

19990491

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
研究報告書

幼児等に対するインフルエンザワクチンの
有効性・安全性に関する基礎的研究

主任研究者 廣田 良夫
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する基礎的研究

主任研究者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授
分担研究者	神谷 斎	国立療養所三重病院長
	小池 麒一郎	(社) 日本医師会常任理事
研究協力者	天野 暉	日本小児科医会会長
	伊藤 和雄	東京小児科医会会長
	古平 金次郎	こだいら小児科
	松平 隆光	松平小児科
	相沢 昭	相沢小児科
	高砂子 祐平	もりおかこども病院院
	菅野 恒治	菅野小児科医院
	鳥越 貞義	社会保険羽津病院
	二井 立恵	白子クリニック
	落合 仁	落合小児科
	中野 貴史	国立療養所三重病院
	安田 尚樹	安田小児科内科
	高崎 好生	高崎小児科
	進藤 静生	しんどう小児科医院
	国府寺 美	関西医科大学小児科
	津村 直幹	久留米大学医学部小児科
	中村 好一	自治医科大学公衆衛生学教授
	渡邊 能行	京都府立医科大学脳・血管系老化研究センター教授
	田中 隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師
	山下 昭美	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助手

研究要旨 幼児等を対象にインフルエンザワクチンの副反応と有効性を調査した。接種後 39.0℃以上の発熱者は 0.4%以下、蕁麻疹が 1 例報告された。38.0℃以上のインフルエンザ様疾患に対するワクチン接種のオッズ比は 0.62 (0.50-0.78)。乳児においても発病防止効果があることを支持する結果を得た。

A. 研究目的

乳幼児におけるインフルエンザ関連の重篤な合併症や死亡を防止する観点から、この年齢層に予防接種を導入すべきという意見がある。しかしながらその妥当性を検討するためには、まず乳幼児を対象にワクチンの発病防止効果を検証しなければならない。そこでこの年齢層の者における発病防止効果の研究手法を確立することを目的として、小規模調査を試験的に実施した。

B. 研究方法

1) 対象

【調査対象者】小児科診療所の受診患者で 6 歳未満の者（72 ヶ月に満たな者、5 歳児まで、平成（1994）年 1 月 1 日以降の出生）。

【接種群】接種希望者に随時接種することとし、1 回目の接種時に接種群にエントリーする。（今年度は 1 回目または 2 回目の接種時に、接種群にエントリーする。また 2 回目の接種を既に終えた者でも、情報収集が可能であれば、対象に加えて差し支えない）。

【非接種群】接種者 1 名毎に、以降の連続した受診患児 1~2 名を非接種群にエントリーする。（非接種群も 6 歳未満）。

【目標対象者数】

1 施設当たり、接種群・非接種群を合わせて総計 100 名程度とする。

2) ワクチン接種

市販インフルエンザ HA ワクチンを使用した。ワクチン抗原量は 1mL 中に：

A/北京/262/95(H1N1) 200CCAeq ; A/シドニー/5/97(H3N2) 350CCAeq ; B/山東/7/97 300CCAeq ; 計 850CCAeq である。用法、用量は規定通りに行った (<1才 0.1mL, 1~5.9才 0.2mL, 2回皮下注)。

3) 情報収集

【個人情報】保護者記入用調査票により、在胎期間、生下時体重、授乳(初乳、母乳/ミルク)、通園状況、家族数、兄弟姉妹数、住居面積、に関する情報を得た。また医療施設記入用調査票により、体重、基礎疾患(心疾患、腎疾患、糖尿病、貧血、気管支喘息、扁桃炎、蕁麻疹、アトピー、アレルギー)、ステロイド長期投与、アスピリン長期投与、過去6ヶ月以内の受診(なし/感冒症状/胃腸症状/その他)、に関する情報を得た。これに加えて、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無、およびインフルエンザ様疾患罹患の有無についても聴き取り調査した。

