
 原 著

2015-2016年シーズンのテストネガティブ症例対照研究による インフルエンザ4価不活化ワクチンの効果

八 神 錬

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野

(主任：齋藤玲子教授)

Test Negative Case Control Study of Influenza Vaccine Effectiveness for Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine During 2015-2016 season in Japan

Ren YAGAMI

Division of International Health, Graduate School of Medical and Dental Sciences,

Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Reiko Saito)

要 旨

【序文】近年、テストネガティブ症例対照法でインフルエンザの発症予防効果（ワクチン効果、VE）を評価することが一般的になっている。我々は、様々なインフルエンザ検出法を用いて、2015-2016年に新規に導入された4価ワクチンのVEを検討した。

【方法】2015-2016年に5道府県7医療機関を受診したインフルエンザ様疾患778名を対象とし、1)迅速診断キット、2)リアルタイムPCR、3)ウイルス分離培養の3種それぞれの陽性者を「症例」、陰性例を「対照」とし、各群のワクチン接種割合からオッズ比を算出し、【1-オッズ比】×100をVE(%)とした。単変量の他に、多変量（年齢、採取月、場所を補正）、年齢層別、13歳未満の接種回数別のVEを検討した。3種の検査法の感度特異度を算出し、さらにワクチン株と流行株の遺伝子解析を行った。

【結果】A/H1N1pdm09 385名(49.5%)、B山形 115名(14.8%)、Bビクトリア 120名(15.4%)、陰性 158名(20.3%)であった。インフルエンザ全例で、3種類の検査共同様のVEを示し29.0~38.1%（補正後：95%信頼区間：-2.0~57.0%）の発症抑制効果を示した。B型（B山形）は37.7~46.2%（補正後：95%信頼区間：9.5~65.5%）と有効であったが、A型（A/H1N1pdm09）は-12.0~4.3%、Bビクトリアは-1.0%と効果がなかった。年齢別

Reprint requests to: Ren YAGAMI
Division of International Health, Graduate School
of Medical and Dental Sciences,
Niigata University, Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
国際保健学分野

八 神 錬

では、A型の0-2歳が61.8～70.5%、B型(B山形)の6-12歳が51.9～54.7%と比較的高かった他は、VEを認めなかった。13歳未満の接種回数別検討では、1回接種は人数が少なく比較できなかったが、2回接種は全体の傾向と同様の結果を示した。3種の検査は感度・特異度共に90%前後と高い一致率をみとめ、今後、VEを迅速診断キットで評価でき得ると考えられた。A/H1N1pdm09のヘマグルチニン遺伝子のS162NとK163Q変異がVEの低下に繋がった可能性がある。B型には抗原性に影響するアミノ酸変異は認めず、BビクトリアでVEがなかった原因は不明である。

【結語】我々の調査では、2015-2016年の日本の4価ワクチンは、B山形で30%のワクチン効果が見られたが、A/H1N1pdm09とBビクトリアでは効果がなかった。

Key words: influenza, quadrivalent inactivated influenza vaccine, vaccine effectiveness, test - negative case - control design

緒 言

インフルエンザの予防には、ワクチン接種が有効である。インフルエンザは毎年冬に流行し、本邦でも毎年数十万人のインフルエンザ患者の発生がみられ、その予防は公衆衛生学的に重要な課題である¹⁾。ヒトで流行するインフルエンザは4種類あり、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B型の山形系統と、ビクトリア系統である。インフルエンザはウイルスの変異が速いため、世界保健機関(World Health Organization, WHO)がグローバルサーベイランスを施行し、世界各地の流行株にあわせインフルエンザワクチン株を毎年選択している²⁾。しかし、現状では流行の1年前にワクチン株を選択せねばならないため、流行株とワクチン株が一致しないことがたびたび起っている³⁾。また、海外と日本の流行株が異なる場合があること、ワクチンを日本国内で製造していることなどから、欧米の調査結果をそのまま当てはめることができない。

2015-2016年は、本邦のインフルエンザワクチンに大きな変更があった。これまで3価でA/H1N1pdm09、A/H3N2、B型1系統(山形系統またはビクトリア系統)を含んでいたワクチンが、4価になり、B型2系統が両方とも含有されるようになった⁴⁾。これは、ワクチンに含まれない系統が流行してB型のワクチン効果が落ちること(たとえばワクチン株が山形系統にも関わらずビクトリア系統が流行する)を防ぐためである⁵⁾。

4価への変更は世界的なトレンドであり、米国では4価不活化ワクチンは2013-2014年シーズンから導入されている⁶⁾。2年遅れで日本にも4価不活化ワクチンが導入となり、その有効性に対して大きな注目が集まっている。

インフルエンザワクチンの発症予防効果は、二重盲験ランダム化比較試験で評価するのが最適とされている⁷⁾⁸⁾。しかし、ランダム化比較試験は、ランダム化を含め大がかりになるため、毎年実施するのが難しい。観察コホート研究という方法もあるが、ワクチン接種群と非接種群の間に存在するバイアス(受診行動の差など)を取り除ききれない可能性がある⁸⁾。

このため、近年テストネガティブ症例対照(test negative case control design)をインフルエンザワクチンの予防効果の判定に用いることが多い⁷⁾⁸⁾。テストネガティブ症例対照法は、インフルエンザ様症状で受診した患者のうち陽性を「症例」、陰性を「対照」とし、「症例」のワクチン接種率と、「対照」の接種率をオッズ比として比べるものである。この方法ではインフルエンザを発症した際に受診するかどうかという受診行動を選択するバイアスが除去できると言われている。欧米では、陽性の確認にPCR法など感度と特異度の高い実験室的検査法が用いられ、各国のインフルエンザの効果を素早く判定するのに活用されている⁹⁾⁻¹²⁾。本邦では、インフルエンザの診断に迅速診断キットが用いられることが一般的である。このため、臨床の現場でインフルエンザの感

染有無を判定しワクチン接種歴を把握することで、テストネガティブ症例対照法を使ったワクチン効果の判定が比較的容易に行いうる。Shinjoらは2013-2014年に小児でのインフルエンザワクチン効果を迅速診断キットとPCRを併用して判定し、インフルエンザA/H1N1pdm09が主流に流行したその年のワクチン効果は全体として46% (95%信頼区間39~52%)と中程度の効果があったと報告した¹³⁾。Sugayaらは、A/H3N2が流行した2014-2015年のワクチン効果は38% (95%信頼区間28~46%)であると報告した。前年度よりワクチン効果が落ちた理由は、インフルエンザA/H3N2が流行したためとしている。このように、ワクチン効果は毎年流行する型・亜型や、流行株とワクチン株との抗原性の一致・不一致により変化する。流行する型・亜型も国や地域によって違う場合もあるため、年ごとに本邦でインフルエンザワクチン効果を調査する必要がある。

本論文では、2015-2016年に本邦各地で、インフルエンザ様疾患で医療機関を受診した小児から高齢者までの患者に対し、インフルエンザ診断キット、リアルタイムPCRとウイルス培養法の3種の検査を用いたテストネガティブ症例対照法により、ワクチン効果を評価することを目的とした。

対象と方法

1. 研究対象

2015年12月から2016年4月まで、日本国内の5都府県（北海道，新潟，群馬，京都，長崎）の7医療機関をインフルエンザ様症状で受診した患者を対象とした。年齢は小児から高齢者まで全ての年齢とした。医療機関で、インフルエンザ迅速診断キットでスクリーニングを行い、調査について十分に臨床医から説明した後、協力に同意した患者のみ、書面にて患者（小児の場合は保護者）の承諾を得た。臨床検体は、迅速診断キットの結果にかかわらず（陽性・陰性共に）、鼻腔ぬぐい液または鼻腔吸引液または鼻汁を採取し、年齢，発熱日，受診日，2015-2016年シーズンのワクチン接種有無と回数について臨床医が記録した。検体

