

20000506

平成12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

乳幼児に対するインフルエンザワクチンの
効果に関する研究

(本報告)

平成14年9月

主任研究者 神谷 齊
国立療養所三重病院院長

目次

研究参加者一覧	3
研究要旨	5
A) 研究目的	6
B) 研究方法	6
1) 対象者	6
2) ワクチン接種	6
3) 情報収集	6
4) 倫理面への配慮	7
C) 結果	7
1) 調査票提出	7
2) ワクチンの副反応	7
2-1) 頻度	7
2-2) 個人の特徴と副反応	8
2-3) 注射針のゲージサイズと副反応	9
3) ワクチンの有効性	9
3-1) 解析対象	9
3-2) 接種群と非接種群の特徴比較	10
3-3) 観察期間	10
3-4) 解析結果	11
a) 全体及び地域別解析	11
b) 年齢別解析	13
D) 考察	14
1) ワクチンの副反応	14
2) ワクチンの有効性	15
E) 結論	18

表 1	調査票提出数	19
表 2	接種後48時間以内の副反応発現	20
表 3	個人の特性と副反応の発現	21
表 4	注射針のゲージサイズと副反応の発現	22
表 5	調査票提出数、除外数、および解析対象者数	23
表 6	接種群と非接種群の特性比較	24
表 7	発熱者の分布とワクチンの有効性（地域別）	26
表 8	インフルエンザ様疾患発症にかかわる地域および ワクチン接種のオッズ比	27
表 9	発熱者の分布とワクチンの有効性（年齢別 1）	28
表 10	発熱者の分布とワクチンの有効性（年齢別 2）	29

書式一覧

1)	調査票 個人調査票（保護者記入欄）	33
2)	調査票 個人調査票（医療施設記入欄）	34
3)	調査票 発病調査票・受診時記録	35
4)	調査票 発病・副反応コーディング表	36
5)	ハガキ	37
5-1)	副反応調査用	37
5-2)	発病調査用	37
6)	医療施設掲載用説明書①	38
7)	医療施設掲載用説明書②	39
8)	参加者用説明書	40

研究班構成メンバー

主任研究者	神谷 齊	国立療養所三重病院院長
分担研究者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科教授
	山中 樹	山中たつる小児科院長
	高砂子 祐平	社会福祉法人岩手愛児会もりおかこども病院院長
	伊藤 和雄	医療法人社団祐世会伊藤小児科院長
	馬場 宏一	医療法人宏知会ばば小児科院長
	囿府寺 美	中野こども病院診療部長
	永井 崇雄	永井小児科医院院長
	高崎 好生	高崎小児科医院院長
研究協力者	中野 貴司	国立療養所三重病院小児科医長
	松田 正	まつだ小児科クリニック院長
	鳥越 貞義	四日市社会保険病院医長
	落合 仁	落合小児科医院院長
	二井 立恵	白子クリニック副院長
	安田 尚樹	安田小児科内科院長
	加藤 孝	かとう小児科院長
	綿谷 靖彦	わたや小児科院長
	上原 充郎	上原小児科医院院長
	臼井 由紀子	臼井循環器呼吸器内科医院院長
	渡辺 秀華	渡辺小児科医院院長
	山口 淑子	山口クリニック院長
	吉田 新二	吉田小児科医院院長
	西島 浅香	西島こどもクリニック院長
	菅野 恒治	菅野小児科医院院長
	長岡 久男	長岡小児科医院院長
	和田 博泰	国立療養所盛岡病院副院長

小川 英治	小川小児科医院院長
小野寺 けい子	川久保病院小児科長
相澤 昭	相澤小児科医院院長
松平 隆光	松平小児科院長
古平 金次郎	こだいら小児科院長
山田 隆義	山田小児科医院院長
神川 晃	神川こどもクリニック院長
向田 隆通	むかいだ小児科院長
井上 哲志	いのうえ小児科院長
鈴江 純史	すずえこどもクリニック院長
濱田 文彦	細木病院小児科部長
竹広 晃	竹広小児科医院院長
西岡 敦子	西岡医院小児科理事長
神内 仁	西春日小児科医院院長
藤沢 卓爾	藤沢こどもクリニック院長
佐々木 研吉	佐々木小児科医院院長
進藤 静生	進藤小児科医院院長
津村 直幹	久留米大学医学部附属病院小児科助手
山下 祐二	やました小児科医院院長
藤枝 恵	大阪市立大学大学院医学研究科

