

2015/16 シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性評価

研究協力者 中村 英夫 中村小児科医院
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

研究要旨

石川県内 13 の小児科外来において 2015/16 シーズンのインフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で受診した生後 9 ヶ月から 6 才未満の小児 2,880 人（平均年齢 3.0 才）を対象としてインフルエンザワクチンの有効性を評価した。問診や母子健康手帳等にて 2015/16 シーズンのインフルエンザワクチン接種歴に関する情報を得た。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腔拭い液または鼻汁検体でインフルエンザ抗原検出用迅速診断キットを用いて診断した。キット陽性の者を症例、陰性の者を対照とした。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（VE）は $((1 - \text{オッズ比 [OR]}) \times 100\%)$ にて算出した。

検査確定インフルエンザに対する「ワクチン接種あり」の調整 OR は全体で 0.72 (95% CI : 0.59-0.88) と有意に低下した。VE は 28% (95% CI : 12-41%) であり、有意な発病防止効果を認めた。A 型に対する VE は 40% (95% CI : 22-54%) であったが B 型は 22% (95% CI : 2-39%) と有意ではあったが低いものであった。年齢別では 0～1 才児において VE は -7% であり有効性を認めなかった。3 才以上児における接種回数別の VE では 1 回接種と 2 回接種の間に有意な差は認められなかった。一方、2～5 才児において 2 季連続接種群と今季のみ接種群を比較すると A 型における VE は明らかに 2 季連続接種群のほうが高く毎年接種することの有用性が示唆された。

インフルエンザワクチンの有効性を評価するには様々な要因が絡んでくる。今回の研究で診断根拠とした迅速診断キットの感度が PCR 診断より低いため VE が若干低く出るとは重要な要因の一つである。その点を十分踏まえた上で、今回得られた結果をもとに経年的に小児科プライマリーケアの現場でのインフルエンザワクチン有効性の評価を行っていくことが必要と思われた。

A. 研究目的

小児科外来においてインフルエンザ診療をしているとワクチン接種をしているにも拘らず発病する児を毎年多く診る。インフルエンザワクチンの有効性についてはこれまで多くの報告が見られるが、今回、自分たちの地域で実際に診ている子どもたちに対する発病防止効果を評価する目的で多施設による共同研究を行った。

B. 研究方法

研究デザインは多施設共同による症例・対照研究 (test-negative design) である。参加施設は奥能登地区を除く石川県のほぼ全域から本研究への参加に同意が得られた 13 の小児科プライマリー診療施設である (図 1)。

研究期間は、2015/16 インフルエンザ流行シ

ズンにそれぞれの施設でインフルエンザ患者数が 5 人 / 週を超えた時点で研究開始とし、5 人 / 週を下回った時点で研究終了とした。

対象者の適格基準は下記の通りである。

① 研究期間中にインフルエンザ様疾患 (ILI : 38.0°C 以上の発熱かつ [咳、鼻汁、咽頭痛、喘鳴のいずれか一つ以上]) で参加施設を受診した小児

② 受診時の年齢が生後 9 ヶ月以上 6 才未満

③ 38.0°C 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対象から除外した。

a) 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

b) 今回の ILI が入院中に出現した者

c) 施設に入所中の者

- d) 石川県外に居住の者
- e) 休日当番医等に受診した者
- f) インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを呈した既往を有する者

上記対象者について症例・対照を選定する上で選択バイアスが生じることをできるだけ避けるため、ILIで受診した患者を等しく連続して検査し登録することを各施設に徹底した。ただし、施設によっては午前中のみの登録や平日のみの登録などのオプションを可能とした。2015/16シーズンのインフルエンザワクチン接種歴の情報は問診や母子健康手帳の記載等から得た。

対象者には全例、鼻腔拭い液または鼻汁検体を採取しインフルエンザ抗原検出用診断キットによる検査を施行し、キット陽性の者を「症例」、陰性の者を「対照」(test-negative control)とした。インフルエンザ抗原検出用診断キットは各施設が普段から使用しているものとした。

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2015/16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」として扱った。多重ロジスティック回帰分析を行う上で、問診や診療録、母子健康手帳への記載事項から「年齢」「就園の有無」「同胞の有無」「昨季インフルエンザ罹患の有無」「今季インフルエンザ罹患の有無」「発症週数」「発症から診断までの日数」「診断時までの最高体温」「昨季インフルエンザワクチン接種の有無」「今季インフルエンザワクチン接種の有無」といった情報を得、この10項目を独立変数とした。従属変数を「検査確定インフルエンザ発病の有無」とし、検査確定インフルエンザに対する今季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(VE)は、 $(1 - OR) \times 100(\%)$ として算出した。なお、「今季インフルエンザ罹患の有無」という一見アウトカム変数に見える項目を独立変数としたのは、2015/16シーズンがA型B型およびそれぞれの亜型が混在して流行したシーズンであり複数回インフルエンザに罹患する可能性があったことからpersonではなくeventを解析対象としたからである。

