

## 感染症・予防接種レター (第85号)

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会

委員長 岡田 賢司	副委員長 多屋 馨子	久保田恵巳	城 青衣	菅原 美絵
津川 毅	並木由美江	東 健一	三沢あき子	渡邊 久美

# 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性

## I. はじめに

2020/2021シーズンの冬は COVID-19とインフルエンザの感染拡大が重なる可能性が指摘され、また、初期症状から両者を鑑別することが非常に難しいため、現段階で日本で可能な防衛手段の一つとして、インフルエンザワクチンが例年以上に推奨された。そこで改めて、小児におけるインフルエンザワクチンの有効性について、現在明らかになっているデータを紹介したいと思います。

## II. インフルエンザワクチンの有効性研究の経緯

1999~2000年代にインフルエンザ抗原迅速診断キットが急速に普及したが、それ以前は一般の臨床現場でインフルエンザ感染症とほかのウイルス感染症の鑑別診断が正確になされることが難しく、インフルエンザワクチンの有効性を評価することは困難であった。そのため、ペア血清による HI 抗体価での評価や、非インフルエンザ感染症が紛れ込んだインフルエンザ様疾患の発病頻度の調査とならざるを得なかった<sup>1)</sup>。インフルエンザ抗原迅速診断が利用されるようになってからは、一見、調査の質が向上するかのようにはみえたが、接種者と被接種者の発病率を比較するコホート研究の原則である、「シーズンを通して全対象者を等しく追跡」を満たす研究は極めて少なく、この原則を満たそうとすると多大な費用と労力を要するという難しさがあった。最近では、これらの課題を解消し得る「test-negative design」による症例・対照研究がインフルエンザワクチンの有効性調査に有用であるとされ、世界的に広く利用されている<sup>2,3)</sup>。

## III. Test-negative design 症例・対照研究とは

Test-negative design 症例・対照研究の実際の実施方法であるが、インフルエンザ流行期に、事前に定義したインフルエンザ様疾患で受診した患者に検査を行う。インフルエンザ陽性患者を「症例」、インフルエンザ陰性患者を「対照」と分類し、それぞれのグループでワクチン接種割合を比較して、有効性を求めるものである<sup>4)</sup>。筆者は厚生労働省研究班において、2013/2014 シーズンから継続中の「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」に参加しているが、この研究では、診断精度を高めるために、インフルエンザの診断は rear-time RT-PCR を用いており、また選択バイアスを極力避けるために、対象日にインフルエンザ様疾患で来院した基準を満たす児を連続して5人登録し、登録者全員に病原診断を行っている<sup>5)</sup>。Test-negative design 症例・対照研究は、rear-time RT-PCR でなくても、迅速診断を用いて気軽にどこの施設でもできるように思われがちであるが、実際には診断精度や選択バイアスの回避を十分考慮したデザインで行われることが重要である<sup>2)</sup>。

## IV. 厚生労働省研究班「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」5年間の結果と米国の4年間の報告

表1は、2013/2014 シーズン以降5年間継続して、6歳未満の小児を対象とした、test-negative design 症例・対照研究で行った、ワクチン有効性の結果を示している。この5年間において、ワクチンを2回接種した児の有効率は41~63%であり、いずれも統計学的に有意な結果であった。また、ワクチン株と実際の流行株が異なっているシーズンでも、この年齢で

表1 厚生労働省研究班(廣田班): 6歳未満児のインフルエンザワクチン有効性

調査シーズン(解析対象) 主流株 ワクチン株との抗原性の合致度	接種回数	n (%)		調整 オッズ比 (95%信頼区間)	
		症例	対照	(1-オッズ比) × 100 = 有効率 (%)	
2013/14 (386症例435対照) A(H1N1)pdm: 良好	0回	256 (66)	194 (45)	1	
	1回	44 (11)	68 (16)	0.47 (0.26 - 0.85)	
	2回	86 (22)	173 (40)	0.49 (0.32 - 0.77) <b>有効率 51%</b>	
2014/15 (302症例555対照) A(H3N2): 良好でない	0回	176 (58)	241 (43)	1	
	1回	37 (12)	79 (14)	0.59 (0.33 - 1.07)	
	2回	89 (29)	235 (42)	0.50 (0.31 - 0.81) <b>有効率 50%</b>	
2015/16 (424症例490対照) A(H1N1)pdm: 良好	0回	267 (63)	218 (44)	1	
	1回	45 (11)	52 (11)	0.67 (0.36 - 1.24)	
	2回	112 (26)	220 (45)	0.40 (0.26 - 0.60) <b>有効率 60%</b>	
2016/17 (369症例638対照) A(H3N2): 良好でない	0回	233 (63)	303 (47)	1	
	1回	30 (8)	66 (10)	0.58 (0.32 - 1.06)	
	2回	106 (29)	269 (42)	0.59 (0.40 - 0.86) <b>有効率 41%</b>	
2017/18 (436症例579対照) 混合流行, B(Yam)が最多 A(H1N1)pdm, B(Yam): 良好 A(H3N2): 良好でない	0回	285(65)	272(47)	1	
	1回	48(11)	77(13)	0.43 (0.25-0.75)	
	2回	103 (24)	230 (40)	0.37 (0.24-0.55) <b>有効率 63%</b>	

(福島若葉 ラジオ NIKKEI 感染症 TODAY 「インフルエンザワクチンの有効性について」2019年11月18日放送より)

