

第2回 新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会

新型インフルエンザ対策における
ワクチン接種の考え方

国立感染症研究所 予防接種課
佐藤 浩二 先生

2003/12/19

パンデミック時の対応

インフルエンザ・パンデミック時に適切な
対応ができるかどうかは、平時時の流行に
適切に対応できる体制を備えているかどう
かに依存する

新型インフルエンザ対策における
ワクチン接種の考え方

- 1) 基本的知識についての啓発
- 2) パンデミックの特異的準備
- 3) 専門的な知識と研究能力の醸成
- 4) 感染症疫学の推進と研究者の育成

新型インフルエンザ対策におけるワクチン接種の考え方

- 1) 基本的知識についての啓発
 - ① インフルエンザウイルス
 - ② 流行のメカニズム
- 2) ワクチンに関する知識
 - 組成、有効性、副反応
- 2) パンデミックの特異的準備
- 3) 専門的な知識と研究能力の醸成
- 4) 感染症疫学の推進と研究者の育成

インフルエンザ予防接種の目的

欧米諸国、日本(現在)

高齢者や呼吸器系・循環器系慢性疾患患者など
ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防
する

* 65歳以上高齢者のインフルエンザ関連死亡
100万対 300~1500

日本(1970~1990)

学校での集団接種により、地域の流行を制御する

問題点(小児)

「高齢者に接種するなら小児にも」
発病防止を目的とした小児への一律接種

インフルエンザワクチン接種者数(1999年)

9歳まで	339,000	(31%)
14歳まで	432,000	(39%)
19歳まで	473,000	(43%)
総計	1,096,000	(100%)

新型インフルエンザ対策におけるワクチン接種の考え方

1) 基本的知識についての啓発

1) インフルエンザ予防接種
目的、接種対象・優先順位

2) ワクチンに関する知識
効果、副作用、品質管理

- 2) パンデミックの特異的準備
- 3) 専門的な知識と研究能力の醸成
- 4) 感染症疫学の推進と研究者の育成

インフルエンザウイルスワクチン

H1: ベトナム/チニ(1~15)、H1: フランス/ジューナ(1~9)

型別 A B C

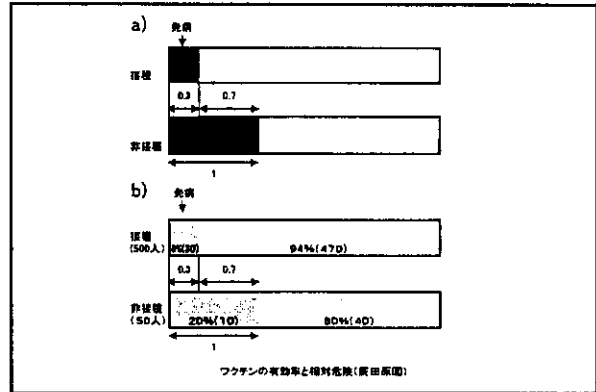
型別 A/H1N1 (Aソ連型) A/H3N2 (A香港型)

型別 B: A/ニューカドニア/20/99 (H1N1)
A/ハナマ/2001/99 (H3N2)
B/山東/7/97

インフルエンザ予防接種の効果

対象	結果指標	相対危険	有効率(%)
65歳未満高齢者	発病	0.1~0.3	70~90
一般高齢者	肺炎・インフルエンザ入院	0.3~0.7	30~70
老人施設入居者	発病	0.6~0.7	30~40
	肺炎・インフルエンザ入院	0.4~0.5	50~60
	死亡	0.2	80

CDC: MMWR 2003; 52(RR-8): 1-34 より廣田作表



インフルエンザワクチンの副反応

- 1) 一般的な頻度
対象、観察期間、調査時期、方法
- 2) バックグラウンドの発生頻度
気管支喘息

新型インフルエンザ対策におけるワクチン接種の考え方

- 1) 基本的知識についての啓発
- 2) パンデミックの特異的準備
 - 1) ワクチン接種
 - 2) 接種の優先順位
 - 3) 接種後の心身両面への対応
- 3) 専門的な知識と研究能力の醸成
- 4) 感染症疫学の推進と研究者の育成

