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７年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　福島　若葉

（令和）８（２０２６）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、田中敏博、岡田賢司　---------- 18

2)　2025年国内でのマクロライド耐性百日咳の流行とワクチンによる対策
中野貴司、大石智洋　---------- 34

3)　百日咳含有ワクチン就学前追加接種の有効性評価
原めぐみ、岡空輝夫　---------- 40

4)　全国自治体の予防接種事業の実態調査（2025年度調査中間報告）
原めぐみ、町田征己、的野多加志、福島若葉　---------- 43

5)　全国自治体の予防接種事業の実態調査：2024年度調査（普及啓発活動）
町田征己、原めぐみ、的野多加志、福島若葉　---------- 46

6)　全国自治体の予防接種事業の実態調査：HPVワクチンキャッチアップ接種事業
的野多加志、原めぐみ、町田征己、福島若葉　---------- 51

2.　ワクチン有効性分科会

1)　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、廣瀬雄輝、小西絢子、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、濱崎考史、板金康子、野村志保、坂﨑尚徳、三原由佳、石丸総一郎、今村駿　---- 53

2) 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性：過去のインフルエンザワクチン接種歴を考慮した検討
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、八木由奈、武知哲久、高崎好生、進藤静生、山下祐二、横山隆人、清松由美、中田恵子、廣井聡、伊藤一弥、近藤亨子、松浦知香、加瀬哲男、大藤さとこ、廣田良夫 ----- 62

3) Ａ市の高齢者インフルエンザ定期接種による入院リスク低減効果：周辺構造モデルを用いた周辺因果効果の推定
笠松亜由、八幡裕一郎、神谷元、福島若葉 ---------- 70

4) 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、神谷元、光嶋紳吾、笠松亜由、八幡裕一郎、川村英樹、福島若葉 --- 73

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
中島啓、池田真輝、河合太樹、松居宏樹、黒沼幸治、福島若葉 ------ 76

2) 65歳以上成人に対する高用量インフルエンザHAワクチン接種の費用効果分析
近藤正英、星淑玲、大久保麗子、庄野あい子 ---------- 82

【プロジェクト研究】

1) COVID-19ワクチン2回接種後の免疫応答と発熱の関連
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、福島若葉、廣田良夫 ---------- 90

2) ALDH2rs671遺伝子型とワクチン副反応の関連
土器屋美貴子、松本明子、原めぐみ、古川拓馬 ---------- 103

3) COVID-19 mRNAワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連：Self-controlled case series methodによる検討
大藤さとこ、福島若葉、外山望、武藤久雄、近藤亨子 ---------- 112

4) 妊娠週数とRSVワクチン接種意向の関連：Web横断調査
榊原愛、水町麻里、原めぐみ ---------- 122

5)　日本人女性におけるHPVキャッチアップ接種の動向と関連要因
── 反復横断調査（2022-2025）──
水町麻里、榊原愛、原めぐみ、福島若葉 ---------- 128

6)　2024/2025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、中田恵子、大塚真紀、加瀬哲男 ---------- 135

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 145

研究班構成員名簿

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）

令和７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	顧問 センター長
	葛西　健	大阪市立大学 国際医療福祉大学	名誉教授 エグゼクティブアドバイザー 特任教授
	岡田　賢司	福岡看護大学 福岡歯科大学医科歯科総合病院予防接種センター	客員教授 センター長
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
	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	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
研究協力者	池田　真輝	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科	専攻医
	石橋　元規	株式会社UNICS	代表取締役社長
	石丸　聡一郎	刈谷豊田総合病院　小児科	医長
	板金　康子	いたがねファミリークリニック	副院長
	伊東　宏明	医療法人鉄焦会亀田総合病院小児科	主任部長
	猪島　直樹	医療法人鉄焦会亀田総合病院呼吸器内科	医員
	今村　駿	刈谷豊田総合病院　小児科	医員
	入江　伸	医療法人相生会	理事長
	上原　巌	医療法人相生会福岡みらい病院放射線科	係長
	内丸　比奈子	医療法人相生会臨床研究部門開発推進部	部長
	宇都宮　剛	兵庫医科大学小児科学	講師
	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
	大川　帆波	医療法人鉄焦会亀田総合病院小児科	専攻医
	大久保　麗子	筑波大学医学医療系臨床検査医学	講師
	太田　裕子	おおたゆうこ小児科	院長
	岡空　輝夫	岡空小児科医院	院長
	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　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
	笠松　亜由	国立健康危機管理研究機構 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	研究員
	勝田　友博	聖マリアンナ医科大学小児科	医長
	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・実地疫学分野	准教授

区　　分	氏　名	所　　属	職　　名
研究協力者	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	医員
	川村　英樹	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染症専門医養成講座	特任教授
	木曽原　悟	刈谷豊田総合病院　小児科	部長
	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
	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
	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感染学講座感染症学分野	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
	小西　絢子	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学	特任助教
	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
	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 本部事務機構 総合技術部総合技術課 生命科学部門医学機能系グループ 生物統計	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	国立健康危機管理研究機構 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
	榊原　愛	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大学院生
	坂﨑　尚徳	さかざきこどもクリニック	理事長
	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　健太郎	刈谷豊田総合病院　小児科	医員
	鈴木　忠樹	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所感染病理部 千葉大学大学院医学研究院感染病態学	部長 教授
	鈴木　基	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所感染症疫学センター	センター長
	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
	高崎　好生	くわはらこどもクリニック	勤務医
	高橋　宜聖	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所ワクチン開発研究センター	センター長
	髙濱　正吉	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所プレシジョン免疫プロジェクト	サブプロジェクトリーダー
	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	国立健康危機管理研究機構 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
	戸田　壮一郎	医療法人鉄焦会亀田総合病院小児科	医長
	外山　望	外山皮膚科	院長
	長尾　真優子	大阪公立大学看護学部	学生
	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	国立健康危機管理研究機構 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
	中根　篤史	株式会社UNICS	本部長

区　　分	氏　名	所　　属	職　　名
研究協力者	中村　登志子	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大学院生
	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・栄養研究所プレシジョン免疫プロジェクト	研究員
	野村　志保	ひつじBaby＆Kids Clinic	院長
	濱崎　考史	大阪公立大学大学院医学研究科発達小児医学	教授
	平井　雅之	刈谷豊田総合病院　小児科	医長
	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
	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	国立健康危機管理研究機構 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
	古川　祐太朗	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大学院生
	星　淑玲	筑波大学医学医療系保健医療政策学	研究員
	前島　光	刈谷豊田総合病院　小児科	医員
	町田　征己	東京医科大学公衆衛生学分野	准教授
	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
	水町　麻里	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	大学院生
	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・実地疫学分野	助教
	三原　由佳	刈谷豊田総合病院　小児科	
	八木　由奈	八木小児科	副院長
	八幡　裕一郎	国立健康危機管理研究機構 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	国際医療福祉大学医学部	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

Ⅰ．総括研究報告書

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

ワクチンの有効性・安全性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 7（2025）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）接種を評価する前向きコホート研究を完了した（沖縄 Study）。百日咳、ジフテリア、破傷風のいずれに対しても抗体が誘導され、分娩時の臍帯血中にも十分な抗体価が得られた。妊婦の副反応や妊娠転帰、児の生後 6 か月までの安全性に特段の懸念は認めなかった。
- 15 歳未満の小児で百日咳菌が検出された患者に対して、マクロライド耐性関連変異を評価した。大多数は 7 歳以上であり、耐性菌の頻度は 80％を超えたことから、ワクチンによる予防の重要性が強調された。
- 就学前に実施される百日咳含有ワクチン 5 回目追加接種の有効性を症例対照研究（test-negative design）で評価した。統計学的有意差は認められなかったものの、5 回目追加接種により百日咳発症リスクが低下する傾向が示された。
- 全国自治体の予防接種事業の実態を把握する横断調査を継続した。2025 年度調査により、予防接種台帳の管理状況などの情報を得た。2024 年度調査の情報を詳細分析し、予防接種事業の実施状況、HPV ワクチンキャッチアップ接種への取り組みなどを明らかにした。

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】

- 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 シーズンに実施し、実行可能性を確認した。
- 6 歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、過去の接種歴を考慮して検討した。実施済みの症例対照研究（test-negative design）から 4 シーズン（2015/16～2017/18、2023/24）の情報を統合解析した結果、ワクチン接種による免疫学的なプライミングが不十分な者はインフルエンザ発症予防のために 2 回接種が必要である一方で、十分なプライミングがある者は 1 回接種でも一定の発症予防効果が示された。
- 国民健康保険および後期高齢者医療制度の請求情報と予防接種台帳を用いた後ろ向きコホート研究により、A 市高齢者のインフルエンザ定期接種プログラムのインフルエンザ入院に対する周辺因果効果を推

定した。2022/23 シーズンの定期接種プログラムは集団レベルで入院負荷を軽減している可能性が示された。一方で、多角的な検証によりバイアス構造の変容が示唆された。今後の評価においては、構造変化を前提とした慎重なバイアス評価と解釈が不可欠である。

- 帯状疱疹ワクチン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、報告症例の特性を予備的に解析した。

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の免疫原性と安全性を評価する前向きコホート研究の対象者登録を完了した。副反応発現割合は先行研究と同等であり、大部分が軽度かつ一過性であった。
- 高用量(HD)インフルエンザワクチンの費用対効果分析を行った。HD の価格を現行の標準用量(SD)ワクチンの 4 倍、季節性インフルエンザ予防接種において SD ワクチンを HD ワクチンに置き換えると仮定した結果、65 歳以上の高齢者を対象とした場合は費用対効果に優れるとは言えなかったが、75 歳以上を対象とした場合は概ね費用対効果に優れる可能性が示された。

＜プロジェクト研究＞

- 新型コロナワクチン接種の免疫応答や副反応について、過去の研究で取得済みの既存情報を用いたコホート研究を行った。ワクチン接種後の発熱は高い免疫応答を反映すること、ALDH2 rs671 変異が接種後副反応と関連することを示した。
- 医療機関で構築していたデータベースを用いて、新型コロナワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連を self-controlled case series method で評価した。帯状疱疹の罹患率は、ワクチン接種後 12 週以内ではコントロール期間(接種後 26～52 週)と比べて 3～4 倍に上昇していた。
- RSV ワクチン接種の意向について、横断的 Web 調査を行った。RSV ワクチンの受容には妊婦本人だけでなくパートナーの関与が重要であり、妊娠初期から妊婦とパートナーへの継続的な情報提供と支援が必要であることが示唆された。
- HPV ワクチンキャッチアップ接種の意向について、反復横断 Web 調査を行った。参加者の接種完了は増加したが、ためらいは高水準で推移し、意思決定段階の障壁が残存していた。ためらいには知識不足が一貫して関連しており、重要性・利益理解や誤解の是正、自治体・医療者による情報提供がためらい軽減に資する可能性がある。
- 2024/25 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行状況を詳細に解析した。臨床的または迅速診断検査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であった検体について原因となるウイルスを検索し、インフルエンザワクチン有効性研究の結果の解釈に資する知見を得た。

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、昨年度に続き、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、引き続き、政策決定の根幹をなす成果の創出を行い、次年度に研究の成果をとりまとめる。

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げ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（DTaPワクチン）接種を評価する前向きコホート研究（沖縄Study）を完了した（後ろ向きコホート研究の静岡 Study は昨年度で完了）。また、わが国における百日咳含有ワクチンを用いた予防対策について考察するため、マクロライド耐性の状況や、就学前に実施される百日咳含有ワクチン 5 回目追加接種の有効性を評価した。自治体における接種プログラムの最適化に資するため、全国規模で実態を把握する横断調査を継続した。

① 吉原らは、妊婦を対象として、DTaP ワクチン接種後の妊婦の抗体応答と児への抗体移行及び妊婦と生後 6 か月までの児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）。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 84 人と非接種群 34 人の情報を解析した結果、S0（接種前）の幾何平均抗体価は、百日咳、ジフテリア、破傷風いずれにおいても接種群と非接種群でおおよそ同等であった。百日咳抗体価については、接種群の S1（接種 4 週後）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（分娩時血清）と S3（臍帯血）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。ジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素についても、接種群では S2 と S3 で有意な上昇を認めた。S3 における抗体保有率は、接種群においてはいずれの抗体価においても 99～100%であった。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。

② 中野らは、2025 年の国内での百日咳流行をふまえ、わが国の百日咳含有ワクチンを用いた予防対策について考察するため、2025 年 3 月から 8 月の期間に、中部、近畿、中国地方に所在する 6 施設において百日咳が疑われた 15 歳未満の小児患者から鼻咽頭拭い液検体を採取した。PCR 法あるいは LAMP 法で百日咳菌が検出された患者に対して、同じく鼻咽頭拭い液検体を用いて PCR 法で百日咳菌のマクロライド耐性関連変異を直接検出した。A2047G 変異を有する菌をマクロライド耐性と判定した。計 52 名から百日咳菌が検出され、患者の男女比は 32 対 20、年齢中央値は 12 歳であった。1 歳未満の乳児 3 名を除き、大多数の患者は 7 歳以上であった。百日咳菌陽性患者 52 例のうち、43 例（82.7%）は A2047G 変異を有し、マクロライド耐性菌による百日咳と判定された。

③ 原らは、就学前に実施される百日咳含有ワクチン 5 回目追加接種の有効性を test-negative design による症例対照研究で評価した。対象は、2024 年 10 月から 2025 年 7 月までの期間に、持続する咳または夜間の咳き込みを主訴として、小児科医院 1 施設を受診し、PCR 検査を実施された 5～19 歳の患者であり、PCR 検査陽性例を症例、陰性例を対照とした。
電子カルテより性別、年齢、基礎疾患、同胞の有無、百日咳含有ワクチン 5 回目追加接種歴を収集した。症例 24 例、対照 59 例の情報を解析した結果、5 回目追加接種率は症例群 20.8%、対照群 40.7%であり、対照群で高い傾向を示した。5 回目追加接種による百日咳発症の OR は 0.38（95%CI：0.13-1.17）であった。12 歳未満では OR 0.28（95%CI：0.06-1.39）、12 歳以上では OR 0.50（95%CI：0.13-2.02）であった。

④ 原らは、2024 年度より、全国自治体における予防接種事業の実態把握を目的とした調査を実施している。2025 年度は、予防接種台帳の管理状況、接種率の推計状況、ならびに予防接種事業のデジタル化の導入時期について情報を得ることを目的に調査を実施した。2025 年 11 月 14 日に 1,741 市区町村の予防接種担当宛に調査用紙を送付し Web での回答を依頼した。750 市区町村より回答を得た（43.1%）。予防接種台帳の管理状況は電子媒体が主体と回答した自治体が 7 割で最も多く、予防接種事業のデジタル化の運用開始時期は 2028 年度（令和 10 年度）と回答した自治体が約 7 割と最も多かった。2024 年度の調査にも回答していたのは 505 自治体であった。なお、2025 年度の自治体調査は Web ベースの回収とした。2024 年度に実施した郵送での回収と同程度の回答率が得られたが 5 割に満たなかった。今後、回答自治体が全国自治体を代表しているかどうか（地域別・人口規模別の代表性）を評価する必要がある。

⑤ 町田らは、原が主導している全国自治体における予防接種事業の実態把握調査のうち、2024 年度に実施した調査データを用いて、予防接種事業の実施状況を、予防接種の法的分類および任意接種における費用助成の有無別に検討した。2024 年 10 月から 2025 年 1 月にかけて、1,741 市区町村に自記式質問票調査への回答を郵送で依頼した。分析対象となった757 自治体では、予防接種普及啓発活動の実施率は予防接種の法的分類により大きく異なっていた。接種券の送付率は A 類疾病で 79.9～85.3%、B 類疾病で 64.6%であったのに対し、自治体助成のある任意接種では 19.0%、助成のない任意接種では 0.5%にとどまった。個別再勧奨の実施率も、A 類疾病では 75.0～84.4%だったが、B 類では 14.3%であった。任意接種への費用助成は自治体間で大きな開きがあり、18 歳までの累積自己負担推計額（平均値）は男性で 130,965 円（幅: 0～171,500 円）、女性で 81,919 円（幅: 0～120,500 円）であった。

⑥ 的野らは、町田らと同じく、原が主導している全国自治体における予防接種事業の実態把握調査のうち2024 年度に実施した調査データを用いて、自治体における HPV ワクチンキャッチアップ接種事業の状況を明らかにした。分析対象となった 777 自治体の HPV ワクチンキャッチアップ接種事業では、接種率の算出（67.2%）および未接種者への個別再勧奨（84.6%）の実施率は、風疹（第 5 期）、日本脳炎（特例措置）と比較して高かった。一部の自治体では、転入者への対応、都道府県外の広域予防接種事業、日曜祝日や夕方以降の接種に関する積極的な取り組みもみられた。

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）

各種呼吸器感染症ワクチンの有効性について、医療機関ベースの症例対照研究（Test-negative design）、保険請求情報と予防接種台帳の情報を連結した地域ベースの後ろ向きコホート研究を行った。帯状疱疹ワクチンについては地域ベースで定期接種開始後のインパクトを評価する体制を整備し、報告症例の予備的解析を行った。

① 大藤らは、0～1 歳児のインフルエンザ・新型コロナウイルス感染症・RS ウイルス感染症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 2024/25 シーズンに開始した。急性発熱性呼吸器感染症（AFRI：Acute febrile respiratory infection）の症状（37.8℃以上の発熱 and/or 呼吸困難感（息苦しさ））を呈して協力医療機関を受診した 0～1 歳児を対象に、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」として解析を行った。

2024/25 シーズン調査では 320 人（検査陰性 230 人、インフルエンザ 24 人、コロナ 28 人、RS 38 人）を登録した。インフルエンザに対するワクチン有効率（調整後）は、児自身の接種で 88%、母親の妊娠中の接種で 50%であった。対象者数が少なく、有効率は統計学的に有意ではなかったが、研究の実行可能性を確認することができた。2025/26 シーズンは協力医療機関を拡大し、12 月より調査を開始した。

② 小西らは、小児におけるインフルエンザワクチンの接種回数について、海外では過去のワクチン接種歴に基づき決定する方針が採用されている一方、日本の 13 歳未満の小児では一律に 2 回接種が行われている状況に鑑み、日本の小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、過去のインフルエンザワクチン接種歴を考慮して検討した。

使用データは、前身の研究班で 2013/14 シーズンから継続して行ってきた多施設共同症例対照研究（test-negative design）である「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調査」で取得済みの既存情報である。本研究では、6 歳未満小児を対象とした調査シーズンのうち、生後から現在までのインフルエンザワクチン接種歴の情報を取得している 4 シーズン（2015/16、2016/17、2017/18、2023/24）の情報を統合して分析した。対象者は 4 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 1～5 歳の小児 3399 人である。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。3399 人(1424 症例・1975 対照)の情報を分析した結果、ワクチン有効率は、過去にワクチン接種歴がない者では、調査シーズン 1 回接種で 39%(95%CI: -5～65%)、2 回接種で 58%(95%CI: 45～68%)であり、2 回接種で有意な発症予防効果を認めた。一方、過去にワクチンを 2 回以上接種している者では、調査シーズン 1 回接種で 53%(95%CI: 32～67%)、2 回接種で 57%(95%CI: 43～68%)であり、いずれも有意な発症予防効果を認めた。

③ 笠松らは、2017/18～2023/24 シーズンにおける A 市高齢者のインフルエンザ定期接種プログラムのインフルエンザ入院に対する周辺因果効果を推定した。A 市の国民健康保険および後期高齢者医療制度の加入者のうち 65 歳以上の高齢者を対象とし、加入期間が 1 年未満の者は除外した。請求情報と予防接種台帳を連結し、日次の接種状況を時間依存曝露として扱う周辺構造モデルを用いて、実装された接種プログラムの、仮想的非実装に対する周辺因果効果を推定した。逆確率重みはベースラインおよび時間依存の共変量から算出し、累積リスク比を推定した。推定の頑健性およびバイアスに関する評価は、陰性対照アウトカム(外傷入院)の検討等により行った。COVID-19 パンデミック前では累積リスク比は 1.12～1.16 であり、統計学的有意な入院リスク低減は認めなかった。パンデミック後の 2022/23 シーズンでは 0.68(95%CI 0.41-0.94)、2023/24 シーズンでは 0.85(0.74-0.97)と推定された。陰性対照アウトカムではパンデミック前にリスク比が 1 を上回り、パンデミック後に 1 を下回る傾向を認めたことから、バイアスの方向がシーズン間で異なる可能性が示唆された。なお、2022/23 シーズンでは陰性対照アウトカムによる補正後も 0.71(0.46-0.93)と統計学的に有意であった。

④ 小林らは、群馬県 A 地区において、帯状疱疹ワクチンの定期接種開始後のインパクトを地域ベースで評価する研究の体制整備を進めている。群馬県 A 地区医師会に所属する皮膚科、内科、眼科を含む 12 医療機関の協力のもと、50 歳以上の帯状疱疹患者について情報を収集した。2024 年 10 月 1 日から 2026 年 1 月 26 日までに、帯状疱疹患者 277 人の情報が得られた。ワクチン接種歴の有無が判明した患者のうち 96%はワクチン未接種であった。年齢の中央値は 74 歳で、情報が得られた患者のうち 30%に何らかの基礎疾患があった。

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)

わが国で 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、ハイリスク者である慢性呼吸器疾患を対象とした免疫原性・安全性の評価研究の対象者登録を完了し、副反応発現状況を報告した。高用量のインフルエンザワクチンについて、費用対効果分析を行った。

① 中島らは、慢性呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺炎)を有する 65 歳以上の患者を対象に、PCV20 の免疫原性と安全性、および、免疫原性に影響を与える因子を評価するため、単施設前向きコホート研究を実施している。PCV20 の接種を自由意志で希望する患者を登録し、調査票により患者背景、接種後副反応などの情報収集を行い、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 カ月後の抗体陽転、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 か月間の有害事象である。2025 年 1 月より症例登録を開始し、2025 年 12 月に目標症例数 110 例に到達した。統計解析を実施した 96 例(平均年齢 76.2 歳)の基礎疾患の割合は、慢性閉塞性肺疾患 42%、喘息 22%、間質性肺炎 36%であった。PPSV23 の接種歴は、1-5 年以内が 15%、6 年以上前が 40%、接種歴なしが 46%であった。全身性ステロイド投与中を 19%に認め、免疫抑制剤内服中を 9%に認めた。接種後 48 時間以内の局所反応として頻度が高かったのは疼痛 43%であり、腫脹 9%、発赤 8%、硬結 6%、熱感 6%、掻痒感 5%が続いた。接種後 48 時間以内の全身反応は、筋肉痛 13%、倦怠感 9%、発熱 5%であった。接種後 48 時間～7 日間の局所反応は疼痛 7%、発赤 6%、腫脹 6%であり、全身反応は倦怠感 6%、筋肉痛 5%、発疹 5%であった。ワクチンに起因する重篤な副反応は認めなかった。今後、札幌医科大学附属病院にて抗体価を測定する予定である。

② 近藤らは、2024 年 12 月に高用量のインフルエンザワクチン（HD: High dose；抗原量は標準用量［SD］の 4 倍）が本邦で薬事承認されたことから、現行の 65 歳以上成人を対象としたインフルエンザワクチン接種プログラムにおいて、使用ワクチンを SD ワクチンから HD ワクチンに変更した場合の経済性を評価した。費用効果分析の手法を用い、HD 接種ストラテジーと現状（SD 接種ストラテジー）との増分費用効果比（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算出し、HD 接種ストラテジーの効率性を検討した。モデルに用いた遷移確率などの疫学データ、罹患時の治療費、健康状態を示す効用値は国内文献から取得し、HD 対 SD のワクチン相対効果（rVE）は海外文献から引用した。SD ワクチン価格は 1,500 円と仮定し、HD ワクチン価格は SD の 4 倍と仮定した。費用はすべて 1 年以内に発生するため、割引は適用しなかった。一方、初年度以降に発生する健康便益（生存者における平均余命）については、年率 3%の割引率を適用した。

SD 接種ストラテジーと比較した場合、65 歳以上、70 歳以上、75 歳以上の成人を対象とする HD 接種ストラテジーの推定 ICER は、QALY 当たりそれぞれ 7,352,458 円、6,349,908 円、5,047,731 円であった。75 歳以上を対象とした HD ワクチン接種の ICER は、費用対効果の基準値である 5,000,000 円/QALY（WTP：willingness-to-pay）をわずかに上回った。一方、75 歳未満の年齢層に対する HD ワクチン接種の ICER は、WTP を約 140 万円～240 万円上回っていた。一元感度分析（65 歳以上を対象）では、rVE が ICER に最も大きな影響を与えるパラメータであることが示された。rVE の下限値（9.7%）および上限値（36.5%）を用いた場合の ICER は、それぞれ 19,495,659 円/QALY および 4,531,569 円/QALY であった。ワクチン価格に関する閾値分析では、HD ワクチン価格が SD の 3.15 倍以下であれば、ICER は 5,000,000 円/QALY を下回ることが示された。

【プロジェクト研究】

新型コロナ（COVID-19）ワクチンの免疫応答や副反応について、すでに実施済みの研究で取得した既存情報を分析し、関連因子を評価した。新型コロナワクチン接種後の有害事象として帯状疱疹に着目し、医療機関で構築していたデータベースを用いた評価を行った。RSV ワクチン接種、HPV ワクチンのキャッチアップ接種について、ワクチン接種意向の関連因子を検討した。ワクチン有効性研究の結果の解釈に資する研究として、地域におけるインフルエンザ流行状況を詳細に解析した。

① 伊藤らは、COVID-19 ワクチンのうち、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 回接種した後の免疫応答の関連因子を探索的に検討した。使用データは、2021 年 10 月から 2022 年 7 月にかけて AMED 助成により実施した「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」で取得済みの既存情報である。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ている。初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染（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 8 週間における 37.5℃以上の発熱の有無でコホートを定義し、初回接種 4 週後、8 週後、12 週後、24 週後の S 抗体価の幾何平均値の経時的推移を比較した。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。

② 土器屋らは、東アジア人に多い ALDH2 rs671 変異が COVID-19mRNA ワクチン接種後副反応に影響するかを評価した。対象者は、佐賀県内大学の COVID-19 罹患歴のない労働者および学生 21-56 歳、88 名（内、女性は 51%）であり、2021 年 4～9 月、BNT162b2 または mRNA-1273 ワクチンを接種後、1 週間自記式質問票にて、全身症状（体温、頭痛、倦怠感）ならびに局所反応（痛み・発赤・腫脹）を聴取した。また、ワクチン接種前と接種後に CLEIA 法による抗 SARS-CoV-2 S1 抗体価測定および ELISPOT アッセイによる SARS-CoV-2 S1 特異的 INF-γ 陽性単核

球数分析を行った。遺伝子型判定は TaqMan 法で行った。多変量調整モデルには混合効果モデルおよび線形回帰モデルを用いた（性・年齢・ワクチンの種類）。変異アレル保有者（GA/AA 型）は、非保有者（GG 群）に比べ、ワクチン２回目接種１日目の最高体温が高く、重度の頭痛、局所発赤の頻度も高い傾向がみられた。２回目接種後１日目の最高体温は、変異アレルに関わらず２か月後の抗 S1-IgM と正に相関した。IFN-γ陽性単核球数とは相関しなかった。

③ 大藤らは、COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連について、Self-controlled case series （SCCS） method により検討した。また、同方法で、COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連についても検討した。宮崎県の皮膚科医療機関で構築していたデータベースから、2021 年 6 月～2024 年 8 月の期間に帯状疱疹と診断され、COVID-19 mRNA ワクチン接種歴（または COVID-19 罹患歴）を有した人を対象として抽出した。対象者の医療記録から、帯状疱疹の診断日・診断時年齢、性別、COVID-19 ワクチン接種日、COVID-19 罹患日、等の情報を得た。
SCCS 解析では、COVID-19 ワクチン接種（または COVID-19 罹患）後のリスク期間（A：4 週以内、B：5～8 週、C：9～12 週）における帯状疱疹罹患率を、コントロール期間（接種または罹患後 26～52 週）における帯状疱疹罹患率と比較するため、条件付きポアソン回帰モデルにより罹患率比（IRR）および 95％信頼区間（95％CI）を算出した。

COVID-19 mRNA ワクチン接種後に帯状疱疹と診断された全患者 896 人のうち、486 人（リスク期間 A：134 人、B：91 人、C：95 人、コントロール期間：166 人）を SCCS 解析の対象とした。コントロール期間に比べた帯状疱疹の IRR（95％CI）は、リスク期間 A で 4.36（3.47-5.47）、リスク期間 B で 3.70（2.87-4.78）、リスク期間 C で 3.86（3.00-4.97）であり、いずれも有意に高かった。

一方、COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連については、COVID-19 罹患後に帯状疱疹と診断された 59 人のうち、24 人（リスク期間 A：2 人、B：4 人、C：2 人、コントロール期間：16 人）を SCCS 解析の対象とした。コントロール期間に比べたリスク期間 A+B+C での帯状疱疹の IRR（95％CI）は 1.04（0.44-2.43）であり、有意差を認めなかった。

④ 榊原らは、2026 年 4 月より妊婦を対象とした RSV 母子免疫ワクチン（RSV preF ワクチン、以下 RSV ワクチン）の定期接種導入が予定されている一方、妊婦およびパートナーにおける認知や接種意向の実態は十分に明らかになっていないことから、妊婦およびパートナーが妊娠している男性を対象に、RSV に関する認知およびワクチン接種意向の実態とその関連要因を明らかにする研究を実施した。2025 年 1 月に、楽天インサイト株式会社が保有する全国のモニターパネルを用いた横断的 Web 調査を実施し、妊婦 701 名およびパートナーが妊娠している男性 579 名から、RSV に関する認知、RSV ワクチンの接種意向および背景要因に関する情報を得た。接種意向に関連する要因を修正ポアソン回帰分析により検討した。RSV を知らないと回答した者は妊婦 40％、男性 37％であった。RSV ワクチンの接種意向は妊婦 40％、男性 57％で、男性の方が高かった。妊婦では年齢、子どもの有無、就労状況、ワクチン接種歴（インフルエンザ、COVID-19、百日咳）が接種意向と正に関連し、妊娠週数が進むにつれて接種意向は有意に低下した。

⑤ 水町らは、日本人女性における HPV キャッチアップ接種の動向（接種ためらい・接種完了の推移）と、その関連要因（社会的支援、知識・認識等）の年次的変化を評価した。楽天インサイト株式会社が保有する全国のモニターパネルから、1997～2006 年度生まれの女性（HPV ワクチンキャッチアップ接種対象世代）を対象に、2022～2025 年にかけて反復横断 Web 調査（各年 600 人、計 2,400 人）を実施した。本研究における心理的ためらいは、未接種または未完了であり、かつ「接種しない／迷っている」と回答した状態と定義した。アウトカムは心理的ためらいおよび接種完了（3 回完了）とし、主たる説明変数（主曝露）として、ためらいには疾患・ワクチン知識および受容関連指標を、完了には社会的支援指標を用いた。修正ポアソン回帰で aPR（95%CI）を推定し、年齢・地域等を調整した。さらに、HPV ワクチン接種状況に関わる社会的支援について、健康行動理論（TPB）による分析の枠組みを用い、接種行動を分析した。接種完了（3 回完了）は 2022 年 5.0%から 2025 年 19.3%へ増加した一方、心理的ためらいは高水準で推移し、「未接種かつ意向なし」は 33.5～46.0%を占めた。ためらいには

HPV／子宮頸がんに関する知識不足が調査期間を通じて一貫して関連し、重要性認識・利益理解・誤解の少なさはためらいが低いことと関連した。さらに自治体通知および医療者の情報提供はためらいが低いことと関連し、接種完了には家族支援と費用支援（2023 年以降）が関連し、関連の強さには年次的変化がみられた。媒介分析では、医療者および友人に関する支援は主観的規範を介して接種意図に関連する経路が示唆され、家族支援は規範（家族の期待）を介した間接効果が示唆された。

⑥ 森川らは、インフルエンザワクチンの有効性研究の結果の解釈に資する知見を得るため、2024/25 シーズンの大阪府におけるインフルエンザ流行状況を詳細に解析し、臨床的または迅速診断検査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であ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、B 型 Victoria 系統の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。

2024/2025 シーズンは、AH1pdm09 亜型が主となり、ピーク時の定点あたり患者数は 60 を超え、過去 10 シーズンと比較しても急激な患者数の増加が見られた。ピーク後に AH3 亜型および B 型 Victoria 系統が少数検出された。インフルエンザウイルス分離株の HA 遺伝子の系統樹解析の結果、いずれの亜型、系統も全国データと同様に複数のクレードに分かれた。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、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 13 検体（5.6%）あった。その内の 2 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り、いずれもライノウイルスが検出された。また他の 1 検体からはヒトメタニューモウイルスが検出された。

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論拠が必要である。前身の研究班から引き継いだ 2 研究のうち、静岡 Study は昨年度で完了し、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ことを報告した。沖縄 Study も今年度で完了し、日本人妊婦への DTaP 接種により百日咳、ジフテリア、破傷風のいずれに対しても抗体が誘導され、分娩時の臍帯血中に十分な抗体価が得られた。妊婦の副反応や妊娠転帰、児の生後 6 か月までの安全性に特段の懸念は認めなかった。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。なお、静岡 Study と沖縄 Study については、昨年度（令和 6 年度）の本研究班の報告書が DTaP ワクチン（トリビック）の添付文書で引用され、厚生労働省から日本製薬団体連合会に対して「使用上の注意」に関する添付文書改訂指示の通知が発出された（資料：令和 8 年 2 月 25 日、医薬安発 0225 第1号、医薬薬審発 0225 第1号；https://www.pmda.go.jp/files/000279428.pdf ）

2025 年のわが国の百日咳流行は学童患者が多く、幼児期以降の追加免疫が定期接種として定められていないことが影響している可能性がある。百日咳が疑われた 15 歳未満の小児患者から鼻咽頭拭い液検体を採取して分析した結果、1 歳未満の乳児 3 名を除き、大多数の患者は 7 歳以上であり、マクロライド耐性菌の頻度は 80%を超えたことは、ワクチンによる予防の重要性を強調するものであった。あわせて、生後 2 か月齢に達した後は、可能な限り早期に 5 種混合ワクチン接種を開始することが望ましい。

乳児における百日咳の感染源として、年長児での百日咳再流行が問題となっている。就学前後に百日咳含有ワクチンの追加接種が推奨されている一方で、その有効性を評価した報告は限られている。今年度、小児科医院 1 施設で蓄積された既存データを用いて、就学前に実施される百日咳含有ワクチン 5 回目追加接種の有効性を症例対照研究(test-negative design)で評価する機会を得た。統計学的有意差は認められなかったものの、百日咳含有ワクチン 5 回目追加接種により百日咳発症リスクが低下する傾向が示された。特に 12 歳未満では予防効果が高い可能性が示唆され、接種後経過年数が長くなるにつれて効果が減弱する可能性が考えられた。本研究は単施設・小規模研究であり検出力に限界があるが、就学前追加接種の有効性を検討する上での基礎的知見を提供するものである。

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。日本の予防接種制度は、予防接種法に基づく定期接種(A 類・B 類)と任意接種に分類されており、基礎自治体である市区町村が定期接種・任意接種の予防接種普及啓発活動や費用助成等を実施している。このため、自治体間での実施状況に差異が生じている可能性があるが、全国レベルでの包括的な評価は不足している。今年度は、昨年度に引き続き、1,741 市区町村に調査への協力を依頼し、750 市区町村より回答を得て(43.1%)、予防接種台帳の管理状況、予防接種事業のデジタル化の運用開始時期などの情報を得た。また、2024 年度に実施した調査のデータ解析を行い、予防接種普及啓発活動の実態は、特に A 類疾病以外の予防接種において大きく異なること、定期 B 類や任意接種でも接種券の個別郵送や費用助成を行う自治体も散見されること、HPV ワクチンキャッチアップ接種への取り組みに差があることなどが示された。これらの成果は、予防接種事業の最適化に向けた課題解決に活用できる。また、先進的な取り組みを行っている自治体の好事例を全国的に共有し、水平展開していくことが重要である。

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)

2024/25 シーズンから開始した、0〜1 歳児を対象とする呼吸器感染症ワクチンの有効性研究は、前身の研究班で実施してきた 6 歳未満小児のインフルエンザワクチン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、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ており、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。特に RSV ワクチンは、2024/25 シーズンが認可後初めて迎えるシーズンであり、適時の研究開始となった。2024/25 シーズン調査の登録者数は 320 人(検査陰性 230 人、インフルエンザ 24 人、コロナ 28 人、RS 38 人)であり、インフルエンザに対するワクチン有効率(調整後)は、児自身の接種で 88%、母親の妊娠中の接種で 50%であった。現時点では、対象者数が少ないため統計学的有意には至らず、コロナと RS についても解析可能な人数ではないが、研究の実行可能性を確認できた。2025/26 シーズンは協力医療機関を拡大して 12 月より調査を開始しており、今後の結果が期待される。

前身の研究班で実施してきた、6 歳未満小児のインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査では、多施設共同症例対照研究(test-negative design)の手法により、2013/14 シーズンから 2023/24 シーズンにかけてシーズン毎の有効率を継続的に評価した。2020/21 シーズン、2021/22 シーズンはインフルエンザの流行が認められなかったものの、計 9 シーズンに渡り蓄積した計 6590 例のデータは、統合解析による詳細検討を行う価値が十分ある。今年度は、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、過去のインフルエンザワクチン接種歴を考慮して検討した。ワクチン接種による免疫学的なプライミングが不十分な者では、インフルエンザ発症予防のために 2 回接種が必要である可能性を示すとともに、十分なプライミングがある者では、1 回接種であっても、一定のインフルエンザ発症予防効果が得られる可能性を

示唆した。本結果は、小児におけるインフルエンザワクチンの接種回数を考える際の基礎資料となる。

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、前身の研究班では、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も取り組んできた。昨年度は、同データを用いた発展的な手法として、target trial emulation に取り組んだ。今年度は、日次の接種状況を時間依存曝露として扱う周辺構造モデルを用いて、実装された接種プログラムの、仮想的非実装に対する周辺因果効果を推定した。評価対象となったA市高齢者では、2022/23シーズンの定期接種プログラムが集団レベルで入院負荷を軽減している可能性が示唆された。一方で、多角的な検証によりバイアス構造の変容が示唆されたことから、今後の予防接種プログラム評価においては、構造変化を前提とした慎重なバイアス評価と解釈が不可欠であることも示された。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、今後加速するであろう、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。

令和7(2025)年4月から定期接種化された帯状疱疹ワクチンについて、地域における帯状疱疹の発生動向の変化を評価するimpact studyも進めている。本研究班でフィールドとしている群馬県は、令和6(2024)年から全市町村で帯状疱疹ワクチンの接種費用が助成されていた。今年度は、構築した帯状疱疹サーベイランスで報告された帯状疱疹患者の特性を予備的に解析した。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が、今後も引き続きデータ収集を行い、有効性の評価につなげていく。

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)

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。昨年度開始した、慢性呼吸器疾患を有する65歳以上の患者を対象としたPCV20の免疫原性と安全性、および、免疫原性に影響を与える因子を評価する単施設前向きコホート研究は、今年度、目標症例110例に到達した。統計解析を実施した96例において、副反応発現割合は先行研究と同等であり、大部分が軽度かつ一過性であった。今後、札幌医科大学附属病院にて抗体価を測定する予定であり、免疫原性とあわせて、わが国の根拠が得られると期待できる。

費用対効果分析については、今年度は、高用量(HD)インフルエンザワクチンに着目した分析を行った。HDワクチンは2009年に米国で承認され、現在では30か国以上で承認・使用されている。本研究では、WTPを5,000,000円/QALYとし、高用量インフルエンザワクチン(HD)の価格を現行の標準用量ワクチン(SD)の4倍と仮定した場合、季節性インフルエンザ予防接種においてSDワクチンをHDワクチンに置き換えることの費用効果分析を行った。その結果、65歳以上の高齢者を対象とした場合には費用対効果に優れるとは言えなかった一方で、75歳以上を対象とした場合には、概ね費用対効果に優れる可能性が示された。なお、本研究で用いた疫学データには一定の不確実性が伴うため、今後、新たなエビデンスが蓄積された場合には、前提条件を更新した上で経済評価を再実施することが望まれる。

【プロジェクト研究】

新型コロナ(COVID-19)ワクチン接種については、すでに実施済みの研究で取得した既存情報の分析や、医療機関で構築していたデータベースを用いた評価により、免疫原性や安全性に関する複数の知見が得られた。1つ目の研究では、接種後の発熱は高い免疫応答を反映することが示唆された。2つ目の研究では、ALDH2 rs671変異は、COVID-19 mRNAワクチン接種後副反応のうち特に発熱と関連した。体温の上昇はその後の特異的IgM上昇と関連していたことから、rs671変異による内因性アルデヒド蓄積が炎症促進応答やそれによる発熱機構などを増強し、副反応を増幅させた可能性が考えられた。本知見は、遺伝的要因を考慮したリスクコミュニケーションや副反応管理の重要性を裏付けるものである。3つ目の研究では、帯状疱疹の罹患率は、COVID-19罹患後

12 週以内にはコントロール期間（罹患後 26～52 週）と同様であったが、COVID-19 mRNA ワクチン接種後 12 週以内ではコントロール期間（接種後 26～52 週）と比べて3～4倍に上昇していた。既報では、ワクチン接種後に帯状疱疹の罹患が増えたという報告や関連なしという報告があり、一貫した見解は得られていない。本研究で認められた結果の因果性については、他の研究デザインによる確認やメカニズムの検討などさらなる研究が必要である。

ワクチン接種意向については、今年度は、RSV ワクチンと HPV ワクチンキャッチアップ接種に着目した検討を行った。RSV 感染症は乳幼児に重篤な下気道感染症を引き起こす主要な原因であり、有効な治療薬がないことから予防が重要である。妊婦およびパートナーが妊娠している男性を対象に、RSV に関する認知およびワクチン接種意向の実態とその関連要因を評価した結果、RSV ワクチンの受容には妊婦本人だけでなくパートナーの関与が重要であり、妊娠初期から妊婦とパートナーへの継続的な情報提供と支援が必要であることが示唆された。HPV ワクチンについては、2013 年の積極的勧奨差し控えにより、日本の 1997～2006 年度生まれの女性は定期接種の機会を逸した。2022 年の勧奨再開後も接種率の回復は十分でなく、回復期の施策を検討する上では、心理的要因に加え、周囲の支援等社会的要因の影響を把握する必要がある。今回の検討では、調査参加者の接種完了は増加したが、ためらいは高水準で推移し、意思決定段階の障壁が残存している可能性が示された。ためらいには知識不足が一貫して関連し、重要性・利益理解や誤解の是正、自治体・医療者による情報提供がためらい軽減に資する可能性がある。完了には家族支援や自治体支援の寄与が示唆され、心理的要因と社会的要因の動態を考慮した多層的な介入が重要である。

インフルエンザ流行状況のウイルス学的解析により、ワクチン有効性研究の結果の解釈に資する知見を得ることができる。2024/2025 シーズンの流行状況からみて、AH3 亜型および B 型 Victoria 系統については、感染機会が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。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の分離、遺伝子検出のいずれもが陰性であった検体に付されたインフルエンザの迅速診断検査の結果は、未記載の 1 例を除き全て陽性であり、結果の不一致が見られた。2025 年度以降は COVID-19 を含む ARI サーベイランス体制が整備されたことにより、インフルエンザ流行期における他の呼吸器ウイルスの検出状況が明らかになると期待される。

厚生労働省意向による 3 つの特定研究、プロジェクト研究ともに、昨年度に続き、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。また、これらの研究には若手研究者が積極的に参画している。予防接種政策の歴史や現状、ワクチン疫学研究の実際について理解が深まり、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、昨年度に続き、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、引き続き、政策決定の根幹をなす成果の創出を行い、次年度に研究の成果をとりまとめる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oishi T, Nakano T. Analysis of Macrolide Resistance in Bordetella pertussis Isolated from Japanese Children in 2025 Using Test Kit and Sequence Method. Biomedicines. 2026; 14(1):167. https://doi.org/10.3390/biomedicines14010167

2) Ayu Kasamatsu, Hajime Kamiya, Motoi Suzuki, Wakaba Fukushima. From Real-world Evidence to Action: Guiding Influenza Immunisation in Tropical and Subtropical Asia. Clinical

Microbiology and Infection (in press; accepted on 10 January 2026)

3) Shono A, Hoshi SL, Kondo M. Subsidy Programs for Herpes Zoster Vaccination in Japanese Municipalities. Biol Pharm Bull. 2025;48(8):1185-1190.

4) Shono A, Hoshi SL, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adults: A narrative review. Hum Vaccin Immunother. 2025 Dec;21(1):2525619.

