

平成29～令和元年度
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)
「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学
手法の確立のための研究」班
分担研究報告書

地域における季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析に関する研究

研究分担者	砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	松井 佑亮	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	安座間 陽輝	琉球大学医学部医学科学生(同上実習生)
	浦崎 達貴	琉球大学医学部医学科学生(同上実習生)
	宮里 義久	沖縄県宮古保健所
	向川原 充	沖縄県立宮古病院
	福岡 夕紀	沖縄県立宮古病院
	竹井 太	うむやすみゃあす・ん診療所

研究要旨 季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析を行うに当たり、ウイルスの曝露が比較的一定と考えられる離島において、地域における公開されている疫学・病原体等の情報を収集すると共に、インフルエンザ迅速検査に関する情報収集を継続した。定点当たり10以上の期間に限定し迅速検査結果を元にTest-negative designを用いたインフルエンザワクチン効果の分析を行った結果、6か月～5歳のワクチン効果(VE)は56.3%、65歳以上のVEは83.4%と算出することができた。また、地域のVEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり12程度以上から4週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。インフルエンザシーズン中であっても、国内サーベイランス情報を目安として早期のVE情報が得られる可能性が示唆され、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待される。

A. 研究目的

季節性インフルエンザのサーベイランスは、従来の、患者情報としては、全国約5000か所で行われている定点サーベイランス、全国約500か所の基幹病院定点におけるインフルエンザによる入院サーベイランスがあり、病原体情報としては、ワクチン株採取の目的を主としたウイルスサーベイランスなどが行われてきた。2016年4月からの改正感染症法施行により、インフルエンザのウイルスサーベイランスの根拠(感染症法第14条の

2)や調査単位(病原体定点、流行期、非流行期の区別化、インフルエンザ様疾患)が明確化された。患者情報と病原体情報を有機的に組み合わせ、我が国のインフルエンザサーベイランスをさらに改善させる可能性がある点で大きな試みである。また、2018/19シーズンからは、受診患者数を定点当たり報告数から推計するにあたり、外来延べ受診者数で割り戻す方式が採られる結果、推計受診患者数は正確性をより増している。

これらのサーベイランスシステムの変更に關し

て、運用面での課題、総合的にどのような有用性があるかなどの検証は重要である。加えて、インフルエンザ対策において重要なワクチンの有効性を毎シーズン検証していくにあたり、地域における流行状態を、サーベイランスにおいてどのように規定出来るか、という点は重要である。すなわち、地域住民を対象としてインフルエンザワクチンの有効性を把握するにあたり、対象集団(住民)がウイルスの曝露を受けていることが担保される必要がある(at risk の確保)。そのための指標として、サーベイランスがどの程度以上の数値(定点当たり報告数あるいは推計受診患者数を用いた人口当たりの発生数など)を示している場合にワクチン有効性検証が可能かを、サーベイランスのシステム評価と共に行うのが本研究の目的である。

沖縄県など多くの離島からなる地域においては、島嶼地域の特色として感染症に対する住民の免疫学的な背景については比較的単一と考えられ、インフルエンザなどが流行している状況下におけるワクチン有効性の評価などを行うには有利な地理的特色を有する。また、沖縄県においては、毎冬のように八重山保健所管内では突出した定点当たり患者報告数を記録するなど(2018年第3週は定点当たり203.33と全国最高値)、インフルエンザサーベイランスシステムの評価と連動したワクチン有効性の検証を実施するにふさわしいフィールドである。また、宮古島市においては、長年に渡りインフルエンザワクチン接種補助事業が主に小児を対象として行われていることから、ワクチン有効性についての分析の重要性が高い。

本研究の実施により、インフルエンザサーベイランスのシステム評価及び関連するワクチン有効性のサーベイランス上の実施可能な指標を把握することで、インフルエンザサーベイランスの地域及び国レベルにおける改善案を提言出来るほか、ワクチン有効性に関する研究の在り方にも重要な示唆を与えるものであると考えられる。

B. 研究方法

対象地域にある協力医療機関において、調査票による情報収集を行う。地域における協力医療機関の選定方針としては、対象地域を保健所管内とし、当該保健所管内においては、インフルエンザ定点医療機関を含み、インフルエンザ患者の診療にあたる医療機関を網羅する。実際の調整は地域の保健所及び医師会等と共に行う。

調査開始時点における対象地域は沖縄県宮古保健所管内である(宮古島市:2019年1月1日時点の推計人口は51,449人)。同地域にある宮古地区医師会(<http://miyakotikuishikai.org/>)より推薦された、インフルエンザの診療にあたる主な医療機関(研究協力機関)は7施設である(人工のほぼ9割強をカバーしていると考えられるとのこと)。

研究協力機関では、あらかじめ、インフルエンザ定点医療機関であるかどうかを確認する。調査期間において、発熱で受診し、臨床症状から医師がインフルエンザを疑って迅速検査を行った患者(インフルエンザ様疾患患者:ILI)を対象とする。

