

染率：20% vs. 62%, $P < 0.01$) [95%信頼区間：48~80%], B に対して 43.7% (27% vs. 48%, $P < 0.01$) [95%信頼区間：12~64%].

b-1) 7歳未満 68人 (接種 37, 非接種 31) についての subgroup analysis では (表 4, 最下行), 全感染に対する有効率は 16.1% (感染率：57% vs. 68%, $P > 0.05$) であり, 統計学的有意差を認めない [95%信頼区間：-22~42%].

b-2) 同様の subgroup analysis で, 型 (亜型) 別の感染防止効果は, A (H3) に対して 53.5% (感染率：27% vs. 58%, $P < 0.01$) [95%信頼区間：14~75%], B に対して 22% (35% vs. 45%, $P > 0.05$) [95%信頼区間：-40~57%] (表 4, 上 2 行).

1. Primary/Secondary endpoint

インフルエンザワクチンの有効性を調べる場合, 通常, 型 (亜型) にかかわらず, すべての感染や発病 (上記 a-1) を primary endpoint, 型 (亜型) 別の感染や発病 (上記 a-2) を secondary endpoint と考える. そして, primary endpoint について有効性を検出しても, secondary endpoint に関しては有効性を検出できない例がしばしばある.

この理由は以下のように説明できる. 有意水準 (α エラー) 5%, 統計学的検出力 ($1-\beta$) 80% とした場合, 感染率が接種群 10%, 非接種群 20% であるなら, 1群 199 人で有意なワクチン有効性を検出できる. しかし, A (H3) 型と B 型が混合流行し, それぞれの感染率が半分の 5% と 10% になったとすると, 型 (亜型) 別に有意なワクチン有効性を検出するためには, 1群 435 人が必要となる. 加えて集団特有の感染歴やワクチン接種歴により, 型 (亜型) 別のワクチン有効性はさらに複雑なものとなる.

例えば Hurwitz らの 24~64 カ月児を対象とした研究では⁷⁾, インフルエンザ感染 (血清診断) に対するワクチン有効率は, 全感染に対して 45% (95%信頼区間：5~66%), A (H3) に対して 31% (-95~73%), B に対して 45% (-2~69%) であ

る. 95%信頼区間の下限値からわかるように, 全感染に対しては有意な有効率を検出しているが, A (H3) と B に対する有効率は統計学的に有意ではない. B に対する有効率は, 95%信頼区間の下限値 [$VE_L = -2\%$] が 0 に近いことから, 例数が増加すれば有意な結果が得られると解釈できる. 一方 A (H3) に対しては, 95%信頼区間の幅よりワクチンが有効との推論は困難である.

secondary endpoint の発現頻度が極めて高いことにより, 型 (亜型) 別に有意なワクチン有効性を検出できる研究環境に遭遇した場合は幸運である. 同様の精度で研究を行っても対象集団やシーズンが異なれば有効性を検出できないことが多々ある.

また, 混合流行のシーズンに, 3つのワクチン株と流行株の各々の間で抗原性の合致度に差があると, primary endpoint を比較した時には有効性を検出せず, secondary endpoint を比較した時だけ特定の型 (亜型) について有効性を検出することがある. この場合, 「当該ワクチンは型 (亜型) 別にみれば有効である」と主張しても説得力に乏しい.

インフルエンザワクチンは A 型ウイルスに対する方が B 型に対するより効果が大きいと一般に考えられているし, それを支持する報告も多い. しかし, ワクチン有効性研究の最大の関心事は, primary endpoint に対して有効であるか否かである. secondary endpoint に対して検出できた有効性を突出させた形で議論することは, 同時に, secondary endpoint について有効性を検出できなかった研究結果を根拠として, ワクチン無効論が展開されることを許すことに繋がる.

2. subgroup analysis

上記 b-1) および b-2) のような subgroup analysis の結果は, 基本的に参考データとして取り扱われるべきものである. b-2) の解析で得られた「7歳未満児での A (H3) 感染に対する有効率」を根拠に, IV. の冒頭に記したような議論を展開することはあまり意味がない. また, primary/secondary endpoint の考え方に則れば, b-1) の方が b-2) より上位に位置する結果である.

Govaert らは, 60 歳以上高齢者を対象に無作為

化比較対照試験を実施し、説得力ある結果を1994年に報告している⁸⁾。インフルエンザ感染(血清診断)に対するワクチン接種の相対危険は0.50(95%信頼区間:0.35~0.61)であり、信頼区間の幅も狭い。年齢別の subgroup analysis では、相対危険が60~69歳で0.43(0.28~0.67)、70歳以上で0.77(0.39~1.51)であった。Govaertらはこの結果をもとに、年齢の影響を議論するには標本数が十分でないが、70歳以上でワクチン有効性の低下が生じる可能性が示唆されるので、今後の興味ある検討事項である、と考察している。

当時 Govaert らの論文を引用し、70歳以上の年齢層では相対危険の低下が有意でない(95%信頼区間が“1”を跨いでいる)ことを根拠に、「インフルエンザワクチンは70歳以上では無効」との主張が一部にあった。subgroup analysisの結果をもとに議論するなら、ワクチンが有効とも無効とも判断できない結果をもとに議論が沸騰し、永遠に結論が得られないであろう。

おわりに

感染症の分野では、病原と疾病を1対1の関連で捉える傾向がある。したがってこの領域の研究者は、95%信頼区間が示すような確率論を考慮する必要がない環境に置かれていたかもしれない。またワクチン有効性研究の領域では「有効率」という尺度が特異的に使用されてきたため、95%信頼区間に関心が払われてこなかったようである。このため、ほとんどの研究報告が有意差検定の結果だけを提示し、95%信頼区間を計算していない。ワクチンの有効性について、効果の大きさを正しく解釈して議論する基盤が確立していないのは、このような背景が一因かも知れない。

前記の Hurwitz ら⁷⁾、Govaert ら⁸⁾の論文では、接種群と非接種群の比較に基づくワクチン有効性に関して、95%信頼区間のみを提示し、有意差検定の結果を記載していない。95%信頼区間は、それ自身が有意差検定の情報をも包含しているからである。Govaert らの論文の subgroup analysis で、95%信頼区間から有意差がないことを読み取って、「70歳以上ではワクチンは無効」と主張するワクチン反対論があった。subgroup analysis で

得られた結果の解釈の仕方に問題はあるが、少なくとも95%信頼区間に関してある程度の知識を有していたと考えられる。一方 Hurwitz らの論文で、有効率の95%信頼区間が有意差を示していないことを理解しないまま、提示された有効率の点推定値を引用して、あたかもワクチン有効性が堅固に検出されているかのように解説している例がある^{1,9)}。また、信頼区間の意味を理解しないまま計算間違いした95%信頼区間を提示し、それに査読者も気づくことなく当該論文が掲載されてしまう、といった事態も生じている¹⁰⁾。インフルエンザワクチンが有効であることを主張しあるいは議論する研究者自身が、実のところ有効性を判断するために必須の基本的知識を有していないのではないか、と考えざるを得ない状況が存在するようである。

文 献

- 1) 菅谷憲夫：インフルエンザワクチン(小児)。臨床と微生物 32：471-475, 2005
- 2) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al : Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. JAMA 272 : 1122-1126, 1994
- 3) 神谷 齊：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。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, 平成14年9月
- 4) 神谷 齊：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。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, 平成15年10月
- 5) 加地正郎：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。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, 平成16年5月
- 6) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, et al : Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. Vaccine 24 : 957-963, 2006
- 7) Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al : Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care :

- Immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. J Infect Dis 182 : 1218-1221, 2000
- 8) Govaert ThME, Thijs CTMCN, Masurel N, et al : The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals : A randomized double-blind placebo-controlled trial. JAMA 272 : 1661-1665, 1994
- 9) 菅谷憲夫 : 小児のインフルエンザワクチン. インフルエンザ 7 : 131-135, 2006
- 10) 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 21 : 4507-4513, 2003

* * *



経口用セフェム系製剤 (セフジニル散) 薬価基準収載

セフゾン[®] 細粒小児用

CFDN 指定医薬品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること) **Cefzon[®]**



■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
 東京都板橋区蓮根3-17-1
 【資料請求先】 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-3-11