研究要旨：

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの発病防止効果や副反応を検討するため、全国7地域の小児科診療所の協力を得てワクチン接種を行い、郵送法（ハガキ方式）によって、発病調査、副反応調査を行った。

接種後48時間以内に、38.0℃以上の発熱を呈した者は2.8%以下、39.0℃以上では1.4%以下であり、一般乳幼児のバックグラウンドに比べて高いものではなかった。接種歴がある者ではない者に比べて、発赤、腫脹、硬結を起こしやすく、OR（オッズ比）は1回目の接種後では3～4倍、2回目の接種後では2～3倍の上昇を示した。また、注射針のゲージサイズと副反応の発現には一定の傾向（勾配）を示す関連を認めなかった。

発熱39.0℃以上のインフルエンザ様疾患に対するワクチン接種のORは、対象者全体の解析で0.78（95%CI:0.61-0.99, P=0.043）であり、有意なワクチン有効性を認めた。また、発病リスクが高い地域ではワクチン有効性を検出しやすいという傾向を認めた。福岡ではワクチンの有効性を検出できなかった。発病リスクが低く（流行規模が小さく）、かつB型主流行であり、これに結果指標の誤分類が重なって有効性を検出できなかったと解釈される。

年齢階級別に行った解析では、1歳以上の幼児ではワクチンの有効性を認めたが（OR=0.72, 0.56-0.93, P=0.013）、1歳未満での有効性は明らかではなかった。

なお、本研究におけるインフルエンザ様疾患には、「非インフルエンザ」が含まれており、ここで得られた結果は、ワクチンの発病防止効果を過小評価していると考えられる。また、本シーズンのインフルエンザ流行は小規模であり、有効性の検出は前シーズンに比べやや不鮮明なものとなった。

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、この年齢層への予防接種に関心が寄せられている。そこで、乳幼児におけるインフルエンザワクチンの発病防止効果や副反応を検討するため、多施設参加の共同研究を行った。

B.研究方法

1) 対象者

【調査対象者】小児科診療所の受診患児で6歳未満の者（72カ月に満たない者、5歳児まで）。

【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した。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、対象に加えた。

【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した（非接種群も6歳未満）。

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。ワクチン株はA/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)、A/パナマ/2007/99 (H3N2)、B/山梨/166/98であり、ワクチン0.5mL中に各株のHA蛋白を15 μ gずつ含有する。用法、用量は規定通りとした（<1歳 0.1mL, 1～5.9歳 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、通園状況、家族数、兄弟姉妹数、住居面積など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ヵ月以内の受診（なし／感冒症状／胃腸症状／その他）、昨シーズンにおける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、に関する情報を得た。

【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12（2000）年12月17日から平成13（2001）年3月31日まで、毎週返信用ハガキにより過去1週間のカゼ症状を調査した。調査項目は、発熱、鼻汁または鼻閉、咽頭痛、咳、の4項目である。

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

4) 倫理面への配慮

接種群は、調査に関する説明を受けた後、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。

C. 結果

1) 調査票提出（表1）

調査協力施設は全国7ブロックからなり、施設数は北海道2、岩手県12、東京都6、三重県7、大阪府2、四国10、福岡県4の合計43施設であった。各地域より提出された調査票の数は、北海道390、岩手県368、東京都399、三重県420、大阪府616、四国378、福岡県398、計2,969であり、そのうち接種者が1,604、非接種者が1,365であった。

2) ワクチンの副反応（表2）

2-1) 頻度

接種後48時間以内の副反応に関して情報が得られたのは、1回目接種に

関して 1,209 人、2 回目接種に関して 1,180 人であった。発熱の有無および最高体温について、37.5°C以上の発熱があったと回答したものは、1 回目 3.8%、2 回目 3.7%であった。38.0°C以上の発熱は、1 回目、2 回目、それぞれ 2.8%および 2.2%、39.0°C以上に関しては、それぞれ 1.4%、1.0%であった。

接種部位における局所反応についての質問で、「あり」と答えた者の割合が高かった項目は、「赤くなった」が 1 回目 11.4%、2 回目 10.6%で最も多く、次いで「硬くなった」1 回目 7.8%、2 回目 7.6%、「腫れた」については 1 回目 7.2%、2 回目 6.6%であった。

