

疫源であるワクチン株を用いた抗体測定によって評価されているが、実際の流行時における臨床効果を議論するためには、流行野生株に対する抗体が誘導されているかどうかが重要である。そこで、2013/14シーズンに季節性インフルエンザワクチンの接種を受けた児童養護施設の入所者30人(7歳～19歳 中央値14.6歳)を対象として、A型のワクチン株、流行野生株に対する抗体誘導を検討した。ワクチン接種は2013年10月末、検体採取(採血)は接種前または接種時(I)、接種後約1ヵ月後(II)に行なった。血清はRDE処理した後、血球吸収したものを供した。ワクチン株のA/カリフォルニア/7/2009(H1pdm)、A/テキサス/50/2012(H3)はデンカ生研から購入した不活化抗原を用いた。流行分離株はMDCK細胞を用い分離されたA/大阪/52/2014(H1pdm)、A/大阪/49/2014(H3)を用いた。また、2010/11シーズンから4シーズンに涉って、ワクチン接種を受けた児童養護施設の入所者を対象に、各シーズンのワクチン接種前後のHI抗体価をビクトリア系統と山形系統のワクチン株で測定した。測定にはデンカ生研から購入した不活化抗原(ビクトリア系統B/ブリスベン/60/2008、山形系統 B/ウイスコンシン/1/2010、ただし2013/14シーズンの山形系統はB/マサチューセッツ/2/2012)を用いた。

AH1pdm型について：毎年のワクチン接種による追加免疫の影響もあり、接種前の抗体保有割合(≥1:40)は80%前後と高く、流行分離株についても、2009年の流行以来宿主に免疫抑制を加えるような大きな流行がなかったため、大きく抗原変異していないことが示唆された。

AH3型について：ワクチン株については、抗体保有割合(≥1:40)は100%と高く、一方、流行分離株に対する抗体保有割合(≥1:40)は50%であり、抗体価の分布においても乖離していた。ただし、このシーズンの国内で分離されたAH3型の抗原性はワクチン株と類似していたという報告もあり、単にワクチン株との抗原性の変異を反映したものとは考え難く、今後、臨床上での効果判断において考慮されるべき問題と思われる。

B型について：インフルエンザワクチンに含有されるビクトリア系統と山形系統の両者での交差免疫誘導の可能性をみるため、2010/11シーズンから4シーズンに涉って、ワクチン接種前後の2系統抗原に対するHI抗体価を測定した。前半2シーズンでは、両抗原に対する免疫応答が認められ、ビクトリア

系統のワクチン接種により山形系統に対する交差免疫誘導が示唆された。

#### 9) 広報啓発分科会(分科会長：小笹 晃太郎)

わが国においてワクチンによるインフルエンザの予防と対策の標準的手法を普及するため、当該指針として世界標準である米国の予防接種諮問委員会(ACIP)が毎年刊行している勧告の2014年版を翻訳して出版した。

勧告では、2010年より、月齢6ヵ月以上のすべての人々に対する普遍的接種(universal vaccination)を勧奨している。2014/15シーズンのワクチン株は実質的に前年と同じ抗原性を持つ株であった。その他、弱毒生ワクチンや遺伝子組み換えワクチンに関する適応や注意事項、インフルエンザの重症合併症の高危険群への対応、6ヵ月～8歳未満の小児に対する接種方法、弱毒生ワクチンと抗インフルエンザ薬との競合などについて述べられている。

本勧告の内容は米国ACIPによるものであり、わが国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、日常の保健医療活動でインフルエンザワクチン接種を実施する場合の学術的な根拠として利用価値が高い。今後、新しいワクチンが日本に導入された場合の実務上重要な資料になるとも考えられ、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に寄与すると考えられた。

#### D. 研究結果と考察

##### 厚労省指導による特定研究

##### 1) 定点モニタリング分科会

① 福島、加瀬らは、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、多施設共同症例対照研究(test-negative design)を実施した(2013/14シーズン、症例対照研究)。大阪府下の小児科診療所4施設において、流行期間中(定点あたり患者数5人以上の期間と定義:2014年1月20日～3月30日)にインフルエンザ様疾患(ILI)で受診した6歳未満の小児825人(男459人、女366人、平均年齢2.7±1.4歳)を対象とした。鼻汁吸引検体を用いて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。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロ

ジスティック回帰モデルによりPCR陽性インフルエンザに対するワクチン有効率(1-オッズ比[OR]×100%)を算出した。PCR陽性インフルエンザに対するワクチン接種(1回以上)の調整ORは0.49(0.32-0.75)であり、有効率は51%(25-68%)と算出された。1回接種と2回接種の有効率は同様であった(いずれも51%)。年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた(1歳:71%、2-3歳:50%、4-5歳:32%)。

また、2014/15シーズンは、大阪府と福岡県の2地域で、同内容の調査を継続している(2014/15シーズン、症例対照研究)。大阪府・福岡県の小児科診療所9施設において、流行期間中にインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満の小児を対象とした。中間解析の段階では、2014年12月22日(第52週)から1月25日(第4週)に登録した396人(男224人、女172人、平均年齢 $2.6 \pm 1.5$ 歳)のうち、迅速診断陽性者は192人(48%)であった。迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種(1回以上)の調整ORは0.37(0.18-0.74)であり、有意な発病防止効果を認めた(有効率:63%)。1回接種と2回接種の有効率は同様であった(それぞれ64%と63%)。今後、さらに対象者を蓄積し、real-time RT-PCR法に基づいて定義した結果指標を用いて、本解析を行う。

## 2) 妊婦健康影響調査分科会

① 出口、浦江、大藤らは、2012年11月にWHOが「妊婦を季節性インフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置付けるよう推奨する」というpositioning paperを示したことを受け、大阪産婦人科医会と共同で、妊婦における「季節性インフルエンザの健康影響」を調査した(2013/14シーズン、self control methods)。2013/14シーズン開始前(2013年10月～12月)に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦(約20,000人)を調査対象とした。登録時(2013年10月～12月)に、「過去3年間」の入院歴に関する情報を収集し、2013/14シーズンの流行が終息した2014年5月に、2013/14シーズンの入院に関する情報を収集した。解析では、流行期を「定点報告数5以上の期間」、結果指標を「呼吸器疾患と関連する入院」と定義し、「㉑妊娠中・流行期(リスク期間)」の入院率が、「㉒非妊娠・流行期(コントロール期間)」の入院率に比べて、何倍高くなるか(相対危険)を算出した。2014年10月末日現在で情報が得られた12,770人(平均年齢31.9歳、平均妊娠週数22.9週)を

解析対象とした。2010/11～2013/14の4シーズンにおける「㉑妊娠中・流行期(リスク期間)」の入院率(per 10,000 woman-months)は2.05、「㉒非妊娠・流行期(コントロール期間)」の入院率は0.95であり、「㉑妊娠中・流行期(リスク期間)」の入院率は、「㉒非妊娠・流行期(コントロール期間)」に比べて、2.72倍であった(95%信頼区間:1.05-7.04)。しかし、その入院率は、諸外国と比べて低い傾向にあった。