5) Hoshi Sl, Seposo X, Kondo M. Economic impact of respirtory syncytial virus prefusion F protein-based vaccination and nirsevimab prophylaxis on respiratory-syncytial-virus-associated disease among Japanese infants. Value in Health. (In press)

6) Hoshi SL, Seposo X, Kondo M. Cost-effectiveness of routine influenza vaccination programme for individual aged 65 and over in Japan: substituting standard-dose inactivated vaccine with high-dose inactivated vaccine. IJID Regions (In press)

7) Hoshi SL, Okubo R, Seposo X, Kondo M. Cost-effectiveness of extending human papillomavirus (HPV) vaccination programmes to boys in Japan. Vaccine: X (in press)

2. 学会発表

1) 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、岡田賢司、福島若葉. 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 2 報). 第 29 回日本ワクチン学会・第 66 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会(2025 年 9 月 27 日札幌)

2) 町田征己、原めぐみ、的野多加志、福島若葉:市区町村における予防接種普及啓発活動の実態:全市区町村を対象とした郵送調査、第 84 回日本公衆衛生学会総会.静岡、2025.10.29

3) 笠松亜由、八幡裕一郎、米岡大輔、福島若葉、田中佳織、神谷元:行政データを用いた target trial emulation による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、第 99 回本感染症学会総会・学術講演会.横浜、2025.5.9

4) 大藤さとこ、外山望、武藤久雄、近藤亨子、福島若葉:COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連:Self-controlled case series methods による検討、第 29 回日本ワクチン学会第 66 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会.札幌、2025.9.28

5) 榊原愛、水町麻里、原めぐみ:Gestational Age and Intention to Receive RSV Vaccination: Web-Based Survey Analysis. 第 36 回日本疫学会学術総会＆第 3 回国債疫学会西太平洋地域合同学術集会.長崎、2026.1.28～1.30

6) 水町麻里、西田裕一郎、古川拓馬、榊原愛、中村登志子、福島若葉、原めぐみ:Trends and Determinants of HPV Catch-up Vaccination Among Japanese Women A Repeated Cross-Sectional Study、37th Annual Conference of the International Papillomavirus Society-IPVS、2025.10.25

7) 水町麻里、西田裕一郎、古川拓馬、榊原愛、中村登志子、福島若葉、原めぐみ:Yearly Trends in Social Support for HPV Vaccine Completion Among Young Japanese Women in the Catch-Up Generation: A Repeated Cross-Sectional Study (2022-2025) . 第 36 回日本疫学会学術総会＆第 3 回国債疫学会西太平洋地域合同学術集会.長崎、2026.1.29

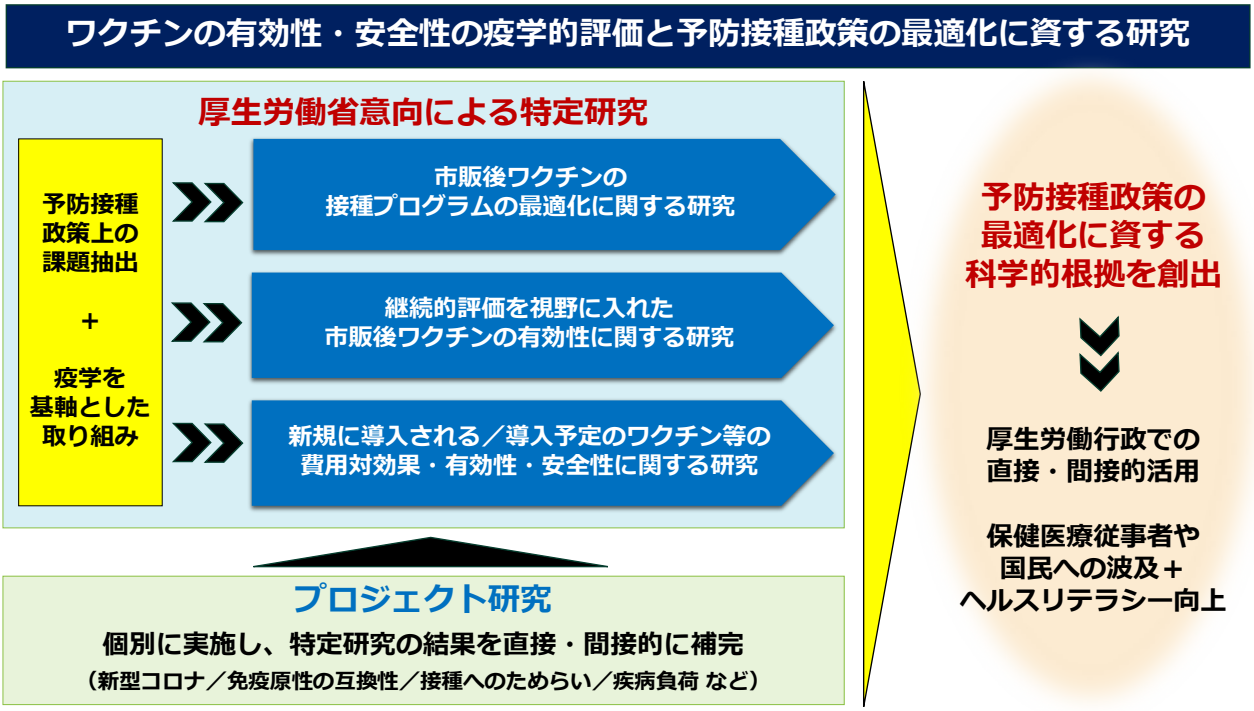
H. 知的所有権の取得状況

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


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
厚生労働省意向による特定研究
予防接種政策上の課題抽出
＋
疫学を基軸とした取り組み
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
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
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
プロジェクト研究
個別に実施し、特定研究の結果を直接・間接的に補完
（新型コロナ／免疫原性の互換性／接種へのためらい／疾病負荷 など）
予防接種政策の最適化に資する科学的根拠を創出
厚生労働行政での直接・間接的活用
保健医療従事者や国民への波及＋ヘルスリテラシー向上

資料．沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに係る「使用上の注意」の改訂について（2026 年 2 月 25 日 医薬安発 0225 第 1 号 医薬薬審発 0225 第 1 号；https://www.pmda.go.jp/files/000279428.pdf ）

医薬安発 0225 第 1 号
医薬薬審発 0225 第 1 号
令 和 8 年 2 月 25 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長　殿

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに係る「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討、令和６年度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）による「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）における研究結果等を踏まえ、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに係る「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう貴会会員に周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙のとおり、速やかに使用上の注意を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 68 条の２の３第１項に規定する届出が必要な医薬品の注意事項等情報を改訂する場合については、法第 68 条の２の４第２項に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て届出を行うこと。

資料.（続き）

別紙

【薬効分類】６３６　混合生物学的製剤
【医薬品名】沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

下線は変更箇所

現行	改訂案
9. 特定の背景を有する者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。	9. 特定の背景を有する者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお、本剤の接種により妊娠合併症や胎児の異常等の発現頻度が上昇することはなく、臍帯血中の抗百日せき毒素（PT）抗体価、抗百日せき FHA 抗体価等の上昇が確認されたとの報告がある。

【参考】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」分担研究

- 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研究
- 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

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

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

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）
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）

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 は未承認であり、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いものの、妊婦に接種した際の免疫に及ぼす影響や安全性に関する報告はない。これらの情報が今後の妊婦への接種の普及に不可欠である。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、接種後の妊婦の抗体応答と児への抗体移行及び妊婦と生後 6 か月までの児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、百日咳抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価、ジフテリア抗体価、破傷風抗体価を測定した。解析対象を、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 人とした。

【結果】S0 の幾何平均抗体価は百日咳、ジフテリア、破傷風いずれにおいても接種群と非接種群でおおよそ同等であった。百日咳抗体価については、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。ジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素についても、接種群では S2 と S3 で有意な上昇を認めた。S3 における抗体保有率は、接種群においてはいずれの抗体価においても 99~100%であった。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 接種により百日咳、ジフテリア、破傷風のいずれに対しても抗体が誘導され、分娩時の臍帯血中に十分な抗体価が得られた。妊婦の副反応や妊娠転帰、児の生後 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命率は 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。近年で届出患者数の多かった 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、入院歴がある者が 197 例（26%）、死亡例が 1 例であった。2021 年以降、百日咳感染症は世界的に増加傾向にあることが報告されている[3]。日本においても 2024 年半ばより百日咳感染者数が爆発的に増加し、2025 年の第 1 週～第 21 週に診断された患者数は 22,351 例であり、全数把握対象疾患となった 2018 年以降では最多となっている[4]。特に、マクロライド耐性株（Macrolide-resistant Bordetella pertussis (MRBP)）による感染が増加しており、2025 年 4 月には基礎疾患のない生後 1 か月の女児が MRBP 感染により死亡したことが報告されている。

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 toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) の接種を推奨し [5]、2012 年にはすべての妊娠中の Tdap 接種を推奨した [6]。現在、欧米諸国など 40 か国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 [7]。

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 ワクチンの成人を含む 11 歳以上の者への接種が承認され、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, [8]）、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させるためには、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者（過去の妊娠時の DTaP ワクチン接種を含む）、2．多胎妊娠の者、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者、4．他院での分娩を予定している者、5．臍帯血を採取できないと考えられる者、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者。

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）0.5mL 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、百日咳 PT-IgG 抗体価、FHA-IgG 抗体価、ジフテリア抗毒素価、破傷風抗毒素価を EIA 法にて測定した。なお、ジフテリアと破傷風抗毒素価の測定は本研究の主目的ではなかったため、S1 では測定しなかった。

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、百日咳抗 PT 抗体価及び抗 FHA 抗体価は 10EU/mL 以上、ジフテリアと破傷風抗毒素価は 0.1 IU/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 $\chi 2$ 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。

（倫理面への配慮）

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

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（Figure 1）。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。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 例が分娩時までに研究中止となり（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。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、臍帯血および分娩後移行のデータを得られたのは 33 例であった。非接種群の抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価は 34 例で測定したが、ジフテリアと破傷風抗毒素価は検体量不足のため 1 例で測定ができなかったため 33 例で測定した。退院後から生後 6 か月までの児の健康状態についての情報については、接種群 2 例で情報収集ができなかったため、接種群 79 例、非接種群 33 例で解析を行った。

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、破傷風抗毒素価で接種群と非接種群で有意な差はなかった。S0 のジフテリア抗毒素価については、接種群と非接種群で統計学的な差を認めたが臨床的な意義はないと考えられた。百日咳抗体価において、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。抗ジフテリア、抗破傷風抗体においても接種群では有意な抗体価の上昇を認めた。

10EU/mL 以上の抗 PT 抗体の抗体保有率は、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）。抗ジフテリア、抗破傷風抗体では、接種前より 0.1EU/mL 以上の抗体保有率は高かったが、接種後では両者とも 99%の抗体保有率に増加した。

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の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 2 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た項目はなかった。

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 [9]。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百日咳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 [10]、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。DTaP ワクチン中では百日咳抗原の含有量が多いものの Tdap ワクチンと比べて抗体価の増加は認めていないが、これは DTaP ワクチンが皮下注射であることが原因の一つかもしれない。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。DTaP ワクチンは長年にわたり世界中で小児に対して用いられてきた。妊婦への安全性や新生児・乳児での有効性を確認することで、児の百日咳予防の選択肢が増えることは、日本のみならず世界にとっても意義があると考えられる。

本研究では、ジフテリアと破傷風抗体価の測定も実施し、接種後には抗体価が有意に増加することが確認できた。日本では、1999 年を最後にジフテリアの報告はないが、アフリカでは 2022 年以降流行が起きており [11,12,13] 、ヨーロッパでも散発的に報告されている [14,15]。新生児の破傷風についても日本での発生は極めてまれだが [16], 罹患した場合の致死率は非常に高く、途上国では公衆衛生上の問題とされている【17】。本研究において、DTaP ワクチン接種前よりジフテリアと破傷風抗体保有率は高かったものの、接種後には有意な抗体価の上昇を認め、抗体保有率も 99%に増加しているため新生児とって一定のメリットがあると考えられた。

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、いずれも新生児で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スク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のには限界がある。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 [18]、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[10]。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が、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方が異常の訴えが挙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、百日咳、ジフテリア、破傷風のいずれにおいても抗体価が上昇し、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。

F. 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. (2026 年 1 月 18 日アクセス)
3) PAHA/WHO, Epidemiological alert Increased pertussis (Whooping Cough) in the Americas Region. 2025:https://www.paho.org/sites/default/files/2025-05/2025-05-31-epi-alert-pertussis-whooping-cough-final.pdf.
4) Japan Institute for Health Security, T.I.D.I.W., Pertussis, Epidemiological week 1-21, 2025 (as at 28 May 2025). 2025.
5) 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.
6) 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.
7) 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.
8) 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.
9) Centers for Disease Control and Prevention, DTaP (Diphtheria, Tetanus, Pertussis) Vaccine Information Statement. 2021.

10) 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.
11) Balakrishnan VS. Diphtheria outbreak in Nigeria. Lancet Microbe. 2024 Jan;5(1):e11. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00330-0. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37951229.
12) Keita AK, et al., Re-emergence of Diphtheria in Guinea: An Outbreak Analysis of Vaccination and Disease Control Perspectives. Open Forum Infect Dis. 2025 30;12(9):ofaf527.
13) WHO Diphtheria Disease Outbreak News (2025). https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON588#:~:text=In%202025%2C%20from%201%20January,Nigeria%2C%20and%20South%20Africa (2026 年 1 月 15 日アクセス).
14) Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control. 2023.
15) Roewer de Porto IF, et al., Two diphtheria sub-clusters with autochthonous cases in Germany and Poland within a Corynebacterium diphtheriae ST-574 outbreak, 2022 to July 2025. Euro Surveil. 2025 ;30(33):2500539.
16) 新生児破傷風の 1 例. 小川智美ら. IASR, 2008, 29,50-51. https://idsc.niid.go.jp/iasr/29/336/kj3363.html (2026 年 1 月 18 日アクセス).
17) Why CDC is Working to Prevent Tetanus Globally. U.S. centers for disease control and prevention. 2024. https://www.cdc.gov/global-tetanus-vaccination/why/index.html (2026 年 1 月 18 日アクセス).
18) Okada, S., et al., Safety of Diphtheria Tetanus Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine 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、大藤さとこ、真部順子、神代弘子、三浦由子、入江伸、田中敏博、岡田賢司、福島若葉. 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 2 報）. 第 29 回日本ワクチン学会・第 66 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会（2025 年 9 月 27 日札幌）

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

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, $\chi 2$ tests were used.

Table 2. Immunogenicity of DTaP vaccine among vaccinated participants, comparing with unvaccinated participants.

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 (N=34)*	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 (N=81)	7.34 (6.21-8.69) (P=0.96)	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 (N=34)*	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 (N=81)	10.59 (8.69-12.92) (P=0.56)	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)
Anti Diphtheria antibody														
Unvaccinated (N=33)**	0.27 (0.22-0.34)		0.25 (0.20-0.31)	0.27 (0.23-0.32)			0.90	(P<0.01)	0.98	(P=0.60)				
Vaccinated (N=81)	0.14 (0.12-0.17) (P<0.01)		0.88 (0.71-1.07) (P<0.01)	1.08 (0.91-1.29) (P<0.01)			6.28 (P<0.01)	(P<0.01)	7.76 (P<0.01)	(P<0.01)				
Anti Tetanus antibody														
Unvaccinated (N=33)**	0.26 (0.20-0.33)		0.26 (0.20-0.35)	0.32 (0.24-0.43)			1.02	(P=0.47)	1.25	(P<0.01)				
Vaccinated (N=81)	0.22 (0.18-0.26) (P=0.13)		2.14 (1.75-2.62) (P<0.01)	3.00 (2.50-3.59) (P<0.01)			9.93 (P<0.01)	(P<0.01)	13.90 (P<0.01)	(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 participant. * Umbilical cord blood at delivery (S3) could not be obtained from 1 unvaccinated participant. **Anti Diphtheria antibody and anti-Tetanus antibody in 1 participant could not be measured due to the lack of the amount of the blood sample.

Table 3. Sero-protection proportion (≥10 EU/mL or ≥0.1 EU/mL) among vaccinated and unvaccinated participants.

Time point	Vaccinated	Unvaccinated	P value
Anti PT antibody (≥10 EU/mL)	N=81	N=34	
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 (≥10 EU/mL)	N=81	N=34	
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
Anti Diphtheria antibody (≥0.1 EU/mL)	N=81	N=33**	
Pre vaccination (S0), n (%)	58 (72)	33 (100)	<0.01
Serum sample at delivery (S2), n (%)	80 (99)	32 (97)	0.50
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	79 (99)	33 (100)	1.00
Anti Tetanus antibody (≥0.1 EU/mL)	N=81	N=33**	
Pre vaccination (S0), n (%)	73 (90)	31 (94)	0.72
Serum sample at delivery (S2), n (%)	80 (99)	31 (94)	0.20
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	80 (99)	32 (97)	0.50

*Umbilical cord blood at delivery (S3) could not be obtained from 1 unvaccinated participant. **Anti Diphtheria antibody and anti-Tetanus antibody in 1 participant could not be measured due to the lack of the amount of the blood sample.

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

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)	0.96
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)	
	Strawberry hemangioma		1 (1)	0 (0)	
	Congenital hydronephrosis		0 (0)	1 (3)	
	Adrenoleukodystrophy		1 (1)	0 (0)	
Hight	at 1-month	Median (range), cm	52.6 (47.8-57.1)	53.0 (48.9-56.6)	0.49
	at 3-month		63 (56.5-67.6)	62.5 (58.0-67.0)	0.40
Weight	at 1-month	Median (range), g	4160 (3170-5530)	4150 (2850-5480)	0.85
	at 3-month		6740 (5500-9345)	6725 (5274-8060)	0.75
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
Hospital visits 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.

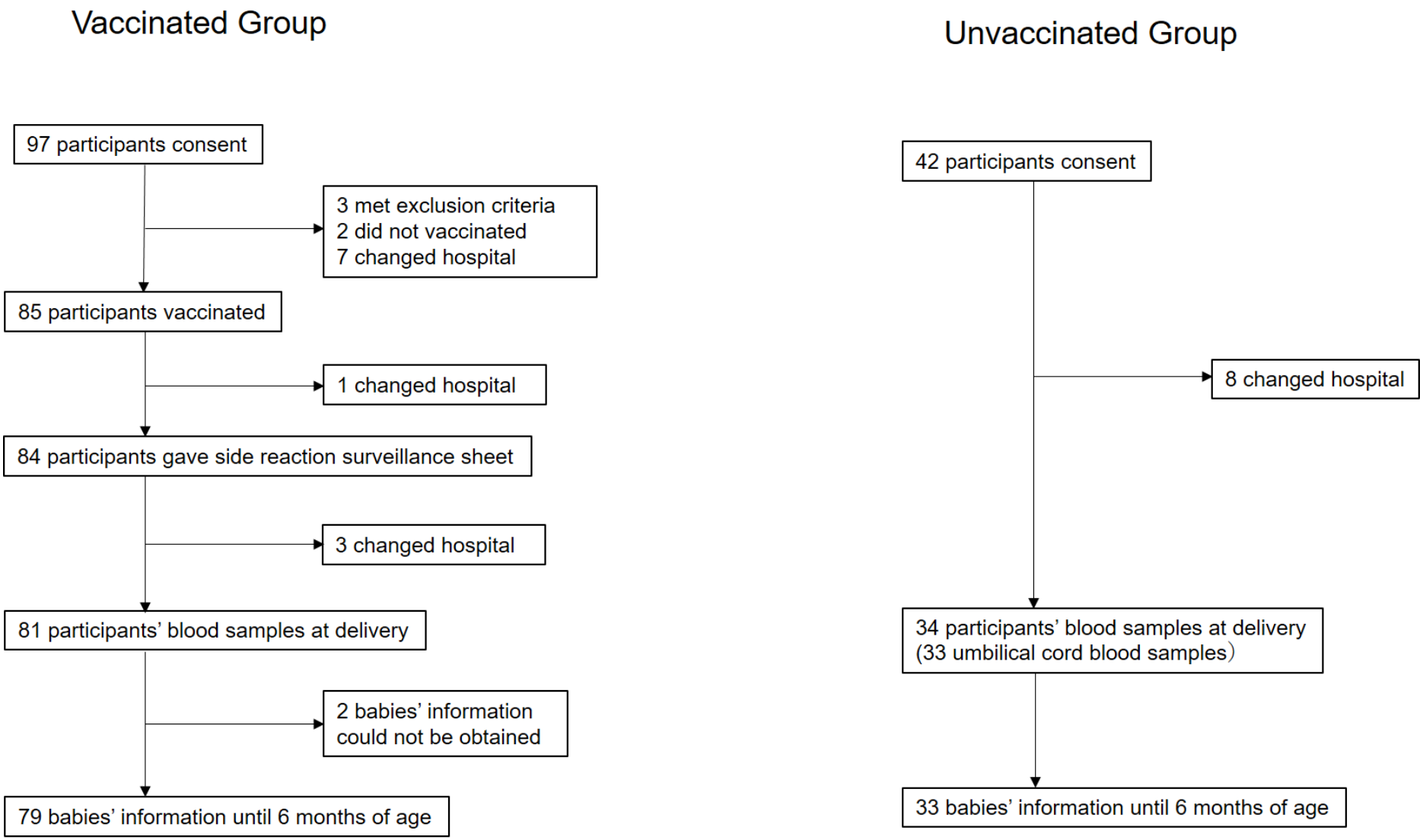
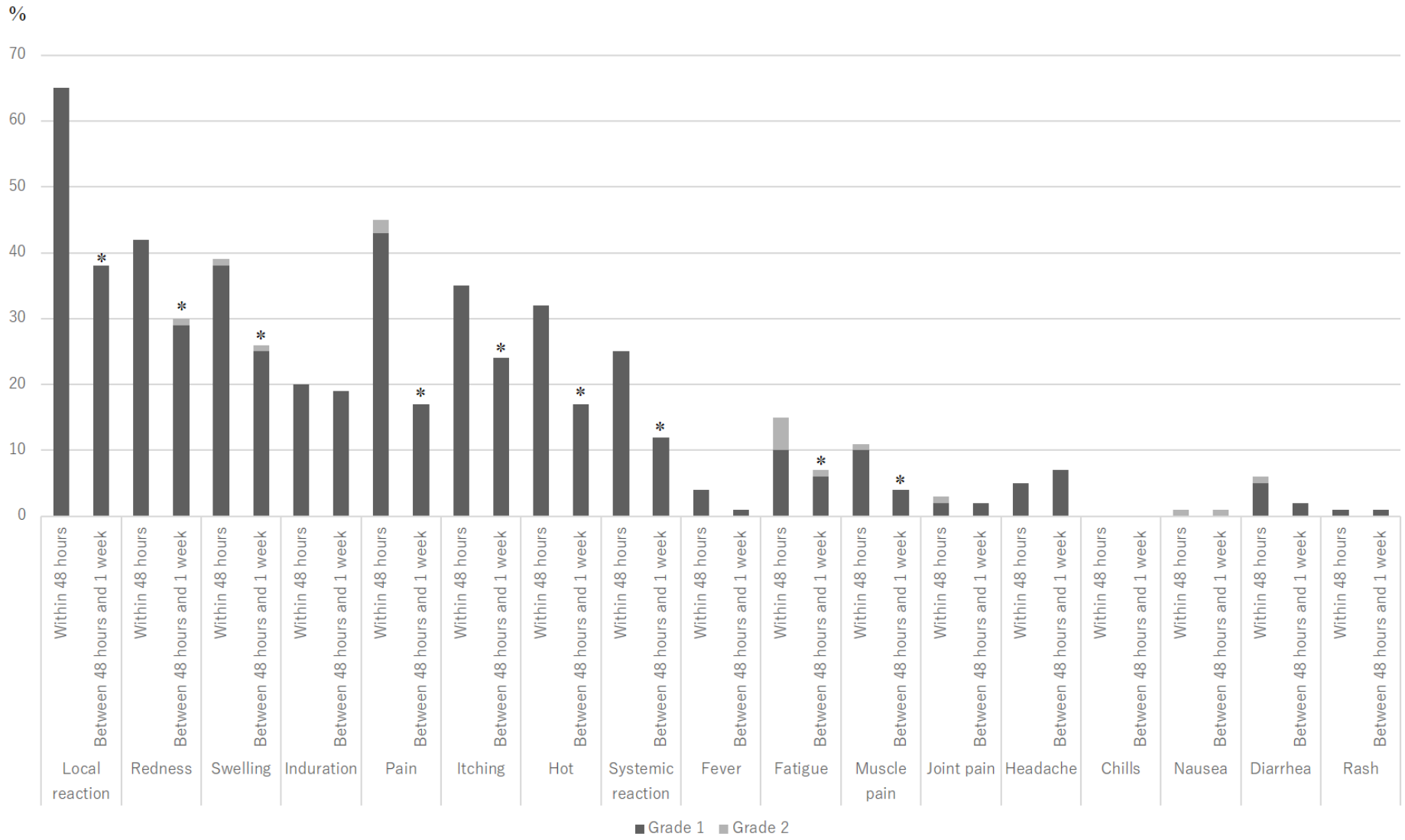


Figure 2. Side reaction.



Supplementary Table 1.

		pertussis antigens (μg/0.5 mL)				diphtheria toxoid	Tetanus toxoid
	Brand name	PT	FHA	PRN	FIM	(Lf/0.5 mL)	(Lf/0.5 mL)
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 DTaP vaccine according to the selected background characteristics among vaccinated subjects.

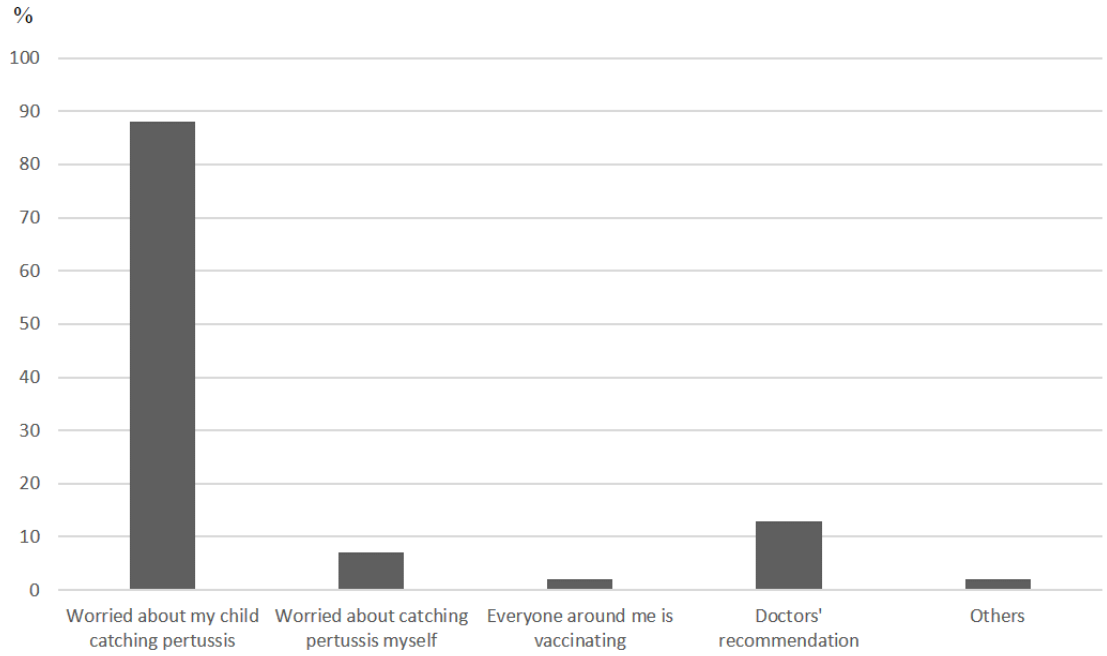
Characteristics	Geometric mean titer (95% confidence interval)[1]								Seroprotective proportion			
	Pre vac (S0)		4 weeks after vac (S1)		Serum sample at delivery (S2)		Umbilical cord blood at delivery (S3)		Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)
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.

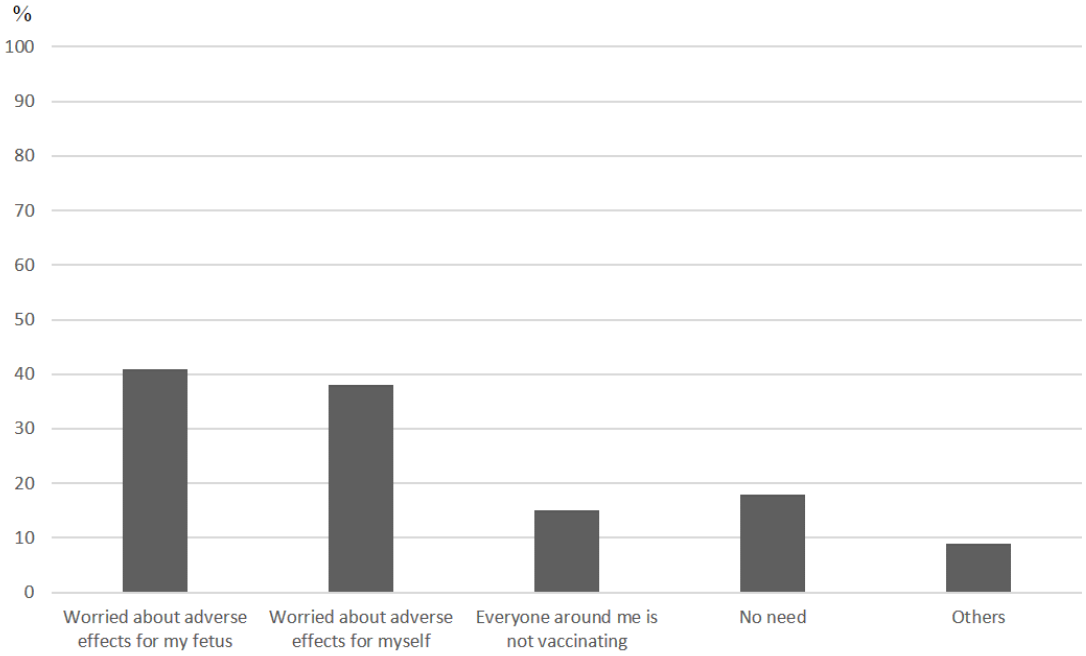
2 $\chi 2$ tests or Mantel extension tests were used to calculate P values.

Supplementary Figure 1.

A. Reasons for vaccinated.



B. Reasons for not vaccinated.



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

2025 年国内でのマクロライド耐性百日咳の流行とワクチンによる対策

中野貴司　（川崎医科大学　小児科学）
大石智洋　（川崎医科大学　臨床感染症学）

【研究要旨】

【背景と目的】2025 年の国内での百日咳流行をふまえて、わが国の百日咳含有ワクチンを用いた予防対策について検討する。本流行では、これまで治療薬として用いられてきたマクロライド系薬に対して薬剤耐性を示す百日咳菌の増加が指摘されている。しかし、国内における頻度は明らかでない。また、最小阻止濃度（MIC）を測定して薬剤感受性を判定するには培養による菌の分離が必要だが、臨床検体からの百日咳菌培養は容易ではない。【対象】2025 年 3 月から 8 月の期間、中部、近畿、中国地方に所在する 6 施設において百日咳が疑われた 15 歳未満の小児患者から鼻咽頭拭い液検体を採取した。【方法】PCR 法あるいは LAMP 法で百日咳菌が検出された患者に対して、同じく鼻咽頭拭い液検体を用いてPCR法で百日咳菌のマクロライド耐性関連変異を直接検出した。A2047G 変異を有する菌をマクロライド耐性と判定した。【結果】計 52 名から百日咳菌が検出され、患者の男女比は 32 対 20、年齢中央値は 12 歳であった。1 歳未満の乳児 3 名を除き、大多数の患者は 7 歳以上であった。百日咳菌陽性患者 52 例のうち、43 例（82.7%）は A2047G 変異を有し、マクロライド耐性菌による百日咳と判定された。【考察】2025 年のわが国の百日咳流行では学童患者が多く、幼児期以降に追加免疫が定期接種として定められていないことが関係する可能性がある。また、マクロライド耐性菌の頻度は 80%を超え、ワクチンによる予防の大切さがさらに強調された。生後 2 か月齢に達したら、なるべく早期に 5 種混合ワクチン接種を開始することを再度強調したい。

A. 研究目的

百日咳は、百日咳菌（*Bordetella pertussis*）によって引き起こされる呼吸器感染症である。特に乳幼児では、重篤で生命を脅かす疾患となる可能性がある。百日咳に対する予防接種は世界に広く普及しており、世界保健機関（WHO）は、2024 年には 85%の人がジフテリア・百日咳・破傷風（DPT 混合）ワクチンの 3 回接種を受けたと報告している [1]。

しかし、ワクチンで付与された百日咳に対する免疫は経時的に減弱し、持続期間は 4～12 年と推測されている [2-6]。そのため、百日咳はワクチン未接種者だけでなく、最終のワクチン接種から一定期間経過した者にも発症する。実際に最近では、過去にワクチン接種を受けたにもかかわらず免疫が減衰した学童を中心に、百日咳の流行が発生している [7]。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックの間、百日咳は他の呼吸器感染症と同様に発生が抑制されていたが、COVID-19 パンデミック後に多くの国で再流行した [8,9]。

さらに、第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に薬剤耐性を示す分離株が、特に中国で増加した [10]。日本では、2018 年に検出されたマクロライド耐性百日咳菌（Macrolide resistant *Bordetella pertussis*, MRBP）の患者が、2020 年に初めて報告された [11]。COVID-19 パンデミック後、わが国において百日咳は 2025 年までに急増した [12]。さらに、COVID-19 流行期には、抗菌薬の非適正使用や過剰使用により、抗菌薬に対する細菌の耐性が増加し、百日咳菌もその影響を受けた可能性もある [13-15]。

日本において MRBP の頻度に関する報告は見当たらない。一般的に、薬剤感受性の判定には、最小阻止濃度（MIC）を測定するなど、細菌培養で分離さ

れた菌が必要だが、臨床検体からの百日咳菌培養は容易ではない[16]。

MRBPでは、23S rRNA遺伝子にA2047G変異を認めることが知られており[17]、それを検出できるポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法も近年は報告されている[18,19]。加えて、機器を用いて簡便に百日咳菌を検出できる遺伝子増幅法も利用可能である[20,21]。本研究では、特定の遺伝子増幅キットで検出された百日咳菌を対象に、PCR法を用いて日本におけるマクロライド耐性百日咳菌の頻度を調査した。

百日咳はワクチンで予防することが可能な疾患であり、わが国でも5種混合ワクチンや3種混合ワクチンなど百日咳抗原含有ワクチンが入手可能である。ワクチンによる予防を実践するに際して、流行中の疾病の特性、特にマクロライド耐性百日咳菌の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2025年3月から8月の期間、百日咳が疑われる15歳未満の小児患者の鼻咽頭拭い液検体を採取した。研究協力医療機関は、中部、近畿、中国地方に所在する6施設(すべて診療所)であった。各施設で採取された鼻咽頭拭い液検体は、2日以内に常温で川崎医科大学の研究室に送付された。

滅菌スワブ(JCB Industry Limited、東京、日本)を用いて鼻咽頭拭い液検体を採取し、検体は、BioFire® SpotFire®(Biomerieux、Marcy l'Etoile、フランス)またはLAMP法(LAMP Pertussis Detection®、栄研、東京、日本)のいずれかの検査を用いて百日咳菌遺伝子増幅の有無を調べた。百日咳菌が検出された場合は、検体を3mLのユニバーサルウイルス輸送培地(Becton, Dickinson and Company、米国メリーランド州スパークス)に入れ、室温で2日以内に川崎医科大学の研究室に送付した。

粗DNAの抽出は以下のように行った。懸濁した輸送培地300mLを1.5mLマイクロチューブに移し、4℃、20,000×gで30分間遠心分離した。その後、上清285mLを除去し、残りを薄壁の200mL PCRチューブに移し、溶解バッファー(2mmol/L Tris-HCl(pH 8.3)、10mmol/L KCl、0.045mmol/L MgCl2、0.45% Triton X-100、0.45% Tween 20、0.4mg/mL RNAグレードプロテインアーゼK(Thermo Fisher Scientific Inc.、米国マサチューセッツ州ウォルサム))85mLを加えた。本懸濁液をピペットで静かに混合し、PCRアンプリファイア55℃で60分間、100℃で10分間インキュベートし、4℃まで冷却した。

百日咳菌のマクロライド耐性関連変異を直接検出するためのPCRベースのシークエンシング法については、文献[19]を参考にした。中国の百日咳菌ワクチン株CS(GenBankアクセッション番号CP002695.1)の23S rRNA遺伝子のドメインVの配列に基づいてプライマーを設計した。プライマーの配列は1505F: GGCACGAGCGAGCAAGTCTC、および2118R: TCTGGCGACTCGAGTTCTGCであった。PCR反応液は、DNase/RNaseフリー蒸留水(18.0 μL)、PrimeSTAR® HS(タカラ、草津市、日本)(25.0 μL)、Primer_1505F(5pmol/ μL)(1.0 μL)、Primer_2118R(5pmol/ μL)(1.0 μL)、およびテンプレートDNA 5.0 μLを使用して、合計50.0 μLに調製した。DNA断片は、98℃で10秒、68/66/64/62/60℃で30秒(各サイクルで温度を低下)、68℃で45秒を5サイクル繰り返した後、98℃で10秒、58℃で30秒、68℃で45秒を10サイクル繰り返して生成した。最終伸長は68℃で7分間とした。PCR産物はユーロフィン株式会社に送付され、直接配列解析が行われ、マクロライド耐性に関連する23S rRNA遺伝子のドメインVの2047番目のヌクレオチドが決定された。A2047G変異を有する菌をマクロライド耐性と判定した。

(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, 5119-08)、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

研究期間中、52名の患者から百日咳菌が検出され、マクロライド耐性遺伝子の有無が解析された。患者の男女比は32対20、年齢の中央値は12歳であった。1歳未満の乳児が3名あったが、それ以外49名の患者は7歳以上であった。

百日咳菌が検出された52例の患者のうち、82.7%(43/52)がA2047G変異を有し、マクロライド耐性菌に

よる百日咳であった。17.3%(9/52)は変異を有さず、マクロライド感受性百日咳であった。各医療機関別に百日咳患者に関する情報と、マクロライド耐性の頻度を表 1 に示した。百日咳菌を検出する検査については、4 つの診療所で SpotFire®が、2 つの診療所で LAMP 法が使用された。2 つの医療機関では検出例が少数であった。他の 4 つの医療機関では、マクロライド耐性百日咳菌の頻度は 40.0%から 96.0%の範囲であった。

D. 考察

本研究では、2 つの異なる方法で百日咳菌を検出した。LAMP 法による百日咳菌検出の感度と特異度は、リアルタイム PCR 法と比較して、それぞれ 71.4%と 100.0%と報告されている[22]。SpotFire®法においてリアルタイム PCR 法と比較した感度と特異度は明らかではない。したがって、真の百日咳罹患者の一部が対象に含まれていない可能性は否定できない。

パラ百日咳菌(*B. parapertussis*)の、臨床現場での検出頻度は低いが[23]、百日咳菌と近縁であり、百日咳様の臨床症状を引き起こすことがある。しかし、SpotFire®法と LAMP 法のいずれにおいても百日咳菌とパラ百日咳菌は鑑別可能である[20,21]。したがって、本研究で検出された菌はすべて百日咳菌と考えられる。

登録患者の大多数は 7 歳以上、すなわち学童であった。2025 年に日本で発生した百日咳のアウトブレイクでは、この年齢層が最も多く罹患し、全国的な傾向を反映すると考えられる。対照的に、近年の米国では、最も多い患者の年齢層は 1 歳未満であり、学童ではない[8]。この違いは、国の予防接種スケジュールに起因する可能性がある。具体的には、米国では百日咳含有ワクチンは 18 ヶ月齢までに 4 回接種され、4〜6 歳と 11〜12 歳で追加接種が行われる[24]。日本の定期接種プログラムでは最初の 4 回接種後に百日咳含有ワクチンの接種は行われない[25]。これに対応して、健康な日本の小児における百日咳毒素(PT)に対する抗体レベルは、乳児期から 5〜9 歳にかけて低下する[26]。

本研究において、わが国で検出された百日咳菌のマクロライド耐性率は高かった(80%超)。2018 年に日本で初めて百日咳菌のマクロライド耐性が報告[11]されて以降、その頻度に関する報告はない。かつては遺伝子増幅キットなどが使用されておらず、百日咳菌とそのマクロライド耐性を検出できなかった可能性がある。マクロライド耐性百日咳菌は、COVID-19 パンデミック以前から存在しており、中国では、2017〜2019 年に百日咳菌のマクロライド耐性率が 80%以上と報告されていた。中国でマクロライド耐性百日咳菌株が増加した理由は不明である。

マクロライド系薬は、日本を含め国内外で百日咳の第一選択薬として推奨されている[27]。現在、一般診療の現場でマクロライド耐性百日咳菌を検出するための検査は利用できない。したがって、多くの百日咳菌患者に対してマクロライドが投与されている。耐性菌保菌者は、マクロライド系薬治療を行っても排菌が遷延し、他者の感染源となる可能性がある。このことは、マクロライド耐性百日咳菌が日本で急速に蔓延している原因のひとつかもしれない。私たちが調査した 6 つの診療所において、マクロライド耐性百日咳菌の検出率にほとんど差はなかった。

本研究では、菌検出患者の臨床経過を検討できたいない、病原体の重複感染について解析できていない、23S rRNA 遺伝子のドメイン V の A2047G 変異のみを解析したなどの限界事項はあるが、2025 年 3 月から 8 月時点でのわが国におけるマクロライド耐性百日咳菌の頻度が 80%以上という高い頻度であることを示すことができたという点で意義のある報告と考える。耐性菌の増加をふまえて、予防ワクチンの接種がより推奨される。百日咳が最も重症化するのは新生児や早期乳児であり、2 か月齢になったらなるべく早期に 5 種混合ワクチンの接種を開始することが重要である。

E. 結論

2025 年のわが国の百日咳流行では、学童以上の年齢の患者が目立ち、マクロライド耐性菌の頻度は 80%を超えていた。本結果より、ワクチンによる予防の重要性があらためて確認された。

参考文献

1) World Health Organization. Diphtheria Tetanus Toxoid and Pertussis (DTP) Vaccination Coverage. Available online: https://data.who.int/indicators/i/F8E084C (accessed on 7 January 2026).。
2) Wendelboe, A.M.; Van Rie, A.; Salmaso, S.; Englund, J.A. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005, 24, S58-S61.

3) Chen, Z.; He, Q. Immune persistence after pertussis vaccination. Hum. Immunother. 2017, 13, 744-756.
4) Tartof, S.Y.; Lewis, M.; Kenyon, C.; White, K.; Osborn, A.; Liko, J.; Zell, E.; Martin, S.; Messonnier, N.E.; Clark, T.M.; et al. Waning immunity to pertussis following five doses of DTaP. Pediatrics 2013, 131, e1047-e1052.
5) Koepke, R.; Eickhoff, J.C.; Ayele, R.A.; Petit, A.B.; Schauer, S.L.; Hopfensperger, D.J.; Conway, J.H.; Davis, J.P. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: Evidence of rapidly waning immunity and differences by Tdap brand. J. Infect. Dis. 2014, 210, 942-953.
6) Burdin, N.; Handy, L.K.; Plotkin, S.A. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2017, 9, a029454.
7) Matczak, S.; Levy, C.; Fortas, C.; Cohen, J.F.; Béchet, S.; El Belghiti, F.A.; Guillot, S.; Trombert-Paolantoni, S.; Jacomo, V.; Savitch, Y.; et al. Association between the COVID-19 pandemic and pertussis derived from multiple nationwide data sources, France, 2013 to 2020. Eurosurveillance 2022, 27, 2100933.
8) Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Surveillance and Trends. Available online: https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html (accessed on 12 November 2025).
9) European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of Pertussis Cases in the EU/EEA. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea (accessed on 10 November 2025).
10) Yahong, H.; Mengyang, G.; Meng, Q.; Yu, D.; Kaihu, Y. Rising pertussis cases and deaths in China: Current trends and clinical solutions. Emerg. Microbes Infect. 2024, 13, 2389086.
11) Yamaguchi, T.; Kawasaki, Y.; Katsukawa, C.; Kawahara, R.; Kawatsu, K. First report of macrolide-resistant Bordetella pertussis isolation in Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 2020, 73, 361-362.
12) Infectious Disease Weekly Report. Pertussis, Epidemiological Week 1-21, 2025. National Institute of Infectious Diseases, Japan. Available online: https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/en/attention/2025/22/index.html (accessed on 13 November 2025).
13) Garg, S.K. Antibiotic misuse during COVID-19 Pandemic: A Recipe for Disaster. Indian J. Crit. Care Med. 2021, 25, 617-619.
14) Chaaban, T.; Ezzeddine, Z.; Ghssein, G. Antibiotic Misuse during the COVID-19 Pandemic in Lebanon: A Cross-Sectional Study. COVID 2024, 4, 921-929.
15) Iwasaki, T.; Koide, K.; Kido, T.; Nakagawa, S.; Goto, M.; Kenri, T.; Suzuki, H.; Otsuka, N.; Takada, H. Fatal case of macrolide resistant *Bordetella pertussis* infection, Japan, 2024. J. Infect. Chemother. 2025, 31, 102727.
16) Cherry, J.D.; Tan, T.; Wirsing von König, C.H.; Forsyth, K.D.; Thisyakorn, U.; Greenberg, D.; Johnson, D.; Marchant, C.; Plotkin, S. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. Clin. Infect. Dis. 2012, 54, 1756-1764.
17) Kamachi, K.; Duong, H.T.; Dang, A.D.; Hai, T.; Do, D.; Koide, K.; Otsuka, N.; Shibayama, K.; Hoang, H.T.T. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, Vietnam, 2016-2017. Emerg. Infect. Dis. 2020, 26, 2511-2513.
18) Bartkus, J.M.; Juni, B.A.; Ehresmann, K.; Miller, C.A.; Sanden, G.N.; Cassiday, P.K.; Saubolle, M.; Lee, B.; Long, J.; Harrison, A.R.,Jr.; et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: Implications for surveillance of antimicrobial resistance. J. Clin. Microbiol. 2003, 41, 1167-1172.
19) Wang, Z.; Cui, Z.; Li, Y.; Hou, T.; Liu, X.; Xi, Y.; Liu, Y.; Li, H.; He, Q. High prevalence of erythromycin-resistant Bordetella pertussis in Xi'an, China. Clin. Microbiol. Infect. 2014, 20,

825-830.
20) Chan, W.-S.; Ho, C.W.-Y.; Chan, T.-C.; Hung, J.; To, M.Y.; Leung, S.M.; Lai, K.C.; Wong, C.Y.; Leung, C.P.; Au, C.H.; et al. Clinical evaluation of the BIOFIRE SPOTFIRE Respiratory Panel. Viruses 2024, 16, 600.
21) Chan, W.-S.; Ho, C.W.-Y.; Chan, T.-C.; Hung, J.; To, M.Y.; Leung, S.M.; Lai, K.C.; Wong, C.Y.; Leung, C.P.; Au, C.H.; et al. Clinical evaluation of the BIOFIRE SPOTFIRE Respiratory Panel. Viruses 2024, 16, 600.
22) Kamachi, K.; Toyoizumi-Ajisaka, H.; Toda, K.; Soeung, S.C.; Sarath, S.; Nareth, Y.; Horiuchi, Y.; Kojima, K.; Takahashi, M.; Arakawa, Y. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. J. Clin. Microbiol. 2006, 44, 1899-1902.
23) Kamachi, K.; Yoshino, S.; Katsukawa, C.; Otsuka, N.; Hiramatsu, Y.; Shibayama, K. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: Evidence for *Bordetella pertussis* infection in preteens and teens. New Microbes New Infect. 2015, 8, 70-74.
24) American Academy of Pediatrics. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for Ages 18 Years or Younger. Available online: https://downloads.aap.org/AAP/PDF/AAP-Immunization-Schedule.pdf (accessed on 16 October 2025).
25) Kitano, T.; Oishi, T.; Kondo, A.; Inoue, T.; Kato, A.; Tanaka, T.; Nakano, T. Survey on the value of antibodies against pertussis during COVID-19 pandemic among children, neonates, and their mothers who were admitted into our hospital. J. Pediatr. Infect. Dis. Immunol. 2024, 36, 249-257.
26) Ivaska, L.; Barkoff, A.M.; Mertsola, J.; He, Q. Macrolide Resistance in Bordetella pertussis: Current Situation and Future Challenges. Antibiotics 2022, 11, 1570.
27) Ishiwada, N.; Shinjoh, M.; Kusama, Y.; Arakawa, H.; Ohishi, T.; Saitoh, A.; Suzuki, A.; Tsutsumi, H.; Nishi, J.; Hoshino, T.; et al. Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2022. Pediatr. Infect. Dis. J. 2023, 42, e369-e376.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oishi T, Nakano T. Analysis of Macrolide Resistance in Bordetella pertussis Isolated from Japanese Children in 2025 Using Test Kit and Sequence Method. Biomedicines. 2026; 14(1):167. https://doi.org/10.3390/biomedicines14010167

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. 百日咳菌陽性患者の一覧

医療機関	地域	種別	百日咳菌検出	菌陽性者数	男：女	患者年齢	マクロライド耐性率
A	中部	クリニック	SpotFire	9	3：6	7-15	88.9% (8/9)
B	中部	クリニック	SpotFire	5	4：1	0-14	40.0% (2/5)
C	中部	クリニック	SpotFire	25	18：7	8-14	96.0% (24/25)
D	近畿	クリニック	SpotFire	1	1：0	0	100% (1/1)
E	中国	クリニック	LAMP	11	5：6	0-15	63.6% (7/11)
F	中国	クリニック	LAMP	1	1：0	0	100% (1/1)
		合計		52	32：20	0-15 中央値 12歳	82.7% (43/52)

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

百日咳含有ワクチン就学前追加接種の有効性評価

原　めぐみ　（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）
岡空　輝夫　（岡空小児科医院）

【研究要旨】

【背景と目的】近年、百日咳は思春期・学童期を中心に再流行がみられており、乳児への感染源として年長児の役割が問題となっている。就学前後に百日咳含有ワクチンの追加接種が推奨されているが、その有効性を評価した報告は限られている。本研究では、就学前に実施される百日咳含有ワクチン５回目追加接種の有効性を評価することを目的とした。【対象】2024 年 10 月から 2025 年 7 月までの期間に、持続する咳または夜間の咳き込みを主訴として、岡空小児科医院を受診し、PCR 検査を実施された 5～19 歳の患者を対象とした。【方法】研究デザインは test-negative design による症例対照研究とした。PCR 検査陽性例を症例、陰性例を対照と定義した。電子カルテより性別、年齢、基礎疾患、同胞の有無、百日咳含有ワクチン 5 回目追加接種歴を収集した。5 回目追加接種の有無と百日咳発症との関連についてオッズ比（OR）および 95%信頼区間（CI）を算出し、さらに 12 歳未満および 12 歳以上に層別解析を行った。【結果】症例 24 例、対照 59 例を解析対象とした。性別、年齢、基礎疾患について両群間に有意差は認めなかった。5 回目追加接種率は症例群 20.8%、対照群 40.7%であり、対照群で高い傾向を示した。5 回目追加接種による百日咳発症の OR は 0.38（95%CI: 0.13-1.17）であった。12 歳未満では OR 0.28（95%CI:0.06-1.39）、12 歳以上では OR 0.50（95%CI:0.13-2.02）であった。【考察】統計学的有意差は認められなかったものの、百日咳含有ワクチン５回目追加接種により百日咳発症リスクが低下する傾向が示された。特に 12 歳未満では予防効果が高い可能性が示唆され、接種後経過年数が長くなるにつれて効果が減弱する可能性が考えられた。本研究は単施設・小規模研究であり検出力に限界があるが、就学前追加接種の有効性を検討する上での基礎的知見を提供するものと考えられる。

A. 研究目的

百日咳は、2018 年1月１日より 5 類全数把握対象疾患となっており全国の流行状況が報告されている。パンデミック期においては、行動制限やマスクの着用、手洗いや消毒、換気などの徹底により感染者数は減少していた。2023 年に新型コロナウイルス感染症が5類疾患に移行後は、患者が増加に転じ、特に 2025 年度は4月以降急増しており、8 月末時点で7万人を超え、乳児の死亡例も報告された [1),2)]。大きな流行となってしまった原因として、コロナ禍によるマスク・外出自粛で自然免疫が低下していることや、百日咳菌の一部株にマクロライド系抗菌薬への耐性が確認され、治療が難航する例も報告されている [2)]。

2018～2025 年の第 1～12 週における届出例の年齢分布は、近年0～4歳の割合が減少していた。2025 年は診断週第 12 週時点で、年齢群別では 10～19 歳が 60.3%（2,532 例）と最も多く、次いで 5～9 歳が 21.0%（880 例）と報告されている。10代の症例は、症状が軽く風邪と誤認されやすく、集団生活中で知らないうちに感染を広げるケースが多いことが問題である。日本では６か月未満の乳児への感染経路としては同胞が最も多く、未就学児や学童での流行の制御が課題である。

百日咳の予防接種は現在、生後２カ月から５種混

合を 3 回、1 歳で 5 種混合追加接種 1 回の計 4 回実施されている。百日咳発症予防効果は最終接種より数年後には低下し始め、個人差はあるものの、5〜6 歳ぐらいから再度百日咳に感染しやすくなる可能性が指摘されている。2025 年の大流行の年齢分布も、5 歳〜9 歳、10 代が大多数を占めているように、これらの年齢での百日咳対策は急務である。現在、日本小児科学会は定期の予防接種に加え、11〜12 歳の 2 種混合ワクチンの代わりの、計 2 回 3 種混合ワクチンを追加接種することを推奨している。また、NPO 法人 VPD を知って、子供を守ろうの会では、2017 年から就学前の百日咳含有ワクチンの 5 回目接種の推奨を始めた。しかし、就学前の 5 回目接種による効果を評価した報告はない。

岡空小児科医院では、2017 年より、MR ワクチン 2 期と同時に 5 回目接種推奨を開始した。同医院では持続する咳、夜間の咳き込みのある患者全員に対して、PCR 検査を実施し百日咳の診断を行っている。そこで、臨床情報データを、test-negative design による症例対照研究として解析し、百日咳含有ワクチンの5回目接種の有効性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

研究デザインは test-negative design による症例対照研究である。2024 年 10 月〜2025 年 7 月の間に、同医院を、持続する咳、夜間の咳き込みで受診した5歳から19歳の患者を対象とし、全員にPCR検査を実施した。陽性を症例、陰性を対照と定義した。患者の性別、基礎疾患、校区、5 回目追加接種の有無、同胞の有無をカルテ情報より得た。

（倫理面への配慮）

岡空小児科医院の電子カルテ情報で必要なデータについて匿名化した状態で解析所へ提供し分析した。

C. 研究結果

症例24例、対照59例を登録した。表1に基本特性を示した。両群間で、性、年齢、基礎疾患に有意な差は認めなかった。5 回目追加接種を受けているものは症例 20.8%、対照 40.7%と対照群で多い傾向があった。同胞の数は症例群で平均 1.7 人、対照群で平均 1.2 人と症例群が有意に多かった。

5 回目追加接種による百日咳発症のオッズ比は 0.38（95%信頼区間：0.13-1.17）であった。追加接種したものの年齢を 12 歳未満と 12 歳以上に分けた場合のオッズ比は、それぞれ、0.28（95%CI: 0.06-1.39）、0.50 (95%CI:0.13-2.02)であった。

D. 考察

百日咳含有ワクチンの就学前追加接種の有効性を、test-negative design を用いて評価した研究は本邦ではほとんどなく、本研究はその有効性を初めて検討した点に意義がある。本研究では統計学的有意差は検出されなかったものの、5 回目追加接種により百日咳罹患のオッズ比は低下する傾向が認められた。6 歳で接種し有効期間を 5 年と仮定して 12 歳未満に限定すると、オッズ比は 0.28 であり、オッズ比から推定される有効率は約 72%であった。一方、12 歳以上ではオッズ比が 0.50 と効果の減弱が示唆され、接種後経過年数が有効性に影響する可能性が考えられた。これは百日咳ワクチンの免疫減衰に関する既存の知見とも整合的である。

本研究は単施設・小規模研究であり検出力に限界がある点、また同胞数などの交絡因子を十分に調整できていない点が限界である。今後は多施設・大規模研究により、就学前追加接種の有効性と持続期間を検証する必要がある。

E. 結論

本研究では、就学前に実施される百日咳含有ワクチンの 5 回目追加接種の有効性について、test-negative design を用いて評価した。統計学的有意差は認められなかったものの、5 回目追加接種を受けた者では百日咳発症のオッズ比が低下する傾向が認められ、特に 12 歳未満では予防効果が示唆された。一方、12 歳以上では効果の減弱が示唆され、接種後経過年数が有効性に影響する可能性が考えられた。本研究は単施設・小規模研究であり検出力に限界があるが、就学前追加接種の有用性を検討する上での基礎的知見を提供するものであり、今後はより大規模な研究による検証が必要である。

参考文献

1) 国立健康危機管理研究機構. IDWR 2025 年第 22 号＜注目すべき感染症＞ 百日咳.
2) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 百日咳患者数の増加およびマクロライド耐性株の分離頻度増加について. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20250402_hyakunitizeki1.pdf(参照 2025-6-12)

3) Ohfuji S, Tanaka T, Nakano T, et al. Annual trends in adverse events following mumps vaccination in Japan: A retrospective study. Vaccine. 2022;40(7):988-993.

