

これらの相互関係を評価するために、ウイルス迅速検査実施を従属変数とし、ワクチン接種歴、年齢（65歳未満／以上の二分）発熱時最高体温、各症状を独立変数として、ステップワイズ法でロジスティック回帰分析を行った。変数の取捨をいずれも $p=0.3$ 水準とした。計算結果として残された変数およびそのオッズ比を表 7 に示す。全員を解析対象としたものでは、ワクチン接種と発熱時体温が因子として残り、ワクチンの問診をすることおよび非接種、並びに高い発熱ほどウイルス迅速検査を実施することと有意な関連をみとめた。関節痛のある者を除くと、 38°C 以上の発熱および咽頭痛の問診を受けたことが有意にウイルス迅速検査実施との関連をみとめた。

D. 考察

我々は本研究で過去 2 年間、地域の 65 歳以上の一般住民を対象として、自記式質問票を用いて、インフルエンザワクチン接種とその後の発熱や呼吸器症状出現との関連を評価することによって、インフルエンザワクチン接種の有効性を明らかにしようと試みた。しかし、一般住民全体を対象とした場合にはアウトカムの発症率が比較的に低いために効率が悪いこと、アウトカム指標がインフルエンザ流行ピーク時の発熱を自己申告したものでは誤分類が大きくなること、65 歳以上の高齢者ではインフルエンザに罹患しやすいとか、発熱しやすい人がワクチン接種をしやすいという交絡が強く、あらかじめ交絡因子を予測してもそれを調整しきれていないという危惧が大きいと考えられた。そこで、診療所でインフルエンザと診断された全年齢の患者を症例とした症例対照研究を考案した。

2004/05 シーズンは、対象となった地域では 2 月下旬から 3 月下旬にかけて B 型インフルエンザの流行が見られたが、典型的な流行ピークが見られなかったため、本研究の解析では、症例は診療所でインフルエンザウイルスの迅速検査が実施されて陽性と診断された者のみを採用した。

ワクチンの有効性は、65 歳以上と未満とで大

きく異なった。ワクチン接種行動は、65 歳以上を対象とした補助制度があるために、根本的に異なり、65 歳以上の住民での接種率が高いことは明らかである。両町の補助金受給者に基づく 65 歳以上住民の接種率は、和東町 63.4%

(928/1463)、和知町 65.0% (981/1509) である (03/04 シーズンはそれぞれ 62.1%、60.8% であった)。しかし、本研究はマッチドペアによる解析であるので、ワクチンの効果が年齢にかかわらず一定であると仮定されれば、原理的には、全年齢をまとめて解析することも非合理的ではない。しかし、現実には、両群でワクチンの有効性の点推定値は大きく異なった。

65 歳以上では、症例のワクチン接種者が 7 人中 6 人と極めて大きいことからオッズ比の点推定値が 2 以上となり、ワクチン接種による予防効果が示されなかった。しかし、これは有意ではなく、数の少ないことによるばらつきであろうと考えられる。これに対し、65 歳未満ではオッズ比が 0.13 で境界域の有意性 ($p=0.058$) とリスクを約 1/8 に下げることが示唆された (表 1)。

しかし、質問票の返送率は和東町 59.2%、和知町 78.5% であり、特に前者で質問票を返送することに関連する偏りが影響を与えている可能性がある。質問票を返送した対照者のワクチン接種率は 65 歳以上で 75.0% と前述の接種率より大きく、65 歳未満では 20.4% であり、ワクチン接種をした人の方が調査票をよく返送しているという偏りが生じていることをうかがわせる。この影響は、対照群でのワクチン接種率が実際より高く表現されることとなり、ワクチンの有効性を過大評価させる方向に作用する。

そこで、調査票を返送しなかった対照はすべてワクチンを接種していなかったと仮定した場合の有効性を算出した (表 3)。すると対照群のワクチン接種率は 65 歳以上で 56.2%、65 歳未満で 12.6% となり、前者は町の補助受給者に基づく接種率に近く、むしろやや低くなっている。すなわち、上記の偏りが実在し、この操作によっておおむね解消されたであろうことが推測される。この場合の 65 歳未満での有効性は、オ

ッズ比で 0.22 ($p=0.15$) と推定され、それでもかなり低い。

種々の背景因子による、ワクチンの有効性評価への交絡は、若干の範囲内であると考えられた (表 2)。症例数が少ないこと、個々の背景因子を持つ者が必ずしも多くないことなどから、このような傾向性スコアを用いた調整方法が、方法論的には最も妥当と考えられても、実際的に奏功しているかどうかは判然としないと思われる。また、傾向性スコアの使い方としていくつか示したが、どれが妥当かは、さらなる考察が必要である。

本研究のように診療所でインフルエンザと診断された患者をアウトカムとする研究では、対象者がインフルエンザ様疾患に罹患した時の医療機関受療行動や医師がインフルエンザを診断する過程から生じる交絡の評価が必要である。例えば、対象者がインフルエンザ様疾患に罹った時に、インフルエンザワクチンを接種した人ほど医療機関へよく行く傾向があるならば、ワクチン接種をした人ほどインフルエンザと診断されやすくなり、結果としてインフルエンザワクチンの有効性を過小評価することになる。一方、来診者に対して、医師がインフルエンザワクチン接種の有無を問診し、インフルエンザワクチンを接種していない人に対してインフルエンザの診断をしやすい傾向、たとえば、偏ってウイルス検出迅速検査を行うとか、ワクチンを接種していないのでインフルエンザであると診断しやすいなどの傾向があれば、結果としてワクチン接種をしていない人ほどインフルエンザの診断を受けやすくなり、ワクチンの有効性を過大評価することとなる。反対に、ワクチン接種者でインフルエンザ様疾患を呈している者に対して確認の意味で迅速検査を多く実施すれば、ワクチン非接種者に対する迅速検査実施状況にも左右されるが、ワクチンの有効性を過小評価する可能性もある。

前者に関しては、本研究で 65 歳以上で有効性を示すオッズ比が 1 を越えたことは、高齢者ではインフルエンザの患者ほどワクチンを接種

していたことに起因する。高齢者のワクチン接種には公費負担が行われているので、日頃、医療機関に通っている人は、シーズン前に本人からの申し出や診療医師からの勧めによって、その医療機関でワクチンを接種しやすいと考えられる。また、そういう人はインフルエンザ様疾患に罹ったときに軽症であっても容易に受診する傾向があると考えられる。したがって、このような結果になったと考えられる。一方、65 歳未満の人は任意接種であるので、ワクチン接種に関する自主的な意志が必要となり、その分だけ、日頃医療機関に来る傾向とワクチン接種との関連は薄くなり、また、インフルエンザ様疾患に罹った場合も、65 歳未満の人の場合には仕事を持っている人が多いこともあり、医療機関への受療行動とワクチン接種との関連は薄くなると思われる。また、一般的にワクチン非接種者のほうがインフルエンザの場合に症状が強くなると考えられるため、非接種のインフルエンザ患者の方が受診しやすいことも否定できない。

このように、受療行動がインフルエンザの診断に影響を与えるが、それがインフルエンザワクチン接種とどのように関連しているかを明瞭に示すことは、たいへんむずかしいと考えられる。

