

平成14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16年 5月

主任研究者 加地 正郎
久留米大学名誉教授

はじめに

わが国においてはインフルエンザの予防接種は65歳以上の高齢者およびハイリスクグループを中心に実施されているが、最近小児とくに乳幼児に対するインフルエンザのインパクトの観点からこの問題がとりあげられている。

米国の予防接種諮問委員会では2003年に月齢6～23カ月の乳幼児は罹患すると重症化しやすく、入院頻度も高いため、「奨励接種」の対象としてとりあげられている。しかし、この年齢層におけるワクチンの有効性は必ずしも十分に確立されていない。

しかし、2003年秋に乳幼児のインフルエンザによる重症例や死亡例の発生が相ついだため、2004/05シーズンから月齢6～23カ月児への接種を「勧告接種」に格上げし、彼らへの接触者をも勧告接種の対象とした（MMWR, 53: 1~40, 2004）。

このような状況の下で、厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「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」が3年（平成12～14年度）継続の予定で開始された。それに先立つ平成11年度に「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）」が実施されており、その成績と経験を踏まえてこの研究が開始されたのである。

平成12年度および13年度については主任研究者神谷齊（国立療養所三重病院院長）のもとで、最終年度の平成14年度は主任研究者加地正郎によってこの研究が継続され、ここにその成果をまとめる運びとなった。

毎年流行するインフルエンザに加えて、新型インフルエンザパンデミックの襲来が危惧されている昨今、インフルエンザの予防接種の重要性はますます深く認識されてきている。

この研究の成果が今後のインフルエンザ対策策定の一助となれば幸いである。

本研究の全期間を通じて、北海道から沖縄までの、日常診療に多忙な中に御協力を頂いた多数の分担研究者、研究協力者、さらには大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室の各位に心からの感謝の意を表する。

平成16年5月

加地 正郎

目次

I	研究参加者一覧	3
II	研究報告	
	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	8
	1) 調査票提出	8
	2) ワクチンの副反応	8
	2-1) 頻度	8
	2-2) ワクチンの接種歴と副反応	9
	2-3) 注射針のゲージサイズと副反応の頻度	9
	2-4) 注射針のゲージサイズと副反応発現のオッズ比	9
	3) ワクチンの有効性	10
	3-1) 解析対象	10
	3-2) 接種群と非接種群の特性比較	10
	3-3) 観察期間	11
	3-4) 解析結果	12
	a) 全体および地域別解析	12
	b) 年齢別解析	14
D	考察	15
	1) ワクチンの副反応	15
	2) ワクチンの有効性	16
E	結論	18

表 1	調査票提出数	20
表 2	接種後48時間以内の副反応	22
表 3	ワクチンの接種歴と副反応	23
表 4	注射針のゲージサイズと副反応	24
表 5	注射針のゲージサイズと副反応発現のオッズ比	25
表 6	調査票提出数、除外数、および解析対象数	26
表 7	接種群と非接種群の特性比較	27
表 8	発熱者の分布とワクチン接種のオッズ比 (地域別)	29
表 9	インフルエンザ様疾患発病にかかわる地域および ワクチン接種のオッズ比	30
表10	発熱者の分布とワクチン接種のオッズ比 (年齢別 1)	31
表11	発熱者の分布とワクチン接種のオッズ比 (年齢別 2)	32
III	総括	33
IV	大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会 審査結果通知書	37
V	書式一覧	
	1) 実施要領	38
	2) 調査票 個人調査票 (保護者記入欄)	42
	3) 調査票 受診時記録	45
	4) 調査票 個人調査票 (医療施設記入欄)	47
	5) 調査票 発病・副反応コーディング表	49
	6) ハガキ	
	5-1) 副反応調査用	51
	5-2) 発病調査用	51
	7) 医療施設掲載用説明書	52
	8) 参加者用説明書	53
VI	研究成果の刊行に関する一覧表	54

