

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

1-5 歳小児における前シーズンのインフルエンザワクチン接種が
現行シーズンのインフルエンザワクチン有効性に及ぼす影響：
2016/17 ～ 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

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	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	進藤 静生	医療法人しんどう小児科
研究協力者	山下 祐二	医療法人やました小児科医院
研究協力者	横山 隆人	医療法人横山小児科医院
研究協力者	清松 由美	医療法人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 医療法人相生会臨床疫学研究センター
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 大阪公立大学大学院医学研究科 研究支援プラットフォーム生物統計部門
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	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

毎年の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の予防に対して重要な施策であるが、前シーズンのインフルエンザワクチン接種が現行シーズンのワクチン有効率を減弱させるという報告もある。小児においては前シーズンのワクチン接種がもたらす影響についての報告が少ないため、研究班でこれまで実施したインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査の情報を使用した分析を行った。

デザインは多施設共同症例対照研究（test-negative design）である。大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所 9 施設において、2016/17 および 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（ILI）で受診した 1-5 歳の小児を対象とした。登録時に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。インフルエンザワクチン接種歴は 6 通り

に分類し、現行シーズンの接種回数（0/1/2回）と前シーズンの接種の有無（なし＝0回、あり＝1回または2回）に基づき、(1) 現行シーズン0回、前シーズン接種なし（基準グループ）、(2) 現行シーズン0回、前シーズン接種あり、(3) 現行シーズン1回、前シーズン接種なし、(4) 現行シーズン1回、前シーズン接種あり、(5) 現行シーズン2回、前シーズン接種なし、(6) 現行シーズン2回、前シーズン接種あり、とした。

1,995人（799症例・1196対照、男児：1082人、女児：913人、平均年齢2.8歳）を分析した。各グループにおけるワクチン有効率は、(2) 29% (95%信頼区間：-25%～59%); (3) 53% (6%～76%); (4) 70% (45%～83%); (5) 56% (32%～72%); (6) 61% (42%～73%)であった。すなわち、現行シーズンのワクチン有効率は、1回接種と2回接種ともに、前シーズン接種の有無に関わらず統計学的に有意であった。これらの結果は、流行株別に評価した場合も同様であった。

1-5歳小児において、前シーズンのインフルエンザワクチン接種により現行シーズンの有効率は減弱せず、毎年のワクチン接種が支持された。

A. 研究目的

インフルエンザは Vaccine Preventable Diseases (VPD) の1つであり、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最適な対策の1つである。インフルエンザウイルスは抗原連続変異を起こすため、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¹⁾。一方、近年、インフルエンザワクチンの連続接種がワクチン有効率を低下させるという報告が散見される²⁾³⁾。しかしながら、これらの研究の多くは対象者に成人が含まれており、若年小児に限定した研究は少ない。

そこで、若年小児におけるインフルエンザワクチンの連続接種の影響を検討する為に、研究班で実施したインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査の情報を使用した分析を行った。当該調査は、諸外国のプロトコルを参考に、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に計画したものであり、2013/14シーズンから実施中である⁴⁾⁵⁾。本研究は、生後から登録時までのインフルエンザワクチン接種歴の情報が得られている2016/17シーズンおよび2017/18シーズンの情報を使用した。

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、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9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、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）。

研究期間は、大阪府内あるいは福岡県内における2016/17シーズンおよび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。

- ・ 各シーズン登録開始年の9月1日時点で、月齢6ヵ月未満
- ・ 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 (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、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。現行シーズン (2016/17または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。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療従事者が転記した。

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、2016/17および2017/18シーズンの対象者を合算した上で、前シーズンのインフルエンザワクチン接種があり得ない0歳児を除外した。症例と対照における特性および症状の比較はカイ2乗検定またはWilcoxonの順位和検定を行った。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 ($38.0-38.9/ \geq 39.0^{\circ}\text{C}$)」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、 $(1 - \text{OR}) \times 100 (\%)$ として算出した。

前シーズン接種の影響の評価では、解析対象者を

「現行シーズンのインフルエンザワクチン接種回数 (0/1/2回)」および「前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴 (なし=0回/あり=1, 2回)」の組み合わせに基づきカテゴリー化した。すなわち、(1) 現行シーズン0回、前シーズン接種なし (基準グループ)、(2) 現行シーズン0回、前シーズン接種あり、(3) 現行シーズン1回、前シーズン接種なし、(4) 現行シーズン1回、前シーズン接種あり、(5) 現行シーズン2回、前シーズン接種なし、(6) 現行シーズン2回、前シーズン接種あり、の6通りに分類した。調整変数として前々シーズンのインフルエンザワクチン接種歴 (なし/あり) を加え、各グループのワクチン有効率を計算した。また、追加解析として、前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴で層化した解析を行い、現行シーズンのワクチン有効率を推定した。