## プロジェクト研究

### 3) インフルエンザ分科会

① 森らは、札幌市の保育園児を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を研究した(2011/12～2013/14シーズン、後ろ向きcohort study)。2011/12シーズンの調査では、2012年5月に札幌市内の10保育所に通っていた園児629人を対象とし、2011/12シーズンのインフルエンザワクチン接種(母子手帳より転記)およびインフルエンザ診断の情報を収集した。2012/13シーズンの調査では、2011/12シーズン調査に協力が得られた629人に対し、2013年5月に調査票を送付し、2012/13シーズンのワクチン接種状況、インフルエンザ診断の情報を収集した(回答者588人)。2013/14シーズンの調査では、2014年5月に調査票を送付し、2013/14シーズンの情報を得た(回答者572人)。各シーズンの10月1日を観察開始日とし、インフルエンザ罹患日あるいは4月30日までを観察期間とした。ワクチン接種(1回以上)のインフルエンザ診断に対する調整ハザード比(HR)は、2011/12シーズン:0.73(95%CI, 0.53-0.99)、2012/13シーズン:0.40(0.22-0.71)、2013/14シーズン:0.74(0.52-1.07)であった。年齢別に見ると、1歳～3歳までの低年齢層では有効性を検出したが、4歳以降ではいずれのシーズンも有意なHRの低下を認めなかった。本研究ではワクチン接種に関する情報を母子手帳から転記しているため、ワクチン接種に関する情報の精度が高い。しかし、インフルエンザ診断に関しては、医療機関への受診行動に影響を受けている可能性を否定できない。

② 入江、都留らは、医療法人(東京・福岡の4施設)の職員を対象に、インフルエンザワクチン毎年接種の免疫応答への影響を検討する(2014/15～2016/17シーズン、cohort study)。登録時に、年齢、性、ワクチン接種歴、既往歴、家族数などの背景因子の情報を収集する。また、対象者にインフルエンザワクチンを接種し、接種前、接種4週後、流行後に抗体価測定

のための採血を実施する。接種後48時間の副反応については、自記式質問票で情報収集を行う。また、流行期間中のインフルエンザ症状、医療機関受診、診断、入院などの発病調査を行い、臨床的有効性についても検討予定である。2014/15シーズンには、156人(男56人、女100人)を登録し、現在、調査実施中である。

③ 井手らは、福岡県の医療機関に定期通院中の糖尿病患者55人(男25人、女30人、中央値65.5歳、I型糖尿病:10人)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討する(2014/15シーズン、前向き cohort study)。対象者の背景因子(糖尿病の病型、合併症、治療状況など)については、診療録から情報を得た。対象者にインフルエンザワクチンを1回接種し、接種前、接種4週後、流行後の抗体価を測定する。接種後48時間の副反応については、自記式質問票で情報収集を行う。また、流行期間中のインフルエンザ症状、医療機関受診、診断、入院などの発病調査を行い、臨床的有効性およびワクチン以外の予防行動要因についても検討予定である。

④ 田中らは、久留米市の医療機関で、0-18歳のネフローゼ症候群患者を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討する(2014/15シーズン、前向き cohort study)。対象は、リツキシマブを投与中のネフローゼ症候群患者15人、他の免疫抑制剤を投与中のネフローゼ症候群患者20人、および健常者34人である。対象者にインフルエンザワクチンを接種し、接種前、接種4週後、6ヵ月後、12ヵ月後の抗体価を測定する。また、対象者の背景因子(年齢、性、インフルエンザ既往、合併症、治療状況など)については、診療録から情報を得る。さらに、血清中のB細胞数、IgGの測定を行ない、ワクチン免疫原性との関連を検討する予定である。

⑤ 中島らは、千葉県の医療機関で、呼吸器疾患患者51人(男41人、女10人、平均年齢69.4歳)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2013/14シーズン、前向き cohort study)。対象の内訳は、化学療法中の肺がん患者25人、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者26人である。対象者にワクチンを1回接種し、接種前(S0)、接種4~6週後(S1)、シーズン後(S2)のHI価を測定した。接種後(S1)の抗体保有割合(HI価 $\geq$ 1:40)は、肺がん患者ではH1:84%、H3:84%、B:65%、COPD患者ではH1:81%、H3:96%、B:92%であった。年齢、性、接種前抗体価で補正し、多変量解析を行なった結果、

COPD患者と比較した肺がん患者の抗体保有に対するOR(95%CI)は、H1:3.09(0.43-22.1)、H3:0.31(0.02-4.12)、B:0.19(0.02-1.67)であり、化学療法中の肺がん患者の免疫原性はCOPD患者と比べて有意差を認めなかった。

#### 4) 百日咳分科会

① 岡田らは、20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の「友人対照6人」および「病院対照5人」を対照とした多施設共同症例対照研究で、現行のDPTワクチンの有効性および百日咳発症関連因子を検討した(2009~2012年、症例対照研究)。解析対象は、症例55人、対照90人(友人対照69人、病院対照21人)。百日咳発症に対するDPTワクチン(1回以上)の調整OR(95%CI)は、0.20(0.04-0.97)で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では、1-3回接種で0.15(0.02-1.24)、4回接種で0.22(0.04-1.05)を示した。マッチドペア101人(症例33人、対照68人)に限定したconditional modelによる解析においても、ORはほとんど変わらなかった。非接種者と4回接種者を解析対象として、DPTワクチン最終接種からの経過時間による影響を検討したところ、非接種者と比較したワクチン4回接種者のORは、接種後5.8年未満の者で0.24、5.8-9.1年経過した者で0.14、9.2年以上経過した者で0.11に低下しており、「ワクチン接種後の経過時間が長いほど、ワクチン有効性が低い」という関連は認めなかった。

2014年度以降、同内容の症例対照研究を他地域(4医療機関)で実施し、先行研究で得られた結果を検証する。

② 砂川らは、高知県の3医療機関で、15歳未満児を対象に、DPTワクチンの有効性を検討した(2012年、症例対照研究)。症状から百日咳が疑われ、LAMP法による検査診断を受けた318人を対象とし、陽性者102人を症例、陰性者216人を対照(test-negative control)とした。DPTワクチン接種の粗OR(95%CI)は、接種回数2回以下で0.15(0.03-0.70)、3回接種で0.13(0.03-0.55)、4回接種で0.15(0.04-0.57)であった。4回接種後の経過時間との関連を検討したところ、医療機関で調整後のOR(95%CI)は、接種後12-23ヵ月で0.05(0.01-0.26)、24-35ヵ月で0.06(0.01-0.40)、36-47ヵ月で0.15(0.03-0.83)、48-59ヵ月で0.22(0.04-1.23)、60ヵ月以上で0.20(0.05-0.82)となった。4回接種後のワクチン有効性は、徐々に低下するものの接種後47ヵ月

までは85%の有効性を示した。ただし、本研究には、ワクチン接種に関する思い出しバイアス、検体採取時期に関する情報不足、交絡因子の存在、百日咳ワクチンの有効性研究としてtest-negative designを適用することの妥当性などのLimitationがある。

##### 5) 高齢者肺炎分科会(肺炎球菌ワクチン)

① 鈴木らは、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(2009～2014年、症例対照研究)。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65歳以上の患者である。対照は、症例と性・年齢・外来受診日が対応する同一機関受診患者とし、1症例につき2対照(呼吸器科1人、呼吸器科以外の診療科1人)を選定した。2009年8月より登録を開始し、2014年9月30日時点における登録数は918人(症例316人、対照602人)である。実施要綱に準じた672人(症例234人、対照438人)について解析したところ、肺炎に対するワクチン接種の調整OR(95% CI)は、インフルエンザワクチン0.74(0.51-1.08)、肺炎球菌ワクチン0.84(0.54-1.30)となった。接種パターン別の検討では、「両ワクチンとも非接種」と比較して、インフルエンザワクチンのみ接種の調整OR(95% CI)は0.75(0.49-1.15)、肺炎球菌ワクチンのみ接種では0.86(0.45-1.66)、両ワクチンとも接種では0.62(0.35-1.08)であり、両ワクチンとも接種によるORの低下は境界域の有意差を示した。なお現時点では、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の予防効果は、未だ検出するには至っていない(症例56人、対照104人)。

