

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

同居家族のインフルエンザワクチン接種が小児のインフルエンザ発病予防に与える影響
～ 2018/19 シーズンと 2019/20 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	松岡 勇人	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	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	近藤 亨子	大阪公立大学医学部・附属病院運営本部 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
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	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	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

小児におけるインフルエンザワクチン接種（以下：ワクチン接種）の発病予防効果に関する報告は多数あるが、同居家族のワクチン接種による小児のインフルエンザ発病予防効果を検討した研究はほとんどない。そこで本研究では、これまで当研究班で実施してきた調査の情報を用いて、同居家族のワクチン接種が小児のインフルエンザ発病予防に与える影響について、小児のワクチン接種の影響も考慮して検討した。

対象者は、2018/19シーズンと2019/20シーズンに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（多施設共同症例対照研究、test-negative design）に参加した3歳未満小児である。登録時に採取した鼻汁吸引検体でリアルタイム 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、陰性の者を対照とした。小児のワクチン接種歴は、診療録あるいは母子健康手帳から転記した。同居家族のワクチン接種歴を含む、その他の情報は、自記式質問票を用いて収集した。同居家族のワクチン接種歴は、同居家族が1人でも接種していれば、接種ありと扱った。家族内のワクチン接種の検討では、接種状況を4カテゴリー（小児なし・同居家族なし / 小児なし・同居家族あり / 小児あり・同居家族なし / 小児あり・同居家族あり）に分類した。条件付き多重ロジスティック回帰モデルを用いて、小児のインフルエンザ発病に対するオッズ比（以下：OR）と95%信頼区間（以下：CI）を算出した。交絡因子として、性、年齢、通園の有無、基礎疾患による通院の有無、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴に同胞の有無を含んだモデル（Model 1）

と、同胞の有無を同居家族の人数で置き換えたモデル (Model 2) で検討した。

解析対象は1039人 (男: 550人、女489人; 平均年齢: 1.3歳) であった。Model 1において、同居家族のワクチン「接種なし」を基準とした「接種あり」の調整 OR は、2018/19シーズンでは0.94 (95%CI: 0.44-2.02)、2019/20シーズンでは0.71 (0.40-1.27) であり、有意ではなかった。一方で、小児のワクチン「接種なし」を基準とした「2回接種あり」の調整 OR は、2018/19シーズンでは0.53 (0.24-1.16) と有意ではなかったが、2019/20シーズンでは0.32 (0.16-0.65) と有意に低下した。家族内のワクチン接種の組み合わせでは、「小児なし・同居家族なし」を基準とした場合、「小児なし・同居家族あり」、「小児あり・同居家族なし」、「小児あり・同居家族あり」の調整 OR は0.72 (0.43-1.23)、0.27 (0.11-0.67)、0.29 (0.18-0.46) であった。Model 2でも同様の結果であった。

3歳未満小児のインフルエンザ発病に対して、同居家族のワクチン接種は、予防効果を認めなかった。一方、小児へのワクチン接種は、接種を受けた小児自身のインフルエンザ発病を一定程度予防した。

A. 研究目的

小児や高齢者は、インフルエンザ関連合併症のハイリスクとされている。小児は、自身で感染源対策や感染経路対策を行うことが難しいため、感受性対策であるインフルエンザワクチン接種が一層重要になる。小児におけるインフルエンザワクチン接種の発病予防効果については、各国から報告があり、いずれも一定の効果があるとされている¹⁻⁴⁾。一方、小児は、様々な要因によってインフルエンザワクチンの接種を逃してしまうことがある。基礎疾患での入院等による医学的な理由や、単身家庭や共働き等の家庭環境により医療機関を受診することができない社会経済学的理由等が挙げられる。その場合、親をはじめとする同居家族のワクチン接種が、小児のインフルエンザ発病に対して効果をもたらすかもしれないが、このような視点による疫学研究の報告は、ほとんどない。過去の研究は、小児を初発患者とする同居家族内の感染伝播に対し、小児のインフルエンザワクチン接種の効果があるかという視点での検討がほとんどである⁵⁻⁶⁾。

