

■ Topics | トピックス

## 「製薬協メディアフォーラム」を開催

テーマは「ワクチンの有効性と安全性の考え方 ～疫学の視点から～」

2018年3月26日、日本橋ライフサイエンスビルディング(東京都中央区)にて、「製薬協メディアフォーラム」を開催しました。今回は「ワクチンの有効性と安全性の考え方 ～疫学の視点から～」をテーマに、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授の福島若葉氏より講演がありました。当日は、45名の記者が参加し、活発な質疑応答も行われました。講演の概要は以下の通りです。



講演の様子

### 疫学とは

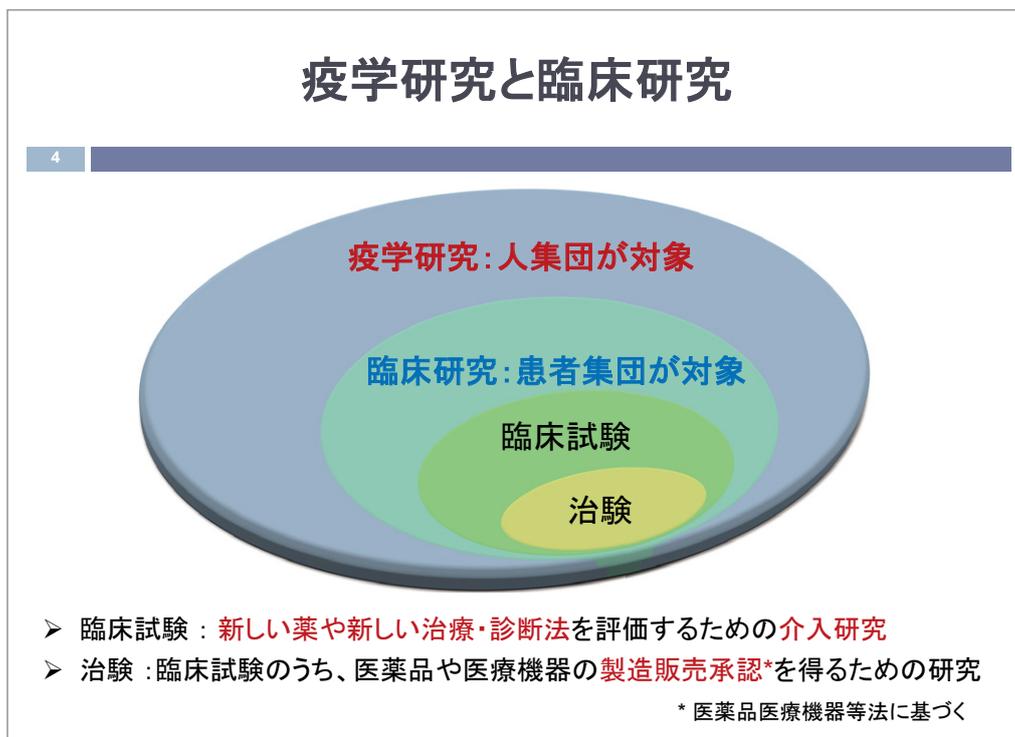
疫学は、「ヒト集団における健康事象(主に疾病)について、頻度・分布や規定要因を研究する学問」と定義されており、健康事象を紐解くための医学研究手法といえます。“疫学”と聞くと、ある疾病の患者数や年齢分布、男女比等を思い浮かべる人が多いようですが、それだけが疫学ではありません。

疫学ではアンケート調査をよく行うイメージから、臨床研究とはまったく異なるものと思われる方もいるようです。しかし、疫学研究と臨床研究は、実際には入れ子構造になっています。まず臨床研究は、「患者集団」が対象となる研究ということです。臨床研究の中には、新薬や治療法・診断法を評価するための介入試験である臨床試験があります。さらに、臨床試験のうち、医薬品や医療機器の製造販売承認を取得するための研究が治験です。疫学研究は、「ヒト集団」を対象とする研究ですので、臨床研究も疫学研究に包含されます(図1)。よって、疫学研究を理解することは、ひいては治験を理解することにもつながります。



大阪市立大学大学院 医学研究科  
公衆衛生学教授 福島若葉氏

図1 疫学研究と臨床研究



疫学と統計学の区別がつかないという方もおられます。統計学は、データを収集、要約および分析する科学と定義されていることからわかるように、医学以外の分野、たとえばビジネスマーケティングの分野でも活用されています。疫学でも統計学を使ってデータ分析等を行います。疫学のコアの部分は、最適な研究デザインの選択や、正しい結果を得るために妥当性の高い研究をいかに計画するかという点にあると考えています。

