告は海外でもほとんど散見されない。

以上より、2018、2019年シーズンのロタウイルスワクチン有効性をワクチン種類別および遺伝子型別に検討することを目的に、2カ月以上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実施した。

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、2018、2019年のロタウイルス胃腸炎流行期である2月から6月とした。参加施設は、佐賀県、福岡県及び奈良県の小児医療機関で、本研究に同意が得られた7施設（いいづかこども診療所、あおき小児科、坂西内科小児科医院、えがしら小児科、橋野こどもクリニック、ささきこどもクリニック、辻小児科）である。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、治療（内服、点滴、紹介入院）、転帰を転記した。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。

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。迅速検査で陽性と判定した便検体は、札幌医科大学に送付し、real-time RT-PCR法（以下PCR法）で遺伝子型を確認した。

必要サンプルサイズは、両側検定で有意水準＜0.05（α=0.05）、検出力90%（β=0.10）、佐賀市内の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。

統計解析は、多重ロジスティック回帰モデル（conditional model）により、月齢、調査月、調査施設、重症度を説明変数として調整したうえで、迅速診断で確定したロタウイルス胃腸炎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、（1-OR）×100（%）の式を用いて有効率を算出した。

（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した。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。本研究計画は佐賀大学医学部倫理委員会での審査・承認を得ている。また、必要に応じて各調査施設における倫理委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

2018と2019シーズンの対象患者は2031名であった。そのうち同意を得られたものが1798名であった。症状発症前にロタウイルス胃腸炎を既に罹患したもの129名を除外し、1669名を解析対象とした。（図1）ロタウイルス迅速診断検査の結果による317名が（18.9%）が症例（ロタウイルス陽性）、1352名（81.0%）が対照（ロタウイルス陰性）となった。症例と対照の特性を比較したところ、症例群は対照群に比べて、出生年月が早く、集団保育されている児の割合が高かった（表1）。

図2にロタウイルス胃腸炎患者の遺伝子型を示す。G9P[8]（71%）、ウマ様G3P[8]（22%）が大部分を占めた。

Test-negative design に基づくロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種の OR と有効率を表 2 に示した。ワクチン接種の Crude OR は0.38(95% CI : 0.30-0.56)、病院、集団保育の有無、重症度で調整した OR は0.44(95%CI : 0.34-0.58)、これらより算出された、ロタウイルスワクチン胃腸炎罹患に対するロタウイルスワクチンの有効性は56.1%(95%CI : 42.5-66.5) であった。ワクチン種類別では、RV1、RV5 の調整オッズ、有効性がそれぞれ、RV1: 0.38 (0.27-0.54)、61.7% (95%CI : 45.6-73.0)、RV5: 0.48 (0.35-0.66)、51.6% (95%CI : 34.1-64.5) と、RV1 の方が高かった。しかしながら、点滴・入院を必要とする重症ロタウイルス胃腸炎については、RV1 : 86.5% (95%CI : 54.1-99.6)、RV5 : 95.5% (95%CI : 66.0-99.4) と、どちらも高い有効性を認めている。(表 3)

遺伝子型別のワクチン有効性では、G9P[8] 株に対する RV1、RV5 の有効性がそれぞれ67.5% (95%CI : 38.6-82.8)、39.1% (95%CI : -3.0-64.4)、ウマ様 G3P[8] 株では86.1% (95%CI : 50.3-96.1)、73.9% (95%CI : 42.7-88.1) であり、2 つの遺伝子を比較するとウマ様 G3P[8] と比べ G9P[8] の有効性は低かった。(表 4)

D. 考察

本研究は日本におけるロタウイルスワクチンの市販後、数年経過した時期のワクチンの有効性を明らかにすることを目的として、test-negative design を用いた疫学研究を実施した。交絡因子と発症地、発症年度、重症度を説明変数として調整したワクチン有効率は発症防止に56.1% (95%CI : 42.5-66.5)、点滴・入院を予防するのに90.9% (95% CI : 73.0-97.0) と有意な効果を認めた。また、2 つのワクチンでは重症例については有効性に差異はなかった。

調査期間中のロタウイルスワクチンは希望者のみが接種をする「任意接種」という位置づけであった。本ワクチンは2011年導入されて以来、接種率は徐々に上昇し、2019年は 7 割近くの乳児が接種しているといわれている。更には2020年10月より「定期接種」となったため、今後は 9 割以上の接種率になると予想される。ワクチン接種率に伴うロタウイルスの流行遺伝子型の変容により、ワクチンの有効性は推移すると考えられ、接種率が大きく上昇する定期接種前後で、遺伝子型及びワクチン有効性の変遷をモニタリングすることは意義のある研究になると考えられる。

今回 (2018、2019シーズン) の報告では、2014、2015シーズンの遺伝子型とは大きく異なっていた。大部分を占めた G9P[8] は、ロタウイルスの非構造蛋白 (NSP4) が従来の遺伝子とは異なるリアソータント株で、ウマ様 G3P[8] 株は、G1P[8] の G1 のみがウマロタウイルスの G3 型に組み変わった株であり、いずれもワクチン導入以降に日本で広く認められるようになった型である。日本 6 都市におけるロタウイルス遺伝子型の推移の報告[8] によると、これまで G タイプの流行は毎年入れ替わっており、導入時は G1 が主流であったが、2017年以降は G9 が主要株であり、本報告も同様の結果であった。

また、遺伝子型別のロタウイルス胃腸炎に関するワクチンの有効性を、ワクチン種類別に検討したところ、ウマ様 G3P[8] 株ではいずれのワクチンも高い効果を示すのに対し、G9[8] 株に対しては低い有効性であった。2014、2015シーズンの検討でも、G9[8] 株は他の株に比べてどちらのワクチンも有効性が低かった。ボリビアにおける G9[8] 株のロタウイルス胃腸炎入院例に対する RV1 の有効性は80% (95%CI : 60-90) と他株と比較して相対的に高く[9]、本研究の結果とは異なる結果であった。ワクチンの有効性を遺伝子型別に検討した報告は世界でもまだ少なく、さらなる検討が期待される。今後は、年齢や初診時の重症、ロタウイルスの遺伝子型別に有効性の解析を行っていく予定である。

E. 結論

2018、2019年の 2 月から 6 月にかけ、2 か月以上 6 歳未満の乳幼児を対象に遺伝子型別、ワクチン種類別にロタウイルスワクチンの有効性を評価した。ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性は、ロタリックス (RV1) : 61.7% (95%CI : 45.6-73.0)、ロタテック (RV5) : 51.6% (95% CI : 34.1-64.5) と差を認めたが、点滴や入院を要する例ではいずれのワクチンも高い有効性を認めた。(RV1 : 86.5% (95%CI : 54.1-99.6)RV5 : 95.5% (95%CI : 66.0-99.4)) また調査期間中の流行遺伝子型は、G9P[8] 及びウマ様 G3P[8] 株であり、いずれもワクチン導入後より認められる遺伝子型であった。G9P[8] 株に対する有効性は、ワクチンの種類に関わらず、低めに算出された。

参考文献
1） Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003; 9:565-72.
2） Yeung KH, Tate JE, Chan CC, Chan MC, Chan PK, Poon KH, Siu SL, Fung GP, Ng KL, Chan IM, et al. Rotavirus vaccine effectiveness in Hong Kong children. Vaccine 2016; 34:4935-42.
3） Nakagomi T, Kato K, Tsutsumi H, Nakagomi O. The burden of rotavirus gastroenteritis among Japanese children during its peak months: an internet survey. Jpn J Infect Dis 2013; 66:269-75.
4） Kawamura Y, Ohashi M, Ihira M, Hashimoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T. Nationwide survey of rotavirus-associated encephalopathy and sudden unexpected death in Japan. Brain Dev 2014; 36:601-7.
5） Grech V, Calvagna V, Falzon A, Mifsud A. Fatal, rotavirus-associated myocarditis and pneumonitis in a 2-year-old boy. Ann Trop Paediatr 2001; 21:147-8.
6） Nakano I, Taniguchi K, Ishibashi-Ueda H, Maeno Y, Yamamoto N, Yui A, Komoto S, Wakata Y, Matsubara T, Ozaki N. Sudden death from systemic rotavirus infection and detection of nonstructural rotavirus proteins. J Clin Microbiol 2011; 49:4382-5.
7） Morioka I, Kamiyoshi N, Nishiyama M, Yamamura T, Minamikawa S, Iwatani S, Nagase H, Nozu K, Nishimura N, Taniguchi-Ikeda M, et al. Changes in the numbers of patients with acute gastroenteritis after voluntary introduction of the rotavirus vaccine in a Japanese children's primary emergency medical center. Environ Health Prev Med 2017; 22:15.
8） Hoque S, Khandoker N, Takahashi S, Okitsu S, Nishimura S, Yamamoto A, et al Distribution of rotavirus genotypes in Japan from 2015 to 2018: Diversity in genotypes before and after introduction of rotavirus vaccines. Vaccine 2020;38:3980-3986.
9） Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, Iniguez V, et al. Effectivess of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia:case-control study. BMJ 2013; 346:f3726.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

荒木薫、原めぐみ、青木才一志、牟田広実：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 2018,2019シーズン（遺伝子型別）．第24回日本ワクチン学会学術集会（2020年12月19日～20日、WEB）

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

Figure1 (図 1).
Flow digra, for enrollment of cse-patients and controls,January to May,2018 and 2019

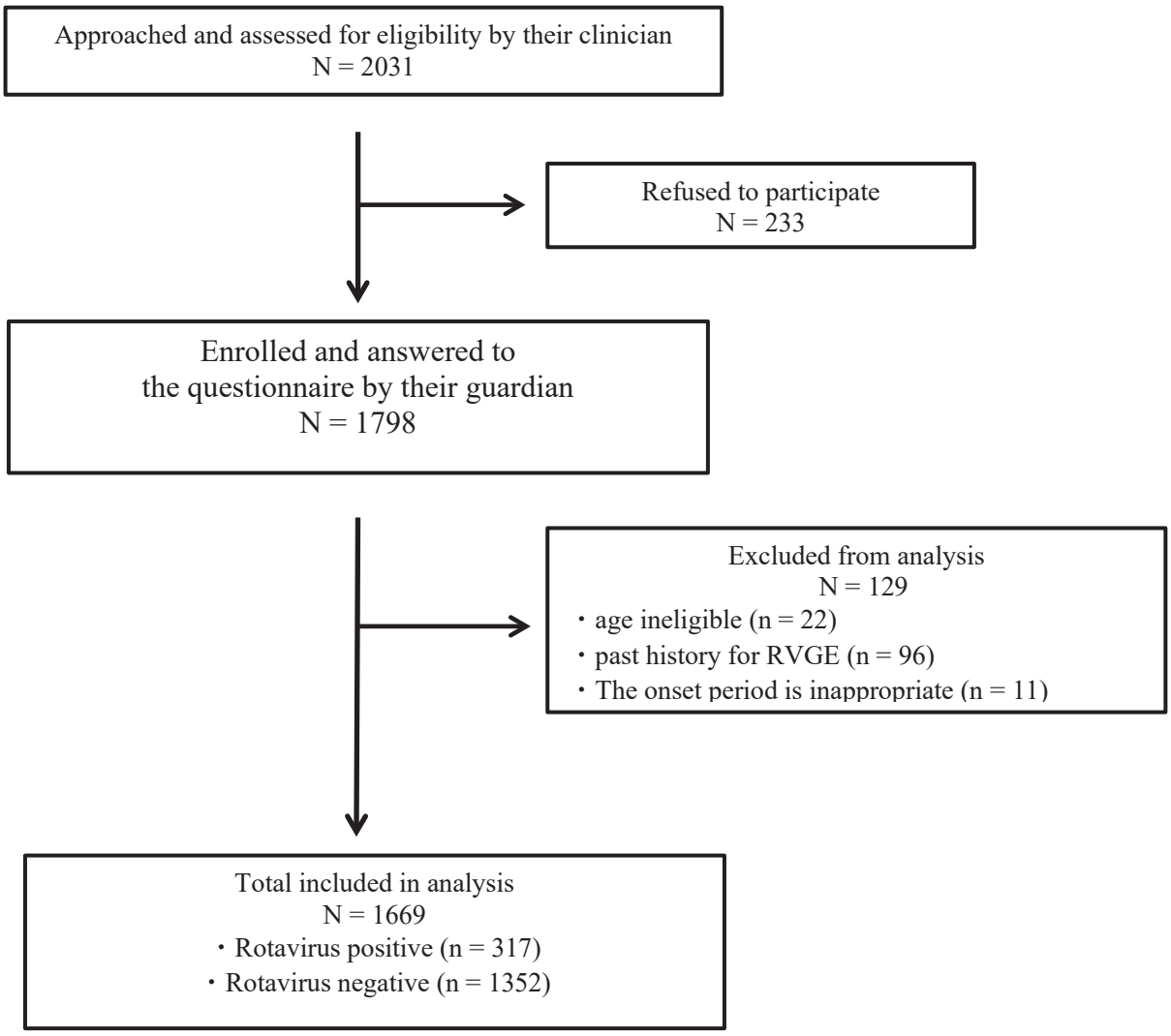
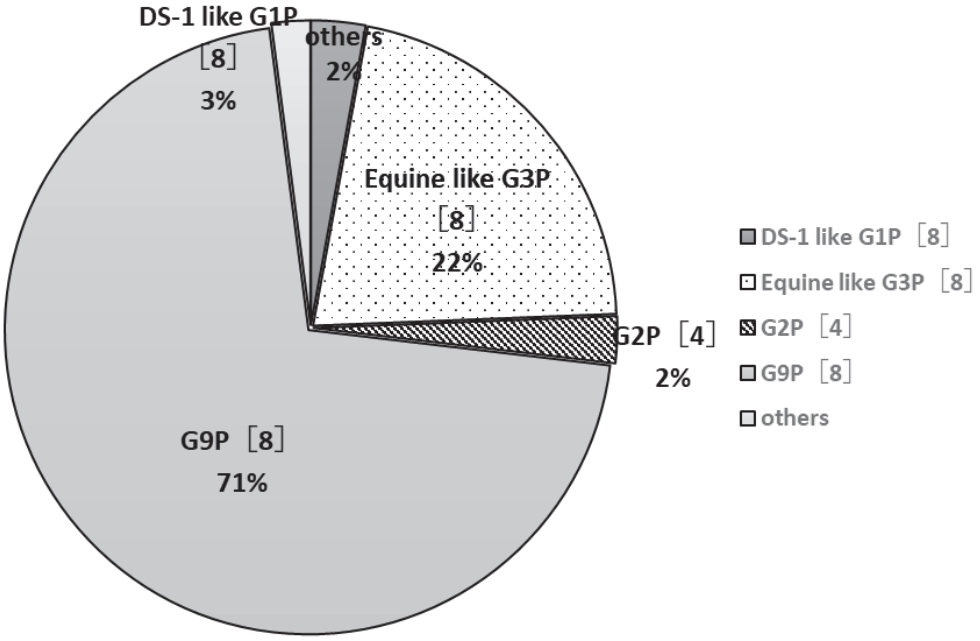


Figure2 (図 2). Flow digra, for enrollment of cse-patients and controls,January to May,2018 and 2019



Tanle1 (表 1).
Baseline characteristics, clinical symptoms, and treatment of cases and controls

Variables	Cases, n = 317 Rotavirus-positive		Controls, n = 1352 Rotavirus-negative		*P* value[a]
Demographics					
Age at onset, median months [range]	28	[2–60]	21	[2–60]	< .01
Sex: males, n (%)	64	(52)	789	(58)	0.03
Additional history					
Underlying condition: Yes, n (%)	85	(27)	349	(26)	0.7
Premature (BW > 2500 g) , n (%)	286	(91)	1225	(91)	0.96
Use of day care : Yes, n (%)	268	(85)	912	(68)	< .01
Siblings: Yes, n (%)	226	(72)	805	(60)	< .01
Breastfed[b]: Yes, n (%)	8	(47)	172	(58)	0.4
Treatment, n (%)					< .01
Outpatient (oral treatment)	246	(89)	1123	(97)	
Outpatient (intravenous rehydration)	26	(9)	29	(3)	
Hospitalisation	4	(2.0)	4	(0.4)	

[a] Chi-squared test or Wilcoxon's rank-sum test was used as appropriate

[b]Analyses were based on data for children younger than 12 months old

Table 2 (表 2). Vaccine effectiveness against rotavirus disease

	Cases		Controls		Crude OR	Adjusted OR[b]	VE (%)	95% CI (%)
	n	(%)	n	(%)				
Unvaccinated	162	(30.2)	374	(69.8)	1[c]	1[c]		
Vaccinated (full dose)	152	(14.0)	935	(86.0)	0.38	0.44	56.1	42.5 - 66.5
full dose vaccination								
RV1 2 doses	58	(12.3)	414	(87.7)	0.38	0.38	61.7	45.6 - 73
RV5 3 doses	94	(15.3)	521	(84.7)	0.48	0.48	51.6	34.1 - 64.5

Abbreviations: OR, odds ratio; VE, vaccine effectiveness; CI, confidence interval;
RV1, monovalent; RV5, pentavalent
[a] Received one or two doses of RV5 or one dose of RV1.
[b] Adjusted for age in months, use of day care, having siblings, severity score, facility, and onset year.
[c] Reference category

Table 3 (表 3). Vaccine effectiveness against severe rotavirus disease in Japan (requiring intravenous rehydration or hospitalisation)

	Cases		Controls		Crude OR	Adjusted OR[b]	VE (%)	95% CI (%)
	n	(%)	n	(%)				
Unvaccinated	26	(7.4)	326	(92.6)	1[c]	1[c]		
Vaccinated (full dose)	4	(0.5)	812	(99.5)	0.06	0.09	90.9	73.0 - 97
full dose vaccination								
RV1 2 doses	3	(0.9)	340	(99.1)	0.11	0.14	86.5	54.1 - 99.6
RV5 3 doses	1	(0.2)	472	(99.8)	0.03	0.05	95.5	66.0 - 99.4

Abbreviations: OR, odds ratio; VE, vaccine effectiveness; CI, confidence interval;
RV1, monovalent; RV5, pentavalent
[a] Received one or two doses of RV5 or one dose of RV1.
[b] Adjusted for age in months, use of day care, having siblings, severity score, facility, and onset year.
[c] Reference category

Table 4 (表 4). Vaccine effectiveness against rotavirus disease in Japan by genotype

	Cases		Controls		Crude OR	Adjusted OR[a]	VE (%)	95% CI (%)
	n	(%)	n	(%)				
	With G9P[8] strains							
Unvaccinated	94	(22.2)	329	(77.8)	1[b]	1[b]		
RV1 2 doses	30	(9.3)	294	(90.7)	0.36	0.33	67.5	38.6 – 82.8
RV5 3 doses	45	(20.1)	179	(79.9)	0.53	0.61	39.1	-3 – 64.4
	With Equine-like G3P[8] strains							
Unvaccinated	39	(10.6)	329	(89.4)	1[b]	1[b]		
RV1 2 doses	3	(1.0)	294	(99.0)	0.09	0.14	86.1	50.3 – 96.1
RV5 3 doses	10	(3.3)	295	(96.7)	0.29	0.26	73.9	42.7 – 88.1

Abbreviations: OR, odds ratio; VE, vaccine effectiveness; CI, confidence interval;

[a] Adjusted for use of day care, having siblings, severity score, facility, and onset year.

[b] Reference category

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

成人へのおたふくかぜワクチン接種による免疫原性と副反応に関する研究（研究計画）

研究分担者　原　めぐみ　佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究協力者　荒木　　薫　佐賀大学医学部　保健管理センター

研究要旨

佐賀大学医学部学生におけるおたふくかぜワクチンの接種状況とムンプスウイルスの抗体保有状況、おたふくかぜワクチン接種による免疫原性と副反応、およびそれらに関連する要因について検討するために、前向きコホート研究を実施している（前向き cohort study）。研究参加に同意した63人のうち、母子手帳でおたふくかぜワクチンを2回接種したことが確認できたものは11人（17.5%）、1回接種したことが確認できたものは28人（44.4%）、接種が確認できなかった者が24人（38.1%）であった。28人に1回、24人に27日以上開けて2回、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン0.5ｍＬを皮下に接種し、健康観察を実施予定である。現在、接種前の採血と、1回目の接種が終了しており、1回接種後に重篤な有害事象の報告はなかった。今後、検体採取が終了後に測定を実施し、抗体保有状況や免疫原性について検討予定である。

A.　研究目的

医療関係者が麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘を発症すると、本人の重症化の可能性に加えて、周りの患者や医療関係者への感染源となることから、迅速な対応が求められる。医療関係者が発症した事例を経験した医療機関では、医療経済的な負担も極めて大きい。職業上の安全性の観点から、実習・勤務前の予防が重要であり、罹患歴を確認するための抗体検査や予防接種の記録を保管しておくことが求められている。医療関係者のためのワクチンガイドライン第3版（一般社団法人　日本環境感染学会ワクチン委員会）によると、勤務・実習前に、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘については、2回の予防接種の記録を医療機関に提出することが原則とされている。

現在、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘の中で、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）ワクチンは定期接種に含まれておらず、小児を中心に4～6年毎に大規模な全国流行が発生しており、医療従事者の中には既感染者も一定数存在すると考えられる。現在のガイドラインの下では、既感染の有無や過去の接種による抗体の保有状況にかかわらず、2回の予防接種の記録の提出が求められるのが現状である。

おたふくかぜワクチンの副反応として、接種後2～3週間後に一過性で発熱、耳下腺腫脹、嘔吐、咳、鼻汁などの症状を認めることがある。最も頻度の多い耳下腺の腫脹は、小児では年齢が上がるほど発生頻度が高いことが報告されているが、成人での副反応についての実態は不明である。また、稀ではあるが、思春期以降の男性では接種後3週間前後で精巣腫脹がみられるとする報告があるが、実態は不明である。国内では、これまでに小児に対するおたふくかぜワクチンの2回接種の臨床試験が実施され、安全性と良好な免疫応答が確認されているが、成人に関する検討は十分でない。

本研究の目的は、以下のとおりである。

（1）　記録に基づくおたふくかぜワクチンの接種状況とムンプスウイルスの抗体保有状況を調べる。

（2）　接種記録に基づき、おたふくかぜワクチンを1回、または2回接種し、免疫応答と副反応の発現頻度を評価する。

（3）　免疫原性や抗体保有状況に影響を及ぼす要因（性、年齢、生活習慣、基礎疾患、栄養状態、各種ワクチンの接種前抗体価など）について検討する。

本研究により、抗体持続や免疫原性に関連する要因についての知見、および、医療従事者のおたふくかぜワクチン接種の推奨基準に資する知見が得られると考えられる。

B. 研究方法

対象者は、佐賀大学医学部医学科４年生の男女から、妊娠中の者、ワクチンに対して過敏症の既往のある者、その他、本研究の担当医が被験者として不適当と判断する者を除外した学生のうち、本研究の参加に対して文書による同意を取得したものとした。ワクチンの接種歴は母子健康手帳の記録を転記し、性、生年月日、接種直後の症状、基礎疾患（ぜんそく、慢性肺疾患、心臓病、脳卒中後遺症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、神経・筋原性疾患、免疫不全、悪性腫瘍、膠原病、アトピー、薬物アレルギー、食物アレルギー、その他）、治療歴、喫煙歴、飲酒習慣、運動習慣などの基本属性は自記式調査票を用いて調査する。

母子手帳の記録で、１歳以降におたふくかぜワクチンの接種歴が記載されていなかったものは、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」｛弱毒生ムンプスウイルス（鳥居株）を含有｝を0.5ml、27日以上の間隔をあけて２回、１歳以降におたふくかぜワクチンの接種歴の記録が１回だったものは、同ワクチン0.5ml を１回皮下に接種する。接種から７日間の体温、接種部位の症状（発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ）、全身症状と８日から27日間の髄膜炎、難聴、脳炎、膵炎、睾丸炎・副睾丸炎、卵巣炎、その他の疾患の発症の有無（ある場合に記載）について健康観察日誌に記録してもらう。

１歳以降２回のおたふくかぜワクチンの接種歴のあるもの（接種済み群）は本年度と１年後の２回、１回接種歴のあるもの（１回接種群）はワクチン接種前、接種後４週から６週間後、１年後の３回、接種歴のないもの（２回接種群）はワクチン接種前、ワクチン１回目接種後４週後、ワクチン接種２回目から４～６週間後、１年後の４回、それぞれ静脈血約８ml を採取する（図１）。採血後はできるだけ速やかに、3000回転／分下で10分間遠心し血清を分離し、1.5ml を保存チューブ２本に分けて-20℃以下で保存し、採取後の血清をまとめて外部検査機関（SRL）の送付し、抗体価（IEA 法による IgG の測定）を測定する。

（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。研究責任者（原）が、本調査の目的、協力の諸条件について文書および口頭よる説明を行い、調査対象者が本研究の内容を十分理解したことを確認した後に、本調査への参加についての自由意思による同意を文書により得た。

C. 研究結果

医学部医学科学生４年生116人のうち、63人が研究参加に同意した。母子手帳でおたふくかぜワクチンを２回接種したことが確認できたものは11人（17.5%）、１回接種したことが確認できたものは28人（44.4%）、接種が確認できなかったものが24人（38.1%）であった。

28人に１回、24人に27日以上開けて２回、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン0.5ｍＬを日かに接種し、健康観察を実施予定であり、現在、接種前の採血と、１回目の接種が終了している。１回接種後に重篤な有害事象の報告はない。

D. 考察

わが国のおたふくかぜワクチンの接種率は30～40%と報告されているが、本研究参加者のうち、１歳以降のおたふくかぜワクチンの接種歴のある者は２回接種が17.5%、１回接種が44.4%であった。今後、接種回数や最終接種日からの経過期間ごとの抗体保有割合の評価や、ワクチン接種後の免疫応答について詳細に検討する予定である。

E. 結論

医学部学生のおたふくかぜワクチンの接種状況は２回接種が17.5%、１回接種が44.4%、未接種が38.1%であった。１回の接種が終了した時点で、安全性を懸念すべき報告はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

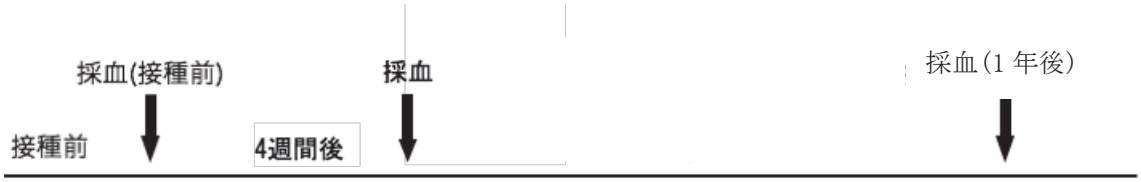
なし

3. その他

なし

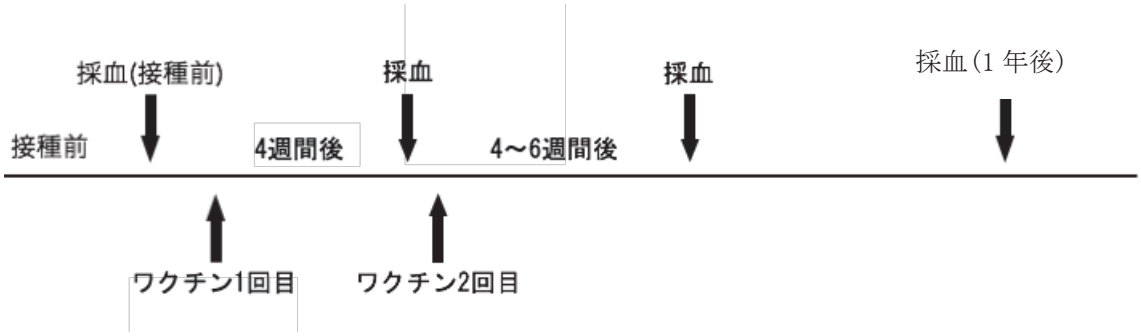
図 1　スケジュール

a）接種なし群（2 回接種歴あり）



b）1 回接種群（1 回接種歴あり）

c）2 回接種群（未接種）



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

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

侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）は重篤かつ致死的な疾患である。わが国における患者発生数は少ないものの、流行地に渡航する機会の多い50歳代以上が患者全体に占める比率は高い。2015年5月からわが国で使用されている4価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ®筋注：サノフィ株式会社、血清群A, C, W, Y）は、適用上、接種年齢の制限はないが、56歳以上の成人における免疫原性および安全性のデータに乏しい。以上から、56歳以上の成人に対する本ワクチンの有効性と安全性を評価することは有益であると考え、多施設・非盲検・非対照試験を実施した。2016年11月から2019年12月の期間に、川崎医科大学総合医療センターおよび東京医科大学病院において、56歳以上の成人に本ワクチンを1回接種し、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した。23例の被験者（56～72歳）を本研究に登録した。免疫原性の主要評価項目である接種4週間後における抗体保有率率は、既知の研究と比較して低値を示した。64歳以下および65歳以上での比較において、後者の抗体保有率が低い傾向を示した（血清群Wを除く）。安全性の評価としては、接種部位の局所反応や全身反応の頻度は低く、重篤な有害事象も認めなかった。56歳以上の成人における4価髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性を評価した結果、高年齢ほど免疫原性の低下がみられたが、安全性は許容範囲と考えられた。

A.　研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）は、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）によって引き起こされ、死亡や後遺症発生の頻度が高い細菌感染症である。*N. meningitidis* は12の血清群に分類され、主にA, B, C, W-135（以下Wとする）, Yの5種類が世界のIMD症例の大部分を占めている。アフリカ（主に髄膜炎ベルト地域）、アジアの一部、南アメリカ、旧ソビエト連邦諸国で頻繁に流行し、先進国でも散発する。わが国での患者発生数は諸外国と比較して少ないが、2013年4月～2017年10月までに160例のIMDおよび24例（15%）の死亡例が報告され、55歳以上の患者数は77例（48.4%）であった。また、アフリカも含めたIMD流行地へ渡航する50歳代以降の成人も増加傾向にある。

複数の髄膜炎菌ワクチンが諸外国で使用され、有効性および安全性が確認されている。わが国でも2014年7月に髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ®筋注：サノフィ株式会社）が承認され、2015年5月から接種が可能となった。本ワクチンは、髄膜炎菌の血清群A, C, W, Yを含む4価の結合型ワクチンである。医薬品医療機器等法上の接種年齢の制限はないが、56歳以上の成人への使用経験が少なく、有効性（免疫原性）および安全性のデータに乏しい。また海外製の同ワクチン（Menactra®：Sanofi Pasteur）の接種年齢は9か月～55歳とされている。

以上から、わが国におけるIMD患者の年齢分布やIMD流行地への渡航者年齢から、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厚生労働行政の観点からも有益であると考え、本研究を実施した。

B.　研究方法

1．研究デザイン

4価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ®筋注）の免

疫原性および安全性を検討することを目的とした多施設・非盲検・非対照試験を実施した。

２．対象

川崎医科大学総合医療センターおよび東京医科大学病院において、2016年11月から2019年12月の期間に、本ワクチンの接種を希望する56歳以上の健康成人・高齢者を対象とした。

除外基準は、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、以前にIMDに罹患したことがある者、上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者とした。

３．方法

ワクチンは、4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）であるメナクトラ®筋注（サノフィ株式会社）を使用した。1バイアル（0.5mL）中に血清群A, C, W, Y多糖体ジフテリアトキソイド結合体をそれぞれ4μg含んでいる。接種前に5mLの血液採取を行い、本ワクチンを1回0.5mL、上腕三角筋部の筋肉内に注射した。さらに接種4週間後に5mLの血液採取を行い、副反応調査を行った。採取した血液検体を1～2時間室温で静置し、3000rpmで10分間遠心処理を行った後、取得した血清を24時間以内に-20℃以下で凍結保存した。さらに、抗体価測定の目的で、Sanofi Pasteur Inc., Global Clinical Immunology（Pennsylvania, USA）に厳重な温度管理の元、血清検体を冷凍輸送した。

４．免疫原性の評価

接種前および接種4週間後に5mLの血液採取を行い、接種前後のペア血清で抗体価を測定して評価した。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（Pennsylvania, USA）に抗体価測定を依頼した。ワクチン接種前および接種4週間後の血清検体において、SBA-BR（Serum bactericidal assay using baby rabbit complement）で測定した。

主要評価項目は、接種4週間後の髄膜炎菌抗原（A, C, W, Y）に対する抗体価が1：128以上の抗体保有率（Seroprotection rate, SPR）とした。副次評価項目は、接種前および接種4週間後の髄膜炎菌抗原（A, C, W, Y）に対する抗体価の幾何平均抗体価（geometric mean titer, GMT）および抗体陽転率とした。抗体陽転率（Seroconversion rate, SR）は、接種前の抗体価が陰性（1：8未満）の場合、接種4週間後に陽性（1：8以上）となること、または接種前の抗体価が陽性（1：8以上）の場合、4倍以上になることと定義した。

５．安全性の評価

接種時に副反応調査票を配布し、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った。なお、有害事象は接種後7日間の体温、接種局所反応（発赤、腫脹、疼痛）、全身症状（発熱、発疹、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛、悪心・嘔吐、下痢、けいれんなど）および8～28日後までの有害事象について調査した。有害事象の程度は、grade1～3（それぞれ軽度、中等度、高度）で評価した（表1）。

６．統計解析

免疫原性の評価では、前述の方法で抗体保有率、幾何平均抗体価、抗体陽転率の解析を行った。GMT算出において、抗体価1：4未満を1として換算した。統計解析ソフトはIBM SPSS statistics, version 24（IBM, USA）を用いて行った。安全性の評価では、有害事象の件数、対象者数、その割合を算出した。

（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）、「臨床研究法」（平成30年4月1日施行）および研究実施計画書を遵守して実施した。研究対象者に説明文書を用いて説明を行い、文書による同意を取得した。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した。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した。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、臨床研究審査委員会において承認された。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を利用し、速やかに適切な診療と処置を行うこととした。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こととした。

C. 研究結果

1．対象者の特性

目標症例数は当初50例であったが、研究開始後の実情をふまえ、研究登録期日を2019年末までとし、23例の被験者が本研究に登録した（表2）。23例の内訳は、全例日本国籍、性別は男性12例、女性11例、同意取得時の年齢は56～72歳（中央値61）、他のワクチンと同時接種を行った者は14例、基礎疾患を有する者は11例であった。接種時に副腎皮質ホルモン製剤や免疫抑制薬を使用していた者はなかった。

2．免疫原性

接種4週間後の血清群A, C, W, Yに対する抗体価が1：128以上のSPRは、それぞれ43.5%（95%信頼区間23.2-65.5）、52.2%（30.6-73.2）、60.9%（38.5-80.3）、69.6%（47.1-86.8）であった（表3）。血清群A, C, W, Yに対するGMTは、接種前において全ての血清群で低値であり、接種4週間後にはいずれも上昇した（表4）。血清群A, C, W, Yに対するSRは、それぞれ43.5%（95%信頼区間23.2-65.5）、39.1%（19.7-61.5）、56.5%（34.5-76.8）、78.3%（56.3-92.5）であった（表5）。

さらに、被験者の年齢56～72歳のうち、64歳以下および65歳以上（世界保健機関による高齢者の定義）で層別化し、SPRおよびGMTを比較検討した。接種4週間後の血清群A, C, W, Yに対する抗体価が1：128以上のSPRは、56～64歳（14例）で57.1%（95%信頼区間28.9-82.3）、57.1%（28.9-82.3）、57.1%（28.9-82.3）、85.7%（57.2-98.2）、65歳以上（9例）で22.2%（2.8-60.0）、44.4%（13.7-78.8）、66.7%（29.9-92.5）、44.4%（13.7-78.8）であった（表6）。血清群A, C, W, Yに対するGMTは、血清群Wを除き、56～64歳（14例）よりも65歳以上（9例）の方が接種4週間後の上昇が不良であった（表7）。

3．安全性

安全性の概要を表8に示す。アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応を認めなかった。接種部位の局所反応は、接種部位の疼痛2例（そのうち圧痛1例、接種上肢の動かしにくさ1例）を認め、いずれも軽度（grade 1）であった。全身反応は、2例（全身倦怠感2件、筋肉痛2件、頭痛1件）認めた。そのうち筋肉痛1件が中等度（grade 2）であったが、症状の持続期間は3日間であり、その他は軽度（grade 1）であった。37.5℃以上の発熱はみられなかった。また、何らかの処置が必要となった、もしくは日常生活に支障をきたした有害事象の報告は無く、観察期間中に入院や後遺症に繋がる重篤な有害事象をきたした症例もなかった。

D. 考察

本ワクチンの免疫原性および安全性に関する過去の国内臨床研究（Fukushima S: Jpn J Infect Dis. 2018 Nov 22;71(6):402-407）において、18～55歳（194例）を対象とした接種後の血清群A, C, W, Yに対するSPRは、それぞれ91.2%（95%信頼区間86.3-94.8）、80.2%（73.9-85.6）、89.1%（83.8-93.1）、93.8%（89.3-96.7）であった。GMTは、いずれの血清群においても接種前後で良好な上昇を認めた。血清群A, C, W, Yに対するSRは、それぞれ87.3%（95%信頼区間79.2-93.0）、83.0%（75.9-88.7）、94.4%（88.3-97.9）、96.4%（87.7-99.6）であった。接種後の有害事象として、接種部位の局所反応は、疼痛30.9%、発赤2.6%、腫脹1.0%、全身反応は、筋肉痛24.7%、全身倦怠感15.5%、頭痛11.3%、発熱1.5%であった。

エクリズマブ投与を予定している発作性夜間ヘモグロビン尿症日本人患者を対象とした過去の臨床試験（メナクトラ® 筋注添付文書：国内臨床試験（2））において、20～55歳（11例）のSPRは、それぞれ100%、90.9%、72.7%、72.7%であり、56歳以上（10例）ではそれぞれ100%、60.0%、80.0%、80.0%であった。接種後の有害事象として、20～55歳における接種部位の局所反応は疼痛18.2%、全身反応は筋肉痛9.1%、全身倦怠感18.2%、頭痛18.2%であった。56歳以上では接種部位の局所反応を認めず、全身反応は全身倦怠感10.0%、頭痛20.0%であった。

本研究における免疫原性の評価として、既知の報告と比較してSPR、GMT、SRが低い傾向にあった。また、56～64歳および65歳以上に層別化して比較した結果、血清群Wを除き、高年齢のSPR、GMTが低い傾向にあった。加齢により免疫応答が減衰する可能性が示唆されたが、他のワクチンとの同時接種、基礎疾患や併用薬による影響は否定できなかった。

安全性の評価として、接種部位の局所反応や全身反応の頻度は低く、既知の報告と比較しても許容範囲と考えられた。また、重篤な有害事象も認めなかった。

症例数が少ないことが本研究の限界点である。今後も56歳以上の成人に対して有効性および安全性

に関するデータ集積が望まれる。

E. 結論

56歳以上の成人における4価髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性を評価した。高年齢ほど免疫原性の低下がみられたが、症例数が少ないものの、安全性は許容範囲と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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. 有害事象の程度

程度	grade	発熱（腋窩体温）	接種部位の発赤	接種部位の腫脹	発疹	その他
軽度	1	37.5℃～38.4℃	直径2.5～5cm未満	直径2.5～5cm未満	散在	日常生活に支障がない
中等度	2	38.5℃～38.9℃	直径5～10cm未満	直径5～10cm未満	全身性、多数	日常生活にやや支障がある
高度	3	39.0℃以上	直径10cm以上	直径10cm以上	全身性、集簇	日常生活にかなり支障がある

表 2. 被験者の特性 （N=23）

特性	
人種	
日本人：n (%)	23 (100)
年齢：歳	
平均値（SD）	62.2 (11.2)
中央値	61
最小値：最大値	56 : 72
性別：n (%)	
男性	12 (52.1)
女性	11 (47.8)
同時接種の有無：n (%)	
あり	14 (60.8)
ワクチン名 (人)	破傷風・A型肝炎(4)、破傷風(3)、破傷風・A型肝炎・日本脳炎(3)、破傷風・腸チフス(1)、A型肝炎・インフルエンザ(1)、破傷風・A型肝炎・日本脳炎・B型肝炎(1)、破傷風・A型肝炎・麻疹風疹・不活化ポリオ(1)
基礎疾患の有無：n (%)	
あり	11 (47.8)
疾患名（接種時の併用薬）	高脂血症（ピタバスタチン）、高脂血症（ロスバスタチン）、高血圧・高脂血症（エナラプリル、アムロジピン、エゼチミブ、プラバスタチン、クラリスロマイシン、アンブロキソール）、高血圧（なし）、糖尿病（メトホルミン、ボグリボース、ロスバスタチン）、橋本病（レボチロキシン、ロスバスタチン）、乳がん（デスロラタジン）、子宮筋腫（なし）、潰瘍性大腸炎（なし）、乳がん（レトロゾール）、膵嚢胞性腫瘍（ロキソプロフェン、ラベプラゾール）、後腹膜腫瘍（エストリオール）

SD：standard deviation

表 3. 抗体保有率 (N=23)
（接種 4 週後の SBA-BR 抗体価≧1：128）

血清群	n/N	% (95% CI)
A	10/23	43.5 (23.2-65.5)
C	12/23	52.2 (30.6-73.2)
W	14/23	60.9 (38.5-80.3)
Y	16/23	69.6 (47.1-86.8)

n：number of participants with respective SBA-BR Ab titer

N：number of participants with valid serology data

CI：confidence interval

表 4. 幾何平均抗体価 (N=23)

血清群	接種前		接種4週後	
	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)
A	1.31	(0.86-2.01)	13.76	(4.08-46.46)
C	7.31	(2.68-19.96)	32.98	(10.54-103.23)
W	1.72	(0.82-3.60)	74.41	(16.42-337.15)
Y	2.19	(0.94-5.11)	178.31	(46.98-676.78)

GMT: geometric mean titer
CI: confidence interval

表 5. 抗体陽転率 (N=23)

血清群	n/N	% (95%CI)
A	10/23	43.5 (23.2-65.5)
C	9/23	39.1 (19.7-61.5)
W	13/23	56.5 (34.5-76.8)
Y	18/23	78.3 (56.3-92.5)

n: number of participants with seroconversion;
N: number of participants with a valid serology result
CI: confidence interval

表 6. 年齢群別の抗体保有率 (N=23)
（接種 4 週後の SBA-BR 抗体価≧1：128）

血清群	56-64歳（N=14）		65歳以上（N=9）	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
A	8/14	57.1 (28.9-82.3)	2/9	22.2 (2.8-60.0)
C	8/14	57.1 (28.9-82.3)	4/9	44.4 (13.7-78.8)
W	8/14	57.1 (28.9-82.3)	6/9	66.7 (29.9-92.5)
Y	12/14	85.7 (57.2-98.2)	4/9	44.4 (13.7-78.8)

n: number of participants with respective SBA-BR Ab titer
N: number of participants with valid serology data
CI: confidence interval

表 7. 年齢群別の幾何平均抗体価 (N=23)

血清群	56-64歳（N=14）				65歳以上 （N=9）			
	接種前		接種4週後		接種前		接種4週後	
	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)
A	1.10	(0.91-1.34)	30.45	(6.73-137.9)	1.71	(0.60-4.93)	4.00	(0.63-25.52)
C	8.00	(1.91-33.47)	49.97	(10.46-238.73)	6.35	(1.60-25.17)	17.28	(3.41-87.67)
W	1.00		43.07	(6.89-269.37)	4.00	(0.65-24.48)	174.18	(12.41-2444.77)
Y	2.32	(0.75-7.13)	624.13	(168.64-2309.85)	2.00	(0.51-7.78)	25.4	(2.61-247.21)

GMT: geometric mean titer
CI: confidence interval

表 8. 安全性：有害事象の発現頻度 (N=23)

有害事象	人数
アナフィラキシー	0/23 (0%)
局所反応	2/23 (6.7%)
疼痛	2 (grade 1, n=2)
腫脹	0
発赤	0
全身反応	2/23 (6.7%)
発熱	0
全身倦怠感	2 (grade 1, n=2)
頭痛	1 (grade 1, n=1)
筋肉痛	2 (grade 1, n=1; grade 2, n=1)

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

日本人の新型コロナウイルスワクチンに関するWEB調査

研究分担者　原　めぐみ　佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究分担者　中野　貴司　川崎医科大学小児科学
研究協力者　石橋　元規　医療法人相生会　臨床研究・治験推進部

研究要旨

2021年1月19日、11都府県において緊急事態宣言が出されている第3波の流行下において、全国の120万人を登録する調査会の調査パネルより抽出した20歳から79歳の男女6180人、および、20歳から69歳の医療従事者1030人に対し、新型コロナウイルスワクチンに関するWEB調査を実施した（2021年1月、横断調査）。基本特性｛性、年齢、居住地区、婚姻状況、子供の有無、世帯年収、個人年収、職業、最終学歴、生活習慣、医療従事者は職種（医師、看護師、薬剤師、理学・作業療法士、医療事務）｝、新型コロナウイルスに関する知識や考え、新型コロナウイルスワクチン接種の意向、ワクチン接種に関連する事項（忌避や信頼の度合いなど）、季節性インフルエンザワクチン接種状況、保健予防行動の実施状況を調査した。新型コロナウイルスワクチンの接種意向を示す割合は、一般集団の48.6%、医療従事者の46.3%、接種忌避を示す割合は、一般集団の17.5%、医療従事者の17.7%であった。女性は男性より有意に接種忌避を示す割合が高く、高齢者や既婚者、子供のいる者、肥満者、基礎疾患を有する者、現在喫煙者では接種忌避を示す割合が有意に低かった。ワクチン忌避を示す者は、新型コロナウイルスワクチンを接種するかどうかの判断に副反応の頻度を挙げていた。接種後の副反応の出現頻度を仮定した場合の接種意向は、入院や死亡などの重篤な副反応の出現が1万接種当たり1人の場合は約30%、100万接種当たり1人の場合は約65%、インフルエンザのような軽い副反応については、10回接種当たり1人の場合は約30%、2回接種当たり1人の場合は約20%であった。一方、有効率が90%、70%、50%と仮定した場合の接種意向は、約80%、約50%、約20%であった。以上より、調査時点においては、新型コロナウイルスワクチンの有効性や安全性についての理解が十分には進んでいないことに加え、より高い有効性と安全性を求める傾向があることが示唆された。リスクとベネフィットを判断できるような情報提供が必要である。

A. 研究目的

世界保健機構（WHO）によると、ワクチンは、病気を回避する最も費用対効果の高い方法であるとされているが、近年、非科学的な理由で必要なワクチンを接種しない状況が世界各地で起きており、感染症対策への脅威となっている。例えば、日本においても、HPVワクチンの接種後に起こった疼痛などの多様な症状によって副反応への懸念の声があがり積極的接種勧奨が差し止めされて以来、定期接種であるにもかかわらず接種率はほぼゼロに近い状況である。WHOは、2019年に、Vaccine hesitancy（ワクチン忌避）を世界の健康に対する10の脅威の一つとして挙げている。ワクチン忌避が起こる背景は複雑で、地域、時代、ワクチンの種類によって異なり、個人の知識や信念、ワクチンや公衆衛生に対する信頼、接種の利便性などの要素も含まれている[1)]。

ワクチン忌避やワクチンへの信頼を評価するスケールとして、WHO戦略的諮問委員会（Strategic Advisory Group of Experts: SAGE）は、2015年にVaccine hesitancy scale（VHS）を開発した。また、2018年にはドイツにおいて、ワクチン接種行動の心理的障壁を特定する評価指標としてVaccine confidence index（VCI）が開発されている。これらの指標を用いた研究によると、ワクチンの接種意向には、教育、社会経済因子、地域、宗教、政府への信頼、ワクチンへの信念などが影響することが報告されている。2020年に実施された、149カ国・地域の28万人超を対象としたワクチンに対する信頼度

の調査の結果、日本はワクチンへの信頼度が世界で最も低い水準であることが明らかとなった[2)]。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックの終息のために、ワクチンの開発が進められているが、有効で安全なワクチンが開発され利用可能になったとしても、ワクチン忌避によって集団免疫を獲得できるだけの接種率が保証されない恐れがある。新型コロナウイルスワクチンの接種意向の実態を把握するとともに、VHS を用いたワクチン忌避の評価や VCI を用いたワクチン接種の障壁を評価し、接種意向と関連する要因を明らかにすることは、我が国において、新型コロナウイルスワクチンの接種を推進するために重要である。

本研究では、新型コロナウイルスについての認識や新型コロナウイルスワクチンの接種意向を把握するとともにそれらに関連する因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

研究デザインは、インターネット調査による横断研究である。120万人を登録する調査会（株式会社マクロミル）の調査パネルより抽出した20歳から79歳の男女、および、20歳から69歳の医療従事者に対し、2021年1月19日にメールやアプリを用いて、調査の説明と協力の依頼を行った。アンケートへの回答をもって同意を得たものとし、20歳から79歳の男女は10歳階級ごとに男女各500人の合計6000人、医療従事者は10歳階級ごとに男女各100人の合計1000人に達するまで回答を受け付けた。

調査項目は、基本特性｛性、年齢、居住地区、婚姻状況、子供の有無、世帯年収、個人年収、職業、最終学歴、生活習慣、医療従事者は職種（医師、看護師、薬剤師、理学・作業療法士、医療事務)｝、新型コロナウイルスに関する事項：本人・親族の罹患、新型コロナウイルスについての知識や考え、新型コロナウイルスワクチン接種の意向、ワクチン接種に関連する事項、季節性インフルエンザワクチン接種状況、Vaccine hesitancy scale（VHS）（重要性、有効性、集団免疫、信頼、安全性等に関する内容を5件法）、Vaccine confidence index（VCI）（信頼、自己満足、制約、計算、共同責任に関する内容を5件法)、health literacy scale（ヘルスリテラシーに関する内容を5件法)、保健予防行動の実施状況を5件法で調査した（参考資料1)。

新型コロナウイルスや新型コロナウイルスワクチンについての意識、保健予防行動の実施状況、予防接種についての認識を、一般人と保健医療従事者で比較し、X^2検定を行った。

新型コロナウイルスワクチン接種意向ワクチン接種忌避については「新型コロナウイルスに対するワクチンが承認されたらぜひ接種したいかどうか」について「全くそう思わない」、「そう思わない」と回答した人を「ワクチン接種忌避あり」、「どちらでもない」「そう思う」、「かなりそう思う」を「接種忌避なし」と定義しワクチン接種忌避の有無で2群に分けその特性について、χ 2乗検定や logistic regression model を用いて解析した。

なお、ワクチン接種忌避と関連する因子の検討のために必要なサンプルサイズは、$\alpha = 0.05$/ 調査項目数（50項目とする）$= 0.001$、$\beta = 0.20$、オッズ比1.5、ワクチン接種忌避30～50%、関連する要因の保有割合を10～20%とした場合、必要なサンプル数は2000～5000人となった。

（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。

C. 研究結果

20歳から79歳の男女は10歳階級ごとに男女各515人の合計6180人、医療従事者は1030人から回答を得た。全調査対象者7020人の基本属性や単純集計は参考資料2のとおりである。一般人と医療従事者の特性の比較を表1に示した。医療従事者集団は一般集団に比べて、女性、若年層、世帯年収、高学歴、今シーズンと昨シーズンのインフルエンザワクチンの接種者、ワクチン有効性の意味を理解している者の割合が有意に高く、緊急事態宣言地域に居住の者、肥満、現在喫煙の割合が有意に低かった。

新型コロナウイルスについての知識

新型コロナウイルスについての知識に関する項目について、「そう思う」「かなりそう思う」と回答した割合、および、新型コロナウイルス感染後に出現する可能性のある症状についての知識の有無について、一般人と医療従事者について比較した（表2)。医療従事者は一般人よりもいずれの項目についても正しい認識を有する割合が有意に高かった。一方、新型コロナウイルス感染症にかかることが心配であると回答した者の割合は両群共に8割を超え両群

間に有意差はなかった。

新型コロナウイルスワクチンについての認識

新型コロナウイルスワクチンについての認識に関する項目について、「そう思う」「かなりそう思う」と回答した割合、および、新型コロナウイルスワクチン接種後に出現する可能性のある症状についての知識の有無について、一般人と医療従事者について比較した（表3）。医療従事者は一般人よりもいずれの項目についても正しい認識を有する割合が有意に高かった。一方、新型コロナウイルスワクチンの副反応が心配であると回答した者の割合は両群共に約8割で有意差はなかった。また、新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種したいと回答した者の割合も両群共に約5割で両群間に有意差はなかった。

条件別、新型コロナウイルスワクチン接種意向

ワクチンの有効率や効果の持続期間、副反応の頻度、ワクチンの生産国、接種を勧める人物について条件を設定した時に、新型コロナウイルスワクチンを「接種したい」「ぜひ接種したい」と回答した者の割合について、一般人と医療従事者について比較した（表4）。両群共に、有効率が高いほど、持続期間が長いほど、副反応の出現頻度が低いほど接種意向割合が高かった。有効率が90%の場合の接種意向は両群とも約80%で有意差はないが、有効率が50%の場合は一般集団で22.8%、医療従事者で25.7%、70%の場合は一般集団で53.5%、医療従事者で57.8%と、医療従事者で有意に接種意向を示す割合が高かった。持続期間の条件や、死亡や入院などの重篤な副反応の発現頻度の条件別の接種意向は両群で有意差はなかった。インフルエンザのような軽い副反応についてはいずれの頻度の条件においても医療従事者で接種意向を示す割合が有意に多かった。軽い副反応でも2回に1回の頻度で出現する場合の接種意向は、2割程度であった。生産国については、両群共に日本製の場合に最も接種意向が高く、ついでアメリカ製、イギリス製の順に接種意向が高かった。接種を吸勧める人の条件では、両群共に医師・看護師の勧めが最も接種意向を示す割合が高かった。

新型コロナウイルスや新型コロナウイルスワクチンの情報源

新型コロナウイルスや新型コロナウイルスワクチンの情報源として同年代の人がどこから情報を得ているかについて、一般人と医療従事者について比較した（表5-1）。両群共に、テレビが8割、インターネットが6割、新聞が4割、スマートフォンが2割程度で、両群間で有意差はなかった。20～39歳、40～59歳、60歳以上に層別化して比較したところ（表5-2）、いずれの群も第1はテレビであったものの、第2位は、20～39歳、40～59歳ではインターネット、60歳以上では新聞、第3位は20～39歳はスマートフォン、40～59歳は新聞、60歳以上はインターネットと、年代で情報源が異なることが示された。

新型コロナウイルス感染症の予防行動の実施状況

新型コロナウイルス感染症の予防行動の実施状況について、「実施している」「かなり実施している」と回答した者の割合について、一般人と医療従事者について比較した（表6）。手洗、手指消毒、マスク着用、室内の換気・消毒、関連情報の入手については、医療従事者で有意に実施している割合が高かった。一方、「5人以上での会食や飲酒をしない」や「体調のすぐれないときは外出しない」は一般人と医療従事者で差がなかった。

ワクチン接種忌避、信頼、ヘルスリテラシー

ワクチン接種忌避、信頼、ヘルスリテラシーに関連する項目について、「そう思う」「かなりそう思う」と回答した割合について、一般人と医療従事者について比較した（表7）。ほとんどの項目で、医療従事者で「そう思う」「かなりそう思う」と回答した割合が有意に高かった。一方、「予防接種は安全である」については、両群共に「そう思う」「かなりそう思う」と回答した割合は約2割と低く、「予防接種による重篤な副反応が心配である」については、両群共に「そう思う」「かなりそう思う」と回答した割合は約7割と高く、両群に有意差はみられなかった。

医療従事者の職種別、新型コロナウイルスワクチンについての認識、ワクチン忌避に関する項目

新型コロナウイルスワクチンについての認識、ワクチン忌避に関する項目について、「そう思う」「か

なりそう思う」と回答した割合について、一般人と医療従事を職種別に比較した（表8）。看護師と医療事務でワクチン接種忌避を示す割合が高く、「新型コロナウイルスワクチンの副反応が心配だ」「新しく開発されたワクチンは以前からあるワクチンよりも危険性がある」「予防接種による重篤な副反応が心配である」について「そう思う」「かなりそう思う」と回答した割合は看護師と医療事務では一般人集団よりも高く、「「新型コロナウイルスに対するワクチンが承認されたらぜひ接種したい」については、看護師と医療事務では一般人集団よりも低かった。

ワクチン接種忌避に関連する特性

「新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種したい」について「そう思わない」「全くそう思わない」と回答した者を「接種忌避あり」と定義し、その特性を評価した（表9）。女性は有意に接種忌避のオッズ比が高く、60歳以上、婚姻あり、子供あり、肥満あり、基礎疾患あり、現在喫煙ありでは、有意に接種忌避のオッズ比が低かった。また、接種忌避を示す者は今シーズン、前シーズンともにインフルエンザワクチンを接種していなかった。多変量解析の結果、女性、喫煙、過去のインフルエンザワクチン接種が接種忌避と有意な関連を示した。医療従事者と一般集団で接種忌避を示す割合に有意差はなかった。

同様の検討を医療従事者に限定し、医療従事者の職種についても検討した（表10）。医師に比べて、医療事務の者が接種忌避のオッズ比は2.07（95% CI:1.10－3.87）と有意に高く、看護師や薬剤師も有意差は検出されないものの接種忌避が高い傾向があった。これらの関連は多変量解析の結果見られなくなった。

ワクチン接種忌避と、ワクチン接種の判断をする際に重要な要素の関連を検討した（表11）。多変量解析の結果、ワクチン接種忌避を示す者は接種するかどうかの判断要因として「ワクチンの副反応の頻度」が有意な関連をした。一方、持病の有無、ワクチンの価格、医師の勧め、ワクチンの効果、持続期間、家族の勧め、流行状況は、接種忌避と有意な負の関連を示した。

D.　考察

2021年1月19日、11都府県において緊急事態宣言が出されている第3波の流行下において、全国の120万人を登録する調査会の調査パネルより抽出した20歳から79歳の男女6180人、および、20歳から69歳の医療従事者1030人に対し、新型コロナウイルスワクチンに関するWEB調査を実施した。新型コロナウイルスワクチンの接種意向を示す割合は、一般集団の48.6%、医療従事者の46.3%と約半数であった。一方、新型コロナウイルスワクチンの接種忌避を示す割合は、一般集団の17.5%、医療従事者の17.7%であった。女性は男性より有意に接種忌避のオッズ比が有意に高く、高齢者や既婚者、子供のいる者、肥満者、基礎疾患を有する者、現在喫煙者では接種忌避のオッズ比が有意に低かった。ワクチン忌避を示す者は、新型コロナウイルスワクチンを接種するかどうかの判断に副反応の頻度を挙げていた。

先行研究では、新型コロナウイルスワクチンの接種意向を示す割合は、アメリカでは約7割[3)]、オーストラリアでは8割[4)]、ヨーロッパ諸国ではイギリスやデンマークでは8割、イタリアやドイツでも7割、最も低いフランスでも6割[5)]と報告されている。本研究集団の新型コロナウイルスワクチンの接種意向は約5割と欧米諸国と比較して低い値を示していた。一方、新型コロナウイルスワクチンの接種忌避を示す割合は、アメリカでは14%[3)]、オーストラリアでは5.8%[4)]、ヨーロッパ諸国では5～10%［5］と報告されている。本研究集団の新型コロナウイルスワクチンの接種忌避は約18%と欧米諸国と比較して高い値を示しいた。このことは、わが国が世界的に見てもワクチン接種忌避の強い国である［2］ことを反映している可能性が考えられる他、調査時期や質問方法の違いによる影響が考えられる。新型コロナウイルスワクチンの接種意向に関する報告のシステマティックレビューによると、調査の実施時期が流行開始から時間がたつにつれて接種意向を示す割合が低下していることが報告されている。日本において依田らが2020年9月に200万人登録の調査パネルに登録された1100人に実施した調査では、65.7%が接種意向を示し、12.3%が接種忌避を示したと報告されている[6)]。我々の調査時期が時間的に後であったことや、調査時期の流行状況や報道の影響も考えられる。米国で2020年12月に接種が開始され、接種後のアナフィラキシーの報道や、2021年1月には総理大臣により2月下旬から医療従事者への優先接種が開始されることが表明されていた。また1月17日には、ノルウェーで新型コロナウイ

ルスワクチンを接種した高齢者29人の死亡が報告されたとの報道もあった。本研究の実施時期は2021年1月19日であり、依田らが実施した時期に比べて、国民の新型コロナウイルスワクチンの安全性への関心が高まっていた可能性がある。その他に、質問方法の影響も考えられた。本研究では、「新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種したい」について5件法で回答してもらい、「そう思う」「かなりそう思う」と回答した場合を接種意向有としたのに対し、先行研究では、3件法で回答となっている。

本研究では、女性は有意に接種忌避が高く、60歳以上、婚姻あり、子供あり、肥満あり、基礎疾患あり、現在喫煙ありでは、有意に接種忌避が低かった。先行研究でもオーストラリアを除いて接種忌避は女性に多いことが報告されている[4-7]。一般に、肥満者や基礎疾患のある者、喫煙者などは保健予防行動への意識が低いためワクチン接種忌避が高い可能性が考えられたが、本研究では接種忌避を示す者は有意に少なかった。このことは、肥満者や基礎疾患のある者、喫煙者が新型コロナウイルス感染症の重症化のリスク因子であることについて、よく知られていることが影響していると考えられた。また、接種忌避を示す者は、ワクチンを接種するかどうかの判断に副反応の頻度を重視することも明らかとなった。新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応の出現頻度を仮定した場合の接種意向については、入院や死亡などの重篤な副反応の出現が1万接種当たり1人の場合の接種意向は約30%と、米国での55%よりも低く、100万接種当たり1人の場合の接種意向は約65%と、米国での60%よりも高かった。一方、インフルエンザのような軽い副反応については、10回接種当たり1人の場合の接種意向は約30%と米国の約55%よりも低かった[7]。このことは、日本人が副反応に対する許容度合いが低いことを示していると思われる。また、日本で接種開始予定のファイザー社のワクチンでは約半数に発熱や倦怠感などが出現することが報告されているが、調査時点では、副反応の程度と出現頻度についての情報が十分届いていなかった可能性も示唆される。一方、有効率が90%、70%、50%と仮定した場合の接種意向は本調査集団では約80%、約50%、約20%であったのに対し、アメリカの報告では、それぞれ61%、56%、51%であった。一般に臨床試験で有効率が50%以上のワクチンが承認され、有効率50%でも接種の意義があるが、わが国ではより高い有効率を求める傾向がうかがわれた。以上より、副反応の種類と出現頻度、副反応への対応や、有効性の情報についてリスクベネフィットを判断できるような情報提供が必要であると考えられた。

本研究の限界点は、WEB調査であるため、新型コロナウイルスワクチンの接種に関心のある人が回答した可能性がある点である。しかし、多くの先行研究もWEB調査であることや、全国に居住する者を対象とした調査でもあることから、わが国の接種開始前の意向調査としての意義があると思われる。

E. 結論

第3波の下、米国で新型コロナウイルスワクチンの接種が開始され、日本でも2月下旬から優先接種が開始となると公表された時期に行ったWEB調査において、新型コロナウイルスワクチンの接種意向を示す割合は、一般集団の48.6%、医療従事者の46.3%、接種忌避を示す割合は、一般集団の17.5%、医療従事者の17.7%であった。女性は男性より有意に接種忌避を示す割合が高く、高齢者や既婚者、子供のいる者、肥満者、基礎疾患を有する者、現在喫煙者では接種忌避を示す割合が有意に低かった。ワクチン忌避を示す者は、新型コロナウイルスワクチンを接種するかどうかの判断に副反応の頻度を挙げていた。日本人は、ワクチンの有効性や安全性の程度についての理解が必ずしも十分と言えない中で、新型コロナウイルスワクチンに対しより高い有効性と安全性を求める傾向がある可能性があることが示唆された。リスクとベネフィットを判断できるような情報提供が必要である。

参考文献

1） MacDonald NE, Hesitancy SWGoV: Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* 2015, 33(34):4161-4164.

2） de Figueiredo A, Simas C, Karafillakis E, Paterson P, Larson HJ: Mapping global trends in vaccine confidence and investigating barriers to vaccine uptake: a large-scale retrospective temporal modelling study. *Lancet* 2020, 396(10255):898-908.

3） Reiter PL, Pennell ML, Katz ML: Acceptability of a COVID-19 vaccine among adults in the United States: How many people would get

vaccinated? *Vaccine* 2020, 38(42):6500-6507.
4) Seale H, Heywood AE, Leask J, Sheel M, Durrheim DN, Bolsewicz K, Kaur R: Examining Australian public perceptions and behaviors towards a future COVID-19 vaccine. *BMC Infect Dis* 2021, 21(1):120.
5) Neumann-Bohme S, Varghese NE, Sabat I, Barros PP, Brouwer W, van Exel J, Schreyogg J, Stargardt T: Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. *Eur J Health Econ* 2020, 21(7):977-982.
6) Yoda T, Katsuyama H: Willingness to Receive COVID-19 Vaccination in Japan. *Vaccines* (*Basel*) 2021, 9(1).
7) Kreps S, Prasad S, Brownstein JS, Hswen Y, Garibaldi BT, Zhang B, Kriner DL: Factors Associated With US Adults' Likelihood of Accepting COVID-19 Vaccination. *JAMA Netw Open* 2020, 3(10):e2025594.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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.　対象者の基本特性

		一般 (N=6180)		医療従事者(N=1030)		P値
		n	%	n	%	
性	女性	3090	(50.0)	725	(70.4)	＜0.001
年齢階級	20才～24才	379	(6.1)	7	(0.7)	＜0.001
	25才～29才	651	(10.5)	73	(7.1)	
	30才～34才	473	(7.7)	119	(11.6)	
	35才～39才	557	(9.0)	163	(15.8)	
	40才～44才	447	(7.2)	158	(15.3)	
	45才～49才	583	(9.4)	168	(16.3)	
	50才～54才	539	(8.7)	144	(14.0)	
	55才～59才	491	(7.9)	100	(9.7)	
	60才以上	2060	(33.3)	98	(9.5)	
居住地域	北海道	253	(4.1)	58	(5.6)	＜0.001
	東北地方	317	(5.1)	54	(5.2)	
	関東地方	2505	(40.5)	283	(27.5)	
	中部地方	1017	(16.5)	182	(17.7)	
	近畿地方	1192	(19.3)	218	(21.2)	
	中国地方	295	(4.8)	69	(6.7)	
	四国地方	147	(2.4)	32	(3.1)	
	九州地方	454	(7.3)	134	(13.0)	
緊急事態宣言*	あり	4036	(65.3)	561	(54.5)	＜0.001
婚姻状況	既婚	3836	(62.1)	665	(64.6)	0.126
子供	あり	3561	(57.6)	625	(60.7)	0.066
世帯年収	400万未満	1736	(28.1)	140	(13.6)	<0.001
	400万円以上	2996	(48.5)	636	(61.7)	
	不明	1448	(23.4)	254	(24.7)	
学歴	高校卒業	2010	(32.5)	108	(10.5)	<0.001
	それ以上	4170	(67.5)	922	(89.5)	
肥満	あり	1239	(20.0)	172	(16.7)	0.012
基礎疾患	あり	2049	(33.2)	302	(29.3)	0.015
現在喫煙	あり	1038	(16.8)	113	(11.0)	<0.001
インフルエンザワクチンの接種						
2020/21シーズン	あり	2867	(46.4)	872	(84.7)	<0.001
2019/20シーズン	あり	2566	(41.5)	857	(83.2)	<0.001
ワクチン有効率の意味	正解	4496	(72.8)	852	(82.7)	<0.001

東京、千葉、埼玉、神奈川、栃木、岐阜、愛知、京都、大阪、兵庫、福岡

表2　新型コロナウイルス感染症についての認識：そう思う・かなりそう思うと回答した者の割合									
	一般 (N=6180)				医療従事者(N=1030)				P値
	n		%		n		%		
私は新型コロナウイルス感染症についてよく知っている	1534	(	24.8	)	424	(	41.2	)	＜0.001
新型コロナウイルス感染症にかかると誰でも症状が出る	605	(	9.8	)	69	(	6.7	)	0.002
新型コロナウイルス感染症にかかっても多くの人は軽症である	2095	(	33.9	)	413	(	40.1	)	<0.001
新型コロナウイルス感染症に65歳以上の人や持病のある人がかかると重症化する	5478	(	88.6	)	937	(	91.0	)	0.027
新型コロナウイルス感染症は人から人へ感染が広がりやすい	5595	(	90.5	)	954	(	92.6	)	0.032
私は新型コロナウイルス感染症にかかるのが心配である	5129	(	83.0	)	868	(	84.3	)	0.331
私は新型コロナウイルス感染症に罹るかもしれない	3531	(	57.1	)	730	(	70.9	)	<0.001
新型コロナウイルス感染症に1度罹ったら再び罹ることはない	297	(	4.8	)	38	(	3.7	)	0.012
新型コロナウイルス感染症にかかった時の症状で知っているものを選択									
熱	5859	(	94.8	)	1000	(	97.1	)	0.002
咳	5034	(	81.5	)	940	(	91.3	)	<0.001
息切れ	3994	(	64.6	)	816	(	79.2	)	<0.001
のどの痛み	3201	(	51.8	)	662	(	64.3	)	<0.001
鼻水	1913	(	31.0	)	498	(	48.3	)	<0.001
体の痛み	2420	(	39.2	)	515	(	50.0	)	<0.001
頭痛	2664	(	43.1	)	636	(	61.7	)	<0.001
倦怠感	4925	(	79.7	)	896	(	87.0	)	<0.001
下痢	1055	(	17.1	)	359	(	34.9	)	<0.001
味覚・嗅覚の消失	5423	(	87.8	)	963	(	93.5	)	<0.001
顔の赤み	408	(	6.6	)	109	(	10.6	)	<0.001
かすみ目	321	(	5.2	)	100	(	9.7	)	<0.001
耳痛	322	(	5.2	)	88	(	8.5	)	<0.001
脱毛	1696	(	27.4	)	407	(	39.5	)	<0.001
その他	30	(	0.5	)	3	(	0.3	)	0.393
特にない	119	(	1.9	)	15	(	1.5	)	0.302

表3　新型コロナウイルスワクチンについての認識：そう思う・かなりそう思うと回答した者の割合

	一般 (N=6180)		医療従事者(N=1030)		P値
	n	%	n	%	
接種した人が新型コロナウイルス感染症で重症化するのを防ぐ	4211	68.1	774	75.1	＜0.001
接種した人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ	3510	56.8	557	54.1	0.103
接種した人の家族や友人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ	2883	46.7	469	45.5	0.51
接種した人の地域での新型コロナウイルス感染症の流行を防ぐ	3509	56.8	615	59.7	0.079
新型コロナウイルスに対するワクチンの副反応が心配だ	4792	77.5	823	79.9	0.091
新型コロナウイルスワクチンの接種後は熱が出たり接種部位が腫れたりすると思う	2827	45.7	646	62.7	<0.001
新型コロナウイルスに対するワクチンが承認されたらぜひ接種したい	3003	48.6	477	46.3	0.175
新型コロナウイルスに対するワクチンを皆が接種するのであれば接種したい	3697	59.8	575	55.8	0.067
新型コロナウイルスに対するワクチンが無料で接種できるのであれば接種したい	3536	57.2	551	53.5	0.026
新型コロナウイルスワクチン接種後に出現する可能性のある症状について知っているもの					
接種部位のしこり	1288	20.8	493	47.9	<0.001
接種部位のかゆみ	1236	20.0	511	49.6	<0.001
接種部位の痛み	1803	29.2	566	55.0	<0.001
接種部位の赤み	1860	30.1	621	60.3	<0.001
接種部位の腫れ	2264	36.6	659	64.0	<0.001
発熱	2589	41.9	620	60.2	<0.001
倦怠感	2163	35.0	583	56.6	<0.001
頭痛	1158	18.7	323	31.4	<0.001
寒気	687	11.1	217	21.1	<0.001
嘔吐	754	12.2	182	17.7	<0.001
下痢	389	6.3	117	11.4	<0.001
筋肉痛	740	12.0	230	22.3	<0.001
関節痛	562	9.1	197	19.1	<0.001
アナフィラキシー	2462	39.8	633	61.5	<0.001
その他	80	1.3	8	0.8	0.161
特にない	1668	27.0	139	13.5	<0.001
新型コロナウイルスワクチン接種するかの判断に重要な要素					
年齢	2935	47.5	503	48.8	0.424
持病	3671	59.4	645	62.6	0.051
職業	1732	28.0	560	54.4	<0.001
ワクチンの価格	1906	30.8	239	23.2	<0.001
医師の勧め	1257	20.3	160	15.5	<0.001
ワクチンの効果	3719	60.2	673	65.3	0.002
ワクチンの効果の持続期間	2372	38.4	481	46.7	<0.001
ワクチンの副反応の頻度	3698	59.8	680	66.0	<0.001
家族の勧め	275	4.4	48	4.7	0.763
新型コロナウイルス感染症の流行状況	2057	33.3	361	35.0	0.267
その他	69	1.1	12	1.2	0.891
特にない	407	6.6	57	5.5	0.203

表4　条件別新型コロナウイルスワクチン接種意向：接種したい・ぜひ接種したいと回答した者の割合

	一般 (N=6180)		医療従事者(N=1030)		P値
	n	%	n	%	
新型コロナウイルス感染症による重症な症状や死亡に対するワクチンの有効率					
有効率50%の時	1408	(22.8)	265	(25.7)	0.038
有効率70%の時	3306	(53.5)	595	(57.8)	0.011
有効率90%の時	4924	(79.7)	829	(80.5)	0.55
新型コロナワクチンによる効果が認められる持続期間					
持続期間1年の時	3654	(59.1)	640	(62.1)	0.068
持続期間3年の時	4545	(73.5)	757	(73.5)	0.974
持続期間5年の時	4828	(78.1)	799	(77.6)	0.693
新型コロナワクチン接種による重篤な副反応（入院や死亡）の頻度					
1万回接種に対し1人の時	1851	(30.0)	325	(31.6)	0.3
10万回接種に対し1人の時	2925	(47.3)	518	(50.3)	0.078
100万回接種に対し1人の時	3953	(64.0)	679	(65.9)	0.225
新型コロナワクチン接種による軽い副反応（インフルエンザのような症状）					
10回接種に対し1人の時	1696	(27.4)	338	(32.8)	<0.001
5回接種に対し1人の時	1361	(22.0)	280	(27.2)	<0.001
2回接種に対し1人の時	1202	(19.4)	236	(22.9)	0.01
新型コロナウイルスワクチンの生産国が以下の場合					
日本製	4455	(72.1)	760	(73.8)	0.259
アメリカ製	2315	(37.5)	356	(34.6)	0.075
イギリス製	2202	(35.6)	346	(33.6)	0.205
中国製	260	(4.2)	31	(3.0)	0.071
ロシア製	355	(5.7)	42	(4.1)	0.03
新型コロナウイルスワクチンの接種を以下の人が勧めた場合					
内閣総理大臣	1312	(21.2)	194	(18.8)	0.08
厚生労働省・厚生労働大臣	1614	(26.1)	246	(23.9)	0.129
都道府県知事・市町村長	1616	(26.1)	248	(24.1)	0.16
医師・看護師	3959	(64.1)	613	(59.5)	0.005
有名人（芸能人やスポーツ選手など）	677	(11.0)	121	(11.7)	0.453
家族	2738	(44.3)	409	(39.7)	0.006

表5-1　新型コロナウイルス感染症や、新型コロナウイルスワクチンに関する情報をどこから情報を得たいか

	一般 (N=6180)		医療従事者(N=1030)		P値
	n	%	n	%	
新聞	2812	(45.5)	444	(43.1)	0.153
テレビ	5049	(81.7)	858	(83.3)	0.216
ラジオ	798	(12.9)	113	(11.0)	0.083
インターネットのウェブサイト	3655	(59.1)	592	(57.5)	0.314
スマートフォンのアプリ	1682	(27.2)	257	(25.0)	0.129
Email	339	(5.5)	50	(4.9)	0.407
テキストメッセージ	179	(2.9)	20	(1.9)	0.08
保健師の電話	428	(6.9)	41	(4.0)	<0.001
DVDの郵送	105	(1.7)	20	(1.9)	0.581
郵送のパンフレット	743	(12.0)	102	(9.9)	0.05
保健師の訪問	317	(5.1)	23	(2.2)	<0.001
保健師のビデオ電話（Zoom、Skype、 Lineなど）	213	(3.4)	22	(2.1)	0.028
その他	67	(1.1)	15	(1.5)	0.297
特にない	306	(5.0)	60	(5.8)	0.237

表5-2　新型コロナウイルス感染症や、新型コロナウイルスワクチンに関する情報をどこから情報を得たいか

	20～39歳 (N＝2422)		40～59歳 (N＝2630)		60歳以上 (N＝2158)		P値
	n	%	n	%	n	%	
新聞	565	(23.3)	1244	(47.3)	1447	(67.1)	<0.001
テレビ	1784	(73.7)	2159	(82.1)	1964	(91.0)	<0.001
ラジオ	206	(8.5)	343	(13.0)	362	(16.8)	<0.001
インターネットのウェブサイト	1471	(60.7)	1614	(61.4)	1162	(53.8)	<0.001
スマートフォンのアプリ	844	(34.8)	683	(26.0)	412	(19.1)	<0.001
Email	101	(4.2)	148	(5.6)	140	(6.5)	0.002
テキストメッセージ	71	(2.9)	76	(2.9)	52	(2.4)	0.492
保健師の電話	109	(4.5)	132	(5.0)	228	(10.6)	<0.001
DVDの郵送	23	(0.9)	50	(1.9)	52	(2.4)	<0.001
郵送のパンフレット	169	(7.0)	292	(11.1)	384	(17.8)	<0.001
保健師の訪問	69	(2.8)	78	(3.0)	193	(8.9)	<0.001
保健師のビデオ電話（Zoom、Skype、 Lineなど）	78	(3.2)	77	(2.9)	80	(3.7)	0.316
その他	26	(1.1)	25	(1.0)	31	(1.4)	0.27
特にない	217	(9.0)	115	(4.4)	34	(1.6)	<0.001

表6　新型コロナウイルス感染症の予防行動の実施状況（実施している・かなり実施してると回答したもの）

	一般 (N=6180)		医療従事者(N=1030)		P値
	n	%	n	%	
人込みを避け、社会的距離を保っている	5208	(84.3)	889	(86.3)	0.094
20秒以上かけて手洗をしている	3218	(52.1)	590	(57.3)	0.002
手指消毒液を使用している	4973	(80.5)	917	(89.0)	<0.001
人と接するときは必ずマスクを着用している	5779	(93.5)	979	(95.0)	0.06
定期的な室内の換気や消毒を実施している	3802	(61.5)	718	(69.7)	<0.001
5人以上での会食や飲酒をしないようにしている	5659	(91.6)	958	(93.0)	0.119
体調のすぐれないときには外出しないようにしている	5257	(85.1)	879	(85.3)	0.818
関連する情報を定期的に入手している	4603	(74.5)	834	(81.0)	<0.001

表7　ワクチン接種忌避、信頼、ヘルスリテラシー（そう思う・かなりそう思うと回答したもの）

	一般 (N=6180)		医療従事者(N=1030)		P値
	n	%	n	%	
予防接種は私の健康のために重要である	3653	(59.1)	677	(65.7)	<0.001
予防接種は有効である	3945	(63.8)	700	(68.0)	0.01
予防接種は安全である	1362	(22.0)	223	(21.7)	0.781
予防接種は接種した人の周りの人の感染の機会を減少させる事ができる	3767	(61.0)	651	(63.2)	0.17
予防接種に使用したワクチンより重篤な副反応が起こることがある	3543	(57.3)	693	(67.3)	<0.001
新しく開発されたワクチンは以前からあるワクチンよりも危険性がある	2725	(44.1)	516	(50.1)	<0.001
私は予防接種による重篤な副反応が心配である	4186	(67.7)	705	(68.4)	0.651
私は予防接種を受けるのは面倒である（時間がない、医療機関が遠いなど）	1366	(22.1)	174	(16.9)	<0.001
日本ですでに稀になった感染症に対する予防接種は不要である	823	(13.3)	115	(11.2)	0.057
任意接種のワクチンは接種しなくてもよい	1372	(22.2)	169	(16.4)	<0.001
周りの人全員が予防接種を受けるのであれば、自分は受けなくてもよい	538	(8.7)	90	(8.7)	0.973
予防接種に関する正しい情報を入手することは簡単である	1455	(23.5)	340	(33.0)	<0.001
予防接種が必要な理由を理解することは簡単である	3052	(49.4)	580	(56.3)	<0.001
自分がこれまでに受けた予防接種について正しく把握できている	2130	(34.5)	512	(49.7)	<0.001

表8　医療従事者の新型コロナウイルスワクチンについての認識、ワクチン忌避に関する項目（そう思う・かなりそう思うの回答）

	一般 (N=6180)		医師(N=120)		看護師(N=369)		薬剤師(N=135)		療法師(N=131)		医療事務(N=275)		P値
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
新型コロナウイルスワクチンについて													
副反応が心配だ	4792	(77.5)	73	(60.8)	312	(84.6)	107	(79.3)	98	(74.8)	233	(84.7)	<0.001
承認されたらぜひ接種したい	3003	(48.6)	65	(54.2)	168	(45.5)	67	(49.6)	65	(49.6)	112	(40.7)	0.175
無料で接種できるのであれば接種したい	3536	(57.2)	65	(54.2)	200	(54.2)	82	(60.7)	74	(56.5)	130	(47.3)	0.026
重篤な副反応が10万回に1回でても接種したい	2925	(47.3)	76	(63.3)	190	(51.5)	73	(54.1)	63	(48.1)	116	(42.2)	0.001
重篤な副反応が100万回に1回でても接種したい	3953	(64.0)	88	(73.3)	247	(66.9)	100	(74.1)	86	(65.6)	158	(57.5)	0.005
軽い副反応が10回に1回でても接種したい	1696	(27.4)	49	(40.8)	130	(35.2)	52	(38.5)	43	(32.8)	64	(23.3)	<0.001
軽い副反応が2回に1回でても接種したい	1202	(19.4)	37	(30.8)	79	(21.4)	38	(28.1)	33	(25.2)	49	(17.8)	0.002
予防接種について													
予防接種は安全である	1362	(22.0)	35	(29.2)	78	(21.1)	34	(25.2)	31	(23.7)	45	(16.4)	0.079
新しいワクチンは以前からある物より危険性がある	2725	(44.1)	44	(36.7)	196	(53.1)	80	(59.3)	56	(42.7)	140	(50.9)	<0.001
重篤な副反応が心配である	4186	(67.7)	56	(46.7)	255	(69.1)	102	(75.6)	89	(67.9)	203	(73.8)	<0.001

表9 ワクチン接種忌避（'新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種したいについて、そう思わない全くそう思わない）に関連する基本特性（全体）

		忌避あり	なし	粗				調整			
		N＝1264	N=5946	オッズ比	95%信頼区間			オッズ比	95%信頼区間		
性	女性	737	3078	**1.30**	(	**1.15-1.47**	)	**1.26**	(	**1.11-1.43**	)
年齢階級	20才～24才	78	308	1.00	(	ref	)	1.00	(	ref	)
	25才～29才	143	581	0.97	(	0.71-1.32	)	1.09	(	0.80-1.49	)
	30才～34才	117	475	0.97	(	0.71-1.34	)	1.19	(	0.85-1.65	)
	35才～39才	151	569	1.05	(	0.77-1.42	)	1.33	(	0.97-1.83	)
	40才～44才	117	488	0.95	(	0.69-1.30	)	1.17	(	0.84-1.63	)
	45才～49才	152	599	1.00	(	0.74-1.36	)	1.23	(	0.89-1.69	)
	50才～54才	130	553	0.93	(	0.68-1.27	)	1.12	(	0.81-1.56	)
	55才～59才	94	497	0.75	(	0.54-1.04	)	0.95	(	0.67-1.35	)
	60才以上	282	1876	**0.59**	(	**0.45-0.78**	)	0.76	(	0.56-1.04	)
緊急事態宣言*	あり	829	3769	1.10	(	0.97-1.25	)				
婚姻状況	既婚	731	3770	**0.79**	(	**0.70-0.90**	)	0.10	(	0.85-1.17	)
子供	あり	647	3539	**0.71**	(	**0.63-0.81**	)	0.89	(	0.85-1.17	)
世帯年収	400万円以上	605	3027	0.94	(	0.81-1.09	)				
学歴	13年以上	911	4181	1.09	(	0.95-1.25	)				
一般		1082	5098	1.00	(	ref	)				
医療従事者		182	848	1.01	(	0.85-1.20	)				
肥満	あり	213	1198	**0.80**	(	**0.68-0.94**	)	0.85	(	0.72-1.01	)
基礎疾患	あり	363	1988	**0.80**	(	**0.70-0.92**	)	1.03	(	0.89-1.19	)
現在喫煙	あり	162	989	**0.74**	(	**0.62-0.88**	)	**0.71**	(	**0.59-0.85**	)
インフルエンザワクチンの接種											
2020/21シーズン	なし	781	2690	**1.96**	(	**1.73-2.22**	)	**1.69**	(	**1.41-2.01**	)
2019/20シーズン	なし	807	2980	**1.76**	(	**1.55-1.99**	)	**1.27**	(	**1.07-1.52**	)
東京、千葉、埼玉、神奈川、栃木、岐阜、愛知、京都、大阪、兵庫、福岡											

表10 ワクチン接種忌避（'新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種したいについて、そう思わない全くそう思わない）に関連する基本特性（医療従事者のみ）

		忌避あり	なし	粗				調整			
		N＝182	N=848	オッズ比	95%信頼区間			オッズ比	95%信頼区間		
性	女性	147	578	**1.96**	(	**1.32-2.92**	)	**1.55**	(	**0.96-2.50**	)
医療従事者	医師	14	106	1	(	ref	)	1	(	ref	)
	看護師	68	301	1.71	(	0.92-3.17	)	0.99	(	0.48-2.02	)
	薬剤師	23	112	1.56	(	0.76-3.18	)	1.09	(	0.51-2.33	)
	療法士	18	113	1.21	(	0.57-2.55	)	0.8	(	0.36-1.79	)
	医療事務	59	216	**2.07**	(	**1.10-3.87**	)	1.08	(	0.52-2.24	)
年齢階級	20才～24才	3	4	1	(	ref	)	1	(	ref	)
	25才～29才	16	57	0.37	(	0.08-1.85	)	0.46	(	0.09-2.35	)
	30才～34才	23	96	0.32	(	0.07-1.53	)	0.42	(	0.08-2.07	)
	35才～39才	34	129	0.35	(	0.08-1.65	)	0.43	(	0.09-2.07	)
	40才～44才	34	124	0.37	(	0.08-1.71	)	0.46	(	0.09-2.25	)
	45才～49才	29	139	0.28	(	0.06-1.31	)	0.34	(	0.07-1.67	)
	50才～54才	20	124	0.22	(	0.05-1.03	)	0.27	(	0.05-1.35	)
	55才～59才	14	86	0.22	(	0.04-1.08	)	0.30	(	0.06-1.16	)
	60才以上	9	89	**0.14**	(	**0.03-0.70**	)	0.20	(	0.04-1.09	)
緊急事態宣言	あり	107	454	1.24	(	0.90-1.71	)				
婚姻状況	既婚	113	552	0.88	(	0.63-1.22	)				
子供	あり	101	524	0.77	(	0.56-1.07	)				
世帯年収	400万円以上	99	537	0.77	(	0.48-1.24	)				
学歴	13年以上	160	762	0.82	(	0.50-1.35	)				
肥満	あり	23	149	0.38	(	0.42-1.09	)				
基礎疾患	あり	42	260	**0.68**	(	**0.47-0.99**	)	0.83	(	0.56-1.22	)
現在喫煙	あり	18	95	0.87	(	0.51-1.48	)				
インフルエンザワクチンの接種											
2020/21シー	なし	47	111	**2.31**	(	**1.57-3.41**	)	**2.18**	(	**1.21-3.96**	)
2019/20シー	なし	45	128	**1.85**	(	**0.26-2.72**	)	**1.05**	(	**0.58-1.91**	)
東京、千葉、埼玉、神奈川、栃木、岐阜、愛知、京都、大阪、兵庫、福岡											

表11 ワクチン接種忌避（'新型コロナウイルスワクチンが承認されたらぜひ接種したいについて、そう思わない全くそう思わない）に関連する要因

		忌避あり	なし	粗				調整			
		N＝1264	N=5946	オッズ比	95%信頼区間			オッズ比	95%信頼区間		
新型コロナウイルスワクチン接種するかの判断に重要な要素											
	年齢	497	2941	0.66	(	0.59-0.75	)	0.94	(	0.80-1.11	)
	持病	629	3687	0.61	(	0.54-0.69	)	0.71	(	0.61-0.84	)
	職業	325	1967	0.7	(	0.61-0.80	)	0.91	(	0.78-1.07	)
	ワクチンの価格	273	1872	0.6	(	0.52-0.69	)	0.73	(	0.63-0.85	)
	医師の勧め	178	1239	0.62	(	0.53-0.74	)	0.81	(	0.68-0.97	)
	ワクチンの効果	651	3741	0.63	(	0.55-0.71	)	0.68	(	0.58-0.79	)
	ワクチンの効果の持続期間	392	2461	0.64	(	0.56-0.73	)	0.80	(	0.68-0.93	)
	ワクチンの副反応の頻度	764	3614	0.99	(	0.87-1.12	)	1.49	(	1.28-1.73	)
	家族の勧め	33	290	0.52	(	0.36-0.75	)	0.76	(	0.65-0.88	)
	新型コロナウイルス感染症の流行状況	316	2102	0.61	(	0.53-0.70	)	0.76	(	0.65-0.88	)
性別と表中の要因で調整											

参考資料 1.　アンケートフォーム

新型コロナウイルス感染症に関するアンケート

選択肢記号の説明
□　複数選択（チェックボックス）
○　単一選択（ラジオボタン）
▽　単一選択（プルダウン）

SAR

SQ1

あなたの現在のご職業（雇用形態）をお知らせください。
※複数のお勤め先がある場合は、メインのお勤め先のことについてお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

○ 1.　経営者・役員
○ 2.　公務員
○ 3.　会社員（正社員）
○ 4.　会社員（契約）
○ 5.　会社員（派遣）
○ 6.　自営業
○ 7.　自由業
○ 8.　パート・アルバイト
○ 9.　専業主婦（主夫）
○ 10.　学生
○ 11.　無職
○ 12.　その他

SAR

SQ2

あなたが主に業務をされている「職種」を選択してください。
※完全に一致しない場合、最も近いものを選択してください。
※複数のお勤め先がある場合は、メインのお勤め先のことについてお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

○ 1.　営業／営業企画
○ 2.　財務／会計／経理
○ 3.　総務
○ 4.　施設・設備管理
○ 5.　人事
○ 6.　労務
○ 7.　法務／知的財産
○ 8.　MR／医療用具営業（医薬）
○ 9.　管理栄養士、栄養士
○ 10.　訪問介護員（ホームヘルパー）
○ 11.　介護福祉士
○ 12.　保健師
○ 13.　医師（歯科・眼科医師以外）
○ 14.　歯科医師
○ 15.　眼科医師
○ 16.　獣医師
○ 17.　薬剤師
○ 18.　看護師
○ 19.　准看護師
○ 20.　看護助手
○ 21.　理学療法士
○ 22.　作業療法士
○ 23.　歯科衛生士
○ 24.　歯科技工士
○ 25.　医療事務
○ 26.　介護事務
○ 27.　その他医療機関従事者
○ 28.　弁護士
○ 29.　弁理士、司法書士、行政書士
○ 30.　公認会計士、税理士
○ 31.　美容師、理容師
○ 32.　美容部員
○ 33.　保育士
○ 34.　幼稚園教員
○ 35.　教員（小学校～大学院・専門学校）
○ 36.　教員（その他）
○ 37.　学校事務職員・用務員・教育委員会
○ 38.　その他

MTS **Q1**

新型コロナウイルス感染症に関連する内容について、あてはまるものをそれぞれお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

項目リスト

Q1S1	1.	私は新型コロナウイルス感染症についてよく知っている
Q1S2	2.	新型コロナウイルス感染症にかかると誰でも症状が出る
Q1S3	3.	新型コロナウイルス感染症にかかっても多くの人は軽症である
Q1S4	4.	新型コロナウイルス感染症に65歳以上の人や持病のある人がかかると重症化する
Q1S5	5.	新型コロナウイルス感染症は人から人へ感染が広がりやすい
Q1S6	6.	私は新型コロナウイルス感染症にかかるのが心配である
Q1S7	7.	私は新型コロナウイルス感染症に罹るかもしれない
Q1S8	8.	新型コロナウイルス感染症に1度罹ったら再び罹ることはない

選択肢リスト

○ 1. 全くそう思わない
○ 2. そう思わない
○ 3. どちらでもない
○ 4. そう思う
○ 5. かなりそう思う

MAC **Q2**

新型コロナウイルス感染症にかかった時の症状について知っているものをすべて選んでください。（いくつでも）

▲ 設問文を折りたたむ

□ 1. 熱
□ 2. 咳
□ 3. 息切れ
□ 4. のどの痛み
□ 5. 鼻水
□ 6. 体の痛み
□ 7. 頭痛
□ 8. 倦怠感
□ 9. 下痢
□ 10. 味覚・嗅覚の消失
□ 11. 顔の赤み
□ 12. かすみ目
□ 13. 耳痛
□ 14. 脱毛
□ 15. その他【FA】 Q2_15FA
□ 16. 特にない

SAR **Q3**

あなた自身や、あなたの職場の同僚、家族、友人の中に新型コロナウイルス感染症にかかった人はいますか。

▲ 設問文を折りたたむ

○ 1. はい
○ 2. いいえ

MTS **Q4**

現在、新型コロナウイルスに対するワクチンが開発されており、日本でも承認され接種が可能になると思われます。
新型コロナウイルスワクチンに関する以下の内容についてどのように思いますか？

▲ 設問文を折りたたむ

項目リスト

Q4S1	1.	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人が新型コロナウイルス感染症で重症化するのを防ぐ
Q4S2	2.	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ
Q4S3	3.	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人の家族や友人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ
Q4S4	4.	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人の地域での新型コロナウイルス感染症の流行を防ぐ
Q4S5	5.	新型コロナウイルスに対するワクチンの副作用が心配だ
Q4S6	6.	新型コロナウイルスに対するワクチンの接種後は熱が出たり接種部位が腫れたりすると
Q4S7	7.	新型コロナウイルスに対するワクチンが承認されたらぜひ接種したい
Q4S8	8.	新型コロナウイルスに対するワクチンを皆が接種するのであれば接種したい
Q4S9	9.	新型コロナウイルスに対するワクチンが無料で接種できるのであれば接種したい

選択肢リスト

○ 1. 全くそう思わない
○ 2. そう思わない
○ 3. どちらでもない
○ 4. そう思う
○ 5. かなりそう思う

MAC **Q5**

新型コロナウイルスワクチン接種後に出現する可能性のある症状について、以下の中で知っているものをすべて選んでください。（いくつでも）

▲ 設問文を折りたたむ

□ 1.	接種部位のしこり	
□ 2.	接種部位のかゆみ	
□ 3.	接種部位の痛み	
□ 4.	接種部位の赤み	
□ 5.	接種部位の腫れ	
□ 6.	発熱	
□ 7.	倦怠感	
□ 8.	頭痛	
□ 9.	寒気	
□ 10.	嘔吐	
□ 11.	下痢	
□ 12.	筋肉痛	
□ 13.	関節痛	
□ 14.	アナフィラキシー	
□ 15.	その他【FA】	*Q5_15FA*
□ 16.	特にない	

MAC **Q6**

新型コロナウイルスに対するワクチンを接種するかどうかの判断に重要な要素はどれですか。

▲ 設問文を折りたたむ

□ 1.	年齢	
□ 2.	持病	
□ 3.	職業	
□ 4.	ワクチンの価格	
□ 5.	医師の勧め	
□ 6.	ワクチンの効果	
□ 7.	ワクチンの効果の持続期間	
□ 8.	ワクチンの副反応の頻度	
□ 9.	家族の勧め	
□ 10.	新型コロナウイルス感染症の流行状況	
□ 11.	その他【FA】	*Q6_11FA*
□ 12.	特にない	

MTS **Q7**

あなたは、次の条件の時、新型コロナウイルスワクチンを接種したいですか？

▲ 設問文を折りたたむ

項目リスト

Q7S1	1.	有効率50%の時
Q7S2	2.	有効率70%の時
Q7S3	3.	有効率90%の時
Q7S4	4.	持続期間1年
Q7S5	5.	持続期間3年
Q7S6	6.	持続期間5年
Q7S7	7.	1万回接種に対し1人
Q7S8	8.	10万回接種に対し1人
Q7S9	9.	100万回接種に対し1人
Q7S10	10.	10回接種に対し1人（10%）
Q7S11	11.	5回接種に対し1人（20%）
Q7S12	12.	2回接種に対し1人（50%）
Q7S13	13.	日本製
Q7S14	14.	アメリカ製
Q7S15	15.	イギリス製
Q7S16	16.	中国製
Q7S17	17.	ロシア製
Q7S18	18.	内閣総理大臣
Q7S19	19.	厚生労働省・厚生労働大臣
Q7S20	20.	都道府県知事・市町村長
Q7S21	21.	医師・看護師
Q7S22	22.	有名人（芸能人やスポーツ選手など）
Q7S23	23.	家族

選択肢リスト

○ 1.	全く接種したくない	
○ 2.	接種したくない	
○ 3.	どちらでもない	
○ 4.	接種したい	
○ 5.	ぜひ接種したい	

MAC **Q8**

新型コロナウイルス感染症や、新型コロナウイルスワクチンに関する情報について、あなたの年代の人は、どのような方法で情報を得たいと考えていると思いますか。
あてはまるものをすべて選んでください。（いくつでも）

▲ 設問文を折りたたむ

□ 1.	新聞	
□ 2.	テレビ	
□ 3.	ラジオ	
□ 4.	インターネットのウェブサイト	
□ 5.	スマートフォンのアプリ	
□ 6.	Email	
□ 7.	テキストメッセージ	
□ 8.	保健師の電話	
□ 9.	DVDの郵送	
□ 10.	郵送のパンフレット	
□ 11.	保健師の訪問	
□ 12.	保健師のビデオ電話（Zoom、Skype、Lineなど）	
□ 13.	その他 【FA】	*Q8_13FA*
□ 14.	特にない	

MTS **Q9**

あなたは新型コロナウイルス感染症の予防のために、以下のことを実施していますか？

▲ 設問文を折りたたむ

項目リスト

Q9S1	1.	人込みを避け、社会的距離を保っている
Q9S2	2.	20秒以上かけて手洗をしている
Q9S3	3.	手指消毒液を使用している
Q9S4	4.	人と接するときは必ずマスクを着用している
Q9S5	5.	定期的な室内の換気や消毒を実施している
Q9S6	6.	5人以上での会食や飲酒をしないようにしている
Q9S7	7.	体調のすぐれないときには外出しないようにしている
Q9S8	8.	新型コロナウイルス感染症に関連する情報を定期的に入手している

選択肢リスト

○ 1.	まったく実施していない	
○ 2.	実施していない	
○ 3.	どちらでもない	
○ 4.	実施している	
○ 5.	かなり実施している	

MTS **Q10**

予防接種全般に関することについてお伺いします。
あてはまるものをそれぞれお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

項目リスト

Q10S1	1.	予防接種は私の健康のために重要である
Q10S2	2.	予防接種は有効である
Q10S3	3.	予防接種は安全である
Q10S4	4.	予防接種は接種した人の周りの人の感染の機会を減少させる事ができる
Q10S5	5.	予防接種に使用したワクチンより重篤な副反応が起こることがある
Q10S6	6.	新しく開発されたワクチンは以前からあるワクチンよりも危険性がある
Q10S7	7.	私は予防接種による重篤な副反応が心配である
Q10S8	8.	私は予防接種を受けるのは面倒である（時間がない、医療機関が遠いなど）
Q10S9	9.	日本ですでに稀になった感染症に対する予防接種は不要である
Q10S10	10.	任意接種のワクチンは接種しなくてもよい
Q10S11	11.	周りの人全員が予防接種を受けるのであれば、自分は受けなくてもよい
Q10S12	12.	予防接種に関する正しい情報を入手することは簡単である
Q10S13	13.	予防接種が必要な理由を理解することは簡単である
Q10S14	14.	自分がこれまでに受けた予防接種について正しく把握できている

選択肢リスト

○ 1.	全くそう思わない	
○ 2.	そう思わない	
○ 3.	どちらでもない	
○ 4.	そう思う	
○ 5.	かなりそう思う	

SAR **Q11**

以下の文章が正しいかお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

○ 1.	正しい	
○ 2.	間違い	

MTS

Q12

今シーズンおよび昨シーズンのインフルエンザワクチンの接種状況についてお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

項目リスト

Q12S1	1.	今シーズン
Q12S2	2.	昨シーズン

選択肢リスト

○	1.	はい
○	2.	いいえ

SAR

Q13

あなたの最終学歴についてお答えください。
※現在在学中の方は、卒業見込みのものをお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

○	1.	中学	
○	2.	高校・高専	
○	3.	短大	
○	4.	専門学校	
○	5.	大学	
○	6.	大学院	
○	7.	その他【FA】	Q13_7FA

MAC

Q14

現在かかっている疾患すべてを選んでください。（いくつでも）

▲ 設問文を折りたたむ

□	1.	糖尿病	
□	2.	高血圧	
□	3.	喘息・慢性の呼吸器疾患	
□	4.	心疾患	
□	5.	脂質異常症	
□	6.	慢性の腎臓病	
□	7.	肝臓病	
□	8.	免疫の低下する病気	
□	9.	アレルギー性疾患	
□	10.	その他【FA】	Q14_10FA
□	11.	特にない	

FAS

Q15

現在の身長をお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

	1.	Q15S1【N】cm	Q15S1N

FAS

Q16

現在の体重をお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

	1.	Q16S1【N】kg	Q16S1N

SAR

Q17

現在の喫煙状況についてお答えください。

▲ 設問文を折りたたむ

○	1.	現在喫煙している（紙巻きタバコ）	
○	2.	現在喫煙している（新型タバコ）	
○	3.	現在喫煙している（その他）【FA】	Q17_3FA
○	4.	現在喫煙していない	

参考資料 2.

