

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

小学生におけるインフルエンザワクチンの有効性－2017/18 シーズン・予備調査－

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	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；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	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

小学生におけるインフルエンザワクチンの有効性を **test-negative design** で評価するとともに、当該研究デザインの適否についても検討した。調査設計は、本研究班で継続実施中である6歳未満小児を対象としたインフルエンザワクチンの有効性モニタリング調査を踏襲しつつ、予備調査との位置づけから、インフルエンザの病原診断は迅速診断検査で行い、福岡県のみで実施した。

福岡県内の小児科診療所5施設において、2017/18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で受診した小学生193人（男103人、女90人、平均年齢8.8歳）を対象とした。登録時に、2017/18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。登録時に採取した鼻汁吸引検体あるいは鼻かみ検体を用いて迅速診断検査による病原診断を行い、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（**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（ $(1 - \text{オッズ比 [OR]}) \times 100\%$ ）を算出した。

全インフルエンザに対するワクチン有効率は、接種あり（回数問わず）で-7%（-386%～76%）、1回接種で67%（-147%～95%）、2回接種で-155%（-1557%～61%）、主流行であったB型インフルエンザに対するワクチン有効率は、接種あり（回数問わず）で35%（-249%～88%）、1回接種で80%（-109%～98%）、2回接種で-40%（-945%～81%）であった。いずれも推計の精度は非常に悪く、ワクチンの有効性を論じることはできなかった。その上で、いくつかの点推定値はワクチンが効かない方向に計算された理由を疫学的観点から考察した結果、「若年小児と比べて既存免疫の影響がより大きいこと」「検査診断の誤分類が影響したこと」「小学生はそもそも **test-negative design** を適用しにくい集団であること」などが考えられた。今後、小学生を対象に **test-negative design** でインフルエンザワクチンの有効性を評価する際は、本調査で得られた教訓を考慮する必要がある。

A. 研究目的

本研究班では、諸外国のプロトコールを参考に、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**）を継続実施してきた（以下、6歳未満調査）。2013/14～2016/17シーズンの4シーズンで、主流株はシーズンごとに異なっていたが、2回接種の有効率は41%～63%

といずれも有意であり、発病リスクが1/2程度に低下することが示された^{1,2)}。

上記の知見は有用であるものの、対象が6歳未満小児と限定されている。そのため、将来的には、小学生をはじめとして対象の拡大を検討すべきという意見があった。一方、「実臨床の感覚として、小学生が冬季に高熱を伴う呼吸器疾患で受診する場合は、現実としてほとんどインフルエンザである」ことから、「test-negative control(検査陰性対照)が確保できないため、test-negative designは不向きではないか」「小学生を対象としたインフルエンザワクチンの有効性研究は、むしろコホート研究のデザインが適しているのではないか」という点についても議論されてきた。

以上の背景をふまえ、2017/18シーズンに、小学生におけるインフルエンザワクチンの有効性をtest-negative designで評価する疫学研究を行った(以下、小学生調査)。本研究のもう1つの目的は、test-positive case/negative control(検査陽性症例/陰性対照)の分布評価なども踏まえつつ、研究デザインの適否を検討することであり、予備調査との位置づけから福岡県のみで実施した。また、これまで実施してきた6歳未満調査では、大阪健康安全基盤研究所でreal-time RT-PCR法(以下、PCR法)による病原診断を行ってきたが、同研究所での本務との兼ね合いから、これ以上の検体数で検査を行うことは難しいと判断したため、本小学生調査では迅速診断検査によるインフルエンザ病原診断を行った。

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、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5施設である(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)。研究計画は、先行して実施中の6歳未満調査を踏襲した。

研究期間は、福岡県内における2017/18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动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°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 小学校に通学し、受診時の年齢が6歳~12歳

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。

- ・ 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
- ・ 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小学生である(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、先行実施中の6歳未満調査に倣って系統的手順による登録を行った^{1,2)}。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小学生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2人に達するまで連続して登録した。本調査は研究デザインの適否を検討する予備的調査との位置づけであること、継続実施中の6歳未満調査と並行して行うことから、各施設の負担を考慮し、現実的に登録可能な人数を設定した。すなわち、事前のサンプルサイズ計算は行わなかった。

