

原著

富良野地域における2015/16から2018/19まで
4シーズンのインフルエンザワクチンの有効性の比較若林伊織¹⁾ 角谷不二雄¹⁾ 印 鑰 史 衛²⁾ 大久保 仁 史¹⁾
藤 保 洋 明¹⁾ 久良木ルーテ彩来³⁾

要旨 2015/16から2018/19シーズンまでの4シーズンで生後6か月から18歳までの小児を対象にインフルエンザワクチンの有効性について検討した。対象は、富良野地域でインフルエンザ様疾患のため受診し、インフルエンザ迅速検査が実施された小児である。本研究では、迅速抗原検査の結果に基づいて診断陰性例コントロール研究(test-negative case-control study)を行った。4シーズンを通して8,816例を解析対象とした。そのうち3,904例がインフルエンザ陽性であり、2,340例がA型、1,564例がB型であった。ワクチン効果(年齢、性別、基礎疾患の有無、施設、発症月で補正)は、インフルエンザ全体で41~47%、インフルエンザA型で37~54%、インフルエンザB型で31~39%であった。年齢層別のワクチン効果は、生後6~23か月、2~5歳、6~12歳で有意な効果が認められたものの、13~18歳では有効性を認めなかった。シーズン毎の比較検討では、A型のワクチン効果は流行する亜型に影響される可能性が示唆された。B型のワクチン効果は、2015/16、2016/17、2017/18シーズンで亜型の流行によらず同程度であった。関東地域との比較では、年代別と型別でワクチンの有効性の差が認められ、地域毎の評価がワクチン効果を検討する上で重要である可能性が示唆された。

はじめに

インフルエンザは、強い感染力により年間1500~2000万人程度、約10人に1人が罹患する呼吸器感染症である¹⁾。インフルエンザワクチンの接種は感染予防に最も有効な手段の一つであり²⁾、本邦では特定の基準を満たす成人を対象に定期接種を実施している。また本邦では、乳幼児、妊婦、免疫不全および慢性疾患を有する人、極度の肥満者に対しても、インフルエンザワクチンの接種を推奨

している。小児は、成人と比較して、インフルエンザウイルスに対する感受性が高く、罹患時のウイルス排泄期間が長い³⁾。さらに小児は、学校や幼稚園・保育園などの集団生活を行う場が多く、感染者数を増幅し、家庭からコミュニティへと流行を拡大していく要因となる⁴⁾。そのため、特に推奨される年代以外の小児に対するインフルエンザワクチンの接種も、集団予防の観点から重要な役割を担っている。

インフルエンザウイルスの抗原性は抗原シフト

Key words : インフルエンザワクチン, インフルエンザ, 感染予防, 小児, 予防接種

1) 富良野協会病院小児科 2) いんやく小児科クリニック 3) インディアナ大学内科
連絡先: 若林伊織 〒076-8765 富良野市住吉町1-30 富良野協会病院小児科

や抗原ドリフトにより絶えず変化しており、流行予測に基づいて選定されるワクチン株の抗原性の一致率もシーズンにより異なる。また、住民の生活環境や年齢層、インフルエンザに対する免疫レベルは地域によって異なり、流行するインフルエンザの型・亜型も地域によって異なる場合がある。そのため、インフルエンザワクチンの有効性(vaccine effectiveness ; VE)は、シーズン毎に地域単位で評価を行う必要があると考えられる。今回、我々は富良野地域において生後6か月から18歳までの小児を対象に4価ワクチン接種が開始となった2015/16シーズン、2016/17シーズン、2017/18シーズン、2018/19シーズンの4シーズンのインフルエンザ全体に対するVEを評価したので報告する。

I. 対象と方法

1. 研究対象

本研究は、富良野二次医療圏とその隣接する市町(人口92,687人、19歳以下の人口12,984人⁵⁾)を調査対象地域とした。富良野二次医療圏に存在する小児医療機関は、富良野協会病院といんやく小児科クリニックの2つである。そのため、富良野地域でインフルエンザに罹患した小児の多くは、この2つの医療機関のいずれかを受診している。

対象者は、2015年のインフルエンザ流行開始週から2019年のインフルエンザ流行終了週までに、富良野協会病院またはいんやく小児科クリニックのいずれかを受診した生後6か月から18歳で、インフルエンザ抗原迅速診断検査(Influenza Rapid Diagnostic Test ; IRDT)を実施した例とした。IRDTの実施は、問診による病歴と38度以上の発熱、呼吸器症状(鼻汁、咽頭痛、咳嗽など)、全身症状(全身倦怠感、頭痛、腹痛、筋肉痛、関節痛など)の有無を参考として診察医が決定した。IRDTの実施が決定した時点で、診察医は児の保護者に対して研究に関する説明を行い、研究への参加の同意を得た。同意を得られた保護者に対して独自に作成した質問用紙を配布し、患者の臨床背景(年齢、性別、基礎疾患の有無、該当シーズンのインフルエンザワクチンの接種歴の有無、インフルエンザワクチンの接種年月日)と受診まで

の発熱経過を聴取し、記録した。基礎疾患は、保護者に対して過去の慢性肺疾患、心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、免疫疾患、遺伝子異常の有無を聴取し、既往ありと返答された場合に基礎疾患ありと記録した。登録された患者のうち、発熱後12時間未満にIRDT陰性となった患者、発症前14日未満にインフルエンザに対するワクチン接種を受けた患者、登録前に抗ウイルス薬を投与された患者、IRDT実施時に生後6か月未満の患者、インフルエンザの予防接種に関する明確な情報が入手できないことが判明した患者、問診内容が不十分であると判断された患者、ワクチン接種歴が不明確である患者、日本国外在住患者は解析対象から除外した。解析対象となった患者は、IRDTの結果に応じて、陽性の場合には症例群、陰性の場合には対照群に分類された。