② 長谷川、森らは、札幌市の認可保育所に通う園児を対象に、急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した(両向き cohort study)。札幌市内10カ所の園児1,570人を対象に調査依頼を行ったところ、632人が参加した(参加率40%)。2012年4月に基礎調査を行い、既往歴やワクチン接種歴等に関する情報を収集した。また、基礎調査から4ヵ月毎に追跡調査を行い、ワクチン接種および急性中耳炎罹患に関する情報を得た。解析ではCox回帰モデルを用いて、ワクチン接種のHR(95% CI)を算出した。観察期間は、ワクチン接種者では「接種日」から「観察期間終了時(2014年4月30日)、結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とし、非接種者では「ワクチン接種可能な生後2ヵ月」から「観察期間終了時

(2014年4月30日)、結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とした。肺炎球菌ワクチン接種者(306人)は、非接種者(308人)に比べて、月齢が低く、同胞数が少なく、Hibワクチンの接種率が高かった。可能性のある交絡因子(年齢、性別、同胞数、同居喫煙者数、Hibワクチン接種)の影響を補正したところ、肺炎球菌ワクチン接種の急性中耳炎に対する調整HRは、対象者全体で0.32(0.23-0.44)、3歳未満で0.37(0.24-0.56)、3歳以上で0.26(0.15-0.43)であり、肺炎球菌ワクチン接種による急性中耳炎の予防効果が示唆された。

##### 6) 新規ワクチン検討分科会

① 中野らは、岡山県の総社市(2013年4月より水痘ワクチンの公費助成を開始)の4医療機関において、2004年4月以降に受診した16歳未満の水痘患者について実態調査を行なう。公費助成の導入による水痘患者数の推移や臨床像の変化について検討する予定である。

また、海外渡航者に対するワクチン接種の安全性と有効性を検討する。特に成人に対するDPT-IPVワクチン接種の安全性と有効性、小児に対するA型肝炎ワクチン接種の互換性(国産ワクチンと海外製ワクチン)について検討予定である。

② 入江らは、2011年に実施した「ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性・安全性試験」の対象児153人について、接種後5年間の抗体持続を検討する(2013～2018年、前向き cohort study)。なお、2011年に実施した試験では、下記の4群について検討し、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、初回接種後にはすべての者で防御レベル1:8を大きく上回る抗体が誘導されたことを確認している。

- ・ A群(11人)：初回接種(OPV→DPT-IPV→DPT-IPV)→追加接種(DPT-IPV)
- ・ B群(49人)：初回接種(OPV→IPV→IPV)→追加接種(IPV)
- ・ C群(50人)：初回接種(DPT-IPV→DPT-IPV→IPV)→追加接種(IPV)
- ・ D群(43人)：初回接種(IPV→IPV→DPT-IPV)→追加接種(DPT-IPV)

各群の追加接種から4週後、および1年後の抗体価が得られた120人(A群7人、B群42人、C群41人、D群30人)を解析対象とした。Sabin株については、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序に

かかわらず、追加接種後もすべての者で防御レベル1:8を上回る抗体が維持された。接種1年後の抗体価は、すべての群で有意に減少したが、抗体保有割合は100%に維持されていた。Salk株についてもSabin株と同様の傾向であった。ただし、A群のみ、Type Iに対する接種1年後の抗体価が1回目接種後の値近くまで減少し(1回目接種後39、接種1年後58)、抗体保有割合は86%に低下した。今後、接種後2年以降の抗体価の持続および追加2期接種の必要性について検討予定である。

③ 原らは、佐賀県の6医療機関を受診した乳幼児を対象に、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した(2011/12～2012/13シーズン、case population study)。Case population study(スクリーニング法)によるワクチン有効性は $(PPV-PCV) / \{PPV(1-PCV)\}$ により算出した(PPV:集団のワクチン接種割合、PCV:症例のワクチン接種割合)。集団のワクチン接種割合は、 $\{(\text{対象地域へのワクチン出荷数} / \text{接種回数}) \div \text{対象地域の児数}(= \text{出生数})\} \times 100$ (%)、により推計した。期間中に協力医療機関を受診した急性胃腸炎患者は2011/12シーズン:38人、2012/13シーズン:190人、うち迅速検査によりロタウイルス胃腸炎と診断された患者は2011/12シーズン:22人、2012/13シーズン:87人であった。2011/12シーズンはロタウイルス胃腸炎患者の中にワクチン接種者がいなかったため、有効性の推計はできなかった。2012/13シーズンの検討では、ロタウイルス胃腸炎患者のうち、ワクチン接種歴不明7人と1回目接種翌日に受診した1人を除外し、79人を解析対象とした。同シーズンのPPVは16.5%、PCVは5.1%であり、ワクチン有効率は72.8%と推計された。この結果は、既知の国内試験における有効率と同程度の値であり、日本におけるロタウイルスワクチンの有用性を支持している。しかし、本研究では、使用したPPVが推計値であること、二次・三次医療機関のみを対象としたこと、交絡因子の調整ができてない、PPVやPCVの変動で有効率が大きく変化する、などの限界点がある。

この検討結果を受けて、2014シーズン、佐賀市内の6小児科医療機関を受診した2ヵ月から2歳未満児を対象に、多施設共同症例対照研究を行い、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した(2014シーズン、症例対照研究)。急性胃腸炎症状で受診したすべての児に対して、迅速検査を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照1(test-negative control)とした。ま

た、症例と同時期、同年齢で同一医療機関を受診した他疾患患者を対照2(hospital control)として選定した。これらの対象者から、自記式質問票により、ワクチン接種歴、性、年齢、出生体重、母乳保育、基礎疾患、集団保育、などの情報を得た。また、胃腸炎の臨床所見、治療状況については、病院診療録から情報を得た。症例67人、test-negative control 247人を解析対象としたところ、ワクチン接種の調整ORは0.13(0.02-1.10)であり、有効率は87%(-10-98%)と推計された。また、症例67人、hospital control 515人を解析対象としたところ、ワクチン接種の調整ORは0.12(0.02-0.91)を示し、有効率は88%(9-98%)であった。2015シーズンも同調査を実施し、本結果を検証する。また、PCRに基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別に有効率を検討予定である。

#### 7)費用対効果分科会

星らは、2014年10月から定期接種となった高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種について、助成対象に関する費用効果分析を行った。現行の助成対象(65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳以上)を「分割ストラテジー」と定義し、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」、「65歳以上一括接種ストラテジー」と比較した。侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の罹患率、後遺症の発現率、各種費用データを用いて、マルコフ・モデルを作成した。疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は海外の文献から引用した。その結果、「プログラムなし」と比較した場合の各ストラテジーの1 QALY獲得あたりの増分費用は、「分割ストラテジー」29,107,379円、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」11,232,203円、「65歳以上一括接種ストラテジー」13,038,976円であった。高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンは、ストラテジーに拘らず、cost-effective とはいえないが、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」または「65歳以上一括接種ストラテジー」の方が、現行の「分割ストラテジー」よりも費用効果に優れることが示唆された。

#### 8)微生物検索・病原診断分科会

前田、菅野、加瀬らは、2013/14シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた児童養護施設入所者30人(年齢7-19歳、中央値14.6歳)を対象に、流行野生株(A型)に対する抗体誘導を検討した(2013/14

