

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:2018/19 シーズン
(再解析後の最終結果)

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
共同研究者	松本 一寛	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
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	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
研究分担者	伊藤 一弥	保健医療経営大学
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
研究協力者	近藤 亨子	大阪市立大学医学部・附属病院事務局
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

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シーズンから多施設共同症例・対照研究 (test-negative design) を実施している。2017/18シーズンまでは6歳未満小児を対象としてきたが、2018/19シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児を対象を絞り、同じ手法でワクチン有効性を評価した。2018/19シーズンの結果は、昨年度の報告書に掲載したところであるが、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書で最終結果として改めて報告する。

大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所7施設において、2018/19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3歳未満の小児397人 (男216人、女181人、平均年齢1.3歳) を対象とした (昨年度報告書から2人減)。登録時に、2018/19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 $((1 - \text{オッズ比 [OR]}) \times 100\%)$ を算出した。

再解析後のワクチン有効率は、1回接種で83% (95%信頼区間 [CI]: 33%~96%)、2回接種で42% (95%CI: -13%~71%) であった。亜型・系統別の分析では、最も多く検出されたA(H3N2)型に対して2回接種の有効率は19% (95%CI: -72%~62%) であった。ワクチンの2回接種は発病を予防する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまったものが多かったこと、福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられる。全インフルエンザに対する有効率の点推定値は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザは Vaccine Preventable Diseases (VPD) の1つであり、分析疫学手法に基づくワクチン有効性の論拠を得ることは、公衆衛生上の重要課題である。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。

症例・対照研究の一種である test-negative design は、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手法として2010年頃から欧米諸国で適用されはじめ¹⁻³⁾、現在は世界標準の手法となっている。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、諸外国のプロトコールを参考に、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) を実施してきた。2013/14シーズン以降の5シーズンは6歳未満小児を対象とし、2013/14シーズンは大阪府で予備調査を、2014/15～2017/18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⁶⁻⁸⁾。2018/19シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児を対象を絞り、大阪府と福岡県の2地域で調査を実施した。2018/19シーズンの結果は、昨年度の報告書に掲載したところであるが⁹⁾、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書で最終結果として改めて報告する。

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7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、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2018/19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 受診時の年齢が3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。

- ・ 2018年10月1日の時点で、月齢6ヵ月未満 (生年月日: 2018年4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3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5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⁶⁻⁸⁾。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3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。2018/19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、2018/19シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180) (H1N1)pdm09, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (山形系統), B/Maryland/15/2016 (NYMCBX-69A) (ビクトリア系統) であり、2017/18シーズンからA(H3N2)株およびB(ビクトリア系統)株が変更となった。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て保護者または医師が転記した。

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、2018/19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。

サンプルサイズの計算にあたり、2017/18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=3：7、②有意水準5% (両側)、検出力80%、③対照のワクチン接種率50%、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、360人 (有効率50%) から1,050人 (有効率30%) となる。これまでの実績に基づき、7施設で週3回、1日あたり5人を登録すれば、必要数の下限は十分に超える (5人/日×3日/週×9週×7施設=945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3911、平成29(2017)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¹⁰⁾、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、大阪および福岡ともに2018年第48週 (11月26日~12月2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、大阪では2019年第3週 (1月14日)、福岡では第4週 (1月21日) から登録を開始した。大阪ではILI患者の減少のため2019年第10週 (3月10日)、すなわち登録期間8週間の時点で調査を打ち切った。福岡では9週間の期間を全うし、2019年第12週 (3月24日) で登録を終了した。

研究期間中の登録総数は511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(H3N2)型が最多であった。これらの動向は、全国における病原体サーベイランス結果¹¹⁾ 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15人、データ解析に使用する情報が欠損している者4人を除外した。加えて、本調査では、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。昨年度の報告書では、期間の限定による除外対象者は93人であった。しかし、大阪府の1施設の地域を誤って福岡県に分類していたため、正