[TABLE001]

SEX	性別 単一回答	N	%
1	男性	3395	47.1
2	女性	3815	52.9
	全体	7210	100.0

[TABLE002]

AGEID	年齢 単一回答	N	%
1	12才未満	0	0.0
2	12才～19才	0	0.0
3	20才～24才	386	5.4
4	25才～29才	724	10.0
5	30才～34才	592	8.2
6	35才～39才	720	10.0
7	40才～44才	605	8.4
8	45才～49才	751	10.4
9	50才～54才	683	9.5
10	55才～59才	591	8.2
11	60才以上	2158	29.9
	全体	7210	100.0

[TABLE003]

PREFECTURE	都道府県 単一回答	N	%
1	北海道	311	4.3
2	青森県	62	0.9
3	岩手県	44	0.6
4	宮城県	113	1.6
5	秋田県	28	0.4
6	山形県	49	0.7
7	福島県	75	1.0
8	茨城県	143	2.0
9	栃木県	80	1.1
10	群馬県	93	1.3
11	埼玉県	434	6.0
12	千葉県	394	5.5
13	東京都	1011	14.0
14	神奈川県	633	8.8
15	新潟県	112	1.6
16	富山県	37	0.5
17	石川県	40	0.6
18	福井県	28	0.4
19	山梨県	32	0.4
20	長野県	84	1.2
21	岐阜県	93	1.3
22	静岡県	181	2.5
23	愛知県	501	6.9
24	三重県	91	1.3
25	滋賀県	84	1.2
26	京都府	170	2.4
27	大阪府	661	9.2
28	兵庫県	356	4.9
29	奈良県	86	1.2
30	和歌山県	53	0.7
31	鳥取県	22	0.3
32	島根県	33	0.5
33	岡山県	103	1.4
34	広島県	147	2.0
35	山口県	59	0.8
36	徳島県	31	0.4
37	香川県	52	0.7
38	愛媛県	71	1.0
39	高知県	25	0.3
40	福岡県	264	3.7
41	佐賀県	30	0.4
42	長崎県	64	0.9
43	熊本県	52	0.7
44	大分県	40	0.6
45	宮崎県	42	0.6
46	鹿児島県	49	0.7
47	沖縄県	47	0.7
	全体	7210	100.0

[TABLE004]

AREA	地域 単一回答	N	%
1	北海道	311	4.3
2	東北地方	371	5.1
3	関東地方	2788	38.7
4	中部地方	1199	16.6
5	近畿地方	1410	19.6
6	中国地方	364	5.0
7	四国地方	179	2.5
8	九州地方	588	8.2
	全体	7210	100.0

[TABLE005]

MARRIED	未既婚 単一回答	N	%
1	未婚	2709	37.6
2	既婚	4501	62.4
	全体	7210	100.0

[TABLE006]

CHILD	子供の有無 単一回答	N	%
1	子供なし	3024	41.9
2	子供あり	4186	58.1
	全体	7210	100.0

[TABLE007]

HINCOME	世帯年収 単一回答	N	%
1	200万未満	448	6.2
2	200～400万未満	1428	19.8
3	400～600万未満	1402	19.4
4	600～800万未満	971	13.5
5	800～1000万未満	587	8.1
6	1000～1200万未満	304	4.2
7	1200～1500万未満	179	2.5
8	1500～2000万未満	102	1.4
9	2000万円以上	87	1.2
10	わからない	845	11.7
	無回答	857	11.9
	全体	7210	100.0

[TABLE008]

PINCOME	個人年収 単一回答	N	%
1	200万未満	2293	31.8
2	200～400万未満	1729	24.0
3	400～600万未満	1006	14.0
4	600～800万未満	418	5.8
5	800～1000万未満	197	2.7
6	1000～1200万未満	85	1.2
7	1200～1500万未満	49	0.7
8	1500～2000万未満	47	0.7
9	2000万円以上	41	0.6
10	わからない	492	6.8
	無回答	853	11.8
	全体	7210	100.0

[TABLE009]

JOB	職業 単一回答	N	%
1	公務員	266	3.7
2	経営者・役員	113	1.6
3	会社員(事務系)	948	13.1
4	会社員(技術系)	904	12.5
5	会社員(その他)	1064	14.8
6	自営業	307	4.3
7	自由業	123	1.7
8	専業主婦(主夫)	1154	16.0
9	パート・アルバイト	1057	14.7
10	学生	195	2.7
11	その他	270	3.7
12	無職	809	11.2
	全体	7210	100.0

[TABLE010]

STUDENT	学生種別 単一回答	N	%
1	小学生	0	0.0
2	中学生	0	0.0
3	高校生・高専生	4	1.8
4	専門学校生	7	3.2
5	短大生	1	0.5
6	大学生	170	77.6
7	大学院生	12	5.5
8	その他学生	1	0.5
	無回答	24	11.0
	全体	219	100.0

[TABLE011]

CELL	割付セル 単一回答	N	%
1	男性_20代	515	7.1
2	男性_30代	515	7.1
3	男性_40代	515	7.1
4	男性_50代	515	7.1
5	男性_60代	515	7.1
6	男性_70代	515	7.1
7	女性_20代	515	7.1
8	女性_30代	515	7.1
9	女性_40代	515	7.1
10	女性_50代	515	7.1
11	女性_60代	515	7.1
12	女性_70代	515	7.1
13	医療従事者	1030	14.3
	全体	7210	100.0

[TABLE012]

SQ1	あなたの現在のご職業(雇用形態)をお知らせください。 ※複数のお勤め先がある場合は、メインのお勤め先のことについてお答えください。 単一回答	N	%
1	経営者・役員	22	2.1
2	公務員	56	5.4
3	会社員(正社員)	615	59.3
4	会社員(契約)	40	3.9
5	会社員(派遣)	5	0.5
6	自営業	14	1.4
7	自由業	21	2.0
8	パート・アルバイト	229	22.1
9	専業主婦(主夫)	1	0.1
10	学生	0	0.0
11	無職	0	0.0
12	その他	34	3.3
	全体	1037	100.0

[TABLE013]

SQ2	あなたが主に業務をされている「職種」を選択してください。 ※完全に一致しない場合、最も近いものを選択してください。 ※複数のお勤め先がある場合は、メインのお勤め先のことについてお答えください。 単一回答	N	%
1	営業／営業企画	0	0.0
2	財務／会計／経理	1	0.1
3	総務	1	0.1
4	施設・設備管理	0	0.0
5	人事	0	0.0
6	労務	0	0.0
7	法務／知的財産	0	0.0
8	MR／医療用具営業（医薬）	0	0.0
9	管理栄養士、栄養士	0	0.0
10	訪問介護員（ホームヘルパー）	0	0.0
11	介護福祉士	2	0.2
12	保健師	0	0.0
13	医師（歯科・眼科医師以外）	120	11.6
14	歯科医師	0	0.0
15	眼科医師	0	0.0
16	獣医師	0	0.0
17	薬剤師	135	13.0
18	看護師	348	33.6
19	准看護師	53	5.1
20	看護助手	21	2.0
21	理学療法士	89	8.6
22	作業療法士	42	4.1
23	歯科衛生士	0	0.0
24	歯科技工士	0	0.0
25	医療事務	222	21.4
26	介護事務	0	0.0
27	その他医療機関従事者	0	0.0
28	弁護士	0	0.0
29	弁理士、司法書士、行政書士	0	0.0
30	公認会計士、税理士	0	0.0
31	美容師、理容師	0	0.0
32	美容部員	0	0.0
33	保育士	0	0.0
34	幼稚園教員	0	0.0
35	教員（小学校～大学院・専門学校）	0	0.0
36	教員（その他）	0	0.0
37	学校事務職員・用務員・教育委員会	0	0.0
38	その他	2	0.2
	全体	1036	100.0

[TABLE014]

Q1	新型コロナウイルス感染症に関連する内容について、あてはまるものをそれぞれお答えください。 単一回答	全体	1 全くそう思わない	2 そう思わない	3 どちらでもない	4 そう思う	5 かなりそう思う
1	私は新型コロナウイルス感染症についてよく知っている	7210	291	1691	3270	1733	225
		100.0	4.0	23.5	45.4	24.0	3.1
2	新型コロナウイルス感染症にかかると誰でも症状が出る	7210	1398	3808	1330	513	161
		100.0	19.4	52.8	18.4	7.1	2.2
3	新型コロナウイルス感染症にかかっても多くの人は軽症である	7210	665	1930	2107	2204	304
		100.0	9.2	26.8	29.2	30.6	4.2
4	新型コロナウイルス感染症に65歳以上の人や持病のある人がかかると重症化する	7210	71	207	517	3325	3090
		100.0	1.0	2.9	7.2	46.1	42.9
5	新型コロナウイルス感染症は人から人へ感染が広がりやすい	7210	79	173	409	3207	3342
		100.0	1.1	2.4	5.7	44.5	46.4
6	私は新型コロナウイルス感染症にかかるのが心配である	7210	126	324	763	3467	2530
		100.0	1.7	4.5	10.6	48.1	35.1
7	私は新型コロナウイルス感染症に罹るかもしれない	7210	126	502	2321	3380	881
		100.0	1.7	7.0	32.2	46.9	12.2
8	新型コロナウイルス感染症に1度罹ったら再び罹ることはない	7210	2016	3688	1171	298	37
		100.0	28.0	51.2	16.2	4.1	0.5

[TABLE015]

Q2	新型コロナウイルス感染症にかかった時の症状について知っているものをすべて選んでください。(いくつでも) 複数回答	N	%
1	熱	6859	95.1
2	咳	5974	82.9
3	息切れ	4810	66.7
4	のどの痛み	3863	53.6
5	鼻水	2411	33.4
6	体の痛み	2935	40.7
7	頭痛	3280	45.5
8	倦怠感	5821	80.7
9	下痢	1414	19.6
10	味覚・嗅覚の消失	6386	88.6
11	顔の赤み	517	7.2
12	かすみ目	421	5.8
13	耳痛	410	5.7
14	脱毛	2103	29.2
15	その他【　　】	33	0.5
16	特にない	134	1.9
	全体	7210	100.0

[TABLE016]

Q3	あなた自身や、あなたの職場の同僚、家族、友人の中に新型コロナウイルス感染症にかかった人はいますか。 単一回答	N	%
1	はい	690	9.6
2	いいえ	6520	90.4
	全体	7210	100.0

[TABLE017]

Q4	現在、新型コロナウイルスに対するワクチンが開発されており、日本でも承認され接種が可能になると思われます。新型コロナウイルスワクチンに関する以下の内容についてどのように思いますか？ 単一回答	全体	1 全くそう思わない	2 そう思わない	3 どちらでもない	4 そう思う	5 かなりそう思う
1	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人が新型コロナウイルス感染症で重症化するのを防ぐ	7210	153	473	1599	4205	780
		100.0	2.1	6.6	22.2	58.3	10.8
2	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ	7210	284	963	1896	3603	464
		100.0	3.9	13.4	26.3	50.0	6.4
3	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人の家族や友人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ	7210	483	1319	2056	2878	474
		100.0	6.7	18.3	28.5	39.9	6.6
4	新型コロナウイルスに対するワクチンは、接種した人の地域での新型コロナウイルス感染症の流行を防ぐ	7210	218	771	2097	3601	523
		100.0	3.0	10.7	29.1	49.9	7.3
5	新型コロナウイルスに対するワクチンの副作用が心配だ	7210	60	385	1150	3272	2343
		100.0	0.8	5.3	16.0	45.4	32.5
6	新型コロナウイルスに対するワクチンの接種後は熱が出たり接種部位が腫れたりすると思う	7210	77	533	3127	2857	616
		100.0	1.1	7.4	43.4	39.6	8.5
7	新型コロナウイルスに対するワクチンが承認されたらぜひ接種したい	7210	407	857	2466	2505	975
		100.0	5.6	11.9	34.2	34.7	13.5
8	新型コロナウイルスに対するワクチンを皆が接種するのであれば接種したい	7210	311	645	1972	3160	1122
		100.0	4.3	8.9	27.4	43.8	15.6
9	新型コロナウイルスに対するワクチンが無料で接種できるのであれば接種したい	7210	338	644	2141	2635	1452
		100.0	4.7	8.9	29.7	36.5	20.1

[TABLE018]

Q5	新型コロナウイルスワクチン接種後に出現する可能性のある症状について、以下の中で知っているものをすべて選んでください。(いくつでも) 複数回答	N	%
1	接種部位のしこり	1781	24.7
2	接種部位のかゆみ	1747	24.2
3	接種部位の痛み	2369	32.9
4	接種部位の赤み	2481	34.4
5	接種部位の腫れ	2923	40.5
6	発熱	3209	44.5
7	倦怠感	2746	38.1
8	頭痛	1481	20.5
9	寒気	904	12.5
10	嘔吐	936	13.0
11	下痢	506	7.0
12	筋肉痛	970	13.5
13	関節痛	759	10.5
14	アナフィラキシー	3095	42.9
15	その他【　　】	88	1.2
16	特にない	1807	25.1
	全体	7210	100.0

[TABLE019]

Q6	新型コロナウイルスに対するワクチンを接種するかどうかの判断に重要な要素はどれですか。 あてはまるものをすべて選んでください。(いくつでも) 複数回答	N	%
1	年齢	3438	47.7
2	持病	4316	59.9
3	職業	2292	31.8
4	ワクチンの価格	2145	29.8
5	医師の勧め	1417	19.7
6	ワクチンの効果	4392	60.9
7	ワクチンの効果の持続期間	2853	39.6
8	ワクチンの副反応の頻度	4378	60.7
9	家族の勧め	323	4.5
10	新型コロナウイルス感染症の流行状況	2418	33.5
11	その他【　　】	81	1.1
12	特にない	464	6.4
	全体	7210	100.0

[TABLE020]

Q7	あなたは、次の条件の時、新型コロナウイルスワクチンを接種したいですか？ 単一回答	全体	1 全く接種したくない	2 接種したくない	3 どちらでもない	4 接種したい	5 ぜひ接種したい
1	有効率50%の時	7210 100.0	774 10.7	1923 26.7	2840 39.4	1401 19.4	272 3.8
2	有効率70%の時	7210 100.0	434 6.0	886 12.3	1989 27.6	3278 45.5	623 8.6
3	有効率90%の時	7210 100.0	208 2.9	244 3.4	1005 13.9	3371 46.8	2382 33.0
4	持続期間1年	7210 100.0	305 4.2	558 7.7	2053 28.5	3470 48.1	824 11.4
5	持続期間3年	7210 100.0	249 3.5	320 4.4	1339 18.6	3646 50.6	1656 23.0
6	持続期間5年	7210 100.0	203 2.8	243 3.4	1137 15.8	3094 42.9	2533 35.1
7	1万回接種に対し1人	7210 100.0	702 9.7	1655 23.0	2677 37.1	1808 25.1	368 5.1
8	10万回接種に対し1人	7210 100.0	508 7.0	1065 14.8	2194 30.4	2673 37.1	770 10.7
9	100万回接種に対し1人	7210 100.0	340 4.7	546 7.6	1692 23.5	3099 43.0	1533 21.3
10	10回接種に対し1人（10%）	7210 100.0	820 11.4	1844 25.6	2512 34.8	1673 23.2	361 5.0
11	5回接種に対し1人（20%）	7210 100.0	1050 14.6	2229 30.9	2290 31.8	1324 18.4	317 4.4
12	2回接種に対し1人（50%）	7210 100.0	1698 23.6	2164 30.0	1910 26.5	1113 15.4	325 4.5
13	日本製	7210 100.0	149 2.1	250 3.5	1596 22.1	3643 50.5	1572 21.8
14	アメリカ製	7210 100.0	399 5.5	891 12.4	3249 45.1	2287 31.7	384 5.3
15	イギリス製	7210 100.0	419 5.8	896 12.4	3347 46.4	2181 30.2	367 5.1
16	中国製	7210 100.0	3896 54.0	2002 27.8	1021 14.2	233 3.2	58 0.8
17	ロシア製	7210 100.0	2906 40.3	2187 30.3	1720 23.9	334 4.6	63 0.9
18	内閣総理大臣	7210 100.0	878 12.2	1050 14.6	3776 52.4	1231 17.1	275 3.8
19	厚生労働省・厚生労働大臣	7210 100.0	757 10.5	923 12.8	3670 50.9	1530 21.2	330 4.6
20	都道府県知事・市町村長	7210 100.0	672 9.3	888 12.3	3786 52.5	1536 21.3	328 4.5
21	医師・看護師	7210 100.0	272 3.8	346 4.8	2020 28.0	3558 49.3	1014 14.1
22	有名人（芸能人やスポーツ選手など）	7210 100.0	1177 16.3	1352 18.8	3883 53.9	636 8.8	162 2.2
23	家族	7210 100.0	325 4.5	437 6.1	3301 45.8	2598 36.0	549 7.6

[TABLE021]

Q8	新型コロナウイルス感染症や、新型コロナウイルスワクチンに関する情報について、あなたの年代の人は、どのような方法で情報を得たいと考えていると思いますか。 あてはまるものをすべて選んでください。（いくつでも） 複数回答	N	%
1	新聞	3256	45.2
2	テレビ	5907	81.9
3	ラジオ	911	12.6
4	インターネットのウェブサイト	4247	58.9
5	スマートフォンのアプリ	1939	26.9
6	Email	389	5.4
7	テキストメッセージ	199	2.8
8	保健師の電話	469	6.5
9	DVDの郵送	125	1.7
10	郵送のパンフレット	845	11.7
11	保健師の訪問	340	4.7
12	保健師のビデオ電話（Zoom、Skype、Lineなど）	235	3.3
13	その他 【　　】	82	1.1
14	特にない	366	5.1
	全体	7210	100.0

[TABLE022]

Q9	あなたは新型コロナウイルス感染症の予防のために、以下のことを実施していますか？ 単一回答	全体	1 まったく実施していない	2 実施していない	3 どちらでもない	4 実施している	5 かなり実施している
1	人込みを避け、社会的距離を保っている	7210	53	226	834	4094	2003
		100.0	0.7	3.1	11.6	56.8	27.8
2	20秒以上かけて手洗をしている	7210	224	1197	1981	2855	953
		100.0	3.1	16.6	27.5	39.6	13.2
3	手指消毒液を使用している	7210	114	367	839	3881	2009
		100.0	1.6	5.1	11.6	53.8	27.9
4	人と接するときは必ずマスクを着用している	7210	37	80	335	2604	4154
		100.0	0.5	1.1	4.6	36.1	57.6
5	定期的な室内の換気や消毒を実施している	7210	154	743	1793	3292	1228
		100.0	2.1	10.3	24.9	45.7	17.0
6	5人以上での会食や飲酒をしないようにしている	7210	68	102	423	2151	4466
		100.0	0.9	1.4	5.9	29.8	61.9
7	体調のすぐれないときには外出しないようにしている	7210	54	147	873	3083	3053
		100.0	0.7	2.0	12.1	42.8	42.3
8	新型コロナウイルス感染症に関連する情報を定期的に入手している	7210	79	274	1420	3518	1919
		100.0	1.1	3.8	19.7	48.8	26.6

[TABLE023]

Q10	予防接種全般に関することについてお伺いします。 あてはまるものをそれぞれお答えください。 単一回答	全体	1 全くそう思わない	2 そう思わない	3 どちらでもない	4 そう思う	5 かなりそう思う
1	予防接種は私の健康のために重要である	7210	150	432	2298	3569	761
		100.0	2.1	6.0	31.9	49.5	10.6
2	予防接種は有効である	7210	109	340	2116	4012	633
		100.0	1.5	4.7	29.3	55.6	8.8
3	予防接種は安全である	7210	439	1626	3560	1427	158
		100.0	6.1	22.6	49.4	19.8	2.2
4	予防接種は接種した人の周りの人の感染の機会を減少させる事ができる	7210	154	635	2003	3736	682
		100.0	2.1	8.8	27.8	51.8	9.5
5	予防接種に使用したワクチンより重篤な副反応が起こることがある	7210	81	498	2395	3386	850
		100.0	1.1	6.9	33.2	47.0	11.8
6	新しく開発されたワクチンは以前からあるワクチンよりも危険性がある	7210	109	744	3116	2556	685
		100.0	1.5	10.3	43.2	35.5	9.5
7	私は予防接種による重篤な副反応が心配である	7210	97	578	1644	3304	1587
		100.0	1.3	8.0	22.8	45.8	22.0
8	私は予防接種を受けるのは面倒である（時間がない、医療機関が遠いなど）	7210	1021	2545	2104	1272	268
		100.0	14.2	35.3	29.2	17.6	3.7
9	日本ですでに稀になった感染症に対する予防接種は不要である	7210	902	2751	2619	815	123
		100.0	12.5	38.2	36.3	11.3	1.7
10	任意接種のワクチンは接種しなくてもよい	7210	510	2111	3048	1283	258
		100.0	7.1	29.3	42.3	17.8	3.6
11	周りの人全員が予防接種を受けるのであれば、自分は受けなくてもよい	7210	1469	3343	1770	479	149
		100.0	20.4	46.4	24.5	6.6	2.1
12	予防接種に関する正しい情報を入手することは簡単である	7210	351	1946	3118	1589	206
		100.0	4.9	27.0	43.2	22.0	2.9
13	予防接種が必要な理由を理解することは簡単である	7210	158	912	2508	3107	525
		100.0	2.2	12.6	34.8	43.1	7.3
14	自分がこれまでに受けた予防接種について正しく把握できている	7210	319	1563	2686	2318	324
		100.0	4.4	21.7	37.3	32.1	4.5

[TABLE024]

Q11	以下の文章が正しいかお答えください。 単一回答	N	%
1	正しい	1862	25.8
2	間違い	5348	74.2
	全体	7210	100.0

[TABLE025]

Q12	今シーズンおよび昨シーズンのインフルエンザワクチンの接種状況についてお答えください。 インフルエンザワクチンを接種しましたか。 単一回答	全体	1 はい	2 いいえ
1	今シーズン	7210	3739	3471
		100.0	51.9	48.1
2	昨シーズン	7210	3423	3787
		100.0	47.5	52.5

[TABLE026]

Q13	あなたの最終学歴についてお答えください。 ※現在在学中の方は、卒業見込みのものをお答えください。 単一回答	N	%
1	中学	140	1.9
2	高校・高専	1978	27.4
3	短大	685	9.5
4	専門学校	1044	14.5
5	大学	3015	41.8
6	大学院	340	4.7
7	その他【　　】	8	0.1
	全体	7210	100.0

[TABLE027]

Q14	現在かかっている疾患すべてを選んでください。(いくつでも) 複数回答	N	%
1	糖尿病	391	5.4
2	高血圧	1054	14.6
3	喘息・慢性の呼吸器疾患	292	4.0
4	心疾患	178	2.5
5	脂質異常症	561	7.8
6	慢性の腎臓病	55	0.8
7	肝臓病	65	0.9
8	免疫の低下する病気	71	1.0
9	アレルギー性疾患	665	9.2
10	その他【　　】	327	4.5
11	特にない	4637	64.3
	全体	7210	100.0

[TABLE028]

Q17	現在の喫煙状況についてお答えください。 単一回答	N	%
1	現在喫煙している(紙巻きタバコ)	811	11.2
2	現在喫煙している(新型タバコ)	322	4.5
3	現在喫煙している(その他)【　　】	18	0.2
4	現在喫煙していない	6059	84.0
	全体	7210	100.0

6）感染性胃腸炎分科会

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

高齢者施設入所者の下痢症に関する疫学調査について

共同研究者　吹田安佐詠　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　伊藤　一弥　保健医療経営大学、医療法人相生会臨床疫学研究センター
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
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支援プラットフォーム生物統計部門
研究協力者　石橋　元規　医療法人相生会臨床研究部門臨床研究・治験推進部
研究協力者　神代　弘子　医療法人相生会臨床研究部門臨床研究・治験推進部
研究協力者　川合　秀治　社会医療法人若弘会 介護老人保健施設 竜間之郷
共同研究者　出口　晃史　医療法人史隆会　介護老人保健施設 幸成園
研究協力者　仲田　裕行　社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 ケーアイ
共同研究者　揖場　和子　社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 つくも
共同研究者　喜多　哲也　社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 ユーアイ
共同研究者　衣川　一彦　社会医療法人祐生会 介護老人保健施設 みどりヶ丘介護老人保健施設
共同研究者　濱田　和孝　社会医療法人大道会 介護老人保健施設 グリーンライフ
共同研究者　藤本　幹夫　医療法人越宗会　介護老人保健施設 玉串すみれ園
共同研究者　古川　佳央　社会福祉法人悠人会 介護老人保健施設 サンガーデン府中
共同研究者　曽和　悦二　医療法人育和会　育和会介護老人保健施設 ひまわり
共同研究者　中澤　秀夫　大阪市立介護老人保健施設おとしよりすこやかセンター南部館
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

研究要旨

高齢者施設入所者は、「高齢」、「日常生活動作の低下」、「集団生活」など感染性下痢症の発現およびその重症化のリスク因子を多く有する集団として知られている。しかし、日本において高齢者施設の入所者を対象とした報告はほとんどなく、その実態は不明である。そこで、日本の高齢者施設の１つである介護老人保健施設入所者の下痢症の罹患率とそのリスク因子を明らかにすることを目的とし、前向きコホート研究を行った。

大阪介護老人保健施設協会に所属する10施設の入所者1728人を対象に、2018年11月～2020年４月の１年半追跡した。ベースラインの情報は各施設のカルテより本研究の調査票に転記することで情報を収集した。追跡期間中に下痢を発現した入所者全員に対して、迅速診断キットを用いたノロウイルスおよびクロストリジウムディフィシルの検査を行った。リスク因子の検討は Cox proportional hazard model を用いてハザード比（HR）、および95%信頼区間（CI）を算出し、評価した。

調査期間全体における下痢発現者は74人であり、そのうちノロウイルス検査陽性者は13人で、ノロウイルス関連下痢症の罹患率は10.11 /1,000 person-years（95%CI：4.61-15.61）だった。また、「要介護３」とノロウイルス関連下痢症との間で有意な関連が認められた（調整後 HR［aHR］=7.35, 95%CI：1.45-37.30）。「高血圧」または「脳卒中」を基礎疾患に持つ者は、ノロウイルス関連下痢症を発現した者が多かった（高血圧：aHR=3.41, 95%CI：1.05-11.04、脳卒中：aHR=8.84, 95% CI：2.46-31.83）。また、杖を使用して歩行するものでもノロウイルス関連下痢症の発現が有意に多かった（aHR=16.68, 95%CI：1.35-206.52）。

本研究により、介護老人保健施設における下痢症の実態を示唆することができた。複数のノロウイルス胃腸炎流行シーズンを含む調査期間を設定したものの、全体的に下痢症を発現した者は少なかったが、同地域での流行も同様に小さかった。また、要介護3、基礎疾患に脳卒中あるいは高血圧を持つ者、杖使用者がノロウイルス関連下痢症のリスク因子であることが示唆された。

A. 研究目的

2020年現在日本は、65歳以上が全人口の約3割を占めている、超高齢化社会にある[1,2]。また、多くの高齢者が介護を必要としており、施設入所者も増加している[3]。

介護老人保健施設は、日本の高齢者施設の1つであり、要介護認定を受けた者が介護や在宅復帰に向けてのリハビリに加えて、常勤の医師による医療を受けられる特徴を有している。介護老人保健施設の多くは、1室につき2～4人が入所する集団生活となっており、感染症の発生リスクが高い[4-7]。さらに、個人レベルでは、高齢で日常生活動作能力が低下していることやプロトンポンプ阻害薬を服用しているなど、感染性下痢症のリスク因子を有しているものが多い[8-10]。このため、感染性胃腸炎をはじめとする感染症の発生やその重症化が懸念されている。

ノロウイルスおよび*Clostridioides difficile*（CD）感染症は医療施設における感染性下痢症の主要な感染源である。そこで現在これらの感染症に対するワクチンが開発中である[11-13]。ワクチンが導入された際に、疾病負担がどの程度軽減されるかを試算するにあたっては、ワクチン導入前である現時点での実態を把握する必要がある。しかし日本では、ノロウイルス胃腸炎を含む感染性下痢症の定点報告は小児科からの報告であるため、成人における発生状況は不明である。また、下痢症の患者全員にノロウイルス等の検査が実施されているわけではないため、真の罹患率は不明である[14,15]。さらに、日本の感染性下痢症に関する疫学調査は病院の入院患者を対象とした報告が大半であり、高齢者施設入所者を対象とした調査はほとんどなされていない。そのため、海外の長期療養施設における調査で挙げられたリスク因子が日本の介護老人保健施設入所者にも該当するのかも不明である。

そこで本研究では、介護老人保健施設入所者における感染性下痢症の罹患率を推定し、そのリスク因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

研究デザインは前向きコホート研究で行った。調査期間は2018年11月1日から2020年4月30日までの1.5年間である。

1) 調査施設

本調査は大阪介護老人保健施設協会に所属している10施設の協力のもと行った。

2) 対象者

2018年11月1日時点で調査施設に入所していた高齢者と、調査期間中に調査施設に入所した高齢者1734人を対象とした。なお、利用期間が1ヶ月未満のショートステイ利用者および人工肛門造設者は、対象者より除外している。

3) 情報収集

登録時に対象者の個人特性についての情報収集として、対象者のカルテより登録時調査票に転記することを施設担当者に依頼した。調査項目は、「性別」、「生年月日」、「基礎疾患（認知症、脳卒中、骨折、神経疾患、高血圧、糖尿病、心臓病、肝臓病、ぜんそく、慢性肺疾患、腎臓病、膠原病、免疫不全、血液疾患、精神疾患、甲状腺疾患、悪性新生物の17項目で該当する疾患を複数選択）」、「偽膜性腸炎既往歴」、「服薬状況（抗がん剤、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、緩下剤、整腸剤の6種類に該当する内服薬があれば薬剤名とともに記入）」、「入院歴」、「経管栄養の有無」、「パッド類使用状況」、「要介護度」、「障害高齢者日常生活自立度（ADL）」、「認知症高齢者の日常生活自立度」である。なお、在宅復帰や病気入院などで一旦退所し再入所した場合は、初回登録時と変化があった項目について更新情報を得ることとした。

4) 追跡調査および、結果指標の定義

本研究では下痢症を、「泥状便、および水様便の下痢症状が24時間に2回以上見られ、かつ原因が緩下剤の服用や坐剤の使用でないと認められるもの」と定義した。

対象者が下痢症を発現した場合、ノロウイルスお

よびCD迅速診断キットによる検査を実施し、これらの検査の結果も含め、下痢症状発現時に関する調査票への記載を依頼した。この調査票の調査項目は、「下痢症状発現日」、「臨床症状（下痢の回数、血便や血圧低下、意識症状の有無、嘔吐の有無と回数、発熱の有無と最高体温）」、「イレウスや消化管穿孔などの合併症の有無」、「下痢症状発現前3ヶ月以内の服薬状況（登録時調査票の6種類および、抗菌薬、制酸剤の有無。抗菌薬のみ薬剤名も記入）」、「個室管理の有無」、「症状発現前の同室者の有無」、「同室者の下痢症状の有無」、「外来・往診受診状況」、「転帰」である。

対象者が退所する場合は、退所時調査票に「退所日」および、「退所理由（自宅復帰、特別養護老人ホームなどへの転居、入院とその病名、死亡と死因となった病名）」の記載を依頼した。

「登録時調査票」と追跡調査で用いる調査票は、毎月末にまとめて調査事務局（大阪市立大学公衆衛生）に郵送することとした。

5) 統計解析

本調査参加者を2018年11月1日～2020年4月30日の間追跡した。調査開始以前に入所した者は追跡開始日を2018年11月1日とし、調査期間中に入所した者は追跡開始日を入所日とした。

下痢罹患率の算出にあたり、追跡期間中に下痢を発現した者の追跡終了日は下痢発現日、下痢を発現しなかった場合、調査終了後も入所し続けている者は2020年4月30日、調査期間中に退所した者は退所日をそれぞれ追跡終了日とした。ノロウイルス関連下痢症の罹患率を算出する際の追跡終了日は、追跡期間中にノロウイルス検査陽性下痢症を発現した場合はその発現日とし、それ以外の場合は、下痢罹患率算出時と同様の追跡終了日とした。なお、入退所が複数回あった場合、上記の原則に従ったうえで各期間の合計を追跡期間とした。

各罹患率（cases/person-days）は入所中に下痢症、またはノロウイルス検査陽性下痢症を発現した患者数を入所者の追跡期間（person-days）で除する方法で計算し、1,000 person-years あたりの値に変換して示している。年齢は、介護保険制度および過去文献[16]をもとに65歳未満、65歳～84歳、85歳以上の3群に分類した。また、介護度は要介護1・2、要介護3、要介護4、要介護5の4群に分類した。ADLは自立・ランクJ・ランクA、ランクB、ランクCの3群で分類した。認知症高齢者自立度は自立・ランクⅠ、ランクⅡ、ランクⅢ、ランクⅣ・Mの4群で分類した。

リスク因子の検討は、Cox proportional hazard modelを用いてハザード比（HR）、および95%信頼区間（CI）を算出した。なお、介護度は「ADL」および「認知症高齢者日常生活自立度」を考慮して判定されるため、これらの変数の相関が強いことが考えられる。そのため、変数選択では介護度を優先した。すべてのモデルの調整変数は性別、年齢、介護度とし、施設を層化変数として解析を行った。

（倫理面への配慮）

対象者へのインフォームドコンセントは、施設内にポスターを掲示することによるオプトアウト形式とした。また、下痢症を発現した者については、迅速診断を行うため、本研究内容および情報を提供することについて口頭で説明し、同意の取得をカルテに記載した。なお、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保障した。本研究計画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。

C. 研究結果

調査期間中に入所していた1734人中、服用状況など登録時情報に欠損のあった6人を除く、1728人を対象に解析を行った。

入所者全体の特性を表1に示す。年齢の中央値は86歳であった。また、基礎疾患に関して、認知症が最も多く（61%）、次いで高血圧（51%）、脳卒中（33%）であった。半数以上が1年以内の入院歴を有しており、経管栄養の入所者は5%しかいなかった。服薬状況に関しては今回調査した6種類では緩下剤の服用者が最も多く、PPIは全体の3分の1を占めた。

調査期間全体で下痢を発現したのは74人であり、その罹患率は1,000 person-years あたり59.03（95%CI：45.58-72.48）であった。下痢発現者の感染時期および施設ごとの分布について図1に示す。点線で囲んだ期間（2019年12月）ではノロウイルス検査陽性13人、CD検査陽性2人が認められた。一方でそれ以外の期間ではいずれの検査も陰性であり、孤発例が多かったため、感染性下痢症の可能性は低いと考えられた。そこで、以後の解析はノロウイルス関連下痢症の発現をアウトカムとして行った。

ノロウイルス関連下痢症の発現と性別、年齢、介

護度および自立度の各要因との関連を表 2 に示す。ノロウイルス関連下痢症の罹患率は1,000 person-years あたり 10.11（95%CI：4.61-15.61）だった。性別、年齢では有意な関連は認められなかったが、介護度において、「要介護 3」の調整後 HR（aHR）は7.35（95%CI：1.45-37.30）と「要介護1,2」と比較してノロウイルス関連下痢症の発現リスクが有意に上昇した。

各基礎疾患との関連を表 3 に示している。「高血圧」、「脳卒中」を基礎疾患に持つ場合、それぞれない人に比べノロウイルス関連下痢症の発現リスクが有意に上昇した［高血圧：aHR 3.41（95%CI：1.05-11.04）、脳卒中：aHR 8.84（95%CI：2.46-31.83）］。一方、その他の基礎疾患においてはノロウイルス関連下痢症の発現との有意な関連は認めなかった。内服薬との関連を表 4 に示す。今回 6 種類の薬剤について服薬の有無を調査したが、いずれも有意な関連を認めなかった。入院歴、経管栄養、歩行状況などの生活状況との関連を表 5 に示す。同室人数、入院歴、経管栄養で有意な関連はなかったが、歩行の際に杖を使用する場合、自立歩行の場合に比べノロウイルス関連下痢症の発現リスクを有意に上昇させることがわかった（aHR：16.68、95% CI：1.35-206.52）。

D. 考察

ノロウイルス関連下痢症の罹患率は1,000 person-years あたり 10.11 であった。また、要介護 3 に該当する入所者において、ノロウイルス関連下痢症の発現が上昇することが示唆された。基礎疾患では、高血圧や脳卒中をもつ入所者で、生活状況では、歩行時の杖使用でノロウイルス関連下痢症発現に関する HR は有意に上昇した。一方、服薬に関してはいずれも有意な関連が見られなかった。

まず罹患率について、本研究の結果は、海外の高齢者施設を対象とした先行研究における、ノロウイルス胃腸炎の罹患率1,000 person-years あたり 225.2 と比較しても少ないことが分かった[17]。この要因として、2 点考えられる。まず本調査の流行の傾向は、同時期の大阪府の感染性胃腸炎発生動向と一致していたため、地域での流行が低かったことが結果に反映されている可能性である[18]。また、介護老人保健施設は、ノロウイルスに関して具体的な対策方法を持っている施設が多く、海外の nursing home に相当する特別養護老人ホームよりも医療施設関連性感染症の対策が進んでいるという報告がある[19]。このため、今回の調査施設においても徹底した感染対策をとっていた可能性が考えられる。

また、入所者の特性のうち「要介護 3」がノロウイルス関連下痢症発現のリスク因子の 1 つであることが示唆された背景として、次のようなことが考えられる。平均的に要介護 3 では、寝たきりでなく意思疎通も可能である一方で、歩行や食事などの日常動作全般に介助を必要とする状態である[6]。そのため、直接的な接触を含む介助を要する場面が多くなり、ノロウイルスに曝露する機会が増えた可能性が考えられる。

基礎疾患について、これまで、免疫不全状態[20, 21]がリスク因子として報告されているが、今回はこれらを基礎疾患に持つノロウイルス関連下痢症の発現者がいなかったため、検討できなかった。一方、今回有意な関連が認められた高血圧について、免疫状態に着目したレビューの見解[22]を踏まえると、高血圧患者で交感神経が活性化し、ノルアドレナリン分泌量が増加することで、脾臓での T 細胞の活性化やサイトカイン産生が抑制され、正常な免疫応答が不可能となるため、感染症を発症しやすいと考えられている[23,24]。そのため高血圧患者は、ノロウイルス関連下痢症を発現しやすい状態である可能性がある。また、脳卒中に関して、サイトカインの産生システムが変化するため感染症を発症しやすくなること、脳卒中による神経機能不全のため、重度であるほど下痢を発現しやすいことが報告されている[25-28]。これらは脳卒中発症直後の患者を対象とした報告だが、発症から時間が経っている者でも神経機能や免疫システムが完全に回復していなかった可能性が考えられる。

杖歩行でのノロウイルス関連下痢症のリスク増加に関して、海外の高齢者施設における後ろ向きコホート研究の結果では、車いす使用者はノロウイルス胃腸炎発症のリスクを有意に上昇させることが報告されているが、その際、著者らは車いすの車輪に触れることを介して、汚染された表面に間接的に触れるためではないかと考察していた[29]。これはノロウイルス胃腸炎の感染経路の 1 つである媒介物を介した感染を示していると考えられる[30,31]。また、杖は入所者個人のものであり、複数人で使用されていなかった状況を踏まえると、杖使用で認められた関連性は、感染者が触れた壁などを介する間接的な接触経路を示唆していると考えられる。このため、杖

使用が道具を介した接触を示している代理変数となっている可能性がある。

本研究の強みとして、3点が考えられる。まず感染性胃腸炎のシーズンを複数含んだ期間で調査を行ったことである。このため、施設のノロウイルス関連下痢症の発現状況と地域の流行状況との一致度が高いことは、偶然ではないことがわかった。次に、日本特有の高齢者施設である介護老人保健施設の入所者を対象とした点である。そのため、日本の定点報告では報告されていないが、ノロウイルス胃腸炎の発症リスクが比較的高い集団が入所している、介護老人保健施設の下痢症の発現状況を把握することができた。もう1点は、下痢症を発現した入所者全員に検査を実施する前向きの追跡調査を行った点である。このことにより、一般には検査されない下痢症を含めた、下痢症の発現に関する真の罹患率を算出できた。

限界点として、2点が考えられる。まず、今回のアウトカムであるノロウイルス関連下痢症の発現者が少なかったため、含められる調整変数が少なかった。このため、未調整の因子による残余交絡の可能性がある。また、調査を行う対象者や場所、シーズンによって流行状況が異なり、本研究結果を一般化することは困難であるため、今後も同様の調査を行っていきたいと考える。

E. 結論

調査期間全体でのノロウイルス関連下痢症の罹患率は1,000 person-years あたり10.11であった。また、要介護3、杖を使用した歩行、基礎疾患においては高血圧および脳卒中でノロウイルス関連下痢症発現の有意な上昇が認められた。

参考文献

1） Muramatsu N, Akiyama H: Japan: super-aging society preparing for the future. Gerontologist 2011, 51(4):425-432.
2） Statistics and Bureau of Japan, https://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/202010.pdf. (2021.2.5アクセス)
3） Ministry of Health, Labour and Welfare the annual report of long-term care service status https://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/osirase/jigyo/18/dl/h30_gaiyou.pdf. (2021.2.5 アクセス)
4） Nakanishi M, Hattori K, Nakashima T, Sawamura K: Health care and personal care needs among residents in nursing homes, group homes, and congregate housing in Japan: why does transition occur, and where can the frail elderly establish a permanent residence? J Am Med Dir Assoc 2014, 15(1):76.e71-76.
5） Tsutsui T, Muramatsu N: Care-needs certification in the long-term care insurance system of Japan. J Am Geriatr Soc 2005, 53(3):522-527.
6） Morita K, Ono S, Ishimaru M, Matsui H, Naruse T, Yasunaga H: Factors Affecting Discharge to Home of Geriatric Intermediate Care Facility Residents in Japan. J Am Geriatr Soc 2018, 66(4):728-734.
7） Hamada S, Ohno Y, Kojima T, Ishii S, Okochi J, Akishita M: Prevalence of cytochrome P450-mediated potential drug-drug interactions in residents of intermediate care facilities for older adults in Japan. Geriatr Gerontol Int 2019, 19(6):513-517.
8） Lyytikainen O, Turunen H, Sund R, Rasinpera M, Kononen E, Ruutu P, et al. Hospitalizations and deaths associated with Clostridium difficile infection, Finland, 1996-2004. Emerg Infect Dis. 2009;15:761-5.
9） Rao K, Micic D, Chenoweth E, Deng L, Galecki AT, Ring C, et al. Poor functional status as a risk factor for severe Clostridium difficile infection in hospitalized older adults. J Am Geriatr Soc. 2013;61:1738-42.
10） Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ. 2004;171:33-8.
11） Kitchin N, Remich SA, Peterson J, Peng Y, Gruber WC, Jansen KU, et al. A Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two 3-Dose Regimens of a Clostridium difficile Vaccine in Healthy US Adults Aged 65 to 85 Years. Clin Infect Dis. 2020;70:1-10.

12) Leroux-Roels G, Cramer JP, Mendelman PM, Sherwood J, Clemens R, Aerssens A, et al. Safety and Immunogenicity of Different Formulations of Norovirus Vaccine Candidate in Healthy Adults: A Randomized, Controlled, Double-Blind Clinical Trial. J Infect Dis. 2018;217:597-607.
13) Matsuoka O, Patel DM, Sasaki S, Oka H, Sasaki T, Pietrobon PJ, et al. Safety and immunogenicity of Clostridium difficile toxoid vaccine in Japanese adults. Hum Vaccin Immunother. 2018;14:322-8.
14) Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al. Clostridioides (Clostridium) difficile infection burden in Japan: A multicenter prospective study. Anaerobe. 2019.
15) Ministriy of Health, Labour and Welfare/ National Institute of Infectious Diseases. Infectious Disease Weekly Report, Japan. IDWR2019;21:17-18 https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2019/idwr2019-17-18.pdf (2021.2.5 アクセス)
16) Gaspard P, Mosnier A, Simon L, Ali-Brandmeyer O, Rabaud C, Larocca S, et al. Gastroenteritis and respiratory infection outbreaks in French nursing homes from 2007 to 2018: Morbidity and all-cause lethality according to the individual characteristics of residents. PLoS One. 2019;14:e0222321.
17) Inns T, Pulawska-Czub A, Harris JP, Vivancos R, Beeching NJ, Iturriza-Gomara M, O'Brien SJ: Prospective cohort study to investigate the burden and transmission of acute gastroenteritis in care homes: epidemiological results. BMJ Open 2019, 9(12):e033239.
18) 大阪府感染症情報センター. 感染性胃腸炎関連情報 大阪府における定点当たりの感染性胃腸炎患者数の過去10年間の比較 http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/noro/noro.html (2021.2.5アクセス)
19) 多久島寛孝，山本勝則，徳澄享佳，森塚恵美. 高齢者介護施設における感染管理－管理者への実態調査－. 保健科学研究誌. 10, 2013, 25-34.
20) Ghosh N, Malik FA, Daver RG, Vanichanan J, Okhuysen PC: Viral associated diarrhea in immunocompromised and cancer patients at a large comprehensive cancer center: a 10-year retrospective study. Infect Dis (Lond) 2017, 49(2):113-119.
21) Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M: Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. Clin Microbiol Infect 2006, 12(1):69-74.
22) Case AJ, Zimmerman MC: Sympathetic-mediated activation versus suppression of the immune system: consequences for hypertension. J Physiol 2016, 594(3):527-536.
23) Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, Lob HE, McCann LA, Weyand C, Gordon FJ, Harrison DG: Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. Circ Res 2010, 107 (2):263-270.
24) Case AJ, Zimmerman MC: Redox-regulated suppression of splenic T-lymphocyte activation in a model of sympathoexcitation. Hypertension 2015, 65(4):916-923.
25) Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D: Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2011, 11:110.
26) Xiang Y, Li F, Peng J, Qin D, Yuan M, Liu G: Risk Factors and Predictive Model of Diarrhea Among Patients with Severe Stroke. World Neurosurg 2020, 136:213-219.
27) Schaller BJ, Graf R, Jacobs AH: Pathophysiological changes of the gastrointestinal tract in ischemic stroke. Am J Gastroenterol 2006, 101(7):1655-1665.
28) Haeusler KG, Schmidt WU, Föhring F, Meisel C, Helms T, Jungehulsing GJ, Nolte CH, Schmolke K, Wegner B, Meisel A et al: Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. Cerebrovasc Dis 2008, 25

(1-2):50-58.
29) Lin H, Ng S, Chan S, Chan WM, Lee KC, Ho SC, et al. Institutional risk factors for norovirus outbreaks in Hong Kong elderly homes: a retrospective cohort study. BMC Public Health. 2011;11:297.
30) Lopman B. Global Burden of Norovirus and Prospects for Vaccine Development. CDC Foundation 2015. Available online; https://www.cdc.gov/norovirus/downloads/global-burden-report.pdf. (2021. 2.5 アクセス)
31) Xiao S, Tang JW, Li Y: Airborne or Fomite Transmission for Norovirus? A Case Study Revisited. Int J Environ Res Public Health 2017, 14(12).

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

吹田安佐詠、大藤さとこ、福島若葉、近藤亨子、伊藤一弥、廣田良夫. 大阪府下の介護老人保健施設における下痢症の罹患率とそのリスク因子. 第79回日本公衆衛生学会総会（2020年10月、オンライン）

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

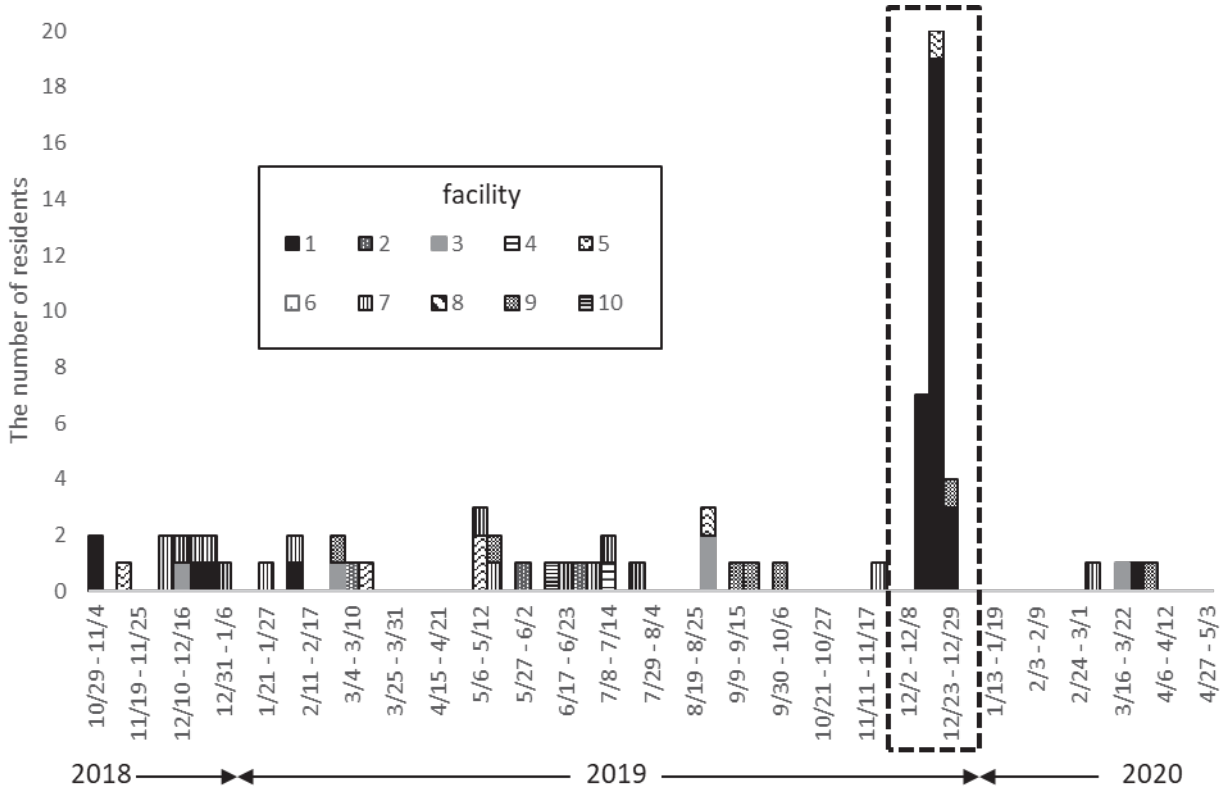
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. 下痢症発現者 74 人の週あたりの発現時期および発現者の施設分布



破線で囲まれた期間(2019 年 12 月)に、13 人のノロウイルス検査陽性者と 2 人の CD 検査陽性者が確認された。しかし、それ以外の期間では検査陽性者はいずれも 0 人だった。

表 1. 入所者の特性

特性	入所者 (N=1728)	
	n	%
性別		
男性	537	(31)
年齢 (歳)		
median (range)	86	(43-107)
-64	36	(2)
65-84	706	(41)
85-	986	(57)
基礎疾患		
認知症	1060	(61)
高血圧	888	(51)
脳卒中	562	(33)
心臓病	512	(30)
糖尿病	359	(21)
悪性新生物	254	(15)
腎臓病	152	(9)
甲状腺疾患	82	(5)
慢性肺疾患	76	(4)
肝臓病	66	(4)
介護度		
要支援 2, 要介護 1, 要介護 2	523	(30)
要介護 3	415	(24)
要介護 4	483	(28)
要介護 5	307	(18)
ADL		
自立, J1, J2, A1, A2	569	(33)
B1, B2	965	(56)
C1, C2	194	(11)
認知症高齢者日常生活自立度		
自立, Ⅰ	238	(14)
Ⅱa, Ⅱb	809	(47)
Ⅲa, Ⅲb	590	(34)
Ⅳ, M	91	(5)

表 1. 入所者の特性 *(続き)*

特性		入所者 (N=1728)	
		n	%
同室者の人数			
	1	186	(11)
	2	114	(7)
	3	117	(7)
	4	1311	(76)
1 年以内の入院歴	あり	1038	(60)
経管栄養	あり	80	(5)
パッド使用（常時および夜のみ使用）	あり	1455	(84)
歩行状況			
自立		187	(11)
杖使用		88	(5)
歩行器使用		252	(15)
車いす使用・寝たきり		1201	(70)
内服薬			
抗がん剤	あり	6	(0.4)
ステロイド系抗炎症剤	あり	67	(4)
NSAIDs	あり	134	(8)
PPI	あり	563	(33)
緩下剤	あり	951	(55)
整腸剤	あり	162	(9)

NSAIDs, 非ステロイド性消炎鎮痛薬
PPI, プロトンポンプ阻害薬

表 2. ノロウイルス関連下痢症と性別、年齢、介護に関する変数との関連

特性		N	Norovirus-related diarrhea n (%)	Person-years at risk	Incidence rate per 1,000 person-years	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR[a)] (95%CI)	Stratified model by facility: Crude HR (95%CI)	Stratified model by facility: Adjusted HR[a)] (95%CI)
性別	男性	537	2 (0.4)	345.0	5.80	1.00	1.00	1.00	1.00
	女性	1191	11 (0.9)	940.8	11.69	1.83 (0.40-8.28)	1.55 (0.33-7.16)	1.12 (0.25-5.10)	1.20 (0.26-5.56)
年齢（歳）									
	<65	36	0 (0)	21.8	NA	NA	NA	NA	NA
	65-84	706	3 (0.4)	504.5	5.95	1.00	1.00	1.00	1.00
	≥85	986	10 (1.0)	759.6	13.17	2.12 (0.58-7.71)	1.85 (0.50-6.87)	1.91 (0.53-6.96)	1.05 (0.27-4.13)
介護度									
	要支援 2, 要介護 1, 要介護 2	523	2 (0.4)	383.7	5.21	1.00	1.00	1.00	1.00
	要介護 3	415	7 (1.7)	308.0	22.72	4.30 (0.89-20.71)	4.49 (0.93-21.64)	**7.26 (1.49-35.44)**	**7.35 (1.45-37.30)**
	要介護 4	483	4 (0.8)	358.6	11.16	2.13 (0.39-11.61)	2.13 (0.39-11.64)	1.33 (0.24-7.29)	1.43 (0.26-7.89)
	要介護 5	307	0 (0)	235.6	NA	NA	NA	NA	NA
ADL[b)]									
	自立, J1, J2, A1, A2	569	3 (0.5)	422.5	7.10	1.00	1.00	1.00	1.00
	B1, B2	965	9 (0.9)	713.5	12.61	1.74 (0.47-6.42)	1.71 (0.46-6.33)	1.68 (0.45-6.21)	1.70 (0.46-6.30)
	C1, C2	194	1 (0.5)	149.8	6.68	0.87 (0.09-8.33)	1.00 (0.10-9.67)	0.83 (0.09-8.05)	0.98 (0.10-9.54)
認知症高齢者日常生活自立度[c)]									
	自立, Ⅰ	238	1 (0.4)	154.7	6.46	1.00	1.00	1.00	1.00
	Ⅱa, Ⅱb	809	8 (1.0)	596.2	13.42	2.03 (0.25-16.25)	1.87 (0.23-15.03)	0.54 (0.07-4.48)	0.51 (0.06-4.34)
	Ⅲa, Ⅲb	590	4 (0.7)	459.2	8.71	1.26 (0.14-11.29)	1.16 (0.13-10.49)	0.44 (0.05-4.18)	0.46 (0.05-4.29)
	Ⅳ, M	91	0 (0)	75.7	NA	NA	NA	NA	NA

a）モデルに含めた変数；性別、年齢、介護度 , b）モデルに含めた変数；性別、年齢、ADL, c）モデルに含めた変数；性別、年齢、認知症高齢者日常生活自立度

ADL, 障害高齢者日常生活自立度. NA, not applicable. HR, ハザード比. CI, 信頼区間.

表 3. ノロウイルス関連下痢症と基礎疾患との関連

特性		N	Norovirus-related diarrhea n (%)	Person-years at risk	Incidence rate per 1,000 person-years	Crude HR (95%CI)		Adjusted HR[a)] (95%CI)		Stratified model by facility: Crude HR (95%CI)		Stratified model by facility: Adjusted HR[a)] (95%CI)	
認知症	なし	668	5 (0.8)	463.6	10.79	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	1060	8 (0.8)	822.2	9.73	0.88	(0.29-2.67)	0.86	(0.28-2.63)	0.49	(0.16-1.55)	0.53	(0.16-1.72)
高血圧	なし	840	5 (0.6)	600.7	8.32	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	888	8 (0.9)	685.1	11.68	1.39	(0.46-4.26)	1.35	(0.44-4.13)	2.52	(0.82-7.74)	**3.41**	**(1.05-11.04)**
脳卒中	なし	1166	6 (0.5)	862.9	6.95	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	562	7 (1.3)	422.9	16.55	2.33	(0.78-6.94)	**3.88**	**(1.25-12.04)**	**3.09**	**(1.04-9.19)**	**8.84**	**(2.46-31.83)**
心臓病	なし	1216	8 (0.7)	904.4	8.85	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	512	5 (1.0)	381.4	13.11	1.49	(0.49-4.54)	1.46	(0.47-4.50)	1.65	(0.54-5.06)	1.35	(0.39-4.67)
糖尿病	なし	1369	10 (0.7)	1042.7	9.59	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	359	3 (0.8)	243.2	12.34	1.35	(0.37-4.90)	1.53	(0.41-5.65)	1.75	(0.48-6.41)	3.75	(0.77-18.31)
悪性新生物	なし	1474	13 (0.9)	1112.5	11.69	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	254	0 (0)	173.4	NA	NA		NA		NA		NA	
腎臓病	なし	1576	13 (0.8)	1163.1	11.18	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	152	0 (0)	122.8	NA	NA		NA		NA		NA	
甲状腺疾患	なし	1646	11 (0.7)	1220.3	9.01	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	82	2 (2.4)	65.6	30.49	3.30	(0.73-14.87)	2.48	(0.54-11.34)	2.90	(0.64-13.11)	1.53	(0.32-7.29)
慢性肺疾患	なし	1652	12 (0.7)	1237.5	9.70	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	76	1 (1.3)	48.3	20.70	2.13	(0.28-16.38)	2.34	(0.30-18.29)	4.30	(0.55-33.89)	4.38	(0.51-37.79)
肝臓病	なし	1662	13 (0.8)	1227.3	10.59	1.00		1.00		1.00		1.00	
	あり	66	0 (0)	58.5	NA	NA		NA		NA		NA	

a) 調整変数；性別、年齢、介護度

NA, not applicable. HR, ハザード比. CI, 信頼区間.

表 4. ノロウイルス関連下痢症と内服薬との関連

特性		N	Norovirus-related diarrhea n (%)	Person-years at risk	Incidence rate per 1,000 person-years	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR[a)] (95%CI)	Stratified model by facility: Crude HR (95%CI)	Stratified model by facility: Adjusted HR[a)] (95%CI)
抗がん剤	なし	1722	13 (0.8)	1283.6	10.13	1.00	1.00	1.00	1.00
	あり	6	0 (0)	2.3	NA	NA	NA	NA	NA
ステロイド系抗炎症剤	なし	1661	13 (0.8)	1233.1	10.54	1.00	1.00	1.00	1.00
	あり	67	0 (0)	52.8	NA	NA	NA	NA	NA
NSAIDs	なし	1594	12 (0.8)	1184.4	10.13	1.00	1.00	1.00	1.00
	あり	134	1 (0.8)	101.5	9.85	0.95 (0.12-7.31)	0.91 (0.12-7.11)	1.71 (0.22-13.30)	1.24 (0.15-10.00)
PPI	なし	1165	12 (1.0)	909.6	13.19	1.00	1.00	1.00	1.00
	あり	563	1 (0.2)	376.3	2.66	0.21 (0.03-1.65)	0.22 (0.03-1.73)	1.36 (0.17-10.72)	2.74 (0.30-24.89)
緩下剤	なし	777	4 (0.5)	542.9	7.37	1.00	1.00	1.00	1.00
	あり	951	9 (1.0)	742.9	12.11	1.56 (0.48-5.06)	1.65 (0.51-5.38)	1.37 (0.42-4.46)	1.07 (0.31-3.67)
整腸剤	なし	1566	12 (0.8)	1178.3	10.18	1.00	1.00	1.00	1.00
	あり	162	1 (0.6)	107.6	9.30	0.94 (0.12-7.20)	1.11 (0.14-8.57)	2.18 (0.28-16.81)	4.30 (0.40-46.78)

a) 調整変数；性別、年齢、介護度

NA, not applicable. HR, ハザード比. CI, 信頼区間.

表 5. ノロウイルス関連下痢症と食事・排泄・歩行状況など生活環境との関連

特性	N	Norovirus-related diarrhea n (%)	Person-years at risk	Incidence rate per 1,000 person-years	Crude HR (95%CI)		Adjusted HR[a)] (95%CI)		Stratified model by facility: Crude HR (95%CI)		Stratified model by facility: Adjusted HR[a)] (95%CI)	
同室者の人数												
1	186	0 (0)	119.6	NA	NA		NA		NA		NA	
2	114	0 (0)	75.7	NA	NA		NA		NA		NA	
3	117	3 (2.6)	102.9	29.16	1.00		1.00		1.00		1.00	
4	1311	10 (0.8)	987.6	9.11	0.38	(0.10-1.38)	0.37	(0.10-1.36)	0.66	(0.18-2.42)	0.82	(0.21-3.17)
過去 1 年以内の入院歴												
なし	690	9 (1.3)	616.5	14.60	1.00		1.00		1.00		1.00	
あり	1038	4 (0.4)	669.3	5.98	0.46	(0.14-1.49)	0.48	(0.15-1.58)	1.14	(0.34-3.85)	1.20	(0.34-4.23)
経管栄養												
なし	1648	12 (0.7)	1218.3	9.85	1.00		1.00		1.00		1.00	
あり	80	1 (1.3)	67.5	14.81	1.36	(0.18-10.48)	6.82	(0.69-67.39)	1.01	(0.13-7.80)	6.49	(0.59-70.82)
パッド使用												
なし	273	7 (2.6)	202.9	34.50	1.00		1.00		1.00		1.00	
あり（常時および夜のみ）	1455	6 (0.4)	1082.9	5.54	**0.16**	**(0.06-0.49)**	**0.14**	**(0.05-0.45)**	**0.29**	**(0.10-0.86)**	0.46	(0.12-1.78)
歩行状況												
自立	187	1 (0.5)	145.4	6.88	1.00		1.00		1.00		1.00	
杖使用	88	2 (2.3)	62.6	31.97	5.48	(0.50-60.56)	5.82	(0.52-64.49)	**11.80**	**(1.06-130.95)**	**16.68**	**(1.35-206.52)**
歩行器使用	252	0 (0)	191.8	NA	NA		NA		NA		NA	
車いす使用・寝たきり	1201	10 (0.8)	886.1	11.29	1.69	(0.22-13.22)	1.59	(0.19-13.11)	2.87	(0.37-22.46)	5.49	(0.54-55.88)

a）調整変数；性別、年齢、介護度

NA, not applicable. HR, ハザード比. CI, 信頼区間.

7）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

2020 年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行

研究分担者　伊藤　一弥　保健医療経営大学・医療法人相生会臨床疫学研究センター（編集）
研究分担者　大藤さとこ　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集）
研究分担者　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）
研究分担者　入江　　伸　医療法人相生会（編集）
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　齋藤　智也　国立保健医療科学院健康危機管理研究部
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
共同研究者　田中　敏博　JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
研究分担者　中島　　啓　亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者　井手悠一郎　聖マリア学院大学看護学部
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学医学部附属病院運営本部
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　吹田安佐詠　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　迎　恵美子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　石橋　元規　医療法人相生会ワクチン免疫原性検討チーム
研究協力者　江藤　　隆　医療法人相生会ワクチン安全性検討チーム
研究協力者　吉原　達也　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
研究協力者　吉田　英樹　大阪市保健所（アドバイザー）
研究協力者　前田　章子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（アドバイザー）
研究協力者　鈴木　幹三　名古屋市立大学大学院医学研究科地域包括医療学（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）
研究代表者　廣田　良夫　医療法人相生会臨床疫学研究センター（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（2020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。2020/21 シーズンのワクチン株は B/ 山形系統が前年と同じ抗原性であり、A/H1N1pdm09、A/H3N2 ならびに B/Victoria 系統が変更された。また、米国では、2020/21 シーズンには、不活化インフルエンザワクチン（IIV）、遺伝子組み換えインフルエンザワクチン（RIV）、および弱毒生インフルエンザワクチン（LAIV）が入手可能であり、合計 10 種類のワクチン製剤が流通している。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ついて勧告されている。さらに、今シーズンは、インフルエンザワクチン接種に期待される新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策への効果、COVID-19 への対策を考慮したインフルエンザワクチンの接種スケジュールの検討、COVID-19 を有する人へのインフルエンザワクチン接種方法についても言及されている。

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（2020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（2020年版）」[1]を、標記の研究分担者、研究協力者、共同研究者によって分担して翻訳し、入江、福島、大藤、伊藤が訳文チェックなどを行って共同編集し、鈴木、前田、加瀬、吉田が各専門領域について点検し、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（薬物治療やヒト免疫不全ウイルス［HIV］感染に起因する免疫抑制状態を含むが、これに限定しない）
- 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女性
- 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（成人の場合BMIが40以上）

米国の2020/21シーズン用鶏卵培養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/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019（H1N1）pdm09類似株、A/Hong Kong/2671/2019（H3N2）類似株、B/Washington/02/2019（ビクトリア系統）類似株である。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、2020/21シーズン、合計10種類のインフルエンザワクチン製剤（3価製剤1種類および4価製剤9種類）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価の標準用量の製剤（IIV4）の4製剤、4価の細胞培養由来の製剤（ccIIV4）の1製剤、4価の高用量の製剤（HD-IIV4）の1製剤、4価の標準用量のアジュバンド添加製剤（aIIV4）の1製剤、3価の標準用量のアジュバンド添加製剤（aIIV3）の1製剤が入手可能である（いずれも筋肉内投与）。遺伝子組み換えインフルエンザワクチン（RIV）は、4価製剤（RIV4）の1製剤が入手可能である（筋肉内投与）。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）の1製剤が入手可能である（鼻腔内投与）。

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、図のように勧告している。すなわち、月齢6ヵ月～8歳の小児で、2020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合計2回以上接種したことがある場合には、2020/21シーズンのワクチン接種は1回のみでよい。2020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、2020/21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・慎重投与に関する勧告のうち、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。接種を受ける者の年齢や健康状態に適した承認済みの推奨インフルエンザワクチン（すなわちすべての IIV、RIV 4 または LAIV 4）であれば、いずれを使用してもよい。
- 卵への曝露後に、血管浮腫や腫脹、呼吸困難、めまい、反復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を必要とし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推奨インフルエンザワクチン（すなわちすべての IIV、RIV 4 または LAIV 4）であればいずれを使用してもよい。ccIIV 4 または RIV 4 以外のワクチンを使用する場合、選択したワクチンの接種は、入院または外来診療の体制下（病院、クリニック、保健施設、医院などが含まれるが、これらに限らない）で実施する。ワクチン接種は、重度のアレルギー反応を評価し対処できる保健医療従事者の監督下で行わなければならない。
- インフルエンザワクチンに対して重度の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、以降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て、ワクチン接種後の観察期間を特別に設けることは勧告していない。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、どのようなワクチンであっても、接種後 15 分間は患者を（座位または仰臥位で）観察するよう、予防接種実施者に勧告している。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する勧告を以下にまとめる。

インフルエンザワクチン接種に期待される COVID-19 対策への効果について、次のように考察されている。COVID-19 でよくみられる徴候や症状（発熱、咳、呼吸困難）はインフルエンザでも起こりうる。2020 年 8 月現在、SARS-CoV-2 は依然として米国と世界中で流行し、重篤な疾患を引き起こしている。2020/21 インフルエンザシーズン中に SARS-CoV-2 がどの程度流行するかは不明である。しかし、来たる秋冬に SARS-CoV-2 の継続流行または再流行とインフルエンザウイルスの流行が重なるとしても、月齢 6 ヵ月以上の人にインフルエンザワクチンを接種すればインフルエンザの発症を抑えることで、COVID-19 と混同されうる症状も低減することができる。インフルエンザワクチンの接種により、インフルエンザを予防し、重症化を抑制し、外来受診、入院および集中治療室への入室を減少させることで、米国の医療システムの負担も軽減できる。

また、COVID-19 への対策を考慮し、インフルエンザワクチンを接種期間の前倒しによる延長を勧告している。インフルエンザワクチンの接種計画においては、SARS-CoV-2 の流行拡大を遅らせることを目的とした在宅指示やソーシャルディスタンス対策に応じて、適宜、接種期間を延長する必要が生じるかもしれない。このような状況から、集団に接種するための時間が十分に得られるように、また未接種者が出ることを避けるために、接種の開始を早める（すなわち、7 月や 8 月など、ワクチンが入手可能になり次第接種を開始する）ことを考慮する必要が生じるかもしれない。その際、可能であれば、特に 65 歳以上の人について、インフルエンザワクチンによる予防効果が減弱する可能性とのバランスをとるべきである。

なお、COVID-19 を有する人へのインフルエンザワクチン接種については、臨床経験が限られているとした上で、COVID-19 が疑われるまたは検査で確定した人については、急性の症状を有している場合、臨床医は当該患者が急性期を脱するまでインフルエンザワクチン接種の延期を考慮してよい。接種を延期する場合は、急性期を過ぎて回復すればインフルエンザワクチン接種のために再来院するよう、患者に伝えるべきである、と勧告している。

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る。

また、米国では、不活化インフルエンザワクチンのみならず、細胞培養由来製剤や遺伝子組み換え製剤、弱毒生インフルエンザワクチン製剤も流通しており、選択肢の幅が広い。現在、わが国では不活化インフルエンザワクチンのみが入手可能であり、製造過程などの障壁によってワクチン不足に陥る危険性もある。このような事態に備えて、様々なワクチン製剤が選択可能となる体制も必要であるかもしれない。

さらに今年度はインフルエンザワクチン接種に期待される COVID-19 対策への効果、同対策を考慮したインフルエンザワクチン接種スケジュールが示された。一連の考察と勧告は COVID-19 流行下における本邦のインフルエンザワクチン接種の推進を促すものであり、本翻訳によって国民のワクチンに対する適切な理解が涵養するされることが期待される。

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（2020 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, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, Atmar RL: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2019;69(8):1-24.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

廣田良夫（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、2020 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

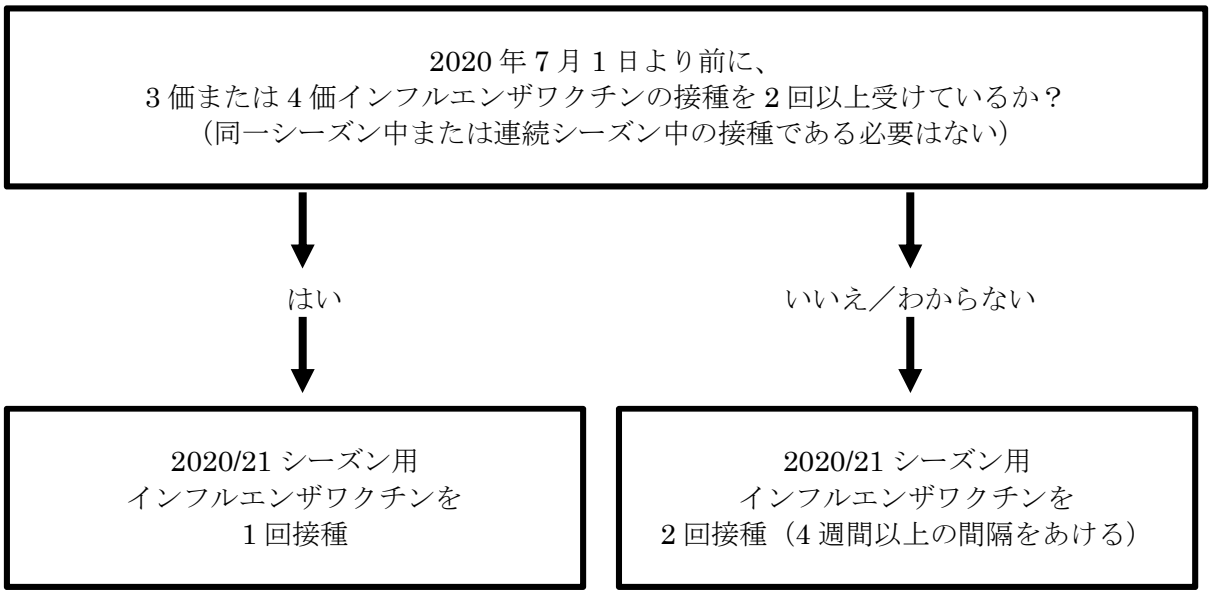
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図. 月月齢 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、2020/21 シーズン



* 2 回のワクチン接種が必要な 8 歳の小児が、1 回目の接種と 2 回目の接種の間に 9 歳になる場合でも、2 回の接種を行うべきである。

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
入江 伸、伊藤一弥、福島若葉、大藤さとこ、他	インフルエンザの予防と対策	廣田良夫	2020 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	（財）日本公衆衛生協会	東京	2021	
岡田賢司	DPT-IPV（百日咳 , ジフテリア , 破傷風 , ポリオ）	岡部信彦	予防接種の手びき 2020-2021	近代出版	東京	2020	158-78
岡田賢司	小児の百日咳	福井次矢	今日の診断指針 第 8 版	医学書院	東京	2020	1855-7
岡田賢司	医療関係者のためのワクチンガイドライン　第 3 版	三鴨廣繁	一般社団法人日本環境感染学会	協和企画	東京	2020	
岡田賢司	予防接種ガイドライン 2020 年度版	岡部信彦	予防接種ガイドライン 2020 年度版	公益財団法人予防接種リサーチセンター	東京	2020	

【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
Ohfuji S, Takagi A, Nakano T, Kumihashi H, Kano M, Tanaka T.	Mumps-related disease burden in Japan: analysis of JMDC health insurance reimbursement data for 2005-2017.	J Epidemiol.			In Press
Takagi A, Ohfuji S, Nakano T, Kumihashi H, Kano M, Tanaka T.	Incidence of mumps deafness in Japan, 2005-2017: analysis of Japanese insurance claims database.	J Epidemiol.			In Press
Mihara Y, Yoshino S, Nakatani K, Nishimura T, Kan H, Yamamura Y, Tanaka E, Ishii S, Shimonodan H, Okada K, Nishiguchi T	Bordetella pertussis is a common pathogen in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection during the winter season	J Infect Chemother	27(3)	497-502	2021
Ohfuji S, Okada K, Mouri Y, Mihara Y, Ishii S, Miyata A, Fujino M, Motomura C, Ito H, Ohta M, Kasahara Y, Nakamura H, Hasui M, Yoshikawa T, Tanaka T, Nakano T, Koshida R, Araki K, Hara M, Hirota Y.	Effectiveness of four doses of pertussis vaccine during infancy diminished in elementary school age: A test-negative case-control study in Japan.	Vaccine.	39(1)	11-7	2021
Hara M, Koshida R, Araki K, Kondo M, Hirota Y.	Determinants of self-paid rotavirus vaccination status in Kanazawa, Japan, including socioeconomic factors, parents' perception, and children's characteristic	BMC Infectious disease	20	712	2020
Shono A, Hoshi SL, Kondo M.	Maternal influenza vaccination relates to receiving relevant information among pregnant women in Japan	Hum Vaccin Immunother.	16(6)	1364-70	2020
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.	Safety of influenza vaccination on adverse birth outcomes among pregnant women: A prospective cohort study in Japan.	Int J Infect Dis.	93	68-76	2020
Washio M, Kondo K, Fukushima W, Ohfuji S, Fujisawa N, Matsumoto T, Tashiro H, Nogami H, Iwanaga T, Nakanishi Y, Kitazono T, Suzuki, Hirota Y.	Hypoalbuminemia, pneumococcal vaccination and the risk of community-acquired pneumonia in the elderly: a case-control study in Southern Japan.	Int Med J	27(1)	24-7	2020
Fukusumi M, Kanagawa Y, Ohfuji S, Miyazaki K, Matsui T, Mizoguchi K, Yuguchi Y, Fukushima W, Oishi K, Hirota Y.	Risk of seasonal influenza by occupation in a railway company in a metropolitan area of Japan during three influenza seasons.	Jpn J Infect Dis.	73(4)	268-71	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kase T, Inoue M, Morikawa S, Kumashiro H, Hiroi S, Nakata K, Ito K, Ishibashi M, Tsuru T, Irie S, Maeda A, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y.	Comparison of immunogenicity between candidate influenza A(H3N2) virus vaccine strains in Japan: A randomized controlled trial using a monovalent vaccine of A/Saitama/103/2014 (CEXP-002) and A/Hong Kong/4801/2014 (X-263).	Vaccine	38(42)	6524-32	2020
Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo I, Kondo M.	Cost-effectiveness analysis of influenza vaccination during pregnancy in Japan.	Vaccine	38(46)	7363-71	2020
大藤さとこ	小児感染症 Q&A　インフルエンザワクチン接種の効果と有効性について、諸外国のデータとともに教えてください。	Up-to-date 子どもの感染症	8(s1)	24-5	2020
福島若葉、森川佐依子、松本一寛、藤岡雅司、松下享、久保田恵巳、八木由奈、高崎好生、進藤静生、清松由美、 廣井聡、 中田恵子、伊藤一弥、近藤亨子、前田章子、加瀬哲男、大藤さとこ、廣田良夫	3歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性：2018/19 シーズン（厚生労働省研究班報告として).	IASR	41	204-5	2020

令和　3年　2月　28日

厚生労働大臣　殿

機関名　医療法人相生会

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　　入江　伸

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　臨床疫学研究センター　センター長

（氏名・フリガナ）　廣田　良夫　（ヒロタ　ヨシオ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	博多ｸﾘﾆｯｸ臨床試験審査委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講　■　　未受講　□

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有　■　無　□（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有　■　無　□（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有　■　無　□（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有　□　無　■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021 年 1 月 13 日

厚生労働大臣　殿

機関名　　公立大学法人大

所属研究機関長　職　名　　理事長

氏　名　西澤　良記

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究科公衆衛生学・教授

（氏名・フリガナ）　福島　若葉　・　フクシマ　ワカバ

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	大阪市立大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

承認番号：2020-187　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（2020/21～2022/23 シーズン）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年　3月　5日

厚生労働大臣　殿

機関名　公立大学法人大[redacted]

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　西澤　良記

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　大学院医学研究科・准教授

（氏名・フリガナ）　大藤さとこ・オオフジサトコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：臨床研究法　）	■	□	■	大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会	□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021 年 2 月 17 日

厚生労働大臣 殿

機関名 福岡看護大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 窪田 惠子 [redacted]

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名 ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名 （所属部局・職名）福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 基礎・専門基礎分野 教授

（氏名・フリガナ） 岡田賢司（オカダケンジ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有 無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□ ■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	□ ■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■（有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和３年2月25日

厚生労働大臣　殿

機関名　　川崎医科大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　　福永　仁

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学部・教授

（氏名・フリガナ）　中野　貴司　・　ナカノ　タカシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	川崎医科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年　3月　24日

厚生労働大臣 殿

機関名　佐賀大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　兒玉　浩明

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利[redacted]いては以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学部　准教授

（氏名・フリガナ）　原　めぐみ　（ハラ　メグミ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	医学部倫理審査委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和３年１月28日

厚生労働大臣　殿

機関名　地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究[redacted]

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　奥野　良信

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）微生物部　ウイルス課　主任研究員

（氏名・フリガナ）森川　佐依子　（モリカワ　サエコ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年 2月 10 日

厚生労働大臣　殿

機関名 株式会社メディサイエンスプラニング

所属研究機関長　職　名 代表取締役会

氏　名　浦江　明憲　印

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益　理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　株式会社メディサイエンスプラニング　代表取締役会長兼社長

（氏名・フリガナ）　浦江　明憲　（ウラエ　アキノリ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	博多クリニック臨床試験審査委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 □　無 ■（無の場合は委託先機関：　医療法人 相生会　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　3年　2月　28日

厚生労働大臣　殿

機関名　医療法人相生会

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　　入江　伸

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　理事長

（氏名・フリガナ）入江　伸　（イリエ　シン）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	博多ｸﾘﾆｯｸ臨床試験審査委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　3年　2月　28日

厚生労働大臣　殿

機関名　医療法人相生会ピーエスクリニック

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　　都留　智巳　　[redacted]

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

3．研究者名　（所属部局・職名）　院　長

（氏名・フリガナ）　都留　智巳　（ツル　トモミ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	博多クリニック臨床試験審査委員会	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講　■　　未受講　□

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有　■　無　□（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有　■　無　□（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有　■　無　□（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有　□　無　■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣　殿

令和３年４月13日

機関名　国立感染症研究

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反
ては以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　感染症疫学センター・室長

（氏名・フリガナ）　砂川　富正（スナガワ　トミマサ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和３年　１月　25 日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立大学法人[redacted]

所属研究機関長　職　名　国立大学法人[redacted]

氏　名　永田　恭[redacted]

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相[redacted]ては以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　医学医療系　教授

（氏名・フリガナ）　近藤　正英（コンドウ　マサヒデ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年　3月　9日

厚生労働大臣　殿

機関名　医療法人鉄焦会亀田総合病院

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　亀田俊明

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利[redacted]については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　呼吸器内科・部長

（氏名・フリガナ）　中島啓　ナカシマケイ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	亀田総合病院	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	□	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 □　無 ■（無の場合は委託先機関：医療法人相生会　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年　3月　19日

厚生労働大臣　殿

機関名　保健医療経営大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　堀　秀行

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　保健医療経営大学　教授

（氏名・フリガナ）　伊藤一弥　（イトウカズヤ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 □　無 ■（無の場合は委託先機関：　医療法人相生会　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2021年　　3月　29日

厚生労働大臣　殿

機関名　　国立がん研究
所属研究機関長　職　名　　理事長
氏　名　　中釜　斉

次の職員の令和２年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）中央病院 感染症部・感染症部長

（氏名・フリガナ）　岩田　敏・イワタ サトシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	□　☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　☑	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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・安全性と効果的適用に関する疫学研究

令和２年度繰越事業　総括・分担研究報告書
令和３年度　　総括・分担研究報告書

令和 4 年 3 月

研究代表者　　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・安全性と効果的適用に関する疫学研究 …… 1

研究代表者：廣田良夫

Ⅱ．分担研究報告書

令和２年度繰越研究課題

【厚生労働省意向による特定研究】

１）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会

大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究
～新型コロナワクチンの副反応について～ …… 21

共同研究者：小西絢子、松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子、笠松彩音、山口悦子、
小宮枝里子

研究分担者：福島若葉、大藤さとこ

研究協力者：松浦知香、加瀬哲男、近藤亨子、掛屋　弘、城戸康年、中釜　悠、
仁田原裕子、金子幸弘、金子　明

研究代表者：廣田良夫

大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究：
免疫原性の評価（第二回中間報告）…… 32

研究協力者：松浦知香、加瀬哲男、近藤亨子、掛屋　弘、城戸康年、中釜　悠、
仁田原裕子、金子幸弘、金子　明

研究分担者：福島若葉、大藤さとこ

共同研究者：松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子、小西絢子、笠松彩音、山口悦子、
小宮枝里子

研究代表者：廣田良夫

高齢者施設入所者および職員に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性、
安全性に関する疫学研究―2 回目接種後の抗体応答およびその関連因子― …… 46

共同研究者：吹田安佐詠、笠松彩音、喜多哲也、出口晃史、藤本幹夫、揖場和子、
阪本秀樹、岩阪可織、阪本　登、阪本　光、淀井芳子、小西絢子、
迎恵美子、松本一寛、山口悦子、小宮枝里子、迎恵美子

研究分担者：大藤さとこ、福島若葉

研究協力者：近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜　悠、松浦知香、加瀬哲男、
掛屋　弘

研究代表者：廣田良夫

高齢者施設入所者および職員に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性、
安全性に関する前向きコホート研究 …… 59
研究分担者：大藤さとこ、福島若葉
共同研究者：吹田安佐詠、笠松彩音、喜多哲也、揖場和子、出口晃史、藤本幹夫、
阪本秀樹、岩阪可織、阪本　登、阪本　光、淀井芳子、小西絢子、
迎恵美子、松本一寛
研究協力者：近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜　悠、松浦知香、加瀬哲男、
掛屋　弘
研究代表者：廣田良夫

新型コロナウイルスワクチンによる免疫原性に関する調査 …… 69
研究分担者：原めぐみ
研究協力者：松本明子、岩坂知治、古川拓馬、澤田孟志、土器屋美貴子、
Mohammad Said Ashenagar

新型コロナウイルス感染症の予防に関する疫学調査：
新型コロナワクチンの有効性に関する症例対照研究 …… 76
研究分担者：原めぐみ
研究協力者：福岡麻美、坂本雄一郎、平川　慧、荒瀬泰子、古江健樹
研究代表者：廣田良夫

新型コロナウイルスワクチン１回接種後の免疫原性と抗体持続に関する研究 …… 89
研究分担者：都留智巳、鈴木忠樹、原めぐみ、入江　伸、高橋宜聖、伊藤一弥、
浦江明憲
研究協力者：江藤　隆、原中美環、吉原達也、洲崎みどり、石橋元規、三浦由子、
神代弘子、五十川正記、松村隆之、森山彩野、小野寺大志、
安達　悠、寺原和孝、新城雄士、菅野隆行、飛梅　実、徳永研三、
齊藤慎二、松本明子、土器屋美貴子、モハンマド サイード アシェナガー

新型コロナウイルスワクチン１回接種後の中和抗体価経時的変化に関する研究 …… 93
研究分担者：鈴木忠樹
研究協力者：菅野隆行、飛梅　実、徳永研三、齊藤慎二、新城雄士、宮本　翔、
相内　章

新型コロナウイルスワクチン一回接種後の免疫原性評価 …… 103
研究分担者：高橋宜聖
研究協力者：五十川正記、小野寺大志

化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する
前向きコホート研究 …… 106
研究分担者：中島　啓
研究協力者：石田正之、松居宏樹、永井達也、白神　実、中岡大士、大塚喜人
研究代表者：廣田良夫

移植後患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する
疫学研究 …… 117
研究分担者：江川裕人、湯沢賢治
研究協力者：海上耕平、石田英樹、服部英敏、布田伸一、森　友実、馬場園哲也、
尾本和也、中島大輔、伊達洋至、伊藤孝司、波多野悦郎、今村亮一、
戸田宏一、久保田香、高原史郎、客野宮治、吉川美喜子

炎症性腸疾患における抗新型コロナウイルス抗体と免疫修飾的治療との関連の検討 …… 121
研究協力者：渡辺憲治

日本人炎症性腸疾患患者における COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と安全性の
検討によるワクチン接種の適正化：多施設共同前向き研究（J-COMBAT）…… 123
研究協力者：渡辺憲治

Pfizer 製ワクチン（BNT162b2）接種とみなし血中抗体価の推移 …… 125
顧　　問：武内可尚
研究協力者：陣内陽介、陣内千粧、瀬尾美子、松本こずえ、中村病院職員一同

病院職員、施設職員および施設入所者における新型コロナウイルスワクチンの有効性、
安全性に関する研究 …… 135
研究協力者：田中創始、鈴木幹三、間辺利江、秋田憲志、伊藤真早代、赤津裕康、
長谷川千尋、中村　敦、小橋　修、高井真奈美、丸山光生、大原弘隆

10 歳台の免疫抑制剤・生物学製剤使用患者における新型コロナウイルスワクチンの
免疫原性 …… 144
研究協力者：田中征治、大津　寧、小松誠和

日本人の新型コロナウイルスワクチンに関する WEB 調査（第 2 報）
日本における COVID-19 ワクチンの承認・導入の 3 段階におけるワクチンの信頼性・
リテラシーと「ワクチンためらい」との関連 …… 146
研究分担者：原めぐみ
研究協力者：松本明子、土器屋美貴子、Mohammad Said Ashenagar

日本人の新型コロナウイルスワクチンに関する WEB 調査（第 3 報）
日本における COVID-19 ワクチン 3 回目の接種意向と予防接種レディネス尺度「7 C」
との関連 …… 159
研究分担者：原めぐみ
研究協力者：松本明子、土器屋美貴子、Mohammad Said Ashenagar

新型コロナワクチンを安全に接種するための資料作成 …… 173
研究分担者：岩田　敏、岡田賢司、中野貴司
研究協力者：多屋馨子

研究班構成員名簿

令和３年度　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究班
班員名簿

区　分	氏　名	所　属	職　名
顧　問	武内可尚	川崎市立川崎病院	名誉院長
	柏木征三郎	九州大学医学部	元教授
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	センター長
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
	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	地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所 微生物部 ウイルス課	主幹研究員
	浦江明憲	株式会社メディサイエンスプラニング	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	国立感染症研究所実地疫学研究センター	センター長
	近藤正英	筑波大学医学医療系	教授
	中島　啓	亀田総合病院呼吸器内科	部長
	伊藤一弥	保健医療経営大学 医療法人相生会 臨床疫学研究センター	教授
	岩田　敏	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 感染症部	感染症部長
	鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部	部長
	高橋宜聖	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	センター長
	江川裕人	東京女子医科大学医学部	教授
	湯沢賢治	国立病院機構 水戸医療センター　臓器移植外科	臨床研究部長
研究協力者	齋藤智也	国立感染症研究所感染症危機管理研究センター	センター長
	鈴木幹三	名古屋市立大学大学院医学研究科地域包括医療学	寄附講座講師
	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）	事務局長
	山口真也	霞ヶ浦医療センター小児科	小児周産診療部長
	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	医療法人社団晴緑会 高知総合リハビリテーション病院	診療部長
	田中好太郎	国立病院機構東京病院耳鼻咽喉科	非常勤医師
	前田章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研究員
	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 炎症性腸疾患センター 内科	診療部長、准教授
	山上博一	医療法人藤井会 石切生喜病院 消化器内科	部長
	大津　寧	久留米大学医療センター小児科	講師

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	田中征治	久留米大学医学部小児科	講師
	津村直幹	つむら診療所	副院長
	棚成嘉文	医療法人 和田医院 和田小児科	院長
	山崎和子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	助教
	井手悠一郎	聖マリア学院大学看護学部	准教授
	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
	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
	中村　敦	名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学	教授
	吉村邦彦	東京有隣会有隣病院	診療部長
	村端真由美	三重大学 大学院医学系研究科看護学専攻 小児看護学	准教授
	岩本里美	厚生連足助病院感染制御課	感染制御課長
	矢野久子	名古屋市立大学看護学部	教授
	田中創始	名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学	講師
	赤津裕康	名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学	教授
	大原弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学	教授
	長谷川千尋	名古屋市東部医療センター 感染症科	部長
	間辺利江	名古屋市立大学大学院医学研究科 次世代医療開発学分野	准教授
	陣内陽介	医療法人慈恵会 中村病院	院長
	大曲貴夫	国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター	センター長
	秋田憲志	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 呼吸器内科	部長
	伊藤真早代	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 感染対策室	感染管理認定看護師
	伊藤嘉規	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 感染対策室	臨床検査技師
	石黒智恵子	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター臨床研究センター データサイエンス部	臨床疫学研究室長
	北山明子	国立感染症研究所 感染症危機管理研究センター	第五室長（実習・訓練企画支援室長）
	高井真奈美	さわらび会福祉村病院 長寿医学研究所	治験コーディネーター
	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
	掛屋　弘	大阪市立大学大学院 医学研究科臨床感染制御学	教授
	城戸康年	大阪市立大学大学院 医学研究科寄生虫学	准教授
	金子幸弘	大阪市立大学大学院 医学研究科細菌学	教授
	金子　明	大阪市立大学大学院 医学研究科寄生虫学	教授
	中釜　悠	大阪市立大学大学院 医学研究科寄生虫学	特任講師
	仁田原裕子	大阪市立大学大学院 医学研究科寄生虫学	大学院生
	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
	松浦知香	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教
	三原由佳	刈谷豊田総合病院小児科	小児科医師

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	本村知華子	国立病院機構福岡病院小児科	小児科医長
	藤野元子	済生会中央病院 小児科	副医長
	吉川哲史	藤田医科大学医学部小児科	教授
	宮田章子	さいわいこどもクリニック	院長
	河村吉紀	藤田医科大学医学部小児科	小児科医師
	木実谷貴久	さいわいこどもクリニック	診療部長
	石井茂樹	宮崎県立宮崎病院 小児科	医長
	戸田壮一郎	亀田総合病院 小児科	小児科医師
	笠井正志	兵庫県立こども病院 感染症内科	科長
	笠原善仁	かさはら小児科	院長
	蓮井正樹	医療法人社団 蓮井会 蓮井小児科	院長
	伊東宏明	亀田総合病院 小児科	主任部長
	太田光博	太田小児科内科医院	副院長
	毛利陽子	毛利医院	院長
	荒木　薫	佐賀大学保健管理センター	助教
	青木才一志	あおき小児科	院長
	牟田広実	いいづかこども診療所	院長
	坂西信平	坂西内科医院	副院長
	荒瀬泰子	福岡市	副市長
	田中雅人	福岡市 保健福祉局	新型コロナウイルス感染症対策担当部長
	古江健樹	福岡市 保健福祉局	新型コロナウイルス感染症対策担当課長
	衣笠有紀	福岡市東区保健福祉センター	保健所長
	向井直子	福岡市城南区保健福祉センター	保健所長
	執行睦実	福岡市博多保健福祉センター	保健所長
	園田紀子	福岡市西区保健福祉センター	保健所長
	福岡麻美	佐賀県医療センター好生館	感染制御部部長
	坂本雄一郎	佐賀大学医学部医学科救急医学講座	教授
	平川　慧	佐賀県保健福祉部医務課	新型コロナウイルス感染症対応医療支援担当
	松本明子	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野	講師
	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
	江藤　隆	医療法人相生会博多クリニック	医師
	石橋元規	医療法人相生会 臨床研究部門臨床研究・治験推進部	部長
	吉原達也	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター	医師
	神代弘子	医療法人相生会 臨床研究部門臨床研究・治験推進部	課長
	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

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック	看護係長
	神谷　元	国立感染症研究所実地疫学研究センター	主任研究官
	安藤由香	岡山労災病院 小児科	部長
	大平文人	大阪精神医療センター 救急・急性期診療部	副部長
	土橋酉紀	国立感染症研究所感染症疫学センター	主任研究官
	八幡裕一郎	国立感染症研究所実地疫学研究センター	主任研究官
	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	研究員
	河上祥一	医療法人社団 愛育会 福田病院	病院長
	西田敏秀	宮崎県高鍋保健所	所長
	上谷かおり	宮崎県都城保健所 / 宮崎県小林保健所	所長
	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	昭和薬科大学	准教授
	大久保麗子	筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学	助教
	田中素子	筑波大学大学院パブリックヘルス学位プログラム	大学院生
	山本和英	かずクリニック	院長
	菅　栄	医療法人開生会かいせい病院	院長
	太田千晴	豊川市民病院呼吸器内科	部長
	宇佐美郁治	旭労災病院	院長
	岩島康仁	岩島医院	副院長
	吉川理子	三宿病院 呼吸器科	部長
	宮下修行	関西医科大学 内科学第一講座	診療教授
	丹羽俊朗	浜田・浅井医院 呼吸器科	部長
	住田千鶴子	稲沢市民病院	看護部長
	伊藤功朗	京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科	准教授
	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
	中浜　力	中浜医院	院長
	上田章人	藤立病院	病院長
	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
	早川富博	愛知厚生連足助病院	名誉院長

