

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：2019/20 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
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
共同研究者	迎 恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	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。当該結果の頑健性を確認するため、2019/20シーズンも引き続き3歳未満小児を対象としてワクチン有効性研究を継続したので報告する。

大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所7施設において、2019/20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642人（男334人、女308人、平均年齢1.4歳）を対象とした。登録時に、2019/20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73%（95%信頼区間 [CI]：31%～89%）、2回接種で62%（95% CI：25%～81%）であり、統計学的に有意な発病予防効果を認めた。亜型・系統別の分析では、最も多く検出されたA(H1N1)pdm型に対して2回接種の有効率は58%（95%CI：15%～79%）と有意であった。

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⁹⁾【注：昨年度の報告書に結果を掲載したが、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書に最終結果として改めて掲載している】。当該結果の頑健性を確かめるため、2019/20シーズンも引き続き3歳未満小児を対象に調査を継続したので報告する。

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2019/20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°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、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。
 - ・ 2019年10月1日の時点で、月齢6ヵ月未満 (生年月日：2019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歳未満小児である (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6シーズンの調査に準ずる系統的手順で登録を行った^{6,9)}。すなわち、毎週、各施設においてある時点 (例：月曜日・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、全例、研究への協力を依頼し、1週間あたり15人を対象者数の目標として連続して登録した。

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。2019/20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、2019/20シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/Brisbane/02/2018 (IVR-190) (H1N1) pdm09, A/Kansas/14/2017 (X-327) (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (山形系統), B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A) (ビクトリア系統) であり、2018/19シーズンから A(H1N1) pdm, A(H3N2) 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、2019/20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、2018/19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25%、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45%~75% (OR :

0.25~0.55) 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、200人 (有効率75%) から750人 (有効率45%) となる。これまでの実績に基づき、7施設で1週間あたり15人を登録すれば、必要人数の下限は十分に超える (15人/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、福岡では2019年第37週 (9月9日~9月15日)、大阪では2019年第47週 (11月18日~11月24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、福岡ともに2019年第51週 (12月16日~) から登録を開始した。2020年第1週は年末年始のために登録期間には含まず、大阪および福岡ともに2020年第8週 (~2月23日) まで計9週間の登録を行った。

研究期間中の登録総数は726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(H1N1)pdm型が最多であった。これらの動向は、大阪あるいは福岡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52人、データ解析に使用する情報が欠損している者12人を除外した。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おり、今シーズンは20人が期間外の登録であったので解析段階で除外した。最終解析対象は642人であり (男334人、女308人、平均年齢1.4歳)、症例 (PCR陽性) は124人、対照 (PCR陰性) は518人であっ

た。症例の亜型・系統は、A(H1N1)pdm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、咽頭痛および呼吸困難感は症例と対照で有意差を認めなかった(それぞれ $P=0.25, 0.43, 0.08$)。鼻汁を呈した割合は対照で多かった($P<0.01$)。発症から受診までの期間は有意差を認めなかった($P=0.75$)。

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項目は同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴あり($P<0.01$)のみであった。対照は症例と比べて、通園(あり)と昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、過去1年間の医療機関の受診回数が多かった(それぞれ $P=0.03, P<0.01, P<0.01$)。

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。2019/20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(72% vs. 40%)、2回接種した者の割合は対照で高かった(20% vs. 41%)。多変量解析の結果、1回接種の調整ORは0.27(95%CI: 0.11~0.69)、2回接種の調整ORは0.38(95%CI: 0.19~0.75)であり、1回接種および2回接種ともにORが低下した。ワクチン有効率は1回接種で73%(95%CI: 31%~89%)、2回接種で62%(95%CI: 25%~81%)であった。地域別にみても、2地域ともに調整ORは低下し、全対象者の結果と同様であった。

図3にワクチン接種の調整ORを型・亜型・系統別に示す。2回接種の調整ORはA型インフルエンザに対して0.42(95%CI: 0.21~0.85)、亜型別にみるとA(H1N1)pdmに対して0.42(95%CI: 0.21~0.85)であり、ワクチン有効率はともに58%であった。A(H3N2)およびB(Vic)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。