2. ワクチン接種歴

ワクチン接種状況は、ワクチン接種量と接種回数に関して質問用紙を用いた保護者への問診、富良野協会病院の電子カルテ上のワクチン接種記録、母子手帳の記録を参考に判定した。2015/16シーズン、2016/17シーズン、2017/18シーズン、2018/19シーズンでワクチンの1回投与群と2回投与群の間でワクチン効果の比較検討を行ったところ、インフルエンザ全体、インフルエンザA型、インフルエンザB型のいずれにおいても有意差を認めなかったため本研究では両群を同等として扱った。

3. インフルエンザの検出

IRDTには、富良野協会病院小児科ではイムノエースFlu(株式会社タウンズ、静岡県)、いんやく小児科クリニックでは富士ドライケムIMMUNO AG1(富士フイルムホールディングス、東京)を使用した。また、富良野協会病院小児科でインフルエンザウイルスA型感染と診断された一部の症例において、ラインジャッジ®FluA/pdm(株式会社タウンズ、静岡県)を用いてA(H1N1)pdm09検出を行った。IRDTに使用する臨床検体は全て鼻咽頭拭い液を使用した。なお、本研究では4シーズンにおいて同一のIRDTを使用した。

4. ワクチンの有効性の評価

VEの評価は、IRDTの結果に基づいて試験陰

性例コントロール試験 (test-negative case-control design; TNCC design) で行った。有意水準は5%とし、2群間の比較にはカイ二乗検定を行った。多変量解析は、多重ロジスティック回帰分析を使用し、ワクチン接種の有無の他に、年齢、性別、基礎疾患の有無、施設の違い、発症月を独立因子として補正した。VEは、IRDT陽性群とIRDT陰性群のワクチン接種に対するオッズ比 (odds ratio; OR) を算出し、 $VE = 1 - OR$ として評価した。すべての統計学的解析は、EZR (自治医科大学附属病院さいたま医療センターより配布) を使用した。年齢層別のVEの検討は、6か月から23か月、2歳から5歳、6歳から12歳、13歳から18歳の4群に分けてシーズン毎に評価を行った。

5. 倫理

本研究は事前に富良野協会病院倫理委員会によって承認された (承認番号 1507)。IRDTの実施は日本では標準的な医療行為であるため、書面による保護者の承諾は倫理委員会より免除された。

II. 結 果

1. 解析対象者の臨床背景

2015/16 シーズン (2015 年第 52 週から 2016 年第 23 週まで) から 2018/19 シーズン (2018 年第 49 週から 2019 年第 21 週まで) の 4 シーズンに合計 11,586 例の生後6か月から18歳までの小児を調査対象として登録した (図 1)。そのうち除外基準に該

2015/16, 2016/17, 2017/18, 2018/2019 シーズンにおける解析対象者の設定を示した。最終的な解析対象者は合計 8,816 例であった。解析対象者のうち、3,904 例 (44.2%) がインフルエンザ陽性 (症例患者) であり、2,340 例 (59.9%) が A 型、1,564 例 (40.1%) が B 型であった。