05/11作成.B5½.C.01

Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002–2003 season

Megumi Fujieda^{a,*}, Akiko Maeda^a, Kyoko Kondo^a, Masaro Kaji^b, Yoshio Hirota^a

^a Department of Public Health, Osaka City University Faculty of Medicine, Asahi-machi 1-4-3, Abeno-ku, Osaka 545 8585, Japan
^b Kurume University, Asahi-machi, Kurume-shi 830 0011, Japan

Received 8 November 2004; received in revised form 1 August 2005; accepted 12 August 2005
Available online 7 September 2005

Abstract

This study was carried out to investigate the effectiveness of influenza vaccine among 2913 children (1512 vaccinees and 1401 nonvaccinees) under 6 years of age during the 2002–2003 season. Study subjects were recruited from 54 paediatric clinics, located in eight areas in Japan. Maximum body temperatures were obtained weekly from parents between 2002 December 16 and 2003 April 13. Influenza-like illness (ILI) was defined as an acute febrile illness ($\geq 38.0^\circ\text{C}$) during the peak epidemic period in each study area. The vaccine antigens included were A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2) and B/Shandong/7/97. Vaccine effectiveness was analyzed by comparing the frequencies of ILI between vaccinees and nonvaccinees. The adjusted odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were calculated by the proportional odds model using logistic regression with three-level outcome variables ($<38.0/38.0\text{--}38.9/\geq 39.0^\circ\text{C}$). A significantly decreased OR of vaccination was observed (OR: 0.76; 95% CI: 0.66–0.88), corresponding to a vaccine effectiveness (1-OR) of 24% (95% CI: 12%–34%). When the analysis was confined to those aged ≥ 2 years, a more pronounced OR (0.67, 0.56–0.79) was obtained with a vaccine effectiveness of 33% (21%–44%). On the other hand, no significant vaccine effectiveness was detected among very young children; the ORs were 1.84 (0.81–4.19) for those <1 year of age and 0.99 (0.72–1.36) for those 1.0–1.9 years of age and 1.07 (0.80–1.44) when these two age groups were combined. Thus, among very young children vaccine effectiveness could not be demonstrated.
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Influenza vaccine; Effectiveness; Young children

1. Introduction

Epidemics of influenza occur almost annually and contribute to hospitalizations and outpatient visits in all age groups, especially in people at high risk of complications from this disease.

Recently it was reported that healthy children less than 2 years of age have high hospitalization rates that are, in fact, similar to the rates among older adults for whom annual influenza vaccination is recommended [1–3]. In October 2003, the US Advisory Committee on Immunization Practices recommended that influenza vaccine be administered to all children aged 6–23 months from the 2004–2005 season,

after encouraging the use of influenza vaccines in this age group for the 2002–2003 season [4,5].

Although previous studies have investigated the efficacy of influenza vaccine among young children [6–9], their results are not consistent. Controversy also exists about the use of influenza vaccine in young children without high-risk conditions. Therefore, this study was conducted to assess the effectiveness of influenza vaccine among children under 6 years of age during the 2002–2003 season.

2. Materials and methods

2.1. Study subjects

The study subjects were children under 6 years of age who were recruited from the 54 paediatric clinics located

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6645 3756; fax: +81 6 6645 3757.
E-mail address: megmeg@med.osaka-cu.ac.jp (M. Fujieda).

in eight different areas in Japan: Hokkaido (2 clinics, 395 subjects), Iwate (11 clinics, 379 subjects), Tokyo (6 clinics, 386 subjects), Mie (7 clinics, 353 subjects), Osaka (12 clinics, 325 subjects), Shikoku (10 clinics, 399 subjects), Fukuoka (4 clinics, 397 subjects) and Okinawa (2 clinics, 300 subjects) between 2002 October 1 and 2002 December 15. A total of 2934 children (1521 vaccinees and 1413 nonvaccinees) were enrolled in this study.

At each clinic, children who received vaccine on parental request were entered into the vaccinated group. Then, one or two children, who visited the paediatrician subsequent to each vaccinee and whose parents did not request to have their children vaccinated, were enrolled into the unvaccinated group. Vaccinations were performed using commercial inactivated influenza vaccine containing A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Panama/2007/99(H3N2) and B/Shandong/7/97. These vaccines contained 30 µg of haemagglutinin per 1.0 ml from each strain. Two doses of vaccine were given subcutaneously 2–4 weeks apart. Each dose was 0.1 ml for children under 1 year of age, while for children 1 year of age and older, each dose was 0.2 ml, in accordance with the standard recommendations for vaccine use in Japan. Informed consent to participate in the study was obtained from all parent(s) or guardian(s), even though no intervention was involved. This study was approved by the institutional review board associated with the Osaka City University Graduate School of Medicine.

2.2. Information collection

Three kinds of data were collected for each subject. Two kinds of data, physical and environmental characteristics, as well as health-related conditions, were collected for use as baseline data, while weekly maximum body temperature was collected as part of the attack survey. Physical and environmental information was obtained by means of self-administered questionnaires that were completed by parents or guardians at the time of enrolment. The questionnaires gathered information about: date of birth; gestational age (six categories); birth weight (six categories); preschool attendance; number of family members and number of siblings; number of rooms and total room space of the residence; disease onset during the previous influenza season and history of hospitalization; and influenza vaccinations within the last 3 years.

Information on the following health-related conditions of each child was collected from his or her paediatrician by using a structured questionnaire: vaccination status; vaccine manufacturer and lot number if vaccinated; current body weight; physician visits within previous 6 months (for cold symptoms, otitis media, digestive symptoms or other reasons); underlying conditions (i.e., heart disease, renal disease, diabetes mellitus, anaemia, bronchitis, tonsillitis, urticaria, atopy, allergy, other); and long-term treatment with corticosteroids or aspirin. These questionnaires were filled out before 2002 December 16.

With respect to the attack survey, the parents were requested to fill out a postal questionnaire in which the child's maximum body temperature during the preceding week was to be indicated using one of eight categories (<37.0 °C and 37.0 to ≥40.0 °C by 0.5 °C intervals). This questionnaire was to be returned each week to the paediatrician's office for 17 weeks, from the 51st week of 2002 (December 16–22) to the 15th week of 2003 (April 7–13).

2.3. Viral surveillance

The National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases in Japan provides weekly reports on the numbers of clinically diagnosed influenza cases based on data from influenza sentinels, consisting of 4824 clinics (3025 paediatricians and 1799 general physicians) as of 2002 January 1. If specimens are collected from patients with clinical influenza, they are sent to prefectural and municipal public health laboratories (PHLs) for virus isolation.

Influenza virus isolations during the 2002–2003 season in Japan were reported between the 46th week of 2002 (November 11–17) and the 23rd week of 2003 (June 2–8), with the first epidemic peak of AH3 in the 4th week of 2003 (January 20–26) and the second peak of type B in the 6th week (February 3–9) [10]. During the season, influenza virus isolates at PHLs across the whole country included 4850 type AH3 (66%), 2451 type B (34%), and only 1 type AH1 [10]. Both the AH3 and B virus isolates were antigenically similar to the vaccine strains. The number of reported cases and virus isolates showed that the largest epidemic since 1999 had occurred during the 2002–2003 season [10].

2.4. Case definition and epidemic

An influenza-like illness (ILI) was defined as an acute febrile illness that occurred during the highest epidemic period of influenza in each study area. This period was determined by using the following two surveillance data in each area [11–13]: the weekly number of clinical influenza cases reported by the sentinels; and the weekly number of influenza virus isolates at the PHLs. Eventually, the highest epidemic period in each study area was defined to be 7-week-long. This period was earliest in Fukuoka (south-west Japan), from the 51st week of 2002 to the 5th week of 2003, and the latest in Iwate (north-east Japan), from the 5th to the 11th week of 2003. All subjects were classified into three categories according to the highest body temperature reported during the epidemic peak: non-disease with fever <38.0 °C; ILI with fever 38.0–38.9 °C; and ILI with fever ≥39.0 °C.

2.5. Data analyses

The proportion of subjects with various characteristics was compared between vaccinees and nonvaccinees using chi-squared or Fisher's exact test. For continuous variables,

the Wilcoxon rank-sum test was employed. To assess vaccine effectiveness independent of confounding factors, the adjusted odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were calculated by a proportional odds model or a binary model on logistic regression [14]. Vaccine effectiveness is equivalent to one minus the OR. For adjustment, age was included in the model as a categorical variable (0–5 years of age by 1 year intervals) rather than as a continuous variable in order to simultaneously control the vaccine dose by age. These calculations were all conducted using the Statistical Analysis System (SAS, Version 8.2) [15].