(倫理面への配慮)

本研究への協力依頼の際には、各施設で対象児の保護者に対し揭示文書による研究の情報公開を行うとともに、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石川県医師会の治験審査倫理委員会の承認を得た。(2016年1月19日)

C. 研究結果

流行の地域差を考慮して研究の開始日を各施設でのインフルエンザ患者数が5人/週を超えた時点と設定したため、施設により開始日がまちまちなった。早い施設では開始日が第3週から、遅い施設では第6週からの開始となった。研究終了はもっとも遅い施設で第17週であった。検査確定インフルエンザである症例の登録数は、石川県インフルエンザサーベイランスの報告数と極めて平行に推移していた(図2)。一方で流行のピークを外れると症例に対する対照の割合が高くなった(図3)。

今回研究期間中の登録総数は3,383人であったが、このうち対象外の者や患者情報記載不備の者などを除いた解析対象者は2,880人(平均年齢3.0才)であった。2,880人のうち、症例は1,444人(今季ワクチン接種あり803人、接種なし641人)、対照は1,436人(今季ワクチン接種あり897人、接種なし539人)であった(図4)。

表1、2に対象の特性を示す。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、同胞あり、最高体温高値、昨季罹患あり、昨季ワクチン接種あり、今季ワクチン接種なしであった。

図5に年齢別およびインフルエンザ型別のVEを示す。A型B型を合わせた全年齢のVEは28%(95%CI:12-59%)であり、A型に対するVEは40%(95%CI:22-54%)、B型に対するVEは22%(95%CI:2-39%)であり、いずれも有意な有効性を示したがB型では低いものであった。年齢別では0~1才児においてVEは全体7%、A型6%、B型5%であり、いずれも有効性を認めなかった。一方で、2~3才児のB型を除き2~5才児ではいずれも有意に有効性を認めた。

3才以上の児におけるワクチン接種回数別のVEを図6に示す。1回接種群のほうが2回接種群よりVEが高い傾向を示したが統計学的に有意な差はなかった。

インフルエンザワクチンを毎年接種することの有効性を評価するために2~5才児において2季連続接種群と今季のみ接種群とのVEを比較した。比較するにあたって、昨季あるいは今季のインフルエンザ罹患歴ありの者を除き、2季連続接種なし群を

referenceとして解析した。その結果、A型においては2季連続接種群が今季のみ接種群より明らかにVEの高値を示した(図7)。

D. 考察

インフルエンザワクチンの有効性を評価する方法として無作為化比較試験やコホート研究などによるものがこれまでになされてきたが、最近 **test-negative design** による症例対照研究という方法が本邦でも散見されるようになった^{1,2)}。この方法は海外では10数年前からネットワーク化されて行われており、現在ではインフルエンザワクチンの有効性評価において一般的な方法とされている³⁾。米国のネットワークのこの方法による最近の調査結果からこれまで有効といわれてきた経鼻生ワクチンのVEが低かったことを理由に **Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)** が2016/17シーズンには接種を推奨しないと決定したことは記憶に新しい⁴⁾。

一方で、石川県の小児科医有志を中心とした勉強会「月一会」では、過去14シーズンにわたり石川県インフルエンザ情報システム(IFLU)という地域におけるオンライン・インフルエンザサーベイランスを運用し日常診療に役立ててきた⁵⁾。IFLUはILIで受診した小児のうちキット陽性者だけを登録するというシステムである。そうした中、ワクチン接種済みの子にもインフルエンザの発病が多くみられ、小児科プライマリーケアの現場ではその発病防止効果に対する疑問が常にあった。今回、ILIで受診した小児を等しく連続して検査し、キット陽性者も陰性者もすべてIFLUに登録することにより **test-negative** 症例対照研究を行い、自分たちの地域で実際に診ている子どもたちに対するインフルエンザワクチンの有効性を評価しようと試みた。その際、これまで蓄積されてきたIFLUの運用や登録などのノウハウを生かし、多施設による共同研究ではあったが比較的スムーズに研究に取り組むことができた。研究参加13施設は奥能登地区を除いた石川県内のほぼ全域からであり、今回の研究結果は狭い地域での偏ったものではないと考えられる。

インフルエンザワクチンの有効性を評価する場合、インフルエンザの大きな流行の期間に一致した調査であることがその正確性を担保する上で重要な要素である。今回の研究では検査確定インフルエンザである症例の登録数が石川県インフルエンザサーベイ

ランスの報告数と極めて平行に推移しており、流行に一致した調査であることが明白である。一方で、流行のピークを外れると症例に対する対照の割合が高くなっており、対照の多くが非インフルエンザであることを表していると考えられる。