I 研究参加者一覧

主任研究者	加地 正郎	久留米大学名誉教授
分担研究者	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
	山中 樹	山中たつる小児科院長
	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
	中野 貴司	国立療養所三重病院国際保健医療研究室長
	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
	大宜見 義夫	おおぎみクリニック院長
研究協力者	中田 修二	なかた小児科院長
	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
	鈴木 一彦	盛岡市立病院小児科長
	沼口 俊介	沼口小児科院長
	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
	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
田中 隆	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助教授
岡田 三津子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助手
前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学客員研究員
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
呉屋 良信	わんぱくクリニック院長
藤枝 恵	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

II 研究報告

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8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°C 以上の発熱を呈した者は1回目1.3%、2回目1.4%、 39.0°C 以上は1回目0.2%、2回目0.5%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。接種者のうち接種歴がある者はない者に比べて、発赤、腫脹、硬結、掻痒感、疼痛が生じやすく、OR（オッズ比）は1回目の接種後で4～7倍、2回目の接種後では4～8倍を示した。また、注射針のゲージサイズが26G以上では、23～25Gに比べて、発赤、腫脹、硬結が約2倍生じやすく、量反応関係も認められた。

発熱 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 OR は、対象者全体の解析で0.76 (95%CI: 0.66-0.88, $P=0.000$) となり、ワクチンによる有意な発病防止効果を認めた。

年齢階級別の解析では、ワクチン接種の OR は1歳以上の幼児で0.74 (0.63-0.86, $P=0.000$)、1歳未満の乳児では1.84 (0.81-4.19, $P=0.145$) であった。

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。

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/山東/7/97であり、各株のHA含量（相当値）は1株あたり30 μ g以上である。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、授乳状況、

入院歴、前シーズンのインフルエンザ様疾患罹患の有無、過去3年以内のインフルエンザワクチン接種の有無、インフルエンザ以外のワクチン接種状況、家族のインフルエンザワクチン接種状況、通園状況、家族数、同胞数、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、現在体重、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、その他の基礎疾患）、ステロイド長期投与、ステロイド以外の免疫抑制剤の長期投与、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／中耳炎／その他）などに関する情報を得た。さらに、接種者では、ワクチンのロット番号、および注射針のゲージサイズについても調査した。

【副反応】接種後48時間以内の、発熱、発疹、発赤、腫脹、硬結、搔痒感、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14（2002）年12月16日から平成15（2003）年4月13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、胃腸症状（嘔吐、腹痛、下痢）の5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。本調査の意義については、接種・非接種を問わず全員に説明を行い、調査参加への同意を得た。また、参加者には図書券（1,000円分）を配布した。なお、本研究は厚生労働省・文部科学省から公布された「疫学的

研究に関する倫理指針」に基づき、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の審査を受け承認された（37ページ）。

C. 結果

1) 調査票提出（表1）

調査協力施設は全国8ブロックからなり、施設数は北海道2、岩手11、東京6、三重7、大阪12、四国10、福岡4、沖縄2の合計54施設である。各地域より提出された調査票の数は、北海道400、岩手399、東京398、三重363、大阪331、四国400、福岡399、沖縄304、計2,994であり、そのうち接種が1,569、非接種が1,425であった。

2) ワクチンの副反応

2-1) 頻度（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1,507人、2回目接種に関して1,499人であった。最高体温37.5℃以上の発熱があったと回答したものは、1回目2.7%、2回目3.3%であった。38.0℃以上の発熱は、1回目、2回目、それぞれ1.3%および1.4%、39.0℃以上に関しては、それぞれ0.2%、0.5%であった。

接種部位の局所反応に関する質問で、「あり」と答えた割合が最も高かった項目は、「赤くなった」1回目18.9%、2回目16.6%、次いで「硬くなった」1回目12.0%、2回目11.6%、「腫れた」については1回目11.4%、2回目10.5%であった。

発熱の頻度は、2回目の方が1回目より高い傾向、局所症状に関しては、1回目の方が2回目比べて高い傾向を示した。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 1,496 人について回答の一致度をみると、いずれの項目においても有意な相関 (Cramer's V) を認めた。