得られた情報について記述疫学(流行曲線の作成、地理的情報、属性・症状・入院及びワクチン接種歴等に関するまとめ)を行うと共に、ワクチン効果について以下の研究デザインにて実施する。

<ワクチン効果に関する症例対照研究>

症例:別に定める流行期間(例:2019年第1~7週など)に対象研究協力機関を受診した生後6か月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査陽性A型であった者。

対照:症例と同じ流行期間に対象研究協力機関を受診した生後6か月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査陰性であった者。

解析:オッズ比(OR)とその95%信頼区間(CI)を計算する。P値が0.05未満(両側)を統計学的に有意とする。Vaccine effectiveness(VE)=(1-OR)×100%として算出。

本研究においては、対象となるシーズンにおけるインフルエンザワクチン有効率を算出すると共に、各週の定点当たり報告数、推計受診患者数（及び人口あたりの推計患者数）、対象研究協力機関の全受診者数、対象医療機関における陽性割合（%）を別途算出し、それぞれの情報に応じて流行期間を定義し、それぞれのインフルエンザ発症に関するオッズ比と VE を算出する。VE が一定となる最小の流行指標を分析する。

（倫理面への配慮）

元より研究協力機関から提供される情報には個人を特定しうる情報を一切含めるものではなく、情報は匿名化されているが、さらに取り扱いには十分に注意する。各研究実施機関において、情報取り扱いに必要な手続きを実施している。国立感染症研究所倫理審査承認：受付番号 991

C. 研究結果

2018/19 シーズンの宮古島におけるインフルエンザ強化サーベイランス

本報告書作成時点では、研究協力医療機関において情報収集がなされた患者数は 3508 例（うち陽性者は 1218 例）であった。流行曲線並びに陽性率の推移を図 1 に、患者の属性を表 1 に示す。

ワクチン効果に関する情報としては、同保健所

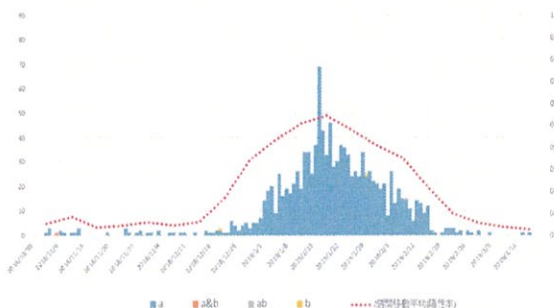


図1. 沖縄県宮古島におけるインフルエンザ流行曲線及び陽性率の推移(2018年第44週～2019年第12週)

	陽性(n=1218)	陰性(n=2288)	不明(n=2)
性別(男)	656/1218(53.9%)	1202/2288(52.5%)	
年齢	16.1(0-98)	28.0(0-100)	
年齢群	6か月未満	8(0.7%)	27(1.2%)
	6か月～12歳	467(38.3%)	785(34.3%)
	13歳～17歳	174(14.3%)	133(5.8%)
	18歳～64歳	467(38.3%)	843(36.8%)
	65歳以上	100(8.2%)	485(21.2%)
不明	2	15	
体温(°C)	38.6(±0.85)	38.4(±0.86)	

度数(n)、中央値(範囲)、平均(標準偏差)
*国立宮古病院、徳洲会病院、下地診療所、さしもと内科、ひが小児科、いけむら小児科、うむやみこあすこ診療所

表1. 陽性患者の属性

管内において注意報・警報発令期間に限定し、定義した「流行期間」(2018年第44週から2019年第12週)において、発熱がない・38°C未満・不明のものと除外し、生後6か月未満、インフルエンザB型陽性の者・記入漏れの者を除くと、解析対象者は1060人となった(図2)。

解析対象者について

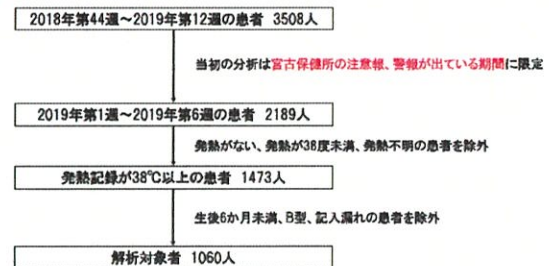


図2. ワクチン効果分析解析対象者

この患者群の属性として、インフルエンザA型陽性者(613人)の年齢中央値は12.8歳(範囲0-89歳)、陰性者(447人)のそれは10.7歳(範囲0-95歳)であり、年長小児に比較的偏った対象者となった。全年齢に関する、接種回数を考慮しないワクチン効果はOR 0.64(95%CI: 0.50-0.83)、VEは35.6%と算出された。生後6か月から5歳の年齢群におけるワクチン効果は、OR 0.44(95%CI: 0.27-0.71)、VEは56.2%と算出された。また、2回接種をした場合のワクチン効果はOR 0.43(95%CI: 0.25-0.75)、VEは56.6%と算出された(表2)。

