

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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：2015/16 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
研究分担者	森川佐依子	大阪府立公衆衛生研究所
研究協力者	藤岡 雅司	ふじおか小児科
研究協力者	松下 享	松下こどもクリニック
研究協力者	久保田恵巳	くぼたこどもクリニック
研究協力者	武知 哲久	武知小児科内科
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	進藤 静生	しんどう小児科
研究協力者	山下 祐二	やました小児科医院
研究協力者	横山 隆人	横山小児科医院
研究協力者	清松 由美	きよまつ小児科医院
研究協力者	廣井 聡	大阪府立公衆衛生研究所
研究協力者	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所
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
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
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；保健医療経営大学

研究要旨

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、2013/14 シーズンより多施設共同症例・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、2014/15 シーズンの本調査に続き、2015/16 シーズンも大阪府・福岡県の2地域で調査を実施した。

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、2015/16 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914人（男487人、女427人、平均年齢2.9歳）を対象とした。登録時に、2015/16 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。

ワクチン有効率は、1回接種で33%（95%信頼区間 [CI]：-24%～64%）、2回接種で60%（95% CI：40%～74%）であり、2回接種で有意な発病防止効果を認めた。また、2回接種では、症例数が少なく分析できなかったA(H3N2)型を除き、すべての型・亜型で有意な発病防止効果を認めた。年齢層別（1～2歳／3～5歳）にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた。2回接種の有効率は、1～2歳で67%、3～5歳で54%（いずれも有意）であった。また、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回でも、前シーズンにワクチン接種を受けている場合は、2回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

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(要約された普遍的見解)”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^{1,2)}、欧州では2008/09シーズンより³⁾、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^{4,5)}。

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大阪府で予備調査を実施し⁶⁾、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⁷⁾。2015/16 シーズンも、大阪府・福岡県の2地域で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2015/16 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した。登録期間は計9週間である。

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。

- ・ 2015年9月1日の時点で、月齢6ヵ月未満(生年月日:2015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 source population (研究対象、すなわち症例と対照を生み出す集団) 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。Source population 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、過去2シーズンの調査に倣って系統的手順による登録を行った^{6,7)}。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症状の詳細、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。2015/16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、わが国のインフルエンザワクチンは2015/16シーズンから4価となった。ワクチン株は、A/California/7/2009(X-179A) (H1N1)pdm09、A/Switzerland/9715293/2013(NIB-88) (H3N2)、B/Phuket/3073/2013(山形系統)、B/Texas/2/2013(ビクトリア系統)であった。また、これまでのインフルエンザワクチンの接種歴をすべて把握するため、母子健康手帳の記録に基づいた転記を保護者に依頼した。

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、2015/16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」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、過去2シーズンと同じ変数で交絡調整を行った。

6歳未満児のインフルエンザワクチン標準接種回数は、わが国では2回とされている。本研究では、「調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回であっても、過去に接種歴がある場合は、2回接種と同等の効果が得られるか」を評価した。過去の接種歴として、2015/16シーズン向けの米国予防接種諮問委員会勧告による分類(2015年7月より

前の接種歴が合計0~1回/2回以上)⁸⁾と、前シーズンの接種歴のみを考慮する分類を用いた。この分析の結果指標(アウトカム指標)は、先行研究に倣い、過去6シーズンに渡ってワクチン株に変更がないA(H1N1)pdm陽性に限定した⁹⁾。

サンプルサイズの計算にあたり、2013/14シーズンおよび2014/15シーズンの調査結果を参考に、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、福岡県ともに2016年第1週(1月4日~1月10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2016年第4週(1月25日)から登録を開始した。9週間の登録の後、2016年第12週(3月27日)に登録を終了した。

研究期間中の登録総数は999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、大阪・福岡ともにA型とB型の混合流行であった。大阪ではA(H1N1)

pdm 型、B 型ビクトリア系統、B 型山形系統が各々約 1/3 を占め、福岡では A(H1N1)pdm 型と B 型ビクトリア系統が大半であった。両地域ともに、A(H3N2) 型陽性者は非常に少なかった。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^{10,11)}とも一致していた。