は、医療機関で-20℃に冷凍保存し、臨床調査票と共に定期的に新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野に送付した。なお、ワクチンは2015年秋に販売された、本邦の2015-2016年シーズンインフルエンザ不活化ワクチンを用い、A/H1N1pdm09はA/California/7/2009 (X-179A)，A/H3N2はA/Switzerland/9715293/2013 (NIB-88)，B山形系統はB/Phuket/3073/2013，Bビクトリア系統はB/Texas/2/2013のヘマグルチニン(HA)蛋白をそれぞれ15μg/mlを含有していた⁴⁾。本邦でのインフルエンザワクチンの接種量と回数は以下の通りである。6ヶ月以上3歳未満までは0.25mlを2~4週間あけて二回接種，3歳以上13歳未満は0.5mlを二回接種，13歳以上は0.5mlを一回皮下接種する¹³⁾。なお、今回の調査では、詳細な接種月日やワクチンの製造会社については、確認しなかった。本研究は新潟大学医学部倫理委員会承認されている（倫理委員会承認番号1178号）。

2. インフルエンザの検出

2015-2016年の調査期間中に、合計961件の臨床検体が収集された。新潟大学にて迅速診断キットの結果を入力し、実験室診断として、リアルタイムPCR法とウイルス分離培養法の2つの方法を用いてインフルエンザウイルスを確認した。

リアルタイムPCR法による インフルエンザ型判定（ウイルス定量）

臨床検体（ウイルス輸送培地）の上清100μlからRNAをExtragen IIキット（東ソー，東京）を用いて抽出した。抽出したRNAより、逆転写反応を行いインフルエンザA型及びB型の各セグメントの5'末端の共通部位の配列を用いたプライマー（Uni12とUni11）を用いて、complementary DNA (cDNA)を合成した¹⁴⁾。我々が以前開発したA型とB型のM蛋白をターゲットとしたTaqMan法による定量PCR法を行い、cDNAからA型及びB型インフルエンザを検出した¹⁵⁾。TAクローニングでPCR産物を埋め込んだプラス

ミッドを段階希釈して定量スタンダードとして用いることで、サイクル数から検体中のウイルスRNAのコピー数を算出した。A型あるいはB型インフルエンザのウイルスゲノムを10copy/ μ l以上検出した場合を陽性と判定した。

ウイルス分離培養による型亜型判定

臨床検体の上清100 μ lをMDCK細胞に接種し、2代まで37℃のCO₂インキュベータで継代培養を行い、3～5日後に細胞変性(Cytopathic effect, CPE)の出現を観察した。CPE陽性の場合、インフルエンザウイルス陽性と判定し、培養上清100 μ lより、臨床検体と同様の方法でRNA抽出、cDNA合成を行った。リアルタイムPCRの一種であるサイクリングプローブ法(タカラバイオ株式会社、滋賀)を用いてインフルエンザの型・亜型(インフルエンザA/H1N1pdm09, A/H3N2, B/山形, B/ビクトリア)を判別した。プライマー及びプローブについては以前我々が開発し、A/H1N1pdm09はNA蛋白を、A/H3N2はM2蛋白、B山形系統とBビクトリア系統はそれぞれHA蛋白を検出する系を用いた¹⁶⁾。サイクル数は40回までを陽性と判定した。

ワクチン効果解析

ワクチン効果は、3種のインフルエンザ検査方法によりそれぞれ陽性となった場合を「症例」、陰性であった場合を「対照」として算出した。カテゴリーは以下の通りである。1) インフルエンザ迅速診断キットA型、B型、陰性、2) 臨床検体からのリアルタイムPCR法によるA型、B型、陰性、3) ウイルス分離培養法によるインフルエンザA/H1N1pdm09, B山形系統, Bビクトリア系統、陰性である。オッズ比は、(症例中のワクチン接種者の割合) ÷ (対照中のワクチン接種者の割合) により算出した⁸⁾。ワクチン効果は【1-オッズ比】(%)として計算した。例えば、A型インフルエンザのワクチン効果を算出する際には、A型陽性者を「症例」、B型陽性者と陰性者を「対照」

と定義した。ワクチン接種歴が不明の例や、インフルエンザA/H3N2(2例と少なかったため)や、検査の結果がA型とB型の双方で陽性になったものは解析から除外した。

統計解析

全ての統計解析は、EZRを用いて行った¹⁷⁾。単変量および多変量で用いた、ワクチン接種「有り」の群については、一回接種と二回接種双方を合算した。多変量解析には、ロジスティック重回帰分析を使い、その際は、ワクチン接種有無の他に、年齢、採取地(北海道、新潟、群馬、京都、長崎)、採取月(2016年1月、2月、3月)を独立因子として補正した。2015年12月と2016年4月の症例は症例数が少ないため多変量解析の際には除外した。年齢層は、本邦における、ワクチン接種の接種量や回数を考慮し、さらに集団生活の有無を区別するために、0～2歳(0.25ml二回接種)、3～5歳(0.5ml二回接種)、6～12歳(小学生・0.5ml二回接種)、13～18歳(中学高校生・0.5ml一回接種)、19～64歳(成人・0.5ml一回接種)、65歳以上(高齢者・0.5ml一回接種)の6群にわけた。さらに、13歳未満の小児を、一回接種と二回接種にわけ、単変量解析と多変量解析の双方でワクチン効果を算出した。有意水準はすべて $p < 0.05$ 未満を有意差ありと判定した。

なお、インフルエンザ検査法の妥当性を評価するため、リアルタイムPCRを真の検査として、迅速診断キット、ウイルス培養それぞれのA型インフルエンザ、B型インフルエンザに対する感度および特異度を、95%信頼区間と共にEZRを用いて算出した。B型のウイルス分離培養の感度特異度には、B山形系統とBビクトリア系統の陽性双方を合算して計算した。

インフルエンザの系統樹解析

流行株と、ワクチン株との相違を評価するため、当教室でウイルス分離培養したインフルエンザウイルス株についてヘマグルチニン(HA)遺伝子

の系統樹解析を行った。A/H1N1pdm, B山形系統, Bビクトリア系統について, HA遺伝子のHA1領域をPCRで増幅し, ABI3130xl (ライフテクノロジーズジャパン株式会社, 東京) を用いて遺伝子シーケンスを行った。ワクチン株や同じ時期に世界各地で採取されたインフルエンザ株のHA遺伝子配列を遺伝子データベース (GISAID, <http://platform.gisaid.org/epi3/frontend#38ca33>) よりダウンロードし, 我々がシーケンスした株

と共に, 遺伝子解析ソフト MEGA6 を用いて近隣結合 (Neighbor-joining, NJ) 法により系統樹を作成し解析を行った¹⁸⁾。クレードの分類は WHO の分類に従った⁴⁾¹⁹⁾。

結 果

インフルエンザ流行の特徴

2015-2016年のインフルエンザ流行は, A/

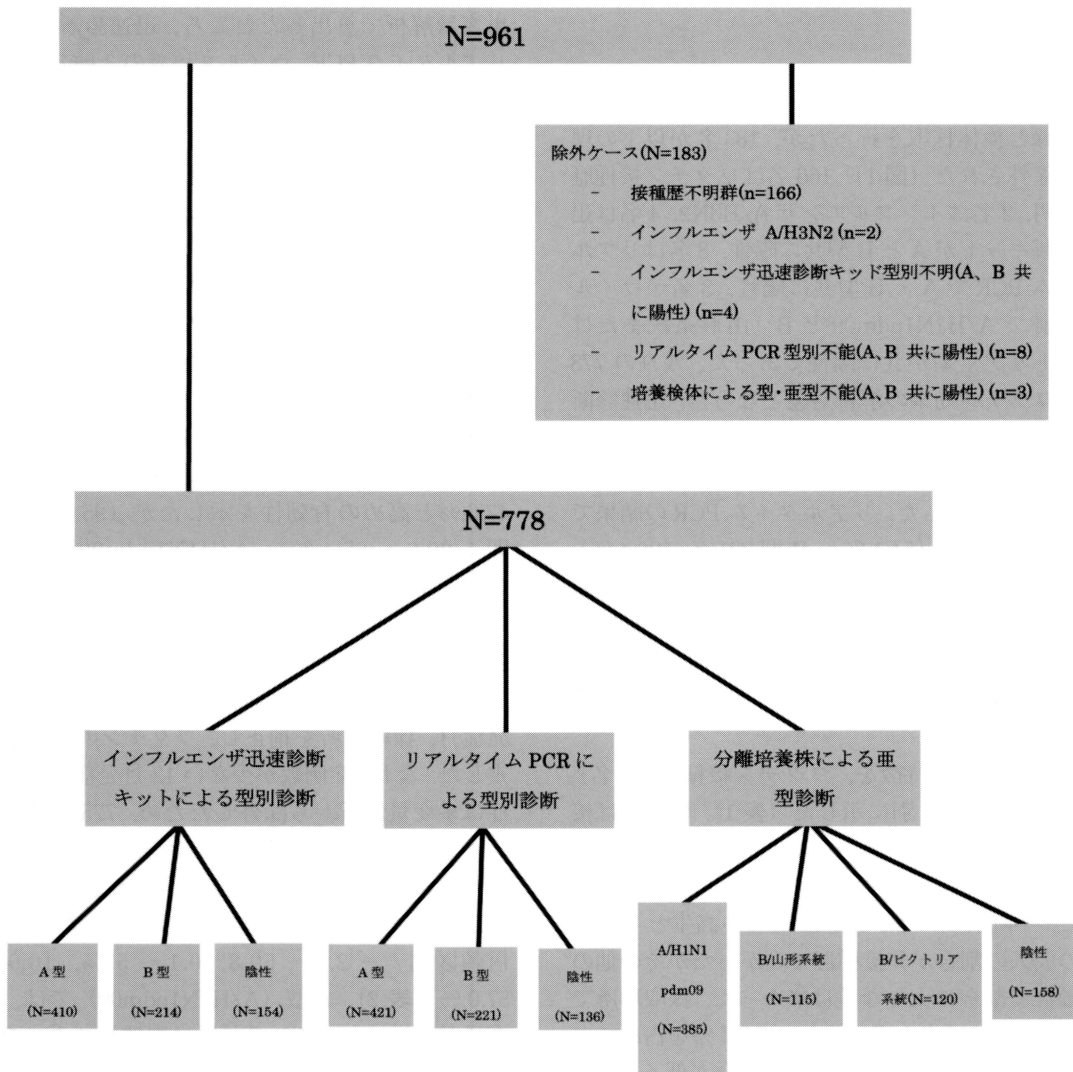


図1 解析フローチャート

H1N1pdm09が主流であり、B型は山形系統、ビクトリア系統との混合流行であった。2015年12月53週(12/28～1/3)にA/H1N1pdm09が検出され、2016年5週(2/1～2/7)にピークが見られ、その後は徐々に減少していった。B型は、2016年2週(1/11～1/17)からB山形系統が検出され、翌週にはBビクトリア系統も出始め、両系統がほぼ同時に流行した。A型とB型との混合流行であり、前半はA/H1N1pdm09の方が多かったが、流行の後半3月以降はB型が多くなった。A/H3N2はわずか2例検出されたのみであった。

解析対象者の特徴

合計で、961名の患者が調査に同意し、調査票の登録と検体採取を行ったが、183名が以下の理由で除外された(図1)。166名はワクチン接種歴が不明、2名はインフルエンザA/H3N2、4名は迅速診断キットがAとB型共に陽性、8名はリアルタイムPCRでA・B型共に陽性、3名がウイルス培養でA/H1N1pdm09とB(山形系統またはビクトリア)型が共に陽性であった。残りの778名がワクチン効果の解析対象となった。迅速診断キットの結果では、410名がA型陽性(52.6%)、214名がB型陽性(27.5%)、154名が陰性(19.8%)であった。リアルタイムPCRの結果では、A型421名(54.1%)、B型221名(28.4%)、陰性は136名(17.5%)であった。ウイルス分離培養による型亜型別では、A/H1N1pdm09 385名(49.5%)、B山形系統115名(14.8%)、Bビクトリア系統120名(15.4%)、陰性158名(20.3%)であった。

解析対象者の特徴を、ワクチン接種(367名)、非接種(411名)別に示した(表1)。性別には接種・非接種群で差が無かったが、平均年齢は非接種群の方が13.6歳と接種群の9.5歳に比べて高かった。年齢層別では、13-18歳の中高生と19-64歳の成人の割合が非接種群で高かったがその他の年齢群で割合に大きな差は無かった。採取場所では、新潟が407名と多く全体の52.3%を占めていた。非接種群で北海道と新潟の割合が低く、逆に群馬、京都の割合が高かった。発症月は、インフ

ルエンザの流行状況を反映して2月が最も患者が多かったが、接種・非接種群で月別分布に差は無かった。

ワクチン接種者を、一回接種(78名)と二回接種(289名)にわけて比較したところ、一回接種は明らかに年齢が高く(21.4歳)、二回接種のほうが年齢は低かった(6.3歳)(表1)。年齢層別の分布では、小学生が47%と半分近くみられた。

ワクチン効果(単変量・多変量・年齢階級別)

778名の解析対象者について、ワクチン効果を単変量解析で算出したところ、迅速診断キット、リアルタイムPCR、ウイルス培養の3種の検出法でほぼ同じワクチン効果を示し、37.1、36.7、38.8%(95%信頼区間:10.3～55.9, 8.1～56.4, 12.9～57.0%)と有意差をもってワクチン接種群で、インフルエンザ全例の減少が見られた(表2)。インフルエンザの型別に検討したところ、B型は、迅速診断キット、リアルタイムPCRとも30.5%と34.1%のワクチンの有効性がみられたが(95%信頼区間:4.4～49.5, 9.5～52.0%)、A型は0.8、-7%(95%信頼区間:-31.0～25.2, -42.0～19.1%)と有効性は見られなかった。ウイルス分離培養では、B山形系統では47.6%と高めの有効性を示したが(95%信頼区間:20.6～65.4%)、A/H1N1pdm09は3.3%(95%信頼区間-28.0～27.0%)、Bビクトリア系統では-6.0%(95%信頼区間-56.0～28.4%)とワクチンは無効性を示さなかった。

次に、ロジスティック重回帰分析を用い、年齢、発症月、採取場所を補正し、ワクチンの効果を推定した。なお、症例数が少ない12月発症と4月発症は多変量解析から除外したため、775名で検討した。結果は単変量解析とほぼ変わりなく、インフルエンザ罹患について、3種類の検査共に29.0、31.9、38.1%とワクチンは無効性を示した(95%信頼区間:-2.0～50.8, 0.1～53.5, 10.9～57.0%)(表2)。A型(A/H1N1pdm09)では、単変量と同様にワクチンの効果は判然とせず-12.0～4.3%(95%信頼区間:-52.0～29.4%)であり、B型はワクチンが有効で37.7～39.2%

