

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完全接種と部分接種の有効性：
2015/16～2017/18シーズンのインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査より

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
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	武知 哲久	武知小児科内科
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
研究分担者	伊藤 一弥	大阪公立大学大学院看護学研究科
共同研究者	松本 一寛	大阪公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

米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）によるインフルエンザワクチン接種の勧告によると、月齢 6 ヶ月～8 歳の小児では、今シーズンのワクチン接種は一律 2 回である必要はなく、過去に合計 2 回以上接種している場合は、今シーズンのワクチン接種は 1 回でよいとしている。いわゆる「プライミング接種」の効果を勘案した方針であり、今シーズンのインフルエンザワクチン接種が 1 回の場合であっても、過去の接種回数が合計 2 回以上の場合には「完全接種」と扱い、過去の接種回数が合計 0～1 回の場合は「部分接種」とする概念が存在する。一方、日本でこのような観点からインフルエンザワクチンの有効性を評価した研究はない。そこで、当研究班が実施してきた「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調査」で取得済みの既存情報を用いた分析を行った。

デザインは多施設共同症例対照研究（test-negative design）である。2015/16～2017/18シーズンのインフルエンザ流行中に、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所（1 シーズンあたり 9 施設が参加）をインフルエンザ様疾患（ILI）で受診した 1～5 歳の小児を対象とした。登録時にこれまで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。調査シーズンのインフルエンザワクチン接種回数が US-ACIP 基準を満たすか否かで「完全接種」と「部分接種」に分類し、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%）と95%信頼区間（CI）を算出した。

解析対象は2901人（1220症例・1681対照、男児：1562人、女児：1339人、平均年齢2.8歳）となった。調査シーズンのワクチン有効率は、部分接種（過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン1回接種）では39%（95%CI：-11, 66）であり有意ではなく、完全接種（過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン2回接種、過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン1回接種、過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン2回接種）では52%（95%CI：34, 66）、52%（95%CI：21, 71）、52%（95%CI：29, 67）といずれも有意であった。これらのうち、調査シーズン1回接種の有効率に着目すると、部分接種（過去の合計接種回数が0～1回）の有効率は39%（95%CI：-11, 66）と有意ではなかったが、完全接種（過去の合計接種回数が2回以上）の有効率は52%（95%CI：21, 71）と上昇し、かつ有意となった。

日本の1～5歳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インフルエンザワクチンの有効性、すなわち発症予防効果は、部分接種では有意でなく、完全接種で有意となった。日本においても、「プライミング接種の効果を勘案した接種回数」を考慮しても良い可能性を示した。

A. 研究目的

インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザの発症および合併症を防ぐための最も重要な対策の1つである。インフルエンザウイルスの抗原連続変異に対応するため、インフルエンザワクチンも毎年の接種が推奨されている。現在、日本では、生後6ヵ月以上13歳未満の小児は、インフルエンザワクチンの添付文書に沿って、2～4週の間隔で2回接種が必要である。一方、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）による勧告では、月齢6ヵ月から8歳の小児で、過去に合計2回以上の接種を行っている場合は1回接種でよいとしている（図1）¹⁾。いわゆる「プライミング接種」の効果を勘案した方針であり、今シーズンのインフルエンザワクチン接種が1回の場合であっても、過去の接種回数が合計2回以上の場合には「完全接種（fully vaccinated）」と扱い、過去の接種回数が合計0～1回の場合には「部分接種（partially vaccinated）」と扱う概念が存在する。

US-ACIPの勧告文書の記載をたどると、月齢6ヵ月～8歳の小児に対する接種回数の考え方について初めてフロー図が示されたのは2007/08シーズン向けの勧告であり、かなり複雑なものであった²⁾。その後、簡略化あるいは微修正が行われつつ、2015/16シーズン向けの勧告から現在の形式のフロー図が示されている³⁾。根拠としては免疫原性の研究報告が示されており、免疫原性の結果から有効性を推測する免疫ブリッジング（immunobridging）の考え方によるところが大きかったと推察されるが、その後、米国疾病対策予防センター（CDC）が追