(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 (承認番号2997, 3911, 4416)。

C. 研究結果

2016/17シーズンの参加者は1007人、2017/18シーズンの参加者は1015人であり、登録時に1歳未満であった27人を除外した結果、解析対象者は1995人 (799症例、1196症例) となった。症例の中で、A(H1N1)pdm 陽性は71人 (9%)、A(H3N2) 陽性は408人 (51%)、B(Yamagata) 陽性は293人 (37%)、B(Victoria) 陽性は25人 (3%) であった。1人はA(H3N2)とA(H1N1)pdmの共感染、1人はA(H3N2)とB(Yamagata)の共感染であった。解析対象者の年齢の平均値は2.8歳、中央値は3歳であり、男児は1082人 (54%) だった。

症例と対照の特性比較を表1に示す。対照と比較して、症例は年齢が高く、同胞あり、通園あり、前シーズンのインフルエンザ診断歴が多かった。過去1年間の外来受診回数は症例の方が対照より少なかった。

症例と対照の症状比較を表2に示す。症例の方が高熱を認める傾向にあり、咳および咽頭痛に関し

ては有意に多かった。鼻汁および呼吸困難は対照で多い傾向にあった。発症から登録までの期間は症例の方が短かった。

全インフルエンザに対する現行シーズン1回接種のワクチン有効率は57% (95% CI:30%-74%)、2回接種のワクチン有効率は51% (32%-65%)であった (表3)。

現行シーズンと前シーズンのワクチン接種回数・有無に基づき分類した6カテゴリーを用いたワクチン有効率を表4に示す。基準カテゴリーと比較して、現行シーズン1回接種のワクチン有効率は前シーズンのワクチン接種有無の状況に関わらず統計学的に有意であった [前シーズン接種なし53% (6%-76%)、前シーズン接種あり70% (45%-83%)]。現行シーズン2回接種のワクチン有効率に関しても同様に前シーズン接種の有無に関わらず有意であった [前シーズン接種なし56% (32%-72%)、前シーズン接種あり61% (42%-73%)]。

図2に、各流行株別にみたワクチン有効率を示す。前シーズンのワクチン接種は、各流行株に対する現行シーズン接種の有効率を減少させなかった。

前シーズンのワクチン接種の有無により層別解析した場合、現行シーズン2回接種のワクチン有効率は、どちらの層でも統計学的に有意であった [60% (34%-75%)、75% (36%-90%)]。(表5)

D. 考察

2016/17シーズンおよび2017/18シーズンにおける現行シーズンのワクチン有効率は1回接種、2回接種ともに統計学的に有意であった。また前シーズンのワクチン接種は現行シーズンのワクチン有効率を減少させなかった。流行株別に評価した際にも同様の結果が得られた。

前シーズンのワクチン接種により現行シーズンのワクチン有効率が減弱したという研究が散見される²⁾³⁾⁶⁾⁻¹²⁾。一方で、減弱させなかったという報告もある¹³⁾⁻¹⁵⁾。統一した見解は得られていないが、本研究では後者の報告と一致する結果であった。また、これまでのシーズンのワクチン接種が頻回でない(過去4シーズンにおいて1回または2回接種)者において、現行シーズンのワクチン有効率は維持または改善された一方で、頻回であった接種者(過去4シーズンにおいて3回以上接種)では現行シーズンのワクチン有効率が減弱したという報告もある¹⁶⁾。6カ月から15歳を対象に、2016/17シーズ

ンに test-negative design を用いて実施した研究によると、繰り返しのワクチン接種は現行シーズンのワクチン有効率減弱と関連があった⁸⁾。一方、2-17歳を対象とした test-negative design による研究では、前シーズンのワクチン接種が現行シーズンのワクチン有効率を減弱させなかった²⁾。対象者の免疫学的背景は、年齢、場所、シーズン、ワクチン接種歴、過去のインフルエンザ感染などの影響を受けるため、前シーズンのインフルエンザワクチン接種の影響は報告によって様々である。なお、これらほとんどの研究は青少年や成人を対象者に含めており、若年小児のみを対象として前シーズンの影響を評価した研究は少ない。

複数の研究で、前シーズンのインフルエンザワクチン接種による影響を説明する仮説が提唱されている。インフルエンザワクチン接種を繰り返すことにより、次のインフルエンザワクチン接種後に誘導される抗体やインフルエンザ特異的メモリー B 細胞の反応が減弱するという臨床研究がある³⁾¹⁷⁾。22-49歳の成人を対象とした研究は、既存の抗体がインフルエンザワクチンに含まれるヘマグルチニンタンパクと結合し、その結果として B 細胞を刺激するためのワクチン抗原量が減少するという機序を示唆している¹⁸⁾。過去にインフルエンザワクチンを接種した小児において、既存免疫とインフルエンザ特異的メモリー B 細胞の誘導に負の相関があることを示した研究もある¹⁹⁾。加えて、実験動物を用いた研究では、繰り返しのワクチン接種により CD8 陽性 T 細胞の反応が減弱することが報告されている²⁰⁾。これらの研究は、既存の免疫が現行シーズンのワクチン接種による効果を妨げうることを示している。しかし、6カ月から3歳の小児を対象とした最近の疫学研究では、前シーズンのインフルエンザワクチン接種により、免疫原性が改善したと報告されている²¹⁾。免疫機構が未熟である若年小児において、インフルエンザワクチン接種による十分な免疫反応を引き出すためには、前シーズンにより多くのインフルエンザワクチン接種をしておく必要があることが示唆される。一方で、免疫機構が十分に確立している者では、さらなるワクチン接種は有害になるかもしれない。つまり、インフルエンザワクチン接種やインフルエンザ感染を含め、生涯でインフルエンザウイルスにどれだけ曝露したかということが、前シーズンのワクチン接種による影響の方向性を変えうることを示唆される。本研究において、