表1 基本属性とワクチン接種状況

因子	ワクチン接種 状況	非接種群 (n=411)	接種群 (n=367)	P値*	一回接種 (n=78)	二回接種群 (n=289)	P値**
性別 (%)	女性	185 (45.0)	180 (49.0)	0.31	39 (50.0)	141 (48.8)	0.95
	男性	226 (55.0)	187 (51.0)		39 (50.0)	148 (51.2)	
平均年齢 (SD)		13.6 (15.11)	9.5 (12.21)	<0.01	21.4 (22.15)	6.3 (3.10)	<0.01
年齢群(%)	0-2 歳群	51 (12.4)	51 (13.9)	<0.01	1 (1.3)	50 (17.3)	<0.01
	3-5 歳群	85 (20.7)	101 (27.5)		9 (11.5)	92 (31.8)	
	6-12 歳群	173 (42.1)	183 (49.9)		37 (47.4)	146 (50.5)	
	13-18 歳群	25 (6.1)	10 (2.7)		9 (11.5)	1 (0.3)	
	19-64 歳群	74 (18.0)	16 (4.4)		16 (20.5)	0 (0.0)	
	> 65 歳群	3 (0.7)	6 (1.6)		6 (7.7)	0 (0.0)	
迅速診断キット A型		217 (52.8)	193 (52.6)	0.01	40 (51.3)	153 (52.9)	0.01
ト型別診断 (%)	B型	127 (30.9)	87 (23.7)		27 (34.6)	60 (20.8)	
	陰性	67 (16.3)	87 (23.7)		11 (14.1)	76 (26.3)	
PCRによる型 別診断 (%)	A型	219 (53.3)	202 (55.0)	<0.01	40 (51.3)	162 (56.1)	0.03
	B型	133 (32.4)	88 (24.0)		27 (34.6)	61 (21.1)	
ウイルス培養 亜型診断 (%)	H1N1pdm B/山形系統	205 (49.9)	180 (49.0)	<0.01	36 (46.2)	144 (49.8)	0.04
	B/ビクトリア 系統	76 (18.5)	39 (10.6)		15 (19.2)	24 (8.3)	
	陰性	62 (15.1)	58 (15.8)		12 (15.4)	46 (15.9)	
採取場所 (%)	北海道	35 (8.5)	65 (17.7)	<0.01	8 (10.3)	57 (19.7)	<0.01
	新潟県	182 (44.3)	225 (61.3)		30 (38.5)	195 (67.5)	
	群馬県	76 (18.5)	8 (2.2)		3 (3.8)	5 (1.7)	
	京都府	55 (13.4)	10 (2.7)		6 (7.7)	4 (1.4)	
	長崎県	63 (15.3)	59 (16.1)		31 (39.7)	28 (9.7)	
発症月 (%)	12月	2 (0.5)	0 (0.0)	0.38	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.01
	1月	115 (28.0)	92 (25.1)		21 (26.9)	71 (24.6)	
	2月	224 (54.5)	218 (59.4)		35 (44.9)	183 (63.3)	
	3月	69 (16.8)	57 (15.5)		22 (28.2)	35 (12.1)	
	4月	1 (0.2)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	

表2 ワクチン効果の検討

	単変量解析によるワクチン効果の解析							多変量解析によるワクチン効果の解析							
	症例 群の ワク チン 接種 者(%)	対照 群の ワク チン 接種 者(%)	ワク チン オッ ズ比	ワク チン 効果 (%)	95%信頼区 間	P 値*		症例 群の ワク チン 接種 者(%)	対照 群の ワク チン 接種 者(%)	ワク チン オッ ズ比	ワク チン 効果 (%)	95%信頼区 間	P 値**		
全 例	型別 (迅速診断キット)	280 (44.9)	87 (56.5)	0.63	37.1	10.3	55.9	0.01	280 (45.2)	87 (56.5)	0.71	29	-2	50.8	0.07
	型別 (リアルタイム PCR)	290 (45.2)	77 (56.6)	0.63	36.7	8.1	56.4	0.02	290 (45.5)	77 (56.6)	0.68	31.9	0.1	53.5	0.05
	亜型 (分離培養)	277 (44.7)	90 (57.0)	0.61	38.8	12.9	57	0.01	277 (44.9)	90 (57.3)	0.62	38.1	10.9	57	0.01
A 型	型別 (迅速診断キット)	193 (47.1)	174 (47.3)	0.99	0.8	-31	25.2	0.95	193 (47.4)	174 (47.4)	1.09	-9	-47	19.9	0.59
	型別 (リアルタイム PCR)	202 (48.0)	165 (46.2)	1.07	-7	-42	19.1	0.62	202 (48.2)	165 (46.5)	1.12	-12	-52	17.5	0.47
	亜型(分離培養) A/H1N1pdm	180 (46.8)	187 (47.6)	0.97	3.3	-28	27	0.82	180 (46.9)	187 (47.9)	0.96	4.3	-30	29.4	0.78
B 型	型別 (迅速診断キット)	87 (40.7)	280 (49.6)	0.7	30.5	4.4	49.5	0.03	87 (40.8)	280 (49.9)	0.62	37.7	9.5	57.1	0.01
	型別 (リアルタイム PCR)	88 (39.8)	279 (50.1)	0.66	34.1	9.5	52	0.01	88 (40.2)	279 (50.3)	0.61	39.2	12.7	57.7	0.01
	亜型(分離培養) B/山形系統	39 (33.9)	328 (49.5)	0.52	47.6	20.6	65.4	<0.01	39 (34.5)	328 (49.6)	0.54	46.2	16	65.5	0.01
	亜型(分離培養) B/ビクトリア系統	58 (48.3)	309 (47.0)	1.06	-6	-56	28.4	0.78	58 (48.3)	309 (47.2)	1.01	-1	-54	33.5	0.95

*P 値は非接種群とワクチン群でカイ二乗検定またはフィッシャー直接確率法により検定した。

**採取月、採取場所、年齢をロジスティック重回帰分析により補正した。12月(2例)と4月(1例)を除いた775名を用いた。

(95%信頼区間：9.5～57.7%)の抑止効果があった。特にB山形系統は、46.2%(95%信頼区間：16.0～65.5%)と単変量とほぼ同等にワクチン効果は高めであった。Bビクトリア系統は、補正後も-1.0%(95%信頼区間：-54.0～33.5%)とワクチン効果は無かった。

年齢別にワクチン効果を単変量で解析したところ、A型において迅速診断キットおよびリアルタ

イムPCRでは、0-2歳で、61.5～61.8%(95%信頼区間11.2～83.3%)と高いワクチン効果が得られ、A/H1N1pdm09で70.5%(95%信頼区間33.3～87.0%)とさらに高いワクチン効果が観察された(表3)。3-5歳で、A/H1N1pdm09では41.5%(95%信頼区間-5.0～67.3%)と弱いワクチン効果の傾向がみられた。逆に、6-12歳の小学生の年齢群は、ワクチン効果は-75.0

表3 単変量解析による年齢群別ワクチン効果の検討

年齢群 (歳)	症例群のワクチン接 種者(%)	対照群のワクチン接 種者(%)	オッズ ワクチン効		95%信頼区間		P 値	
			比	果(%)				
A 型0-2	型別(迅速診断キット)	21 (38.9)	30 (62.5)	0.38	61.8	15.0	82.9	0.02
	型別(リアルタイム PCR)	27 (41.5)	24 (64.9)	0.39	61.5	11.2	83.3	0.03
	亜型(分離培養) A/H1N1pdm	20 (36.4)	31 (66.0)	0.30	70.5	33.3	87.0	<0.01
3-5	型別(迅速診断キット)	53 (49.5)	48 (60.8)	0.63	36.6	-14.0	64.8	0.13
	型別(リアルタイム PCR)	56 (51.9)	45 (57.7)	0.79	21.0	-42.0	56.1	0.43
	亜型(分離培養) A/H1N1pdm	46 (47.9)	55 (61.1)	0.59	41.5	-5.0	67.3	0.07
6-12	型別(迅速診断キット)	102 (59.0)	81 (44.3)	1.83	-83.0	-175.0	-19.0	<0.01
	型別(リアルタイム PCR)	103 (58.2)	80 (44.7)	1.75	-75.0	-162.0	-13.0	<0.01
	亜型(分離培養) A/H1N1pdm	100 (58.8)	83 (44.6)	1.80	-80.0	-170.0	-16.0	<0.01
13-18	型別(迅速診断キット)	3 (33.3)	7 (26.9)	1.36	-36.0	-596.0	73.5	0.71
	型別(リアルタイム PCR)	3 (30.0)	7 (28.0)	1.10	-10.0	-451.0	78.0	0.91
	亜型(分離培養) A/H1N1pdm	3 (30.0)	7 (28.0)	1.10	-10.0	-451.0	78.0	0.91
19-64	型別(迅速診断キット)	9 (15.3)	7 (22.6)	0.62	38.3	-86.0	79.5	0.39
	型別(リアルタイム PCR)	8 (15.1)	8 (21.6)	0.64	35.0	-91.0	78.2	0.43
	亜型(分離培養) A/H1N1pdm	7 (14.6)	9 (21.4)	0.63	37.4	-86.0	78.9	0.40
B 型0-2	型別(迅速診断キット)	5 (62.5)	46 (48.9)	1.74	-74.0	-670.0	60.7	0.47
	型別(リアルタイム PCR)	4 (50.0)	47 (50.0)	1.00	0.0	-324.0	76.4	1.00
	亜型(分離培養) B/山形系統	0 (0.0)	51 (50.5)	0.00	100.0	-	-	0.99
	B/ビクトリア系統	5 (50.0)	46 (50.0)	1.00	0.0	-269.0	72.9	1.00

