

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：
2013/14～2015/16シーズンのまとめ

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
研究分担者	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、多施設共同症例・対照研究（test-negative design）を実施している。今回、2013/14シーズン以降3シーズンの結果について、一部再解析を行いまとめたので報告する。

大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所において、各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歳未満の小児を対象とした（2013/14シーズン821人〔男458人、女363人〕、平均年齢2.7歳；2014/15シーズン857人〔男459人、女398人〕、平均年齢2.7歳；2015/16シーズン914人〔男487人、女427人、平均年齢2.9歳〕）。登録時に、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。

解析対象は、2013/14シーズン386症例435対照、2014/15シーズン302症例555対照、2015/16シーズン424症例490対照であった。検査確定インフルエンザに対する1回接種の有効率は33%～53%、2回接種の有効率は50%～60%であり、2回接種の有効率はすべてのシーズンで統計学的に有意であった。型・亜型別に有効率みると、ワクチン株と流行株の抗原性が良好に合致しているシーズンでは、有効率が65%程度まで上昇すると考えられた。また、すべてのシーズンで、3～5歳よりも1～2歳で有効率が高かった。

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)}。

本研究班では、諸外国のプロトコルを参考に、test-negative design の手法でわが国の6歳未満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してきた。2013/14シーズンに調査を開始し、現時点で3シーズンの結果が蓄積されている^{6,7)} (2015/16シーズンについては本報告書の別稿に詳述)。今回、3シーズンの結果について、一部再解析を行いまとめたので報告する。

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。2013/14シーズンは大阪府で実施し (5施設が参加)、2014/15シーズンと2015/16シーズンは大阪府と福岡県で実施した (2シーズンとも9施設が参加)。

研究期間は、各地域における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。2014/15シーズンと2015/16シーズンの登録期間は計9週間とした。

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した (**).

- ・ 調査シーズン9月1日の時点で、月齢6ヵ月未満
- ・ 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

(*) 2013/14シーズンは、「発症から受診まで7日以内」

(**)2013/14シーズンは、「型にかかわらず、検査確定インフルエンザの診断既往を有する者」も除外

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、系統的手順による登録を行った^{6,7)}。すなわち、毎週、各施設で任意の数日間を「登録日」として選定し (2013/14シーズンは週当たり5日、2014/15シーズンと2015/16シーズンは週当たり3日)、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日あたりの上限人数（いずれのシーズンも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、同胞数、通園有無などの情報を収集した。当該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。

それぞれの調査シーズンにおいて、わが国で承認され流通していたインフルエンザワクチンの株は以下の通りであった。

- ・ 2013/14 シーズン (3 価) : A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1)pdm09、A/Texas/50/2012 (X-223) (H3N2)、B/Massachusetts/2/2012 (BX-51B) (山形系統)
- ・ 2014/15 シーズン (3 価) : 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)
- ・ 2015/16 シーズン (4 価) : 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)

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、調査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、すべてのシーズンで同じ変数による交絡調整を行った。

3 シーズンの結果をまとめるにあたり、2015/16 シーズンの分析手法 (本報告書の別稿に詳述) と合わせる形とするため、以下の点を変更してデータの再解析を行った。そのため、すでに公表している報告書の結果^{6,7)}とは異なる部分がある。

・ 2013/14 シーズン

- ① 共変量も含めて、欠損情報がない者を解析対象とした。
- ② 多変量解析で年齢を考慮する際、ワクチン接種量 (3 歳未満 : 0.25ml、3 歳以上 : 0.5ml) と合わせるため、0 ~ 2 歳 / 3 ~ 5 歳の 2 カテゴリーでモデルに含めた。それに伴い、年齢層別の検討も 1 ~ 2 歳 / 3 ~ 5 歳で行った (0 歳は対象者数が少ないため年齢層別検討から除外)