3. Results

Data from a total of 2913 subjects were analyzed since 21 from among the initial 2934 children were excluded due to non-participation in the attack survey. To compare vaccinees and nonvaccinees, the baseline characteristics with statistically significant difference are shown in Table 1. Factors that were thought to decrease the risk of disease, such as older age, heavier body weight, smaller family size, fewer siblings, and previous vaccinations, were observed more frequently in the vaccinated group. However, children attending preschool

who have an increased risk of virus exposure were also more frequent in the vaccinated group.

Among the total subjects, 1304 (44.8%) contracted ILI with fever $\geq 38.0^\circ\text{C}$ (19.1% with a fever of $38.0\text{--}38.9^\circ\text{C}$ and 25.7% with fever of $\geq 39.0^\circ\text{C}$). Among the 1512 vaccinees, 41.2% contracted ILI with fever $\geq 38.0^\circ\text{C}$ (18.5% with a fever of $38.0\text{--}38.9^\circ\text{C}$ and 22.7% with fever of $\geq 39.0^\circ\text{C}$), while among the 1401 nonvaccinees, 48.6% contracted ILI with fever $\geq 38.0^\circ\text{C}$ (19.6% with a fever of $38.0\text{--}38.9^\circ\text{C}$ and 29.0% with fever of $\geq 39.0^\circ\text{C}$).

In the first analysis, ORs for ILI were calculated using a proportional odds model with a three-level outcome variable (maximum body temperature: <38.0 , $38.0\text{--}38.9$, $\geq 39.0^\circ\text{C}$) (Table 2). The model included six explanatory variables (vaccination, age, number of siblings, physician visits for cold symptoms within the last 6 months, disease onset in the previous season, and preschool attendance). When analyzed as an entire sample, the adjusted OR of vaccinees decreased significantly to 0.76 (95% CI: 0.66–0.88). Thus, vaccine effectiveness was estimated to be 24% (95% CI: 12%–34%).

To consider the fluctuation in vaccine efficacy by study area, an additional calculation was performed in the model including dummy variables discriminating eight areas. Nearly the same OR (0.75, 0.64–0.87) was obtained after

Table 1
Baseline characteristics of study participants according to vaccination status

Characteristics	Vaccinee (n = 1512)	Nonvaccinee (n = 1401)	P value ^a
Male (%)	52	53	0.393
Age (years)	3.4	2.8	0.000
Birth weight (%)			
<2000 g	2	1	0.026
2000–2499 g	8	7	
2500–2999 g	40	36	
3000–3499 g	38	42	
3500–3999 g	11	13	
4000+ g	1	1	
Current body weight ^b (kg)	14.5	13.1	0.000
Preschool attendance (%)	62	46	0.000
Number of family members	4.2	4.4	0.000
Number of siblings	1.9	2.0	0.000
Number of rooms	4.4	4.3	0.010
Total room space (m ²)	76.1	69.1	0.000
Influenza vaccination within last 3 years (%)	70	9	0.000
Disease onset in previous season ^b (%)	42	39	0.044
History of hospitalization (%)	33	23	0.000
Physician visits within last 6 months (%)			
For otitis media	9	7	0.018
For cold	76	74	0.292
Underlying illnesses (%)			
Atopy	7	11	0.000

Except where indicated otherwise, values are mean.

^a Chi-squared test or Wilcoxon rank-sum test.

^b One subject was excluded as data were missing.

Table 2

Distribution of maximum body temperature during influenza epidemic peak and odds ratios of vaccination for ILI among children under 6 years of age by study area

Study areas	Vaccination status	Total	Body temperature (°C)			Crude		Adjusted ^a	
			<38.0	38.0–38.9	39.0+	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Total	Nonvaccinee	1401	720 (51)	275 (20)	406 (29)	1		1	
	Vaccinee	1512	889 (59)	280 (19)	343 (23)	0.73 (0.64–0.84)	0.000	0.76 (0.66–0.88)	0.000
Hokkaido	Nonvaccinee	197	115 (58)	37 (19)	45 (23)	1		1	
	Vaccinee	191	122 (64)	38 (20)	31 (16)	0.76 (0.51–1.13)	0.171	0.76 (0.49–1.18)	0.221
Iwate	Nonvaccinee	195	104 (53)	43 (22)	48 (25)	1		1	
	Vaccinee	184	120 (65)	30 (16)	34 (18)	0.63 (0.42–0.94)	0.024	0.70 (0.46–1.08)	0.108
Tokyo	Nonvaccinee	193	88 (46)	44 (23)	61 (32)	1		1	
	Vaccinee	193	127 (66)	29 (15)	37 (19)	0.46 (0.31–0.68)	0.000	0.49 (0.32–0.75)	0.001
Mie	Nonvaccinee	176	92 (52)	38 (22)	46 (26)	1		1	
	Vaccinee	177	104 (59)	28 (16)	45 (25)	0.83 (0.55–1.24)	0.353	0.72 (0.45–1.14)	0.164
Osaka	Nonvaccinee	160	89 (56)	30 (19)	41 (26)	1		1	
	Vaccinee	162	98 (60)	27 (17)	37 (23)	0.83 (0.54–1.27)	0.394	1.02 (0.64–1.64)	0.927
Shikoku	Nonvaccinee	199	102 (51)	31 (16)	66 (33)	1		1	
	Vaccinee	198	118 (60)	30 (15)	50 (25)	0.70 (0.48–1.03)	0.069	0.83 (0.55–1.26)	0.376
Fukuoka	Nonvaccinee	198	95 (48)	35 (18)	68 (34)	1		1	
	Vaccinee	197	91 (46)	51 (26)	55 (28)	0.93 (0.64–1.34)	0.687	0.93 (0.63–1.38)	0.723
Okinawa	Nonvaccinee	83	35 (42)	17 (20)	31 (37)	1		1	
	Vaccinee	210	109 (52)	47 (22)	54 (26)	0.63 (0.39–1.02)	0.060	0.68 (0.40–1.15)	0.151

Note: The distribution of subjects by body temperature is expressed as number and percentage in parenthesis. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

^a Explanatory variables: vaccination, age, siblings, physician visits for cold symptoms within the last 6 months, disease onset during the previous influenza season, and preschool attendance.

adjusting for study area. The adjusted ORs calculated by area ranged from 0.49 to 1.02, and were less than unity except for Osaka. A significantly decreased OR was observed in Tokyo (OR: 0.49). The crude ORs were less than unity in all study areas.

During the highest epidemic period, the number of type A (H3) and B isolates, respectively, out of total samples submitted to PHLs in each study area were 163 (55%) and 15 (5%) out of 298 in Hokkaido, 60 (43%) and 40 (28%) out of 141 in Iwate, 111 (36%) and 29 (9%) out of 312 in Tokyo, 127 (30%) and 19 (5%) out of 419 in Mie, 40 (61%) and 15 (23%) out of 66 in Osaka, 224 (49%) and 111 (24%) out of 460 in Shikoku, 58 (45%) and 4 (3%) out of 130 in Fukuoka, and 49 (68%) and 7 (10%) out of 72 in Okinawa. To assess the relation between adjusted OR and circulating virus type, study areas were categorised into two groups according to the proportion of type B viruses isolated. The adjusted ORs in the study areas with a relatively higher circulation of type B viruses, i.e., >20% of total samples, where the isolations of type A viruses were 43%–61%; it as 0.70 (0.46–1.08) in Iwate, 1.02 (0.64–1.64) in Osaka and 0.83 (0.55–1.26) in Shikoku. The OR combined for these three areas, adjusted in the same model as in the first analysis, was 0.83 (0.65–1.06). On the other hand, in study areas with lower circulation of type B viruses, i.e., less than 10%, where the percentage of type A virus isolates were 30%–68%, adjusted ORs were 0.76 (0.49–1.18) in Hokkaido, 0.49 (0.32–0.75) in Tokyo, 0.72 (0.45–1.14) in Mie, 0.93 (0.63–1.38) in Fukuoka and 0.68 (0.40–1.15) in

Okinawa. The adjusted OR combined for these four areas in the same way as above was 0.73 (0.61–0.88). Somewhat smaller ORs were obtained in the latter four areas than the former three areas, but no clear relation between adjusted ORs and predominant virus type was indicated.

