

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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
(24HA2007)

令和6年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福島 若葉

(令和) 7 (2025) 年 3月

目 次

研究班構成員名簿

I. 総括研究報告

ワクチンの有効性・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究 研究代表者：福島若葉	1
---	---

II. 分担研究報告

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 接種プログラム最適化分科会

1) 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する疫学調査：静岡Study 笠松彩音、大藤さとこ、望月知佳、竹内智子、菅原良恵、福島若葉、福岡秀昭 田中敏博、岡田賢司、廣田良夫	16
2) 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の抗体応答と反応原性、児への移行抗体及び生後6か月までの安全性に関する研究：沖縄Study 吉原達也、真部順子、三浦由子、神谷仁、大藤さとこ、福島若葉、神代弘子、入江伸、 岡田賢司、廣田良夫	25
3) 小児におけるムンプスウイルスに対する抗体保有状況の検討 中野貴司、大石智洋、森川佐依子、中田恵子、前田和穂	40
4) 麻しんワクチン接種率の地域格差とそれに関連する要因：公的統計を用いた生態学的研究 町田征己、福島慎二、福島若葉	43
5) 全国自治体の予防接種事業の実態調査（中間報告） 原めぐみ、町田征己、的野多加志、福島若葉	48

2. ワクチン有効性分科会

1) 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：2023/24シーズン 小西絢子、福島若葉、森川佐依子、藤岡雅司、松下享、久保田恵巳、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、加瀬哲男、 大藤さとこ、廣田良夫	51
2) 0～1歳児の急性発熱性呼吸器感染症の予防に関する疫学調査 大藤さとこ、松浦知香、福島若葉、近藤亨子、伊東宏明、大川帆波、戸田壮一郎、 田中敏博、久保田恵巳、進藤静生、太田裕子、原めぐみ	60

- 3) ワクチン接種台帳とレセプトデータの紐づけによるtarget trial emulationを用いた高齢者におけるインフルエンザワクチン有効性の推定、2017/18シーズン
笠松亜由、八幡裕一郎、福島若葉、神谷元 ----- 63
 - 4) 帯状疱疹ワクチン接種の有効性に関する疫学調査
大藤さところ、松浦知香、加瀬哲男、福島若葉、外山望、近藤亨子 ----- 65
 - 5) 成人における帯状疱疹ワクチン接種のimpact study：地域ベースの有効性評価
(中間報告)
小林美保、福島若葉、神谷元 ----- 72
3. 新規ワクチン分科会
- 1) 慢性呼吸器疾患患者における20価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性と安全性：前向きコホート研究
森本康弘、中島啓、池田真輝、河合太樹、松居宏樹、黒沼幸治、福島若葉 --- 74
 - 2) 妊婦へのRSVpreFワクチン接種及びモノクローナル抗体 (Nirsevimab) による乳児のRSV感染予防の経済評価
近藤正英、星淑玲、大久保麗子、庄野あい子 ----- 78

【プロジェクト研究】

- 1) 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
松浦知香、福島若葉、大藤さところ、加瀬哲男、小西絢子、笠松彩音、近藤亨子、掛屋弘、城戸康年、中釜悠、加来奈津子、仁田原裕子、中釜幸恵、金子幸弘、山本拓也、高濱正吉、野木森拓人、廣田良夫 ----- 88
- 2) COVID-19ワクチン2回接種後の抗体応答と発熱の関連
伊藤一弥、入江伸、都留智巳、江藤隆、吉原達也、洲崎みどり、神代弘子、鈴木忠樹、菅野隆行、相内章、齊藤慎二、高橋宜聖、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、宮本翔、原めぐみ、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、加瀬哲男、大藤さところ、福島若葉、廣田良夫 ----- 92
- 3) 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)
渡辺憲治 ----- 105
- 4) 日本におけるCOVID-19ワクチン接種意向：個人レベルのソーシャルキャピタルと個人の信念による影響
古川祐太郎、原めぐみ ----- 108

5) 新型コロナウイルス、新型コロナワクチンに関する誤情報の認識と ワクチン接種割合、2024年度秋接種の接種意向との関連性 原めぐみ、古川祐太郎、小林孝巨	-----	121
6) 妊婦とそのパートナーのRSウイルスワクチンおよび抗体製剤の認識：WEBベース の横断調査（中間報告） 原めぐみ	-----	129
7) 2023/2024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 森川佐依子、廣井聡、中田恵子、加瀬哲男	-----	136
8) 高齢者肺炎におけるコーヒー、紅茶、緑茶摂取の関連性に関する症例対照研究 森本康弘、中島啓、鈴木幹三、丹羽俊朗、永坂博彦、宮下修行、中浜力、菅榮、 岩本里美、近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫	-----	145
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	152

研究班構成員名簿

令和6年度 ワクチンの有効性・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究班 班員名簿

(五十音順)

区分	氏名	所属	職名
顧問	廣田 良夫	医療法人相生会 医療法人相生会臨床疫学研究センター 大阪市立大学	顧問 センター長 名誉教授
	葛西 健	国際医療福祉大学	Executive supervisor Specially Appointed Professor
研究代表者	福島 若葉	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
研究分担者	伊藤 一弥	大阪公立大学大学院看護学研究科健康支援基礎科学	教授
	大藤 さとこ	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
研究協力者	岡田 賢司	福岡看護大学基礎・基礎看護部門基礎・専門基礎分野	客員教授
	神谷 元	三重大学大学院医学系研究科公衆衛生分野	教授
	近藤 正英	筑波大学医学医療系	教授
	中島 啓	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科	主任部長
	中野 貴司	川崎医科大学医学部小児科学	特任教授
	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ウイルス課	主幹研究員
	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	副センター長
	池田 真輝	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科	医師
	石田 正之	近森病院呼吸器内科	部長
	伊東 宏明	医療法人鉄蕉会亀田総合病院小児科	主任部長
	猪島 直樹	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科	専攻医
	入江 伸	医療法人相生会	理事長
	上原 巖	医療法人相生会福岡みらい病院放射線科	係長
	宇都宮 剛	京都第一赤十字病院新生児科部	医長
	浦江 明憲	株式会社メディサイエンスプランニング	取締役会長
	江藤 隆	医療法人相生会博多クリニック	院長
	大石 智洋	川崎医科大学臨床感染症学	主任教授
	大久保 麗子	筑波大学医学医療系臨床検査医学	講師
	小笹 晃太郎	京都府立医科大学保健管理センター	特任教授
加来 奈津子	大阪公立大学大学院医学研究科ウイルス学	講師	
掛屋 弘	大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学	教授	
笠井 正志	兵庫県立こども病院感染症内科	部長	
笠松 亜由	国立感染症研究所感染症疫学センター	主任研究官	
加瀬 哲男	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学	特任講師	
勝田 友博	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	小児科部長	
金井 瑞恵	三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野	准教授	
金子 明	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学	特任教授	
金子 幸弘	大阪公立大学大学院医学研究科細菌学	教授	
神谷 仁	医療法人仁清会かみや母と子のクリニック	院長	
河合 太樹	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科	医師	
城戸 康年	大阪公立大学大学院医学研究科ウイルス学/寄生虫学分野	教授	
来海 和彦	熊本大学大学院生命科学部附属ワクチン開発研究センター	客員教授	
清松 由美	医療法人きよまつ小児科医院	院長	
久保田 恵巳	くぼたこどもクリニック	院長	

区分	氏名	所属	職名
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会臨床研究部門開発推進部	課長
	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	准教授
	越田 理恵	金沢市福祉健康局 兼 金沢市保健所、金沢広域急病センター	担当局長(医事担当) 兼 所長、管理者
	小林 美保	群馬県衛生環境研究所	
	駒田 真由子	東京医療保健大学東が丘看護学部看護学科地域看護学	講師
	近藤 亨子	大阪公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
	齋藤 朋子	国立病院機構大阪刀根山病院医療センター脳神経内科	医師
	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
	庄野 あい子	昭和薬科大学公衆衛生学研究室	准教授
	進藤 静生	医療法人しんどう小児科	理事長
	鈴木 忠樹	国立感染症研究所感染病理部	部長
	鈴木 基	国立感染症研究所感染症疫学センター	センター長
	高崎 好生	高崎小児科医院	院長
	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
	高濱 正吉	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所プレジジョン免疫プロジェクト	プロジェクト研究員
	武知 哲久	武知小児科内科	院長
	橘 大介	大阪公立大学大学院医学研究科女性生涯医学	教授
	田中 征治	久留米大学小児科腎臓免疫膠原病担当	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
	塚田 敬子	国立感染症研究所実地疫学研究センター	主任研究官
	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	研究員
	外山 望	外山皮膚科	院長
	中岡 大士	近森病院呼吸器内科	科長
	中釜 悠	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学	准教授
	中下 愛実	国立感染症研究所実地疫学研究センター	主任研究官
	中田 恵子	大阪健康安全基盤研究所	主任研究員
	中村 英夫	中村小児科医院	院長
	仁田原 裕子	大阪公立大学大学院医学研究科ウイルス学	博士研究員
	野木森 拓人	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所プレジジョン免疫プロジェクト	協力研究員
	廣井 聡	大阪健康安全基盤研究所	主任研究員
	福島 慎二	東京医科大学病院渡航者医療センター	准教授
	福住 宗久	国立感染症研究所実地疫学研究センター	主任研究官
	福間 秀昭	福間産婦人科クリニック	院長
	藤岡 雅司	ふじおか小児科	院長
星 淑玲	筑波大学医学医療系保健医療政策学	研究員	
前田 和穂	大阪健康安全基盤研究所	研究員	
町田 征己	東京医科大学公衆衛生学分野	講師	
松居 宏樹	医療法人鉄焦会亀田総合病院臨床研究支援室		
松浦 知香	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教	
松下 享	松下こどもクリニック	院長	
的野 多加志	佐賀大学医学部附属病院感染制御部	特任准教授	
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臨床研究部	係長	
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研究部	課長	
三隅 将吾	熊本大学 大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター	教授	
光嶋 紳吾	三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野	助手	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	森本 康弘	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	医長
	八木 由奈	八木小児科	副院長
	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
	山口 悦子	大阪公立大学大学院医学研究科医療の質・安全管理学	准教授
	山下 祐二	医療法人やました小児科医院	院長
	山本 拓也	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所難病・免疫ゲノム研究センター ／プレシジョン免疫プロジェクト(併)	センター長 ／プロジェクトリーダー(併)
	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
	吉田 英樹	大阪市健康局	首席医務監
	渡辺 憲治	富山大学附属病院 炎症性腸疾患内科 富山大学 学術研究部 医学系	特命教授 IBDセンター長
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	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
	小林 孝巨	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大学院生
	Sudarma Bogahawaththa	佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野	非常勤博士研究員
	長尾 真優子	大阪公立大学看護学部	学生
	廣瀬 雄輝	大阪公立大学大学院医学研究科小児外科	大学院生
	深尾 釈月	大阪公立大学看護学部	学生
	古川 佑太郎	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大学院生

I. 総括研究報告書

ワクチンの有効性・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究

福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 教授)

【研究要旨】

近年、予防接種政策を取り巻く環境が複雑化している中、「ヒト集団」におけるエビデンス、すなわち疫学による評価に基づく根拠は、政策決定の根幹をなすものとして一層重要となっている。本研究課題では、わが国における予防接種政策を推進するために必要となる、あるいは推進する過程で生じる、ワクチンの有効性・安全性等に関する種々の課題に対して、疫学を基軸に取り組み、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠を創出する。令和6(2024)年度の研究成果および進捗は、下記の通りである。

<厚生労働省意向による特定研究>

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究 (接種プログラム最適化分科会)

- ・ 妊婦に対する百日咳含有ワクチン(DTaP ワクチン)接種の安全性を評価する後ろ向きコホート研究を実施した(静岡 study)。接種者と非接種者で、妊娠経過・転帰や出生児の状況は同様であった。前研究班で報告した中間解析結果では、接種者で産後1ヵ月時の貧血が多かったが、その後の調査で、診療記録から血液検査データを収集して検討した結果、産後1ヵ月健診での貧血は、接種者と非接種者で差がなかった。安全性の懸念は認めなかった。
- ・ 妊婦に対する百日咳含有ワクチン(DTaP ワクチン)接種の抗体応答と安全性等を評価する前向きコホート研究を実施した(沖縄 study)。免疫原性は良好であった。妊娠経過・転帰や出生児の安全性について、現時点で特段の懸念は認めていない。
- ・ 0～14歳小児における抗ムンプスウイルス抗体保有状況を横断的に調査した。中和抗体価陽性率は、ワクチン接種歴のない小児で3.4%、1回のワクチン接種歴がある小児では45.0%であった。
- ・ 公的統計を用いて、令和4(2022)年度の都道府県別にみた麻しんワクチン接種率との関連因子を生態学的研究で分析した。自治体における接種率の向上には、父子家庭、母親の年齢、社会経済的地位が重要な要素である可能性を示した。
- ・ 全国自治体の予防接種事業の実態を把握する調査を開始した。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究(ワクチン有効性分科会)

- ・ 6歳未満小児におけるインフルエンザワクチン有効性を症例対照研究(test-negative design)で評価した。2023/24シーズンの2回接種の有効率は、発症に対して69%(95%信頼区間:31%-86%)であった。
- ・ 0～1歳児の急性発熱性呼吸器感染症に対する児自身のワクチン等接種、妊婦へのワクチン接種の有効性を評価する症例対照研究(test-negative design)を、2024/25シーズンより開始した。
- ・ 自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用したtarget trial emulationにより、65歳以上の者におけるインフルエンザワクチン有効性を推定した。有意な有効性は認められず、依然として未測定交絡因子や受診行動等のバイアスの影響を排除できていない可能性が考えられた。
- ・ 帯状疱疹ワクチンの有効性を、宮崎県の皮膚科医療機関で構築していたデータベースを連結した後ろ向

きコホート研究で評価した。带状疱疹罹患に対するシングリックス接種の有効率は84%(95%信頼区間:31%-94%)であった。

- ・ 带状疱疹ワクチンの有効性について、定期接種開始後のインパクトを地域ベースで評価する体制を整備した。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

- ・ 慢性呼吸器疾患患者を対象に、20 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)の免疫原性と安全性を評価する前向きコホート研究を開始した。
- ・ 乳幼児のRSV 関連疾患予防のために、妊婦用組換えサブユニットRSV プレフュージョン F3(RSVpreF)ワクチンとニルセビマブ(抗RSV ヒトモノクローナル抗体製剤)を用いた接種プログラムについて、費用効果分析を行った。現状の標準治療(ハイリスク乳児に対するパリビズマブ投与)に対する4つの代替接種ストラテジーのベース・ケースの増分費用効果比は、全て支払い意思額(500万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性RSVpreF ワクチンの接種費用が1回あたり3.2万円であれば、当該ワクチンの接種は費用対効果に優れることが示唆された。

<プロジェクト研究>

- ・ 健常成人や炎症性腸疾患患者を対象に実施した前向き研究のデータ解析を継続し、新型コロナワクチン接種後の免疫応答、有効性、副反応を評価した。
- ・ 新型コロナワクチン接種意向の関連因子やインフォデミックの影響について、20-69歳の日本人を対象に全国規模のウェブベースの横断調査を実施した。個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向の上昇と関連したが、この関連はワクチン接種に関する個人の信念により異なった。インフォデミックは、ワクチン接種割合および次シーズンの接種意向に及ぼす有害な影響を示した。
- ・ 母体へのRSVワクチン接種と新生児への抗体製剤投与に対する認識や意向について、妊婦とそのパートナーを対象に全国規模のウェブベースの横断調査を実施した。RSVワクチンの認知度は低く、新生児抗体製剤の認知度はさらに低かった。
- ・ インフルエンザワクチンの有効性モニタリングを実施している地区において、インフルエンザの流行状況等を解析した。
- ・ 過去に実施した、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性を評価する症例対照研究データの二次解析を行い、高齢者肺炎の発症関連因子を検討した。

厚生労働省の意向により実施する特定研究と、個別に実施するプロジェクト研究のそれぞれで、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠が生み出されている。行政課題の最新状況をフォローしつつ、次年度も引き続き、政策決定の根幹をなす成果の創出につとめる。

A. 研究目的

我が国の予防接種・ワクチン行政は、「ワクチンギャップの解消」を掲げた平成25(2013)年4月の予防接種法改正により大きな転換期を迎え、公費で接種できるワクチンの種類は飛躍的に増加した。加えて、近年は、新型コロナワクチン承認を契機として新たなモダリティのワクチンが流通するなど、予防接種政策を取り巻く環境はさらに複雑化している。そのような中、

「ヒト集団」におけるエビデンス、すなわち疫学による評価に基づく根拠は、政策決定の根幹をなすものとして一層重要となっている。

本研究課題では、わが国における予防接種政策を推進するために必要となる、あるいは推進する過程で生じる、ワクチンの有効性・安全性等に関する種々の課題に対して、疫学を基軸に取り組む。厚生労働省の意向により実施する特定研究と、個別に実施する

プロジェクト研究により、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠を創出する。

各課題に対応した目的を、下記の通り定める。

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究

接種スケジュールや接種対象集団の考え方について複数の選択肢が想定されるワクチンを対象に、最適な接種プログラムの議論に資する結果を提示する(妊婦や小児への百日咳含有ワクチンなど)。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究

発症・重症化予防効果等の継続的な評価に向けて、ワクチン毎に適切と考えられる疫学手法による検討を行い、潜在する課題の洗い出しを行う(呼吸器感染症ワクチンなど)。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究

新規に導入される、あるいは導入予定のワクチンについて、予防接種政策上の科学的根拠が望まれる程度を勘案して、費用対効果・有効性・安全性を検討する(肺炎球菌ワクチンなど)。

【プロジェクト研究】

個別研究としての位置づけで、①新型コロナワクチンの免疫原性・有効性・安全性、②免疫原性の互換性評価、③接種へのためらいに関する社会医学的検討、④疾病負荷評価などを行う。厚生労働省の意向による特定研究の結果を直接あるいは間接的に補完することにより、本研究課題から導かれる成果をより強固なものとする。

図に、本研究の流れを示す。

B. 研究方法

以下の体制と全体方針の下、研究を遂行する。

- 多様な専門性(疫学、公衆衛生学、臨床医学、微生物学、医療経済学、医療統計学、臨床薬理学など)で構成される研究体制を構築する。

- 地域ベースの研究では、地方自治体や関係機関と協働する。
- 厚生労働省意向による特定研究を円滑に実施するための分科会を置く(接種プログラム最適化分科会／ワクチン有効性分科会／新規ワクチン分科会)。
- ワクチンや対象疾病の特性、実行可能性に応じて、適切と考えられる手法(疫学研究デザインでは、コホート研究、症例対照研究 [test-negative design を含む]、自己対照研究など)や対象集団を選択する。
- 研究結果の妥当性を高める観点から、潜在する課題やバイアス等について適切な配慮を行い、解釈とともに提示する。
- ワクチンの最適な社会実装に繋がられる質の高い費用対効果エビデンスを政策決定時に提示する。

各課題に対応した方法を、以下に示す。

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究(接種プログラム最適化分科会)

- 百日咳含有ワクチン: 本研究課題の前身である「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)」(以下、前研究班)で開始した、「妊婦に対する百日咳ワクチンの抗体応答と反応原性及び児への移行抗体に関する研究」(沖縄 Study)ならびに「妊婦に対する百日咳含有ワクチンの安全性に関する疫学調査」(静岡 Study)を継続し、妊婦における免疫原性、児への移行抗体(臍帯血中抗体)及び母児の安全性を評価する。また、前研究班で実施してきた「百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究」による知見とあわせて、百日咳ワクチンの最適な接種プログラムの議論に資する解釈を示す。
- 混合ワクチン: 海外の接種スケジュールなど、最新の国際動向と照らし合わせて、国内の接種スケジュールの最適化について文献的考察を含めた評価を行う。

- ・ おたふくかぜワクチン: 定期接種化が検討されている状況に鑑み、小児における抗ムンプスウイルス抗体保有状況に関する血清疫学調査を行う。
- ・ 自治体を調査単位とした検討: 都道府県別接種率などのオープンデータや、全国自治体へのアンケート調査により取得した情報を分析し、自治体における接種プログラムの最適化に資する知見を示す。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究(ワクチン有効性分科会)

- ・ 小児・妊婦へのインフルエンザワクチン: 前研究班で実施してきた、小児におけるインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査(症例対照研究、test-negative design)を継続する。また、当該調査のプロトコルを、妊婦へのインフルエンザワクチン接種による出生児(生後6か月未満)のインフルエンザ予防効果の評価に応用する。
- ・ 高齢者対象のワクチン(インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、新型コロナワクチン、RSウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンなど): 発症・重症化予防効果等の継続的な評価に向けて、行政データベースの利活用研究、医療機関ベースの前向き研究など、ワクチン毎に適切と考えられる手法による検討を行い、潜在する課題の洗い出しを行う。行政データベースを用いた研究は、前研究班で実施してきた評価を継続し(自治体における高齢者のインフルエンザワクチン有効性評価)、他のデータベースやフィールドでの検討にも着手する。医療機関ベースの前向き研究については、多機関共同でのデータ構築も視野に入れつつ、まず実施可能性を検討する。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

- ・ 肺炎球菌ワクチン: 沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)について、小児や高齢者におけ

る費用対効果分析(医療費支払者の立場から、費用については診療報酬点数を用いて推定し、効果については質調整生存年で測定する分析)や免疫原性・安全性評価を行う。安全性については、免疫原性の評価集団を対象に前向きの情報収集を行う。

- ・ その他のワクチン: 科学的根拠が望まれる程度を勘案し、各種ワクチンの費用対効果、免疫原性、安全性を適宜評価する(混合ワクチン、RSウイルスワクチンなどを想定)。

【プロジェクト研究】

新型コロナワクチンの免疫原性・有効性・安全性、各種ワクチンの免疫原性の互換性評価、各種ワクチンの接種へのためらい(躊躇、忌避)に関する社会医学的検討(以上、前研究班からの継続研究も含む)、各種ワクチンの予防接種政策の推進に必要な疾病負荷評価などを行う。

(倫理面への配慮)

本研究課題において実施するすべての研究は、ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」をはじめとした遵守すべき倫理指針に則り実施する。研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、不利益・危険性を排除するとともに、適切なレベルのインフォームド・コンセントを取得する。

C. 研究結果

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究(接種プログラム最適化分科会)

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種について、前研究班で開始した沖縄 Study、静岡 Study の完遂に向けて研究を継続した。新たな研究として、小児における抗ムンプスウイルス抗体保有状況に関する血清疫学調査を行い、自治体における接種プログラムの最適化に資するためのオープンデータ分析や全国アンケート調査に着手した。

① 笠松(彩)らは、妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する実態を明らかにするため、後ろ向きコホート研究を行った(静岡 Study)。対象は、妊婦への三種混合ワクチン(DTaP)接種を実施していた産婦人科クリニックで2020年12月～2022年12月に妊娠28～31週の妊婦健診を受けた者とし、除外基準は多胎妊娠とした。対象者の診療記録より、年齢、基礎疾患や投薬状況の他、ワクチン接種の詳細、妊娠経過、出産状況、1ヶ月健診結果などの情報収集を行い、接種・非接種者において妊娠転帰等を比較検討した。解析対象は、接種470人、非接種178人の計648人であった。平均年齢は接種者31±4.6歳、非接種者30±5.0歳であり、接種者がDTaPワクチン接種を受けた妊娠週数は中央値33週(範囲:28～38週)であった。登録後の妊娠経過として、妊娠合併症(接種者47%、非接種者49%)や胎児の異常(接種者0.2%、非接種者1%)の発現頻度に、接種・非接種者間で有意差はみられなかった。接種者の4%、非接種者の8%が分娩までに転院していたが、院内で分娩した者は全員が生産であった。早産、低出生体重、アプガースコア、先天異常、新生児黄疸などの発現頻度について、接種者と非接種者間で有意差を認めなかった。1ヶ月健診時の母親の合併症や、エジンバラ産後うつ病質問票で評価した産後うつについても、接種者・非接種者間で有意差を認めなかった。前研究班で報告した中間解析結果では、接種者で産後1ヵ月時の貧血が多かったが、その後の調査で、診療記録から血液検査データを収集して検討した結果、産後1ヵ月健診での貧血は、接種者と非接種者で差がなかった。本研究の結果、妊婦に対するDTaPワクチン接種の安全性について、特段の懸念は認めなかった。

② 吉原らは、妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種後の抗体応答と反応原性、児への移行抗体及び生後6か月までの安全性を調査する前向きコホート研究を実施した(沖縄 Study)。2023年4-11月に、三種混合ワクチン(DTaP)接種を希望した妊婦(接種群)97例、希望しなかった妊婦(非接種群)42例より同意を得た。多胎妊娠や成人後のDTaPワクチン接種例は除外した。接種群では妊娠30-32週にDTaPワクチンを1回皮下接種した。接種群はワクチン接種前(S0)、接種4週後(S1)、分娩時に血清(S2)と臍帯血

(S3)を、非接種群はベースライン(S0)と分娩時に血清(S2)と臍帯血(S3)を採取し、抗PT抗体価、抗FHA抗体価を測定した。接種群は接種1週間後の副反応調査データが得られた84人、非接種群は分娩時までのデータが得られた34人を解析対象とした。S0の幾何平均抗体価は接種群と非接種群で同様であった。接種群のS1の幾何平均抗体価は、抗PT抗体が50.02 EU/mL、抗FHA抗体価が119.6 EU/mLであり、S0と比較して抗PT抗体価は6.81倍、抗FHA抗体価は11.29倍の上昇を示した。S2とS3の抗PT及び抗FHA抗体価はいずれも接種群は非接種群と比べて有意に高値を示した。S3における10EU/mL以上の抗体保有率は、抗PTおよび抗FHA抗体ともに接種群は非接種群よりも高かった(それぞれ99% vs 33%, $p < 0.01$ 、100% vs 61%, $p < 0.01$)。接種後48時間以内の副反応として、局所反応を65%、全身反応を25%に認めたが、ほとんどがGrade 1の症状でありGrade 3以上は認めず、接種48時間以降では軽快傾向にあった。妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後6か月までの安全性調査において、非接種群と比較して接種群で特段に懸念される所見は認めなかった。日本人妊婦へのDTaP接種により抗PTおよび抗FHA抗体価が誘導され、分娩時の臍帯血中にも十分な抗体価が得られた。副反応や妊娠転帰、生後6か月までの安全性に特段の懸念は認めなかった。

③ 中野らは、おたふくかぜワクチンの最適な接種プログラム確立に活用することを目的として、2022年4月～2022年12月の期間にムンプスウイルス感染症以外の理由で入院した0～14歳小児の残血清83検体を用いて、ムンプスウイルスに対するEIA-IgG抗体と中和抗体(ワクチン株遺伝子型B型と野生株遺伝子型G型)を測定した。全体での中和抗体価とEIA-IgG抗体価の陽性率はそれぞれ25.3%(21/83)と38.6%(32/83)であった。ワクチン株と野生株のウイルスに対する中和抗体価の測定結果に不一致はなかった。月齢0～5か月群では中和抗体陽性率(0%)と、EIA-IgG抗体陽性率(36.4%)に大きな乖離を認めた。近年のおたふくかぜの大きな流行年がない状況下では、ワクチン接種歴のない0～14歳小児の中和抗体陽性率は3.4%と低く、1回のワクチン接種歴がある者でも45.0%であった。

④ 町田らは、日本における麻しんワクチン接種率の地域格差とそれに関連する要因を明らかにすることを目的に、オープンデータを用いた検討を行った。公的統計より1698市区町村毎に、麻しんワクチン(第1期)の2022年度接種率(分母:2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、分子:2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数)、人口密度、外国人割合、父子世帯割合、母子世帯割合、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合、医療施設数、小児科医師数、小児科以外の医師数を収集・算出した。また、2020年度国勢調査の結果を用いて、地域における貧困の度合いを示す指標である地理的剥奪指標(area deprivation index: ADI)を市区町村毎に算出した。統計解析では、独立変数を2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数、オフセット項を2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、従属変数をその他の測定項目とした負の二項回帰モデルを実施し、発生比率(IRR)を算出した。市区町村単位での第1期麻しんワクチン接種率の平均は91.2%であり、54.3%(n=922)の市区町村で接種率は95.0%を下回っていた。負の二項回帰モデルの結果、予防接種率は人口密度(IRR:1.004, p値: 0.011)と有意な正の関連があり、父子世帯割合(IRR:0.976, p値: 0.042)、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合(IRR:0.999, p値: <0.001)、ADI(IRR:0.970 p値: <0.001)と有意な負の関連があった。

⑤ 原らは、全国の自治体における、各種予防接種に関する住民への情報提供や啓発活動、接種勧奨に関する方法やその実施状況、接種記録の作成状況、接種率の推計状況などの実態を明らかにするため、全国の1,741市区町村を対象とした調査を開始した。2024年10月21日に、自治体の予防接種担当宛に調査用紙を送付し回答を依頼した。未返答の市区町村には督促ハガキを1回、12月2日に発送した。777市区町村より回答を得た(44.6%)。都道府県別の回答率は、16.7%(徳島県)から71.4%(山形県)とばらつきがあった。現在、調査票の内容確認及び入力作業を実施しており、次年度に集計を行う。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究(ワクチン有効性分科会)

インフルエンザワクチンの有効性について、医療機関ベースと地域(自治体)ベースの双方で、前研究班の時代から取り組んできた研究を継続あるいは発展させた。带状疱疹ワクチンについては新規研究を開始した。

① 小西らは、6歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、多施設共同症例対照研究(test-negative design)で評価した。本研究は、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モニタリングするため、2013/14シーズンから継続実施しているものである。大阪府内および福岡県内の小児科診療所6施設において、2023/24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6歳未満の小児513人(男264人、女249人、平均年齢2.8歳)を対象とした。登録時に、2023/24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を算出した。ワクチン有効率は、1回接種で71%(95%CI:14%-90%)、2回接種で69%(95%CI:31%-86%)であり、1回目・2回目接種ともに有意に発病リスクを低下させた。

② 大藤らは、インフルエンザ等の呼吸器感染症に罹患すると入院のリスクが高い0~1歳児を対象に、インフルエンザ・新型コロナウイルス・RSウイルス感染に対する児自身のワクチン等接種と母の妊娠中のワクチン接種の効果を評価する症例対照研究(test-negative design)を開始した。2024/25シーズンの1月~3月に、急性発熱性呼吸器感染症の症状「37.8℃以上の発熱 and/or 呼吸困難感(息苦しさ)」で協力医療機関を受診した0~1歳児を登録する。対象者の背景因子およびワクチン等接種に関する情報は、来院時に保護者記入用調査票により収集する。

また、対象者の鼻咽頭ぬぐい液(または鼻汁検体)を採取して、迅速診断検査を実施し、当該ウイルス陽性を「症例」、当該ウイルス陰性を「対照」とする。条件付き多重ロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン等接種の当該ウイルス感染症に対する有効率を算出する。2024年11月に大阪公立大学医学系研究等審査委員会の承認を得て、2025年1月に研究を開始した。2024/25シーズンの結果を基に、必要に応じて、2025/26～2026/27シーズンに協力医療機関を拡大する予定である。

③ 笠松(亜)らは、前研究班で実施した自治体の予防接種情報とレセプト情報によるワクチン有効性評価手法を発展させ、target trial emulation を用いてインフルエンザワクチン有効率を推定した。対象は、A市における2017年10月～2018年1月の65歳以上の国民健康保険及び後期高齢者医療制度加入者である。Target trial を明確にした上で、インフルエンザワクチン接種とインフルエンザに関連すると考えられる複数因子に基づき接種群と非接種群に対象者を1:1に正確マッチングした。基準日を接種日またはマッチ日から14日後とし、2018年4月30日まで追跡し、医療機関を受診したインフルエンザに対するワクチン有効率をCox比例ハザードモデルで推定した。96,161名が組入れられ、接種群と非接種群各8,109名がマッチした。ICD-10コードで定義された有効率は、基準日から追跡した場合は6.6%(-8.4%～19.6%)、基準日から14日目以降から追跡した場合は8.3%(-6.7%～21.1%)であり、有意な有効率は認められなかった。Target trial emulation を適用してもなお、未測定交絡因子や受診行動等のバイアス(≡両群が等しく追跡されない)の影響を排除できていない可能性が考えられた。

④ 大藤らは、市販後の带状疱疹ワクチン接種の発症予防効果を検討するため、宮崎県の皮膚科医療機関で構築していた4種のデータベース(問診者データベース/ビケンワクチン接種者データベース/シングリックス接種者データベース/带状疱疹患者データベース)を連結して、後ろ向きコホート研究の手法により分析した。2024年8月までの受診者に関するこれらデータベースをカルテ番号で連結して、各ワクチン接種の带状疱疹罹患に対する予防効果を検

討した。接種者は、「ビケンワクチン接種者データベース」「シングリックス接種者データベース」から抽出した。非接種者は、「問診者データベース」から、各接種者に対して接種日の前後3カ月以内に外来受診した患者のうち、性別・年齢(5歳階級)が合致する患者1人を抽出した。条件付きロジスティック回帰モデルにより、ワクチン接種の带状疱疹罹患に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。ワクチン有効率は $(1-OR) \times 100(\%)$ で算出した。2020年から2023年12月までにシングリックスの接種を受けた612人について、年齢、性別、接種日/問診日が対応する非接種者612人を選定した。接種後/問診後の带状疱疹罹患は、接種者2人(0.3%)、非接種者13人(2%)に認められた($P < 0.01$)。シングリックス接種の带状疱疹罹患に対する調整OR(95%CI)は0.16(0.04-0.69)であり、ワクチン有効率は84%であった。同様の方法により、ビケンワクチン接種の有効性も検討中である。

⑤ 小林らは、带状疱疹ワクチンの定期接種化を見据え、带状疱疹の発生状況を地域ベースで把握して带状疱疹ワクチンの有効性評価につなげることを目的に、群馬県内で带状疱疹のサーベイランス体制を構築した。予備調査として、群馬県A医師会の医療機関を対象に、過去1年以内の患者の来院状況についてアンケートを実施した。带状疱疹患者に関するサーベイランスとして、皮膚科、内科、眼科を含む12医療機関の協力のもと、50歳以上の带状疱疹患者について情報を収集した。56%の医療機関から回答があり、このうち74%の医療機関では過去1年以内に带状疱疹患者の来院があった。2024年10月1日から2025年2月25日までに、带状疱疹患者48人の情報が得られた。報告された患者の94%はワクチン未接種で、年齢の中央値は71歳、34%の患者に基礎疾患があった。ワクチン接種率の上昇により患者数が減少することが予測されるため、今後も引き続きデータ収集を行い、発生動向の変化に基づいたワクチン有効性の評価を検討していく。

3. 新規に導入される/導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

わが国で令和6(2024)年に承認された20価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)について、ハイリスク者を対象とした免疫原性・安全性の評価研究を開始した。費用対効果分析では、RSV 感染症に対するワクチン接種と抗体製剤の評価を行った。

① 森本らは、慢性呼吸器疾患患者を対象にPCV20の免疫原性と安全性を評価し、免疫原性に影響する因子を明らかにする前向きコホート研究を開始した。対象は、慢性呼吸器疾患を有する65歳以上の患者であり、調査票により、患者情報、ワクチン接種後の副反応や安全性の情報収集を行い、ワクチン接種前、接種1か月後、接種6か月後の抗体価測定を行う。主要評価項目は1か月後の幾何平均抗体価とし、副次評価項目は1か月後の抗体陽転、半年後の幾何平均抗体価、半年後の抗体陽転、1週間の副反応、6か月間の有害事象とする。研究計画は2024年12月に亀田総合病院臨床研究審査委員会で承認され、2025年1月より症例登録を開始した。2026年3月31日までに目標症例への到達を予定している。

② 近藤らは、乳幼児のRSV関連疾患予防のために妊婦用組換えサブユニットRSVプレフュージョンF3(RSVpreF)ワクチンとニルセビマブ(抗RSVヒトモノクローナル抗体製剤)を用いた接種プログラムを本邦で実施する場合の意思決定に資するため、費用効果分析を行った。4つの代替戦略対Status quo(現状行われているハイリスク乳児に対するパルビズマブによる標準治療の状況)の増分費用効果比(ICER, incremental cost-effectiveness ratio)、すなわち、追加的な1質調整生存年(QALY, quality adjusted life year)獲得当たりの費用を求め、代替戦略の効率性について検討を行った。モデルに使用される遷移確率などの疫学データおよび罹患時の治療費は国内の文献から、ワクチン効果と健康状態を示す効用値は国外の文献から、それぞれ引用した。1回あたりの接種費用はRSVpreFとニルセビマブでそれぞれ¥33,000と¥70,000とした。Status quoと比較した結果、妊婦への季節性RSVpreF接種(RSVpreF_seasonal)、妊婦への通年RSVpreF接種(RSVpreF_year round)、乳幼児へのニルセビマブ接種(Nirsevimab)およびCombination(RSVpreF_seasonalとNirsevimab両戦略の組

み合わせ)のICERはそれぞれ、¥5,103,257, ¥9,945,896, ¥30,352,411, ¥20,095,214/QALYであった。費用対効果の基準値である¥5,000,000/QALY(WTP, Willingness-to-pay)をICERがわずかに上回ったRSVpreF_seasonalに対する一元感度分析では、入院費用、接種費、入院率、ICU治療後の死亡確率などのわずかな変動でICERはWTPを下回ることが示された。4つの代替接種戦略のベース・ケースのICERは全て支払い意思額(500万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性RSVpreFワクチンの接種費用が1回あたり3.2万円であれば、接種は費用対効果に優れることが示唆された。

【プロジェクト研究】

新型コロナワクチンの免疫原性、有効性、副反応について、前研究班で開始した前向き研究のデータ分析を継続した。ワクチン接種意向の関連因子については、ソーシャルキャピタルやインフォデミックに着目し、新規製剤の認知度の調査も実施した。また、ワクチン有効性研究の結果の解釈等を直接あるいは間接的に補完する研究として、ワクチン有効性評価を実施している地域におけるインフルエンザの流行状況の解析や、過去のワクチン有効性研究データの二次解析による発症関連因子の探索を行った。

① 松浦らは、前研究班で実施した、新型コロナワクチン接種の前向きコホート研究のデータを解析し、3回目以降の追加接種(ブースター接種)の免疫原性、有効性、副反応を評価した。対象は、大阪公立大学医学部および附属病院の教職員・学生等358名(平均年齢44歳、女性82%)である。免疫原性の評価では、3回目以降の接種を行った者について、接種前から6か月後までの計4回の採血を行い、抗RBD抗体価を測定した。接種前にSARS-CoV-2感染歴がなく、未感染のまま6か月後の採血を行った者を対象とした分析では、3回目、4回目の起源株1価ワクチンの接種2週間には十分な抗体応答が確認され、抗体価の上昇は、男性、接種前の抗体価が高い者、発熱を伴った者、前回接種からの間隔が長い者で有意に高かった。有効性の評価では、接種者と非接種者の6か月間のSARS-CoV-2感染率を比較した。感染に対する調整オッズ比と95%信頼区間は、3回目接種で0.41(0.10-1.88)、4回目接種で0.56(0.17-1.83)、オ

ミクロン株対応 2 価ワクチン接種で 1.11 (0.33-3.82) であり、感染予防効果は次第に低下した。ワクチン接種関連の重篤な副反応は報告されず、接種後 48 時間以内の副反応として疼痛 (90%)、倦怠感 (69%)、発熱 (35%)、筋肉痛 (50%) などが報告された。

② 伊藤らは、過去に AMED 事業で実施した新型コロナウイルスワクチンの互換性研究 (コミナティ筋注、モデルナ筋注もしくはバキスゼブリア TM 筋注を、異なる組合せにより 2 回接種した場合の有効性、安全性等に関する研究) で取得済みのデータを用いて、接種後に報告された 37.5°C 以上ならびに 38.0°C 以上の発熱と、接種後の抗 S 抗体価との関連性を検討した。当時の研究では、20 歳から 70 歳の男女 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付けし、上述の 3 種のワクチンを異なる組合せにより 4 週間隔で 2 回接種した。初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染 (抗 N 抗体 1 Unit/mL 以上) が認められなかった 212 人を対象に、初回接種 24 週後の S 抗体価の中央値 648.05 Unit/mL を閾値として、低値のものと高値のものに分類した。S 抗体価高値のものは、低値のものに比較して、初回接種後 8 週間に報告された 37.5°C 以上の発熱リスクが約 2.5 倍、統計学的に有意に高かった。発熱を 38.0°C 以上と定義した場合、統計学的有意性は認められなかったものの、S 抗体価高値のものに発熱リスクは、低値のものに比較して約 1.9 倍高かった。

③ 渡辺は、炎症性腸疾患 (IBD) 患者を対象に、COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と副反応を評価した。対象は、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) と健康対照者であり、抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中央測定した。採血は、①1 回目ワクチン接種前、②2 回目ワクチン接種前、③2 回目ワクチン接種 4 週後、④2 回目ワクチン接種 3 ヶ月後 (1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 3 ヶ月後)、⑤2 回目ワクチン接種 6 ヶ月後 (1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 6 ヶ月後)、⑥2 回目ワクチン接種 12 ヶ月後 (1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 12 ヶ月後) の 6 回行った。3 回目以降の追加ワクチン接種に対しては、⑦追加接種前、⑧追加接種 4 週後、⑨追加接種 3 ヶ月後、⑩追加接種 6 ヶ月後、⑪追加接種 12 ヶ月後に採血した。679 例の IBD 患者群と 203 例の対照群が登録され、

作用機序についてバランスのとれた分子標的薬による治療を受けた 473 例の IBD 患者群と 169 例の対照群が、3 回のワクチン接種に関して分析された。ブレイクスルー感染は IBD 患者群 63 例と対照群 16 例に認められた。Trajectory 解析により、IBD 患者における 3 回目のワクチン接種に対する免疫反応の変化には、high responder (4.9%)、moderately high responder (52.3%)、moderately low responder (36.9%)、low responder (5.9%) の 4 つのパターンがあることが示された。low responder から他のグループにステップアップした IBD 患者は存在しなかった。高齢、抗 TNF α 抗体製剤 (オッズ比, 0.16; 95%CI, 0.06-0.45)、チオプリンとの併用 (0.02; 0-0.22) は、high responder に関連する負の因子であった。ブレイクスルー感染した IBD 患者の 15.4% は幾何平均抗体価 (GMT) の上昇が 4 倍未満であり、特に半数 (7.7%) は GMT がほぼ陰性であった。また、27.8% の IBD 感染者ではブレイクスルー感染後も GMT の上昇が認められなかった。

④ 古川らは、日本における個人レベルのソーシャルキャピタル、個人の信念、および COVID-19 ワクチン接種意向の関連について検討した。WEB 調査会社に登録している全国の 20-69 歳の日本人を対象に、2024 年 1 月にウェブベースの横断調査を実施した。個人レベルのソーシャルキャピタルは、市民参加、社会的結束、互酬性により測定した。ワクチン接種に関する個人の信念は 15 項目を用い、因子分析により集約した。ワクチン接種意向については、個人レベルのソーシャルキャピタルとワクチン接種に関する個人の信念を曝露要因とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。回答者 7,214 人うち、73.1% が 2024/25 シーズンの COVID-19 ワクチン接種意向を示した。個人の信念の 15 項目は因子分析により、個人・集団の健康への責任、ワクチン行政・制度への信頼、ワクチンの安全性への懸念の 3 つの要素に集約された。個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向と正の関連を示し、社会的結束が最も強い関連 (調整済み OR = 1.83) を示し、次いで互酬性 (調整済み OR = 1.67)、市民参加 (調整済み OR = 1.29) の順であった。ワクチン接種に関する個人の信念で調整後、これらの関連は減弱した。個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向の上昇と関連していたが、この関連はワクチン接種に関する個人の信念により異なっていた。

これらの知見は、ワクチン接種率向上のための戦略を開発する際、公衆衛生介入においてソーシャルキャピタルと個人の信念の両方を考慮する必要性を示唆していた。

⑤ 原らは、インフォデミックが新型コロナワクチンの接種率に与える影響について評価した。対象は、WEB調査会社に登録している20-69歳の男女である。日本で新型コロナワクチンが導入されてから3年目となる2024年1月26日から29日にかけて、全国規模のウェブベースの横断調査を実施し、7,210名が参加した。ワクチン接種歴および次のシーズンのワクチン接種意向、基本的な人口統計学的特徴(社会経済的要因を含む)、新型コロナウイルスおよびワクチンに関する誤情報の認識と情報源を収集した。ロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン接種歴、接種意向、誤情報の認識、およびその情報源に関連する要因を検討した。新型コロナワクチン接種率は85.1%であった。参加者の約20%が新型コロナウイルスおよびワクチンに関する少なくとも1つの誤情報を信じていた。誤情報を信じている人は、信じていない人に比べてワクチン接種割合が低く、接種のオッズ比は、新型コロナウイルスに関する誤情報では0.63(95%CI: 0.44-0.73)、ワクチンに関する誤情報では0.41(95%CI: 0.36-0.47)であった。これらの関連性は、次のシーズンのワクチン接種意向においても検出された。情報源に関しては、新聞、テレビ、インターネット、医師、市の広報誌は誤情報の信念と負の関連があり、一方で、メール、テキストメッセージ、講演は正の関連が認められた。いかなる情報源も使用しない個人も誤情報を信じる傾向を認めた。インフォデミックは、ワクチン接種割合および次シーズンの接種意向に及ぼす有害な影響を示した。

⑥ 原は、近年承認された、母体ワクチンや新生児に対する長時間作用型モノクローナル抗体をRSV感染症予防に使用するにあたり、妊婦やそのパートナーの認識について明らかにする調査を行った。対象は妊婦とそのパートナー1600人(男性752人、女性848人)であり、2025年1月28日から30日にかけて、全国規模のウェブベースの横断調査を実施し、母体へのRSVワクチン接種と新生児への抗体製剤投与に対する認識や意向を評価した。RSVの認知度は低く、

予防策の受容度も低かった。妊婦の23.8%がRSVをよく知っており、感染経験のある子どもを知る者は41.2%だった。母体ワクチンの認知度は6割程度だが、接種意向は妊婦14.6%、パートナー19.5%にとどまった。新生児抗体製剤の認知度はさらに低く、半数以上が「聞いたことがない」と回答した。予防策の選択に関しては「分からない」と回答する割合が高く、専門家の助言やワクチンの仕組み・安全性に関する情報を求める声が多かった。欧州と比較すると、普及が遅れており、効果的な情報提供が必要である。

⑦ 森川らは、インフルエンザワクチンの有効性研究の考察に資する知見を得ることを目的に、有効性モニタリングを実施している大阪地区でのインフルエンザの流行状況を解析するとともに、臨床的または迅速診断キット使用の結果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。研究期間中に所属施設(大阪健康安全基盤研究所)に搬入された検体は362検体であった。検出されたウイルスは、111検体がAH1pdm09亜型、121検体がAH3亜型、120検体がB型Victoria系統陽性であったことから、当該シーズンの流行はAH1pdm09亜型、AH3亜型、B型Victoria系統の3種が同程度に流行したと考えられた。A型インフルエンザウイルス分離株の系統樹解析の結果、いずれの亜型も全国と同様に複数のクレードに分かれたが、各クレードに属する分離株の割合は全国とは異なっていた。インフルエンザ指定提出機関にてインフルエンザと診断された患者から採取された検体のうち、11検体(3.0%)で季節性インフルエンザウイルスが検出されなかった。その内の6検体はリアルタイムPCR法にてエンテロウイルス/ライノウイルス共通領域が陽性となった。それら6検体のうち、2検体はそれぞれヒトボカウイルス、アデノウイルス3型との重感染であった。

⑧ 森本らは、過去に実施した多施設共同症例対照研究である「インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する調査」で取得済みのデータを利用し、高齢者における市中肺炎発症とコーヒー、紅茶、緑茶摂取の関連性を検討した。症例は新たに外来で肺炎と診断された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

関受診患者最大 5 人である。条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、肺炎に対するコーヒー、紅茶、緑茶摂取の調整オッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を算出した。724 人 (症例 139 人、対照 585 人) の情報を分析した結果、肺炎に対するコーヒー摂取の調整 OR は、週に 1~6 杯 1.23 (95%CI:0.61-2.49)、1 日 1 杯 1.55 (95%CI:0.81-2.98)、1 日 2 杯以上 1.34 (95%CI:0.68-2.63) となった。肺炎に対する紅茶摂取の調整 OR は、週に 1~6 杯 0.74 (95%CI:0.40-1.36)、1 日 1 杯以上 1.42 (95%CI:0.64-3.18) となった。肺炎に対する緑茶摂取の調整 OR は、1 日 1~2 杯 0.92 (95%CI:0.50-1.68)、1 日 3~4 杯 0.83 (95%CI:0.46-1.51)、1 日 5 杯以上 1.07 (95%CI:0.56-2.05) となった。本研究では、高齢者肺炎発症とコーヒー、紅茶、緑茶摂取に有意な関連を認めなかった。

D. 考察

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究 (接種プログラム最適化分科会)

百日咳は、乳児が罹患すると重症化の危険性が高い。現在欧米諸国では、0 歳児の百日咳を予防するために妊婦への百日咳含有ワクチン (Tdap) 接種が行われているが、日本では Tdap は未承認である。日本で妊婦に接種可能な DTaP ワクチンは Tdap よりも百日咳とジフテリアの抗原量が多く、妊婦に接種した際の免疫原性や安全性に関する報告はない。静岡 Study について、前研究班で報告した中間解析結果では、接種者で産後 1 ヶ月時の貧血が多かったが、その後の調査で、診療記録から血液検査データを収集して検討した結果、産後 1 ヶ月健診での貧血は、接種者と非接種者で差がなかった。沖縄 Study も、ほぼ完遂の見込みである。2 研究の結果から、妊婦への DTaP ワクチン接種による妊娠転帰や出生児の安全性について特段の懸念は認めず、免疫原性も良好であることが示された。これらの結果は、わが国の 0 歳児の百日咳予防のための接種プログラムの 1 選択肢として、妊婦への DTaP ワクチン接種を考えるための重要な基礎資料になる。

おたふくかぜワクチンについては、定期接種化が検討中であることから、ムンプスウイルスに対する小

児の免疫保有状況を知ることは有用である。近年のおたふくかぜの大きな流行年がない状況下では、ワクチン接種歴のない 0~14 歳小児の中和抗体陽性率は 3.4%と低く、1 回のワクチン接種歴がある者でも 45.0%であった。十分な防御免疫を有しないと考えられるわが国の小児に対して、ワクチン 2 回接種による免疫付与は必要な対策と考えられた。

本研究班では、自治体における接種プログラムの最適化に資する研究として、自治体を調査単位とした検討も行っている。麻しんワクチンの接種率低下が世界的な問題となっている中、日本の第 1 期麻しんワクチンの接種率は、2010 年度~2020 年度は目標値の 95.0%を超えていたが、2021 年度は 93.5%に低下した。2022 年度には 95.4%に改善したものの、依然として接種率は市区町村によってばらつきがある。公的統計を用いて 1698 市区町村の情報を分析した結果、麻しんワクチンの接種率向上には、市区町村における父子世帯や母親の年齢、社会経済状況を考慮した対策が重要となる可能性が示唆された。また、予防接種事業は基礎自治体の裁量によるため、推奨方法が異なる可能性がある。今年度開始した全国の市町村を対象としたアンケート調査により、その実態が明らかになると期待できる。また、これらの情報は、予防接種事業の最適化に向けた課題解決に活用できる。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究 (ワクチン有効性分科会)

2023/24 シーズンに実施した 6 歳未満児におけるインフルエンザワクチン有効性研究は、2013/14 シーズンから実施してきた多施設共同症例対照研究 (test-negative design) と同じ手法を用いている。2020/21、2021/22 シーズンはインフルエンザの流行が認められず、調査を実施できなかったため、今回報告分で 9 シーズン目の調査になる。得られた有効率 (2 回接種で 69%) は、2022/23 シーズンを除く過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。インフルエンザは、流行ウイルスが時と場所で異なり、抗体保有者の割合が時、場所、年齢によって異なり、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、同じデザインで複数シーズンに渡って行うことが望ましい。本研究により、新型コロナウイルス感染症流行以降のインフルエンザワクチン有効性を改めて確認することができた。

2024/25 シーズンから開始した、0～1 歳児を対象とするワクチン有効性研究は、前述の 6 歳未満児の有効性研究のプロトコルを用いている。病原診断のみ、PCR から迅速診断に変更したが、「偏りない登録」を担保するため、登録曜日・時間帯を各医療機関内で設定し、同時帯に適格基準を満たす者が受診した場合は、目標登録人数(10 人/週)に達するまで全員に連続して協力依頼を行うなど、登録時に生じうる選択バイアスを極力排除する工夫を継承し、疫学研究で遵守すべき原理原則を満たしている。0～1 歳児は呼吸器感染症に罹患すると入院のリスクが高く、ワクチンによる疾病予防が一層重要である。加えて、0 歳児では、妊婦へのワクチン接種による母子免疫として、児への移行抗体による感染症予防効果が期待される。特に RS ウイルスワクチンは認可後初めてのシーズンであり、その実態把握が期待される。

インフルエンザワクチンの有効性を地域ベースで評価する手法として、前研究班では、自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用した分析に取り組んできた。本研究班では、同データを用いた発展的な手法として、target trial emulation にも取り組んだ。Target trial emulation は、観察研究のデータを用いて理想的なランダム化比較試験を模倣する方法論であり、近年はワクチン有効性の評価にも用いられつつある。本研究では、2017/18 インフルエンザシーズンの抽出済み行政データを用いて、65 歳以上の者におけるインフルエンザワクチンの有効性を target trial emulation で評価したが、有意な有効性は認められなかった。慎重な考察の結果、依然として未測定交絡因子や受診行動等のバイアス(≒両群が等しく追跡されない)の影響を排除できていない可能性が考えられた。このように、有効性評価の結果にかかわらず、ワクチン毎に疫学手法を適用する過程で特定される、種々の潜在課題への対応策や解釈を積み重ねることは非常に重要であり、数年後に加速するであろう、予防接種領域のデータヘルスの在り方や目指すべき方向性の考え方に貢献するものである。

带状疱疹ワクチンについては、宮崎県の皮膚科医療機関で構築していた 4 種のデータベースを用いて、後ろ向きコホート研究により、シングリックス接種の带状疱疹罹患に対するワクチン有効性を検討した。中央値 1.7 年間での追跡期間中の発症割合(接種者 0.3%、非接種者 2%)およびその有効率(84%)は治験

データに匹敵するものであった。市販後のリアルワールドデータでもシングリックスの高い有効率が示されたことは、2025 年 4 月から定期接種化された带状疱疹ワクチンの有効性を、科学的側面から支持するものとなった。带状疱疹ワクチンの定期接種化により、今後は接種率が増加すると考えられるため、带状疱疹の発生動向の変化を評価する impact study も重要となる。本研究班で構築した带状疱疹サーベイランスにより、地域ベースでの継続的な有効性評価に資するデータが得られると期待できる。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

肺炎球菌ワクチンによる肺炎球菌性肺炎予防は、世界的には PCV20 を主軸とした政策が行われている。本邦においても、2024 年 8 月に高齢者とハイリスク者に対する PCV20 が薬事承認された。慢性呼吸器疾患は、肺炎球菌性肺炎のリスクが高い集団であり、PCV20 の重要な接種対象者となるが、慢性呼吸器疾患患者に限定して免疫原性・安全性を評価した研究はまだない。今年度開始した研究により、わが国の根拠が得られると期待できる。

本研究班では、ワクチンの最適な社会実装に繋がられる質の高い費用対効果エビデンスを政策決定時に提示することを目指している。今年度は、わが国で承認された、乳幼児用の抗 RSV ヒトモノクローナル抗体製剤と、妊婦用 RSVpreF ワクチンに着目した分析を行った。4つの代替ストラテジー対 Status quo の ICER は、全て支払い意思額(500 万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性 RSVpreF ワクチンの接種費用が 1 回あたり 3.2 万円であれば、接種は費用対効果に優れることが示唆された。本研究結果は、当該ワクチンの接種費用に公的財源を投じるかを考える際の重要な情報となる。

【プロジェクト研究】

新型コロナワクチンについては、健常成人における 3 回目および 4 回目のワクチン接種は短期間で十分な免疫応答を誘導すること、適切な接種間隔の設定が免疫原性向上に寄与する可能性があること、感染予防効果は時間の経過とともに低下すること、接種後の抗体価が高い者では発熱リスクが高いことが示さ

れた。炎症性腸疾患患者では、免疫修飾的治療を受ける頻度が高く、抗体応答が低い者が散見されるため、追加接種の最適化のためには免疫原性の経時的な変化を評価することが特に重要である。Trajectory 解析は、個体差に応じた免疫反応の程度を評価するアプローチとして有用と考えられた。

ワクチン接種へのためらい(躊躇)は、世界保健機関(WHO)により、公衆衛生上の10大脅威の1つとされている。ソーシャルキャピタルとワクチン接種の関連性を示す研究は存在するものの、個人レベルのソーシャルキャピタルがワクチン躊躇に影響を与えるメカニズムについては十分な解明がなされていない。今年度の成果として、個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向の上昇と関連していたが、この関連はワクチン接種に関する個人の信念により異なることを示した。すなわち、ワクチン接種率向上のための公衆衛生介入においては、ソーシャルキャピタルと個人の信念の両方を考慮する必要性を示唆している。別途、COVID-19パンデミックとともに顕在化したインフォデミックが新型コロナワクチンの接種率に与える影響についても評価したところ、インフォデミックは、ワクチン接種割合および次シーズンの接種意向に及ぼす有害な影響を示した。情報源と誤情報の信念との複雑な相互作用を理解することは、ワクチン受容を促進し、誤情報を防ぐための効果的な戦略を策定するために重要である。さらに、近年承認された、母体へのRSVワクチンや新生児に対する長時間作用型モノクローナル抗体について、妊婦やそのパートナーの認識や接種意向を調査した結果、RSVの認知度は低く、新生児抗体製剤の認知度はさらに低かった。予防策の選択に関しては「分からない」と回答する割合が高く、専門家の助言やワクチンの仕組み・安全性に関する情報を求める声が多かった。科学的な情報の分かりやすい発信がより一層求められる。

インフルエンザの流行状況のウイルス学的解析は、ワクチン有効性に影響しうる因子について、考察を補強することができる。過去のワクチン有効性研究データの二次解析による高齢者肺炎の発症関連因子の探索では、今回検討した因子は有意な関連ではなかったが、若手研究者の参画を通じて、ワクチン疫学の方法論の理解が深まり、次世代を担う研究者の育成にも貢献できると考えている。

E. 結論

わが国における予防接種政策を推進するために必要となる、あるいは推進する過程で生じる、ワクチンの有効性・安全性等に関する種々の課題に対して、疫学を基軸に取り組んでいる。厚生労働省の意向により実施する特定研究と、個別に実施するプロジェクト研究のそれぞれで、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠が生み出されている。行政課題の最新状況をフォローしつつ、次年度も引き続き、政策決定の根幹をなす成果の創出につとめる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

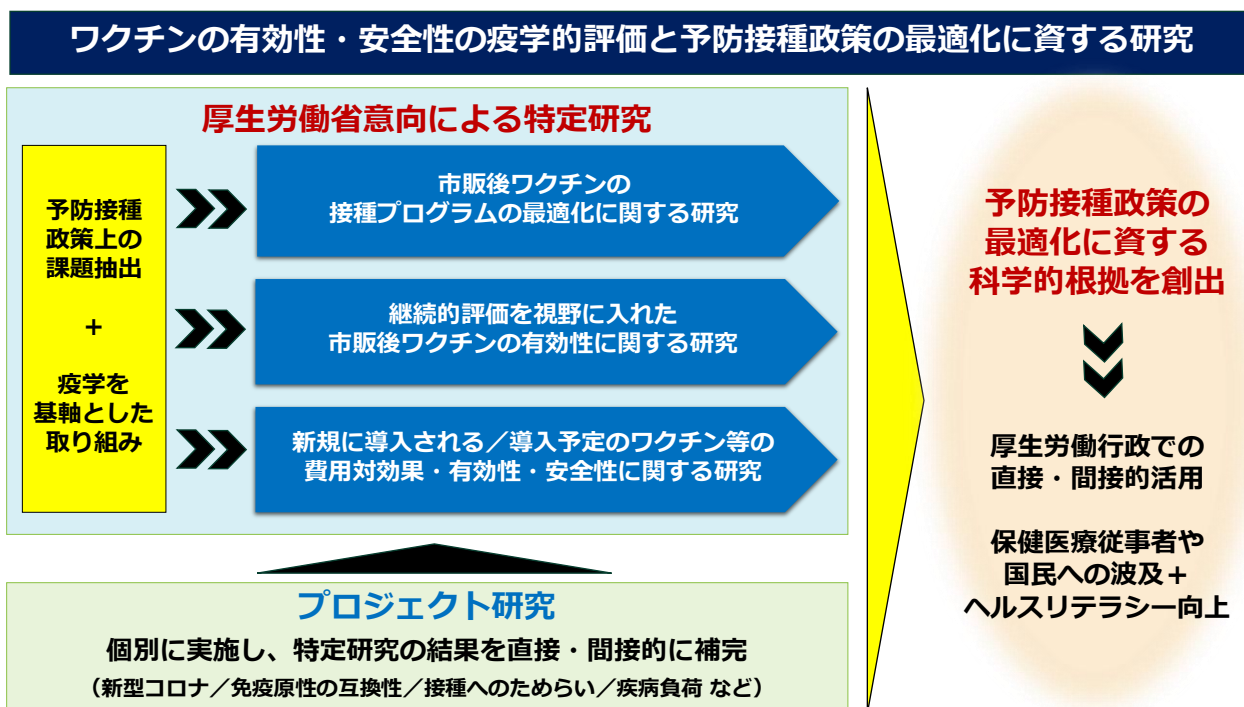
- 1) Machida M, Fukushima S, Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Inoue S. Regional disparities in measles vaccination coverage and their associated factors: an ecological study in Japan. *J Epidemiol.* 2025;35(2):100-105.
- 2) Kasamatsu A, Yahata Y, Fukushima W, Sakamoto H, Tanaka K, Takigawa M, Izu K, Nishino Y, Suzuki M, Kamiya H. Estimating influenza vaccine effectiveness among older adults using an integrated administrative database and the implications of potential bias: A population-based cohort study in Japan. *Vaccine.* 2024;42(26):126488.
- 3) Matsuura T, Fukushima W, Nakagama Y, Kido Y, Kase T, Kondo K, Kaku N, Matsumoto K, Suita A, Mukai E, Nitahara Y, Konishi A, Kasamatsu A, Nakagama S, Nakagami-Yamaguchi E, Ohfuji S, Kaneko Y, Kaneko A, Kakeya H, Hirota Y. Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. *Sci Rep.* 2024;14(1):7217.