本研究を行った 2004/05 シーズンは、全国的にはかなり大規模な流行であったとされるが、研究対象となった 2 地域では、主として B 型ウイルスによる散發的な流行に終わった。したがって、流行ピーク時にインフルエンザ患者が続々と来るという状況ではなく、疑わしい患者が来診するたびに、迅速検査をおこなって確定診断をするという状況であった。したがって、迅速検査を実施したか否かがインフルエンザと診断されるか否かに影響を与える可能性がある。

そこで、本研究では対象 2 地域のうち 1 地域で、当該シーズン中に急性呼吸器系炎症疾患と診断された患者について、インフルエンザワクチン接種の有無に関する情報がインフルエンザウイルス迅速検査の実施に対してどのような影響を与えたのかを評価した。

当該診療所における診察の手順としては、ま

ず体温を測定してから問診が行われる。インフルエンザ接種の有無や自覚症状は医師が必要に応じて確認し、インフルエンザを疑うとウイルス迅速検査を行うことになると考えられる。したがって、インフルエンザを疑う段階で、ワクチン接種の有無に関する情報の影響を受ける可能性がある。

まず、それぞれの因子ごとにみると、発熱時の体温が高いほど、ワクチン接種に関する問診を行う傾向があり、さらにその結果として非接種であれば迅速検査が行われる傾向にあった。また、関節痛があればすべての患者に迅速検査が行われていた。これは、関節痛がインフルエンザに特異的な症状と考えられているためであろう。次いでそれらの相互関係を評価する方法として、問診をしてインフルエンザを疑うまでにさまざまな順があると考えられるので、すべてを同時に評価するステップワイズ法によるロジスティック回帰のような方法が適切か否かはむずかしいが、とりあえずこの方法で評価した。

まず、全員を対象としたときには、迅速検査を行うのに影響する因子として、発熱時の体温とワクチン接種の有無がそれぞれ有意な因子として残された。しかし、関節痛のある者を対象から除外して解析を行ったところ、ワクチン接種に関する問診の有無および接種の有無は解析結果に残らなかった。すなわち、関節痛のない場合には、発熱時の体温や咽頭痛によって迅速検査の適応が決められると考えられた。

以上のことから、本研究では、少なくとも1地域での検証によって、インフルエンザの診断に関して、インフルエンザワクチン接種に関する問診情報が影響を与えている可能性、すなわち、*confounding by indication* の影響は少ないと考えられた。

このような受療行動や診断過程における交絡の検証は、インフルエンザワクチンの有効性の評価で医療機関で診断された患者を症例とする症例対照研究や、そのような患者をアウトカムとする前向き追跡研究では必ず行われる必要があると思われる。

E. 結論

診療所で診断された症例に基づく症例対照研究により、基礎疾患等による交絡を調整した結果、65歳未満を対象とした解析では、インフルエンザの罹患をおおむね5分の1以下に減少させることが示唆された。ただし、対象者がインフルエンザに罹患した時の受療行動がインフルエンザワクチン接種行動と受療行動との交絡による影響は検証されていないが、インフルエンザの診断過程における交絡は比較的小さいと考えられた。

本研究の実施にあたって多大なご協力をいただきました。和東町国民健康保険和東診療所長 桐山藤重郎先生、および各自治体の関係各位に深甚な謝意を表します。

なお、本研究は、平成14年度～16年度厚生労働科学研究費補助金、新興・最高感染症研究事業「インフルエンザ予防接種のEBMに基づく政策評価に関する研究」から引き続くものであり、当該研究の研究分担者、渡邊能行教授（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）および川人豊講師（同、生体機能制御学）との共同研究である。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan Vaccine, 24:2537-2543, 2006.

2. 学会発表

小笹晃太郎. インフルエンザワクチン. 誤分類. 第9回日本ワクチン学会学術集会 2005.10.15. 大阪.

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

表 1 インフルエンザワクチン接種の有効性のオッズ比

群	オッズ比 (95%信頼区間) P 値	症例数・対照数 (分母) と ワクチン接種者数 (分子)	対照のワクチン接種率
全年齢	0.37 (0.11, 1.17) 0.091	7/39 37/119	31.0%
65 歳以上	2.53 (0.24, 27.1) 0.43	6/7 15/20	75.0%
65 歳未満	0.13 (0.018, 1.07) 0.058	1/31 19/93	20.4%

表 2 背景因子（傾向性スコア）で調整したオッズ比

群	オッズ比 (95%信頼区間) P 値	ps1 (P 値)	ps2 (P 値)	ps3 (P 値)
全年齢	0.46 (0.13, 1.52) 0.20	0.92 (0.0065)	1.04 (0.72)	0.93 (0.033)
	0.45 (0.13, 1.50) 0.19	0.91 (0.0062)		
	0.46 (0.14, 1.51) 0.20			
65 歳以上	3.31 (0.29, 37.3) 0.33	0.93 (0.22)	1.06 (0.13)	0.99 (0.68)
	0.47 (0.017, 13.1) 0.66	0.93 (0.33)		
	2.32 (0.21, 25.56) 0.49			
65 歳未満	0.17 (0.021, 1.35) 0.093	0.96 (0.091)	0.75 (0.041)	0.99 (0.66)
	0.19 (0.024, 1.61) 0.13	1.00 (0.91)		
	0.14 (0.019, 1.17) 0.070			

表 3 対照の非回答者がワクチン非接種者であったとした場合のオッズ比

群	オッズ比 (95%信頼区間) P 値	症例数・対照数 (分母) と ワクチン接種者数 (分子)	対照のワクチン接種率
全年齢	0.75 (0.28, 1.98) 0.56	7/42 41/200	20.5%
65 歳以上	2.25 (0.38, 13.2) 0.36	6/8 18/32	56.2%
65 歳未満	0.22 (0.029, 1.77) 0.15	1/34 20/158	12.6%

表 4 発熱とウイルス迅速検査実施状況の関連

	実施せず	実施			合計
		陰性	A 型	B 型	
不明	6 (67%)	3 (33%)	0	0	9 (100%)
37℃未満	78 (86%)	13 (14%)	0 (0%)	3 (3%)	91 (100%)
37℃～	27 (58%)	20 (42%)	2 (4%)	11 (23%)	47 (100%)
38℃～	11 (32%)	23 (68%)	1 (3%)	12 (36%)	34 (100%)
合計	122 (67%)	61 (33%)	3 (2%)	26 (14%)	181 (100%)

表5 ワクチン接種の有無とウイルス迅速検査実施状況の関連

	実施せず	実施			合計	
			陰性	A型		B型
接種不明 (問診記録なし)	95 (87%)	14 (13%)	8 (7%)	1 (1%)	5 (5%)	109 (100%)
接種あり	20 (65%)	11 (35%)	8 (25%)	0	3 (10%)	31 (100%)
接種なし	7 (17%)	34 (83%)	14 (34%)	2 (5%)	18 (44%)	41 (100%)
合計	122 (67%)	59 (33%)	30 (17%)	3 (2%)	26 (14%)	181 (100%)