いずれの副反応においても発現頻度は 1 回目の方が 2 回目に比べて高かった。なお、1 回目接種と 2 回目接種の両方に関して情報が得られた 1,175 人について回答の一致度をみると、調査した全ての項目において有意な相関 (Cramer's V) を認めた。

2-2) 個人の特性と副反応 (表 3)

副反応の発現状況を、各種特性「あり」と「なし」の間で比較し、年齢 and/or 接種歴で調整したオッズ比 (OR) を求めた。副反応発現と最も密な関連を示したのは、前シーズンのインフルエンザワクチン接種であり、接種した者では、接種しなかった者に比べ、発赤、腫脹、および硬結について有意な OR の上昇を認め、発赤では 1 回目 2.86、2 回目 1.84、腫脹では 1 回目 4.19、2 回目 2.84、硬結に関しては 1 回目 2.98、2 回目 3.16 であった。つまり、接種歴がある者ではない者に比べて、発赤、腫脹、硬結が 1 回目の接種後では 3~4 倍、2 回目の接種後では 2~3 倍、起こりやすいという結果となった。

基礎疾患と副反応の関連についても検討を行った。発疹の発現に関して、アレルギー「あり」では OR が有意に上昇し、1 回目 3.69、2 回目 5.25 であった。発赤に関しては、貧血「あり」で OR の上昇を認め、1 回目 13.5、

2回目 12.1 と、有意な値を示した。ただし、貧血を有するものは極めて少数であり（3人）、95%信頼区間の幅も著しく広い。また、疼痛に関して、蕁麻疹「あり」の OR は、1回目 2.53、2回目 2.46 となり、有意または境界域の有意差を認めた。

接種歴と蕁麻疹について得られた OR が、単変量解析による crude OR と近似していることは、これらの特性が年齢や接種歴とは独立した副反応発現のリスク因子であることを示している。なお、接種歴「あり」の OR は、特に発赤と腫脹で1回目の方が2回目よりも高値であった。

2-3) 注射針のゲージサイズと副反応（表4）

使用された注射針は 23~30 ゲージであり、このうち使用頻度が高いのは、25~29 ゲージであった。回答の客観性が高いと考えられる、発赤、腫脹、硬結の3局所症状についてゲージサイズとの関連を検討した。 χ^2 検定では有意差を示したが、Mantel-extension 法による検定では有意には到らず、注射針のゲージサイズと副反応の発現には、一定の傾向（勾配）を示す関連を認めなかった。なお、26Gを用いた場合には、1回目、2回目ともに、発赤、腫脹、硬結の頻度が高かった。

3) ワクチンの有効性

3-1) 解析対象（表5）

まず、プロトコール違反及び調査票に無記入が多い 594 例（接種 380、非接種 214）を解析対象から除外した（①）。これに加え、エントリー日における年齢が（報告された生年月日より計算）、6歳以上であった 22 例、および最流行期に発病状況を報告しなかった 16 例、計 38 例も解析対象から除外した（②）。最終的に、解析対象は単変量解析において 2,337 例、多変量解析においてはデータ欠損のため 2,102 例となった。

3-2) 接種群と非接種群の特性比較 (表6)

接種群と非接種群の間で、 χ^2 検定、Wilcoxon 順位和検定、または Fisher の直接確率検定によって有意差を認めた項目は、年齢、通園、部屋数、住居面積、1人当たりの住居面積、現在体重、扁桃炎、アトピー、アレルギー、過去半年間の感冒症状、前シーズンの接種であった。

接種群は非接種群に比べて：平均年齢が高い (3.2 vs. 2.8 歳, $P=0.000$)、通園している者が多い (51 vs. 45%, $P=0.005$)、平均部屋数が多い (4.7 vs. 4.4, $P=0.000$)、平均住居面積が広い (68.3 vs. 59.7 m^2 , $P=0.000$)、1人当たりの平均住居面積が広い (16.3 vs. 14.3 m^2 , $P=0.000$)、平均体重が大 (14.0 vs. 13.1kg, $P=0.000$)、という特性の差を認めた。

一方、接種群は非接種群に比べて以下の特性を有す者の頻度が低かった：扁桃炎 (2 vs. 5%, $P=0.001$)、アトピー (7 vs. 12%, $P=0.001$)、アレルギー (6 vs. 10%, $P=0.001$)、過去半年間の感冒症状 (69 vs. 75%, $P=0.001$)。また、前シーズンにワクチン接種を受けた者の割合は、接種群 37%、非接種群 2% ($P=0.001$) であった。