今回、症例のうちA型は511人、B型は933人とB型がやや多いが混合流行であったと言える。多変量解析の結果、A型B型を含めた全体のVEは28%であった。A型に対するVEは40%であったが、B型は22%と有意ではあったが低いものであった。2015/16シーズンの石川県感染症情報によると、研究期間中A型ではAH1pdm09亜型が88%と優位であったが、B型では61%がB山形系統、39%がBヴィクトリア系統と両系統の混合流行となっている⁶⁾。今季からインフルエンザワクチンはこれまでの3価ワクチンからB型の両系統を共に含む4価ワクチンに変更となり、さらに2015/16シーズンのインフルエンザ分離株の抗原性解析によると、AH1pdm09、B型山形系統、B型ヴィクトリア系統のいずれの流行株ともそれぞれにワクチン株と抗原性が類似していたとのことであり⁷⁾、ワクチンの有効性が期待されたが今回の研究結果は予想より低いVEであったと言える。インフルエンザワクチン有効性の評価には様々な要因が影響を及ぼすと考えられている。今回、特にB型でVEが低くなったことに影響した要因は何であろうか?考えられる要因のひとつは(もっとも重要な要因と考えられるが)、今回の研究でインフルエンザの診断方法としてPCR検査ではなく迅速診断キットを用いたことであろう。今回は各施設が普段から使っている迅速診断キットをそのまま使用した。各キットとも使用説明書には鼻腔拭い液や鼻汁検体でPCR検査を基準とした場合の感度90%前後以上と書かれている。しかし、Chartrandらは159の研究について **Meta-analysis** を行い小児での迅速診断キットの感度は66.6%と低く、A型に比べB型においてはさらに低くなるという結果を得た⁸⁾。 **Test-negative design** によるVEをみる場合、インフルエンザ診断の感度が低くなるということは本来症例として登録されるべきものが検査の偽陰性により対照として登録されてしまうことになる。即ち、誤分類による希積がおき、結果的にVEは低く出ることになる。特に、より感度の低いB型ではその傾向は一層顕著となる。今回の研究結果についてはこの点を踏まえて解釈する必要がある。Orensteinらは検査感度

80%特異度 90%という条件下で真の VE が 50%のとき test-negative design では VE は 41.1%になるとシミュレーションしている⁹⁾。2015/16 シーズンにおいて、real-time RT-PCR 検査を用いた test-negative design により VE を評価した study として本邦では福島らの報告がある。この study は診断方法以外は対象年齢などにおいて本研究と似通ったプロトコールによるものだが、VE は A 型 B 型を問わず今回の研究結果の値を上回っていた。(本報告書に別途詳述)

年齢別の VE をみると、0～1 才児において A 型 B 型ともに有効性を認めなかった。現行のインフルエンザ・スプリットワクチンにはナイーブな幼若乳幼児に対するプライミング効果がないとされており、本研究結果とも整合している¹⁰⁾。一方、1 才児は 2 才児以上と比較して、より鋭敏にワクチンの効果を検出しやすいとする報告もある¹⁾。0～1 才児へのワクチン効果については今後さらなる経年的調査が必要であると考えられた。

3～5 才児においてはワクチン接種回数が 1 回接種群のほうが 2 回接種群より VE が高い傾向にあったものの統計学的に有意な差ではなかった。鈴木らはワクチンによる抗体の上昇を指標にした study で、3 才以上では接種回数による差はなく前年度接種がある場合は 1 回接種でよいと結論付けている¹¹⁾。今回の発病率を指標とした VE の結果はその結論を支持するものと考えられる。

ACIP では生後 6 ヶ月以上の児に対して毎年の接種を推奨している⁴⁾。一方で毎年接種することによりかえってワクチンの有効性が低下するとの報告もみられる¹²⁾。今回、昨季のワクチン接種歴が明らかかな 2～5 才児での解析で、A 型において 2 季連続接種群の VE が今季のみ接種群の VE を明らかに上回ったことは、インフルエンザワクチンを毎年接種することの有用性を示唆する結果と考えられる。この点においては経年的な調査が必要であると思われた。

E. 結論

小児におけるインフルエンザワクチンの発病防止効果を評価するために多施設共同症例対照研究 (test-negative design) を実施した。2015/16 シーズン流行期に石川県内 13 の小児科医療機関をインフルエンザ様疾患 (ILI) にて受診した生後 9 ヶ月から 6 才未満の小児 2,880 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 (VE) を推定した。インフルエンザの診断はインフルエンザ抗原検出用迅速診断キットによった。VE は全体で 28% (95% CI : 12-59) であり、A 型で 40% (95% CI : 22-54%)、B 型で 22% (95% CI : 2-39%) であり、いずれも有意な有効性を示したが B 型では低いものであった。年齢別にみると 0～1 才児では A 型 B 型ともに有効性を認めなかった。3～5 才児においては接種回数による VE の差は認められなかった。また、2 季連続接種群は今季のみ接種群より A 型において明らかに VE が高かった。これらの研究結果の検証には今後の経年的な調査が必要と思われた。