【副反応】接種後48時間以内の、発熱、発疹、発赤、腫脹、硬結、疼痛、医師受診について、返信用ハガキにより情報を得た。

【発病調査】平成11年(1999)12月19日から平成12年(2000)4月1日まで、毎週返信用ハガキにより1週間のかぜ症状を調査した。調査項目は、発熱、鼻閉、咽頭痛、咳、頭痛、筋肉痛・関節痛、悪寒、の7項目である。

【書式】上記の情報収集や調査説明(参加者用、診療所掲載用)に当たっては、総て統一のフォームあるいは文書を用いた。

4) その他の特別調査

ワクチン有効性の調査とは別に、特定の施設において特別調査を行った。

【ワクチンに対する抗体応答】インフルエンザ初感染が多い3才未満の乳幼児においてワクチンに対する抗体応答を調べるため、接種前、1回目接種後、2回目接種後のtriplet血清を採取した。

【基礎疾患を有する者への接種】循環器疾患、呼吸器疾患、アレルギーなど基礎疾患を有する小児では、予防接種が躊躇される傾向にある。このような小児への接種例についての知見を大学病院の予防接種外来から収集した。

5) 倫理面への配慮

接種群の総ては、説明の上、保護者が接種を口頭で希望した者である。また接種群・非接種群を問わず参加者全員に本調査の意義を説明し同意を得た。調査参加者には図書券(1,000円分)を配布した。なお、特別調査におけるワクチン接種と抗体価測定のための血清採取に当たっては、保護者またはその代理人より同意を得た。

C. ワクチン有効性調査結果

1) 調査票提出(表1)

調査協力施設は岩手県12、東京都5、三重県5、福岡県2、計24施設であった。これらの施設から計1459の調査票が提出された。内訳は、接種者623、非接種者830、接種状況不明6である。

ほとんどの例が12月～1月にエントリーされたが、最も早い例は1999年10月21日、最も遅い例は2000年2月22日であった。これは班研究の開始が遅れたため、各施設で既に1回目接種を終えていた例をエントリーしたこと、流行開始後の駆け込み接種者がエントリーされたことによる。1回目接種は1999年10月19日～2000年2月22日の間に実施されていた。

2) 副反応(表2)

接種後48時間以内の副反応に関し情報が得られたのは、1回目463人、2回目532人、である。「発熱あり」と答えた例は1回目4.8%、2回目6.1%であったが、具体的に「38.0℃以上」と答えた例は各々1.3%と1.5%、「39.0℃以上」は0%と0.4%であった。局所症状で多いのは、1回目で「赤くなった」と「痛みがあった」で3.7%、2回目で「赤くなった」6.6%、「硬くなった」5.6%であった。また「発疹がでた」と答えた例が1回目で1.1%、2回目で0.8%にみられたが、協力施設より特記事項として直接報告されたのは蕁麻疹1例のみであった。

なお1回目と2回目の両方で情報が得られた376人について回答の一致度をみると、全身症状の「発疹がでた」、および総ての局所症状で有意な相関

(Cramer's V) を認めた。

3) 解析対象 (表 3)

まず調査票に無記入が多い 66 例 (接種 31、非接種 29、不明 6) を除外した。これに加え、班研究開始の遅れに起因する、ワクチン接種と流行の“かぶり”を考慮する必要が生じた。

各地域での感染症発生動向調査におけるインフルエンザ様疾患の届出患者数は、1999 年 12 月後半よりピークの立ち上がりを示し、ピーク終了は岩手県でやや遷延した。従って発病の観察期間を 2000 年第 1 週 (1 月 2～8 日) から第 10 週 (3 月 5～11 日) までとし (岩手県は第 11 週まで)、第 1 回目接種から観察開始まで最低 1 週間の間隔を置く目的で、1999 年 12 月 26 日以降の接種者は解析より除外した。またこれに合わせて、12 月 26 日以降にエントリーされた非接種者も解析より除外した (接種 33、非接種 86、計 119 例)。