解析対象の設定にあたり、複数回登録者のうち time at risk の概念^{6,7)}に基づいて除外すべき者 14 人、データ解析に使用する情報が欠損している者 71 人を除外した。本モニタリング調査では、慣例的に、データ解析段階で「地域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」に登録された者に限定しているが^{6,7)}、本調査シーズンの登録期間はすべて、定点あたりインフルエンザ報告患者数が 5 人以上の期間であった。最終解析対象は 914 人であり（男 487 人、女 427 人、平均年齢 2.9 歳）、症例（PCR 陽性）は 424 人、対照（PCR 陰性）は 490 人であった。症例の亜型は、A(H1N1)pdm 型が最も多く、B 型ビクトリア系統、B 型山形系統と続いた（表 1）。

表 2 に、症例と対照の受診時の症状比較を示す。対照と比べて、症例で割合が有意に高かった症状は、最高体温が 39℃以上（ $P=0.04$ ）、咳（ $P=0.03$ ）であった。また、症例では、呼吸困難感の割合が有意に低かった（ $P<0.01$ ）。発症から受診までの期間は、症例と対照で差がなかった。

表 3 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（ $P<0.01$ ）であった。また、症例では、男児の割合と、過去 1 年間の医療機関受診回数が有意に少なかった（ $P<0.01$ ）。

表 4 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。2015/16 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（37% vs. 56%、 $P<0.01$ ）、2 回接種者の割合も有意に低かった（26% vs. 45%、 $P<0.01$ ）。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 0.43（95% CI: 0.29-0.64）であり、ワクチン有効率は 57%（95% CI: 36% -71%）と有意であった。接種回数でみると、1 回接種の調整 OR は 0.67、2 回接種では 0.40 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 33% と 60%）。地域別にみると、大阪では全対象者と同様の結果を得たが、福岡では 1

回接種の調整 OR と 2 回接種の調整 OR がともに有意に低下した。

図 3 に、ワクチン接種の調整 OR を型・亜型別に示す。なお、A(H3N2) 型については、症例数が少なかったため多変量解析で調整 OR が算出できなかった。全対象者では、型・亜型にかかわらず、2 回接種の調整 OR は有意に低下した。地域別にみると、大阪では全対象者と同様の結果を得たが、福岡では 1 回接種の調整 OR と 2 回接種の調整 OR が同程度に低下した。

表 5 に、ワクチン接種の OR を年齢層別（1～2 歳／3～5 歳）に検討した結果を示す。0 歳児は対象者数が少なく、対象から除外した。全対象者では、年少児でより低い OR、すなわちより高いワクチン有効率を認めた。1 回以上接種のワクチン有効率は、1～2 歳で 68%（有意）、3～5 歳で 47% であり、2 回接種の有効率は、1～2 歳で 67%（有意）、3～5 歳で 54%（有意）であった。福岡では全対象者と同様の結果を得たが、大阪では、2 回接種で 1～2 歳よりも 3～5 歳のワクチン有効率が高かった。

図 4 と図 5 に、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が 1 回であった者について、過去のインフルエンザワクチン接種歴でさらに分類した場合の調整 OR を示す。対象者はいずれも 1～5 歳の者である。図 4 は、過去のインフルエンザワクチン接種歴について 2015/16 シーズンの米国予防接種諮問委員会勧告の基準（2015 年 7 月より前の接種歴が合計 0～1 回／2 回以上）で分類し、図 5 は、昨シーズンの接種歴のみを考慮して分類した。「調査シーズンの接種が 1 回であっても、過去に接種歴がある場合は、2 回接種と同等の効果が得られるか」については、昨シーズンの接種歴で分析した場合のみ、1～5 歳および 1～2 歳でその傾向が認められた（図 5）。

D. 考察

6 歳未満児における 2015/16 シーズンのインフルエンザワクチン有効率は、検査確定インフルエンザに対して、1 回接種で 33%、2 回接種で 60% であり、2 回接種で有意な発病防止効果を認めた。また、2 回接種では、症例数が少なく分析できなかった A(H3N2) 型を除き、すべての型・亜型で有意な発病防止効果を認めた。2015/16 シーズンの国内の主流株であった A(H1N1)pdm 型、あるいは B 型ビクトリア系統や山形系統は、ワクチン株と抗原

性が良好に合致したと報告されていることから¹²⁾、合理的な結果と解釈できる。A(H3N2)型については、ワクチン株が卵馴化による抗原変異を起こしたことにより、流行株との合致度は不良であったとされているが¹²⁾、大きく流行しなかったことからワクチン有効率への影響は小であったと考えられる。なお、調査シーズンは、日本で初めて4価のインフルエンザワクチンが流通した年であり、B型の2系統が混合流行した。本研究結果では、B型のいずれの系統に対してもワクチンの有意な効果を認めた。

年齢階級別の検討では、全対象者でみると、3～5歳よりも1～2歳で有効率が高いという結果を得た。過去2シーズンと同様の結果であるが^{6,7)}、0歳については、いずれのシーズンも対象者数が少ないため評価できなかったという点に注意すべきである。地域別にみると、必ずしも若年ほど有効率が高いという結果を認めなかった。大阪ではB型がより流行し、福岡ではA型がより流行したことが影響しているのかもしれない。なお、本研究では、過去2シーズンと異なり、年齢層を1～2歳と3～5歳で分類している（過去2シーズンでは、1歳/2～3歳/4～5歳の分類）。ワクチン接種量が3歳未満(0.25ml)と3歳以上(0.5ml)で異なることからこのような変更を行った。あわせて、多変量解析で年齢を調整する際も、0～2歳/3～5歳の2カテゴリーでモデルに投入している（過去2シーズンでは、0～1歳/2～3歳/4～5歳の分類）。この変更により、過去のデータについても、本調査シーズンで適用した年齢分類で有効率を再解析した（本報告書別稿「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：2013/14～2015/16シーズンのまとめ」参照）。年齢別有効率の解釈についてはそちらで詳述する。

今回、「1回接種であっても、過去にワクチン接種歴があると、2回接種と同等の有効率であるか」を検討するため、これまでのすべてのインフルエンザワクチン接種歴を、母子健康手帳の記録に基づき把握した。海外では、小児におけるワクチン接種回数の方として、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による2015/16シーズンの勧告では、8歳未満の小児について2015年7月より前の接種歴を考慮し、合計2回以上の接種歴がある場合は、当該シーズンの接種は1回でよいとしている⁸⁾。米国の当該基準に沿って、1回接種の者を

さらに分類して分析したが、過去に合計2回以上接種していた場合でも、2回接種と同等の効果があるとはいえなかった。一方、1回接種の者を前シーズンの接種歴で分類した場合、1～5歳あるいは1～2歳の者では、前シーズンに接種していると、2回接種と同等の効果となる傾向を認めた。今後も引き続き評価する必要がある。

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¹³⁾。本研究では、図2に示す結果から、過去2シーズンに続いて2015/16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。

E. 結論

諸外国のプロトコールを参考に、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、2013/14シーズンから継続的に実施している。2015/16シーズンも大阪府・福岡県の2地域で調査を行い、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914人を登録した。ワクチン有効率は、検査確定インフルエンザに対して、1回接種で33%、2回接種で60%であり、2回接種で有意な発病防止効果を認めた。型・亜型別にみると、

2 回接種では、症例数が少なく分析できなかった A (H3N2) 型を除き、すべての型・亜型で有意な発病防止効果を認めた。年齢層別 (1～2 歳 / 3～5 歳) にみると、若年層でより高いワクチン有効率を認めた (2 回接種の有効率: 1～2 歳で 67%、3～5 歳で 54%)。また、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が 1 回でも、前シーズンにワクチン接種を受けている場合は、2 回接種と同等の有効率である可能性が示唆された。

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, Guimar 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, pp 15-26, 2015.
- 7) 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: 2014/15 シーズン. 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 27 年度総括・分担研究報告書, pp 15-26, 2016.
- 8) 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.
- 9) Gaglani M, Pruszynski J, Murthy K, Clipper L, Robertson A, Reis M, Chung JR, Piedra PA, Avadhanula V, Nowalk MP, Zimmerman RK, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG, Ohmit SE, Monto AS, McLean HQ, Belongia EA, Fry AM, Flannery B. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis*. 2016; 213(10): 1546-56.
- 10) 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/shingataH27_28.html (2017.2.3 アクセス)
- 11) 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 (2017.2.3 アクセス)
- 12) 小田切孝人. 2015/16 シーズンの国内および海外のインフルエンザ流行株の状況. 第 11 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 2. <http://>

www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000113369.html (2017.2.3 アクセス)

- 13) 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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

福島若葉. 6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性：2013/14 および 2014/15 シーズン（厚生労働省班研究報告として）. *IASR* 2016; 37(11): 230-231.

2. 学会発表

福島若葉. 【教育セミナー 8】 インフルエンザワクチンの有効性研究～過去と現在. 第 20 回日本ワクチン学会学術集会（2016 年 10 月 23 日, 東京）

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

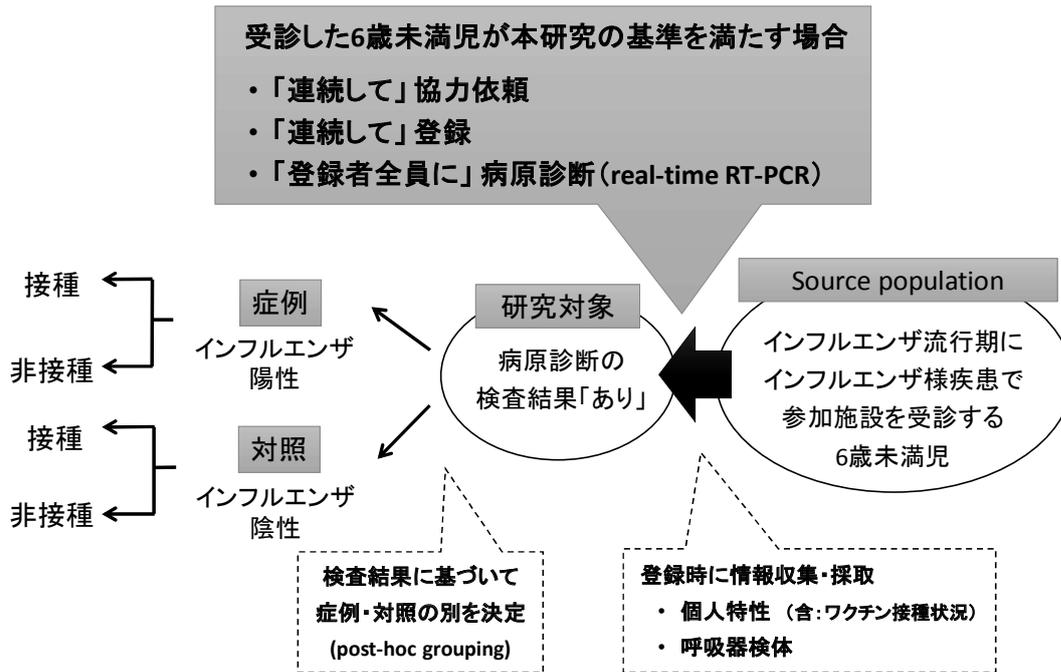


図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

毎週、各施設で任意の数日間を「登録日」として設定し、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、連続して研究への協力を依頼した。対象者数が1日あたりの目標人数に達するまで連続して登録し、全例について病原診断を実施した。