ワクチン供給体制

- ・ インフルエンザウイルス・アジュバント・ワクチン (Alum ワクチン)
臨床試験の実施
ライセンスの事前取得
- ・ 欧州の企業はパンデミック・ワクチンの製造体制を
着々と進めているが、日本は蚊帳の外

問題点〈高齢者〉

インフルエンザ予防接種ガイドライン(2021年11月)

対象者の意思確認が最終的にできない場合は、
予防接種法に基づいた接種を行なうことはできない

- * 高齢者のインフルエンザ関連死亡:
65歳以上100万対 300~1,500
- * 学校での集団接種時の健康被害(1977~94):
接種100万対 0.35

特養入所者における非接種理由

平成14年度インフルエンザ予防接種の実施状況

副反応やアレルギー	18 (%)
注射が痛い	18
罹患しない	13
有効性に疑問	7
接種日に発熱あり	4
接種不能	11

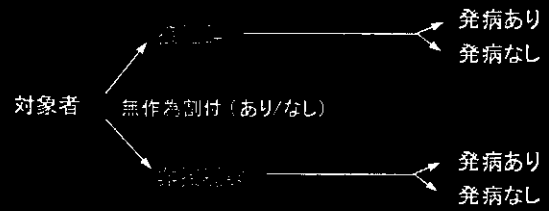
新型インフルエンザ対策におけるワクチン接種の考え方

- 1) 基本的知識についての啓発
- 2) パンデミックの特異的準備
- 3) 専門的な知識と研究能力の醸成
・ 感染疫学
・ 免疫学・ワクチン学
・ 公衆衛生学
・ 薬理学・薬物学
・ 臨床疫学・臨床試験学
- 4) 感染症疫学の推進と研究者の育成

A/New Jersey/76 (swine-flu) ワクチンと ギランバレー症候群 (GBS)

- ・ 1976年10月1日より接種キャンペーン開始
- ・ 11月末より接種者の中でGBSの発生報告
- ・ 緊急調査の結果
 - 接種者のGBS発生リスクは非接種者の 約7倍
- ・ 12月16日キャンペーン中止、接種者 計 1,000,000 人
- ・ 1976年10月1日～1977年1月31日のGBS発病者
 - 全国: 1,600 人、うち接種者 1,200 人
- ・ 相対危険: 6.0 (接種後8週間)

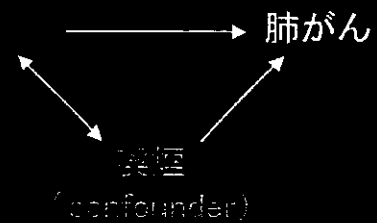
ワクチン有効性研究のデザイン

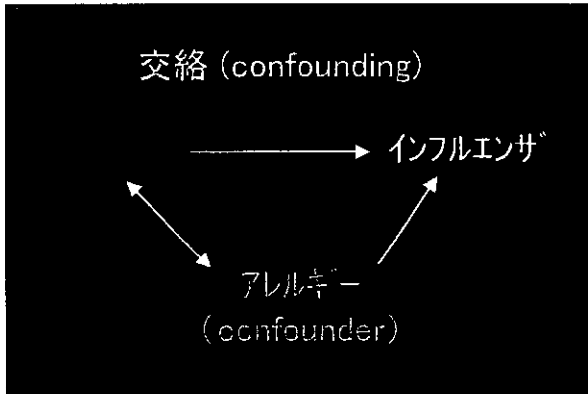


有効性調査

- 1) 過去20年間、研究レベルに向上なし
 - 観察研究遂行の基本的能力欠如
 - (群間の比較性、観察方法、バイアスの修正)
 - Publication bias
- 2) 過去20年間、研究の評価能力に向上なし
 - RCT(くじ引き試験)の誤解
 - 観察研究の無理解