表6 各症状の問診および有無別のウイルス迅速検査実施状況

	不明 (問診記録なし)	症状あり	症状なし	合計
咳嗽	7/23 (30%)	43/130 (33%)	9/28 (32%)	59/181
咽頭痛	8/31 (26%)	38/115 (33%)	13/35 (37%)	59/181
鼻汁	35/91 (38%)	19/67 (28%)	5/23 (22%)	59/181
頭痛	23/90 (26%)	21/43 (49%)	15/48 (31%)	59/181
関節痛	29/147 (20%)	22/22 (100%)	4/8 (50%)	59/181
筋肉痛	48/166 (29%)	7/8 (88%)	4/7 (57%)	59/181

分母：当該件数、分子：迅速検査実施件数、括弧内：実施割合

表7 ウイルス迅速検査実施に関連する因子

		全員 (181件)	関節痛のない/不明の者 (159件)
ワクチン	不明 接種 非接種	1.00 4.25 (1.56, 11.61) 25.8 (9.07, 73.8)	モデルに取り込まれず
最高発熱時体温	37℃未満 37℃～ 38℃～ 不明	1.00 3.37 (1.25, 9.02) 9.25 (3.02, 28.3) 2.35 (0.38, 14.3)	1.00 2.05 (0.53, 7.85) 10.4 (2.39, 45.9) 2.10 (0.26, 16.9)
咽頭痛	不明 あり なし	モデルに取り込まれず	1.00 14.7 (1.21, 179) 19.6 (1.37, 280)
鼻汁	不明 あり なし	モデルに取り込まれず	1.00 2.14 (0.66, 6.91) 0.26 (0.01, 4.72)
頭痛	不明 あり なし	モデルに取り込まれず	1.00 2.89 (0.83, 10.0) 0.50 (0.10, 2.37)
筋肉痛	不明 あり なし	モデルに取り込まれず	1.00 10.6 (0.91, 122) 10.0 (0.62, 163)

ステップワイズ・ロジスティック回帰によるオッズ比と95%信頼区間
モデルへの取り込み、モデルから除外の基準確率はいずれも0.3

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

高齢者施設におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究

分担研究者 下内 昭 大阪市保健所
研究協力者 吉田 英樹 大阪市保健所
分担研究者 加瀬 哲男 大阪府立公衆衛生研究所

研究要旨

高齢者施設におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価する目的で、高齢者施設 2 ヲ所に入所している高齢者（65 歳以上）177 名を対象に、ワクチンの発病防止効果を検討する（2005/06 シーズン、前向き cohort study）。2006 年 4 月 2 日までの 17 週間を調査期間とし、その後調査結果を回収して解析を行う予定である。

A. 研究目的

高齢者施設において、インフルエンザワクチンの有効性を評価することが目的である。

B. 研究方法

高齢者施設 2 ヲ所に入所している高齢者（65 歳以上）177 名を解析対象とした。調査票を送付し、2005 年 12 月 5 日から 2006 年 4 月 2 日までの間のインフルエンザ様疾患（ILI）またはインフルエンザの発生動向を、対象者全員について調査を実施中である。ILI の症例定義は、「最高体温 37.5℃以上、かつ、上気道炎症状（鼻汁、咳、痰、咽頭痛・咽頭発赤）のうち 1 つ以上あるもの」とし、インフルエンザの症例定義は、「ILI の症例定義を満たし、かつ、インフルエンザ迅速診断キット陽性またはインフルエンザウイルスが分離されたもの」とした。調査票の質問項目は、入所者の特性（性、年齢）、日常生活自立度（ADL、認知症）、喫煙習慣、既往歴・基礎疾患（糖尿病、呼吸器疾患、高血圧、心疾患、脳血管障害、その他）、内服薬の種類（ステロイド、免疫抑制剤、アマンタジン）、インフルエンザワクチン接種歴である。症状の観察項目は、最高体温、鼻汁、咳、咽頭痛・咽頭発赤

で、週毎の記載とした。ILI 発症時には、インフルエンザ迅速診断及びウイルス分離を実施し、抗ウイルス薬、抗菌薬投与の有無の記載欄も設けた。肺炎合併時には胸部 X 線検査所見、白血球数、CRP 値も記載することとした。観察期間は調査開始日（2005 年 12 月 5 日）から ILI またはインフルエンザを発症した日まで、発症しなかった人については、最終観察日（2006 年 4 月 2 日）までとした。解析は Cox の比例ハザードモデルを用いて、インフルエンザワクチンの ILI またはインフルエンザに対する相対危険を算出する予定である。

C. 研究結果

調査中。

D. 考察

調査中。

E. 結論

調査中。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

在宅療養者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する調査
— 介護保険認定者における有効性研究 —

分担研究者 藤枝 恵 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者 園田さより 新吉富村保健福祉課保健福祉係

研究要旨

在宅療養者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討する目的で、前向き観察研究を実施した。対象は、福岡県新吉富村に居住している 65 歳以上の介護保険認定者で在宅療養中の者 117 人（男 30、女 87、平均年齢 81 歳）である。ベースライン情報として、ワクチン接種状況、要介護度、基礎疾患、曝露機会情報として、2004 年 12 月～2005 年 3 月の訪問看護、訪問介護、デイ・ケア、デイサービス等の利用の有無を調査した。アウトカムに関しては、2005 年 1 月 17 日～3 月 27 日の計 10 週間、本人または家族が、発病時の最高体温、および鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳、痰、食欲低下、医療機関の受診、往診、入院の有無を、毎週、調査票に記入した。

ワクチン接種の調整オッズ比（OR）は、インフルエンザ最流行期の、「呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱」に対して 1.09（0.12～9.78, P=0.938）、「受診または往診」に対して 2.47（0.73～8.39, P=0.146）、「全入院」に対して 0.83（0.23～3.02, P=0.776）であった。「全入院」に対するワクチン接種の OR は 1 未満を示したが、有意差を認めるには到らなかった。「呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱」、「かぜ症状による受診または往診」に対しては、ワクチン接種との関連を認めなかった。アウトカムの発生頻度が低かったことによる検出力の低下、B 型主流行などの影響により、ワクチン有効性の検出が困難となったと考えられる。

なお、今後は、本解析結果をもとにさらに詳細な解析を行う予定である。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの有効性は、対象集団によって異なる。これまでのところ、介護保険認定者の如く、介護を要することが明白な在宅療養中の高齢者集団を対象にしたワクチン有効性に関する研究は少ない。そこで、在宅療養中の介護保険認定者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討する。

B. 研究方法

研究デザインは、前向き観察研究である。対象は、2005 年 1 月時点で、福岡県新吉富村に居住している 65 歳以上の介護保険認定者で在宅療養中の者 118 人である。なお、研究参加にあたっては、保健師が本研究に関する説明を行い、対象者本人（家族）の同意を得た。

対象者全員に対して保健師が聞き取り調査を行い情報収集した。ベースライン情報として調査した項目は、ワクチン接種状況、2004 年 12 月 1 日現在の、要介護度、同居家族数、家族構

