

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

2017/18 シーズンのインフルエンザワクチン有効性評価
ー過去 2 シーズンと比較してー

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

2017/18 シーズン（今季）におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価し、2015/16 シーズンおよび2016/17 シーズン（過去 2 季）と比較した。対象はインフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で石川県内 13 の小児科外来を受診した生後 9 ヶ月以上 6 才未満の小児であり、今季は 2,539 人（平均年齢 2.8 才）であった。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は問診や母子健康手帳等から得た。結果指標は鼻腔拭い液または鼻汁検体により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検査確定インフルエンザである。研究デザインは症例対照研究（test-negative design）であり、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）を（1- オッズ比）× 100（%）にて算出した。

今季の VE は全体で 43%（95%CI：30～54%）であり、過去 2 季の VE を若干上回った。今季のウイルス型別 VE では A 型が 48%（95%CI：31～60%）と過去 2 季を上回り、B 型も 39%（95%CI：22～52%）と今季と同じく混合流行であった 2015/16 シーズンを上回った。年齢別 VE では 0～1 才児群において過去 2 季は有意な有効性を認めなかったが、今季は 46%（95%CI：21～63%）と有意に高かった。0～1 才児群におけるワクチン有効性は理論的に低いと考えられるが、今季の相反する結果の理由は不明であった。3 才以上児における接種回数別の VE では、今季は 1 回接種群で有意な有効性を認めなかったが、2 回接種群との間に統計学的な有意差は認めなかった。

今回、同じメンバー、同じ方法による 3 季にわたる継続的な研究の結果、流行ウイルスの型・亜型の大きな変化ににもかかわらず全体の VE は概ね 30～40%前後と推定された。インフルエンザワクチンの有効性を詳細に評価するためには今後さらなる継続的研究が必要である。

A. 研究目的

小児科プライマリーケアにおけるインフルエンザワクチンの有効性を評価し、同じメンバー同じ方法で行われた過去 2 季との比較をする。

B. 研究方法

研究デザインは過去 2 季と同じく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り過去 2 季と同一である（図 1）。症例対照の登録には上記参加施設も参加しているローカルオンライン・サーベイランスである石

川県インフルエンザ情報システムを利用した¹⁾。

研究期間は、2017/18 インフルエンザ流行シー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過去 2 季と同様下記の通りである。

- ① 研究期間中にインフルエンザ様疾患（ILI：38.0℃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℃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登録や平日のみ登録などのオプションを可能とした。今季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今季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」「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9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。

(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掲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。(2017年11月22日)

C. 研究結果

今季の研究期間は2017年第48週から2018年第14週までの19週間であり、2015/16シーズンの15週間、2016/17シーズンの22週間の中間であった。研究期間中の石川県インフルエンザサーベイランス定点からの発生届総数は今季は15,931人であり、過去2季のそれぞれ16,320人、17,299人と比べ流行の規模にそれほど大きな差はなかった。なお、研究における登録数は3季とも石川県インフルエンザサーベイランス定点当たりの報告数と極めてパラレルに推移していた(図2)。今季の研究期間中の登録総数は2,882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2,539人(平均年齢2.8才)であった。解析対象者2,539人のうち、症例は1,055人(今季ワクチン接種あり533人、接種なし522人)、対照は1,484人(今季ワクチン接種あり946人、接種なし538人)であった。また、症例1,055人のうちA型は402人、B型は653人であり、B型が61.9%を占めた。一方、過去2季の解析対象者はそれぞれ2,880人、2,694人であり、このうち症例はそれぞれ1,444人、1,390人であり、対照はそれぞれ1,436人、1,304人であった(図3)。

表1に3季の対象の症例/対照比と特性比較を示す。症例/対照数比は過去2季の1.01と1.07に比べ今季は0.71と有意に低かった($p < 0.01$)。特性比較で3季ともに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、今季ワクチン接種なしであった。

図4に3季の全体のVEを示す。全体のVEは過去2季がそれぞれ28%(95%CI: 12~59%)、39%(95%CI: 25~50%)であったのに対し、今季は43%(95%CI: 30~54%)であった。図5にインフルエンザウイルス型別のVEを示す。A型に対するVEは過去2季がそれぞれ40%(95%CI: 22~54%)、36%(95%CI: 21~48%)であったのに対し、今季は48%(95%CI: 31~60%)であった。B型に対するVEは過去2季がそれぞれ22%(95%CI: 2~39%)、59%(95%CI: 27~76%)であったのに対し、今季は39%(95%CI: 22~52%)であった。

