

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：2022/23 シーズン

研究分担者	福島 若葉	大阪公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	小西 絢子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	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
研究協力者	前田 章子	大阪公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	大阪公立大学医学部・附属病院事務局
研究協力者	加瀬 哲男	大阪公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	大阪公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、2018/19, 2019/20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。2020/21, 2021/22シーズンは、新型コロナウイルス感染症の影響でインフルエンザが流行せず、調査を実施できなかった。2022/23シーズンはインフルエンザの流行が再度顕在化し始めたため、引き続き3歳未満小児を対象として、これまでと同じ手法でワクチン有効性研究を実施したので報告する。

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、2022/23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424人 (男224人、女200人、平均年齢1.4歳) を対象とした。登録時に、2022/23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。結果指標は医療機関受診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、ワクチン有効率 ($(1 - \text{オッズ比 [OR]}) \times 100\%$) を算出した。

医療機関受診検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は、1回接種で77%、2回接種で2%であり、1回接種で境界域の有意性を伴う発病予防効果を認めたものの、2回接種の有効性は検出できなかった。過去の調査とは異なる結果となった理由として、明確なものは特定できなかったが、過去シーズンとは異なる流行状況に加え、新型コロナウイルス感染症の影響によるインフルエンザの自然曝露機会の減少や医療機関受診行動の変化などが考えられた。

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、わが国における小児の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⁶⁻⁹⁾。2018/19, 2019/20 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¹⁰⁻¹²⁾。2020/21, 2021/22 シーズンは、新型コロナウイルス感染症の影響でインフルエンザが流行せず、調査を実施できなかった。2022/23 シーズンはインフルエンザの流行が再度顕在化し始めたため、新型コロナウイルス感染症パンデミック以降のインフルエンザワクチン有効性を改めて確認することを目的に、引き続き 3 歳未満小児を対象に、これまでと同じ手法で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 2022/23 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 8 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。

- ・ 2022 年 10 月 1 日の時点で、月齢 6 ヶ月未満 (生年月日 : 2022 年 4 月 1 日以降)
- ・ 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 7 シーズンの調査に準ずる系統的手順で登録を行った⁶⁻¹²⁾。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。2022/23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、2022/23シーズンのわが国のインフルエンザワクチン株は、A/Victoria/1/2020 (IVR-217) (H1N1) pdm09, A/Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (山形系統), B/Austria/1359417/2021 (BVR-26) (ビクトリア系統) であり、2021/22シーズンからA(H3N2)、B(Victoria)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、鼻腔・咽頭などから呼吸器検体を採取した。登録期間中、新型コロナウイルス感染症に対する日常診療も並行して行われることを考慮し、臨床現場における煩雑性を回避するため、検体採取方法は統一せず、各参加医療施設が最適と判断した方法を採用した。選択肢は、鼻汁吸引（後鼻腔、鼻孔など、JMS気管カテーテルなどを使用）、鼻前庭ぬぐい液、鼻咽頭ぬぐい液、などとした。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、2022/23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、医療機関受診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。①全対象者における対照の割合70%、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、density case-control methodのsampling手法に基づき除外、など）。ワクチン有効率を45%～75%（OR：0.25～0.55、2018/19シーズンの1回接種と2回接種の実績）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、200～750人となった。

（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（現：公立）大学医学系研究等倫理審査委員会の承認を得た（受付番号2020-187、2020年10月1日承認）。

C. 研究結果

感染症発生动向調査のデータによると¹³⁾、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・福岡ともに2022年第51週（12月19日～12月25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2023年第4週（1月23日～）から登録を開始した。大阪および福岡ともに2023年第11週（～3月19日）まで計8週間の登録を行った。

研究期間中の登録総数は449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、大阪あるいは福岡における病原体サーベイランス結果¹⁴⁾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9人、登録基準を満たさない者9人、データ解析に使用する情報が欠損している者7人を除外した。最終解析対象は424人であり（男224人、女200人、平

