

ノート

2000/2001年シーズン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

大熊和行, 寺本佳宏, 福田美和, 高橋裕明
矢野拓弥, 杉山明, 中山治, 神谷齊¹⁾

Efficacy and Safety of Influenza Vaccine for Infants in Mie Prefecture in 2000/2001 Prevalent Season

Kazuyuki OHKUMA, Yoshihiro TERAMOTO, Miwa FUKUTA, Hiroaki TAKAHASHI,
Takuya YANO, Akira SUGIYAMA, Osamu NAKAYAMA and Hitoshi KAMIYA¹⁾

2000/2001年シーズン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に関する調査研究を行った。調査対象は、三重県内6か所の小児科医療機関を受診した6歳未満の乳幼児とし、保護者に調査の概要、意義等を説明し同意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乳幼児を対象として、ワクチン接種前、1回接種後、2回接種後の計3回採血し、HI抗体価を測定した。これらの調査結果をもとに、ワクチン接種群162人、非接種群102人を対象としてインフルエンザの罹患・発病状況を38以上又は39以上の発熱を指標として解析を行った。解析にあたっては、インフルエンザの流行状況に沿って解析対象期間の絞り込みを行うとともに、ワクチン接種群から1999/2000年シーズンにワクチン接種歴又はインフルエンザ罹患歴のあった者を除外した。その結果、38以上の発熱に関する非接種群に対する接種群の相対危険は0.66と、1999/2000年シーズンの三重県における乳幼児を対象とした相対危険(RR=0.62, P=0.006)¹⁾に近い結果が得られ、統計学的に有意ではなかった(P=0.083)もののワクチンの有効性が期待できる傾向が認められた。なお、1999/2000年シーズンの解析対象期間(2000年第2週~第7週)と本研究での解析対象期間(2001年第5週~第13週)における週・定点あたり平均患者報告数を三重県感染症発生動向調査結果^{2)・3)}から算出して比較すると、それぞれ35.5人、8.8人とインフルエンザの流行規模が1/4と小さく、これが解析結果に影響したものと考えられた。

キーワード：インフルエンザ、乳幼児、ワクチン効果、HI抗体価、副反応

はじめに

我が国では、インフルエンザの流行は学童集団での感染が引き金となり地域住民に拡大するという考え方にに基づき、1962年にワクチンの勧奨接種が開始され、1976年からは予防接種法に基づき実施されてきたが、ワクチンの有効性が疑問視されるようになり、1994年の予防接種法改正により法定外の任意接種とされた⁴⁾。しかしながら、その後、インフルエンザによる高齢者の死亡や集団入所施設における感染事例が社会問

題化したため、2001年11月に予防接種法が改正され、65歳以上の高齢者を対象とした任意接種が法制化された。一方、近年、乳幼児のインフルエンザ脳炎・脳症が注目されるようになり、ワクチン接種率が次第に上昇してきている^{5)・8)}。しかしながら、我が国の乳幼児に対するワクチン効果に関する研究報告はほとんど見あたらない状況にある⁹⁾。

そこで、著者らは、1999/2000年シーズン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

1)国立療養所三重病院

の有効性等に関する調査研究¹⁾に続き、2000/2001年シーズンにおいても同様に調査研究を行ったので報告する。

方 法

1. 調査対象

三重県内6か所の小児科医療機関を調査対象施設とし、原則として6歳未満のワクチン接種希望者を接種群に登録、接種者1人毎に以降の連続した受診患児のうち調査に同意が得られた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 (A/ニューカレドニア/20/99(H1N1); A/パナマ/2007/99(H3N2); B/山梨/166/98, 抗原含有量は1mL当たり各株HA蛋白30μg)を1歳未満0.1mL, 1歳以上6歳未満0.2mLを4週間間隔で2回接種した。

3. 調査情報

調査対象者の属性については、保護者記入用調査票から、性、出生時期、出生時体重、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から、基礎疾患(心疾患、気管支喘息、アトピー等)、1999/2000年シーズンのワクチン接種、インフルエンザ様疾患の罹患の有無等に関する情報を得た。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用はがきにより情報を得た。罹患・発病状況については、2000年12月17日(第51週)から2001年3月31日(第13週)まで、毎週、保護者からの返信用はがきにより1週間のかぜ症状(発熱、鼻汁、咽頭痛、咳)を調査した。