【謝辞】

本研究にあたっては図 1 に掲載した小児科医療機関の各先生方のご協力をいただきました。

ここに深謝いたします。

参考文献

- 1) 福島若葉, 加瀬哲男, 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: 2014/15 シーズン. 厚生労働科学研究費補助金 (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 27 年度総括・分担研究報告書, p15-26, 2016
- 2) Sugaya N, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine effective against influenza A(H3N2) variant viruses in children during the 2014/15 season, Japan. Euro Surveill 2016; 21(42) DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.42.30377
- 3) Foppa IM, et al. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. Vaccine 2013; 31(30): 3104-3109
- 4) CDC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2016-17 Influenza Season. MMWR 2016; 65(5): 1-54
- 5) 中村英夫他 オンラインデータベースを利用したインフルエンザサーベイランスー地域小児科医グループによる 2002～2003 シーズンでの試みー. 外来小児科 2003; 6: 458

- 6) 石川県感染症情報センター. 2015/2016 シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出状況.
<http://www.pref.ishikawa.lg.jp/hokan/kansenjoho/documents/2015-2016influ.pdf>
- 7) 国立感染症研究所. 2015/16 シーズンのインフルエンザ分離株の解析. IASR Vol.37 ; 214-219
- 8) Chartrand C, et al. Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests. Ann Intern Med 2012; 156: 500-511
- 9) Orenstein EW, et al. Methodological issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. Int J Epidemiol 2007; 36: 623-631
- 10) Kumagai T, et al. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. Vaccine 2004; 22: 3404-3410
- 11) 鈴木英太郎ら. インフルエンザ HA ワクチンの2回接種は全小児に必要なか?. 外来小児科 2016 ; 19(2) : 166-173
- 12) Saito N, et al. Negative impact of prior influenza vaccination on current influenza vaccination among people infected and not infected in prior season: A test-negative case-control study in Japan. Vaccine 2017; 35(4): 687-693

価インフルエンザワクチンの有効性評価, 第318回日本小児科学会北陸地方会 (2016年12月11日, 金沢市)

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

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) 中村英夫, 池崎綾子, 井上雅之, 大野高史, 瀬野晶子, 竹谷良平, 野崎外茂次, 蓮井正樹, 藤澤裕子, 丸岡達也, 武藤一彦, 山上正彦, 渡部礼二, 福島若葉. 2015/16 シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性評価, 第48回日本小児感染症学会学術集会 (2016年11月19日~20日, 岡山市)
- 2) 藤澤裕子, 池崎綾子, 井上雅之, 大野高史, 瀬野晶子, 竹谷良平, 中村英夫, 野崎外茂次, 蓮井正樹, 丸岡達也, 武藤一彦, 山上正彦, 渡部礼二. 2015/16 シーズンにおける4