2. 学会発表

- 1) 笠松彩音, 大藤さとこ, 望月知佳, 竹内智子, 菅原良恵, 福岡秀昭, 田中敏博, 福島若葉,

- 岡田賢司, 廣田良夫. 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する疫学調査: 静岡 Study. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 名古屋, 2024.10.27
- 2) 吉原達也, 神谷仁, 大藤さとこ, 真部順子, 神代弘子, 三浦由子, 入江伸, 田中敏博, 福島若葉, 岡田賢司, 廣田良夫. 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体に関する研究: 沖縄 Study. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 名古屋, 2024.10.27
 - 3) Machida M, Fukushima S, Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Inoue S. Exploring regional disparities in measles vaccination coverage and influencing factors: an ecological study in Japan, FY 2022. 2024 International Society for Vaccine (ISV) Annual Congress. Republic of Korea, 2024.10.21
 - 4) 大藤さとこ, 外山望, 近藤亨子, 福島若葉. 日本における組換え帯状疱疹ワクチン接種の有効性: 後ろ向きコホート研究. 第 35 回日本疫学会学術総会. 高知, 2025.2.14
 - 5) 近藤正英, 星淑玲, 大久保麗子. HPV ワクチンの男性への接種の費用効果分析. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌, 2024.10.29-3
 - 6) Matsuura T, Fukushima W, Nakagama Y, Kido Y, Kase T, Kondo K, Kaku N, Matsumoto K, Suita A, Mukai E, Nitahara Y, Konishi A, Kasamatsu A, Nakagama S, Nakagami-Yamaguchi E, Ohfujii S, Kaneko Y, Kaneko A, Kakeya H, Hirota Y. Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, 2024.9.30
 - 7) 松浦知香, 近藤亨子, 大藤さとこ, 福島若葉. 健康成人への新型コロナワクチン 3 回目以降接種の SARS-CoV-2 感染予防効果. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 北海道, 2024.10.30
 - 8) K. Watanabe, M. Nojima, H. Nakase, S. Tamano, M. Matsuura, N. Aoyama, T. Kobayashi, H. Sakuraba, M. Nishishita, K. Yokoyama, M. Esaki, F. Hirai, M. Nagahori, S. Nanjo, T. Omori, S. Tanida, Y. Yokoyama, K. Moriya, A. Maemoto, O. Handa, N. Ohmiya, S. Shinzaki, S. Kato, H. Tanaka, T. Uraoka, N. Takatsu, H. Suzuki, A. Nishida, J. Umeno, Y. Mishima, K. Tsuchida, M. Fujiya, S. Hiraoka, M. Okabe, T. Toyonaga, A. Ando, T. Hirota, Y. Hisamatsu, T. Trajectory analyses to optimise third booster COVID-19 vaccination in patients with Inflammatory Bowel Disease: final analyses of the J-COMBAT trial. The 20th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. Berlin, 2025.2.21
 - 9) Furukawa Y, Hara M, et al. The Role of Social Cohesion and Individual Beliefs in COVID-19 Vaccine Intention: A Cross-sectional Study in Japan. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, 2024.9.29-10.2
 - 10) 古川祐太朗, 原めぐみ. 個人的ソーシャルキャピタルと COVID-19 ワクチン接種意向の関連性: 誤情報を含む個人の信念の媒介効果に関する日本における横断的研究. 第 83 回日本公衆衛生学会. 札幌, 2024.10.30
 - 11) Hara M, Furukawa Y, Kobayashi T, Tokiya M. Association between perception of SARS-CoV2 and COVID-19 vaccine misinformation and COVID-19 Vaccination uptake in Japan. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, 2024.9.29
 - 12) 原めぐみ, 古川祐太朗, 小林孝巨. 新型コロナウイルス, 新型コロナワクチンに関する誤情報の認識とワクチン接種割合, 2024 年度秋接種の接種意向との関連性. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会. 名古屋, 2024.10.27
- H. 知的所有権の取得状況**
1. 特許の取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図. 本研究の流れ



II. 分担研究報告書

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 接種プログラム最適化分科会

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する疫学調査: 静岡 Study

笠松彩音 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
大藤さとこ、望月知佳、竹内智子、菅原良恵、福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
福間秀昭 (福間産婦人科クリニック)
田中敏博 (JA 静岡厚生連静岡厚生病院 小児科)
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)
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】

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する実態を明らかにするため、後ろ向きコホート研究を行った。対象は妊婦への三種混合ワクチン(DTaP)接種を実施していた産婦人科クリニックで2020年12月～2022年12月に妊娠28～31週の妊婦健診を受けた者とし、除外基準は多胎妊娠とした。対象者の診療記録より年齢、基礎疾患や投薬状況の他、ワクチン接種の詳細、妊娠経過、出産状況、1ヶ月健診結果などの情報収集を行い、接種・非接種者において妊娠転帰等を比較検討した。

解析対象者は、接種470人、非接種178人の計648人であった。平均年齢は接種者 31 ± 4.6 歳、非接種者 30 ± 5.0 歳であり、接種者がDTaPワクチン接種を受けた妊娠週数は中央値33週(範囲:28～38週)であった。登録後の妊娠経過として、妊娠合併症(接種者47%、非接種者49%)や胎児の異常(接種者0.2%、非接種者1%)の発現頻度に、接種・非接種者間で有意差はみられなかった。接種者の4%、非接種者の8%が分娩までに転院していたが、院内で分娩した者は全員が生産であった。早産、低出生体重、アプガースコア、先天異常、新生児黄疸などの発現頻度について、接種者と非接種者間で有意差を認めた項目はなかった。1ヶ月健診時の母親の合併症や、エジンバラ産後うつ病質問票で評価した産後うつについても、接種者・非接種者間で有意差を認めなかった。

本研究の結果、妊婦に対するDTaPワクチン接種の安全性について、特段の懸念は認めなかった。

A. 研究目的

現在、わが国における百日咳の患者数は、0歳児と学童期に多い。2019年の患者報告数は0歳児で約800人であり、ワクチン接種前の児がほとんどを占めている¹⁾。0歳児が百日咳に罹患すると、重症化する危険性が高い²⁾ことが分かっており、これらの児への百日咳予防対策が公衆衛生上必要である。

そこで、諸外国では、アメリカ³⁾をはじめ、多数の国で三種混合ワクチン(tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine: Tdap)の接種が行われている。また、アメリカでは妊

婦へのTdapの接種率上昇に伴い、2ヶ月未満児の百日咳罹患率が減少していることが報告されている⁴⁾。

しかし、現在のところ、わが国では、Tdapは認可されていない。わが国では、百日咳含有ワクチンとして三種混合ワクチン(DTaP)は成人においても適応を有し、妊婦への接種も可能であるが、その接種率は極めて低い。また、Tdapに比べるとDTaPに含まれる百日咳抗原(PT、FHA)とジフテリア抗原の含有量が多いため(表1)³⁾、妊婦への接種について安全性に関する懸念が払拭できない。特に妊婦は、自身や胎

児への影響を懸念して、妊娠中の服薬やワクチン接種を控える者も多いため、妊婦へのDTaPワクチン接種の普及には、接種後の安全性に関する情報が不可欠である。

そこで、妊婦に対するDTaPワクチン接種の安全性に関する実態を明らかにするため、日頃から妊婦にDTaPワクチンを接種していた産婦人科クリニックの協力を得て、DTaPワクチンを接種した妊婦と接種しなかった妊婦の診療記録を元に、DTaPワクチン接種による妊娠経過や出生児への影響の有無を検討した。

B. 研究方法

研究デザインは単施設の医療記録による後ろ向きコホート研究である。

1) 対象者

協力医療機関で、2020年12月～2022年12月に、妊娠28週～31週の妊婦健診を受診した18歳以上の妊婦、を対象とした。このうち多胎妊娠は除外とした。

2) 情報収集

協力医療機関における患者リストから、該当する対象者の診療記録を選定した。調査担当者が施設を訪問し、調査票の内容について、対象者の診療記録から情報を転記し、Web入力した。

調査項目は、生年月、年齢、基礎疾患、投薬状況、身長、妊娠前の体重、分娩歴、妊娠中の喫煙・飲酒習慣、DTaPワクチン接種状況(接種日、接種後の有害事象)、妊娠合併症および診断された妊娠週数、胎児の異常、妊娠転帰(生産・転院・子宮内胎児死亡・死産)、出産状況(出産日、分娩週数、分娩様式、分娩時の異常)、出生児の状況(出生体重、アプガースコア、先天異常、合併症、酸素投与)、入院中の黄疸値、光線療法、母・出生児の1ヶ月健診結果(児の体重、母児の病的事項)等とした。また、貧血の評価として、妊娠初期・中期・後期・産後1ヶ月時のヘモグロビン値の情報を収集した。貧血を示すヘモグロビン値のカットオフは、WHOの定義⁵⁾に基づき、妊娠初期:<11.0 g/dL、妊娠中期:<10.5 g/dL、妊娠後期:<11.0 g/dL、産後1ヶ月:<12.0 g/dL、とした。

産後うつの評価として、産後2週・4週で実施したエジンバラ産後うつ病質問票のスコアの情報を収集した。産後うつのカットオフは、エジンバラ産後うつ病質問票で9点以上とし、質問項目10の「自傷の衝動」については2点以上の場合を考慮した⁶⁾。

3) 解析

対象者が妊娠28～31週の妊婦健診を受診した時点の本調査の登録時とし、登録時の各特性(年齢、妊娠週数、妊娠前BMI、基礎疾患、投薬状況、妊娠中の喫煙・飲酒、登録時の妊娠合併症)について、接種・非接種者間で群間比較を行った。登録時の妊娠合併症は、妊娠高血圧、妊娠糖尿病、切迫早産による入院、前置胎盤、子宮内発育遅延、子宮内感染、胎盤早期剥離、貧血、のいずれかの診断を受けているものとした。連続変数の群間比較はWilcoxonの順位和検定、カテゴリー変数の群間比較はMantel-Henszel検定、 χ^2 二乗検定により評価した。

結果指標は、登録後の妊娠合併症、胎児の異常、妊娠転帰、分娩時の妊娠週数、早産:37週未満、分娩時の異常(母への酸素投与、1000mL以上の大量出血、高血圧)、出生児の状況(体重、低出生体重児:2500g未満、アプガースコア1分値、アプガースコア5分値、児への酸素投与、先天異常)、児の入院中の異常、ビリルビン値、光線療法、母児の1ヶ月健診時の異常、産後うつ、として、接種者・非接種者間でこれらの発生頻度を比較した。

多因子の影響を考慮し、ワクチン接種の各結果指標に対するオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を、ロジスティック回帰分析を用いて算出した。調整変数は、登録時の特性比較で有意差を認めた項目とし、Model 1では年齢、妊娠中の喫煙、Model 2では年齢、妊娠中の喫煙、登録時の貧血、を含めた。

いずれもp値の有意水準は5%とした。解析はSAS (Version 9.4)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施について、協力医療機関の外来およびホームページに掲載など対象者が目にするところに掲示することにより、情報公開+オプトアウトを行った。

また、本研究は、大阪公立大学大学院医学研究科倫理委員会(承認番号2023-022、承認日2023年5月11日)の承認を得た。

C. 研究結果

1) 解析対象者の特性比較(表2)

接種者470人、非接種者178人の計648人を解析対象とした。平均年齢は接種者31±4.6歳、非接種者30±5.0歳であった。年齢階級で見ると、非接種者と比べて、接種者では24歳以下が少なく、30～34歳

が多かった(P=0.02)。妊娠前 BMI は非接種者よりも接種者で有意に高値であったが(P=0.03)、肥満割合($\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$)に有意差は見られなかった(接種者 13% vs 非接種者 10%)。妊娠中の喫煙は、接種者と比べて(0.6%)、非接種者で 5%と有意に多かった(P<0.001)。登録時の妊娠合併症は全例貧血であったが、割合は接種者と比べて非接種者で有意に多かった(17% vs. 25%, P=0.03)。

接種者が DTaP ワクチン接種を受けた時の妊娠週数は中央値(範囲):33 週(28~38 週)であった。

2) 登録後の各結果指標の発現頻度

○妊娠合併症と胎児の異常、妊娠転帰の比較(表 3)

接種者・非接種者における登録後の妊娠合併症の発現頻度は 47% vs. 49%と有意差を認めず、その内訳として、妊娠高血圧、妊娠糖尿病、切迫早産による入院、前置胎盤、子宮内発育遅延、子宮内感染、胎盤早期剥離、貧血(Hb<11.0 g/dL)などの疾患別にみても有意差は見られなかった。

胎児の異常を 3 人で認めたが、接種者・非接種者間での頻度に有意差は見られなかった。妊娠転帰に関して、分娩までに転院していた者が接種者の 4%、非接種者の 8%に認めたが、院内で分娩した者は全員が生産であった。

○分娩時の状況、出生児の状況、母児の 1 ヶ月健診時の状況(表 4)

院内で分娩した接種者 452 人、非接種者 164 人のうち、分娩時の妊娠週数、早産、分娩時の異常(母への酸素投与、大量出血、高血圧)の頻度に接種・非接種者間で有意差は見られなかった。出生児の状況(体重、低出生体重、アプガースコア 1 分値、アプガースコア 5 分値、児への酸素投与、先天異常)、児の入院中の異常、ビリルビン値、光線療法、児の 1 ヶ月健診時の状況にも接種・非接種者間で有意差は見られなかった。母の 1 ヶ月健診時で異常を指摘された者は、接種者 36%、非接種者 35%と同様であり、内訳についても貧血(Hb<12.0g/dL)、高血圧、尿蛋白、その他の発現頻度は、接種者・非接種者間で有意差は見られなかった。産後 4 週目のエジンバラ質問票スコアで 9 点以上を示した者の割合は接種・非接種者間で有意差を認めず、項目 10「自傷の衝動」についても差を認めなかった。

3) ワクチン接種の各結果指標に対するオッズ比(表 5)

登録後の妊娠合併症、胎児の異常、早産、分娩時の状況、出生児の状況、母児の 1 ヶ月健診の状況、のいずれの結果指標についても、単変量解析および多変量解析とも、ワクチン接種のオッズ比に有意差を認めなかった。

D. 考察

本研究の結果、妊婦への DTaP ワクチン接種による母体や胎児への影響に対して特段の懸念はないことを確認した。妊婦への百日咳含有ワクチン接種については、諸外国では Tdap、わが国では DTaP が使用されている。これまでの報告では、妊婦への Tdap 接種に関して安全性を検討した報告は散見されるが、Tdap より抗原量が多い DTaP 接種について妊婦への安全性を検討した報告は、本研究がはじめてである。

妊婦への百日咳含有ワクチン接種による有害事象に関しては、妊娠後期の妊婦を対象とした Tdap 接種の治験において、先天奇形(接種者 2.6% vs 非接種者 2.3%)、子宮内発育遅延(1.5% vs 0.6%)、早産(3.2% vs 2.6%)、妊娠高血圧(1.2% vs 1.4%)をはじめとする妊娠・新生児関連の事象は、いずれの項目も接種・非接種者間で有意差を認めていない⁷⁾。一方で、市販後調査では、Tdap 接種後に絨毛膜羊膜炎^{8,9)}や産後出血⁹⁾の相対リスクがわずかに高くなるという報告がある。19 研究の結果をまとめたメタアナリシスでは、絨毛膜羊膜炎のリスクがわずかに増加していた可能性が指摘されたが、流産、死産、百日咳以外の感染症への影響はなかったと報告されている¹⁰⁾。妊婦への DTaP ワクチン接種に関しては、これまでに報告はないが、本研究では DTaP ワクチン接種後の妊娠経過や分娩時の状況、出生児の状況、産後うつを含め産後 1 ヶ月健診までの状況、について接種者と非接種者で有意差を認めた項目はなかった。また、わが国では、過去 10 年間に乳児や成人を対象として約 140 万回の DTaP 接種が実施されているが、副反応疑い報告は 0.01%以下であり、一般的にも安全性が確認されている¹¹⁾。

妊婦に百日咳含有ワクチンを接種すると、胎盤を介して胎児に抗体が移行し、出生児の百日咳罹患を予防すると考えられている。妊娠後期に Tdap 接種を行うと、新生児の臍帯血中に抗体が高レベルに含ま

れるという大規模 RCT による報告^{7,12)}や、接種時期に関しては特に妊娠 27～30 週での Tdap 接種が好ましい¹³⁾というコホート研究の報告などが散見される。DTaP は Tdap に比べると PT や FHA の含有量が多いため、Tdap に比べて高い抗体価が誘導され、その結果、胎児に移行する抗体価も高くなることが期待できる。従って、妊婦への DTaP ワクチンの安全性が担保されれば、0 歳児の百日咳に対する予防効果を高めるためにも、妊婦への DTaP ワクチンを勧めることは合理的である。

しかし、本研究には以下の限界点が挙げられる。1 点目の限界点として、単施設での検討であるため、結果の一般化には限界があるかもしれない。特に本研究では単胎妊娠のみを対象としたため、多胎妊娠も対象とした研究が必要である。また、諸外国で流通している DTaP ワクチンは本研究で検討した DTaP ワクチンと含有成分が若干異なるため(表1)、別途研究が必要であろう。さらに、非接種者に若年者・喫煙者・貧血を有する者が多かったが、これら以外にも家庭環境や生活環境、経済状況や食事に関わる栄養状態などの背景が接種者と非接種者で異なる可能性が考えられる。本研究は、診療記録に基づく検討であるため、診療記録に掲載されていない項目については調整できず、残余交絡の可能性が考えられる。

E. 結論

妊婦における百日咳含有ワクチンの安全性を検討した結果、ワクチン接種後の妊娠経過や分娩時の状況、出生児の状況などについて接種者と非接種者で有意差はみられなかった。本研究は、わが国の妊婦に対する DTaP ワクチン接種の安全性を検討した数少ない研究の一つであり、百日咳対策を検討する際の貴重な資料と考えられる。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所. 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 - .
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/per-tussis-idwrs/9463-pertussis-20200306.html>
[2025 年 2 月 10 日アクセス]
- 2) Mbayeri SA, Faulkner A, Miner C et al. Severe pertussis infections in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):218–226.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2018;67(2):1–44.
- 4) Skoff TH, Deng L, Bozio CH et al. US infant pertussis incidence trends before and after implementation of the maternal tetanus, diphtheria, and pertussis vaccine. *JAMA Pediatr.* 2023;177(4):395–400.
- 5) World Health Organization: WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016.
- 6) 日本産婦人科医会. 妊産婦メンタルヘルスケアマニュアル～産後ケアの切れ目ない支援に向けて～.
- 7) Perrett KP, Halperin SA, Nolan T et al. Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2020;38(8):2095–2104.
- 8) Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA.* 2014;312(18):1897–904.
- 9) Layton JB, Butler AM, Li D et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine.* 2017;35(33):4072–4078.
- 10) Andersen AR, Kolmos SK, Flanagan KL, Benn CS. Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes. *Vaccine* 2021; 40: 1572–1582.
- 11) 第 94 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 5 年度第 5 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料
- 12) Munoz FM, Bond NH, Maccato M et al. Safety

and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(17):1760-9.

- 13) Healy CM, Rench MA, Swaim LS et al. Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. JAMA. 2018;320(14):1464-1470.

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

笠松彩音、大藤さとこ、望月知佳、竹内智子、菅原良恵、福岡秀昭、田中敏博、福島若葉、岡田賢司、廣田良夫. 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する疫学調査:静岡 Study. 第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会合同学術集会(2024年10月27日名古屋)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 百日咳含有ワクチンの抗原組成

	Vaccine type	Trade name (Manufacturer)	Pertussis antigens (µg)				Diphtheria toxoid (Lf)	Tetanus toxoid (Lf)
			PT	FHA	PRN	FIM		
US*	Tdap	Boostrix (GSK)	8	8	2.5	-	2.5	5
	Tdap	Adacel (Sanofi)	2.5	5	3	5	2	5
	DTaP	Infanrix (GSK)	25	25	8	-	25	10
	DTaP	Daptacel (Sanofi)	10	5	3	5	15	5
Japan**	DTaP	Tribik (Biken)	23.5	23.5	-	-	≤15	≤2.5

Abbreviations: DTaP, diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine; FHA, filamentous hemagglutinin; FIM, fimbriae types 2 and 3; Lf, limit of flocculation unit; Tdap, tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid vaccine, and acellular pertussis vaccine; PRN, pertactin; PT, pertussis toxin.

* Vaccine dosage and administration: 0.5mL intramuscular injection.

** Vaccine dosage and administration: 0.5mL subcutaneous injection.

表 2. ワクチン接種者と非接種者の特性比較

Characteristic, n (%)	Overall (N=648)	Vaccinated (N=470)	Unvaccinated (N=178)	P value*
Age (y) median (range)	31 (18–47)	31 (18–47)	30 (19–42)	0.051
≤24	54 (8%)	29 (6%)	25 (14%)	0.02
25–29	194 (30%)	138 (29%)	56 (31%)	
30–34	253 (39%)	195 (41%)	58 (33%)	
≥35	147 (23%)	108 (23%)	39 (22%)	
Gestational week at registration median (range)	29 (28–31)	29 (28–31)	29 (28–31)	0.70
BMI (kg/m²) median (range)	21 (16–45)	21 (16–45)	20 (16–31)	0.03
Obesity (BMI≥25.0)	77 (12%)	60 (13%)	17 (10%)	0.26
Underlying disease	448 (69%)	324 (69%)	124 (70%)	0.92
Medication	37 (6%)	25 (5%)	12 (7%)	0.46
Smoking during pregnancy	12 (2%)	3 (0.6%)	9 (5%)	<0.001
Alcohol drinking during pregnancy	14 (2%)	10 (2%)	4 (2%)	1.00
Pregnancy complication	123 (19%)	80 (17%)	43 (24%)	0.04
Anemia[†]	123/634 (19%)	80/462 (17%)	43/172 (25%)	0.03

Abbreviations: BMI, body mass index

* P-values were obtained using Chi-squared test, the Mantel-extension test, or the Wilcoxon rank-sum test.

[†] Hb<11.0 g/dL at early pregnancy or Hb<10.5 g/dL at midterm of pregnancy

Bold font indicates significance (p < 0.05).

表 3. ワクチン接種者と非接種者における妊娠合併症と胎児の異常、妊娠転帰についての比較

Clinical characteristics, n (%)		Vaccinated (N=470)	Unvaccinated (N=178)	P value
Pregnancy complication	Present	221 (47)	87 (49)	0.67
	Hypertensive disorders of pregnancy	8 (2)	3 (2)	0.99
	Gestational diabetes mellitus	0 (0)	0 (0)	
	Threatened preterm labor	6 (1)	0 (0)	0.20
	Placenta previa	0 (0)	1 (1)	0.54
	Fetal growth restriction	0 (0)	0 (0)	
	Intrauterine infection	0 (0)	0 (0)	
	Abruptio placentae	0 (0)	0 (0)	
	Anemia (Hb<11.0 g/dL)	209/417 (50)	86/153 (56)	0.20
Abnormality in the fetus	Present	1 (0.2)	2 (1)	0.13
Pregnancy outcome	Live birth	452 (96)	164 (92)	0.03
	Intrauterine fetal death	0 (0)	0 (0)	
	Still birth	0 (0)	0 (0)	
	Hospital transfer	18 (4)	14 (8)	

Bold font indicates significance ($p < 0.05$).

表 4. ワクチン接種者と非接種者における分娩時の状況、出生児の状況、母児の1ヶ月健診時の状況についての比較

Clinical characteristics, n (%)		Vaccinated (n=452)	Unvaccinated (n=164)	P value
Gestational week at the delivery	Median (range)	39 (34–41)	39 (34–41)	0.76
	Preterm labor (<37 weeks)	12 (3)	3 (2)	0.77
Delivery complication	Oxygenation for maternal	92 (20)	32 (20)	0.82
	Bleeding (≥1000 ml)	46 (10)	19 (12)	0.62
	Maternal hypertension	4 (0.9)	1 (0.6)	1.00
Condition of newborn				
Birth weight (g)	Median (range)	3017 (2145–4440)	3028 (2150–4294)	0.83
	Low birth weight (<2500 g)	23 (5)	14 (9)	0.11
Apgar score (1min)	Median (range)	9 (2–10)	9 (7–10)	0.80
Apgar score (5min)	Median (range)	10 (8–10)	10 (8–10)	0.08
Oxygenation for baby	Present	9 (2)	3 (2)	1.00
Congenital anomaly	Present	15 (3)	7 (4)	0.57
Any disorders of baby during hospitalization	Present	34 (8)	11 (7)	0.73
Bilirubin (mg/dL)	Median (range)	11.7 (4.5–23.0) (n=443)	11.8 (2.4–18.3) (n=162)	0.93
Phototherapy	Present	13 (3)	3 (2)	0.58
At one-month checkup				
Weight of newborn (g)	Median (range)	4182 (2878–5750) (n=433)	4148 (3144–5714) (n=157)	0.82
Weight gain per day (g)	Median (range)	41 (12–86) (n=433)	42 (11–63) (n=157)	0.49
Any disorders of newborn	Present	142/433 (33)	51/157 (32)	0.94
Maternal complications	Present	164 (36)	57 (35)	0.73
	Anemia (Hb<12.0 g/dL)	133/452 (29)	49/163 (30)	0.88
	Hypertension	2 (0.4)	1 (0.6)	1.00
	Proteinuria	25 (6)	8 (5)	0.75
	Others	15 (3)	2 (1)	0.16
Assessment of postpartum depression				
EPDS score ≥9	Present	28/448 (6)	12/163 (7)	0.62
Question 10: Yes	Present	3/448 (0.7)	0/163 (0)	0.29

Abbreviations: EPDS, Edinburgh Postnatal Depression Scale

表 5. ワクチン接種の各結果指標に対するオッズ比 (OR)*

Outcome		Univariate OR (95% CI)	Model 1 [†] OR (95% CI)	Model 2 [‡] OR (95% CI)
Pregnancy complication	Present	0.93 (0.66–1.31)	0.91 (0.64–1.29)	0.99 (0.69–1.45)
	Hypertensive disorders of pregnancy	0.72 (0.13–3.98)	0.67 (0.12–3.71)	0.66 (0.12–3.65)
	Anemia (Hb<11.0 g/dL)	0.78 (0.54–1.14)	0.76 (0.52–1.11)	0.85 (0.56–1.27)
Abnormality in the fetus	Present	0.19 (0.02–2.08)	0.18 (0.02–2.04)	0.37 (0.02–6.03)
Preterm labor (<37 weeks)	Present	1.46 (0.41–5.25)	1.36 (0.38–4.88)	1.27 (0.35–4.64)
Delivery complication	Oxygenation for maternal	1.05 (0.67–1.65)	1.01 (0.64–1.59)	0.96 (0.60–1.51)
	Bleeding (≥1000 ml)	0.87 (0.49–1.53)	0.88 (0.50–1.57)	0.88 (0.49–1.57)
	Maternal hypertension	1.46 (0.16–13.1)	1.33 (0.15–12.0)	1.20 (0.13–10.9)
Condition of newborn				
Low birth weight (<2500 g)	Present	0.57 (0.29–1.15)	0.61 (0.30–1.25)	0.60 (0.29–1.23)
Oxygenation for baby	Present	1.09 (0.29–4.08)	1.01 (0.27–3.79)	1.07 (0.28–4.07)
Congenital anomaly	Present	0.77 (0.31–1.92)	0.70 (0.28–1.77)	0.84 (0.31–2.24)
Any disorders of baby during hospitalization	Present	1.13 (0.56–2.29)	1.11 (0.54–2.27)	1.23 (0.58–2.59)
Phototherapy	Present	1.61 (0.45–5.71)	1.98 (0.52–7.48)	2.35 (0.52–10.6)
At one-month checkup				
Any disorders of newborn	Present	1.01 (0.69–1.50)	1.05 (0.70–1.55)	1.05 (0.70–1.57)
Maternal complications	Present	1.07 (0.74–1.55)	1.14 (0.77–1.66)	1.23 (0.83–1.83)
	Anemia (Hb<12.0 g/dL)	0.97 (0.66–1.43)	1.04 (0.70–1.56)	1.15 (0.75–1.74)
	Hypertension	0.72 (0.07–8.04)	0.65 (0.06–7.22)	0.67 (0.06–7.55)
	Proteinuria	1.14 (0.50–2.58)	1.14 (0.50–2.60)	1.13 (0.49–2.58)
	Others	2.78 (0.63–12.3)	2.66 (0.60–11.8)	2.56 (0.58–11.4)

* Logistic regression analysis was used.

[†] Model 1 included age and smoking during pregnancy.

[‡] Model 1 included age, smoking during pregnancy and anemia before vaccination.

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の抗体応答と 反応原性、児への移行抗体及び生後 6 か月までの安全性に関する研究 : 沖縄 Study

吉原達也、真部順子、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)
神谷仁	(医療法人仁清会かみや母と子のクリニック)
大藤さとこ、福島若葉	(大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
神代弘子	(医療法人相生会開発推進部)
入江伸	(医療法人相生会)
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)
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】

【背景】百日咳は、乳児が罹患すると重症化の危険性が高い。現在欧米諸国では、0 歳児の百日咳を予防するために妊婦への百日咳含有ワクチン(Tdap)接種が行われている。しかし、日本では Tdap は未承認である。日本で妊婦に接種可能な DTaP ワクチンは Tdap よりも百日咳とジフテリアの抗原量が多く、妊婦に接種した際の免疫原性や安全性に関する報告はない。今後の妊婦への接種の普及にはこれらの情報が不可欠である。そこで、接種を希望した妊婦と接種を希望しなかった妊婦を対象として、接種後の抗体応答と反応原性、児への移行抗体及び生後 6 か月までの安全性を調査する前向きコホート研究を実施した。

【方法】2023 年 4-11 月にワクチン接種群 97 例、非接種群 42 例より同意を得た。多胎妊娠や成人後の DTaP ワクチン接種例は除外した。接種群では妊娠 30-32 週に DTaP ワクチンを 1 回皮下接種した。接種群はワクチン接種前(S0)、接種 4 週後(S1)、分娩時に血清(S2)と臍帯血(S3)を、非接種群はベースライン(S0)と分娩時に血清(S2)と臍帯血(S3)を採取し、抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価を測定した。接種群は接種 1 週間後の副反応調査データが得られた 84 人、非接種群は分娩時までのデータが得られた 34 人を解析対象とした。

【結果】S0 の幾何平均抗体価は接種群と非接種群で同様であった。接種群の S1 の幾何平均抗体価は、抗 PT 抗体が 50.02 EU/mL、抗 FHA 抗体価が 119.6 EU/mL であり、S0 と比較して抗 PT 抗体価は 6.81 倍、抗 FHA 抗体価は 11.29 倍の上昇を示した。S2 と S3 の抗 PT 及び抗 FHA 抗体価はいずれも接種群は非接種群と比べて有意に高値を示した。S3 における 10EU/mL 以上の抗体保有率は、抗 PT および抗 FHA 抗体ともに接種群は非接種群よりも高かった(それぞれ 99% vs 33%, $p<0.01$ 、100% vs 61%, $p<0.01$)。接種後 48 時間以内の副反応として、局所反応を 65%、全身反応を 25%に認めたが、ほとんどが Grade 1 の症状であり Grade 3 以上は認めず、接種 48 時間以降では軽快傾向にあった。妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後 6 か月までの安全性調査において、非接種群と比較して接種群で特段に懸念される所見は認めなかった。

【結論】

日本人妊婦への DTaP 接種により抗 PT および抗 FHA 抗体価が誘導され、分娩時の臍帯血中にも十分な抗体価が得られた。副反応や妊娠転帰、生後 6 か月までの安全性調査に特段の懸念は認めなかった。

A. 研究目的

百日咳は、乳児が罹患すると重症化の危険性が高い。生後 90 日未満の乳児の百日咳の患者に限ると致死率は 1.3%という報告がある [1]。乳児は 2 か月齢までは百日咳含有ワクチンの接種が推奨されていないため、ワクチンを接種するまでは感染のリスクにさらされる。そのため、乳児への百日咳予防対策が必要である。乳児の感染経路としては、母親を含む家族からの感染例が多い。現在、日本での百日咳の患者数は、0 歳児と学童に多い。2019 年 1 年間の 6 か

月未満児の患者報告数は 771 例であり、ワクチン未接種者が 552 例(72%)と報告されている [2]。2019 年当時の百日咳含有ワクチン接種前の時期である 3 か月未満児の症例は 405 例(53%)と、乳児の感染者の多くがワクチン接種前の児であり、6 か月未満児の百日咳感染者のうち、入院歴があるものが 197 例(26%)、死亡例が 1 例であった。

米国では、乳児を百日咳から守るために 2011 年に妊婦および 12 か月齢未満の乳児と接触する人への百日咳含有ワクチン tetanus toxid, reduced

diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap)の接種を推奨し [3]、2012 年にはすべての妊娠中の Tdap 接種を推奨した [4]。現在、欧米諸国など 40 以上で妊娠期の百日咳含有ワクチン Tdap の接種が行われている。これは、母親の感染を防ぐとともに、経胎盤的な抗体移行によって出生後の百日咳感染のリスクが低下することが期待できるためである。米国からの報告では、2019 年時点で 54.9%の妊婦が Tdap ワクチン接種を受けており、2000~2019 年の間でワクチン接種が推奨された 2011 年以降は 2 か月齢未満の乳児の百日咳罹患が徐々に減少していることが示されている [5]。

日本においても、乳児の百日咳の予防のためには、妊婦への百日咳ワクチン接種の普及が重要な選択肢であると考えられている。Tdap ワクチンは、年長児や成人での副反応を減らすために DTaP ワクチンよりも百日咳とジフテリア抗原量を減量したワクチンであり、米国では 7 歳以上の児で使用されている。一方、DTaP ワクチンは 7 歳未満の児で使用されている。しかし、日本では Tdap ワクチンは未承認である。日本では、2016 年に DTaP ワクチンの 11~13 歳未満の小児と青年・成人での接種が承認され、妊婦も DTaP ワクチンが接種可能となった。そのため、妊婦への百日咳含有ワクチン接種を行う場合には、DTaP を使用する必要がある。Tdap ワクチンと DTaP ワクチンでは抗原の含有成分が異なるが (supplementary Table 1, [6])、DTaP ワクチンの妊婦への接種における免疫原性や安全性に関する報告はなく、日本では妊婦への接種の推奨はなされていない。DTaP ワクチンの妊婦への接種を普及するためには、妊婦へ DTaP ワクチン接種後の免疫原性や反応原性、安全性に関する情報が必要である。本研究は、妊婦での DTaP ワクチン接種後の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体、児の安全性を調査した初めての研究である。

B. 研究方法

この研究は前向き観察研究であり、DTaP ワクチン接種者と非接種者及び出生児を分娩後 6 か月まで調査した。かみや母と子のクリニック (沖縄県、日本) は、妊婦での DTaP ワクチン接種を日常診療として実施してきた日本では数少ないクリニックである。かみや母と子のクリニックで分娩予定で、DTaP ワクチン接種希望者のうち研究参加への同意を得た者をワクチン接種群 (以下、接種群) とし、ワクチン非接種群 (以下、非接種群) は、かみや母と子のクリニックで分娩予定の妊婦のうち、DTaP ワクチン接種を希望せずに、研究への参加の同意が得られた者とした。除外基準は以下である: 1. 18 歳以降に DTaP ワクチン接種を受けたもの (過去の妊娠時の DTaP ワクチン接種を含む)、2. 多胎妊娠のもの、3. 過去 6 か月の間に 2 週間を超える全身性の副腎皮質ステロイドの投与 (吸入および経皮投与は除く) や免疫抑制薬の投与を受けたもの、4. 他院での分娩を予定しているもの、5. 臍帯血を採取できないと考えられるもの、6. 研究を担当する医師が本研究参加に不適切と判断したもの。

登録時に、自記式質問票により以下の項目を調査

した: 生年月、血液型、身長、体重、既往歴、現病歴、投薬状況、本人・同居家族の百日咳既往歴、生活習慣 (喫煙、飲酒)、現在の妊娠状況。また、接種を希望した理由と接種を希望しなかった理由を自記式質問票により調査した。接種後 1 週間の局所反応・全身反応について、接種を行った参加者を対象として自記式質問票により調査した。分娩後に医師より以下の項目を調査した。妊娠合併症、妊娠中の投薬状況、妊娠中のワクチン接種歴、妊娠転帰、胎児異常の有無、出生児の健康状況。分娩 6 か月後に、自記式質問票により以下の項目を調査した: 妊娠中の異常の有無、児の性別、児の出生時身長・体重、乳児健診での異常の有無、児の 4 種混合ワクチン接種の有無と副反応、児の生後 6 か月までの健康状況。

接種群では、DTaP ワクチン (TRIBIK[®], BIKEN, Japan, ロット番号: BIKEN 3E24A) を妊娠 30-32 週 (中央値 31 週) に 1 回皮下接種した。

採血、臍帯血採取

接種群は、ベースライン時 (Pre vac (S0))、接種 4 週後 (4 weeks after vac (S1))、分娩時の母体血 (Serum sample at delivery (S2)) 及び臍帯血 (Umbilical cord blood at delivery (S3)) を採取した。非接種群は、ベースライン時 (S0)、分娩時の母体血 (S2) 及び臍帯血 (S3) を採取した。S0 の採血は、接種群では 22-27 週 (中央値 25 週)、非接種群では 24-26 週 (中央値 25 週) で実施した。BML, Inc (Tokyo, Japan) において、PT-IgG 抗体価、FHA-IgG 抗体価を EIA 法にて測定した。

統計解析

免疫原性について、各採血時点における幾何平均抗体価、抗体保有率を算出した。抗体保有率は、抗体価が 10EU/mL 以上の者の割合とした。

反応原性について、接種群における接種後 48 時間以内および接種後 48 時間~1 週間の局所反応と全身反応について自記式質問紙を用いて調査し、48 時間以内と 48 時間以後の副反応発現頻度を比較した。安全性評価として、妊娠転帰、出生児の健康状況、出生 6 か月後までの児の健康状態について調査を行い、接種群と非接種群とを比較した。

連続変数の群間比較では Wilcoxon rank sum test または Kruskal Wallis test、群内比較では Wilcoxon signed rank test を使用して、P 値を算出した。カテゴリー変数では χ^2 検定または Mantel extension test により P 値を算出した。P<0.05 を統計学的に有意な差とした。

研究対象者

2023 年 4 月から 2023 年 11 月に接種群 97 例、非接種群 42 例から研究参加の同意を得た。接種群のうち、同意取得からワクチン接種までに 12 例が研究中止となったため (除外基準抵触 3 例、接種が出来なかった者 2 例、転院 7 例)、ワクチン接種者は 85 例であった (Figure 1)。ワクチン接種後に他院に転院となった者が 4 例 (胎児発育不全 1 例、切迫早産 1 例、

胎盤機能不全(胎児一過性徐脈)1例、母体逆流性食道炎1例)いた。接種群の胎盤機能不全(胎児一過性徐脈)で転院となった1例で副反応調査が回収できなかったため、副反応調査ができた84例を最終的に解析対象とした。接種群で分娩時のデータが得られたのは81例であった。

非接種群では、8例が分娩時まで研究中止となり(転院8例)、分娩時のデータが得られた34例を解析対象とした。ただし、分娩中に1例が母体頻脈のため他院へ搬送となったため、臍帯血を得られたのは33例であった。

生後6か月までの児の健康状態についての情報が得られた者は、接種群79例、非接種群33例であった。

倫理

本研究は、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認(承認番号 Q-6)を得て実施した。対象者から文書による同意を得た。

C. 研究成果

研究参加者の被験者背景を Table 1 に示す。被験者背景に、接種群と非接種群に差はなかった。基礎疾患を接種群の25例(30%)、非接種群の11例(32%)に認めた。主な基礎疾患は以下である;喘息:接種群4例、非接種群6例、貧血:接種群4例、非接種群4例、甲状腺疾患:接種群4例、精神疾患:接種群4例、子宮頸部異形成が接種群4例、子宮筋腫:接種群1例、非接種群1例。

接種群と非接種群の幾何平均抗体価および抗体の上昇倍数を Table 2 に示す。S0の幾何平均抗体価は、抗 PT および抗 FHA 抗体価とも接種群と非接種群で有意な差はなかった。接種群の S1 の幾何平均抗体価は、抗 PT 抗体価が 50.02 EU/mL、抗 FHA 抗体価が 119.6 EU/mL であり、S0 と比較して抗 PT 抗体価は 6.81 倍、抗 FHA 抗体価は 11.29 倍の上昇を示した。S2 および S3 の抗 PT および抗 FHA 抗体価については、接種群は非接種群と比べて両者とも有意に高値を示した。

10EU/mL 以上の抗体保有率は、S0 では接種群 37%、非接種群 32%と差を認めなかったが、S2 と S3 では接種群は非接種群と比べて有意に高かった(それぞれ 94% vs 24%, $p < 0.01$, 99% vs 33%, $p < 0.01$) (Table 3)。抗 FHA 抗体価においても同様に、S2 と S3 のいずれも接種群は非接種群よりも高い抗体保有率であった(それぞれ 100% vs 50%, $p < 0.01$, 100% vs 61%, $p < 0.01$)。

接種後の副反応調査結果を Figure 2 に示す。接種後 48 時間以内の副反応として、局所反応を 65%、全身反応を 25%に認めた。局所反応として、発赤や腫脹、痛み、痒み、熱感をそれぞれ 20~40%程度の頻度で認めたが、ほとんどが Grade 1 の症状であり、Grade 3 以上は認めなかった。接種後 48 時間~1 週間では局所反応 38%、全身反応 12%に軽快した。

妊娠経過および妊娠転帰、出生児の状況を Table 4 に示した。接種群と非接種群で差を認めた項目はな

かった。妊娠合併症として、接種群で切迫早産2例、妊娠高血圧症候群1例を認めた。また、接種群で早産(妊娠37週未満の出産)1例を認めた。妊娠転帰は全員が生産であった。分娩時の酸素投与、分娩方法は接種群と非接種群で差を認めなかった。低出生体重(2500g 未満)を接種群で4例(5%)、非接種群で1例(3%)に認めたが、有意差はなかった。先天奇形を認めた新生児はいなかった。

生後6か月までの児の成長評価を Table 5 に示した。異常所見として、接種群では鎖骨骨折2例(3%)、新生児黄疸2例(3%)、イチゴ状血管腫1例(1%)、副腎白質ジストロフィー1例(1%)を認めたが、異常所見の発現率には非接種群と差を認めなかった。生後6か月までの百日咳含有ワクチン接種回数に接種群と非接種群で有意な差を認め、ワクチン非接種群では接種回数0回のものが多かった。百日咳含有ワクチン接種後の副反応の発現率には差を認めなかった。百日咳含有ワクチン接種回数以外に有意な差を認めた項目はなかった。

接種群における被験者背景別の免疫原性を Supplementary Table 1 に示す。抗 PT 抗体の保有率において、年齢や BMI、妊娠前の飲酒習慣、妊娠回数、出産回数の一部の項目に有意な差を認めた。また、抗 FHA 抗体の幾何平均抗体価において、年齢と BMI との相関の一部の項目で有意な差を認めた。ただし、いずれも S0~S3 を通して一貫して有意な差を認める項目はなかった。

研究参加者を対象に、ワクチン接種した理由と接種しなかった理由について、アンケート調査を実施し、同意取得者全員から回答を得た。接種することを選択した理由として、「子どもの百日咳罹患を心配した」が 88%で最も多く、「医師の勧めがあった」が 13%、「自分自身の百日咳罹患を心配した」が 7%、「周囲の人間が接種している」が 2%であった (Supplementary Figure 1A)。接種を選択しなかった理由としては、「胎児への影響を懸念した」が 41%、「自分自身への副反応を懸念した」が 38%、「接種は不要と考えた」が 18%、「周囲の人間が接種していない」が 15%であった (Supplementary Figure 1B)。

D. 考察

本研究は DTaP ワクチンを妊婦に接種した際の免疫原性と安全性を評価した初めての研究である。DTaP ワクチンは、日本では 1981 年に導入され、2016 年からは 11 歳以上の者にも接種可能となった。日本で妊婦に使用できる百日咳含有ワクチンは DTaP ワクチンだけである。一般に欧米諸国では成人には Tdap ワクチンが使用されており、DTaP ワクチンは米国では 6 歳以下の小児にのみ使用されている [7]。日本において妊婦への DTaP ワクチン接種は非常に限られた施設でのみ実施されており、そのため妊娠中に DTaP ワクチンを接種した後の免疫原性や安全性のデータはこれまでなかった。

本研究結果より、接種を受けた妊婦では非接種妊婦と比べて母体血および臍帯血中の抗体価が有意に上昇していた。接種群の臍帯血中における

10EU/mL以上の抗体保有率は99~100%であり、児への抗体移行も得られていると考えられた。カナダからの報告によると、Tdap ワクチン接種を受けた妊婦では、分娩時の臍帯血中の抗 PT 抗体価が約45EU/mL、抗 FHA 抗体価が約160EU/mLであったことが報告されており [8]、本研究での臍帯血中抗 PT 抗体価55.63EU/mL、抗 FHA 抗体価125.8EU/mLとおおよそ一致していると考えられる。妊婦に対するDTaP ワクチン接種の免疫原性を検討した報告は本研究が初めてであるが、Tdap ワクチンとは抗原量の異なるDTaP ワクチンの日本人妊婦への接種でも、母体への十分な免疫応答と児への移行抗体が得られることが確認できた。しかし当然ではあるが、百日咳の感染および発症予防効果については実臨床で広く接種が行われるようになったのちに確認する必要がある。

妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後6か月までの安全性情報について、接種群と非接種群とで統計学的な有意差を認めた項目はなかった。ワクチン接種後に他院に転院となった者が4例(胎児発育不全1例、切迫早産1例、胎盤機能不全(胎児一過性徐脈)1例、母体逆流性食道炎1例)いたが、いずれも通常の妊娠経過でも起こり得る病態であり、ワクチン接種との関連はないと判断している。接種群の妊娠合併症として切迫早産や妊娠高血圧症候群、生後6か月までの異常所見として鎖骨骨折(3%)、新生児黄疸(3%)、イチゴ状血管腫(1%)を認めた。しかし、いずれも一定の頻度で認める病態であり、本研究での発生頻度は一般的な発生頻度よりも高くないと判断している。また、接種群で新生児マスキリーニングにより副腎白質ジストロフィーと診断された1例を認めたが、遺伝性疾患であるためワクチン接種との関連はないと考えられた。しかし、本研究では対象者数が限られているため、稀な有害事象を検出するには限界がある。ワクチン接種の妊娠への影響については、今後のさらなる情報集積が必要である。

ワクチン接種後の副反応については、局所反応を65%、全身反応を25%の妊婦で認めた。しかし、7~80歳の日本人869例を対象とした安全性調査でのDTaP ワクチン接種後の副反応発生頻度とは大差がなく [9]、妊婦での副反応の頻度が高いとは考えられなかった。カナダのTdap ワクチン接種後の副反応データでは、日本人のデータと比べて痛みの頻度が高く、腫脹や発赤などの局所反応の頻度は低い [8]。これは、Tdap ワクチンが副反応を抑えるために百日咳およびジフテリア抗原量を低くしていることが一つの理由と考えられる。また、欧米のTdap ワクチン接種は筋肉注射であるが、日本のDTaP ワクチンは皮下注射で実施されている。日本では、1970年代に解熱薬や抗菌薬の筋肉注射により大腿四頭筋拘縮症の患者が多数報告されたため、以後薬剤の筋肉注射が避けられ、多くの不活化ワクチンが皮下接種されてきた。接種方法の違いも副反応の頻度の違いの一つの理由と考えられた。しかし、DTaP ワクチン皮下接種後には一定頻度の副反応を認めるため、副反応の頻度や程度の正確な情報を接種前に被接種者に伝え

ることが重要である。

接種群の被験者背景別の免疫原性の解析において、一部の項目との相関で統計学的に有意な差を認めたものの、接種前、接種4週後、分娩時、臍帯血中と一貫性を持って差を認める項目はなかった。そのため、いずれも臨床的に意味のある差ではないと判断している。

ワクチン接種を選択した理由と接種を選択しなかった理由についてのアンケート結果より、安全性と有効性のデータを示し、医療者から適切な推奨を行うことが、ワクチン接種を進めるためには重要であることが再確認できた。また、周囲の人間が接種しているかどうか、接種するかどうかを決定する要因の一つになり得るが、現時点の日本では妊婦への百日咳含有ワクチン接種を実施している施設がほとんどない。ワクチン接種を広めることがワクチン接種希望者を増やすためには重要と思われた。

研究限界

本研究は、1施設の民間産婦人科で実施したため、実施可能性より解析対象例が接種群84例、非接種群34例の小規模の研究となった。抗体価の比較には十分の例数であるが、安全性調査には例数が少ないと考えられる。安全性については、さらに情報集積が必要である。本研究はオープンラベルの観察研究であったため、安全性調査では接種群のほうが異常の訴えが上がりやすい可能性が考えられる。しかし、接種群と非接種群で有意な差を認めた項目はなかったため、適切に評価できていると考えている。

E. 結論

妊婦へのDTaP ワクチン接種により、抗 PT および抗 FHA 抗体価が上昇し、分娩時の臍帯血中にも十分な抗体価が得られた。また、妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後6か月までの安全性について、非接種群と比較して特段懸念される所見は認めなかった。ただし、本研究は対象者数が少ないため、感染や発症予防効果、稀な有害事象の検出には今後の検討が必要である。

参考文献

- 1) Winter, K., et al., California pertussis epidemic, 2010. J Pediatr, 2012. 161(6): p. 1091-6.
- 2) 感染症疫学センター, 国立感染症研究所. 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-. 2020.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention, Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months --- Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP), 2011. 2011, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. p. 1424–1426.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention, Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. 2013, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. p. 131–135.
 - 5) Skoff, T.H., et al., US Infant Pertussis Incidence Trends Before and After Implementation of the Maternal Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccine. JAMA Pediatr, 2023. 177(4): p. 395–400.
 - 6) Tsurane, K., et al., Pertussis, diphtheria, and tetanus antibodies seroprevalence in pregnant women and neonates, as a preliminary data for introduction of preconception or prenatal DTaP vaccination among Japanese society. Vaccine, 2022. 40(49): p. 7122–7129.
 - 7) Centers for Disease Control and Prevention, DTaP (Diphtheria, Tetanus, Pertussis) Vaccine Information Statement. 2021.
 - 8) Halperin, S.A., et al., A Randomized Controlled

Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. Clin Infect Dis, 2018. 67(7): p. 1063–1071.

- 9) Okada, S., et al., Safety of Diphtheria Tetanus Adsorbed (TRIBIK) in 90 Months of Age or Older: TRIBIK Drug Use Results Survey (in Japanese). Journal of New Remedies and Clinics, 2021. 70(2): p. 170–183.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
- 1) 吉原達也、神谷仁、大藤さとし、真部順子、神代弘子、三浦由子、入江伸、田中敏博、福島若葉、岡田賢司、廣田良夫。妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体に関する研究：沖縄 Study. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 (2024 年 10 月 27 日名古屋)

Table 1. Comparison of background characteristics between vaccinated and unvaccinated subjects.

Variables		Vaccinated (N=84)	Unvaccinated (N=34)	P value*
Age	Median (range), years	32 (21-43)	31.5 (21-42)	0.36
BMI before pregnancy	Median (range), kg/m ²	21.1 (15.1-33.2)	20.5 (16.3-29.5)	0.13
Underlying diseases	Any, n (%)	25 (30)	11 (32)	0.78
History of diagnosis of pertussis	Present, n (%)	0 (0)	2 (6)	0.08
Allergy for medicines	Present, n (%)	5 (6)	0 (0)	0.32
Allergy for foods	Present, n (%)	11 (13)	7 (21)	0.31
Smoking habit				
before pregnancy	Present, n (%)	13 (15)	10 (29)	0.08
during pregnancy	Present, n (%)	1 (1)	2 (6)	0.20
Drinking habit				
before pregnancy	Present, n (%)	34 (40)	10 (29)	0.26
during pregnancy	Present, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Number of pregnancy	0, n (%)	15 (18)	5 (15)	0.52
	1, n (%)	30 (36)	11 (32)	
	2+, n (%)	39 (46)	18 (53)	
Number of delivery	0, n (%)	20 (24)	11 (32)	0.88
	1, n (%)	32 (38)	8 (24)	
	2+, n (%)	32 (38)	15 (44)	
History of abortion	Present, n (%)	27 (32)	16 (47)	0.13
History of induced abortion	Present, n (%)	10 (12)	7 (21)	0.25
Vaccination during pregnancy				
Influenza	Present, n (%)	24 (30)	6 (18)	0.21
COVID-19	Present, n (%)	1 (1)	0 (0)	1.00

* Student T test was used for age, while wilcoxon rank sum tests were used for other continuous variables. For categorical variables, χ^2 tests were used.

Table 2. Immunogenicity of DPT vaccine among vaccinated subjects, comparing with unvaccinated subjects.

Characteristics	Geometric mean titer (95% confidence interval) ¹ , EU/mL				Fold rise ¹				
	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)	S1/S0	S2/S0	S3/S0	S2/S1	S3/S1
Anti PT antibody									
Unvaccinated	7.14 (5.56-9.16)		6.30 (4.88-8.14)	7.47 (5.58-10.01)		0.88 (P<0.01)	1.04 (P=0.53)		
Vaccinated	7.34 (6.21-8.69) (P=0.93)	50.02 (41.29-60.61)	42.65 (34.86-52.19) (P<0.01)	55.63 (46.15-67.06) (P<0.01)	6.81 (P<0.01)	5.81 (P<0.01) (P<0.01)	7.58 (P<0.01) (P<0.01)	0.85 (P<0.01)	1.11 (P<0.01)
Anti FHA antibody									
Unvaccinated	11.45 (8.30-15.80)		10.87 (7.89-14.98)	14.60 (10.39-20.51)		0.95 (P=0.06)	1.26 (P<0.01)		
Vaccinated	10.59 (8.69-12.92) (P=0.64)	119.6 (107.6-133.0)	105.6 (93.16-119.6) (P<0.01)	125.8 (113.6-139.4) (P<0.01)	11.29 (P<0.01)	9.96 (P<0.01) (P<0.01)	11.88 (P<0.01) (P<0.01)	0.88 (P<0.01)	1.05 (P=0.01)

¹ Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and Wilcoxon rank sum test for inter-category comparisons. Umbilical cord blood at delivery (S3) could not be obtained from 1 unvaccinated subject.

Table 3. Sero-protection proportion (≥ 10 EU/mL) among vaccinated and unvaccinated subjects.

Time point	Vaccinated (N=81)	Unvaccinated (N=34)	P value
Anti PT antibody			
Pre vaccination (S0), n (%)	30 (37)	11 (32)	0.63
4 weeks after vaccination (S1), n (%)	79 (98)		
Serum sample at delivery (S2), n (%)	76 (94)	8 (24)	<0.01
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	80 (99)	11 (33)	<0.01
Anti FHA antibody			
Pre vaccination (S0), n (%)	46 (57)	19 (56)	0.93
4 weeks after vaccination (S1), n (%)	81 (100)		
Serum sample at delivery (S2), n (%)	81 (100)	17 (50)	<0.01
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	81 (100)	20 (61)	<0.01

*Umbilical cord blood at delivery (S3) could not be obtained from 1 unvaccinated subject.

Table 4. Comparison of clinical course including pregnancy complication and pregnancy outcomes between vaccinated and unvaccinated subjects.