均年齢1.4歳)、症例(PCR陽性)は75人、対照(PCR陰性)は349人であった。症例の亜型・系統は、ほぼすべてがA(H3N2)型であった(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、鼻汁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 $P=0.23, 0.27, 0.08, 0.56$)。発症から受診までの期間は有意差を認めなかった($P=0.77$)。

表3に症例と対照の特性比較を示す。対照と比べて、症例は年齢が高く($P<0.01$)、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴ありの者の割合が高かった($P<0.01$)。一方、対照は症例と比べて、過去1年間の医療機関の受診回数が多かった($P<0.01$)。

表4に医療機関受診検査確定インフルエンザに対するワクチン有効性を示す。2022/23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. 55%)、2回接種した者の割合は対照で高かった(21% vs. 33%)。多変量解析の結果、1回接種の調整ORは0.23(95%CI: 0.05-1.03)、2回接種の調整ORは0.98(95%CI: 0.32-2.94)であり、1回接種で境界域の有意性を認め、2回接種では有意差はなかった。ワクチン有効率は、1回接種で77%(95%CI: -3%~95%)、2回接種で2%(95%CI: -194%~68%)であった。地域別にみると、大阪における1回接種の調整ORは0.03(95%CI: 0.002~0.57)、2回接種の調整ORは0.63(95%CI: 0.14~2.80)であり、1回接種で統計学的に有意に調整ORが低下した。ワクチン有効率は、1回接種で97%(95%CI: 43%~99.8%)、2回接種で37%(95%CI: -180%~86%)であった。一方福岡では、多変量モデルが収束せず、調整ORは算出できなかった。また、年齢別の検討も行ったが、対象者数が少なく、多変量モデルが収束しなかったため、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2022/23シーズンのインフルエンザワクチン有効率は、医療機関受診検査確定インフルエンザに対して1回接種で77%、2回接種で2%であり、1回接種で境界域の有意性を伴う発症予防効果を認めたものの、2回接種の有効性は検出できなかった。

本研究班で実施した過去7シーズンの調査のうち、

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も行っており、1回接種の有効率は33-74%、2回接種の有効率は55-80%であった⁶⁻⁸⁾。また、3歳未満小児を対象とした2018/19、2019/20シーズンの1回接種の有効率は83%と73%、2回接種の有効率は42%と62%であった¹⁰⁻¹²⁾。今回の調査と同じくA(H3N2)が主流株であった2014/15シーズン、2016/17シーズン、2018/19シーズンについてみると、1回接種の有効率はそれぞれ50%、74%、83%、2回接種の有効率はそれぞれ59%、55%、42%であった^{6,7,10)}。過去の調査結果と比べると、2022/23シーズンのワクチン有効率は、1回接種の有効率はおおむね同等であったが、2回接種の有効率が著しく低値であった。

本調査で、2回接種のワクチン有効性を検出できなかった理由を探索するため、複数の追加検討を行った。具体的には、①発熱レベルが39°C以上の対象者に限定した検討(受診行動のさらなる均てん化を期待)、②参加施設間での検体採取方法の違いが影響した可能性、③1回接種者と2回接種者の最終接種~発症(登録)時の日数の違いの検討(2回接種者で接種後の時間経過が長く、有効率が低くなった可能性)、などである。①については、結果はほとんど変わらなかった。②については、症例と対照で単純比較した場合の分布に大きな違いは認めず、最終的に多変量解析では施設で層化した条件付きロジスティック回帰モデルを使用していることから、有効率に大きな影響を及ぼしたとは考えにくかった。③については、分布に違いはあったものの、むしろ1回接種者で接種後の時間経過が長いという結果であった。また、新型コロナウイルス感染症の同時感染や新型コロナワクチンの接種が、インフルエンザワクチンの有効性に影響を及ぼす可能性を指摘する報告もある¹⁵⁾。本調査では、登録時に医師判断で実地臨床として行った新型コロナウイルス感染症の抗原検査結果の情報も得ていた。登録者の中で、抗原検査の結果が得られたのは55症例(73%)と285対照(82%)であり、新型コロナウイルス抗原検査が陽性であった者は0症例、3対照と極めて少数であった。新型コロナワクチン接種歴については情報を得ていなかったが、2023年9月5日現在、日本全体での乳幼児(生後6か月~4歳)の新型コロナワクチン接種率は非常に低く、1回接種4.0%、2回接種3.7%、3回接種2.9%であった¹⁶⁾。参加施設の医師の感覚としても、登録者で新型コロナワクチン