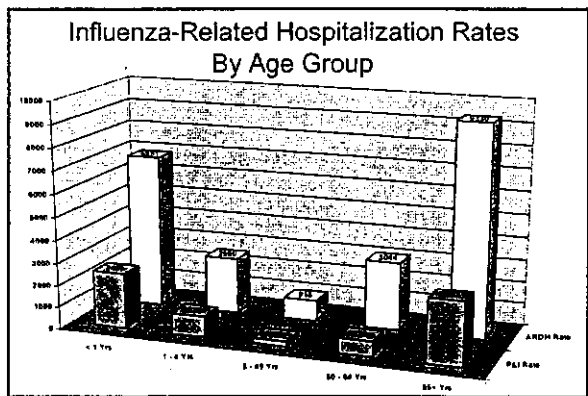
交絡 (confounding)





インフルエンザワクチンの有効性評価のポイント

- ・ 接種群と非接種群の OR を、 $IC_{95\%CI}$ を通じて、 P で観察
- ・ OR を考慮 — 多変量解析



インフルエンザワクチンの有効性 (6歳未満)

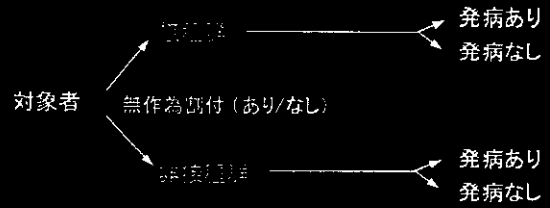
シーズン	有効		無効	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
1999/2000	(0.50-0.78)		(0.32-1.57)	
2000/01	(0.61-0.99)		(0.72-2.93)	
2001/02	(0.65-0.88)		(0.29-1.76)	

Proportional model: 1999/2000, 2001/02
Binary model: 2000/01

有効性調査

- 1) 過去20年間、研究レベルに向上なし
基本的研究能力の欠如
(群間の比較性、観察方法、偏りの補正)
Publication bias
- 2) 過去20年間、研究の評価能力に向上なし
RCT(くし制を説明)の誤解
観察研究の無理解

ワクチン有効性研究のデザイン



無作為化比較対照試験の意義 (Randomized controlled trial, RCT)

対象者数が十分大きい場合、群間の比較性が確保される

- ・ 既知の交絡因子が群間に等しく分布する
- ・ 未知の交絡因子も群間に等しく分布する

インフルエンザワクチンのRCT(1)

Clinical trial(治療)と Field trial(予防)の差異

- ・ 対象者 (Clinical trial)
対象者全員 vs. 対象のうち感染者
- ・ 対象
患者 vs. 健康人
- ・ 実施環境
医療機関 vs. 地域
- ・ 実施上の留意点
参加同意、追跡観察、など

インフルエンザワクチンのRCT(2) インフルエンザの特殊性(1)

- ・ 必要条件: ウイルスの地域流行
- ・ 自然獲得免疫(既存抗体)
接種による受動免疫より強力
年齢、場所、シーズン、などで異なる
- ・ ウイルスの抗原変異
- ・ ワクチン株
- ・ 流行株とワクチン株の抗原性合致度

インフルエンザワクチンのRCT(3) インフルエンザの特殊性(2)

- ・ 時間と場所に特異的な結果
- ・ 一般化に問題を残す
- ・ Clinical trial(治療研究)ほど信頼性高くない

無作為割付け → 接種
→ 弱毒化ウイルスの点鼻接種

新型インフルエンザ対策における ワクチン接種の考え方

- 1) 基本的知識についての啓発
- 2) パンデミックの特異的準備
- 3) 専門的な知識と研究能力の醸成
- 4) 感染症疫学の推進と研究者の育成

感染症疫学の推進と研究者の育成

- ・ 個別の論文を理解できる研究者
- ・ 論文毎に長所・短所を把握できる研究者
- ・ Epidemiological study
(Outbreak investigation)
- ・ 新興再興感染症研究事業に横断的研究班
(がん研究助成金、特定疾患調査研究事業)

インフルエンザ予防接種の効果

対象	結果指標	相対危険	有効率 (%)
65歳未満健康者	発病	0.1~0.3	70~90
一般高齢者	肺炎・インフルエンザ入院	0.3~0.7	30~70
老人施設入所者	発病	0.6~0.7	30~40
"	肺炎・インフルエンザ入院	0.4~0.5	50~60
"	死亡	0.2	80

