

ザの流行は認められずワクチンの有効性の評価は実施できなかった。インフルエンザを疑うような症状の発症が43例あったが、いずれも迅速診断キットやウイルス分離では陰性であった。しかし、1例がB型について流行終了後に4倍以上の抗体価の上昇が認められており、ワクチンによりウイルスの増殖が抑えられていた可能性や咽頭ぬぐい液の採取が不十分だった可能性が示唆された。

小児例は4例と少ないので十分な検討はできないが、2回接種によるHI価の上昇は期待できない可能性が示された。Otsukaらの報告では、18歳以上の重症心身障害者にワクチン接種を2回行った時の免疫応答を検討しているが、追加接種によるHI価の更なる上昇は認められず1回で十分であると結論付けている[1][2]。小児例についての報告はされていないが、我々の結果から、毎年インフルエンザワクチンを接種している場合は1回接種でも十分である可能性が考えられた。

E. 結論

重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原生とそれを修飾する因子についての検討と、インフルエンザワクチンの有効性を評価することを目的に、2006/07インフルエンザシーズンに重症心身障害児・者の入所施設において前向きコホート研究を実施した。重症心身障害児・者においてもインフルエンザワクチン接種により抗体価の上昇が見られることが確認された。重症度や年齢が免疫応答に影響を及ぼす可能性については明らかにできなかった。

参考文献

- 1 Otsuka T, Fujinaka H, Kamimura T, et al. Influenza vaccination in severely multiply handicapped persons/children. *Vaccine* 2006; 24: 4096-101.
- 2 Otsuka T, Fujinaka H, Katsuyama K, et al. Influenza vaccination for severely multiply handicapped persons/children in the 2005-2006 season. *Vaccine* 2007; 25: 4521-4.
- 3 Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-54.
- 4 Hara M, Tanaka K, Hirota Y. Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 2005; 23: 1457-63.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

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

表 1. 対象者の特性

N (%), 範囲 (平均)	1回接種(N=96)	2回接種 (N=4)
年齢 (歳)	18-66 (39.0)	7-10 (7.8)
性 女性	47 (49.0%)	1 (25%)
男性	49 (51.0%)	3 (75%)
体型 身長 (cm)	122-172 (148.7)	103-118 (111.3)
体重 (kg)	22.0-57.2 (37.9)	17.0-21.6 (18.5)
大島分類スコア (点)	1-19 (5.9)	1
狭義の重症児・者	49 (51.0%)	4 (100%)
呼吸障害 あり	21 (21.9%)	3 (75%)
消化器・栄養障害 あり	26 (27.1%)	4 (100%)
超重症児	12 (12.5%)	3 (75%)
過去1年の肺炎回数	0-4 (1.3)	3-4 (3.75)

表 2. HI 価の幾何平均値の推移

	接種前	1回接種後	2回接種後	流行終了後
<i>1回接種者(N=96)</i>				
A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	144.5	164.1		137.0
A/広島/52/2005 (H3N2)	73.9	132.0		97.8
B/マレーシア/2506/2004	26.3	49.7		38.6
<i>2回接種者(N=4) 参考</i>				
A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	23.8	95.1	47.6	47.6
A/広島/52/2005 (H3N2)	67.3	226.3	160.0	134.5
B/マレーシア/2506/2004	9.4	67.3	47.6	33.6

表3 小児例の特徴

	A	B	C	D
性	男	男	男	女
年齢	7	10	7	7
身長 (cm)	103	110	118	114
体重 (kg)	17.4	17.0	21.6	18.0
大島スコア	1	1	1	1
呼吸器障害	気道処置	なし	レスピレーター	レスピレーター
消化器栄養障害	胃ろう	なし	胃ろう	胃ろう
重症度スコア	27	なし	37	34
過去1年間の肺炎	0	0	1	3

表4 HI 価防御レベル (HI \geq 40) の割合

	接種前 N(%)	1回接種後 N(%)	2回接種後 N(%)	流行終了後 N(%)
<i>1回接種者(N=96)</i>				
A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	92 (95.4)	93 (96.9)		90 (93.8)
A/広島/52/2005 (H3N2)	84 (87.5)	94 (97.9)*		89 (92.7)
B/マレーシア/2506/2004	42 (43.8)	68 (70.8)*		59 (61.5)
<i>2回接種者(N=4) 参考</i>				
A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
A/広島/52/2005 (H3N2)	3 (75.0)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
B/マレーシア/2506/2004	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)

* 接種前に比べて1回接種後の方が防御レベルを呈するものの割合が多い (p < 0.05)

表5 すべてのワクチン株に対し接種後のHI価が防御レベルであることに影響を及ぼす要因

		Responde Non-respond		粗オッズ比 (95%CI)	P 値
		r (N=66)	r (N=30)		
年齢	40歳未満	36	12	1	0.18
	40歳以上	30	18	0.56 (0.23-1.34)	
性	男性	35	14	1	0.56
	女性	31	16	0.78 (0.33-1.84)	
体重	40kg 以上	26	10	1	0.57
	40kg 未満	40	20	0.77 (0.31-1.90)	
大島分類スコア	1(vs 以上)	19	8	1.11 (0.42-2.93)	0.83
狭義の重症児・者 (スコア 1,2,3,4)	(vs 以外)	31	18	0.59 (0.25-1.42)	0.24
寝たきり (スコア 1,4,9,16,25)	(vs 以外)	27	12	1.04 (0.43-2.50)	0.93
重症児スコア	25 以上(vs 以下)	7	5	0.59 (0.17-2.05)	0.41
	30 以上(vs 以下)	4	4	0.42 (0.10-1.81)	0.24
呼吸障害あり	(vs なし)	15	6	1.18 (0.41-3.41)	0.76
消化器・栄養障害あり	(vs なし)	17	9	0.81 (0.31-2.11)	0.66
過去1年の肺炎あり		46	22	0.84 (0.32-2.19)	0.72