In the second analysis, ORs were calculated using binary models with three combinations of two-level outcomes (<38.0°C versus ≥38.0°C, <39.0°C versus ≥39.0°C, and <38.0°C versus ≥39.0°C). In these computations, the same explanatory variables as those in the above-mentioned first analysis (Table 2) were considered for adjustment. The adjusted ORs of vaccination were 0.77 (0.66–0.90) for <38.0°C versus ≥38.0°C, 0.74 (0.62–0.88) for <39.0°C versus ≥39.0°C, and 0.71 (0.59–0.86) for <38.0°C versus ≥39.0°C. The lowest OR (0.71) or the highest vaccine effectiveness (29%) was observed in the comparison of <38.0°C versus ≥39.0°C. Thus, the calculation applying stricter criteria, or contrasting extreme categories, revealed lower ORs and exhibited more pronounced vaccine effectiveness.

In the third analysis (Table 3), ORs were calculated by age category using a proportional odds model. In the age group of 2.0–5.9 years, the same explanatory variables as those in the first analysis (Table 2) were included in the model, while in the calculations by 1-year interval, “age” was excluded from the models. In addition, special attention was paid to the model construction in two age groups: for the age category <1 year, only two variables, “siblings” and “preschool attendance”, were used for adjustment, since the other two

Table 3
Distribution of maximum body temperature and odds ratios of vaccination for ILI among children under 6 years of age-by-age category

Age (years)	Vaccination status	Total	Body temperature (°C)			Crude		Adjusted	
			<38.0	38.0–38.9	39.0+	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
2.0–5.9 ^a	Nonvaccinee	865	451 (52)	161 (19)	253 (29)	1		1	
	Vaccinee	1262	773 (61)	227 (18)	262 (21)	0.67 (0.57–0.79)	0.000	0.67 (0.56–0.79)	0.000
<1.0 ^b	Nonvaccinee	173	93 (54)	34 (20)	46 (27)	1		1	
	Vaccinee	24	8 (33)	8 (33)	8 (33)	1.81 (0.82–4.02)	0.143	1.84 (0.81–4.19)	0.145
1.0–1.9 ^c	Nonvaccinee	363	176 (48)	80 (22)	107 (29)	1		1	
	Vaccinee	226	108 (48)	45 (20)	73 (32)	1.07 (0.78–1.46)	0.665	0.99 (0.72–1.36)	0.966
2.0–2.9 ^c	Nonvaccinee	264	125 (47)	44 (17)	95 (36)	1		1	
	Vaccinee	344	199 (58)	71 (21)	74 (22)	0.59 (0.43–0.80)	0.001	0.61 (0.44–0.84)	0.002
3.0–3.9 ^c	Nonvaccinee	222	118 (53)	42 (19)	62 (28)	1		1	
	Vaccinee	365	237 (65)	57 (16)	71 (19)	0.62 (0.44–0.86)	0.004	0.60 (0.43–0.84)	0.003
4.0–4.9 ^c	Nonvaccinee	191	108 (57)	32 (17)	51 (27)	1		1	
	Vaccinee	311	190 (61)	63 (20)	58 (19)	0.77 (0.54–1.09)	0.139	0.72 (0.50–1.03)	0.071
5.0–5.9 ^d	Nonvaccinee	188	100 (53)	43 (23)	45 (24)	1		1	
	Vaccinee	242	147 (61)	36 (15)	59 (24)	0.81 (0.56–1.18)	0.271	0.80 (0.55–1.16)	0.240

Note: The distribution of subjects by body temperature is expressed as number and percentage in parenthesis. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

^a Explanatory variables: vaccination, age, siblings, physician visits for cold symptoms within the last 6 months, disease onset during the previous influenza season, and preschool attendance.

^b Explanatory variables: vaccination, siblings, and preschool attendance.

^c Explanatory variables: vaccination, siblings, physician visits for cold symptoms within the last 6 months, disease onset during the previous influenza season, and preschool attendance.

^d Explanatory variables: vaccination, siblings, physician visits for cold symptoms within the last 6 months, and disease onset during the previous influenza season.

variables, “physician visits for cold symptoms within the last 6 months”, and “disease onset in the previous season” were not possible variables for this age group; for children in the 5.0–5.9 years age group, “preschool attendance” was excluded, since almost all children (99%, 425 out of 430) attended preschool.

When children aged 2 years and over were combined, a decreased OR (0.67, 0.56–0.79) was observed. The adjusted ORs by 1-year interval ranged from 0.60 to 1.84 and were less than unity except for children under 1 year. After combining some of these age categories, the adjusted ORs were 0.74 (0.63–0.86) among children aged 1.0–5.9 years, and 1.07 (0.80–1.44) among those aged <2.0 years.

4. Discussion

The present results must be interpreted carefully. This study was conducted using a non-randomized design, in which vaccination or non-vaccination were self-selected by parents. It is, therefore, essential to consider potential confounders in the analysis, since they are unlikely to be distributed in equal frequency between the groups. In fact, vaccine effectiveness in the Mie Prefecture increased 65% (from 17% to 28%) after adjustment with the logistic model. Thus, we calculated adjusted ORs of vaccination to control confounding effects using the available data.

In addition, the definition of ILI, as an acute febrile illness during an epidemic peak, must have affected the present

results since this definition inevitably includes noninfluenzal illnesses. To measure the onset of a febrile illness, we prospectively collected information on the maximum body temperature each week by using a postal questionnaire. This method enabled us to observe each individual of the all study subjects with an equal intensity throughout an epidemic period. This method also minimized the uncertainty in the parents' answer as well as gave a similar recall stimulus to parents in both groups. Moreover, only a febrile illness contracted during an influenza peak epidemic period in each area was regarded as a study outcome (ILI). Such procedures that define an epidemic peak by using local data have also been used in other studies [16–18]. It is reasonable to assume that the extent to which the ILI category includes noninfluenzal illnesses and the non-diseased category includes influenza per se was similar in the vaccinated and nonvaccinated groups. Such nondifferential misclassification results in an underestimation of vaccine efficacy, but does not affect the validity of the study results. Measurement error in maximum body temperature would also have occurred similarly among vaccinees and nonvaccinees. Thus, the true association can be considered to be at least as great as that observed. It seems likely that parent(s) or guardian(s) who make their child immunized tend to be more conscious of their child's health and to measure their child's body temperature more frequently. Thus, the maximum body temperature may have been reported to be higher in vaccinees than in nonvaccinees. In this situation, vaccine effectiveness would also be underestimated.

In the present study, even though most of the virus isolates of the 2002–2003 season were antigenically similar to the vaccine strain, a relatively low vaccine effectiveness for ILI was found for children under 6 years of age: 24% (12%–34%) for the group as a whole and 33% (21%–44%) for children 2 years and over. Similarly, a previous randomized, controlled study among children 24–60 months of age showed insufficient vaccine effectiveness: 7% (–30% to 23%) against febrile illness and 31% (–95% to 73%) against A/H3N2 and 45% (–2% to 69%) against type B of serologically confirmed influenza [8]. On the other hand, another randomized trial among healthy children aged 1–6 years reported a higher vaccine effectiveness of 67% (59%–74%) against influenza-like illness [9]. The vaccine effectiveness in our study is thought to have been underestimated due to our definition of ILI. The presence of the diluting effect caused by noninfluenzal illnesses was reflected in a more pronounced OR when strict criteria were used for ILI.

Among very young children, we obtained a vaccine effectiveness of –84% (–319% to 19%) for children <1 year and 1% (–36% to 28%) for children 1.0–1.9 years of age. Thus, influenza vaccine effectiveness could not be demonstrated in these age groups. In a recent randomized, controlled study conducted over 2 consecutive influenza seasons, the vaccine efficacy among children 6–24 months of age was not consistent. There was a significant vaccine efficacy of 66% (34%–82%) against culture-proven influenza in the first year, while in the second year, a negative efficacy of –7% (–247% to 67%) was found. Meanwhile, in the placebo group, attack rates during the same two seasons were 15.9% in the first year and 3.3% in the second year [6]. On the other hand, in a previous study in which the authors reanalysed the data on the subset of children <16 years of age (including very young children) from the entire population aged 1–65 years, a higher vaccine efficacy was reported, and the estimated efficacy against culture positive influenza was 91.4% (63.8%–98.0%) for A/H1N1 and 77.3% (20.3%–93.5%) for A/H3N2 [7].

