



2019年11月18日放送

「インフルエンザワクチンの有効性について」

大阪市立大学大学院 公衆衛生学教授 福島 若葉

はじめに

本日は、インフルエンザワクチンの有効性について、私が厚生労働省研究班で実施させていただいている研究結果も含めてお話させていただきます。

ワクチン有効率とは

まず、ワクチンの効果を示す「有効率」について、改めて確認しておきたいと思います。「ワクチン有効率 70%」とは何を意味するのでしょうか？よくありがちな、「100人にワクチンを打ったら 70人に効く」という解釈は間違いです。ワクチン有効率 70%とは、「接種なし」の者の発病率を「1」とすると「接種あり」の者の発病率が「0.3」になる場合、その差「0.7」をパーセントで表したものです。解釈は、「接種しなかった者と比較して、接種した者の発病率（リスク）が相対的に 70%減少した」「接種せず発病した者のうち 70%は、接種していれば発病しなかった」となります。ワクチン接種者だけに着目した数値ではなく、「接種あり」と「接種なし」の発病率を「比較」することで得られる数値であることにご留意ください。

1

「ワクチン有効率 70%」

✗
「100人にワクチンを打ったら、70人に効く」

○
「接種なし」の者の発病率*を「1」とすると、
「接種あり」の者の発病率が「0.3」になる

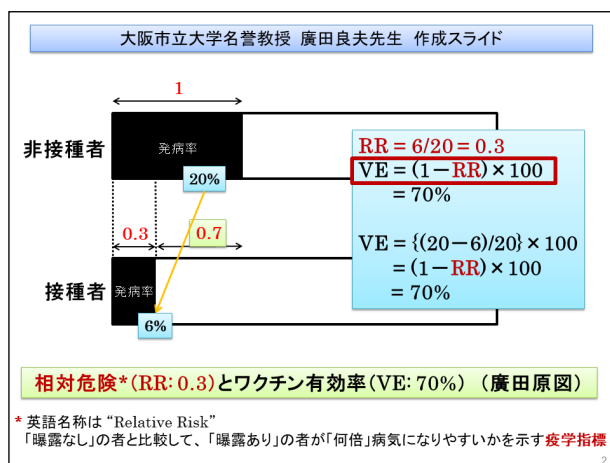
1 - 0.3 = 0.7 → 有効率70%

- ✓ 非接種者と比較して、接種者の発病率（リスク）が「相対的に」70%減少
- ✓ 非接種で発病した者のうち70%は、「接種していれば発病しなかった」

* 発病率：ある集団において、一定期間（例：流行期）に研究の結果指標を経験した者の割合。

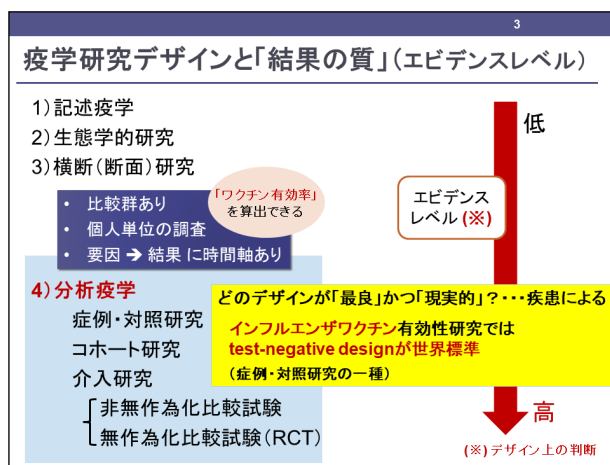
「接種なし」と「接種あり」の実際の発病率は、20%と 6%かもしれませんが、10%と 3%かもしれません。とにかく、「比」として「0.3」になるということです。この「0.3」に相当する指標を、専門用語で「相対危険」といいます。すなわち、ワクチン有効率は、 $(1 - \text{相対危険}) \times 100\%$ という式で求められますので、論文などでは、「相対危険は 0.3、

ワクチン有効率は 70%」など、必ず相補的な数値で示されます。なお、テキストによっては、ワクチン有効率の式は、最初に接種ありと接種なしの発病率の「絶対的な差」を求めて、接種なしの発病率で割ることで「相対的な差」とする形で示されているかもしれませんが、変形すると同じ式になることがお分かりいただけると思います。



