

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：2016/17 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	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
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	八木 由奈	八木小児科
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	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
研究協力者	中田 恵子	大阪健康安全基盤研究所微生物部ウイルス課
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
研究協力者	伊藤 一弥	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。2016/17 シーズンも、大阪府と福岡県の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、2016/17 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1,007人（男538人、女469人、平均年齢2.7歳）を対象とした。登録時に、2016/17 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。条件付き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-オッズ比 [OR]) × 100%）を算出した。

ワクチン有効率は、1回接種で42%（95%信頼区間 [CI]：-6%～68%）、2回接種で41%（95% CI：14%～60%）であり、2回接種で有意な発病防止効果を認めた。型・亜型別の分析でも、主流株であったA(H3N2)型に対して2回接種は有意な効果を示した（有効率37%、95%CI：16%～58%）。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55%、3～5歳で34%であり、1～2歳でのみ有意であった。0歳児における有効性は、対象者数が極めて少なく評価できなかった。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、これまでに合計2回以上ワクチン接種を受けている場合、あるいは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、2014/15 シーズンと 2015/16 シーズンは大阪府と福岡県の2地域に拡大して調査を実施した⁶⁻¹⁰⁾。2016/17 シーズンも、大阪府と福岡県の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、八木小児科、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2016/17 シーズンのインフルエンザ流行期である。開始日は、各地域の感染症発生動向調査で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℃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℃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。

- 2016年9月1日の時点で、月齢6ヵ月未満(生年月日:2016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
- 乳児院や児童養護施設などの施設に入所中の者
- 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3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⁶⁻¹⁰⁾。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。2016/17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、2016/17シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/California/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09、A/Hong Kong/4801/2014(X-263)(H3N2)、B/Phuket/3073/2013(山形系統)、B/Texas/2/2013(ビクトリア系統)であり、2015/16シーズンからA(H3N2)株のみが変更となった。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。検体を大阪健康安全基盤研究所に送付し、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、2016/17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℃)」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)×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3シーズンと同じ変数で交絡調整を行った。年齢層別の検討では、ワクチン接種量が3歳未満(0.25ml)と3歳以上(0.5ml)で異なることを考慮してカテゴリー分類した。なお、0歳児は初めてインフルエンザシーズンを迎えるため、1歳以上と比べて基礎免疫の状態が大きく異なると考えられる。また、本調査では対象者数も極めて少なかった

ことから、年齢層別の検討からは除外し、1～2歳/3～5歳の層別分析とした。

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、2016/17シーズン向けの米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告による分類(2016年7月より前の接種歴が合計0～1回/2回以上)¹¹⁾と、前シーズンの接種歴のみを考慮する分類を用いた。

サンプルサイズの計算にあたり、過去3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日および平成29年1月30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¹²⁾、インフルエンザ定点あたり報告患者数が1人を越えた週は、大阪府で2016年第47週(11月21日～11月27日)、福岡県は2016年第46週(11月14日～11月20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、大阪府は2017年第2週(1月9日)、福岡県は2017年第3週(1月16日)から登録を開始した。9週間の登録の後、大阪府は2017年第10週(3月12日)、福岡県は2017年第

11週（3月19日）に登録を終了した。

研究期間中の登録総数は1,053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、大阪府、福岡県ともにA(H3N2)型が大部分を占めており、福岡県ではB型（2系統）の陽性者も一定数認められた。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¹³⁾と一致していた。

解析対象の設定にあたり、複数回登録者のうちtime at riskの概念に基づいて除外すべき者19人、データ解析に使用する情報が欠損している者27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、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1,007人であり（男538人、女469人、平均年齢2.7歳）、症例（PCR陽性）は369人、対照（PCR陰性）は638人であった。症例の亜型は、A(H3N2)型が最も多かった（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、症例では最高体温が有意に高かった（ $P=0.02$ ）。また、咳、咽頭痛を呈した割合も有意に高かった（それぞれ $P<0.01$ と $P=0.02$ ）。一方、症例では、呼吸困難感の割合が有意に低かった（ $P=0.02$ ）。発症から受診までの期間は、症例で有意に短かった（ $P<0.01$ ）。

