原　著

4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答

[1] 医療法人相生会九州臨床薬理クリニック，[2] 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学，
[3] 株式会社メディサイエンスプラニングDM・統計解析部，[4] 財団法人阪大微生物病研究会，[5] 高崎小児科医院，
[6] しんどう小児科医院，[7] 横山小児科医院，[8] やました小児科医院，[9] しばおクリニック，[10] どうどうクリニック

入江　伸[1]　藤枝　恵[2]　伊藤　一弥[2)3)]　石橋　元規[1]
高見沢昭久[4]　石川　豊数[4]　高崎　好生[5]　進藤　静生[6]
横山　隆[7]　山下　祐二[8]　芝尾　京子[9]　小柳　英樹[10]
前田　章子[2]　廣田　良夫[2]

（平成18年10月11日受付）
（平成19年2月14日受理）

Key words：influenza vaccine, young child, immunogenicity, HI antibody

要　旨

小児科診療所（6施設）を受診した4歳未満の小児259例（0歳64，1歳65，2歳64，3歳66）を対象に，不活化インフルエンザワクチン（2005/06シーズン）に対する免疫応答を検討した．接種は規定どおりに行い，接種前（S0），1回目接種4週後（S1），2回目接種4週後（S2）に血清を採取し，赤血球凝集抑制抗体価（HI価）を測定した．HI価の幾何平均，応答率（response proportion：HI価4倍以上上昇），達成率（achievement proportion：接種後　HI価1：40以上）を算出した．また，HI価上昇倍数を従属変数，接種前HI価と年齢を独立変数とした分散分析を行った．対象者のうち，過去3年以内にワクチン接種を受けたと報告した者は，0歳児0%（0/64），1歳児26%（17/65），2歳児72%（46/64），3歳児77%（51/66）であった．HI価の幾何平均は，ワクチン株や接種回数（S1，S2）に拘らず，0歳児および1歳児では，2歳児・3歳児に比べて常に低値を示した．2回接種後の達成率は，0歳児23～52%，1歳児49～58%，2歳児67～89%，3歳児71～85%であった．年齢と接種前HI価を同時に考慮した分散分析の結果，HI価上昇倍数に対して接種前HI価は常に強い関連を示した．2回接種後のHI価上昇倍数（S2/S0）に対する年齢の効果は，A（H1）およびBについて有意であった（p＝0.000，0.002）．インフルエンザワクチンに対する免疫応答は，接種前抗体価と年齢の影響を強く受ける．2回接種しても，0歳児の50～80%，1歳児の40～50%が防御レベルの抗体価を獲得できなかった．

〔感染症誌　81：284～290，2007〕

序　文

近年，乳幼児においてはインフルエンザ関連の入院頻度が高いことが相次いで報告されている[1)~3)]．中でも1歳未満児の入院頻度は特に高く，成人ハイリスク者にも匹敵する[2)]．また，2003/04シーズンに米国においてインフルエンザ関連で死亡した小児の約半数は，インフルエンザ罹患前は，特別な基礎疾患を有しない健常児であったことが報告された[4)]．基礎疾患のない健常児においてもインフルエンザの予防が重要であることから，米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）は2004/05シーズンより，6～23カ月の乳幼児をワクチン接種勧告（recommendation）の対象とした[5)]．さらに，同委員会は2006/07シーズンより，勧告接種の対象を5歳未満児にまで引き上げることを決定した[6)]．しかし，高齢者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性および有効性についてはすでに多数の報告があるものの[6)]，乳幼児は免疫系の成熟度，インフルエンザウイルスへの感染歴，ワクチン接種歴など種々の点で成人とは異なるため，この年齢層におけるワクチン

別刷請求先：（〒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
伊藤　一弥

の免疫原性および有効性は必ずしも確立しているとは言い難い[7)~9)]．その上，我が国で規定されているワクチンの接種量は諸外国に比べて少なく[6)]，現行接種量で発病予防に十分な免疫の誘導が得られるかどうかについては未だ議論中である．しかしながら研究実施は容易ではないため，我が国では乳幼児を対象とした免疫原性の研究はほとんど実施されていない．

