

# 1999/2000年の三重県における乳幼児に対する インフルエンザワクチンの有効性

タカハシ 高橋	ヒロアキ 裕明*	オウクマ 大熊	カズユキ 和行*	テラモト 寺本	ヨシヒロ 佳宏*	フクタ 福田	ミワ 美和*
ヤノ 矢野	タクヤ 拓弥*	スギヤマ 杉山	アキラ 明*	ナカヤマ 中山	オサム 治*	カミヤ 神谷	ヒトシ 齊 <sup>2)</sup> *

**目的** 1999/2000年に三重県内の乳幼児を対象に行った調査結果を解析し、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について評価を行うことを目的とした。

**方法** 三重県内 5 か所の小児科を受診した 6 歳未満の乳幼児を対象とし、保護者に調査の主旨を説明し承諾を得たうえでワクチン接種群、非接種群を設定し、基本属性、基礎疾患の有無、調査開始後 1 週間毎のかぜ症状の有無等を調査した。また、接種群については、ワクチン接種後 48 時間以内の副反応調査を行うとともに、採血に同意が得られた対象者について、ワクチン接種前、1 回接種後、2 回接種後の計 3 回抗体価を測定した。これらの調査結果をもとに、ワクチン効果について発熱を指標とした解析を実施した。

**結果** 38°C 以上の発熱について、ワクチン接種群の非接種群に対する相対危険は有意に小さくなるとともに、解析対象を全期間とした場合 0.79 であったものが流行期間に制限すると 0.62 と低下した。また、多重ロジスティックモデルによる解析の結果でもオッズ比 0.42 と有意に接種群の発熱リスクが低くなった。接種群では、ワクチンに含まれる抗原により、接種による抗体価の変動に差がみられた。また、38°C 以上の発熱について、A/シドニーへの 40 倍以上抗体価獲得群の非獲得群に対する相対危険は有意に小さくなった。

**結論** ワクチン接種群では、インフルエンザによる 38°C 以上の発熱に関する相対危険は 0.62 より小さくなり、ワクチン有効率は少なくとも 38% より大きくなることが示唆された。また、40 倍以上の抗体価獲得群と非獲得群で相対危険に有意差が認められたことから、ノンレスポonder 等の免疫応答が弱い群に対する接種方法等の検討が必要と考えられた。

**Key words** : インフルエンザ, 乳幼児, ワクチン効果, 副反応

## I はじめに

インフルエンザは、欧米諸国では、ハイリスク者に重篤な合併症や死亡をもたらす公衆衛生上の重要課題として予防接種による対策が進められている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、わが国では欧米諸国と異なり、社会防衛の視点に立って幼稚園児や小学生など学童を対象としたインフルエンザワクチンの接種が行われてきたが、有効性に対する懐疑論

が広まり<sup>3,4)</sup>、1994年の予防接種法改正によってワクチンは任意接種とされた<sup>5)</sup>。その後、厚生科学研究（神谷班等）による知見が加えられ<sup>6)</sup>、2001年11月7日に公布された予防接種法の一部を改正する法律で二類疾病としてインフルエンザが指定され、その発病や重症化を防止し、まん延を予防することを目的として高齢者を対象に任意接種を行うことが法制化されたところである。

一方、近年、乳幼児のインフルエンザ感染時に脳炎、脳症など致命的な病態を起こす症例報告がなされるに伴い、インフルエンザ関連脳症として注目を集め<sup>7-9)</sup>、ワクチン接種希望者が増加している<sup>2)</sup>。しかしながら、わが国では乳幼児に対するワクチン接種に関する基礎的データが乏しく、

\* 三重県科学技術振興センター保健環境研究部

<sup>2)</sup> 国立療養所三重病院

連絡先：〒512-1211 三重県四日市市桜町3690-1

三重県科学技術振興センター保健環境研究部

高橋裕明

有効性や安全性、適切な接種量等に対する知見もほとんど報告されていないのが現状である。

そこで著者らは、わが国の乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性、安全性、有効な接種量等についての知見を得るため、1999/2000年において三重県内の乳幼児を対象に調査を行い若干の知見を得たので報告する。

## II 方 法

### 1. 調査対象

三重県内5か所（四日市保健所管内1、鈴鹿保健所管内2、津保健所管内1、松阪保健所管内1）の小児科の医療機関を調査対象施設とし、医療機関毎に、ワクチン接種を希望する6歳未満の受診者のうち調査に同意が得られた者を接種群に登録した。また、接種群として登録した乳幼児に続いて同医療機関を受診した6歳未満の乳幼児のうちワクチン接種を希望せず調査のみに同意が得られた者1~2人を非接種群に登録した。

### 2. ワクチン接種

インフルエンザ HA ワクチン（抗原量1mlあたり、A/北京/262/95（H1N1）200CCAqe；A/シドニー/5/97（H3N2）350CCAqe；B/山東/7/97300CCAqe）を1歳未満0.1ml、1歳以上6歳未満0.2mlを4週間の間隔をあけて2回接種した。