の接種を受けている小児はほとんどいないとのことから、新型コロナワクチンの影響もほとんどないと考えられた。

以上より、本調査で3歳未満小児におけるインフルエンザワクチン2回接種の有効性を検出できなかった明確な理由は特定できなかったが、2022/23シーズンは、若年小児におけるインフルエンザワクチンの有効性の評価には適したシーズンではなかったということかもしれない。新型コロナウイルス感染症のパンデミック後、3シーズンぶりにインフルエンザの流行が認められたものの、過去シーズンと比べると、流行のピークや流行状況は地域間での差が大きいシーズンであった^{17,18)}。図2では調査地域のインフルエンザ報告患者数はピークを示しているものの、例えば大阪府で0～2歳の報告患者数に限った場合のピークは、過去シーズンと比べて非常に不明瞭であった(図3)。そういった例年と違う流行状況に加え、過去2シーズンにインフルエンザが流行しなかったことによるインフルエンザへの自然曝露機会の減少、新型コロナウイルス感染症パンデミック以降の医療機関への受診行動の変化などが影響し、結果として2回目接種の有効率が低く算出された可能性が考えられる。なお、2022/23シーズンの解析対象数は424人(75症例、349対照)と、サンプルサイズ計算による見積もりの範囲内ではあるものの人数が少なかったが、過去調査で、同じく3歳未満小児を対象とし、2回接種のワクチン有効率が有意であった2018/19シーズン(登録期間9週間で399人、122症例277対照、有効率42%)あるいは2019/20シーズン(登録期間9週間で642人、124症例518対照、有効率62%)と比べて、著しく少ないということにはなかった。

本調査の症例における亜型・系統の内訳からみて、ワクチン有効率はほぼA(H3N2)に対する有効率となった。2022/23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)においておおむね良好であり、少なくとも1回接種のワクチン有効性は、当該合致度を一定程度反映する結果となった。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾。本研究では、その登録手順からみても、過去7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

2022/23シーズンの3歳未満小児における、医療機関受診検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は、1回接種で77%、2回接種で2%であり、1回接種で境界域の有意性を伴う発病予防効果を認めたものの、2回接種の有効性は検出できなかった。過去の調査とは異なる結果となった理由として、明確なものは特定できなかったが、過去シーズンとは異なる流行状況に加え、新型コロナウイルス感染症の影響によるインフルエンザの自然曝露機会の減少や医療機関受診行動の変化などが考えられた。

文献

- 1) Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng P-Y, Petrie JG, Lofthus G, Meece JK, Williams JV, Berman L, Breese Hall C, Monto AS, Griffin MR, Belongia E, Shay DK, for the US Flu-VE Network. Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccines in the United States During a Season With Circulation of All Three Vaccine Strains. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(7):951-

- 959.
- 2) Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Dickinson JA, Winter A-L, 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. *Eurosurveillance* 2013;18(5). doi:10.2807/ese.18.05.20394-en.
 - 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. *Eurosurveillance* 2013;18(5). doi:10.2807/ese.18.05.20390-en.
 - 4) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31(17):2165-2168.
 - 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):3104-3109.
 - 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 2017:pp 30-44.
 - 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 2018:pp 23-36.
 - 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 2019:pp 27-39.
 - 9) 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 藤岡雅司, 他. 6歳未満児におけるインフルエンザワクチンの有効性: 2013/14~2017/18シーズンのまとめ(厚生労働省研究班報告として). *IASR*. 2019;40:194-5.
 - 10) 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(再解析後の最終結果). 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・安全性と効果的適用に関する疫学研究 令和2年度総括・分担研究報告書 2021:pp 27-35.
 - 11) 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: 2019/20 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効果的適用に関する疫学研究 令和2年度総括・分担研究報告書 2021:pp 36-45.
 - 12) 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 藤岡雅司, 他. 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: 2018/19~2019/20シーズンのまとめ(厚生労働省研究班報告として). (厚生労働省研究班報告として). *IASR*. 2021;42:255-257.
 - 13) 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>.
 - 14) 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、2019/20~2023/24 シーズン <https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data2j.pdf>.
 - 15) Doll MK, Pettigrew SM, Ma J, Verma A.