図6に3季の年齢別VEを示す。0～1才児群のVEは過去2季がそれぞれ7% (95%CI: -51～24%)、20% (95%CI: -11～42%) と2季ともに有意な有効性を認めなかったが、今季は46% (95%CI: 21～63%) と有意に高い有効性を示した。一方、2～3才児群のVEは3季をとおして38～53%であり、4～5才児群のVEは3季をとおして31～40%と有意な有効性を示した。

図7に3才以上児における接種回数別VEを示す。過去2季は1回接種群、2回接種群ともに有意な有効性を示し、それぞれのVE間に有意な差は認めなかった。今季は1回接種群のVEが19% (95%CI: -15～42%) と有意な有効性を認めなかったが、2回接種群のVE33% (95%CI: 4～53%) との間に統計学的な有意差は認めなかった。

D. 考察

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価するために3季にわたり症例対照研究 (test-negative design) を行い、2017/18シーズンの結果を2015/16シーズンおよび2016/17シーズンの結果と比較した。過去2季の結果については平成28年度および平成29年度の本報告書においてすでに報告した^{2,3)}。シーズン間の比較をより信頼性の高いものにするために3季とも同じメンバー、同じプロトコルで研究を行った。

3季の流行の規模は石川県インフルエンザサーベイランスの報告で15,931人～17,299人とほぼ同程度であった。Test-negative designによるインフルエンザワクチンの有効性調査では、インフルエンザの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とされている⁴⁾。図2のように3季ともに登録数はインフルエンザの流行と一見平行に推移しており研究の正確性は保たれているように思われる。しかし、3季の研究対象の総数は2,539人～2,880人とほぼ同等ではあったが、その内訳をみると今季は過去2季に比べ有意に非インフルエンザの割合が多く、このことがワクチン有効性評価のシーズン間比較に影響した可能性があると考えられた。

今季の全体のVEは43%と過去2季より若干高かった。図8は、症例の型別及び亜型別の割合をグラフにしたものである。亜型の割合は、研究期間中の石川県感染症情報センターのインフルエンザウイルス分離状況を参考にした⁵⁻⁷⁾。3季の流行ウイ

ルスの型・亜型の割合は大きく変化しており、これがシーズン毎のVEの変化に影響を及ぼすもっとも重要な因子ではないかと推測される。しかし、これだけ大きな流行ウイルスの変化がありながら、全体のVEは大きな変動を来すことなく概ね30～40%程度であった。一般的に、test-negative designによるインフルエンザワクチン有効性評価を行う場合、インフルエンザ抗原検出用迅速キットによる診断法を用いた方がPCR検査による診断に比べVEは低くなると言われている⁸⁾。実際PCR法を用いた他の報告^{9,10)}より今回の3季のVEは低かったが、我々の研究においてはこの点を踏まえて結果の解釈をする必要がある。

型別のVEでは、2016/17シーズンを除いてA型に対するVEがB型に対するVEより高かった。B型に対する迅速キットの感度はA型に比べると低いと報告されており¹¹⁾、そのことが型別VEの差に影響している可能性がある。2016/17シーズンについてはほぼA型の単独流行でB型症例は極めて少数であり、B型に対するVEの信頼性は低いと思われる。

今季の調査結果が過去2季ともっとも大きく異なったのは、年齢別VEにおいて0～1才児群のVEが明らかに高かった点である。過去2季の0～1才児群のVEはいずれも有意ではなかったが、今季は46% (95%CI: 21～63%) と有意に高い有効性を示した。現行の不活化スプリットワクチンの有効性は、インフルエンザ自然感染歴の乏しいナイーブな年齢層では低いとされており^{12,13)}、過去2季はその理論に合致した結果であった。しかし、今季の結果はまったく異なるものとなった。理論的には低いと思われる0～1才児群のVEが今季に限って高くなった理由を考察してみる。表2は3季の0～1才児群に限った特性比較である。3季ともに昨季罹患歴や昨季接種歴において症例対照間に有意な差は認めなかった。今季が過去2季と異なっていたのは症例/対照比と今季ワクチン接種あり割合であった。今季は過去2季に比べ、他の年齢群と同様0～1才児群においても有意に非インフルエンザが多かったわけであるが、前述したようにこのことがVEに影響を及ぼしている可能性が考えられた。なお、今季の症例と対照との間の最高体温の有意差は、臨床的に大きな差とは思われなかった。0～1才児群の過去2季のVEはともに低いものの、95%CIが0%をまたいでおり、統計学的に有意とはいえない。一