### 3. 情報収集

対象者の属性については、保護者記入用調査票により、出生時期、出生時体重、新生児期の授乳状況、通園状況、兄弟数等に関する情報を得た。また、医療機関記入用調査票により、基礎疾患（心疾患、気管支喘息、アトピー等）、1998/1999年のワクチン接種、インフルエンザ様疾患の罹患の有無等について情報を得た。ワクチンの副反応は、接種後48時間以内の発熱、発疹、発赤、腫れ、硬結、痛みについて保護者からの返信ハガキにより情報を得た。発病調査については、1999年12月19日（第51週）から2000年4月1日（第13週）まで、調査開始時に配布した15週分の返信用ハガキにより、1週間毎にかぜ症状（発熱、鼻汁、咽頭痛、咳、頭痛、筋肉・関節痛、悪寒）の報告を得た。

### 4. ワクチンに対する抗体応答

ワクチン接種群のうち採血に保護者の同意が得られた乳幼児について、原則として、ワクチン接

種前、第1回接種後、第2回接種後の3回採血を行い、抗体価測定を行った。

### 5. 抗体価測定

抗体価測定は、WHO方式により段階希釈を行った血清に、1999年度のワクチン株（デンカ生研）を抗原として添加するHI試験法により行った。

### 6. 解析

#### 1) ワクチンの有効性

三重県内5か所の医療機関での調査協力者は合計350人（接種群142人、非接種群208人）であったが、解析対象者は、そのうちからワクチン接種量が異なる0歳児、第1回ワクチン接種時期が12月下旬以降、ワクチン接種回数が1回、前年度ワクチン接種者およびインフルエンザ罹患ならびに長期ステロイド投与者を除く協力者215人（接種群84人、非接種群131人）とした（表1）。

ワクチンの有効性を解明するには、インフルエンザウイルスによる発病状況の把握が必要となるが<sup>10,11)</sup>、今回の調査時点では迅速診断キットの使用も開始されておらず、発熱ほか各症状がインフルエンザウイルスにより引き起こされたか否かを確かめることは極めて困難であった。このことから、解析に際しては他の症状に比較し客観性が高いと考えられる38℃以上または39℃以上の発熱を指標とした。しかしながら、インフルエンザの流行が比較的小さかったと考えられる時期においてもワクチン接種群、非接種群ともに発熱者の発生がみられ、発熱にはインフルエンザ以外を原因とするものが含まれることが考えられた。そこで、ワクチンが発熱に有効であるならば、インフルエ

表1 調査対象者内訳

医療機関	接種群 (%)	非接種群 (%)	計 (%)
医療機関 A (四日市 HC 管内)	24(43.6)	31(56.4)	55(100)
医療機関 B (鈴鹿 HC 管内)	26(52.0)	24(48.0)	50(100)
医療機関 C (鈴鹿 HC 管内)	11(22.9)	37(77.1)	48(100)
医療機関 D (津 HC 管内)	12(36.4)	21(63.6)	33(100)
医療機関 E (松阪 HC 管内)	11(37.9)	18(62.1)	29(100)
総 計	84(39.1)	131(60.9)	215(100)

ンザが流行しなかった期間を含む全調査期間を解析対象とした場合に比べ、三重県の感染症発生動向調査の結果から、発熱者の中に比較的多数のインフルエンザ患者が含まれると考えられる第2週～第7週を解析対象とした場合、非接種群に対する接種群の相対危険（非接種群を1とした場合の接種群の発熱率）が低下するという仮説のもとに解析を行った。

また、発熱に影響する要因を解明するため、第2週～第7週における38℃以上の発熱の有無を目的変数、ワクチン接種、性、年齢、体重、出生時期、出生時体重、生後2～3週間の母乳、育児期の哺乳、通園、兄弟の有無、基礎疾患のうち比較的多数の保有者が認められた気管支喘息とアトピーの有無を説明変数として、多重ロジスティックモデルによる解析を行った。

## 2) ワクチン接種による抗体価の変動と臨床症状

抗体価に関する解析については、ワクチン効果の有効性の解析で設定した対象者の条件に加えて、ワクチン接種前、1回接種後(2回接種直前)、2回接種後(2000年3月上旬)の3回の採血データが揃っており、1回接種後(2回接種直前)の採血がインフルエンザ流行期前の2000年第1週以前に完了している41人とした。

ワクチン接種による抗体価の変動と臨床症状については、1999/2000年の三重県における主な流行株であったA/シドニーと、少数の分離例が認められたA/北京について、ワクチン1回接種後、感染防御水準と言われている40倍(従来の希釈計算法では128倍)<sup>11~18)</sup>以上の抗体価獲得群の非獲得群に対する発熱に関する相対危険を解析した。なお、解析にあたっては、2回接種後の抗体価を用いるべきであるが、第3回目の採血が3月上旬であり、流行を被った後の時期となったことから、結果が過小評価されるおそれがあるものの1回接種後の抗体価を用いた。

