

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

2018/19 シーズンにおける小児のインフルエンザワクチン有効率調査

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

2015/16シーズンから小児のインフルエンザワクチン有効率を調査してきたが、4季目となる2018/19シーズン（今季）も同じメンバー、同じ方法で調査した。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2,250人（平均年齢2.7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56%（95%CI：45～65%）であり、過去3季より高かった。今季の症例はほぼ全例がA型（B型は4例のみ）であり、ウイルス型別VEではA型に対するVEは56%（95%CI：45～65%）であったがB型に対するVEは統計学的に有効率の算出はできなかった。

過去3季の型別VEではA型に対するVEがB型に対するVEより高い傾向が見られ、今季がA型の単独流行であったことが今季のVEを高めた要因ではないかと思われた。年齢別VEでは、今回の4季をまとめて対象とした1才きざみの検討で0才児群のVEは0%（95%CI：-60～38%）と有意な有効性を認めず1才以上児群に比べ明らかに低かった。この結果は、まだインフルエンザ自然感染を受けていないナイーブな年齢層においては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理論に一致するものと考えられた。今後、乳児に対してもより有効なワクチンの開発が望まれる。3才以上児における接種回数別のVEでは、過去3季と同様1回接種群のVEと2回接種群のVEとの間に有意な差は認められなかった。この結果から、本邦における現行の接種回数方法には検討の余地があると思われた。

今回、4季にわたる調査の結果いくつかの興味ある知見を得ることができた。インフルエンザワクチンの有効性を評価するには同じメンバー、同じ方法によって継続的に調査することが必要と思われた。

A. 研究目的

小児科プライマリーケアにおける2018/19シーズンのインフルエンザワクチン有効率を調査し、同じメンバー同じ方法で行われた過去3季との比較をする。

B. 研究方法

研究デザインは過去3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3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、2018/19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3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 で受診した患者を偏りな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。

本研究への協力依頼の際は、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。(2017年11月22日)

(倫理面への配慮)

本研究への協力依頼の際は、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。(2017年11月22日)

C. 研究結果

今季の研究期間は2018年第50週から2019年第13週までの16週間であった。今季の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15,539人であった。研究における週別登録数は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平行に推移していた (図 2)。今季の研究期間中の登録総数は2,385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2,250人 (平均年齢2.7才) であった。解析対象者2,250人のうち、症例は1,060人 (今季ワクチン接種あり 551人、接種なし 509人)、対照は1,190人 (今季ワクチン接種あり 848人、接種なし 342人) であった。また、症例1,060人のうち A 型は1,056人、B 型は 4 人のみであり、A 型が 99.6% を占めた (図 3)。

表 1 に今季の対象の特性比較を示す。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、同胞あり、診断までの日数が短い、最高体温が高いといった特性であるが、このうち診断までの日数が短い、最高体温が高いという特性の統計学的有意性は僅かなものであった。こうした傾向は過去 3 季とほぼ同じであった。

図 4 に 4 季の全体の VE を示す。全体の VE は過去 3 季が 28 ~ 43% であったのに対し、今季は 56% (95% CI : 45 ~ 65%) と過去 3 季に比べ高かった。図 5 にインフルエンザウイルス型別の VE を示す。今季の症例はほぼ全例が A 型 (B 型は 4 例のみ) であり、ウイルス型別 VE では A 型に対する VE は 56% (95% CI : 45 ~ 65%) であったが B 型に対する VE は統計学的に有効率の算出はできなかった。A 型に対する VE は過去 3 季の 36 ~ 48% に比べて高かった。

図 6 に過去 4 季をまとめたものを対象とした年

年齢別 VE を示す。0 才児群（生後 9 ヶ月～12 ヶ月未満）の VE は 0%（95%CI：-60～38%）と有意な有効性を認めず、1 才児群の VE 29%（95%CI：15～41%）、2 才児群の VE 47%（95%CI：33～58%）、3 才児群の VE 40%（95%CI：21～54%）、4 才児群の VE 47%（95%CI：29～60%）、5 才児群の VE 36%（95%CI：14～52%）と比べ明らかに低かった。

図 7 に 3 才以上児における接種回数別 VE を示す。1 回接種群の VE は 65%（95%CI：44～79%）であり、2 回接種群の VE は 75%（95%CI：60～84%）であり、ともに有意な有効性を示したが 2 群間に有意な差は認めなかった。