随して検証した有効性研究の結果も報告されるようになった^{4,5)}。最近では、Chungらにより、米国の2014/15～2017/18シーズンに6ヵ月～8歳の小児を対象とした症例対照研究（test-negative design）の結果が公表された。完全接種の有効率は51%、部分接種の有効率は41%であり、2歳以下で過去に接種歴がない小児を対象としたサブ解析では、完全接種のワクチン有効率（53%）は有意であったが、部分接種のワクチン有効率（23%）は有意ではなかった⁵⁾。インフルエンザワクチンの接種基準は国により異なるものの、若年小児の予防接種スケジュールが過密傾向であることを考えると、日本でもUS-ACIPの基準に沿ったワクチン接種で有意な発症予防効果を認めるかを確認することは意義があると思われる。

本研究では、日本の小児におけるインフルエンザワクチンの有効性について、Chungらの既報⁴⁾を参考に、US-ACIP基準に沿って定義した「完全接種」と「部分接種」の別に評価した。

B. 研究方法

本研究班では、2013/14シーズンから「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調査」（以下、モニタリング調査）を実施している⁶⁻¹⁵⁾。2013/14～2022/23シーズンについて、各シーズンの対象年齢と過去のインフルエンザワクチン接種歴の取得状況を図2に示す。本研究では、6歳未満小児を対象とし、生後から現在までのインフルエンザワクチン接種歴の情報を取得している2015/16～2017/18シーズンの3シーズンにおける

既存情報を結合して分析した(図2)。

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施設である。1シーズンあたりの参加施設数は9施設である。

研究期間は、大阪府内あるいは福岡県内における2015/16シーズンから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、参加施設における検査確定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6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。

- ・ 調査シーズン9月1日の時点で、月齢6ヵ月未満(2015/16シーズンの場合、生年月日: 2015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。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、選択バイアスが生じることを回避するため^{16,17)}、系統的手順による登録を行った。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歳未満児の保護者すべ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(図3)。

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、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。登録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、担当医が母子健康手帳の記録を転記するか、母子健康手帳の持参がなかった場合は、保護者に自宅での情報転記と返送を依頼した。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。登録時に母子健康手帳の持参がなかった場合は、自宅での情報転記と返送を依頼した。

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。検体を大阪府立公衆衛生研究所(現: 大阪健康安全基盤研究所)に送付し、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)と分類した。

統計解析では、3シーズンのデータを統合した。0歳児は前シーズンの接種の影響を考慮できないため除外し、1～5歳児を解析対象として抽出した。条件付き多重ロジスティック回帰モデルを用いて、Chungらの既報⁵⁾を参考に、「インフルエンザワクチンの過去の合計接種回数」別に、調査シーズンのインフルエンザ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。US-ACIP基準に基づき¹⁾、調査シーズンの「部分接種」「完全接種」を以下の通り定義した。

- ・ 部分接種: 過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン1回接種
 - ・ 完全接種: 過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン2回接種; 過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン1回接種; 過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン2回接種
- モデルの層化変数は、調査シーズン、登録週、地域

(大阪府/福岡県)、最高体温 (38.0-38.9/ \geq 39.0°C)、年齢 (1歳階級) を指定した。調整変数は、性、発症～受診の日数 (0-2/ \geq 3日)、同胞有無、通園有無、過去1年間の医療機関受診回数 (0-4/5-9/ \geq 10回)、基礎疾患による通院、前シーズンの医師診断インフルエンザ歴とした。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、該当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。

(倫理面への配慮)

モニタリング調査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。研究計画については、大阪府立(現:公立)大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た(承認番号:2997, 3911, 4416)。

C. 研究結果

研究期間中の6歳未満児の登録総数は2936人であった。そのうち1～5歳児は2901人(1220症例・1681対照、男児:1562人、女児:1339人、平均年齢2.8歳)であった。表1に、各シーズンの主流株と地域別の対象数を示す。

症例と対照の特性比較を表2に示す。対照と比較して、症例では、年長児が多く、最高体温が高く、発症から受診までの期間が短く、同胞ありの者と通園ありの者が多かった。また、過去1年間の医療機関受診回数が少なく、前シーズンの医師診断インフルエンザありの者が多かった。その他の特性については、症例と対照の間で有意差は認めなかった。