## 7. その他

調査協力者には、調査にあたった医師が本調査の概要、意義を説明し同意を得た。医師の説明後、保護者がワクチン接種を希望した児を接種群、調査への参加のみ同意した児を非接種群とした。

## III 結 果

### 1. ワクチンの有効性

接種群、非接種群別の基本属性は、非接種群で、やや低年齢層、低体重児に偏りがみられ、生後2～3週間に母乳をしっかりと飲ませた割合、育児期の哺乳が母乳のみの割合がやや高かったほかは、大きな差異はみられなかった。また、基礎疾患として腎疾患、糖尿病、貧血を有する対象者は認められなかった(表2)。

三重県感染症発生動向調査による保健所管内別定点あたり患者報告数を図1に示した。同調査による患者報告数は、協力医療機関の立地する4管内ともほぼ同様の傾向であり、2000年第2週から急峻な立ち上がりをみせ、第4週～5週でピークとなり、第7週に入って終息の兆しをみせた。

本調査によるワクチン接種群および非接種群の週別発熱者数を図2に示した。接種群は2000年第1週と第5週をピークとする2つの大きな山と、それに引き続く小さな山からなるやや変動の大きい発生を示した。非接種群では、発生動向調査の患者発生に重なる、第4週をピークとする比較的大きな発生と、その前後の小さな発生が認められた。

調査対象者の38℃以上の発熱に対する相対危険(RR)は、全調査期間では0.79( $P=0.019$ )、第2週～第7週の期間では0.62( $P=0.006$ )と、いずれも接種群で有意に小さくなり、この傾向は解析対象期間をインフルエンザ流行期に制限することにより強く現れた。また、39℃以上の発熱を指標とした場合統計上の有意な差としては検出されなかったものの、38℃の場合と同様に接種群の相対危険が小さくなる傾向が認められた(表3)。

多重ロジスティックモデルによる解析の結果、発熱の確率を小さくする要因として有意であったものは「ワクチン接種(オッズ比OR=0.42,  $P=0.005$ )」であり、大きくする要因として有意であったものは「生後2～8週間に母乳を飲ませなかったこと(OR=3.14,  $P=0.043$ )」および「兄弟があること(OR=2.43,  $P=0.038$ )」であった(表4)。多重ロジスティックモデルによる解析では、関連性がある変数が存在すると、多重共線性の影響により解析精度の低下が予想されることから、説明変数から体重および出生時期を除き解析

表2 接種群と非接種群の基本属性

基本属性項目	カテゴリー	接種群 (%)	非接種群 (%)	計 (%)
		84(100)	131(100)	215(100)
① 性	男	40(47.6)	68(51.9)	108(50.2)
	女	44(52.4)	63(48.1)	107(49.8)
② 年齢	1歳	19(22.6)	34(26.0)	53(24.7)
	2歳	14(16.7)	31(23.7)	45(20.9)
	3歳	21(25.0)	28(21.4)	49(22.8)
	4歳	25(29.8)	21(16.0)	46(21.4)
	5歳	5(6.0)	17(13.0)	22(10.2)
③ 体重	～11 kg	12(14.3)	32(24.4)	44(20.5)
	11～13 kg	17(20.2)	33(25.2)	50(23.3)
	13～15 kg	18(21.4)	12(9.2)	30(14.0)
	15～17 kg	24(28.6)	22(16.8)	46(21.4)
	17～19 kg	8(9.5)	15(11.5)	23(10.7)
	19 kg～	5(6.0)	17(13.0)	22(10.2)
④ 出生時期	予定日の1か月前	2(2.4)	2(1.5)	4(1.9)
	2週間前	8(9.5)	13(9.9)	21(9.8)
	前後2週間以内	70(83.3)	111(84.7)	181(84.2)
	2週間以後	3(3.6)	2(1.5)	5(2.3)
	1か月以後	0(0.0)	3(2.3)	3(1.4)
	不明	1(1.2)	0(0.0)	1(0.5)
⑤ 出生時体重	～2,000 g	1(1.2)	3(2.3)	4(1.9)
	2,000～2,500 g	7(8.3)	11(8.4)	18(8.4)
	2,500～3,000 g	24(28.6)	43(32.8)	67(31.2)
	3,000～3,500 g	37(44.0)	58(44.3)	95(44.2)
	3,500～4,000 g	14(16.7)	15(11.5)	29(13.5)
	4,000 g～	0(0.0)	1(0.8)	1(0.5)
	不明	1(1.2)	0(0.0)	1(0.5)
⑥ 生後2～3週間の母乳	しっかり飲ませた	44(52.4)	85(64.9)	129(60.0)
	だいたい飲ませた	29(34.5)	35(26.7)	64(29.8)
	飲ませなかった	11(13.1)	11(8.4)	22(10.2)
⑦ 育児期の哺乳	母乳のみ	22(26.2)	48(36.6)	70(32.6)
	母乳が主	10(11.9)	13(9.9)	23(10.7)
	母乳ミルク半々	19(22.6)	20(15.3)	39(18.1)
	ミルクが主	27(32.1)	39(29.8)	66(30.7)
	ミルクのみ	6(7.1)	11(8.4)	17(7.9)
⑧ 通園	幼稚園	17(20.2)	19(14.5)	36(16.7)
	保育園	24(28.6)	38(29.0)	62(28.8)
	その他	4(4.8)	6(4.6)	10(4.7)
	通っていない	39(46.4)	68(51.9)	107(49.8)
⑨ 兄弟	なし	15(17.9)	23(17.6)	38(17.7)
	1人	56(66.7)	68(51.9)	124(57.7)
	2人～	13(15.5)	40(30.5)	53(24.7)
⑩ 基礎疾患※	心疾患	1(1.2)	0(0.0)	1(0.5)
	気管支喘息	10(11.9)	7(5.3)	17(7.9)
	扁桃腺炎	0(0.0)	1(0.8)	1(0.5)
	蕁麻疹	2(2.4)	0(0.0)	2(0.9)
	アトピー	6(7.1)	9(6.9)	15(7.0)
	その他	7(8.3)	6(4.6)	13(6.0)