なお報告された生年月日より、1999 年 12 月 1 日現在の年齢を計算したところ 6 歳児 14 人が含まれていたが、これらは解析に含めた。以上総提出数 1459 から 185 例 (総提出数の 13%) を除外した残りの 1274 例 (接種者 559、非接種者 715) を解析対象とした。

4) 接種群と非接種群の特性比較 (表 4)

接種群と非接種群の間でも検定またはカイ二乗検定により有意差を認めた項目は、年齢、初乳、身長、体重、扁桃炎、アトピー、過去半年間に受診あり、昨年接種、であった。また、家族数とタタミ数には有意差を認めなかったが、この 2 変数から計算した「1 人当たり m^2 」は有意差を示した。これらの要因のうち、特に身長と昨年接種に関してはデータ欠損が多かった。

5) ワクチン有効性

解析対象 1274 人中 768 人 (60%) が前記の発病観察期間中に 38.0°C 以上の発熱を報告した (38.0-38.9°C : 351 [28%]、39.0°C 以上 : 417 [33%])。

結果指標としては、発熱 38.0°C 未満を「インフルエンザ様疾患の発病なし」、38.0°C 以上の発熱を「発病あり」とし、発熱の程度に応じて 38.0-38.9°C と 39.0°C

以上の2段階に区分した。結果指標3区分(38.0°C未満、38.0-38.9°C、39.0°C以上)の発現状況を接種群と非接種群の間で比較した。解析には logistic regression model (proportional odds model) を用い、オッズ比(OR)と95%信頼区間(95%CI)を計算した。解析対象数は単変量解析において1274例、多変量解析においてはデータ欠損のため1144例となった(表3)。

表5に、地域別にみた発熱分布とORを示す。多変量解析における対象者数の減少は、東京都の非接種群を除いて発熱分布にほとんど影響していない。

単変量解析では、全体の解析においてORが0.64(95%CI:0.52-0.79, P=0.000)、地域別にみてもORは0.56~0.75の範囲でいずれも1未満であり、福岡以外では有意なORの低下を示した。多変量解析では、全体の解析においてORが0.62(0.50-0.78, P=0.000)となり、単変量解析で得られたORとほぼ同じ値を示した。地域別にみるとORは0.52~0.65の範囲でいずれも1未満であり、福岡以外では単変量解析で得られたORとほぼ同様であった(福岡では0.75から0.59に変化)。また4地域におけるORの低下は、いずれも有意差あるいは境界域の有意差を示した。

ここで、発熱38.0°C未満を「発病なし」、発熱39.0°C以上を「発病あり」として、binary modelによりORを計算した(extreme comparison)。多変量解析において同時に考慮した変数はproportional odds modelの場合と同様とし、全体の解析では4地域で層化、地域別解析では施設で層化したconditional logistic modelにより計算した。得られたORは、全体の解析において0.58(0.44-0.78, P=0.000)、地域別では岩手0.56(0.30-1.03, P=0.063)、東京0.59(0.33-1.05, P=0.074)、三重0.55(0.30-0.99, P=0.048)、福岡0.60(0.27-1.32, P=0.201)となり、東京と福岡以外ではproportional odds modelで得られたORより若干低めとなった。

次に年齢階級別にワクチン有効性を検討した(表6)。1歳未満および1歳以上のいずれの年齢階級(1歳毎)においても得られたORは1未満である。1歳未満の階層を、月齢8カ月未満(1999年4月1日以降に出生、インフルエンザウイルスへの暴露経験なし)と、月齢8カ月以上(1998年12月1日~1999年3月31日の間に出生、ウイルス暴露経験の可能性あり)に区分して検討すると、後者のORは1未満であり、多変量補正後のORの低下は境界域の有意

差を示した (OR=0.35, P=0.053)。一方、月齢8カ月未満では接種者が僅か7人であったため、ORの95%信頼区間の上限は単変量解析で15、多変量解析では22となり、信頼に足る結果は得られなかった。

