

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、2009/2010/2011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インフルエンザ様症状で受診し、インフルエンザPCR検査陽性となった症例を症例、陰性となった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。性別、発症から受診までの日数（2日以内、3日以上）、インフルエンザ感染者への接触歴の有無（家族内患者、学校・職場内での患者有り等）、三価季節性ワクチン接種歴（2009/2010シーズン）、前シーズン（2009/2010）の三価季節性ワクチン接種歴（2010/2011シーズン）・一価新型ワクチン接種歴（2010/2011シーズン）・H1N1（2009）罹患歴（2010/2011シーズン）を調整変数とした調整オッズ比に基づく有効率[95%CI]は、2009/2010シーズンは、H1N1pdm09に対して1-12歳で49%[-39%, 81%]、13-64歳で92%[53%, 99%]だった。2010/2011シーズンは、H1N1pdm09に対して1-12歳で87%[60%, 95%]、13-64歳で73%[-29%, 94%]、H3N2に対して1-12歳で59%[-26%, 87%]、（13-64歳は算出不能）、Bに対して1-12歳で46%[-11%, 73%]、13-64歳で-5%[-470%, 81%]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ことを目的とする。

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、2009/2010/2011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、2009/2010シーズンは、2009年47週 から2010年10週 まで、2010/2011シーズンは、2011年2週目から15週目までとした（Figure 1）。

（対象症例）対象者は、1歳から64歳までかつ発症後受診までの日数が7日以内で、インフルエンザ様症状（38度以上の発熱かつ一つ以上の呼吸器

症状)を有し、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。島外居住者、入院中の者、複数のインフルエンザウイルス型・亜型への同時感染例は除外した。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。同一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)ワクチン接種歴は、同シーズンの接種から 14 日以上経過しているものを接種歴ありとした。二回接種対象者(12 歳まで)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。発症から受診までの日数(2 日以内、3 日以上)、インフルエンザ感染者への接触歴の有無(家族内患者、学校・職場内での患者有り等)、三価季節性ワクチン接種歴(2009/2010 シーズン)、前シーズン(2009/2010)の三価季節性ワクチン接種歴(2010/2011 シーズン)・一価新型ワクチン接種歴(2010/2011 シーズン)・H1N1(2009)罹患歴(2010/2011 シーズン)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

2009/2010 シーズン：インフルエンザ A/H1N1pdm の症例は 140 例、対照は 103 例が得られた(Figure 2)。全年齢群で、接触歴有りの割合が対照群より症例群で有意に高かった(Table 1)。インフルエンザ A/H1N1pdm について、単価新型インフルエンザワクチンの有効率は、全年齢で 71%

(95%CI: 32%, 88%)と有意な結果を示した。特に大人で有意な高い効果(92%, 95%CI: 53%, 99%)を認めた。小児では有意差は検出されなかったが、49%と中程度の効果が推定された(Table 3)。

2010/2011 シーズン：インフルエンザ陽性症例は A/H1, A/H3, B 合わせて計 221 症例、コントロール群は型・亜型の感染既往歴があるものを除外した 157-162 例が型・亜型別にそれぞれ得られた(Figure 2)。全年齢群で、接触歴有りの割合が対照群より症例群で有意に高かった(Table 2)。季節性三価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、小児で中程度(63%)の有意な効果を認めたが、大人ではオッズの減少は認めたものの、有意差は検出されなかった。型別では、H1 に対しては、小児では優位な高い効果(87%)を認めたが、大人では有効性は認めたものの、有意差は検出されなかった。H3, B についても、小児ではオッズの減少は認めたものの、有意差は検出されなかった。H3 では大人について算出が不可能だった。B 型では、大人での有効性を認めなかった(Table 4)。

