

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング  
（2013/14 シーズン・予備調査）：中間解析結果

研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授）  
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 課長）  
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師）  
研究協力者：森川 佐依子（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）  
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）  
研究協力者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）  
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 研究員）  
共同研究者：藤岡 雅司（ふじおか小児科 院長）  
共同研究者：松下 享（松下こどもクリニック 院長）  
共同研究者：久保田 恵巳（くぼたこどもクリニック 院長）  
共同研究者：武知 哲久（武知小児科内科 院長）  
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授）

#### 研究要旨

諸外国のプロトコールを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施する。2013/14 シーズンは、小児を対象に、実行可能性を評価するための予備調査を行う。大阪府下の小児科診療所 4 施設において、インフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した 6 歳未満の小児を登録する。今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、自記式質問票あるいは診療録により収集する。鼻汁吸引検体を用いて real-time RT-PCR（rRT-PCR）法による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照（test-negative control）とする。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を算出する。

2014 年 1 月 20 日から 2 月 2 日（第 4 週～第 5 週）の期間に登録した 170 人を対象に、インフルエンザ迅速診断結果に基づく結果指標を暫定的に使用した中間解析を行った。現時点でのワクチン有効率は 68%（95%CI: 17-88%）、2 回接種の有効率は 74%（95%CI: 29-91%）であり、ともに有意であった。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR 法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

#### A．研究目的

インフルエンザは Vaccine Preventable Diseases（VPD）の 1 つであるが、分析疫学手法に基づくワクチン有効性の論拠は、わが国では十分とは言えない。また、インフルエンザは以下の特性を有する感染症であるため、ワクチン有効性を評価するための疫学研究はしばしば困難を伴う。

- ・ インフルエンザは、1.流行ウイルスが時と場所で異なり、2.抗体保有者の割合が時、場所、年齢によって異なり、3.ワクチン株がシーズンによって異なる。そのため、た

とえ無作為化比較試験（RCT）の結果であっても「その時と場所と対象集団に特異的な結果（time-, place-, and subject-specific observation）」と考えるべきである。従って、インフルエンザワクチンの有効性評価は、複数シーズンに渡って同じデザインで行い、「abstract universal statements（要約された普遍的見解）」を導くことが望ましい。

- ・ わが国を含め、インフルエンザワクチンの接種は国際的に広く勧奨されていることを

勘案すると、ワクチン有効性を評価するための RCT 実施は倫理上不可能であり、観察研究の結果に寄らざるを得ない。

- ・ 観察研究のうち、コホート研究でワクチン有効性を評価する場合、結果指標は、医療機関で診断された「検査確定インフルエンザ」であることが望ましい。しかし、対象者がインフルエンザに罹患しても受診しなければ確定診断できないこと、接種者と非接種者で受診行動が異なると考えられることから、「コホート研究であればバイアスの影響が少ない」とは言い切れない。

このような背景から、近年、「症例・対照研究デザインにより、統一的な手法で、継続的にワクチン有効性をモニタリングする」という考え方が提唱されている。すでに、米国およびカナダでは 2004/05 シーズンより<sup>1,2)</sup>、欧州では 2008/09 シーズンより<sup>3)</sup>、ワクチン有効性モニタリングプロジェクトが開始されている。

本研究では、諸外国のプロトコルを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究を実施する。2013/14 シーズンは、小児を対象に、実行可能性を評価するための予備調査を行う。

## B . 研究方法

デザインは多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) である (図 1)。参加施設は、大阪府下の小児科診療所で、本研究への参加に同意が得られた 4 施設である (ふじおか小児科、松下こどもクリニック、くぼたこどもクリニック、武知小児科内科)。研究期間は、感染症発生動向調査による大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5 人以上」の期間とする。

対象者の適格基準は下記の通りである。

1. 研究期間に、インフルエンザ様疾患 (ILI : 38.0°C 以上の発熱 plus [咳、咽頭痛、鼻汁 and/or 呼吸困難感]) で参加施設を受診した小児
2. 受診時の年齢が 6 歳未満
3. 発症から受診まで 7 日以内
4. 4.2013 年 9 月 1 日の時点で、月齢 6 カ月以上

以下の基準に 1 つ以上合致する者は、本研究の対象から除外する。

- ・ 2013/14 シーズンに、検査確定インフルエ

ンザの診断既往を有する者 (型にかかわらず)