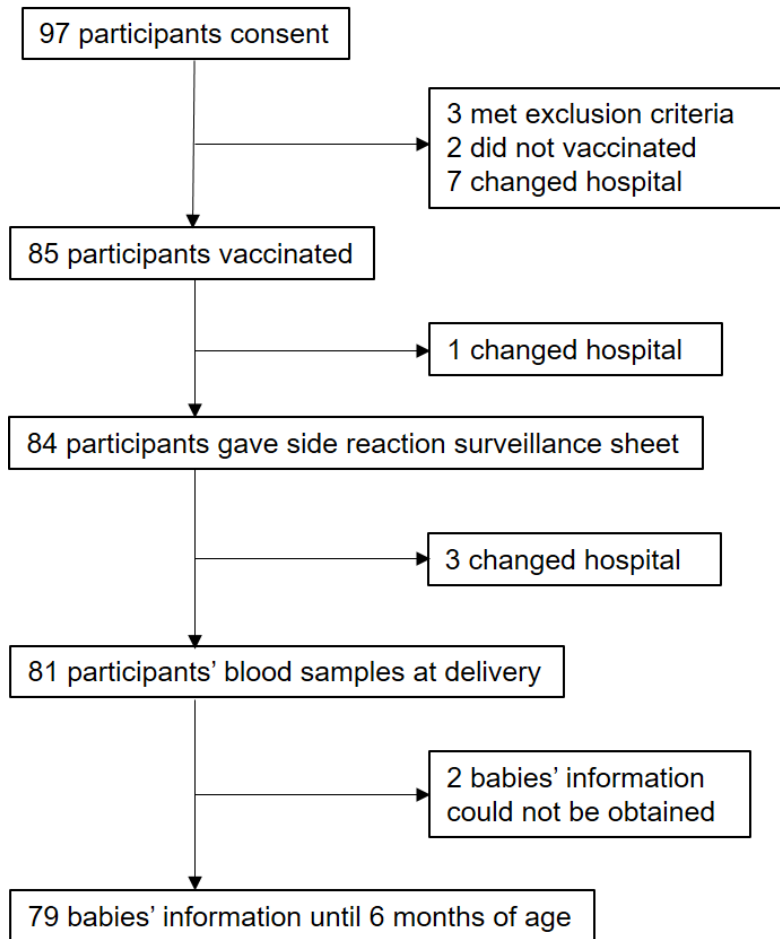
Clinical characteristics		Vaccinated (N=81)	Unvaccinated (N=33)	P value
Pregnancy complication	Present, n (%)	3 (4)	0 (0)	0.56
	Threatened preterm labor	2 (2)	0 (0)	
	Pregnancy induced hypertension	1 (1)	0 (0)	
Abnormality in the fetus	Present, n (%)	0 (0)	1 (3)	0.29
Pregnancy outcome	Live birth, n (%)	81 (100)	33 (100)	-
	Still birth, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Gestational age at the delivery	Median (range), weeks	39 (36-41)	39 (37-41)	0.84
Preterm birth (<37 weeks)	Present, n (%)	1 (1)	0 (0)	1.00
Oxygenation to mother during the delivery	Present, n (%)	18 (22)	7 (21)	0.91
Delivery methods	Natural, n (%)	56 (69)	25 (76)	0.45
	Vacuum, n (%)	10 (12)	5 (15)	
	Forceps, n (%)	0 (0)	0 (0)	
	Caesarean section, n (%)	15 (19)	3 (9)	
Birth weight	Median (range), g	3050 (2242-3776)	3092 (2032-3734)	0.68
Low birth weight (<2500g)	Present, n (%)	4 (5)	1 (3)	1.00
Baby height at birth	Median (range), cm	48.2 (43.6-51.6)	48 (44.0-51.4)	0.65
Apgar score at 1 min	Median (range)	9 (7-10)	9 (8-10)	0.68
	at 5 min	Median (range)	10 (8-10)	10 (9-10)
Oxygenation to baby after birth	Present, n (%)	8 (10)	2 (6)	0.72
Gender of baby	Female, n (%)	47 (58)	18 (55)	0.73
Malformation	Present, n (%)	0 (0)	0 (0)	

Table 5. Growth assessment of babies up to 6 months of age and adverse events following pertussis-containing vaccinations among babies.

Clinical characteristics		Vaccinated (N=81)	Unvaccinated (N=33)	P value
Abnormal findings until 6 months	Present, n (%)	6 (8)	3 (9)	0.72
	Clavicle fracture	2 (3)	0 (0)	
	Neonatal Jaundice	2 (3)	2 (6)	
	Strawberryhemangioma	1 (1)	0 (0)	
	Congenital hydronephrosis	0 (0)	1 (3)	
	Adrenoleukodystrophy	1 (1)	0 (0)	
Hight	at 1-month	52.6 (47.8-57.1)	53.0 (48.9-56.6)	0.49
	at 3-month			
Weight	at 1-month	4160 (3170-5530)	4150 (2850-5480)	0.85
	at 3-month			
Number of pertussis-containing vaccinations until 6 months	0, n (%)	2 (3)	5 (15)	0.04
	1, n (%)	1 (1)	0 (0)	
	2, n (%)	4 (5)	1 (3)	
	3, n (%)	72 (91)	27 (82)	
Any side effects following vaccination				
After the first vaccination	Present, n (%)	13 (17)	4 (14)	1.00
	Fever, n (%)	11 (14)	3 (11)	0.76
	Local swelling, n (%)	3 (4)	0 (0)	1.00
	Local redness, n (%)	4 (5)	1 (4)	1.00
After the second vaccination	Present, n (%)	11 (14)	3 (11)	0.75
	Fever, n (%)	9 (12)	2 (7)	0.72
	Local swelling, n (%)	3 (4)	0 (0)	0.56
	Local redness, n (%)	4 (5)	1 (4)	1.00
After the third vaccination	Present, n (%)	12 (17)	4 (15)	1.00
	Fever, n (%)	10 (14)	2 (7)	0.50
	Local swelling, n (%)	3 (4)	0 (0)	0.56
	Local redness, n (%)	5 (7)	2 (7)	1.00
Hospitalvisits for any respiratory symptoms	Present, n (%)	44 (56)	20 (61)	0.63
Hospital visits for febrile respiratory symptoms	Present, n (%)	19 (24)	6 (18)	0.50
Pertussis diagnosis	Present, n (%)	0 (0)	0 (0)	0.68
Hospitalization	Present, n (%)	3 (4)	4 (12)	0.19
	Acute bronchitis, n (%)	2 (3)	0 (0)	
	Urinary tract infection, n (%)	1 (1)	0 (0)	
	RS virus infection, n (%)	0 (0)	2 (6)	
	Facial cellulitis, n (%)	0 (0)	1 (3)	
	Neonatal Jaundice, n (%)	0 (0)	1 (3)	

Figure 1. Participants.

Vaccinated Group



Unvaccinated Group

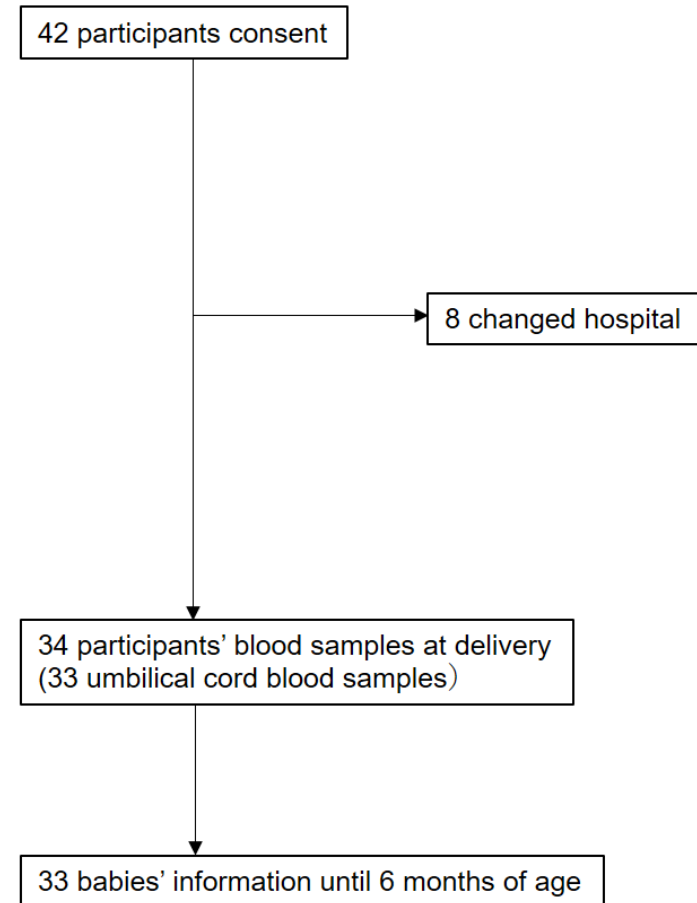
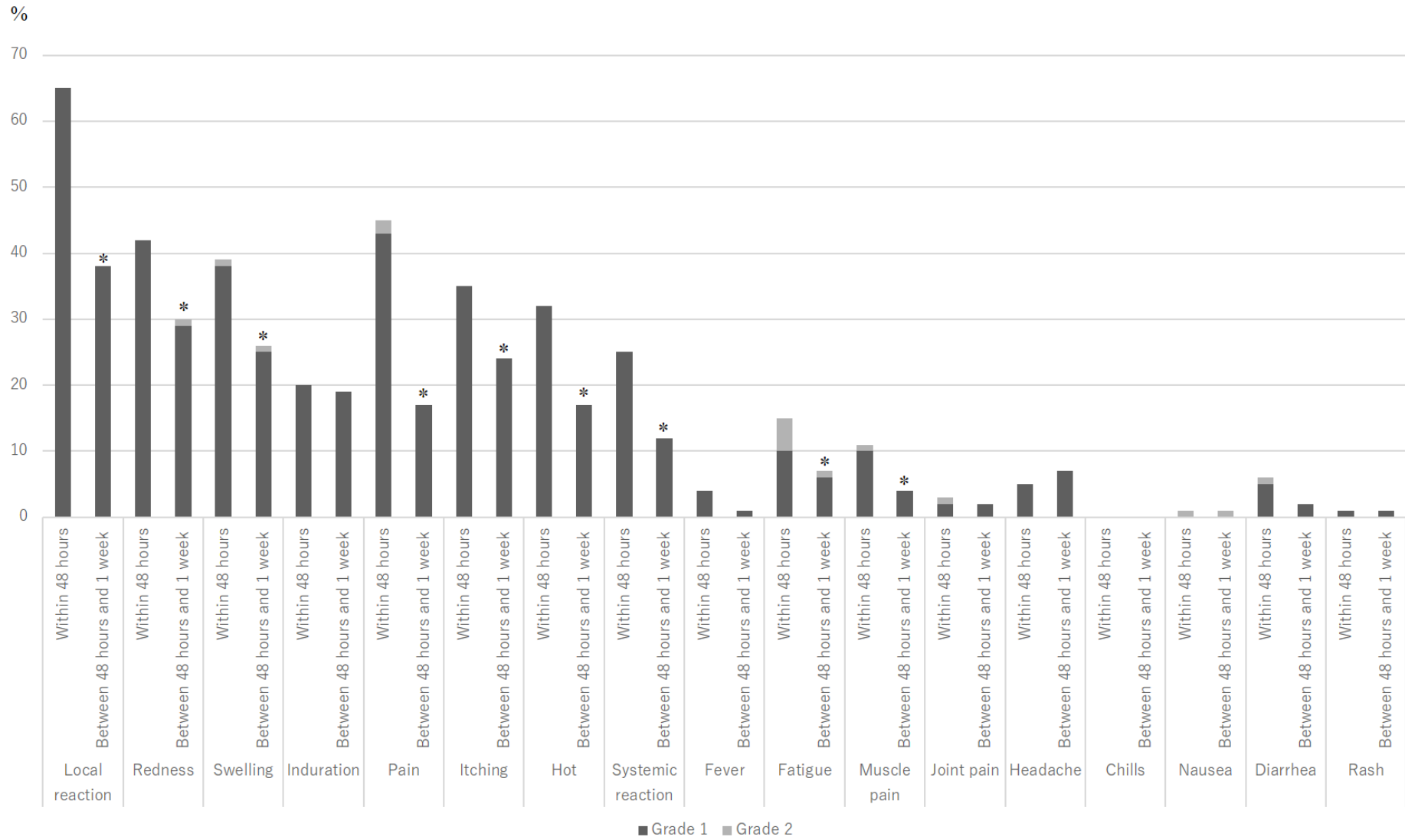


Figure 2. Side reaction.



*<math>P < 0.05</math>. vs “Within 48 hours”

Supplementary Table 1.

	Brand name	pertussis antigens ($\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$)				diphtheria toxoid (Lf/0.5 mL)	Tetanus toxoid (Lf/0.5 mL)
		PT	FHA	PRN	FIM		
DTaP vaccine	TRIBIK [®] (Japan)	23.5	23.5	–	–	15	2.5
Tdap vaccine	ADACEL [™]	2.5	5	3	5*	2	5
	BOOSTRIX [®]	8	8	2.5	–	2.5	5

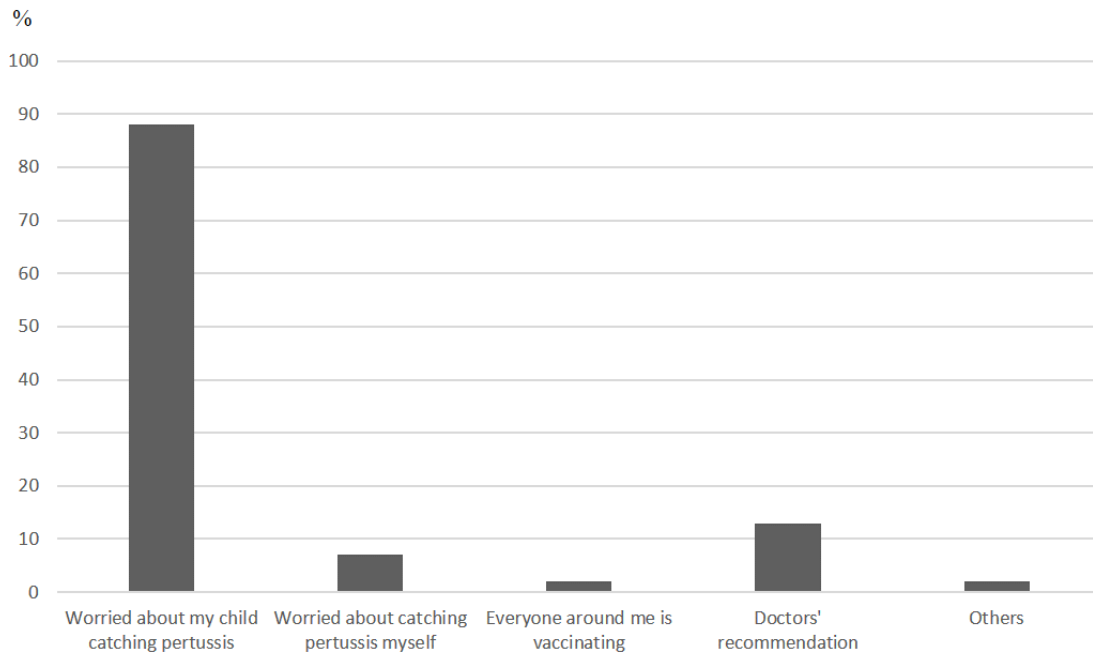
PT: pertussis toxin, FHA: filamentous hemagglutinin, PRN: pertactin, FIM: fimbriae. * FIM2+FIM3.

Supplementary Table 2. Immunogenicity of DPT vaccine according to the selected background characteristics among vaccinated subjects.												
Characteristics	Geometric mean titer (95% confidence interval) ¹								Seroprotective proportion			
	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)
Anti PT antibody												
Age (years)												
<30	6.40 (4.42-9.26)	40.1 (27.2-59.2)	33.0 (22.1-49.5)	41.4 (27.9-61.5)	6 (25%)	22 (92%)	20 (83%)	23 (96%)				
30-34	7.89 (6.03-10.33)	57.4 (42.6-77.2)	47.6 (34.9-65.0)	63.7 (48.2-84.0)	16 (47%)	34 (100%)	33 (97%)	34 (100%)				
35+	7.62 (5.83-9.97)	51.5 (36.0-73.5)	47.3 (32.4-69.1)	62.0 (44.5-86.6)	8 (35%)	23 (100%)	23 (100%)	23 (100%)				
	(P=0.50)	(P=0.32)	(P=0.31)	(P=0.21)	(P=0.48)	(P=0.07)	(P=0.02)	(P=0.19)				
Body mass index (kg/m ²)												
< 18.5	8.03 (4.79-13.46)	70.4 (50.2-98.8)	56.0 (38.9-80.6)	80.1 (57.5-111.5)	4 (29%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)				
18.5-24.9	8.04 (6.57-9.84)	49.5 (38.9-63.1)	43.3 (33.7-55.6)	56.2 (44.9-70.5)	23 (44%)	51 (98%)	50 (96%)	52 (100%)				
25.0+	4.94 (3.43-7.12)	37.6 (21.5-65.9)	31.4 (16.8-58.4)	38.2 (21.4-68.1)	3 (20%)	14 (93%)	12 (80%)	14 (93%)				
	(P=0.05)	(P=0.17)	(P=0.31)	(P=0.12)	(P=0.60)	(P=0.25)	(P=0.02)	(P=0.10)				
Underlying illnesses												
Absent	7.15 (5.91-8.65)	49.1 (38.3-63.0)	41.1 (31.5-53.6)	53.0 (41.7-67.3)	17 (30%)	54 (96%)	51 (91%)	55 (98%)				
Present	7.81 (5.44-11.20)	52.1 (38.6-70.4)	46.4 (34.6-62.3)	62.0 (45.9-83.9)	13 (52%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)				
	(P=0.47)	(P=0.82)	(P=0.68)	(P=0.59)	(P=0.06)	(P=1.00)	(P=0.32)	(P=1.00)				
Smoking habit before pregnancy												
Absent	7.17 (5.94-8.65)	52.9 (42.7-65.6)	45.6 (36.3-57.3)	58.1 (47.1-71.7)	26 (38%)	67 (97%)	64 (93%)	68 (99%)				
Present	8.45 (5.59-12.77)	36.2 (24.1-54.4)	28.9 (20.5-40.8)	43.4 (29.7-63.5)	4 (33%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)				
	(P=0.41)	(P=0.13)	(P=0.10)	(P=0.21)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)				
Drinking habit before pregnancy												
Absent	7.67 (5.93-9.93)	47.1 (36.1-61.3)	39.9 (30.3-52.5)	51.7 (39.9-67.0)	22 (47%)	45 (96%)	43 (91%)	46 (98%)				
Present	6.92 (5.67-8.43)	54.4 (40.8-72.6)	46.8 (34.4-63.7)	61.6 (46.7-81.2)	8 (24%)	34 (100%)	33 (97%)	34 (100%)				
	(P=0.71)	(P=0.44)	(P=0.45)	(P=0.47)	(P=0.03)	(P=0.51)	(P=0.39)	(P=1.00)				
Number of pregnancy												
None	6.24 (3.75-10.37)	42.1 (26.8-66.1)	36.9 (22.8-59.8)	46.9 (29.5-74.8)	4 (27%)	15 (100%)	13 (87%)	15 (100%)				
1	8.30 (6.14-11.22)	46.3 (32.6-65.8)	38.2 (26.2-55.7)	51.1 (36.0-72.6)	13 (45%)	27 (93%)	26 (90%)	28 (97%)				
2+	7.13 (5.70-8.91)	57.0 (43.0-75.6)	49.3 (36.9-65.8)	63.7 (49.0-82.7)	13 (35%)	37 (100%)	37 (100%)	37 (100%)				
	(P=0.54)	(P=0.46)	(P=0.49)	(P=0.57)	(P=0.80)	(P=0.61)	(P=0.04)	(P=0.72)				
Number of delivery												
None	6.51 (4.26-9.96)	35.5 (14.6-51.2)	30.2 (20.1-45.4)	40.5 (27.7-59.4)	6 (30%)	20 (100%)	17 (85%)	20 (100%)				
1	8.29 (6.31-10.89)	55.7 (39.5-78.5)	46.5 (32.6-66.2)	60.8 (43.5-84.8)	14 (47%)	28 (93%)	28 (93%)	29 (97%)				
2+	7.06 (5.48-9.10)	56.3 (41.4-76.5)	49.0 (35.6-67.6)	62.7 (46.9-83.7)	10 (32%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)				
	(P=0.50)	(P=0.12)	(P=0.13)	(P=0.17)	(P=0.98)	(P=0.81)	(P=0.03)	(P=0.86)				
History of abortion												
Absent	7.51 (6.09-9.28)	52.4 (41.5-66.1)	45.2 (35.4-57.7)	58.1 (46.1-73.2)	21 (38%)	54 (96%)	52 (93%)	55 (98%)				
Present	6.98 (5.20-9.36)	45.1 (31.4-64.8)	37.5 (25.7-54.7)	50.5 (36.1-70.5)	9 (36%)	25 (100%)	24 (96%)	25 (100%)				
	(P=0.72)	(P=0.39)	(P=0.32)	(P=0.35)	(P=0.90)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)				
History of induced abortion												
Absent	7.47 (6.23-8.96)	52.0 (42.2-64.1)	44.0 (35.3-54.8)	57.5 (46.8-70.6)	28 (39%)	70 (97%)	67 (93%)	71 (99%)				
Present	6.41 (3.80-10.78)	36.4 (22.3-59.5)	33.3 (19.7-56.3)	42.9 (28.1-65.4)	2 (22%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)				
	(P=0.54)	(P=0.19)	(P=0.36)	(P=0.21)	(P=0.47)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)				
Influenza vaccination during pregnancy												
Absent	6.79 (5.48-8.40)	49.4 (39.3-62.0)	41.7 (32.9-53.0)	53.8 (42.8-67.7)	20 (35%)	56 (98%)	54 (95%)	56 (98%)				
Present	8.85 (6.80-11.53)	51.6 (35.2-75.6)	44.9 (29.9-67.4)	60.1 (42.7-84.7)	10 (42%)	23 (96%)	22 (92%)	24 (100%)				
	(P=0.09)	(P=0.71)	(P=0.70)	(P=0.63)	(P=0.58)	(P=0.51)	(P=0.63)	(P=1.00)				
Anti FHA antibody												
Age (years)												
<30	8.19 (5.17-12.98)	105.0 (79.8-138.3)	90.6 (66.1-124.1)	109.4 (82.2-145.8)	10 (42%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)				
30-34	10.33 (7.90-13.52)	119.8 (102.9-139.5)	106.5 (89.0-127.4)	128.2 (113.0-145.3)	20 (59%)	34 (100%)	34 (100%)	34 (100%)				
35+	14.37 (10.21-20.22)	136.7 (122.1-153.1)	122.3 (104.3-143.3)	141.6 (126.8-158.1)	16 (70%)	23 (100%)	23 (100%)	23 (100%)				
	(P=0.04)	(P=0.30)	(P=0.56)	(P=0.26)	(P=0.05)							
Body mass index (kg/m ²)												
< 18.5	12.92 (6.78-24.60)	149.3 (137.2-162.5)	144.0 (127.6-162.6)	155.5 (150.4-160.7)	10 (71%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)				
18.5-24.9	10.72 (8.46-13.58)	111.7 (96.5-129.2)	97.0 (82.3-114.3)	119.5 (103.9-137.4)	29 (56%)	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)				
25.0+	8.45 (5.28-13.51)	123.6 (95.1-160.7)	105.7 (74.4-150.2)	123.5 (93.9-162.5)	7 (47%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)				
	(P=0.43)	(P=0.05)	(P=0.02)	(P=0.06)	(P=0.19)							
Underlying illnesses												
Absent	11.24 (8.83-14.30)	120.7 (107.7-135.3)	105.0 (90.1-122.5)	125.9 (112.8-140.5)	32 (57%)	56 (100%)	56 (100%)	56 (100%)				
Present	9.28 (6.42-13.43)	117.3 (92.0-149.6)	106.7 (84.3-134.2)	125.6 (99.1-159.2)	14 (56%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)				
	(P=0.50)	(P=0.79)	(P=0.97)	(P=0.92)	(P=0.92)							
Smoking habit before pregnancy												
Absent	10.90 (8.71-13.64)	121.2 (107.8-136.4)	106.0 (92.1-122.1)	124.4 (110.6-139.9)	41 (59%)	69 (100%)	69 (100%)	69 (100%)				
Present	8.99 (5.90-13.69)	110.9 (85.1-144.7)	102.9 (78.1-135.6)	134.3 (112.4-160.4)	5 (42%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)				
	(P=0.46)	(P=0.27)	(P=0.24)	(P=0.91)	(P=0.25)							
Drinking habit before pregnancy												
Absent	10.70 (8.06-14.20)	114.3 (97.7-133.8)	100.1 (83.2-120.4)	119.0 (101.7-139.4)	26 (55%)	47 (100%)	47 (100%)	47 (100%)				
Present	10.45 (7.88-13.85)	127.4 (111.3-145.8)	113.6 (96.7-133.4)	135.8 (121.1-152.1)	20 (59%)	34 (100%)	34 (100%)	34 (100%)				
	(P=0.97)	(P=0.41)	(P=0.66)	(P=0.30)	(P=0.75)							
Number of pregnancy												
None	8.06 (4.06-16.00)	108.2 (73.3-159.7)	92.0 (61.7-137.4)	112.4 (74.9-168.5)	6 (40%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)				
1	11.28 (8.42-15.12)	115.5 (97.1-137.3)	101.0 (80.6-126.6)	123.1 (104.6-144.8)	19 (66%)	29 (100%)	29 (100%)	29 (100%)				
2+	11.27 (8.54-14.87)	128.1 (112.9-145.5)	115.5 (99.0-134.7)	134.0 (119.7-150.0)	21 (57%)	37 (100%)	37 (100%)	37 (100%)				
	(P=0.32)	(P=0.44)	(P=0.40)	(P=0.61)	(P=0.46)							
Number of delivery												
None	8.00 (4.60-13.93)	106.4 (79.7-142.0)	87.6 (64.3-119.4)	113.0 (83.8-152.5)	9 (45%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)				
1	11.72 (8.97-15.33)	117.2 (98.5-139.3)	106.6 (86.5-131.3)	126.7 (108.6-147.8)	19 (63%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)				
2+	11.51 (8.49-15.61)	131.7 (114.7-151.2)	117.9 (98.7-140.9)	133.9 (117.0-153.2)	18 (58%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)				
	(P=0.24)	(P=0.14)	(P=0.11)	(P=0.21)	(P=0.43)							
History of abortion												
Absent	10.59 (8.25-13.58)	118.0 (102.3-136.2)	104.9 (88.9-123.8)	123.4 (107.3-141.9)	32 (57%)	56 (100%)	56 (100%)	56 (100%)				
Present	10.61 (7.51-14.99)	123.3 (107.6-141.2)	107.1 (89.6-127.9)	131.4 (116.2-148.5)	14 (56%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)				
	(P=0.88)	(P=0.60)	(P=0.73)	(P=0.53)	(P=0.92)							
History of induced abortion												
Absent	10.52 (8.45-13.11)	120.1 (107.1-134.6)	105.1 (91.6-120.5)	124.7 (111.4-139.5)	41 (57%)	72 (100%)	72 (100%)	72 (100%)				
Present	11.17 (7.37-16.93)	116.1 (83.3-161.8)	109.6 (79.2-151.7)	135.1 (106.2-171.8)	5 (56%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)				
	(P=0.83)	(P=0.71)	(P=0.95)	(P=0.85)	(P=1.00)							
Influenza vaccination during pregnancy												
Absent	10.26 (8.06-13.05)	122.8 (108.6-139.0)	106.6 (92.1-123.4)	125.9 (110.6-143.3)	31 (54%)	57 (100%)	57 (100%)	57 (100%)				
Present	11.44 (7.88-16.62)	112.3 (90.5-139.4)	103.0 (79.8-133.0)	125.5 (105.8-149.0)	15 (63%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)				
	(P=0.55)	(P=0.66)	(P=0.94)	(P=0.79)	(P=0.50)							

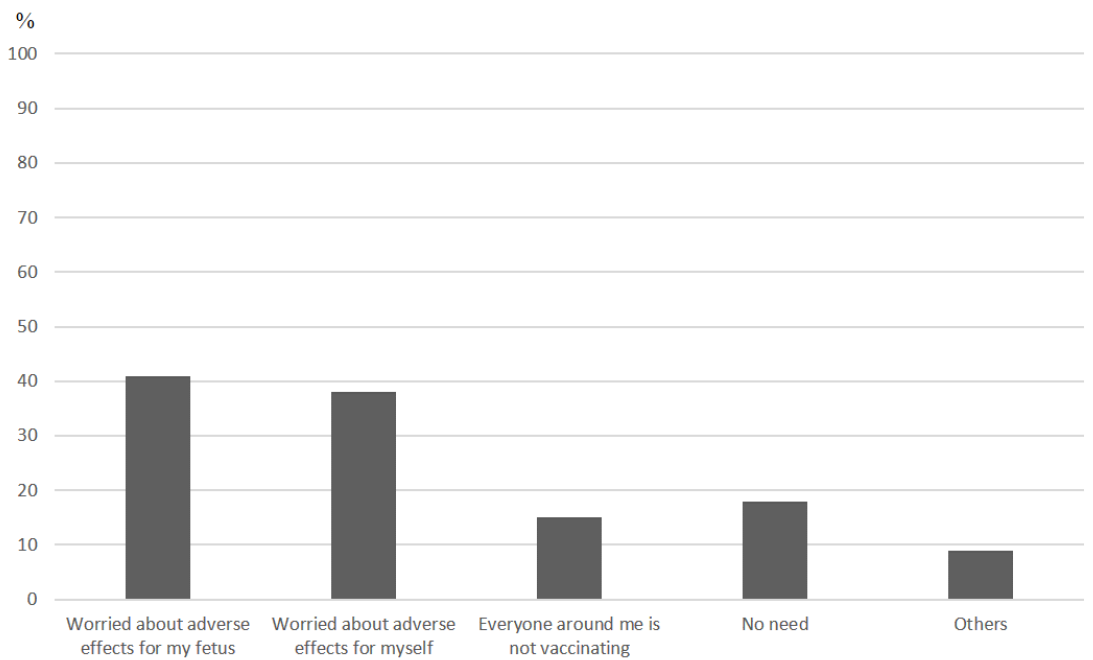
¹ Either the Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test was used to calculate P values.
² χ^2 tests or Mantel extension tests were used to calculate P values.

Supplementary Figure 1.

A. Reasons for vaccinated.



B. Reasons for not vaccinated.



小児におけるムンプスウイルスに対する抗体保有状況の検討

中野貴司、大石智洋

(川崎医科大学 小児科学、臨床感染症学)

森川佐依子、中田恵子、前田和穂

(大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課)

【研究要旨】

おたふくかぜワクチンの定期接種化が検討中であり、ムンプスウイルスに対する小児の免疫保有状況を知ることは有用な情報となる。また、個体の防御免疫能を適切に反映する抗体価の測定方法は病原体によっても異なる。本研究では、おたふくかぜワクチンの最適な接種プログラム確立に活用することを目的として、2022年4月～2022年12月の期間にムンプスウイルス感染症以外の理由で入院した0～14歳小児の残血清83検体を用いて、ムンプスウイルスに対するEIA-IgG抗体と中和抗体(ワクチン株遺伝子型B型と野生株遺伝子型G型)を測定した。全体での中和抗体価とEIA-IgG抗体価の陽性率はそれぞれ25.3%(21/83)と38.6%(32/83)であった。ワクチン株と野生株のウイルスに対する中和抗体価の測定結果に不一致はなかった。月齢0～5か月群では中和抗体陽性率(0%)と、EIA-IgG抗体陽性率(36.4%)に大きな乖離を認めた。近年、おたふくかぜの大きな流行年がないことを反映して、ワクチン接種歴のない小児の中和抗体陽性率は3.4%(1/29)と低かった。1回のワクチン接種歴がある者の中和抗体価陽性率は45.0%であった。十分な防御免疫を有しないと考えられるわが国の小児に対して、ワクチン2回接種による免疫付与は必要なムンプス対策と考えられた。また、個体の防御免疫能を適切に反映する抗体価測定法の開発も課題である。

A. 研究目的

わが国ではおたふくかぜワクチンの定期接種化が検討されており、現時点での抗体保有状況を調べる血清疫学調査や、ワクチンの最適な接種プログラムの検討が必要である。2020年に始まったCOVID-19パンデミックへの対応策として行われた感染予防策の励行により、しばらくの間は各感染症の流行が抑制されていたこと、一方で、わが国においておたふくかぜワクチンは定期接種ではなく、ワクチン接種によって免疫を付与された者の占める割合は決して高くないことがあり、感受性者の集積による今後のおたふくかぜアウトブレイクに注意が必要である。本研究では、年齢やワクチン接種歴と併せて抗体保有状況を調査し、おたふくかぜワクチンの最適な接種プログラムを確立するための検討資料とすることが目的である。また、血清抗体価は複数の方法(EIA-IgG抗体、ワクチン株に対する中和抗体、野生株に対する中

和抗体)で測定し、ムンプスウイルスに対する適切な抗体価測定法についても検討する。

B. 研究方法

2022年4月～2022年12月の期間に、川崎医科大学附属病院小児科にムンプスウイルスによる感染症とは別の理由で入院し、検査目的の採血を実施した小児症例の残血清のうち、残血清の検体使用に同意を得られた血清83検体を対象とした。患者の性別や年齢は診療録から情報収集した。おたふくかぜワクチンの接種歴については、母子手帳に記載された記録から情報収集した。

酵素免疫測定(enzyme immunoassay, EIA)法によるIgG抗体価は、デンカ株式会社製ムンプスIgG「生研」を用いて、株式会社エスアールエルで測定した。なお本試薬は、EIA-IgG抗体価の測定値が中和抗体価と良好に相関し、かつ「判定保留」の比率を減少させるよう、全国的に2023年初頭頃より新試薬への切替えが行われた。本研究では、改良された新試薬を用いて測定した。試薬の添付文書に記載された測

定結果の判定法に基づいて、EIA-IgG 抗体価が 4.0 以上の場合を抗体陽性、2.0 未満の場合を抗体陰性と判定した。EIA-IgG 抗体価が 2.0 以上で 4.0 未満の場合は判定保留とした。

中和抗体価はムンプスウイルスワクチン星野株(遺伝子型 B 型)およびムンプスウイルス野生株(遺伝子型 G 型)のそれぞれに対する中和抗体価を測定した。中和抗体価については、測定値 4 倍以上を抗体陽性と判定した。

EIA-IgG 抗体価と中和抗体価について各血清の測定値を比較し、陽性/陰性の一致、不一致を評価した。データ解析は、R version 4.3.0 を使用して行い、 $P < 0.05$ を統計的有意性と設定した。

(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、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 3 年 6 月 30 日施行)および研究実施計画書を遵守し、川崎医科大学・同附属病院倫理委員会において承認され(No, 5370-04)、実施した。試料・情報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。

C. 研究結果

検討対象血清 83 検体の患者性別は男性 45 名(54.2%)、女性 38 名(45.8%)で、年齢中央値は 1 歳(範囲 0~14 歳)であった。おたふくかぜワクチン接種歴については、29 名(34.9%)は過去に接種歴が無く、20 名(24.1%)は 1 回の接種歴があり、2 名(2.4%)は 2 回の接種歴があった。32 名(38.6%)はワクチン接種歴に関する情報が得られなかった。

全体で、中和抗体価と EIA-IgG 抗体価の陽性率はそれぞれ 25.3% (21/83)と 38.6% (32/83)であった。中和抗体価の陽性率は EIA-IgG 抗体価の陽性率よりも低い傾向があったが、その差は統計的に有意ではなかった。中和抗体価の陽性/陰性の判定については、ワクチン株(遺伝子型 B 型)と野生株(遺伝子型 G 型)の測定結果で不一致はなかった。年齢別では、0~5 か月群では中和抗体陽性率が 0%に対して、EIA-IgG 抗体陽性率は 36.4%と大きな乖離を認めた。1~4 歳群でも、中和抗体陽性率が 31.8%に対して、EIA-IgG 抗体陽性率は 47.7%と、0~5 か月群ほどではないが不一致の頻度が高かった。

おたふくかぜワクチン接種歴に関する情報が得られた 51 名の抗体価については、接種歴のない 29 名の中で中和抗体価が陽性であったのは 1 名(3.4%)のみであった。1 回のワクチン接種歴がある者の中和抗体価陽性率は 45.0%であった。1 回のワクチン接種歴がある 1~4 歳児の中和抗体陽性率は 47.1%、5~9 歳児の中和抗体陽性率は 50.0%であった。2 名で 2 回のワクチン接種歴があったが、5~9 歳のグループ

に属する 1 名は中和抗体陽性で、1~4 歳のグループのもう 1 名は中和抗体陰性であった。

中和抗体価と EIA-IgG 抗体価の陽性/陰性判定に不一致を認めた者が 15 名あった。中和抗体陰性で EIA-IgG 抗体陽性が 9 名、中和抗体陽性で EIA-IgG 抗体陰性が 1 名であった。EIA-IgG 抗体判定保留が 5 名あり、3 名は中和抗体陰性、2 名は中和抗体陽性であった。

中和抗体陰性で EIA-IgG 抗体陽性の者は全員が 3 歳未満で、1 歳と 2 歳の児にはおたふくかぜワクチン接種歴があった。中和抗体陽性で EIA-IgG 抗体陰性の 1 名は、1 回の接種歴がある 5 歳児であった。

D. 考察

わが国においてはおたふくかぜワクチンが定期接種でなく、かつては 4~6 年周期で流行が反復されていた¹⁾。しかし近年、2017 年以降は大きな流行年が無く、感受性者が一定人数集積していることが推測される。流行時には 3 歳~10 歳頃の患者が多く報告され、小児における免疫保有状況を把握しておくことはアウトブレイク対策や今後の予防接種行政におけるワクチン政策を含めて喫緊の課題である。

ムンプスウイルスに対する個体の防御能を示す指標として、血清抗体価は重要な一つの surrogate marker である。抗体価測定法には複数の方法があるが、ムンプスウイルスに対する防御能を最も適切に反映する抗体価測定法はいまだ確立していない。しかしその中でも、中和抗体価は比較的信頼度の高い測定値とされている^{2,3)}。またさらには、中和抗体価に関しても、遺伝子型が異なるワクチン株ムンプスウイルスに対する中和抗体価と野生株ムンプスウイルスに対する中和抗体価の差異も議論されている⁴⁾。このように、ムンプスウイルスに対する免疫指標としての抗体価の評価に関する議論は、今後も続くと思定される。本研究では、少なくとも現状のわが国における実態を知る目的で各年齢層の小児 83 検体の中和抗体価と EIA-IgG 抗体価を測定した。0~5 か月群では中和抗体陽性率(0%)と、EIA-IgG 抗体陽性率(36.4%)の乖離が大きく、乳児期前半の血清抗体は母親からの移行抗体と考えられ、抗体の avidity など質的な差異によって、中和抗体価と EIA-IgG 抗体価の測定値が異なる結果となる可能性があり今後の検討課題である。

本研究においては、ワクチン株(遺伝子型 B 型)ムンプスウイルスと野生株(遺伝子型 G 型)ムンプスウイルスに対する中和抗体価の測定結果において、大きな不一致は認められなかった。しかし、ワクチン歴の有無にかかわらず全体において 25.3% (21/83)という中和抗体価の陽性率は高い数値とは言えない。また、1 回のワクチン接種歴がある者の中和抗体価陽性率は 45.0%で、こちらも十分に高い数値ではなかった。一方、接種歴のない 29 名の中で中和抗体価が陽性であったのは 1 名(3.4%)のみであり、近年の大きな流行がないことも影響して、おたふくかぜ好発年齢

において感受性者は集積していることが予想された。

抗体価の測定値が、個体の防御免疫能を示す surrogate marker として確立していないという課題があり確定的な結論には至れないが、ムンプスウイルス感染症の大きなアウトブレイクが起きないよう、ワクチン接種で免疫を付与することは重要と考えられた。加えて、諸外国の接種スケジュールも参考に考えると、National Vaccination Programme としての接種回数は、1 回ではなく 2 回以上の接種で対応することが望ましいと考えられた。

E. 結論

十分な防御免疫を有しないと考えられるわが国の小児に対して、ワクチンの 2 回接種による免疫付与は必要なムンプス対策である。また、個体の防御免疫能を適切に反映する抗体価測定法の開発も課題である。

参考文献

- 1) Morino S, et al. A seroepidemiological study across age groups before and after the 2010–2011 mumps epidemic in Japan. *J Med Virol* 94(11): 5385–5391, 2022.
- 2) Sowers SB, et al. Identifying a Level of Neutralizing Antibody That Correlates With Protection From Clinical Mumps Disease During a 2017 Mumps Outbreak Among Military Service Members. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Jun 17;11(7):ofae329. doi: 10.1093/ofid/ofae329.
- 3) Cortese MM, et al. Mumps antibody levels among students before a mumps outbreak: in search of a correlate of immunity. *J Infect Dis* 204(9): 1413–22, 2011.
- 4) Rasheed MAU, et al. Decreased humoral immunity to mumps in young adults immunized with MMR vaccine in childhood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(38): 19071–19076, 2019.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
現時点では無し(投稿準備中)
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

麻しんワクチン接種率の地域格差とそれに関連する要因:

公的統計を用いた生態学的研究

町田征己

(東京医科大学 公衆衛生学分野)

福島慎二

(東京医科大学病院 渡航者医療センター)

福島若葉

(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

【研究要旨】

【背景と目的】麻しんワクチンの接種率低下は世界的な問題となっている。日本での第1期麻しんワクチンの接種率は、2021年度には93.5%に低下し2022年度には95.4%に改善したものの、依然として接種率は市区町村によってばらつきがある。そこで本研究は、日本における麻しんワクチン接種率の地域格差とそれに関連する要因を明らかにすることを目的とした。

【対象】1698 市区町村

【方法】公的統計より市区町村毎に、麻しんワクチン(第1期)の2022年度接種率(分母:2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、分子:2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数)、人口密度、外国人割合、父子世帯割合、母子世帯割合、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合、医療施設数、小児科医師数、小児科以外の医師数を収集・算出した。また、2020年度国勢調査の結果を用いて地域における貧困の度合いを示す指標である地理的剥奪指標(area deprivation index: ADI)を市区町村毎に算出した。統計解析では、独立変数を2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数、オフセット項を2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、従属変数をその他の測定項目とした負の二項回帰モデルを実施し発生比率(IRR)を算出した。

【結果】市区町村単位での第1期麻しんワクチン接種率の平均は91.2%であり、54.3%(n=922)の市区町村で接種率は95.0%を下回っていた。負の二項回帰モデルの結果、予防接種率は人口密度(IRR:1.004, p値: 0.011)と有意な正の関連があり、父子世帯割合(IRR:0.976, p値: 0.042)、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合(IRR:0.999, p値: <0.001)、ADI(IRR:0.970 p値: <0.001)と有意な負の関連があった。

【考察】麻しんワクチンの接種率向上には市区町村における、父子世帯や母親の年齢、社会経済状況を考慮した対策が重要となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

麻しんワクチンの接種率低下は世界的な問題となっており、世界保健機関は、2021年の接種率が2008年以来の最低水準に達したと報告している。日本での第1期麻しんワクチンの接種率は、2010年度以降目標値の95.0%を超えていたが2021年度には93.5%に低下した。2022年度には95.4%に改善した

ものの、依然として接種率は市区町村によってばらつきがある。予防接種率の地域格差は健康格差の一因となりうるが、予防接種率の地域格差に焦点を当てた研究は乏しい。そこで本研究は、日本における麻しんワクチン接種率の地域格差とそれに関連する要因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究は公的統計のオープンデータを使用した生態学的研究である。第1期麻しんワクチンの接種対象者がいない市区町村、国勢調査と麻しんワクチン接種率の集計単位が異なる市区町村、解析に用いる指標が算出できない市区町村は解析から除外した。公的統計より市区町村毎に、麻しんワクチン(第1期)の2022年度接種率(分母:2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、分子:2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数)、人口密度(自然対数を用いて対数変換)、外国人割合、父子世帯割合、母子世帯割合、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合、可住地面積1km²あたりの医療施設数、人口1000人あたりの小児科医師数、人口1000人あたりの小児科以外の医師数を収集・算出した。また、2020年度国勢調査の結果を用いて地域における貧困の度合いを示す指標である地理的剥奪指標(area deprivation index: ADI)を市区町村毎に算出した。統計解析では、独立変数を2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数、オフセット項を2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、従属変数をその他の測定項目とした負の二項回帰モデルを実施し発生比率(IRR)を算出した。本研究は公開情報のみを用いる生態学的研究であるため、倫理審査委員会による承認は不要であった。

C. 研究結果

除外基準を満たす39市区町村を解析から除外し、1698市区町村を解析対象とした(表1)。市区町村単位での第1期麻しんワクチン接種率の平均は91.2%であり、54.3%(n=922)の市区町村で接種率は目標値である95.0%を下回っていた(図1)。負の二項回帰モデルの結果、予防接種率は人口密度(IRR:1.004, p値:0.011)と有意な正の関連があり、父子世帯割合(IRR:0.976, p値:0.042)、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合(IRR:0.999, p値:<0.001)、ADI(IRR:0.970 p値:<0.001)と有意な負の関連があった(表2)。

D. 考察

2022年度の全国での第1期麻しんワクチンの接種率は95.4%であったが、市区町村毎に見てみると半数以上の自治体で麻しんワクチンの接種率は目標である95.0%を下回っていた。この結果は、麻しんワクチンの接種率が市区町村によって大きく異なることを示している。接種率と関連する要因として、人口密度、父子世帯割合、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合、地域の困窮度が明らかになった。

人口密度は接種率と正の関連があり、都市部ほど接種率が高い可能性が示唆された。父子世帯割合については、先行研究で片親世帯においては医療機関へのアクセスのしにくさから接種率が低くなる可能性が示唆されており¹⁾、本研究では片親世帯でも特に父子世帯でその傾向が強い可能性が示唆された。さらに本研究では接種率と負の関連がある要因として、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合があげられた。先行研究では、日本において、30-40歳代において予防接種を忌避する者(Vaccine refusal)が多い可能性が報告されている²⁾。また、近年では共働き世帯が増加しており、産休からの復職で病院へのアクセスが困難となる母親がこれらの世代に多い可能性も考えられる。これらの複合的な要因によって、30歳以上の母親が多い地域では接種率が低くなっている可能性が考えられる。最後に、地域の困窮度については、社会経済的地位は接種控えの代表的な指標であり³⁾、困窮度が高い地域では接種率が低くなると考えられる。

E. 結論

麻しんワクチンの接種率は市区町村毎に大きく異なり、全体の54.3%、922市区町村で目標の95%を下回っていた。接種率は、人口密度が低い・父子世帯が多い・年齢が30歳以上の母親が多い・困窮度が高い市区町村で低かった。麻しんワクチンの接種率向上には市区町村における、父子世帯や母親の年齢、社会経済状況を考慮した対策が重要となる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Barry V, Dasgupta S, Weller DL, et al. Patterns in COVID-19 vaccination coverage, by social vulnerability and urbanicity - United States, December 14, 2020-May 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:818-824. 3.
- 2) Machida M, Inoue S, Tabuchi T. General vaccination readiness in Japan: results from the JASTIS 2023 study. *Jpn J Infect Dis.* 2024;77:34-39.
- 3) MacDonald NE, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine.* 2015;33:4161-4164.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Machida M, Fukushima S, Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Inoue S. Regional disparities in measles vaccination coverage and their associated factors: an ecological study in Japan. J Epidemiol. 2024 Jul 6. doi: 10.2188/jea.JE20240129.

2. 学会発表

- 1) Machida M, Fukushima S, Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Inoue S: Exploring regional disparities in measles vaccination coverage and influencing factors: an ecological study in Japan, FY 2022, 2024 International Society for Vaccine (ISV) Annual Congress, Republic of Korea, 2024.10.21

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 解析対象市区町村の特性 (n=1698)

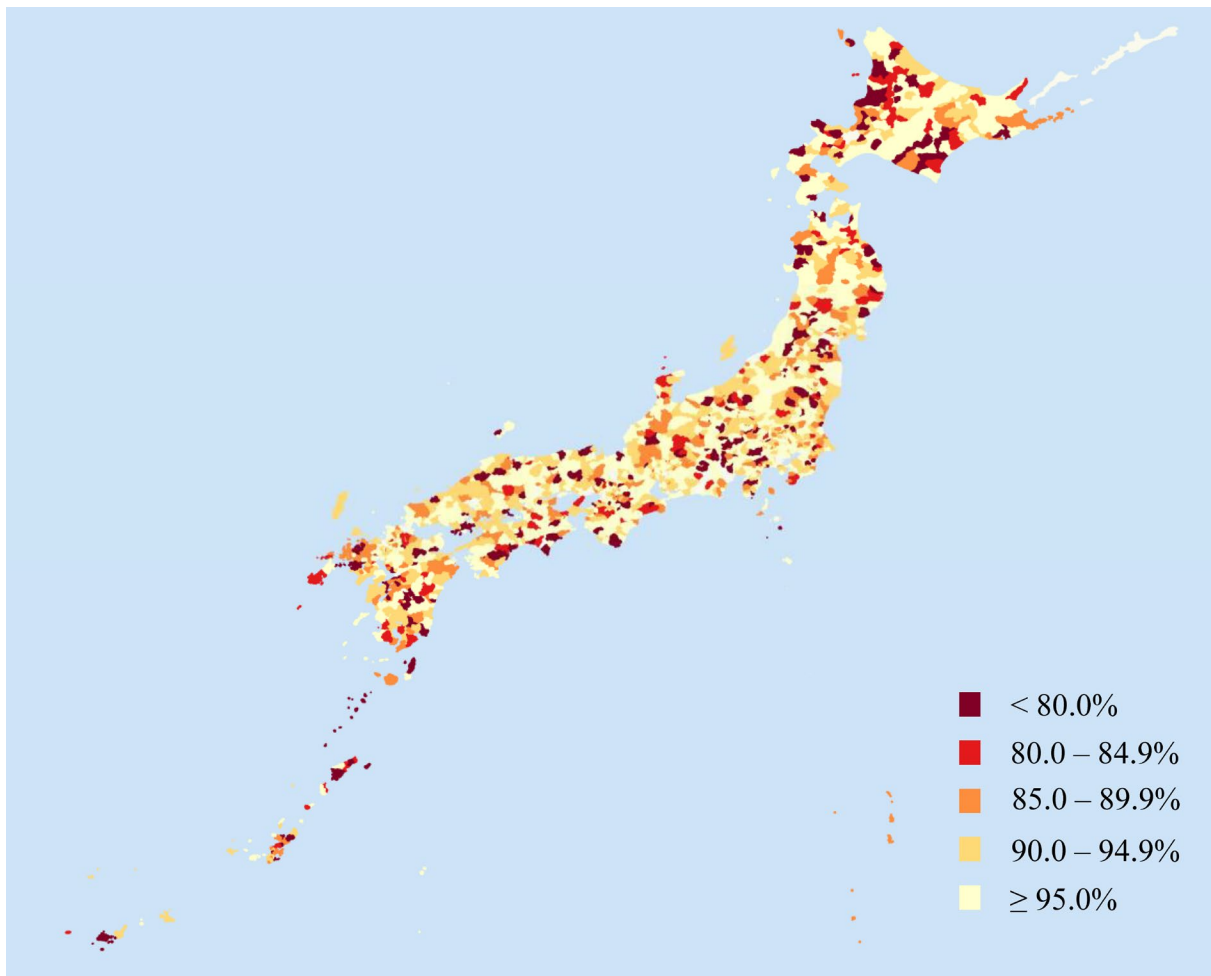
	平均	標準偏差	最小値	最大値	25 パーセンタイル	50 パーセンタイル	75 パーセンタイル
人口(人)	57840.45	96808.36	323.00	943664.00	7712.50	23393.00	60861.00
接種対象者数(人)	376.44	673.58	1.00	6299.00	36.00	123.00	387.50
接種率(%)	91.20	10.90	0.00	100.00	87.90	94.20	99.10
人口密度(対数変換) ^a	5.29	1.88	0.47	10.05	3.97	5.24	6.61
外国人割合(%)	1.44	1.47	0.00	18.99	0.61	1.01	1.76
父子世帯割合(%)	0.59	0.40	0.00	4.35	0.37	0.50	0.69
母子世帯割合(%)	4.41	2.16	0.00	23.54	3.01	3.96	5.28
地理的剥奪指標指標:ADI	6.13	0.66	3.64	9.56	5.71	6.07	6.55
母親の年齢が 30 歳以上の者の割合(%)	63.57	10.29	0.00	100.00	58.64	63.16	67.88
医療施設数(施設/km ²)	1.26	3.74	0.00	72.18	0.19	0.39	0.96
小児科医師数[人(人口千対)]	0.07	0.10	0.00	1.07	0.00	0.05	0.09
小児科以外の医師数[人(人口千対)]	1.71	1.89	0.00	27.29	0.79	1.36	2.04

a. 自然対数を用いて対数変換

表 2. 負の二項回帰モデル

	IRR (95% 信頼区間)	p 値
人口密度	1.004 (1.001-1.006)	0.011
外国人割合(%)	1.002 (1.000-1.005)	0.033
父子世帯割合(%)	0.976 (0.954-0.999)	0.042
母子世帯割合(%)	1.002 (0.999-1.006)	0.228
地理的剥奪指標指標:ADI	0.970 (0.960-0.980)	<0.001
母親の年齢が 30 歳以上の者の割合(%)	0.999 (0.998-0.999)	<0.001
医療施設数(施設/km ²)	1.000 (0.999-1.001)	0.954
小児科医師数[人(人口千対)]	1.003 (0.955-1.053)	0.911
小児科以外の医師数[人(人口千対)]	1.000 (0.998-1.003)	0.850

図 1. 市区町村毎の第 1 期麻しんワクチン接種率



全国自治体の予防接種事業の実態調査(中間報告)

原めぐみ	(佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野)
町田征己	(東京医科大学 公衆衛生学分野 大学病院感染制御部)
的野多加志	(佐賀大学医学部附属病院 感染制御部)
福島若葉	(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学教室)

【研究要旨】

【背景と目的】予防接種事業は基礎自治体の裁量によるため、推奨方法や接種率に差が生じる可能性がある。全国の自治体における各種予防接種に関する住民への情報提供や啓発活動、接種勧奨に関する方法やその実施状況、接種記録の作成状況、接種率の推計状況などの実態を明らかにする。【対象】全国の1,741市町村【方法】2024年10月21日に、自治体の予防接種担当宛に、A4・15ページ、12問からなる調査用紙を送付し回答を依頼した。未返答の市町村には督促ハガキを1回、12月2日に発送した。【結果】777市町村より回答を得た(44.6%)。都道府県別の回答率は、16.7%(徳島県)から71.4%(山形県)とばらつきがあった。現在、調査票の内容確認及び入力作業を実施している。【考察】返信率は都道府県ごとにばらつきがあり、督促をすることで若干向上したが、半数には達しなかった。返答の有無によって、予防接種事業の取り組み度合いに差があるのかについての検討が必要である。

A. 研究目的

日本の予防接種制度は、国民の健康を保護し、感染症の拡大を防ぐための重要である。定期接種や任意接種を含むさまざまなワクチン接種が行われているが、予防接種率は、市町村間で差がみられることが報告されている^{1,2}。予防接種率に影響を及ぼす要因として、予防接種に関する住民への情報提供や啓発活動、接種勧奨に関する方法やその実施状況、接種記録の作成状況や、実際の接種率の推計状況、ならびに、接種助成の状況などが考えられるが、全国的な実態把握は十分とは言えない。また、2024年度はHPVワクチンのキャッチアップ接種の最終年度となっているが、接種勧奨の方法や接種状況については、一部の都市での調査³があるのみで、全国の自治体での実態は十分に把握できていない。これらの情報は、予防接種の普及及び予防接種事業の最適化に向けた課題解決のための重要な情報であり、将来的な予防接種政策の改善のための基礎資料となりうる。

本研究は、全国の自治体における各種予防接種

に関する住民への情報提供や啓発活動、接種勧奨に関する方法やその実施状況、接種記録の作成状況や、実際の接種率の推計状況などの実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2024年10月21日に全国自治体1,741か所(指定都市20, 特別区23, 市772, 町743, 村183)の予防接種担当部署あてに、依頼状を添えて、A4・15ページ、12問からなる調査票への回答及び返送を依頼した。調査項目は、①基本特性:自治体情報(都道府県、市区町村、市区町村コード、部署)、②情報提供や広報活動:各種ワクチンの接種券・予診票の送付、個別案内、リーフレット、広報誌やホームページの掲載、ポスター掲示、メディア発信、講演会など、③未接種者への個別の再勧奨:各種ワクチンでの実施状況とその実施方法、④定期接種啓発活動の実施状況、⑤予防接種費用の助成の実施状況:各種ワクチンの助成の有無、内容、⑥任意接種に関する助成の

理由、⑦予防接種契約医療機関の状況:各種ワクチンの接種契約医療機関の件数や実施時間の把握状況、⑧予防接種台帳:作成状況、対象者、接種者の把握状況、接種率の算出状況、⑨HPV ワクチンキャッチアップ接種:月毎の接種数、接種理宇の算出状況、広域予防接種の実施状況、転入者に対する対応の状況、独自の資料の作成の有無である。

統計解析は、 χ^2 乗検定や logistic regression model を用いて実施する。

(倫理面への配慮)

本研究は、個人情報収集しないが、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得たのちに実施した(R6-27、令和6年9月5日承認)。

C. 研究結果

2024年10月21日に発送し11月15日を締め切りとした。669件(38.4%)の自治体から返信を得た。残りの1,072自治体に対し11月2日に督促状を送付したところ、2025年1月15日の締め切り日までに108自治体より返信を得た。最終的には合計777自治体(44.6%)より返信を得た。都道府県別の返信率は16.7%(徳島県)から71.4%(山形県)とばらつきがあった。現在、調査票の記入内容の確認のための電話調査や入力作業を実施中である。

D. 考察

全自治体を対象に郵送調査を行った。返信率44.6%は、過去の同様の調査と同程度であった。返信率は都道府県によってばらつきがあり、これが、各種予防接種の接種状況と関連するのには興味深いと考えられた。

E. 結論

全国自治体の予防接種事業の実態を郵送法で調査中である。

参考文献

- 1) 相崎扶友美、田宮菜奈子、岸本剛、古島大資、田中政宏、柏木聖代、金子道夫. 早期乳幼児期の麻疹ワクチン接種率に関連する因子—埼玉県70市町村の分析から. 厚生学の指標.2010; 57(15)17-25
- 2) 三家野土香、組橋英明、福田 滋、村上恭子、藤田哲、菅谷明則. おたふくかぜワクチンの公

費助成実態調査.臨床とウイルス.2022;50(4): 229-234

- 3) Watanabe Y, Ueda Y, Yagi A, Ikeda S, Oka E, Kakuda M, Nakagawa S, Hiramatsu K, Kobayashi E, Kimura T, Kimura T. Disparities among Japanese municipalities in recommendations for routine and catch-up HPV vaccinations. Cancer Science. 2023; 114(5): 2139-2144

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. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

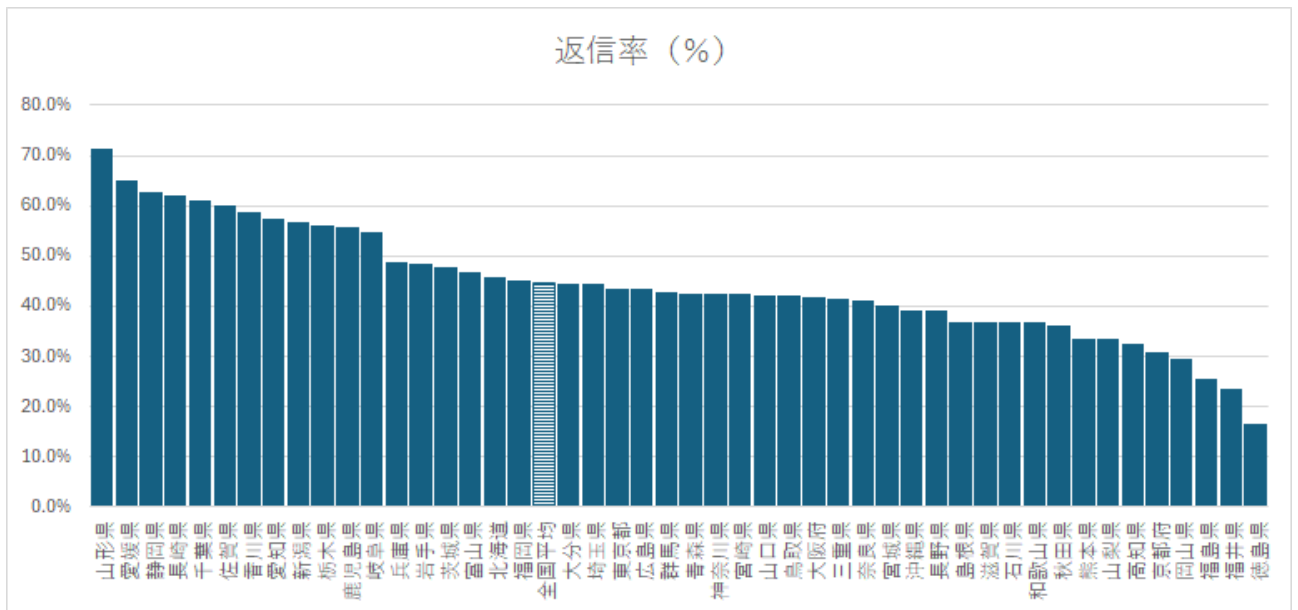


図1. 都道府県別返信率 (%)