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 4 季にわたり症例対照研究（test-negative design）を行った。過去 3 季の結果については平成 28 年度から平成 30 年度の本報告書においてすでに報告した^{2,4)}。インフルエンザワクチンの有効性は様々な要因によりシーズン毎に変化することが知られているが、有効率調査の参加メンバー、調査の方法をすべてのシーズンにおいて同一にすることによりシーズン毎の比較をするうえでの信頼性を高めた。その結果、4 季すべてにおいて有意な VE を認めたことは、日常診療の現場における「インフルエンザワクチンは効くの？」という疑問に自信を持って答える根拠となった。

今季の調査期間中の石川県インフルエンザサーベイランスの報告数は 15,539 人であり、過去 3 季の平均報告数 16,517 人と比べ流行の規模にそれほど大きな差はなくほぼ例年どおりの流行であったと言える。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⁵⁾。図 2 のように今季も登録数はインフルエンザの流行と概ね平行に推移しており研究の正確性は保たれていると考えられる。

今季の全体の VE は 56% と過去 3 季より高かった。過去 3 季のウイルス型別 VE の結果では A 型に対する VE が B 型に対する VE より高い傾向がみられ、今季の流行がほぼ全例が A 型の単独流行であったことが今季の VE を高めた要因ではないかと思われた。なお、2 季前の 2016/17 シーズンも A

型優位のシーズンであったが VE は今季より低かった。これは 2016/17 シーズンに流行した A 型の亜型のほとんどが一般的に AH1 より VE が低いとされる AH3 であったからではないかと考えられた⁶⁾。ちなみに、石川県における今季の A 型の流行亜型は AH1 pdm09 と AH3 がほぼ同数であった⁷⁾。

年齢別 VE については、統計学的な正確性を確保するため今回は 4 季分をまとめることにより対象人数を多くし、年齢分類を従来の単季ごとの 2 才きざみから 1 才きざみとした。その結果、0 才児群（生後 9 ヶ月～12 ヶ月未満）の VE は有意な有効性を認めず、1 才以上群より明らかに低かった。この結果は同じく test-negative 症例対照研究にて過去に報告されたものと同様であった⁸⁾。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^{9,10)}、今回の結果はその理論に一致するものと考えられた。今後、乳児に対してもより有効なワクチンの開発が望まれる。一方で、年長児においては既存免疫の存在によるワクチン感受性の低下からワクチン有効性が低くなるという点も指摘されており¹¹⁾、年齢別 VE の評価にはサンプル数を増やすことに加え、年齢層も広げて検討する必要があると思われた。

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 3 季と同様有意な差は認めなかった。表 2 は各接種回数群の前季の接種状況を示したものである。これを見ると今季 1 回接種のものは前季も 1 回接種が多く、今季 2 回接種のものは前季も 2 回接種が多かった。即ち、連続して 2 回接種していても 1 回接種のものと同様に差がないことが示唆された。鈴木らの抗体上昇を指標とした研究結果¹²⁾と同様発病阻止を指標とした今回の研究でも同様の結論が得られ、本邦における現行の接種回数方法には検討の余地があると思われた。

E. 結論

2015/16～2018/19 シーズンの 4 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った。調査は 4 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インフルエンザウイルス抗原検出用迅速キットによった。4 季の VE はすべてのシーズンで有意な有効性を認めた。A 型 B 型を合わせた全体の VE

は今季56% (95%CI: 45~65%) であり過去3季のVEを上回った。今季はほぼ全例がA型の単独流行であり、そのことが過去3季よりVEが高くなった要因と思われた。過去4季をまとめたものを対象とした年齢別VEでは、0才児群では有意な有効性を認めずすべての年齢層で有意な有効性を認めた1才以上児群より明らかに低かった。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、今回の結果はその理論に一致するものと考えられ、今後、乳児に対してもより有効なワクチンの開発が望まれる。3才以上児における接種回数別VEでは、過去3季と同様1回接種群と2回接種群との間に有意な差は認めなかった。このことは本邦における現行の接種回数方法には検討の余地があると思われた。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
- 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ー2015/16シーズンとの比較を中心にー. 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) 中村英夫, 福島若葉. 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. 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30年度総括・分担研究報告書 p51-60, 2019
- 5) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine 2017; 35: 4796-4800
- 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. 2018/2019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/2018-2019influ.pdf>
- 8) Sugaya N, et al. Three-season effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing influenza illness and hospitalization in children in Japan, 2013-2016. Vaccine 2018; 36: 1063-1071
- 9) Kumagai T, et al. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. Vaccine 2004; 22: 3404-3410
- 10) Koyama S, et al. Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. Sci Transl Med 2010; 2: 25ra24
- 11) Shinjoh M, et al. Inactivated influenza vaccine effectiveness and an analysis of repeated vaccination for children during the 2016/17 season. Vaccine 2018; 36: 5510-5518
- 12) 鈴木英太郎, 他. 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: 166-173