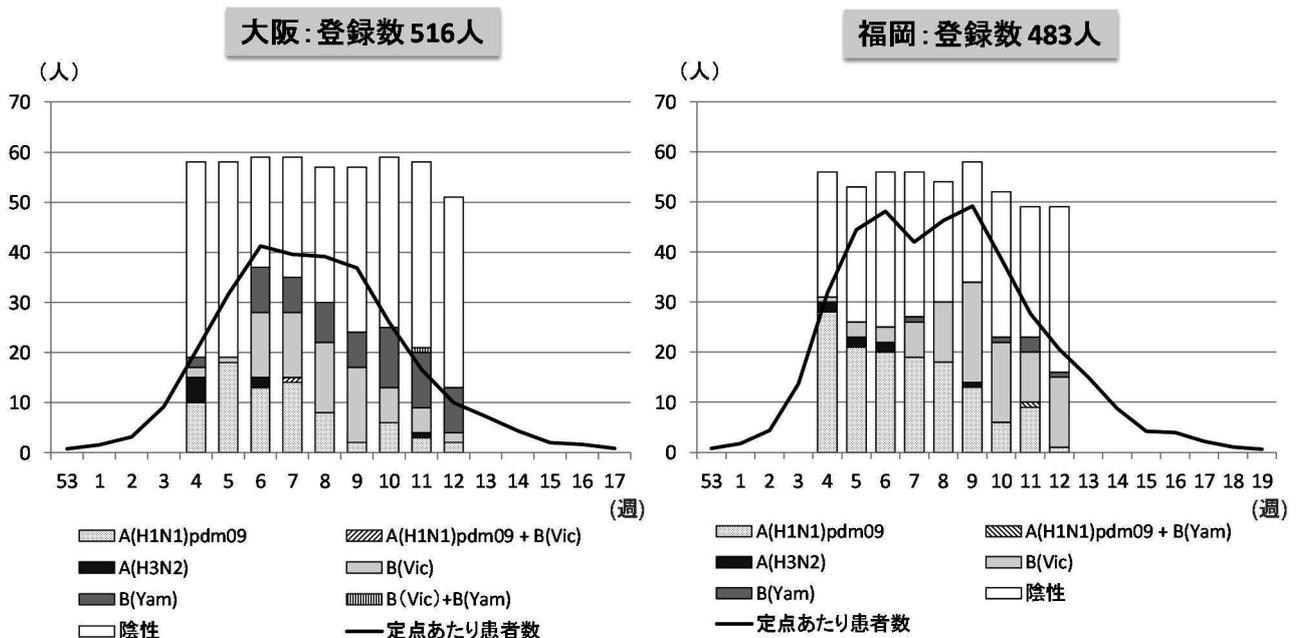


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2015/16 シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と型・亜型

	n (%)
陰性	N=490
陽性	N=424
A(H1N1)pdm	203 (48)
A(H3N2)	13 (3)
B(Vic)	140 (33)
B(Yam)	65 (15)
A(H1N1)pdm + B(Vic)	1 (0)
A(H1N1)pdm + B(Yam)	1 (0)
B(Vic) + B(Yam)	1 (0)

表 2. 受診時の症状比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 ^a
	症例 (N=424)	対照 (N=490)	
最高体温 (°C)	39.0 [38.0-41.4]	39.0 [38.0-41.6]	0.01
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	183 (43)	245 (50)	
≥39.0	241 (57)	245 (50)	0.04
咳 (あり)	341 (80)	365 (74)	0.03
咽頭痛 (あり)	84 (20)	75 (15)	0.07
鼻汁 (あり)	395 (93)	451 (92)	0.52
呼吸困難感 (あり)	47 (11)	107 (22)	<0.01
発症～受診 (日)	1 [0-6]	1 [0-7]	0.11
発症～受診 (日)			
0-2	395 (93)	451 (92)	
≥3	29 (7)	39 (8)	0.52

^a カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

表 3. 特性比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 ^a
	症例 (N=424)	対照 (N=490)	
男児	206 (49)	281 (57)	<0.01
年齢 (歳)	4 [0-5]	2 [0-5]	<0.01
年齢			
6～11 カ月	3 (1)	6 (1)	
1 歳	58 (14)	166 (34)	
2 歳	68 (16)	103 (21)	
3 歳	78 (18)	84 (17)	
4 歳	107 (25)	74 (15)	
5 歳	110 (26)	57 (12)	<0.01
同胞 (あり)	336 (79)	339 (69)	<0.01
通園 (あり)	355 (84)	357 (73)	<0.01
基礎疾患 ^b による通院 (あり)	72 (17)	78 (16)	0.67
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	227 (54)	202 (41)	
5-9 回	116 (27)	145 (30)	
≥10 回	81 (19)	143 (29)	<0.01
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	148 (35)	189 (39)	0.25
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	69 (16)	60 (12)	0.08