・ 2014/15 シーズン

- ① 当時、B 型山形系統陽性者は極めて少なかったため、解析対象から除外していた。今回のまとめでは解析対象に含めた。
- ② 多変量解析で年齢を考慮する際、ワクチン接種量 (3 歳未満 : 0.25ml、3 歳以上 : 0.5ml) と合わせるため、0 ~ 2 歳 / 3 ~ 5 歳の 2 カテゴリーでモデルに含めた。それに伴い、年齢層別の検討も 1 ~ 2 歳 / 3 ~ 5 歳で行った (0 歳は対象者数が少ないため年齢層別検討から除外)

(倫理面の配慮)

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

3 シーズンの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 (図 1)。いずれのシーズンも、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 陽性者の内訳も、全国の病原体サーベイランス結果⁸⁻¹⁰⁾と一致していた。

解析対象の設定にあたり、「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た(2013/14シーズンは第14週以降、2014/15シーズンは大阪で第8週以降の登録者を除外)。さらに、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、データ解析に使用する情報が欠損している者を除外した。最終解析対象は、2013/14シーズン821人(男458人、女363人、平均年齢2.7歳)、2014/15シーズン857人(男459人、女398人、平均年齢2.7歳)、2015/16シーズン914人(男487人、女427人、平均年齢2.9歳)となった。

解析対象のPCR結果を表1に示す。陽性者の亜型で最も多かったものは、2013/14シーズンはA(H1N1)pdm型、2014/15シーズンはA(H3N2)型、2015/16シーズンはA(H1N1)pdm型であった。これらの亜型は、全国的にも各シーズンの主流株であった⁸⁻¹⁰⁾。

表2と表3に、対象者の症状比較および特性比較を示す。すべてのシーズンで、年長児、同胞ありの者の割合は症例で有意に高く、過去1年間の医療機関受診回数は症例で有意に低かった。その他、シーズンによって変動はあるものの、症例と対照に特性の差を認めた。

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。1回接種の調整ORは、2013/14シーズンでのみ有意に低かった。1回接種のワクチン有効率は、2013/14シーズンで53%(95%CI: 15%~74%)、2014/15シーズンで41%(95%CI: -7%~67%)、2015/16シーズンで33%(95%CI: -24%~64%)であった。2回接種の調整ORはすべてのシーズンで有意に低かった。2回接種のワクチン有効率は、2013/14シーズンで51%(95%CI: 23%~68%)、2014/15シーズンで50%(95%CI: 19%~69%)、2015/16シーズンで60%(95%CI: 40%~74%)であった。

図3に、ワクチン接種の調整ORを型・亜型別に示す。2014/15シーズンのB型山形系統、2015/16シーズンのA(H3N2)型については症例数が少なく、多変量解析で調整ORが算出できなかった。1回接種では、2015/16シーズンのB型山形系統を除き、すべての型・亜型についてORの低下を認めたが、有意差を認めたのは2013/14シーズンの

B型ビクトリア系統のみであった。2回接種では、2013/14シーズンのB型山形系統を除き、すべての型・亜型についてORの有意な低下を認めた。各シーズンの主流株のワクチン有効率は、2013/14シーズンのA(H1N1)pdm型に対して56%(95%CI: 21%~76%)、2014/15シーズンのA(H3N2)型に対して50%(95%CI: 19%~69%)、2015/16シーズンのA(H1N1)pdm型に対して65%(95%CI: 40%~79%)であった。

表5に、ワクチン接種の調整ORを年齢層別(1~2歳/3~5歳)に示す。0歳は、いずれのシーズンも対象者数が少なかったため除外した。すべてのシーズンにおいて、接種回数にかかわらず、1~2歳でより高い有効性を認めた。特に2回接種ではその差が顕著であった(1~2歳と3~5歳の有効率: 2013/14シーズンで55%と13%、2014/15シーズンで59%と38%、2015/16シーズンで67%と54%)。