図 1 対象の設定



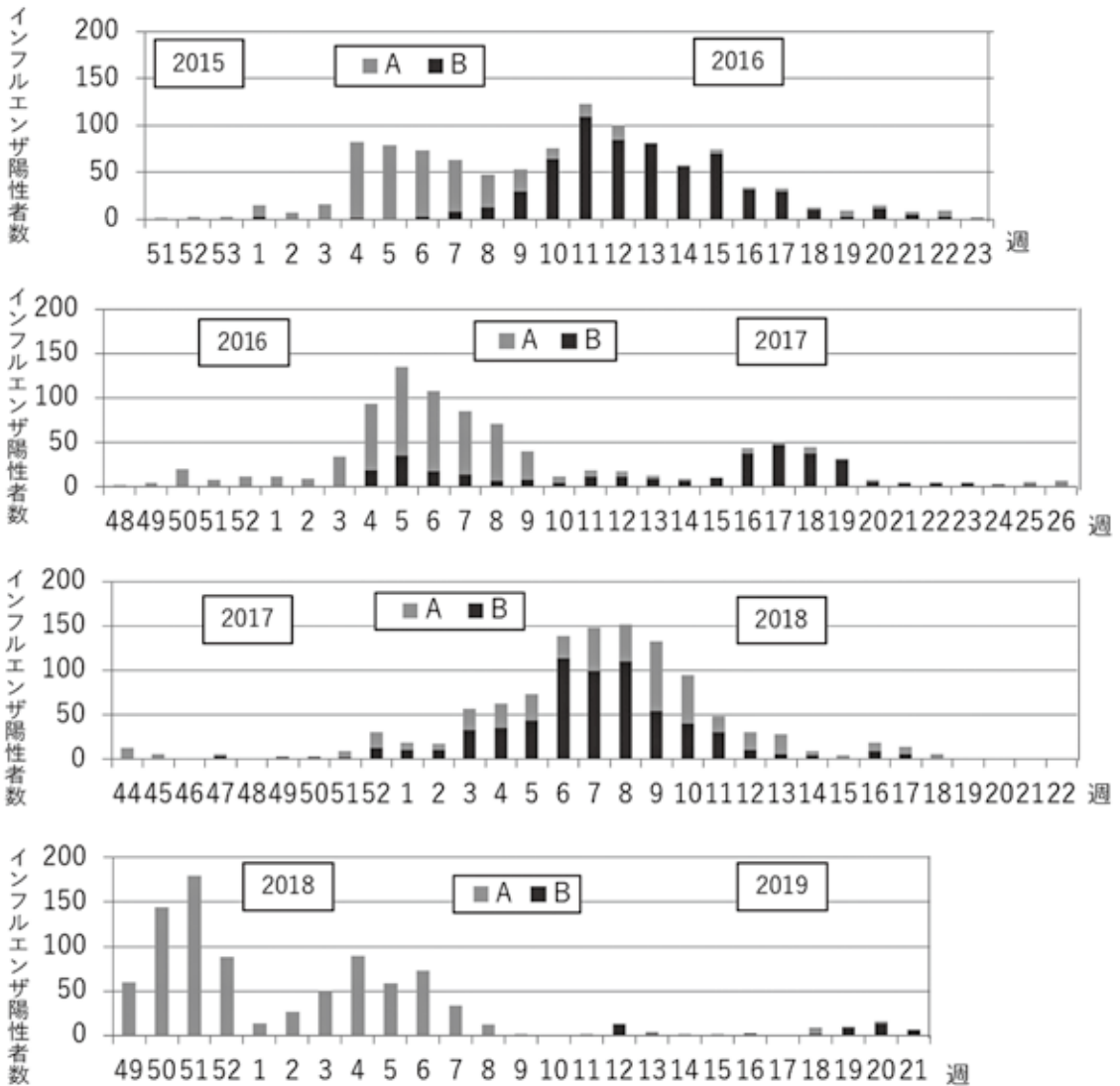


図2 週別インフルエンザ陽性患者数

2015/16シーズンから2018/19シーズンまでのインフルエンザ陽性患者数を週毎に示した。

当する患者を除外し、最終的な解析対象は合計8,816例であった(図1)。年代別の解析対象数は、2015/16シーズンで2,186例、2016/17シーズン(2016年第48週から2017年第26週まで)で2,469例、2017/18シーズン(2017年第44週から2018年第22週まで)で2,347例、2018/19シーズンで1,814例であった。解析対象者のうち、3,904例(44.2%)がインフルエンザ陽性(症例患者)であり、2,340例(59.9%)がA型、1,564例(40.1%)がB型であった。また、4シーズンの富良野協会

病院において登録された患者における基礎疾患は、呼吸器疾患(n=24)、心疾患(n=62)、腎疾患(n=16)、神経疾患(n=49)、内分泌疾患(n=22)、血液疾患(n=3)、遺伝子異常(n=44)、その他の併存疾患(n=52)であった。なお、いんや小児科クリニックにおいて基礎疾患ありとなった患者は、疾患名が記録されておらず、疾患の詳細は不明であった。登録された各シーズン別のインフルエンザの流行を週毎に示した(図2)。2015/16シーズンは、2016年の第4週から第8週

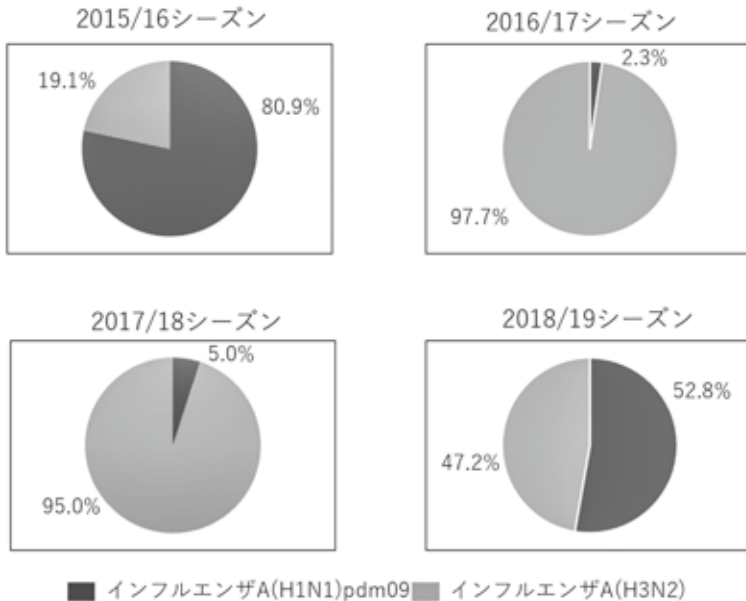


図3 各シーズンにおける当院でのインフルエンザA型の亜型の割合

各シーズンにおけるインフルエンザA型陽性者の亜型の割合を示した。インフルエンザA型の亜型は、富良野協会病院小児科でインフルエンザA型感染と診断された一部の症例において、ラインジャッジ®FluA/pdm (株式会社タウンズ、静岡県)を用いて検出を行った。各シーズンにおけるA(H1N1)pdm09/A(H3N2)の比率は、2015/16シーズンで80.9%/19.1% (89/21)、2016/17シーズンで2.3%/97.7% (5/212)、2017/18シーズンで5.0%/95.0% (9/171)、2018/19シーズンで52.8%/47.2% (142/127)であった。

にA型を主流とする流行を認め、その後第8週から第18週にかけてB型を主流とする流行がみられた。2016/17シーズンは、2016年第3週から第9週にかけてA型を主流とする流行がみられ、第16週から第19週にかけてB型を主流とする流行が認められた。2017/18シーズンでは2月から3月に流行がみられ、2018/19シーズンは、12月に最大の流行があり、1月から2月にも流行がみられた。4シーズンを通しては、1月から2月にかけて、あるいは2月から3月にかけて最大の流行となる傾向があり、2018/19シーズンのみ12月に最大の流行がみられた。また当院のシーズン毎のインフルエンザA型の亜型の比率(A(H1N1)pdm09/A(H3N2))は、2015/16シーズンで80.9%/19.1%、2016/17シーズンで2.3%/97.7%、2017/18シーズンで5.0%/95.0%、2018/19シーズンで52.8%/47.2%であった(図3)。