方、今季の VE は有意に高かった。即ち、今季の VE 値の方が過去 2 季に比べ信頼度が高いと思われる。また、ナイーブな年齢層に対して現行の不活化スプリットワクチンの有効性が低いという免疫学的な理論は、実際のフィールドにおいて発病を結果指標とした有効性評価では当てはまらない可能性もあると考えられる。また、図 8 のように最近の流行株の型・亜型が大きく変化したことによる母親からの移行抗体の量的変化、あるいは特に 1 才児での既存抗体の量的変化が VE に影響を及ぼした可能性もある。今季に限って 0～1 才児群の VE が高かった理由を上記のようにいくつか類推したが明確なものはない。考えつかず、来季以降の調査結果を待ちたいと思う。

3 才以上児群における 1 回接種と 2 回接種の VE の比較では、過去 2 季はほぼ同程度の VE であったが、今季は 1 回接種の VE が低く有意な有効性が認められなかった。ただし、接種回数別の VE の間に統計学的な有意差は認めなかった。我々の研究では接種回数の選択についての明確な基準はなく各メンバーに委ねられており、結果に影響した可能性がある。小児科初期診療施設による多施設共同の観察研究の困難さを示すものかも知れない。

E. 結論

2015/16～2017/18 シーズンの 3 季にわたり、症例対照研究 (test-negative design) により生後 9 ヶ月から 6 才未満の小児におけるインフルエンザワクチン有効性調査を行い、今季と過去 2 季の比較をした。調査は 3 季とも同じメンバー、同じ方法で行った。インフルエンザの診断は迅速キットによった。A 型 B 型を合わせた全体の VE は今季 43% (95% CI : 30～54%) であり過去 2 季の VE をわずかに上回ったが、3 季の流行ウイルスの型・亜型が大きく変化したにもかかわらず全体の VE は概ね 30～40% 前後であった。今季の A 型に対する VE は 48% (95% CI : 31～60%) と過去 2 季を上回り、B 型に対する VE も 39% (95% CI : 22～52%) と今季と同じく混合流行であった 2015/16 シーズンを上回った。年齢別 VE では、過去 2 季で有意な有効性を認めなかった 0～1 才児群において今季は 46% (95% CI : 21～63%) と有意に高い有効性を示した。この理由については明らかにすることはできなかった。3 才以上児における接種回数別 VE では、過去 2 季に比べ今季は 1 回接種群で有意な有

効性を認めなかったが、2 回接種群との間に統計学的有意差は認めなかった。インフルエンザワクチンの有効性評価には今後さらなる研究の継続が必要であると思われた。

【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) 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—地域小児科医グループによる 2002～2003 シーズンでの試み—. 外来小児科 2003 ; 6 : 458
- 2) 中村英夫, 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. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (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 28 年度総括・分担研究報告書 p45-54, 2017
- 3) 中村英夫, 福島若葉. 2016/17 シーズンのインフルエンザワクチンの有効性評価—2015/16 シーズンとの比較を中心に—. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (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 年度総括・分担研究報告書 p48-57, 2018
- 4) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine 2017; 35: 4796-4800
- 5) 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>
- 6) 石川県感染症情報センター. 2016/2017 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/2016-2017influ.pdf>
- 7) 石川県感染症情報センター. 2017/2018 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/2017-2018influ.pdf>

- 8) 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
- 9) 福島若葉, 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: 2015/16シーズン. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(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28年度総括・分担研究報告書 p17-29, 2017
- 10) 福島若葉, 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: 2016/17シーズン. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(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年度総括・分担研究報告書 p23-36, 2018
- 11) Chartrand C, et al. Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests. *Ann Intern Med* 2012; 156: 500-511
- 12) Kumagai T, et al. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. *Vaccine* 2004; 22: 3404-3410
- 13) Koyama S, et al. Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med* 2010; 2: 25ra24

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. 2017/18シーズンのインフルエンザワクチン有効性評価 ―過去2シーズンと比較して―, 第50回日本小児感染症学会

学術集会 (2018年11月10日, 福岡市)