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

該当がある場合はご記入ください。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 対象者の基本特性

		症例（n=24）			対照（n=59）		
		n （%）	平均値（SD）		n （%）	平均値（SD）	p値*
年齢	中央値（範囲）	11.3	(2.6)		10.9	(3.2)	0.53
性	男児	13	(54.2)		29	(49.2)	0.38
DTP 5 回接種	あり	5	(20.8)		24	(40.7)	0.09
基礎疾患	あり	15	(62.5)		41	(69.5)	0.54
アレルギー性疾患	あり	12	(50.0)		37	(62.7)	0.29
兄弟姉妹	**中央値（範囲）**	**1.73**	**(0.98)**		**1.22**	**(0.72)**	**0.01**
熱	**無熱**	**21**	**(87.5)**		**33**	**(55.9)**	**0.02**
	微熱	**2**	**(8.3)**		**19**	**(8.3)**	
	高熱	**1**	**(4.2)**		**7**	**(4.2)**	
DTP接種回数							
4 回		19	(79.2)		35	(59.3)	0.2
5 回接種　12歳未満		2	(8.3)		13	(22.0)	
5 回接種　12歳以上		3	(12.5)		11	(18.6)	
* χ^2検定的はt検定							

表 2. DTP ワクチンの就学前追加接種の効果

	症例/対照	オッズ比	（95%信頼区間）
DTP接種回数　4 回	19/35	1	
5 回	5/24	0.38	(0.13-1.17)
DTP接種回数と診断時年齢			
4 回	19/35	1	
5 回接種　12歳未満	2/13	0.28	(0.06-1.39)
5 回接種　12歳以上	3/11	0.50	(0.13-2.02)

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

全国自治体の予防接種事業の実態調査（2025 年度調査中間報告）

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り運営されており、推奨方法や接種率に差が生じる可能性がある。2024 年度には全国自治体を対象に郵送調査を実施し、777 自治体（44.6%）から回答を得た。2025 年度は、予防接種台帳の管理状況、接種率の推計状況、ならびに予防接種事業のデジタル化の導入時期の実態を明らかにすることを目的とした。【対象】全国の 1,741 市町村。【方法】2025 年 11 月 14 日に、自治体の予防接種担当宛に、A4・4 ページ、7 問からなる調査用紙を送付し Web での回答を依頼した。未返答の市町村には督促ハガキを 1 回、12 月 9 日に発送した。【結果】750 市町村より回答を得た（43.1%）。予防接種台帳の管理状況は電子媒体が主体と回答した自治体が 7 割で最も多く、予防接種事業のデジタル化の運用開始時期は 2028 年度（令和 10 年度）と回答した自治体が約 7 割と最も多かった。2024 年度の調査にも回答していたのは 505 自治体であった。現在、調査票の内容確認を実施している。【考察】Web ベースの回収でも郵送での回収と同程度の回答率が得られたが 5 割に満たなかった。回答自治体が全国自治体を代表しているかどうか（地域別・人口規模別の代表性）を評価する必要がある。

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な制度である。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。

我々は、2024 年度に、全国の自治体の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について、郵送法による調査を実施した。

2025 年度は、全国の自治体における予防接種台帳の管理状況や、実際の接種率の推計状況、予防接種事業のデジタル化の導入時期などの実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2025 年 11 月 14 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・4 ページ、

7 問からなる調査票への回答を Web 入力で実施するよう依頼した。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予防接種台帳の管理状況、③予防接種事務のデジタル化の運用開始時期、④接種対象者の定義、⑤ 定期接種 A 類疾患の令和 4〜6 年度の接種対象者数および接種者数、 ならびに令和 6 年度の月別接種者数(DT[2 期]、HPV[1 回目]、HPV[キャッチアップ]、風疹[5 期]) ⑥ 定期接種 B 類疾患の令和 4〜6 年度の接種対象者数と接種者数と令和 6 年度の月別接種者数:インフルエンザ、肺炎球菌、新型コロナ(令和 6 年の月別のみ)、⑦ 任意接種:(おたふくかぜワクチン)の助成の有無、台帳の有無、令和 4〜6 年度の対象者数と接種者数である。

統計解析は、$\chi 2$ 乗検定や logistic regression model を用いて実施する予定である。

(倫理面への配慮)
本研究は、個人情報を収集しないが、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

2025 年 11 月 14 日に発送し 12 月 5 日を締め切りとした。602 自治体(34.6%)が Web 入力にて回答した。残りの 1, 139 自治体に対し 12 月 9 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 148 自治体より返信を得た。最終的には合計 750 自治体(43.1%)より返信を得た。予防接種台帳の管理状況は電子媒体が主体と回答した自治体が 7 割で最も多く、予防接種事業のデジタル化の運用開始時期は 2028 年度(令和 10 年度)と回答した自治体が約 7 割と最も多かった。2024 年度の調査にも回答していたのは 505 自治体であった。現在、調査票の内容確認を実施している。

D. 考察

本調査では、全自治体を対象に郵送による依頼と Web 入力による回答方式を採用した。その結果、回答率は 43.1%と、2024 年度に実施した郵送回収調査と同程度であった。一方で、回答率は 5 割に満たず、回答自治体が全国自治体を十分に代表しているかについては慎重な検討が必要である。特に、予防接種事業のデジタル化が比較的進んでいる自治体ほど、本調査に回答しやすかった可能性があり、人的・ICT 資源が限られた自治体が未回答となっている可能性も否定できない。

今後、人口規模別および自治体類型別(指定都市、特別区、市、町村)に解析を行うことで、予防接種台帳の管理方法やデジタル化の進捗状況に自治体間格差が存在するかを検討する予定である。特に、小規模自治体においては人的資源や予算制約が大きく、デジタル化の導入が遅れる可能性が考えられる。

これらの格差は、接種率把握の精度や迅速な事業運営に影響を及ぼす可能性があり、今後の政策的対応が求められる。

本研究で明らかとなった予防接種台帳管理およびデジタル化の実態は、今後の予防接種事業の効率化および均てん化を検討する上で重要な基礎資料となる。特に、自治体間の体制差を踏まえた上で、標準化された台帳様式の整備や、段階的なデジタル化支援の在り方について国レベルでの検討が必要であると考えられる。

E. 結論

本研究により、全国自治体における予防接種台帳の電子化状況および予防接種事業のデジタル化導入時期の現状が明らかになった。今後は、回答自治体の代表性を考慮した解析を行い、予防接種事業の効率化および政策立案への示唆を得る予定である。

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ー埼玉県70市町村の分析から. 厚生の指標.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

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

全国自治体の予防接種事業の実態調査 ：

2024 年度調査（普及啓発活動）

町田征己　（東京医科大学　公衆衛生学分野）
原めぐみ　（佐賀大学　医学部社会医学講座予防医学分野）
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）

【研究要旨】

【背景と目的】日本の予防接種制度は、予防接種法に基づく定期接種（A 類・B 類）と任意接種に分類されており、基礎自治体である市区町村が定期接種・任意接種の予防接種普及啓発活動や費用助成等を実施している。このため、自治体間での実施状況に差異が生じている可能性があるが、全国レベルでの包括的な評価は不足している。本研究は、日本の基礎自治体における予防接種事業の実施状況を、予防接種の法的分類および任意接種における費用助成の有無別に明らかにすることを目的とした。

【対象】日本国内の全 1,741 市区町村を対象とした。

【方法】2024 年 10 月から 2025 年 1 月にかけて、郵送による自記式質問票調査を実施した。定期接種および任意接種に関する予防接種普及啓発活動の実施の有無、未接種者への個別再勧奨の有無、および費用助成の状況について調査した。

【結果】757 自治体を分析対象とした。予防接種普及啓発活動の実施率は予防接種の法的分類により大きく異なり、接種券の送付率は A 類疾病で 79.9～85.3%、B 類疾病で 64.6%であったのに対し、自治体助成のある任意接種では 19.0%、助成のない任意接種では 0.5%にとどまった。個別再勧奨の実施率も、A 類疾病では 75.0～84.4%だったが、B 類では 14.3%であった。任意接種への費用助成は自治体間で大きな開きがあり、18 歳までの累積自己負担推計額（平均値）は男性で 130,965 円（幅: 0～171,500 円）、女性で 81,919 円（幅: 0～120,500 円）であった。

【考察】日本の市区町村における予防接種普及啓発活動の実態は、特に A 類疾病以外の予防接種において大きく異なることが明らかになった。これらの知見は、居住する自治体による情報格差、経済的不平等、および性別による不均衡の可能性を示唆している。一方、定期 B 類や任意接種でも接種券の個別郵送や費用助成を行う自治体も散見された。予防接種プログラムの最適化と格差是正のためには、先進的な自治体の好事例を全国的に共有し、水平展開していくことが重要である。

A. 研究目的

日本の予防接種制度において、承認されたワクチンは予防接種法に基づく定期接種（A 類疾病・B 類疾病）と、個人の判断で実施される任意接種に分類されている。これらの実施主体は全国約 1,700 の市区町村に委ねられており、普及啓発活動や記録管理、費用助成の運営において自治体間で異質な状況が生じている可能性がある。しかし、これら自治体レベルでの活動状況を全国規模で包括的に調査・評価した知見は乏しい。本研究は、日本の基礎自治体における予防接種事業の実態を、情報提供・広報活動、再勧奨（リマインダー）、および費用助成政策の観点から包括的に記述し、予防接種の法的分類および任意接種における費用助成の有無別に明らかにすること

を目的とした。

B. 研究方法

本研究は、日本全国の全自治体を対象とした記述疫学研究である。2024 年 10 月から 2025 年 1 月にかけて、全 1,741 市区町村の予防接種担当部署を対象に、郵送による自記式質問票調査を実施した。構造化された質問票を用い、(1)情報提供・普及啓発活動(接種券の送付等、13 種類の活動)、(2)定期接種に関する未接種者に対する個別再勧奨、(3)定期 B 類および任意接種の費用助成状況について調査した。自治体ごとの公表情報に基づく助成政策に基づき、予防接種毎の推計自己負担額と、18 歳までにインフルエンザワクチン(毎年)、おたふくかぜワクチン、HPV ワクチンの接種を実施した場合の累積自己負担推計額を算出した。本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:R6-27)を得て実施した。

C. 研究結果

日本国内の全 1,741 市区町村のうち、777 自治体から回答を得た(回答率 44.6%)。そのうち主要解析項目に欠損のある 20 自治体を除外し、757 自治体を最終分析対象とした。情報提供・普及啓発活動の実施率は、予防接種の法的区分により顕著に異なっており(図 1)、例えば接種券(予診票)の郵送実施率は、A 類疾病(HPV 以外)で 85.3%、HPV ワクチンで 79.9%、B 類疾病で 64.6%であったが、自治体助成のある任意接種では 19.0%、助成のない任意接種では 0.5%にとどまった。自治体公式サイトへの掲載率は多くの区分で 80%を超えていたが、アプリ等を用いた個別案内はすべての区分で 5%以下であった。未接種者への個別再勧奨(リマインダー)の実施率(図 2)についても法的区分による差が大きく、A 類(HPV 以外)で 84.4%、HPV ワクチンで 75.0%であったのに対し、B 類疾病では 14.3%であった。任意接種の費用助成の実施状況(図 3)は、子どものインフルエンザワクチンが 50%を超えた一方で、男性の HPV ワクチン(4.0%)や高齢者・妊婦の RS ウイルスワクチン(0.0%)など、一部のワクチンで極めて低かった。各自治体の助成制度に基づく推計自己負担額(図 4)は同一ワクチンでも幅があり、おたふくかぜ(1 回目)の平均額は 4,397 円(0〜6,000 円)、男性 HPV ワクチン(1 回目)は 16,349 円(0〜17,000 円)であった。18 歳までの累積自己負担推計額(図 5)の平均値は、男性で 130,965 円、女性で 81,919 円であり、最小 0 円から最大 171,500 円(男性)までの顕著な地域格差と、性別による不均衡が認められた。

D. 考察

本研究により、日本における自治体主導の予防接種事業は、法的背景に基づき大きく異なることが明らかになった。自治体助成のない任意接種のワクチンに関する普及啓発活動の実施率が低値であることは、市民がこれらのワクチンに関する情報を得る機会が乏しい事態が生じている可能性を示唆している。一方で、B 類疾病において法的義務を超えて 60%以上の自治体が接種券や予診票を郵送していることは、自治体の好事例と考えられる。経済面では、居住地域によって 18 歳になるまでの累積自己負担推計額に最大約 17 万円の自己負担差が認められ、経済的不平等や、男性を対象とした HPV ワクチンの助成不足に関連した性別による不均衡が生じている可能性が示唆された。本研究は回答率 44.6%であり、予防接種事業に積極的な自治体が回答している可能性がある点には留意が必要である。

E. 結論

日本の市区町村における予防接種普及啓発活動の実態は、特に A 類疾病以外の予防接種において顕著な違いが存在することが明らかになった。これらの知見は、居住する自治体による情報格差、経済的不平等、および性別による不均衡の可能性を示唆している。一方、定期 B 類や任意接種でも接種券の個別郵送や費用助成を行う自治体も散見された。予防接種プログラムの最適化と格差是正のためには、先進的な自治体の好事例を全国的に共有し、水平展開していくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
   なし
2. 学会発表

1) 町田征己、原めぐみ、的野多加志、福島若葉:市区町村における予防接種普及啓発活動の実態:全市区町村を対象とした郵送調査、第 84 回日本公衆衛生学会総会.静岡、2025.10.29

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

図 1. 情報提供・普及啓発活動の実施割合

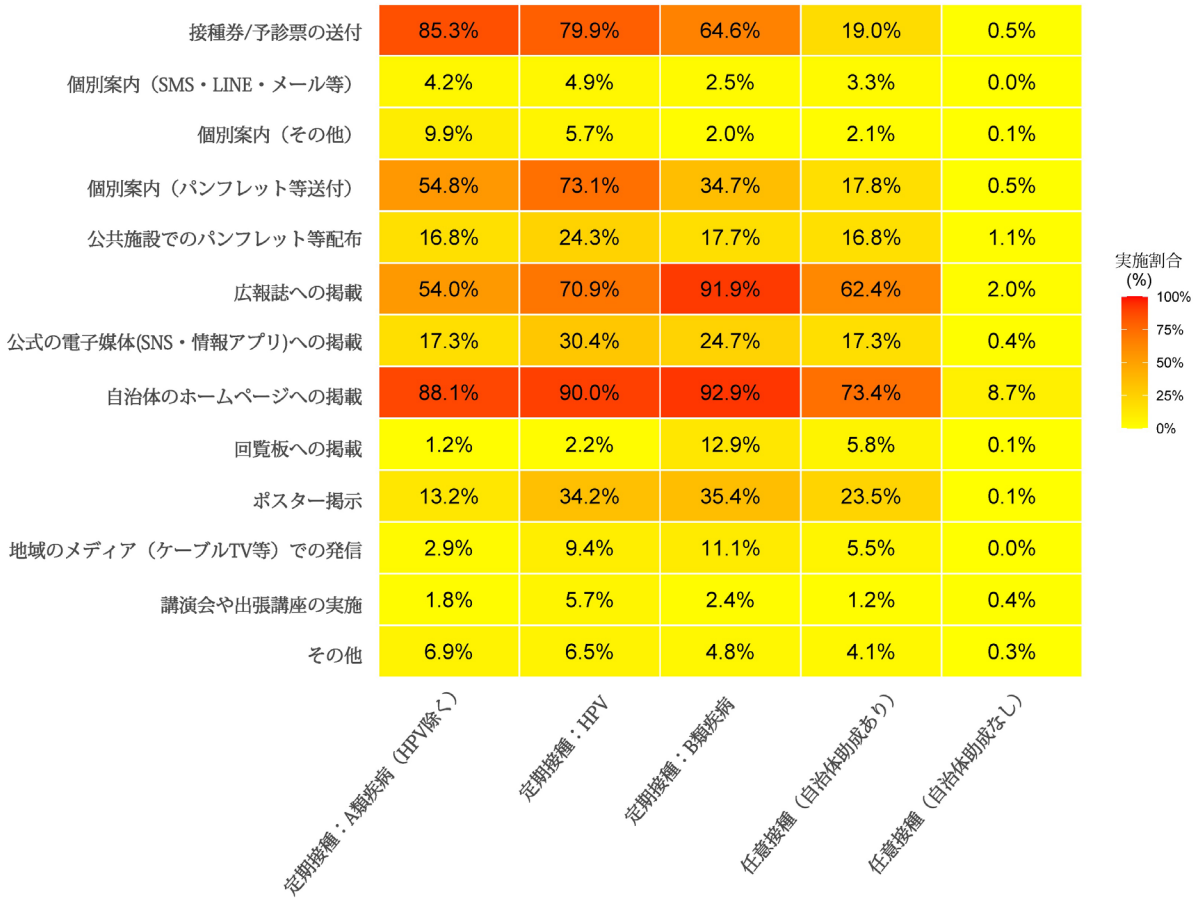


図 2. 未接種者への個別再勧奨の有無

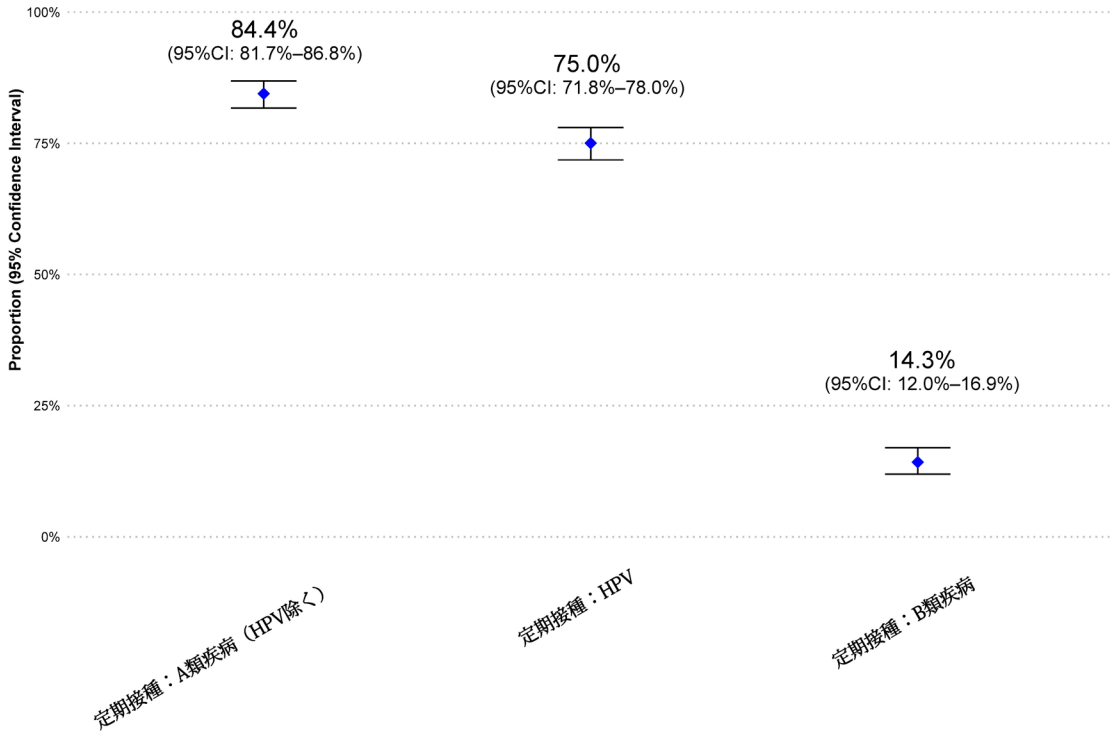


図 3. 各予防接種に対する費用助成の実施割合

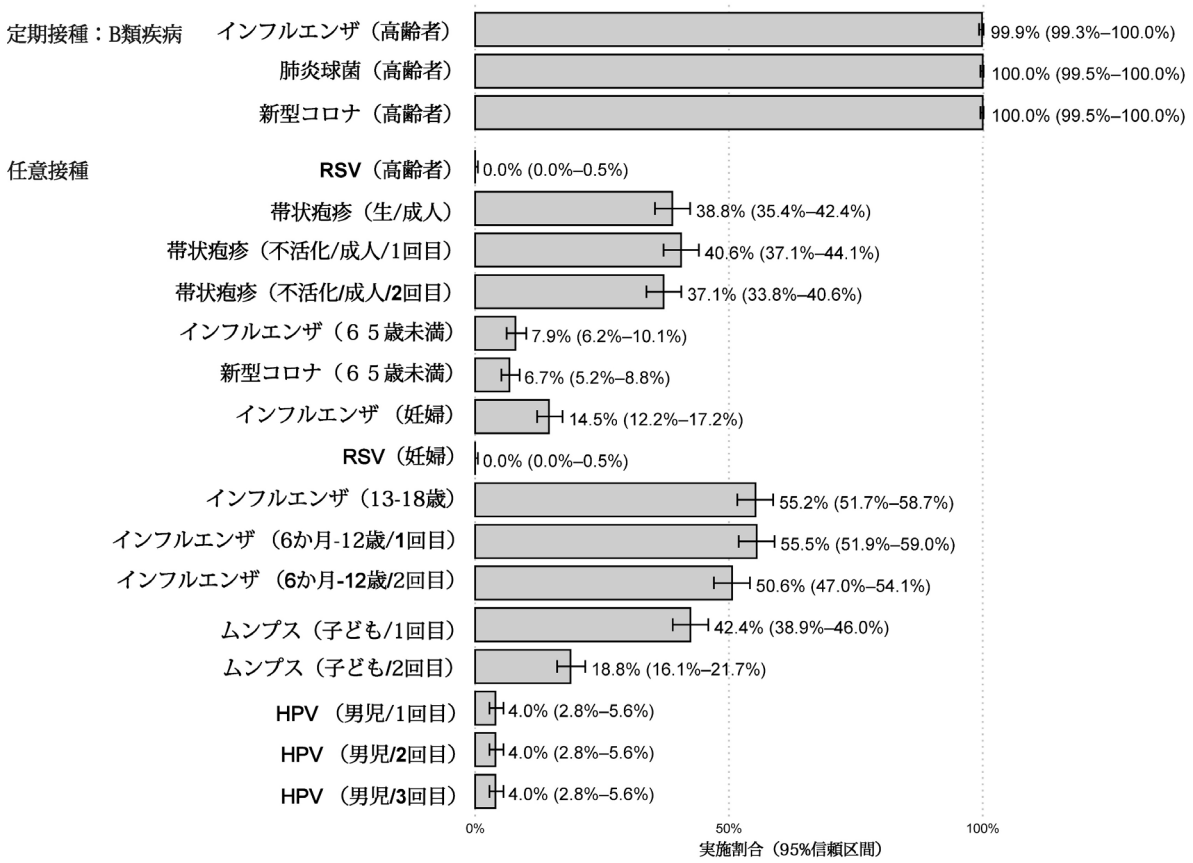


図 4. 各予防接種の自己負担額

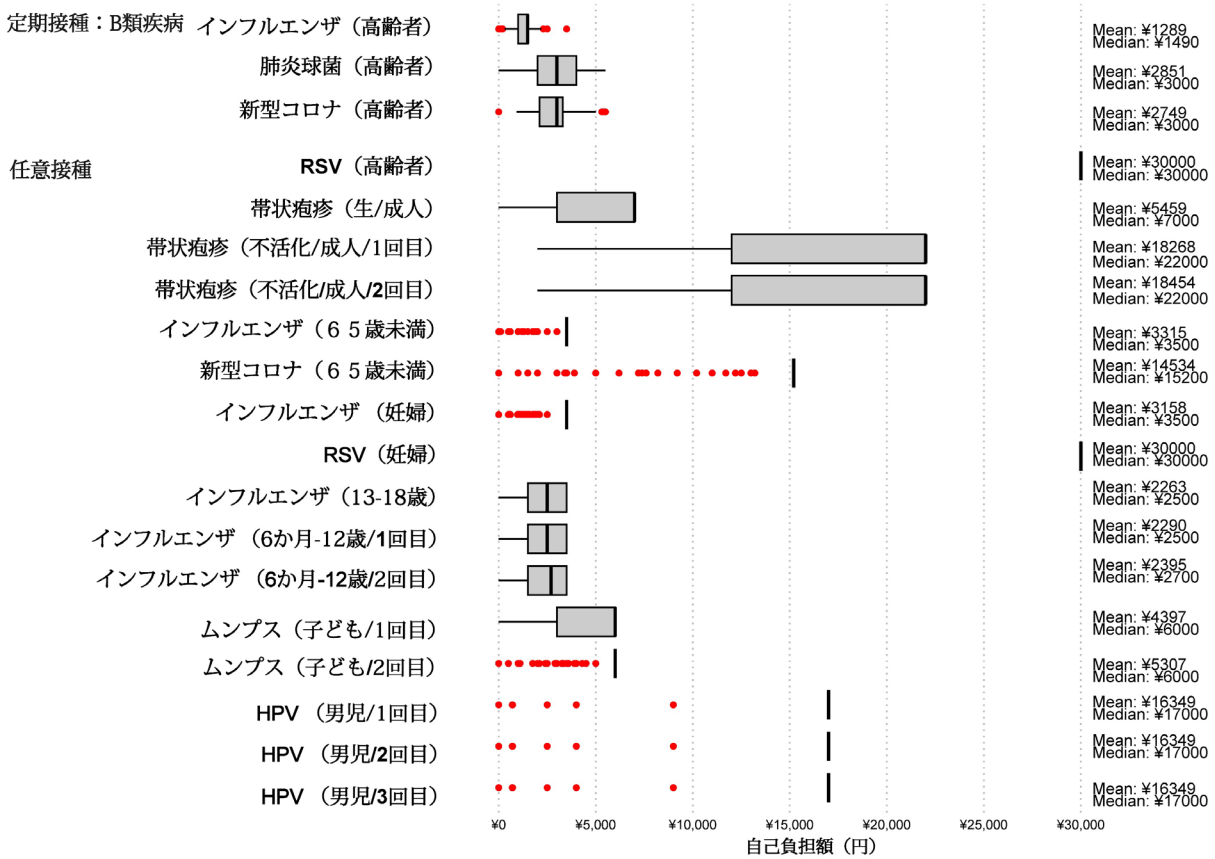
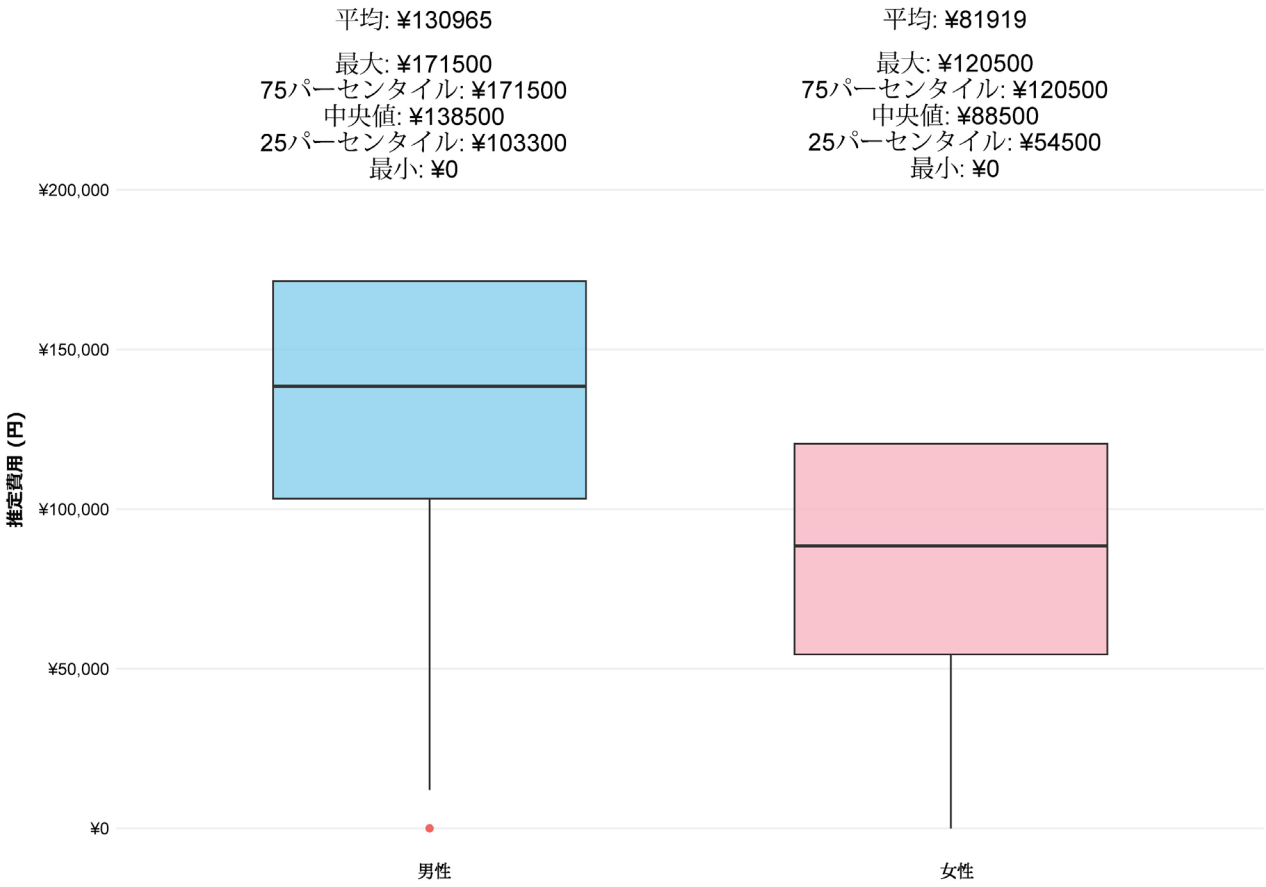


図 5. 18 歳になるまでの推定累計接種費用



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

全国自治体の予防接種事業の実態調査：HPV ワクチンキャッチアップ接種事業

的野　多加志　（佐賀大学医学部附属病院　感染制御部）
原　めぐみ　（佐賀大学医学部医学科　社会医学講座）
町田　征己　（東京医科大学　公衆衛生学分野）
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】自治体におけるHPVワクチンキャッチアップ接種事業の実態を明らかにすること。【対象と方法】2024 年に 1741 自治体に郵送によるアンケート調査を実施した。【結果】777 自治体より回答を得た（回答率：44.6%）。HPV ワクチンキャッチアップ接種事業では、接種率の算出（67.2%）および未接種者への個別再勧奨（84.6%）の実施率は、風疹（第 5 期）、日本脳炎（特例措置）と比較して高かった。一部の自治体では、転入者への対応、都道府県外の広域予防接種事業、日曜祝日や夕方以降の接種に関する積極的な取り組みもみられた。【考察】自治体間で取り組みに差が認められた。これら自治体格差の情報を共有することは、今後の成人対象キャッチアップ接種事業の最適化において重要である。

A. 研究目的

予防接種事業の最適化に向けた各自治体の HPV ワクチンキャッチアップ接種事業の包括的把握を行うことを目的とした。

B. 研究方法

全国 1741 自治体を対象とし、郵送によるアンケート調査を行った。調査期間は、2024 年 10 月 1 日～2025 年 1 月 31 日であり、未回答自治体には 2025 年 1 月にリマインドを行った。回答内容に不明確な点がある場合には、自治体担当者に電話で確認し、回答内容を補完した。風疹（第 5 期）および日本脳炎（特例措置）との実施率の比較には、カテゴリーデータの比較としてカイ二乗検定を用い、有意水準は両側 5%とした。
（倫理面への配慮）本研究は、佐賀大学医学部倫理審査の承認を得て実施した（承認番号：R6-27）。

C. 研究結果

777 自治体からの回答を得た（回答率 44.6%）。HPV ワクチンキャッチアップ接種事業に関して、紙による個別案内実施率は 74.5%であったが、接種券・予診票の送付は 48.4%であった。SMS、E メール、LINE などを用いた電子的な個別案内は 6.0%の自治体で実施されていた。転入者に対して、接種券・予診票の送付を行っていたのは 33.2%であり、前自治体の接種歴の照会は 17.6%であった。都道府県外の自費接種時の償還払いは 87.8%で行われていたが、都道府県外の広域予防接種事業は 30.5%に留まっていた。接種率の算出は、67.2%で実施されており、他のキャッチアップである風疹（第 5 期）：62.4%、日本脳炎（特例措置）：53.9%と比較し、実施率は高かった（$p<0.001$）。一方で、月ごとの接種率の集計は 19.2%と低かった。また、未接種者への個別再勧奨の実施率は、84.6%であり、風疹（第 5 期）：69.4%、日本脳炎（特例措置）：57.3%と比較して高かった（$p<0.001$）。夕方以降に実施可能な契約医療機関ありは 10.2%であり、日曜祝日は 5.1%のみであった。

D. 考察

接種率の算出率や個別再勧奨の実施率は、風疹（第 5 期）、日本脳炎（特例措置）と比較し高かった。一方で、HPV ワクチンキャッチアップ接種に関する接種率の算出は 67.2%にとどまり、月別の接種率集計を

実施している自治体は 19.2%と低く、自治体間差が示された。

E. 結論

一部の自治体では、転入者への対応、都道府県外の広域予防接種事業、日曜祝日ならびに夕方以降の接種に関する積極的な取り組みを行っていた。これらの取り組みを共有することは、自治体格差を埋めるとともに、今後の成人対象キャッチアップ事業の最適化において重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文・学会発表:なし

H. 知的所有権の取得状況

特許の取得・実用新案登録・その他:なし

【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

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

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、廣瀬雄輝、小西絢子、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（大阪公立大学本部事務機構総合技術部総合技術課生命科学部門）
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）
濱崎考史（大阪公立大学大学院医学研究科小児科学）
板金康子（いたがねファミリークリニック）
野村志保（ひつじ Baby&Kids Clinic）
坂﨑尚徳（さかざきこどもクリニック）
三原由佳、石丸総一郎、今村駿（刈谷豊田総合病院小児科）

【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。

2024/25 シーズンの調査では 320 人（検査陰性 230 人、インフルエンザ 24 人、コロナ 28 人、RS 38 人）の登録を得た。インフルエンザに対するワクチン有効率（調整後）は、児自身の接種で 88%、母親の妊娠中の接種で 50%であった。2025/26 シーズンは調査施設を拡大し、12 月より調査を開始した。

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。うち、RSウイルスワクチンについては、2026年4月より定期接種化される予定である。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、2026年2月現在、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

2024/25 シーズンは5小児科医療機関（千葉、静岡、大阪、福岡、佐賀）、2025/26シーズンは9小児科医療機関（千葉、静岡、愛知、大阪、福岡、佐賀）の協力を得て、多機関共同・前向き症例対照研究（Test-negative design）の手法により実施中である。

2. 対象者

2024/25～2026/27 シーズンに 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・百日咳の既往歴
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（Model 1）。また、当該ウイルス陽性を「症例」、3ウイルスとも陰性を「対照」とした解析も実施する（Model 2）。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、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、を調整変数とした。

（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、2025 年 11 月 17 日）の承認を得た。

C. 研究結果

2024/25 シーズンは 5 医療機関の協力のもと、1 月 6 日～3 月 31 日までの期間に 320 人の登録を得た。本研究での登録数の推移と感染症発生動向調査データ[1)]によるインフルエンザ・新型コロナ・RS の流行状況を図 1 に示す。2024/25 シーズン、全国的には 2024 年 12 月にインフルエンザの流行ピークがあり、本研究を開始した 2025 年 1 月はインフルエンザの流行ピークを過ぎた状況であった。また新型コロナの定点当たり報告数は 2025 年 1 月には 5 前後で推移したが、3 月には1台となった。RS の定点当たり報告数は 1 前後で推移した。同様に、本研究での登録者に占めるインフルエンザの陽性者は1月に多く、2 月・3 月はまばらであった。新型コロナや RS の陽性者は調査期間を通じて、一定程度に認められた。最終的に本研究での登録数の内訳は、陰性 230 人(72%)、インフルエンザ 24 人(8%)、コロナ 28 人(9%)、RS 38 人(12%)であった。

対象者の特性比較を表1に示す。男児は各疾患とも半数前後、年齢の中央値は約 1 歳であった。臨床所見としては、各疾患とも 9 割前後が発症から 2 日以内に受診していた。39 度以上の発熱を半数に認めた。咳症状を有する者はRS 陽性者で多く(97%)、新型コロナ陽性者で少なかった(43%)。鼻水は各疾患とも約 8～9 割に認め、呼吸困難感は 25%～34%に認めた。背景因子に関しては、低出生体重(＜2500g)、早産(＜37 週)、基礎疾患の有無は各疾患とも同様であった。一方、罹患歴については、各ウイルス陽性者において当該ウイルスの罹患歴が有意に少なかった。

表2にワクチン接種状況を示した。インフルエンザ陽性者でのインフルエンザワクチン接種率は、児自身の接種が 13%、妊娠中の接種が 25%であり、それぞれ検査陰性者での接種率(児自身:27%、妊娠中:33%)よりも低かったが、有意差を認めるには至らなかった。新型コロナウイルスワクチンに関しては、児自身の接種率がわずかであり、妊娠中の接種も 10%前後であった。RSウイルスワクチンについては妊娠中の接種者は 1 人のみであった。

表3に、インフルエンザワクチンの有効率およびインフルエンザの関連因子をまとめた。Model 1(インフルエンザ陽性者 24 人 vs インフルエンザ陰性者 296 人)の検討では、ワクチン有効率(調整後)は、児自身の接種で 68%、母親の妊娠中の接種で-4%であったが、いずれも有意差を認めるには至らなかった。インフルエンザに対するその他の関連因子としては、同胞あり(OR=22.6)で有意なオッズ比の上昇を認めた。一方、インフルエンザ既往ありでは、インフルエンザに対して有意なオッズ比の低下を認めた(OR=0.02)。

Model 2(インフルエンザ陽性者 24 人 vs 3 ウイルスとも陰性者 230 人)の検討では、ワクチン有効率(調整後)は、児自身の接種で 88%、母親の妊娠中の接種で 50%であったが、いずれも有意差を認めるには至らなかった。インフルエンザに対するその他の関連因子としては、同胞あり(OR=14.7)でオッズ比の上昇、インフルエンザ既往ありで有意なオッズ比の低下を認めた(OR=0.02)。

2024/25 シーズン調査で得られたワクチン等接種率や症例:対照比を元に、既報[2-8)]から期待されるワクチン有効率を有意に検出しうるサンプルサイズを試算した。インフルエンザワクチンについては、妊娠中のワクチン接種による児のインフルエンザ予防効果 50%を有意に検出するには、1000 人の対象者数が必要となる見込みである。また、新型コロナウイルスワクチンについては、妊娠中のワクチン接種による児の新型コロナに対する予防効果 50%を有意に検出するには3000 人、RSウイルスワクチンについてはワクチン接種率 1%の状況下で児への予防効果 70%を有意に検出するには 13000 人の対象者数が必要となる。なお、RS ウイルスワクチンの接種率が 10%に増加した場合には、児への予防効果を有意に検出するのに必要なサンプルサイズは1300 人となる。これらを考慮して、2025/26 シーズンは調査施設を 9 医療機関に拡大して、同調査を実施中である。また、各地のインフルエンザ流行状況を鑑みて 12 月より調査を開始した。

D. 考察

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ワクチン等接種の効果を検討するため、2024/25 シーズンより Test-negative design による症例対照研究を実施している。2024/25 シーズンは、インフルエンザの流行ピークが例年よりも早く 12 月にピークを迎えたため、本調査の登録時期にはインフルエンザの流行ピークを過ぎていた。また、新型コロナウイルス、RS ウイルスについても 1 月～3 月での流行を認めなかったことから、登録患者に占める各ウイルスの陽性者が 10%前後にとどまった。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迅速診断キットを用いて、対象者全例に対する検査を実施している。

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2024/25シーズンは、RSウイルスワクチンが認可された初めてのシーズンであったため、妊婦の RS ウイルスワクチン接種率についての実態は次シーズン以降にも変化しうる。しかし、2024/25 シーズンの接種率に関する情報を元に、各ワクチンの有効率を検出するために必要なサンプルサイズを試算した結果、インフルエンザに対する児自身のワクチンの効果を有意に検出するために必要なサンプルサイズは 450 人、母親の妊娠中のワクチンの効果を有意に検出するためには 1000 人の対象者が必要との結果を得た。また、RS ウイルスワクチンの効果を検出するには 1 万人を超える対象者が必要となる見込みである。従って、2025/26シーズンには調査協力医療機関を 9 医療機関に拡大して検討を進めることとした。

2024/25 シーズン調査では、インフルエンザ症例 vs インフルエンザ陰性の対照を比較した検討（Model 1）とインフルエンザ症例 vs 3 ウイルスとも陰性の対照を比較した検討（Model 2）を実施した。Model 1、Model 2 とも対照のワクチン接種状況は同様であるため、単変量解析での OR は似通っている。しかし、他の関連因子を含めた多変量解析の結果をみると、Model 2 から算出されたワクチン有効率が reasonable であるように見える。すなわち、インフルエンザワクチンの有効率を症例対照研究（Test-negative design）で検討する場合に、新型コロナウイルス陽性例や RS ウイルス陽性例をインフルエンザウイルス陰性例として検査陰性対照に含めると、インフルエンザワクチンの接種行動やインフルエンザ罹患に関連する何らかの背景因子が影響して、ワクチン有効率を検出しにくくなる方向にバイアスが生じた可能性が考えられる。しかし、この考察については、次シーズン以降の調査においても2つのモデルを用いた検討を行い、慎重な結果の解釈が必要である。

児自身のワクチン接種について、インフルエンザワクチンや新型コロナウイルスワクチンの接種適応は生後 6 か月以上児である。従って、児自身のワクチン接種の予防効果を検討する際には、生後 6 か月以上児に限定して検討すべきである。一方、母親の妊娠中のワクチン接種による児への予防効果を検討する際には、移行抗体の持続期間を鑑みると、インフルエンザや新型コロナウイルスの場合には生後 6 ヵ月未満児に限定して検討すべきであるかもしれない。しかし、2024/25 シーズンの調査では、対象者数が限られており、そのような月齢別での層別解析が困難であった点を申し添える。今後、3 シーズンの統合解析では、そのような月齢別での層別解析を行うことにより、児自身のワクチン接種の予防効果、そして母親の妊娠中のワクチン接種による児への予防効果について結論を得たいと考えている。

症例対照研究（Test-negative design）でワクチンの予防効果を検討する場合、算出されるワクチン有効率は、症例と対照を区分する検査の精度に影響を受ける可能性がある。すなわち、検査の精度が低い場合には、偽陰性が生じるため、ワクチン有効率が低くなる。従って、より精緻なワクチン有効率を得るには、精度の高い検査法を使用することが望ましい。本研究では、一度に3ウイルスの検査が可能であり外来で簡便に検査ができる迅速診断キットを使用したが、対象者に検査を行った時期によっても一定程度の偽陰性例が含まれている可能性は否定できない。そこで、2025/26 シーズン調査では、迅速診断検査の残検体について、凍結保存できる医療機関には凍結保存を依頼し、シーズン終了後に核酸検査等を実施できる体制に修正した。

本研究では、迅速診断キットで検査が可能なインフルエンザ、新型コロナウイルス、RS ウイルスに焦点を当てて、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ことを目的とした。しかし、妊娠中のワクチン接種によって児への感染が予防可能な疾患として百日咳がある。日本では 2025 年に百日咳の流行があり、乳児の死亡例も発生した。一方、日本では妊婦に実施可能な三種混合ワクチン接種があまり普及しておらず接種率は極めて低い。百日咳の症状は、本研究で定める AFRI の症状に合致しており、本研究で得た残検体から百日咳の検査が可能であれば、本研究内で妊娠中の三種混合ワクチン接種による児の百日咳予防効果を検討することも可能である。そこで、2025/26 シーズンの調査から、百日咳ワクチンに関する項目を調査項目に含めることとした。

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。

2024/25シーズンの調査では、インフルエンザに対するワクチン有効率(調整後)は、児自身の接種で88%、母親の妊娠中の接種で50%であった。

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18週). https://www.niid.go.jp/niid/ja/data.html
2) Matsumoto K, et al. Influence of Prior Influenza Vaccination on Current Influenza Vaccine Effectiveness in Children Aged 1 to 5 Years. Vaccines 2021; 9(12): 1447.
3) Ohfuji S, et al. Protective Effect of Maternal Influenza Vaccination on Influenza in Their Infants: A Prospective Cohort Study. J Infect Dis 2018; 217(6): 878-886.
4) Piechotta V, et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health 2023; 7(6): 379-391.
5) Simeone RM, et al. Effectiveness of Maternal mRNA COVID-19 Vaccination During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalizations in Infants Aged <6 Months During SARS-CoV-2 Omicron Predominance - 20 States, March 9, 2022-May 31, 2023. MMWR 2023; 72(39): 1057-1064.
6) Kampmann B, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med 2023; 388(16): 1451-1464.
7) El-Atawi K et al. Efficacy and Safety of Palivizumab as a Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease: An Updated Systemic Review and Meta-Analysis. Cureus 2023; 15(12): e51375.
8) Drysdale SB, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med 2023; 389(26): 2425-2435.