D. 考察

保護者回答による接種後48時間以内の副反応調査では、38.0°C以上の発熱が1.5%以下、39.0°C以上の発熱が0.4%以下にみられた。発疹の報告が1.1%あったが、協力施設より直接報告された特記事項は蕁麻疹1例のみであり、副反応の発現頻度は極めて低かった。なお1回目と2回目の保護者の回答には有意な相関を認めた。これは副反応を生じやすい個人特性が存在するためか、或いは副反応を報告しやすい傾向を有する保護者が存在するためと解釈できる。

本研究の解析では通常のbinary modelを使用しなかった。これは以下の理由による。

今回の対象は学校や施設内の集団ではなく、各診療施設のcatchment areaに居住する一般住民からの調査参加者である。前者の場合施設内のインフルエンザ流行は、鮮明なピークを描いて1~1.5カ月位で終息するので、その間の発熱者を調べることにより「インフルエンザウイルス感染症」に近い「インフルエンザ様疾患」の発病者の頻度を測定することが可能である。一方今回の場合は、地域の流行期間(10~11週間)を発病の観察期間とせざるを得ない。このため発熱38.0°C以上を「インフルエンザ様疾患」とすると発病率は60%にも達し、発熱39.0°C以上としても発病率は33%にもものぼることとなった。Asian fluの第一波における小学児童の発病率が45%程度であったことを考慮すると、本研究における発病者は夥しい数の「非インフルエンザ」を含んでいることが明らかである。

例えば三重のデータ(表5)につき、発病のcut-off値を38.0°Cとして「発病あり」と「発病なし」に2区分すると、各々の数は非接種群で130と58、接種群で76と61となり、ORは0.56と計算される。次に発病のcut-off値を39.0°Cとして「発病あり」と「発病なし」に2区分すると、各々の数は非接種群で67と121、接種群で41と96となり、ORは0.77と計算され、cut-off値

を高く設定した方が OR が大である。一般に strict criteria を用いた方が non-differential misclassification を避けることができるので、「非インフルエンザ」による稀釈が少なくなり、より小さい OR が得られる。三重のデータが示す逆転現象は、発病者が「非インフルエンザ」を多く含んでいるため、cut-off 値を移動することにより reference category (38.0°C未満、または 39.0°C未満) が極めて不安定になることに起因すると考えられる。以上が proportional odds model を用いて、結果指標 3 区分のままで解析した理由である。

多変量補正後の OR は全体の解析で 0.62、地域別では 0.52~0.65 であり、安定した値が得られた。但しこれらの OR は proportional odds model で計算しているため、解釈が必ずしも容易でない。そこで binary model により、発熱「38.0°C未満」と「39.0°C以上」の間で extreme comparison を行ったところ、得られた OR は全体が 0.58、地域別では 0.55~0.60 となり、予想したとおり proportional odds model で計算した OR より総じて小さな値となった。

前述の如く「非インフルエンザ」により大きな稀釈効果が生じていること、また第 1 回目接種の 1 週間後から発病の観察を開始していることにより、本研究で得られた OR は接種群におけるインフルエンザ発病リスクの低下を過小評価していると考えられる。従って控えめに解釈するとしても、「ワクチン接種は 38.0°C以上のインフルエンザ様疾患の発病リスクを 0.6 程度に減少させた」と述べることができる。

幼児等における接種量について議論が続いている。実際、0.1mL とか 0.2mL といったワクチン用量に含まれる微量の抗原が、発病防止効果を十分発揮するかについては明白でない。今回年齢階級別に行った subgroup analysis において、1 歳毎の各年齢階級の総てで OR は 1 未満であり、「月齢 8 カ月以上 1 歳未満」でも OR は 1 未満であった。これらの結果は、現行の規定どおりの接種により、乳児においても発病防止効果があることを強く支持している。

E. 結論

幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する研究手法を確立するため、小児科診療所（岩手、東京、三重、福岡）の協力を得てワク