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

	2015/16		2016/17		2017/18	
	症例 (N=1,444)	対照 (N=1,436)	症例 (N=1,390)	対照 (N=1,304)	症例 (N=1,055)	対照 (N=1,484)
症例/対照比	1.01		1.07		0.71	
年齢中央値(才)	4 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-5)	2 (0-5)	4 (0-5)	2 (0-5)
就園(あり)	1,291(89.4)	1,287(89.6)	1,250(89.9)	1,070(82.1)	976(92.5)	1,308(88.1)
同胞(あり)	1,080(74.8)	948(66.0)	1,038(74.7)	851(65.3)	829(78.6)	990(66.7)
発症数週(週)	9(3-17)	9(3-17)	7(-4-17)	6(-3-17)	6(-4-14)	5(-4-14)
診断日数(日)	1(0-5)	1(0-6)	1(0-6)	1(0-7)	1(0-7)	1(0-11)
最高体温(°C)	39.0 (38.0-41.8)	38.9 (38.0-42.0)	39.0 (38.0-41.7)	38.9 (38.0-42.0)	39.0 (38.0-42.0)	39.0 (38.0-42.0)
昨季罹患あり(%)	169(11.7)	101(7.0)	216(15.5)	156(12.0)	166(15.7)	190(12.8)
昨季接種あり(%)	757(52.4)	658(45.8)	691(49.7)	580(44.5)	520(49.3)	683(46.0)
今季接種あり(%)	803(55.6)	897(62.5)	786(56.5)	854(65.5)	533(50.5)	946(63.7)

表 1: 3 季の特性比較 (シャドー部は Wilcoxon の順位和検定またはカイ 2 乗検定にて $p < 0.01$ であった項目。症例/対照比は各シーズンに対するカイ 2 乗検定)

	2015/16		2016/17		2017/18	
	症例 (N=205)	対照 (N=479)	症例 (N=241)	対照 (N=471)	症例 (N=152)	対照 (N=550)
症例/対照比	0.43		0.51		0.28	
0才児数(%)	22(11)	83(17)	41(17)	67(14)	21(11)	75(14)
就園あり(%)	126(61)	369(77)	157(65)	304(65)	109(70)	425(77)
同胞あり(%)	130(63)	259(54)	157(65)	270(57)	94(61)	319(58)
発症週数(週)	9(3~17)	10(3~17)	6(-3~17)	7(-4~17)	6(-4~14)	5(-4~14)
診断日数(日)	1(0~5)	1(0~5)	1(0~4)	1(0~6)	1(0~5)	1(0~11)
最高体温(°C)	39.0 (38.0~40.9)	39.0 (38.0~42.0)	38.9 (38.0~41.1)	39.0 (38.0~42.0)	39.1 (38.0~40.8)	39.0 (38.0~42.0)
昨季罹患あり(%)	3(1)	15(3)	8(3)	16(3)	6(4)	30(5)
昨季接種あり(%)	15(7)	31(6)	17(7)	46(10)	13(9)	60(11)
今季接種あり(%)	110(54)	258(54)	123(51)	271(58)	69(45)	336(61)

表 2: 0~1 才児群の 3 季の特性比較 (シャドー部は Wilcoxon の順位和検定またはカイ 2 乗検定にて $p < 0.01$ であった項目。症例/対照比は各シーズンに対するカイ 2 乗検定)

