

我が国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、インフルエンザワクチン接種の実施における日常の保健医療活動の指針として、学術的および実務上、参考とする価値があり、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考えられる。

#### D. 研究結果と考察

##### 厚労省指導による特定研究

##### 1) 定点モニタリング分科会

① 福島、加瀬らは、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) を実施した (2014/15 シーズン、症例対照研究)。大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所 9 施設において、流行期間中 (定点あたり患者数 5 人以上の期間と定義) にインフルエンザ様疾患 (ILI) で受診した 6 歳未満の小児 853 人 (男 458 人、女 395 人、平均年齢 2.7 歳; うち 20 人は 2 回登録) を解析対象とした。鼻汁吸引検体を用いて real-time RT-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者を症例、インフルエンザウイルス陰性者を対照 (test-negative control) とした。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。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 PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン有効率  $(1 - OR) \times 100\%$  を算出した。PCR 陽性インフルエンザは 298 人で、全員が A/H3N2 型であった。PCR 陽性インフルエンザに対するワクチン接種 (1 回以上) の調整 OR は 0.62 (0.39-0.98) であり、有効率は 38% (2-61%) と算出された。接種回数では、1 回接種の有効率は 31%、2 回接種では 41% であり、2 回接種の有効率は有意差を認めた。年齢階級別にみると、若年小児ほど高いワクチン有効率を認めた (1 歳: 77%、2 - 3 歳: 55%、4 - 5 歳: 5%)。また、「以前の接種歴」を有する場合、1 回接種であっても 2 回接種と同等の有効率である傾向を認めた。

##### 2) 妊婦健康影響調査分科会

① 出口、浦江、大藤らは、2012 年 11 月に WHO が「妊婦を季節性インフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置付けるよう推奨する」という positioning paper を示したことを受け、大阪

産婦人科医会と共同で、妊婦における「季節性インフルエンザの健康影響」を調査した (2010/11 ~ 2013/14 シーズン、self control methods)。2013/14 シーズン開始前 (2013 年 10 月 ~ 12 月) に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦 12,838 人を調査対象とした。登録時 (2013 年 10 月 ~ 12 月) に、「過去 3 年間」の入院歴に関する情報を収集し、2013/14 シーズンの流行が終息した 2014 年 5 月に、2013/14 シーズンの入院に関する情報を収集した。解析では、流行期を「定点報告数 5 以上の期間」、結果指標を「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」と定義し、2010/11 ~ 2013/14 シーズンにおける「妊娠中 (リスク期間)」の入院率が、「非妊娠期 (コントロール期間)」の入院率に比べて、何倍高くなるか ( $RR_{M-H}$ 、調整相対危険) を算出した。2010/11 ~ 2013/14 の 4 シーズンに「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」があったのは合計 25 人で、うち 9 人は妊娠中の入院であった。妊娠中の当該入院率は 2.54 per 10,000 woman-months であり、非妊娠期の入院率 (1.08 per 10,000 woman-months) に比べて、 $RR_{M-H}$  で 4.30 倍、高かった (95% CI : 1.96-9.41)。特にインフルエンザ関連の基礎疾患を有する者では、妊娠中に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」のリスク増加が、より顕著となった ( $RR_{M-H} = 6.58$ 、95% CI : 1.58-27.4)。

##### プロジェクト研究

##### 3) インフルエンザ分科会

① 入江、都留らは、医療法人 (東京・福岡の 3 施設) の職員を対象に、インフルエンザワクチン毎年接種の免疫応答への影響を検討する (2014/15 ~ 2016/17 シーズン、前向き cohort study)。登録時に、年齢、性、ワクチン接種歴、既往歴、家族数などの背景因子の情報を収集する。また、対象者にインフルエンザワクチンを接種し、接種前、接種 4 週間後、流行後に HI 価測定のための採血を実施する。接種後 48 時間の副反応については、自記式質問票で情報収集を行う。また、流行期間中のインフルエンザ症状、医療機関受診、診断、入院などの発病調査を行い、臨床的有効性についても検討を行なう。2014/15 シーズンの調査では、156 人 (男 56 人、女 100 人) を登録した。接種前の HI 価が 1:40 以上を示した者は、H1 : 63%、H3 : 38%、B : 86% であった。接種前の HI 価が 1:40 未満の者のうち、

接種後の HI 価が 1:40 以上を獲得した者は、約半数であった (H1 : 53 %、H3 : 61 %、B : 50 %)。特に年齢が高い者や接種前 HI 価が低い者では、接種後に HI 価  $\geq$  1:40 を獲得することが難しい傾向にあった。

有効性に関しては、antibody efficacy の手法、すなわちワクチン接種後の HI 価  $<$  1:40 の者に対する HI 価  $\geq$  1:40 の者における発病の OR を算出して評価した (antibody efficacy [%] =  $(1 - OR) \times 100$ )。また、ワクチン有効率を「antibody efficacy  $\times$  達成率 (接種前 HI 価が  $<$  1:40 であった者のうち接種後に 1:40 以上を獲得した者の割合)」により算出した。なお、当該シーズンの主流株は H3 であり、全検出・分離株の 92% を占めていた。H3 に対する接種後 HI 価  $\geq$  1:40 を獲得した者では、「流行期の有熱性呼吸器疾患」や「迅速診断 A 型陽性インフルエンザ」が少なく、調整 OR (95% CI) はそれぞれ 0.6 (0.2-1.8)、0.3 (0.1-1.4) を示した (antibody efficacy はそれぞれ 40% と 70%)。また、H3 に対する達成率は 61% であったため、ワクチン有効率は「流行期の有熱性呼吸器疾患」に対して 25%、「迅速診断 A 型陽性インフルエンザ」に対して 42% と算出された。

② 井手らは、福岡県の 1 医療機関に定期通院中の糖尿病患者 55 人 (男 25 人、女 30 人、15 歳以上、中央値 65.5 歳、I 型糖尿病 : 10 人) を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した (2014/15 シーズン、前向き cohort study)。対象者の背景因子 (糖尿病の病型、合併症、治療状況など) については、診療録から情報を得た。対象者にインフルエンザワクチンを 1 回接種し、接種前、接種 4 週後、流行後の HI 価を測定した。接種後の sP は H1 : 76 %、H3 : 76 %、B : 71 %、sR は H1 : 65 %、H3 : 73 %、B : 42 % であり、糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性は良好であった。しかし、背景因子別に検討すると、BMI が低い者では抗体応答が低下していた。今後、多変量解析を行い、糖尿病患者の免疫原性に影響を与える因子について結論を得る。

③ 山口らは、茨城県土浦市の小学生 (4 校 : 2,223 人) を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した (2014/15 シーズン、前向き cohort study)。2015 年 1 月上旬に基礎調査を行い、年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、インフルエンザワクチン接種歴、罹患歴、等の情報を収集した。