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	名倉明日香	稲沢市民病院消化器内科	医長
	平山達朗	長崎大学病院呼吸器内科	医員
	山城　信	沖縄県立中部病院	医師
	喜舎場朝雄	沖縄県立中部病院	部長
	田中純太	魚沼基幹病院	医師
	高田俊範	魚沼基幹病院新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院	センター長・副院長
	榊原智博	東北労災病院	医師
	西　耕一	石川県立中央病院	科長
	西辻　雅	石川県立中央病院	医師
	寺嶋　毅	東京歯科大学市川総合病院	教授
	中島隆裕	東京歯科大学市川総合病院	講師
	黒田　葵	東京歯科大学市川総合病院	助教
	岩見枝理	東京歯科大学市川総合病院	臨床専攻医
	飛野和則	飯塚病院	部長
	吉峯晃平	飯塚病院	医師
	田坂定智	弘前大学呼吸器内科学講座	教授
	富井啓介	神戸市立医療センター中央市民病院	副院長
	桜川敬子	神戸市立医療センター中央市民病院	CRC
	中川　淳	神戸市立医療センター中央市民病院	医師
	平林亮介	神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科	医師
	塚尾仁一	福井県立病院　呼吸器内科	医師
	黒沼幸治	札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科講座	講師
	青島正大	石心会川崎幸クリニック呼吸器内科	部長
	牧野英記	松山赤十字病院	副部長
	西垂水和隆	今村総合病院	部長
	大槻　歩	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	部長代理
	伊藤博之	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	部長代理
	吉見倫典	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	医長
	谷口順平	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	内科専攻医
	窪田紀彦	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	内科専攻医
	本間雄也	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	内科専攻医
	吉田千尋	医療法人鉄焦会亀田総合病院高度臨床専門職センター	フィジシャンアシスタント
	大塚喜人	医療法人鉄焦会亀田総合病院臨床検査部	部長
	永井達也	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	医員
	石田正之	近森病院呼吸器内科	部長
	白神　実	近森病院呼吸器内科	部長
	中岡大士	近森病院呼吸器内科	科長
	松居宏樹	医療法人鉄焦会亀田総合病院臨床研究支援室	
	村田節子	第一薬科大学　看護学部	教授
	多屋馨子	国立感染症研究所 感染症疫学センター	予防接種総括研究官
	相内　章	国立感染症研究所　感染病理部	主任研究官
	菅野隆行	国立感染症研究所　感染病理部	主任研究官
	飛梅　実	国立感染症研究所　感染病理部	主任研究官
	齊藤慎二	国立感染症研究所　感染病理部	主任研究官

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究協力者	徳永研三	国立感染症研究所 感染病理部	主任研究官
	佐高明子	国立感染症研究所 感染病理部	非常勤職員
	新城雄士	国立感染症研究所 感染病理部・感染症疫学センター	研究員
	五十川正記	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	室長
	松村隆之	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	室長
	小野寺大志	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	主任研究官
	安達悠	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	主任研究官
	寺原和孝	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	主任研究官
	森山彩野	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	主任研究官
	高野智弘	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター	研究員
	吉川美喜子	京都府立医科大学 移植・一般外科	医員
	今村亮一	大阪大学泌尿器科	准教授
	阿部豊文	大阪大学泌尿器科	助教
	山中和明	大阪大学泌尿器科	助教
	高原史郎	関西メディカル病院	腎臓移植外科部長 腎臓病総合医療センター長
	伊達洋至	京都大学医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学	教授
	中島大輔	京都大学呼吸器外科	講師
	波多野悦郎	京都大学肝胆膵・移植外科	教授
	伊藤孝司	京都大学肝胆膵・移植外科	特定病院助教
	澤芳樹	大阪大学心臓血管外科	教授
	戸田宏一	大阪大学心臓血管外科	准教授・病院教授
	尾本和也	ときわ会余丁町クリニック	院長
	石田英樹	東京女子医科大学移植管理科	教授
	海上耕平	東京女子医科大学移植管理科	講師
	布田伸一	東京女子医科大学院医学研究科重症不全制御学分野	教授
	服部英敏	東京女子医科大学循環器内科	助教
	小寺由人	東京女子医科大学消化器外科	准教授
	加藤孝章	東京女子医科大学消化器外科	助教
	平田義弘	東京女子医科大学消化器外科	助教
	小木曽智美	東京女子医科大学消化器内科	講師
	馬場園哲也	東京女子医科大学糖尿病センター内科	教授・講座主任
	森友実	東京女子医科大学糖尿病センター内科	助教
	高木敏男	東京女子医科大学泌尿器科	教授
	神澤太一	東京女子医科大学泌尿器科	講師
共同研究者	松本一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	迎恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	松岡勇人	大阪市立大学大学院 医学研究科公衆衛生学	大学院生
	山口悦子	大阪市立大学大学院 医学研究科医療の質・安全管理学	准教授
	小宮枝里子	大阪市立大学大学院 医学研究科整形外科学	大学院生
	小西絢子	大阪市立大学大学院 医学研究科公衆衛生学	大学院生
	鞍谷沙織	大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児科学	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
	吹田安佐詠	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生

区　分	氏　名	所　属	職　名
共同研究者	冬木真規子	大阪市立大学大学院医学研究科小児科学	大学院生
	笠松彩音	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	田中孝明	川崎医科大学総合医療センター小児科	講師
	田中敏博	JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科	診療部長
	福島慎二	東京医科大学病院渡航者医療センター感染制御部・感染症科	講師
	大平　伸	川崎医科大学 泌尿器科学	講師
	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	
	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	KMバイオロジクス株式会社 研究部	次長
	松浦健太	KMバイオロジクス株式会社 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)	Head
	酒井伸夫	デンカ株式会社ワクチン部 中部大学生命健康科学部	専任部長 客員教授
	中村将人	デンカ株式会社 ワクチン学術課	
	三森重孝	デンカ株式会社 ワクチン研究部	部長代理
	荒木　誠	一般財団法人 阪大微生物病研究会 メディカルアフェアーズ室	室長
	稲井優太	株式会社 BIKEN 技術研究部	
	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	ディレクター

Ⅰ. 総括研究報告書

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

ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

研究代表者　廣田 良夫　医療法人相生会臨床疫学研究センター長

研究要旨

【厚生労働省意向による特定研究】

１）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会

①　健康成人460人（平均41.9歳）において、BNT162b2ワクチン接種後48時間以内の副反応で頻度が高いものは、接種部位疼痛（1回目88%、2回目91%）、倦怠感（26%、76%）、筋肉痛（46%、60%）などで2回目に多い。全身反応は若い年齢層で多い。（2021年～、前向き cohort study）

②　①の対象者385人につき、2種の試薬（Abbott社［AU/mL］、Roche社［U/mL］）で抗S抗体を測定。採血は、1回目接種前（S0）、1回目接種3週後／2回目接種前（S1）、2回目接種4週後（S2-4w）、2回目接種6カ月後（S2-6m）。［S0⇒S1⇒S2-4w⇒S2-6m］の幾何平均抗体価（GMT）は［12⇒693⇒6997⇒1030 AU/mL］　と［0.4⇒24⇒899⇒653 U/mL］、［S2-6m/S2-4w］　のGMT比は0.15と0.73。4時点における抗体保有率（≧1280 AU/mL、≧210 U/mL）　は、［0%⇒25%⇒99%⇒38%］と［0%⇒4%⇒98%⇒95%］。GMTは試薬にかかわらずすべての時点で高年齢層が低い（P＜0.01）。（2021年～、前向き cohort study）

③　老健施設（9施設）の入所者96人（平均87.5歳）と職員159人（47.0歳）で、BNT162b2ワクチン接種後の抗S抗体（AU/mL）を評価。［S1⇒S2-4w］のGMTは、職員［735⇒8505］より入所者［82⇒2282］が有意に低値。S2で回復者血清の高力価（≧1280）を獲得した者は、職員（98%）より入所者（67%）が有意に少ない。［S2-4w≧1280］獲得に対する調整オッズ比（OR）は、男（0.29）、年齢10歳上昇毎（0.37）、ステロイド服用（0.04）、NSAIDs使用（0.1）で有意な低下（2021年～、前向き cohort study）

④　③の対象者のうち入所者80人と職員155人について、S2-6mまでの抗S抗体をA社［AU/mL］とR社［U/mL］の試薬で測定。S2-6mでのGMTは職員＞入所者（825＞284 AU/mL、510＞150 U/mL）。抗体保有割合も職員＞入所者（≧1280 AU/mL：30%＞4%、≧210 U/m：89%＞41%）。各測定法によるS2-6m/S2-4wは1/10と1/2。副反応の頻度は職員＞入所者（局所の痛み、1回目接種後90%＞18%、2回目接種後77%＞11%。倦怠感、1回目30%＞1%、2回目67%＞4%）（2021年～、前向き cohort study）。

⑤　健康成人150人（平均35.8歳、ワクチン接種はファイザー社製121人、モデルナ製29人）において、抗S抗体をシスメックス社試薬（CLEILA法）とセルスペクト社試薬（ELISA法）で測定。BNT162b2ワクチン2回接種完了者（60人）のGMT（BAU/mL）は、S0で0.44、S1で129、S2で1415。上昇倍数はS1/S0が292、S2/S1が11であり、女性や年齢が若い群で高い傾向。（2021年～、前向き cohort study）

⑥　COVID-19による入院（有症状）・入所（無症状・軽症）患者（症例398人、平均41.7歳）と、濃厚接触者でPCR陰性者（対照179人、平均46.9歳）を比較。有効率は1回接種65%（95%CI：39-

80)、2回接種81%(65-89)。2回接種の有効率は：デルタ株流行期（6・7月45%、および8・9月89%）別で92%(35-99%)と79%(60-89%)；療養施設別では、自宅療養、ホテル療養、入院に対し、各々78%(55-89%)、77%(40-92%)、97%(87-99%)。(2021年～、症例対照研究)

⑦　健康成人85人（平均45.1歳）で、BNT162b2ワクチン1回接種の抗体応答を追跡中。抗S抗体、抗N抗体、中和抗体測定用の採血は、接種前、接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後の10回。細胞性免疫評価用の採血は、接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後、12カ月後の6回。抗S抗体のGMT［U/mL］は、接種前（84人）0.3、1回接種3週後（84人）50、7週後（83人）52、12週後（65人）39、16週後（23人）27、20週後（18人）25。(2021年～、前向き cohort study)

⑧　⑦の対象者で血清中和抗体価の推移を評価。中和抗体陽性者（≧5倍）は、1回目接種3週後71%、7週後には51%まで減少。その後、2回目接種者が増えるに従い陽性者は増加し、12週後61%、16週後70%、20週後79%、24週後96%。接種時期にかかわらず2回目接種後に中和抗体価は速やかに上昇。BNT162b2ワクチンの接種間隔を6ヶ月程度まで延長しても、2回目接種後には中和抗体価は速やかに上昇する。(2021年～、前向き cohort study)

⑨　⑦の対象者において、B細胞応答とT細胞応答の誘導と持続性を評価。比較対照には、AMED研究班による2回接種者の解析結果を使用。1回接種により、ほぼ全例でSタンパクに対するB細胞応答とT細胞応答が誘導された。Sタンパク特異的B細胞の頻度は1回接種群と2回接種群で有意差を認めない。一方、1回接種7週後のSタンパク特異的T細胞の頻度は、2回接種群に比べると5割程度と有意に低値。Sタンパク特異的T細胞応答の誘導においては、ワクチン2回接種が優位性を示した。(2021年～、前向き cohort study)

⑩　化学療法中の肺がん患者にBNT162b2ワクチンを接種して抗S抗体を測定。GMTは有意に上昇したが、比較患者（担がん患者以外の基礎疾患患者）より有意に低値。抗体保有に対する肺がん患者（vs. 比較患者）の調整ORは、「S2≧50AU/mL」に対して0.20、「S2≧840AU/mL」に対して0.27、「S2≧4160AU/mL」に対して0.30と有意に低下。同レベルの抗体保有に対する殺細胞薬投与の調整ORは、各々0.07、0.10、0.06と有意に低下。(2021年～、前向き cohort study)

⑪　臓器移植後患者（641人、平均53.7歳）における抗体応答は非移植者に比べて低い。抗S抗体は2回目接種3カ月後をピークに低下傾向を示す。臓器別では、心移植、肝移植の患者で抗体価が高い傾向。抗体価の施設差は、免疫抑制薬のレジュメの差異によると考えられる。40歳以上の患者では2回目接種3カ月後の抗体価が有意に低値であった。(2021年～、前向き cohort study)

⑫　炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に、SARS-CoV-2感染および抗新型コロナウイルス抗体と、免疫修飾的治療や生活環境因子との関連を調べる共同研究を実施中。IBD患者409人（男299、女110、平均42.0歳）を登録済、疾患内訳は、クローン病258人、潰瘍性大腸炎141人、その他10人；使用薬は、Infliximab 327人、Vedolizumab 70人、その他12人。目標症例数はIBD患者1000人、健康対照50人である。(2021年～、前向き cohort study)

⑬　ワクチン接種を受けた炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に、新型コロナワクチンの免疫原性、安全性、抗体持続、および抗体応答に対する免疫修飾的治療の影響などを調べる共同研究を実施中。IBD患者600人と健康対照150人の収集を目標。2回目接種1年後まで採血、3回目以降の追加接種がある場合は更に採血ポイントを追加。現在、IBD患者679人、健康対照203人を登録済み、

S2-3ｍまでの抗体価を解析中。（2021年～、前向き cohort study）

⑭　病院職員130人（平均48歳）、外来患者47人（≧65歳、平均77歳）、入院患者80人（≧65歳、平均86歳）において、BNT162b2ワクチンに対する抗体反応（抗S抗体、U/mL）は年齢と逆相関。［S2-3ｗ⇒S2-6ｍ］のGMTは、職員1632⇒706、外来患者1291⇒303、入院患者530⇒113。副反応は2回目接種後の方が多く、3日以内に消失。（2021年～、前向き cohort study）

⑮　医療従事者343人と施設入所高齢者47人で、BNT162b2ワクチンに対する抗体反応（抗S抗体、U/mL）を調べた。［S2-4ｗ⇒S2-6ｍ］のGMTは1574⇒689。［S2-4ｗ⇒S2-3ｍ⇒S2-6ｍ］における年齢別GMTは、20～39歳で最も高値であり、60歳以上はその半分程度。既感染者は1回接種で非感染者の2回接種以上の抗体価を獲得、S2-6ｍにおいても非感染者のピーク値（S2-4ｗ）以上を維持した。（2021年～、前向き cohort study）

⑯　免疫抑制剤や生物学製剤を使用中の小児患者を対象に、新型コロナワクチンの免疫原性、安全性などに関する研究を実施中。全国12施設共同で、12～19歳の小児200人を収集予定。内訳は、（1）健常者60人、（2）小児特発性ネフローゼ症候群60人、（3）全身性エリテマトーデス40人、（4）若年性特発性関節炎40人。2回目接種6カ月後まで抗S抗体、抗N抗体、総IgGを測定。合わせて、S0とS2-1ｍにはリンパ球を採取して細胞性免疫の評価も行う。現在、登録および検体採取を進めている。（2021年～、前向き cohort study）

⑰「ワクチンためらい（Vaccine hesitancy）」とワクチンに対する信頼性・リテラシーとの関連についてWEB調査を3回実施（各々、参加者は20～80歳の男女7210人）。1月、6月、9月調査の「ワクチンためらい」の割合は、それぞれ17.5%、65.3%、19.4%であり、ワクチン接種導入期には一過性に「ワクチンためらい」が増加する。「ワクチンためらい」をアウトカムにした解析では、信頼性とリテラシーが低い（或いは高い）ことを尋ねるほとんどの質問項目で調整ORの有意な上昇または低下を認めた。（2021年、横断研究）

⑱　COVID-19ワクチン「3回目の接種意向」および「小児へのワクチン接種の意向」と、予防接種レディネス（心構え）尺度「7C」との関連について、WEB調査を実施。参加者は男3370人、女3840人、12歳未満の子どもを有する者が1190人。3回目の接種意向は、Acceptantが78%。7Cの平均点の比較では、Acceptantの平均点がいずれの項目においても高い（接種のレディネスがある）。11歳以下の小児への接種意向については、Acceptantが44%。Acceptantの平均点は、集団責任、無頓着、障壁、信頼の項目で高く、予防接種のレディネスがあることがうかがわれた。（2021年、横断研究）

⑲　新型コロナワクチンの接種開始にあたり、リスクコミュニケーションの実施と適切な接種方法の解説を目的に、以下3つの資料を作成した。（1）動画「医療従事者のための新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」、（2）リーフレット「－医療従事者の方へ－新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」、（3）冊子「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する接種者向け手引き」。

⑳　医療従事者（≧20歳）を対象に、BNT162b2ワクチン2回接種による抗体反応と副反応（2,311人）、3回目の追加接種後までの抗体価の経時的推移（486人）、3回目接種後までの副反応（250人）を調査。2回接種後の抗S抗体（シスメックス社試薬）陽転率と抗体保有率は99.9%、GMT変化率は76578倍。GMTは2回目接種後半年程度で低下したが、3回目接種により2回目接種後の2.4倍、

3回目接種前（2回接種5～8か月後）の15.2倍に上昇。発熱（≧37.5℃）は1回目より2回目・3回目接種後で頻度が高い（約30%台）。（2021年3月～2022年1月、前向き cohort study）

㉑　デルタ株流行期にブレイクスルークラスターが発生した5病院と高齢者施設2施設の337人を対象に、新型コロナワクチンの有効性を評価。PCR検査陽性の感染、重症化（中等症II以上）に対する2回ワクチン接種の有効率（VE）は、58%と66%。（2021年7～9月、症例対照研究）

㉒　介護老人保健施設7施設（今後1施設追加予定）の入所者および職員を対象に、3回目接種後の免疫応答の推移や副反応、発病状況などに関する研究を計画し、2022年1月31日現在で89人を登録している。（2022年～、前向き cohort study）

㉓　①の対象者のうち3回目接種を受ける者について、3回接種後の免疫応答とその推移を評価する研究を計画し、2022年2月4日現在で250人を登録している。液性免疫の応答に加え、細胞性免疫（抗原特異的T細胞およびB細胞機能）についても評価する。（2022年～、前向き cohort study）

＊）定点モニタリング分科会

新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）ワクチンの研究に専念するため、令和3年度には中断を余儀なくされた。

【プロジェクト研究】

2）インフルエンザ分科会

①　継続中の土浦市4小学校におけるワクチン有効性研究を、2020/21シーズンも1,771人の児童を対象に実施した。4校全体で発病者数はゼロであり、結果を得られなかった。（2006/07シーズン～、前向き cohort study）。

②　高齢者肺炎の多施設共同・症例対照研究で収集した740人（症例142、対照598）を解析した。肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン0.77（95%CI：0.47-1.26）、肺炎球菌ワクチン1.31（0.84-2.06）。肺炎球菌性肺炎に対するPPSV23の調整ORは1.11（0.42-2.96）。いずれも有意な関連を認めなかった。（2016年10月～、症例対照研究）

③　免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与中の肺がん患者（23例、年齢中央値70歳）では、インフルエンザワクチン接種後の抗体保有割合は52-91%、抗体応答割合26-39%、抗体陽転割合26-35%であり、免疫関連有害事象は1例（Grade 2）のみであった。（2020/21シーズン、前向き cohort study）

④　関節リウマチ患者214人（平均61.4歳）を対象に、2021/22インフルエンザシーズン前に当該シーズン用ワクチン株に対するHI価を調べ、2015/16シーズン前の同様データと比較した。2015/16シーズンに比べて、抗体保有割合はH1N1について有意に低く、抗体陰性割合（HI＜1:10）とGMTはH1N1とB(V)について有意に低かった。（2015/16・2021/22シーズン、横断研究）

⑤　2020年度に試験研究機関に搬入されたSARS-CoV-2検査検体のうち、当該感染が否定された上気道由来検体（265）において、2検体からアデノウイルスが検出された。エンテロウイルス／ライノウイルス共通領域は12検体から検出され、VP4/2領域のシーケンスによる型別を実施した結果、解析可能であった9株は全てライノウイルスであった。インフルエンザウイルス、RSウイルス、コロナウイルスOC43、パラインフルエンザウイルス3型は全ての検体で陰性であった。（2020採取検

体のウイルス学的解析）

3）百日咳分科会

① 百日咳の多施設共同症例対照研究で、症例102人、検査陰性対照71人を解析したところ、DTaPワクチン4回接種の有効率は76%（P＞0.05）、生後3か月～6歳未満では99%（P=0.01）、6歳以上では18%（P=0.79）。4回接種しても、6年以上経過すると発症リスクが10倍上昇する。（2017年10月～、症例対照研究）

4）新規ワクチン分科会

① おたふくかぜワクチンの費用効果分析において、「定期接種プログラムなし」と比較した、1回接種および2回接種プログラムの1 QALY獲得あたり増分費用は、それぞれ3,899,544円と3,368,302円であり、2回接種が1回接種に比べてより費用効果的であった。

② ロタウイルスワクチンの有効性評価のため、急性胃腸炎症状で受診した100人にロタウイルス迅速検査を行い、Test-negative designによる症例対照研究を継続実施している。2021シーズンは全例陰性であった。ワクチン定期接種化と、COVID-19流行に伴う個人衛生の徹底が、ロタウイルス感染症の流行を抑制したと考えられる。（2021年、症例対照研究）

③ おたふくかぜワクチン接種を1回受けた23人（年齢中央値：1歳7か月）のうち、中和抗体保有者は1人のみで、抗体価はワクチン株に対して8倍、流行株に対して4倍（IgG抗体のEIA価は2.4と判定保留域）であった。EIA価陽性者（≧4）は9人のみ。ワクチン1回接種後の抗体上昇は限定的であり、中和抗体価とIgG抗体価には乖離がある。（2019-2020採取検体のウイルス学的解析）

5）情報発信・広報啓発分科会

① 研究班員26人が、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告2021年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2021-22 Influenza Season（MMWR Recomm Rep. 2021; 70（5）: 1-28）」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、2021年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫（監修））。

② HPVワクチンの接種意向、および接種意向に関連する要因を検討するため、WEB調査を実施中。2022年4月からの接種勧奨の再開において、キャッチアップ接種の対象となる20～24歳の女性1000人を対象としている。（2022年2月～3月、横断研究）

③ 母親がこどもにHPVワクチン接種を勧奨するかどうか、およびその接種勧奨に関連する要因を明らかにするため、WEB調査を実施中。11～24歳のこどもを持つ30～49歳の母親2000人を対象としている。（2022年2月～3月、横断研究）

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

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

主要課題としては以下の項目があげられる：①新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの有効性、安全性、免疫原性などを調査する；②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）を確立する；③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；④百日咳（DTaP）ワクチンの有効性、接種後経過年数の影響などを明らかにする；⑤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）ワクチンを対象に、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；⑥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」を翻訳し出版するとともに、研究班の成果を積極的に発信する。

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。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。

なお、現在の研究班発足時（令和２年度）には、厚労省の意向により、新規に「妊婦への百日咳ワクチン接種の安全性と出生児への移行抗体の研究」を実施する予定であった。しかし、新型コロナウイルスワクチンの研究に全力で取り組む必要性から、本研究は２年間保留している。

加えて、上記＊）に係る「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」についても、同様の理由により令和３年度には中断を余儀なくされた。

B. 研究方法

【厚生労働省意向による特定研究】

１）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（分科会長：廣田　良夫）

新型コロナワクチンの有効性、安全性、免疫原性、抗体持続などの研究に加え、接種忌避に関する調査や啓発資料作成などを実施する。ワクチン接種は国のプログラムに沿って行われるため、ほぼすべての研究で当初の対象ワクチンはファイザー社のBNT162b2 mRNAワクチンとなる。

免疫原性と抗体持続については、基本的な採血ポイントは、１回目接種前、１回目接種３週後／２回目接種前、２回目接種４週後、２回目接種６か月後であり、研究目的に応じて、２回目接種１年後・２年後も追加される。これらの血清について、SARS-CoV-2 S-protein抗体やSARS-CoV-2 Nucleocapsid抗体を測定し、抗体応答を解析する。１回接種のみの抗体持続についても検討する。測定には、主にAbbott社やRoche社の試薬を使用するが、Sysmex社やCellspect社の試薬も用いられる。一部では中和抗体の測定、および細胞性免疫（抗原特異的B細胞の有無、抗原特異的T細胞の有無）の評価も実施する。３回目接種前後の抗体測定にも取り組む。安全性については、基本として、接種後48時間以内および１週間までの局所反応（疼痛、発赤、腫脹など）や全身反応（発熱、倦怠感、呼吸器症状など）を調査する。また診療録などから情報を収集して、接種後１年間の重篤な有害事象の発生についても調査する。有効性については、発病の指標として呼吸器症状や発熱などの調査とPCR検査を実施する。また、感染の指標として抗N抗体を測定する。これは、ワクチン接種による抗体持続の解釈にも必要である。

以上の調査を健康成人、施設入所高齢者、肺がん患者、臓器移植患者、炎症性腸疾患患者、小児ネフローゼ症候群患者などを対象に、異なる研究デザイン（コホート研究、症例対照研究、Vaccinee Only Study、など）により実施する。

また、接種プログラムの効果的推進を目的に、接種忌避に関するWEB調査や、啓発資料（動画、リーフレット、冊子）の作成も行う。

＊）定点モニタリング分科会（分科会長：福島　若葉）

新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）ワクチンの研究に専念するため、令和３年度には中断を余儀

なくされた。

【プロジェクト研究】

2）インフルエンザ分科会（分科会長:原　めぐみ）

インフルエンザの流行状況については、SARS-CoV-2陰性検体からのインフルエンザウイルスの検出（大阪、2020/21シーズン、ウイルス学的解析：森川ら）を、免疫原性については、免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者23人における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性（千葉、2020/21シーズン、前向き観察研究：中島）を、抗体保有状況については、関節リウマチ患者214人における接種前の抗インフルエンザ抗体の保有状態（福岡、2021/22シーズン、横断研究：都留）を、有効性については、小学生（4校、1,771人）における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性（土浦市、2020/21シーズン、前向きcohort研究：山口）と高齢者肺炎（65～90歳、834人）に対するインフルエンザワクチンの有効性（全国、2016/17/18/19シーズン、多施設共同・症例対照研究：鈴木）を調査した。

3）百日咳分科会（分科会長：岡田　賢司）

2017年より現行の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ため、多施設共同症例対照研究を実施している。従来の病院対照と友人対照に加え、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（検査陰性対照、Test-negative control）も収集し、Test-negative designによる解析を行った。また、5回目追加接種の有効性や疾病負荷軽減効果を検討するため、地域調査を計画し、実施に向けて関係機関と調整を進めた。更に、就学前児童への5回目追加接種を導入することについて費用効果分析を用いた経済評価を行った。

4）新規ワクチン分科会（分科会長：中野　貴司）

①近藤らは、1歳児に対するおたふくかぜワクチン接種プログラムの費用対効果に関する分析を行った。マルコフ・モデルを用いて、増分費用効果比（ICER, incremental cost-effectiveness ratio）、すなわち、定期接種によって獲得する1質調整生存年（QALY）当たりの増分費用を求め、1歳児コホートに対するおたふくかぜワクチンの1回接種プログラムと2回接種プログラムの効率性について検討した。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。1回接種当たりの費用は¥6,140とした。

②森川らは、大阪府内において2019年度と2020年度に流行予測調査事業で収集された血清検体のうち、2017年1月以降に生まれ、おたふくかぜワクチンを1回接種し、接種から1か月以上経過した小児23名分の血清を用いて、ムンプスウイルスに対する抗体価を測定した。抗体価の測定には中和法とIgG測定法を用いた。中和法ではワクチン株であるムンプスウイルス遺伝子型B型（星野株）と野生株である遺伝子型G型の双方を用い、各株に対する中和抗体価を測定した。IgG抗体は市販の測定用キット（ウイルス抗体価EIA「生研」ムンプスIgGキット（デンカ株式会社））を用い、EIA価を測定した。

③原らは、福岡県の小児医療機関1施設においてロタウイルスワクチンの有効性を評価する研究を実施した。調査実施期間は、2021年2月から嘔吐下痢症例100例を収集することとし、研究デザインはtest-negative designによる症例対照研究とした。

5）情報発信・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、注意点や変更点などに関する情報を収集した。若手研究者を中心に同勧告を共同翻訳し、一般財団法人・日本公衆衛生協会より出版した。

厚生労働省によるHPVワクチン接種勧奨の2022年4月からの再開を受け、定期接種対象年齢のこどもを持つ母親、およびキャッチアップ接種の対象となる年齢層の女性を対象として、ワクチン接種意向に関するWeb調査を実施中である。

（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）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（分科会長：廣田　良夫）

19人の研究者により、計画段階のものも含めて

23件の研究が報告された。令和２年度末から計画立案に取り掛かり、高齢者への接種が始まった令和３年度６月頃から研究開始となったため、多くが未だデータ収集の段階であり中間的報告に留まるが、欧文論文で既に公表されたものが１編、投稿中のものが３編ある。主要な結果を以下に示す。なお、ほとんどの報告において、使用ワクチンはファイザー社製の BNT162b2 mRNA ワクチンである。採血ポイントは、接種前（S0）、１回目接種３週後／２回目接種前（S1）、２回目接種４週後（S2-4w）、２回目接種６か月後（S2-6m）を基本としている。抗 S 抗体の測定には、多くが Abbott 社製試薬（AU/mL）か Roche 社製試薬（U/mL）を用いている。

免疫原性、抗体持続について、健康成人（20-64歳）における抗 S 抗体（AU/mL）は、[S0⇒S1⇒S2-4w⇒S2-6m] の幾何平均（GMT）が[12⇒693⇒6997⇒1030]；抗体保有割合（≧1280）は[0⇒25⇒99⇒38%]であった。年齢別 GMT は、すべての採血ポイントにおいて高年齢層で有意に低かった（P＜0.01）。老健施設入所者（平均87.5歳）と職員（47.0歳）における抗 S 抗体（AU/mL）は、[S1⇒S2-4w] の GMT が、職員で［735⇒8505］、入所者で［82⇒2282］といずれも入所者で有意に低かった。S2 で高力価（≧1280 AU/mL）を獲得した者は、職員（98%）に比べ入所者（67%）で有意に少なかった。高力価獲得の OR は、男性0.29、年齢10歳上昇毎0.37、ステロイド服用0.04、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）使用0.16であり、これらの要因を有する者では抗体を獲得できていない者が多いと考えられる。

安全性に関しては、老健施設の入所者・職員ともに入院を要する重篤な有害事象を認めなかった。接種後の局所反応・全身反応ともに、接種後48時間以内がピークであり、48時間～１週間にはその半数以上が軽快した。局所反応は痛みが最も多く、職員では１回目接種後90%、２回目接種後77%であったが、入所者では各々18%と11%と有意に低値であった。その他の局所反応についても、入所者の発現頻度は有意に低値であった。全体的に、疼痛以外の局所反応は、１回目接種後よりも２回目接種後に頻度が高かった。全身反応は、全体的に１回目接種後よりも２回目接種後の発現頻度が高く、倦怠感と筋肉痛が最多であった。倦怠感に関しては、職員では１回目接種後30%、２回目接種後67%に認めたが、入所者では各々１%と４%であり有意に低値であった。発熱（≧37.5度）や頭痛に関しても入所者では明らかに低値であった。

ワクチン有効性に関する症例対照研究において、症例398人と対照179人の比較では、有効率（１－調整 OR）は１回接種で65%（95% 信頼区間：39-80）、２回接種で81%（65-89）であった。デルタ株が地域流行の45%をしめた６・７月、および、89%をしめた８・９月に限定した解析では、２回接種の有効率は、92%（35-99）と79%（60-89）であった。アウトカムを自宅療養、ホテル療養、入院に分けて評価すると、２回接種の有効率は、各々78%（55-89）、77%（40-92）、97%（87-99）であった。デルタ株が主流行の時期の有効率は若干低下傾向を示した。またホテル療養や自宅療養に対するオッズ比は低下傾向にあったが入院に対する有効率は有意に高い値を保っていた。

その他、BNT162b2 mRNA ワクチンの１回目と２回目の接種間隔を６ヶ月程度まで延長したとしても、２回目接種後には血清中和抗体価は速やかに上昇する；肺がん患者では、殺細胞薬投与により抗体獲得が有意に低下する；臓器移植後患者では、抗 S 抗体が２回目接種３カ月後をピークに低下する傾向を示し、その推移は移植臓器や施設で異なる；ワクチン承認時、接種開始時、接種普及時における「ワクチンためらい（Vaccine hesitancy）」の割合は、18%、65%、19%であり、ワクチン接種導入期には一過性に「ワクチンためらい」が増加する、などの結果が報告された。

＊）定点モニタリング分科会（分科会長：福島　若葉）

新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）ワクチンの研究に専念するため、令和３年度には中断を余儀なくされた。

【プロジェクト研究】

２）インフルエンザ分科会（分科会長：原　めぐみ）

インフルエンザの流行状況、インフルエンザワクチンの免疫原性、抗体保有状況、有効性を明らかにすることを目的とした。

インフルエンザの流行状況については、①SARS-CoV-2陰性検体からのインフルエンザウイルスの検出（大阪、2020/21シーズン、ウイルス学的解析：森川ら）を、免疫原性については②免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者23人における４価インフルエンザワクチンの免疫原性

と安全性（千葉、2020/21シーズン、前向き観察研究：中島）を、抗体保有状況については、③関節リウマチ患者214人における接種前の抗インフルエンザ抗体の保有状態（福岡、2021/22シーズン、横断研究：都留）を、有効性については、④小学生（4校、1,771人）における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性（土浦市、2020/21シーズン、前向きcohort研究：山口）と⑤高齢者肺炎（65～90歳、834人）に対する有効性（全国、2016/17/18/19シーズン、多施設共同・症例対照研究：鈴木）を調査した。

流行状況については、①2020/21シーズンの大阪府内のSARS-CoV-2陰性検体265検体からインフルエンザウイルスは検出されなかった。他の呼吸器ウイルスとして、アデノウイルスが2検体、エンテロウイルス／ライノウイルス共通領域が12検体から検出され、VP4/2領域のシーケンスによる型別を実施した結果、解析可能であった9株は全てライノウイルスであった。免疫原性については②免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者に4価インフルエンザワクチンを接種したところ、全ての株において幾何平均抗体価の有意な上昇を認め、抗体保有率52-91%、抗体応答割合26-39%、抗体陽転率26-35%であった。接種後の全身反応は21%、局所反応は21%、免疫関連有害事象も1例（4%）（Grade 2）のみであった。抗体保有状況については③関節リウマチ患者のインフルエンザHAワクチン接種前の2021/22シーズン向け製造株に対するHI抗体価保有率は、2015/16シーズン向け製造株に対するHI抗体価保有率と比較してH1N1は有意に低く、H3N2、B(Y)、B(V)は同等であった。有効性については、④2020/21シーズンに前向きコホート研究のデザインで小学生における迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効性を評価する予定であったが、インフルエンザの発生がなく有効率は算出できなかった。⑤高齢者の肺炎に対するインフルエンザワクチン接種および肺炎球菌ワクチン接種の調整オッズ比は0.77(95%CI：0.47-1.26)、1.31(95%CI：0.84-2.06）といずれも有意な関連は見られなかった。

3）百日咳分科会（分科会長：岡田　賢司）

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ため、多施設共同症例対照研究を2017年より実施している。2021年12月現在、症例137人、対照（友人対照・病院対照・検査陰性対照）251人の報告があった。Test-negative designの手法により、症例vs.検査陰性対照でDTaPワクチンの有効性を検討した結果、全年齢では、4回接種（ref. 未接種）の有効率は76%であったものの有意差は認めなかった。年齢層別にみると、生後3か月から6歳未満で有効率は99%（P=0.01）、一方、6歳以上では18%（P=0.79）であった。ワクチン4回接種者に限定した解析では、百日咳発症のオッズ比は年齢7.8歳以上で10.1（95%CI:2.51-40.9）、接種後6年以上経過すると12.2（2.69-55.6）に上昇した。

4）新規ワクチン分科会（分科会長：中野　貴司）

今後の定期接種化や普及が想定されるワクチン、新しく導入や定期接種化されたワクチンについて検討した。

おたふくかぜワクチンは、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会で定期接種化の検討が行われている。マルコフ・モデルを用いた増分費用効果比（ICER, incremental cost-effectiveness ratio）の解析では、おたふくかぜワクチンは費用対効果に優れ、定期接種化の候補と考えられた。また、2回接種が1回接種に比べより費用効果的という結果であった。

大阪府内で、おたふくかぜワクチンを1歳を過ぎてから1回接種し、1か月以上経過した小児23名の血清抗体価を解析した結果、中和抗体を保有していたのは1名のみであった。EIA法のキットを用いたIgG抗体価の陽性者は9名で半数に満たなかった。ワクチンで付与された免疫を評価する抗体測定法や、1回接種後と2回接種後の免疫保有について、さらに検討する必要がある。

ロタウイルスワクチンは2020年10月に定期接種化されたが、ウイルスの血清型置換や年長児の罹患などの課題もあり、実臨床でのワクチンによる予防効果については継続して検証することが必要である。今年度は福岡県の小児医療機関1施設において、test-negative designによる症例対照研究を実施したが、ロタウイルス胃腸炎の流行が無く、評価ができなかった。

5）情報発信・広報啓発分科会
（分科会長：大藤　さとこ）

米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告（2021年版）を翻訳し出版した。本勧告では、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、月齢６ヵ月から８歳未満児への接種回数、米国で利用可能なワクチン製剤９種類の適応や禁忌・慎重投与、インフルエンザワクチンと他のワクチンとの同時接種における留意点、などが明記されている。本勧告のワクチン適応等は、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、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に貢献すると考えられる。

また、厚生労働省によるHPVワクチン接種勧奨の2022年４月からの再開を受け、積極的勧奨の対象年齢のこどもを持つ母親、およびキャッチアップ接種の対象となる年齢層の女性を対象として、ワクチン接種に関する意向調査を実施中である。接種意向に関連する要因や、母親のこどもへの接種推奨に関連する要因を明らかにして、接種の障壁が取り除かれるような施策構築に寄与できればと考えている。

D. 研究結果と考察

【厚生労働省意向による特定研究】

１）新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会

① 小西らは、健康成人（20～64歳、医療従事者中心）におけるBNT162b2 mRNAワクチン接種後の副反応発現状況を調査した（2021年～、前向き cohort study）。登録した504人のうち、２回目接種後24時間以内、48時間以内、および48時間～１週間以内の副反応調査の全ての項目に回答した460人（男148、女312、平均41.9歳）について中間解析した。１回目接種後・２回目接種後ともに、アナフィラキシーと判断された者はいなかった。いずれかの局所反応を示した者は、１回目接種後（48時間以内）が90%、２回目接種後が97%；いずれかの全身反応を示した者は、各々60%と87%であった。接種後48時間以内の副反応では、接種部位の疼痛（１回目接種後88%、２回目接種後91%）、倦怠感（26%、76%）、筋肉痛（46%、60%）、頭痛（19%、57%）などの頻度が高かったが、多くは軽度であり時間の経過とともに軽快した。副反応の頻度は２回目接種後の方が１回目接種後より高く、女の方が男より高かった。全身反応は年齢が若い層で多く見られた。

② 松浦らは、「①小西ら」と同じコホートで、BNT162b2 mRNAワクチン接種後の免疫原性を２種類の測定試薬を用いて評価した（2021年～、前向き cohort study）。解析対象は、２回の接種を受けた385人（男126、女259、年齢中央値43歳）である。採血ポイントは、１回目接種前（S0）、１回目接種３週後／２回目接種前（S1）、２回目接種４週後（S2-4w）、２回目接種６カ月後（S2-6m）の４回である。抗SARS-CoV-2 receptor binding domain（RBD）スパイク抗体をArchitect SARS-CoV-2 IgG II Quant（Abbott Laboratory）およびElecsys Anti-SARS-CoV-2 S（Roche Diagnosis）により測定した。[S0⇒S1⇒S2-4w⇒S2-6m]についてArchitectで測定した幾何平均抗体価（GMT）[AU/mL]は、[12⇒693⇒6997⇒1030]であった。一方、Elecsysで測定したGMT [U/mL]は[0.4⇒24⇒899⇒653]であった。[S2-6m/S2-4w]のGMT比は、Architectでは0.15、Elecsysでは0.73であった。４時点における抗体保有率（Architectでは≧1280 AU/mL、Elecsysでは＞210 U/mL）の推移は、Architectでは[0%⇒25%⇒99%⇒38%]であり、Elecsysでは[0%⇒4%⇒98%⇒95%]であった。年齢別のGMTは、ワクチン接種後のすべての時点において、測定試薬にかかわらず高年齢層で有意に低かった（P＜0.01）。性別による有意差はなく、BMIによる比較では一貫した所見を認めなかった。抗RBD抗体価は、２つの測定試薬で異なる動態を示した。

③ 吹田らは、介護老人保健施設（９施設）の入所者96人（男22人、女74人、平均年齢87.5±6.8）、職員159人（男65人、女94人、平均年齢47.0±11.4）を対象に、BNT162b2 mRNAワクチンの免疫原性および抗体応答に及ぼす背景因子を調べた（2021年～、前向き cohort study）。１回目接種前（S0）、１回目接種３週後／２回目接種前（S1）、２回目接種４週後（S2-4w）における抗スパイクタンパク抗体を、Abbott社およびRoche社の試薬で測定した。Abbott社試薬による測定結果では、[S1⇒S2-4w]の幾何平均抗体価（GMT）[AU/mL]は、職員で[735⇒8505]、入所者で[82⇒2282]といずれも入所者で有意に低値であった。入所者では、S1で添付文書のカットオフ値（50AU/mL）以上の抗体価を獲得した者は68%であったが、S2では99%であった。上昇倍数はS1/S0が職員817倍、入所者74倍であったが、S2/

S1は職員12倍、入所者28倍であり、2回目接種による上昇は入所者で有意に高値であった。S2で回復者血清の高力価（≧1280 AU/mL）を獲得した入所者は67%であり、職員（98%）に比べ有意に低値であった。抗体応答に影響する背景因子を検討するため、[S2-4w≧1280 AU/m]をアウトカムとして、各要因のオッズ比（OR）と95%信頼区間（CI）をロジスティック回帰モデルにより算出した。ORの有意な低下を認めた要因は、男性（調整後OR [aOR]=0.29、95%CI: 0.10-0.82）、年齢（10歳上昇毎0.37、0.20-0.69）、ステロイド服用（0.04、0.01-0.33）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）使用（0.16、0.03-0.94）であり、これらの要因を有する者では回復者と同程度以上の抗体価を獲得できていない者が多いと考えられる。

④　大藤らは、「③吹田ら」と同じコホートを用いて免疫原性、安全性、抗体持続、ワクチン有効性を検討している（2021年～、前向き cohort study）。免疫原性と抗体持続に関する解析対象は、1回目接種前（S0）、1回目接種3週後／2回目接種前（S1）、2回目接種4週後（S2-4w）に併せて、2回目接種6カ月後（S2-6m）までの採血を完了した者のうち、期間中にCOVID-19に罹患した入所者1人を除外し、入所者80人（男18人、女62人、平均年齢87.4±6.9）、職員155人（男63人、女92人、; 平均年齢47.1±11.4歳）である。

接種後の幾何平均抗体価（GMT）に関しては、Abbott社試薬による測定においてもRoche社試薬による測定においても、入所者は職員よりも有意に低値を示した（S2-4wでは、A社試薬：職員8441 vs. 入所者2363 AU/mL ; R社試薬：職員937 vs. 入所者272 U/mL）。また、S2-6mでも、入所者は職員より低値であった（A社試薬：職員825 vs. 入所者284 AU/mL ; R社試薬：職員510 vs. 入所者150 U/mL）。上昇倍数に関しては、いずれの試薬による測定においても、S1/S0は職員の方が大であったが、S2/S1は入所者の方が大であった。一方、S2-6m/ S2-4wは、A社試薬で1/10程度、R社試薬で1/2程度であった。各社試薬の添付文書に基づく抗体保有割合（A社試薬≧50 AU/mL、R社試薬≧0.8 U/mL）に関しては、S1では入所者で低値を示したものの、S2では入所者・職員ともほぼ100%に達した。S2-6mでは、A社試薬による抗体保有割合は入所者で減少したものの94%を保持していた。一方、FDA基準による回復者血清での高力価と同等の抗体保有割合（A社試薬≧1280 AU/mL、R社試薬≧210 U/mL）に関しては、職員に比べて入所者で有意に低く、S2-6mでは、A社試薬による測定で職員30%、入所者4%、R社試薬による測定で職員89%、入所者41%であった。

ワクチン接種の安全性に関しては、入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はいなかった。また、接種後の局所反応・全身反応ともに、接種後48時間以内がピークであり、48時間～1週間にはその半数以上が軽快した。局所反応は痛みが最も多く、職員では1回目接種後90%、2回目接種後77%であったが、入所者では各々18%と11%と有意に低値であった。その他の局所反応についても、入所者の発現頻度は職員と比べて有意に低値であった。全体的に、疼痛以外の局所反応は、1回目接種後よりも2回目接種後に発現頻度が高かった。全身反応についても、全体的に1回目接種後よりも2回目接種後の発現頻度が高く、倦怠感と筋肉痛が最多であった。倦怠感に関しては、職員では1回目接種後30%、2回目接種後67%に認めたが、入所者では各々1%と4%であり有意に低値であった。発熱（≧37.5度）や頭痛に関しても、2回目接種後には職員の約1/3に認めたものの、入所者では数%であった。その他の症状の発現頻度についても、入所者はわずかであり、職員の方が有意に高かった。

⑤　原らは、健康成人（医療従事者、医学部職員、学生）150人（男66人、女84人、平均年齢35.8±13.3）を対象に、ファイザー社製ワクチン（121人）とモデルナ社製ワクチン（29人）の免疫原性や抗体持続とそれらを修飾する因子について研究している（2021年～、前向き cohort study）。シスメックス社（CLEILA法）とセルスペクト社（ELISA法）の測定結果では、接種後にS蛋白に対するIgG抗体価は有意に上昇し、2回接種後14日前後でピークを示した。研究参加者のうち、接種前（S0）、1回目接種後（S1）、2回目接種後（S2）の抗体測定が完了した60人について、幾何平均抗体価（GMT）や上昇倍率を用いて免疫原性を評価したところ：IgG抗体のGMTは、S0:0.44（95%CI:0.41-0.48）、ファイザー社製ワクチン接種後にS1: 128.9 109.2-152.3）、S2: 1414.9（1226.9-1631.7）;

上昇倍率はS1/S0: 291.5（95%CI: 243.6-348.9）、S2/S1: 11.0（9.4-12.8）であり、接種による有意な上昇を認めた。女性や年齢が若い群で上昇倍率が高い傾向を認めたが有意差を示すには至らなかった。細胞性免疫については測定方法を確立できた。3回目ブースター接種の検体がそろった時点で測定予定である。

⑥　原らは、新型コロナウイルスワクチンの有効性（effectiveness）、および、新型コロナウイルスへの感染・発症との関連因子を検討するため、佐賀県内の感染症指定病院、大学附属病院、ホテル療養施設および、福岡市の協力を得て症例対照研究を実施した（2021年6月～、症例対照研究）。症例は、COVID-19にて入院（有症状）・入所（無症状・軽症）したPCR検査陽性者である。対照は、症例の濃厚接触者としてPCR検査を受け、結果が陰性だった者から選出した。新型コロナワクチン接種状況、および、基本特性、社会経済因子、生活習慣や生活環境などについては自記式アンケートで調査した。新型コロナワクチン接種歴については、接種済証で確認する事を基本とした。症例398人（男208人、女190人、平均年齢41.7±14.7）、対照179人（男69人、女110人、平均年齢：46.9±19.3）を登録した。1回または2回ワクチンを接種した割合は、症例が16.6%と11.6%、対照は22.9%と35.2%であり、2回接種からの期間は最長3か月であった。有効率（1－調整OR）は1回接種で65%（95%信頼区間：39-80）、2回接種で81%（65-89）であった。デルタ株が地域流行の45%を占めた6・7月、および、89%を占めた8・9月に限定した解析では、2回接種の有効率は、92%（35-99）と79%（60-89）であった。療養施設別では、自宅療養、ホテル療養、入院に対する2回接種の有効率は、各々78%（55-89）、77%（40-92）、97%（87-99）であった。デルタ株が主流行の時期の有効率は若干低下傾向を示したが有意差は認めなかった。またホテル療養や自宅療養に対するORは低下傾向にあったが入院に対する有効率は有意に高い値を保っていた。

⑦　都留らは、健康成人85人（男32、女53、平均年齢45.1±10.5）を対象に、BNT162b2 mRNAワクチン1回接種後の免疫原性及び抗体持続を詳細に調べている（2021年～、前向きcohort study）。SARS-CoV-2 S結合抗体、SARS-CoV-2 N結合抗体、および中和抗体測定用の採血ポイントは、接種前、接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後の10回である。細胞性免疫評価（抗原特異的T細胞の有無、抗原特異的B細胞の有無）のための採血ポイントは、接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後、12カ月後の6回である。なお、初回検査でN抗体陽性であった1人が脱落、加えて追跡期間中に感染した者（N抗体陽性）や2回目接種を受けた者は除外した。また、細胞性免疫の評価については、検査会社におけるPBMC分離ミスにより、接種前及び接種3週後の2時点における全被験者分データが欠測となった。これまで測定値が得られたSARS-CoV-2 S結合抗体のGMT［U/mL］は、接種前（84人）0.3、接種3週後（84人）50.0、7週後（83人）52.3、12週後（65人）39.2、16週後（23人）27.1、20週後（18人）25.4、である。

⑧　鈴木（忠）らは、「⑦都留ら」の研究対象者において、血清中和抗体価の推移を評価している（2021年～、前向きcohort study）。2回目接種を受けた者の累計は、1回目接種後7週までに1人、12週までに17人、16週までに57人、20週までに64人、24週までに82人であり、1回目接種後24週での2回目未接種は2人であった。血清中和抗体陽性（≧5倍）は、1回目接種3週後には対象者の70.6%であったが、7週後には50.6%に減少した。その後、2回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者も増加し、12週後には61.2%、16週後には70.2%、20週後には78.6%、24週後には96.4%となった。中和抗体価の幾何平均は、1回目接種3週後から12週後までは大きな変動がなかったが、過半数の者が2回目接種した16週後に急上昇し、24週後にも維持された。2回目接種の時期毎に層別化を行い、中和抗体価の経時変化を評価したところ、いずれの時期に接種した群においても2回目接種後に速やかな上昇を示し、24週の時点では2回目接種済みの98.8%が中和抗体陽性であった。以上の結果から、ファイザー社製BNT162b2 mRNAワクチン接種の接種間隔を6ヶ月程度まで延長したとしても、2回目接種後には血清中和抗体価が速やかに上昇することが明らかとなった。標準的な用法よりも長い接種間隔であっても2回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられる。

⑨　高橋らは、「⑦都留ら」の研究対象者において、B 細胞応答と T 細胞応答の誘導と持続性を評価している（2021年～、前向き cohort study）。これまでに接種前、接種 3 週後、7 週後、12週後、24週後の PBMC が分離・凍結がされている。接種後12週時点で 2 回目未接種の対象者の PBMC を用いて、接種 7 週後（29人）と12週後（25人）の S タンパク特異的 B 細胞応答と T 細胞応答を解析した。比較対照として、AMED 研究班「免疫プロファイリングを基盤にした COVID-19 ワクチンバイオマーカーの探索研究」（代表　高橋宜聖）で解析中の新型コロナワクチン 2 回接種者36人の 1 回目接種 7 週後における S タンパク特異的 B 細胞応答と T 細胞応答の解析結果を使用した。ワクチン 1 回接種により、ほぼ全例で S タンパクに対する B 細胞応答と T 細胞応答が誘導された。S タンパク特異的 B 細胞の頻度はワクチン 1 回接種群と 2 回接種群で有意差を認めなかった。一方、1 回接種 7 週後の S タンパク特異的 T 細胞の頻度は、2 回目接種群に比べると 5 割程度であり、有意に低値であった。以上の結果は、S タンパク特異的 T 細胞応答の誘導においては、ワクチン 2 回接種が優位性を持つことを示唆している。しかし、これらの差が感染防御と感染後の病態改善にどの程度寄与するかについては更なる検討が必要である。

⑩　中島らは、化学療法中の肺がん患者における BNT162b2 mRNA ワクチンの免疫原性、安全性を調べている（2021年～、前向き cohort study）。研究参加者（≧50歳）は、化学療法中の肺がん患者、および基礎疾患を有する（担がん患者を除く）比較患者であり、2022年 1 月時点で各々55人と38人を登録した。採血ポイントは、接種前（S0）、1 回目接種後／2 回目接種前（S1）、2 回目接種 4 週後（S2-4w）、2 回目接種半年後（S2-6m）である。Abbott 社試薬により抗スパイクタンパク抗体（AU/mL）を測定した。脱落 2 人を除いた91人の解析において、幾何平均抗体価（GMT）は、肺がん患者でも有意な上昇を示したが、比較患者より有意に低かった。抗体保有に対する肺がん患者（vs. 比較患者）の調整オッズ比（OR）は、「1 回接種後50 AU/mL 以上」で0.20（95%CI: 0.98-0.55）、「2 回接種後840 AU/mL 以上」で0.27（0.08-0.93）、「2 回接種後4160 AU/mL 以上」で0.30（0.12-0.76）と有意に低下した。肺がん患者における化学療法の内容別の解析では、抗体保有に対する殺細胞薬投与（vs. 比較患者）の調整 OR は、「1 回接種後50 AU/mL 以上」で0.07（0.01-0.37）、「2 回接種後840 AU/mL 以上」で0.10（0.02-0.55）、「2 回接種後4160 AU/mL 以上」で0.06（0.01-0.54）と有意に低下した。肺がん患者において接種後副反応の増加（vs. 比較患者）は認めなかった。化学療法中の肺がん患者においても、ワクチン接種による有意な抗体上昇と安全性を認めたが、比較患者に比べると免疫原性は不十分な可能性がある。

⑪　江川らは、臓器移植後患者641人を対象に、新型コロナウイルスワクチンの免疫原性、安全性を調べている（2021年～、前向き cohort study）。対象患者は、腎移植479人、肝移植51人、心移植54人、肺移植20人、膵腎同時移植37人、平均53.7歳である。採血は、接種前（S0）、1 回目接種後 3 週間／2 回目接種前 1 週間（S1）、2 回目接種 1 か月後（S2-1m）、2 回目接種半年後（S2-6m）、2 回目接種 1 年後（S2-1y）、2 回目接種 2 年後（S2-2y）の 6 ポイントとしている。SARS-C0V-2 Nucleocapsid 抗体価と SARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、および自記式質問票により接種後副反応（局所反応、全身反応）を調査した。SARS-CoV-2 S-protein 抗体価は、2 回目接種 3 カ月後をピークに低下する傾向を示し、感染歴のない移植後患者の抗体価は非移植者の抗体価に比して明らかに低値であった。臓器別に見ると、心移植、肝移植の患者は抗体価が高値を示す傾向にあった。また臓器別でも測定施設によって抗体価の推移の傾向が異なり、免疫抑制薬のレジュメの差異が抗体価に影響していると考えられる。いずれの測定タイミングにおいても抗体価の推移は男女間で有意差を認めなかったが、40歳以上の患者の接種 3 カ月後の抗体価は有意に低値であった（P=0.038）。また、抗体陽性率も抗体価と同様に接種 3 カ月後がピークで、以後漸減する傾向にあった。肺移植、膵腎同時移植の患者は抗体獲得率が低かった。今後、抗体価推移と免疫抑制療法との関連、ワクチンによる T 細胞性拒絶・抗体関連拒絶への影響を検討する。

⑫　渡辺らは、炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に、SARS-CoV-2 感染および抗新型コロナウイルス抗体と、免疫修飾的治療や生活環境因子との関連を調べている（2021年～、前向き cohort study）。現在、

IBD 患者409人（男299、女110；年齢15-83歳、平均42.0歳）を登録しており、疾病内訳は、クローン病258人、潰瘍性大腸炎141人、その他10人；使用薬内訳は、Infliximab 327人、Vedolizumab 70人、その他12人である。COVID-19既往を10人、抗体陽性（抗 SARS-CoV-2 N 蛋白 total Ig 抗体）を 7 人に認めている。目標症例数は IBD 患者1000人、健康対照50人である。臨床背景（疾患名、年齢、性別、罹病期間、罹患範囲、疾患活動性、既往歴、合併症、生活歴、既往歴、治療歴、手術歴、検体採取日、BCG ワクチン接種歴など）；血液検査結果や胸部 CT、胸部 X 線など画像診断結果；SARS-CoV-2 に対する total Ig 抗体価；COVID-19に関連する発熱、咳嗽、頭痛、関節痛、下痢、嗅覚障害、味覚障害などの症状や発症率、重篤度、治療内容；SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査結果、などに関する情報を収集して、COVID-19無症候患者を含めた感染率と各種治療内容、疫学的因子との関連を検討する。

⑬ 渡辺らは、新型コロナワクチンの接種を受けた炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に免疫原性、安全性、抗体持続、およびそれらに対する免疫修飾的治療の影響などを調べている（2021年～、前向き cohort study）。全国39の協力施設から、接種を受けた或いは接種を予定する IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）患者600人、および健康対照150人の収集を目標としている。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種 3 週後／2回目接種前（S1）、2回目接種 4 週後（S2-4w）、2回目接種 3 カ月後（S2-3m）、2回目接種 6 カ月後（S2-6m）、2回目接種 1 年後（S2-1y）、である。3回目以降の追加接種がある場合は、追加接種前、追加接種 4 週後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後にも採血する。収集した血清について、抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中央測定する。臨床背景、血液検査結果、接種後有害事象などの情報も収集する。現在、IBD 患者679人、健康対照203人を登録済みであり、S2-3m までの抗体測定値を用いて免疫原性と抗体持続について解析中である。

⑭ 武内らは、病院の職員130人（男22、女108、平均48歳）、65歳以上の外来患者47人（男18、女29、平均77歳）、65歳以上の入院患者80人（男29、女51、平均86歳）を対象に、BNT162b2 mRNA ワクチンの免疫原性、抗体持続、安全性などを調べている（2021年～、前向き cohort study）。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種 3 週後／2回目接種直前（S1）、2回目接種 3 週後（S2-3w）、2回目接種 6 カ月後（S2-6m）であり、12か月後（S2-1y）の採血についても了解を得ている。SARS-CoV-2 ウイルスの S タンパクに対する抗体を Roche 社の Elecsys 2 キット（添付文書によるカットオフ値は0.8U/ml）により測定した。抗体反応は、年齢と逆相関し、若い人の多い職員が他の 2 群より有意に高かった。基礎疾患を有する高齢の入院患者では、S1 で全く抗体反応を認めない者が43人おり、そのほとんどが S2-3w で抗体反応を示したものの、5 人は有効レベルに達しなかった。S2-3w ⇒ S2-6m の GMT は、職員1632⇒706、外来患者1291⇒303、入院患者530⇒113、であった。副反応は 2 回目接種後の方が多かったが、3 日以内に消失した。血中抗体価の動きから、職員 2 人での感染が疑われた。何倍の抗体価があれば発症または感染防御できるかについては、2021年12月下旬から 3 回目の追加接種が始まったので不明である。

⑮ 田中（創）らは、5 病院の医療従事者343人と施設入所高齢者47人を対象に、BNT162b2 mRNA ワクチンの免疫原性、抗体持続、安全性、および発病状況を調べている（2021年～、前向き cohort study）。抗体測定については、Roche 社の Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S test（anti-S）（ECLIA 法）により抗 S 抗体を測定した（U/mL）。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種 3 週後／2回目接種前（S1）、2回目接種 4 週後（S2-4w）、2回目接種 3 カ月後（S2-3m）、2回目接種 6 カ月後（S2-6m）である。非感染者の GMT は S2-4w で1574、その後下降するが S2-6m でも689であり、2回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。年齢別に GMT の推移［S2-4w ⇒ S2-3m ⇒ S2-6m］をみると、20～39歳の若年者群は抗体反応が最もよく、60歳以上の高齢者群は若年者群の約半分程度と有意に低値であった。BMI 別に GMT の推移［S1 ⇒ S2-4w］をみると、BMI<18.5では他の BMI レベルに比べ有意に高値であった。これは、BMI<18.5のレベルに若年者が多かったためと考えられる。初回既感染者は抗体反応が強く、1回接種だけで非感染者の 2 回目接種後以上の抗体価を獲

得し、S2-6mにおいても非感染者のピーク値（S2-4w）以上を維持していた。

⑯ 田中（征）らは、免疫抑制剤や生物学製剤を使用している10歳代の小児患者における、新型コロナウイルスワクチンの免疫原性、安全性研究に取り組んでいる（2021年～、前向き cohort study）。全国12施設共同で、12～19歳の小児200人を収集予定である。内訳は、（1）健常者60人、（2）小児特発性ネフローゼ症候群：シクロスポリン（CyA）単独群30人、抗CD20抗体（リツキシマブ）群30人、（3）全身性エリテマトーデス：ヒドロキシクロロキン（HCQ）＋ミコフェノール酸モフェチル（MMF）群20人、HCQ＋MMF＋抗BAFF抗体（ベリムマブ）群20人、（4）若年性特発性関節炎：メトトレキサート（MTX）＋抗TNFα抗体（アダリムマブ）群20人、MTX＋抗IL-6受容体抗体（トシリズマブ）群20人、である。採血ポイントは、1回目接種前（S0）、1回目接種3週後／2回目接種前（S1）、2回目接種1か月後（S2-1m）、2回目接種3か月後（S2-3m）、2回目接種6カ月後（S2-6m）とし、新型コロナウイルスS抗体とN抗体と総IgGを測定する。また、S0とS2-1mではリンパ球の採取も行い細胞性免疫の評価を行う。安全性に関しては、1回目接種後と2回目接種後の各々1カ月間、副作用に関する経過表に記載してもらう。現在、登録および検体採取を進めている。

⑰ 原らは、日本におけるCOVID-19ワクチン導入までの3段階における「ワクチンためらい（Vaccine hesitancy）」とワクチンに対する信頼性・リテラシーとの関連についてWEB調査を実施した（2021年、横断研究）。ワクチンためらいは、「予防接種サービスが利用可能であるにもかかわらず、ワクチン接種の受け入れを遅らせたり、拒否したりすること」と定義されている。1回目調査はワクチン承認前（1月調査）、2回目は高齢者への接種を開始した頃（6月調査）、3回目は接種を1回以上受けた国民が66.5%に達した頃（9月調査）である。参加者は、20～80歳の男女で、各フェーズそれぞれ7210人であった。本調査におけるアウトカム「ワクチンためらい」は：1月の調査では、「COVID-19ワクチンが承認されたら、あなたはワクチンを接種したいと思いますか」という質問（5 段階回答）に対し「まったくそう思わない」「そう思わない」と回答した者；6月と9月の調査では、調査時点で1回以上の接種を受けておらず、今後も受ける予定がない者、とした。ワクチンに対する信頼性とリテラシーについての質問は、「予防接種は接種した周りの人の感染の機会を減少させる事ができる」、「稀になった感染症にワクチンを接種する必要はない」など14項目である。1月、6月、9月の「ワクチンためらい」の割合は、それぞれ17.5%、65.3%、19.4%であった。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、3つのフェーズ毎に「ワクチンためらい」に対する調整オッズ比（AOR）を求めたところ、ワクチンに対する信頼性とリテラシーが低い（或いは高い）ことを尋ねるほとんどの質問項目で有意なAORの上昇または低下を認めた（AOR>1 またはAOR<1、$p<0.001$）。6月の「ワクチンためらい」は、1月と9月の調査と比較して、COVID-19の認識に異なる傾向が見られた。これらの結果から、ワクチン接種導入期には一過性に「ワクチンためらい」が増加することが示された。

⑱ 原らは、日本におけるCOVID-19ワクチン3回目の接種意向および小児へのワクチン接種の意向と、予防接種レディネス（心構え）尺度「7C」との関連について、WEB調査を実施した（2021年、横断研究）。予防接種レディネス尺度「7C」は、Confidence（信頼）、Complacency（無頓着）、Constraints（障壁）、Calculation（打算）、Collective Responsibility（集団責任）、Compliance（社会規範の支持）、Conspiracy（陰謀論的思考）に関する質問で構成され、各々1～5点のスコアで評価される。参加者は男3370人（46.7%）、女3840人（53.3%）であった。12歳未満の子どもを有する者は1190人（16.5%）であった。3回目の接種意向は、ワクチン2回接種済みでかつ3回目未接種の人が回答した（n=6172）。「3回目の案内が来たらぜひ接種したい」に対する5段階の回答のうち、「全くそう思わない」「そう思わない」をHesitancy、「どちらでもない」をNot sure、「そう思う」「かなりそう思う」をAcceptantに分類した。3回目の接種意向は、Acceptantが4832人（78.3%）、Hesitancyが415人（6.7%）であった。Hesitancy、Not sure、Acceptantの3群における7Cの平均点を比較したところ、Acceptantの平均点がいずれの項目においても高く、接種のレディネスがあることが示された。同様に、Hesitancy

の平均点は、いずれの項目においても低く3群間で有意差を認めた（P＜0.001）。特に、信頼、無頓着、障壁の尺度において顕著な有意差を認めた。11歳以下の小児への接種意向についても、「小児に対する新型コロナワクチンが承認されたらぜひ接種させたい」に対する5段階の回答から同様にHesitancy、Not sure、Acceptantに分類した。該当人数は、Acceptantが518人（43.5%）、Not sureが430人（36.1%）、Hesitancyが242人（20.3%）の順であった。特に、Acceptantの平均点は、集団責任、無頓着、障壁、信頼の項目で高く、予防接種のレディネスがあることがうかがわれた。一方、Acceptantにおいては「打算」得点が低かった。信頼、無頓着、障壁が3回目接種ならびに11歳以下のワクチン接種に際しての課題であることが示唆された。

⑲　岩田らは、新型コロナワクチンの接種開始にあたり、リスクコミュニケーションの実施と適切な接種方法の解説を通じて、迅速かつ安全にワクチン接種が推進されることを目的に、資料（動画、リーフレット、冊子）を作成した。特に接種にあたってのリスクコミュニケーション、適切な筋注による接種方法、アナフィラキシーなどの副反応が起きた場合の対応について、理解しやすい説明ができることに留意した。作成した資料は以下の3種である。（1）動画「医療従事者のための新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」（14分13秒）。厚生労働省公式You Tubeにて公開され、2021年4月2日から2022年2月までに80万回以上視聴された。（2）リーフレット「－医療従事者の方へ－新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」。厚生労働省ホームページに掲載された。（3）冊子「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する接種者向け手引き」。全国都道府県医師会等に配布した。

⑳　中野らは、医療従事者（≧20歳）を対象に、免疫原性、安全性、抗体持続にいて調査した（2021年3月～2022年1月、前向きcohort study）。解析対象は：2回接種による抗体獲得と副反応調査（中間解析-Ⅰ）については2,311人（男女比24:76、20～50歳代が約9割）；3回目の追加接種後までの抗体価の経時的推移については486人；3回目接種後までの副反応については250人である。測定に関しては、シスメックス社製SARS-CoV-2 S-IgG試薬を用いて、血清中のSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対するIgG型抗体を測定した。BNT162b2 mRNAワクチン2回接種後の抗体陽転率は99.9%、抗体保有率は99.9%、幾何平均抗体価の変化率は76578倍で、良好な免疫原性を示した。血清抗体価は、女性、若年者においてより高値であった。幾何平均抗体価は、2回接種後半年程度経過すると低下したが、3回目の追加接種により、2回接種後の2.4倍、3回目接種前（2回接種5～8か月後）の15.2倍に上昇した。接種後の局所反応で最も多かったのは疼痛（約70～80%）で、接種翌日をピークに数日程度で軽快した。発熱（≧37.5℃）は1回目接種後より、2回目接種後と3回目接種後で頻度が高く（約30%台）、接種翌日がピークであった。3回目接種後の副反応は、おおむね2回目接種後と同程度と考えられた。

㉑　砂川らは、ブレイクスルークラスターが発生した病院（精神科病院2施設、療養型病院3施設）および高齢者施設2施設の337人を対象に、新型コロナワクチンのVaccine Effectiveness（VE）を検討した（2021年7月から9月、症例対照研究）。市中における観察研究と異なり、病院・施設での調査では病原への暴露が一様であることが期待される。PCR検査で確定した感染、重症化（中等症II以上）をアウトカムとして、2回ワクチン接種後14日以上経過した者におけるVEを算出した。年齢、性、施設、介護度、および基礎疾患の有無で調整した感染に対するワクチン接種のオッズ比（aOR）は0.42（95%信頼区間：0.26-0.90）で、VEは58%（95%信頼区間：7-81%）であった。また、重症化に対するワクチン接種のaORは0.34（0.15-0.76）で、VEは66%（24-85%）であった。ブレイクスルー事例における入院患者や入所者でのVEは、重症化予防が感染予防よりも大であった。これらの結果は、調査対象期間がデルタ株流行期であったことから、デルタ株におけるVEと解釈できる。なお、2回目接種日から曝露までの期間を考慮していないため、接種後の時間経過に伴うVEの変化については検討できていない。

㉒　笠松らは、高齢者施設入所者および職員を対象に、3回目接種後の免疫応答の推移や副反応、発病状況などに関する研究を計画している（2022年～、前向きcohort study）。対象は介護老人保健施設7

施設（今後１施設追加予定）の入所者および職員のうち、３回目ワクチン接種を希望する者である。2022年１月31日現在で89人を登録している。登録時調査では自記式質問票により、人口動態学的特性、身体因子、生活環境などの情報を得る。その後、接種前採血を行い、ワクチン通算３回目接種を行った後、１週間副反応調査を行う。発病調査は毎月末に行い、接種半年後まで継続する。また接種４週後と半年後に採血を行う。抗体測定に関しては、アボット社、ロシュ社の試薬を用いて、抗ヌクレオカプシド抗体、抗スパイク抗体を測定し、幾何平均抗体価や抗体保有率、抗体上昇倍数について解析する。その他、副反応の発現頻度や発病率を算出する。ワクチンの免疫原性、安全性についても解析を予定している。

㉓　福島らは、新型コロナウイルスワクチンの２回目接種を受けた者を対象に、その後の免疫応答の推移を評価する研究を計画している。また、対象者の自由意思により、新型コロナウイルスワクチンの３回目接種を受ける者については、３回接種後の免疫応答とその推移も評価する（2022年～、前向き cohort study）。参加者は、「①小西ら」で述べた先行実施中の「大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究」に参加した、大阪市立大学医学部附属病院の職員、大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生で、年齢20歳以上の者を対象に募集する。液性免疫の応答（SARS-CoV2-Spike 蛋白に対する抗体価の推移など）に加え、細胞性免疫（SARS-CoV-２S 抗原特異的 T 細胞および B 細胞機能）についても評価する。本研究計画は、2022年１月11日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会で承認され（承認番号：OCU013E）、2022年１月18日に大阪市立大学医学部附属病院長の実施許可を得た。また、2022年１月23日に臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）で研究の実施計画が公表された（臨床研究実施計画番号：jRCT1051210161）。2022年１月24日に第一症例を登録し、2022年２月４日現在、250人を登録済みである。中間解析結果等は、次年度に提示する。

＊）定点モニタリング分科会

新型コロナウイルス（SARS-Cov-２）ワクチンの研究に専念するため、令和３年度には中断を余儀なくされた。

【プロジェクト研究】

２）インフルエンザ分科会

①　山口らは、2006/07シーズンから土浦市の４小学校の児童を対象に、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研究を行っており、2020/21シーズンの調査対象は1,771人であった（2006/07シーズン～、前向き cohort study）。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザとし、ワクチン接種歴や他の関連因子を同時に考慮した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の算出を試みた。しかし４校全体でインフルエンザの発症者数はゼロであったため、ワクチン有効率の算出はできなかった。

②　中島らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討するため、多施設共同・症例対照研究を実施している（2016年10月～、症例対照研究）。症例は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）を選定した。解析は、Conditional logistic model を用いて、オッズ比（OR）および95% 信頼区間（CI）を算出した。2016年10月から2019年12月までに、41医療機関より834人（症例159、対照675）の登録があった。検討する変数に欠損値のない740人（症例142、対照598）を解析対象とした。肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチン接種0.77（95%CI：0.47-1.26）、肺炎球菌ワクチン接種1.31（95%CI：0.84-2.06）となった。23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-varent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23）接種５年以内に限定した PPSV23接種の調整 OR は1.39（0.89-2.18）であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、PPSV23接種の調整 OR は1.11（95%CI：0.42-2.96）であった。本研究においては、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種は、高齢者肺炎と有意な関連はみられなかった。

③　中島らは、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）投与中の肺がん患者における４価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性の評価を行った

（2020/21シーズン、前向き cohort study）。接種前（S0）、接種4±1週後（S1）に血液を採取、抗体価を測定し、免疫原性の指標として、幾何平均抗体価（geometric mean titer: GMT）、平均上昇倍数（mean fold rise: MFR）、抗体保有率 seroprotection rate：sP）、抗体応答割合（seroresponse rate：sR）、抗体陽転率（seroconversion rate: sC ）を算出した。研究参加者は24例であり、1例が放射線肺炎に対するステロイド投与を受けて脱落したため、23例が免疫原性評価の解析対象となった年齢の中央値は70歳で、男性が23例（96%）であった。使用中の ICI は、ペンブロリズマブ 10例（42%）、アテゾリズマブ 7例（29%）、デュルバルマブ 5例（25%）、ニボルマブ 1例（4%）であった。ICI 投与中の肺がん患者に対するインフルエンザワクチン接種により、全ての株において GMT の有意な上昇を認め、sP 52-91%、sR 26-39%、sC 26-35%であった。ICI 投与中の肺がん患者におけるインフルエンザワクチン接種の副反応は、全身反応は21%、局所反応も21%であった。ワクチン接種後の免疫関連有害事象も1例（4%）（Grade 2）のみであった。本研究において、ICI 投与中の肺がん患者に対するインフルエンザワクチン接種は、sP 52-91%、sR 26-39%、sC 26-35% であり、副反応と免疫関連有害事象は、許容されるものと考えられた。

④ 都留らは、関節リウマチ患者を対象に、2021/22シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種前における抗インフルエンザ抗体の保有状態について検討した（2021/22シーズン、横断研究）。同意を得られた214名（男性37名、女性177名、平均年齢61.4±15.7歳）について、ワクチン接種前に採血し、患者背景として関節リウマチの疾患活動性、同意取得時の治療薬剤、リウマチ因子、抗 CCP 抗体と2019/20シーズン、2020/21シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種歴及びインフルエンザ罹患歴について聞き取り調査した。インフルエンザ HA ワクチン接種前の2021/22シーズン向け製造株に対する HI 抗体価保有率を2015/16シーズン向け製造株と比較したところ、2021/22年シーズンのインフルエンザ HA ワクチン接種前の抗体保有割合は、2015/16シーズンとの比較でワクチン株に対するH1N1は有意に低く、H3N2、B(Y)、B(V)は同等であった。10倍未満および GMT の検討では、H1N1、B(V) が有意に少数・低値であった。2021/22シーズンにおけるワクチン株に対するH1N1抗体保有割合は、2009/10の H1N1 pdm の初回接種時期と同様であった。ワクチン株が変更されたシーズンでは積極的なワクチン接種の勧奨が必要と考えられた。

⑤ 森川らは、インフルエンザワクチン有効性評価の基盤情報を得るため、大阪府内で年間を通じてインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、更に流行期には流行株や流行規模の解析を行っている。2020/2021インフルエンザシーズンは全国的にインフルエンザの流行が見られず、大阪府においても患者定点からの報告が少数報告されたのみで、ウイルス分離検出のための患者検体の搬入はなかった。当該期間は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の第3波に当たり、COVID-19を疑う患者の中にインフルエンザ患者が紛れ込む可能性が示唆された。そこで、2020年度に当所に搬入された新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）検査検体のうち、SARS-CoV-2感染が否定された上気道由来検体を用いて A,B 型インフルエンザウイルス、RS ウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス OC43、パラインフルエンザウイルス3型の遺伝子検出を試みた（2020/21シーズン、ウイルス学的解析）。上気道由来検体265検体のうち、アデノウイルスは2検体から検出された。エンテロウイルス／ライノウイルス共通領域は12検体から検出された。VP 4 / 2 領域のシーケンスによる型別を実施した結果、解析可能であった9株は全てライノウイルスであった。インフルエンザウイルス、RS ウイルス、コロナウイルス OC43、パラインフルエンザウイルス3型は全ての検体で陰性であった。

3）百日咳分科会

① 岡田らは、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ため、多施設共同症例対照研究を実施している（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）、症例の友人3人（友人対照）、および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（検査陰性対照、Test-negative control）である。2021

年12月現在、症例137人、対照（友人対照・病院対照・検査陰性対照）251人の報告があった。年齢による overmatching のため接種後経過年数の影響を検出しにくいことから、質問票に回答があった生後3か月以上の症例102人、検査陰性対照71人を解析対象とした。Test-negative design の手法により、症例 vs. 検査陰性対照で DTaP ワクチンの有効性を検討した結果、全年齢では、4回接種（ref. 未接種）の有効率は76%であったものの有意差は認めなかった。年齢層別にみると、生後3か月から6歳未満で有効率は99%（P=0.01）、一方、6歳以上では18%（P=0.79）であった。ワクチン4回接種者に限定した解析では、百日咳発症のオッズ比は年齢7.8歳以上で10.1（95%CI:2.51-40.9）、接種後6年以上経過すると12.2（2.69-55.6）に上昇した。百日咳含有ワクチンを4回接種しても、6年以上経過すると百日咳発症のリスクが10倍上昇することから、5回目の追加接種が必要である。

4）新規ワクチン分科会

① 近藤らは、費用対効果に関する分析において、おたふくかぜワクチンの定期接種プログラムなしと比較した結果、1回接種および2回接種プログラムの1 QALY 獲得あたりの増分費用はそれぞれ3,899,544円と3,368,302円であり、2回接種が1回接種に比べより費用効果的という結果であった。わが国における乳幼児に対するおたふくかぜワクチンの接種プログラムは費用対効果に優れ、定期接種化の候補として検討価値があると考えられた。

② 原らは、ロタウイルスワクチンの有効性を評価するために、急性胃腸炎症状（嘔吐、下痢、発熱など）で受診した100名の対象全例に対して「迅速検査」を実施し、陽性の場合を症例、陰性の場合を対照とすることとしていたが、2021シーズンは全例ロタウイルス陰性であった。すなわち、ロタウイルス感染症患者を登録できず、ワクチンの有効率の評価はできなかった。2020年10月のロタウイルスワクチンの定期接種化に加え、新型コロナウイルス感染症の流行に伴う保健予防行動の徹底がロタウイルス感染症の流行を抑制したと考えられた。

③ 森川らは、おたふくかぜワクチンを1回接種した男性11名、女性12名（年齢中央値：1歳7か月）に対して抗体価を解析した結果、計23名中、中和抗体を保有していたのは1名のみで、抗体価はワクチン株に対しては8倍、流行株に対しては4倍であった。また、IgG 抗体の EIA 価では、陽性レベルの4以上であった対象者は9名と半数に満たなかった。なお、中和抗体価を有していた1名の EIA 価は2.4と判定保留域であった。おたふくかぜワクチン1回接種後の抗体価の上昇は限定的であり、中和抗体価と IgG 抗体価には乖離があるという結果であった。今回は中和抗体価を有する対象者が少なく、ワクチン株と野生株に対する抗体価の差異を評価できなかった。次年度以降、ワクチン2回接種者を対象に調査の継続を予定している。

5）情報発信・広報啓発分科会

① 伊藤らを中心に計26人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告2021年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices － United States, 2021-22 Influenza Season（MMWR Recomm Rep. 2021; 70（5）: 1-28）」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、2021年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫（監修））。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されているものである。2021年勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人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、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策を考慮したインフルエンザワクチンの使用方法や役割、インフルエンザワクチンの接種時期に関する事項や、過去の接種歴を踏まえた月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数、米国で利用可能なワクチン製剤9種類（不活化インフルエンザワクチン（IIV）、遺伝子組み換えインフルエンザワクチン（RIV）、および弱毒生インフルエンザワクチン（LAIV））の適応や禁忌・慎重投与、インフルエンザワクチンと他のワクチンとの同時接種における留意点、などが明記されている。

② 伊藤らは、厚生労働省による HPV ワクチン接種勧奨の2022年4月からの再開を受け、20歳～24歳の女性1000人を対象とした Web 調査を実施中で

ある（2022年2月～3月、横断調査）。20歳～24歳の女性は、積極的勧奨が控えられていた時期であり、キャッチアップ接種の対象となりうる年齢層である。そこで、これらの年齢層の女性におけるHPVワクチンの接種意向、および接種意向に関連する要因を明らかにすることを目的としている。結果指標は、HPVワクチンの接種歴および未接種者における接種意向とする。また、接種および接種意向に関連する要因として、年齢、学歴、職業、所得、性交頻度、子宮頸がんに関する知識、HPVワクチン・子宮頸がんに関する情報源、近親者の子宮頸がん既往歴、子宮頸がん検診受診状況、医師・看護師の勧奨、費用負担、HPVワクチンの安全性・有効性に関する考え（信頼感・忌避感）、ヘルスリテラシー、積極的接種勧奨再開の影響などを検討する予定である。

加えて、11歳～24歳のこどもを持つ30歳～49歳の母親2000人を対象としたWeb調査も実施している（2022年2月～3月、横断調査）。これらの年齢層のこどもがHPVワクチン接種を受けるかどうかは、母親の意向が大きく影響することが考えられるため、母親がこどもにHPVワクチン接種を勧奨するかどうか、およびその接種勧奨に関連する要因を明らかにする。こどもへの接種勧奨に関連する要因として、こどもの年齢・性別、母親の年齢、学歴、職業、所得、性交頻度、子宮頸がんに関する知識、HPVワクチン・子宮頸がんに関する情報源、母親および近親者の子宮頸がん既往歴、母親の子宮頸がん検診受診状況、医師・看護師の勧奨、HPVワクチンの安全性・有効性に関する考え（信頼感・忌避感）、ヘルスリテラシー、積極的接種勧奨再開の影響などを検討する。

Ⅱ. 分担研究報告書

令和２年度 繰越研究課題

厚生労働省意向による特定研究

1）新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)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

大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究
～新型コロナワクチンの副反応について～

共同研究者　小西　絢子　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　松浦　知香　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者　大藤さとこ　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　加瀬　哲男　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学医学部・附属病院事務局
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
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　吹田安佐詠　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　迎　恵美子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　笠松　彩音　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　掛屋　　弘　大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
研究協力者　城戸　康年　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　中釜　　悠　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　仁田原裕子　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　金子　幸弘　大阪市立大学大学院医学研究科細菌学
研究協力者　金子　　明　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者　山口　悦子　大阪市立大学大学院医学研究科医療の質・安全管理学
共同研究者　小宮枝里子　大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学
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

研究要旨

医療従事者を中心とした健康成人における新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応の発現状況を検討した。

対象は、大阪市立大学医学部附属病院、大阪市立大学医学部・医学研究科・看護学研究科、大阪市健康局、おおさか臨床試験ボランティアの会のいずれかに所属する20～64歳の健康成人である。登録時に、ワクチン接種意向の有無と基本特性について情報を収集した。接種意向あり群に登録されたものは、新型コロナウイルスワクチンの接種後、24時間以内、48時間以内、および48時間～１週間以内の期間に発現した副反応と、その重症度について報告した。

2021年３月３日から2021年10月31日までに登録された504名のうち、ファイザー社製ワクチン（BNT162b２）を２回接種し、接種後24時間以内、48時間以内、および48時間～１週間以内の副反応調査の全ての項目に回答した460名（男性148名、女性312名、平均年齢41.9歳）について中間解析を行った。１回目接種後・２回目接種後ともに、接種後24時間以内に報告された症状から、アナフィラキシーと判断された対象者はいなかった。１回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人が90%、いずれかの全身反応を示した人が60% であった。２回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人は97%、いずれかの全身反応を示した人は87% であった。報告された副反応のうち、接種部位の疼痛、倦怠感、筋肉痛、頭痛、関節痛の頻度が高かった。いずれの副反応も軽度なものが多く、時間の経過とともに軽快した。２回目接種では、１回目接種と比べて、副反

応の出現頻度は高かった。副反応は男性よりも女性で見られる頻度が高く、年齢が若い層で全身反応が多く見られた。

A. 研究目的

2019年12月に中国で発生し、2020年3月に世界保健機関（WHO）によりパンデミック（汎流行）の状態にあると表明された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、全世界に流行が拡大し、甚大な影響を及ぼし続けている。2022年1月末現在、全世界の感染者数は3億7300万人、死亡者数は560万人に達した。日本国内においても感染者数は累計266万人、死亡者数は18700人に達している。

新型コロナウイルスワクチンが開発・上市された後、全世界でその接種が行われている。各国での研究によりワクチンの有効性と安全性が明らかになってきているが、国内データが十分でない現状においては、市販後の有効性と安全性の評価が従来のワクチン以上に重要である。

そこで本研究では、医療従事者を中心とした健康成人における新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応の発現状況を検討した。

B. 研究方法

デザインは前向きコホート研究である。研究実施期間は、研究実施計画の公開日から2023年3月31日である。

対象者の選択基準は以下の通りである。

以下1）、2）、3）すべてを満たす者

1）以下（a）～（d）のいずれかに該当する者
   （a）大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者
   （b）大阪市健康局（大阪市保健所を含む）の職員
   （c）大阪市立大学医学部・医学研究科・看護学研究科の教職員・学生
   （d）大阪市立大学医学部附属病院「おおさか臨床試験ボランティアの会」会員
2）年齢20～64歳
3）研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者

また、以下の基準1）～4）のいずれかに該当する対象者は、本研究の対象者から除外した。

1）ワクチン接種の禁忌に該当する者
2）過去に新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者（治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加を含む）
3）過去に新型コロナウイルス感染症と診断されたことがある者
4）その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適格と判断した者

研究登録時に、ベースライン調査として性別、年齢、身長、体重、基礎疾患、生活習慣などの基本特性について情報を収集した。また、今後3ヵ月以内のワクチン接種意向について尋ねた。接種意向あり群として登録された者は、予防接種法の下で日本で薬事承認された内容に基づき新型コロナウイルスワクチンの接種を受けた。接種日やスケジュールは、所属機関あるいは市町村で定められた方法に従った。1回目接種後、2回目接種後の24時間以内、48時間以内、および48時間～1週間以内の期間に発現した副反応と、それらの症状による医療機関受診状況について報告した。副反応は、局所反応（接種部位の発赤、腫脹、硬結、疼痛、掻痒感、熱感）と、全身反応（発熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛、頭痛、悪寒、嘔気、下痢、発疹）に分け、それぞれの程度について重症度分類に基づき評価を行った（表1）。アナフィラキシーの判断は、Brighton分類[1)]により行った。

ワクチン接種後の副反応の頻度分布について集計を行い、カイ2乗検定またはFisherの正確検定を用いて解析した。有意水準は5%とした。

（倫理面への配慮）

本研究への参加依頼の際は、対象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。本研究計画は、2021年3月1日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会（認定番号：CRB5200004）の承認ならびに大阪市立大学医学部附属病院長の実施許可を得た。また、2021年3月3日に臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）で研究の実施計画が公表された（臨床研究実施計画番号：jRCT1051200143）。

C. 研究結果

2021年3月3日（研究開始日）～2021年10月31日に登録された504名のうち、ファイザー社製

ワクチン（BNT162b2）を2回接種し、接種後24時間以内、48時間以内、48時間～1週間以内の計6回の副反応調査の全ての項目に回答した460名の対象者について、中間解析を行った。平均年齢は41.9歳であった。対象者の職種を表2、特性を表3、基礎疾患を表4に示す。

1回目接種後24時間以内に報告された症状からみて、Brighton分類によりアナフィラキシーと判断された対象者はいなかった。1回目接種後48時間以内と48時間～1週間以内の副反応の頻度分布を図1に示す。1回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人が90%、いずれかの全身反応を示した人が60%であった。局所反応では、接種部位の疼痛が最も多く（88%）、次いで熱感（22%）、腫脹（14%）が多かった。全身反応は、筋肉痛が最も多く（46%）、次いで倦怠感（26%）、頭痛（19%）が報告された。接種後48時間～1週間以内では、いずれかの局所反応を示した人が37%、いずれかの全身反応を示した人は27%であり、その頻度は接種後48時間以内よりも減少していた。局所反応では、接種部位の疼痛が最も多く（30%）、次いで掻痒感（6.1%）がみられた。全身反応は、筋肉痛が最も多く（17%）、次いで頭痛（11%）、倦怠感（10%）であった。副反応の重症度は、局所反応・全身反応ともにMildが多く、Severeはほとんど見られなかった。

2回目接種後24時間以内に報告された症状からみて、Brighton分類によりアナフィラキシーと判断された対象者はいなかった。2回目接種後48時間以内と48時間～1週間以内の副反応の頻度分布を図2に示す。2回目接種後48時間以内に、いずれかの局所反応を示した人は97%、いずれかの全身反応を示した人は87%であり、全身反応を示した人の割合が1回目接種後よりも多かった。局所反応では、接種部位の疼痛が1回目接種後と同様最も多く報告され（91%）、次いで熱感（41%）、腫脹（32%）であった。全身反応は、倦怠感が最も多く（76%）、次いで筋肉痛（60%）、頭痛（57%）、関節痛（42%）であった。接種後48時間～1週間以内では、局所反応を示した人が52%、全身反応を示した人が47%で、その頻度は接種後48時間以内よりも減少していた。局所反応では、接種部位の疼痛が最も多く報告され（40%）、次いで掻痒感（21%）がみられた。全身反応は、倦怠感が最も多く（32%）、次いで頭痛（25%）、筋肉痛（22%）であった。副反応の重症度は、1回目接種後と同様Mildが多くみられたが、48時間以内の全身反応の倦怠感（Mild vs Moderate 26% vs 42%）、頭痛（25% vs 27%）、悪寒（13% vs 18%）においてMildよりもModerateが多く見られた。

副反応の頻度が多かった2回目接種後48時間以内について、男女別・年齢別に検討を行った。男女別での検討（図3,4）では、女性は男性に比べて多くの項目で副反応の割合が高かった。特に、局所反応で発赤（10% vs 19%, p=0.01）、掻痒感（6% vs 22%, p<0.01）、熱感（32% vs 45%, p=0.01）、全身反応で関節痛（34% vs 46%, p=0.01）、頭痛（45% vs 63%, p<0.01）で女性で割合が有意に高かった（表5）。年齢別での検討（図5, 6, 7）では、全身反応の多くの項目で若年者の方が副反応の割合が高かった。特に倦怠感（82% vs 77% vs 67%, p=0.01）、筋肉痛（72% vs 58% vs 48%, p<0.01）、関節痛（48% vs 44% vs 33%, p=0.04）、頭痛（62% vs 59% vs 48%, p=0.04）、悪寒（43% vs 33% vs 24%, p<0.01）で年齢が若いほど割合が有意に多かった。一方、局所反応では一定した傾向は見られなかった（表6）。

D. 考察

本研究では、大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者を中心とした20～64歳の集団における、ファイザー社製ワクチンBNT162b2接種後の副反応の発現頻度について検討を行った。対象者の多くが、1回目接種後、2回目接種後の両方で局所反応または全身反応を示していたが、重篤なものは少なく、いずれの副反応も時間の経過とともに改善が見られた。

接種後いずれかの局所反応を示した人は、1回目接種後90%、2回目接種後97%であり、英国からの報告[2]と比較すると、局所反応の頻度は高かった。項目別では、接種部位の疼痛が最も多く見られたが、この傾向は、BNT162b2の第2/3相試験[3]，厚生労働省研究班（伊藤班）[4]，韓国[5,6]，英国[2]の報告と同様であった。

接種後いずれかの全身反応を示した人は、1回目接種後60%、2回目接種後87%であり、英国[2]からの報告と比較すると、全身反応の頻度は高い傾向であった。項目別にみると、本検討では倦怠感・筋肉痛が多く見られたが、この傾向は、BNT162b2の第2/3相試験[7]、伊藤班[4]、韓国[5,6]、スロベキア[8]の報告と同様であった。

局所反応・全身反応の重症度は、軽度なものがほ

とんどであった。この傾向は、BNT162b2の第2/3相試験[7]や韓国[5,6]の報告と同様であった。

男性よりも女性の方で局所反応・全身反応の頻度が高かったが、この傾向は伊藤班[4], 韓国[5,6], 英国[2], スロベキア[8]の報告結果と一致していた。より年齢が若い層で全身反応が多い傾向があったが、局所反応では明らかな傾向は認められなかった。韓国[5,6]・スロベキア[8]の報告では、局所反応と全身反応のいずれにおいてもより年齢が若い層で高い傾向がみられており、本検討とは一致しなかった。

E. 結論

医療従事者を中心とした集団において、ファイザー社製ワクチンBNT162b2接種後に、多くの対象者が副反応を報告した。報告された副反応のうち、接種部位の疼痛、倦怠感、筋肉痛、頭痛、関節痛の頻度が高かった。いずれの副反応も軽度なものが多く、時間の経過とともに軽快した。2回目接種では、1回目接種と比べて、副反応の出現頻度は高かった。副反応は男性よりも女性で見られる頻度が高く、より年齢が若い層で全身反応が多く見られた。これらの知見は、これまでに発表された報告とおおむね同様の結果であった。

謝辞

本研究の実施にあたり、プロトコルレビュー、データセンター並びにデータマネジメント、モニタリング業務、臨床研究コーディネーター業務をお引き受けくださいました吉田寿子先生、小野寺理恵先生、太田恵子先生、藤井比佐子先生、山田友紀先生、八木涼子先生（いずれも大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、新谷歩教授（大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学、大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、登録作業をお手伝いくださいました箱田明俊先生（大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、ならびに、抗体価測定のための採血業務をお引き受けくださいました久保田浩主幹（大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査部）に深く御礼申し上げます。

文献

1） Ruggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2007;25(31):5675-5684. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.064.

2） Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infectious Diseases 2021;21(7):939-949. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00224-3.

3） Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. New England Journal of Medicine 2020;383(27):2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

4） 厚生労働省研究班（伊藤班）. ワクチン安全性コホート調査 健康観察日誌集計の中間報告（令和3年9月10日）https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830659.pdf（2022年1月31日アクセス）.

5） Bae S, Lee YW, Lim SY, et al. Adverse Reactions Following the First Dose of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine and BNT162b2 Vaccine for Healthcare Workers in South Korea. Journal of Korean Medical Science 2021;36(17). DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e115.

6） Lee YW, Lim SY, Lee JH, et al. Adverse Reactions of the Second Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Healthcare Workers in Korea. J Korean Med Sci 2021;36(21):e153. (In eng). DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e153.

7） Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020;383(27):2603-2615. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

8） Riad A, Hocková B, Kantorová L, et al. Side Effects of mRNA-Based COVID-19 Vaccine: Nationwide Phase IV Study among Healthcare Workers in Slovakia. Pharmaceuticals (Basel) 2021;14(9) (In eng). DOI: 10.3390/ph14090873.