当研究班では、2013/14シーズン以降、「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)を実施してきた⁷⁻⁸⁾。本研究では、同居家族のインフルエンザワクチン接種状況について情報収集が追加された2018/19シーズンと2019/20シーズンの既存情報を用いて、同居家族のインフルエンザワクチン接種が小児のインフルエンザ発病予防に与える影響について、小児のインフルエンザワクチン接種の影響も考慮して分析を行った。

B. 研究方法

研究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 (大阪府: 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、福岡県: 高崎小児科医院、しんどろ小児科医院、きよまつ小児科医院) である。研究期間は、大阪府内あるいは福岡県内における、2018/19シーズンおよび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9週間である。

対象者の適格基準は、下記の3点をすべて満たすことである。

- ① 研究期間中に、インフルエンザ様疾患 (influenza-like illness: 以下、ILI) (38.0°C以上の発熱に加え、咳、咽頭痛、鼻汁、呼吸困難感のうち1つ以上の症状あり) 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以上の発熱が出現後、6時間~7日以内の受診

以下の基準に1つでも合致する者は、本研究の対象から除外した。

- 2018/2019シーズンにおいては、2018年10月1日の時点で、月齢6ヶ月未満 (生年月日: 2018年4月1日より後)
- 2019/2020シーズンにおいては、2019年10月1日の時点で、月齢6ヶ月未満 (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もの
- ・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 は、インフルエンザ流行期にILIの症状で、参加施設を受診した3歳未満の小児である。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、過去のシーズンの調査に倣って系統的手順で登録を行った。すなわち、2018/19シーズンでは、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、本研究の基準を満たす小児の保護者総てに研究への協力を依頼し、登録数が1日あたり5人に達するまで連続して登録した。2019/20シーズンでは、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、本研究の基準を満たす小児の保護者総てに研究への協力を依頼し、1週間あたり15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、情報を収集した。収集項目は、小児の特性に関する項目(性別、年齢、ILI症状の内訳、発症から受診までの期間、通園の有無、過去1年以内の医療機関受診歴、基礎疾患による通院、調査シーズンのインフルエンザ診断歴など)と同居家族の特性に関する項目(同居家族の人数、同胞数、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴、同居家族の調査シーズンのインフルエンザワクチン接種歴など)である。同居家族のインフルエンザワクチン接種歴については、調査シーズンの9月から受診日までの間に接種した者がいるかどうかを尋ね、接種者がいる場合は、対象小児からみた続柄を「父、母、兄弟姉妹、祖父母、その他」の選択肢から複数選択可として、回答を依頼した。小児の調査シーズンのインフルエンザワクチン接種歴および接種日については、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、保護者または参加施設の医療従事者が、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。

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、リアルタイム reverse transcription polymerase chain reaction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。

小児のインフルエンザワクチン接種については、接種してから抗体が誘導されるまでの期間を勘案し、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。同居家族のインフルエンザワクチン接種歴は、同居家族が1人でもインフルエンザワクチンを接種していれば、「接種あり」と扱った。シーズン毎の検討では、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、最高体温(38.0-38.9/≥39.0℃)を層化変数として指定し、小児のインフルエンザ発病(PCR陽性)に対する小児のインフルエンザワクチン接種あるいは同居家族のインフルエンザワクチン接種のオッズ比(odds ratio: 以下、OR)と95%信頼区間(confidence interval: 以下、CI)を算出した。また、小児と同居家族のインフルエンザワクチン接種の組み合わせの検討では、4カテゴリー(小児なし・同居家族なし/小児なし・同居家族あり/小児あり・同居家族なし/小児あり・同居家族あり)に分類し、小児のインフルエンザ発病に対するORと95%CIを算出した。交絡因子として、性、年齢、通園の有無、基礎疾患による通院の有無、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴に加え、同胞の有無を含めたモデル(Model 1)と、同胞の有無を同居家族の人数で置き換えたモデル(Model 2)で検討した。同胞の有無と同居家族の人数は、相関が高いことから、推定結果が不正確(多重共線性)となるのを回避するために別々のモデルに含めた。2018/19シーズンと2019/20シーズンの情報を結合した解析では、条件付き多重ロジスティック回帰モデルの層化変数に調査シーズンを加えた。