また、2015 年 1 月から 3 月の追跡期間中、インフルエンザに罹患した場合は、学校に届け出る欠席報告書と一緒に、本研究用のアンケート (発熱時期、インフルエンザの型、抗ウイルス薬処方等) を提出するよう依頼した。解析では、ワクチン接種回数が 1 回のみ児童はワクチン接種群に入れて検討した。1 回以上ワクチンを接種したと回答したのは 1,198 人 (接種率 55%) であった。4 校全体の A 型インフルエンザの発病率は 22% であり、ワクチン有効率 (95% CI) は 44% (24-58%) であった。学年 (年齢) が 1 年 (歳) 上昇する毎に A 型発症のリスクは 0.90 に低下したが、昨年度のインフルエンザ罹患は A 型発症のリスクを 2.04 に上昇させていた。B 型に関しては、発病者が少なく (15 人、0.7%)、ワクチン有効率および発病の関連因子を検討することが困難であった。A 型インフルエンザ罹患児に限定しワクチン接種歴と有熱期間との関連を検討したところ、ワクチン接種者では非接種者と比べて有熱期間が短い傾向にあった (55.4 時間 vs. 62.3 時間、 $P = 0.003$ )。

④ 松下は、高知県のへき地に在住する 61 歳以上の高齢者 109 人 (平均 76.7 歳、男 39 人、基礎疾患あり 22 人) を対象に、2 シーズン連続してインフルエンザワクチンを 2 回接種した場合の免疫原性を検討した (2012/13 ~ 2013/14 シーズン、前向き cohort study)。対象者に不活化インフルエンザワクチンを 4 週間隔で 2 回接種し、接種前、接種 4 週後、接種 22 週後の HI 価を測定した。2 シーズンともに、すべてのワクチン株に対する HI 価は接種 4 週後に有意に上昇し、接種 22 週後に有意に低下した。H1 に対する HI 価は 2 シーズン間で同様であったが、H3 に対する HI 価は 2 シーズン目の方が高かった。B については、2 シーズン目の接種前 HI 価は 1 シーズン目よりも高値を示したが、接種 4 週後、22 週後の抗体応答は低かった。年齢 (76 歳未満、76 歳以上) で層化したところ、1 シーズン目接種前の H1 に対する HI 価は 2 群間で差を認めなかったが、接種 4 週後以降の HI 価は、76 歳未満の者より 76 歳以上の者の方が低かった。H3 に対しては、両シーズンとも 2 群間で HI 価に差を認めなかったが、接種 4 週後から接種 22 週後にかけての HI 価の有意な低下は 76 歳以上の者でのみ観察され、76 歳未満の者では認めなかった。B では 1 シーズン目の HI 価は 2 群間で差を認めなかったが、接種 22 週後の HI 価は両群ともに 4 週後か

ら維持されていた。

⑤ 都留らは、リウマチ患者を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(2015/16 シーズン、前向き cohort study)。リウマチ性疾患は、免疫異常を基盤とした慢性炎症性疾患であり、治療には免疫調整剤や副腎皮質ステロイド剤などの免疫抑制療法が用いられる。2015/16 シーズンより我が国でも4価のインフルエンザワクチンが導入されたことを踏まえると、リウマチ性疾患患者における免疫原性の検討は、今後の診療上、重要であると考えられる。

⑥ 原らは、佐賀県の1医療機関で、炎症性腸疾患患者141人(平均42.7歳、男80人、クローン病47人、潰瘍性大腸炎94人)および健常成人29人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(2015/16 シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験)。対象者の生年月日により、ワクチン1回接種群、2回接種群に無作為割付を行い(奇数日生まれは2回接種)、接種前、接種後、流行後のHI価を測定する。1回接種群と2回接種群は、性別、年齢、原疾患の分布に有意差を認めず、無作為割付は適正であったと考えられる。今後、流行後の採血を行い、HI価の測定を進める。解析では、過去の感染歴や栄養状態も考慮し、ワクチンの免疫原性に影響を与える因子を検討する予定である。

#### 4) 百日咳分科会

① 岡田らは、20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の「友人対照6人」および「病院対照5人」を対照とした多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性および百日咳発症関連因子を新たに検討中である(2015年1月～、症例対照研究)。2009年～2012年に同内容の調査を実施し(症例55人、対照90人：友人対照69人、病院対照21人)、百日咳発症に対するDTaPワクチン(1回以上)の調整OR(95% CI)は0.20(0.04-0.97)、4回接種で0.22(0.04-1.05)という結果を得た。また、DTaPワクチン最終接種からの経過時間によるワクチン有効性への影響は明らかではなかった。そこで、2015年以降、同内容の症例対照研究を他地域(7医療機関)で実施し、先行研究で得られた結果を検証する。

② 砂川らは、熊本県の1医療機関を受診した妊婦(約1,000人)を対象に、百日咳含有ワクチン接種に関する意識調査を実施する(2016年、横断研究)。

計画作成に当たり、過去に報告された妊婦の百日咳ワクチン接種行動に関する研究について系統的レビューを行なった。該当論文についての要約は以下のとおりである。欧米ではワクチン接種行動に関する知識、態度、行動についての評価を行い、ワクチン接種の障壁となる要因について検討している。接種行動と関連する項目は、知識については、ワクチン接種の情報源、百日咳の重症化に対するハイリスクグループ、ワクチン有効性、副反応など；態度については、副反応への考え；行動については、妊婦に対する百日咳ワクチンの必要性、接種希望、などが抽出された。本調査では、既に妊婦に対するワクチン接種が実施されているインフルエンザワクチンについても意識調査を行ない、接種率や接種理由・非接種理由を検討する。これらの情報は、妊婦への百日咳ワクチン接種を検討する際の貴重な情報となることが期待される。

#### 5) 高齢者肺炎分科会(肺炎球菌ワクチン)

① 鈴木らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討するため、多施設共同・症例対照研究を実施している(2009～2014年、症例対照研究)。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65歳以上の患者である。対照は、症例と性・年齢・外来受診日が対応する同一機関受診患者とし、1症例につき2対照(呼吸器科1人、呼吸器科以外の診療科1人)を選定した。2009/10シーズンはA(H1N1)pdm09が発生したため、2009/10シーズンは除外し、2010年10月～2014年9月に登録された469人(症例161人、対照308人)を解析対象とした。肺炎に対するワクチン接種の調整OR(95% CI)は、インフルエンザワクチン0.79(0.50-1.25)、肺炎球菌ワクチン0.76(0.44-1.32)となった。接種パターン別の検討では、両ワクチンとも非接種と比較して、インフルエンザワクチンのみ接種の調整ORは0.76(0.46-1.27)、肺炎球菌ワクチンのみ接種では0.69(0.30-1.59)、両ワクチンとも接種では0.62(0.32-1.23)であった。また、肺炎球菌性肺炎に対するワクチン接種の調整ORは、インフルエンザワクチン0.65(0.31-1.36)、肺炎球菌ワクチン0.23(0.08-0.66)となり、肺炎球菌ワクチン接種の調整ORは有意に低下した。