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

た乳幼児については、原則として、第1回ワクチン接種前、第2回ワクチン接種前(1回接種後)、第2回ワクチン接種4週間後(2回接種後)の3回の採血を行い、HI抗体価の測定を行った。抗体価測定は、WHO方式の10倍からの段階希釈を行った血清にデンカ生研の2000年度ワクチン株の16HA単位を抗原としてHI試験を行った。

5. インフォームド・コンセント

調査協力者には、調査を実施した医師が本調査の概要、意義等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者を接種群、調査への参加のみを同意した者を非接種群として登録した。

結 果

1. ワクチンの有効性

三重県内6か所の医療機関での調査協力者は合計353人(ワクチン接種群197人、非接種群156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歳児及び6歳児以上、登録時期又は第2回ワクチン接種時期が2001年1月1日以降の者、ステロイド又はアスピリンの長期投与者、並びに2001年第1週から第13週のかぜ症状調査に欠測のある者を除く調査協力者264人(接種群162人、非接種群102人)とした。なお、接種群162人のうち117人(72.2%)が1999/2000年シーズンにワクチン接種歴又はインフルエンザ罹患歴のある(以下まとめて「前年接種」という。)者であった(表1)。

ワクチン接種群、非接種群別の基本属性は、接種群の男児の割合と通園者の割合がやや高く、非接種群で低年齢、低体重への偏りがややみられたほかは大きな違いはみられなかった。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いなかった(表2)。

表1. 調査対象者内訳

医療機関	接種群		非接種群		接種群計	非接種群計	合計
	前年接種	前年非接種	前年接種	前年非接種			
医療機関A	14 (25.5)	14 (25.5)	1 (1.8)	26 (47.3)	28 (50.9)	27 (49.1)	55 (100)
医療機関B	29 (50.9)	9 (15.8)	-	19 (33.3)	38 (66.7)	19 (33.3)	57 (100)
医療機関C	24 (45.3)	7 (13.2)	1 (1.9)	21 (39.6)	31 (58.5)	22 (41.5)	53 (100)
医療機関D	18 (52.9)	7 (20.6)	-	9 (26.5)	25 (73.5)	9 (26.5)	34 (100)
医療機関E	16 (43.2)	6 (16.2)	3 (8.1)	12 (32.4)	22 (59.5)	15 (40.5)	37 (100)
医療機関F	16 (57.1)	2 (7.1)	-	10 (35.7)	18 (64.3)	10 (35.7)	28 (100)
合計	117 (44.3)	45 (17.0)	5 (1.9)	97 (36.7)	162 (61.4)	102 (38.6)	264 (100)