年齢群	ワクチン接種歴	陽性(人)	陰性(人)	OR (95% CI)	VE (%)
6か月-5歳	有/無	49/86	82/63	0.44(0.27-0.71)	56.2
6-12歳	有/無	62/113	34/69	1.11(0.67-1.86)	
13-17歳	有/無	34/93	9/21	0.85(0.36-2.04)	14.7
18-64歳	有/無	45/109	41/97	0.98(0.59-1.62)	2.3
65歳以上	有/無	9/13	25/6	0.17(0.05-0.57)	83.4
全年齢	有/無	199/414	191/256	0.64(0.50-0.83)	35.6

■ 2回接種のみ

年齢群	ワクチン接種歴	陽性(人)	陰性(人)	OR (95% CI)	VE (%)
6か月-5歳	有/無	32/86	54/63	0.43(0.25-0.75)	56.6
6-12歳	有/無	44/113	24/69	1.12(0.63-2.00)	

2018-2019

回数の影響はなかった

表2. 年齢群とワクチン効果. 接種回数考慮しない場合(上)と2回接種(下)で大きな違いは認めなかった

また、患者数の多かった6か月から5歳に関して4週間ごとのVEを比較した(図3)。これによると、2019年第1週から8週まで比較的一定なVEが得られた。この8週間の宮古保健所管内におけるインフルエンザ定点当たり報告数推移を検討すると、おおよそ定点当たり12程度以上の報告数であった(図4)。

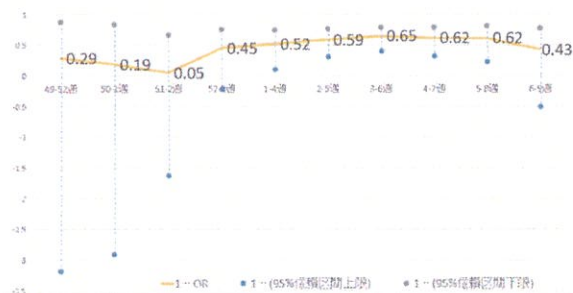


図3. 6ヶ月-5歳に限定した4週間毎のワクチン効果(1-OR)比較

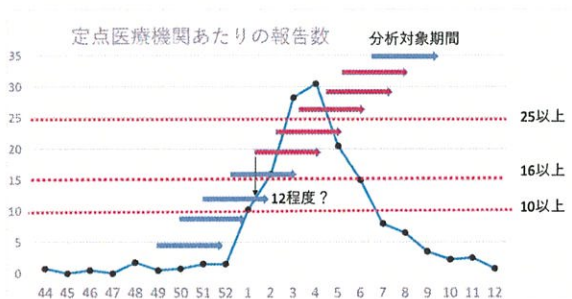


図4 2018/19シーズンの宮古保健所管内における定点当たり報告数推移(青線)と定点当たりの報告数(縦軸)、ならびにVE分析の期間(4週毎)

D. 考察

本研究は、一定の状況下で流行期に限定した提供された情報から、地域の断片的な情報ではあるが、予備的なワクチン効果については分析が可能ではないかと検討した結果である。

全年齢に関する、接種回数を考慮しないワクチン効果はOR 0.64(95%CI: 0.50-0.83)、VEは35.6%と算出された。生後6か月から5歳の年齢群におけるワクチン効果は、OR 0.44(95%CI: 0.27-0.71)、VEは56.2%と算出された。また、2回接種をした場合のワクチン効果はOR 0.43(95%CI: 0.25-0.75)、VEは56.6%と算出された。また、65歳以上でも、発症を抑える点で有意な有効性を示す結果が得られたが、やはり年齢中央値の情報等から代表性と言う点で、高齢者に関する知見とするには情報が不足していると考ええる。

本研究が宮古保健所管内で実施されるきっかけが行政によるインフルエンザワクチン補助事業の有効性に関する関心の高まりであり、その対象は主に小児であったことから、暫定ながら、重症化しやすい乳幼児への有意な有効性と言う結果は意義のあるものと考えられた。

今回VEを算出に当たり、地域のインフルエンザの流行状況を加味したところ、VEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり12程度以上から4週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。海外でシーズン中から早期のVEに関する情報が発信されることと同様に、シーズン中であっても、国内サーベイランスを目安として早期のVE情報が得られる可能性があると考えられた。インフルエンザは毎シーズンの流行ウイルスが異なるなど、1シーズンの観察ではVE把握に必要な指標の把握とするには不十分であるが、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待できる結果となった。

今回の調査においては、検査は迅速診断検査であり、PCR は一部のみしか行っていない、ワクチン接種日の記載があいまいな場合があった、医療機関ごとの検査対象の基準が若干異なっていた可能性があったといった制限があった。これらを補完し、調査の精度を上げることでより正確な結果が期待できると考える。

E. 結論

季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析を行うに当たり、ウイルスの曝露が比較的一定と考えられる離島において、情報収集、解析を行った。地域のVEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり12程度以上から4週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。インフルエンザシーズン中であっても、国内サーベイランス情報を目安として早期のVE情報が得られる可能性が示唆され、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待される。

F. 研究発表

論文発表

該当なし

学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし