

2015/16 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科

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、2015/16 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2278）。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調査し、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発症率は、A型が13.6%、B型が12.9%であった。A型、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型は33%（95% CI: 1～55%）、B型は31%（95% CI: -2～54%）であった。学年（年齢）が1増える毎にA型発症のリスクは0.87倍、B型は0.81倍となり、統計学的有意な結果となった。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を認めなかった。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、均一な暴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。2012/13 シーズンは、A型に対して45%、B型に対しては15%で、A型のみ有意な結果となった。しかし2013/14 シーズンはA型が19%、B型が24%で、いずれも統計学的に有意ではなかった。2014/15 シーズンは、A型に対して44%と有意な結果であったが、B型は流行を認めず解析を行わな

かった。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2015/16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2015年度1年生から6年生の保護者に対しアンケートによる基礎調査を行った。アンケート（調査票A）は2016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、2015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。2016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2015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（2015年10月1日時点）は合計で2278人、回答は2179名からあり、回収率は全体で94.5%、学校別回収率はそれぞれ93.3%、96.5%、91.3%、98.7%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

2015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1135名、4校全体での接種率は52.8%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、53.8%、49.4%、60.5%、44.7%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（ $P<0.001$ ）。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57.1%、高学年は48.8%と有意差を認められた（ $\text{Chi-square } 14.8, P<0.001$ ）。

3. インフルエンザ発症

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、164名、116名、164名、128名であった。これに対して、質問票Bの回収数はそれぞれ、156枚（95.1%）・102枚（87.9%）・185枚（112.8%）・133枚（103.9%）であった。

各校毎のインフルエンザ発症数を表4に示す。4校全体でA型を発症したのは295名（発症率13.6%）、B型発症者は281名（発症率12.9%）であった。A型とB型に一回ずつ罹患したのは32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（臨床診断インフルエンザ）は4校全体で5名であった。以後の解析はこの5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。今シーズンはA型、B型とも低学年は高学年よりも有意に高い発症率であった。（A型： $\text{chi-square } 23.1, P<0.001$ 、B型： $\text{chi-square } 22.5, P<0.001$ ）。

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。2015/16シーズンのA型インフルエンザの流行は土浦小では第3週と第7週の二峰性の流行となったが、他の3校は第5～6週に単独のピークを持つ流行であった。B型インフル

エンザの流行はそれよりも遅れ、大岩田小と都和小が第7～8週、土浦小と第二小は第10週にピークを認めた。いずれの型の流行も、3学期が終わる頃には終息に向かった。

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、兄弟数が少なく、昨年度ワクチン接種率が高かった。

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・B型ともに、接種回数と罹患率の間にトレンド解析で有意な相関は認めなかった(A型:P=0.123、B型:P=0.495)。

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0.67、B型に対しては0.69で、A型に対してのワクチン有効率は33%(95%CI: 1～55%)、B型に対してのワクチン有効率は31%(95%CI: -2～54%)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0.87倍、B型発症のリスクは0.81倍となり、共に有意な陰性相関であった。

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型ではイナビルの処方頻度が一番多く、B型ではリレンザが多いことがわかった。全体として、抗インフルエンザ薬を使用しなかった生徒はのべで18名(3.1%)のみであった。

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。A型において、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解析で有意で

あり(P=0.0217)、Post Hoc test (Scheffe法)では、リレンザとイナビルの間にのみ有意差を認めた(P=0.026)。B型においても、4つの群の発熱時間の差は有意(P=0.0296)で、Post Hoc testで、タミフルとイナビルの間にのみ有意差を認めた(P=0.035)。

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、発熱時間に有意差を認めなかった(Student's t test, A型:P=0.086、B型:P=0.377)。

D. 考察

感染症情報センターによると、2015/16シーズンのインフルエンザは、AH1pdmが主流を占め、AH3はほとんど流行せず、B型はAH1pdmの約3分の1ほどの流行のみであった¹⁾。B型の内訳は、山形株とビクトリア株が半々の分離状況で、流行の前半はビクトリア系統が主で、後半になると山形系統が主流となった。これに対して、2014/15シーズンは、ほとんどがAH3で、流行後半から山形系統のB型がわずかに認められたのみであった。また2013/14シーズンは、AH1pdmが主流で、あとはAH3、B山形、Bビクトリアが少しずつ流行したが、そのパターンは2015/16シーズンとよく似ているものであった。