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、既往歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、昨シーズンのインフルエンザ診断の既往、過去1週間の同居家族のインフルエンザ診断歴などについて情報を収集した。2017/18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、2017/18シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/Shingapore/GP1908/2015(IVR-180) (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)であった。また、過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種歴を把握するため、母子健康手帳の記録に基づいて保護者または医師が転記した。

対象者からは、登録時に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) あるいは鼻かみで鼻汁を採取した。すべての採取検体は、研究班で購入した同じメーカーの迅速診断キット (イムノエース[®]Flu, タウンズ社) でインフルエンザ病原診断を行った。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 (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、2017/18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。

6歳未満調査では、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、毎シーズン同じ変数で交絡調整を行っている。本小学生調査でも、6歳未満調査と同じ変数を説明変数としてモデルに投入するとともに、試料採取方法 (鼻汁吸引/鼻かみ) でも調整した。さらに、2017/18シーズンは新たに「過去1週間の同居家族のインフルエンザ診断歴」の情報を収集したため、当該変数を説明変数に加えるモデルでも評価した。年齢については、対照の2分位でカテゴリー化してモデルに含めた。

(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3912、平成29年11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³⁾、インフルエンザ定点あたり報告患者数が1人を超えた週は、福岡県は2017年第44週 (10月30日～11月5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、2018年第2週 (1月8日)から登録を開始した。9週間の登録の後、2018年第10週 (3月11日)に登録を終了した。

研究期間中の登録総数は198人であった。図2に、福岡県における週別の登録数および迅速診断結果を、定点あたりインフルエンザ報告患者数とともに示す。登録者に占めるインフルエンザ迅速診断陽性者の割合は68%、陰性者の割合は32%であり、研究期間の初期は陽性者の占める割合がより高かった (登録開始後3週間の陽性者割合は81～84%)。陽性者の内訳をみるとB型が多く、福岡県における病原体サーベイランス結果⁴⁾と一致していた。

解析対象の設定にあたり、データ解析に使用する情報が欠損している者5人を除外した。6歳未満調査では、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も除外しているが、本小学生調査では該当者がなかった。また、6歳未満調査では、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、本小学生調査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193人であり (男103人、女90人、平均年齢8.8歳)、症例 (迅速診断陽性) は134人 (A型陽性: 21、B型陽性: 113)、対照 (迅速診断陰性) は59人であった。

表1に、症例と対照の受診時の症状および試料採取方法の比較を示す。最高体温の分布は有意差を認めなかった。咳を呈した割合は症例で有意に高かった (P=0.01)。発症から受診までの期間、試料採取方法については、有意差を認めなかった。

表2に、症例と対照の特性比較を示す。症例と対照の年齢分布に差はなかった。症例では、過去1年間の医療機関受診回数が有意に少なく (P<0.01)、昨シーズンの医師診断インフルエンザの割合も有意に少なかった (P=0.03)。

表3に、迅速診断陽性インフルエンザに対する

ワクチン接種の有効性を示す。多変量解析の結果、全インフルエンザに対するワクチン有効率は、接種あり（回数問わず）で-7%（-386%~76%）、1回接種で67%（-147%~95%）、2回接種で-155%（-1557%~61%）、主流行であったB型インフルエンザに対するワクチン有効率は、接種あり（回数問わず）で35%（-249%~88%）、1回接種で80%（-109%~98%）、2回接種で-40%（-945%~81%）であった。A型インフルエンザについては症例の人数が少なく、調整ORは算出できなかった。なお、調整変数に「過去1週間の同居家族のインフルエンザ診断歴」を追加した時のワクチン有効率もほぼ同じであった。

D. 考察

本調査で得られたワクチン有効率は、いずれも信頼区間がかなり広いことから推計の精度が非常に悪く、ワクチンの有効性を論じることはできなかった。その上で、いくつかの点推定値はワクチンが効かない方向に計算された（有効率の点推定値がマイナスとなった）理由について、1）既存免疫の影響、2）疫学研究の妥当性の判断根拠となる3要素、3）test-negative designの適否、の観点から以下の通り考察した。

