

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

2012/13 シーズンの土浦市 4 小学校におけるインフルエンザワクチン有効率の  
迅速検査結果による検討

研究協力者：山口 真也（国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児周産期診療部長）

### 研究要旨

2006/07 シーズンから行っている土浦市の 4 つの公立小学校における、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性解析を、2012/13 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2333）。今シーズンのワクチン接種歴に加え他のリスクファクターを聴取し、ロジスティック回帰分析によりワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比を算出した。4 校全体の同シーズンのインフルエンザ罹患率は、A 型が 12.9%、B 型が 5.2%であった。A 型及び B 型インフルエンザそれぞれについてワクチン有効率を検討したところ、A 型について 45% (95%CI: 20 ~ 61%)、B 型については 15% (95%CI: -50 ~ 52%) であった。学年（年齢）が 1 増える毎に A 型発症のリスクは 0.82 倍となり統計学的有意な結果となったが、B 型についてはこのような有意な相関は認められなかった。有熱期間は、A 型、B 型ともに、ワクチン接種群と非接種群の間で有意な差は認められなかった。本調査法は、教育機関の協力を得ることによって、低コストでありながら信頼性の高いインフルエンザワクチン有効率算出を可能にした優れた研究デザインである。

### A. 研究目的

インフルエンザは近年最も大きな注目を浴びているウイルス感染症である。迅速抗原検査による早期診断、タミフル・リレンザ・イナビル等の抗ウイルス薬の導入、老人の超過死亡、幼児のインフルエンザ脳症、タミフルと関連性が疑われた異常行動、H5N1、H7N9 インフルエンザの散発的流行、2009 年の新型インフルエンザパンデミックなど、インフルエンザについては話題に事欠かない。

世界的にはインフルエンザ対策の根幹は抗インフルエンザ薬ではなく、ワクチン接種であるとされているが、日常臨床の現場ではワクチン接種にも関わらずインフルエンザに罹患する患児を多く認めるため、インフルエンザワクチンの有効性に疑問を持つ臨床家が多く存在する。しかし、病院・診療所に来るインフルエンザ患者の多くがワクチンを接種していたからといって、ワクチンが無効であるとは言えない。ワクチンを接種してインフルエンザに罹患しなかった大多数の人達は病院に来ないからである。したがって、ワクチンの有効性を検討するには、ワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を、均一な曝露が想定される一定規模の集団から聴取し比較する必要がある。そのため我々は、2004/05 シーズンに土浦市立大岩田小学校、2005/06 シーズンに同校及び土浦市立第二小学

校、2006/07 シーズンからはさらに土浦市立土浦小学校および都和小学校を加えた 4 校において、全校児童の保護者に対するアンケート調査を行い続けている。2006/07 シーズンの調査ではインフルエンザ A 型に対するワクチンの有効率は 53%、2007/08 シーズンは A 型に対して 68%、2008/09 シーズンは A 型に対して 40% という統計学的に有意な結果を得た。2009/10 シーズンは新型インフルエンザの流行に新型ワクチンの供給が間に合わなかったため記述統計調査のみ行なったが、2010/11 シーズンは以前と同様の調査を行うことが可能であった。しかし、この年度のワクチン有効率は低く、A 型に対して 33%、B 型に対して 14% の点推定値であり、どちらも統計学的有意には達しなかった。2011/12 シーズンも同様で、A 型に対して -1%、B 型に対して -7% という結果であった。インフルエンザの流行株は毎年変異し、流行の程度も毎年異なるため、同様の調査を継続して行うことは重要である。そのため、同じ小学校 4 校を対象として、同様の調査を 2012/13 シーズンも繰り返して施行した。

### B. 研究方法

土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成 24 年度 1 年生から 6 年生の保護者に対しアンケート

トによる基礎調査を行った。アンケート（調査票 A）は 2013 年 1 月上旬に配布し、2 週間後に回収した。基礎調査では年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨年度インフルエンザワクチン接種回数・昨年度インフルエンザ罹患歴、今年度インフルエンザワクチン接種回数、2012 年 10 月から 12 月までのインフルエンザ罹患歴について情報収集した。2013 年 1 月から 3 月のインフルエンザ罹患患者については、学校にインフルエンザ罹患を届け出る欠席報告書と一緒に、別のアンケート（調査票 B）を保護者に記入してもらい回収した。この調査票 B では、発熱時期、インフルエンザの型、タミフル、リレンザ、イナビル処方の有無について情報収集した。ワクチン接種回数が 1 回のみ児童はワクチン接種群に入れて検討した。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザであるため、A 香港あるいは A ソ連の分類は行わなかった。得られた結果は STATA version 10 を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