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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．副反応の重症度分類

	Mild	Moderate	Severe
局所反応 (発赤・腫脹・硬結以外) 全身反応 (発熱・発疹以外)	日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	日常生活ができない
発赤・腫脹・硬結	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじや肩を超える
発熱	37.5～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0℃以上
発疹	薬は不要	薬が必要	薬が必要 ＋ 疼痛・潰瘍・落屑あり

表２．対象者の職種

全体(N=460)	n (%)
大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者	267(58)
大阪市立大学医学部・医学研究科・看護学研究科の教職員・学生	156(34)
大阪市健康局の職員	15(3)
おおさか臨床ボランティアの会の会員	22(5)

表３．対象者の特性

全体(N=460)	n (%) [範囲]
性別	
男性	148 (32)
女性	312 (68)
年齢	
平均	41.9 [20-63]
20-29 歳	79 (17)
30-39 歳	97 (21)
40-49 歳	160 (35)
50-59 歳	109 (24)
60-64 歳	15 (3)
BMI	
平均	22.1[15.8-35.5]
<18.5	56 (12)
18.5-25	325 (71)
≧25	79 (17)
喫煙歴	
吸わない	382 (83)
やめた	61 (13)
現在あり	17 (4)
飲酒歴	
飲まない	141 (31)
やめた	40 (9)
現在あり	279 (61)

表４．対象者の基礎疾患

全体(N=460)	n (%)
高血圧	45 (10)
糖尿病	8 (2)
高脂血症	40 (9)
悪性腫瘍	6 (1)
脳血管疾患	4 (1)
心疾患	13 (3)
呼吸器疾患	44 (10)
消化器疾患	25 (5)
肝胆膵疾患	17 (4)
腎疾患	11 (2)
血液疾患	4 (1)
神経・筋疾患	1 (0)
骨・関節疾患	15 (3)
精神疾患	8 (2)
甲状腺疾患	10 (2)
免疫疾患	8 (2)

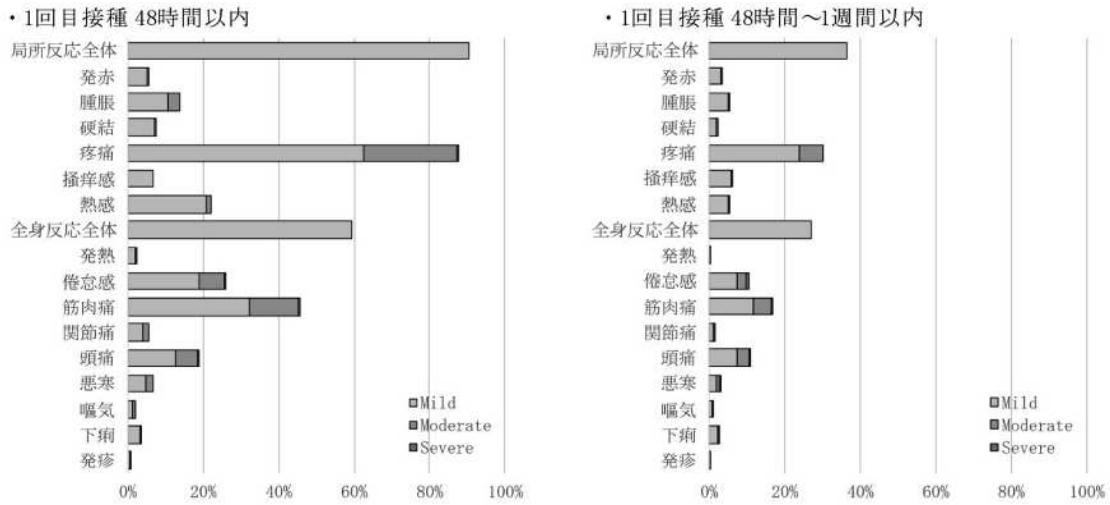


図１．副反応比較(1 回目接種後、全体)

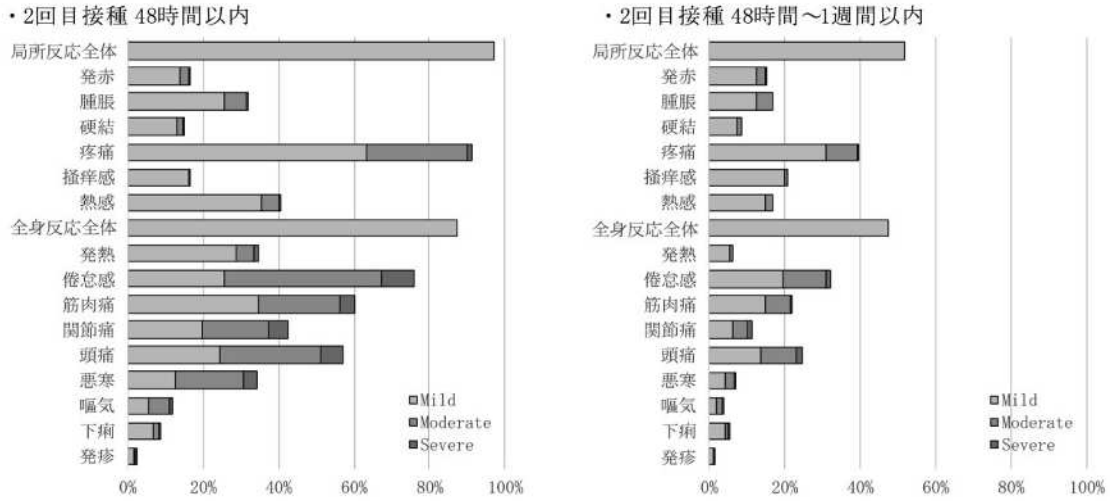


図２．副反応比較(2 回目接種後、全体)

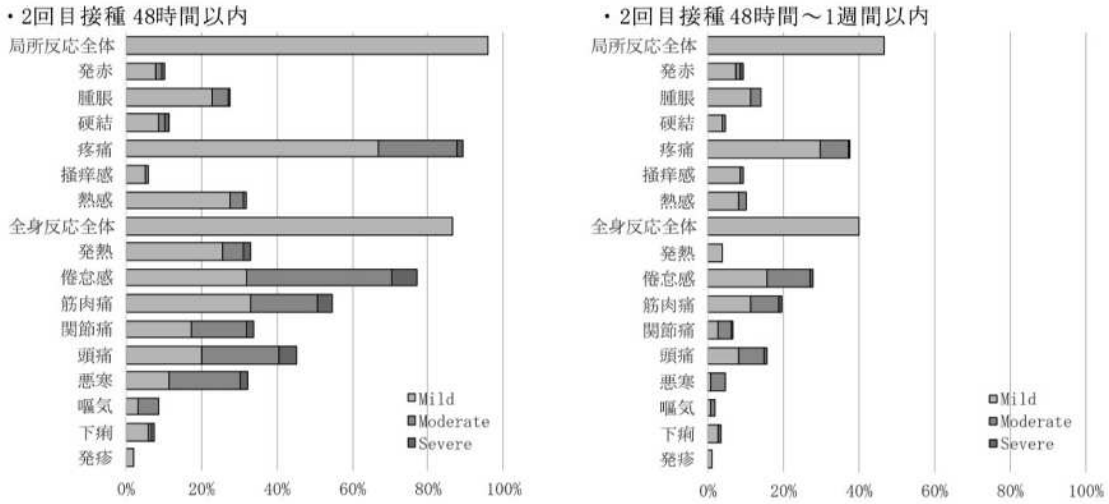


図３．副反応比較(2 回目接種後、男性)

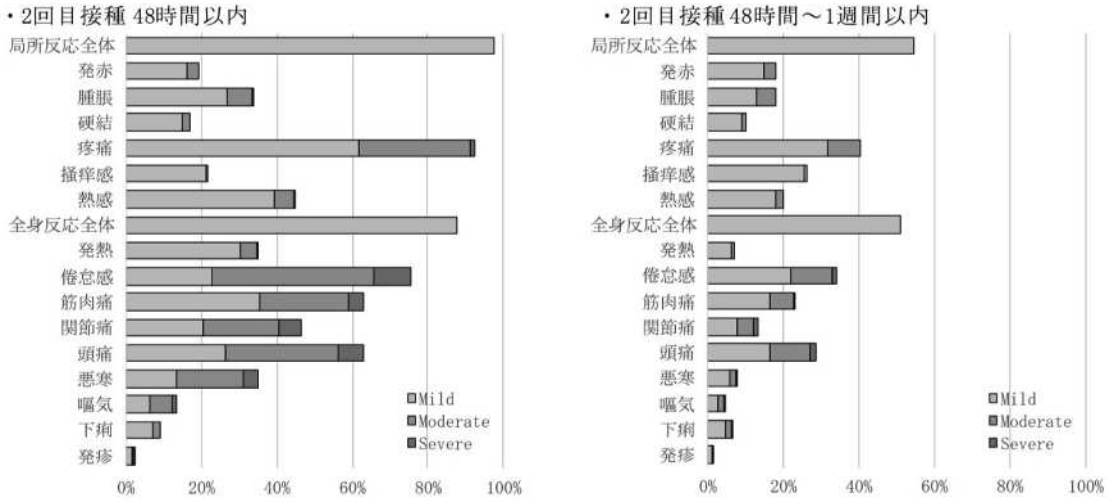
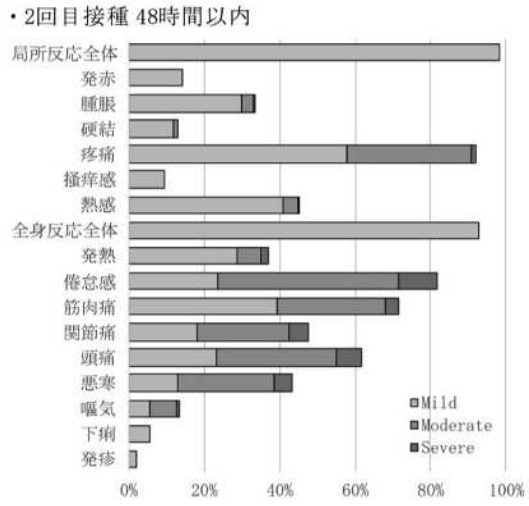


図４．副反応比較(2 回目接種後、女性)

表５．２回目接種後の副反応の比較(男女別、有意差が認められた項目のみ抜粋)

	n (%)		P 値*
	男性(N=148)	女性(N=312)	
接種後 48 時間以内			
局所反応			
発赤	15 (10)	60 (19)	0.01
掻痒感	9 (6)	68 (22)	<0.01
熱感	47 (32)	140 (45)	0.01
全身反応			
関節痛	50 (34)	145 (46)	0.01
頭痛	67 (45)	196 (63)	<0.01

*カイ 2 乗検定または Fisher の正確検定



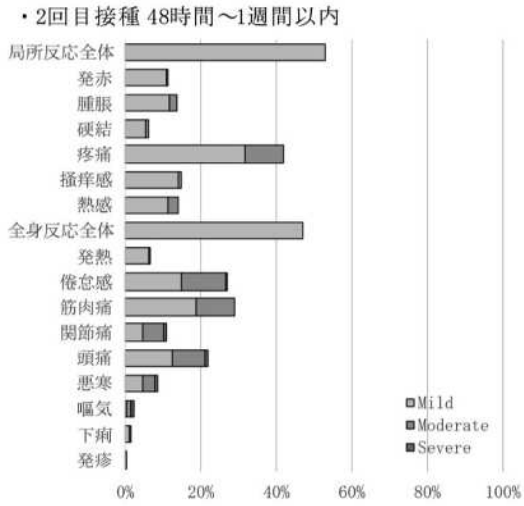
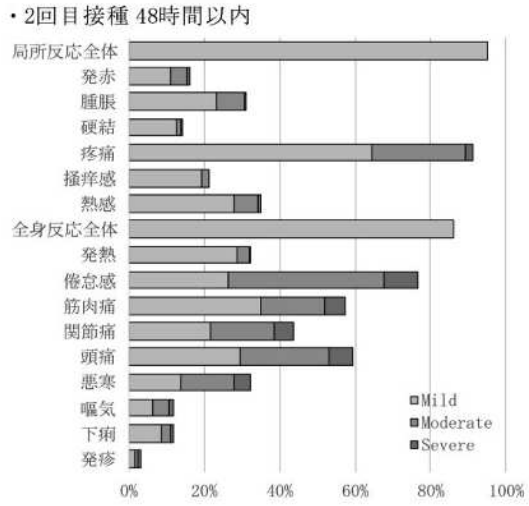


図５．副反応比較(2 回目接種後、20-39 歳)



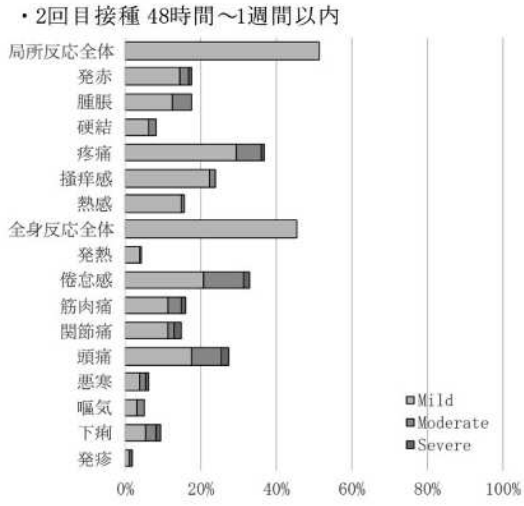
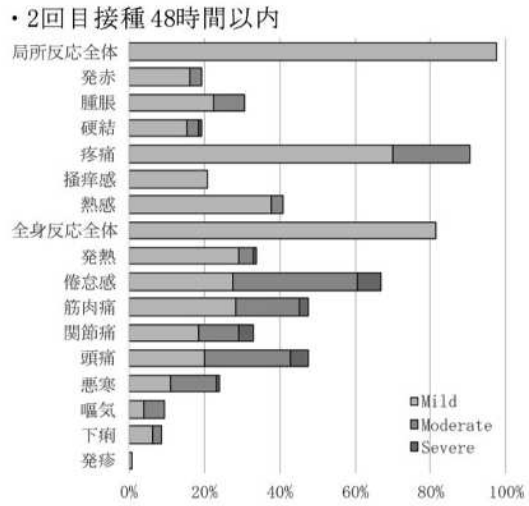


図６．副反応比較(2 回目接種後、40-49 歳)



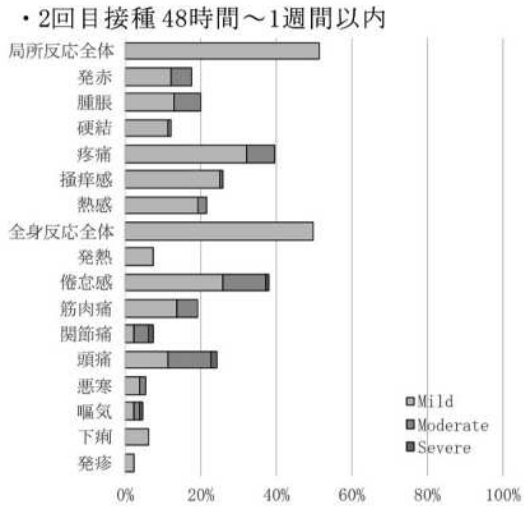


図７．副反応比較(2 回目接種後、50-65 歳)

表６．２回目接種後の副反応の比較(年齢別、有意差が認められた項目のみ抜粋)

	n (%)			P 値*
	20-39 歳（N=176）	40-49 歳（N=160）	50-64 歳（N=124）	
接種後 48 時間以内				
局所反応				
掻痒感	17 (10)	34 (21)	26 (21)	0.01
全身反応				
全体	163 (93)	138 (86)	101 (81)	0.01
倦怠感	144 (82)	123 (77)	83 (67)	0.01
筋肉痛	126 (72)	92 (58)	59 (48)	<0.01
関節痛	84 (48)	70 (44)	41 (33)	0.04
頭痛	109 (62)	95 (59)	59 (48)	0.04
悪寒	76 (43)	52 (33)	30 (24)	<0.01

*カイ 2 乗検定または Fisher の正確検定

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

大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究：免疫原性の評価（第二回中間報告）

研究協力者　松浦　知香　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　加瀬　哲男　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学医学部・附属病院事務局
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
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　吹田安佐詠　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　迎　恵美子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　小西　絢子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　笠松　彩音　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　掛屋　　弘　大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
研究協力者　城戸　康年　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　中釜　　悠　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　仁田原裕子　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　金子　幸弘　大阪市立大学大学院医学研究科細菌学
研究協力者　金子　　明　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者　山口　悦子　大阪市立大学大学院医学研究科医療の質・安全管理学
共同研究者　小宮枝里子　大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学
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

研究要旨

本研究の目的は、健康成人における BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の免疫原性を 2 種類の測定試薬を用いて評価することである。本研究は2021年 3 月から大阪市立大学医学部附属病院で実施中の前向きコホート研究であり、年齢が20～64歳で、SARS-CoV-2 感染歴がなく、BNT162b2 ワクチンを 2 回接種した385名（主に医療従事者；男性 126名、女性 259名；年齢の中央値 43歳）を対象とした。1 回目接種前（S1）、2 回目接種前（S2）、2 回目接種後 4 週間（S3）、2 回目接種後 6 カ月（S4）の 4 回の採血を行い、抗 SARS-CoV-2 receptor binding domain（RBD）スパイク抗体を Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant（Abbott Laboratory）および Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S（Roche Diagnosis）により測定した。Architect で測定した幾何平均抗体価（GMT）[AU/mL] は、12（S2），693（S1），6997（S2），1030（S3）であった。一方、Elecsys で測定した GMT [U/mL] は0.4（S0）、24（S1）、899（S2）、653（S3）であった。S3/S2 の GMT 比は、Architect では0.15、Elecsys では0.73であった。各時点における抗体保有率（Architect では≧1280[AU/mL]、Elecsys では＞210[U/mL]）は、Architect では 0%、25%、99%、38% であり、Elecsys では 0%、4%、98%、95% であった。年齢層別の GMT は、ワクチン接種後のすべての時点において、測定試薬にかかわらず、高年齢層で有意に低かった（P＜0.01）。性別による有意差はなく、BMI による比較では一貫した所見は得られなかった。抗 RBD 抗体価は、2 つの測定試薬で異なる動態を示した。本研究は、単一の免疫測定法の結果は注意深く解釈する必要があることを示唆した。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の予防のため、革新的な技術を用いて開発されたmessenger RNA ワクチン［1, 2］は、認可前の第３相臨床試験（無作為化比較試験）において高い有効性が報告された［3, 4］。市販後の有効性評価についても、本来であれば、ワクチン接種者と非接種者の比較により行うことが望ましいが、日本ではCOVID-19の発症率が低いため、多数の対象者を必要とすることから、実行可能性の点で困難である。

一方、抗 SARS-CoV-2受容体結合ドメイン（RBD）スパイク蛋白 IgG（抗 RBD）価は、ウイルス中和抗体価［5、6］や臨床的有効性［7、8］と相関を示し、COVID-19ワクチンの免疫原性を血清学的に推定する簡易な指標として有用である。抗RBD 抗体価の測定方法は数多く存在し［9］、異なる測定法間の相互比較も可能であるが［10］、完全な互換性はないと考えられている［11］。また、同一集団において、異なる測定試薬を用いて抗体価を評価した公表済みの研究は限られている。

ワクチン接種後の抗体価は、時間の経過とともに徐々に低下する傾向にある［12、13］。また、ワクチン接種後の抗体応答を減弱させる要因として、高齢［14-16］、男性［14-16］、COVID-19感染歴［15、17］、免疫抑制剤・抗がん剤投与［14、16、18、19］、透析治療［20］、がん［21］、糖尿病［14］、高血圧［14］、心臓病［14］、自己免疫疾患［14］などの基礎疾患、飲酒歴［16］などである。しかし、特にアジア人においては、十分なエビデンスが蓄積されていない。

日本では、2021年２月14日にファイザー社製のBNT162b2 ワクチン、2021年５月21日にモデルナ社製の mRNA-1273ワクチンとアストラゼネカ社製の ChAdOx1nCoV-19ワクチンが承認された。本研究は、医療従事者を主な対象とした市販後観察研究であり、日本で初めて承認された BNT162b2ワクチン接種後の抗 RBD 抗体価を、２種類の免疫測定法（試薬）を用いて２回目接種後６カ月まで詳細に評価した。また、観察期間中の抗体応答に及ぼす年齢、性別、BMI の影響も検討した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

前向きコホート研究（市販後ワクチンの観察研究）

2. 実施期間

実施計画の公表日～2023年３月31日

3. 対象者の選択基準

以下１）、２）、３）すべてを満たす者から参加を募集する。

１）以下（a）～（d）のいずれかに該当する者
- （a）大阪市立大学医学部附属病院の医療従事者
- （b）大阪市健康局＊の職員
- （c）大阪市立大学医学部・医学研究科の教職員・学生
- （d）大阪市立大学医学部附属病院「おおさか臨床試験ボランティアの会」会員＃

２）年齢20～64歳

３）研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者

＊　大阪市保健所を含む

＃　（a）（b）（c）で目標登録数が達成できない見込みとなった場合に参加を募集する

4. 対象者の除外基準

以下１）～４）のいずれかに該当する者は除外する。

１）ワクチン接種の禁忌に該当する者

２）過去に新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者（治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加を含む）

３）過去に新型コロナウイルス感染症と診断されたことがある者

４）その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適格と判断した者

5. 情報収集

登録時に、性別、年齢、身長、体重、基礎疾患または病歴、喫煙習慣、飲酒習慣などの基本的な特性に関する情報を、REDCap システムを用いて参加者本人から入手した。採血は、１回目接種前１週間以内（S0）、２回目接種前１週間以内（S1）、２回目接種後４～５週後（S2）、２回目接種後６カ月（24～28週）後（S3）の４時点で行った。

6. 抗体価の測定

Anti-RBD と SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドタンパク質を標的とする IgG の力価（anti-N）は、採取した血液検体から Architect SARS-CoV-2 IgG Ⅱ Quant（Abbott Laboratories, Illinois,

USA）[22] と Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S（Roche Diagnostics, Basel, Switzerland）[23] の 2 種類の測定試薬を用いて測定した。

（ⅰ）Architect（Abbott 社）

添付文書によると、抗 RBD 抗体検査の陽性のカットオフ値は≧50[AU/mL] で、定量範囲は6.8～40,000[AU/mL] であった。また、回復者血漿における「高力価」の FDA（Food and Drug Administration）基準に基づき、防御レベルの抗体価を抗 RBD IgG 力価≧1280[AU/mL] と定義した [24]。抗 N 抗体陽性のカットオフ値は、添付文書によると≧1.4[AU/mL] であった。

（ⅱ）Elecsys（Roche 社）

添付文書によると、抗 RBD 抗体陽性のカットオフ値は≧0.8[U/mL] で、定量範囲は0.4～2,500[U/mL] であった．Architect と同様に、FDA の基準に基づき、防御レベルの抗体価を抗 RBD IgG 力価＞210[U/mL] と定義した [24]。抗 N 抗体陽性のカットオフ値は、添付文書によると≧1.0[U/mL] であった。

7. 統計解析

幾何平均抗体価（GMT）、GMT 比、抗体陽性率（Architect は≧50[AU/mL]，Elecsys は≧0.8[U/mL]）、抗体保有率（Architect は≧1280[AU/mL, Elecsys は＞210[U/mL]）の算出を行った。層別解析では、年齢は10歳ごとに 5 区分（20-29/30-39/40-49/50-59/60-64）、BMI（kg/m^2）は体重／（身長）^{2} として算出し、低体重・肥満の日本基準に基づき 3 区分（＜18.5/18.5-24.9/≧25）に分けて算出した。

年齢、性別、BMI で層別した GMT と GMT 比は Jonckheere-Terpstra 傾向検定で、抗体陽性率と抗体保有率は Mantel- Haenstzel の χ^2 検定または Fisher の正確検定で比較検討した。さらに、各時点での抗 RBD 抗体価を目的変数とし、年齢（1年上昇ごと）、性別（男性に対して女性）、BMI [kg/m^2]（1 上昇ごと）を説明変数として、重回帰分析を実施した。

解析には SAS バージョン9.4と R（v 4.1.0）を使用した。$P<0.05$ を統計学的に有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、2021年 3 月 1 日に大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会（認定番号：CRB5200004）の承認ならびに大阪市立大学医学部附属病院長の実施許可を得た。また、2021年 3 月 3 日に臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）で研究の実施計画が公表された（臨床研究実施計画番号：jRCT1051200143）。

B. 研究結果（2021年11月までの中間報告）

1. 解析対象者

2021年11月14日時点で、508名中388名が 2 回のワクチン接種と 4 回の抗体価測定を終了した。期間中の抗 N 抗体が両測定法で陽性の 3 名は、SARS-CoV-2 に自然感染したものと判断し、解析から除外した。したがって、385人が解析対象となった。全員がファイザー社製の BNT162b2 ワクチンの接種を受けており、1 回目と 2 回目の接種間隔の中央値は21日（範囲19～28日）であった。

対象者の特徴を表 1 に示す。約 3 分の 2 は医療従事者（72%）、女性（67%）であった。年齢層は40-49歳が最も多かった（34%）。参加者の72%は BMI が正常範囲（18.5-24.9）であった。

2. 全対象者における抗 RBD 抗体価の経時的変化（図1、a-d）

Architect で測定した抗体価は、初回接種後（S1）急速に上昇し、S2 でさらに上昇したが、S3 では大きく低下した（図1-a）。S0 から S1 までの GMT 比は599倍、S1 から S2 までの GMT 比は10倍であったが、S2 から S3 にかけては0.15倍まで減衰した（図1-b）。一方、Elecsys で測定した抗体価は、緩やかな上昇を示したが（S1）、ほとんどの対象者では S2 で高力価まで上昇し、S3 では比較的高力価を維持した（図1-c）。S0 から S1 までの GMT 比は59倍、S1 から S2 までの GMT 比は38倍、S2 から S3 までは0.73倍であった（図1-d）。

S2 での Architect による抗体価は3名で40,000[AU/mL] 以上であった。一方、Elecsys で測定した抗体価は、S2 では43名、S3 で 7 名において2500[AU/mL] 以上であった。

また、Elecsys で測定した抗体価は、対象者の30%（116名）において、S2 よりも S3 の方が高かった。この116名では、Architect で測定した抗体価は S2 から S3 にかけて緩やかに低下していた（図２）。

3. 年齢、性別、BMI区分別の抗RBD抗体価の変化（図３）。

測定法にかかわらず、S1、S2、S3時点の抗RBD抗体価は、若年層に比べて高年齢層で低かった。一方、性別やBMI区分の違いによる抗RBD抗体価に明確な差は見られなかった。

4. 年齢区分、性別、BMI区分別に比較した抗RBD抗体のGMTとGMT比（表2）およびGMTの経時変化（図４）

（ⅰ）Architect（Abbott社）

S1、S2、S3のGMTおよびS3/S2のGMT比は、高年齢層で有意に減少した（P<0.01, P<0.01, P<0.01, P=0.03）。S3のGMTは、BMI≧25のカテゴリーで有意に低下した（P=0.01）。

（ⅱ）Elecsys（Roche社）

S1、S2、S3のGMTおよびS1/S0、S2/S0、S3/S2のGMT比は、高年齢層で有意に低かった（いずれもP<0.01）。S2/S1のGMT比はBMI≧25のカテゴリーで有意に低かった（P＝0.03）。

5. 年齢、性別、BMIカテゴリー別の抗体陽性率および抗体保有率（表3）

（ⅰ）Architect（Abbott社）

全体として、抗体陽性率（≥50[AU/mL]）はS0で1%、S1で99%、S2で100%、S3で100%、抗体保有率（≥1280[AU/mL]）はS0で0%、S1で25%、S2で99%、S3で38%であった。年齢層別に比較すると、S1およびS3の抗体保有率は、高年齢層で有意に低かった（それぞれP=0.02およびP<0.01）。BMIカテゴリー間で比較すると、S3ではBMI≧25のカテゴリーで抗体保有率が有意に低かった（P<0.01）。

（ⅱ）Elecsys（Roche社）

抗体陽性率（≥0.8[U/mL]）は、S0では１%未満、S1では97%、S2では100%、S3では100%、抗体保有率（>210[U/mL]）はS0では０%、S1では４%、S2では98%、S3では95%であった。年齢層別に比較すると、S3の抗体保有率は、高年齢層で有意に低かった（P＜0.01）。抗体陽性率および抗体保有率は、Architectでの測定と同様、性別による有意差は認められなかった。BMIカテゴリー間の比較では、S1においてBMI<18.5で抗体陽性率が有意に低かった（P=0.046）。

6. 重回帰分析による抗RBD抗体価の予測因子

年齢、性別、BMIを説明変数として含めた多変量解析を行った（表４）。年齢が高いほど、S1、S2、S3の抗体価が有意に低かった。性別はどちらの測定法でも抗体価と有意に関連しなかった。BMIが高いことは、ArchitectによるS0およびS1の抗RBD抗体価が高いことと有意に関連していた。

C. 考察

BNT162b2ワクチン２回接種後の免疫原性を２つの異なる免疫測定法で評価した結果、２回目接種４週後の抗体価は、FDA基準に基づき定義した防御レベルの価を十分達成した。一方、２回目接種から６ヵ月後の抗体価はArchitectで大きく低下し、Elecsysではあまり低下しなかった。いずれの測定系でも、ワクチン接種後のすべての時点において、若年層と比較して高齢層で抗RBD抗体価が有意に低く、性別による有意差はなかった。BMIに関しては、両測定法で結果は一貫していなかった。

抗体価の上昇やその持続については、年齢区分の違いにより有意差が認められた。同様の結果は他の論文でも報告されている［14-16］。加齢に伴い、免疫老化が進行し、ワクチンに対する免疫応答が低下することが指摘されている［25］。しかし、今回定義した基準では、60-64歳の対象者であっても、Elecsysによる２回目接種６カ月後の抗体保有率（>210[U/mL]）は86%に達していた。そのため、追加接種のタイミングを１種類の免疫測定法の結果のみで判断することは適切でないと考えられた。

抗RBD抗体価に性別による有意差は認められなかったが、男性では女性より低い抗体価が報告されている文献もある［14-16］。結果が一致しなかった原因として、人種や測定ポイントの違いなどが影響している可能性がある。

BMIについては、低体重と肥満の両方が、いくつかの時点で抗体価の低下と関連していた。BMIを連続変数とした場合、抗体応答の差を予測できないとする論文も過去に報告されている［13, 26］。本研究では、BMIをカテゴリー変数として解析したため、BMIがワクチン接種後の免疫反応に及ぼす影響が二峰性である可能性が示された。

２種類の試薬で測定された抗RBD抗体価は、有

意に異なる動態を示した。最も合理的な理由は、試薬の抗体検出方法の違いと考えられる［9］。Architect では化学発光微粒子免疫測定法（CMIA）［22］を用いており、二次抗体を用いてヒト IgG 抗体と抗原抗体反応を起こし、抗体価を測定する。一方、Elecsys では二次抗体を用いない二重抗原サンドイッチアッセイ法（DAGS）［23］を用いている。B 型肝炎ウイルスのコア抗体に対する DAGS は、CMIA よりも感度、特異性ともに優れていることが報告されている［27］。第二に、抗体の avidity（抗原に対する親和性）が経時的に変化することが考えられる。一般に、IgG の抗原に対する avidity は、ワクチン接種後初期は低いことが多い。接種後の時間が経過することや、ワクチンの追加接種により、誘発された抗体の成熟度が高まり、標的抗原に対する抗体の活性が上昇する。Elecsys は、設計上、より高い avidity を有する抗体を検出するように調製されている［28］。SARS-CoV-2 の感染既往がない者では、1 回の mRNA ワクチン接種で誘導される抗体の成熟度は不完全であり、高親和性抗体は 2 回の接種で初めて惹起される［29］。ウイルス性疾患の再感染リスクと血清 IgG の低親和性との関連性が報告されていることから、高親和性抗体と低親和性抗体を区別することは、臨床上重要な意味を持つ可能性がある［30］。ワクチン接種者における抗体価の成熟の動態については、評価が待たれるところである。

本研究の強みは、コンプライアンスが高い医療従事者を対象とすることで、事前に規定された時間間隔に沿って免疫原性データを得ることができたことである。また、検出機構の異なる 2 つの免疫測定プラットフォームに固有の抗体価の動態を明らかにできたことも強みである。

限界点としては、60 歳以上の参加者数が少ないことが挙げられる。さらに、抗 RBD 抗体価に加えて、中和抗体価や細胞性免疫など、他の免疫マーカーについても評価することが望ましかったと思われる。

D.　結論

医療従事者をはじめとする 20～64 歳の健康成人において、BNT162b2 ワクチン 2 回接種により、良好な抗 RBD 抗体応答が得られた。しかし、2 回目の接種から 6 カ月後の抗 RBD 抗体価は、試薬の種類により異なる動態を示した。本研究の結果は、単一の試薬から得られた測定結果は注意深く解釈する必要があることを示唆している。COVID-19 流行により、新規のウイルスやワクチンプラットフォームに直面していることを考えると、機能抗体やワクチン有効率との整合性を含め、各試薬の特性をより深く理解することが必要であると思われる。

また、高齢者ではワクチン接種後の抗体応答やその後の持続が若年者に比べて減弱していることが示された。性別や BMI については抗体価との明確な関連は認められなかった。今後は、基礎疾患や生活習慣など他の要因がワクチン接種後の免疫原性に及ぼす影響も評価する必要がある。

（謝辞）

本研究の実施にあたり、プロトコルレビュー、データセンター並びにデータマネジメント、モニタリング業務、臨床研究コーディネーター業務をお引き受けくださいました吉田寿子先生、小野寺理恵先生、太田恵子先生、藤井比佐子先生、山田友紀先生、八木涼子先生（いずれも大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、新谷歩教授（大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学、大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、登録作業をお手伝いくださいました箱田明俊先生（大阪市立大学医学部附属病院臨床研究・イノベーション推進センター）、ならびに、抗体価測定のための採血業務をお引き受けくださいました久保田浩主幹（大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査部）に深く御礼申し上げます。

（文献）

［1］U. Sahin, K. Karikó, Ö. Türeci, mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs, Nat Rev Drug Discov 13（10）（2014）759-80.

［2］M.A. Liu, A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies, Vaccines（Basel）7（2）（2019）.

［3］F.P. Polack, S.J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, N Engl J Med 383（27）（2020）2603-2615.

［4］L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, *et al.*, Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, N Engl J Med 384（5）（2021）403-

416.
[5] A. Wajnberg, F. Amanat, A. Firpo, D.R. Altman, M.J. Bailey, M. Mansour, *et al.*, Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months, Science 370(6521) (2020) 1227-1230.
[6] D. Peterhoff, V. Glück, M. Vogel, P. Schuster, A. Schütz, P. Neubert, *et al.* A highly specific and sensitive serological assay detects SARS-CoV-2 antibody levels in COVID-19 patients that correlate with neutralization, Infection 49 (1) (2021) 75-82.[7] P.B. Gilbert, D.C. Montefiori, A.B. McDermott, Y. Fong, D. Benkeser, W. Deng, et al., Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial, Science 375(6576) (2022) 43-50.
[8] S. Feng, D.J. Phillips, T. White, H. Sayal, P.K. Aley, S. Bibi, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection, Nat Med 27(11) (2021) 2032-2040.
[9] S.H. Safiabadi Tali, J.J. LeBlanc, Z. Sadiq, O.D. Oyewunmi, C. Camargo, B. Nikpour, *et al.* Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection, Clin Microbiol Rev 34(3) (2021).
[10] First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin; and First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: report of the seventy-second and seventy-third meetings. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1030, section 9.1.2, pp. 66-68; 31 https://www.who.int/publications/i/item/9789240024373)
[11] J. Perez-Saez, M.E. Zaballa, S. Yerly, D.O. Andrey, B. Meyer, I. Eckerle, *et al.* Persistence of anti-SARS-CoV-2 antibodies: immunoassay heterogeneity and implications for serosurveillance, Clin Microbiol Infect 27(11) (2021) 1695.e7-1695.e12.
[12] E.G. Levin, Y. Lustig, C. Cohen, R. Fluss, V. Indenbaum, S. Amit, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months, N Engl J Med 385 (24) (2021) e84.
[13] F. Campo, A. Venuti, F. Pimpinelli, E. Abril, G. Blandino, G. Conti, *et al.* Antibody Persistence 6 Months Post-Vaccination with BNT162b2 among Health Care Workers, Vaccines (Basel) 9(10) (2021)
[14] Y. Lustig, E. Sapir, G. Regev-Yochay, C. Cohen, R. Fluss, L. Olmer, *et al.* BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers, Lancet Respir Med 9(9) (2021) 999-1009.
[15] M. Psichogiou, A. Karabinis, G. Poulakou, A. Antoniadou, A. Kotanidou, D. Degiannis, *et al.* Comparative Immunogenicity of BNT162b2 mRNA Vaccine with Natural SARS-CoV-2 Infection, Vaccines (Basel) 9(9) (2021).
[16] T. Kageyama, K. Ikeda, S. Tanaka, T. Taniguchi, H. Igari, Y. Onouchi, *et al.* Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan, Clin Microbiol Infect 27(12) (2021) 1861.e1-1861.e5.
[17] J.E. Ebinger, J. Fert-Bober, I. Printsev, M. Wu, N. Sun, J.C. Prostko, *et al.* Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2, Nat Med 27(6) (2021) 981-984.
[18] S. Marinaki, S. Adamopoulos, D. Degiannis, S. Roussos, I.D. Pavlopoulou, A. Hatzakis, *et al.* Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients, Am J Transplant 21(8) (2021) 2913-2915.
[19] T. Goshen-Lago, I. Waldhorn, R. Holland, M. Szwarcwort-Cohen, A. Reiner-Benaim, Y. Shachor-Meyouhas, *et al.* Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer, JAMA Oncol 7(10) (2021) 1507-

1513.
[20]K. Yau, K.T. Abe, D. Naimark, M.J. Oliver, J. Perl, J.A. Leis, *et al.* Evaluation of the SARS-CoV-2 Antibody Response to the BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Hemodialysis, JAMA Netw Open 4(9) (2021) e2123622.
[21]L. Monin, A.G. Laing, M. Muñoz-Ruiz, D.R. McKenzie, I. Del Molino Del Barrio, T. Alaguthurai, *et al.*
Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study, Lancet Oncol 22(6) (2021) 765-778.
[22]SARS-CoV-2 Immunoassay. [(accessed on 8 December 2021)].Available online: https://www.corelaboratory.abbott/int/en/offerings/segments/infectious-disease/sars-cov-2
[23]Roche Diagnostics web site [(accessed on 8 December 2021)]. Available online: https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-sars-cov-2-s.html
[24]FDA Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of COVID-19 convalescent plasma for the treatment, reissued with revisions on 28 December 2021 [(accessed on 27 January 2022)]. https://www.fda.gov/media/141477/download
[25]G. A. Poland, I. G. Ovsyannikova, R. B. Kennedy, Personalized vaccinology: A review, Vaccine 36(36) (2018) 5350-5357.
[26]R. Pellini, A.Venuti, F. Pimpinelli, E. Abril, G. Blandino, F. Campo, *et al.* Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine, EClinicalMedicine 36 (2021) 100928.
[27]A. Li, Q. Yuan, Z. Huang, J. Fan, R. Guo, B. Lou, et al., Novel double-antigen sandwich immunoassay for human hepatitis B core antibody, Clinical Vaccine Immunol 17(3) (2010) 464-469
[28]Y. Nakagama, Y. Nitahara, N. Kaku, E. Tshibangu-Kabamba, Y. Kido, A Dual-Antigen SARS-CoV-2 Serological Assay Reflects Antibody Avidity, J Clin Microbiol (2021) JCM0226221.
[29]F. Struck, P. Schreiner, E. Staschik, K. Wochinz-Richter, S. Schulz, E. Soutschek, *et al.*, Vaccination versus infection with SARS-CoV-2: Establishment of a high avidity IgG response versus incomplete avidity maturation, J Med Virol 93(12) (2021) 6765-6777.
[30]G. Bauer, The potential significance of high avidity immunoglobulin G (IgG) for protective immunity towards SARS-CoV-2, Int J Infect Dis 106 (2021) 61-64.

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

松浦知香, 福島若葉, 加瀬哲男, 大藤さとこ, 近藤亨子, 松本一寛, 吹田安佐詠, 迎恵美子, 小西絢子, 笠松彩音, 城戸康年, 中釜悠, 掛屋弘, 廣田良夫. 医療従事者等を含む健康成人における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性. 第25回日本ワクチン学会学術集会（2021年12月4日, 軽井沢）

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

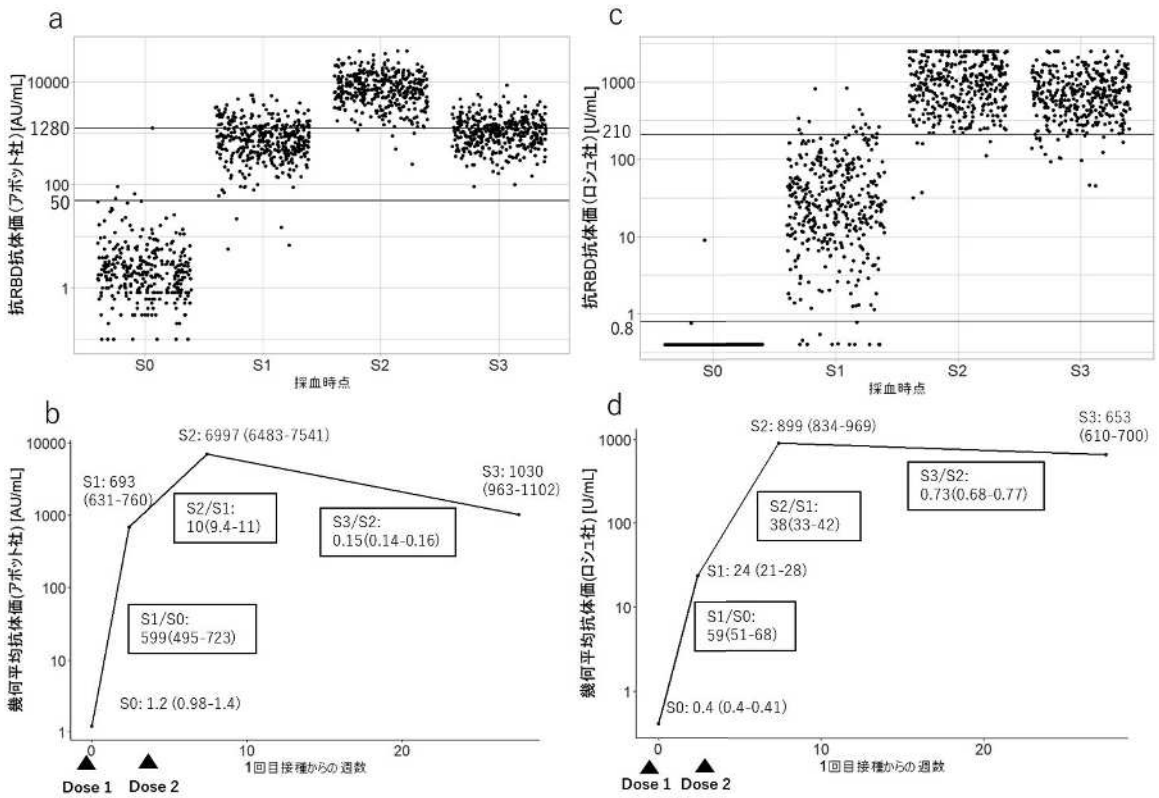
3. その他

なし

表１．対象者の特性(N=385)

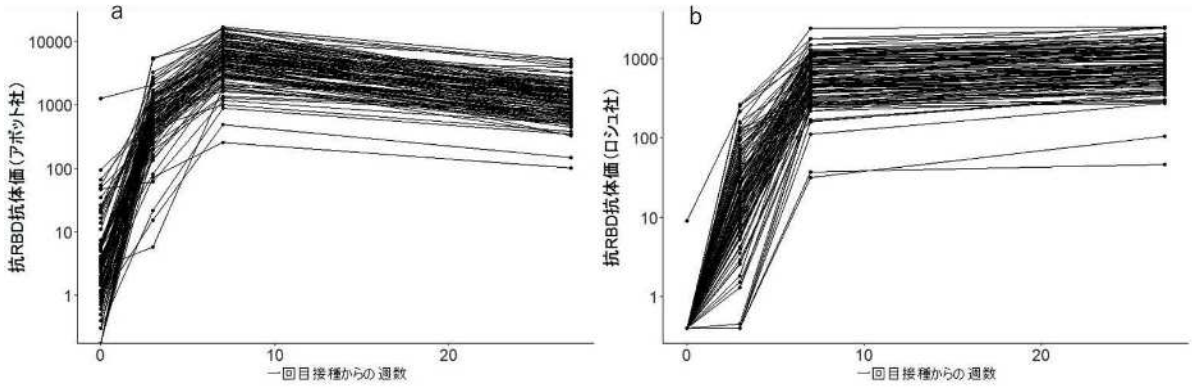
	n (%)		n (%)
職業		既往歴または基礎疾患	
医療従事者	279 (72)	高血圧	41 (11)
その他	106 (28)	糖尿病	7 (2)
民族性		脂質異常症	35 (9)
日本人	376 (98)	悪性新生物	5 (1)
日本人以外のアジア人	9 (2)	脳出血	1(<1)
性別		脳梗塞	2 (1)
男性	126 (33)	気管支喘息	22 (6)
女性	259 (67)	潰瘍性大腸炎	2 (1)
年齢区分		慢性腎疾患	2 (1)
中央値（範囲）	43 (20-63)	甲状腺機能亢進症	6 (2)
20-29 歳	63 (16)	甲状腺機能低下症	4 (1)
30-39 歳	88 (23)	関節リウマチ	3 (1)
40-49 歳	132 (34)	シェーグレン症候群	1 (<1)
50-59 歳	88 (23)	副腎機能不全	1 (<1)
60-64 歳	14 (4)	ステロイドおよび免疫抑制剤の内服歴	
BMI（kg/m^2）		あり	9 (2)
中央値（範囲）	21.7 (15.8-35.2)	喫煙習慣	
<18.5	40 (10)	なし	313 (81)
18.5-25	279 (72)	過去の喫煙歴あり	57 (15)
≥25	66 (17)	現在喫煙あり	15 (4)

図 1.　アボット社およびロシュ社の試薬を用いて評価した抗 RBD 抗体レベルの経時的変化（図 1、a-d）



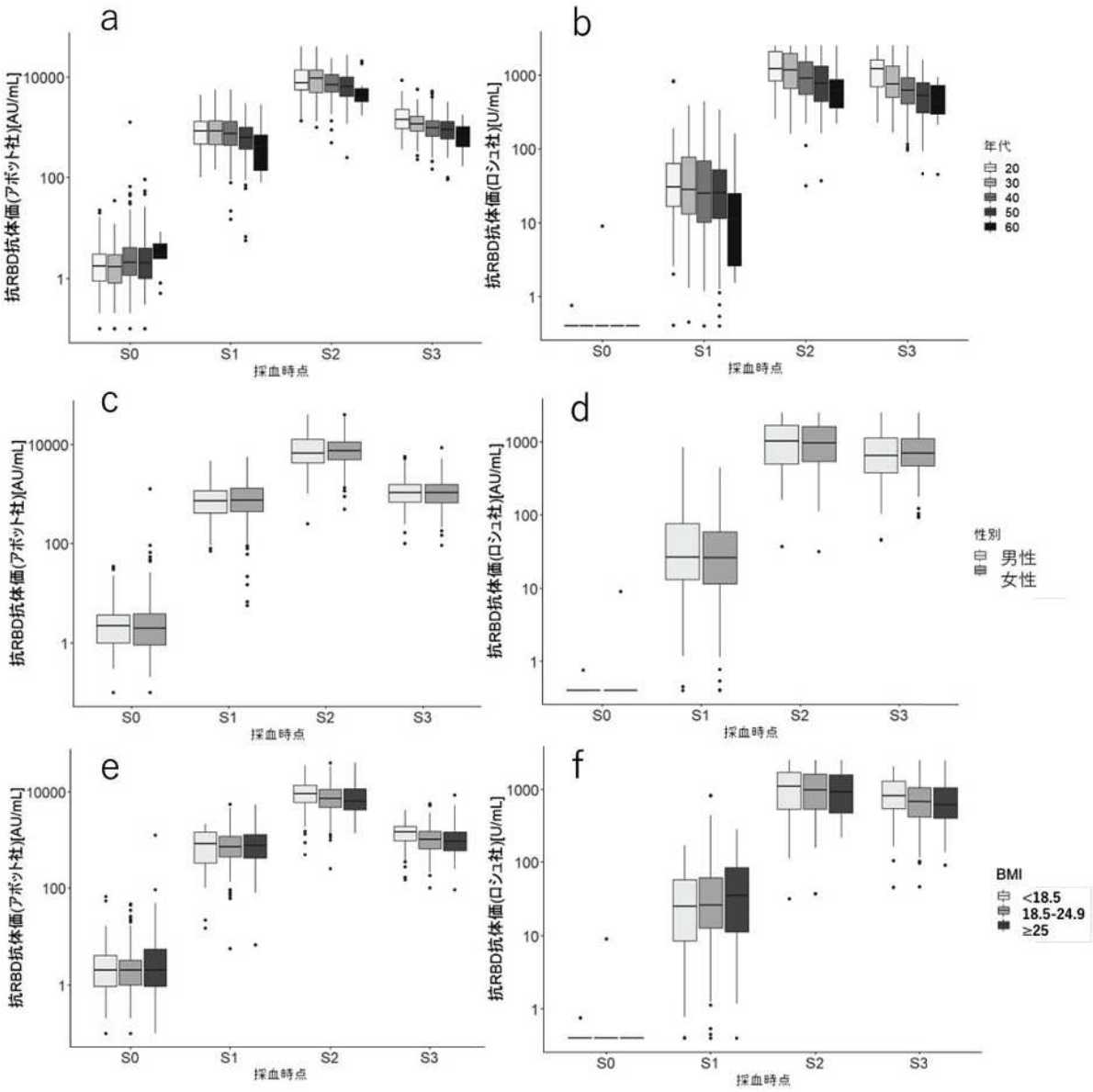
BMI：Body mass index（kg/m2）、95%CI：95%信頼区間、
S0：1 回目接種前 1 週間以内、S1：2 回目接種前 1 週間以内、S2：2 回目接種後 4～5 週間、S3：2 回目接種後 6 カ月以内
a、c: 各時点における被験者の抗体価の散布図(a：アボット社、c：ロシュ社)
b、d: 抗体価の GMT（95%CI）および GMT 比（95%CI）(b：アボット社、d：ロシュ社)。

図 2．ロシュ社の試薬で測定した抗体価が、S2 から S3 へ上昇した対象者（116 人）の抗 RBD 抗体価の推移



a:アボット社, b: ロシュ社

図３．年齢、性別、BMI 区分別の抗 RBD 抗体価の変化



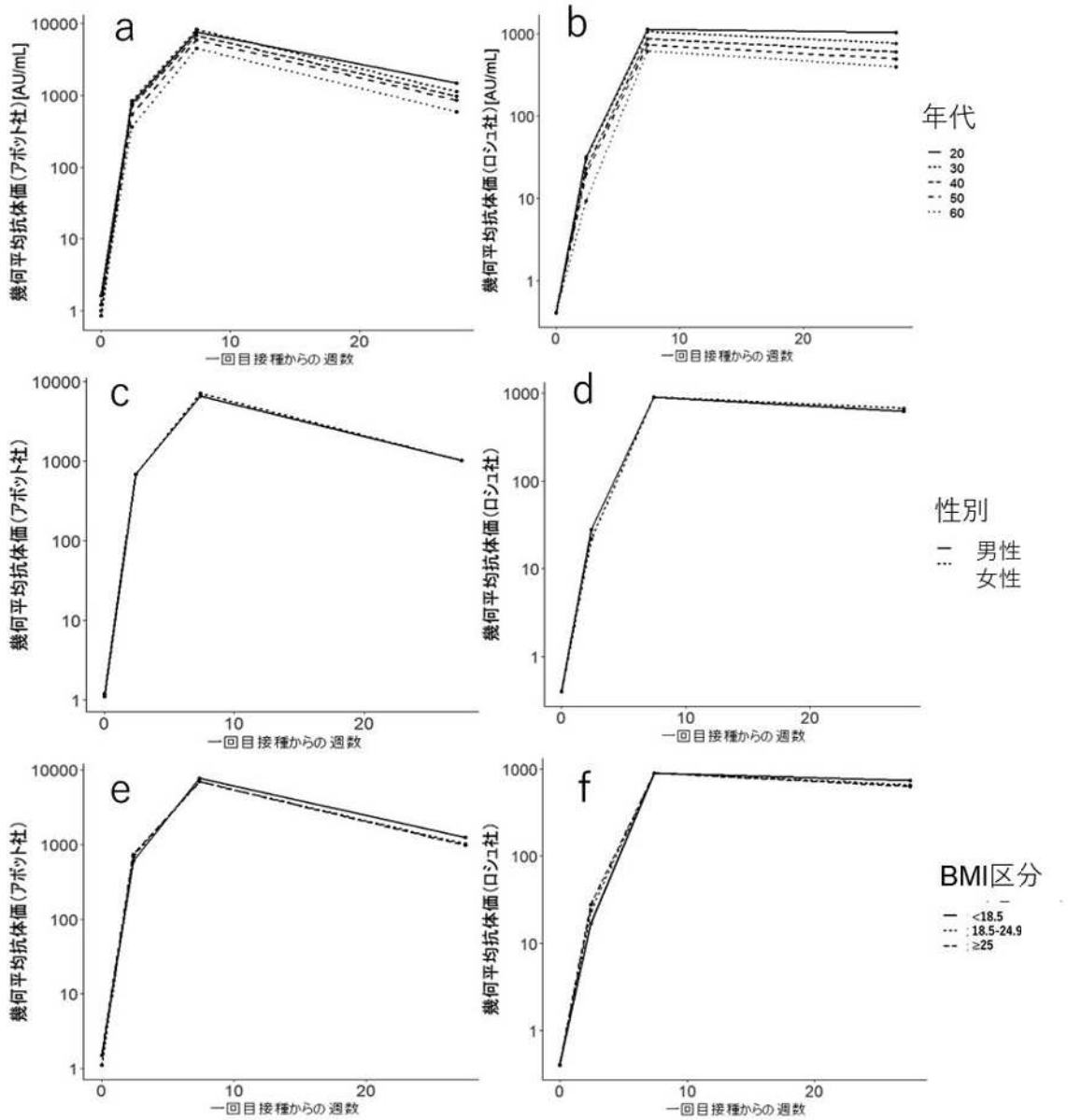
a、b：年齢区分による比較（a：アボット社、b：ロシュ社）
c、d: 性別で比較（c：アボット社、d：ロシュ社）
e、f：BMI 区分による比較（e：アボット社、f：ロシュ社）

表２．年齢区分、性別、BMI 区分別に比較した抗 RBD 抗体の幾何平均抗体価（GMT）および GMT 比

	N	GMT (95%CI)				GMT 比			
		S0	S1	S2	S3	S1/S0	S2/S1	S2/S0	S3/S2
Architect (Abbott)									
全体	385	1.2(0.98-1.4)	693(631-760)	6997(6493-7541)	1030(963-1102)	598	10	6045	0.15
年齢									
20-29	63	1.6(1.2-2.2)	782(650-941)	7747(6413-9359	1481(1266-1734)	491	9.9	4867	0.19
30-39	88	0.84(0.60-1.2)	853(727-1001)	8391(7118-9890)	1128(988-1287)	1019	9.8	10026	0.13
40-49	132	1.2(0.87-1.6)	711(603-839)	6920(6181-7748)	979(875-1095)	598	9.7	5821	0.14
50-59	88	1.2(0.87-1.8)	549(439-685)	5908(4993-6991)	854(742-982)	441	11	4746	0.14
60-64	14	1.0(0.39-2.8)	364(203-653)	4544(2972-6948)	596(393-906)	349	12	4353	0.13
		P=0.99	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.21	P=0.45	P=0.20	P=0.03
性別									
男性	126	1.1(0.79-1.4)	691(596-800)	6569(5668-7612)	1030(910-1167)	652	9.5	6200	0.16
女性	259	1.2(0.99-1.5)	694(616-781)	7216(6624-7860)	1030(950-1116)	574	10	5971	0.14
		P=0.68	P=0.48	P=0.34	P=0.97	P=0.95	P=0.22	P=0.91	P=0.25
BMI (kg/m^2)									
<18.5	40	1.5(0.84-2.5)	602(414-875)	7710(5746-10346)	1236(967-1580)	414	13	5309	0.16
18.5-24.9	279	1.1(0.88-1.3)	697(630-771)	6906(6341-7520)	1017(945-1095)	658	9.9	6522	0.15
≥25	66	1.5(0.92-2.3)	735(569-950)	6976(5818-8364)	971(797-1182)	500	9.5	4746	0.14
		P=0.95	P=0.70	P=0.20	P=0.01	P=0.70	P=0.053	P=0.67	P=0.27
Elecsys (Roche)									
全体	385	0.40(0.40-0.41)	24(21-28)	899(834-969)	653(610-700)	59	38	2226	0.73
年齢									
20-29	63	0.40(0.40-0.41)	32(23-43)	1141(975-1336)	1034(902-1186)	78	36	2824	0.91
30-39	88	0.40(0.40-0.40)	30(23-39)	1050(903-1221)	762(672-863)	75	35	2625	0.73
40-49	132	0.41(0.39-0.43)	23(17-29)	858(755-976)	599(534-672)	55	38	2096	0.70
50-59	88	0.40(0.40-0.40)	20(14-28)	738(624-873)	497(430-575)	50	37	1846	0.67
60-64	14	0.40(0.40-0.40)	9.2(4.1-21)	616(396-959)	399(251-635)	23	67	1540	0.65
		P=0.37	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.70	P<0.01	P<0.01
性別									
男性	126	0.40(0.40-0.41)	28(22-36)	904(788-1038)	616(537-706)	69	33	2249	0.68
女性	259	0.40(0.40-0.41)	22(19-27)	897(820-981)	672(621-728)	55	40	2214	0.75
		P=0.60	P=0.28	P=0.76	P=0.41	P=0.25	P=0.12	P=0.74	P=0.25
BMI (kg/m^2)									
<18.5	40	0.41(0.39-0.42)	17(10-28)	898(669-1205)	733(565-950)	41	54	2209	0.82
18.5-24.9	279	0.40(0.40-0.41)	24(21-29)	900(825-981)	648(599-701)	60	37	2224	0.72
≥25	66	0.40(0.40-0.40)	28(19-40)	897(755-1064)	629(527-751)	70	32	2241	0.70
		P=0.13	P=0.16	P=0.58	P=0.13	P=0.14	P=0.03	P=0.65	P=0.28

表２の P 値は Jonckheere-Terpstra 傾向検定により算出した。

図４．年齢、性別、BMI 区分で層別した抗 RBD 抗体幾何平均抗体価（GMT）の経時的変化



a, b: 年代別の GMT(a: アボット社, b: ロシュ社)、c, d: 性別の GMT(c: アボット社, d: ロシュ社)、e, f: BMI 別の GMT(e: アボット社, f: ロシュ社)

表３．　年齢、性別、BMI カテゴリー別に比較した抗体陽性率および抗体保有率

特性	N	Architect（アボット社）								Elecsys（ロシュ社）							
		抗体陽性: ≥50 [AU/mL]				抗体保有: ≥1280 [AU/mL]				抗体陽性: ≥0.8 [U/mL]				抗体保有: >210 [U/mL]			
		S0	S1	S2	S3	S0	S1	S2	S3	S0	S1	S2	S3	S0	S1	S2	S3
全体	385	4 (1)	381 (99)	385(100)	385(100)	0(0)	96 (25)	*380 (99)	148 (38)	1 (<1)	373 (97)	385(100)	385(100)	0(0)	15 (4)	**379(98)	***366(95)
年齢																	
20-29	63	0 (0)	63 (100)				17 (27)	63 (100)	39 (62)	0 (0)	62 (98)				2 (3)	63 (100)	63 (100)
30-39	88	0 (0)	88 (100)				29 (33)	87 (99)	40 (45)	0 (0)	87 (99)				6 (7)	86 (98)	87 (99)
40-49	132	2 (2)	130 (98)				34 (26)	130 (98)	40 (30)	1 (<1)	128 (97)				5 (4)	130 (98)	125 (95)
50-59	88	2 (2)	86 (98)				15 (17)	86 (98)	26 (30)	0 (0)	82 (93)				2 (2)	86 (98)	79 (90)
60-64	14	0 (0)	14 (100)				1 (7)	14 (100)	3 (21)	0 (0)	14 (100)				0 (0)	14 (100)	12 (86)
		P=0.65	P=0.65				P=0.02	P=0.94	P<0.01	P=1.00	P=0.31				P=0.63	P=0.84	P<0.01
性別																	
男性	126	0 (0)	126 (100)				28 (22)	124 (98)	47 (37)	0 (0)	124 (98)				7 (6)	123 (98)	118 (94)
女性	259	4 (2)	255 (98)				68 (26)	256 (99)	101 (39)	1 (<1)	249 (96)				8 (3)	256 (99)	248 (96)
		P=0.31	P=0.31				P=0.39	P=0.66	P=0.75	P=1.00	P=0.35				P=0.27	P=0.40	P=0.37
BMI (kg/m^2)																	
<18.5	40	2 (5)	38 (95)				14 (35)	38 (95)	23 (58)	0 (0)	36 (90)				0 (0)	38 (95)	37 (93)
18.5-24.9	279	0 (0)	278 (99)				64 (23)	276 (99)	106 (38)	1 (<1)	272 (97)				12 (4)	275 (99)	268 (96)
≥25	66	2 (3)	65 (98)				18 (27)	66 (100)	19 (29)	0 (0)	65 (98)				3 (5)	66 (100)	61 (92)
		P<0.01	P=0.04				P=0.57	P=0.12	P<0.01	P=1.00	P=0.046				P=0.51	P=0.18	P=0.25

アボット社の試薬：抗体陽性の閾値は 50[AU/mL]、抗体保有の閾値は 1280[AU/mL] と定義した。
ロシュ社の試薬： 抗体陽性の閾値は 0.8[U/mL]、抗体保有の閾値は 210[U/mL]と定義した。
P 値は Mantel-Haenszel カイ二乗検定または Fisher の正確検定により算出した。
*≧40000： 3 名、**≧2500： 43 名、***≧2500：

表４．重回帰分析による抗 RBD 抗体価の予測因子

		Architect (Abbott 社)			Elecsys　(Roche 社)		
		回帰係数(95%CI)	標準化回帰係数	P 値	回帰係数(95%CI)	標準化回帰係数	P 値
S0	年齢(1 歳上昇ごと)	-0.04(-0.65; 0.58)	-0.01	0.91	0.001(-0.004; 0.005)	0.02	0.76
	女性(男性と比較)	12.35(-1.90; 26.60)	0.09	0.09	0.03(-0.07; 0.13)	0.03	0.57
	BMI (1 kg/m^2 上昇ごと)	3.79(1.69; 5.88)	0.20	< 0.01	-0.001(-0.02; 0.01)	-0.01	0.90
S1	年齢(1 歳上昇ごと)	-11.05(-19.29; -2.81)	-0.14	0.01	-0.89(-1.69; -0.10)	-0.11	0.03
	女性(男性と比較)	101.35(-90.77; 293.47)	0.06	0.30	-14.73(-33.33; 3.86)	-0.08	0.12
	BMI (1 kg/m^2 上昇ごと)	32.69(4.44; 60.94)	0.12	0.02	2.47(-0.26; 5.21)	0.10	0.08
S2	年齢(1 歳上昇ごと)	-104.49(-165.49; -43.50)	-0.18	< 0.01	-14.618(-21.43; -7.81)	-0.22	< 0.01
	女性(男性と比較)	233.1(-1188.65; 1654.86)	0.02	0.75	-19.28(-178.04; 139.49)	-0.01	0.81
	BMI (1 kg/m^2 上昇ごと)	12.35(-196.70; 221.40)	0.01	0.91	1.86(-21.49; 25.20)	0.01	0.88
S3	年齢(1 歳上昇ごと)	-23.05(-31.73; -14.37)	-0.27	< 0.01	-18.199(-22.77; -13.63)	-0.38	< 0.01
	女性(男性と比較)	-15.61(-217.88; 186.66)	-0.01	0.88	33.57(-72.90; 140.04)	0.03	0.54
	BMI (1 kg/m^2 上昇ごと)	0.37(-29.37; 30.11)	< 0.01	0.98	1.48(-14.17; 17.14)	0.01	0.85

モデルに含めた説明変数：表中に示すすべての変数。

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

高齢者施設入所者および職員に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性、安全性に関する疫学研究
―2 回目接種後の抗体応答およびその関連因子―

共同研究者　吹田安佐詠　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
共同研究者　笠松　彩音　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学大学院医学研究科研究支援プラットフォーム生物統計部門
研究協力者　仲田　裕行　社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 ケーアイ
共同研究者　喜多　哲也　社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 ユーアイ
共同研究者　出口　晃史　医療法人史隆会　介護老人保健施設 幸成園
共同研究者　藤本　幹夫　医療法人越宗会　介護老人保健施設 玉串すみれ園
共同研究者　揖場　和子　社会医療法人愛仁会 介護老人保健施設 つくも
共同研究者　阪本　秀樹　医療法人六三会　介護老人保健施設 さやまの里
共同研究者　岩阪　可織　医療法人敬英会　介護老人保健施設 さくらがわ
共同研究者　阪本　　登　医療法人阪本病院　介護老人保健施設 悠久苑
共同研究者　阪本　　光　医療法人阪本病院　介護老人保健施設 悠久苑
共同研究者　淀井　芳子　医療法人淀井病院　介護老人保健施設 桑の実
研究協力者　城戸　康年　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　中釜　　悠　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者　小西　絢子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　迎　恵美子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　松浦　知香　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
研究協力者　掛屋　　弘　大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
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
研究代表者　廣田　良夫　医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

新型コロナウイルスワクチンが開発され、治験では高い有効性が示されている。高齢者施設入所者は、基礎疾患を有する者が多く、新型コロナウイルス感染症に罹患すると重症化するリスクが高い集団に位置付けられているが、ワクチンの治験での対象には含まれていない。そこで、本研究では、高齢者施設入所者および職員における、新型コロナウイルスワクチンの 2 回目接種後の免疫原性および抗体応答と背景因子との関連を明らかにすることを目的とし、前向きコホート研究を行った。

対象者は大阪府介護老人保健施設協会 9 施設で、新型コロナウイルスワクチンの接種を希望した入所者 96 人、職員 159 人の合計 255 人である。対象者は全員ファイザー社製の新型コロナウイルスワクチン（BNT162b2）を 3 週の間隔で 2 回接種した。接種前、1 回目接種 3 週後、2 回目接種 4 週後の 3 回採血し、Abbott 社および Roche 社の試薬で抗スパイクタンパク抗体を測定した。解析では幾何平均抗体価（GMT）、上昇倍数および抗体保有率を算出した。また、2 回目接種 4 週後の抗体応答に影響する背景因子を検討するため、回復者と同程度以上の抗体価獲得をアウトカムとして、各要因のオッズ比（OR）と 95% 信頼区間（CI）をロジスティック回帰モデルにより算出した。

Abbott 社の試薬による結果では、1回目接種3週後の GMT は職員で735AU/mL、入所者で82AU/mL、2回目接種4週後の GMT は職員で8505AU/mL、入所者で2282AU/mL といずれも有意に入所者で低かった。上昇倍数は1回目接種後で職員817倍、入所者74倍だったが、2回接種後は職員12倍、入所者28倍と2回目接種後での上昇が入所者で有意に高値だった。2回目接種4週後の時点で回復者と同程度以上の抗体価を獲得した者の割合は%（職員で%、入所者で%）であった。回復者と同程度以上の抗体価獲得と各要因との関連を検討した多変量解析では、男性（調整後 OR［aOR］=0.29、95%CI: 0.10-0.82）、年齢（10歳毎、aOR=0.37、95%CI: 0.20-0.69）、ステロイド服用者（aOR=0.04、95%CI: 0.01-0.33）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、aOR=0.16、95%CI:0.03-0.94）で OR の有意な低下を認めた。

ワクチン2回接種4週後では、男性、高齢、ステロイド服用者、NSAIDs 服用者で回復者と同程度以上の抗体価を獲得できていない者が多いことが示唆された。そのため、特にこれらの者では接種完了後も引き続き物理的な感染予防対策をとることが重要であるし、3回目の追加接種も進める必要があると考える。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症は世界的に大流行し、2021年12月現在、日本の累積感染者は約173万人に達し、約1万8千人が死亡している[1]。ICU 入院をはじめとする重症化のリスク因子としては、高齢[2-4]、高血圧[5]、糖尿病[6]、肥満[2,7] が挙げられている。高齢者施設入所者はこれらの重症化リスク因子を有する者が多く、また集団生活で介護を受けるという生活様式から、流行初期ではクラスターの発生やそれによる死亡も多かった[8]。

本感染症の発症と重症化を予防するため、新型コロナウイルスワクチンが急速に開発され、90% 以上の有効性が臨床試験[9] や前向きコホート研究[10] で示されている。日本では mRNA ワクチンである BNT162b2 ワクチン（Pfizer/ BioNTech）が最初に承認され、2021年2月以降医療従事者や、高齢者、基礎疾患を有する者、高齢者施設の職員といった、重症化リスクの高い者や彼らと接する機会が多い集団が優先接種対象に指定され、段階的に接種が行われた[11,12]。

新型コロナウイルスワクチンの市販後研究の多くは、医療従事者を対象としたものであり[13]、高齢者施設入所者を対象とした研究は少ない。施設入所高齢者は、地域在住高齢者よりも基礎疾患を有する者が多く、介護を必要とする状態であるため、これまでの他のワクチン研究でも一般高齢者に比べて免疫応答が低いことが報告されている。従って、新型コロナウイルスワクチンでも地域在住の一般高齢者を対象とした治験の結果や医療従事者を対象とした市販後研究の結果が施設入所高齢者にも当てはまるのかどうかの判断は難しい。

そこで、本研究では高齢者施設入所者および職員における、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答を検討し、抗体応答に影響する背景因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

研究デザインは前向きコホート研究で行った。

a）調査施設と対象者

大阪介護老人保健施設協会に所属する9施設の協力のもと行った。調査施設の入所者および職員で、新型コロナウイルスワクチンの接種を希望し、調査参加に同意が得られた者を対象とした。

b）接種ワクチン

対象者は全員 Pfizer/BioNTech 社製の新型コロナウイルスワクチン（BNT162b2）0.3mL を、添付文書通り3週の間隔をおいて2回接種した。

c）情報収集

登録時、入所者については性別、年齢、身長、体重、基礎疾患（高血圧、アレルギー、心臓病、脳卒中、糖尿病、がん、膠原病等）、や服薬（ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）等）に関する情報をカルテから転記することをスタッフに依頼し、収集した。職員では性別、年齢、身長、体重、基礎疾患、服薬に加え、飲酒習慣や喫煙習慣についての情報を自記式質問票で収集した。

d）血清学的調査

1回目接種の直前（S0）、1回目接種3週後（S1）、2回目接種4週後（S2）の3回、対象者から血清10mL を回収し、抗体価を測定した。感染の既往を評価するために、SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドタンパクに対する抗体価を Alinity i SARS-

CoV-2 IgG（Abbott 社）、Elecsys Anti-SARS-CoV2（Roche 社）を用いて測定し、カットオフ値以上（Abbott 社：1.40 Index 以上、Roche 社：1.0 COI 以上）であれば、SARS-CoV2 既感染とみなした[14,15]。また、ワクチンによって獲得した抗体価を評価するために、SARS-CoV-2 スパイクタンパクに対する IgG 抗体価は、AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II（ARCHITECT, Abbott 社）と Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S（Roche 社）を用いて測定した。カットオフ値は、試薬の添付文書記載（Abbott 社：50AU/mL、Roche 社：0.8U/mL）とした[16,17]。FDA の報告に基づき、Abbott 社で 1280AU/mL 以上、Roche 社で 210U/mL を上回っていれば回復者血清の高力価と同等以上の力価を保有していると判断した[18]。

e）統計解析

年齢の区分は 40 歳未満、40-49 歳、50-64 歳、65 歳以上の 4 つに区分した。収集した身長と体重の情報から BMI を算出し、18.5 未満、18.5-24.9、25.0 以上の 3 つに分けた。

まず、基礎疾患、服薬、BMI などの特性を入所者と職員で比較した。また、免疫原性を評価するために、各時点における幾何平均抗体価（GMT）、上昇倍数および、抗体保有率を計算した。上昇倍数は 1 回目接種 3 週後と接種前の比較（S1/S0）、2 回目接種 4 週後と 1 回目接種 3 週後の比較（S2/S1）、2 回目接種 4 週後と接種前の比較（S2/S0）をそれぞれ計算した。抗体保有率では Abbott 社は 50AU/mL、1280AU/mL、Roche 社は 0.8U/mL、210U/mL をカットオフとし、算出した。

また、ロジスティック回帰モデルを使用して、オッズ比（OR）と 95%信頼区間（CI）を算出し、個人の特性とワクチンで誘導される抗体反応の関連を検討した。回復者血清の高力価と同等以上の抗体価を表す 1280AU/mL 以上（Abbott 社）、210U/mL 以上（Roche 社）をアウトカムとした。なお、年齢の影響に関する評価は 10 歳ごとの連続変数として検討した。

（倫理面への配慮）

大阪市立大医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て行った（OCU011E, 第 1 版：2021/3/1、第 2 版：2021/4/6、第 3 版：2021/7/7、第 4 版：2021/10/12）。また、jRCT への登録を行い（jRCT1051200148）、公表している（初回公表日：2021/3/5、第 1 症例登録日：2021/3/8）。登録時、対象者または代諾者に説明をし、書面によるインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

対象者は職員 159 人、入所者 96 人だった。なお、入所者 1 人は 2 回目接種 4 週後の採血前に施設を退所していたため、S2 の結果は得られていない。対象者の特性を Table 1 に示す。職員、入所者ともに男性よりも女性が多く、それぞれ 94 人（59%）、74 人（77%）だった。年齢の中央値は、職員で 46 歳（範囲：20-82 歳）、入所者で 88 歳（範囲：71-106 歳）だった。BMI については、入所者の 28%で低体重（18.5 未満）だったのに対し、26% の職員では過体重（25 以上）だった。

性別、年齢、BMI、属性、基礎疾患、ステロイド服用、NSAIDs 服用別に見た Covid-19 ワクチンに対する免疫応答（Abbott 社の試薬による測定）を Table 2 に示す。GMT、上昇倍数、抗体保有率ともに性別による有意な差は認められなかった。しかし、年齢に関しては、1 回目接種 3 週後（S1）の GMT は 20-39 歳で 1238AU/mL であったのに対し 65 歳以上では 96AU/mL、2 回目接種 4 週後（S2）の GMT は 20-39 歳で 12351AU/mL、65 歳以上で 2441AU/mL と高齢になるにつれ有意に低下した。S1/S0 の上昇倍率は、20-39 歳で 1137 倍、40-49 歳で 736 倍、50-64 歳で 795 倍、65 歳以上で 88 倍と高齢ほど低くなったが、S2/S1 は 20-39 歳で 10 倍、40-49 歳で 13 倍、50-64 歳で 12 倍、65 歳以上で 25 倍と高齢ほど有意に上昇した。抗体保有率に関しては、65 歳以上の者で 1 回目接種後に 1280AU/mL 以上を獲得した者は 5%、2 回目接種後では 70% となったが、他の年齢群よりも少ないままだった。BMI では高い群ほど、S1、S2 の幾何平均抗体価は有意に高かった。属性別では、S1 の GMT は職員で 735AU/mL、入所者で 82AU/mL、S2 の GMT は職員で 8505AU/mL、入所者で 2282AU/mL といずれも有意に入所者で低かった。1 回目接種の上昇倍数（S1/S0）は職員 817 倍、入所者 74 倍と職員で有意に高かったが、2 回目接種の上昇倍数（S2/S1）は職員 12 倍、入所者 28 倍と入所者で有意に高かった。抗体保有率について、入所者は、S1 で添付文書のカットオフ値（50AU/mL）以上の抗体価を獲得した者は 70%であったが、S2 ではほぼ全員が獲得した。しかし、S2 で回復

者血清の高力価（1280AU/mL）以上を獲得した者は入所者では67%であり、職員に比べ有意に低値だった。また、基礎疾患を持つ者およびステロイド服用者では幾何平均抗体価および抗体保有率がそれぞれない者に比べて有意に低値であった。

S2時点のAbbott社試薬による回復者血清の高力価（1280AU/mL）以上の抗体保有率と各変数との関連を調べた結果をTable 3に示す。性別、年齢、BMI、属性、基礎疾患、ステロイド、NSAIDsを含めた多変量解析では、男性（調整後OR［aOR］=0.29、95%CI: 0.10-0.82）、年齢（10歳毎、aOR=0.37、95%CI: 0.20-0.69）、ステロイド服用者（aOR=0.04、95%CI: 0.01-0.33）、NSAIDs服用者（aOR=0.16、95%CI:0.03-0.94）で、有意に抗体保有率が低いことが示唆された。

Roche社の試薬で測定した際のデータも同様に解析したところ、GMTや上昇倍数、抗体保有率ではAbbott社の試薬での検討結果と同様の傾向が見られた（Table4）。しかし、回復者血清の高力価（210U/mL）以上の抗体保有率と各変数との独立した関連を検討した多変量解析では、ステロイド服用者のみ有意なORの低下を認めた（Table5）。男性、年齢、NSAIDS服用者ではORの低下を認めたものの有意差を検出するには至らなかった。また、基礎疾患の種類別にも検討したが、Abbott社、Roche社での検討ともに有意な関連は認めなかった（Table6）。

D. 考察

本研究では、日本の介護老人保健施設の入所者と職員を対象に、2回の新型コロナウイルスワクチン接種完了4週後までの抗スパイクタンパク抗体の抗体価の変化を追跡した。2回目接種4週後の抗スパイクタンパク抗体のGMTは高齢、BMI低値の者、基礎疾患を有する者、ステロイド服用者で有意に低いことが分かった。また、1280AU/mL以上（Abbott社）の抗体保有と個人の特性との関連を調べると、男性、年齢が10歳上昇毎、ステロイド服用者、NSAIDs服用者でそれぞれ有意なORの低下が示唆された。

両社の試薬で共通して抗体保有低下との関連が認められたのはステロイド服用者であった。ステロイドの慢性的な服用により、B細胞や好中球が減少したり、免疫応答を低下させるシグナルが作用するため、ワクチン接種で誘導される抗体価も低かったと考えられる[19,20]。本研究では、現在定期的に服用している薬を情報収集したので、このメカニズムによるものである可能性が高い。先行研究でも、ステロイド服用者で抗体価が上昇しにくいことが医療従事者対象の前向きコホート研究および原発性脳腫瘍の患者と健常者との比較研究で報告されており[21,22]、本研究の結果はステロイドと抗体応答の低下との関連をより強固にしたと考えられる。

性別は、Abbott社試薬による測定値で検討した場合のみ、男性で抗体保有率が有意に低い結果が認められた。これまでの研究では、インフルエンザワクチンの免疫原性研究においても[23]、男性は女性に比べ有意に抗体保有率が低いことが示されている。樹状細胞やNK細胞は性ホルモンの影響を受けていること[24,25]や、エストロゲン濃度の低い場合は抗原提示能力やマクロファージの貪食能力が上昇すると報告されており[26]、本ワクチンでも性ホルモンの影響を受けた可能性が考えられる。

高齢者でGMTが低値であったが、高齢になるほど2回目接種4週後に獲得された抗体価が低くなるのは免疫老化による免疫応答の低下と免疫応答の遅延の2点から説明できると考えられる。1つ目の免疫応答の低下であるが、年齢とともに、適切な免疫応答を引き起こすスイッチメモリーB細胞が減少する一方、炎症性B細胞のサブセットであり、過去に何らかの抗原に曝露されたことがあるレイトメモリーB細胞が増加する[27,28]。そこで、TNFαなどの炎症性サイトカインが分泌されることで、レイトメモリーB細胞が微小環境に影響を及ぼし、他の免疫細胞の働きを抑制している[29,30]。そのため、免疫機能の応答が低下していると考えらえる。このメカニズムはインフルエンザワクチンなど既存のワクチンでも議論されてきていたが、mRNAワクチンでも同様のことが起こったものと考えられる。もう1つ、若年の者より免疫応答が遅延している点であるが、本研究と似た特性を持つ集団で行われた先行研究で、1回目接種6週後に70歳以上の参加者と若年者が同様の抗体反応であったことが示されている[31]。そこでも議論されていた通り、抗体産生のピーク値を得るのに必要なスパイク特異的なB細胞の種類が減少していることが考えられる[32,33]。本研究でも、入所者で推奨の3週間よりも遅くに2回目の接種を受けた者がいたが（n=1）、その対象者の2回目接種前（S1）の抗スパイクタンパク抗体の値は、Table2で示した20-39歳のS1のGMTと同等であった。なお、添付文書に示されている接

種間隔から外れたのはその１人だけだったので、統計学的に十分な評価はできないが、本研究の結果は、先行研究と同様に免疫応答の遅さが影響している可能性がある。

NSAIDs 服用者において抗体価が上昇しにくかった原因として、NSAIDs の標的であるシクロオキシゲナーゼ２（Cox２）が考えられる。マウスモデルで行われたワクシニアウイルスを用いた先行研究で、慢性的に Cox２が阻害されている場合、中和抗体の産生が減少したことが示されており、ヒト B 細胞でも同様のメカニズムが示唆されている[34,35]。また SARS-CoV２感染において、NSAIDs 治療は、肺における免疫細胞の数は変化させないものの、血清の抗 S タンパク IgG や IgM の値が有意に低くなっていた[36]。調査参加時に NSAIDs を頓服ではなく定期的に服用している者での抗体応答を評価しているため、本研究は以上のメカニズムを反映していると考えられる。

本研究の強みとしては、中和抗体と関連していると評価されている Roche と一致性の高い測定系[37]と２種類の測定系を用い、抗体価を定量的に評価したことである。

本研究での限界点はいくつかある。まず、採血のタイミングである。多くの年齢層でピークを迎えるところで採血を試みたが、先に述べたように、抗体反応の遅い高齢者ではピークをとらえられていない可能性がある。次に、どのくらいの抗体価を持っていれば十分であるかという基準がまだ定められていない。今回抗体保有率の一つの基準として、FDA が回復者血清の高力価として示しているカットオフ値を使用したが、今後のさらなる研究結果によってこのカットオフ値が変更となる可能性もある。しかし、今回の基準でワクチン免疫原性が低い可能性のある集団に関する結果を提示することは、今後の新型コロナウイルス対策を検討するうえでも重要なエビデンスの１つになりうると考える。また、的確条件の一つとして、１年間の追跡が可能と見込まれる人を対象者としたため、長期入所者への選択バイアスが起こっているかもしれない。

E.　結論

介護老人保健施設の入所者および職員を対象に、新型コロナウイルスワクチン２回接種後に誘導される抗体応答を評価した。男性、高齢者、NSAIDs やステロイドを慢性的に服用している者では、２回接種で誘導される抗体が低値となりやすい。これらの特性を持つ者では、引き続き物理的な対策も併用していくべきであるし、今後の追跡により長期の抗体価の持続性も調べる必要がある。また、この知見は、ブースター接種の接種順位が検討される際、優先されるべき特性を示唆していると考えられる。

参考文献

1） World Health Organization, WHO Coronavirus（COVID-19）Dashboard［On-line］. https://covid19.who.int/. Accessed December 6, 2021.

2） Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1966.

3） Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054-62.

4） Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nat Med2020. p. 506-10.

5） Rubin SJS, Falkson SR, Degner NR, Blish C. Clinical characteristics associated with COVID-19 severity in California. J Clin Transl Sci. 2020;5:e3.

6） Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020:e3319.

7） Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-２（SARS-CoV-２）Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity（Silver Spring）. 2020;28:1195-9.

8） Ministriy of Health, Labour and Welfare/National Institute of Infectious Diseases. Ministriy of Health, Labour and Welfare/National Institute of Infectious Diseases［On-

line]. 2020;41:146-147. https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2502-idsc/iasr-in/9818-486d01.html. Accessed December 21,2021. (in Japanese).
9) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383:2603-15.
10) Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet.2021;397:1725-35.
11) Ministry of Health, Labour and Welfare. Q&A about vaccine for COVID-19 [On-line]. https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0047.html. Accessed December 6, 2021. (in Japanese)
12) NHK WORLD-JAPAN. Who gets vaccine priority? [On-line]. https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/backstories/1547/. Accessed December 6, 2021.
13) Kaneko S, Kurosaki M, Sugiyama T, Takahashi Y, Yamaguchi Y, Nagasawa M, et al. The dynamics of quantitative SARS-CoV-2 antispike IgG response to BNT162b2 vaccination. J Med Virol. 2021;93:6813-7.
14) Food and Drug Administration (FDA). Alinity i SARS-CoV-2 IgG - Instructions for Use [On-line]. https://www.fda.gov/media/137910/download. Accessed February 1,2022.
15) Food and Drug Administration (FDA). Elecsys Anti-SARS-CoV2 - Instructions for Use [On-line]. https://www.fda.gov/media/137605/download. Accessed February 1,2022.
16) Food and Drug Administration (FDA). AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II Instructions for Use (ARCHITECT) [On-line]. https://www.fda.gov/media/146371/download. Accessed February 1,2022.
17) Food and Drug Administration (FDA). Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S - Instructions for Use [On-line]. https://www.fda.gov/media/144037/download. Accessed February 1,2022.
18) Food and Drug Administration (FDA). Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 12282021 [On-line]. https://www.fda.gov/media/141477/download. Accessed February 1,2021.
19) Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. Ann N Y Acad Sci. 2004;1024:124-37.
20) Chow RM, Rajput K, Howie BA, Varhabhatla N. The COVID-19 vaccine and interventional procedures: Exploring the relationship between steroid administration and subsequent vaccine efficacy. Pain Pract. 2021;21:966-73.
21) Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, Taniguchi T, Igari H, Onouchi Y, et al. Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. Clin Microbiol Infect. 2021.
22) Massarweh A, Tschernichovsky R, Stemmer A, Benouaich-Amiel A, Siegal T, Eliakim-Raz N, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with primary brain tumors: a prospective cohort study. J Neurooncol. 2022:1-7.
23) Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med. 2008;168:2405-14.
24) Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. Lancet Infect Dis. 2010;10:338-49.
25) Seillet C, Laffont S, Trémollières F, Rouquié N, Ribot C, Arnal JF, et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling. Blood. 2012;119:454-64.
26) Capone I, Marchetti P, Ascierto PA, Malorni W, Gabriele L. Sexual Dimorphism of Immune

Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2018;9:552.
27) Frasca D, Landin AM, Lechner SC, Ryan JG, Schwartz R, Riley RL, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. J Immunol. 2008;180:5283-90.
28) Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Pellicanò M, Vitello S, Lio D, et al. A double-negative (IgD-CD27-) B cell population is increased in the peripheral blood of elderly people. Mech Ageing Dev. 2009;130:681-90.
29) Ciabattini A, Naedini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. Semin Immunol. 2018;40:83-94.
30) Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB: Human peripheral late/exhausted memory B cells express a senescent-associated secretory phenotype and preferentially utilize metabolic signaling pathways. Exp Gerontol. 2017;87:113-120.
31) Tut G, Lancaster T, Krutikov M, Sylla P, Bone D, Kaur N, et al. Profile of humoral and cellular immune responses to single doses of BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 vaccines in residents and staff within residential care homes (VIVALDI): an observational study. Lancet Healthy Longev. 2021;2:e544-e53.
32) Fulop T, Pawelec G, Castle S, Loeb M. Immunosenescence and vaccination in nursing home residents. Clin Infect Dis. 2009;48:443-8.
33) Pereira B, Xu XN, Akbar AN. Targeting Inflammation and Immunosenescence to Improve Vaccine Responses in the Elderly. Front Immunol. 2020;11:583019.
34) Bernard MP, Bancos S, Chapman TJ, Ryan EP, Treanor JJ, Rose RC, et al. Chronic inhibition of cyclooxygenase-2 attenuates antibody responses against vaccinia infection. Vaccine. 2010;28:1363-72.
35) Bernard MP, Phipps RP. CpG oligodeoxynucleotides induce cyclooxygenase-2 in human B lymphocytes: implications for adjuvant activity and antibody production. Clin Immunol. 2007;125:138-48.
36) Chen JS, Alfajaro MM, Chow RD, Wei J, Filler RB, Eisenbarth SC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. J Virol. 2021;95.
37) Harley K, Gunsolus IL. Comparison of the Clinical Performances of the Abbott Alinity IgG, Abbott Architect IgM, and Roche Elecsys Total SARS-CoV-2 Antibody Assays. J Clin Microbiol. 2020;59.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表
2. 学会発表
   1）吹田安佐詠、大藤さとこ、笠松彩音、近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜悠、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、掛屋弘、福島若葉、廣田良夫．高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性に関する検討：中間解析結果その１．第32回日本疫学会学術総会（2022年１月、オンライン）
   2）大藤さとこ、吹田安佐詠、笠松彩音、城戸康年、中釜悠、掛屋弘、近藤亨子、仲田裕行、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、福島若葉、廣田良夫．高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性：中間解析結果その２．第32回疫学会学術総会（2022年１月、オンライン）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

   なし
2. 実用新案登録

   なし
3. その他

   なし

Table 1. Characteristics of staff and residents in study facilities

Characteristics	All (N=255)		Staff (n=159)		Residents (n=96)		P value*
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Male	87	34	65	41	22	23	<0.001
Female	168	66	94	59	74	77	
Age (years)							
median (range)	57	20-106	46	20-82	88	71-106	<0.001
<40	41	16	41	26	0	0	<0.001
40-49	63	25	63	40	0	0	
50-64	45	18	45	28	0	0	
65+	106	42	10	6	96	100	
Body Mass Index (kg/m²)							
median (range)	21.3	13.1-38.6	22.5	14.8-38.6	20.2	13.1-31.3	<0.001
Under (<18.5)	36	14	10	6	26	28	<0.001
Normal (18.5-24.9)	167	67	107	68	60	65	
Over (25+)	47	19	40	25	7	8	
data missing	5		2		3		
Underlying disease							
No	101	40	97	61	4	4	<0.001
Yes	154	60	62	39	92	96	
Hypertension	73	29	18	11	55	57	<0.001
Allergy	68	27	61	38	7	7	<0.001
Heart disease	27	11	3	2	24	25	<0.001
Stroke	29	11	2	1	27	28	<0.001
Diabetes	22	9	4	3	18	19	<0.001
Cancer	17	7	4	3	13	14	<0.001
Collagen disease	4	2	3	2	1	1	1.00
Prescription drugs							
Steroid	10	4	4	3	6	6	0.18
NSAIDs	16	6	10	6	6	6	0.99

***P-value is calculated by Chi-square test or Wilcoxson rank sum test**
NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.

Table 2. The immuno responses to the coronavirus vaccine by selected characteristics (Abbott).

Characteristics	N	Geometric mean[1]			Fold rise[1]		Seroconversion of post first vaccination (%) [2]		Seroconversion of post second vaccination (%) [2]	
		Pre -vaccination (S0)	Post first vaccination (S1)	Post second vaccination (S2)	S1/S0 (p)	S2/S1 (p)	≥50	≥1280	≥50	≥1280
Total	255	1.0	322	5200	332 (<0.01)	16 (<0.01)	87	19	99.6	87
Sex										
Male	87	1.1	378	5163	339 (<0.01)	14 (<0.01)	87	21	99	86
Female	168	0.9	296	5219	328 (<0.01)	17 (<0.01)	86	18	100	87
		P=0.39	P=0.35	P=0.80	P=0.68	P=0.13	P=0.82	P=0.67	P=0.34	P=0.89
Age										
<40	41	1.1	1238	12351	1137 (<0.01)	10 (<0.01)	98	59	100	100
40-49	63	0.9	629	8137	736 (<0.01)	13 (<0.01)	98	19	100	98
50-64	45	0.8	638	7369	795 (<0.01)	12 (<0.01)	100	18	100	98
65+	106	1.1	96	2441	88 (<0.01)	25 (<0.01)	70	5	99	70
		P=0.86	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.31	P<0.01
Body Mass Index (kg/m^2)										
<18.5	36	0.7	150	3049	231 (<0.01)	20 (<0.01)	81	11	97	80
18.5-24.9	167	1.1	327	5397	311 (<0.01)	17 (<0.01)	86	19	100	86
25.0+	47	1.0	553	7204	579 (<0.01)	13 (<0.01)	91	30	100	91
		P=0.35	P<0.01	P<0.01	P=0.28	P=0.07	P=0.15	P=0.03	P=0.07	P=0.14
Roles										
Staff	159	0.9	735	8505	817 (<0.01)	12 (<0.01)	98	28	100	98
Residents	96	1.1	82	2282	74 (<0.01)	28 (<0.01)	68	4	99	67
		P=0.69	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.37	P<0.01
Underlying disease										
No	101	1.0	806	8612	841 (<0.01)	11 (<0.01)	99	32	100	98
Yes	154	1.0	176	3726	180 (<0.01)	21 (<0.01)	79	11	99	79
		P=0.71	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=1.00	P<0.01
Steroids										
No	245	1.0	363	5497	374 (<0.01)	15 (<0.01)	88	20	100	88
Yes	10	0.9	16	1339	18 (0.02)	82 (<0.01)	50	0	90	50
		P=0.79	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.22	P=0.04	P<0.01
NSAIDs										
No	239	1.0	333	5345	344 (<0.01)	16 (<0.01)	87	20	99.6	87
Yes	16	1.0	190	3454	194 (<0.01)	18 (<0.01)	75	13	100	75
		P=0.94	P=0.26	P=0.07	P=0.45	P=0.65	P=0.24	P=0.74	P=1.00	P=0.24

1 P-value was calculated with Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test

2 Sero conversion proportion (post vaccination titer ≥50, ≥1280)

P-value was calculated with Chi-sqare test (valiable with two categories) or Mantel-Haenzel test (valiable with three or more categories)

NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.

Table 3. The relationship between selected characteristics and seroconversion (≥1280 AU/mL, Abbott) after second vaccination

Characteristics		Crude					Adjusted*				
		OR	(	95%CI		)	P value	OR	(	95%CI	)	P value
Sex												
	Female	1.00						1.00				
	Male	0.95	(	0.45	-	2.02)	0.89	**0.29**	**(**	**0.10 - 0.82**	**)**	**0.02**
Age (every 10 years)		**0.44**	**(**	**0.32**	**-**	**0.59)**	**<0.01**	**0.37**	**(**	**0.20 - 0.69**	**)**	**<0.01**
Body Mass Index (kg/m²)												
	<18.5	0.64	(	0.25	-	1.64)	0.36	2.00	(	0.60 - 6.71	)	0.26
	18.5-24.9	1.00						1.00				
	25.0+	1.73	(	0.57	-	5.27)	0.34	0.94	(	0.20 - 4.50	)	0.94
Roles												
	Staff	1.00						1.00				
	Residents	**0.04**	**(**	**0.01**	**-**	**0.14)**	**<0.01**	0.54	(	0.06 - 4.94	)	0.58
Underlying diseases												
	No	1.00						1.00				
	Yes	**0.08**	**(**	**0.02**	**-**	**0.33)**	**<0.01**	1.16	(	0.19 - 7.24	)	0.87
Steroids												
	No	1.00						1.00				
	Yes	**0.14**	**(**	**0.04**	**-**	**0.49)**	**<0.01**	**0.04**	**(**	**0.01 - 0.33**	**)**	**<0.01**
NSAIDs												
	No	1.00						1.00				
	Yes	0.43	(	0.13	-	1.43)	0.17	**0.16**	**(**	**0.03 - 0.94**	**)**	**0.04**

OR: odds ratio, CI: confidential interval. NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.
* Multivariate model includes all variables in this table.

Table 4. The immuno responses to the coronavirus vaccine by selected characteristics (Roche).

Characteristics	N	Geometric mean[1]			Fold rise[1]		Seroconversion of post first vaccination (%) [2]		Seroconversion of post second vaccination (%) [2]	
		Pre -vaccination (S0)	Post first vaccination (S1)	Post second vaccination (S2)	S1/S0 (p)	S2/S1 (p)	≥0.8	>210	≥0.8	>210
Total	255	0.4	13	583	32(<0.01)	45 (<0.01)	82	5	100	83
Sex										
Male	87	0.4	19	642	47(<0.01)	34 (<0.01)	87	5	100	85
Female	168	0.4	10	554	26(<0.01)	52 (<0.01)	79	6	100	83
		P=0.17	P=0.03	P=0.25	P=0.04	P=0.02	P=0.09	P=0.78		P=0.61
Age										
<40	41	0.4	68	1317	169 (<0.01)	19 (<0.01)	98	12	100	98
40-49	63	0.4	34	972	83 (<0.01)	29 (<0.01)	98	5	100	98
50-64	45	0.4	30	754	75 (<0.01)	25 (<0.01)	100	7	100	98
65+	106	0.4	2.6	279	7 (<0.01)	106 (<0.01)	58	3	100	63
		P=0.38	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.06		P<0.01
Body Mass Index (kg/m2)										
<18.5	36	0.4	4	313	11 (<0.01)	66 (<0.01)	67	0	100	71
18.5-24.9	167	0.4	12	603	32 (<0.01)	47 (<0.01)	81	5	100	82
25.0+	47	0.4	31	869	78 (<0.01)	28 (<0.01)	91	11	100	96
		P=0.78	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.03	P<0.01	P=0.04		P<0.01
Roles										
Staff	159	0.4	38	948	94 (<0.01)	25 (<0.01)	99	8	100	97
Residents	96	0.4	2	258	5 (<0.01)	121 (<0.01)	53	2	100	60
		P=0.44	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.06		P<0.01
Underlying disease										
No	101	0.4	40	1055	99 (<0.01)	26 (<0.01)	98	8	100	98
Yes	154	0.4	6	394	15 (<0.01)	64 (<0.01)	71	4	100	74
		P=0.22	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.17		P<0.01
Steroids										
No	245	0.4	14	636	35 (<0.01)	45 (<0.01)	83	6	100	85
Yes	10	0.4	1	68	2 (0.13)	60 (<0.01)	40	0	100	40
		P=0.86	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.51	P<0.01	P=1.00		P<0.01
NSAIDs										
No	239	0.4	13	591	32 (<0.01)	45 (<0.01)	82	6	100	84
Yes	16	0.4	11	470	26 (<0.01)	44 (<0.01)	81	0	100	81
		P=0.81	P=0.85	P=0.31	P=0.85	P=0.72	P=1.00	P=1.00		P=0.73

1 P-value was calculated with Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test

2 Sero conversion proportion (post vaccination titer ≥0.8, >210)

P-value was calculated with Chi-sqare test (valiable with two categories) or Mantel-Haenzel test (valiable with three or more categories)
NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.

Table 5. The relationship between selected characteristics and seroresponses (>210 U/mL, Roche) after second vaccination

Characteristics		Crude					Adjusted*				
		OR	95%CI			P value	OR	95%CI			P value
Sex											
	Female	1.00					1.00				
	Male	1.21	0.59	-	2.46	0.61	0.56	0.22	-	1.43	0.23
Age (every 10 years)		**0.49**	**0.39**	**-**	**0.62**	**<0.01**	0.77	0.44	-	1.32	0.33
Body Mass Index (kg/m2)											
	<18.5	0.53	0.23	-	1.22	0.14	1.46	0.52	-	4.10	0.47
	18.5-24.9	1.00					1.00				
	25.0+	**4.96**	**1.14**	**-**	**21.60**	**0.03**	3.33	0.60	-	18.42	0.17
Roles											
	Staff	1.00					1.00				
	Residents	**0.04**	**0.01**	**-**	**0.11**	**<0.01**	0.13	0.01	-	1.13	0.06
Underlying diseases											
	No	1.00					1.00				
	Yes	**0.06**	**0.01**	**-**	**0.24**	**<0.01**	0.43	0.08	-	2.36	0.33
Steroids											
	No	1.00					1.00				
	Yes	**0.12**	**0.03**	**-**	**0.43**	**<0.01**	**0.08**	**0.01**	**-**	**0.52**	**<0.01**
NSAIDs											
	No	1.00					1.00				
	Yes	0.85	0.23	-	3.14	0.81	0.36	0.06	-	2.16	0.26

OR: odds ratio, CI: confidential interval. NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.
* Multivariate model includes sex, age, Body mass index, roles, steroids, NSAIDs.

Table 6. The relationship between each baseline diseases characteristics and seroresponses (Abbott: ≥1280 AU/mL, Roche: >210 U/mL) after second vaccination

Characteristics		Abbott ≥1280AU/mL*					Roche >210U/mL*				
		OR	(	95%CI		)	P value	OR	(	95%CI	)	P value
Hypertension												
	No	1.00						1.00				
	Yes	1.14	(	0.44	-	2.97	) 0.79	1.17	(	0.48 - 2.85	)	0.72
Allergy												
	No	1.00						1.00				
	Yes	2.98	(	0.45	-	19.78	) 0.26	1.35	(	0.33 - 5.47	)	0.68
Heart diseases												
	No	1.00						1.00				
	Yes	0.88	(	0.30	-	2.61	) 0.82	1.60	(	0.56 - 4.55	)	0.38
Stroke												
	No	1.00						1.00				
	Yes	0.65	(	0.22	-	1.93	) 0.44	1.01	(	0.37 - 2.78	)	0.21
Diabetes												
	No	1.00						1.00				
	Yes	0.51	(	0.16	-	1.61	) 0.25	0.54	(	0.18 - 1.58	)	0.26
Cancer												
	No	1.00						1.00				
	Yes	0.68	(	0.18	-	2.57	) 0.57	1.86	(	0.45 - 7.61	)	0.39
Collagen disease												
	No	1.00						1.00				
	Yes	0.47	(	0.02	-	13.99	) 0.66	0.15	(	0.01 - 3.21	)	0.23

OR: odds ratio, CI: confidential interval. NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs.*
* Adjusted by all variables in table3 and table5.