表6 P<0.3 の要因に関して年齢を調整したオッズ比

		Responde Non-respond		年齢調整オッズ比 (95%CI)	P 値
		r (N=66)	r (N=30)		
狭義の重症児・者	(vs 以外)	31	18	0.62 (0.26-1.50)	0.23
重症児スコア	30 以上(vs 以下)	4	4	0.38 (0.09-1.66)	0.20

図1.HI価の幾何平均値の推移

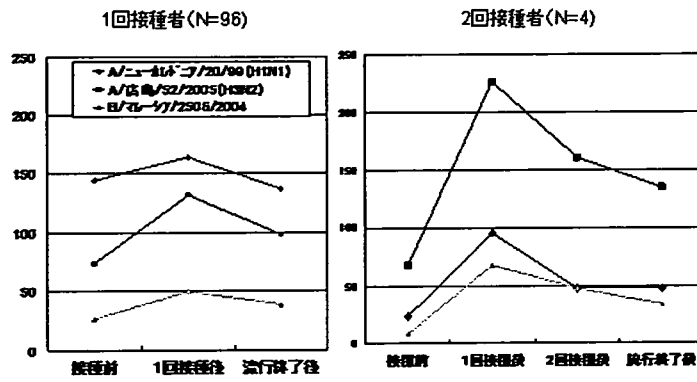


図2. 1回接種者の抗体価の分布

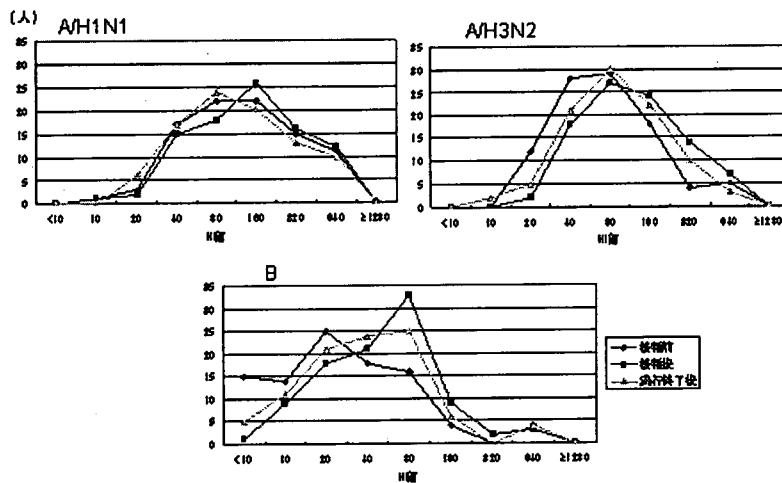
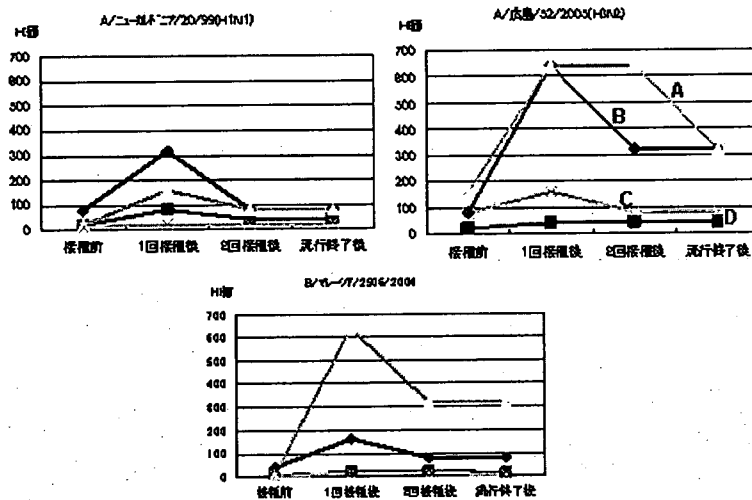


図3. 2回接種者(小児)の抗体価の推移



「インフルエンザの予防に関する研究」

2006/07 シーズン結果報告書（ダイジェスト版）

資料

2006/07 インフルエンザシーズンは、本研究にご協力いただきましてありがとうございました。先シーズンの重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの効果について結果をまとめましたのでご報告いたします。

調査対象の方の特性

100 人の方が研究に参加してくださいました。インフルエンザワクチンは 13 歳未満が 2 回、13 歳以上が 1 回接種することになっています。接種回数別の対象者の特性は下表のとおりでした。

N (%), 範囲 (平均)	1 回接種(96 人)	2 回接種 (4 人)
年齢 (歳)	18-66 (39.0)	7-10 (7.8)
性 女性	47 (49.0%)	1 (25%)
男性	49 (51.0%)	3 (75%)
体型 身長 (cm)	122-172 (148.7)	103-118 (111.3)
体重 (kg)	22.0-57.2 (37.9)	17.0-21.6 (18.5)
大島分類スコア (点)	1-19 (5.9)	1
狭義の重症児・者	49 (51.0%)	4 (100%)
呼吸障害 あり	21 (21.9%)	3 (75%)
消化器・栄養障害 あり	26 (27.1%)	4 (100%)
超重症児	12 (12.5%)	3 (75%)
過去 1 年の肺炎回数	0-4 (1.3)	3-4 (3.75)