② 森らは、北海道の70歳～79歳の在宅高齢者567人を対象に、肺炎球菌ワクチン接種行動を調

査した(2013～2015年、横断研究)。在宅で生活する70歳～79歳の全町民567人を対象とし、2013年2-3月、2014年2-3月、2015年2-3月に合計3回の自記式質問票調査を実施した。調査項目は、肺炎球菌ワクチン接種、肺炎既往、インフルエンザワクチン接種、インフルエンザ罹患、過去1年間の入院、通院、介護予防事業への参加などである。2013年調査には378人(男163人、女215人)、2014年調査には299人(男134人、女165人)、2015年調査には295人(男130人、女165人)が参加した。肺炎球菌ワクチン接種率は、2013年:6%、2014年:7%、2015年:17%であり、2014年10月にはPPSV23が定期接種の対象となったため、2015年の接種率が上昇した。肺炎球菌ワクチン接種者は、肺炎既往(2013年、2014年調査)、インフルエンザ罹患(2013年調査)、過去1年間の入院歴(2014年調査)、過去1年間の通院歴(2013年、2014年調査)を有する者が多く、confounding by indicationの存在が示唆された。また、肺炎球菌ワクチン接種者は、インフルエンザワクチン接種者(2013年、2014年、2015年調査)、介護予防事業参加者(2013年、2015年調査)が多く、healthy vaccinee biasの存在が示唆された。2015年調査では、肺炎球菌ワクチン接種におけるhealthy vaccinee biasのみが観察され、confounding by indicationは観察されなかったことは、定期接種化に伴う影響と考えられた。

別途、65歳以上高齢者におけるPCV13とPPSV23の肺炎予防効果について、系統的レビューを行なった。該当論文16編についての要約は以下のとおりである。PCV13の有効性を検討した2編の研究では、市中肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症に対して有意なワクチン有効性を示していた。PPSV23の有効性を検討した14編の研究では、うち9編が市中肺炎や肺炎球菌性肺炎、侵襲性肺炎球菌感染症、および死亡に対して有意なワクチン有効性を示していたが、結果指標によっては関連を認めなかったとする報告も散見された。日本における研究2編は、いずれもPPSV23の有効性を検討したRCTであり、うち1編では肺炎や肺炎球菌性肺炎に対して有意なワクチン有効性を示していた。米国ACIPは、2014年、65歳以上高齢者に対してPCV13とPPSV23を連続して行なうことを推奨した。日本でも、PCV13とPPSV23の連続接種の有効性に関する分析疫学研究が必要であると考えられた。

## 6) 新規ワクチン検討分科会

① 中野らは、岡山県の総社市(2013年4月より1～4歳児に対する水痘ワクチンの公費助成を開始)において、水痘ワクチン接種状況、水痘患者数、水痘重症度を検討した。公費助成の導入後2年間における対象児のワクチン接種率は81%であった。水痘患者数は2012年度の342人から2014年度の171人に減少し、保育園の出席停止者数も有意に減少した。年齢別に検討したところ、患者数や出席停止者数は低年齢児で顕著に減少したが、年長児では明らかな減少を認めなかった。ワクチン未接種児に比べて、ワクチン1回接種児では、水痘の軽症化を認めた。

別途、静岡の1医療機関の渡航ワクチン外来を受診した16歳以上の者33人(男17人、女16人、平均年齢36.1歳)を対象に、DTaP-sIPVの免疫原性を検討した。対象者にワクチンを1回皮下接種し、接種前、接種3週後の採血を実施した。対象者のワクチン接種歴は、母子手帳にて確認した。接種前の抗体保有割合は、ポリオ(Type I、II、III:中和法):88%、100%、76%、百日咳(抗PT、抗FHA:ELISA法):61%、76%、ジフテリア(CC法):97%、破傷風(KPA法):94%であり、接種後には破傷風97%を除き、総て100%の抗体保有割合を示した。接種後の有害事象は、局所反応30%のみであり、重篤な副反応は認めなかった。

② 入江らは、2011年に実施した「ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性・安全性試験」の対象児153人について、接種後5年間の抗体持続を検討中である(2013～2018年、前向きcohort study)。なお、2011年に実施した試験では、下記の4群について検討し、sOPV、wIPV、DTaP-sIPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、初回免疫後にはすべての者で防御レベル(NA価1:8)を大きく上回る抗体が誘導され、追加免疫後にはbooster効果が得られたことを確認している。

- ・A群(11人):1期初回(sOPV→DTaP-sIPV→DTaP-sIPV)→1期追加(DTaP-sIPV)
  - ・B群(49人):1期初回(sOPV→wIPV→wIPV)→1期追加(wIPV)
  - ・C群(50人):1期初回(DTaP-sIPV→DTaP-sIPV→wIPV)→1期追加(wIPV)
  - ・D群(43人):1期初回(wIPV→wIPV→DTaP-sIPV)→1期追加(DTaP-sIPV)
- 各群の追加免疫から1年後の抗体価が得られた

120人（A群7、B群42、C群41、D群30）および2年後の抗体価が得られた103人（A群6、B群36、C群32、D群29）を解析対象とした。接種1年後の抗体価は、Sabin株、Wild株に拘らず、すべての群で、追加免疫後に比べて有意に減少したが、接種1年後から2年後にかけての抗体価低下は軽度であった。抗体保有割合に関しては、A群でWild株 Type I に対して追加免疫後の100%から接種1年後86%、接種2年後83%に減少、B群でSabin株 Type IIIに対する抗体保有割合が接種2年後97%に減少したことを除き、他の群、他の株については100%を維持していた。今後、接種後3年以降の抗体価の推移を注視し、獲得抗体の持続および追加接種時期について検討予定である。

③ 原らは、佐賀県および福岡県内の12小児科医療機関を受診した2ヵ月から3歳未満児を対象に、多施設共同症例対照研究（test-negative design）を行い、ロタウイルスワクチンの有効性を検討した（2015シーズン、症例対照研究）。急性胃腸炎症状で受診したすべての児に対して、迅速検査を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照とした。これらの対象者から、自記式質問票により、ワクチン接種歴、性、年齢、出生体重、母乳保育、基礎疾患、集団保育、などの情報を得た。また、胃腸炎の臨床所見、治療状況については、病院診療録から情報を得た。ロタウイルス迅速診断検査の結果、症例は420人、対照は647人であった。迅速診断陽性ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン接種の調整ORは0.19（0.14-0.27）であり、有効率は81%（73-86%）と推計された。今後は2014シーズンと併せた解析を実施し、PCRに基づいたウイルスの型別やワクチンの種類別に有効率を検討予定である。

別途、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）が2009年に刊行したロタウイルスワクチンについての勧告「Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): MMWR 2009; 58: RR-2」を翻訳した。本勧告はロタウイルスワクチン接種の実施における保健医療活動の指針として学術的に参考にする価値があり、今後、我が国がロタウイルスワクチンの定期接種化を検討する際の貴重な資料になると考えられる。ACIPは、米国の乳児へのロタウイルスワクチン定期接種を勧告している。“経口生ヒト-ウシ遺伝子再集合体ロタウイルスワクチン

（RotaTeq®[RV5]）”は生後2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月に3回の経口接種、“経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（Rotarix®[RV1]）”は生後2ヵ月、4ヵ月に2回の経口接種としているが、特定の製剤を優先使用するような見解は示していない。その他、ロタウイルスワクチン初回接種時の最高週齢、禁忌、使用上の注意や特殊な状況について述べられている。

## 7) 費用対効果分科会

星らは、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種について、費用効果分析を行なった。2014年10月から定期接種となった高齢者に対する肺炎球菌ワクチン（PPSV23）接種について、現行の助成対象（65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳以上）とした「現行PPSV23接種ストラテジー」と、今後PCV13が定期接種に加わった場合の「PPSV23・PCV13選択可能接種ストラテジー」を設定し、比較した。「PPSV23・PCV13選択可能接種ストラテジー」では、被接種者のうちPCV13を選択する割合を10%～90%の10%間隔で合計8レベル設定した。侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）および非侵襲性疾患の罹患率、後遺症の発現率、各種費用データを用いて、マルコフ・モデルを作成した。疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は海外の文献から引用した。その結果、「現行PPSV23接種ストラテジー」と比べて「PPSV23・PCV13選択可能接種ストラテジー」では、PCV13の使用割合に拘らず、QALYの獲得と罹病のための医療費の減少を認めた。「現行PPSV23接種ストラテジー」と比較した「PPSV23・PCV13選択可能接種ストラテジー」の1QALY獲得あたりの増分費用は約37.9万円であり、定期接種助成対象ワクチンとしてPCV13の導入は費用対効果に優れていると考えられた。

## 8) 微生物検索・病原診断分科会

前田、菅野、加瀬らは、盛岡市の児童養護施設入所者27人（年齢9-19歳、中央値14歳）を対象に、ワクチン株および流行野生株に対する抗体誘導を検討した（2014/15シーズン、前向き cohort study）。抗体価測定のための採血は、接種前および接種1ヵ月後に行い、ワクチン株と流行野生株（A/Osaka/18/2015（H3）、A/Osaka/16/2015（H3））に対するHI価を測定した。ワクチン株A/NewYork/39/2015（H3）に対するGMTは245

(接種前) → 403(接種後) に上昇し (MFR : 1.6)、sR は 19 %、sP は 100 % → 100 % を示した。一方、流行野生株 A/Osaka/18/2015(H3) に対する GMT は 16 → 30(MFR : 1.8)、sR : 15 %、sP : 26 → 48%であった。また、A/Osaka/16/2015(H3) に関しては、GMT は 18 → 27(MFR : 1.5)、sR : 15 %、sP : 26 → 52%であり、流行野生株に対する免疫原性は汎用されている EMA 基準には達しなかった。通常、インフルエンザワクチンの抗体誘導能はワクチン株に対する抗体価によって評価されている。しかし、ワクチンの臨床効果を念頭に置いて抗体誘導能を議論する場合は、流行野生株に対する抗体価を参考にすることが重要であり、今後も知見を継続して蓄積していく必要がある。

#### 9) 広報啓発分科会

小笹らを中心に計 20 人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告 2015 年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) – United States, 2015-2016 Influenza Season (MMWR 2015; 64 (30): 818-825)」を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した(「インフルエンザの予防と対策、2015 年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さとこ(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものである。2015 年勧告では、月齢 6 カ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種 (universal vaccination) を継続することのほか、6 カ月～8 歳小児に対する接種回数、卵アレルギーを有する者に対する接種上の注意点、などが明記されている。

#### F. 健康危険情報

なし

## II. 分担研究報告書

## 1) 定点モニタリング分科会



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
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：2014/15 シーズン

研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授
研究分担者	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所感染症部 部長
研究協力者	藤岡 雅司	ふじおか小児科 院長
研究協力者	松下 享	松下こどもクリニック 院長
研究協力者	久保田恵巳	くぼたこどもクリニック 院長
研究協力者	武知 哲久	武知小児科内科 院長
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院 院長
研究協力者	進藤 静生	しんどう小児科 院長
研究協力者	山下 祐二	やました小児科医院 院長
研究協力者	横山 隆人	横山小児科医院 院長
研究協力者	清松 由美	きよまつ小児科医院 院長
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
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 准教授
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター センター長；保健医療経営大学 学長

### 研究要旨

諸外国のプロトコルを参考に、わが国の小児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）を実施している。2013/14 シーズンの予備調査で実行可能性を確認できたため、2014/15 シーズンに、大阪府・福岡県の2地域で本調査を実施した。

大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所9施設において、2014/15 シーズンの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853人（男458人、女395人、平均年齢2.7歳）を対象とした。登録時に、2014/15 シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報を診療録あるいは母子健康手帳から転記した。結果指標は検査確定インフルエンザであり、登録時に採取した鼻汁吸引検体で real-time RT-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）とした。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（ $(1 - \text{オッズ比 [OR]}) \times 100\%$ ）を算出した。

検査確定インフルエンザ（A(H3N2)型）に対する「ワクチン接種1回以上あり」の調整ORは0.62（95% CI: 0.39-0.98）と有意に低下した。ワクチン有効率は38%（95% CI: 2-61%）であり、有意な発病防止効果を認めた。1回接種の有効率は31%、2回接種の有効率は41%であった。1～5歳の者について年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた（1歳：77%、2-3歳：55%、4-5歳：5%）。また、「以前の接種歴」を有する場合は、1回接種であっても2回接種と同等の有効率である傾向を認めた。

2014/15 シーズンのワクチン有効率は、2013/14 シーズンの予備調査結果（ワクチン有効率51%）と比べると低く、流行株の抗原変異によってワクチン株との合致度が低くなったことが一因と考えられた。また、2シーズン続けて、若年層でより高いワクチン有効率を確認した。

## 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、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、ワクチン有効性を評価する疫学研究は、複数シーズンに渡って同じデザインで行い、“abstract universal statements(要約された普遍の見解)”を導くことが望ましい。

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。これらのプロジェクトで使用されている test-negative design は症例・対照研究の亜型であり、比較的新しい研究デザインである。流行期にインフルエンザ様疾患で医療機関を受診した患者を対象とし、病原診断でインフルエンザ陽性の者を「症例」、インフルエンザ陰性の者を「対照」と分類する。これら症例と対照の過去のワクチン接種状況を比較して、有効率を算出する。検査確定インフルエンザが結果指標であることに加え、発病後の受診行動が症例・対照間で似通うため、「受診行動に起因するバイアスを制御できる」という長所がある<sup>4,5)</sup>。

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 (test-negative design) を実施する。2013/14シーズンは、小児を対象に予備調査を行い、実行可能性を確認した<sup>6)</sup>。2014/15シーズンは、大阪府・福岡県の2地域で本調査を実施したので報告する。

## 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。参加施設は、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所で、本研究への参加に同意が得られた9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、高崎小児科医院、しんどう小児科、やました小児科医院、横山小児科医院、きよまつ小

児科医院)。

研究期間は、大阪府内あるいは福岡県内における2014/15シーズンのインフルエンザ流行期である。開始日は、各地域のインフルエンザ定点あたり患者数が「1人」を超えた時点で、参加施設における検査確定インフルエンザ患者数の状況を勘案して判断する。計9週間の登録の後、調査を終了する。