前シーズンのワクチン接種により現行シーズンの有効率が減弱しなかったのは、対象者が1-5歳小児であり、免疫機構が十分に確立されていない者が多く含まれていたからであると推測される。対象者の免疫学的背景を考慮し、前シーズンのワクチン接種による効果について詳細な機序を理解するためには、さらなる研究が必要である。

前シーズンのワクチン接種者は、これまでの接種歴や感染歴において前シーズンの非接種者と異なる予想される。すなわち、インフルエンザ感染に対する感受性が異なり、バイアスにつながる可能性が示唆されるため、前シーズンの接種状況による層別解析も行った。この手法は、過去の類似研究における方法を参考にしたものである⁹⁾²²⁾²³⁾。現行シーズン2回接種のワクチン有効率は前シーズンの接種状況に関わらず統計学的に有意であり、現行シーズンのワクチン接種は前シーズンの接種者および非接種者どちらにも効果があることが示された。

この研究における限界点は以下のとおりである。まず、サンプル数が少ないために、B(Victoria)に対するワクチン有効率は推定できず、A(H1N1)pdmに対するワクチン有効率の信頼区間も広がった。2点目に、主たる情報を自記式質問票から得たため、誤分類が起こりうる。しかし、対象者の保護者は検査の前に自記式質問票に記入しており、非差別的誤分類と考えられるため、結果の妥当性に影響はないと考える。3点目は、3歳未満と3歳以上でワクチン接種量が異なるため(それぞれ0.25ml/回と0.5ml/回)、前シーズンのワクチン接種量が1-3歳と4-5歳で異なり、前シーズンのワクチン接種の効果に対する解釈に影響を及ぼす可能性がある。最後に、免疫学的背景に強く影響すると予想される生涯のインフルエンザ感染に対して、正確な情報を得ることはできない。

E. 結論

1-5歳小児において前シーズンのワクチン接種は現行のワクチン有効率の減弱と関連がなかった。本研究の結果は、小児に対する毎年のワクチン接種を支持した。

文献

- World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper—November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012, 87, 461-476.
- McLean, H.Q.; Caspard, H.; Griffin, M.R.; Gaglani, M.; Peters, T.R.; Poehling, K.A.; Ambrose, C.S.; Belongia, E.A. Association of prior vaccination with influenza vaccine effectiveness in children receiving live attenuated or inactivated vaccine. *JAMA Netw. Open* 2018, 1, e183742.
- Ohmit, S.E.; Petrie, J.G.; Malosh, R.E.; Fry, A.M.; Thompson, M.G.; Monto, A.S. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: Assessment of prior vaccination and serologic susceptibility. *J. Infect. Dis.* 2015, 211, 1519-1528.
- 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; 40:194-195.
- 福島若葉, 森川佐依子, 松本一寛, 藤岡雅司, 他. 3歳未満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.
- Skowronski, D.M.; Chambers, C.; Sabaiduc, S.; Serres, G.D.; Winter, A.L.; Dickinson, J.A.; Krajden, M.; Gubbay, J.B.; Drews, S.J.; Martineau, C.; Eshaghi, A.; Kwindt, T.J.; Bastien, N.; Li, Y. A perfect storm: Impact of genomic variation and serial vaccination on low influenza vaccine effectiveness during the 2014-2015 season. *Clin. Infect. Dis.* 2016, 63, 21-32.
- Belongia, E.A.; Skowronski, D.M.; Mclean, H.Q.; Chambers, C.; Sundaram, M.E.; Serres, G.D. Repeated influenza vaccination and vaccine effectiveness. *Expert Rev. Vaccines* 2017, 16, 723-736.
- Shinjoh, M.; Sugaya, N.; Yamaguchi, Y.; Iibuchi, N.; Kamimaki, I.; Goto, A.; Kobayashi, H.; Kobayashi, Y.; Shibata, M.; Tamaoka, S.; Nakata, Y.; Narabayashi, A.; Nishida, M.; Hirano, Y.; Munenaga, T.; Morita, K.; Mitamura, K.; Takahashi, T.; Keio Pediatric Influenza Research Group. Inactivated