- ・ インフルエンザワクチンの接種後、アナフィラキシーを呈した既往を有する者
- ・ 今回の ILI に対して、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている者
- ・ 今回の ILI が入院中に出現した者
- ・ 施設に入所中の者
- ・ 大阪府外に居住する者

対象者の登録は、毎週、各施設で任意の 5 日間を選んで行う。外来の受付で、発熱と呼吸器症状で受診した 6 歳未満児の保護者総てに問診票の記入を依頼する。本研究の基準を満たす者については、全例、研究への協力を依頼し、対象者数が 1 日あたり 5 人に達するまで連続して登録する。

登録時、保護者に自記式質問票への記入を依頼し、ILI の詳細、同胞数、通園の有無、既往歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴およびインフルエンザ診断の既往などについて情報を収集する。今シーズンのインフルエンザワクチン接種歴については、対象者が参加施設で接種を受けた場合、診療録の情報を担当医が転記する。その他の施設で接種を受けた場合は、自宅で母子健康手帳の記録を転記してもらい、返送を依頼する。

対象者からは、全例、トラップ付き吸引カテーター (JMS 気管カテーター、8 フレンチ) で鼻汁を吸引する。採取検体の一部でインフルエンザ迅速診断検査を行い、残りの検体を大阪府立公衆衛生研究所に送付する。real-time RT-PCR 法 (rRT-PCR 法) による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照 (test-negative control) とする。

統計解析では、ワクチンを接種してから抗体が誘導されるまでの期間を勘案し、今シーズンのインフルエンザワクチン接種後 14 日以内に ILI を発症した者については「接種なし」と扱う。多重ロジスティック回帰モデル (unconditional model) により、検査確定インフルエンザに対するワクチン接種のオッズ比 (OR) を計算する。ワクチン有効率は、 $(1 - OR) \times 100 (\%)$  として算出する。本研究はワクチン有効性をモニタリングするという目的から、調整変数がシーズン毎に異なることを避けるため、交絡因子に関する情報収集は最小限にとどめている。従って、モデルが適合する限り、情

報収集した因子総てを、説明変数として多変量解析モデルに含める。さらに、条件付き多重ロジスティック回帰モデル (conditional model) により、「参加施設」と「登録週」で層化した解析も行う。

サンプルサイズの計算にあたり、以下のパラメーターを仮定した。(a) rRT-PCR の結果による症例：対照の比 = 1 : 1、(b) 対照のインフルエンザワクチン接種率 60%、(c) 有意水準 5% (両側) 検出力 80%、(d) 不参加率 10%。過去の疫学研究によると、わが国の 6 歳未満児において、インフルエンザ様疾患に対するワクチン有効率は 23% と報告されている (結果指標：発熱、binary logistic model で  $OR=0.77$ )<sup>4)</sup>。検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率 30% ( $OR=0.7$ ) を有意に検出するために必要な ILI 患者数 (症例 + 対照) は 1,200 人と試算された。大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5 人以上」の期間は、2011/12 シーズンは計 13 週、2012/13 シーズンは計 11 週であった。今シーズンは計 12 週と仮定すると、1 日あたり 5 人を登録すれば、4 施設で 1,200 人の対象者数を登録できる ( $5 \text{ 人/日} \times 5 \text{ 日/週} \times 12 \text{ 週} \times 4 \text{ 施設}$ )。

本研究への協力依頼の際は、対象児の保護者に対して文書による説明を行い、文書による同意を得る。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証する。本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た (受付番号 2689、平成 25 年 12 月 4 日承認)。

### C . 研究結果

感染症発生動向調査のデータによると、大阪府内のインフルエンザ定点あたり報告患者数は、2014 年第 2 週 (1 月 6 日 ~ 12 日) に定点あたり 5 人以上の期間に入った (図 2)。当該データを集計している大阪府立公衆衛生研究所からは、第 2 週の集計結果が 1 月 15 日 (第 3 週半ば) に公表されたため、本研究の対象登録は 1 月 20 日 (第 4 週) から開始した。また、2014 年 2 月 16 日現在、大阪府内では、2014 年 1 月以降の期間に 3 種類のウイルス株、すなわち A(H1N1)pdm 型、A(H3N2)型および B 型のウイルス株が分離されている。分離数は A(H1N1)pdm 型が最も多い<sup>5)</sup>。