2-2) ワクチンの接種歴と副反応 (表 3)

副反応の発現状況を、過去 3 年以内の接種歴「あり」と「なし」の間で比較し年齢調整オッズ比 (OR) を求めた。接種歴がある者では、発赤、腫脹、硬結、掻痒感、疼痛に関して有意な OR の上昇を認めた (発赤: 5.6~6.7、腫脹: 6.0~7.7、硬結: 3.9~4.6、掻痒感: 5.7~7.7、疼痛: 4.3~5.6)。つまり、接種歴がある者はない者に比べて局所反応が生じやすく、OR は 1 回目の接種後では 4~7 倍、2 回目の接種後では 4~8 倍上昇した。

2-3) 注射針のゲージサイズと副反応の頻度 (表 4)

使用された注射針は 23~30G であり、このうち使用頻度が高いのは 25~27G であった。26、27G を用いた場合は、1 回目、2 回目ともに、発赤、腫脹、硬結、掻痒感の頻度が高い傾向を示した。ゲージサイズと副反応の量反応関係を Mantel-extension 法により検討したところ、1 回目接種における発赤 ($P=0.027$)、腫脹 ($P=0.032$)、掻痒感 ($P=0.085$)、および 2 回目接種の腫脹 ($P=0.061$) について、有意差または境界域の有意差を認めた。

2-4) 注射針のゲージサイズと副反応発現のオッズ比 (表 5)

注射針のサイズによって対象を 3 カテゴリー (23~25G、26G、27~30G) に分け、23~25G を reference として、副反応発現に関する OR を計算した。注射針のゲージサイズが 26G 以上では、23~25G に比べて、発赤、腫脹、硬結、掻痒感が生じやすく (OR=1.3~2.2)、1 回目接種の発赤、腫脹、硬

結、搔痒感、2回目接種の発赤、腫脹では量反応関係も有意となり、ゲージサイズの上昇に伴いこれらの局所症状が起こりやすくなるという量反応関係を認めた。なお、27～30Gでは、26Gに比べてORが小となる傾向がみられた。疼痛に関しては、いずれのカテゴリーにおいても、有意なORの上昇または低下はみられなかった。

3) ワクチンの有効性

3-1) 解析対象 (表6)

接種量等がプロトコールと異なるもの41例、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11例、最流行期に発病状況を報告しなかった23例、無記入が多いもの等6例を解析対象から除外した(①)。最終的に、解析対象は単変量解析において2,913例、多変量解析においてはデータ欠損のため2,912例となった。

3-2) 接種群と非接種群の特性比較 (表7)

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、生下時体重、通園、家族数、同胞数、部屋数、居住面積、1人あたりの居住面積、現在体重、過去半年間の中耳炎、過去3年間のインフルエンザワクチン接種歴、インフルエンザ以外のワクチン接種歴、家族のインフルエンザワクチン接種、前シーズンのインフルエンザ様疾患罹患、何らかの入院歴、アトピー、その他であった。

接種群は非接種群に比べて：平均年齢が高い(3.4 vs. 2.8歳, P=0.000)、通園している者が多い(62 vs. 46%, P=0.000)、平均部屋数が大(4.4 vs. 4.3,