インフルエンザワクチンによる抗体獲得

インフルエンザワクチンには A 型 2 種類、B 型 1 種類のウイルス株が含まれていて、A/H1N1 (ソ連型)、A/H3N2(香港型)、B 型のいずれの方にも効果があるように作られています。ワクチンを接種して、これらのウイルスに対して一定レベル以上の抗体 (防御レベルの抗体) が獲得されれば、発病や重症化を抑制できると言われています。今回、ワクチン接種後にどれだけの方が防御レベルの抗体を獲得できたかを下表に示しました。ほとんどの方が防御レベルの抗体を獲得できていました。

	1 回接種後 N(%)	2 回接種後 N(%)	流行終了後 N(%)
1 回接種者(96 人)			
A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	93 (96.9)		90 (93.8)
A/広島/52/2005 (H3N2)	94 (97.9)		89 (92.7)
B/マレーシア/2506/2004	68 (70.8)		59 (61.5)
2 回接種者(4 人)			
A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
A/広島/52/2005 (H3N2)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
B/マレーシア/2506/2004	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)

防御レベルの抗体価を獲得しにくい可能性のあるのはこんな方・・・・・・・・

すべてのワクチン株に対しワクチン接種後に防御レベルの抗体価を獲得できることに影響を及ぼす要因としては、重症度が高いことが考えられました。今回の調査でも重症度が高いほど防御レベルを獲得しにくい傾向が見られましたが明らかではありませんでした。今後、重症度のほかに抗体価の獲得に影響を及ぼす要因は何かを検討して行きたいと考えています。

2006/07 シーズン、インフルエンザ様症状が出たのは 43 人

2007 年の 1 月から 6 月までに突然の 38～39 度を超える発熱と鼻汁、咳などのインフルエンザを疑わせるような症状を 43 人が発症しました。全員にインフルエンザの迅速診断キットを使って検査をしましたが、いずれも結果は陰性で、咽喉のぬぐい液を培養してもウイルスは検出されませんでした。つまり、インフルエンザ以外の原因による発熱と考えられました。ただし、このうちの 1 人は後の血液検査でインフルエンザに罹っていた可能性が考えられました。これは、ワクチン接種によってウイルスの増殖が通常より抑えられていたため検査では陰性になってしまったと考えられます。また、流行終了後に血液を調べてみると、この 43 人とは別の 2 人は症状は全くなかったのにインフルエンザにかかっていた可能性が認められました。この 2 人はインフルエンザに感染したけれどもワクチン接種によって抗体があったため発症はせずに済んだと考えられました。

今後の課題

重症心身障害児・者は神経・筋症状を呈するため、インフルエンザに罹った場合、重症な呼吸器障害をきたしたり気道分泌物を出し切れなかったりする恐れがあることから、欧米では接種勧告がされています。一方、日本では高齢者や心臓、腎臓、呼吸器、免疫に異常のある人に接種勧告がされているのみで、重症心身障害児・者への対策は十分とは言い難いと考えられます。2006/07 シーズンの調査では、重症心身障害児・者の方も十分ワクチン接種によって防御レベルの抗体が獲得できることがしめされました。今後、ワクチン接種による抗体獲得に影響を与える要因や、インフルエンザ発症予防について、更なる調査を進め、得られた結果を重症心身障害児・者のインフルエンザ予防に役立てたいと考えています。

何かご不明な点がございましたら、ご遠慮なく下記までお問い合わせ下さい。

厚生労働科学研究費補助金インフルエンザワクチンの分析疫学研究班

佐賀大学医学部 社会医学講座 予防医学分野

助教 原 めぐみ

TEL 0952-34-2287 FAX 0952-34-2065

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

茨城県土浦市の4小学校におけるインフルエンザワクチン有効率についての研究

研究協力者 山口真也 （独）国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児科
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
研究協力者 大藤さとし 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

2006/2007年シーズンに土浦市の4つの公立小学校（N=2607）において、保護者による自記式アンケートを用いてインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性解析を行った（前向きコホート研究）。プライマリアウトカムは迅速検査陽性インフルエンザ（総インフルエンザ）、セカンダリアウトカムは同AまたはB型インフルエンザとした。今シーズンのワクチン接種歴に加え他のリスクファクターを聴取し、ロジスティック回帰分析によりワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比を算出した。4校全体の同シーズンのインフルエンザ発生率は、A型が5.4%、B型が11.9%であった。ワクチン有効率は、総インフルエンザに対し21%（95%CI: -8~42%）、A型インフルエンザに対し44%（95%CI: 8~66%）、B型インフルエンザに対し5%（95%CI: -37~34%）であった。本調査においてインフルエンザの症例把握は受動的サーベイランスによっており、結果の誤分類が生じてそのため希釈効果によりワクチン有効率の推定値を低くさせている可能性が考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザは近年最も大きな注目を浴びているウイルス感染症である。迅速抗原検査による早期診断、タミフル・リレンザ等の抗ウイルス薬の導入、老人の超過死亡、幼児のインフルエンザ脳症、タミフルと関連性が疑われる異常行動、H5N1鳥高病原性インフルエンザの世界的流行に伴う新型インフルエンザの脅威など、話題性に富みかつ社会的に重要な感染症である。そのため90年代半ばから下がる一方であったインフルエンザワクチンの接種率は近年また上昇してきているが、臨床の現場ではワクチン接種にも関わらずインフルエンザに罹患する患児