解析対象者の臨床背景をIRDT陽性群(3,904例)とIRDT陰性群(4,912例)で分けて比較した(表)。両群間で、年齢、医療機関、発症月、ワクチン接種歴の有無において有意差を認めなかった。解析対象者全体の年齢中央値は5.0歳(95% confidence interval [CI]: 2.0~9.0)であり、各シーズンにおける年齢の中央値は、2015/16シーズンで

5.0歳(95% CI: 3.0~9.0)、2016/17シーズンで5.0歳(95% CI: 2.0~9.0)、2017/18シーズンで5.0歳(95% CI: 2.0~9.3)、2018/19シーズンで5.0歳(95% CI: 2.0~9.3)であった。解析対象者におけるワクチン接種率は、集団全体では50.0%、IRDT陽性群では42.1%、IRDT陰性群では56.2%であった。シーズン別のワクチン接種率は2015/16シーズンは51%、2016/17シーズンは51%、2017/18シーズンは48%、2018/19シーズンは48%であった。

2. シーズン別VE

多変量解析を用いて算出した全年齢におけるインフルエンザ全体に対するVEは、2015/16シーズンで45%(95% CI: 34~55)、2016/17シーズンで43%(95% CI: 32~53)、2017/18シーズンで41%(95% CI: 28~51)、2018/19シーズンで47%(95% CI: 34~58)と統計的に有意な発症抑制効果がみられた(図4)。全年齢におけるインフルエンザ型別の検討では、A型のVEは、2015/16シーズンで54%(95% CI: 44~64)、2016/17シーズンで37%(95% CI: 22~49)、2017/18シーズンで42%(95% CI: 25~54)、2018/19シーズンで54%(95% CI: 44~62)といずれのシーズンにおいても有意な発症抑制効果が認められた(図4)。B型のVEは、2015/16シーズンで31%(95% CI:

表 各シーズンにおける解析対象者の臨床背景

		2015/16 season			2016/17 season		
		症例	対照	Difference*	症例	対照	Difference*
性別	男	580 (54)	574 (52)	p=0.27	482 (53)	836 (54)	p=0.53
	女	493 (46)	539 (48)		436 (47)	716 (46)	
年齢	6m ~ 23m	80 (7)	250 (22)	p<0.001	56 (6)	391 (25)	p<0.001
	2 ~ 5y	372 (35)	482 (43)		302 (33)	659 (42)	
	6 ~ 12y	481 (45)	281 (25)		389 (42)	365 (24)	
	13 ~ 18y	140 (13)	100 (9)		171 (19)	137 (9)	
医療機関	クリニック	685 (64)	585 (53)	p<0.001	550 (60)	639 (41)	p<0.001
	病院	388 (36)	528 (47)		368 (40)	913 (59)	
基礎疾患	なし	1012 (94)	1051 (94)	p=0.85	867 (94)	1451 (93)	p=0.44
	あり	61 (6)	62 (6)		51 (6)	101 (7)	
発症月	11 ~ 12月	6 (1)	77 (7)	p<0.001	46 (5)	246 (16)	p<0.001
	1月	118 (11)	125 (11)		221 (24)	233 (15)	
	2月	270 (25)	197 (18)		350 (38)	326 (21)	
	3月	411 (38)	280 (25)		73 (8)	251 (16)	
	4月	214 (20)	223 (20)		116 (13)	189 (12)	
	5 ~ 6月	54 (5)	211 (19)		112 (12)	307 (20)	
ワクチン接種	なし	590 (55)	477 (43)	p<0.001	520 (57)	693 (45)	p<0.001
	あり	483 (45)	636 (57)		398 (43)	859 (55)	

12~45), 2016/17 シーズンで 39% (95% CI: 23~53), 2017/18 シーズンで 37% (95% CI: 20~50) と A 型と同様に有意な効果を認めた (図 4). なお 2018/19 シーズンでは, インフルエンザ B 型の症例数が少数であったため, VE を評価できなかった.

3. 年齢別 VE

また我々は, 年齢層別にインフルエンザ全体を対象に VE の評価を行った (図 5). 6~23 か月群の VE は, 2015/16 シーズンで 59% (95% CI: 26~77), 2016/17 シーズンで 40% (95% CI: -11~68), 2017/18 シーズンで 51% (95% CI: 13~73), 2018/19 シーズンで 48% (95% CI: 3~73) と, 有意な発症抑制を認めるシーズンと認められないシーズンがみられた. 2~5 歳群の VE は, 2015/16 シーズンで 56% (95% CI: 41~67), 2016/17 シーズンで 61% (95% CI: 47~71), 2017/18 シーズンで 48% (95% CI: 28~62), 2018/19 シーズンで 61% (95% CI: 43~72) と有意な発症抑制効果が認められた. 6~12 歳群の VE は, 2015/16 シーズンで 31% (95% CI: 5~49), 2016/17 シーズンで 35% (95% CI: 11~

52), 2017/18 シーズンで 34% (95% CI: 9~53), 2018/19 シーズンで 33% (95% CI: 4~54) と有意な発症抑制効果が認められた. 13~18 歳群の VE は, 2015/16 シーズンで 21% (95% CI: -39~55), 2016/17 シーズンで 9% (95% CI: -48~44), 2017/18 シーズンで 34% (95% CI: -16~63), 2018/19 シーズンで 44% (95% CI: -15~72) といずれのシーズンでも有意な発症抑制は認められなかった. 年齢層別における検討に関して, 型別の解析はシーズンにより症例数が十分でない年齢層が存在し, 一貫した比較ができないと判断したため評価しなかった.