※ ⑩基礎疾患として腎疾患, 糖尿病, 貧血を持つ対象者なし

図1 保健所管内別、週別定点あたり患者数（三重県感染症発生動向調査1999/2000年）

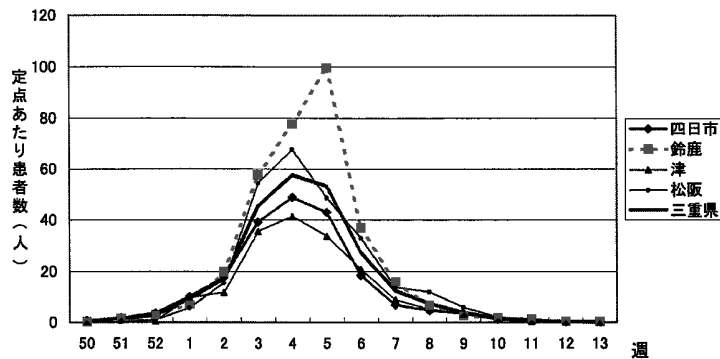


図2 ワクチン接種群，非接種群の週別発熱者数と三重県感染症発生動向調査による週別定点あたり患者数

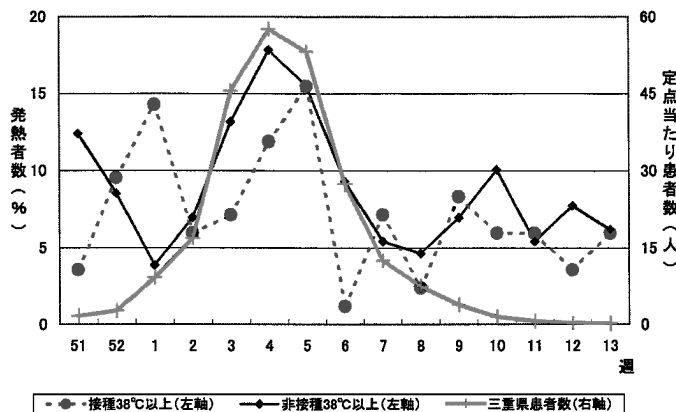


表3 ワクチン接種群の非接種群に対する発熱に関する相対危険 (RR)

発熱の有無 の対象期間	ワクチン	38℃以上の発熱				39℃以上の発熱			
		発生数/標本数※	RR	(95%CI)	P値※※	発生数/標本数※	RR	(95%CI)	P値※※
1. 全調査期間	接種群	51/ 84	0.79	(0.65-0.97)	0.019*	27/ 84	0.74	(0.50-1.08)	0.133
	非接種群	99/129	1			56/129	1		
2. 2000年 2~7週	接種群	28/ 84	0.62	(0.43-0.88)	0.006**	16/ 84	0.68	(0.39-1.16)	0.191
	非接種群	69/129	1			36/129	1		

※ 解析対象者は発熱データが不明の2人を除く213人

※※ P値：イエーツの $\chi^2$ 値による有意確率

を行ったところ、その結果（ワクチン接種 OR = 0.43,  $P=0.005$ , 生後2~8週間に母乳を飲ませなかったこと OR = 3.16,  $P=0.041$ , 兄弟があること OR = 2.41,  $P=0.040$ ）に大きな違いは認められなかった。

また、第2週~第7週における発熱以外の臨床症状（鼻汁，咽頭痛，咳，頭痛，筋肉・関節痛，

悪寒）について、非接種群に対する接種群の相対危険を解析したところ、統計上の有意な差としては検出されなかったものの、咽頭痛 (RR = 0.70,  $P=0.067$ )，頭痛 (RR = 0.47,  $P=0.081$ )，筋肉・関節痛 (RR = 0.31,  $P=0.070$ )，悪寒 (RR = 0.55,  $P=0.074$ ) の4症状で相対危険が小さくなる傾向が認められた（表5）。