対象と方法

1．対象

対象は，2005年10月から11月に，ワクチン接種を希望して小児科診療所（6施設）を受診した4歳未満の小児である．接種時に明らかな発熱を呈している者，重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者，ワクチンの成分によるアナフィラキシーの既往者，その他，担当医師が接種を不適当と判断した者は対象から除外した．年齢階級毎に50例を確保することとし，急性疾患罹患などにより予期せぬ接種漏れや採血漏れの可能性を考慮して30%増の計259例をエントリーした（1歳未満64例，1.0～1.9歳65例，2.0～2.9歳64例，3.0～3.9歳66例）．結果として，全員プロトコール通り採血を終了した．エントリー時に，対象者の生年月日，過去3年以内の接種歴，前シーズンのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査した．

2．ワクチンおよび接種

2005/06シーズン用の市販インフルエンザHAワクチン（ビケンHE01A）を使用した．ワクチン株は，A/New Caledonia/20/99（H1N1），A/New York/55/2004（H3N2），B/Shanghai/361/2002であり，各株のHA含量は1株あたり30μg/mLであった．1回あたりの接種量は，1歳未満0.1mL，1歳以上0.2mLとし，4週間の間隔をあけて2回（2 doses）皮下接種した．2回目の接種は11月末までに完了した．

3．血清採取，抗体価測定

接種前（S0），1回目接種（1st dose）の4週後（S1），および2回目接種（2nd dose）の4週後（S2），計3回採血した．各施設で採取した血清は直ちに回収し，試験センター（医療法人相生会　臨床薬理センター）において−70～−80℃で凍結保存した．赤血球凝集抑制抗体価（HI価）は，ヒトO型赤血球を用いて定法により測定した．測定は，全採血終了後，一括して財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所で行った[10)]．

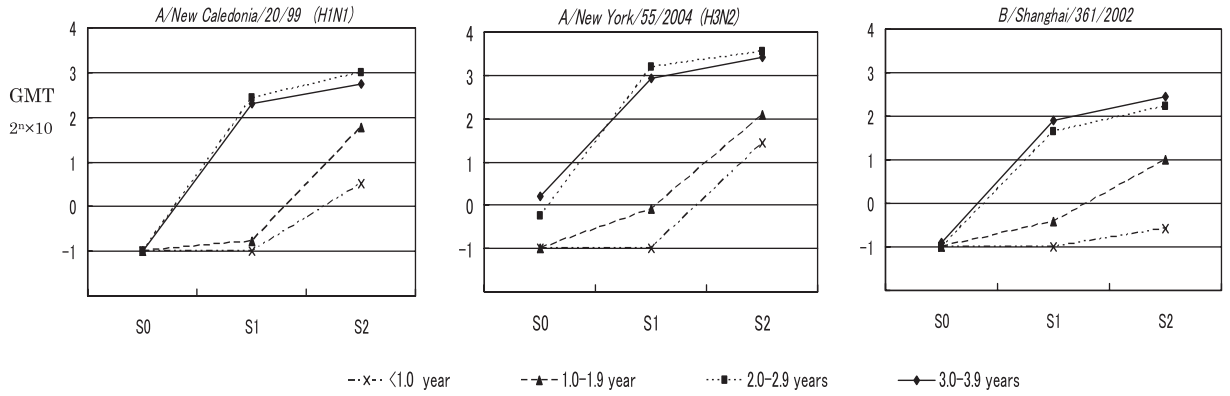
4．解析

HI価の幾何平均，応答率（response proportion：HI価4倍以上上昇の割合）[11)]，達成率（achievement proportion：HI価1：40以上の割合）[11)12)]を算出した．接種前にほとんど抗体を有しない者（1回目接種前の抗体価1：10未満）と，測定可能なレベルの抗体を有する者（1：10以上）に層化し，各年齢層毎に1doseによる応答率（S1/S0）と達成率（S1）を計算した．傾向性の検定にはMantel-extension法を用いた．さらに，免疫応答に対する接種前HI価および年齢の効果を検討するため，HI価の上昇倍数を従属変数，年齢（4レベル）と接種前HI価（3レベル）を独立変数とした分散分析を行った．なお，計算上HI価<1：10は，1：5として取り扱った．計算においてHI価は対数変換して処理した．検定はすべて両側検定とし有意水準は5%とした．解析にはSAS Ver. 9.1.3（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.）を用いた．

5．倫理的配慮

研究内容について説明した後，対象者の保護者から文書による同意を得た．なお本研究のプロトコールについては医療法人相生会臨床試験審査委員会の承認を得た．

Fig. 1　Geometric mean of HI antibody titer against inactivated influenza vaccine by age group



Blood samples were collected before the first vaccination（S0），4 weeks after the first vaccination（S1），and 4 weeks after the second vaccination（S2）.