A few factors have been indicated that help to explain the failure to detect vaccine effectiveness in very young children. A recent study reported that there is a lower immune response to influenza vaccine in children less than 1 year of age than in older children aged 1–3 years [19]. It has also been shown that influenza epidemics often overlap with the circulation of respiratory syncytial virus (RSV) [3] and that the health impact of RSV seems to be greater in very young children than in older children [20,21]. ILI defined to measure vaccine effectiveness is thus diluted more by noninfluenzal illnesses among young children than among older children. Furthermore, in our study, the sample size of the young age group was too small to clearly demonstrate vaccine efficacy, as shown by the wide confidence interval.

In this study, vaccine effectiveness was observed to be 39% for those aged 2.0–2.9 years, 40% for those aged 3.0–3.9 years, and 28% for those aged 4.0–4.9 years; all of these were either statistically significant or marginally statistically significant. However, the vaccine effectiveness among children

aged 5.0–5.9 years was merely 20% and was not statistically significant. One possible interpretation is that this age group had already acquired natural immunity through the influenza virus experiences before this season, as suggested by the high proportion of children in this age group attending preschool (99%) in the present study. Under these circumstances, the differences in susceptibility to the disease between vaccinees and nonvaccinees tend to become small. Further analysis was performed to adjust for preschool or school attendance of the siblings, by adding this variable to the first multivariate model. Nearly the same OR was obtained (0.74, 0.64–0.86).

In the stratified analysis by area performed to consider regional variation of influenza epidemic, no clear trend was observed. The main concern of these subgroup analyses involves loss of statistical power, since the results were based on only a small segment of the total subjects. The results were therefore susceptible to random variability. Adjusted ORs close to null value in Osaka and Fukuoka (1.02 and 0.93, respectively) do not necessarily mean no vaccine efficacy in these areas. Similarly, the largest reduction in ORs in Tokyo (0.49) does not necessarily mean vaccine was most effective in this area.

In summary, a statistically significant, protective effect of influenza vaccine against an ILI attack was found in children under 6 years of age (24%), with the rate rising to 33% in children aged 2.0–5.9 years. However, vaccine effectiveness was not clearly shown in children under 2 years of age. There are several factors which make it difficult to detect vaccine efficacy among very young children, including, among others: a low immune response to the vaccine; susceptibility to co-circulating infectious agents; the illness definition used to measure the outcome event; and the method of obtaining clinical information. Further studies are required by different methods, among different places, and in different seasons, to clarify the effectiveness of influenza vaccine among young children.

Acknowledgements

Contributors: Space limitations preclude the inclusion as authors of the following individuals who contributed substantially to this cooperative study: Drs. Tatsuru Yamanaka and Shuji Nakata in Hokkaido Prefecture; Drs. Yuhei Takasago, Mitsuo Kamihara, Yukiko Usui, Shuka Watanabe, Toshiko Yamaguchi, Shinji Yoshida, Asaka Nishijima, Tsuneji Kanno, Hiroyasu Wada, Eiji Ogawa and Kazuhiko Suzuki in Iwate Prefecture; Drs. Takamitsu Matsudaira, Shunsuke Numaguchi, Noriyuki Wada, Kinjiro Kodaira, Takayoshi Yamada and Akira Kamikawa in Tokyo Prefecture; Drs. Hitoshi Kamiya, Takashi Nakano, Hitoshi Ochiai, Ritsue Nii, Naoki Yasuda, Takashi Kato, Masakazu Umemoto and Masahiro Watanabe in Mie Prefecture; Drs. Urara Kohdera, Katsuhiko Kitera, Fumiyoshi Yamaue, Masanobu Mantani, Michiaki Hayashida, Rentaro Abumi, Yuko Fukuda, Michiko Hatano, Kazuo Wada, Chikara Nakahama, Yoshiyuki Tanaka

and Kyoko Takizawa in Osaka Prefecture; Drs. Takao Nagai, Takamichi Mukaida, Tetsushi Inoue, Junji Suzue, Fumihiko Hamada, Akira Takehiro, Atsuko Nishioka, Hitoshi Jinnai, Takuji Fujisawa and Kenkichi Sasaki in Shikoku region; Drs. Yoshio Takasaki, Shizuo Shindo, Naoki Tsumura and Yuji Yamashita in Fukuoka Prefecture; Drs. Yoshio Ohgimi and Yoshinobu Goya in Okinawa Prefecture.

References

- [1] Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856–64.
- [2] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–31.
- [3] Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232–9.
- [4] Center for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004;53(RR-6):1–39.
- [5] Center for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002;51(RR-3):1–31.
- [6] Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1608–16.
- [7] Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733–40.
- [8] Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo ST, Giesick JS, et al. Studies of the 1996–1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis* 2000;182:1218–21.
- [9] Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, Meloni G, Meloni T. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:157–62.
- [10] National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare: Infectious Agents Surveillance Report 2003;24(11):281–8 [in Japanese].
- [11] Hirota Y, Kaji M, Ide S, Goto S, Oka T. The hemagglutination inhibition antibody responses to an inactivated influenza vaccine among healthy adults: with special reference to the prevaccination antibody and its interaction with age. *Vaccine* 1996;14:1597–602.
- [12] Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997;15:962–7.
- [13] Hirota Y, Takeshita S, Ide S, Kataoka K, Ohkubo A, Fukuyoshi S, et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 1992;21:574–82.
- [14] SAS Institute Inc. Logistic regression with an ordinal response. Logistic regression examples using SAS System. SAS Institute Inc., Cary, NC, 1997;99–110.
- [15] SAS Institute Inc. SAS/STAT User's Guide, Version 8. SAS Institute Inc., Cary, NC, 1999.
- [16] Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Sternberg TV. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778–84.
- [17] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094–102.
- [18] Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A, Ohmit SE, Margulies JR, Arden NH, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 1992;136:296–307.
- [19] Maeda A, Kohdera U, Fujieda M, Kase T, Hirota Y. Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6–36 months. In: Kawaoka Y, editor. International congress series 1263: options for the control of influenza V. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2004. p. 666–9.
- [20] Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543–6.
- [21] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179–86.

今冬のインフルエンザ

インフルエンザワクチンの 有効性と接種の適応

大藤 さとこ 藤枝 恵 福島 若葉
前田 章子 廣田 良夫

月刊 臨牀 と 研究 別冊

平成 18 年 12 月 発行

第 83 卷 第 12 号



インフルエンザの予防と対策

廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

Key words : ハイリスク者, ワクチン, 接種対象

はじめに

インフルエンザは毎年流行を繰り返し、高齢者などハイリスク者に対し重大な健康被害を与えている。高齢者におけるインフルエンザ関連死亡は、1,000人あたり0.3~1.5に達すると推定されている¹⁾。また、2003年からアジアを中心に家禽でのH5N1流行が生じ、ヒトの感染例も次々と報告されるようになったため、一挙にパンデミックに対する危機感が高じた。これまでのヒトにおける健康被害は(2006年11月29日現在)、感染例が10カ国258人、うち154人の死亡が確認されている。

パンデミック時に最善の対応ができるか否かは、平常時のインフルエンザ流行に適切に対応できる体制を有しているかどうか依存する。したがって本稿では、インフルエンザ予防の中心であるワクチン、インフルエンザ対策における役割が期待されている抗インフルエンザ薬、およびその他の予防対策について、新型インフルエンザへの対応をも含めて、公衆衛生の観点から概説する。

I. ワクチン

インフルエンザは極めて感染力が強いため封じ込めが困難であること、また一般健康人は発

病しても1週間程度で治癒することから、対策の目的は「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防すること」に置かれている。ワクチン接種の目的も同様であるが、ハイリスク状態の特定と、ハイリスク状態によって異なる予防接種の効果に関してはいまだ研究途上であり、接種対象について毎年検討が加えられている。

1. ワクチンの接種対象と優先接種

米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)による接種対象勧告(2006年)を表1に示す²⁾。

2005年には「何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患(認知障害、脊髄損傷、痙攣性疾患、その他の神経・筋障害)を有しており、そのため呼吸障害をきたしたり、気道分泌物を喀出できなくなる恐れがある、あるいは誤嚥性肺炎を起こす恐れがある、成人および小児」と「保健医療従事者」が追加された。