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

高齢者施設入所者および職員に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性、安全性に関する前向きコホート研究

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
共同研究者　吹田安佐詠　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　笠松　彩音　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　近藤　亨子　大阪市立大学大学院医学研究科研究支援プラットフォーム生物統計部門
研究協力者　仲田　裕行　社会医療法人愛仁会介護老人保健施設ケーアイ
共同研究者　喜多　哲也　社会医療法人愛仁会介護老人保健施設 ユーアイ
共同研究者　揖場　和子　社会医療法人愛仁会介護老人保健施設 つくも
共同研究者　出口　晃史　医療法人史隆会介護老人保健施設 幸成園
共同研究者　藤本　幹夫　医療法人越宗会介護老人保健施設 玉串すみれ園
共同研究者　阪本　秀樹　介護老人保健施設さやまの里
共同研究者　岩阪　可織　医療法人敬英会介護老人保健施設さくらがわ
共同研究者　阪本　　登　医療法人阪本医院介護老人保健施設悠久苑
共同研究者　阪本　　光　医療法人阪本医院介護老人保健施設悠久苑
共同研究者　淀井　芳子　医療法人淀井病院介護老人保健施設桑の実
研究協力者　城戸　康年　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者　中釜　　悠　大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
共同研究者　小西　絢子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　迎　恵美子　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
共同研究者　松本　一寛　大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者　松浦　知香　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
研究協力者　掛屋　　弘　大阪市立大学大学院医学研究科臨床感染制御学
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
研究代表者　廣田　良夫　医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

高齢者施設入所者および職員において、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答や有効性、安全性を明らかにすることを目的として、大阪介護老人保健施設協会に所属する９施設の協力により前向きコホート研究を実施している。

対象は、研究参加施設の入所者および職員のうち、2021年３月以降に新型コロナウイルスワクチンの接種を受けた者である。対象者にファイザー・ビオンテック社製のコミナティ１回0.3ｍＬを、３週間以上の接種間隔で２回接種した。免疫原性評価のための採血は、ワクチン接種前と１回目接種の３週後、２回目接種の４週後、半年後、１年後に行い、ウイルスのＳ蛋白およびＮ蛋白に対する抗体価を測定する。また、ワクチン接種後１週間の副反応についての情報収集を行った。

研究期間中に、入所者96人（男22人、女74人；平均年齢87.5±6.8歳）、職員159人（男65人、女94人；平均年齢47.0±11.4歳）を登録した。入所者のワクチン接種後抗体価は、職員に比べて、有意に低く、２回目接種後の抗体価は、Abbott 社：職員8441 vs 入所者2363 AU/mL；Roche 社：職員937 vs 272 U/mL であった。また、接種半年後には、入所者・職員とも抗体価の減衰が見られ、Abbott 社で接種後の約 1/10、Roche 社で接種後の約半分に低下した（Abbott 社：職員825 vs 入所

者284 AU/mL ; Roche 社：職員510 vs 150 U/mL)。

安全性に関しては、入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はいなかった。

A. 研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症は、その後、全世界に流行が拡大し、未曾有の影響を及ぼしている。日本における2021年12月27日時点での感染者数は173万に達しており、うち死亡者は1.8万人に及ぶ。感染者に占める死亡率は約１％であるが、流行当初は５％に達していた。新型コロナウイルス感染症の重症化に関するリスク因子として、高齢、糖尿病・高血圧・慢性閉塞性肺疾患・腎臓病・心血管疾患をはじめとする基礎疾患、肥満などが挙げられている。介護老人保健施設入所者は、これらのリスク因子を有する人が多く、集団生活で介護を受けるという生活様式から、流行初期にはクラスター事例も散見され、それによる死亡例も多く報告されていた。

新型コロナウイルス対策として、驚異的なスピードで新型コロナウイルスワクチンが開発され、世界中で接種が進んでいる。日本では、まず新型コロナウイルスの診療に携わる医療従事者に対して2021年２月に優先接種が開始され、次いで感染すると重症化や死亡のリスクが高い高齢者が優先接種対象となり４月12日から接種が開始された。大阪市では、医師・看護師が常勤している介護老人保健施設から接種が始まり、その後、地域在住の高齢者に対して年齢別に段階的に接種が進められ、最終的には12歳以上の人まで接種対象を拡大し、2021年12月27日時点での接種率は78％に達した。なお、日本で主に接種されたファイザー・ビオンテック社製のmRNAワクチンは、治験で確認された有効率が95％と極めて高く、先行して接種が進められたイスラエルでの市販後調査でも同様の有効率が報告されている。

しかし、これまでのインフルエンザ等のワクチン研究では、施設入所高齢者は地域在住の高齢者に比べてワクチンに対する免疫応答が低いことが報告されている。また、新型コロナウイルスワクチンの承認前に実施された治験では、地域在住の健康成人や高齢者が対象であり、施設入所高齢者は含まれていないため、施設入所高齢者におけるワクチンの免疫原性や抗体持続、安全性、有効性は分かっていない。一方、介護老人保健施設に従事する職員は、介護という高齢者との密な接触を伴う職種であるため、感染症の伝播リスクが高いと考えられている。従って、施設内での感染症対策としては施設職員での感染伝播リスクを最小限とすることも重要な課題であり、施設職員でのワクチン接種後の抗体持続や有効性に関して検討することも必要である。

そこで本研究では、優先接種対象である高齢者施設入所者および職員において、新型コロナウイルスワクチンの抗体応答や有効性、安全性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

１）研究デザイン

前向きコホート研究（市販後の観察研究）

２）対象の適格基準

・選択基準：高齢者施設入所者および職員で、ワクチン接種を希望する者

・除外基準：ワクチン接種の禁忌に該当する者

＊登録は、日本での接種順に応じて、行う。

３）登録時の情報収集

本研究用に作成した調査票を用いて実施する。

入所者では、生年月、性別、血液型、身長、体重、基礎疾患、投薬状況、アレルギー歴、入院歴、生活環境（マスク着用、トイレ歩行、食事介助、同室の人数、日常生活動作自立度、介護度）等の情報を収集する。

職員では、生年月、性別、血液型、身長、体重、基礎疾患、投薬状況、アレルギー歴、生活環境（マスク着用、手指衛生、うがい、喫煙、飲酒、住居、同居家族数）等の情報を収集する。

４）ワクチン接種

ファイザー・ビオンテック社製のコミナティ１回0.3 mLを、３週間以上の接種間隔で２回接種した。

５）免疫原性評価

抗体価測定のための採血（10 mL）は、１回目ワクチン接種前、１回目ワクチン接種の３週後、２回目ワクチン接種の４週後、６ヵ月後、１年後に実施する。

抗体価の測定は、大阪市立大学大学院医学研究科新型感染症検査室にて、Abbott 社および Roche 社の試薬を用いて、行った。

６）ワクチンの安全性評価

接種後24時間以内の副反応（目の充血、顔の腫れ、

咳き込み、息切れ、胸の締め付け、呼吸苦、飲み込みにくい、嗄声、咽頭痛)、接種後48時間以内の副反応（接種部位反応・全身反応)、接種後48時間以降～１週間以内の副反応（接種部位反応・全身反応)、および接種後１年間のワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現について、症例報告書により情報収集を行う。

なお、入所者の副反応については、職員が診察または聞き取りで記載するよう依頼した。

７）有効性の評価

接種後１年間の発熱、呼吸器症状、消化器症状、嗅覚・味覚障害、これらの症状による医療機関受診の有無、新型コロナウイルスの迅速診断／ PCR 検査の結果、入院の有無について、症例報告書により情報収集を行う。

時期	Visit 1 登録時	Visit 2 1回目 接種	Visit 3 2回目 接種	Visit 4 2回目接種の 4週後	Visit 5 2回目接種の 半年後	Visit 6 2回目接種の 1年後 （終了時)
同意取得	○					
背景情報の収集	○					
抗体測定		○	○	○	○	○
ワクチン投与		●	●			
副反応調査		○	○			
発病調査				→	→	→

各 Visit での検査および調査票への記入は、対象者が所属する高齢者施設内で実施する。

● 予防接種法の下で行う接種である（研究用のワクチンを接種するのではない）

８）解析：

対象者の登録が終了した時点で、解析対象集団の構成、患者背景についての集計解析を行う。

また、対象者の追跡が終了した時点で、データ固定を行い、免疫原性・有効性・安全性について、統計解析を行う。

なお、ワクチン接種後の免疫原性、副反応の発現状況、およびワクチン接種後に起因するものと疑われる疾病等の発現状況については、対象者全員の追跡終了日（最終症例の接種終了から１年間）を待つことなく随時評価し、その結果を社会へ還元することが公衆衛生上重要であることから、研究期間中に中間解析を複数回実施することとしている。

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体保有割合を算出する。抗体保有割合のカットオフ値は、各試薬の添付文書（Abbott 社：50 AU/mL、Roche 社：0.8 U/mL）および回復者血清の高力価（Abbott 社：1280 AU/mL、Roche 社：210 U/mL)[1)] を用いた。採血ポイント間の抗体上昇は Wilcoxon signed-rank test で評価し，群間比較は Wilcoxon rank-sum test あるいは Kruskal-Wallis test で評価する．必要に応じ、parametric 検定や傾向性の検定なども用いる。

ワクチン接種後の副反応は、Grade 1から Grade 3の重症度別に分類し（表１)、分布を記述的に評価した。群間比較は、χ二乗検定、Fisher の正確確立検定、Mantel extension 法による検定を用いて、P 値を算出した。

有効性評価の主な結果指標は、血清学的検査や迅速診断／ PCR 陽性の新型コロナウイルス感染症とし、副次的な結果指標は新型コロナウイルス感染症様症状として、検討を行う。ワクチン有効率は、antibody efficacy の手法により算出する。具体的には有効抗体価を獲得したものと獲得しなかったものの発病率を比較し、(1- 相対危険)×100%で計算する。これに、達成率を乗じたものが、ワクチン有効率に相当する。

すべての分析において、有意水準は５%とする。

(倫理面への配慮)

本研究計画は大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認を得た（第１版：2021年３月１日、第２版：2021年４月６日、第３版：2021年７月７日、第４版：2021年10月12日)。また、jRCT への登録を行い（jRCT1051200148)、公表している（初回公表日：2021年３月５日、第１症例登録

日：2021年３月８日）。

対象者または代諾者に対して、文書にて説明し、文書同意を取得している。なお、認知症等により対象者からの同意を得ることが困難な場合は、代諾者として対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く）への説明を行い、同意を得た。

C.　研究結果

研究期間中に、入所者96人（男22人、女74人；平均年齢87.5±6.8歳）、職員159人（男65人、女94人；平均年齢47.0±11.4歳）を登録した。

１）免疫原性

２回目接種半年後の採血を完了した者のうち、期間中にCOVID-19に罹患した入所者１人を除外し、入所者80人（男18人、女62人；平均年齢87.4±6.9歳）、職員155人（男63人、女92人；平均年齢47.1±11.4歳）を解析対象とした。

幾何平均抗体価および平均上昇倍数の結果を表２に示す。Abbott社の試薬による測定においてもRoche社の試薬による測定においても、入所者における接種後の抗体価は、職員よりも有意に低値を示した（２回目接種後の抗体価は、Abbott社：職員8441 vs 入所者2363 AU/mL；Roche社：職員937 vs 272 U/mL）。また、接種半年後の抗体価に関しても、入所者の抗体価は職員よりも低値であった（Abbott社：職員825 vs 入所者284 AU/mL；Roche社：職員510 vs 150 U/mL）。上昇倍数に関しては、いずれの試薬による測定においても、１回目接種による上昇倍数は職員の方が良好であったが、２回目接種による上昇倍数は入所者の方が良好であった。一方、接種半年後には、２回目接種後の抗体価と比べると、Abbott社の試薬で1/10程度、Roche社の試薬で半分程度にまで減少した。

各社試薬の添付文書に基づく抗体保有割合は、１回接種後では入所者で低値を示したものの、２回接種後には入所者・職員ともほぼ100%に達した（図１）。接種半年後には、Abbott社の試薬による抗体保有割合が入所者で減少したが、94%を保持していた（図1- a）。一方、FDA基準による回復者血清での高力価と同等の抗体価を保有する者の割合は、職員に比べて、入所者で有意に低かった。接種半年後の時点で回復者血清での高力価と同等の抗体価を保有する者の割合は、Abbott社の試薬による測定で職員30%、入所者４%（図１- a）、Roche社の試薬による測定で職員89%、入所者41%であった（図１- b）。

２）安全性

入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はいなかった。

ワクチン接種後24時間以内の症状は、１回目接種後は職員で目の充血、咳き込み、息切れ、胸の締め付け、呼吸苦、飲み込みにくいをそれぞれ１人（１%）、咽頭痛を２人（１%）に認めたが、入所者では目の充血を１人（１%）に認めたのみであった。２回目接種後は職員で目の充血、咳き込み、息切れ、呼吸苦をそれぞれ３人（２%）に認め、飲み込みにくい、嗄声を２人（１%）、顔の腫れを１人（１%）、咽頭痛を９人（６%）に認めたが、入所者で症状を呈した者はいなかった。

ワクチン接種後の局所反応の発現頻度を図２に示す。いずれの局所反応も接種後48時間以内がピークであり、48時間～１週間にはその半数以上が軽快した。局所反応の中では、痛みが最も多く、１回目接種後で職員の90%、２回目接種後で職員の77%に認めたが、入所者で痛みを呈した者は１回目接種後18%、２回目接種後11%であり、職員と比べて、有意に低値であった。また、その他の局所反応についても、入所者での発現頻度は、職員と比べて、有意に低値であった。全体的に、疼痛以外の局所反応は、１回目接種後よりも２回目接種後の発現頻度が高かった（図２）。

ワクチン接種後の全身反応の発現頻度を図３に示す。全身反応についても、接種後48時間以内がピークであり、48時間～１週間にはその半数以上が軽快した。また、全体的に、いずれの症状も、１回目接種後よりも２回目接種後の発現頻度が高かった。全身反応の中では、倦怠感と筋肉痛が最も多く、倦怠感に関しては、１回目接種後で職員の30%、２回目接種後で職員の67%に認めたが、入所者では１回目接種後で１%、２回目接種後で４%であり、職員と比べて、有意に低値であった。発熱（37.5度以上）や頭痛に関しても、２回目接種後で職員の約1/3に認めたが、入所者では数%に認めたのみであった。その他の症状についても、入所者での発現頻度はわずかであり、職員での発現頻度の方が、有意に高かった。

D. 考察

介護老人保健施設の入所者は、高齢で基礎疾患を有する者が多いため、新型コロナウイルス感染症に罹患すると重症化するリスクが高い。重症化のリスクを軽減させるため、ワクチン接種が進められているが、本研究の結果、施設入所高齢者におけるワクチン2回接種後の抗体価は、職員の約1/4であり、職員に比べて有意に低いことが明らかとなった。また、接種半年後には、入所者・職員とも抗体価の減衰が見られ、Abbott社で接種後の約1/10、Roche社で接種後の約半分に低下している。接種半年後の時点で、FDA基準による回復者血清での高力価と同等の抗体価を保有する者の割合は、Abbott社の試薬による測定で職員30%、入所者4%、Roche社の試薬による測定で職員89%、入所者41%である。

2022年2月現在、日本ではオミクロン株による流行が拡大しており、高齢者施設でのクラスターも散見される。2021年12月より、日本でも、2回目接種から8ヵ月を経過した者を対象として、3回目接種が開始されている。また、医療従事者や高齢者施設入所者については、2回目接種から6ヵ月を経過した者への前倒し接種も進められているが、本研究の結果を見ても、施設入所高齢者に対する3回目接種は特に早急に進めるべきであり、前倒し接種の判断を支持する結果であると考える。

新型コロナウイルスワクチンの安全性に関しては、多くの研究で、接種部位の疼痛の頻度が高いこと、接種翌日に約1/3で発熱等の全身症状を認めることが報告されているが、本研究対象者においても同様の傾向を認めた。表3に、日本で先行接種された医療従事者におけるワクチン安全性研究の結果[2)]と本研究の結果を比較した。本研究における職員での局所反応や全身反応の発現頻度は、日本で先行接種された医療従事者2万人調査での発現頻度とほぼ同様であったが、施設入所高齢者における局所反応や全身反応の発現頻度は明らかに低頻度である。また、そのほとんどがGrade 1の軽症であり、施設入所高齢者におけるワクチンの安全性は高いと考える。

しかし、本研究における施設入所高齢者の安全性評価には、以下の限界点がある。施設入所高齢者の中には、認知症を有する者も含まれるため、入所者の副反応は、職員が診察または聞き取りを行うことにより情報収集を行った。このため、発熱、下痢、接種部位の発赤、腫脹、硬結など他覚的所見については信頼性が高いが、接種部位の疼痛、掻痒感、全身倦怠感、頭痛、関節痛、筋肉痛などの自覚的所見については入所者の訴えがなければ「なし」に分類されている可能性がある。従って、このことが入所者における副反応の発現頻度が低かったことの一因となっている可能性が考えられる。

E. 結論

施設入所高齢者における新型コロナウイルスワクチンの免疫応答は、職員に比べて、明らかに低い。また、接種半年後には、入所者・職員とも抗体価の減衰が見られ、追加接種の必要性を支持する結果であった。一方、ワクチンの安全性に関しては、入所者・職員とも入院を要する重篤な有害事象を報告した者はなく、ワクチンの忍容性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1）大藤さとこ、吹田安佐詠、笠松彩音、近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜悠、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、掛屋弘、福島若葉、廣田良夫．高齢者施設入所者および職員における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性．第31回日本ワクチン学会学術集会（2021年12月、軽井沢）

2）大藤さとこ．新型コロナウイルスワクチンの有効性に関する疫学的検討：Antibody efficacyの側面から．第31回日本ワクチン学会学術集会（2021年12月、軽井沢）

3）大藤さとこ、吹田安佐詠、笠松彩音、城戸康年、中釜悠、掛屋弘、近藤亨子、仲田裕行、小西　絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、福島若葉、廣田良夫．高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性：中間解析結果その２．第32回疫学会学術総会（2022年1月、Web）

4）吹田安佐詠、大藤さとこ、笠松彩音、近藤亨子、仲田裕行、城戸康年、中釜悠、小西絢子、迎恵美子、松本一寛、松浦知香、加瀬哲男、

掛屋弘、福島若葉、廣田良夫．高齢者施設入所者・職員での新型コロナウイルスワクチンの免疫原性に関する検討：中間解析結果その１．第32回日本疫学会学術総会（2022年１月、Web）

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

参考文献

1） FDA. Tests acceptable for use in the manufacture of VOCID-19 comvalscent plasma with high titers of nati-SARS-CoV-2 antibodies. https://www.fda.gov/media/141477/download [Accessed January 17, 2022].

2） 伊藤澄信ら。ファイザー社ワクチン初回接種者に対する 3回目接種後中間報告（2）. https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000885037.pdf [Accessed Feburary 3, 2022].

表１．副反応の重症度

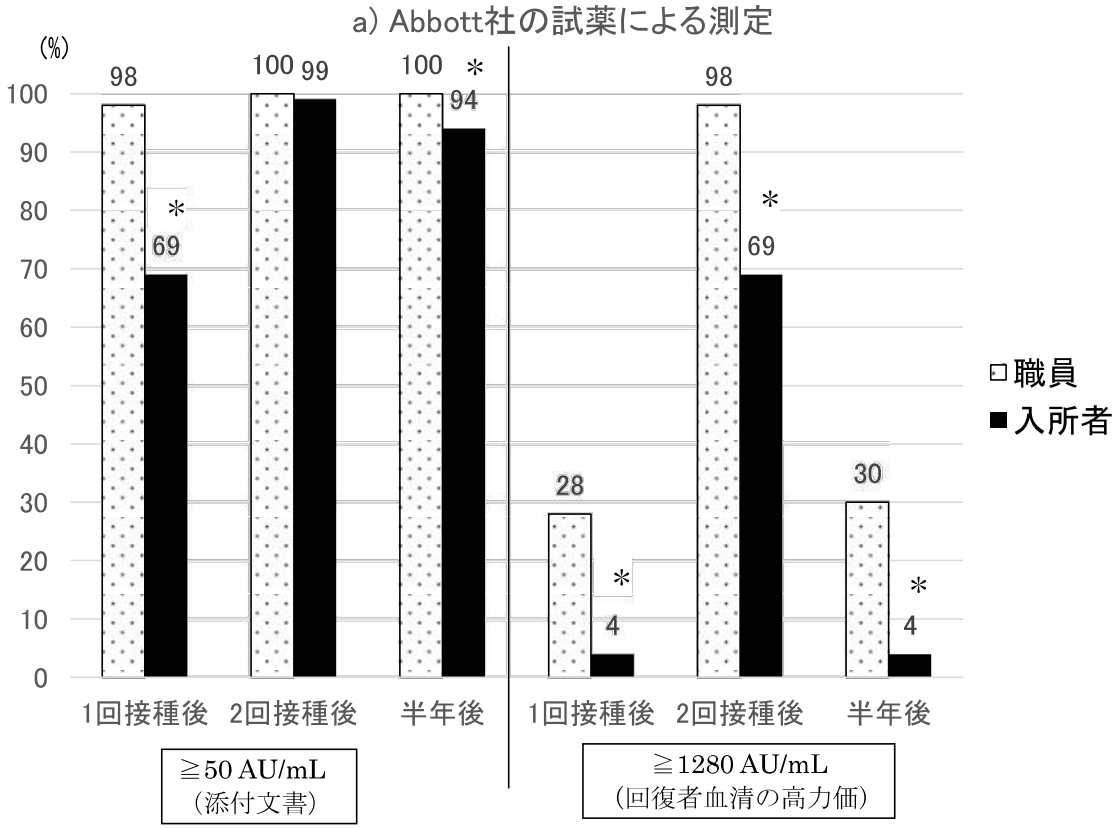
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
局所の発赤・腫脹・しこり	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじ・肩を超える
局所の痛み・かゆみ・熱感+発熱・発疹を除く全身症状	日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	日常生活ができない
発熱	37.5～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0℃以上
発疹	薬は不要	薬が必要	薬が必要で、痛み・潰瘍・落屑もあり

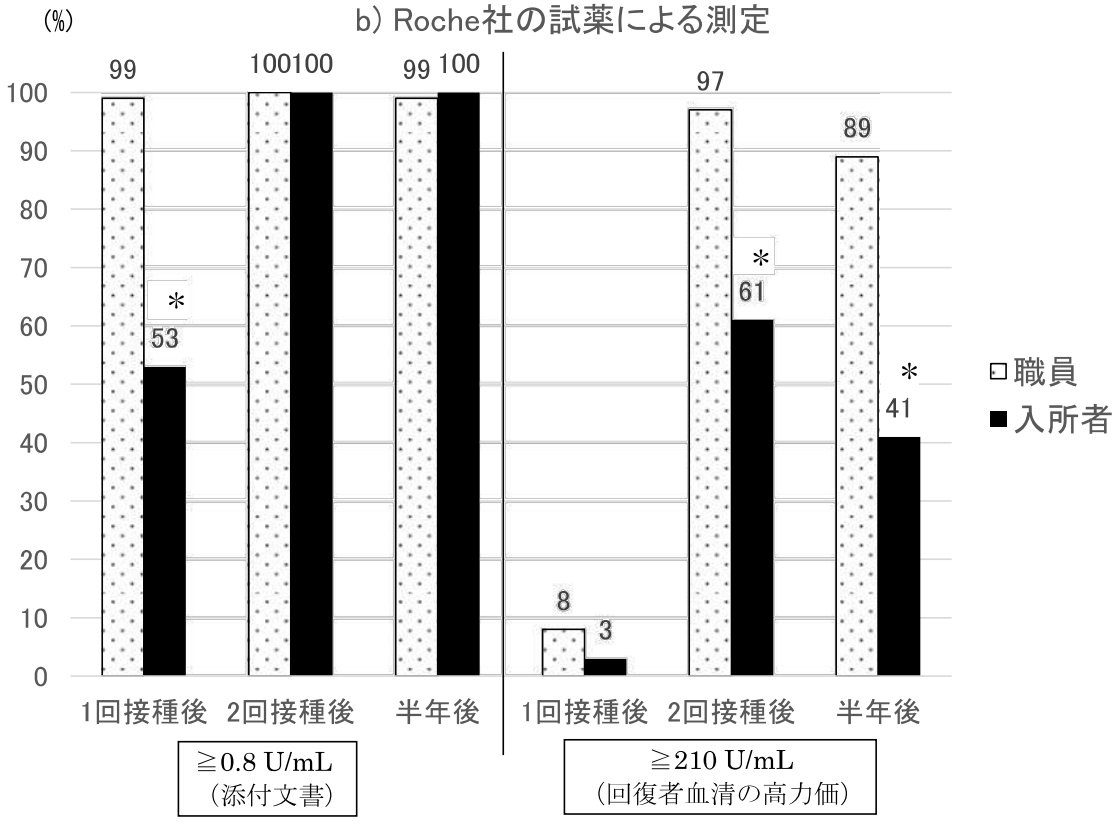
表２．施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種に対する抗体応答*

測定試薬	人数	幾何平均抗体価（95%信頼区間）				上昇倍数		
対象		接種前（S0）	1回接種後（S1）	2回接種後（S2）	半年後（S3）	1回目（S1/S0）	2回目（S2/S1）	半年後（S3/S2）
Abbott 社								
職員	155	0.9 (0.7-1.2)	727 (601-879)	8441 (7538-9453)	825 (734-928)	810	12	0.10
入所者	80	1.1 (0.8-1.6)	81 (54-123)	2363 (1804-3096)	284 (224-361)	72	29	0.12
		P=0.62	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.01
Roche 社								
職員	155	0.4 (0.4-0.4)	37 (30-46)	937 (812-1080)	510 (438-594)	92	25	0.55
入所者	80	0.4 (0.4-0.4)	2 (1-3)	272 (197-377)	150 (117-192)	5	130	0.55
		P=0.48	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.50

* 対象者間比較の P 値は、Wilcoxon の順位和検定にて算出

図１．施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体保有状況
＊P<0.05（職員 vs 入所者）





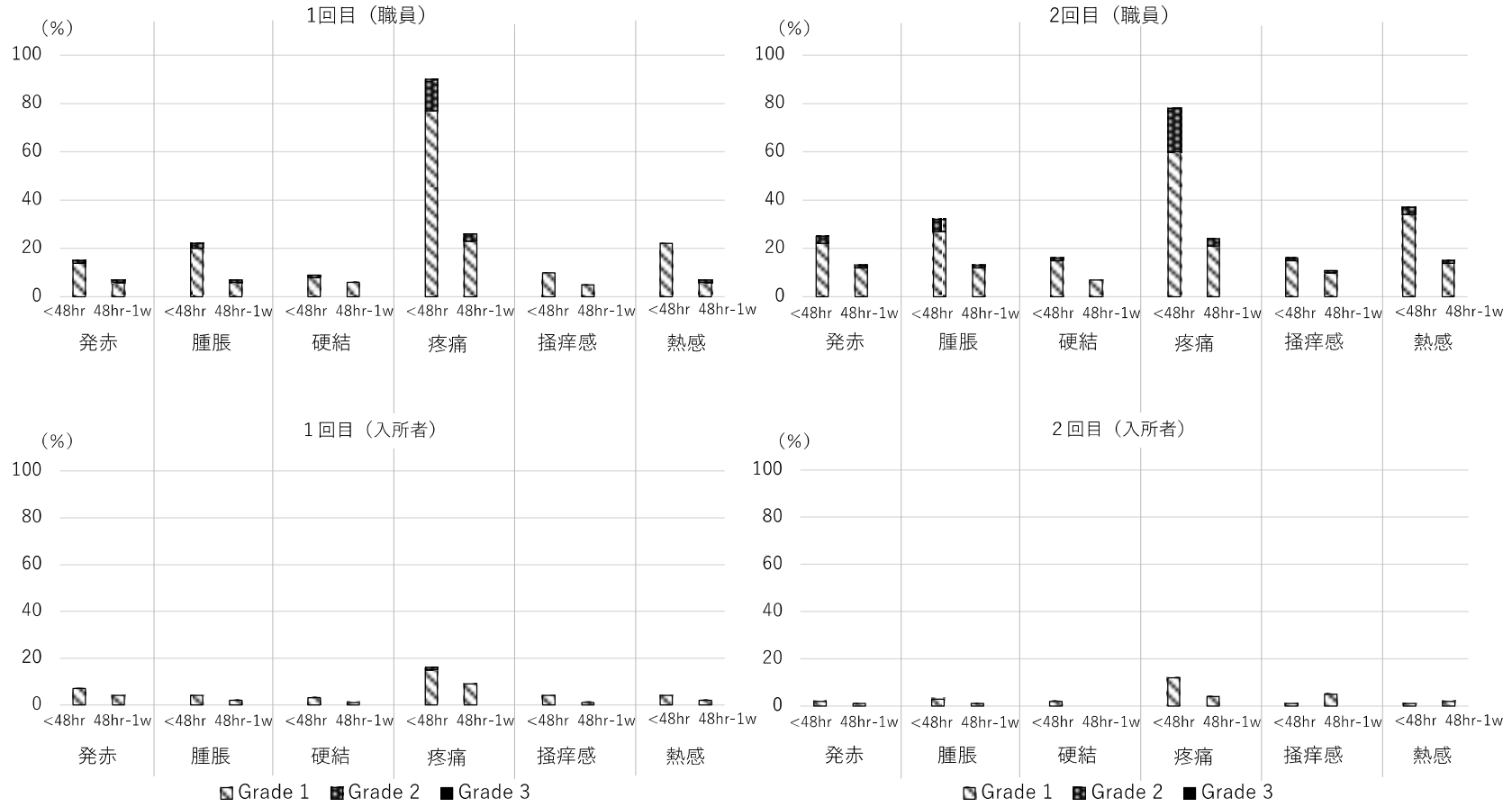


図２．施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の局所反応

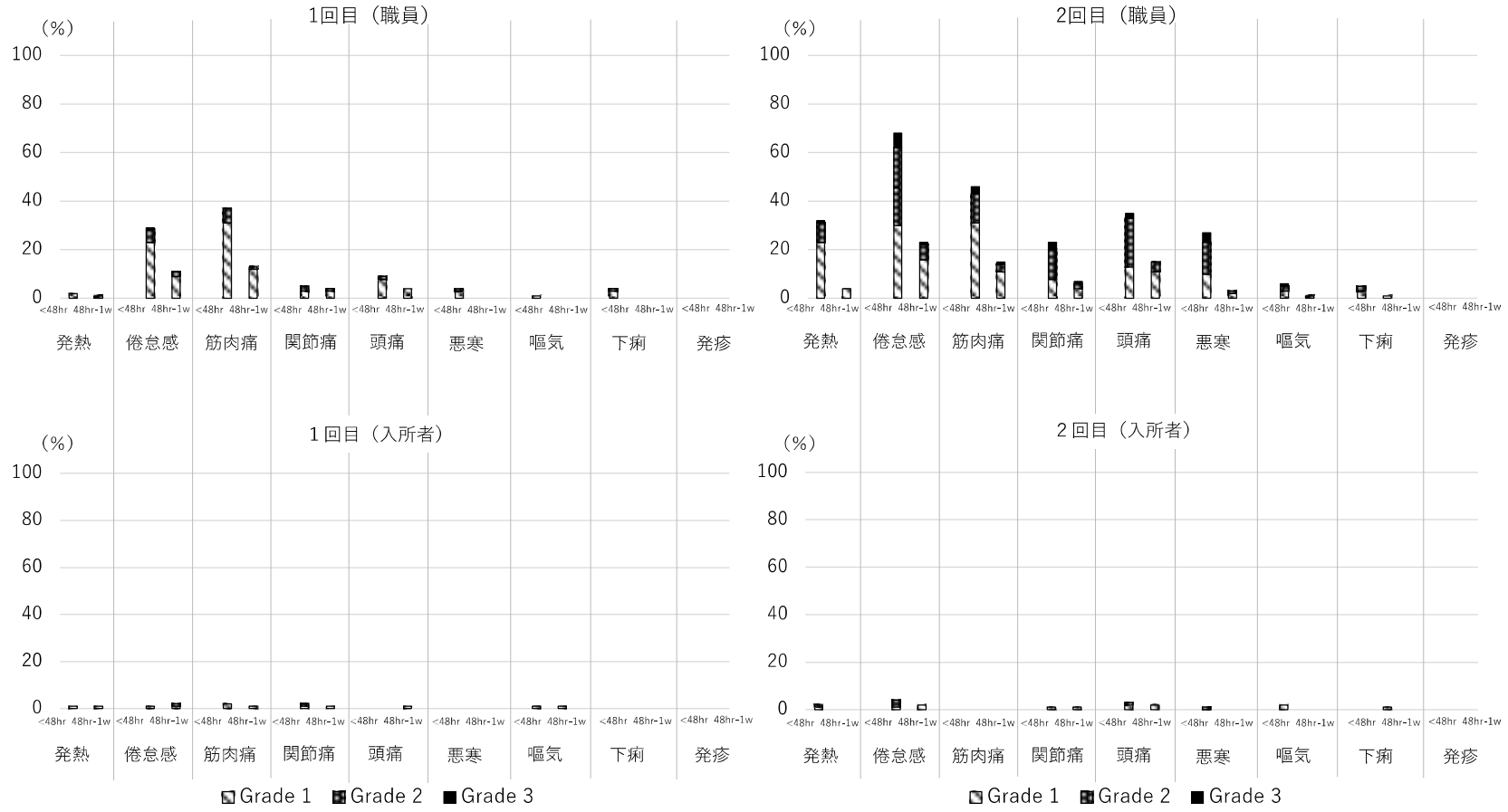


図３．施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の全身反応

表３．施設入所者・職員の新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応

	職員 159 人		入所者 96 人		医療従事者 2 万人調査[a]	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
局所反応						
発赤	15%	25%	7%＊	2%＊	14%	16%
痛み	90%	77%	16%＊	11%＊	92%	90%
腫脹	23%	33%	4%＊	3%＊	12%	14%
硬結	9%	15%	3%	2%＊	11%	10%
熱感	22%	38%	4%＊	1%＊	13%	19%
かゆみ	9%	16%	4%	1%＊	8%	12%
全身反応						
発熱	2%	28%	1%	2%＊	3%	38%
倦怠感	30%	67%	1%＊	4%＊	23%	69%
頭痛	10%	35%	0%＊	3%＊	21%	53%

[a] 伊藤澄信ら．ファイザー社ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告（2）．https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000885037.pdf [Accessed Feburary 3, 2022].

＊P<0.05（職員 vs 入所者）

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

新型コロナウイルスワクチンによる免疫原性に関する調査

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　松本　明子　　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野
研究協力者　岩坂　知治　　佐賀大学 医学部 社会医学講座 予防医学分野
研究協力者　古川　拓馬　　佐賀大学 医学部 社会医学講座 予防医学分野
研究協力者　澤田　孟志　　佐賀大学 医学部 生体機能学講座
研究協力者　土器屋美貴子　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野
研究協力者　Mohammad Said Ashenagar　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野

研究要旨

新型コロナウイルスワクチンの免疫原性や持続とそれらを修飾するについて明らかにするために、健常成人（医療従事者、医学部職員、学生）を対象に2021年６月から９月に前向きコホート研究の手法で観察研究を開始した。150人（男性66人、女性84人、平均年齢35.8±13.3）の研究協力を得て検体採取と測定を進めている。ワクチン接種後の抗体価の推移を評価するとともに測定方法による特性を明らかにした。ファイザー社の新型コロナワクチン接種後にS蛋白に対するIgG抗体価は有意に上昇し、２回接種後14日前後でピークを示した。研究参加者のうち、接種前、１回接種後、２回接種後の抗体測定が完了した60人について、幾何平均抗体価や上昇倍率を用いて免疫原性を評価したところ、IgG抗体の幾何平均値は、接種前0.44（95%CI:0.41-0.48）、ファイザー社製ワクチン接種後の１回接種後128.9（95%CI:109.2-152.3）、２回接種後1414.9（95%CI: 1226.9-1631.7）、上昇倍率は１回接種後（vs接種前）291.5（95%CI: 243.6-348.9）、２回接種後（vs１回接種後）11.0（95%CI: 9.4-12.8）であり、ワクチン接種により有意な上昇がみられた。女性や年齢が若い群で上昇倍率が高い傾向を認めたが有意差を検出するには至らなかった。細胞性免疫については測定方法を確立できた。３回目ブースター接種の検体がそろった時点で測定予定である。

A.　研究目的

ファイザー社の新型コロナウイルスワクチン「コミナティ筋注」（一般名：コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）（有効成分名：トジナメラン））について、厚生労働省は2021年２月14日、医薬品医療機器等法に基づく特例承認を行い、２月17日より医療従事者への先行接種が開始された。また、モデルナ社の新型コロナウイルスワクチン「スパイクバックス筋注（旧販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注）」（一般名：コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）（有効成分名：エラソメラン））について、厚生労働省は2021年５月21日、医薬品医療機器等法に基づく特例承認を行い、５月24日より大規模接種センターでの使用が開始された。

これらのmRNAワクチンは、SARS-Cov-2のスパイク蛋白に対する抗体の産生（液性免疫）の誘導を目指すものであり、日本国内での臨床試験においても十分な抗体産生が確認されている。実社会においても、ワクチン接種後の抗体産生の測定結果が多数報告されているが、接種から経時的に検体を採取し抗体産生のピークを評価したものは少ない。また、抗体産生や持続を修飾する要因として性、年齢、生活習慣、基礎疾患などの要因が多数報告されているが、接種時の栄養状態や遺伝子多型などについて評価した報告はない。また、現在、抗体の測定に関しては、様々な試薬や測定方法が存在する。同一検体を異なる方法で測定し、それらの特徴を明らかにすることは、調査間の測定値を比較する際に必要である。

ウイルス感染に対する免疫原生は、抗体産生に加えて、ウイルスに対するT細胞（細胞性免疫）反

応も重要である。本ワクチンは、抗体反応を誘導するCD4+ T細胞（ヘルパーT細胞）や、ウイルス感染が進行して細胞内増殖したウイルスを殺傷するCD8+ T細胞（キラーT細胞）のようなウイルス特異的T細胞の誘導も期待されており、接種後のCD8+ T細胞の増加が報告されているが、実社会での調査結果に基づく報告は十分でない。

本研究では新型コロナウイルスワクチンの免疫原性や持続、ならびにそれらを修飾する因子について以下について明らかにすることを目的とする。

（1） 新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体価の推移を各週で評価する。
（2） 新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体価を異なる方法で測定し、その特徴を明らかにする。
（3） 新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体価に影響を及ぼす要因を明らかにする。
（4） 新型コロナウイルスワクチン接種後の細胞性免疫を評価するとともに、それらに影響を与える要因を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 研究デザイン

前向きコホート研究（市販後ワクチンの観察研究）

(2) 対象者の選定基準

20歳以上の医療従事者、佐賀大学医学部教職員、学生で研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者を対象とした。

(3) 除外基準

妊娠中の者、新型コロナウイルス感染症の既感染者、その他、本研究の担当医が被験者として不適当と判断する者

(4) 登録時の情報収集

ワクチン接種歴は接種済証の記録を転記する。性、生年月日、接種直後の症状、基礎疾患（ぜんそく、慢性肺疾患、心臓病、脳卒中後遺症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、神経・筋原性疾患、免疫不全、悪性腫瘍、膠原病、アトピー、薬物アレルギー、食物アレルギー、その他）、治療歴、喫煙歴、飲酒習慣、運動習慣などの基本属性は自記式調査票を用いて調査する。

(5) ワクチン接種

日本での承認内容・接種順に応じて、3週間以上の接種間隔で2回接種し、追加接種は2回接種後8か月経過時に接種。

(6) 免疫原性の評価：抗体測定ならびに細胞性免疫の測定を実施する。

① 液性免疫（抗体）：血清用採血管で血液を採取し、シスメックス社およびセルスペクト社に委託し、SARS-CoV-2 N-IgG、およびSARS-CoV-2 S-IgG を測定した。シスメックス社ではCLEILA法、セルスペクト社ではELISA法が採用されている。

② 血球検体：EDTA-2K採血管で血液を採取し、全血球計算と白血球分画検査（外注）、リンパ球サブセット解析を行った。また、同血液検体5～10 mLよりリンパ球分離溶液（Lymphoprep, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Germany）を用いて末梢血単核細胞ペレットを得た。ペレットは培養液（KM Banker II, Kohjin Bio, Saitama, Japan）で懸濁し、細胞数を計測したうえ-80℃保存した。

③ リンパ球数の計測：採血後12時間以内に血球をBD マルチテスト 6 カラー TBNK（日本ベクトンディッキンソン（株）, Fukushima, Japan）で染色し、細胞自動解析装置（MACSQuant, Miltenyi Biotec K.K., Tokyo, Japan）でリンパ球サブセット解析を行った。リンパ球サブセット率、白血球数、白血球分画よりリンパ球サブセット数を求めた。

④ ELISPOTアッセイ：Human IFN-γ ELISPOT kit（Mabtech AB, Nacka Strand, Sweden）を用いて行う予定である。抗原としてSARS CoV-2 Spike Glycoprotein（オリジナル株）の315ペプチド混合液、同様にデルタ株、オミクロン株のペプチド混合液を用いる。20万細胞／ウェルで0.5 ug/ ペプチドを添加して得られたIFN-γスポット数の平均値から陰性対照において得られたスポット数の平均値を減じてペプチド特異的なスポット数を算出する。今年度はIFN-γ ELISPOTの妥当性を確認するため、抗原の添加条件を検討した。モデルナ社のCOVID-19ワクチン

（mRNA-1273）接種を受けた５名に由来するPBMC検体を用い、SARS-CoV-２スパイク蛋白に由来するペプチドプールを抗原とした。凍結乾燥品をDMSOに溶解して試験に使用した。オリジナル株ペプチドプール（製品名：PepMixTM SARS-CoV-２（Spike Glycoprotein）、製品番号：PM-WCPV-S-２、純度：＞70%(HPLC-MS)、メーカー：JPT Peptide Technologies）、Delta株ペプチドプール（製品名：PepMixTM SARS-CoV-２（Spike B.1.617.2/Delta）、製品番号：PM-SARS2-SMUT06-1、純度：Crude、メーカー：JPT Peptide Technologies）について検討した。陰性対照としてDMSO添加群を設け、陽性対照としてPMAおよびIonomycin添加群を設けた。ELISPOTアナライザーはImmunoSpot S6 VERSA（Cellular Technology Limited）を用いた。

（7）統計解析

ワクチン接種前後の抗体価やリンパ球数の上昇倍率や幾何平均値を求める。採血ポイント間の比較はWilcoxon signed-rank testで比較し、群間比較はWilcoxon rank-sum testあるいは、Kruskal-Wallis testで評価する。必要に応じてParametric検定や傾向性の検定なども用いる。統計解析にはSAS（Version 9.4）を使用する。

（倫理面への配慮）

当研究は、佐賀大学医学部の臨床研究審査委員会およびヒトゲノム倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：R2-24, R2-44, R3-4, R3-9, R3-39）。本調査の目的、協力の諸条件について文書による説明を行い、調査対象者が本研究の内容を十分理解したことを確認した後に、本調査への参加についての自由意思による同意を文書により得た。

C. 結果

研究参加者の内訳を表１に示した。150人が研究に参加し、121人はファイザー社製、29人はモデルナ社製のワクチンを接種した。ワクチン接種順番や時期が緊急に決定していったため、細胞性免疫の評価が実施可能であったのは、モデルナ社製のワクチンを接種した29人であった。３回目の追加接種の際に学生41人に細胞性免疫の評価を追加で実施することとした。接種前の採血ができていない医療従事者60人については、ワクチン接種後の抗体の持続について評価することとした。

（1）新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体価の推移（測定方法別）

コミナティ筋注の接種前、１回接種１週後、２週後、３週後、２回目接種１週後、２週後、３週後、１か月後、２か月後、３か月後の抗体価をCLEILA法とELISA法で測定し、その推移を図１に示した。両測定方法においてもSタンパクに対する抗体は２回目接種後２週間目でピークとなった。ELISA法は、抗体価が低い場合にはばらつきが大きい傾向がみられた。性別にみると女性の方が接種後初期には抗体価が高い傾向が認められた。両測定方法間の測定値の相関を図２に示した。抗体価が高い時は両者の相関は高いが、抗体価が低い時は両者の相関は低いことが示された。

（2）抗体応答に影響を及ぼす要因

ワクチン接種前、１回接種後、２回接種後４週目までの検体の測定が完了した62人について免疫応答をS蛋白に対するIgG抗体（BAU/ml）の測定結果を用いて評価した（表２）。IgG抗体の幾何平均値は、接種前0.44(95%CI:0.41-0.48)、ファイザー社製ワクチン接種後の１回接種後128.9(95%CI:109.2-152.3)、２回接種後1414.9(95%CI: 1226.9-1631.7)、上昇倍率は１回接種後（vs接種前）291.5(95%CI: 243.6-348.9)、２回接種後（vs１回接種後）11.0(95%CI: 9.4-12.8）であり、ワクチン接種により有意な上昇がみられた。性別、年齢別（20～39歳、40歳以上）、基礎疾患の有無で層別解析を実施したところ、２回接種後の上昇倍率が女性や年齢が低い群で高い傾向がみられたが統計学的有意差を検出するには至らなかった。

（3）細胞性免疫の評価

① 血球検体

２０２１/７/２７、９/２、１０/４、１１/２９、2022/１/13、１/18に血球検体の採取を行い、5-40×106/mLの末梢血単核球懸濁液（1-２mL）を得、-80℃保存を行った。

② リンパ球数の計測

採血当日に10μLを染色し、フローサイトメトリーでリンパ球サブセット解析を行った（図３）。外注検査によって得られたリンパ球数をもとにリ

ンパ球サブセット細胞数を算出したところ CD4 陽性 T 細胞は200～1,300細胞／μL、CD8 陽性 T 細胞は100～900細胞／μL、B 細胞は70～700細胞／μL と個人差が大きく、ワクチン接種後に細胞数が減る傾向にあった（図 4）。

③　ELISPOT アッセイ

オリジナル株の条件検討では、0.5μg/ ペプチドでペプチド特異的 IFN-γスポットが検出できることが分かった。ただし 1μg/ ペプチドまたは0.5μg/ ペプチドでペプチド特異的 IFN-γスポット数に顕著な差（50% 以上の減少）が生じうることが確認され、留意が必要がと考えられた。Delta 株でも 0.5μg/ ペプチドでペプチド特異的 IFN-γスポットが検出できることが分かった。

D.　考察

本研究では新型コロナウイルスワクチンの免疫原性や持続、ならびにそれらを修飾する因子について以下について明らかにすることを目的に、前向きコホート研究の方法で調査を実施中である。ワクチン接種開始や対象者が急に決定するため、対象者のリクルートまでに十分な時間が確保できず、血液採取が間に合わないなどの事態が生じたため、150 人の参加者のうち細胞性免疫による免疫原性の評価が実施できるのは29人となった。

今回、CLEILA 法と ELISA 法を用いて S 蛋白に対する IgG 抗体を測定し測定方法による特性を明らかにした。ELISA 法は抗体価が低い場合にはばらつきが大きいが、値が高い場合には精密な測定方法である CLEILA 法と高い相関を示すことが示された。ELISA 法は特殊な装置を必要とせずに汎用可能な方法であり、2 回接種後の抗体価測定には十分対応可能であると考えられた。

医療従事者20人についてワクチン接種後 1 週間ごとに S 蛋白に対する IgG 抗体を測定したところ、2 回目接種後 2 週間でピークとなり、以後漸減することが示された。このことは、2 回目接種後 2 週間前後が最も感染防御効果が高いことを示唆する結果と考えられる。我々は、症例対照研究においてワクチン接種後からの期間ごとに有効率を算出したが、2 回目接種後14日前後で最も有効率が高かったことを明らかにしており、本仮説を支持する結果であった（令和 3 年度報告書：新型コロナウイルス感染症の予防に関する疫学調査：新型コロナワクチンの有効性に関する症例対照研究）。

対象者が比較的若い健常成人である点やサンプルサイズが小さい点から、対象者の特性による免疫原性の有意差は認められなかった。しかし、2 回接種後の上昇倍率が女性や年齢が低い群で高い傾向がみられたことは、これまでの報告を支持すると考えれらた。

細胞性免疫に関しては、血球検体の測定、リンパ球数の計測に加え、オリジナル株、デルタ株、オミクロン株に対するペプチド特異的 IFN-γスポットの測定の予備検討を進めている。承認後の観察研究において細胞性免疫を評価した研究は少ないことから、本研究成果は新型コロナワクチンの接種推進に対し有用な情報となることが期待される。

E.　結論

新型コロナウイルスワクチンの実社会での免疫原性および、それらに対する関連因子を明らかにするため、2021年 6 月から 9 月に前向きコホート研究の手法で観察研究を開始した。抗体価の推移を評価するとともに測定方法による特性を明らかにした。ファイザー社の新型コロナワクチン接種後に S 蛋白に対する IgG 抗体価は有意に上昇し、2 回接種後14日前後でピークであった。女性や年齢が若い群で上昇倍率が高い傾向を認めたが有意差を検出するには至らなかった。細胞性免疫については測定方法を確立できた。3 回目ブースター接種の検体がそろった時点で測定予定である。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1.　論文発表

投稿準備中

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.　研究参加者

対象	接種ワクチン	人数	評価内容	検体採取ポイント
学生	ファイザー	41	抗体応答、持続、ブースター効果（３回目接種時細胞性免疫）	接種前、１回接種後、２回接種１か月後、３か月後、６か月後、３回接種１か月後
医療従事者（クリニック）	ファイザー	20	抗体応答、持続、ブースター効果	接種前、１回接種後から２回接種１か月後までは各週、３か月後、６か月後、３回接種１か月後
医療従事者（大学附属病院）	ファイザー	60	抗体価の持続、ブースター効果	２回接種１か月後、３か月後、６か月後、３回接種１か月後
学生職員	モデルナ	29	細胞性免疫、抗体応答、持続、ブースター効果	接種前、１回接種後、２回接種１か月後、３か月後、６か月後、３回接種１か月後

表 2.　ワクチン接種によるＳ蛋白に対する IgG 抗体（BAU/ml）の応答

		幾何平均抗体価（GMT; BAU/ml）				上昇倍率	
	人数	接種前（S0）	1回後（S1）	2回後（S2）		1回目（S1/S0）	2回目（S2/S1）
全体*	62	0.44	128.9	1414.9		291.5	11.00
	95%CI	(0.41-0.48)	(109.2-152.3)	(1226.9-1631.7)		(243.6-348.9)	(9.4-12.8)
男性	32	0.45	137.6	1306.8		306.9	9.50
	95%CI	(0.40-0.51)	(113.0-167.6)	(1044.0-1635.6)		(248.4-379.2)	(7.57-11.9)
女性	30	0.44	120.3	1540.2		2760.0	12.80
	95%CI	(0.38-0.50)	(90.6-159.6)	(1285.6-1845.1)		(202.8-375.5)	(10.3-15.9)
P値		0.75	0.43	0.25		0.56	0.06
20～39歳	47	0.45	127.3	1520.2		284.7	11.90
		(0.40-0.50)	(107.3-151.0)	(1303.6-1772.8)		(234.6-345.3)	(10.1-14.1)
40歳以上	15	0.43	134.2	1129.9		314.2	8.40
		(0.37-0.49)	(83.0-217.0)	(795.7-1604.5)		(194.3-507.9)	(5.58-12.7)
P値		0.65	0.83	0.07		0.64	0.05
基礎疾患なし	55	0.44	132.6	1386.5		302.9	10.50
		(0.40-0.48)	(110.6-158.8)	(1192.4-1612.2)		(249.0-368.4)	(8.82-12.4)
あり	7	0.48	103.6	1659.6		215.9	16.00
		(0037-0.62)	(64.2-167.4)	(945.7-2912.7)		(135.0-345.4)	(11.4-22.6)
P値		0.51	0.35	0.43		0.24	0.09
*接種前、１回接種後、２回接種後の検体がそろっている６２例で検討							

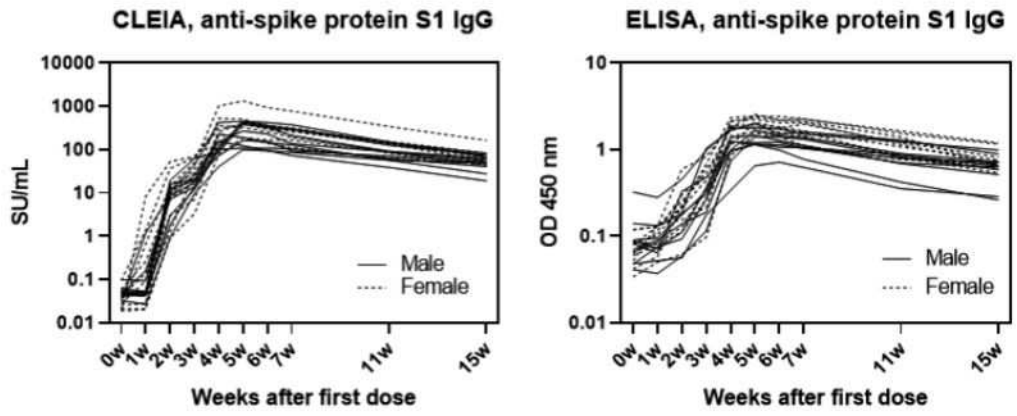


図 1.　ワクチン接種後の抗体価の推移：測定方法別

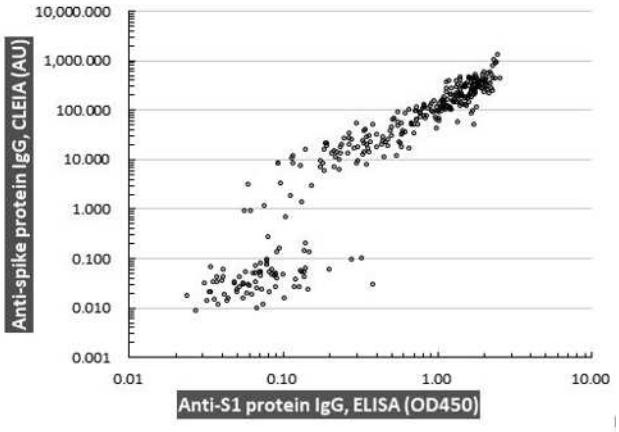


図 2.　CLEILA 法と ELISA 法の相関

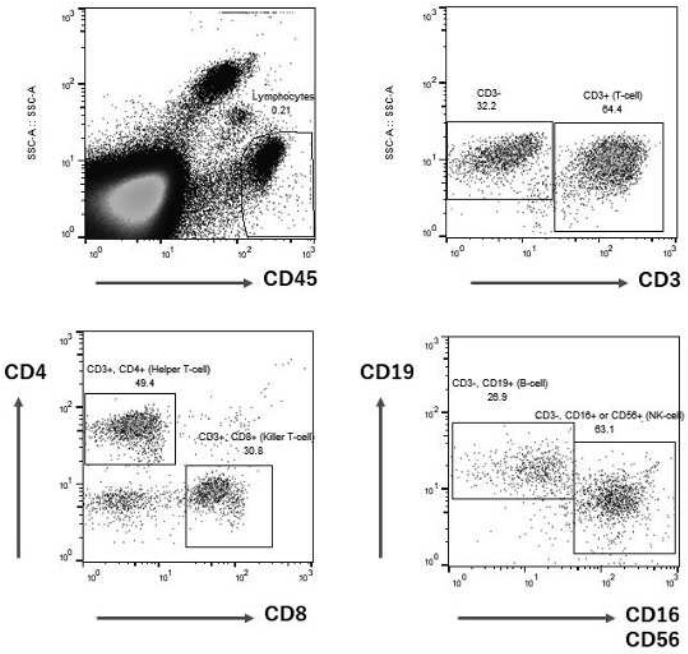


図3.　フローサイトメトリーによるリンパ球サブセット解析
左上：側方散乱光（SSC）と CD45（白血球共通抗原）によるリンパ球の選択
右上：リンパ球分画における CD3 による T 細胞（CD3+）と B 細胞・NK 細胞（CD3-）の選択
左下：T 細胞分画（CD3+）における CD4+T 細胞もしくは CD8+T 細胞の選択
右下：B・NK 細胞分画（CD3－）における B 細胞もしくは NK 細胞の選択

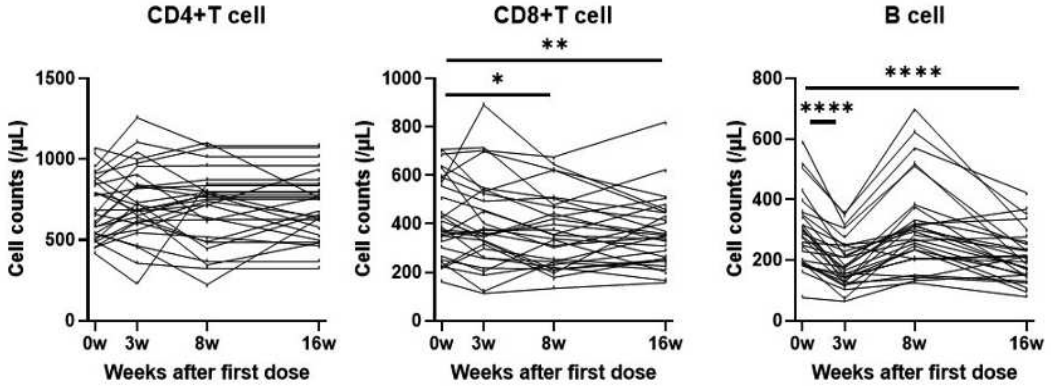


図 4.　末梢血リンパ球数の推移
モデルナ社製ワクチンを 8 月に開始した大学職員・学生 29 人の細胞数。*, **, ****; p <0.05, p <0.01, p <0.0001 by Wilcoxon signed-rank sum test.

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

新型コロナウイルス感染症の予防に関する疫学調査：新型コロナワクチンの有効性に関する症例対照研究

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　福岡　麻美　佐賀県医療センター好生館　感染制御部
研究協力者　坂本雄一郎　佐賀大学医学部救急医学講座
研究協力者　平川　　慧　佐賀県健康福祉部医務課
研究協力者　荒瀬　泰子　福岡市
研究協力者　古江　健樹　福岡市保健福祉局　新型コロナウイルス感染症対策課
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

研究要旨

新型コロナウイルスワクチンの実社会での有効性（effectiveness）および、新型コロナウイルス感染症の感染および発症に対する関連因子を明らかにするため、2021年6月から9月にかけて佐賀県内の感染症指定病院、大学附属病院、ホテル療養施設および、福岡市の協力を得て多施設症例対照研究を実施した。COVID-19にて入院・入所、または、PCR検査で陽性の患者を症例とし、対照は、症例の濃厚接触者としてPCR検査を受け、結果が陰性だった者から選出することとし、両群の新型コロナワクチン接種状況、および、基本特性、社会経済因子、生活習慣や生活環境などについては自記式アンケートで調査した。新型コロナワクチン接種歴については、接種済証で確認する事を基本とした。症例398人（男：208人、女190人、平均年齢：41.7±14.7）、対照179人（男：69人、女110人、平均年齢：46.9±19.3）を登録した。1回または2回ワクチンを接種した割合は、症例は16.6%、11.6%、対照は22.9%、35.2%であった。2回接種からの期間は最も長いもので3か月であり、症例は対照に比べて年齢が若く、手洗いを必ず20秒以上実施する者の割合が低く、飲酒習慣を持つ者の割合が高く、1戸建てや通勤通学の家族と同居の割合が低かった。これらの要因と診断時期を多変量解析で調整した有効率は1回接種で65%（95%信頼区間：39%-80%）、2回接種で81%（95%信頼区間：65%-89%）であった。デルタ株が地域の流行の45%をしめた6、7月、および、89%をしめた8、9月に限定して検討したワクチン2回接種の有効率は、92%（95%信頼区間：35-99%）、79%（95%信頼区間：60-89%）であった。療養施設別の検討では、自宅療養、ホテル療養、入院に対する2回接種の有効率は78%（95%信頼区間：55-89%）、77%（95%信頼区間：40-92%）、97%（95%信頼区間：87-99%）であった。デルタ株が主流行の時期の有効率は若干低下傾向があったが有意差は認めなかった。またホテル療養や自宅療養症例に対するオッズ比は低下傾向にあったが入院症例に対する有効率は有意に高い値を保っていた。ワクチンの長期的な有効性については評価できていない。今後も免疫減衰や新たな変異株の出現、3回目追加接種や感染対策等の影響など、経時的に評価する必要がある。

A.　研究目的

新型コロナウイルスワクチンの臨床試験における発症予防に対する有効率（efficacy）は、ファイザー社が95.0%、モデルナ社が94.5%と極めて高いことが報告され、さらに、実社会においても2回接種の有効性が90%以上と報告された。日本よりもワクチン接種が先行している諸外国において、免疫の減衰や変異株の出現による有効性の低下が指摘されている一方、入院などの重症化予防には、依然高い有効率が保たれていることが報告されていた。国内でも、国立感染症研究所や長崎大学が2021年6月から9月の期間に新型コロナウイルス感染症様

症状で発熱外来を受診実施した患者を対象として実施したTest-negative designによる症例対照研究において、発病に対する有効率が90%前後であることが報告された。今後も免疫減衰や新たな変異株の出現、３回目追加接種や感染対策等の影響を見ていくために、経時的に評価することが求められている。れまでの研究は、新型コロナウイルス感染症患者の重症化要因についての報告が多く、新型コロナウイルス感染症の感染や発症に対する関連因子を評価したものはほとんどない。

そこで、日本において新型コロナウイルスワクチンの接種開始後に実社会での有効性を迅速に評価し公表していくために多施設共同による症例対照研究を実施した。本研究では、以下の点を明らかにすることを主な目的とした。

（1）新型コロナウイルスワクチンの有効性について以下について検討する。
- ① 高齢者における有効性
- ② 基礎疾患を有する者における有効性
- ③ 一般成人における有効性
- ④ 無症状か有症状か、症状の程度ごとの有効性
- ⑤ SARS-CoV2の遺伝子型ごとの有効性
- ⑥ ワクチンの種類や接種回数ごとの有効性
- ⑦ 接種後の経過期間ごとの有効性

（2）新型コロナウイルス感染症の感染および発症に対する関連因子を検討する。

今回、日本での第4派の収束から第5波の期間である6月から9月にかけて実施た多施設共同症例対照研究について報告する（図1）。

B. 研究方法

研究協力者が所属する医療施設や行政機関の協力を得て、症例対照研究の手法により研究を実施した（図2）。

症例は、症例定義１：新型コロナウイルス感染症で医療施設に入院の患者（有症状）、および、症例定義２：新型コロナウイルス感染症で療養施設に入所の患者（無症状または軽症）である。研究協力者が所属する施設に入院、入所した患者で、新型コロナウイルス感染症とPCR検査で確定した患者から選出した。対照は、症例の濃厚接触者としてPCR検査を受け、結果が陰性だった者のうち、同年代の者（年齢±5歳以内）から各症例に対し3人～5人選出する。対照の選出に関しては症例に一任（図3）、または、自治体の担当者に一任した（図4）。なお、登録開始は、地域での各対象者へのワクチン接種が開始されて2週目以降からとした。

調査対象者は、自記式のアンケートにて、生活習慣や生活環境、新型コロナワクチン接種歴について回答した。調査項目は、以下のとおりである。

1）新型コロナウイルスワクチン接種：ロット番号、メーカー名、接種回数、接種日（以上、接種済証の確認）、接種理由、非接種理由
2）社会経済的因子：生年月日、年齢、性、居住地、学歴
3）身体因子：身長、体重、血液型、健康状態、基礎疾患、手術歴
4）生活環境・生活習慣：通学・通勤・通所状況、職業、外出頻度、運動、睡眠、保健予防行動、家の広さ、喫煙、同居家族
5）感染曝露機会：過去1か月以内の新型コロナウイルス感染患との接触、その人の新型コロナウイルスワクチン接種歴、その人の入院・入所状況
6）症例の症状（症例のみ回答）

新型コロナウイルスワクチン接種歴については、接種済証で確認する事を基本とし、どうしても不明の場合には居住市区町村へ問い合わせる。

症例定義1（入院症例）については、担当医師の協力の元、確定診断の情報や臨床情報について情報を得る。

必要サンプルサイズは、両側検定で有意水準＜0.05（α=0.05）、検出力80%（β=0.20）、佐賀市内の新型コロナワクチンの接種率を50%～70%、ワクチンの有効性が40～60%とすると、症例：対照＝1：3とすると、症例35～100、対照が105～330ずつ必要と推計された。

統計解析は、多重ロジスティック回帰モデル（conditional model）により、性、年齢（10歳階級）、地域、診断時期、基礎疾患（有無）や交絡の可能性のある保健予防行動や居住環境に関連する因子を説明変数として調整したうえで、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、（1-OR）×100（%）の式を用いて有効率を算出した。

（倫理面への配慮）

当研究は、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承

認を得て実施した（No. R2-39, R3-28）。本調査の目的、協力の諸条件について文書による説明を行い、調査対象者が本研究の内容を十分理解したことを確認した後に、本調査への参加についての自由意思による同意を文書により得た。

C. 結果

612人の症例候補に研究の趣旨を説明し調査票を郵送したところ398人（65.0%）より回答を得た。症例の濃厚接触者としてPCR検査を受けて陰性だったものは少なく、222人が対照候補となった。研究の趣旨を説明したうえで調査票を郵送したところ、179人（80.6%）より回答を得た。症例398人（男：208人、女190人、平均年齢：41.7±14.7）、対照179人（男：69人、女110人、平均年齢：46.9±19.3）を登録した。症例の年齢分布の推移を図5に示した。6月は高齢者のみ、7月は50歳以上が6割以上だったが8月に入ると3割以下となり、20代から40代が大半を占めるようになり、9月は20代30代で7割を占め、経過とともに流行が若年層に推移していた。

対象者の特性を表1に示した。症例は対照に比べて男性の割合、福岡市在住の割合、20歳代から50歳代の割合、飲酒習慣のある者の割合が有意に多かった。PCR検査の実施時期や基礎疾患の有無に有意差はなかった。保健予防行動や居住環境に関しては、症例は対照よりも20秒以上かけて手洗いする人の割合、1戸建てに住む割合、通勤通学をする同居の家族がいる割合が有意に少なかった。

ワクチン接種状況を表2に示した。症例は多少に比べて未接種割合が有意に多く、接種している場合でも1回目接種から13日以下の割合が最も多かった。使用ワクチンメーカーに有意差はなかった。

新型コロナウイルス感染症に対する各要因のオッズ比を表3に示した。ワクチン未接種者に対して1回接種者、2回接種者のオッズ比はそれぞれ、0.42（95%CI:0.27-0.67）、0.19（95%CI:0.12－0.30）と有意な負の関連を示した。男性に対して女性のオッズ比は0.58（95%CI: 0.40-0.83）、10歳代に対して20歳代、30歳代、40歳代、50歳代のオッズ比は4.29（95%CI:1.98-9.30）、5.56（95%CI:2.59-11.9）、2.78（95%CI: 1.40-5.52）、2.72（95%CI: 1.35-5.49）であった。PCR実施時期は6月に対し、8月1日から10日では新型コロナウイルス感染症に対するオッズ比は4.84（95%CI: 1.05-22.37）であった。20秒以上かけて手洗いする習慣のある者、1戸建てに住む者、通勤通学の角族と同居している者のCOVID-19に対するオッズ比はそれぞれ、0.60（95% CI:0.41-0.88）、0.68（95%CI: 0.48-0.98）、0.34（95%CI: 0.21-0.57）であった。一方、飲酒習慣のある者は無いものに比べて新型コロナウイルス感染症に対するオッズ比は1.58（95%CI: 1.11-2.25）と有意に高かった。

新型コロナウイルス感染症に対する調整オッズ比（性、年齢、地域、診断時期、基礎疾患の有無、20秒以上の手洗い実施、飲酒、戸建て、通勤通学の家族ありで調整）を期間別（表4）、施設別（表5）に示した。デルタ株が地域の流行の45%を占めていた6, 7月のワクチン接種の調整オッズ比は1回接種、2回接種でそれぞれ0.38（95%CI:0.07-2.10）、0.08（95%CI:0.01-0.65）であり、デルタ株が地域の流行の89%を占めていた8月9月ではそれぞれ、0.32（95%CI:0.17-0.60）、0.21（0.11-0.40）であった。施設別に同様の検討をしたところ入院症例、ホテル療養症例、自宅療養症例に対する2回接種の調整オッズ比はそれぞれ0.03（95%CI:0.01-0.13）、0.23（95%CI: 0.08-0.60）、0.22（0.11-0.45）であった。

性、年齢、地域、診断時期、基礎疾患の有無、20秒以上の手洗い実施、飲酒、戸建て、通勤通学の家族ありで調整した新型コロナワクチンの有効率について、接種からの期間別（図5）、調査期間別（図6）、療養施設別（図6）に示した。ワクチン有効率は1回目接種後14日目以降で有意となり、2回目接種後14日から29日で93%と最高値を示し、以降低下した。2回目接種後14日以降の有効率は全体で79%であり、δ株が5割以下の6, 7月では99%に対し、δ株が9割の8, 9月では70%と点推定値は低い傾向があったが、有意な低下ではなかった。療養施設別にみると2回目接種後14日目以降の有効率はホテル療養や自宅療養では70%前後と低下していたが、入院に対しては99%と有意に高い有効率を示していた。

D. 考察

2021年6月から9月にかけて実施した多施設症例対照研究において、新型コロナワクチンの有効率は1回接種で65%（95%信頼区間：39-80%）、2回接種で81%（95%信頼区間：65-89%）であった。我々の研究では、無症状や軽症例も含んだ検討であ

るため、全体での有効率は、国内の他の研究グループが同時期に発熱外来受診者を対象として実施したTest-negative designによる症例対照研究からの報告よりも若干低めになっていたが、区間推定値は重なっており、調査時期、施設、研究デザイン、症例定義に違いはあるものの、有効率の推定値は同程度であると思われた。デルタ株が地域の流行の45%をしめた6，7月、および、89%をしめた8，9月に限定して検討したワクチン2回接種の有効率は、92%（95%信頼区間：35-99%）、79%（95%信頼区間：60-89%）とデルタ株の割合が多い時期で低下する傾向があったが期間での有意差はなかった。療養施設別の検討では、自宅療養、ホテル療養に対する2回接種の有効率は78%（95%信頼区間：55-89%）、77%（95%信頼区間：40-92%）に対し、入院に対しては97%（95%信頼区間：87-99%）であり、より重症度の高い症例に対する有効率は有意に高いことが示された。

本研究では、ワクチン接種以外の新型コロナウイルス感染症の罹患や発症に関連する要因として、生活習慣や保健予防行動、居住環境についても調査した。手洗いを20秒以上実施する場合のオッズ比は0.60，つまり新型コロナウイルス感染症のリスクが40%低く、保健予防行動が感染に関連している可能性が示唆された。飲酒習慣は症例群に多く、飲酒の機会、つまり感染の機会が多いことを反映していると考えられた。また、症例群で1戸建てに居住する者や通勤通学をする家族がいる者が少なく、症例に若者が多いことを反映したと考えられた。諸外国で数多く実施されている大規模データベースを用いた研究では保健予防行動や居住環境による交絡を調整しているものはほとんどない。本研究ではこれらの要因を調整したうえでワクチン有効性を評価することができたことは利点の一つである。

本研究のその他の利点としては、ではPCR検査結果に基づく症例定義、ワクチン接種記録での接種歴確認であるため、誤分類の少ない結果が推計できた。無症状病原体保有者も含めた結果であるため、全体でみると国内の他の研究結果よりも若干低めの推定値となったが、実社会でも高い有効性が確認できた。今回、施設別（＝重症度）に応じた有効性評価をすることで、入院を要するような例で高い有効率が維持されていることが確認できた。

一方、本研究では個人のSARS-CoV-2の変異株についての評価ができていない点は限界である。そこで、地域での遺伝子解析の結果をもとに流行状況を評価し、調査期間を分けて検討した。また、今回の調査時期は、接種開始からの最長でも3か月程度であり、ワクチン接種後長期間についての評価はできなかった。重症度については、個別の医療情報で確認することはできなかったため、施設別に有効率を算出することで重症度に応じた結果とした。しかし、本当に重症者や死亡者は調査に参加できていない点は限界である。また、サンプルサイズの問題で、年齢別、ハイリスク状況別、ワクチンの種類別の評価ができなかった。その他、保健予防行動や居住環境に関しては自己申告である。本研究では、手洗いを20秒以上実施する場合の新型コロナウイルス感染症のリスクが有意に低かったが、横断研究による因果の逆転が生じている可能性も否定できない。

E. 結論

新型コロナウイルスワクチンの実社会での有効性（effectiveness）および、新型コロナウイルス感染症の感染および発症に対する関連因子を明らかにするため、2021年6月から9月に16歳以上を対象に多施設症例対照研究を実施した。交絡因子を調整した有効率は1回接種で65%（95%信頼区間：39-80%）、2回接種で81%（95%信頼区間：65-89%）、デルタ株が地域の流行の45%をしめた6，7月、および、89%をしめた8，9月に限定して検討したワクチン2回接種の有効率は、92%（95%信頼区間：35－99%）、79%（95%信頼区間：60-89%）であった。療養施設別の検討では、自宅療養、ホテル療養に対する2回接種の有効率は78%（95%信頼区間：55-89%）、77%（95%信頼区間：40-92%）であったが、入院に対する有効率は97%（95%信頼区間：87-99%）と有意に高かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

原めぐみ．新型コロナウイルスワクチンの有効性評価：症例対照研究．第25回日本ワクチン学会学術集会．シンポジウム．

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.　対象者の特性

		症例（N＝398）		対照（N＝179）		
		n	%	n	%	P 値
性別	男性	208	52.3	69	38.5	0.003
	女性	190	47.7	110	61.5	
調査地区	福岡市	381	95.7	158	88.3	＜0.001
	佐賀市	17	4.3	21	11.7	
年齢群	10 歳代	22	5.5	25	14.0	＜0.001
	20 歳代	68	17.1	18	10.1	
	30 歳代	88	22.1	18	10.1	
	40 歳代	93	23.4	38	21.2	
	50 歳代	79	19.8	33	18.4	
	60 歳代	30	7.5	21	11.7	
	70 歳以上	18	4.5	26	14.5	
PCR 実施	6 月	3	0.8	4	2.2	0.47
	７月	61	15.3	30	16.8	
	８月	318	79.9	138	77.1	
	９月	16	4.0	7	3.9	
基礎疾患	１つでも治療中あり	96	24.1	46	25.7	0.68
保健予防行動	必ずマスク着用	380	95.5	175	97.8	0.184
	手洗い２０秒以上	242	60.8	129	72.1	0.009
	手指消毒役の使用	358	89.9	160	89.4	0.836
	社会的距離 1m以上	325	81.7	155	86.6	0.143
	定期的な換気・消毒	326	81.9	145	81.0	0.795
	5 人以上会食あり	22	5.5	9	5.0	0.806
	マスク会食あり	202	50.8	93	52.0	0.789
	定期的な情報入手	327	82.2	148	82.7	0.879
生活習慣	現在喫煙習慣あり	102	25.6	41	22.9	0.297
	現在飲酒あり	219	55.0	78	43.6	0.034
住居	1 戸建て	137	34.4	78	43.6	0.037
通勤通学	本人あり	315	79.1	135	75.4	0.318
	家族あり	285.0	71.6	158.0	88.3	＜0.001

表 2.　ワクチン接種状況

		症例 (N＝398)		対照 (N＝179)		
		n	%	n	%	P 値
ワクチン接種歴	未接種	286	71.9	75	41.9	<0.0001
	1 回接種	66	16.6	41	22.9	
	2 回接種	46	11.6	63	35.2	
ワクチンの種類	ファイザー	94	83.9	90	86.5	0.382
接種したものの中での割合	モデルナ	16	14.3	14	13.5	
	不明	2	1.8	0	0.0	
未接種		286	71.9	75	41.9	<0.0001
1 回接種から検査まで 13 日以下		39	9.8	14	7.8	
1 回接種から検査まで 14 日以上		27	6.8	27	15.1	
2 回接種から検査まで 13 日以下		16	4.0	23	12.8	
2 回接種から検査まで 14 日以上 29 日以下		5	1.3	19	10.6	
2 回接種から検査まで 30 日以上 59 日以下		12	3.0	13	7.3	
2 回接種から検査まで 60 日以上		13	3.3	8	4.5	

χ2 検定

表 3.　新型コロナウイルス感染症に対するオッズ比（95%信頼区間）

		症例	対照	Crude OR	95%CI
新型コロナワクチン	未接種	286	75	1	(reference)
	1 回接種	66	41	**0.42**	**(0.27-0.67)**
	2 回接種	46	63	**0.19**	**(0.12-0.30)**
性別	男性	208	69	1	(reference)
	女性	190	110	**0.58**	**(0.40-0.83)**
調査地区	福岡市	381	158	1	(reference)
	佐賀市	17	21	0.34	(0.17-0.65)
年齢群	10 歳代	22	25	1	(reference)
	20 歳代	68	18	**4.29**	**(1.98-9.30)**
	30 歳代	88	18	**5.56**	**(2.59-11.9)**
	40 歳代	93	38	**2.78**	**(1.40-5.52)**
	50 歳代	79	33	**2.72**	**(1.35-5.49)**
	60 歳代	30	21	1.62	(0.73-3.61)
	70 歳以上	18	26	0.79	(0.34-1.81)

PCR 実施	2021 年 6 月	3	4	1	(reference)
※実施日不明：3	2021 年 7 月 1 日から 7 月 10 日	5	4	2.22	(0.28-17.63)
	2021 年 7 月 11 日から 7 月 20 日	11	3	4.89	(0.68-34.97)
	2021 年 7 月 21 日から 7 月 31 日	45	23	2.55	(0.53-12.38)
	2021 年 8 月 1 日から 8 月 10 日	180	52	**4.84**	**(1.05-22.37)**
	2021 年 8 月 11 日から 8 月 20 日	130	68	2.55	(0.55-11.72)
	2021 年 8 月 21 日から 8 月 31 日	8	17	0.63	(0.11-3.49)
	2021 年 9 月	14	7	2.67	(0.46-15.35)
基礎疾患	1 つでも治療中あり	96	46	0.92	(0.61-1.38)
基礎疾患	高血圧	47	26	0.79	(0.47-1.32)
治療中	脂質異常症	22	11	0.89	(0.42-1.89)
	糖尿病	12	7	0.76	(0.30-1.97)
	腎臓疾患	4	0	nc	
	肝臓疾患	5	1	2.27	(0.26-19.53)
	心臓疾患	8	9	0.39	(0.15-1.02)
	喘息	8	1	3.65	(0.45-29.38)
	悪性腫瘍	1	0	nc	
	免疫不全	0	1	nc	
	ステロイド投与	3	2	0.67	(0.11-4.06)
通勤・通学		315	135	1.24	(0.82-1.88)
保健予防行動	マスク着用	380	175	0.48	(0.16-1.45)
複数選択	20 秒以上手洗い	242	129	**0.60**	**(0.41-0.88)**
	手指消毒	358	160	1.06	(0.60-1.89)
	社会的距離	325	155	0.69	(0.42-1.14)
	換気	326	145	1.06	(0.38-1.67)
	5 人以上会食	22	9	1.11	(0.50-2.45)
	マスク会食	202	93	0.95	(0.67-1.36)
	情報入手	327	148	0.97	(0.61-1.54)
運動習慣あり		256	104	1.30	(0.91-1.87)
現在喫煙あり		102	41	1.16	(0.77-1.76)
現在飲酒あり		219	78	**1.58**	**(1.11-2.25)**
赤くなる		117	39	1.50	(0.99-2.26)
住居	1 戸建て	137	78	**0.68**	**(0.48-0.98)**
通勤・通学中の家族		285	158	**0.34**	**(0.21-0.57)**

*性、年齢(連続変数)、地区、診断時期、基礎疾患（有無）で調整

**さらに診断時期で調整

表 4.　新型コロナウイルス感染症に対するワクチン接種の調整オッズ比（全体・期間別）

		全体 OR*		6,7月 OR*		8,9月 OR*	
新型コロナワクチン	未接種	1	(reference)	1	(reference)	1	(reference)
	1回接種	0.35	(0.20-0.61)	0.38	(0.07-2.10)	0.32	(0.17-0.60)
	2回接種	0.19	(0.11-0.35)	0.08	(0.01-0.65)	0.21	(0.11-0.40)
未接種		1	(reference)	1	(reference)	1	(reference)
1回接種から検査まで13日以下		0.69	(0.32-1.48)	1.21	(0.13-11.2)	0.68	(0.27-1.69)
1回接種から検査まで14日以上		0.20	(0.10-0.39)	0.09	(0.01-0.94)	0.18	(0.08-0.39)
2回接種から検査まで13日以下		0.16	(0.07-0.36)	0.69	(0.03-17.7)	0.12	(0.05-0.29)
2回接種から検査まで14日以上		0.21	(0.10-0.42)	0.01	(<0.001-0.15)	0.30	(0.14-0.65)

＊性、年齢（10歳階級）、地域、診断時期、基礎疾患（有無）、20秒以上の手洗い実施、飲酒、戸建て、通勤通学の家族あり

表 5.　新型コロナウイルス感染症に対するワクチン接種の調整オッズ比（療養施設別）

		入院 OR*		ホテル OR*		自宅 OR*	
新型コロナワクチン	未接種	1	(reference)	1	(reference)	1	(reference)
	1回接種	0.15	(0.05-0.41)	0.29	(0.12-0.68)	0.36	(0.19-0.71)
	2回接種	0.03	(0.01-0.13)	0.23	(0.08-0.60)	0.22	(0.11-0.45)
未接種		1	(reference)	1	(reference)	1	(reference)
1回接種から検査まで13日以下		0.22	(0.06-0.79)	0.76	(0.24-2.22)	0.79	(0.31-2.05)
1回接種から検査まで14日以上		0.10	(0.03-0.36)	0.11	(0.03-0.38)	0.21	(0.09-0.48)
2回接種から検査まで13日以下		0.05	(0.01-0.25)	0.14	(0.04-0.58)	0.16	(0.06-0.46)
2回接種から検査まで14日以上		0.01	(<0.001-0.09)	0.31	(0.10-1.02)	0.25	(0.11-0.57)

＊性、年齢（10歳階級）、地域、診断時期、基礎疾患（有無）、20秒以上の手洗い実施、飲酒、戸建て、通勤通学の家族あり

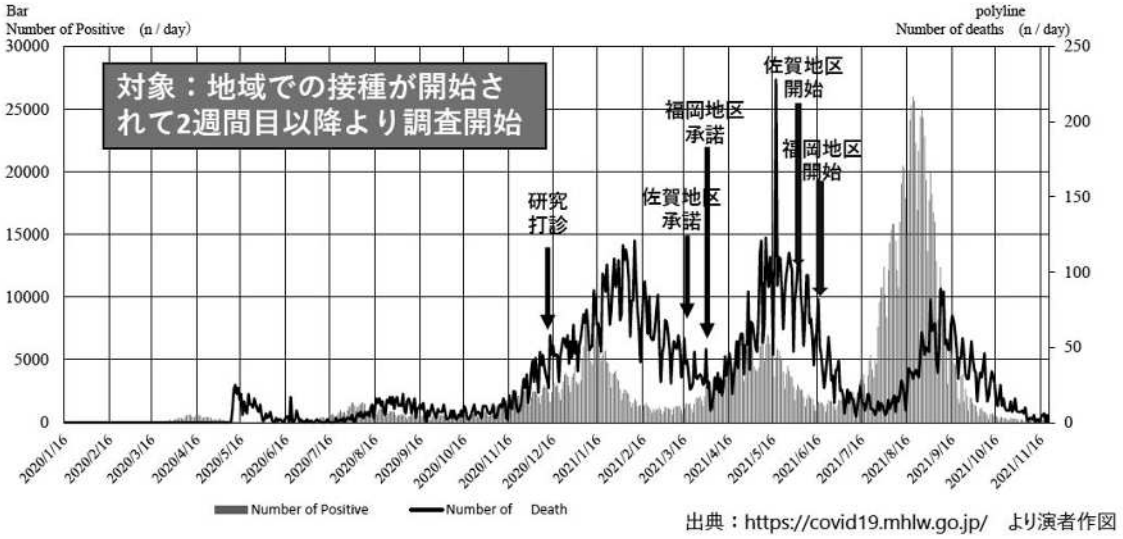


図 1.　調査実施時期

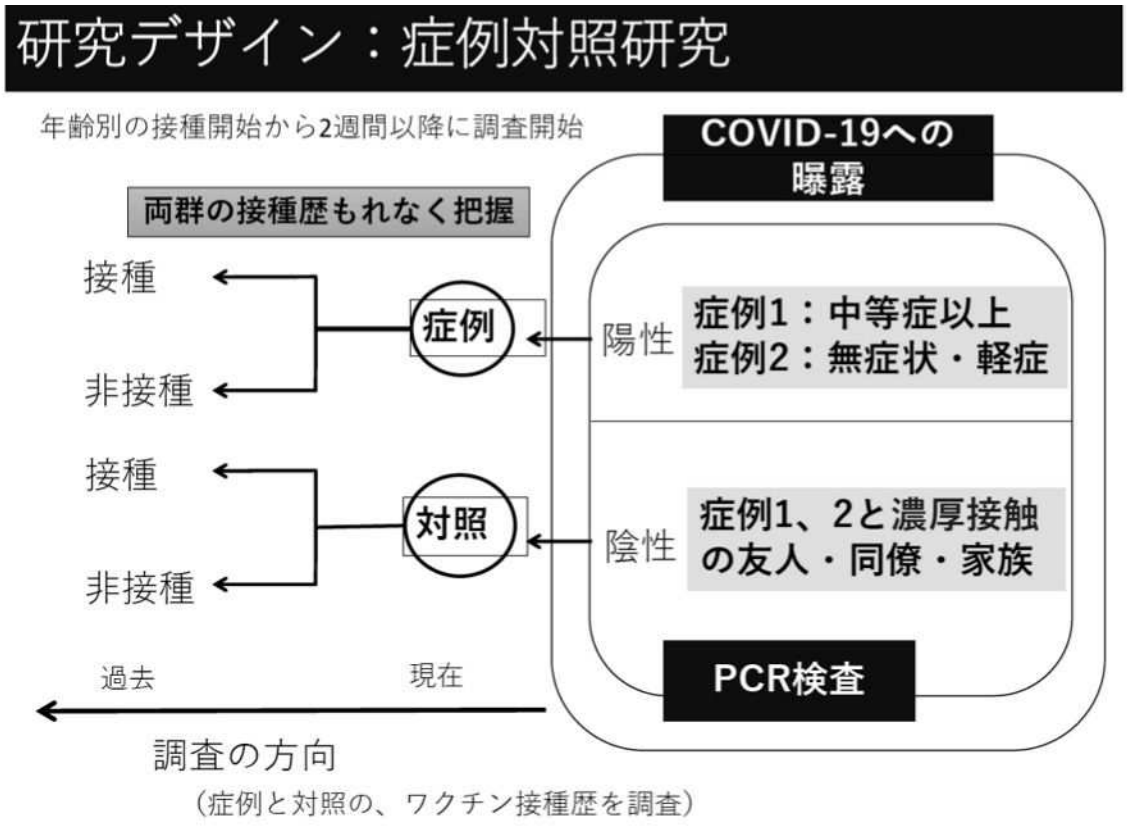


図 2.　研究デザイン

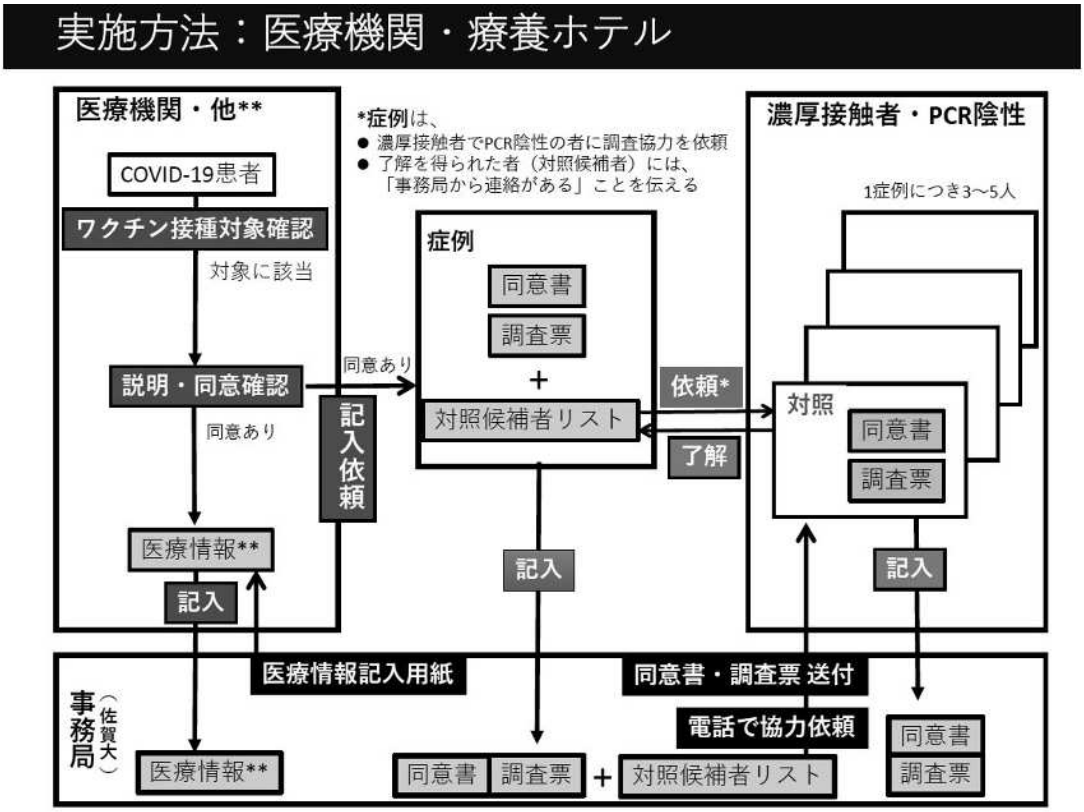


図 3.　実施方法：佐賀県内医療機関

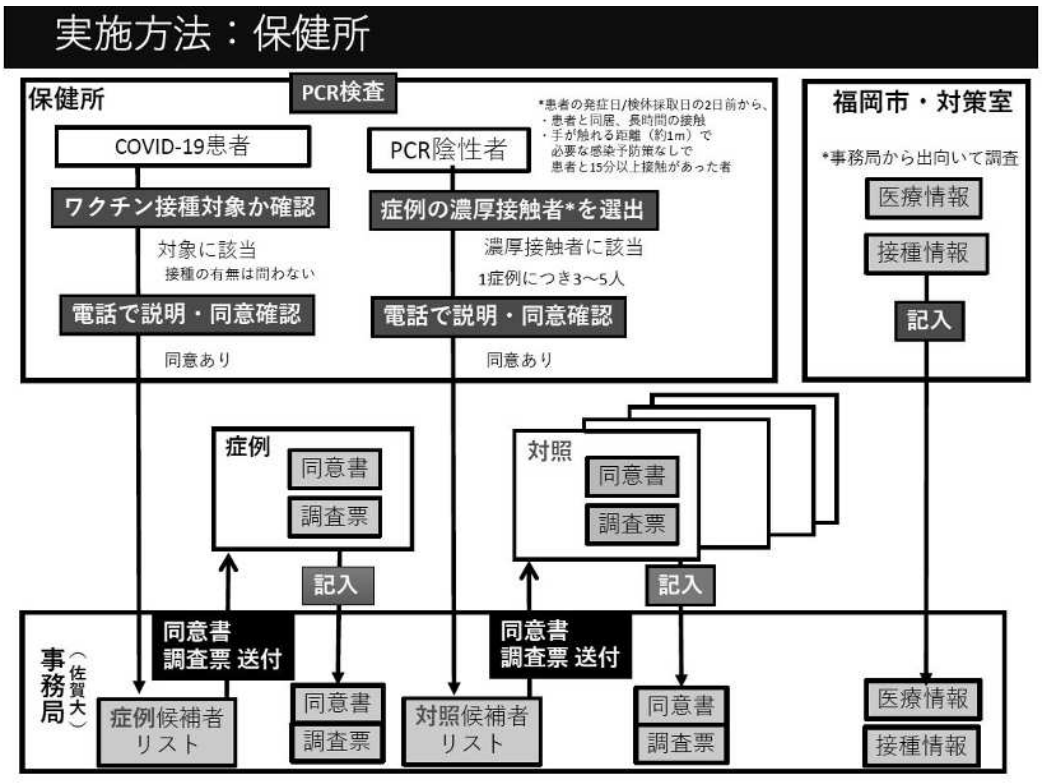


図 4.　実施方法：福岡市

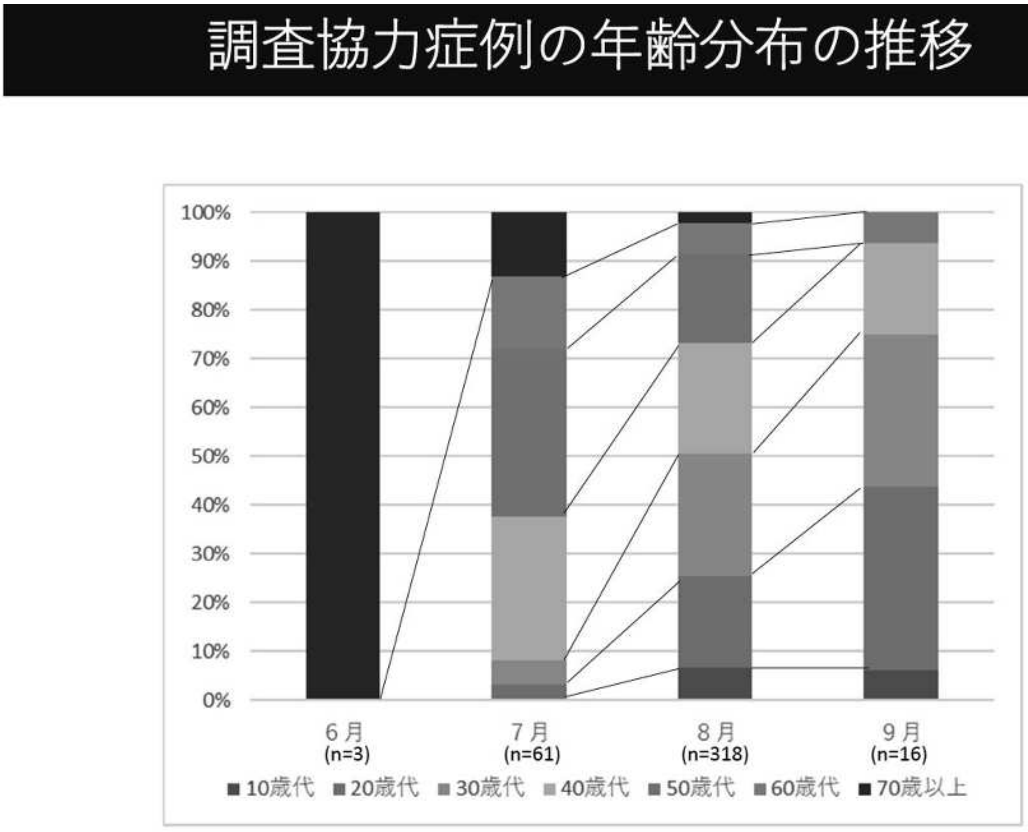


図 5.　症例の年齢分布

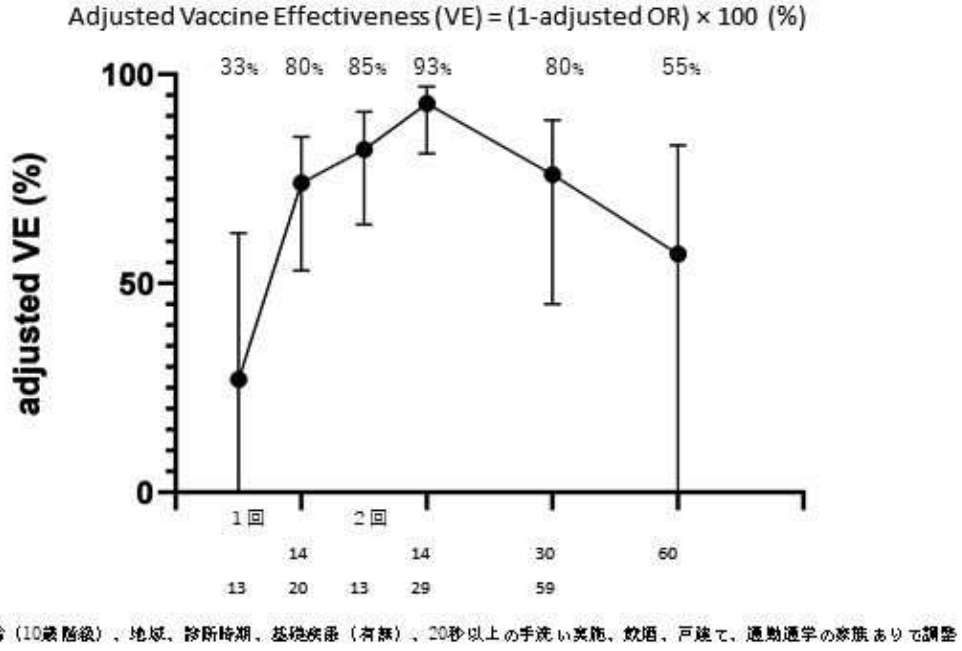
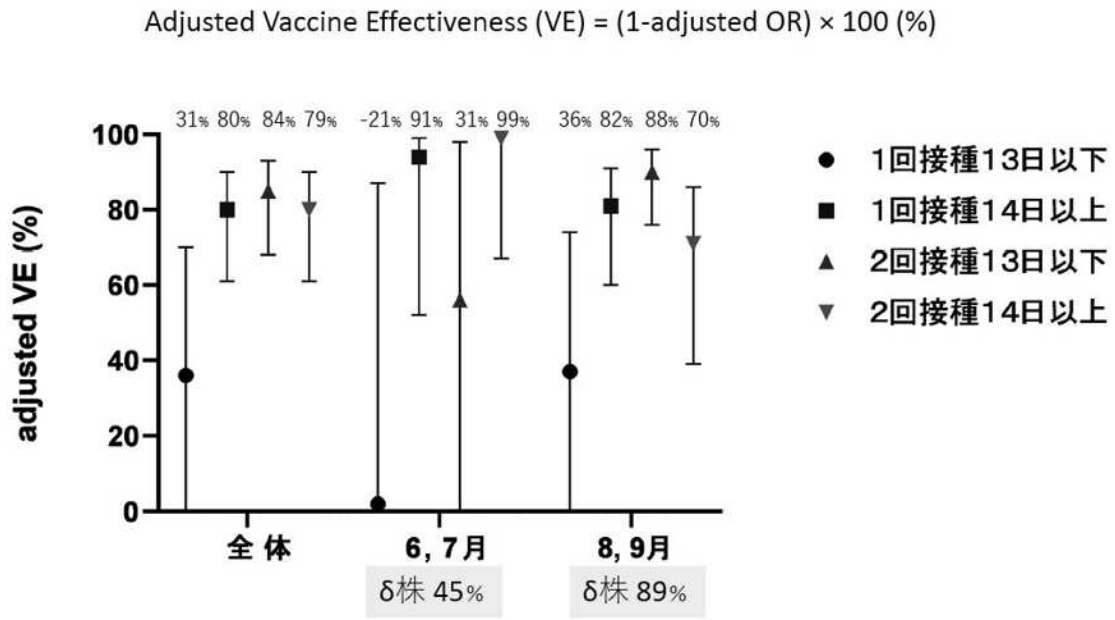
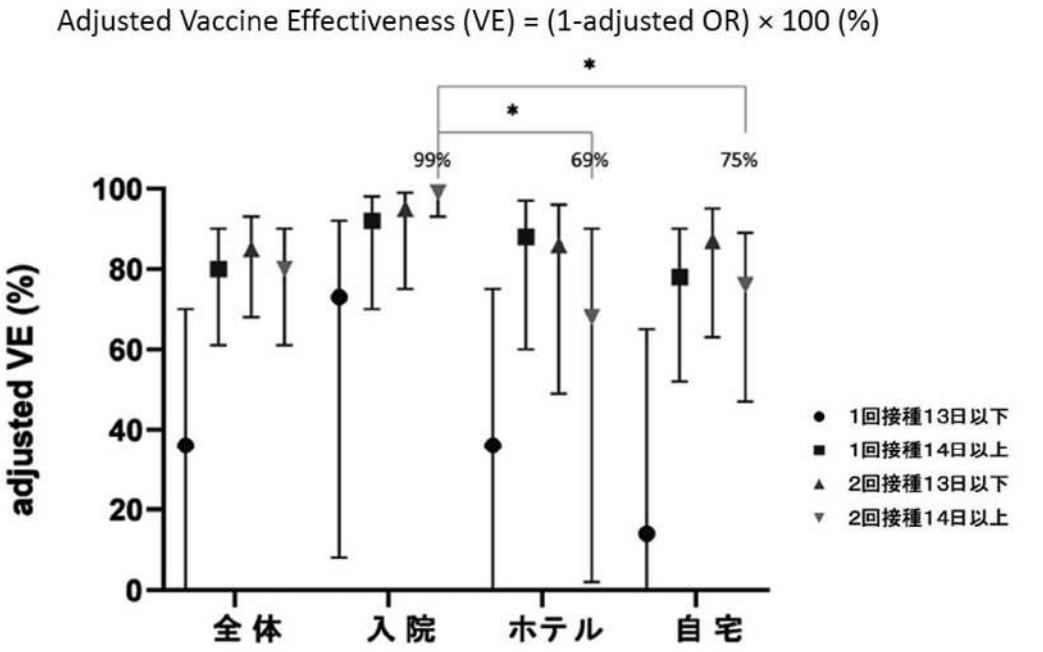