1）既存免疫の影響

2013/14シーズンから継続実施している6歳未満調査では、すべてのシーズンで、「3~5歳よりも1~2歳で有効率が高い」という結果を得ている^{1,2)}。2回接種の有効率は、6歳未満全体では41%~63%、1~2歳では55%~80%、3~5歳では13%~54%であった。これらの結果は、①年少児は、既存免疫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、非接種でも免疫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ている。わが国の離島で、9~18歳を対象に3シーズンに渡って実施されたtest-negative designによるインフルエンザワクチン有効性研究でも、迅速診断陽性を結果指標とした場合、ワクチン有効率は32%と高くはなかった⁵⁾。

以上より、小学生では、「非接種者でも既存免疫を有している」ことの影響がより大きく、若年小児と比較してワクチンの有効性を検出しにくくなると

予想される。

2）疫学研究の妥当性の判断根拠となる3要素

(A) 交絡

本研究では、条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより、解析の段階で交絡調整を行っている。

まず、層化変数として、参加施設、登録週、最高体温（38.0-38.9/≥39.0℃）の3変数を指定することにより、当該変数で症例と対照をマッチングした。これにより、「同じ施設」「同じ週」「同じ発熱レベル（症状の重症度の一部を反映）」でマッチされた症例と対照のワクチン接種状況を比較している。

次に、調整変数（説明変数）として、性別、年齢（6-8/9-12歳）、発症~受診の日数（0-2/≥3日）、同胞有無、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、昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴、試料の採取方法（カテーテルによる鼻汁吸引/鼻かみ）を選択した。「性別」から「昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴」までの8変数は、6歳未満調査で毎シーズン使用している説明変数であり、インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ発病の交絡因子として適切と考えている。「試料の採取方法」は、6歳未満調査では全例からカテーテルによる鼻汁吸引を行っているため調整していないが、本小学生調査ではインフルエンザ診断に影響すると考え、調整変数に加えた。年齢については、対照の2分位でカテゴリー化したが、3分位、4分位でカテゴリー化してモデルに含めても同じ結果であった。

また、上記の層化変数・調整変数に加えて、「過去1週間の同居家族のインフルエンザ診断歴」を追加したモデルでも評価したが、ワクチン有効率はほとんど変わらなかった。

以上より、本小学生調査では、考えうる交絡を多変量解析の手法で十分考慮できたと考えている。

(B) 誤分類

6歳未満調査では、感度・特異度ともに極めて高いPCR法で病原診断を行っている。本小学生調査では、迅速診断検査を使用していることから、たとえ同一メーカーのキットであっても、検査診断の誤分類が生じる。そのため、ワクチン有効率は真の値よりも過小評価された（低めに見積もられた）可能性は十分ある。

さらなる考察のための参考データを、図3に示す。6歳未満調査では、カテーテル吸引で採取した鼻汁検体の一部を用いて、各施設の普段の診療で使用している迅速診断キット（すなわち、メーカーの統一はされていない）を用いた病原診断結果についても情報収集している。2017/18シーズンに実施した6歳未満調査のデータを使用して、PCR法による病原診断結果をアウトカム指標とした場合の調整ORと、迅速診断による病原診断結果をアウトカム指標とした場合の調整ORを比較した。迅速診断による結果を用いた場合、PCR法による結果を用いた場合と比べて、ワクチン有効率は最大で18%過小評価された。この結果は、シミュレーション研究による予測と類似していた⁶⁾。すなわち、本小学生調査でも、迅速診断検査を使用したことによってワクチン有効率が過小評価された影響は少なからずあったと考えられる。

(C) 選択バイアス

Test-negative design で生じる選択バイアスについては、6歳未満調査と同様、登録・検査時に生じる選択バイアスを極力排除する工夫をした。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」「連続して登録し」「登録者全員に病原診断」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^{7,8)}。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⁹⁾。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¹⁰⁾。本小学生調査では、その登録・検査手順からみても、選択バイアスの影響は最小限と考えている。

