

2017/18 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、2017/18 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2077）。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6.0%、B型が30.7%であった。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、A型が66%（95%CI: 39~81%）、B型が15%（95%CI: -15~37%）であった。有熱期間は、A型ではワクチン接種群と非接種群の間に有意な差を認めなかったが、B型では接種群が平均7.6時間短かった（P=0.013）。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

毎年流行する季節性インフルエンザは、高齢者の肺炎や乳幼児に時折見られるインフルエンザ脳症などの重篤な合併症にとどまらず、学童や成人の欠席・欠勤などにより、毎年大きな社会的損失をもたらしている。本邦では国民皆保険や児童の医療費全額補助、および医師側の過度なリスク回避傾向等によって、迅速検査診断と抗ウイルス薬が多用されているため、ワクチンによる予防を軽視して、感染した時に治療すればよいという安易な風潮が見られるが、世界保健機構やアメリカのCDCは、未だにワクチンを最も重要なインフルエンザ対策と位置づけており、その重要性に変わりはない¹⁾。

一方で、病院に来るインフルエンザの患者の多くにワクチン接種歴があることから、ワクチンは効かないという印象を持つ臨床家は多い。だが実際にワクチンの効果が低かったのかどうかは、インフルエンザ発症率をワクチン接種群と非接種群の間で比較する等して、ワクチン有効率を算出しない限り知ることにはできない。なぜなら、ワクチンをうってインフルエンザにかからなかった患者は病院に来ないため、医師の目には見えないからである。最近では、医療機関で test-negative design によるワクチン有効

率のスタディがその簡便性から頻繁に行われるようになり、多数の報告が見られるようになったが^{2,3)}、伝統的なコホートスタディの重要性が減じたわけではない。

我々は2004/05シーズンから毎年、土浦市の公立小学校をコホートとして、保護者へのアンケートにより児童のワクチン接種歴や迅速検査診断によるインフルエンザ罹患歴などを聴取し、インフルエンザワクチンの有効性を調査している。学校機関にアンケートの配布回収を依頼するため、前向きコホート研究を低いコストで実施することができるのが特徴であり、2006/07シーズンからは対象校を4校に増やし、2016/17シーズンまでの11年間に、新型インフルエンザの流行があった2009/10シーズンを除き、のべ10年間、同じ4校で連続してワクチン有効率の調査を行ってきた。

インフルエンザは、毎年流行するウイルスが少しずつ変異したり、流行株が変わったりするため、ワクチンの有効率は年ごとに変動する事が知られている。そのため、臨床的にワクチンの有効率を毎年モニターすることは、ワクチン行政の評価のために重要である。以上より、我々は2017/18シーズンにも、前年度までと同じフィールドとデザインを用いて、

アンケートによるワクチン有効率の調査を行った。

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2017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2018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について情報収集した。2017年11月から2018年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、AH3あるいはAH1pdm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。前年の調査結果との照合は、学校名、生年月日、イニシャルを用いて行った。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2017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（2017年10月1日時点）は合計で2077人、回答は1970名からあり、回収率は全体で94.8%、学校別回収率はそれぞれ92.6%、98.8%、92.7%、96.8%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

2017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897名、4校全体での接種率は46.6%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、47.7%、43.9%、52.6%、40.6%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（ $P=0.005$ ）。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48.9%、高学年は44.7%であったが、有意水準には達しなかった（Chi-square 3.32, $P=0.068$ ）。

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193名、157名、171名、150名であった。これに対して、質問票Bの回収数はそれぞれ、177枚（91.7%）・128枚（81.5%）・227枚（132.7%）・171枚（114.0%）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119名（発症率6.0%）、B型発症者は605名（発症率30.7%）であった。A型とB型に一回ずつ罹患したのは21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、今回の調査では認めなかった。

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： $P=0.56$ 、B型： $P=0.65$ ）。

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。2017/18シーズンのA型インフルエンザは、2017年末に若干の散发例を認めた後、大岩田小が第2週と第10週に2峰性の流行を認めたが、他の3校は第3～5週にピークとなる単峰性の流行となった。B型インフルエンザは、各校とも第3～5週にピークとなる単峰性の大きな流行を認めた。

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が、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は存在しなかったため、接種群・非接種群の分類には影響しなかった。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型については接種回数と発症率の間にトレンド解析で有意な相関を認めたが、B型では認めなかった(A型:P=0.001、B型:P=0.251)。