【厚生労働省意向による特定研究】

2. ワクチン有効性分科会

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:2023/24 シーズン

小西絢子	(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
福島若葉	(大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
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)
藤岡雅司	(ふじおか小児科)
松下享	(松下こどもクリニック)
久保田恵巳	(くぼたこどもクリニック)
高崎好生	(高崎小児科医院)
進藤静生	(しんどう小児科)
清松由美	(きよまつ小児科医院)
廣井聡	(大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課)
中田恵子	(大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課)
伊藤一弥	(大阪公立大学大学院看護学研究科)
近藤亨子	(大阪公立大学医学部附属病院事務局)
加瀬哲男	(大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
大藤さとこ	(大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
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。2023/24 シーズンは、6 歳未満小児を対象にワクチン有効性研究を継続したので報告する。

大阪府内および福岡県内の小児科診療所 6 施設において、2023/24 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 6 歳未満の小児 513 人(男 264 人、女 249 人、平均年齢 2.8 歳)を対象とした。登録時に、2023/24 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を算出した。ワクチン有効率は、1 回接種で 71% (95%CI:14%-90%)、2 回接種で 69% (95%CI:31%-86%) であり、1 回目・2 回目接種ともに有意に発病リスクを低下させた。

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。インフルエンザ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、諸外国のプロトコルを参考に、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の多施設共同症例対照研究(test-negative design)を実施してきた。2013/14～2017/18シーズンの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, 2019/20シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児を対象を限定し、調査を継続した (9,10)。いずれのシーズンでも、ワクチン接種により発病リスクが約1/2に低下するという一定の見解が得られた。一方、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック発生後の2020/21, 2021/22シーズンは、インフルエンザの流行が認められず、調査を実施できない異例の状況となった。2022/23シーズンは3歳未満小児を対象に調査を再開したものの、例年と大きく異なる結果であった(11)。COVID-19 流行以降のインフルエンザワクチン有効性を改めて確認するため、今シーズンは対象を6歳未満小児に戻し、これまでと同じ手法で有効性研究を実施したので報告する。

B. 研究方法

デザインは多施設共同症例対照研究 (test-negative design) である。参加施設は、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所で、本研究への参加に同意が得られた6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、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2023/24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8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6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。

- 2023年10月1日の時点で、月齢6ヵ月未満 (生年月日: 2023年4月1日以降)
- インフルエンザワクチンの接種後、アナフィラキシーを呈した既往を有する者
- 今回のILIに対して、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている者
- 今回のILIが入院中に出現した者
- 乳児院や児童養護施設などの施設に入所中の者
- 大阪府外あるいは福岡県外に居住する者

本研究の source population (研究対象、すなわち症例と対照を生み出す集団) は、インフルエンザ流行期にILI症状で参加施設を受診した6歳未満小児である (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8シーズン (6-11) の調査に準ずる系統的手順で登録を行った。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6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。2023/24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、2023/24 シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/Victoria/4897/2022(IVR-238)(H1N1)pdm09, A/Darwin/9/2021(SAN-010)(H3N2), B/Austria/1359417/2021(BVR-26)(B/ビクトリア系統), B/Phuket/3073/2013(B/山形系統)であり、2022/23 シーズンから A(H1N1)pdm09 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、検査用スワブまたは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)で鼻汁検体を採取した。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、2023/24 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、 $(1-OR) \times 100$ (%) として算出した。

サンプルサイズの計算にあたり、2013/14～2017/18 シーズン(6 歳未満小児対象)の調査結果を参考に、以下のパラメーターを仮定した。①対象者全員に占める対照の割合 50%、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%とした場合(OR:0.7 と 0.5)、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、270 人(有効率 50%)から 1,000 人(有効率 30%)となった。

(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障した。本研究計画については、大阪市立(現:公

立)大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た(承認番号 2020-187)。

C. 研究結果

感染症発生動向調査のデータによると(12,13)、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、大阪府は 2023 年第 33 週(8 月 14 日～8 月 20 日)、福岡県は 2023 年第 27 週(7 月 3 日～7 月 9 日)であり、COVID-19 パンデミック以前のような冬期の流行ではなく、夏頃から流行が見られていた。本モニタリング調査は例年おおむね 1 月～3 月に実施していたこと、参加施設におけるインフルエンザ患者数の状況などを鑑み、大阪、福岡ともに 2024 年第 3 週(1 月 15 日～)から登録を開始し、2024 年第 10 週(～3 月 10 日)まで計 8 週間の登録を行った。

研究期間中の登録総数は 566 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 B(Vic)型が最多であった。これらの動向は、対象期間 8 週間における大阪府(14)あるいは福岡県(15)における病原体サーベイランス結果と一致していた。

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 18 人、登録基準を満たさない者 9 人、データ解析に使用する情報が欠損している者 26 人を除外した。最終解析対象は 513 人であり(男 264 人、女 249 人、平均年齢 2.8 歳)、症例(PCR 陽性)は 206 人、対照(PCR 陰性)は 307 人であった。症例の亜型・系統は、B(Vic)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、鼻汁、呼吸困難感、発症から受診までの期間は有意差を認めなかった。

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い項目は、年齢と、同胞あり、通園あり、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。対照は症例と比べて、過去 1 年間の医療機関の受診回数が多かった($P < 0.01$)。症例では、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種ありの割合が、対照と比べて有意に低かった($P < 0.01$)。

表 4 に検査確定インフルエンザに対するワクチン

接種の有効性を示す。2023/24 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(87% vs. 59%)、2 回接種した者の割合は対照で高かった(8% vs. 25%)。多変量解析の結果、1 回接種の調整 OR は 0.29 (95%CI: 0.10-0.86)、2 回接種の調整 OR は 0.31 (95%CI: 0.14-0.69)であり、1 回接種・2 回接種ともに有意差を認めた。ワクチン有効率は、1 回接種で 71% (95%CI: 14-90%)、2 回接種で 69% (95%CI: 31-86%)であった。

表 5 に検査確定インフルエンザに対するワクチンの有効性を、年齢層別(1~2 歳/3~5 歳)に検討した結果を示す。0 歳児は対象者数が少ないため(2 症例 13 対照)、解析から除外し、ワクチン接種量の違いを考慮して 2 歳と 3 歳の間で分類した。2 回接種の有効率は、1~2 歳で 65% (95%CI: -96-94%)、3~5 歳で 75% (95%CI: 1-94%)であり、3~5 歳で有意であった。

D. 考察

6 歳未満小児における 2023/24 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 71%、2 回接種で 69%であり、1 回接種・2 回接種のいずれにおいても有意な発病防止効果を認めた。症例における亜型・系統の内訳からみて、ほぼ B(Vic)に対する有効率と考えられる。2023/24 シーズンはワクチン株と流行株の抗原性の合致度は B(Vic)においておおむね良好であり、当該合致度を一定程度反映する結果となった。

本調査は、2013/14 シーズンから実施してきた有効性モニタリング調査と同じ手法を用いている。2020/21、2021/22 シーズンはインフルエンザの流行が認められず、調査を実施できなかったため、今回報告分で 9 シーズン目の調査になる。過去 8 シーズンのうち、2013/14-2017/18 シーズンは 6 歳未満小児を対象としており、2 回接種の有効率は 41-68%であった(6-8)。当該 5 シーズンでは、1~2 歳に限定したサブ解析も行っており、2 回接種の有効率は 55-80%であった(6-8)。また、3 歳未満小児を対象とした 2018/19、2019/20 シーズンの 2 回接種の有効率は 42%と 62%であった(9,10)。COVID-19 流行後、3 歳未満小児を対象に調査を再開した 2022/23 シーズンの 2 回接種の有効率は 2% (11)であり、例年と大きく異なる結果であったが、2022/23 シーズンはインフルエンザの流行規模が小さかったことに加え、医療機関への受診行動の変化など、COVID-19 の流行に起因する複数要因の関与が考えられた。以上より、今回の調

査結果は、2022/23 シーズンを除く過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられ、COVID-19 流行以降のインフルエンザワクチン有効性を改めて確認することができた。

一方、年齢別有効率の比較という点では、過去の調査結果とは異なる知見が得られた。本調査の 2 回接種の有効率は、3~5 歳で 75%であり、1~2 歳の有効率 65%と同程度であった。一方、我々の過去の報告では、2 回接種の有効率は、3~5 歳児で 13~54%であり、1~2 歳児の有効率(2022/23 シーズンを除くと 42~80%)よりも低かった。この理由として、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ためと考えられる。非接種者がすでにインフルエンザに対する免疫を有していると、非接種者と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。コロナ禍以前はインフルエンザの流行が毎年認められていたため、3~5 歳児では過去の罹患歴などの影響により、非接種児でも免疫を有する割合が高く、有効率を検出しにくかったと考えられる。一方、今回の調査では、過去 3 シーズンにインフルエンザの本格的な流行が認められなかったという背景から、例年であれば既存免疫を有する割合が高い 3~5 歳児において、非接種者における既存免疫が低下した可能性が考えられる。その結果、ワクチン有効率が高く検出され、既存免疫を有する割合が低い 1~2 歳と同様の結果となった可能性がある。

本研究の最大の長所は、登録時に生じうる選択バイアスを極力排除する工夫をしたことである。事前に定義した基準を満たす者に対して、担当医師が 1 日のある時点(例:午前診療の開始時)から「連続して協力を依頼し」「連続して登録する」という作業を、流行期間中に継続して行った。すなわち、「インフルエンザの確定診断が付きやすい者」に偏った対象者登録を回避することにより、対象者が source population を代表するよう配慮した。このような系統的な手順で登録しない場合、あるいは、実地臨床で蓄積されたいわゆる「既存情報(既存データ)」だけを用いる場合は、医師の判断で「体温が高い者」や「ワクチン非接種者」に対して検査を行う傾向が無意識に生じる可能性がある(16)。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(17)。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(18)。本研究では、その登録手順からみても、過去の調査シーズンと同様、系統的な登録が厳密に行われ、「参加施設を受診する6歳未満のILI患者」を代表する対象者を選定できたと考えている。本研究ではさらに、検査確定インフルエンザをPCR法で確認することにより、結果指標の誤分類を最小限にしたことも大きな長所である。

E. 結論

2023/24シーズンの検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は、1回接種で71%、2回接種で69%であり、1回接種・2回接種のいずれにおいても有意な発病防止効果を認めた。

参考文献

1. Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng PY, et al. Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccines in the United States During a Season With Circulation of All Three Vaccine Strains. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Oct 1;55(7):951-9.
2. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Mahmud SM, et al. Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013. *Eurosurveillance* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2024 Jan 7];18(5). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.05.20394-en>
3. Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, et al. 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. *Eurosurveillance* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2024 Jan 7];18(5). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.05.20390-en>
4. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013 Apr;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 Jun;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. 2017;pp 30-44.
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. 2018;pp 23-36.
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. 2019;pp 27-39.
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(再解析後の最終結果). 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. 2021;pp 27-35.

10. 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:2019/20 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. 2021;pp 36-45.
11. 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:2022/23 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・安全性と効果的適用に関する疫学研究 令和 5 年度総括・分担研究報告書. 2024;pp 113-122.
12. 厚生労働省 [Internet]. [cited 2025 Feb 1]. インフルエンザに関する報道発表資料 2023/2024 シーズン. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou01/houdou_00014.html
13. 厚生労働省 [Internet]. [cited 2025 Feb 1]. インフルエンザに関する報道発表資料 2022/2023 シーズン. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou01/houdou_00010.html
14. 大阪府感染症情報センター [Internet]. [cited 2025 Feb 1]. インフルエンザ検出状況(23/24 シーズン). Available from: https://www.iph.pref.osaka.jp/infection/influ/flu_23_24.html
15. 福岡県感染症情報 [Internet]. [cited 2025 Feb 1]. インフルエンザウイルス分離・検出報告数. Available from: https://www.fihes.pref.fukuoka.jp/~idsc_fukuoka/iasr01.html
16. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2017 Aug;35(36):4796-800.
17. Coleman LA, Kieke B, Irving S, Shay DK, Vandermause M, Lindstrom S, et al. 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 Jan;29(3):387-90.
18. 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 Sep 1;184(5):345-53.

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. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

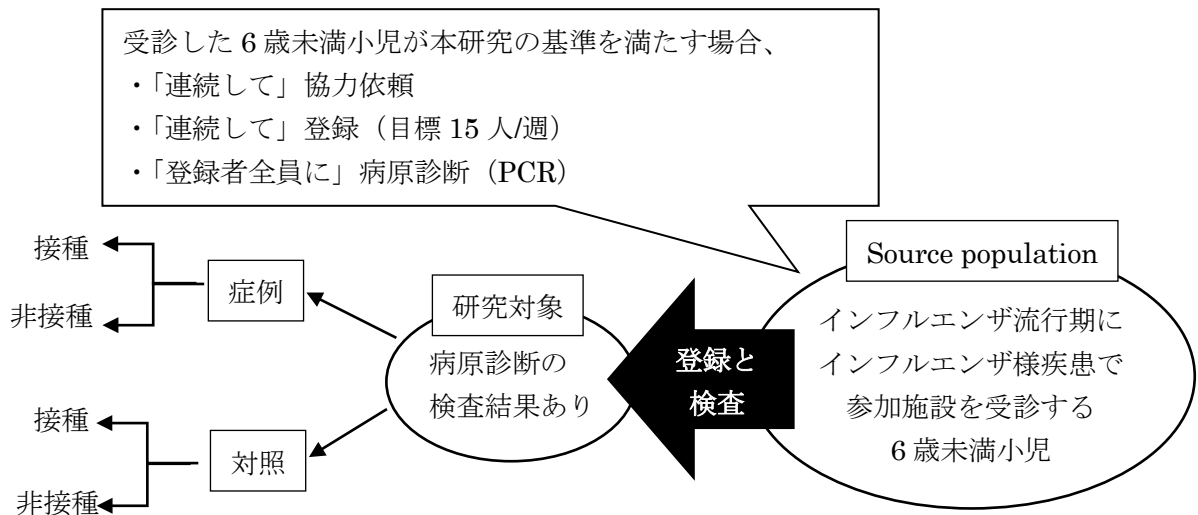


図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

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 6 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。

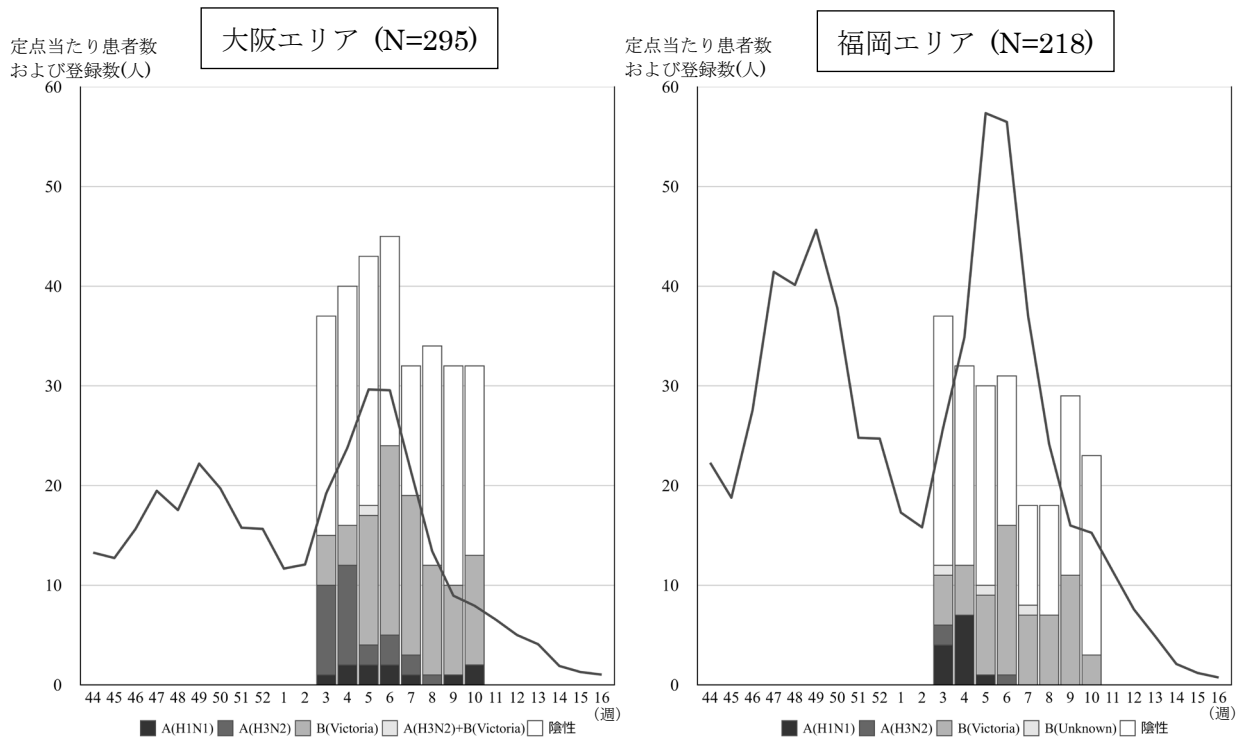


図 2. 大阪府と福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2023/24 シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と亜型・系統

	n (%)
陰性	N=307
陽性	N=206
A (H1N1)	23 (4)
A (H3N2)	30 (6)
B (Vic)	149 (29)
B (系統型不明)	3 (1)
A (H3N2)+ B (Vic)	1 (0)

表 2. 受診時の症状比較

	n(%)あるいは中央値[範囲]		P 値*
	症例 (n=206)	対照 (n=307)	
最高体温(°C)	39.2 [38.0-40.9]	38.9 [38.0-41.3]	<0.01
最高体温(°C)			
38.0-38.9°C	65 (32)	154 (50)	<0.01
≥39.0°C	141 (68)	153 (50)	
咳(あり)	158 (77)	234 (76)	0.57
咽頭痛(あり)	31 (15)	53 (17)	0.41
鼻汁(あり)	188 (91)	288 (94)	0.17
呼吸困難感(あり)	34 (17)	63 (21)	0.15
発症～受診(日)			
0-2 日	182 (88)	279 (91)	0.37
≥3 日	24 (12)	28 (9)	

*カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定

表 3. 特性比較

	n(%)あるいは中央値[範囲]		P 値*
	症例 (n=206)	対照 (n=307)	
男児	99 (48)	165 (54)	0.21
年齢(歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	<0.01
年齢			
6-11 カ月	2 (1)	13 (4)	<0.01
1 歳	27 (13)	95 (31)	
2 歳	28 (14)	67 (22)	
3 歳	47 (23)	50 (16)	
4 歳	53 (26)	54 (18)	
5 歳	49 (24)	28 (9)	
同胞(あり)	167 (81)	211 (69)	<0.01
通園(あり)	185 (90)	246 (80)	<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)	55 (27)	14 (5)	<0.01
基礎疾患**による通院(あり)	18 (9)	27 (9)	0.98
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	110 (53)	96 (31)	<0.01
5-9 回	64 (31)	103 (34)	
≥10 回	32 (16)	108 (35)	
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種(あり)	35 (17)	92 (30)	<0.01
昨シーズンの医師診断インフルエンザ(あり)	19 (9)	38 (12)	0.27

*カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定

**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. 2023/24 シーズンのワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		P 値*	OR** (95% CI)	
	症例 (N=206)	対照 (N=307)		Crude	Adjusted***
0 回	180 (87)	182 (59)	<0.01	1	1
1 回	9 (4)	47 (15)		0.27 (0.11-0.62)	0.29 (0.10-0.86)
2 回	17 (8)	78 (25)		0.22 (0.12-0.41)	0.31 (0.14-0.69)
				Trend P: <0.01	Trend P: <0.01

*カイ 2 乗検定

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

***調整変数：性、年齢(0-2/3-5 歳)、発症～受診の日数 (0-2/≥3 日)、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去 1 年間の医療機関受診回数 (0-4/5-9/≥10 回)、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

表 5. 2023/24 シーズンのワクチン接種のオッズ比、年齢層別

接種回数	調整 OR* (95% CI)	
	1-2 歳 (N=217)	3-5 歳 (N=281)
0 回	1	1
1 回	0.44 (0.04-4.55)	0.12 (0.02-0.65)
2 回	0.35 (0.06-1.96)	0.25 (0.06-0.99)
	Trend P: <0.01	Trend P: <0.01

0 歳は人数が少なく(2 症例 13 対照)、解析対象から除外。結果指標は全インフルエンザ陽性。

*条件付きロジスティック回帰モデル。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

0～1 歳児の急性発熱性呼吸器感染症の予防に関する疫学調査

大藤さとこ、松浦知香、福島若葉	(大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
近藤亨子	(大阪公立大学医学部附属病院事務局)
伊東宏明、大川帆波、戸田壮一郎	(亀田総合病院小児科)
田中敏博	(JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科)
久保田恵巳	(くぼたこどもクリニック)
進藤静生	(しんどう小児科医院)
太田裕子	(おおたゆうこ小児科)
原めぐみ	(佐賀医科大学医学部社会医学講座予防医学分野)

【研究要旨】

0～1 歳児はインフルエンザ等の呼吸器感染症に罹患すると入院のリスクが高く、ワクチンによる疾病予防が一層重要である。そこで、本研究では、急性発熱性呼吸器感染症(AFRI:Acute febrile respiratory infection)の症状を呈して外来受診した0～1 歳児を対象とした症例対照研究(Test-negative design)により、0～1 歳児のインフルエンザ・新型コロナウイルス・RS ウイルス感染に対する児自身のワクチン等接種と母の妊娠中のワクチン接種の効果を検討する。2024/25～2026/27シーズンの1月～3月に、AFRI症状「37.8℃以上の発熱 and/or 呼吸困難感(息苦しさ)」で協力医療機関を受診した0～1歳児を対象とする。対象者の背景因子およびワクチン等接種に関する情報は、来院時に保護者記入用調査票により収集する。また、対象者の鼻咽頭ぬぐい液(または鼻汁検体)を採取して、迅速診断検査を実施し、当該ウイルス陽性を「症例」、当該ウイルス陰性を「対照」として解析を行う。解析では、条件付き多重ロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン等接種の当該ウイルス感染症に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出する。

2024年11月に大阪公立大学医学系研究等審査委員会の承認を得て、2025年1月に研究を開始した。2024/25シーズンの情報を基にサンプルサイズを検討し、必要に応じて、2025/26～2026/27シーズンに協力医療機関を拡大して検討を進める予定である。

A. 研究目的

0～1 歳児はインフルエンザ等の呼吸器感染症に罹患すると入院のリスクが高く、ワクチンによる疾病予防が一層重要である。加えて、0 歳児では、妊婦へのワクチン接種による母子免疫として、児への移行抗体による感染症予防効果が期待される。

現在、日本では、妊婦へのワクチン接種として、インフルエンザワクチン・新型コロナウイルスワクチン・RSウイルスワクチンが利用可能である。また、児へのワクチン接種については、生後6ヵ月以上児へのインフルエンザワクチン・新型コロナウイルスワクチン、出生児へ

のRSウイルス抗体製剤が利用可能である。しかし、いずれも任意接種であるため、その接種率は低い。ワクチンや抗体製剤が健全に普及していくためには、これらのワクチンや抗体製剤の予防効果についてのリアルワールドデータが必要である。

そこで、本研究では、急性発熱性呼吸器感染症(AFRI:Acute febrile respiratory infection)の症状を呈して外来受診した0～1 歳児を対象とした症例対照研究(Test-negative design)により、0～1 歳児のインフルエンザ・新型コロナウイルス・RS ウイルス感染に対する児自身のワクチン等接種と母の妊娠中のワク

チン接種の効果を検討する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

千葉、静岡、大阪、福岡、佐賀の5小児科医療機関の協力を得て、多機関共同・前向き症例対照研究 (Test-negative design) の手法により実施する。

2. 対象者

2024/25～2026/27シーズンの1月～3月を研究期間とし、研究期間中に AFRI 症状で協力医療機関を受診した 0～1歳児を対象とする。AFRI 症状の定義は「37.8℃以上の発熱 and/or 呼吸困難感(息苦しさ)」とし、37.8℃以上の発熱出現後 7 日以内に受診したものを対象とする。除外基準は、①今回の AFRI 症状について既にインフルエンザ・新型コロナ・RS ウイルスと診断されているもの、②今回の AFRI 症状が入院中に出現したもの、③施設に入所中のもの、④医師が不適当と判断したもの、とした。

来院時に対象者の代諾者(保護者)に研究内容に関する説明を行い、文書同意を取得する。

なお、偏りない登録を担保するため、本研究の登録曜日・時間帯を各医療機関内で設定し、同時間帯に適格基準を満たすものが受診した場合は、目標登録人数(10 人/週)に達するまで全員に連続して協力依頼を行うこととした。

3. 情報収集と病原診断

同意を得た対象者から、保護者記入用調査票により以下の情報を収集する。

- ①誕生月(月齢)、通園、出生体重、出生時の母親の年齢・妊娠週数、母乳栄養
- ②基礎疾患による通院、入院歴
- ③インフルエンザ・新型コロナウイルス・RS ウイルス既往歴
- ④ワクチン接種歴および接種日、RS ウイルス抗体製剤の投与歴および投与日
- ⑤同居家族数、同胞数、および同居家族の罹患歴
- ⑥母の妊娠中のワクチン接種歴および接種時期

児のワクチン接種日および抗体製剤の投与日は、母子手帳を確認して転記するように依頼する。来院時に母子手帳を持参していない場合で、院内の診療記録により接種日が分かる場合は、医療者による補完を行う。他院で接種をしている場合は、ワクチン接種日・抗体製剤投与日を自宅にある母子手帳で確認

し、別途手渡しする接種日等記録用紙に記入して、事務局に郵送するように依頼した。

また、対象者の鼻咽頭ぬぐい液(または鼻汁検体)を採取して、イムノアロー® SARS-CoV-2&FluA/B&RSV を用いて、迅速診断検査を実施する。迅速診断検査結果(陰性、インフルエンザ A 型、インフルエンザ B 型、新型コロナウイルス、RS ウイルス)や点滴、入院加療の有無については、医療者が調査票の該当欄に記入することにより情報収集を行った。

4. 解析

迅速診断検査の結果に基づき、当該ウイルス陽性を「症例」、当該ウイルス陰性を「対照」として解析を行う。症例と対照の特性比較は、X 二乗検定(カテゴリー変数)、Wilcoxon 順位和検定(連続変数)により行う。

条件付き多重ロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン等接種の当該ウイルス感染症に対するオッズ比(OR)および 95%信頼区間(CI)を算出する。施設、登録週、発熱レベルを層化変数とし、性、年齢、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、当該ウイルス感染症の既往、母乳栄養、を調整変数として考慮する予定である。(倫理面への配慮)

本研究の実施について、共同研究機関の外来にポスターを掲示することに加えて、対象者の代諾者(保護者)に説明を行い、文書同意を取得する。

本研究は、大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会(承認番号 2024-135、新規申請承認日 2024 年 11 月 19 日、変更申請承認日 2024 年 11 月 26 日)の承認を得た。

C. 研究結果

2024 年 9 月に、研究計画および調査書式について研究者内で検討会議を行い、計画案のブラッシュアップを行った。2024 年 11 月に大阪公立大学医学系研究等審査委員会の承認を得て、2025 年 1 月に研究を開始した。2025 年 2 月 10 日現在、141 人の登録を得た。

D. 考察

日本における 2024/25シーズンのインフルエンザ、RS ウイルス、新型コロナウイルスの流行状況を図1に示した¹⁾。インフルエンザは 2024 年 12 月にピークを示し、本研究を開始した 1 月はピークを過ぎた時期に

あたる。またRSウイルス、新型コロナウイルスに関しては、1月第1週の定点当たり報告数はそれぞれ0.17、5.32であり、未だ流行開始には至っていない。今後の流行状況を鑑みながら、2025/26シーズンおよび2026/27シーズンの研究期間を考慮する必要があるかもしれない。

0～1歳児の冬季における急性発熱性呼吸器感染症について、病原体の分布を正確に示すためには、症状を呈した対象者全例に対する積極的な検査が必要である。そこで、本研究では、インフルエンザ、RSウイルス、新型コロナウイルスを同時に検査できる診断キットを用いて、対象者全例に対する検査を実施し検討を進めている。

現在のところ、0～1歳児のワクチン接種状況やRSウイルス抗体製剤の投与状況についての情報は限られている。また、妊婦のワクチン接種率についても情報が少ない。特にRSウイルスワクチンは認可された初めてのシーズンであるため、妊婦のRSウイルスワクチン接種率についての実態を把握する必要がある。

現在実施中の2024/25シーズン調査の結果により、AFRI症状を呈した0～1歳児における病原体の分布、児のワクチン等接種率、妊婦のワクチン接種率を明らかにして、これらの情報を基にサンプルサイズを検討し、必要に応じて、2025/26～2026/27シーズンに協力医療機関を拡大して検討を進める予定である。

E. 結論

0～1歳児の急性発熱性呼吸器感染症について、

インフルエンザ・新型コロナ・RSウイルスを対象として、児自身のワクチン接種等接種と母の妊娠中のワクチン接種の効果を検討するため、多機関共同症例対照研究(Test-negative design)を実施中である。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所. IDWR速報データ(2024年第48週～2025年第3週).
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/data.html>

F. 健康危険情報

なし

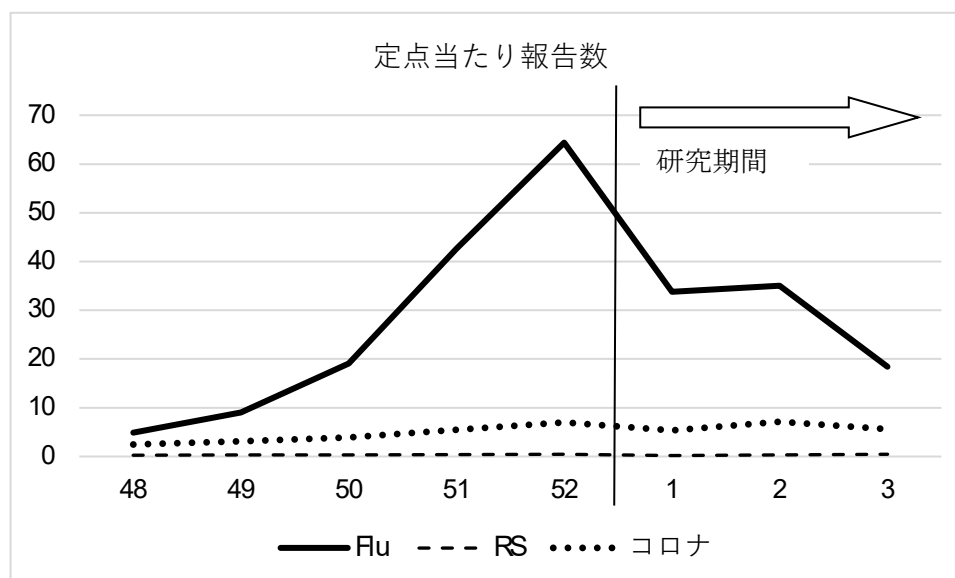
G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. インフルエンザ、RSウイルス、新型コロナウイルスの流行状況(2024/25シーズン)



国立感染症研究所. IDWR速報データ(2024年第48週～2025年第3週)より作成

ワクチン接種台帳とレセプトデータの紐づけによる target trial emulation を用いた 高齢者におけるインフルエンザワクチン有効性の推定、2017/18 シーズン

笠松亜由、八幡裕一郎

(国立感染症研究所)

福島若葉

(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

神谷元

(三重大学大学院医学系研究科 公衆衛生・産業医学・実地疫学)

【研究要旨】

【背景と目的】リアルワールドデータを用いたワクチン有効率(VE)推定は、残存交絡やバイアスの影響を受けやすいが、target trial emulation により無作為化試験に近い効果推定が可能な場合がある。本研究では、自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用し、target trial emulation により、インフルエンザワクチン(SIV)の VE を推定することを目的とした。【対象】A 市における 2017 年 10 月～2018 年 1 月の 65 歳以上の国民健康保険及び後期高齢者医療制度加入者、【方法】target trial を明確にした上で、SIV 接種とインフルエンザに関連すると考えられる複数因子に基づき SIV 接種群と非接種群に対象者を 1:1 に正確マッチングした。基準日を接種日またはマッチ日から 14 日後とし、2018 年 4 月 30 日まで追跡し、Cox 比例ハザードモデルにより医療機関を受診したインフルエンザに対する VE を推定した。【結果】96,161 名が組入れられ、接種群と非接種群各 8,109 名がマッチした。ICD-10 コードで定義されたインフルエンザに対する VE は基準日から追跡した場合は 6.6% (-8.4%～19.6%)、基準日から 14 日目以降から追跡した場合は 8.3% (-6.7%～21.1%)であった。【考察】2017/18 シーズンの抽出済み行政データを用いた target trial emulation では、有意な SIV の VE は認められなかった。今後はこれらの新たに抽出したデータを含めた再解析を行っていく必要がある。

A. 研究目的

観察データを用いたワクチン有効率(VE)推定は、残存交絡やバイアスの影響を受けやすい^{1,2}。Target trial emulation とは、観察研究のデータを用いて理想的なランダム化比較試験(RCT)を模倣する方法論^{3,4}で、近年VE評価にも用いられつつある。我々はA市の保険者データとワクチン接種台帳を用い、インフルエンザワクチン接種状況を時間依存性変数として扱う一般的なコホートデザインでVE推定を試みたところ、主に受診行動のバイアスの影響によるVEの過小評価が疑われた¹。今回、target trial emulation によりインフルエンザワクチンのVE推定を試みた。

B. 研究方法

自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用し、target trial emulation を用いたコホート研究でインフルエンザワクチン(SIV)のVEを推定した。対象者は2017年10月～2018年1月における65歳以上の国民健康保険及び後期高齢者医療制度加入者で、過去1年間継続して加入し、2017年6～9月にインフルエンザの傷病名がなく、長期療養施設に入居していない者とした。日付、年齢、性別、居住地区、課税状況、世帯人数、基礎疾患、要介護度、過去3年間のインフルエンザの診断回数・検査回数・SIV接種回数に基づき、同期間のSIV接種状況に応じて接種群と非接種群で1:1に正確マッチングした。感度分析として、SIV接種後14日未満のSIVのnull effect、negative control(2017年6～9月の急性呼吸器感染、2017年10月～2018年1月の事故や外傷)の発生を両群で比較した。

基準日を接種日またはマッチ日から 14 日後とした。アウトカムは ICD-10 コードに基づくインフルエンザとした。基準日からアウトカム発生又は追跡不能又は 2018 年 4 月 30 日のいずれか早い日まで追跡し、Cox 比例ハザードモデルにより医療機関を受診したインフルエンザに対する VE を推定した。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において審議され、法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究に該当するため、倫理審査非該当と判定された(受付番号 1342)。

C. 研究結果

96,161 名が組み入れられ、接種群と非接種群各 8,109 名が 1:1 にマッチした。両群のベースラインにおける背景因子の標準化平均差はいずれも 0.1 未満であった。

感度分析として SIV の null effect を確認したところ、非接種群に対する接種群の追跡開始後 14 日未満のインフルエンザ診断 HR は 3.0 (95%CI: 0.8~11.1)であった。また、非接種群に対する接種群の negative control の発生を確認したところ、夏季急性呼吸器感染の OR は 1.4 (1.3~1.5)、インフルエンザシーズン中の事故・外傷の HR は 1.2 (1.0~1.4)であった。

最後に、ICD-10 コードで定義されたインフルエンザに対する VE は基準日から追跡した場合は 6.6% (-8.4%~19.6%)、基準日から 14 日目以降から追跡した場合は 8.3%(-6.7%~21.1%)であった。

D. 考察

現時点で保有するデータを用いて暫定的に実施した target trial emulation では、2017/18 シーズンのインフルエンザワクチンの有意な予防効果は認められなかった。また、感度分析では、明らかな頑健性は示されなかった。このことから、マッチングを行ったにもかかわらず、依然として未測定交絡因子や受診行動等のバイアス(≒両群が等しく追跡されない)の影響を排除できていない可能性が考えられた。本年度は昨年度までに抽出済みのデータのみを用いて解析を行ったが、解析対象集団のベースラインでの受診行動に関する性質や重症度などを両群で揃えるため、今年度受診頻度や検査実施状況、抗ウイルス薬処方情報などに関するデータ抽出を追加で行った。今後はこれらの新たに抽出したデータを含めた再解析を行っていく必要がある。更に、受診行動によるバイアスに対処する上で test negative design が有用であることが知られており、target trial emulation 以

外の研究デザインも必要に応じて次年度以降考慮していく。

E. 結論

2017/18 シーズンの抽出済みの行政データを用いた target trial emulation では、有意な SIV の VE は認められなかった。

参考文献

- 1) Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):337-44.
- 2) Matthews AA, Danaei G, Islam N, Kurth T. Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies. *BMJ.* 2022;378:e071108.
- 3) Hubbard RA, Gatsonis CA, Hogan JW, Hunter DJ, Normand S-LT, Troxel AB. “Target Trial Emulation” for Observational Studies – Potential and Pitfalls. *N Engl J Med.* 2024.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Kasamatsu A, Yahata Y, Fukushima W, et al. Estimating influenza vaccine effectiveness among older adults using an integrated administrative database and the implications of potential bias: A population-based cohort study in Japan. *Vaccine.* 2024;42(26):126488.
2. 学会発表
 - 1) なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

带状疱疹ワクチン接種の有効性に関する疫学調査

大藤さとこ、松浦知香、加瀬哲男、福島若葉
外山望
近藤亨子

(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
(外山皮膚科)
(大阪公立大学医学部附属病院事務局)

【研究要旨】

日本では、2016年に50歳以上の人への弱毒生ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」)の1回接種、2020年に組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス)の2回接種が利用可能となったが、任意接種のためその接種率は低い。そこで、本研究では、市販後の带状疱疹ワクチン接種に関する発症予防効果を検討する。

宮崎県の皮膚科医療機関で構築していた4種のデータベースを用いて、後ろ向きコホート研究の手法により実施する。「①問診者データベース」は外来受診者を対象とした带状疱疹の認知に関する問診に基づいており、問診時年齢、性別、問診日、带状疱疹既往などの情報を含む。また、各ワクチン接種者のデータベース「②ビケンデータベース」「③シングリックスデータベース」には接種時年齢、性別、接種日、带状疱疹既往など、带状疱疹で外来受診した患者に関する「④带状疱疹データベース」では罹患年齢、性別、罹患年月、罹患部位などの情報を含む。2024年8月までの受診者に関するこれらデータベースをカルテ番号で連結して、各ワクチン接種の带状疱疹罹患に対する予防効果を検討する。接種者は、「②ビケンデータベース」「③シングリックスデータベース」から抽出し、非接種者は、「①問診者データベース」から、各接種者に対して接種日の前後3カ月以内に外来受診した患者のうち、性別・年齢(5歳階級)が合致する患者1人を抽出した。解析では、条件付きロジスティック回帰モデルによりワクチン接種の带状疱疹罹患に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。ワクチン有効率は $(1-OR) \times 100(\%)$ で算出した。

2020年から2023年12月までにシングリックスの接種を受けた612人について、年齢、性別、接種日/問診日が対応する非接種者612人を選定した。接種後/問診後の带状疱疹罹患を、接種者2人(0.3%)、非接種者13人(2%)に認めた($P < 0.01$)。シングリックス接種の带状疱疹罹患に対する調整OR(95%CI)は0.16(0.04-0.69)であり、ワクチン有効率は84%であった。

同様の方法により、ビケン接種の带状疱疹罹患に対する有効性も検討中である。

A. 研究目的

50歳以降になると带状疱疹を発症するリスクが高くなり、その罹患率は10.9/千人年に達する(1, 2)。また、带状疱疹は罹患後の後遺症として带状疱疹後神経痛のリスクがあり、それによってQOLに大きな影響を及ぼす。带状疱疹患者の約20%が带状疱疹後神経痛を発症するが、高齢になるほどそのリスクが高くなる(2, 3)。また、世界全体の動向として、带状疱疹の罹患率が年々上昇しているとの報告もあり(4)、その対策は重要である。

日本では、带状疱疹の予防として、2016年に50歳以上の人への弱毒生ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」)の1回接種、2020年に組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス)の2回接種が認可され、利用可能である。しかし、任意接種であるため、その接種率は低い(5)。予防接種の健全な普及のためには、実臨床の現場でのワクチン有効性に関する情報が必要である。

そこで、本研究では、市販後の带状疱疹ワクチン接種に関するリアルワールドでの予防効果を検討す

ることを目的とした。

B. 研究方法

1. データベース

外山皮膚科では、日常診療の一環として、受診患者に対して、帯状疱疹の認知に関する問診を行っており、「①問診者データベース」として管理している。この「①問診者データベース」には、2019年2月から2024年8月までに8293人がリストされており、以下の情報を格納している。

「①問診者データベース」:カルテ番号、問診日、年齢、性別、帯状疱疹既往、既往年齢、罹患部位など

この問診時に、ワクチンに興味を示した人には、ワクチン接種に関する説明を行い、希望者に接種を行っている。2024年8月までに外山皮膚科で接種を受けた人は、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」1792人、組換え帯状疱疹ワクチン(シングリックス)755人であり、それぞれの接種者について別々のデータベースで管理している。各接種者データベースで格納している情報は以下のとおりである。

「②ビケンデータベース」:カルテ番号、接種日、接種年齢、性別、帯状疱疹既往、既往年齢など

「③シングリックスデータベース」:カルテ番号、接種日、接種年齢、性別、帯状疱疹既往、既往年齢など

また、2014年から2024年8月の期間に、外山皮膚科で帯状疱疹の診断を受けた人のデータベースも構築し、以下の情報を格納している。

「④帯状疱疹データベース」:カルテ番号、罹患年齢、性別、発症年月、罹患部位

2. 研究デザイン

2024年8月までの受診者に関するこれら4つのデータベースを「カルテ番号」で連結して、後ろ向きコホート研究により帯状疱疹ワクチン接種の帯状疱疹罹患に対する予防効果を検討する。

3. 対象者

2019年以降に外山皮膚科を外来受診した患者を母集団とする。このうち、接種者は「②ビケンデータベース」と「③シングリックスデータベース」に格納されている患者とした。非接種者は、ビケン、シングリックスそれぞれの接種者に対して、1:1でマッチングを行い、「①問診者データベース」から選定した。マッチング因子は、年齢(5歳階級)、性別、接種日/問診日(±3ヵ月)、とした。接種者と非接種者の追跡期間を合わ

せるため、非接種者の問診日が、接種者の接種日の前後3ヵ月以内である者を、当該接種者に対応する非接種者として選定することとした。なお、接種者と非接種者の選定は、対象者のアウトカム発症状況を知らない研究者が独立して実施した。

4. 帯状疱疹の罹患の追跡

接種者の接種日、非接種者の問診日を追跡開始時点(ベースライン)として、2024年8月までの追跡期間中に「④帯状疱疹データベース」の記録がある場合を、帯状疱疹の罹患ありとみなした。なお、ベースラインとする接種日/問診日より以前に「④帯状疱疹データベース」の記録がある場合は、ベースライン時点で帯状疱疹の既往ありと考えた。帯状疱疹の既往は、「①問診者データベース」「②ビケンデータベース」「③シングリックスデータベース」のそれぞれに格納されていた帯状疱疹既往の情報により補完した。

追跡期間は、接種月/問診月(ベースライン)から帯状疱疹の罹患月(罹患患者)あるいは2024年8月(非罹患患者)とした。ベースライン月と追跡終了月が同じ場合は0.5ヵ月間の追跡とした。

5. 解析

接種者と非接種者の特性比較は、X二乗検定(カテゴリー変数)、Wilcoxon順位和検定(連続変数)により行った。

接種者と非接種者で、接種日/問診日以降の帯状疱疹罹患割合をX二乗検定により比較した。また、条件付きロジスティック回帰モデルにより、ワクチン接種の帯状疱疹罹患に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。また、追跡期間を考慮した比例ハザードモデルによる検討も行った。比例ハザードモデルでは、ワクチン接種の帯状疱疹罹患に対するハザード比(HR)および95%CIを算出した。ワクチン有効率(VE)は $(1-OR) \times 100(\%)$ あるいは $(1-HR) \times 100(\%)$ により算出した。これらの解析について、全対象者での検討に加えて、50歳以上、65歳以上、70歳以上の年齢層に限定した解析も行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施について、共同研究機関の外来にポスターを掲示することにより、情報公開+オプトアウトを行った。

当研究は、大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会(承認番号 2024-090、承認日 2024年8月9

日)の承認を得た。

C. 研究結果

外山皮膚科における各ワクチンの接種状況を、年別にまとめた(図1)。2020年までは毎年500人前後にビケンワクチンの接種が実施されていたが、シングリックスが承認された2020年以降は、年々、シングリックスの接種者数が増加し、2023年には接種者の約9割がシングリックス接種を受けていた。

はじめに、シングリックスの有効性を検討するため、2020年から2023年12月までにシングリックスの接種を受けていた612人について、年齢、性別、接種日/問診日が対応する非接種者612人を選定した。接種者と非接種者の特性比較を表1に示す。マッチング因子とした年齢、性別、接種日/問診日から算出した追跡期間は2群で同様であった。しかし、帯状疱疹の既往を有した者は、接種者の方が有意に多かった(16% vs 12%, $P=0.048$)。また、シングリックスの接種以前にビケンワクチンを接種していた者は、106人(17%)であった。

シングリックス接種者では、追跡期間中の帯状疱疹発症を0.3%に認め、非接種者の2%に比べて、有意に発症割合が低かった(表2)。非接種者に比べた接種者のOR(95%CI)は、単変量解析で0.15

(0.04-0.68)、帯状疱疹既往で調整したORは0.16

(0.04-0.69)であり、ワクチン有効率は84%であった。年齢別で検討したところ、50歳以上での有効率は84%、65歳以上で91%、70歳以上で90%といずれも有意なワクチン予防効果を示した。

追跡期間を考慮した比例ハザードモデルによる検討でも同様の結果であった(表3)。非接種者に比べた接種者のHR(95%CI)は、単変量解析で0.15(0.03-0.68)、年齢・性別・帯状疱疹既往で調整したHRは0.15(0.03-0.66)であり、ワクチン有効率は85%であった。年齢別の有効率は、50歳以上で85%、65歳以上で91%、70歳以上で91%といずれも有意なワクチン予防効果を示した。

シングリックス接種以前にビケンワクチンを接種していた106ペアを除外すると、シングリックス接種による帯状疱疹の発症予防効果はより顕著となった(表4、表5)。全体での有効率は92%、50歳以上で92%、65歳以上で91%、70歳以上で90%であった。

D. 考察

シングリックスの治験では、ワクチン接種者7344人、

非接種者7415人を平均3.2年追跡し、接種者の0.1%、非接種者の2.8%が、追跡期間中に帯状疱疹を発症し、帯状疱疹に対する有効率が97%(50歳以上)、98%(70歳以上)と報告されている(6)。本研究は市販後のリアルワールドデータに基づくものであるが、中央値1.7年間での追跡期間中の発症割合(接種者0.3%、非接種者2%)およびその有効率(84%)は治験データに匹敵するものと考えられた。本研究で治験データと比べて、若干有効率が低く検出された要因として、帯状疱疹発症は医師診断に基づいており、治験で実施されていたような全例でのPCR検査を行っていない点が考えられる。なお、市販後の観察研究として米国で実施された医療保険データを利用した検討では、帯状疱疹発症はICD-10コードでの診断名に基づいており(7-10)、これらの結果を統合したメタアナリシスでのワクチン有効率は79%と報告されていた(11)。本研究ではPCR診断には寄らないものの、これらの医療保険データに基づく観察研究よりも高い有効率が検出できた要因としては、帯状疱疹の発症が皮膚科専門医による診断に基づいているためアウトカムの誤分類が最小限となっていることが考えられる。

しかし、本研究には、以下の限界点がある。1点目として、院内で診療目的に作成していた既存のデータベースを用いた検討であるため、データベース内に格納されていない項目については考慮できていない。例えば、帯状疱疹後疼痛などの後遺症に関する有効性や免疫抑制剤治療のワクチン有効率への影響などは本研究で示すことはできなかった。2点目として、非接種者の中にはその後他院で接種した者が含まれているかもしれない。また、本研究の対象者の中には、帯状疱疹が軽症であったために医療機関を受診しなかったもの、あるいは帯状疱疹を発症した際に別の医療機関を受診したものがいるかもしれない。ただし、これらの曝露要因および結果指標の誤分類は、結果の過小評価に導くため、本研究結果の妥当性には影響しないと考えている。

E. 結論

組換え帯状疱疹ワクチン(シングリックス)接種者では、非接種者と比べて、帯状疱疹罹患に対する高い有効率を認めた。

参考文献

1) Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki

- Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol.* 2009; 81: 2053-8.
- 2) Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, et al. Incidences of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults aged 50 years and older from a community-based prospective cohort study: The SHEZ study. *J Epidemiol* 2015, 25, 617-625.
 - 3) Sato K, Adachi K, Nakamura H, et al. Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults 60 years of age or older: Results from an observational, prospective, physician practice-based cohort study. *J Dermatol.* 2017; 44: 414-22.
 - 4) Jiang Y, Luo Y, Xiao X, et al. Global, regional, and national burdens of vaccine-preventable infectious diseases with high incidence among middle-aged and older adults aged 55-89 years from 1990 to 2021: Results from the global burden of disease study 2021. *Vaccine.* 2025; 49: 126786.
 - 5) Machida M, Fukushima S, Saitoh A, et al. Uptake among four indicated vaccines by adults aged 65 years and older in Japan, 2023. *Vaccine* 2024; 42: 125985.
 - 6) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-96.
 - 7) Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, et al. Effectiveness of recombinant zoster vaccine against herpes zoster in a real-world setting. *Ann Intern Med.* 2024; 177: 189-195.
 - 8) Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant zoster vaccine (Shingrix): real-world effectiveness in the first 2 years post-licensure. *Clin Infect Dis.* 2021; 73: 941-948.
 - 9) Sun Y, Jackson K, Dalmon CA, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine.* 2021; 39: 3974-3982.
 - 10) Sun Y, Kim E, Kong CL, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021; 73: 949-956.
 - 11) Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, et al. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2022; 3: e263-e275.
- F. 健康危険情報**
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
 - 1) 大藤さとこ、福島若葉：日本における組換え带状疱疹ワクチン接種の有効性：後ろ向きコホート研究、第 35 回日本疫学会学術総会.高知、2025.2.14
- H. 知的所有権の取得状況**
1. 特許の取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図1. 外山皮膚科におけるワクチン接種の年次推移

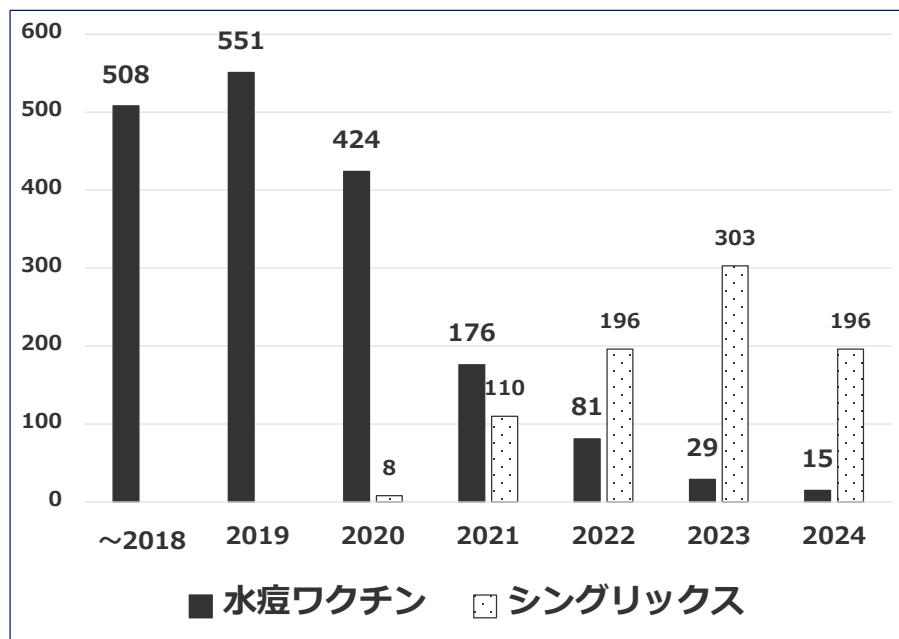


表1. シングリックス接種者と非接種者の特性比較

		シングリックス (N=612)	非接種 (N=612)	P*
年齢(歳)	中央値(範囲)	71 (41-93)	71 (40-88)	0.931
	< 49	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1.00
	50~64	126 (21%)	126 (21%)	
	65~74	272 (44%)	272 (44%)	
	75+	211 (34%)	211 (34%)	
性別	男	216 (35%)	216 (35%)	1.00
帯状疱疹既往	あり	98 (16%)	74 (12%)	0.048
ビケンワクチン既往	あり	106 (17%)	0	
接種年/説明年	2020	8 (1%)	8 (1%)	1.00
	2021	110 (18%)	110 (18%)	
	2022	195 (32%)	200 (32%)	
	2023	299 (49%)	280 (46%)	
	2024	0 (0%)	14 (2%)	
追跡期間(年)	中央値(範囲)	1.7 (0.1-4.4)	1.7 (0.04-4.3)	0.610

* X二乗検定または Wilcoxon 順位和検定で算出

表2. シングリックスの帯状疱疹(HZ)発症に対する有効性

		対象者数	HZ 発症	単変量 OR (95%CI)	帯状疱疹既往で調整 OR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	612	2 (0.3%)	0.15 (0.04-0.68)	0.16 (0.04-0.69)	84%
	非接種	612	13 (2%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	609	2 (0.3%)	0.15 (0.04-0.68)	0.16 (0.04-0.69)	84%
	非接種	609	13 (2%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	483	1 (0.2%)	0.09 (0.01-0.70)	0.09 (0.01-0.72)	91%
	非接種	483	11 (2%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	380	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.78)	0.10 (0.01-0.80)	90%
	非接種	380	10 (3%)	1.00	1.00	

条件付きロジスティック回帰モデル

表3. シングリックスの帯状疱疹発症に対する有効性

		対象者数	追跡期間 (人年)	HZ 発症	単変量 HR (95%CI)	年齢、性別、既往で調整 HR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	612	1091	2 (0.3%)	0.15 (0.03-0.68)	0.15 (0.03-0.66)	85%
	非接種	612	1076	13 (2%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	609	1089	2 (0.3%)	0.15 (0.03-0.68)	0.15 (0.03-0.66)	85%
	非接種	609	1073	13 (2%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	483	868	1 (0.2%)	0.09 (0.01-0.70)	0.09 (0.01-0.67)	91%
	非接種	483	858	11 (2%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	380	688	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.77)	0.09 (0.01-0.74)	91%
	非接種	380	678	10 (3%)	1.00	1.00	

比例ハザードモデル

表 4. シングリックスの帯状疱疹(HZ)発症に対する有効性(ビケンワクチン既往ありの 106 ペアを除く)

		対象者数	HZ 発症	単変量 OR (95%CI)	帯状疱疹既往で調整 OR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	506	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.59)	0.08 (0.01-0.60)	92%
	非接種	506	13 (3%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	503	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.59)	0.08 (0.01-0.60)	92%
	非接種	503	13 (3%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	393	1 (0.3%)	0.09 (0.01-0.70)	0.09 (0.01-0.72)	91%
	非接種	393	11 (3%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	308	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.78)	0.10 (0.01-0.80)	90%
	非接種	308	10 (3%)	1.00	1.00	

条件付きロジスティック回帰モデル

表 5. シングリックスの帯状疱疹発症に対する有効性(ビケンワクチン既往ありの 106 ペアを除く)

		対象者数	追跡期間 (人年)	HZ 発症	単変量 HR (95%CI)	年齢、性別、既往で調整 HR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	506	944	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.58)	0.07 (0.01-0.55)	93%
	非接種	506	928	13 (3%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	503	942	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.58)	0.07 (0.01-0.55)	93%
	非接種	503	926	13 (3%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	393	739	1 (0.3%)	0.09 (0.01-0.70)	0.08 (0.01-0.65)	92%
	非接種	393	730	11 (3%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	308	588	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.77)	0.09 (0.01-0.70)	91%
	非接種	308	579	10 (3%)	1.00	1.00	

比例ハザードモデル

成人における带状疱疹ワクチン接種の impact study:

地域ベースの有効性評価(中間報告)

小林美保 (群馬県衛生環境研究所)
福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
神谷元 (三重大学大学院医学系研究科 公衆衛生・産業医学・実地疫学)

【研究要旨】

【背景と目的】群馬県では、現在、全市町村で带状疱疹ワクチンの接種費用が助成されている。また、今後带状疱疹ワクチンは定期接種化されるが、このことにより接種率が増加していると考えられるが、発生動向が不明であり、ワクチンの有効性を正確に評価できていない状況である。そこで、群馬県内の带状疱疹のサーベイランス体制を構築し、調査を行うこととした。【対象及び方法】予備調査として、群馬県A医師会の医療機関を対象に、過去1年以内の患者の来院状況についてアンケートを実施した。带状疱疹患者に関するサーベイランスとして、皮膚科、内科、眼科を含む12医療機関の協力のもと、50歳以上の带状疱疹患者について情報を収集した。【結果】予備調査では56%の医療機関から回答があり、このうち74%で過去1年以内に带状疱疹患者の来院があった。サーベイランスでは、2024年10月1日から2025年2月25日までに、带状疱疹患者48人の情報が得られた。報告された患者の94%はワクチン未接種で、年齢の中央値は71歳、34%の患者に基礎疾患があった。【考察】ワクチン接種率の上昇により患者数が減少することが予測される。今後も引き続きデータ収集を行い、発生動向の変化に基づいたワクチン有効性の評価を検討していく。

A. 研究目的

带状疱疹は、水痘ウイルスが神経節に潜伏感染し、免疫機能が低下することにより発症する疾患である。発症後は、痛みを伴う発疹が現れ、患者のうち2割程度で带状疱疹後神経痛が見られる¹⁾。

2024年4月1日時点で、群馬県内の全市町村において、带状疱疹ワクチンの接種費用助成が実施されている。また、国の審議会では带状疱疹ワクチンの定期接種化が議論された。群馬県における带状疱疹ワクチンの累積接種率は今後増加すると考えられるが、同県内における带状疱疹の発生動向は明らかでない。このため、带状疱疹ワクチンの有効性についての検討が困難である。そこで、群馬県に带状疱疹のサーベイランス体制を構築し、疫学の変化に基づいた带状疱疹ワクチンの有効性