3) Test-negative design の適否

Test-negative design は症例・対照研究の一種である。そのため、十分な対照、すなわち test-negative control が確保できるかという点も、ワクチン有効率の推定値の精度（信頼区間の広さ）に影響する。参考データとして、本小学生調査における test-negative control（迅速診断陰性）の割合を、同じシーズンに実施した6歳未満調査における test-negative control（PCR陰性）の割合と比べたところ、前者で低い傾向であった（図4-A）。また、6歳未満調査の test-negative control（PCR陰性）割合を年齢層別に分けた上で比較すると、0～2歳、3～5歳、小学生となるにつれて test-negative control の割合は低くなる傾向であった（図4-B）。この傾向は、6歳未満調査の病原診断結果を迅速診断でみた場合も同じであった（図5-A、図5-B）。すなわち、同じ対象者基準、同じ登録期間、同じ登録手順であっても、6歳未満小児よりも小学生で test-negative control の割合は低くなる傾向があり、ワクチン有効率の推定値の精度に影響を及ぼしたと考えられた。

上記の結果は、6歳未満小児が、小学生と比べて、インフルエンザ以外の病原体曝露によって冬季のインフルエンザ様疾患を呈しやすい可能性も示している。6歳未満小児は免疫学的に未熟であることを反映していると思われるが、言い換えると、「小学生が冬季に高熱を伴う呼吸器疾患で受診する場合は、現実としてほとんどインフルエンザである」という、本調査を実施するきっかけとなった実臨床の感覚を反映していた。図4と図5の小学生調査データをみると、特に研究期間の初期でその傾向が顕著であり、「学校という場で集団生活をしているため、流行初期にインフルエンザが短期間で伝播しやすい」ことを示しているとも考えられる。すなわち、小学生は、6歳未満小児と比べて、そもそも test-negative design を適用しにくい集団であるのかもしれない。本小学生調査では、対象者の基準を緩和する（ILIの発熱基準を37.5℃以上にする）、登録期間をより長くする（最流行期を含む9週間に限らない）など、test-negative control をより高い割合で得るための工夫が必要であったと考える。

E. 結論

小学生におけるインフルエンザワクチンの有効性を test-negative design で評価するとともに、当該研究デザインの適否についても検討した。推定され

たワクチン有効率はいずれも精度が非常に悪く、有効性を論じることはできなかった。その上で、いくつかの点推定値はワクチンが効かない方向に計算された理由を疫学的観点から考察した結果、「若年小児と比べて既存免疫の影響がより大きいこと」「検査診断の誤分類が影響したこと」「小学生はそもそも test-negative design を適用しにくい集団であること」などが考えられた。今後、小学生を対象に test-negative design でインフルエンザワクチン有効率を評価する際は、本調査で得られた教訓を考慮する必要がある。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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: 2016/17 シーズン. 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) ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究 平成29年度総括・分担研究報告書, pp 23-36, 2018.
- 3) 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>(2019.2.4アクセス)
- 4) 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 2017/18. <http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/arc/gv/1718/data1718.2j.pdf>(2019.2.4アクセス)
- 5) Saito N, Komori K, Suzuki M, Kishikawa T, Yasaka T, Ariyoshi K. Dose-Dependent Negative Effects of Prior Multiple Vaccinations Against Influenza A and Influenza B Among Schoolchildren: A Study of Kamigoto Island in Japan During the 2011-2012, 2012-2013, and 2013-2014 Influenza Seasons. Clin Infect Dis. 2018;67(6): 897-904.
- 6) Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, Orenstein WA. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. Int J Epidemiol. 2007;36(3): 623-31.
- 7) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 2017;35(36):4796-4800.
- 8) Ozasa K, Fukushima W. Commentary: Test negative design reduces confounding by healthcare-seeking attitude in case-control studies. J Epidemiol (in press)
- 9) 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.
- 10) 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

