

chapter 8 インフルエンザワクチンの効果, 有効性

B インフルエンザワクチンの有効性: 内科

Keyword

- ▶ ウイルス型によるワクチン効果の違い
- ▶ 年齢によるワクチン効果の違い
- ▶ 高齢者へのワクチン
- ▶ 入院予防/入院期間短縮効果

1 インフルエンザのワクチン効果は毎年変わる

TNCC (test-negative case-control) designによるインフルエンザワクチン効果 (vaccine effectiveness: VE) の算出が世界で初めて報告¹⁾されてから2020年で15年になる。当初はシーズン終了時にVEが報告されていたが、近年はインフルエンザシーズン半ば(2月中旬)に「early season reports」や「interim reports」としてVEの中間報告が発信されている^{2)~4)}。

流行シーズン中にVEが判明することは臨床現場において非常に有用である。たとえば、VEが高いことがわかればシーズン中であっても積極的にワクチン接種を勧奨するなど、すぐに臨床に還元することが可能である。インフルエンザは毎年のように流行ウイルスが変わり、ウイルス自体も変化(抗原変異)を起こすためVEが変動する。したがって、常に情報をアップデートしなければならない。さらに、内科領域においては、A (H3N2)のVEが低いことは重要かつ深刻な問題である。

VEのsystematic reviewがLancet誌で報告されており、A (H1N1) pdm09やB型に対しては若年者から高齢者(60歳以上)まで50~60%であったが、A (H3N2) (A香港)では20~30%と低値だった⁵⁾。我々の調査でも2013-14シーズンより毎年インフルエンザVEをTNCC designを用いて算出しているが(表1), A (H3N2)が流行したシーズンは、いずれもVEが低値であった^{6)~8)}。特に、2014-15シーズンは流行株の大きな抗原変異とワクチン製造過程における抗原性変化(卵馴化)の影響で、日本のみでなく世界中でVEは大幅に低下した。

記憶に新しい2018-19シーズンは、日本ではA型の2つの亜型[A

表1 日本におけるインフルエンザワクチン効果

シーズン	流行の主流	subtype	ワクチン効果(%) (95%CI)		65歳以上の割合
			成人	高齢者(65歳以上)	
2013-14 (N=370)	A (H1N1) pdm09	A+B	54.9 (24.2-73.2)	41.7 (-91-82.2)	28.9% (107/370)
		A	56.6 (19.1-76.7)	-29 (-536-73.8)	
		B	56.8 (5.8-80.2)	NA	
2014-15 (N=338)	A (H3N2)	A+B	-2 (-66-37.5)	-56 (-325-42.4)	30.5% (103/338)
		A	-7 (-76-34.2)	-56 (-325-42.4)	
2015-16 (N=610)	A (H1N1) pdm09	A+B	44 (13.6-63.7)	-5 (-136-53.5)	30.7% (187/610)
		A	49.1 (13.9-69.9)	15.3 (-120-67.4)	
		B	33.8 (-25-64.8)	-64 (-530-57.4)	
2016-17 (N=1,048)	A (H3N2)	A+B	28.8 (6.3-45.9)	36.5 (-7-62.2)	21.9% (229/1,048)
		A	27.4 (4.4-45)	35.5 (-8-61.6)	
2017-18 (N=1,344)	A (H1N1) pdm09 A (H3N2) B (Yamagata)	A+B	41.3 (25.2-54)	30.8 (-16-58.9)	24.3% (327/1,344)
		A	37.5 (12.2-55.6)	24 (-58-63.4)	
		B	42.9 (1.6-56.1)	36.4 (-19-66)	
2018-19 (N=1,338)	A (H1N1) pdm09 A (H3N2)	A+B	30.4 (11.2-45.4)	36.5 (-5-61.4)	24.2% (324/1,338)
		A	31.8 (12.6-46.8)	36.5 (-5-61.4)	

NA: not analyzed

(文献6～8より作成)

