

## 伊豆大島におけるインフルエンザワクチンの有効性（2009-2011 シーズン）の解析

研究分担者 齋藤 智也 国立保健医療科学院健康危機管理研究部

### 研究要旨

東京都大島町（伊豆大島、平成 22 年 12 月末人口 8,652 人）の全医療機関（2 機関）において、2010/2011 シーズンにインフルエンザ様症状（ILI）で受診した患者のカルテ、迅速検査検体を回収し PCR 検査でインフルエンザウイルスの亜型（H1N1pdm09、H3N2、B）判定を行った。また、インフルエンザワクチン接種者の問診票を回収し集計し、ILI 受診者のワクチン接種歴を得た。このデータセットを利用して PCR 検査陽性症例を症例、陰性症例を対照とする症例・対照研究（Test-negative design）によるワクチン有効性評価を行った。前シーズン（2009/2010）の三価季節性ワクチン接種歴・一価新型ワクチン接種歴・H1N1(2009)罹患歴、発症から受診までの日数（2 日以内、3 日以上）、38 度以上の発熱かつ呼吸器系症状（鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳嗽）の有無、同胞の有無を調整変数とした調整オッズ比に基づく有効率 [95%CI] は、H1N1pdm09 に対して 1-12 歳で 88% [73%, 95%]、13-64 歳で 62% [22%, 88%]、H3N2 に対して 1-12 歳で 62% [-10%, 87%]、13-64 歳で 42% [-134%, 86%]、B に対して 1-12 歳で 70% [42%, 84%]、13-64 歳で 53% [-62%, 86%] だった。

### A. 研究目的

インフルエンザワクチンの効果（effectiveness）は、スタディを行った流行期間の当該研究対象について特異的に議論可能である。近年、世界各地で症例・対照研究（Test-negative case design）を用いたワクチン有効性の継続的なモニタリングが進められている。日本では、PCR や迅速診断法による型・亜型別のインフルエンザワクチン効果を分析した研究は限られる。特に、パンデミック（2009/2010）、ポストパンデミック（2010/2011）シーズンについては、限られた人口や、迅速診断の結果を用いた研究に限られている。本研究では、伊豆大島におけるパンデミックシーズン（2009/2010 シーズン）の季節性 3 価および新型 1 価ワクチンおよび 2010/11 シーズンの季節性 3 価インフルエンザワクチンの有効率（Medically-attended lab-confirmed influenza）を Test-negative case design により、ウイルス型・亜型別に明らかにする。なお、本年度はポストパンデミックシーズン（2010/2011）の解析結果の暫定的な結果報告を行う。

### B. 研究方法

東京都大島町（伊豆大島、平成 22 年 12 月末

人口 8,652 人）の全医療機関（2 機関）において、2010/2011 シーズンにインフルエンザ様症状（ILI）で受診した患者のカルテ、迅速検査検体を回収し PCR 検査でインフルエンザウイルスの亜型（H1N1pdm09、H3N2、B）判定を行った。また、インフルエンザワクチン接種者の問診票を回収し集計し、ILI 受診者のワクチン接種歴を得た。このデータセットを利用して PCR 検査陽性症例を症例、陰性症例を対照とする症例・対照研究（Test-negative design）によるワクチン有効性評価を行った。

（対象期間）対象期間は、2011 年の第 1 例目が発生した 2 週目から最終陽性例が発生した 16 週目までとした。

（対象症例）対象者は、島内居住者、1 歳から 64 歳まで、発症後受診までの日数が 7 日以内、インフルエンザ PCR 検査で陰性または A/H1. A/H3, B 型陽性と判定されたものとした。混合感染例は除外した。7 日以内の再受診は 1 症例と見做した。（症例と対照）PCR 検査で陽性判定された場合に症例、陰性判定された場合に対照とした。2010/2011 シーズンに既感染歴がある場合は、型・亜型が同種の既往歴がある場合には、当該型別解析の対照からは除外した。全インフルエンザ

での解析では、既感染歴がある場合は一律に除外した。

(ワクチン接種歴) 2010/2011 シーズンのワクチン接種歴は受診から 14 日以上経過しているものを接種歴ありとした。2 回接種対象者については、2 回目接種後 14 日以上経過しているものを接種歴ありとした。

(解析方法) 多重ロジスティック回帰モデルで解析を行った。前シーズン (2009/2010) の 3 価季節性ワクチン接種歴・1 価新型ワクチン接種歴・H1N1(2009) 罹患歴、発症から受診までの日数 (2 日以内、3 日以上)、38 度以上の発熱かつ呼吸器系症状 (鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳嗽) の有無、同胞の有無を調整変数とした。前シーズンのワクチン接種歴は、2 回接種対象者の年代でも 1 回以上の接種を接種歴ありとした。ワクチン接種費のオッズ比 (OR) を算出し、有効率 (VE) を  $(1 - OR) \times 100(\%)$  として算出した。