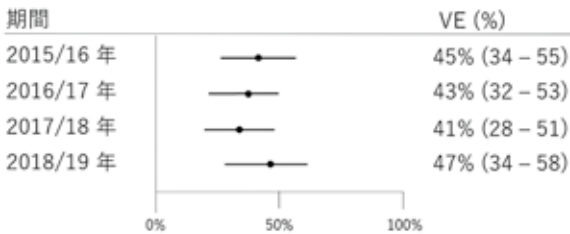
III. 考 察

我々は, 富良野地域において生後 6 か月から 18 歳までの小児を対象に 2015/16, 2016/17, 2017/18, そして 2018/19 の 4 シーズンでインフルエンザの VE を TNCC design により評価した. 全年齢におけるインフルエンザ全体に対する VE は, 4 シーズンを通して 41~47% と同等で推移し, 発症抑制に有意な効果が認められた (図 4). 全年齢におけるインフルエンザ A 型に対する VE

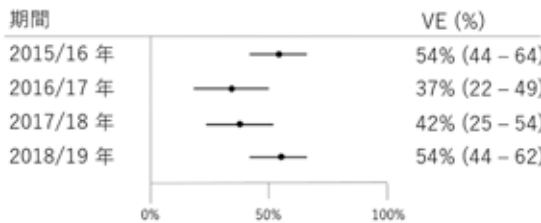
2017/18 season			2018/19 season		
症例	対照	Difference*	症例	対照	Difference*
533 (53)	700 (52)	p=0.49	438 (49)	455 (50)	p=0.45
475 (47)	637 (48)		465 (51)	456 (50)	
65 (6)	346 (26)	p<0.001	74 (8)	235 (26)	p<0.001
281 (28)	601 (45)		258 (29)	400 (44)	
465 (46)	289 (22)		474 (52)	192 (21)	
199 (20)	101 (7)		97 (11)	84 (9)	
613 (61)	544 (41)	p<0.001	522 (58)	367 (40)	p<0.001
397 (39)	793 (59)		381 (42)	544 (60)	
48 (5)	63 (5)	p=0.92	845 (94)	850 (93)	p=0.78
962 (95)	1274 (95)		58 (6)	61 (7)	
57 (6)	77 (6)	p<0.001	476 (53)	243 (27)	p<0.001
168 (16)	307 (23)		218 (24)	137 (15)	
482 (48)	383 (29)		142 (16)	206 (22)	
253 (25)	285 (21)		19 (2)	146 (16)	
44 (4)	136 (10)		13 (1)	90 (10)	
6 (1)	149 (11)		35 (4)	89 (10)	
590 (58)	712 (53)	p<0.001	553 (61)	390 (43)	p<0.001
420 (42)	625 (47)		350 (39)	521 (57)	

は4シーズンを通して37～54%であった(図4)。全年齢におけるインフルエンザA型のシーズン毎の比較では、2016/17シーズン、2017/18シーズンのVEが、その他の2シーズンのVEより低値であった(図4)。当院におけるA型の流行は、2015/16シーズンは、A(H1N1)が多く、2016/17シーズンと2017/18シーズンはA(H3N2)が多くを占め、2018/19シーズンはA(H1N1)とA(H3N2)の混合流行であった(図3)。A(H3N2)の占める割合が大きいシーズンにおいて、VEがより低い傾向がみられており、流行する亜型がVEに影響している可能性が示唆される結果であった。A(H1N1)は、2009年に流行が認められて以来、抗原性の大きな変化はないと報告されており⁶⁾、米国や香港、カナダで行われた研究においてワクチンの有効性が報告されている⁷⁻⁹⁾。それに対し、A(H3N2)はワクチン製造過程における抗原変異が生じ、抗原性の一致率の低下から

A. インフルエンザ全体



B. インフルエンザA型



C. インフルエンザB型

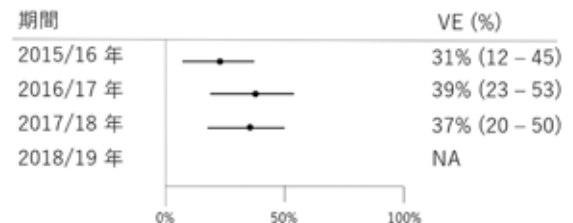
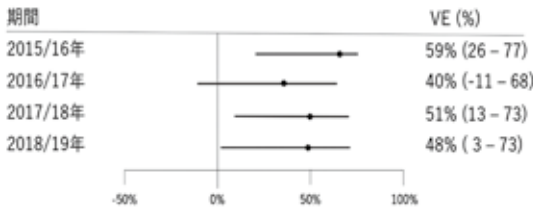


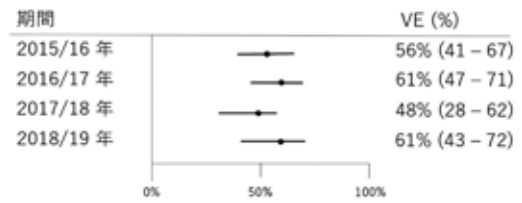
図4 シーズン別インフルエンザワクチン有効性

2015/16～2018/19の4シーズンで全年齢におけるシーズン別インフルエンザワクチン有効性をインフルエンザ全体と、インフルエンザA型とインフルエンザB型の型別で評価した。2018/19シーズンはインフルエンザB型の症例数が少数であったため評価しなかった。