を多く認める。そのため、インフルエンザワクチンの有効性に疑問を持つ臨床家は多く存在するが、病院・診療所に来るインフルエンザ患者の多くがワクチンを接種していたからといって、ワクチンが無効であるとは言えない。ワクチンを接種してインフルエンザに罹患しなかった大多数の人達は病院に来ないからである。したがって、ワクチンの有効性を検討するには、ワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を、均一な暴露が想定される一定規模の集団から聴取し比較する必要があるが、これまで本邦ではそのような大規模な疫学調査はわずかな例外を除き行われていなかった。それはこれまでインフルエ

ンザの診断が主に臨床的になされていたため、一般の集団に対する大規模なアンケート調査では罹患歴を確実に聴取することが難しかったことによるが、1999年以降インフルエンザの抗原迅速診断が可能となり、この問題はある程度クリアされた。これを受けて、アンケートによる大規模なインフルエンザ疫学調査の実現可能性を調べるため、我々は平成16年度に土浦市立大岩田小学校、17年度に同校及び土浦市立第二小学校において、全校児童の保護者に対するアンケート調査を行った。その結果、前方視的な調査法であれば保護者の記憶によるバイアスは少なく、ある程度信頼性のあるワクチン有効率の推定が可能であると思われた。それを受け、平成18年度は対象校を2校増やして同様の調査を行った。

B. 研究方法

土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成18年度1年生から6年生の保護者に対しアンケートによる基礎調査を行った。アンケート（調査票A）は平成19年1月上旬に配布し、2週間後に回収した。基礎調査では年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨年度インフルエンザワクチン接種回数・昨年度インフルエンザ罹患歴、今年度インフルエンザワクチン接種回数、平成18年12月中のインフルエンザ罹患歴について情報収集した。平成19年1月以降のインフルエンザ罹患患者については、学校にインフルエンザ罹患を届け出る欠席報告書と一緒に、別のアンケート（調査票B）を保護者に記入してもらい回収した。この調査票Bでは、発熱時期、インフルエンザの型、タミフル内服の有無について情報収集した。ワクチン接種回数が1回みの児童はワクチン接種群に入れて検討した。プライマリアウトカムは迅速抗原検査陽性のインフルエンザ（総インフルエンザ）とし、セカンドリアウトカムをA型もしくはB型インフル

エンザとした。A香港あるいはAソ連の分類は行わなかった。得られた結果はSAS for Windows ver 9.1を用いて解析した。クラス毎にウイルス暴露量が異なる可能性を考え、通常 unconditional logistic regression の他に、クラス・学年・学校をマッチさせた conditional logistic regression モデルについても検討を行った。

（倫理面への配慮）

アンケートは学年・クラス・出席番号・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。本調査は、土浦市医師会理事会、土浦市教育委員会、及び参加各校の許可を得て行われた。

C. 結果

1. 対象

土浦市の4小学校（第二小・大岩田小・土浦小・都和小）の平成18年度1年生から6年生までの児童に基礎調査用アンケートAを配布し回収した。対象は合計で2607人、回答は2574名からあり、回収率は全体で98.7%、学校別回収率はそれぞれ99.2%、97.1%、99.3%、98.7%であった。ワクチン接種群及び非接種群の特性を表1に示す。1153名（45.0%）が、今シーズン少なくとも1回ワクチンを接種したと回答した。ワクチン接種群は有意に低年齢で、男児の割合が少なく、兄弟姉妹数が少ない傾向が認められた。また、今シーズンにワクチン接種した群は93.2%が昨シーズンもワクチンを接種したと回答したが、非接種群は19.1%のみが昨シーズンにも接種したと回答した($P<0.001$)。

2. ワクチン接種及びインフルエンザ発生率

学校毎のインフルエンザワクチン接種回数及びインフルエンザ発生率を表2に示す。基礎調査実施までにインフルエンザに罹患した児童は認めなかった。55名（2.1%）が迅速検査を行わずにインフルエンザと臨床診断されたと回答した。これらの55名は以後の有効率解析からは除

外した。6名が今シーズン中にインフルエンザ A と B にそれぞれ罹患したと回答した。4校全体のインフルエンザ A と B の発生率（55名の臨床診断例を除く）はそれぞれ 5.4%と 11.9%であった。

3. インフルエンザ流行状況

週毎の型別インフルエンザ流行状況を図 1 に示す。2006/07 シーズンは、インフルエンザの流行が例年よりも遅く、2 月末になってから A 型及び B 型の流行が開始した。

4. インフルエンザ有効率

それぞれのアウトカムに対する各回帰モデルによるワクチン接種のオッズ比を表 3 に示す。クラス毎のウイルス暴露量を調整するため行った Conditional logistic regression 解析は、通常の Unconditional logistic regression 解析とほぼ同様の結果であったため、今後の考察では Unconditional logistic regression 解析の結果を採用した。全ての解析において、ワクチン接種のオッズ比は 1 未満であった。ワクチン有効率は 1 マイナスオッズ比で算出した。総インフルエンザに対するワクチン有効率は 21% (95%CI: -8~42%)、インフルエンザ A に対しては 44% (8~66%)、インフルエンザ B に対しては 5% (-37~34%) であった。

5. 他のリスクファクター

モデルに含まれた各変数のインフルエンザ発症に対するオッズ比を表 4 に示す。本解析では学年と兄弟姉妹数をカテゴリカルデータに変換したため、ワクチン接種のオッズ比は表 3 の結果と若干異なる。有意な相関はインフルエンザ A に対する（今シーズン）ワクチン接種のみに認められた。また境界的な陰性相関が、昨シーズンインフルエンザ A 罹患と今シーズンインフルエンザ A 発症の間に認められた（オッズ比 0.27: 0.07-1.13）