^a カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

^b 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 4. 2015/16 シーズンのワクチン接種のオッズ比

	n (%)		P 値 ^a	OR ^b (95%CI)	
	症例	対照		Crude	Adjusted ^c
全対象者	(N=424)	(N=490)			
接種 (1 回以上)					
なし	267 (63)	218 (44)		1.00	1.00
あり	157 (37)	272 (56)	<0.01	0.43 (0.32-0.59)	0.43 (0.29-0.64)
接種回数					
0 回	267 (63)	218 (44)		1.00	1.00
1 回	45 (11)	52 (11)		0.74 (0.44-1.24)	0.67 (0.36-1.24)
2 回	112 (26)	220 (45)	<0.01	0.37 (0.27-0.52)	0.40 (0.26-0.60)
				Trend P: <0.01	Trend P: <0.01
大阪	(N=199)	(N=249)			
接種 (1 回以上)					
なし	116 (58)	106 (43)		1.00	1.00
あり	83 (42)	143 (57)	<0.01	0.48 (0.31-0.74)	0.39 (0.22-0.70)
接種回数					
0 回	116 (58)	106 (43)		1.00	1.00
1 回	34 (17)	31 (13)		1.18 (0.59-2.33)	0.89 (0.37-2.13)
2 回	49 (25)	112 (45)	<0.01	0.34 (0.21-0.56)	0.32 (0.17-0.60)
				Trend P: <0.01	Trend P: <0.01
福岡	(N=225)	(N=241)			
接種 (1 回以上)					
なし	151 (67)	112 (46)		1.00	1.00
あり	74 (33)	129 (54)	<0.01	0.40 (0.26-0.61)	0.45 (0.26-0.78)
接種回数					
0 回	151 (67)	112 (47)		1.00	1.00
1 回	11 (5)	21 (9)		0.37 (0.16-0.84)	0.39 (0.15-0.99)
2 回	63 (28)	108 (45)	<0.01	0.40 (0.26-0.63)	0.46 (0.26-0.82)
				Trend P: <0.01	Trend P: <0.01

