

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)  
「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エビデンス構築のための研究」

分担研究報告書

インフルエンザに関するサーベイランスの質の向上に関する研究

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
	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
	福岡 夕紀	沖縄県立宮古病院
	竹井 太	うむやすみやあす・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行いワクチンの効果の評価を行った。2020/21シーズンはCOVID-19流行のためインフルエンザの患者数が激減したため患者数が少なく、ワクチンの効果に関する評価ができなかったため、2018/19シーズンのデータを用いて評価した。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10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、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、外来延べ受診患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関して、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。

なお、2020/21 シーズンは COVID-19 パンデミックの影響があり、インフルエンザの患者数が極めて少なく、詳細な調査が実施できなかったため、2018/19 シーズンのデータを再度詳細に検討した。

## B. 研究方法

### 1. 調査地域

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。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と考えられた。以上より本研究の実施地域を沖縄県宮古島市とした。(宮古島市:2019年1月1日時点の推計人口は51,449人)。

### 2. インフルエンザ強化サーベイランス

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(人口のほぼ9割強をカバー)。研究協力機関において、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)を対象とし、患者について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)を行った。

### 3. ワクチン効果に関する症例対照研究

2018年44週~2019年第12週に研究協力機関を受診しインフルエンザ迅速診断検査を行った患者計3,508人のうち、生後6ヶ月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査を行い陽性A型であった者を症例、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査を行い陰性であった者を対象としてオッズ比(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し、 $Vaccine\ effectiveness(VE)=(1-OR)\times 100\%$ として算出した。

### 4. ワクチン効果の分析に必要な流行状態の指標の検証

インフルエンザワクチン有効性を算出すると共に、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

### 1. 2018/19シーズンの宮古島市におけるインフルエンザの流行状況

図1に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を示した。陽性数、陽性率ともに、2019年第2週から4週にかけて、ピークになったと考えられる。

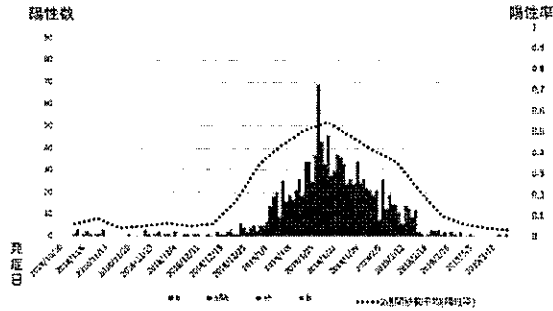


図1. 沖縄県宮古島におけるインフルエンザ流行曲線及び陽性率の推移。(2018年第44週～2019年第12週) n=1218(陽性数)

次に、全7医療施設にて、インフルエンザ迅速診断検査を行った患者、3508例についての特性をまとめた(表1)。陽性が1218例、陰性が2288例であった。性別は陽性、陰性ともに、男女の差は特に見られなかった。年齢は、陽性例は中央値が16歳、陰性例は28歳であり、やや陰性例のほうが、年齢中央値が高かった。年齢群について、65歳以上の割合が、陽性例とくらべて、陰性例では大きかった。体温については、どちらも38℃半ば程度で、特に差は認められなかった

表1. 迅速診断検査を行った患者の概要 (n=3508)

	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(℃)*	38.6(±0.85)	38.4(±0.86)	

\*度数(%)\*中央値(範囲) \*平均(標準偏差)  
\*宮古病院、徳洲会病院、下地診療所、きしもと内科、ひが小児科、いけむら小児科、うむやすみやすん診療所

## 2. ワクチン効果に関する症例対照研究

ワクチン効果の分析を行うために、2018年第44週から2019年第12週までの患者、3508人から、解析対象を図2のように選出した。まず宮古保健所の注意報、警報が出ている期間に限定し、2019年第1週から第6週までの患者に限定し、発熱が38℃以上の患者で、さらに、生後6か月未満・B型・ワクチン接種歴

などの記入漏れの患者を除外し、1060人の解析対象者が選定された。

### 解析対象者について

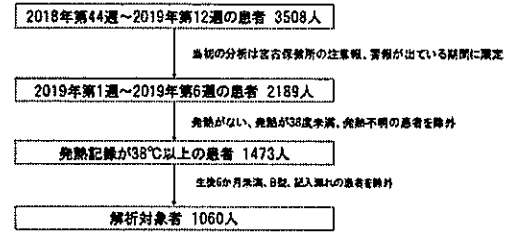


図2. ワクチン効果解析対象者の選出方法

解析対象者1060人の特性を表2にまとめた。陽性例、陰性例に性差はなく、年齢は、陽性例は中央値が12.8歳、陰性例は10.7歳であり、どちらも小児が多くなっていた。体温については、特に差はなく、ワクチン接種回数については、陽性例のほうが、陰性例に比べて、ワクチンを打っていない割合が若干多かった。