D. 考察

東京都伊豆大島において、2009/2010、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、日本で健康な市民におけるインフルエンザワクチン有効率をこれらのシーズンで亜型別に解析した初めての報告である。特に H1N1pdm2009 については、パンデミックシーズン、ポストパンデミックシーズン共に高い有効率を示していた。これは、流行株の抗原変異が少ないこと、非接種・非罹患患者で既存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。一方で、通常は小児でより高い有効率が観察されるが、2009/2010 シーズンでは、小児(1-12 歳)の有効率が大人(13-64 歳)より低かった。これは、特に小学生世代が、今回の観察期間に先行して大流行を経験しており、非接種群でも不顕性感染による抗体保有者が多かった可能性が影響している可能性がある。小児(1-12 歳)群をさらに、就学前の 1-6 歳と 7-12 歳で分けたワクチン接種の調整オッズ比は、前者で 0.38(95%CI: 0.08, 1.81)、後者は 2.28(95%CI: 0.21, 24.0)だった。小学生世代では特に、今回の観察期間には、イ

ンフルエンザ非接種者でも抗体を保有し、非接種者でも抗体を保有する者が多く、ワクチンによる防御効果が検出されにくかった可能性が考えられる。

今回使用したデータセットでは、インフルエンザ迅速検査の実施の有無について、事前に医師に迅速検査実施の基準を示しておらず、臨床医の判断により検査の実施有無が判定されているため、検査の実施に際し、ワクチン接種の有無が判断に影響を与えている可能性があり、対象者の選択バイアスを生じている可能性がある。一方で、今回の観察シーズンは、新型ウイルスが出現した初期のシーズンであり、ワクチンの効果は不明であったことから、ワクチン接種による選択バイアスは限られるものと考えられる。

E. 結論

東京都伊豆大島において、2009/2010/2011シーズンのインフルエンザワクチンの有効率が明らかになった。H1N1pdm09に対しては、両シーズンとも高い有効性が示され、H3N2, Bについては中程度の有効性が示された。

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

なし

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

Figures
Figure 1 Epidemic curve of influenza epidemic in 2009-2011, Oshima island, Tokyo Japan