* 前年接種群には前年罹患患者を含む。
()内: %

表2. ワクチン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		接種群	非接種群	合計
		前年接種	前年非接種	前年接種	前年非接種			
合計		117 (100)	45 (100)	5 (100)	97 (100)	162 (100)	102 (100)	264 (100)
性	男	65 (55.6)	29 (64.4)	1 (20.0)	41 (42.3)	94 (58.0)	42 (41.2)	136 (51.5)
	女	52 (44.4)	16 (35.6)	4 (80.0)	56 (57.7)	68 (42.0)	60 (58.8)	28 (48.5)
年齢	1歳	15 (12.8)	19 (42.2)	1 (20.0)	37 (38.1)	34 (21.0)	38 (37.3)	72 (27.3)
	2歳	25 (21.4)	4 (8.9)	-	17 (17.5)	29 (17.9)	17 (16.7)	46 (17.4)
	3歳	31 (26.5)	8 (17.8)	1 (20.0)	18 (18.6)	39 (24.1)	19 (18.6)	58 (22.0)
	4歳	23 (19.7)	8 (17.8)	3 (60.0)	14 (14.4)	31 (19.1)	17 (16.7)	48 (18.2)
	5歳	23 (9.7)	6 (3.3)	-	1 (1.3)	29 (7.9)	(0.8)	40 (5.2)
体重	~ 11kg	8 (6.8)	10 (22.2)	1 (20.0)	22 (22.7)	18 (11.1)	23 (22.5)	41 (15.5)
	11~ 13kg	24 (20.5)	8 (17.8)	1 (20.0)	20 (20.6)	32 (19.8)	21 (20.6)	53 (20.1)
	13~ 15kg	25 (21.4)	10 (22.2)	2 (40.0)	22 (22.7)	35 (21.6)	24 (23.5)	59 (22.3)
	15~ 17kg	30 (25.6)	9 (20.0)	1 (20.0)	16 (16.5)	39 (24.1)	17 (16.7)	56 (21.2)
	17~ 19kg	17 (14.5)	5 (11.1)	-	8 (8.2)	22 (13.6)	8 (7.8)	30 (11.4)
	19kg ~	13 (11.1)	3 (6.7)	-	9 (9.3)	16 (9.9)	9 (8.8)	25 (9.5)
出生時期	予定日の1ヶ月前	5 (4.3)	-	-	6 (6.2)	5 (3.1)	6 (5.9)	11 (4.2)
	2週間前	14 (12.0)	5 (11.1)	1 (20.0)	10 (10.3)	19 (11.7)	11 (10.8)	30 (11.4)
	前後2週間以内	97 (82.9)	40 (88.9)	4 (80.0)	81 (83.5)	137 (84.6)	85 (83.3)	222 (84.1)
	不明	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.6)	-	1 (0.4)
出生時体重	~ 2000g	2 (1.7)	-	-	2 (2.1)	2 (1.2)	2 (2.0)	4 (1.5)
	2000~ 2500g	11 (9.4)	3 (6.7)	1 (20.0)	8 (8.2)	14 (8.6)	9 (8.8)	23 (8.7)
	2500~ 3000g	38 (32.5)	15 (33.3)	1 (20.0)	26 (26.8)	53 (32.7)	27 (26.5)	80 (30.3)
	3000~ 3500g	50 (42.7)	22 (48.9)	2 (40.0)	47 (48.5)	72 (44.4)	49 (48.0)	121 (45.8)
	3500~ 4000g	16 (13.7)	5 (11.1)	-	12 (12.4)	21 (13.0)	12 (11.8)	33 (12.5)
4000g ~	-	-	1 (20.0)	2 (2.1)	-	3 (2.9)	3 (1.1)	
通園	通っている	69 (59.0)	19 (42.2)	3 (60.0)	32 (33.0)	88 (54.3)	35 (34.3)	123 (46.6)
	通っていない	48 (41.0)	26 (57.8)	2 (40.0)	65 (67.0)	74 (45.7)	67 (65.7)	141 (53.4)
兄弟	なし	9 (7.7)	8 (17.8)	-	12 (12.4)	17 (10.5)	12 (11.8)	29 (11.0)
	1人	69 (59.0)	29 (64.4)	5 (100)	61 (62.9)	98 (60.5)	66 (64.7)	164 (62.1)
	2人 ~	39 (33.3)	7 (15.6)	-	24 (24.7)	46 (28.4)	24 (23.5)	70 (26.5)
	不明	-	1 (2.2)	-	-	1 (0.6)	-	1 (0.4)
基礎疾患	心疾患	-	-	-	1 (1.0)	-	1 (1.0)	1 (0.4)
	気管支喘息	9 (7.7)	7 (15.6)	3 (60.0)	12 (12.4)	16 (9.9)	15 (14.7)	31 (11.7)
	扁桃腺炎	5 (4.3)	-	-	1 (1.0)	5 (3.1)	1 (1.0)	6 (2.3)
	蕁麻疹	2 (1.7)	3 (6.7)	-	4 (4.1)	5 (3.1)	4 (3.9)	9 (3.4)
	アトピー	10 (8.5)	3 (6.7)	1 (20.0)	11 (11.3)	13 (8.0)	12 (11.8)	25 (9.5)
その他	4 (3.4)	-	1 (20.0)	-	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)	

基礎疾患として腎疾患, 糖尿病, 貧血を持つ対象者なし.

()内: %

一方, ワクチンの有効性を解析評価するためには, インフルエンザウイルスによる罹患・発病状況を把握する必要があるが, 現時点ではインフルエンザウイルス感染症を特定することが困難なため, 解析対象期間をインフルエンザの最流行期に一致させることが必須となる^{10)・11)}. そこで, 2000/2001年シーズンにおける三重県感染症発生動向調査による週別定点あたり患者報告数³⁾をみると, 2000年第51週から2001年第4週までは1人未満と少なく, 第5週に入って1.5人と僅かに増加傾向を示し, 第12週で最大15.8人に達したが, 第13週には減少に転じた. 2000/2001年シーズンの流行状況を解析対象期間(2000年第51週~2001年第13週)の週・定点あたり平均患者報告数で見ると5.4人と1999/2000年シーズン(16.1人)の約1/3