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 38.0°C以上の発熱出現後、6時間～7日以内の受診

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。

- ・2014年9月1日の時点で、月齢6ヵ月未満(生年月日:2014年3月1日より後)
- ・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
- ・大阪府外あるいは福岡県外に居住する者

本研究の study base(研究対象、すなわち症例と対照を生み出す“source population”)は、インフルエンザ流行期にILI症状で参加施設を受診した6歳未満児である(図1)。このうち、本研究の対象となる者は、後に症例あるいは対照に分類するための病原診断結果を有するものでなければならない。Study base から研究対象者を選定する過程で、選択バイアス(selection bias)が生じることを回避するため、2013/14シーズンの予備調査に倣って、系統的手順による登録を行った<sup>6)</sup>。すなわち、毎週、各施設で任意の3日間を「登録日」として選定し、1日のある時点(例:午前診療の開始時)以降、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た。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した。

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した。2014/15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した。その他の施設で接種を受けた場合は、担当医が母子健康手帳の記録を転記するか、保護者に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した。なお、わが国における2014/15シーズンのインフルエンザワクチン株は、A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1)pdm09、A/NewYork/39/2012 (X-233A) (H3N2)、B/Massachusetts/2/2012 (BX-51B) (山形系統)であった。

対象者からは、登録時に全例、トラップ付き吸引カテーテル (JMS 気管カテーテル、8 フレンチ) で鼻汁を吸引した。検体を大阪府立公衆衛生研究所に送付し、real-time RT-PCR 法 (以下、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) と分類した。

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、2014/15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」と扱った。条件付き多重ロジスティック回帰モデル (conditional logistic regression model) により、「参加施設」「登録週」「発熱レベル (38.0-38.9/≥39.0°C)」を層化変数として指定し、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) と95%信頼区間 (CI) を計算した。ワクチン有効率は、 $(1 - OR) \times 100 (\%)$  として算出した。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、交絡因子に関する情報収集は最小限にとどめるとともに、2013/14シーズンの予備調査と同じ変数で交絡調整を行った。

サンプルサイズの計算にあたり、2013/14シーズンの予備調査結果を参考に、以下のパラメーターを仮定した。①PCRの結果による症例：対照の比 = 1 : 1、②有意水準5% (両側)、検出力80%、③対照のワクチン接種率55%、④データ解析段階で登録者の10%が除外 (検体少量でPCR不可、ワクチン接種日不明など)。ワクチン有効率を30%~50% (OR : 0.5 ~ 0.7) とした場合、当該有効率を有意に検出するために必要なILI患者 (症例+対照) は、294人 (有効率50%) から1,098人 (有効率

30%) となる。必要対象者数を最大の1,100人と考えた場合、9施設で週3回、1日あたり5人を登録すれば、目標登録を達成できる (5人/日×3日/週×9週×9施設 = 1,215人)。

(倫理面への配慮)

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た。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した。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2997、平成26年12月1日承認；参加施設追加などの軽微な変更に関して平成27年1月27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、インフルエンザ定点あたり報告患者数が1人を超えたのは、大阪府で2014年第48週 (11月24日~30日)、福岡県で2014年第49週 (12月1日~7日)であった。参加施設におけるインフルエンザ患者数の状況も考慮した結果、大阪府・福岡県ともに2014年12月22日 (第52週) から登録を開始した。今シーズンの流行は年始年末を跨いだことから、2015年第1週は登録を一旦中断し、3月1日 (第9週) に登録を終了した。

研究期間中の登録総数は978人であった。図2に、大阪府あるいは福岡県における週別の登録数およびPCR結果を、定点あたりインフルエンザ報告患者数とともに示す。PCR陽性者数の推移は、定点あたり患者数の推移とほぼ同じ動きを示した。PCR陽性者の内訳をみると、ほとんどがA(H3N2)型であり、B型 (山形系統) が5人であった。これらの動向は、大阪府あるいは福岡県における病原体サーベイランス結果<sup>7,8)</sup>とも一致していた。

解析対象を設定するにあたり、B型 (山形系統) 陽性者5人を除外し、A(H3N2)型に対するワクチン有効性を評価することとした。さらに、複数回登録者のうちdensity case-control studyの概念<sup>6)</sup>に基づいて除外すべき者13人、データ解析に使用する情報が欠損している者19人を除外した。その後、大阪府内あるいは福岡県のインフルエンザ定点あたり報告患者数が5人以上の期間 (大阪府：2015年第52週~2016年7週；福岡県：2015年第52週~2016年9週) に登録された者に限定し、853人を解析対象とした (男458人、女395人、平均年

年齢 2.7 歳；うち、20 人は 2 回登録)。症例 (PCR 陽性、全員が A(H3N2) 型) は 298 人であった。対照 (PCR 陰性) は 555 人であった。

表 1 に、症例と対照の受診時の症状比較を示す。最高体温は、連続変数としてみた場合は群間で有意差があったが、39℃未満/以上のカテゴリー変数でみた場合は有意差がなかった。対照と比べて、症例は発症から受診までの期間が短かった ( $P<0.01$ )。

表 2 に、症例と対照の特性比較を示す。対照と比べて、症例で割合が有意に高かった特性は、年長児 ( $P<0.01$ )、同胞あり ( $P<0.01$ )、通園あり ( $P=0.04$ )、昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴 ( $P=0.03$ ) であった。また、症例では、過去 1 年間の医療機関受診回数が少なかった ( $P=0.03$ )。

表 3 に、検査確定インフルエンザに対するワクチン接種の OR を示す。2014/15 シーズンのインフルエンザワクチンを 1 回以上接種した者の割合は、症例で有意に低く (42% vs. 57%,  $P<0.01$ )、2 回接種者の割合も有意に低かった (30% vs. 42%,  $P<0.01$ )。多変量解析の結果、「ワクチン接種 1 回以上あり」の調整 OR は 0.62 (95% CI: 0.39-0.98) であり、ワクチン有効率は 38% (95% CI: 2-61%) と有意であった。接種回数でみると、1 回接種の調整 OR は 0.69、2 回接種は 0.59 であり、2 回接種で有意な OR の低下を認めた (ワクチン有効率：それぞれ 31% と 41%)。

表 4 に、1～5 歳の者についてワクチン接種の OR を年齢階級別に検討した結果を示す。若年層でより低い OR、すなわちより高いワクチン有効率を認めた (1 歳：77%、2-3 歳：55%、4-5 歳：5%)。

図 3 に、1 回接種について「以前の接種歴」別に検討した結果を示す。対象者全員あるいは 2～3 歳についてみると、1 回接種であっても「以前の接種歴」を有する場合は、2 回接種と同等の OR を示した。1 歳については、1 回接種で「以前の接種歴」を有する者が少なかったため (1 症例 2 対照)、多変量解析モデルが適合しなかった。4～5 歳では OR がむしろ 1 を上回った。

表 5 に、地域別にみたワクチン接種の調整 OR を示す。対象者全員における OR は、大阪府では 1 より低かったが有意でなく (0.75)、福岡県では有意に低下した (0.51)。その他の OR 推定値は有意には到らなかったものの、ほとんどが 1 より低い値を示していた。なお、福岡県の 1 歳では、多変量解析モデルが適合しなかったため OR が算出できなかった。