- influenza vaccine effectiveness and an analysis of repeated vaccination for children during the 2016/17 season. *Vaccine* 2018, 36, 5510-5518.
- 9) Kwong, J.C.; Chung, H.; Jung, J.K.H.; Buchan, S.A.; Campigotto, A.; Campitelli, M.A.; Crowcroft, N.S.; Gubbay, J.B.; Karnauchow, T.; Katz, K.; McGeer, A.J.; McNally, J.D.; Richardson, D.C.; Richardson, S.E.; Rosella, L.C.; Schwartz, K.L.; Simor, A.; Smieja, M.; Zahariadis, G.; On Behalf of The Canadian Immunization Research Network Cirn Investigators. The impact of repeated vaccination using 10-year vaccination history on protection against in older adults: A test-negative design study across the 2010/11 to 2015/16 influenza seasons in Ontario, Canada. *Eur. Surveill* 2020, 25, 1900245.
 - 10) Ramsay, L.C.; Buchan, S.A.; Stirling, R.G.; Cowling, B.J.; Feng, S.; Kwong, J.C.; Warshawsky, B.F. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019, 17, 9.
 - 11) Song, J.Y.; Noh, J.Y.; Lee, J.S.; Wie, S.H.; Kim, Y.K.; Lee, J.; Jeong, H.W.; Kim, S.W.; Lee, S.H.; Park, K.H.; Choi, W.S.; Cheong, H.J.; Kim, W.J. Effectiveness of repeated influenza vaccination among the elderly population with high annual vaccine uptake rates during the three consecutive A/H3N2 epidemics. *Vaccine* 2020, 38, 318-322.
 - 12) Saito, N.; Komori, K.; Suzuki, M.; Morimoto, K.; Kishikawa, T.; Yasaka, T.; Ariyoshi, K. Negative impact of prior influenza vaccination on current influenza vaccination among people infected and not infected in prior season: A test-negative case-control study in Japan. *Vaccine* 2017, 35, 687-693.
 - 13) Caspard, H.; Heikkinen, T.; Belshe, R.B.; Ambrose, C. A systematic review of the efficacy of live attenuated influenza vaccine upon revaccination of children. *Hum. Vaccin Immunother.* 2016, 12, 1721-1727.
 - 14) Cheng, A.C.; Macartney, K.K.; Waterer, G.W.; Kotsimbos, T.; Kelly, P.M.; Blyth, C.C. Repeated vaccination does not appear to impact upon influenza vaccine effectiveness against hospitalization with confirmed influenza. *Clin. Infect Dis.* 2017, 64, 1564-1572.
 - 15) Hsu, P.S.; Lian, I.B.; Chao, D.Y. A population-based propensity score-matched study to assess the impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness for influenza-associated hospitalization among the elderly. *Clin. Interv. Aging* 2020, 15, 301-312.
 - 16) Castilla, J.; Navascués, A.; Casado, I.; Díaz-González, J.; Pérez-García, A.; Fernandino, L.; Martínez-Baz, I.; Aguinaga, A.; Pozo, F.; Ezpeleta, C.; Primary Health Care Sentinel Network and The Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarre. Combined effectiveness of prior and current season influenza vaccination in northern Spain: 2016/17 mid-season analysis. *Eur. Surveill* 2017, 22, 30465.
 - 17) Thompson, M.G.; Naleway, A.; Fry, A.M.; Ball, S.; Spencer, S.M.; Reynolds, S.; Bozeman, S.; Levine, M.; Katz, J.M.; Gaglani, M. Effects of repeated annual inactivated influenza vaccination among healthcare personnel on serum hemagglutinin inhibition antibody response to A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus during 2010-2011. *Vaccine* 2016, 34, 981-988.
 - 18) Sasaki, S.; He, X.S.; Holmes, T.H.; Dekker, C.L.; Kemble, G.W.; Arvin, A.M.; Greenberg, H.B. Influence of prior vaccination on antibody and B-cell responses. *PLoS ONE* 2008, 3, e2975.
 - 19) Kim, J.H.; Mishina, M.; Chung, J.R.; Cole, K.S.; Nowalk, M.P.; Martin, J.M.; Spencer, S.; Flannery, B.; Zimmerman, R.K.; Sambhara, S. Cell-mediated immunity against antigenically drifted influenza A (H3N2) viruses in children during a vaccine mismatch season. *J. Infect. Dis.* 2016, 214, 1030-1038.
 - 20) Bodewes, R.; Fraaij, P.L.; Kreijtz, J.H.; Geelhoed-Mieras, M.M.; Fouchier, R.A.;

Osterhaus, A.D.; Rimmelzwaan, G.F. Annual influenza vaccination affects the development of heterosubtypic immunity. *Vaccine* 2012, 30, 7407-7410.