Effects of Confounding Bias in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Influenza Vaccine Effectiveness Test-Negative Designs Due to Correlated Influenza and COVID-19 Vaccination Behaviors. *Clin Infect Dis.* 2022; 75(1):e564-e571.

- 16) 首相官邸. 新型コロナワクチンについて.
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>
- 17) 国立感染症研究所 感染症疫学センター インフルエンザ 過去10年との比較グラフ (週報)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1644-01flu.html>.
- 18) 国立感染症研究所 感染症情報センター インフルエンザ流行レベルマップ (2022/23シーズン)
https://nesid4g.mhlw.go.jp/Hasseidoko/Levelmap/flu/2022_2023/trend.html.
- 19) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017;35(36): 4796-4800.
- 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):387-390.
- 21) 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):345-353.

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
なし
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

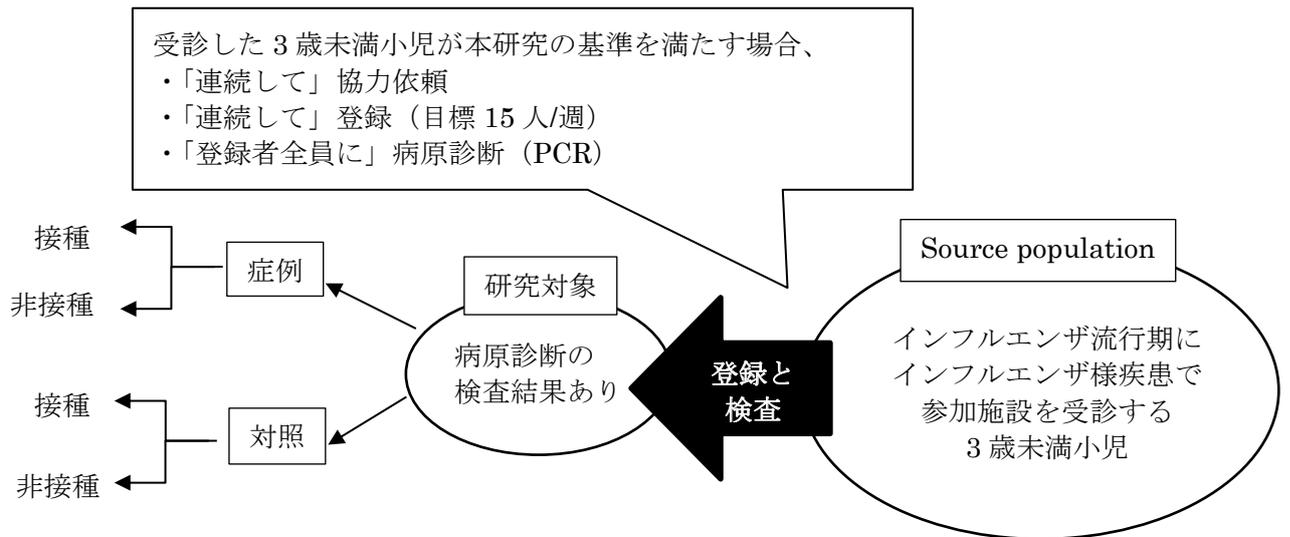


図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

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。

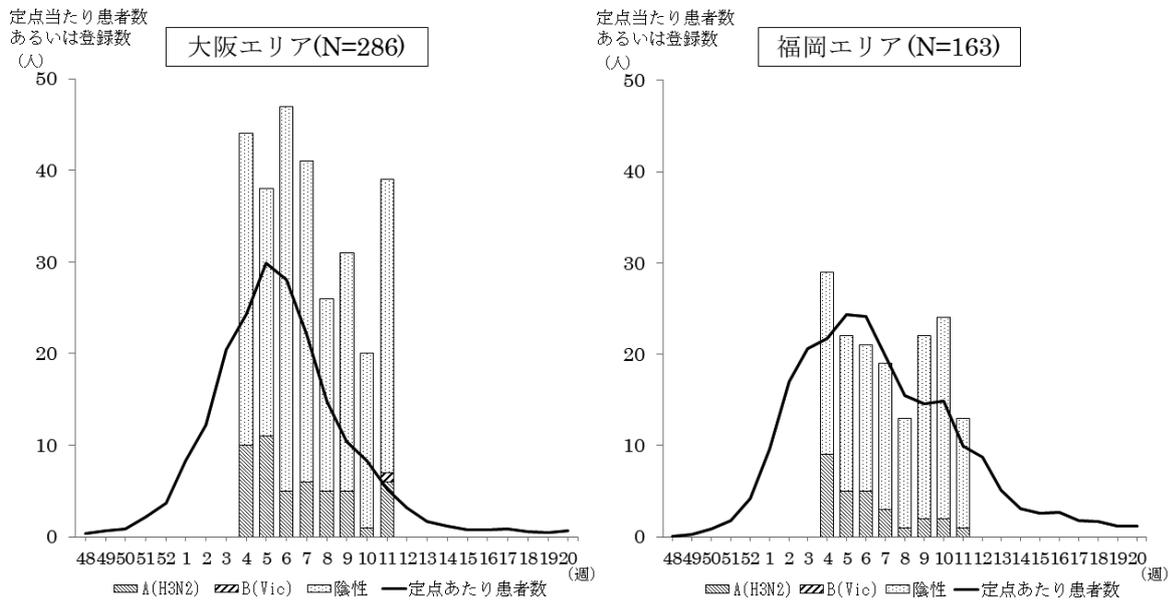