3-3) 観察期間

感染症発生動向調査におけるインフルエンザ様疾患届出患者数の推移を地域別にみると、ピークの立ち上がりは 2001 年 1 月下旬から 3 月初旬と大きな開きを示した。一方、ピーク終了は例年に比べて遷延したものの、調査期間終了後の 4 月中旬にはすべての地域で流行がほぼ終息した。これら届出患者数の推移をもとに、発病の観察期間を地域毎の最流行期に設定した。

観察開始は、北海道 2001 年第 8 週 (2 月 18~24 日)、岩手県第 10 週 (3 月 4~10 日)、東京都第 7 週 (2 月 11~17 日)、三重県第 5 週 (1 月 28 日~2 月 3 日)、大阪府第 7 週 (2 月 11~17 日)、四国第 6 週 (2 月 4~10 日)、福岡県第 8 週 (2 月 18~24 日) とし、総て第 13 週 (3 月 25~31 日)

まで観察を継続した。

なお、1回目の接種は10月10日から1月22日の間に実施されており、1回目の接種から観察開始までの間隔は、最短で1週間（三重県）、最長で12週間（北海道、福岡県）であった。

3-4) 解析結果

a) 全体および地域別解析（表7）

解析対象2,337人中488人（20.9%）が前記の発病調査期間中に39.0°C以上の発熱を報告した。結果指標として、発熱39.0°C以上を「インフルエンザ様疾患の発病あり」、39.0°C未満の発熱を「発病なし」とし、発病の有無を接種群と非接種群の間で比較した。解析には、logistic regression model を用い、オッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）を計算した。

表7に、発熱分布とORを地域別に示す。多変量解析における解析対象数の減少は、大阪府で発熱分布に若干の変動を示した以外、他の地域ではほとんど影響を認めない。

①単変量解析で得られたワクチン接種の crude OR は、全体で0.71、岩手県、東京都、三重県、四国で0.45~0.69であった。一方、北海道で0.99、大阪府で1.13、福岡県では1.28であった。

②多変量解析により得られた接種のORは、全体をまとめた解析において、0.78 (0.61-0.99, P=0.043)と有意な低下を示した。地域別では、岩手県、東京都、三重県、大阪府、四国で0.44~0.75であったが、このうち有意差または境界域の有意差を示したのは、東京都、三重県、四国であった。ORは、北海道については0.98、福岡県では1.34となった。

なお、多変量解析でモデルに含めた変数は、全体の解析においては、接種、出生体重、通園、家族数、住居面積、現在体重、喘息、扁桃炎、アレルギー、前シーズンの接種、前シーズンのインフルエンザ様疾患罹患、の11変数とした。

③前述の unconditional model による全体の多変量解析モデル(②)に、地域を示すダミー変数(6変数、東京都を reference)を説明変数として加えて計算を行った(表8)。ここでも、ワクチン接種のORは、0.78(0.61-0.99, P=0.043)であり、前記(②)と全く同様であった。大阪府では、地域の発病リスクが大であり(OR=1.64)、流行規模が相対的に大きかったと考えられる。これに伴い接種のORも大きく低下したが(0.44)、例数が少なく(接種20、非接種23)、有意には到らなかった。四国、東京都、三重県では、発病リスクは東京都にほぼ等しく(0.91~1.02)、同程度の流行規模であったと考えられる。また、接種のORは0.49~0.61であり、有意または境界域の有意差を示した。一方、北海道、福岡県、岩手県では、地域の発病リスクが小さく(0.35~0.73)、接種について有意なORの低下を認めなかった(0.75~1.34)。

④次に、7地域で層化した conditional logistic model により、全体の解析を行った。同時に考慮した変数は前述の unconditional model による解析(②)と同様とした。得られたORは、0.78 (0.61-0.99, P=0.043)となり unconditional model による解析結果と全く同様の値を示した。

⑤つづいて、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、さらに後者を、38.0-38.9°Cと 39.0°C以上に分け、結果指標を3区分(<38.0、38.0-38.9、≥39.0°C)した解析を行った。解析には proportional odds model を用い、前述の binary model の場合と同様の変数(②)をモデルに含めた。得られたワクチン接種のORは全体の解析において、単変量解析では 0.80、多変量解析では 0.89 (0.74-1.08, P=0.230)となり、binary model による結果に比べてORの低下は小さかった。