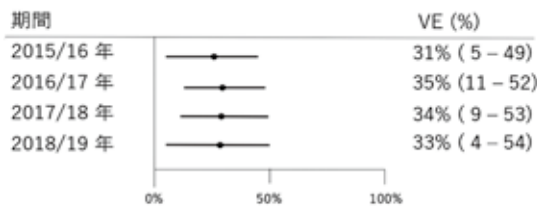
A. 6-23か月



B. 2-5歳



C. 6-12歳



D. 13-18歳

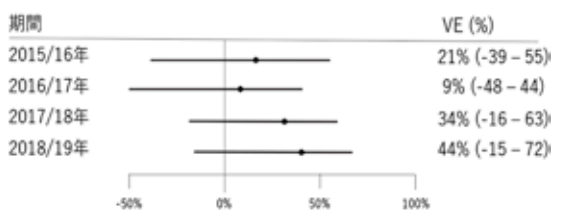


図5 年齢層別インフルエンザワクチン有効性

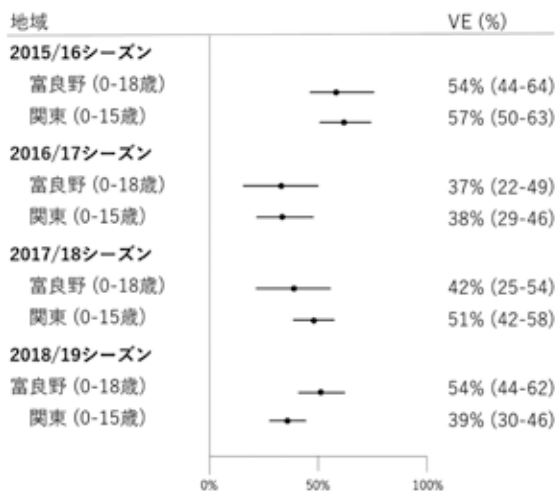
2015/16～2018/19の4シーズンで6～23か月，2～5歳，6～12歳，13～18歳の4群に層別化を行い，インフルエンザ全体における年齢層別のインフルエンザワクチンの有効性を評価した。

VEが低下していることが問題となっている¹⁰⁾。現在，世界各地で卵馴化を行わずにワクチン株の増殖が可能な細胞培養法の研究が行われており¹¹⁾，より有効性の高いワクチンの開発が期待される。全年齢におけるインフルエンザB型に関して，2018/19シーズンではインフルエンザB型の症例数が少なかったため，VEの評価は行わなかった。2015/16，2016/17，2017/18の3シーズンの全年齢におけるインフルエンザB型に対するVEは，31～39%といずれのシーズンも同程度の有意な発症抑制効果が認められた。本邦では，世界保健機関からの推奨を受けて¹²⁾，2015/16シーズンより山形系統とビクトリア系統のB型に対する2種類のワクチン株を充填した4価ワクチン接種が開始となった⁶⁾。国立感染研究所からの報告によると，2015/16，2016/17，2018/19シーズンで流行したインフルエンザB型の亜型は，2015/16シーズンはビクトリア系統，2017/18シーズンは山形系統，2016/17シーズンは山形系統とビクトリア系統の混合流行であった¹⁾。年代毎に流行する亜型が異なっていたにもかかわらず同程度のVEがみられており，4価ワクチンがインフルエンザB型に対するワクチンとして有用である可能性が示

唆された。

インフルエンザ全体に対する年齢層別のVEは，2015/16から2018/19シーズンまでの4シーズンを通して，6～23か月あるいは2～5歳群が最も高く，年齢とともに低下し，13～18歳群ではいずれの年代においても有意な発症抑制がみられなかった(図5)。中高生は，学校での集団生活の中でインフルエンザウイルスによる不顕性感染を発症し，予防接種の接種前に既に抗体を有していると原らにより報告されている¹³⁾。この基礎免疫レベルの違いのため，13歳以上の小児ではその他の年代と比較して低いVEがみられたと考えられた。また，6～23か月群のVEは，2015/16シーズンと2017/18シーズンでは年齢別で最も高い効果を示したが，2016/17シーズンでは有意な発症抑制効果が認められなかった。乳児期におけるインフルエンザワクチンの効果に関する報告は，有効であったとする報告と有効性を認めなかったとする報告があり，乳児期におけるインフルエンザワクチンの有効性の評価は定まっていない¹⁴⁻¹⁶⁾。本邦で使用されるインフルエンザワクチンは不活化ワクチンである。不活化ワクチンは，ブースター効果は高いが，プライミング効果は乏しい。その

A. インフルエンザA型



B. インフルエンザB型

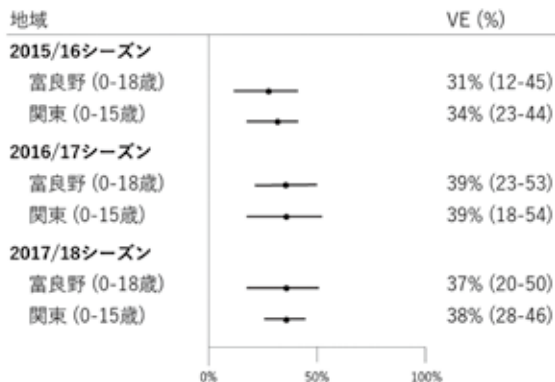


図6 地域別インフルエンザワクチン有効性

2015/16～2018/19の4シーズンにおける富良野と関東地方の地域別インフルエンザワクチンの有効性を示した。

ため、インフルエンザウイルスへの曝露歴はVEに影響を与える要因となり、ウイルス曝露歴の少ない乳児期では他の年代と比べてVEへの影響はより大きくなる^{17,18)}。今回6～23か月群において年代毎にVEのばらつきがみられた理由として、この曝露歴が要因の1つであると推測された。本研究における6～23か月群は、77% (350/1150)が12～23か月であった。6～11か月は12～23か月と比べてウイルス曝露歴に差があり、VEにも差異を認める可能性が考えられる。しかし、本研究では症例数の関係から6～11か月単独では検討できなかった。今後さらなるデータの蓄積を行い、より細かな年齢層別のワクチン効果の比較検討が望まれる。また、インフルエンザの型・亜型の違いが年齢層毎のワクチン有効性に影響を与えている可能性も考えられたが、本研究では症例数が少なかったことから型別の検討を行うことができなかった。