P=0.010)、平均居住面積が大 (76.1 vs. 69.1 m², P=0.000)、1人当たりの平均居住面積が大 (18.4 vs. 16.1 m², P=0.000)、平均体重が大 (14.5 vs. 13.1kg, P=0.000)、過去半年間の中耳炎罹患が多い (9 vs. 7%, P=0.018)、家族のインフルエンザワクチン接種 (接種予定を含む) が多い (72 vs. 20%, P=0.000)、前シーズンのインフルエンザ様疾患罹患が多い (42 vs. 39%, P=0.044)、入院歴が多い (33 vs. 23%, P=0.000)、その他の基礎疾患が多い (4 vs. 3%, P=0.012) 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、生下時体重が小 (P=0.026)、平均家族数が少ない (4.2 vs. 4.4 人, P=0.000)、平均同胞数が少ない (1.9 vs. 2.0 人, P=0.000)、インフルエンザ以外のワクチン接種が少ない (46 vs. 52%, P=0.003)、インフルエンザ以外のワクチン接種予定が少ない (15 vs. 26%, P=0.000)、アトピーが少ない (7 vs. 11%, P=0.000) という結果を得た。また、過去3年以内にインフルエンザワクチン接種を受けた者の割合は、接種群で70%、非接種群では9% (P=0.000) 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患者発生数の推移を地域別にみると、福岡、岩手以外の地域では、ほぼ同時期に流行がみられ、流行期間は平成15年1月上旬から2月下旬頃であった。なお、流行開始時期は、福岡では他の地域に比べて早く平成14年12月下旬、岩手ではやや遅れて平成15年1月下旬であった。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7週間に設定した。

なお、1回目の接種は平成14年10月10日から12月27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、最短でも10日以上

間隔があった。

3-4) 解析結果

a) 全体および地域別解析 (表 8, 9)

全解析対象 2,913 人中 1,304 人 (44.8%) が前記の発病調査期間中に 38.0°C 以上の発熱を報告した (38.0-38.9°C : 555 [19%], 39.0°C 以上 : 749 [26%])。

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 2,913 例、多変量解析においては 2,912 例となった。

表 8 に、発熱分布と OR を地域別に示す。

① 単変量解析で得られたワクチン接種の crude OR は、全体で 0.73 (95% CI : 0.64-0.84, P=0.000)、いずれの地域でも OR は 1 未満であり (0.46 ~ 0.93)、岩手、東京、四国、沖縄では有意差あるいは境界域の有意差を認めた。

② 多変量解析による接種の OR は、全体をまとめた解析において、0.76 (0.66-0.88, P=0.000) と有意な低下を示した。地域別では、大阪を除く地域で 0.49 ~ 0.93 であり、東京では有意差を認めた。なお、OR は、大阪で 1.02 を示した。

多変量解析でモデルに含めた変数は、接種、年齢 (1 才ごとのカテゴリ変数として)、同胞数、過去 6 ヶ月以内の感冒症状、前シーズンのインフル

エンザ様疾患罹患、通園である。

③前述の **proportional 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 (7変数、四国を **reference**) を説明変数として加え計算を行った (表9)。ワクチン接種の OR は 0.75 (0.64-0.87, P=0.000) であり、前記 (②) とほぼ同じ値を示した。地域の発病リスクは、福岡および沖縄で高く、東京、四国、三重、大阪では中等度、岩手、北海道では低かった。発病の OR は福岡で 1.32 となり有意な上昇を認めた。

発病リスクが相対的に高い福岡、沖縄では、接種の OR は 0.68~0.93 となり 1 以下の OR を示したが、いずれも有意には到らなかった。地域の発病リスクが相対的に中程度であった東京、四国、三重、大阪のうち、東京では接種の OR は 0.49 となり有意なワクチンの有効性を認めた。四国と三重では接種の OR は 1 未満であったが有意には到らなかった。大阪ではワクチンの有効性を検出できなかった。地域の発病リスクが相対的に低い岩手、北海道では接種の OR はそれぞれ 0.70、0.76 となったが有意には到らなかった。以上、地域の発病リスクとワクチンの効果には一定した関連を認めなかった。

④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 (**binary model**)。モデルには前述の **proportional odds model** と同様の変数 (②) を含めた。得られたワクチン接種の OR は対象者全体の解析において単変量解析では 0.72、多変量解析では 0.74 (0.62-0.88, P=0.001) となり、②の結果 (OR=0.76) とほぼ同程度の OR を示した。

⑤発熱 38.0°C以上を「インフルエンザ様疾患の発病あり」、38.0°C未満の発熱を「発病なし」とし、②と同様の説明変数およびモデルにて解析を行ったところ (**binary model**)、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 0.74、多変量解析では 0.77 (0.66-0.90, P=0.001) となった。