図 6.　新型コロナワクチン有効性の推移



性、年齢（10歳階級）、地域、診断時期、基礎疾患（有無）、20秒以上の手洗い実施、飲酒、戸建て、通勤通学の家族ありで調整

図 7. 新型コロナワクチンの有効率：調査期間別



性、年齢（10歳階級）、地域、診断時期、基礎疾患（有無）、20秒以上の手洗い実施、飲酒、戸建て、通勤通学の家族ありで調整

図 8. 新型コロナワクチンの有効率：療養施設別

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

新型コロナウイルスワクチン１回接種後の免疫原性と抗体持続に関する研究

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
研究分担者　鈴木　忠樹　　国立感染症研究所　感染病理部
研究分担者　原　めぐみ　　佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
研究分担者　入江　　伸　　医療法人相生会
研究分担者　高橋　宜聖　　国立感染症研究所　治療薬・ワクチン開発研究センター
研究分担者　伊藤　一弥　　医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者　浦江　明憲　　株式会社メディサイエンスプラニング
研究協力者　江藤　　隆　　医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者　原中　美環　　医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者　吉原　達也　　医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者　洲崎みどり　　医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者　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　三浦　由子　　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　　医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者　五十川正記　　国立感染症研究所　治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者　松村　隆之　　国立感染症研究所　治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者　森山　彩野　　国立感染症研究所　治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者　小野寺大志　　国立感染症研究所　治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者　安達　　悠　　国立感染症研究所　治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者　寺原　和孝　　国立感染症研究所　治療薬・ワクチン開発研究センター
研究協力者　新城　雄士　　国立感染症研究所　感染症疫学センター
研究協力者　菅野　隆行　　国立感染症研究所　感染病理部
研究協力者　飛梅　　実　　国立感染症研究所　感染病理部
研究協力者　徳永　研三　　国立感染症研究所　感染病理部
研究協力者　齊藤　慎二　　国立感染症研究所　感染病理部
研究協力者　松本　明子　　佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
研究協力者　土器屋美貴子　佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
研究協力者　モハンマド サイード アシェナガー　佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野

研究要旨

新型コロナワクチン接種の意向がある20歳以上の男女を対象に、新型コロナワクチンの１回接種後の免疫原性及び抗体持続に関する研究を計画した。

85名を研究対象者として登録し、自記式質問票を用いて、年齢、性別、職種等を調査した。加えて、ワクチンを接種した際には、予診票の写しを入手し、ワクチン接種日、ワクチンの種類等を調査した。

研究対象者からは経時的に血液を採取し、新型コロナワクチン接種前並びに新型コロナワクチン接種後に経時的にSARS-CoV-2 S結合抗体、SARS-CoV-2 N結合抗体、中和抗体の抗体価を評価するとともに、細胞性免疫の評価（抗原特異的T細胞の有無、抗原特異的B細胞の有無）も行うこととした。

2021年５月より本研究を開始し、2022年１月末時点で接種８ヵ月後の血液採取を実施中である。2022年５月に最終の血液採取を行い、その後、集計及び統計解析を行う予定としている。

なお、細胞性免疫の評価（抗原特異的T細胞の有無、抗原特異的B細胞の有無）については、検査会社におけるPBMC分離ミスにより、新型コロナワクチン接種前及び新型コロナワクチン接種3週後の2時点において全被験者分のデータが欠測となっている。

A. 研究目的

新型コロナワクチンの接種に当たっては、使用実績が乏しい中、短期間で多くの国民に接種を行うこととなる。予防接種法及び検疫法の一部を改正する法律の附帯決議において、「ワクチンの安全性及び有効性、接種した場合のリスクとベネフィットその他の接種の判断に必要な情報を迅速かつ的確に公表する」こととされており、接種開始後も国内における安全性及び有効性について引き続き研究を行い、国民に公表しなければならない。

国内においては、2021年2月17日より接種が開始されているが、その有効性に係るエビデンスは限られており、中長期の有効性のデータがないという課題がある。

本邦において薬事承認された新型コロナワクチンは、用法・用量については初回免疫として2回の接種が規定され、追加免疫として3回目の接種が可能とされているが、1回目の接種後においても一定の効果が報告されていることや、自民党の新型コロナウイルスに関するワクチン対策プロジェクトチームにおける議論を踏まえ、本邦においても、ワクチンの1回接種後の免疫原性及び抗体持続に関する研究を実施する。約100人程度の対象者について、1回目の接種後に経時的に抗体価を測定し、抗体価の推移を評価する。

B. 研究方法

＜対象＞

目標研究対象者数：約100名

選定方針：

研究対象者の選定方針に合致する者を本臨床研究対象と判定した。

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

②20歳以上の男女

③新型コロナワクチンの接種について、同意取得時点で接種の意向を有する者

中止基準：

以下の事象が生じた場合には、当該研究対象者について本臨床研究を中止することとした。

①研究対象者が本臨床研究参加の撤回を申し出た場合

②研究責任医師等が、研究対象者の本臨床研究の継続が困難と判断した場合

＜臨床研究のスケジュール＞

①背景調査

研究対象者について、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、職種、等

また、研究対象者は各々の自由意思で2回目接種並びに3回目接種を受けることができるものとし、2回目接種もしくは3回目接種を受けた研究対象者からは、接種情報を入手することとした。

②新型コロナワクチン接種前採血

新型コロナワクチン接種前に研究対象者から血液を採取した（採血量 約20mL）。

血清分離剤入り採血管を用いて6mLの採血を行い、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2本に分注し、速やかに冷蔵保存した。1本目を株式会社エスアールエルにおけるSARS-CoV-2 S結合抗体及びSARS-CoV-2 N結合抗体の測定に、2本目を国立感染症研究所におけるSARS-CoV-2 血清中和抗体の測定として提供した。

また、EDTA-2Na入り採血管を用いて7mL×2本の採血を行った。検体は室温静置し、株式会社エスアールエルへ提供した。検体は、株式会社エスアールエルにてPBMC分離を行い、分離した検体を国立感染症研究所における細胞性免疫評価（抗原特異的T細胞の有無、抗原特異的B細胞の有無）のために提供された。

③新型コロナワクチン接種後採血

新型コロナワクチンを接種した研究対象者より、予診票の写しを入手した。

新型コロナワクチン接種3週後の検体の採取方法、提供手順と測定内容は、「②新型コロ

ナワクチン接種前採血」と同様に実施した。

新型コロナワクチン接種7週後以降の検体は、血清検体については接種3週後までと同様の方法にて実施した。細胞性免疫評価用検体の採取方法、提供手順は、以下のとおりに変更した。（採血量 約22mL）。

CPT 単核球分離用採血管（クエン酸 Na）を用いて 8mL × 2 本の採血を行った。採血後 2 時間以内に、遠心分離（20分間，3,000 rpm）した。遠心分離後の採血管は室温静置し、株式会社エスアールエルへ提供した。検体は、株式会社エスアールエルにて PBMC 分離を行い、分離した検体を国立感染症研究所における細胞性免疫評価（抗原特異的 T 細胞の有無、抗原特異的 B 細胞の有無）のために提供された。

また、研究対象者からの血液の採取時期は以下のとおりとし、前後 3 日を許容範囲とした。

【SARS-CoV-2 S 結合抗体、SARS-CoV-2 N 結合抗体、中和試験用採血】

＜採取時期＞

接種 3 週後、7 週後、12 週後、16 週後、20 週後、24 週後、8 カ月後、10 カ月後、12 カ月後

【細胞性免疫評価用採血】

＜採取時期＞

接種 3 週後、7 週後、12 週後、24 週後、12 カ月後

④免疫原性及び抗体の測定

国立感染症研究所及び株式会社エスアールエルは、以下の免疫原性及び抗体を測定する。

- SARS-CoV-2 S 結合抗体
  （ロシュ・ダイアグノスティックス社の研究用試薬「Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S」を用いた研究検査）
- SARS-CoV-2 N 結合抗体
  （ロシュ・ダイアグノスティックス社の研究用試薬「Elecsys Anti-SARS-CoV-2」を用いた研究検査）
- SARS-CoV-2 血清中和抗体
- 細胞性免疫評価（抗原特異的 T 細胞の有無、抗原特異的 B 細胞の有無）

＜倫理的配慮＞

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に従い実施した。

本研究の実施に際して、医療法人相生会の博多クリニック臨床試験審査委員会において、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。国立感染症研究所、佐賀大学医学部においても、博多クリニック臨床試験審査委員会の承認結果をもって、倫理審査の手続きが行われた。

また、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検体は被験者番号を医療法人相生会ピーエスクリニックで付与し、匿名化を行った。研究結果の公表にあたっても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。

＜統計解析方法＞

それぞれの抗体価の測定値について、SCR について頻度集計を行い、点推定値及び両側95% 信頼区間を算出する。

また、それぞれの抗体価の測定値及び接種開始前からの増加倍率について、GMT、GMFR、要約統計量及び両側95% 信頼区間を算出する。

＜研究期間＞

2021年 4 月 ～ 2023年 3 月

C. 研究結果

＜研究対象者の特性＞

85名が本研究の参加に同意し、研究対象者となった。

中止例：1 例（2022年 1 月 25 日現在）

- 被験者番号073　同意撤回のため、接種12週後の採血以降中止。

＜実施計画からの逸脱＞

以下 3 件の逸脱があった。

① PBMC 分離後検体の凍結融解

PBMC 検体については、医療法人相生会ピーエスクリニックにて EDTA-2Na 入り採血管を用いて 7mL × 2 本の採血を行い、採血管のまま室温状態で株式会社エスアールエルへ提供し、

株式会社エスアールエルにてPBMC分離を行い、分離した検体を凍結して国立感染症研究所へ提供し、細胞性免疫評価を行う手順となっていた。

新型コロナワクチン接種前採血のポイントにおいて、株式会社エスアールエルが、36名分（72本）のPBMC分離後検体を国立感染症研究所へ搬送したところ、開梱時に検体が融解していた。融解は、検体搬送ボックスのドライアイスが搬送中に昇華してしたことが考えられるが、ドライアイスが昇華した原因は不明であった。

当該検体について、国立感染症研究所にて分析したところ、PBMCが検出されないことから、参考値としても使用できない状況であったため、当該検体を欠測値扱いとした。

再発防止対策：ドライアイスの量や形状などを調査し、輸送テストを行い、開梱時に十分なドライアイス残量となるよう検証した。また、発送体制については24時間から発送同日中の到着となるよう体制を見直した。

② PBMC分離後検体のラベルミス

株式会社エスアールエルにてPBMC分離後に検体を2本に分取してラベルを貼付することになっているが、新型コロナワクチン接種前採血のポイントにおいて、被験者番号066の検体が1本、被験者番号067の検体が3本となっていた。このため、当該2名の被験者の検体は分析できず、欠測値扱いとした。

③ PBMC検体の分離不備

PBMC検体の処理手順は上述①に記載のとおりであるが、融解していなかった検体について国立感染症研究所にて分析したところ、検体の細胞分離の状態が悪く、Viabilityや回収率が低いことからPBMCが検出されにくい状態であり、当該検体（新型コロナワクチン接種前、接種3週後）を欠測値扱いとした。

再発防止対策：採血管をCPT単核球分離用採血管（クエン酸Na）に変更し、採血してから株式会社エスアールエルがPBMC分離を行うまで、より安定した状態を保つようにした。また、検体のViability確認や凍結方法などの手順を見直し、新たに作成したSOPにて対応することとした。

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

新型コロナウイルスワクチン１回接種後の中和抗体価経時的変化に関する研究

研究分担者　鈴木　忠樹　国立感染症研究所
研究協力者　菅野　隆行　国立感染症研究所
研究協力者　飛梅　　実　国立感染症研究所
研究協力者　徳永　研三　国立感染症研究所
研究協力者　齊藤　慎二　国立感染症研究所
研究協力者　新城　雄士　国立感染症研究所
研究協力者　宮本　　翔　国立感染症研究所
研究協力者　相内　　章　国立感染症研究所

研究要旨

現在日本で使用されている新型コロナワクチンは、標準的な用法が２回接種となっているが、１回目の接種後においても一定の効果が報告されていることから、医療法人相生会ピーエスクリニックが主管となり健康成人を対象として２回の接種が必要なファイザー社製ワクチンの１回接種後の免疫原性及び抗体持続を評価する前向き介入のない観察研究を実施している。本分担課題では、研究対象者から１回目の接種前と接種後、経時的に血清を採取し、血清中和抗体価の推移を評価した。さらに、観察期間中に対象者が２回目のワクチンを接種した場合は、２回目接種の接種情報を取得し、２回目接種後の血清中和抗体価の推移を評価した。

本研究には85名の研究対象者が登録され、うち１名が12週までの採血が完了した後に対象者から除外された。１名（1.2%）が１回目接種後７週までに、17名（20.0%）が１回目接種後12週までに、57名（67.9%）が１回目接種後16週までに、64名（76.2%）が１回目接種後20週までに、82名（97.6%）が１回目接種後24週までに２回目接種を実施しており、24週までの期間において２名が２回目未接種であった。

血清中和抗体は、１回目接種３週後に70.6%の研究対象者で抗体価５倍以上の中和抗体が検出されたが、７週後において中和抗体陽性者は50.6% に減少した。その後、２回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者も増加していき、12週後においては61.2% の対象者が中和抗体陽性となり、16週後では70.2%、20週後では78.6%、24週後では96.4%の研究対象者に抗体価５倍以上の中和抗体が検出された。中和抗体価の幾何平均は、１回目接種３週後から12週後までは大きな変動がなかったが、過半数の者が２回目のワクチンを接種した16週後に急増し、24週後にも維持された。２回目接種時期毎に層別化を行い、中和抗体価の経時的変化を評価したところ、いずれの時期に接種した群においても２回目接種後に速やかな中和抗体価の上昇が見られ、24週の時点で２回目接種済みの98.8%の対象者において抗体価５倍以上の中和抗体が検出された。

以上の結果から、ファイザー社製新型コロナワクチンの１回接種では、十分な血清中和抗体は誘導されないことが明らかとなった。一方で、２回目までの接種間隔を６ヶ月程度まで延長したとしても、２回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても２回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。

A.　研究目的

本邦において薬事承認された新型コロナワクチンは、用法・用量について２回の接種が規定されているが、１回目の接種後においても一定の効果が報告されていることなどを踏まえ、本邦においても、２回の接種が必要なワクチンの１回接種後の免疫原

性及び抗体持続に関する研究を実施する必要性がある。そこで、本研究では、1回目ワクチン接種後に経時的に採血を行い、抗体価の推移を評価することを目的とする。さらに、研究対象者が望むタイミングで2回目接種を実施し、2回目接種後の抗体価の推移についても評価する。本年度は、接種24週後までの抗体価の推移を評価した。本分担研究においては、ピーエスクリニックで採取された血清を国立感染症研究所に送付し中和試験を実施した。

B. 研究方法

本研究のデザインは医療法人相生会　ピーエスクリニックが主管となる前向き介入のない観察研究とした。研究対象者は約100人の医療法人相生会ピーエスクリニックの健康な職員（成人）とした。研究対象者はファイザー社製mRNAプラットフォームの新型コロナワクチン「コミナティ筋注」を接種前と接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後に血清を採取した。さらに、観察期間中に対象者が2回目のワクチンを接種した場合は、2回目接種の接種情報を取得し、さらに引き続き検体採取を実施した。2回目接種後の血清抗体価を測定し、抗体価の推移についても合わせて評価した。採取した血液を用いて、SARS-CoV-2 S 結合抗体（S抗体）及びSARS-CoV-2 N 結合抗体（N抗体）を測定した。SARS-CoV-2 S 結合抗体及びSARS-CoV-2 N 結合抗体はロシュ・ダイアグノスティックス社Elecsys® Anti-SARS-CoV-2およびElecsys® Anti-SARS-CoV-2 S(メーカーの規定したカットオフを使用（抗N抗体でカットオフインデックス（COI）≥1.0；高S抗体で≥0.8 U/mL）を用いた。さらに、SARS-CoV-2 中和試験により中和抗体価を測定した。中和試験は100 TCID50のSARS-CoV-2（感染研分離株：Japan/TY/WK-521/202, PANGO系統A）を5倍希釈から2段階希釈系列の血清と37℃で1時間反応させた後にVeroE6/TMPRSS2細胞に接種し培養した。培養5日後に、細胞変性効果の有無により血清中和活性を評価し、中和活性が見られる最大の血清希釈倍率の逆数を中和抗体価とした。中和抗体が検出されなかった血清の中和抗体価は最小希釈率の5の半値2.5を代入した。全ての中和試験は国立感染症研究所BSL3実験室にて実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は、主管となるピーエスクリニックの倫理審査委員会および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」にて、審査承認後に研究を実施した。本臨床研究開始に先立ち、予め倫理審査委員会の承認が得られた説明文書及び同意文書を用いて、研究責任医師等が説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本臨床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。同意文書には、研究対象者及び説明を行った研究責任医師等が署名又は記名押印及び日付を記入し、医療法人相生会ピーエスクリニックで原本を保存し、写しを研究対象者に交付した。2回目のワクチン接種のタイミングは各研究対象者自身が決定した。

C. 研究結果

本研究には85名の研究対象者が登録され、うち1名が本人の希望により12週までの採血が完了した後に研究対象者から除外された。1名（1.2%）が1回目接種後7週までに、17名（20.0%）が1回目接種後12週までに、57名（67.9%）が1回目接種後16週までに、64名（76.2%）が1回目接種後20週までに、82名（97.6%）が1回目接種後24週までに2回目接種を実施しており、24週までの期間において2名が2回目未接種であった。N抗体の測定結果からSARS-CoV-2感染が確認された者が4名いた。4名中1名は研究参加時に既にN抗体陽性であり、既感染者と考えられた。他の3名は研究期間中に感染したと考えられた（図1A）。S抗体は1回目接種3週後に急速に増加し、85名中84名（98.8%）の対象者でメーカーが指定するカットオフ値以上のS抗体を認め、7週においては85名全て（100%）の対象者においてカットオフ値以上のS抗体が検出され、12週以降も全ての対象者においてS抗体が検出された。S抗体の幾何平均は3週後から7週後にかけて変動は見られなかったが、その後、2回目の接種者が増加するに従って、S抗体価の幾何平均は増加していった（図1B）。

中和抗体については、これまでに592検体中579検体で中和試験が完了しており、1回目接種16週後までの検体については、全ての検体について中和抗体価が得られた。1回目接種20週後、24週後の検体については、それぞれ9検体と4検体において5倍以上の中和抗体が確認されたが、中和抗体

価が未確定の状態である。１回目接種３週後に85名中60名（70.6%；95% 信頼区間 60.2% ～79.3%）の研究対象者で抗体価５倍以上の中和抗体が検出されたが、７週後において中和抗体陽性者数は85名中43名（50.6%；95% 信頼区間 40.2% ～61.0%）に減少した。１回目接種３週後の中和抗体価の幾何平均は5.5（95% 信頼区間 4.7～6.5）、１回目接種７週後の中和抗体価の幾何平均は4.2（95% 信頼区間 3.6～4.8）であった。その後、２回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者数も増加していき、12週後においては85名中52名（61.2%；95% 信頼区間 50.5% ～70.8%）の対象者が中和抗体陽性となり、16週後では84名中59名（70.2%；95% 信頼区間 59.7% ～79.0%）、20週後では84名中66名（78.6%；95% 信頼区間 68.6% ～86.1%）、24週後では84名中81名（96.4%；95% 信頼区間 89.6% ～99.2%）の研究対象者では抗体価５倍以上の中和抗体が検出された。24週の時点で中和抗体が検出されなかった３名のうち２名は２回目未接種であった。また、全ての対象者においていずれかの時点で抗体価５倍以上の中和抗体が検出されており、観察期間中に一度も中和抗体が検出されなかった者はいなかった。中和抗体価の幾何平均は、１回目接種３週後から12週後までは大きな変動がなかったが、過半数の者が２回目のワクチンを接種した16週後に急増し、24週後にも維持された（図１C）。S 抗体と中和抗体価との関係性を評価したところ、両者の間に正の相関が認められた（Spearman r = 0.9102；95% 信頼区間0.8946～0.9235、図２）。

次に、２回目接種時期毎に層別化を行い、中和抗体価の経時的変化を解析したところ、いずれの時期に接種した群においても１回目接種後の中和抗体価の幾何平均は５倍前後であったが、２回目接種後に速やかな中和抗体価の上昇が見られ、24週の時点で２回目接種済みの83名中82名（98.8%；95% 信頼区間 92.8% ～100%）において抗体価５倍以上の中和抗体が検出された（図３）。２回目未接種の２名については、７週以降の中和抗体価の上昇は見られず16週以降は中和抗体が検出されなかった。

D.　考察

本研究では、標準的な用法として３週間隔で２回接種することが標準的な用法であるファイザー社製新型コロナワクチンの１回接種後の経時的な血清抗体の推移を評価することを目的としており、本分担は、血清中和抗体価の測定を実施している。今年度は１回目接種24週後まで観察を行っており、この期間において97.6% の研究対象者が、各自が希望する時期に２回目のワクチン接種を実施した。研究対象者の98.8% および100% において、１回ワクチン接種３週後および７週後に速やかな S 抗体の上昇がみられた。一方、中和抗体は対象者の70.6% で接種３週後に検出されたものの、接種７週後には中和抗体が検出された対象者は50.6% に減少しており、中和抗体価の幾何平均も減少傾向であった。対象者を２回目接種時期毎に層別化し、中和抗体価の推移を評価すると、中和抗体価は１回接種のみでは低く保たれており、接種時期に関係なく２回目接種後に中和抗体価の上昇を認めた。また、ファイザー社製新型コロナワクチンを３週間隔で２回接種した医療従事者において、同じ方法で測定された血清中和抗体価は、２回接種２週後では幾何平均94.2、２回接種14週後では幾何平均26.6、２回目接種35週では幾何平均10.8と報告されており（Seki et al,doi.org/10.1101/2022.01.20.22269587）、１回接種３週以降の血清中和抗体価はいずれの時点においても２回目接種後よりも低いと考えられた。以上から、ファイザー社製新型コロナワクチンの接種においては、細胞変性効果を指標とする中和試験で検出可能レベルの血清中和抗体は１回接種のみでは十分に誘導されないことが示唆された。また、接種間隔を６ヶ月程度に延長したとしても、２回目接種後は速やかに中和抗体価の上昇が観察されており、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても２回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないことが示唆された。今後、さらに観察を継続していく予定であり、２回目接種時期による中和抗体価の誘導能の違いについて評価することが期待される。本分担研究では、研究対象者の特性情報について入手しておらず、研究対象者の特性による抗体応答の解析は実施していない。抗体応答は年齢、性別により影響を受けることが知られており、２回目接種時期による抗体応答の比較のためには、それらの情報による調整が不可欠である。また、本研究で用いた中和試験は S 抗体と強い正の相関を示すが、S 抗体測定法よりも感度が低いと考えられ、本研究で測定した中和抗体価が５倍未満であっても血清中和抗体が全く存在しないわけではないと考えられる。

E. 結論

ファイザー社製新型コロナワクチンの接種では、2回目接種をしない限り十分な血清中和抗体は誘導されないことが明らかとなった。一方で、接種間隔を6ヶ月程度まで延長したとしても、2回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても2回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

1） Halfmann PJ, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, Maemura T, Kiso M, Scheaffer SM, Darling TL, Joshi A, Loeber S, Singh G, Foster SL, Ying B, Case JB, Chong Z, Whitener B, Moliva J, Floyd K, Ujie M, Nakajima N, Ito M, Wright R, Uraki R, Warang P, Gagne M, Li R, Sakai-Tagawa Y, Liu Y, Larson D, Osorio JE, Hernandez-Ortiz JP, Henry AR, Ciouderis K, Florek KR, Patel M, Odle A, Wong LR, Bateman AC, Wang Z, Edara VV, Chong Z, Franks J, Jeevan T, Fabrizio T, DeBeauchamp J, Kercher L, Seiler P, Gonzalez-Reiche AS, Sordillo EM, Chang LA, van Bakel H, Simon V; Consortium Mount Sinai Pathogen Surveillance (PSP) study group, Douek DC, Sullivan NJ, Thackray LB, Ueki H, Yamayoshi S, Imai M, Perlman S, Webby RJ, Seder RA, Suthar MS, García-Sastre A, Schotsaert M, Suzuki T, Boon ACM, Diamond MS, Kawaoka Y. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. Nature. 2022 Jan 21. doi: 10.1038/s41586-022-04441-6. Epub ahead of print. PMID: 35062015.

2） Fujigaki H, Yamamoto Y, Koseki T, Banno S, Ando T, Ito H, Fujita T, Naruse H, Hata T, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Murakami T, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Kondo M, Iwata M, Saito K. Antibody Responses to BNT162b2 Vaccination in Japan: Monitoring Vaccine Efficacy by Measuring IgG Antibodies against the Receptor-Binding Domain of SARS-CoV-2. Microbiol Spectr. 2022 Jan 19;10(1):e0118121. doi: 10.1128/spectrum.01181-21. Epub ahead of print. PMID: 35044205; PMCID: PMC8768797.

3） Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Sekizuka T, Sano K, Ainai A, Hemmi T, Kataoka M, Kuroda M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. A lethal mouse model for evaluating vaccine-associated enhanced respiratory disease during SARS-CoV-2 infection. Sci Adv. 2022 Jan 7;8(1):eabh3827. doi: 10.1126/sciadv.abh3827. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34995117; PMCID: PMC8741184.

4） Maruki T, Iwamoto N, Kanda K, Okumura N, Yamada G, Ishikane M, Ujiie M, Saito M, Fujimoto T, Kageyama T, Saito T, Saito S, Suzuki T, Ohmagari N. Two cases of breakthrough SARS-CoV-2 infections caused by the Omicron variant (B.1.1.529 lineage) in international travelers to Japan. Clin Infect Dis. 2022 Jan 3:ciab1072. doi: 10.1093/cid/ciab1072. Epub ahead of print. PMID: 34979547; PMCID: PMC8755371.

5） Halfmann PJ, Nakajima N, Sato Y, Takahashi K, Accola M, Chiba S, Fan S, Neumann G, Rehrauer W, Suzuki T, Kawaoka Y. SARS-CoV-2 Interference of Influenza Virus Replication in Syrian Hamsters. J Infect Dis. 2022 Jan 18;225(2):282-286. doi: 10.1093/infdis/jiab587. PMID: 34875072; PMCID: PMC8689717.

6） Takamatsu Y, Imai M, Maeda K, Nakajima N, Higashi-Kuwata N, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Maemura T, Takeda Y, Omata K, Suzuki T, Kawaoka Y, Mitsuya H. Highly Neutralizing COVID-19 Convalescent Plasmas Potently Block SARS-CoV-2 Replication and Pneumonia

in Syrian Hamsters. J Virol. 2021 Nov 24:JVI0155121. doi: 10.1128/JVI.01551-21. Epub ahead of print. PMID: 34818068.

7） Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. Immunity. 2021 Oct 12;54(10):2385-2398. e10. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.025. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34508662; PMCID: PMC8382582.

8） Iida S, Arashiro T, Suzuki T. Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective. JMA J. 2021 Jul 15;4(3):179-186. doi: 10.31662/jmaj.2021-0041. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34414310; PMCID: PMC8355722.

9） Nakamura Y, Katano H, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Sekizuka T, Kuroda M, Izutani Y, Morimoto S, Maruyama J, Koie M, Kitamura T, Ishikura H. SARS-CoV-2 is localized in cardiomyocytes: a postmortem biopsy case. Int J Infect Dis. 2021 Oct;111:43-46. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.015. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384897; PMCID: PMC8351278.

10） Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques. PLoS Pathog. 2021 Jul 19;17(7):e1009668. doi: 10.1371/journal.ppat.1009668. PMID: 34280241; PMCID: PMC8321216.

11） Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. PLoS One. 2021 Jul 13;16(7):e0254640. doi: 10.1371/journal.pone.0254640. PMID: 34255796; PMCID: PMC8277033.

12） Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity. 2021 Aug 10;54(8):1841-1852. e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.015. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34246326; PMCID: PMC8249673.

13） Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, Nakajima N, Ito M, Kuroda M, Kiso M, Maemura T, Takahashi K, Loeber S, Hatta M, Koga M, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Fujita K, Ochi J, Mitamura K, Kato H, Nakajima H, Yagi K, Hattori SI, Maeda K, Suzuki T, Miyazato Y, Valdez R, Gherasim C, Furusawa Y, Okuda M, Ujie M, Lopes TJS, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Eisfeld AJ, Baczenas JJ, Baker DA,

O'Connor SL, O'Connor DH, Fukushi S, Fujimoto T, Kuroda Y, Gordon A, Maeda K, Ohmagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Jul 6;118(27): e2106535118. doi: 10.1073/pnas.2106535118. PMID: 34140350; PMCID: PMC8271735.

14) Tsukada A, Suzuki M, Kishino Y, Misumi K, Igari T, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Katsuno T, Kusaba Y, Tsujimoto Y, Sakamoto K, Hashimoto M, Terada J, Takasaki J, Izumi S, Hojo M, Sugiyama H. A Kidney Transplant Patient Who Died of COVID-19-associated Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Intern Med. 2021 Jul 15;60(14):2297-2300. doi: 10.2169/internalmedicine.7089-21. Epub 2021 May 29. PMID: 34053986; PMCID: PMC8355385.

15) Yamaoka Y, Miyakawa K, Jeremiah SS, Funabashi R, Okudela K, Kikuchi S, Katada J, Wada A, Takei T, Nishi M, Shimizu K, Ozawa H, Usuku S, Kawakami C, Tanaka N, Morita T, Hayashi H, Mitsui H, Suzuki K, Aizawa D, Yoshimura Y, Miyazaki T, Yamazaki E, Suzuki T, Kimura H, Shimizu H, Okabe N, Hasegawa H, Ryo A. Highly specific monoclonal antibodies and epitope identification against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein for antigen detection tests. Cell Rep Med. 2021 Jun 15;2(6): 100311. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100311. Epub 2021 May 16. PMID:34027498; PMCID: PMC8126173.

16) Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K. Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro. Front Microbiol. 2021 Apr 30;12:651403. doi:10.3389/fmicb.2021.651403. PMID: 33995308; PMCID: PMC8119653.

17) Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Yamase K, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Doi Y, Saito K. Comparative Analysis of Antigen-Specific Anti-SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in COVID-19 Patients. J Immunol. 2021 May 15;206(10):2393-2401. doi: 10.4049/jimmunol.2001369. Epub 2021 May 3. PMID: 33941657.

18) Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. iScience. 2021 Apr 23;24(4):102367. doi:10.1016/j.isci.2021.102367. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33817567; PMCID: PMC7997640.

19) Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. HLA. 2021 Jul;98(1):37-42. doi: 10.1111/tan.14256. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33734601; PMCID: PMC8251239.

20) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M,

Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. Mod Rheumatol Case Rep. 2021 Jul;5(2):272-277. doi:10.1080/24725625.2021.1899763. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33719867.

21) Kimura M, Egawa K, Ozawa T, Kishi H, Shimojima M, Taniguchi S, Fukushi S, Fujii H, Yamada H, Tan L, Sano K, Katano H, Suzuki T, Morikawa S, Saijo M, Tani H. Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the heartland virus envelope glycoprotein. Virology. 2021 Apr;556:124-132. doi:10.1016/j.virol.2020.10.006. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33561699.

22) Ogawa T, Uemura T, Matsuda W, Sato M, Ishizuka K, Fukaya T, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N, Katano H, Suzuki T, Hosaka S. SARS-CoV-2 Leakage From the Gas Outlet Port During Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. ASAIO J. 2021 May 1;67(5):511-516. doi: 10.1097/MAT.0000000000001402. PMID: 33492852; PMCID: PMC8078016.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図１　各採血時点における血清中のＮ抗体（A）、Ｓ抗体（B）、中和抗体価（C）。各プロットの赤線は幾何平均と 95%信頼区間を示す。

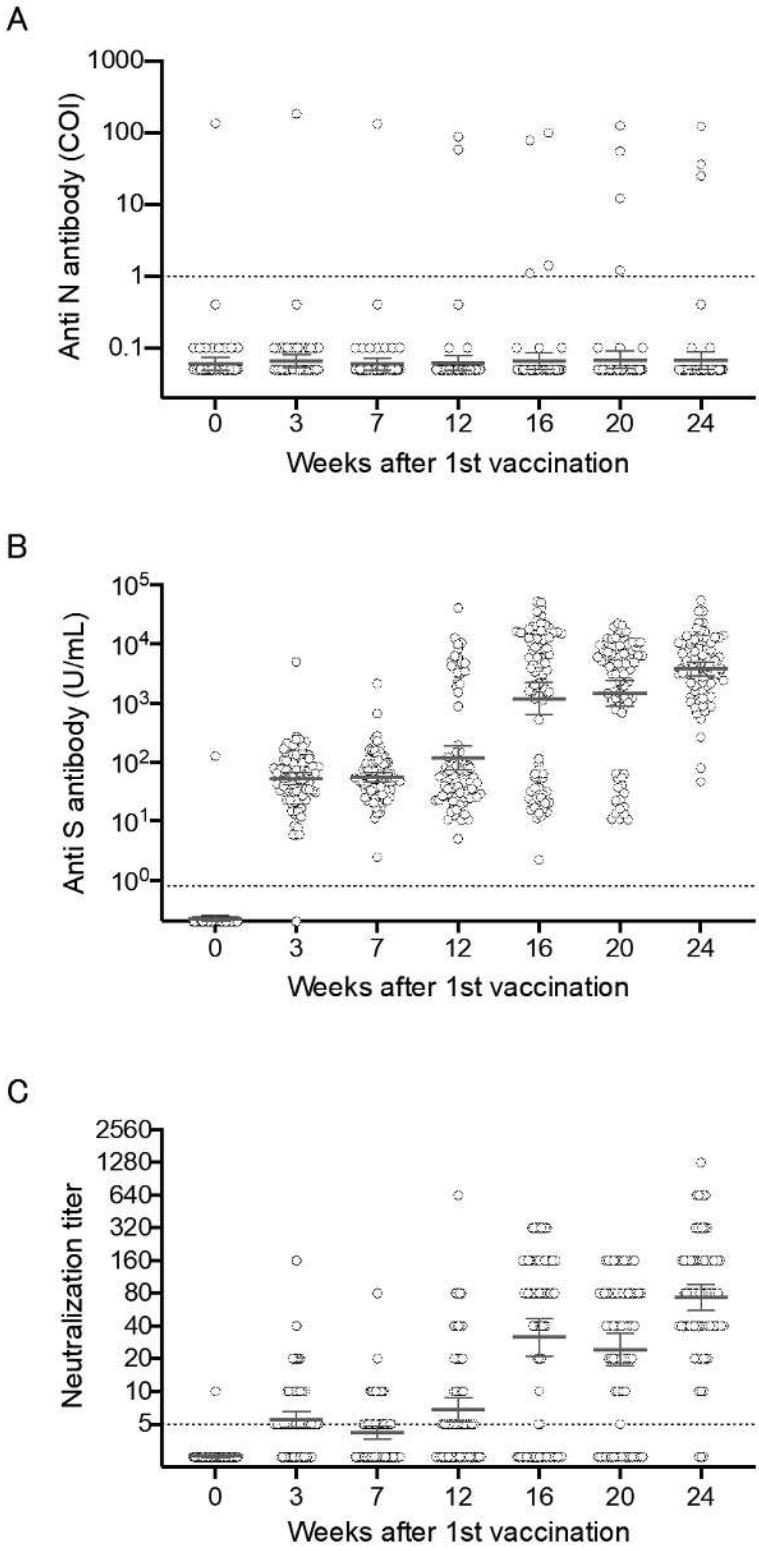


図２　血清Ｓ抗体と中和抗体価の関係性。中和抗体価が得られた全ての検体について、Ｓ抗体との相関を評価した。

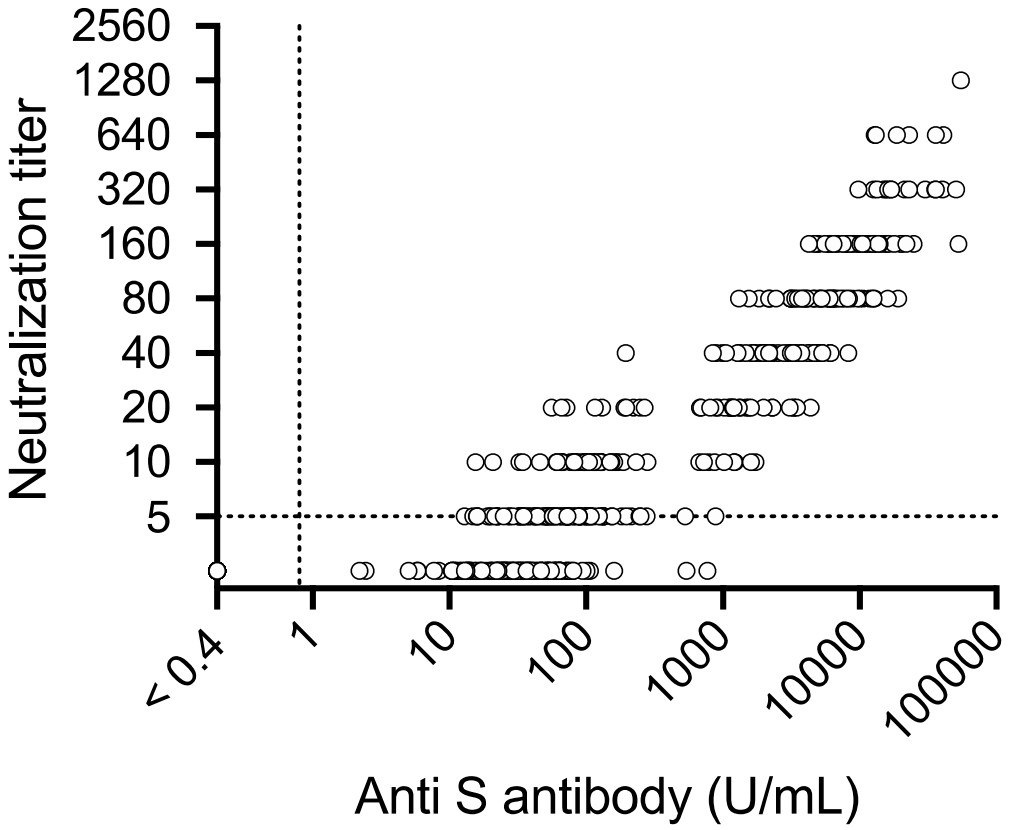
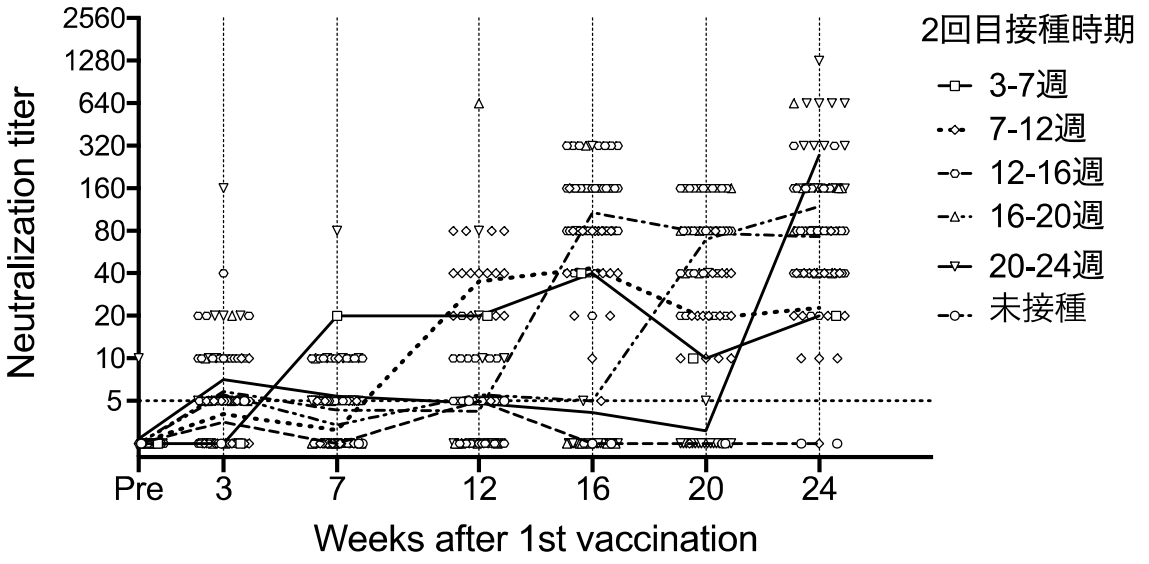


図 3 2 回目接種時期の違いによる中和抗体価の経時的変化。プロット上の各ラインは各群の中和抗体価の幾何平均の推移を示す。20 週後と 24 週後の検体は中和抗体価未検の検体を除いた暫定的な評価。



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）
分担研究報告書

新型コロナウイルスワクチン一回接種後の免疫原性評価

研究分担者　高橋　宜聖　国立感染症研究所
研究協力者　五十川正記　国立感染症研究所
研究協力者　小野寺大志　国立感染症研究所

研究要旨

本研究では「厚生労働行政推進調査事業・ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」における枠組みのなかで、新型コロナワクチンの接種希望者を対象にワクチン１回接種によるＢ細胞応答とＴ細胞応答の誘導と持続性を評価する。2021年５月から開始し、観察期間は１年とした。介入のない前向き観察研究であり、医療法人相生会ピーエスクリニックにより、以下の選定方針に合致する者85名が本臨床研究対象として選定された。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　②20歳以上の男女　③新型コロナワクチンの接種について、同意取得時点で接種の意向を有する者。これまでに新型コロナワクチン接種前、接種３週後、７週後、12週後、24週後のPBMCが分離・凍結がされた。ワクチン接種後12週時点で２回目未接種の対象者のうち、29名と25名のPBMCを用いて、接種７週後と12週後のＳタンパク特異的Ｂ細胞応答とＴ細胞応答を解析した。比較対象として、AMED研究班「免疫プロファイリングを基盤にしたCOVID-19ワクチンバイオマーカーの探索研究」（代表　高橋宜聖）で解析中の新型コロナワクチン２回接種者36名の１回目接種７週後におけるＳタンパク特異的Ｂ細胞応答とＴ細胞応答の解析結果を使用した。ワクチン１回接種により、ほぼ全例でＳタンパクに対するＢ細胞応答とＴ細胞応答が誘導された。Ｓタンパク特異的Ｂ細胞の頻度はワクチン１回接種群と２回接種群で有意差を認めなかった。一方で、１回接種７週後のＳタンパク特異的Ｔ細胞の頻度は、２回目接種群に比べると５割程度であり、有意に低値であった。以上の結果は、Ｓタンパク特異的Ｔ細胞応答の誘導においては、ワクチン２回接種が優位性を持つことを示唆するが、これらの差が感染防御と感染後の病態改善にどの程度寄与するかについてはさらなる検討が必要である。

A.　研究目的

新型コロナワクチンの接種に関しては、使用実績が乏しい中、短期間で多くの国民に接種することとなる。本邦において薬事承認された新型コロナワクチンは、用法・用量について２回の接種が規定されているが、１回目の接種後においても一定の効果が報告されている。そこで本研究では、「厚生労働行政推進調査事業・ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」における枠組みのなかで、新型コロナワクチン１回接種により、新型コロナウイルスに対するメモリーＢ細胞応答とメモリーＴ細胞応答がどの程度誘導され、持続するか検討する。

B.　研究方法

介入のない前向き観察研究であり、医療法人相生会ピーエスクリニックが、以下の選定方針に合致する者を85名、本臨床研究対象として選定した。

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
②20歳以上の男女
③新型コロナワクチンの接種について、同意取得時点で接種の意向を有する者

末梢血中の新型コロナウイルスのスパイクタンパク（以下Ｓタンパク）に対するＢ細胞応答とＴ細胞応答を評価するため、医療法人相生会ピーエスクリニックが、新型コロナワクチン接種前、接種３週後、７週後、12週後、24週後、12カ月後に７mL×２本もしくは８mL×２本を採血する。検体

は室温静置し、株式会社エスアールエルへ提供され、株式会社エスアールエルにてPBMC分離・凍結し、凍結細胞を国立感染症研究所へ提供する。凍結細胞を融解し、フローサイトメトリーを用いて、Sタンパクを特異的に認識するメモリーB細胞とメモリーT細胞の頻度を解析する。

（倫理面への配慮）

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の「インフォームド・コンセント等」に則り、本臨床研究は、新たに試料・情報を取得して研究を実施しようとする研究に該当する。

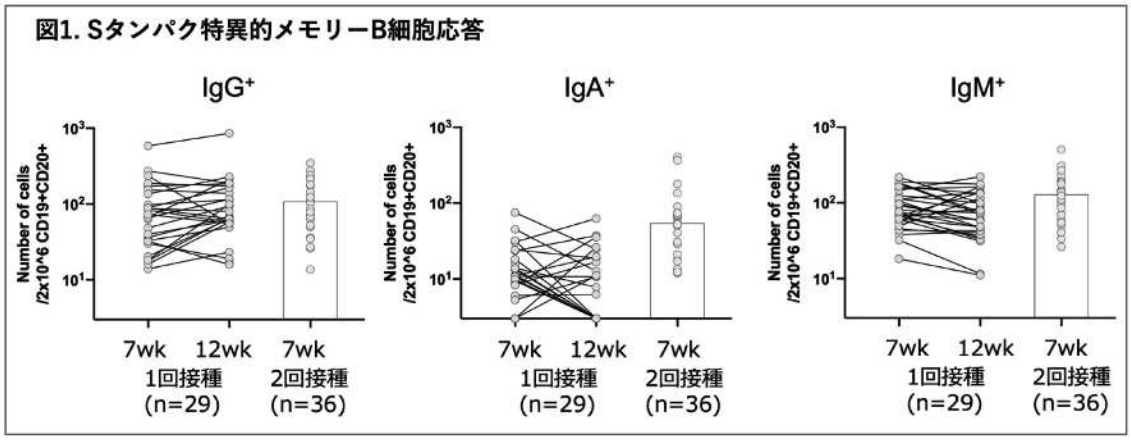
本臨床研究開始に先立ち、博多クリニック臨床試験審査委員会（治験実施計画番号：2063CP)、及び国立感染症研究所ヒトを対象とする医学的研究倫理審査委員会（受付番号：1265）の承認を得た。承認が得られた説明文書及び同意文書を用いて、研究責任医師等が説明し、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本臨床研究への参加について研究対象者の自由意思による同意を文書により得た。同意文書には、研究対象者及び説明した研究責任医師等が署名又は記名押印及び日付を記入し、医療法人相生会ピーエスクリニックで原本を保存し、写しを研究対象者に交付した。個人情報に関しては、医療法人相生会ピーエスクリニックにて被験者番号にて匿名化し、対応表を作成し、厳重に保存する。国立感染症研究所には、匿名化対応表は共有されず、国立感染症研究所においては個人の識別はできない。

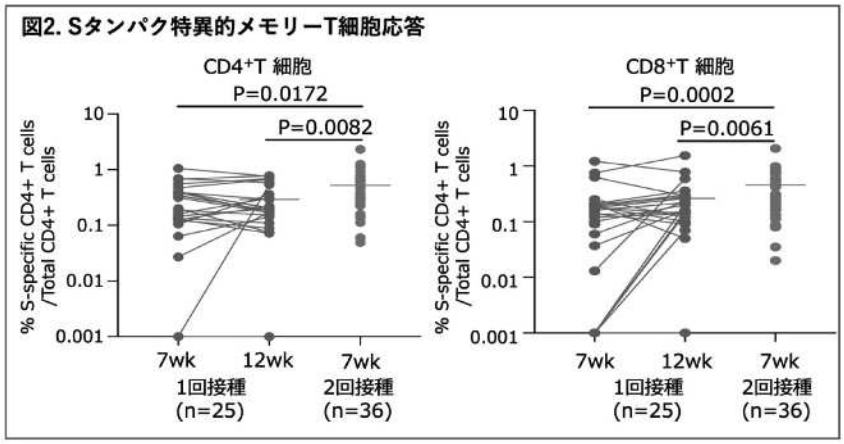
C. 研究結果

85名の対象者から、ワクチン接種前、接種3週後、7週後、12週後、24週後の凍結細胞検体を回収した。残念ながら接種前と接種3週後に分離した細胞は状態が悪く、解析には使用できなかった。その後、株式会社エスアールエルの血液分離工程を精査・改善し、7週後からは解析可能な検体が調整可能となった。対象者85名のうち、1回接種3-7週に1名、7-12週の間に16名、12-16週の間に41名、16-20週の間に7名, 20-24週の間に18名が2回目接種を受けた。12月1日時点での2回目未接種者は2名となった。

12週時点で2回目未接種者のうち、29名と25名のPBMCを用いて、1回目接種7週と12週後のSタンパク特異的B細胞とT細胞応答を解析した。新型コロナウイルスワクチン1回接種の効果を相対的に評価するため、AMED研究班「免疫プロファイリングを基盤にしたCOVID-19ワクチンバイオマーカーの探索研究」（代表　高橋宜聖）で解析中の、ファイザー社新型コロナワクチン2回接種者（n＝36）における1回目接種7週後（2回目接種4週後）のSタンパク特異的B細胞とT細胞応答と比較した。図1に示す通り、新型コロナワクチン1回接種を受けたほぼ全ての症例でIgG陽性、IgA陽性、IgM陽性のSタンパク特異的B細胞が検出され、それらの頻度は接種7週後から12週後で有意な変化を示さなかった。また、同ワクチン2回目接種者におけるSタンパク特異的B細胞の頻度と比較しても、有意差を認めなかった。

一方で、1回目接種7週後のSタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細胞の頻度は、2回目接種群に比べると半分程度であり、有意に低値であった（図2)。1回目接種12週後には、Sタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細胞を検出可能な対象者数は増加したが、25名中1名と2名でSタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細胞が検出できなかった。また、Sタンパク特異的CD4陽性、CD8陽性T細





胞の頻度は、２回接種群と比べると依然低値であった。

D. 考察

ファイザー社新型コロナワクチン１回接種で、２回接種とほぼ同等のSタンパク特異的メモリーB細胞応答が誘導されることが示された。既報で示されているワクチン２回接種もしくは３回接種による血漿中抗体価の上昇を考慮すると、この結果はやや予想外であった。しかしながら、今回の解析は特異的メモリーB細胞の頻度のみを解析したものであり、機能性等については考慮していない。今後はSタンパク特異的メモリーB細胞応答の機能性に着目し、解析を進める必要があると考えられた。一方で、ワクチン１回接種後に誘導されるSタンパク特異的メモリーT細胞の頻度は、２回接種後と比較して半分程度にとどまり、また少数であるが、特異的T細胞が検出されない対象者も存在した。これらの結果は、Sタンパク特異的メモリーT細胞応答の誘導におけるワクチン２回接種の優位性を示唆している。しかしながら、このT細胞応答の違いが新型コロナウイルス感染防御もしくは感染時の病態改善にどの程度寄与するかは不明である。

2021年７月から８月に起こったデルタ株の流行により、多くの対象者が９月以降に２回目の接種を受け、2021年12月の時点で２回目未接種者は２名のみとなった。このため、当初の主目的であった、ワクチン１回接種によるB細胞応答とT細胞応答の持続性を評価は困難と考えられる。一方で、本研究ではワクチン１回目接種から２回目接種の間隔が通常より長く、ワクチン接種間隔がメモリーB細胞応答とメモリーT細胞応答の誘導と持続に及ぼす影響を評価しうると考えられる。このような検討は新型コロナワクチンでは希少であり、今後も数回にわたって大規模なワクチン接種が施行されると予想されるため、可能な限り多くの対象者でワクチン接種12ヶ月後のB細胞応答とT細胞応答を評価する必要がある。

E. 結論

新型コロナワクチン一回接種対象者のほぼ全例で、Sタンパクに対するB細胞応答とT細胞応答が誘導された。Sタンパク特異的B細胞の頻度は、ワクチン１回接種群と２回接種群で有意差を認めなかった。一方で、１回目接種７週後のSタンパク特異的T細胞の頻度は、２回接種群に比べると有意に低値であり、およそ半分程度の頻度であった。Sタンパク特異的T細胞応答の誘導においては、ワクチン２回接種が優位性を持つことが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

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

化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究

研究分担者　中島　　啓　医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者　石田　正之　社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者　松居　宏樹　医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床研究支援室
研究協力者　永井　達也　医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者　白神　　実　社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者　中岡　大士　社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者　大塚　喜人　医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床検査部
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

研究要旨

化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性を評価するために多施設前向きコホート研究を実施する．研究参加者は，50歳以上の化学療法中の肺がん患者，50歳以上の基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）である．ワクチン接種前，ワクチン1回接種後，ワクチン2回接種後，ワクチン2回接種半年後に研究参加者から血清抗体価測定のための血液を採取する．免疫原性の指標として，幾何平均抗体価（geometric mean titer: GMT），平均上昇倍数（mean fold rise: MFR），抗体保有率（seroprotection rate：sP）を算出する．2022年1月4日時点で肺がん患者55例，基礎疾患を有する者38例を登録し，2名の脱落を除いた91例で2回目接種4週後までの採血（3回）を完了しており，免疫原性と安全性を評価した．肺がん患者においても，GMTの有意な上昇を認めたが，基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると，GMTは有意に低かった．多変量ロジスティック回帰分析においても，新型コロナウイルスワクチン接種の抗体保有に対する調整オッズ比（odds ratio: OR）は，肺がん患者において，1回接種後50AU/mL以上で0.20（95% confidence interval［CI］0.98-0.55），2回接種後840AU/mL以上で0.27（95%CI 0.08－0.93），2回接種後4160AU/mL以上で0.30（95%CI 0.12-0.76）であり，有意に低下した．また，化学療法の内容別の解析では，殺細胞薬投与中の肺がん患者における抗体保有に対する調整ORは，1回接種後50AU/mL以上で0.07（95%CI 0.01-0.37），2回接種後840AU/mL以上で0.10（95%CI 0.02－0.55），2回接種後4160AU/mL以上で0.06（95%CI 0.01-0.54）であり，有意に低下した．肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種おいて，基礎疾患を有する者と比較して，副反応の増加は認めなかった．化学療法中の肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種は，有意な抗体上昇を認め，安全性も許容されるものと考えられた．ただし，基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると，化学療法中の肺がん患者の免疫原性は不十分な可能性がある．

A.　研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス症感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）は，その後全世界に拡大し，未曾有の影響をもたらしている[1)]．そして，COVID-19の流行は，がん患者の管理にも様々な影響を及ぼしている[2)]．先行研究で，がん患者は，COVID-19の予後不良のリスク因子であることが報告されている[2)]．そして，がん患者は高齢者が多いため，がん以外の基礎疾患も有しており，さらに抗がん剤治療により免疫が抑制されていることが多く易感染性であり，入院，集中治療室への入室，死亡など，COVID19による重篤な合併症を発症するリスクが高くなる[3-6)]．COVID-19を発症したがん患者においては，COVID-19の治療が優先されるため

抗がん剤治療が延期される[2]．したがって，がん患者におけるCOVID-19の予防は極めて重要である．

COVID-19予防の主要な手段としてワクチンの開発が進められており，2020年11月以降，複数の製剤が上梓された[7-9]．悪性腫瘍はCOVID-19の予後不良因子であるため，がん患者は，世界的に新型コロナウイルスワクチンの優先接種対象となっている[10]．海外の先行研究で，固形がん患者の抗体価は，2回のワクチン接種で十分な抗体反応が得られるものの，健常な対照群と比較して抗体反応が低下していることが報告されている[11]．また，固形がん患者における新型コロナワクチンの安全性は許容範囲内と報告されている[12]．しかし，化学療法中の肺がん患者に特化した新型コロナウイルスワクチンの免疫原性および安全性に関する研究はまだ十分ではない．そして，投与される抗がん剤の種類による免疫原性の違いも明らかではない．

今回，多施設共同前向きコホート研究で，化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性・安全性を評価する．

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究（亀田総合病院，近森病院）

2. 研究の対象

適格基準（Eligibility criteria）

●選択基準（Inclusion criteria）

以下1)-4）の全てを満たすもの

1）以下a，bのいずれかに該当するもの
   a 50歳以上の化学療法中の肺がん患者
   b 50歳以上の基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）
2）研究実施医療機関（医療法人鉄蕉会亀田総合病院，近森病院）に通院中の者
3）自由意思で新型コロナウイルスワクチンを接種する者
4）研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者

●除外基準（Exclusion criteria）

1）ワクチン接種の禁忌に該当する者
2）過去に新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者
   （治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加を含む）
3）全身性ステロイド・免疫抑制剤を投与中（抗がん剤の制吐剤としての投与を除く）の者
4）治療中の自己免疫疾患のある者
5）過去1カ月以内に抗菌薬やステロイドを必要とする急性疾患を経験した者
6）ワクチン接種時に発熱している者，急性重症疾患を呈している者
7）研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した者

3. 研究の手順

1）研究責任医師あるいは研究分担医師は文書による同意を取得する．
2）研究責任医師あるいは研究分担医師は，登録時調査票への記入を依頼し，接種前の採血を行う．
3）同意撤回，中止，脱落等が生じたときには速やかに研究事務局に報告する．

4. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

- 「登録時」には，患者より背景情報として，生年月日，性別，年齢，身長，体重，アレルギー歴，BCG接種歴，結核の既往，喫煙歴，飲酒歴，生活環境（居住環境，同居家族，マスク着用，手指衛生，うがい）を収集する（登録時調査票［患者記入用］）．
- 「登録時」には，研究分担医師にて，化学療法中の肺がん患者と基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）については，患者の性別，年齢，基礎疾患，内服歴，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Statusを記載する．また研究分担医師にて，化学療法中の肺がん患者については，肺がんの組織型，ドライバー遺伝子の有無，PD-L1発現状況，化学療法の内容，登録前の免疫関連有害事象の有無，過去の放射線治療歴を収集する（登録時調査票［医師記入用］）．
- 「ワクチン接種前」には，血液検査を行い，新型コロナウイルス抗体価を測定する．
- 「ワクチン接種の1週間後」には，安全性評価のために，副反応調査として必要な観察項目（接種24時間後・48時間後・1週間以内の健康状態（アナフィラキシー症状の有無，

体温，接種部位反応）を収集する（副反応・健康状態調査票）．

- 「ワクチン接種の 4 週後，半年後」には，血液検査を行い，新型コロナウイルス抗体価を測定する．研究分担医師は，肺がん患者については，ワクチン接種半年後までの肺がんに対する治療内容，免疫チェックポイント阻害薬投与中あるいは投与歴がある場合は，免疫関連有害事象発症の有無について調査する（副反応・健康状態調査票）．
- 「ワクチン接種後の半年間」は，有効性評価のために，発病調査として必要な観察項目（発熱，呼吸器症状，消化器症状，嗅覚・味覚障害，これらの症状による医療機関受診の有無，新型コロナウイルスの迅速診断／ PCR 検査の結果，入院の有無）を調査する．また，安全性評価として調査期間中の治療状況について収集する（副反応・健康状態調査票）．

5. 観察・検査・報告スケジュール

1. 時期	Visit 1 登録時	Visit 2 1 回目接種	Visit 3 2 回目接種	Visit 4 2 回目接種の 4 週後	Visit 5 2 回目接種の 6 ヵ月後（終了時）
同意取得	○				
ベースライン調査	○				
抗体測定		○（*1）	○（*2）	○（*3）	○（*3）
ワクチン接種		●	●		
副反応調査		○	○		○
発病調査					→

*1：接種日の 14 日前（−14 日）から接種日（0 日）に採血日を設定する．

*2：接種日の 7 日前（−7 日）から接種日（0 日）に採血日を設定する．

*3：研究実施施設の通常受診と極力時間を合わせるために±7 日までの日程変更は許容する．

● 予防接種法の下で行う接種

6. 有効性の評価に関する事項

●主たる評価項目

抗体応答（抗スパイク抗体価）

抗体価の上昇は，2 回目接種前（＝ 1 回目接種後），2 回目接種 4 週後，2 回目接種 6 ヵ月後の 3 ポイントについて評価する．

●副次的な評価項目

1）新型コロナウイルス感染：血清学的感染（SARS-CoV-2- 抗ヌクレオカプシド抗体価にて判定），または副反応・健康状態調査票による申告にて判定

副反応・健康状態調査票による発病調査の申告は，新型コロナウイルス感染の発病として使用する．

2）ワクチン接種後の副反応の発現：副反応・健康状態調査票による申告で判定

3）ワクチン接種に起因するものと疑われる有害事象の発現：副反応・健康状態調査票による申告で判定

7. 統計解析

全ての解析は R（R foundation for Statistical Computing; http://www.r-project.org）を用いて行う．

解析対象

研究参加者のうち，ワクチン接種の採血前に新型コロナウイルス感染症を発症したもの，SARS-CoV-2- 抗ヌクレオカプシド抗体陽性のものは免疫原性の解析からは除外する．

新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

免疫原性の指標として，SARS-CoV2-Spike 蛋白（抗スパイク蛋白）に対する幾何平均抗体価，平均上昇倍数（mean fold rise: MFR），抗体保有率 seroprotection rate：sP）を算出する．sP は，既報に基づき 50AU/mL 以上（アボット社が規定するカットオフ値），840AU/mL 以上（回復期血漿での高力価），4160AU/mL 以上（非接種者に対する

2回接種後の抗力価）の3種類のカットオフ値を使用する[13,14]．抗スパイク蛋白に対する抗体価が，0AU/mLの検査結果については0.1AU/mLに置き換えて計算する．

交絡因子の影響を検討するため次の層別化解析を行う．年齢（3分位），性別（男，女），基礎疾患（化学療法中の肺がん患者，基礎疾患を有する者（担がん患者を除く））．また，肺がん患者については化学療法の治療内容別でも層別解析を行う．ロジスティック回帰分析で，年齢，性別，基礎疾患で調整し，基礎疾患（化学療法中の肺がん患者 vs 基礎疾患を有する者（担がん患者を除く））における抗体保有に対するオッズ比（Odds ratio: OR）を評価する．群内の抗体上昇の有意性は，Wilcoxon signed-rank testで評価し，群間比較はWilcoxon rank-sum testかKruskal-Wallis testで評価する．Fisher's exact testもしくはトレンド評価のためのJonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage testを適宜使用する．p値0.05未満を有意と判断する．

安全性

副反応の評価として接種後48時間以内の眼・呼吸器症状，接種後1週間以内の全身反応，局所反応の頻度（割合）を算出する．接種6カ月間の免疫関連有害事象の頻度（割合）を算出する．接種後半年間のワクチン接種に起因するものと疑われる有害事象等を調査する．

8. 倫理面への配慮，資金源・利益相反，研究に関する情報公開

本研究実施に関係するすべての研究者は，「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2013年10月改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日（平成29年2月28日一部改正）：文部科学省／厚生労働省）に従って本研究を実施する．研究者は，委員会で承認が得られた同意説明文書を研究対象者に渡し，文書で十分な説明を行い，研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する．本臨床研究は，「厚生労働行政推進調査事業・ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」の臨床研究であり，本臨床研究に関する費用は，厚生労働省より厚生労働行政推進調査事業費補助金として交付される．本研究は公的なデータベース（jRCT）に登録して成果を公表するとともに，学会発表および論文発表に際しても資金に関し公表し透明化を図る（jRCT番号 jRCT1071210024）．本研究は，博多クリニック 臨床試験審査委員会で承認された．

C. 研究結果

2022年1月4日時点で肺がん患者55例，基礎疾患を有する者38例を登録し，肺がん患者2名の脱落を除いた91例で2回目接種4週後までの採血（3回）を完了しており，免疫原性と安全性を評価した．91例全例が既感染を示唆する抗ヌクレオシド抗体は3回の採血で陰性であった．全ての研究参加者は，ファイザー社製の新型コロナウイルスワクチンの接種を受けた（3週間あけて2回接種）．アボット社の試薬を用いて抗スパイク抗体価（AU/mL）を測定した．

肺がん患者と基礎疾患を有する者の特性比較を表1に示す．年齢の平均値は肺がん患者73.1歳，基礎疾患を有する者71.2歳で両群に差は認めなかった．男性の割合（肺がん患者53% vs 基礎疾患を有する者40%），アレルギー歴（28% vs 32%），Performance statusについても，両群で差は認めなかった．基礎疾患で頻度が高いものは，呼吸器疾患（100% vs 97%），高血圧（59% vs 45%），脂質異常症（34% vs 34%）であり，いずれの基礎疾患も両群で差は認めなかった．肺がんの組織型は，腺癌が44例（83%）で最も多かった．化学療法の内容別では，分子標的薬が20例（38%）で最も多く，次に免疫チェックポイント阻害薬が11例（21%）で多かった．

新型コロナウイルスワクチンの免疫原性を表2に示す．対象全体においてワクチン1回接種後54 AU/mL，ワクチン2回接種後2236 AU/mLであり，いずれも有意な抗体上昇を認めた．基礎疾患による層別解析では，基礎疾患を有する者と比較して，肺がん患者のGMTは，1回目接種後，2回目接種後ともに，有意に低い値であった．対象全体において，sPは，1回目接種後でカットオフ50 AU/mL以上が54%，2回目接種後で，50 AU/mL以上は99%，840 AU/mL以上が79%，4160 AU/mL以上が40%であった．基礎疾患別に見た場合，1回目接種後の50AU/mL以上の割合は，基礎疾患を有する者で76%，肺がん患者で38%であり，肺がん患者で有意に低い値であった（$p<0.001$）．ワクチン2回接種後において，50AU/mL以上の割合は，基礎疾患を有する者100%，肺がん患者98%であり，

両群に差を認めなかったが，840AU/mL 以上と，4160AU/mL 以上においては，肺がん患者でそれぞれ72%, 28% であり，基礎疾患を有する者と比較して有意に低かった．

化学療法の内容別に評価した新型コロナウイルスワクチンの免疫原性を表 3 に示す．肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種は，全ての治療内容において，ワクチン 1 回接種後，ワクチン 2 回接種後に有意な GMT の上昇を認めた．ただし，2 回接種後の GMT については，治療内容別で比較した場合に，有意差を認めており，特に，殺細胞薬投与中の患者で，818AU/mL と低値を示した．sP についても，殺細胞薬投与中の肺がん患者は，840AU/mL 以上が57%，4160AU/mL 以上が 7% であり，基礎疾患を有する者や，他の治療内容と比べて低い値を示した．これに対して，免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者では，840AU/mL 以上が91%，4160AU/mL 以上が46%であり，基礎疾患を有する者と比較してもほぼ同等の割合であった．

新型コロナウイルワクチン接種後の抗体保有に対する調整 OR を表 4 に示す．基礎疾患を有する者と比較して，肺がん患者では，1 回目接種後 50AU/mL 以上に対する OR が 0.20（95%confidence interval［CI］0.08-0.05）であり，基礎疾患を有する者と比較して，有意に低下した．2 回接種後 840AU/mL 以上，4160AU/mL 以上についても，それぞれ OR は 0.27（95%CI 0.08-0.93），0.30（95%CI 0.12-0.76）であり有意な低下を認めた．また，治療内容別では，基礎疾患を有する者と比較して，殺細胞薬投与中の肺がん患者の OR が，50AU/mL 以上に対して 0.07（0.01-0.37），840AU/mL 以上に対して 0.10（0.02-0.55），4160AU/mL 以上に対して 0.06（0.01-0.54）と有意な低下を認めた．対照的に，免疫チェックポイント阻害薬投与中の肺がん患者の OR は，840AU/mL 以上で 1.13（0.10-12.60）であり，基礎疾患を有する者と比較して差を認めなかった．

新型コロナウイスワクチン接種の副反応を表 5 に示す．1 回接種後の眼・呼吸器症状，局所反応（48 時間以内，48 時間～ 1 週間以内），全身反応（48 時間以内，48 時間～ 1 週間以内）において，いずれも肺がん患者と基礎疾患を有する者で有意差を認めなかった．副反応は，日常生活に支障をきたした例も一部に認めたが，多くは軽症例であった．1 回接種 48 時間後の局所反応は全体で肺がん患者 79%, 基礎疾患を有する者 80% であった（p=1.000）．1 回接種 48 時間以内の局所反応では，疼痛が最も頻度が高かった（肺がん患者 72%，基礎疾患を有する者 78%, p=0.624）．1 回接種 48 時間以内の全身反応は，全体で肺がん患者 42%, 基礎疾患を有する者 47% であった（p=0.666）．1 回接種後の全身反応としては，筋肉痛（肺がん患者 25% vs 基礎疾患を有する者 32%, p=0.477）や倦怠感（肺がん患者 19% vs 基礎疾患を有する者 19%, p=1.000）の頻度が高かった．2 回接種後の副反応については，48 時間以内の痒みが基礎疾患を有する者で多かったことを除いては，いずれも有意差を認めなかった．局所反応（48 時間以内）は全体として 1 回目より増えていた（肺がん患者 83%, 基礎疾患を有する者 84%, p=1.000）．全身反応（48 時間以内）も全体として 1 回目より増加していた（肺がん患者 65%，基礎疾患を有する者 68%，p=1.000）．特に，発熱（肺がん患者 27%, 基礎疾患を有する者 19%, p=0.454），倦怠感（肺がん患者 36%，基礎疾患を有する者 43%, p=0.516），筋肉痛（肺がん患者 26%，基礎疾患を有する者 38%, p=0.259）の頻度が高かった．多くは，日常生活には影響を認めず，軽症例であった．

D. 考察

今回ワクチン 1 回接種後，2 回接種 4 週後の新型コロナウイルスワクチンの免疫原性と安全性を評価した，肺がん患者においても，GMT の有意な上昇を認めたが，基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると，GMT は有意に低かった．多変量解析においても，新型コロナウイルスワクチン接種の抗体保有に対する調整 OR は，肺がん患者で有意に低下した．化学療法の内容別の解析では，殺細胞薬投与中の肺がん患者で調整 OR は有意に低下した．また，肺がん患者において，基礎疾患を有する者と比較して，副反応の増加は認めなかった．

海外の先行研究では，固形がん患者における 2 回目接種後の免疫原性について，50AU/mL 以上をカットオフ値とした場合は，90% の sP が得られたと報告されている[11]．本研究でも，肺癌患者において 50AU/mL 以上をカットオフとした場合，98% の抗体保有率を認めた．840AU/mL 以上をカットオフとした場合も，72% の sP を認めた．

しかし，固形がん患者では，健常者より 2 回接種後の抗体価は低いと報告されている[11]．本研究

でも，基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較して，肺がん患者では，層別解析でGMTは有意に低く，高力価の指標である840AU/mL以上，4160AU/mL以上をカットオフとした抗体保有に対する有意な調整ORの低下を認めた．基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると，化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性は，不十分な可能性がある．

今後は，ワクチン2回接種半年後の抗体価，ワクチン2回接種半年間の発病状況についても評価する予定である．

E. 結論

化学療法中の肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種は，有意な抗体上昇を認め，安全性も許容されるものと考えられた．ただし，基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると，化学療法中の肺がん患者の免疫原性は不十分な可能性がある．

参考文献

1）Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-733.

2）The Lancet O. COVID-19: global consequences for oncology. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):467.

3）Desai A, Gupta R, Advani S, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta‐analysis of cohort studies. *Cancer*. 2021;127(9):1459-1468.

4）Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335-337.

5）Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783-791.

6）Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA oncology*. 2020.

7）Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020;383(27):2603-2615.

8）Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2021;384(5):403-416.

9）Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.

10）Ribas A, Sengupta R, Locke T, et al. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discovery*. 2021;11(2):233-236.

11）Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021;7(8):1133.

12）Di Noia V, Pimpinelli F, Renna D, et al. Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine BNT162b2 for Patients with Solid Cancer: A Large Cohort Prospective Study from a Single Institution. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(24):6815-6823.

13）Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2021;27(6):981-984.

14）U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 12282021 https://www.fda.gov/media/141477/download.

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.　知的財産の出願・登録状況

1.　特許取得

なし

2.　実用新案登録

なし

3.　その他

なし

表1 特性比較

	肺がん患者 (N=53)	基礎疾患を有する者 (N=38)	P値*
年齢，歳 （平均値±SD）	73.1 (7.9)	71.2 (7.5)	0.242
男性	28 (53)	15 (40)	0.287
アレルギー歴	15 (28)	12 (32)	0.817
Performance status			
1	43 (81)	31 (82)	0.627
2	8 (15)	7 (18)	
3	2 (4)	0 (0)	
基礎疾患			
高血圧	31 (59)	17 (45)	0.210
糖尿病	13 (25)	10 (26)	1.000
脂質異常症	18 (34)	13 (34)	1.000
脳卒中	4 (8)	5 (13)	0.483
心疾患	9 (18)	4 (11)	0.384
呼吸器疾患（肺がんを含む）	53 (100)	37 (97)	1.000
消化器疾患	5 (9)	7 (19)	0.214
肝疾患	8 (15)	4 (11)	0.755
腎疾患	5 (9)	2 (5)	0.695
神経筋疾患	1 (2)	2 (5)	0.569
肺がんの組織型			
腺癌	44 (83)		
扁平上皮癌	4 (8)		
小細胞癌	5 (9)		
肺がんの病期			
Stage 3	10 (19)		
Stage 4	30 (57)		
Relapse after surgery	13 (25)		
化学療法（1回目ワクチン接種時）			
投与ライン			
1st	34 (60)		
2nd	15 (28)		
3rd	4 (8)		
4th 以降	2 (4)		
内容			
殺細胞薬	13 (15)		
二剤（プラチナ系含む）	8 (11)		
単剤	6 (11)		
分子標的薬	20 (38)		
殺細胞薬＋免疫チェックポイント阻害薬	8 (15)		
免疫チェックポイント阻害薬	11 (21)		
血管新生阻害薬併用	7 (11)		

*年齢以外は，患者数 (%) で表示． †p値の算出にはStudent t-test, Fisher’s exact testを適切に使用．

表2 新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

	N	幾何平均抗体価 ワクチン接種前 (S0)	幾何平均抗体価 ワクチン1回接種後(S1)	幾何平均抗体価 ワクチン2回接種後(S2)	平均上昇倍数 (S1/S0))	平均上昇倍数 (S2/S0)	ワクチン1回接種後 (S1) ≥50 n (%)	ワクチン1回接種後 (S1) ≥840 n (%)	ワクチン1回接種後 (S1) ≥4160 n (%)	ワクチン2回接種後 (S2) ≥50 n (%)	ワクチン2回接種後 (S2) ≥840 n (%)	ワクチン2回接種後 (S2) ≥4160 n (%)
全体	91	3	54	2236	19 (p<0.001)	794 (p<0.001)	49 (54)	2 (2)	0	90 (99)	72 (79)	36 (40)
年齢												
<70	24	2	69	2937	34 (p<0.001)	1484 (p<0.001)	17 (71)	1 (4)	0 (0)	24 (100)	21 (88)	11 (46)
70-75	34	4	61	2316	17 (p<0.001)	633 (p<0.001)	21 (62)	1 (3)	0 (0)	34 (100)	26 (77)	12 (35)
≥75	33	3	39	1771	14 (p<0.001)	637 (p<0.001)	11 (33)	0 (0)	0 (0)	32 (97)	25 (76)	13 (39)
		p=0.693	p=0.130	p=0.221	p=0.183	p=0.135	p=0.010	p=0.726	NA	p=0.626	p=0.497	p=0.740
性別												
男性	43	3	36	1908	12 (p<0.001)	612 (p<0.001)	19 (44)	2 (5)	0 (0)	42 (98)	34 (79)	14 (33)
女性	48	3	78	2580	30 (p<0.001)	1002 (p<0.001)	30 (63)	0 (0)	0 (0)	48 (100)	38 (79)	22 (46)
		p=0.373	p=0.048	p=0.184	p=0.019	p=0.099	p=0.095	p=0.221	NA	p=0.473	p=1.000	p=0.207
基礎疾患												
基礎疾患を有する者	38	3	121	3472	11 (p<0.001)	621 (p<0.001)	29 (76)	1 (3)	0 (0)	38 (100)	34 (90)	21 (55)
肺がん患者	53	3	30	1632	39 (p<0.001)	1120 (p<0.001)	20 (38)	1 (2)	0 (0)	52 (98)	38 (72)	15 (28)
		p=0.141	p<0.001	p=0.005	p=0.003	p=0.093	p<0.001	p=1.000	NA	p=1.000	p=0.065	p=0.016

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon Signed-Rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage testを適切に使用
†抗体価は幾何平均抗体価（AU/mL）で表示

表3 化学療法の内容別に評価した新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

	N	幾何平均抗体価 ワクチン接種前 (S0)	幾何平均抗体価 ワクチン1回接種後(S1)	幾何平均抗体価 ワクチン2回接種後(S2)	平均上昇倍数 (S1/S0))	平均上昇倍数 (S2/S0)	ワクチン1回接種後 (S1) ≥ 50 n (%)	ワクチン1回接種後 (S1) ≥ 840 n (%)	ワクチン1回接種後 (S1) ≥ 4160 n (%)	ワクチン2回接種後 (S2) ≥ 50 n (%)	ワクチン2回接種後 (S2) ≥ 840 n (%)	ワクチン2回接種後 (S2) ≥ 4160 n (%)
基礎疾患を有する者	38	3	121	3472	39 (p<0.001)	1120 (p<0.001)	29 (76)	1 (3)	0 (0)	38 (100)	34 (90)	21 (55)
肺がん患者（殺細胞薬）	14	3	13	818	5 (p=0.005)	280 (p<0.001)	3 (21)	0 (0)	0 (0)	13 (93)	8 (57)	1 (7)
肺がん患者（分子標的薬）	20	2	59	1583	24 (p<0.001)	646 (p<0.001)	12 (60)	0 (0)	0 (0)	20 (100)	14 (70)	6 (30)
肺がん患者（殺細胞薬＋免疫チェックポイント阻害薬）	8	2	48	2467	22 (p=0.015)	1147 (p<0.001)	4 (50)	1 (13)	0 (0)	8 (100)	6 (75)	3 (38)
肺がん患者（免疫チェックポイント阻害薬）	11	3	18	3074	6 (p=0.007)	1019 (p<0.001)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	10 (91)	5 (46)
		p=0.481	p<0.001	p=0.006	p=0.003	p=0.145	p<0.001	p=0.411	NA	p=0.363	p=0.064	p=0.019

*p値の算出にはWilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon Signed-Rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage testを適切に使用
†抗体価は幾何平均抗体価（AU/mL）で表示

表4 新型コロナウイルワクチン接種後の抗体保有に対する調整オッズ比

	N	ワクチン1回接種後 (S1) ≥ 50 OR (95%CI)	P値	≥ 840 OR (95%CI)	P値	≥ 4160 OR (95%CI)	P値	ワクチン2回接種後 (S2) ≥ 50 OR (95%CI)	P値	≥ 840 OR (95%CI)	P値	≥ 4160 OR (95%CI)	P値
基礎疾患													
基礎疾患を有する者	38	1		1		1		1		1		1	
肺がん患者	53	0.20 (0.08-0.55)	0.002	0.46 (0.02-9.15)	0.607	1.00 (0.00-Inf)	1.000	0.00 (0.00-Inf)	0.999	0.27 (0.08-0.93)	0.038	0.30 (0.12-0.76)	0.011
基礎疾患													
基礎疾患を有する者	38	1		1		1		1		1		1	
肺がん患者（殺細胞薬）	14	0.07 (0.01-0.37)	0.002	0.00 (0.00-Inf)	0.999	1.00 (0.00-Inf)	1.000	0.00 (0.00-Inf)	0.999	0.10 (0.02-0.55)	0.009	0.06 (0.01-0.54)	0.012
肺がん患者（分子標的薬）	20	0.50 (0.14-1.72)	0.270	0.00 (0.00-Inf)	0.998	1.00 (0.00-Inf)	1.000	1.28 (0.00-Inf)	1.000	0.29 (0.07-1.25)	0.096	0.31 (0.09-1.03)	0.056
肺がん患者（殺細胞薬＋免疫チェックポイント阻害薬）	8	0.26 (0.05-1.39)	0.114	1.78 (0.07-48.50)	0.732	1.00 (0.00-Inf)	1.000	0.69 (0.00-Inf)	1.000	0.28 (0.04-2.06)	0.211	0.47 (0.09-2.34)	0.353
肺がん患者（免疫チェックポイント阻害薬）	11	0.04 (0.00-0.41)	0.006	0.00 (0.00-Inf)	0.999	1.00 (0.00-Inf)	1.000	3.63 (0.00-Inf)	1.000	1.13 (0.10-12.60)	0.924	0.672 (0.016-2.90)	0.595

*P値の算出には多変量ロジスティック回帰分析（年齢，性別，基礎疾患で調整）を使用
†OR, odds ratio; CI, confidence interval

表5 副反応

	ワクチン1回接種後						ワクチン2回接種後					
	48時間以内			48時間～1週間以内			48時間以内			48時間～1週間以内		
	肺がん患者 % (n/N)	基礎疾患を有する者 % (n/N)	P値	肺がん患者 % (n/N)	基礎疾患を有する者 % (n/N)	P値	肺がん患者 % (n/N)	基礎疾患を有する者 % (n/N)	P値	肺がん患者 % (n/N)	基礎疾患を有する者 % (n/N)	P値
眼・呼吸器症状												
全体	15 (8/53)	14 (5/37)	1.000				19 (10/53)	19 (7/37)	1.000			
眼の充血	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000				2 (1/53)	3 (1/37)	1.000			
顔面浮腫	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000				2 (1/53)	3 (1/37)	1.000			
呼吸器症状	15 (8/53)	16 (6/38)	1.000				17 (9/53)	21 (8/37)	0.786			
局所反応												
全体	79 (42/53)	81 (30/37)	1.000	19 (10/52)	19 (7/37)	1.000	83 (44/53)	84 (31/37)	1.000	42 (22/52)	41 (15/37)	1.000
発赤	8 (4/53)	8 (3/37)	1.000	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000	9 (5/53)	16 (6/37)	0.349	9 (5/53)	19 (3/37)	0.220
腫脹	15 (8/53)	19 (7/37)	0.775	6 (3/53)	5 (2/37)	1.000	21 (11/53)	32 (12/37)	0.229	19 (10/53)	16 (6/37)	0.787
硬結	8 (4/53)	22 (8/37)	0.065	4 (2/53)	3 (1/37)	1.000	11 (6/53)	27 (10/37)	0.091	9 (5/53)	16 (6/37)	0.349
疼痛	72 (38/53)	78 (29/37)	0.624	19 (10/53)	14 (5/37)	0.576	78 (41/53)	81 (30/37)	0.795	28 (15/53)	32 (12/37)	0.816
痒み	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	4 (2/53)	5 (2/37)	1.000	8 (4/53)	24 (9/37)	0.034	11 (6/53)	16 (6/37)	0.541
熱感	26 (14/53)	27 (10/37)	1.000	8 (4/53)	3 (1/37)	0.645	23 (12/53)	43 (16/37)	0.063	15 (8/53)	19 (7/37)	0.775
全身反応												
全体	42 (22/53)	47 (17/36)	0.666	25 (13/53)	9 (3/34)	0.090	65 (34/52)	68 (25/37)	1.000	35 (18/51)	36 (13/36)	1.000
発熱	15 (8/53)	14 (5/36)	1.000	6 (3/53)	0 (0/34)	0.277	27 (14/52)	19 (7/37)	0.453	14 (7/51)	9 (3/37)	0.510
倦怠感	19 (10/53)	19 (7/37)	1.000	11 (6/53)	8 (3/37)	0.732	36 (19/53)	43 (16/37)	0.516	21 (11/53)	24 (9/37)	0.798
筋肉痛	25 (13/53)	32 (12/37)	0.477	8 (4/53)	8 (3/37)	1.000	26 (14/53)	38 (14/37)	0.259	8 (4/53)	16 (6/37)	0.307
関節痛	8 (4/53)	8 (3/37)	1.000	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	15 (8/53)	8 (3/37)	0.515	4 (2/53)	8 (3/37)	0.398
頭痛	4 (2/53)	13 (5/37)	0.119	4 (2/53)	8 (3/37)	0.398	13 (7/53)	16 (6/37)	0.765	4 (2/53)	8 (3/37)	0.398
悪寒	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000	15 (8/53)	5 (2/37)	0.188	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000
嘔気	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000
下痢	2 (1/53)	5 (2/37)	0.566	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	8 (4/53)	5 (2/37)	1.000	9 (5/53)	0 (0/37)	0.075
皮疹	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	4 (2/53)	3 (1/37)	1.000	6 (3/53)	3 (1/37)	0.641

*P値の算出にはFisher's exact testを使用

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

移植後患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

研究分担者　江川　裕人　東京女子医科大学　消化器・一般外科
研究分担者　湯沢　賢治　国立病院機構　水戸医療センター臓器移植外科
研究協力者　海上　耕平　東京女子医科大学　移植管理科
研究協力者　石田　英樹　東京女子医科大学　移植管理科
研究協力者　服部　英敏　東京女子医科大学　循環器内科
研究協力者　布田　伸一　東京女子医科大学　循環器内科
研究協力者　森　　友実　東京女子医科大学糖尿病センター
研究協力者　馬場園哲也　東京女子医科大学糖尿病センター
研究協力者　尾本　和也　ときわ会余丁町クリニック・院長
研究協力者　中島　大輔　京都大学医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学
研究協力者　伊達　洋至　京都大学医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学
研究協力者　伊藤　孝司　京都大学医学部附属病院　肝胆膵・移植外科
研究協力者　波多野悦郎　京都大学医学部附属病院　肝胆膵・移植外科
研究協力者　今村　亮一　大阪大学大学院医学系研究科　泌尿器科学
研究協力者　戸田　宏一　大阪大学大学院医学系研究科　心臓血管外科
研究協力者　久保田　香　大阪大学医学部附属病院移植医療部
研究協力者　高原　史郎　関西メディカル腎移植クリニック
研究協力者　客野　宮治　愛仁会高槻病院　腎移植科
研究協力者　吉川美喜子　京都府立医科大学　移植・一般外科

研究要旨

臓器移植後患者641名（腎移植:479名　肝移植:51名　心移植:54名　肺移植:20名　膵腎同時移植:37名 平均年齢 53.7歳）を対象として、COVID-19ワクチン接種前、接種１回目投与後３週間（２回目接種１週間前）、２回目接種１か月後、半年後、１年後、２年後の計６回検体を採取し、SARS-C0V-2 Nucleocapsid 抗体価と SARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、及び自記式質問票を用いてCOVID-19ワクチン接種後の副反応（局所反応、全身反応）の有無や種類を調査した。

SARS-CoV-2 S-protein 抗体価は、２回目接種３カ月後をピークに低下する傾向にあった。感染歴のない移植後患者の抗体価は、非移植者の抗体価に比して明らかに低値であった。また臓器別に見ると、心移植、肝移植後患者は抗体価が高値を示す傾向にあった。また臓器別でも測定施設によって抗体価の推移の傾向が異なり、免疫抑制薬のレジュメの差異が抗体価に影響していると考えられる。いずれの測定タイミングにおいても抗体価の推移は男女で有意な差は認められなかったが、40歳以上の患者のワクチン接種３カ月後の抗体価は有意に低値であった（P=0.038）。

また、抗体陽性率も抗体価と同様に接種３カ月後がピークで、以後漸減する傾向にあった。肺移植、膵腎同時移植の患者は抗体獲得率が低かった。今後、抗体価推移と免疫抑制療法との関連、ワクチンによるT細胞性拒絶・抗体関連拒絶への影響を検証する。

A. 研究目的

東京女子医科大学、ときわ会余丁町クリニック、京都大学、大阪大学、京都府立医科大学、関西メディカル腎移植クリニック、愛仁会高槻病院に通院している臓器移植後（腎臓移植、肝臓移植 /肝腎同時移植/ 肝移植後腎移植、心臓移植、膵移植 /膵腎同時移植/ 腎移植後膵移植、肺移植）に CCOVID-19 ワクチン接種を行う患者で、試料提供機関で、タンパク質検査等に同意を得られた患者、同意取得時年齢 18 歳以上、臓器移植後 1 年経過した患者を対象に COVID-19 ワクチン接種前後の抗体価を測定し免疫原性を評価するとともに、接種後の健康観察からワクチンの副反応や COVID-19 発症の有無を観察し、臨床的効果を検証した（2021-2022 シーズン、前向きコホート研究）。

B. 研究方法

対象は上記施設に通院中の 641 名（男性：380 名　女性：234 名（未記入 27 名）腎移植：479 名　肝移植：51 名　心移植：54 名　肺移植：20 名　膵腎同時移植：37 名　平均年齢 53.7 歳 ）である。COVID-19 ワクチン接種前、接種 1 回目投与後 3 週間（2 回目接種 1 週間前）、2 回目接種 1 か月後、半年後、1 年後、2 年後の計 6 回検体を採取し、SARS-C0V-2 Nucleocapsid 抗体価と SARS-CoV-2 S-protein 抗体価の測定、及び自記式質問票を用いて COVID-19 ワクチン接種後の副反応（局所反応、全身反応）の有無や種類を調査した。患者の年齢、性別、家族歴などの患者基本情報、疾患名、手術名など患者背景、COVID-19 ワクチン接種後の新型コロナウイルス感染症の有無、抗ドナー抗体検査結果、拒絶反応の有無、移植臓器の機能障害の有無などを診療録から情報を収集し利用した。主要評価項目は SARS-CoV-2 S-protein 抗体価の推移、COVID-19 ワクチン副反応の有無、COVID-19 関連症状の有無、ワクチン接種による免疫能賦活の評価とし、Antibody Efficacy（接種後の抗体価が防御レベルに達しない者と達した者の間で発病率を比較する）などを用いて解析した。

なお、患者の同意の取得は、試料提供機関の担当医師が研究の開始に先立ち患者用説明文書を示しながら説明し、文書による研究参加の同意を得た。

本研究は採血等、通常の診療範囲で実施し、採血については臨床上必要な際に採取される末梢血に上乗せして提供していただくため、採血による痛みは伴うが、研究参加のためのそれ以上の新たな苦痛や不利益はほぼないと考えた。また個人情報管理者を置き試料の匿名化を行うとともに個人情報を厳重に管理・保管し、試料提供者のプライバシーを保護した。

C. 研究結果

619 名、2488 検体の SARS-CoV-2 S-protein 抗体価を評価した。2021 年 12 月 31 日までに 9 名が COVID-19 に罹患し、そのうち 6 名がワクチン接種前、2 名が 2 回目ワクチン接種前、1 名が 2 回のワクチンを接種後に罹患した。

SARS-CoV-2 S-protein 抗体価は、2 回目接種 3 カ月後をピークに低下する傾向にあった。一方で感染歴のある患者の抗体価は 2 回目接種 1 カ月後がピークだった（図 1 a,b）。感染歴のない移植後患者の抗体価は、非移植者の抗体価に比して明らかに低値であった。また臓器別に見ると、心移植、肝移植後患者は抗体価が高値を示す傾向にあった（図 2）また臓器別でも測定施設によって抗体価の推移の傾向が異なり、免疫抑制薬のレジュメの差異が抗体価に影響していると考えられる（図 3）いずれの測定タイミングにおいても抗体価の推移は男女で有意な差は認められなかったが、40 歳以上の患者のワクチン接種 3 カ月後の抗体価は有意に低値であった（P=0.038）。

また、抗体陽性率も抗体価と同様に接種 3 カ月後がピークで、以後漸減する傾向にあった。肺移植、膵腎同時移植の患者は抗体獲得率が低かった（表 1）。

D. 考察

臓器移植後患者の COVID-19 ワクチン接種後の推移を調査した。臓器移植後患者は非移植者に比して明らかに SARS-CoV-2 S-protein 抗体価が低値で推移することが明らかになった。一般的にはワクチン接種 1 カ月後をピークに以後は抗体価が漸減するとされているが（Emerging Microbes & Infections 2021, VOL. 10 https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1953403）本研究では 3 カ月後がピークであった。これは免疫抑制薬服用が関与している可能性が高いが、本研究では臓器間でも抗体価や抗体陽性率に差異があり、臓器そのものの影響の可能性もある。代謝拮抗薬（ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ミゾリビンなど）が抗体産生能に影響する

と考えられているが、今後さらなる検証が必要である。高齢者は抗体価が低下するのは一般的に言われている通りである。

ワクチン接種後に感染した患者は3名おり、いずれも軽症で推移している。今後第6波の影響も含め、Antibody efficacy の評価を行う。また免疫抑制下でもより高い抗体価、抗体陽性率を獲得するために効果的なワクチンスケジュールを検証し、今後臓器移植患者を含め免疫抑制下にある患者に対するワクチン計画を立案する。

E. 結論

臓器移植後患者の COVID-19 ワクチン接種後の推移を調査した。抗体価、抗体価のピークや抗体獲得の経過は非移植者と異なることが明らかになった。3回目ワクチン接種後の抗体価も合わせてさらなる検証を進め、COVID-19 ハイリスクと言われる臓器移植患者を含め免疫抑制下にある患者に対するワクチン計画を立案する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

1）吉川美喜子、新型コロナウイルス感染症下における移植医療、第47回日本臓器保存生物医学会（2021年11月11-12日、東京）

2）海上耕平、腎移植後患者に対する COVID-19 ワクチン抗体獲得性について、第55回日本臨床腎移植学会（2022年2月23-25日、東京（Web 開催））

3）吉川美喜子、コロナ禍の腎移植と免疫抑制薬、第55回日本臨床腎移植学会（2022年2月23-25日、東京（Web 開催））

4）中島大輔、第39回日本呼吸器外科学会学術集会、肺移植患者に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性、（2022年5月20-21日、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

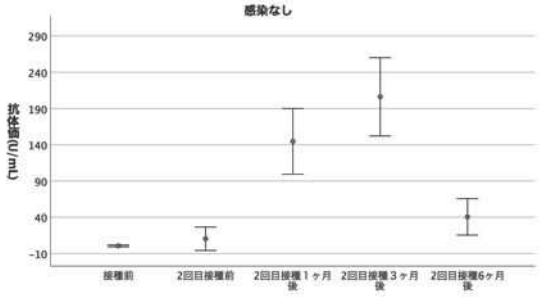


図 1a　SARS-CoV-2 S-protein 抗体価（感染なし）

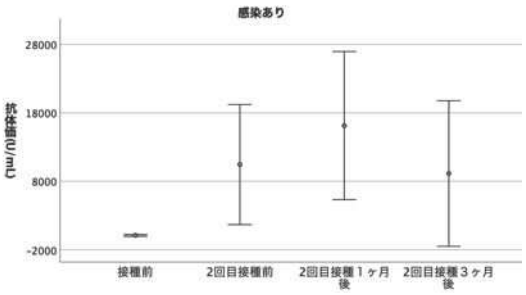


図 1b SARS-CoV-2 S-protein 抗体価（感染あり）

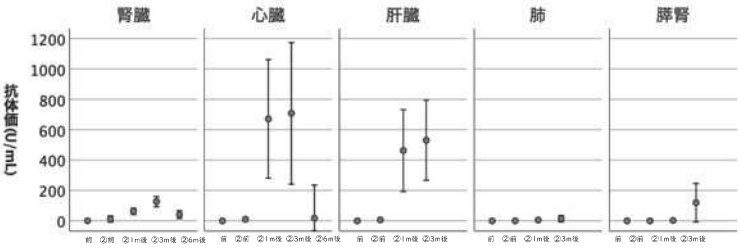


図 2　臓器別 SARS-CoV-2 S-protein 抗体価

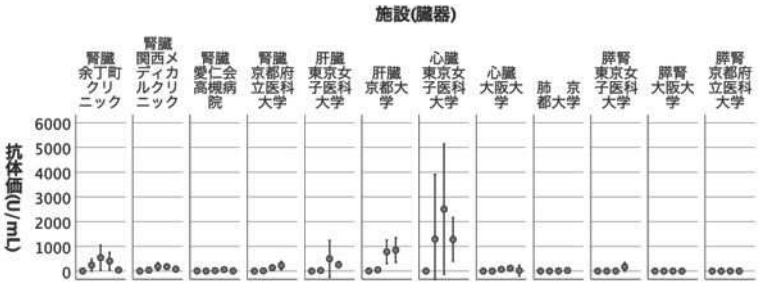


図 3　施設別の SARS-CoV-2 S-protein 抗体価

表 1　各臓器・施設の抗体陽性率の推移

施設・臓器	2回目接種前	2回目接種1ヶ月後	2回目接種3ヶ月後	2回目接種6ヶ月後
余丁町クリニック	11/243 (4.5%)	84/241 (34.8%)	147/227 (64.8%)	23/39 (59.0%)
関西メディカル病院	9/124 (7.3%)	48/124 (38.7%)	77/119 (64.7%)	9/14 (64.3%)
愛仁会高槻病院	4/68 (5.9%)	19/68 (27.9%)	39/63 (61.0%)	7/16 (43.8%)
京都府立医科大学 腎	5/19 (26.3%)	19/27 (70.3%)	20/24 (83.3%)	1/1 (100.0%)
東京女子医大　心臓	11/24 (45.8%)	23/26 (88.5%)	23/25(96.0%)	未
大阪大学　心臓	4/26 (15.4%)	16/27 (59.3%)	18/24 (74.0%)	1/2 (50.0%)
京都大学　肝臓	13/27 (44.4%)	23/29 (79.3%)	24/25 (96.0%)	未
東京女子医大　肝臓	4/19 (21.1%)	17/19 (89.5%)	17/17 (100.0%)	未
京都大学　肺	1/18 (5.5%)	4/18 (22.2%)	4/11 (36.4%)	未
東京女子医大　膵腎	0/17 (0%)	4/15 (26.7%)	11/15 (73.3%)	未
大阪大学　膵腎	0/8 (0%)	3/35(60.0%)	0/2(0%)	未
京都府立医科大学 膵腎	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2(0%)	未