図 2. 大阪府あるいは福岡県におけるインフルエンザ定点あたり報告患者数（折れ線グラフ）、週別登録数および PCR 結果（棒グラフ）、(2022/23 シーズン)

表 1. 解析対象の PCR 結果と亜型・系統

	n (%)
陰性	N=349
陽性	N=75
A(H3N2)	74 (17)
B(Vic)	1 (0)

表 2. 受診時の症状比較

	n(%)あるいは中央値[範囲]		P 値*
	症例(n=75)	対照(n=349)	
最高体温(°C)	39.3 [38.0-40.9]	38.9 [38.0-41.3]	<0.01
最高体温(°C)			
38.0-38.9°C	26 (35)	181 (52)	<0.01
≥39.0°C	49 (65)	168 (48)	
咳(あり)	57 (76)	241 (69)	0.23
咽頭痛(あり)	7 (9)	49 (14)	0.27
鼻汁(あり)	71 (95)	343 (98)	0.08
呼吸困難感(あり)	12 (16)	66 (19)	0.56
発症～受診(日)			
0-2 日	68 (91)	320 (92)	0.77
≥3 日	7 (9)	29 (8)	

*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*
	症例 (N=75)	対照 (N=349)	
男児	34 (45)	190 (54)	0.15
年齢(歳)	2 [0-2]	1 [0-2]	<0.01
年齢			
6-11 カ月	2 (3)	14 (4)	<0.01
1 歳	26 (35)	187 (54)	
2 歳	47 (63)	148 (42)	
同胞(あり)	59 (79)	220 (63)	0.10
通園(あり)	54 (72)	268 (77)	0.38
同居家族の 1 週間以内のインフルエンザ診断歴(あり)	32 (43)	13 (4)	<0.01
基礎疾患**による通院(あり)	6 (8)	33 (9)	0.69
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	38 (51)	127 (36)	<0.01
5-9 回	20 (27)	84 (24)	
≥10 回	17 (23)	138 (40)	
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種(あり)	14 (19)	69 (20)	0.83
昨シーズンの医師診断インフルエンザ(あり)	1 (1)	2 (1)	0.48

*カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定

**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. 2022/23 シーズンの医療機関受診検査確定インフルエンザに対するインフルエンザワクチン接種のオッズ比

接種回数	n (%)		P 値*	OR** (95% CI)	
	症例(n=75)	対照(n=349)		Crude	Adjusted***
全対象者					
0 回	54 (72)	191 (55)	0.02	1.00	1.00
1 回	5 (7)	42 (12)		0.33 (0.11-0.96)	0.23 (0.05-1.03)
2 回	16 (21)	116 (33)		0.51 (0.25-1.04)	0.98 (0.32-2.94)
				Trend P:0.04	Trend P:0.79
大阪					
0 回	38 (78)	116 (52)	<0.01	1.00	1.00
1 回	1 (2)	28 (13)		0.10 (0.01-0.78)	0.03 (0.002-0.57)
2 回	10 (20)	77 (35)		0.52 (0.21-1.29)	0.63 (0.14-2.80)
				Trend P:0.07	Trend P:0.32
福岡					
0 回	16 (62)	75 (59)	0.67	1.00	1.00
1 回	4 (15)	14 (11)		0.87 (0.21-3.58)	収束せず
2 回	6 (23)	39 (30)		0.53 (0.17-1.67)	収束せず
				Trend P:0.28	

*カイ 2 乗検定

**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、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

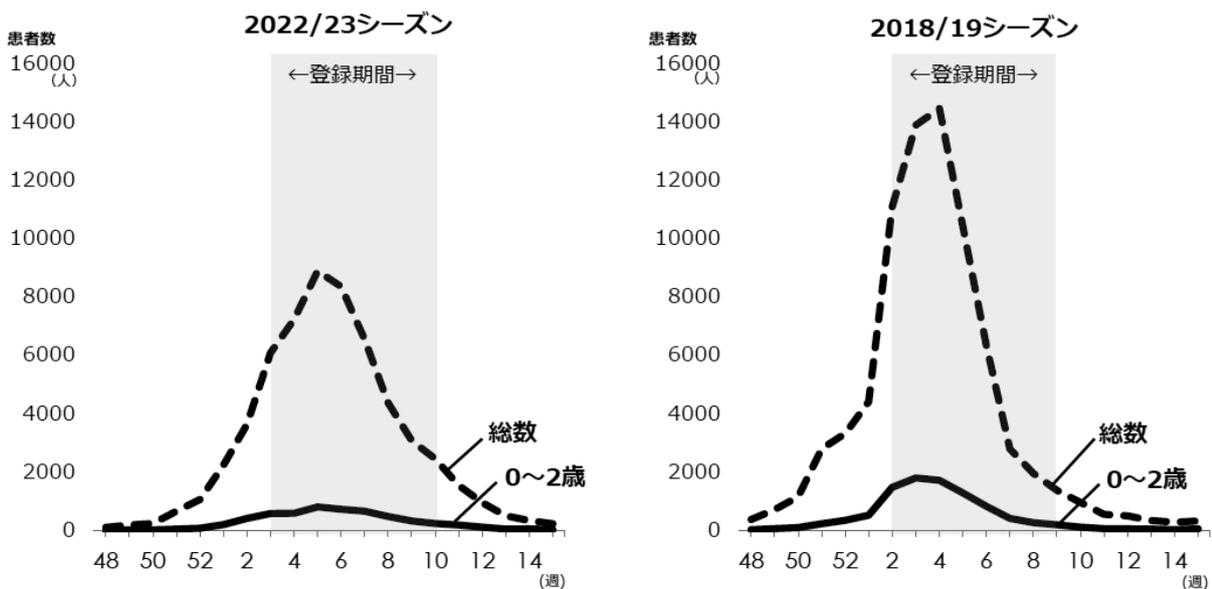


図 3. 【参考】大阪府における定点医療機関からのインフルエンザ報告患者数 (2022/23 シーズンと 2018/19 シーズン)