Table 1　Response proportion: frequency of subjects with HI titer rise ≧ 4-fold

Age（year）	N	A/New Caledonia/20/99（H1N1）			A/New York/55/2004（H3N2）			B/Shanghai/361/2002		
		S1/S0	S2/S1	S2/S0	S1/S0	S2/S1	S2/S0	S1/S0	S2/S1	S2/S0
＜1.0	64	6（ 9）	35（55）	37（58）	7（11）	35（55）	44（69）	3（ 5）	18（28）	20（31）
1.0－1.9	65	26（40）	31（48）	50（77）	25（39）	28（43）	50（77）	23（35）	18（28）	39（60）
2.0－2.9	64	53（83）	12（19）	59（92）	45（70）	5（ 8）	48（75）	46（72）	7（11）	52（81）
3.0－3.9	66	48（73）	5（ 8）	54（82）	33（50）	8（12）	41（62）	39（59）	5（ 8）	42（64）
Total	259	133（51）	83（32）	200（77）	110（43）	76（29）	183（71）	111（43）	48（19）	153（59）
Trend P ＊		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.377	0.000	0.000	0.000

Note : The distribution of subjects is expressed as the number and percentage in parentheses.
＊ Mantel-extension method

Table 2　Achievement proportion: frequency of subjects with postvaccination HI titers ≧ 1 : 40

Age（year）	N	A/New Caledonia/20/99（H1N1）			A/New York/55/2004（H3N2）			B/Shanghai/361/2002		
		S0	S1	S2	S0	S1	S2	S0	S1	S2
＜1.0	64	1（ 2）	2（ 3）	24（38）	2（ 3）	2（ 3）	33（52）	0（ 0）	3（ 5）	15（23）
1.0－1.9	65	0（ 0）	18（28）	38（58）	9（14）	18（28）	35（54）	8（12）	22（34）	32（49）
2.0－2.9	64	3（ 5）	50（78）	57（89）	23（36）	47（73）	52（81）	8（13）	39（61）	43（67）
3.0－3.9	66	11（17）	51（77）	56（85）	29（44）	45（68）	48（73）	15（23）	43（65）	47（71）
Total	259	15（ 6）	121（47）	175（68）	63（24）	112（43）	168（65）	31（12）	107（41）	137（53）
Trend P ＊		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

Note : The distribution of subjects is expressed as the number and percentage in parentheses.
＊ Mantel-extension method

Table 3　Achievement proportion（postvaccination HI titers ≧ 1 : 40）and　response proportion（HI titer rise ≧ 4-fold）against A/New Caledonia/20/99（H1N1）after the first dose by age group and prevaccination titer

Age（year）	S0 ＜ 1:10			S0 ≧ 1:10		
	N	Response proportion	Achievement proportion	N	Response proportion	Achievement proportion
＜1.0	63	6（10）	2（ 3）	1	0（ 0）	0（ 0）
1.0－1.9	61	22（36）	14（23）	4	4（100）	4（100）
2.0－2.9	43	36（84）	29（67）	21	17（ 81）	21（100）
3.0－3.9	33	26（79）	20（61）	33	22（ 67）	31（ 94）
Total	200	90（45）	65（33）	59	43（ 73）	56（ 95）
Trend P ＊		0.000	0.000		0.484	0.247

Note : The distribution of subjects is expressed as the number and percentage in parentheses.
＊ Mantel-extension method

成　績

1. 基礎情報

対象者の平均月齢は，0歳児で9.0カ月，1歳児で17.8カ月，2歳児29.3カ月，3歳児41.4カ月であった．昨シーズンインフルエンザ様疾患に罹患したと報告した者は，0歳児11%（7/64），1歳児63%（41/65），2歳児53%（34/64），3歳児61%（40/66），過去3年以内にワクチン接種を受けたと報告した者は，0歳児0%(0/64)，1歳児26%(17/65)，2歳児72%(46/64)，3歳児77%（51/66）であった．