(H1N1) pdm09とA (H3N2)の混合流行となった。流行の立ち上がりはA (H1N1) pdm09が中心だったが、1月に入ってから流行の中心はA (H3N2) に入れ替わった。流行ウイルスの割合はA (H1N1) pdm09が34%, A (H3N2) が65%であり⁹⁾, A (H3N2) の低いVEの影響から、日本のVEは諸外国と比較して低値(我々の成績では31.4%)だった。一方、A (H1N1) pdm09が流行の中心(A型の93%)だったカナダ³⁾ は、(20～64歳の若年層で)68% (51-80) と高いVEが報告されている。EUの報告⁴⁾ でも、流行の主流はA (H1N1) pdm09 (A型の77.9%) であり、シーズンにおけるVEはprimary care studyでは45～71%と高値だった。一方、A (H3N2) に対するVEは、人数が少ないため全世代の報告となるが、primary care studyで-39～24%と低かった⁴⁾ (表2)^{2)～4)}。めずらしく、世界でB型が流行した2017-18シーズン(日本におけるB型の流行は2004-05シーズン以来)は、欧米諸国の報告ではB型に対するVEは40～60%だった¹⁰⁾¹¹⁾。我々のグループでもB型に対するVEは42.9% (1.6-56.1) であり(表1)^{6)～8)}, 諸外国と変わらないVEが算出された。

A (H3N2) のみVEが低い傾向はここ数年間続いている^{4)～8)}。その原

表2 2018-19シーズン 諸外国の報告

area (total=N) [vaccine types]	subtype	全体 (95% CI)	65歳以上 (95% CI)	65歳以上の割合
米国 (N=3,183) 小児は6カ月以上	A (H1N1) pdm09	46 (30-58)	8 (-59-46) (50歳以上)	32.6% (1,005/3,082) (50歳以上)
	A (H3N2)	44 (13-64)	NA	*2
カナダ (N=1,442) 小児は1歳以上 [IIV, IIV-HD]	A (H1N1) pdm09	72 (60-81)	65 (-1-88)	9.6% (138/1,442)
デンマーク (N=10,219) [QIIV, TIIV]	A (H1N1) pdm09	55 (41-65)	0 (-20-75)	21.7% (2,187/10,083)
EU-PC*1 (N=987) 6カ月~64歳 [QIIV, TIIV, LAIV]	A (H3N2)	24 (-22-55)	NA	*2
	A (H1N1) pdm09	71 (38-86)	NA	NA
	A (H3N2)	-3 (-100-47)	NA	NA

NA: not analyzed

*1: European primary care multicentre-I-MOVE study

*2: A (H3N2) における高齢者の人数は論文中に記載なし

IIV: inactivated influenza vaccine

IIV-HD: high-dose inactivated influenza vaccine

QIIV: quadrivalent inactivated influenza vaccine

TIIV: trivalent inactivated influenza vaccine

LAIV: live attenuated influenza vaccine

(文献2~4より作成, 文献4からは一部抜粋)

因として複数の要因が関係しており、1つは前述した卵馴化による抗原性変異で、もう1つは流行株の遺伝子の多様化が進んでいることが挙げられる。近年A (H3N2) の流行ウイルスの遺伝子型は3C.2aが中心だったが、2018年11月以降、3C.3aの割合が増加していることを受け、WHOは(2019年3月の時点で)2019-20シーズンの北半球の推奨ワクチン株をA/Singapore/INFIMH-16-0019/2016からA/Kansas/14/2017へ変更している¹²⁾。

さらに、諸外国では現在、日本で使用されている4価不活化ワクチン(quadrivalent inactivated influenza vaccine: QIIV, IIV4)のみでなく、(B型が1種類のみの)3価不活化ワクチン(trivalent inactivated influenza vaccine: TIIV, IIV3)やadjuvant influenza vaccine: aIV, recombinant influenza vaccine: RIV (遺伝子組み換えインフルエンザワクチン)などが接種される地域もある。CDCでは、個人の年齢や健康状態により各々異なるワクチンを推奨している¹³⁾。英国では健康小児に対してはlive attenuated influenza vaccine: (LAIV, 経鼻スプレー型の