しく分類した結果、期間の限定による除外対象者は95人となった（大阪における第9週の除外対象者が2人増加）。訂正後の最終解析対象は397人であり（男216人、女181人、平均年齢1.3歳）、症例（PCR陽性）は121人、対照（PCR陰性）は276人であった。症例の亜型・系統は、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。最高体温は症例の方が高かった（ $P<0.01$ ）。咳を呈した割合は症例が高かった（ $P=0.04$ ）。一方、呼吸困難感に関しては症例が低かった（ $P=0.01$ ）。発症から受診までの期間は有意差を認めなかった（ $P=0.13$ ）。

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、同胞あり（ $P<0.01$ ）、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴あり（ $P<0.01$ ）であった。

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有効性を示す。ワクチン接種者の接種日について、西暦・年号の変換過程で誤りがあったため、正しく変換したところ、昨年度の報告時よりワクチン接種者が増えた。2018/19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. 48%）、2回接種した者の割合は対照で高かった（31% vs. 43%）。多変量解析の結果、1回接種の調整ORは0.17（95%CI: 0.04～0.67）、2回接種は0.58（95%CI: 0.29-1.13）であり、1回接種ではORが統計学的に有意に低下、2回接種ではORが低下する傾向を認めた。ワクチン有効率は1回接種で83%（95%CI: 33%～96%）、2回接種で42%（95%CI: 13%～71%）であった。地域別にみると大阪では調整ORは低下する傾向にあるが、統計学的に有意ではなく、全対象者の結果と同様であった。福岡では2回接種の調整ORは増加する傾向にあるが、統計学的に有意ではなかった。

図3にワクチン接種の調整ORを型・亜型・系統別に示す。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0.59（95%CI:0.30～1.17）、亜型別にみるとA(H1N1)pdmに対して0.16（95%CI: 0.02～1.06）、A(H3N2)に対して0.81（95%CI:0.38～1.72）であった（ワクチン有効率はそれぞれ41%, 84%, 19%）。B型インフルエンザは陽性者が少なく調整ORを算出できなかった。

D. 考察

3歳未満小児における2018/19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83%、2回接種で42%であった。1回接種では統計学的に有意に発病を予防し、2回接種では発病を予防する傾向を認めた。2回接種において有意差を検出できなかった理由として、図2に示すように、両地域において結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多く、解析対象者が少なくなったこと、福岡において流行のピークを逃したことが影響したと考えられる。主流株であったA(H3N2)に対する2回接種の有効率は19%と低かった。2018/19シーズンはワクチン株と流行株の抗原性の合致度はA(H3N2)において良好ではなく、2018/19シーズンの有効率は抗原性の合致度を反映する結果となった。

過去5シーズンの調査結果は6歳未満小児を対象としていたが、1～2歳に限定したサブ解析では、2回接種の有効率は55～80%であった⁶⁻⁸⁾。主流株はシーズンごとに異なっており、今回の調査と同じくA(H3N2)型が主流株であった2014/15シーズンと2016/17シーズンの有効率は59%と55%であった。いずれも発病リスクを約1/2程度に低下させたと解釈すると、2018/19シーズンの全インフルエンザに対する2回接種の有効率（42%）は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

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」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¹²⁾。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⁾。また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¹⁴⁾。本研究では、その登録手順からみても、過去5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3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。2017/18シーズンまでは6歳未満小児を対象としていたが、2018/19シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児を対象を絞り、大阪府と福岡県の2地域で調査を行った。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3歳未満の小児397人を対象に評価した結果、検査確定インフルエンザに対する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83%、2回接種で42%と発病防止効果を認めたが、2回接種の有効率は統計学的には有意ではなかった。2回接種で有意差を検出できなかった理由として、結果的に流行期間外の登録となってしまった者が多かったこと、福岡において流行のピークに登録できなかったことが影響したと考えられる。全インフルエンザに対する有効率の点推定値は、過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

次シーズンも引き続き3歳未満小児を対象に研究する予定であるが、解析対象者数の確保および流行のピークを捉えるため調査開始時期を適切に決定する必要があると考えられた。

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, Kraiden 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, 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.
- 7) 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.
- 8) 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 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：2017/18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30年度総括・分担研究報告書, pp 27-39, 2019.