の規模であった. また, 解析対象者のうちワクチン非接種者における38 以上又は39 以上の発熱者の週別発生数をみると, いずれも第6週と第12週に小さなピークがみられたが, 明瞭な発生傾向は認められなかった(図1). 本研究においても, 既報¹⁾と同様に38 以上又は39 以上の発熱を指標として解析を行った. 解析対象期間を2001年第1週から第13週とした場合, 非接種群の発熱割合に対する接種群の発熱割合の比(相対危険:RR)は, 38 以上の発熱で見ると0.88 (P=0.308), 39 以上の発熱で見ると1.02 (p=1.000)であった. また, 接種群, 非接種群ともに前年接種者(それぞれ117人, 5人)を除き解析したところ, 相対危険は38 以上の発熱で0.85 (P=0.421), 39 以上の発熱で0.86 (p=0.804)と小さくなる傾向が認め

られた。さらに、非インフルエンザによる発熱者を除外する目的で^{1, 10 - 11)}、解析対象期間を2001年第5週から第13週に絞り込んだ場合、前年接種者を含む相対危険は38℃以上の発熱で0.78 (P=0.111), 39℃以上の発熱で0.79 (p=0.409), 前年接種者を含まない相対危険は38℃以上の発熱で0.66 (P=0.083), 39℃以上の発熱で0.56 (p=0.229)と、相対危険、有意確率ともに改善され、統計学的に有意ではないもののワクチンの有効性が期待できる傾向が認められた(表3)。

また、発熱に関連する要因を解明するため、2001年第5週～第13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、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、前年ワクチン接種歴の有無、前年インフルエンザ罹患歴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。その結果、発熱の確率を小さくする要因は「ワクチン接種(オッズ比OR=0.59, p=0.143)」, 大きくする要因は「通園している(OR=1.75, p=0.075)」等の結果が得られたがいずれも有意にはならなかった(表4)。発熱以外の臨床症状発現(鼻汁, 咽頭痛, 咳)についても非接種群に対する接種群の相対危険を解析したが、有意な結果は得られなかった(表5)。

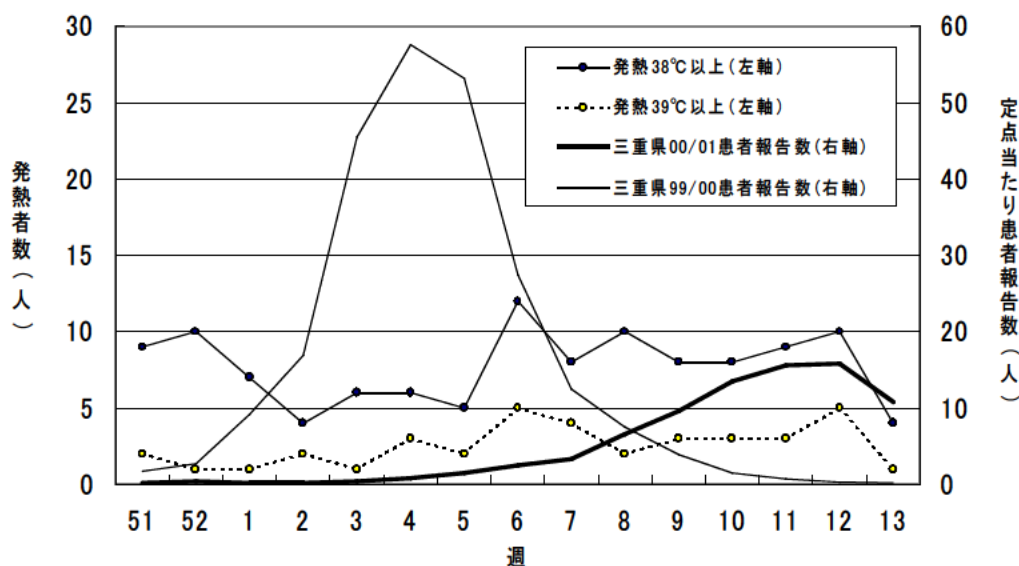


図1. ワクチン非接種群週別発熱者数と三重県感染症発生動向調査週別定点当たり患者報告数

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)

