

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

小児における不活化インフルエンザワクチン接種と
インフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量との関連－
2013/14～2017/18 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	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	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
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	大藤さとし	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

インフルエンザワクチンに期待される役割に、ブレイクスルー感染時のインフルエンザウイルス量の低減がある。これまで入院患者や幅広い年代を対象とした検討はあるものの、インフルエンザハイリスクグループである若年小児に限定した検証は少ない。そこで、これまで当研究班が6歳未満小児を対象に実施してきたインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査5シーズン分（2013/14-2017/18）で得た情報及び試料を用いて、インフルエンザワクチン接種がインフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量を低減するか、及び、高いインフルエンザウイルス量に関連する因子について検討したので報告する。

研究デザインは観察研究である。対象者は、2013/14-2017/18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6歳未満小児のうち、real-timeRT-PCR（以下、PCR）で確定されたインフルエンザ患者（test-positive case）である。当時の調査では、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4～9施設が参加〕において、各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で受診した6

歳未満小児を登録した。本研究では PCR 法でインフルエンザ陽性であった者を抽出し、各シーズンで最も陽性の多かったウイルス亜型 / 系統を主流ウイルスと定め、PCR で RNA コピー数を算出した。高いウイルス量に関連する因子を検討するため、コピー数を対数変換して中央値で 2 区分し、マルチレベルロジスティック回帰分析を用いて検討した。

対象者数は 1,185 名 (男児 617 人、女児 568 人、平均年齢 3.1 歳 ± 1.42) で、ウイルス量中央値 (四分位範囲 [IQR]) は $5.5 \log_{10}$ copies/mL (IQR: 4.6, 6.1) であった。ワクチン接種「なし」に対する「あり」の多変量調整オッズ比 (95% 信頼区間 [CI]) は 1.19 (95% CI: 0.86-1.64) であり、有意差は認められなかった。高いウイルス量と統計学的に有意な関連が見られた因子は、①受診時の高い体温、②発熱から受診までの日数の短さ、③ B/Yamagata 陽性に対して、A(H1N1)pdm09 陽性、A(H3N2) 陽性であった。

6 歳未満小児において、インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ診断時のウイルス量に関連は見られなかった。ウイルス亜型 / 系統では B/Yamagata と比較して A(H1N1)pdm09、A(H3N2) が陽性であること、受診時の体温が高いこと、発熱から受診までの日数が短いことが、高いウイルス量と有意に関連していた。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンに期待される役割にインフルエンザ発症時のインフルエンザウイルス量の低減がある。これまでの報告では、対象者は入院患者、高齢者、幅広い年代を含む集団など様々であり、ワクチン接種の有無とウイルス量の関連についても、ありと報告するものとなしと報告するものがある^{1, 2, 3, 4, 5)}。高齢者と若年小児では、インフルエンザ発病時の病態が異なること^{6, 7)} インフルエンザの重症化リスクである基礎疾患を有する者の割合が異なること⁷⁾などを考慮すると、ワクチン接種の有無とウイルス量の関連についても、年齢を限定して検討すべきと考える。

そこで本研究では、ハイリスクグループである 6 歳未満小児を対象に、インフルエンザワクチン接種によるインフルエンザウイルス低減効果を検討するとともに、インフルエンザ診断時の高いインフルエンザウイルス量に関連する因子を検討した。

B. 研究方法

当研究班で実施した「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」(以下、モニタリング調査)の 5 シーズン分 (2013/14 ~ 2017/18)^{8, 9, 10, 11)}で得た情報及び試料を用いた観察研究である。

モニタリング調査の概要は以下の通りである。研究デザインは多施設共同症例対照研究 (test-negative design) であり、大阪府内あるいは福岡県内の小児科診療所 10 施設 (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、武知小児科内科、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) が参加した (1 シーズンあたり 4 ~ 9 施設が参加)。各シーズンのインフルエンザ流行期に、インフルエンザ様疾患 (influenza like illness: ILI [38°C 以上の発熱を呈して 7 日以内に受診し、かつ、咳、鼻水、咽頭痛、呼吸困難のうち 1 つ以上の症状あり]) で受診した 6 歳未満児を登録した。除外基準は、①各シーズンの 9 月 1 日時点で月齢 6 か月未満の児、②インフルエンザワクチン接種後、アナフィラキシーを呈した既往を有する者、③今回の ILI に対して既に抗インフルエンザ薬を投与された児、④今回の ILI が入院中に出現した児、⑤乳児院や児童養護施設入所児、⑥大阪府外または福岡県外に居住する児、である。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。インフルエンザワクチン接種歴については、診療録あるいは母子健康手帳の記録に基づいて転記した。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、大阪健康安全基盤研究所で real-time RT-PCR 法 (以下、PCR) による病原診断を行った。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、ワクチン有効性を推定している。