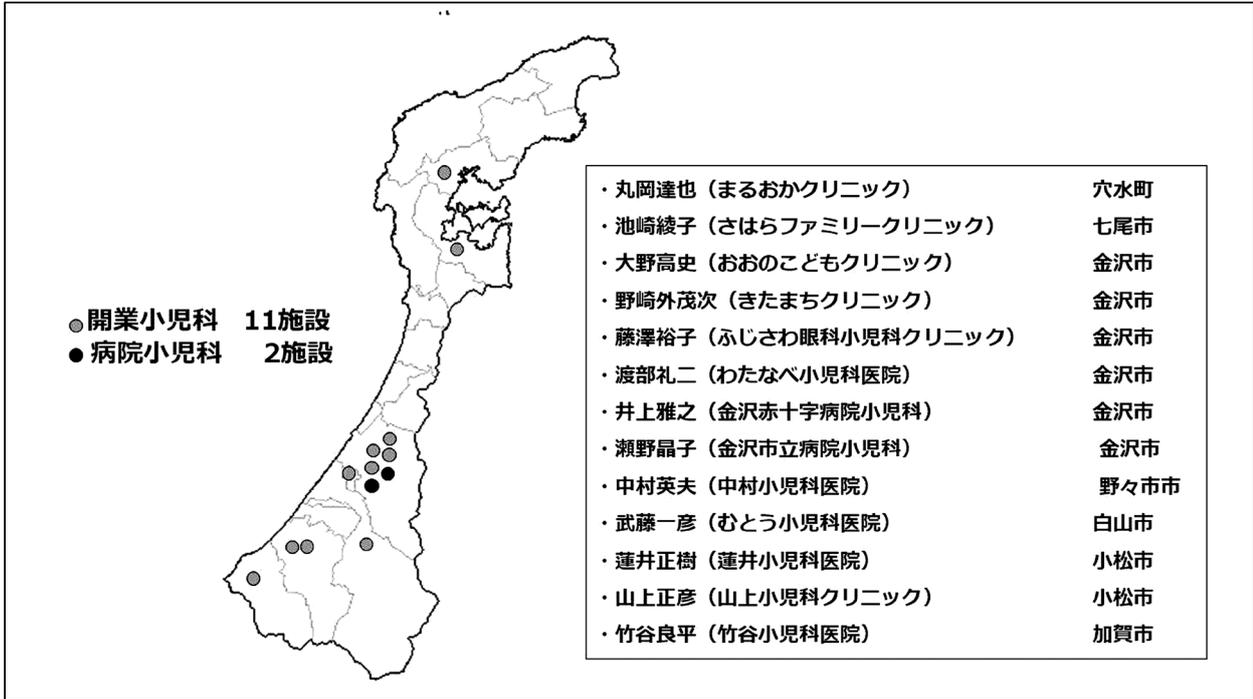


図 1：研究参加施設

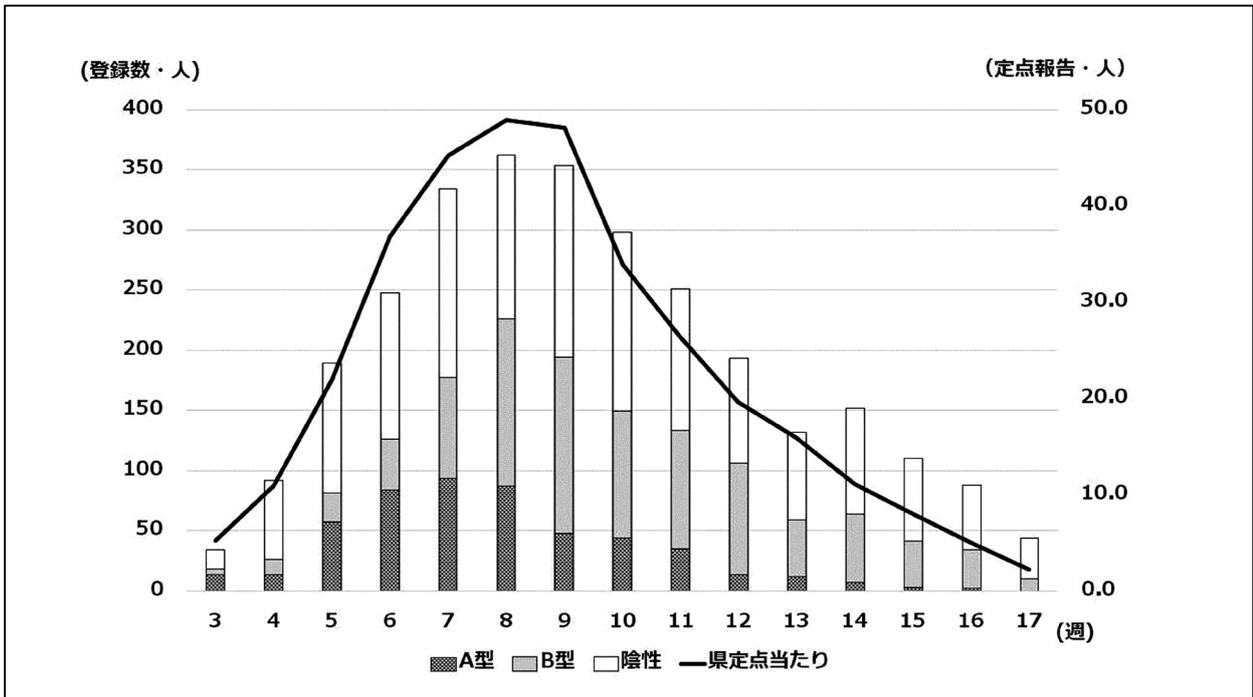


図 2：登録数の推移とインフルエンザの流行状況

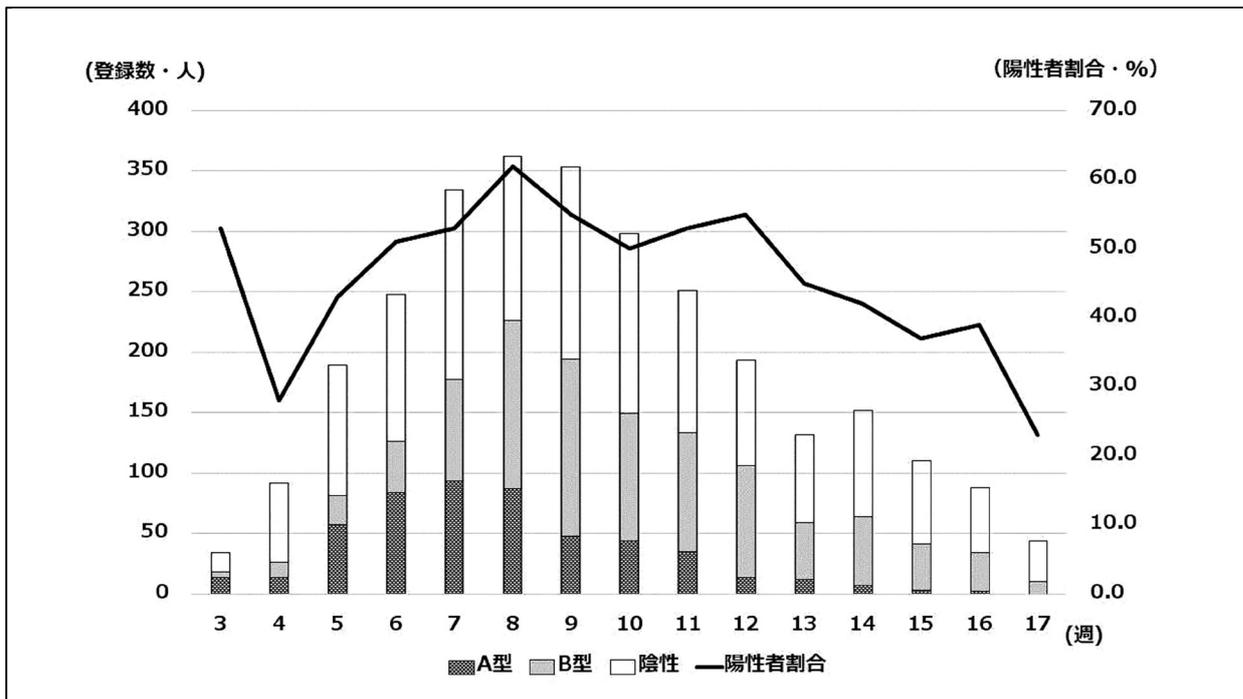


図 3：登録数の推移と登録数に占める陽性者（症例）の割合

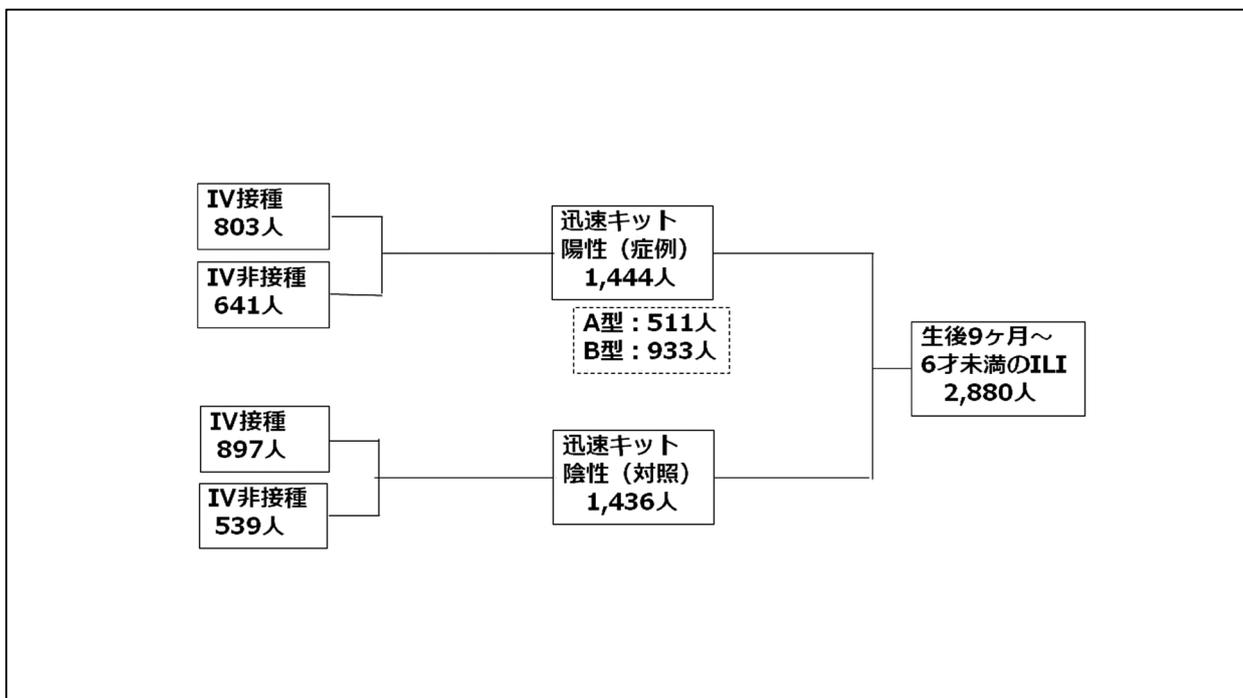


図 4：対象の内訳

表 1 : 対象の特性 (1)

中央値(範囲)あるいはN(%)				
	症例(N=1,444)		対照(N=1,436)	p 値*
年齢中央値(才)	4 (0-5)	>	2 (0-5)	
0才	22(1.5)		83(5.8)	
1才	183(12.9)		396(27.6)	
2才	197(13.6)		288(20.1)	<0.01
3才	259(17.9)		223(15.5)	
4才	380(26.3)		243(16.9)	
5才	403(27.9)		203(14.1)	
就園(あり)	1,291(89.4)		1,287(89.6)	
同胞(あり)	1,080(74.8)	>	948(66.0)	<0.01

* Mann-Whitney U検定またはカイ2乗検定

表 2 : 対象の特性 (2)