- 21) Ito, K.; Mugitani, A.; Irie, S.; Ishibashi, M.; Takasaki, Y.; Shindo, S.; Yokoyama, T.; Yamashita, Y.; Shibao, K.; Koyanagi, H.; Fukushima, W.; Ohfuji, S.; Maeda, A.; Kase, T.; Hirota, Y. Prior vaccinations improve immunogenicity of inactivated influenza vaccine in young children aged 6 months to 3 years: A cohort study. *Medicine* 2018, 97, e11551.
- 22) Valenciano, M.; Kissling, E.; Larrauri, A.; Nunes, B.; Pitigoi, D.; O'Donnell, J.; Reuss, A.; Horvath, J.K.; Paradowska-Stankiewicz, I.; Rizzo, C.; Falchi, A.; Daviaud, I.; Brytting, M.; Meijer, A.; Schweiger, B.; Ferenczi, A.; Korczynska, M.; Bella, A.; Filipovicovic, S.K.; Johansen, K.; Moren, A.; I-MOVE primary care multicentre case-control team. Exploring the effect of previous inactivated influenza vaccination on seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza: Results of the European I-MOVE multicentre test-negative case-control study, 2011/2012-2016/2017. *Influenza Other Respi Viruses* 2018, 12, 567-581.
- 23) Kim, S.S.; Flannery, B.; Foppa, I.M.; Chung, J.R.; Nowalk, M.P.; Zimmerman, R.K.; Gaglani, M.; Monto, A.S.; Martin, E.T.; Belongia, E.A.; Mclean, H.Q.; Jackson, M.L.; Jackson, L.A.; Patel, M. Effects of prior season vaccination on current season vaccine in the United States flu vaccine effectiveness network, 2012-2013 through 2017-2018. *Clin. Infect. Dis.* 2021, 73, 497-505.

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

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 Dec 7;9 (12):1447.

2. 学会発表

松本一寛, 福島若葉, 森川佐依子, 廣井聡, 中田恵子, 加瀬哲男, 大藤さとし, 近藤亨子, 前田章子, 伊藤一弥, 廣田良夫, インフルエンザワクチン有効性モニタリンググループ. 小児におけるインフルエンザワクチン有効性および連続接種の影響に関する検討(2016/17および2017/18). 第23回日本ワクチン学会学術集会(2019年11月30日, 東京)【日本ワクチン学会学術集会若手奨励最優秀賞受賞】

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

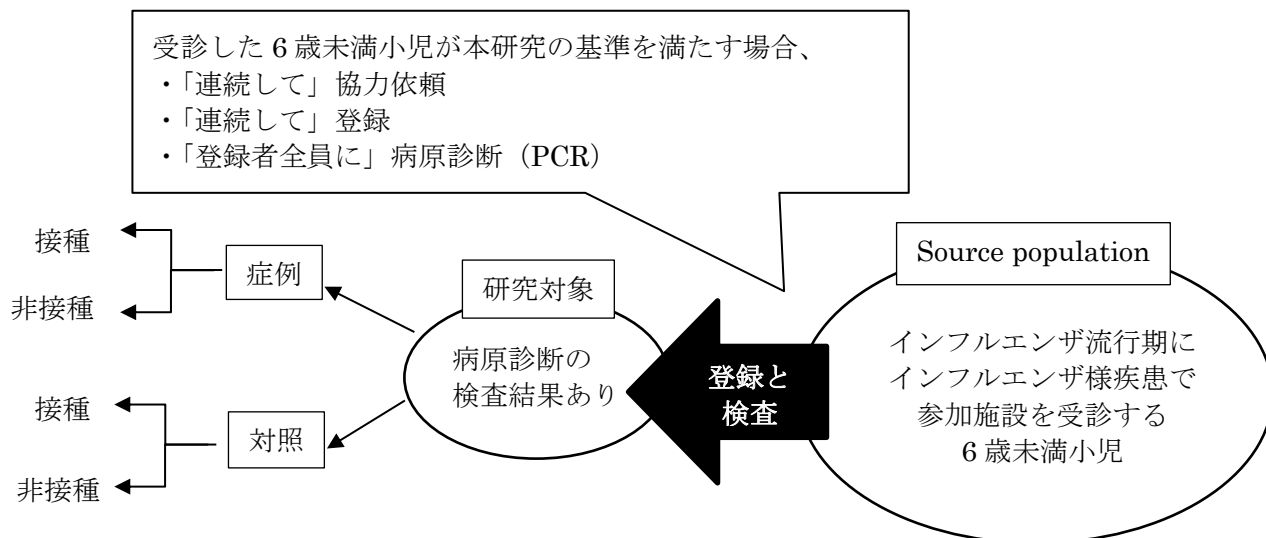


図 1. 調査の概念図と、選択バイアスを回避するための系統的な登録手順
 毎週、各施設である時点（例：月曜日・午前診療の開始時）以降、発熱と呼吸器症状で受診した 6 歳未満小児の保護者総てに問診票の記入を依頼した。本研究の基準を満たす者については、連続して研究への協力を依頼した。対象者数が 1 日あたりの目標人数に達するまで連続して登録し、全例について病原診断を実施した。

表 1. 参加者の特性比較

	症例 (n = 799)	対照 (n = 1196)	P 値 ^a
男性	430 (54)	652 (54)	0.76
年齢 (歳)			
中央値 (範囲)	3 (1-5)	2 (1-5)	<0.01
年齢 (歳)			
1	136 (17)	371 (31)	
2	143 (18)	290 (24)	
3	159 (20)	213 (18)	
4	191 (24)	196 (16)	
5	170 (21)	126 (11)	<0.01
登録シーズン			
2016/17	367 (46)	627 (52)	
2017/18	432 (54)	569 (48)	<0.01
同胞 (あり)	641 (80)	835 (70)	<0.01
通園 (あり)	662 (83)	896 (75)	<0.01
併存疾患 ^b	70 (9)	130 (11)	0.12
昨年の通院回数			
0-4	471 (59)	549 (46)	
5-9	209 (26)	367 (31)	
≥10	119 (15)	280 (23)	<0.01
前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴 (あり)	255 (32)	434 (36)	0.04
前々シーズンまでのインフルエンザワクチン接種歴 (あり) ^c	281 (35)	313 (26)	<0.01
前シーズンのインフルエンザ診断 (あり)	157 (20)	175 (15)	<0.01