2. HI価の幾何平均（Fig. 1）

ワクチン株や接種回数に拘らず，0歳児および1歳児の幾何平均は，2歳児および3歳児に比べて常に低値を示した．2歳児と3歳児では，1st doseにより幾何平均は大きく上昇し良好なHI価誘導を認めたが，2nd doseによる上昇幅は僅かであった．一方，0歳児と1歳児では1st doseによる上昇幅は小さく，2st doseで大きな上昇を認めたものの，最終的に2st dose接種による獲得抗体価は2歳児と3歳児に比べて低かった．

なお，1歳児のHI価誘導は0歳児より高いが，接種量が等しい2歳児・3歳児より低値であった．

3. 応答率（Table 1）

1st doseによる応答率（S1/S0）をA(H1）についてみると，0歳児9%，1歳児40%，2歳児83%，3歳児73%であり，年長児ほど良好な応答率を示した（Trend p＝0.000）．この傾向は，いずれのワクチン株でも同様であり，応答率は，0歳児5～11%，1歳児35～

Table 4 Effects of prevaccination titer and age on HI antibody response to inactivated influenza vaccine

Test antigen: variables	Sum of squares	Degree of freedom	Mean square	F	P	R^2
		S1/S0				
A/New Caledonia/20/99（H1N1）						
Age *	117.11	3	39.04	41.62	0.000	0.353
Prevac titer **	8.34	2	4.17	4.45	0.013	
Residual	237.28	253	0.94			
Total	366.75	258				
A/New York/55/2004（H3N2）						
Age	40.33	3	13.44	16.37	0.000	0.335
Prevac titer	39.90	2	19.95	24.29	0.000	
Residual	207.83	253	0.82			
Total	312.46	258				
B/Shanghai/361/2002						
Age	48.23	3	16.08	15.73	0.000	0.340
Prevac titer	48.58	2	24.29	23.77	0.000	
Residual	258.52	253	1.02			
Total	391.53	258				
		S2/S1				
A/New Caledonia/20/99（H1N1）						
Age	4.48	3	1.49	2.03	0.110	0.276
Prevac titer	27.09	2	13.55	18.47	0.000	
Residual	185.59	253	0.73			
Total	256.28	258				
A/New York/55/2004（H3N2）						
Age	20.32	3	6.77	7.89	0.000	0.315
Prevac titer	28.16	2	14.08	16.40	0.000	
Residual	217.15	253	0.86			
Total	316.95	258				
B/Shanghai/361/2002						
Age	0.17	3	0.06	0.08	0.970	0.178
Prevac titer	23.60	2	11.80	16.58	0.000	
Residual	180.06	253	0.71			
Total	219.09	258				
		S2/S0				
A/New Caledonia/20/99（H1N1）						
Age	40.30	3	13.43	12.61	0.000	0.158
Prevac titer	20.56	2	10.28	9.65	0.000	
Residual	269.44	253	1.06			
Total	319.97	258				
A/New York/55/2004（H3N2）						
Age	1.34	3	0.45	0.38	0.765	0.115
Prevac titer	35.13	2	17.56	15.05	0.000	
Residual	295.32	253	1.17			
Total	333.70	258				
B/Shanghai/361/2002						
Age	20.40	3	6.80	5.26	0.002	0.126
Prevac titer	17.98	2	8.99	6.96	0.001	
Residual	326.96	253	1.29			
Total	374.04	258				

Two-way analysis of variance for unbalanced data, using the sum of squares associated with Type II estimable functions for each effect.

* Categorized into four levels : < 1.0, 1.0-1.9, 2.0-2.9, and 3.0-3.9 years old.

** Categorized into three levels : H1N1 : < 1 : 10, 1 : 10, and ≧ 1 : 20 for S0 ; < 1 : 10, 1 : 10-1 : 40, and ≧ 1 : 80 for S1 ; H3N2 : < 1 : 10, 1 : 10-1 : 160 and ≧ 1 : 320 for S0 ; < 1 : 10, 1 : 10-1 : 80 and ≧ 1 : 160 for S1 ; B : < 1 : 10, 1 : 10-1 : 20 and ≧ 1 : 40 for S0 ; < 1 : 10, 1 : 10-1 : 40 and ≧ 1 : 80 for S1.