地域によるVEの比較として、2015/16シーズンから2018/19シーズンまでの本研究のVEと、菅谷らによって評価された関東地方のVEを示した¹⁹⁻²²⁾(図6)。インフルエンザA型に対するVEは、2015/16シーズンは同程度、2016/17シーズンと2017/18シーズンは富良野のVEが関東地方の

VEより低く、逆に2018/19シーズンは富良野の方が高値であった。東京都感染症情報センターによると各シーズンに東京都で流行したインフルエンザA型の亜型は、2015/16シーズンでA(H1N1)pdm09/A(H3N2)は85.4%/14.6%、2016/17シーズンで4.5%/95.5%、2017/18シーズンで62.1%/37.9%、2018/19シーズンで37.2%/62.8%であった²³⁾。富良野協成病院小児科で検出されたA型の亜型の割合(図3)と東京都で流行したA型の亜型の割合を比較したところ、流行したA型の亜型の割合が類似している年度において、インフルエンザA型に対するVEが富良野と関東地方で近似している傾向がみられた。また、2015/16、2016/17、2017/18シーズンの3シーズンにおける富良野と関東地方のインフルエンザB型のVEを比較したところ、いずれのシーズンでも二つの地域におけるVEは同程度であった。地域や年代によらず同程度の有効性がみられ、4価ワクチンの有効性が示唆された。インフルエンザの流行時期や流行する型・亜型の違いがVEの差として現れた可能性が考えられ、VEの有効性を検討する上でインフルエンザに対するVEを毎シーズン、地域毎に検討することは有意義であると考えられた。

本研究にはいくつかの限界があった。ひとつは

インフルエンザウイルスの検出に感度が低いとされる IRDT を用いたことである。従来、インフルエンザワクチンの VE を評価する研究では、インフルエンザウイルスの検出に関して感度、特異度の高い reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) 法が用いられてきた。しかし、Suzuki らは IRDT と PCR による VE に差はなかったと報告している²⁴⁾。我々は、IRDT 陰性例はその感度が高くなるとされる発熱 12 時間以降の患者に限定して検討を行い、VE への影響が最小限となるよう実施した。また今回の研究を行った 2 施設以外でワクチン接種を行った患者においては母親の記憶によりワクチン接種歴の有無を判断しており、また発熱経過や基礎疾患の有無に関しても同様に母親の記憶に依存しているため、思い出しバイアスや不顕性感染による誤分類が生じている可能性を否定できなかった。さらに、本研究は統計学的に有意な検討を行うため研究対象を富良野市二次医療圏とその隣接する市町村の小児とした。そのため富良野市単独での評価が不可能であるという限界があった。また、富良野市およびその周辺の市町村では、予防接種を自治体管理ではなく家庭毎に受けるため、本研究の対象以外の小児のワクチン接種歴は捕捉できなかった。なお、本研究における検討は、北海道の一地域での評価を基にした考察であり、より正確な疫学的変化を評価するためには、全国規模で統一された基準による検討が必要であると考えられる。

北海道感染症情報センターによると、富良野保健所管轄内の 0～19 歳のインフルエンザ報告数は 2015/16 シーズンで 1,311 名、2016/17 シーズンで 1,176 名、2017/18 シーズンで 1,176 名、2018/19 シーズンで 1,171 名であった²⁵⁾。今回の我々の検討では、2015/16 シーズンで 81.9%、2016/17 シーズンで 78.1%、2017/18 シーズンで 79.6%、2018/19 シーズンで 72.8% の富良野地域の小児インフルエンザ患者を解析対象として捕捉していた。本研究は、一地域の小児インフルエンザ患者の捕捉率が非常に高く、地域におけるワクチン効果の検討としての信頼性が高いと考えられた。また、4 シーズンにおいて地域間でのワクチン効果の比較検討を行っており、多様な流行状況における地域毎の

ワクチン効果の検討を行っているという強みがあった。

結 語

2015/16 から 2018/19 シーズンの 4 シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性の検討を行った。インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザ全体およびインフルエンザ A 型とインフルエンザ B 型の発症抑制に有効である可能性が示唆された。地域毎の比較では、年代別と型別でワクチン有効性の差が認められ、地域毎の評価がワクチン効果を検討する上で重要である可能性が示唆された。

本論文の研究内容について、日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 今冬のインフルエンザについて (2015/16 シーズン, 2016/17 シーズン, 2017/18 シーズン, 2018/19 シーズン). 国立感染症研究所.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrtpc/6871-441t.html>, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrtpc/7660-453t.html>, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrtpc/8422-465t.html>, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrtpc/9227-477t.html>, (参照 2020/1/28).
- 2) How can I avoid getting the flu? World Health Organization. <https://www.who.int/features/qa/seasonal-influenza/en/>, (参照 2018/12/20).
- 3) Dawood FS, et al : influenza viruses. Principles and Pediatric Infectious Disease, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2018, 1181-1190
- 4) Monto AS, et al: Studies of the community and family acute respiratory illness and infection. *Epidemiol Rev* 16: 351-373, 1994
- 5) 平成 27 年国勢調査結果 統計表 年齢 (5 歳階級), 男女別人口. 北海道庁
http://www.pref.hokkaido.lg.jp/ss/tuk/001ppc/15pw_table1.htm, (参照 2020/1/30).
- 6) 小田切孝人 : 平成 27 年度 (2015/16 シーズン) インフルエンザワクチン株の選定経過. 病原微生物検出情報 (IASR) 36 : 217-220, 2015
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/allarticles/>