シーズン、前向き cohort study)。抗体価測定のための採血は、接種前および接種1ヵ月後に行い、ワクチン株と2013/14シーズンの流行野生株(A/Osaka/52/2014 (H1pdm)、A/Osaka/49/2014 (H3))に対するHI価を測定した。H1pdmに関して、ワクチン株A/California/7/2009に対するGMTは122(接種前)→403(接種後)に上昇し、上昇倍数は3.3、sRは10%であった。また、sPは83→97%に上昇した。一方、流行野生株A/Osaka/52/2014に対するGMTは134→221に上昇し、上昇倍数は1.6、sR:10%、sP:77→93%であった。また、H3に関しては、ワクチン株A/Texas/50/2012に対するGMTは122(接種前)→200(接種後)に上昇し、上昇倍数は1.6、sR:10%、sP:93→100%であった。流行野生株A/Osaka/49/2014に対するGMTは20→27に上昇し、上昇倍数は1.4、sR:7%、sP:30→50%であった。通常、インフルエンザワクチンの抗体誘導能はワクチン株に対する抗体価によって評価されている。しかし、ワクチンの臨床効果を念頭に置いて抗体誘導能を議論する場合は、流行野生株に対する抗体価を参考にすることが重要であり、今後も知見を継続して蓄積していく必要がある。

別途、2010/11～2013/14シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた児童養護施設入所者を対象に、B型(ビクトリア系統、山形系統)に対する抗体応答を検討した(2010/11～2013/14シーズン、前向き cohort study)。各シーズンの対象者は、2010/11シーズン28人、2011/12シーズン30人、2012/13シーズン33人、2013/14シーズン30人である。なお、2010/11と2011/12シーズンのワクチンはビクトリア系統を含有しており、2012/13と2013/14シーズンのワクチンは山形系統を含有している。接種前および接種1ヵ月後の血清について、ビクトリア系統と山形系統のHI価を測定した。ビクトリア系統含有ワクチンを接種した前2シーズンでは、ビクトリア系統に対するsPは39%→46%(2010/11シーズン)、33%→85%(2011/12シーズン)に上昇し、山形系統に対してもsP:39%→68%(2010/11シーズン)、33%→47%(2011/12シーズン)に上昇していた。一方、山形系統含有ワクチンを接種した後2シーズンでは、山形系統に対するsPは8%→27%(2012/13シーズン)、43%→60%(2013/14シーズン)に上昇したが、ビクトリア系統に対してはsP:15%→21%(2012/13シーズン)、60%→63%(2013/14シーズン)と軽度の増加を認めるにとど

まった。GMTについても同様の傾向を示し、山形系統に対して13→25(2012/13シーズン)、24→31(2013/14シーズン)に軽度上昇したものの(上昇倍数は、それぞれ1.9と1.2)、ビクトリア系統に対しては20→22(2012/13シーズン)、31→31(2013/14シーズン)と、ほとんど変化を認めなかった(上昇倍数はそれぞれ1.1と1.0)。過去4シーズンを通じて、B型に対する免疫応答は、非常に低いと考えられた。交差免疫については、ビクトリア系統含有ワクチンを接種したシーズンでは山形系統への免疫誘導が示唆されたが、山形系統含有ワクチンを接種したシーズンではビクトリア系統への免疫誘導は明らかではなかった。

#### 9) 広報啓発分科会

小笹らを中心に計21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2014年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2014–2015 Influenza Season (MMWR 2014; 63 (32): 691-697)」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、2014年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さとこ(編集)、廣田良夫・葛西健(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るものである。2014年勧告では、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、6ヵ月～8歳小児に対する接種回数、卵アレルギーを有する者に対する接種上の注意点、などが明記されている。

#### F. 健康危険情報

なし

## II. 分担研究報告書

## 1) 定点モニタリング分科会



厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
(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モニタリング：  
2013/14シーズン・予備調査

研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授
研究分担者	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課課長
研究協力者	藤岡 雅司	ふじおか小児科院長
研究協力者	松下 享	松下こどもクリニック院長
研究協力者	久保田恵巳	くぼたこどもクリニック院長
研究協力者	武知 哲久	武知小児科内科院長
研究協力者	森川佐依子	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課主任研究員
研究協力者	廣井 聡	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課主任研究員
研究協力者	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課主任研究員
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学研究員
研究分担者	大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師
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・大阪市立大学名誉教授

### 研究要旨

諸外国のプロトコールを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) を実施する。2013/14 シーズンは、小児を対象に実行可能性を評価するための予備調査を行った。

大阪府下の小児科診療所4施設において、インフルエンザ流行中(2014年1月20日～3月30日)にインフルエンザ様疾患 (ILI) で受診した6歳未満の小児825人(男:459人、女:366人、平均年齢:2.7±1.4歳)を登録した(2013/14シーズン、test-negative design)。登録時に、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種状況に関する情報を、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吸引検体で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。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。

検査確定インフルエンザに対する「ワクチン接種(1回以上)あり」の調整ORは0.49 (95%CI: 0.32-0.75)であり、有意な発病防止効果を認めた(有効率: 51%、95%CI: 25-68%)。1回接種と2回接種の有効率は同等であった(いずれも51%)。年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた(1歳: 71%、2-3歳: 50%、4-5歳: 32%)。

本調査により、test-negative designによるインフルエンザワクチン有効性評価の実行可能性を確認した。次シーズンからは、3シーズン連続で有効性モニタリングを実施する。

### A. 研究目的

インフルエンザはVaccine Preventable Diseases (VPD) の1つであるが、分析疫学手法に基づくワクチン有効性の論拠は、わが国では十分とは言えない。また、インフルエンザは以下の特性を有する感染症

であるため、ワクチン有効性を評価するための疫学研究はしばしば困難を伴う。

- ・インフルエンザは、①流行ウイルスが時と場所で異なり、②抗体保有者の割合が時、場所、年齢によって異なり、③ワクチン株がシーズンによって

異なる。そのため、たとえ無作為化比較試験 (RCT) の結果であっても「その時と場所と対象集団に特異的な結果 (time-, place-, and subject-specific observation)」と考えるべきである。従って、インフルエンザワクチンの有効性評価は、複数シーズンに渡って同じデザインで行い、“abstract universal statements (要約された普遍的見解)”を導くことが望ましい。

- ・わが国を含め、インフルエンザワクチンの接種は国際的に広く勧奨されていることを勘案すると、ワクチン有効性を評価するためのRCT実施は倫理上不可能であり、観察研究の結果に寄らざるを得ない。
- ・観察研究のうち、コホート研究でワクチン有効性を評価する場合、発病防止の結果指標として望ましいものは「検査確定インフルエンザ」である。しかし、一般に、当該結果指標は医療機関受診時に確認されることから、1) 対象者がインフルエンザに罹患しても受診しなければ確定診断できない、2) 接種者と非接種者では受診行動が異なると考えられる、などの理由により、「コホート研究であればバイアスの影響が少ない」とは言い切れない。

このような背景から、近年、「症例・対照研究デザインにより、統一的な手法で、継続的にワクチン有効性をモニタリングする」という考え方が提唱されている。すでに、米国およびカナダでは2004/05シーズンより<sup>1,2)</sup>、欧州では2008/09シーズンより<sup>3)</sup>、ワクチン有効性モニタリングプロジェクトが開始されている。

本研究では、諸外国のプロトコルを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究を実施する。2013/14シーズンは、小児を対象に、実行可能性を評価するための予備調査を行ったので報告する。

## B. 研究方法

デザインは多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) である。参加施設は、大阪府下の小児科診療所で、本研究への参加に同意が得られた4施設である (ふじおか小児科、松下こどもクリニック、くぼたこどもクリニック、武知小児科内科)。研究期間は、感染症発生動向調査による大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5人以上」の期間とする。

