

2016/17 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、2016/17 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2120）。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザで、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 16.5%、B 型が 1.4%であった。A 型インフルエンザについてロジスティック回帰分析によりワクチン有効率を検討したところ 29%（95% CI: -4 ~ 52%）であった。B 型は発症数が少ないためワクチン有効率の検討は行わなかった。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を認めなかった。抗インフルエンザ薬の種類による有熱時間の有意差は認めなかった。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。2015/16 シーズンは、A 型に対して 33%、B 型に対して 31% で、A 型のみ有意となった。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 2016/17 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 2016 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 2017 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、2016 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。2017 年 1 月から 3 月のインフルエンザ罹患者については、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・生年月日及びイニシャル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 2016 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（2016 年 10 月 1 日時点）は合計で 2120 人、回答は 2055 名からあり、回収率は全体で 96.9%、学校別回収率は第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、それぞれ 94.2%、99.8%、95.8%、99.3% 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

2016 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 1030 名、4 校全体での接種率は 50.7% 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 52.5%、47.8%、58.6%、40.8% 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 55.0%、高学年は 47.1% と有意差を認めた (Chi-square 12.5, $P < 0.001$)。

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、102 名、60 名、101 名、160 名であった。これに対して、質問票 B の回収数はそれぞれ、94 枚（92.1%）・60 枚（100%）・102 枚（101%）・109 枚（68.1%）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 337 名（発症率 16.5%）、B 型発症者は 28 名（発症率 1.4%）であった。A 型と B 型に一回ずつ罹患したのは 6 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 7 名であった。以後の解析はこの 7 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発症率を表 5 に示す。今シーズンは A 型、B 型とも低学年と高学年で発症率に有意差を認めなかった。（A 型：chi-square 0.08、 $P=0.78$ 、B 型：chi-square 1.62、 $P=0.20$ ）。

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。2016/17 シーズンの A 型インフルエンザの流行は、都和小で年内に散发例を認めた後、第 3 週に大きな流行を認めた。第二小と土浦小は第 2 週から第 9 週までだらだらとした流行、

大岩田小は第4週にピークを認めた単峰性の流行を認めた。B型は年明けにごく僅かな発症を認めたのみであった。

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

今年度は年内から小規模なインフルエンザの流行を認めたため、1回目のワクチンを接種して2週間以内に発症した症例についてはワクチン非接種群に入れて有効率を検討したが、そのような事例は1例のみであった。4校全体のワクチン接種回数ごとインフルエンザ型別発症率を表7に示す。A型・B型ともに、接種回数と発症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=0.251、B型:P=0.255)。

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)。B型は発症例が少ないため、ワクチン有効率の解析を行わなかった。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0.71、A型に対してのワクチン有効率は29%(95%CI: -4~52%)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。例年では学年(年齢)が1増える毎に発症率が低下する傾向が認められるが、今年度は学年のオッズ比は0.99で有意ではなかった。基礎疾患を有するとA型発症のリスクは1.64倍と有意に増加していた。また昨年度にA型に罹患していると、今年度のA型発症のリスクが0.50倍と有意に減少していた。

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(昨年度と同じ結果)。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7名(1.9%)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・B型とも、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解析で有意ではなかった(A型:P=0.086、B型:P=0.22)。

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有熱時間を表12に示す。A型、B型とも、有熱時間にワクチンによる有意差を認めなかった(Student's t test, A型:P=0.407、B型:P=0.148)。

D. 考察

感染症情報センターによると、2016/17シーズンのインフルエンザはAH3が主流を占め、AH1pdmとB型はほとんど流行しなかった。これに対して、2015/16シーズンはAH1pdmが主流で、シーズン後半からB型2系統の流行が認められたが、シーズンを通してAH3はほとんど流行しなかった¹⁾。ちなみに、2014/15シーズンはAH3、2013/14シーズンはAH1pdm、2012/13シーズンはAH3が主流であったので、毎年AH3とAH1pdmが交互に流行するというパターンがここ5年間は続いている。