表4 単変量 ( $\chi^2$ 検定) および多変量 (多重ロジスティックモデル) 解析による発熱に関連する因子分析※

説明変数	カテゴリー	発生数/標本数	単変量		多変量		
			RR	P値	OR***	(95%CI)	P値
ワクチン	接種	28/ 83	0.63	0.007**	0.42	(0.23-0.77)	0.005**
	非接種	69/129	1		1		
① 性	男	51/106	1.11	0.581	1.29	(0.71-2.34)	0.400
	女	46/106	1		1		
② 年齢	1~2歳	46/ 96	1.09	0.663	1.75	(0.66-4.65)	0.260
	3歳以上	51/116	1		1		
③ 体重	13 kg 未満	46/ 99	1.03	0.955	0.87	(0.34-2.25)	0.776
	13 kg 以上	51/113	1		1		
④ 出生時期	予定日の2週間前以前	11/ 25	0.96	0.979	0.84	(0.33-2.14)	0.709
	それ以後	86/187	1		1		
⑤ 出生時体重	2,500 g 未満	11/ 22	1.11	0.844	0.88	(0.33-2.36)	0.806
	2,500 g 以上	86/190	1		1		
⑥ 生後2~3週間の母乳	飲ませなかった	13/ 21	1.41	0.182	3.14	(1.04-9.53)	0.043*
	しっかり(だいたい)飲ませた	84/191	1		1		
⑦ 育児期の哺乳	ミルクが主	38/ 80	1.06	0.799	0.85	(0.44-1.63)	0.619
	母乳が主~半分	59/132	1		1		
⑧ 通園	している	54/106	1.26	0.168	1.83	(0.93-3.61)	0.082
	していない	43/106	1		1		
⑨ 兄弟	あり	86/176	1.60	0.068	2.43	(1.05-5.62)	0.038*
	なし	11/ 36	1		1		
⑩-1 気管支喘息***	あり	6/ 16	0.81	0.668	0.66	(0.19-2.25)	0.508
	なし	91/196	1		1		
⑩-2 アトピー***	あり	6/ 15	0.87	0.845	0.98	(0.29-3.35)	0.973
	なし	91/197	1		1		

※ 2000年2~7週の期間の38°C以上の発熱(あり/なし), 解析対象者は発熱データが不明2人および属性データの一部分が不明な1人を除く212人

\*\* OR: 多重ロジスティックモデルによる調整オッズ比

\*\*\* 基礎疾患のうち, 比較的多数の保有者が認められた「気管支喘息」および「アトピー」を変数に用いて解析した。

年齢と体重, 出生時期と出生時体重はそれぞれ関連が予想され, 変数から体重および出生時期を除き分析したところ, 結果に大きな相違は認められなかった。変数を減じて行った解析の結果, 有意となった項目は以下のとおり(ワクチン接種 OR: 0.43, P値: 0.005, 生後2~3週間の母乳 OR: 3.16, P値: 0.041, 兄弟 OR: 2.41, P値: 0.040)

## 2. ワクチン接種による抗体価の変動と臨床症状

対象者の平均抗体価(幾何平均)は, A/北京(H1N1)(接種前5.5, 1回接種後11.1, 2回接種後41.4), A/シドニー(H3N2)(12.9, 42.1, 61.0), B/山東(5.0, 8.2, 9.8)と, ワクチン接種により上昇傾向が認められたが, すべての採血時において

A/シドニーの抗体価が最も高く, B/山東が低かった。年齢別抗体価については, A/北京, B/山東では顕著な傾向はみられなかったものの, A/シドニーでは1~3歳児に比較し4, 5歳児では接種前, 接種後とも高くなる傾向を示した(表6)。

抗体価分布の変化については, A/北京では, 接種前は10倍未満の抗体価保有者が95%を占め,

表5 ワクチン接種と症状発現

ワクチン	2000年2~7週の症状						対象者 <sup>※</sup>
	鼻汁	咽頭痛	咳	頭痛	筋肉 関節痛	悪寒	
非接種群 (%)	113 (87.6)	59 (45.7)	99 (76.7)	23 (17.8)	15 (11.6)	31 (24.0)	129
接種群 (%)	73 (86.9)	27 (32.1)	71 (84.5)	7 (8.3)	3 (3.6)	11 (13.1)	84
総計	186	86	170	30	18	42	213
RR <sup>※※</sup>	0.99	0.70	1.10	0.47	0.31	0.55	
P値 <sup>※※※</sup>	1.000	0.067	0.227	0.081	0.070	0.074	

※ 非接種群で症状不明の2人を除く

※※ RR: 非接種群を1とした場合のワクチン接種群の症状発現の相対危険

※※※ P値: イエーツの $\chi^2$ 値による有意確率

表6 年齢別平均抗体価(幾何平均)