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

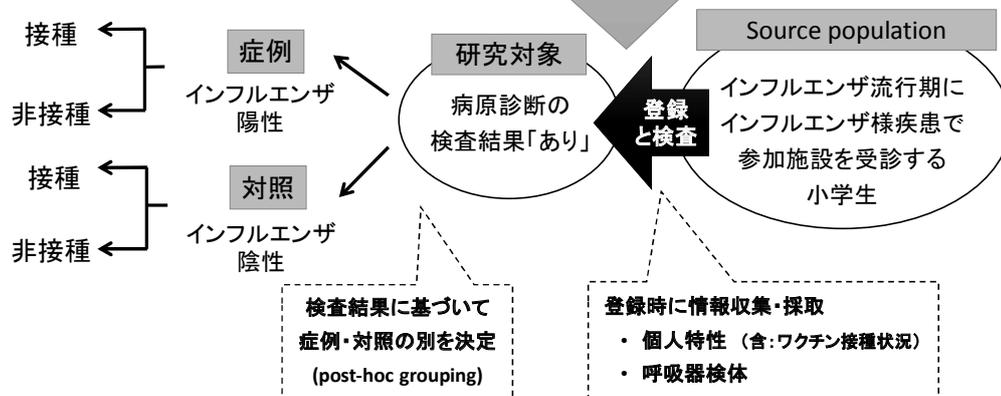
なし

3. その他

なし

受診した小学生が本研究の基準を満たす場合

- ・「連続して」協力依頼
- ・「連続して」登録
- ・「登録者全員に」病原診断(同一メーカーの迅速診断キット)



2) 定点モニタリング分科会

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小学生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。

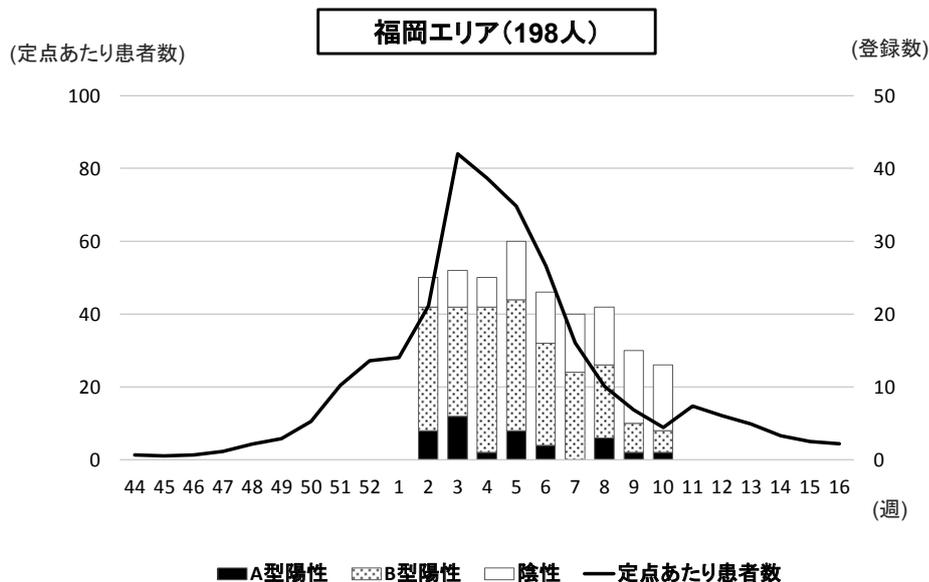


図 2. 福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数(折れ線グラフ)、週別登録数および迅速診断結果(棒グラフ)、(2017/18 シーズン)

表 1. 受診時の症状および試料採取方法の比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 ^a
	症例 (N=134)	対照 (N=59)	
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	67 (50)	28 (47)	
≥39.0	67 (50)	31 (53)	0.74
咳 (あり)	109 (81)	37 (63)	0.01
咽頭痛 (あり)	60 (45)	32 (54)	0.23
鼻汁 (あり)	117 (87)	49 (83)	0.43
呼吸困難感 (あり)	22 (16)	12 (20)	0.51
発症～受診 (日)			
0-2	127 (95)	57 (97)	
≥3	7 (5)	2 (3)	0.58
試料採取方法			
鼻汁吸引	70 (52)	34 (58)	
鼻かみ	64 (48)	25 (42)	0.49