## 日本のワクチン接種の状況

感染症予防の三原則には、感染源対策、感染経路対策、感受性対策があります。感受性対策にはさらに受動免疫と能動免疫(ワクチン)があります。

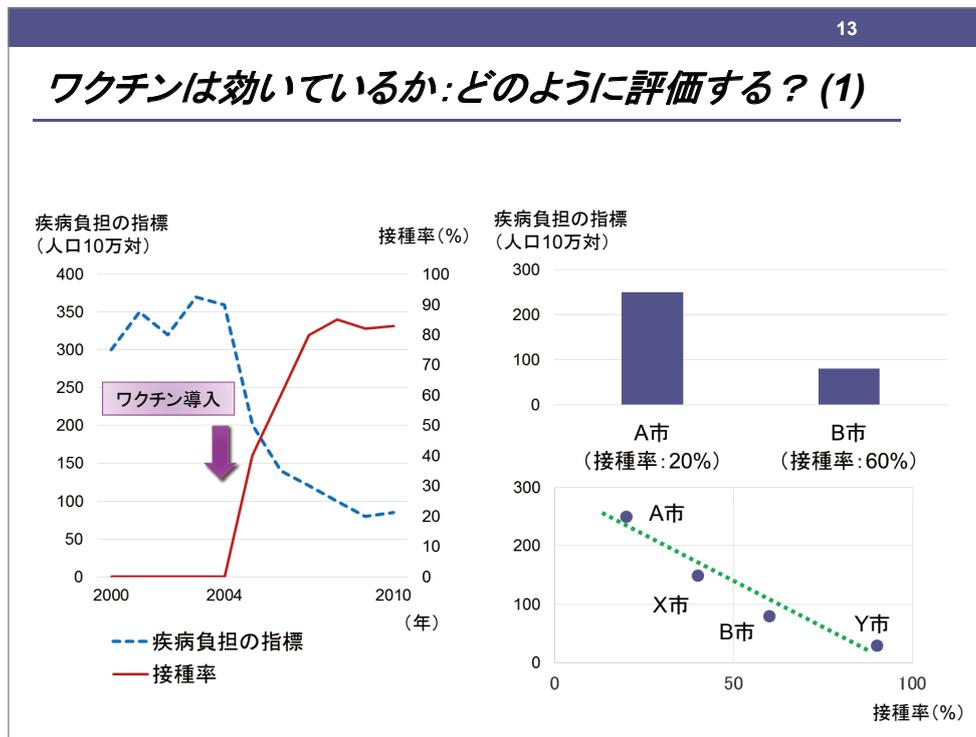
ワクチンで予防可能な疾病をVaccine Preventable Diseases (VPD)と呼びますが、日本は先進諸国と比べて、定期接種として公的な接種費用の補助を受けて接種できるワクチンの数が少なく、長い間「ワクチンギャップ」がありました。このワクチンギャップの解消に向けて、2013年に予防接種法が改正され、Hib感染症、小児の肺炎球菌感染症およびヒトパピローマウイルス感染症が定期接種に追加されました。また、この改正により予防接種後の副反応報告(現在は「副反応疑い報告」)が法定化され義務付けられました。成人の肺炎球菌、水痘、B型肝炎もその後順次、定期接種に位置付けられ、ワクチンギャップは解消されていきました。

## ワクチンの有効性の評価

インターネット上でもよく話題になっていますが、ワクチンの要・不要については賛否両論があります。その判断には、疾病負担、有効性、安全性、費用対効果の4つの視点で考えることが重要です。今回は特に有効性と安全性を中心に解説します。