本研究では、モニタリング調査の症例、すなわち PCR で確定されたインフルエンザ患者 (test-positive case) を対象とした。モニタリング調査結果及び各地域でのウイルス流行状況を参考に、各シーズンの主流行ウイルス亜型 / 系統を 1 つ選定し、保存していた鼻汁検体を用いて、PCR により RNA ウイルスコピー数 (copies/mL) を算出した。

統計解析では、数量変数が非正規分布であったため中央値と四分位範囲を用いて各変数を記述した。名義変数の群間比較にはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定を、数量変数の群間比較にはウィルコクソン順位検定またはクラスカル=ウォリス検定を用いた。3 群以上を有するウイルスコピー数の比較で有意差を得た場合は、ボンフェローニの多重比較検定を追加した。主要評価項目のウイルス量 (低値 / 高値) は、ウイルスコピー数を対数変換し中央値で 2 区分した値とした。データが階層構造 (階層 1 = 研究参加児、階層 2 = 各診療所 [A ~ H]) を有することを考慮し、マルチレベルロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出した。モデルに用いた説明変数は、①今シーズンインフルエンザワクチン接種 (有 / 無)、②昨シーズンワクチン接種 (有 / 無)、③ウイルス亜型 / 系統、④受診時体温 (38.0°C 未満 / 38.0-38.9°C / 39.0°C 以上)、⑤発症から受診までの日数 (2 日以内 / 3 日以上)、⑥年齢 (2 歳以下 / 3 歳以上)、⑦性 (男 / 女)、⑧基礎疾患による通院歴 (有 / 無)、⑨入院歴 (有 / 無)、⑩受診時 ILI 症状の数 (1 つ以下 2 つ / 3 つ / 4 つ) の計 10 因子とした。(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。本研究で行った既存試料を用いたウイルス量測定については、研究参加者に研究実施の情報公開を行い、拒否の機会を保証した。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 2689, 2997, 3911, 4416)。

C. 研究結果

5 シーズンのモニタリング調査における PCR 確定インフルエンザウイルス陽性者は 1,915 人であった (図 1)。解析対象とする各シーズンの主流行インフルエンザウイルス亜型 / 系統を、2013/14 シー

ズンと 2015/16 シーズンは A(H1N1)pdm09、2014/15 シーズンと 2016/17 シーズンは A(H3N2)、2017/18 シーズンは B/Yamagata とした。解析対象の設定にあたり、主流行インフルエンザウイルス以外の陽性者 629 人、複数のインフルエンザウイルスに感染した 5 人、鼻汁検体がウイルスコピー数検出に不適であった 12 人、解析に必要な情報に欠損があった 84 人の合計 730 人を除外した結果、最終解析対象者は 1,185 人 (男児 617 人、女児 568 人、平均年齢 3.1 歳 ± 1.42) となった (表 1)。インフルエンザウイルス亜型 / 系統で最も多かったのは A(H3N2) (48.6%) で、A(H1N1)pdm09、B/Yamagata が続いた。対象児の多くは健康であり (基礎疾患による通院歴有 12.4%、入院歴有 1.9%)、発熱から 2 日以内に受診していた (95.5%)。受診時の体温は 38.0-38.9°C が最も多かった (43.4%)。

対数変換インフルエンザウイルスコピー数の中央値は $5.5 \log_{10}$ コピー数 / mL (IQR: 4.6, 6.1) であった (図 2)。インフルエンザワクチン接種状況別にみたウイルスコピー数は、今シーズンのインフルエンザワクチン接種状況 (なし: 5.5 [IQR: 4.7, 6.1]、1 回接種: 5.7 [IQR: 4.6, 6.2]、2 回接種: 5.5 [IQR: 4.5, 6.2])、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種状況 (なし: 5.5 [IQR: 4.6, 6.1] / あり: 5.6 [IQR: 4.6, 6.2]) とともに、統計学的有意差は見られなかった。ウイルス亜型 / 系統、受診時体温、発熱から受診までの日数、診療所で、ウイルスコピー数に統計学的有意差が見られた。ウイルス亜型 / 系統別のウイルスコピー数中央値は、A(H1N1)pdm09 で 5.9 (IQR: 5.0, 6.7)、A(H3N2) で 5.5 (IQR: 4.6, 6.1)、B/Yamagata で 5.3 (IQR: 4.3, 5.8) であり、B/Yamagata に対して A(H1N1)pdm09、A(H3N2) が有意に高かった。受診時体温別に見たウイルスコピー数中央値は、38.0°C 未満で 5.1 (IQR: 4.2, 5.9)、38.0-38.9°C で 5.6 [IQR: 4.8, 6.2]、39.0°C 以上で 5.8 [IQR: 5.0, 6.4] であり、38.0°C 未満の者に対し 38.0-38.9°C と 39.0°C 以上が、38.0-38.9°C の者に対し 39.0°C 以上が有意に高かった。発熱から受診までの日数のウイルスコピー数中央値は、発熱 0 日目受診で 5.8 [IQR: 5.0, 6.4] と最も高値を示し、2 日目受診 5.1 [IQR: 4.2, 5.9]、5 日目受診 4.3 [IQR: 3.9, 4.7] に対し有意に高かった。診療所 D のウイルスコピー数中央値 6.0 [IQR: 5.2, 6.9] が最も高い値を示した。他の因子では、統計学的有意

