

## ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

研究代表者 廣田 良夫 医療法人相生会臨床疫学研究センター長

### 研究要旨

#### 【厚生労働省意向による特定研究】

##### 1) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（研究計画）

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

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

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

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

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

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

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

##### 2) 定点モニタリング分科会

① 3歳未満児642人（平均1.4歳）では、PCR陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、

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

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

#### 【プロジェクト研究】

##### 3) インフルエンザ分科会

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

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

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

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

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

##### 4) 百日咳分科会

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

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

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

えられる。

#### 5) 新規ワクチン分科会

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

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

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

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

#### 6) 感染性胃腸炎分科会

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

#### 7) 情報発信・広報啓発分科会

① 班員有志が、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）の勧告2020年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2020-21 Influenza Season (MMWR Recomm Rep. 2020; 69 (8): 1-24)」を翻訳し、（財）日本公衆衛生協会より出版した（「インフルエンザの予防と対策、2020年度版」入江伸・福島若葉・大藤さとこ・伊藤一弥（編集）、廣田良夫（監修））。

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

## はじめに

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

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

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

### A. 研究目的

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

主要課題としては以下の項目があげられる：①新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの有効性、安全性、免疫原性などを調査する；②インフルエンザワクチンの有効性について、abstract universal statements(要約された普遍的見解)を得る；③小学生やハイリスク集団を対象にインフルエンザワクチンの有効性や免疫原性を検討する；④百日咳（DTaP）ワクチンの有効性、接種後経過年数の影響などを調査する；⑤開発導入や定期接種化が近年行われた（あるいは行われる見込みの）ワクチンを対象として、ワクチンの免疫原性や有効性、安全性、費用対効果を検討する；⑥高齢者における下痢症の罹患率とリスク因子を調査する；⑦ワクチンの健全な普及に必要な基盤情報として、米国予防接種諮問委員会の勧告「インフルエンザの予防と対策」を翻訳し出版するとともに、研究班の成果を積極的に発信する。

インフルエンザワクチンを巡る従来の問題には、予防接種全般に係る課題が集約されているようである。前記の主要課題に関して、研究を継続しつつ研究ネットワークを確立維持することは、予防接種全

般に係る緊急な問題に対応できる体制の確立維持につながると考えられる。

### B. 研究方法

【厚生労働省意向による特定研究】

#### 1) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（研究計画）

（分科会長：廣田 良夫）

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

#### 2) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

米国、EU などと同じ手法（test-negative 症例対照研究）により、季節性インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングする。インフルエンザ様疾患で受診した 6 歳未満児（大阪・福岡の 9 診療所、800～1000 人）に PCR 検査を実施し、PCR 陽性者を症例、陰性者を対照とする。2013/14～2017/18 シーズンは 6 歳未満児を対象としたが、2018/19 シーズンと 2019/20 シーズンは規定接種量の少ない 3 歳未満児を対象に、ワクチン有効性を検討した。

## 【プロジェクト研究】

## 3) インフルエンザ分科会 (分科会長:原 めぐみ)

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

## 4) 百日咳分科会 (分科会長:岡田 賢司)

2017年より現行のDTaPワクチンの有効性および接種後経過年数の影響などを検討するため、多施設共同症例対照研究を実施している。従来の病院対照と友人対照に加え、臨床的百日咳ではあるが百日咳検査で陰性を示した患者(検査陰性対照、Test-negative control)も収集し、Test-negative designによる解析を行った。また、5回目追加接種の有効性や疾病負荷軽減効果を検討するため、地域調査を計画し、実施に向けて関係機関と調整を進めた。更に、就学前児童への5回目追加接種を導入することについて費用効果分析を用いた経済評価を行った。

## 5) 新規ワクチン分科会 (分科会長:中野 貴司)

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

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

侵襲性髄膜炎菌感染症は50歳代以上に多いもの

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

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

## 6) 感染性胃腸炎分科会 (分科会長:大藤 さとこ)

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

## 7) 情報発信・広報啓発分科会

(分科会長:大藤 さとこ)

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

(倫理面への配慮)

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

## C. 主要分科会のまとめ

## 【厚生労働省意向による特定研究】

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

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

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

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

相違はないと考えられた。

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

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

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

#### 【プロジェクト研究】

##### 3) インフルエンザ分科会(分科会長:原 めぐみ)

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

インフルエンザの流行状況については、①年間を通じ大阪府内のインフルエンザウイルス株の検出、分離・型別を行い、流行期には流行株や流行規模の解析(大阪、2019/20シーズン、ウイルス学的解析:森川ら)を、免疫原性については②免疫チェックポ