チン接種を行うとともに、郵送法（ハガキ）によって副反応調査と発病調査を行った。

報告を得た 500 人以上の接種者のうち、接種後 38.0°C以上の発熱を呈した者は 1.5%以下、39.0°C以上の発熱を呈した者は 0.4%以下であった。特記すべき副反応として蕁麻疹が 1 例報告された。

1274 例（接種者 559、非接種者 715）の対象を解析した結果、38.0°C以上のインフルエンザ様疾患に対するワクチン接種の多変量補正後オッズ比 (OR) は 0.62 (0.50-0.78, P=0.000) であった。4 地域別に解析したときの OR は 0.52 ~0.65 の範囲でいずれも 1 未満であった。「非インフルエンザ」による稀釈効果のため、ここで得られた OR は接種群におけるインフルエンザ発病リスクの低下を過小評価していると考えられる。控えめに解釈するとしても、「ワクチン接種は 38.0°C以上のインフルエンザ様疾患の発病リスクを 0.6 程度に減少させた」と述べることができる。

年齢階級別に行った subgroup analysis から、現行の規定どおりの接種により、乳児においても発病防止効果があることを強く支持する結果を得た。

調査参加者（幼児等および保護者）からも小児科診療所からも良好な協力が得られたことから、同様の手法による大規模調査が可能である。またその大規模調査によって幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関し、より堅固な結果が得られるであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 廣田良夫：インフルエンザワクチンの評価と適応．公衆衛生研究 48(4): 308-313, 1999.
- ・ 廣田良夫：インフルエンザ対策とワクチン接種－ワクチンの普及状況と有効性．医学のあゆみ 192(8):864-865, 2000.
- ・ 廣田良夫：インフルエンザワクチンの有効性と疫学的考察．インフルエンザ 1(1):35-40, 2000.
- ・ 廣田良夫：インフルエンザワクチンの現況と今後．化学療法の領域 16(11):

1956-1963, 2000.

- ・ 廣田良夫：インフルエンザワクチンの有効性と適応. 治療 82(11):2757-2761, 2000.
- ・ 廣田良夫：一般小児に対するワクチンの有用性. 小児科治療 63(12):2103-2106, 2000.
- ・ 廣田良夫：幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性と安全性. 日本医事新報 4009:44-45, 2001.2.24.

2. 学会発表

なし

表1. 調査票提出数

	総数	接種	非接種	不明
こども病院	50	30	20	-
菅野	40	20	20	-
西島	40	20	20	-
臼井	40	20	20	-
渡辺	40	20	20	-
山口	40	20	20	-
吉田	40	23	17	-
長岡	17	6	11	-
川久保	30	12	18	-
小川	29	11	18	-
国療もりおか	26	11	9	6
上原	40	20	20	-
岩手 計	432	213	213	6
天野	52	25	27	-
伊藤	102	52	50	-
古平	100	44	56	-
松平	101	36	65	-
相澤	123	43	80	-
東京 計	478	200	278	-
国療三重	66	29	37	-
落合	68	22	46	-
白子	89	37	52	-
安田	47	20	27	-
四日市	80	34	46	-
三重 計	350	142	208	-
高崎	99	31	68	-
進藤	100	37	63	-
福岡 計	199	68	131	-
総計	1459	623	830	6

表2. 接種後48時間以内の副反応発現(%)

副反応	1回目(a)	2回目(b)	相関(c)
【全身症状】			
発熱あり	4.8	6.1	0.10(d)
発熱 \geq 37.5度	2.0	2.5	-
発熱 \geq 38.0度	1.3	1.5	-
発熱 \geq 39.0度	0	0.4	-
発疹がでた	1.1	0.8	0.40*
【局所症状】			
赤くなった	3.7	6.6	0.51*
腫れた	1.5	2.4	0.66*
硬くなった	2.8	5.6	0.37*
痛みがあった	3.7	4.1	0.42*
【その他】			
医師に相談した	1.1	0.8	-0.01