を明らかにすることを目的として研究を行う。

B. 研究方法

1) 予備調査

群馬県A医師会に所属する61医療機関を対象とし、過去1年以内における带状疱疹患者の来院状況について、ハガキによるアンケート調査を行った。

2) 带状疱疹患者に関するサーベイランス

A医師会員のうち、過去1年以内に带状疱疹の患者を診断した経験があり、本研究への協力が可能な12医療機関(11診療所及び1病院)を協力医療機関として選定した。11診療所の主たる診療科は、皮膚科が1か所、内科が9か所、眼科が1か所であった。2024年10月以降に協力医療機関を受診し、带状疱疹と診断された50歳以上の患者

について、年齢、性別、居住市町村、発症日、帯状疱疹ワクチン接種歴の有無（接種歴有の場合は接種日）、基礎疾患について情報を収集した。

（倫理面への配慮）

群馬県衛生環境研究所医学研究等に係る倫理委員会において審議され、許可された。

C. 研究結果

1) 予備調査

2024年8月19日～9月10日までに56% (34/61) から回答を得た。回答があった医療機関のうち、帯状疱疹患者の来院があったと回答したのは74% (25/34) であった。

2) 帯状疱疹患者に関するサーベイランス

2024年10月1日から2025年2月25日までに、6医療機関（皮膚科1か所、内科4か所、眼科1か所）から48人の帯状疱疹患者の報告があった。報告数は2024年10月が12人、11月が13人、12月が10人、2025年1月が9人であった。報告があった患者のうち、ワクチン接種歴無しが94%

(45/48)、接種歴不明が6% (3/48) であった。患者年齢の中央値は71歳であった。情報が得られた患者のうち、34% (14/41) は1つ以上の基礎疾患を有していた。

D. 考察

これまで、本邦における帯状疱疹に関する疫学調査として、宮崎県内の皮膚科を対象とした研究や、釧路市内の皮膚科および内科を対象とした研究などが実施されてきた^{2,3)}。宮崎県内の調査では、2020年時点で、全年齢における帯状疱疹罹患率は年間6.50/1000人・年と報告されている²⁾。

一方、自治体による帯状疱疹ワクチン接種費用助成や、定期接種化に伴い、累積接種率が上昇すれば、今後患者数が減少し、ワクチンの有効性による疫学的な傾向が変化することが予測される。今回の調査期間が短期間であり、明確な結論を出すことはできないが、今後のデータ収集を進めることによって、帯状疱疹の発生動向についてより明確な知見が得られ、帯状疱疹ワクチンの有効性の評価に資するデータになると期待される。

E. 結論

今後も継続して帯状疱疹患者数を調査するとともに、2019年10月1日から2024年9月30日ま

で来院した帯状疱疹患者についても、同様の情報を収集する。過去のデータも併せて、帯状疱疹ワクチンの種率上昇に伴う発生動向の変化に基づく帯状疱疹ワクチンの有効性について検討していく。

参考文献

- 1) Yukiko T, Yoshiyuki M, Masayuki O, Fumitake O, Shuichiro Y, et al. Incidences of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Japanese Adults Aged 50 Years and Older From a Community-based Prospective Cohort Study: The SHEZ Study. *J Epidemiol.* 2015;25(10):617-625.
- 2) Shiraki K, Toyama N, Tanaka K, Ito A, Yamamoto J, et al. Effect of universal varicella vaccination and behavioral changes against coronavirus disease 2019 pandemic on the incidence of herpes zoster. *J Dermatol Sci.* 2021; 104(3): 185-92
- 3) Keiko S, Koichi A, Hiroyuki N, Kazuhiro A, Akihiro W, et al. Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults 60 years of age or older: Results from an observational, prospective, physician practice - based cohort study. *J Dermatol.* 2016;44(4):414-422.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) なし
 2. 学会発表
 - 1) なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【厚生労働省意向による特定研究】

3. 新規ワクチン分科会

慢性呼吸器疾患患者における

20 価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性と安全性: 前向きコホート研究

森本康弘、中島啓、池田真輝、河合太樹	(亀田総合病院 呼吸器内科)
松居宏樹	(亀田総合病院 臨床研究支援室)
黒沼幸治	(札幌医科大学附属病院 呼吸器・アレルギー内科)
福島若葉	(大阪公立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学)

【研究要旨】

【背景と目的】肺炎は世界的に主要な死亡原因の一つであり、肺炎球菌は、その中心的な起因菌である。肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌性肺炎予防の重要な手段である。米国を中心に 20 価肺炎球菌結合型ワクチン(20-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV20)を中心とした結合型ワクチンが定期接種に承認されており、PCV20 を主軸とした政策が世界的に行われている。本邦においても、2024 年 8 月に高齢者とハイリスク者に対する PCV20(プレベナー20®、ファイザー社)が薬事承認された。慢性呼吸器疾患は、肺炎球菌性肺炎のリスクが高い集団であり、PCV20 の重要な接種対象者となると考えられるが、慢性呼吸器疾患患者に限定した PCV20 の免疫原性を評価した研究はまだない。本研究では、慢性呼吸器疾患患者に対する PCV20 の免疫原性と安全性の評価を行う。そして、慢性呼吸器疾患患者の免疫原性に影響を与える因子を明らかにする。【対象】慢性呼吸器疾患を有する 65 歳以上の患者とする。【方法】研究デザインは単施設前向きコホート研究とする。調査票により患者情報、ワクチンによる副反応や安全性の情報収集を行い、ワクチン接種前、接種 1 か月後、接種 6 か月後の抗体価測定を行う。主要評価項目は 1 か月後の幾何平均抗体価とし、副次評価項目は 1 か月後の抗体陽転、半年後の幾何平均抗体価、半年後の抗体陽転、1 週間の副反応、6 か月間の有害事象とする。統計解析では、層別化解析により患者特性による免疫原性の違いや交絡因子の影響を検討する。また、多変量解析により免疫原性に関連する因子の検討を行う。【結果】2024 年 12 月に亀田総合病院臨床研究審査委員会で承認され、2025 年 1 月より症例登録を開始した。2026 年 3 月 31 日までに目標症例への到達を予定している。

A. 研究目的

肺炎は世界的に主要な死亡原因の一つであり、肺炎球菌は、その中心的な起因菌である。肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌性肺炎予防の重要な手段である。本邦では、2014 年 10 月に 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23)の高齢者への定期接種が開始された。しかし、小児への 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(13-valent Pneumococcal conjugate vaccine:

PCV13)導入により高齢者も含めた肺炎球菌感染症の血清型置換が生じ、PPSV23 の有効性低下が近年報告されている¹。一方で、肺炎球菌結合型ワクチン(Pneumococcal conjugate vaccine: PCV)は PPSV23 よりも免疫原性が優れ、肺炎に対する有効性が一貫して保持されている²。20 価肺炎球菌結合型ワクチン(20-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV20)の免疫原性、有効性について近年報告がなされており、肺炎球菌ワクチン未接種の 19 歳以上の成人を対

象に米国で行われた臨床試験では、PCV20 単独接種は、PCV13 単独、あるいは PCV13 と PPSV23 の逐次接種と比較して、同等の免疫原性と安全性が示された³。米国を中心に PCV20 を中心とした結合型ワクチンが承認されており、PCV20 を主軸としたワクチン政策が世界的に行われている。本邦においても、2024 年 8 月に高齢者とハイリスク者に対する PCV20(プレベナー20®、ファイザー社)が薬事承認され、同年 9 月に改訂された「65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」において任意接種として組み込まれた⁴。

慢性呼吸器疾患は、肺炎球菌性肺炎のリスクが高い集団であり、PCV20 の重要な接種対象者になると考えられる。しかし、慢性呼吸器疾患患者に限定した PCV20 の免疫原性を評価した研究はまだない。また全身性ステロイド、免疫抑制剤など呼吸器疾患患者の免疫原性に影響を与え得る因子について検討された研究はない。本研究では、慢性呼吸器疾患患者に対する PCV20 の免疫原性と安全性を評価することを主な目的とする。そして、慢性呼吸器疾患患者の免疫原性に影響を与える因子を明らかにする。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

単施設、前向きコホート研究

研究実施施設：医療法人鉄蕉会 亀田総合病院

呼吸器内科

共同研究機関(抗体価測定):札幌医科大学附属病院

呼吸器・アレルギー内科

2. 対象

<適格基準>

【選択基準】

以下 1)–4)の全てを満たすもの

1) 以下 a、b の両方を満たすもの

a. 65 歳以上

b. 呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、喘息、間質性肺炎)を有する

2) 亀田総合病院の外来患者

3) 自由意思で PCV20(プレベナー20®)を接種する者(初回接種)

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】

1) PCV20(プレベナー20®)の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなもの

2) ワクチン接種時に発熱している者

3) ワクチン接種時に急性重症疾患を呈している者

4) 過去に 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13)または 15 価肺炎球菌結合型ワクチン(15-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV15)を接種したことがある者

5) 過去に PPSV23 を 2 回以上接種したことがある者

6) 過去 1 年以内に PPSV23 を接種した者

7) 悪性腫瘍を有する患者

8) その他の重篤な併存疾患のある患者(肝硬変、人工透析中、重症心不全を含む疾患で、研究責任者・研究分担者が重篤と判断した者)

9) 治療中の自己免疫疾患がある COPD あるいは喘息患者(間質性肺炎患者は自己免疫疾患があっても良い)

10) 微生物学的に証明された侵襲性肺炎球菌感染症に罹患したもの

11) 脾臓摘出術後のもの

12) 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

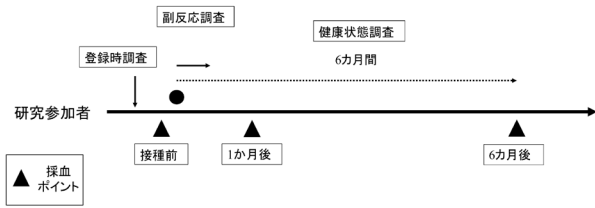
13) その他、研究責任者又は研究分担者が研究対象者として不相当と判断した者

3. 研究の手順

日本で接種可能な肺炎球菌ワクチンは、PPSV23、PCV20、15 価肺炎球菌結合型ワクチン(15-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV15)の 3 種類が存在する。それぞれのワクチンの特徴を説明した上で、患者には自由意思でワクチンを選択してもらう。本人の自由意思のもと PCV20 の接種を選択した患者にのみ、本研究の内容を説明して、希望した者が研究に参加する(図 1)。

図1 研究のシエーマ

●: ワクチン接種



抗体価測定

肺炎球菌抗体価測定のための採血(10mL)を、ワクチン接種前、ワクチン接種の1か月後、6か月後に実施する。全ての血清検体は、測定までの期間-20度で保管する。抗体価の測定は、札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座にて行う。重要な6個の血清型(3、6B、10A、14、19F、22F)について評価する。

情報収集

調査票(登録時調査、副反応調査・健康状態調査、終了時調査)による情報収集を実施する。ワクチンの安全性評価のため、接種後1週間の副反応および接種後6か月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、副反応・健康状態調査票(研究参加者が記入)により情報収集を行う。

1) 登録時

登録時調査票(医師記入用)により患者基本情報を収集する。年齢、性別、身長、体重、過去の肺炎球菌ワクチン接種歴、呼吸器疾患(COPD、喘息、間質性肺炎)の既往、喫煙歴、飲酒歴、肺炎の罹患歴、併存疾患、治療薬(ステロイド・免疫抑制薬の有無、投与量)、日常生活動作を記載する。

2) ワクチン接種後

接種後1週間:副反応・健康状態調査票(参加者記入用)により副反応評価(局所反応、全身反応)を行う。
接種後6か月:副反応・健康状態調査票(参加者記入用)により安全性評価(ワクチン接種と関連が疑われる重篤な事象、基礎疾患の悪化)、有効性評価(発熱、肺炎、入院、その他のイベント)を行う。

3) 終了時

終了時調査票(医師記入用)によりワクチン接種から接種6か月後までの治療状況(COPD・喘息に対する生物学的製剤使用、全身性ステロイド・免疫抑制剤の有無、投与量)を記載する。

4. 研究予定期間

1) 症例登録期間

2024年12月5日～2026年3月31日

2) 追跡期間

2024年12月5日～2026年10月31日

3) 研究実施期間

2024年12月5日～2029年3月31日

5. 有効性評価

[主要評価項目]

1か月後の幾何平均抗体価($\mu\text{g/mL}$)

[副次評価項目]

1か月後の抗体陽転(抗体価の2倍以上上昇)

半年後の幾何平均抗体価

半年後の抗体陽転(抗体価の2倍以上上昇)

1週間の副反応、6か月間の有害事象

6. 統計解析

[目標症例数]

慢性呼吸器疾患患者 100例

[層別化解析]

交絡因子の影響を検討するために以下の因子*の層別化解析を行う。

[多変量解析]

幾何平均抗体価(対数変換値)を目的変数とし、下記の因子*を説明変数として重回帰分析を行う。抗体陽転を従属変数、下記の因子*を独立変数としたロジスティック回帰分析にて、抗体陽転に対する各因子の調整オッズ比を算出する。

* 年齢(2分位)、性別(男、女)、接種前抗体価、呼吸器疾患の種類(COPD、喘息、間質性肺炎)、PPSV23接種あり・なし、免疫抑制治療(なし、プレドニゾロン10mg/日未満、プレドニゾロン10mg/日以上 or プレドニゾロン+免疫抑制薬)

(倫理面への配慮)

本研究は医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床研究審査委員会にて2024年12月に承認され、施設長より亀田総合病院における実施許可を得た。また、札幌医科大学附属病院の臨床研究審査委員会でも審査を予定している。

C. 研究結果

2025年1月より症例登録を開始している。2026年3月までに症例登録の完了を目指す。

参考文献

- 1) Nakashima K, Suzuki K, Aoshima M, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in older individuals after the introduction of childhood 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A multicenter hospital-based case-control study in Japan. *Vaccine*. 2022;40(46):6589-6598.
- 2) Nakashima K, Fukushima W. Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2328963.
- 3) Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(3):390-398.
- 4) 65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方(第6版 2024年9月6日). 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチンWG, 日本感染症学会ワクチン委員会, 日本ワクチン学会・合同委員会; 2024.

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

妊婦への RSVpreF ワクチン接種及びモノクローナル抗体(Nirsevimab)による乳児の

RSV 感染予防の経済評価

近藤正英、星淑玲、大久保麗子
庄野あい子

(筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学)
(昭和薬科大学 公衆衛生学)

【研究要旨】

【背景と目的】

乳児早期に生じる下気道疾患の最も一般的な原因は Respiratory syncytial virus (RSV) であり、1 歳までに約 50～70%が、2 歳までにはほぼ 100%が RSV に少なくとも 1 度は感染する。RSV 感染症には特効薬がなく、治療は基本的には対症療法のみであり、臨床上・公衆衛生上のインパクトは大きいと言われている。近年、RSV 感染症から乳幼児を守るための 2 つの製剤が使用可能になった。乳幼児用ニルセビマブ(抗 RSV ヒトモノクローナル抗体製剤)と妊婦用組換えサブユニット RSV プレフュージョン F3 (RSVpreF) ワクチン(妊娠中に胎盤を通して胎児に移行する抗体により、乳児を RSV 関連疾患から守ることができる)である。2024 年両製剤とも本邦で承認された。本研究は、乳幼児の RSV 関連疾患防御のために RSVpreF とニルセビマブを用いた接種プログラムを本邦で実施した場合の経済評価を行い、意思決定に資することを目的とする。

【方法】

費用効果分析の手法を用いて、4 つの代替戦略(対 Status quo(現状ハイリスク乳児に対する palivizumab による標準治療の状況)の増分費用効果比(ICER, incremental cost-effectiveness ratio), すなわち、追加的な 1 質調整生存年(QALY, quality adjusted life year)獲得当たりの費用を求め、代替戦略の効率性について検討を行った。モデルに使用される遷移確率などの疫学データおよび罹患時の治療費は国内の文献から、ワクチン効果と健康状態を示す効用値は国外の文献から、それぞれ引用した。1 回あたりの接種費用は RSVpreF とニルセビマブでそれぞれ ¥33,000 と ¥70,000 とした。

【結果】

Status quo と比較した結果、妊婦への季節性 RSVpreF 接種(RSVpreF_seasonal)、妊婦への通年 RSVpreF 接種(RSVpreF_year round)、乳幼児へのニルセビマブ接種(Nirsevimab)および Combination(RSVpreF_seasonal と Nirsevimab 両戦略の組み合わせ)の ICER はそれぞれ、¥5,103,257、¥9,945,896、¥30,352,411、¥20,095,214/QALY であった。費用対効果の基準値である ¥5,000,000/QALY (WTP, Willingness-to-pay) を ICER がわずかに上回った RSVpreF_seasonal に対する一元感度分析では、入院費用、接種費、入院率、ICU 治療後の死亡確率などのわずかな変動で ICER は WTP を下回ることが示された。

【考察】

四つの代替接種戦略のベース・ケースの ICER は全て支払い意思額(500 万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性 RSVpreF ワクチンの接種費用が 1 回あたり 3.2 万円であれば、接種は費用対効果に優れることが示唆された。

A. 研究目的

乳児早期に生じる下気道疾患の最も一般的な原因は Respiratory syncytial virus (RSV) であり、生まれて最初の一年間で 50~70%の児が、2歳までにはほぼ 100%の児が RSV に少なくとも 1度は感染する[1-4]。また、RSV による肺炎や細気管支炎などの下気道症状は、ほとんどの場合は 3歳以下にみられ、入院事例のピークは月齢 2~5 か月と報告されている。RSV 関連感染症には特効薬がなく、治療は基本的には対症療法のみであり、臨床上・公衆衛生上のインパクトは大きいと言われている[1-4]。流行は通常急激な立ち上がりみせ、2~5 か月間持続する[5]。1998年、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体 (mAb) である Palivizumab は、“Prevention of severe LRTI diseases caused by RSV infection in pediatric patients at high risk of RSV infection”の適応で米国において承認された。以来、我が国を含め 45 カ国以上で承認・使用されている[6-7]。しかし、シーズン前からの投与とシーズン中の月 1回の投与が必要であるため、社会的・経済的負担が大きいと言われている[8]。近年、RSV 感染症から乳幼児を守るための 2つの受動的免疫製剤が使用可能になった。一つは、乳幼児用ニルセビマブ (Palivizumab と同様、mAb であるが、半減期が長く、接種は 1回で済むため、ワクチンのように介入として用いることが可能)、もう一つは、妊婦用組換えサブユニット RSV プレフュージョン F3 (RSVpreF) ワクチン (妊娠中に胎盤を通して胎児に移行する抗体により、乳児を RSV から守ることができる) である。複数の高所得国や地域で、これらの製剤の単体または組み合わせを用いた乳児の RSV 関連疾患防御プログラムが推奨または実施され始めた。例えば、英国は、2024年 9月 1日から世界で初の妊婦 RSVpreF ワクチン接種プログラムをスタートさせた[9]。オーストラリアの一部の州は、小児に対するニルセビマブ接種プログラムの無料化を発表した(2024年 6月 26日)[10]。米国では、2023年 9月 22日に、予防接種実施諮問委員会 (ACIP) が Vaccines for Children Program における RSVpreF ワクチンの使用を承認した[11]。ニルセビマブまたは RSVpreF による乳児の RSV 関連疾患防御の value for money に関する経済評価は複数報告されているが、結果は一貫していない[12-17]。

本邦において、RSVpreF は 2024年 1月に、ニルセビマブは 2024年 3月に承認された。本研究は、これらの製剤が定期接種スケジュール組み入れられる可能性を考え、両製剤の単独または組み合わせ使用

の効率性を検討し、結果を意思決定に資することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は費用効果分析の手法を用いて、支払い者の視点から 4つの接種戦略を設定し、現状 (status quo) と比較し、増分費用効果比 (ICER, incremental cost-effectiveness ratio)、すなわち、追加的な 1効果獲得当たりの増分費用を求め、各戦略の効率性を検討した。効果の指標は「質を調整した生存年 (QALY, Quality adjusted life year)」を用いたため、ICER は追加的に 1QALY 獲得するための費用となる。分析は支払者の立場 (国、自治体、被接種者、患者、第三者支払者を含む) から行った。

研究は、文献レビュー、接種戦略の設定、モデルの構築、データの収集・推計、増分費用効果比の推定、感度分析、の順に行った。

本研究は公表された学術論文や公的統計資料から必要なデータを二次的に取扱い、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要と考える。

1) 文献レビュー: 医学中央雑誌, 厚生労働科学研究成果データベース, 政府統計資料, Medline, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, The NHS Economic Evaluation Database を使って行った。

2) RSV シーズンと接種戦略: 本邦における RSV 感染は秋から冬にかけて発生してきたが、2017年以降、RSV 感染の流行シーズンは夏と秋にシフトしていると報告されている[18]。本研究では RSV サーベイランス・データ(2021)に基づき、RSV シーズンを 4月から 9月と定義する[19]。4つの代替戦略は下のように設定した。これらの代替戦略を、Status quo (現状ハイリスク乳児に対する palivizumab による標準治療の状況) と比較した。各戦略の対象者及び接種スケジュールは図 1 に示す。

① RSVpreF_year round strategy: 妊婦を対象とした通年 RSVpreF 接種戦略である。

② RSVpreF_seasonal strategy: 妊婦を対象としたシーズン中の RSVpreF 接種戦略である。

③ Nirsevimab strategy: 流行期に出生した児には出生月に、流行期以外に出生した児には次のシーズンが始まる月に、ニルセビマブを投与する戦略である。

④ Combination strategy: 上述 RSVpreF_seasonal strategy と Nirsevimab strategy を組み合わせたストラ

テージである。RSV シーズン中に出産予定の妊婦は RSVpreF を接種する。母親が RSVpreF ワクチンを未接種の場合、児は Nirsevimab strategy の接種スケジュールに従って接種する。

なお、妊婦接種に関しては下記の仮定を設けた。1) ワクチン接種の適応は妊娠 24~36 週であるが、より高いワクチン効果を確保するために、妊娠 28~36 週に接種すると仮定する[20]。2) 抗体の胎盤移行を考え、出産 2 週間前に接種を受けると仮定する[18]。3) モデルを単純化するため、すべての妊娠は単胎であると仮定する(日本では多胎妊娠は約 1%程度 [19])。

3) モデルの構築: モデルは判断樹モデルとマルコフ・モデルから構成される。全ての戦略は判断樹モデルからスタートする。年間分娩に占める各月の分娩の割合及び死産の割合は、人口動態調査から引用した[20]。妊婦の RSVpreF 接種率は、H1N1 一価ワクチン接種率に基づき 70%とし[21]、児のニルセビマブ接種率は、小児の定期接種率に基づき 98%とした[22]。この仮定に従えば、Combination strategy ではワクチン未接種の母親(全体の 30%)から生まれた児の 98%がニルセビマブを受け、残りの 2%はニルセビマブを受けないことになる。すなわち、出生児コホートの 6%は母親が RSVpreF 未接種かつ児自身もニルセビマブ未接種となる。ニルセビマブの投与量は、生後 2 ヶ月未満(平均体重 5kg 未満)の乳児に 50mg、生後 2 ヶ月以上(平均体重 5kg 以上)の乳児に 100mg とした[23]。Status quo の接種率は妊婦と児のどちらも 0%とした。判断樹モデルでは、対象コホートの児がワクチン接種(母親または児自身)の有無で分岐され、その後はそれぞれマルコフ・モデルに続く。マルコフ・モデル(図 2)では、母親または児の接種状況にかかわらず、4 つの健康状態で構成した。①RSV 関連疾患なし。②RSV 関連疾患により外来治療を受け、のち回復する。③RSV 関連疾患により入院治療を受け、のち回復する。④RSV 関連疾患で入院治療を受け、のち死亡する。各健康状態の確率は研究データに基づいて推定した。1マルコフ・サイクルは 1 か月とし、児が 12 か月になるまでモデルを回した。生存した児は平均寿命まで生きると仮定する[24]。両製剤の臨床使用期間が短く接種関連の有害事象の調査は現在も継続中であるため[25-26]、有害事象は組み入れなかった。モデルは TreeAge Pro ソフトウェア(TreeAge, Inc, Williamstown, MA)を用いて作成した。将来に発生する費用と獲得する QALY の現在価値へ換算時

の割引率は 3%を用いた。

4) データの収集と推計: 月別・月齢別 RSV 関連疾患(外来・入院)の遷移確率は、Kobayashi ら[27]が報告した月齢階級別罹患率及び、厚生労働省 2023-24 年感染症サーベイランス(NESID)の月別・月齢別 RSV 症例分布データ[28]を用いて推定した。入院患児のうち、ICU 治療および人工呼吸器(IMV)が占める割合は、それぞれ 0.2%~23.5%(月齢別)及び 0.02%~8.0%(月齢別)であり[29]、ICU 治療を受けた患児のうち 12.8%が死亡すると仮定した[30]。再罹患は 1 回目の罹患回復から 3 ヶ月後に起こると仮定し、2 回目の罹患確率は 7.8%とした[30]。両製剤の RSV 関連外来/入院受診抑制効果は海外の文献から引用した。効果は 6 ヶ月間持続すると仮定した[31-33]。QALY の計算に必要な効用値は海外の研究から引用した[34]。1 回あたりの接種費用は RSVpreF が ¥33,000 (ネット調査値)、Nirsevimab が ¥70,000 (海外の価格を参考に設定した。50mg と 100mg 両方向同値)とした。RSV 関連疾患の治療費は先行研究から引用した[35]。すべての変数を表 1 に示す。

5) ICER の推定:

$$\text{ICER} = (\text{Cost alternative strategy} - \text{Cost status quo}) \div (\text{QALY alternative strategy} - \text{QALY status quo})$$

6) 感度分析: モデルの安定性と各パラメーターの結果に対するインパクトを見るために一元感度分析を行った。分析に用いた上限値と下限値は、費用データはベース・ケース±50%を、その他のパラメーター(遷移確率・効用値・効果)はベース・ケース±20%を用いた。

C. 研究結果

ベース・ケース分析の結果を表 2 に示す。Status quo と比較した各戦略の増分効果は RSVpreF_Seasonal, RSVpreF_Year-round, Combination, Nirsevimab の順で、それぞれ 0.00185 QALYs, 0.00204 QALYs, 0.00256 QALYs, 0.00211 QALYs であった。全ての戦略において、RSV 関連疾患の治療費の減少が見られたが、減少された治療費は接種コストを相殺できないため、費用節約(cost-saving)ではなかった。増分費用は、それぞれ 9,457 円, 20,255 円, 51,481 円, 64,172 円であった。増分費用と増分効果から求めた ICER は、それぞれ 5,103,257 円, 9,945,896 円, 20,095,214 円, 30,352,411 円/QALY であった。Nirsevimab strategy は Combination strategy に対して劣位であった(すなわち、増分効果が小さい、増分費用が大きい)。

RSVpreF_Seasonal の ICER(¥5,103,257/QALY)は支払い意思額(willingness-to-pay, WTP, ¥5,000,000/QALY gained)をわずかに上回り, その他の3つの戦略の ICER は WTP を大きく上回った。

一元感度分析の結果を図3に示す。全ての戦略において, ICERをベース・ケースから±100万円/QALY以上変化させた変数は5つ(各戦略共通)あり, Combination strategy では更に2つの変数を加えた。ICERを最も大きく変動させた変数は入院患者の割合であり, ベース・ケースの-50%の入院割合で求めた各戦略の ICER は, RSVpreF_seasonal, RSVpreF_year-round, Combinatio, Nirsevimab の順で¥11,272,797, ¥20,808,051, ¥4,082,377, 61,266,153/QALY gained であった。RSVpreF_seasonal strategy で上述した5つの変数それぞれに対して行った閾値分析(ICERが500万ドル/QALYに下回る値を求める)の結果, それぞれの閾値は下記の通りであった。1)ケースあたりの入院費用がベース・ケースの1.1倍以上, 2)RSVpreFの接種費用が32,000円以下, 3)RSVpreFの入院患者減少効果がベース・ケースの1.03倍以上, 4)ICU治療後死亡の確率がベース・ケースの1.03倍以上, 5)入院確率がベース・ケースの1.2倍以上。

D. 考察

本研究は, 2024年に承認されたRSVpreF及びニルセビマブ両製剤を小児RSV関連疾患の防御に用いた場合の効率性を検討した。費用効果分析の手法を用いて現状のプログラムなしと比較し, 4つの代替戦略の ICER(1QALY獲得あたりの費用)を求めた。1QALY獲得当たり500万円の支払い意思額(WTP)を基準に, 代替戦略の効率性を検討した結果, RSVpreF_seasonal strategy の ICER (¥5,103,257/QALY)はWTPよりわずかに上回り, その他の3つの戦略の ICER は1千万~3千万/QALYで, WTPの2~6倍であった。一元感度分析ではRSVpreFの接種費用の¥1,000減, または, 入院確率/ICU治療後の死亡確率の1.2倍/1.03倍増で ICER はWTPを下回る可能性が示され, RSVpreF_seasonal strategy が費用効果的であることが期待できる。

Nirsevimab strategy はCombination strategyと比較して, QALYの獲得が少なく費用が高いため, 対Combination strategyは劣位であった。その理由は以下のように考えられる。1)Combination strategyは,

70%の児が母子免疫によって生後1日目から免疫効果が期待でき, 残り30%では母親未接種児のうちの98%が生後にニルセビマブを受け(すなわち, 99.4%の児が母子免疫またはニルセビマブによるRSV疾患の防御が期待できる)に対し, Nirsevimab strategyはすべての児のうちの98%がニルセビマブ接種であり, 効果は接種2週間後に現れる。2)ニルセビマブの接種費用はRSVpreFの2倍強である。

乳幼児のRSV関連疾患の防御を目的として妊婦に対するRSVpreF接種または乳幼児に対するニルセビマブ接種の費用効果分析(CEA)は海外で多数報告されており, 本研究では2023~2024年にジャーナルに掲載された高所得国からの先行研究をレビューした[12-17]。6つの先行研究(計11のCEA)のうち, 2つの研究はワクチン接種費用に固定値を用いて分析を行い, 残りの4つの研究(計9CEA)は, ICERがそれぞれの国または地域のWTPを下回る接種費用の閾値を探る研究であった。各先行研究の対象集団は, いずれも妊婦, または新生児・乳児であったが, 更にリスクのレベルや妊娠週数に分けたものもあった。モデルでは動的モデル(1研究)[13], 離散事象シミュレーションモデル(1研究)[16], 静的モデル(4研究, 計9CEA)の3種類が見られた。ほとんどの研究は, 乳児(0~12ヵ月未満)を3~5または12の階級に分け, 階級別罹患率を用いた。RSV感染後の疾病モデルはほぼ同じであり, 外来(診察または救急外来), 入院(ICUを含むかどうか)と死亡であったが, 2つの先行研究は, さらに長期的な健康アウトカム(喘息など)をモデルに組み込んでいた[14,16]。長期的なヘルスアウトカムの組み入れはより小さいICERをもたらすと考えられる。

本研究には限界がある。第一に, 引用したRSV関連疾患(外来及び入院)の罹患率は下気道感染(LTRI)に限ったものではない(効果を報告した研究論文のエンドポイントはRSV-associated lower respiratory tract illnessである)。入院症例におけるRSV関連LTRIの割合は91.6%と報告されていることから[41], ICERは推定値より大きい可能性は否めない。第二に, 喘息などの長期アウトカムの発生が不明であるため, モデルには組み入れなかった。これらの長期ヘルスアウトカムの組み入れによってICERは推定値より小さくなる可能性は否定できない。第三に, 接種関連の有害事象の調査は現在も継続中であるため, 有害事象は組み入れなかった。妊娠24~36週の妊婦を対象とした臨床試験では, RSVワクチン接

種者では、プラセボと比較して早産が多いことが指摘されている。有害事象の組み入れによって、ICERは推定値より大きくなるであろう[42]。

E. 結論

支払い意思額(WTP)が500万/QALYとした場合、季節性RSVpreF strategyは概ね好ましい結果であった。Combination strategyは代替案の中で最も高いQALYを獲得したが、ICERがWTPを大きく上回り、費用対効果は優れなかった。疫学データには不確実性が伴うため、新たなエビデンスが得られた場合には、経済評価の再分析が必要である。

参考文献

- 1) WHO. Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines, Annex 2, TRS No 1024
- 2) Li Y, Wang X, Blau DM, et al.; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047–2064.
- 3) NIID. Respiratory syncytial virus infection, January 2014–September 2018. *IASR Vol. 39* p207–209: December, 2018. <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasren/865-iasr/8491-466te.html>
- 4) Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14957.
- 5) IDWR 2004年第22号
- 6) Simoes EA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus prophylaxis—the story so far. *Respir Med*. 2002 Apr;96 Suppl B:S15–24.
- 7) Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3):531–7.
- 8) Yu T, Padula WV, Yieh L, Gong CL. Cost-effectiveness of nirsevimab and palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants 29–34 6/7 weeks' gestation in the United States. *Pediatr Neonatol*. 2024 Mar;65(2):152–158.
- 9) A national respiratory syncytial virus (RSV) vaccine programme protecting infants and elderly people will save lives in the UK. <https://www.gov.uk/government/news/national-rsv-vaccination-programme-announced>
- 10) Evaluation of and expected access to new RSV vaccines and long-acting monoclonal antibody (mAB) in Australia as at 13 September 2024. <https://ncirs.org.au/sites/default/files/2024-09/Evaluation%20and%20expected%20access%20to%20new%20RSV%20vaccines%20and%20long-acting%20monoclonal%20antibody%20%28mAB%29%20in%20Australia%20as%20at%2013%20September%202024.pdf>
- 11) CDC Newsroom. Press Release. September 22, 2023. CDC recommends new vaccine to help protect babies against severe respiratory syncytial virus (RSV) illness after birth. <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0922-RSV-maternal-vaccine.html#print>
- 12) Álvarez Aldean J, Rivero Calle I, Rodríguez Fernández R, et al. Cost-effectiveness Analysis of Maternal Immunization with RSVpreF Vaccine for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Among Infants in Spain. *Infect Dis Ther*. 2024 Jun;13(6):1315–1331.
- 13) Hodgson D, Wilkins N, van Leeuwen E, et al. Protecting infants against RSV disease: an impact and cost-effectiveness comparison of long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Jan 8;38:100829.
- 14) Kieffer A, Beuvelet M, Moncayo G, et al. Disease Burden Associated with All Infants in Their First RSV Season in the UK: A Static Model of Universal Immunization with Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes. *Infect Dis Ther*. 2024 Oct;13(10):2135–2153. doi: 10.1007/s40121-024-01037-7. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39235703; PMCID: PMC11416453.
- 15) Gebretekle GB, Yeung MW, Ximenes R, et al. Cost-effectiveness of RSVpreF vaccine and nirsevimab for the prevention of respiratory

- syncytial virus disease in Canadian infants. *Vaccine*. 2024 Aug 30;42(21):126164.
- 16) Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, et al. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Nov 9;28:100629.
 - 17) Getaneh AM, Li X, Mao Z, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine*. 2023 Feb 24;41(9):1623-1631.
 - 18) 日本産科婦人科学会. RS ウイルス母子免疫ワクチン(アブリスボ®筋注用)を接種した妊婦への注意点. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20240627_kaiin.pdf
 - 19) Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital statistics of Japan 2023. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.html>
 - 20) Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital statistics of Japan 2023. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.html>
 - 21) Nakai A, Saito S, Unno N, Kubo T, Minakami H. Review of the pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 2012 ; 38(5):757-62.
 - 22) 定期の予防接種実施者数 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
 - 23) 平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書(概要)資料1
 - 24) Ministry of Health, Labour and Welfare. The 22th life tables. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo (2012)
 - 25) Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):817-828. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9. Epub 2024 Apr 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2024 Jul;24(7):e419.
 - 26) Vaccine Safety Datalink. <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-06-26-28/03-RSV-Mat-Peds-Moro-508.pdf>]
 - 27) Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, McLaughlin JM. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Japan: A nationwide claims database analysis. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14957.
 - 28) 国立感染症IDWR速報データ2024年第6週
 - 29) Goto S, Ispus G. LATE-BREAKING ABSTRACT: Evaluation on RSV disease burden in Japanese Children using a nationwide claims database. *European Respiratory Journal* 2016; 48(suppl 60): PA1324; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA1324>
 - 30) Nagasawa K, Ishiwada N. Disease burden of respiratory syncytial virus infection in the pediatric population in Japan. *J Infect Chemother*. 2022 Feb;28(2):146-157.
 - 31) Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464.
 - 32) Lassoued Y, Levy C, Werner A, Assad Z, Bechet S, Frandji B, Batard C, Sellam A, Cahn-Sellem F, Fafi I, Lenglard L, Aupiais C, Basmaci R, Cohen R, Ouldali N. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Jul 23;44:101007.
 - 33) Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):817-828.
 - 34) Roy, Lilla MC. Deriving health utility weights for

infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV).
University of British Columbia.
Thesis/Dissertation.

- 35) Igarashi, A., Togo, K., Kobayashi, Y., Kamei, K.,
Yonemoto, N., & Ishiwada, N. (2023). Inpatient
and Outpatient Costs Associated with
Respiratory Syncytial Virus in Japanese Infants
and Older Adults. *Future Virology*, 18(10),
643-657.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
- 1) 近藤正英、星淑玲、大久保麗子: HPV ワクチン
の男性への接種の費用効果分析、第 83 回日本
公衆衛生学会総会。札幌 2024.10.29-3

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 各種変数

Variables	Values
Percentage of births by month;%	
January through December	7.98, 7.39, 8.14, 7.90, 8.16, 8.08, 8.55, 9.26, 9.09, 8.77, 8.21, 8.48
Perinatal death rates (per 1 000 total births)	3.274
Percentage to uptake RSVpreF/Nirsevimab	70%/8%
Probabilities of receiving outpatient treatment due to RSV infection by month and by age (per 1000 person on years)	
January through December	
age<2 month	0, 0, 8.14, 28.48, 40.69, 52.90, 97.66, 56.97, 32.55, 4.07, 0, 0
2≤age<5 month	0, 0, 16.05, 56.16, 80.23, 104.30, 192.55, 112.32, 64.18, 8.02, 0, 0
5≤age<11 month	0, 0, 14.86, 52.12, 74.46, 96.80, 178.71, 104.25, 59.57, 7.45, 0, 0
age≥11 month	0, 0, 10.23, 35.81, 51.15, 66.50, 122.77, 71.62, 40.95, 5.12, 0, 0
Probabilities of receiving inpatient treatment due to RSV infection by month and age (per 1000 person year)	
January through December	
age<2 month	0, 0, 5.74, 20.08, 28.69, 37.30, 68.86, 40.17, 22.95, 2.87, 0, 0
2≤age<5 month	0, 0, 5.15, 18.04, 25.77, 33.50, 61.85, 36.08, 20.62, 2.58, 0, 0
5≤age<11 month	0, 0, 2.78, 9.75, 13.92, 18.10, 33.42, 19.49, 11.14, 1.39, 0, 0
age≥11 month	0, 0, 2.15, 7.54, 10.77, 14.00, 25.85, 15.08, 8.62, 1.08, 0, 0
Percentages of ICU* admission and MIV** among hospitalised patients by aged	
Age 0~12 month, respectively	
ICU	23.5, 3.0, 1.0, 0.2, 0.5, 1.0, 0.5, 1.0, 0.1, 0.5, 0.2, 1.0
MIV	8.0, 4.0, 2.5, 1.5, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 0.2, 0.2, 0.5, 0.2, 1.5
12<Age<24, 24≤Age<36, 36≤Age<48 months	
ICU	0.3, 0.5, 0.7,
MIV	0.5, 1.0, 1.0
Percentage of death among ICU admission patient	12.8%
Percentage of death among hospitalised (withou ICU admission) patient	
Efficacy and effectiveness	
RSVpreF	
To reduce the probablity of hospital admission as sociated with RSV (~90day/91day~)	57.1%/ 51.3%
To reduce the probablity of hospital admission as sociated with RSV (~90day/91day~)	81.8%/ 61.4%
To reduce the probablity of ICU associated with RSV (~90day/91day~)	81.8%/ 61.4%
Nirsevimab	
To reduce the probability or outpatient associated with RSV	79.7%
To reduce the probablity of hospital admission as sociated with RSV	82.0%
To reduce the probablity of ICU admision associated with RSV	86.9%
Utility weights/disease day	
no RSV disease	
outpatient	0.84/7days
hospitalisation	0.59/10days
hospitalized with ICU/intubate	0.38/12days
death	0
Costs Abrysvo vaccination cost	¥33,000
Costs of Nieawvimab 5mg/10mg	¥70,000
Costs for disease treatment (outpatient/hospitalised) percasa	
Outpatient/ Hospialised	0m ¥7007/ ¥601980
	1m ¥9572/ ¥387008
	≥2m ¥10874/ ¥358595

*Intensive care unit. **mechanical invesive ventiation (MIV)

表 2. 費用効果分析の結果

Strategy	Costs (¥)	Incremental costs (¥)	Effectiveness (QALY)	Incremental Effectiveness (QALY)	ICER* (¥/QALY)
Status quo	6,596	-	31.46144	-	
RSVpreF_seasonal	16,053	9,457	31.46329	0.00185	5,103,257
RSVpreF_year round	26,851	20,255	31.46348	0.00204	9,945,896
Combination	58,077	51,481	31.46400	0.00256	20,095,214
Nirsevimab	70,768	64,172	31.46355	0.00211	30,352,411

*Incremental cost-effectiveness ratio

図 1. 接種ストラテジー及び接種スケジュール

strategy	Month of birth											
	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
1) RSVpreF_seasonal	pregnant women gestational age 28-36 week receive RSVpreF											
2) RSVpreF_year round	pregnant women gestational age 28-36 week receive RSVpreF											
3) Nirsevimab	Receive in March		Receive in the birth month of birth						Receive in next year March			
4) Combination	pregnant women gestational age 28-36 week receive RSVpreF											
	Receive in March		Receive in the birth month of birth						Receive in next year March			

* born to mothers who did not receive RSVpreF

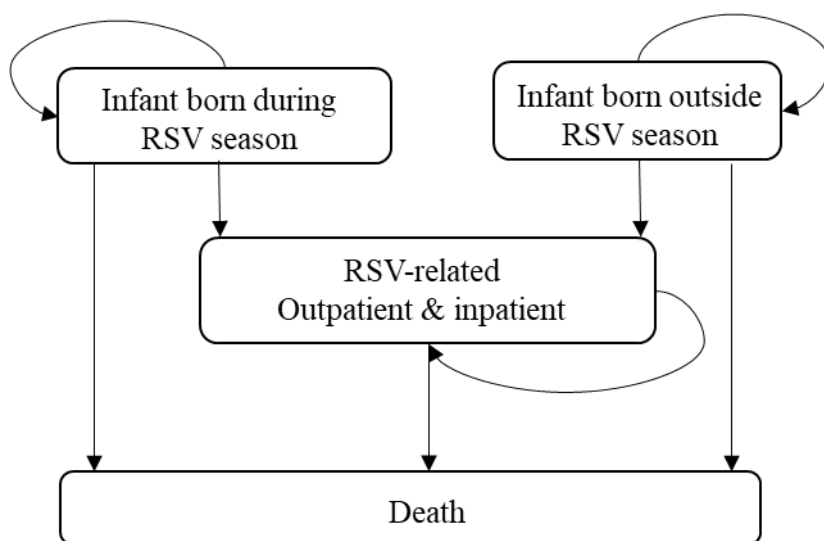
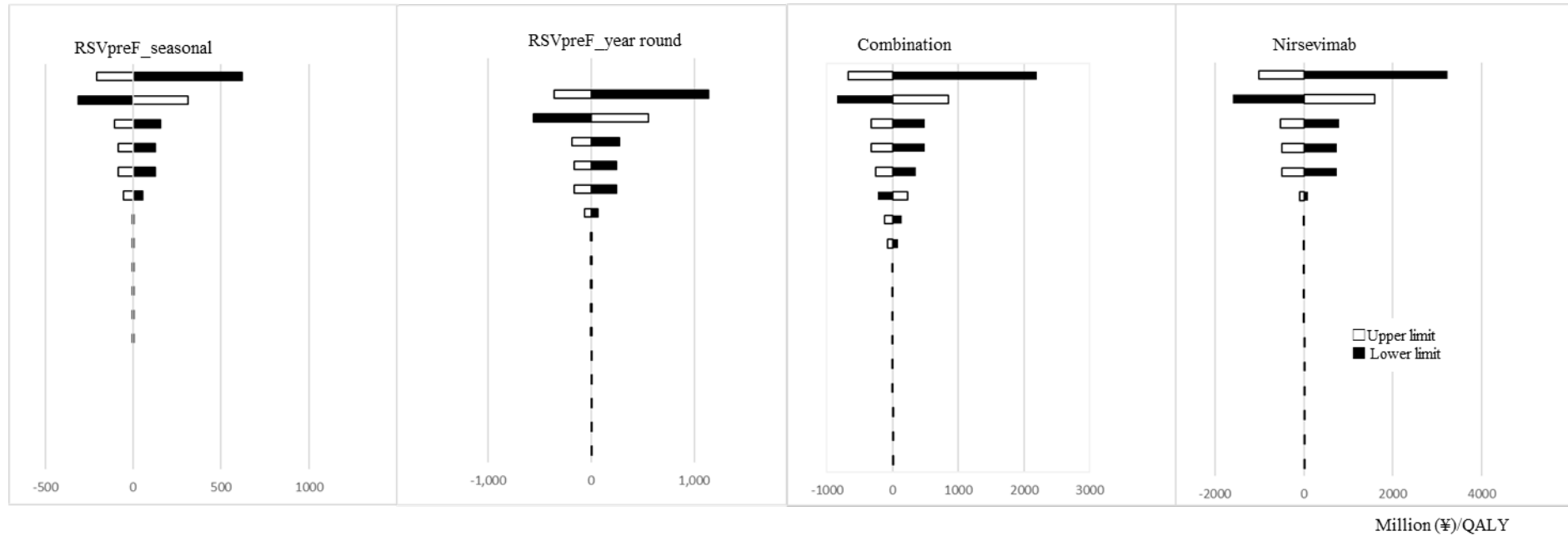


図 2. マルコフ・モデル



Five variables that would change the base-case ICER more than ¥1Million for RSVpreF¥season< RSVpreF_year round, and Nirsevimab strategy:

- 1) Probability of inpatient (-50%)
- 2) Costs pf RSVpreF or of nirsevimab (+50%)
- 3) Effectiveness of RSVpreF or of nirsevimab in reducing inpatient (-20%)
- 4) Probability of utilization of ICU (-20%)
- 5) Probability of death among ICU patients (-20%)

Seven variables that would change the base-case ICER more than ¥1Million for Combination strategy:

- 1) Probability of inpatient (-50%)
- 2) Costs pf RSVpreF or of nirsevimab (+50%)
- 3) Probability of utilization of ICU (-20%)
- 4) Probability of death among ICU patients (-20%)
- 5) Effectiveness of RSVpreF or of nirsevimab in reducing inpatient (-50%)
- 6) Costs of RSVpreF (+50%)
- 7) Effectiveness of nirsevimab in reducing inpatient (-20%)

図3. 一元感度分析の結果(ICERの変動幅が±¥1,000,000/QALYを超える変数のみを示す)

【プロジェクト研究】

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

松浦知香、福島若葉、大藤さとこ、加瀬哲男、小西絢子、笠松彩音 (大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
近藤亨子 (大阪公立大学医学部附属病院事務局)
掛屋弘 (大阪公立大学大学院医学研究科臨床感染制御学)
城戸康年、中釜悠、加来奈津子、仁田原裕子、中釜幸恵 (大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学)
金子幸弘 (大阪公立大学大学院医学研究科細菌学)
山本拓也、高濱正吉、野木森拓人 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所免疫老化プロジェクト)
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】

本研究は、健康成人に対する新型コロナウイルスワクチンの3回目以降の追加接種(ブースター接種)の免疫原性、有効性、安全性を評価することを目的とし、主に大阪公立大学医学部および附属病院の教職員・学生を対象に実施された。358名(平均年齢44歳、女性82%)が参加した。免疫原性の評価では、参加者の意志で承認済みの新型コロナワクチンの3回目以降の接種を行った者の接種前から6か月後までの計4回の採血を行い、抗RBD抗体価を測定した。接種前にSARS-CoV-2感染歴がなく、未感染のまま6か月後の採血を行った者を対象とした分析では、新型コロナ3回目、4回目の起源株1価ワクチンの接種2週間には十分な抗体応答が確認され、抗体価の上昇は男性、接種前の抗体価が高い者、発熱を伴った者、前回接種からの間隔が長い者で有意に高かった。また、接種間隔が長いほど免疫原性が向上する可能性も示唆された。有効性の評価では、接種者と非接種者の6か月間のSARS-CoV-2感染率を比較し、調整後の感染オッズ比(OR)を算出した。3回目接種で0.41(0.10-1.88)、4回目接種で0.56(0.17-1.83)、オミクロン株対応2価ワクチン接種で1.11(0.33-3.82)と、ワクチン接種による感染予防効果は次第に1に近づいた。安全性の評価では、ワクチン接種関連の重篤な副反応は報告されず、接種後48時間以内の副反応として疼痛(90%)、倦怠感(69%)、発熱(35%)、筋肉痛(50%)などが報告された。以上の結果から、3回目および4回目のワクチン接種は短期間で十分な免疫応答を引き出すことが確認されたが、感染予防効果は時間の経過とともに低下することが示唆された。適切な接種間隔の設定が免疫原性向上に寄与する可能性があり、長期的な有効性維持のための追加戦略の検討が求められる。安全性に関して、本研究の参加者に接種後早期の重大な懸念は認められなかったが、長期的な評価も必要である。

A. 研究目的

新型コロナウイルスワクチンを2回接種した者を対象に、その後の免疫応答の推移を評価する。また、対象者の自由意思により、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3回目以降の接種を受ける者については、3回目以降の接種後の免疫応答とその推移も評価する。

1. 新型コロナウイルスワクチン3回目以降接種前から接種6か月後までの抗RBD(receptor-binding domain)抗体価の推移を評価し、ワクチンの種類、年齢、性別などの特性に応じたワクチン免疫原性の違いを明らかにする。
2. 新型コロナウイルスワクチン3回目以降接種

前から接種6カ月後までのワクチン有効性を明らかにする。

3. 新型コロナウイルスワクチン3回目以降接種の安全性を評価する。

B. 研究方法

対象

選択基準

以下 1)~6)すべてを満たす者

- 1) 以下 (a) (b) (c) のいずれかに該当する者
 - (a) 「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」*に参加した者
 - (b) 大阪市立(公立)大学医学部附属病院の職員
 - (c) 大阪市立(公立)大学医学部・医学研究科の教職員・学生

* 大阪市立(公立)大学医学部附属病院臨床研究審査委員会承認番号:OCU010E、実施計画番号[jRCT 番号]:jRCT1051200143

- 2) 年齢 20 歳以上
- 3) 過去に新型コロナウイルスワクチンを 2 回接種した者
- 4) 新型コロナウイルスワクチン 2 回目接種後5ヵ月を経過した者
- 5) 研究期間中、所定の回数の採血ができる見込みの者
- 6) 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

以下 1) 2) のいずれかに該当する者

- 1) 過去に未承認の新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者
- 2) 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

エンドポイント

Primary endpoint: ワクチンの免疫原性

接種者に対して、接種前(S0)、接種 2 週後(S1)、接種3か月後(S2)、接種6か月後(S3)の計4回の採血を行い、各時点の抗RBD抗体価を測定する。免疫原性の指標として、抗体価の分布を記述し、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。年齢、性別な

どの対象者の特性別に比較し、抗体価の上昇に影響を与える因子を検討する。

Secondary endpoints: ワクチンの有効性、安全性

有効性: SARS-CoV-2感染をアウトカムとし、接種者と非接種者の6か月間の感染率を比較する。①毎週の発病調査で新型コロナウイルス感染症の診断(PCR/抗原検査陽性)を受けたことを対象者が自己申告、②毎週の発病調査で新型コロナウイルス感染症を疑う症状を申告し当院のPCR検査で陽性の診断、または③接種後6か月(接種者)または登録後6か月(非接種者)に測定した抗N(ヌクレオカプシド)抗体の陽転化の確認、のいずれかがあればSARS-CoV-2感染ありとみなす。

安全性: 接種者の自己申告による副反応調査を行い、ワクチン接種後の副反応の頻度や程度を評価する。

予定登録数・研究期間

予定登録数: 全体で 600 人

予定登録期間: 2 年 2 カ月(2022 年 1 月~2024 年 3 月)

追跡期間: 登録時から終了希望時または 2024 年 3 月

(倫理面への配慮)

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(認定番号: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:jRCT1051200161)。

C. 研究結果

予定どおり、2024 年 3 月 31 日に観察を終了した。同意取得症例数 358、実施症例数 358、完了症例数 355(2024 年 3 月以前に観察終了 135 例、2024 年 3 月に観察終了 221 例)、中止症例数 3 であった。研究実施期間中に3名が中止となった理由は、対象者の中止基準である、研究対象者からの試験参加の辞退と申し出や同意の撤回があった場合、に合致したためである。(休職や転職、他の臨床研究への参加などにより、研究への参加が難しくなったため。)すでに取得したデータの解析利用は同意を得ている。

参加者の年齢の平均値は 44 歳、男性 64 人(18%)、女性 294 人(82%)と女性が多かった。参加者の所属

は、大阪公立大学医学部または附属病院の教職員・学生が337人と最多(94%)であった。観察期間中にワクチン接種をした人数は、3回目 333 人、4回目 190 人、5 回目 75 人、6 回目 34 人、7 回目 13 人で、延べ接種数は645回であった。接種したワクチンの種別は、起源株 1 価ワクチン 462 人(ファイザー 366 人、モデルナ 95 人、不明 1 人)、起源株/オミクロン株 BA.1 対応 2 価ワクチン 25 人(ファイザー 17 人、モデルナ 8 人)、起源株/オミクロン株 BA.4/5 対応 2 価ワクチン 109 人(ファイザー 93 人、モデルナ 16 人)、オミクロン株 XBB 対応 1 価ワクチン 48 人(ファイザー 39 人、モデルナ 6 人、不明 3 人)、種別不明 1 人であった。

1) 免疫原性の評価

参加者の中から、起源株1価ワクチンを3回接種し、SARS-CoV-2未感染のまま接種前後4回の採血を完了した者(n=157)および起源株1価ワクチンを4回接種し、SARS-CoV-2未感染のまま接種前後4回の採血を完了した者(n=89)を選定し、各時点での抗RBD(receptor-binding domain)抗体価を測定した。3回目および4回目の接種2週間後には、十分な抗体応答が確認された。さらに、多変量解析(線形混合モデルを使用)を実施し、ワクチン接種後の抗体価の高さと有意に関連する要因を特定したところ、男性であること(3回目および4回目の接種後)、接種前の抗体価が高いこと(3回目および4回目の接種後)、接種後に発熱を認めたこと(4回目の接種後)、および前回接種からの間隔が長いこと(3回目および4回目の接種後)が、抗体価の上昇と有意に関連していた。

2) 有効性の評価

接種後6か月間のSARS-CoV-2感染予防効果を、①起源株1価ワクチン3回目接種、②起源株1価ワクチン4回目接種、③オミクロン株対応2価ワクチン接種、の別に評価した。対象者は、①2022年1月～5月、②2022年6月～9月、③2022年10月～2023年3月に採血を行った者であり、本人の意思で3回目以降のワクチンを接種した「接種者」と、同時期に6か月間ワクチンを接種しなかった「非接種者」に分類し、6か月間の感染率を比較した。感染者は、観察期間中の毎週の発病調査でPCR検査または抗原検査が陽性、もしくは6か月後の採血で抗N抗体の陽転化が確認された者とした。観察開始時の抗N抗体が陽性である者は既感染者と定義し対象者から除外した。接種者

と非接種者における6か月間の感染率は、①14%(25/183)と36%(4/11)、②28%(15/53)と37%(29/79)、③20%(14/69)と24%(13/55)であった。ロジスティック回帰モデルを用いて、非接種者を基準とした接種者の感染に対するオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。多因子(性別、年齢、家族の人数、医療への従事、接種(観察開始)月、log10接種前抗RBD抗体価、過去の接種回数(2価ワクチンのみ))で調整後のOR(95%CI)は、3回目接種で0.41(0.10-1.88)、4回目接種で0.56(0.17-1.83)、2価ワクチン接種で1.11(0.33-3.82)であった。

3) 安全性の評価

観察期間中に、新型コロナウイルスワクチン接種と関連が考えられる症状で医療機関を受診し、当該症状が「疾病等」と判断された人数は4人(帯状疱疹、胸鎖関節痛、ジベル蓄積色秕糠疹、連続した一時的な筋力低下・肺機能の低下・月経過多および大量出血 各1人)であった。いずれも入院加療は要しなかった。また、法令 13 条に基づく重篤な疾病等報告に該当した者はいなかった。

接種後の副反応については、接種後 24 時間以内の調査(延べ回答人数 637 人)において、以下の即時反応が報告された:目の充血が 8 件(1%)、顔面腫脹が 9 件(1%)、咳が 9 件(1%)、喘鳴が 4 件(1%)、胸痛が 10 件(2%)、呼吸困難が 8 件(1%)、嚥下困難が 5 件(1%)、嘔声が 3 件(0.4%)、咽頭痛が 23 件(4%)。

また、接種後 48 時間以内の調査(延べ回答人数 639 人)では、以下の局所反応が報告された:発赤が 151 件(2%)、腫脹が 258 件(40%)、硬結が 111 件(17%)、疼痛が 578 件(90%)、搔痒感が 110 件(17%)、熱感が 284 件(44%)。全身反応としては、37.5°C以上の発熱が 224 件(35%)、倦怠感が 439 件(69%)、筋肉痛が 317 件(50%)、関節痛が 235 件(37%)、頭痛が 305 件(48%)、悪寒が 195 件(31%)、嘔気が 45 件(7%)、下痢が 32 件(5%)、発疹が 9 件(1%)報告された。さらに、接種後 48 時間以上 7 日以内の調査(延べ回答人数 641 人)では、以下の局所反応が報告された:発赤が 81 件(13%)、腫脹が 112 件(17%)、硬結が 48 件(7%)、疼痛が 224 件(35%)、搔痒感が 111 件(17%)、熱感が 92 件(14%)。全身反応としては、37.5°C以上の発熱が 42 件(7%)、倦怠感が 140 件(22%)、筋肉痛が 100 件(16%)、関節痛が 55 件(9%)、頭痛が 114 件(18%)、悪寒が 46 件(7%)、嘔気が 14 件(2%)、下痢が 14 件(2%)、発疹が 4 件(1%)報告された。

D. 考察

3回目、4回目の追加接種では、年齢に関係なく急速な抗体応答が得られることが確認された。特に高齢者層において、3回目以降のブースター接種の恩恵が大きいことは、他の研究でも報告されている(1)。また、接種前の抗体価を調整した場合、接種間隔が長いほど抗体価が有意に上昇する傾向が見られた。しかし、最適な接種間隔については、流行状況や個人の特性によって異なるため、個別の評価が必要と考えられる。また、5回目以降接種やオミクロン株対応2価ワクチン、XBB株対応1価ワクチン接種の免疫原性については、引き続き分析を行う予定である。

3回目以降の接種の有効性に関しては、3回目、4回目、2価ワクチン接種のいずれにおいても、時間の経過や接種回数の増加に伴い、有効性の低下が見られた。この結果については、以下の点を考慮し、慎重に解釈する必要がある。まず、観察期間が6か月であること、評価対象者の数が限られていたこと、高齢者の割合が低かったことも、結果に影響を及ぼした可能性がある。

安全性については、本研究の集団では、接種後早期に重篤な副反応は確認されなかったが、希少で重篤な副反応については、より大規模な集団や特定の特性を持つ集団での評価が必要である。また、ワクチン接種の長期的な影響については、今後の調査による検討が求められる。

E. 結論

3回目および4回目の接種2週間には、十分な抗体応答が確認された。3回目と4回目の接種後の抗体価の上昇に対する年齢の影響は有意ではなかった。接種間隔が長いほど、ワクチンの免疫原性が向上する可能性が示唆された。また、接種後6か月間のSARS-CoV-2感染予防効果については、有意差は見られなかったものの、時間の経過とともに、3回目接種、4回目接種、2価ワクチン接種の順に低下する傾向が示された。観察期間中、ワクチン接種の安全性に関して重大な懸念は認められなかった。

参考文献

- 1) Pannus P, Depickère S, Kemlin D, Georges D, Houben S, Orlislagers V, et al. Third dose of COVID-19 mRNA vaccine closes the gap in

immune response between naïve nursing home residents and healthy adults. *Vaccine*. 2023 Apr 24;41(17):2829-36.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松浦知香、福島若葉、中釜悠、城戸康年、加瀬哲男、近藤亨子、加来奈津子、松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子、仁田原裕子、小西絢子、笠松彩音、中釜幸恵、山口悦子、大藤さとこ、金子幸弘、金子明、掛屋弘、廣田良夫. Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. *Sci Rep*. 2024 Mar 27;14(1):7217. doi: 10.1038/s41598-024-57931-0.

