

平成22年度厚生労働科学研究費補助金特別研究

# A型インフルエンザHAワクチンH1N1株 (新型インフルエンザワクチン)の 安全性に関する疫学研究 結果概要

平成23年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(第4回)

新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会(第1回)

子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会(第1回)(合同開催)

2011.7.13

山縣然太郎

山梨大学大学院医学工学総合研究部

社会医学講座

## 研究組織

### 主任研究者

山縣然太郎(山梨大学大学院社会医学講座 教授)

### 分担研究者

河野茂(長崎大学理事長崎大学病院 病院長)

多屋馨子(国立感染症研究所感染症情報センター 室長)

### 研究協力者

横山徹爾(国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長)

栗原慎太郎(長崎大学病院感染制御教育センター 助教)

井上永介(北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学) 助教)

横道洋司(山梨大学大学院社会医学講座 助教)

# 背景1

- 2009-2010 冬シーズンにインフルエンザA(H1N1) 2009(新型インフルエンザ)に対する予防接種が行われた。
- 基礎疾患をもつ患者から優先接種された。
- 2009年10月19日から2010年6月30日までに接種後の死亡が133例報告された。
- ワクチンの副反応による死亡か  
ワクチンの副反応により基礎疾患が重篤化か  
元々の基礎疾患による死亡か

3

# 背景2

- 2つの疫学研究方法：
  - (1)コホート研究:ある全身疾患の患者集団において、ワクチン接種の有無別に追跡して死亡率を比較することでワクチン接種のリスクを評価する
  - (2)症例対照研究:ある全身疾患の患者集団において、その冬に死亡した人を症例、生存されている方を対照として、ワクチン接種の割合を比較することでワクチン接種のリスクを評価する