以上、多変量解析における全対象者をまとめたワクチン接種のORは、0.78 (0.61-0.99, P=0.043)であった。

b) 年齢別解析 (表 9、10)

①まず、1歳以上と1歳未満に分けて検討したところ (表 9)、単変量解析による crude OR は、1歳以上で 0.67、1歳未満では 1.52 であった。多変量解析による OR は、1歳以上で 0.72 (0.56-0.93, P=0.013) と有意な低下を示したが、1歳未満では 1.45 (0.72-2.93, P=0.299) であった。

②次に、1歳未満を月齢6ヵ月未満 (接種者 3 人のみ) と6ヵ月以上に区分し、解析を行った。単変量解析による crude OR は、6ヵ月未満で 1.70、6ヵ月以上で 1.40、多変量解析による OR は、6ヵ月未満で 4.68 (0.18-125, P=0.357)、6ヵ月以上では 1.24 (0.58-2.61, P=0.580) であった。

③さらに、1歳未満を月齢8ヵ月未満 (インフルエンザウイルスへの暴露経験の可能性なし) と8ヵ月以上 (暴露経験の可能性あり) に区分し、解析を行った。単変量解析による crude OR は、8ヵ月未満で 1.00、8ヵ月以上で 1.50、多変量解析による OR は、8ヵ月未満で 1.02 (0.23-4.45, P=0.948)、8ヵ月以上では 1.34 (0.57-3.15, P=0.498) であった。

以上、対象を1歳未満に限定した、「6ヵ月未満/以上」、および「8ヵ月未満/以上」における subgroup analysis では、例数が限られているため信頼に足る結果は得られなかった。

なお、1歳未満に対象を限定して行った多変量解析では、接種、出生体重、通園、家族数、住居面積、現在体重の6変数をモデルに含めた。これは、1.0~5.9歳を対象とした解析とは異なり、1歳未満では、喘息、扁桃炎、アレルギーの有無が不明確であるし、また、前シーズンの接種、および前シーズンのインフルエンザ様疾患罹患で調整することが困難なためである。6ヵ月を cut-off 値とし、1歳未満を2区分した「6ヵ月未満/以上」における解析では、6ヵ月未満での通園者が僅か2人であったため、通園を説明変数より除外した。また、月齢が低い6ヵ月未満および8ヵ月未満

では、現在体重と出生体重が極めて強く相関するため、「6ヵ月未満／以上」、および「8ヵ月未満／以上」の subgroup analysis では、現在体重を説明変数から除外した。

④続いて、1歳以上の対象者について、1歳階級毎の解析を行った（表10）。単変量解析による crude OR は、4歳代の 1.41 を除き、他の年齢階級では 0.47～0.85 と 1 未満を示した。多変量解析による OR は、1歳代で 0.54 (0.33-0.88, P=0.014)、2歳代で 0.66 (0.35-1.22, P=0.181)、3歳代で 0.57 (0.31-1.07, P=0.082)、5歳代で 0.77 (0.37-1.57, P=0.464) であったが、単変量解析の結果と同様に、4歳代では 1.40 (0.76-2.56, P=0.279) と 1 を超えた。

なお、5歳代の解析では説明変数に通園を加えていない。これは5歳児のほとんどが通園していたためである（296人中294人）。

D. 考察

1) ワクチンの副反応

接種後 48 時間以内の副反応調査では、37.5°C以上の発熱を呈したものは 3.8%以下、38.0°C以上では 2.8%以下であり、39.0°C以上については 1.4%以下であった（表2）。平成 10 年国民生活基礎調査（平成 10 年 6 月 4 日実施）によると、0～4歳児で「熱がある（自覚症状）」者は、4.68%である。これは、実施日以前の数日間の発熱について調査した結果である。一方、本副反応調査は観察期間が2日間と短いうえ、10月から2月の「カゼ」シーズンに行っている。このような背景を考慮すれば、本副反応調査における発熱者の割合は、一般乳幼児に比べて特に高いものではないと考えられる。

また、前シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた者では、受けなかった者に比べて、発赤、腫脹、硬結が発現しやすく、1回目の接種後

では3～4倍、2回目の接種後では2～3倍起こりやすいという結果を得た(表3)。これは前回のワクチン接種により、ワクチン中のウイルス抗原、またはそれ以外の成分によって、免疫反応が誘導されるためと考えられる。