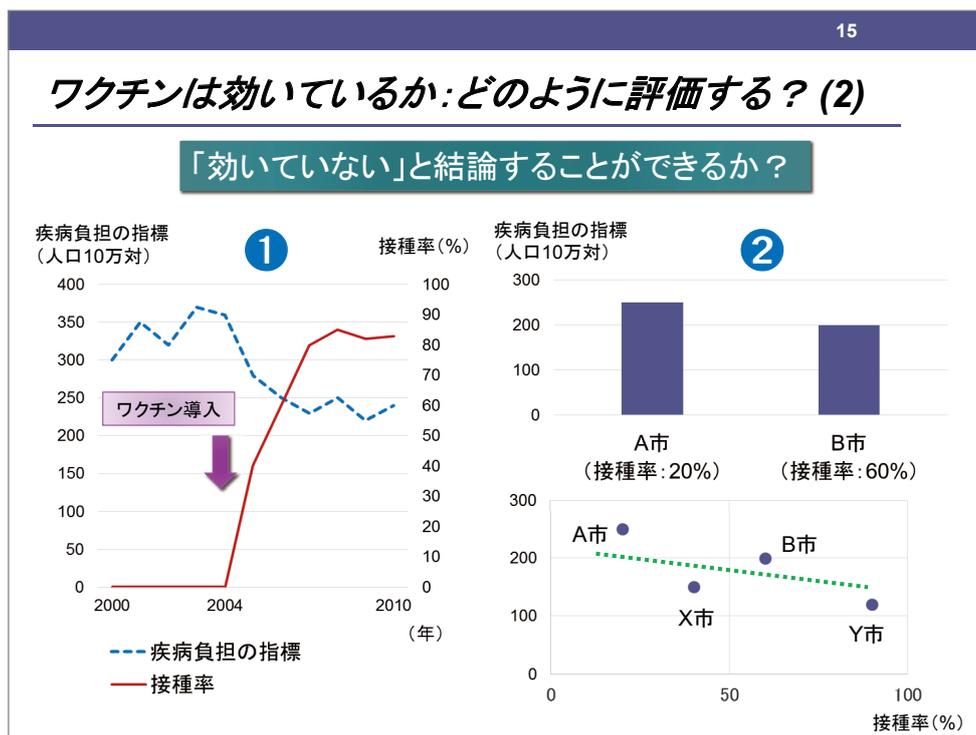
ワクチンの有効性は、どのような方法で評価すれば良いのでしょうか？たとえば、新規ワクチン導入後にそのワクチンで予防できる疾病が劇的に減少した、あるいは接種率の高い地域では接種率の低い地域と比べてその疾病の蔓延率が低い(接種率と疾病負担に逆相関がある)といった現象が観察されると、ワクチンは有効だと考えやすいと思われます(図2)。

図2 ワクチンは効いているか：どのように評価する？ (1)



一方、ワクチン導入後も疾病が思ったほどには減少せず、接種率と疾病負担の逆相関も明確ではない場合(図3)、ワクチンは「効いていない」と判断されがちですが、その現象を説明できそうな他の要因がないかを考慮する必要があります。たとえば、ワクチンが導入されたことでその疾病に注目が集まり、より診断されるようになったのかもしれません。また、自治体の人口構成や医療へのアクセスの状況の違いがあるかもしれません。

図3 ワクチンは効いているか：どのように評価する？ (2)