対象者の適格基準は下記の通りである。

- ①研究期間に、インフルエンザ様疾患 (ILI : 38.0°C 以上の発熱 plus [咳、咽頭痛、鼻汁 and/or 呼吸困難感]) で参加施設を受診した小児
- ②発症から受診まで7日以内
- ③2013年9月1日の時点で、月齢6ヵ月以上
- ④受診時の年齢が6歳未満

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する。

- ・2013/14シーズンに、検査確定インフルエンザの診断既往を有する者 (型にかかわらず)
- ・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
- ・施設に入所中の者
- ・大阪府外に居住する者

本研究のstudy base (研究対象、すなわち症例と対照を生み出す“source population”) 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歳未満児である (図1)。このうち、本研究の対象となる者は、後に症例あるいは対照に分類するための病原診断結果を有するものでなければならない。Study baseから研究対象者を選定する過程で、「病原診断検査の適応による交絡 (confounding by indication)」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。具体的には、毎週、各施設で任意の5日間を「登録日」として選定し、外来受付で、発熱と呼吸器症状で受診した6歳未満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、対象者数が1日あたり5人に達するまで連続して登録した。

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。調査シーズン (2013/14シーズン) のインフルエンザワクチン接種歴については、対象者が参加施設で接種を受けた場合、診療録の情報を担当医が転記した。その他の施設で接種を受けた場合は、自宅で母子健康手帳の記録を転記してもらい、返送を依頼した。なお、わが国における調査シーズンのインフルエンザワクチン株は、A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1)

pdm09、A/Texas/50/2012 (X-223)(H3N2)、B/Massachusetts/2/2012 (BX-51B) (山形系統) であった。

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) で鼻汁を吸引した。大阪府立公衆衛生研究所で 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。

本研究のプロトコール上、6歳未満児が研究期間中にILI症状で参加施設を2回以上受診した場合は、同一対象者が複数回登録されることがある。このような者については、データ解析段階で下記の取り扱いを行った。1) 1つのILIエピソードは、「発症後7日以内」と定義する；2) 複数回登録が1つのILIエピソード内に生じた場合は、最も遅い登録時の情報をデータ解析で使用する；3) 複数回登録が異なるILIエピソードで生じた場合は、density case-control studyの概念 (person [人] ではなく、time at risk [リスク時間] をサンプリング) に基づき<sup>4, 5)</sup>、ILIエピソード毎に1人の対象者を「対照」あるいは「症例」のいずれかに分類する。

統計解析では、ワクチンを接種してから抗体が誘導されるまでの期間を勘案し、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種後14日以内にILIを発症した者については「接種なし」と扱った。条件付き多重ロジスティック回帰モデル (conditional logistic regression model) により、「参加施設」「登録週」「発熱レベル (38.0-38.9/≥39.0°C)」を層化変数として指定し、検査確定インフルエンザに対するワクチン接種のオッズ比 (OR) と95%信頼区間 (CI) を計算した。ワクチン有効率は、 $(1 - OR) \times 100$  (%) として算出した。本研究はワクチン有効性をモニタリングするという目的から、調整変数がシーズン毎に異なることを避けるため、交絡因子に関する情報収集は最小限にとどめ、モデルが適合する限り、情報収集した因子総てを説明変数として多変量解析モデルに含めた。

サンプルサイズの計算にあたり、以下のパラメーターを仮定した。(a) rRT-PCRの結果による症例：対照の比=1:1、(b) 対照のインフルエンザワクチン接種率60%、(c) 有意水準5% (両側)、検出力80%、(d) 不参加率10%。過去の疫学研究によると、わが国の6歳未満児において、インフルエンザ様疾患に対

するワクチン有効率は23%と報告されている (結果指標: 発熱、binary logistic modelでOR=0.77)<sup>6)</sup>。検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率30% (OR=0.7) を有意に検出するために必要なILI患者数 (症例+対照) は1,200人と試算された。大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5人以上」の期間は、2011/12シーズンは計13週、2012/13シーズンは計11週であった。調査シーズンの当該期間を計12週と仮定すると、1日あたり5人を登録すれば、4施設で1,200人の対象者数を登録できると考えられた (5人/日×5日/週×12週×4施設)。(倫理面への配慮)

本研究への協力依頼の際は、対象児の保護者に対して文書による説明を行い、文書による同意を得た。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証した。本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た (受付番号2689、平成25年12月4日承認)。

### C. 研究結果

感染症発生動向調査のデータによると<sup>7)</sup>、大阪府内のインフルエンザ定点あたり報告患者数は、2014年第2週 (1月6日～12日) に定点あたり5人以上の期間に入った (図2)。当該データを集計・公表している大阪府立公衆衛生研究所からは、第2週の集計結果が1月15日 (第3週半ば) に公表されたため、本研究の対象登録を1月20日 (第4週) から開始した。その後、2014年第14週～第15週にかけて、2週連続で定点あたり報告患者数が5人未満となったことを確認したため、2014年4月15日 (第16週2日目) で登録を終了した。

研究期間中の登録総数は1,030人であった。図2に、週別の登録数およびPCR結果を、大阪府における定点あたりインフルエンザ報告患者数とともに示す。PCR陽性者数の推移は、定点あたり患者数の推移とほぼ同じ動きを示した。PCR陽性者の内訳をみると、研究期間の前半はA(H1N1)pdm型とA(H3N2)型が半数以上を占め、時間経過とともにB型 (山形系統およびビクトリア系統) の割合が増加した。これらの動向は、大阪府における病原体サーベイランス結果<sup>7)</sup>とも一致していた。

登録者1,030人のうち、density case-control studyの概念に基づいて48人を除外した。さらに、採取検体が少量であったためPCRが実施できなかった者 (n=2)、保護者申告による調査シーズンの

インフルエンザワクチン接種日が不明であった者 (n=19) を除外した。その後、大阪府内のインフルエンザ定点あたり報告患者数が5人以上の期間 (2014年第4週～13週、1月20日～3月30日) に登録された者に限定し、825人を解析対象とした (うち、32人は2回登録)。

対象者825人中、PCR陰性 (対照) は438人、PCR陽性 (症例) は387人であった (表1)。PCR陽性者の内訳は、A(H1N1)pdm型が最も多く (181人)、B型山形系統、B型ビクトリア系統、A(H3N2)型が続いた。

表2に、症例と対照の受診時の症状比較を示す。対照と比べて、症例は最高体温が高く (P<0.01)、発症から受診までの期間が短かった (P=0.01)。咳を呈する者の割合は症例で高く、鼻汁を呈する者の割合は対照で高かった。

表3に、症例と対照の特性比較を示す。対照と比べて、症例で割合が有意に高かった特性は、年長児 (P<0.01)、同胞あり (P<0.01)、昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴 (P=0.03) であった。一方、症例では、過去1年間の医療機関受診回数が少なく、昨シーズンのインフルエンザワクチンを接種した者が少なかった (それぞれP=0.01、P<0.01)。

表4に、ワクチン有効性を示す。2013/14シーズンのインフルエンザワクチンを1回以上接種した者の割合は、症例で有意に低く (34% vs. 55%、P<0.01)、2回接種者の割合も有意に低かった (22% vs. 40%、P<0.01)。多変量解析の結果、「ワクチン接種 (1回以上) あり」の調整ORは0.49 (95%CI: 0.32-0.75) であり、ワクチン有効率は51% (95%CI: 25-68%) であった。接種回数でみると、1回接種と2回接種の調整ORは同等であり (いずれも0.49、ワクチン有効率51%)、ともに有意であった。これらの結果は、ILI発症当日に受診した者146人を除外 (偽陰性の可能性を考慮)、あるいは、基礎疾患により2013年9月以降に入院した者158人を除外 (入院により接種の機会を逃した可能性を考慮) しても変わらなかった。

