

Table 7 Factor analysis for acquisition of an A/H3N2 HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RR*2	p value	OR*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	34	/	168	1		1		
	Sanofi Pasteur	85	/	119	3.53	0.000	10.07	(5.69-17.82)	0.000***
(2) Sex	Male	57	/	158	1		1		
	Female	62	/	129	1.33	0.054	1.72	(0.98-3.04)	0.061
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	67	/	142	1		1		
	+	52	/	145	0.76	0.068	0.78	(0.42-1.46)	0.434
(4) Last winter type A patients	-	116	/	280	1		1		
	+	3	/	7	1.03	1.000	2.29	(0.41-12.72)	0.345
(5) Last winter type B patients	-	116	/	281	1		1		
	+	3	/	6	1.21	0.992	2.37	(0.36-15.74)	0.372
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	96	/	203	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	23	/	84	0.58	0.003	0.69	(0.33-1.43)	0.313
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	108	/	252	1		1		
	+	11	/	35	0.73	0.270	0.65	(0.26-1.62)	0.360

*1: Number of analysis subjects 287

Table 8 Factor analysis for acquisition of a B HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RR*2	p value	OR*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	42	/	246	1		1		
	Sanofi Pasteur	29	/	236	0.72	0.176	0.65	(0.39-1.10)	0.108
(2) Sex	Male	41	/	268	1		1		
	Female	30	/	214	0.92	0.791	0.89	(0.53-1.50)	0.673
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	25	/	169	1		1		
	+	46	/	313	0.99	1.000	0.88	(0.46-1.68)	0.699
(4) Last winter type A patients	-	65	/	445	1		1		
	+	6	/	37	1.11	0.981	1.02	(0.40-2.63)	0.963
(5) Last winter type B patients	-	63	/	460	1		1		
	+	8	/	22	2.66	0.009	3.75	(1.47-9.56)	0.006**
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	33	/	241	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	38	/	241	1.15	0.607	1.12	(0.59-2.12)	0.721
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	61	/	419	1		1		
	+	10	/	63	1.09	0.933	1.02	(0.48-2.16)	0.955

*1: Number of analysis subjects 482

可能性が考えられる。このことは、中和抗体価ではビケン製、サノフィ製ともに良好な上昇傾向を示したことからも窺えた。B型については両接種群でビケン製、サノフィ製ともに顕著なHI抗体価の上昇傾向は認められなかったが、前シーズンの主流株がワクチン株と同じVictoria系統であり、多重ロジスティックモデルによる解析から前シーズンに罹患歴のある児でのブースター効果を認め、ワクチン接種の有効性が示された。また、2007/08シーズンのインフルエンザ発症リスクを高める要因として、多重ロジスティックモデル

による解析から2回目接種後のA/H1N1型に対するHI抗体価が20倍以下であることが有意となった。併せて、2回接種後のHI抗体価が40倍以上上昇群に対する同20倍以下群の発熱に関する相対危険が有意に高く、抗体価の高い群で発熱の程度が抑制される傾向がみられた。このことは、ワクチンメーカーの違いにかかわらず、今までの文献と同様に、HI抗体価40倍以上の保有が発症予防効果を示すことを支持する結果であった。一方で、40倍以上のHI抗体価上昇が認められたにもかかわらず、38.5℃以上の発熱を呈した

Table 9 Highest fever at the time of influenza contraction according to the A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination

Highest fever at the time of influenza contraction	A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination									Total
	≥1,280	640	320	160	80	40	20	10	<10	
Number of subjects in whom no fever developed	17	22	49	80	90	95	55	40	12	460
37.0 ~ 37.9°C					1					1
38.0 ~ 38.4°C							2	1		3
38.5 ~ 38.9°C			1	4		4	3		2	14
39.0 ~ 39.4°C			1		2	4	1	2	3	13
39.5 ~ 39.9°C					1	1	1	4		7
≥40°C							1		1	2
Number of patients 39.0°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	5 (4.8)	3 (4.8)	6 (12.8)	4 (22.2)	22 (4.4)
Number of patients 38.5°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (4.8)	3 (3.2)	9 (8.7)	6 (9.5)	6 (12.8)	6 (33.3)	36 (7.2)
Number of patients 37.0°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (4.8)	4 (4.3)	9 (8.7)	8 (12.7)	7 (14.9)	6 (33.3)	40 (8.0)
Total	17	22	51	84	94	104	63	47	18	500

1: The square indicates those patients who ran a fever of 38.5°C or more despite having an A/H1N1 antibody titer of 40-fold or greater.