表3に、過去の合計接種回数別にみた調査シーズンのワクチン有効率を示す。過去の合計接種回数を考慮しない場合、調査シーズン接種なしを基準とした1回接種の有効率は45% (95%CI: 25, 60)、2回接種の有効率は53% (95%CI: 42, 62)であり、いずれも有意な有効率であった。次に、過去に合計0～1回接種した者(1736人)についてみると、調査シーズン接種なしを基準とした1回接種(部分接種)の有効率は39% (95%CI: -11, 66)、2回接種(完全接種)の有効率は52% (95%CI: 34, 66)であり、2回接種のみ有意な有効率を認めた。過去に合計2回以上接種した者(1165人)についてみると、調査シーズン接種なしを基準とした1回接種(完全接種)の有効率は52% (95%CI: 21, 71)、2回接

種(完全接種)の有効率は52% (95%CI: 29, 67)であり、いずれも有意な有効率であった。

また、表3で、調査シーズン1回接種の有効率に着目すると、過去に合計0～1回接種(部分接種)の有効率は39% (95%CI: -11, 66)と有意ではなかったが、過去に合計2回以上接種(完全接種)の有効率は52% (95%CI: 21, 71)と上昇かつ有意となった。これらの傾向は、1～2歳と3～5歳で層別化した分析でも同様に認められた(表4)。

D. 考察

2015/16～2017/18シーズンの日本の1～5歳小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、過去の合計接種回数を考慮し、US-ACIP基準に沿って定義した「完全接種」「部分接種」の別に評価した。医療機関受診検査確定インフルエンザに対する有効性、すなわち発症予防効果は、部分接種では有意ではなく、完全接種で有意となった。若年小児の予防接種スケジュールが過密傾向となる中、不活化インフルエンザワクチンの2回接種は、接種のための受診日の工面にかかる保護者負担も障壁になると考えられる。本研究結果から、様々な事情によりたとえ1回接種になってしまったとしても、これまでに合計2回以上接種を受けていれば、発症予防効果は十分期待できると考えられた。また、日本においても、「プライミング接種の効果を勘案した接種回数」を考慮しても良い可能性を示した。

先行研究として参考にしたChungらの既報⁵⁾は、米国の6ヵ月～8歳小児を対象とした2014/15～2017/18シーズンの検討である。2歳以下で過去に接種歴がない小児に限定したサブ解析では、部分接種の有効率(23%)は有意ではなく、完全接種で有意な有効率(53%)となり、本研究と同様の結果であった。一方、6ヵ月～8歳小児全体の解析では、完全接種の有効率は51%、部分接種の有効率は41%と、有効率の点推定値は部分接種で低かったものの、いずれも統計学的に有意であった。本研究とは、調査対象となったシーズンや国が違ふことに加え、調査対象年齢も6～8歳といった年長児が含まれていることが、異なる結果となった理由かもしれない。

本研究の最大の長所は、source populationから研究対象者を選定する過程で登録時に生じる選択バイアスを極力排除するために工夫した点である。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」あるいは「確定診断した者」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、正しい結果が得られないことがある^{16,17)}。本研究ではさらに、登録シーズンのインフルエンザワクチン接種歴を診療録や母子健康手帳の記録に基づいて情報収集したこと、検査確定インフルエンザを real-time RT-PCR で確認したことにより、曝露因子や結果指標の誤分類を最小限にしたことも大きな強みである。また、分析対象となった2015/16～2017/18シーズンの主流行株は、A(H1N1)pdm、A(H3N2)、混合(B/Yamが最多)と、様々な亜型・系統の流行株が含まれていた。

一方、本研究では、自然感染によるプライミングは考慮できていないことが限界点である。また、新型コロナウイルス感染症が流行する前の期間に行った調査であり、現在の状況に当てはめることができるかは不明である。

E. 結論

2015/16～2017/18シーズンの日本の1～5歳小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、過去の合計接種回数を考慮し、US-ACIP基準に沿って定義した「完全接種」「部分接種」の別に評価した。医療機関受診検査確定インフルエンザに対する有効性、すなわち発症予防効果は、部分接種では有意ではなく、完全接種で有意となった。日本においても、「プライミング接種の効果を勘案した接種回数」を考慮しても良い可能性を示した。

(文献)

- Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023-24 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2023;72(No. RR-2):1-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7202a1>.
- Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jul 13;56(RR-6):1-54. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm>.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(30):818-25. doi: 10.15585/mmwr.mm6430a3.
- Thompson MG, Clippard J, Petrie JG, Jackson ML, McLean HQ, Gaglani M, Reis EC, Flannery B, Monto AS, Jackson L, Belongia EA, Murthy K, Zimmerman RK, Thaker S, Fry AM. Influenza Vaccine Effectiveness for Fully and Partially Vaccinated Children 6 Months to 8 Years Old During 2011-2012 and 2012-2013: The Importance of Two Priming Doses. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Mar;35(3):299-308.
- Chung JR, Flannery B, Gaglani M, Smith ME, Reis EC, Hickey RW, Jackson ML, Jackson LA, Belongia EA, McLean HQ, Martin ET, Segaloff HE, Kim SS, Patel MM. Patterns of Influenza Vaccination and Vaccine Effectiveness Among Young US Children Who Receive Outpatient Care for Acute Respiratory Tract Illness. *JAMA Pediatr*. 2020 Jul 1;174(7):705-713.
- 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. 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.
 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: 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.
 11. 福島若葉, 森川佐依子, 小西絢子, 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: 2022/23 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5年度総括・分担研究報告書 2024 (本報告書の別ページに掲載)
 12. 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.
 13. 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). *IASR*. 2021;42:255-257.
 14. Matsumoto K, Fukushima W, Morikawa S, Fujioka M, Matsushita T, Kubota M, Yagi Y, Takasaki Y, Shindo S, Yamashita Y, Yokoyama T, Kiyomatsu Y, Hiroi S, Nakata K, Maeda A, Kondo K, Ito K, Kase T, Ohfuji S, Hirota Y. Influence of Prior Influenza Vaccination on Current Influenza Vaccine Effectiveness in Children Aged 1 to 5 Years. *Vaccines (Basel)*. 2021;9 (12):1447.
 15. Mukai E, Fukushima W, Morikawa S, Nakata K, Hiroi S, Fujioka M, Matsushita T, Kubota M, Yagi Y, Takechi T, Takasaki Y, Shindo S, Yamashita Y, Yokoyama T, Kiyomatsu Y, Matsumoto K, Maeda A, Kondo K, Ito K, Kase T, Ohfuji S, Hirota Y. No association between inactivated influenza vaccination and influenza viral load at diagnosis among young Japanese children: An observational study of the 2013/2014 through 2017/2018 influenza seasons. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Oct;17(10):e13213.
 16. Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2017;35(36): 4796-4800.
 17. Ozasa K, Fukushima W. Commentary: Test-Negative Design Reduces Confounding by Healthcare-Seeking Attitude in Case-Control Studies. *J Epidemiol*. 2019;29(8):279-281.
- 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

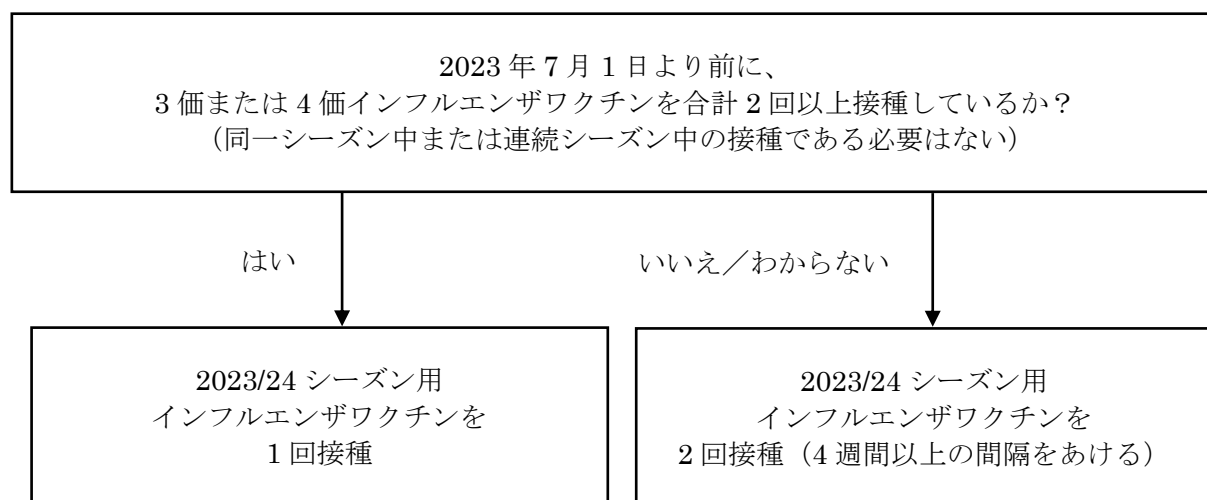
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