#### D. 考察

6 歳未満児における 2014/15 シーズンのワクチン有効率は検査確定インフルエンザ (A(H3N2) 型) に対して 38% であり、有意な発病防止効果を認めた。この有効率は、2013/14 シーズンの予備調査結果 (ワクチン有効率 51%)<sup>6)</sup> と比べると低かった。2014/15 シーズンの主流株であった A(H3N2) 型は、海外ワクチンの A(H3N2) 株 (A/Texas/50/2012) あるいは国内ワクチンの A(H3N2) 株 (A/New York/39/2012) から大きく抗原変異したと報告されている。なお、国内ワクチン株として選定された A/New York/39/2012 は、卵馴化による抗原変異の程度が改善された株であったが、流行株が抗原連続変異を起こしたため、その効果が十分発揮されなかったと考えられている<sup>9-11)</sup>。一方、2013/14 シーズンの主流株は A(H1N1) pdm 型であり、ワクチン株と perfect match であった。2 シーズンの有効率の違いは、ワクチン株と流行株の合致度を反映していると考ええる。

年齢階級別の検討では、2013/14 シーズンの予備調査と同様、若年であるほど有効率が高かった。解釈についてはすでに述べている通り<sup>6)</sup>、1) 1 歳児は既存抗体を有していないと考えられるため、ワクチンそのものの効果を鋭敏に検出できるが、2) 2 歳以上は、過去の罹患歴などの影響により、非接種でも抗体を有していると思われることから有効率を検出しにくい、という事実を反映していると考ええる。多くの研究が「若年小児ではインフルエンザワクチン接種後の免疫応答が低い」と報告してきたことを考えると、本研究結果は奇異に感じるかもしれない。しかし、ワクチン有効率の算出原理を考えると、本研究の結果は極めて合理的である。さらに、異なる 2 シーズンで、地域を拡大しても同様の結果を得たことは、論拠としてより堅固なものであると考える。オーストラリアの 6 歳未満児を対象とした test-negative design でも、2 歳未満児のワクチン有効率 (86%) は、対象者全員の有効率 (65%) よりも高かった<sup>12)</sup>。

今回、ワクチンが 1 回接種であっても、過去のワクチン接種歴の有無によって有効率が異なるかを検討した。対象者全員あるいは 2～3 歳でみると、「以前の接種歴」を有する場合は、1 回接種であっても 2 回接種と同等の有効率である傾向を認めた。海外では、小児におけるワクチン接種回数の考え方として、過去のワクチン接種状況により 1 回接種でも

よいとする場合がある。例えば米国予防接種諮問委員会は、2014/15 シーズンの勧告では昨シーズンと2010年7月以降の接種歴を考慮<sup>13)</sup>、2015/16 シーズンの勧告では2015年7月より前の接種歴を考慮することとしている<sup>14)</sup>。わが国においても同じ考え方が適用できる可能性が示唆された。

本研究の最大の長所は、登録時に生じうる選択バイアスを極力排除する工夫をしたことである。事前に定義した基準を満たす者に対して、担当医師が1日のある時点(例:午前診療の開始時)から「連続して協力を依頼し」「連続して登録する」という作業を、流行期間中に継続して行った。すなわち、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」に偏った対象者登録を回避することにより、対象者が source population を代表するよう配慮した。このような系統的な手順で登録しない場合、あるいは、実地臨床で蓄積されたいわゆる「既存情報(既存データ)」だけを用いる場合は、医師の判断で「体温が高い者」や「ワクチン非接種者」に対して検査を行う傾向が無意識に生じる可能性があり、正しい結果が得られないことがある。Test-negative design の対象者を実地臨床の範囲内で登録することの危険性は、過去の論文でも指摘されている<sup>15)</sup>。本研究では、図2に示す結果から、2013/14 シーズンの予備調査に続いて2014/15 シーズンも系統的な登録は厳密に行われ、「参加施設を受診する6歳未満のILI患者」を代表しうる対象者を選定できたと考えている。本研究ではさらに、検査確定インフルエンザをPCR法で確認することにより、結果指標の誤分類を最小限にしたことも大きな強みである。

限界点は、図3に示す「以前の接種歴」について詳細分析ができなかったことである。自記式質問票では過去4シーズンの接種歴と回数を尋ねたが、実際の記載内容や記入もれの問い合わせ状況を見ると、保護者にとっては、母子健康手帳を見ながらであっても正確な情報の記入が困難であったと考えられた。2015/16 シーズンのモニタリング調査では、過去の接種歴の尋ね方を再考し、詳細分析が可能となるような情報収集を行いたい。また、地域別のワクチン有効率の算出では、各地域での解析対象数が少なくなることから、十分な精度で検討できなかった。検出力を維持しつつ地域別のワクチン有効率を評価するためには、各地域で約1,000人を登録することが必要と考える。

## E. 結論

諸外国のプロトコルを参考に、わが国の小児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)を実施している。2013/14 シーズンの予備調査で実行可能性を確認したため、2014/15 シーズンは、大阪府・福岡県の2地域で本調査を行った。

2014/15 シーズンのインフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患(ILI)で受診した6歳未満の小児853人を対象に、多重ロジスティック回帰モデルによりワクチン有効率を推定した。ワクチン有効率は、検査確定インフルエンザ(A(H3N2)型)に対して38%(95%CI:2-61%)であり、有意な発病防止効果を認めた。1~5歳の者について年齢階級別にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた(1歳:77%、2-3歳:55%、4-5歳:5%)。また、「以前の接種歴」を有する場合は、1回接種であっても2回接種と同等の有効率である傾向を認めた。

## 参考文献

- 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, Krajden 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) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013; 31(17): 2165-8.
- 5) 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.
- 6) 福島若葉, 加瀬哲男, 藤岡雅司, 他: 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). 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) ワクチンの有効性・安全性評価と VPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究平成 26 年度総括・分担研究報告書, 15-26, 2015.
- 7) 大阪府立公衆衛生研究所, インフルエンザ関連情報. [http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/influ/shingataH26\\_27.html](http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/influ/shingataH26_27.html) (2016.2.19 アクセス)
- 8) 福岡県感染症情報, 福岡県感染症週報. [http://www.fihes.pref.fukuoka.jp/~idsc\\_fukuoka/iasr01.html](http://www.fihes.pref.fukuoka.jp/~idsc_fukuoka/iasr01.html) (2016.2.19 アクセス)
- 9) 小田切孝人. 2014/15 シーズンのインフルエンザ流行ウイルスと次シーズン (2015/16) 向けのワクチン株選定理由について. 第 10 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会, 資料 3. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000087671.pdf> (2016.2.19 アクセス)
- 10) 厚生労働省. 第 10 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産流通部会議事録. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091580.html> (2016.2.19 アクセス)
- 11) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2014/15 シーズン). <http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1415.pdf> (2016.2.19 アクセス)
- 12) Blyth CC, Jacoby P, Effler PV, Kelly H, Smith DW, Robins C, Willis GA, Levy A, Keil AD, Richmond PC; WAIVE Study Team. Effectiveness of trivalent flu vaccine in healthy young children. *Pediatrics*. 2014; 133(5): e1218-25.
- 13) Grohskopf LA, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014-15 influenza season. *MMWR* 2014; 63(32): 691-7.
- 14) Grohskopf LA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 influenza season. *MMWR* 2015; 64(30): 818-25.
- 15) Coleman LA, Kieke B, Irving S, Shay DK, Vandermause M, Lindstrom S, Belongia EA. Comparison of influenza vaccine effectiveness using different methods of case detection: clinician-ordered rapid antigen tests vs. active surveillance and testing with real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR). *Vaccine*. 2011; 29(3): 387-90.
- 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