本稿では、中間解析として、1 月 20 日から 2 月 2 日 (第 4 週 ~ 第 5 週) に登録された者の情

報を分析した。また、インフルエンザの病原診断結果は、rRT-PCR 法ではなく、迅速診断結果を暫定的に用いた。調査への参加を依頼した 188 人中、1 人が協力を拒否したため、登録数は 187 人であった。さらに、今シーズンのインフルエンザワクチンを参加施設以外で接種した者のうち、母子健康手帳の記録を転記した質問票が未返送の者 17 人を除外し、170 人を解析対象とした (第 4 週に登録 : 93 人、第 5 週に登録 : 77 人)。インフルエンザ迅速診断検査の結果により、89 人 (52%) が症例 (インフルエンザ陽性)、81 人が対照 (インフルエンザ陰性) となった。

表 1 に、ILI 症状に関する特性比較を示す。症例は、対照と比べて、鼻汁を呈した者の割合が低く (81% vs. 93%、 $P=0.03$ )、発症日から受診日の期間が 2 日以内の者の割合が高い傾向であった (89% vs. 78%、 $P=0.05$ )。

表 2 に、その他の特性に関する比較を示す。症例は、対照と比べて、過去 1 年間の医療機関受診回数が少なく、昨シーズンのインフルエンザワクチンを接種した者の割合も低かった (ともに  $P=0.01$ )。今シーズンのインフルエンザワクチン接種を受けた者の割合は、症例で有意に低く (22% vs. 48%、 $P<0.01$ )、2 回接種を受けた者の割合も有意に低かった (12% vs. 37%、 $P<0.01$ )。

表 3 に、検査確定インフルエンザ (インフルエンザ迅速診断陽性) に対する今シーズンのインフルエンザワクチン接種の OR を示す。Unconditional model の crude OR は 0.31 (95%CI: 0.16-0.61)、adjusted OR は 0.38 (95%CI: 0.15-0.95)、conditional model の adjusted OR は 0.32 (95%CI: 0.12-0.83) であり、いずれも有意な OR の低下を認めた。Conditional model の adjusted OR の値から算出したワクチン有効率は 68% (95%CI: 17-88%) であった。接種回数で見ると、1 回接種よりも 2 回接種の OR がより低下しており (conditional model の adjusted OR : 0.26、95%CI : 0.09-0.71)、傾向性も有意であった (trend  $P=0.01$ )。2 回接種のワクチン有効率は 74% (95%CI : 29-91%) であった。

### D . 考察

6 歳未満の小児に対するインフルエンザワクチンの有効性をモニタリングするため、test-negative design を用いた疫学研究を実施

している。インフルエンザ迅速診断結果を暫定的に使用した中間解析ではあるが、2013/14 シーズンにおける現時点でのワクチン有効率は68% (95%CI: 17-88%)、2回接種の有効率は74% (95%CI: 29-91%) であり、ともに有意であった。

現時点での解析対象 (170 人) は、サンプルサイズから計算した必要対象者数 (1,200 人) の約 1/6 である。それにもかかわらず、現時点で有意なワクチン有効率が検出された理由として、有効率が当初の予想 (30%、OR=0.7) よりも高かったことが挙げられる。なお、有効率60% (OR=0.4) を有意に検出するために必要となる対象者数は、本研究のサンプルサイズ計算に用いた (a) ~ (d) のパラメーターが同じである場合、約 170 人 (85 症例、85 対照) と試算できる。

本研究で適用する test-negative design は症例・対照研究の一種であり、比較的新しい概念の研究デザインである。インフルエンザ流行期に ILI で医療機関を受診した患者を対象に、インフルエンザの病原診断結果に基づいて症例と対照の別を決定し、過去のワクチン接種状況を比較して有効率を算出する。通常の場合と異なり、登録時点では「症例」と「対照」を区別しない。