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

- 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. 2018/19シーズンにおける小児のインフルエンザワクチン有効率調査、第51回日本小児感染症学会学術集会（2019年10月26日、旭川市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

	中央値（範囲）またはN（%）		
	症例(N=1,060)	対照(N=1,190)	p値*
年齢（才）	3(0~5)	2(0~5)	p<0.01
就園（あり）	948(89.4%)	1,022(85.6%)	p=0.01
同胞（あり）	817(77.1%)	834(70.1%)	p<0.01
発症数週（週）	4(-2~13)	5(-2~11)	p=0.01
診断日数（日）	1(0~5)	1(0~5)	p<0.01
最高体温（℃）	39.0(38.0~41.6)	38.9(38.0~41.5)	p<0.01
昨季罹患（あり）	120(11.3%)	102(8.6%)	p=0.03
昨季IV接種（あり）	479(45.2%)	547(46.0%)	p=0.74
今季IV接種（あり）	551(52.0%)	848(71.3%)	p<0.01

表1：今季の対象の特性比較（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）

今季接種回数	N	昨季接種あり N (%)	昨季接種回数	
				N (%)
0回	472	73(15%)	1回	33(45%)
			2回	40(55%)
1回	360	331(92%)	1回	206(62%)
			2回	125(38%)
2回	367	331(90%)	1回	43(13%)
			2回	288(87%)

表 2 : 今季の接種回数と昨季の接種状況 (3~5 才)