Analysis of A/H1N1 was performed in the subjects who received the second vaccination before the 50th week in 2007.

2: The relative risk was 2.9 with a p value of 0.0010 with the Yates corrected chi-square analysis, representing a significant probability of generation of a fever of 38.5°C or more in those subjects whose A/H1N1 HI antibody titer was less than 40-fold.

3: The relative risk was 3.5 with a p value of 0.0007 with the Yates corrected chi-square analysis, representing a significant probability of generation of a fever of 38.5°C or more in those subjects whose A/H1N1 HI antibody titer was less than 80-fold.

Table 10 Adverse reactions after the first vaccination

Dose	Vaccine	Adverse reactions (Number of generation/Nnumber of answers) (%)					
		Fever ≥37.5°C	Rash	Redness	Swelling	Induration	Pain
0.25mL (<3 years)	BIKEN (%)	1/126 (0.8)	8/127 (6.3)	11/127 (8.7)	3/127 (2.4)	12/127 (9.4)	1/127 (0.8)
	Sanofi Pasteur (%)	6/125 (4.8)	1/125 (0.8)	6/125 (4.8)	5/125 (4.0)	7/125 (5.6)	3/124 (2.4)
	Subtotal (%)	7/251 (2.8)	9/252 (3.6)	17/252 (6.7)	8/252 (3.2)	19/252 (7.5)	4/251 (1.6)
0.50mL (≥3 years)	BIKEN (%)	3/157 (1.9)	2/158 (1.3)	21/158 (13.3)	23/158 (14.6)	21/158 (13.3)	29/158 (18.4)
	Sanofi Pasteur (%)	5/147 (3.4)	0/149 (0.0)	23/149 (15.4)	36/149 (24.2)	22/149 (14.8)	41/149 (27.5)
	Subtotal (%)	8/304 (2.6)	2/307 (0.7)	44/307 (14.3)	59/307 (19.2)	43/307 (14.0)	70/307 (22.8)
Total (%)	15/555 (2.7)	11/559 (2.0)	61/559 (10.9)	67/559 (12.0)	62/559 (11.1)	74/558 (13.3)	

No answer and unknown answers are excluded

者がみられたことにも留意する必要がある⁸⁾。なお、当該シーズンが A/H1N1 型の単独流行であったことから、A/H1N1 型に対する発症リスクに関する臨床効果は確認したが、A/H3N2 型、B 型に対する効果は検証できていないことを付記する。

副反応については、発熱の発現率はビケン製がサノファイ製よりやや低く、腫脹、硬結、疼痛はビケン製、サノファイ製とも 0.50mL 接種群でやや高めであった

が、いずれも重篤なものではなく、同程度の安全性が認められた。

また、接種量について、著者らが過去 6 シーズン (1999/2000~2004/05) に従来の用法・用量により実施した調査で、0 歳児に対する接種量 0.1mL が十分でない可能性を指摘してきた^{11)~14)}。伊藤らは WHO 推奨用量による (H1N1) 2009pdm ワクチンの免疫原性について既承認用量接種群と比較した同一試験内におけ