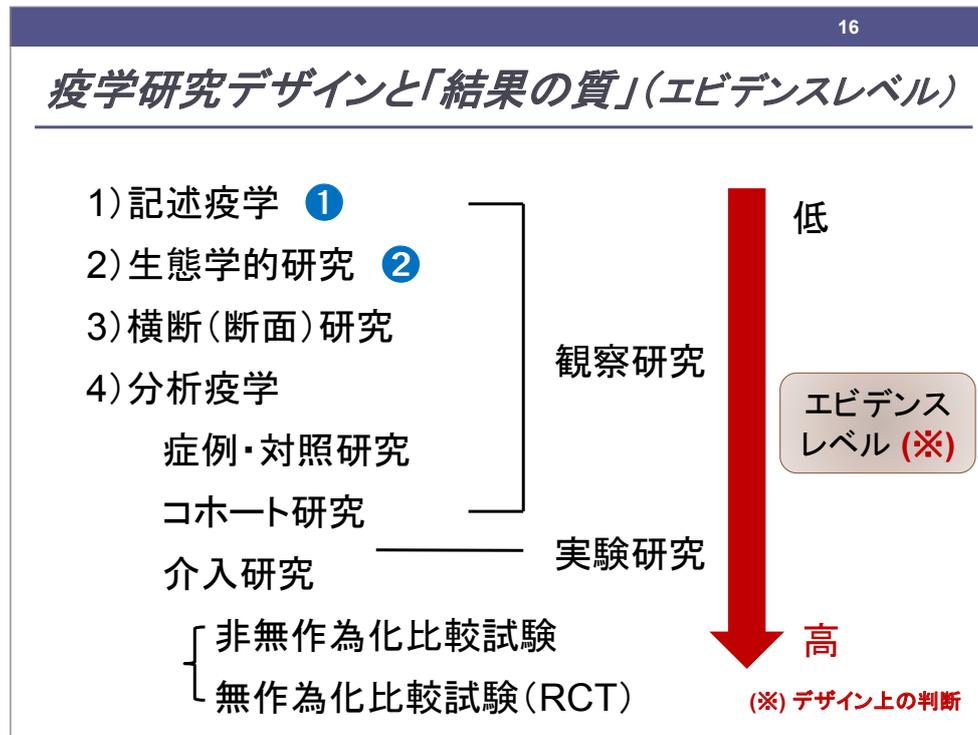


### 「記述疫学」と「生態学的研究」の限界

このようなさまざまな解釈をロジカルに判断するために、疫学では研究デザインにあてはめて考えます。

図4は、疫学研究デザインと「結果の質」(エビデンスレベル)を示したものです。

図4 疫学研究デザインと「結果の質」(エビデンスレベル)



「記述疫学」は、疾病の流行状態を把握し、その特徴と関連性を示すほかの現象例を見出すことにより、その流行に関与する要因を推定することです(図5)。先ほどの例のように、関与すると考えられる要因はいろいろ推測できますので、ワクチンそのものが有効かどうか厳密な評価はできませんが、さまざまな要素が混じったうえでのワクチンによるnet impactは評価することができます。

図5 記述疫学 (descriptive epidemiology)

17

## ① 記述疫学 (descriptive epidemiology)

疾病(または健康障害)の「流行」状態を把握し、  
その特徴と関連性を示す他の現象を見出すこと  
により、その流行に関与する要因を推定する

疾病負担の指標 (人口10万対)  
接種率 (%)

2000 2004 2010 (年)

--- 疾病負担の指標  
— 接種率

比較群がない

ただし、いろんな要素が混じった上での  
**ワクチンによる "net impact"** は  
評価できる

「生態学的研究」は、観察単位がヒト個人ではなく、地理的・時間的な「集団」である研究です(図6)。注意すべき点は、生態学的研究により集団レベルで観察された要因と疾病の関係を、個人レベルにあてはめることは必ずしもできないということです。あてはめることができない場合を生態学的錯誤(ecological fallacy)と呼び、疫学の分野ではテキストでも紹介されている基礎的な概念です。生態学的研究は、ワクチンが有効であるかという仮説の設定には役立ちますが、これだけではワクチンの有効性を判断することができません。

図6 生態学的研究 (ecological study)

18

## ② 生態学的研究 (ecological study)

- 個々の観察単位が、  
**地理的・時間的な「集団」である研究**  
(個人ではない！)

結果の解釈にあたり注意すべき点

- 集団レベルで観察された「要因」と「疾病」の関係を、  
個人レベルに当てはめることはできない  
= **Ecological fallacy (生態学的錯誤)**
- 仮説設定には有効であるが、**仮説検定には不向き**

疾病負担の指標 (人口10万対)

A市 (接種率: 20%)    B市 (接種率: 60%)

X市    Y市

接種率 (%)

生態学的錯誤が生じた例として、1980年代に前橋市で行われたインフルエンザワクチンの有効性に関する研究があります。当時、小学校でインフルエンザワクチンの集団接種が行われていましたが、ワクチンの安全性や有効性が懐疑的とする声があったため、前橋市では集団接種を中止しました。その判断が正しかったのかを検証するために、接種地域(小学生への集団接種を継続していた市)と非接種地域(前橋市を含む、小学生への集団接種を中止した市)で、インフルエンザ流行期の発熱による欠席率等を比較したところ、両地域で差がなかったという結果が出ました。この研究は、「市」という集団を観察単位とした生態学的研究であり、疫学の見地からは、ワクチン有効性を判断するにあたり十分なエビデンスレベルを有するデザインとはいえません。また、その後実施された、よりエビデンスレベルの高い研究ではインフルエンザワクチンの効果が一定程度示されていることから、当時の研究では生態学的錯誤が起こっていたといえます。しかし、前橋市の研究結果がメディアで広く報道されたことをきっかけに、インフルエンザワクチンの有効性に対する懐疑論がより大きくなり、1994年にインフルエンザワクチンは定期接種から除外されました。その後、高齢者施設入所者でのインフルエンザ関連死が多発したこと等がメディアで報道され、予防の重要性が改めて認識されたことから、インフルエンザワクチンは2001年に再び定期接種に指定されました。しかし、その間、日本におけるインフルエンザワクチンの出荷量は大きく減少しました。