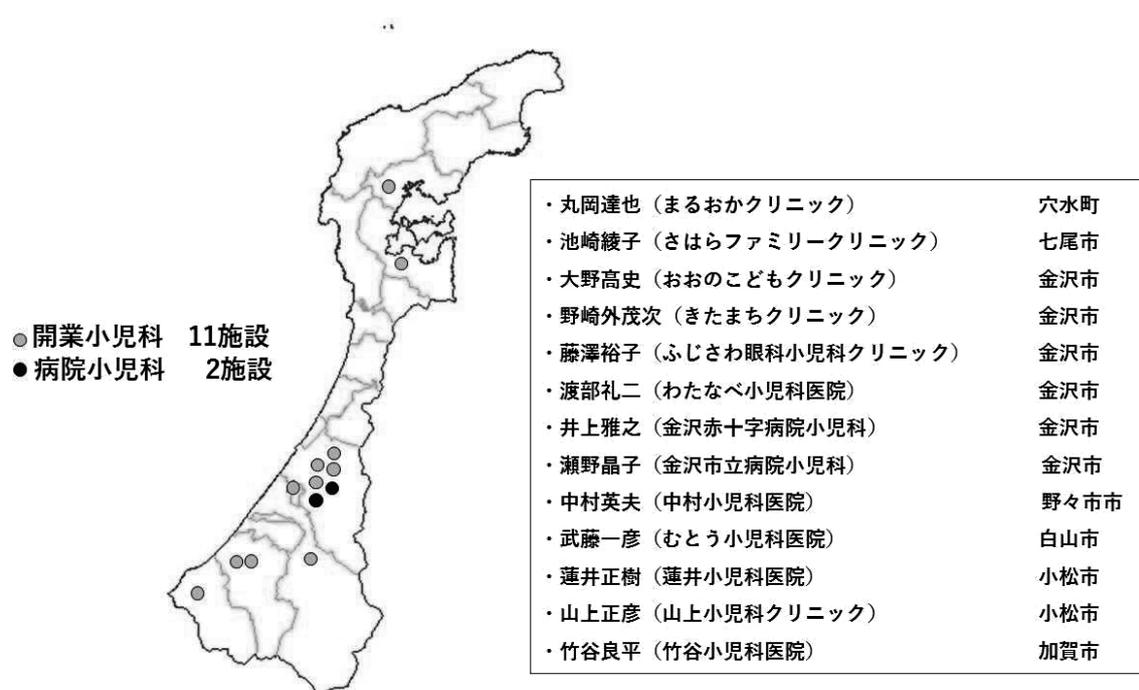


図 1 : 研究参加施設

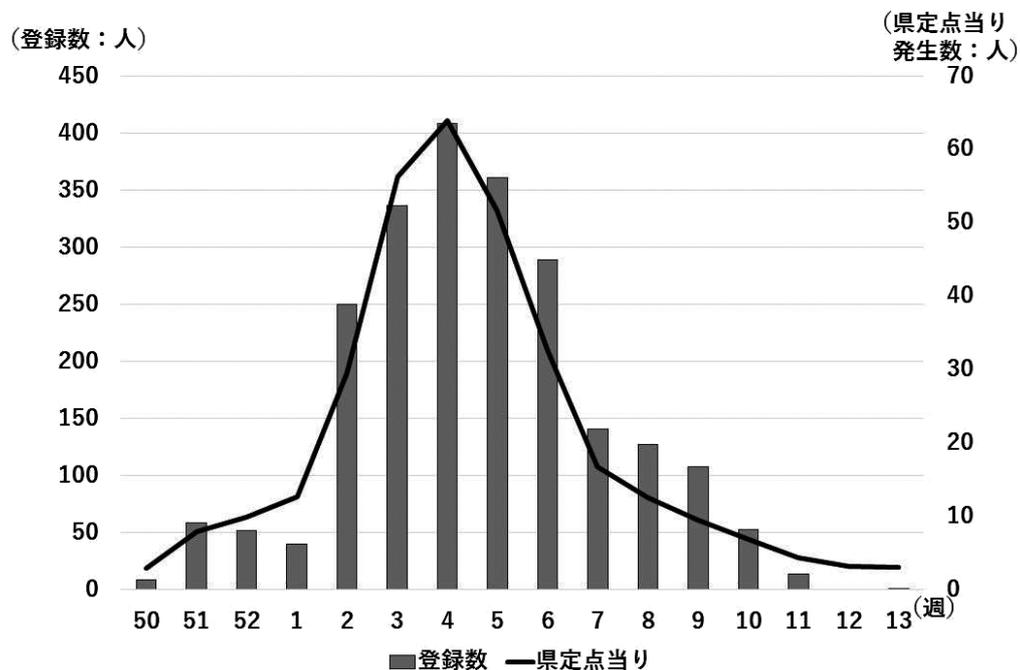


図 2：今季の週別登録数（棒グラフ）と石川県の定点当たり報告数（折れ線グラフ）

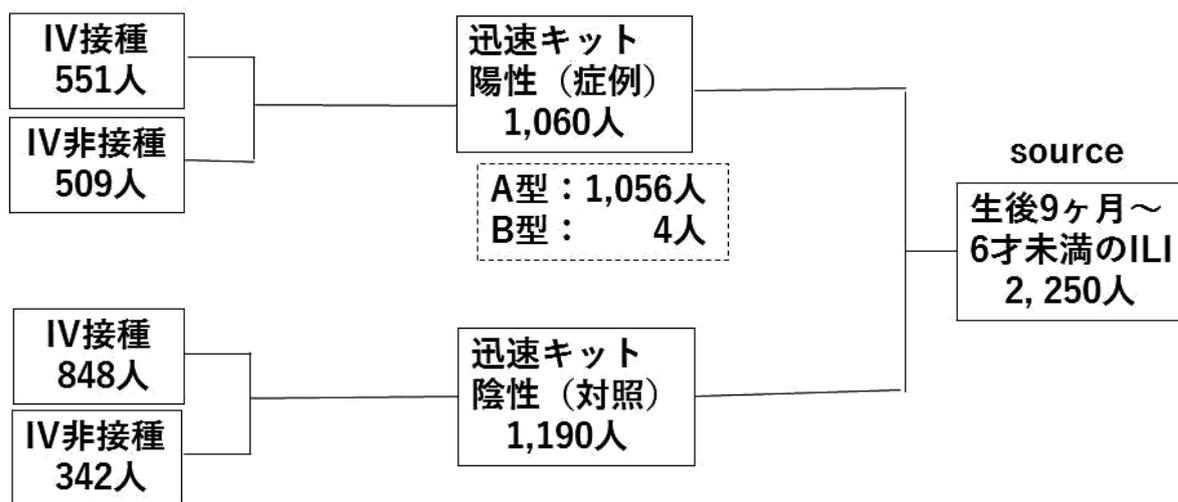


図 3：今季の対象の内訳

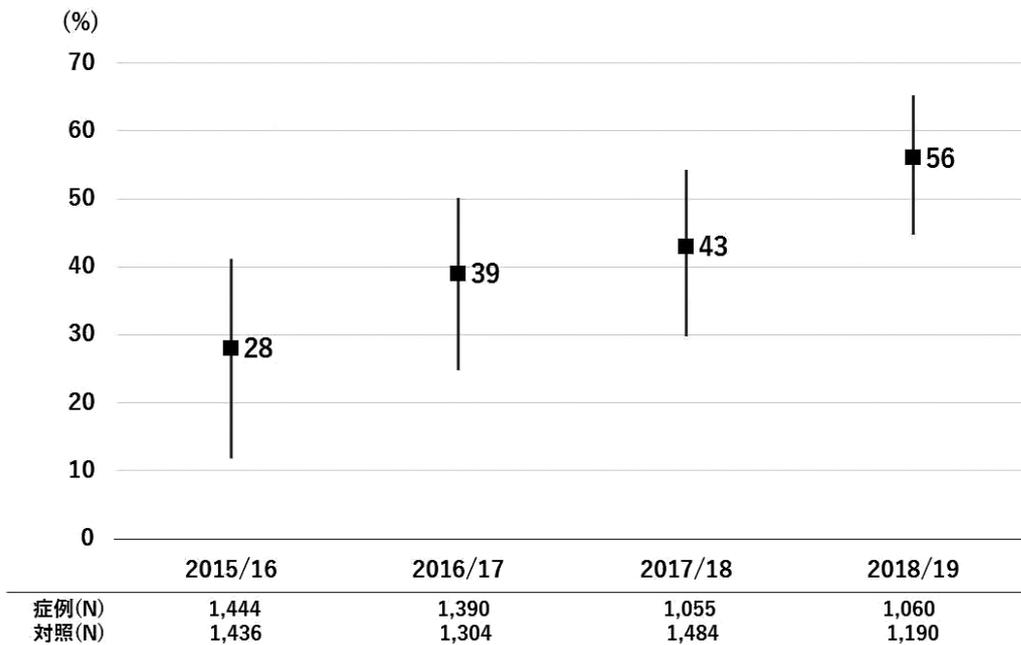