D. 考察

本調査の目的は、前方視的に、小学生のコホートにおいて、インフルエンザ迅速検査の結果を用いて流行調査を行い、ワクチン有効率を推定することにある。このような調査では、流行期間中に発熱を認めた患者は皆、病院・診療所を受診し、インフルエンザ迅速検査を受けることが前提となる。通常はこのような前提は成立せず、発熱患者の多くは自宅療養だけで軽快し、あるいは病院を受診しても迅速検査を行わない。しかし、土浦市における公立小学校では、学校当局の指導により、インフルエンザ流行期に発熱を認めた児童は直ちに帰宅させるとともに、発熱後 12 時間以上たつてからの病院受診と迅速検査実施をできるだけ行うように保護者に勧めている。出席停止扱いとなるかどうかに関わるため、保護者側にも発熱児童を受診させ迅速検査を受けるインセンティブが働く。その結果、ほとんどの発熱児童は実際に病院を受診し検査を受けており、受診者の中で迅速検査を受けなかったのは 11.6%のみであった（表 2）。

Kawai らは 0-15 歳の児童について、38 施設から集計された迅速検査の結果に基づき、インフルエンザワクチン有効率を 79.8%であったと報告している⁽¹⁾。しかし、この報告は参加医療施設を受診した患者のみを対象とした受動的サーベイランスによっており、他の施設を受診した対象者のデータが欠落している。一方、我々の調査では 4 つの小学校の全児童をコホートとして前方視的にフォローを行い、インフルエンザを学校に報告した全ての児童から情報収集を行っており、この点が本調査の優れている点と思われる。

小児におけるインフルエンザワクチンの有効率は、Manzoli らのレビュー⁽²⁾では 67%(51-78%)、Smith らのレビュー⁽³⁾では 59%(41-71%)と報告されている。一方、本調査で得られた有効率は 21%(-8-42%)であった。このように低い数値が得られた原因として、以下

のような可能性が考えられる。

(1) インフルエンザ迅速検査の低感度

発熱後 12 時間以内は特に迅速検査の感度は低いことが知られている。そのため、実際にはインフルエンザに罹患していても非インフルエンザと誤分類される症例が生じるが、これは希釈効果により、ワクチン有効率の推定値を低く見積もらせることとなる。

(2) 感染者が病院を受診せず自宅で軽快

本調査においてはインフルエンザに感染し発熱しても病院を受診しなかった場合、その児童は非インフルエンザと誤分類されることになる。このような児童がワクチン非接種群により多かった場合、有効率は低く見積もられることとなる。

(3) ワクチン接種歴の誤記入

1 月上旬に配られた基礎調査票に保護者が児童の今年度ワクチン接種回数を記入する際に、記憶の曖昧さから不正確な記述をする可能性が存在する。

(4) クラス毎のウイルス暴露量の差

学校のクラスでインフルエンザが流行せず、ウイルスに暴露されなければ、ワクチン接種群も非接種群もどちらもインフルエンザを発症しないため、理論的にはワクチン有効率はゼロに近くなる。この可能性を検討するために Conditional logistic regression 解析を行ったが、Unconditional な解析と同様の結果であったため、この可能性はあったとしても低いものと思われる。

(5) ウイルス型による有効率の違い

A 型インフルエンザに対しては 44%、B 型インフルエンザに対しては 5% という有効率の推定値が得られたが、これを総インフルエンザとしてまとめると 21% という値となる。

E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる

費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。一方、本調査においてインフルエンザの症例把握は受動的報告によるため、結果の誤分類が生じてそのため希釈効果によりワクチン有効率の推定値を低くさせている可能性が考えられる。この点が改善できれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効率研究が効率的に行えるものと思われる。

引用文献

(1) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine* 2003;21(31):4507-13.

(2) Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2007;26(2):97-106.

(3) Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006;(1):CD004879

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

“Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: A questionnaire survey utilizing rapid diagnostic test results” - in preparation

2. 学会発表

平成 19 年 6 月 17 日 茨城県小児科学会

地方会

平成 19 年 10 月 7 日 3rd Congress of
Asian Society of Pediatric Research

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 ワクチン接種群及び非接種群の特性比較†‡

	接種群 (N=1153) n (%)	非接種群 (N=1413) n (%)	P value*
学年			
1-2	450 (39.0)	419 (29.7)	<0.001
3-4	380 (33.0)	454 (32.1)	
5-6	323 (28.0)	540 (38.2)	
男児	540 (46.8)	788 (55.8)	<0.001
平均兄弟姉妹数(標準偏差) §	1.15 (0.73)	1.28 (0.89)	0.001
基礎疾患あり	126 (10.9)	142 (10.1)	0.501
昨シーズンワクチン接種あり	1074 (93.2)	270 (19.1)	<0.001
昨シーズンインフルエンザA罹患あり	63 (5.5)	74 (5.2)	0.799
昨シーズンインフルエンザB罹患あり	34 (2.9)	35 (2.5)	0.462