抗原	採血	年齢					計
		1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	
A北京(H1N1)	接種前	5.0	5.0	5.0	6.9	5.0	5.5
	1回接種後	6.3	12.6	8.7	22.3	5.0	11.1
	2回接種後	34.3	44.9	28.3	68.2	25.2	41.4
Aシドニー(H3N2)	接種前	7.3	10.0	9.3	24.8	20.0	12.9
	1回接種後	8.6	31.7	24.6	122.6	508.0	42.1
	2回接種後	12.6	63.5	42.9	160.0	320.0	61.0
B山東	接種前	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	1回接種後	5.0	11.2	7.6	11.1	6.3	8.2
	2回接種後	7.9	12.6	8.1	13.1	6.3	9.8
	対象者数	9	6	10	13	3	41 <sup>※</sup>

※ ワクチンを2回接種するとともに、接種前、1回接種後、2回接種後の計3回の採血すべてを行っており、2回目の採血が、インフルエンザの流行が始まる2000年第1週以前に終了している41人を対象とした。

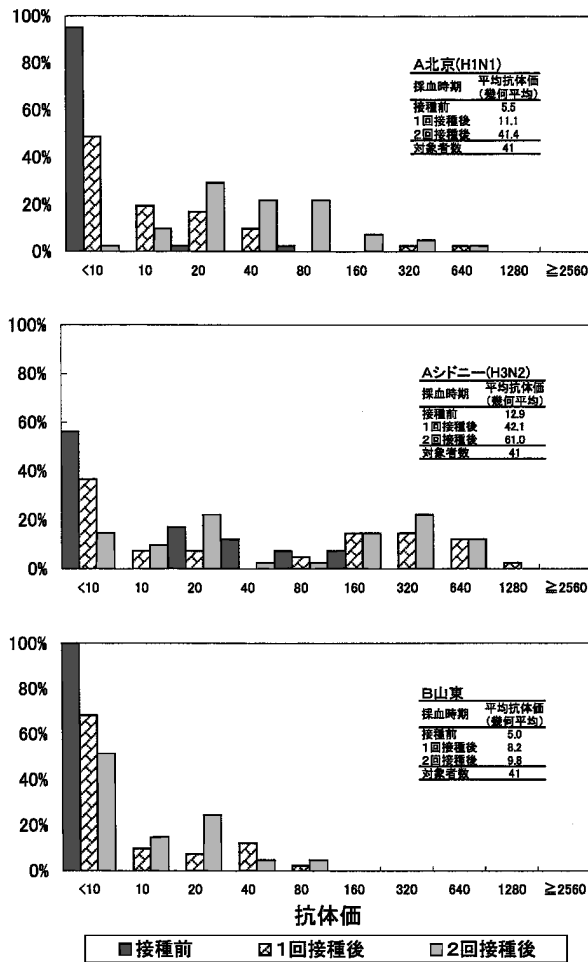
感染防御水準と言われている40倍<sup>11~13)</sup>以上の抗体価保有者は3%に満たなかったが、1回接種後16%、2回接種後約60%と増加した。また、2回接種後は20~80倍の抗体価を峰とした分布を示した。

A/シドニーでは、接種前は27%であった40倍以上の抗体価保有者が、1回接種後49%、2回接種後54%と微増に止まったものの、接種後の抗体価が10倍未満のまま変化がみられなかった者(ノンレスポンドー)は37%から15%まで減少した。また、2回接種後は20倍と820倍をピークとする2峰性の分布を示した。

B/山東では、接種前は全員が10倍未満であり、ノンレスポンドーは1回接種後68%、2回接種後51%と減少したが、40倍以上の抗体価保有者はそれぞれ15%、10%に止まり、大きな変化はみられなかった。また、2回接種後は10倍未満を除けば、20倍をピークとする分布を示した(図3)。

ワクチン接種による抗体価の変動と臨床症状については、A/シドニーに対する40倍以上抗体価獲得群の38°C以上の発熱リスクが非獲得群に比較し有意に小さくなった(RR=0.35, P=0.034, 表7)。

図3 ワクチン接種者の抗体価分布の変化



3. ワクチン接種時の副反応

1回目接種時の副反応は、調査票回収者82人中、37.5℃以上の発熱者が2人(2.4%)、硬結1人(1.2%)、痛み1人(1.2%)であった。2回目接種時は84人中、発熱者が8人(9.5%)と増加し、発赤3人(3.6%)、硬結4人(4.8%)、痛み3人(3.6%)と、1回目接種時に比較しやや多い結果となった。また、2回目接種時の発熱者8人中3人は38.0℃以上の高い発熱を示した。なお、この8人中5人の2回目接種時期は三重県感染症発生動向調査による患者報告数が急峻な立ち上がりを見せた2000年第2週以降であった(表8)。