図 4：4 季の全体のワクチン有効率（ウイルス型、年齢、接種回数問わず）四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

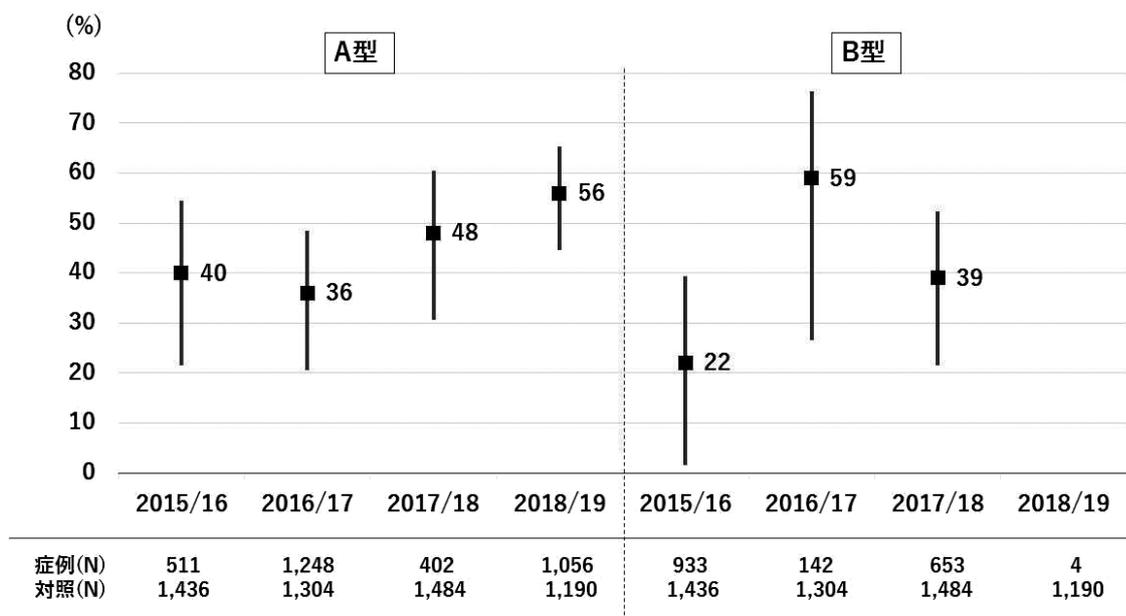


図 5：4 季の型別ワクチン有効率（年齢、接種回数問わず）四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

