

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接種回数と
発症から受診までの最高体温の関連：
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

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	宇都宮 剛	兵庫医科大学小児科学
研究協力者	藤岡 雅司	ふじおか小児科
研究協力者	松下 亨	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	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	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	迎 恵美子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
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

インフルエンザに罹患した場合、現行シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無により発症から受診までの最高体温に差がみられるかについて、これまで当研究班が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で取得した情報を用いて検討した。

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-time RT-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た。当時の調査で情報収集していたインフルエンザワクチン接種状況（診療録または母子健康手帳から転記）を曝露変数、発症から受診までの最高体温（39℃以上と39℃未満の2値にカテゴリー化）をアウトカ

ム変数として、条件付きロジスティック回帰分析（「参加施設」を層化変数として指定）により多変量解析を行った。

対象者は全体で1,894人（男児1,011名、女児883名；平均年齢3.2歳）だった。現行シーズンのインフルエンザワクチン接種回数は0回が1,198名（63%）、1回が203名（11%）、2回が493名（26%）だった。多変量解析の結果、3歳未満の群では、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種を2回行ったとき、オッズ比0.63(95%信頼区間0.42-0.95)となった。すなわち、3歳未満の児では、インフルエンザワクチンを2回接種することで、未接種と比べて、発症から受診までの最高体温が有意に低くなった。

A. 研究目的

インフルエンザに罹患した場合、現行シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無により発症から受診までの最高体温に差がみられるかどうかは明らかになっていない。本研究では、これまで当研究班が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で取得した情報を用いて、現行シーズンのインフルエンザワクチンを接種することで、児の発症から受診までの最高体温に変化がみられるかどうかを検討した。

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）で得た情報を用いた観察研究である。

モニタリング調査の概要を、当時の報告書から抜粋する¹⁻³⁾。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（1シーズンあたり4～9施設）が参加した（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）。研究期間は、大阪府内あるいは福岡県内における2013/14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。

モニタリング調査の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℃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℃以上の発熱出現後、7日以内の受診
- モニタリング調査では、以下の基準に1つ以上

合致するものは、対象から除外した。

- ① 調査シーズンの9月1日の時点で、月齢6か月未満
- 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、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている者
- ④ 乳児院や児童養護施設などの施設に入所中の者
- ⑤ 大阪府外あるいは福岡県外に居住する者

モニタリング調査の対象者登録方法の模式図を図1に示す。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、のち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^{4,5)}、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表の記入を依頼した。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。

モニタリング調査への対象者登録時、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。調査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。

モニタリング調査では、対象者の登録時に全例、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。

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。統計解析では2013/14シーズンから2017/18シーズンのデータを統合し、調査シーズンの前年のワクチン接種歴がない0歳児と、複数の亜型・系統による重複感染例を除外した。条件付きロジスティック回帰モデル（conditional logistic regression model）により、「参加施設」を層化変数として指定した。アウトカム変数として発症から受診までの最高体温を2群に分類（38℃以上39度未満／39度以上）し、曝露因子として調査シーズンのワクチン接種回数（0回／1回／2回）を用いて、オッズ比と95%信頼区間を算出した。調整変数として、通園の有無、年齢、調査シーズンの前シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無、発症日から受診日までの日数（0-2/≥3）、インフルエンザウイルス型（AH1pdmまたはAH3／B VicまたはB Yam）、性別、兄弟の有無を用いた。サブグループ解析として、インフルエンザ型別と年齢群別（3歳未満／3歳以上）の解析をおこなった。（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障した。研究計画については、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）。

C. 研究結果

表1に患者特性を示す。5シーズンをあわせた解析対象者は1,894人（平均年齢3.2歳）だった。現行シーズンのワクチン接種回数は0回が1,198人（63%）、1回が203人（11%）、2回が493人（26%）だった。発症から受診までの最高体温は、39度未満が812人（43%）、39度以上が1,082人（57%）だった。

表2に、最高体温を39度以上と39度未満に分け

た場合の特性の分布を示す。現行シーズンのワクチン接種回数は、最高体温が39度以上の群と比較して39度未満の群で有意に多かった（ $p=0.001$ ）。年齢は、最高体温が39度以上の群と比較して39度未満の群で有意に高かった（ $p<0.01$ ）。ウイルス型は、最高体温が39度以上の群と比較して39度未満の群で有意にB VicまたはB Yamが多かった。調査シーズンの前シーズンのインフルエンザワクチン接種ありの者の割合は、39度未満の群で有意に高かった（ $p=0.001$ ）。通園ありの者の割合は、39度未満の群で有意に高かった（ $p=0.03$ ）。