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（ $P=0.02$ ）、昨シーズンの医師診断インフルエンザ既往あり（ $P<0.01$ ）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有効性を示す。2016/17シーズンのインフルエンザワクチンを接種しなかった者の割合は症例で高く（63% vs. 47%）、2回接種した者の割合は対照で高かった（29% vs. 42%）。多変量解析の結果、1回接種の調整ORは0.58（95%CI: 0.32-1.06）、2回接種は0.59（95%CI: 0.40-0.86）であり、2回

接種で有意なORの低下を認めた。ワクチン有効率は、1回接種で42%（95%CI: -6%~68%）、2回接種で41%（95%CI: 14%~60%）であった。地域別にみると、大阪では2回接種のORの有意性が消失したものの、2地域ともに全対象者の結果と同様の傾向であった。

図3に、ワクチン接種の調整ORを型・亜型別に示す。全対象者では、2回接種の調整ORはA型インフルエンザに対して0.62（95%CI: 0.41-0.92）、B型インフルエンザに対して0.57（95%CI: 0.12-2.77）、主流行であったA(H3N2)型インフルエンザに対して0.63（95%CI: 0.42-0.94）であった（ワクチン有効率は、それぞれ38%、43%、37%）。A(H1N1)pdm型、B型ビクトリア系統、B型山形系統については、症例数が少なく、多変量解析モデルによるワクチン有効率が算出できなかった。また、大阪では、B型インフルエンザ陽性者が極めて少なく、有効率を算出できなかった。

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いため（2症例11対照）分析から除外し、接種量の違いを考慮して2歳と3歳の間でカテゴリー分けした。全対象者では、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。2回接種の有効率は、1~2歳で55%、3~5歳で34%であり、1~2歳でのみ有意であった。なお、2回接種のORを1歳児に限定して算出すると0.37（95%CI: 0.12-1.15）となり、境界域の有意性を認めた（ワクチン有効率は63%）。

図4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、「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」を検討したものである。対象者はいずれも1~5歳の者である。図4-Aは、過去のインフルエンザワクチン接種歴について2016/17シーズンの米国ACIP勧告基準（2016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4-Bは、昨シーズンの接種歴のみを考慮して分類した。いずれの分類でも、過去に接種歴がある場合は、2回接種と同等のワクチン有効性を認めた。

D. 考察

6歳未満児における2016/17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42%、2回接種で41%であり、2回接種で有意な発病防止効果を認めた。過去3シーズンの調査結果もあわせると⁶⁻¹⁰⁾、4シーズン連続でインフルエンザワクチン2回接種の有効性は有意であった。主流株はシーズンごとに異なり(2013/14シーズンと2015/16シーズンはA(H1N1)pdm型、2014/15シーズンと2016/17シーズンはA(H3N2)型)、2回接種の有効率も約40%~60%とばらつきはあったものの、ワクチン2回接種により発病リスクが1/2程度に低下することが示された。

また、本調査シーズンの2回接種の有効率は、流行株であったA(H3N2)型に対しても37%と有意であった。調査シーズンは、A(H3N2)型ワクチン製造株として選定されたA/Hong Kong/4801/2014(X-263)が鶏卵馴化による抗原変異を起こしたため、流行株との抗原性の合致度が非常に低かったとされている。実際、A/Hong Kong/4801/2014(X-263)を用いてフェレットで作成した抗血清と、シーズン中に解析した流行株の反応をみると、約97%は抗原性が大きく乖離していた¹⁴⁾。このような実験結果からは、調査シーズンのA(H3N2)型に対するワクチン有効性は過去のシーズンと比較して非常に低いとも予想されるが、本調査の対象集団では、実際の有効性は若干の低下にとどまった。この理由として、ヒトは実験動物とは異なり、過去の感染歴やワクチン接種歴等の影響により一定の免疫を有していることから、ワクチン株の抗原性が流行株と大きく離れていたとしても、抗体価の共上がり現象などにより一定の免疫が誘導される可能性が考えられる¹⁵⁾。最近の報告でも、ワクチン有効率はワクチン株と流行株の抗原性の合致度だけでは説明できないことを指摘する論文があることから¹⁶⁾、ヒト・データによる論拠の積み重ねも重要であろう¹⁵⁾。