発熱の有無の解析対象期間	ワクチン	38℃以上の発熱				39℃以上の発熱			
		発熱者数 / 対象者数	RR	(95% CI)	p値※	発熱者数 / 対象者数	RR	(95% CI)	p値※
1. 2001年1～13週	接種群	82 / 162	0.88	(0.69 - 1.10)	0.308	42 / 162	1.02	(0.66 - 1.58)	1.000
	非接種群	59 / 102				26 / 102	1		
	接種群 (前年接種群)	60 / 117	0.89	(0.69 - 1.14)	0.421	32 / 117	1.06	(0.69 - 1.70)	0.917
	接種群 (前年非接種群)	22 / 45	0.85	(0.59 - 1.20)	0.421	10 / 45	0.86	(0.43 - 1.66)	0.804
	非接種群 (前年非接種群)	56 / 97	1			25 / 97	1		
2. 2001年5～13週	接種群	62 / 162	0.78	(0.59 - 1.04)	0.111	30 / 162	0.79	(0.48 - 1.29)	0.409
	非接種群	50 / 102	1			24 / 102	1		
	接種群 (前年接種群)	47 / 117	0.80	(0.59 - 1.08)	0.169	24 / 117	0.87	(0.51 - 1.46)	0.692
	接種群 (前年非接種群)	15 / 45	0.66	(0.40 - 1.05)	0.083	6 / 45	0.56	(0.22 - 1.28)	0.229
	非接種群 (前年非接種群)	49 / 97	1			23 / 97	1		

※p値はイエーツのχ²値による有意確率

表4. 単変量(²検定)及び多変量(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結果 ¹

説明変数	カテゴリー	発熱者数 / 対象者数	単変量		多変量	
			RR	p値	OR ² (95% CI)	p値
ワクチン	接種	62 / 160	0.79	0.131	0.59 (0.29 - 1.95)	0.143
	非接種	50 / 102	1		1	
性	男	61 / 127	1.27	0.121	1.49 (0.89 - 2.50)	0.134
	女	51 / 135	1		1	
年齢	1～2歳	54 / 118	1.14	0.443	1.29 (0.64 - 2.61)	0.475
	3歳以上	58 / 44	1		1	
体重	3kg未満	43 / 94	1	0.546	.3 (0.57 - 2.25)	0.722
	13kg以上	69 / 168	1		1	
出生時期	予定日2週間前以前	19 / 41	1.10	0.738	1.64 (0.77 - 3.46)	0.197
	それ以後	93 / 221	1		1	
出生時体重	2500g未満	8 / 27	0.67	0.211	0.43 (0.17 - 1.12)	0.083
	2500g以上	104 / 235	1		1	
通園	している	55 / 122	1.11	0.557	1.75 (0.94 - 3.25)	0.075
	していない	57 / 140	1		1	
兄弟	あり	98 / 233	0.87	0.66	0.80 (0.35 - 83)	0.600
	なし	14 / 29	1		1	
-1 気管支喘息 ³	あり	10 / 31	0.73	0.287	0.46 (0.19 - 1.12)	0.087
	なし	102 / 231	1		1	
-2 アトピー ³	あり	11 / 25	1.03	0.927	1.34 (0.54 - 3.38)	0.529
	なし	10 / 237	1		1	
前年ワクチン接種	あり	42 / 107	0.87	0.410	0.97 (0.48 - 1.95)	0.926
	なし	70 / 155	1		1	
前年インフル罹患	あり	1 / 25	0.3	0.487	.80 (0.80 - 4.05)	0.153
	なし	101 / 237	1		1	

■ 期 0 3
²: ORは多重ロジスティックモデルによる調整オッズ比
³: 基礎疾患のうち比較的多数に認められた「気管支喘息」及び「アトピー」を変数とした。

2. ワクチン接種による抗体価変動

抗体価に関する解析は、ワクチン接種群(162人)のうち接種が2回行われ、第1回ワクチン接種前、第2回ワクチン接種前(1回接種後)、第2回ワクチン接種4週間後(2回接種後)の3回の採血が行われた135人を対象として実施した。対象者の平均抗体価(幾何平均)は、A/ニューカレドニア(H1N1)(接種前8.5, 1回接種後48.1, 2回接種後65.5), A/パナマ(H3N2)(27.4, 60.9, 72.6), B/山梨(10.8, 25.3, 56.4)と、ワクチン接種によりいずれも上昇傾向が認められた(表6)。