(倫理面への配慮)

調査シーズンにおける協力依頼の際は、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

同意を得るとともに、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保障した。また、各シーズンで取得済みの既存情報を用いた分析については、情報公開を行い、拒否の機会を保障した。研究計画については、大阪市立大学医学系研究等倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：3911および2021-198）。

C. 研究結果

2018/19シーズンは、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。

2019/20シーズンは大阪、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めず、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。

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（2018/19シーズン：15人、2019/20シーズン：52人）、データ解析に使用する情報が欠損している者（2018/19シーズン：4人、2019/20シーズン：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、2018/19シーズンでは95人、2019/20シーズンでは20人が期間外の登録であったため、除外した。2018/19シーズンの最終解析対象は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。2019/20シーズンの最終解析対象は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。2018/19シーズンと2019/20シーズンの情報を結合した解析の対象者は1039人（男児550人、女489人、平均年齢1.3歳）であった。

表1に症例と対照の特性比較を示す。2018/19シーズンは、症例では、「同胞あり」と「同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴あり」の割合が高く、対照では、「小児のインフルエンザワクチン接種歴あり」の割合が高かった。

2019/20シーズンは、症例では、「同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴あり」の割合が高く、対照では、「通園あり」、「小児のインフルエンザワクチン接種歴あり」、「同居家族のインフルエンザワクチン接種歴あり」の割合が高かった。

表2に2018/19シーズンの結果を示す。Model 1による多変量解析の結果、小児のインフルエンザワクチン接種については、「接種なし」を基準とした「1回接種」の調整ORは、0.18(95%CI: 0.05-0.69)と有意であったが、「2回接種」の調整ORは、0.53(95%CI: 0.24-1.16)と有意ではなかった。同居家族のインフルエンザワクチン接種歴については、「接種なし」を基準とした「接種あり」の調整ORは、0.94(95%CI: 0.44-2.02)と有意ではなかった。Model 2でも同様の結果を得た。

表3に2019/20シーズンの結果を示す。Model 1による多変量解析の結果、小児のインフルエンザワクチン接種については、「接種なし」を基準とした「1回接種」の調整ORは、0.25(95%CI: 0.10-0.60)、「2回接種」の調整ORは、0.32(95%CI: 0.16-0.65)と有意に低下した。同居家族のインフルエンザワクチン接種歴については、「接種なし」を基準とした「接種あり」の調整ORは、0.71(95%CI: 0.40-1.27)と有意ではなかった。Model 2でも同様の結果を得た。

表4に、小児のインフルエンザワクチン接種「なし・あり」と同居家族のインフルエンザワクチン接種「なし・あり」を組み合わせ検討した結果を示す。各シーズンの検討および2シーズン結合した検討ともに、症例では、「小児なし・同居家族なし」の割合が最も高く、対照では、「小児あり・同居家族あり」の割合が最も高かった。多変量解析の結果、Model 1では、「小児なし・同居家族なし」を基準とした「小児なし・同居家族あり」の調整ORは、2018/19シーズンで0.79(95%CI: 0.34-1.86)、2019/20シーズンで0.69(95%CI: 0.34-1.39)、2シーズン全体で0.72(95%CI: 0.43-1.23)であり、いずれも有意ではなかった。「小児あり・同居家族なし」の調整ORは、2018/19シーズンで0.21(95%CI: 0.04-1.19)、2019/20シーズンで0.27(95%CI: 0.08-0.87)、2シーズン全体で0.27(95%CI: 0.11-0.67)であり、2019/20シーズンと2シーズン全体で有意であった。「小児あり・同居家族あり」の調整ORは、2018/19シーズンで0.43(95%CI: 0.22-0.84)、2019/