集計数 (a)463人 (b)532人 (c)376人

(c)Cramer's V, *P<0.05

(d)発熱5段階 (なし/37.0-37.4/37.5-37.9/38.0-38.9/39.0+)の比較では、
Cramer's V=0.14 P=0.066

表3.提出数、除外数、および解析対象数

	提出数	①	①除外後 調査票数	②	単変量解析	多変量解析
		調査票 除外		解析より 除外	②除外後 解析対象数	解析対象数* (除外数)
全体	1459	(66)	1393	(119)	1274	1144(130)
接種	623	(31)	592	(33)	559	525(34)
非接種	830	(29)	801	(86)	715	619(96)
不明	6	(6)				
岩手	432	(66)	366	(50)	316	285(31)
接種	213	(31)	182	(16)	166	152(14)
非接種	213	(29)	184	(34)	150	133(17)
不明	6	(6)				
東京	478			(41)	437	356(81)
接種	200			(9)	191	179(12)
非接種	278			(32)	246	177(69)
三重	350			(25)	325	319(6)
接種	142			(5)	137	134(3)
非接種	208			(20)	188	185(3)
福岡	199			(3)	196	193(3)
接種	68			(3)	65	64(1)
非接種	131			0	131	129(2)

① 調査票に無記入が多いため

② 1999年12月26日以降の接種者、および当日以降にエントリーされた非接種者

* 各解析でモデルが異なるため、4地域の総数と全体数は異なる

表4. 接種群と非接種群の特性比較

特性	接種群	非接種群	P値	欠損数	
				接種群	非接種群
人数	559	715		-	-
男/女	275/284	372/343	0.316	-	-
年齢:平均(範囲)	3.3(0.4-6.9)	30.(0.07-6.8)	0.000	-	-
出産:予定日の					
2週間以上前	83(15)	93(13)	0.620	4	2
前後2週間以内	460(83)	604(85)			
2週間以上後	12(2)	16(2)			
生下時体重(g)					
<2500	45(8)	62(9)	0.244	1	2
2500+	198(35)	254(36)			
3000+	259(46)	302(42)			
3500+	56(10)	95(13)			
初乳:しっかり飲ませましたか?					
はい	326(58)	466(65)	0.036	-	1
だいたい	166(30)	181(25)			
いいえ	67(12)	67(9)			
哺乳					
母乳のみ	141(25)	217(30)	0.210	-	1
混合(母乳が主~半々)	185(33)	210(29)			
混合(ミルクが主)	174(31)	215(30)			
ミルクのみ	59(11)	72(10)			
通園など:あり	320(57)	383(54)	0.199	-	1
家族数:平均(範囲)	4.4(2-12)	4.4(2-12)	0.549	-	-
兄弟姉妹数:平均(範囲)	2.0(1-4)	2.0(1-5)	0.322	8	6
部屋数:平均(範囲)	4.8(2-15)	4.8(2-12)	0.680	9	64
タタミ数:平均(範囲)	34.6(1-98)	33.2(1-98)	0.170	23	70
1人当たりm ² :平均(範囲)	13.1(0.3-46.4)	12.3(0.3-53.5)	0.041	23	70
身長:平均(範囲)	94.7(67-121)	92.0(52-120)	0.014	291	398
体重:平均(範囲)	14.2(6.7-26.9)	13.4(1.2-32.0)	0.000	18	75

基礎疾患:					
心疾患	5(0.9)	5(0.7)	0.705	1	7
腎疾患	0	0	-	1	8
糖尿病	0	0	-	1	7
貧血	1(0.2)	2(0.3)	0.708	1	7
気管支喘息	41(7)	69(10)	0.132	0	6
扁桃炎	12(2)	40(6)	0.002	1	8
蕁麻疹	13(2)	16(2)	0.933	3	9
アトピー	32(6)	67(9)	0.014	0	6
アレルギー症状	35(6)	31(4)	0.135	6	15
ステロイド長期投与	1(0.2)	0	0.261	0	8
アスピリン長期投与	0	2(0.3)	0.209	1	8
過去半年間受診あり	403(80)	543(87)	0.005	58	88
過去半年間感冒受診	368(73)	493(79)	0.042	58	88
昨年接種	55(17)	4(0.9)	0.001	243	278
昨年イ様疾患発病	53(17)	65(15)	0.390	251	278