アンケートは学年・クラス・出席番号・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。本調査は、土浦市医師会理事会、土浦市教育委員会、及び参加各校の許可を得て行われた。

## C. 研究結果

### 1. 対象

土浦市の 4 小学校（第二小・大岩田小・土浦小・都和小）の平成 24 年度 1 年生から 6 年生までの児童に基礎調査用アンケート A を配布し回収した。対象（2012 年 10 月 1 日時点）は合計で 2458 人、回答は 2333 名からあり、回収率は全体で 94.9%、学校別回収率はそれぞれ 93.5%、98.6%、97.2%、98.4%であった。各校の学年別人数構成を表 1 に示す。

### 2. ワクチン接種

2012 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までに 1 回以上インフルエンザワクチンを接種したと回答したのは全体で 1320 名、4 校全体での接種率は 57.4%（23 年度は 59.3%、22 年度は 61.4%、20 年度は 57.9%、19 年度は 55.6%、18 年度は 44.8%）であった。各校毎のワクチン接種回数の分布を表 2 に示す。1 回以上のワクチン接種率は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、58.7%、58.6%、57.9%、53.9%であった。

各校の学年毎ワクチン接種回数の分布を表 3 に示す。接種率は学年が上がるにつれて低下す

る傾向があり、トレンド解析で有意であった（ $P=0.007$ ）。4 校全体で低学年（1-3 年生）と高学年（4-6 年生）の間の接種率の差について比較したところ、低学年は 60.0%、高学年は 55.1%と有意差を認めた（Chi-square 5.63,  $P=0.018$ ）。

### 3. インフルエンザ罹患

各校に報告されたインフルエンザによる出席停止の総数（A 及び B 型の計）は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順にそれぞれ、70 名、166 名、74 名、153 名であった。質問票 B の回収数はそれぞれ、64 枚（91.4%）・157 枚（94.6%）・70 枚（94.6%）・143 枚（93.5%）であった。各校毎の学年別インフルエンザ罹患数を表 4 に示す。4 校全体で A 型に罹患したのは 300 名（罹患率 12.9%）、B 型罹患患者は 121 名（罹患率 5.2%）であった。A 型と B 型に一回ずつ罹患したのは 8 名であった。発熱時に医療機関を受診しインフルエンザと診断されたが迅速検査を行わなかったため型が不明の者（臨床診断 Flu）は 4 校全体で 13 名であった。以後の解析はこの 13 名を除いて行った。

4 校全体での低学年と高学年の型別インフルエンザ罹患率を表 5 に示す。A 型は、低学年のほうが有意に高い罹患率を認めたが、B 型の罹患率の差は有意ではなかった（A 型: chi-square 5.97,  $P=0.015$ 、B 型: chi-square 3.64,  $P=0.056$ ）。

### 4. 流行曲線

各校の A 型及び B 型インフルエンザ流行曲線を図 1・図 2 に示す。A 型インフルエンザは各校とも第 3~4 週に流行のピークを認め、特に都和小で大きな流行となった。B 型は大岩田小で 7 週をピークに比較的大きな流行を認めたが、それ以外の学校では、第二小の 9 週の小流行を除き、ほとんど認められなかった。

### 5. ワクチン接種群と非接種群の比較

ワクチン接種群と非接種群の特性比較を表 6 に示す。接種群は有意に年齢（学年）が低く、基礎疾患保有率が高く、昨年度ワクチン接種率が高かった。また、昨年度 A 型罹患歴が有意に高かった。

### 6. ワクチン有効率

4 校全体のワクチン接種回数ごとインフルエンザ型別罹患率を表 7 に示す。A 型では、接種回数と罹患率の間にトレンド解析で有意な相関

を認めた(P=0.016)。B型では同様の相関は認められなかった(P=0.220)。

有効率の単変量解析はカイ2乗検定、多変量解析では各種リスク因子を強制投入した無条件ロジスティック回帰モデルを用いた(表8)。多変量解析ではA型発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.55で有意、B型に対しては0.85で統計学的有意に達しなかった。ワクチン有効率はそれぞれ45%(95%CI: 20~61%)、15%(95%CI: -50~52%)と計算された。