- 9) 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 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：2018/19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 令和元年度総括・分担研究報告書, pp 60-68, 2020.
- 10) 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>
- 11) 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 2018/19. <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2019/11/477tf01.gif>
- 12) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2017;35(36):4796-4800.
- 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.
- 14) 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（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 藤岡雅司, 松

下享, 久保田恵巳, 八木由奈, 高崎好生, 進藤静生, 清松由美, 廣井聡, 中田恵子, 伊藤一弥, 近藤亨子, 前田章子, 加瀬哲男, 大藤さところ, 廣田良夫. 3歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性：2018/19シーズン（厚生労働省研究班報告として）. *IASR* 2020; 41: 204-205.

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

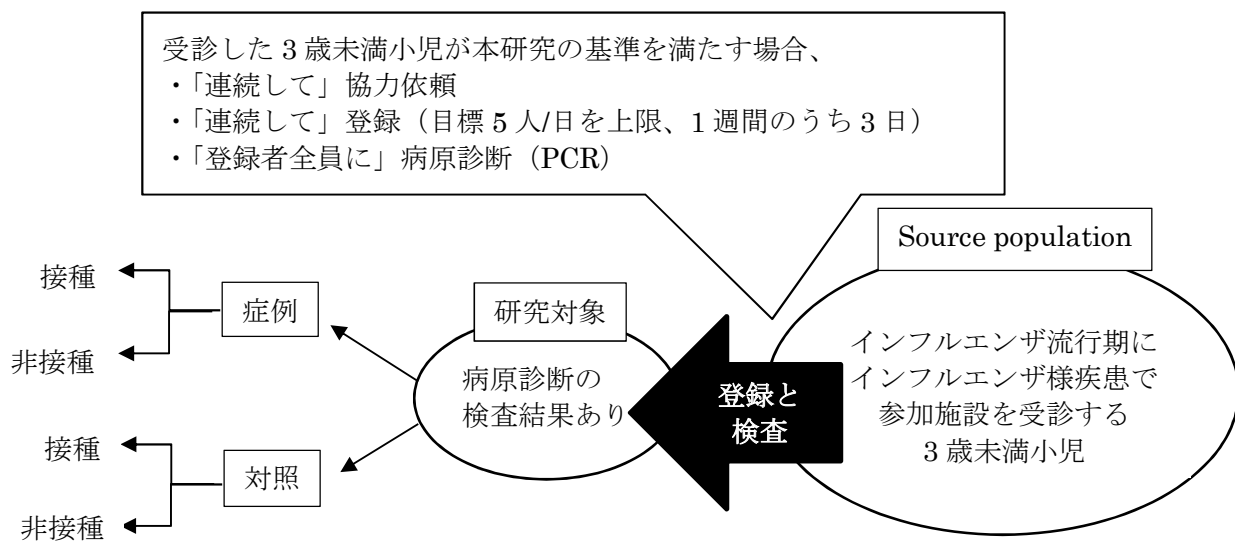


図1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

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3歳未満小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週間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。