平均±SDあるいはN(%)				
	症例(N=1,444)		対照(N=1,436)	p 値*
発症週数(週)	9.23±2.95		9.54±3.49	0.08
診断日数(日)	1.12±0.96		1.08±0.86	0.99
最高体温(°C)	38.98±0.60	>	38.91±0.63	<0.01
昨季罹患(あり)	169(11.7)	>	101(7.0)	<0.01
今季罹患(あり)	61(4.2)		63(4.6)	0.90
昨季IV(あり)	757(52.4)	>	658(45.8)	<0.01
今季IV(あり)	803(55.6)	<	897(62.5)	<0.01

* Mann-Whitney U検定またはカイ2乗検定

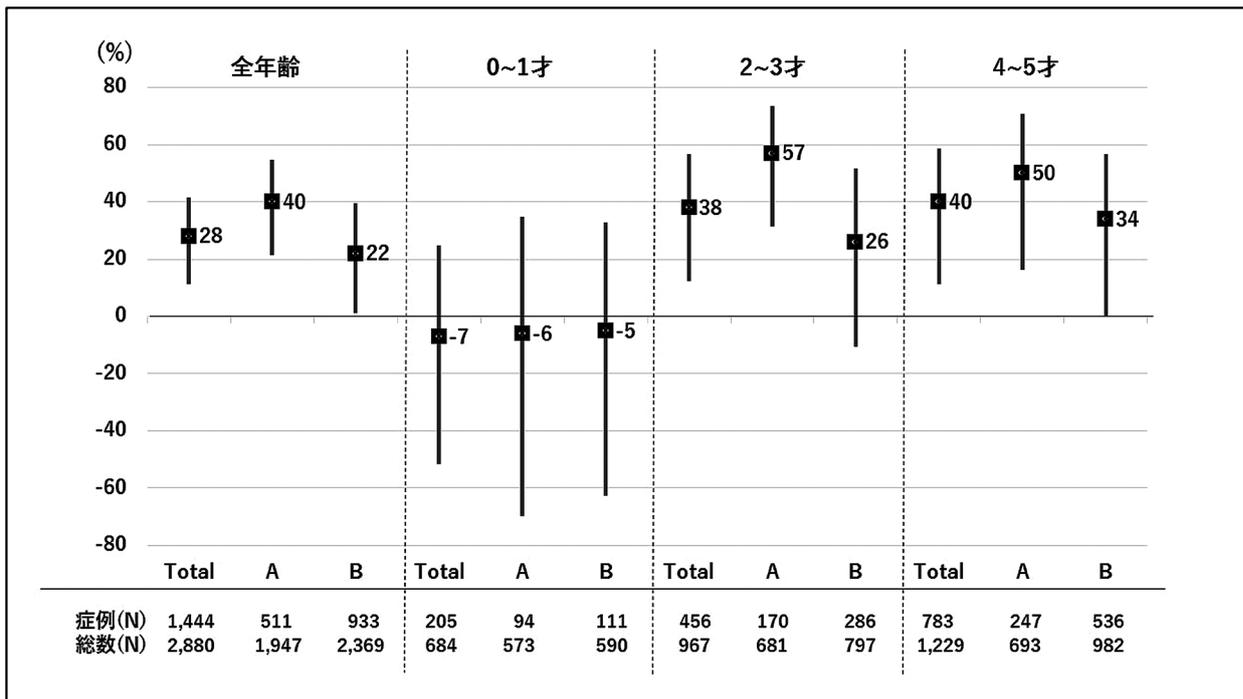


図 5 : ワクチン有効率 (1) 年齢別&インフルエンザ型別 (接種回数問わず)