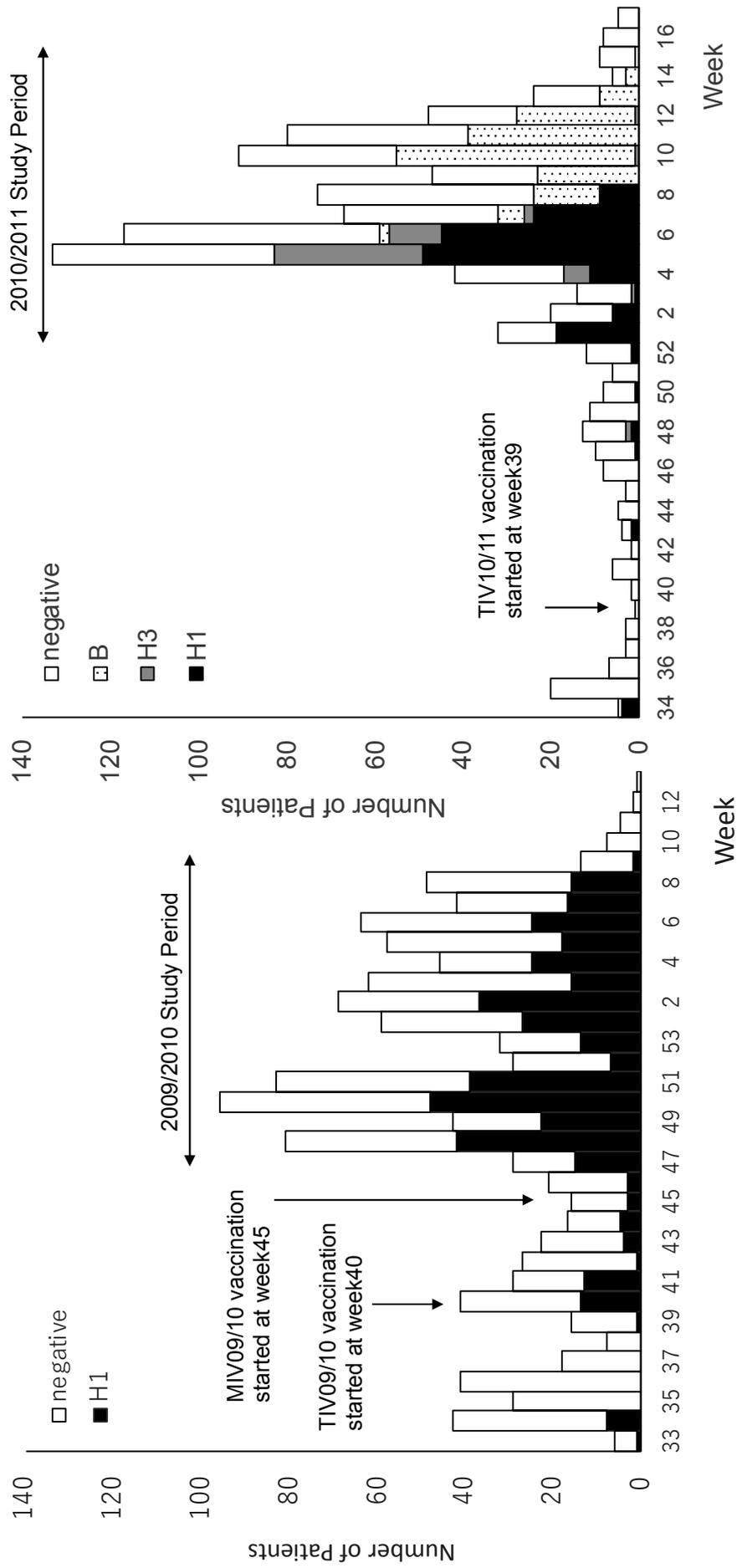
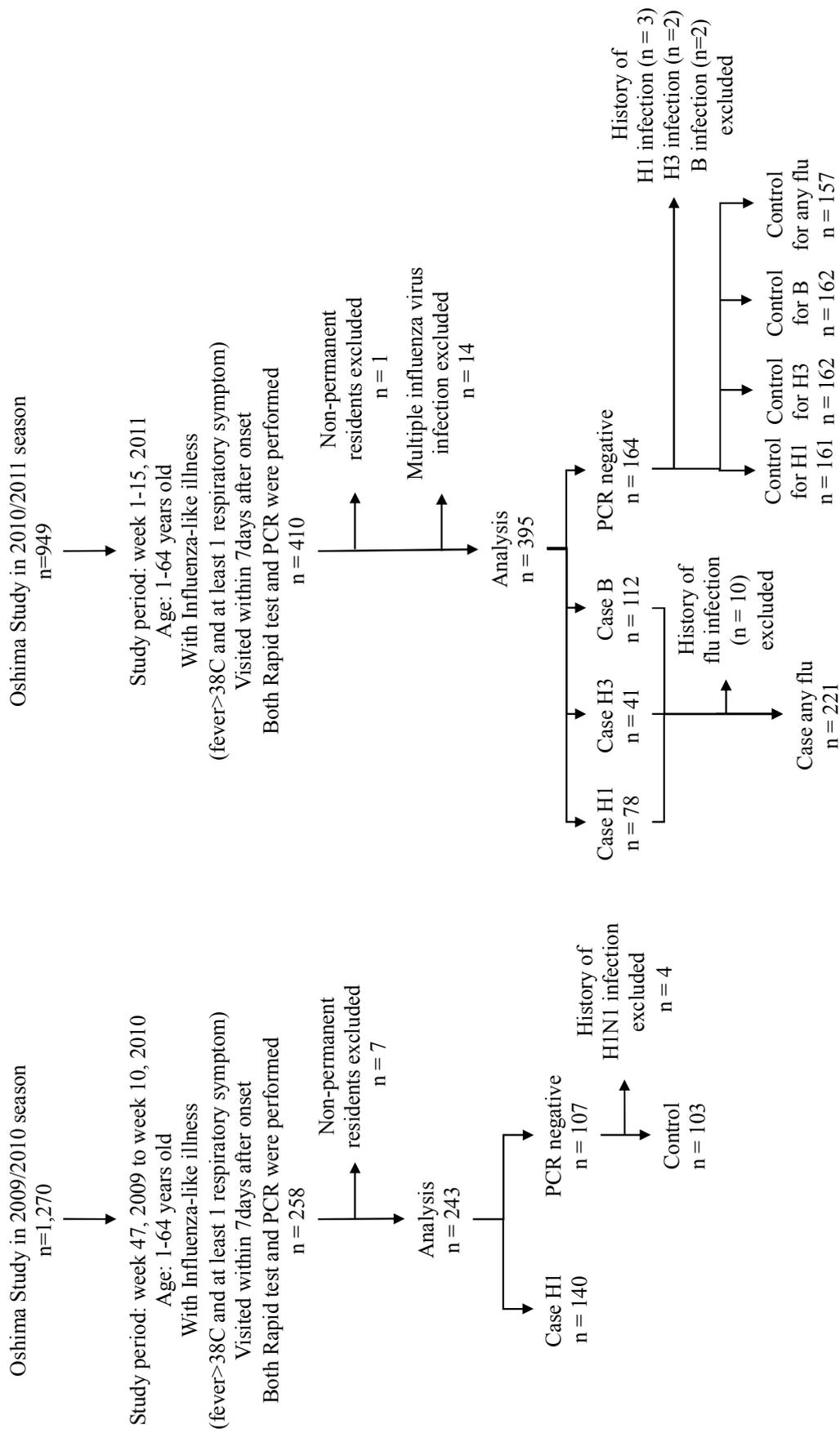