表2. ワクチン効果分析における解析対象者1060人の属性

	陽性 (n=613)	陰性 (n=447)
性別(男)*	327/613(53.3%)	242/447(54.1%)
年齢*	12.8(0-89)	10.7(0-95)
年齢群*		
6か月-12歳	310(50.6%)	248(55.5%)
13歳-17歳	127(20.7%)	30(6.7%)
18歳-64歳	154(25.1%)	138(30.9%)
65歳以上	22(3.6%)	31(6.9%)
体温(℃)*	38.9(±0.63)	38.7(±0.57)
ワクチン接種回数*		
0回	414(67.5%)	256(57.3%)
1回	118(19.2%)	110(24.6%)
2回	81(13.2%)	81(18.1%)

\*度数(%)\*中央値(範囲) \*平均(標準偏差) ※全7医療機関

解析対象者にたいして、年齢群別にワクチン効果を分析した結果を表3に示す。ワクチン接種回数を考慮せずに、ワクチン効果を分析した結果(上)では、算出したORと95%信頼区間の結果から、生後6か月から5歳と65歳以上の年齢群、そして全年齢において統計学的に有意なワクチン効果が得られた。ただし、65歳以上の年齢群の母数が少ないことから、65歳以上におけるワクチンの有効性は正確ではない可能性がある。

次にワクチンを2回接種した患者と、0回の患者を比較して、ワクチン効果分析(下)。分析した、2つ

の年齢群の結果を、接種回数を考慮せずに、分析した時と比較しても、OR や 95%信頼区間に大きな変化は見られなかった。

表3. 年齢群とワクチン接種回数に基づいたワクチン効果

■ 接種回数考慮せず					
年齢群	ワクチン接種率	陽性(人)	陰性(人)	OR(95%CI)	VE(%)
6か月～5歳	有/無	49/86	62/63	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)	16.7
18～64歳	有/無	45/309	41/97	0.96(0.59-1.62)	2.3
65歳以上	有/無	9/13	25/6	0.12(0.03-0.52)	83.4
全年齢	有/無	209/414	191/256	0.64(0.50-0.83)	35.6

■ 2回接種のみ					
年齢群	ワクチン接種率	陽性(人)	陰性(人)	OR(95%CI)	VE(%)
6か月～5歳	有/無	24/86	54/63	0.51(0.25-0.73)	56.6
6～12歳	有/無	44/113	24/69	1.12(0.63-2.00)	

2018～2019宮古 回数の影響はなかった

### 3. ワクチン効果の分析に必要な流行 状態の指標の検証

調査対象期間の流行状態の指標(定点当たり報告数)ごとにORを計算し、VEが一定となる最小の流行指標を分析した。対象は母数が多かった6か月-5歳児に限定した。3～6週間の期間ごとにVEを算出し比較した(図3)。

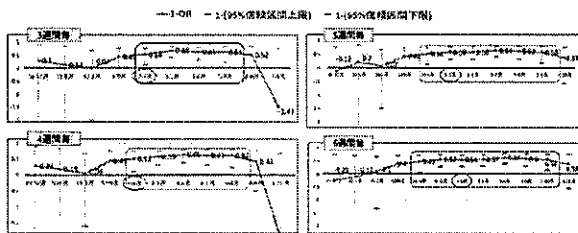


図3. 3～6週間毎のワクチン効果(1-OR)比較  
この結果の比較により、4週ごとにVEを算出することでそのシーズンのVEと最も近い値が得られた。特に安定した時期をそのシーズンの流行状況と比較すると、定点当たり10以上を最初に記録した週から4週間毎の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた(図4)。

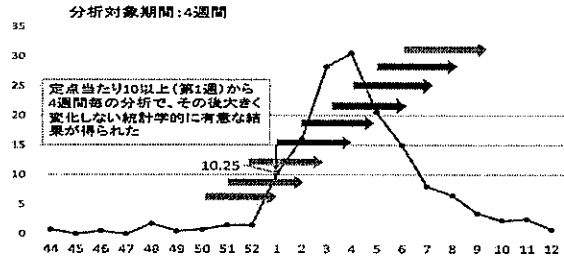


図4. 流行状態の指標(定点当たり報告数)ごとのワクチン効果の分析

### 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られる。

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10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。また、今回は離島という特異的な環境で実施した研究であるが、別の地域でも同様の検討を行い、調査の精度を上げることに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10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. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録情報(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