四角マーカ-は有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

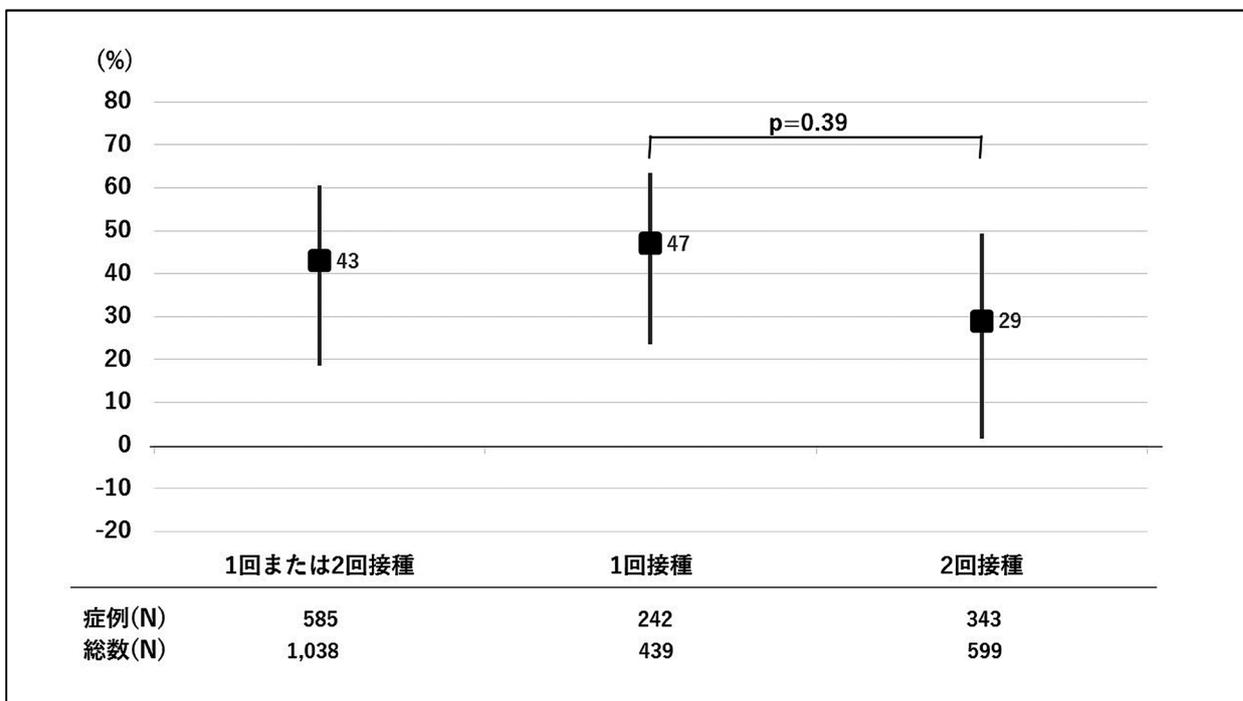


図 6 : ワクチン有効率 (2) 接種回数別 (3~5 才、インフルエンザ型問わず)

四角マーカ-は有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

1 回接種群と 2 回接種群間の有意差検定は一方を reference とした多変量解析による。

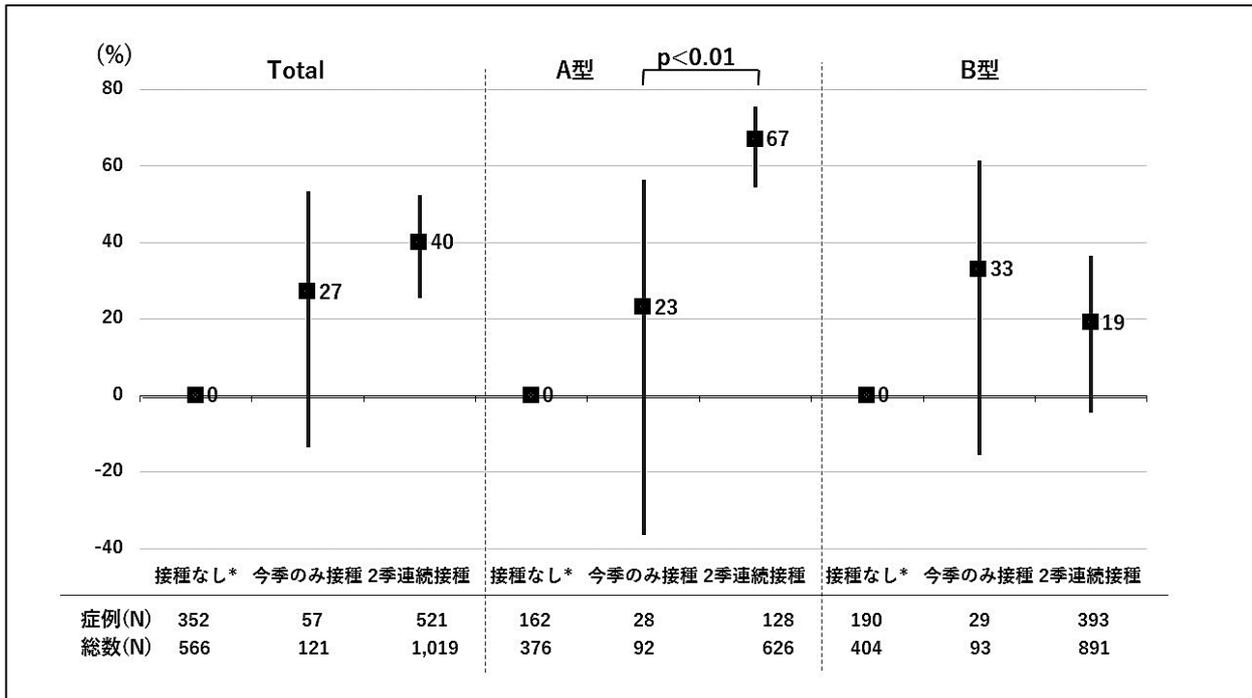


図 7：ワクチン有効率（3）接種歴別&インフルエンザ型別（2～5才、接種回数問わず）

*「接種なし」＝「2季連続接種なし」

四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

A 型における今季のみ接種群と 2 季連続接種群間の有意差検定は一方を reference とした多変量解析による。