成、住居、喫煙習慣、基礎疾患（呼吸器疾患、心疾患、脳血管疾患、悪性腫瘍、治療中の糖尿病、治療中の高血圧、ステロイドまたは免疫抑制剤の使用）、2005年1月時点での日常生活自立度（障害老人の日常生活自立度、痴呆性老人の日常生活自立度）等である。曝露機会情報としては、12月～3月の各月の訪問看護、訪問介護、デイ・ケア、デイサービスの有無を調査した。アウトカムの発生調査については、2005年1月17日～3月27日の計10週間、本人または家族が、発病時の最高体温、および鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳、痰、食欲低下、かぜ症状による医療機関の受診、往診、入院（肺炎・インフルエンザ・その他）の有無を、毎週、調査票に記入することとし、調査期間終了後に、村役場の担当者が訪問して調査票の回収を行った。

アウトカム（結果指標）は、地域におけるインフルエンザ最流行期の、「呼吸器症状を伴う38℃以上の発熱（以下、呼吸器症状を伴う発熱）」、「かぜ症状による受診または往診（以下、受診または往診）」、「全入院」とし、ロジスティック回帰モデルにより、交絡要因の影響を調整して、接種のオッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を計算した。多変量解析では、単変量解析で、有意差または境界域の有意差（ $P<0.10$ ）を示した変数を、モデルに含めた。なお、最流行期は、感染症発生動向調査における福岡県のインフルエンザ届出患者数のデータをもとに設定した。

C. 結果

対象者118人のうち、1人は地域のインフルエンザ最流行期開始以前に入院したため、解析対象から除外した。残る117人の要介護度の分布は、要支援：53（45%）、要介護1：35（30%）、要介護2：16（14%）、要介護3：6（5%）、要介護4：5（4%）、要介護5：2（2%）であった（表1）。

接種群と非接種群の特性の比較を表2に示す。接種群では非接種群に比べて：女性が多い（80 vs. 62%, $P=0.046$ ）、心疾患を有する者が多い（39 vs. 12%, $P=0.011$ ）、および過去3シーズンにお

いてワクチン接種歴を有する者が多い（80 vs. 32%, $P=0.000$ ）という特性の差を認めた。

感染症発生動向調査における福岡県のインフルエンザ患者報告数のグラフを図1に示す。インフルエンザの最流行期を、「定点あたりの患者報告数が10人以上の期間」と定義し、アウトカム発生の観察期間とした。該当期間は2005年第5週（1月31日）から12週（3月27日）までの8週間となった。

インフルエンザ最流行期におけるアウトカムの発生数を表3に示す。インフルエンザ最流行期におけるアウトカムの発生数は、「呼吸器症状を伴う発熱」が7例（接種5、非接種2）、「受診または往診」が21例（接種17、非接種4）、「全入院」については12例（接種8、非接種4）であった。

単変量解析の結果を表4に示す。ワクチン接種の crude OR は、「呼吸器症状を伴う発熱」に対して1.02（0.19–5.54, $P=0.982$ ）、「受診または往診」に対して1.85（0.57–6.02, $P=0.306$ ）、「全入院」に対しては0.80（0.22–2.86, $P=0.731$ ）であった。単変量解析で有意差または境界域の有意差を認めた変数で調整した、接種のORを表5に示す。多変量解析でモデルに含めた変数は、「呼吸器症状を伴う発熱」では、接種、家族数、喫煙、糖尿病、「受診または往診」では、接種、糖尿病、心疾患、「全入院」については、接種、脳血管疾患である。接種の調整ORは、「呼吸器症状を伴う発熱」：1.09（0.12–9.78, $P=0.938$ ）、「受診または往診」：2.47（0.73–8.39, $P=0.146$ ）、「全入院」：0.83（0.23–3.02, $P=0.776$ ）であった。「呼吸器症状を伴う発熱」、「受診または往診」については、調整ORは1以上となりワクチン有効性の検出は困難であった。「全入院」については、有意差は認めないものの調整ORは1未満を示した。

D. 考察

「呼吸器症状を伴う発熱」、および「受診または往診」については、ワクチン有効性の検出が困難であった。「全入院」については、有意差を認めるには到らないもののORは1未満となり、

点推定値はワクチン有効性を支持した。

同様の手法により、名古屋でも在宅での療養が必要な、訪問看護サービスの利用者 451 人を対象にワクチン有効性を調査した。解析結果を表 5 に示す。接種の調整 OR は、インフルエンザ最流行期の「呼吸器症状を伴う発熱」に対して 0.56 (0.20–1.56, P=0.265)、「受診または往診」に対して 0.95 (0.57–1.59, P=0.856)、「全入院」に対して 0.66 (0.39–1.14, P=0.140) であった。いずれの地域においても、「受診または往診」に対しては OR の低下を認めにくい傾向がみられた。これについては、非インフルエンザの混入、重症度と受診行動が必ずしも一致しないことなどの影響が考えられる。名古屋での研究では、有意差を検出するには到らなかったものの、いずれのアウトカムに対しても OR は 1 未満となった。本研究では、名古屋での研究結果に比べると OR の低下を認めにくかった。この理由として、名古屋での研究に比べて例数が少なかったことによる統計学的検出力の低下、発病調査方法の違い（名古屋では訪問看護師が発病調査票を記入、本研究では本人または家族が記入）、2 地域における対象者間の健康状態の差異などが考えられる。

これ以外に、有効性の検出が困難であった理由として、接種群と非接種群における selection bias の可能性があげられる。接種群では、非接種群に比べ心疾患の頻度が高かった。インフルエンザの合併症のリスクが高い心疾患を有する人には、医師がワクチン接種を勧めやすい可能性も考えられる。インフルエンザの重症化を来し易い（または、罹患しやすい）何らかの特性を有する者が、接種群に多く含まれるといった群間における特性の偏りが、解析で十分に調整されなかったため、接種群では「呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱」、「かぜ症状による受診または往診」の発生リスクが高くなり、ワクチン接種との関連を認めにくい結果となった可能性も考えられる。

また、本研究の結果には B 型が主流行であったことも影響していると考えられる。定点あたりの患者数から見た流行規模は、過去 10 年間

で最大であり、全国で分離された株のうち 56% が B 型、41% が AH3 であった¹。新吉富村に所在する感染症発生動向調査定点医療機関では、調査期間（10 週間）に 108 例のインフルエンザ迅速診断検査陽性が認められた。このうち、A 型は 43 (40%)、B 型は 65 (60%) であった。全国的な流行状況と同様、新吉富村においても主流行株は B 型であったと考えられる。

ワクチン接種状況については、役場の接種簿で確認を行った。村が接種費用を補助した場合には、接種簿に記録される。接種者のうち 27 人については対象者本人（家族）が接種したと報告したにもかかわらず、接種簿で確認することができなかった。この 27 人を除外して解析を行ったところ、例数減少により多変量解析の結果が不安定となったため、本報告書においては、本人の報告に基づき接種群、および非接種群を定め、解析した結果を示した。