* 2回のワクチン接種が必要な8歳の小児が、1回目の接種と2回目の接種の間に9歳になる場合でも、2回の接種を行うべきである。

図 1. 月齢6ヵ月～8歳*の小児に対するインフルエンザワクチンの接種回数を決める手順—米国予防接種諮問委員会、2023/24 シーズン（文献1より和訳して引用）

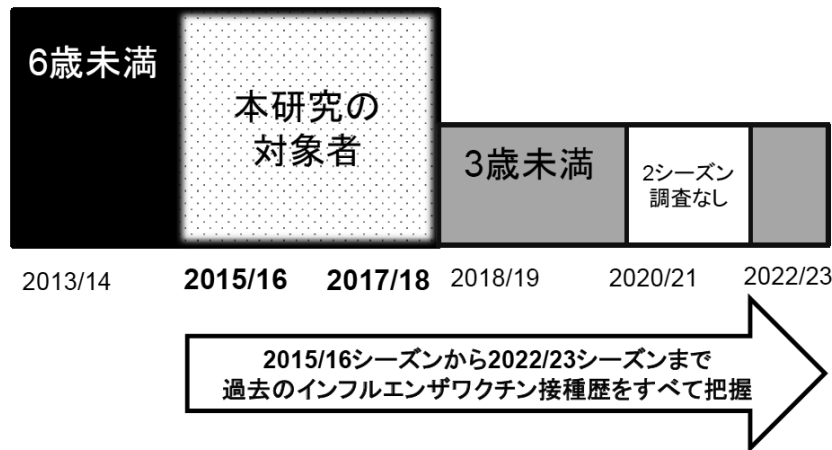


図 2. 研究班で 2013/14～2022/23 シーズンに実施してきた、「小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング調査」の対象年齢と過去のインフルエンザワクチン接種歴の取得状況

2020/21～2021/22 シーズンは、インフルエンザの流行を認めなかったため、調査を実施せず。対象年齢は、2013/14～2017/18 シーズンは 6 歳未満小児、2018/19～2022/23 シーズンは 3 歳未満小児。2015/16～2022/23 シーズンは、母子健康手帳の記録に基づき、過去のインフルエンザワクチン接種歴をすべて把握。本研究では、6 歳未満小児を対象とし、過去のインフルエンザワクチン接種歴をすべて把握している 2015/16～2017/18 シーズン（計 3 シーズン）の情報を分析。