(倫理面への配慮)

本研究では、すでに実施された調査データより得た連結不可能匿名化されたデータのみを取り扱うため、個人を特定するおそれはなく、個人の人権の保護や安全の確保は特段必要としない。研究プロトコルは、国立保健医療研究倫理審査承認番号 NIPH-TRN#12013 により、非該当と判定されている。

### C. 研究結果

インフルエンザ陽性症例は 358 例のほか、当該型・亜型の感染既往歴があるものを除外した対照がそれぞれ得られた (表 1)。また、全インフルエンザ症例についての特性を比較すると、症例では、年齢層が低く、今シーズンのインフルエンザワクチン接種率が有意に低かった。また、2 日以内の受診者、38 度以上の発熱かつ呼吸器症状を有する者、同胞ありの者の割合は有意に高かった (表 2)。インフルエンザワクチンの有効率は全インフルエンザに対して、小児、大人ともに有意な効果を認めた。型別では、H1 に対しては、小児、大人共に有意な高い効果を認めたが、H3 では有意差を検出できなかった。B 型に対しては、小児については有意な 70% の効果が得られた。

### D. 考察

東京都伊豆大島において、2010/2011 シーズンに病院を訪れたインフルエンザ様疾患患者を対象として、季節性インフルエンザワクチンの有効率を年代別、ウイルス亜型別に明らかにした。本研究は、日本で 2010/2011 シーズンのインフルエンザワクチン有効率を亜型別に解析した初めての報告である。特に H1N1 に対しては高い有効率を示しており、ポストパンデミックの 1 シーズン目であり流行株の抗原変異が少ないこと、非接種・非罹患患者で抗体を有するものが少なく有効率が検出しやすい環境であったことも影響していると考えられる。一方、H3N2 および B に対しては、特に大人での有効性は検出できなかったが、これは流行規模が小さかったことも影響している。今回は暫定的な解析結果を示したが、今後受診時の症状による対象者の絞り込み、調整因子に関する検討を加えて最終報告を行う予定である。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### G. 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

表1 インフルエンザ型・亜型別の症例・対照数

インフルエンザ型・亜型	症例数	対照数
全て	358	342
A/H1N1	147	347
A/H3	53	352
B	174	351

表2 特性比較

	Any Flu (N=358)		Control (N=342)	P value*
Average age	16.1	<	19.3	0.010
Male	179 (50.0%)		182 (53.2%)	0.400
Age 1-12	227 (63.4%)	>	188 (54.5%)	0.020
Seasonal Vaccination 2010/2011	139 (38.8%)	<	203 (59.4%)	0.000
Seasonal Vaccination 2009/2010	148 (41.3%)		152 (44.4%)	0.410
Pandemic Vaccination 2009/2010	106 (29.6%)		99 (29.0%)	0.850
History of H1N1 (2009) in 2009/2010	51 (14.3%)		54 (15.8%)	0.570
Onset to Visit <3days	349 (97.5%)	>	316 (92.4%)	0.002
Fevers >38°C +any respiratory symptom	222 (62.0%)	>	156 (45.6%)	0.000
Neighbors	273 (76.3%)	>	109 (31.9%)	0.000

\*Chi-square test or t-test

表3 2010/2011 シーズンの伊豆大島におけるインフルエンザワクチンの効果

		Case	Control	Crude OR [95%CI]	Adjusted [95%CI]	Vaccine Effectiveness (1-OR)
Anytype	1-12	227	188	0.40 [0.27, 0.60]	0.23 [0.13, 0.41]	77%
	13-64	131	154	0.34 [0.20, 0.57]	0.37 [0.17, 0.83]	63%
H1	1-12	73	193	0.27 [0.16, 0.48]	0.12 [0.05, 0.27]	88%
	13-64	74	154	0.24 [0.08, 0.75]	0.30 [0.12, 0.78]	70%
H3	1-12	30	197	0.54 [0.25, 1.17]	0.38 [0.13, 1.10]	62%
	13-64	23	155	0.24 [0.08, 0.75]	0.58 [0.14, 2.34]	42%
B	1-12	139	196	0.46 [0.29, 0.72]	0.30 [0.16, 0.58]	70%
	13-64	35	155	0.46 [0.21, 1.02]	0.47 [0.14, 1.62]	53%