Figure 2. Recruiting of study subjects for the test-negative case control study for 2009/10 and 2010/11 seasons



Tables

Table 1. Characteristics of influenza A/H1N1pdm09 confirmed cases and test-negative controls, week 47 (2009) – week 10 (2010)

	All age (1-64yrs)		Child (1-12yrs)		Adult (13-64yrs)	
	H1 (N=140)	Control (N=103)	H1 (N=72)	Control (N=62)	H1 (N=68)	Control (N=41)
Average age	16.5 [14.3, 18.7]	17.0 [13.4, 20.6]	7.8 [7.1, 8.4] >	4.6 [3.7, 5.5]	25.8 [22.5, 29.0]	35.8 [30.8, 40.7]
Male	74 (52.9%)	53 (51.5%)	35 (48.6%)	29 (46.8%)	39 (57.4%)	24 (58.5%)
Age 1-12yrs	72 (51.4%)	62 (60.2%)	NA	NA	NA	NA
TIV09/10	60 (42.9%)	44 (42.7%)	36 (50.0%)	28 (45.2%)	24 (35.3%)	16 (39.0%)
MIV09/10	13 (9.3%) <	23 (22.3%)	11 (15.3%)	13 (21.0%)	2 (2.9%) <	10 (24.4%)
Onset to visit <3days	140 (100%)	102 (99.0%)	72 (100%)	62 (100%)	68 (100%)	40 (97.6%)
Contact history	110 (78.6%) >	47 (45.6%)	60 (83.3%) >	36 (58.1%)	50 (73.5%) >	11 (26.8%)

Variables H1 (N=140) Control (N=103)

Average age	16.5 [14.3, 18.7]	17.0 [13.4, 20.6]
Male	74 (52.9%)	53 (51.5%)
Age 1-12yrs	72 (51.4%)	62 (60.2%)
TIV09/10	60 (42.9%)	44 (42.7%)
MIV09/10	13 (9.3%) <	23 (22.3%)
Onset to visit <3days	140 (100%)	102 (99.0%)
Contact history	110 (78.6%) >	47 (45.6%)

TIV09/10: 2009/10 trivalent inactivated influenza vaccine
MIV09/10: 2009/10 monovalent inactivated influenza vaccine