- surveillance/2319-iasr/related-articles/related-articles-2429/6071-dj4298.html, (参照 2020/1/28).
- 7) Cowling BJ, et al : Interim estimates of the effectiveness of influenza vaccination against influenza-associated hospitalization in children in Hong Kong, 2015-16. *Influenza Other Respir Viruses* 11 : 61-65, 2017
 - 8) Chambers C, et al : Interim estimates of 2015/16 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1) pdm09, Canada, February 2016. *Euro Surveill* 21 : 30168, 2016
 - 9) Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018, 2018-2019. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2015-2016.html>, <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2016-2017.html>, <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2017-2018.html>, <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2018-2019.html>, (参照 2020/1/26).
 - 10) 卵馴化におけるインフルエンザワクチン (製造) 株の抗原性の変化および流行株との抗原性の一貫性の評価. 国立感染症研究所. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2301-related-articles/related-articles-417/5131/dj4177.html>, (参照 2018/12/27).
 - 11) 神谷 齊, 他 : インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金 先端的厚生科学研究分野 新興・再興感染症研究事業. 199900458A, 1999 file:///C:/Users/iori/Downloads/vaccine-guidelines_2014_04.pdf, (参照 2020/1/30).
 - 12) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014 Southern hemisphere influenza season. 26. September 2013. World Health Organization. http://www10.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_south/en/, (参照 2020/1/20).
 - 13) 原めぐみ, 他 : ワクチン疫学研究的原理と方法: 新型インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価. *日本衛生学雑誌* 68 : 153-160, 2013
 - 14) Jefferson T, et al : Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Databases Syst Rev* 2 : Cd004879, 2018
 - 15) Claeys C, et al : Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months : a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Lancet Child Adolesc Health* 2 : 338-349, 2018
 - 16) 田村大輔, 他 : 0歳児及び1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討. *感染症学雑誌* 79 : 427-432, 2005
 - 17) 林 正行, 他 : ワクチン効果と自然免疫. *臨床とウイルス* 41 : 187-195, 2013
 - 18) 中山哲夫 : 乳幼児は毎年が新型インフルエンザ—どうやって有効なプライミングを図るか—. *臨床とウイルス* 42 : 198-204, 2014
 - 19) Sugaya N, et al : Three-season effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing influenza illness and hospitalization in children in Japan, 2013-2016. *Vaccine* 36 : 1063-1071, 2018
 - 20) Shinjoh M, et al : Inactivated influenza vaccine effectiveness and an analysis of repeated vaccination for children during the 2016/17 season. *Vaccine* 36 : 5510-5518, 2018
 - 21) 第50回小児感染症学会抄録集. 日本小児感染症学会, 福岡, 2018, 186
 - 22) 第51回小児感染症学会抄録集. 日本小児感染症学会, 旭川, 2019, 145
 - 23) インフルエンザの流行状況 2015-2016年シーズン, 2016-2017年シーズン, 2017-2018年シーズン, 2018-2019年シーズン. 東京都感染症情報センター. <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/flu/flu2016/>, <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/flu/flu2018/>, (参照 2020/2/1).
 - 24) Suzuki M, et al : Vaccine effectiveness against medically attended laboratory-confirmed influenza in Japan, 2011-2012 Season. *PloS One* 9 : e88813, 2014
 - 25) 定点把握感染症. インフルエンザ (データ) 2015年, 2016年, 2017年, 2018年, 2019年. 北海道感染症情報センター. <http://www.iph.pref.hokkaido.jp/kansen/501/data.html>, (参照 2020/2/1).

**Comparison of the influenza vaccine effectiveness in Furano area
from 2015/16 through 2018/19 seasons**

Iori WAKABAYASHI¹, Fujio KAKUYA¹, Humie INYAKU², Hitosi OKUBO¹,
Hiroaki HUJIYASU¹, Sarah Kyuragi LUTHE³

- 1) *Department of Pediatrics, Furano Kyokai Hospital*
- 2) *Inyaku Pediatric Clinic*
- 3) *Department of Medicine, Indiana University*

This is a test-negative case-control study using medical record data of one primary care clinic and one secondary care hospital in Furano, Hokkaido, between four influenza seasons from 2015/16 through 2018/19. We included children (age 6 months to 18 years) with influenza-like illnesses and received influenza rapid diagnostic test (IRDT). We evaluated the vaccine effectiveness (VE) of inactivated influenza vaccine using the IRDT results. To determine the VE of inactivated influenza vaccine, we performed multivariable logistics regression analysis adjusting for age, sex, comorbidities, hospital, and onset month. VE was determined as $VE=1-\text{odds ratio}$. Among the 8,816 patients who visited with influenza-like illnesses, 3,904 were IRDT positive (2,340 with influenza A, and 1,564 with influenza B). Adjusted VE against both influenza types was 41-47%, influenza A was 37-54%, and influenza B was 31-39%. Adjusted VE by age showed a statistically significant VE of 40-59% in 6-23 months old group, 48-61% in 2-5 years old group, and 31-35% in 6-12 years old group, however, VE was low in 13-18 years old group. Comparisons between each season suggested that the VE of influenza A may be affected by the predominance of H3N2 compared to A(H1N1)pdm09. VE of influenza B were similar among 2015/16, 2016/17, and 2017/18 seasons. The comparison of regions showed differences in VE by age and type, suggesting that regional assessment may be important in examining VE.

Key words: influenza vaccine, influenza, prevent infection, pediatrics, vaccination

(受付：2020年3月10日，受理：2020年10月7日)

* * *