また2006年には「月齢24~59カ月の小児」が新たに追加された。これは一見、従来の「月齢6~23カ月の乳幼児」という対象を59カ月児まで年齢延長したかのようにみえるが、当該勧告を熟読すれば微妙に趣旨が異なっていることが読み取れる。両者の背景には、「月齢6~23カ月の乳幼児」は合併症により入院リスクが高いこと、「月齢24~59カ月の小児」は罹患により

表1 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) 勧告によるインフルエンザ予防接種の対象 (2006)

* 不活化インフルエンザワクチンは月齢6カ月以上の者に適用する

I. 特別接種の対象

1) 合併症を起こし易いハイリスク・グループ

- ・月齢6～23カ月の乳幼児
- ・長期のアスピリン投与を受けているため、インフルエンザに感染したらライ症候群を起こすリスクが高い、6カ月～18歳の者
- ・妊娠中にインフルエンザシーズンを迎える妊婦
- ・呼吸器系・循環器系の慢性疾患（気管支喘息を含む）を有する成人および小児（高血圧はハイリスク状態とみなさない）
- ・慢性代謝性疾患（糖尿病を含む）、腎機能異常、異常血色素症 (hemoglobinopathy)、または免疫低下状態（投薬に起因する者や HIV 感染による者を含む）により、過去1年間に定期的通院、あるいは入院を要した成人および小児
- ・何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患（認知障害、脊髄損傷、痙攣性疾患、その他の神経・筋障害）を有しており、そのため呼吸障害をきたしたり、気道分泌物を喀出できなくなる恐れがある、あるいは誤嚥性肺炎を起こす恐れがある、成人および小児
- ・老人施設入所者、慢性疾患長期療養施設に入所する全年齢層の者
- ・65歳以上の者

2) インフルエンザに罹患すると診療所、救急外来、病院を受診するリスクが高い者

- ・月齢24～59カ月の小児
- ・50～64歳の者（ハイリスク状態を有する者が多い：34%）

3) ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者

- ・保健医療従事者
病院や診療所などの医師、看護師、およびその他の保健医療従事者。救急医療従事者（救命救急士、救護員、その他の補助者を含む）。
- ・ハイリスク者との接触者
ハイリスク者の生活支援施設などの従業員、ハイリスク者の在宅看（介）護に従事する者、ハイリスク者の同居家族（小児を含む）
- ・月齢0～59カ月の小児と接触する者
同居家族、それらの小児を家庭外で世話する者。特に月齢0～5カ月の乳児と接触する者（6カ月未満児はインフルエンザワクチンの適用外であるため）

II. その他の対象

- ・HIV感染者
- ・海外への旅行者（特にハイリスク者）
熱帯（一年中）および南半球（4～9月）への旅行者、世界中から参加者が集まる大規模団体旅行参加者（一年中）
- ・一般人
接種希望者（ワクチン供給状況にもよる）、必須の公共サービス従事者、学生およびその他の集学的環境（寮など）にいる者

(文献²⁾より廣田作表)

受診リスクが高いこと、という差がある。「月齢24～59カ月の小児」の追加により、「ハイリスク者との接触者」という立場から、「月齢0～59カ月の小児と接触する者」に年齢幅が変更された。

ワクチンが不足したり緊急接種が必要な状況下では、接種対象をさらに選別した究極の優先順位が適用される。米国で適用されている優先順位を表2に示す³⁾。第1～3段階に分かれており、最も優先度が高い第1段階はさらにA～Cに3区分されている。同じ第1段階でもAの優

先度ははるかに高いが、通常A～Cの対象者には同時に接種が行われる。日本では妊婦への接種はほとんど議論されていないが、段階1-B)に位置づけられている。

米国では2005年9月に、ワクチンが市場に出る時期と量が不明であったため、10月末までは第1段階を接種対象とするよう勧告が行われた⁴⁾。また9月には、ハリケーン・カトリーナの被災者に対し、第1段階の対象へのインフルエンザワクチン接種を徹底するよう勧告された。

表2 不活化インフルエンザワクチン接種の優先順位 (US-ACIP, 2005)

段階	優先グループ
1-A)	<ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患を有する65歳以上の人 長期療養施設入所者
1-B)	<ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患を有する2~64歳の人 65歳以上の人 月齢6~23カ月の乳幼児 妊婦
1-C)	<ul style="list-style-type: none"> 保健医療従事者 月齢6カ月未満児の同居家族、およびそれらの乳幼児を家庭外で世話する者
2	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザ合併症のハイリスク者の同居家族 50~64歳の健康人
3	<ul style="list-style-type: none"> ハイリスク状態を有しない2~49歳の人

(文献⁹⁾より廣田作表)

日本では2004年10月の新潟県中越大地震の折、被災地において高齢者を中心に接種が行われたが、基本的には希望者全員が接種対象であった。

わが国ではワクチン不足があまり深刻にならない。これは、ワクチン不足に備える役割を主にワクチンメーカーに負わせてきたからである。その結果、毎年かなりの量のワクチンが未使用のまま廃棄されてきた。パンデミック時のワクチン供給能力を確保するために、平常時のワクチン製造体制を強化しておくという観点からは、この対応は必ずしも否定されるべきではないかもしれない。しかし、このような背景が、わが国でハイリスク者へのワクチン接種の重要性を看過させてきたとも考えられる。

2. 乳幼児におけるワクチン有効性

前記US-ACIPの接種対象勧告に「月齢6~23カ月の乳幼児」が含まれるに至った経緯は以下のとおりである。

月齢23カ月までの乳幼児は、インフルエンザ罹患時に重篤化しやすく入院頻度が高いため(死亡頻度は高齢者ほど高くない)、2002年から奨励接種(encourage)の対象に位置づけられた。ただし、この年齢層におけるワクチン有効

性は必ずしも確立していないため、乳幼児へのワクチン接種を奨励しつつも、これら乳幼児にインフルエンザを伝播する者(接触者)への接種を強調し、特にインフルエンザワクチンの適用外である月齢0~5カ月児との接触者に関してはその重要性を喚起した。

2003年の勧告では、その後のデータの蓄積を待って奨励接種から勧告接種(recommendation)への格上げを検討することとなっていた。しかし、米国では2003年の秋に乳幼児におけるインフルエンザ関連の重症例や死亡例の報告が相次いだため、同年11月に急遽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することが決定された。同時に月齢6~23カ月児をハイリスク者とみなし、その接触者も勧告接種の対象とした。この判断については当該勧告の起草委員の説明が参考になる⁵⁾。

実際に若年小児を対象とした研究は少ない。引用されるデータの多くは、もともと幅広い年齢層の小児を対象とした研究の中の subgroup analysis であり、結果の信頼性は低い。

月齢6~24カ月児を対象とした2年間にわたる無作為化試験では、ウイルス分離陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は、1年目が66%(95%信頼区間:34~82%)、2年目が-7%(-247~67%)であり、発病率が低い2年目には有効性を検出していない⁶⁾。また、月齢24~64カ月児を対象とした無作為化試験では、インフルエンザ感染(血清診断)に対するワクチン有効率は45%と報告されている⁷⁾。Subgroup analysis ではあるが信頼性の高い研究が最近発表された。全対象(6カ月~8歳)29,726人のうち月齢6~23カ月児5,139人について行った解析で、臨床診断インフルエンザに対して有効率25%という結果を報告している(わずかの差で有意差を認めるには至っていない⁸⁾)。若年小児に関するワクチン有効性のデータは非常に少ないが、その限られたデータから、年長小児に比べて有効性はかなり低いと考えられている。

表3 新型インフルエンザ流行時のワクチン接種優先集団

集団 A	医学面からみた対象 インフルエンザに罹患すると経過も重く、死亡率が高い集団
集団 B	罹患すると重症化しやすい集団への感染源の立場からみた対象 罹患すると重症化しやすい集団に該当する者にインフルエンザを伝播する集団
集団 C	社会機能の維持の立場からみた対象 社会の基本的サービスを提供しており、インフルエンザに罹患することによって社会機能の麻痺を招く恐れのある集団
集団 D	幼児, 児童 (小学生)