差は認められなかった。

インフルエンザウイルス量高値と関連する因子を検討した結果を表2に示す。今シーズンワクチン接種、昨シーズンワクチン接種ともに、高いインフルエンザウイルス量との関連は見られず、接種「なし」に対する「あり」の多変量調整ORはそれぞれ1.19 (95%CI: 0.86~1.64)、1.19 (95%CI: 0.85~1.66)であった。有意な関連が見られた因子は、ウイルス亜型/系統、受診時体温、発熱から受診までの日数であった。B/Yamagataに対してA(H1N1)pdm09、A(H3N2)の多変量調整ORはそれぞれ3.25 (95%CI: 2.28~4.64)、1.81(95%CI: 1.32~2.49)、体温38.0°C未満に対して38.0-38.9°C、39.0°C以上の多変量調整ORはそれぞれ2.27 (95%CI: 1.71~3.01)、3.01(95%CI: 2.15~4.21)、発熱から受診までの日数2日以内に対し3日以上が多変量調整ORは0.39 (95%CI: 0.21~0.75)であった。

D. 考察

インフルエンザワクチン接種によるインフルエンザウイルス量の低減効果や、高いウイルス量に関連する因子について、大阪府、福岡県在住の6歳未満小児を対象とした5シーズン分(2013/14~2017/18)のモニタリング調査で取得した情報及び鼻汁検体を用いて検討した。インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量には関連が見られなかった。ウイルス亜型(B/Yamagataに対してA(H1N1)pdm09、A(H3N2))、高い受診時体温、発熱から受診までの日数の短さが、高いインフルエンザウイルス量と有意に関連していた。

インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ診断時の上部呼吸器検体由来のウイルス量を検討した先行研究の多くは、本研究と同様に、有意な関連が得られなかったと報告している^{1,2,3,4)}。これらの先行研究の対象者の年齢は、3歳以上を対象とした研究(中央値34歳 [IQR13~53])、18歳未満を対象とした研究(中央値7歳 [範囲: 9か月~17歳])、16歳以上を対象とした研究(平均年齢72歳 [SD: ±16])と様々であり、研究対象者を入院患者に限定したもの、本研究と同様に外来患者のみのもの、その両方が含まれているものなど、研究参加者の健康状態も多様であった。さらに検体採取ポイントについても、インフルエンザ診断時1回のみの研究、

診断後に複数回連続して採取した研究などあるが、いずれもワクチン接種とウイルス量に有意な関連は見られなかった。一方、ワクチン接種によるウイルス量の有意な低下が見られた研究の対象者は、A(H1N1)pdm09陽性の成人入院患者に限定しており、対象者239人の平均年齢は67歳 [SD: ±16]で、肺炎患者28人を含んでいた⁵⁾。本研究の参加者は6歳未満小児であり、約90%が基礎疾患による通院歴がなく、入院歴がない者が95%以上と、参加者特性が大きく異なっていた。対象者の年齢、健康状態、検体採取方法など様々な要因が、ワクチン接種とウイルス量の関連に影響していると考えられた。

本研究では、B/Yamagata陽性に対して、A(H1N1)pdm09陽性、A(H3N2)陽性の中でウイルス量が高かったが、鼻汁検体採取の時期に影響を受けた可能性が考えられた。呼吸器検体中のインフルエンザウイルス量を複数回連続して計量した複数の先行研究では、A型インフルエンザ陽性者はB型インフルエンザ陽性者よりもウイルス量が早くピークに達し、B型インフルエンザ陽性者は発症3日目以降又はウイルス量に明確なピークを認めない場合もあったと報告している^{3,12)}。本研究参加者の95%以上は発症2日以内に受診していたため、鼻汁検体の採取時期は、A型インフルエンザウイルスのウイルス量が高く、B型インフルエンザウイルス量が低い時期に重なった可能性が考えられた。一方で、外来患者と入院又はICU患者のウイルス量を比較した先行研究では、A(H3N2)陽性者のインフルエンザウイルス量がB型インフルエンザ陽性者のウイルス量よりも有意に高いことが報告されており、本研究結果を支持するものの、発症から検体採取の日数については言及されていなかった¹³⁾。ウイルス亜型/系統によるウイルス量の違いは、その臨床症状の差異に加え、検体採取の時期を考慮することも必要と考えられた。