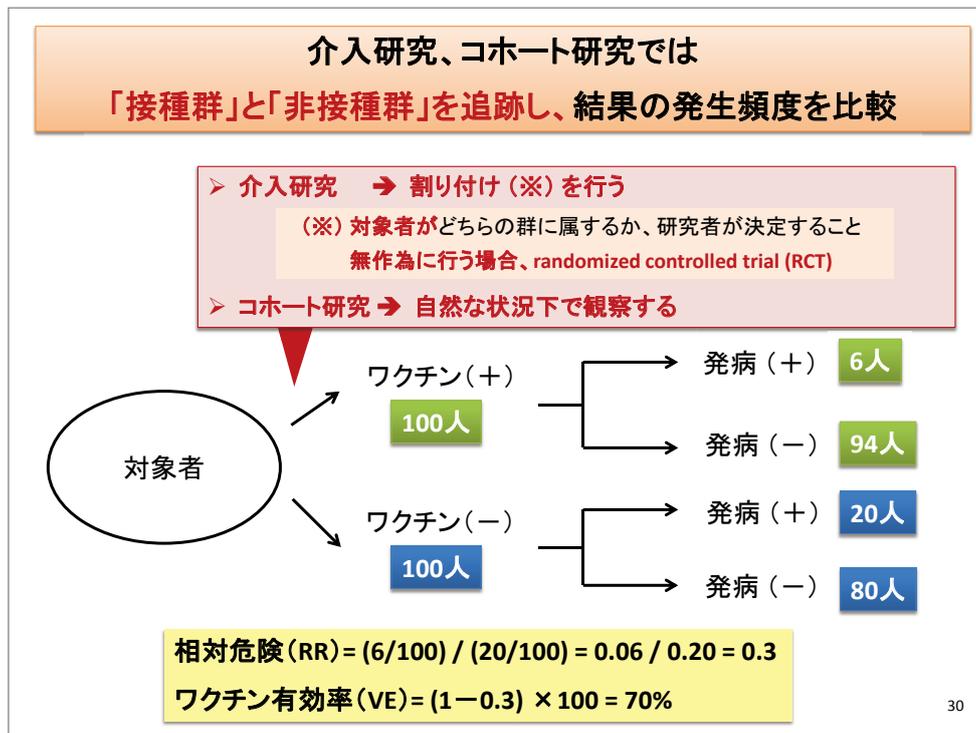
このように、「記述疫学」と「生態学的研究」から得られる結果の質には限界があることを知り、その結果を適切に解釈する必要があります。

### ワクチンの有効性の評価「分析疫学」

ワクチンの有効性を正確に判断するには、比較群があり、個人単位で情報が収集されており、ワクチン接種と結果との間に時間性が担保されている分析疫学で評価することが重要です。

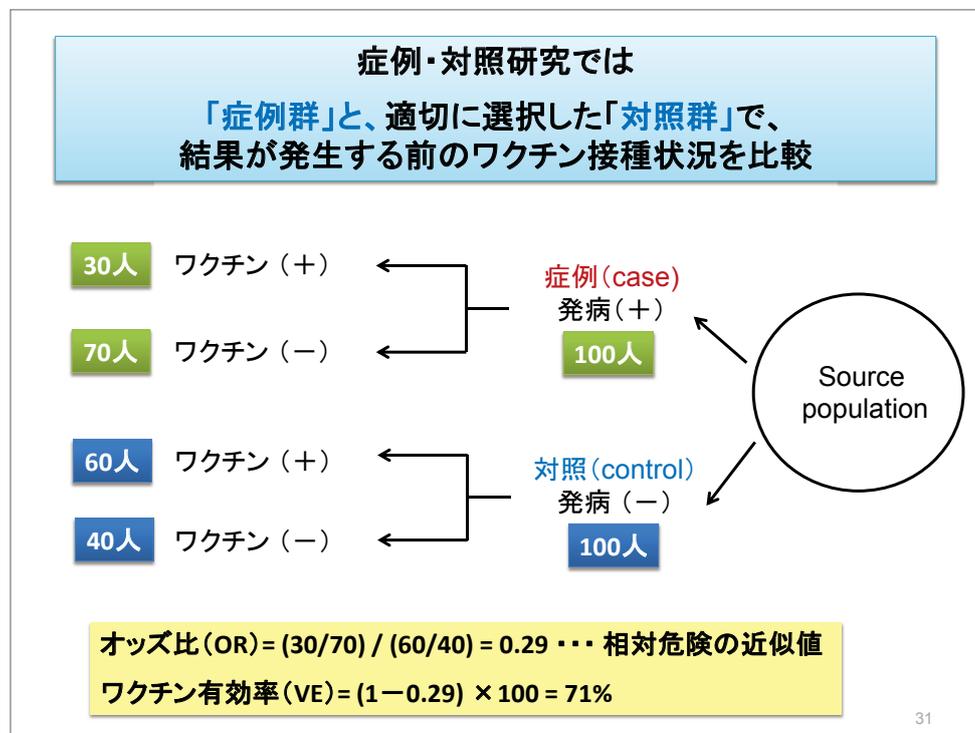
分析疫学の「介入研究」「コホート研究」では、どちらもワクチン接種群と非接種群を追跡し、疾病が発症した割合を比較します(図7)。たとえば、ワクチン接種者100名のうち発病者が6名(発病率6%)で、ワクチン非接種者100名のうち発病者が20名(発病率20%)であった場合、ワクチンの有効率は70%になります。介入研究では、接種・非接種について研究者が割り付けを行います。コホート研究では自然な状況下で観察します。