表5. 発熱者の分布とProportional odds model による解析(地域別)

地域、カテゴリー	単変量解析						多変量解析*					
	発熱分布(%)			Prop odds mdl			発熱分布(%)			Prop odds mdl		
	総数	<38.0	38.0+	39.0+	OR(95%CI)	P値	総数	<38.0	38.0+	39.0+	OR(95%CI)	P値
全体	715	250 (35)	201 (28)	264 (37)	1	0.000	619	210 (34)	174 (28)	235 (38)	1	0.000
非接種	559	256 (46)	150 (27)	153 (27)	0.64(0.52-0.79)	0.000	525	243 (46)	137 (26)	145 (28)	0.62(0.50-0.78)	0.000
岩手	150	46 (31)	40 (27)	64 (43)	1		133	42 (32)	34 (26)	57 (43)	1	
非接種	166	62 (37)	55 (33)	49 (30)	0.64(0.43-0.97)	0.034	152	57 (38)	50 (33)	45 (30)	0.65(0.42-1.02)	0.059
東京	246	101 (41)	67 (27)	78 (32)	1		177	66 (37)	48 (27)	63 (36)	1	
非接種	191	108 (57)	41 (21)	42 (22)	0.56(0.39-0.80)	0.002	179	102 (57)	37 (21)	40 (22)	0.52(0.34-0.79)	0.002
三重	188	58 (31)	63 (34)	67 (36)	1		185	58 (31)	63 (34)	64 (35)	1	
非接種	137	61 (45)	35 (26)	41 (30)	0.65(0.43-0.97)	0.035	134	60 (45)	34 (25)	40 (30)	0.61(0.40-0.94)	0.025
福岡	131	45 (34)	31 (24)	55 (42)	1		129	44 (34)	30 (23)	55 (43)	1	
非接種	65	25 (38)	19 (29)	21 (32)	0.75(0.43-1.29)	0.295	64	25 (39)	18 (28)	21 (33)	0.59(0.33-1.06)	0.079

* 説明変数

全体:接種、年齢、生下時体重、初乳、通園、兄弟姉妹数、体重、アトピー、アレルギー
 岩手:接種、年齢、生下時体重、初乳、通園、体重、アトピー、アレルギー
 東京:接種、年齢、生下時体重、初乳、通園、兄弟姉妹数、体重、扁桃炎、アトピー、アレルギー
 三重:接種、年齢、生下時体重、通園、兄弟姉妹数、体重、アトピー、アレルギー、過去半年間の受診
 福岡:接種、通園、兄弟姉妹数、体重、過去半年間の受診

表6. 発熱者の分布とProportional odds model による解析(年令別)