2. 学会発表

- 1) 松浦知香、福島若葉、中釜悠、城戸康年、加瀬哲男、近藤亨子、加来奈津子、松本一寛、吹田安佐詠、迎恵美子、仁田原裕子、小西絢子、笠松彩音、中釜幸恵、山口悦子、大藤さとこ、金子幸弘、金子明、掛屋弘、廣田良夫: Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. *OPTIONS XII for the Control of INFLUENZA*. プリスペン、2024.9.30
- 2) 松浦知香、近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉: 健康成人への新型コロナワクチン3回目以降接種のSARS-CoV-2感染予防効果. 第83回日本公衆衛生学会総会. 北海道、2024.10.30

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

COVID-19 ワクチン 2 回接種後の抗体応答と発熱の関連性

伊藤一弥	(大阪公立大学看護学研究科健康支援基礎科学) (医療法人相生会臨床疫学研究センター)
入江伸	(医療法人相生会)
都留智巳、江藤隆、吉原達也、洲崎みどり、神代弘子	(医療法人相生会ピーエスクリニック)
鈴木忠樹、菅野隆行、相内章、齊藤慎二	(国立感染症研究所 感染病理部)
高橋宜聖、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	(国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター)
新城雄士、宮本翔	(国立感染症研究所 感染症疫学センター)
原めぐみ、松本明子、土器屋美貴子、モハンマド サイド アシェナガー	(佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野)
加瀬哲男、大藤さとこ、福島若葉	(大阪公立大学医学研究科公衆衛生学)
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】

【背景と目的】

COVID-19 ワクチン接種後の免疫応答と副反応の関連性について一貫性のある結果は得られていない。われわれはコミナティ筋注、モデルナ筋注もしくはバキスゼブリアTM筋注を異なる組合せで2回接種した場合の免疫原性および安全性の互換性を検討する目的で「日本医療研究開発機構ワクチン開発推進事業 複数の新型コロナワクチンを接種した場合の有効性、安全性等に関する研究」を2021年10月から2022年7月にかけて実施した(以下「互換性研究」)。本研究は互換性研究の既存データを用いた後ろ向きコホート研究として、2回接種後の免疫応答と副反応の関連性について探索的に検討している。本報告では初回接種24週後のSARS-CoV-2 S結合抗体価(以下「S抗体価」)と、初回接種後4週間に報告された37.5℃以上の発熱ならびに38.0℃以上の発熱の関連性についての解析結果を報告する。

【対象】

20歳から70歳の男女270人を30人ずつ9群に割り付け、上述の3種のワクチンを異なる組合せで2回接種し、初回接種後24週間の安全性ならびに免疫応答を測定した互換性研究の既存データを用いた。

【方法】

初回接種24週後のS抗体価が測定され、かつ、感染(N抗体1Unit/mL以上)が認められなかった212人を対象に、初回接種24週後のS抗体価の中央値648.05Unit/mLを閾値として、低値のものと高値のものので初回接種8週間における37.5℃以上の発熱ならびに38.0℃以上の発熱のリスクを比較した。

【結果】

S抗体価高値のものは、低値のものに比較して37.5℃以上の発熱のリスクが、オッズ比の意味で約2.5倍、統計学的に有意に高かった。発熱を38.0℃以上と定義した場合、統計学的有意性は認められなかったものの、S抗体価高値のもの発熱リスクは、約1.9倍、S抗体価低値のものよりも高かった。

【考察】

COVID-19 ワクチン接種後の発熱は、それが非専門家によって随時測定され、誤分類の可能性があること

を考慮してもなお、高い免疫応答を反映することが示唆された。

A. 研究目的

本邦において COVID-19 ワクチンの接種は 2024 年 3 月 31 日までは全額公費接種が行われていたが、2024 年 10 月より、65 歳以上のもの及び 60 歳から 64 歳で心臓や腎臓、呼吸器の機能の障害があり身の回りの生活を極度に制限されるものや、ヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害があり日常生活がほとんど不可能なものを対象として、新型コロナの重症化予防を目的とした定期接種が行われている¹⁻³⁾。COVID-19 ワクチンの 2023 年 9 月 20 日以降の全体接種率は 22.7%であり、高齢者の接種率は 53.7%であった⁴⁾。接種率が低下している要因として、副反応への懸念を理由に規定の接種回数を達成できていないもの、あるいは、接種を忌避するものが一定数いることが考えられる。

副反応の発現と良好な免疫応答の間に正の関連があることを示すことは、接種対象者の接種ためらい・接種忌避を軽減することに資するエビデンスとなることが期待される。しかしながら、COVID-19 ワクチン接種後の免疫応答と副反応の関連性について一貫性のある結果は得られていない⁵⁻⁷⁾。

われわれは、2021 年 10 月から 2022 年 7 月にかけて、コミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注(現在販売名:スパイクバックス®筋注)およびバキスゼブリア™筋注を組み合わせる 2 回接種した場合の有効性や安全性に関する互換性を検討する目的から、「日本医療研究開発機構ワクチン開発推進事業複数の新型コロナワクチンを接種した場合の有効性、安全性等に関する研究」を実施した(以下「互換性研究」)。

互換性研究では、研究対象者 270 例(30 例/群)に、コミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリア™筋注のいずれかのワクチンを 9 通りの組み合わせ(9 群)で 2 回接種し、初回接種後 24 週間の安全性ならびに免疫応答を評価した。免疫応答は、抗原特異的 CD4⁺T 細胞、抗原特異的 CD8⁺T 細胞、抗原特異的 B 細胞、SARS-CoV-2 S 結合抗体、SARS-CoV-2 N 結合抗体、WK521 血清中和抗体、変異株 BA.5(TY41-702) 血清中和抗体を測定した。

互換性研究の結果、いずれのワクチンの組み合わせについても十分な免疫応答と安全性が得られた。

なお、バキスゼブリア™筋注を組み合わせた群、ならびに、バキスゼブリア™筋注を単独 2 回接種した群は他の群に比べて免疫応答が低い傾向が認められたものの、互換性研究の目的の範疇においては、このような免疫応答の差を生じる要因については明らかにできなかった。各免疫測定項目および副反応の関連を評価することにより、免疫応答の機序について示唆が得られることが期待された。

以上のことから、本研究では互換性研究で得られた情報を用い、当該 3 種類のワクチンを異なる組み合わせで 2 回接種したときに誘導される免疫応答と副反応の関連性について探索的に検討している。本報告書では SARS-CoV-2 S 結合抗体の応答と発熱の関連について報告する。

B. 研究方法

【対象】

本研究は既存データを用いた後ろ向きコホート研究である。研究に用いたデータは、20 歳から 70 歳の男女 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付け、群ごとにコミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリア™筋注を異なる組合せで 2 回接種し、初回接種後 24 週間の安全性ならびに免疫応答を測定したものである。年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、ワクチン接種歴等の対象者特性についても、互換性研究から得られた既存データを用いた。

【対象者の選択基準・除外基準】

研究実施施設の研究ボランティアパネルに登録のあるもの、ならびに、研究実施施設職員を対象に研究参加者を募集し、研究参加の同意が得られた 20 歳以上の成人男女を研究対象とした。除外基準は重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、ワクチンの成分によって重度の過敏症の既往歴のある者、抗凝固療法を受けている者、血栓塞栓症、血小板減少症又は凝固障害を有する者、過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者、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者、ワクチンを接種したことがある者、毛細血管漏出症候群の既往歴のある者、ワクチン接種前 14 日間に研究ワクチン以外のワクチンを接種した者、ワクチン接種前 6 ヶ月間に免疫抑制剤(局所ステロイド及び

14 日未満の短期低用量ステロイドを除く)を使用した者、その他研究責任(分担)医師が研究対象者として不適当と判断した者とした。

【接種ワクチン】

既存データを得た互換性研究は、単施設、9 群、単盲検、介入研究として実施した。対象者 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付け、群ごとにコミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリアTM筋注を下表に示した組合せで 2 回接種した。

ワクチン接種前に、研究責任(分担)医師によりワクチンの接種に問題がないと判断された研究対象者を登録順に A 群から割り付け、4 週間隔で 2 回、筋肉内(利き手と反対の上腕が望ましい)に接種した。2 回目接種については初回接種 28~31 日後までを許容範囲とした。2 回目接種前に中止となった場合、1 回目の接種に用いたワクチンと同一のワクチンを用いて添付文書に従った間隔で、可能な限り 2 回目接種を行った。

表:接種ワクチンの組合せ

群	例数	1 回目	2 回目
A	30	コミナティ	モデルナ
B	30	モデルナ	コミナティ
C	30	コミナティ	バキスゼブリア
D	30	モデルナ	バキスゼブリア
E	30	バキスゼブリア	コミナティ
F	30	バキスゼブリア	モデルナ
G	30	コミナティ	コミナティ
H	30	モデルナ	モデルナ
I	30	バキスゼブリア	バキスゼブリア

【対象者特性に関する情報収集】

実施医療機関は、接種前に対象者について、予診票及び自記式質問票により以下の項目を調査した:性別、生年月日、年齢、血液型、喫煙歴、飲酒歴、接種前 6 ヶ月間のステロイド使用の有無、接種前 6 ヶ月間の免疫抑制剤使用の有無、接種前 1 年間のワクチン接種歴、新型コロナウイルス感染歴の有無、現病歴、使用薬剤(研究薬接種当日に使用している薬剤)。

【液性及び細胞性免疫測定】

初回接種前、1 回目接種 4 週後(2 回目接種前)、8、12、24 週後に研究対象者から血液を採取した(22mL/回)。まず、血液 6 mL を血清分離剤入り採血管を用いて採取し、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 本に等分に分注し、速やかに冷凍保存した。1 本目を SARS-CoV-2 S 結合抗体及び SARS-CoV-2 N 結合抗体の測定用、2 本目を SARS-CoV-2 血清中和抗体の測定用検体として、実施施設から国立感染症研究所に提供された。

さらに、CPT 単核球分離用採血管(クエン酸 Na)を用いて 8 mL×2 本の採血を行った。採血後 2 時間以内に、遠心分離(20~30 分間、3,000 rpm)した。遠心分離後の採血管は 18°C~25°C で静置し、実施施設から国立感染症研究所に提供された。国立感染症研究所において検体を PBMC 分離し、分離した検体を細胞性免疫評価(抗原特異的 T 細胞の有無、抗原特異的 B 細胞の有無)に使用した。

国立感染症研究所は以下の項目を測定した。

- 1) 抗原特異的 CD4⁺T 細胞
- 2) 抗原特異的 CD8⁺T 細胞
- 3) 抗原特異的 B 細胞
- 4) SARS-CoV-2 S 結合抗体
- 5) SARS-CoV-2 N 結合抗体
- 6) WK521 血清中和抗体
- 7) 変異株 BA.5(TY41-702) 血清中和抗体

【有害事象・副反応に関する情報収集】

電子健康調査日誌を用いて、対象者から有害事象の情報を収集した。これら有害事象について研究医師は接種ワクチンとの関連性を判定し、関連が否定できないものを副反応とした。対象者は、初回及び 2 回目のワクチン接種日から接種 6 日後までは、毎日原則夕方 17 時以降、接種部位反応及び全身症状について健康状態を記録した。さらに対象者は初回及び 2 回目の接種 7 日後から各接種後 4 週間後まで、接種部位反応及び全身症状が発現した場合は随時記録した。初回接種後 8 週以降は、その時点で継続している有害事象ならびに重篤な有害事象について収集した。記録内容は以下のとおりである。

- 1) 体温(腋窩、1 日の内最も高いもの)
- 2) 接種部位反応(発赤、腫脹、疼痛/圧痛、熱感及び搔痒感、特に発赤及び腫脹が認められた場合は、長径を測定した。)
- 3) 全身症状(頭痛、関節痛、倦怠感、悪寒、筋肉痛、嘔気及び下痢)
- 4) ワクチン接種以外に考えられる有害事象の要因
- 5) 観察期間中の使用薬剤(ワクチン接種以降

に新たに使用した薬剤)

6) 重症度の主観的評価

「なし」「グレード1」「グレード2」「グレード3」

【本報告での評価項目】

免疫応答については初回接種 24 週後の SARS-CoV-2 S 結合抗体価(以下「S 抗体価」)を用いた。初回接種 24 週後の S 抗体価の中央値を閾値として低値と高値を定義した。

副反応については、初回接種後 4 週間における発熱を用いた。なお、発熱の定義として 37.5°C 以上と 38.0°C 以上の二通りを用い、解析結果の妥当性について考察した。

【統計解析】

対象者特性の分布を記述的に集計した。免疫応答について初回接種 24 週後の S 抗体価の分布を記述的に集計した。免疫応答と副反応の関連性については以下の方法を用いた。初回接種後 4 週間における発熱のリスクを S 抗体価低値のものと同値のもので比較した。相対リスクの推定には、多変量ロジスティックモデルによる調整オッズ比とその 95%信頼区間を用いた。調整変数には性別、年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、群(接種ワクチンの組み合わせ)、接種前 1 年間の他ワクチン接種歴、鎮痛解熱剤の使用の有無を用いた。なお、N 抗体が 1 Unit/mL 以上をもって自然感染とみなした。感染後の S 抗体価は、S 抗体価と発熱の関連性の解析から除外した。有意水準は両側 5%とした。解析には SAS[®] Proprietary Software 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

(倫理面への配慮)

互換性研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに研究計画書を遵守して実施した。研究計画書を含む法で定められた資料は、国立研究開発法人国立国際医療研究センターの臨床研究審査委員会(CRB3200011)の承認を得た(臨床研究実施計画番号: jRCTs031210370)。

本研究はヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに研究計画書を遵守して実施した。研究計画書を含む法で定められた資料は、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た(臨床研究計画書 No.: 2092CP-2)。

互換性研究の対象者からは、次の 2 点について同意を取得しており、本研究での探索的検討について新たなインフォームド・コンセントは行わなかった。

1) 試料の保存期間中に、互換性研究の目的の

範囲内で、残検体を用いて別途探索的に検討する可能性があること

2) 新型コロナワクチンに関連する新たな臨床研究に使用される可能性があること

C. 研究結果

対象者 270 人中、初回接種 24 週後の S 抗体価が測定できたのは 258 人であった。そのうち観察期間中(接種前から初回接種 24 週後)に N 抗体が 1 Unit/mL 以上を示したものの 46 人は自然感染したものとみなした。

【対象者特性】

表 1 に対象者特性の分布を、全対象者 270 人、初回接種 24 週後の S 抗体価が欠損のもの 12 人、測定できたもの 258 人、観察期間中の感染者 46 人ならびに非感染者 212 人ごとに示した。うち、初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、観察期間中に感染が認められなかった 212 人を S 抗体価と発熱の関連性の解析対象とした。当該 212 人の特性の分布は全対象者 270 人のそれと類似しており、顕著な偏りは認められなかった。212 人中、男性は 111 人(52%)、年齢分布は 20 歳から 39 歳が 60 人(28%)、40 歳から 49 歳が 81 人(38%)、50 歳から 70 歳が 71 人(33%)であった。喫煙習慣のないものが 121 人(57%)、飲酒しないものが 111 人(52%)を占めた。接種前の 1 年間のワクチン接種歴についてはインフルエンザワクチンを接種したものが 20 人(9%)、その他に肺炎球菌ワクチンを接種したものが 1 人含まれていた。

【S 抗体価】

表 2 に S 抗体価の分布を示した。非感染者の S 抗体価の幾何平均値は初回接種 8 週後(2回目接種 4 週後)にピーク値 1252 Unit/mL を示し、24 週後値 615 Unit/mL まで緩やかに減少した。

初回接種 24 週後の S 抗体価が測定できた 258 人中、感染が認められなかった 212 人における S 抗体価の中央値は 648.05 Unit/mL であった。当該中央値未満を低値、中央値以上を高値とした。

【初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率】

初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率を解熱鎮痛剤使用の有無で層化して集計した。全対象者 270 人中、37.5°C 以上の発熱を呈したものは 158 人(59%)、38.0°C 以上の発熱を呈したものは 113 人(42%)であった。

表 3-1 に解熱鎮痛剤の使用なしのもの 116 人の結果を示した。37.5°C 以上の発熱を呈したものは 39 人

(34%)、38.0°C以上の発熱を呈したものは20人(17%)であった。集計対象を初回接種24週後のS抗体価が測定され、かつ、感染が認められなかった94人に限定すると、37.5°C以上の発熱を呈したものは28人(30%)、38.0°C以上の発熱を呈したものは13人(14%)であった。

表3-2に解熱鎮痛剤の使用ありのもの154人の結果を示した。37.5°C以上の発熱を呈したものは119人(77%)、38.0°C以上の発熱を呈したものは93人(60%)であった。集計対象を初回接種24週後のS抗体価が測定され、かつ、感染が認められなかった118人に限定すると、37.5°C以上の発熱を呈したものは91人(77%)、38.0°C以上の発熱を呈したものは72人(61%)であった。

【S抗体価と発熱の関連性】

初回接種24週後のS抗体価が測定され、かつ、感染が認められなかった212人を解熱鎮痛剤使用の有無で層化し、初回接種8週間における37.5°C以上の発熱ならびに38.0°C以上の発熱に対する、S抗体価高値のオッズ比と95%信頼区間を推定した。

表4-1に解熱鎮痛剤の使用なしの層94人における、37.5°C以上の発熱に対するS抗体価高値のオッズ比と95%信頼区間を示した。S抗体価低値のもの56人中12人(21%)が発熱を呈した。一方、S抗体価高値のものでは、38人中16人(42%)であり、オッズ比としてS抗体価低値のもの2.67倍(95%信頼区間:1.08倍～6.60倍)、統計学的に有意にリスクが高かった($p=0.03$)。

なお、交絡調整の目的で、S抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群(接種ワクチンの組み合わせ)、接種前1年間のFluワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討したものの、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。そのため、S抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

表4-2に解熱鎮痛剤の使用ありの層118人における、37.5°C以上の発熱に対するS抗体価高値のオッズ比と95%信頼区間を示した。S抗体価低値のもの50人中34人(68%)が発熱を呈した。一方、S抗体価高値のものでは、68人中57人(84%)であり、オッズ比としてS抗体価低値のもの2.44倍(1.01倍～5.86倍)、統計学的に有意にリスクが高かった($p=0.04$)。なお、解熱鎮痛剤の使用なしの層と同様の理由で、S

抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

表5-1に解熱鎮痛剤の使用なしの層94人における、38.0°C以上の発熱に対するS抗体価高値のオッズ比と95%信頼区間を示した。S抗体価低値のもの56人中6人(11%)が発熱を呈した。一方、S抗体価高値のものでは、38人中7人(18%)であり、オッズ比としてS抗体価低値のもの1.88倍(0.58倍～6.12倍)、統計学的な有意性はないもののリスクが高かった($p=0.29$)。なお、発熱の閾値を37.5°Cとした場合の解析と同様の理由で、S抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

表5-2に解熱鎮痛剤の使用ありの層118人における、38.0°C以上の発熱に対するS抗体価高値のオッズ比と95%信頼区間を示した。S抗体価低値のもの50人中26人(52%)が発熱を呈した。一方、S抗体価高値のものでは、68人中46人(68%)であり、オッズ比としてS抗体価低値のもの1.93倍(0.91倍～4.10倍)、統計学的に境界域の有意性をもってリスクが高かった($p=0.09$)。

なお、発熱の閾値を37.5°Cとした場合の解析と同様に多変量モデルを検討したところ、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。ステップワイズ法により変数選択を行った結果、群のみが有意性を示した。S抗体価高値のオッズ比としては、単変量モデルでの推定値を採用したが、すくなくとも群による交絡の影響を受けた値と解釈できる。

D. 考察

本研究では20歳から70歳の男女270人を30人ずつ9群に割り付け、群ごとにコミナティ筋注、COVID-19ワクチンモデルナ筋注もしくはバキスゼブリアTM筋注を異なる組合せで2回接種し、安全性ならびに免疫応答を測定した研究の既存データを用いた。対象者として登録された270人のうち、初回接種24週後のS抗体価が測定され、かつ、感染が認められなかった212人について、初回接種24週後のS抗体価と、初回接種後4週間の発熱の関連について検討した。

S抗体価高値(中央値648.05Unit/mL以上)のものは、低値のものに比較して37.5°C以上の発熱のリスクが、解熱鎮痛剤使用なしの層で2.67倍、使用ありの層で2.44倍、統計学的に有意に高かった。発熱を38.0°C以上と定義した場合、統計学的有意性は認め

られなかったものの、S抗体価高値のもの発熱リスクは、解熱鎮痛剤使用なしの層で1.88倍、使用ありの層で1.93倍、S抗体価低値のものよりも高かった。

38.0°C以上の発熱の相対リスクが、37.5°C以上の発熱のそれに比較してnull値に近づいた事象は、S抗体価高値のものであっても38.0°C以上の発熱に至らないものが含まれたために生じたと考えられる。実際、S抗体価高値のもの37.5°C以上の発熱リスクが、解熱鎮痛剤使用なしの層で42%、使用ありの層で84%であったのに対し、38.0°C以上では、それぞれ18%、68%と低下した。

解熱鎮痛剤使用の有無の間で相対リスクの推定値に顕著な相違が認められなかった事象については次のように解釈できる。解熱鎮痛剤使用と体温測定の時間的關係が考慮されていないことが考えられる。最高体温が測定された後に解熱鎮痛剤が使用された可能性がある。また、使用后十分な時間を隔てずに体温が測定された可能性も考えられる。このため、一部のものの体温は薬剤使用の影響を受けていないと考えられる。また、薬剤使用の効果を受けたものでは、薬剤を使用しなければさらに上昇したであろう体温が相対的に低く抑えられた可能性は否定できないが、この場合の誤分類が、解析の結果(特に発熱を37.5°C以上とした解析)に与えた影響は小さいであろうと考えられる。

S抗体の応答と発熱に関連が認められた免疫学的な機序については、次のように考えられる。一般に、ウイルスの侵入に対してマクロファージやNK細胞、好中球、細胞障害性T細胞(Tc細胞)などの免疫細胞が働き、炎症性サイトカインを産生する。サイトカインが視床下部近くにある血管の内皮細胞に作用することで体温調節中枢が刺激され、全身性の発熱が引き起こされる。ワクチン接種においても、同様の過程が生じると考えられる⁸⁻¹¹⁾。

免疫学的機序についての諸研究がMatsumuraらによって詳細にレビューされている¹²⁾。mRNAワクチンによってコードされた外来性タンパク質は、組織や流入領域リンパ節(dLN)において単球/マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞によって、MHCクラスII分子を介してヘルパーCD4⁺T細胞に提示される。ヘルパーT細胞はB細胞を刺激して中和抗体を産生させる。加えて、ヘルパーT細胞やNK細胞、CD8⁺T細胞を含む細胞は、炎症性サイトカイン(IFN- γ など)を産生し、マクロファージなどの食細胞を活性化することで、循環病原体の除去を促進することが

できる。抗原提示細胞はまた、外来性抗原を提示することができ、その抗原は細胞内で別の経路で処理され、MHCクラスI分子を介して特異的な細胞傷害性CD8⁺T細胞にあらかじめ送られる(交差提示)。感染細胞を破壊するために、細胞傷害性T細胞はパーフォリンやグランザイムなどの細胞溶解分子を分泌する。このように、MHCクラスIIとクラスI分子の抗原提示経路は、それぞれ中和抗体と細胞傷害性T細胞の誘導に関連している^{13,14)}。

さらに、MatsumuraらのレビューはTakanoらの結果¹⁵⁾にふれ、① IFN- γ およびIFN- γ 誘導性ケモカイン(IP-10、MCP-1、MIGなど)が、中和抗体価および全身性の有害事象と相関している、② NK/単球サブセット(CD16⁺NK細胞、CD56^{high}NK細胞、非古典的単球)、樹状細胞サブセット(DC3sおよびCD11c⁻Axl⁺Siglec-6⁺(AS)-DCs)、NKT-like細胞の初期動態が、それぞれ中和抗体価、有害事象の重症度、およびその両方と異なる細胞相関を示すとまとめている。加えて、MatsumuraらはTakanoらの知見に整合する諸研究から、次ように考察を行っている。DC3sは、炎症性サイトカイン(TNF、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23など)を産生するサブセットとして知られている¹⁶⁾。これらのサイトカインの中には、発熱作用を有し、抗原刺激を受けたT細胞をTh1サブセットやTh17サブセットに分化させることで炎症を促進するものがあり¹⁷⁻²⁰⁾、有害事象の増悪に寄与している可能性がある¹²⁾。

本研究の主要な限界として以下のことが挙げられる。1点目として、24週後の抗体価のみを用いた経時的な評価はしていないことが挙げられる。ただし、抗体価の平均値の推移で評価する限りにおいて、抗体価の持続性を含めた免疫応答を評価する方法として24週後の値を用いることが最も妥当であったと考えられる。

2点目として、発熱の定義に用いた初回接種後4週間の発熱は、研究対象者の判断に基づいて随時測定されたものであり、体温計、測定時期等の測定条件は標準化されていなかった。また、鎮痛解熱剤の製剤や服用時期等の使用条件についても標準化されていなかった。したがって、発熱の有無が誤分類されている可能性は否定できない。ただし、観察期間中に対象者が自身のS抗体価を知ることは不可能であり、誤分類の確率がS抗体価高値のものと同値のもの間で異なるとは考え難い。誤分類はnon-differentialと考えられ、S抗体価高値の発熱リス

クを過小評価する方向に働いたと考えられる。あるいは、S抗体の誘導が強いほど発熱等の副反応のリスクが高いと仮定すると、S抗体価高値のものは低値のものに比較して鎮痛解熱剤を使用する確率が高く、体温が免疫応答により誘導されたであろう値よりも低く抑えられた可能性がある。この仮定の下では発熱のdifferentialな誤分類が生じるが、S抗体価高値の発熱リスクを過小評価する方向に働くと考えられる。それにもかかわらず、本研究では、S抗体価高値のものは低値のものに比較して37.5°C以上の発熱のリスクが有意に高くなった。以上のことから、COVID-19ワクチン接種後の37.5°C以上の発熱は、それが非専門家によって随時測定され、誤分類の可能性を考慮してもなお、高い免疫応答を反映することが示唆された。

3点目として、本研究に使用したデータは2021年10月から2022年7月に測定されたものであり、現在のSARS-CoV-2ウイルスならびにワクチンに対するヒトの免疫状態とは異なると考えられる。

4点目として、交絡調整の目的で、S抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群(接種ワクチンの組み合わせ)、接種前1年間のFluワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討したものの、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。そのため、S抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を採用した。

5点目として他の潜在的な交絡因子について残余交絡が生じている可能性は否定できない。

6点目として、今回の解析では細胞性免疫の値を考慮していない。抗体の産生も発熱も細胞性免疫によって誘導されるものであることから、細胞性免疫の値を考慮した解析を進めており、今後、より詳細な機序について考察できると考える。結果の公表を進める計画である。

7点目として、発熱以外の局所・全身副反応の重症度との関連については、今回は報告していない。体温に比べて症状の認知が主観的であること、事象によって発現の機序や誤分類の可能性も異なることから、症状ごとにS抗体価との関連に強弱が認められた。なお、「いずれかの局所反応」「いずれかの全身反応」を結果指標とした場合、S抗体価との関連性の強弱は平均され、過小評価されることになった。これらの知見も含め、副反応全般についてのエビデンスを整えることで、より国民の関心に応える情報を提

供できると考える。結果の公表を進める計画である。

E. 結論

S抗体価高値のものは、低値のものに比較して37.5°C以上の発熱のリスクが約2.5倍、統計学的に有意に高かった。COVID-19ワクチン接種後の37.5°C以上の発熱は、それが非専門家によって随時測定され、誤分類の可能性を考慮してもなお、高い免疫応答を反映することが示唆された。

参考文献

- 1) 厚生労働省：新型コロナワクチン Q&A.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_qa.html#3, 2024. 7. 29. 参照
- 2) 厚生労働省：新型コロナワクチンの開発支援について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html, 2024. 10. 4. 参照
- 3) 厚生労働省：新型コロナウイルスの発生状況【国内事例】及び【上陸前事例】：2023年5月8日掲載分.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001094013.pdf>, 2024. 7. 29. 参照
- 4) 厚生労働省：新型コロナワクチンの接種回数について(令和6年4月1日公表).
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/yobou-sesshu/syukeihou_00002.html, 2024. 10. 7. 参照
- 5) 堀憲治, 広瀬佳子, 宮原祥子, 他:ファイザー社製新型コロナワクチン2回接種後の健常者における, 副反応の程度と抗体量との関連. 医学検査 2023; 72(1): 128-134.
- 6) 宮島江里子, 今泉弘, 押田小百合, 他:医療職員の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン接種直後から約3ヶ月後及び9か月後のスパイク蛋白特異的IgG抗体の保有状況についての調査. 産業衛生学雑誌 2023; 65(1): 18-27.
- 7) Tamura M, Fujita R, Sato T, et al.: Immunological responses following the third dose of the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine among Japanese healthcare workers. Journal of Infection and Chemotherapy 2022; 28(11): 1478-1482.
- 8) Abbas AK, Andrew H, Lichtman AH, Pillai S (著),

中尾(監訳): 分子細胞免疫学 原著第 10 版.
エルゼビア・ジャパン 2022.

- 9) Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, Plotkin SA: Plotkin's Vaccines. 8th ed. Elsevier 2023.
- 10) Kato H, Miyakawa K, Ohtake N, et al.: Vaccine-induced humoral and cellular immunity against SARS-CoV-2 at 6 months post BNT162b2 vaccination. *Vaccine* 2022; 40: 2652-5.
- 11) Teijaro JR, Farber DL.: COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nature Reviews Immunology* 2021; 21(4): 195-7.
- 12) Matsumura T, Takano T, Takahashi Y.: Immune responses related to the immunogenicity and reactogenicity of COVID-19 mRNA vaccines. *International Immunology* 2022; 35(5): 213-220.
- 13) Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA.: mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20:817-838.
- 14) Rijkers GT, Weterings N, Obregon-Henao A. et al.: Antigen presentation of mRNA-based and virus-vectored SARS-CoV-2 vaccines. *Vaccines (Basel)* 2021; 9:848.
- 15) Takano T, Morikawa M, Adachi Y. et al.: Distinct immune cell dynamics correlate with the immunogenicity and reactogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Cell Rep. Med.* 2022; 3:100631.
- 16) Bourdely P, Anselmi G, Vaivode K. et al.: Transcriptional and functional analysis of CD1c(+) human dendritic cells identifies a CD163(+) subset priming CD8(+)CD103(+) T cells. *Immunity* 2020; 53:335-352.
- 17) Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG. et al.: Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J. Exp. Med.* 1993; 177:1199-1204.
- 18) Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS. et al.: Development of TH1 CD4⁺ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science* 1993; 260:547-549.

- 19) Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. et al.: Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* 2005; 6:1123-1132.
- 20) Revu S, Wu J, Henkel M. et al.: IL-23 and IL-1beta drive human Th17 cell differentiation and metabolic reprogramming in absence of CD28 costimulation. *Cell Rep.* 2018; 22:2642-2653.

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. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 対象者特性の分布

	全対象者 n (%)	欠損 n (%)	測定あり n (%)	初回接種24週後S抗体価 測定状況	
				感染 ^{※1}	
				あり n (%)	なし n (%)
全体	270	12	258	46	212
男性	140 (52)	4 (33)	136 (53)	25 (54)	111 (52)
年齢 (歳)					
20-39	91 (34)	6 (50)	85 (33)	25 (54)	60 (28)
40-49	96 (36)	3 (25)	93 (36)	12 (26)	81 (38)
50-70	83 (31)	3 (25)	80 (31)	9 (20)	71 (33)
喫煙習慣					
吸わない	158 (59)	7 (58)	151 (59)	30 (65)	121 (57)
吸っていたがやめた	40 (15)	1 (8)	39 (15)	6 (13)	33 (16)
吸っている	72 (27)	4 (33)	68 (26)	10 (22)	58 (27)
飲酒頻度					
飲まない	137 (51)	5 (42)	132 (51)	21 (46)	111 (52)
週1-2日	75 (28)	4 (33)	71 (28)	14 (30)	57 (27)
週3-4日	35 (13)	1 (8)	34 (13)	4 (9)	30 (14)
ほぼ毎日	23 (9)	2 (17)	21 (8)	7 (15)	14 (7)
接種前1年間のFluワクチン接種歴 ^{※2}					
接種した	27 (10)	3 (25)	24 (9)	4 (9)	20 (9)

※1 N抗体 \geq 1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。

※2 Fluワクチンの他は肺炎球菌ワクチンを接種したものが1例のみであった。

: S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 2. S 抗体価の分布

単位 : Unit/mL

初回接種後 週数	感染※	例数	幾何平均値	最小値	25%値	中央値	75%値	最大値
接種前	全体	270	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	3125
	(-)	262	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	3125
	(+)	8	197	28	129	224	425	646
	欠損	0						
4 w	全体	268	51	0.4	23	46	105	72000
	(-)	257	42	0.4	23	42	95	10039
	(+)	11	4939	48	3197	10241	21711	72000
	欠損	2						
8 w	全体	264	1415	0.4	786	1544	3001	436000
	(-)	252	1252	0.4	756	1487	2799	19828
	(+)	12	18438	2101	4353	11906	88996	436000
	欠損	6						
12 w	全体	260	1021	0.4	581	1075	2146	24562
	(-)	244	899	0.4	555	997	1902	14784
	(+)	16	7088	1267	3476	7310	17264	24562
	欠損	10						
24 w	全体	258	984	6	418	794	2007	58250
	(-)	212	615	6	345	648.05	1330	27285
	(+)	46	8576	11	5110	11539	22488	58250
	欠損	12						

※N抗体 \geq 1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。したがって感染(+)の例数は時点を追うごとに累積した。

: S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 3-1. 初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率（解熱鎮痛剤 使用なし）

	解熱鎮痛剤 使用なし	初回接種24週後S抗体価		測定状況	
		欠損	測定あり	感染	
				(+)	(-)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
全体	116	5	111	17	94
37.5℃以上の発熱 (+)	39 (34)	1 (20)	38 (34)	10 (59)	28 (30)
38.0℃以上の発熱 (+)	20 (17)	0 (0)	20 (18)	7 (41)	13 (14)

※N抗体 \geq 1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。

: S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 3-2. 初回接種 8 週間における発熱の累積罹患率（解熱鎮痛剤 使用あり）

	解熱鎮痛剤 使用あり	初回接種24週後S抗体価		測定状況	
		欠損	測定あり	感染	
				(+)	(-)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
全体	154	7	147	29	118
37.5℃以上の発熱 (+)	119 (77)	4 (57)	115 (78)	24 (83)	91 (77)
38.0℃以上の発熱 (+)	93 (60)	3 (43)	90 (61)	18 (62)	72 (61)

※N抗体 \geq 1 Unit/mLを示した時点以降は感染(+)に分類した。

: S抗体価と発熱の関連性の解析対象

表 4-1. 初回接種 8 週間における 37.5℃以上の発熱に対する、

S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間 (解熱鎮痛剤 使用なし)

	N	37.5℃以上(+) n (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	
解析対象	94	28 (30)		
S抗体価				
低値 (中央値未満)	56	12 (21)	1.00	
高値 (中央値以上)	38	16 (42)	2.67	(1.08, 6.60)
p-値		0.03		

中央値 : 648.05 Unit/mL (初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値) ; p-値 : 尤度比カイ二乗検定

オッズ比 : S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群 (接種ワクチンの組み合わせ)、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。

4-2. 初回接種 8 週間における 37.5℃以上の発熱に対する、

S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間 (解熱鎮痛剤 使用あり)

	N	37.5℃以上(+) n (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	
解析対象	118	91 (77)		
S抗体価				
低値 (中央値未満)	50	34 (68)	1.00	
高値 (中央値以上)	68	57 (84)	2.44	(1.01, 5.86)
p-値		0.04		

中央値 : 648.05 Unit/mL (初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値) ; p-値 : 尤度比カイ二乗検定

オッズ比 : S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群 (接種ワクチンの組み合わせ)、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。

表 5-1. 初回接種 8 週間における 38.0℃以上の発熱に対する、

S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間 (解熱鎮痛剤 使用なし)

	N	38.0℃以上(+) n (%)	オッズ比 (95%信頼区間)
解析対象	94	13 (14)	
S抗体価			
低値 (中央値未満)	56	6 (11)	1.00
高値 (中央値以上)	38	7 (18)	1.88 (0.58, 6.12)
p-値		0.29	

中央値 : 648.05 Unit/mL (初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値) ; p-値 : 尤度比カイ二乗検定

オッズ比 : S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群 (接種ワクチンの組み合わせ)、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、すべての変数が有意性を持たなかった。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。

表 5-2. 初回接種 8 週間における 38.0℃以上の発熱に対する、

S 抗体価高値のオッズ比と 95%信頼区間 (解熱鎮痛剤 使用あり)

	N	38.0℃以上(+) n (%)	オッズ比 (95%信頼区間)
解析対象	118	72 (61)	
S抗体価			
低値 (中央値未満)	50	26 (52)	1.00
高値 (中央値以上)	68	46 (68)	1.93 (0.91, 4.10)
p-値		0.09	

中央値 : 648.05 Unit/mL (初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、非感染であったもの 212 例の中央値) ; p-値 : 尤度比カイ二乗検定

オッズ比 : S 抗体価、性、年齢、喫煙習慣、飲酒頻度、群 (接種ワクチンの組み合わせ)、接種前 1 年間の Flu ワクチン接種歴をモデル変数として、多変量ロジスティックモデルを検討した結果、モデル変数のいずれの組み合わせにおいても有意性を示さなかった。なお、ステップワイズ法により変数選択を行った結果、群のみが有意性を示した。表には S 抗体価をモデル変数とした単変量モデルでの推定値を示した。

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)

渡辺憲治

(富山大学 炎症性腸疾患内科)

【研究要旨】

【背景と目的】免疫修飾的治療を受ける頻度が高い本邦炎症性腸疾患 (IBD) 患者において、COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と副反応など安全性に関するデータを集積、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。

【対象】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

【方法】同意取得後に抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中央測定し、E 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。

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採血を行う。

⑦追加接種前 (-2 週)、⑧追加接種 4 週後 (±1 週)、⑨追加接種 3 ヶ月後 (±1 ヶ月)、⑩追加接種 6 ヶ月後 (±1 ヶ月)、⑪追加接種 12 ヶ月後 (±1 ヶ月)

【結果】 全体として、679 例の IBD 患者群と 203 例の対照群が登録され、作用機序についてバランスのとれた分子標的薬による治療を受けた 473 例の IBD 患者群と 169 例の対照群が、3 回のワクチン投与に関して分析された。

ブレイクスルー感染は IBD 患者群 63 例と対照群 16 例に認められた。trajectory 解析により、IBD 患者における 3 回目のワクチン接種に対する免疫反応の変化には、high responder (4.9%)、moderately high responder (52.3%)、moderately low responder (36.9%)、low responder (5.9%) の 4 つのパターンがあることが示された。low responder から他のグループにステップアップした IBD 患者は存在しなかった。高齢、抗 TNF α 抗体製剤 (オッズ比, 0.16; 95%CI, 0.06-0.45)、チオプリンとの併用 (0.02; 0-0.22) は、high responder に関連する負の因子であった。

抗 TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤 ($p < 0.001$) の併用、およびトファシチニブ ($p < 0.001$) は、対照群と異なる軌跡パターンと有意に関連していた。各薬剤のうち、トファシチニブ (対照に対する変化率 0.4, 0.21-0.76, $p = 0.005$) のみが、3 回目のワクチン接種前と比較して、3 回目のワクチン接種後 4 週目の抗体価の上昇を減弱させることと有意に関連していた。2 回目のワクチン接種と比較すると、相対的な免疫応答の抑制は、抗 TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤の併用で治療した患者では 0.32 から 0.62 に、全身ステロイド薬で治療した患者では 0.69 から 0.88 に縮小した。

ブレイクスルー感染した IBD 患者の 15.4% は Genomic mean titer (GMT) の上昇が 4 倍未満であり、特に半数 (7.7%) は GMT がほぼ陰性であった。また、27.8% の IBD 感染者ではブレイクスルー感染後も GMT の上昇が認められなかった。

【考察】COVID-19 ワクチン接種を最適化するためには、経時的な変化を評価することが不可欠で、特に low responder においては重要である。このような low responder には追加ブースターワクチン接種を検討すべきである。trajectory 解析は、個体差に応じた免疫反応の程度を評価するために有用なアプローチである。

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した。

①追加接種前(-2 週)、②追加接種 4 週後(±1 週)、③追加接種 3 ヶ月後(±1 ヶ月)、④追加接種 6 ヶ月後(±1 ヶ月)、⑤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

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

全体として、679 例の IBD 患者群と 203 例の対照群が登録され、作用機序についてバランスのとれた分子標的薬による治療を受けた 473 例の IBD 患者群と 169 例の対照群が、3 回のワクチン投与に関して分析された。

ブレイクスルー感染は IBD 患者群 63 例と対照群 16 例に認められた。trajectory 解析により、IBD 患者における 3 回目のワクチン接種に対する免疫反応の変化には、high responder (4.9%)、moderately high responder (52.3%)、moderately low responder (36.9%)、low responder (5.9%) の 4 つのパターンがあることが示された。low responder から他のグループにステップアップした IBD 患者は存在しなかった。高齢、抗 TNF α 抗体製剤(オッズ比, 0.16; 95%CI, 0.06-0.45)、チオプリンとの併用(0.02; 0-0.22)は、high responder に関連する負の因子であった。

抗 TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤($p < 0.001$)の併用、およびトファシニブ($p < 0.001$)は、対照群と異なる軌跡パターンと有意に関連していた。各薬剤のうち、トファシニブ(対照に対する変化率 0.4、0.21-0.76、 $p = 0.005$)のみが、3 回目のワクチン接種前と比較して、3 回目のワクチン接種後 4 週目の抗体価の上昇を減弱させることと有意に関連していた。2 回目のワクチン接種と比較すると、相対的な免疫応答の抑制は、抗 TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤の併用で治療した患者では 0.32 から 0.62 に、全身ステロイド薬で治療した患者では 0.69 から 0.88 に縮小した。

ブレイクスルー感染した IBD 患者の 15.4% は Genomic mean titer (GMT) の上昇が 4 倍未満であり、特に半数(7.7%)は GMT がほぼ陰性であった。また、

27.8%のIBD感染者ではブレイクスルー感染後もGMTの上昇が認められなかった。

D. 考察

low responder には追加ブースターワクチン接種を検討すべきである。trajectory 解析は、個体差に応じた免疫反応の程度を評価するために有用なアプローチである。

E. 結論

COVID-19 ワクチン接種を最適化するためには、経時的な変化を評価することが不可欠で、特に low responder においては重要である

参考文献

- 1) Watanabe K, Nojima M, Nakase H, Sato T, Matsuura M, Aoyama N, Kobayashi T, Sakuraba H, Nishishita M, Yokoyama K, Esaki M, Hirai F, Nagahori M, Nanjo S, Omori T, Tanida S, Yokoyama Y, Moriya K, Maemoto A, Handa O, Ohmiya N, Tsuchiya K, Shinzaki S, Kato S, Uraoka T, Tanaka H, Takatsu N, Nishida A, Umeno J, Nakamura M, Mishima Y, Fujiya M, Tsuchida K, Hiraoka S, Okabe M, Toyonaga T, Matsuoka K, Andoh A, Hirota Y#, Hisamatsu T#; J-COMBAT study group. Trajectory analyses to identify persistently low responders to COVID-19 vaccination in patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicentre controlled study, J-COMBAT. J Gastroenterol. 2023;58:1015-1029.
#Contributed equally.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) K. Watanabe, M. Nojima, H. Nakase, S. Tamano, M. Matsuura, N. Aoyama, T. Kobayashi, H. Sakuraba, M. Nishishita, K. Yokoyama, M. Esaki, F. Hirai, M. Nagahori, S. Nanjo, T. Omori, S. Tanida, Y. Yokoyama, K. Moriya, A. Maemoto,

O. Handa, N. Ohmiya, S. Shinzaki, S. Kato, H. Tanaka, T. Uraoka, N. Takatsu, H. Suzuki, A. Nishida, J. Umeno, Y. Mishima, K. Tsuchida, M. Fujiya, S. Hiraoka, M. Okabe, T. Toyonaga, A. Ando, T. Hirota, Y. Hisamatsu, T.: Trajectory analyses to optimise third booster COVID-19 vaccination in patients with Inflammatory Bowel Disease: final analyses of the J-COMBAT trial, The 20th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. Berlin, 2025.2.21

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

日本における COVID-19 ワクチン接種意向： 個人レベルのソーシャルキャピタルと個人の信念による影響

古川祐太郎、原めぐみ

(佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野)

【研究要旨】

【背景と目的】ワクチン躊躇は世界の公衆衛生上の 10 大脅威の 1 つとされている。ソーシャルキャピタルとワクチン接種態度の関連性を示す研究は存在するものの、個人レベルのソーシャルキャピタルがワクチン躊躇に影響を与えるメカニズムについては、いまだ十分な解明がなされていない。本研究では、日本における個人レベルのソーシャルキャピタル、個人の信念、および COVID-19 ワクチン接種意向の関連について検討した。【対象】オンライン調査会社マクロミルに登録された全国の 20-69 歳の日本人。【方法】2024 年 1 月にウェブを用いた横断調査を実施した。個人レベルのソーシャルキャピタルは、市民参加、社会的結束、互酬性により測定した。ワクチン接種に関する個人の信念は 15 項目を用い、因子分析により集約した。ワクチン接種意向については、個人レベルのソーシャルキャピタルとワクチン接種に関する個人の信念を曝露要因とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。【結果】7,214 人から回答を得た。参加者の 73.1%が 2024-2025 年シーズンの COVID-19 ワクチン接種意向を示した。個人の信念の 15 項目は因子分析により、個人・集団の健康への責任、ワクチン行政・制度への信頼、ワクチンの安全性への懸念の 3 つの要素に集約された。個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向と正の関連を示し、社会的結束が最も強い関連(調整済み OR = 1.83)を示し、次いで互酬性(調整済み OR = 1.67)、市民参加(調整済み OR = 1.29)の順であった。ワクチン接種に関する個人の信念で調整後、これらの関連は減弱した。【結論】個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向の上昇と関連していたが、この関連はワクチン接種に関する個人の信念により異なっていた。これらの知見は、ワクチン接種率向上のための戦略を開発する際、公衆衛生介入においてソーシャルキャピタルと個人の信念の両方を考慮する必要性を示唆している。

A. 研究目的

ワクチン接種へのためらい(ワクチン躊躇)とは、ワクチンが利用可能であるにもかかわらず接種を遅延または拒否することを指す[1]。世界保健機関(WHO)は、ワクチン躊躇を世界の公衆衛生上の 10 大脅威の 1 つとして特定している[2]。日本では、この現象が歴史的に公衆衛生に影響を与えてきた。例えば、2013 年から 2022 年まで、副反応への懸念から子宮頸がんワクチンの積極的な推奨が一時中断された結果[3]、日本のワクチン接種率は他の先進国と比較して著しく低い水準となっている[4]。

ワクチン躊躇の複雑性をよりよく理解するため、研究者らは信頼(confidence)、自己満足(complacency)、制約(constraints)、計算(calculation)、集団的責任(collective responsibility)、順守(compliance)、陰謀(conspiracy)の 7 つの要素からなる 7C モデルを開発した[5, 6, 7]。このモデルは、ワクチン接種に対する個人の信念や態度を評価し、接種率向上のための介入を策定する枠組みとして機能している[7]。同様に、WHO 欧州地域事務局は、人々の社会的文脈と行動を考慮した個別化された予防接種プログラムを開発し、効果的なワクチン接種推進を

図っている[8]。

昨今でも社会的文脈はさらに注目され、公衆衛生行動における重要な要因としてソーシャルキャピタルを浮き彫りにし[9]、ワクチン接種態度への影響に関する証拠が蓄積されている[10]。ソーシャルキャピタルは、社会協力を促進するネットワーク、信頼、規範として定義される[11]。これは個人レベル（認知的）およびコミュニティレベル（構造的）のソーシャルキャピタルとして理解することができる[9, 11]。本研究では、ワクチン受容との関連が期待される個人レベルのソーシャルキャピタルに焦点を当て、社会的結束、市民参加、互酬性などの要素について検討した[9, 11, 12]。

複数の研究が、個人レベルのソーシャルキャピタルとワクチン接種意向との間に正の関連があることを報告している[12, 13, 14]。例えば、カナダのオンタリオ州で実施された研究では、コミュニティへの深い信頼と広い社会的ネットワークを持つ個人が COVID-19 ワクチンを接種する計画を持つ可能性が高いことが明らかになった[12]。同様に、スウェーデンの研究では、医療への一般的・制度的信頼が高い個人が H1N1 ワクチンを接種する可能性が高いことが示された[13]。さらに、日本での研究では、個人レベルのソーシャルキャピタルが過去の COVID-19 ワクチン接種状況および追加接種の意向と正の関連を示すことが明らかになった[14]。

コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは、人々のコミュニティとの関わり方を劇的に変化させた。厳格な隔離措置は緩和されたものの、多くのコミュニティがパンデミック以前の社会活動レベルに戻っておらず、社会的絆の弱体化、心理的脆弱性の増大、情報源としてのオンラインメディアへの依存度の上昇をもたらしている[15, 16, 17, 19]。この変化は懸念すべき循環を生み出している。COVID-19 関連のストレスを経験する人々は、より多くの情報を求めるようになり、それが追加の心理的苦痛につながり[15, 18, 20]、ワクチン接種の可能性を低下させている[18, 20, 21]。しかし、社会的つながりはこの循環を断ち切る可能性がある。強い社会的ネットワークを持つ人々は、ワクチンの安全性と有効性に関する正確な情報を得やすく、これによりワクチンへの信頼が高まる可能性がある[14]。これらのネットワークは、COVID-19 の実際のリスクをより良く理解するこ

とにも役立ち、人々により深刻な脅威として認識させる。信頼できるコミュニティメンバーは、誤情報や陰謀論に対抗することもできる。社会的つながりは実践的な利点ももたらす。例えば、接種会場への移動支援など、他者からの手段的サポートがワクチン接種率に大きな影響を与える可能性がある[14]。

B. 研究方法

1) 研究対象と調査方法

本研究では、2024年1月26日から29日にかけて実施された全国規模のウェブ調査データを使用した。パネル参加は任意で、調査完了者にはポイントが付与された。調査対象は、株式会社マクロミル（東京）に登録している20-69歳の日本在住の男女である。目標サンプル数7,000人に達するまで、メールとアプリを通じて調査参加者を募集した。調査手順はメールで送信され、質問票は安全なウェブサイト上にアップロードされた。欠損値を防ぐため、参加者はすべての質問に回答した。参加者はCOVID-19ワクチン接種歴、2024-2025年の接種意向、7Cモデルの要素を含む15の質問に回答し、基本的な社会人口統計学的情報および日本老年学的評価研究で検証された個人レベルのソーシャルキャピタルデータを提供した[22]。質問票への回答をもって同意の証拠とみなした。本研究は佐賀大学倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号：R5-28、2023年12月27日承認）。

2) 各変数について

2-1) 個人レベルのソーシャルキャピタル

本研究の説明変数である個人レベルのソーシャルキャピタルは、以下の3指標で評価した：市民参加、社会的結束性、互恵性。これらの指標は日本老年学的評価研究により開発・検証されたものである[22]。

市民参加は、ボランティアグループ、スポーツクラブ、趣味活動グループ、学習・文化グループ、または技能・経験の教授・共有を目的としたグループなどの社会グループへの参加頻度により測定した。月1回以上これらのグループに参加している者を「参加あり」、月1回未満の参加を「参加なし」と分類した。

社会的結束は、以下の3つの質問で評価した：「一般的に、お住まいの地域の人々は信頼できる

と思いますか」、「お住まいの地域の人々は、よく他人を助けると思いますか」、「現在お住まいの地域への愛着はどの程度ですか」。これらの質問のうち少なくとも1つに「非常に」または「まあまあ」と回答した参加者を「社会的結束性あり」とした。全ての質問に「どちらでもない」「あまり」または「全く」と回答した者を「社会的結束性なし」と分類した。

互酬性は、以下の3つの質問で評価した：「心配事や愚痴を聞いてくれる人はいますか」、「誰かの心配事や愚痴を聞いていますか」、「数日間病気で寝込んだときに、看病や世話をしてくれる人はいますか」。少なくとも1つの質問に肯定的な回答をした参加者を「サポートあり」とし、全ての質問に「誰もいない」と回答した参加者を「サポートなし」と分類した。

2-2) 次シーズン（2024.10-2025.3）のワクチン接種意向

目的変数は、次シーズン（2024年10月-2025年3月）のCOVID-19ワクチン接種意向とした。参加者は、10の接種意向に関する記述について5段階のリッカート尺度（1=全く同意しない～5=強く同意する）で評価した：無料なら接種する、費用がかかっても接種する、皆が接種するなら接種する、職業上の理由で接種する、効果が長く続いたら接種する、副反応が軽度なら接種する、日本で開発されたものなら接種する、好みに応じて様々な種類のワクチンから選択できるなら接種する、予約不要なら接種する、自宅や職場の近くで接種できるなら接種する。これらの記述のいずれかに「同意する」または「強く同意する」と回答した参加者を「接種意向あり」とし、全ての記述に「全く同意しない」「同意しない」または「中立」と回答した参加者を「接種意向なし」と分類した。なお、調査時点では、2024年秋の新型コロナワクチン接種がどのように実施されるかは未定であった。

2-3) 7C モデルを含むワクチン接種に関する個人の信念

ワクチン接種に関する個人の信念を評価するため、7Cモデル[7]の項目を含む15の質問を用意し、幅広いワクチン接種に対する態度と信念を捉えた。参加者は各記述について7段階のリッカート尺度（1=全く同意しない～7=強く同意する）で

評価した。回答は、1（全く同意しない）、2（同意しない）、3（やや同意しない）、4（どちらでもない）を「同意しない」、5（やや同意する）、6（同意する）、7（強く同意する）を「同意する」と分類した。ワクチン支持に対するより保守的な推定を確保するため、中立的な回答（4点）は「同意しない」カテゴリーに含めた。因子分析で特定された各因子について、その因子領域内のいずれかの質問に同意した場合、その因子を「同意」とし、その領域の全ての質問に同意しなかった場合を「不同意」と分類した。

質問項目は以下の通り：感染リスクが高すぎるため接種する、利益が明らかにリスクを上回る場合のみ接種する、疾病の蔓延に対する集団的な取り組みとしてワクチン接種を捉えている、ワクチン接種は自分の健康にとって重要である、ワクチン接種は周囲の人々の感染確率を低下させることができる、ワクチン接種は非常に重要なので他の事よりも優先する、適切な機関は有効で安全なワクチンのみを許可すると確信している、保健当局のワクチン接種推奨に従わない人々に対して制裁を科すことは可能であるべきだ、ワクチン接種に関する正確な情報を得ることは容易である、これまでに受けたワクチン接種について正しく理解している、ワクチンは予防すべき疾病よりも深刻な疾病やアレルギーを引き起こす、新しく開発されたワクチンは既存のワクチンよりも危険である、ワクチンの重篤な副反応を懸念している、日本ですでに稀少となった疾病に対するワクチン接種は不要である、周囲の全員が接種していれば自分は接種する必要がない。

2-4) 共変量

参加者は、性別、年齢（20-59歳、60-69歳に分類）、婚姻状況（既婚・未婚）、就業状況（就業・未就業）、世帯内の子ども（6ヶ月-12歳）の有無に関する人口統計学的情報を提供した。社会経済的状況は教育歴（大学卒業未満、大学卒業以上に分類）で評価した。健康状態は基礎疾患の有無で評価した。心疾患、呼吸器疾患、腎臓病、がん、糖尿病、高血圧のいずれかを報告した参加者を基礎疾患ありと分類した。

3) 統計解析手法

ソーシャルキャピタル、個人の信念、ワクチン

接種意向の関連を検討するため、複数の分析アプローチを用いた。まず、社会人口統計学的特性、ソーシャルキャピタル要素、ワクチン接種意向の関連をカイ二乗検定により二変量解析した。次に、個人の信念とワクチン接種意向の関連をロジスティック回帰分析により検討し、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出した。15 の個人の信念項目間の多重共線性に対処するため、プロマックス回転を用いた探索的因子分析を実施した。最適な因子数はスクリープロットにより決定した。因子負荷量が 0.4 を超える項目を採用し、複数の因子に実質的な負荷を示す項目については、最も負荷が高く概念的に適合する因子に割り当てた。特定された因子の信頼性はクロンバックのアルファ係数で評価し、0.70 以上を許容可能とした。特定された個人の信念因子とワクチン接種意向の関連について、粗オッズ比と調整済みオッズ比を算出するためのロジスティック回帰分析を実施した。調整は性別、年齢、教育歴、基礎疾患の有無、婚姻状況、就業状況、12 歳以下の子どもの有無を含む社会人口統計学的変数について行った。最後に、個人レベルのソーシャルキャピタルとワクチン接種意向の関連を検討するため、段階的なアプローチを用いた多重ロジスティック回帰分析を実施した。モデル 1 では粗関連を検討し、モデル 2 では社会人口統計学的要因を調整し、モデル 3-5 では各個人の信念因子を個別に追加調整し、これらの因子がソーシャルキャピタルとワクチン接種意向の関連にどのように影響するかを検討した。全ての統計解析は SAS Ver. 9.4 を使用し、統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

1) 社会人口統計学的特性とワクチン接種意向

表 1 に示すように、調査対象者 7,211 名のうち、73.1% ($n=5,273$) が 2024-2025 年シーズンのワクチン接種意向を示し、26.9% ($n=1,938$) が示さなかった。市民参加のある者は、ない者と比較して高い接種意向を示した (79.3% vs 71.5%, $p < 0.0001$)。社会的結束のある参加者は、ない者と比較して接種意向が高かった (79.7% vs 65.5%, $p < 0.0001$)。同様に、互酬性のある個人は、ない者と比較して接種意向が高かった (74.4% vs 60.5%, $p < 0.0001$)。全ての個人レベルのソーシャルキャピタル要素が接種意向と正の関連を示した。