20シーズンで0.21(95%CI:0.11-0.40)、2シーズン全体で0.29(95%CI:0.18-0.46)であり、すべて有意であった。同様の結果は、Model 2で検討した際も認められた。

D. 考察

当研究班で2018/19シーズンと2019/20シーズンに実施したモニタリング調査で取得済みの既存情報を用いて、同居家族のインフルエンザワクチン接種が小児のインフルエンザ発病予防に与える影響を検討した。同居家族のインフルエンザワクチン接種による小児のインフルエンザ発病リスクの低下は0.7~0.9程度であり、有意ではなかった。小児と同居家族の接種状況の組み合わせによる検討では、いずれのシーズンでも「小児なし・同居家族あり」による発病リスクは0.7程度に低下したものの有意ではなかった。なお、「小児あり・同居家族あり」の場合に、有意かつ最も低い発病リスクを認めたが、その大部分は、小児自身のワクチン接種の効果で説明できるものであった。すなわち、同居家族のインフルエンザワクチン接種による小児のインフルエンザ発病予防効果は明らかではなかった。

本研究と類似する過去の研究は少ないものの、概ね同様の結果がみられている。米国の2010/11シーズン~2018/19シーズンにおけるHousehold Influenza Vaccine Evaluation (HIVE) studyの報告では、小児自身のインフルエンザワクチン接種による発病予防効果はみられたものの、同居家族のインフルエンザワクチン接種状況としての家庭内ワクチン接種率は、小児の発病に対して予防効果を認めなかった⁹⁾。また、2009/10シーズンに香港で行われた、インフルエンザA(H1N1)pdm09ワクチンの予防効果を検討したランダム化比較試験の情報をもとにしたシミュレーション研究では、同居家族がインフルエンザワクチンを接種していても、同居している小児への発病予防効果は少なく、一方で小児自身のワクチン接種による、発病予防効果が認められたという報告がある¹⁰⁾。このように先行研究でも、同居家族のインフルエンザワクチン接種による小児のインフルエンザ発病予防効果は限定的であると指摘されている。

本研究の限界は、大きく2点ある。1つ目は、2018/19シーズンの調査では流行期間外の登録のため95人が除外されたことから、流行期間をうまく捉えられなかったことである。このため、対象者数

を十分確保できず、検出力が低下し、小児へのワクチン接種の効果を有意に検出できなかった一因となったかもしれない。2つ目の限界点として、本研究でデータ分析に利用した調査は、小児へのインフルエンザワクチン接種の有効性評価を目的としたものであるため、同居家族の情報は、インフルエンザワクチン接種状況も含め、簡略化した形式で収集された。したがって、同居家族の構成や各人の接種状況といった、詳細な情報は把握できておらず、同居家族の接種状況に関する分析も、「1人でも接種していれば接種あり」と扱わざるを得なかった。また、対象児と同居家族の接触状況についても、情報収集ができていなかった。もし、同居家族が全員ワクチンを接種したか、あるいは対象児との接触が密接である母親や同胞がワクチンを接種したかについて、情報を得ていれば、3歳未満の小児へのインフルエンザ発病予防効果が検出されたかもしれない。

E. 結論

本研究では、2018/19シーズンと2019/20シーズンにおいて、3歳未満の小児を対象に同居家族のインフルエンザワクチン接種が小児のインフルエンザ発病予防に与える影響を検討した。3歳未満の小児のインフルエンザ発病に対して、同居家族のインフルエンザワクチン接種は、予防効果を認めなかった。一方、小児へのインフルエンザワクチン接種は、接種を受けた小児自身のインフルエンザ発病を一定程度予防し、2019/20シーズンは有意な予防効果であった。個人のインフルエンザワクチン接種の推奨を継続するとともに、接種したいという個人が接種できない場合、その条件や特性を明らかにすることが重要であると考えられる。