年齢層別の検討では、3~5歳よりも1~2歳で有効率が高く、過去3シーズンと同様の結果であった。本調査では、2回接種のワクチン有効率を1歳児に限定して算出した場合も63%であった。これらの結果は、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、という現象を反映していると考えられる⁹⁾。これまで、「免疫的にナイー

ブな若年小児のインフルエンザワクチン有効率は非常に低い」と考えられてきたこととは反するが、4シーズン続けて同じ結果を得たという事実は無視しがたい。なお、本研究班では、石川県でも、6歳未満児を対象としたtest-negative designによるインフルエンザワクチン有効性評価を実施している(以下、石川県調査)。調査手順については、本調査といくつか異なる点はあるが、系統的な登録手順をはじめとして、本調査の手法をほぼ踏襲している。しかし、2015/16シーズンの石川県調査では0~1歳のワクチン有効率が最も低いという結果を得ており、「免疫的にナイーブな若年小児のインフルエンザワクチン有効率は非常に低い」という仮説を支持する結果であった¹⁷⁾。本調査と結果が異なる理由としては、表6に列挙する調査手法の違いが影響しているのかもしれない。特に、石川県調査では最年少の年齢カテゴリーが0歳児を含むため、有効率がより低く算出されている可能性がある。なお、本調査では、過去のいずれのシーズンでも0歳児の対象者数が少ないため、当該年齢層におけるワクチン有効性は評価できていないことに注意すべきである。

2015/16シーズンに続いて、今回の調査シーズンでも、「1回接種であっても、過去にワクチン接種歴がある場合は、2回接種と同等の有効率であるか」を検討した。海外では、小児におけるワクチン接種回数の方針として、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ACIPによる2016/17シーズンの勧告では、8歳未満の小児について2016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¹¹⁾。本調査では、調査シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回でも、これまでに合計2回以上ワクチン接種を受けている場合、あるいは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を示した。2015/16シーズンの調査では、前シーズンの接種歴で分類した検討では同様の結果を得たが、過去に合計2回以上接種していた場合(米国ACIP基準を踏襲)では、2回接種と同等の効果があるとはいえなかった⁸⁾。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」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、正しいワクチン有効率が得られないことがある¹⁸⁾。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¹⁹⁾。また、最近公表された test-negative design の方法論でも、「事前に定義した ILI 基準を満たす患者を前向きに登録する研究」と「診断目的で検査を受けた患者だけを後ろ向きに登録する研究」を明確に分けている²⁰⁾。本研究では、図 2 に示す結果からみても、過去 3 シーズンと同様、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長所である。