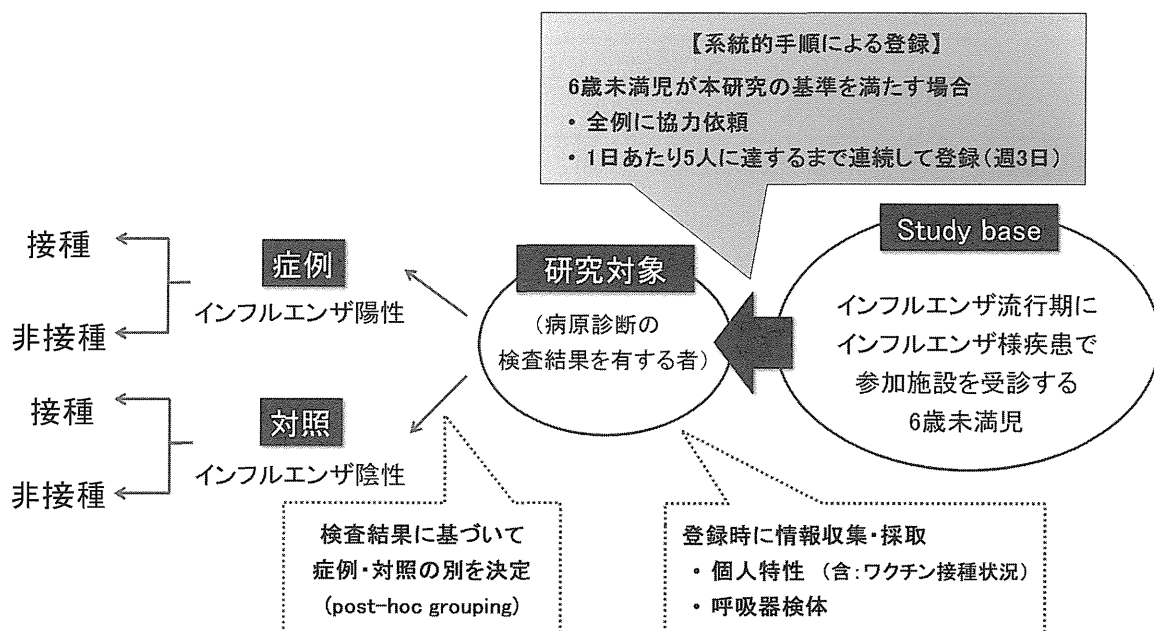


図 1. 調査の概念図

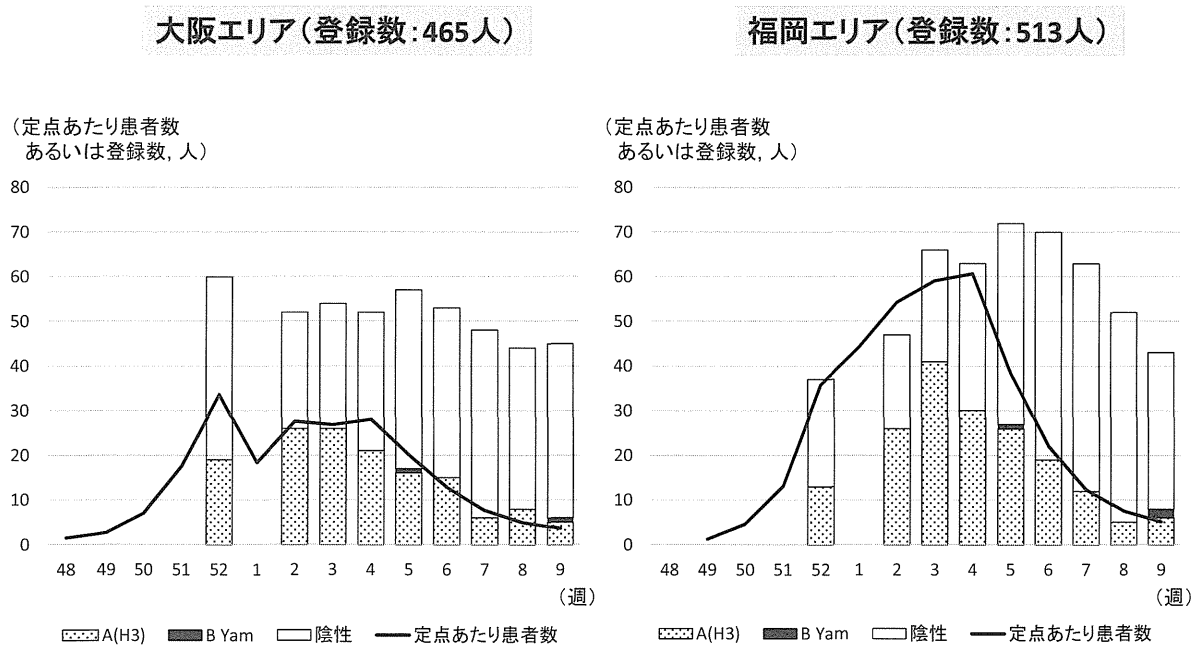


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2014/15 シーズン)

表 1. 受診時の症状比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=298)	対照 (N=555)	
最高体温 (°C)	39.0 [38.0-41.4]	39.0 [38.0-41.0]	0.04
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	123 (41)	258 (46)	
≥39.0	175 (59)	297 (54)	0.14
咳 (あり)	238 (80)	426 (77)	0.28
咽頭痛 (あり)	63 (21)	93 (17)	0.12
鼻汁 (あり)	262 (89)	485 (88)	0.78
呼吸困難感 (あり)	48 (16)	114 (21)	0.11
発症～受診 (日)	1 [0-5]	1 [0-6]	<0.01
発症～受診 (日)			
0-2	289 (97)	504 (91)	
≥3	9 (3)	51 (9)	<0.01

<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

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 <sup>a</sup>
	症例 (N=298)	対照 (N=555)	
男児	156 (52)	302 (54)	0.56
年齢 (歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	<0.01
年齢			
6~11 ヶ月	1 (0)	15 (3)	
1 歳	52 (17)	164 (30)	
2 歳	70 (23)	121 (22)	
3 歳	39 (13)	102 (18)	
4 歳	68 (23)	94 (17)	
5 歳	68 (23)	59 (11)	<0.01
同胞 (あり)	236 (79)	370 (67)	<0.01
通園 (あり)	244 (82)	420 (76)	0.04
基礎疾患 <sup>b</sup> による通院 (あり)	45 (15)	88 (16)	0.77
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	157 (53)	241 (43)	
5-9 回	80 (27)	184 (33)	
≥10 回	61 (20)	130 (23)	0.03
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	123 (41)	246 (44)	0.39
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	58 (19)	73 (13)	0.01