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

炎症性腸疾患における抗新型コロナウイルス抗体と免疫修飾的治療との関連の検討

研究協力者　渡辺　憲治　兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科

研究要旨

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症（COVID-19）は世界を震撼させ、診療体制を大きく損なわせた。潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患（IBD）では、既存治療のステロイドや免疫調節剤に加え、抗 TNFα抗体製剤、抗 IL-12/23p40抗体製剤、抗α４β７インテグリン抗体製剤、Janus Kinase 阻害剤など作用機序の異なる新規薬剤が近年承認されたが、そうした薬剤の単剤ないし複合による治療を受けている患者の COVID-19に対する感染や重症化のリスクは不明な点が多く、更に COVID-19に対する対策は長期化が懸念されている。本研究では IBD 専門診療を行う阪神地域４施設（兵庫医科大学、大阪市立大学、大阪医科大学、西下胃腸病院）における炎症性腸疾患患者および対照群の、2021年の SARS-CoV-2 に対する抗体検査により、無症候患者を含めた感染率と各種治療内容、疫学的因子との関連等を検討し、SARS-CoV-2 に対する IBD 治療戦略に寄与することを目的として行う。

軽微な侵襲を伴う多施設共同前向き介入研究で、目標症例数は IBD 患者1000例、対象群50例にて、以下の項目の調査を行う。

①臨床背景（疾患名、年齢、性別、罹病期間、罹患範囲、疾患活動性、既往歴、合併症、生活歴、既往歴、治療歴、手術歴、検体採取日、BCG ワクチン接種歴など）
②血液検査結果や胸部 CT、胸部 X 線など画像診断結果
③ SARS-CoV-2 に対する total Ig 抗体価
④COVID-19に関連する発熱、咳嗽、頭痛、関節痛、下痢、嗅覚障害、味覚障害などの症状や発症率、重篤度、治療内容
⑤SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査施行例における検査結果
⑥抗体価測定に用いる検体採取後の観察期間における COVID-19発症例では、上記項目の再調査を行う
⑦抗体価測定に用いる検体採取後の観察期間における SARS-CoV-2 ワクチン接種歴

A.　研究目的

免疫修飾的治療を受けることが多い IBD 患者の新型コロナ感染症発症率や抗新型コロナウイルス抗体価と、治療内容や臨床背景等との関連を検討し、コロナ禍における IBD 診療戦略の適正化に寄与する。

B.　研究方法

1）潰瘍性大腸炎, クローン病, ベーチェット病、IBD unclassified など広義の IBD 患者群および非 IBD 患者による対照群を対象とする。
2）採血検体により SRL 社を通じて、SARS-CoV-2 に対する total Ig 抗体価（ロッシュ社製 Elecsys Anti-SARS-CoV-2）や IgA を測定する。
3）調査項目と上記測定結果の関連を解析する。

（倫理面への配慮）

1）本研究に係わるすべての研究者は，「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究実施に係る試料・情報を取扱う際は，研究独自の番号を付して管理し，研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は，氏名，生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

2） 共同研究施設が試料・情報を研究事務局（兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科）に送付する場合はこの番号を使用し，研究対象者の氏名，生年月日などの情報が院外に漏れないよう十分配慮する。

3） IBD 患者は本研究のためだけに新たな採血を行うのでなく、通常診療で必要な採血時に本研究の採血も行う。

UMIN000040838

C. 研究結果

IBD 患者群：409例

クローン病	258例（63.1%）
潰瘍性大腸炎	141例（34.5%）
その他	10例
Infliximab	327例（80.0%）
Vedolizumab	70例（17.1%）
その他	12例
免疫調節剤（併用）	192例（46.9%）
F/M	110/299
年齢	42.0歳（15-83）
現在喫煙	66例（16.1%）
過去喫煙	105例（25.7%）
喫煙歴無	238例
喘息	26例（6.4%）
糖尿病	9例（2.2%）
心疾患	6例（1.5%）
悪性疾患既往	13例（3.2%）
COVID-19検査歴	79例（19.3%）
PCR	46例
抗原検査	23例
抗体検査	4例
不明	6例
COVID-19既往	10例（2.4%）
COVID-19 vaccination	90例（22.0%）
Pfizer	72例
Moderna	18例

抗体陽性率（抗 SARS-CoV-2 N 蛋白 total Ig 抗体）

7例（1.7%）

11.6 U/mL（1.69-32.6）

D. 考察

抗体陽性例について

1） 海外と比べ低陽性率（1.7%）

2） 全例男性

3） 年齢25歳（15-58）：全例ワクチン未接種
社会的活動性が高い年齢層

4） 6/7例が免疫抑制的治療（infliximab, thiopurine）

5） COVID-19既往と抗体価の関連無：免疫抑制的治療による低下か陽性例が少数で、治療内容などの背景因子との関連の検討は困難であり、アジアの類似研究の既報もあるため、検討を要する。

E. 結論

IBD 患者の抗 SARS-CoV-2 N 蛋白 total Ig 抗体による抗体陽性率は低率で、陽性例は全例、男性で新型コロナワクチン未接種であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

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

日本人炎症性腸疾患患者における COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と安全性の検討によるワクチン接種の適正化：多施設共同前向き研究（J-COMBAT）

研究協力者　渡辺　憲治　兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科

研究要旨

本邦の炎症性腸疾患（IBD）患者は増加し続け、その治療は新規免疫修飾的治療薬の登場もあり、予後改善が実現されてきている。免疫修飾的治療は、抗 TNF-α抗体製剤投与時の非典型的結核や高齢患者の日和見感染など注意を要する。またインフルエンザワクチン接種の免疫応答は高齢者や免疫修飾的治療によって低下することを報告してきた。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの打開のため、mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンなど新たな機序のワクチンが急速に開発され、国内でも接種開始が目前となっているが、その有効性や安全性には不明な点が多い。高齢 IBD 患者や免疫修飾的治療が COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答を低下させないか、また副反応など安全性のデータが希求されている。こうした検討は、疾患特異性や人種差の観点から本邦での速やかな研究が必要である。

国内39施設で診療している IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）患者および対照群を対象とし、COVID-19 ワクチン接種に対する有効性（免疫応答）と副反応など安全性に関する検討を行う。軽微な侵襲を伴う多施設共同前向き観察研究で、検体採取は2021年～2022年である。

目標症例数は、

IBD 患者群：600例

対照（healthy control）群：150名

観察項目は、

①臨床背景、②血液検査結果、③ COVID-19 発症例における情報、

④接種した COVID-19 ワクチンに関する情報、

⑤ SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体価と免疫応答（GMT、抗体陽転率、抗体保有率）

⑥ COVID-19 ワクチン接種による有害事象、副反応

⑦ COVID-19 ワクチン接種後の有害事象や副反応例における、アレルギー歴や過去のワクチン接種における有害事象歴、副反応歴

など。

主要評価項目は IBD 患者におけるワクチン接種に対する免疫応答と安全性で、3回目ワクチン接種にも対応した検体採取を行う。

A.　研究目的

免疫修飾的治療を受ける頻度が高い本邦 IBD 患者において、COVID-19 ワクチン接種に対する有効性（免疫応答）と副反応など安全性に関するデータを速やかに集積、解析し、IBD 患者における COVID-19 ワクチン接種の適正化に寄与する。

B.　研究方法

選択基準：自身の意思で COVID-19 ワクチン接種を希望する IBD 患者（潰瘍性大腸炎、クローン病）や健常対照者

除外基準：活動性 COVID-19 患者、COVID-19 ワクチン未接種の患者（人）、12歳未満の患者（人）

評価方法：同意取得後に抗体価測定のための採血を行う。抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中

央測定し、EDCにてデータ集積を行う。

評価時期：①１回目ワクチン接種前、②２回目ワクチン接種前（－１週）、③２回目ワクチン接種４週後（±１週）、④２回目ワクチン接種３ヶ月後（±１ヶ月：１回のみ接種の場合は１回目接種の３ヶ月±１ヶ月後）、⑤２回目ワクチン接種６ヶ月後（±１ヶ月：１回のみ接種の場合は１回目接種の６ヶ月±１ヶ月後）、⑥２回目ワクチン接種12ヶ月後（±１ヶ月：１回のみ接種の場合は１回目接種の12ヶ月±１ヶ月後）の６回、採血による検体採取を行う。

２回目接種後12ヶ月間、COVID-19感染と安全性に関する調査を行う。

３回目以降の追加ワクチン接種に対し、下記の採血による検体スケジュールに上書き変更する。

Ⓐ追加接種前（－２週）、Ⓑ追加接種４週後（±１週）、Ⓒ追加接種３ヶ月後（±１ヶ月）、Ⓓ追加接種６ヶ月後（±１ヶ月）、Ⓔ追加接種12ヶ月後（±１ヶ月）

（倫理面への配慮）

本臨床研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省）、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して施行される。実施者は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で、被験者の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

本研究で採取した各施設の血液検体は株式会社エスアールエル、H.U.フロンティア株式会社（株式会社エスアールエルの営業受任会社）、或いはMed-Link Consulting、アポプラスステーション株式会社を介して、福山臨床検査センターに集積される。送付する際には、対応表を用い匿名化した状態で送付する。

C. 研究結果

登録症例数：

対照群：	203例
ＩＢＤ患者群：	679例

現在、２回目接種３ヶ月後までのデータで論文作成をするため詳細な解析中である。

D. 考察

短期間で非常に迅速に上記の症例の登録を得た。世界中に類似研究が存在するなかで、本邦の特定疾患医療費補助を背景に、種々の治療背景の患者を網羅的に登録することができた。一方、対照群を含め、背景にやや偏りがあり、慎重に統計解析を行う必要がある。

E. 結論

研究組織体制を確立し、短期間に目標症例数を上回る症例数を確保し、抗体価測定とEDCによるデータ集積を行っている。海外の類似研究に遅れを取らないよう、論文作成を急いで参りたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

European Crohn's and Colitis Organisation 2022

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

Pfizer 製ワクチン（BNT162b2）接種とみなし血中抗体価の推移

顧　　問　武内　可尚　医療法人慈恵会　中村病院・川崎市立川崎病院
研究協力者　陣内　陽介　医療法人慈恵会　中村病院
研究協力者　陣内　千粧　医療法人慈恵会　中村病院
研究協力者　瀬尾　美子　医療法人慈恵会　中村病院
研究協力者　松本こずえ　医療法人慈恵会　中村病院
中村病院職員一同

研究要旨

高知県西部の四万十市中村に位置する慈恵会中村病院の従業員（職員）24～84歳、130人（男22、女108）、65歳以上の外来患者47人（男18女29）、65歳以上の入所・入院患者80人（男29、女51）を対象に、新型コロナワクチンの効果を調査した。使用ワクチンは、Pfizer の BNT162b2 で、2021年4月19日から職員、入院群は4月28日から、そして外来群は5月6日以降ワクチン接種を開始した。採血は、ワクチン接種前、1回目接種3週後（2回目接種直前）、その3週後及び6か月後とした。12か月後の採血も了解を得ていた。血清は、毎回検査機関に送り、Roche Diagnostics の Alecsys 2 キットにより SARS-CoV-2 ウイルスのSタンパクに対する抗体を定量的に測定した。カットオフ値は、0.8U/ml、7月までは上限2500U/ml でカットした。ワクチンの副反応については、2回目接種の方が多かったが、3日以内に消失した。抗体反応は、年齢と逆相関し、若い人の多い職員群が他の2群より有意に高く、様々な基礎疾患を有する高齢の入院患者では、1回の接種では、全く抗体反応を認めない患者も43名（52%）いた。2回接種で、そのほとんどが抗体反応を認めたが、5例は有効とされるレベルに達しなかった。6か月後の抗体価の平均はピーク時→6か月後、職員・外来・入院、夫々1632→706，1291→303，530→113U/ml であった。この間、3人の職員が PCR(+) の人と接触機会があった。72歳の男性は、1回目接種の7日前の接触、34歳の看護師は定期受診の患者のバイタル測定時、28歳の受付係は、患者カードを渡す時の接触を認めた。いずれも発症しなかった。しかし、血中抗体価の動きから、2人の感染はあったと思われた。何倍の抗体価があれば、発症または感染防御できるものかについては、2021年12月下旬から3回目のワクチン接種（追加）がはじまったので不明である。これまでの所、Pfizer の BNT162b2 ワクチンの2回接種は、COVID-19の予防に有効である。

A.　研究目的

Pfizer 製（BNT162b2）ワクチンの新型コロナウイルス感染に対する有効性を調べる。その目的で、①医療従事者、②65歳以上の外来患者、及び③介護施設入所者と様々な疾患を持つ高齢入院患者の3群について、ワクチン接種前後の血中抗体価の消長を調べる。ワクチンの有効性は新型コロナウイルスに罹患した時の症状並びに抗体の変動を調べ、年齢や基礎疾患との違いの有無について調べる。

B.　研究方法

医療従事者（職員）には2021年4月19日から、65歳以上の外来患者には28日から、そして入所・入院患者には5月6日からワクチン接種を始めた。外部の委員も含めた院内倫理委員会で承認された研究目的と内容を書いた書類に賛同した人に自署を頂いた。途中で参加を止めても構わないこととした。血中抗体価は、Roche Diagnostics の Alecsys 2 キットにより、定量的に測定する。

医療従事者については、詳細なワクチン接種に伴う副反応を二週間にわたり記録してもらう。

採血は、1回目のワクチン接種の前、ワクチン接種3週後（2回目接種直前）、そしてその3週後、及び6か月後と12カ月後の原則5回とした。状況により、さらに一年間観察とした。

C. 研究結果

図1．職員130人（男22，女108）、外来患者47人（男18、女29）、入院患者80人（男29、女51）で平均年齢は病院職員では48歳、外来患者は77歳、入院患者は86歳であった。

図2．ワクチンの副反応については、病院職員の局所反応については特記すべきものは無く、全身反応については2回目接種の方が強く、130人中81人が倦怠感を、発熱については76人に認められた。何れも2日以内に消失した。発熱に関しては女性が59%、男性が45%であった。

図3．ワクチン接種後の年代別抗体価を示す。1回接種後、2回接種後、そして6か月後も血中抗体価は職員の方が高齢の患者群より高く、なかんずく20歳代が最も高く、一般的に年齢とは逆相関した。

図4

ワクチン接種後の抗体価を3群で比較した。入院患者の中に、抗体反応を認めない人が大勢いたが詳細は別に述べる．2回目接種までは抗体価の上限を2,500U/mlでカットしたが、6か月後には上限を設けなかった。接種1回目と2回目は3群間で平均抗体価に有意差を認め、6か月後は、職員群で706、外来患者群で303、入院患者群で113U/mlであった。

図5．入院患者の中で、1回目の接種で、抗体無反応だった43名の2回目接種後の抗体反応を示す。マイナスだった5名のうち、2名は死亡、1名はマイナスのまま、2名は陽性となったものの、全体的に低値であった。

図6．3群における接種6か月後の抗体価の動きを示した。6か月後に抗体の上昇を認めた入院患者がいた。その中の一人が入退院を繰り返していた。職員の中にも、6月のピーク時の値よりも11月～12月の6か月後の抗体価が高い人がいた。

図7．これは、入院患者のADL(日常生活動作）と抗体価の相関を見たものである。3回の接種とも、ADLとは明らかな相関は認められなかった。

図8．これは、84歳の病院職員の、新型コロナワクチン接種前から接種後毎月の血中抗体価を見たものである。1回目の接種で抗体価は4 U/mlと、職員の平均値88U/mlより低かった。これは高齢であることと持病の糖尿病のせいかもしれないが、2回目の接種で1,060U/mlまで上昇した（職員平均1,632U/ml)。しかし、2週後には650，1か月半後にはおよそ1/3にまで低下し、その後はわずかずつ減少したが、7か月後も250U/ml(職員平均抗体価706U/ml）の抗体レベルを維持していた。この時点で3回目のワクチン接種となった。

図9．先に述べたように、3人の病院職員が、SARS-CoV-2のPCR陽性の患者と接触した。第一例は、72歳の男性で、2021年4月12日と13日、お通夜と葬式の席で斜め隣の椅子に座った。無症状であったが、4日間仕事を休んだ。1回目のワクチン接種の丁度1週間前の出来事であった。ワクチン接種3週間後の抗体価が960U/mlと職員の平均抗体価88よりも1人だけずば抜けて高く、この男性の抗体価は、職員平均に組み込まないことにした。そして、2回接種後も4,000U/mlと高かった。2021年8月23日に接触した38歳の看護師は、定期受診で来院した36歳の男の患者の、血圧などバイタルを測定した。非常に汗をかいていたので、念のためSARS-CoV-2の迅速抗原検査（イムノエース・ネオ）を実施したところ、弱陽性であった。ついでPCRで陽性。この看護師の2回目接種後（6月3日）の抗体価は1,570U/mlで、患者と接触一週間後の値は337U/mlであった。本人も、同僚並びに家族も発病しなかった。3例目は、28歳の受付係で、8月23日、36歳の患者に保険証と病院カードを受け渡ししただけであったが、ピーク時（6月3日)2,600U/mlだった抗体価が接触一週間後（8月30日）に3,240U/mlに上昇していた。本人の迅速抗原検査は、陰性だったが、咳嗽が続くため仕事を休み、他院2か所でさらに抗原検査を受けたものの陰性であった。本人ならびに家族も発病していない。

図10．47歳の外来看護師は、1回目接種後（6月1日）の抗体価が989U/mlであったものが、6か月後に10,100U/mlと上昇した、この間、高知県では4波，5波のCOVID-19PCR陽性患者が認められたが、この看護師には、全く心当たりがなく、家族や同僚にも発症したものはいなかった。他にも抗体価の動きから、感染したと思われる職員や入院患者がいたが、発症はしなかった。

表1．ワクチン2回接種後も抗体価が0.8U/ml未満だった7名の病態の詳細である。下の2名は外

来患者。7名の内、5名は副腎皮質ホルモンを服用していた。そうでない患者2名は、ADLがC2であった。

表2．対象3群の性別、年齢、ワクチン接種後の抗体価などの詳細を示した。スタート時は、257名であったが、6か月後の採血が12月22日までに終了し、検討できたのは225名である。

D. 考察

平均年齢40代の病院従業員（職員）は、ワクチン接種後の抗体価は、1回接種後3週で平均88U/mlとなり、測定限界未満の例はなかった。2回接種後には平均1632U/mlまで上昇し、6か月後も平均706U/mlを維持していた。これらの値は、65歳以上の外来患者、入院患者より有意に高かった。この間、3人の職員がSARS-CoV-2 ウイルスのPCR(+) と判定された人と接触したが、いずれも発症せず、また同僚や家族にも二次感染させた形跡は認められなかった。今回の報告は、2021年12月22日までのデータに基づくもので、職員たちは3回目の接種に入ったのと、中村病院の立地している高知県のCOVID-19発生状況は、第5波とされる8月が1,382例、9月が632例、10月64例と必ずしも多くなく、特に11月13日からの患者発生の報告はない。[1] 接触機会が少なかったことが想定される一方、外出機会の殆どない入所者・入院患者のなかに、6か月後に、2回接種後の抗体価よりも高い抗体価を示した例が9例認められた。そのうちの一例は、入退院を繰り返しているので、その時に感染し病棟に持ち込んだのではないかと考えられる。また、一人の外来看護師では、抗体価が、6か月後に10100U/mlと2回接種3週後（6月1日）の989U/mlの10倍も抗体価が上昇していた。恐らく、第5波の時に感染したものと思われるが、本人には心当たりはなく、同僚及び家族も無症状であった。1人の職員（84歳、男）は毎月採血し、抗体価を調べたところ、1回接種3週間後（5月11日）は、4U/mlと低く、持病の糖尿病と、高齢の故かと考えられた。2回接種3週間後（6月1日）には1060U/mlに上昇した。しかし2週後（6月15日）には650に、その1か月後の7月15日には330U/mlと、ピーク時の3分の1にまで低下した。その後は、極めてわずかずつ低下し、12月16日の7か月目には250U/mlであった。

以上のように、今回の対象集団では、2021年4月から12月の間に、高知県では前年を上回る第4波、第5波を経験し、接触機会はあったものの、感染しても発症しないという結果が得られたように思われる。BNT162b2ワクチンの2回接種は有効であるが、Sタンパクに対する抗体が何単位あれば、変異株に対しても、完全に防御できるかについては、今回の結果からは、決めることができない。

ワクチン2回接種後の抗体価が0.8U/ml未満の7名については、3回目の接種効果がどうなるかを知りたいところであるが、2名についてはすでに亡くなった。一名は92歳女性で類天疱瘡、認知症、狭心症、陳旧性脊椎圧迫骨折でプレドニン10mg服用中、もう一例は74歳の男性で、脳幹出血、腎ろう、大酒家であった。89歳、86歳の2例の外来患者の女性は、ADLは自立しているが、夫々リツキシマブの使用歴があった。このように、抗体反応がないか、ほとんど認められない人は、免疫抑制剤を服用しているか、高齢で廃用症候群の人達に少なくないと言える。

ウイルス感染では、初期化（priming）されている個体では、次に感染した時は速やかな抗体反応が生じるものである。従って、感染の事実を知るには血中抗体が、前回と比較して、どうなったかを知ることで判断できる。

E. 結語

Pfizer製BNT262b2ワクチンの2回接種は、さしたる副反応もなく、免疫効果は有効と考えられる。血中抗体価は2回接種3週後にはピークに達する様であるが、平均年齢48歳の病院職員では65歳以上の外来患者や、入院患者より有意に高く、6か月の抗体価は、外来患者と入院患者の間に大きな有意差はないものの、病院職員との間では、患者群は有意に低かった。患者の中で、2回の接種でも抗体上昇を認めない患者が7名いたが、彼らの内5名は、ステロイドを投与中であった。しかし、普段から面会制限、マスク、手洗い、清拭などの院内感染防止に努めている本院では、クラスターの発生もない。しかし、2021年末から、わが国でも、オミクロン変異株のbrake through 感染が言われているが、どれだけの抗体価の人だったかが分からないのは、残念である。我々は、抗体測定に用いた平均5回の採血の残余血清を、−24℃に最低2年間は保存して置く予定である。

F.　健康危険情報

Pfizer 製（BNT162b２）ワクチンの接種に当たり、定められた問診票に被接種者が記入し、医師がその内容を被験者と面接しながら確認し、必要によっては診察の上、接種可能と判断した被験者のみに、看護師または医師が上腕三角筋に、0.3ml 注射した。左右どちらにするかについては、被験者の希望に従った。その後、看護師が見守る中で15～30分間は椅子で安静に過ごしてもらい、特に異常を訴えない場合は、退席可とした。希望者には、アセトアミノフェンの錠剤を処方した。医療従事者については、勤務状況を勘案しながら、接種日時を選択した。外来患者で、接種後に異常を訴えて来院したものはいなかった。

G.　研究発表

1.　論文発表

「高齢者病院における RS ウイルスの院内感染」臨床ウイルス学会誌、「臨床とウイルス」投稿中（2021年12月）

2.　学会発表

厚生労働行政推進調査事業補助金分担研究報告書（Web 会議）2021年９月

H.　知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1）前田明彦：感染症情報.　高知県医師会報，2022年１月号　№644：pp36－40.

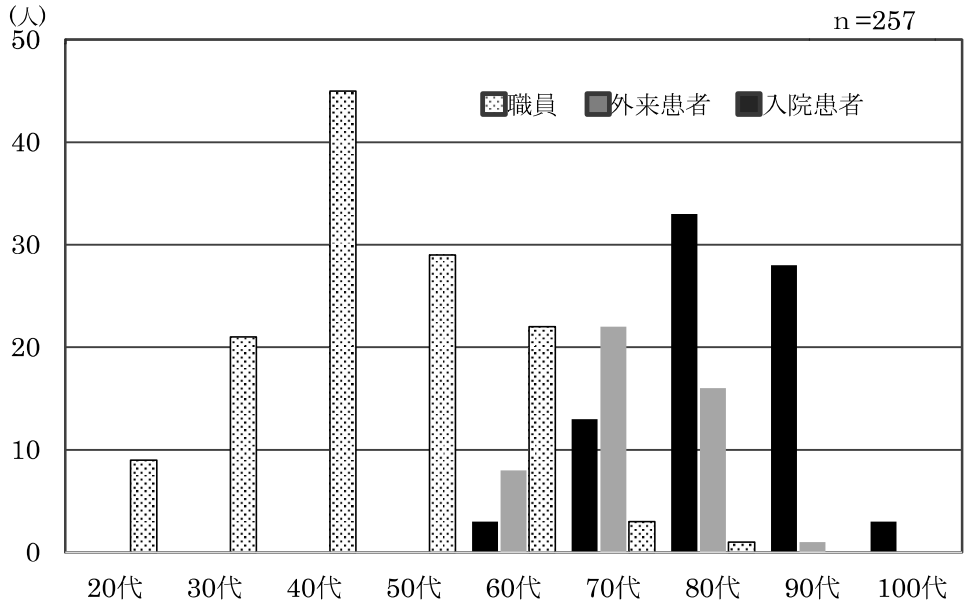


図１：３群の年齢構成

職員 130 人(男 22、女 108)、外来患者 47 人(男 18、女 29)、入院患者 80 人(男 29，女 51)

平均年齢：職員 48 歳、外来患者 77 歳、入院患者 86 歳

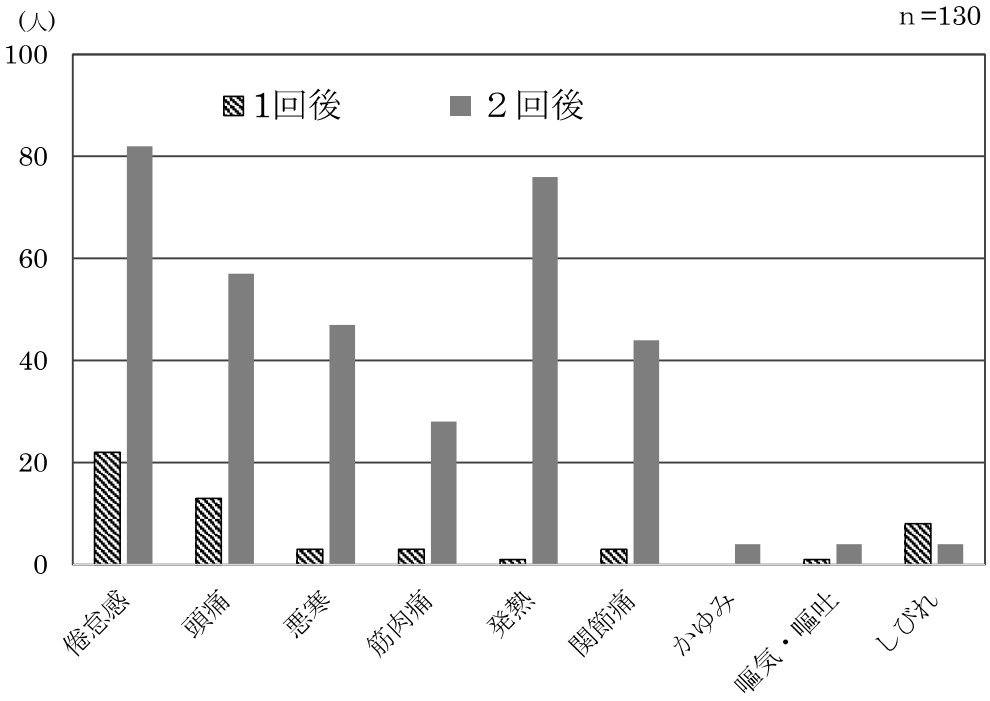


図２：ワクチン副反応（全身反応）　－職員のみ－

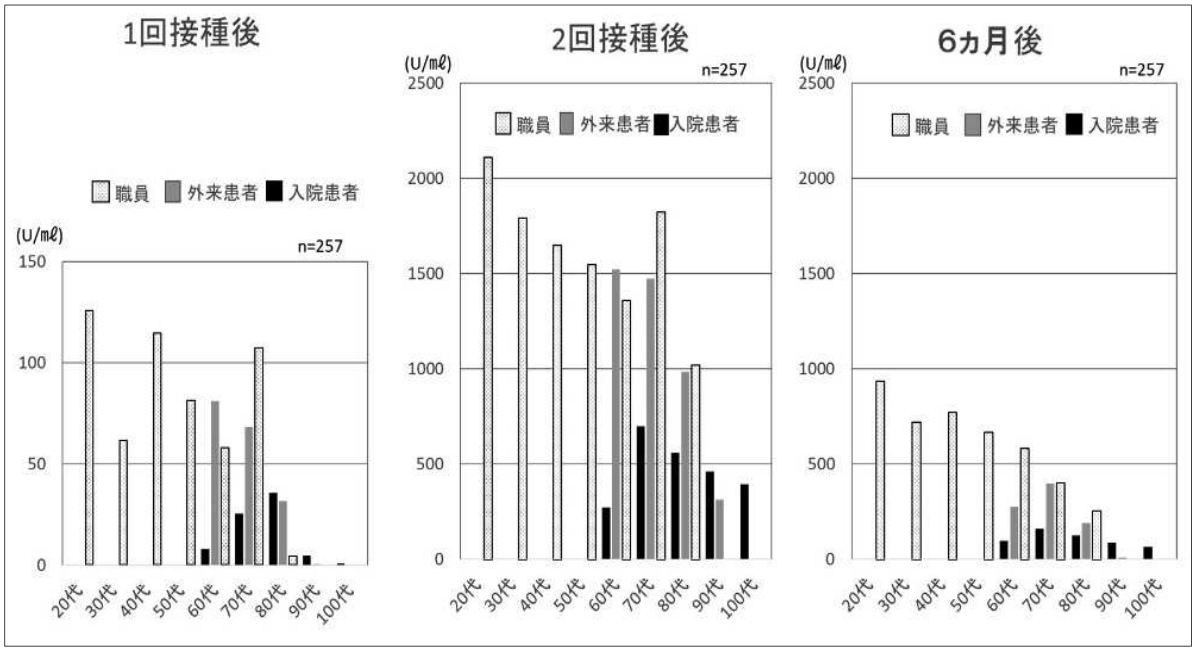


図３：ワクチン接種後の年代別抗体価

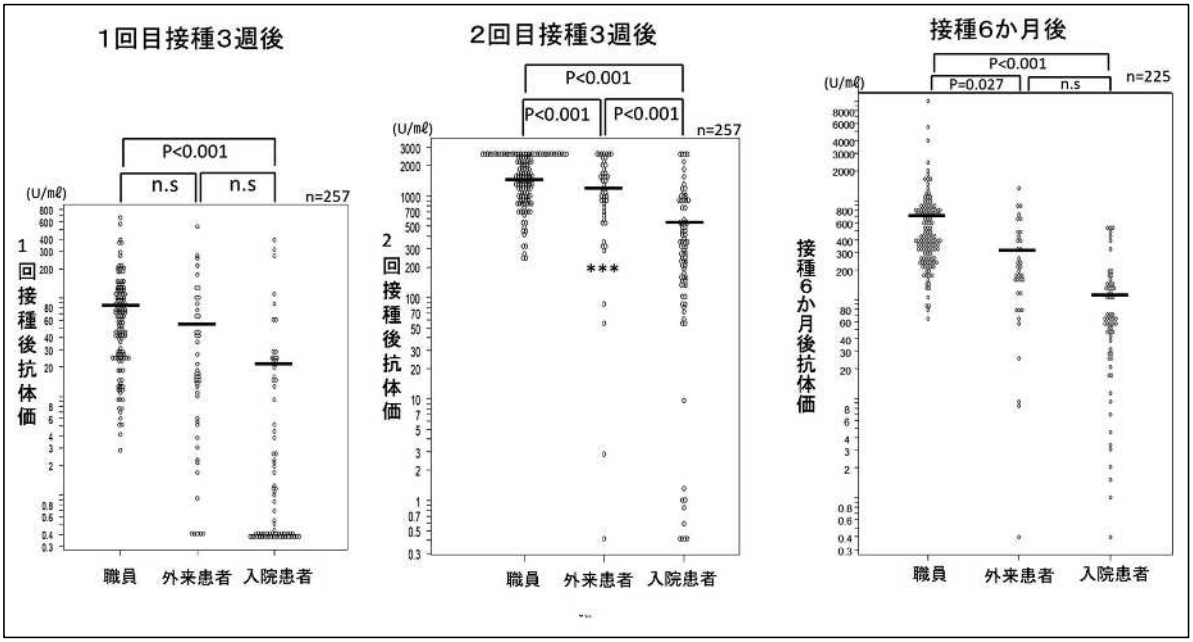


図４：ワクチン接種後の抗体価（３群比較）

３群の平均の比較：ANOVA　多重比較：Tukey 法

縦軸は log10 で表示

２回接種後の抗体価は上限 2500U/ml でカットした

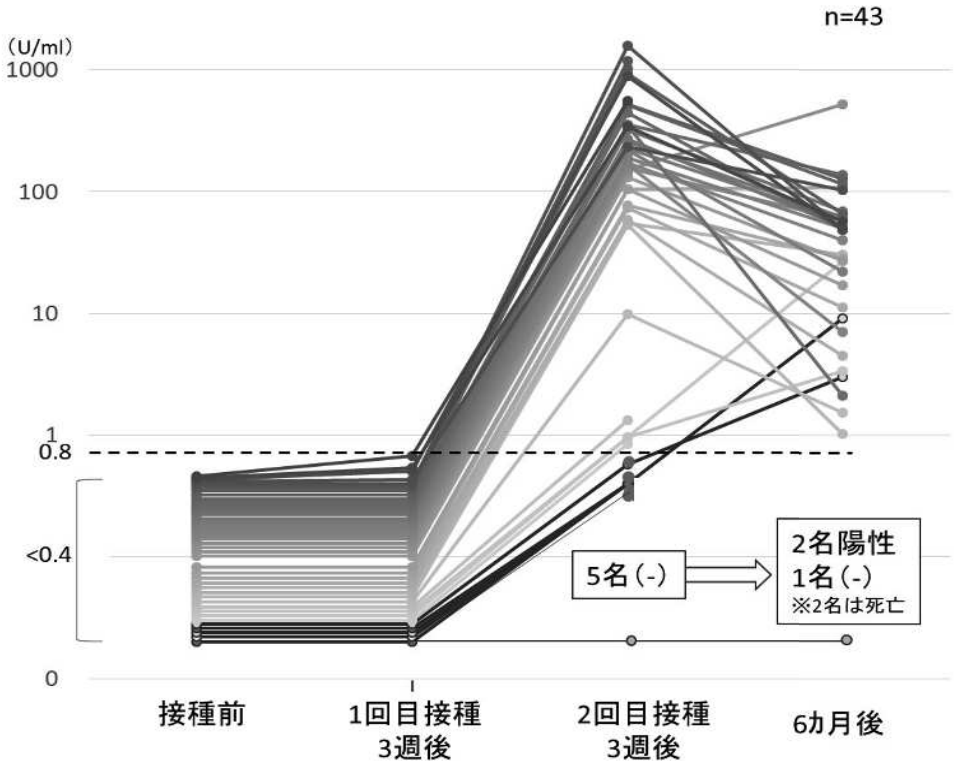


図５：１回接種後抗体無反応者の接種６か月後の抗体価の推移（入院患者のみ）

縦軸は log10　で表示

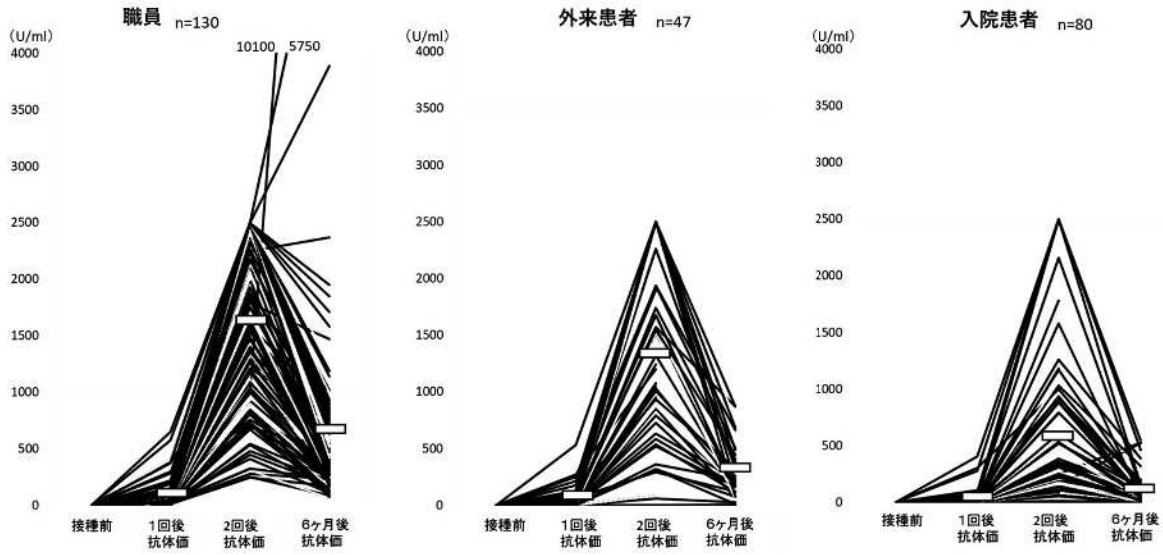


図６：接種後６か月の抗体価の推移（３群）

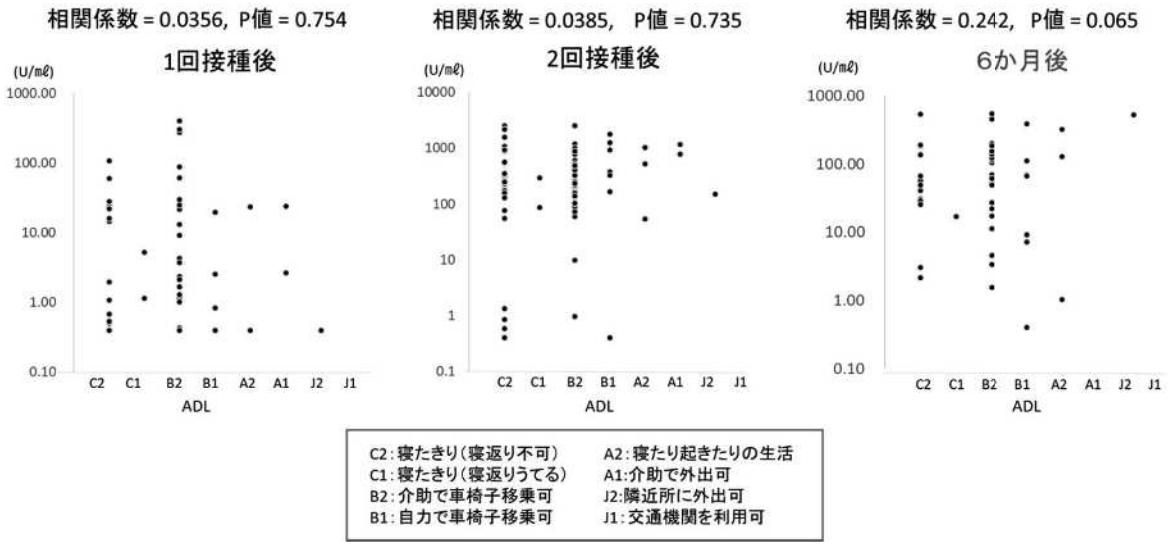


図７：入院患者の ADL(障害高齢者の日常生活自立度) と抗体価の相関

縦軸は log10 で表示

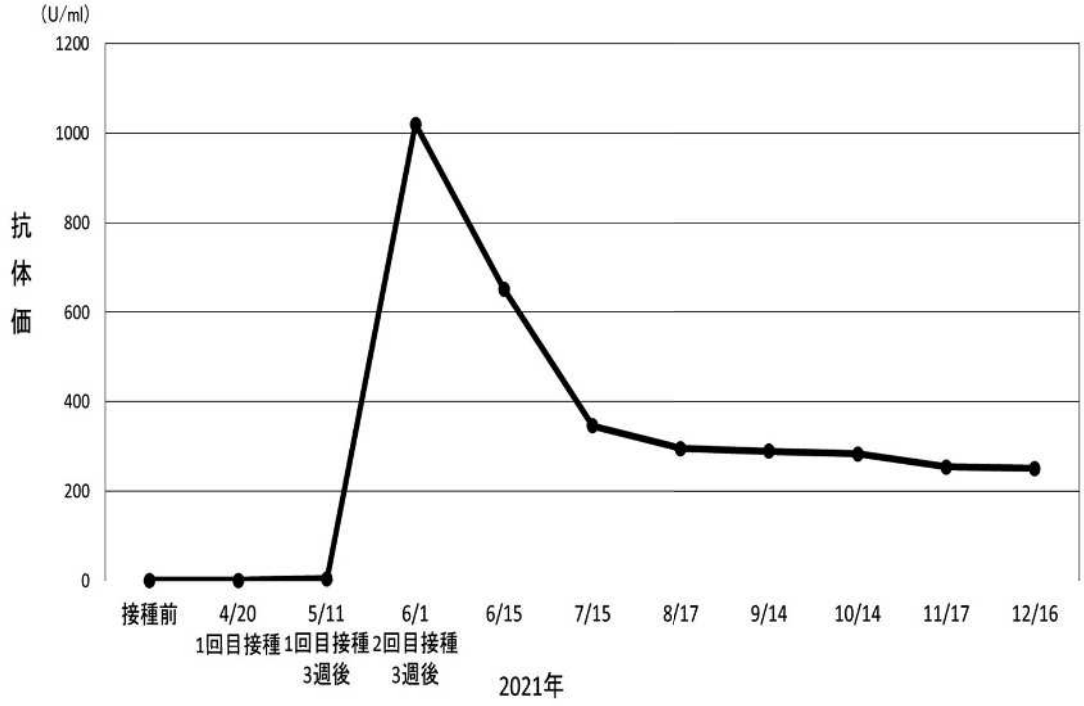


図 8：84 歳男性職員のワクチン接種による血中抗体価の推移

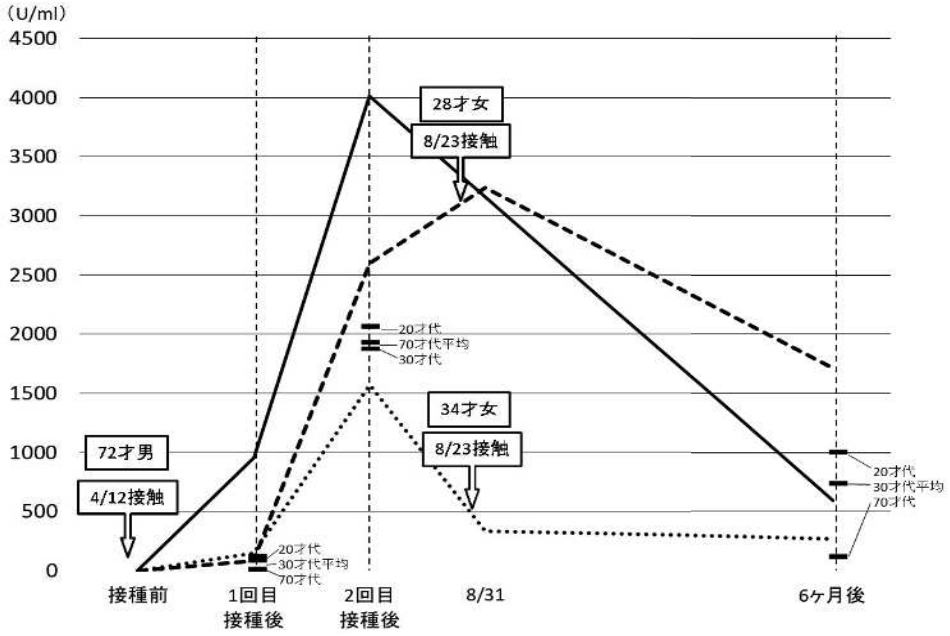


図 9：Covid-19 の患者（PCR+）と接触した職員の抗体価の推移

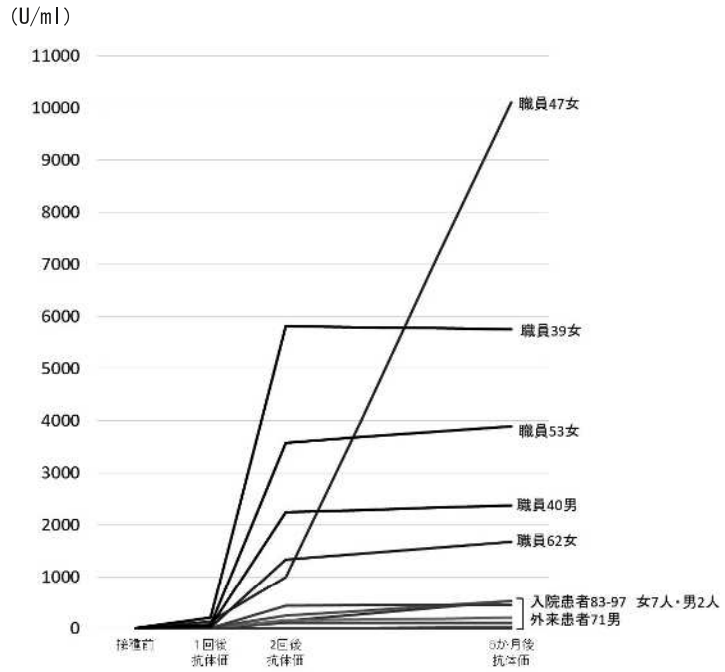


図 10：2 回接種 3 週後の抗体価に比較し 6 ヶ月後の抗体価が高値を示した 15 人

表 1：ワクチン 2 回接種後の抗体価 0.8 未満の 7 人

年齢	性	抗体価	疾患名	処方薬		ADL
92	F	<0.4	類天疱瘡・認知症・狭心症・ 陳旧性脊椎圧迫骨折	プレドニン10mg ニコランジル10mg	ファモチジン10mg バクトラミン1錠(1/週)	寝たきり(入院)
88	F	<0.4	MCTD・2型糖尿病・慢性心不全	プレドニン5mg スピロノラクトン25mg 酸化マグネシウム500mg ワーファリン2.25mg	フロセミド30mg ファモチジン20mg エバスチン10mg	車椅子自立(入院)
95	F	<0.4	特発性間質性肺炎→酸素持続吸入 気管支喘息・高血圧・陳旧性肺結核	プレドニン5mg アルファカルシドール0.5μg クレマスチンフマル酸1mg	ランソプラゾール15mg カルボシステイン1500mg 酸化マグネシウム500mg	シルバーカー歩行 (入院)
74	M	<0.4	脳幹出血・尿管結石→腎瘻 反復性尿路感染症・大酒家	酸化マグネシウム1000mg		寝たきり(入院)
88	F	0.58	頚髄損傷→四肢麻痺・高血圧 ・認知症	エナラプリル5mg アムロジピン10mg	ランソプラゾール15mg	寝たきり(入院)
89	F	<0.4	悪性リンパ腫(DLBCL)(医原性免疫不全 関連ﾘﾝﾊﾟ増殖性疾患？)→リツキシマブ CHOP→寛解 関節リウマチ(RF/ACPA++) 間質性肺炎(リウマチ性)	プレドニン5mg カルベジロール20mg サムチレール1500mg	ベニジピン4mg ランソプラゾール15mg アルファカルシドール0.5μg	自立(外来)
86	F	<0.4	多発血管炎性肉芽腫症 間質性肺炎・高血圧 リツキシマブ使用歴	プレドニゾロン2mg アムロジピン5mg イスコチン300mg	エソネプラゾール10mg アルファカルシドール0.5μg バクタ1錠	自立(外来)

表２：対象３群の性別、年齢、ワクチン接種後の抗体価

	全対象257(人)	職員130	外来患者47	入院患者80
性別：	男69　女188	男22　女108	男18　女29	男29　女51
年齢：	平均65.22±20.65 （24～103）	47.82±11.92 （24～83）	77.32±8.07 （65～98）	86.38±8.55 （65～103）
		***	***	
		***		
1回目接種 3週後抗体価	61.65±94.69 （0.4～651）	88.73±100.58 （2.86～651）	56.37±96.68 （0.4～530）	20.74±64.62 （0.4～404）
		ns	ns	
		***		
2回目接種 3週後抗体価	1226.89±862.47 (0.4 ～2500)	1632.08±733.84 (244 ～2500)	1291.27±796.52 (0.4 ～2500)	530.64±629.86 (0.4 ～2500)
		***	***	
		***		

	全対象225(人)	職員126	外来患者37	入院患者62
性別：	男57　女168	男21　女105	男13　女24	男23　女39
年齢：	平均63.2±20.6 （24～103）	47.8±12.1 （24～83）	77.5±7.9 （66～98）	86.0±9.2 （65～103）
接種6月後 抗体価	476.4±867 （0.4～10100）	706.1±1089.1 （64.5～10100）	303.1±295.5 （0.4～1330）	113.2±137.5 （0.4～545）
		*	ns	
		***		

３群の平均の比較：ANOVA　，多重比較：Tukey 法

２回接種後の抗体価は上限 2500U/ml でカットした

***：$p < 0.001$　，*：$p < 0.05$

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

病院職員、施設職員および施設入所者における新型コロナウイルスワクチンの有効性、安全性に関する研究

研究協力者　田中　創始　名古屋市立大学大学院医学研究科　地域医療教育学分野
研究協力者　鈴木　幹三　名古屋市立大学大学院医学研究科　地域包括医療学分野
研究協力者　間辺　利江　名古屋市立大学大学院医学研究科　次世代医療開発分野
研究協力者　秋田　憲志　名古屋市立大学病院付属西部医療センター　呼吸器内科
研究協力者　伊藤真早代　名古屋市立大学病院付属西部医療センター　感染対策室
研究協力者　赤津　裕康　名古屋市立大学大学院医学研究科　地域医療教育学分野
研究協力者　長谷川千尋　名古屋市立大学病院付属東部医療センター　感染症科
研究協力者　中村　　敦　名古屋市立大学大学院医学研究科　臨床感染制御学
研究協力者　小橋　　修　さわらび会福祉村病院
研究協力者　高井真奈美　さわらび会福祉村病院
研究協力者　丸山　光生　長寿医療研究センター研究所
研究協力者　大原　弘隆　名古屋市立大学大学院医学研究科　地域医療教育学分野

研究要旨

新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を明らかにするため、名古屋市立大学病院、名古屋市立東部医療センター、名古屋市立西部医療センターの職員、および医療法人さわらび会福祉村病院の職員とその関連高齢者施設の入所者を対象に、2021年３月より、ワクチン接種前後の抗体価測定、アンケートによる登録時調査、副反応調査、発病調査を実施した（前向きコホート研究）。

抗体価の測定は、ロッシュ社　Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S test（anti-S）（ECLIA法）で抗S抗体を測定した（SRL社）。免疫原性の評価は、ワクチン接種前（S0）、１回目接種３週間後（S1）、２回目接種４週間後（S2）、２回目接種３ヵ月後（S3）、２回目接種６ヵ月後（S4）の幾何学平均抗体価（GMT）、GMT上昇倍数と抗体価の平均値によって評価した。

感染者・非感染者別の抗体価の推移は、非感染者では、２回目接種４週間後に平均1574U/mlまで上昇し、その後下降していくが、２回目接種６ヵ月後は平均689U/mlであり、２回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン１回接種だけでも、非感染者の２回接種後以上のかなり高い抗体価が得られ、２回目接種６ヵ月後でも、非感染者の２回接種４週間後のピーク値以上の抗体価を維持していた。なお、GMTの推移も上記と同様なパターンを示した。

非感染者における年齢別抗体価（平均値）の推移は、２回目接種４週間後、３ヵ月後、６ヵ月後で、20歳～39歳の若年者群は、抗体反応が最もよく、60歳以上の高齢者群は若年者群の約半分程度の抗体価で、有意に低値であった。今後、高齢者に限らずワクチン３回目接種前後の抗体価の推移を検討する必要性があると考えられた。

非感染者におけるBMI別抗体価（平均値）の推移は、１回目接種３週間後と２回目接種４週間後でBMI<18.5の対象の抗体価が他の群に比べ、有意に高値であった。これは、BMI<18.5の対象数が少なく、抗体反応良好な若年者が多かったためと思われた。

以上、初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン１回接種だけでも充分効果があった可能性があると考えられ、現時点では３回目接種は不要と考えられたが、ワクチンによる予防効果は、抗体価の値や推移のみでは判断できないため更なる検討が必要である。

A. 研究目的

新型コロナウイルスワクチンの開発は、その緊急性に鑑み、国内外でかつてないスピードで進められている。日本においてもワクチンの承認申請が行われており、2021年2月以降、医療従事者、高齢者、基礎疾患を有する者や高齢者施設入所者の職員が優先接種対象として、段階的にワクチン接種が実施され、現在3回目接種が急がれている。しかし、承認前の臨床試験により有効性と安全性が確認されているものの、SARS-CoV-2 mRNA-1273ワクチン（Moderna社）で抗体が少なくとも3ヵ月は残存する報告[1]やアナフィラキシーが404万人に10人の頻度といった報告[2]、SARS-CoV-2 BNT162b2ワクチン（Pfzer-BioNTech社）でアナフィラキシーが100万人に11.1人の頻度といった報告[3]はあるものの、未だ不明な点も多い。国内データが十分でなかった時点においては、市販後の有効性と安全性の評価がこれまでのワクチン以上に重要と考えられていた。また、研究の結果、新型コロナウイルスワクチンの抗体価の持続期間や有効性、安全性が確認されれば、社会全体の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の予防につながる可能性がある。本研究では、優先接種対象である医療従事者および高齢者施設入所者において、新型コロナウイルスワクチンの市販後の有効性・安全性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

【対象】

名古屋市立大学病院、名古屋市立東部医療センター、名古屋市立西部医療センターの職員、および医療法人さわらび会福祉村病院の職員とその関連高齢者施設の入所者を対象とした。

（1）選択基準

① 新型コロナウイルスワクチン接種を希望する方
② 本実施計画書に定めた採血検査スケジュールに沿うことができる方
③ 研究への参加について文書同意が得られている方

（2）除外基準

① 新型コロナウイルスワクチン接種の禁忌に該当する方
② 研究責任者または研究分担者が不適格と判断した方

【研究デザイン】

多施設共同・前向きコホート研究

研究対象者数390人（医療従事者343人、高齢施設入所者47人）

【研究ワクチン】

ファイザー社　コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（コミナティ筋注）

【臨床研究のスケジュール】

①研究期間

2021年2月12日～2023年3月31日

②ベースライン調査

研究対象者について、まず、登録時調査票により、以下の項目を調査した。

【調査項目】性別、年齢、職種、身長、体重、基礎疾患、内服薬、喫煙習慣、飲酒習慣、乳酸菌食品摂取習慣、施設入所者は介護度など

③ワクチン接種前（S0）抗体価測定用採血

新型コロナウイルスワクチン接種希望者の、ワクチン1回目接種前に血清を採取した（採血量約6ml）。採血後、検体は室温静置し、凝固を確認後、遠心分離（3,000rpm, 10分間）した。得られた血清は、すみやかに外部委託の株式会社SRLが集荷し、SARS-CoV-2 IgG抗体（定量）を測定した。

④ワクチン接種

ファイザー社　コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（コミナティ筋注）1バイアル（0.45ml）を日局生理食塩液1.8mLにて希釈し、1回0.3mLを合計2回、3週間の間隔で27Gの注射針を用いて筋肉内に注射した。

⑤副反応調査

副反応・発病調査票を用いて、1回目と2回目のワクチン接種後、それぞれ2日間について、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、かゆみ、疼痛）、全身反応、発病、有害事象、基礎疾患の悪化など

⑥発病調査

2回目接種後6ヵ月間、COVID-19を疑う症状、それによる医療機関受診の有無、入院（肺炎、その他）について、毎月調査した。

⑦ワクチン接種後抗体価測定用採血

1回目接種3週間後（S1）、2回目接種4週間後（S2）、2回目接種3ヵ月後（S3）、2回目接種6ヵ月後（S4）の採血でSARS-CoV-2 IgG抗体価（定量）を測定し、幾何平均抗体価（GMT）の推移をCOVID-19の経験の有無別に比較した。また、非感

染者において、年齢別、BMI別、性別にワクチン抗体価の推移を検討した。なお、抗体検査の結果は被験者にも知らせた。

（倫理面への配慮）

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、厚生労働省告示第3号）、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、名古屋市立大学の医学系研究倫理審査委員会において、研究実施の適否に関して、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（管理番号60-20-179）、引き続き、名古屋市立大学病院附属東部医療センター、名古屋市立大学病院附属西部医療センター、さわらび会福祉村病院の倫理審査委員会の審査でも承認された。なお、医薬品や医療機器の治験でもなく介入研究でもないため、モニタリング及び監査は不要と判断された。

本研究開始に先立ち、臨床研究の説明書及び同意文書を用いて研究対象者への説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認したのち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。

研究対象者から得られた情報及び血清検体は被検者番号を医療機関で付与し、匿名化を行った。研究結果の班会議報告などにあたっても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。

【抗体価測定】

ロッシュ社　Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S test（anti-S）（ECLIA法）で抗S抗体を測定した（SRL社）。

【免疫原性の評価】

評価項目：ワクチン接種前（S0）、1回目接種3週間後（S1）、2回目接種4週間後（S2）、2回目接種3ヵ月後（S3）、2回目接種6ヵ月後（S4）の抗体価。

免疫原性の評価尺度として、GMT、GMT上昇倍数、抗体価の平均値を算出した。解析は、GMTの推移における両群間の比較にはWilcoxon rank sum test、抗体価の推移おける群間比較にはBonferroni多重比較検定を用いた。統計学的検定の有意水準は5%とした。

C.　研究結果

今回は主に医療従事者の結果を集計し、感染者・非感染者別の抗体価の推移は2021年11月時点の中間解析結果を示す。

1）解析対象者の特性（表1）

医療従事者343人、高齢者施設入所者47人で、医療従事者は参加者に看護師が多く、女性の比率が高く、平均年齢は40.3歳であった。また、医療従事者の中で、不顕性感染2人、発病者12人の合計14人のCOVID-19の既感染者が含まれていた。また、2回目接種後3ヵ月～6ヵ月の間の感染者は医療従事者5人であった。

2）感染者・非感染者の幾何学平均抗体価の推移（表2）

感染者の接種前抗体価は、1：44、1回目接種後抗体価は1：6711、S1/S0の上昇倍数は151倍、2回目接種後抗体価は1：9218、S2/S1の上昇倍数は1.4倍、2回目接種3ヵ月後抗体価は1：3262、S3/S2の上昇倍数は0.4倍、2回目接種6ヵ月後抗体価は1：1713、S4/S3の上昇倍数は0.5倍であった。

非感染者の接種前抗体価は、1：0.4、1回目接種後抗体価は1：45、S1/S0の上昇倍数は113倍、2回目接種後抗体価は1：1125、S2/S1の上昇倍数は25倍、2回目接種3ヵ月後抗体価は1：697、S3/S2の上昇倍数は0.6倍、2回目接種6ヵ月後抗体価は1：519、S4/S3の上昇倍数は0.7倍であった。

3）感染者・非感染者別の抗体価の推移（図1）

非感染者では、2回目接種4週間後に平均1574U/mlまで上昇し、その後下降していくが、2回目接種6ヵ月後は平均689U/mlであり、2回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。

初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン1回接種だけでも、非感染者の2回接種後以上のかなり高い抗体価が得られ、2回目接種6ヵ月後でも、非感染者の2回接種4週間後のピーク値以上の抗体価を維持していた。

4）年齢別抗体価（平均値）の推移（非感染者）（図2）

2回目接種4週間後、3ヵ月後、6ヵ月後で、20歳～39歳の若年者群は、抗体反応が最もよく、60歳以上の高齢者群は若年者群の約半分程度の抗体価で、有意に低値であった。

5） BMI 別抗体価(平均値)の推移(非感染者)(図3)

1回目接種3週間後と2回目接種4週間後でBMI<18.5の対象の抗体価が他の群に比べ、有意に高値であった。

6） 性別による抗体価（平均値）の推移（非感染者）（図4）

男女別では、抗体価に差はみられなかった。

D. 考察

非感染者では、ワクチン2回接種後に十分な抗体反応が得られ、2回目接種後3ヵ月～6ヵ月では抗体価は比較的緩やかに減衰し、接種6ヵ月後でも平均値では2回接種後の44%程度は抗体価が保たれていた。しかし、ワクチン2回目接種後3ヵ月～6ヵ月の間に5人（1.5%）がCOVID-19に罹患した。抗体価の減衰に関して、対象と抗体測定方法は異なるが今回と同様な結果が報告されている[4)]。現在、わが国においても2回接種でもオミクロン株の感染が急増しており、3回目接種が急がれている。

初回既感染者は抗体反応が強く、ワクチン1回接種だけでも、非感染者の2回接種以上のかなり高い抗体価が得られ、2回目接種6ヵ月後でも、非感染者の2回接種4週間後以上の抗体価を維持しており、ワクチン1回接種だけでも充分効果があった可能性が考えられ、現時点では3回目接種は不要と考えられた。ただし、ワクチンによる予防効果は、抗体価の値や推移のみでは判断できないため更なる検討が必要である。新型コロナウイルスに対する免疫としては、自然免疫、獲得免疫（液性免疫、細胞性免疫）、その他、様々なサイトカインによる作用が想定されており、これらを明らかにするために多方面からのアプローチが求められている[5)]。

年齢別では、高齢者群は、若年者群の約半分程度の抗体価で推移し有意に低く、抗体反応が十分でないため、高齢者に限らずワクチン3回目接種前後の抗体価の推移を検討する必要があると考えられた。

BMI<18.5の対象の抗体反応が他の群に比べ高い傾向が見られた。これは、BMI<18.5の対象数が少なく、抗体反応良好な若年者が多かったためと思われた。

E. 結論

今回、高齢者施設入所者の検討（2回目接種6ヵ月後採血は2021.12月～2022.1月）までには至っていないため、今回の報告では、高齢者の対象者数が17人と少ないが、高齢者は、若年者と比べて抗体価の推移は低く、抗体反応が十分でないと考えられた。今後のワクチン施策に資するためにも、高齢者に限らずワクチン3回目接種前後の抗体価の推移をみる必要性があると考えられ、倫理審査の承認が得られた名古屋市立大学医学部附属西部医療センターとさわらび会福祉村病院、その関連高齢者施設で、現在データ集積中である。また、今後、基礎疾患、生活習慣（喫煙、飲酒、乳酸菌食品摂取など）を検討する予定である。

参考文献

1） NEJM 2021 Jan 7;384(1):80-82

2） MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 22;70(2):1-6

3） MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46-51

4） 第24回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会、資料2、高橋参考人提出資料、2021(令和3）年、9月17日

5） Levin, E.G. et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. N Engl J Med 2021; 385:e84 DOI: 10.1056/NEJMoa2114583

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表１　解析対象者の特性

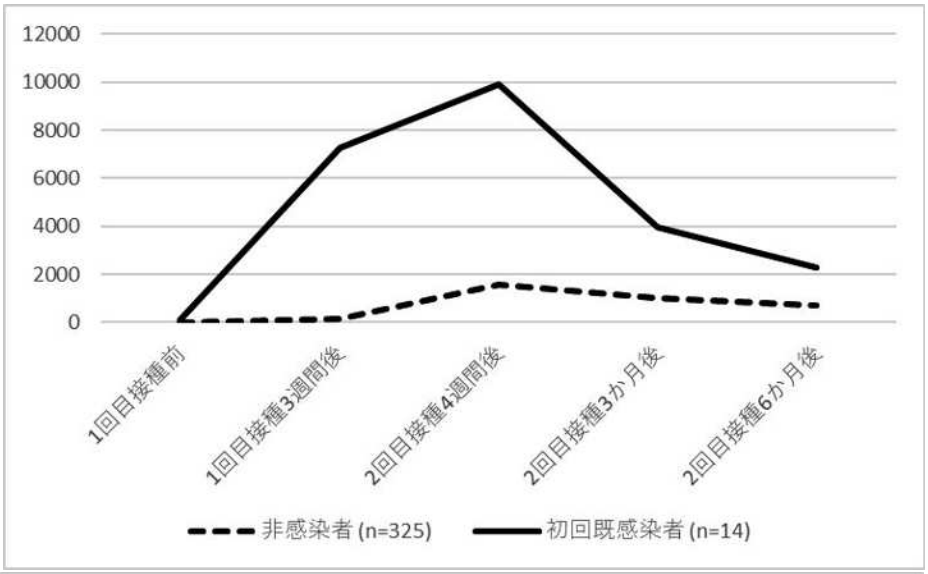
	医療従事者 (n=343)	高齢施設入所者 (n=47)	全体 (n=390)
性別, n (%)			
男性	115 (33.5)	8 (17.0)	123 (31.5)
女性	228 (66.5)	39 (83.0)	269 (68.3)
年齢, mean (SD)	40.3 (11.3)	78.6 (16.2)	44.9 (17.3)
20 – 39	158 (46.1)	0 (0.0)	160 (40.6)
40 – 59	168 (49.0)	7 (14.9)	177 (44.9)
60 ≤	17 (5.0)	40 (85.1)	57 (14.5)
BMI	22.3 (3.6)	21.1 (4.2)	22.3 (4.3)
COVID-19既感染者	14 (4.1)	0 (0.0)	14 (3.6)
COVID-19感染者 (2回目接種後 3-6か月)	5(1.5)	0 (0.0)	5 (1.3)

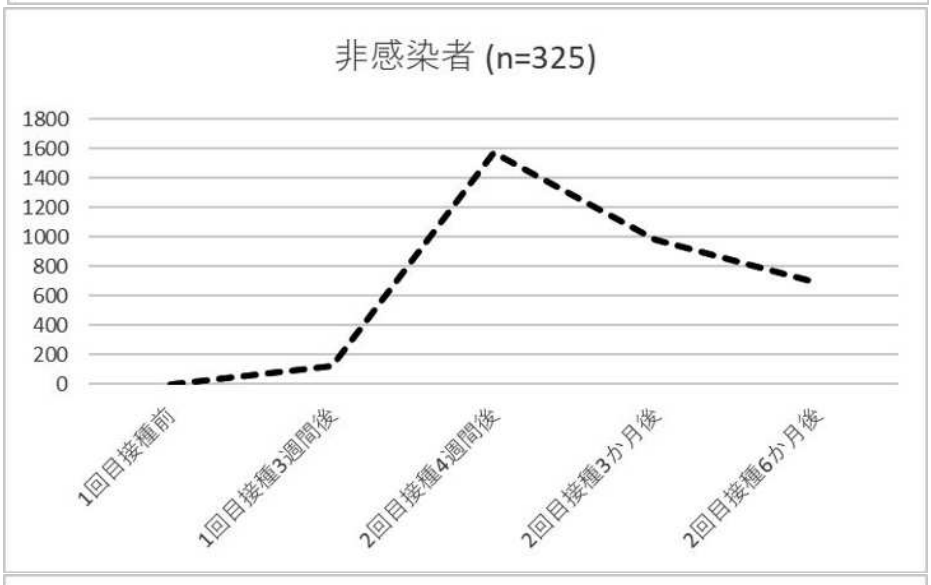
SD, Standard Deviation; BMI, Body Mass Index

表２　COVID-19 経験の有無による幾何学抗体価の推移

対象	幾何平均抗体価（GMT））(95%CI)				
	１回目接種前 (S0)	1回接種３週間後 (S1)	2回接種４週間後 (S2)	２回目接種３ヶ月後 (S3)	２回目接種6ヶ月後 (S4)
初回感染者 (n=14)	44 (25-79)	6711 (5231-8609)	9218 (7283-11668)	3262 (2229-4774)	1713 (1052-2790)
上昇倍数		151	1.4	0.4	0.5
非感染者 (n=376)	0.40 (0.39 – 0.4)	45 (39-53)	1125 (1037-1220)	697 (640-759)	519 (470-573)
上昇倍数		113	25	0.6	0.7
	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P=0.058

図１　感染者・非感染者別抗体価(平均値）の推移





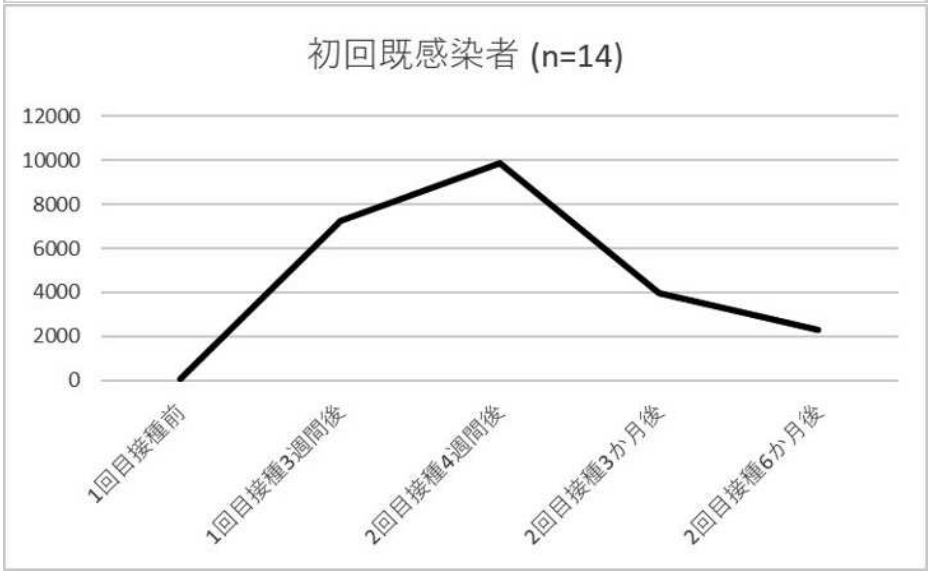
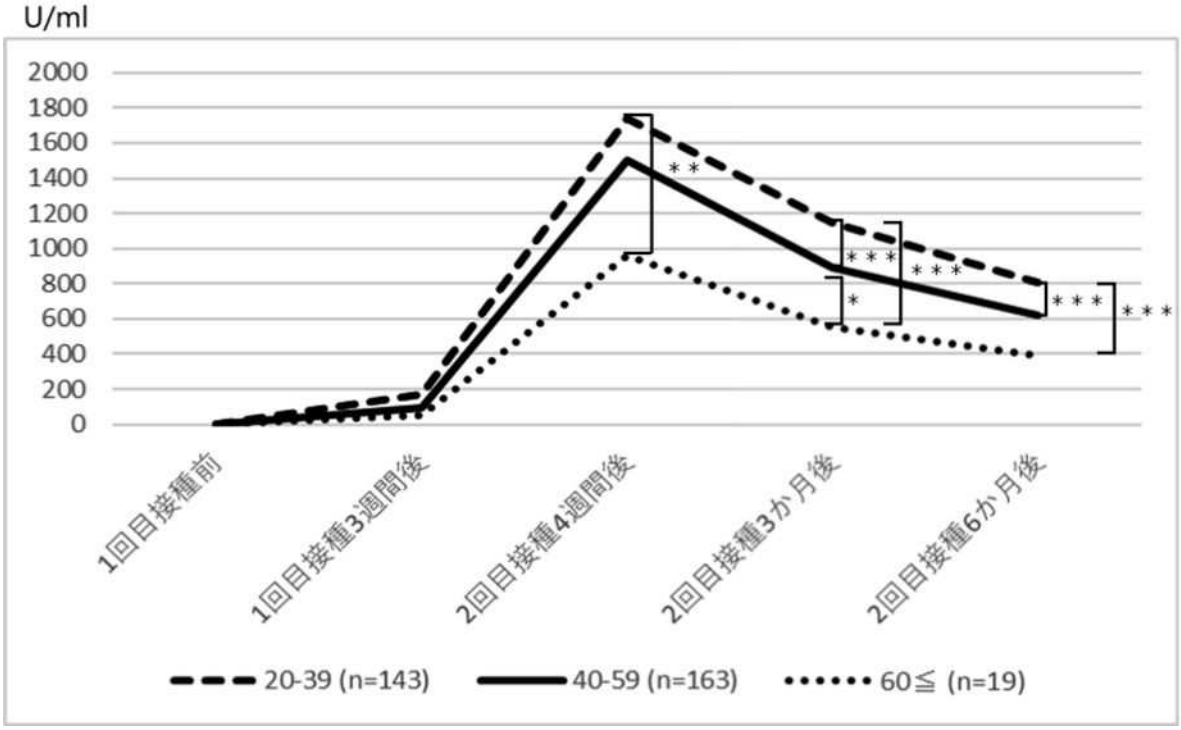
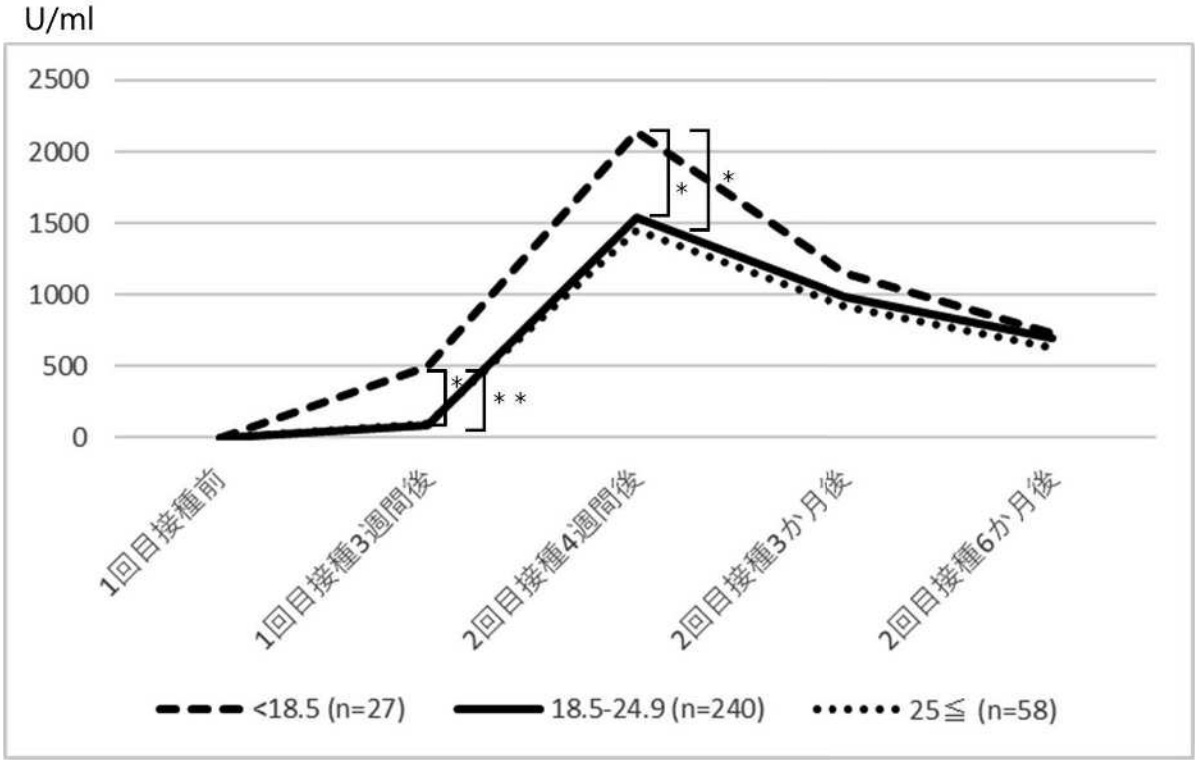


図２　年齢別抗体価（平均値）の推移（非感染者）(n=325)



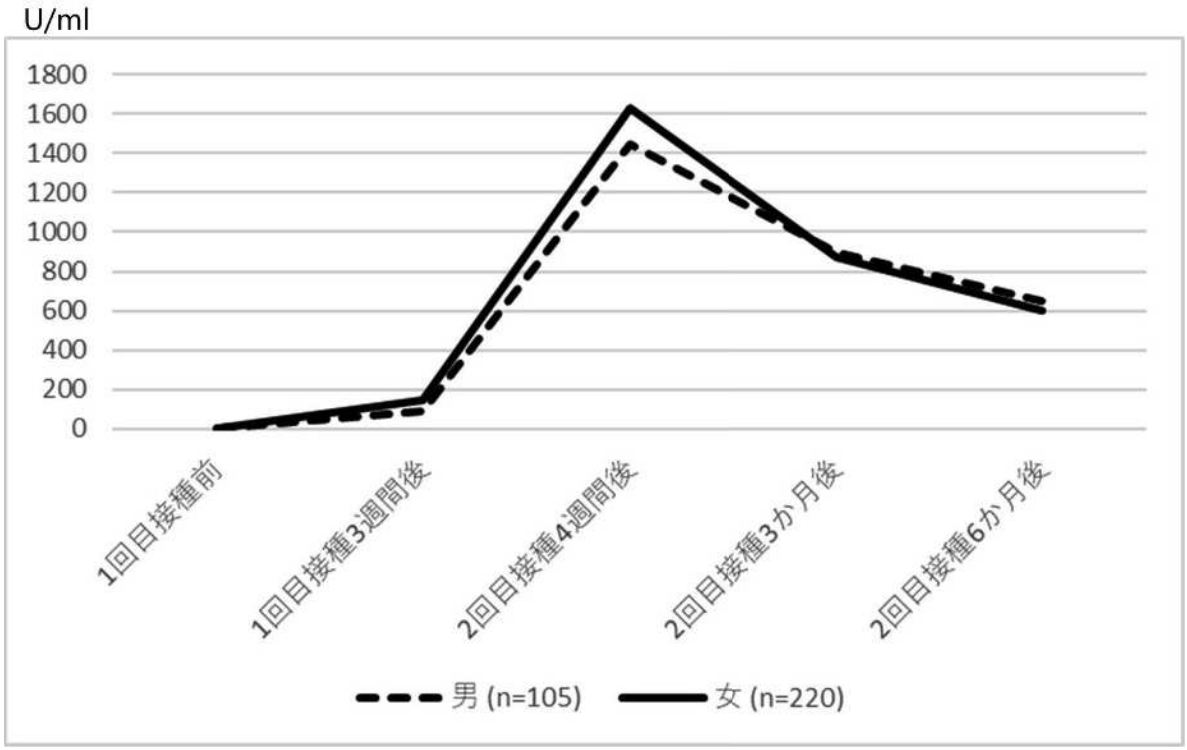
Bonferroni 多重比較検定，＊p<0.05；＊＊p<0.01；＊＊＊ p<0.001

図 3　BMI 別抗体価（平均値）の推移（非感染者）(n=325)



Bonferroni 多重比較検定，＊p<0.05；＊＊p<0.01

図４　性別による抗体価（平均値）の推移（非感染者）(n=325)



Bonferroni 多重比較検定,　not significant

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

10歳台の免疫抑制薬・生物学的製剤使用患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

研究協力者　田中　征治　久留米大学小児科学講座
研究協力者　大津　　寧　久留米大学医療センター小児科
研究協力者　小松　誠和　久留米大学免疫学講座

研究要旨

10歳台における新型コロナウイルスワクチンの有効性は健常者で報告が散見されるが、免疫抑制薬使用者における報告は皆無である。そのため、免疫抑制薬や生物学的製剤使用者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性と副作用出現頻度を明らかにすることが求められる。

全国の小児12施設での免疫抑制薬内服者又は生物学的製剤使用患者と健常者を対象に、新型コロナウイルスワクチンの免疫原性と副作用に関して検討する。対象は12歳から19歳の小児特発性ネフローゼ症候群、全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎と健常者。新型コロナウイルスワクチン接種前、2回目接種前、2回目接種1か月後、2回目接種3か月後、2回目接種6か月後に採血（全ての回で新型コロナウイルスs抗体とn抗体と総IgGを測定。また1回目接種前と2回目接種1か月後にはリンパ球の採取も行い細胞性免疫の評価を行う）。また、1回目接種後と2回目接種後1カ月間の副作用に関する経過表を記載していただく。

A.　研究目的

10歳台の免疫抑制薬・生物学的製剤使用患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性と副作用の頻度を明らかにする。

B.　研究方法

対象

年齢12歳以上19歳以下の新型コロナウイルスワクチン接種者（200名予定）

① 健常者60名、
② 小児特発性ネフローゼ症候群：シクロスポリン（CyA）単独群　30名、抗CD20抗体（リツキシマブ）群30名、
③ 全身性エリテマトーデス：ヒドロキシクロロキン（HCQ）＋ミコフェノール酸モフェチル（MMF）群20名
HCQ＋MMF＋抗BAFF抗体（ベリムマブ）群20名
④ 若年性特発性関節炎：メトトレキサート（MTX）＋抗TNFα抗体（アダリムマブ）群20名、MTX＋抗IL-6受容体抗体（トシリズマブ）群20名

研究対象者数：160名12歳～19歳（結節性硬化症は12歳以上）　体重30Kg以上
＊プレドニゾロン2㎎/kg/dかつ、20㎎/d以下）の併用は可能

対象施設

久留米大学小児科、大阪市立総合医療センター、あいち小児保健総合医療センター、静岡こども病院、和田小児科、埼玉県立小児医療センター、鹿児島大学小児科、琉球大学小児科、大分大学小児科、松戸市立病院小児科、札幌医科大学小児科、北九州市立医療センター小児科。

方法

通常診療にて取得された、診療情報等（身長・体重、疾患名、ワクチン投与歴、血液データ：白血球数、リンパ球%、IgG）を使用する。定期受診の残血を使用しまた採血時にスピッツ1本分（8mL）多く採取する。1回目ワクチン投与前（2週間以内）、2回目ワクチン投与前（±1週間）、2回目

接種１か月後（± １週間)、２回目接種３か月（± ３週間)、２回目接種６か月（± ４週間）の定期受診の際の残血清をSRLが回収し久留米大学に送付、血球は赤レターパック常温で久留米大学免疫学講座に送付しELISAで抗体価測定とリンパ球のイムノフェノタイプの測定を行う。測定結果は、各施設へ送付する。

２回目採血時に１回目接種後の発熱と発熱期間など副作用の経過を記載する調査用紙を渡す。２回目接種１か月後に再度同様に渡す。調査票に記載し主治医より送付していただく。

解析方法

- ワクチンS抗体価：１回目ワクチン投与前（２週間以内)、２回目ワクチン投与前（± １週間)、２回目接種１か月後（± １週間)、２回目接種最終接種３か月（± ３週間)、２回目接種６か月（± ４週間） 各薬剤毎に投与前と比較し単変量解析を行う。ｎ抗体上昇例は除外する
- リンパ球：B細胞とT細胞数とイムノフェノタイプをワクチン接種前と２回目接種１か月後で比較
- 副作用調査書から副作用の種類と発生頻度を各薬剤別に解析する。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に先立ち、研究責任者または研究分担者は、研究対象者に別添説明文書を渡し研究参加の自由、研究の目的と意義、研究の方法、予測される利益・不利益、個人情報等の取り扱い、研究により得られた結果等の取扱いなどについての十分な説明を行い、研究対象者本人の自由意思により、文書にて同意を取得する。あわせて、研究参加の有無、一旦同意した後に取り消しについても今後の診断や治療に不利益が生じることがないことを説明する。本研究は久留米大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

現在、検体採取中である。

D. 考察

S抗体とN抗体のみでなく、今回リンパ球を採取し細胞性免疫の評価も行う。また５歳から11歳に関しても同様の研究計画をすすめる。

E. 結論

引き続き研究を継続する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

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

日本人の新型コロナウイルスワクチンに関するWEB調査（第２報）
日本におけるCOVID-19ワクチンの承認・導入の３段階におけるワクチンの信頼性・リテラシーと「ワクチンためらい」との関連

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　松本　明子　　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野
研究協力者　土器屋美貴子　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野
研究協力者　Mohammad Said Ashenagar　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野

研究要旨

COVID-19のパンデミックを終息させるためには、対象地域やフェーズを考慮したワクチンへのためらい（ワクチンためらい）を理解することが喫緊の課題である。本研究では、日本におけるCOVID-19ワクチンためらいを、ワクチン承認・導入の３つのフェーズごとにモニタリングし、ワクチンためらいとワクチンに対する信頼性やリテラシーとの関連を評価することを目的とした。COVID-19ワクチン導入の３つの段階で、ウェブベースの横断調査を実施した。2021年１月；承認前、６月；高齢者への接種開始、９月；対象者の約７割が１回以上の接種を受けた頃。参加者は、20～80歳の男女で、各フェーズそれぞれ7210人であった。多変量ロジスティック回帰分析を用いて，３つのフェーズ毎にワクチンためらいと，ワクチンへの信頼度やリテラシーとの関連を評価した。その結果、１月、６月、９月のワクチンためらいの割合は、それぞれ17.5%、65.3%、19.4%であった。ワクチンに対する信頼性とリテラシーが低いほど、ほとんどの項目でワクチンためらいは、そうでないものと比べ有意差を認めた（AOR>1 またはAOR<1、p<0.001）。６月のワクチンためらいは、１月と９月の調査と比較して、COVID-19の認識に異なる傾向が見られた。これらの結果から、ワクチン接種導入期には一過性にワクチンためらいが増加することが示された。本研究により、ネガティブな情報も含めた慎重なリスクコミュニケーションが必要であることが示唆された。

A.　研究目的

ワクチンためらいに着目することは、リスクコミュニケーターや政策立案者がワクチン接種を促進するために有益である［1］。ワクチンためらいは，「予防接種サービスが利用可能であるにもかかわらず，ワクチン接種の受け入れを遅らせたり，拒否したりすること」と定義されており［2］，WHOでは健康への脅威であるとしている［3］.

公衆衛生リスクコミュニケーションとは、健康、安全、環境に影響を与えるリスクやハザードの存在、性質、重大性について、情報を得た上で積極的な判断ができるように、多様な対象者に体系的に情報を発信することである［4］.対象者の状況を理解し、それをコミュニケーションに生かすことは喫緊の課題である。

COVID-19ワクチンは、パンデミックを抑えるために世界中で緊急使用されています。これまでの研究では、接種開始の約半年前に行われた調査でのワクチンためらいは、米国で14%（2020年５月、n＝2006、おそらく意に介さない、意に介さない）［5］、日本では12%と報告されている［6］。COVID-19の接種意向は、過去の研究で、パンデミック開始からの時間、性別、年齢、教育・社会経済的要因、地域、宗教、政府への信頼、ワクチンへの信頼、医療従事者の推奨などの影響を受けることが報告されている。また、有害事象や安全性への懸念が報じられると、ワクチンを躊躇する割合が増加することが報告されている［7］。さらに、ワクチンためらいは、地域や時期、ワクチンの種類によっても異なることが報告されている［2］。したがって，現

在のパンデミックを終息させ，将来のパンデミックに備えるためには，対象となる地域や時期を考慮してワクチンためらいの状況を把握し，その情報をコミュニケーションに活用することが必要とされる。

日本では、2020年１月に最初の患者が確認されて以来、何度も流行の波が訪れている。並行して、政府が無料のワクチンを準備しており、2021年２月から医療従事者を対象に接種が開始された［8］。そして、対象者は、高齢者、基礎疾患のある人、13歳以上の一般の人の順に拡大された。COVID-19に関する情報は、公式サイトや公的なニュース、個人的な発信など様々で、COVID-19を取り巻く状況は刻々と変化している。しかし、流行の各波におけるワクチンためらいのワクチンへの信頼度やリテラシーを調査した研究はほとんどない。

我々は、ワクチン導入の段階や流行の波が異なれば、ワクチンためらいの割合も異なり、ワクチンためらいがある人とない人では、ワクチンの信頼度やリテラシーが異なるのではないかという仮説を立てた。本研究の目的は、上記の仮説を明らかにし、必要なリスクコミュニケーションの仮説を得ることである。

B.　研究方法

B.1 調査対象とデータ収集

COVID-19ワクチン導入の３つのフェーズでWebベースの横断調査を実施した。最初の調査は、承認前（１月）の2021年１月19日～20日に実施した［9］。２回目の調査は６月23日～24日に実施した。この時点で日本の対象者の19.2%が１回以上の接種を受けていた。この時期は、高齢者への接種を開始した頃である（６月調査)［10］。３回目の調査は９月27日～29日に行われた。この時点で１回以上のワクチンを受けた国民は66.5%であった（９月調査)［10］。この３つの時点は、日本でCOVID-19が流行した第３波、第４波、第５波の直後でもある。（補足図１)。対象者およびデータ収集の詳細は、原らの研究［9］に掲載されている。質問票はウェブサイトの安全なセクションに設置し、参加者には各質問に回答してもらい、変数の欠落がないことを確認した。質問票への回答をもって、参加者の同意とみなした。本研究は，佐賀大学倫理委員会（No：R2-24）の承認を得て実施した。

B.2 測定方法

B.2.1 COVID-19ワクチンに対するためらいの定義

COVID-19 ワクチンへの躊躇は以下のように定義した。１月の調査では、「COVID-19 ワクチンが承認されたら、あなたはワクチンを接種したいと思いますか」という質問に対して、回答者は「まったくそう思わない」「そう思わない」「どちらともいえない」「そう思う」「強くそう思う」の５段階のリッカート尺度で回答した。そして「まったくそう思わない」「そう思わない」を“ためらい”と定義しました。なお、６月と９月の調査では、調査時点で１回以上の接種を受けておらず、今後も受ける予定がない人（「何の案内も受けていない」「予約日が決まっていない」に該当しない人）を“ためらい”と定義した（補足図２)。

B.2.2 社会人口学的要因の評価

社会人口学的因子は、性別、年齢層（20-29歳、30-39歳、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-80歳)、職業、居住地域、配偶者の有無（既婚、未婚)、子供の有無、世帯収入区分（200万円未満、200-400万円未満、400万円以上)、最終学歴であった。

B.2.3 ワクチンに対する自信とリテラシーの評価

本研究では、これまでの研究と同様に、ワクチンに対する自信とリテラシーを測定するために、検証済みの尺度や指標に基づいた14の質問を用いた［7, 9, 11, 12］。以下の項目について質問しました。「重要」「有効」「安全」「感染の可能性が低くなった」「重篤な副反応」「新しいワクチンの危険性」「重篤な副反応への不安」「面倒」「稀になった感染症にワクチンを接種する必要はない」「任意のワクチンは接種する必要がない」「周りの人が接種すれば自分は接種しなくてもよい」「ワクチンの情報は簡単に入手できる」「過去に受けた予防接種の理解」。

14の質問に対して、以下の５段階で回答を得た。“全くそう思わない”から“強くそう思う”までの回答は、上述のように使用しました。ワクチンに対する信頼度とリテラシーを測るために、「そう思わない」＝１点、「そう思わない」＝２点、「どちらともいえない」＝３点、「そう思う」＝４点、「強くそう思う」＝５点とした。

B.2.4 その他の関連要因

COVID-19の認知度（8項目）

COVID-19」についてどのような認識を持っているかについて、以下の8つの質問をした。回答は、上述のように「強くそう思わない」から「強くそう思う」までの5段階のリッカート式評価で得た。（1）「COVID-19についてよく知っている」、（2）「COVID-19の患者はみんな症状がある」、（3）「COVID-19の患者の多くは症状が軽い（病気が軽い）」、（4）「COVID-19は65歳以上の人や慢性疾患のある人に多く見られる」。（5）「COVID-19は人から人へ簡単に感染します」（易感染性）、（6）「COVID-19にかかるのが心配」（罹患心配）、（7）「COVID-19にかかるかもしれない」（罹患可能性）、（8）「一度COVID-19にかかると、二度とかかることはない」。

COVID-19 ワクチンの認知度（6項目）

COVID-19ワクチンについてどのように考えているかを知るために、以下の6つの質問をしました。回答は、上述のように「強くそう思わない」から「強くそう思う」までの5段階のリッカートタイプの評価尺度で得られました。（1）「接種した人がCOVID-19で重症化するのを防ぐ（重症化防止）」、（2）「接種した人がCOVID-19に感染するのを防ぐ（接種した人への感染防止）」、（3）「接種した人の家族や友人がCOVID-19に感染するのを防ぐ（接種した人の身内での感染拡大防止）」。“（4）“被接種者の地域でCOVID-19が広がらないようにする（prevent the spread in the vaccinated person's area)”,（5）“COVID-19ワクチンの副反応が心配です（concerns about adverse reac-tions)”,（6）“COVID-19ワクチンを接種した後、接種部位に熱や腫れが出ることがある（fever and swelling after vaccination)”.