3-5	型別(迅速診断キット)	22 (48.9)	79 (56.0)	0.75	24.9	-47.0	61.7	0.40
	型別(リアルタイムPCR)	21 (45.7)	80 (57.1)	0.63	37.0	-23.0	67.8	0.18
	亜型(分離培養)	7 (36.8)	94 (56.3)	0.45	54.7	-21.0	83.0	0.11
	B/山形系統							
	B/ビクトリア系統	18 (58.1)	83 (53.5)	1.20	-20.0	-162.0	44.9	0.65
6-12	型別(迅速診断キット)	52 (39.7)	131 (58.2)	0.47	53.3	26.7	69.5	<0.01
	型別(リアルタイムPCR)	54 (40.3)	129 (58.1)	0.48	51.9	24.7	68.5	<0.01
	亜型(分離培養)	24 (35.8)	159 (55.0)	0.45	54.7	20.9	73.7	<0.01
	B/山形系統							
	B/ビクトリア系統	32 (47.1)	151 (52.4)	0.80	19.9	-37.0	52.5	0.41
13-18	型別(迅速診断キット)	2 (16.7)	8 (34.8)	0.38	62.5	-114.0	93.4	0.27
	型別(リアルタイムPCR)	4 (28.6)	6 (28.6)	1.00	0.0	-347.0	77.6	1.00
	亜型(分離培養)	2 (18.2)	8 (33.3)	0.44	55.6	-156.0	92.3	0.36
	B/山形系統							
	B/ビクトリア系統	1 (50.0)	9 (27.3)	2.67	-167.0	-4630.0	85.0	0.50
19-64	型別(迅速診断キット)	5 (29.4)	11 (15.1)	2.35	-135.0	-699.0	31.0	0.17
	型別(リアルタイムPCR)	4 (22.2)	12 (16.7)	1.43	-43.0	-410.0	60.0	0.58
	亜型(分離培養)	5 (33.3)	11 (14.7)	2.91	-191.0	-920.0	16.6	0.09
	B/山形系統							
	B/ビクトリア系統	2 (22.2)	14 (17.3)	1.37	-37.0	-629.0	74.4	0.71

～ 83.0% (95%信頼区間全体: -175.0～-13.0%) であり, A型またはA/H1N1pdm09の発症抑制に全く寄与していなかった。一方で, B型は, 6-12歳の小学生の年齢群で, 迅速診断キットで53.3% (95%信頼区間26.7～69.5%), リアルタイムPCRで51.9% (95%信頼区間24.7～68.5%) と有意な発症抑止効果を示した。中でもB山形系統は, 6-12歳でワクチン効果が54.7% (95%信頼区間20.9～73.7%) と比較的

高いワクチン効果をみとめたが, 他の年齢群では抑制効果は認められなかった。Bビクトリア系統では, 全ての年齢群でワクチンの効果はみられなかった。なお, 多変量解析は各年齢群の人数が少なくなるため行わなかった。

一回接種と二回接種のワクチン効果 (13歳未満)
13歳未満の小児について, ワクチン一回接種と二回接種でワクチン効果を評価した。この年齢層

は、基本的に二回接種が推奨されるが、一回接種を受けたものが47名いた。一回接種では、インフルエンザ患者全例で、3つの検査法すべてでワクチン効果はみとめず、型・亜型別にしてもほとん

ど効果はなかった。唯一、B山形系統で56.1%（補正あり：95%信頼区間-9.0～82.4%）とワクチンの有効性がみられる傾向があった。一方、二回接種を受けたものは288名と多かった。イン

表4 13歳未満者の接種回数によるワクチン効果の検討

	一回接種							二回接種								
	症例群		対照群 のワクチン 接種者 (%)	オッズ 比	ワクチン			症例群		対照群 のワクチン 接種者 (%)	オッズ 比	ワクチン				
	迅速 診断キッ ト)	補正			効果 (%)	95%信頼区間	P値	迅速 診断キッ ト)	補正			効果 (%)	95%信頼区間	P値		
全例	迅速 診断キッ ト)	補正	43	4	1.88	-88.0	-449.0	35.6	0.25	212	76	1.65	51.2	26.6	67.6	<0.01
		あり	(14.1)	(8.0)						(44.6)	(62.3)					
		補正	43	4	1.33	-33.0	-310.0	57.1	0.62	212	76	0.52	48.2	20.6	66.2	<0.01
		あり	(14.1)	(8.0)						(44.8)	(62.3)					
	型別(リアルタイムPCR)	補正	43	4	1.42	-42.0	-318.0	51.9	0.53	222	66	1.83	55.6	30.9	71.5	<0.01
		なし	(13.6)	(10.0)						(44.8)	(64.7)					
		補正	43	4	1.29	-29.0	-299.0	58.3	0.66	222	66	0.47	52.7	25.3	70	<0.01
		あり	(13.7)	(10.0)						(45.0)	(64.7)					
	亜型(培養分離)	補正	39	8	0.81	19.1	-85.0	64.5	0.62	213	75	1.7	52.8	28.7	68.8	<0.01
		なし	(12.8)	(15.4)						(44.6)	(63.0)					
		補正	39	8	0.76	24.2	-79.0	67.9	0.53	213	75	0.47	53.5	28.1	69.9	<0.01
		あり	(12.9)	(15.4)						(44.7)	(63.0)					
A型	型別(迅速診断キット)	補正	24	23	1	0.3	-84.0	46.0	1.00	152	136	1.03	-3.0	-21.0	12.0	0.69
		なし	(13.2)	(13.2)						(49.0)	(47.4)					
		補正	24	23	1.89	-89.0	-297.0	9.8	0.09	152	136	0.98	1.7	-24.0	21.8	0.88
		あり	(13.3)	(13.3)						(49.2)	(47.6)					
	型別(リアルタイムPCR)	補正	25	22	1	0.0	-86.0	45.7	1.00	161	127	1.06	-6.0	-24.0	9.9	0.49
		なし	(13.2)	(13.2)						(49.5)	(46.7)					
		補正	25	22	2.14	-114.0	-360.0	0.1	0.05	161	127	1.00	0.2	-43.0	30.2	0.99
		あり	(13.3)	(13.3)						(49.7)	(46.9)					
	亜型(培養分離)	補正	23	24	0.95	4.8	-76.0	48.5	0.88	143	145	0.99	1.0	-16.0	15.7	0.90
		なし	(12.9)	(13.5)						(48.0)	(48.5)					
A/H1N1pdm	補正	23	24	1.91	-91.0	-306.0	9.8	0.09	143	145	0.85	14.7	-21.0	40.0	0.37	
	あり	(13.0)	(13.6)							(48.1)	(48.7)					