CDC: MMWR 2003; 52(RR-8): 1-34. より廣田作表

米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告によるインフルエンザ予防接種の対象 (2003)

*インフルエンザワクチンは月齢6ヵ月以上の者に適用する

I. 勧告接種 (recommendation) の対象

1) 合併症を起こし易いハイリスク・グループ

- ・65歳以上の者
- ・老人施設入所者, 慢性疾患療養施設に入所する全年齢層の者
- ・呼吸器系・循環器系の慢性疾患 (気管支喘息を含む) を有する成人および小児
- ・慢性代謝性疾患 (糖尿病を含む), 腎機能異常, 異常血色素症 (hemoglobinopathy), または免疫低下状態 (投薬に起因する者や HIV 感染による者を含む) により, 過去1年間に定期の追跡検査や入院を要した成人および小児
- ・長期のアスピリン投与を受けている6ヵ月~18歳の者 (ライ症候群との関連で)
- ・妊娠第2三半期以降 (14週0日から分娩まで) にインフルエンザシーズンを迎える妊婦

2) 50~64歳の者 (ハイリスク状態を有する者が多いため: 29%)

3) ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者

- ・医療施設 (病院や診療所) の医師, 看護師, およびその他の医療従事者 (救急医療従事者を含む)
- ・老人施設や慢性疾患療養施設の従業員のうち, 入所者と接触する機会を有する者
- ・ハイリスク者の生活支援施設などの従業員
- ・ハイリスク者の在宅看 (介) 護に従事する者
- ・ハイリスク者の同居家族 (子供を含む)

II. 奨励接種 (encourage) の対象

- ・月齢6~23ヵ月の乳幼児
- ・月齢0~23ヵ月の乳幼児の同居家族, およびそれらの乳幼児を家庭外で世話する者, 特に月齢0~5ヵ月の乳児と接触する者

III. その他の対象

- ・海外への旅行者 (特にハイリスク者)
 - 熱帯 (一年中) および南半球 (4~9月) への旅行者, 参加者が多国から集まるグループ旅行参加者 (一年中),
- ・一般人
 - 接種希望者, 地域にとって必須な活動に従事する者, 学生など施設環境にいる者 (寮など), など

CDC: MMWR 2003; 52(RR-8): 1-34. より廣田作表

乳幼児における接種後48時間以内の副反応発現(%):2000/01シーズン

副反応	1回目(a)	2回目(b)	相関(c)
【全身症状】			
発熱 $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$	8.0	6.7	0.15(d)
$\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	3.8	3.7	-
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	2.8	2.2	-
$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$	1.4	1.0	-
発疹がでた	1.6	1.4	0.28*
【局所症状】			
赤くなった	11.4	10.6	0.47*
腫れた	7.2	6.6	0.43*
硬くなった	7.8	7.6	0.37*
痛みがあった	5.9	5.0	0.36*
【その他】			
医師に相談した	3.3	2.0	0.11*

集計数:(a)1209、(b)1180、(c)1175

(c)Cramer's V: *P=0.001

(d)発熱5段階(なし/37.0-37.4/37.5-37.9/38.0-38.9/39.0+)の比較では、
Cramer's V: P=0.001

2001/02シーズン

副反応	1回目(a)	2回目(b)	相関(c)
【全身症状】			
発熱 $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$	6.4	6.7	0.10(d)
$\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	3.6	4.6	-
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	2.2	2.8	-
$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$	0.6	0.8	-
発疹がでた	1.6	1.0	0.11*
【局所症状】			
赤くなった	15.9	13.0	0.48**
腫れた	9.9	8.2	0.50**
硬くなった	11.1	8.4	0.47**
痛みがあった	7.4	6.3	0.41**
【その他】			
医師に相談した	2.0	1.4	0.03

集計数:(a)1287、(b)1272、(c)1248

(c)Cramer's V: *P<0.05 **P<0.0001

(d)発熱5段階(なし/37.0-37.4/37.5-37.9/38.0-38.9/39.0+)の比較
P<0.0001