D. 考察

Test-negative design の手法により、2013/14シーズンから3シーズン連続で6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価した。検査確定インフルエンザに対する1回接種の有効率は33%~53%、2回接種の有効率は50%~60%であり、2回接種の有効率はすべてのシーズンで統計学的に有意であった。

わが国におけるこれまでの知見によると、6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効率は、2000/01シーズンおよび2002/03シーズンに実施の前向きコホート研究により、発病防止効果が約25%と報告されている^{11,12)}。これら2研究は、インフルエンザ流行期に発病調査を定期的かつ前向きに実施(対象者の症状について毎週のハガキで情報収集)することにより、受診行動に起因するバイアスを回避し、「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を担保した妥当性の高いものである。一方で、結果指標は「保護者申告の症状から判断したILL」という非特異的なものであることから、有効率は真の値よりも過小評価されている。加えて、研究実施当時のインフルエンザワクチン規定接種量は、6ヵ月以上1歳未満: 0.1mL、1~5歳: 0.2mLであり、現行の接種量(6ヵ月以上3歳未満: 0.25mL、3歳以上: 0.5mL)よりも少なかった。本研究で得られた有効率(50%

～60%)は、過去の2研究より高いものの、結果指標が検査確定インフルエンザであること、参加施設を受診したILI患者のうち約半数はPCR陰性であったこと、現行接種量での評価であることから、合理的な結果と考えられる。なお、オーストラリアの6歳未満児を対象に、PCR法で検査診断を行ったtest-negative designによる研究では、ワクチン有効率は65%であった(2008/09～2011/12シーズン)¹³⁾。

2013/14シーズンと2015/16シーズンの主流行株はA(H1N1)pdm型であり、ワクチン株と主流行株の抗原性が良好に合致していた。型別・亜型別の有効率をみると、各シーズンのA(H1N1)pdm型に対する2回接種の有効率はそれぞれ56%と65%であった。すなわち、ワクチン株と流行株の抗原性が良好に合致している場合は、有効率が65%程度まで高くなると考えられた。一方、2014/15シーズンの主流行株であった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¹⁴⁾。当該シーズンのワクチン有効率は低かったという報告が多いが¹⁵⁻¹⁷⁾、本研究ではA(H3N2)型に対する有効率は50%であり、それほど悪いものではなかった。理由は不明であるが、わが国では、A(H3N2)ワクチン株について、卵馴化による抗原変異の程度が改善された株を選定していることが影響したかもしれない。2014/15シーズンは流行株自体が抗原連続変異を起こしたため、選定の効果が発揮されなかったとされているが¹⁸⁾、何らかの利益をもたらした可能性はある。

2015/16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。本研究の2015/16シーズンの有効率は、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示した。なお、2013/14シーズンはまだ3価ワクチンの時代であり、ワクチン株として含まれていたのはB型山形系統であったにもかかわらず、B型ビクトリア系統に対する有効率が有意であった。B型については異なる系統間で交差免疫が誘導されるとは考えにくい。2013/14シーズンは、除外基準として「型にかかわらず検査確定インフルエンザの診断既往を有する者」を設けていた。当該シーズンはA型B型の混合流行であったことから、シーズン前半にすでにA型を発病した

者は、シーズン後半にB型インフルエンザを発病して参加施設を受診しても登録できず、偏りが生じた結果と考えるのが妥当であろう。

年齢階級別の検討では、すべてのシーズンで、3～5歳よりも1～2歳で有効率が高かった。解釈についてはすでに述べている通り⁶⁾、①年少児は、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年長児は、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られる。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、本研究結果は極めて合理的である。連続した3シーズンで、地域を拡大しても同様の結果を得たことも無視できない。2005/06シーズン(すなわち現行よりも接種量が少なかった時期)のデータではあるが、4歳未満の日本人小児を対象とした免疫原性研究では、1歳児でも2回接種によりHI価が良好に上昇する者があり、2歳児では3歳児と同程度にHI価が上昇しうることを示している¹⁹⁾。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¹³⁾。なお、本検討では、0歳児における有効率は対象者数が少なかったため評価できなかったことに注意すべきである。