⑥発熱 38.0-38.9℃のカテゴリーを除き、発熱 39.0℃以上を「発病あり」、発熱 38.0℃未満を「発病なし」とし、②と同様のモデルを用いて extreme comparison を行ったところ(binary model)、OR は、単変量解析で 0.68、多変量解析では 0.71(0.59-0.86, P=0.000)となった。

b) 年齢別解析 (表 10,11)

① 1歳以上と1歳未満に分けて検討したところ (proportional odds model, 表 10)、単変量解析による crude OR は、1歳以上で 0.71、1歳未満では 1.81であった。多変量解析による OR は、1歳以上で 0.74 (0.63-0.86, P=0.000) と有意な低下を示し、1歳未満では 1.84 (0.81-4.19, P=0.145) となった。

②月齢6ヵ月以上1歳未満に対象を限定した解析では(proportional odds model)、単変量解析による crude OR は 2.13、多変量解析における OR は 2.05 (0.87-4.82, P=0.099) であった。なお、6ヵ月未満に関する接種の OR の算出は、例数不足により困難であった。

③1歳未満の対象者を月齢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) に区分して、解析を行った (proportional odds model)。単変量解析による crude OR は8ヵ月未満で 0.80、8ヵ月以上で 2.61、多変量解析による OR は8ヵ月未満で 0.85 (0.14-5.09, P=0.861)、8ヵ月以上では 2.42 (0.93-6.26, P=0.069) であり、例数不足のため安定した結果は得られなかった。

なお、1歳未満に対象を限定した多変量解析では、接種、同胞数、通園の3変数をモデルに含め、互いの影響を調整した。

発熱に影響する接種以外の要因として、通園の OR は (vs. 通園していな

い)、1.87 (0.89-3.91, P=0.098)、同胞数の OR は (vs. 同胞 1 人 (本人のみ))、2 人で 1.67 (0.86-3.23, P=0.129)、3 人以上では 3.47 (1.61-7.49, P=0.002) となった。つまり、通園および同胞数 3 人以上は、発熱に対し独立して有意な OR の上昇を示した。

④ 1 歳以上の対象者について、1 歳階級毎の解析を行った (proportional odds model, 表 11)。単変量解析による crude OR は、1 歳代の 1.07 を除き、他の年齢階級では 0.59~0.81 と全て 1 未満を示した。多変量解析による OR は、1 歳代で 0.99 (0.72-1.36, P=0.966)、2 歳代で 0.61 (0.44-0.84, P=0.002)、3 歳代で 0.60 (0.43-0.84, P=0.003)、4 歳代では 0.72 (0.50-1.03, P=0.071)、5 歳代で 0.80 (0.55-1.16, P=0.240) となり、いずれの年齢層においても OR は 1 未満であった。また、2 歳代、3 歳代、4 歳代の各 OR は有意差または境界域の有意差を示した。

以上、1 歳階級ごとの解析でモデルに含めた変数は、a)-②で使用した変数から年齢を除いた変数である。さらに、5 歳代の解析では、通園も説明変数から除いた。これは、5 歳児のほとんどが通園していたためである (430 人中 425 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 1 回目 2.7%、2 回目 3.3%、38.0°C 以上は 1 回目 1.3%、2 回目 1.4% であり、39.0°C 以上は 1 回目 0.2%、2 回目 0.5% であった (表 2)。平成 13 年国民生活基礎調査 (平成 13 年 6 月 7 日実施) によると、0~4 歳児で「熱がある (自覚症状)」と報告した割合は 6.30% であった。これは当該調査実施

日以前の数日間の発熱について調べた結果である。一方、本副反応調査は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、一般乳幼児で観察される発熱頻度に比べて高いものではないと考えられる。

過去3年以内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、搔痒感、疼痛を起こしやすく、ORは1回目の接種後では4～7倍、2回目の接種後では4～8倍の上昇を示した(表3)。