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、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。2016/17 シーズンも大阪府と福岡県の 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 1,007 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 42%、2 回接種で 41% であり、2 回接種で有意な発病防止効果を認めた。型・亜型別の分析でも、主流行株であった A(H3N2) 型に対して 2 回接種は有意な効果を示した (有効率 37%)。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 55%、3～5 歳で 34%)。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、過去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, 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) 福島若葉, 森川佐依子, 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: 2015/16 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 28 年度総括・分担研究報告書, pp 17-29, 2017.
 - 9) 福島若葉, 森川佐依子, 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 ~ 2015/16 シーズンのまとめ. 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 28 年度総括・分担研究報告書, pp 30-44, 2017.
 - 10) 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, 定点モニタリング分科会長: 福島若葉, 共同研究者: 森川佐依子, 藤岡雅司, 松下 享, 久保田恵巳, 武知哲久, 高崎好生, 進藤静生, 山下祐二, 横山隆人, 清松由美, 廣井 聡, 中田恵子, 前田章子, 伊藤一弥, 大藤さところ, 加瀬哲男, 廣田良夫. 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 ~ 2015/16 シーズンのまとめ (厚生労働省研究班報告として). IASR 2017; 38: 223-224.
 - 11) Grohskopf LA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2016-17 influenza season. MMWR Recomm Rep. 2016; 65(5): 1-54.
 - 12) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 感染症発生動向調査 週報 (IDWR). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html> (2018.2.20 アクセス)
 - 13) 国立感染症研究所感染症疫学センター. IASR グラフ ウイルス 2016/17. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/graphs/7486-iasrgv1617.html> (2018.2.20 アクセス)
 - 14) 小田切孝人. 2016/17 シーズンの国内外のインフルエンザ流行株 (総まとめ) および次シーズンのワクチン株について. 第 16 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/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000175511.pdf> (2018.2.20 アクセス)
 - 15) 廣田良夫. インフルエンザワクチンの有効性と免疫原性ーヒト・データの意義ー. 第 16 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/0000175512.pdf> (2018.2.20 アクセス)
 - 16) Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, De Serres G, Winter AL, Dickinson JA, Gubbay JB, Drews SJ, Martineau C, Charest H, Krajden M, Bastien N, Li Y. Beyond Antigenic Match: Possible Agent-Host and Immuno-epidemiological Influences on Influenza Vaccine Effectiveness During the 2015-2016 Season in Canada. J Infect Dis. 2017; 216(12): 1487-1500.
 - 17) 中村英夫, 福島若葉. 2015/16 シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性評価. 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 28 年度総括・分担研究報告書, pp 45-54, 2017.
 - 18) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 2017; 35(36):

4796-4800.

- 19) 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.
- 20) Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Theoretical basis of the test-negative study design for assessment of influenza vaccine effectiveness. *Am J Epidemiol*. 2016; 184(5): 345-53.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2017; 35(36): 4796-4800.
- 2) 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, 定点モニタリング分科会長: 福島若葉, 共同研究者: 森川佐依子, 藤岡雅司, 松下 享, 久保田恵巳, 武知哲久, 高崎好生, 進藤静生, 山下祐二, 横山隆人, 清松由美, 廣井 聡, 中田恵子, 前田章子, 伊藤一弥, 大藤さところ, 加瀬哲男, 廣田良夫. 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 ~ 2015/16 シーズンのまとめ (厚生労働省研究班報告として) *IASR* 2017; 38: 223-224.

2. 学会発表

- 1) Fukushima W. Influenza vaccine effectiveness among Japanese young children: a test-negative design. [Symposium 20: Epidemiologic evaluation of influenza: disease burden, risk factors and vaccine effectiveness]. The 21st International Epidemiological Association

(IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017), August 21, 2017, Saitama, Japan.

- 2) 福島若葉. 【教育セミナー 2】 ワクチンの効果～どのように評価しますか?～. 第 28 回日本小児科医会総会フォーラム, (平成 29 年 6 月 10 日, 富山)
- 3) 福島若葉. 【教育セミナー 4】 インフルエンザワクチン有効性の考え方～より「正しい」評価を目指して～. 第 44 回日本小児臨床薬理学会学術集会 (平成 29 年 10 月 8 日, 静岡)
- 4) 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評価～疫学手法と実際～. 第 21 回日本ワクチン学会 (平成 29 年 12 月 3 日, 福岡)
- 5) 福島若葉, 森川佐依子, 藤岡雅司, 松下 享, 久保田恵巳, 八木由奈, 高崎好生, 進藤静生, 山下祐二, 横山隆人, 清松由美, 廣井 聡, 中田恵子, 加瀬哲男, 伊藤一弥, 大藤さところ, 前田章子, 廣田良夫. 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性 (2016/17 シーズン). 第 28 回日本疫学会学術総会, (平成 30 年 2 月 3 日, 福島)