40%，2歳児70～83%，3歳児50～73%であった．

一方，2nd doseによる応答率（S2/S1）をA(H1)についてみると，0歳児55%，1歳児48%，2歳児19%，3歳児8%であり，年長児ほど低い（p＝0.000）．この傾向もまた，いずれのワクチン株においても同様であり，0歳児28～55%，1歳児28～48%，2歳児8～19%，3歳児8～12%であった．

2 doses接種による応答率（S2/S0）は，A(H1)およびBで年長児ほど高い傾向を示したが（Trend p＝0.000），A(H3)については有意差を認めなかった．

4. 達成率（Table 2）

接種前（S0）の達成率を全対象者においてみると（表中下から2行目），A(H1)6%，A(H3)24%，B12%であり，A(H3)に対する達成率が高値を示した．接種前（S0）の達成率を年齢別にみると，A(H1)では，0歳児2%，1歳児0%，2歳児5%，3歳児17%であり，年長児ほど高くなる．この傾向はいずれのワクチン株についても同様であり，特にA(H3)では3歳児の達成率は44%と高値であった．

接種回数ごとの達成率をA(H1)についてみると，0歳児において接種前（S0）2%，1st dose後（S1）3%，2st dose後（S2）38%であり，達成率の上昇幅はS1で小さく，S2で大きい．一方，3歳児における同様の達成率は，接種前(S0)17%，1st dose後(S1)77%，2st dose後（S2）85%であり，上昇幅はS1で大きく，S2で小さい．このように達成率の上昇幅は，若年ではS1＜S2，年長になるほどS1＞S2となり，この傾向はいずれのワクチン株についても同様であった．

2 doses後の達成率は，0歳児23～52%，1歳児49～58%，2歳児67～89%，3歳児71～85%であり，0歳児と1歳児の達成率は2歳児・3歳児に比べて低かった．

5. 接種前抗体価別，応答率と達成率（Table 3）

いずれのワクチン株においても同様の傾向を認めたので，A(H1)に対するHI価の測定結果のみTable 3に示す．接種前HI価（S0）1:10未満では，応答率，達成率ともに年長児ほど高いという傾向を認めた（Trend p＝0.000）．これは，Table 1およびTable 2と同様の結果である．接種前HI価（S0）1:10以上については，0歳児で僅か1例，1.0～1.9歳では4例と極めて少数であった．このように，接種前HI価で層化して年齢と抗体応答の関連をみる場合，唯一用いることができるカットオフ値は1:10であり，それでも年齢分布に極端な偏りが生じるため安定した比較は困難であった．従って，接種前HI価と年齢の影響を同時に考慮するには数学モデルによる解析が必要と思料され，分散分析を行った．

6. 分散分析（Table 4）

HI価上昇に対する接種前HI価の効果は，接種回数やワクチン株に拘らず，常に有意であった(p＝0.000～0.013)．1st doseによるHI価上昇（S1/S0）に対して，年齢および接種前HI価は，それぞれ独立して有意な効果を示した．しかし，2nd doseによるHI価上昇（S2/S1）に対し，年齢の効果は，A(H3)についてのみ有意であり，A(H1)およびBに対する年齢の効果は明らかではなかった．2 doses後のHI価上昇(S2/S0)に対する年齢の効果は，A(H1)，Bでは有意差を示したが（p＝0.000，0.002），A(H3)については有意に到らなかった．

考　察

先行研究と同様[13)14)]，年少児ほど防御レベルのHI価獲得は困難であった．2 dosesによる応答率（S2/S0）および達成率（S2）から，4倍以上のHI価上昇を示しても，防御レベルに達しない者を認めた．2回接種によっても，防御レベルのHI価を獲得できなかった者は，およそ0歳児の50～80%，1歳児の40～50%であった．