一般に、疫学研究デザインのうち、最もエビデンスレベルが高いものは RCT である。インフルエンザワクチンの有効性を RCT で評価すれば、接種者と非接種者の特性が本質的に異なることに起因する選択バイアスの影響を最小限にすることが可能であるものの、倫理上の問題を考えると適用が難しい。次にエビデンスレベルの高いコホート研究では、検査確定インフルエンザを結果指標とする場合、一般に「対象者が医療機関を受診しないと診断できない (すなわち、結果指標が確認できるのは受診者に限られる) という障壁に加え、接種者と非接種者で受診行動が異なると考えられることから、「接種者・非接種者を等しく追跡する」というコホート研究の原則が保たれないことになる。当該原則を満たすためには、「対象者が ILI を発症すれば、すぐに自宅に出向いてインフルエンザの病原診断を行う」など、対象者と研究者の双方に負担が大きい手順を踏まざるを得ない。このような背景から、過去のコホート研究では、「検査確定インフルエンザ」ではなく、「自己申告の症状から判断した ILI」を主要結果指標としたものもある<sup>4,6,7)</sup>。これらの研究では、インフルエ

ンザ流行期に発病調査 (対象者の症状についてハガキや電話で情報収集) を定期的かつ前向きに行うことにより、「接種者・非接種者を等しく追跡する」という原則を担保している。また、非特異的な結果指標 (ILI) を用いることから、データ解析の段階で、インフルエンザ最流行期に重篤な症状を呈した者のみを「発病あり」と扱うなど、非インフルエンザの混入を最小限にする工夫を講じている。一方で、インフルエンザワクチンの有効性研究における結果指標は、検査確定インフルエンザなど、より特異的なものであるべきことも事実である。

Test-negative design の最大の長所は、症例と対照で ILI 発症後の受診行動が似通うことである。従って、検査確定インフルエンザを結果指標としてワクチン有効性を評価する場合でも、受診行動から生じるバイアスを回避し得ると考えられる。インフルエンザ流行期に ILI で受診した患者を対象とするため、登録作業が煩雑でないことも利点である。なお、test-negative design でインフルエンザが流行していない期間に対象者の登録を行うことは、コホート研究で結果指標の at risk でない者を対象とすることと同義になるため、避けなければならない<sup>8)</sup>。また、test-negative design は、研究対象の疾患を発症後、速やかに受診すると想定される疾患に適すると考えられている。インフルエンザ以外では、現状では、急性下痢症 (ロタウイルスによるものなど) の疫学研究への適用などにどまっている。

インフルエンザワクチンの有効性評価に test-negative design を適用する場合は、以下の仮定が必要とされている<sup>8)</sup>。1) インフルエンザワクチンの有効性は、ILI 発症後に受診すると考えられる集団と、ILI 発症後に受診しないと考えられる集団で同等である；2) ILI 発症後に受診すると考えられる集団において、非インフルエンザによる ILI の発病率が接種群と非接種群で同等である。1) については、一般に、症状重篤度がワクチン接種状況と受診行動の両方に影響する (「非接種者は、インフルエンザに感染すると症状が重篤になる」症状が重篤であれば受診しやすい) などと考えられることから、症例のワクチン接種率が過小評価 (すなわち、ワクチン有効率が過大評価) されるかもしれない。そのため、データ解析の段階で、受診時の症状重篤度を考慮 (層化など) することが望ましい<sup>9)</sup>。2) については、ワクチン接種率

と非インフルエンザによる ILI の発病率は、ともにインフルエンザ流行中の時間経過に依存すると考えられることから、データ解析の段階で登録日 (calendar time) を考慮すべきとされている<sup>8)</sup>。

通常の症例・対照研究デザインを用いて、連続した 2 シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性を評価した研究では、シーズン毎の有効率が大きく異なっていた<sup>10,11)</sup>。この理由として、医師がインフルエンザを診断する過程で生じる交絡 (体温が高い者やワクチン非接種者に対して迅速診断検査を実施しやすい、など) により、登録した症例が母集団を適切に代表していなかったため、バイアスが導かれた可能性が指摘されている。本研究の対象者登録においても、「参加施設を受診する 6 歳未満の ILI 患者」を代表すると考えられる対象者を選定できるような工夫が必要と考えられる (図 1)。そこで、参加施設の外来受付で、発熱と呼吸器症状で受診した 6 歳未満児の保護者総てに問診票の記入を依頼し、本研究の基準を満たすか否かについてスクリーニングを行うこととした。基準を満たした患者については、鼻汁検体を採取する前に、全例、調査への協力を依頼し、対象者が 1 日あたり 5 人に達するまで連続して登録する。その後、ワクチン接種状況にかかわらず、登録者全員についてインフルエンザの病原診断を行う。このような手順により、登録者がインフルエンザの「確定診断が付きやすい者」あるいは「確定診断した者」に偏ることがないように配慮している。