弱毒生ワクチン)も導入されており、ワクチンの種類を考慮したVEが算出されている⁴⁾。

2 高齢者の正確なVEの算出が求められている

成人のVEの評価が複雑な点として「成人」の中には健康な若年者から基礎疾患のある高齢者まで含まれていることが挙げられる。VEには、多くの因子が影響しており、過去のインフルエンザ曝露やインフルエンザワクチン接種も関与する。当然、若年者と比較して曝露回数が多い高齢者はこれらの影響を受けやすい。さらに、加齢とともにワクチン接種に対する抗体産生反応が低いことも知られている¹⁴⁾。その上、高齢者は患者人数が比較的少ないため正確なVEの算出が難しい。我々の成績でも過去6シーズンを通して高齢者では統計学的に有意なVEを算出できていない(表1)^{6)~8)}。従来、高齢者は若年者と比較してVEが低いと考えられていた。しかし、若年者と高齢者のVEを比較した報告では、年齢によるVEの差は認めていない¹⁵⁾。また、CDCでは毎年、型別・年代別にVEの報告をしているが、シーズンにより高齢者が最も高いVEを認めた年もあった¹⁶⁾。年齢とVEの関係は「年齢が上がれば低くなる」という単純なものではないと思われる。現時点では世界的にも高齢者のインフルエンザVEの検討は不十分であり、高齢者の正確なVEの算出が望まれている。

一方で学童への集団予防接種が高齢者のインフルエンザ関連入院や死亡率を大幅に低下させたことは既に証明されており、高齢者に対するインフルエンザワクチンの間接効果は十分に期待できる¹⁷⁾。

3 高齢者へのワクチン

A(H3N2)に対する低いVEは、医療従事者にとって深刻な関心事項である。特に、高齢はインフルエンザ重症化のリスク要因のひとつである。我々の成績でも、成人入院患者の多くが高齢者(86.2%)であり、高齢者の多く(92%)がリスクとなる基礎疾患を合併していた⁸⁾。そのため、高齢者に対してVEを上げようと様々なワクチンが開発されている。その中で、現在、特に注目されている3種類のワクチンを以下に紹介する。

1 Fluzone[®] High-Dose (IIV3-HD, IIV4-HD)

Fluzone[®] High Dose (a high-dose, trivalent, inactivated, influenza vaccine: IIV3-HD) は各インフルエンザウイルス株のヘマグルチニン (HA 成分) が通常量 (a standard-dose, trivalent, inactivated, influenza vaccine: IIV3-SD) の4倍 (60 μ g) ずつ含まれている¹³⁾ 高用量ワクチンである。N Engl J Med誌に掲載された DiazGranados CA らの報告¹⁸⁾ では2011-12, 2012-13シーズン [いずれも A (H3N2) 流行] に65歳以上を対象に IIV3-HD 接種群と IIV3-SD 接種群の VE を比較した結果、高用量3価ワクチン (IIV3-HD) 接種群で効果が24.2%高かった。

2 Flud[®] (aIIV3)

Flud[®] は MF59-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine (aIIV3) で、アジュバント添加ワクチンである。2013年のカナダの報告では2011-12シーズン [A (H3N2) 流行] における65歳以上を対象とした観察研究で aIIV3 は IIV3-SD よりもインフルエンザ予防効果が63%ほど高かった¹⁹⁾。

3 Flublok[®] (RIV4)

Flublok[®] は quadrivalent recombinant influenza vaccine (RIV4) で、昆虫細胞を利用して純粋な HA を生成したワクチンである (鶏卵で製造したワクチンを接種できない卵アレルギーの人も問題なく接種できる)。Dunkle LM らの報告によると、2014-15シーズン [A (H3N2) 流行] に50歳以上の患者に対する RIV4 のインフルエンザ予防効果は IIV4-SD と比較して30%ほど高く、65歳以上のみでは17%高かった²⁰⁾。



現在、高齢者へのワクチン研究では IIV4-HD に対する研究が最も多くエビデンスを有している。

4 入院防止効果, 入院期間短縮効果

我々は、インフルエンザの迅速診断が陽性となった患者を case とした「case-control study」を用いて入院予防効果を算出した⁸⁾。2016-17

シーズンの入院予防効果は72.6% (30.7-89.1) で、65歳以上の高齢者においては72.2% (26.1-89.6)、また、合併症を有する患者では78.2% (41.1-92) と高い予防効果を認めた。

case-control studyを使用して高齢者(50歳以上)の入院予防効果を算出した報告があり²¹⁾、その報告も60%近い高い効果を認めていた。さらに別の報告²²⁾では、成人(18歳以上)のインフルエンザワクチン接種がICUへの入院予防効果のみでなく、入院期間の短縮にも効果があったと報告されている。