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

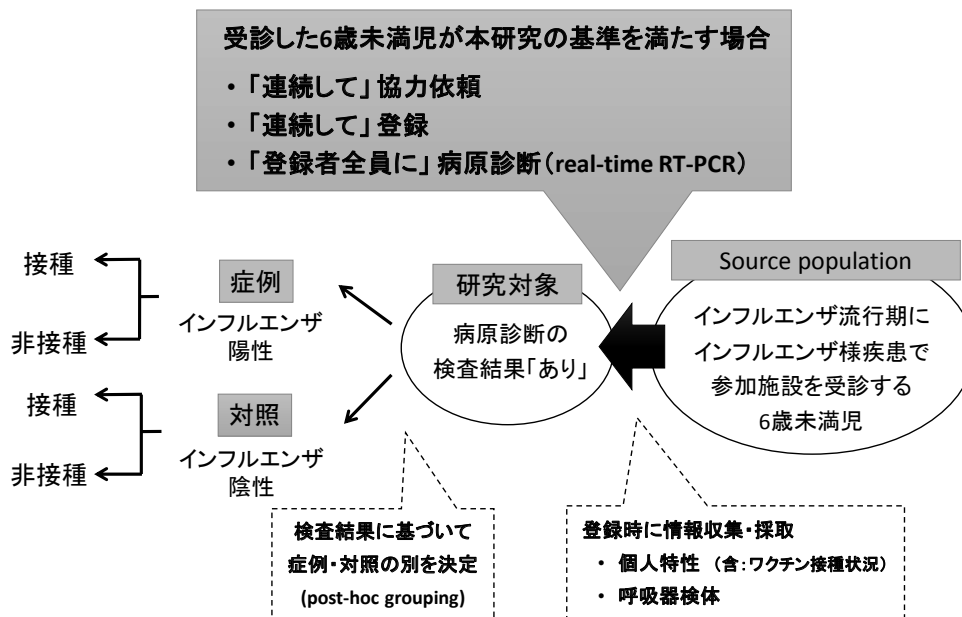


図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

毎週、各施設で任意の3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。

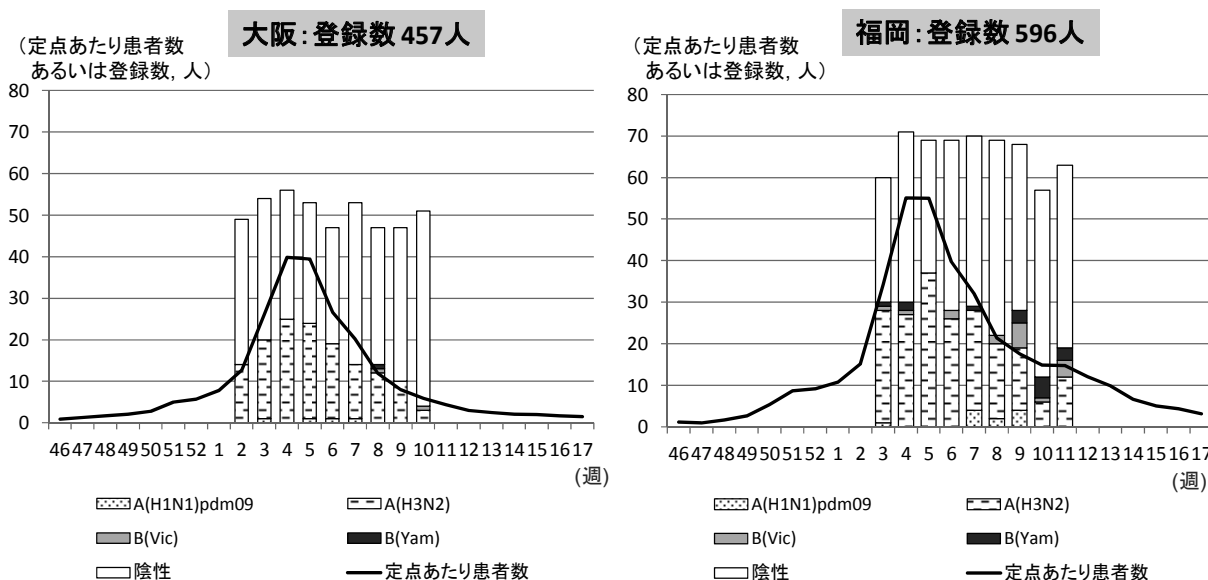


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2016/17 シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と型・亜型