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

圏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²⁰⁾。本研究では、図2に示す結果から、すべてのシーズンで系統的な登録が厳密に行われ、「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。

Test-negative designは、インフルエンザワクチン有効性研究におけるこれまでの課題を解消しうる手法である。一方で、まだ歴史の浅いデザインであるため、潜在するバイアスに注意を払いながら、そのようなバイアスを極力排除する努力をすべきと考える。

E. 結論

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、多施設共同症例・対照研究(test-negative design)を実施している。今回、2013/14シーズン以降3シーズンの結果について、一部再解析を行いまとめたので報告する。

各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歳未満の小児を対象に、PCR法による病原診断を行い、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した。1回接種の有効率は33%~53%、2回接種の有効率は50%~60%であり、2回接種の有効率はすべてのシーズンで統計学的に有意であった。型・亜型別に有効率をみると、ワクチン株と流行株の抗原性が良好に合致しているシーズンでは、有効率が65%程度まで上昇すると考えられた。また、すべてのシーズンで、3~5歳よりも1~2歳で有効率が高かった。

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, 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) 病原微生物検出情報(IASR). 【特集】インフルエンザ 2013/14シーズン. *IASR* 2014; 35:

- 251-253.
- 9) 病原微生物検出情報 (IASR). 【特集】 インフルエンザ 2014/15 シーズン. IASR 2015; 36: 199-201.
 - 10) 病原微生物検出情報 (IASR). 【特集】 インフルエンザ 2015/16 シーズン. IASR 2016; 37: 211-213.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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 <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000087671.pdf>(2017.2.3 アクセス)
 - 15) Pebody R, Warburton F, Andrews N, Ellis J, von Wissmann B, Robertson C, Yonova I, Cottrell S, Gallagher N, Green H, Thompson C, Galiano M, Marques D, Gunson R, Reynolds A, Moore C, Mullett D, Pathirannehelage S, Donati M, Johnston J, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill*. 2015; 20(36).
 - 16) Redlberger-Fritz M, Kundi M, Popow-Kraupp T. Detailed Report on 2014/15 Influenza Virus Characteristics, and Estimates on Influenza Virus Vaccine Effectiveness from Austria's Sentinel Physician Surveillance Network. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0149916.
 - 17) Sugaya N, Shinjoh M, Kawakami C, Yamaguchi Y, Yoshida M, Baba H, Ishikawa M, Kono M, Sekiguchi S, Kimiya T, Mitamura K, Fujino M, Komiyama O, Yoshida N, Tsunematsu K, Narabayashi A, Nakata Y, Sato A, Taguchi N, Fujita H, Toki M, Myokai M, Ookawara I, Takahashi T. Trivalent inactivated influenza vaccine effective against influenza A(H3N2) variant viruses in children during the 2014/15 season, Japan. *Euro Surveill*. 2016; 21(42).
 - 18) 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>(2017.2.3 アクセス)
 - 19) Mugitani A, Ito K, Irie S, Eto T, Ishibashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y; Fukuoka Pediatricians Group for Vaccine Efficacy. Immunogenicity of the trivalent inactivated influenza vaccine in young children less than 4 years of age, with a focus on age and baseline antibodies. *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21(9): 1253-60.
 - 20) 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