高い体温と高いウイルス量の有意な関連は、先行研究でも同様の報告があるものの^{4,14,15)}、研究対象者の年齢が高く、入院患者を対象とした研究では、体温とウイルス量に関連が見られなかった⁵⁾。インフルエンザ発症時の高熱は成人に比較して小児で多くみられることから^{6,15)}、インフルエンザにおける高い体温と高いウイルス量の関連は小児に特有である可能性が考えられた。

発熱から受診まで、つまり検体採取までの日数の

短さと高いウイルス量も有意に関連していた。この結果は、ボランティア被験者を対象に、野生型インフルエンザウイルスを実験的に曝露させた後にウイルス排泄量を定量した研究のレビューにおいて、曝露後0.5～1日でウイルス量はピークとなり、2日まで継続したという結果を支持した¹⁷⁾。インフルエンザ陽性患者の家族感染者から連続してウイルス量を計測した研究、入院患者を対象とした研究でも同様の結果が得られている^{3,16)}。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究で用いた情報及び試料はインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査で得たものであるため、検討できる因子が限られていた。1シーズンで最も多く検出されたウイルス亜型/系統のウイルス量を解析対象としたため、結果にバイアスを生じた可能性がある。本研究の対象年齢は6歳未満小児であるため、他の年齢層への結果の一般化は困難である。また、参加者の情報収集に自記式調査票を用いたため、思いつきバイアスが生じた可能性も考えられるが、本研究の主要曝露因子であるワクチン接種については、母子健康手帳又は診療録の情報を用いたため、誤分類を低減することができたと考えられる。

E. 結論

6歳未満小児において、不活化インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ診断時の鼻汁中ウイルス量の関連は見られなかった。

参考文献

- 1) Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, Lui GC, Wong BC, Wong RY, Lam WY, Chu IM, Lai RW, Cockram CS, Sung JJ. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *Journal of Infectious Diseases*. 2009; 200(4):492-500. doi: 10.1086/60038
- 2) Tsou TP, Shao PL, Lu CY, Chang LY, Kao CL, Lee PI, Yang PC, Lee CY, Huang LM. Viral load and clinical features in children infected with seasonal influenza B in 2006/2007. *Journal of the Formosan Medical Association*. 19 October 2012;111:83-87 doi: 10.1016/j.jfma.2010.10.001
- 3) Suess T, Remschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J, Nitsche A, Schroeder K, Doellinger J, Braun C, Haas W, Krause G, Buchholz U. Comparison of Shedding Characteristics of Seasonal Influenza Virus (Sub)Types and Influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. *PLoS ONE*. 2012; 7(12) doi: 10.1371/journal.pone.0051653
- 4) Spencer S, Chung J, Thompson M, Piedra PA, Jewell A, Avadhanula V, Mei M, Jackson ML, Meece J, Sundaram M, Belongia EA, Cross R, Johnson E, Bullotta A, Rinaldo C, Gaglani M, Murthy K, Clipper L, Berman L, Flannery B. Factors associated with real-time RT-PCR cycle threshold values among medically attended influenza episodes. *Journal of Medical Virology*. 21 September 2016;88:719-723 doi: 10.1002/jmv.24373
- 5) Lalueza A, Folgueira D, Muñoz-Gallego I, Trujillo H, Laureiro J, Hernández-Jiménez P, Moral-Jiménez N, Castillo C, Ayuso B, Díaz-Pedroche C, Torres M, Arrieta E, Arévalo-Cañas C, Madrid O, Lumbreras C. Influence of viral load in the outcome of hospitalized patients with influenza virus infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;38(4):667-673 doi: 10.1007/s10096-019-03514-1
- 6) Robert G. Webster, Arnold S. Monto, Thomas J. Braciale, Robert A. Lamb. *Textbook of Influenza* second edition, West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2013. 380-382p.
- 7) Hauge SH, Bakken IJ, de Blasio BF, Håberg SE. Risk conditions in children hospitalized with influenza in Norway, 2017-2019. *BMC Infectious Diseases*. 19 October 2020;20(1): 769. doi: 10.1186/s12879-020-05486-6.
- 8) 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・安全性の臨床評価と 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.
- 9) 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
- 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：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.
- 11) 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; 9 (12): 1447. doi: 10.3390/vaccines9121447.
- 12) Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Lau EH, Lipsitch M, Cheng CK, Houck PM, Uyeki TM, Peiris JS, Leung GM. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(10):1509-1516. doi: 10.1086/652241
- 13) Granados A, Peci A, McGeer A, Gubbay JB. Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections. *Journal of Clinical Virology*. 2017; 86:14-19 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.11.008>
- 14) Li CC, Wang L, Eng HL, You HL, Chang LS, Tang KS, Lin YJ, Kuo HC, Lee IK, Liu JW, Huang EY, Yang KD. Correlation of pandemic (H1N1) 2009 viral load with disease severity and prolonged viral shedding in children *Emerging Infectious diseases*. 2010;16(8): 1265-1272. Accessed December 7, doi: 10.3201/eid1608.091918
- 15) Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(8): 1003-1032. doi: 10.1086/598513
- 16) Van Wesenbeeck L, D'Haese D, Tolboom J, Meeuws H, Dwyer DE, Holmes M, Ison MG, Katz K, McGeer A, Sadoff J, Weverling GJ, Stuyver L. A Downward Trend of the Ratio of Influenza RNA Copy Number to Infectious Viral Titer in Hospitalized Influenza A-Infected Patients. *Open Forum Infectious Diseases* Published 3 November 2015; 2 (4) doi: 10.1093/ofid/ofv166
- 17) Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *American Journal of Epidemiology* Apr 1, 2008;167(7):775-85. doi: 10.1093/aje/kwm375.
- 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
 - 1) 福島若葉, 加瀬哲男, 迎恵美子, 松本一寛, 森川佐依子, 廣井聡, 中田恵子, 前田章子, 伊藤一弥, 近藤亨子, 大藤さとし, 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. インフルエンザワクチン接種によるウイルス排泄量減少効果の検討. 第30回日本疫学会学術総会, (令和2年2月21日, 京都)
 - 2) Emiko Mukai, Wakaba Fukushima, Saeko