参考文献

- 1) Chung JR, Rolfes MA, Flannery B, Prasad P, O'Halloran A Garg S, et al. Effects of Influenza Vaccination in the United States During the 2018-2019 Influenza Season. Clin Infect Dis 2020;71(8):e368-e76.
- 2) Glatman-Freedman A, Pando R, Seftly H, Omer I, Rosenberg A, Drori Y, et al. Predominance of a Drifted Influenza A Predominance of a Drifted Influenza A (H3N2) Clade and its Association with Age-specific Influenza Vaccine Effectiveness

- Variations, Influenza Season 2018-2019. Vaccines (Basel) 2020;8(1).
- 3) Kissling E, Rose A, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Pozo F, et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. Euro Surveill 2019;24(8).
 - 4) Rose A, Kissling E, Emborg HD, Larrauri A, McMenamin J, Pozo F, et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. Euro Surveill 2020;25(10).
 - 5) Friedman L, Renaud A, Hines D, Winter A, Bolotin S, Johnstone J, et al. Exploring indirect protection associated with influenza immunization - A systematic review of the literature. Vaccine 2019;37(49):7213-32.
 - 6) Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. Clin Infect Dis 2017;65(5):719-28.
 - 7) 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.
 - 8) 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;42:255-7.
 - 9) Malosh RE, Petrie JG, Callear A, Truscon R, Johnson E, Evans R, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in the HIVE household cohort over 8 years: is there evidence of indirect protection? Clin Infect Dis 2021.
 - 10) Tsang TK, Fang VJ, Ip DKM, Perera R, So HC, Leung GM, et al. Indirect protection from vaccinating children against influenza in households. Nat Commun 2019;10(1):106.

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

表1 特性比較

	2018/19シーズン			2019/20シーズン		
	症例	対照	P値 ^a	症例	対照	P値 ^a
	n=121	n=276		n=124	n=518	
性別						
男児	67 (55)	149 (54)		62 (50)	272 (53)	
女児	54 (45)	127 (46)	0.799	62 (50)	246 (47)	0.615
年齢 (歳)	1 [0-2]	1 [0-2]	0.098	1.5 [0-2]	1 [0-2]	0.108
年齢						
6~11ヶ月	8 (7)	20 (7)		8 (6)	45 (9)	
1歳	59 (49)	159 (58)		54 (44)	254 (49)	
2歳	54 (44)	97 (35)	0.198	62 (50)	219 (42)	0.273
発症から受診までの期間 (日)						
0日	26 (21)	58 (21)		42 (34)	153 (29)	
1日	75 (62)	144 (52)		60 (48)	260 (50)	
2日	15 (12)	53 (20)		15 (12)	68 (13)	
3日	3 (3)	12 (4)		2 (2)	24 (5)	
4日	2 (2)	5 (2)		3 (2)	5 (1)	
5日	0 (0)	4 (1)		1 (1)	5 (1)	
6日	0 (0)	0 (0)		1 (1)	3 (1)	
7日	0 (0)	0 (0)	0.084	0 (0)	0 (0)	0.516
通園						
なし	36 (30)	103 (37)		49 (40)	153 (30)	
あり	85 (70)	173 (63)	0.146	75 (60)	365 (70)	0.032
保育所	76 (89)	149 (86)		65 (87)	310 (85)	
幼稚園	3 (4)	4 (2)		3 (4)	10 (3)	
こども園	3 (4)	15 (9)		6 (8)	33 (9)	
その他	3 (4)	5 (3)	0.418	1 (1)	12 (3)	0.785
基礎疾患 ^b による通院						
なし	113 (93)	248 (90)		117 (94)	461 (89)	
あり	8 (7)	28 (10)	0.155	7 (6)	57 (11)	0.074
小児のインフルエンザワクチン接種歴						
なし	76 (61)	132 (46)		89 (72)	209 (40)	
あり	45 (39)	144 (54)	0.006	35 (28)	309 (60)	0.001
小児のインフルエンザワクチン接種回数						
接種なし	76 (63)	132 (48)		89 (72)	209 (40)	
1回	7 (6)	26 (9)		10 (8)	97 (19)	
2回	38 (31)	118 (43)	0.021	25 (20)	212 (41)	0.001
同居家族の人数 (受診児を含む)						
同居人数 (人)	4 [2-10]	4 [2-12]	0.025	4 [3-8]	4 [2-8]	0.068
2人	3 (2)	9 (3)		0 (0)	8 (1)	
3人	26 (21)	95 (35)		33 (27)	170 (33)	
4人	53 (44)	102 (37)		57 (46)	224 (43)	
5人	31 (26)	48 (18)		24 (19)	84 (16)	
6人	6 (5)	14 (5)		6 (5)	24 (5)	
7人以上	2 (2)	8 (2)	0.094	4 (3)	8 (2)	0.058
同胞						
なし	33 (27)	114 (41)		34 (27)	187 (36)	
あり	88 (73)	162 (59)	0.008	90 (73)	331 (64)	0.068
同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴						
なし	79 (65)	258 (93)		81 (65)	502 (97)	
あり	42 (35)	18 (7)	0.001	43 (35)	16 (3)	0.001
同居家族のインフルエンザワクチン接種歴						
なし	52 (43)	105 (38)		68 (55)	168 (32)	
あり	69 (57)	171 (62)	0.355	56 (45)	350 (68)	0.001