今後は、本解析結果をもとにさらに詳細な解析を行い、最終的な結果を導く予定である。

E. 結論

在宅療養者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討する目的で、福岡県新吉富村に居住している 65 歳以上の介護保険認定者で在宅療養中の者を対象に前向き観察研究を実施した。ワクチン接種の調整 OR は、インフルエンザ最流行期の「呼吸器症状を伴う発熱」に対して 1.09 (0.12–9.78, P=0.938)、「受診または往診」に対して 2.47 (0.73–8.39, P=0.146)、「全入院」に対して 0.83 (0.23–3.02, P=0.776) であった。「全入院」に対するワクチン接種の OR は 1 未満を示したが、有意差を認めるには到らなかった。「呼吸器症状を伴う発熱」、「受診または往診」に対しては、ワクチン接種との関連を認めなかった。アウトカムの発生頻度が低かったことによる検出力の低下、B 型主流行などの影響により、ワクチン有効性の検出が困難となったと考えられる。

なお、今後は、本解析結果をもとにさらに詳細な解析を行う予定である。

文献

- 1 国立感染症研究所 厚生労働省健康局結核感染症課、病原微生物検出情報,2005,309,287-293.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
なし

図1 福岡県における定点あたりのインフルエンザ患者報告数(感染症発生動向調査)
-2004/05 シーズン-

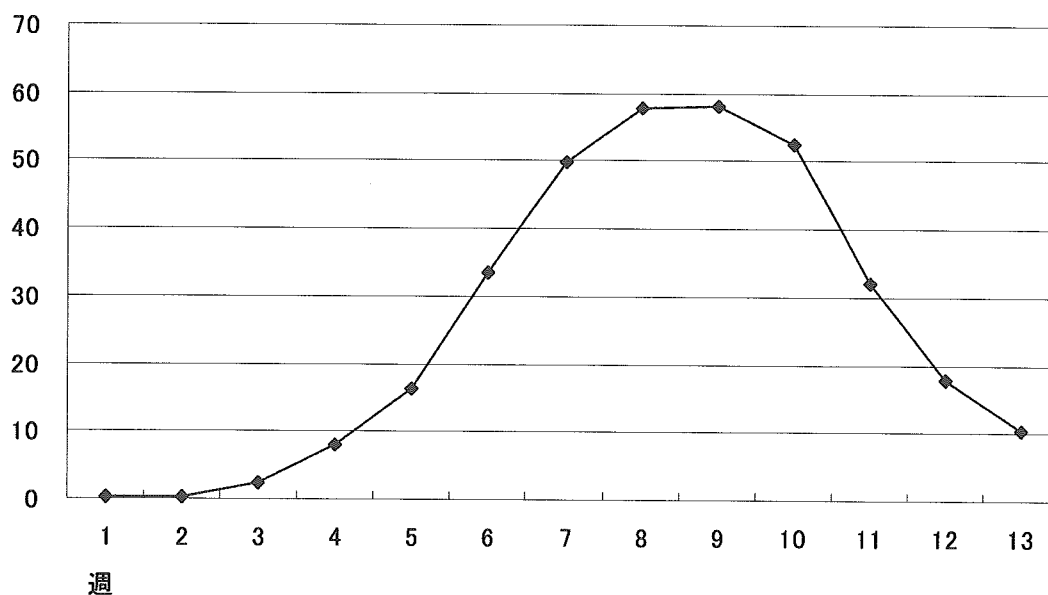


表1. 対象者における要介護度の分布

	接種群 (N=83)	非接種群 (N=34)
要支援	38 (46)	15 (44)
要介護1	27 (33)	8 (24)
要介護2	10 (12)	6 (18)
要介護3	4 (5)	2 (6)
要介護4	3 (4)	2 (6)
要介護5	1 (1)	1 (3)

注) ()内は%を示す。

表 2. 接種群と非接種群の特性比較

特性	接種群	非接種群	P値†
人数	83	34	
女性	66 (80)	21 (62)	0.046
年齢:平均(範囲)	82 (53-95)	80 (62-95)	0.327
75歳未満	15 (18)	12 (35)	0.077
76歳以上	43 (52)	11 (32)	
86歳以上	25 (30)	11 (32)	
要介護度			
要支援1、2	76 (90)	29 (85)	0.517‡
要介護3~5	8 (10)	5 (15)	
家族数:平均(範囲)	2.9 (1-6)	2.9 (1-8)	0.885
独居	18 (22)	6 (18)	0.779
2人	22 (27)	11 (32)	
3人以上	43 (52)	17 (50)	
13歳未満の家族	5 (6)	2 (6)	1.000‡
喫煙	4 (5)	3 (9)	0.413‡
基礎疾患			
糖尿病	21 (25)	7 (21)	0.588
高血圧	54 (65)	20 (59)	0.525
呼吸器疾患	3 (4)	2 (6)	0.627‡
心疾患	32 (39)	4 (12)	0.004‡
脳血管疾患	17 (20)	8 (24)	0.715
悪性腫瘍	4 (5)	2 (6)	1.000‡
過去3シーズンのワクチン接種歴	66 (80)	11 (32)	0.000

注) ()内は%を示す。

† 年齢と家族数については、Wilcoxon順位和検定。その他は、 χ^2 検定。

‡ Fisherの直接確率検定。

表 3. インフルエンザ最流行期におけるアウトカムの発生数

アウトカム	接種群 (N=83)	非接種群 (N=34)	P値†
呼吸器症状を伴う38°C以上の発熱	5 (6)	2 (6)	1.000
かぜ症状による受診・往診	17 (22)	4 (13)	0.272‡
全入院	8 (10)	4 (12)	0.743

注) ()内は%を示す。最流行期:福岡県において、定点あたりのインフルエンザ患者報告数が10以上の期間。

† Fisherの直接確率検定。ただし、‡は χ^2 検定。

表4. 各アウトカムに対するオッズ比（単変量解析）

特性	38℃以上の呼吸器症状を伴う発熱			かぜ症状による受診・往診			全入院		
	OR	(95%信頼区間)	P値	OR	(95%信頼区間)	P値	OR	(95%信頼区間)	P値
非接種	1.00			1.00			1.00		
接種	1.02 (0.19 - 5.54)		0.982	1.85 (0.57 - 6.02)		0.306	0.80 (0.22 - 2.86)		0.731
男性	1.00			1.00			1.00		
女性	0.41 (0.09 - 1.94)		0.259	0.77 (0.27 - 2.24)		0.634	1.82 (0.38 - 8.82)		0.458
年齢									
75歳未満	1.00			1.00					
76歳以上	2.77 (0.31 - 25.0)		0.365	1.16 (0.35 - 3.77)		0.811	1.00 (0.17 - 5.84)		1.000
86歳以上	0.77 (0.05 - 12.8)		0.852	0.75 (0.19 - 2.93)		0.679	2.50 (0.46 - 13.5)		0.287
	(Trend P=0.794)			(Trend P=0.657)			(Trend P=0.205)		
要介護度									
要支援 要介護1~2	1.00			1.00			1.00		
要介護3~5	3.88 (0.67 - 22.7)		0.132	0.36 (0.04 - 2.95)		0.340	3.17 (0.74 - 13.6)		0.122
家族数									
独居	1.00			1.00			1.00		
2人	0.31 (0.05 - 1.84)		0.196	1.14 (0.29 - 4.51)		0.847	2.30 (0.22 - 23.60)		0.483
3人以上	0.08 (0.01 - 0.79)		0.031	0.92 (0.26 - 3.34)		0.904	3.54 (0.42 - 30.00)		0.246
	(Trend P=0.022)			(Trend P=0.831)			(Trend P=0.212)		
喫煙	19.3 (3.19 - 117)		0.001	3.54 (0.73 - 17.2)		0.117	—*		
基礎疾患									
糖尿病	4.87 (1.02 - 23.3)		0.048	2.61 (0.93 - 7.28)		0.068	1.69 (0.47 - 6.09)		0.424
高血圧	0.77 (0.16 - 3.60)		0.734	1.24 (0.45 - 3.37)		0.678	3.20 (0.67 - 15.4)		0.146
呼吸器疾患	5.78 (0.52 - 64.2)		0.153	—*			—*		
心疾患	0.90 (0.17 - 4.86)		0.900	0.19 (0.04 - 0.86)		0.031	1.14 (0.32 - 4.06)		0.839
脳血管疾患	0.61 (0.07 - 5.31)		0.653	1.23 (0.40 - 3.81)		0.717	3.04 (0.87 - 10.6)		0.081
悪性腫瘍	—*			1.06 (0.11 - 10.0)		0.958	—*		
デイケア	1.11 (0.12 - 9.90)		0.927	1.07 (0.27 - 4.19)		0.923	1.30 (0.26 - 6.56)		0.751
デイサービス	—*			0.51 (0.19 - 1.39)		0.188	2.57 (0.73 - 9.05)		0.143
過去3シーズンのワクチン接種歴	0.68 (0.14 - 3.18)		0.621	0.83 (0.31 - 2.21)		0.704	1.04 (0.29 - 3.70)		0.948