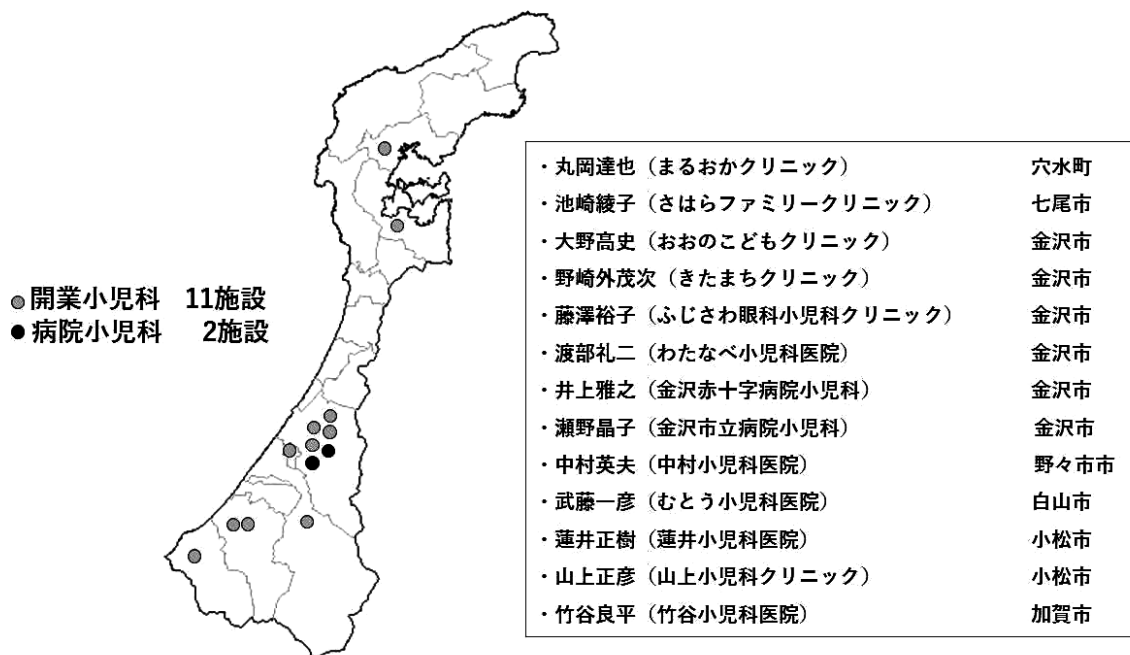


図 1 : 研究参加施設

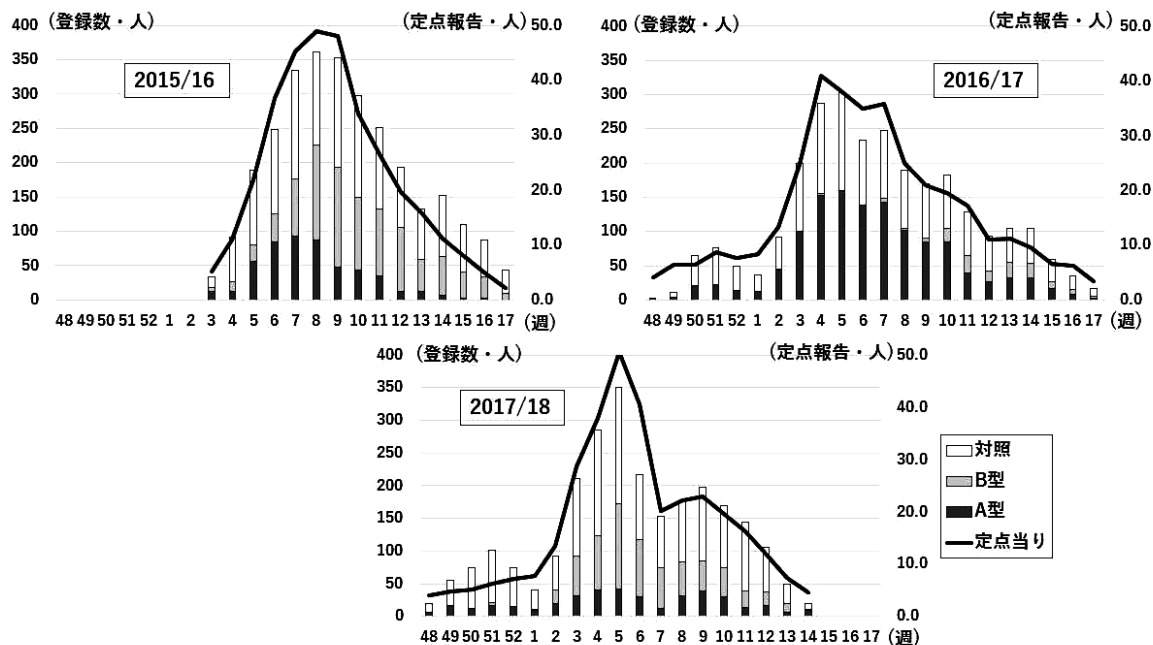


図 2 : 3 季の週別登録数 (棒グラフ) と石川県の定点当たり報告数 (折れ線グラフ)