Morikawa, Keiko Nakata, Satoshi Hiroi, Masashi Fujioka, Tohru Matsushita, Megumi Kubota, Yoshina Yagi, Tetsuhisa Takechi, Yoshio Takasaki, Shizuo Shindo, Yuji Yamashita, Takato Yokoyama, Yumi Kiyomatsu, Kazuhiro Matsumoto, Akiko Maeda, Kyoko Kondo, Kazuya Ito, Tetsuo Kase, Satoko Ohfuji, Yoshio Hirota. Inactivated influenza vaccination did not reduce influenza viral load at diagnosis among young Japanese children during the 2013/2014 through 2017/2018 influenza seasons. [Awarded for the excellent poster presentation in the Implementation & Public Health Theme] OPTIONS XI for the Control of Influenza, 27 September 2022, Belfast UK.

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. 参加者特性：5 シーズン（2013/14～2017/18）

		N=1185	
		n (%) 又は中央値[Q1, Q3]	
今シーズンのワクチン接種			
	なし	765	(64.6)
	1 回	119	(10.0)
	2 回	301	(25.4)
昨シーズンのワクチン接種			
	なし	801	(67.6)
	あり	384	(32.4)
年齢（歳）			
		3	[2, 4]
	0	8	(0.7)
	1	210	(17.7)
	2	229	(19.3)
	3	218	(18.4)
	4	273	(23.0)
	5	247	(20.8)
性			
	男児	617	(52.1)
	女児	568	(47.9)
ウイルス亜型/系統			
	A(H1N1)pdm09	346	(29.2)
	A(H3N2)	576	(48.6)
	B/ Yamagata	263	(22.2)
受診時体温（℃）			
		38.3	[37.7, 38.9]
	<38.0	395	(33.3)
	38.0-38.9	514	(43.4)
	≥39.0	276	(23.3)
基礎疾患による通院†			
	なし	1038	(87.6)
	あり	147	(12.4)
入院歴			
	なし	1162	(98.1)
	あり	23	(1.9)
インフルエンザ様症状の数‡			
	1	272	(23.0)
	2	622	(52.5)
	3	247	(20.8)
	4	44	(3.7)
発熱～受診の日数（日）			
	0	257	(21.7)
	1	743	(62.7)
	2	132	(11.1)
	3	31	(2.6)

	4	11	(0.9)
	5	9	(0.8)
	6	1	(0.1)
	7	1	(0.1)
<hr/>			
診療所			
	A	169	(14.3)
	B	154	(13.0)
	C	88	(7.4)
	D	68	(5.7)
	E	43	(3.6)
	F	132	(11.1)
	G	139	(11.7)
	H	118	(10.0)
	I	123	(10.4)
	J	151	(12.7)

†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。

‡咳、咽頭痛、鼻汁、呼吸困難感の症状数の合計で表した。

表2. 各因子とウイルス量（低値/高値）の分布及び各因子とウイルス量（低値/高値）の関連：5シーズン（2013/14～2017/18 シーズン）、マルチレ
 パロジステイックモデル†