TNCCによる入院予防効果についてのsystematic reviewがJ Infect誌で報告されており²³⁾、2010-11シーズン[A(H1N1)とA(H3)の混合流行]と2014-15[A(H3)流行シーズン]の入院予防効果を見たところ、全体の予防効果は41%で、18~64歳までの若年者では51%、65歳以上の高齢者では37%だった。A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、Bに対するそれぞれの入院予防効果は48%、37%、38%だった。65歳以上の高齢者ではA(H3N2)に対する入院予防効果は43%だったが、流行株の変異が生じた際には14%まで低下した。2018年のカナダ²⁴⁾の報告や、2018年のニュージーランド²⁵⁾の報告では、成人(カナダは16歳以上、ニュージーランドは18歳以上)のICUへの入院予防効果は、それぞれ54.1%、59%とされており、入院期間の短縮も認めていた。

入院予防効果や、短縮効果は間違いなくあると考えられているが、効果は流行により変動するので、毎年の調査が重要と考えられる。

文献

- 1) No authors listed: Effectiveness of vaccine against medical consultation due to laboratory-confirmed influenza: results from a sentinel physician pilot project in British Columbia, 2004-2005. Can Comm Dis Rep. 2005; 31(18): 181-91.
- 2) Doyle JD, et al: Interim Estimates of 2018-19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness—United States, February 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019; 68(6): 135-9.
- 3) Skowronski DM, et al: Interim estimates of 2018/19 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09, Canada, January 2019. Euro Surveill. 2019; 24(4).
- 4) Kissling E, et al: Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. Euro Surveill. 2019; 24(8).
- 5) Belongia EA, et al: Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. Lancet Infect Dis. 2016; 16(8): 942-51.
- 6) 関 由喜, 他: Test-negative case control designによる成人のインフルエンザワクチン効果—2013/14, 2014/15シーズン. 感染症誌. 2016; 90(4): 486-92.

- 7) Seki Y, et al: Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother.* 2017;23(9):615–20.
- 8) Seki Y, et al: Influenza vaccine showed a good preventive effect against influenza-associated hospitalization among elderly patients, during the 2016/17 season in Japan. *J Infect Chemother.* 2018;24(11):873–80.
- 9) 国立感染症研究所：インフルエンザウイルス分離・検出速報 2018/19シーズン。
[<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>]
- 10) Flannery B, et al: Interim Estimates of 2017–18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness—United States, February 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(6):180–5.
- 11) Rondy M, et al: Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill.* 2018;23(9).
- 12) WHO: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019–2020 northern hemisphere influenza season. [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/]
- 13) CDC: Seasonal Flu Shot. [<https://www.cdc.gov/flu/about/qa/flushot.htm>]
- 14) Paules CI, et al: Chasing Seasonal Influenza—The Need for a Universal Influenza Vaccine. *N Engl J Med.* 2018;378(1):7–9.
- 15) Russell K, et al: Influenza vaccine effectiveness in older adults compared with younger adults over five seasons. *Vaccine.* 2018;36(10):1272–8.
- 16) Jackson ML, et al: Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015–2016 Season. *N Engl J Med.* 2017;377(6):534–43.
- 17) Reichert TA, et al: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344(12):889–96.
- 18) DiazGranados CA, et al: Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635–45.
- 19) Van Buynder PG, et al: The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine.* 2013;31(51):6122–8.
- 20) Dunkle LM, et al: Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2427–36.
- 21) Havers F, et al: Case–Control Study of Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory–Confirmed Influenza Hospitalizations in Older Adults, United States, 2010–2011. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1304–11.
- 22) Arriola C, et al: Influenza Vaccination Modifies Disease Severity Among Community-dwelling Adults Hospitalized With Influenza. *Clin Infect Dis.* 2017;65(8):1289–97.
- 23) Rondy M, et al: Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect.* 2017;75(5):381–94.
- 24) Nichols MK, et al: Influenza vaccine effectiveness to prevent influenza-related hospitalizations and serious outcomes in Canadian adults over the 2011/12 through 2013/14 influenza seasons: A pooled analysis from the Canadian Immunization Research Network (CIRN) Serious Outcomes Surveillance (SOS Network). *Vaccine.* 2018;36(16):2166–75.
- 25) Thompson MG, et al: Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012–2015. *Vaccine.* 2018;36(39):5916–25.