人口統計学的要因は接種意向と有意に関連していた。性差が観察され、男性は女性よりも高い接種意向を示した (74.8% vs 71.7%, $p=0.0036$)。高齢者 (60-69 歳) は 20-59 歳と比較して高い接種意向を示した (80.8% vs 69.3%, $p < 0.0001$)。大学卒業者は非卒業者よりも接種意向が高かった (76.7% vs 70.2%, $p < 0.0001$)。基礎疾患のある者は、ない者と比較して高い接種意向を示した (80.1% vs 69.3%, $p < 0.0001$)。婚姻状況については、未婚者が既婚者と比較して高い接種意向を示した (75.7% vs 69.3%, $p < 0.0001$)。就業状況でも差が見られ、未就業者は就業者よりも高い接種意向を示した (77.2% vs 72.5%, $p=0.0016$)。さらに、12 歳未満の子どもと同居している者は、していない者と比較して接種意向が低かった (69.1% vs 73.9%, $p=0.0008$)。

2) ワクチン接種に関する個人の信念の分析

個別の個人の信念の分析では、接種意向との様々な関連が示された (表 S1)。接種意向との最も強い正の関連は、ワクチン接種を集団的な取り組みとして捉える信念 (OR=17.08、95%CI:13.15-22.17)、リスクベネフィット評価 (OR=15.28、95%CI:12.70-18.39)、非遵守者に対する制裁 (OR=10.73、95%CI:9.20-12.51) に見られ、次いで感染リスクへの懸念 (OR=7.70、95%CI:6.56-9.04) とワクチン接種の優先 (OR=6.77、95%CI:4.84-9.48) であった。一方、ワクチンの安全性への懸念 (OR=0.71、95%CI:0.60-0.83) とワクチンが重篤な症状を引き起こすという信念 (OR=0.70、95%CI:0.63-0.77) は接種意向と負の関連を示した。15 の個人の信念項目全てが接種意向と有意に関連していたが、これらを個別に分析することは、その相互に関連する性質のため課題がある。相関の高い変数が多すぎると、結果の解釈が困難になり、分析の統計的検出力が低下する。この問題を解決するため、因子分析により基礎となる信念パターンを特定し、より堅固な分析を実施した。

ワクチン接種に関する 15 の個人の信念項目の因子分析により、全分散の 99.9% を説明する 3 つの異なる領域が特定された (表 2)。スクリープロット (図 S1) に基づき、3 因子構造が最適と判断された: (1) 個人・集団の健康責任 (因子 1)、(2) ワクチン制度と情報への信頼 (因子 2)、(3) ワク

チンの安全性への懸念(因子3)。これらの因子は、それぞれ全分散の39.4%(因子1、クロンバック $\alpha=0.860$)、31.1%(因子2、クロンバック $\alpha=0.753$)、29.4%(因子3、クロンバック $\alpha=0.749$)を説明した。3つの項目が因子1と2の両方に実質的な負荷(>0.4)を示した:「ワクチン接種は自分の健康にとって重要である」(表2の項目4)、「ワクチン接種は非常に重要なので他の事よりも優先する」(表2の項目6)、「適切な機関は有効で安全なワクチンのみを許可すると確信している」(表2の項目7)。これらの項目は、最も負荷が高く、概念的に適合する因子に割り当てられた。

表3に示すように、ワクチン接種に関する個人の信念は接種意向と強く関連していた。個人・集団の健康責任(因子1)が最も強い正の関連を示し、次いでワクチン制度と情報への信頼(因子2)であった。一方、ワクチンの安全性への懸念(因子3)は接種意向と負の関連を示した。これらの関連は社会人口統計学的要因を調整後も、方向性と有意性は一貫していたが、その大きさはやや減弱した。

3) 個人レベルのソーシャルキャピタルとワクチン接種意向の関連

表4に示すように、ロジスティック回帰分析により、ソーシャルキャピタル要因と接種意向との間に有意な関連が明らかになった。個人レベルのソーシャルキャピタルの3要素全てが、粗分析および社会人口統計学的要因を調整した分析において、接種意向と正の関連を示した。

ソーシャルキャピタル要素と接種意向の関連は、個人の信念因子による調整により異なる影響を受けた。社会的結束性については、個人・集団の健康責任(因子1)による調整後に最も強い関連の減少が観察され、次いでワクチン制度への信頼(因子2)による調整で中程度の減少が見られた一方、ワクチンの安全性への懸念(因子3)による影響は最小限であった。互惠性でも同様のパターンが観察され、因子1が最も大きな減衰効果を示した。市民参加は異なるパターンを示し、因子2が最も強い関連の減少を示し、次いで因子1であった。全てのソーシャルキャピタル要素において、ワクチンの安全性への懸念(因子3)による調整は一貫して最小の減少を示した。

D. 考察

本研究により、日本における2024-2025年期のCOVID-19ワクチン接種意向と全ての個人レベルのソーシャルキャピタル要素との間に顕著な関連が明らかになった。可能性のある交絡因子を調整後、社会的結束性が接種意向と最も強い関連を示し(調整済みOR=1.83、95%CI:1.64-2.04)、次いで互惠性(OR=1.67、95%CI:1.40-2.00)、市民参加(OR=1.29、95%CI:1.12-1.49)であった。さらなる分析により、個人の信念、特に個人・集団の健康責任に関する信念(因子1)がこれらの関連に最も強い影響を与え、ソーシャルキャピタル要素と接種意向の関連の強さを実質的に減少させることが明らかになった。ワクチン制度への信頼(因子2)はこれらの関連に中程度の影響を示した一方、ワクチンの安全性への懸念(因子3)の影響は最小限であった。これらの知見は、個人レベルのソーシャルキャピタルと接種意向の正の関連が、人々の自身とコミュニティに対する健康責任の意識により実質的な影響を受ける可能性があることを示唆している。

本研究の知見は、個人レベルのソーシャルキャピタルとワクチン接種意向を関連付けた先行研究[14]と一致している。しかし、市民参加が情報アクセスと社会的強化を通じてワクチン接種行動に強い影響を与えたことを示した中国と日本の先行研究[14, 24]と比較して、より弱い関連が見出された。研究によると、市民参加が増加したコミュニティでは個人の責任感が高まり、パンデミック期間中の社会的集まりがより大きく減少したことが示唆されている[25]。この社会的集まりの減少が市民参加の低下につながり、接種意向との関連を潜在的に弱めた可能性がある。個人の信念、特にワクチン制度への信頼と集団的健康責任を考慮した後の市民参加と接種意向の関連の減弱は、これらの要因が相互に関連していることを示唆している。このパターンは、社会的ネットワークが情報交換と制度的信頼に関連するという、コミュニティにおける市民参加に関する先行研究[9, 11]と一致している。

社会的結束と接種意向の関連は、人口統計学的要因を考慮した後も頑強であった。個人の信念のうち、健康責任に関する信念が最も強い影響を示し、社会的結束がコミュニティ内の集団的健康責任の意識を育む可能性があることを示唆している。

ワクチン制度への信頼もこの関連において役割を果たしていたが、社会的結束は独自の影響を維持していた。特筆すべきは、ワクチンの安全性への懸念が最小限の影響しか示さなかったことで、これは社会的結束が接種意向に与える影響が安全性への懸念とは独立して機能することを示している。ソーシャルキャピタルとワクチン接種態度の関連は複雑で必ずしも一貫していないが、これは政治的文脈や社会的信頼のレベルなど、様々な要因の影響を受ける可能性がある[26]。

互酬性は接種意向と強固で持続的な関連を示し、様々な調整後も有意性を維持した。この関連は、コミュニティ内の共有された健康責任と結びついているように見え、これは互恵性の基本的な性質である個人とコミュニティ間の相互支援を反映している。この結合は、ソーシャルキャピタルが利他主義を促進する[27]という事実と整合的であり、感染症に対するワクチン接種は集団免疫を通じてコミュニティ全体の保護に貢献する集団的行動を代表している。ワクチン制度への信頼も関連を示し、ワクチンの安全性への懸念は最小限の関連しか示さなかったが、健康責任との強い関連は、互酬性と集団的健康への配慮がワクチン接種の意思決定と密接に結びついている可能性を示唆している。

本研究は、ソーシャルキャピタル、個人の信念、接種意向の間の関連を実証し、コミュニティの社会的ネットワークと個人の信念の両方を組み込んだ公衆衛生介入が COVID-19 ワクチン接種率を改善する可能性があることを示唆している。観察された関連は、コミュニティレベルと個人レベルの両方の要因に対処することがワクチン接種推進戦略の有望なアプローチとなる可能性を示している。例えば、公衆衛生当局は、宗教指導者、学校長、地域組織の代表者など、信頼できるコミュニティリーダーを特定し、協力してネットワーク内でワクチン接種を推進することができる。これらのリーダーは信頼できる声として機能し、自身の経験を共有し、個人とコミュニティの両方に対するワクチン接種の利点を強調し、それを集団的責任として位置づけることができる。この裏付けとなる証拠として、最近のユニセフの研究では、コミュニティベースのアプローチが複数の国でワクチン接種率の向上に貢献したことが示されている[28]。インドでは、6ヶ月のコミュニティ参加プログラ

ムによりワクチン接種率が 25%増加し、イラクでは、コミュニティベースのアウトリーチにより 8ヶ月間で 440 万回のワクチン接種が実施された[28]。これらのプログラムは、移動式ワクチン接種クリニック、保健医療従事者による戸別訪問、コミュニティミーティングなどの戦略を活用し、地域チャンネルを通じた健康メッセージの伝達とコミュニティ固有の懸念への対応の有効性を実証している[28]。これらの成功は、保健医療従事者による戸別訪問、地域のリーダーが主導するコミュニティミーティングなど、直接的なコミュニティ参加を通じて達成された。これらのプログラムの成功は、健康メッセージが信頼できる地域チャンネルを通じて送られ、介入がコミュニティ固有の懸念に対処するよう調整された場合に、ワクチン接種の取り組みが最も効果的であることを示している。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、横断的研究デザインにより、ソーシャルキャピタルと接種意向の間の明確な因果関係を確立することができなかった。また、Macromil 社（民間調査会社）のデータを使用したため、全国調査データと比較して研究の一般化可能性が制限された。第二に、分析ではソーシャルキャピタル要素と接種意向の関連が示唆されたが、これらの関連はいずれの方向にも作用する可能性がある。例えば、接種意向が低い個人は、ソーシャルキャピタルが接種決定に影響を与えるのではなく、コミュニティ活動への参加が少なかったり、社会的結束が弱かったりする可能性がある。第三に、調査対象者が 20-69 歳に限定され、70 歳以上が除外された。日本の 2024-2025 年 COVID-19 ワクチン接種プログラムでは、65 歳以上の者および重度の基礎疾患を有する 60-64 歳の者には公費でワクチンが提供され、その他は自己負担となる[29]。この費用の違いにより、経済的障壁の少ない高齢者は異なる視点を持つ可能性があり、サンプリングバイアスが生じた可能性がある。さらに、研究によると、日本のソーシャルキャピタルのレベル、特に社会規範、信頼、市民参加は年齢とともに上昇し、60 歳代、40-60 歳代、20-40 歳代で異なるパターンが観察されており、本研究ではこれらの要因が過小評価された可能性がある[30]。最後に、自己報告データへの依存により、想起バイアスと社会的望ましきバイアスが生じ、結果の正確性に影響を与えた可

能性がある。これは特に日本の文脈で重要である。日本では集団的責任が社会的行動と意思決定に強い影響を与えており、日本人および日本生まれの参加者では外国生まれの移民と比較して、集団的責任がワクチン接種意向に与える影響が強いことが示されている[31]。この集団的責任への文化的な強調により、参加者はソーシャルキャピタルとワクチン接種意向の両方を過大に申告した可能性がある。この潜在的な過大評価により、本研究で観察されたソーシャルキャピタルと接種意向の関連が誇張された可能性がある。

将来の研究では、幅広い年齢層の参加者を含め、縦断的研究デザインを採用して因果関係をより明確に確立し、個人レベルのソーシャルキャピタル、個人の信念、COVID-19 に対するワクチン接種意向の相互作用を調査する必要がある。

E. 結論

本研究により、日本における 2024-2025 年シーズンの COVID-19 ワクチン接種意向と個人レベルのソーシャルキャピタル要素との間に有意な関連が明らかになった。ワクチン接種に関する個人の信念、特に個人・集団の健康責任とワクチン制度への信頼に関する信念が、これらの関連の形成において重要な役割を果たす可能性があることが判明した。これらの知見は、ワクチン接種率を効果的に向上させるため、ソーシャルキャピタルの力を活用しつつ、特定の信念と懸念に対処する多面的な公衆衛生介入の必要性を強調している。因果関係のパスをより良く理解し、将来の介入に情報を提供するため、幅広い年齢層を対象とした縦断的研究デザインを用いた追加研究が必要である。

参考文献

[1] Dubé, È., Ward, J. K., Verger, P., & Macdonald, N. E. (2025). Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health. *Annual Review of Public Health* Annu. Rev. Public Health, 42, 2.
<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth>

[2] World Health Organization, Ten threats to global health in 2019.
<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>, 2019

(accessed 21 January 2025).

[3] Hanley, S. J. B., Yoshioka, E., Ito, Y., & Kishi, R. (2015). HPV vaccination crisis in Japan. *The Lancet*, 385(9987), 2571.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61152-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61152-7)

[4] Simms, K. T., Hanley, S. J. B., Smith, M. A., Keane, A., & Canfell, K. (2020). Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. *The Lancet Public Health*, 5(4), e223-e234.
[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30010-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30010-4)

[5] Betsch, C., Schmid, P., Heinemeier, D., Korn, L., Holtmann, C., & Böhm, R. (2018). Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. *PLOS ONE*, 13(12), e0208601.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208601>

[6] MacDonald, N. E. (2015). Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*, 33(34), 4161-4164.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036>

[7] Geiger, M., Rees, F., Lilleholt, L., Santana, A. P., Zettler, I., Wilhelm, O., Betsch, C., & Böhm, R. (2022). Measuring the 7Cs of Vaccination Readiness. *European Journal of Psychological Assessment*, 38(4), 261-269.
<https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000663>

[8] WHO Regional Office for Europe, Tailoring immunization programmes.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329448/9789289054492-eng.pdf>, 2019 (accessed 21 January 2025).

[9] L.F. Berkman, I. Kawachi, M.M. Glymour, *Social Epidemiology*, second ed., Oxford Academic, New York, 2014.

[10] Jung, M., Lin, L., & Viswanath, K. (2013). Associations between health communication behaviors, neighborhood social capital, vaccine knowledge, and parents' H1N1 vaccination of their children. *Vaccine*, 31(42), 4860-4866.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.06>

- [11] Moore, S., & Kawachi, I. (2017). Twenty years of social capital and health research: a glossary. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 71(5), 513-517. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-208313>
- [12] Grignon, M., & Bai, Y. (2023). A cross-sectional analysis of the association between social capital and willingness to get COVID-19 vaccine in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Public Health*, 114(2), 175-184. <https://doi.org/10.17269/s41997-023-00746-9>
- [13] Rönnerstrand, B. (2013). Social capital and immunisation against the 2009 A(H1N1) pandemic in Sweden. *Scandinavian Journal of Public Health*, 41(8), 853-859. <https://doi.org/10.1177/1403494813494975>
- [14] Machida, M., Kikuchi, H., Kojima, T., Nakamura, I., Saito, R., Nakaya, T., Hanibuchi, T., Takamiya, T., Odagiri, Y., Fukushima, N., Amagasa, S., Watanabe, H., & Inoue, S. (2022). Individual-level social capital and COVID-19 vaccine hesitancy in Japan: a cross-sectional study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18(5). <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2086773>
- [15] Lee, J. J., Kang, K.-A., Wang, M. P., Zhao, S. Z., Wong, J. Y. H., O' Connor, S., Yang, S. C., & Shin, S. (2020). Associations Between COVID-19 Misinformation Exposure and Belief With COVID-19 Knowledge and Preventive Behaviors: Cross-Sectional Online Study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(11), e22205. <https://doi.org/10.2196/22205>
- [16] Berg-Weger, M., & Morley, J. E. (2020). Loneliness and Social Isolation in Older Adults during the COVID-19 Pandemic: Implications for Gerontological Social Work. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 24(5), 456-458. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1366-8>
- [17] Clair, R., Gordon, M., Kroon, M., & Reilly, C. (2021). The effects of social isolation on well-being and life satisfaction during pandemic. *Humanities and Social Sciences Communications*, 8(1), 28. <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00710-3>
- [18] Freeman, D., Waite, F., Rosebrock, L., Petit, A., Causier, C., East, A., Jenner, L., Teale, A.-L., Carr, L., Mulhall, S., Bold, E., & Lambe, S. (2022). Coronavirus conspiracy beliefs, mistrust, and compliance with government guidelines in England. *Psychological Medicine*, 52(2), 251-263. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001890>
- [19] Verma, G., Bhardwaj, A., Aledavood, T., de Choudhury, M., & Kumar, S. (2022). Examining the impact of sharing COVID-19 misinformation online on mental health. *Scientific Reports*, 12(1), 8045. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11488-y>
- [20] Hornsey, M. J., Harris, E. A., & Fielding, K. S. (2018). The psychological roots of anti-vaccination attitudes: A 24-nation investigation. *Health Psychology*, 37(4), 307-315. <https://doi.org/10.1037/hea0000586>
- [21] Romer, D., & Jamieson, K. H. (2020). Conspiracy theories as barriers to controlling the spread of COVID-19 in the U.S. *Social Science & Medicine*, 263, 113356. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113356>
- [22] Saito, M., Kondo, N., Aida, J., Kawachi, I., Koyama, S., Ojima, T., & Kondo, K. (2017). Development of an instrument for community-level health related social capital among Japanese older people: The JAGES Project. *Journal of Epidemiology*, 27(5), 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.06.005>
- [23] Cheung, G. W., Cooper-Thomas, H. D., Lau, R. S., & Wang, L. C. (2024). Reporting reliability, convergent and discriminant validity with structural equation modeling: A review and best-practice recommendations. *Asia Pacific Journal of Management*, 41(2), 745-783. <https://doi.org/10.1007/s10490-023-09871-y>
- [24] Guan, H., Zhang, L., Chen, X., Zhang, Y., Ding, Y., & Liu, W. (2024). Enhancing vaccination uptake through community engagement: evidence from China. *Scientific*

Reports, 14(1), 10845.

<https://doi.org/10.1038/s41598-024-61583-5>

[25] Ferwana, I., & Varshney, L. R. (2021). Social capital dimensions are differentially associated with COVID-19 vaccinations, masks, and physical distancing. *PLOS ONE*, 16(12), e0260818.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260818>

[26] Wróblewski, M., Meler, A., Stankowska, J., & Kawiak-Jawor, E. (2022). An Analysis of Factors Shaping Vaccine Attitudes and Behaviours in a Low-Trust Society Based on Structural Equation Modelling—The Case of Poland's Vaccination Programme against COVID-19. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 14655.

<https://doi.org/10.3390/ijerph192214655>

[27] Qiao, S., Li, Z., Zhang, J., Sun, X., Garrett, C., & Li, X. (2022). Social Capital, Urbanization Level, and COVID-19 Vaccination Uptake in the United States: A National Level Analysis. *Vaccines*, 10(4), 625.

<https://doi.org/10.3390/vaccines10040625>

[28] Hopkins, K. L., Underwood, T., Iddrisu, I., Woldemeskel, H., Bon, H. B., Brouwers, S., de Almeida, S., Fol, N., Malhotra, A., Prasad, S., Bharadwaj, S., Bhatnagar, A., Knobler, S., & Lihemo, G. (2023). Community-Based Approaches to Increase COVID-19 Vaccine Uptake and Demand: Lessons Learned from Four UNICEF-Supported Interventions. *Vaccines*, 11(7), 1180.

<https://doi.org/10.3390/vaccines11071180>

[29] Ministry of Health, Labour and Welfare, COVID-19 Vaccination Program.

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html, 2025 (accessed 21 January 2025). Japanese.

[30] Murayama, Y., Murayama, H., Hasebe, M., Yamaguchi, J., & Fujiwara, Y. (2019). The impact of intergenerational programs on social capital in Japan: a randomized population-based cross-sectional study. *BMC Public Health*, 19(1), 156.

<https://doi.org/10.1186/s12889-019-6480-3>

[31] Teng, Y., Hanibuchi, T., Machida, M., & Nakaya, T. (2023). Psychological determinants of COVID-19 vaccine acceptance: A comparison between immigrants and the host population in Japan. *Vaccine*, 41(8), 1426-1430.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.037>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Vaccine に投稿中 (2025/1/27)

2. 学会発表

1) 古川祐太郎、原めぐみ、

OPTIONS XII 2024, Brisbane, Australia,
「The Role of Social Cohesion and Individual Beliefs in COVID-19 Vaccine Intention: A Cross-sectional Study in Japan」

2024/9/29-10/2 でポスター発表

2) 第83回日本公衆衛生学会、北海道、

「個人的ソーシャルキャピタルと COVID-19 ワクチン接種意向の関連性：誤情報を含む個人の信念の媒介効果に関する日本における横断的研究」

2024/10/29-10/31 で口頭演題発表

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 社会人口統計学的特性とワクチン接種意向

Characteristics		Intention of COVID-19 vaccination					p-value
		Total	No		Yes		
		n	n	%	n	%	
Total		7,211	1,938	26.9	5,273	73.1	
Civic participation	No participation	5,706	1,627	28.5	4,079	71.5	<0.0001
	Any participation	1,505	311	20.7	1,194	79.3	
Social cohesion	No social cohesion	3,314	1,145	34.5	2,169	65.5	<0.0001
	Any social cohesion	3,897	793	20.3	3,104	79.7	
Reciprocity	No reciprocity	658	260	39.5	398	60.5	<0.0001
	Any reciprocity	6,553	1,678	25.6	4,875	74.4	
Sex	Men	3,356	847	25.2	2,509	74.8	0.0036
	Women	3,854	1,090	28.3	2,764	71.7	
Age	20-59 years old	4,817	1,477	30.7	3,340	69.3	<0.0001
	60-69 years old	2,393	460	19.2	1,933	80.8	
Educational level	Below university graduate	3,957	1,179	29.8	2,778	70.2	<0.0001
	University graduate or above	3,254	759	23.3	2,495	76.7	
Underlying disease	No	4,658	1,428	30.7	3,230	69.3	<0.0001
	Yes	2,553	509	19.9	2,043	80.1	
Marriage Status	Unmarried	4,353	1,060	24.3	3,293	75.7	<0.0001
	Married	2,857	877	30.7	1,980	69.3	
Job employment	Unemployed	993	226	22.8	767	77.2	0.0016
	Employed	6,218	1,712	27.5	4,506	72.5	
Living with children under 12 years old	No	6,100	1,594	26.1	4,506	73.9	0.0008
	Yes	1,111	344	30.9	767	69.1	

表 2. 個人の信念の因子分析結果

	Factor 1	Factor 2	Factor 3
1. I get vaccinated because it is too risky to get infected	0.657	0.520	-
2. I only get vaccinated when the benefits clearly outweigh the risks	0.637	-	-
3. I see vaccination as a collective task against the spread of diseases	0.791	-	-
4. Vaccination is important for my health	0.709	0.462	-
5. Vaccination can reduce the chances of infection for those around the vaccinated person	0.751	-	-
6. Vaccinations are so important to me that I prioritize getting vaccinated over other things	0.566	0.597	-
7. I am convinced the appropriate authorities do only allow effective and safe vaccines	0.474	0.561	-
8. It should be possible to sanction people who don't follow the vaccination recommendations by health authorities	-	0.617	-
9. It is easy to obtain accurate information about vaccination	-	0.713	-
10. I have a correct understanding of the vaccinations I have received so far	-	0.566	-
11. Vaccinations cause diseases and allergies that are more serious than the disease they ought to protect from	-	-	0.765
12. Newly developed vaccines are more dangerous than previously existing vaccines	-	-	0.764
13. I am concerned about the severe side effects of vaccination	-	-	0.752
14. Vaccination against diseases that have already become rare in Japan is unnecessary	-	-	0.574
15. If everyone around me is vaccinated, I don't need to get vaccinated	-	-	0.555
Proportion of Variance explained	0.394	0.311	0.294
Number of Survey Items	5	5	5
Cronbach's alpha	0.860	0.753	0.749

*Cronbach's alpha>0.7

表 3. 2024 年秋シーズンの新型コロナワクチン接種意向と個人の信念

	Intention to vaccinate in 2024-2025					
	Total <i>n</i>	With Intention <i>n</i> , (%)	Crude OR	95%CI	*Adjusted OR	95%CI
Personal Beliefs on vaccination						
Factor 1 (Individual and collective responsibility on health)						
Disagree or Neutral	1,605	634 (39.5)	1.00	(ref)	1.00	(ref)
Agree	5,606	4,639 (82.8)	7.35	6.51, 8.30	6.73	5.94, 7.62
Factor 2 (Trust in vaccination system and information)						
Disagree or Neutral	2,695	1,452 (53.9)	1.00	(ref)	1.00	(ref)
Agree	4,516	3,821 (84.6)	4.71	4.21, 5.26	4.29	3.83, 4.81
Factor 3 (Concerns for vaccine safety)						
Disagree or Neutral	2,450	1,877 (76.6)	1.00	(ref)	1.00	(ref)
Agree	4,761	573 (71.3)	0.76	0.68, 0.85	0.79	0.70, 0.89

OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref: reference, Bold: statistically significant with $p < 0.05$

* Adjusted for sex, age, education, comorbidity, marriage status, employment, living with children.

表 4. 2024 年秋シーズンの新型コロナワクチン接種意向と個人レベルのソーシャルキャピタルの関連における個人の信念の影響

Individual-level Social Capital	Total n	With Intention n, (%)	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	
Civic Participation	None	5,706	4,079 (71.5%)	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)
	Any	1,505	1,194 (79.3%)	OR 1.53 (1.34, 1.76)	OR 1.29 (1.12, 1.49)	OR 1.23 (1.06, 1.44)	OR 1.16 (1.00, 1.35)	OR 1.31 (1.14, 1.51)
Social Cohesion	None	3,314	2,169 (65.5 %)	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)
	Any	3,897	3,104 (79.7%)	OR 2.07 (1.86, 2.30)	OR 1.83 (1.64, 2.04)	OR 1.39 (1.23, 1.56)	OR 1.48 (1.32, 1.67)	OR 1.86 (1.66, 2.07)
Reciprocity	None	658	398 (60.5%)	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)
	Any	6,553	4,875 (74.4%)	OR 1.90 (1.61, 2.24)	OR 1.67 (1.40, 2.00)	OR 1.25 (1.02, 1.52)	OR 1.43 (1.19, 1.73)	OR 1.73 (1.44, 2.07)

OR: odds ratio, ref: reference, Bold: statistically significant with p<0.05

Factor 1 represents Individual and collective responsibility on health, Factor 2 represents trust in vaccination system and information, Factor 3 represents concerns for vaccine safety, Confidence intervals are noted in parentheses below the ORs

Model 1: unadjusted

Model 2: Adjusted for sex, age, education, comorbidity, marriage status, employment, living with children.

Model 3: Adjusted for sex, age, education, comorbidity, marriage status, employment, living with children, and Factor 1

Model 4: Adjusted for sex, age, education, comorbidity, marriage status, employment, living with children, and Factor 2

Model 5: Adjusted for sex, age, education, comorbidity, marriage status, employment, living with children, and Factor 3

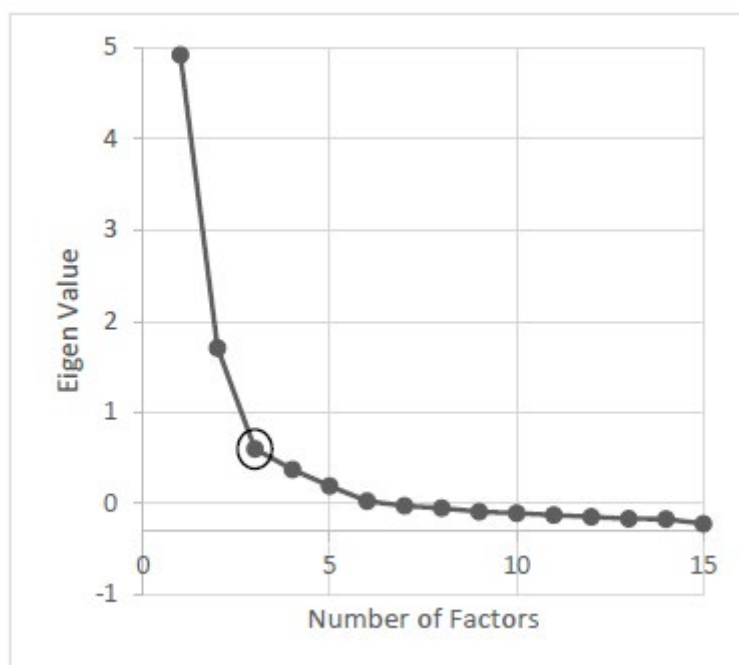


図 S1 ワクチン接種に関する個人の信念のスクリープロット

表 S1 2024 年秋シーズンの新型コロナワクチン接種意向と個人の信念

Questions on Personal Beliefs on COVID-19 vaccination	Answer	n	Intention of Vaccination		
			With Intention n, (%)	OR	95% CI
1. I get vaccinated because it is too risky to get infected	D/N	4,645	2,894 (62.3)	1.00	ref
	A	2,566	2,379 (92.7)	7.70	6.56, 9.04
2. I only get vaccinated when the benefits clearly outweigh the risks	D/N	4,308	2,501 (58.1)	1.00	ref
	A	2,903	2,772 (95.5)	15.28	12.70, 18.39
3. I see vaccination as a collective task against the spread of diseases	D/N	5,268	3,391 (64.4)	1.00	ref
	A	1,943	1,882 (96.9)	17.08	13.15, 22.17
4. Vaccination is important for my health	D/N	4,053	2,626 (64.8)	1.00	ref
	A	3,158	2,647 (83.8)	2.82	2.51, 3.16
5. Vaccination can reduce the chances of infection for those around the vaccinated person	D/N	3,193	1,771 (55.5)	1.00	ref
	A	4,018	3,502 (87.2)	5.45	4.85, 6.12
6. Vaccinations are so important to me that I prioritize getting vaccinated over other things	D/N	6,560	4,659 (71.0)	1.00	ref
	A	651	614 (94.3)	6.77	4.84, 9.48
7. I am convinced the appropriate authorities do only allow effective and safe vaccines	D/N	5,296	4,090 (77.2)	1.00	ref
	A	1,915	1,183 (61.8)	0.48	0.43, 0.53
8. It should be possible to sanction people who don't follow the vaccination recommendations by health authorities	D/N	4,033	2,303 (57.1)	1.00	ref
	A	3,178	2,970 (93.5)	10.73	9.20, 12.51
9. It is easy to obtain accurate information about vaccination	D/N	3,174	1,701 (53.6)	1.00	ref
	A	4,037	3,572 (88.5)	6.65	5.90, 7.49
10. I have a correct understanding of the vaccinations I have received so far	D/N	5,681	4,274 (75.2)	1.00	ref
	A	1,530	999 (65.3)	0.62	0.55, 0.70
11. Vaccinations cause diseases and allergies that are more serious than the disease they ought to protect from	D/N	3,479	2,671 (76.8)	1.00	ref
	A	3,732	2,602 (69.7)	0.70	0.63, 0.77
12. Newly developed vaccines are more dangerous than previously existing vaccines	D/N	5,731	4,271 (74.5)	1.00	ref
	A	1,480	1,002 (67.7)	0.72	0.63, 0.81
13. I am concerned about the severe side effects of vaccination	D/N	6,449	4,765 (73.9)	1.00	ref
	A	762	508 (66.7)	0.71	0.60, 0.83
14. Vaccination against diseases that have already become rare in Japan is unnecessary	D/N	5,267	3,608 (68.5)	1.00	ref
	A	1,944	1,665 (85.7)	2.74	2.39, 3.16
15. If everyone around me is vaccinated, I don't need to get vaccinated	D/N	4,424	2,921 (66.0)	1.00	ref
	A	2,787	2,352 (84.4)	2.78	2.47, 3.14

OR: odds ratio, CI: confidence interval, ref: reference, Bold: statistically significant with $p < 0.05$

D/N: Disagreed or neither A: Agreed

新型コロナウイルス、新型コロナワクチンに関する誤情報の認識と ワクチン接種割合、2024 年度秋接種の接種意向との関連性

原めぐみ、古川祐太郎、小林孝巨

(佐賀大学医学部 社会医学講座予防医学分野)

【研究要旨】

【背景と目的】COVID-19 パンデミックとともにインフォデミックが発生した。インフォデミックが新型コロナワクチン(以下、ワクチン)の接種率に与える影響や、誤情報の認識に関連する要因について、日本では十分に評価されていない。【対象】WEB 調査会社に登録の 20 歳から 69 歳の男女【方法】日本でワクチンが導入されてから 3 年目となる 2024 年 1 月 26 日から 29 日にかけて、全国規模のウェブベースの横断調査を実施し、7,210 名が参加した。ワクチン接種履歴および次のシーズンのワクチン接種意向、基本的な人口統計学的特徴(社会経済的要因を含む)、新型コロナウイルスおよびワクチンに関する誤情報の認識と情報源を収集した。ロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン接種履歴、接種意向、誤情報の認識、およびその情報源に関連する要因を検討した。【結果】ワクチン接種率は 85.1%であった。参加者の約 20%が新型コロナウイルスおよびワクチンに関する少なくとも 1 つの誤情報を信じていた。誤情報を信じている人は、信じていない人に比べてワクチン接種割合が低く、接種のオッズ比は、新型コロナウイルスに関する誤情報では 0.63 (95%CI: 0.44-0.73)、ワクチンに関する誤情報では 0.41 (95%CI: 0.36-0.47)であった。これらの関連性は、次のシーズンのワクチン接種意向においても検出された。情報源に関しては、新聞、テレビ、インターネット、医師、市の広報誌は誤情報の信念と負の関連があり、一方で、メール、テキストメッセージ、講演は正の関連が認められた。いかなる情報源も使用しない個人も誤情報を信じる傾向を認めた。【考察】インフォデミックがワクチン接種割合および次シーズンの接種意向に及ぼす有害な影響を示した。情報源と誤情報の信念との複雑な相互作用を理解することは、ワクチン受容を促進し、誤情報を防ぐための効果的な戦略を策定するために重要である。

A. 研究目的

COVID-19 パンデミックとともに誤情報の流行(インフォデミック)が発生した。新型コロナワクチン(以下、ワクチン)導入前に英国と米国で実施された介入研究では、誤情報に曝された人は、接種意向が低下したことが報告されている¹。また、ワクチン導入直後に米国の成人を対象に実施された調査では、約半数が陰謀論的な誤情報に曝されたていたと報告されている²。一方、誤情報に曝された頻度や、誤情報の認識と接種歴や接種意向の関連や、誤情報の情報源について、日本では十分に評価されていない。

日本人における新型コロナウイルスや新型コロナワクチンに対する誤情報の種類やその情報源、ならび

に、誤情報と接種状況や 2024 年秋接種の意向との関連を明らかにすることで、適切なワクチン接種推進のために必要な情報を得ることを目的とし、WEB 調査を行った。

B. 研究方法

日本でワクチンが導入されてから 3 年目となる 2024 年 1 月 26 日から 29 日にかけて、オンライン調査会社(株式会社 Macromill、東京)に登録された 20~69 歳の男女に WEB でアンケート調査への協力を求め、7,210 人から回答を得た。調査項目は、ワクチン接種履歴および次のシーズン(2024 秋接種)のワクチン接種意向、基本的な人口統計学的特徴(性、年齢、学歴、小児との同居の有無)、新型コロナウイルスおよび

びワクチンに関する誤情報の認識(別表 1)、その情報源(別表 2)についてである。誤情報に関する調査項目は、既報¹⁻³を参考にして作成し、「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段階で回答してもらった。「そう思う」、「かなりそう思う」と回答した場合に、当該誤情報を信じていると定義した。

誤情報の認識とワクチン接種歴、接種意向、および情報源の関連についてロジスティック回帰分析を用いて検討した。統計解析には SAS ver. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

(倫理面への配慮)

この研究は2020年11月30日に佐賀大学倫理委員会(承認番号:R2-24)によって承認され、ヘルシンキ宣言に記載された原則に従って実施した。

C. 研究結果

7210人の回答者は男性3356人(46.5%)、女性3854人(53.5%)、年齢階級は20~30歳代2152人(29.8%)、40~50歳代2665人(37.0%)、60歳以上2393人(33.2%)であった。新型コロナワクチンを接種したことがある割合は85.1%、2024秋接種の意向があるものが73.1%であった(表1)。

参加者の約4割が新型コロナウイルスまたは新型コロナワクチンに関する何らかの誤情報少なくとも1つ以上信じていた。新型コロナワクチンの誤情報で多く信じられていたものは、臨床試験が終わっていない(19.7%)、金儲けのための詐欺である(11.0%)、感染症に罹る(9.2%)、不妊の原因になる(8.0%)の順であった。一方、新型コロナウイルスの誤情報で多く信じられていたものは、中国政府が武器として作り出した(22.6%)、死亡者数は過大報告されている(8.7%)、製薬メーカーがワクチンを売るために作り出した(8.3%)の順であった(表2)。

交絡要因を多変量解析で調整した結果、新型コロナワクチンに関する誤情報を信じる人の割合は、年齢が高い人や高学歴の人では有意に低く、12歳未満の小児との同居のある者で有意に高いことが明らかとなった。新型コロナウイルスに関しても同様の特性に加え、女性で有意に低いことが明らかとなった(表3)。

誤情報を信じている人は、信じていない人に比べてワクチン接種割合が低く、接種のオッズ比は、新型コロナウイルスに関する誤情報では0.63(95%CI: 0.44-0.73)、ワクチンに関する誤情報では0.41(95%CI: 0.36-0.47)であった。同様の関連性は、次の

シーズンのワクチン接種意向においても検出された(表4)。

情報源に関しては、新聞、テレビ、インターネット、医師、市の広報誌は誤情報の信念と負の関連があり、一方で、メール、テキストメッセージ、講演は正の関連が認められた。いかなる情報源も使用しない個人も誤情報を信じる傾向を認めた(表5)。

D. 考察

誤情報を信じる人は、若者や最終学歴が低い人に多く、新型コロナワクチンの接種歴および接種意向が低く、講演会やメールなどを主な情報源とし、新聞やテレビ、広報誌を情報源としていないことが明らかになった。従来の情報媒体での正しい情報発信は引き続き重要であると考えられた。一方、特定の集団を対象とした講演会やメールなどによる誤情報の発信に速やかに対応する必要性が示唆された。

本調査は、日本において誤情報と接種意向の関連を検討した大規模調査である。何らかの誤情報を信じる割合が20%であったが、WEBベースの調査であるため、一般集団からの偏りがある可能性がある。しかし、国民の多くがインターネットを利用する環境での結果として貴重である。2024秋接種の意向に関しては、2024年度定期接種の情報がない状況下での調査のため、定期接種開始前の接種意向を反映していない可能性がある。また、横断研究であるため、その後の接種との関連についての検討が必要である。

E. 結論

日本においても誤情報がワクチン接種や接種意向に有害な影響を与える可能性が明らかとなった。

参考文献

- 1) Loomba S, et al. Nature human behaviour. 2021, 5, 337-348.
- 2) Enders AM, et al. PLOS ONE 17 (10): 2022, e0276082.
- 3) Lee SK, et al. Scientific reports. 2022, 12: 1368

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) Hara M, Furukawa Y, Kobayashi T, Tokiya M. Association between perception of SARS-CoV2 and COVID-19 vaccine misinformation and COVID-19 Vaccination uptake in Japan. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, 20240929
- 2) 原めぐみ, 古川祐太朗, 小林孝巨: 新型コロナウイルス、新型コロナワクチンに関する誤情報の認識とワクチン接種割合、2024年度秋接種の接種意向との関連性、第28回日本ワクチン学会・第65回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会. 名古屋、2024,10,27.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
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=7,210)

		総数	新型コロナワクチン接種歴				2024秋接種意向			
			なし		あり		なし		あり	
			7,210	1,073	14.9%	6,137	85.1%	1,937	26.9%	5,273
		n	n	%	n	%	n	%	n	%
性	男性	3,356	505	15.0	2,851	85.0	847	25.2	2,509	74.8
	女性	3,854	568	14.7	3,286	85.3	1,090	28.3	2,764	71.7
年齢 (才)										
	20-29	869	171	19.7	698	80.3	260	29.9	609	70.1
	30-39	1,283	246	19.2	1,037	80.8	430	33.5	856	66.7
	40-49	1,284	210	16.4	1,074	83.6	416	32.4	868	67.6
	50-59	1,381	217	15.7	1,164	84.3	371	26.9	1,010	73.1
	60-	2,393	229	9.6	2,164	90.4	460	19.2	1,933	80.8
世帯収入										
	400万円未満	1,977	337	17.0	1,640	83.0	533	27.0	1,444	73.0
	400万円以上800万円未満	2,390	318	13.3	2,072	86.7	607	25.4	1,783	74.6
	800万円以上	2,166	302	13.9	1,864	86.1	574	26.5	1,592	73.5
学歴										
	大学卒業未満	3,957	663	16.8	3,294	83.2	1,179	29.8	2,778	70.2
	大学卒業以上	3,253	410	12.6	2,843	87.4	758	23.3	2,495	76.7
基礎疾患										
	なし	4,685	779	16.6	3,879	82.8	1,428	30.5	3,230	68.9
	あり	2,552	294	11.5	2,258	88.5	509	19.9	2,043	80.1
12歳以下の子どもとの同居										
	なし	6,100	909	14.9	5,191	85.1	1,594	26.1	4,506	73.9
	あり	1,110	164	14.8	946	85.2	343	30.9	767	69.1
居住地域										
	首都圏	4,833	732	15.1	4,101	84.9	1,371	28.4	3,462	71.6
	その他	2,377	341	14.3	2,036	85.7	566	23.8	1,811	76.2

表 2. 誤情報についての認識 (n=7,210)

	総数	新型コロナワクチン接種歴				2024秋接種意向				
		なし		あり		なし		あり		
		7,210	1,073	14.9%	6,137	85.1%	1,937	26.9%	5,273	73.1%
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	
新型コロナワクチンまたは新型コロナウイルスに関する誤情報を1つでも信じているか										
信じていない	3,912	426	10.9	3,786	96.8	842	21.5	3,070	78.5	
信じている	3,298	647	19.6	2,651	80.4	1,095	33.2	2,203	66.8	
新型コロナワクチンに関する誤情報を1つでも信じているか										
信じていない	4,789	509	10.6	4,280	89.4	992	20.7	3,797	79.3	
信じている	2,421	564	23.3	1,857	76.7	945	39.0	1,476	61.0	
新型コロナウイルスに関する誤情報を1つでも信じているか										
信じていない	4,964	642	12.9	4,322	87.1	1,260	25.4	3,704	74.6	
信じている	2,246	431	19.2	1,815	80.8	677	30.1	1,569	69.9	
信じている新型コロナワクチンに関する誤情報										
感染	666	191	28.7	475	71.3	271	40.7	395	59.3	
金儲け	795	272	34.2	523	65.8	412	51.8	383	48.2	
DNA	479	155	32.4	324	67.6	228	47.6	251	52.4	
不妊	574	202	35.2	372	64.8	280	48.8	294	51.2	
排出	384	119	31.0	265	69.0	159	41.4	225	58.6	
マイクロチップ	250	53	21.2	197	78.8	69	27.6	181	72.4	
重症化	545	149	27.3	396	72.7	190	34.9	355	65.1	
臨床試験	1,420	397	28.0	1,023	72.0	651	45.8	769	54.2	
動物実験	431	116	26.9	315	73.1	179	41.5	252	58.5	
信じている新型コロナウイルスに関する誤情報										
過剰報告	624	154	24.7	470	75.3	232	37.2	392	62.8	
武器	1,633	291	17.8	1,342	82.2	449	27.5	1,184	72.5	
メーカー	601	174	29.0	427	71.0	250	41.6	351	58.4	
5G	323	68	21.1	255	78.9	94	29.1	229	70.9	
存在	265	62	23.4	203	76.6	91	34.3	174	65.7	

表 3. 誤情報を信じる人の特性 (n=7,210)

	n	新型コロナワクチンに関する誤情報				新型コロナウイルスに関する誤情報			
		粗オッズ比		調整オッズ比*		粗オッズ比		調整オッズ比*	
		OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
性 男性	3,356	1.00		1.00		1.00		1.00	
女性	3,854	1.03	0.94, 1.14	0.95	0.85, 1.06	0.79	0.72, 0.88	0.73	0.65, 0.81
年齢 (才)									
20-29	869	1.00		1.00		1.00		1.00	
30-39	1,283	0.98	0.82, 1.17	0.99	0.82, 1.20	0.87	0.72, 1.04	0.85	0.65, 1.04
40-49	1,284	0.92	0.77, 1.10	0.87	0.72, 1.06	0.95	0.80, 1.14	0.92	0.76, 1.13
50-59	1,381	0.79	0.66, 0.94	0.79	0.65, 0.96	0.76	0.63, 0.91	0.72	0.59, 0.88
60-	2,398	0.51	0.43, 0.60	0.53	0.44, 0.64	0.74	0.63, 0.88	0.73	0.60, 0.87
世帯収入									
400万円未満	1,977	1.00		1.00		1.00		1.00	
400万円以上800万円未満	2,390	1.11	0.98, 1.26	0.99	0.86, 1.13	1.01	0.89, 1.15	0.98	0.86, 1.12
800万円以上	2,166	1.16	1.02, 1.32	1.05	0.91, 1.20	1.00	0.87, 1.14	1.00	0.87, 1.15
学歴									
大学卒業未満	3,957	1.00		1.00		1.00		1.00	
大学卒業以上	3,253	0.94	0.85, 1.04	0.88	0.79, 0.98	0.93	0.84, 1.03	0.83	0.74, 0.93
基礎疾患									
なし	4,685	1.00		1.00		1.00		1.00	
あり	2,552	0.82	0.74, 0.91	1.03	0.92, 1.16	0.98	0.88, 1.09	1.04	0.93, 1.17
12歳以下の子どもとの同居									
なし	6,100	1.00		1.00		1.00		1.00	
あり	1,110	1.67	0.47, 1.90	1.38	1.18, 1.61	1.26	1.10, 1.44	1.17	1.00, 1.37
居住地域									
首都圏	4,833	1.00		1.00		1.00		1.00	
その他	2,377	0.88	0.79, 0.97	0.93	0.83, 1.04	0.87	0.79, 0.97	0.91	0.81, 1.02

* 性、年齢、世帯収入、学歴、小児の同居の有無、居住地域を調整

表 4. 誤情報の認識と新型コロナワクチンの接種歴および 2024 秋の接種意向 (n=7,210)

	n	新型コロナワクチン接種歴 (あり)				2024秋接種意向 (あり)				
		粗オッズ比		調整オッズ比*		粗オッズ比		調整オッズ比*		
		OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	
新型コロナワクチンまたは新型コロナウイルスに関する誤情報を1つでも信じているか										
信じていない	3,912	1.00		1.00		1.00		1.00		
信じている	3,298	0.50	0.44, 0.57	0.51	0.44, 0.59	0.55	0.50, 0.61	0.57	0.50, 0.63	
新型コロナワクチンに関する誤情報を1つでも信じているか										
信じていない	4,789	1.00		1.00		1.00		1.00		
信じている	2,421	0.39	0.34, 0.45	0.41	0.36, 0.47	0.41	0.37, 0.45	0.43	0.38, 0.48	
新型コロナウイルスに関する誤情報を1つでも信じているか										
信じていない	4,964	1.00		1.00		1.00		1.00		
信じている	2,246	0.63	0.55, 0.72	0.63	0.44, 0.73	0.79	0.71, 0.88	0.81	0.72, 0.91	
信じている新型コロナワクチンに関する誤情報										
感染	666	0.39	0.32, 0.47	0.44	0.36, 0.54	0.50	0.42, 0.59	0.56	0.47, 0.67	
金儲け	795	0.27	0.23, 0.32	0.29	0.24, 0.34	0.29	0.24, 0.34	0.31	0.26, 0.36	
DNA	479	0.33	0.27, 0.41	0.38	0.30, 0.47	0.38	0.31, 0.45	0.40	0.33, 0.49	
不妊	574	0.28	0.23, 0.34	0.31	0.26, 0.38	0.35	0.29, 0.42	0.40	0.33, 0.48	
排出	384	0.36	0.29, 0.45	0.40	0.31, 0.51	0.50	0.40, 0.62	0.56	0.45, 0.70	
マイクロチップ	250	0.64	0.47, 0.87	0.79	0.56, 1.10	0.96	0.73, 1.28	1.20	0.89, 1.63	
重症化	545	0.43	0.35, 0.52	0.47	0.38, 0.58	0.66	0.55, 0.80	0.72	0.59, 0.88	
臨床試験	1,420	0.34	0.30, 0.39	0.34	0.30, 0.39	0.34	0.30, 0.38	0.33	0.29, 0.38	
動物実験	431	0.45	0.36, 0.56	0.45	0.36, 0.56	0.49	0.40, 0.60	0.57	0.46, 0.70	
信じている新型コロナウイルスに関する誤情報										
過剰報告	624	0.50	0.41, 0.60	0.50	0.41, 0.60	0.59	0.50, 0.70	0.69	0.57, 0.83	
武器	1,633	0.75	0.65, 0.87	0.75	0.65, 0.87	1.00	0.85, 1.09	0.93	0.81, 1.06	
メーカー	601	0.39	0.32, 0.47	0.39	0.32, 0.47	0.48	0.41, 0.57	0.54	0.45, 0.65	
5G	323	0.64	0.49, 0.84	0.64	0.49, 0.84	0.89	0.70, 1.14	1.17	0.89, 1.54	
exist	265	0.56	0.42, 0.75	0.56	0.42, 0.75	0.69	0.54, 0.90	0.82	0.62, 1.08	

* 性、年齢、世帯収入、学歴、小児の同居の有無、居住地域を調整

表 5. 誤情報を信じる人の情報源 (n=7,210)

	n	新型コロナワクチンに関する誤情報				新型コロナウイルスに関する誤情報			
		粗オッズ比		調整オッズ比*		粗オッズ比		調整オッズ比*	
		OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
新聞	2,925	0.71	0.64, 0.78	0.83	0.74, 0.94	0.78	0.71, 0.87	0.79	0.70, 0.89
テレビ	5,565	0.58	0.51, 0.65	0.69	0.60, 0.77	0.68	0.61, 0.76	0.73	0.64, 0.83
ラジオ	846	1.05	0.90, 1.22	1.17	0.99, 1.37	1.01	0.87, 1.18	0.99	0.84, 1.17
インターネット	3,925	0.97	0.88, 1.07	0.98	0.88, 1.08	0.83	0.75, 0.92	0.82	0.74, 0.91
スマートフォンのアプリ	1,194	1.09	0.96, 1.24	1.07	0.93, 1.23	1.01	0.88, 1.15	0.97	0.84, 1.11
メール、テキストメッセージ	196	1.44	1.08, 1.92	1.43	1.05, 1.94	1.18	0.88, 1.59	1.12	0.82, 1.53
SNS	1,791	1.27	1.14, 1.42	1.07	0.94, 1.21	1.03	0.92, 1.16	0.94	0.82, 1.06
講演会	146	2.07	1.49, 2.87	2.16	1.52, 3.08	1.34	0.96, 1.89	1.31	0.91, 1.89
雑誌	735	0.83	0.70, 0.98	1.03	0.86, 1.24	0.78	0.66, 0.93	0.83	0.69, 1.01
医師	1,613	0.84	0.74, 0.94	0.95	0.84, 1.09	0.80	0.71, 0.91	0.83	0.73, 0.95
看護師	542	1.10	0.92, 1.32	1.12	0.92, 1.37	1.03	0.85, 1.24	0.97	0.80, 1.19
自治体からの情報	2,314	0.66	0.59, 0.73	0.76	0.68, 0.86	0.74	0.66, 0.82	0.77	0.68, 0.87
関連学会	339	1.00	0.80, 1.26	1.14	0.89, 1.45	0.95	0.75, 1.20	0.93	0.72, 1.21
なし	560	1.65	1.39, 1.97	1.41	1.16, 1.70	1.39	1.17, 1.67	1.35	1.11, 1.64

* 性、年齢、世帯収入、学歴、小児の同居の有無、居住地域を調整

別表 1. 誤情報についての質問

「新型コロナウイルスや新型コロナワクチンについて、次の考えについてどう思いますか。」

1. 新型コロナワクチンを接種すると新型コロナウイルス感染症にかかる(感染)
2. 新型コロナワクチンは製薬企業が金儲けのための詐欺である(金儲け)
3. 新型コロナワクチンを接種するとDNAが書き換えられてしまう(DNA)
4. 新型コロナワクチンを接種すると不妊や流産の原因になる(不妊)
5. 新型コロナワクチンを接種した人はワクチンに含まれる危険な化学物質を排出するようになる(排出)
6. 新型コロナワクチンを接種するとマイクロチップを埋め込まれてしまう(マイクロチップ)
7. 新型コロナワクチンを接種した人が変異株に感染すると重症化しやすい(重症化)
8. 新型コロナワクチンは通常の臨床試験のプロセスが省略された・臨床試験が終わっていない(臨床試験)
9. 新型コロナワクチンの動物実験ですべての動物が死亡した(実験動物)
10. 新型コロナウイルス感染症による死亡者数は過大報告されている(過大報告)
11. 新型コロナウイルスは、中国政府が武器として作り出したものである(武器)
12. 新型コロナウイルスは製薬メーカーがワクチンを売るために作り出したものである(メーカー)
13. 新型コロナウイルスは携帯電話の5Gによって拡散される(5G)
14. 新型コロナウイルスは存在しない(存在)

当てはまるものを選んでください

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

別表 2. 誤情報の情報源についての質問

「新型コロナウイルス感染症や、新型コロナワクチンに関する情報について、あなたの年代の人は、どのようにして情報を得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)」

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(COCOA、LINE など)
6. Email・テキストメッセージ
7. SNS(ツイッター(X)、Facebook、インスタグラムなど)
8. 講演会
9. 広報誌
10. 医師からの情報
11. 看護師からの情報
12. 市町村からの情報
13. 関連する学会からの情報
14. その他【FA】
15. 特にない

妊婦とそのパートナーのRSウイルスワクチンおよび抗体製剤の認識:

WEBベースの横断調査(中間報告)

原めぐみ

(佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野)

【研究要旨】

【背景と目的】乳幼児の呼吸器疾患の主要な原因であるRSウイルス(RSV)感染症の予防に対し、近年、母体ワクチンや新生児に対する長時間作用型モノクローナル抗体が承認された。これらをRSV感染症予防に使用するにあたり、妊婦やそのパートナーの認識について明らかにすることを本研究の目的とした。【対象】妊婦とそのパートナー1600人(男性752人、女性848人)【方法】2025年1月28日から30日にかけて、全国規模のウェブベースの横断調査を実施し、母体へのRSVワクチン接種と新生児への抗体製剤接種に対する認識や意向を評価した。【結果】RSVの認知度は低く、予防策の受容度も低かった。妊婦の23.8%がRSVをよく知っており、感染経験のある子どもを知る者は41.2%だった。母体ワクチンの認知度は6割程度だが、接種意向は妊婦14.6%、パートナー19.5%にとどまった。新生児抗体製剤の認知度はさらに低く、半数以上が「聞いたことがない」と回答した。予防策の選択に関しては「分からない」と回答する割合が高く、専門家の助言やワクチンの仕組み・安全性に関する情報を求める声が多かった。【考察】欧州と比較すると、普及が遅れており、効果的な情報提供が必要である。

A. 研究目的

RSウイルス(RSV)は、乳児の主要な呼吸器疾患の原因であり、世界中の乳幼児に広く感染する。毎年冬季に流行し、小児医療機関に大きな負担を与える。最初の一年間で50~70%以上の新生児が罹患し、3歳までにすべての小児が抗体を獲得する。肺炎や細気管支炎などのRSVによる下気道症状は、ほとんどの場合は3歳以下で、入院事例のピークは2~5カ月齢にあるが、最初の3~4週齢では比較的少ない。早産児や基礎疾患を持つ乳児は重症化リスクが高いが、大多数の入院例は健康な正期産児であり、日本では毎年2~3万人の乳幼児がRSV感染で入院していると推計されている。幼少期のRSV感染は、後の喘鳴や喘息リスクの増加と関連が指摘されている。

近年、新生児に対する長時間作用型モノクローナル抗体(Nirsevimab)と母体ワクチンが承認され、新生児のRSV感染予防に新たな選択肢が加わった。欧州では2023年にこれらの予防策が承認され、一部の国では導入が進んでいる。日本においてもこれらの

使用について議論されているところであるが、これらの予防策の成功には妊婦やパートナーの受容が不可欠である。本研究では、日本の妊婦とそのパートナーを対象に、RSV予防策に対する認識と受容意向を調査し、効果的な導入戦略を検討する。

B. 研究方法

対象者と募集方法

調査対象は、全国規模のWEB調査会社(楽天インサイト)に登録されており、調査時点で妊娠中であり妊婦、およびパートナーとした。調査は2025年1月28日から30日にかけて、対象者にメールにてWEBベースのアンケート調査への協力を依頼し、回答をもって同意をした。事前に正式なサンプルサイズの算出は行っていないが、妊婦とそのパートナーを各800人ずつ、合計1600人の参加を目標とし、多様な背景を持つ妊婦を代表するデータの収集に努めた。

調査内容

調査票は、妊婦の年齢、妊娠週数、妊娠回数、子どもの有無、教育レベル、職業、現在のワクチン接種歴

などを尋ねた。また、妊婦とパートナーの RSV およびその予防策に関する知識・意識、全国予防接種プログラム(NIP)への意向、母体に対する RSV ワクチン・新生児に対するモノクローナル抗体による免疫の受容度、選択の理由、および追加で必要な情報について質問した。回答は選択式または自由記述形式で収集した。

統計解析

統計解析は SAS (Version 9.4) を用いて行った。記述統計として、カテゴリー変数は頻度と割合で示し、連続変数は平均値±標準偏差として報告した。

(倫理面への配慮)

ワクチンに関する一連の WEB 調査について、2020 年 11 月 30 日に佐賀大学倫理委員会(承認番号: R2-24)によって承認され、ヘルシンキ宣言に記載された原則に従って実施した。

C. 研究結果

対象者の特性(表 1)

回答者 1600 人のうち、848 人が妊婦(平均妊娠週数 21.5 週)、752 人が妊婦のパートナーの男性であった。妊婦の 43.2%、パートナーの 53.1%は、子供がいると回答し、妊婦の 29.0%、男性の 34.2%は流産の経験があると回答した。今シーズンの予防接種の実施割合は、インフルエンザワクチンは妊婦 49.4%、パートナー 51.3%、新型コロナワクチンは妊婦 16.5%、パートナー 30.7%であった。妊婦の百日咳接種率は 8.4%、RSV ワクチンは 9.1%であった。

59.0%の妊婦と 51.1%のパートナーが出生後に「定期接種と任意接種の両方とも受けさせる」意向を示し、17.3%の妊婦と 20.7%のパートナーが「定期接種のみ受けさせる」意向を示した。一方、20.9%の妊婦と 24.2%のパートナーが「まだ分からない・決めていない」と回答した。

RSV に関する認識と経験

RSV に関する認識は、23.8%の妊婦が RSV をよく知っていると回答し、30.4%が多少の知識があると答えた。RSV 感染経験のある子どもを知っていると答えた妊婦は 41.2%で、そのうち 26.4%は子どもが入院し、11.5%は小児集中治療室(PICU)へ入院したと回答した。