^a カイ 2 乗検定または Wilcoxon 順位和検定

^b 呼吸器/心/腎/神経内科/血液/アレルギー/先天性または免疫

^c 1 歳小児は前々シーズンまでのワクチン接種はないものとして扱う

表 2. 参加者の症状比較

変数	症例 (n = 799)	対照 (n = 1196)	p値 ^a
最高体温 (° C)			
中央値 (範囲)	39.0 (38.0-41.0)	39.0 (38.0-41.5)	0.03
最高体温 (° C)			
38.0-38.9	320 (40)	525 (44)	
≥39.0	479 (60)	671 (56)	0.09
咳 (あり)	644 (81)	844 (71)	<0.01
咽頭痛 (あり)	160 (20)	183 (15)	<0.01
鼻汁 (あり)	712 (89)	1124 (94)	<0.01
呼吸困難 (あり)	122 (15)	225 (19)	0.04
発症から登録までの期間(日)			
中央値 [範囲]	1 (0-6)	1 (0-7)	<0.01
0-2	762 (95)	1077 (90)	
≥3	37 (5)	119 (10)	<0.01

^a カイ 2 乗検定または Wilcoxon 順位和検定

表 3. 全インフルエンザに対するワクチン有効率

現行 シーズンの 接種回数	症例 (n = 799)	対照 (n = 1196)	Crude VE (95% CI)	Adjusted VE (95% CI) ^a	Adjusted VE (95% CI) ^b
0	513 (64)	561 (47)	基準	基準	基準
1	77 (10)	139 (12)	39% (18% to 55%)	66% (46% to 78%)	57% (30% to 74%)
2	209 (24)	496 (41)	54% (44% to 62%)	60% (47% to 70%)	51% (32% to 65%)

VE; ワクチン有効率 CI; 信頼区間

^a 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎).

^b 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎). 調整変数: 性, 同胞, 保育園, 発症から受診までの期間 (0-2/≥3 日), 既存疾患, 昨年の受診回数 (0-4/5-9/≥10), 前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 前シーズンのインフルエンザ診断

表 4. 現行シーズンと前シーズンのワクチン接種状況別のワクチン有効率

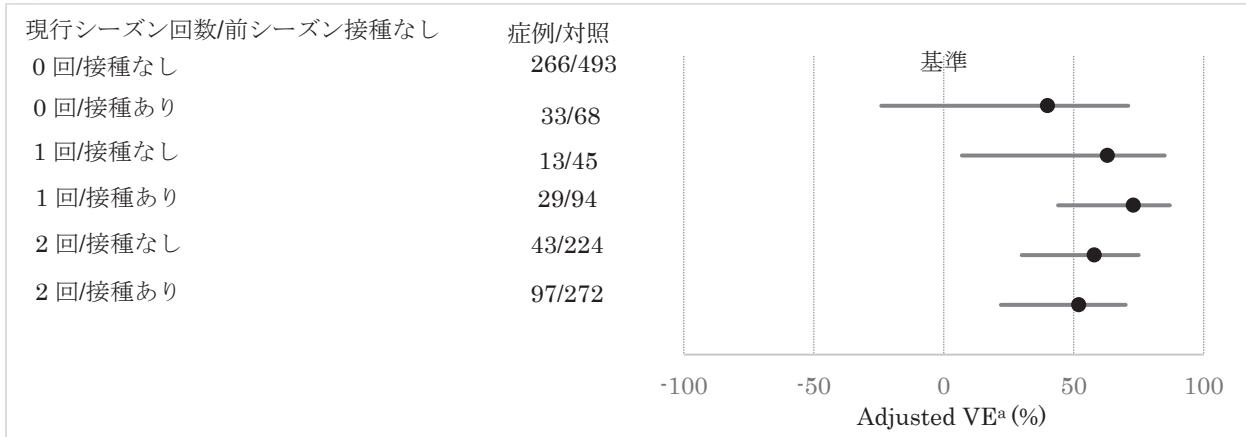
現行 シーズン 接種回数	前 シーズン 接種歴	n (%)		Crude VE (95% CI)	Adjusted VE (95% CI) ^a	Adjusted VE (95% CI) ^b
		症例 (n = 799)	対照 (n = 1196)			
0	なし	458 (57)	493 (41)	基準	基準	基準
0	あり	55 (7)	68 (6)	13% (-27% to 40%)	27% (-25% to 57%)	29% (-25% to 59%)
1	なし	25 (3)	45 (4)	40% (1% to 64%)	54% (12% to 77%)	53% (6% to 76%)
1	あり	52 (7)	94 (8)	41% (15% to 59%)	73% (53% to 85%)	70% (45% to 83%)
2	なし	61 (8)	224 (19)	71% (60% to 79%)	61% (40% to 74%)	56% (32% to 72%)
2	あり	148 (19)	272 (23)	41% (26% to 54%)	62% (46% to 74%)	61% (42% to 73%)

VE; ワクチン有効率, CI; 信頼区間.