わが国におけるインフルエンザワクチン有効性研究のうち、本研究と類似するものとして、2010/11 シーズンに実施された test-negative design による研究が挙げられる<sup>12)</sup>。インフルエンザ流行中に長崎市内の私立病院 1 施設を ILI で受診した 15 歳以上の者を対象に、インフルエンザ迅速診断検査により病原診断を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照としている。ワクチン有効率は、対象者全員で 47.6% (95%CI: 16.4%~67.1%)、15~49 歳で 60.9% (31.3%~77.8%)、50 歳以上で 52.6% (-306.5%~42.7%)、慢性疾患を有する者で 50% (9.4%~72.4%) であった。この研究では、参加医療機関が小児科を標榜していなかったため、小児患者を登録することができなかった。また、主要結果指標には、検査の簡便性を勘案し、インフルエンザ迅速診断の結果を用いている。シミュ

レーションによると、研究デザインにかかわらず、病原診断に用いる検査の感度・特異度がワクチン有効性に影響することが報告されている<sup>13)</sup>。本研究では、最終的に rRT-PCR 法による病原診断の結果を用いることから、より高い確度でワクチン有効性を評価できると期待できる。

本研究の短所として、インフルエンザ定点あたり報告患者数が 5 人以上になったことが公表された翌週から登録を開始したため、流行初期のワクチン有効性を評価できなかったという点があげられる。しかし、登録期間は少なくとも最流行期をカバーしていること、最流行期のワクチン有効率が最も重要と考えられることから<sup>7)</sup>、本研究の妥当性が損なわれるものではない。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR 法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討することで、さらに堅固なワクチン有効性の論拠を得ることができると考える。

## E . 結論

わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) を実施している。2013/14 シーズンは、小児を対象に、大阪府下の小児科診療所 4 施設において実行可能性を評価するための予備調査を行う。2014 年 1 月 20 日から 2 月 2 日 (第 4 週~第 5 週) の期間に ILI で参加施設を受診した 6 歳未満の小児 170 人を対象に、インフルエンザ迅速診断結果に基づく結果指標を暫定的に使用した中間解析を行った。2013/14 シーズンにおける現時点でのワクチン有効率は 68% (95%CI: 17-88%)、2 回接種の有効率は 74% (95%CI: 29-91%) であり、ともに有意であった。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR 法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

## 文献

- 1) Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng PY, Petrie JG, Lofthus G, Meece JK, Williams JV, Berman L, Breese Hall C, Monto AS, Griffin MR, Belongia E, Shay DK; US Flu-VE Network. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the

- United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):951-9.
- 2) Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Mahmud SM, Sabaiduc S, Gubbay JB, Charest H, Petric M, Fonseca K, Van Caesele P, Kwindt TL, Kraiden M, Eshaghi A, Li Y. Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013. *Euro Surveill* 2013;18(5).
  - 3) Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, Pitigoi D, Rizzo C, Rebolledo J, Paradowska-Stankiewicz I, Jiménez-Jorge S, Horváth JK, Daviaud I, Guiomar R, Necula G, Bella A, O'Donnell J, Głuchowska M, Ciancio BC, Nicoll A, Moren A. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* 2013;18(5).
  - 4) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, Hirota Y. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 2006;24(7):957-63.
  - 5) インフルエンザ関連情報. 大阪府立公衆衛生研究所, 大阪府感染症情報センター. <http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/infl/shingata.html> (2014年2月16日アクセス)
  - 6) Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Influenza vaccine effectiveness among elderly persons living in the community during the 2003--2004 season. *Vaccine* 2008;26(50):6477-80.
  - 7) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 2009;27(50):7031-5.
  - 8) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31(17):2165-8.
  - 9) Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013;31(30):3104-9.
  - 10) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 - 診療所受診者の症例対照研究 - . 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成17年度総括・分担研究報告書. pp. 66-73, 2006.
  - 11) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究 - 診療所受診者の症例対照研究 2005/06シーズン - . 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成18年度総括・分担研究報告書. pp. 54-58, 2007.
  - 12) Suzuki M, Yoshimine H, Harada Y, Tsuchiya N, Shimada I, Ariyoshi K, Inoue K. Estimating the influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza in clinical settings: a hospital-based case-control study with a rapid diagnostic test in Japan. *PLoS One* 2013;8(1):e52103.
  - 13) Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, Orenstein WA. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 2007;36(3):623-31.
- F . 健康危険事象 なし
- G . 研究発表