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0.34、ワクチン有効率は66%(95%CI: 39~81%)、B型発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.85、ワクチン有効率は15%(95%CI: -15~37%)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。A型では学年(年齢)が1増える毎に発症率が0.84倍となる有意な陰性相関が認められたが、B型では有意な相関を認めなかった。昨年度は基礎疾患を有するとA型発症のリスクが1.64倍と有意に増加したが、今年度はそのような相関は認めなかった。また昨年度のB型罹患歴は、今年度のB型発症に対してOR 0.51と、境界域の陰性相関を認めた。

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型ともにイナビルの処方頻度が一番多かった。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(2.5%)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=0.447、B型:P=0.535)。

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。B型で、発熱時間にワクチンによる有意差を認めた(Student's t test, A型:P=0.163、B型:P=0.013)。

11. 発熱してから迅速検査を受けるまでの時間

急な発熱を認めてから、医療機関で迅速検査を受けるまでの平均時間は、A型が16.3時間(標準偏差8.3時間)、B型が18.5時間(標準偏差11.4時間)であった。またA型罹患患者において、各校間で迅速検査を受けるまでの時間に有意差を認めたが、B型ではこれを認めなかった(oneway ANOVA, A型:P=0.026、B型:P=0.057)。

12. 昨年度のデータとのマッチング

昨年度の調査から質問票にイニシャルの項目を加え、今年で二年目となったため、今回の調査では、質問票Aで昨年度のワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を聴取して得た結果と、実際に昨年のデータから得た結果を比較検討することが可能となった。その結果、4校の2年生以上の全生徒数1624名のうち、92名(5.7%)を除く1532名がデータのマッチングを行えた。今年の2年生以上で、昨年度にA型に罹患したと答えた193名のうち実際に記録でそれが確認されたのは126名(65.3%, kappa 0.56)、B型に罹患したと答えた104名のうち記録で確認できたのは19名(18.3%, kappa 0.30)のみであった。ワクチン接種歴については、昨年度にワクチンを1回以上接種したと回答した846名のうち、記録で確認できたのは769名(90.9%, kappa 0.92)であった。

D. 考察

感染症情報センターによると、2017/18シーズンのインフルエンザは、A型については第36週から第1週までの期間は、AH1pdm09亜型がAH3亜型を上回っていたが、第2週以降は、AH3亜型がAH1pdm09亜型を上回った状態となった。B型については、2017年第48週以降に山形系統の増加が著しく、第1週以降は、毎週インフルエンザウイルス中で最も多く検出された^{4,5)}。

本調査が行われた茨城県でも同様に、茨城県感染症情報センターによると、2017年9月から2018年4月までに県内で分離されたインフルエンザ流行株184株のうち、AH3が43検体(23.4%)、AH1pdmが51検体(27.7%)、B型が89検体(48.4%)であった(参考:2016/17シーズンの分離状況はAH3が75.6%、AH1pdmが8.1%、Bが16.3%)⁶⁾。ちなみに、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。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、昨年までは毎年AH3とAH1pdmが交互に流行するというパターンが5年間続いたが、今年はそのパターンからはずれ、AH3とAH1pdmはほぼ同規模の小流行で、第2週の早い時期からB型の大流行を認める形となった。

今年の調査で特筆すべきことは、初めて昨年のデータとのマッチングを行ったことであるが、それにより判明したことは、保護者の記憶に基づく昨年のインフルエンザ罹患歴は、記憶バイアスにより、かなり間違っているということであった。A型罹患歴のkappaが0.56、B型のkappaが0.30という結果は、過去10年間にわたって、質問票Aで保護者の申告により聴取した前年度の罹患歴のデータにかなりの誤分類が混入していた可能性を示唆している。もっとも、本調査の調査期間は11月から3月の終業式までであるが、質問票では「昨年の罹患歴」について聴取しているため、4月以降にインフルエンザに罹患した児童では、質問票では罹患歴陽性となるが、昨年のデータをマッチングした場合には罹患歴陰性となり、そのために記憶バイアスではない誤分類が生じた可能性も存在する。また、毎年質問票Aの提出率が95%程度であることから、昨年または今年に質問票Aを提出していないためにマッチングできなかった例や、転入や転出によりマッチングできなかった例もあり、その場合は罹患歴やワクチン接種歴はミッシングデータとなる。そのために、今シーズンは罹患歴不明者がA型では148名、B型では165名と多数になり(表6)、データの解析に悪影響を及ぼしたと思われる。例えば昨年度A型罹患歴が今年度のA型発症に与えた影響はOR 0.76(P=0.388)、B型については同様にOR 0.51(P=0.073)であったが(表9)、このようなミッ