イント阻害薬投与中の肺がん患者23人における4価インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性(千葉、2020/21シーズン、前向き観察研究:中島)を、有効性については、③小学生(4校、1,706人)における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性(土浦市、2019/20シーズン、前向き cohort 研究:山口)と④高齢者肺炎(65~90歳、834人)に対するインフルエンザワクチンの有効性(全国、2016/17/18/19シーズン、多施設共同・症例対照研究:鈴木)を、接種助成状況については、⑤郵送法にて、全国の1,741市区町村における未成年と妊婦に対する公費接種助成状況(全国、2019年、横断研究:近藤ら)を調査した。

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

##### 4) 百日咳分科会(分科会長:岡田 賢司)

現行のDTaPワクチンの有効性および接種後経過年数の影響などを検討するため、多施設共同症例対照研究を2017年より実施している。2020年12月現在、症例136人、対照(友人対照・病院対照・

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

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

#### 5) 新規ワクチン分科会 (分科会長: 中野 貴司)

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

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

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

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

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

#### 6) 感染性胃腸炎分科会 (分科会長: 大藤 さとこ)

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

#### 7) 情報発信・広報啓発分科会

(分科会長: 大藤 さとこ)

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 (2020年版) を翻訳し出版した。本勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種 (universal vaccination) を継続することのほか、月齢6ヵ月から8歳未満児への接種回数、米国で利用可能なワクチン製剤10種類の適応や禁忌・慎重投与、卵アレルギーのある人への接種、などが明記されている。本勧告のワクチン適応等は、我が国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、学術的に参考とする価値

があり、インフルエンザの予防と対策に貢献すると考えられる。

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

#### D. 研究結果と考察

##### 【厚生労働省意向による特定研究】

##### 1) 新型コロナウイルスワクチン分科会 (研究計画)

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

② 原らは、SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を調査するため、多施設共同症例対照研究を計画した (2021年、症例対照研究)。2種類の症例・対照を収集する：症例1はCOVID-19による入院患者 (有症状)、対照1は症例1の濃厚接触者としてPCR検査を受け陰性であった者；症例2はCOVID-19でホテル等入所の患者 (無症状または軽症)、対照2は症例2の濃厚接触者としてPCR検査を受け陰性であった者。本研究を通じて、高齢者における有効性、基礎疾患を有する者における有効性、一般人における有効性、症状の程度 (無症状か有症状か)

ごとの有効性、SARS-CoV-2 の遺伝子型ごとの有効性、ワクチンの種類別・接種回数ごとの有効性、および接種後の経過期間ごとの有効性を検討する。また、COVID-19の感染および発症に対する関連因子を検討する。

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

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

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

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

12/23p40抗体製剤、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体製剤、Janus Kinase 阻害剤など)によるワクチンの免疫原性(SARS-CoV-2に対する total Ig 抗体価や IgA)への影響を検討する(2021年、前向き cohort study)。

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

## 2) 定点モニタリング分科会

① 福島らは、インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、2013/14シーズンから多施設共同症例・対照研究(test-negative design)を実施している(大阪、福岡、2013/14シーズン～、症例対照研究、test-negative design)。2019/20シーズンには、小児科診療所7施設において、インフルエンザ様疾患(ILI)で受診した3歳未満の小児642人(男334人、女308人、平均1.4歳)を対象とした。鼻汁吸引検体を採取して real-time RT-PCR 法による病原診断を行い、陽性者を症例、陰性者を対照とした。条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率( $(1 - \text{オッズ比 [OR]}) \times 100\%$ )を算出した。ワクチン有効率は、1回接種で73%(95%信頼区間: 31~89)、2回接種で62%(25~81)であり、統計学的に有意な発病予防効果を認めた。亜型・系統別の分析では、最も多く検出されたA(H1N1)pdm 亜型に対して2回接種の有効率は58%(15~79)と有意であった。

\* 妊婦への百日咳ワクチン接種の安全性と出生児への移行抗体の研究

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

## 【プロジェクト研究】

### 3) インフルエンザ分科会

① 中島らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討するため、多施設共同・症例対照研究を実施している(2016年10月～、症例対照研究)。症例は新たに肺