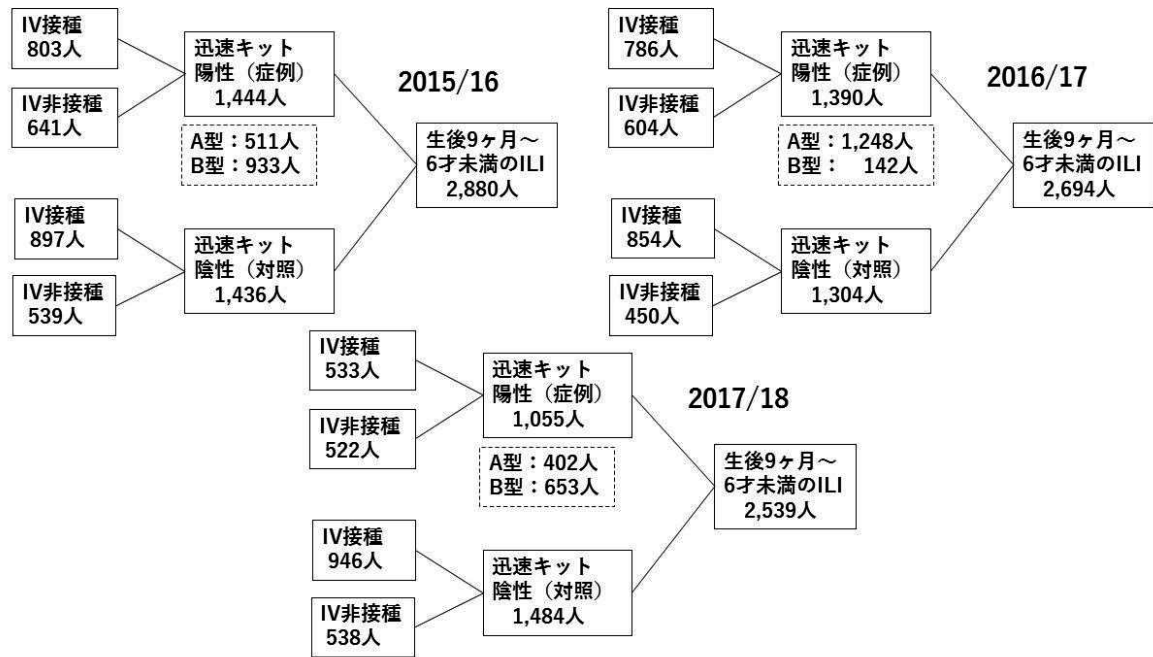


図 3 : 対象の内訳 (3 季)

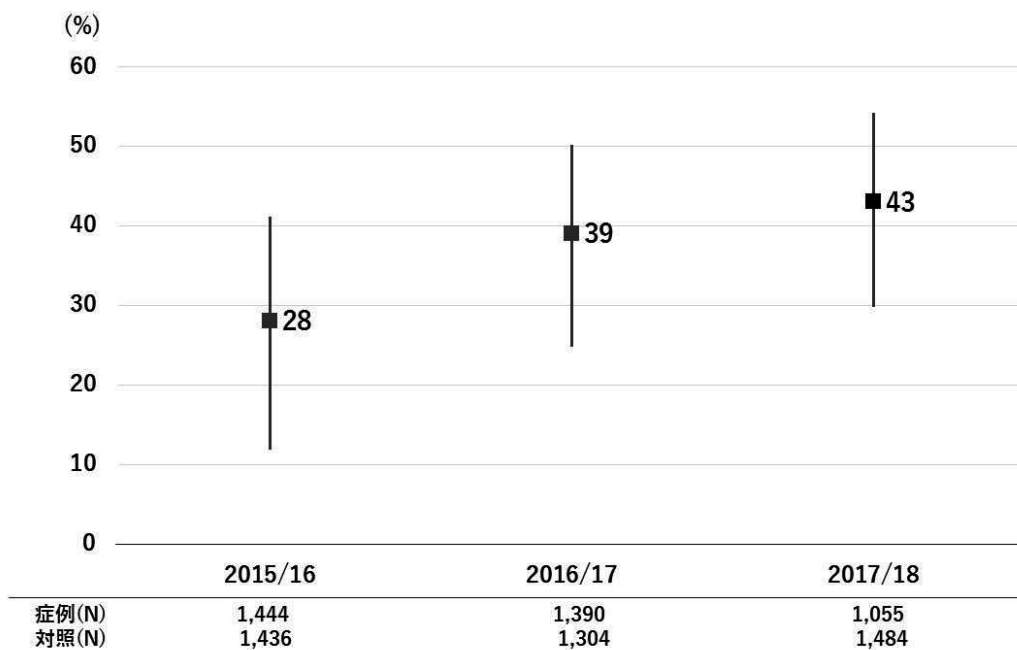


図 4 : 3 季の全体のワクチン有効率 (ウイルス型、年齢、接種回数問わず) 四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