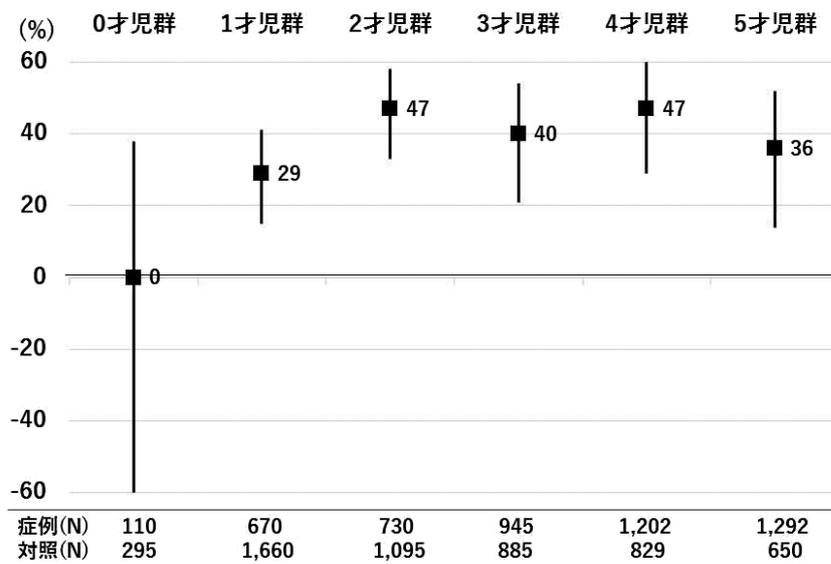


図 6：全 4 季の年齢別ワクチン有効率（ウイルス型、接種回数問わず）四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

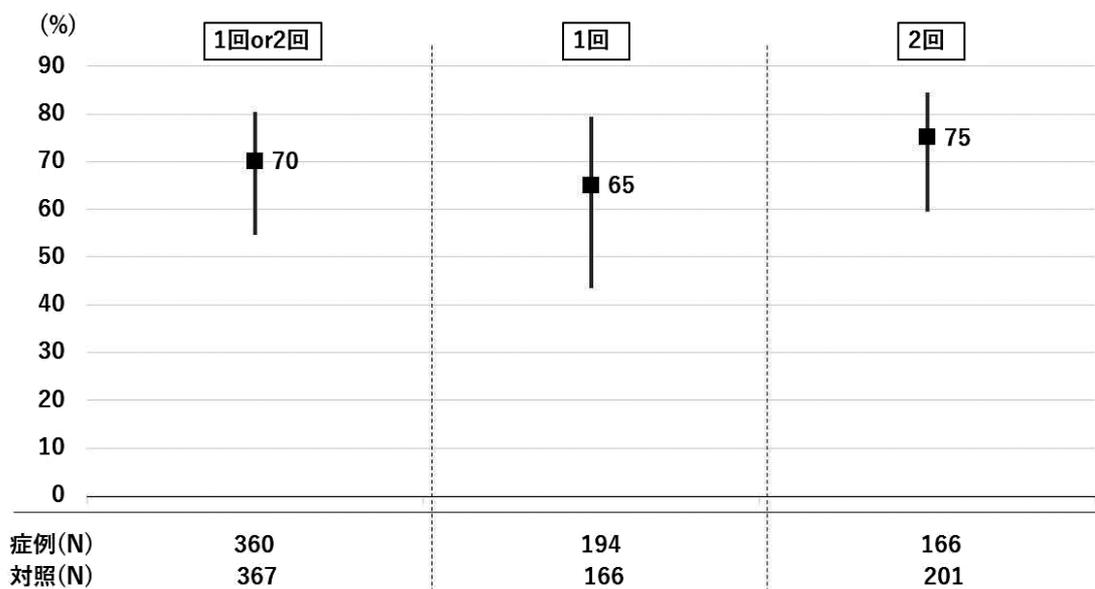


図 7：今季の接種回数別ワクチン有効率（3～5 才、ウイルス型問わず）四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。