今回の調査では、昨年度のA型罹患が今年度のA型感染に対してほとんど関係していない(OR 0.90、表9)という結果であったが、それは流行株が昨年と今年で異なっていたことが原因であると思われる。それでは、一昨年AH1pdmに感染した児童が今年罹患しにくかったのかどうか重要な問題であるが、残念ながら、本調査では生徒の識別を学年・クラス・出席番号・生年月日でのみ行っているため、毎年のデータを経時的にリンクすることができず、一昨年の罹患歴を今年のデータに取り込むことができない。この問題を解決するためには、質問票に生徒の氏名を記入してもらうのが一番であるが、昨今の個人情報保護の風潮のため、保護者の抵抗感が危惧され、実現していない。次回からイニシャルを質問に加え、それと生年月日を使って、経年的にデータをリンクさせることができないか、検討する予定である。

毎年同じ調査を行っているため、保護者の間では

インフルエンザに対する理解ができてきており、例として、発熱を認めてもすぐに医療機関に受診せず、平均して 18 時間後に迅速検査を受けている。また各校担任教師の協力も定着してきており、インフルエンザを発症した場合に学校に提出する欠席報告書に併せて質問票 B をきちんと提出する（4 校全体の提出率 100.7%）ことも、周知されてきているものと思われる。このような調査の影響による保護者の医療機関受診行動の変容が、本調査の結果の一般性を損なっている可能性は否定できないが、それは避けられないリスクである。結果にどの程度の影響が出ているかを調べるためには対象校を新たに設け、その学校と結果を比較しないとイケないが、それは教育委員会や学校当局との今後の検討課題としたい。

今シーズンのインフルエンザワクチン有効率は、A 型が 33% (95% CI: 1 ~ 55%)、B 型が 31% (-2 ~ 54%) (表 8、9) であった。過去の A 型有効率は、2014/15 シーズンが 44% (24 ~ 58%)、2013/14 シーズンが 19% (-68 ~ 61%) であった。したがって本調査からは、AH3 にはワクチンが比較的有效であるが、AH1pdm に対しては、2013/14 と 2015/16 とともに、有効性が落ちる傾向が伺える。ただし、それは単に AH1pdm に対してワクチンが効かないということを意味するものではなく、それまでに同ウイルスが流行を続けていたために自然獲得免疫をもった児童が多いために、見かけ上のワクチン有効率が低くなっている可能性も十分にあると思われる。

一方、B 型については、過去の本調査では、ほとんど有効性を示すことができず、一番よかった 2013/14 シーズンでさえ 24% (-13 ~ 49%) であったが、今シーズンは 31% (-2 ~ 54%) と、もう少しで統計学的有意に達する過去最高の有効性を示す結果となった。これが、今シーズンのワクチンから山形株とビクトリア株の両方を含むようになったためなのかどうか、興味深い。来年度以降の調査での比較検討が必要である。

我々の研究は、同じフィールドで同じデザインで、インフルエンザワクチンの有効率を過去 10 年間にわたって算定してきた。小学校にアンケートの配布・回収及び、症例確認をお願いするため、确实かつ安価にコホートスタディを行うことが出来、しかも得られるデータの信頼性が高いことが特徴である。また毎年続けることにより、過去の流行と比較することができることが強みである。今後も同様の研究を

続けて、我が国のインフルエンザ疫学研究に寄与したいと思考する。

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://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data2j.pdf>

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

山口真也, 2015/16 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. 第 112 回茨城小児科学会 (平成 28 年 6 月 19 日, 茨城)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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	102	80	99	103	122	92	598
大岩田小	71	70	92	68	84	88	473
土浦小	112	90	99	104	114	120	639
都和小	70	66	97	87	71	78	469
合計	355	306	387	362	391	378	2,179

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	271	43	273	587
%	46.2	7.3	46.5	100
大岩田小	238	25	207	470
%	50.6	5.3	44.0	100
土浦小	248	46	333	627
%	39.6	7.3	53.1	100
都和小	257	24	184	465
%	55.3	5.2	39.6	100
合計	1,014	138	997	2,149
%	47.2	6.4	46.4	100

