

200/0702

平成13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

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	1
研究要旨	3
A) 研究目的	3
B) 研究方法	3
1) 対象者	3
2) ワクチン接種	3
3) 情報収集	4
4) 倫理面への配慮	4
C) 結果	4
1) 調査票提出	4
2) ワクチンの副反応	5
D) 考察	5
E) 結論	6
表1 調査票提出数	8
表2 接種後48時間以内の副反応発現	10
書式一覧	11
1) 実施要領	13
2) 調査票 個人調査票（保護者記入欄）	17
3) 調査票 個人調査票（医療施設記入欄）	18
4) 調査票 発病調査票・受診時記録	19
5) 調査票 発病・副反応コーディング表	20
6) ハガキ	
6-1) 副反応調査用	23
6-2) 発病調査用	23
7) 医療施設掲載用説明書①	24
8) 医療施設掲載用説明書②	25
9) 参加者用説明書	26

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	大阪市立大学院医学研究科公衆衛生学教授
	山中 樹	山中たつる小児科理事長
	高砂子 祐平	もりおかこども病院院長
	松平 隆光	松平小児科院長
	馬場 宏一	馬場小児科理事長
	圀府寺 美	中野こども病院診療部長
	永井 崇雄	永井小児科医院理事長
	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
	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
	白井 由紀子	白井循環器呼吸器内科院長
	渡辺 秀華	渡辺耳鼻咽喉科小児科医院院長
	山口 淑子	山口クリニック院長
	吉田 研一	吉田小児科院長
	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
	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
	鈴木 一彦	盛岡市立病院小児科長
	相澤 昭	相澤小児科医院院長
	和田 紀之	和田小児科医院院長
	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	神川小児科クリニック院長
	松田 正	まつだ小児科クリニック院長
	落合 仁	落合小児科医院理事長
	二井 立恵	白子クリニック小児科副院長
	安田 尚樹	安田小児科内科院長

加藤 孝	かとう小児科院長
梅本 正和	うめもとこどもクリニック院長
渡辺 正博	すずかこどもクリニック院長
木寺 克彦	木寺クリニック院長
山上 文良	山上小児科クリニック院長
萬谷 雅宣	萬谷小児科理事長
林田 道昭	林田クリニック院長
鑑 連太郎	あぶみクリニック院長
福田 優子	福田クリニック院長
畑埜 典子	社会福祉法人大阪福祉事業財団すみれ病院
和田 和夫	和田小児科医院院長
中浜 力	中浜医院院長
田中 祥介	田中小児科院長
滝沢 恭子	滝沢小児科院長
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	はまだ小児科院長
竹広 晃	竹広小児科医院理事長
西岡 敦子	西岡医院理事長
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理事長
佐々木 研吉	佐々木小児科医院院長
進藤 静生	しんどう小児科院長
津村 直幹	久留米大学医学部小児科講師
山下 祐二	やました小児科医院院長
藤枝 恵	大阪市立大学院医学研究科公衆衛生学

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3.1%以下、39.0℃以上では0.8%以下であった。有効性に関しては、現在解析中であり、作業終了次第報告する。

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ヵ月に満たない者、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/ヨハネスバー

グ/5/99であり、各株のHA蛋白を1株あたり30 μ g以上含有する。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13（2001）年12月16日から平成14（2002）年3月30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、調査に関しての説明を受けた後、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8、大阪府13、四国10、福岡県4の合計55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393、岩手県374、東京都398、三重県386、大阪府384、四国398、福岡県400、計2,733であり、そのうち接種者が1392、非接種者が1341であった。

2) ワクチンの副反応 (表2)

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1,376人、2回目接種に関して1,346人であった。発熱の有無および最高体温について、37.5℃以上の発熱があったと回答したものは、1回目3.7%、2回目4.8%であった。38.0℃以上の発熱は、1回目、2回目、それぞれ2.4%および3.1%、39.0℃以上に関しては、それぞれ0.6%、0.8%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最も高かった項目は、「赤くなった」1回目15.9%、2回目12.5%で、次いで「硬くなった」1回目10.9%、2回目8.2%、「腫れた」については1回目9.3%、2回目7.9%であった。

接種後48時間以内の発熱の頻度は、2回目の方が1回目比べて高く、局所症状に関しては、1回目の方が2回目比べて高かった。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1,336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。

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℃以上の発熱を呈したものは4.8%以下、38.0℃以上では3.1%以下であり、39.0℃以上については0.8%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)」と報告したのは、4.68%であり、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、本研究と同様のプロトコールにて行った平成12年度の調査では、37.5℃以上の発熱を報告したものの割合は3.7～3.8%であったのに対して、本年度は3.7～4.8%である。同様に38.0℃以上の発熱は、2.2～2.8%対2.4～3.1%、39.0℃以上の発熱は1.0～1.4%対0.6～0.8%であった。