F. 健康危険情報

なし

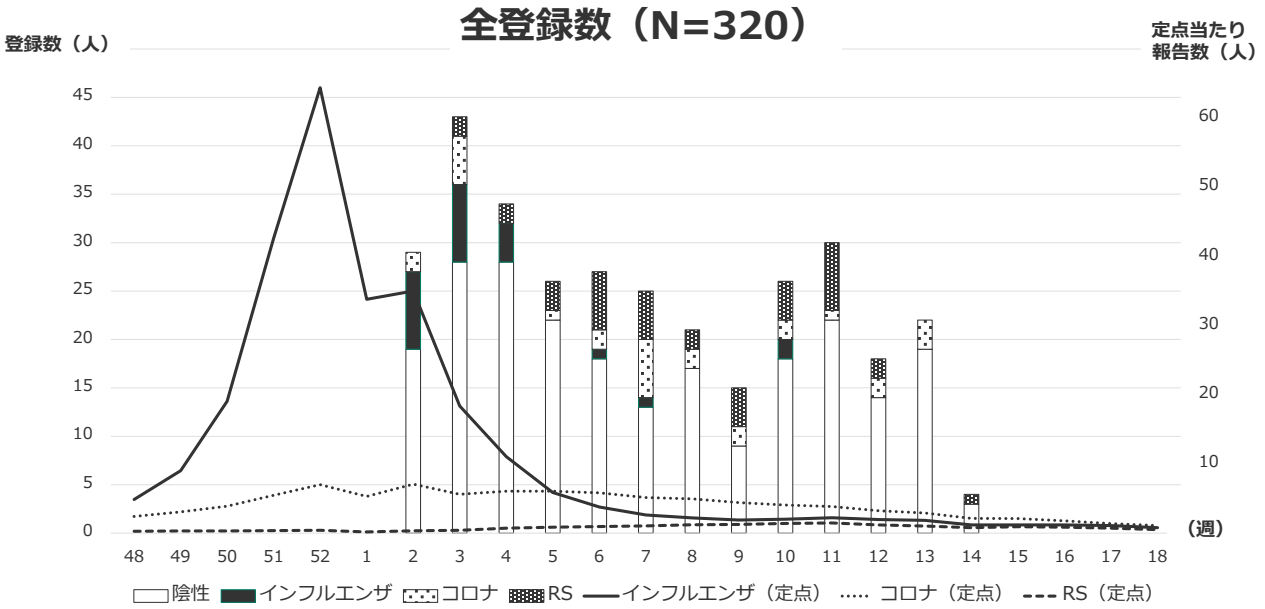
G. 研究発表

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. 本研究での登録数の推移(棒グラフ)と感染症発生動向調査データによるインフルエンザ・新型コロナ・RS の流行状況(折れ線):2024/25 シーズン



定点当たり報告数は国立感染症研究所. IDWR速報データ(2024 年第 48 週～2025 年第 18 週)より引用して作成

表1. 特性比較

特性		陰性 (N=230)	インフルエンザ (N=24)	新型コロナ (N=28)	RS (N=38)	P＊
性別	男	118 (52%)	9 (38%)	16 (57%)	21 (55%)	0.48
年齢	中央値(範囲)	1.3 (0.1-1.9)	1.2 (0.5-1.9)	1.0 (0.2-1.8)	1.3 (0.2-1.9)	0.27
	6ヵ月未満	16 (7%)	0 (0%)	6 (21%)	4 (11%)	0.13
臨床所見						
発症～受診の日数	0～2日	196 (85%)	21 (88%)	26 (93%)	33 (87%)	0.73
最高体温	39 度以上	114 (50%)	15 (63%)	17 (61%)	17 (45%)	0.37
咳	あり	167 (73%)	19 (79%)	12 (43%)	37 (97%)	<0.01
鼻水	あり	206 (90%)	21 (88%)	23 (82%)	36 (95%)	0.48
呼吸困難感	あり	57 (25%)	6 (25%)	7 (25%)	13 (34%)	0.11
点滴	あり	4 (2%)	1 (4%)	2 (7%)	1 (3%)	0.35
入院	あり	5 (2%)	0 (0%)	2 (7%)	2 (5%)	0.28
背景因子						
出生時体重	＜2500g	23 (10%)	2 (8%)	2 (7%)	2 (5%)	0.78
出生時在胎週数	＜37 週	18 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (3%)	0.51
基礎疾患	あり	25 (11%)	1 (4%)	1 (4%)	3 (8%)	0.46
罹患歴	インフルエンザ	52 (23%)	1 (4%)	5 (18%)	13 (34%)	0.04
	新型コロナ	52 (23%)	4 (17%)	0 (0%)	10 (26%)	0.03
	RS	64 (28%)	6 (25%)	5 (18%)	2 (5%)	0.02
家族数	あり	3 (1-8)	3 (2-5)	3 (1-6)	3 (1-7)	0.16
同胞	あり	149 (65%)	20 (83%)	15 (54%)	24 (63%)	0.16
通園	あり	129 (56%)	8 (33%)	9 (32%)	19 (50%)	0.49

＊Wilcoxon の順位和検定またはX^2検定

表2. ワクチン接種状況:2024/25 シーズン

		陰性 (N=230)	インフルエンザ (N=24)	新型コロナ (N=28)	RS (N=38)	P＊
インフルエンザワクチン	児自身	63 (27%)	3 (13%)	11 (39%)	8 (21%)	0.14
	妊娠中	76 (33%)	6 (25%)	5 (18%)	10 (26%)	0.38
新型コロナウイルスワクチン	児自身	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0.40
	妊娠中	24 (10%)	0 (0%)	3 (11%)	3 (8%)	0.39
RS ウイルスワクチン	妊娠中	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0.01
RS ウイルス抗体製剤	シナジス	7 (3%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0.72
	ベイフォータス	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.94

＊X^2検定または Fisher の直接確率検定

表3. インフルエンザワクチンの有効率とインフルエンザの関連因子:2024/25 シーズン

	Model 1(インフルエンザ陽性 vs インフルエンザ陰性)					Model 2(インフルエンザ陽性 vs 3 ウイルスとも陰性)				
	陰性 (N=296)	インフルエンザ (N=24)	単変量 OR(95%CI)	多変量* OR(95%CI)	VE	陰性 (N=230)	インフルエンザ (N=24)	単変量 OR(95%CI)	多変量* OR(95%CI)	VE
児自身ワクチン接種	82 (28%)	3 (13%)	0.37 (0.11-1.28)	0.32 (0.02-5.67)	68%	63 (27%)	3 (13%)	0.38 (0.11-1.31)	0.12 (0.00-9.80)	88%
非接種	214 (72%)	21 (87%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		167 (73%)	21 (87%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
妊娠中ワクチン接種	91 (31%)	6 (25%)	0.75 (0.29-1.95)	1.04 (0.15-7.31)	-4%	76 (34%)	6 (25%)	0.68 (0.26-1.77)	0.50 (0.06-4.23)	50%
非接種	205 (69%)	18 (75%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		154 (67%)	18 (75%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
性別 男	155 (53%)	9 (38%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		118 (52%)	9 (38%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
女	139 (47%)	15 (62%)	1.86 (0.79-4.38)	2.64 (0.38-18.1)		110 (48%)	15 (62%)	1.79 (0.75-4.25)	2.79 (0.37-21.0)	
年齢 0 歳	98 (33%)	10 (42%)	1.68 (0.59-4.81)	1.05 (0.12-8.85)		72 (31%)	10 (42%)	1.88 (0.65-5.42)	1.85 (0.18-18.9)	
1 歳	99 (33%)	8 (33%)	1.33 (0.45-3.98)	0.63 (0.11-3.61)		77 (33%)	8 (33%)	1.40 (0.47-4.23)	1.16 (0.18-7.39)	
2 歳	99 (33%)	6 (25%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		81 (35%)	6 (25%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
基礎疾患 なし	267 (90%)	23 (96%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		205 (89%)	23 (96%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
あり	29 (10%)	1 (4%)	0.40 (0.05-3.07)	0.14 (0.00-4.41)		25 (11%)	1 (4%)	0.36 (0.05-2.76)	0.15 (0.01-4.83)	
同胞 なし	107 (36%)	4 (17%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		80 (35%)	4 (17%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
あり	188 (64%)	20 (83%)	2.85 (0.95-8.54)	22.6 (1.37-373)		149 (65%)	20 (83%)	2.68 (0.89-8.12)	14.7 (0.93-232)	
通園 なし	139 (47%)	16 (67%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		101 (44%)	16 (67%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
あり	157 (53%)	8 (33%)	0.44 (0.18-1.07)	0.45 (0.10-1.98)		129 (56%)	8 (33%)	0.39 (0.16-0.95)	0.98 (0.19-4.97)	
Flu 既往 なし	226 (76%)	23 (96%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		178 (77%)	23 (96%)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	
あり	70 (24%)	1 (4%)	0.14 (0.02-1.06)	0.02 (0.00-0.59)		52 (23%)	1 (4%)	0.15 (0.02-1.13)	0.02 (0.00-0.73)	

＊表内の変数をモデルに含めて算出

VE, vaccine effectiveness; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

表4. サンプルサイズの試算

	ワクチン等	接種率 (2024/25 調査)	期待 VE (既報 [2-8])	症例:対照比 (2024/25 調査)	目標対象者数
インフルエンザワクチン	児自身	30%	70%	1:9	450
	妊娠中	30%	50%	1:9	1000
新型コロナウイルスワクチン	児自身	1%	60%	1:9	18000
	妊娠中	10%	50%	1:9	3000
RS ウイルスワクチン	妊娠中	1% ⇒ 10%	70%	1:9	13000 ⇒ 1300
RS ウイルス抗体製剤	シナジス	3%	50%	1:9	9500
	ベイフォータス	1% ⇒ 10%	80%	1:9	18000 ⇒ 900

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

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性：
過去のインフルエンザワクチン接種歴を考慮した検討

小西絢子（大阪公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）
八木由奈（八木小児科）
武知哲久（武知小児科内科）
高崎好生（高崎小児科医院）
進藤静生（しんどう小児科）
山下祐二（やました小児科医院）
横山隆人（横山小児科医院）
清松由美（きよまつ小児科医院）
中田恵子（大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課）
廣井聡（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（大阪公立大学本部事務機構総合技術部総合技術課）
松浦知香（大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
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】

小児におけるインフルエンザワクチンの接種回数は、海外では過去のワクチン接種歴に基づいて決定する方針が採用されている。例えば米国では、9 歳未満の小児では、生涯で 2 回以上の接種歴がある場合、当該シーズンの接種は 1 回で良いとされている。一方、日本では 13 歳未満の小児では一律に 2 回接種が行われている。本研究では、これらの方針の違いを背景に、日本の小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、過去のインフルエンザワクチン接種歴を考慮して検討した。

本研究班では、2013/14 シーズンから大阪府内および福岡県内の小児科診療所において、「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調査」を実施してきた。本研究では、6 歳未満小児を対象とした調査シーズンのうち、生後から現在までのインフルエンザワクチン接種歴の情報を取得している 2015/16、2016/17、2017/18、2023/24 の 4 シーズンの情報を統合して分析した。研究デザインは多施設共同症例対照研究(test-negative design)である。対象は、4 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 1～5 歳の小児 3399 人(男児 1819 人、女児 1580 人、平均年齢 3.2 歳)とした。登録時に、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(1424 症例・1975 対照)。条件付きロジスティック回帰モデルにより、過去のインフルエンザワクチンの合計接種回数別に、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、過去にワクチン接種歴がない者では、調査シーズン 1 回接種で 39%(95%CI: -5～65%)、2 回接種で 58%(95%CI: 45～68%)であり、2 回接種で有意な発症予防効果を認めた。一方、過去にワクチンを 2 回以上接種している者では、調査シーズン 1 回接種で 53%(95%CI: 32～67%)、2 回接種で 57%(95%CI: 43～68%)であり、いずれも有意な発症予防効果を認めた。

本研究結果は、日本の 6 歳未満小児において、ワクチン接種による免疫学的なプライミングが不十分な者では、インフルエンザ発症予防のために 2 回接種が必要である可能性を示すとともに、十分なプライミングがある者では、1 回接種であっても、一定のインフルエンザ発症予防効果が得られる可能性を示唆した。

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、インフルエンザは特に小児において重症化や合併症のリスクが高く、ワクチン接種はその予防手段として重要である。

米国疾病予防管理センター(CDC)および米国予防接種諮問委員会(ACIP)は、生後 6 か月以上のすべての小児に対し毎年のインフルエンザワクチン接種を推奨しているが、9 歳未満の小児に対しては、生涯で 2 回以上のインフルエンザワクチン接種歴がある場合、当該シーズンの接種は 1 回でよいとする方針が推奨されている(図 1)(1)。英国など、その他の先進国においても、同様の接種方針が採用されている。

一方日本では、13 歳未満の小児では、添付文書上の接種回数は 2 回とされている。予防接種政策上も、過去のインフルエンザワクチン接種歴に基づく接種方針は採用されていない。海外とは接種方針の違いがあるにもかかわらず、日本の小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、過去の接種歴を考慮して評価したエビデンスは限られている。

本研究班では、これまで、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してきた(2-8)。本研究では、これらの調査で取得済みのデータを統合し、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、過去のインフルエンザワクチン接種歴を考慮して検討した。

B. 研究目的

本研究班では、2013/14 シーズンから「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調査」を継続して実施してきた(2-8)。本研究では 6 歳未満小児を対象とした調査シーズンのうち、生後から現在までのインフルエンザワクチン接種歴の情報を取得している 2015/16、2016/17、2017/18、2023/24 の 4 シーズンの情報を統合して分析した。

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 10 施設(大阪府 5 施設、福岡県 5 施設)である。

研究期間は、大阪府内あるいは福岡県内における 2015/16、2016/17、2017/18、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、2015/16、2016/17、2017/18 シーズンが計 9 週間、2023/24 シーズンが計 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℃以上の発熱 かつ [咳、咽頭痛、鼻汁 and/or 呼吸困難感])で参加施設を受診した小児
② 受診時の年齢が 6 歳未満
③ 38.0℃ 以上の発熱出現後、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。

- 2015/16、2016/17、2017/18 シーズンは調査シーズン 9 月 1 日の時点で月齢 6 ヵ月未満、2023/24 シーズンは調査シーズン 10 月 1 日の時点で月齢 6 ヵ月未満

- 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。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、系統的手順による登録を行った。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。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。登録時に母子健康手帳の持参がなかった場合は、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。

対象者からは、登録時に全例、トラップ付き吸引カテーテル(JMS 気管カテーテル、8 フレンチ)または検査用スワブで鼻汁検体を採取した。検体を大阪健康安全基盤研究所(旧:大阪府立公衆衛生研究所)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、4 シーズンのデータを統合した。0 歳児は前シーズンのワクチン接種の影響を考慮できないため除外し、1〜5 歳児を解析対象として抽出した。条件付きロジスティック回帰モデル(conditional logistic regression model)を用いて、「インフルエンザワクチンの過去の合計接種回数」別に、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(95%CI)を計算した。ワクチン有効率は、(1−OR)×100(%)として算出した。

モデルの層化変数は、「調査シーズン」、「登録月」「地域(大阪府/福岡県)」、「最高体温(38.0-38.9/≥39.0℃)」を指定した。調整変数は、「性」、「年齢(1-2 歳/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)」、「前シーズンの医師診断インフルエンザ歴」とした。ワクチンを接種してから免疫が誘導されるまでの期間を勘案し、該当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。

(倫理面への配慮)

調査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。研究計画については、大阪公立(旧:市立)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 2997、3911、2020-187)。

C. 研究結果

研究期間中の 6 歳未満児の登録総数は 3449 人であった。そのうち 1〜5 歳児は 3399 人(1424 症例・1975 対照、男児 1819 人、女児 1580 人、平均年齢 3.2 歳)であった。図 2 に、各シーズンの主流行株と対象者の PCR 結果の割合を示す。PCR 陽性者の型・亜型別の内訳は、いずれのシーズンも、そのシーズンの流行株の内訳とおおむね一致していた。

表 1 に症例と対照の特性比較を示す。症例では、対照と比べ 3〜5 歳の割合が高く、最高体温が 39℃以上の割合が高く、発症から受診まで 2 日以内の割合が高かった。また、同胞あり、通園あり、前シーズンの医師診断インフルエンザありの割合が、対照と比べて症例で有意に高かった。対照は症例と比べて、男児の割合が高く、過去 1 年間の医療機関の受診回数が多かった。

表 2 に過去のインフルエンザワクチン合計接種回数別にみた検査確定インフルエンザに対するワクチンの有効性を示す。過去にワクチンを一度も接種したことのない者におけるワクチン有効率は、調査シーズン 1 回接種で 39%(95%CI: −5〜65%)、2 回接種で

58%(95%CI: 45～68%)であり、2 回接種において有意にインフルエンザの発症を予防した。過去にワクチンを 2 回以上接種している者におけるワクチン有効率は、調査シーズン 1 回接種で 53%(95%CI: 32～67%)、2 回接種で 57%(95%CI: 43～68%)であり、いずれも有意なインフルエンザの発症予防効果を認めた。過去のワクチン接種回数が 1 回の者におけるワクチン有効率は、調査シーズン 1 回接種で 86%(95%CI: 12～98%)、2 回接種で 25%(95%CI: −387～88%)であり、調査シーズン 1 回接種のみ統計学的に有意であったが、過去のワクチン接種回数が 1 回の症例と対照は限られており、推計の精度は低かった。

D. 考察

1～5 歳小児におけるインフルエンザワクチンの有効率は、過去のワクチン接種歴によって異なる可能性が示唆された。過去にインフルエンザワクチン接種歴がない者では、調査シーズン 1 回接種で 39%、2 回接種で 58%であり、2 回接種のみ有意な発症予防効果を認めた。一方、過去にワクチンを 2 回以上接種している者では、調査シーズン 1 回接種 53%、2 回接種 57%であり、いずれも有意な発症予防効果を認めた。本研究結果は、ワクチン接種による免疫学的なプライミングが不十分な者では、インフルエンザ発症予防のために 2 回接種が必要である可能性を示すとともに、十分なプライミングがある者では、1 回接種でも、あるいは、何らかの理由で 1 回接種になってしまったとしても、一定のインフルエンザ発症予防効果が期待される可能性を示唆する。

本研究班では、以前にも同様の検討を行っており、当時は 2015/16、2016/17、2017/18 シーズンの 3 シーズンで評価した(9)。今回の検討では 2023/24 シーズンの情報を追加し、計 4 シーズンで解析を行ったところ、結果は概ね同じであり、頑健性が支持された。なお、以前の検討では、過去のワクチン接種歴を 0−1 回と 2 回の 2 群に分けたが、本研究では 0・1・2 回の 3 群に層別化することで、生涯で一度もワクチン接種を受けたことがない者におけるワクチン有効率の評価が可能となり、プライミングの影響をより詳細に検討できた。

海外の既報(10)における生後 6 か月～8 歳の検討では、過去にワクチン接種歴がない場合、1 回接種・2 回接種のいずれも有意に発症を予防するとともに、2 回接種の有効率が 1 回接種を上回る傾向が報告された。本研究でも、過去に一度もワクチン接種歴がない者では、2 回接種の有効率が 1 回接種の有効率を上回っていたが、1 回接種における予防効果は有意ではなかった。一方、同既報のより低年齢(生後 6 か月～2 歳)の解析では、過去にワクチン接種歴がない場合、1 回接種の有効率は 23%、2 回接種の有効率は 53%で、2 回接種のみにおいて有意な発症予防効果を認め、本研究の結果と同様であった。生後 6 か月～8 歳の結果が本研究と異なったのは、本研究では 1～5 歳を対象としておりその対象年齢の違いが影響した可能性に加え、国やシーズン、流行株の違いなども影響した可能性がある。

本研究の最大の長所は、source population から研究対象者を選定する過程で登録時に生じる選択バイアスを極力排除するために工夫した点である。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:月曜日・午前診療の開始時)から「連続して協力を依頼」「連続して登録」「登録者全員に病原診断」という作業を、流行期間中に継続して行った。すなわち、インフルエンザの「確定診断がつきやすい者」あるいは「確定診断した者」に偏った対象者登録や検査実施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「カルテ情報」だけを用いる場合は、医師の判断で「体温が高い者」や「ワクチン非接種者」に対して検査を行う傾向が無意識に生じる可能性があり、正しい結果が得られないことがある(11,12)。本研究ではさらに、調査シーズンや過去のインフルエンザワクチン接種歴を診療録や母子健康手帳の記録に基づいて情報収集したこと、検査確定インフルエンザを real-time RT-PCR で確認したことにより、曝露因子や結果指標の誤分類を最小限にしたことも大きな強みである。

一方、本研究では、自然感染を通じて獲得した免疫について考慮できていないことが限界点である。また、4 シーズンのうち 3 シーズンは新型コロナウイルス感染症が流行する前のシーズンであり、ポストコロナ時代の現在の状況に十分当てはめることができるかは不明である。

E. 結論

2015/16、2016/17、2017/18、2023/24 シーズンの日本の 1～5 歳におけるインフルエンザワクチンの有効率は、過去にワクチン接種歴がない者では、1 回接種で 39%、2 回接種で 58%であり、2 回接種におい

て有意な発症予防効果を認めた。一方、過去にワクチンを 2 回以上接種している者では、1 回接種 53%、2 回接種 57%で、いずれにおいても有意な発症予防効果を認めた。

参考文献

1. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Reed C, Dugan VG, Daskalakis DC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2025-26 Influenza Season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2025 Aug 28;74(32):500-7. doi:10.15585/mmwr.mm7432a2

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

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: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 4 年度繰越事業総括・分担研究報告書. 2024;pp 113-122.

8. 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,八木由奈,武知哲久,高崎好生,進藤静生,山下祐二,横山隆人,清松由美,中田恵子,廣井聡,伊藤一弥,近藤亨子,松浦知香,加瀬哲男,大藤さとこ,廣田良夫. 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング:2023/24 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・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究 令和 6 年度総括・分担研究報告書. 2025;pp 51-59.

9. 福島若葉, 森川佐依子, 藤岡雅司, 他. 小児におけるインフルエンザワクチンの完全接種と部分接種の有効性:2015/16～2017/18 シーズンのインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査より. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)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 4 年度繰越事業総括・分担研究報告書. 2024;pp 123-132.

10. Chung JR, Flannery B, Gaglani M, Smith ME, Reis EC, Hickey RW, et al. Patterns of Influenza Vaccination and Vaccine Effectiveness Among Young US Children Who Receive Outpatient Care for Acute Respiratory Tract Illness. JAMA Pediatr. 2020 Jul 1;174(7):705. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0372

11. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 2017 Aug;35(36):4796-800. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.003

12. Ozasa K, Fukushima W. Commentary: Test-Negative Design Reduces Confounding by Healthcare-Seeking Attitude in Case-Control Studies. Journal of Epidemiology. 2019 Aug 5;29(8):279-81. doi:10.2188/jea.JE20180177

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 月齢 6 か月～8 歳の小児に対するインフルエンザワクチンの接種回数を決める手順 米国予防接種諮問委員会(2025/26 シーズン)(1)

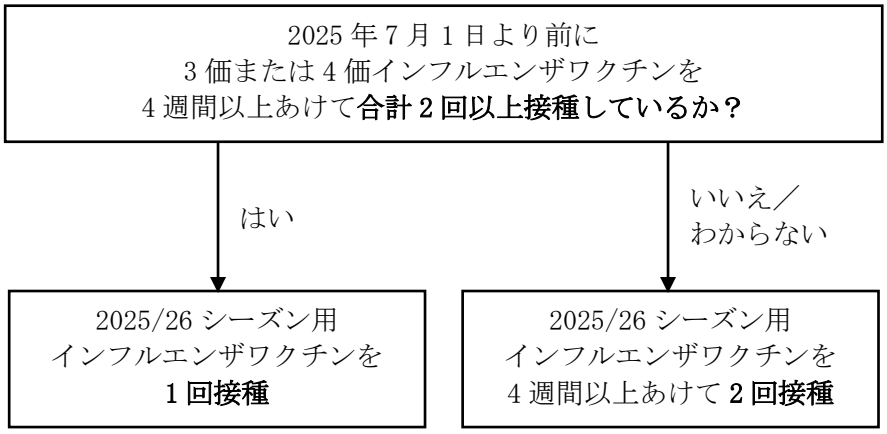


図 2 本研究の対象者における各シーズンの real-time RT-PCR 結果と、病原微生物検出情報による主流行株

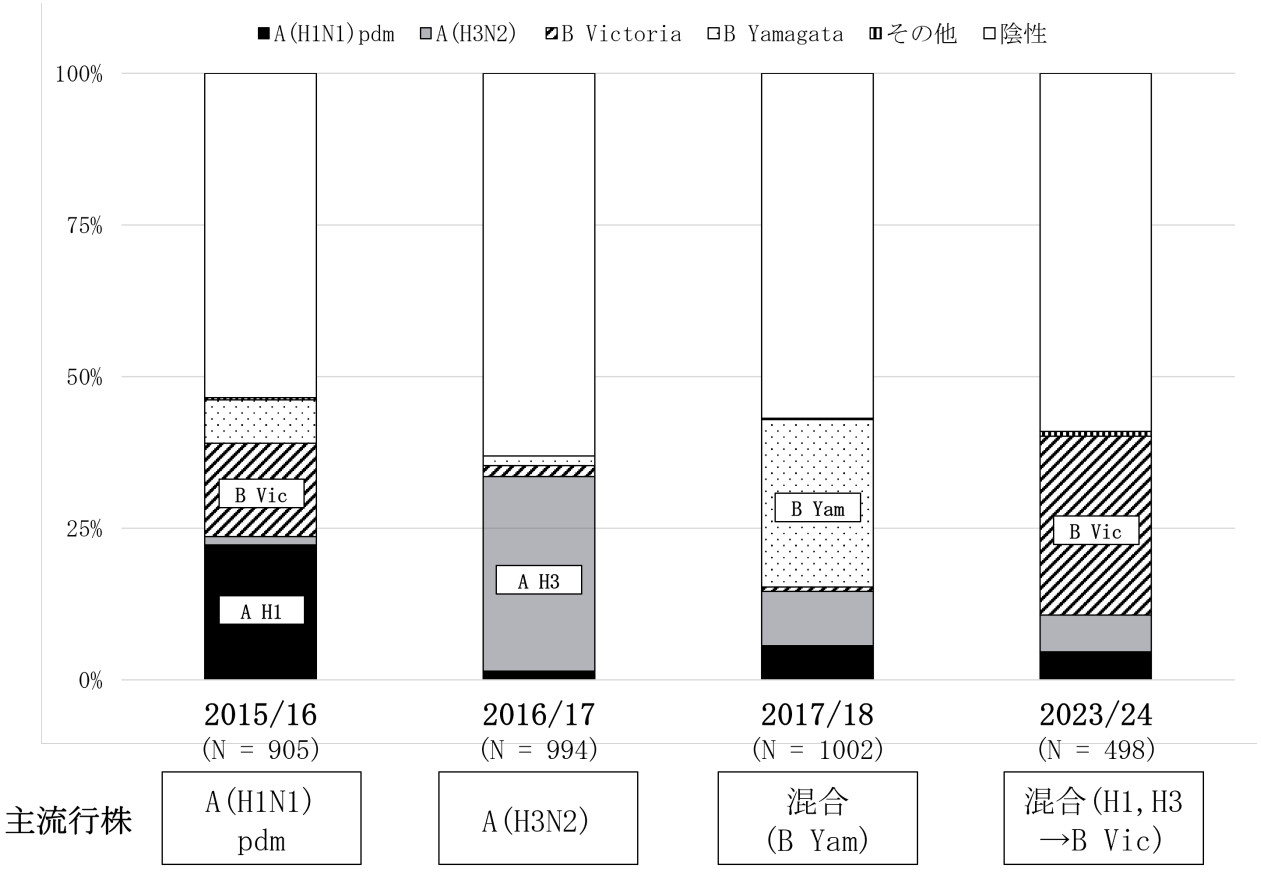


表 1. 特性比較

	n (%)		P 値
	症例(N=1424)	対照(N=1975)	
地域			
大阪	643 (45)	971 (49)	0.02
福岡	781 (55)	1004 (51)	
男児	731 (51)	1088 (55)	0.03
年齢			
1 歳	221 (16)	633 (32)	<0.01
2 歳	239 (17)	460 (23)	
3 歳	284 (20)	347 (18)	
4 歳	351 (25)	324 (16)	
5 歳	329 (23)	211 (11)	
最高体温 (℃)			
38.0-38.9℃	565 (40)	912 (46)	<0.01
≥39.0℃	859 (60)	1063 (54)	
発症～受診 (日)			
0-2 日	1334 (94)	1790 (91)	<0.01
≥3 日	90 (6)	185 (9)	
同胞 (あり)	1140 (80)	1373 (70)	<0.01
通園 (あり)	1202 (84)	1491 (75)	<0.01
基礎疾患による通院 (あり)	159 (11)	234 (12)	0.54
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	806 (57)	836 (42)	<0.01
5-9 回	387 (27)	613 (31)	
≥10 回	231 (16)	526 (27)	
前シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	245 (17)	273 (14)	<0.01

表 2. 過去の接種回数別にみた検査確定インフルエンザに対するワクチン有効性

過去接種回数	調査シーズン接種回数	n (%)		VE, % (95% CI)	
		症例	対照	Unadjusted	Adjusted
0 回 (N = 1962)	0 回	699 (86)	767 (67)	1	1
	1 回	23 (3)	48 (4)	52 (18, 72)	39 (-5, 65)
	2 回	90 (11)	335 (29)	70 (61, 77)	58 (45, 68)
1 回 (N = 114)	0 回	37 (71)	29 (47)	1	1
	1 回	9 (17)	20 (32)	62 (-30, 89)	86 (12, 98)
	2 回	6 (12)	13 (21)	52 (-77, 87)	25 (-387, 88)
2 回以上 (N = 1323)	0 回	220 (39)	152 (20)	1	1
	1 回	99 (18)	171 (22)	60 (44, 72)	53 (32, 67)
	2 回	241 (43)	440 (58)	64 (53, 73)	57 (43, 68)

VE:ワクチン有効率, CI:信頼区間

層化変数:調査シーズン、登録月、地域(大阪府/福岡県)、最高体温(38.0-38.9/≥39.0℃)

調整変数:性、年齢(1-2 歳/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)、前シーズンの医師診断インフルエンザ歴

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

A 市の高齢者インフルエンザ定期接種による入院リスク低減効果：周辺構造モデルを用いた周辺因果効果の推定

笠松亜由　（国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　感染症疫学センター）
八幡裕一郎　（国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　応用疫学研究センター）
神谷元　（三重大学　医学系研究科　公衆衛生・産業医学・実地疫学分野）
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】季節性インフルエンザワクチンは高齢者の入院・重症化負荷を軽減するために定期接種として実施されている。本研究では、2017/18～2023/24 シーズンにおける A 市高齢者の定期接種のインフルエンザ入院に対する周辺因果効果を推定した。【対象】A 市の国民健康保険および後期高齢者医療制度の加入者のうち 65 歳以上の高齢者を対象とし、加入期間が 1 年未満の者は除外した。【方法】請求情報と予防接種台帳を連結し、日次の接種状況を時間依存曝露として扱う周辺構造モデルを用いて、実装された接種プログラムの、仮想的非実装に対する周辺因果効果を推定した。逆確率重みはベースラインおよび時間依存の共変量から算出し、累積リスク比を推定した。推定の頑健性およびバイアスに関する評価は、陰性対照アウトカム（外傷入院）の検討等により行った。【結果】COVID-19 パンデミック前では累積リスク比は 1.12～1.16 であり、統計学的有意な入院リスク低減は認めなかった。パンデミック後の 2022/23 は 0.68（95%CI 0.41-0.94）、2023/24 は 0.85（0.74-0.97）と推定された。陰性対照アウトカムではパンデミック前にリスク比が 1 を上回り、パンデミック後に 1 を下回る傾向を認めたことから、バイアスの方向がシーズン間で異なる可能性が示唆された。なお、2022/23 では陰性対照アウトカムによる補正後も 0.71（0.46-0.93）と統計学的に有意であった。【考察】A 市高齢者では、2022/23 シーズンの定期接種プログラムが集団レベルで入院負荷を軽減している可能性が示唆された。一方で、多角的な検証によりバイアス構造の変容が示唆されたことから、今後の予防接種プログラム評価においては、構造変化を前提とした慎重なバイアス評価と解釈が不可欠である。

A. 研究目的

季節性インフルエンザワクチンは、高齢者の入院・重症化による負荷軽減を目的に、定期接種プログラムに含まれている。一方で、実臨床下のワクチン効果は流行株や医療受診行動、検査運用などに影響され、シーズンごとに異なり得る。近年、ワクチンプログラムの評価において Real World Data の活用が進んでいるが、観察研究におけるバイアスの制御が課題となる[1)2)]。本研究は、2017/18-2023/24 シーズンにおける、A 市の高齢者インフルエンザ定期接種がシーズン中のインフルエンザ入院リスクを集団レベルでどの程度低減しているかを推定する。さらに、観察研究に内在するバイアスが推定に与える影響を評価し、結果の解釈可能性を補強する。

B. 研究方法

［デザインと対象］

A 市の国民健康保険および後期高齢者医療制度の請求情報と予防接種台帳を用いたコホート研究である 。解析対象は、各シーズンの 10 月 1 日時点で 65 歳以上の高齢者（各シーズン約 11 万人）とし、同保険制度への加入期間が 1 年未満の者は除外した 。対象シーズンは COVID-19 パンデミック前の 3 シーズ

ン(2017/18〜2019/20)と、パンデミック後の 2 シーズン(2022/23〜2023/24)とした。

[集団平均因果効果の推定]

インフルエンザ入院(ICD-10: J10-J11)をアウトカムとし、日次のワクチン接種状況を時間依存曝露として扱う周辺構造モデルを構築した。解析単位は person-day とし、pooled logistic regression model を用いて、ベースライン共変量(年齢・性別・居住地区・チャールソン併存疾患指数(CCI)・施設入所・世帯人数・過去のインフルエンザ罹患/ワクチン接種歴)および時間依存性共変量(インフルエンザ検査歴、COVID-19 診断・ワクチン接種歴)から逆確率重みを算出した。さらに、重み付けされた pooled logistic regression model を用いて、仮想的にワクチン接種が行われなかった場合のリスクを比較し、集団レベルでの累積リスク比(RR)および相対リスク減少率(RRR)を算出することにより、周辺因果効果を推定した。

[推定値の妥当性評価]

- 陰性対照アウトカム(NCO): ワクチン効果が及ばない「外傷入院」に対する RR を算出し、バイアスの存在と方向性を確認した。
- 未測定交絡の定量化(E-value): 観察された効果を説明するために必要な未測定交絡因子等の最小の強さを定量化し、結果の頑健性を評価した。
- 背景因子別の層別解析: 年齢層、CCI、施設入所状況別に周辺因果効果を推定し、効果の異質性とバイアス構造の一貫性を検証した。
- 接種率の推移: フレイルレベルや施設入所状況による接種率の推移を確認し、Indication bias 等のメカニズムを検討した。

[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

1) インフルエンザ入院に対する周辺因果効果

パンデミック前の 3 シーズン(2017/18〜2019/20)におけるインフルエンザ入院の RR は 1.12〜1.16 であり、統計学的に有意なリスク低減効果は観察されなかった。対照的に、パンデミック後の 2 シーズンでは有意な効果が確認され、2022/23 シーズンの RR は 0.68 (95%CI: 0.41-0.94)、RRR は 32.2%、2023/24 シーズンは RR 0.85 (95%CI: 0.74-0.97)、RRR 14.5%と推定された。

2) 妥当性評価と多角的検証

- NCO による評価:パンデミック前は外傷入院に対して RR>1 を示し、高リスク者が接種される Indication bias が示唆された。対してパンデミック後は RR<1 となり、健康意識の高い層が接種する Healthy user bias への転換が示唆された。
- E-value による評価: E-value は、効果が顕著であった 2022/23 シーズンで 2.31(信頼区間下限を説明するためには 1.32)であった。
- 接種率の推移: パンデミック前は高フレイル層・施設入所者の接種率が高かったが、パンデミック後は、低フレイル層・非入所者での接種率が大幅に向上し、両者の差が縮小していた。
- 層別解析:パンデミック前は施設入所者(RR 1.62-2.57)等のハイリスク層で RR が高値を示したが、パンデミック後は全層で RR が低下し、特に入所者層でのリスク低下が著しかった。
- NCO に対する RR による補正: 2022/23 シーズンで補正後 RR 0.71(95%CI:0.46-0.93) となり、統計学的優惟なリスク低減効果が示唆された。

D. 考察

A 市高齢者では、2022/23 シーズンにおいて、実装された接種プログラムによるインフルエンザ入院に対する集団リスク減少が示唆された。本研究では、パンデミックを境とした Indication bias から Healthy user bias へのバイアス構造の変容が、ワクチン効果の推定値に影響したことが示唆された。NCO や接種率推移の結果から、パンデミック前のシーズンで効果が観察されなかった背景には、重症化リスクの高い高齢者が優先的に接種を受けていたことによる過小評価(Indication bias)が影響していたことが疑われた。 一方、パンデミック後のシーズンでは、低フレイル層・非入所者での接種率が大幅に向上し、Indication bias の影響が改善したと考えられた。パンデミック後のシーズンでは周辺因果効果として統計学的有意な入院リスク低減が示されたものの、E-value 等の評価からは未測定交絡による影響を否定できないと考えられた。しかしながら、2022/23 シーズンでは補正後も統計学的有意な入院リスク低減が示唆された。これらのことから、得られた予防効果の解釈には慎重さが求められるものの、近年の定期接種プログラムが集団レベルで一定の疾病負担軽減に寄与している可能性が考えられた。

E. 結論

周辺構造モデルによる解析の結果、2022/23 シーズンにおいて地域全体の入院リスク低減効果が示唆された。しかし、多角的な検証によりバイアス構造の変

容が示唆されたことから、今後の予防接種プログラム評価においては、構造変化を前提とした慎重なバイアス評価と解釈が不可欠である。

参考文献

1) Lash T, et al. Modern Epidemiology. 4th ed. Wolters Kluwer Health
2) Hak E, et al. J Epidemiol Community Health. 2002;56(12):951-955.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ayu Kasamatsu, Hajime Kamiya, Motoi Suzuki, Wakaba Fukushima. From Real-world Evidence to Action: Guiding Influenza Immunisation in Tropical and Subtropical Asia. Clinical Microbiology and Infection (in press; accepted on 10 January 2026)

2. 学会発表

1) 笠松亜由、八幡裕一郎、米岡大輔、福島若葉、田中佳織、神谷元：行政データを用いた target trial emulation による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、第 99 回本感染症学会総会・学術講演会.横浜、2025.5.9

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

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

成人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　（群馬県衛生環境研究所）
神谷元　、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・実地疫学）
笠松亜由　（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 感染症疫学センター）
八幡 裕一郎　（国立保健医療科学院 生活環境研究部）
川村英樹　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）
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】群馬県では、2024 年から全市町村で帯状疱疹ワクチンの接種費用が助成されていた。また、2025 年4月から帯状疱疹ワクチンが定期接種化された。このことにより帯状疱疹ワクチンの接種率は増加していると考えられるが、帯状疱疹の発生状況が不明であり、ワクチンの有効性を十分に評価できていない状況である。そこで、群馬県 A 地区において、帯状疱疹ワクチンの有効性の評価を行うこととした。【対象及び方法】群馬県 A 地区医師会に所属する皮膚科、内科、眼科を含む 12 医療機関の協力のもと、50 歳以上の帯状疱疹患者について情報を収集した。【結果】2024 年 10 月 1 日から 2026 年 1 月 26 日までに、帯状疱疹患者 277 人の情報が得られた。ワクチン接種歴の有無が判明した患者のうち 96%はワクチン未接種であった。年齢の中央値は 74 歳で、情報が得られた患者のうち 30%に何らかの基礎疾患があった。【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が、同地区で今後も引き続きデータ収集を行い、発生動向に基づいてワクチン有効性の評価を検討していく。

A. 研究目的

帯状疱疹は、水痘ウイルスが神経節に潜伏感染し、加齢などによる免疫機能の低下を契機として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割程度で帯状疱疹後神経痛が発生すると報告されている[1)]。現在、日本では生ワクチンと組換えワクチンの 2 種類が認可されている。

2024 年 4 月 1 日時点で、群馬県内の全市町村において、帯状疱疹ワクチンの接種費用助成が実施されていた。また、2025 年 4 月 1 日からは、全自治体で帯状疱疹ワクチンの定期接種が開始された。しかし、宮崎県、香川県など一部地域を除き、帯状疱疹に関するワクチン導入前からのサーベイランスは行われておらず、[1) 2)] 群馬県における帯状疱疹ワクチンの累積接種率は定期接種化に伴い今後増加すると予想されるが、現状では評価は難しい状況にある。そこで、本研究では、ワクチン接種率上昇による帯状疱疹発生への影響を評価し、ワクチン有効性を検討する際の基礎資料とすることを目的として、調査を行った。

B. 研究方法

A 医師会員のうち、過去1年以内に帯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 1 か所、内科 9 か所、眼科 1 か所となっている。2024 年 10 月 1 日以降に協力医療機関を受診し、帯状疱疹と臨床診断された 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（チャールソン併存疾患指数の項目に準拠[3)]）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

2024 年 10 月 1 日から 2026 年 1 月 26 日までに、10 医療機関（皮膚科 1 か所、内科 8 か所、眼科 1 か所）から 277 人の帯状疱疹患者の報告があった(図)。発症月別では 2025 年 3 月及び 7 月に最も多く報告があった。

ワクチン接種歴の情報が得られた患者のうち、接種歴無しが 96%（234/245）を占めた。患者年齢の中央値は 74 歳（範囲　50-98 歳）で、70 歳以上が 63%（174/277）であった。基礎疾患に関する情報が得られた患者のうち、30%(74/245)は 1 つ以上の疾患を有していた。基礎疾患を有する者では、合併症の無い糖尿病が 26%（19/74）と最も多く、次いで限局性固形がんが 20%（15/74）であった。

D. 考察

本研究において、277 名の帯状疱疹患者の報告があり、患者の約6割が 70 代以上で、発症リスクが特に高い世代であると推測されるが、調査期間中に診断された患者のほとんどがワクチン未接種であった。

今データ収集を進めることで、今後、累積接種率の上昇に伴い、患者数が減少し、疫学的な傾向が変化することが予測される。引き続きデータ収集を進めることによって、帯状疱疹ワクチンの患者発生に及ぼす影響について、より明確な知見が得られると期待される。

帯状疱疹は、発症時は主として皮膚科を受診する者が多い一方で、ワクチン接種は主にかかりつけの内科で行われている。A 地区で症例対照研究を行う場合、各医療機関における情報のみでは、適切な対照群の設定や接種歴の把握に制約が生じると考えられた。このため、今後、A地区内のワクチン接種率と、本研究の結果を組み合わせて解析することにより、Screening method [4]を用いてワクチン有効性を定量的に評価する予定である。

本研究では2点の制限がある。1点目は、協力医療機関が限定されたため、A 地区全体の発生動向を反映できていない。2点目は、軽症例については受診に至らず、探知できていない可能性がある。

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、帯状疱疹ワクチンの接種率上昇に伴う発生動向の変化と、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) Charlson M. E, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-383.
4) Farrington C.P. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. J Dermatol. 2016;44(4):414-422. Int J Epidemiol. 1993 Aug;22(4):742-6. doi: 10.1093/ije/22.4.742.