IV 考 察

ワクチンの有効性を正確に判定するためには、インフルエンザ感染症に厳しい疾病定義を適用する必要があるが<sup>10,11)</sup>、本研究時点では迅速診断キットの使用も開始されておらず、これが困難であったことから、調査した臨床症状のうち、他の症状に比較し客観性が高いと考えられる発熱を指標として解析を行った。

発熱は、インフルエンザ以外の疾患でも引き起こされるため、解析結果が希釈され過小評価されることとなる。したがって、発熱者のなかでインフルエンザ患者の割合が濃縮されると考えられる流行期間を対象とした場合、非接種群に対する接



表7 40倍以上の抗体価獲得群の非獲得群に対する発熱<sup>\*</sup>に関する相対危険 (RR)

ワクチン株	40倍以上の抗体価	38°C以上の発熱				39°C以上の発熱			
		発生数/標本数	RR	(95%CI)	P値 <sup>**</sup>	発生数/標本数	RR	(95%CI)	P値 <sup>**</sup>
A 北京 (H1N1)	獲得群	1/ 6 <sup>***</sup>	0.39	(0.02-1.97)	0.446	1/ 6 <sup>***</sup>	0.73	(0.43-4.15)	1.000
	非獲得群	15/35	1			8/35	1		
A シドニー (H3N2)	獲得群	4/20	0.35	(0.11-0.90)	0.034 <sup>*</sup>	2/20	0.30	(0.05-1.24)	0.154
	非獲得群	12/21	1			7/21	1		

<sup>\*</sup> 解析項目：2000年2～7週の期間の発熱（あり/なし）

<sup>\*\*</sup> P値：イエーツの $\chi^2$ 値による有意確率

<sup>\*\*\*</sup> A北京に対する40倍以上の抗体価獲得群6人のうち5人は、Aシドニーに対しても40倍以上の抗体価を保有

表8 ワクチン接種後の副反応

ワクチン接種	対象者数	発熱	発疹	発赤	腫れ	硬結	痛み
1回目 (%)	82 (100)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)
2回目 (%)	84 (100)	8 (9.5)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	4 (4.8)	3 (3.6)

<sup>\*</sup> 1回目は2人が副反応記録票回収できず

種群の相対危険は、ワクチンがインフルエンザによる発熱の抑制に有効であれば、全期間を対象とした場合より低下すると予想された。結果は、予想どおり38°C以上の発熱に対する相対危険が0.79から0.62と小さくなるとともに、接種群と非接種群の発熱率に有意差が認められたことから、ワクチンの有効性が示唆された。しかしながら、解析対象期間を制限してもなお非インフルエンザによる発熱者が含まれると考えられることから、接種群の相対危険は少なくとも0.62より小さく、ワクチン有効率<sup>10,11)</sup>（非接種者の発病率に対する非接種者と接種者の発病率の差の割合）は38%より大きくなると思われた。

多重ロジスティックモデルによる解析も単変量解析の結果を裏付けており、ワクチンの有効性を示唆する結果となった。

ワクチン接種による抗体価変動の評価にあたっては、ワクチン効果をより明瞭に検証することを目的として、解析対象から前年度罹患者と前年度接種者を除いて解析を行った。

A/北京では、ワクチン接種前、1回接種後、2回接種後の抗体価分布の変化から明らかなように、2回接種の有効性が示唆された。また、2回接種

後の抗体価が整った1峰性の分布を示したことから、本研究の解析対象者ではA/北京の暴露がなかったか、あっても少数に止まることが推測された。

一方、A/シドニーでは、年齢別抗体価から一部解析対象者、特に4,5歳児に本調査以前のA/シドニー類似株への暴露が推測された。また、2回接種後の抗体価が2峰性の分布を示したことから、対象者への調査期間中のウイルス暴露も示唆された。これらのことから2回接種の有効性は確認できなかった。しかしながら、ワクチン接種群のなかでも、1回接種後における40倍以上の抗体価獲得群と非獲得群で、38°C以上の発熱に関する相対危険に有意差が認められたことから、ノンレスポンドー等の免疫応答が弱い群に対する接種方法等の検討が必要と思われた。

B/山東は、今回の調査に用いたワクチンに含まれる株のなかでは最も応答が弱かったが、2回接種後の抗体価分布が一樣ではなく、免疫応答が弱い群と良好な群が存在することが示唆され、A/シドニーと同様免疫応答が弱い群に対する検討が必要と思われた。

副反応については、1回目に比較し2回目接種後の発熱者が多くなる結果となったが、発熱者の多くが2000年第2週以降の接種児であり、本調査では、これがワクチン接種の副反応によるものか、あるいはインフルエンザ等他の要因によるものか明らかにできなかった。

現行の不活化ワクチンの有効性に対しては懐疑的な意見も出されているが<sup>14)</sup>、今回の結果から、高齢者と同様に<sup>6,15~17)</sup>乳幼児に対してもワクチン接種の有効性が示唆された。しかしながら、今回