→現時点でのコホート研究は困難なので症例対照研究とした。

4

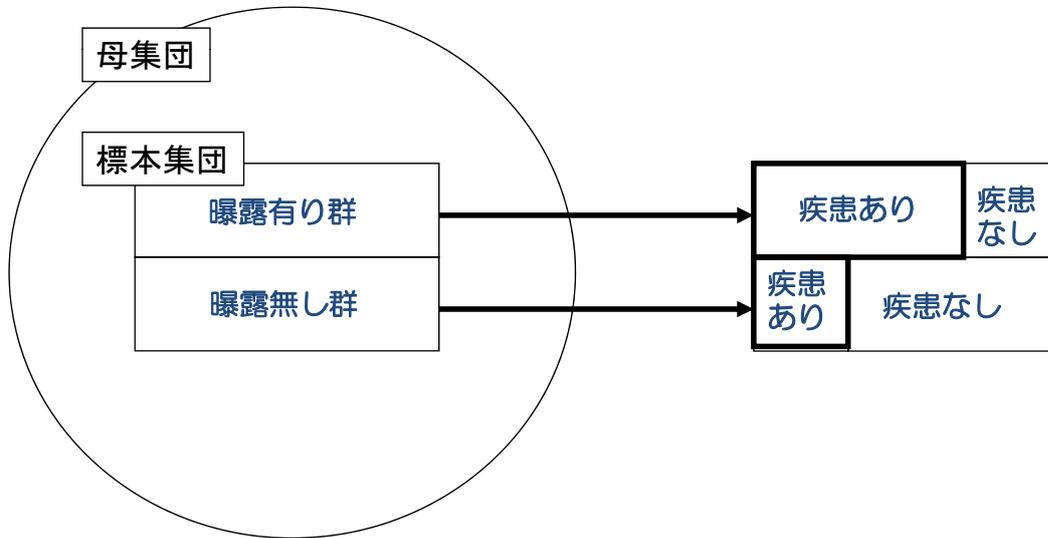
コホート研究

曝露→疾病発生と疾病の自然史をたどる観察研究

# コホート研究

ベースライン

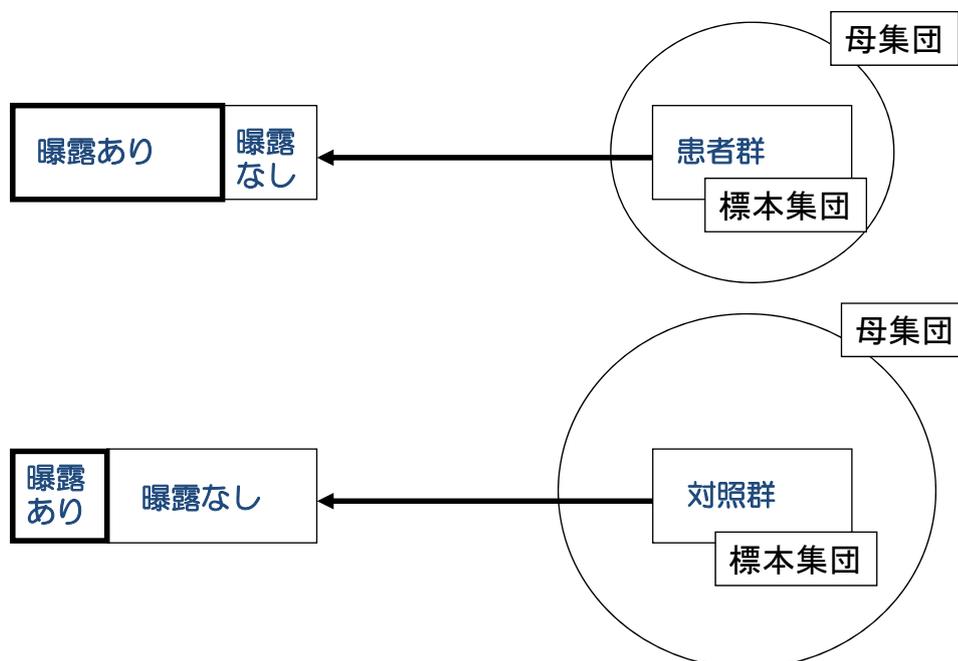
Endpoint



症例対照研究

疾病発生→曝露と疾病の自然史の逆をたどる観察研究

# 症例対照研究



# 方法1

- 呼吸器学会認定施設(310施設)への郵送調査。
- 診療記録に基づく (2009.10.1-2010.3.31の記録)。
- 患者の母集団を「日本のIIP(特発性間質性肺炎)患者」、「日本のCOPD(肺気腫)患者」に設定した2つの研究を同時に行う。
- 死亡(原因を問わない)を症例
- 性・年齢・疾患の重症度(当該疾患診断からの期間)により症例の死亡日(index date)をマッチングした対照を設定。

7

## 方法2: 特発性間質性肺炎(IIP)研究について (COPD研究についても同様)

- 組み入れ基準: 18歳以上のIIPと診断されている者
- 除外基準: なし
- 症例(死亡)と対照(生存)のマッチング項目: 性・年齢(±3歳)・IIP診断からの期間(年)・時点
- 収集した情報: 死亡日、性、年齢、  
重症度(IIP診断からの期間)、  
新型ワクチンへの曝露の有無と曝露日、  
季節性ワクチンへの曝露の有無、  
癌の既往、心疾患の既往、脳卒中の既往、  
腎疾患の既往、肝機能障害の有無、  
糖尿病の有無、  
喫煙の有無

8

# 解析

- 条件付きオッズ比

マッチング因子である「性・年齢・重症度」で条件付けた、「新型インフルエンザワクチン曝露による死亡の」条件付きオッズ比が主要評価項目。95%信頼区間を算出。小標本でより正確な推定を行える並べ替え検定に基づく。

- 副次評価

糖尿病の有無や心疾患の既往、季節性ワクチン接種の有無等の共変量で調整したオッズ比を算出。

9

## 結果1: IIP研究における症例と対照の特性

収集した症例－対照のペア数は75

	症例	対照
男性/総数	58 / 75 ( 77.3%)	
年齢(歳)	72.84 (SD 7.85)	72.65 (SD 7.57)
IIP診断からの期(年)	2.53 (SD 2.79)	
新型ワクチン接種	23 / 75 ( 30.7%)	29 / 75 ( 38.7%)
季節性ワクチン接種	9 / 68 ( 13.2%)	24 / 70 ( 34.3%)
インフルエンザの罹患	3 / 71 ( 4.2%)	0 / 68 ( 0%)
癌の既往	23 / 74 ( 31.1%)	12 / 72 ( 16.7%)
糖尿病の既往	35 / 75 ( 46.7%)	17 / 73 ( 23.3%)
喫煙中	5 / 75 ( 6.7%)	12 / 75 ( 16.0%)