#### 7. 各リスク因子のオッズ比

各リスク因子の多変量解析におけるオッズ比を表9に示す。学年(年齢)が1増える毎にA型発症のリスクは0.82倍となり有意な相関であったが、B型発症のリスクは0.99倍で、学年との有意な相関を認めなかった。例年では昨年度ワクチン接種が今年度のA型発症に有意な陽性相関を認めていたが、今回の調査ではそのような相関は認められなかった。前年度のA型罹患と今年度A型発症には有意な陰性の相関(OR 0.42)が認められ、同様に前年度のB型罹患と今年度B型発症にも有意な陰性の相関(OR 0.27)が認められた。

#### 8. 抗インフルエンザ薬

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方割合を表10に示す。A型・B型とも、イナビルの処方が40%台で、最も高頻度に処方されていた。抗インフルエンザ薬を投与されない事例は例年より少なく、3%以下であった。

#### 9. 発熱期間

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方による平均発熱時間の比較を表11に示す。処方されたが使用しなかった例については、「処方なし」に入れて検討した。タミフル群、リレンザ群、イナビル群、処方なし群間の発熱時間の差はoneway ANOVA解析で、A型(P=0.982)、B型(P=0.221)とも有意な差を認めなかった。Post Hocテスト(Scheffe法)では、B型において、処方なし群と他の3つの薬剤群の間でそれぞれ発熱時間の有意差(タミフル P=0.050、リレンザ P=0.027、イナビル P=0.008)を認めた。

#### 10. ワクチン接種による有熱期間の差

ワクチン接種の有無による発熱時間を表12

に示す。A型・B型ともワクチン接種群と非接種群の間で発熱時間に有意な差を認めなかった(A型: P=0.355、B型: P=0.829)。

#### D. 考察

2012/13 インフルエンザシーズンは、国内ではA(H3N2)ウイルスが流行の主流であった。感染症情報センターによると、2013年3月29日時点の総分離・検出数4,533株における型/亜型分離・検出比は、AH1pdm09亜型が2%(93株)、AH3亜型が85%(3,861株)、B型が13%(579株)であった。B型はYamagata系統とVictoria系統の2系統があるが、今シーズンも両系統の混合流行で、その割合は3:2で、山形系統による流行がやや優位であった<sup>(1)</sup>。この流行パターンは2011/12シーズンとほぼ同様であるが<sup>(2)</sup>、2011/12シーズンの我々の調査で得られたワクチン有効率が、A型-1%(95%CI: -45~30%)、B型-7%(95%CI: -70~32%)と全く有効でなかったことに比べると、2012/13シーズンはA型45%(95%CI: 20~61%)、B型15%(95%CI: -50~52%)と、A型については有意な有効率が認められた。この原因として考えられるのは、2011/12シーズンのワクチン株はA(H3N2)がA/ビクトリア/210/2009(H3N2)であったが、流行株との抗原性乖離がその後報告されたため、2012/13シーズンからA/Victoria/361/2011(H3N2)に変更されたことがあげられる<sup>(3)</sup>。感染症情報センターによると、2012/13シーズンに分離された流行株は、ワクチン株であるA/California/7/2009(H1N1)pdm09、A/Victoria/361/2011(H3N2)、B/Wisconsin/1/2010(Yamagata系統)に抗原性が類似した株が、それぞれ95%、98%、100%を占め、いずれの型・亜型においてもワクチン類似株が流行の主流であった。したがって、流行の主流を占めたA(H3N2)についてワクチン株と流行株の抗原性が類似していたことが、今回の我々の結果であるA型についての45%という有意な有効率に繋がったものと考えられる。

今回の調査では、前年のA型及びB型罹患が今年度発症抑制に有意に寄与しているという結果が得られた。これはこれまでの調査では見なかった結果である。2011/12シーズンと2012/13シーズンに流行したA(H3N2)とB型ウイルスの抗原性が大きく変異していなかったためと思われるが、同時に、保護者の子どもの一年前の感染既往についての記憶バイアスが少ないこと

も示唆している。毎年同じ調査を継続して行っているため、このようなインフルエンザに対する意識の高まりが生じているのかもしれない。

一方で、本調査の対象校である4つの小学校におけるワクチン接種率は平成22年度の61.4%をピークに、23年度は59.3%、24年度は57.4%と減少傾向にある。その原因については特にアンケートで質問を行っていないため不明であるが、抗ウイルス薬の使用率が97%という結果からは、ワクチンによる予防をするくらいなら、感染した時にクスリを飲めばよいという安易な風潮が広がってきている可能性が考えられる。インフルエンザに対してこれほど抗ウイルス薬を使用する国は世界でも日本だけであり、基本はワクチンによる予防であるのが世界標準である以上、ワクチン接種をさらに薦めるような政策の施行が望まれる。