†データは特に指定しない限り n(%) を示す

‡ワクチン接種歴不明の8名を除く

§兄弟姉妹数不明の4名を除く

*カイ2乗検定もしくはWilxon rank sum testによる

表2 学校毎インフルエンザワクチン接種回数及びインフルエンザ発生率

	学校				合計
	第二小	大岩田小	土浦小	都和小	
ワクチン接種回数					
0	340 (53.7)	357 (60.1)	382 (50.8)	334 (56.9)	1413 (55.1)
1	62 (9.8)	33 (5.6)	58 (7.7)	49 (8.3)	202 (7.9)
2	231 (36.5)	204 (34.3)	312 (41.5)	204 (34.8)	951 (37.1)
結果					
迅速検査陽性インフルエンザ					
総インフルエンザ	86 (13.5)	78 (13.1)	178 (23.7)	87 (14.7)	429 (16.7)
インフルエンザA	40 (6.3)	26 (4.4)	33 (4.4)	30 (5.1)	129 (5.0)
インフルエンザB	46 (7.2)	51 (8.6)	140 (18.6)	57 (9.6)	294 (11.4)
インフルエンザA及びB	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.2)
臨床診断インフルエンザ	2 (0.3)	10 (1.7)	28 (3.7)	15 (2.5)	55 (2.1)
非感染	548 (86.2)	507 (85.2)	546 (72.6)	489 (82.7)	2090 (81.2)
合計	636 (100)	595 (100)	752 (100)	591 (100)	2574 (100)

ワクチン接種歴不明の8名を除く
括弧内は、列パーセントを示す

図1 型別インフルエンザ流行曲線

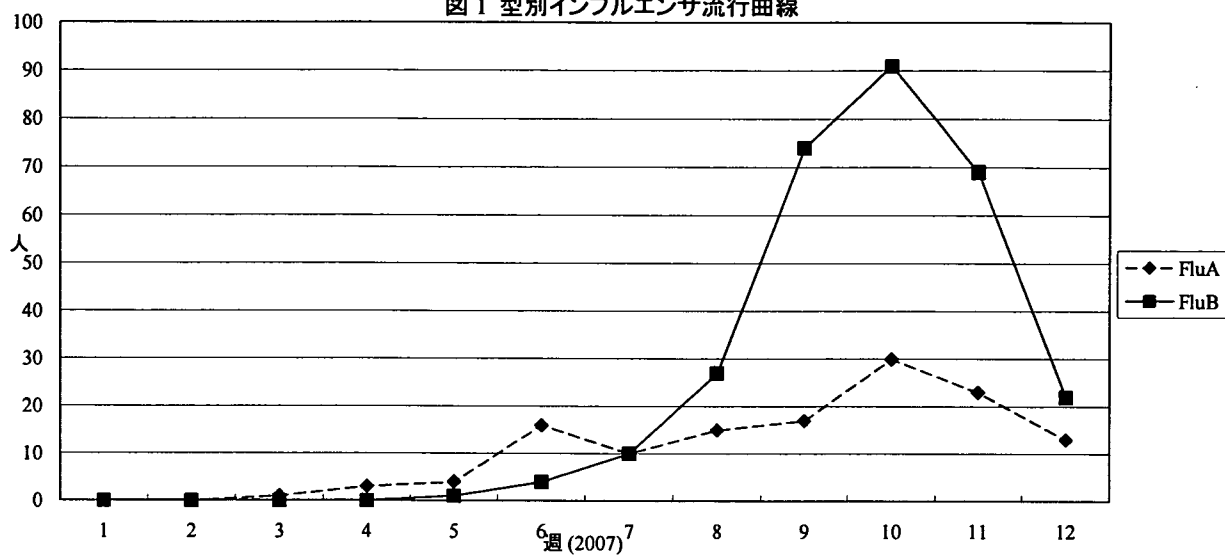


表3 各アウトカムに対するワクチン接種のオッズ比

	単変量解析			多変量解析		
	Unconditional logistic regression [#]			Conditional logistic regression [*]		
	OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value	
総インフルエンザ	0.92 (0.75-1.13)	0.435	0.79 (0.58-1.08)	0.135	0.82 (0.60-1.12)	0.206
インフルエンザA	0.79 (0.55-1.12)	0.182	0.56 (0.34-0.92)	0.020	0.62 (0.38-1.03)	0.067
インフルエンザB	0.98 (0.77-1.25)	0.850	0.95 (0.66-1.37)	0.789	0.94 (0.65-1.36)	0.751

[#]: 学校・学年(連続変数)・性別・兄弟姉妹数(連続変数)・基礎疾患・昨シーズンワクチン接種・昨シーズンに対応するインフルエンザ罹患及び今シーズンワクチン接種を変数とした

^{*}: 性別・兄弟姉妹数(連続変数)・基礎疾患・昨シーズンワクチン接種・昨シーズンに対応するインフルエンザ罹患及び今シーズンワクチン接種を変数とし、学校・学年・クラスによりマッチさせた

表4 各変数のプライマリ及びセカンダリアウトカムに対するオッズ比 (Unconditional logistic regression: N=2519)

	総インフルエンザ			インフルエンザA			インフルエンザB		
	OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value	
今シーズンワクチン接種あり	0.80 (0.59 - 1.09)	0.154		0.57 (0.35 - 0.94)	0.027		0.96 (0.66 - 1.37)	0.804	
学年									
1-2	1.00			1.00			1.00		
3-4	0.85 (0.65 - 1.10)	0.206		0.97 (0.63 - 1.48)	0.882		0.83 (0.61 - 1.12)	0.227	
5-6	0.86 (0.66 - 1.11)	0.249		0.85 (0.55 - 1.32)	0.470		0.89 (0.66 - 1.19)	0.422	
	(Trend P=0.244)			(Trend P=0.472)			(Trend P=0.415)		
男児	1.06 (0.85 - 1.31)	0.606		0.84 (0.59 - 1.20)	0.337		1.21 (0.94 - 1.55)	0.141	
兄弟姉妹数									
兄弟姉妹なし	1.00			1.00			1.00		
1名	0.86 (0.64 - 1.17)	0.343		0.66 (0.40 - 1.08)	0.097		0.97 (0.68 - 1.38)	0.844	
2名以上	1.01 (0.73 - 1.40)	0.958		1.15 (0.70 - 1.91)	0.581		0.91 (0.62 - 1.34)	0.630	
	(Trend P=0.691)			(Trend P=0.204)			(Trend P=0.605)		
基礎疾患あり	0.98 (0.69 - 1.38)	0.896		0.60 (0.30 - 1.20)	0.149		1.20 (0.82 - 1.75)	0.357	
昨シーズンワクチン接種あり	1.16 (0.86 - 1.59)	0.333		1.60 (0.98 - 2.60)	0.059		0.96 (0.67 - 1.38)	0.824	
昨シーズンの対応するインフルエンザ罹患	0.87 (0.57 - 1.33)	0.517		0.27 (0.07 - 1.13)	0.072		1.20 (0.58 - 2.47)	0.628	