	ウイルス量‡, N (%)				多変量調整 OR§	
	低値 N=592	高値 N=593	P 値¶	OR	(95%CI)	
今シーズンのワクチン接種						
なし	390 (65.9)	375 (63.2)			1.00	
あり	202 (34.1)	218 (36.8)	0.36	1.19	(0.86, 1.64)	
昨シーズンのワクチン接種						
なし	410 (69.3)	391 (65.9)		1.00		
あり	182 (30.7)	202 (34.1)	0.24	1.19	(0.85, 1.66)	
ウイルス亜型/系統						
A(H1N1)pdm09	133 (22.5)	213 (35.9)		3.25	(2.28, 4.64)	
A(H3N2)	288 (48.7)	288 (48.6)		1.81	(1.32, 2.49)	
B/ Yamagata	171 (28.9)	92 (15.5)	< 0.01	1.00		
受診時体温 (°C)						
< 38.0	254 (42.9)	141 (23.8)		1.00		
38.0-38.9	232 (39.2)	282 (47.6)		2.27	(1.71, 3.01)	
≥39.0	106 (17.9)	170 (28.7)	< 0.01	3.01	(2.15, 4.21)	
					傾向性の P 値<0.01	
発症～受診の日数 (日)						
≤2	554 (93.6)	578 (97.5)		1.00		
≥3	38 (6.4)	15 (2.5)	< 0.01	0.39	(0.21, 0.75)	
年齢 (歳)						
≤2	220 (37.2)	227 (38.3)		1.00		
≥3	372 (62.8)	366 (61.7)	0.72	0.96	(0.74, 1.24)	
性						
男児	306 (51.7)	311 (52.5)		0.99	(0.78, 1.26)	
女児	286 (48.3)	282 (47.6)	0.82	1.00		

基礎疾患による通院†						
なし	523	(88.3)	515	(86.9)	1.00	
あり	69	(11.7)	78	(13.2)	0.48	1.05 (0.71, 1.55)
入院歴						
なし	579	(97.8)	583	(98.3)	1.00	
あり	13	(2.2)	10	(1.7)	0.54	0.62 (0.24, 1.61)
インフルエンザ様症状の数						
≤1	129	(21.8)	143	(24.1)	1.00	
2	323	(54.6)	299	(50.4)	0.87	(0.64, 1.18)
3	116	(19.6)	131	(22.1)	1.05	(0.73, 1.52)
4	24	(4.1)	20	(3.4)	0.40	0.80 (0.41, 1.56)
傾向性の P 値=0.57						