の調査のみでは必ずしも十分な解析対象者数とはいえないことから、今後さらに同様の調査研究を行う必要がある。

本研究は、大阪市立大学医学部公衆衛生学教室廣田教授を主任研究者として実施された1999年度厚生科学研究「幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する基礎的研究」において三重県分担分として実施したものである。

(受付 2002. 1. 4)  
採用 2003. 2.17)

## 文 献

- 1) 廣田良夫. インフルエンザ対策の国際動向 pandemic と予防接種. 日本公衛誌 1996; 43(11): 946-953.
- 2) 大谷 明. 日本のインフルエンザ対策の最近の展開. インフルエンザ 2000; 1(1): 7-8.
- 3) Dowdle WR, Millar JD, Schonberger LB, et al.. Influenza immunization politics and practices in Japan. J. infect. Dis. 1980; 141: 258-264.
- 4) 相澤主税. わが国におけるインフルエンザワクチンの生産体制. インフルエンザ 2001; 2(3): 63-68.
- 5) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春海, 編. 予防接種の手引き. 東京: 近代出版, 2000; 215-233.
- 6) 神谷 齋, 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 平成10年度厚生科学補助金(振興・再興感染症研究事業報告書. 厚生労働省, 1999.
- 7) 武内可尚. 小児のインフルエンザにどう対処するか. インフルエンザ 2000; 1(1): 63-72.
- 8) 森島恒夫, 富樫武弘, 横田俊平, 他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症調査に関する全国調査. 日本医事新報 2000; 8953: 26-28.
- 9) 横田俊平. インフルエンザ関連脳症の治療. インフルエンザ 2001; 2(4): 45-50.
- 10) 廣田良夫, 加地正郎. インフルエンザワクチン疫学研究の原理と方法 特にワクチン有効性の評価との関連で. 感染症誌 1994; 68: 1293-1305.
- 11) 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(1): 35-40.
- 12) 竹田美文, 倉根一郎, 田代真人. インフルエンザウイルスおよびパラインフルエンザウイルスに対する HI 抗体価表示方法の改訂に関するお詫びとお願い. ウイルス 2000; 50(1): 113-114.
- 13) 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(3): 55-61.
- 14) 清水一史. インフルエンザワクチン. 臨床と微生物 1997; 24(2): 137-141.
- 15) Patriarca PA., Webster JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing home. JAMA 1985; 253: 1136-1139.
- 16) Gross PA., Quinnan GV, Rodstein M, et al. Association of influenza immunization in elderly population: a prospective study. Arch. Intern. Med. 1988; 148: 562-565.
- 17) Nichol KL., Magolis KL, Wuorenma J, et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly living the community. N. Engl. J. Med. 1994; 22: 778-784.

## EFFICACY OF INFLUENZA VACCINE FOR YOUNG CHILDREN IN MIE PREFECTURE IN THE 1999/2000 PREVALENT SEASON

Hiroaki TAKAHASHI\*, Kazuyuki OHKUMA\*, Yoshihiro TERAMOTO\*, Miwa FUKUTA\*, Takuya YANO\*, Akira SUGIYAMA\*, Osamu NAKAYAMA\*, and Hitoshi KAMIYA<sup>2\*</sup>

**Key words** : influenza, children, vaccine efficacy, adverse reaction

**Purpose** The purpose of this survey was to investigate the efficacy and safety of influenza HA vaccine for children between 1 and 6 years of age in Mie Prefecture during the 1999/2000 prevalent season.

**Methods** We surveyed clinical data for children aged between 1 to 6 who visited five clinics in Mie Prefecture. Dividing them into vaccinated and non-vaccinated groups, we surveyed their basic properties, disease histories and manifestation of symptoms. The survey was performed with the consent of parents who were informed of the purpose. We also surveyed the adverse effects within 48 hours after vaccination. The serum HI titers of the vaccinated children were sampled three times: before the first vaccination and after the first and second vaccinations. The data were analysed with the chi-squared test and a multiple logistic model.

**Results** The frequency of febrile episodes above 38°C was significantly lower in the vaccinated than the non-vaccinated group. While the relative risk for the entire survey period was 0.79, it declined to 0.62 during the peak period of the epidemic. Furthermore, the odds ratio was 0.42 by the multiple logistic model. Among the vaccinated group, the pattern in the increase of HI titer after vaccination varied depending on the species of vaccine antigen. In addition, the frequency of febrile episodes above 38°C was significantly lower in the group which had an HI titer to A/Sydney antigen of 1 : 40 or more than in those with values below 1 : 40.

**Conclusion** The relative risk of febrile episodes above 38°C during the influenza prevalent season was 0.62 or below, and vaccine efficacy was 38 percent or above. Considering the significant difference in the frequency of febrile episodes between the groups with HI titers above and below 1 : 40, it is necessary to study strategies for those with a low response.

---

\* Mie Prefectural Science and Technology Promotion Center, Public Health and Environment Research Division

<sup>2\*</sup> Mie National Hospital