図7 介入研究とコホート研究



「症例・対照研究」では、発病した人と発病していない人について、過去のワクチン接種状況を確認します(図8)。

図8 症例・対照研究



ワクチンの有効性を評価する場合、分析疫学の中でどのデザインが最良で現実的かは、疾病の特性によって変わってきます。インフルエンザワクチン有効性研究の分野では、現在、Test-negative case-control designが世界的に使われていますが、このデザインは症例・対照研究の亜型です。1シーズンだけで有効性を評価するのではなく、複数シーズンに渡り、同じデザインで継続的に評価することが行われています。

### インフルエンザワクチンは効く? 効かない?

では、インフルエンザワクチンは効くのでしょうか? 効かないのでしょうか? 厚生労働省研究班では、6歳未満児のインフルエンザワクチンの有効性をTest-negative case-control designで評価しています(図9)。現在5シーズン目で4シーズン目までの結果が出ていますが、有効率はおおよそ50%で、発病リスクを半分に低下させることがわかっています。また、流行株とワクチン株が合致しているシーズンでは有効率が高くなることも示されています。高齢者では、世界中で公表されたTest-negative designの研究結果の系統的レビューから、流行株とワクチン株が合致していると有効率は46~58%、合致していない場合は28~43%という結果が出ています。

図9 6歳未満児のインフルエンザワクチン有効性

厚生労働省研究班(廣田班):6歳未満児のインフルエンザワクチン有効性					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Test-negative case-control design、real-time PCRでインフルエンザ診断</li> <li>大阪・福岡の小児科診療所9施設が参加、毎シーズン800~1,000人を登録</li> </ul>					
調査シーズン(解析対象)	接種回数	n (%)		調整 OR (95%CI)	1 - OR = 有効率
		症例	対照		
2013/14 (386症例 435対照) 主流行株 ワクチン株との合致度 A(H1N1)pdm 良好	0回	256 (66)	194 (45)	1	
	1回	44 (11)	68 (16)	0.47 (0.26 - 0.85)	
	2回	86 (22)	173 (40)	0.49 (0.32 - 0.77)	有効率 51%
2014/15 (302症例 555対照) A(H3N2) 良好でない	0回	176 (58)	241 (43)	1	
	1回	37 (12)	79 (14)	0.59 (0.33 - 1.07)	
	2回	89 (29)	235 (42)	0.50 (0.31 - 0.81)	有効率 50%
2015/16 (424症例 490対照) A(H1N1)pdm 良好	0回	267 (63)	218 (44)	1	
	1回	45 (11)	52 (11)	0.67 (0.36 - 1.24)	
	2回	112 (26)	220 (45)	0.40 (0.26 - 0.60)	有効率 60%
2016/17 (369症例 638対照) A(H3N2) 良好でない	0回	233 (63)	303 (47)	1	
	1回	30 (8)	66 (10)	0.58 (0.32 - 1.06)	
	2回	106 (29)	269 (42)	0.59 (0.40 - 0.86)	有効率 41%

福島若菜, 他. 厚生労働省研究班「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年度研究報告書, 2018  
 福島若菜, 他. IASR 2017;38:223-224.