## 結果2: IIP研究の症例の死亡原因

症例の死因	
IIP増悪、IPF、気胸	57
肺炎	13
心不全	1
肺癌	1
骨髄異形成症候群	1
計	73

IIP:特発性間質性肺炎 IPF:肺線維症

この場合、IPFも気胸もIIPにより引き起こされたと考えるのが通常である。

11

## 結果3: IIP研究における新型ワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由(重複なし)	症例	対照
入院中・全身状態不良	16 (34.0%)	3 ( 7.5%)
供給が不足していた	4 ( 8.5%)	11 (27.5%)
ステロイド使用中	2 ( 4.3%)	2 ( 5.0%)
本人希望	4 ( 8.5%)	7 (17.5%)
経済的理由	1 ( 2.1%)	0 ( 0%)
うつ病	0 ( 0%)	1 ( 2.5%)
(医師が)必要と感じない	0 ( 0%)	1 ( 2.5%)
不明・他院通院中	20 (42.6%)	15 (37.5%)
計	47 ( 100%)	40 ( 100%)

12

## 結果4:主要評価項目

### 特発性間質性肺炎（IIP）

(ペア数)		対照		
		接種	非接種	
症例	接種	13	10	
	非接種	16	36	
				計75

条件付きオッズ比=10/16=0.63  
 (Clogit正確法による95%CI 0.25-1.47)

※オッズ比が1を超えることは接種により死亡リスクが上がっていると考えられる。

13

### 結果5:新型ワクチン,各共変量の条件付きオッズ比と共変量で調整した新型ワクチンの条件付きオッズ比（IIP）

条件付き回帰によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比	モデル1	モデル2	モデル3	モデル4
新型ワクチン (75)	0.63 (0.25-1.47)	0.47 (0.17-1.21)	1.01 (0.38-2.72)	0.80 (0.26-2.36)	1.17 (0.33-4.49)
糖尿病 (73)	3.25 (1.43-8.31)	3.74 (1.62-8.61)		4.28 (1.70-10.77)	3.48 (1.35-9.01)
全身状態不良 (75)	7.50 (1.74-67.60)		7.54 (1.63-34.94)	9.52 (1.82-49/65)	7.32 (1.35-39.78)
季節性ワクチン (67)	0.33 (0.08-1.10)				0.51 (0.13-2.00)
癌の既往 (71)	2.13 (0.87-5.69)				1.45 (0.55-3.79)
供給不足 (75)	0.71 (0.18-2.61)				1.02 (0.24-4.33)

14

# モデル4の結果の解釈について1

- 粗オッズ比では0.63とリスクを下げる方向となり、全身状態不良などの共変量を入れて調整したオッズ比は1.17となり、リスクを上げる方向であった。しかし、いずれも統計的な有意差は認められなかった。
- 全身状態不良は接種群では情報がなく、情報バイアスが生じている。そこで、シミュレーションにより非接種群だけでなく接種群にも「全身状態不良であったかどうか」を調査票で尋ねていたとしたら、モデル4による本来のオッズ比は0.63-0.7より低い程度であることが示された。

15

(参考): 最終モデルによる条件付きオッズ比が  
正のバイアスをもつと考えられることを検討:  
シミュレーションスタディ( IIP )

シミュレーションの設定: この解析では、新型ワクチン接種者の「全身状態不良」が調査の内容から強制的に0に設定されている。新型ワクチン接種者は確率 $p$ で「全身状態不要」を1に書き換える、を乱数により発生した。100回のシミュレーション。

※新型非接種の全身状態不良の割合は0.23程度である。接種者の全身状態不良の割合はそれより小さいことが想定される。

(「全身状態不良のため接種を控える」ケースがあるため。)

条件付きオッズ比の推定: 各 $p$ 100回のシミュレーション		
新型接種した患者が全身状態不良である確率 $p$	推定されたオッズ比の平均値	オッズ比の標準誤差
0	1.17	0
0.1	0.83	0.09
0.2	0.70	0.07
0.3	0.63	0.08
0.4	0.57	0.07
0.5	0.52	0.07