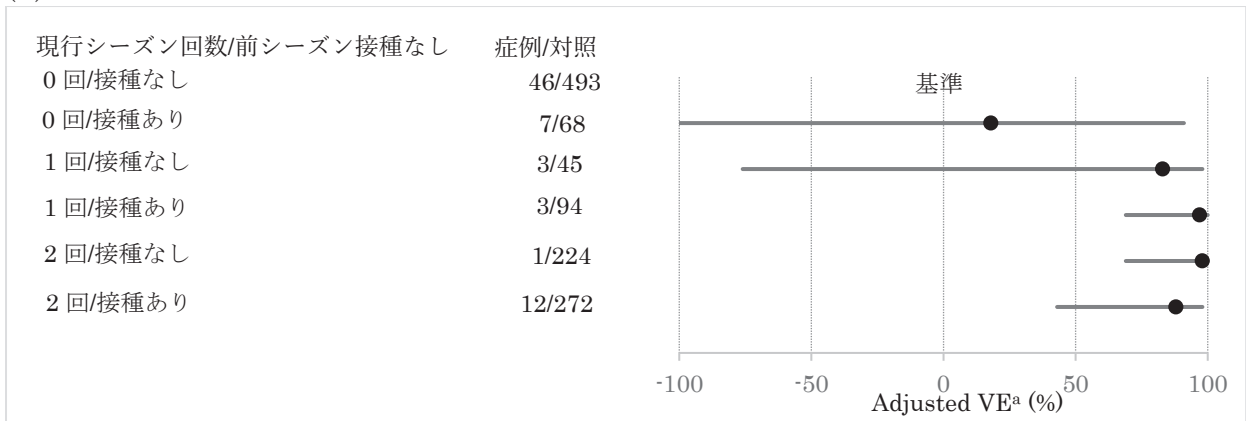
^a 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎).

^b 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎). 調整変数: 性, 同胞, 保育園, 発症から受診までの期間 (0-2/≥3 日), 既存疾患, 昨年の受診回数 (0-4/5-9/≥10), 前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 前シーズンのインフルエンザ診断, 前々シーズンまでのインフルエンザワクチン接種回数 (0/≥1).

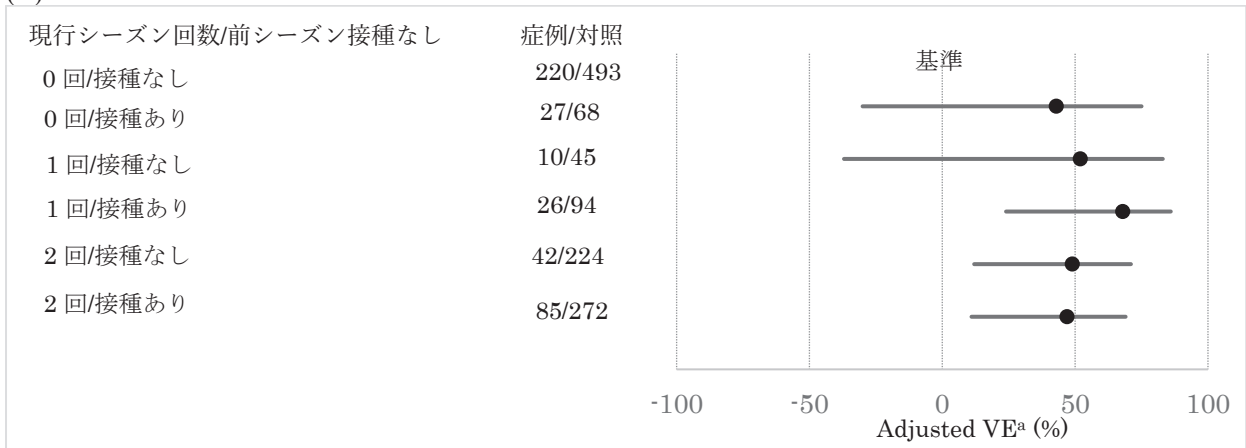
(A)