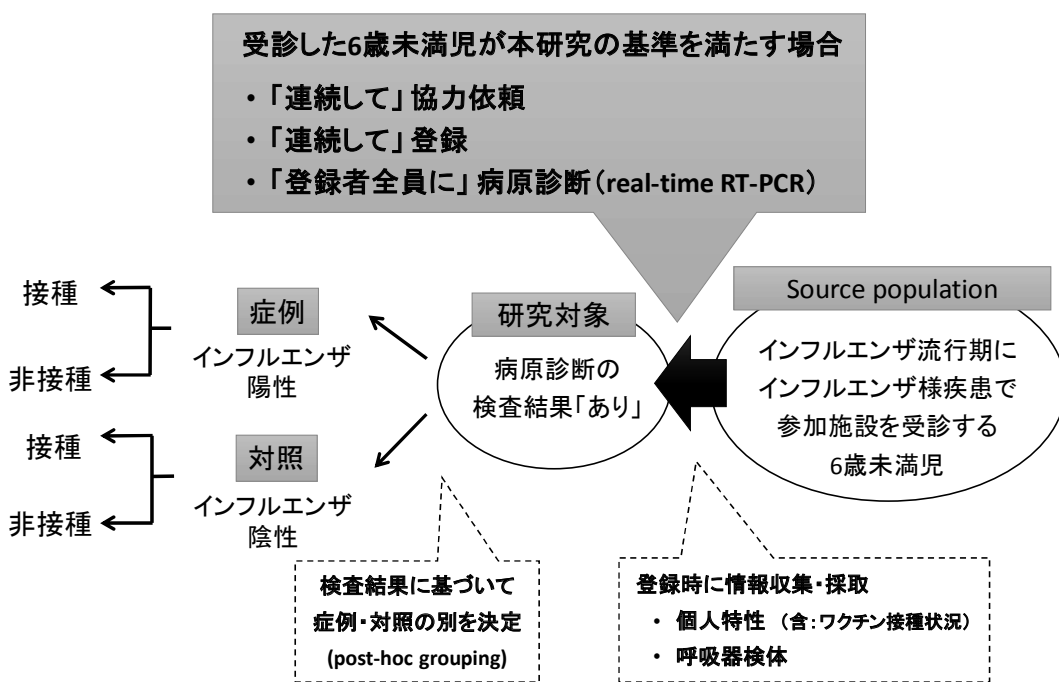
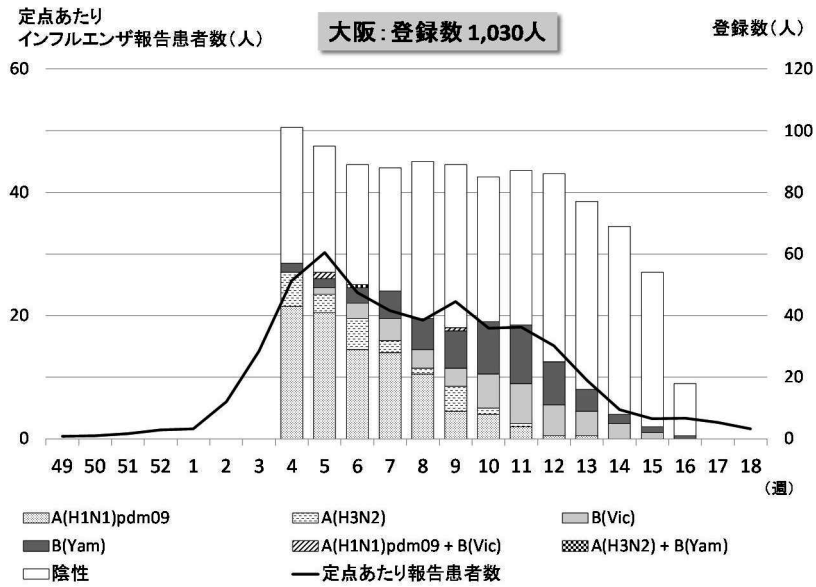


