

# 鈴木 基 論文内容の要旨

## 主 論 文

Vaccine effectiveness against medically attended laboratory-confirmed influenza in Japan, 2011-2012 season

日本の 2011-12 冬季シーズンにおける、検査で確認されたインフルエンザによる受診に対するワクチン予防効果に関する研究

鈴木基、レ・ニャット・ミン、吉嶺裕之、井上健一郎、吉田レイミント、森本浩之輔、有吉紅也

PLoS One. 2014 in press.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻  
主任指導教員：有吉紅也教授

### 緒言

インフルエンザワクチンの効果 (influenza vaccine effectiveness: IVE) は、流行株、対象人口の特性によって異なる。従って、季節特異的、地域特異的にワクチン効果をモニタリングする必要がある。近年、インフルエンザ様症状 (influenza-like illness: ILI) を呈する患者を対象に、検査陽性例と検査陰性例のワクチン接種歴から IVE を推定する検査陰性デザイン (test-negative design: TND) を用いた症例対照研究が広く用いられるようになった。一方で、インフルエンザ感染が惹起する非特異的免疫反応が、TND における IVE 推定値に与える影響を実証した研究は乏しい。本研究では、13 種類の呼吸器ウイルスを検出できる multiplex-PCR 法を用いて、日本の 2011-12 冬季シーズンにおける、3 価不活化インフルエンザワクチンの IVE を推定すると同時に、非特異的免疫反応による IVE 推定値への影響を評価した。

### 対象と方法

本研究は、長崎市内にある地域病院で行った TND を用いた症例対照研究である。2011 年 12 月 1 日から 2012 年 4 月 30 日までの期間に、ILI で受診し、インフルエンザ迅速診断キットを使って診断された全症例を登録した。全対象患者に標準質問票を配布し、症状、発症日、2011-12 シーズンのインフルエンザワクチン接種状況に関する情報を集めた。インフルエンザ迅速診断キットの咽頭拭い液の残り液から、multiplex PCR

法を用いて、インフルエンザを含む 13 種類の呼吸器ウイルスを検出した。インフルエンザ A 型症例の亜型については、亜型特異的 RT-PCR 法によって同定した。さらに HA1 領域の塩基配列を用いて、Neighbor-Joining 法により系統樹解析を行った。インフルエンザ A ないし B 型、および A 型に対する IVE を、 $(1 - \text{オッズ比}) \times 100\%$  で算出した。非補正、補正オッズ比は、ロジスティック回帰モデルを用いて計算した。対照群として、インフルエンザ陰性例、非インフルエンザ呼吸器ウイルス (non-influenza respiratory virus: NIRV) 陽性例、全呼吸器ウイルス陰性例を用いた。

## 結果

研究期間中に 444 例が収集された。このうち 135 例が除外され、309 例が解析の対象となった。78 例がインフルエンザ A 型の単独感染、37 例がインフルエンザ B 型の単独感染、1 例が A 型と B 型の重複感染であった。A 陽性例のうち 46 例について亜型の同定が可能であり、すべて H3N2 であった。NIRV は 27 例で陽性であり、ライノウイルス、RS ウイルスの順に多かった。インフルエンザ陽性例、NIRV 陽性例、全呼吸器ウイルス陰性例の特性を比較すると、インフルエンザ陽性例は陰性例に比べて若年であり、NIRV 陽性例はワクチン接種率が高い傾向にあったが、それ以外の特性は同様であった。インフルエンザ陰性例を対照群として用いた場合、IVE は非補正值が 18.3% (95% 信頼区間: -34.4 to 50.3)、交絡因子補正後の値が 5.3% (-60.5 to 44.1) であった。対照群として全呼吸器ウイルス陰性例を用いると、補正後推定値は -1.5% (-74.7 to 41)、NIRV 陽性例を用いると 50% (-43.2 to 82.5) であった。A(H3N2) 検体はすべて A/Victoria/361/2011 流行株に類似し、2011-12 シーズンのワクチン株 (A/Victoria/210/2009) とは系統樹上異なる分岐群に属していた。

## 考察

日本の 2011-12 冬季シーズンにおけるインフルエンザワクチンの効果は限定的であった。同定されたインフルエンザ A 型はすべて H3N2 であり、系統樹解析では、ワクチン株とは異なる分岐群に属していた。また、シーズン前半に比べて後半の IVE が低下していた。以上より、ワクチン株と流行株の不一致と、ワクチンにより獲得された免疫能の経時的低下が、低い IVE の原因であったと考えられる。これらの結果は欧州の報告と一致する。また、本研究では 3 つの異なる対照群を用いて IVE を推定したところ、IVE 推定値が、NIRV 陽性例を対照群としたときに最も高いことが判明した。この結果は、インフルエンザ感染が惹起する非特異的免疫により、NIRV 感染のリスクが低下するという仮説と矛盾しない。よってこれらは、適切な対照群の選択が、TND による IVE 推定に重要である可能性を示唆する。