1. 論文発表 なし

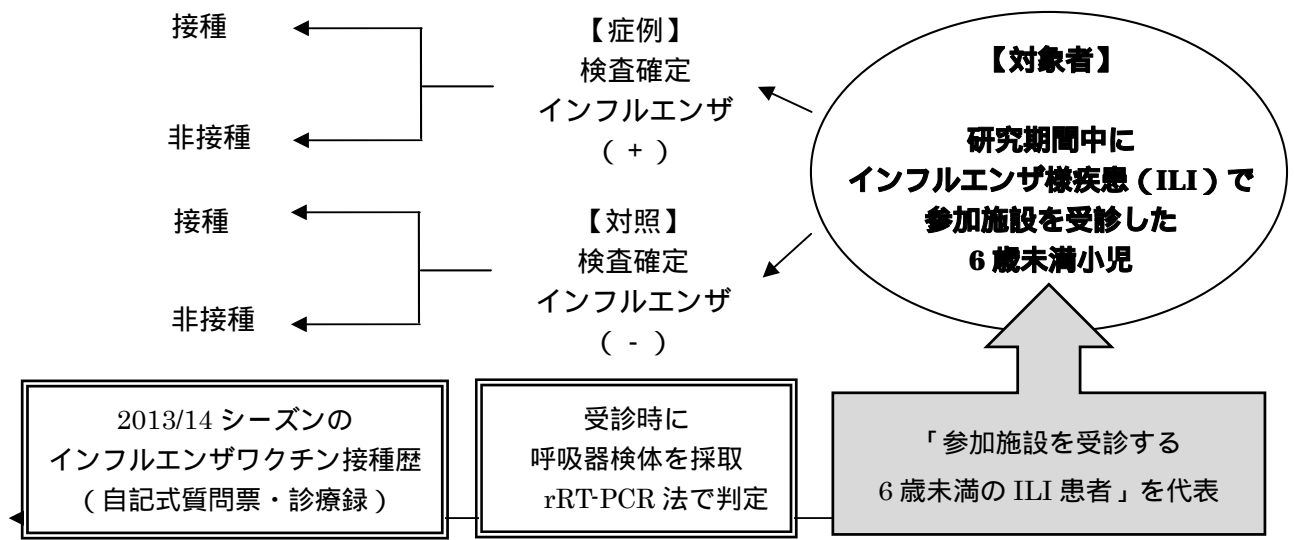
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得           なし

2. 実用新案登録       なし

3. その他               なし



(調査の方向：過去に溯り、曝露状況を調査)

図 1. 研究デザイン概念図。研究期間は、感染症発生動向調査による大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5人以上」の期間。

大阪府のインフルエンザ  
定点あたり報告患者数 (人)

解析対象における  
迅速診断陽性者の割合 (%)