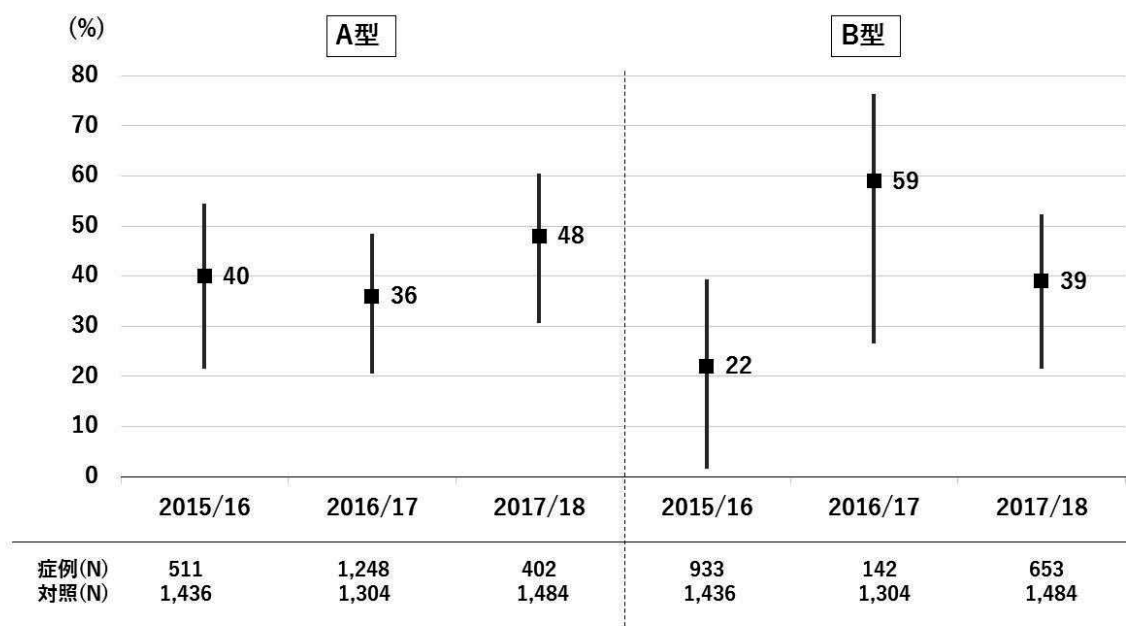


図5：3季の型別ワクチン有効率（年齢、接種回数問わず）四角マークは有効率を、上下のヒゲは95%CIを表す。

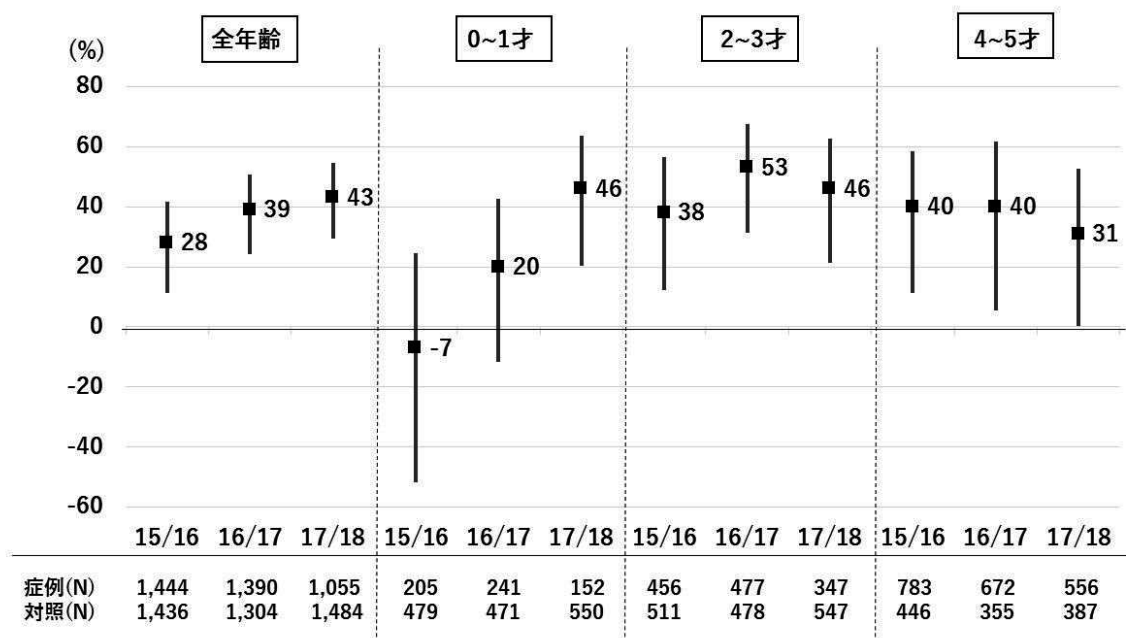


図6：3季の年齢別ワクチン有効率（ウイルス型、接種回数問わず）四角マークは有効率を、上下のヒゲは95%CIを表す。