表3に、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種回数と発症から受診までの最高体温との関連を示す。全体、A型陽性、B型陽性、いずれにおいても有意な関連はみとめなかった。

表4に、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種回数と発症から受診までの最高体温との関連を年齢別にみた結果を示す。3歳未満の群では、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種を2回行ったとき、多変量調整のオッズ比0.63、95%信頼区間0.42-0.95となった。すなわち、未接種と比較して、発症から受診までの最高体温が39度未満になることが有意に多かった。

D. 考察

モニタリング調査の結果によると、インフルエンザワクチン2回接種による発症予防効果は、5シーズンともに、1～2歳のほうが3～5歳よりも高かった（55-80% vs 13-54%）¹⁻³⁾。年長児では非接種者の既存免疫が影響している可能性があるため、ワクチン有効率が検出しにくくなることが示唆されている。我々の今回の研究結果も同様の傾向を示していたことから、3歳未満の児では、発熱レベルの低減に対するインフルエンザワクチンの効果もより顕著になると考えられる。

本研究の限界点は3つ挙げられる。まず、発症から医療機関受診までの最高体温が本当の最高体温なのか不明である。また、医療機関受診以降の体温変化は、情報がないため検討できなかった。もし当該情報があっても、多くは抗インフルエンザ薬内服後になるため、自然経過の中でのワクチンの効果を検討することはできないと考える。最後に、表3で全体のインフルエンザ2回接種のオッズ比（95%信頼区間）が0.79（0.60-1.03）と、境界域ではあるは有意に至らなかったのはサンプルサイズが小さ

かったためと考えられる。

E. 結論

3歳未満の児では、インフルエンザワクチンを2回接種することで、未接種と比べて、発症から受診までの最高体温が有意に低くなった。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) Fukushima W, Hirota Y. Basic principles of test-negative design in evaluating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2017;35(36):4796-4800.
- 5) 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