表中の数値は n (%)または中央値[範囲]

a カイ二乗検定あるいはFisherの正確検定あるいはWilcoxon順位和検定

b 呼吸器疾患 心疾患 神経疾患 血液疾患 アレルギー疾患 免疫抑制状態

表2 検査確定インフルエンザに対する各因子の関連 (2018/19シーズン)

	n (%)		Model 1				Model 2			
	症例 n=121	対照 n=276	単変量 ^b		多変量 ^c		単変量 ^b		多変量 ^c	
			オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
小児のインフルエンザワクチン接種歴										
接種なし	76 (63)	132 (48)	1		1		1		1	
1回接種	7 (6)	26 (9)	0.27(0.09 - 0.81)	0.019	0.18(0.05 - 0.69)	0.012	0.27(0.09 - 0.81)	0.019	0.18(0.05 - 0.68)	0.012
2回接種	38 (31)	118 (43)	0.56(0.32 - 0.99)	0.021	0.53(0.24 - 1.16)	0.112	0.56(0.32 - 0.99)	0.045	0.52(0.24 - 1.15)	0.106
			(Trend p=0.030)		(Trend p=0.120)		(Trend p=0.030)		(Trend p=0.126)	
同居家族のインフルエンザワクチン接種歴										
なし	52 (43)	105 (38)	1		1		1		1	
あり	69 (57)	171 (62)	0.71(0.42 - 1.23)	0.355	0.94(0.44 - 2.02)	0.872	0.71(0.42 - 1.23)	0.224	0.91(0.42 - 1.98)	0.819
性別										
女児	65 (45)	127 (46)	1		1		1		1	
男児	67 (55)	149 (54)	1.07(0.64 - 1.78)	0.799	1.16(0.65 - 2.08)	0.622	1.07(0.64 - 1.78)	0.804	1.16(0.65 - 2.08)	0.622
年齢										
6ヶ月~1歳	67 (55)	179 (65)	1		1		1		1	
2歳	54 (45)	97 (35)	1.48(0.89 - 2.45)	0.073	1.62(0.90 - 2.90)	0.106	1.48(0.89 - 2.45)	0.133	1.60(0.89 - 2.88)	0.113
通園										
なし	36 (30)	103 (37)	1		1		1		1	
あり	85 (70)	173 (63)	1.63(0.95 - 2.80)	0.146	1.79(0.97 - 3.31)	0.065	1.63(0.95 - 2.80)	0.076	1.83(0.99 - 3.41)	0.056
同胞										
なし	33 (27)	114 (41)	1		1		1		1	
あり	88 (73)	162 (59)	1.62(0.93 - 2.84)	0.007	1.38(0.74 - 2.58)	0.307	1.62(0.93 - 2.84)	0.076	1.83(0.99 - 3.41)	0.056
同居家族の人数 (受診時を含む)										
3人以下	29 (24)	104 (38)	1		1		1		1	
4人	53 (44)	102 (37)	1.53(0.81 - 2.89)	0.189	1.61(0.90 - 2.90)	0.106	1.53(0.81 - 2.89)	0.189	1.61(0.78 - 3.32)	0.197
5人以上	39 (32)	70 (25)	1.89(0.93 - 3.83)	0.015	1.89(0.93 - 3.83)	0.077	1.89(0.93 - 3.83)	0.077	1.45(0.66 - 3.18)	0.356
			(Trend p=0.744)		(Trend p=0.744)		(Trend p=0.744)		(Trend p=0.286)	
基礎疾患 ^d による通院										
なし	113 (93)	248 (90)	1		1		1		1	
あり	8 (7)	28 (10)	0.57(0.20 - 1.61)	0.259	0.65(0.19 - 2.24)	0.495	0.57(0.20 - 1.61)	0.284	0.67(0.19 - 2.34)	0.532
同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴										
なし	79 (65)	258 (93)	1		1		1		1	
あり	42 (35)	18 (7)	5.51(2.67 - 11.4)	0.001	7.12(3.24 - 15.6)	0.001	5.51(2.67 - 11.4)	0.001	7.29(3.28 - 16.2)	0.001