(厚生労働省 新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会, 2004)⁹⁾

3. パンデミック・ワクチン

平常時の流行に対するワクチンの場合、毎年一定の季節に流行するという特性から、ワクチンを事前に製造し準備しておくことができる。また、どのような集団がハイリスクであるかすでにわかっているため、接種が必要な者へあらかじめ注意を喚起しておくことができる。インフルエンザ予防にワクチンが最も重要であることに変わりはないが、新型インフルエンザの場合は状況が全く異なってくる。

パンデミック・ウイルスが確認された後、早期に通常の3価のワクチンの製造を中止し、1価のパンデミック・ワクチンの開発製造にとりかかることになるが、ワクチンが供給されるまでには3~6カ月以上の期間を要する。

現在、世界中のワクチン製造能力は3価のワクチンで3億回接種分である。単純に考えると1価のワクチンに切り替えることによって製造量は3倍に増すことになる。しかし十分な免疫原性を得るためには抗原量の増量が必要になるかもしれないし、加えて、2回接種が必要になるであろう。このような観点から、アジュバントの使用が中心的な関心事となっている。ワクチン製造能力を有する国はごく一部でしかない。そして世界人口は60億人を超えているので、世界のほとんどの人は接種を受けられないことになる。

限られたワクチンを最大限の人々に接種するには、実施体制の面からも準備しておかねばならない。わが国におけるパンデミック時の接種

優先集団を表3に示す⁹⁾。日本に限らず、現在のパンデミック計画では、通常のハイリスク者(高齢者など)を中心的な対象として接種を計画している。しかし、この優先順位はパンデミック・ウイルスの病原性により、大きく変更する必要があるかもしれない。平常時の段階から、接種の目的と優先接種の考え方について、理解を深めておく必要がある。

II. 抗インフルエンザ薬

抗インフルエンザ薬については、本特集の別の著者により詳述されているので、本項ではインフルエンザ対策の中での位置づけという観点から述べる。

1. 抗インフルエンザ薬の適用

わが国では、M2 イオンチャンネル阻害剤(アマタジン, リマンタジン)の使用は限られており、ノイラミニダーゼ阻害剤(ザナミビル, オセルタミビル)のうちオセルタミビルが先進諸国に比べて圧倒的に多用されている。このオセルタミビルの普及には迅速診断検査の普及も後押ししたと思われるが、インフルエンザに対する考え方が諸外国と基本的に異なる点を理解しておく必要がある。

諸外国においては、インフルエンザ対策の目的は「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防すること」と明確に認識されている。ところが抗インフルエンザ薬の効果は、合併症を併発していない通常のインフルエンザ患者(uncomplicated)で、有病期間を1~2日程度短

縮するものと理解されている。そして、重篤な合併症（細菌性・ウイルス性肺炎など）のリスクを低下させるかどうかについては有効性が必ずしも確立していない。また副作用が十分に明らかにされていないため、ハイリスクである妊婦や乳幼児への定型的使用は推奨されていない⁹⁾。医療費との関連も多分にあるが、以上が諸外国において日本ほどオセルタミビルが使用されない理由である。

近年、ノイラミニダーゼ阻害薬が抗生物質の使用を減少させたり、合併症や入院の予防に有効であるとの報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。また、オセルタミビル投与は1~12歳の小児で呼吸器合併症の入院リスクを91%、総入院リスクを50%減少させること、肺炎リスクを53%、肺炎入院リスクを43%減少させることなどが報告されている¹²⁾。ハイリスク者における合併症や死亡に対する有効性が確立すれば、秩序ある使用が普及することになるであろう。現在の日本の状況は、諸外国からは無定見な使用とみられている向きもあるが、パンデミック時のことを考えれば、流通量を増加させたという見方もできよう。いずれにせよ、「抗インフルエンザ薬はワクチンの役割を代替できるものではない」ことを肝に銘じておかねばならない。

2. パンデミック時の使用

パンデミック時に抗インフルエンザ薬を使用する最も重要な目的は、初期の限局した範囲内で感染伝播を抑え込み、そこからの地域的な拡大を阻止することである。すなわち、最初の発生地で流行を抑えることである¹³⁾。WHOは抗インフルエンザ薬の国際的な備蓄を実施しているが、その目的は、最初にパンデミックが発生した国に対してこの備蓄分を供給し、その国での集団発生を遅らせ、あるいは封じ込めることである。

わが国は2,500万人分という大量の備蓄を計画しており、これは感染発病した国民全員をカバーできる量かもしれない。さらに、より多くの患者発生を想定して、備蓄量を増加すべきとの意見もある。十分量の抗インフルエンザ薬を

準備できれば、これほど幸せなことはないであろう。しかし、予算や流行規模などに起因して、抗インフルエンザ薬の供給量が需要を満たさない状況が生じることは十分あり得る。混乱に陥らないためにも、パンデミック時における抗インフルエンザ薬の詳細な使用方法（優先使用）を検討しておく必要がある。多くの先進諸国は、ワクチンの供給が始まる前に抗インフルエンザ薬を使い尽くしてしまう恐れを抱えているのが現状である。

薬物動態の観点から、ザナミビルとオセルタミビルの備蓄割合に関する議論もある。パンデミック・ウイルスが、全身感染を起こして中枢神経系や消化管にも病変を及ぼすならば、そのような部位でも十分な薬物濃度を達成しなければならない。この場合、ザナミビルは予防には有効かもしれないが治療には無効であり、オセルタミビルのみが有効ということになる¹⁴⁾。ただし、パンデミック・ウイルスがオセルタミビルに耐性を獲得することも考えておかねばならない。

III. パンデミック時の主要な予防対策

ここでは、通常の流行期に常識的な予防方法として考えられている、うがい、マスク、手洗い、といった一般的方法については触れず、パンデミック時の公衆衛生対策について述べる。

1. パンデミックまでの段階

WHOはパンデミックの計画と系統的危機管理を進めるために、リスクレベルに応じたperiod（期間）とphase（段階）を定めている（表4）¹⁵⁾。

Periodを、①動物の亜型ウイルスによるヒト感染を認めない、パンデミックとパンデミックの間の平常時（interpandemic period, パンデミック間期）、②限定的なヒト感染を認める状態（pandemic alert period, パンデミック警戒期）、③広範なヒト感染が生じて大流行に至った状態（pandemic period, パンデミック期）の3つに分け、さらに全体を6 phaseに分けている。

表4 世界保健機関：パンデミックに係わる period (期間) と phase (段階)

Interpandemic period (パンデミック間期)：ヒト感染なし
1. 動物の亜型ウイルスがヒトに感染するリスクは低い
2. 動物の亜型ウイルスがヒトに感染するリスクは、かなり高い。
Pandemic alert period (パンデミック警戒期)：限定的なヒト感染あり
3. 時折あるいは稀にヒト-ヒト感染発生
4. ヒト-ヒト感染の小さな集積あり
5. ヒト-ヒト感染の大きな集積を認めるが、なお限局した状態
Pandemic period (パンデミック期)：広範なヒト感染あり
6. 地域での感染伝播が持続

(文献¹⁵⁾より廣田作表)

現在は pandemic alert period の中の phase-3 であり、数は少ないが散発的にヒト-ヒト感染が生じている状態である。家族内、医療施設内などで密接な接触によりまれにヒト-ヒト感染が生じているが、基本的にウイルスはヒト-ヒト感染を起こすほど適合していない。次の phase-4 は、ヒト-ヒト感染の小さな集積を認めるが、ウイルスはいまだヒトに十分適合していない状態である。

Phase-3 と phase-4 はともに pandemic alert period にあるが、この移行は極めて重要である。Phase-3 におけるヒト-ヒト感染は、1人のヒトから1人のヒトへ感染するものであるが、Phase-4 になると1人のヒトから複数のヒトに同時に感染することを意味するからである。

Phase-4 では感染拡大を防ぐため、抗インフルエンザ薬による早期治療や、症例との密接な接触者に対する予防投与を行う。そして phase-5 は感染拡大を封じ込める、あるいは遅延させるための最後の介入機会となる。Phase-4 における情報伝達の遅延を考慮すると、phase-5 への移行は短期間で生じることになるであろう。

以上を総合すると、新型ウイルスに対しては、①出現時期を正確に予知することは困難、②出現を阻止することは困難、③出現した場合の完全な封じ込めは困難、と結論される。また、新型インフルエンザ対策の目的は、時宜を得た適切な介入により、①感染拡大を可能な限り防止