	n (%)
陰性	N=638
陽性	N=369
A(H1N1)pdm	14 (4)
A(H3N2)	321 (87)
B(Vic)	18 (5)
B(Yam)	16 (4)

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=369)	対照 (N=638)	
最高体温 (°C)	39.1 [38.0-41.0]	39.0 [38.0-41.2]	0.02
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	141 (38)	280 (44)	
≥39.0	228 (62)	358 (56)	0.08
咳 (あり)	297 (80)	434 (68)	<0.01
咽頭痛 (あり)	71 (19)	87 (14)	0.02
鼻汁 (あり)	341 (92)	594 (93)	0.68
呼吸困難感 (あり)	47 (13)	118 (19)	0.02
発症～受診 (日)	1 [0-6]	1 [0-7]	<0.01
発症～受診 (日)			
0-2	355 (96)	578 (91)	
≥3	14 (4)	60 (9)	<0.01

^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=369)	対照 (N=638)	
男児	187 (51)	351 (55)	0.18
年齢 (歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	<0.01
年齢			
6~11 ヶ月	2 (1)	11 (2)	
1 歳	79 (21)	193 (30)	
2 歳	73 (20)	151 (24)	
3 歳	70 (19)	98 (15)	
4 歳	81 (22)	110 (17)	
5 歳	64 (17)	75 (12)	<0.01
同胞 (あり)	292 (79)	448 (70)	<0.01
通園 (あり)	288 (78)	456 (71)	0.02
基礎疾患 ^b による通院 (あり)	41 (11)	83 (13)	0.38
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	210 (57)	309 (48)	
5-9 回	109 (30)	195 (31)	
≥10 回	50 (14)	134 (21)	<0.01
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	111 (30)	223 (35)	0.11
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	75 (20)	88 (14)	<0.01

^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. 2016/17 シーズンの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
全対象者	(N=369)	(N=638)			
0 回	233 (63)	303 (47)		1.00	1.00
1 回	30 (8)	66 (10)	<0.01	0.55 (0.32-0.95)	0.58 (0.32-1.06)
2 回	106 (29)	269 (42)		Trend P: <0.01	Trend P: <0.01
大阪	(N=140)	(N=292)			
0 回	75 (54)	119 (41)		1.00	1.00
1 回	18 (13)	44 (15)	0.04	0.52 (0.24-1.11)	0.38 (0.15-0.99)
2 回	47 (34)	129 (44)		Trend P: 0.03	Trend P: 0.17
福岡	(N=229)	(N=346)			
0 回	158 (69)	184 (53)		1.00	1.00
1 回	12 (5)	22 (6)	<0.01	0.61 (0.27-1.37)	0.73 (0.31-1.74)
2 回	59 (26)	140 (40)		Trend P: <0.01	Trend P: 0.02