表5に、型・亜型別のワクチン有効率を示す。A型、B型ともに、有意なワクチン有効率を認めた。亜型別にみると、A(H1N1)pdm型およびB型ビクトリア系統に対するワクチン有効率が有意であった (それぞれ、調整OR=0.48、有効率52%; 調整OR=0.24、有効率76%)。A(H3N2)型、B型山形系統に対する調整ORの点推定値は有効性を示していたが (それぞれ0.33、0.65)、有意差は検出できなかった。

表6に、年齢階級別のワクチン有効率を示す。1歳未満児は少なかったため (5症例3対照)、解析対象から除外した。ワクチン有効率は1歳で最も高く (調整OR=0.29、有効率71%)、年長になるにつれて減少した (2-3歳の調整OR=0.50、有効率50%; 4-5歳の調整OR=0.68、有効率32%)。

#### D. 考察

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モニタリングするため、2013/14シーズンに大阪府で予備調査を実施した。ワクチン有効率は検査確定インフルエンザに対して51%であり、有意な発病防止効果を認めた。

本研究で適用したtest-negative designは症例・対照研究の一種であり、比較的新しい概念の研究デザインである<sup>8,9)</sup>。当該デザインをインフルエンザワクチンの有効性評価に用いる場合は、インフルエンザ流行期にILIで医療機関を受診した患者を対象として登録する。インフルエンザの病原診断結果に基づいて症例と対照の別を決定し、過去のワクチン接種状況を比較して有効率を算出する。通常の症例・対照研究デザインと異なり、登録時点では「症例」と「対照」を区別しない。また、発病後の受診行動が症例・対照間で似通うため、結果指標が検査確定インフルエンザであっても、「受診行動」に起因するバイアスを制御できるという長所がある。その他、test-negative designの概念については、昨年度の報告書に詳述している<sup>10)</sup>。

わが国におけるこれまでの知見によると、6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効率は、2000/01シーズンおよび2002/03シーズンに実施の前向きコホート研究により、発病防止効果が約25%と報告されている<sup>6,11)</sup>。これら2研究は、インフルエンザ流行期に発病調査を定期的かつ前向きに実施 (対象者の症状について毎週のハガキで情報収集) することにより、受診行動に起因するバイアスを回避し、「接種者・非接種者を等しく追跡する」というコホート研究の原則を担保した妥当性の高いものである。一方で、結果指標は「保護者申告の症状から判断したILI」という非特異的なものであることから、有効率は真の値よりも過小評価されている。加えて、研究実施当時のインフルエンザワクチン規定接種量は、6ヵ月以上1歳未満: 0.1 mL、1～5歳: 0.2 mLであり、現行の1回接種量 (6ヵ月以上3歳未満: 0.25mL、3歳以上: 0.5mL) よりも少なかった。本研

究で得られた有効率(51%)は、過去の2研究より高いものの、結果指標が検査確定インフルエンザであること、現行接種量での評価であることから、予想の範囲内と考えられる。なお、最近報告された test-negative design による研究では、オーストラリアの6歳未満児を対象としたワクチン有効率は65%であった(2008/09～2011/12シーズン)<sup>12)</sup>。

本研究では、1回接種と2回接種の有効率は同等であった。わが国のインフルエンザワクチン接種回数は、6ヵ月以上13歳未満の小児は一律2回と規定されている。一方、海外では、過去のワクチン接種状況により、1回接種でもよいとする場合がある<sup>13)</sup>。本研究結果は、わが国の若年小児でも1回接種で差し支えないとできる場合がある可能性を示唆したが、過去の接種歴としては「前シーズンの接種有無」の情報しか得ていなかった。次シーズンは過去の接種歴を詳しく情報収集し、接種回数への議論につなげたい。

型別の有効率は、A型、B型にかかわらず有意であった。亜型別にみると、A(H1N1)pdm型に対する有効率が52%と有意であり、流行株とワクチン株が完全に合致していることを反映していた。A(H3N2)型に対する有効率は67%であった。点推定値はワクチン有効性を示唆していたものの、有意に到らなかったのは症例数が少なかったためと考えられる。一方で、最近のA(H3N2)ワクチン株は卵馴化による抗原変異が顕著であるといわれていることから<sup>14)</sup>、今後も注意深い観察が必要である。B型についてみると、山形系統(調査シーズンのワクチン株の系統)に対する有効率は35%であり、ビクトリア系統に対する有効率76%よりも低かった。理由は明らかではないが、調査シーズンはA型の後にB型が流行したこと、本研究の除外基準により「登録前にA型罹患、その後B型に罹患して受診」した者を登録できなかったこと、が影響したかもしれない。次シーズンは、対象者の基準を修正する予定である。

年齢階級別の検討では、若年であるほど有効率が高かった。これまで、多くの研究が「若年小児ではインフルエンザワクチン接種後の免疫応答が低い」と報告してきたことを考えると、本研究結果は奇異に感じるかもしれない。しかし、インフルエンザワクチンの臨床的な有効性を論じる際には、「非接種者でも抗体を有している」という点を勘案する必要がある。すなわち、1)1歳児は既存抗体を有していないと考えられるため、ワクチンそのものの効果を鋭敏に

検出できた、2)2歳以上は、過去の罹患歴などの影響により、非接種でも抗体を有していると思われることから有効率を検出しにくい、と考えるのは極めて合理的である。オーストラリアの6歳未満児を対象とした test-negative design でも、2歳未満児のワクチン有効率は、対象者全員の有効率よりも高かった(それぞれ86%および65%)<sup>12)</sup>。Test-negative design では既存抗体の影響を考慮することができないが、言い換えると、算出されたワクチン有効率は、「現実世界(real world)」の有効性であると考えられる。従って、抗体価の上昇などを評価した「検査室(laboratory setting)」の有効性とは区別して解釈すべきである。

本研究の最大の長所は、「病原診断検査の適応による交絡(confounding by indication)」を回避しうる系統的な登録手順を使用し、対象者がインフルエンザの「確定診断がつきやすい者」あるいは「確定診断した者」に偏らないよう配慮したことである。図2に示す結果からも、系統的な登録は厳密に行われ、「参加施設を受診する6歳未満のILI患者」を代表しうる対象者を選定できたと考えている。Test-negative design の概念が提唱されてから、わが国でも当該デザインを使用したインフルエンザワクチン有効性研究が増加する傾向にあるが、その多くは、臨床現場でのインフルエンザ迅速診断結果のデータを利用し、「通常診療の延長」として実施した研究のようである。通常診療における迅速診断の適応には、「体温が高い者やワクチン非接種者に対して検査を実施しやすい」などの傾向が無意識に生じている可能性が否定できず、正しいワクチン有効率が得られないことがある。小笹らは、通常の症例・対照研究デザインによるインフルエンザワクチンの有効性評価研究においてシーズン毎の有効率が大きく異なった理由として、confounding by indicationによりバイアスが導かれ、症例が母集団を適切に代表していなかった可能性を指摘している<sup>15,16)</sup>。安易な test-negative design の使用はワクチン無効論を導く危険性をも孕んでいるため、警鐘を鳴らすべきである。