B型	型別(迅速	補正	19	28						60	228							
	診断キッ	なし	(15.3)	(12.1)	1.32	-32.0	-147.0	29.7	0.39	(36.4)	(52.8)	0.72	28.5	14.0	40.5	<0.01		
	ト)	補正	19	28						60	228							
		あり	(15.4)	(12.1)	0.54	45.6	-23.0	76.0	0.14	(36.6)	(52.9)	0.51	49.2	20.6	67.5	<0.01		
	型別(リアル	補正	18	29						61	227							
	タイム	なし	(14.2)	(12.7)	1.14	-14.0	-114.0	39.5	0.69	(35.9)	(53.2)	0.7	29.8	15.7	41.5	<0.01		
	PCR)	補正	18	29						61	227							
		あり	(14.3)	(12.7)	0.51	49.4	-12.0	77.0	0.09	(36.1)	(53.3)	0.5	50.5	23.1	68.1	<0.01		
	分離培養	補正	7	40						24	264							
	(B/山形	なし	(11.1)	(13.7)	0.79	20.9	-86.0	66.3	0.59	(30.0)	(51.1)	0.64	35.9	17.4	50.3	<0.01		
	系統)	補正	7	40						24	264							
		あり	(11.3)	(13.7)	0.44	56.1	-9.0	82.4	0.08	(30.4)	(51.2)	0.43	57.1	25.6	75.2	<0.01		
	分離培養	補正	9	38						46	242							
	(B/ビクト	なし	(14.3)	(13.0)	1.12	-12.0	-145.0	48.9	0.78	(46.0)	(48.7)	0.95	5.3	-18.0	23.6	0.62		
	リア系統)	補正	9	38						46	242							
		あり	(14.3)	(13.1)	0.76	23.9	-83.0	68.4	0.54	(46.0)	(48.9)	1.03	-3.0	-66.0	36.3	0.91		

*「補正あり」には、ロジスティック重回帰分析を用い、年齢、発症月、採取場所を補正した。12月(2例)と4月(1例)を除いた775名を用いた。

フルエンザ全例では、迅速診断キット、リアルタイムPCR、ウイルス分離培養の3つの検査法全てにおいて、単変量、多変量共にワクチン効果は48.2～55.6%と有意差を持つワクチン効果を示した(表4)。B型、なかでもB山形系統に57.1%(補正有り、95%信頼区間:25.6～75.2%)の高いワクチン効果をもとめた。A型およびA/H1N1pdmは、ワクチン効果をもとめなかった。Bビクトリア系統ではワクチン効果はもとめなかった。このため、小児では、二回接種は全体の傾向と同様に、インフルエンザ抑止効果があるという結果になったが、一回接種の人数が少ないために接種回数の違いについては評価に足る結果とならなかった。

検査の妥当性の評価

迅速診断キット(型)、ウイルス分離培養(亜型)の2つの検出法について、リアルタイムPCR

(型)を真の検査として感度と特異度を算出した。結果として、迅速診断キットのA型に対する感度は91.7%(95%信頼区間:88.6～94.1%)、特異度は93.3%(95%信頼区間:90.2～95.7%)、迅速診断キットのB型に対する感度は89.6%(95%信頼区間:84.8～93.3%)、特異度は97.1%(95%信頼区間:95.4～98.3%)とB型の感度がやや落ちたが、感度・特異度々ともに90%近くであり、良好な合致率があると考えられた。同様に、A型に対するウイルス分離培養の感度は93.2%(95%信頼区間:90.3～95.5%)、特異度は84.2%(95%信頼区間:80.2～87.7%)、ウイルス分離培養B型に対する感度は91.0%(95%信頼区間:86.4～94.4%)、特異度は96.3%(95%信頼区間:94.4～97.7%)とA型の特異度がやや低めであったものの、全体として良好な一致率であった。

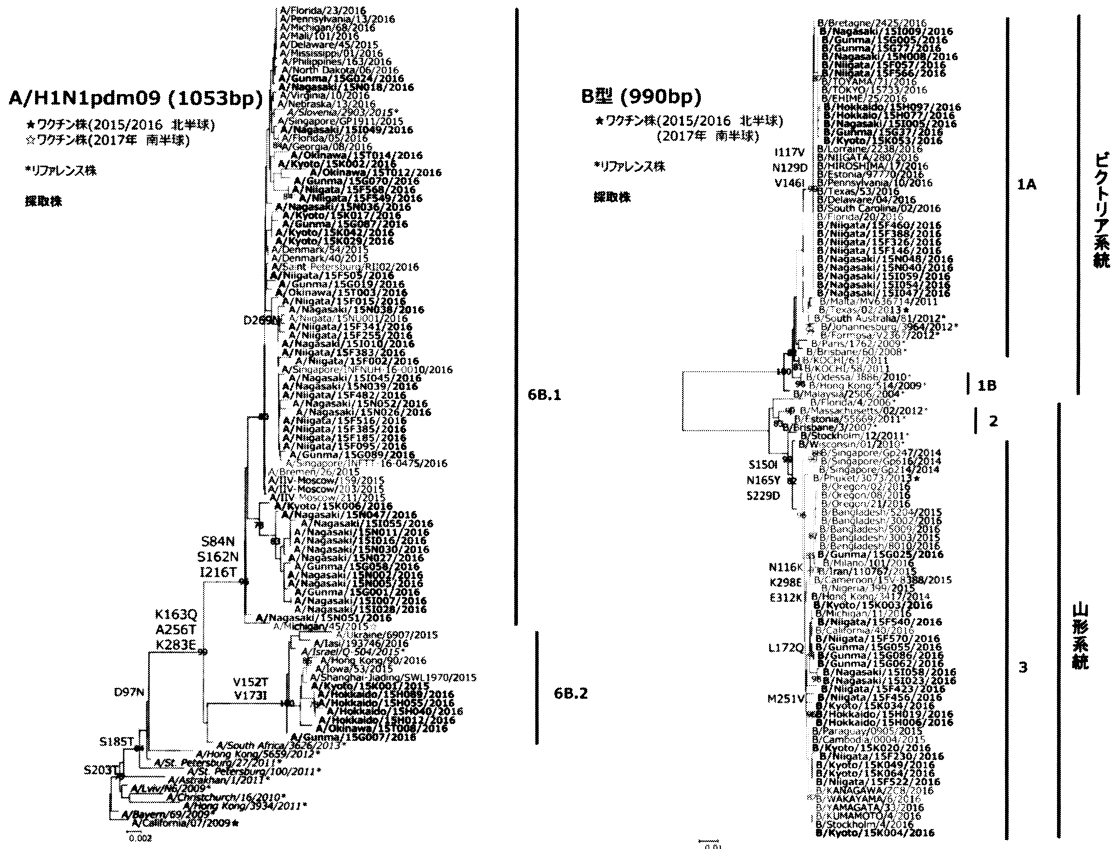


図2 近隣結合法によるHA遺伝子系統樹（左：A/H1N1pdm09, 右：B型）

遺伝子解析によるワクチン株と流行株の同源性

インフルエンザ A/H1N1pdm09 の HA 遺伝子を 55 株解析したところ、すべて WHO の定義する 6B に属した。ワクチン株である A/California/7/2009 と比較して、抗原性に関連する K163Q のアミノ酸変異をみとめ、さらにサブグループ 6B.1 に属する 48 株は、糖鎖付加に関与する S162N 変異をみとめた。6B.2 に属する 7 株は、レセプター結合部位の V152T 変異を持っている。

B 山形系統は解析した 20 株全てがワクチン株 B/Phuket/3073/2013 と同じ Clade3 に属し、2015-2016 年に採取された他の地域の株とほぼ同じ配列を有した。

B ビクトリア系統も同様に解析を行った 20 株は全てがワクチン株 B/Texas/2/2013 と同じ

Clade1A に属した。両系統ともワクチン株と比較して抗原性の変化につながるアミノ酸変異は認められなかった。

考 察

我々の調査は、日本の不活化ワクチンが 4 価に変更されて初めて迎えたインフルエンザシーズンのワクチン効果を検討したものである。ワクチン接種により、全体として約 30% のインフルエンザ抑制効果が見られた。型別に検討したところ、A 型 (A/H1N1pdm09) には、ワクチン効果が認められなかった一方で、B 型は 30% 程度のワクチン効果を示した。B 型の系統別には、B 山形系統に 46% の有意なワクチン効果があったが、B ビ