* アウトカムの発生を認めなかったため算出不能。

表5. 各アウトカムに対する接種の調整オッズ比（2地域における結果の比較）

アウトカム	新吉富村			名古屋		
	調整OR	(95%信頼区間)	P値	調整OR	(95%信頼区間)	P値
呼吸器症状を伴う38℃以上の発熱 ^a	1.09 (0.12 - 9.78)		0.938	0.56 (0.20 - 1.56)		0.265
かぜ症状による受診・往診 ^b	2.47 (0.73 - 8.39)		0.146	0.95 (0.57 - 1.59)		0.856
全入院 ^c	0.83 (0.23 - 3.02)		0.776	0.66 (0.39 - 1.14)		0.140

説明変数

新吉富村: ^a接種、家族数、喫煙、糖尿病 ^b接種、糖尿病、心疾患 ^c接種、脳血管疾患

名古屋: ^a接種、年齢、6歳以上13歳未満の家族、主な栄養摂取方法 ^b接種、年齢、呼吸器疾患 ^c接種、要介護度、糖尿病

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

65 歳以上の地域住民を対象にしたインフルエンザワクチンの有効性調査

分担研究者 藤枝 恵 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者 園田さより 上毛町役場健康福祉課健康増進係
共同研究者 落合 裕隆 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

地域生活高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討する目的で、前向き観察研究を実施中である。調査対象は、福岡県上毛町に居住している 65 歳以上の者 2,406 人である。ベースライン情報として、基礎疾患、集会等への参加、喫煙状況、同居家族数、家族の通園、通学、通勤の有無、家族のワクチン接種状況を調査した。アウトカムの発生状況については、2006 年 1 月より 3 月までの間、毎月発病調査票を送付し、過去 1 ヶ月間のかぜ症状、かぜ症状による受診状況、インフルエンザの診断の有無を調査する。接種補助金の受給状況、要介護認定の有無、調査期間中の死亡については、町役場の協力を得て調査する。

観察期間終了後、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ様疾患による受診、死亡、をアウトカムとして、家族の接種状況、罹患状況、通勤などの影響を考慮したワクチンの有効性を計算する予定である。

A. 研究目的

これまでに、同居家族の接種状況とインフルエンザ罹患の関連は指摘されてきたが、地域生活高齢者を対象に、同居家族の接種状況、および同居家族のインフルエンザ罹患状況を詳細に調査し、これらの因子で調整したインフルエンザワクチンの有効性について検討した研究は、現在のところほとんどみられない。そこで、地域生活高齢者において、同居家族のワクチン接種状況、インフルエンザ罹患状況、家族の通園、通学、通勤の影響を考慮したインフルエンザワクチンの有効性を調べる。

B. 研究方法

研究デザインは、前向き観察研究である。調査対象は、福岡県上毛町に居住している 65 歳以上の者 2,406 人とした。平成 16 年 1 月、該当者全員に自記式質問表を送付し、本調査への

協力に同意した場合は、自記式質問票に記入し返信用封筒にて返送してもらった。質問項目は、①対象者本人に関する情報として、ワクチン接種状況、基礎疾患、人が集まる場所への外出の有無、喫煙状況、②同居家族に関する情報としては、同居家族数、家族の通園、通学、通勤の有無、家族のワクチン接種状況、である。これに加え、平成 18 年 1 月より 3 月までの間、毎月発病調査票を送付し、対象者本人、および同居家族の、過去 1 ヶ月間のかぜ症状（38℃以上の発熱、鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳）、発病日、かぜ症状による受診状況、医師によるインフルエンザ診断の有無、診断日、抗ウイルス薬の使用状況を調査する。接種補助金の受給状況、要介護認定の有無、調査期間中の死亡については、町役場の協力を得て調査する予定である。

アウトカム（結果指標）は、地域におけるインフルエンザ最流行期のインフルエンザ様疾患、

インフルエンザ様疾患による受診、死亡、とし、ロジスティック回帰モデルにより、家族の、通学・通勤状況、家族の接種状況と対象者におけるアウトカムの関連、およびこれらの影響を考慮したワクチンの有効性を算出する。インフルエンザの最流行期は、感染症発生動向調査における当該地域のインフルエンザ届出患者数のデータをもとに設定する。

C. 結果

現在、発病調査期間中であるため、未だ結果が得られていない。

D. 考察

福岡県におけるインフルエンザ報告数は2005年第50週に412、その後、徐々に報告数が増え第52週には2,645、2006年第1週には4,551、第3週には10,109となり、報告数は今シーズンで最大となった。

本研究は観察研究であり、接種群と非接種群の間で、対象者の特性に偏りが生じうるため、特性の差を調整してワクチンの有効性を算出する必要がある。そのため、アウトカムおよびワクチン接種状況に関連すると考えられる因子について可能な限り情報収集を行い、解析の段階でこれらの影響を十分考慮して、最終的な結果を導く予定である。

E. 結論

地域生活高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討する目的で、福岡県上毛町に居住する65歳以上の者2,406人を対象に、前向き観察研究を実施中である。2006年1月26日に自記式質問票を送付し、基礎情報を収集した。これに加えて、1～3月の間、毎月発病調査票を送付し、アウトカムの発生状況を調査中である。観察期間終了後、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ様疾患による受診、死亡、をアウトカムとして、家族の接種状況、罹患状況、通勤などの影響を考慮したワクチンの有効性を計算する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

乳幼児を対象にしたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する調査

分担研究者 入江 伸 医療法人相生会九州臨床薬理クリニック
藤枝 恵 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者 高崎 好生 高崎小児科医院
進藤 静生 しんどう小児科医院
横山 隆 横山小児科医院
山下 祐二 やました小児科医院
芝尾 京子 しばおクリニック
小柳 英樹 どうどうクリニック
伊藤 一弥 株式会社メディサイエンスプランニング
DM・統計解析部