F. 健康危険情報

なし

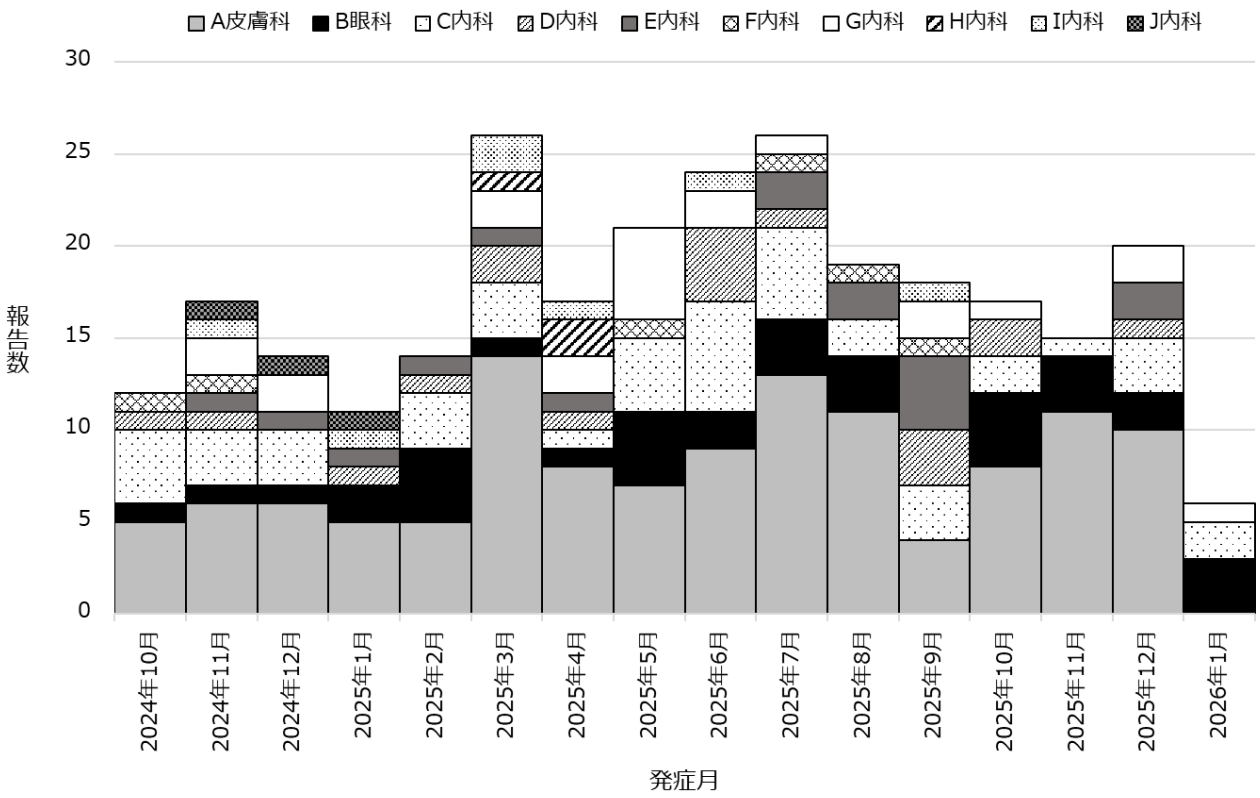
G. 研究発表

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　A 地区における帯状疱疹患者報告数の推移（2024 年 10 月 1 日-2026 年 1 月 26 日報告分 n=277）



【厚生労働省意向による特定研究】

3. 新規ワクチン分科会

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

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

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 感染学講座感染症学分野）
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。現在、成人における肺炎球菌感染症予防においては、先進国を中心に 20 価肺炎球菌結合型ワクチン(20-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV20)を主軸とした結合型ワクチンが広く用いられている。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（慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺炎）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。調査票により患者背景、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 カ月後の抗体陽転、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。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】2025 年 1 月より症例登録を開始し、2025 年 12 月に目標症例数 110 例に到達した。統計解析を実施した 96 例について患者特性と副反応を評価した。年齢平均値は 76.2 歳、基礎疾患の割合は慢性閉塞性肺疾患 42%、喘息 22%、間質性肺炎 36％であった。PPSV23 の接種歴は、1-5 年以内が 15%、6 年以上前が 40%、接種歴なしが 46%であった。全身性ステロイド投与中を 19%に認め、免疫抑制剤内服中を 9%に認めた。接種後 48 時間以内の局所反応として頻度が高かったのは疼痛 43%であり、他の局所反応は、腫脹 9%、発赤 8%、硬結 6%、熱感 6%、掻痒感 5%であった。接種後 48 時間以内の全身反応は、筋肉痛 13%、倦怠感 9%、発熱 5%であった。接種後 48 時間～7 日間の局所反応は疼痛 7%、発赤 6%、腫脹 6%であり、全身反応は倦怠感 6%、筋肉痛 5%、発疹 5%であった。ワクチンに起因する重篤な副反応は認めなかった。【考察】本研究は目標症例 110 例に到達した。統計解析を実施した 96 例において、副反応発現割合は、先行研究と同等であり、大部分が軽度かつ一過性であった。今後、札幌医科大学附属病院にて抗体価を測定する予定である。

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 [1]。現在、成人における肺炎球菌感染症予防においては、先進国を中心に 20 価肺炎球菌結合型ワクチン(20-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV20)を主軸とした結合型ワクチンが広く用いられている。

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[2]。

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):札幌医科大学医学部 感染学講座感染症学分野 内科学講座呼吸器・アレルギー内科学分野

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) 過去に肺炎球菌結合型ワクチン(13 価肺炎球菌結合型ワクチン[13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13], 15 価肺炎球菌結合型ワクチン [15-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV15], または 21 価肺炎球菌結合型ワクチン[21-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV21]を接種したことがある者

5) 過去に 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; 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

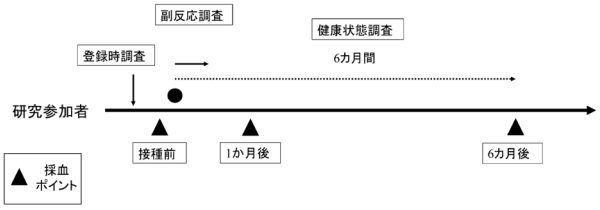
13) その他、研究責任者又は研究分担者が研究対象者として不適当と判断した者

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、PCV21, PCV15 の 4 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 研究のシェーマ

●: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ヵ月後に実施する。全ての血清検体は、測定までの期間−20℃で保管する。抗体価の測定は、札幌医科大学医学部感染学講座感染症学分野　内科学講座呼吸器・アレルギー内科学分野にて行う。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カ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. 評価項目

[主要評価項目]

1 か月後の幾何平均抗体価(μg/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)

6 か月後の幾何平均抗体価

6 か月後の抗体陽転(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　110 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)

C. 研究結果

2025 年 1 月より症例登録を開始し、2025 年 12 月に目標症例数 110 例に到達した。疾患内訳は、COPD 43 例、喘息 25 例、間質性肺炎 42 例であった。統計解析を実施した 96 例について特性と副反応を報告する。

表 1 に患者特性を示す。年齢平均値は 76.2 歳、基礎疾患の割合は COPD 42%、喘息 22%、間質性肺炎 36%であった。過去に喫煙が 71%、現在喫煙が 4%であった。PPSV23 の接種歴は、1−5 年以内が 15%、6 年以上前が 40%、接種歴なしが 46%であった。全身性ステロイド投与中を 19%に認め、免疫抑制剤内服中を 9%に認めた。基礎疾患は、高血圧 64%、脂質異常症 43%、糖尿病 42%、心疾患 31%、消化器疾患 18%であった。

副反応を表 2 に示す。接種後 48 時間以内の局所反応として頻度が高かったのは疼痛 43%であり、他の局所反応は、腫脹 9%、発赤 8%、硬結 6%、熱感

6%、掻痒感 5%であった。接種後 48 時間以内の全身反応は、筋肉痛 13%、倦怠感 9%、悪寒 6%、発熱 5%であった。接種後 48 時間～7 日間の局所反応は疼痛 7%、発赤 6%、腫脹 6%であり、全身反応は倦怠感 6%、筋肉痛 5%、発疹 5%であった。ワクチンに起因する重篤な副反応は認めなかった。

D. 考察

本研究は目標症例 110 例に到達した。統計解析を実施した 96 例において、副反応発現割合は、先行研究と同等であり[3,4]、多くが軽度かつ一過性であった。重篤な副反応は発生していない。

札幌医科大学附属病院にて 2 回に分けて抗体価を測定する予定である(1 回目 2026 年 2 月、2 回目 2026 年 8 月)。

E. 結論

本研究は目標症例 110 例に到達した。統計解析を行った 96 例において、副反応の発現割合は先行研究と同等であり、大部分が軽度かつ一過性であった。今後免疫原性に関する解析を予定している。

参考文献

1) Nakashima K, Fukushima W. Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era. Hum Vaccin Immunother. 2024;20(1):2328963.
2) 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.
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) Haranaka M, Young Song J, Huang KC, et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. Vaccine. 2024 Feb 15;42(5):1071-1077.

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 患者特性

特性	n = 96
年齢, 歳（平均±SD）	76.2 ± 5.0
女性	26 (27%)
BMI, kg/m² （平均±SD）	24.0 ± 3.5
基礎疾患	
COPD	40 (42%)
喘息	21 (22%)
間質性肺炎	35 (36%)
喫煙歴	
なし	24 (25%)
過去に喫煙	68 (71%)
現在喫煙	4 (4%)
飲酒歴	
なし	38 (40%)
過去に飲酒	29 (30%)
現在飲酒	29 (30%)
PPSV23 接種歴	
1-5 年以内	14 (15%)
6 年以上前	38 (40%)
なし	44 (46%)
内服歴	
全身性ステロイド	18 (19%)
免疫抑制剤	9 (9%)
ADL 自立	95 (99%)
基礎疾患	
高血圧	61 (64%)
糖尿病	40 (42%)
脂質異常症	41 (43%)
脳血管疾患	9 (9%)
心疾患	30 (31%)
消化器疾患	17 (18%)
肝胆膵疾患	5 (5%)
腎疾患	9 (9%)
神経筋疾患	4 (4%)
骨関節疾患	6 (6%)
自己免疫疾患	9 (9%)

SD, standard diviation; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PPSV23, 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; ADL, activities of daily living

表 2 副反応

		接種後 48 時間以内		接種後 48 時間～7 日間	
		評価例数	発現数 n (%)	評価例数	発現数 n (%)
局所反応	発赤	87	7 (8%)	87	5 (6%)
	腫脹	87	8 (9%)	87	5 (6%)
	疼痛	87	37 (43%)	87	6 (7%)
	硬結	86	5 (6%)	87	2 (2%)
	掻痒感	87	4 (5%)	87	2 (2%)
	熱感	86	5 (6%)	87	2 (2%)
全身反応	発熱	84	4 (5%)	78	2 (2%)
	倦怠感	87	8 (9%)	87	5 (6%)
	筋肉痛	87	11 (13%)	87	4 (5%)
	関節痛	86	0 (0%)	87	1 (1%)
	頭痛	87	2 (2%)	87	2 (2%)
	悪寒	87	5 (6%)	87	2 (2%)
	嘔気	87	1 (1%)	87	3 (3%)
	発疹	87	2 (2%)	87	4 (5%)

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

65歳以上成人に対する高用量インフルエンザ HA ワクチン接種の費用効果分析

近藤　正英、星　淑玲、大久保　麗子　（筑波大学医学医療系　保健医療政策学・医療経済学）
庄野　あい子　（昭和薬科大学　公衆衛生学）

【研究要旨】

【背景と目的】

高齢者は、免疫機能の低下や基礎疾患の存在などにより、インフルエンザ感染に対して特に脆弱である。標準用量インフルエンザワクチン（SD: Standard dose）に対する免疫応答は、健康な若年成人と比較して十分とは言えない。免疫応答を高めるためには、抗原量を多く含む高用量ワクチン（HD: High dose；抗原量は SD の 4 倍）が必要とされている。HD ワクチンは 2009 年に米国で承認され、現在では 30 か国以上で承認・使用されている。2024 年 12 月には、「エフルエルダ®筋注」（60 歳以上、1 回、0.7 mL）が本邦で薬事承認された。本研究の目的は、現行の 65 歳以上成人を対象としたインフルエンザワクチン接種プログラムにおいて、使用ワクチンを HD ワクチンに変更した場合の経済性を評価し、政策的意思決定に資する知見を提供することである。

【方法】

費用効果分析の手法を用い、HD 接種ストラテジーと現状（SD 接種ストラテジー）との増分費用効果比（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算出し、HD 接種ストラテジーの効率性を検討した。モデルに用いた遷移確率などの疫学データ、罹患時の治療費、健康状態を示す効用値は国内文献から取得し、HD 対 SD のワクチン相対効果（rVE）は海外文献から引用した。SD ワクチン価格は 1,500 円と仮定し、HD ワクチン価格は SD の 4 倍と仮定した。費用はすべて 1 年以内に発生するため、割引は適用しなかった。一方、初年度以降に発生する健康便益（生存者における平均余命）については、年率 3%の割引率を適用した。

【結果】

SD 接種ストラテジーと比較した場合、65 歳以上、70 歳以上、75 歳以上の成人を対象とする HD 接種ストラテジーの推定 ICER は、QALY 当たりそれぞれ 7,352,458 円、6,349,908 円、5,047,731 円であった。75 歳以上を対象とした HD ワクチン接種の ICER は、費用対効果の基準値である 5,000,000 円/QALY（WTP: willingness-to-pay）をわずかに上回った。一方、75 歳未満の年齢層に対する HD ワクチン接種の ICER は、WTP を約 140 万円～240 万円上回っていた。一元感度分析（65 歳以上を対象）では、rVE が ICER に最も大きな影響を与えるパラメータであることが示された。rVE の下限値（9.7%）および上限値（36.5%）を用いた場合の ICER は、それぞれ 19,495,659 円/QALY および 4,531,569 円/QALY であった。ワクチン価格に関する閾値分析では、HD ワクチン価格が SD の 3.15 倍以下であれば、ICER は 5,000,000 円/QALY を下回ることが示された。

【考察】

本研究で用いた疫学データには一定の不確実性が伴うため、今後、新たなエビデンスが蓄積された場合には、前提条件を更新した上で経済評価を再実施することが望まれる。

A. 研究目的

季節性インフルエンザは、インフルエンザウイルスによって引き起こされる急性呼吸器感染症である。インフルエンザウイルスはA、B、C、Dの4つの型があり、現在、季節性インフルエンザをおこすウイルスは、A型とB型である[1]。インフルエンザは咳やくしゃみによって人から人へ感染し、世界中のあらゆる地域で広く認められている。多くの感染者では、発熱やその他の症状が1週間以内に自然軽快し、医療介入を必要としないが、高リスク群では重篤化や死亡に至る可能性がある[1]。加齢に伴う免疫機能の低下により、高齢者では季節性インフルエンザ関連の入院率および死亡率が著しく高いことが報告されている[1-3]。先進国においては、インフルエンザ関連死亡の大半が65歳以上の高齢者に発生している[1]。

ワクチン接種は、インフルエンザによる疾病負荷を軽減する最も有効な手段である。接種方針は国によって異なるものの、一般的には妊婦、小児、65歳以上の高齢者、慢性疾患を有する者、ならびに医療従事者に対して、毎年のインフルエンザワクチン接種が推奨されている[4]。60年以上にわたり使用されてきたインフルエンザワクチンの安全性および有効性は確立されている一方で、加齢に伴う免疫機能低下により、ワクチン効果が低下することが指摘されている[5]。この課題に対応するため、60歳以上の高齢者を対象として、高用量不活化インフルエンザワクチン(HD-IIV)、アジュバント添加不活化インフルエンザワクチン、組換えインフルエンザワクチンなどの強化ワクチンが開発されてきた[6]。これらのワクチンは、標準用量不活化インフルエンザワクチン(SD-IIV)と比較して、相対的ワクチン有効性(rVE)が高いことが示されている[6]。現在では、約30か国以上において、高齢者に対し三価または四価のHD-IIV(すなわちHD-IIV3またはHD-IIV4、筋肉内投与)が推奨されている[7]。

日本では、2001年に予防接種法が改正され、インフルエンザワクチンが定期接種に追加された。定期接種の対象は、65歳以上の高齢者および60〜64歳で心臓、腎臓、呼吸器の機能障害または免疫機能障害を有する者であり、皮下投与(SC)が行われている。現在、国内で製造された標準用量不活化インフルエンザワクチンとして、三価ワクチン(SD-IIV3、2014年まで)および四価ワクチン(SD-IIV4、2015 年以降)が、予防接種プログラムで使用されている唯一のワクチンである。しかしながら、現行の予防接種プログラム下においても、2018-2019年シーズンにインフルエンザで入院した患者の63%は60歳以上の成人であった[8]。このことから、インフルエンザによる社会的・医療経済的負担は依然として大きいと考えられる。

こうした状況を背景に、2024年12月27日、高用量四価不活化インフルエンザワクチン(HD-IIV4)が我が国で薬事承認された。本研究の目的は、現行の高齢者インフルエンザ予防接種プログラムにおいて、標準用量ワクチン(SD)を高用量ワクチン(HD)に置き換えた場合の費用対効果を評価し、今後の政策的意思決定に資する知見を提供することである

B. 研究方法

本研究では、費用効果分析の手法を用い、高用量インフルエンザワクチン(HD)による予防接種ストラテジーと、現状(標準用量インフルエンザワクチン(SD)による予防接種ストラテジー)との増分費用効果比(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算出し、HD予防接種ストラテジーの効率性を評価した。分析は、国、地方自治体、被接種者、患者、第三者支払者を含む支払者の立場から実施した。

研究は、①文献レビュー、②接種ストラテジーの設定、③モデル構築、④データ収集および推計、⑤増分費用効果比の算出、⑥感度分析、の順に実施した。本研究は、公表された学術論文および公的統計資料を用いた二次データ解析であり、特定の個人を対象とした研究ではないため、倫理規定上、特別な倫理審査は不要であると判断した。

1)文献レビューは、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、およびThe NHS Economic Evaluation Databaseを用いて実施した。

2)接種ストラテジーの設定

検討対象とした接種ストラテジーは、標準用量(SD)ワクチンおよび高用量(HD)ワクチンの2種類とした。

3)モデルの構築

分析には判断樹モデルを用いた(図1)

4)データ収集および推計

モデルに使用した外来受診、入院治療(軽度・中等度・重度)、および入院後死亡の確率は、野田ら[9]の報告に基づいた。同研究では、全国総合医療データベースである「受診情報・特定健診情報データベース」(2017年9月〜2020年8月)を用いて、これらの確率が推定されている。本研究では、これらの確率を現行のSDワクチン接種プログラム下における値と仮定した。HDワクチン接種群における各イベントの発

生確率は、SD 接種群の確率に(1−相対的ワクチン有効性[rVE])を乗じて算出した。罹患後の治療費および健康状態を示す効用値は国内文献から取得し、HD と SD の相対的ワクチン有効性(rVE)は海外文献から引用した。ワクチン接種費用は、ワクチン価格に接種施術料(3,930 円)を加えた額とした。SD ワクチン価格は 1,500 円と仮定した。HD ワクチン価格は、CDC 価格表(2025-26 シーズン)[10]に記載された Fluzone®(14.34 米ドル)および Fluzone®高用量(59.4 米ドル)の価格を基に、SD ワクチン価格の 4 倍と仮定した。モデルに使用したすべての変数およびその設定値は表 1 に示した。費用はすべて 1 年以内に発生するため、割引は適用しなかった。一方、初年度以降に発生する健康上の便益(生存者における平均余命)については、年率 3%の割引率を適用した。

5)ICER の算出

ICER は以下の式により算出した。

ICER ＝(HD 接種ストラテジーの総費用 − SD 接種ストラテジーの総費用)÷(HD 接種ストラテジーの QALY − SD 接種ストラテジーの QALY)

6)感度分析

モデルの安定性および各パラメータが分析結果に与える影響を評価するため、一元感度分析を実施した。さらに、確率的感度分析(probabilistic sensitivity analysis:PSA)も行った。感度分析に用いたパラメータの範囲は、費用データについてはベース・ケース値の±50%、その他のパラメータ(遷移確率、効用値、有効性)についてはベース・ケース値の±20%と設定した。

C. 研究結果

ベース・ケース分析の結果を表 2 に示す。65 歳以上の成人を対象とした場合、現行の SD ワクチン接種ストラテジーと比較した HD ワクチン接種ストラテジーの増分効果は、1 人当たり 0.00032 QALY であった。インフルエンザ関連疾患に伴う治療費の減少が認められたものの、その削減額は接種コストの増加を相殺するには至らず、費用節約(cost-saving)にはならなかった。増分費用は 1 人当たり 2,322 円であった。これらの増分費用および増分効果から算出された ICER は 7,352,458 円/QALY であり、支払い意思額(willingness-to-pay:WTP)である 5,000,000 円/QALY を上回った。70 歳以上および 75 歳以上の成人を対象とした場合の ICER は、それぞれ 6,349,908 円/QALY および 5,047,731 円/QALY であった。対象年齢が高くなるにつれて ICER が低下する傾向が示された。一元感度分析の結果を図 2 に示す。ICER に最も大きな影響を与えたパラメータは rVE とワクチン価格であった。その他のパラメータは ICER に対して大きな影響を与えなかった。rVE の下限値(9.7%)を用いた場合、ICER はベース・ケースから 1,000 万円以上増加し、上限値(36.5%)を用いた場合には、ICER は約 300 万円減少した。HD ワクチンの価格が SD ワクチンの 3.15 倍まで低下した場合、ICER は支払い意思額(WTP)5,000,000 円/QALY を下回ることが示された。PSA(10,000 回のモンテカルロ・シミュレーション)に基づく費用効果受容曲線によれば、ICER が 5,000,000 円から 10,000,000 円/QALY 未満となる確率は、WTP の上昇に伴い 20.9%から 97.3%へと増加した(図 3)。

D. 考察

本研究では、2024 年 12 月に我が国で承認された高用量インフルエンザワクチン(HD)を、現行の標準用量インフルエンザワクチン(SD)に置き換えた場合の費用対効果を検討した。費用効果分析の手法を用いて、HD 接種ストラテジーの ICER を算出し、1 QALY 獲得当たり 5,000,000 円の WTP を基準として、その効率性を評価した。その結果、ICER は 65 歳以上、70 歳以上、75 歳以上を対象とした場合に、それぞれ 7,352,458 円/QALY、6,349,908 円/QALY、5,047,731 円/QALY であった。65 歳以上および 70 歳以上を対象とした場合には、ICER は WTP を上回り、費用対効果に優れるとは言えなかった。一方、75 歳以上を対象とした場合の ICER は WTP をわずかに上回り、費用対効果に優れる可能性が示された。一元感度分析では、rVE およびワクチン接種費用が ICER に最も大きな影響を与えるパラメータであり、その他の変数の影響は限定的であることが示された。本研究で推定された ICER は、Courville らの先行研究において報告された ICER(65 歳以上、4,800,000 円/QALY)[11]と比較して約 1.5 倍であった。両研究において、疾患定義および rVE は同一であり、HD と SD のワクチン価格比については、本研究(4.0 倍)の方が先行研究(4.4 倍)より低く設定されていた。にもかかわらず、本研究でより高い ICER が示された背景には、QALY 損失の推定方法の違いにより先行研究の方が QALY 損失を大きく評価している点、ならびに罹患時の治療費が先行研究でより高く設定されている点が影響していると考えられる。本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究で用いた疾病負荷データは野田ら[9]の研究に基づいており、当該研究で指摘された限界が本研究にも当てはまる。具体的には、全死亡および全入院には季節性インフルエンザ以外の原因による死亡・入院が含まれている可能性があること、ならびにレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB: national database)には真の診

断名ではない「検査病名」や「レセプト病名」が完全には排除できない点である。また、入院および死亡は季節性インフルエンザと診断されてから 28 日以内の症例として定義されているが、インフルエンザ以外の原因による入院や死亡が含まれる可能性も否定できない。第二に、日本では現在、インフルエンザワクチンは皮下投与が行われている一方で、本研究で引用した rVE は、筋肉内投与による HD ワクチンと SD ワクチンを比較して算出されたものである。皮下投与は筋肉内投与と比較して免疫原性が低い可能性があることが報告されている[12]。そのため、HD ワクチン（筋肉内投与）と SD ワクチン（皮下投与）を比較した場合、実際の相対的ワクチン有効性は本研究で用いた 24.2%を上回る可能性があり、その場合には ICER がさらに低下する可能性がある。第三に、本研究では医療機関を受診しないインフルエンザ症例、すなわち自己治療により対応された症例は考慮されていない。この点は、インフルエンザによる真の疾病負荷を過小評価している可能性がある。

E. 結論

本研究では、WTP を 5,000,000 円/QALY とし、高用量インフルエンザワクチン（HD）の価格を現行の標準用量ワクチン（SD）の 4 倍と仮定した場合、季節性インフルエンザ予防接種において SD ワクチンを HD ワクチンに置き換えることの費用効果分析を行った。その結果、65 歳以上の高齢者を対象とした場合には費用対効果に優れるとは言えなかった一方で、75 歳以上を対象とした場合には、概ね費用対効果に優れる可能性が示された。一方、本研究で用いた疫学データには一定の不確実性が伴うため、今後、新たなエビデンスが蓄積された場合には、前提条件を更新した上で経済評価を再実施することが望まれる。

参考文献

1) World Health Organization. Influenza (seasonal). 28 February 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal。
2) Taniguchi K, Ikeda S, Hagiwara Y, Tsuzuki D, Klai M, Sakai Y, et al. Epidemiology and burden of illness of seasonal influenza among the elderly in Japan: A systematic literature review and vaccine effectiveness meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2021;15(2):293-314.
3) Arashiro T, Tajima Y, Ban Y, Loiacono MM, Ideguchi M, de Courville C. The Burden of Seasonal Influenza and Its Potential Complications Among Older Japanese Adults: A Real-World Database Study. Influenza Other Respir Viruses. 2024;18(11):e70032.
4) Goldin S, Brooks D, Jorgensen P, Wijesinghe P, Cho H, Attia R, et al. Seasonal influenza vaccination: A global review of national policies in 194 WHO member states in 2022. Vaccine. 2024;42(26):126274.
5) Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. Immun Ageing. 2019;16:25.
6) Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. Semin Immunol. 2018;40:83-94。
7) Sanofi K.K. High-dose influenza vaccine for older adults. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001563875.pdf
8) 22. Zheng Y, Barratt J. Changing the conversation on adult influenza vaccination: campaign overview: Japan. International Federation on Ageing; 2020. https://www.vaccines4life.com/wp-content/uploads/2020/09/Japan-Report-Design-Final.pdf
9) Noda T, Okumura Y, Kan-O K, Taniguchi T, Suzuki S, Imamura T. Age-specific Mortality Associated with COVID-19 and Seasonal Influenza in Japan: Using Multiple Population-based Databases. Ann Clin Epidemiol. 2022;4(4):129-132.
10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current CDC Vaccine Price List. https://www.cdc.gov/vaccines-for-children/php/awardees/current-cdc-vaccine-price-list.html.
11) de Courville C, Tadera C, Arashiro T, Bianic F, Costa M, Joshi M, et al. Cost-effectiveness and public health impact of using high dose influenza vaccine in the Japanese older adults. J Med Econ. 2025;28(1):544-555.
12) Kaneda Y, Kaneda U, Ozaki A, Tanimoto T. Intramuscular vs. Subcutaneous: Rethinking

Influenza Vaccination Strategy in Japan. JMA J. 2024;7(1):111-113.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shono A, Hoshi SL, Kondo M. Subsidy Programs for Herpes Zoster Vaccination in Japanese Municipalities. Biol Pharm Bull. 2025;48(8):1185-1190.

2) Shono A, Hoshi SL, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adults: A narrative review. Hum Vaccin Immunother. 2025 Dec;21(1):2525619.

3) Hoshi Sl, Seposo X, Kondo M. Economic impact of respirtory syncytial virus prefusion F protein-based vaccination and nirsevimab prophylaxis on respiratory-syncytial-virus-associated disease among Japanese infants. Value in Health. (In press)

4) Hoshi SL, Seposo X, Kondo M. Cost-effectiveness of routine influenza vaccination programme for individual aged 65 and over in Japan: substituting standard-dose inactivated vaccine with high-dose inactivated vaccine. IJID Regions (In press)

5) Hoshi SL, Okubo R, Seposo X, Kondo M. Cost-effectiveness of extending human papillomavirus (HPV) vaccination programmes to boys in Japan. Vaccine: X (in press)

2. 学会発表

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 各種変数

Variables		Value
Vaccine uptake		
Probabilities of an individual to receive outpatient or hospitalisation (/100000)		57.8%
Outpatient		3761, 3106, 2719, 2686, 2826, 3
Hospitalisation	aged 65-69,70-74,75-79,80-84,85-89,90+	Mild: 66.6, 85.6, 122.2 ,186.9, 2(Moderate: 36.5, 54.9, 90.5, 161.4 Severe: 7.9, 10.2, 15.5, 21.8, 29
Case-fatality rate among hospitalised patients (%)		(aged 65-69,70-74,75-79,80-84,8
Mild/moderate	aged 65-69,70-74,75-79,80-84,85-89,90+	2.6, 3.3, 4.3, 5.8, 8.2, 12.5
Severe		25.4, 27.1, 30.8, 38.8, 43.2, 50.4
Relative vaccine effectiveness (rVE) of HD vs. SD		24.2%
Costs of vaccination (JPN)		SD:1,500, HD:6,000, Administra
Costs of disease treatment (JPN)		
Outpatient	aged 65-74/aged75+	12,702/ 15,259
Hospitalisation	aged 65-74/aged75+	Mild: 616,152/461,737 Moderate: 670,350/ 557,330 Severe: 905,111/ 770,370
Utility weights		
Outpatient		0.738
Hospitalisaton		Mild: 0.664, Moderate: 0.589, Se
Mean influenza (days)		7
Length of hospitalisation (days)	aged 65-74/75-84/85+	Mild & moderate: 13/16/19 Severe: 19/21/25

Table 2. Results of base-case analysis for　persons aged 65 and over

	Vaccination cost	Treatment cost		Total cost	Effectiveness	ICER
		Outpatient	Hospitalisation			
	(JPY)	(JPY)	(JPY)	(JPY)	(QALY)	(JPY/QALY)
SD 65+	3,139	429	1,585	5,152	12.07920	-
HD 65+	5,740	369	1,365	7,474	12.07952	7,352,458

Table 3. Costs, effectiveness, and ICERs by age groups

	Total cost (JPY)	Effectiveness (QALY)	ICER (JPY/QALY)
SD 65+	5,152	12.07920	-
HD 65+	7,474	12.07952	7,352,458
SD 70+	5,357	10.90341	-
HD 70+	7,651	10.90377	6,349,908
SD 75+	5,725	9.37219	-
HD 75+	7,967	9.37264	5,047,731

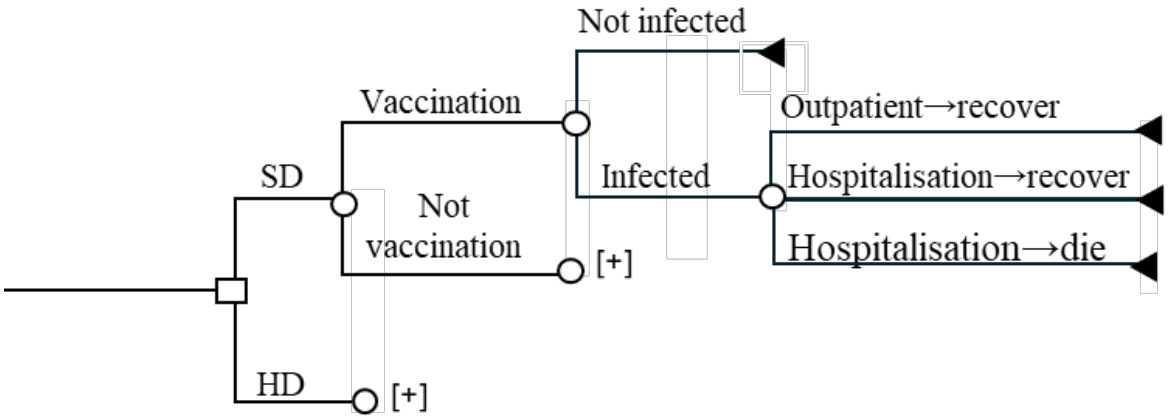


図 1.Vaccination strategies and decision tree model

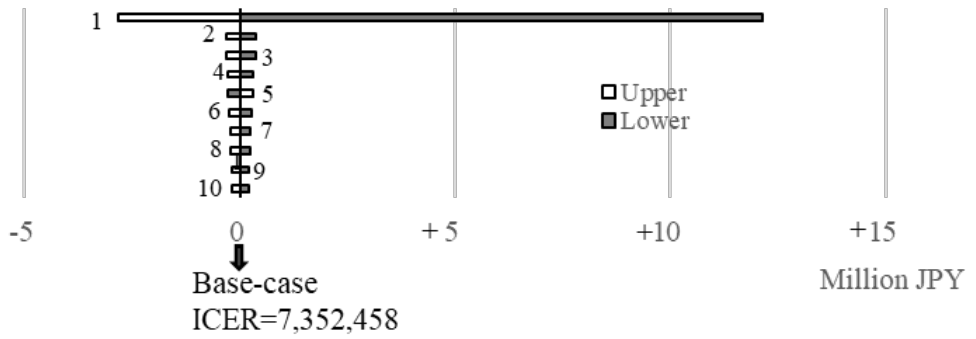


Fig 2. Results of one-way sensitivity analysis

1. rVE of HD-IIV vs. SD-IIV against laboratory-confirmed influenza
2. Probability of death form influenza (aged 90+)
3. Probability of death form influenza (aged 85-89)
4. Probability of death form influenza (aged 80-84)
5. Utility for outpatient treatment
6. Illness day (outpatient)
7. Probability of hospitalisation (moderate case; aged 90+)
8. Probability of death form influenza (of not severe case; aged 75-79)
9. Probability of hospitalisation (moderate case, aged 85-89)
10. Probability of hospitalisation (mild case, aged 85-89)

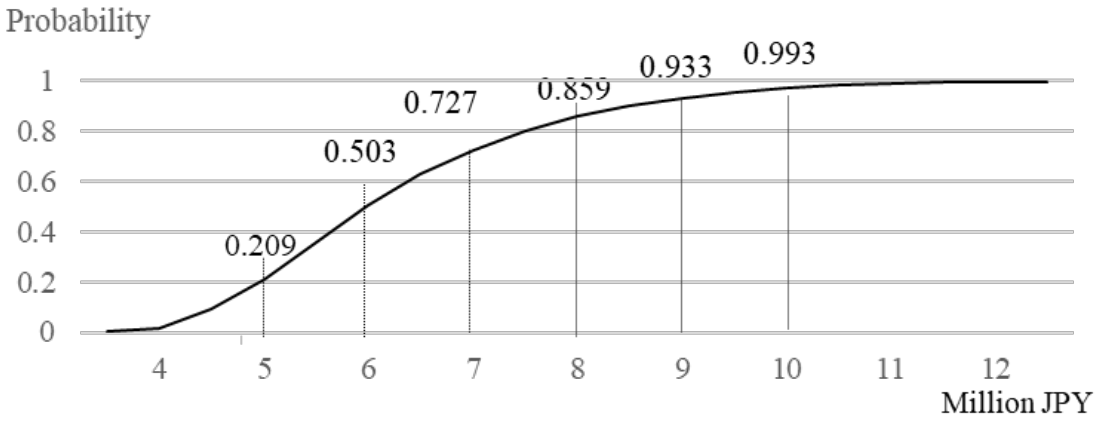


Fig 3. Results of probabilistic sensitivity analysis

【プロジェクト研究】

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

COVID-19 ワクチン 2 回接種後の免疫応答と発熱の関連

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 サイード 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後 4 週間に報告された 37.5℃以上の発熱と、初回接種 4 週後から 24 週後までの抗原特異的 $CD4^+$T 細胞、抗原特異的 $CD8^+$T 細胞、抗原特異的 B 細胞および SARS-CoV-2 S 結合抗体価（以下「$CD4^+$T 細胞」「$CD8^+$T 細胞」「B 細胞」「S 抗体価」）の経時的推移の関連について報告する。

【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 1 Unit/mL 以上）が認められなかった 212 人を対象に、初回接種 8 週間における 37.5℃以上の発熱の有無でコホートを定義し、初回接種 4 週後、8 週後、12 週後、24 週後の CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、B 細胞および S 抗体価の幾何平均値の経時的推移を比較した。

【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ヴィ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 TM 筋注を組み合わせて 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 TM 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 TM 筋注を組み合わせた群、ならびに、バキスゼブリア TM 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 TM 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℃～25℃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、熱感及び掻痒感、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℃以上と 38.0℃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高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1Unit/mL以上を示したもの 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℃以上の発熱を呈したものは 158 人(59%)、38.0℃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℃以上の発熱を呈したものは 39 人(34%)、38.0℃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℃以上の発熱を呈したものは 28 人(30%)、38.0℃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℃以上の発熱を呈したものは 119 人(77%)、38.0℃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℃以上の発熱を呈したものは 91 人(77%)、38.0℃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℃以上の発熱ならびに 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℃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℃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℃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℃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℃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℃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℃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℃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℃以上の発熱の相対リスクが、37.5℃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℃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 抗体価高値のものの 37.5℃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℃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関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、使用後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℃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ヴューされている [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 らのレヴューは 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^+ $Siglec\text{-}6^+$ (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-1β、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低値のもの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℃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℃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。

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ヴィ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℃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℃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。

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_iryou/kenkou/kekkaku-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,OffitPA, 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 de- velopment 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	初回接種24週後S抗体価　測定状況			
		欠損	測定あり	感染※1	
				あり	なし
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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≧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≧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≧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≧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。

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

ALDH2 rs671 遺伝子型とワクチン副反応の関連

土器屋美貴子、松本明子（佐賀大学医学部社会医学講座 環境医学分野）
原めぐみ、古川拓馬（佐賀大学医学部社会医学講座 予防医学分野）

【研究要旨】
【背景と目的】東アジア人に多い *ALDH2* rs671 変異は COVID-19mRNA ワクチン免疫原性や COVID-19 罹患感受性と関連するが、ワクチン副反応への影響は検証されていない。本研究は、本変異と副反応および免疫指標の関連を評価し、遺伝的背景に基づく「精密な公衆衛生」の指針を得ることを目的とした。【対象】佐賀県内大学の COVID-19 罹患歴のない労働者および学生 21-56 歳、88 名（内、女性は 51%）。【方法】2021 年 4～9 月、BNT162b2 または mRNA-1273 ワクチンを接種後、1 週間自記式質問票にて、全身症状（体温、頭痛、倦怠感）ならびに局所反応（痛み・発赤・腫脹）を聴取した。また、ワクチン接種前と接種後に CLEIA 法による抗 SARS-CoV-2 S1 抗体価測定および ELISPOT アッセイによる SARS-CoV-2 S1 特異的 INF-γ陽性単核球数分析を行った。遺伝子型判定は TaqMan 法で行った。多変量調整モデルには混合効果モデルおよび線形回帰モデルを用いた（性・年齢・ワクチンの種類）。【結果】変異アレル保有者（GA/AA 型）は、非保有者（GG 群）に比べ、ワクチン 2 回目接種 1 日目の最高体温が高く、重度の頭痛、局所発赤の頻度も高い傾向がみられた。2 回目接種後 1 日目の最高体温は、変異アレルに関わらず 2 か月後の抗 S1-IgM と正に相関した。IFN-γ陽性単核球数とは相関しなかった。【考察】*ALDH2* rs671 変異は COVID-19 mRNA ワクチン副反応、特に発熱と関連した。体温の上昇はその後の特異的 IgM 上昇と関連していたことから、rs671 変異による内因性アルデヒド蓄積が炎症促進応答やそれによる発熱機構などを増強し、副反応を増幅させた可能性が考えられた。本知見は、遺伝的要因を考慮したリスクコミュニケーションや副反応管理の重要性を裏付けるものである。今後は実験的研究による機序解明が必要である。

A. 研究目的

ALDH2 rs671 変異は東アジアで高頻度に存在する[1,2]。アルデヒド代謝障害を通じて広く薬物感受性や疾患リスクに関わる体質の指標といわれているが[3,4]、ワクチン副反応や接種行動に影響を与える可能性は不明である。

我々の先行研究では、rs671 変異は COVID-19 ワクチン免疫原性に関連し[5,6]、変異保有者とみられるアジアンフラッシュ体質者において COVID-19 罹患が少ないことが示唆された[7,8]。また、このアジアンフラッシュ体質者で COVID-19 ワクチン未接種率が高い傾向が観察された[8]。

これらの知見は、この遺伝的素因を持つ集団において、免疫学的な表現型がワクチン副反応や忌避に関連している可能性を示唆する。

本研究では、rs671 変異アレル保有者における COVID 19 ワクチン接種後の副反応の頻度と程度を明らかにすること、接種後の副反応とワクチン誘導免疫指標（抗 SARS-CoV-2 S1-IgG、IgM、IFN-γ陽性単核球）との関連を評価することを目的とした。これにより、遺伝的要因を考慮したワクチン勧奨や副反応管理の方針立案に資する知見を提供することを目指す。

B. 研究方法

本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会（承認番号：R2-44 および R3-9）の承認を得た。すべての参加者は、研究実施前に書面によるインフォームド・コンセントを得た。

B1. 研究デザインと参加者

本研究は佐賀県内の病院および大学から募集した 88 名の参加者を対象とした。うち 62 名（医療従事者 20 名、学生 42 名）は BNT162b2（Pfizer BioNTech；30 μg）を 2 回接種し、26 名（大学職員および学生）は mRNA 1273（Moderna；100 μg）を 2 回接種した。初回接種は 2021 年 4 月および 5 月に実施され、2 回目接種は BNT162b2 群で初回接種後 21 日、mRNA 1273 群で初回接種後 28 日に行った。参加者に COVID 19 の既往感染者はいなかった。

B2. 血清学的検査

医療従事者については、初回接種前および 2 回目接種後に血液サンプルを採取した。大学職員および学生については、初回接種前、初回接種後 3

週間、2回目接種後4週間に採取した。採取後、血清を同日に分離し、解析まで -80° C で保存した。高感度化学発光酵素免疫測定（CLEIA）プラットフォーム（シスメックス社、神戸、日本）を用いて、以下の抗SARS CoV 2抗体を測定した：S1サブユニットに対する抗S1-IgG、抗S1-IgM、およびヌクレオカプシドタンパク質（N）に対する抗N IgG[9]。単位は抗S1IgGがBAU/mL(binding antibody units/mL、WHO国際標準で較正)、抗S1- IgMおよび抗N IgGがSU/mL（シスメックス単位/mL）である。

B3. 血球検査

抗原特異的インターフェロン-γ産生リンパ球の数は、以前報告された方法に従って測定した[6]。サブコホート3の参加者26名から提供された急速凍結末梢血単核細胞を酵素結合免疫スポット法（ELISPOT）で分析した。その後、研究資金の都合により、サブコホート2の参加者サブセットに対して、2回目の投与から8か月後に追加で19件のELISPOT試験を実施した。ヒトIFN-γ ELISPOTキット （Mabtech AB、スウェーデン、ナッカ・ストランド）を用いて、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質の凍結乾燥315ペプチド混合物、PepMixTM SARS-CoV-2（JPT Peptide Technologies、ドイツ、ベルリン）、およびオリジナル株（PM-WCPV-S-2）を抗原として、SARS-CoV-2に対する細胞性免疫を評価した。ペプチド混合物はDMSOに0.5μg/ペプチドの濃度で溶解した。DMSOは陰性対照として使用し、NF-κB活性化剤であるアセテートホルボールミリスチン酸およびイオノマイシンを陽性対照とした。アッセイは製造元の指示に従い、スポットカウンターImmunoSpot S6 VERSA（Cellular Technology Limited、米国オハイオ州シェーカーハイツ）を用いて実施した。

B4. 自記式質問票

接種前および接種後1週間にわたり、自記式質問票で以下を評価した：体温、局所反応（痛み・発赤・腫脹）、および頭痛・倦怠感の程度。症状の程度は4段階（なし、軽度、中等度、重度）で評価した。発赤および腫脹についてはその大きさ（cm）を報告してもらった。体温は参加者が所持している家庭用体温計で測定した値を用いた。

B5. ジェノタイピング

ALDH2 rs671変異は、採取した血液の白血球由来DNAを用いて決定した。手順は以下のとおりである：血しょう約0.1 mLをプロテアーゼK溶液（0.01 M Tris HCl（pH 8.0）、0.01 M EDTA、0.5% SDS、プロテアーゼK 1-10 U/mLを溶解）0.4 mL中で56° Cにて一晩インキュベートし、続いてTE飽和フェノール0.5 mLを添加した。20秒間強く撹拌後、氷上で10分間インキュベートし、室温(20-25° C）で16,000×g、5分間遠心分離した。水層を回収し、エタノール（95-100%）0.5 mLを加えて混合後、室温で10分間インキュベートし、12,000 rpmで10分間遠心分離して上清を除去しDNA沈殿を回収した。DNAペレットを70%エタノール0.25 mLで洗浄し乾燥後、DNaseフリー水20-200 μLに溶解した。最終的に、製造元の指示（Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA）に従い、TaqMan® SNPジェノタイピングアッセイを用いて遺伝子型を決定した。

B6. 統計分析

使用ソフトおよび有意水準

本解析にはSAS 9.4 TS Level 1M5 for Windows（SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いた。統計的有意性は $p<0.05$ とした。

体温解析

1日に複数の体温が記録された場合各日の最高体温を用いた。体温は接種後各日の最高体温および接種7日目からの体温変化量を用いて評価した。これら(対数変換した最高体温および体温変化量)を従属変数とし、反復測定を考慮した混合効果モデルによりrs671変異体の影響を検討した。モデルの固定効果には 性別、年齢、ワクチンの種類 を含め、さらに ワクチン接種後日数（1-7日）とrs671変異体の交互作用を導入した。

接種2回目の体温3分位ごとの免疫応答の解析において、分位毎の体温中央値（範囲）はQ1（30名）37.0（35.6-37.4）、Q2（32名）37.9（37.5-38.2）、Q3（29名）38.8（38.3-40.9）であった。

その他の全身・局所症状と体温との関連解析

最高体温をアウトカムとし、その他症状の強さを説明変数とした多変量線形混合モデルで検証した。性別、年齢カテゴリー、ワクチンの種類を調整した。

免疫応答指標と体温の関連解析

最も顕著な差が観察された体温（接種後1日目体温）について、2回目接種後2か月時点の抗S1-IgG、IgM、IFN-γ陽性単核球 等の免疫応答指標との関連を評価した。体温を三分位にし、変異アレルの有無別にIgG・IgM・IFN-γ陽性単核球(ログ値）を予測する線形回帰モデルを用い、性、年齢カテゴリー、ワクチンの種類を共変量とした。

C. 研究結果

C1. ベースライン特性

表1に、本研究でrs671変異が確認された参加者88名のベースライン特性を示す。年齢は21-56歳、女性は45名（51%）であった。遺伝子型は、野生型ホモ接合体 *ALDH2*1/*1*（GG型）が 44名、ヘテロ接合体 *ALDH2*1/*2*（GA型） 33名、変異型ホモ接合体 *ALDH2*2/*2*（AA型） 11名であった。変異アレル頻度は 0.313 であり、遺伝子型頻度にハーディ-ワインベルグ平衡からの偏差は見られなかった（χ^2検定, $p = 0.5$）。