炎と診断された65~90歳の患者、対照は症例と性、出生年度、外来受診日が対応する同一機関受診患者5人(可能な限り)を選定した。解析は、Conditional logistic model を用いて、オッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。2016年10月から2019年12月までに、41医療機関より834人(症例159, 対照675)の登録があった。検討する変数に欠損値のない735人(症例141, 対照594)を解析対象とした。肺炎に対する調整ORは、インフルエンザワクチン0.89(95%CI: 0.59-1.35)、肺炎球菌ワクチン1.17(0.78-1.76)であった。23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23)接種5年以内に限定したPPSV23接種の調整ORは1.21(0.81-1.81)であった。結果指標を肺炎球菌性肺炎に限定した解析では、PPSV23接種の調整ORは1.42(0.59-3.41)であった。

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

③ 山口らは、2006/07シーズンから土浦市の4小学校の児童を対象に、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性研究を行っており、2019/20シーズンの調査対象は1,706人であった(2006/07シーズン～、前向き cohort study)。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザとし、ワクチン接種歴や他の関連因子を同時に考慮したロジスティック回帰分析により

ワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比を算出した。4校全体のインフルエンザ発症率は、A型17.5%、B型0.2%であった。ワクチン有効率はA型が39% (95%CI: 9~60)、B型は例数が小さく検討できなかった。有熱期間は、A型で接種群と非接種群の間に有意差を認めた。抗インフルエンザ薬の種類による有熱期間には有意差を認めなかった。過去3年間のインフルエンザ罹患歴と今シーズンのインフルエンザ発症との関連を検討したところ、今シーズンと同じAH1N1pdmが流行した2018/19シーズンの罹患歴のみが今年度のA型発症と有意な負の関連を示した。

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

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

(43%)、高校生(年齢相当)341(20%)、妊婦175(10%)であった。未就学児童、小学生、中学生、高校生、妊婦のいずれかに助成を行っている自治体は49%であり、いずれにも助成を行っていない自治体は51%であった。

#### 4) 百日咳分科会

① 岡田らは、現行のDTaPワクチンの有効性および接種後経過年数の影響などを検討するため、多施設共同症例対照研究を実施している(2017年10月～、症例対照研究)。症例は「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」により百日咳と確定診断された20歳未満の患者、対照は各症例に対し性・年齢(学年)が対応する同病院の他疾患患者3人(病院対照)、症例の友人3人(友人対照)、および臨床的百日咳ではあるが百日咳検査で陰性を示した患者(検査陰性対照、Test-negative control)である。2020年12月現在、症例136人、対照(友人対照・病院対照・検査陰性対照)245人の報告があった。年齢によるovermatchingのため接種後経過年数の影響を検出しにくいことから、質問票に回答があった生後3か月以上の症例102人、検査陰性対照65人を解析対象とした。Test-negative designの手法により、症例vs.検査陰性対照でDTaPワクチンの有効性を検討した結果、全年齢では、4回接種(ref.未接種)の有効率は70%であったものの有意差は認めなかった。年齢層別にみると、生後3か月から6歳未満で有効率は99%(P=0.01)、一方、6歳以上では18%(P=0.87)であった。ワクチン4回接種者に限定し、「年齢」「性別」「接種後経過年数」「周囲の百日咳患者」の影響を考慮して多変量解析を行ったところ、年齢が7.8歳以上になると百日咳発症のオッズ比は8.50(95%CI:2.11-34.2)に上昇した。また、接種後6年以上経過すると百日咳発症のオッズ比は10.0(2.2-45.7)に上昇した。百日咳含有ワクチンを4回接種しても、6年以上経過すると百日咳発症のリスクが10倍上昇することから、5回目の追加接種が必要である。

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

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

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

## 5) 新規ワクチン分科会

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

られたが、安全性は許容範囲と考えられた。

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

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

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

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

## 6) 感染性胃腸炎分科会

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

を基礎疾患に持つ者は、ノロウイルス関連下痢症を発現した者が多かった（高血圧：aHR=3.41, 95%CI : 1.05-11.04、脳卒中：aHR=8.84, 95%CI : 2.46-31.83）。また、杖を使用して歩行するものでもノロウイルス関連下痢症の発現が有意に多かった（aHR=16.68, 95%CI : 1.35-206.52）。

## 7) 情報発信・広報啓発分科会

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

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