保育園児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

共同研究者	畑山 英明	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
研究協力者	三木 仁志	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
分担研究者	加瀬 哲男	大阪府公衆衛生研究所

研究要旨

保育園児におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討した（2006/07 シーズン、前向き cohort study）。対象は、2007 年 1 月 10 日時点において福岡県上毛町新吉富保育所に在籍していた保育園児 111 人である。対象者の保護者から調査票により、ワクチン接種状況（2006/07 シーズン、および 2005/06 シーズン）、性、年齢、身長、体重、基礎疾患、過去 6 ヶ月間の風邪による病院受診、家族構成、家族のワクチン接種状況、などの情報を収集した。また、2007 年 1 月 1 日～4 月 14 日までの発病状況について、保護者記入発病調査票を用いて 2 週間ごとに追跡した。保育所で発熱した対象者からは鼻汁検体を採取し、原因ウイルスを確認した。結果指標は、「①発熱（ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ）」、「②IL1a:呼吸器症状（鼻汁、咳、咽頭痛のうち 1 症状以上）を伴う発熱（ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ）」、「③IL1b:呼吸器症状（鼻汁、咳、咽頭痛のうち 2 症状以上）を伴う発熱（ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ）」とした。解析はロジスティック回帰モデルを用いて、ワクチン接種のオッズ比（OR）および 95% 信頼区間（95%CI）を計算した。

追跡期間中、発熱者の流行ピークを 2 峰性に認め、それぞれの流行には RS ウイルス、インフルエンザウイルスが起因していると考えられた。RS ウイルス流行期間では、いずれの結果指標に対してもワクチン有効性は明らかではなかった。一方、インフルエンザ流行期間では、ワクチン接種の調整オッズ比（OR）は、「①発熱（ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ）」に対して 0.44 (0.12-1.65)、「②IL1a」に対して 0.27 (0.07-1.07)、「③IL1b」に対しては 0.24 (0.06-0.97)であり、「IL1b」に対するワクチン有効性は統計学的な有意性を示した。

A. 研究目的

若年小児ではインフルエンザによる合併症や入院のリスクが高いため、米国では、月齢 6～59 ヶ月の小児に対するインフルエンザワクチ

ン接種を勧告している。しかし、実際に当該年齢の小児を対象としたワクチン有効性に関する情報は少ない。そこで、保育園児を対象にインフルエンザワクチンの有効性を検討した。

B. 方法

前向き観察研究の手法により研究を実施した。対象は、平成 19 年 1 月 10 日時点で新吉富保育所に入所していた園児 111 人である。対象者の保護者から調査票により、ワクチン接種状況 (2006/07 シーズン、および 2005/06 シーズン)、性、年齢、身長、体重、基礎疾患、入院歴、過去 6 ヶ月の風邪による病院受診、家族のワクチン接種状況 (2006/07 シーズン)、生活状況、家族構成、家庭内環境などの情報を収集した。追跡期間は、平成 19 年 1 月 1 日から平成 19 年 4 月 14 日までの 15 週間とした。保護者記入発病調査票を用いて、過去 2 週間のかぜ症状 (発熱、鼻汁または鼻閉、咽頭痛、咳、頭痛、筋肉痛、関節痛、悪寒)、病院受診、迅速診断キットの使用、インフルエンザ診断の有無、に関する情報を収集した。また、対象児が保育園で 37.5℃以上の発熱を呈した場合には保育士が鼻汁を採取し、大阪府立公衆衛生研究所にてインフルエンザウイルス分離、およびインフルエンザウイルス、RS ウイルス、アデノウイルスの迅速診断を行った。

結果指標は、「①発熱 ($\geq 38.0^\circ\text{C}$)」、「②ILIa: 呼吸器症状 (鼻汁、咳、咽頭痛のうち 1 症状以上) を伴う発熱 ($\geq 38.0^\circ\text{C}$)」、「③ILIb: 呼吸器症状 (鼻汁、咳、咽頭痛のうち 2 症状以上) を伴う発熱 ($\geq 38.0^\circ\text{C}$)」とした。ワクチン接種に関しては、2007 年 1 月 10 日時点で収集した情報に基づき、接種者、非接種者を分類した。なお、1 回接種のみであったものは、今回の解析対象からは除外し、2 回接種者のみを接種群とみなした。解析には、ロジスティック回帰モデルを使用し、各結果指標に対するワクチン接種のオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (95%CI) を計算した。多変量解析では、アウトカムとの関連が疑われる変数、およびワクチン接種群と非接種群の特性比較で P 値 <0.1 を示した変数を、調整