33

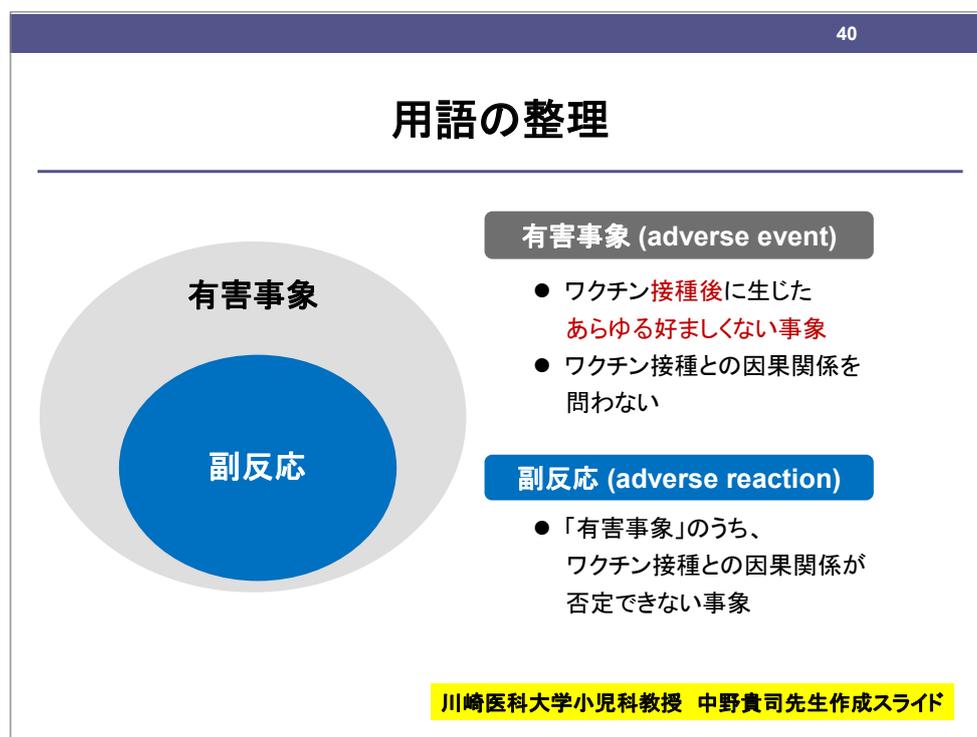
ワクチンである以上、有効率は100%であってほしいという声は、本当にその通りだと思います。しかし、インフルエンザワクチンには種々の課題があります。ワクチン株の選定に技術的・時間的な制約があること、流行ウイルスは抗原変異を繰り返すこと、有効性には流行株とワクチン株の抗原性の合致度が影響すること、日本で認可されている不活化ワクチンは誘導できる免疫応答に限りがあること等です。また、疫学の視点では、インフルエンザは毎年流行するため、ワクチン非接種者でも既存免疫をもっている方がいるという点も大きく影響すると考えています。すなわち、接種者と非接種者の発病率に大きなコントラストが出にくい、そもそも有効性が100%になりにくいワクチンであるともいえます。

以上のことを踏まえても、ワクチンで予防できる疾患は非常に限られていますので、ワクチンで予防可能な疾病はワクチンで予防するのが基本と考えています。そのうえでうがい・手洗い・マスクの活用を行い、またさらに有効で安全なワクチンの開発を行っていくべきだと考えます。有効性に関しては、フラットな視点を持ち、疫学の知識を用いて可能な限り正しく評価していくことが重要です。

### ワクチンの安全性の評価

ワクチンの安全性を考えるうえで、有害事象と副反応の違いを整理しておく必要があります(図10)。有害事象はワクチン接種後に生じたあらゆる好ましくない事象で、ワクチン接種との因果関係は問いません。一方、副反応は有害事象のうち、ワクチン接種との因果関係が否定できない事象を指します。