表2 米国における8歳以下の完全および不完全接種児<sup>a</sup>の不活化インフルエンザワクチン有効率 (2014/2015 ~ 2017/2018シーズン)

Prior vaccination	Enrollment season vaccination, doses	Description	No.	Influenza-positive, No. (%)	VE, % (95% CI)	
					Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
Any	≥1	Fully vaccinated	2924	427 (15)	56 (50-61)	51 (44-57)
	1	Partially vaccinated	697	99 (14)	58 (47-66)	41 (25-54)
	0	Unvaccinated	3912	1098 (28)	1 [Reference]	1 [Reference]
0 Doses	2	Fully vaccinated	436	41 (9)	71 (59-79)	52 (30-67)
	1	Partially vaccinated	466	66 (14)	53 (38-65)	45 (25-60)
	0	Unvaccinated	1538	403 (26)	1 [Reference]	1 [Reference]
1 Dose	2	Fully vaccinated	51	3 (6)	83 (45-95)	Not reported <sup>c</sup>
	1	Partially vaccinated	231	33 (14)	55 (32-70)	50 (22-67)
	0	Unvaccinated	524	142 (27)	1 [Reference]	1 [Reference]
≥2 Doses	1	Fully vaccinated	2437	383 (16)	56 (49-62)	46 (37-54)
	0	Unvaccinated	1850	553 (30)	1 [Reference]	1 [Reference]

Abbreviation: VE, vaccine effectiveness.

<sup>a</sup> Defined as outlined in the US Advisory Committee on Immunization Practices recommendations from 2015-2016 through 2017-2018.<sup>2,7-9</sup>

<sup>b</sup> Models adjusted for season, enrollment site, age in months, calendar time of enrollment, and presence of 1 or more high-risk medical condition.

<sup>c</sup> Fewer than 10 cases reported.

(文献<sup>6)</sup>より)

の有効率は安定した結果となった。また、米国でも同様の研究が the US Influenza Vaccine Effectiveness Network に参加している 5 施設で調査されている<sup>6)</sup>。同じように test-negative design 症例・対照研究の手法を用いて、2014/2015~2017/2018シーズンの4年間連続して、インフルエンザ流行期に咳嗽を伴う急性上気道症状のある6か月以上8歳以下の小児を対象に rear-time RT-PCR による診断が行われている。結

果は、ACIP (米国予防接種諮問委員会) の推奨を満たした方法\*で不活化インフルエンザワクチンを接種した児の4年トータルの有効率は51%であり (表2)、わが国の厚生労働省研究班の調査結果と類似した結果となっている。

V. ワクチン有効率とは

ワクチン有効率とは、接種した人と接種しなかった

\*年齢6か月以上の小児は通常、1シーズンに4週間以上の間隔で2回接種。9歳以上または、過去に少なくとも2回の接種歴がある児は1回接種。

人の発病率を比較した数値である。例えば、70%の有効率の意味するところは、接種しなかった人の発病率を1とすると、接種した人の発病率が0.3であった場合、 $1 - 0.3$ の0.7が有効率の70%となる。言い換えると、接種せずに発病した人のうち70%の人は、接種していれば発病しなかったということになる。前述のわが国の厚生労働省研究班の調査や米国の報告にあてはめると、インフルエンザワクチンを接種せずに発病した人のうち、約半数が接種していれば発病しなかったことを表している。しかし、インフルエンザは毎年流行しているため、ワクチン有効率は過去の罹患歴にも影響を受けている。そのシーズンにワクチンを接種しなくても免疫を有している場合があり、ほかのワクチンと比べて有効性が検出されにくい可能性についても念頭に置く必要がある。

## VI. おわりに

インフルエンザは毎年流行株が異なっており、地域や集団によっても流行パターンの相違があり、ワクチン株も毎年変更され、そして、過去の罹患歴の影響も受けている。そのために複数シーズンにわたり、同じ手法で継続的に有効性をモニタリングすることが望ましく、その結果としての有効性が評価されるべきであると考え。また、経鼻投与ワクチンや、皮内接種ワクチン、貼付ワクチンなど、安全かつ、より有効性の高いワクチン開発も継続して進められており<sup>7)</sup>、今後期待したい。

## 文 献

1) 廣田良夫. インフルエンザワクチンの評価と適応. J.

Natl. Inst. Public Health 1999; 48 (2) : 308-313.

- 2) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017; 35 : 4796-4800.
- 3) Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, et al. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36 : 623-631.
- 4) 福島若葉. 不活化インフルエンザワクチンの有効性評価について. 近年よく使用されている test-negative design の概要, 日本での成績, 解釈の際に注意すべき点は. 中野貴司編. まるわかりワクチン Q & A. 第2版. 東京: 日本医事新報社, 2017 : 332-334.
- 5) 福島若葉. 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 6 歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性: 2013/14~2017/18シーズンのまとめ(厚生労働省研究班報告として). *IASR* 2019; 40 : 194-195.
- 6) Chung JR, Flannery B, Gaglani M, et al. Patterns of influenza vaccination and vaccine effectiveness among young US children who receive outpatient care for acute respiratory tract illness. *JAMA Pediatrics* 2020; 174 (7) : 705-713.
- 7) 中野貴司. インフルエンザワクチンの効果. *薬事* 2018; 60 (13) : 2405-2410.

(文責: 久保田恵巳)