Aアレルは、1日あたりのエタノール摂取量（g/日）と負に関連した（スピアマン順位相関 p < 0.001）。各群の中央値（四分位範囲）は以下のとおりである： GG型 0.4 (0.1-1.2)、GA型 0.06 (0-0.4)、AA型 0 (0-0)。

運動習慣、ストレス自覚、アレルギー疾患の分布に3群間で差は認めなかった（フィッシャーの正確検定, p > 0.4)。GG型では2名がステロイド使用を報告し、AA型では1名が脂質異常症を報告した。

C2. rs671アレル別COVID-19ワクチン接種後の副反応

Fig.1 は1回目、2回目接種後の接種当日から接種後3日目までの最高体温の推移を示す。2回目接種後1日目において、GA/AA型群（Aアレルあり）はGG型群よりも高い最高体温を示した（右図 P<0.001)。7日目の最高体温を平熱（基準）としたΔ体温も同様であった（左図 P<0.001)。

Fig2（上）は、接種2回目の1日目に観察された倦怠感および頭痛の症状割合を、rs671遺伝子型別に示したものである。倦怠感の報告は GA型群で最も多く認められたが、統計的な差は認められなかった (P=0.52)。頭痛については、GA/AA型群において「重度」と回答した割合が相対的に高かった(P=0.06)。

Fig2（下）は、症状の程度別に体温の調整平均（性別・年齢カテゴリー・ワクチンの種類を調整）を示している。Aアレルありにおいて、「重度」と報告した被験者は、倦怠感・頭痛ともに調整後の体温が高かった(P=0.02, 0.01)。

Fig.3 は、1回目および2回目接種後7日間における発赤の累積報告数（割合）を示す。発赤の報告は、GA/AA型群で多い傾向が認められた (P<0.001)。

Table 2は、接種後7日間における発赤の最大径(cm)と持続日数を積算したAUC(Area Under the Curve）の値を示す。AA型群において、1回目および2回目接種のいずれもAUCの数値が他群より高い傾向にあったが、遺伝子型間において統計的な差は認められなかった（p > 0.05)。

C3. 最高体温とその後の免疫応答

２回目接種１日目の最高体温と、免疫応答指標（最も高い値を示した2回目接種後2か月値）の関係をFig.4 (左) に示す。体温と特異的IgMは、Aアレルの有無にかかわらず正の相関を示した (Spearmanの順位相関 GG群：p=0.023):GA/AA群;p=0.045。Fig4（右）は、２回目接種１日目の最高体温3分位における、IgMの調整平均値と標準誤差を示す。性・年齢・ワクチン種類を調整しても、左図と同様の関連が維持された（GA/AA群のp trend 0.08, GG群では、0.05)。

Fig.5（左） は Fig4（左）と同様に、2回目接種1日目の最高体温 と 2回目接種後2か月の特異的IgG の関連を示す。体温と特異的IgGは、Aアレルの有無にかかわらず、有意な関連はみられなかった（P＞0.05)。一方、Aアレルの有無別、体温3分位のIgGの調整平均値Fig.5（右）は、Aアレルありで正の関連がみられた（P=0.25)。

Fig.6(左）は、 Fig4（左）と同様に、2回目接種1日目の最高体温と、2回目接種後2か月の抗原特異的単核球のIFN-γ産生細胞数(ELISPOT法)との関係を示す。体温とIFN-γ産生単核球数は、Aアレルの有無に関わらず、有意な関連は認められなかった（P＞0.05)。体温3分位によるIFN-γ産生細胞数の調整平均値も、Aアレルの有無に関わらず、有意な関連は認められなかった(P＞0.05)。

D. 考察

D1. *ALDH2* rs671変異によるワクチン副反応の増強メカニズム

本研究の主要な知見は、*ALDH2* rs671変異保有者において、COVID-19 mRNAワクチン接種後の最高体温が高く、頭痛や局所発赤が強く現れた点である。この結果は、ALDH2欠損動物モデルにおいてアルデヒド蓄積がマクロファージの炎症促進応答を促進するという知見[10]と整合的である。mRNAワクチン成分（脂質ナノ粒子やスパイクタンパク質）は自然免疫系を刺激するが、変異アレル保有者ではALDH2活性低下に伴う細胞内代謝ストレスが「炎症の増幅器」として機能し、過剰なサイトカイン放出することで、特にIFN-γ 反応の鋭敏化を招いた可能性が考えられる。我々の先行研究において変異アレル保有者とみられるアジアンフラッシャーでCOVID-19罹患リスクが低かったこと[7, 8, 11]とも整合する。ワクチン接種においては、激しい副反応として発現するというトレードオフの関係につながっていると解釈することができる。一方で、ワクチン接種後の特異的IgGの上昇が少なくIFN-γ陽性単核球数が多かったこと[5, 6]を説明するには、さらなる知見の蓄積が必要と考えられる。

D2. 公衆衛生上の意義：ワクチン未接種率との関連

我々の後ろ向き調査で観察された「アジアンフラッシュ体質者におけるCOVID-19ワクチン未接種率の高さ」は[8]、過去のワクチン接種による「強い副反応」の経験による可能性も考えられる。また、同調査では過去に経験した一般的な上気道感染による発熱体験がアジアンフラッシュ体質者で少ないことも見出されたため、リスクベネフィットバランスに偏りが生じ、接種忌避（Vaccine Hesitancy）に帰結した可能性も考えられる。

我々の先行研究において、変異アレル保有者は、特異的IgGの上昇が緩やかであった[5]。ワクチン接種後の抗体価の評価は、多くの場合、特異的IgG

値が用いられる。今後抗体価の測定が一般的になったさい、変異アレル保有者が過去のワクチン接種において、抗体価の上昇が芳しくないため、自分にはワクチンの効果が低いと感じ、接種意欲の低下につながる可能性も考えられる。ELISPOT 値の評価は容易ではないため、特異的 IgG 値のみによる判断の妥当性について議論が必要である。

詳細なメカニズムについては、今後実験的研究において明らかにする必要があるが、東アジア集団に特有の rs671 多型を考慮したワクチン接種勧奨の必要性が示唆された。本多型保有者に対し、接種前からの十分なリスク説明や解熱鎮痛剤の積極的活用、副反応への不安を軽減することで、集団全体の免疫力維持に寄与できる可能性がある。

D3. 本研究の限界と今後の展望

本研究には、小規模な単一施設コホートであることや、自己申告による体温測定、ならびに解熱剤使用状況が把握できていないことが限界点である。特に、メカニズムについて実験的研究による詳細な検証が不可欠である。しかしながら、遺伝的素因を基軸に「感染抵抗性」「副反応の強さ」「接種行動」を連続的に説明しようとする本研究の試みは、これまでにない多角的なアプローチであり、次世代のワクチン設計やリスクコミュニケーションにおける重要なエビデンスを提供し得るものである。

E. 結論

本研究は、*ALDH2* rs671 A アレル保有が mRNA ワクチン接種後の発熱・頭痛・局所発赤の増加と関連し、その炎症の強さが獲得免疫応答を増強する可能性が示唆された。この「高い反応性」がワクチン忌避の一因となっている可能性を踏まえ、個々の遺伝的背景に寄り添ったリスク管理の構築が、将来のパンデミック対策においても極めて重要である。

参考文献

1) Okada Y, Momozawa Y, Sakaue S, Kanai M, Ishigaki K, Akiyama M, et al. Deep whole-genome sequencing reveals recent selection signatures linked to evolution and disease risk of Japanese. Nat Commun. 2018;9(1):1631.

2) Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, et al. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. Human genetics. 1992;88(3):344-6.

3) Matsumoto A. The Bidirectional Effect of Defective ALDH2 Polymorphism and Disease Prevention. Advances in experimental medicine and biology. 2019;1193:69-87.

4) Gross ER, Zambelli VO, Small BA, Ferreira JC, Chen CH, Mochly-Rosen D. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant. Annual review of pharmacology and toxicology. 2015;55:107-27.

5) Matsumoto A, Hara M, Ashenagar MS, Tokiya M, Sawada T, Iwasaka C, et al. Variant Allele of ALDH2, rs671, Associates with Attenuated Post-Vaccination Response in Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein IgG: A Prospective Study in the Japanese General Population. Vaccines. 2022;10(7):1035.

6) Bogahawaththa S, Hara M, Furukawa T, Iwasaka C, Sawada T, Yamada G, et al. Asian Flush Gene Variant Enhances Cellular Immunogenicity of COVID-19 Vaccine: Prospective Observation in the Japanese General Population. Vaccines. 2024;12(9):1015.

7) Takashima S, Tokiya M, Izui K, Miyamoto H, Matsumoto A. Asian flush is a potential protective factor against COVID-19: a web-based retrospective survey in Japan. Environmental Health and Preventive Medicine. 2024;29:14-.

8) Satoshi Takashima MT, Katsura Izui,Hiroshi Miyamoto,Akiko Matsumoto. Asian Flush Phenotype Associated with Protective Properties Against COVID-19: Web-based Retrospective Study 2025 [Available from: https://sciety.org/articles/activity/10.21203/rs.3.rs-7220391/v1?utm_source=sciety_labs_article_page.

9) Ashenagar MS, Matsumoto A, Sakai H, Tokiya M, Hara M, Hirota Y. Comparison of CLEIA and ELISA for SARS-CoV-2 Virus Antibodies after First and Second Dose Vaccinations with the BNT162b2 mRNA Vaccine. Vaccines (Basel). 2022;10(4).

10) Ma H, Lou K, Shu Q, Song X, Xu H. Aldehyde dehydrogenase 2 deficiency reinforces formaldehyde-potentiated pro-inflammatory responses and glycolysis in macrophages. J

Biochem Mol Toxicol. 2024;38(1):e23518.
11) Takashima S, Tokiya M, Izui K, Miyamoto H, Matsumoto A. 2025.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

Table 1. Baseline characteristics of participants.

	Healthcare Workers			University Students			University Employees and Students		
	(N=20)			(N=42)			(N=26)		
First Dose	Apr-21			May-21			May-21		
Type of Vaccine	BNT162b2			BNT162b2			mRNA-1273		
Second Dose	3 Weeks later			3 Weeks later			4 Weeks later		
ALDH2 rs671 genotype	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA
Males, N	3	4	3	11	6	5	3	7	1
Females, N	7	3	0	13	7	0	7	6	2
Age, years									
Median	42	36	35	22	22	22	39	47	21
(IQR)	(36–49)	(25–43)	(25–40)	(22–23)	(22–23)	(22–23)	(22–56)	(21–55)	(21–42)
Body height, cm									
Median	164	168	170	165.5	162	172	162	166	157
(IQR)	(162–169)	(153.8–178)	(170–176)	(158–170.5)	(156–174)	(170–173)	(155–166)	(163–170)	(151–163)
Smoking status, yes	1	1	1	0	0	0	0	1	0
Ethanol intake *									
<1 g/d	1	4	3	12	8	4	6	9	3
≥1, <20 g/d	7	3	0	12	5	1	4	2	0
≥20 g/d	2	0	0	0	0	0	0	2	0
Exercise habit									
No habit	8	2	1	10	4	2	3	4	1
<1 d/w	0	0	1	5	1	1	2	2	0
1 to 3 d/w	2	2	1	5	6	2	2	4	1
≥3 d/w	0	3	0	4	2	0	3	3	1
Perceived stress									
0 (no)	2	3	1	12	5	1	1	5	1
1	0	0	1	2	1	0	3	1	0
2	3	1	1	4	4	3	2	2	0
3	4	2	0	6	3	1	4	4	0
4 (yes)	1	1	0	0	0	0	0	1	2
Steroid use, yes	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Allergic disease, yes	2	4	0	11	3	1	2	6	1
Dyslipidemia	0	0	1	0	0	0	0	0	0

GG, GA, and AA represent the genotypes of rs671, i.e., ALDH2*1/*1, ALDH2*1/*2, and ALDH2*2/*2, respectively. IQR, interquartile range. * Ethanol intake was adjusted for body weight (g/day/60 kg body weight).

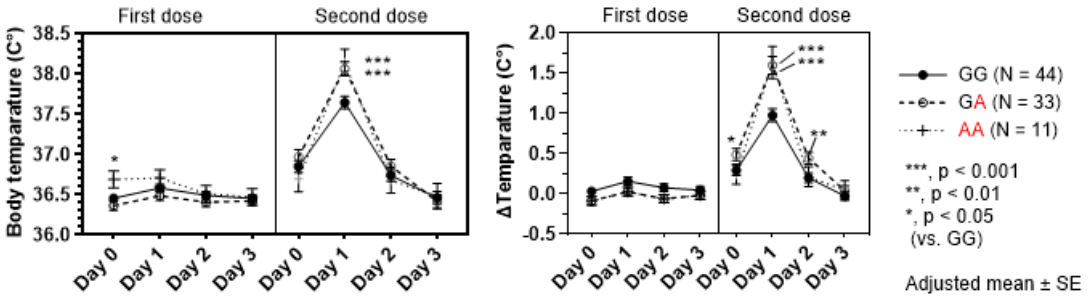


Fig 1. *ALDH2* rs671 遺伝子型別 COVID-19 ワクチン接種後最高体温

接種後の最高体温（左）と 7 日目体温との差（右）

反復測定を許容する線形混合効果モデルから算出された体温の幾何調整平均 ± 標準誤差を表す。rs671 遺伝子型、接種後日数、および両者の交互作用（rs671×接種後日数）を固定効果とし、性別、年齢、ワクチンの種類を共変量とした。共分散構造には unstructured covariance matrix を用いた。GG, *ALDH2*1*1*、GA, *ALDH2*1*2*、AA, *ALDH2*2*2*

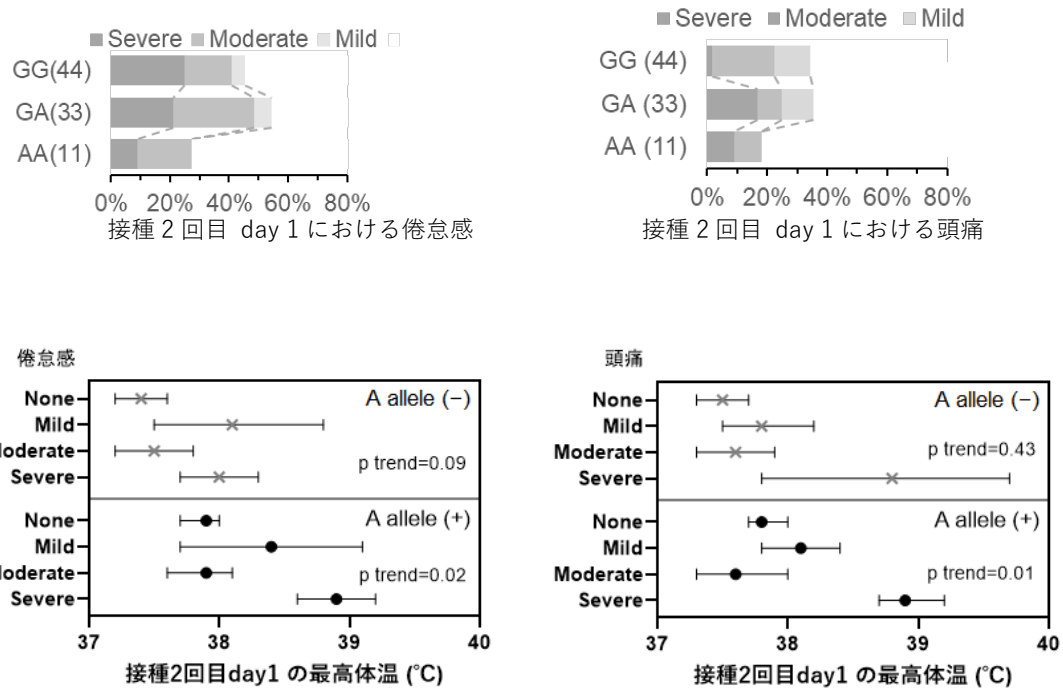


Fig 2. *ALDH2* rs671 遺伝子型別 COVID-19 ワクチン接種後全身症状

倦怠感（左）と頭痛（右）の評価は、なし（None）、軽度（Mild）、中等度（Moderate）、高度（Severe）の 4 段階とした。遺伝子型別における症状の程度の割合の比較には、Fisher の正確検定（Fisher's exact test）を用いた。 右パネルは症状程度別の多変量調整最高体温（ワクチン 2 回目接種後 1 日目）±標準誤差。性別、年齢、およびワクチンの種類を共変量とした線形回帰モデル使用。GG, *ALDH2*1*1*、GA, *ALDH2*1*2*、AA, *ALDH2*2*2*

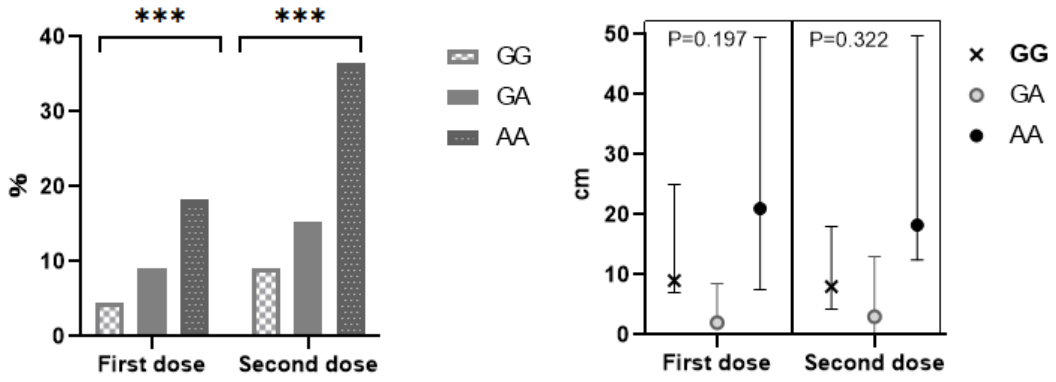


Fig 3. COVID-19 ワクチン初回および 2 回目接種後 7 日間における接種部位の発赤

左）接種部位に発赤を報告した者の割合（%）。GG, *ALDH2*1*1*、GA, *ALDH2*1*2*、AA, *ALDH2*2*2*.
*** $p < 0.001$ for Fisher's exact test.
右）接種後 7 日間における発赤の大きさ（cm）と持続日数 (day)を積算した Area Under the Curve の中央値（四分位範囲）。遺伝子型間の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。GG, *ALDH2*1*1*、GA, *ALDH2*1*2*、AA, *ALDH2*2*2*

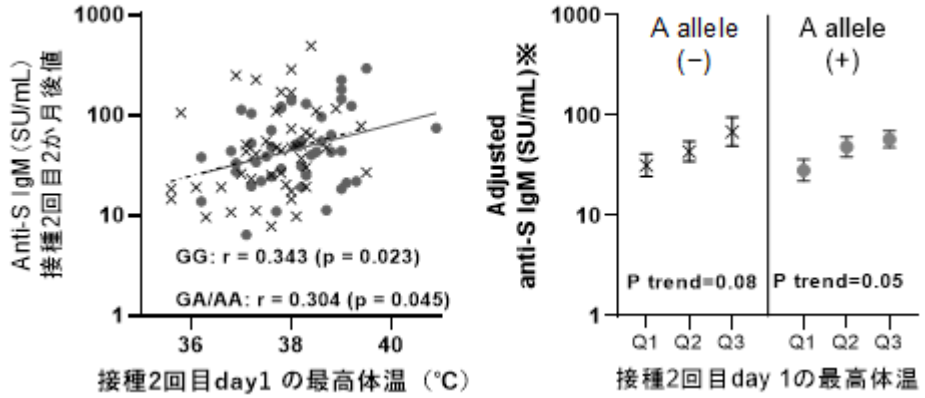


Fig 4. COVID-19 ワクチン 2 回目接種後 1 日目体温とピーク時抗 S1-IgM 値の相関

（左）2 回目接種後 1 日目の最高体温と抗 S1-IgM 値の散布図。×は GG 群、●は GA/AA 群。
（右）最高体温の 3 分位（Q1–Q3）別の調整抗 S1-IgM 幾何平均値±標準誤差。Q1 (n = 30) = 37.0 (35.6–37.4), Q2 (n = 32) = 37.9 (37.5–38.2), Q3 (n = 29) = 38.8 (38.3–40.9). ログ値を用いた線形回帰モデルで性別、年齢カテゴリー、ワクチンの種類を共変量とした。P_trend は Q1–3 を順序変数とした場合のもの。

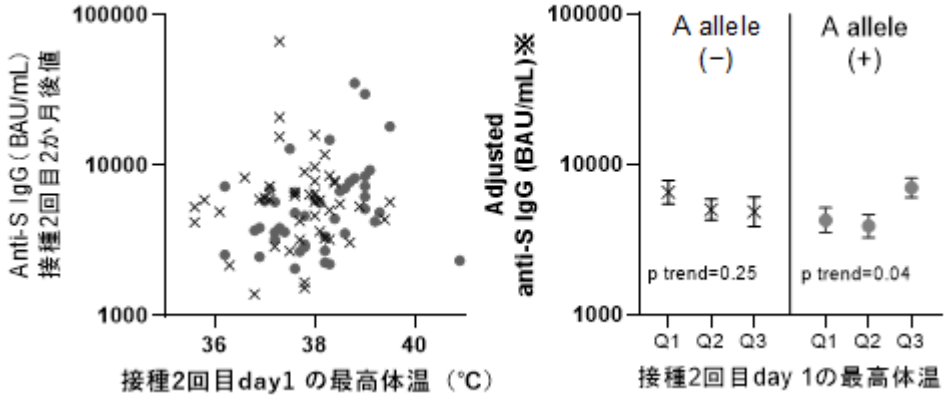


Fig 5. COVID-19 ワクチン 2 回目接種後 1 日目の最高体温とピーク時抗 S-IgG 値の相関

（左） 2 回目接種後 1 日目の最高体温と抗 S-IgG 値の散布図。×は A アレル非保有群（GG）、●は A アレル保有群（GA/AA）を示す。

（右）最高体温の 3 分位(Q1–Q3)別の調整抗 S1-IgM 幾何平均値±標準誤差。Q1 (n = 30) = 37.0 (35.6–37.4), Q2 (n = 32) = 37.9 (37.5–38.2), Q3 (n = 29) = 38.8 (38.3–40.9). ログ値を用いた線形回帰モデルで性別、年齢カテゴリー、ワクチンの種類を共変量とした。P_trend は Q1–3 を順序変数とした場合のもの。

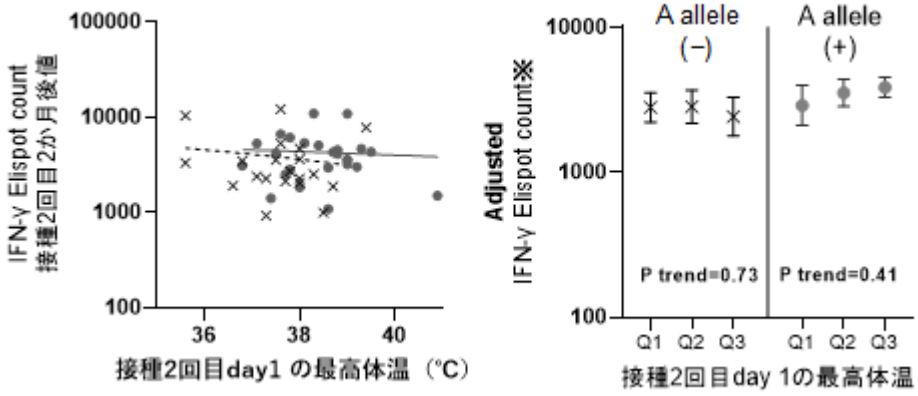


Fig 6. COVID-19 ワクチン 2 回目接種後 1 日目の最高体温とピーク IFN-γ産生単核球数（ELISPOT 法）値の相関

（左） 2 回目接種後 1 日目の最高体温と抗 S-IgG 値の散布図。×は A アレル非保有群（GG）、●は A アレル保有群（GA/AA）を示す。

（右）最高体温の 3 分位(Q1–Q3)別の調整抗 S1-IgM 幾何平均値±標準誤差。Q1 (n = 30) = 37.0 (35.6–37.4), Q2 (n = 32) = 37.9 (37.5–38.2), Q3 (n = 29) = 38.8 (38.3–40.9). ログ値を用いた線形回帰モデルで性別、年齢カテゴリー、ワクチンの種類を共変量とした。P_trend は Q1–3 を順序変数とした場合のもの。

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

COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連：

Self-controlled case series method による検討

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）
外山望 （外山皮膚科）
武藤久雄（株式会社クスリのアオキ）
近藤亨子（大阪公立大学本部事務機構総合技術部総合技術課）

【研究要旨】

COVID-19 mRNA ワクチンと帯状疱疹との関連については、ワクチン接種後に帯状疱疹の罹患が増えたという報告や関連なしという報告があり、一貫した見解は得られていない。そこで、本研究では、COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連について、Self-controlled case series （SCCS） method により検討した。また、同方法で、COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連についても検討した。

宮崎県の皮膚科医療機関で構築していたデータベースから、2021 年 6 月～2024 年 8 月の期間に帯状疱疹と診断され、COVID-19 mRNA ワクチン接種歴（または COVID-19 罹患歴）を有した人を対象として抽出した。対象者の医療記録から、帯状疱疹の診断日・診断時年齢、性別、COVID-19ワクチン接種日、COVID-19 罹患日、等の情報を得た。SCCS解析では、COVID-19ワクチン接種（またはCOVID-19罹患）後のリスク期間（A:4 週以内、B:5～8 週、C:9～12 週）における帯状疱疹罹患率を、コントロール期間（接種または罹患後 26～52 週）における帯状疱疹罹患率と比較するため、条件付きポアソン回帰モデルにより罹患率比（IRR）および 95%信頼区間（95%CI）を算出して、評価した。

COVID-19 mRNA ワクチン接種後に帯状疱疹と診断された全患者 896 人のうち、486 人（リスク期間 A:134 人、B:91 人、C:95 人、コントロール期間:166 人）を SCCS 解析の対象とした。コントロール期間に比べた帯状疱疹の IRR（95%CI）は、リスク期間 A で 4.36（3.47-5.47）、リスク期間 B で 3.70（2.87-4.78）、リスク期間 C で 3.86（3.00-4.97）であり、いずれも有意に高かった。

一方、COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連については、COVID-19 罹患後に帯状疱疹と診断された 59 人のうち、24 人（リスク期間 A:2 人、B:4 人、C:2 人、コントロール期間:16 人）を SCCS 解析の対象とした。コントロール期間に比べたリスク期間 A+B+C での帯状疱疹の IRR（95%CI）は 1.04（0.44-2.43）であり、有意差を認めなかった。

帯状疱疹の罹患率は、COVID-19 罹患後 12 週以内にはコントロール期間（罹患後 26～52 週）と同様であったが、COVID-19 mRNA ワクチン接種後 12 週以内ではコントロール期間（接種後 26～52 週）と比べて 3～4 倍に上昇していた。これらの関係の因果性については、他の研究デザインによる確認やメカニズムの検討などさらなる研究が必要である。

A. 研究目的

50 歳以降になると帯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、帯状疱疹は罹患後の後遺症として帯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。帯状疱疹患者の約 20%が帯状疱疹後神

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、帯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。

一方、COVID-19 mRNA ワクチン接種後の帯状疱疹罹患例に関する症例報告から、COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連が示唆され、諸外国の研究でこれらの関連を検討した報告はあるが、一貫した結果が得られていない(5-9)。後ろ向きコホート研究で COVID-19 mRNA ワクチン接種者と非接種者で帯状疱疹の罹患率を比較した研究では、ワクチン接種後 60 日間で帯状疱疹の罹患率が 1.8 倍高いことを示した報告もあれば(5)、ワクチン接種と帯状疱疹との関連がなかったことを示した報告もある(6,7)。また、ワクチン接種後に帯状疱疹に罹患した者を対象として、ワクチン接種後の期間別に帯状疱疹の罹患率を Self-controlled case series (SCCS) で比較した検討においても、1 回目接種後 4 週以内、2 回目接種後 2 週以内で帯状疱疹の入院が 5 倍に増加したことを示す報告もあれば(8)、ワクチン接種と帯状疱疹に関連がなかったことを示す報告もある(9)。また、これまでの研究は、COVID-19 ワクチンの初回シリーズ(1 回目・2 回目接種)後の帯状疱疹罹患リスクについて検討したものがほとんどであり、その後の Booster 接種による影響を検討した報告はない。

そこで、本研究では、わが国でのエビデンスとして、皮膚科外来で構築した帯状疱疹罹患者のデータベースを用いて、COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連について、接種回数別の影響も含め、SCCS method で検討した。また、同方法で、COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連についても検討した。

B. 研究方法

1. データベース

外山皮膚科では、大規模帯状疱疹疫学研究(宮崎スタディ)を推進した専門医師によって帯状疱疹が診断され、さらに COVID-19 mRNA ワクチン接種歴や COVID-19 罹患歴を聴取した患者についてデータベースを構築している。このデータベースでは、以下の情報を格納している:1)帯状疱疹の罹患日、罹患時の年齢、性別、2)COVID-19 mRNA ワクチン接種歴、直近の接種日、直近のワクチン接種～帯状疱疹罹患までの日数、ワクチン回数、3)COVID-19 罹患歴、直近の罹患日、直近の COVID-19 罹患～帯状疱疹罹患までの日数、4)帯状疱疹ワクチン接種歴。本研究では、2021 年 6 月～2024 年 8 月の期間に登録された 1012 人のデータを利用した。

2. 研究デザインと対象者

研究デザインはSCCS methodとし、2021年6月～2024 年 8 月の期間に帯状疱疹と診断された者のうち、COVID-19 mRNA ワクチン接種歴がある者 or COVID-19 罹患歴がある者を対象とした。

3. 解析

COVID-19 mRNAワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連の検討では、直近の COVID-19 mRNA ワクチン接種から帯状疱疹罹患までの期間を5カテゴリーに分類し、ワクチン接種後のリスク期間(A:4 週以内、B:5～8 週、C:9～12 週)における帯状疱疹罹患率を、コントロール期間(ワクチン接種後 26～52 週)における帯状疱疹罹患率と比較した。ワクチン接種との関連が疑われるリスク期間の設定は、接種後 4 週以内あるいは 8 週以内で帯状疱疹の罹患や入院が多いことを示した既報に基づき(5, 8)、3 種のリスク期間を設定した(A:4 週以内、B:5～8 週、C:9～12 週)。ワクチン接種との関連がないと考えられるコントロール期間の設定は、COVID-19 mRNA ワクチンの免疫原性、有効率が接種後 180 日以降に減弱することを示した論文に基づき(10, 11)、接種後 26～52 週と設定した。ワクチン接種後 13～25 週については、ワクチン接種による影響が残存する可能性があるため、ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連を検討する際の wash out 期間として、SCCS 解析からは除外した。

COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連の検討においても同様に、直近の COVID-19 罹患から帯状疱疹罹患までの期間を 5 カテゴリーに分類した。COVID-19 罹患後の各リスク期間に帯状疱疹に罹患した者が少なかったため、COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連の検討では、リスク期間 A・B・C を統合して COVID-19 罹患後 12 週以内の帯状疱疹罹患率を算出し、コントロール期間(罹患後 26～52 週)と比較することとした。

SCCS 解析では、条件付きポアソン回帰モデルを用いて、コントロール期間と比較した各リスク期間の罹患率比(IRR)および 95%信頼区間(95%CI)を算出して、評価した。これらの解析について、全対象者での検討に加えて、年齢層別(50 歳未満、50～64 歳、65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上)、性別、

COVID-19 mRNA ワクチンの接種回数別、帯状疱疹ワクチン接種歴別での層化解析も行った。

（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

COVID-19 mRNA ワクチン接種後に帯状疱疹に罹患した全患者 896 人について、直近のワクチン接種からの週数別の帯状疱疹罹患数を図1にまとめた。帯状疱疹の症例数（週当たり）はCOVID-19 mRNAワクチン接種からの期間が短いほど多い傾向にあり、ワクチン接種後 31 週目以降の症例数は週当たり 10 人を下回り、横ばいとなっていた。

COVID-19 mRNA ワクチン接種から 52 週以内に帯状疱疹に罹患した患者 744 人について、接種後の期間別に対象者の特性をまとめた（表1）。コントロール期間では、リスク期間と比べて、50 歳未満の者が多かった。性別はいずれの期間においても男性が 4 割前後、COVID-19 mRNA ワクチンの接種回数は 1～2 回、3～4 回、5～7 回とそれぞれ 3 割前後であった。帯状疱疹ワクチンの接種歴を 4～9%に認めた。帯状疱疹ワクチンの内訳としては、コントロール期間の罹患者で組換え帯状疱疹ワクチン（シングリックス）接種歴を有した1人を除き、全て弱毒生ワクチン（乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」）の接種者であった。

表2に、COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連について、各期間での帯状疱疹罹患率およびコントロール期間と比較した各リスク期間での IRR をまとめた。COVID-19 mRNA ワクチン接種から 52 週以内に帯状疱疹に罹患した 744 人のうち、486 人（リスク期間 A:134 人、B:91 人、C:95 人、コントロール期間:166 人）を SCCS 解析の対象とした。コントロール期間の帯状疱疹罹患率と比べたリスク期間の IRR（95%CI）は、リスク期間 A で 4.36（3.47-5.47）、リスク期間 B で 3.70（2.87-4.78）、リスク期間 C で 3.86（3.00-4.97）であり、いずれも有意に高かった。年齢層別に検討した結果、50 歳未満では COVID-19 mRNA ワクチン接種後のリスク期間 A およびリスク期間 B での帯状疱疹罹患率に有意な上昇を認めなかったが、50 歳以上の年齢層ではコントロール期間と比較して、いずれのリスク期間においても有意なIRRの上昇を認めた。この関連は、男性・女性に拘わらず、COVID-19 ワクチンの接種回数に拘わらず、同様であった。帯状疱疹ワクチンの接種歴を有する者では、COVID-19 mRNA ワクチン接種後 4 週以内（リスク期間 A）での帯状疱疹罹患率の有意な上昇は認めなかったが、リスク期間 B およびリスク期間 C では有意な上昇を認めた。

同様に、COVID-19 罹患後に帯状疱疹に罹患した 59 人について、直近の COVID-19 罹患からの週数別に帯状疱疹罹患数を示した（図2）。COVID-19 罹患からの週数に拘わらず、週当たりの帯状疱疹の罹患数は一定していた。

COVID-19 罹患から 52 週以内に帯状疱疹に罹患した患者 35 人について、直近の COVID-19 罹患後の期間別に対象者の特性をまとめた（表３）。COVID-19 罹患後のリスク期間（12 週以内）で帯状疱疹に罹患した患者は全員 65 歳未満であり、65 歳以上はいなかった。帯状疱疹ワクチン接種歴を有したのは 1 人のみであった。

表4に、COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連について、COVID-19 罹患後の各期間における帯状疱疹の罹患率およびコントロール期間と比較したリスク期間での IRR をまとめた。COVID-19 罹患から 52 週以内に帯状疱疹に罹患した患者 35 人のうち、24 人（リスク期間 A:2 人、B:4 人、C:2 人、コントロール期間:16 人）を SCCS 解析の対象とした。コントロール期間の帯状疱疹罹患率と比べたリスク期間の IRR（95%CI）は 1.04（0.44-2.43）であり、有意差を認めなかった。年齢層別、性別、帯状疱疹ワクチン接種歴での層別解析でも同様の結果であった。

D. 考察

本研究の結果、COVID-19 mRNA ワクチン接種後 12 週以内ではコントロール期間（ワクチン接種後 26～52 週）と比較して、帯状疱疹の罹患率が 3～4 倍に上昇していた。COVID-19 ワクチンと帯状疱疹との関連を検討したこれまでの報告は、ワクチンの1回目・2回目接種との関連に着目した報告がほとんどであったが、本研究では 3 回目以降の接種についても同様に、ワクチン接種後 12 週以内では帯状疱疹罹患率の上昇を認めた。

本研究で用いた SCCS methods は、ワクチン接種後に生じた有害事象についてワクチン接種との因果関係を検討する方法として頻用されてきた（12,13）。

COVID-19 ワクチンと帯状疱疹罹患の関連を SCCS methods で検討した既報では、コントロール期間（2021.2/23～7/31 のうち、1 回目接種後 4 週以内および 2 回目接種後 4 週以内を除いた期間）と比べて、1回目接種後 4 週以内では帯状疱疹の入院率が 5 倍に上昇していたという報告や(8)、コントロール期間（2021.3/6～7/31 のうち、1 回目接種後 4 週以内および 2 回目接種後 4 週以内を除いた期間）と比べて、2 回目接種後 2 週以内ではベル麻痺の罹患率が高かったという報告がある(14)。一方で、関連がなかったとする報告では、1回目接種後 30 日間および 2 回目接種後 30 日間での帯状疱疹の罹患率は、コントロール期間（2 回目接種後 60～90 日）と同様であった(9)。ただし、これらの既報は、リスク期間やコントロール期間の時期の設定が研究によって様々であるため、一貫した結果が得られていない可能性がある。本研究では、COVID-19 mRNA ワクチンの有効性や免疫原性の持続期間に関する報告（10, 11）を考慮して、コントロール期間を各接種後 26～52 週に設定したが、COVID-19 ワクチンと帯状疱疹罹患との関連がなかったとする既報(9)と同様のコントロール期間（接種後 60～90 日≒接種後 9～13 週）に設定した場合、COVID-19 mRNA ワクチン接種後の週数別の帯状疱疹罹患数（図1）から推察されるとおり、リスク期間 A（接種後 4 週以内）における帯状疱疹罹患率はコントロール期間と同様となった（IRR=1.11, 95%CI: 0.87-1.42）。SCCS methods による検討では、リスク期間やコントロール期間の時期の設定が結果に影響するため、結果の解釈には慎重を要する。

一方、COVID-19 mRNA ワクチンと帯状疱疹罹患との関連について、他の研究デザインで検討した研究においても様々な結果が得られている。後ろ向きコホート研究で COVID-19 mRNA ワクチン接種者と非接種者の帯状疱疹罹患率を比較した研究では、ワクチン接種後 60 日間で帯状疱疹の罹患率が 1.8 倍高いことを示した報告(5)やワクチンの 2 回目接種後 90 日間で帯状疱疹の罹患率が 1.1 倍高いことを示した報告がある(15)。一方で、ワクチン接種後 4 週以内あるいは 8 週以内での帯状疱疹の罹患率は非接種者と同様であったことを示した報告もある(6,7)。なお、これらの観察研究や症例報告を統合したメタアナリシスによると、COVID-19 ワクチン接種は帯状疱疹の罹患を 1.32 倍上昇していたとまとめられているが(16)、Publication bias の影響を受けている可能性も否定できない。

現在のところ、COVID-19 ワクチンと帯状疱疹罹患との関連を説明できるメカニズムは不明である。COVID-19 ワクチン接種後の帯状疱疹罹患リスクが、BNT162b2 ワクチンと adenovirus-vector ワクチンで異なるという結果に基づき(16,17)、各ワクチン接種後のサイトカイン活性や T 細胞免疫の違いが帯状疱疹ウイルスの再活性化に影響する可能性が示唆されている。また、1969 年～2023 年の WHO Pharmacovigilance database を用いて様々なワクチンと帯状疱疹との関連を検討した研究によると、帯状疱疹罹患との関連が最も高かったのは COVID-19 mRNA ワクチンであったが、他のワクチンの中では、日本脳炎ワクチンやインフルエンザワクチンと帯状疱疹罹患との関連も示唆されている(18)。このようなワクチンの特徴別あるいはワクチンの種類別による帯状疱疹罹患リスクの違いが、帯状疱疹ウイルス再活性化のトリガーを解明する糸口になるかもしれない。

COVID-19 罹患後の帯状疱疹罹患リスクについては、本研究では明らかな関連を示すことができなかった。しかし、これまでの報告をまとめたメタアナリシスによると、COVID-19 に罹患した患者は、罹患していないものに比べて、帯状疱疹の罹患リスクが 2 倍に上昇していたと要約されている(19)。本研究では、COVID-19 罹患後に帯状疱疹に罹患した患者が少なく、検出力不足によって関連を検出することができなかった可能性がある。

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、免疫抑制剤治療の有無などによる影響は本研究で示すことはできなかった。2 点目として、帯状疱疹ワクチン接種歴の有無での層別解析において、非接種者の中には他院で接種した者が含まれているかもしれない。3 点目として、SCCS methods による検討では、リスク期間やコントロール期間の時期の設定が結果の解釈に影響する。従って、他の研究デザインによる検討を加えることにより、本研究結果の妥当性を検証することが必要であろう。

E. 結論

帯状疱疹の罹患率は、COVID-19 罹患後には上昇を認めなかったが、COVID-19 mRNA ワクチン接種後 12 週以内ではコントロール期間（接種後 26～52 週）と比べて 3～4 倍に上昇していた。これらの関係の

因果性については、他の研究デザインによる確認やメカニズムの検討などさらなる研究が必要である。

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) Hertel M, Heiland M, Nahles S, et al. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36(8): 1342-1348.
6) Shasha D, Bareket R, Sikron FH, et al. Real-world safety data for the Pfizer BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine: historical cohort study. Clin Microbiol Infect. 2022; 28(1): 130-134.
7) Birabaharan M, Kaelber DC, Karris MY. Risk of herpes zoster reactivation after messenger RNA COVID-19 vaccination: A cohort study. J Am Acad Dermatol. 2022; 87(3): 649-651.
8) Wan EYF, Chui CSL, Wang Y, et al. Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A self-controlled case series and nested case-control study. Lancet Reg Health West Pac. 2022; 21: 100393.
9) Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR. Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. JAMA Netw Open. 2022; 5(11): e2242240.
10) Favresse J, Gillot C, Closset M, et al. Durability of humoral and cellular immunity six months after the BNT162b2 bivalent booster. J Med Virol 2024; 96: e29365.
11) Luna-Muschi A, Carmo Borges I, Dos Santos Barboza A, et al. Duration of vaccine protection against breakthrough infections during five COVID-19 waves among healthcare workers primarily vaccinated with CoronaVac. Vaccine. 2024; 42: 126114.
12) Weldeselassie YG, Whitaker HJ, Farrington CP. Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. Epidemiol Infect. 2011; 139(12): 1805-17.
13) Tse A, Tseng HF, Greene SK, Vellozzi C, Lee GM; VSD Rapid Cycle Analysis Influenza Working Group. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. Vaccine. 2012; 30(11): 2024-31.
14) Wan EYF, Chui CSL, Ng VWS, et al. Messenger RNA coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination with BNT162b2 increased risk of Bell's palsy: a nested case-control and self-controlled case series study. Clin Infect Dis. 2023; 76(3): e291-e298.
15) Florea A, Wu J, Qian L, et al. Risk of herpes zoster following mRNA COVID-19 vaccine administration. Expert Rev Vaccines. 2023; 22(1): 643-649.
16) Chen IL, Chiu HY. Association of herpes zoster with COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2023; 89(2): 370-371.
17) Yoon JG, Kim YE, Choi MJ, et al. Herpes zoster reactivation after mRNA and

adenovirus-vectored coronavirus disease 2019 vaccination: analysis of national health insurance database. J Infect Dis. 2023; 228(10): 1326-1335.
18) Jeong J, Jo H, Son Y, et al. Global and regional estimates of vaccine-associated herpes zoster and their related vaccines from 1969 to 2023. Sci Rep. 2025; 15(1): 13285.
19) Wang F, Gao Y, Wagner AL, Lu Y. A systematic review and meta-analysis of herpes zoster occurrence/recurrence after COVID-19 infection and vaccination. J Med Virol. 2024; 96(5): e29629.