今回の調査では、昨年度のA型罹患歴が今年度のA型発症に対してリスクを0.5倍と有意に減少させていた。もし昨年度と今年度の流行株が同じウイルスであればこのような結果は妥当と考えられるが、事実は異なり、昨年度と今年度の流行株はそれぞれAH1pdmとAH3と異なっていた。それなのになぜこのような結果が得られたのか、理由は不明である。ちなみに、昨年度の本調査では、前年度のA型罹患が当該年度のA型発症に寄与するリスクは0.9倍と有意ではなかった。これは一昨年と昨年の流行株が異なるためではないかと考察した次第であった。

このように、以前にインフルエンザに罹患した児童が、その後同じ株が流行する年にはワクチン接種の有無にかかわらずその型のインフルエンザに罹患しにくいのか否か、すなわち自然獲得免疫が数年間持続して感染防御に寄与しているのかどうか、という点は、ワクチン有効率の検討において重要なテーマである。このことをはっきりと調査した研究は筆

者が知る限りでは存在しないが、本研究のように同じフィールドで同じ対象に継続して有効率調査を行っていけば、いずれ結果を出すことは可能と思われる。しかしこれまでは、調査の匿名性を担保する目的で質問票は無記名であったため、年度を越えて結果を比較することが不可能であった。この問題を解決するため、本年度からは質問票にイニシャルを記入してもらうこととした。これによって、質問票AとBのマッチングのみならず、年度が替わっても生年月日とイニシャルを照合することで、匿名のまま児童を経年的に追跡調査することができる筈である。小学校で行う調査のため最大6年間の追跡しかできないが、この研究を続けていくことで上記のテーマに何らかの答えを出せればと思考する。

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://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/inf3/2016_36w/in1j_170427.gif

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, 2016/2017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, 第115回日本小児科学会茨城地方会(平成29年6月18日, 茨城)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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	80	99	80	94	92	124	569
大岩田小	53	72	68	91	67	83	434
土浦小	79	116	89	103	103	110	600
都和小	58	69	67	98	89	71	452
合計	270	356	304	386	351	388	2,055

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	265	42	251	558
%	47.5	7.5	45.0	100
大岩田小	226	27	180	433
%	52.2	6.2	41.6	100
土浦小	246	40	307	593
%	41.5	6.8	51.8	100
都和小	265	18	165	448
%	59.2	4.0	36.8	100
合計	1,002	127	903	2,032
%	49.3	6.3	44.4	100

ワクチン接種歴不明の23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	110	170	133	189	186	214	1,002
%	41.2	48.4	44.3	49.6	53.3	55.7	49.3
1	17	19	21	25	25	20	127
%	6.4	5.4	7.0	6.6	7.2	5.2	6.3
2	140	162	146	167	138	150	903
%	52.4	46.2	48.7	43.8	39.5	39.1	44.4
合計	267	351	300	381	349	384	2,032
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の23名を除く

表4 各校別インフルエンザ発症状況

	第二小	大岩田小	土浦小	都和小	合計
迅速検査陽性Flu					
A型1回	93	54	88	96	331
B型1回	1	4	10	7	22
A型・B型各1回	0	1	2	3	6
非感染	473	374	500	342	1689
合計	567	433	600	448	2,048