OR：オッズ比、MOR：多変量調整オッズ比、CI：信頼区間。

太字は統計学的有意を示す。

† 推定値の算定には、階層構造（参加者個人＝階層1、診療所＝階層2）を考慮したマルチレベルロジスティック回帰モデルを採用した。

ウイルス量は中央値で2区分した：低値≤5.5、高値>5.5

§ 多変量解析に用いた調整変数は、表中の全ての変数を用いた。

¶ カイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定。

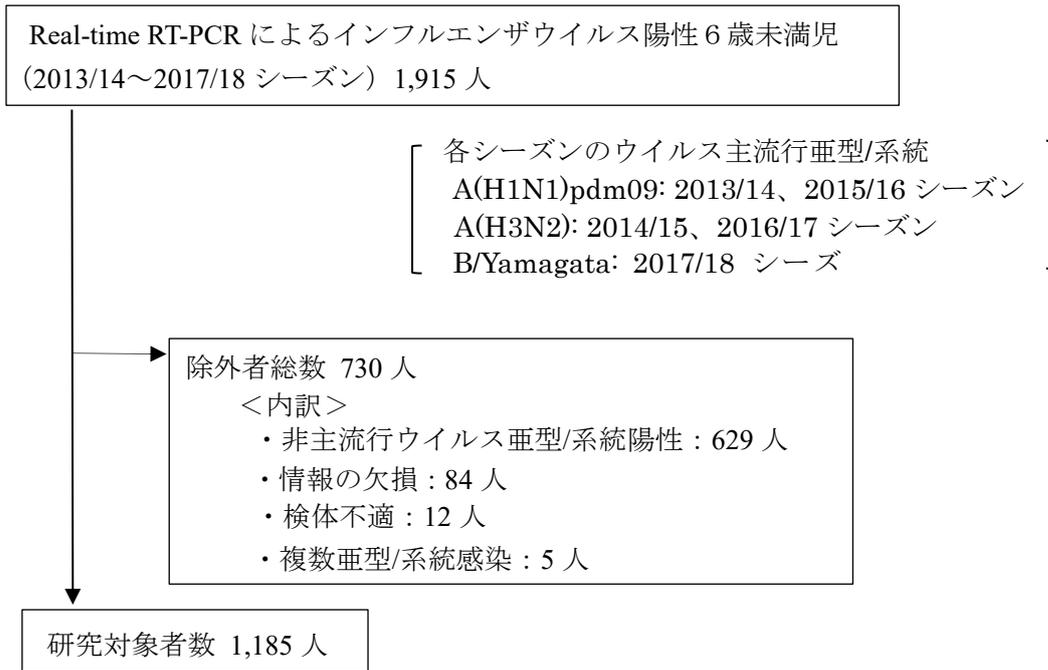
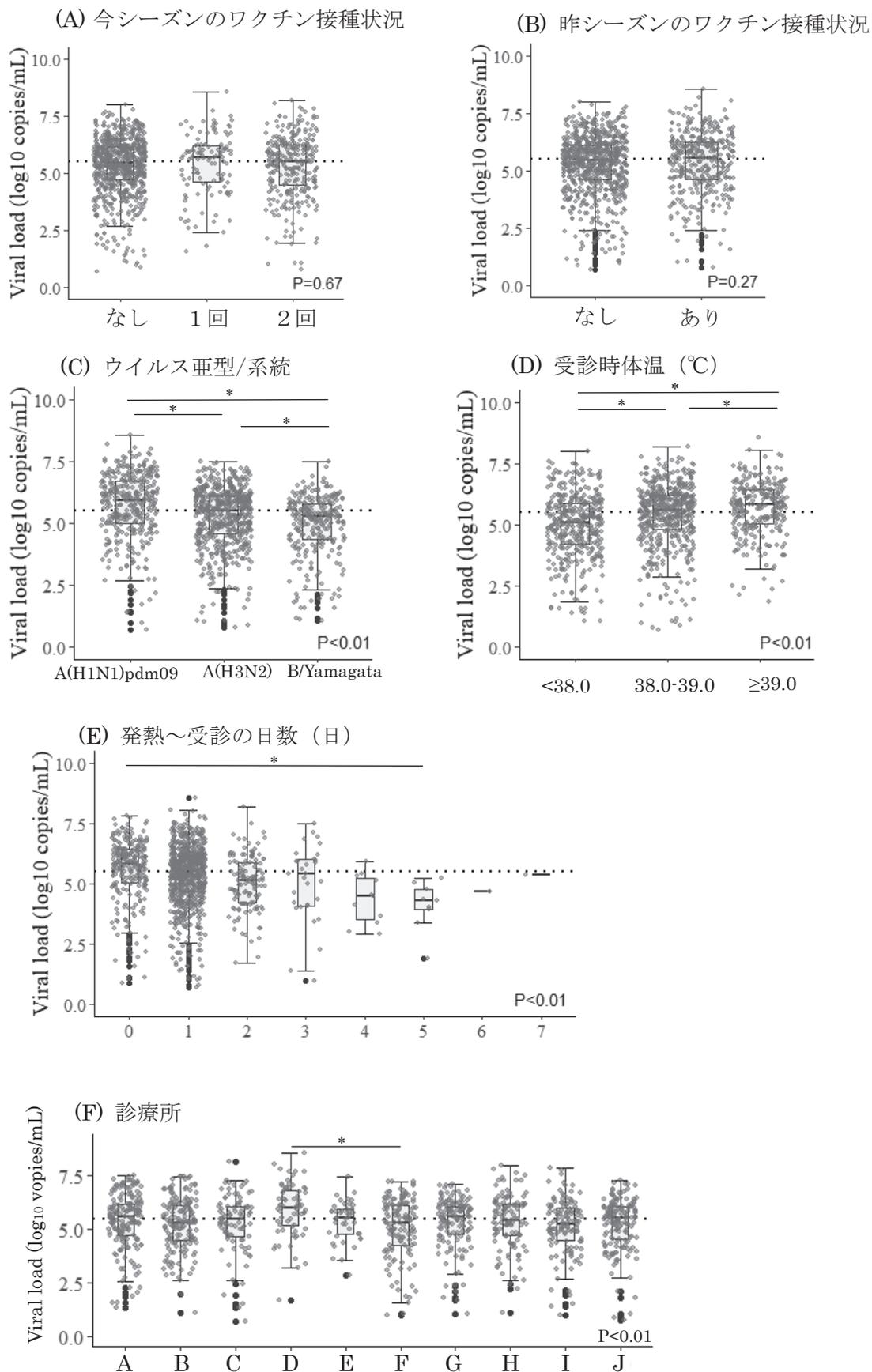