B.3 統計解析

1月、6月、9月の3回の調査について、横断的な分析を行った。すべての検定はカテゴリー変数を用いて行われた。χ^2 検定を用いて、月ごと、属性ごとにワクチンためらいを調べた。年齢と性別を調整した多変量ロジスティック回帰分析を各調査月に実施し、ワクチンの信頼性とリテラシーの関係を調べた。従属変数はワクチンためらいの有無とした。説明変数は、ワクチン信頼性とリテラシー（14項目）、COVID-19の認知度（8項目）とCOVID-19ワクチンの認知度（6項目）の単項目とした。有意水準は、χ^2 検定では両側＜0.05とした。多変量ロジスティック回帰分析ではボンフェローニ補正を用い、有意水準は＜0.001とした。サンプルサイズは，以下を考慮して2000～5000と算出した。α=0.05/ 調査項目数（50項目）=0.001、β=0.20、オッズ比1.5、ワクチン接種のためらい30～50%、関連因子の保有率10～20%。統計解析にはSAS version 9.4（SAS Institute Inc. Cary, NC, USA）を使用した。

C. 研究結果

表1は、各調査の回答者の特徴を示したものである。参加者は各月それぞれ7,210人であった。参加者の性別、年齢、地域、配偶者の有無、子供の有無、世帯収入、教育、肥満度、喫煙、基礎疾患、医療従事者の割合には、χ 2 検定の結果有意差はみられなかった（P>0.05）。

表2は、各調査期間におけるワクチンためらいの割合を参加者の特徴別に示したものである。全体でのワクチンためらいの人数（割合）は、1月1,264人（17.5%）、6月は4,708人（65.3%）、9月は1,396人（19.4%）であった。1月と6月（1月：6月）の比較では、医療従事者を除き、各属性のワクチンためらいの割合は6月の方が有意に高かった（P<0.001）。医療従事者のワクチンためらいの割合は、1月と6月で変わらなかった（1月17.0%、6月18.9%、P=0.734）。また、年齢（20代）と医療従事者を除く属性別では、ワクチンためらいの割合に有意な差はみられなかった（P>0.05）。20代のワクチンためらいは、1月調査（19.1%）よりも9月調査（34.0%、P=0.025）の方が有意に多かった。医療従事者におけるワクチンためらいの割合は、1月調査（17.1%）に比べ、9月調査（5.4%、P=0.009）では有意に少なかった。

表3は，各調査時期におけるワクチンためらいの有無を従属変数として，「ワクチンの信頼性とリテラシーの評価」,「COVID-19の認識」,「COVID-19ワクチンの認識」のカテゴリーについて，多変量ロジスティック回帰分析を行った結果である。「ワクチンへの信頼性とリテラシー」の項目では、3回の調査すべてで同じ傾向が見られた。予防接種の重要性、有効性、安全性、予防接種に関する情報の入手可能性、必要性、過去の予防接種の理解の7項目について、「そう思う」のオッズ比が有意に低かっ

た（P<0.001）。また、「予防接種で副反応が出た」、「新しいワクチンのリスク」、「副反応が心配」、「予防接種が面倒」、「まれな病気のワクチンは必要ない」、「任意のワクチンは必要ない」、「周りの人が接種していれば必要ない」の7項目については、躊躇している回答者の「そう思う」のオッズ比が有意に高かった（P<0.001）。そう思う」のオッズ比が有意に高かった（P<0.001）。

「COVID-19の認識」では、「罹患しても軽症である」では、6月のワクチンためらいと受容の間に有意な差はみられなかった。また、6月のワクチンためらいは、「COVID-19に一度感染すると二度と感染しない」に対して、「そう思う」のオッズ比が有意に高かった。「COVID-19ワクチンの認識」では、「ワクチン接種後の発熱・腫れ」が3回の調査で異なっていた。6月のワクチンためらいは、「ワクチン接種後の発熱・腫れ」の「そう思う」のオッズ比が有意に低かった。ワクチンためらいは、「接種した人の罹患を防ぐ」や「ワクチンを接種した人の周囲の感染を防ぐ」、「ワクチンを接種した人の地域での広がりを防ぐ」などの感染予防の認識については、有意に低いオッズ比を示した（P<0.001）。一方、ワクチンためらいは、「副反応の心配」については、有意に高いオッズ比を示した（P＜0.001）。

D. 考察

本研究では、日本人のCOVID-19ワクチンに対するためらいを、ワクチン承認・導入の3つの段階でモニターし、3つの段階におけるワクチンためらいとワクチンに対する信頼度およびリテラシーとの関連を評価した。躊躇は、流行期とワクチン導入期に一時的に増加するが、躊躇とワクチン信頼度・リテラシーとの関連は同じ傾向が示された。いずれの調査でも、ワクチン自信とリテラシーが低いほど、ワクチン躊躇の調整オッズ比に有意差を認めた。否定的な情報も含めて、慎重なリスクコミュニケーションが必要である。

予想通り、ワクチン導入期や流行期には躊躇する割合が異なっていました。しかし、ワクチンへの信頼性とリテラシーはどの調査でも同じ傾向であった。すなわち、6月の高齢者への接種開始時期は、1月の承認前や9月の対象者の約7割が1回以上接種している時期と比較して、ワクチンをためらう割合が高くなっていた。{17.5%（1月）、65.3%（6月）、19.4%（9月）}。また、6月の「COVID-19の認識」「COVID-19ワクチンの認識」は、1月、9月の調査とは異なる傾向を示した。米国の成人4,654人を対象としたコホート研究では、ワクチン承認前のためらいは約31%でしたが、ワクチン接種の終了時には、約70%のためらいが1回以上の接種や接種意向に変わっていました［13］。Siegler, et al［13］は、ワクチンのためらいはためらいであり、未知の理由で時間とともに変化すると述べている［13］。私たちの研究では、6月の調査でのみ、被験者の3分の2がワクチンへの躊躇を示した。これは、Sieglerらが述べているように、時間の経過とともに躊躇が変化することを裏付けていると考えられる［13］。また、感染症の流行やワクチン接種の経過の中で、ワクチンとの関連性が評価できない有害事象も報告されている［11, 14］。ワクチン接種開始前にオーストラリアで行われた調査では、ワクチン接種をためらう理由として、安全性への懸念に続いて、意思決定権の欠如が挙げられている［15］。これらの先行研究から、ワクチン接種の過程でワクチンを躊躇するケースでも、判断できる情報があれば、ワクチン躊躇がワクチン接種に移行する可能性があることが示唆される。まず、なぜ躊躇しているのかを知り、それに対処する必要があると考える。

COVID-19ワクチンの接種が進んだ9月調査では、20代のワクチン躊躇が他の世代と異なる傾向を示した。つまり、全体では1月と9月で躊躇している割合に大きな差はみられなかったが、20代の3分の1は、9月の調査でも躊躇していた。この20代の「ためらい」が多いという傾向は、先行研究と一致している［16］。これには4つの理由が考えられます。一つは、副作用への懸念である。これは、若年層における有害事象の報告が多く［17］、国内外でワクチンに関連した心筋炎や心膜炎の症例が報告されているためと考えられる［10, 18, 19］。第二に、副作用によるネガティブな情報も影響が考えられる。Huangfuら［20］は、Twitterの分析から、ワクチンの副反応に対する懸念の大きさとHesitancyの関連を示している［20］。また、COVID-19に関するツイッターを分析した研究では、ネガティブなツイートが最も多かったと報告されている［21］。さらに、ポジティブな情報よりもネガティブな情報の方が人々に強い印象を与えることが、いくつかの先行研究で報告されている［22］。第三に、繁殖や次世代への影響への懸念が考えられる。妊婦のインフルエンザワクチンの躊躇についてのシステ

マティックレビューでは、安全性や母子へのリスクについての懸念が報告されている［23］。このように、長期的な生殖・次世代への懸念は、今回の研究期間のような短期間で解決できるものではないと考える。しかし、若い世代の躊躇に対処するためには、Bozzolaらが述べているように［24］、オンラインでの情報ニーズのモニタリング、若者が利用するTiK TokやInsta-gramを通じたデジタルコミュニケーションの活用、さらには一般市民を含む学際的なグループをコミュニケーションチャネルに巻き込むなど、複数のコミュニケーションチャネルを利用して、事実とポジティブなメッセージのバランスをとることが重要といわれている［24］。第四に、20代の接種開始が遅かったことが考えられる。日本では、7月末までに12歳から64歳までの国民に「9月末までに接種してください」と通知され［8］、年齢の高いグループから順に、案内を送付していった［8］。12月時点の公表データでは、20代の76.4%が少なくとも1回の接種を受けていた（補足図3）。そのため、本件研究の9月時点では、20代においては、接種が進行中であった可能性も考えられる。今後は、20代のワクチン接種が進んだ時期に同様の調査を行い、ワクチンのためらいを確認する必要がある。

本研究で明らかとなった医療従事者のワクチン躊躇率が低いことは，先行研究と同様の結果であった［25］。しかし、3つのフェーズにおける割合は、全体の傾向とは異なる傾向を示した。6月の躊躇率は、全体が約60%だったのに対して、医療従事者は1月の躊躇率と同じだった。さらに、全体のためらいは、1月と9月では、大差なかったが、医療従事者では、1月よりも9月の方が躊躇する割合が有意に低かった。医療従事者のワクチン接種状況は、国民に影響を与えると言われている［26, 27］。また，ワクチンの配備における医療従事者の役割は有益であると報告されている［13］。我々の以前の研究では、医師の推薦が一般の人々のワクチン接種に影響を与える要因として挙げられていた［9］。同様に，医療従事者への信頼は，COVID-19ワクチン受容の強力な予測因子であることが報告されている［28］。医療への不信感の結果、ワクチン接種を躊躇するようになることも報告されている［29］。日本では、ワクチン接種の開始が遅く、接種が義務づけられていなかったにもかかわらず、2021年12月までに国民の約80%がワクチンを接種していた［30］。これは、9月調査時点で、医療従事者のワクチン躊躇が少なかったことが少なからず影響しているのではないかと考える。

なお、6月と9月のワクチンためらいの定義は、1月の定義とは異なる。しかし、この違いによる影響は小さいと考える。SAGEグループでは、予防接種サービスが受けられるにもかかわらず、予防接種を受けるのを遅らせたり、拒否したりすることをワクチンためらいと定義している［2］。今回、1月と6月（または9月）では、質問の仕方が異なりましたが、どちらもSAGEグループが定義する「ためらい」を尋ねているため、問題はないと考えている。

今回の調査では、ワクチン推進側とワクチンためらいの認識が対立していることが示された。“COVID-19感染症についてよく知っている”、“COVID-19感染症のほとんどの人は65歳以上か慢性疾患を持っている”、“感染症は人から人へ簡単に広がる”などは3つの調査すべてで否定的であった。一方で、「副反応」「リスク」「面倒」「ワクチンは必要ない」に関する7つの質問は肯定的な回答がえられた。これらの認識は、ワクチンを推奨する政府の公式コミュニケーションとは相反するものである。政府への信頼度の低さは、COVID-19ワクチンの拒否反応と関連することが報告されている［31］。公衆衛生のリスクコミュニケーションのメッセージは、健康に影響を与えるリスクやハザードについての正確で客観的な知識や理解を、多様な対象者に伝えなければならない［4］。病気に関する情報には、感染の有無、感染力、その病気で死亡した人の数などの明確な証拠が含まれていなければならない。ワクチンに関する情報には、感染、重症化、死亡を予防するワクチンの有効性に加え、起こりうる症状［32］や、ワクチンを接種した場合に発生する確率などが含まれていなければならない。さらに、ワクチン接種後に発生する副反応に対して、政府が責任を持って対処するという期待がなければならない［33］。リスクコミュニケーションの失敗は「情報の空白」から生じ、偏った情報源やリスクを正確に伝えていない可能性のある情報源によって満たされるといわれている［4］。このような理由から、規制当局は国民の声に耳を傾け［34］、ワクチンの品質・安全性・有効性に関するデータの評価に透明性を持たせ、継続的かつ綿密な安全性の監視と安全な使用に関する国民への助言を維持する責任がある

[35]。さらに、SAGE ワーキンググループは、市民社会、地域組織、民間企業がメーカー、政府、その他の利害関係者に具体的な行動を要求し、監視すべきであると述べている [36]。日本では、ワクチンに関するコミュニケーションが十分に行われているとは言いがたい [37]。ワクチンが信頼され、国民が適切な判断を下せるように、対象者に合わせたメッセージが必要である [38, 39]。今後、必要な予防接種を行うためには、人々が躊躇するような不安やその他の感情を考慮したコミュニケーションが必要である [40, 41]。

本研究の強みは、日本人の COVID-19 ワクチンのためらいを、ワクチンの承認・導入の 3 段階でモニタリングし、3 段階でのワクチンのためらいとワクチンの信頼性やリテラシーとの関連を評価したことである。しかし、この研究にはいくつかの限界がある。1 つ目は、ウェブ上での調査であることである。調査対象者はインターネットに簡単にアクセスできる人に限られており、インターネットを通じて多くの情報に触れている可能性がある。そのため、選択バイアスやサンプリングバイアスがあったことは否めない。しかし、COVID-19 ワクチンに関する疫学調査はほとんどが同じ方法で行われている。そのため、今回の結果を他の調査と比較できるという利点がある。また、アンケートに回答した人には、協力企業の商品やサービスの購入に使えるポイントが付与されており、COVID-19 ワクチンに関心のある人だけが参加したわけではない。第二に、本研究は横断研究であり、因果関係について言及することはできない。これらの制限にもかかわらず、私たちの知る限り、本研究は、ワクチンの承認と導入の 3 つの段階におけるワクチンのためらいの信頼性とリテラシーをとの関連を捉えた初めての研究である。

E. 結論

本研究では、ワクチンの承認と導入の 3 つのフェーズについて、ワクチンの確信性とリテラシー、および COVID-19 と COVID-19 ワクチンの認識を調査した。いずれの調査においても、ワクチン信頼性とリテラシーが低いほど、ワクチン躊躇の調整オッズ比が高くなることがわかった。また、ワクチンのためらいは、ワクチン接種進行中や流行時に変化することがわかった。ワクチンを躊躇している人には、慎重なリスクコミュニケーションが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

Hara M, Ishibashi M, Nakane A, Nakano T, Hirota Y. Differences in COVID-19 vaccine acceptance, hesitancy, and confidence between healthcare workers and the general population in Japan. Vaccines. 9: 1389, 2021.

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　対象者の属性

		January (n=7210)	June (n=7210)	September (n=7210)	
		n (%)	n (%)	n (%)	*p*-value
Sex	female	3815 (52.9)	3827(53.1)	3823 (53.0)	0.979
Age	20-29	1110 (15.4)	1073 (14.9)	1036 (14.4)	0.935
	30-39	1312 (18.2)	1309 (18.2)	1323 (18.4)	
	40-49	1356 (18.8)	1345 (18.7)	1334 (18.5)	
	50-59	1274 (17.7)	1303 (18.1)	1321 (18.3)	
	60-69	1116 (15.5)	1113 (15.4)	1121 (15.6)	
	70-80	1042 (14.5)	1067 (14.8)	1075 (14.9)	
Area	Hokkaido	311 (4.3)	345 (4.8)	341 (4.7)	0.992
	Tohoku	371 (5.2)	393 (5.5)	385 (5.3)	
	Kanto	2788 (38.7)	2737 (38.0)	2757 (38.2)	
	Chubu	1199 (16.3)	1181 (16.4)	1162 (16.1)	
	Kinki	1410 (19.6)	1413 (19.6)	1415 (19.6)	
	Chugoku	364 (5.1)	354 (4.9)	356 (4.9)	
	Shikoku	179 (2.5)	180 (2.5)	182 (2.5)	
	Kyusyu	588 (8.2)	607 (8.4)	612 (8.5)	
Married	Yes	4501 (62.4)	4441 (61.6)	4427 (61.4)	0.403
Child	Yes	4186 (58.1)	4132 (57.3)	4133 (57.3)	0.582
Household income	< 4 million yen	1876 (26.2)	1927 (26.7)	1945 (27.0)	0.574
	≥ 4 million yen	3632 (50.4)	3644 (50.5)	3622 (50.2)	
	unknown	1702 (23.6)	1639 (22.7)	1643 (22.8)	
Academic background	High School Graduate	2118 (29.4)	2111 (29.3)	2108 (29.2)	0.983
	Above Higher Education	5092 (70.6)	5099 (70.7)	5102 (70.8)	
Obesity	Yes	1411 (19.6)	1314 (18.2)	1308 (18.1)	0.050
Smoking	Yes	1151(16.0)	1137 (15.8)	1113 (15.4)	0.679
Underlying disease	Yes	2573 (35.7)	2450 (34.0)	2488 (34.5)	0.083
Heath care provider	Yes	808 (11.2)	824 (11.4)	830 (11.5)	0.837
Covid-19 Vaccine	Two time	0 (0)	1288 (17.9)	5009 (69.5)	<.0001
	One time	0 (0)	858 (11.9)	799 (11.1)	
	Unvaccinated	7210 (100)	5064 (70.2)	1402 (19.5)	
vaccine hesitancy* in Unvaccinated		1264 (17.5)	4708 (93.0)	1396 (99.6)	<.0001

*Subjects among unvaccinated who answered, "strongly disagree" and "disagree" to the question "If the COVID-19 vaccine were available, would you want to be vaccinated?"

表２　各調査月の対象者の属性におけるワクチン Hesitancy の割合

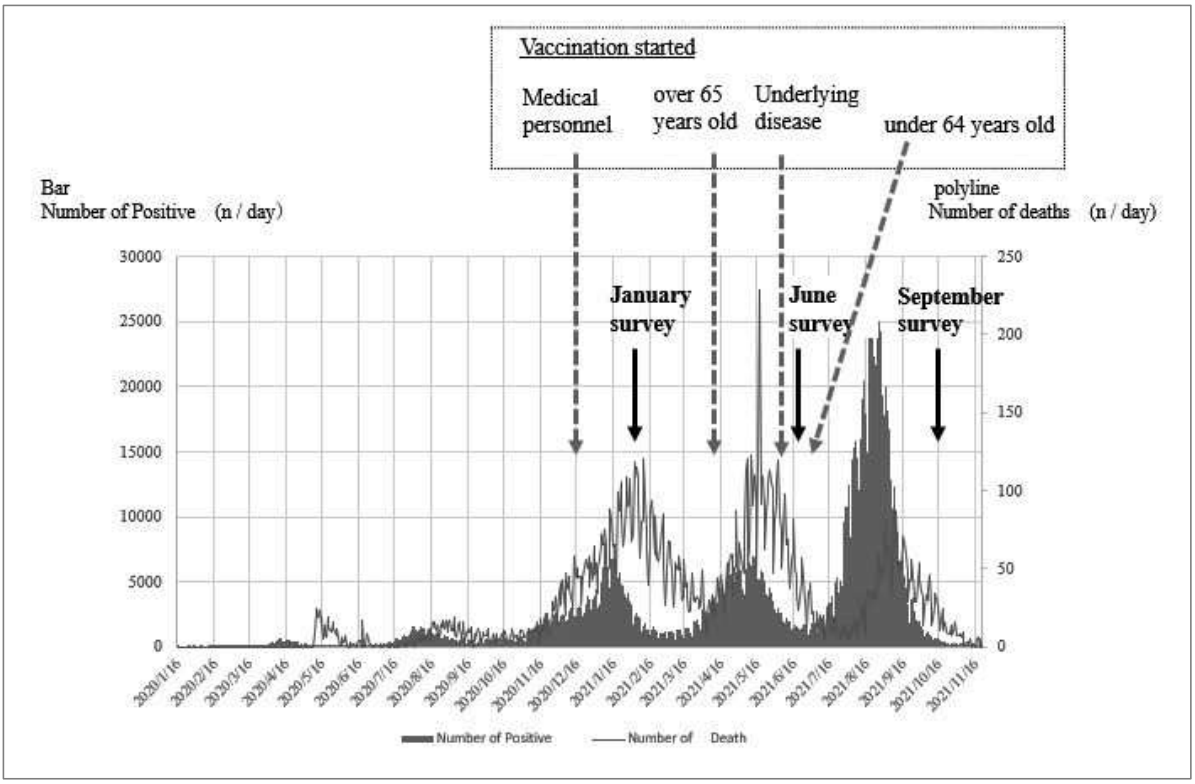
		January (n=7210)	June (n=7210)	September (n=7210)	all	Jan:June	Jan:Sep
		n (%)	n (%)	n (%)		*p*-value	
Hesitant	Yes	1264 (17.5)	4708 (65.3)	1396 (19.4)	<0.001	<.0001	0.739
Sex	male	527 (15.5)	2320 (65.6)	655 (19.3)	<.0001	<.0001	0.477
	female	737 (19.3)	2388 (62.4)	741 (19.4)	<.0001	<.0001	0.991
Age	20-29	221 (19.1)	851 (79.3)	352 (34.0)	<.0001	<.0001	**0.025**
	30-39	268 (20.4)	924 (70.6)	368 (27.8)	<.0001	<.0001	0.222
	40-49	269 (19.8)	931 (69.2)	280 (21.0)	<.0001	<.0001	0.840
	50-59	224 (17.6)	962 (73.8)	213 (16.1)	<.0001	<.0001	0.734
	60-69	154 (13.8)	672 (60.4)	110 (9.8)	<.0001	<.0001	0.382
	70-80	128 (12.3)	368 (34.5)	73 (6.8)	<.0001	<.0001	0.186
Area	Hokkaido	52 (16.7)	217 (62.9)	74 (21.7)	0.009	<.0001	0.371
	Tohoku	46 (12.4)	258 (65.7)	75 (19.5)	<.0001	<.0001	0.192
	Kanto	476 (17.1)	1853 (67.7)	507 (18.4)	<.0001	<.0001	0.807
	Chubu	218 (18.2)	778 (65.9)	256 (22.0)	<.0001	<.0001	0.497
	Kinki	274 (19.4)	890 (63.0)	250 (17.7)	<.0001	<.0001	0.749
	Chugoku	71 (19.5)	216 (61.0)	66 (18.5)	<.0001	<.0001	0.861
	Shikoku	31 (17.3)	116 (64.4)	37 (20.3)	<.0001	<.0001	0.586
	Kyusyu	96 (16.3)	380 (62.6)	131 (21.4)	<.0001	<.0001	0.359
Married	No	533 (19.7)	1947 (70.3)	749 (26.9)	<.0001	<.0001	0.227
	Yes	731 (16.2)	2761 (62.2)	647 (14.6)	<.0001	<.0001	0.750
Child	No	617 (20.4)	2252 (73.2)	840 (27.3)	<.0001	<.0001	0.252
	Yes	647 (15.5)	2456 (59.4)	556 (13.5)	<.0001	<.0001	0.686
Household income	< 400 Yen	330 (17.6)	1261 (65.4)	444 (22.8)	<.0001	<.0001	0.356
	≧400 Yen	605 (16.7)	2326 (63.8)	577(15.9)	<.0001	<.0001	0.889
	unknown	329 (19.3)	1121 (68.4)	375 (22.8)	<.0001	<.0001	0.545
Academic background	High School Graduate	353 (16.7)	1486 (70.4)	516(24.5)	<.0001	<.0001	0.172
	Above Higher Education	911 (17.9)	3222 (63.2)	880 (17.3)	<.0001	<.0001	0.905
Obesity	No	1051 (18.1)	3809 (64.6)	1168 (19.8)	<.0001	<.0001	0.763
	Yes	213 (15.1)	899 (68.4)	228 (17.4)	<.0001	<.0001	0.655
Smoking	No	1102 (18.2)	3872 (63.8)	1126 (18.5)	<.0001	<.0001	0.959
	Yes	162 (14.1)	836 (73.5)	270 (24.3)	<.0001	<.0001	0.067
Underlying disease	No	868 (18.7)	3304 (69.4)	1030 (21.8)	<.0001	<.0001	0.587
	Yes	396 (15.4)	1404 (57.3)	366 (14.7)	<.0001	<.0001	0.893
Heath care provider	No	1126 (17.6)	4552 (71.3)	1351 (21.2)	<.0001	<.0001	0.521
	Yes	138 (17.1)	156 (18.9)	45 (5.4)	0.011	**0.734**	**0.009**

表３　ワクチンの信頼性とリテラシーに関するワクチン Hesitancy の性・年齢調整オッズ比

	January			June			September		
	AOR	95%CI	*P* value	AOR	95%CI	*P* value	AOR	95%CI	*P* alue
ワクチンの信頼性とリテラシー									
予防接種は私の健康のために重要である	0.31	0.28-0.33	<.0001	0.57	0.53-0.61	<.0001	0.34-	0.31-0.37	<.0001
予防接種は有効である	0.37	0.34-0.41	<.0001	0.59	0.55-0.64	<.0001	0.36	0.33-0.39	<.0001
予防接種は安全である	0.36	0.33-0.39	<.0001	0.73	0.69-0.77	<.0001	0.41	0.38-0.44	<.0001
予防接種は接種した人の周りの人の感染の機会を減少させる事ができる	0.69	0.55-0.63	<.0001	0.71	0.69-0.76	<.0001	0.50	0.46-0.53	<.0001
予防接種に使用したワクチンより重篤な副反応が起こることがある	1.87	1.72-2.03	<.0001	1.14	1.05-1.18	0.0004	1.56	1.44-1.68	<.0001
新しく開発されたワクチンは以前からあるワクチンよりも危険性がある	1.87	1.73-2.02	<.0001	1.24	1.17-1.32	<.0001	1.85	1.72-2.00	<.0001
私は予防接種による重篤な副反応が心配である	1.82	1.69-1.97	<.0001	1.56	1.48-1.64	<.0001	2.28	2.11-2.45	<.0001
私は予防接種を受けるのは面倒である（時間がない、医療機関が遠いなど）	1.48	1.40-1.57	<.0001	1.56	1.48-1.65	<.0001	1.86	1.76-1.97	<.0001
日本ですでに稀になった感染症に対する予防接種は不要である	1.30	1.21-1.39	<.0001	1.35	1.28-1.43	<.0001	1.55	1.45-1.65	<.0001
任意接種のワクチンは接種しなくてもよい	2.24	2.08-2.41	<.0001	1.42	1.35-1.50	<.0001	2.26	2.11-2.42	<.0001
周りの人全員が予防接種を受けるのであれば、自分は受けなくてもよい	1.83	1.71-1.95	<.0001	1.63	1.53-1.73	<.0001	2.21	2.07-2.36	<.0001
予防接種に関する正しい情報を入手することは簡単である	0.66	0.62-0.71	<.0001	0.75	0.71-0.80	<.0001	0.60	0.56-0.64	<.0001
予防接種が必要な理由を理解することは簡単である	0.63	0.59-0.67	<.0001	0.75	0.71-0.80	<.0001	0.62	0.58-0.66	<.0001
自分がこれまでに受けた予防接種について正しく把握できている	0.79	0.74-0.84	<.0001	0.59	0.55-0.62	<.0001	0.56	0.53-0.60	<.0001
COVID-19 の認識									
私は新型コロナウイルス感染症についてよく知っている	0.88	0.82-0.95	0.0005	0.73	0.69-0.77	<.0001	0.77	0.72-0.83	<.0001
新型コロナウイルス感染症にかかると誰でも症状が出る	0.86	0.81-0.93	<.0001	1.07	1.01-1.13	0.00273	1.10	1.03-1.17	0.006
新型コロナウイルス感染症にかかっても多くの人は軽症である	1.09	1.03-1.16	0.0032	1.04	0.99-1.09	0.1386	1.16	1.10-1.23	<.0001
新型コロナウイルス感染症に 65 歳以上の人や持病のある人がかかると重症化する	0.80	0.75-0.87	<.0001	0.82	0.77-0.88	<.0001	0.81	0.7-0.87	<.0001
新型コロナウイルス感染症は人から人へ感染が広がりやすい	0.79	0.73-0.85	<.0001	0.89	0.83-0.94	0.0002	0.83	0.77-0.89	<.0001
私は新型コロナウイルス感染症にかかるのが心配である	0.66	0.62-0.71	<.0001	0.99	0.93-1.04	0.6019	0.74	0.70-0.80	<.0001
私は新型コロナウイルス感染症に罹るかもしれない	0.80	0.75-0.86	<.0001	1.01	0.95-1.07	0.7432	0.75	0.70-0.81	<.0001
新型コロナウイルス感染症に 1 度罹ったら再び罹ることはない	0.87	0.80-0.94	0.0003	1.10	1.03-1.18	0.0036	1.03	0.95-1.12	0.5127
COVID-19 ワクチンの認識									
接種した人が新型コロナウイルス感染症で重症化するのを防ぐ	0.47	0.44-0.51	<.0001	0.70	0.65-0.76	<.0001	0.57	0.53-0.61	<.0001
接種した人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ	0.49	0.46-0.52	<.0001	0.84	0.79-0.89	<.0001	0.65	0.61-0.69	<.0001
接種した人の家族や友人が新型コロナウイルス感染症にかかるのを防ぐ	0.58	0.54-0.61	<.0001	0.85	0.81-0.90	<.0001	0.65	0.61-0.69	<.0001
接種した人の地域での新型コロナウイルス感染症の流行を防ぐ	0.45	0.42-0.48	<.0001	0.73	0.69-0.78	<.0001	0.56	0.53-0.60	<.0001
新型コロナウイルスに対するワクチンの副反応が心配だ	2.09	1.92-2.30	<.0001	1.57	1.49-1.65	<.0001	2.67	2.46-2.90	<.0001
新型コロナウイルスワクチンの接種後は熱が出たり接種部位が腫れたりすると思う	1.32	1.20-1.43	<.0001	0.84	0.78-0.90	<.0001	1.02	0.94-1.10	0.6336

AOR：年代と性を調整した。有意水準は、Bonferroni 法を用いて、vaccine confidence and literacy のカテゴリーについては、0.05/14=0.0036、新型コロナウィルスの認識のカテゴリーについては、0.05/8=0.0063 とした。新型コロナウィルスワクチンの認識については、0.05/6＝0.0084 とした。

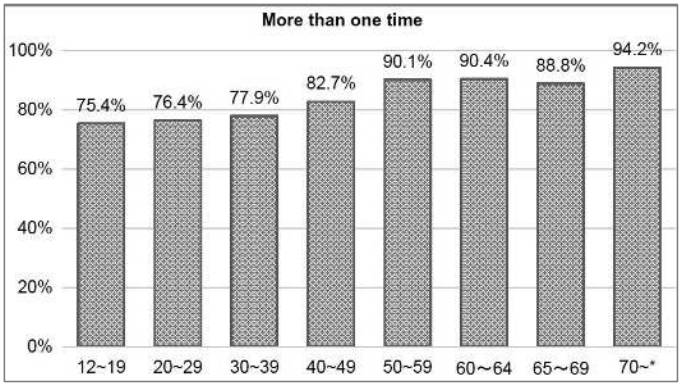
補足図１ワクチン接種開始状況ならびに PCR 検査陽性者数・死亡者数の推移



補足図２　６月と９月調査におけるワクチン Hesitancy の定義

Vaccinated at least once	Reason for not vaccinated		
	A. Because the invitation hasn't arrived.	B. Because the appointment date has not arrived	Not A or B
	Not hesitancy		Hesitancy

補足図３　年代別ワクチン接種状況（１回以上接種者）



内閣官房広報室発表の年代別予防接種結果（2021 年 12 月 27 日現在）をもとに作図。
*「70～」は、70 代、80 代、90 代、100 代の平均値。
https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html. Access 20220111

References

1. Piltch-Loeb R, Harriman NW, Healey J, Bonetti M, Toffolutti V, Testa MA, Su M, Savoia E: COVID-19 Vaccine Concerns about Safety, Effectiveness, and Policies in the United States, Canada, Sweden, and Italy among Unvaccinated Individuals. Vaccines 2021, 9(10):1138.
2. MacDonald NE: Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. Vaccine 2015, 33(34):4161-4164.
3. (WHO) WHO: Ten threats to global health in 2019. . Newsroom 2019.
4. Ralph J. DiClemente JMJ: Public Health Risk Communication. In: International Encyclopedia of Public Health Edited by Quah SR: Elsevier Inc. ; 2017.
5. Reiter PL, Pennell ML, Katz ML: Acceptability of a COVID-19 vaccine among adults in the United States: How many people would get vaccinated? Vaccine 2020, 38(42):6500-6507.
6. Yoda T, Katsuyama H: Willingness to Receive COVID-19 Vaccination in Japan. Vaccines 2021, 9(1).
7. Betsch C, Schmid P, Heinemeier D, Korn L, Holtmann C, Böhm R: Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. PloS one 2018, 13(12):e0208601.
8. Information about the first inoculation (first and second inoculation),Syokai sessyu ni tuite no osirase [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00218.html]
9. Hara M, Ishibashi M, Nakane A, Nakano T, Hirota Y: Differences in COVID-19 Vaccine Acceptance, Hesitancy, and Confidence between Healthcare Workers and the General Population in Japan. 2021, 9(12):1389.
10. vaccination status of COVID-19 [https://cio.go.jp/c19vaccine_dashboard]
11. Biasio LR, Bonaccorsi G, Lorini C, Pecorelli S: Assessing COVID-19 vaccine literacy: a preliminary online survey. Human vaccines & immunotherapeutics 2021, 17(5):1304-1312.
12. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, Cook AR, Jones NS: The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. EBioMedicine 2016, 12:295-301.
13. Siegler AJ, Luisi N, Hall EW, Bradley H, Sanchez T, Lopman BA, Sullivan PS: Trajectory of COVID-19 Vaccine Hesitancy Over Time and Association of Initial Vaccine Hesitancy With Subsequent Vaccination. JAMA network open 2021, 4(9):e2126882-e2126882.
14. Hara M, Koshida R, Araki K, Kondo M, Hirota Y: Determinants of self-paid rotavirus vaccination status in Kana-zawa, Japan, including socioeconomic factors, parents' perception, and children's characteristics. BMC infectious diseases 2020, 20(1):712.
15. Dodd RH, Pickles K, Cvejic E, Cornell S, Isautier JMJ, Copp T, Nickel B, Bonner C, Batcup C, Muscat DM et al: Perceived public health threat a key factor for willingness to get the COVID-19 vaccine in Australia. Vaccine 2021.
16. Gerretsen P, Kim J, Caravaggio F, Quilty L, Sanches M, Wells S, Brown EE, Agic B, Pollock BG, Graff-Guerrero A: In-dividual determinants of COVID-19 vaccine hesitancy. PloS one 2021, 16(11):e0258462.
17. Wi YM, Kim SH, Peck KR: Early Adverse Events between mRNA and Adenovirus-Vectored COVID-19 Vaccines in Healthcare Workers. Vaccines 2021, 9(8).
18. Luk A, Clarke B, Dahdah N, Ducharme A, Krahn A, McCrindle B, Mizzi T, Naus M, Udell JA, Virani S et al: Myo-carditis and Pericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination: Practical Considerations for Care Providers. The Canadian journal of cardiology 2021, 37(10):1629-1634.
19. Vidula MK, Ambrose M, Glassberg H, Chokshi N, Chen T, Ferrari VA, Han Y: Myocarditis and Other Cardiovascular Complications of the mRNA-Based COVID-19 Vaccines. Cureus 2021, 13(6):e15576.

20. Huangfu L, Mo Y, Zhang P, Zeng D, He S: Analyzing COVID-19 vaccine tweets following vaccine rollout: A sen-timent-based topic modeling approach. Journal of medical Internet research 2021.
21. Hou Z, Tong Y, Du F, Lu L, Zhao S, Yu K, Piatek SJ, Larson HJ, Lin L: Assessing COVID-19 Vaccine Hesitancy, Confidence, and Public Engagement: A Global Social Listening Study. Journal of medical Internet research 2021, 23(6):e27632.
22. Fay N, Walker B, Kashima Y, Perfors A: Socially Situated Transmission: The Bias to Transmit Negative Information is Moderated by the Social Context. Cognitive science 2021, 45(9):e13033.
23. Al-Zalfawi SM, Rabbani SI, Asdaq SMB, Alamri AS, Alsanie WF, Alhomrani M, Mohzari Y, Alrashed AA, AlRifdah AH, Almagrabe T: Public Knowledge, Attitude, and Perception towards COVID-19 Vaccination in Saudi Arabia. International journal of environmental research and public health 2021, 18(19).24. Bozzola E, Spina G, Tozzi AE, Villani A: Global Measles Epidemic Risk: Current Perspectives on the Growing Need for Implementing Digital Communication Strategies. Risk management and healthcare policy 2020, 13:2819-2826.
25. Barry M, Temsah MH, Alhuzaimi A, Alamro N, Al-Eyadhy A, Aljamaan F, Saddik B, Alhaboob A, Alsohime F, Alhasan K et al: COVID-19 vaccine confidence and hesitancy among health care workers: A cross-sectional survey from a MERS-CoV experienced nation. PloS one 2021, 16(11):e0244415.26. Biswas N, Mustapha T, Khubchandani J, Price JH: The Nature and Extent of COVID-19 Vaccination Hesitancy in Healthcare Workers. Journal of community health 2021, 46(6):1244-1251.
27. Holzmann-Littig C, Braunisch MC, Kranke P, Popp M, Seeber C, Fichtner F, Littig B, Carbajo-Lozoya J, Allwang C, Frank T et al: COVID-19 Vaccination Acceptance and Hesitancy among Healthcare Workers in Germany. Vaccines 2021, 9(7).28. Rozek LS, Jones P, Menon A, Hicken A, Apsley S, King EJ: Understanding Vaccine Hesitancy in the Context of COVID-19: The Role of Trust and Confidence in a Seventeen-Country Survey. International journal of public health 2021, 66:636255.
29. Zhang X, Guo Y, Zhou Q, Tan Z, Cao J: The Mediating Roles of Medical Mistrust, Knowledge, Confidence and Complacency of Vaccines in the Pathways from Conspiracy Beliefs to Vaccine Hesitancy. Vaccines 2021, 9(11).
30. Special Site: New Coronavirus [https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/vaccine/progress/]
31. Roberts CH, Brindle H, Rogers NT, Eggo RM, Enria L, Lees S: Vaccine Confidence and Hesitancy at the Start of COVID-19 Vaccine Deployment in the UK: An Embedded Mixed-Methods Study. Frontiers in public health 2021, 9:745630.
32. Sánchez-Zuno GA, Matuz-Flores MG, González-Estevez G, Nicoletti F, Turrubiates-Hernández FJ, Mangano K, Muñoz-Valle JF: A review: Antibody-dependent enhancement in COVID-19: The not so friendly side of antibodies. Int J Immunopathol Pharmacol 2021, 35:20587384211050199.
33. Nihlén Fahlquist J: Vaccine hesitancy and trust. Ethical aspects of risk communication. Scandinavian journal of public health 2018, 46(2):182-188.
34. Bahri P, Castillon Melero M: Listen to the public and fulfil their information interests - translating vaccine com-munication research findings into guidance for regulators. British journal of clinical pharmacology 2018, 84(8):1696-1705.
35. Bahri P, Rägo L: CIOMS Guide To Vaccine Safety Communication - Executive summary. Vaccine 2019, 37(3):401-408.
36. project VC: Vaccines and Global Health: The Week in Review. 2021(627):89.
37. Wada K, Smith DR: Mistrust surrounding vaccination recommendations by the

Japanese government: results from a national survey of working-age individuals. BMC Public Health 2015, 15:426.
38. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J: Vaccine hesitancy: an overview. Human vaccines & im-munotherapeutics 2013, 9(8):1763-1773.
39. Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB: Vaccine hesitancy: Causes, consequences, and a call to action. Vaccine 2015, 33 Suppl 4:D66-71.
40. Chou WS, Budenz A: Considering Emotion in COVID-19 Vaccine Communication: Addressing Vaccine Hesitancy and Fostering Vaccine Confidence. Health communication 2020, 35(14):1718-1722.
41. Schwarzinger M, Luchini S: Addressing COVID-19 vaccine hesitancy: is official communication the key? The Lancet Public Health 2021, 6(6):e353-e354.

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

日本人の新型コロナウイルスワクチンに関する WEB 調査（第 3 報）
日本における COVID-19 ワクチン 3 回目の接種意向と 予防接種レディネス 尺度「7C」との関連

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　松本　明子　　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野
研究協力者　土器屋美貴子　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野
研究協力者　Mohammad Said Ashenagar　佐賀大学 医学部 社会医学講座 環境医学分野

研究要旨

当初のワクチン計画が変更され、3 回目の追加接種および 11 歳以下の小児への接種が開始されることになった。そこで本研究では、ワクチン接種の準備を測る「予防接種レディネス 尺度 7 C」を用いて、3 回目のワクチン接種および小児へのワクチン接種の意向と予防接種レディネス の関連について、明らかにすることを目的とした。

2021 年 12 月 20～22 日に、インターネット調査会社に登録している人を対象に、3 回目の接種意向や予防接種レディネス 尺度について、Web ベースの横断調査を実施した。参加者は男性 3370 人（46.7%）、女性 3840 人（53.3%）であった。12 歳未満の子どもを有する人は、1190 人（16.5%）であった。3 回目の接種意向は、ワクチン 2 回接種済みでかつ 3 回目未接種の人が回答した（n=6172）。「3 回目の案内が来たらぜひ接種したい」に対する 5 段階の回答のうち、「全くそう思わない」「そう思わない」を Hesitancy、「どちらでもない」を Not sure、「そう思う」「かなりそう思う」を Acceptant に分類した。3 回目の接種意向は、Acceptant が最も多く、4832 人（78.3%）であった。Hesitancy に該当した者は、415 人（6.7%）であった。Hesitancy 、Not sure、Acceptant の 3 群における 7 C の平均点の比較では、Acceptant の平均点がいずれの項目においても高く、ワクチン接種のレディネス があることが示された。同様に、Hesitancy の平均点は、いずれの項目においても、低く 3 群に有意差が認められた（P＜0.001）。特に、「信頼」、「無頓着」、「障壁」の尺度において顕著な有意差が認められた。

11 歳以下の小児への接種意向は、「小児に対する新型コロナワクチンが承認されたらぜひ接種させたい」に対する 5 段階の回答のうち、「全くそう思わない」「そう思わない」を Hesitancy、「どちらでもない」を Not sure、「そう思う」「かなりそう思う」を Acceptant に分類した。該当人数は、Acceptant｛518 人（43.5%）｝、Not sure｛430 人（36.1%）｝、Hesitancy｛242 人（20.3%）｝の順に多かった。特に、Acceptant の平均点は、集団責任、無頓着、障壁、信頼の項目で高く、予防接種のレディネス があることがうかがわれた。一方で、Acceptant において「打算」得点が低いことが認められた。「信頼」、「無頓着」、「障壁」が 3 回目接種ならびに 11 歳以下のワクチン接種に際しての課題であると示唆される。

A.　研究目的

COVID-19 のパンデミックは、次々に変異株が出現し、いまだ終息には至っていない。日本においては、2021 年 2 月から、国民へ無料で COVID-19 ワクチンが提供され、12 月 1 日時点で、12 才以上の約 80% が 2 回の接種を終えている［1］。一方で、時間の経過に伴い、ワクチンの「感染予防」、「発症予防」、「重症化予防」などの効果は、徐々に低下していくことが示されている［2］。そのため、感染拡大防止及び重症化予防の観点から、令和 3 年 12 月 1 日から令和 4 年 9 月 30 日までの間に 3 回目の接種が追加計画された［3］。併せて、5～11 歳の

小児への接種について、令和４年１月21日に薬事承認されており、近い将来接種が開始される見込みとなった［4］。

当初のワクチン計画では、12歳以上の国民へ２回接種することで、COVID-19ワクチンの効果を発揮できるとされていた。また、11歳以下の小児への接種は、予定されていなかった。そのため、３回目の追加接種および11歳以下の小児への接種は、政府の計画修正といえる。

人口におけるワクチンの接種割合は、手ごろな価格と市民にワクチン接種のレディネス（心構え）ができているかの関数であるといわれている［5］。特に、COVID-19においては、従来のワクチンの接種の心構えとして評価されてきた「信頼」、「無頓着」、「障壁」、「打算」、「集団責任」に加えて、予防接種の準備には次の２つの要素があることが昨年提案された［5］。一つは、「陰謀論的思考」である。陰謀説への信念は、予防接種の意図を低下させることや、政府の規制に対する支持の低下などと関連することが報告されている。もう一つは、「社会規範の支持」というcomplianceである。政府による強制的な予防接種政策は、国民の心理的受け止めに影響を与え、予防接種の意図を低下させるという要素である。これらの７つのワクチンの接種の心構えが、３回目のワクチン接種および小児へのワクチン接種へ与える影響は不明である。

政府の計画変更に伴う３回目の接種に際して、躊躇する場合は、７Ｃそれぞれに影響を与える（得点が低い）のではなかと考えた。特に、３回目のワクチン接種に躊躇する場合は、７Ｃの「信頼」得点に大きな違いがあるのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、ワクチン接種の準備を測る「予防接種レディネス 尺度７C」を用いて、３回目のワクチン接種および小児へのワクチン接種の意向と予防接種レディネス との関連について、明らかにすることを目的とした。

B.　研究方法

B.1 調査対象とデータ収集

2021年12月20～22日に、３回目の接種意向や予防接種レディネス 尺度［5］の日本語版［6］を用いて、我々の先行研究に準じて［7］、Webベースの横断調査を実施した。インターネット調査会社に登録している20歳～79歳の男女へ、調査への協力を依頼するメールを送付した。サンプルサイズは，以下を考慮して2000～5000と算出した。α=0.05/調査項目数（50項目）=0.001、β=0.20、オッズ比1.5、ワクチン接種のためらい30～50%、関連因子の保有率10～20%。応募者が7000人に達するまで、募集を続けた。「調査は、研究の一環であり、個人が特定されないように、統計処理をしたのちに、公表することがある旨を明記し、調査への回答をもって、同意とみなした。質問票はウェブサイトの安全なセクションに設置し、参加者には各質問に回答してもらい、変数の欠落がないことを確認した。本研究は，佐賀大学倫理委員会（No：R2-24）の承認を得て実施した。

B.2 測定方法

B.2.1 社会人口学的要因・COVID-19罹患・COVID-19ワクチン履歴

社会人口学的因子は、性別、年齢層（20-29歳、30-39歳、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-80歳）、職業、居住地域、配偶者の有無（既婚、未婚）、子供の有無、世帯収入区分（400万円未満、400万円以上）、最終学歴（高等学校まで、専門学校・大学以上）、身長・体重、基礎疾患、喫煙の有無であった。加えて、本人や近親者のCOVID-19罹患の有無や、濃厚接触者の既往、並びにPCRなどの抗原検査の有無を尋ねた。COVID-19ワクチン接種については、何回接種したのかを尋ねた。

B.2.2 ３回目の接種意向について

「３回目の案内が来たらぜひ接種したい」に対して「全くそう思わない」「そう思わない」「どちらでもない」「そう思う」「かなりそう思う」の５件法で回答を得た。「全くそう思わない」＝１点、「そう思わない」＝２点、「どちらともいえない」＝３点、「そう思う」＝４点、「強くそう思う」＝５点とした。

B.2.3 予防接種レディネス 尺度：７C

予防接種レディネス 尺度のショートフォーム（7項目）［6］を用いて、以下の７つの質問をおこなった。Q１：「政府関係機関が効果的で安全なワクチン のみを許可すると確信している」。これは、Confdence（信頼）に相当する。Q２：「感染すると非常に危険なので、私は予防接種を受ける」。これは、Complacency（無頓着）に相当する。Q３：「予防接種は私にとってとても大切なので、他のことよりも優先する」。これは、Constraints（障壁）に相当する。

Q4：「利益が危険性より明らかに上回る場合にのみ、予防接種を受ける」。これは、Calculation（打算）に相当する。Q5：「予防接種は病気の蔓延を防ぐための集団行動だと思う」。これは、Collective Responsibility（集団責任）に相当する。Q6：「保健機関による予防接種の推奨に従わない人には、制裁を加えることができるようにすべきだ」。これは、Cmpliance（社会規範の支持）に相当する。Q7：「ワクチンの接種は、それが本来防ぐ病気よりも、もっと深刻な病気やアレルギーを引き起こす」。これは、Conspiracy（陰謀論的思考）に相当する。

「全くそう思わない」＝1点、「ほとんどそう思わない」＝2点、「あまりそう思わない」＝3点、「どちらでもない」＝4点、「少しそう思う」＝5点、「かなりそう思う」＝6点、「強くそう思う」＝7点とした。「打算」と「陰謀論的思考」の点数化は、上述の逆とした。点数が高いほど、予防接種レディネス が高いといえる。

B.2.4 11歳以下の小児への接種意向について

「あなたには、12歳未満のお子さんがいますか」の質問に「はい」と回答した者へ、尋ねた。「小児に対する新型コロナワクチンが承認されたらぜひ接種させたい」に対して、「全くそう思わない」「そう思わない」「どちらでもない」「そう思う」「かなりそう思う」の5件法で回答を得た。「全くそう思わない」＝1点、「そう思わない」＝2点、「どちらともいえない」＝3点、「そう思う」＝4点、「強くそう思う」＝5点とした。

B.2.5 11歳以下の小児への予防接種レディネス 尺度：7C（改変）

予防接種レディネス 尺度のショートフォーム（7項目）[6] に準じた質問を行った。Q1：「政府関係機関が小児に対して効果的で安全なワクチン のみを許可すると確信している」。これは、Confdence（信頼）に相当する。Q2：「小児が感染すると非常に危険なので、子供に予防接種を受けさせる」。これは、Complacency（無頓着）に相当する。Q3：「予防接種は子供にとってとても大切なので、他のことよりも優先する」。これは、Constraints（障壁）に相当する。Q4：「利益が危険性より明らかに上回る場合にのみ、予防接種を受けさせる」。これは、Calculation（打算）に相当する。Q5：「予防接種は学校での病気の蔓延を防ぐための集団行動だと思う」。これは、Collective Responsibility（集団責任）に相当する。Q6：「保健機関による予防接種の推奨に従わない人には、制裁を加えることができるようにすべきだ」。これは、Cmpliance（社会規範の支持）に相当する。Q7：「ワクチンの接種は、それが本来防ぐ病気よりも、もっと深刻な病気やアレルギーを引き起こす」。これは、Conspiracy（陰謀論的思考）に相当する。

「全くそう思わない」＝1点、「そう思わない」＝2点、「どちらでもない」＝3点、「そう思う」＝4点、「かなりそう思う」＝5点とした。「打算」と「陰謀論的思考」の点数化は、上述の逆とした。点数が高いほど、予防接種レディネス が高いといえる。

B.2.6 11歳以下の小児への予防接種意向関連要素（副作用の心配、日本製ワクチンについて）

「小児に対する新型コロナワクチンの副作用が心配だ」に対して、「全くそう思わない」「そう思わない」「どちらでもない」「そう思う」「かなりそう思う」の5件法で回答を得た。

「日本製のワクチンが承認されれば、子供に接種させたい」に対して、「全くそう思わない」「そう思わない」「どちらでもない」「そう思う」「かなりそう思う」の5件法で回答を得た。

「全くそう思わない」＝1点、「そう思わない」＝2点、「どちらともいえない」＝3点、「そう思う」＝4点、「強くそう思う」＝5点とした。

B.3 統計解析

横断的に分析を行った。すべての検定はカテゴリー変数を用いて行われた。ワクチンの接種意向ならびに、11歳以下の小児への接種意向は、以下の3つに分類した。「全くそう思わない」と「そう思わない」を Hesitancy、「どちらもない」を Not sure 、「そう思う」と「かなりそう思う」を Acceptant とした。3群における予防接種レディネス 尺度： 7 C の比較は、Kruskal-Wallis test（クラスカル・ウォリス検定）を行った。Hesitancy と Not sure の2群の比較は、Wilcoxon の順位和検定を行った。有意水準は、ボンフェローニの補正を用いて、両側＜0.001とした（0.05/50項目＝0.001）。統計解析には SAS version 9.4（SAS Institute Inc. Cary, NC, USA）を使用した。

C.　研究結果

表１は、回答者の属性を示したものである。参加者は男性3370人（46.7%）、女性3840人（53.3%）であった。COVID-19罹患者は、71人（1.0%）であった。COVID-19ワクチン接種回数は、なし848人（11.8%）、１回69人（1.0%）、２回6172人（85.6%）、３回121人（1.7%）であった。12歳未満の子どもを有する人は、1190人（16.5%）であった。

表２は、３回目の接種意向を示したものである。Acceptantが最も多く、4832人（78.3%）であった。次は、Not sure　925人（15.0%）であり、Hesitancyに該当した者は、415人（6.7%）であった。

表３は，予防接種レディネス 尺度：７Cの回答状況である。「信頼」、「障壁」、「打算」、「陰謀論的思考」については、「あまりそう思わない（３点）」～「かなりそう思う（６点）」の中央段階の回答者が多い傾向がみられた。「無頓着」と「集団責任」については、「どちらでもない（４点）」から「強くそう思う（７点）」が多い傾向がみられた。「社会規範の支持」については、「全くそう思わない（７点）」から「少しそう思う（３点）」が多い傾向がみられた。

表４は、11歳以下の小児への接種意向を示したものである。Acceptantが最も多く、518人（43.5%）であった。次は、Not sure　430人（36.1%）であり、Hesitancyに該当した者は、242人（20.3%）であった。

表５は、11歳以下の小児への予防接種レディネス 尺度：７C(改変)を示したものである。「信頼」、「無頓着」、「障壁」、「陰謀論的思考」については、「そう思わない（２点）」～「そう思う（４点）」の中央段階の回答者が多い傾向がみられた。「打算」は、「どちらでもない（３点）」から「かなりそう思う（１点）」が多い傾向がみられた。「集団責任」については、「どちらでもない（３点）」から「かなりそう思う（５点）」が多い傾向がみられた。「社会規範の支持」については、「全くそう思わない（５点）」から「そう思う（２点）」が多い傾向がみられた。

表６は、11歳以下の小児への予防接種意向関連要素（副作用の心配、日本製ワクチンについて）尋ねた結果である。副作用が心配だと回答した者は、そう思う449人（37.3%）とかなりそう思う459人（38.6%）であり、心配の割合が多くみられた。日本製ワクチンの希望は、どちらでもないと、「そう思う」の割合が高く、それぞれ455人（38.2%）、452人（38.0%）であった。

図１は、３回目の接種意向別の７Cの平均点をレーダーチャートに示したものである。接種の心構えを示す得点（平均値）は、何れの項目についても、Acceptant、Not sure、Hesitancyの順に高かった。３群の比較においては、Kruskal-Wallis test(クラスカル・ウォリス検定）にて、７項目とも有意差が認められた（$P<0.001$）。特に、平均点が高かった項目は、無頓着（感染すると非常に危険なので私は予防接種を受ける）と、集団責任（予防接種は病気を防ぐための集団行動だと思う）であった。

表７に、３回目の接種意向と予防接種レディネス尺度：７Cの検定結果を示す。Hesitancy、Not sure、Acceptantの３群の比較では、７項目とも、有意差が認められた（$P<0.001$）。Hesitancy、Not sureの２群の比較では、「信頼」、「無頓着」、「障壁」において、顕著な有意差が認められた（$P<0.001$）。「打算」（$P=0.035$）、「集団責任」（$P=0.013$）、「社会規範の支持」（$P=0.001$）、「陰謀論的思考」（$P=0.0042$）においてもわずかな有意差が認められた。

図２は、11歳以下の小児への予防接種レディネス 尺度：７C(改変）の平均点をレーダーチャートに示したものである。接種の心構えを示す得点（平均値）は、打算を除いて、Acceptant、Not sure、Hesitancyの順に高かった。特に、Acceptantno平均点が高かった項目は、集団責任（予防接種は学校での病気を防ぐための集団行動だと思う）、無頓着（小児が感染すると非常に危険なので私は予防接種を受ける）、障壁（予防接種は子供のとって大切なので、ほかのことよりも優先する）、信頼（政府関係機関が小児に対して効果的で安全なワクチンのみを許可すると確信している）であった。打算（利益が危険性よりも明らかに上回る場合のみ、予防接種を受けさせる）については、Heitancyの平均点が最も高かった。

表８に、11歳以下の小児への予防接種レディネス 尺度：７C(改変）の検定結果を示す。３群の比較においては、Kruskal-Wallis testにて、７項目とも有意差が認められた（P<0.001）。Hesitancy、Not sureの２群の比較では、「信頼」、「無頓着」、「障壁」、「集団責任」、「社会規範の支持」において、顕著な有意差が認められた（P＜0.001）。「打算」においてもわずかな有意差が認められた（P＝0.002）。「陰謀論的思考」については、有意差が認められなかった（P＝0.511）。

D. 考察

本研究では、ワクチン接種の準備を測る「予防接種レディネス尺度７C」を用いて、３回目のワクチン接種および小児へのワクチン接種の意向と予防接種レディネス との関連について、成人を対象にインターネット調査を行い、明らかにした。３回目接種に対しては、78.3% が Acceptant に該当した。そして想定した通り、Hesitancy は、Not sure や Acceptant に比べて、予防接種レディネス 尺度の７項目とも平均得点が低かった。しかし、Hesitancy は、Not sure と比較すると、「打算」、「集団責任」、「社会規範の支持」、「陰謀論的思考」の４項目において、その差がわずかであることが示された。また、小児へのワクチン接種に対しては、43.5% が Acceptant、Not sure が 36.1%、Hesitancy が 20.3%に該当した。接種意向の３群は、「信頼」、「無頓着」、「障壁」、「集団責任」、「社会規範の支持」において、顕著な有意差が認められた。一方、「陰謀論的思考」には有意差が認められず、また「打算」においては、Acceptant において、得点が低い結果を得た。

成人への３回目接種意向と 7C について

３回目の接種ならびに小児へのワクチン接種は、当初政府が示した計画変更に伴う計画であった。しかし、意外にも 78.3% が Acceptant に該当した。これは、２回目の接種済み割合［1］と同程度である。Acceptant は、予防接種レディネス 尺度７C の点数も高く、本研究により、２回の接種を受けた人は、３回目も同様に接種する準備があることが示された。

そして、Hesitancy は、Not sure と比較において、「信頼」、「無頓着」、「障壁」で有意差が認められた。この点において、３回目接種が進行している現在における日本の成人においては、予防接種レディネスの差が生じていると考える。「信頼」について、政府機関は、信頼を得るよう努力する必要がある［8-11］。「無頓着」得点の低さは、「感染すると非常に危険」とは思っていないことを示している。年齢や基礎疾患の有無によって、重症化のリスクが異なることが知られている［12］。今後は、年代別や基礎疾患の有無別に解析を行うと、予防接種レディネスの背景因子も考慮した解析が行えるのではないかと考える。

加えて、Hesitancy は、Not sure と比較において、「打算」、「集団責任」、「社会規範の支持」、「陰謀論的思考」においての差は、わずかであることが示された。これらの予防接種レディネスは、日本の成人において、Hesitancy と Not sure に大差がないといえよう。

11歳以下の小児への接種意向と７C について

小児の COVID-19ワクチン接種に対する Acceptant は、半数に満たなかった。また Acceptant の割合と同程度が Not sure であり、Hesitancy も２割であった。7C の平均点の様相は、３群において、顕著に異なる傾向が示された。

「信頼」、「無頓着」、「障壁」、「集団責任」、「社会規範の支持」については、３群の平均点は、顕著にことなった。そのことから、これらの点の差が、Hesitancy、Not sure、Acceptant につながっているのではないかと考える。

予防接種レディネス 尺度は、心構えがあると得点が高いと報告されている［5］。しかし、Acceptant は、６項目のみ得点が高かった。つまり、「打算」の項目は、Hesitancy よりも低かった。「打算」の得点が低いということは、「利益が危険性より明らかに上回る場合にのみ、予防接種を受けさせる」に「そう思う」の割合が多かったことを示す。本調査の回答者は、いわゆる保護者に相当する。回答者は、「副作用が心配」に「そう思う」と回答した者が多い（Table６）ことや、「日本製のワクチンを接種させたい」に「そう思う」が多いことなどから、接種させるにあたっては、利益と危険性について、検討しているため、Acceptant において、「打算」得点が低かったのではないかと考える。

「陰謀論的思考」は、３群で有意差が認められた。しかし、Hesitancy と Not sure においては、有意差はみられず、この点において Hesitancy と Not sure は差がないことが示された。

強みと限界

本研究の強みは、昨年公表された予防接種レディネス ７C を用いて、３回目の接種の意向調査ならびに、11歳以下の小児への接種意向について調査し、予防接種レディネス ７C との関連をみたことである。このような報告は、我々が知る限り、初めてである。

しかし、本研究にはいくつかの限界がある。第１に、ウェブベースの調査であったことがあげられる。調査参加者はインターネットにアクセスしやすい環

境にいた人であり、インターネットを介した情報に多く接していることも考えられる。そのため、選択バイアスとサンプリングバイアスがあったことは否めない。しかし、COVID-19ワクチンの認知度に関するほとんどの調査は同じ方法で行われているため、他の調査と比較できるという利点もある。一方で、アンケートに回答すると、提携企業の商品やサービスの購入に利用できるポイントが付与されるため、COVID-19ワクチンへ関心が高かった人のみが参加したとは言い切れない。第２に、本研究は横断調査であり、因果関係については、言及できない点が挙げられる。

E.　結論

成人を対象に、３回目接種に意向ならびに11歳以下の小児への接種意向と、予防接種レディネス尺度7Cとの関連を検討した。成人の接種意向では、特に、「信頼」、「無頓着」、「障壁」の尺度において顕著な有意差が認められた。小児への接種意向では、「信頼」、「無頓着」、「障壁」、「集団責任」、「社会規範の支持」の尺度において有意差が認められた。また、回答者が保護者であったため、Acceptantにおいて「打算」得点が低かった。３回目の接種意向ならびに11歳以下の小児への接種意向は、予防接種レディネス尺度７Cの「信頼」、「無頓着」、「障壁」について、AcceptantとHesitancyに顕著なさが認められた。「信頼」、「無頓着」、「障壁」が３回目接種ならびに11歳以下のワクチン接種に際しての課題であると示唆される。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1.　論文発表

Hara M, Ishibashi M, Nakane A, Nakano T, Hirota Y. Differences in COVID-19 vaccine acceptance, hesitancy, and confidence between healthcare workers and the general population in Japan. Vaccines. 9: 1389, 2021.

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　12 月調査における回答者の属性

		n	(%)
性	男性	3370	46.74
	女性	3840	53.26
年代	20-29	1029	14.27
	30-39	1292	17.92
	40-49	1349	18.71
	50-59	1329	18.43
	60-69	1117	15.49
	70-80	1094	15.17
地域	北海道	338	4.69
	東北	391	5.42
	関東	2726	37.81
	中部	1180	16.37
	近畿	1408	19.53
	中国	370	5.13
	四国	176	2.44
	九州	621	8.61
婚姻	なし	2841	39.40
	あり	4369	60.60
子ども	なし	3146	43.63
	あり	4064	56.37
世帯収入	< 400 万円	1988	27.57
	≥ 400 万円	3607	50.03
	不明	1615	22.40
学歴	高等学校まで	2135	29.61
肥満（BMI≧25）	あり	1318	18.28
基礎疾患	あり	2514	34.87
喫煙	あり	1122	15.56
あなた自身が COVID-19 に罹った	あり	71	0.98
あなた自身が濃厚接触者となった	あり	188	2.61
あなた自身が PCR 検査や抗原検査を受けた	あり	965	13.38
家族・友人・同僚などが COVID-19 に罹った	あり	899	12.47
COVID-19 ワクチン	なし	848	11.76
	1 回	69	0.96
	2 回	6172	85.60
	3 回	121	1.68
12 歳未満の子ども	なし	6020	83.50
	あり	1190	16.50

表2　3回目の接種意向

		n	(%)
3 回目の案内がきたらぜひ接種したい			
全くそう思わない	Hesitancy	126	2.04
そう思わない	Hesitancy	289	4.68
どちらでもない	Not sure	925	14.99
そう思う	Acceptant	2515	40.75
かなりそう思う	Acceptant	2317	37.54

表 3　予防接種レディネス 尺度：7C

	n	(%)
政府関係機関が効果的で安全なワクチンのみを許可すると確信している		
全くそう思わない	328	4.55
ほとんどそう思わない	262	3.63
あまりそう思わない	976	13.54
どちらでもない	2281	31.64
少しそう思う	2065	28.64
かなりそう思う	1056	14.65
強くそう思う	242	3.36
感染すると非常に危険なので、私は予防接種を受ける		
全くそう思わない	177	2.45
ほとんどそう思わない	152	2.11
あまりそう思わない	403	5.59
どちらでもない	1269	17.60
少しそう思う	1826	25.33
かなりそう思う	2148	29.79
強くそう思う	1235	17.13
予防接種は私にとってとても大切なので、他のことよりも優先する		
全くそう思わない	310	4.30
ほとんどそう思わない	293	4.06
あまりそう思わない	918	12.73
どちらでもない	2207	30.61
少しそう思う	2042	28.32
かなりそう思う	1102	15.28
強くそう思う	338	4.69
利益が危険性より明らかに上回る場合にのみ、予防接種を受ける		
全くそう思わない	305	4.23
ほとんどそう思わない	424	5.88
あまりそう思わない	1109	15.38
どちらでもない	2405	33.36
少しそう思う	1764	24.47
かなりそう思う	926	12.84
強くそう思う	277	3.84

	n	(%)
予防接種は病気の集団行動だと思う		
全くそう思わない	121	1.68
ほとんどそう思わない	119	1.65
あまりそう思わない	315	4.37
どちらでもない	1192	16.53
少しそう思う	2451	33.99
かなりそう思う	2250	31.21
強くそう思う	762	10.57
保健機関による予防接種の推奨に従わない人には、制裁を加えることができるようにすべきだ		
全くそう思わない	1267	17.57
ほとんどそう思わない	864	11.98
あまりそう思わない	1850	25.66
どちらでもない	2012	27.91
少しそう思う	847	11.75
かなりそう思う	229	3.18
強くそう思う	141	1.96
ワクチンの接種は、それが本来防ぐ病気よりも、もっと深刻な病気やアレルギーを引き起こす		
全くそう思わない	282	3.91
ほとんどそう思わない	835	11.58
あまりそう思わない	1877	26.03
どちらでもない	2758	38.25
少しそう思う	1069	14.83
かなりそう思う	253	3.51
強くそう思う	136	1.89

表 4　　11歳以下の小児への接種意向

		n	(%)
小児に対する新型コロナワクチンが承認されたらぜひ接種させたい			
全くそう思わない	Hesitancy	88	7.39
そう思わない		154	12.94
どちらでもない	Not sure	430	36.13
そう思う	Acceptant	405	34.03
かなりそう思う		113	9.50

表5　11歳以下の小児への予防接種レディネス 尺度：７C（改変）

	n	(%)
政府関係機関が小児に対して効果的で安全なワクチンのみを許可すると確信している		
全くそう思わない	88	7.39
そう思わない	157	13.19
どちらでもない	513	43.11
そう思う	377	31.68
かなりそう思う	55	4.62
小児が感染すると非常に危険なので、子供に予防接種を受けさせる		
全くそう思わない	68	5.71
そう思わない	128	10.76
どちらでもない	524	44.03
そう思う	378	31.76
かなりそう思う	92	7.73
予防接種は子供にとってとても大切なので、他のことよりも優先する		
全くそう思わない	73	6.13
そう思わない	178	14.96
どちらでもない	518	43.53
そう思う	347	29.16
かなりそう思う	74	6.22
利益が危険性より明らかに上回る場合にのみ、予防接種を受けさせる		
全くそう思わない	44	3.70
そう思わない	128	10.76
どちらでもない	451	37.90
そう思う	446	37.48
かなりそう思う	121	10.17
予防接種は学校での病気の蔓延を防ぐための集団行動だと思う		
全くそう思わない	53	4.45
そう思わない	65	5.46
どちらでもない	336	28.24
そう思う	590	49.58
かなりそう思う	146	12.27
保健機関による予防接種の推奨に従わない人には、制裁を加えることができるようにすべきだ		
全くそう思わない	304	25.55
そう思わない	342	28.74
どちらでもない	373	31.34
そう思う	142	11.93
かなりそう思う	29	2.44
ワクチンの接種は、それが本来防ぐ病気よりも、もっと深刻な病気やアレルギーを引き起こす		
全くそう思わない	49	4.12
そう思わない	210	17.65
どちらでもない	626	52.61
そう思う	255	21.43
かなりそう思う	50	4.20

表 6　11歳以下の小児への予防接種意向関連要素（副作用の心配、日本製ワクチンについて）

	n	(%)		n	(%)
小児に対する新型コロナワクチンの副作用が心配だ			**日本製のワクチンが承認されれば、子供に接種させたい**		
全くそう思わない	19	1.60	全くそう思わない	54	4.54
そう思わない	70	5.88	そう思わない	109	9.16
どちらでもない	193	16.22	どちらでもない	455	38.24
そう思う	449	37.73	そう思う	452	37.98
かなりそう思う	459	38.57	かなりそう思う	120	10.08

表 7　3回目の接種意向と予防接種レディネス 尺度：7Cの検定結果

	3群（Hesitancy/Not sure/Acceptant）の比較　※	2群（Hesitancy/Not sure）の比較※※
	P value	*P* value
信頼	＜0.001	＜0.001
無頓着	＜0.001	＜0.001
障壁	＜0.001	＜0.001
打算	＜0.001	0.035
集団責任	＜0.001	0.013
社会規範の支持	＜0.001	0.001
陰謀論的思考	＜0.001	0.0042

※ Hesitancy、Not sure、Acceptantの7C得点について、3群の比較はKruskal-Wallis 検定を行った。

※※Hesitancy、Not sureの7C得点の比較はWilcoxon の順位和検定を行った。

表 8　11 歳以下の小児への予防接種レディネス 尺度：7C（改変）の検定結果

	3 群（Hesitancy/Not sure/Acceptant）の比較　※	2 群（Hesitancy/Not sure）の比較※※
	P value	*P* value
信頼	＜0.001	＜0.001
無頓着	＜0.001	＜0.001
障壁	＜0.001	＜0.001
打算	＜0.001	0.002
集団責任	＜0.001	＜0.001
社会規範の支持	＜0.001	＜0.001
陰謀論的思考	＜0.001	0.511

※　Hesitancy、Not sure、Acceptant の 7C 得点について、3 群の比較は Kruskal-Wallis 検定を行った。

※※Hesitancy、Not sure の 7C 得点の比較は Wilcoxon の順位和検定を行った。

図１　　３回目の接種意向と予防接種レディネス 尺度：７C　平均点の比較

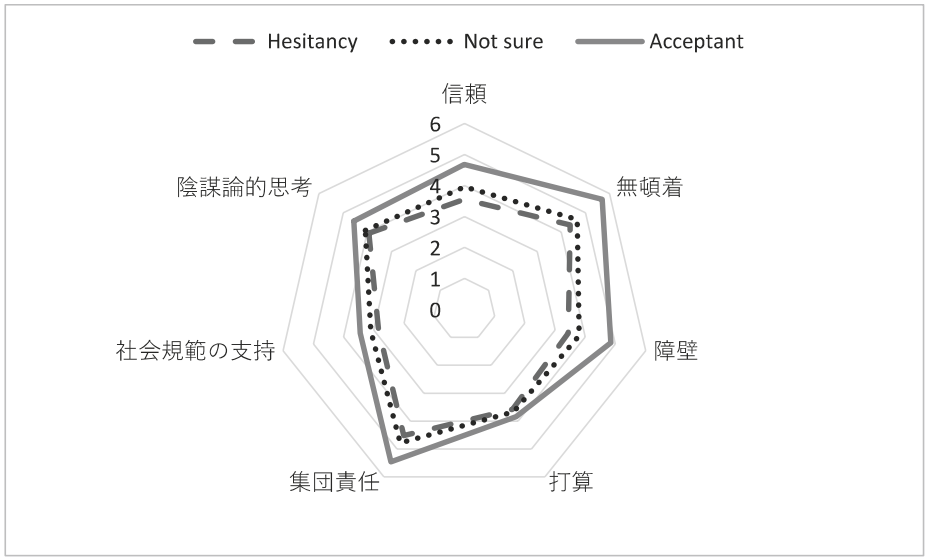
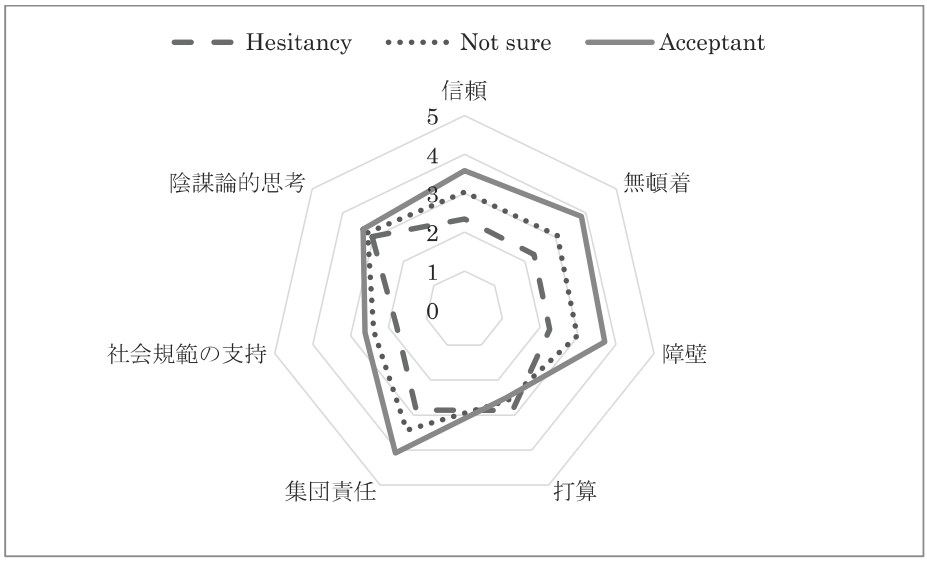


図２　　11 歳以下の小児への予防接種レディネス 尺度：７C（改変）平均点の比較



Refelence

1. **Special Site: New Coronavirus** [https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/vaccine/progress/]
2. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, Reis BY, Balicer RD: **Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study.** *Lancet (London, England)* 2021, **398**(10316):2093-2100.
3. **COVID-19 Vaccines** [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_booster.html https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/vaccine.html]
4. **Vaccinations for children between 5 and 11 years old Officially approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare (In Japanese)** [https://www3.nhk.or.jp/news/html/20220121/k10013442001000.html]
5. Geiger M, Rees F, Lilleholt L, Santana AP, Zettler I, Wilhelm O, Betsch C, Böhm R: **Measuring the 7Cs of vaccination readiness.** *European Journal of Psychological Assessment* 2021:No Pagination Specified-No Pagination Specified.
6. **7Cs of vaccination readiness** [https://www.vaccination-readiness.com/files/7C_Japanese_final.pdf]
7. Hara M, Ishibashi M, Nakane A, Nakano T, Hirota Y: **Differences in COVID-19 Vaccine Acceptance, Hesitancy, and Confidence between Healthcare Workers and the General Population in Japan.** 2021, **9**(12):1389.
8. DiClemente RJ, Jackson JM: **Risk Communication.** In: *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition).* Edited by Quah SR. Oxford: Academic Press; 2017: 378-382.
9. Bahri P, Rägo L: **CIOMS Guide To Vaccine Safety Communication - Executive summary.** *Vaccine* 2019, **37**(3):401-408.
10. Bahri P, Castillon Melero M: **Listen to the public and fulfil their information interests - translating vaccine communication research findings into guidance for regulators.** *British journal of clinical pharmacology* 2018, **84**(8):1696-1705.
11. project VC: **Vaccines and Global Health: The Week in Review.** 2021(627):89.
12. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY *et al*: **Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes.** *Journal of medical virology* 2021, **93**(3):1449-1458.

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

ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究：「新型コロナワクチンを安全に接種するための資料作成」

研究分担者　岩田　　敏　国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院感染症部
研究分担者　岡田　賢司　福岡看護大学基礎・基礎看護部門
研究分担者　中野　貴司　川崎医科大学小児科
研究協力者　多屋　馨子　国立感染症研究所, 感染症疫学センター

研究要旨

新型コロナワクチンの接種開始にあたり、リスクコミュニケーションの実施と適切な接種方法により、迅速かつ安全にワクチン接種が実施されることを目的として、新型コロナワクチンとして導入される mRNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンに関する国内外の有効性・安全性に関する情報を収集し、ワクチン接種にあたって医療関係者、一般市民の十分な理解が得られ、ワクチン接種を迅速かつ適切に行っていくことができるような動画、リーフレット、冊子等の資料の作成を行う。

A.　研究目的

新型コロナワクチンの接種開始にあたり、リスクコミュニケーションの実施と適切な接種方法により、迅速かつ安全にワクチン接種が実施されることを目的とする。

B.　研究方法

新型コロナワクチンとして導入される mRNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンに関する国内外の有効性・安全性に関する情報を収集し、ワクチン接種にあたって医療関係者、一般市民の十分な理解が得られ、ワクチン接種を迅速かつ適切に行っていくことができるような動画、リーフレット、冊子を作成する。

特に接種あたってのリスクコミュニケーション、適切な筋注による接種方法、アナフィラキシーなどの副反応が起きた場合の対応について、分かりやすい説明ができることに留意した。

製作実施期間は令和３年１月から令和４年２月である。

C.　研究結果

① 動画「医療従事者のための新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」（14分13秒）を作成し、厚生労働省公式 You Tube にて公開した。
（https://www.youtube.com/watch?v=rcEVMi2OtCY）

② リーフレット「－医療従事者の方へ－新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント」を作成し、厚生労働省ホームページに掲載した。
（https://www.mhlw.go.jp/content/000764700.pdf）
・・・・・資料１

③ 冊子「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する接種者向け手引き」を作成し、全国都道府県医師会等に配布した。
・・・・・資料２

D.　考察

新型コロナワクチンは、短期間に多くの方に接種する必要があること、集団接種会場で接種される場合が考えられること、これまで国内ではあまり実施されてこなかった筋肉注射により接種されること、接種後の副反応として注射部位の疼痛、発熱、倦怠感などの症状がみられる頻度が高いこと、接種直後のアナフィラキシー反応や迷走神経反射に留意する必要があること、などの点から、ワクチンを安全に接種するための注意とポイントについて、接種に関わる医療従事者や行政者が共通の理解を持つ必要がある。今回作成した資料は、厚生労働省公式 You

Tube の動画が公開された2021年4月2日から2022年2月までに80万回以上視聴されるなど、新型コロナワクチンの接種に携わる関係者によって数多く閲覧され、新型コロナワクチンが迅速かつ安全に接種されることに貢献したと考えられる。

E. 結論

新型コロナワクチンの接種開始にあたり、新型コロナワクチンを安全に接種するための資料（動画、リーフレット、冊子）を作成し公開した。全国の関係者に新型コロナワクチン接種に関する適切な情報を提供することにより、同ワクチンの国内における適切かつ安全な接種普及に貢献できたと考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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。

医療従事者の方へ

新型コロナウイルスワクチンを安全に接種するための注意とポイント

新型コロナウイルスワクチンを短期間で多くの人に安全に行うための注意とポイントを解説します。このワクチンはこれまで国内であまり行われていなかった筋肉注射です。筋肉注射の手技についてもわかりやすく紹介します。

監修　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・安全性と効果的適用に関する疫学研究」
研究代表者：廣田良夫
分担研究者：岩田　敏／岡田賢司／中野貴司
研究協力者：多屋馨子
監修協力者：峯　眞人／中山久仁子

接種会場の環境

プライバシーが保護され、密を避けた環境を用意してください。
被接種者ごとに手指衛生を徹底してください。
救急対応の手順や物品を確認してください。

予診

集団接種の場合、予診は、問診と視診を基本とします。
接種要注意者・基礎疾患を有する人など、予診医が必要と認めた人には聴診・触診を行います。

予診時に確認すること【リスクコミュニケーション】

以下については、必ず問診で確認してください。

- ワクチンの効果と副反応についての理解
- 予防接種健康被害救済制度の認知
- 重いアレルギー反応の既往

接種不適当者に該当する症状が悪化している場合や全身状態が悪い場合には、接種を延期して、体調が良くなってから接種を行うことを検討します。
集団接種で問診医が接種に迷う場合は、かかりつけ医などでの個別接種を検討していただくのもよいでしょう。

接種不適当者（接種を行いません）

❶明らかな発熱を呈している。
❷重篤な急性疾患にかかっていることが明らかである。
❸接種しようとする接種液の成分に対してアナフィラキシーを呈したことが明らかである。
❹その他の理由により予防接種を行うことが不適当な状態である。

接種要注意者（接種の適否を慎重に判断してください）

ⅰ 抗凝固療法を受けている人、血小板減少症又は凝固障害を有する人
ⅱ 過去に免疫不全の診断がなされている人及び近親者に先天性免疫不全症の人がいる人
ⅲ 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する人
ⅳ 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた人及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある人
ⅴ 過去にけいれんの既往のある人
ⅵ 接種しようとする接種液の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある人

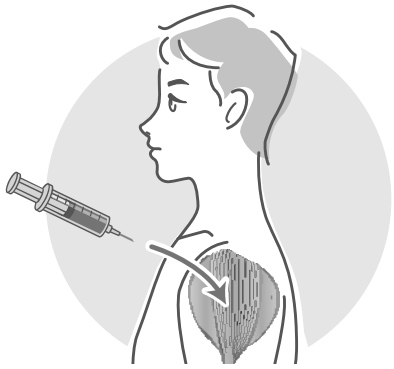
接種前のチェック

まず、お名前、そしてアルコール過敏症かを確認してください。
アルコール過敏症の場合、アルコールフリー(クロルヘキシジングルコン酸塩含浸など)の消毒綿を使います。

過緊張、採血等で気分がわるくなったことがある人は、ベッドに横になっての接種も考慮します。

筋肉注射のポイント

新型コロナウイルスワクチンは筋肉注射です。
通常、三角筋の中央部に注射します。



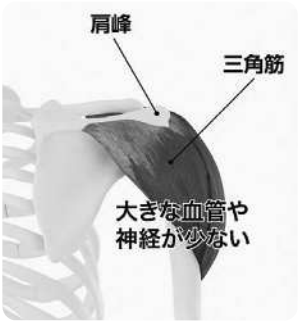
被接種者ごとに、必ず手指消毒をしてください。
手袋をしている場合は、手袋をはずして手指消毒をしてから、新しい手袋を着用してください。

被接種者には腕を下におろし、リラックスした姿勢をとってもらいます。

1 穿刺部位の確認

注射部位は三角筋中央部です。肩峰から真下に3横指程度下の位置が目安になります。
接種部位が上方すぎると<u>ワクチン関連肩関節障害</u>を、下方すぎると<u>橈骨神経障害</u>を起こすリスクがあるので、注意が必要です。

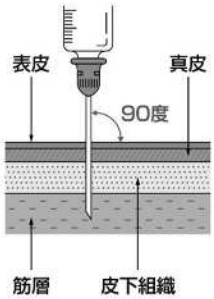
＊接種部位の目安として肩峰下の前後腋窩線を結ぶ線の高さを推奨する報告もあります。



2 穿刺部位の消毒

穿刺部位を中心から外側に向けて円を描くように、直径5㎝以上の範囲を消毒綿で拭いてください。
アルコールが乾燥するまで待ちます。

3 穿刺



大事なことは筋肉内に針を刺し、薬液を注入することです。

利き手でシリンジを持ちます。
注射部位周辺の皮膚を軽く広げるように伸展させてから三角筋の外縁に手を添えます。
注射針を皮膚に約90°の角度で素早く刺してください。

短いシリンジの場合

長いシリンジの場合

シリンジの持ち方に、決まりはありません。支持しやすい持ち方で接種してください。

注射針について

通常、太さ25G、長さ25mmのものを使いますが、年齢・体格に応じて、適切に筋肉内に接種できるものを選んでください。

高齢者など筋肉量の少ない人の場合は長さ16mmの針を。ただし、付け替える際に薬液が漏れたり汚染させないよう十分な注意が必要です。

1 薬液を注入

三角筋には大きな血管がないので、陰圧をかけて血液の逆流を確認する必要はありません。

シリンジと注射針が安定するように工夫して持ち、適度な速度で注入してください。

2 抜針

穿刺部位に消毒綿をあて、素早く針を抜いてください。

3 消毒綿で注射部位を押さえる

接種後は揉まないで、軽く押さえます。抗凝固療法や抗血栓療法を受けている人には、最低2分間強めに押さえてもらいます。

4 使用済の針の処理

針刺し事故防止、および感染の危険があるため、
針はリキャップせずに注射器ごとただちに専用廃棄容器に捨ててください。

5 接種直後に声かけをする

被接種者に終了したことを伝え、異常がないか声をかけてください。

接種後は、必ず手指消毒をしてください。
手袋をしている場合は、手袋をはずして手指消毒をしてから、新しい手袋を着用してください。

接種後の注意

血管迷走神経反射

接種後は、血管迷走神経反射による失神や気分不良が起こる場合があります。観察室などへの移動にも注意してください。

アナフィラキシー

アナフィラキシーが疑われる場合は、アドレナリン製剤が第一選択になります。事前に、用意しておく必要があります。

血管迷走神経反射とアナフィラキシーの特徴

	発症時期	症状
血管迷走神経反射	接種直後から	徐脈、血圧低下
アナフィラキシー	接種数分後から	頻脈、皮膚症状（膨疹、丘疹）、血圧低下

◆接種後の観察

観察室では、背もたれのある椅子で15分ほど休んでもらいます。
即時型アレルギー反応やアナフィラキシーの既往のある接種者は、特に注意するために30分の経過観察が必要です。

◆接種後の注意を伝えてください

伝えること

- ●接種日は激しい運動は控えてもらうこと。
- ●入浴はかまわないこと。
- ●いつもと違う感じがしたら、接種担当医やかかりつけ医、相談センターに連絡し、予防接種をしたことを伝えて相談すること。

資料２

新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する

接種者向け手引き

2022 年 2 月 24 日版

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・安全性と効果的適用に関する疫学研究」
（研究代表者　廣田良夫）
研究分担者・研究協力者　岡田賢司、中野貴司、岩田敏、多屋馨子
執筆協力者
中山久仁子（日本プライマリケア連合学会）
浦野友彦（日本老年医学会）
早川智・山田秀人・加藤聖子・宮城悦子（日本産科婦人科学会）
加藤実（日本大学麻酔科）
田中孝明（川崎医科大学小児科）

目次

１．安心して接種を行うための接種体制 4
（１）接種施設の環境整備のポイント 4
（２）事前の情報入手・接種予約....5
（３）接種会場での受付・予診時・接種時の注意事項....6
（４）接種直後の会場での注意点、帰宅後の注意点 7
２．接種時の注意....8
（１）予診時 8
①接種不適当者 8
②接種要注意者 8
（２）筋肉内注射について....9
①手技について 9
②出血傾向のある者への接種について....12
３．医療機関以外の場所で集団的な接種を行う際の接種後の注意事項....15
（１）安全基準の遵守....15
①経過観察措置 15
②応急治療措置 15
③救急搬送措置 16
（２）次回以降の接種時期及び接種方法の説明....16
（３）副反応が発生した場合の連絡先 16
４．接種直後の反応への緊急対応 17
（１）アナフィラキシーで注意する症状とその対応 17
①定義....17
②診断基準 17
③重症度 18
④鑑別疾患 19
⑤治療....20
⑤－１アドレナリン....21
⑤―２アドレナリン以外の治療……25
⑥準備すべき医療備品 26
⑦副反応評価基準（ブライトン分類） 26
（２）血管迷走神経反射への対応....30
５．帰宅後の対応....31
（１）接種後の疼痛、発熱への対応....31
（２）発熱・倦怠感等、COVID-19 の発症時とよく似た症状を認めた時の対応 31

（３）mRNA ワクチン接種の際の注意点 32
（４）接種するワクチンの種類によって接種後に見られる反応は異なる.....33
（５）接種局所の症状が強い場合の対応.....37
６．接種後に有害事象を疑う症状の方が来院したときの対応.....38
（１）基本的な診療対応 38
（２）副反応を疑う症状を認めて受診した時の問診事項 39
（３）面接・問診・診察のポイントをリスクコミュニケーションの観点で例示.....40
７．予防接種後副反応を疑う症状の報告 41
（１）予防接種後副反応疑い報告の方法.....41
（２）報告が必要となる症状.....42

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
入江　伸、伊藤一弥、福島若葉、大藤さとこ、他	インフルエンザの予防と対策	廣田良夫	2021 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	（財）日本公衆衛生協会	東京	2022	
岡田賢司	百日咳	水口雅、山形崇倫	クリニカルガイド小児科専門医の診断・治療	南山堂	東京	2021	586-90
岡田賢司	百日咳菌	岡田浩一、黒川峰夫	臨床検査を使いこなす	南山堂	東京	2021	262-3

【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
Maruki T, Iwamoto N, Kanda K, Okumura N, Yamada G, Ishikane M, Ujiie M, Saito M, Fujimoto T, Kageyama T, Saito T, Saito S, Suzuki T, Ohmagari N.	Two cases of breakthrough SARS-CoV-2 infections caused by the Omicron variant (B.1.1.529 lineage) in international travelers to Japan.	Clin Infect Dis.		ciab1072.	2022
Halfmann PJ, Nakajima N, Sato Y, Takahashi K, Accola M, Chiba S, Fan S, Neumann G, Rehrauer W, Suzuki T, Kawaoka Y.	SARS-CoV-2 Interference of Influenza Virus Replication in Syrian Hamsters.	J Infect Dis.	225(2)	282-6.	2022
Nakase H, Hayashi Y, Hirayama D, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Abukawa D, Hisamatsu T, J-COSMOS group (J-COSMOS 研究グループメンバーリストの 57 番目)	Interim analysis of a multicenter registry study of COVID-19 patients with inflammatory bowel disease in Japan (J-COSMOS)	J Gastroenterol.	28	1-11	2022
Fujigaki H, Yamamoto Y, Koseki T, Banno S, Ando T, Ito H, Fujita T, Naruse H, Hata T, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Murakami T, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Kondo M, Iwata M, Saito K.	Antibody Responses to BNT162b2 Vaccination in Japan: Monitoring Vaccine Efficacy by Measuring IgG Antibodies against the Receptor-Binding Domain of SARS-CoV-2.	Microbiol Spectr.	10(1)	e0118121.	2022
Halfmann PJ, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, Maemura T, Kiso M, Scheaffer SM, Darling TL, Joshi A, Loeber S, Singh G, Foster SL, Ying B, Case JB, Chong Z, Whitener B, Moliva J, Floyd K, Ujie M, Nakajima N, Ito M, Wright R, Uraki R, Warang P, Gagne M, Li R, Sakai-Tagawa Y, Liu Y, Larson D, Osorio JE, Hernandez-Ortiz JP, Henry AR, Ciouderis K, Florek KR, Patel M, Odle A, Wong LR, Bateman AC, Wang Z, Edara VV, Chong Z, Franks J, Jeevan T, Fabrizio T, DeBeauchamp J, Kercher L, Seiler P, Gonzalez-Reiche AS, Sordillo EM, Chang LA, van Bakel H, Simon V; Consortium Mount Sinai Pathogen Surveillance (PSP) study group, Douek DC, Sullivan NJ, Thackray LB,	SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters.	Nature.			2022 in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueki H, Yamayoshi S, Imai M, Perlman S, Webby RJ, Seder RA, Suthar MS, García-Sastre A, Schotsaert M, Suzuki T, Boon ACM, Diamond MS, Kawaoka Y.					
Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Sekizuka T, Sano K, Ainai A, Hemmi T, Kataoka M, Kuroda M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N.	A lethal mouse model for evaluating vaccine-associated enhanced respiratory disease during SARS-CoV-2 infection.	Sci Adv.	8(1)	eabh3827.	2022
Tanaka M, Okubo R, Hoshi SL, Ishikawa N, Kondo M.	Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination for preschool children in Japan.	Vaccine.	40(7)	1010-8	2022
Ohfuji S, Tanaka T, Nakano T, Kase T, Kondo K, Fukushima W, Hirota Y.	Annual trends in adverse events following mumps vaccination in Japan: A retrospective study.	Vaccine.	40	988-93	2022
Ogawa T, Uemura T, Matsuda W, Sato M, Ishizuka K, Fukaya T, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N, Katano H, Suzuki T, Hosaka S.	SARS-CoV-2 Leakage From the Gas Outlet Port During Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19.	ASAIO J.	67(5)	511-6.	2021
Yamaoka Y, Miyakawa K, Jeremiah SS, Funabashi R, Okudela K, Kikuchi S, Katada J, Wada A, Takei T, Nishi M, Shimizu K, Ozawa H, Usuku S, Kawakami C, Tanaka N, Morita T, Hayashi H, Mitsui H, Suzuki K, Aizawa D, Yoshimura Y, Miyazaki T, Yamazaki E, Suzuki T, Kimura H, Shimizu H, Okabe N, Hasegawa H, Ryo A.	Highly specific monoclonal antibodies and epitope identification against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein for antigen detection tests.	Cell Rep Med.	2(6)	100311.	2021
Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K.	Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro.	Front Microbiol.	12	651403.	2021
Serre-Yu Wong, R. Dixon, V. Martinez Pazos, S. Gnjatic, J. Colombel, K. Cadwell, for the ICARUS-IBD Working Group (ICARUS-IBD Working Group メンバーリストの 24 番目)	Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies	Gastroenterology	161	715-8	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morikawa S, Otsuka M, Yumisashi T, Motomura K.	A longitudinal study on respiratory viral infection for healthy volunteers	Health Sci Rep	4	e413	2021
Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A.	Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19.	HLA.	98(1)	37-42.	2021
Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana- Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y.	Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants.	Immunity.	54(8)	1841-52.	2021
Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y.	A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site.	Immunity.	54(10)	2385-98.	2021
Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Yamase K, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Doi Y, Saito K.	Comparative Analysis of Antigen-Specific Anti-SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in COVID-19 Patients.	J Immunol.	206(10)	2393-401.	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsukada A, Suzuki M, Kishino Y, Misumi K, Igari T, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Katsuno T, Kusaba Y, Tsujimoto Y, Sakamoto K, Hashimoto M, Terada J, Takasaki J, Izumi S, Hojo M, Sugiyama H.	A Kidney Transplant Patient Who Died of COVID-19-associated Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.	Intern Med.	60(14)	2297-300.	2021
Nakamura Y, Katano H, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Sekizuka T, Kuroda M, Izutani Y, Morimoto S, Maruyama J, Koie M, Kitamura T, Ishikura H.	SARS-CoV-2 is localized in cardiomyocytes: a postmortem biopsy case.	Int J Infect Dis.	111	43-6.	2021
Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T.	Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment.	iScience.	24(4)	102367.	2021
Iida S, Arashiro T, Suzuki T.	Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective.	JMA J.	4(3)	179-86.	2021
Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M.	Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report.	Mod Rheumatol Case Rep.	5(2)	272-7.	2021
Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N.	On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19.	PLoS One.	16(7)	e0254640.	2021
Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T.	Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques.	PLoS Pathog.	17(7)	e1009668.	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, Nakajima N, Ito M, Kuroda M, Kiso M, Maemura T, Takahashi K, Loeber S, Hatta M, Koga M, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Fujita K, Ochi J, Mitamura K, Kato H, Nakajima H, Yagi K, Hattori SI, Maeda K, Suzuki T, Miyazato Y, Valdez R, Gherasim C, Furusawa Y, Okuda M, Ujie M, Lopes TJS, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Eisfeld AJ, Baczenas JJ, Baker DA, O'Connor SL, O'Connor DH, Fukushi S, Fujimoto T, Kuroda Y, Gordon A, Maeda K, Ohmagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y.	Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil.	Proc Natl Acad Sci U S A.	118(27)	e2106535118.	2021
Hara M, Koshida R, Nakano T.	Parents' views on mumps, mumps vaccine, and the factors associated with vaccination in Japan	Vaccine	39	7677-83	2021
Hara M, Ishibashi M, Nakane A, Nakano T, Hirota Y.	Differences in COVID-19 vaccine acceptance, hesitancy, and confidence between healthcare workers and the general population in Japan	Vaccines	9(12)	1389	2021
Matsumoto K, Fukushima W, Morikawa S, Fujioka M, Matsushita T, Kubota M, Yagi Y, Takasaki Y, Shindo S, Yamashita Y, Yokoyama T, Kiyomatsu Y, Hiroi S, Nakata K, Maeda A, Kondo K, Ito K, Kase T, Ohfuji S, Hirota Y.	Influence of prior influenza vaccination on current influenza vaccine effectiveness in children aged 1 to 5 years.	Vaccines (Basel).	9(12)	1447	2021
Kimura M, Egawa K, Ozawa T, Kishi H, Shimojima M, Taniguchi S, Fukushi S, Fujii H, Yamada H, Tan L, Sano K, Katano H, Suzuki T, Morikawa S, Saijo M, Tani H.	Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the heartland virus envelope glycoprotein.	Virology.	556	124-32.	2021
Takamatsu Y, Imai M, Maeda K, Nakajima N, Higashi-Kuwata N, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Maemura T, Takeda Y, Omata K, Suzuki T, Kawaoka Y, Mitsuya H.	Highly Neutralizing COVID-19 Convalescent Plasmas Potently Block SARS-CoV-2 Replication and Pneumonia in Syrian Hamsters.	J Virol.		JVI0155121.	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakanishi H, Suzuki M, Maeda H, Nakamura Y, Ikegami Y, Takenaka Y, Mori Y, Hasuo T, Hasegawa C.	Differential Diagnosis of COVID-19: Importance of Measuring Blood Lymphocytes, Serum Electrolytes, and Olfactory and Taste Functions	Tohoku J. Exp. Med.	252	109-19	2021
中野貴司	知りたい！聞きたい！養護教諭なんでも質問 BOX「新型コロナウイルスワクチンとは、どういうものですか？そのしくみや効果、副反応などについて教えてください。」	健康教室	72(10)	6-8	2021
中野貴司	新型コロナワクチン Q&A －患者さんにはこう説明する	週刊日本医事新報	5065	18-39	2021
中野貴司	mRNA ワクチン	内科総合誌 Medical Practice	38(7)	1110-2	2021
中野貴司	小児と COVID-19 ワクチン	小児感染免疫	33(3)	199	2021
中村敦	特集 新型コロナウイルス感染症Ⅷ インフルエンザシーズンにおける新型コロナウイルス感染症診療	名古屋医報	1472	15-7	2021
田中創始	新型コロナウイルス感染症について～ COVID-19 ワクチンと変異株を中心に～	名古屋医報 8 月号	1479	6-8	2021
中村敦	第 2 章新型コロナウイルス感染症の基礎知識 4.「COVID-19 では静脈血栓症のリスクが増加しますか？」	INFECTION CONTROL 2021 年春期増刊（メディカ出版、大阪）	春期増刊	35-8	2021
中村敦	第 2 章新型コロナウイルス感染症の基礎知識 5.「現在, COVID-19 の治療薬やワクチンにはどのようなものが検討されているのでしょうか？」	INFECTION CONTROL 2021 年春期増刊（メディカ出版、大阪）	春期増刊	39-45	2021
福島若葉、森川佐依子、松本一寛、藤岡雅司、松下享、久保田恵巳、八木由奈、高崎好生、進藤静生、清松由美、廣井聡、中田恵子、伊藤一弥、前田章子、近藤亨子、迎恵美子、加瀬哲男、大藤さとこ、廣田良夫	3 歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性 :2018/19～2019/20 シーズンのまとめ（厚生労働省研究班報告として）	IASR	42	255-7	2021
長谷川千尋	SARS-CoV-2 の PCR 検査が陰性であったが現病歴と胸部 CT 検査から COVID-19 が疑われ迅速抗体検査で診断に至った 2 例	日本感染症学会雑誌オンライン 感染症トピックス			2020
中村敦	新型コロナウイルス感染症との付き合いかた―「正しく恐れる」ために―	名古屋市立大学編名市大ブックス	4	6- 17	2020
中村敦	Web 座談会 新型コロナウイルスワクチンの現状と課題	現代医学	68 (1)	1-13	2020
中村敦	Web 座談会 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する現状の知見と対応	現代医学	67 (2)	1-9	2020
中村敦	特集 新型コロナウイルス感染症Ⅱ 新型コロナウイルス感染症の第 2 波と対峙するために	名古屋医報	1466	29-31	2020

令和4年　3月　31日

厚生労働大臣　殿

機関名　公立大学法人大阪

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　西澤　良記

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究科公衆衛生学・教授

（氏名・フリガナ）　福島　若葉　・　フクシマ　ワカバ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	大阪市立大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　臨床研究法　）	■	□	■	大阪市立大学	□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

承認番号：OCU010E　大阪府における新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性に関する前向きコホート研究

承認番号：OCU013E　新型コロナウイルスワクチン（COVID-19 ワクチン）２回接種後の免疫応答の推移に関する疫学研究

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年　3月　31日

厚生労働大臣　殿

機関名　公立大学法人大[redacted]

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　西澤　良記

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）大学院医学研究科　公衆衛生学・准教授

（氏名・フリガナ）大藤さとこ・オオフジサトコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：臨床研究法　）	■	□	■	大阪市立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会	□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年　3月　23日

厚生労働大臣　殿

機関名　佐賀大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　兒玉　浩明
（　公 印 省 略　）

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）医学部　准教授

（氏名・フリガナ）原　めぐみ（ハラ　メグミ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	佐賀大学医学部	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	■	□	■	佐賀大学医学部	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣　殿

令和４年４月１日

機関名　国立感染症研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　治療薬・ワクチン開発研究センター・センター長

（氏名・フリガナ）　高橋宜聖・タカハシヨシマサ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	国立感染症研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和４年４月１日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立感染症研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　感染病理部・部長

（氏名・フリガナ）　鈴木 忠樹・スズキ タダキ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	国立感染症研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年　3　月　23　日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　中釜　斉

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　中央病院感染症部・部長

（氏名・フリガナ）　岩田 敏・イワタサトシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 10 日

厚生労働大臣　　殿

機関名　東京女子医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　丸　義朗

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部局・職名）　消化器外科　・　教授

（氏名・フリガナ）　江川　裕人　・　エガワ　ヒロト

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入　(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	■	□	■	東京女子医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

(※1)　当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2)　未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3)　廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由　：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由　：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容　：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2022年4月13日

厚生労働大臣　殿

機関名　亀田総合病院

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　亀田俊明

次の職員の令和３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　呼吸器内科・部長

（氏名・フリガナ）　中島啓・ナカシマケイ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	博多クリニック臨床試験審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 □　無 ■（無の場合は委託先機関：　医療法人相生会　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　4年　2月　10日

厚生労働大臣　殿

機関名　医療法人相生会

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　　入江　伸

次の職員の令和　3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2．研究課題名　　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

3．研究者名　（所属部署・職名）　　臨床疫学研究センター　センター長

（氏名・フリガナ）　　廣田　良夫　（ヒロタ　ヨシオ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	博多ｸﾘﾆｯｸ臨床試験審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　4年　2月　10日

厚生労働大臣　殿

機関名　医療法人相生会

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　　入江　伸

次の職員の令和　３年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　　理事長

（氏名・フリガナ）　　入江　伸　（イリエ　シン）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	博多ｸﾘﾆｯｸ臨床試験審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　4年　2月　10日

厚生労働大臣　殿

機関名　医療法人相生会

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　　入江　伸

次の職員の令和　3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1．研究事業名　　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2．研究課題名　　ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

3．研究者名　（所属部署・職名）　　院　長

（氏名・フリガナ）　　都留　智巳　（ツル　トモミ）

4．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■　□	■	博多ｸﾘﾆｯｸ臨床試験審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。