^a 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 ^a
	症例 (N=134)	対照 (N=59)	
男児	72 (54)	31 (53)	0.88
年齢			
6 歳	6 (4)	3 (5)	
7 歳	32 (24)	16 (27)	
8 歳	26 (19)	17 (29)	
9 歳	19 (14)	8 (14)	
10 歳	20 (15)	5 (8)	
11 歳	22 (16)	7 (12)	
12 歳	9 (7)	3 (5)	0.69
同胞 (あり)	115 (86)	51 (86)	0.91
過去 1 週間の同居家族のインフルエンザ診断 (あり)	22 (16)	4 (7)	0.07
基礎疾患 ^b による通院 (あり)	17 (13)	7 (12)	0.87
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	119 (89)	42 (71)	
5-9 回	14 (10)	10 (17)	
≥10 回	1 (1)	7 (12)	<0.01
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	53 (40)	25 (42)	0.71
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	38 (28)	26 (44)	0.03

^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 3. 2017/18 シーズンのワクチン接種のオッズ比

接種状況 または 接種回数	n (%)	全インフルエンザ		A 型		B 型			
		症例 (N=134)	対照 (N=59)	Crude OR ^a (95%CI)	Adjusted OR ^b (95%CI)	Crude OR ^a (95%CI)	Adjusted OR ^b (95%CI)	Crude OR ^a (95%CI)	Adjusted OR ^b (95%CI)
なし	98 (73)	41 (69)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
あり	36 (27)	18 (31)	0.96 (0.36 - 2.56)	1.07 (0.24 - 4.86)	3.77 (0.40 - 35.47)	NA	0.68 (0.23 - 1.98)	0.65 (0.12 - 3.49)	
0 回	98 (73)	41 (69)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1 回	8 (6)	11 (19)	0.36 (0.09 - 1.53)	0.33 (0.05 - 2.47)	2.01 (0.11 - 35.69)	NA	0.25 (0.05 - 1.30)	0.20 (0.02 - 2.09)	
2 回	28 (21)	7 (12)	1.86 (0.52 - 6.61)	2.55 (0.39 - 16.57)	5.59 (0.41 - 76.36)	NA	1.32 (0.35 - 5.07)	1.40 (0.19 - 10.45)	

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

^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)。

^b 調整変数 : 性別、年齢 (6-8/9-12 歳)、発症～受診の日数 (0-2/≥3 日)、同胞有無、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、昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴、および試料採取方法 (鼻汁吸引/鼻かみ)。

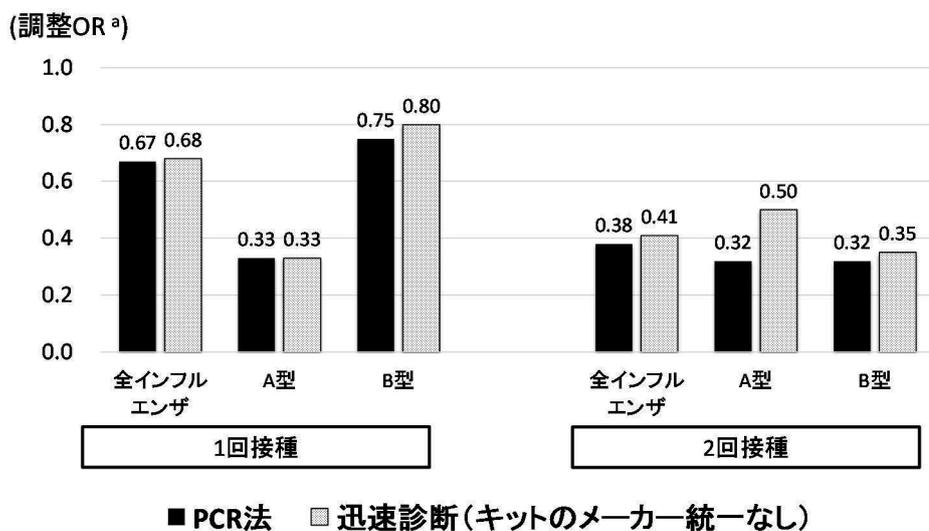
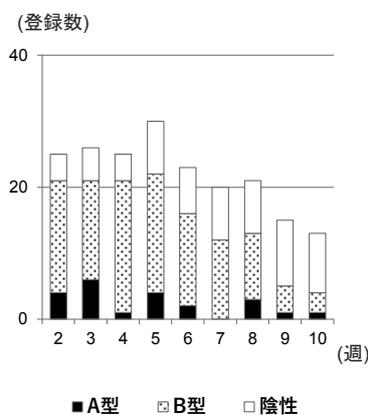