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、外山望、武藤久雄、近藤亨子、福島若葉：COVID-19 mRNA ワクチン接種と帯状疱疹罹患との関連：Self-controlled case series methods による検討、第 29 回日本ワクチン学会第 66 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 札幌、2025.9.28

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. COVID-19 mRNA ワクチン接種後に帯状疱疹に罹患した 896 人：直近ワクチン接種からの週数別の帯状疱疹罹患数

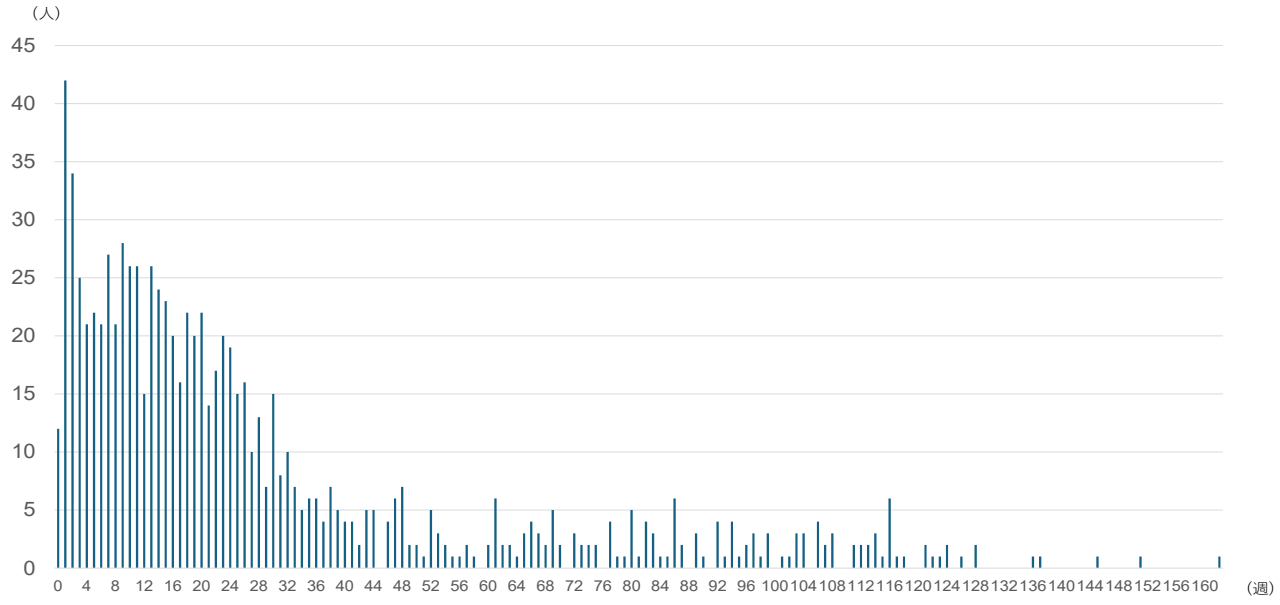


表１．対象者の特性：直近の COVID-19 mRNA ワクチンから帯状疱疹罹患の週数別(N=744:接種から 52 週)

		直近の COVID-19 mRNA ワクチン～帯状疱疹の罹患までの週数				
		リスク期間 A	リスク期間 B	リスク期間 C	Washout period	コントロール期間
		4 週以内 (N=134)	5～8 週 (N=91)	9～12 週 (N=95)	13～25 週 (N=258)	26～52 週 (N=166)
年齢（歳）	＜50	8 (6%)	7 (7%)	9 (9%)	31 (12%)	27 (16%)
	50～64	29 (22%)	13 (14%)	13 (14%)	45 (17%)	32 (19%)
	65～74	49 (37%)	32 (35%)	28 (29%)	76 (29%)	49 (30%)
	75～84	36 (27%)	23 (25%)	29 (31%)	66 (26%)	37 (22%)
	85＋	12 (9%)	16 (18%)	16 (17%)	40 (16%)	21 (13%)
性別	男	59 (44%)	28 (31%)	37 (39%)	110 (43%)	72 (43%)
コロナワクチン接種回数	1～2 回	50 (37%)	24 (26%)	29 (31%)	72 (28%)	58 (35%)
	3～4 回	61 (46%)	31 (34%)	36 (38%)	117 (45%)	52 (31%)
	5～7 回	23 (17%)	36 (40%)	30 (32%)	69 (27%)	56 (34%)
帯状疱疹ワクチン接種歴	あり	5 (4%)	8 (9%)	6 (6%)	23 (9%)	12 (7%)

表2. COVID-19 mRNA ワクチンと帯状疱疹罹患との関連:条件付きポアソン回帰モデル

	期間	帯状疱疹罹患数	観察期間 (人年)	罹患率 (/人年)	IRR (95%CI) P 値
全体	リスク期間 A:4 週以内	134	46.7	2.87	4.36 (3.47-5.47) <0.01
	B: 5～8 週	91	37.4	2.43	3.70 (2.87-4.78) <0.01
	C: 9～12 週	95	37.4	2.54	3.86 (3.00-4.97) <0.01
	コントロール:26～52 週	166	252.3	0.66	1.00
50 歳未満	リスク期間 A:4 週以内	8	4.9	1.63	1.60 (0.73-3.52) 0.24
	B: 5～8 週	7	3.9	1.78	1.75 (0.76-4.02) 0.19
	C: 9～12 週	9	3.9	2.29	2.25 (1.06-4.78) 0.04
	コントロール:26～52 週	27	26.5	1.02	1.00
50～64 歳	リスク期間 A:4 週以内	29	8.4	3.47	4.89 (2.96-8.09) <0.01
	B: 5～8 週	13	6.7	1.94	2.74 (1.44-5.22) <0.01
	C: 9～12 週	13	6.7	1.94	2.74 (1.44-5.22) <0.01
	コントロール:26～52 週	32	45.2	0.71	1.00
65～74 歳	リスク期間 A:4 週以内	49	15.2	3.23	5.40 (3.63-8.02) <0.01
	B: 5～8 週	32	12.2	2.63	4.41 (2.82-6.88) <0.01
	C: 9～12 週	28	12.2	2.30	3.86 (2.42-6.14) <0.01
	コントロール:26～52 週	49	82.0	0.60	1.00
75～84 歳	リスク期間 A:4 週以内	36	12.0	3.00	5.25 (3.32-8.31) <0.01
	B: 5～8 週	23	9.6	2.39	4.20 (2.49-7.06) <0.01
	C: 9～12 週	29	9.6	3.02	5.29 (3.25-8.60) <0.01
	コントロール:26～52 週	37	64.9	0.57	1.00

85 歳以上	リスク期間 A:4 週以内	12	6.3	1.92	3.09 (1.52-6.27) <0.01
	B: 5～8 週	16	5.0	3.20	5.14 (2.68-9.86) <0.01
	C: 9～12 週	16	5.0	3.20	5.14 (2.68-9.86) <0.01
	コントロール:26～52 週	21	33.8	0.62	1.00
男	リスク期間 A:4 週以内	59	18.8	3.13	4.43 (3.18-5.84) <0.01
	B: 5～8 週	28	15.1	1.86	2.63 (1.70-4.06) <0.01
	C: 9～12 週	37	15.1	2.45	3.47 (2.33-5.16) <0.01
	コントロール:26～52 週	72	101.8	0.71	1.00
女	リスク期間 A:4 週以内	75	27.9	2.69	4.31 (3.18-5.84) <0.01
	B: 5～8 週	63	22.3	2.82	4.52 (3.29-6.22) <0.01
	C: 9～12 週	58	22.3	2.60	4.16 (3.00-5.78) <0.01
	コントロール:26～52 週	94	150.6	0.62	1.00
コロナワクチン接種回数 1～2 回	リスク期間 A:4 週以内	50	15.5	3.23	4.66 (3.19-6.80) <0.01
	B: 5～8 週	24	12.4	1.94	2.79 (1.74-4.49) <0.01
	C: 9～12 週	29	12.4	2.34	3.38 (2.16-5.27) <0.01
	コントロール:26～52 週	58	83.6	0.69	1.00
3～4 回	リスク期間 A:4 週以内	61	17.3	3.52	6.33 (4.38-9.17) <0.01
	B: 5～8 週	31	13.8	2.24	4.02 (2.58-6.28) <0.01
	C: 9～12 週	36	13.8	2.60	4.67 (3.06-7.15) <0.01
	コントロール:26～52 週	52	93.5	0.56	1.00
5～7 回	リスク期間 A:4 週以内	23	13.9	1.65	2.22 (1.36-3.60) <0.01
	B: 5～8 週	36	11.2	3.23	4.34 (2.85-6.60) <0.01
	C: 9～12 週	30	11.2	2.69	3.62 (2.32-5.63) <0.01
	コントロール:26～52 週	56	75.3	0.74	1.00
帯状疱疹ワクチン接種歴・あり	リスク期間 A:4 週以内	5	3.0	1.68	2.25 (0.79-6.39) 0.13
	B: 5～8 週	8	2.4	3.35	4.50 (1.84-11.0) <0.01
	C: 9～12 週	6	2.4	2.52	3.38 (1.27-8.99) 0.02
	コントロール:26～52 週	12	16.1	0.75	1.00
帯状疱疹ワクチン接種歴・なし	リスク期間 A:4 週以内	129	43.8	2.95	4.52 (3.58-5.72) <0.01
	B: 5～8 週	83	35.0	2.37	3.64 (2.79-4.75) <0.01
	C: 9～12 週	89	35.0	2.54	3.90 (3.01-5.06) <0.01
	コントロール:26～52 週	154	236.3	0.65	1.00

IRR、罹患率比;CI、confidence interval

図2. COVID-19 罹患後に帯状疱疹に罹患した 59 人:直近の COVID-19 罹患からの週数別の帯状疱疹罹患数

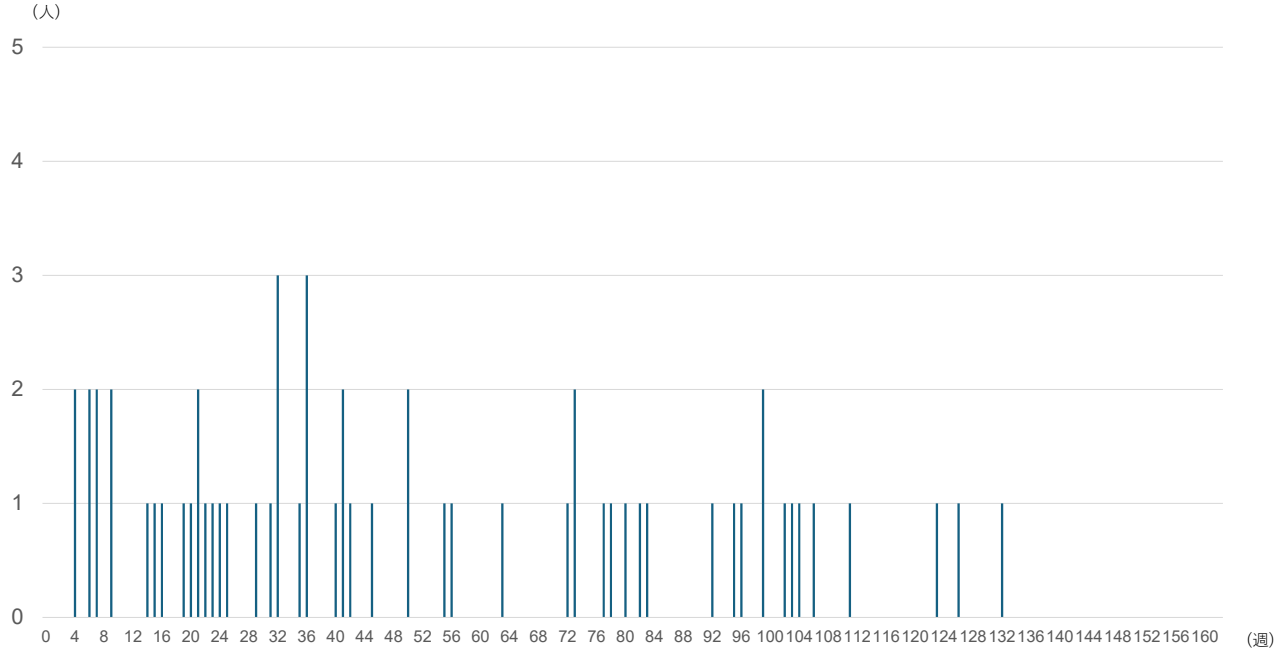


表３．対象者の特性：直近の COVID-19 罹患から帯状疱疹罹患の週数別(N=35:罹患から 52 週)

		直近の COVID-19 罹患～帯状疱疹の罹患までの週数				
		リスク期間 A	リスク期間 B	リスク期間 C	Washout period	コントロール期間
		4 週以内 (N=2)	5～8 週 (N=4)	9～12 週 (N=2)	13～25 週 (N=11)	26～52 週 (N=16)
年齢（歳）	＜50	1 (50%)	1 (25%)	1 (50%)	5 (45%)	6 (38%)
	50～64	1 (50%)	3 (75%)	1 (50%)	5 (45%)	4 (25%)
	65～74	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (31%)
	75～84	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (6%)
	85＋	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
性別	男	2 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	5 (45%)	5 (31%)
帯状疱疹ワクチン接種歴	あり	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)

表3. COVID-19 罹患と帯状疱疹罹患との関連:条件付きポアソン回帰モデル

	期間	帯状疱疹罹患数	観察期間（人年）	罹患率（/人年）	IRR (95%CI) P 値
全体	リスク期間 A+B+C：0～12 週	8	6.0	1.33	1.04 (0.44-2.43) 0.93
	コントロール期間 :26～52 週	16	12.5	1.28	1.00
50 歳未満	リスク期間 A+B+C：0～12 週	3	2.3	1.33	1.04 (0.26-4.15) 0.96
	コントロール期間 :26～52 週	6	4.7	1.28	1.00
50～64 歳	リスク期間 A+B+C：0～12 週	5	2.3	2.22	2.60 (0.70-9.67) 0.16
	コントロール期間 :26～52 週	4	4.7	0.86	1.00
男	リスク期間 A+B+C：0～12 週	3	2.0	1.50	1.25 (0.30-5.21) 0.76
	コントロール期間 :26～52 週	5	4.2	1.20	1.00
女	リスク期間 A+B+C：0～12 週	5	4.0	1.25	0.94 (0.33-2.72) 0.92
	コントロール期間 :26～52 週	11	8.3	1.32	1.00
帯状疱疹ワクチン接種歴・あり	リスク期間 A+B+C：0～12 週	0	0.3	0.00	NA
	コントロール期間 :26～52 週	1	0.5	1.93	1.00
帯状疱疹ワクチン接種歴・なし	リスク期間 A+B+C：0～12 週	8	5.8	1.39	1.11 (0.47-2.61) 0.82
	コントロール期間 :26～52 週	15	11.9	1.26	1.00

IRR、罹患率比;CI、confidence interval

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

妊娠週数とRSVワクチン接種意向の関連：Web横断調査

榊原愛　（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野　佐賀大学医学部看護学科）
水町麻里（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野　国際医療福祉大学福岡保健医療学部看護学科）
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】呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染症は乳幼児に重篤な下気道感染症を引き起こす主要な原因であり、有効な治療薬がないことから予防が重要である。2026年4月より妊婦を対象としたRSV母子免疫ワクチン（RSV preFワクチン、以下RSVワクチン）の定期接種導入が予定されているが、妊婦およびパートナーにおける認知や接種意向の実態は十分に明らかになっていない。本研究では、妊婦およびパートナーが妊娠している男性を対象に、RSVに関する認知およびワクチン接種意向の実態とその関連要因を明らかにすることを目的とした。【対象】妊婦701名およびパートナーが妊娠している男性579名を対象とした。【方法】2025年1月に全国のモニターパネルを用いた横断的Web調査を実施した。RSVに関する認知、RSVワクチンの接種意向および背景要因について質問し、接種意向に関連する要因を修正ポアソン回帰分析により検討した。【結果】RSVを知らないと回答した者は妊婦40%、男性37%であった。RSVワクチンの接種意向は妊婦40%、男性57%で、男性の方が高かった。妊婦では年齢、子どもの有無、就労状況、ワクチン接種歴（インフルエンザ、COVID-19、百日咳）が接種意向と正に関連し、妊娠週数が進むにつれて接種意向は有意に低下した。【考察】RSVワクチンの受容には妊婦本人だけでなくパートナーの関与が重要であり、妊娠初期から妊婦とパートナーへ継続的な情報提供と支援が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

呼吸器合胞体ウイルス（RSV）感染症は乳幼児に多くみられる急性呼吸器感染症であり、生後1歳までに50%以上、2歳までにほぼ全例が初感染を経験すると報告されている[1)2)]。乳幼児の肺炎の約半数はRSVが原因であり[1)]、重症例も少なくない[3)]。入院を要する2歳未満児の多くは基礎疾患のない正期産児であり[4)5)]、生後2か月前後に入院率のピークを迎え、流行期と出生月が重なる児で特にリスクが高い[6)]。一方、早産児、心疾患・肺疾患を有する児、免疫不全症例、ダウン症児などでは重症化リスクが高く[7)]、感染後に喘息発症リスクが上昇することも報告されている[8)]。また、RSV感染はその後の喘鳴や喘息発症と関連することが示され[9)]、短期的な呼吸器疾患のみならず、長期的な呼吸器発達にも影響を及ぼす可能性がある。

現在、有効な治療薬はなく、予防が極めて重要である。これまで新生児や乳幼児を対象に抗体製剤が承認されていたが、2026年4月より母子免疫による予防を目的としたRSV母子免疫ワクチン（RSV preFワクチン、以下RSVワクチン）が妊婦を対象に定期接種として導入されることが決定した。以上の背景を踏まえ、本研究では妊婦および妊娠中の女性のパートナーを対象に、RSVに関する認知とワクチン接種意向の実態ならびにワクチン接種意向に関連する要因を明らかにし、RSVワクチンの円滑な導入に向けた基礎資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

1）調査デザインと対象

本研究は、妊婦および、パートナーが妊娠中の男性におけるRSV感染症の予防手段に関する認知と受容の実態を検討した横断的Web調査である。

調査は2025年1月29日から30日にかけて実施した。調査対象者は、楽天インサイト社が保有する約220万人のモニターパネルより、妊婦およびパートナーが妊娠中の男性を条件に日本の県の人口規模で割り付けして無作為抽出した。サンプルサイズは、有意水準5%、検出力80%で接種意向における10%の差を検出可能とすることを目安に算定した。なお、本調査の実施にあたっては、倫理的配慮を行い、調査への回答をもって、参加への同意とみなした。

2)調査内容
対象者の背景として、年齢、妊娠週数(男性については配偶者の妊娠週数)、子どもの有無、教育歴、就労状況、世帯収入、今回の妊娠期間中のワクチン接種状況(インフルエンザ、COVID-19、百日咳)、RSVに罹患した子どもの認知について尋ねた。また、RSVに関する認知状況、RSVワクチン接種意向について確認した。

3)アウトカムの定義
ワクチン接種意向は、「ワクチンを接種しますか」という質問に対して「はい」または「おそらく『はい』」の回答を「ワクチン接種意向あり」とした。

4)統計解析
妊婦および男性の基本的属性については、記述統計により全体の特性を把握した。RSVワクチン接種意向に影響を与える要因を明らかにするため、多変量解析として修正ポアソンzn回帰分析(robust分散推定)を実施した。本研究における「ワクチン接種意向あり」とした者の割合は10%を超えていたため修正ポアソン回帰を用いて、有病率比(Prevalence Ratios: PR)とその95%信頼区間(CI)を直接推定した。
目的変数を「ワクチン接種意向あり」とし、説明変数として性別、子どもの有無、教育歴、世帯収入、就労の有無、妊娠期間中のワクチン接種歴(インフルエンザ、COVID-19、百日咳)、RSVに罹患した子どもの認知の有無を投入した。各要因について、調整後有病率比(Adjusted Prevalence Ratios:aPR)と95%信頼区間(95%CI)を算出した。解析にはSAS 9.4(SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

C. 研究結果

1)対象者の特性(表1)
妊婦701名の平均年齢は33.8歳、平均妊娠週数は23.4 週であった。55%が大学卒業以上の学歴があり、78%が就労していた。男性579名の平均年齢は39.7歳、配偶者の平均妊娠週数は20.1週であった。78%が大学卒業以上の学歴があり、ほぼ全員が就労していた。今回の妊娠期間中のワクチン接種状況では、インフルエンザワクチンは妊婦50%、男性52%、COVID-19は妊婦17%、男性30%、百日咳は妊婦8%、男性17%だった。RSVに罹患した子どもについては妊婦60%、男性43%が知っていると回答した。

2)RSVの認知状況とワクチン接種意向(表2)
RSVに関する認識は妊婦の40%、男性の37%が知らないと回答した。ワクチン接種については、妊婦40%、男性57%が「接種意向あり」と回答した。

3)ワクチン接種意向に影響を与える要因(表3、表4)
RSVワクチン接種意向は、妊婦と比較してパートナーである男性の方が高かった。妊婦のワクチン接種意向に高い関連を示したものは、年齢が40歳代(aPR:1.24、95%CI:1.01-1.53)、子どもがいる妊婦(aPR:1.25、95%CI:1.07-1.47)、就労状況(aPR:1.33、95%CI:1.03-1.72)インフルエンザワクチン接種(aPR:1.33、95%CI:1.10-1.41)、COVID-19ワクチン接種(aPR :1.25、95%CI :1.10-1.41)、百日咳ワクチン接種(aPR : 1.30、95%CI 1.15-1.47)と有意に関連していた。また接種意向に低い関連を示したものは、RSVに罹患した子どもの認知(aPR:0.87、95%CI: 0.78-0.98)だった。妊娠週数(男性については配偶者の妊娠週数)との関連では、妊娠6〜13週を基準とした場合、妊娠14〜23週で aPR 0.82(95%CI 0.72-0.94)、妊娠24〜36週で aPR:0.69(95%CI 0.60-0.79)と有意に低かった。妊婦とパートナーで分けて分析したところ、妊娠週数とワクチン接種状況では、インフルエンザワクチン接種と男性、百日咳ワクチン接種では妊婦と男性で同様の結果だったが、その他では有意な関連を認めなかった。

D. 考察

本研究では、妊婦とパートナーが妊娠中の男性を対象に、RSVに関する認知およびRSVワクチン接種意向の実態を全国規模で横断調査した。結果として、RSVに関する認知は妊婦、男性ともに約40%程度で、接種意向については妊婦よりもパートナーの方が高い傾向が確認された。

1）妊婦と男性のワクチン接種意向の差

RSV ワクチン接種意向は妊婦よりパートナーが妊娠している男性の方が積極的であった。町田らの調査[10]では、妊婦の 42.3%が RSV ワクチン接種を希望しており、本研究結果と同程度である。男性が妊婦よりも積極的であった点は、オランダの Lisette ら[11]や台湾の Li ら[12]の報告とも一致する。これらの研究では、妊婦は胎児への影響を懸念して慎重な姿勢を取る一方、パートナーは「子どもを守る」という目的意識から受容的であることが指摘されている。母体ワクチンの需要促進には、妊婦本人だけでなくパートナーを含めた介入が有効とされており[12-14]、ワクチン受容促進には妊婦のみならず男性を含めた介入が重要であると考えられる。

2）妊娠週数とワクチン接種意向との関連

ワクチン接種意向は妊娠週数が進むにつれて低下する傾向がみられた。妊娠初期には「子どもを守りたい」という前向きな意向が形成されやすい一方で、妊娠が進むと胎児への影響への不安や情報過多、出産準備などによる心理的負担が増し、妊娠経過に伴う意思決定の変化により、当初の形成された意向が維持されにくくなる可能性が考えられた。これは、ワクチン行動研究における意向と行動の乖離を示す概念[15)16)]と一致しており、接種適応時期（妊娠 24～36 週）に不安軽減や行動支援を行う重要性を示唆している。接種率の低下は、妊婦とパートナーで同様の傾向が見られており、妊婦だけではなくパートナーにも母子手帳交付時や妊娠初期の妊婦健診時から説明し、その後も継続的な行動支援を行う必要があると考えられた。

3）RSV に関する認知とワクチン接種意向との関連

本研究では、RSV に罹患した子どもを「知っている」と回答した妊婦において、RSV ワクチン接種意向が低い傾向が認められた。この結果は一見すると直感に反するが、いくつかの解釈が考えられる。例えば、RSV 感染を身近に認識している者の中には、軽症例や自然軽快した経験を通じて、RSV 感染症を相対的に重篤ではない疾患と捉え、リスクを低く評価している可能性がある。また、これまで大きな問題が生じなかったという経験や、既に流行期を経験したことによる安心感が、予防接種の必要性を低下させている可能性も考えられる。さらに、RSV が乳幼児に頻発する感染症として知られている一方で、重症化リスクや出生時期との関係に関する理解が十分でない場合、「RSV はありふれた感染症である」という認識が形成され、ワクチン接種の優先度が相対的に低下している可能性がある。これらの点から、RSV ワクチンの受容促進においては、RSV の存在を周知するだけでなく、重症化リスクや予防の意義を具体的に伝える情報提供が重要であると考えられる。

E. 結論

本研究は、妊婦とパートナーが妊娠している男性の RSV に関する認知とワクチン接種意向の実態ならびにワクチン接種意向に関連する要因を明らかにした。RSV ワクチン接種に関しては、妊婦、パートナーともに母子手帳交付時や妊娠初期からの妊婦健診時に説明を行い、継続的に支援し続けていく必要がある。本研究の結果は、RSV ワクチンの定期接種導入に際し、妊婦およびパートナー双方を対象とした情報提供や支援体制を検討する上での基礎資料となる。

参考文献

1） Baraldi E, Checcucci Lisi G, Costantino C, Heinrichs JH, Manzoni P, Riccò M, et al. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? Hum Vaccines Immunother2022;18:2079322. https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2079322.

2） Andeweg SP, Schepp RM, van de Kassteele J, Mollema L, Berbers GAM, van Boven M. Population-based serology reveals risk factors for RSV infection in children younger than 5 years. Sci Rep 2021;11:8953. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88524-w.

3） Fortunato F, Campanozzi A, Maffei G, Arena F, Carri VD, Rollo T, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children: an Italian retrospective observational study. Ital J Pediatr 2024;50:45. https://doi.org/10.1186/s13052-024-01617-w.

4） Yanagisawa T, Nakamura T. Survey of hospitalization for respiratory syncytial virus in Nagano, Japan. Pediatr Int 2018;60:835-8. https://doi.org/10.1111/ped.13638.

5） Kobayashi Y, Togo K, Agosti Y, McLaughlin JM. Epidemiology of respiratory syncytial virus in

Japan: A nationwide claims database analysis. Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc 2022;64:e14957. https://doi.org/10.1111/ped.14957.

6） Guo L, Kenmoe S, Miyake F, Chung A, Zhang H, Bandeira T, et al. Respiratory syncytial virus hospitalisation by chronological month of age and by birth month in infants. Nat Commun 2025;16:6109. https://doi.org/10.1038/s41467-025-61400-1.

7） 日本小児科学会. 小児 RS ウイルス呼吸器感染症診療ガイドライン 2021. 東京: 日本小児科学会; 2021.

8） 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査からみる 2018 年～2021 年の我が国の RS ウイルス感染症の状況. 病原微生物検出情報. 2022. Available from: URL(アクセス日：2025 年 12 月 10 日)

9） Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. Pediatr Infect Dis J 2018;37:886-92. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001916.

10） Machida M, Inoue S, Furuse Y, Oka E, Ueda Y, Fukushima S, et al. Exploring the knowledge and attitude toward respiratory syncytial virus vaccine and associated factors among pregnant women in Japan during the early post-marketing phase. Vaccine 2025;61:127434. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127434.

11） Harteveld LM, van Leeuwen LM, Euser SM, Smit LJ, Vollebregt KC, Bogaert D, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) prevention: Perception and willingness of expectant parents in the Netherlands. Vaccine 2025;44:126541. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126541.

12） Li W-F, Huang S-Y, Peng H-H, Chang Y-L, Chang S-D, Cheng P-J, et al. Factors affecting pregnant women's decisions regarding prenatal pertussis vaccination: A decision-making study in the nationwide Prenatal Pertussis Immunization Program in Taiwan. Taiwan J Obstet Gynecol 2020;59:200-6. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.01.006.

13） Hansen BT, Winje BA, Stålcrantz J, Greve-Isdahl M. Predictors of maternal pertussis vaccination acceptance among pregnant women in Norway. Hum Vaccines Immunother 2024;20:2361499. https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2361499.

14） Pairat K, Phaloprakarn C. Acceptance of COVID-19 vaccination during pregnancy among Thai pregnant women and their spouses: a prospective survey. Reprod Health 2022;19:74. https://doi.org/10.1186/s12978-022-01383-0.

15） Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. Hum Vaccines Immunother 2013;9:1763-73. https://doi.org/10.4161/hv.24657.

16） Betsch C, Böhm R, Chapman GB. Using behavioral insights to increase vaccination policy effectiveness. Policy Insights Behav Brain Sci 2015;2:61-73. https://doi.org/10.1177/2372732215600716.

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） 榊原愛、水町麻里、原めぐみ：Gestational Age and Intention to Receive RSV Vaccination: Web-Based Survey Analysis 第 36 回日本疫学会学術総会＆第 3 回国債疫学会西太平洋地域合同学術集会.長崎、2026.1.28～1.30

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

なし

表１　対象者の属性

		妊婦 (n=701) n(%)	パートナー (n=579) n(%)
年齢	mean (SD)	33.8(4.8)	39.7(7.7)
	20 歳代	134(19.1)	31(5.4)
	30 歳代	485(69.2)	289(49.9)
	40 歳以上	82(11.7)	259(44.7)
妊娠週数	mean (SD)	23.4(9.2)	20.1(8.9)
	妊娠 6 週以上妊娠 13 週	135(19.7)	177(30.6)
	妊娠 14 週以上妊娠 23 週	172(24.5)	180(31.1)
	妊娠 24 週以上妊娠 36 週	394(56.2)	222(38.3)
子供の有無	なし	188(66.4)	94(38.1)
	あり	95(33.6)	153(61.9)
教育歴	大学卒業以上	384(54.8)	451(77.9)
世帯収入	４００万円未満	145(20.7)	56(9.7)
	４００万以上６００万円未満	184(26.3)	139(24.0)
	６００万円以上８００万円未満	174(24.8)	141(24.4)
	８００万円以上	198(28.3)	243(42.0)
就労の有無	なし	151(21.5)	5(0.9)
	あり	550(78.5)	574(99.1)
今回の妊娠期間中のワクチン接種状況（接種あり）			
	インフルエンザワクチン	347(49.5)	300(51.8)
	新型コロナワクチン	116(16.6)	173(29.9)
	百日咳ワクチン	58(8.3)	101(17.4)
RSV 感染児の認知			
	なし	416(59.3)	329(56.8)
	あり	285(40.7)	250(43.2)

表2　RSVおよびその予防策に対する認知と接種意向

		妊婦 （n =701） n （%）	パートナー （n =579） n （%）
RSVワクチンについて			
認知状況	聞いたことがない	260（40.8）	179（37.0）
	聞いたことはあるが、どこで接種できるか知らない	185（29.0）	211（43.6）
	聞いたことはあるが、どこで接種できるか知っている	193（30.3）	94（19.4）
接種意向	はい	97（13.8）	104（18.0）
	分からないが、おそらく「はい」	181（25.8）	226（39.0）
	分からないが、おそらく「いいえ」	189（27.0）	110（19.0）
	いいえ	92（13.1）	35（6.0）
	分からない	142（20.3）	104（18.0）

表 3　妊婦の RSV ワクチン接種に関連する要因

		aPR	（95%CI）	p
性別	女性（vs 男性）	0.89	(0.78-1.01)	
年代	20 歳代	1.00		
	30 歳代	1.05	(0.86-1.28)	
	40 歳以上	1.24	(1.01-1.53)	0.0436
妊娠週数	妊娠 6 週～13 週	1.00		
	妊娠 14 週～23 週	0.82	(0.72-0.94)	0.0036
	妊娠 24 週～36 週	0.69	(0.60-0.79)	<.0001
子供の有無	なし	1.00		
	あり	1.25	(1.07-1.47)	<.0001
教育歴	大学卒業以上	1.13	(0.98-1.29)	
世帯収入	４００万円未満	1.00		
	４００万以上６００万円未満	0.88	(0.74-1.06)	
	６００万円以上８００万円未満	0.87	(0.73-1.05)	
	８００万円以上	0.98	(0.83-1.15)	
就労の有無	なし	1.00		
	あり	1.33	(1.03-1.72)	0.0269
今回の妊娠期間中のワクチン接種状況				
	インフルエンザワクチン	1.33	(1.10-1.41)	0.0005
	新型コロナワクチン	1.25	(1.10-1.41)	<.0001
	百日咳ワクチン	1.30	(1.15-1.47)	<.0001
RSV 感染児の認知				
	なし	1.00		
	あり	0.87	(0.78-0.98)	0.0167

表4　妊婦のRSVワクチン接種に関連する要因（妊婦と男性）

		妊婦			男性		
		aPR	（95%CI）	p	aPR	（95%CI）	p
年代	20歳代	1.00			1.00		
	30歳代	1.02	(0.80-1.30)		1.07	(0.75-1.51)	
	40歳以上	1.17	(0.87-1.58)		1.23	(0.87-1.74)	
妊娠週数	妊娠6週～13週	1.00			1.00		
	妊娠14週～23週	0.73	(0.58-0.92)	0.0075	0.90	(0.77-1.06)	
	妊娠24週～36週	0.56	(0.46-0.69)	<.0001	0.83	(0.70-0.98)	0.0263
子供の有無	なし	1.00			1.00		
	あり	1.06	(0.88-1.28)		0.97	(0.84-1.13)	
就労の有無	なし	1.00			1.00		
	あり	1.35	(1.02-1.77)	0.0346	0.65	(0.34-1.22)	
今回の妊娠期間中のワクチン接種状況							
	インフルエンザワクチン	1.19	(0.97-1.44)		1.28	(1.08-1.51)	0.0036
	新型コロナワクチン	1.22	(0.97-1.54)	0.0893	1.13	(0.96-1.35)	
	百日咳ワクチン	1.41	(1.09-1.83)	0.0893	1.26	(1.08-1.48)	0.004
RSV感染児の認知							
	なし	1.00			1.00		
	あり	0.86	(0.71-1.03)		0.90	(0.78-1.04)	

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

日本人女性におけるHPVキャッチアップ接種の動向と関連要因

― 反復横断調査(2022-2025)―

水町麻里、榊原愛、原めぐみ　(佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野)
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】2013年のHPVワクチン積極的勧奨差し控えにより、日本の1997～2006年度生まれの女性は定期接種の機会を逸した。2022年の勧奨再開後も接種率の回復は十分でなく、回復期の施策を検討する上では、心理的要因に加え、周囲の支援等社会的要因の影響を把握する必要がある。
本研究は、日本人女性におけるHPVキャッチアップ接種の動向（接種ためらい・接種完了の推移）と、その関連要因（社会的支援、知識・認識等）の年次的変化を明らかにすることを目的とした。

【対象】全国規模で実施され、楽天インサイト株式会社が保有する全国47都道府県在住のパネルから、1997～2006年度生まれの女性（HPVワクチンキャッチアップ接種対象世代）を対象とした。

【方法】2022～2025年に全国規模の反復横断Web調査（各年600人、計2,400人）を実施した。本研究における心理的ためらいは、未接種または未完了であり、かつ「接種しない／迷っている」と回答した状態と定義した。アウトカムは心理的ためらいおよび接種完了（3回完了）とし、主たる説明変数（主曝露）として、ためらいには疾患・ワクチン知識および受容関連指標を、完了には社会的支援指標を用いた。修正ポアソン回帰でaPR（95%CI）を推定し、年齢・地域等を調整した。さらに、HPVワクチン接種状況に関わる社会的支援について、健康行動理論（TPB）による分析の枠組みを用い、接種行動を分析した。

【結果】接種完了（3回完了）は2022年5.0%から2025年19.3%へ増加した一方、心理的ためらいは高水準で推移し、「未接種かつ意向なし」は33.5～46.0%を占めた。ためらいにはHPV／子宮頸がんに関する知識不足が調査期間を通じて一貫して関連し、重要性認識・利益理解・誤解の少なさはためらいが低いことと関連した。さらに自治体通知および医療者の情報提供はためらいが低いことと関連し、接種完了には家族支援と費用支援（2023年以降）が関連し、関連の強さには年次的変化がみられた。媒介分析では、医療者および友人に関する支援は主観的規範を介して接種意図に関連する経路が示唆され、家族支援は規範（家族の期待）を介した間接効果が示唆された。

【考察】接種完了は増加したが、ためらいは高水準で推移し、意思決定段階の障壁が残存している可能性が示された。ためらいには知識不足が一貫して関連し、重要性・利益理解や誤解の是正、自治体・医療者による情報提供がためらい軽減に資する可能性がある。完了には家族支援や自治体支援の寄与が示唆され、心理的要因と社会的要因の動態を考慮した多層的な介入が重要である。

A. 研究目的

日本人女性におけるHPVキャッチアップ接種の動向を、接種完了および接種に対する心理的ためらいの年次推移として明らかにし、これらに関連する要因を検討することを目的とした。(1) ためらいに関連する疾患・ワクチンに関する知識および受容（重要性認識、利益理解、誤解、副反応不安等）の関連を評価すること、(2) 接種完了に関連する社会的支援（家族・友人、医療者、自治体通知、費用支援等）の関連と年次的変化を評価すること (3) Theory of

Planned Behavior（TPB）の枠組みに基づき、社会的支援が主観的規範および接種意図を介して接種行動（完了）に影響する可能性を探索的に検討することである。

B. 研究方法

研究デザインは、全国規模の反復横断研究である。調査は2022～2025年に各年独立に実施し、対象はHPVワクチンキャッチアップ接種対象世代である 1997～2006 年度生まれの女性とした。楽天インサイト株式会社が保有する全国47都道府県在住のオンラインパネルより対象者を抽出し、各年 600 人、合計 2,400 人を解析対象とした。調査は、対象者に電子メールで配布されたリンクからアクセスする Web アンケート形式で実施した。

調査項目は、基本属性（年齢、居住地域等）、HPVワクチン接種状況（未接種、1 回、2 回、3 回完了）、接種意向、疾患およびワクチンに関する知識・認識（HPV／子宮頸がんに関する知識、ワクチンに関する知識、重要性認識、利益理解、誤解、副反応への不安等）、ならびに社会的支援（家族の推奨、友人の影響、医療者による推奨、自治体からの通知等）とした。なお、学歴、就労、婚姻状況、子の有無、世帯所得等の一部項目は2024～2025年のみ収集した。

アウトカムは 2 種類設定した。(1) 心理的ためらいは「未接種または未完了」かつ「接種しない／迷っている」と回答した者と定義した。(2) 接種完了は自己申告で「3回接種完了」と回答した者と定義した。

統計解析として、各年の接種状況（未接種～3回完了）、心理的ためらいの割合、および関連要因（知識・認識、社会的支援）の分布を記述統計により算出した。心理的ためらいをアウトカムとするモデルでは、疾患・ワクチンに関する知識および受容（重要性認識、利益理解、誤解、副反応不安等）を主たる説明変数として用いた。接種完了をアウトカムとするモデルでは、社会的支援（家族・友人、医療者、自治体からの通知等）を主たる説明変数として用いた。統計解析には、修正ポアソン回帰（ロバスト分散）を用い、調整済み有病割合比（aPR）と 95%信頼区間（95%CI）を算出した。共変量は年齢、居住地域等の基本属性を中心に調整した。欠損値は除外した。加えて、TPBの枠組みに基づき、社会的支援が主観的規範（周囲の期待・周囲の接種状況の知覚）を介して接種意図に影響し、接種行動（完了）につながる可能性について探索的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、佐賀大学医学部倫理審査委員会の承認を受けて実施された。すべての手続きは、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および1964年ヘルシンキ宣言とその改訂版に基づいて行われた。本調査では、個人を特定できる情報は収集しておらず、調査への回答をもって研究参加への同意が得られたものとみなした。

C. 研究結果

1. 解析対象者の特性

解析対象者（2022-2025 年、n=2400）の特性は、年齢では 21～25 歳が最も多く（65.7%）、次いで 26 歳以上（22.8%）、20 歳以下（11.5%）であった。居住地域は関東が最も多く（36.8%）、次いで近畿（19.6%）、中部（16.0%）であった。 2024-2025 年に収集した項目では、学歴は大学卒以上が 62.2%、職業は有職者が66.1%、婚姻状況は未婚が83.8%、子の有無は「子どもなし」が90.2%、世帯所得は600万円以上が81.7%であった。なお、学歴、職業、婚姻状況、子の有無および世帯所得に関する割合は、2024-2025 年の非欠測データに基づいて算出した。

2. 接種状況および心理的ためらいの推移

接種完了（3 回完了）の割合は、2022 年の 5.0%から 2025 年の 19.3%へ年次的に増加した。一方で、未接種層が一定程度残存し、「未接種かつ意向なし」は 2022～2025 年を通じて 33.5～46.0%で推移し、各年で 3 割以上を占めた。心理的ためらいは、調査期間を通じて42～47%と高水準で推移した。

ためらいの理由としては、「副反応への不安」が最も高い割合を占め（75.2%）、次いで疾患・ワクチンに関する知識不足、ワクチンに対する誤解、利益の認識の低さ等が挙げられた。

3. 心理的ためらいの関連要因

修正ポアソン回帰（ロバスト分散）による調整解析では HPV および子宮頸がんに関する知識不足は、調査期間を通じて心理的ためらいと一貫して独立して関連していた。これに対し、感染症／ワクチンの重要性認識、利益理解、誤解の少なさは、ためらいが低いことと関連した。

社会的要因として、自治体からの通知および医療者による情報提供は、期間を通じてためらいが低いことと関連していた。関連の強さには年次的な変化がみら

れ、後期（2024〜2025 年）には家族・友人等の対人要因との関連がみられた。

4. 接種完了と社会的支援

接種完了（3 回完了）をアウトカムとして社会的支援との関連を検討したところ、家族支援は複数年にわたり接種完了と関連し、完了を後押しする主要因であった。また、医療者支援も一部年度で接種完了と関連がみられた。自治体支援では 2023 年以降で接種完了と強く関連した。

5. TPB に基づく媒介分析結果

医療者推奨は「医療者からの期待（主観的規範）」を介して接種意向と関連し、さらに推奨から意向への直接の関連も認められた。家族では、家族の意見は「家族の期待」を介して接種意向と関連した。家族の意見と意向の直接の関連は認められなかった。友人では、友人の影響は「友人の接種状況（主観的規範）」を介して接種意向と関連し、友人の影響から意向への直接の関連も認められた。

D. 考察

HPV ワクチンキャッチアップ世代の日本人女性を対象とした反復横断調査（2022-2025 年）により、心理的ためらいおよび接種完了の動向と、それらに関連する要因が年次により異なる様相を示すことを明らかにした。これまで日本において、キャッチアップ世代の心理的ためらいの関連要因を複数年にわたり反復横断的に検討し、あわせて社会的支援や理論枠組み（TPB）に基づく機序を整理した報告は限られており、本研究は回復期における意思決定過程の「変化」を捉えた点に意義がある。

接種状況の推移として、接種完了（3 回完了）は 2022 年の 5.0%から 2025 年には 19.2〜19.3%へ上昇し、接種完了へ向かう層の増加が示された。一方で、未接種層は一定程度残存し、「未接種かつ意向なし」は 2023 年の 46%をピークに 2025 年には 33.5%へ低下したものの、各年で 3 割以上を占めていた。心理的ためらいも調査期間を通じて 40%台と高水準で推移しており、接種機会の拡大や制度の周知のみでは、心理的障壁が十分に解消されていない可能性が示唆された。すなわち、キャッチアップ接種が公費で実施されている局面でも、意思決定段階における心理的要因が行動を規定し得ることが示された。

心理的ためらいに関連する要因として、HPV や子宮頸がんに関する知識、ワクチンの重要性認識、誤解、利益の認識、副反応への不安が関与していた点は、先行研究と整合的である。本研究では、接種再開後の回復期においても知識不足が一貫して関連しており、ためらいが短期的には解消されにくい可能性が考えられる。キャッチアップ世代は積極的勧奨差し控え期に思春期を迎え、否定的報道や情報の混乱を経験した集団であることから、ワクチンの有効性・安全性に対する不確実性が心理的に残存し、ためらいの形成・維持に影響した可能性がある。このような懸念が、副反応不安として表出し、接種意思決定の障壁となっていることが示唆される。重要な知見として、心理的ためらいと関連する要因が年次によって変化していたことが挙げられる。キャッチアップ接種開始初期には、疾患・ワクチンに関する知識や受容（重要性・利益理解、誤解の有無）といった個人内要因がより前景化する一方、接種の普及が進む後期には、家族の意見や友人の接種状況といった身近な対人環境に関する要因が関連する傾向がみられた。これは、ワクチン接種の意思決定が普及段階や社会的文脈に応じて変化し得ることを示す所見であることが考えられる。

社会的支援の観点では、自治体からの通知および医療者からの情報提供が、調査期間を通じてためらいが低いことと有意な関連が認められた。公的機関や専門職からの情報提供は、正確な情報へのアクセスを担保し、推奨としての信頼性を通じて意思決定を支える役割を果たす可能性がある。加えて、接種完了の関連要因として家族支援が複数年にわたり関連し、無料接種（費用支援）は 2023 年以降で強い関連がみられた。これは、対人支援（家族・医療者）と制度的支援（費用支援）が、完了という行動段階を押し上げる上で重要である可能性を示している。

さらに TPB に基づく探索的媒介分析は、社会的支援が接種意図に至る経路を整理する上で有用であった。医療者では「医療者による推奨」が「医療者からの期待（主観的規範）」と強く関連し、期待が接種意図と関連したうえ、推奨から意図への直接の関連も認められた。家族では「家族の意見」から「家族の期待」を介して意図と関連した一方、意見から意図への直接の関連は認められなかった。友人では「友人の影響」が「友人の接種状況（主観的規範）」と関連し、接種状況が意図と関連したうえ、影響から意図への直接の関連も認められた。これらは、主観的規範（周囲の期待・周囲の状況の知覚）が意図形成に関与するという TPB の枠組みと整合し、回復期においても「規範認知→意図」という経路が働き得ることを示した。

以上のことから、キャッチアップ接種の推進には、(1) 知識不足・誤解・副反応不安に対応する適切な情報の強化、(2) 自治体通知や医療者による情報提供の継続、(3) 家族・友人を含む身近な対人環境への働きかけ、(4) 費用支援等の制度的支援の継続と活用促進を組み合わせた介入が重要であることが示唆された。

E. 結論

1) HPV キャッチアップ接種世代では、2022〜2025 年にかけて接種完了は増加した。

2) 心理的ためらいは高水準で推移し、意思決定段階の障壁が残存している可能性が示された。

3) HPV および関連疾患に関する知識不足は、ためらいと強く関連し、接種率回復の主要な阻害要因であることが示された。

4) ワクチンの重要性・利益の認識が高いこと、感染症・ワクチンに関する誤解が少ないことは、ためらいが低いことと関連し、正確な理解がためらい軽減に資する可能性が示された。

5) 接種完了には家族支援および自治体支援、医療者からの推奨等の社会的支援が関連した。

6) TPB に基づく探索的解析では、社会的支援が主観的規範を介して接種意図に関連する可能性が示された。

参考文献

1) Deependra Singh, Jerome Vignat, Valentina Lorenzoni, Marzieh Eslahi, Ophira Ginsburg, Beatrice Lauby-Secretan, Marc Arbyn, Partha Basu, Freddie Bray, Salvatore Vaccarella. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020 a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. Lancet Global Health, 11(2), e197–e206, 2023.

2) 八木麻美, 上田裕, 角田守, 日本における子宮頸がん予防:現状は？." Vaccine, 9(11), 1263, 2021.

3) Asami Yagi, Yutaka Ueda, Emiko Oka, Satoshi Nakagawa, Tadashi Kimura. Human Papillomavirus Vaccination by Birth Fiscal Year in Japan. JAMA Network Open, 7(7), 2024.

4) Eve Dubé, Caroline Laberge, Maryse Guay, Paul Bramadat, Réal Roy&Julie A Bettinger,Vaccine hesitancy: An overview. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 9(8), 2013, 1763–1773

5) Heidi J. Larson, Caitlin Jarrett, Elisabeth Eckersberger, David M.D. Smith, Pauline Paterson. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007-2012, Vaccine, 2014, 32, 2150–2159.

6) Marina Terada, Taichi Shimazu, Junko Saito, et al., Age, gender and socioeconomic disparities in human papillomavirus (HPV) awareness and knowledge among Japanese adults after a 7-year suspension of proactive recommendation for the HPV vaccine: A nationally representative cross-sectional survey. Vaccine, 2023, 41, 7147–7158.

7) N Loren Oh, Caitlin B. Biddell, Blythe E. Rhodes, Noel T. Brewer. Provider communication and HPV vaccine uptake: A meta-analysis and systematic review. Preventive Medicine, 148, 106554, 2021.

8) Richard de Visser, Louisa Waites, Chandni Parikh, Aaron Lawrie. The importance of social norms for uptake of catch-up human papillomavirus vaccination in young women. Sexual Health, 8(3), pp. 330–337, 2011.

9) Rakuten Insight Global, Rakuten Insight Panel Book (company white paper), https://insight.rakuten.com, 2025.