また、抗体価分布の変化については、A/ニューカレドニア(H1N1)では、接種前は10倍未満の抗体保有者が75%を占め、感染防御水準と言われている40倍

表5. ワクチン接種と症状発現

ワクチン	2001年5～13週の症状			対象者
	鼻汁	咽頭痛	咳	
接種群	146	70	127	162
(%)	(90.1)	(43.2)	(78.4)	
非接種群	90	34	74	102
(%)	(88.2)	(33.3)	(72.5)	
合計	236	104	201	264
RR	1.02	1.30	1.08	
p値 ²	0.780	0.142	0.349	

1: RRはワクチン非接種群に対する接種群の症状発現の相対危険
2: p値はイエーツの2値による有意確率

(従来の希釈計算法では128倍)以上¹¹⁻¹⁵⁾の抗体価保有者が18%であったが、1回接種後60%、2回接種後73%とかなり増加した。また、2回接種後は40

倍の抗体価をピークとした分布を示した。A/パナマ(H3N2)では、接種前は48%であった40倍以上の抗体価保有者が、1回接種後58%、2回接種後65%とA/ニューカレドニア(H1N1)ほどではなかったものの増加した。B/山梨では、接種前は19%であった40倍以上の抗体価保有者が、1回接種後39%、2回接種後66%と、2回接種によりA/パナマ(H3N2)を上回る増加傾向を示した(図2)。

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162人中、37以上の発熱8人(4.9%)、発赤11人(6.8%)、腫れ14人(8.6%)、硬結13人(8.0%)、痛み7人(4.3%)等がみられ、2回目接種時は、157人中、37以上の発熱9人(5.7%)、発赤5人(3.2%)、腫れ、硬結、痛み各6人(3.8%)等がみられたが、いずれも問題となるような副反応は発生しなかった(表7)。

表6. 年齢別平均抗体価(幾何平均)

ワクチン株	採血時期	年齢					
		1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	1~5歳計
Aニューカレドニア(H1N1)	接種前	8.5	6.6	9.1	7.7	11.1	8.5
	1回接種後	43.0	52.5	52.0	46.7	47.9	48.1
	2回接種後	71.0	62.9	61.5	50.4	86.4	65.5
Aパナマ(H3N2)	接種前	10.2	18.3	26.0	37.0	86.4	27.4
	1回接種後	20.5	50.9	52.0	91.0	181.9	60.9
	2回接種後	32.3	54.1	60.1	103.4	191.5	72.6
B山梨	接種前	5.2	7.4	9.3	15.1	27.2	10.8
	1回接種後	10.5	27.0	26.0	36.1	42.1	25.3
	2回接種後	38.1	49.4	47.3	63.5	103.4	56.4
対象者数		29	23	29	27	27	135

ワクチン接種が2回行われ、接種前、1回接種後、2回接種後の計3回の採血が行われた対象者

表7. ワクチン接種後の副反応

ワクチン接種	対象者数	副反応						
		発熱	発疹	発赤	腫れ	硬結	痛み	受診
1回目	162	8	2	11	14	13	7	4
(%)	(100)	(4.9)	(1.2)	(6.8)	(8.6)	(8.0)	(4.3)	(2.5)
2回目	157	9	2	5	6	6	6	2
(%)	(100)	(5.7)	(1.3)	(3.2)	(3.8)	(3.8)	(3.8)	(1.3)