図 3. 【参考データ】2017/18 シーズン・6 歳未満調査、ワクチン接種の調整 OR（基準カテゴリー：接種なし）。対象者は福岡エリアに限定。結果指標は、PCR 法で診断したインフルエンザと、迅速診断（キットのメーカー統一なし）で診断したインフルエンザ。6 歳未満調査の詳細は、本報告書に別途掲載している。

a 条件付きロジスティック回帰モデルで算出。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：性別、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、および昨シーズンの医師診断インフルエンザ歴。

**2017/18シーズン
小学生調査 迅速診断
(キットのメーカーを統一、福岡エリア)**



**【参考】2017/18シーズン
6歳未満調査 PCR法
(福岡エリアに限定)**

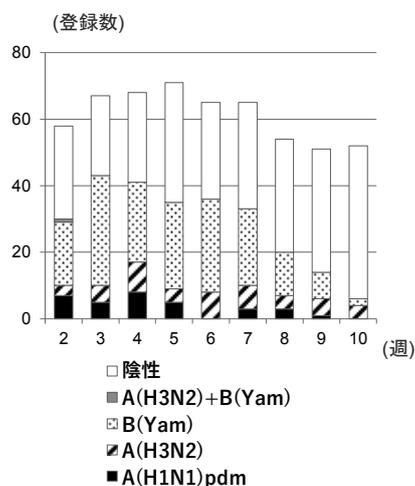
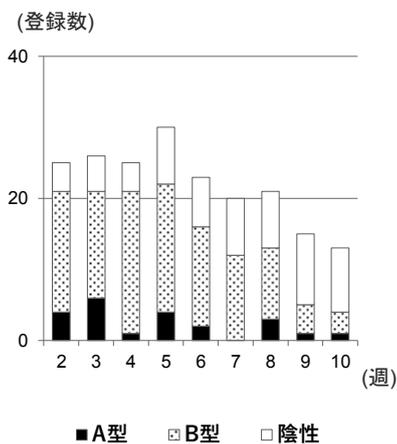


図 4-A. 【参考データ】2017/18 シーズンの週別登録数および病原診断結果。小学生調査は迅速診断で病原診断、6歳未満調査はPCR法で病原診断（福岡エリアに限定）。6歳未満調査の詳細は、本報告書に別途掲載している。

**2017/18シーズン
小学生調査 迅速診断
(キットのメーカーを統一、福岡エリア)**



**【参考】2017/18シーズン
6歳未満調査 PCR法
(福岡エリアに限定)**

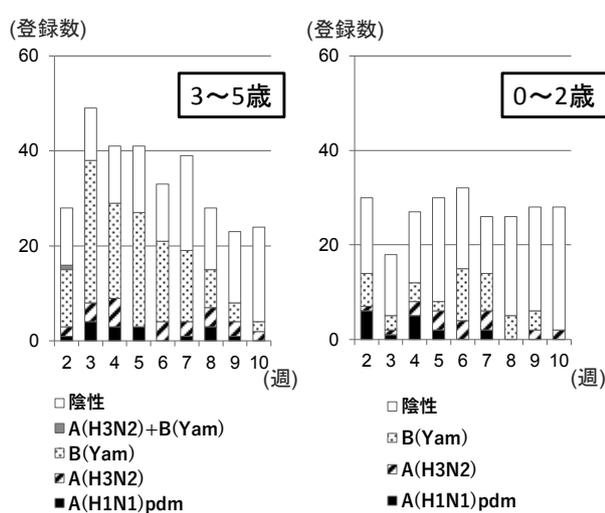


図 4-B. 【参考データ】2017/18 シーズンの週別登録数および病原診断結果。小学生調査は迅速診断で病原診断、6歳未満調査はPCR法で病原診断（福岡エリアに限定）。図 4-A の 6歳未満調査データを、0~2歳/3~5歳で年齢層別化。6歳未満調査の詳細は、本報告書に別途掲載している。