図4にワクチン接種の調整ORを年齢別に示す。1歳における2回接種の調整ORは0.08(95%CI: 0.01~0.50)であり統計学的に有意であった。2歳における調整ORは0.36(95%CI: 0.13~1.01)であり統計学的に有意ではなかった。0歳は対象者数が少なく調整ORは算出できなかった。

D. 考察

3歳未満小児における2019/20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73%、2回接種で62%とい

ずれも統計学的に有意であった。症例における亜型・系統の内訳からみて、ほぼA(H1N1)pdmに対する有効率と考えられる。2019/20シーズンはワクチン株と流行株の抗原性の合致度はA(H1N1)pdmにおいて良好であり、当該合致度を一定程度反映する結果となった。

過去6シーズンのうち2013/14~2017/18シーズンは6歳未満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⁾。また、3歳未満を対象とした2018/19シーズンの2回接種の有効率は42%であった⁹⁾【注: 昨年度の報告書に結果を掲載したが、再解析の必要性が生じたため、今年度の報告書に最終結果として改めて掲載している】。主流株はシーズンごとに異なっているが、今回の調査と同じくA(H1N1)pdmが主流株であった2013/14シーズンと2015/16シーズンの有効率は55%と67%であった。従って、2019/20シーズンの有効率(62%)は過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。

年齢別に有効率をみると、1歳における2回接種の有効率は92%で統計学的に有意であり、2歳における有効率は64%で統計学的に有意ではなかった。ワクチンの有効率は、原理上、非接種者と接種者の発病率の差に基づいて算出される。そのため、非接種者が既にインフルエンザに対する免疫を有していると、接種者と非接種者の発病率に差が生じにくくなり、ワクチン有効率は低く算出される。2歳児は1歳児よりもインフルエンザに対する何らかの免疫を有しており、結果としてワクチン有効率が低くなった可能性が考えられる。

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 6 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。2019/20 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 3 歳未満の小児 726 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 73%、2 回接種で 62% であり、いずれも有意に発病を予防した。

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, 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 週別インフルエンザウイルス分離・検出報告数、2016/17～2020/21 シーズン
<https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data2j.pdf>
- 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

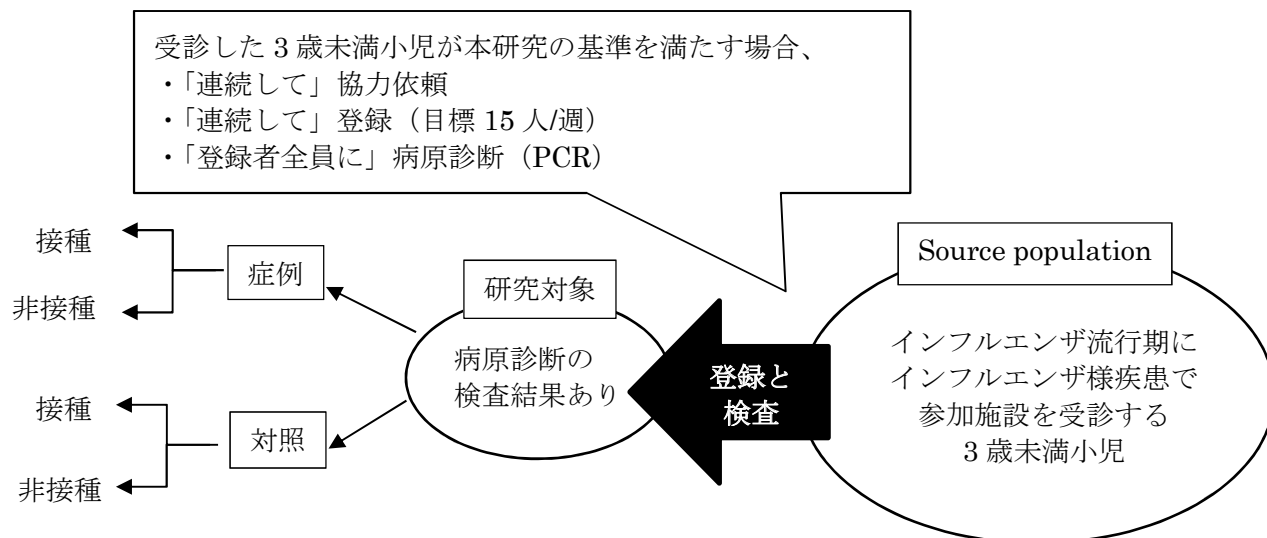


図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

毎週、各施設である時点（例：月曜日・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。

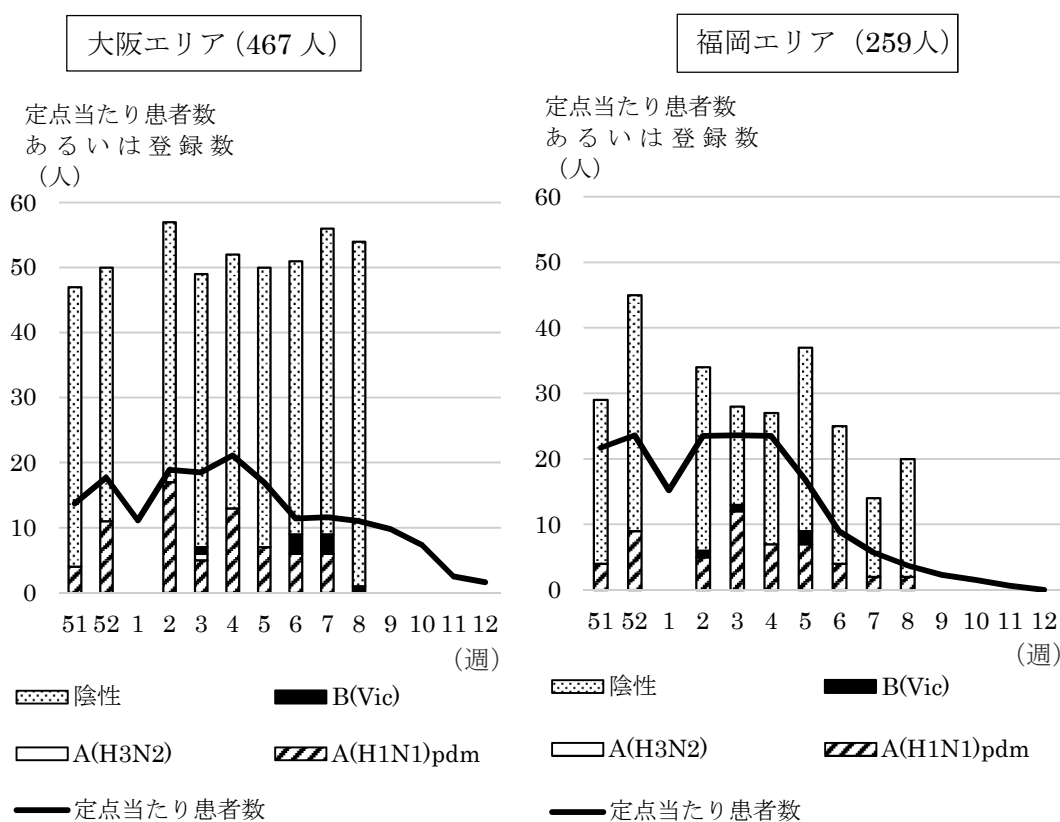


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2019/20 シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と亜型・系統

	n	(%)
陰性	n=518	
陽性	n=124	
A(H1N1)pdm	111	(89)
A(H3N2)	1	(1)
B(Vic)	12	(10)

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=124)	対照 (N=518)	
最高体温 (°C)	39.3 [38.0-42.0]	38.9 [38.0-41.5]	<0.01
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	39 (31)	260 (50)	
≥39.0	85 (69)	258 (50)	<0.01
咳 (あり)	92 (74)	357 (69)	0.25
咽頭痛 (あり)	17 (14)	58 (11)	0.43
鼻汁 (あり)	111 (90)	497 (96)	<0.01
呼吸困難感 (あり)	23 (19)	135 (26)	0.08
発症～受診 (日)	1 [0-7]	1 [0-7]	0.55
0-2	115 (93)	476 (92)	
≥3	9 (7)	42 (8)	0.75