ワクチン有効率を算出できる疫学研究デザイン

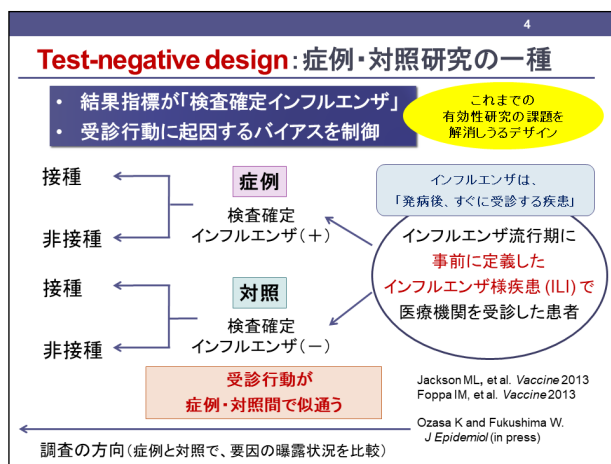
疫学、すなわち、「ヒト集団を対象に健康事象を紐解く学問」で用いられる研究デザインはいろいろありますが、このうち、先の「ワクチン有効率」を算出できるのは、エビデンスレベル、すなわち研究から得られる結果の質が高いとされているものに限られます。具体的には、無作為化比較試験 (RCT) を含む介入研究、コホート研究、症例・対照研究などになります。では、これらのデザインのうち、ワクチン有効率を算出するために、最も良いものはどれでしょうか？「一番エビデンスレベルの高い RCT に決まっている」と言われるかもしれませんが、対象とする疾病の特性によっては、必ずしもそうとは限りません。例えば、インフルエンザワクチンの有効性研究では、症例・対照研究の一種である「test-negative design」により、「複数シーズンに渡って、継続的に有効率を評価する」ことが一番現実的であり、国際標準になっています。



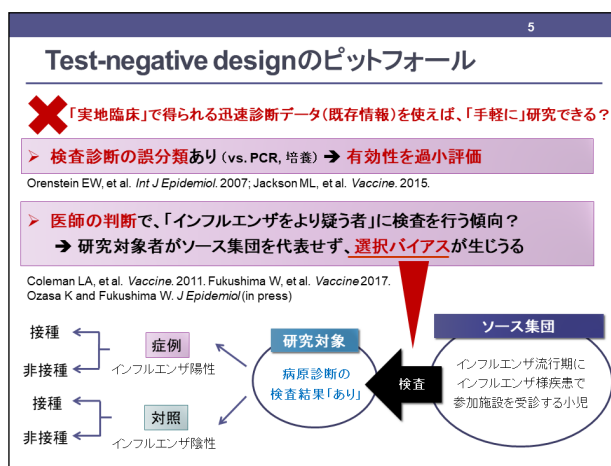
Test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究とその実際

Test-negative design の実際ですが、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さんに検査診断を実施します。インフルエンザ陽性の方を「症例」、インフルエンザ陰性の方を「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率を求めます。「検査陰性」の方を対照、すなわちコントロールとしますので、test-negative design と呼びます。このデザインがインフルエンザワクチンの有効性研究に使用されるようになったのは 2000 年代に入ってからですが、当初、私はかなり懐疑的でした。というのも、疫学で慣例的に使われる症例・

対照研究と比べると、対照、すなわちコントロールの設定がかなり単純だからです。しかし、いろいろな文献を読むにつれ、test-negative design は、インフルエンザという病気には非常に適しているということが分かりました。「インフルエンザは、発病後、すぐに受診する疾患」と考えられますので、受診患者さんから分類した症例と対照は、「受診行動」が非常に似ているのです。本日は時間の関係上、詳しい説明はいたしません。test-negative design は、「結果指標が検査確定インフルエンザでありながら、受診行動によって生じるバイアスを制御できる」という利点があり、インフルエンザワクチンの有効性研究が長らく抱えてきたジレンマを解消するデザインなのです。

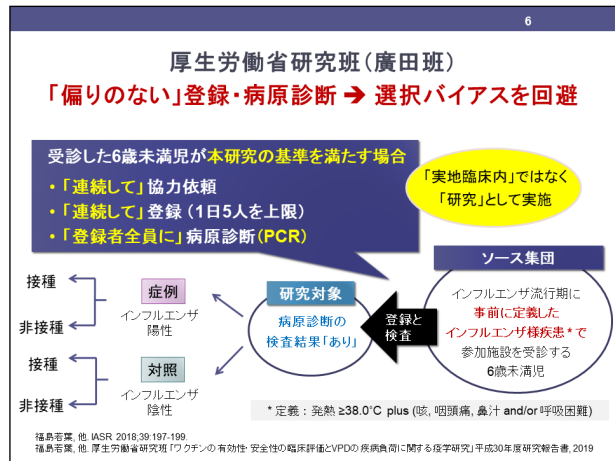


現在、学会などでも test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究の結果を目にすることが多いと思います。それらの研究は、実地臨床の範囲内で取得された情報、いわゆる既存情報を活用した研究かもしれません。確かに、test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究は、臨床の先生方も「手軽に」できそうです。インフルエンザが流行すると、先生方の病院やクリニックを、インフルエンザ様症状を発症した患者さんがたくさん受診するでしょう。インフルエンザを疑えば、保険診療の範囲内で迅速診断検査が施行できますので、陽性・陰性の別が分かります。患者さんに、追加で「今年、ワクチンを打ちましたか？」と聞いておけば、統計解析の得意な先生であればワクチン有効率を算出できるでしょう。しかし、私としては、このような方法を「良し」とすることはできません。理由の1つに、国際水準の有効性研究で用いられるPCR検査などと比べると、迅速診断の精度が低いため、ワクチン有効率が過小評価されてしまう、すなわち、効果が見逃されてしまう可能性が挙げられます。しかし、より重要な欠点は、実地臨床の範囲内で施行される迅速診断検査は、その実施に「医師の判断が影響する」ことなのです。データ分析に含めることができる研究対象集団、すなわち、検査結果がある患者さんの集団が、研究で想定される大元のソース集団を代表していない場合、正