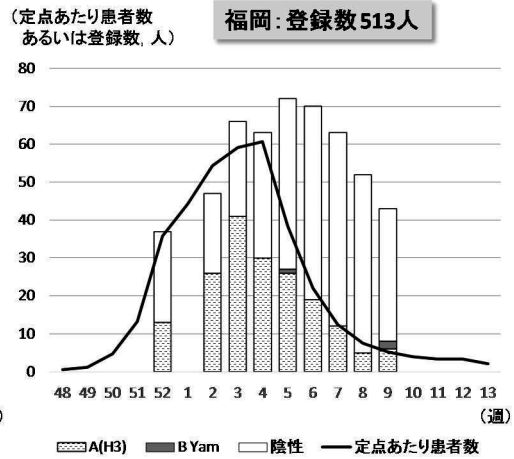
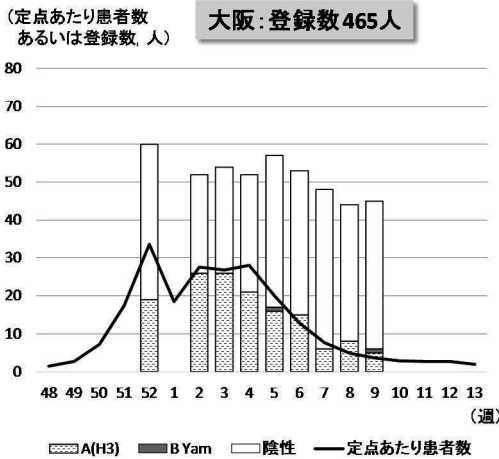
図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

毎週、各施設で任意の数日間を「登録日」として選定し (2013/14 シーズンは週あたり 5 日、2014/15 シーズンと 2015/16 シーズンは週あたり 3 日)、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 日あたりの上限人数 (いずれのシーズンも 5 人) に達するまで連続して登録した。

【2013/14シーズン】



【2014/15シーズン】



【2015/16シーズン】

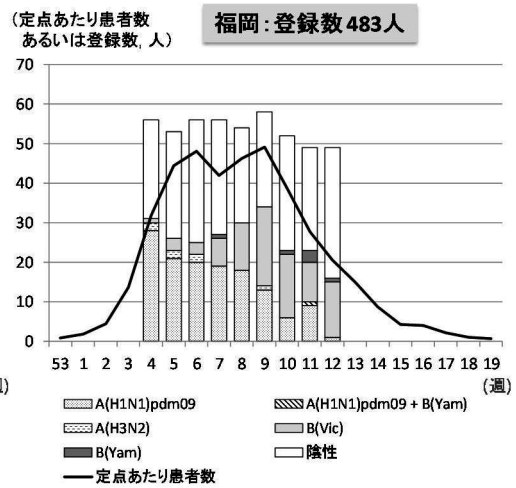
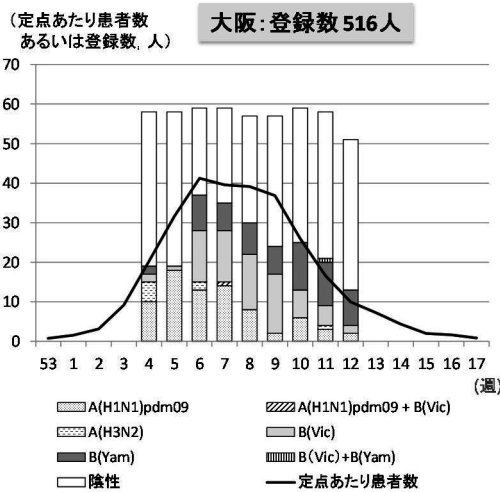


図 2. インフルエンザ定点あたり報告患者数 (折れ線グラフ)、週別登録数および PCR 結果 (棒グラフ)

表 1. 解析対象の PCR 結果と型・亜型

		n	(%)
2013/14 シーズン			
陰性	N=435		
陽性	N=386		
A(H1N1)pdm		181	(47)
A(H3N2)		43	(11)
B(Vic)		63	(16)
B(Yam)		95	(25)
A(H1N1)pdm + B(Vic)		3	(1)
A(H3N2)pdm + B(Yam)		1	(0)
2014/15 シーズン			
陰性	N=555		
陽性	N=302		
A(H3N2)		298	(99)
B(Yam)		4	(1)
2015/16 シーズン			
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