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

^a カイ 2 乗検定。

^b 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°C)。

^c 調整変数: 性、年齢 (0-2/3-5 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。

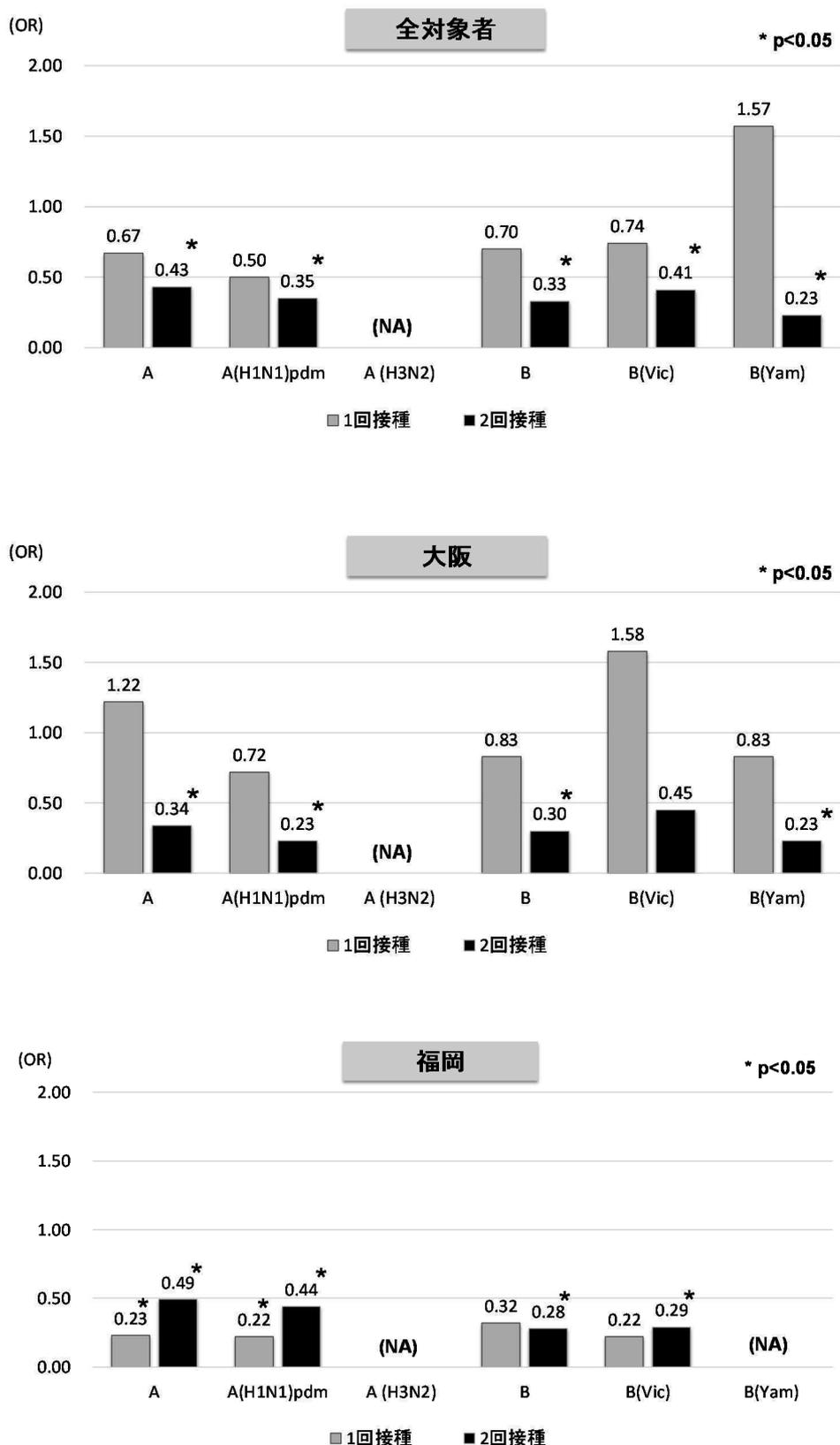


図 3. 2015/16 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、型・亜型別。

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、年齢 (0-2/3-5 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 5. 2015/16 シーズンのワクチン接種のオッズ比、年齢層別

	OR ^a (95%CI)	
	1-2 歳 (N=404)	3-5 歳 (N=510)
全対象者		
接種 (1 回以上)		
なし	1	1
あり	0.32 (0.17 - 0.62)	0.53 (0.27 - 1.01)
接種回数		
0 回	1	1
1 回	0.26 (0.07 - 1.04)	0.84 (0.34 - 2.05)
2 回	0.33 (0.17 - 0.64)	0.46 (0.23 - 0.91)
	Trend P: <0.01	Trend P: 0.02
大阪	(N=209)	(N=239)
接種 (1 回以上)		
なし	1	1
あり	0.46 (0.18 - 1.19)	0.32 (0.12 - 0.89)
接種回数		
0 回	1	1
1 回	0.40 (0.05 - 3.20)	0.94 (0.24 - 3.74)
2 回	0.46 (0.18 - 1.21)	0.24 (0.08 - 0.70)
	Trend P: 0.13	Trend P: <0.01
福岡	(N=195)	(N=271)
接種 (1 回以上)		
なし	1	1
あり	0.21 (0.08 - 0.57)	0.68 (0.27 - 1.73)
接種回数		
0 回	1	1
1 回	0.17 (0.02 - 1.23)	0.52 (0.14 - 1.93)
2 回	0.22 (0.08 - 0.61)	0.75 (0.28 - 2.02)
	Trend P: <0.01	Trend P: 0.61

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

0 歳は人数が少なく (3 症例 6 対照)、解析対象から除外。

^a 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°C)。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。