研究要旨

乳幼児（4歳未満）を対象としてインフルエンザワクチン接種前後の HI 抗体価を測定することによりインフルエンザワクチンの免疫原性を検討することを目的として 2005/2006 シーズンに調査を実施した。保護者（代諾者）による文書同意が得られた 4歳未満の乳幼児（「1歳未満」, 「1歳以上 2歳未満」, 「2歳以上 3歳未満」, 「3歳以上 4歳未満」の 4区分）259 例に、インフルエンザワクチンを 4 週間の間隔をおいて 2 回接種した。HI 抗体価測定用採血については、各接種前に 1 回、2 回目接種 4 週後に 1 回の計 3 回実施した。同時に、ハガキによる接種後の副反応調査、インフルエンザ流行期の発病調査を実施した。

接種後 4 倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合を以って、抗体価の上昇を評価した結果、全体的に、0 歳児よりも 1~3 歳児の方が抗体価上昇は良好であった。但し、A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2) については、2 回接種後の同割合は 0 歳児が 3 歳児を上回った。また、B/上海/361/2002 に比して A/ニューカドニア/20/99 (H1N1), A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2) は良好な抗体価上昇を認めた。

加えて、0 歳児、1 歳児では 2 回接種によって 4 倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合が高かったのに対し、2 歳児、3 歳児では 1 回接種によって 4 倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合が高く、2 回目接種による追加的な抗体価上昇は比較的小さなものであった。

A. 研究目的

乳幼児（4歳未満）を対象としてインフルエンザワクチン接種前後の HI 抗体価（以下「抗体価」）を測定することによりインフルエンザワクチンの免疫原性を検討する。

B. 研究方法

4歳未満の乳幼児を 1歳未満（以下「0歳児」）、1歳以上 2歳未満（以下「1歳児」）、2歳以上 3歳未満（以下「2歳児」）、3歳以上 4歳未満（以下「3歳児」）の 4つの年齢層に区

分し、各年齢層 50～70 例を目標としてインフルエンザ HA ワクチン (A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1), A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2), B/上海/361/2002) を接種し、主要評価項目としてワクチン接種前後の抗体価を測定するとともに、副次的にワクチン接種後の副反応調査、インフルエンザ流行期の発病調査を実施した。

対象者は、2005 年 10 月以降にインフルエンザワクチン接種を希望して医療機関を受診した乳幼児で、文書による保護者（代諾者）の同意が得られた者とした。なお、1) 接種時に明らかな発熱を呈している者、2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、3) ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者のいずれかに該当する乳幼児、または、担当医師が予防接種を行うことが不適当な状態にあると判断した乳幼児はワクチン接種及び本調査の対象から除外した。なお、対象（被接種者）となった乳幼児は ID 番号で特定する等、プライバシー保護に留意した。

抗体価の測定は 1 回目ワクチン接種直前（以下「1 回目接種前」）、2 回目ワクチン接種直前（以下「1 回目接種後」）、2 回目ワクチン接種から 4 週後（以下「2 回目接種後」）の 3 回実施した。採血により得られた抗体価測定用血清サンプルは、財)阪大微生物病研究会サーベイランスセンターにて測定を行った。ワクチン接種後の副反応調査は、1 回目、2 回目それぞれのワクチン接種後 48 時間の副反応を、ハガキを用いて調査した。

インフルエンザ流行期の発病調査は、保護者（代諾者）の同意が得られた場合に限り、発熱の有無、発熱時の受診状況、インフルエンザ診断キットによる診断の有無について、2005 年 12 月 5 日から 2006 年 4 月 30 日まで、毎週 1 回、全 21 回、ハガキを用いて実施しており、現在継続中である。加えて、対象者の背景因子として、同意日、同意説明日、同意取得時の満年齢、ID 番号、身長、体重、合併症、既往歴、薬物過敏症又は薬物アレルギーの既往の有無、試験薬接種前 1 ヶ月以内

のワクチン接種又は医薬品等使用状況、被験者選択のための総合的判断、家族歴、兄弟数、通園等の有無、ワクチン接種歴等を事前に調査した。

抗体価の解析として、1 回目接種前、1 回目接種後、2 回目接種後の抗体価について、0 歳児、1 歳児、2 歳児、3 歳児の各層ごとに、1 回目接種前と 1 回目接種後、1 回目接種後と 2 回目接種後、1 回目接種前と 2 回目接種後でのクロス集計を行うとともに、4 倍以上の抗体価上昇が認められた被験者の割合を集計した。

本調査研究に関しては、調査開始前に、(医)相生会 臨床試験審査委員会の審査・承認を得た上で、承認された説明文書を用いて保護者（代諾者）に説明を行い文書による同意を得ることとした。

C. 研究結果

最終的な被験者数は 259 例(0 歳児 64 例、1 歳児 65 例、2 歳児 64 例、3 歳児 66 例)となった。

A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1), A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2), B/上海/361/2002 それぞれの抗体価の、1 回目接種前と 1 回目接種後、1 回目接種後と 2 回目接種後、1 回目接種前と 2 回目接種後でのクロス集計結果を図 1, 図 2, 図 3 に示した。

特に 2 回目接種後の抗体価の分布に顕著であるが、全体的に、B/上海/361/2002 に比して A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1), A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2) は良好な抗体価上昇を認めた。

A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1), A/ニューヨーク/55/2004 (H3N2), B/上海/361/2002 いずれも、2 歳児、3 歳児については 1 回目接種による抗体価の上昇後、2 回目接種による顕著な上昇は認められなかった。一方、0 歳児、1 歳児では、1 回目接種による抗体価の上昇は小さく、2 回目接種による顕著な上昇が認められた。

4 倍以上の抗体価上昇が認められた被験者

の割合を表 1 に示した。接種後 4 倍以上の抗体価上昇（以下誤解を生じない範囲において「抗体価上昇」と略す）が得られた被験者の割合を以って抗体価の上昇を評価した結果、全体的に、0 歳児よりも 1~3 歳児の方が、抗体価上昇は良好であった。また、B/上海/361/2002 に比して A/ニューカドニア/20/99（H1N1）、A/ニューヨーク/55/2004（H3N2）は良好な抗体価上昇を認めた。

0 歳児では、抗体価上昇を認めた被験者の割合は、1 回目接種後 5-11% でしかなかったが、2 回目接種後には 31-69% と増加した。しかし、他の年齢層に比べると割合は低く、特に B/上海/361/2002 は 1 歳児の 1/2 となった。1 歳児の同割合は 1 回目接種後 35-40%、2 回目接種後には 60-77% となった。2 歳児では 1 回目接種後 70-83%、2 回目接種後 75-92% と高い割合で抗体価上昇が認められた。3 歳児でも 1 回目接種後 50-73%、2 回目接種後 62-82% と高い割合で抗体価上昇が認められた。但し、3 歳児の同割合は 2 歳児よりも低くなった。