また、発熱以外の副反応について報告の多かったものを前年度の結果と比較すると、「赤くなった」が、前年度10.6～11.4%であったのに対して、本年度は12.5～15.9%、「硬くなった」は7.6～7.8%対8.2～10.9%であった。さらに「腫れた」についても、前年度6.6～7.2%、本年度7.9～9.3%の割合でみられた。以上のように、発熱以外の副反応においても、連続した2シーズンの調査において、ほぼ同程度の報告がみられた。

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℃以上の発熱を呈したものは3.1%以下、39.0℃以上は0.8%以下であり、一般乳幼児のバックグラウンドに比べて、特に高いものではなかった。また、本調査における副反応の発現頻度は、同様の方法で行った平成12年度の調査結果とほぼ同程度であった。

平成12年度に引き続き、平成11年度「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)」により確立された解析方針に基づいて解析作業を進めている。解析作業終

了次第、詳細な結果を報告する。

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	193	100	93	
北海道	計	393	200	193
もりおか	44	22	22	
上原	32	16	16	
臼井	32	16	16	
渡辺	32	16	16	
山口	32	16	16	
吉田	31	21	10	
西島	32	15	17	
管野	36	18	18	
盛岡市立	26	16	10	
国療盛岡	14	5	9	
小川	32	16	16	
川久保	31	18	13	
岩手県	計	374	195	179
松平	67	34	33	
相澤	66	33	33	
和田	67	34	33	
こだいら	66	33	33	
山田	66	33	33	
神川	66	33	33	
東京都	計	398	200	198
国療三重	50	25	25	
まつだ	50	25	25	
落合	50	29	21	
白子	52	27	25	
安田	32	23	9	
かとう	50	25	25	
うめもと	52	26	26	
すずか	50	25	25	
三重県	計	386	205	181

施設名		総数	接種	非接種
ばば		60	30	30
木寺		30	15	15
山上		30	15	15
萬谷		30	14	16
林田		30	14	16
あぶみ		15	7	8
福田		30	15	15
すみれ		20	10	10
和田		28	15	13
中浜		20	10	10
田中		30	15	15
滝沢		31	16	15
中野		30	15	15
大阪府	計	384	191	193
永井		40	20	20
むかいだ		40	20	20
いのうえ		40	20	20
すずえ		40	20	20
はまだ		38	21	17
竹広		40	20	20
西岡		40	20	20
西春日		40	20	20
藤沢		40	20	20
佐々木		40	20	20
四国	計	398	201	197
高崎		100	50	50
進藤		100	50	50
久留米大学		100	50	50
やました		100	50	50
福岡県	計	400	200	200
提出総数		2733	1392	1341

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 \geq 37.0度	6.3	6.8	0.10(d)
\geq 37.5度	3.7	4.8	-
\geq 38.0度	2.4	3.1	-
\geq 39.0度	0.6	0.8	-
発疹がでた	1.6	1.0	0.11*
【局所症状】			
赤くなった	15.9	12.5	0.50*
腫れた	9.3	7.9	0.49*
硬くなった	10.9	8.2	0.48*
痛みがあった	7.4	6.1	0.43*
【その他】			
医師に相談した	2.0	1.5	0.03

集計数: (a)1376、(b)1346、(c)1336

(c)Cramer's V: *P<0.0001

(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: P<0.0001

書式一覧

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

平成 13 年 10 月 10 日

平成 13 年度 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
実施要領

【対象】

1) 調査対象者

小児科診療所の受診患児で、平成 13 年 12 月 15 日現在で 6 歳に満たない者(平成 7 年(1995 年) 12 月 16 日以降に出生した者)。

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。また、2 回目の接種は平成 13 年 12 月 15 日までに終了する。

3) 非接種群

接種者 1 名につき、次に受診した非接種者 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)。もし接種者が続いた場合は、その後の非接種者を非接種群にエントリーする。

性、年齢などのマッチングは行わない。

4) 目標対象者数

研究班全体で、接種群・非接種群を合わせて総計 2,000~2,500 名程度。

【関連書式等】

① 参加者一覧表(接種者用、非接種者用)

② 調査票：保護者記入欄	p.1
医療施設記入欄	p.2
受診時記録	p.3
副反応・発病調査/電話インタビュー記入欄	p.4
コーディング表	p.5

③ 副反応調査用ハガキ(2 枚)

④ 発病調査用ハガキ(一式 15 枚)

⑤ 図書券(1 人当たり 1,000 円分)