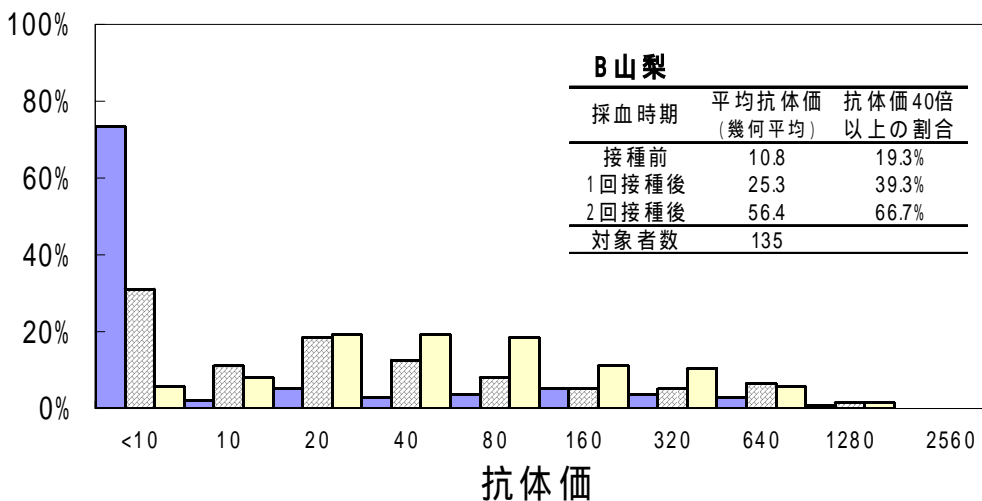
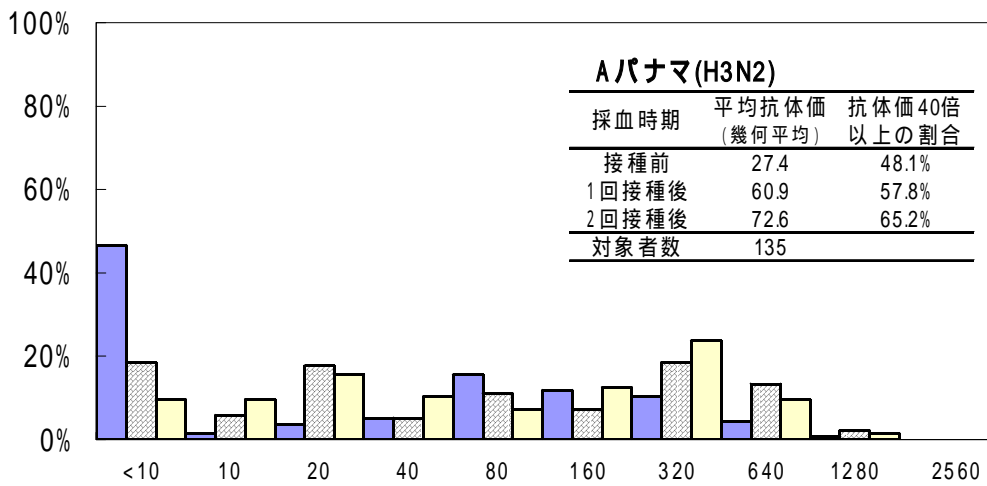
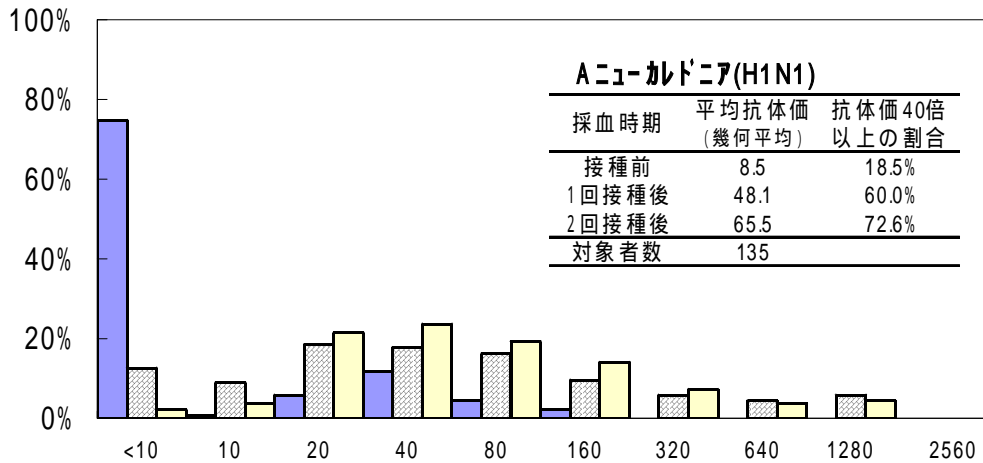
2回目:5名の副反応記録票が未回収

考 察

インフルエンザウイルスによる罹患・発病状況は、「流行期間中に発熱し、かつ、鼻汁又は咽頭痛若しくは咳を呈した者」といった発熱と呼吸器症状を組み合わせさせて観察されることが多い¹⁶⁻¹⁸⁾。これは、インフルエンザウイルスへの暴露機会が高く、呼吸器系感染症による発熱性疾患を可能な限り排除することを目的としている¹¹⁾。本研究では、これらの研究報告を踏まえつつ、発熱と呼吸器症状とを組み合わせた解析に先だって、呼吸器症状のみで解析を行ったところ、いずれの呼吸器症状においても非接種群に対する接種群の相対危険は1を上回る結果となった(表5)ため、発熱のみを解析指標とした。発熱指標は、既報¹⁾に準じて38以上と39以上の2種を設定した。また、解