感染歴不明の7名を除く

表5 学年別インフルエンザ発症率

	低学年 (n=926)	高学年 (n=1122)
罹患率		
A型	16.2%	16.7%
B型	1.7%	1.1%

罹患歴不明の7名を除く

図1 学校別インフルエンザA流行曲線

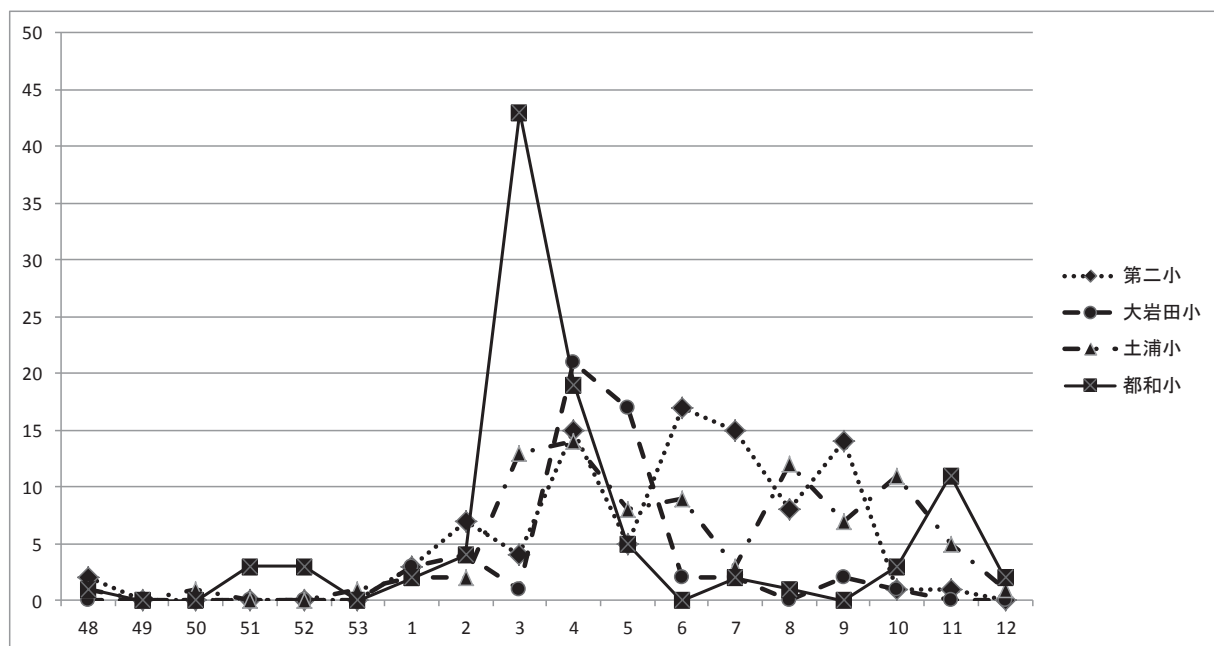


図2 学校別インフルエンザB流行曲線

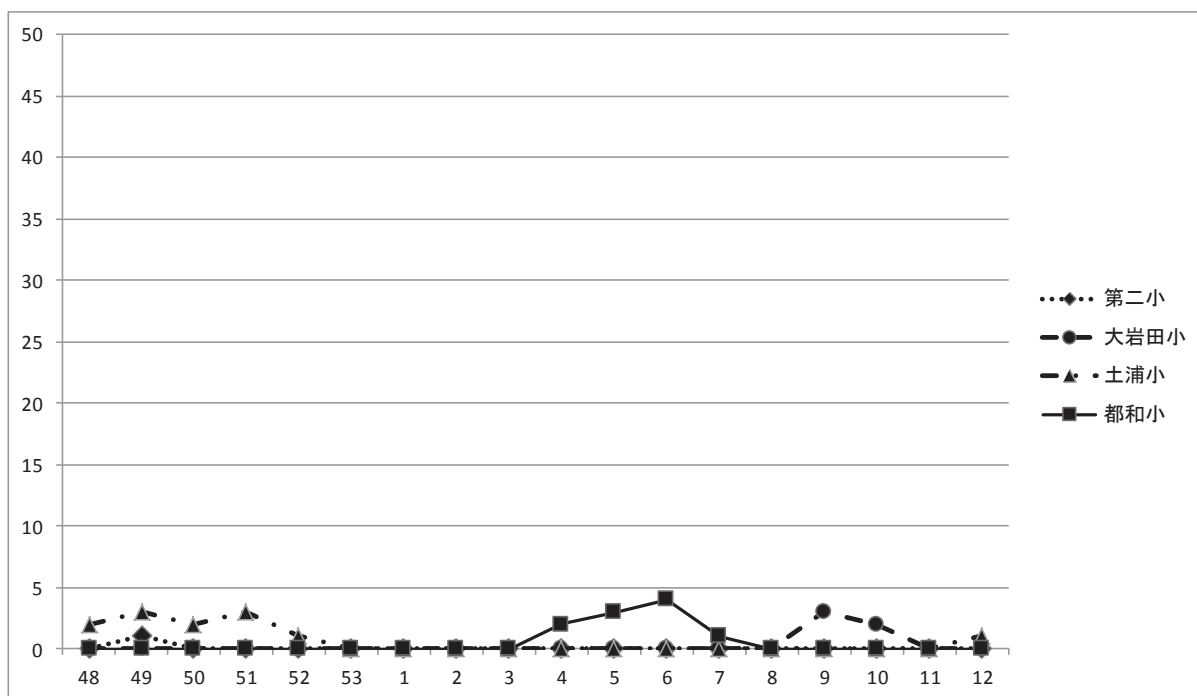


表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=1,002)	接種群# (n=1,030)	P-value	
学年				
	1-2	280 (27.9)	338 (32.8)	
	3-4	322 (32.1)	359 (34.9)	
	5-6	400 (39.9)	333 (32.3)	0.001
性別*	男子	510 (51.0)	519 (50.5)	0.817
兄弟数\$	(mean, SD)	2.45 (1.08)	2.17 (0.75)	<0.001
基礎疾患!		110 (11.1)	127 (12.5)	0.339
昨年度ワクチン接種 +		171 (17.2)	961 (93.8)	<0.001
昨年度A型罹患¥		133 (14.0)	144 (14.7)	0.67
昨年度B型罹患&		88 (9.3)	115 (11.8)	0.08

以下の不明者を除く
 # ワクチン接種歴不明 23名
 * 性別不明 4名
 \$ 兄弟数不明 16名
 ! 基礎疾患不明 35名
 + 昨年度ワクチン接種歴不明 21名
 ¥ 昨年度罹患歴不明 117名
 & 昨年度罹患歴不明 117名

()内は列パーセントを示す

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

表7 ワクチン接種回数毎、インフルエンザ発症率

	ワクチン接種回数			合計 (n=2,025)
	0 (n=998)	1 (n=126)	2 (n=901)	
A型罹患	170 (17.0)	16 (12.7)	136 (15.3)	326 (16.1)
B型罹患	16 (1.6)	2 (1.6)	9 (1.0)	27 (1.3)

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明23名と罹患歴不明7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	0.84	0.66-1.06	0.14	0.71	0.48-1.04	0.080
B型Flu						

* 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	0.99	0.92-1.06	0.725			
性別 (ref=女子)	1.04	0.81-1.33	0.779			
兄弟数	0.92	0.80-1.05	0.215			
基礎疾患	1.64	1.05-2.56	0.030			
昨年度ワクチン接種	1.16	0.78-1.71	0.465			
昨年度A型罹患	0.50	0.32-0.76	0.001			
昨年度B型罹患						
本年度ワクチン接種	0.71	0.48-1.04	0.080			

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	68	20.1	5	17.9
リレンザ	73	21.6	13	46.4
イナビル	191	56.5	9	32.1
なし	6	1.8	1	3.6
合計	338	100.0	28	100.0

*: タミフルとイナビルを両方処方された1名を含む

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	68	51.7	23.6	5	66.8	29.9
リレンザ	74	58.9	27.5	13	63.8	27.7
イナビル	193	57.3	27.9	9	90.3	46.0
なし	7	71.9	44.5	1		

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均有熱時間

	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	153	56.6	24.4	11	63.5	23.6
ワクチン非接種群	173	57.3	30.2	16	79.0	43.3