変数としてモデルに含めた。

C. 結果

2007 年 1 月 10 日時点でのワクチン接種状況は、接種者 55 人 (うち 2 回接種者 45 人)、非接種者 56 人であった。接種群と非接種群の特性比較を表 1 に示す。接種群は非接種群に比べて、喘息既往者が多く (29% vs 7%, $p=0.004$)、昨シーズンの接種者が多く (78% vs 13%, $p<0.001$)、今シーズンの家族の接種者が多く (80% vs 38%, $p<0.001$)、睡眠時間が長く (9.7 ± 0.8 vs 9.3 ± 0.8 , $p=0.012$)、家庭内の喫煙者が多かった (76% vs 55%, $p=0.035$)。

発病調査の結果を図 1 に示す。06/07 シーズン、研究対象とした保育園児では、発熱のピークは 2 峰性であり、1 度目のピークは第 1~6 週、2 度目のピークは第 10~15 週に認められた。また、1 度目のピークの期間中に発熱者 20 人中 5 人の RS ウイルス診断キット陽性者を認めたが、インフルエンザ分離陽性者は認めなかった。一方、2 度目のピークの期間中に発熱者 13 人中 2 人のインフルエンザウイルス (H3N2) 分離陽性者を認めたが、RS ウイルス診断キット陽性者は認めなかった。また、全期間を通してアデノウイルス診断キット陽性者は認めなかった。

38℃以上の発熱者の受診行動とインフルエンザ迅速診断結果を表 2 に示す。第 1~6 週で、38℃以上の発熱者 43、受診者 36、迅速診断実施者 4、迅速診断陽性者 0 であった。一方、第 10~15 週では、38℃以上の発熱者 72、受診者 59、迅速診断実施者 46、迅速診断陽性者 34 であった。両期間における受診率に大きな差を認めなかったが (84% vs 82%)、迅速診断実施率 (9% vs 63%)、迅速診断陽性率 (0% vs 47%) は第 10~15 週の方が高かった。

以上より、本研究では第 1~6 週を RS ウイルス流行期間、第 10~15 週をインフルエンザ流行期間と考えた。

各アウトカムの発生状況を RS ウイルス流行

期間、インフルエンザ流行期間別に示す(表 3)。RS ウイルス流行期間では、「発熱 ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)」の報告数は 30 (接種 12、非接種 18)、「ILIa」は 26 (接種 10、非接種 16)、「ILIb」は 23 (接種 10、非接種 13) であり、いずれのアウトカムの発生も接種群と非接種群で有意な差を認めなかった。一方、インフルエンザ流行期間では、「発熱 ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)」の報告数は 45 (接種 14、非接種 31)、「ILIa」は 43 (接種 13、非接種 30)、「ILIb」は 37 (接種 11、非接種 26) であり、非接種群と比べ接種群の発生が有意に少なかった。

各アウトカムに対するワクチン有効性を表 4 に示す。RS ウイルス流行期間においては、単変量解析の結果、いずれのアウトカムに対してもワクチン有効性は検出されなかった。可能性のある交絡因子で調整した後も、ワクチン接種のオッズ比は、「発熱 ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)」に対して 1.03 (0.24 - 4.36)、「ILIa」に対して 0.59 (0.13 - 2.63)、「ILIb」に対して 1.09 (0.24 - 5.03) であり、ワクチン接種と各アウトカムとの間に有意な関連を認めなかった。一方、インフルエンザ流行期間におけるワクチン接種のオッズ比は、単変量解析では、「発熱 ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)」に対して 0.36 (0.16 - 0.83)、「ILIa」に対して 0.35 (0.15 - 0.81)、「ILIb」に対して 0.37 (0.16 - 0.88) であり、いずれのアウトカムに対してもワクチン接種で有意なオッズ比の低下を認めた。多変量解析では、「発熱 ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)」に対するワクチン接種のオッズ比は、0.44 (0.12 - 1.65) であり、オッズ比の低下は認めるものの統計学的な有意差を検出するにはいたらなかった。また、「ILIa」に対するオッズ比は 0.27 (0.07 - 1.07)、「ILIb」に対しては 0.24 (0.06 - 0.97) であり、「ILIb」に対するワクチン有効性は、統計学的な有意性を示した。

D. 考察

保育園におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討するため、2006/07 シーズンに、福岡県上毛町の新吉富保育所において前向き観察研究を実施した。通常は、インフルエンザ流行期間には同時に他の呼吸器系ウイルスが流行することが多いため、結果指標の誤分類が生じ、ワクチン有効性を過少評価することが指摘されている。しかし、2006/07 シーズンの対象児における発熱のピークは 2 峰性を示し、病原診断により 1 度目のピーク時には RS ウイルス、2 度目のピーク時にはインフルエンザウイルスを確認した。つまり、それぞれのピーク時に流行していたウイルスが偶然異なっていたために、インフルエンザワクチンの有効性を、RS ウイルス流行期間とインフルエンザ流行期間に分けて検討することが出来た。保育園におけるワクチン有効性は、RS ウイルス流行期には検出されず、インフルエンザウイルス流行期には明瞭に観察された。また、発熱のみを結果指標とした場合よりも、発熱と呼吸器症状を結果指標とした場合の方が、ワクチン有効性はより明らかとなった。病原診断結果を加味してインフルエンザ流行期間を推定し、かつ結果指標を工夫することで、インフルエンザの誤分類が最小限となったのではないかと考えている。また、保護者記入発病調査票で、診療所でのインフルエンザ迅速診断結果を確認したが、発熱者の受診率は全追跡期間を通して 80%程度であり、全発熱者における迅速診断実施率は、インフルエンザ流行期間においても 63%であった。従って、本研究で調査票により収集した「診療所でのインフルエンザ迅速診断結果」を結果指標とした場合には、インフルエンザの誤分類が大きく生じる可能性が考えられた。

E. 結論

保育園におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討するため、前向き観察研究を実施