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。

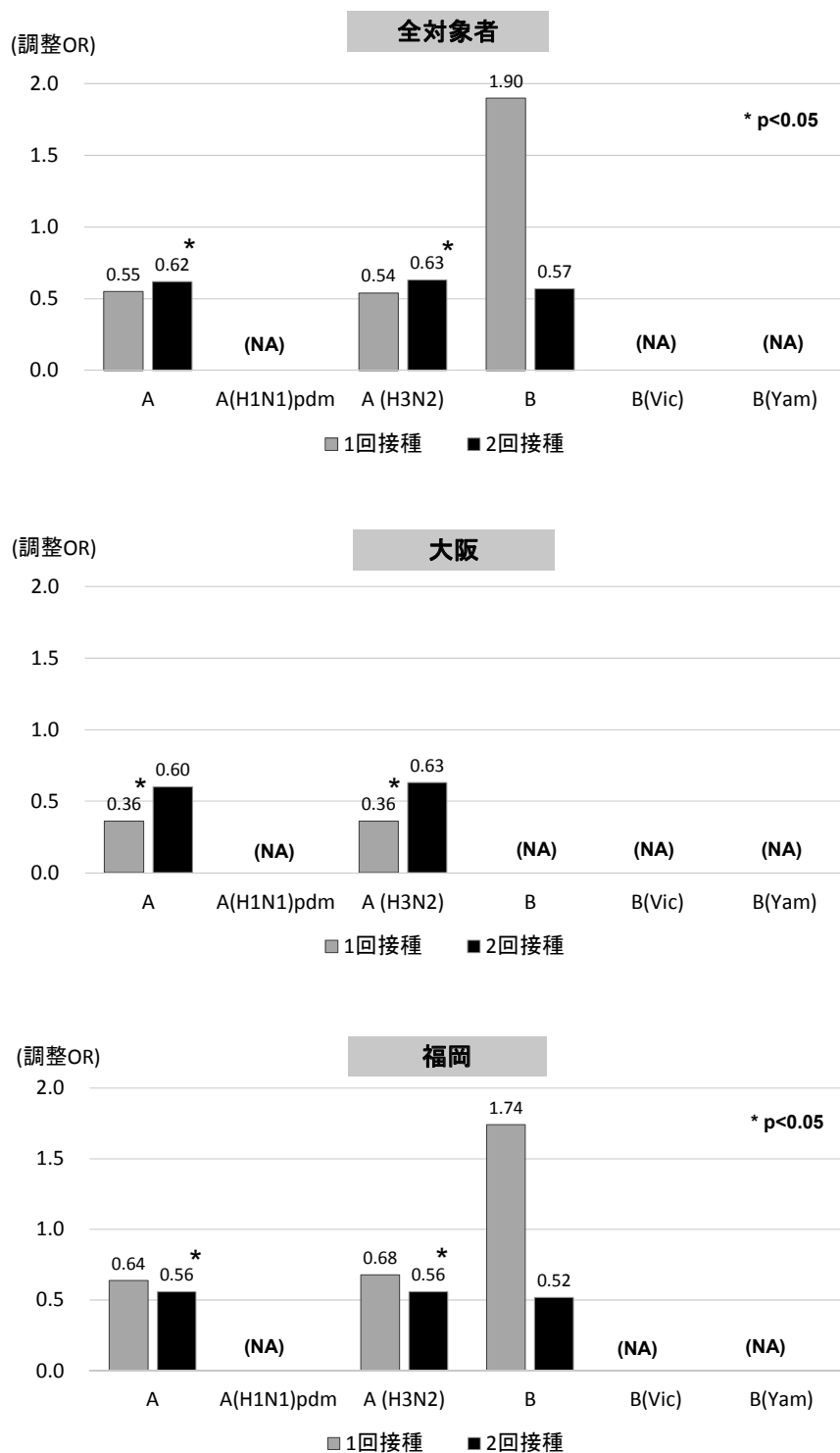


図 3. 2016/17 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、型・亜型別

調整 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. 2016/17 シーズンのワクチン接種のオッズ比、年齢層別

	調整 OR ^a (95%CI)	
	1-2 歳 (N=496)	3-5 歳 (N=498)
全対象者		
0 回	1	1
1 回	0.26 (0.05 - 1.41)	0.65 (0.25 - 1.70)
2 回	0.45 (0.25 - 0.83)	0.66 (0.33 - 1.32)
	Trend P: 0.01	Trend P: 0.25
大阪		
0 回	1	1
1 回	0.28 (0.02 - 3.63)	0.43 (0.06 - 3.04)
2 回	0.31 (0.12 - 0.80)	0.70 (0.17 - 2.81)
	Trend P: 0.02	Trend P: 0.69
福岡		
0 回	1	1
1 回	0.23 (0.02 - 2.70)	0.85 (0.24 - 3.06)
2 回	0.41 (0.16 - 1.09)	0.58 (0.24 - 1.40)
	Trend P: 0.07	Trend P: 0.23