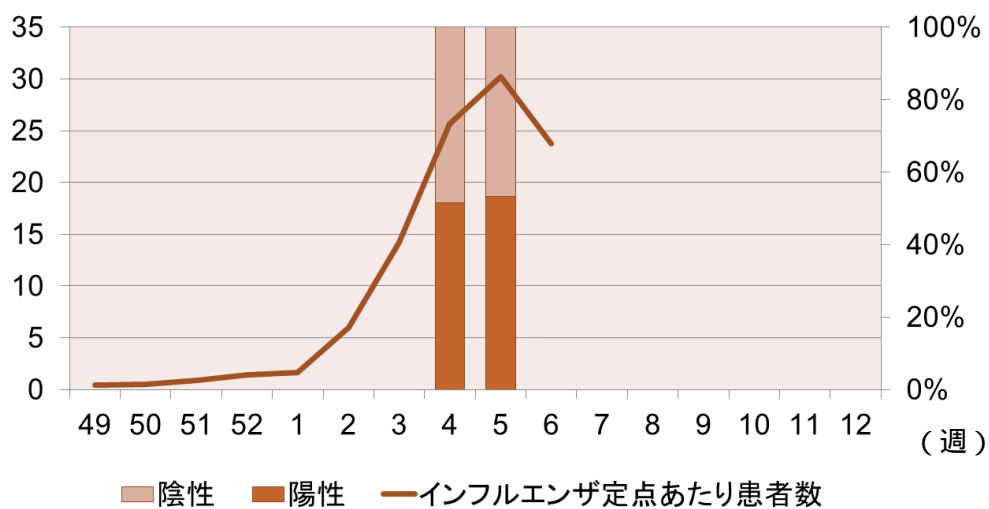


図 2. 大阪府のインフルエンザ定点あたり患者数、および解析対象 170 人(第 4 週に登録: 93 人、第 5 週に登録: 77 人)における迅速診断陽性者の割合。



表 1. 特性比較 (1)

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=89)	対照 (N=81)	
最高体温 ( )	38.9 [38.0-40.4]	38.8 [38.0-40.3]	0.87
最高体温 ( )			
38.0-38.9	48 (54)	47 (58)	0.59
≥39.0	41 (46)	34 (42)	
咳 (あり)	73 (82)	60 (74)	0.21
咽頭痛 (あり)	19 (21)	16 (20)	0.80
鼻汁 (あり)	72 (81)	75 (93)	0.03
呼吸困難感 (あり)	14 (16)	16 (20)	0.49
発症～受診 (日)	1 [0-4]	1 [0-7]	0.10
発症～受診 (日)			
0-2	79 (89)	63 (78)	0.05
≥3	10 (11)	18 (22)	

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

表 2. 特性比較 (2)

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=89)	対照 (N=81)	
男児	48 (54)	39 (48)	0.45
年齢 (歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	0.15
年齢 (歳)			
0.5-0.9	2 (2)	1 (1)	0.36
1.0-1.9	16 (18)	26 (32)	
2.0-2.9	24 (27)	18 (22)	
3.0-3.9	21 (24)	15 (19)	
4.0-4.9	14 (16)	14 (17)	
5.0-5.9	12 (13)	7 (9)	
同胞 (あり)	65 (73)	56 (69)	0.58
通園 (あり)	74 (83)	62 (77)	0.28
基礎疾患 <sup>b</sup> による通院 (あり)	14 (16)	18 (22)	0.28
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	57 (64)	39 (48)	0.01
5-9 回	20 (22)	15 (19)	
≥10 回	12 (13)	27 (33)	
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	22 (25)	35 (43)	0.01
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	12 (13)	15 (19)	0.37
今シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	20 (22)	39 (48)	<0.01
今シーズンのインフルエンザワクチン接種回数			
0 回	69 (78)	42 (52)	<0.01
1 回	9 (10)	9 (11)	
2 回	11 (12)	30 (37)	

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

<sup>b</sup> 呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、神経疾患、血液疾患、アレルギー、免疫抑制状態など。

表 3. 検査確定インフルエンザ(インフルエンザ迅速診断陽性)に対する今シーズンのワクチン接種のオッズ比

	OR (95%CI)		
	Crude (unconditional)	Adjusted model 1 <sup>a</sup> (unconditional)	Adjusted model 2 <sup>b</sup> (conditional)
接種(あり)	0.31 (0.16-0.61)	0.38 (0.15-0.95)	0.32 (0.12-0.83)
接種回数			
0回	1.00	1.00	1.00
1回	0.61 (0.22-1.66)	0.69 (0.19-2.58)	0.64 (0.16-2.48)
2回	0.22 (0.10-0.49)	0.31 (0.12-0.83)	0.26 (0.09-0.71)
	Trend P: <0.01	Trend P: 0.02	Trend P: 0.01

OR：オッズ比、CI：信頼区間。

<sup>a</sup> 調整変数：性、年齢(0-1/2-3/4-5歳)、最高体温(38.0-38.9/≥39.0)、発症～受診の日数(0-2/≥3日)、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去1年間の医療機関受診回数(0-4/5-9/≥10回)、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および医師診断インフルエンザ歴。

<sup>b</sup> 調整変数は adjusted model 1 と同じ。さらに、「参加施設」と「登録週」で層化。