注射針のゲージサイズが26G以上では、23～25Gに比べて、発赤、腫脹、硬結、搔痒感が約2倍生じやすく、ゲージサイズの上昇に伴う量反応関係も認められた(表5)。

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。一般に施設を対称にした研究では、施設における流行期間(1～1.5ヵ月程度)を観察期間とし、この間の発熱者の頻度を調べることにより「インフルエンザウイルス感染症」に近似した「インフルエンザ様疾患」の発病頻度を測定することが可能である。一方、今回の場合は、地域の最流行期間を発病の観察期間とせざるを得ない。また、当該観察期間内であってもインフルエンザ以外の発熱性疾患の同時流行の可能性も考えられる。このような結果指標の誤分類によって、発病防止効果は希釈を受けるため、得られたORはワクチンの有効性を過小評価していると考えられる。

結果指標を3区分(38.0℃未満、38.0-38.9℃、39.0℃以上)した

proportional model では、ワクチン接種の OR は 0.76 となったが（表 8）、発熱 39.0℃を cut-off 値とした binary model では、OR は 0.74、発熱 38.0℃を cut-off 値とした OR は 0.77 となった。また、38.0℃未満と 39.0℃以上の 2 カテゴリー（38.0-38.9℃のカテゴリーを除外）について extreme comparison を行ったところ、接種の OR は 0.71 に減少した。38.0-38.9℃のカテゴリーには、インフルエンザ以外による発熱者が含まれる可能性が高い。その結果、38.0℃未満を「発病なし」、39.0℃以上を「発病あり」とする extreme comparison では、ワクチン接種の OR は最も低い値を示したと考えられる。

発熱 3 区分（38.0℃未満、38.0-38.9℃、39.0℃以上）における暴露オッズおよび%比（接種／非接種）を求めると [1.23(1.16) / 1.02(0.95) / 0.84(0.79)] となった。12 年度では [1.16(1.07) / 1.13(1.05) / 0.81(0.75)]、13 年度では [1.14(1.17) / 0.92(0.96) / 0.75(0.77)] であった。暴露オッズおよび%比は、12 年度には、38.0℃未満と 38.0-38.9℃で近似し、39.0℃以上で低下を示したのに対し、本年度は 13 年度と同様に、最高体温の上昇に伴い段階的に低下した。

地域別解析における接種の OR は、大阪を除く 7 地域で 1 より小となり（OR=0.49~0.93）、東京で最大のワクチン効果を認めた（OR=0.49）。

12 年度の調査では、発病リスクが高い地域でワクチン効果を認めやすく、発病リスクが低い地域でワクチン効果を認めにくいという結果を得たが、本年度および 13 年度の調査では、地域の発病リスクとワクチン効果には一定の関連を認めなかった。シーズンにより、種々の条件が異なるためと考えられる。

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 10）。1 歳を cut-off 値とすると 1 歳以上では、OR は 0.74

となり有意な発病防止効果を認めた。一方、1歳未満ではORは1.84となった(P=0.145)。1歳未満では、接種24、非接種173と例数が十分ではなかった。さらに、対象を1歳未満に限定し、月齢6ヵ月以上、月齢8ヵ月未満/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 に分けて比較を行った。ORは月齢6ヵ月以上で2.05、8ヵ月未満では0.85、8ヵ月以上については2.42となった。

1歳未満児におけるワクチンの有効性に関しては、例数不足のため subgroup analysis の結果から推論するのは困難であった。

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°C以上の発熱を呈したものは1回目1.3%、2回目1.4%、39.0°C以上は1回目0.2%、2回目0.5%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、掻痒感、疼痛が生じやすく、ORの上昇は1回目の接種後では4~7倍、2回目の接種後では4~8倍であった。

発病防止効果を検討するため、2,913例(接種者1,512、非接種者1,401)の対象を解析した。インフルエンザ様疾患に対するワクチン接種のORは、0.76(0.66-0.88, P=0.000)であった。地域別にみると、大阪を除く7地域における接種のORは0.49~0.93を示し、そのうち東京で最大の発病防止効果を認めた(OR=0.49)。地域の発病リスクとワクチンの効果には、一定した関連を認めなかった。