RSV 予防策の受容度

RSV の母体ワクチンに対する認知度は中等度であり、約 60%の妊婦とパートナーが「聞いたことがある」と回

答した。一方、その受容度は低く、妊婦の 14.6%、パートナーの 19.5%が、接種意向を示した(表 3)。新生児への抗体製剤についての認知度、受容度ともに低く、妊婦の 58.0%、パートナーの 47.6%は「聞いたことがない」と回答し、新生児への接種意向を示したものは妊婦の 11.8%、パートナーの 16.0%であった(表 4)。予防策の選択に関しては、妊婦では「分からない」と回答する割合が最も多く、25.1%、次いで「妊娠中に母親が RSV ワクチンを接種する」を選択する者が 24.2%であった。パートナーでは「出生後に赤ちゃんに抗体製剤を接種させる」を選択する者が 24.1%で最も多く、次いで「分からない」が 22.2%であった。

予防策の選択のために必要な情報については、妊婦、パートナー共に「RSV と乳幼児への影響についての情報」、「助産師、婦人科医、一般医、小児科医などの専門家の助言」、「両方の注射、特にその仕組みと安全性についての詳細情報」の順に多かった(表 5)。

D. 考察

本研究では、日本の妊婦とそのパートナーを対象に、RSV 予防策に対する認識と受容意向を調査した。その結果、RSV に関する認知度は低く、母体ワクチンおよび新生児への抗体製剤の受容度も低いことが明らかとなった。

RSV は乳児の主要な呼吸器感染症であり、新生児期から罹患する可能性が高い。欧州では 2023 年に母体ワクチンと新生児抗体製剤が承認され、一部の国で導入が進んでいる。オランダで実施された調査では、両方に対する受容度は高く、87%の妊婦とパートナーが「どちらも受け入れる可能性が高い」と回答していた¹⁾。しかし、日本ではこれらの予防策に関する情報が十分に提供されておらず、認知度が低いことが本研究の結果から示唆された。特に、新生児抗体製剤に関する認識は妊婦で 58.0%、パートナーで 47.6%が「聞いたことがない」と回答しており、欧州と比較して普及が遅れている可能性がある。

さらに、母体ワクチンの接種意向を示した妊婦は 14.6%、パートナーは 19.5%にとどまり、新生児への抗体製剤接種を希望する割合もそれぞれ 11.8%、16.0%と低かった。これらの低い受容率の背景には、RSV に関する知識不足に加え、ワクチンの安全性や有効性に対する不安があると考えられる。

また、予防策の選択においては、妊婦では「分から

ない」と回答した割合が 25.1%と最も多く、パートナーでは「出生後に赤ちゃんに抗体製剤を接種させる」が 24.1%と最も多かった。これは、妊婦とパートナーで予防策の選好に違いがあることを示唆しており、両者に向けた適切な情報提供が必要であることを示している。

予防策の選択に影響を与える要因として、「RSV と乳幼児への影響についての情報」、「専門家の助言」、「ワクチンの仕組みと安全性に関する詳細情報」の順で必要性が高かった。この結果から、RSV 感染のリスクと予防策の効果について、助産師、産婦人科医、小児科医を通じた分かりやすい情報提供が重要であると考えられる。

本調査は WEB ベースのアンケートであるため、インターネットを利用する層に偏る可能性がある。また、妊婦およびそのパートナーを対象としているが、調査に参加しやすい層の回答が多く含まれる可能性がある点を考慮する必要がある。

E. 結論

本研究は、妊婦とパートナーの RSV 予防策に対する認識と受容度の現状を明らかにし、日本における予防策の普及に向けた課題を示した。今後は、専門家による啓発活動や、公衆衛生キャンペーンを通じた情報提供を強化し、RSV 予防策の受容度を向上させる取り組みが求められる。

参考文献

- 1) Harteveld LM, Leeuwen LM, Euser SM et al. Respiratory syncytial virus (RSV) prevention: Perception and willingness of expectant parents in the Netherlands Vaccine. 2025;44:126541.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1) なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
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		妊婦 (n=848)		パートナー(n=752)	
		n	%	n	%
子どもの有無	あり	366	43.2	399	53.1
流産の経験	あり	246	29.0	257	34.2
生まれてくる子供への予防接種の意向					
	定期接種と任意接種の両方とも受けさせる	500	59.0	384	51.1
	定期接種のみ受けさせる	147	17.3	156	20.7
	定期接種と任意接種の両方とも受けさせない	17	2.0	16	2.1
	まだ分からない・決めていない	177	20.9	182	24.2
	まだパートナーと意見が一致していない	6	0.7	14	1.9
	その他：	1	0.1	0	0.0
自身の今シーズンの予防接種歴					
インフルエンザ	接種歴あり	419	49.4	386	51.3
新型コロナ	接種歴あり	140	16.5	231	30.7
百日咳	接種歴あり	71	8.4	—	
RSウイルス	接種歴あり	77	9.1	—	

表2. RSウイルスに関する認識		妊婦 (n=848)		パートナー (n=752)	
		n	%	n	%
RSウイルスについての認識					
	聞いたことがない	76	9.0	125	16.6
	聞いたことはあるが、何をするウイルスかよく分からない	312	36.8	281	37.4
	どのような症状を引き起こすかを少し知っている	258	30.4	212	28.2
	どのような症状を引き起こすかをよく知っている	202	23.8	134	17.8
RSウイルス感染症にかかった子どもを知っている					
	友人/知人を通じて	256	30.2	243	32.3
	親戚に	40	4.7	63	8.4
	家族に	85	10.0	55	7.3
RSウイルス感染症にかかった子どもの入院の有無					
	入院した	92	10.8	124	16.5
	PICUに入院した	40	4.7	89	11.8
	入院しなかった	225	26.5	121	16.1

表3. RSウイルスワクチンに対する考え		妊婦 (n=848)		パートナー (n=752)	
		n	%	n	%
母体に対するRSウイルスワクチンについての認識					
	聞いたことがない	302	35.6	230	30.6
	聞いたことはあるが、どこで接種できるか知らない	223	26.3	261	34.7
	聞いたことはあるが、どこで接種できるか知っている	247	29.1	136	18.1
	無回答	76	9.0	125	16.6
妊娠中にRSVワクチンを接種する意向がありますか？					
	接種したい	124	14.6	147	19.5
	やや接種したい	221	26.1	295	39.2
	やや接種したくない	214	25.2	139	18.5
	接種したくない	121	14.3	44	5.9
	分からない	168	19.8	127	16.9
RSウイルスワクチン接種を迷っている理由（複数回答）					
	赤ちゃんは十分に強く、RSウイルスによる重篤な病気にはならない	13	4.5	14	8.2
	子どもがRSウイルス感染を自然に経験することが重要だと思う	8	2.8	12	7.0
	RSウイルスワクチンが胎児に何か悪影響を及ぼすのではないか	32	11.1	57	33.3
	RSウイルスワクチンの副作用が心配だ	58	20.1	96	56.1
	RSウイルスやRSウイルスワクチンについて十分に知らない	53	18.3	75	43.9
	RSウイルスワクチンが有料であるため	32	11.1	66	38.6
	注射や針が怖い	8	2.8	14	8.2
	妊娠中に推奨される他の注射が既にたくさんあるため	22	7.6	36	21.1
	その他：	9	3.1	27	15.8

表4. 抗体製剤に対する考え		妊婦 (n=848)		パートナー (n=752)	
		n	%	n	%
新生児に対する抗体製剤についての認識					
	聞いたことがない	492	58.0	358	47.6
	聞いたことはあるが、どこで接種できるか知らない	220	25.9	278	37.0
	聞いたことはあるが、どこで接種できるか知っている	136	16.0	116	15.4
生まれてくる赤ちゃんに抗体製剤を接種させますか					
	はい	100	11.8	120	16.0
	分からないが、おそらく「はい」	255	30.1	287	38.2
	分からないが、おそらく「いいえ」	192	22.6	167	22.2
	いいえ	77	9.1	41	5.5
	分からない	224	26.4	137	18.2
抗体製剤を接種させる理由（複数回答）					
	子どもをできるだけ守りたいから	87	30.1	101	59.1
	RSウイルスによる病気がどれほど重篤かを知っているから	36	12.5	42	24.6
	周りの人もやっているから	6	2.1	18	10.5
	助産師、産婦人科医、一般医、小児科医などの専門家の助言があった	25	8.7	22	12.9
	メディアで専門家の助言を見聞きしたから	3	1.0	17	9.9
	政府（例：コマーシャル、ウェブサイト）からの助言があったから	3	1.0	11	6.4
	友人や家族の助言があったから	10	3.5	6	3.5
	有名人（例：インフルエンサー）の助言があったから	2	0.7	2	1.2
	その他：	1	0.3	0	0.0

表5. 乳児のRSウイルス感染症予防について					
	妊婦 (n=848)		パートナー (n=752)		
	n	%	n	%	
赤ちゃんをRSウイルスから守る方法を選べるとしたら、どの方法を希望しますか					
妊娠中に母親がRSウイルスワクチンを接種する	205	24.2	143	19.0	
出生後に赤ちゃんに抗体製剤を接種させる	121	14.3	181	24.1	
両方を組み合わせる	112	13.2	145	19.3	
特に希望はない	150	17.7	89	11.8	
両方とも避けたい	47	5.5	27	3.6	
分からない	213	25.1	167	22.2	
どちらかを選択するためにどのような情報が必要ですか？（いくつでも）					
RSウイルスと乳幼児への影響についての情報	524	61.8	402	53.5	
両方の注射、特にその仕組みと安全性についての詳細情報	332	39.2	263	35.0	
テレビ、雑誌、ソーシャルメディアを通じた情報	74	8.7	134	17.8	
助産師、婦人科医、一般医、小児科医などの専門家の助言	418	49.3	294	39.1	
メディアでの専門家の助言	64	7.5	104	13.8	
政府（例：コマーシャル、ウェブサイト）からの助言	67	7.9	102	13.6	
友人や家族の助言	123	14.5	95	12.6	
有名人（例：インフルエンサー）の助言	15	1.8	27	3.6	
ワクチンや抗体製剤の接種費用についての情報	221	26.1	117	15.6	
両方の注射を避けたい	63	7.4	42	5.6	
その他：	3	0.4	6	0.8	

2023/2024 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

森川佐依子、廣井聡、中田恵子
加瀬哲男

(大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課)
(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

【研究要旨】

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し、ワクチンの有効性を低下させる原因である、臨床的または迅速診断キット使用の結果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。

感染症発生動向調査事業病原体定点において、インフルエンザ患者から採取された上気道由来検体を用い、MDCK 細胞を用いたウイルス分離、リアルタイム RT-PCR による遺伝子検出を実施した。分離された AH1pdm 亜型、AH3 亜型インフルエンザウイルス株の一部について、HA 遺伝子全長の塩基配列を解析し、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を実施した。

研究期間中に当所に搬入された検体は 362 検体であり、検出されたウイルスは 111 検体が AH1pdm09 亜型、121 検体が AH3 亜型、120 検体が B 型 Victoria 系統陽性であったことから、当該シーズンの流行は AH1pdm09 亜型、AH3 亜型、B 型 Victoria 系統の 3 種が同程度に流行したと考えられた。A 型インフルエンザウイルス分離株の系統樹解析の結果、いずれの亜型も全国と同様に複数のクレードに分かれたが、各クレードに属する分離株の割合は全国とは異なっていた。

インフルエンザ指定提出機関にてインフルエンザと診断された患者から採取された検体であったが、当課での検査の結果、季節性インフルエンザウイルスが検出されなかったものが 11 検体(3.0%)あった。その内の 6 検体はリアルタイム PCR 法にてエンテロウイルス/ライノウイルス共通領域が陽性となった。それら 6 検体のうち、2 検体はそれぞれヒトボカウイルス、アデノウイルス 3 型との重感染であった。

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、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（以下 当所）において実施された病原体検査情報に基づいている。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 AH1pdm09 亜型及び AH3 亜型インフルエンザウイルス株の一部について、HA 遺伝子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済みである（承認番号 1402-02-4）。

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

2023/2024 シーズンにおいては、2022/2023 シーズン末から患者数が増加し、2023 年第 33 週には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 を超えたため、シーズン当初より流行期に相当した。前シーズン同様に定点あたり患者数が 30.0 を超えた警報域の週は認められず、2024 年第 5 週にピークの 29.64 となった後患者数は速やかに減少したが定点あたりの患者数が 1 を下回ったのは 2024 年第 17 週であった。新型コロナウイルス流行前の 2019/2020 シーズンの流行と比較すると、シーズン初期から定点あたりの患者数は高い水準を維持していたため、ピーク時の患者数は 2019/2020 シーズン同様に警報域には達しなかったが、研究期間中の患者数合計はかなり多いシーズンであった。（図 1）。

2023 年第 36 週～2024 年第 17 週までに採取され、当所に搬入された 362 検体に対してインフルエンザウイルスの検出を実施した。シーズン当初より毎週検体搬入が続き、2024 年第 22 週まで少数ではあるが断続的に検体搬入が続いていた。期間中に検出されたインフルエンザウイルスの亜型、系統は 111 検体が AH1pdm09 亜型、121 検体が AH3 亜型、120 検体が B 型 Victoria 系統であったことから、今シーズンは AH1pdm09 亜型、AH3 亜型、B 型 Victoria 系統の 3 種が同程度に流行したシーズンだったことが明らかとなった。1 検体のみであるが、医療機関での迅速検査にて A 型 B 型両陽性との情報記載のあった検体から AH1pdm09 亜型と B 型 Victoria 系統の両方が検出された。研究期間中に B 型 Yamagata 系統は検出されなかった（図 1）。

2. インフルエンザウイルスの分離培養結果と薬剤耐性変異検出

全ての検体を MDCK 細胞に接種し、AH1pdm09 亜型 69 株、AH3 亜型 106 株、B Victoria 系統 90 株が得られた。全検体数に対する分離

率は73.2%であった。AH1pdm09 亜型分離株のうち、61株についてTaqMan RT-PCR法によるNA阻害剤耐性変異株の検出を実施した。また、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビルマルボキシルの耐性遺伝子変異を検出するため、AH1pdm09 亜型48株、AH3 亜型84株、B Victoria系統60株についてPA遺伝子の部分塩基配列を決定した。いずれについても検出に用いた全ての分離株においてNA275位、PA38位アミノ酸の耐性変異は見られなかった。

3. インフルエンザウイルス分離株のHA遺伝子系統樹解析

国内における分離株の遺伝子系統樹解析の結果については、国立感染症研究所公表のクレードの記載法に従った¹⁾。2023/2024シーズンより従来までのクレード表記が変更になったため、主だったクレードには新旧両方のクレード名を表記した。AH1pdm09 亜型については以前までの6B.1A.5aに相当するクレードがAとなり、その中のアミノ酸変異D187AとQ189Eを持つ6B.1A.5a.1がB、K130N、N156K、L161I、V250A、E506Dを持つ6B.1A.5a.2がCと表記変更された¹⁾。今回の解析に用いた分離株41株ではクレードBに属する株はなく、全てクレードCに属した。2022/2023シーズンの流行期にはAH1pdm09 亜型の検出はなく、流行期以降に検出された2023年5月採取のV230255（ウイルス分離陰性のため検体からの解析。株名なく検体番号のみ。）および7月採取のA/Osaka/45/2023はいずれもH399N変異を持ちC.1内の同じサブクレードに属した。2023/2024シーズンに入ってから分離株は大半がサブクレードC.1.1内に派生したT216A変異を持つクレードD（代表株A/Victoria/4897/2022）内のサブクレードD.2に属し、サブクレードC.1.8とD.1には1株ずつ、サブクレードC.1.9には4株が分類された（図2）。

AH3 亜型についてHA遺伝子系統樹上の各クレ

ードは、3C.2a1b.2a.1がクレードF、アミノ酸変異F193S、Y195F、Y159N、T160I、L164Q、G186D、D190Nを持つ3C.2a1b.2a.2がクレードGと改められた。Gは更に、H156Sを持つ2023/2024シーズンのワクチン株A/Darwin/9/2021を代表株とするサブクレードG.1.1、E50K、F79V、I140Kを持つG.2、S205F、A212Tを持つG.3等に分岐している。またクレードGのうちE50K、D53N、N96S、I140K、I192F、N378S、I223Vを持つ3C.2a1b.2a.2a.3a.1と呼ばれていたサブクレードはJと改められた¹⁾。

大阪府内での2022/2023シーズンからの分離株を含む42株について解析した結果、2022/2023シーズン流行期の株はA/Osaka/40/2023、A/Osaka/44/2023の2株を除き全てクレードG.1、G.2に属したが、流行期以降の2023年5～8月の株は引き続いてG.1、G.2に属する株が存在したものの、2023/2024シーズンからは全てクレードJに属する株のみで占められ、さらに2023/2024シーズン流行期の後半ではサブクレードJ.2に属するN122D、K276E変異を有する株が分離されるようになった。（図3）

4. インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスの検出

2023/2024シーズン流行期において、臨床症状からインフルエンザと診断されたが、その患者から採取された上気道由来検体からインフルエンザウイルスが検出されなかった検体は11検体（3.0%）であった。依頼書に記載のあった医療機関での迅速診断キットでの診断結果は、A型インフルエンザ陽性4検体、B型インフルエンザ陽性が5検体、キット陰性が1検体、キット実施状況不明が1検体であった。

この11検体のうちで、リアルタイムPCR法にて他の呼吸器ウイルスが検出されたのは6検体で、キット陽性例5検体、キット実施状況不明1検体からであった（表1）。

6検体全てでエンテロウイルス/ライノウイ

ルス共通領域が陽性であり、うち2検体はそれぞれヒトボカウイルスもしくはアデノウイルス3型との重感染であった。

アデノウイルスとの重感染例は検体量が不十分であったため、残り5検体についてVP4-2領域に対する semi-nested RT-PCR 法および増幅産物のシーケンスによる BLAST を用いた型別を実施した結果、全てライノウイルスであったが、その型は全て異なっていた (表 1)

D. 考察

大阪府内における 2023/2024 シーズンのインフルエンザの流行は、前シーズン末の第 33 週よりすでに定点あたり患者数が 1.0 を超えていたため、シーズン当初から流行期となった。患者数は 2023 年 9 月に入り夏季休暇が終了した学童の集団生活の再開とともに増加し、2023 年 12 月初旬の第 49 週の 22.2 をピークとして一旦年末年始休暇時に減少したが、再び 2024 年第 2 週より増加に転じた。2024 年 1 月末の第 5 週に定点あたり患者数が 29.64、第 6 週に 29.56 となったのをピークに減少に転じ、第 17 週に定点あたり 1.0 を下回り流行期終了となった。前シーズンの 2022/2023 シーズンと同様に定点あたり患者数が 30.0 を超えた警報域の週は認められなかったが 8 ヶ月に渡って流行期が続き、患者総数の極めて多いシーズンとなった。夏季のインフルエンザの流行は 2009 年の AH1pdm09 亜型の流行以来であり、新型コロナウイルス感染症の大流行により 2 シーズンにわたってインフルエンザが流行しなかったことに加え、夏季からの流行開始のため、通常 10 月開始のワクチン供給が追いつかず、地域の抗体保有状況が低下していたのではないかと推測された。さらに 2023 年 5 月 8 日からの新型コロナウイルス感染症の 5 類移行に伴い、マスク着用等の感染拡大防止策が個人あるいは事業者の判断に委ねられることとなった点も影響していると考えられた。インフルエンザの地域での流行は学校内へのウイル

スの持ち込みによる集団感染によって拡大していくことが多く、校内でのマスク着用が個々の判断となった後、集団での感染リスクが増加し、9 月からの新学期以降の感染者の増加につながったと考えられた。

当課にインフルエンザ指定提出機関から搬入される検体は、迅速診断キットでインフルエンザ陽性であった患者由来のものが多く、迅速診断結果が表記されていない検体も含めた 362 検体に対するインフルエンザウイルスの検出率は 96.9%と高値であった。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の流行以降、医療機関にて測定機器による抗原定量法やマルチプレックス PCR 法の導入による診断例が増加し、前処理用の残液を含む検体が散見されるようになった。そのため、全検体を培養細胞に接種しているが、前処理液の影響にて培養細胞が死滅してしまうケースが増加してきている。搬入検体からのインフルエンザウイルスの分離率は、新型コロナウイルス感染症流行前は 2018/2019 シーズン 81.3%²⁾、2019/2020 シーズン 91.7%³⁾と高値であったものが、流行後は 2022/2023 シーズンの 53.1%⁴⁾に続き、2023/2024 シーズンも 73.2%と低値となっている。

2023/2024 シーズンの病原体サーベイランスに基づく検査による検出ウイルスは、シーズン初期から 2023 年末までは AH1pdm09 亜型と AH3 亜型の混合流行であり、2024 年 1 月中旬からは B 型 Victoria 系統の検出割合が増加した。全国のデータにおいても、週ごとのウイルス検出状況は、地域により流行のピークに差が認められたものの、前半が A 型の流行があり、その後 B 型 Victoria 系統が主流となる同様の流行状況であった⁵⁾。国内における遺伝子系統樹解析の結果については、国立感染症研究所から報告されている。それによると、AH1pdm09 亜型ウイルス分離株については、世界的にはクレード D、D.1、D.2、C.1.8、C.1.9 が主流となっており、国内株では解析した 83.7%が C.1.1 に、16.3%が C.1 に属した。各

割合はD.2 (69.0%)、C.1.7.2 (8.7%)、C.1.1 (7.1%)、C.1 (6.0%)、D (1.1%)、C.1.9 (1.1%)、C.1.8 (0.5%) であったことが報告されている¹⁾。本研究での各割合はD.2 (73.2%)、C.1.7.2 (0%)、C.1.1 (4.9%)、C.1 (7.3%)、D (0%)、C.1.9 (9.8%)、C.1.8 (2.4%) であり、全国データと同様の分布であったが、C.1.7.2、Dに属する株はなく、C.1.9に属する株が多いことが分かった。2022/2023シーズンの流行期以降に検出された初夏および夏の2株はいずれもC.1内の同じサブクレードに属したが、その後同じサブクレードに属する株は現れず、分離株は大半がサブクレードC.1.1内に派生したT216A変異を持つサブクレードD.2に属していた。少数認められた株については、サブクレードC.1.8に属する1株は1月、D.1に属する1株は11月の分離株であったのに対し、サブクレードC.1.9に属した4株のうち、1株は2023年10月の分離株だが、3株はシーズン終盤の2024年4、5月に分離された株であった。今後、サブクレードC.1.9に属する株が次シーズンに向けての主流となるか引き続きの解析が必要である。国立感染症研究所からの報告によると、AH3亜型については世界的にはアミノ酸変異I140K, I223Vを持つ2a.3a.1 (クレードJ)内のI25V, V347M変異を持つJ.1およびN122D, K276E変異を持つJ.2が主流である。国内株はすべてクレードGに属し、95.5%がJであり、他にI140K, R299K変異を持つG.1.1.2、E50K, F79V, I140K変異を持つG.2も検出された。これらの割合はJ.1 (83.5%)、J.2 (4.1%)、G.2.1 (2.3%)、G.1.1.2 (1.9%)、J (0.8%)と報告されている¹⁾。本研究における割合はJ.1 (75.6%)、J.2 (12.2%)、G.2.1 (2.4%)、G.1.1.2 (7.3%)、J (2.4%)となり、全国と比較してJ.2、G.1.1.2が多いことが分かった。大阪府内では前シーズンである2022/2023シーズン流行期の分離株はG.1.3.1とG.1.1に属する株がおおよそ1:1であったが⁴⁾、今回の解析株のうち、

2022/2023シーズン流行期以降の第35週までの株は一部がG.1.1.2とG.2.1に属したものの、2023/2024シーズンに入ってから分離されたウイルスは全てクレードJに属した。WHOのワクチン推奨株選定会議における北半球での2023/2024シーズンの流行株の解析の結果、次シーズン2024/2025のワクチン推奨株もAH3亜型が変更となり、クレードJに属するA/Thailand/8/2022となっている⁶⁾。一方、我が国では2022/2023シーズンに流行しなかったAH1pdm09亜型、B型については、2023/2024シーズンに入って流行した全国の実験株の解析と同様、北半球での流行株も抗原性に大きな変異はなく、2023/2024シーズンの推奨株であるA/Victoria/4897/2022、B/Austria/1359417/2021から変更がなかった^{1,6)}。

分離されたインフルエンザウイルスについて、PA遺伝子の部分塩基配列を決定し、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビルマルボキシルの耐性遺伝子変異の有無を調査した。さらにAH1pdm09亜型についてはNA遺伝子のノイラミニダーゼ阻害薬の耐性遺伝子変異の検出を行った。大阪府内における第17週までのインフルエンザウイルス分離株では耐性遺伝子変異は検出されなかったが、5月23日に更新された全国データを見ると、バロキサビルマルボキシルの耐性遺伝子変異はAH1pdm09亜型の363株のうち1株(0.3%)、AH3亜型594株のうち4株(0.7%)で検出されており、AH1pdm09亜型、AH3亜型の各1株は薬剤未投与例からの検出例であったと報告されている。NA遺伝子のノイラミニダーゼ阻害薬の耐性変異についてはAH1pdm09亜型の842株のうち2株でオセルタミビルとペラミビルに対する耐性変異株2株がいずれも薬剤未投与例より検出されている⁷⁾。抗インフルエンザウイルス薬の使用状況に影響されるが、昨年度もこれらの薬剤に対して耐性遺伝子変異が見つかっているものの、耐性株が優位を占める状況

とはならなかった。これはウイルスが薬剤の作用部位に変異を獲得することで野生株と比較して増殖力が低下するため⁸⁾と考えられるが、パロキサビルマルボキシシルについては耐性株の増殖能が野生株と変わらないとのデータもあるため⁹⁾、今後耐性変異を有しながら、増殖能も高い変異を獲得する株が出現するのか、引き続きのモニタリングが必要である。

2023/2024 シーズンのインフルエンザの流行はピークの定点あたり患者数はそれほど多くはなかったが、長期間の流行期となったため、当課に搬入されたインフルエンザ疑いの検体数も多く、それに応じてインフルエンザウイルスが検出されなかった検体も11検体と増加したが、全検体数に占める陰性の割合は減少した。他の呼吸器ウイルスが陽性となった検体は6検体で全てエンテロウイルス/ライノウイルス共通領域が陽性となり、そのうちの2検体はヒトボカウイルス、アデノウイルスとの重感染であった。アデノウイルスとの重感染例の1検体は型別の結果アデノウイルス3型と判明した。残りの5検体について詳細を検索したところ、それぞれ違う型のライノウイルスが検出された。陽性検体に付されたインフルエンザの迅速診断キット実施の有無、結果はA型陽性1例、B型陽性4例、キット実施状況不明1例であった。検出された時期は第42週から第45週に多く、特にB型が流行していない時期に迅速診断キットでB型陽性と診断された場合、キットとの結果の不一致が多い傾向が見られた。一般的にインフルエンザが流行していない時期の陽性的中率は低いことが知られており¹⁰⁾、今回の結果も検体採取時はA型による流行が認められる時期ではあったがB型はほとんど検出されておらず、偽陽性となったと考えられた。

E. 結論

2023/2024 シーズンの流行は2022/2023 シ

ーズンから引き続きの流行となったAH3 亜型の流行に加え、我が国では3シーズンぶりとなるAH1pdm09 亜型およびB型Victoria系統の3種の亜型、系統の流行であったことから大きいものとなった。しかしながら、感染機会のなかった感受性個体は多く存在すると考えられ、次シーズンも流行前のワクチン接種が重要と考えられた。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所. インフルエンザウイルス流行株 遺伝子系統樹 (2024年5月23日) . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-antigen-phylogeny.html>
- 2) 森川佐依子, 廣井 聡, 本村和嗣. 大阪府内における2018/2019シーズンのインフルエンザ流行状況. *大阪健康安全基盤研究所 研究年報* 2019; **3**: 17-25.
- 3) 森川佐依子, 廣井 聡, 本村和嗣. 大阪府内における2019/2020シーズンのインフルエンザ流行状況. *大阪健康安全基盤研究所 研究年報* 2020; **4**: 9-17.
- 4) 森川佐依子, 廣井 聡, 阿部仁一郎, 森治代. 大阪府内における2022/2023シーズンのインフルエンザ流行状況. *大阪健康安全基盤研究所 研究年報* 2023; **7**: 25-33.
- 5) 国立感染症研究所. 週別インフルエンザウイルス分離・検出報告数 シーズン比較 . https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/inf3/2024_2w/in1j_240513.gif
- 6) WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>

- 7) 国立感染症研究所. 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2024 年 5 月 23 日 .
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
- 8) Duan S, Boltz DA, Seiler P, Li J, Bragstad K, Nielsen LP, Webby RJ, Webster RG, Govorkova EA. Oseltamivir-Resistant Pandemic H1N1/2009 Influenza Virus Possesses Lower Transmissibility and Fitness in Ferrets. *PLoS Pathog* 2010; 6(7): e1001022.
- 9) Imai M, Yamashita M, Sasaki-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Murakami J, Yasuhara A, Takada K, Ito M, Nakajima N, Takahashi K, Lopes TJS, Dutta J, Khan Z, Kriti D, Bakel H, Tokita A, Hagiwara H, Izumida N, Kuroki H, Nishio T, Wada N, Koga M, Adachi E, Jubishi D, Hasegawa H, Kawaoka Y. Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets. *Nat Microbiol* 2020; 5(1): 27-33.
- 10) CDC (Centers for Disease Prevention and

Control). Algorithm to assist in the interpretation of influenza testing results and clinical decision-making during periods when influenza viruses are NOT circulating in the community.
<https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/algorithm-results-not-circulating.htm>

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
該当なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 2023/2024シーズン 大阪府内のインフルエンザウイルス検出状況

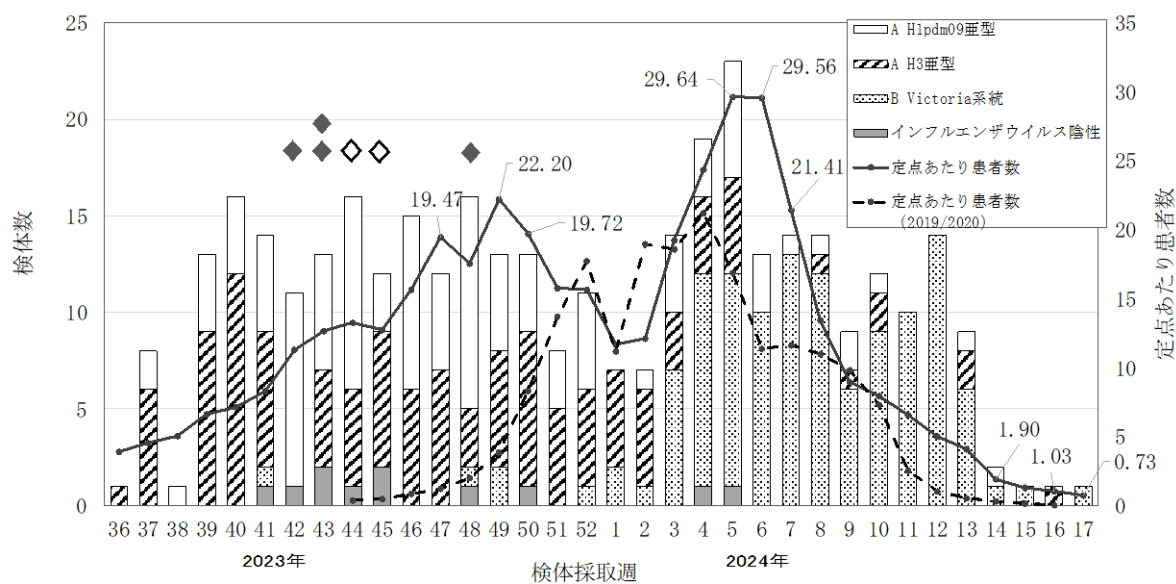


表1. インフルエンザウイルス検出陰性検体から検出された呼吸器ウイルス

検体採取週	検出ウイルス (医療機関報告による迅速診断キットの結果)
2023年 第42週	A群ライノウイルス102型 (B型インフルエンザ陽性)
第43週	C群ライノウイルス1型 (A型インフルエンザ陽性)
第43週	C群ライノウイルス51型 (キット情報記載なし)
第44週	エンテロウイルス/ライノウイルス共通領域陽性+アデノウイルス3型 (B型インフルエンザ陽性+アデノウイルス陽性)
第45週	C群ライノウイルス15型+ヒトボカウイルス (B型インフルエンザ陽性)
第48週	A群ライノウイルス78型 (B型インフルエンザ陽性)

図2. AH1pdm09亜型HA 全長の遺伝子系統樹解析

- *1 [Osaka]表記は当所にて行ったシーケンスデータ
- *2 株名の後ろに検体採取月を示す
- *3 [OSAKA]表記は当所の分離株を国立感染症研究所にて解析したデータ
- *4 各クレードの分岐部分に共通のアミノ酸変異を示している

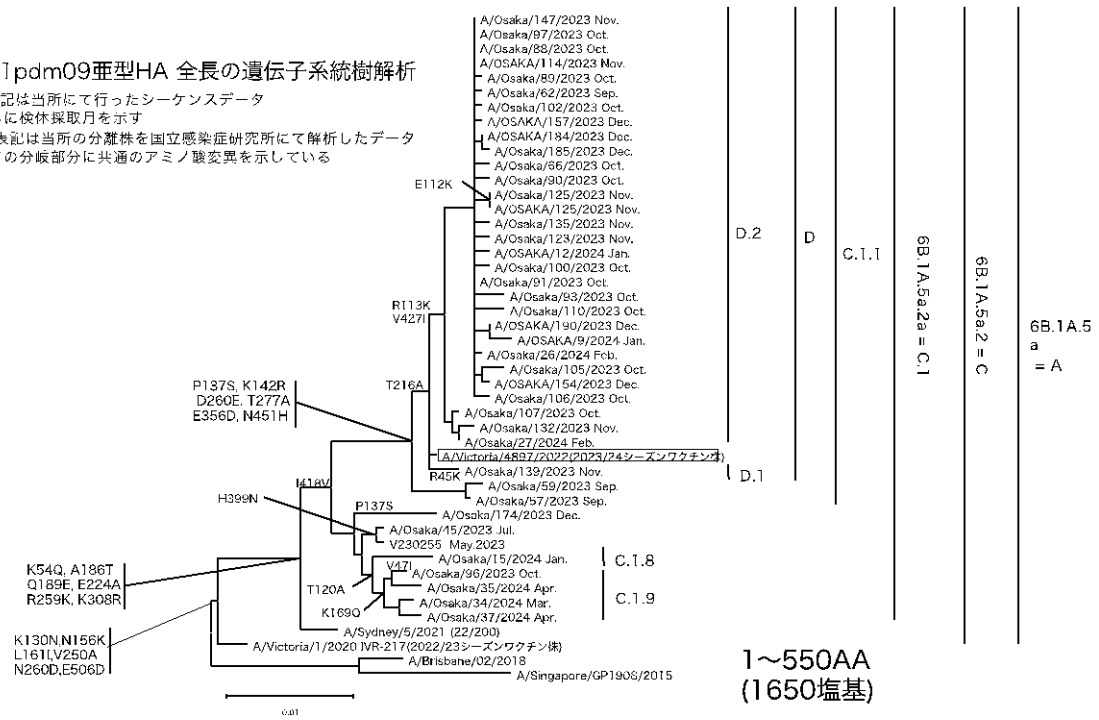
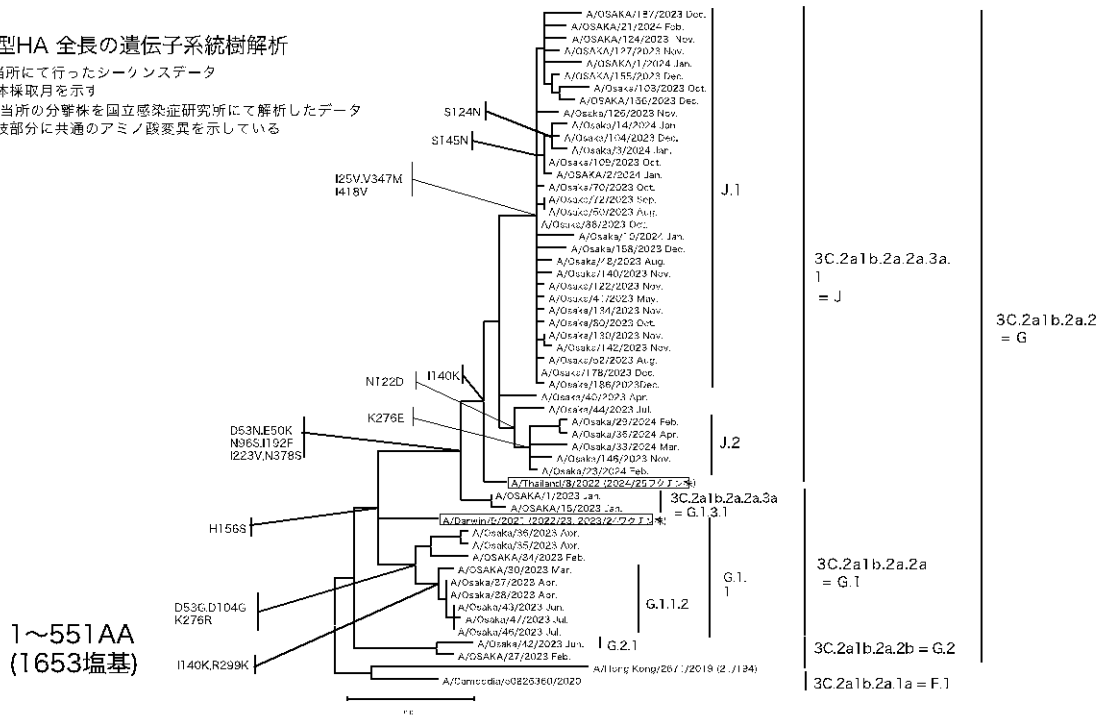


図3. AH3亜型HA 全長の遺伝子系統樹解析

- *1 [Osaka]表記は当所にて行ったシーケンスデータ
- *2 株名の後ろに検体採取月を示す
- *3 [OSAKA]表記は当所の分離株を国立感染症研究所にて解析したデータ
- *4 各クレードの分岐部分に共通のアミノ酸変異を示している



高齢者肺炎におけるコーヒー、紅茶、緑茶摂取の関連性に関する症例対照研究

森本康弘、中島啓	(亀田総合病院 呼吸器内科)
鈴木幹三	(名古屋市立大学 地域包括医療学)
丹羽俊朗	(浜田・浅井医院 呼吸器科)
永坂博彦	(永坂内科医院)
宮下修行	(川崎医科大学総合内科学1)
中浜力	(中浜医院)
菅榮	(かいせい病院呼吸器科)
岩本里美	(愛知厚生連足助病院 感染制御課)
近藤亨子	(大阪公立大学医学部・附属病院)
大藤さとこ、福島若葉	(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
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】

【背景と目的】高齢者の肺炎予防は重要な課題である。高齢者肺炎に関する疫学研究では、生活習慣関連因子との関連を検討した研究は少ない。本研究では、高齢者における市中肺炎発症とコーヒー、紅茶、緑茶摂取の関連性を検討する。【対象】症例は新たに外来で肺炎と診断された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最大5人(可能な限り)を選定した。【方法】多施設共同・症例対照研究を実施した。本研究班の先行研究「インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する調査」で取得済みのデータセットを利用した。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、肺炎に対するコーヒー、紅茶、緑茶摂取の調整オッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。【結果】2016年10月より2019年12月までに、全国41医療機関より797人(症例159人、対照638人)の登録があった。解析変数に欠損があった73例が除外となった。解析対象は724人(症例139人、対照585人)となった。肺炎に対するコーヒー摂取の調整ORは、週に1～6杯1.23(95%CI:0.61-2.49)、1日1杯1.55(95%CI:0.81-2.98)、1日2杯以上1.34(95%CI:0.68-2.63)となった。肺炎に対する紅茶摂取の調整ORは、週に1～6杯0.74(95%CI:0.40-1.36)、1日1杯以上1.42(95%CI:0.64-3.18)となった。肺炎に対する緑茶摂取の調整ORは、1日1～2杯0.92(95%CI:0.50-1.68)、1日3～4杯0.83(95%CI:0.46-1.51)、1日5杯以上1.07(95%CI:0.56-2.05)となった。【考察】本研究では、高齢者肺炎発症とコーヒー、紅茶、緑茶摂取に有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

日本では、高齢者の肺炎の年齢別死亡率が高く、特に80歳以上が高い。諸外国と比較して高齢化が進む日本では、高齢者の肺炎予防は重要な課題である。高

齢者肺炎に関する疫学研究では、ワクチン接種(肺炎球菌、インフルエンザウイルス)の有効性については多く検討がなされているが、生活習慣関連因子との関連を検討した研究は少ない。生活習慣因子の中でも、コーヒ

一摂取に関する疫学研究が報告されており、既報の複数の前向き研究で、コーヒー摂取による肺炎の死亡リスク低減が報告されている²。また、緑茶摂取に関しても、呼吸器疾患による死因別死亡と負の関連が報告されている³。本研究班で過去に実施した研究では、コーヒーを2杯/日以上飲む高齢者では、飲まない高齢者に比べて肺炎のオッズ比が有意に減少した⁴。また、緑茶摂取と肺炎との有意な関連は認められなかった⁴。

本研究班では、2016年10月から2019年9月の期間に、全国41医療機関で、23価肺炎球菌ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV23)の有効性を評価する全国多施設共同症例対照研究を実施した⁵。当該研究では、PPSV23の市中肺炎および肺炎球菌性肺炎に対する有効性が検出されず、その要因として、小児に対するPCV13導入後の肺炎球菌の血清型置換や集団免疫の影響が示唆された。

市中肺炎のリスク因子を評価することは、肺炎球菌ワクチンの予防効果を調査する研究における調査項目を検討する上で重要である。近年、市中肺炎に関わる疫学的状況が大きく変化している可能性があり、生活習慣因子との関連を改めて検討する価値がある。今回、上記で実施した全国多施設共同症例対照研究のデータを二次利用して、高齢者における市中肺炎発症とコーヒー、紅茶、緑茶摂取の関連性を評価した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究(全国41医療機関)の二次解析(前研究班[廣田班]の先行研究「インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する調査」で取得済みのデータセットを利用)

研究実施施設: 大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学、医療法人鉄蕉会亀田総合病院、名古屋市立大学大学院医学研究科

2. 対象

1) 症例: 協力医療機関において、新たに外来で肺炎と診断された65~90歳の患者。肺炎の定義は、胸部X線写真(胸部CT検査)での画像所見、臨床症状(発熱、咳嗽、喀痰)のうち1つ以上、白血球数増多あるいはCRP上昇に基づいて行われた。

2) 対照: 症例と同一機関を受診した患者。1症例に対し、外来患者最大5人を対照として選定。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: 誤嚥性肺炎(明らかな誤嚥や嘔吐を契機とした肺炎)、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: 医師記入用調査票に医師が記入。

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)
- ・ 血液検査結果(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、PCV13)

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、喀痰培養結果)

2) 自記式質問票: 患者記入用調査票に対象者(または代諾者)が記入。

- ・ 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
- ・ 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歴(5年以内)
- ・ 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～2024年1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。肺炎(全肺炎あるいは肺炎球菌性肺炎)を従属変数、コーヒー摂取、紅茶摂取、緑茶摂取、その他の肺炎の発症リスク因子、ワクチン接種歴などを独立変数とした条件付きロジスティック回帰分析を用いて、肺炎に対するコーヒー摂取、紅茶摂取、緑茶摂取の粗 OR、調整 OR、およびそれぞれの 95%CI を算出した。調整変数は、両群の特性比較で $p < 0.20$ の変数、肺炎の既知のリスク因子(慢性閉塞性肺疾患、糖尿病)、肺炎球菌ワクチン接種、インフルエンザワクチン接種を組み入れた。統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とした。解析には SAS を用いた。

(倫理面への配慮)本研究は大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会にて承認を得た(一括審査)。大阪公立大学大学院医学研究科、亀田総合病院、名古屋市立大学大学院医学研究科の倫理委員会あるいは施設長の実施許可を得た。

C. 研究結果

2016年10月より2019年12月までに、全国41医療機関より797人(症例159人、対照638人)の登録があった。解析変数に欠損があった73人が除外となり、解析対象は、724人(症例139人、対照585人)とした。今回、コーヒー、紅茶、緑茶摂取に関して肺炎発症との関連を評価した。

1) 症例と対照の特性比較(表1)

年齢・性別は、両群で有意な差は認めなかった。ワクチン接種に関しても同様に有意差は認めなかった。BMIに関しては、18.5kg/m²未満が症例で多く(24% vs. 10%)、一方25kg/m²以上は対照で多く(16% vs. 27%)、有意差を認めた($p < 0.001$)。6歳以下の小児との同居に関しては、症例で有意に多く認められた(15% vs. 3%、 $p < 0.001$)。日常生活動作(ADL)については、ADL非自立が症例で有意に多く認められた(10% vs. 5%、 $p = 0.012$)。呼吸器系の基礎疾患については、慢性閉塞性肺疾患が症例において有意に多く認められた(25% vs. 14%、 $p = 0.003$)。その他の基礎疾患では、脂質異常症が対照において有意に多く認められた(19% vs.

29%、 $p = 0.018$)。

コーヒー摂取、紅茶摂取、緑茶摂取については、いずれも症例と対照において有意な差は認めなかった。コーヒー摂取については1日2杯以上を症例33%、対照33%に認め、同等の割合であった。紅茶摂取は1日1杯以上を症例8%、対照7%で認め、緑茶接種が1日5杯以上を症例22%、対照19%で認め、同等の割合であった。

2) 肺炎に対するコーヒー摂取のオッズ比(表2)

コーヒー摂取の肺炎に対する調整 OR は週に1～6杯1.23(95%CI:0.61-2.49、 $p = 0.566$)、1日1杯1.55(95%CI:0.81-2.98、 $p = 0.189$)、1日2杯以上1.34(95%CI:0.68-2.63、 $p = 0.396$)であった。コーヒー摂取と肺炎発症に関して有意な関連は認められなかった。

3) 肺炎に対する紅茶摂取のオッズ比(表3)

紅茶摂取の肺炎に対する調整 OR は週に1～6杯0.74(95%CI:0.40-1.36、 $p = 0.333$)、1日1杯以上1.42(95%CI:0.64-3.18、 $p = 0.391$)であった。紅茶摂取と肺炎発症に関して有意な関連は認められなかった。

4) 肺炎に対する緑茶摂取のオッズ比(表4)

緑茶摂取の肺炎に対する調整 OR は1日1～2杯0.92(95%CI:0.50-1.68、 $p = 0.776$)、1日3～4杯0.83(95%CI:0.46-1.51、 $p = 0.541$)、1日5杯以上1.07(95%CI:0.56-2.05、 $p = 0.850$)であった。緑茶摂取と肺炎発症に関して有意な関連は認められなかった。

D. 考察

本研究では、コーヒー摂取、紅茶摂取、緑茶摂取と高齢者肺炎との関連を評価した。今回、高齢者肺炎に対するコーヒー摂取、紅茶摂取、緑茶摂取の調整 OR は、いずれも有意ではなく、高齢者肺炎発症とコーヒー摂取、紅茶摂取、緑茶摂取に有意な関連は認められなかった。本研究班における先行研究では、コーヒーを2杯/日以上飲む高齢者では、飲まない高齢者に比べて肺炎の調整オッズ比が有意に減少した⁴。しかし、本研究においては、コーヒー摂取の杯数に関わらず、有意な関連は認められなかった。本邦で行われた COVID-19 に関する前向き観察研究では、コーヒー摂取は COVID-19 の感染リスク増加と関連し、緑茶摂取は感染リスクと関連しなかったと報告されている⁶。コーヒー、緑茶摂取と呼吸器感染症の関連に関する報告は、研究データの一貫性が乏しい可能性もあり、さらなる検討が必要と考えられ

る。

なし

2. 学会発表

なし

E. 結論

本研究では、高齢者における市中肺炎発症とコーヒー摂取、紅茶摂取、緑茶摂取に有意な関連は認められなかった。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

- 1) Annual Statistical Report of National Health Conditions Health Welfare Stat. Assoc. 2014; 61: 49-82.
- 2) Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Association of Coffee Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality in a Large US. Prospective Cohort Study. Am. J. Epidemiol. 2015; 182: 1010-1022.
- 3) Saito E, Inoue M, Sawada N, et al. Association of green tea consumption with mortality due to all causes and major causes of death in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). Ann. Epidemiol. 2015; 25(7), 512-518.e3.
- 4) Kondo K, Suzuki K, Washio M, et al. Association between coffee and green tea intake and pneumonia among the Japanese elderly: a case-control study. Sci Rep. 2021; 11: 5570.
- 5) Nakashima K, Suzuki K, Aoshima M, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in older individuals after the introduction of childhood 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A multicenter hospital-based case-control study in Japan. Vaccine. 2022; 40: 6589-6598.
- 6) Islam Z, Yamamoto S, Mizoue T, et al. Coffee and Green Tea Consumption With the Risk of COVID-19 Among the Vaccine Recipients in Japan: A Prospective Study. J Epidemiol. 2024; 34: 444-452.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

表1 特性比較 (対象全体) (N=724)

特性	症例 N=139	対照 N=585	P
年齢			
平均(range)	75.4 (65-90)	75.5 (65-91)	0.919
性別			
男性	78 (56)	314 (54)	0.604
女性	61 (44)	271 (46)	
肺炎球菌ワクチン			
接種	57 (41)	258 (44)	0.508
インフルエンザワクチン			
接種	59 (42)	256 (44)	0.664
BMI (kg/m ²)			
< 18.5	33 (24)	61 (10)	<0.001
18.5-24.9	84 (60)	368 (63)	
≥ 25.0	22 (16)	156 (27)	
6歳以下の小児と同居			
あり	21 (15)	13 (3)	<0.001
日常生活動作(ADL)			
自立	125 (90)	558 (95)	0.012
寝たきり・準寝たきり	14 (10)	27 (5)	
基礎疾患			
呼吸器疾患			
慢性閉塞性肺疾患	34 (25)	83 (14)	0.003
間質性肺炎	5 (4)	24 (4)	0.785
気管支喘息	22 (16)	71 (12)	0.242
肺結核(後遺症)	5 (4)	9 (2)	0.113
基礎疾患			
高血圧	66 (47)	313 (54)	0.201
糖尿病	33 (24)	135 (23)	0.831
脂質異常症	27 (19)	172 (29)	0.018
心臓病	19 (14)	101 (17)	0.305
脳血管疾患	6 (4)	27 (5)	0.879
腎臓病	8 (6)	54 (9)	0.188
消化器疾患	13 (9)	84 (14)	0.119
肝疾患	3 (2)	27 (5)	0.194
コーヒー摂取			
なし	21 (15)	101 (17)	0.930
週に1~6杯	31 (22)	123 (21)	
1日1杯	41 (30)	166 (28)	

1日2杯以上	46 (33)	195 (33)	
紅茶摂取			
なし	108 (78)	456 (78)	0.923
週に1~6杯	20 (14)	88 (15)	
1日1杯以上	11 (8)	41 (7)	
緑茶摂取			
週に1~6杯	39 (28)	161 (28)	0.923
1日1~2杯	29 (21)	127 (22)	
1日3~4杯	41 (30)	184 (31)	
1日5杯以上	30 (22)	113 (19)	

*年齢以外はn (%).

†P値の算出は, Wilcoxon rank-sum test, Chi-square test, Fisher's exact test のいずれかを適切に使用.

表2 肺炎に対するコーヒー摂取のオッズ比 (N=724)

	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR* (95%CI)	P
コーヒー摂取				
なし	1		1	
週に1~6杯	1.20 (0.64-2.24)	0.565	1.23 (0.61-2.49)	0.566
1日1杯	1.35 (0.75-2.42)	0.312	1.55 (0.81-2.98)	0.189
1日2杯以上	1.08 (0.58-1.98)	0.813	1.34 (0.68-2.63)	0.396

*モデルに含めた変数: コーヒー摂取, 紅茶摂取, 緑茶摂取, ワクチン接種(肺炎球菌ワクチン, インフルエンザワクチン), BMI, 小児(6歳以下)と同居, ADL, 基礎疾患(慢性閉塞性肺疾患, 結核[後遺症], 糖尿病, 脂質異常症, 慢性腎臓病, 消化器疾患, 肝疾患)

表3 肺炎に対する紅茶摂取のオッズ比 (N=724)

	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR* (95%CI)	P
紅茶摂取				
なし	1		1	
週に1~6杯	0.93 (0.54-1.60)	0.791	0.74 (0.40-1.36)	0.333
1日1杯以上	1.20 (0.58-2.46)	0.626	1.42 (0.64-3.18)	0.391

*モデルに含めた変数: コーヒー摂取, 紅茶摂取, 緑茶摂取, ワクチン接種(肺炎球菌ワクチン, インフルエンザワクチン), BMI, 小児(6歳以下)と同居, ADL, 基礎疾患(慢性閉塞性肺疾患, 結核[後遺症], 糖尿病, 脂質異常症, 慢性腎臓病, 消化器疾患, 肝疾患)

表4 肺炎に対する緑茶摂取のオッズ比 (N=724)

	Crude OR (95%CI)	P	Adjusted OR* (95%CI)	P
緑茶摂取				
週に1~6杯	1		1	
1日1~2杯	1.00 (0.57-1.74)	0.987	0.92 (0.50-1.68)	0.776
1日3~4杯	1.00 (0.58-1.71)	0.997	0.83 (0.46-1.51)	0.541
1日5杯以上	1.18 (0.65-2.12)	0.588	1.07 (0.56-2.05)	0.850

*モデルに含めた変数: コーヒー摂取, 紅茶摂取, 緑茶摂取, ワクチン接種(肺炎球菌ワクチン, インフルエンザワクチン), BMI, 小児(6歳以下)と同居, ADL, 基礎疾患(慢性閉塞性肺疾患, 結核[後遺症], 糖尿病, 脂質異常症, 慢性腎臓病, 消化器疾患, 肝疾患)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

令和6年度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
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kasamatsu A, Ohfuji S, Suita A, Kondo K, Nakata H, Kita T, Deguchi A, Fujimoto M, Iba K, Sakamoto H, Iwasaka K, Sakamoto N, Sakamoto H, Yodoi Y, Kido Y, Nakagama Y, Konishi A, Mukai E, Matsumoto M, Matsuura T, Kase T, Kakeya H, Fukushima W, Hirota Y.	Durability of antibody titers and associated factors after the booster dose of COVID-19 mRNA vaccination in Japanese SARS-CoV-2 infection-naïve residents in geriatric intermediate care facilities	Geriatr Gerontol Int.	25(4)	588-597	2025
Unagami K, Yoshikawa M, Egawa H, Ohfuji S, Natori Y, Oki R, Mori T, Hattori H, Ishiwatari A, Kanzawa T, Shimizu T, Omoto K, Inui M, Masano Y, Ito T, Nakajima D, Babazono T, Takagi T, Nunoda S, Tomimaru Y, Imamura R, Miyagawa S, Toda K, Hatano E, Date H, Kyakuno M, Takahara S, Yuzawa K, Tanimine N, Ohdan H, Ishida H, Hirota Y; Japan Solid Organ Transplantation COVID-19 Countermeasure Group.	Delayed peak antibody titers after the second dose of SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: Prospective cohort study	Vaccine.	42(23)	126221	2024
Kondo K, Suita A, Ohfuji S, Mukai E, Kase T, Fukushima W.	Factors related to mortality in patients with COVID-19 during the early phase of the pandemic in Japan: an observational study using the Osaka Prefectural Novel Coronavirus Response Status Management System	JMA J.	7(3)	364-374	2024
Ashenagar M.S, Hara M, Yamada G, Tokiya M, Matsumoto A.	Effects of baseline blood zinc levels on the humoral immune response after COVID-19 mRNA vaccination: a prospective study in a Japanese Population	Vaccines	12(12)	1359	2024

Bogahawaththa S, Hara M, Furukawa T, Iwasaka C, Sawada T, Yamada G, Tokiya M, Kitagawa K, Miyake Y, Kido MA, Hirota Y, Matsumoto A.	Asian flush gene variant enhances cellular immunogenicity of COVID-19 vaccine: prospective observation in the Japanese General Population	Vaccines	12(9)	1015	2024
Hara M, Ohta Y, Fusazaki N, Hirota Y.	Effectiveness of BNT162b2 vaccine against symptomatic SARS-CoV-2 infection in children aged 5–11 years in Japan during omicron variant predominate periods	J Epidemiol	34(5)	205-210	2024
Kobayashi T, Tokiya M, Matsumoto A, Nakano T, Hirota Y, Hara M.	Predictive factors of coronavirus disease (COVID-19) vaccination series completion: a one-year longitudinal web-based observational study in Japan	Front Public Health	12	134170	2024
Kasamatsu A, Yahata Y, Fukushima W, Sakamoto H, Tanaka K, Takigawa M, et al.	Estimating influenza vaccine effectiveness among older adults using an integrated administrative database and the implications of potential bias: A population-based cohort study in Japan	Vaccine	42(26)	126488	2024
Shono A, Hoshi SL, Koshida R, Tanaka M, Kondo M.	Subsidy programs for seasonal Influenza vaccination of children and pregnant women in Japanese Municipalities	Yakugaku Zasshi	144(7)	749-754	2024
Nakashima K, Fukushima W.	Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era	Hum Vaccin Immunother	20(1)	2328963	2024
Machida M, Fukushima S, Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Inoue S	Regional disparities in measles vaccination coverage and their associated factors: an ecological study in Japan	J Epidemiol	35(2)	100-105	2025

IV. 厚生労働科学研究費における

倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告

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 福島 伸一

次の職員の令和6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。

- 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
- 研究課題名 ワクチンの有効性・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪公立大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪公立大学	<input type="checkbox"/>

(※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
(2020/21~2026/27 シーズン)
- 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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 2020-187の研究課題について、「利益相反状態に有るが、マネジメント下にある」と判定された。)

(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

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 福島 伸一

次の職員の（令和）6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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口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

機関名 国立大学法人佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 児玉 浩明

次の職員の令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部社会医学講座予防医学分野・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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する口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。

2025 年 4 月 4 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 榑木 晶子

次の職員の令和 6 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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 客員教授

(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)
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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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7年3月31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 砂田 芳秀

次の職員の令和6年度厚生労働行政推進調査事業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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・特任教授
(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)
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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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7年4月1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所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 朝野 和典

次の職員の令和6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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 微生物部 ウイルス課 主幹研究員
(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)
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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪健康安全基盤研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口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

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 正明

次の職員の令和6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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 神谷 元・カミヤ ハジメ

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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口を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7年1月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永田 恭介

次の職員の令和6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 振興・再興感染症および予防接種対策推進研究事業

2. 研究課題名 ワクチンの有効性・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・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)
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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療など臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (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。

2025年 3月 15日

厚生労働大臣
(国立保健医療科学院長) 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(元号) 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・主任部長

(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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪公立大学 亀田総合病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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) 未審査の場合は、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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口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

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 福島 伸一

次の職員の（令和）6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。

- 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
- 研究課題名 ワクチンの有効性・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大阪公立大学大学院看護学研究科 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)
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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口[○]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 7年 3 月 3 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6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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部署・職名) 福岡みらい病院 臨床研究センター 副センター長
(氏名・フリガナ) 吉原 達也 (ヨシハラ タツヤ)

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)
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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	博多カニッパ臨床試験審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口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。