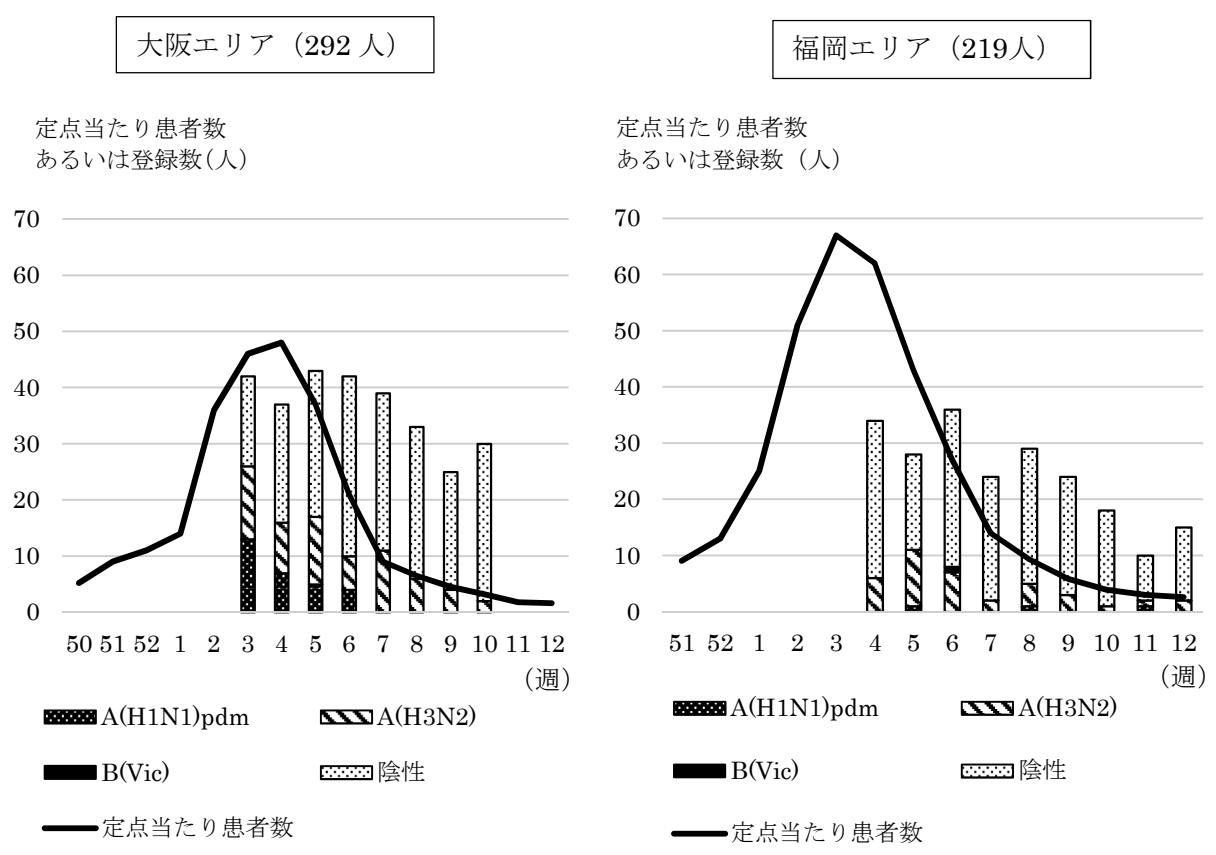


図2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数およびPCR結果（棒グラフ）、(2018/19シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と型・亜型・系統

	n (%)
陰性	n=276
陽性	n=121
A(H1N1)pdm	30 (24)
A(H3N2)	88 (73)
B(Vic)	1 (1)
A(H1N1)pdm, A(H3N2)	2 (2)

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=121)	対照 (N=276)	
最高体温 (°C)	39.3 [38.0-41.0]	39.0 [38.0-41.2]	<0.01
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	33 (27)	128 (46)	
≥39.0	88 (73)	148 (54)	<0.01
咳 (あり)	104 (86)	212 (77)	0.04
咽頭痛 (あり)	11 (9)	46 (17)	0.05
鼻汁 (あり)	116 (96)	265 (96)	0.21
呼吸困難感 (あり)	26 (21)	95 (34)	0.01
発症～受診 (日)	1 [0-4]	1 [0-5]	0.13
0-2	116 (96)	255 (92)	
≥3	5 (4)	21 (8)	0.20