クトリア系統は-1%とワクチン効果を認めなかった。

A/H1N1pdm09は、これまでインフルエンザのワクチン効果が高いとされてきたが、今回の検討では、ワクチンの発症予防効果がなかった。Belongiaらは2004年から2015年に発表されたテストネガティブ症例対照法によるワクチン効果の論文142報を用いてメタアナリシスを行い、A/H1N1pdm09のワクチンの効果は61% (95%信頼区間: 57~65%)であり、A/H3N2の33% (26~39%)やB型の54% (46~61%)と比べて、ワクチン効果が高いことを報告している⁷⁾。諸外国のデータで2015-2016年シーズンのA/H1N1pdm09に対するワクチン効果は高く、カナダのグループはA/H1N1pdm09のワクチン効果を64% (95%信頼区間: 44~77%)、香港はA型(A/H1N1pdm09及びA/H3N2)に対して82.8% (95%信頼区間: 28~96%)と高い効果を報告しており、我々のようなワクチン効果の低下はみられない¹²⁾。インフルエンザA/H1N1pdm09は2009年にパンデミックを起し、それ以来世界的に流行を続けている。最近の流行株は、HA遺伝子に多少の変異は見られるものの、ワクチン株であるA/California/07/2009と比較して抗原性の変化はないとされてきた。しかし、カナダのグループは、2015-2016年に流行した6B.1クレードに属するA/H1N1pdm09は、HA遺伝子にS162NとK163Qの変異を持つため、抗原性が変化した可能性を指摘している⁹⁾。抗原部位のK163Qが変異している上、S162Nの変異によりHA蛋白に糖鎖がつくことで、隣接するK163Qに抗体が結合できず、中和抗体の効果が減弱すると報告した。それを裏付けるように、WHOは、フェレット抗体を使った場合、ワクチン株と流行株の抗原性は一致しているが、ワクチン接種後のヒトの抗体を使った試験では、抗原性の変化があるとして、2017年南半球ワクチンからA/H1N1pdm09はA/Michigan/45/2015にワクチン株を変更することを決定した²⁰⁾。この抗原性の変化が、我々の結果におけるワクチン効果の低下につながった可能性があり、ほかの研究者の結果が待たれる。

今回の検討では、B山形系統のみが44%と中等度のワクチン効果を示した一方、同時に流行したBビクトリア系統はワクチン効果が-1%と抑止効果はなかった。HA遺伝子レベルでみると、B山形系統、Bビクトリア系統ともに、ワクチン株と流行株との間に抗原性変化をもたらすアミノ酸変異はなく、なぜビクトリア系統のみワクチン効果が低かったのか原因は不明である。B型は、2014-2015年シーズンまで山形系統かビクトリア系統のどちらか1系統しかワクチン株に含まれず、流行株とワクチン株の系統が異なることがしばしば起こった。その不一致を解消するために、2015-2016年シーズンからB型が2系統とも含有されて4価ワクチンとなった。Shinjoらは、2013-2014年のB型の流行株に対する山形系統ワクチンの効果は26% (95%信頼区間: CI, 1~36%)と低く、その原因としてB型の流行時期が2-3月と遅かったこと、B山形系統とビクトリア系統の混合流行であったためと推測している¹³⁾。その翌年の2014-2015年はB型の発生が少なかったため、ワクチンの効果の検討は十分できていない²¹⁾。我々の山形系統のワクチン効果の数字はShinjoらの結果とほぼ一致しているが、4価ワクチンに変更した後のBビクトリア系統について今後の検証が待たれる。

年齢を層別化した場合、A型(A/H1N1pdm09)は、0-2歳群で60-70% (95%信頼区間11.2~87.0%)と高いワクチン効果が見られた。その一方で、3-5歳群では、ウイルス培養で41.5% (95%信頼区間-5.0~67.3%)とワクチン効果がみられる傾向にあったが、それ以上の年齢では、小学生、中高校生、成人共にワクチン効果はみられなかった。以前我々が、2011-2012年、2012-2013年の2シーズンに長崎県諫早市で約15,000人の小児のインフルエンザワクチン効果を調査した際、今回と同様に未就学児は20~50% (95%信頼区間-1~66%)の有意なワクチン効果を認めたが、小学生は6~8% (95%信頼区間-7~21%)とワクチン効果がなかった²²⁾。ShinjoやSugayaらの研究でも、A型、B型共に、1-12歳ではワクチン効果のみとめるが、13-15歳の中

学生ではワクチン効果がなかった¹³⁾²¹⁾。小学生、中学生でワクチン効果が減少する原因は明かでないが、米国でも同様の成績がみられているため、同年代との接触機会が多いことなどワクチン効果を下げる特有の理由があるのかもしれない²¹⁾²³⁾。その一方、我々の結果では、B山形系統は低い年齢群でワクチン効果はなく、小学生で70%前後の高いワクチン効果を認めるという逆の結果になったため、今後理由を検証する必要がある。

今回、我々は13歳未満の小児で一回接種と二回接種の効果を比較したが、二回接種のみで全体的な傾向と一致した。一回接種をうけたインフルエンザ陽性者が合計で47名と少なかったことがワクチン効果が出なかった原因の一つと考えられる。本邦では13歳未満は、免疫誘導のブースターをかけるため二回接種が推奨される。Shinjohらは6ヶ月から15歳までの小児では二回接種のほうが一回接種に比べて0.72倍A型インフルエンザ患者の発生が少なく¹³⁾、Kawaiらも同様に15歳までの二回接種は一回接種に比べ防御効果は高いとしている²⁴⁾。一方、米国では、前年の接種歴があれば一回と二回で効果に差が見られないため、一回接種としている⁵⁾。今後も小児の接種回数について検討が必要である。

今回の我々の調査の特徴は、迅速診断キットのみならず、実験室診断も併用してワクチン効果を検証したことである。日本の臨床の現場では、インフルエンザ疑いで受診した場合にはインフルエンザ迅速診断キットで診断され、ノイラミニダーゼ阻害剤が処方されることが一般的である²⁵⁾。その一方、インフルエンザのワクチン効果を調査する際には、正確な検査を用いることが重要である⁵⁾。迅速診断キットは感度が低いため、ワクチン効果を過小評価する恐れがあるとされ⁵⁾¹³⁾、欧米の調査では、PCRなど鋭敏な検査を用いてワクチン効果を調査することが一般的である。今回の我々の検討では、迅速診断キットは感度・特異度々ともに90%前後の数値を得ており、ウイルス分離培養と遜色ない結果となった。今回の結果を踏まえ、今後PCR等が併用できない場合も、簡便な迅速診断キットでスクリーニングをすること

で十分ワクチン効果の検討ができると考えられる。

本調査の限界として、地域により患者数のばらつきが大きく、新潟の患者が52% (778名中407名)と約半数を占め多かったことが結果に影響している可能性がある。しかし、多変量解析で、場所を補正した場合でも、ワクチン効果は同様の結果であったこと、新潟のみでワクチン効果を解析した場合に、A型、B型インフルエンザ、年齢別すべてにワクチン効果は認められなかったため、新潟の結果が全体を左右している可能性は低いと考えられる。

近年、テストネガティブ症例対照法を用い、インフルエンザワクチンの効果が比較的容易に調査できるようになり、報告数が増加している。HA遺伝子解析とあわせ、ワクチン株と流行株との遺伝子抗原性の差をみることで、クレードごとに詳細なワクチン効果をみる論文も散見される³⁾²¹⁾。最近の話題として、インフルエンザワクチンを前年度に接種するとワクチン効果が下がる可能性がカナダから報告され注目を集めている³⁾。また、本邦で4価の寒冷馴化生ワクチンの導入が検討されており、今後、不活化ワクチンとの生ワクチンの比較が重要になってくると考えられる。