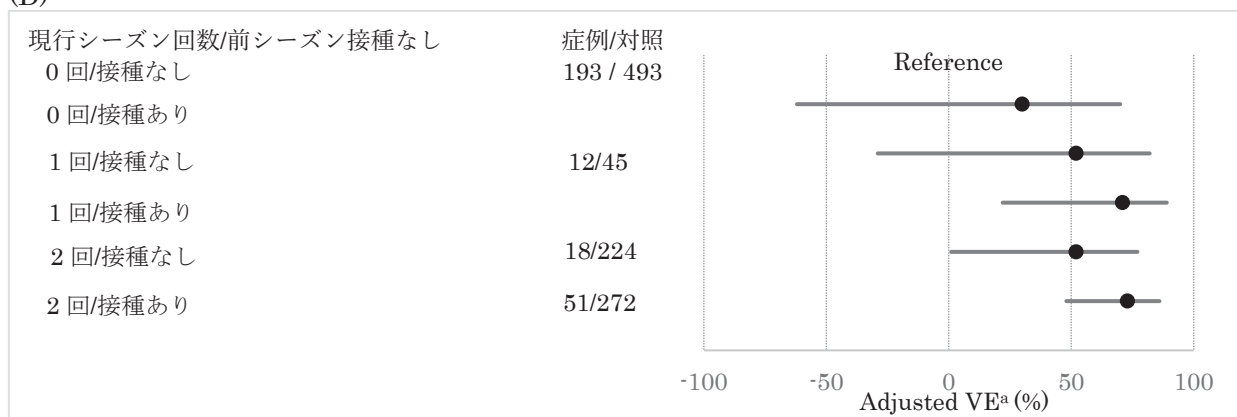
(B)



(C)



(D)



(E)

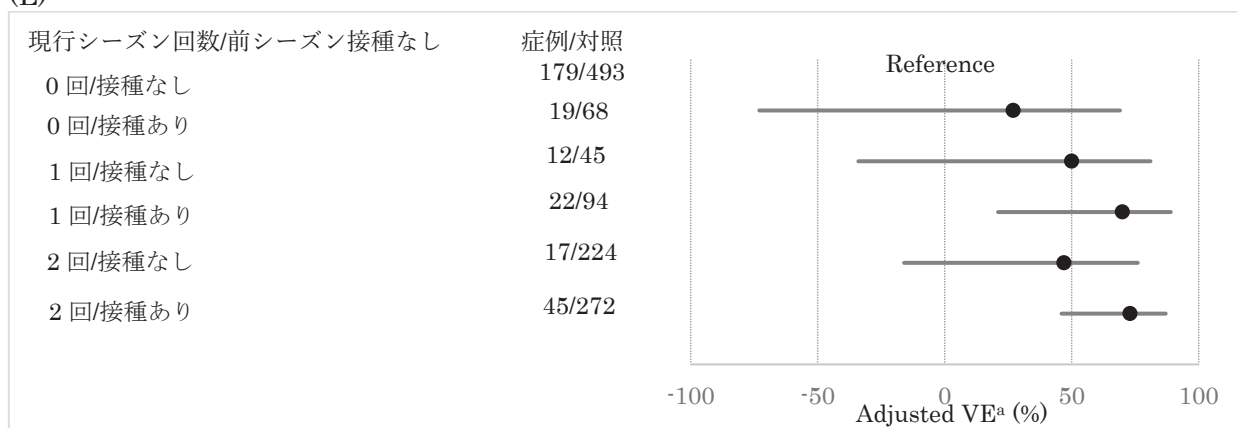


図 2. 各流行株に対する調整ワクチン有効率. (A) A 型, (B) A(H1N1)pdm 型, (C) A(H3N2) 型, (D) B 型, (E) B(Yam) 型. ●: 調整ワクチン有効率の点推定値 黒線: 95%信頼区間. B(Vic)に対する有効率はサンプル数が少なく算出できず.

a 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎).

b 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎). 調整変数: 性, 同胞, 保育園, 発症から受診までの期間 (0-2/≥3 日), 既存疾患, 昨年の受診回数 (0-4/5-9/≥10), 前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 前シーズンのインフルエンザ診断, 前々シーズンまでのインフルエンザワクチン接種回数 (0/≥1).

表 5. 前シーズンのワクチン接種状況で層別化した全インフルエンザに対するワクチン有効率

現行シーズン		n (%)		Crude VE (95% CI)	Adjusted VE (95% CI) ^a	Adjusted VE (95% CI) ^b
接種回数						
前シーズン	症例	対照				
接種なし	(n = 544)	(n = 762)				
0	458 (84)	493 (65)	基準	基準	基準	
1	25 (5)	45 (6)	40% (1% to 64%)	44% (-22% to 74%)	40% (-35% to 73%)	
2	61 (11)	224 (29)	71% (60% to 79%)	64% (42% to 78%)	60% (34% to 75%)	
前シーズン	Cases	Controls				
接種あり	(n = 255)	(n = 434)				
0	55 (22)	68 (16)	基準	基準	基準	
1	52 (20)	94 (22)	32% (-12% to 58%)	76% (31% to 91%)	80% (36% to 94%)	
2	148 (58)	272 (62)	33% (-1% to 55%)	69% (29% to 87%)	75% (36% to 90%)	

VE; ワクチン有効率, CI; 信頼区間.

^a 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎).

^b 層化変数: 登録シーズン, クリニック, 登録週, 年齢 (1 歳毎). 調整変数: 性, 同胞, 保育園, 発症から受診までの期間 (0-2/≥3 日), 既存疾患, 昨年の受診回数 (0-4/5-9/≥10), 前シーズンのインフルエンザワクチン接種歴, 前シーズンのインフルエンザ診断, 前々シーズンまでのインフルエンザワクチン接種回数 (0/≥1) .