本研究の短所として、インフルエンザの流行開始時期を的確に捉えることが難しく、流行初期のワクチン有効率を評価できなかったことが挙げられる。また、既述の通り、調査シーズンはA型とB型の混合流行であったにもかかわらず、本研究の除外基準により「登録前にA型罹患、その後B型に罹患して受診」した者を登録できなかった。

わが国におけるインフルエンザワクチン有効性研究のうち、test-negative designを使用した研究結果は英文論文として2編公表されているが、いずれも対象者は15歳以上である<sup>17,18)</sup>。本研究は、わが国における6歳未満児のワクチン有効性の論拠として有用と考えられた。

## E. 結論

わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) を実施している。2013/14 シーズンは、小児を対象に、大阪府下の小児科診療所4施設において実行可能性を評価するための予備調査を行った。インフルエンザ流行中(2014年1月20日～3月30日)にインフルエンザ様疾患 (ILI) で受診した6歳未満の小児825人を対象に、多重ロジスティック回帰モデルによりワクチン有効率を推定した。検査確定インフルエンザに対する有効率は51% (95%CI: 25-68%) であり、有意な発病防止効果を認めた。1回接種と2回接種の有効率は同等であった(いずれも51%)。年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた(1歳: 71%、2-3歳: 50%、4-5歳: 32%)。

## 参考文献

- 1) Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng PY, Petrie JG, Lofthus G, Meece JK, Williams JV, Berman L, Breese Hall C, Monto AS, Griffin MR, Belongia E, Shay DK; US Flu-VE Network. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):951-9.
- 2) Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Mahmud SM, Sabaiduc S, Gubbay JB, Charest H, Petric M, Fonseca K, Van Caesele P, Kwindt TL, Krajden M, Eshaghi A, Li Y. Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013. *Euro Surveill* 2013;18(5).
- 3) Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, Pitigoi D, Rizzo C, Rebolledo J, Paradowska-Stankiewicz I, Jiménez-Jorge S, Horváth JK, Daviaud I, Guiomar R, Necula G, Bella A, O'Donnell J, Głuchowska M, Ciancio BC, Nicoll A, Moren A. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* 2013;18(5).
- 4) Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*. Oxford University Press, 2002.
- 5) Dos Santos Silva I. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. IARC, 1999.
- 6) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, Hirota Y. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 2006;24(7):957-63.
- 7) インフルエンザ関連情報. 大阪府立公衆衛生研究所, 大阪府感染症情報センター. <http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/influ/shingata.html>
- 8) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31(17):2165-8.
- 9) Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013;31(30):3104-9.
- 10) 福島若葉, 加瀬哲男, 大藤さとこ, 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シーズン・予備調査): 中間解析結果. 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究, 平成25年度総括・分担研究報告書, pp 15-24, 2014.
- 11) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 2009;27(50):7031-5.
- 12) Blyth CC, Jacoby P, Effler PV, Kelly H, Smith DW, Robins C, Willis GA, Levy A, Keil AD,

Richmond PC; WAIVE Study Team. Effectiveness of trivalent flu vaccine in healthy young children. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1218-25.

- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-07):1-43.
- 14) 第5回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料6. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000061760.pdf>
- 15) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究－診療所受診者の症例対照研究－. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業) インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成17年度総括・分担研究報告書. pp. 66-73, 2006.
- 16) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究－診療所受診者の症例対照研究 2005/06 シーズン－. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業) インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成18年度総括・分担研究報告書. pp. 54-58, 2007.
- 17) Suzuki M, Yoshimine H, Harada Y, Tsuchiya N, Shimada I, Ariyoshi K, Inoue K. Estimating the influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza in clinical settings: a hospital-based case-control study with a rapid diagnostic test in Japan. *PLoS One* 2013;8(1):e52103.
- 18) Suzuki M, Minh le N, Yoshimine H, Inoue K, Yoshida LM, Morimoto K, Ariyoshi K. Vaccine effectiveness against medically attended laboratory-confirmed influenza in Japan, 2011-2012 Season. *PLoS One*. 2014;9(2):e88813.

## 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) 福島若葉. シンポジウム2 “Vaccine Epidemiology: Principles and Methods”. 症例・対照研究 (case-control study) によるインフルエンザワクチンの有効性評価. 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日～7日, 福岡)
- 2) Fukushima W, Kase T, Fujioka M, et al. Estimates of influenza vaccine effectiveness among Japanese children during the 2013/14 season: a test-negative design. 第25回日本疫学会学術総会 (2015年1月21日～23日, 名古屋)