する、②健康被害を最小限に留める、③社会経済機能を破綻に至らせない、ことと結論される。

2. 主要な公衆衛生対策

多くの先進諸国では、新型インフルエンザが他の発生国から持ち込まれることを想定して、水際で阻止することを考えている。

SARS 流行時には多くの国がサーモメータで入国者をスクリーニングした。各国の実施数を集計すると、約3,500万人の体温をスキャンし、1万人の発熱者を発見している。うち実際に体温計で発熱を確認できたのは4,000人であったが、SARSは1例も確認されなかった¹⁶⁾。つまり、入国者を監視するより、感染が生じた国において、発症している人の出国を制限するほうが有効と考えられている。

パンデミック初期には quarantine (停留) が有効である。これは、暴露を受けた経験があり、現在は無症状だが今後症状が出る可能性がある者に対し、移動を制限するものである。具体的には、新型インフルエンザの患者と同じ飛行機に乗っていた旅行者が未発症の場合、その旅行者の移動を制限するといった方法である。感染が広がってしまうと効果は期待できなくなる。

患者に対して隔離や移動制限を強制するのは実行性が低く、むしろ voluntary isolation のほうが有効である。これは、発症者に対して、自宅に留まることで他の人への感染を防ぐことができるということの理解を促し、自発的に自宅にいてもらうものである。

また, social distance と呼ばれる方法がある。これはたくさんの人が一カ所に集まらないようにするという対策であり, 具体的には, 学校を休校にするとか大人数が集まる集会を延期するというようなことである。パンデミック期には必要な措置である。

3. その他

パンデミック期間には, ワクチンや抗インフルエンザ薬が集中的に大量使用されることになるので, 安全性や有効性, 薬剤耐性などの監視を行わねばならない。また, 患者医療に関しては, 抗インフルエンザ薬に関心を奪われすぎる傾向にあるが, 二次感染に対する抗菌剤の準備, 重篤な呼吸障害を起こした場合の人工呼吸器の整備なども怠ってはならない。医療提供サイドとしては, 既感染の医療従事者を適所に配置することにより, 診療能力の維持・活性を図ることも有用な手法である。

パンデミック極期には, 死体の保管能力 (霊安施設)・埋火葬能力といった死体管理も重要になる。そしてパンデミック後には, 被害を受けた家族への社会的・精神的支援の提供, 経済的損失を評価して被害を受けたグループに経済的支援を実施するなど, 迅速な国家復興を進める中で, 幅広い施策を講じる必要がある。

おわりに

インフルエンザパンデミックは健康問題にとどまらず大きな社会問題になるであろう。その対応を検討する際, パンデミックのためだけの縦割りの孤立したシステムを作るのではなく, 公衆衛生そのものの基盤を改めて強化する方向に向かうべきと考えられている。

一方, 保健医療に関わる個人としては, まず, 「新型インフルエンザ対策は平常時のインフルエンザ対策の延長上にある」ということを理解しなければならない。そして, インフルエンザ対策の目的は「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防する」ものであることを, 常に念頭に置いておかねばならない。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged ≥ 65 years—United States, 1997. *MMWR* 47(38) : 797-802, 1998.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza : Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 55(RR-10) : 1-42, 2006 (日本語版「インフルエンザの予防と対策」, (財)日本公衆衛生協会).
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Tiered use of inactivated influenza vaccine in the event of a vaccine shortage. *MMWR* 54(30) : 749-750, 2005.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. Update : Influenza vaccine supply and recommendations for prioritization during the 2005-06 influenza season. *MMWR* 54(34) : 850, 2005.
- 5) <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/flulec/fukuda/fukuda01.pdf> ; <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/2003flufukuda/2003%20word%20fukuda.pdf> ;
- 6) Hoberman A, Greenberg CP, Paradise JL et al : Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children : a randomized controlled trial. *JAMA* 290 : 1608-1616, 2003.
- 7) Hurwitz ES, Haber M, Chang A et al : Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care : Immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis* 182 : 1218-1221, 2000.
- 8) Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S et al : Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of ages, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics* 116 : 153-159, 2005.
- 9) 厚生労働省 新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会 : 新型インフルエンザ対策報告書, 平成16年8月. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/09/tp0903-1.html>
- 10) Kaiser L, Keene ON, Hammond JM et al : Impact of zanamivir on antibiotic use for respi-

- ratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* **160** : 3234-3240, 2000.
- 11) Kaiser L, Wat C, Mills T et al : Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complication and hospitalizations. *Arch Intern Med* **163** : 1667-1672, 2003.
 - 12) *Medical Tribune* 2006.11.2, 掲載記事.
 - 13) Monto AS : Perspective : the threat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* **352** : 323-325, 2005.
 - 14) Li W, Escarpe PA, Eisenberg EJ et al : Identification of GS4104 as an orally bioavailable prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS4071. *Antimicrob Agents Chemother* **42** : 647-653, 1998.
 - 15) Department of Communicable Disease, Surveillance and Response, Global Influenza Programme, WHO : WHO global influenza preparedness plan : The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5).
http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/GIP_2005_5Eweb.pdf
 - 16) <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kouei/2005.10.13.flu%20fukuda/4.2005.10.13.word%20fukuda.pdf>

* * *

インフルエンザワクチンの接種対象

オオフジ サ ト コ* フジエダ メグミ フクシマ ワカバ*
大藤 さ と こ* 藤 枝 恵* 福 島 若 葉*
マエダ アキコ ヒロタ ヨシオ*
前 田 章 子* 廣 田 良 夫*

目的 最近10年間におけるインフルエンザワクチン接種対象の変遷を検討する。

方法 米国予防接種諮問委員会 (The US Advisory Committee on Immunization Practices, US-ACIP) の1997年から2006年に到る勧告について記述する。

結果 1997年勧告からの主な変更点は以下の通りである。①月齢6～23か月の乳幼児をハイリスク・グループに含めたこと、②ハイリスク・グループの妊婦として、第2三半期以降の妊婦から全妊婦に拡大したこと、③何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患を有しており、誤嚥性肺炎を起こす恐れのある者をハイリスク・グループに含めたこと、④インフルエンザに罹患すると診療所、救急外来、病院を受診するリスクが高い者というカテゴリーを新たに設定したこと、またその中に月齢24～59か月の小児と50～64歳の者を含めたこと、⑤ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者として、月齢0～59か月の小児と接触する者を含めたこと、⑥ハイリスク者にインフルエンザを伝播する者を大きく3群 (保健医療従事者、ハイリスク者との接触者、月齢0～59か月の小児と接触する者) に整理したこと、である。

結論 この10年間における最も主要な変更点は、月齢6～59か月の乳幼児に対する勧告接種である。これ以外の年齢層においても、勧告接種の対象集団は拡大しつつある。

Key words : インフルエンザワクチン, 乳幼児, 米国予防接種諮問委員会

I 緒 言

インフルエンザは、極めて感染力が強いため封じ込めが困難であること、また一般健康人は発病しても1週間程度で治癒することから、対策の目的は「ハイリスク者における重篤な合併症や死亡を予防すること」にある。そのような対策・予防において、インフルエンザワクチン接種は最も重要な方法である。1990年代中期のわが国では、予防接種に対する関心が低く、接種対象者についての正式な勧告もなければ、接種費用の負担制度もない状況であった。これは欧米先進諸国において驚くべきこととみなされていた。2001年に予防接種法が改正され、高齢者などを対象にインフルエンザワクチン接種が行われることとなり、わが国のインフルエンザ対策はやっと世界のレベルに追

いつきつつある。

本稿では1997年から2006年までの米国予防接種諮問委員会 (The US Advisory Committee on Immunization Practices, US-ACIP) の勧告^{1,2)}を検討し、10年間にわたるインフルエンザワクチン接種対象の変遷について記述する。

II 研究方法

1997年から2006年までの10年間における、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) の勧告から、インフルエンザワクチン接種の対象集団に関する情報を得た。

III 研究結果

1997年勧告と2006年勧告によるインフルエンザワクチンの接種対象を、それぞれ表1と表2に示す。

この10年間の主要な変更点は、以下の通りである。

① 月齢6～23か月の乳幼児をハイリスク・グ

* 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
連絡先: 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
大藤さとこ