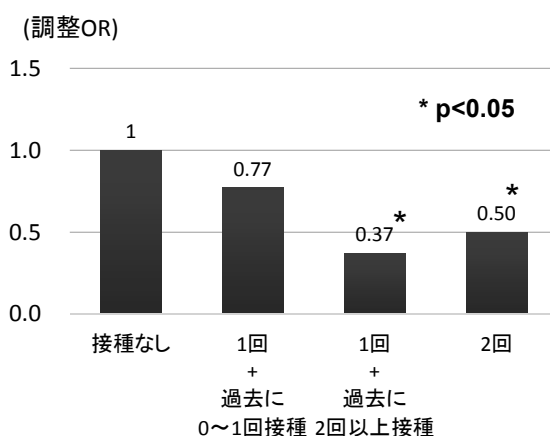
OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

0 歳は人数が少なく (2 症例 11 対照)、解析対象から除外。結果指標は全インフルエンザ陽性。

^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℃)。

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-A】



【図 4-B】

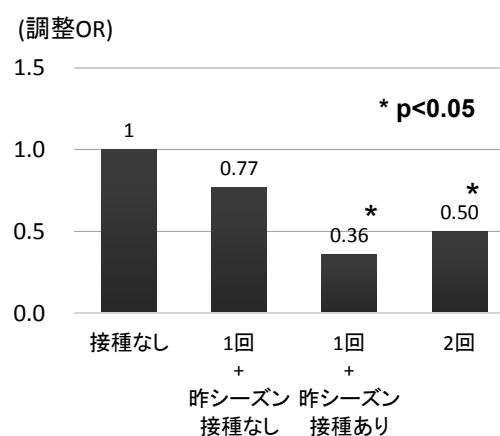


図 4. 2016/17 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、1 回接種について「これまでの接種歴」別に検討。A : 米国予防接種諮問会基準を参考にカテゴリー化、B : 昨シーズンの接種有無でカテゴリー化。

解析対象は 1~5 歳、結果指標は全インフルエンザ陽性。

調整 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)、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 6. 本研究班で実施中の、6 歳未満児を対象とした 2 つの test-negative design によるインフルエンザワクチン有効性研究：調査手法上の相違点

	本調査	石川県調査 ^a
対象地域	大阪府、福岡県	石川県
登録期間	<p>最流行期をカバーした 9 週間</p> <p>(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、参加施設におけるインフルエンザ患者数の状況を勘案して判断)</p>	<p>全インフルエンザシーズン</p> <p>(それぞれの施設でインフルエンザ患者数が 5 人/週を超えた時点で研究開始、5 人/週を下回った時点で研究終了)</p>
対象者数	約 800~1,000 人/シーズン	約 3,000 人/シーズン
インフルエンザ病原診断の方法	Real-time RT-PCR	迅速診断 (使用キットは参加施設に一任)
病原診断に用いた試料の採取方法	鼻汁吸引液 (全例、JMS 気管カテーテル 8 フレンチで採取)	鼻咽頭ぬぐい液あるいは鼻汁吸引液 (方法は参加施設に一任)
解析モデル	条件付き ロジスティック回帰モデル (施設・週・最高体温レベルで症例と対照をマッチング)	通常の (条件付きでない) ロジスティック回帰モデル
年齢層別分析のカテゴリー化	1~2/3~5 歳 (0 歳は人数が極めて少なく、分析から除外)	0~1/2~3/4~5 歳

【注】いずれの調査も、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の手順をとっている。

^a 文献 17 より抜粋。