若年小児（6歳未満2,913例）を対象とした前向き観察研究では，インフルエンザ様疾患に対するワクチン有効率は，2歳以上で33%（95%信頼区間：21～44%），2歳未満では－7%（－44～20%）であり，2歳以上については有意なワクチンの有効性を認めたが，2歳未満における有効性は検出されていない[7)]．また，乳幼児（6～23カ月786例）を対象とした2シーズンにわたる無作為化比較試験では，培養陽性インフルエンザに対する有効率は，1年目66%(34～82%)，2年目－7%（－247～67%）であり，1年目については有効性を認めたものの，2年目については有効性を認めていない[8)]．さらに，6カ月から8歳の小児29,726例を対象とした後ろ向き研究では，2歳未満のsub-group（5,139人）におけるワクチン有効率は，インフルエンザ様疾患に対して25%（0～44%），肺炎またはインフルエンザに対して49%(9～71%)である[9)]．乳幼児におけるワクチンの有効性は不安定となりやすく，先行研究の結果は必ずしも一致しない．これは，若年小児においては罹患の測定方法，流行規模，ワクチン株と流行株の合致度など，研究環境の影響を受けやすいためと考えられる．さらに，本研究では年少児ほど応答率および達成率が低く，接種しても防御レベルのHI価獲得には到らない例が多くみられた．これも，若年小児のワクチン有効性を不安定にする要因と考えられる．なお，0歳児と1歳児だけの免疫応答を比較して接種量の影響を指摘した報告がある[15)]．しかし，本研究では，0歳児で特に低い免疫応答を認めたことに加え，1歳児でも接種量が等しい2歳児・3歳児に比べて免疫応答が低いという特徴的所見を認め

た．若年小児における免疫応答の差は接種量のみで説明できず，年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子も関与していると考えられる．

HI 価の幾何平均および応答率の結果から，1st dose による HI 価の上昇程度は年長児の方が年少児に比べて良好であった．これは年長児ほど接種前に抗体を保有している者が多いためと考えられる．一方，2nd dose による HI 価の上昇程度は，年長児の方が年少児に比べて低い．これは，“law of initial value”または“negative feed back”と呼ばれる現象（抗体応答の頭打ち現象）を明瞭に示している[11]．つまり，年長児においては，1st doseにより高いレベルの HI 価が得られたため，2nd dose後の HI 価上昇は僅かであったと考えられる．また，この現象が2歳・3歳という低年齢で生じることは特記すべきであろう．

A（H3）に対しては，対象者の24％が接種前に防御レベルの HI 価を有していた．接種前の HI 価保有割合が，A（H1）や B に比べて A（H3）で高値であったのは，過去3シーズン中2シーズンの主流行株が A（H3）であったためと考えられる[16]．対象を抗体陰性者に限定すれば，年齢の影響のみを観察することが可能であるが，例数の確保が困難となる．そのため，解析の段階では年齢と接種前 HI 価の影響を同時に考慮し，2要因の独立した効果を検討した．

分散分析の結果，HI 価上昇に対する接種前 HI 価の効果は，接種回数やワクチン株に拘らず常に有意であり，年齢とは独立した強い影響を認めた．最終的に，2 doses 後の HI 価上昇（S2/S0）に対する年齢の効果は，A（H1）と B については有意であったが，A（H3）については有意差を認めなかった．但し，A（H3）についても，1st dose（S1/S0）および 2nd dose（S2/S1）での HI 価上昇に対する年齢の効果は有意であり，これは以下のように解釈できる．1st doseによる HI 価上昇（S1/S0）は，年少児が僅少，年長児が良好，一方，2nd doseによる HI 価上昇（S2/S1）は，年少児が良好，年長児が僅少であった．このため，1st dose と 2nd doseの影響を別々に観察すると年齢の効果は有意となるが，2 doses 接種による HI 価上昇（S2/S0）をみると 1st　does と 2nd doseにおける年齢の効果は互いに打ち消され消失する．こうした現象が A（H3）で強く現れたのは，接種前の HI 価レベルが高値であったこと，特に2歳児・3歳児においては接種前の HI 価保有割合が高かったことが影響したためと考えられる．

以上のことから，(1)0歳児では抗体応答が低い，(2)1歳児の抗体応答は0歳児より高いが，接種量が等しい2歳児・3歳児より低い，(3) 若年小児における抗体応答の差は接種量のみでは説明できず，年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子が影響している，(4) ワクチンに対する免疫応答においては，既存抗体と年齢の両者が強く関与している，と考えられる．

本研究は，厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「インフルエンザをはじめとした，各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究（主任研究者　廣田良夫）」の一部として行われたものである．