#### E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。このような調査の実現には、参加教育機関及び市教育委員会の全面的な協力が不可欠であり、関係諸機関との連絡調整が重要な要素となっている。この点をよく踏まえれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効率研究が効率的に行えるものと思われる。

#### 参考文献

1. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/3403-pr3991.html>
2. <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/arc/gv/1112/data1112.2j.pdf>
3. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2124-related-articles/related-articles-393/2906-dj3933.html>

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 山口真也．2012/13年シーズンの土浦市4小学校におけるインフルエンザ流行状況の調査並びにワクチン有効率の検討．日本小児科学会茨城地方会、平成25年6月30日、茨城．

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1 各校学年別人数構成

学校名	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
第二小	111	132	93	102	85	84	617
大岩田小	66	80	99	102	98	124	572
土浦小	70	100	124	88	130	120	642
藤和小	87	72	90	82	90	81	502
合計	337	384	396	384	403	421	2,333

表2 各校毎ワクチン接種回数

学校名	接種回数			合計
	0	1	2	
第二小	253	53	306	612
%	41.2	8.7	50.0	100.0
大岩田小	232	41	297	570
%	41.4	7.3	51.3	100.0
土浦小	265	52	312	629
%	42.1	8.3	49.6	100.0
藤和小	230	32	237	499
%	46.1	6.4	47.5	100.0
合計	980	138	1,142	2,300
%	42.6	7.1	49.7	100.0

ワクチン接種歴不明の33名を除く

表3 学年別ワクチン接種回数

接種回数	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
0	130	150	181	166	174	199	900
%	38.8	39.7	41.5	43.7	43.5	47.5	42.8
1	21	17	33	24	36	47	178
%	6.3	4.5	8.5	6.3	9.0	11.2	7.7
2	184	211	194	190	190	173	1,142
%	54.9	55.8	50.0	50.0	47.5	41.3	49.7
合計	335	378	388	380	400	419	2,300
%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

ワクチン接種歴不明の33名を除く

表4 各校別インフルエンザ罹患状況

	第二小	大岩田小	土浦小	藤和小	合計
総インフルエンザ					
迅速検査陽性Flu					
A型1回	410(7)	490(6)	85(10.2)	137(27.8)	232(12.6)
B型1回	19(3.1)	92(16.1)	90(2)	11(2)	113(4.9)
A型+B型各1回	90(0)	8(1.4)	60(0)	0(0)	90(3)
未感染	553(90.2)	403(74.0)	573(99.7)	359(72.2)	1887(82.2)
合計	613(100)	572(100)	638(100)	497(100)	2320(100)

(%)は割合パーセント

迅速検査を受けなかったが、結果を忘れた13名を除く

表5 学年別インフルエンザ罹患率

	低学年	高学年
罹患率	(n=1210)	(n=1178)
A型	14.7%	11.3%
B型	8.1%	4.4%

表6 ワクチン接種期と非接種期の特性比較

		非接種期 (n=973)	接種期 <sup>a</sup> (n=214)	P-value
学年	1-2	278 (28.4)	431 (32.8)	
	3-4	328 (33.5)	439 (33.4)	
	5-6	371 (38.1)	444 (33.8)	0.039
性別 <sup>b</sup>	男子	463 (47.6)	658 (50.2)	0.218
兄弟数 <sup>c</sup> (mean, SD)		2.31 (0.96)	2.22 (0.82)	0.083
基礎疾患 <sup>d</sup>		93 (9.7)	171 (13.1)	0.013
昨年度ワクチン接種 <sup>e</sup>	+	242 (24.8)	1239 (94.2)	<0.001
昨年度A型罹患 <sup>f</sup>		133 (14.5)	216 (11.7)	0.049
昨年度B型罹患 <sup>g</sup>		105 (11.4)	158 (12.8)	0.352

( )内は割合(パーセント)を示す

兄弟数の比較はMann-Whitney U test, 他はPearsonカイ2乗検定による

以下の不明者を除く

<sup>a</sup> ワクチン接種期不明 33名

<sup>b</sup> 性別不明 28名

<sup>c</sup> 兄弟数不明 27名

<sup>d</sup> 基礎疾患不明 48名

<sup>e</sup> 昨年度ワクチン接種期不明 30名

<sup>f</sup> 昨年度罹患期不明 112名

<sup>g</sup> 昨年度罹患期不明 173名

表7 ワクチン接種回数別、インフルエンザ罹患率

	ワクチン接種回数			合計 (n=2287)
	0 (n=973)	1 (n=131)	2 (n=1183)	
A型罹患	139 (14.3)	20 (11.4)	123 (10.8)	282 (12.3)
B型罹患	54 (5.6)	10 (5.7)	59 (4.4)	114 (5.0)