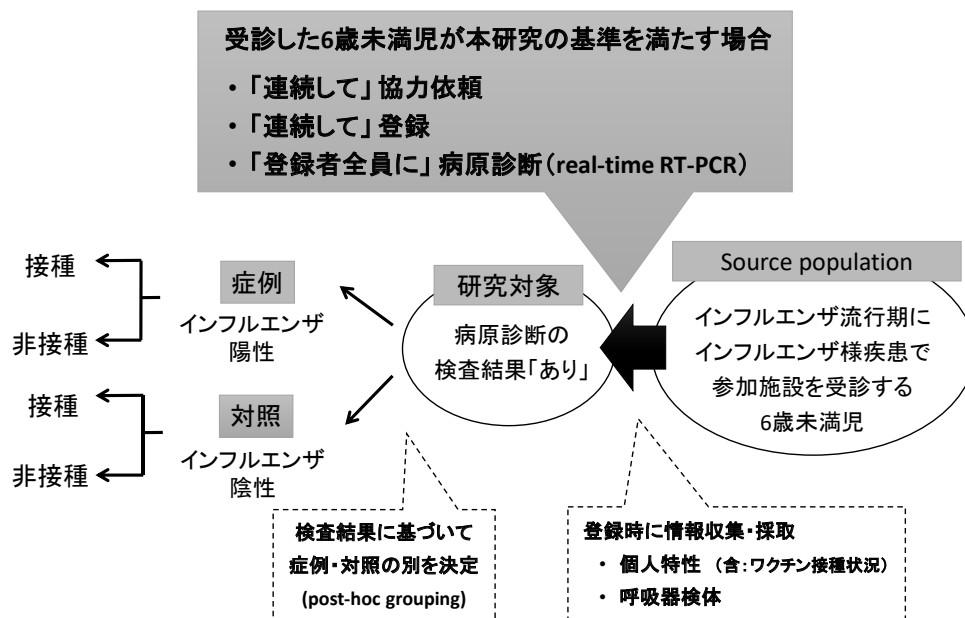


図 3. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順

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。

表 1. 各シーズンの主流行株と解析対象数

調査シーズン	主流行株	解析対象数 (大阪 / 福岡)
2015/16	A(H1N1)pdm	905 (444 / 461)
2016/17	A(H3N2)	994 (423 / 571)
2017/18	混合 (B/Yam が最多)	1002 (459 / 543)
計	—	2901 (1326 / 1575)

表 2. 特性比較

	n(%)		P 値*
	症例 (N=1220)	対照 (N=1681)	
男児	634 (52)	928 (55)	0.08
年齢 (歳)			
1	194 (16)	538 (32)	<0.01
2	211 (17)	393 (23)	
3	237 (19)	297 (18)	
4	298 (24)	270 (16)	
5	280 (23)	183 (11)	
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	501 (41)	767 (46)	0.01
≥39.0	719 (59)	914 (54)	
発症～受診 (日)			
0-2	1154 (95)	1523 (91)	<0.01
≥3	66 (5)	158 (9)	
同胞 (あり)	975 (80)	1170 (70)	<0.01
通園 (あり)	1017 (83)	1250 (74)	<0.01
基礎疾患**による通院 (あり)	141 (12)	208 (12)	0.50
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4	698 (57)	748 (45)	<0.01
5-9	323 (26)	512 (30)	
≥10	199 (16)	421 (25)	
前シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	226 (19)	235 (14)	<0.01

*カイ 2 乗検定

**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 3. 過去の合計接種回数別にみた、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の有効性

調査シーズン 接種回数	US-ACIP 基準に よる接種状況	(n%)		VE (95%CI)	
		症例	対照	Unadjusted	Adjusted
過去の合計接種回数：考慮せず (N=2901)					
0回	なし	778 (64)	778 (46)	1	1
1回	部分または完全	122 (10)	192 (11)	49 (31, 63)	45 (25, 60)
2回	完全	320 (26)	711 (42)	56 (47, 64)	53 (42, 62)
過去の合計接種回数：0-1回 (N=1736)					
0回	なし	598 (83)	652 (64)	1	1
1回	部分	30 (4)	57 (6)	40 (-7, 67)	39 (-11, 66)
2回	完全	89 (12)	310 (30)	55 (38, 67)	52 (34, 66)
過去の合計接種回数：2回以上 (N=1165)					
0回	なし	180 (36)	126 (19)	1	1
1回	完全	92 (18)	135 (20)	56 (29, 73)	52 (21, 71)
2回	完全	231 (46)	401 (61)	55 (34, 69)	52 (29, 67)

US-ACIP：米国予防接種諮問委員会, VE：ワクチン有効率, CI：信頼区間.

層化変数：調査シーズン、登録週、地域（大阪府/福岡県）、最高体温（38.0-38.9/≥39.0°C）、年齢（1歳階級）

調整変数：性、発症～受診の日数（0-2/≥3日）、同胞有無、通園有無、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、前シーズンの医師診断インフルエンザ歴

表 4. 過去の合計接種回数別にみた、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の有効性、年齢層別

調査シーズン 接種回数	US-ACIP 基準 による接種状況	Adjusted VE (95%CI)	
		1-2歳	3-5歳
過去の合計接種回数：0-1回			
0回	なし	1	1
1回	部分	51 (-8, 78)	3 (-146, 62)
2回	完全	58 (40, 71)	17 (-76, 61)
過去の合計接種回数：2回以上			
0回	なし	1	
1回	完全	91 (33, 99)	45 (7, 68)
2回	完全	74 (6, 93)	47 (20, 66)

US-ACIP：米国予防接種諮問委員会, VE：ワクチン有効率, CI：信頼区間.

層化変数：調査シーズン、登録週、地域（大阪府/福岡県）、最高体温（38.0-38.9/≥39.0°C）、年齢（1歳階級）

調整変数：性、発症～受診の日数（0-2/≥3日）、同胞有無、通園有無、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、前シーズンの医師診断インフルエンザ歴