文　献

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) Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, *et al.*：Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003—2004. N Engl J Med 2005；353：2559—67.
5) 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.
6) Center for Disease Control and Prevention：Prevention and control of influenza：recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006；55 (RR-10)：1—41.
7) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, Hirota Y：Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002—2003 season. Vaccine 2006；24：957—63.
8) 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.
9) Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK：Effectiveness of the 2003—2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. Pediatrics 2005；116：153—9.
10) 前田章子，加瀬哲男：インフルエンザ抗体価の判定．総合臨床　2005；54：305—10.
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) Maeda A, Kohdera U, Fujieda M, Kase T, Hirota Y : Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6–36 months. Kawaoka Y, editor. International Congress Series 1263：Options for the Control of Influenza V. Amsterdam, Elsevier B. V., 2004 : 666—9.
14) Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, Meikle-john G, Lauer BA：Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. Pediatrics 1991；87：823—8.
15) 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.
16) 国立感染症研究所，厚生労働省健康局結核感染症課：インフルエンザ2004/05シーズン．病原微生物検出情報　2005；26：287—96.

Immunogenicity of Trivalent-Inactivated Influenza vaccine Among Children Less Than 4 Years old

Shin IRIE[1], Megumi FUJIEDA[2], Kazuya ITO[2)3)], Motoki ISHIBASHI[1], Teruhisa TAKAMIZAWA[4], Toyokazu ISHIKAWA[4], Yoshio TAKASAKI[5], Shizuo SHINDO[6], Takashi YOKOYAMA[7], Yuji YAMASHITA[8], Kyoko SHIBAO[9], Hideki KOYANAGI[10], Akiko MAEDA[2] & Yoshio HIROTA[2]

[1]Kyushu Clinical Pharmacology Research Clinic, [2]Department of Public Health, Osaka City University Faculty of Medicine, [3]Division of DM & Biostatistics, Mediscience Planning Inc, [4]Research Foundation for Microbial Disease of Osaka University, [5]Takasaki Pediatric Clinic, [6]Shindo Pediatric Clinic, [7]Yokoyama Pediatric Clinic, [8]Yamashita Pediatric Clinic, [9]Shibao Pediatric Clinic, [10]Dodo Clinic

We studied the immunogenicity of trivalent-inactivated influenza vaccine. Subjects were 259 children under 4 years old who visited six pediatric clinics to undergo influenza vaccination. Age distribution was 64 aged ＜1.0, 65 aged 1.0–1.9, 64 aged 2.0–2.9, and 66 aged 3.0–3.9 years, including subjects who had been previously vaccinated within the last three years, 0% (0/64) aged ＜1.0, 26% (17/65) aged 1.0–1.9, 72% (46/64) aged 2.0–2.9, and 77% (51/66) aged 3.0–3.9 years old. Two doses of vaccine were given subcutaneously four weeks apart. Dosage was 0.1mL for children under 1 year old, while for children aged one year or older, dosage was 0.2mL, based on standard Japanese recommendations. To measure hemagglutination inhibition (HI) antibody titer, triplet sera were obtained before vaccination (S0), 4 weeks after the first vaccination (S1), and 4 weeks after the second vaccination (S2). The geometric mean of HI antibody titer, the response proportion (titer rise≧4-fold), and the achievement proportion (postvaccination titer ≧1：40) were calculated by age group. Analysis of variance was used to estimate the independent effect of age and prevaccination titer on antibody increase. The geometric means of HI antibody titer were lower among the two younger age groups than among the two older age groups, regardless of vaccine strain or when blood samples were collected. The achievement proportion after 2 doses of vaccine in the ＜1.0, 1.0–1.9, 2.0–2.9, 3.0–3.9 year age groups were 38%, 58%, 89%, and 85% against A (H1)；52%, 54%, 81%, and 73% against A (H3)；and 23%, 49%, 67%, and 71% against B. Regarding the analysis of variance, prevaccination titer consistently indicated strong effects on antibody increase, regardless of vaccine strain or combination of paired sera. After two doses of vaccine (S2/S0), significant effects of age on antibody induction were shown against A (H1) and B ($p = 0.000$ and 0.002). Thus, the immunogenicity of trivalent-inactivated influenza vaccine was strongly influenced by prevaccination titer and age. Even two doses of vaccine did not induce a protective antibody level in about 50 to 80% of subjects among infants aged ＜1.0 year, and 40 to 50% among children 1.0–1.9 year old.