ワクチン接種歴不明の30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	145	128	168	184	196	193	1,014
%	41.6	43.1	43.9	51.3	50.5	51.7	47.2
1	24	18	20	26	22	28	138
%	6.9	6.1	5.2	7.2	5.7	7.5	6.4
2	180	151	195	149	170	152	997
%	51.6	50.8	50.9	41.5	43.8	40.8	46.4
合計	349	297	383	359	388	373	2,149
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の30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	都和小	合計
総インフルエンザ					
迅速検査陽性Flu					
A型1回	71	41	100	51	263
B型1回	69	49	49	82	249
A型・B型各1回	8	6	18	0	32
非感染	450	377	469	334	1630
合計	598	473	636	467	2,174

感染歴不明の5名を除く

表5 学年別インフルエンザ罹患率

	低学年 (n=1044)	高学年 (n=1130)
A型	17.2%	10.2%
B型	16.5%	9.7%

図1 学校別インフルエンザA流行曲線

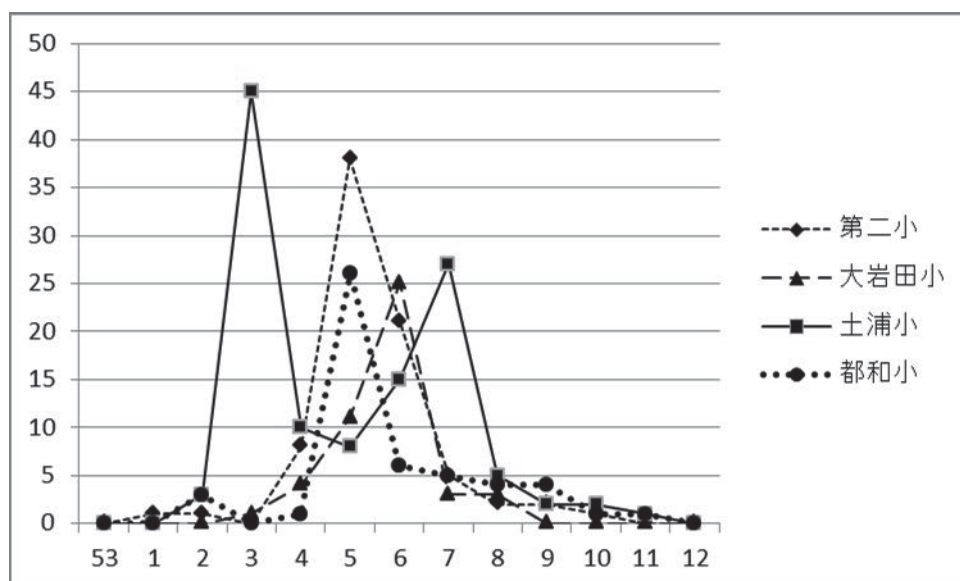


図2 学校別インフルエンザB流行曲線

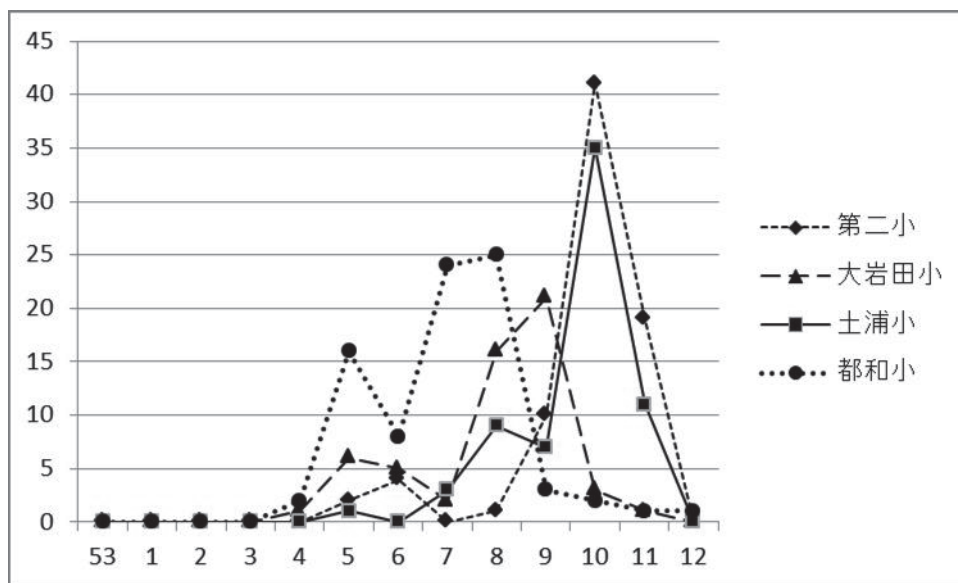


表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=1014)	接種群# (n=1135)	P-value	
学年				
1-2	273 (26.9)	373 (32.9)		
3-4	352 (34.7)	390 (34.4)		
5-6	389 (38.4)	372 (32.8)	<0.001	
性別*	男子	513 (50.8)	588 (51.9)	0.624
兄弟数\$ (mean, SD)	2.41 (1.02)	2.18 (0.76)	<0.001	
基礎疾患!	117 (11.7)	127 (11.4)	0.81	
昨年度ワクチン接種 +	200 (19.7)	1054 (93.2)	<0.001	
昨年度A型罹患¥	131 (13.8)	181 (16.9)	0.056	
昨年度B型罹患&	45 (4.8)	55 (5.1)	0.684	

以下の不明者を除く
 # ワクチン接種歴不明 30名
 * 性別不明 26名
 \$ 兄弟数不明 29名
 ! 基礎疾患不明 49名
 + 昨年度ワクチン接種歴不明 27名
 ¥昨年度罹患歴不明 62名
 &昨年度罹患歴不明 62名

()内は列パーセントを示す

表7 ワクチン接種回数毎、インフルエンザ罹患率

	ワクチン接種回数			合計 (n=2144)
	0 (n=1010)	1 (n=138)	2 (n=996)	