	2013/14 シーズン			2014/15 シーズン			2015/16 シーズン		
	症例 (N=386)	対照 (N=435)	P 値 ^a	症例 (N=302)	対照 (N=555)	P 値 ^a	症例 (N=424)	対照 (N=490)	P 値 ^a
最高体温 (°C)	39.0 [38.0-42.0]	38.8 [38.0-40.9]	<0.01	39.0 [38.0-41.4]	39.0 [38.0-41.0]	0.05	39.0 [38.0-41.4]	39.0 [38.0-41.6]	0.01
最高体温 (°C)									
38.0-38.9	193 (50)	266 (61)		125 (41)	258 (46)		183 (43)	245 (50)	
≥39.0	193 (50)	169 (39)	<0.01	177 (59)	297 (54)	0.15	241 (57)	245 (50)	0.04
咳 (あり)	305 (79)	320 (74)	0.07	241 (80)	426 (77)	0.31	341 (80)	365 (74)	0.03
咽頭痛 (あり)	84 (22)	75 (17)	0.10	64 (21)	93 (17)	0.11	84 (20)	75 (15)	0.07
鼻汁 (あり)	332 (86)	402 (92)	<0.01	265 (88)	485 (87)	0.88	395 (93)	451 (92)	0.52
呼吸困難感 (あり)	48 (12)	72 (17)	0.09	48 (16)	114 (21)	0.09	47 (11)	107 (22)	<0.01
発症～受診 (日)	1 [0-7]	1 [0-7]	<0.01	1 [0-5]	1 [0-6]	<0.01	1 [0-6]	1 [0-7]	0.11
発症～受診 (日)									
0-2	338 (88)	350 (80)		293 (97)	504 (91)		395 (93)	451 (92)	
≥3	48 (12)	85 (20)	0.01	9 (3)	51 (9)	<0.01	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 4. ワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		P 値 ^a	OR ^b (95%CI)	
	症例	対照		Crude	Adjusted ^c
2013/14 シーズン	(N=386)	(N=435)			
0 回	256 (66)	194 (45)		1.00	1.00
1 回	44 (11)	68 (16)		0.53 (0.33-0.85)	0.47 (0.26-0.85)
2 回	86 (22)	173 (40)	<0.01	0.43 (0.31-0.61)	0.49 (0.32-0.77)
				Trend P: <0.01	Trend P: <0.01
2014/15 シーズン	(N=302)	(N=555)			
0 回	176 (58)	241 (43)		1.00	1.00
1 回	37 (12)	79 (14)		0.65 (0.39-1.07)	0.59 (0.33-1.07)
2 回	89 (29)	235 (42)	<0.01	0.52 (0.36-0.76)	0.50 (0.31-0.81)
				Trend P: <0.01	Trend P: <0.01
2015/16 シーズン	(N=424)	(N=490)			
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

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)、前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。