2017/18シーズン
小学生調査 迅速診断
(キットのメーカーを統一、福岡エリア)

【参考】2017/18シーズン
6歳未満調査 迅速診断
(キットのメーカー統一なし、福岡エリアに限定)

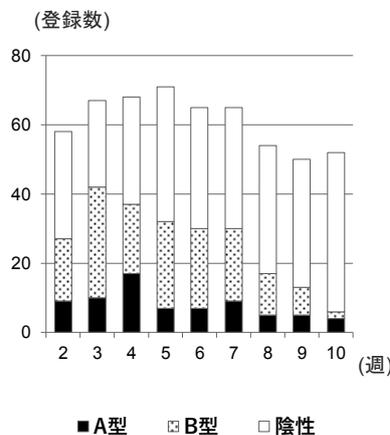
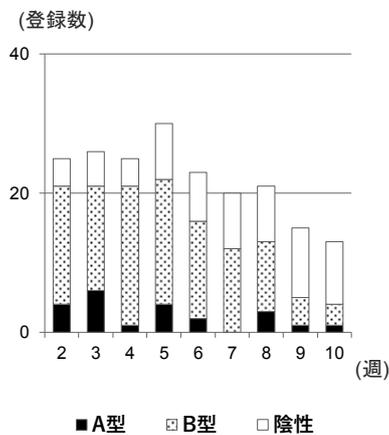


図 5-A. 【参考データ】2017/18 シーズンの週別登録数および迅速診断による病原診断結果。6 歳未満調査は、本来、PCR 法で病原診断を行っているが、本参考データでは、同時に収集している迅速診断結果を用いた。6 歳未満調査の詳細は、本報告書に別途掲載している。

2017/18シーズン
小学生調査 迅速診断
(キットのメーカーを統一、福岡エリア)

【参考】2017/18シーズン
6歳未満調査 迅速診断
(キットのメーカー統一なし、福岡エリアに限定)

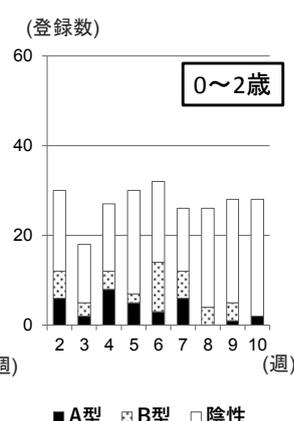
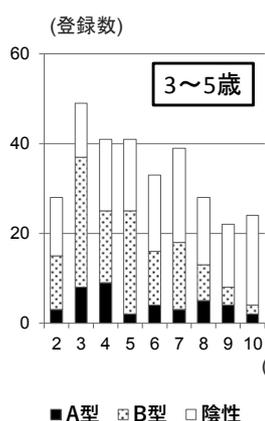
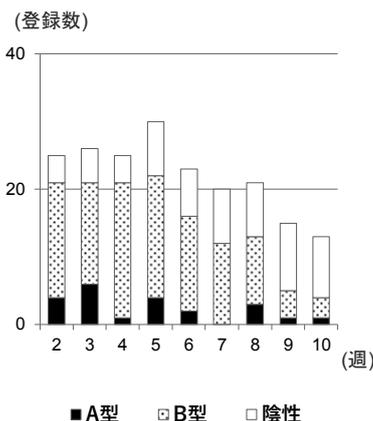


図 5-B. 【参考データ】2017/18 シーズンの週別登録数および迅速診断による病原診断結果。図 5-A の 6 歳未満調査データを、0~2 歳/3~5 歳で年齢層別化。6 歳未満調査は、本来、PCR 法で病原診断を行っているが、本参考データでは、同時に収集している迅速診断結果を用いた。6 歳未満調査の詳細は、本報告書に別途掲載している。