^a カイ 2 乗検定あるいは Fisher の正確検定あるいは 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=121)	対照 (N=276)	
男児	67 (55)	149 (54)	0.80
年齢 (歳)	1 [0-2]	1 [0-2]	0.10
年齢			
6~11 ヶ月	8 (7)	20 (7)	
1 歳	59 (49)	159 (58)	
2 歳	54 (44)	97 (35)	0.20
同胞 (あり)	88 (73)	162 (59)	<0.01
通園 (あり)	85 (70)	173 (63)	0.15
同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴	42 (35)	18 (7)	<0.01
基礎疾患 ^b による通院 (あり)	8 (7)	28 (10)	0.26
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	50 (41)	88 (32)	
5-9 回	29 (24)	81 (29)	
≥10 回	42 (35)	107 (39)	0.18
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	19 (16)	51 (18)	0.50
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	16 (13)	33 (12)	0.72

^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. 2018/19 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=121)	(N=276)			
0 回	76 (63)	132 (48)		1.00	1.00
1 回	7 (6)	26 (9)		0.27 (0.09-0.81)	0.17 (0.04-0.67)
2 回	38 (31)	118 (43)	0.02	0.56 (0.32-0.99)	0.58 (0.29-1.13)
				Trend P: 0.03	Trend P:0.10
大阪	(N=85)	(N=142)			
0 回	57 (67)	68 (48)		1.00	1.00
1 回	5 (6)	14 (10)		0.28 (0.07-1.09)	0.13 (0.02-0.75)
2 回	23 (27)	60 (42)	0.02	0.44 (0.21-0.93)	0.41 (0.17-1.03)
				Trend P:0.02	Trend P:0.04
福岡	(N=36)	(N=134)			
0 回	19 (53)	64 (48)		1.00	1.00
1 回	2 (6)	12 (9)		0.26 (0.04-1.66)	0.10 (0.004-2.42)
2 回	15 (42)	58 (43)	0.76	0.79 (0.33-1.91)	1.72 (0.33-9.00)
				Trend P:0.57	Trend P:0.41

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(0/1/2 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)、同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴、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

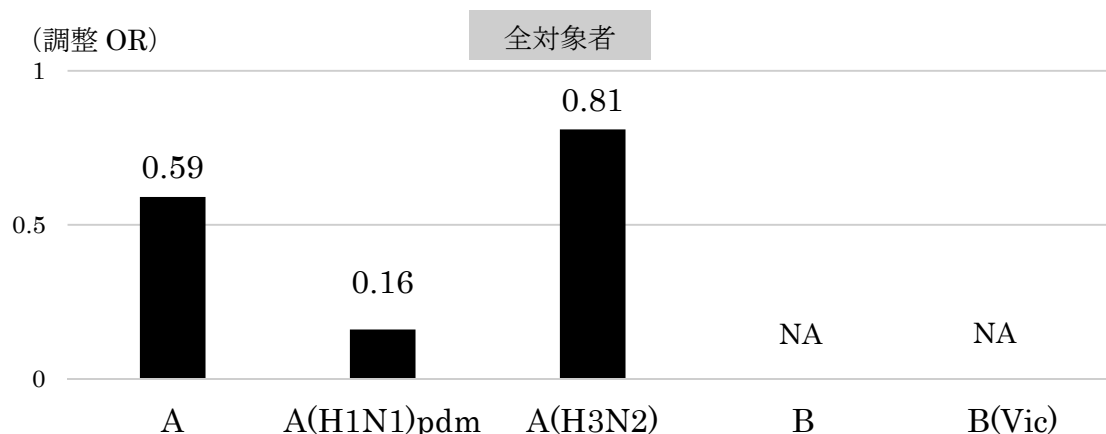


図 3. 2018/19 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、型・亜型・系統別

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°C)。調整変数: 性、年齢(0/1/2 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)、同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴、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 (ただし、A(H1N1)pdm の発症者は発症～受診の日数≥3 日がいなかったため調整変数から発症～受診の日数を除いて OR を算出した)。NA: 計算できず。