析方法も既報¹⁾に準じてインフルエンザの流行状況に沿って解析対象期間の絞り込みを行うとともに、接種群から前年接種者を除いた解析も行った。その結果、38以上の発熱に関する非接種群に対する接種群の相対危険は0.66と既報¹⁾の相対危険(RR=0.62, P=0.006)に近い結果が得られたが、統計学的にはなお有意にならなかった(P=0.083)。そこで、既報¹⁾の解析対象期間(2000年第2週~第7週)と本研究での解析対象期間(2001年第5週~第13週)における週・定点あたり平均患者報告数を三重県感染症発生動向調査結果²⁻³⁾から算出してみると、それぞれ35.5人、8.8人とインフルエンザの流行規模は1/4であり、これが解析結果に影響したものと考えられた。

今回の研究結果は、乳幼児に対するワクチンの有効



■ 接種前 ■ 1回接種後 □ 2回接種後

図2. ワクチン接種群の抗体価分布の変化

性が期待できるものではあったが、有意な結果は得られなかった。インフルエンザワクチンの有効性研究における問題点は廣田らにより報告されているが^{11),19)}、このうち、流行の時期・規模を予測することが困難、ワクチン株と流行株の抗原性の一致の程度、自然感染等により既に十分な抗体価を有する者の混在、非インフルエンザ疾患患者の紛れ込み、の4点が特に重要と考えられる。これら4点のうち、及びについては現段階で解決することは困難であるが、及びについては研究計画段階で有る程度は対応が可能と思われる。については調査対象者への登録時の問診等によりワクチン接種歴及びインフルエンザ罹患歴を可能な限り厳密に把握し、これらの履歴を考慮した解析を行う、また、については発熱及び呼吸器症状に加え、近年普及が目覚ましい迅速診断キットを利用した罹患観察を導入する、等の検討が重要と考えられる。

本研究は、国立療養所三重病院 神谷 齊 院長を主任研究者として実施された2000年度厚生科学研究「乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの効果に関する研究」において三重県分担分として実施したものである。

文 献

- 1)高橋裕明, 大熊和行, 寺本佳宏, 福田美和, 他: 1999/2000年シーズン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, 日本公衛誌, 投稿中.
- 2)三重県科学技術振興センター保健環境研究部: 三重県感染症発生動向調査事業報告書, 2000年版.
- 3)三重県科学技術振興センター保健環境研究部: 三重県感染症発生動向調査事業報告書, 2001年版.
- 4)木村三生夫, 平山宗広, 堺晴美: 予防接種の手引き (第8版), 215-216 (2000), 近代出版, 東京.
- 5)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, 1 (1), 7-8 (2000).
- 6)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, 1 (1), 63-72 (2000).
- 7)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, No.3953, 26-28 (2000).
- 8)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, 2 (4), 45-50 (2001).
- 9)菅谷憲夫: 小児のインフルエンザ, インフルエンザ, 2 (2), 67-71 (2001).
- 10)廣田良夫, 加地正郎: インフルエンザ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, 68, 1293-1305 (1994).
- 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, 1 (1), 35-40 (2000).
- 12)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, 2 (3), 55-61 (2001).
- 13)清水一史: インフルエンザワクチン, 臨床と微生物, 24 (2), 137-141 (1997).
- 14)Patriarca PA., Webster JA, Parker RA, et al.: Efficacy of influenza vaccine in nursing home, JAMA, 253, 1136-1139 (1985).
- 15)Gross PA., Quinnan GV, Rodstein M, et al.: Association of influenza immunization in elderly population: a prospective study, Arch. Intern. Med, 148, 562-565 (1988).
- 16)Hirota Y, Takeshita S, Ide S, et al.: Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness, Int.J.Epidemiol., 21, 574-578 (1992).
- 17)Hirota Y, Takeshita S, Kataoka K, et al.: Individual and environmental characteristics related to influenza-like illness among children: A school-based case-control study, Japan J. Hyg., 47, 87-99 (1992).
- 18)Foster D.A., Talsma A., Furumoto-Dawson A., et al.: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly, Am.J.Epidemiol., 136, 296-307 (1992).
- 19)Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al.: Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness, Vaccine, 15, 962-967 (1997).