A型罹患	146 (14.5)	10 (7.3)	121 (12.2)	277 (12.9)
B型罹患	134 (13.3)	18 (13.0)	122 (12.3)	274 (12.8)

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明30名と臨床診断Flu 5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Flu	0.78	0.60-1.00	0.046	0.67	0.45-0.99	0.048
B型Flu	0.92	0.71-1.19	0.524	0.69	0.46-1.02	0.064

* 無条件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変数とした。

表9 各リスク因子の型ごとインフルエンザ発症に対するオッズ比

リスク因子	A型Flu			B型Flu		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
学年	0.87	0.81-0.94	0.001	0.81	0.75-0.88	0.001
性別 (ref=女子)	1.10	0.84-1.44	0.477	1.21	0.93-1.59	0.156
兄弟数	0.91	0.78-1.05	0.201	1.00	0.86-1.16	0.997
基礎疾患	0.84	0.57-1.25	0.386	0.75	0.51-1.10	0.142
昨年度ワクチン接種	1.04	0.84-1.28	0.725	1.16	0.94-1.44	0.155
昨年度A型罹患	0.90	0.62-1.32	0.600			
昨年度B型罹患				0.74	0.37-1.44	0.372
本年度ワクチン接種	0.67	0.45-1.00	0.048	0.69	0.46-1.02	0.064

表10 型別抗インフルエンザ薬処方状況

	A型		B型	
	n	%	n	%
タミフル	81	27.3	57	20.4
リレンザ	88	29.6	117	41.8
イナビル	116	31.9	100	35.7
なし	8	2.7	6	2.1
処方されたが未使用	4	1.4	0	0.0
合計	297	100.0	280	100.0

表11 抗インフルエンザ薬処方による発熱時間の差

	A型発熱時間			B型発熱時間		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
タミフル	81	66.4	29.8	57	84.4	34.4
リレンザ	88	76.7	36.8	117	72.2	32.0
イナビル	116	62.0	33.7	100	68.5	29.2
なし	12	72.5	27.7	6	76.4	54.0

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱時間

	A型			B型		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
ワクチン接種群	132	63.8	33.2	141	71.7	33.6
ワクチン非接種群	150	70.8	34.2	138	75.2	31.8