## 他研究との比較

- VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System)研究: 米国で462万人に接種。接種後の死亡報告は13例。
- 中国の市販後調査: 89.6万人接種後接種後の突然死は10例報告された。
- 中国のRCT: プラセボ対照12691人健常者のRCT試験において死亡は報告されていない。
- ハンガリーのRCT: 新型ワクチン単独群・新型ワクチンと季節性ワクチン組み合わせ群による安全性をみた1群176人のRCT。死亡症例はみられない。

17

## 研究の限界

- 標本バイアス  
郵送310施設のうち回答110施設。56施設では症例なし。症例のあった54施設からの75調査票(ペア)が解析対象。
- 情報バイアス
  - (1) 症例と対照で重症度が均一でない可能性: IIPには分類があり、そのtype1により予後は異なる。その分類を使わずに、重症度の指標として糖尿病の既往、全身状態不良で調整した。
  - (2) 主治医が患者の新型ワクチン接種についての情報をもっていない可能性。だがその可能性は小さい。
- 第2種の過誤  
標本数が小さく、検出力が小さい。

18

## 結論

- 呼吸器内科認定施設の特発性間質性肺炎（ IIP ）  
患者の診療録情報に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

## COPD研究について

# COPD研究:方法

- IIP研究との違いは、除外基準として「がんの既往」と、「現在の肺性心または肺高血圧」を追加したことである。

21

## 結果1:COPD研究における症例と対照の特性

収集した症例—対照のペア数は36

	症例	対照
男性/総数	32 / 36 (88.9%)	
年齢(歳)	76.64 (SD 8.56)	76.92 (SD 8.32)
HOT導入からの期間(年)	1.80 (SD 2.06)	1.81 (SD 2.14)
新型ワクチン接種	17 / 36 (47.2%)	23 / 36 (63.9%)
季節性ワクチン接種	5 / 32 (15.6%)	9 / 33 (27.3%)
インフルエンザの罹患	0 / 32 ( 0%)	0 / 33 ( 0%)
糖尿病の既往	2 / 34 ( 5.9%)	4 / 35 (11.4%)
喫煙中	1 / 34 ( 2.9%)	1 / 35 ( 2.9%)

22

## 結果2:COPD研究の症例の死亡原因

症例の死因	
肺炎	14 (38.9%)
COPD	9 (25.0%)
心不全	4 (11.1%)
肺癌	2 ( 5.6%)
急性心筋梗塞	1 ( 2.8%)
動脈瘤破裂	1 ( 2.8%)
敗血症	1 ( 2.8%)
腎不全	1 ( 2.8%)
不明	3 ( 8.3%)
計	36 (100%)

23

## 結果3: COPD研究における新型ワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由(重複なし)	症例	対照
供給が不足していた	5 (26.3%)	1 (11.1%)
入院中・全身状態不良	4 (21.1%)	0 ( 0%)
ステロイド使用中	0 ( 0%)	1 (11.1%)
本人希望	5 (26.3%)	6 (66.7%)
不明・他院通院中	5 (26.3%)	1 (11.1%)
計	19 (100%)	9 ( 100%)

24

### 結果3: COPD研究における粗オッズ比

(ペア数)		対照		
		接種	非接種	
症例	接種	14	3	
	非接種	9	10	
				計36

条件付きオッズ比=3/9=0.33  
(Clogit正確法による95%CI 0.06-1.34)

25

### 結果4: COPD研究における調整したオッズ比

条件付き回帰によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比 (95% CI)	モデル1	モデル2	モデル3
新型ワクチン (36)	0.33 (0.06-1.34)	0.43 (0.07-1.81)	0.31 (0.05-1.26)	0.89 (0.13-6.25)
季節性ワクチン (32)	0.43 (0.07-1.88)	0.47 (0.11-1.95)		0.80 (0.17-3.78)
糖尿病 (33)	0.50 (0.05-3.49)		0.36 (0.06-2.37)	1.69 (0.11-25.35)

26

## 条件付きオッズ比の定義

通常のおッズ比:

D: 死亡 or 疾患の罹患

E: 曝露

$$\frac{\Pr(E|D) / \Pr(\bar{E}|D)}{\Pr(E|\bar{D}) / \Pr(\bar{E}|\bar{D})}$$

Aで条件付けられたオッズ比:

$$\frac{\Pr(E|D,A) / \Pr(\bar{E}|D,A)}{\Pr(E|\bar{D},A) / \Pr(\bar{E}|\bar{D},A)}$$