a カイ二乗検定

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 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) モデルに含めた説明変数: 表中に示すすべての変数

d 呼吸器疾患 心疾患 神経疾患 血液疾患 アレルギー疾患 免疫抑制状態

表3 検査確定インフルエンザに対する各因子の関連 (2019/20シーズン)

	n (%)		Model 1				Model 2			
	症例 n=124	対照 n=518	単変量 ^b		多変量 ^c		単変量 ^b		多変量 ^c	
			オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
小児のインフルエンザワクチン接種歴										
接種なし	89 (72)	209 (40)	1		1		1		1	
1回接種	10 (8)	97 (19)	0.23(0.11 - 0.50)	0.001	0.25(0.10 - 0.60)	0.002	0.23(0.11 - 0.50)	0.001	0.25(0.10 - 0.61)	0.002
2回接種	25 (20)	212 (41)	0.29(0.17 - 0.50)	0.001	0.32(0.16 - 0.65)	0.002	0.29(0.17 - 0.50)	0.001	0.33(0.16 - 0.66)	0.002
			(Trend p=0.001)		(Trend p=0.001)		(Trend p=0.001)		(Trend p=0.001)	
同居家族のインフルエンザワクチン接種歴										
なし	68 (55)	168 (32)	1		1		1		1	
あり	56 (45)	350 (68)	0.46(0.30 - 0.72)	0.001	0.71(0.40 - 1.27)	0.250	0.46(0.30 - 0.72)	0.001	0.72(0.40 - 1.30)	0.276
性別										
女児	62 (50)	246 (47)	1		1		1		1	
男児	62 (50)	272 (53)	1.02(0.65 - 1.59)	0.943	0.89(0.51 - 1.55)	0.676	1.02(0.65 - 1.59)	0.943	0.89(0.51 - 1.56)	0.679
年齢										
6ヶ月~1歳	8 (6)	45 (9)	1		1		1		1	
2歳	116 (94)	473 (91)	1.09(0.45 - 2.63)	0.853	3.21(0.99 - 10.4)	0.052	1.09(0.45 - 2.63)	0.853	3.29(1.00 - 10.8)	0.049
通園										
なし	49 (40)	153 (30)	1		1		1		1	
あり	75 (60)	365 (70)	0.51(0.32 - 0.83)	0.006	0.47(0.25 - 0.88)	0.019	0.51(0.32 - 0.83)	0.006	0.46(0.25 - 0.86)	0.016
同胞										
なし	34 (27)	187 (36)	1		1		1		1	
あり	90 (73)	331 (64)	1.70(1.02 - 2.84)	0.041	1.46(0.80 - 2.67)	0.219				
同居家族の人数 (受診児を含む)										
3人以下	33 (27)	178 (34)	1		1		1		1	
4人	57 (46)	224 (43)	1.49(0.85 - 2.61)	0.168	1.33(0.69 - 2.56)	0.398	1.49(0.85 - 2.61)	0.168	1.33(0.69 - 2.56)	0.398
5人以上	34 (27)	116 (23)	1.89(1.01 - 3.49)	0.045	1.53(0.72 - 3.26)	0.272	1.89(1.01 - 3.49)	0.045	1.53(0.72 - 3.26)	0.272
			(Trend p=0.044)		(Trend p=0.303)		(Trend p=0.044)		(Trend p=0.303)	
基礎疾患 ^d による通院										
なし	117 (94)	461 (89)	1		1		1		1	
あり	7 (6)	57 (11)	0.41(0.17 - 0.99)	0.047	0.42(0.16 - 1.12)	0.084	0.41(0.17 - 0.99)	0.047	0.43(0.16 - 1.14)	0.090
同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴										
なし	81 (65)	502 (97)	1		1		1		1	
あり	43 (35)	16 (3)	13.0(5.85 - 28.7)	0.001	14.0(5.77 - 34.0)	0.001	13.0(5.85 - 28.7)	0.001	14.3(5.90 - 34.9)	0.001