Table 2. Characteristics of influenza A/H1N1pdm09, A/H3N2, B confirmed cases and test-negative controls, week 2–15 (2011)

Any flu	All Age (1-64yrs)			Child (1-12yrs)			Adults (13-64yrs)		
	Case (N=221)	Control (N=157)	Case (N=160)	Control (N=117)	Case (N=61)	Control (N=40)			
Average age	13.0 [11.3, 14.7]	13.2 [10.6, 15.8]	6.9 [6.4, 7.4]	4.8 [4.3, 5.4]	28.9 [25.2, 32.7]	37.7 [33.1, 42.2]			
Male	113 (51.1%)	83 (52.9%)	81 (50.6%)	64 (54.7%)	32 (52.5%)	19 (47.5%)			
Age 1-12yrs	160 (72.4%)	117 (74.5%)	NA	NA	NA	NA			
TIV10/11	85 (38.5%)	95 (60.5%)	73 (45.6%)	75 (64.1%)	12 (19.7%)	20 (50.0%)			
TIV09/10	57 (25.8%)	39 (24.8%)	47 (29.4%)	22 (18.8%)	10 (16.4%)	17 (42.5%)			
MIV09/10	53 (24.0%)	42 (26.8%)	42 (26.3%)	36 (30.8%)	11 (18.0%)	6 (15.0%)			
H1N1 in 2009/10	35 (15.8%)	30 (19.1%)	30 (18.8%)	25 (21.4%)	5 (8.2%)	5 (12.5%)			
Onset to Visit <3days	215 (97.3%)	147 (93.6%)	157 (98.1%)	108 (92.3%)	58 (95.1%)	39 (97.5%)			
Episodes	176 (79.6%)	41 (26.1%)	130 (81.3%)	35 (29.9%)	46 (75.4%)	6 (15.0%)			
A/H1	Case (N=78)	Control (N=161)	Case (N=45)	Control (N=121)	Case (N=33)	Control (N=40)			
Average age	15.2 [12.2, 18.2]	13.0 [10.5, 15.5]	6.5 [5.6, 7.5]	4.8 [4.3, 5.4]	27.0 [22.4, 31.6]	37.7 [33.1, 42.2]			
Male	40 (51.3%)	86 (53.4%)	21 (46.7%)	67 (55.4%)	19 (57.6%)	19 (47.5%)			
Age 1-12yrs	45 (57.7%)	121 (75.2%)	NA	NA	NA	NA			
TIV10/11	20 (25.6%)	98 (60.9%)	14 (31.1%)	78 (64.5%)	6 (18.2%)	20 (50.0%)			
TIV09/10	18 (23.1%)	41 (25.5%)	11 (24.4%)	24 (19.8%)	7 (21.2%)	17 (42.5%)			
MIV09/10	27 (34.6%)	45 (28.0%)	18 (40.0%)	39 (32.3%)	9 (27.3%)	6 (15.0%)			
H1N1 in 2009/10	0 (0%)	30 (18.6%)	0 (0%)	25 (20.7%)	0 (0%)	5 (12.5%)			
Onset to Visit <3days	75 (96.2%)	151 (93.8%)	44 (97.8%)	112 (92.6%)	31 (93.9%)	39 (97.5%)			
Episodes	60 (76.9%)	42 (26.1%)	36 (80.0%)	36 (29.8%)	24 (72.7%)	6 (15.0%)			
A/H3	Case (N=41)	Control (N=162)	Case (N=28)	Control (N=121)	Case (N=13)	Control (N=41)			
Average age	16.9 [10.5, 23.2]	13.2 [10.6, 15.7]	4.0 [2.9, 5.2]	4.8 [4.3, 5.4]	44.5 [38.1, 50.9]	37.9 [33.4, 42.3]			
Male	17 (41.5%)	85 (52.5%)	13 (46.4%)	66 (54.6%)	4 (30.8%)	19 (46.3%)			
Age 1-12yrs	28 (68.3%)	121 (74.7%)	NA	NA	NA	NA			
TIV10/11	16 (39.0%)	96 (59.3%)	16 (57.1%)	76 (62.8%)	0 (0%)	20 (48.8%)			
TIV09/10	13 (31.7%)	40 (24.7%)	12 (42.9%)	23 (19.0%)	1 (7.7%)	17 (41.5%)			
MIV09/10	14 (34.2%)	43 (26.5%)	13 (46.4%)	37 (30.6%)	1 (7.7%)	6 (14.6%)			
H1N1 in 2009/10	2 (4.9%)	30 (18.5%)	2 (7.1%)	25 (20.7%)	0 (0%)	5 (12.2%)			