^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. 特性比較

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 ^a
	症例 (N=124)	対照 (N=518)	
男児	62 (50)	272 (53)	0.62
年齢 (歳)	1 [0-2]	1 [0-2]	0.11
年齢			
6~11 ヶ月	8 (6)	45 (9)	
1 歳	54 (44)	254 (49)	
2 歳	62 (50)	219 (42)	0.27
同胞 (あり)	90 (73)	331 (64)	0.07
通園 (あり)	75 (60)	365 (70)	0.03
同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴	43 (35)	16 (3)	<0.01
基礎疾患 ^b による通院 (あり)	7 (6)	57 (11)	0.07
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	58 (47)	166 (32)	
5-9 回	34 (27)	134 (26)	
≥10 回	32 (26)	218 (42)	<0.01
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	11 (9)	129 (25)	<0.01
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	9 (7)	55 (11)	0.26

^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. 2019/20 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=124)	(N=518)			
0 回	89 (72)	209 (40)		1.00	1.00
1 回	10 (8)	97 (19)		0.23 (0.11-0.50)	0.27 (0.11-0.69)
2 回	25 (20)	212 (41)	<0.01	0.29 (0.17-0.50)	0.38 (0.19-0.75)
				Trend P:<0.01	Trend P:<0.01
大阪	(N=70)	(N=342)			
0 回	49 (70)	137 (40)		1.00	1.00
1 回	5 (7)	66 (19)		0.20 (0.07-0.56)	0.33 (0.08-1.37)
2 回	16 (23)	139 (41)	<0.01	0.34 (0.17-0.66)	0.38 (0.15-0.94)
				Trend P:<0.01	Trend P:0.03
福岡	(N=54)	(N=176)			
0 回	40 (74)	72 (41)		1.00	1.00
1 回	5 (9)	31 (18)		0.28 (0.09-0.88)	0.28 (0.07-1.05)
2 回	9 (17)	73 (41)	<0.01	0.21 (0.08-0.57)	0.24 (0.07-0.88)
				Trend P:<0.01	Trend P:0.02

^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.

(調整 OR)

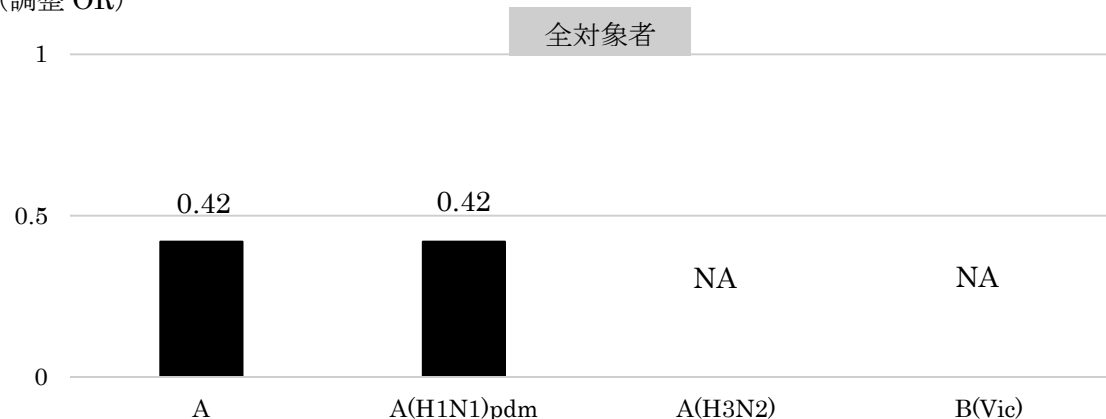


図 3. 2019/20 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、型・亜型・系統別

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. NA: 計算できず.



図 4. 2019/20 シーズンのワクチン接種のオッズ比 (OR)、年齢別

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、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。NA：計算できず。