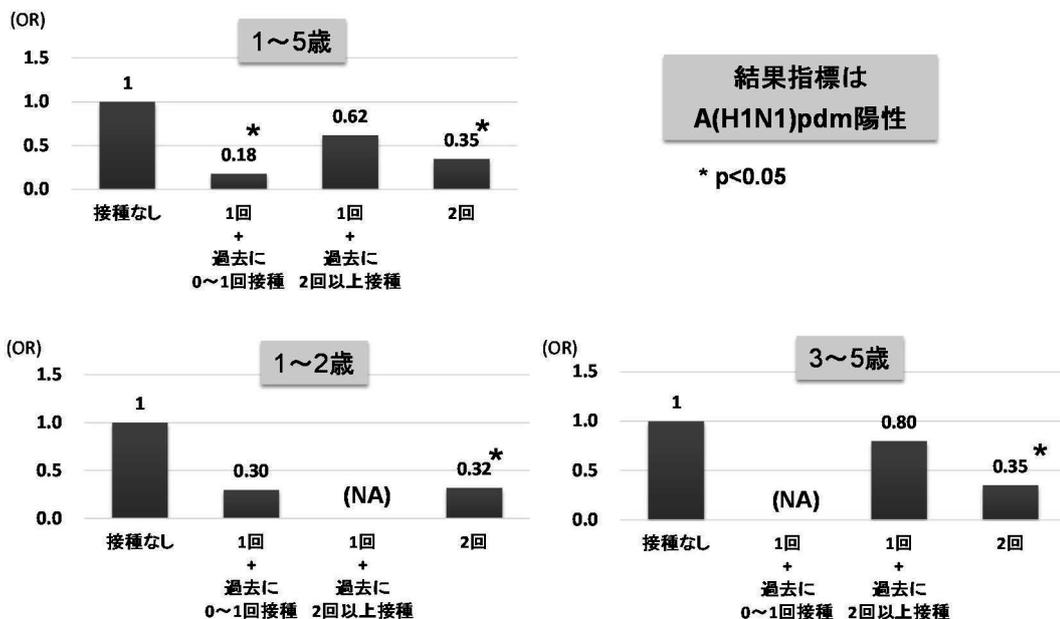


図 4. 2015/16 シーズンのワクチン接種のオッズ比(OR)、1回接種について「これまでの接種回数」別に検討(米国予防接種諮問委員会基準による)。解析対象は1~5歳、結果指標はA(H1N1)pdm陽性。

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、年齢(1-2/3-5歳、ただし年齢層別の解析では含めず)、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。

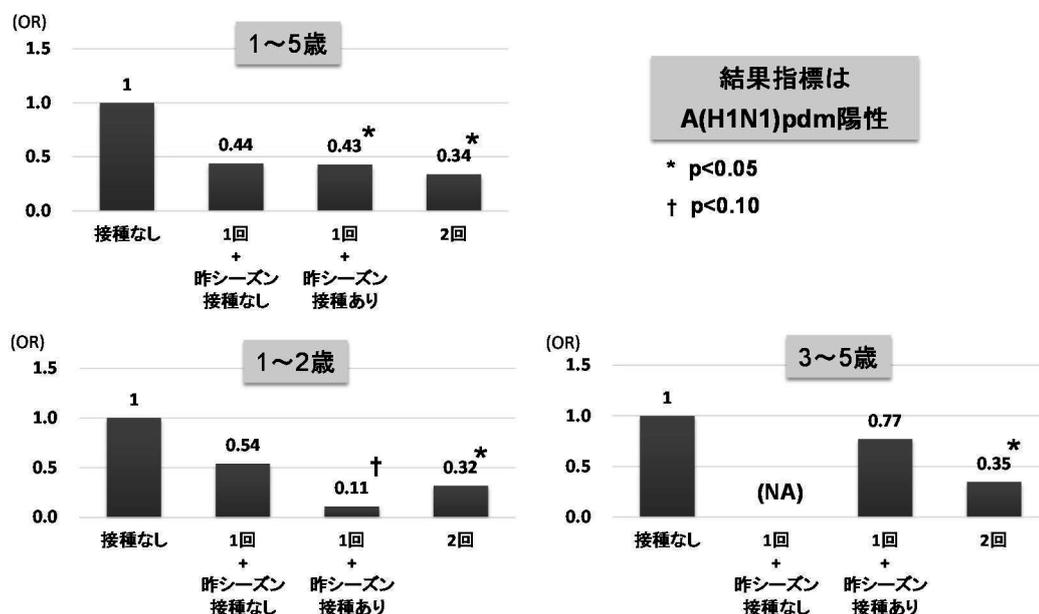


図 5. 2015/16 シーズンのワクチン接種のオッズ比(OR)、1回接種について「昨シーズンの接種歴」別に検討。解析対象は1~5歳、結果指標はA(H1N1)pdm陽性。

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、年齢(1-2/3-5歳、ただし年齢層別の解析では含めず)、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。