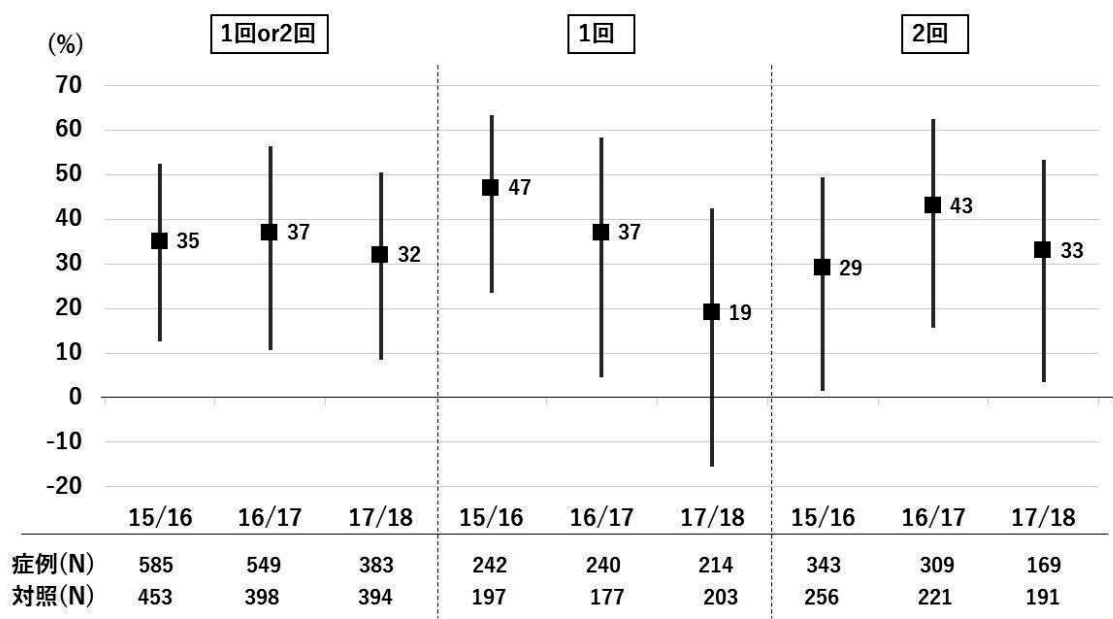


図 7：3 季の接種回数別ワクチン有効率（3～5 才、ウイルス型問わず）四角マーカは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

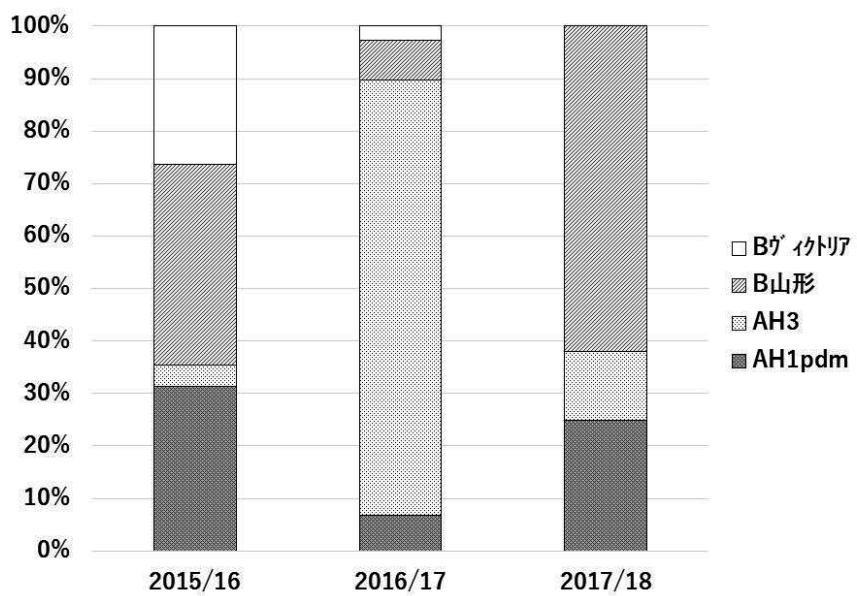


図 8：症例のウイルス型および亜型の比率の推移（亜型は石川県感染症情報センターの分離報告数を参考にした。）