年令、カテゴリー	単変量解析										多変量解析*									
	発熱分布(%)					Prop odds mdl					発熱分布(%)					Prop odds mdl				
	総数	<38.0	38.0+	39.0+		総数	OR(95%CI)	P値	総数	<38.0	38.0+	39.0+		総数	OR(95%CI)	P値				
<1.0	非接種	106	32 (30)	36 (34)	38 (36)	1			99	29 (29)	34 (34)	36 (36)	1							
	接種	29	14 (48)	2 (7)	13 (45)	0.81(0.31-1.73)	0.591	29	14 (48)	2 (7)	13 (44)	0.70(0.32-1.57)	0.387							
<8月	非接種	52	16 (31)	17 (33)	19 (37)	1		52	16 (31)	17 (33)	19 (37)	1								
	接種	7	2 (29)	0 (0)	5 (71)	3.08(0.62-15.4)	0.171	7	2 (29)	0 (0)	5 (71)	3.90(0.69-22.1)	0.124							
≥8月	非接種	54	16 (30)	19 (35)	19 (35)	1		47	13 (27)	17 (36)	17 (36)	1								
	接種	22	12 (55)	2 (9)	8 (36)	0.56(0.22-1.42)	0.221	22	12 (55)	2 (9)	8 (36)	0.35(0.12-1.01)	0.053							
1.0-1.9	非接種	142	46 (32)	38 (27)	58 (41)	1		120	40 (33)	30 (25)	50 (42)	1								
	接種	102	42 (41)	31 (30)	29 (28)	0.63(0.39-1.01)	0.055	94	39 (41)	28 (30)	27 (29)	0.65(0.39-1.11)	0.113							
2.0-2.9	非接種	119	41 (34)	23 (19)	55 (46)	1		105	36 (34)	22 (21)	47 (45)	1								
	接種	96	41 (43)	32 (33)	23 (24)	0.52(0.32-0.86)	0.011	94	40 (44)	30 (33)	21 (23)	0.51(0.29-0.87)	0.014							
3.0-3.9	非接種	121	50 (41)	34 (28)	37 (31)	1		110	42 (38)	31 (28)	37 (34)	1								
	接種	121	63 (52)	23 (19)	35 (29)	0.74(0.46-1.19)	0.220	109	57 (52)	19 (17)	33 (30)	0.71(0.42-1.19)	0.190							
4.0-4.9	非接種	120	38 (32)	40 (33)	42 (35)	1		95	27 (28)	33 (35)	35 (37)	1								
	接種	140	63 (45)	42 (30)	35 (25)	0.59(0.38-0.93)	0.022	133	61 (46)	38 (29)	34 (26)	0.53(0.31-0.88)	0.014							
5.0+	非接種	107	43 (40)	30 (28)	34 (32)	1		90	36 (40)	24 (27)	30 (33)	1								
	接種	71	33 (46)	20 (28)	18 (25)	0.76(0.43-1.32)	0.326	69	32 (46)	20 (29)	17 (25)	0.54(0.29-1.01)	0.055							

*説明変数 接種、年令、生下時体重、初乳、通園、兄弟姉妹数、体重、扁桃炎、アトピー、アレルギー
(1才未満の解析では、体重と扁桃炎含まず)

書式一覧

1. 実施要領
2. 個人調査票《保護者記入用》
3. 個人調査票《医療施設記入用》
4. 発病調査票
5. ハガキ
 - 5-1. ワクチン副反応調査用
 - 5-2. 発病調査用
6. コーディング用紙

(1999.12.1)

幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する基礎的研究
実施要領

【対象】

1) 調査対象者

小児科診療所の受診患者で6歳未満の者（72カ月に満たない者、5歳児まで、平成6（1994）年1月1日以降の出生）

2) 接種群

接種希望者に随時接種することとし、1回目の接種時に接種群にエントリーする。
（今年度は1回目または2回目の接種時に、接種群にエントリーする。また2回目の接種を既に終えた者でも、情報収集が可能であれば、対象に加えて差し支えない）

3) 非接種群

接種者1名毎に、以降の連続した受診患児2名を非接種群にエントリーする（非接種群も6歳未満）。以降の受診患児2名以内に接種者が生じた場合は、以降の連続した受診患児の中から、接種者と非接種者が1対2となるように直近の受診患児の中から選択し、非接種群にエントリーする。1対2の選択ができない場合は、1対1とする。

4) 目標対象者数

1施設当たり、接種群・非接種群を合わせて総計100名程度。

【関連書式等】

- ①個人調査票《保護者記入用》
- ②個人調査票《医療施設記入用》
- ③発病調査票
- ④ハガキ（副反応調査用）
- ⑤ハガキ（発病調査用、一式15枚）
- ⑥図書券（1人当たり1,000円分）
- ⑦参加者用説明書（調査参加者の皆様へ）
- ⑧診療所掲載説明文
- ⑨クリアホルダー