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

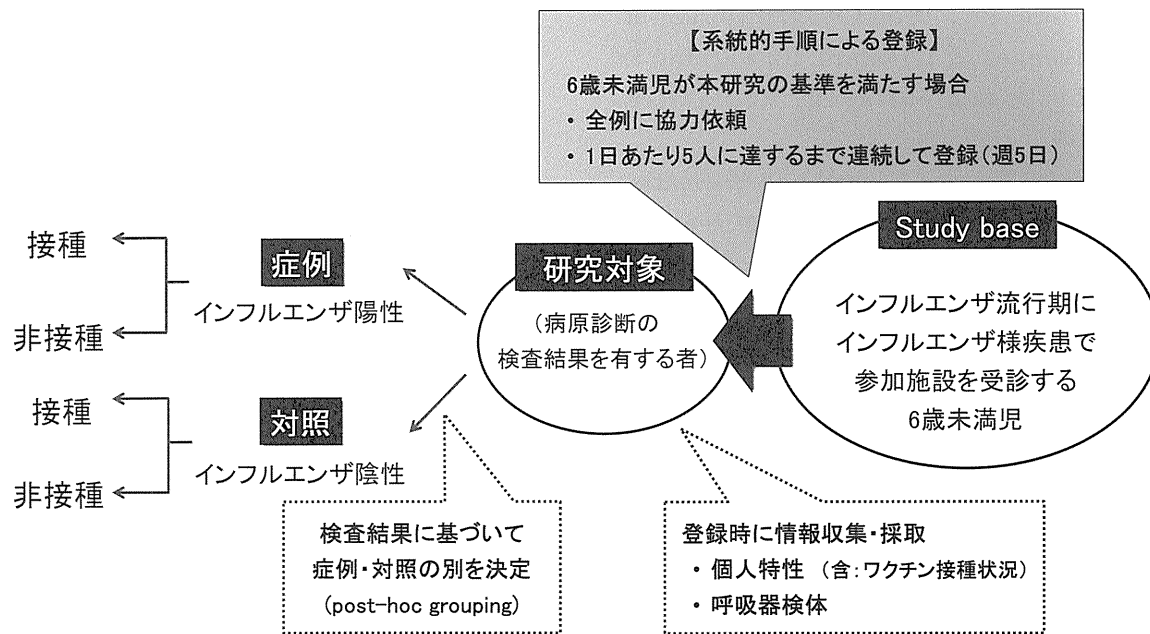


図 1. 調査の概念図

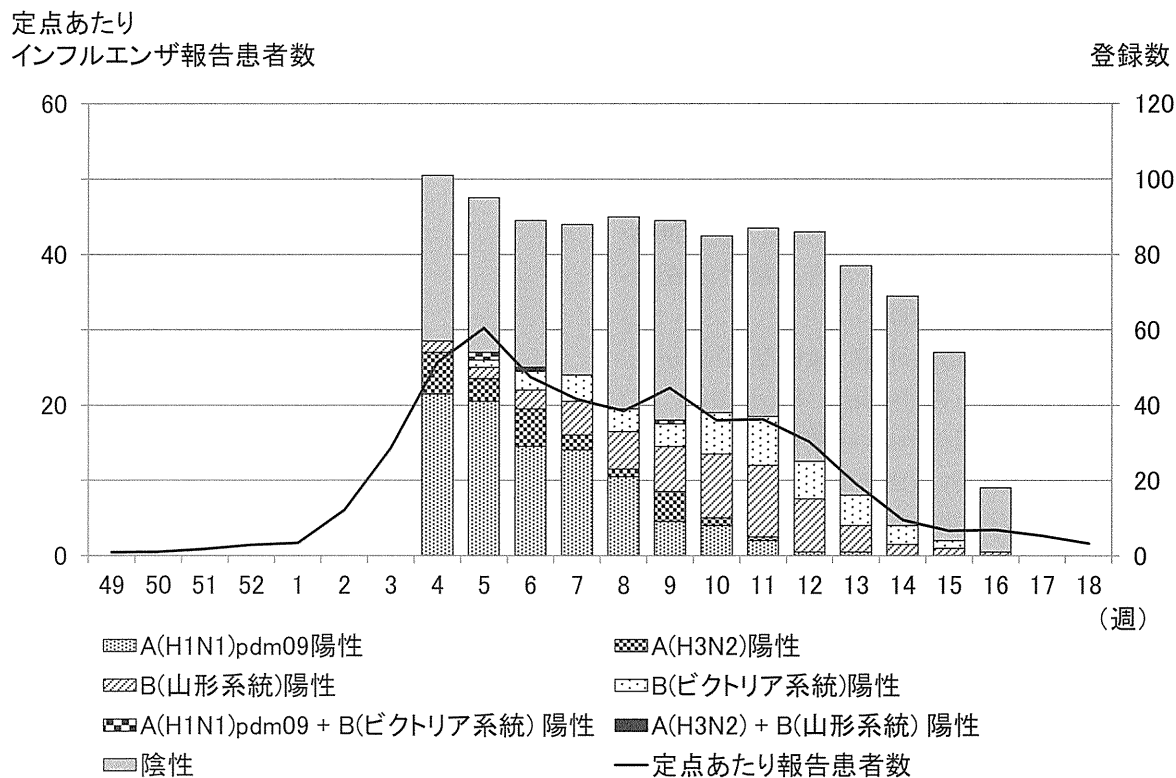


図 2. 大阪府の定点あたりインフルエンザ患者数、および本研究における週別の登録数と PCR 結果 (2013/14 シーズン)



表 1. 解析対象 825 人の PCR 結果

	人数
インフルエンザ 陰性 (対照)	438
インフルエンザ 陽性 (症例)	387
A (H1N1)pdm09	181
A (H3N2)	43
B (山形系統)	95
B (ビクトリア系統)	64
A (H1N1)pdm09 + B (ビクトリア系統)	3
A (H3N2) + B (山形系統)	1

表 2. 受診時の症状比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=387)	対照 (N=438)	
最高体温 (°C)	39.0 [38.0-42.0]	38.8 [38.0-40.9]	<0.01
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	193 (50)	268 (61)	
≥39.0	194 (50)	170 (39)	<0.01
咳 (あり)	306 (79)	320 (73)	0.04
咽頭痛 (あり)	84 (22)	75 (17)	0.09
鼻汁 (あり)	333 (86)	405 (92)	<0.01
呼吸困難感 (あり)	48 (12)	72 (16)	0.10
発症～受診 (日)	1 [0-7]	1 [0-7]	<0.01
発症～受診 (日)			
0	79 (20)	67 (15)	
1-2	260 (67)	286 (65)	
≥3	48 (12)	85 (19)	0.01

数値の丸めのため、%の合計が 100%とならないことがある。

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

表 3. 特性比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=387)	対照 (N=438)	
男児	225 (58)	234 (53)	0.17
年齢 (歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	<0.01
年齢 (歳)			
0.5-0.9	5 (1)	3 (1)	
1.0-1.9	75 (19)	152 (35)	
2.0-2.9	75 (19)	98 (22)	
3.0-3.9	79 (20)	71 (16)	
4.0-4.9	71 (18)	71 (16)	
5.0-5.9	82 (21)	43 (10)	<0.01
同胞 (あり)	294 (76)	293 (67)	<0.01
通園 (あり)	295 (76)	318 (73)	0.23
基礎疾患 <sup>b</sup> による通院 (あり)	68/386 (18)	91 (21)	0.25
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	232 (60)	211 (48)	0.01
5-9 回	89 (23)	107 (24)	
≥10 回	66 (17)	120 (27)	
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	126 (33)	192/436 (44)	<0.01
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	56 (14)	41/435 (9)	0.03

数値の丸めのため、%の合計が 100%とならないことがある。

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

<sup>b</sup> 呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、神経疾患、血液疾患、アレルギー、免疫抑制状態など。

表 4. 2013/14 シーズンのワクチン接種のオッズ比

	n (%)		P 値 <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> (95%CI)	
	症例 (N=387)	対照 (N=438)		Crude	Adjusted <sup>c</sup>
接種 (1 回以上)					
なし	257 (66)	195 (45)		1	1
あり	130 (34)	243 (55)	<0.01	0.46 (0.34 - 0.62)	0.49 (0.32 - 0.75)
接種回数					
0 回	257 (66)	195 (45)		1.00	1.00
1 回	44 (11)	68 (16)		0.53 (0.33 - 0.85)	0.49 (0.27 - 0.90)
2 回	86 (22)	175 (40)	<0.01	0.43 (0.30 - 0.60)	0.49 (0.31 - 0.76)
				Trend P: <0.01	Trend P: <0.01

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定。

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

<sup>c</sup> 調整変数: 性、年齢 (0-1/2-3/4-5 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)、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および医師診断インフルエンザ歴。

表 5. 2013/14 シーズンのワクチン接種（1 回以上）のオッズ比、型・亜型別

	Adjusted <sup>a</sup> OR (95%CI)
A 型	0.50 (0.30 - 0.84)
A(H1N1)pdm09 型	0.48 (0.27 - 0.83)
A(H3N2)型	0.33 (0.09 - 1.25)
B 型	0.40 (0.21 - 0.76)
山形系統	0.65 (0.28 - 1.56)
ビクトリア系統	0.24 (0.10 - 0.59)

OR：オッズ比、CI：信頼区間。

解析対象：387 症例、438 対照。

<sup>a</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数：参加施設、登録週、最高体温（38.0-38.9/≥39.0℃）。調整変数：性、年齢（0-1/2-3/4-5 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）、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および医師診断インフルエンザ歴。

表 6. 2013/14 シーズンのワクチン接種のオッズ比、年齢階級別

	OR <sup>a</sup> (95%CI)		
	1 歳 (N=227)	2-3 歳 (N=323)	4-5 歳 (N=267)
接種（1 回以上）			
なし	1	1	1
あり	0.29 (0.09 - 0.91)	0.50 (0.23 - 1.09)	0.68 (0.25 - 1.86)
接種回数			
0 回	1	1	1
1 回	0.48 (0.06 - 3.95)	0.58 (0.19 - 1.73)	0.44 (0.12 - 1.56)
2 回	0.25 (0.07 - 0.88)	0.49 (0.22 - 1.08)	0.75 (0.27 - 2.05)
	Trend P: 0.03	Trend P: 0.08	Trend P: 0.94

OR：オッズ比、CI：信頼区間。

解析対象：382 症例、435 対照。1 歳未満は人数が少なく（5 症例 3 対照）、解析対象から除外。

<sup>a</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数：参加施設、登録週、最高体温（38.0-38.9/≥39.0℃）。調整変数：性、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）、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および医師診断インフルエンザ歴。