注射針のゲージサイズと副反応の発現には、一定の傾向(勾配)を示す関連を認めなかった(表4)。一方、26Gを用いた場合には、1回目、2回目ともに、発赤、腫脹、硬結の頻度が高いという結果を得たが、その理由については説明が困難である。

2) ワクチンの有効性

本研究の調査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である。前者の場合、一般に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ヵ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、地域の最流行期間(4～9週間)を発病の観察期間とせざるを得ない。このため、結果指標である「インフルエンザ様疾患」を発熱39.0℃以上と定義すると、39.0℃未満のインフルエンザ罹患者が「インフルエンザ様疾患」の非発病群に含まれる。また同時に「非インフルエンザ」による発熱39.0℃以上の発熱者が発病群に含まれる。このような結果指標の誤分類のため、インフルエンザワクチンの発病防止効果は希釈を受け、得られたORはワクチン有効性を過小評価していると考えられる。

発熱39.0℃をcut-off値とした logistic regression (binary) model によりORを計算すると、ワクチン接種のORは 0.78 となった(表7)。一方、結果指標を3区分(<38.0、38.0-38.9、 \geq 39.0℃)した proportional odds model では、ORは 0.89 となり、binary model で得られたORより低下の度合いが小さくなった。この差を検討するため、38.0℃未満と39.0℃以

上の2つのカテゴリー(38.0-38.9°Cのカテゴリーを除外)について extreme comparison を行ったところ(『3-4)解析結果』の項には記していない)、ワクチン接種の OR は 0.79 (0.61-1.01, P=0.064) となり、binary model とほぼ同様の OR を示した。

このような結果が生じた理由を明らかにするため、以下の検討を行った。前シーズン(1999~2000年)に行われた「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)平成11年度」では、発熱者の分布〔<38.0/38.0-38.9/≥39.0°C〕は接種群が〔256(46)/150(27)/153(27)〕人(%)、非接種群が〔250(35)/201(28)/264(37)〕人(%)であった。一方、今シーズン(2000~2001年)における同様の分布は、接種群が〔727(60)/263(22)/219(18)〕人(%)、非接種群が〔627(56)/232(21)/269(24)〕人(%)である。これから求めた発熱3区分毎の暴露オッズおよび%比(接種/非接種)は、前シーズンが、〔1.02(1.31)/0.75(0.96)/0.58(0.73)〕、今シーズンが〔1.16(1.07)/1.13(1.05)/0.81(0.75)〕であり、前シーズンでは段階的に減少、今シーズンは<38.0°Cと38.0-38.9°Cで近似し、≥39.0°Cで低下を認める。これを反映して、前シーズンの調査では、proportional odds model において、より鮮明な OR (0.62) が検出されており、一方、今シーズンの本調査では、発熱の cut-off 値を 39.0°Cとした binary model で得られた OR の方が小となった、と解釈される。

前シーズンに比べて、今シーズンはインフルエンザの流行規模が小さかったため(病原微生物検出情報 2001;22(12): 309-310.) 発熱者の分布が不安定となり、proportional odds model と binary model の適応に差を生じた、と考えられる。

地域別の解析において、福岡県以外では、接種の OR が 1 未満を示し、三重県、東京都、四国では、有意から境界域の発病防止効果を認めた。一

方、福岡県ではワクチンの発病防止効果を検出できなかった。

各地域におけるワクチン有効性と、発病リスクの関連をみると（表 8）、地域の発病リスク（流行規模を表していると考えられる）が高い地域では、ワクチン接種の OR が小さい。これは、流行規模が大きいとワクチン有効性を検出しやすく、流行規模が小さいとワクチンの有効性を検出しにくい、という傾向があることを示している。特に大阪府では地域の発病リスクが大であり、ワクチン接種の OR も大きく低下したが、例数不足のため OR の低下は有意に到らなかったと解釈される。福岡県では地域の発病リスクが低いため、ワクチン有効性を検出しにくい傾向にあり、これに B 型主流行や結果指標の誤分類が重なって、有効性を検出できなかったと考えられる。なお、福岡県における本シーズンのウイルス分離状況は A (H1) 型 8、A(H3)型 1、B 型 21 であった（病原微生物検出情報 2001;22(6): 156-157.）。