<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. 2014/15 シーズンのワクチン接種のオッズ比

	n (%)		P 値 <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> (95%CI)	
	症例 (N=298)	対照 (N=555)		Crude	Adjusted <sup>c</sup>
接種 (1 回以上)					
なし	174 (58)	241 (43)		1	1
あり	124 (42)	314 (57)	<0.01	0.55 (0.39-0.77)	0.62 (0.39-0.98)
接種回数					
0 回	174 (58)	241 (43)		1.00	1.00
1 回	36 (12)	79 (14)		0.63 (0.38-1.05)	0.69 (0.37-1.28)
2 回	88 (30)	235 (42)	<0.01	0.52 (0.35-0.75)	0.59 (0.36-0.97)
				Trend P: <0.01	Trend P: 0.04

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

<sup>a</sup> カイ 2 乗検定。

<sup>b</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数: 参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)。

<sup>c</sup> 調整変数: 性、年齢 (0-1/2-3/4-5 歳)、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。

表 4. 2014/15 シーズンのワクチン接種のオッズ比、年齢階級別

	OR <sup>a</sup> (95%CI)		
	1 歳 (N=216)	2-3 歳 (N=332)	4-5 歳 (N=289)
接種 (1 回以上)			
なし	1	1	1
あり	0.23 (0.06 - 0.96)	0.45 (0.16 - 1.23)	0.95 (0.32 - 2.80)
接種回数			
0 回	1	1	1
1 回	0.68 (0.12 - 3.92)	0.33 (0.08 - 1.40)	1.08 (0.26 - 4.53)
2 回	0.10 (0.02 - 0.59)	0.49 (0.17 - 1.39)	0.91 (0.30 - 2.81)
	Trend P: 0.01	Trend P: 0.23	Trend P: 0.85

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

解析対象: 297 症例、540 対照。1 歳未満は人数が少なく (1 症例 15 対照)、解析対象から除外。

<sup>a</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数: 参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)。

調整変数: 性、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。

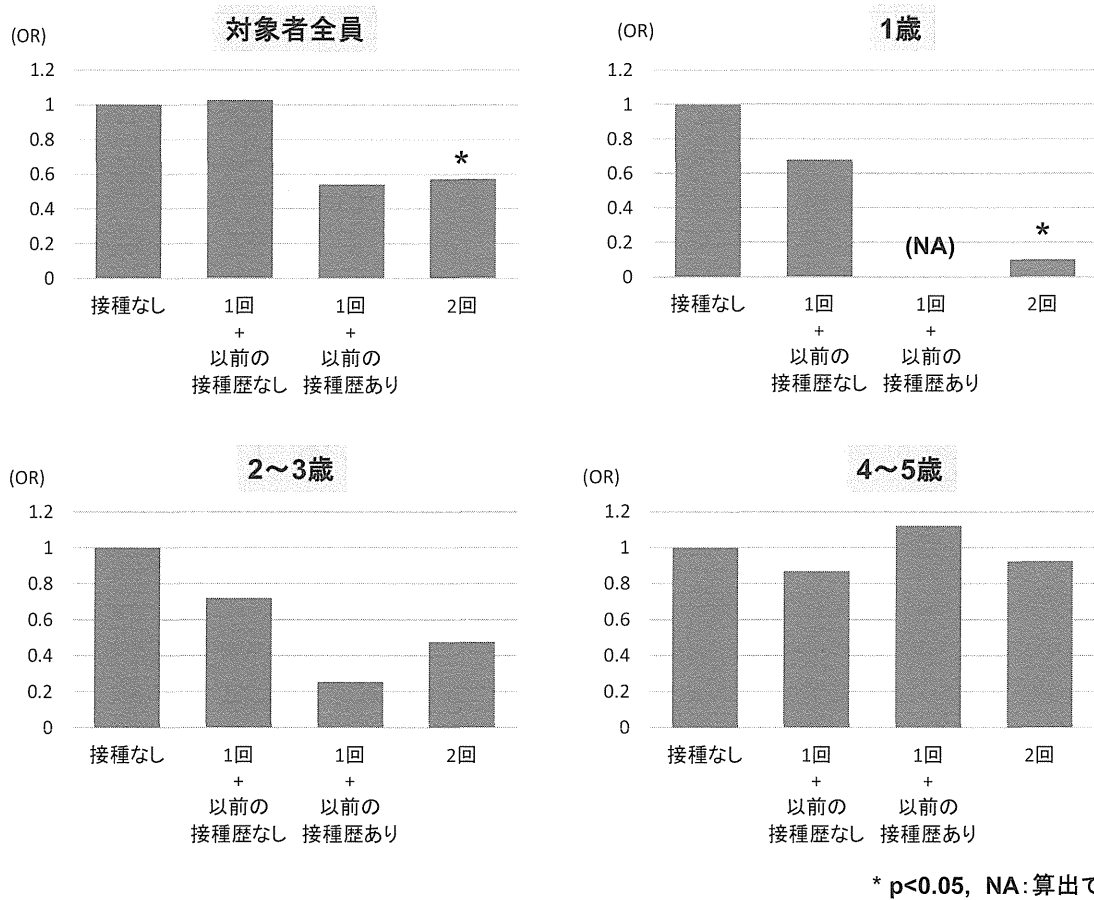


図3. 2014/15シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、1回接種について「以前の接種歴」別に検討。ORは、条件付きロジスティック回帰モデルにより算出。層化変数：参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)。調整変数：性、発症～受診の日数 (0-2/≥3日)、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去1年間の医療機関受診回数 (0-4/5-9/≥10回)、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および医師診断インフルエンザ歴。

表 5. 2014/15 シーズンのワクチン接種のオッズ比、地域別

地域	OR <sup>a</sup> (95%CI)			
	対象者全員	年齢 (歳) <sup>b</sup>		
		1	2-3	4-5
大阪	(N=358)	(N=96)	(N=141)	(N=114)
	0.75 (0.39 – 1.47)	0.49 (0.07 – 3.56)	0.35 (0.07 – 1.85)	0.21 (0.01 – 3.11)
福岡	(N=495)	(N=120)	(N=191)	(N=175)
	0.51 (0.26 – 0.99)	NA	0.31 (0.06 – 1.46)	1.01 (0.26 – 4.00)

NA：モデルが適合せず。

<sup>a</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。層化変数：参加施設、登録週、最高体温 (38.0-38.9/≥39.0℃)。調整変数：性、年齢 (0-1/2-3/4-5 歳、ただし年齢階級別解析には含めず)、発症～受診の日数 (0-2/≥3 日)、同胞有無、通園有無、過去 1 年間の医療機関受診回数 (0-4/5-9/≥10 回)、基礎疾患による通院、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> 0 歳は、人数が少なかったため除外 (1 症例 15 対照)。