図10 有害事象と副反応



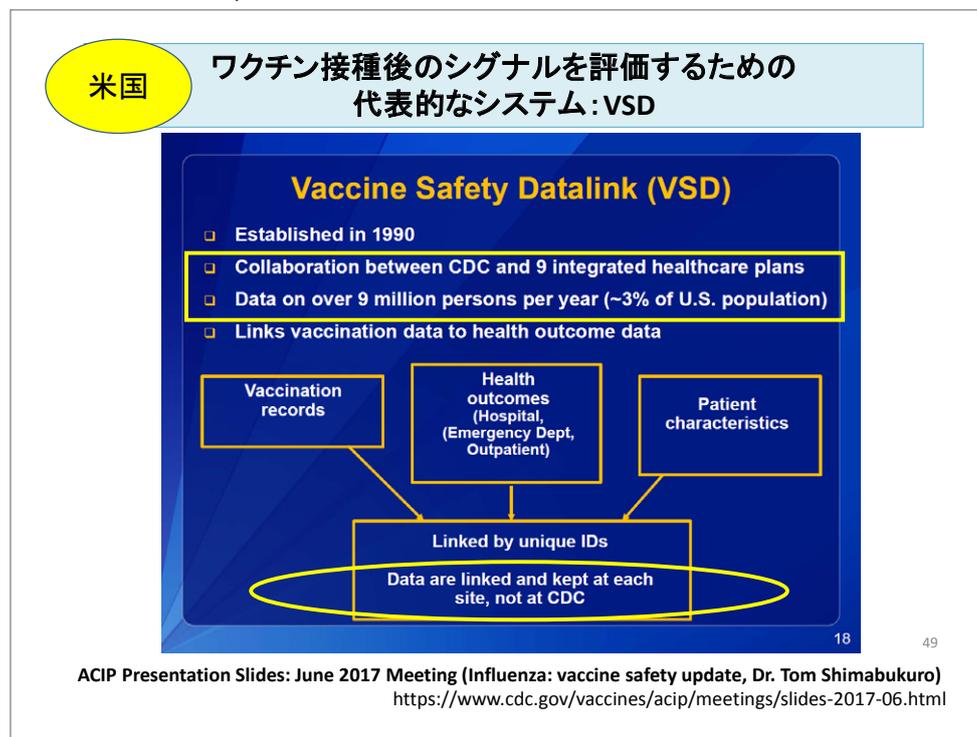
医薬品の安全性は、製造販売承認を得るための臨床試験で一定程度評価されています。しかし、臨床試験は例数が少ないため非常にまれな有害事象は検知できず、また発生したとしても因果関係が評価できないこともあります。そのため、市販後の医薬品安全性監視によりシグナルを検出することが重要になります。

ワクチンの場合、定期接種と任意接種のどちらにも副反応の疑いの報告制度があります。定期接種の場合は、予防接種法による「予防接種後副反応疑い報告制度」と呼ばれるもので、「副反応疑い」とは実質、有害事象のことです。任意接種の場合は、医薬品医療機器等法による「副作用報告」です。医療機関、製薬会社は副反応の疑いがある場合は報告を義務付けられており、被接種者やその保護者も報告することができます。報告された事例は厚生科学審議会等で評価され、必要に応じて適切な対応がとられています。

### 安全性評価の体制整備が必要

疫学的には、予防接種後副反応疑い報告制度や副作用報告といった記述疫学で「シグナル検出」を行い、その後、分析疫学のコホート研究や症例・対照研究、あるいは自己対照法等によって接種していない人と比較した「シグナル評価」を行うことが必要になってきます。何らかのシグナルが検出されてから前向き調査を立ち上げて評価すれば良い、と思われるかもしれませんが、実際には、その事象が社会問題になればなるほどさまざまなバイアスがかかり正しい評価ができなくなります。シグナルを正しく評価するためには、最初からデータベースやシステムを作っておくことが重要です。米国では、Vaccine Safety Datalink (VSD) というシステムがあり、9つのヘルスケア関連組織が米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention、CDC) と契約し、米国人口の3%にあたる人々の疾病罹患歴やワクチン接種歴等のデータベースが作られています(図11)。これによって、疾病の自然発症率がわかるとともに、ワクチン接種によってその発症率がどれくらい上昇するかを分析することで、統計学的にリスクを評価することができ、ワクチン接種の有益性と安全性のバランスを科学的に判断することができるのです。

図11 Vaccine Safety Datalink (VSD)



このように自然発症率をとらえることは非常に重要ですが、自然発症率を知るための疫学研究デザインは、実は記述疫学です。冒頭で、記述疫学はエビデンスレベルが最も低いと説明しましたが、ワクチンの安全性を評価するための基礎データを得るという視点からは、極めて重要であることがわかります。

### 真のワクチンギャップ解消に向けて

日本は、定期接種として接種できるワクチンが増え、数の上ではほかの先進国とのギャップは埋まってきました。しかし、ワクチンの有効性と安全性を科学的に判断するための知識のギャップははまだ解消されていないと思います。真のワクチンギャップの解消に向けては、正しい知識のもとに、基礎・臨床・疫学、産・官・学、メディアのみなさんが連携していくことが必要です。

(広報委員会 コミュニケーション推進部会 嶋本 陽子)