Onset to Visit <3days	41 (100%)	151 (93.2%)	28 (100%)	111 (91.7%)	13 (100%)	40 (97.6%)
Episodes	34 (82.9%)	42 (25.9%)	23 (82.1%)	36 (29.8%)	11 (84.6%)	6 (14.6%)
B	Case (N=112)	Control (N=162)	Case (N=96)	Control (N=121)	Case (N=16)	Control (N=41)
Average age	9.5 [8.4, 10.7]	13.1 [10.6, 15.6]	7.9 [7.4, 8.4]	4.7 [4.2, 5.3]	19.3 [13.9, 24.8]	37.9 [33.4, 42.3]
Male	61 (54.5%)	84 (51.9%)	51 (53.1%)	65 (53.7%)	10 (62.5%)	19 (46.3%)
Age 1-12yrs	96 (85.7%)	121 (74.7%)	NA	NA	NA	NA
TIV10/11	52 (46.4%)	97 (60.0%)	46 (47.9%)	77 (63.6%)	6 (37.5%)	20 (48.8%)
MIV09/10	27 (24.1%)	40 (24.7%)	25 (26.0%)	23 (19.0%)	2 (12.5%)	17 (41.5%)
MIV09/10	15 (13.4%)	44 (27.2%)	14 (14.6%)	38 (31.4%)	1 (6.3%)	6 (14.6%)
H1N1 in 2009/10	33 (29.5%)	30 (18.5%)	28 (29.2%)	25 (20.7%)	5 (31.3%)	5 (12.2%)
Onset to Visit <3days	108 (96.4%)	151 (93.2%)	93 (96.9%)	111 (91.7%)	15 (93.8%)	40 (97.6%)
Episodes	88 (78.6%)	41 (25.3%)	77 (80.2%)	35 (28.9%)	11 (68.8%)	6 (14.6%)

Variables	Any flu		A/H1		A/H3		Control (N=162)	Case (N=112)	Control (N=162)	Case (N=112)	Control (N=162)
	Case (N=221)	Control (N=157)	Case (N=78)	Control (N=161)	Case (N=41)	Control (N=121)					
Average age	13.0 [11.3, 14.7]	13.2 [10.6, 15.8]	15.2 [12.2, 18.2]	13.0 [10.5, 15.5]	16.9 [10.5, 23.2]	13.2 [10.6, 15.7]	9.5 [8.4, 10.7]	<	13.1 [10.6, 15.6]		
Male	113 (51.1%)	83 (52.9%)	40 (51.3%)	86 (53.4%)	17 (41.5%)	85 (52.5%)	61 (54.5%)	<	84 (51.9%)		
Age 1-12yrs	160 (72.4%)	117 (74.5%)	45 (57.7%)	121 (75.2%)	28 (68.3%)	121 (74.7%)	96 (85.7%)	>	121 (74.7%)		
TIV10/11	85 (38.5%)	95 (60.5%)	20 (25.6%)	98 (60.9%)	16 (39.0%)	96 (59.3%)	52 (46.4%)	<	97 (60.0%)		
TIV09/10	57 (25.8%)	39 (24.8%)	18 (23.1%)	41 (25.5%)	13 (31.7%)	40 (24.7%)	27 (24.1%)	<	40 (24.7%)		
MIV09/10	53 (24.0%)	42 (26.8%)	27 (34.6%)	45 (28.0%)	14 (34.2%)	43 (26.5%)	15 (13.4%)	<	44 (27.2%)		
H1N1 in 2009/10	35 (15.8%)	30 (19.1%)	0 (0%)	30 (18.6%)	2 (4.9%)	30 (18.5%)	33 (29.5%)	>	30 (18.5%)		
Onset to Visit <3days	215 (97.3%)	147 (93.6%)	75 (96.2%)	151 (93.8%)	41 (100%)	151 (93.2%)	108 (96.4%)	>	151 (93.2%)		
Episodes	176 (79.6%)	41 (26.1%)	60 (76.9%)	42 (26.1%)	34 (82.9%)	42 (25.9%)	88 (78.6%)	>	41 (25.3%)		