( )内はパーセント

ワクチン接種回数不明33名と臨床診断済、13名を除く

表8 型別インフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
A型 <sup>a</sup>	0.73	0.57-0.95	0.014	0.55	0.39-0.80	0.001
B型 <sup>b</sup>	0.81	0.53-1.21	0.285	0.85	0.48-1.50	0.590

<sup>a</sup> 無条件のロジスティック回帰モデルでは学年、性別、兄弟数、基礎疾患、昨年度ワクチン接種歴、昨年度A型もしくはB型罹患歴、今年度ワクチン接種歴を固定とした。

表9. 各リスク因子の型ごとインフルエンザ罹患に対するオッズ比

リスク因子	A型Flu			B型Flu		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
年齢	0.82	0.76-0.88	<0.001	0.99	0.88-1.11	0.851
性別 (male=女性)	0.94	0.72-1.22	0.621	1.24	0.83-1.85	0.292
片鼻筋	1.03	0.89-1.20	0.655	0.90	0.71-1.13	0.368
基礎疾患	1.01	0.87-1.14	0.98	1.00	0.85-1.08	0.120
昨年度ワクチン接種	1.34	0.92-1.95	0.13	0.89	0.66-1.18	0.700
昨年度A型罹患	0.42	0.27-0.67	<0.001			
昨年度B型罹患				0.27	0.10-0.75	0.012
本年度ワクチン接種	0.55	0.39-0.80	0.001	0.85	0.48-1.50	0.580

表10. 型別別インフルエンザ罹患状況

	A型		B型	
	n	%	n	%
タミフル	75	33.3	23	19.0
リレンザ	85	28.5	35	28.9
イナビル	135	43.3	60	49.6
なし	2	0.7	3	2.5
処方されたが未使用	1	0.3	0	0.0
合計	298	100.0	121	100.0

表11. 抗インフルエンザ薬処方による発熱期間の差

	A型発熱期間			B型発熱期間		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
タミフル	75	53.3	28.1	23	87.7	47.8
リレンザ	85	84.5	28.8	35	83.3	34.5
イナビル	135	57.6	29.0	60	73.3	34.2
なし	2	55.7	32.7	3	152.3	29.0

表12. ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱期間

	A型			B型		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
ワクチン接種あり	141	57.6	28.7	60	83.1	38.8
ワクチン接種なし	156	60.7	27.3	58	81.7	36.8

図1 学校別インフルエンザA流行曲線

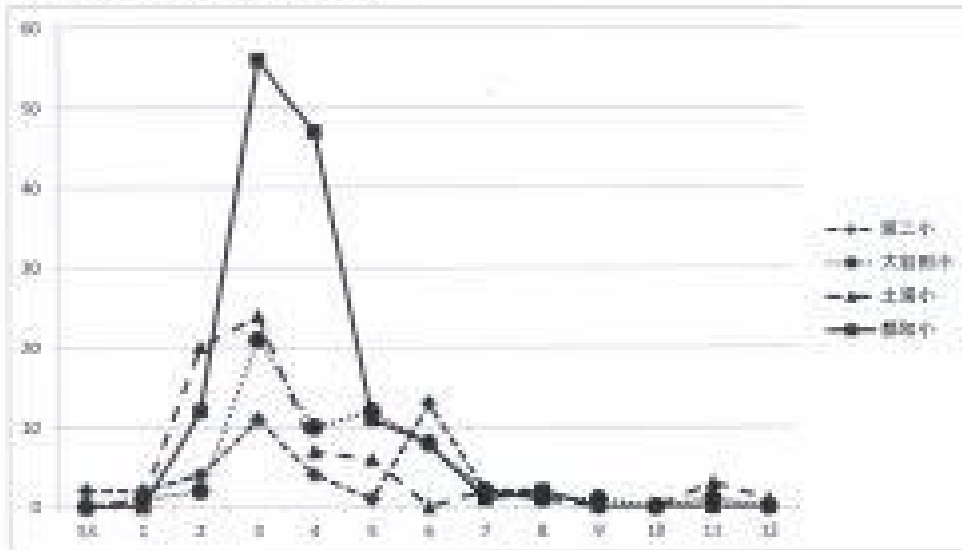


図2 学校別インフルエンザB流行曲線