10) Kate T Simms, Sharon J B Hanley, Megan A Smith, et al. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. Lancet Public Health, 2020, 5, e223–e234.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 水町麻里、西田裕一郎、古川拓馬、榊原愛、中村登志子、福島若葉、原めぐみ:Trends and Determinants of HPV Catch-up Vaccination Among Japanese Women A Repeated Cross-Sectional Study、37th Annual Conference of the International Papillomavirus Society-IPVS、2025.10.25

2) 水町麻里、西田裕一郎、古川拓馬、榊原愛、中村登志子、福島若葉、原めぐみ:Yearly Trends in Social Support for HPV Vaccine Completion Among Young Japanese Women in the Catch-Up Generation A Repeated Cross-Sectional Study (2022-2025) 、2026.1.29

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. HPVキャッチアップワクチン接種対象女性の特性

		全体 (*n*=2400)	ためらい群 (*n*=1044, 43.5%)	接種完了群 (*n*=283, 11.8%)
年齢 *n* (%)				
	20歳以下	277 (11.5)	135 (5.6)	18 (0.8)
	21－25歳	1577 (65.7)	677 (28.2)	161 (6.7)
	26歳以上	546 (22.8)	232 (9.7)	104 (4.3)
学歴 *n* (%)				
	大学未満	664 (27.7)	302 (12.6)	106 (4.4)
	大学卒以上	534 (22.3)	213 (8.9)	101 (4.2)
就業状況 (3-level) *n* (%)				
	就業者	769 (66.0)	346 (28.8)	134 (11.2)
	学生	264 (22.0)	105 (8.8)	54 (4.5)
	主婦/無職	110 (9.2)	51 (4.3)	15 (1.3)
婚姻状況 *n* (%)				
	未婚	1004 (41.8)	529 (22.0)	178 (7.4)
	既婚	194 (8.1)	81 (3.4)	29 (1.2)
子どもの有無 *n* (%)				
	無	1080 (45.0)	462 (19.3)	197 (8.2)
	有	118 (4.9)	53 (2.2)	10 (0.4)
世帯収入 *n* (%)				
	600万円未満	219 (9.1)	427 (17.8)	169 (7.0)
	600万円以上	979 (40.8)	88 (2.7)	38 (1.6)
居住地域 *n* (%)				
	北海道	80 (3.3)	34 (1.4)	14 (4.9)
	東北地方	129 (5.4)	62 (2.6)	16 (5.7)
	関東地方	884 (36.8)	391 (16.3)	105 (37.1)
	中部地方	385 (16.0)	51 (2.1)	51 (18.0)
	近畿地方	480 (20.0)	158 (6.6)	50 (17.7)
	中国地方	127 (5.3)	158 (6.6)	26 (9.2)
	四国地方	58 (2.4)	47 (2.0)	5 (1.8)
	九州地方	257 (10.7)	143 (6.0)	16 (5.7)

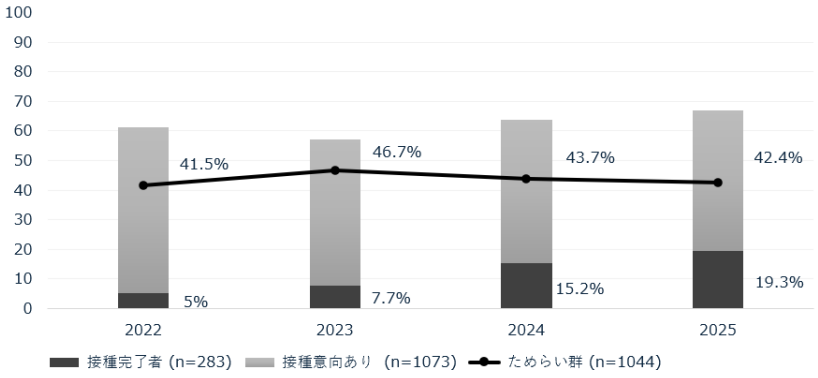


図1. ためらいの経時的推移

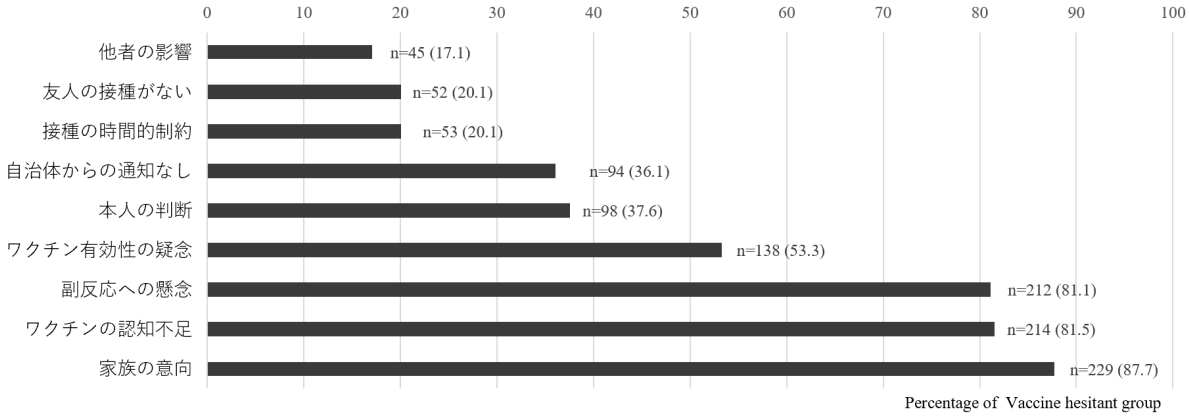


図2. HPVキャッチアップ世代のためらいの理由

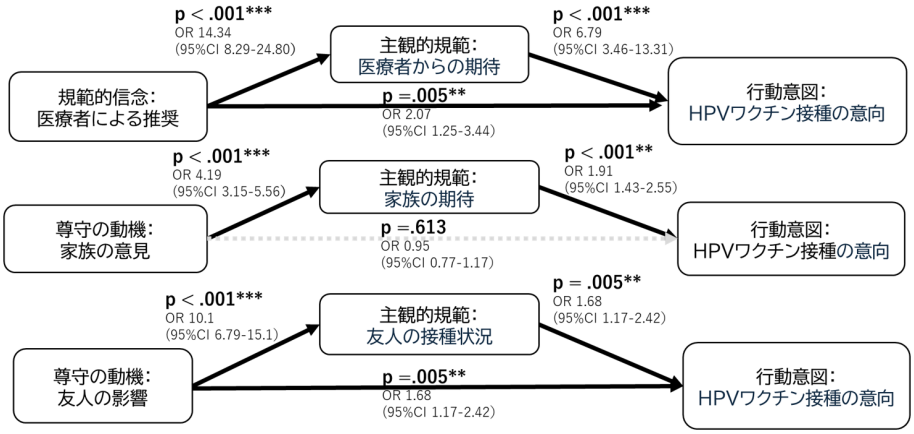


図3. TPBに基づく媒介分析の結果

表2. HPVキャッチアップ接種世代の心理的ためらいおよび社会的支援に関連する経時的変化の結果

(a)心理的ためらいの変化

	2022			2023			2024			2025		
	aPR	95% CI	*P*-value	aPR	95% CI	*P*-value	aPR	95% CI	*P*-value	aPR	95% CI	*P*-value
HPVに関する知識不足	1.29	(1.07-1.55)	0.01	1.10	(0.93-1.31)	0.26	1.17	(0.97-1.40)	0.11	1.48	(1.20-1.82)	<.001
子宮頸がんに関する知識不足	1.65	(1.35-2.01)	<.001	1.38	(1.13-1.69)	0.00	1.60	(1.24-2.05)	0.00	1.31	(1.01-1.70)	<.001
行政のワクチンへの信頼	0.86	(0.80-0.94)	0.00	0.99	(0.93-1.05)	0.73	0.98	(0.92-1.05)	0.60	1.02	(0.95-1.10)	0.76
感染症への深刻度認知	1.04	(0.95-1.13)	0.39	0.91	(0.83-0.99)	0.04	0.89	(0.82-0.96)	0.00	0.85	(0.78-0.92)	0.00
ワクチン重要度認知	0.84	(0.77-0.91)	<.001	0.94	(0.86-1.03)	0.18	0.82	(0.75-0.90)	<.001	0.90	(0.83-0.98)	0.02
ワクチンへの有益性認知	0.85	(0.79-0.93)	0.00	0.93	(0.86-1.01)	0.86	1.00	(0.93-1.08)	0.91	0.99	(0.92-1.05)	0.74
感染症拡大予防への認識	1.01	(0.92-1.11)	0.83	0.93	(0.93-1.05)	0.15	1.03	(0.95-1.11)	0.53	0.94	(0.87-1.02)	0.16
ワクチン拒否への社会的制裁の容認	0.97	(0.91-1.04)	0.39	0.99	(0.93-1.05)	0.65	0.97	(0.91-1.04)	0.401	0.99	(0.92-1.06)	0.71
ワクチンへの誤解	0.96	(0.89-1.03)	0.22	0.84	(0.79-0.90)	<.001	0.89	(0.84-0.95)	0.001	0.92	(0.86-0.98)	0.01

(b) 接種受容に関連する社会的支援

	2022			2023			2024			2025		
	aPR	95% CI	*P*-value	aPR	95% CI	*P*-value	aPR	95% CI	*P*-value	aPR	95% CI	*P*-value
医療従事者からの推奨	2.51	(0.97 - 6.51)	0.059	3.11	(1.48 - 6.55)	0.003	1.77	(0.97 - 3.25)	0.064	2.30	1.44 - 3.67	0.001
家族からの推奨	6.73	3.26 - 13.89	<.001	3.45	(1.80 - 6.61)	0.000	1.74	(1.18 - 2.58)	0.006	2.13	1.54 - 2.93	<.001
本人の接種意思	3.56	1.05 - 12.10	0.042	1.04	(0.46 - 2.37)	0.917	1.88	(1.21 - 2.93)	0.005	1.11	0.73 - 1.70	0.621
友人の接種状況	2.53	(1.15 - 5.57)	0.021	1.38	(0.44 - 4.34)	0.580	1.53	(0.91 - 2.59)	0.109	1.35	0.80 - 2.27	0.267
公費による無料接種	2.18	(0.80 - 5.92)	0.126	5.98	3.34 - 10.71	<.001	3.17	(2.19 - 4.58)	<.001	2.99	2.13 - 4.20	<.001

aPR, adjusted prevalence ratio; HPV, human papillomavirus; Adjusted for the variables in the table.

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

2024/2025 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、中田恵子、大塚真紀（大阪健康安全基盤研究所　ウイルス課）
加瀬哲男　　（大阪公立大学大学院医学研究科　公衆衛生学）

【研究要旨】

大阪府内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、B 型 Victoria 系統の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。

大阪府内における 2024/2025 シーズンのインフルエンザの流行は、2024 年第 46 週に定点あたりの患者数が 1.97 となり、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。第 48 週より患者数は急激に増加し、第 51 週に定点あたり患者数は 45.75 となり、警報レベル開始基準値である 30 を超えた。翌第 52 週にピークの 66.27 となった後、年末年始休暇と重なったこともあり、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 2025 年第 15 週であった。過去 10 年間の流行と比較すると、本シーズンのようにピーク時の患者数が 50 を超えたシーズンはなかったが、各シーズン第 36 週から翌年第 15 週までの患者数合計は 5 番目であった。本シーズンは AH1pdm09 亜型が主流行となったシーズンであり、2025 年第 4 週以降は AH3 亜型と B 型 Victoria 系統の検出が増加したが大きな流行とはならなかった。

インフルエンザウイルス分離株の HA 遺伝子の系統樹解析の結果、いずれの亜型、系統も全国データと同様に複数のクレードに分かれた。また、分離株の一部について抗インフルエンザ薬に対する耐性変異の有無を調査したが、いずれの薬剤においても耐性株は検出されなかった。

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 13 検体(5.6%)あった。その内の 2 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り、いずれもライノウイルスが検出された。また他の 1 検体からはヒトメタニューモウイルスが検出された。

A. 研究目的

年間を通じインフルエンザウイルスの検出、分離・型別、さらに、インフルエンザ以外のウイルス性呼吸器疾患の紛れ込みの検出を行うとともに、分離されたインフルエンザウイルスについては HA 遺伝子の系統樹解析によるワクチン株と流行株の差異について解析し、インフルエンザワクチンの有効性評価に資するデータを得ることを目的とした。

B. 研究方法

1. インフルエンザ定点サーベイランス

大阪府内の流行状況の把握には、大阪府感染症情報センターから発出される患者情報、定点あたり患者数を用いた。警報レベル、流行期入りの目安についても同センターの基準値に従った[1)]。

2. インフルエンザ病原体サーベイランス

インフルエンザ指定提出機関にて採取された上気道由来検体を対象とした。2024/2025 シーズンのうち、2024 年第 36 週（9 月 4 日～9 月 10 日）から 2025 年第 35 週（8 月 25 日～8 月 31 日）までに採取され、大阪健康安全基盤研究所ウイルス課に搬入された 253 検体についてインフルエンザウイルスの分離培養および遺伝子検出を行った。

2025 年第 15 週（4 月 7 日～4 月 13 日）からは、感染症発生動向調査事業内容の変更に伴い、インフルエンザサーベイランスではなく、急性呼吸器感染症（ARI）サーベイランスとなったため、ARI 指定提出機関から搬入された検体に対し多項目遺伝子検査を実施後、インフルエンザ A 型または B 型が陽性となった検体についてウイルス分離および亜型・系統型別を実施した。

3. インフルエンザウイルスの遺伝子検出

搬入された上気道由来検体の 200μL を核酸抽出に供した。抽出した核酸はインフルエンザ診断マニュアル [2] に従いリアルタイム RT-PCR（reverse transcription- polymerase chain reaction）法によるインフルエンザウイルス遺伝子の検出を行った。

ARI サーベイランス開始以降は多項目遺伝子検査に供した RNA の残余検体から亜型、系統型別を実施した。

4. インフルエンザウイルスの分離培養と分離株の薬剤耐性変異の検出

24 ウェルプレートに単層培養した MDCK AX-4 細胞に上気道由来検体を接種後、1 週間細胞変性効果 cytopathic effect （CPE）を観察した。MDCK AX-4 細胞は東京大学医科学研究所　河岡教授より分与されたものを使用した [3]。

CPE が観察された場合、培養上清を回収し、型別に供した。CPE が観察されない場合は盲継代を行い、2 代目で CPE が観察されない場合は分離陰性とした。

CPE が陽性であった培養上清は、リアルタイム RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出を行うことで型、HA 亜型または B 型の場合は系統を決定した [2]。

研究期間中に分離された株の一部については、国立感染症研究所マニュアルの薬剤耐性変異株検出法 [2]に従い、AH1pdm09 亜型については One-step RT-PCR 法による NA 阻害剤耐性変異株の検出を実施した。さらに AH1pdm09 亜型を含めた各型を対象にポリメラーゼ A（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（商品名ゾフルーザ）の耐性遺伝子変異を検索した。

5.インフルエンザウイルス分離株の HA 遺伝子系統樹解析

一部の分離株については、HA 遺伝子の全長の塩基配列を決定し [2]、インフルエンザウイルス遺伝子データベース GISAID （Global Initiative on Sharing All Influenza Data）[4]から入手した過去数シーズン、および次シーズンのワクチン株とともに最尤法による系統樹解析を行った。解析に供した株は流行期において検体採取日が偏らないよう分離株を選択した。系統樹上のクレード、サブクレードの区別については全国データを参考とした。

本報告では当課からの国立感染症研究所への分与株に対し、詳細な解析後に還元された塩基配列データ、AH1pdm09 亜型 5 株、AH3 亜型 3 株、B 型 Victoria 系統 3 株分（A/OSAKA/〇〇/〇〇〇〇と大阪のアルファベット表記が全て大文字として区別）を系統樹解析に供した（2025 年 5 月 2 日までの還元データ、非公開）。

6.インフルエンザウイルス陰性検体からのその他の呼吸器ウイルスの検出

ARI サーベイランス体制が整備され、診断名がインフルエンザである臨床検体の搬入は 2025 年第 14 週までで終了となった。

従って、本結果については 2025 年第 14 週までのデータとなる。

インフルエンザウイルスの検出が陰性であった検体については、リアルタイム PCR 法による呼吸器ウイルスの検出を行った [5]。エンテロウイルス（EV）およびライノウイルス（RV）は共通領域を検出するため、陽性となった場合は、VP4-2 領域に対する semi-nested RT-PCR 法を行い、増幅産物のダイレクトシーケンスにて遺伝子配列を決定し、BLAST（Basic Local Alignment Search Tool）にて型別を行った [6]。

（倫理面への配慮）

本報告の一部は、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所倫理審査委員会の承認を得て（承認番号 1402-02-5）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を順守して実施したものである。

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

2024/2025 シーズンにおいては、シーズン当初の 2024 年第 36 週にインフルエンザ患者の検体搬入が増加し、A 型 H1pdm09 亜型が複数検出された。その後、第 39 週からは少数ながらも H1pdm09 亜型が検出されていた。第 46 週に定点あたりの患者数が 1.97 となり、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 を超えた後は、第 48 週より患者数が急激に増加し、第 51 週に定点あたり患者数は 45.75 となり、警報レベル開始基準値である 30 を超えた。翌第 52 週にピークの 66.27 となった後、年末年始休暇と重なったこともあり、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 2025 年第 15 週であった。過去 10 年間の流行と比較し、本シーズンを除きピーク時の患者数が 50 を超えたシーズンはなく、ピーク時の患者数は最多であったが、各シーズンの第 36 週から翌年の第 15 週までの患者数合計の比較では 5 番目であった [1]（図 1）。

2024 年第 36 週～2025 年第 35 週までに採取され、当所に搬入された 253 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、165 検体が AH1pdm09 亜型、39 検体が AH3 亜型、35 検体が B 型 Victoria 系統であったことから、今シーズンは AH1pdm09 亜型が主流行となったシーズンだったことが明らかとなった。2025 年第 4 週以降は AH3 亜型と B 型 Victoria 系統の検出が増加したが大きな流行とはならなかった。このうち 1 検体のみであるが、医療機関での迅速検査では A 型陽性との情報記載のあった検体から AH3 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 AX-4 細胞に接種し、AH1pdm09 亜型 63 株、AH3 亜型 33 株、B Victoria 系統 17 株が得られた。亜型別の分離率は、AH1pdm09 亜型 37.9%、AH3 亜型 84.6%、B Victoria 系統 55.8%と AH1pdm09 亜型の分離率が低く、40%を下回った。

分離株のうち、AH1pdm09 亜型 53 株について NA 阻害剤耐性変異の検出を実施した。また、AH1pdm09 亜型 53 株、AH3 亜型 32 株 B 型 Victoria 系統 19 株についてキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤に対する耐性遺伝子変異の検出を実施した。いずれについても検出に用いた全ての分離株において各薬剤に対する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 Nextclade 定義の命名法によるクレードの記載法に従った [7,8]。各亜型、系統におけるクレード表記と各クレードに共通するアミノ酸変異については表 1 にまとめた。国立感染症研究所からの還元データを除いた AH1pdm09 亜型 47 株、AH3 亜型 20 株、B Victoria 系統 9 株について HA 遺伝子のほぼ全長の塩基配列を決定した。

AH1pdm09 亜型については、2024/2025 シーズンの分離株は、ほとんどがサブクレード C.1.9 の中に形成されたクラスターである、アミノ酸変異 S83P と I510T を共通に有する C.1.9.3 に属する結果となった（図 2）。その他としては 2 株が D.3 に属し、1 株が C.1.9 に属した。

AH3 亜型について、2024/2025 シーズン後半に流行した分離株は、全てがサブクレード J.2 に属し、さらに共通のアミノ酸変異 T65K と S124N を有する J.2.2 に細分化された。J.2.2 に属する株の中でもさらに I160K の変異があるクラスター、I214T、V347M、I529S 変異を持つクラスター、S145N 変異を有するクラスターに分かれた（図３）。

B 型 Victoria 系統については昨シーズン、今シーズンと 2 シーズン続けて検出が見られたため、系統樹解析を実施した。Victoria 系統については、昨シーズンから大きな変化はなく、サブクレード C.5

に全ての株が属した。最多となったサブクレードC5.1のうちでも、E128Kを持つ一部のクラスターに5株、128番目のアミノ酸変異を持たないクラスターに2株が分岐しており、同位置のアミノ酸変異E128Gを持つ別のサブクラスター、C.5.7に1株、E128D、D129Nを持つC.5.6に1株が属する結果となった。

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

2024/2025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13検体（5.6%）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6検体、B型インフルエンザ陽性が4検体、マルチプレックスPCR法（ロシュダイアグノスティックス社　コバス）にて同じくB型インフルエンザ陽性が1検体、キット実施・抗インフルエンザ薬処方の記載からA型、B型いずれかのインフルエンザが陽性と考えられたキット陽性例1検体、キット実施状況不明が1検体であった。

この13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3検体で、キット実施状況の記載はA型インフルエンザ陽性1検体、B型インフルエンザ陽性1検体、キット陽性例1検体であった（表2）。2検体は型別を実施した結果、2検体ともライノウイルスが検出され、それぞれC群ライノウイルス12型、B群ライノウイルス6型であった。キット陽性例1検体からはヒトメタニューモウイルスが検出された（表2、2025年第14週までの結果）。

D. 考察

大阪府内における2024/2025シーズンのインフルエンザの流行は、前シーズンのように流行期が長期間に及ぶことはなかった[9]が、ピーク時の定点あたり患者数は60を超え、過去10シーズンと比較しても急激な患者数の増加が見られたシーズンとなった。AH1pdm09亜型がピークを形成し、患者数の減少した2025年の第4週以降、AH3亜型とB型Victoria系統が散見された。2023/2024シーズンはAH1pdm09亜型、AH3亜型、B型Victoria系統が同程度検出されたが、その前の2022/2023シーズンはAH3亜型の単独流行であり、AH1pdm09亜型に対する感受性者は多く存在したと考えられ、感染者数の増加につながったと考えられた[10]。

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2024/2025シーズンの253検体に対するインフルエンザウイルスの検出率は94.9%と高値であった。しかしながら、搬入検体のウイルス分離率は48.1%（インフルエンザ陰性検体を含む）と半数以下であった。新型コロナウイルス感染症の流行以降、2022/2023シーズンの分離率も53.1%と低値であり、理由として、近年、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、界面活性剤を含む前処理用の残液検体が散見されるようになったことが考察された[10]。今回、亜型による分離率に大きく違いがあることより、前処理残液の搬入に加え、細胞表面のレセプターに対するウイルスの感受性の差も考えられた。また、亜型ごとのウイルス排出量の差についてはA型の両亜型では差がなく、B型Yamagata系統はA型に比較して排出量は低いという報告がある[11]。うがい液からの分離率が低い原因として、希釈によるウイルス濃度の低下に加えて、近年の流行ウイルスでは亜型ごとの感染者のウイルス排出量の差等が存在し、分離率に影響している可能性も今後は検討しなければならない。

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還元されている（非公表還元データ）。それによると、AH1pdm09亜型ウイルスの分離株については、2024年10月から2025年1月までの解析結果が還元されており、大部分がクレードC.1の中のサブクレードC.1.9に属し、その半数近くがさらに細分化された共通のアミノ酸変異S83P、I510Tを有するC.1.9.3のサブクレードに属し、また、少数はサブクレードC.1.1の中のT216Aを有するDに属していたことが報告されている。AH1pdm09亜型について、昨シーズンの本研究でのサブクレードごとの検出割合はD.2 (73.2%)、C.1.1 (4.9%)、C.1 (7.3%)、C.1.9 (9.8%)、C.1.8 (2.4%)であり、全国データと比較し、C.1.9に属する株が多いことを報告した[9]。サブクレードC.1.9に属した4株のうち、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ため、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注目してきた[9]。2024/2025 シーズンの大阪府内の分離株についても、47 株中の 44 株（93.6%）がサブクレード C.1.9 の中に形成されたクラスターである C.1.9.3 に属する結果となった（図 2）。その他としては 2 株（4.3%）が D.3 に属し、1 株（2.1%）が C.1.9 に属した。

2024 年 10 月から 2025 年 1 月までの AH3 亜型の流行株は世界的にもアミノ酸変異 N122D, K276E を持つ J.2 が主流である。さらに J.2 内の J2.2、J2.1 の新たなサブクレードに一部が属している（非公開還元データ）。本研究では、AH3 亜型について 2023/2024 シーズン冬期となってからはサブクレード 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ており、今後このクレードからの派生株が主流となることが推測されていた。AH3 亜型は 2024/2025 シーズン後半に検出されたが（図 1）、分離株は解析した 20 株全てがサブクレード J.2 に属し、さらに共通のアミノ酸変異 T65K と S124N 有する J.2.2 に 13 株（65%）が細分化された。J.2.2 に属する株の中でもさらに I160K の変異があるクラスターに 5 株（25%）、I214T、V347M、I529S 変異を持つクラスターに 4 株（20%）、S145N 変異と有するクラスターに 2 株（10%）と分岐が進んでおり、今後はこれらの分岐に属する株が流行するのか、J.2.2 以外のサブクレードから流行株が出現するか注目される（図 3）。シーズン終盤に当たる 8 月に分離された AH3 亜型の 1 株より、サブクレード J.2.4 から派生したサブクレード K に属する株が 1 株検出された。2025 年夏期の南半球ではサブクレード J.2.4 が急速に増加していると報告されており、現在 2025/2026 シーズンに入って分離されている AH3 亜型株の解析を進めている。

B 型 Victoria 系統については世界的にはクレード C.5 のうちアミノ酸変異 E183K を有するサブクレード C.5.1、D129N を有する C.5.6、E128G、E183K を有する C.5.7 が主流となっている[7]。2024/2025 シーズンの後半から検出されたこともあり、研究期間内での分離株は 2 月と 3 月に採取された 9 株と少数であったが、C.5.1 に 7 株（77.8%）、C.5.6、C.5.7 に各 1 株（11.1%）が属した。128 番目のアミノ酸であるグルタミン（E）については、複数のサブクレードで共通の変異を持つクラスターが確認されている。サブクレード C.5.7 では E からグリシン（G）へ、サブクレード C.5.1 に属する一部の株でも E よりリジン（K）への変異を有するクラスター、C.5.6 でもアスパラギン酸（D）への変異を持つクラスターが確認されており、大阪府での分離株も同変異を持つ株が検出されている（図 4）。現在、B 型 Victoria 系統のウイルスでは、HA タンパクの同位置に何らかの選択圧がかかっている可能性が高く、今後 128 番目のアミノ酸 E からの変異を持つ株が主流行株となってくることが予想された。

WHO のワクチン推奨株選定会議における北半球での 2024/2025 シーズンの流行株の解析の結果では、次シーズン 2025/2026 のワクチン推奨株は、AH3 亜型が変更となり、クレード J.2 に属する A/Croatia/10136RV/2023 となった[12]。一方、AH1pdm09 亜型および B 型 Victoria 系統については北半球での流行株解析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 3 シーズン連続で変更がなかった[7, 12]。

2024/2025 シーズンの流行は AH1pdm09 亜型が主流行であり、特に大きな流行とならなかった AH3 亜型、B 型 Victoria 系統については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。

分離されたインフルエンザウイルスの一部について、抗インフルエンザ薬に対する耐性遺伝子変異の検出を行った。大阪府内における第 13 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、2025 年 5 月 9 日に更新時の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 669 株のうち愛知県と岡山県からの 1 株ずつ（0.3%）、AH3 亜型 125 株のうち国立感染症研究所からの 2 株（1.6%）で検出されており、いずれも薬剤投与例からの検出であったと報告されている[13]。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 1684 株のうち、青森県、山形県、茨城県、さいたま市、横浜市の衛生研究所から報告された合計 11 株（0.7%）でオセルタミビルとペラミビルに対して耐性変異株と判定された。そのうちの 6 株がいずれも薬剤未投与例より検出されている[13]。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に比較して増殖力が低下するため[14]と考えられるが、バロキサビルマルボキ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[15]、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。

2024/2025 のインフルエンザシーズンにおいて、インフルエンザと診断されたがインフルエンザウイルスの分離、遺伝子検出のいずれもが陰性であった検体に付されたインフルエンザの迅速診断キットの結果は、未記載の 1 例を除き全てキット陽性であり、当課での検出結果との不一致が見られた。一般的にインフルエンザが流行していない時期の迅速診断キットの陽性的中率は低いことが知られている[16]。2025 年度以降は COVID-19 を含む ARI サーベイランス体制が整備され、2025 年第 15 週からは診断名 ARI として搬入された検体に対し当課 SOP に基づき多項目検査を実施し、A または B 型インフルエンザが陽性となった検体について、亜型、系統の判別を実施している。サーベイランス体制の変更により、インフルエンザの流行期における他の呼吸器ウイルスの検出状況が明らかとなり、本研究で実施してきた検出ウイルスとの関連が注目される。

E. 結論

2024/2025 シーズンは、AH1pdm09 亜型が主となり、ピーク時の定点あたり患者数は 60 を超え、過去 10 シーズンと比較しても急激な患者数の増加が見られたシーズンであった。ピーク後に AH3 亜型および B 型 Victoria 系統が少数検出された。従って、AH3 亜型および B 型 Victoria 系統については、感染機会が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） 大阪府感染症情報センター. インフルエンザ関連情報. http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/influ/shingata.html

2） 国立感染症研究所. リアルタイム RT-PCR(TaqMan Probe 法)による同定. インフルエンザ診断マニュアル(第 5 版)令和 5 年. 25-30.

3） Hatakeyama S, Sakai-Tagawa Y, Kiso M, Goto H, Kawakami C, Mitamura K, Sugaya N, Suzuki Y, Kawaoka Y. Enhanced expression of an α2,6-linked sialic acid on MDCK cells improves isolation of human influenza viruses and evaluation of their sensitivity to a neuraminidase inhibitor. *J Clin Microbiol* 2005; **43:** 4139-4146. GISAID (The Global Initiative on Sharing All Influeza Data). Epi Flu ™ http://platform.gisaid.org/epi3/frontend#79b98

4） Morikawa S, Hiroi S, Kase T. Detection of respiratory viruses in gargle specimens of healthy children. *J Clin Virol* 2015; **64**: 59-63.

5） Ishiko H, Shimada Y, Yonaha M, Hashimoto O, Hayashi A, Sakae K, Takeda N. Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP4 sequence. *J Infect Dis* 2002; **185**: 744-754.

6） 国立健康危機管理研究機構. 感染症情報提供サイト. インフルエンザウイルス流行株抗原性解析と遺伝子系統樹 （2024 年 12 月 24 日）. https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/inful/antigen-phylogeny/2024_1/index.html

7） Nextstrain https://clades.nextstrain.org

8） 森川佐依子，大塚真紀，阿部仁一郎. 大阪府内における 2023/2024 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* 2024; **8**: 26-35.

9） 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.

10） Mukai E, Fukushima W, Morikawa S, Nakata K, Hiroi S, Fujioka M, Matsushita T, Kubota M, Yagi Y, Takechi T, Takasaki Y, Shindo S, Yamashita Y, Yokoyama T, Kiyomatsu Y, Matsumoto K, Maeda A, Kondo K, Ito K, Kase T, Ohfiji S, Hirota Y. No association between inactivated influenza vaccination and influenza viral load at diagnosis among young Japanese

children: An observational study of the 2013/2014 through 2017/2018 influenza seasons. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17 (10) : e13213
11） 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
12） 国立健康危機管理研究機構. 感染症情報提供サイト. 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2025 年 5 月 9 日 https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/inful/report/index.html
13） Duan S, Boltz DA, Seiler P, Li J, Bragstad K, Nielsen LP, Webby RJ, Webster RG, GovorkovaEA. Oseltamivir–Resistant Pandemic H1N1/2009 Influenza Virus Possesses Lower Transmissibility and Fitness in Ferrets. *PLoS Pathog* 2010; **6**(7): e1001022.
14） 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 redused susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets. *Nat Microbiol* 2020; **5**(1): 27-33
15） CDC (Centers for Disease Prevention and Control). Information for healthcare providers on interpretation of influenza testing results when virus are not during influenza season. https://www.cdc.gov/flu/hcp/testing-methods/algorithm-results-not-circulating.html

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

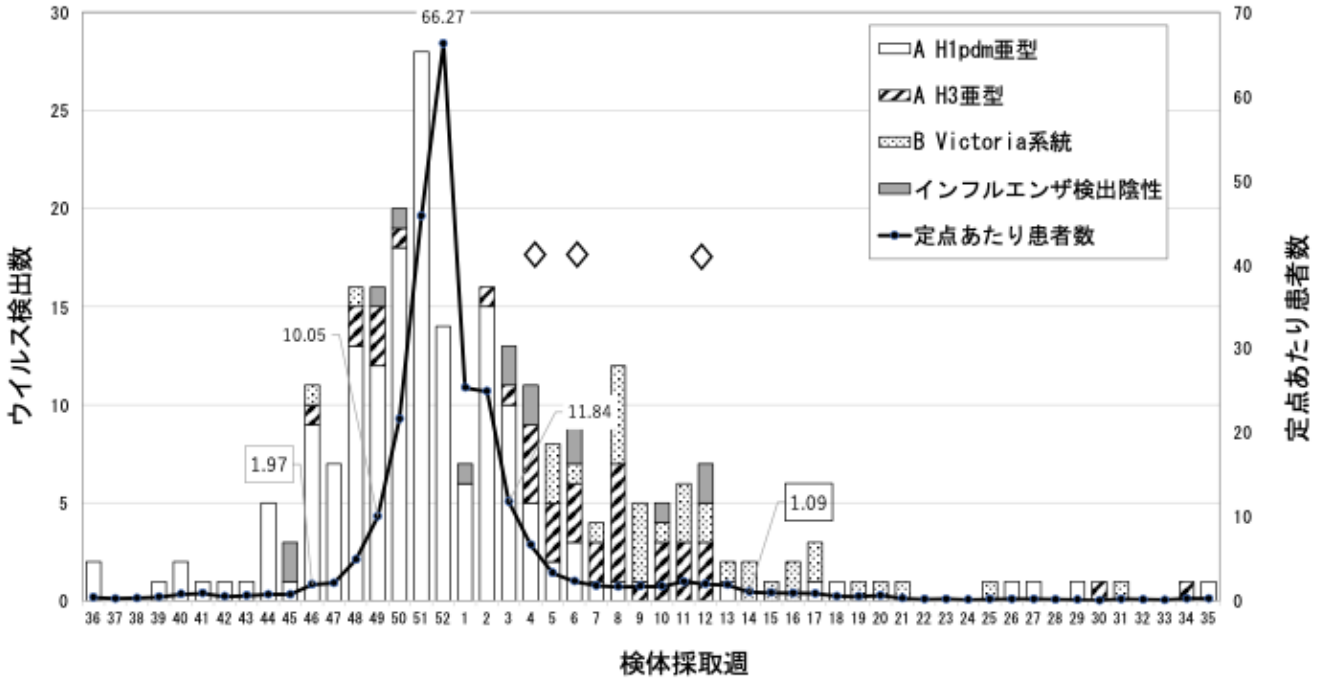


図1. 2024年第36週～2025年第35週のインフルエンザウイルス検出状況と定点あたり患者数の推移
各週の棒グラフ上の◇は、当該週にインフルエンザウイルス（Flu）陰性であった検体1検体につき、インフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルスが検出されたことを示す。 検出ウイルス種については表2に掲載。

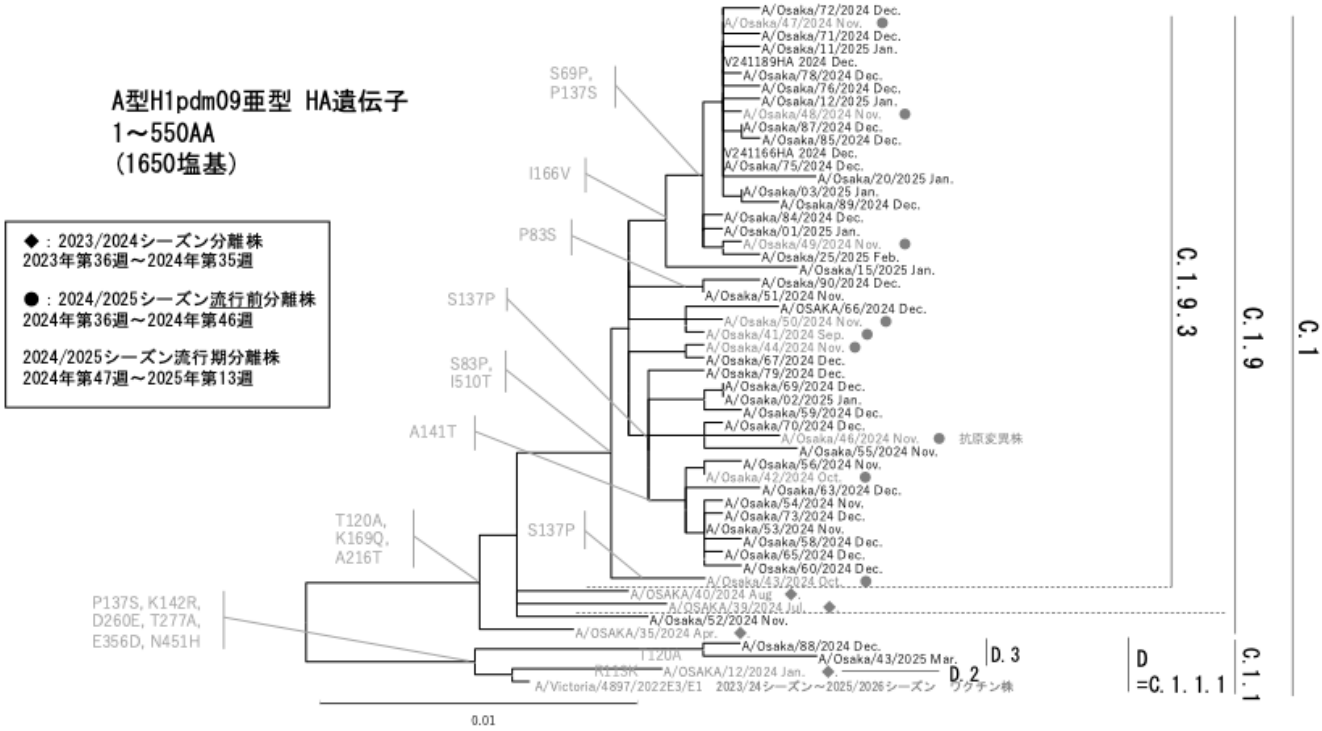


図2 2024/2025シーズンAH1pdm09亜型大阪府分離株のHA全長の遺伝子系統樹解析
国立感染症研究所への分与株の還元シーケンスデータは A/OSAKA/表記、当課でのシーケンスデータはOsaka表記とした。前シーズンの分離株名（2023年9月～2024年8月）は◆、2024/2025シーズン早期（2023年9月～10月）は●、例年の流行期にあたる（2023年11月～2024年4月）はマ無印で表示した。各クレードの分岐点には、クレードごとに共通の特徴的なアミノ酸変異を灰色にて示した。

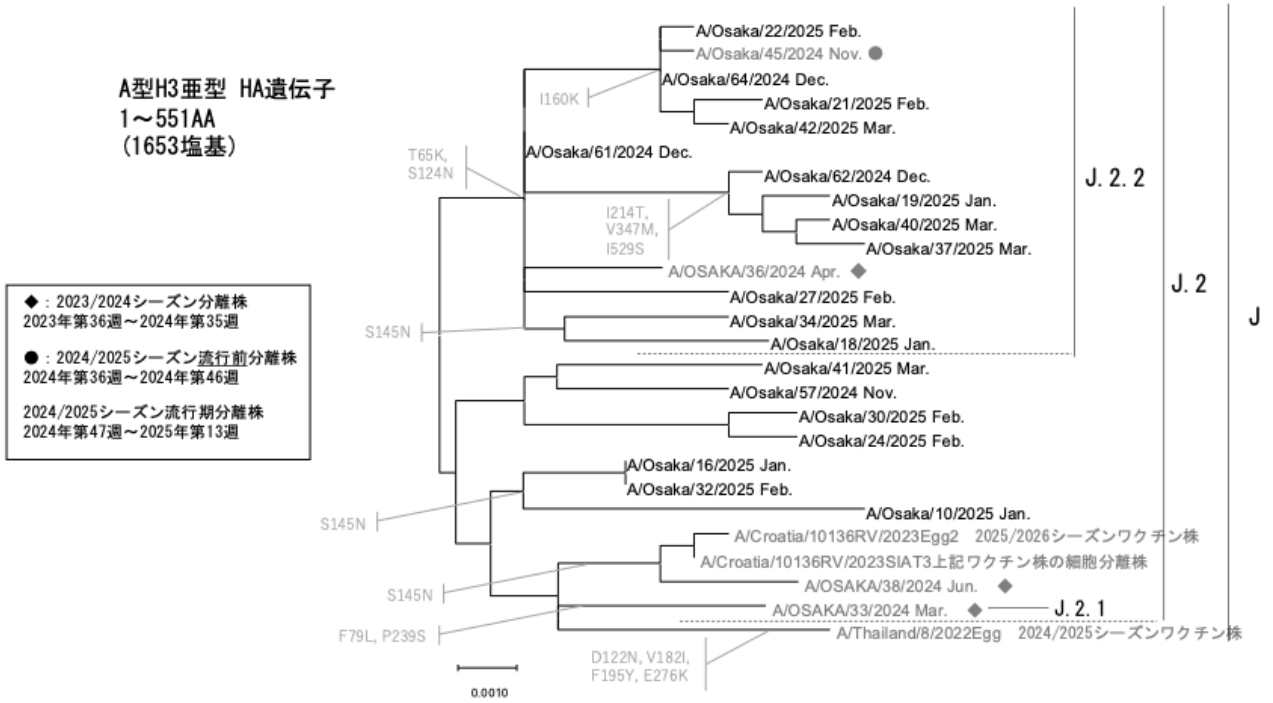


図3　2024/2025シーズンAH3亜型　大阪府分離株のHA全長の遺伝子系統樹解析
各表記、表示は図２と同様

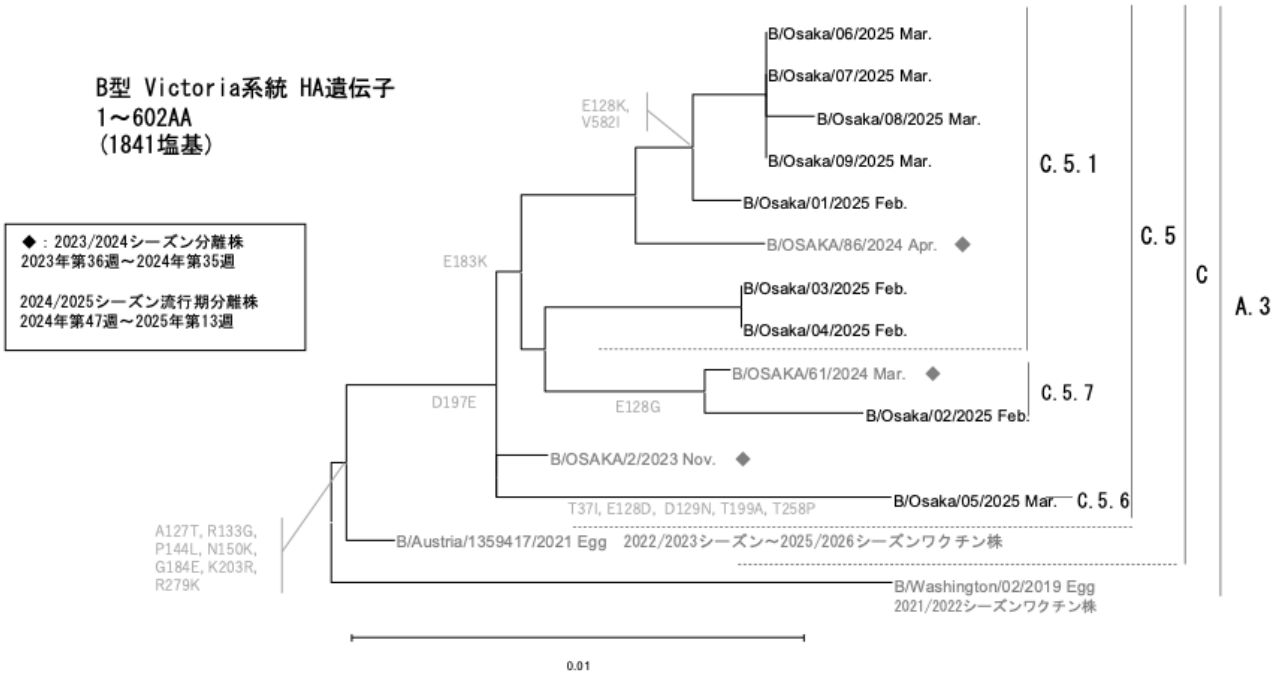


図4　2024/2025シーズンB型Victoria系統　大阪府分離株のHA全長の遺伝子系統樹解析
各表記、表示は図2と同様

表1　インフルエンザウイルスHAタンパクにおける　サブクレードごとの共通アミノ酸変異

AH1pdm01亜型

クレード名	サブクレード名		共通するアミノ酸変異
C.1	C.1.1		P137S、K142R、E224A、D260E、T277A、E356D、I418V、N451H
		D(C.1.1.1)	T216A
		D.1	R45K
		D.2	R113K
		D.3	T120A、I372V
	C.1.9		T120A、K169Q
		C.1.9.3	S83P、 I510T

AH3亜型

クレード名	サブクレード名		共通するアミノ酸変異
G	G.1	J (G.1.3.1.1)	I140K、I223V
		J.1	I25V、V347M
		J.2	N122D、K276E
		J.2.1	F79L、P239S
		J.2.2	S124N

B型 Victoria系統

クレード名	サブクレード名		共通するアミノ酸変異
A.3			△162-164、K136E
	C		A127T、P144L、K203R
		C.5	D197E
		C.5.1	E183K
		C.5.6	D129N
		C.5.7	E183K、E128G

表2　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出状況と迅速診断キット情報

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）
2025年	第4週	ヒトメタニューモウイルス（「インフルエンザ陽性」の記載のみ）
	第6週	C群ライノウイルス12型（B型インフルエンザ陽性）
	第12週	B群ライノウイルス6型（A型インフルエンザ陽性）

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

令和７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
Ohfuji S, Toyama N, Kondo K, Muto H, Fukushima W.	Real-world effectiveness of recombinant herpes Zoster vaccine: a retrospective, cohort study in Japan	BMC Infect Dis.	25(1)	985	2025
Machida M, Inoue S, Nakaya T, Fukushima S, Fukushima W, Hara M, Tabuchi T.	Number of medical facilities within driving distance of residence and influenza vaccination status in Japan: A cross-sectional study	Hum Vaccin Immunother	21(1)	2441407	2025
Oishi T, Nakano T	Analysis of Macrolide Resistance in Bordetella pertussis Isolated from Japanese Children in 2025 Using Test Kit and Sequence Method.	Biomedicines	14(1)	167	2026
Ayu Kasamatsu, Hajime Kamiya, Motoi Suzuki, Wakaba Fukushima	From real-world evidence to action: guiding influenza immunization in tropical and subtropical Asia	Clin Microbiol Infect	32(4)	519-21	2026
Shono A, Hoshi SL, Kondo M.	Cost-effectiveness analyses of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adults: A narrative review.	Hum Vaccin Immunother	21(1)	2525619	2025
Shono A, Hoshi SL, Kondo M.	Subsidy Programs for Herpes Zoster Vaccination in Japanese Municipalities.	Biol Pharm Bull.	48(8)	1185-90	2025

Hoshi SL,Seposo Xerxes, Kondo M.	Economic impact of respirtory syncytial virus prefusion F protein-based vaccination and nirsevimab prophylaxis on respiratory-syncytial-virus-associated disease among Japanese infants	Value in Health			In press
Hoshi SL,Seposo X, Kondo M.	Cost-effectiveness of routine influenza vaccination programme for individual aged 65 and over in Japan: substituting standard-dose inactivated vaccine with high-dose inactivated vaccine	IJID Regions			In press
Hoshi SL, Okubo R,Seposo X, Kondo M.	Cost-effectiveness of extending human papillomavirus (HPV) vaccination programmes to boys in Japan	Vaccine: X			In press

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

【25公大医研第138号】
令和８年　３　月　９　日

厚生労働大臣 殿

機関名　　公立大学法人大阪

所属研究機関長　職　名　　理事長

氏　名　福島　伸一

次の職員の令和７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　教授

（氏名・フリガナ）　福島　若葉　（フクシマ　ワカバ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	大阪公立大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	■	□	■	大阪公立大学	□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

承認番号: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) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関:　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ■　無 □（有の場合はその内容：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。

【25公大医研第146号】
令和 8 年 3 月 18 日

厚生労働大臣 殿

機関名　公立大学法人大阪

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　福島　伸一

次の職員の令和７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)	■	□	■	大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関:　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■(有の場合はその内容:　)

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和８年　３月　１０日

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　　野出　孝一

次の職員の令和７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・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）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和８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７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）	■　□	■	川崎医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和8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７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）	■	□	■	大阪健康安全基盤研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和８年３月１３日

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７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）	■　□	■	群馬県衛生環境研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和　8　年　3　月　11　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 7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)	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2026 年　3月　27日

厚生労働大臣 殿

機関名 亀田総合病院

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　亀田俊明

次の職員の令和７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)	■	□	■	大阪公立大学 亀田総合病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関：　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■ (有の場合はその内容：　)

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

【26公大医研第4号】
令和　8年　4月　8日

厚生労働大臣　　殿

機関名　　公立大学法人大阪

所属研究機関長　職　名　　理事長

氏　名　福島　伸一

次の職員の令和７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）	■　□	■	大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 8 年 1 月 30 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 7 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)	■	□	■	博多クリニック臨床試験審査委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：　)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

6．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関：　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由：　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■ (有の場合はその内容：　)

(留意事項)　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。