⑥ 参加者用説明書(調査参加者の皆様へ)

⑦ 診療所掲載説明文(2 種類)

【方法】

A. 準備

「③副反応調査用ハガキ（2枚）」および「④発病調査用ハガキ（一式15枚）」の表（宛名書き面）に、各施設の印鑑を押す。

B. エントリー時

- 1) 参加者（接種者または非接種者）が確定したら、各々にID番号を付ける。次に、そのID番号と参加者名を「①参加者一覧表」の該当欄に記入する。
＜ID番号＞ 接種者は1から始まる通し番号、非接種者は501から始まる通し番号。
- 2) 書式②～④（③は接種者のみ）の左上にある「No. 」欄に“ID番号”を記入する。
- 3) 「②調査票：保護者記入欄（p.1）」を保護者に記入してもらう。
- 4) 「②調査票：医療施設記入欄（p.2）」を施設にて記入する。
- 5) 接種者については「③副反応調査用ハガキ（2枚）」最上段見出しの（1回目・2回目）の何れかを施設にて選択し、○で囲む。
- 6) 「③副反応調査用ハガキ（2枚）」（接種者のみ）、「④発病調査用ハガキ（一式15枚）」、「⑤図書券（1人当たり1,000円分）」を、「⑥参加者用説明書（調査参加者の皆様へ）」とともに手渡し、説明する。

C. 発病調査（平成13年12月16日～平成14年3月30日）

- 1) 毎週送られてくる「④発病調査用ハガキ（一式15枚）」の到着状況を参加者毎に毎週確認する。ハガキが送られてこない場合は電話で督促する。
- 2) 発病調査期間中に受診した患児については、「②調査票：受診時記録（p.3）」に記入する。

D. 参加者一覧表

- 1) エントリー時に、ID番号、参加者氏名、接種／非接種状況を記入する。
- 2) 接種者については、「③副反応調査用ハガキ（2枚）」の回収状況を記入する。
- 3) 発病調査終了後、「④発病調査用ハガキ（一式15枚）」の回収状況を記入する（受け取り枚数、欠損No.）。
- 4) 調査終了時に、各々の参加者についての「②調査票」の有無を最終チェックする。

E. 調査票等の提出

- 1) 書式①～④を事務局に送付。(平成 14 年 6 月末予定)
- 2) 送付先 〒514-0125
三重県津市大里窪田町 357
国立療養所三重病院 神谷 齊 院長 宛

F. その他

- 1) 接種量について
接種量は添付書の記載どおりとする。
- 2) やむをえず電話インタビューを行った場合
副反応・発病調査に関して電話でインタビューを行った場合は、「②調査票：副反応・発病調査／電話インタビュー記入欄 (p.4)」にコード番号で記入する。
- 3) 記入漏れのチェック
保護者記入欄はその場でチェックする。
医療施設記入欄は、特に「過去 6 カ月以内の病気」について記入漏れが多いので注意する。

————— メ モ —————

No.

平成 13 年度 インフルエンザ調査票

《 保護者記入欄 》

・ お子さまのお名前：

・ 保護者のお名前：

・ 性別： 1. 男 2. 女

・ 電話番号：

・ 生年月日： 平成 年 月 日

・ お子さまは予定日どおり生まれましたか？

- 予定日の：
- | |
|--------------|
| 1. 1 ヶ月以上前 |
| 2. 2 週間以上前 |
| 3. 前後 2 週間以内 |
| 4. 2 週間以上後 |
| 5. 1 ヶ月以上後 |

・ お子さまが生まれたときの体重はどの位でしたか？

- | | |
|---------------|---------------|
| 1. 2000 グラム未満 | 4. 3000 グラム以上 |
| 2. 2000 グラム以上 | 5. 3500 グラム以上 |
| 3. 2500 グラム以上 | 6. 4000 グラム以上 |

・ お子さまは通園などをしてしていますか？

- | | |
|--------|------------------------|
| 1. 幼稚園 | 4. その他 |
| 2. 保育園 | () |
| 3. 託児所 | 5. 通っていない |

・ お子さまと一緒に暮らしているご家族は何人ですか？

お子さまご本人を含めて 合計 人

・ 一緒に暮らしている、お子さまの兄弟姉妹は何人ですか？

お子さまご本人を含めて 合計 人

・ 家庭内でのかぜの流行との関係でお尋ねします。

部屋数は？ 合計 室

家の広さは？（台所、廊下などすべてを含めて） 合計 m²

↓
[わからない場合、タタミの枚数に直したら 合計 枚程度]