結 論

2015-2016年に日本のインフルエンザワクチンは4価ワクチンに変更され、B山形系統で30%のワクチン効果は見られたが、A/H1N1pdm09とBビクトリア系統では効果は見られなかった。現行のインフルエンザワクチンでは流行株とワクチン株の不一致などによりワクチン効果が毎年異なること、不活化ワクチンは国内生産されたものを使っており、欧米と日本では結果がことなる可能性もあるため、今後も、インフルエンザのワクチンの効果の調査を続け、その有用性を検証していく必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を受け賜りました新潟大学医歯学総合研究科国際保健学分野、齋藤玲子教授、苜

蒲川由郷准教授, 日比野亮信先生, 並びに調査協力頂きましたよこの小児科さとう 佐藤 勇 先生, 川島内科クリニック 川島 崇 先生, 北海道松前町立松前病院 木村 眞司 先生, こうどう小児科 幸道 直樹 先生, まさき内科呼吸器クリニック 真崎 宏則 先生, おの小児科 小野 靖彦, 十善会病院 呼吸器内科 麻生 憲史 先生に深謝致します。

文 献

- 1) Murakami Y, Hashimoto S, Kawado M, Ohta A, Taniguchi K, Sunagawa T, Matsui T and Nagai M: Estimated Number of Patients with Influenza A (H1) pdm09, or Other Viral Types, from 2010 to 2014 in Japan. *PLoS One* 11: e0146520, 2016.
- 2) World Health Organization: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015 - 2016 northern hemisphere influenza season. *Weekly Epidemiological Record* 90: 97 - 108, 2015.
- 3) Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Dickinson JA, Krajdén M, Gubbay JB, Drews SJ, Martineau C, Eshaghi A, Kwindt TL, Bastien N and Li Y: A Perfect Storm: Impact of Genomic Variation and Serial Vaccination on Low Influenza Vaccine Effectiveness During the 2014 - 2015 Season. *Clin Infect Dis* 63: 21 - 32, 2016.
- 4) 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. 病原体検出情報 (IASR) 36: 217 - 220 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2319-iasr/related-articles/related-articles-2429/6071-dj4298.html>). 2015.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2016 - 17 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 65: 1 - 54, 2016.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2013 - 2014. *MMWR Recomm Rep* 62: 1 - 43, 2013.
- 7) Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT and McLean HQ: Variable influenza vaccine effectiveness by sub-type: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 16: 942 - 951, 2016.
- 8) Treanor JJ: CLINICAL PRACTICE. Influenza Vaccination. *N Engl J Med* 375: 1261 - 1268, 2016.
- 9) Chambers C, Skowronski DM, Sabaiduc S, Winter AL, Dickinson JA, De Serres G, Gubbay JB, Drews SJ, Martineau C, Eshaghi A, Krajdén M, Bastien N and Li Y: Interim estimates of 2015/16 vaccine effectiveness against influenza A (H1N1) pdm09, Canada, February 2016. *Euro Surveill* 21: 30168, 2016.
- 10) Fielding JE, Levy A, Chilver MB, Deng YM, Regan AK, Grant KA, Stocks NP and Sullivan SG: Effectiveness of seasonal influenza vaccine in Australia, 2015: An epidemiological, antigenic and phylogenetic assessment. *Vaccine* 34: 4905 - 4912, 2016.
- 11) Kissling E and Valenciano M: Early influenza vaccine effectiveness results 2015 - 16: I - MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* 21, 2016.
- 12) Cowling BJ, Kwan MY, Wong JS, Feng S, Leung CW, Chan EL, Chan KH, Ng TK, To WK, Peiris MJ and Chiu SS: 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.
- 13) Shinjoh M, Sugaya N, Yamaguchi Y, Tomidokoro Y, Sekiguchi S, Mitamura K, Fujino M, Shiro H, Komiyama O, Taguchi N, Nakata Y, Yoshida N, Narabayashi A, Myokai M, Sato M, Furuichi M, Baba H, Fujita H, Sato A, Ookawara I, Tsunematsu K, Yoshida M, Kono M, Tanaka F, Kawakami C, Kimiya T, Takahashi T, Iwata S and Keio Pediatric Influenza Research G: Effectiveness of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine

- in Children Estimated by a Test - Negative Case - Control Design Study Based on Influenza Rapid Diagnostic Test Results. *PLoS One* 10: e0136539, 2015.
- 14) Dapat C, Saito R, Kyaw Y, Naito M, Hasegawa G, Suzuki Y, Dapat IC, Zaraket H, Cho TM, Li D, Oguma T, Baranovich T and Suzuki H: Epidemiology of human influenza A and B viruses in Myanmar from 2005 to 2007. *Intervirology* 52: 310 - 320, 2009.
 - 15) Kondo H, Shobugawa Y, Hibino A, Yagami R, Dapat C, Okazaki M, Otsuka T, Fujii K, Hassan MR and Saito R: Influenza Virus Shedding in Laninamivir - Treated Children upon Returning to School. *The Tohoku journal of experimental medicine* 238: 113 - 121, 2016.
 - 16) Dapat IC, Dapat C, Baranovich T, Suzuki Y, Kondo H, Shobugawa Y, Saito R and Suzuki H: Genetic characterization of human influenza viruses in the pandemic (2009 - 2010) and post - pandemic (2010 - 2011) periods in Japan. *PLoS One* 7: e36455, 2012.
 - 17) Kanda Y: Investigation of the freely available easy - to - use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452 - 458, 2013.
 - 18) Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A and Kumar S: MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol* 30: 2725 - 2729, 2013.
 - 19) Lin YP, Xiang Z, Gregory V, Whittaker L, Halai C, Cross K, Rattigan A, Ermetal B, Dai M, Wharton S and Bennett M: Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Southern Hemisphere 2017. [https://www.crick.ac.uk/media/326439/september_2016_interim_report.pdf#search = % 27Report + prepared + for + the + WHO + annual + consultation + on + the + composition + of + influenza + vaccine + for + the + Southern + Hemisphere + 2017 % 27](https://www.crick.ac.uk/media/326439/september_2016_interim_report.pdf#search=%27Report+prepared+for+the+WHO+annual+consultation+on+the+composition+of+influenza+vaccine+for+the+Southern+Hemisphere+2017%27). 2016.
 - 20) World Health Organization: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017 southern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201609_recommendation. pdf ?ua = 1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201609_recommendation.pdf?ua=1). 2016.
 - 21) Sugaya N, Shinjoh M, Kawakami C, Yamaguchi Y, Yoshida M, Baba H, Ishikawa M, Kono M, Sekiguchi S, Kimiya T, Mitamura K, Fujino M, Komiyama O, Yoshida N, Tsunematsu K, Narabayashi A, Nakata Y, Sato A, Taguchi N, Fujita H, Toki M, Myokai M, Ookawara I and Takahashi T: Trivalent inactivated influenza vaccine effective against influenza A (H3N2) variant viruses in children during the 2014/15 season, Japan. *Euro Surveill* 21. 2016.
 - 22) Suzuki T, Ono Y, Maeda H, Tsujimoto Y, Shobugawa Y, Dapat C, Hassan MR, Yokota C, Kondo H, Dapat IC, Saito K and Saito R: Effectiveness of trivalent influenza vaccine among children in two consecutive seasons in a community in Japan. *The Tohoku journal of experimental medicine* 232: 97 - 104, 2014.
 - 23) McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, Piedra PA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Raviotta JM, Jackson ML, Jackson L, Ohmit SE, Petrie JG, Monto AS, Meece JK, Thaker SN, Clippard JR, Spencer SM, Fry AM and Belongia EA: Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012 - 2013: variable protection by age and virus type. *The Journal of infectious diseases* 211: 1529 - 1540, 2015.
 - 24) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Tsuchimoto T and Kashiwagi S: A prospective, Internet - based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001 - 2002 influenza season. *Vaccine* 21: 4507 - 4513, 2003.
 - 25) Zaraket H and Saito R: Japanese Surveillance Systems and Treatment for Influenza. *Curr Treat Options Infect Dis*: doi: 10.1007/s40506 - 40016 - 40085 - 40505, 2016.

(平成 29 年 1 月 19 日受付)