Table 11 Adverse reactions after the second vaccination

Dose	Vaccine	Adverse reactions (Number of generation/Number of answers) (%)					
		Fever 37.5°C or more	Rash	Redness	Swelling	Induration	Pain
0.25mL (<3 years)	BIKEN (%)	8/128 (6.3)	5/128 (3.9)	9/128 (7.0)	5/128 (3.9)	5/127 (3.9)	1/128 (0.8)
	Sanofi Pasteur (%)	8/125 (6.4)	2/124 (1.6)	7/125 (5.6)	5/125 (4.0)	4/125 (3.2)	6/125 (4.8)
	Subtotal (%)	16/253 (6.3)	7/252 (2.8)	16/253 (6.3)	10/253 (4.0)	9/252 (3.6)	7/253 (2.8)
	BIKEN (%)	4/155 (2.6)	2/156 (1.3)	17/156 (10.9)	21/156 (13.5)	22/154 (14.3)	37/156 (23.7)
0.50mL (≥3 years)	Sanofi Pasteur (%)	2/145 (1.4)	1/146 (0.7)	18/145 (12.4)	26/146 (17.8)	24/146 (16.4)	34/144 (23.6)
	Subtotal (%)	6/300 (2.0)	3/302 (1.0)	35/301 (11.6)	47/302 (15.6)	46/300 (15.3)	71/300 (23.7)
	Total (%)	22/553 (4.0)	10/554 (1.8)	51/554 (9.2)	57/555 (10.3)	55/552 (10.0)	78/553 (14.1)

No answer and unknown answers are excluded

る医師主導治験を実施し、3歳以上13歳未満の年齢区分では既承認用量接種群における抗体産生が低かったことを報告している¹⁵⁾。田村らはわが国の従来の規定により1歳未満の乳児と1歳児にワクチンを接種しHI抗体価変動を比較し、40倍以上の抗体価獲得の割合はいずれの型も乳児では有意に低値で、4倍以上の抗体価上昇の割合、平均抗体価ともにA香港型では有意差を認めなかったが、Aソ連型およびB型においては乳児では有意に低値であったことから、乳児と1歳児での抗体反応の差は年齢差ではなくワクチン接種量の差を反映したものととして、乳児に対する接種量増量の必要性を指摘している²⁾。本研究では、WHO推奨用量のみにより3歳未満を0.25mL接種群、3歳以上を0.5mL接種群として比較分析しており、従来法との直接比較及び年齢の影響は確認できていない。しかしながら、少なくともビケン製とサノフィ製とでWHO推奨用量接種による免疫原性、安全性に差がないことから、わが国のインフルエンザHAワクチンの効果が低いとされる原因の一つに接種量に関係していることが示唆された。

以上のことから、わが国における小児に対するインフルエンザHAワクチンの効果を高めるために接種量を増量することは妥当であると考えられた。

謝辞：本稿は、平成18～20年度に実施された厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究事業「新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究」の分担研究（分担研究者：国立病院機構三重病院名誉院長 神谷齊）の成果を基に作成を進めたものであり、本来であれば神谷先生を筆頭著者として投稿すべきものですが、2011年2月末に急逝されたことから、それが叶わなくなり

ました。ご冥福をお祈り申し上げます。

また、本調査にご協力いただきました、うめもところもクリニック 梅本正和先生、安田小児科内科 安田尚樹先生、はね小児科 羽根靖之先生に深謝します。

利益相反自己申告：著者前田一洋は（財）阪大微生物病研究会の職員、奥野良信は同理事である。その他は、利益相反として申告すべきものなし。

文 献

- 1) Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, *et al.*: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56: 1—54.
- 2) 田村大輔, 三浦琢磨, 上原里程, 菅谷憲夫: 0歳児及び1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討. *感染症誌* 2005; 79: 427—32.
- 3) Okuno Y, Tanaka K, Baba K, Maeda A, Kunita N, Ueda S: Rapid focus reduction neutralization test of influenza A and B viruses in microtiter system. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 1308—13.
- 4) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの有効性と疫学的考察. *インフルエンザ* 2000; 1: 35—40.
- 5) 池松秀之: インフルエンザワクチンの接種回数. *インフルエンザ* 2001; 2: 237—43.
- 6) 清水一史: インフルエンザワクチン. *臨床と微生物* 1997; 24: 137—41.
- 7) Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M, LaMontagne JR, Kaslow RA, Saah AJ, *et al.*: Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 562—5.
- 8) Plotkin SA: Correlates Vaccine-Induced Immunity. *VACCINES · CID* 2008; 47: 401—9.
- 9) The European Agency for the Evaluation of