図 1. 研究参加対象者のフロー図 : 各シーズンの主流行ウイルス亜型/系統と除外理



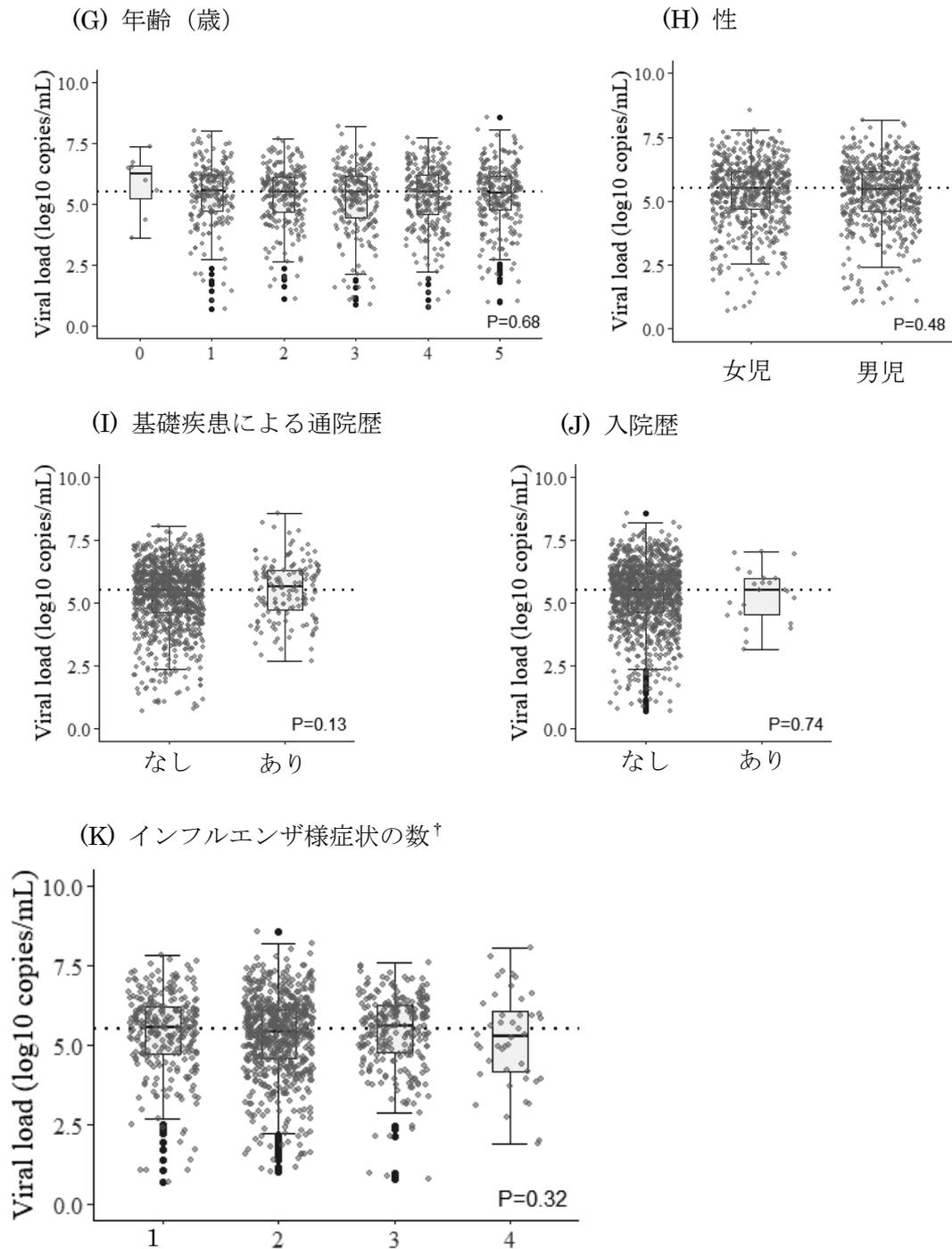


図2. 各潜在因子のウイルス量群間比較

図中の点線は、研究参加者全体のウイルス量中央値 ($5.5 \log_{10} \text{copies/mL}$) を表した。箱ひげ図内の水平線は中央値を、下端は第1四分位 (Q1) を、上端は第3四分位 (Q3) を示し、ひげの両端は Q1、Q3 それぞれに 1.5 を乗じた値 (ただし、それぞれの値の範囲内に最小値又は最大値がある場合は、最小値と最大値) を示した。黒丸は外れ値を示し、灰色丸は個々のコピー数を示した。なお、黒丸と灰色丸の外れ値は重複して示されている。各潜在因子内のウイルス量群間比較は、ウイルコクソンの順位和検定又はクラスカル-ウォリス検定を実施し、結果を図中右下の P 値で示した。ボンフェローニの多重検定により有意差を認めた場合は群間に*を付した。

† 咳、咽頭痛、鼻汁、呼吸困難感の症状数の合計