NA: Not applicable
TIV10/11: 2010/11 trivalent inactivated influenza vaccine
TIV09/10: 2009/10 trivalent inactivated influenza vaccine
MIV09/10: 2009/10 monovalent inactivated influenza vaccine
H1N1 in 2009/10: History of H1N1pdm2009 infection in the 2009/10 season

Table 3 Vaccine effectiveness of monovalent influenza A/H1N1pdm in 2009/2010 in Oshima island, Tokyo, Japan

Age	Case	Control	Crude OR	Adjusted OR*	Vaccine Effectiveness
All (1~64y/o)	140	103	0.36 [0.17, 0.74]	0.29 [0.12, 0.68]	71%
1~12y/o	72	62	0.68 [0.28, 1.65]	0.51 [0.19, 1.39]	49%
13~64y/o	68	41	0.09 [0.02, 0.45]	0.08 [0.01, 0.47]	92%

* Adjusted for history of TIV09/10 vaccination, episode of contact with flu patients, sex and age category (for all age)

Table 4 Vaccine effectiveness of trivalent seasonal influenza vaccine in 2010/2011 in Japan

Outcome	Age	Case	Control	Crude OR	Adjusted OR*	Vaccine Effectiveness
Any flu	All (1~64y/o)	221	157	0.41 [0.27, 0.62]	0.34 [0.19, 0.60]	66%
	1~12y/o	160	117	0.47 [0.29, 0.77]	0.37 [0.20, 0.70]	63%
	13~64y/o	61	40	0.24 [0.10, 0.59]	0.31 [0.08, 1.20]	69%
H1	All (1~64y/o)	78	161	0.22 [0.12, 0.40]	0.16 [0.07, 0.40] †	84%
	1~12y/o	45	121	0.25 [0.12, 0.52]	0.13 [0.04, 0.38] ‡	87%
	13~64y/o	33	40	0.22 [0.08, 0.65]	0.23 [0.04, 1.21] §	77%
H3	All (1~64y/o)	41	162	0.44 [0.22, 0.89]	0.31 [0.11, 0.85]	69%
	1~12y/o	28	121	0.79 [0.34, 1.81]	0.42 [0.13, 1.33]	58%
	13~64y/o	13	41	NA	NA	NA
B	All (1~64y/o)	112	162	0.58 [0.36, 0.94]	0.58 [0.30, 1.10]	42%
	1~12y/o	96	121	0.53 [0.30, 0.91]	0.54 [0.27, 1.11]	46%
	13~64y/o	16	41	0.63 [0.19, 2.06]	0.91 [0.16, 5.30]	9%

* Adjusted for; days from onset to medical visit (within 2days, more than 3days), episode of contact with flu patients, history of TIV09/10 vaccination in 2009/10 season, history of MIV09/10 vaccination in 2009/10 season, history of H1N1pdm2009 infection in 2009/10 season, sex and age category (for all age)

† Subjects with history of H1N1pdm2009 infection H1N1_0910 were dropped

‡ Subjects with history of H1N1pdm2009 infection H1N1_0910 were dropped

§ Subjects with history of H1N1pdm2009 infection H1N1_0910 were dropped

NA: Not available