2 回目接種によって 1 回目接種後から 4 倍以上の抗体価上昇を認めた被験者の割合は、0 歳児、1 歳児が 28-55% であったのに対して、2 歳児、3 歳児は 8-19% であった。すなわち、2 歳児、3 歳児における 2 回目接種の効果は小さなものであった。

D. 考察

1999/2000、2000/2001 シーズンにおける、前田らによる生後 6 ヶ月から 36 ヶ月の乳幼児 40 例を対象とした研究（A.Maeda, U.Kohdera, M.Fujieda, T.Kase, Y.Hirota, Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6-36 months, International Congress Series 1263 (2004) 666-669.）では、6 ヶ月から 11 ヶ月の乳幼児においては、わが国の規定用量である 0.1ml、米国予防接種諮問委員会勧告の 0.25ml を 2 回目接種した場合においても、十分な抗体価が得られないことが示唆された。

前田らは、1999/2000 シーズンに 41 例の被験者に 0.1ml、2000/2001 シーズンに 43 例の被験者に 0.25ml を接種している。接種前後で 4 倍以上の抗体価上昇を認めた被験者の割合は、0.1mL を 2 回目接種した場合、1 歳から 3 歳未満で AH1N1 が 41-64%、AH3N2 が 82-93% であったのに対し、0 歳児ではそれぞれ 50%、60% であった。また、0.25ml を 2 回目接種した場合、1 歳から 3 歳未満で AH1N1 が 75-80%、AH3N2 が 65-69% であったのに対し、0 歳児ではそれぞれ 29%、43% であった。いずれの場合も 0 歳児の同割合は、他の年齢層に比べて最も低くなった。

今回、A/ニューヨーク/55/2004（H3N2）で前田らの結果と傾向が異なった。1 回目接種後 4 倍以上の抗体価上昇を認めた被験者の割合は 0 歳児 11%、1 歳児 39%、2 歳児 70%、3 歳児 50% と、0 歳児が他の年齢層に比べて最も低かった。しかし、2 回目接種後の同割合は 0 歳児 69%、1 歳児 77%、2 歳児 75%、3 歳児 62% となった。すなわち、4 倍以上の抗体価上昇を認めた被験者の割合は 3 歳児、0 歳児、2 歳児、1 歳児の順に高くなっており、0 歳児の抗体価上昇が 3 歳児を上回った。

A/ニューカドニア/20/99（H1N1）については、概ね前田らの結果と同様の傾向が認められた。1 回目接種後の同割合は 0 歳児 9%、1 歳児 40%、2 歳児 83%、3 歳児 73%、2 回目接種後の同割合も 0 歳児 56%、1 歳児 77%、2 歳児 92%、3 歳児 82% と、0 歳児が他の年齢層に比べて最も低くなった。

B/上海/361/2002 については、1 回目接種後の同割合は 0 歳児 5%、1 歳児 35%、2 歳児 72%、3 歳児 59%、2 回目接種後の同割合は 0 歳児 31%、1 歳児 60%、2 歳児 81%、3 歳児 64% となった。A/ニューカドニア/20/99（H1N1）、A/ニューヨーク/55/2004（H3N2）に比較して B/上海/361/2002 は、0 歳児の抗体価上昇が他の年齢層よりも低くなる傾向をより顕著に示した。加えて、今回は、1 回目接種後の抗体価上昇と 2 回目接種後の抗体価上昇を比較することで、2 歳未満の乳幼児と 2 歳以上の乳幼児と

の間で2回接種の効果に違いがあることが示唆された。0歳児、1歳児では2回接種によって4倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合が高かったのに対し、2歳児、3歳児では1回接種によって4倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合が高く、2回目接種による追加的な抗体価上昇は比較的小さなものであった。米国予防接種諮問委員会は、9歳未満の小児で以前にワクチン接種を受けたことがない場合は、十分な抗体応答を得るために1ヶ月以上の間隔をあけて2回接種することを勧告している（CDC, Prevention and control of influenza. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report 53 (RR-6) (2006) 1-40.）。今回2回接種の効果が低かった被験者のワクチン接種歴を考慮した上で、改めて2回接種の効果を論ずる必要があると考えられた。

E. 結論

乳幼児（4歳未満）259例（0歳児64例、1歳児65例、2歳児64例、3歳児66例）を対象としてインフルエンザワクチン接種前後の抗体価を測定することによりインフルエンザワクチンの免疫原性を検討する研究を実施し、抗体価の集計を行った。

接種後4倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合を以って、抗体価の上昇を評価した結果、全体的に、0歳児よりも1～3歳児の方が抗体価上昇は良好であった。但し、A/ニュ

ヨーク/55/2004（H3N2）については、2回接種後の同割合は0歳児が3歳児を上回った。

また、B/上海/361/2002に比してA/ニューカドニア/20/99（H1N1）、A/ニューヨーク/55/2004（H3N2）は良好な抗体価上昇を認めた。加えて、0歳児、1歳児では2回接種によって4倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合が高かったのに対し、2歳児、3歳児では1回接種によって4倍以上の抗体価上昇が得られた被験者の割合が高く、2回目接種による追加的な抗体価上昇は比較的小さなものであった。今回2回接種の効果が低かった被験者のワクチン接種歴を考慮した上で、改めて2回接種の効果を論ずる必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究結果発表

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

表 1. 4倍以上の抗体価上昇が認められた被験者の割合

年齢層	比較時点	例数	H1N1: A/ニューカレドニア /20/99		H3N2: A/ニューヨーク /55/2004		B/上海/361/2002	
			頻度	割合(%)	頻度	割合(%)	頻度	割合(%)
6ヶ月以上1歳未満	1回目接種後/1回目接種前	64	6	(9.4)	7	(10.9)	3	(4.7)
	2回目接種後/1回目接種後	64	35	(54.7)	35	(54.7)	18	(28.1)
	2回目接種後/1回目接種前	64	37	(57.8)	44	(68.8)	20	(31.3)
1歳以上2歳未満	1回目接種後/1回目接種前	65	26	(40.0)	25	(38.5)	23	(35.4)
	2回目接種後/1回目接種後	65	31	(47.7)	28	(43.1)	18	(27.7)
	2回目接種後/1回目接種前	65	50	(76.9)	50	(76.9)	39	(60.0)
2歳以上3歳未満	1回目接種後/1回目接種前	64	53	(82.8)	45	(70.3)	46	(71.9)
	2回目接種後/1回目接種後	64	12	(18.8)	5	(7.8)	7	(10.9)
	2回目接種後/1回目接種前	64	59	(92.2)	48	(75.0)	52	(81.3)
3歳以上4歳未満	1回目接種後/1回目接種前	66	48	(72.7)	33	(50.0)	39	(59.1)
	2回目接種後/1回目接種後	66	5	(7.6)	8	(12.1)	5	(7.6)
	2回目接種後/1回目接種前	66	54	(81.8)	41	(62.1)	42	(63.6)
併合	1回目接種後/1回目接種前	259	133	(51.4)	110	(42.5)	111	(42.9)
	2回目接種後/1回目接種後	259	83	(32.0)	76	(29.3)	48	(18.5)
	2回目接種後/1回目接種前	259	200	(77.2)	183	(70.7)	153	(59.1)

図1 H1N1: A/ニューカレドニア/20/99 抗体分布