・ 過去 3 年以内にインフルエンザの予防接種を受けたことがありますか？

- | | |
|-------|--------|
| 1. はい | 2. いいえ |
|-------|--------|

・ 昨冬、激しい熱が出る“かぜ”にかかりましたか？

- | | |
|-------|--------|
| 1. はい | 2. いいえ |
|-------|--------|

この欄には何も記入しないで下さい。

施 3

No 6

性 7

生 13

f 14

体 15

通 16

家 18

兄 20

部 22

広 25

タ 28

イ 29

か 30

33

《 医療施設記入欄 》

○エントリー日： _____月 _____日

○体重： _____ kg

○ワクチン： (1. 接種 2. 非接種)

○接種者の場合

第1回目 _____月 _____日

メーカー

- 1.北里研 2.化血研 3.阪大微研
4.千葉血清 5.デンカ

ロット番号： _____

接種量： 0. ml

注射針： _____ G

第2回目 _____月 _____日

メーカー

- 1.北里研 2.化血研 3.阪大微研
4.千葉血清 5.デンカ

ロット番号： _____

接種量： 0. ml

注射針： _____ G

○基礎疾患

①心疾患： (1. - 2. +)

②腎疾患： (1. - 2. +)

③糖尿病： (1. - 2. +)

④貧血： (1. - 2. +)

⑤気管支喘息： (1. - 2. +)

⑥扁桃炎： (1. - 2. +)

⑦蕁麻疹： (1. - 2. +)

アトピー： (1. - 2. +)

その他のアレルギー-症状：

(1. - 2. +)

○ステロイド長期投与： (1. なし 2. あり)

○アスピリン長期投与： (1. なし 2. あり)

○過去6ヵ月以内の病気： (1. なし 2. あり)

(2.あり) の場合 感冒症状 (1. なし 2. あり)

胃腸症状 (下痢を含む) (1. なし 2. あり)

その他 () (1. なし 2. あり)

この欄には何も記入しないで下さい。

エ 37

体 40

ワ 41

1 45

メ 51

風・ 55

2 59

メ 65

風・ 69

心 70

腎 71

糖 72

黄 73

気 74

肺 75

毒 76

アト 77

アレ 78

ス 79

アス 80

過 81

感 82

胃 83

他 84

《 受診時記録 》

<p>1) 受診日： ____月 ____日 脳症 (1.なし 2.あり), 脳炎 (1.なし 2.あり) 肺炎 (1.なし 2.あり), 痙攣 (1.なし 2.あり)</p>	<p>4) 受診日： ____月 ____日 脳症 (1.なし 2.あり), 脳炎 (1.なし 2.あり) 肺炎 (1.なし 2.あり), 痙攣 (1.なし 2.あり)</p>
<p>2) 受診日： ____月 ____日 脳症 (1.なし 2.あり), 脳炎 (1.なし 2.あり) 肺炎 (1.なし 2.あり), 痙攣 (1.なし 2.あり)</p>	<p>5) 受診日： ____月 ____日 脳症 (1.なし 2.あり), 脳炎 (1.なし 2.あり) 肺炎 (1.なし 2.あり), 痙攣 (1.なし 2.あり)</p>
<p>3) 受診日： ____月 ____日 脳症 (1.なし 2.あり), 脳炎 (1.なし 2.あり) 肺炎 (1.なし 2.あり), 痙攣 (1.なし 2.あり)</p>	<p>6) 受診日： ____月 ____日 脳症 (1.なし 2.あり), 脳炎 (1.なし 2.あり) 肺炎 (1.なし 2.あり), 痙攣 (1.なし 2.あり)</p>

《 副反応・発病調査／電話インタビュー記入欄 》

このページは、やむをえず電話でインタビューしたときのみ記入してください

[コード表]

発熱		症状など
0. なし		0. なし
1. 37.0-37.4度	5. 39.0-39.4度	1. あり
2. 37.5-37.9度	6. 39.5-39.9度	
3. 38.0-38.4度	7. 40.0度以上	
4. 38.5-38.9度		

[副反応調査]

	回答日	発熱	発疹	発赤	腫脹	硬結	疼痛	相談
1回目	月 日							
2回目	月 日							

[発病調査]

	期 間	発熱	鼻汁	咽頭痛	咳
1	平成13年 51週 (12/16~22)				
2	52週 (12/23~29)				
3	平成14年 1週 (12/30~1/5)				
4	2週 (1/6~12)				
5	3週 (1/13~19)				
6	4週 (1/20~26)				
7	5週 (1/27~2/2)				
8	6週 (2/3~9)				
9	7週 (2/10~16)				
10	8週 (2/17~23)				
11	9週 (2/24~3/2)				
12	10週 (3/3~9)				
13	11週 (3/10~16)				
14	12週 (3/17~23)				
15	13週 (3/24~30)				