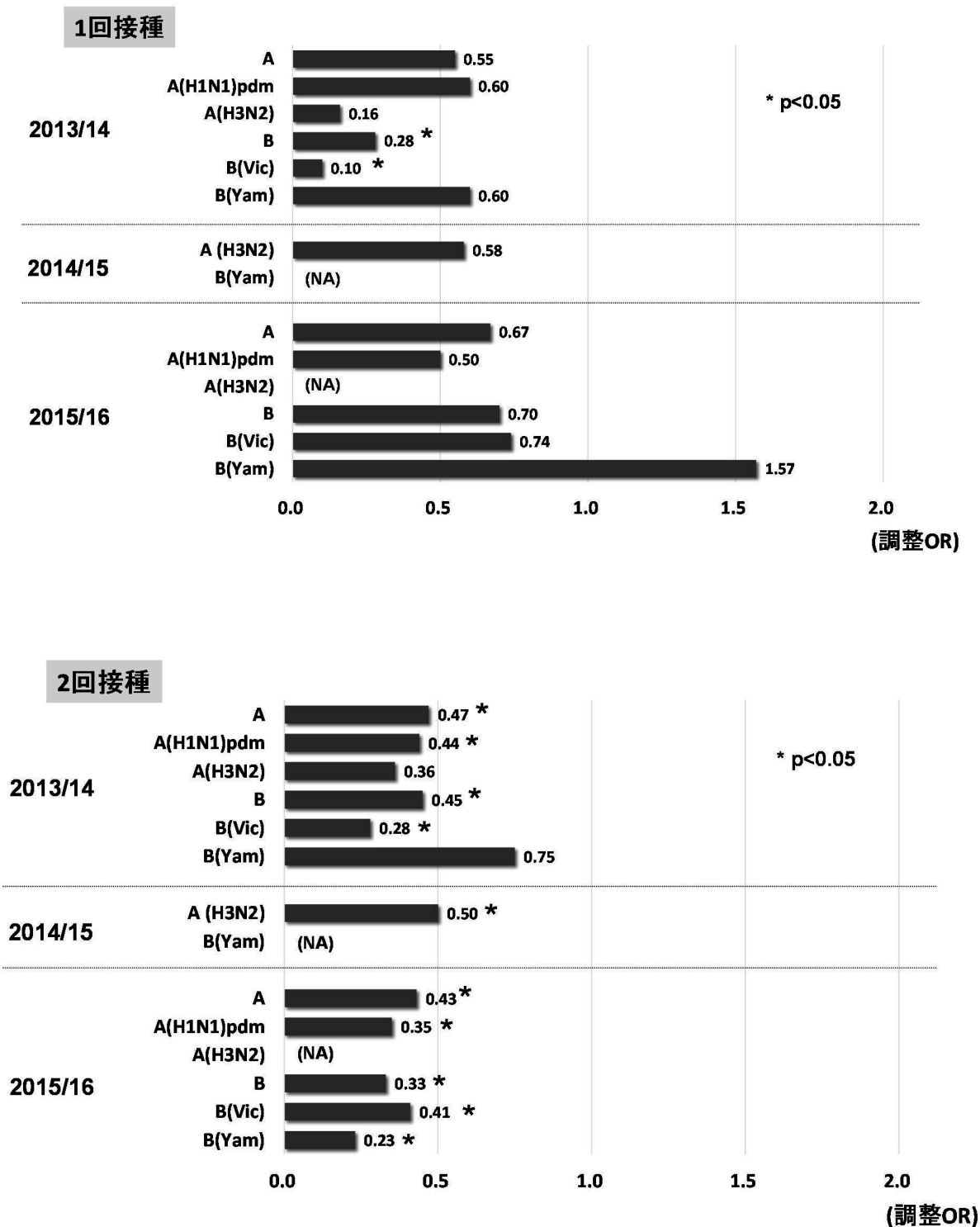


図 3. ワクチン接種のオッズ比 (OR)、型・亜型別。

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)、前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。

NA：計算できず。

表 5. 2015/16 シーズンのワクチン接種のオッズ比、年齢層別

接種回数	調整 OR ^a (95%CI)	
	1-2 歳	3-5 歳
2013/14 シーズン	(N=399)	(N=414)
0 回	1	1
1 回	0.49 (0.15 - 1.63)	0.58 (0.25 - 1.37)
2 回	0.45 (0.24 - 0.87)	0.87 (0.41 - 1.82)
	Trend P: 0.02	Trend P: 0.98
2014/15 シーズン	(N=408)	(N=433)
0 回	1	1
1 回	0.50 (0.18 - 1.39)	0.80 (0.30 - 2.15)
2 回	0.41 (0.19 - 0.86)	0.62 (0.29 - 1.32)
	Trend P: 0.02	Trend P: 0.20
2015/16 シーズン	(N=404)	(N=510)
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

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

0 歳は人数が少なかったため、解析対象から除外 (2013/14 シーズン : 5 症例 3 対照、2014/15 シーズン : 1 症例 15 対照、2015/16 シーズン : 3 症例 6 対照)。

^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)、前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。