a カイ二乗検定

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 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℃) モデルに含めた説明変数：表中に示すすべての変数

d 呼吸器疾患 心疾患 神経疾患 血液疾患 アレルギー疾患 免疫抑制状態

表4 インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ発症の関連

インフルエンザワクチン接種歴		n (%)		P値 ^a	多変量			
小児	同居家族	症例	対照		Model 1 ^b	Model 2 ^c		
					オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
2018/19シーズン								
		N=121	N=276					
なし	なし	50 (41)	85 (31)	1	1	0.592	0.77(0.33 - 1.82)	0.556
なし	あり	26 (21)	47 (17)			0.078	0.22(0.04 - 1.21)	0.082
あり	なし	2 (2)	20 (7)			0.014	0.41(0.20 - 0.82)	0.012
あり	あり	43 (36)	124 (45)	0.017				
2019/20シーズン								
		N=124	N=518					
なし	なし	62 (50)	132 (25)	1	1	0.297	0.70(0.35 - 1.42)	0.324
なし	あり	27 (22)	77 (15)			0.028	0.28(0.08 - 0.91)	0.034
あり	なし	6 (5)	36 (7)			0.001	0.22(0.11 - 0.41)	0.001
あり	あり	29 (23)	273 (53)	0.001				
2018/19シーズンと2019/20シーズン ^d								
		N=245	N=794					
なし	なし	112 (46)	217 (27)	1	1	0.230	0.72(0.43 - 1.23)	0.229
なし	あり	53 (22)	124 (16)			0.005	0.27(0.11 - 0.69)	0.006
あり	なし	8 (3)	56 (7)			0.001	0.29(0.18 - 0.46)	0.001
あり	あり	72 (29)	397 (50)	0.001				

a カイ二乗検定

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)

調整変数：性別、年齢 (6ヶ月~1歳/2歳)、通園の有無、基礎疾患による通院の有無、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴、同胞の有無

c 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)

調整変数：性別、年齢 (6ヶ月~1歳/2歳)、通園の有無、基礎疾患による通院の有無、同居家族の1週間以内のインフルエンザ診断歴、同居家族の人数

d 条件付きロジスティック回帰モデルに層化変数として、調査シーズンを追加