乳幼児においては特に年齢の影響が強いと考えられるので、年齢階級別に解析を行った（表 9）。1 歳を cut-off 値とすると 1 歳以上では、有意な発病防止効果を認めたが（OR=0.72, P=0.013）、1 歳未満ではワクチンの発病防止効果を検出できなかった（OR=1.45, P=0.299）。さらに、1 歳未満を対象を限定し、月齢 6 ヶ月未満／以上、月齢 8 ヶ月未満／以上（インフルエンザウイルスへの暴露経験の可能性の有無によって区分）、の subgroup で比較を行ったが、いずれも有意な発病防止効果は認めなかった。「米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）勧告」では、接種可能な全ての 6～23 ヶ月の小児に対して、インフルエンザワクチンの接種を奨励（encourage）しているが、勧告（recommendation）にまでは及んでいない（MMWR 2002; 51(RR-3):9.）。今回の結果では、1 歳未満でのワクチンの発病防止効果は明らかではなかった。基礎免疫を持たない状態がワクチンの有効性に影響を及ぼすことが考えられる。なお、4 歳児において、ワクチン有効性の検出が困難であった理由については不明である。

E. 結論

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの発病防止効果や副反応を検討するため、多施設参加の共同研究を行った。

接種後 48 時間以内に、38.0°C以上の発熱を呈した者は 2.8%以下、39.0°C以上は 1.4%以下であり、一般乳幼児のバックグラウンドに比べて、高いものではなかった。接種歴がある者ではない者に比べて、発赤、腫脹、硬結を起こしやすく、OR の上昇は 1 回目の接種後では 3～4 倍、2 回目の接種後では 2～3 倍であった。注射針のゲージサイズと副反応の発現には一定の傾向（勾配）を認めなかった。

発病防止効果を検討するため、2,102 例（接種者 1,075、非接種者 1,027）の対象を解析した。インフルエンザ様疾患（発熱 39.0°C以上）に対するワクチン接種の OR は、0.78 (0.61-0.99, P=0.043) であった。地域別にみると、発病リスクが高い大阪府では、ワクチン接種の OR の低下は大であったが (0.44)、例数不足のため有意には到らなかった。発病リスクが同様のレベルを示す、四国、東京都、三重県では、有意から境界域のワクチンの発病防止効果を認めた (OR=0.49～0.61)。発病リスクが低い、北海道、福岡県、岩手県では、有意な発病防止効果を認めるには到らなかった。福岡県でワクチンの有効性が検出されなかったのは、発病リスクが低い（流行規模が小さい）うえに、B型主流行であり、これに結果指標の誤分類が重なって、有効性の検出が困難になったためと解釈できる。

なお、本研究におけるインフルエンザ様疾患には、「非インフルエンザ」が含まれているため、ここで得られた結果は、ワクチンの発病防止効果を過小評価していると考えられる。

年齢階級別に行った解析では、1歳以上の幼児ではワクチンの有効性を認めたが (OR=0.72, 0.56-0.93, P=0.013)、1歳未満の有効性は明らかでなかった。基礎免疫を持たない状態がワクチンの有効性に影響を及ぼすと考えられる。

表1. 調査票提出数

施設名	総数	接種	非接種
山中たつる	200	100	100
わたや	190	93	97
北海道 計	390	193	197
上原	30	17	13
臼井	34	17	17
小川	34	16	18
川久保	30	17	13
管野	34	17	17
国療もりおか	22	9	13
長岡	30	14	16
西島こども	34	17	17
もりおかこども	40	20	20
山口	34	17	17
吉田	12	8	4
渡辺	34	17	17
岩手県 計	368	186	182
相澤	66	33	33
伊藤	66	33	33
神川	66	33	33
こだいら	68	34	34
松平	68	34	34
山田	65	37	28
東京都 計	399	204	195
四日市社会保険	74	46	28
国療三重	65	35	30
落合	59	38	21
まつだ	60	30	30
安田	39	22	17
白子	63	33	30
かとう	60	30	30
三重県 計	420	234	186
中野こども	50	25	25
馬場	566	371	195
大阪府 計	616	396	220
いのうえ	40	20	20
佐々木	40	20	20
すずえ	40	20	20
竹広	40	20	20
永井	40	20	20
西岡	40	20	20
西春日	40	20	20
藤沢	40	19	21
細木	18	12	6
むかいだ	40	20	20
四国 計	378	191	187
久留米大学	98	50	48
しんどう	100	50	50
高崎	100	50	50
やました	100	50	50
福岡県 計	398	200	198
提出総数	2969	1604	1365