しい有効率を得ることができません。このような偏りを、専門的には「選択バイアス」といいます。

厚生労働省研究班で私が実施させていただいている、小児を対象としたインフルエンザワクチン有効性研究では、先にお話ししたような選択バイアスを可能な限り取り除くため、偏りのない登録と検査を行う工夫をしています。受診した小児が本研究の基準を満たす場合、「連続して」協力を依頼し、協力が得られれば「連続して」登録し、「登録者全員に」病原診断を行っています。この研究では、地方衛生研究所との共同研究としてPCRでインフルエンザの病原診断を行っていること、ワクチン接種歴は診療録や母子健康手帳で正確に把握していることも大きな特徴です。



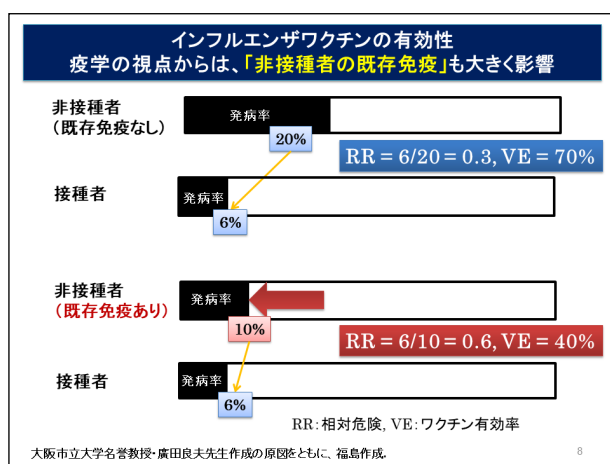
2013/14 シーズン以降、大阪府と福岡県の小児科診療所の先生方のご協力を得て調査を継続してきました。6歳未満小児を対象とした5シーズンの結果をお示ししておりますが、いずれのシーズンもワクチン2回接種の有効率は50%前後、すなわち、接種により発病リスクが約1/2に低下するという結果であり、すべて統計学的に有意でした。インフルエンザワクチンは「当たっていた」「当たっていなかった」など批判されがちなワクチンですが、少なくともこの年齢層の小児においては、流行株が異なっても有効率は安定しているようでした。

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)	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) 主流株 ワクチン株との抗原性の合致度 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) 有効率 51%	
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) 有効率 50%	
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) 有効率 60%	
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) 有効率 41%	
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) 有効率 63%	

さて、この「ワクチン有効率 50%」という数値、皆さんはどのように考えられますか？確かに統計学的には有意かもしれませんが、「国民の皆さんが期待する水準を満たす」とは言い難いでしょう。その理由として、ウイルス学的あるいは免疫学的な様々な要因が挙げられますが、私たち疫学を専門とする者の視点からは、「インフルエンザは毎年流行するため、ワクチンを接種していない者でも、ある程度、何らかの免疫を有してい

る」ことの影響も大きいと考えています。最初にご説明したように、ワクチン有効率は、「接種ありの者と接種なしの者の発病率の比」から算出されるものですので、コントラストが大きいほど有効率は高くなります。「接種なし」の者が免疫をほとんど有しておらず、発病率が高い場合は、ワクチンの有効性を検出しやすくなります。しかし、インフルエンザのように、「接種なし」の者でも一定の免疫を有している場合は、「接種なし」の者の発病率がそもそも低いため、コントラストがつきにくくなり、ワクチンの有効性を検出しにくくなるのです。

現在、世界中で、新たなインフルエンザワクチンの開発が進められています。もっとよく効くワクチンであるためには、「接種あり」の者と「接種なし」の者の発病率に大きな差が生じるよう、「接種あり」の者の発病率が限りなくゼロになるようなワクチンが求められることになり、非常にハードルが高いといえます。



おわりに

インフルエンザワクチンは、「効くけれども、効果が分かりにくい」ワクチンであり、しばしば批判的になります。しかし、数ある感染症の中でも、ワクチンが利用できる疾患は極めて限られています。インフルエンザについても、現行ワクチンを最大限活用することが健全な姿勢であるように思います。そして、保健医療従事者の方々には、適切な啓発を行っていただくためにも、まずは「ワクチン有効性の考え方」について正しい知識を持っていただきたいと願っています。