図1 系統的手順による登録・病原診断

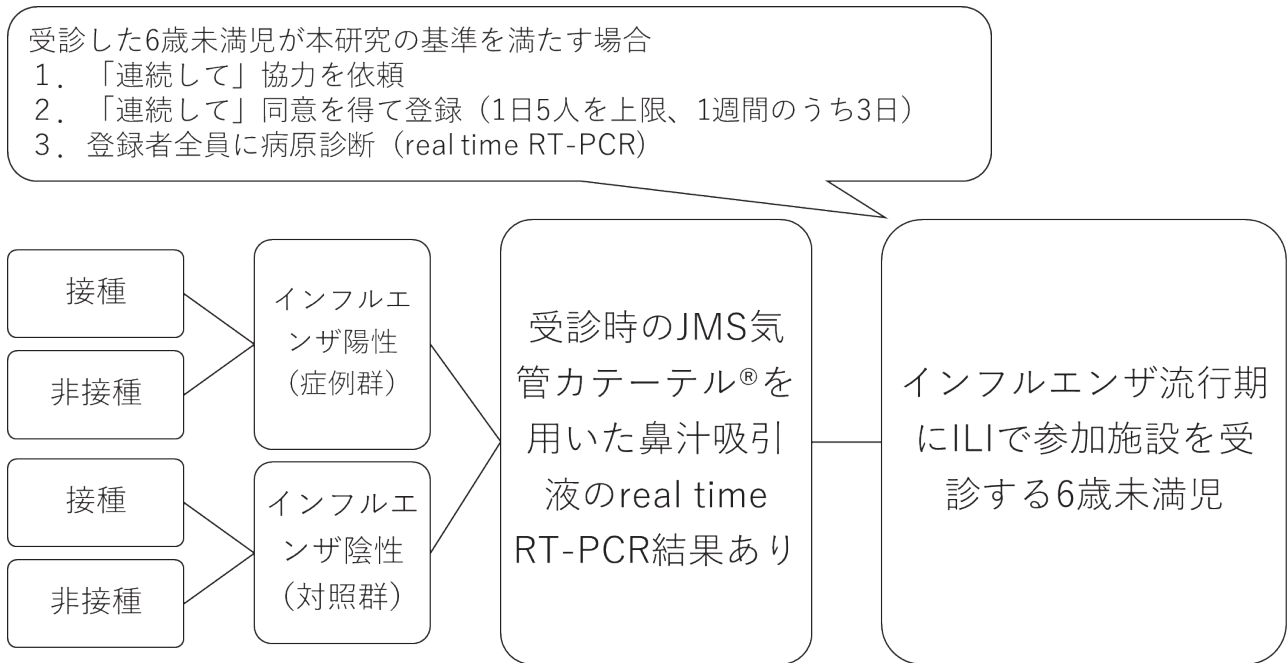


表1 患者特性

		N=1,894
男児		1,011 (53%)
現行シーズンのインフルエンザワクチン接種回数	0回	1,198 (63%)
	1回	203 (11%)
	2回	493 (26%)
発症から受診までの最高体温群	39度未満	812 (43%)
	39度以上	1,082 (57%)
発症日から受診までの日数	0～2日	1,771 (94%)
	3日以上	123 (6%)
通園あり		1,548 (82%)
兄弟あり		1,495 (79%)
年齢	1歳	321 (17%)
	2歳	354 (19%)
	3歳	353 (19%)
	4歳	437 (23%)
	5歳	429 (23%)
前シーズンの接種あり		651 (34%)
インフルエンザウイルス型	AH1pdm または AH3	1,209 (64%)
	B Vic または B Yam	685 (36%)

表 2 最高体温群と各変数の分布

	最高体温		p 値
	≥39°C	<39°C	
現行シーズンのワクチン接種回数			0.001
0 回	722 (67%)	476 (59%)	
1 回	104 (10%)	99 (12%)	
2 回	256 (24%)	237 (29%)	
年齢			0.009
1 歳	192 (18%)	129 (16%)	
2 歳	208 (19%)	146 (18%)	
3 歳	212 (20%)	141 (17%)	
4 歳	258 (24%)	179 (22%)	
5 歳	212 (20%)	217 (27%)	
ウイルス型			0.01
AH1pdm または AH3	717 (66%)	492 (61%)	
B Vic または B Yam	365 (34%)	320 (39%)	
調査シーズンの前のシーズンのインフルエンザワクチン接種の有無			0.001
あり	334 (31%)	317 (39%)	
なし	748 (69%)	495 (61%)	
発症日から受診日までの日数			0.74
0-2 日	1010 (93%)	761 (94%)	
3 日以上	72 (7%)	51 (6%)	
性別			0.29
男	589 (54%)	422 (52%)	
女	493 (46%)	390 (48%)	
通園の有無			0.03
あり	866 (80%)	682 (84%)	
なし	216 (20%)	130 (16%)	
兄弟の有無			0.43
あり	861 (80%)	634 (78%)	
なし	221 (20%)	178 (22%)	

カイ二乗検定による

表 3 インフルエンザウイルス型別にみた、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種回数と発症から受診までの最高体温との関連

	全体 (N=1,894)	AH1pdm または AH3 (N=1,209)	B Vic または B Yam (N=685)
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
対象シーズンのインフル エンザワクチン接種回数			
1 回	0.93 (0.65-1.32)	0.78 (0.50-1.24)	1.21 (0.68-2.14)
2 回	0.79 (0.60-1.03)	0.82 (0.59-1.14)	0.74 (0.47-1.16)

通園の有無、インフルエンザウイルス型 (AH1pdm または AH3/B Vic または B Yam)、兄弟の有無、性別、年齢、調査シーズンの前のシーズンのインフルエンザワクチン接種の有無、発症日から受診日までの日数(0-2 日/3 日以上)で調整済み。参加施設で層化済み。OR: odds ratio, CI: confident interval.

表 4 年齢別にみた、対象シーズンのインフルエンザワクチン接種回数と発症から受診までの最高体温との関連

	3歳未満 (N=675)	3歳以上 (N=1,219)
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
対象シーズンのインフルエンザワクチン接種回数		
1回	0.81 (0.42-1.55)	1.10 (0.71-1.72)
2回	0.63*(0.42-0.95)	0.93 (0.65-1.34)

通園の有無、インフルエンザウイルス型 (AH1pdm または AH3/B Vic または B Yam)、兄弟の有無、性別、年齢、調査シーズンの前のシーズンのインフルエンザワクチン接種の有無、発症日から受診日までの日数(0-2日/3日以上)で調整済み。参加施設で層化済み。OR: odds ratio, CI: confident interval. *p<0.05