- Medicinal Products : Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines 1997 ; CPMP/BMW/214/96 : 1—18.
- 10) 前田章子, 森川佐依子, 加瀬哲男, 入江 伸, 廣田良夫 : インフルエンザウイルス抗体価測定に関する問題点—2006/07 シーズンワクチン株 A/広島/52/2005 (H4N2) の非特異的凝集抑制物質 (nonspecific inhibitor) 感受性に関する検討—. 感染症誌 2012 ; 86 : 400—4.
 - 11) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 他 : 2001/2002 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 2004 ; 16 (1) : 11—20.
 - 12) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 他 : 2002/2003 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 2005 ; 1 : 3—16.
 - 13) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 他 : 1999/2000~2002/2003 年の三重県における幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンによる HI 抗体産生と副反応. 小児感染免疫 2006 ; 18 : 239—54.
 - 14) 神谷 齊, 中野貴司, 庵原俊昭, 高橋裕明, 矢野拓弥, 大熊和行, 他 : 小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究 (その 2). 第 13 回日本ワクチン学会学術集会抄録集. 2009 ; p. 1A-A-8.
 - 15) 伊藤澄信, 堀部敬三, 岩田 敏 : BK-FUL の免疫原性に関する小児臨床試験. 国立病院機構医師主導治験総括報告書. 2010 ; p. 1—202.

A Study on the HA Amount of HA Influenza Vaccination on Efficacy and Safety in Infants

Hiroaki TAKAHASHI¹⁾, Takuya YANO¹⁾, Miwa FUKUTA¹⁾, Akinori YAMAUCHI¹⁾, Kazuyuki OKUMA¹⁾,
Toshiaki IHARA²⁾, Takashi NAKANO²⁾, Tadashi MATSUDA³⁾, Sadayoshi TORIGOE⁴⁾, Ritsue NII⁵⁾,
Machiko ISAJI⁶⁾, Masahiro WATANABE⁶⁾, Hitoshi OCHIAI⁷⁾, Hiroyuki SAKATOKU⁸⁾,
Takashi KATO⁹⁾, Kazuhiro MAEDA¹⁰⁾, Yoshinobu OKUNO¹⁰⁾ & Hitoshi KAMIYA²⁾

¹⁾Mie Prefecture Health and Environment Research Institute,

²⁾National Hospital Organization Mie National Hospital,

³⁾Matsuda Pediatrics Clinic,

⁴⁾Aquair Medical Station,

⁵⁾Shiroko Clinic,

⁶⁾Suzuka Pediatrics Clinic,

⁷⁾Ochiai Pediatrics Clinic,

⁸⁾Sakatoku Pediatrics Clinic,

⁹⁾Kato Pediatrics Clinic,

¹⁰⁾The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

We examined the efficacy and safety of inactivated influenza vaccine when the amount of HA influenza vaccination in children was increased to the dose recommended by the WHO. The purpose of this study was to obtain basic evidence to review the vaccination dose in Japanese children. HA influenza vaccine produced by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (Biken) licenced in Japan was administered through vaccination at the international dose, and split HA influenza vaccine produced by Sanofi Pasteur corp. (Sanofi) was used as control. Children from 6 months to less than 13 years of age were registered, and vaccinated with doses of 0.25mL or 0.5mL. Clinical symptoms during the influenza season were monitored to investigate vaccine efficacy, and information on adverse reactions was collected to evaluate safety profile. Paired serum HI and NT antibody titers were measured at pre first dose and post second dose of vaccination.

Both HI and NT antibody titers for H1N1 subtype were satisfactory elevated after administration of both vaccines. Elevation of the NT antibody titer for the H3N2 subtype was observed for both vaccines, but the H3N2 HI antibody titer for the Biken vaccine was not so high. For the subtype B virus, the NT titer had a better response than the HI titer for both vaccines. As only the H1N1 virus was prevalent in the area during the study period, we performed factor analysis concerning influenza contraction only for the H1N1 antibody titer. An HI titer of 1 : 40 or more at post-vaccination was a significant factor to lower the risk of influenza contraction. The relative risk for fever among children with an HI titer of 1 : 20 or less was significantly higher than those with an HI titer of 1 : 40 or more. Children with a higher HI titer had better prevention against fever, so that both vaccines were considered to be effective.

As for the appearance of adverse reactions, both vaccines were considered to be safe. From the above-mentioned results, vaccination with the Japanese Biken vaccine at an international dose was thought to be an effective and safe procedure.