シングデータのために統計学的有意に達しなかっただけで、実際は有意な相関があった可能性もあるであろう。それならば、ミッシングデータのある者については質問票Aで得られた罹患歴・接種歴を使用するという選択肢も考慮したが、データの均一性という点からそれは好ましくないと考え、却下した(1年生を除く)。

今シーズンのワクチン有効率は、A型で66%(95%CI: 39~81%)、B型で15%(95%CI: -15~37%)であったが(表8)、なぜこのようにA型で高い有効率となったのか、大変に興味深い。昨シーズンは前述したようにAH3が流行の主流を占めていたが、今シーズンはAH3とAH1pdmがほぼ同規模であった。昨年度のA型罹患が今年度のA型発症に与えた影響は統計学的有意からはかけ離れている(P=0.388)ため、本調査が行われた地域では、もっぱらAH1pdmのほうが今年の主要流行株であったのかもしれない。感染症情報センターによる今年度のワクチン株と流行株の抗原性乖離分析によると、AH1pdmは抗原性が非常に近く、AH3は抗原性の乖離が認められた⁷⁾。したがって、もしAH1pdmがこの地域の主要株だったとすれば、高いワクチン有効率の説明になると思われる。

またそれとは別に、今シーズンが始まった時点では、昨年度に流行しなかったAH1pdmに対して自然獲得免疫を持っていない児童が多く、ワクチンによる免疫獲得が今年のAH1pdmに対する防御効果をクリアに示せたという可能性もある。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。年度を越えてデータのマッチングが可能となったからには、この研究を継続してこのテーマに答えを出したいと思考する。

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) Nowak GJ, Sheedy K, Bursey K, et al. Promoting influenza vaccination: insights from a qualitative meta-analysis of 14 years of influenza-related communications research by U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine*. 2015 Jun 4;33(24):2741-56.
- 2) Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, et al; US Flu-VE Network. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(7):951-9.
- 3) Danuta M Skowronski, Catharine Chambers, Suzana Sabaiduc, et al. Interim estimates of 2016/17 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2), Canada, January 2017. *Euro Surveill*. 2017 Feb 9; 22(6): 30460.
- 4) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-idwrc.html>
- 5) <https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data2j.pdf>
- 6) <http://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/idwr/influenza/documents/2017sflureport20.pdf>
- 7) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-antigen-phylogeny.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

山口真也、2017/2018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118回日本小児科学会茨城地方会（平成30年6月17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	87	78	80	78	93	100	516
大岩田小	76	48	74	68	92	62	420
土浦小	106	79	114	91	95	98	583
都和小	77	57	66	66	96	89	451
合計	346	262	334	303	376	349	1,970

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	264	52	189	505
%	52.3	10.3	37.4	100
大岩田小	234	46	137	417
%	56.1	11.0	32.9	100
土浦小	264	54	239	557
%	47.4	9.7	42.9	100
都和小	263	33	147	443
%	59.4	7.5	33.2	100
合計	1,025	185	712	1,922
%	53.3	9.6	37.0	100

ワクチン接種歴不明の48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	171	121	175	149	202	207	1,025
%	50.3	47.8	54.7	50.3	54.7	60.2	53.3
1	32	26	26	33	30	38	185
%	9.4	10.3	8.1	11.2	8.1	11.1	9.6
2	137	106	119	114	137	99	712
%	40.3	41.9	37.2	38.5	37.1	28.8	37.0
合計	340	253	320	296	369	344	1,922
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の48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	25	22	31	20	98
B型1回	149	101	188	146	584
A型・B型各1回	3	5	8	5	21
非感染	339	292	356	280	1,267
合計	516	420	583	451	1,970

表5 学年別インフルエンザ発症率

	低学年 (n=942)	高学年 (n=1028)
罹患率		
A型	6.4%	5.7%
B型	31.2%	30.3%

表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=1,025)	接種群# (n=897)	P-value	
学年				
1-2	292 (49.2)	301 (50.8)		
3-4	324 (52.6)	292 (47.4)		
5-6	409 (57.4)	304 (42.6)	0.012	
性別*	男子	523 (51.1)	444 (49.6)	0.506
兄弟数\$ (mean, SD)	2.40 (0.98)	2.18 (0.78)	<0.001	
基礎疾患!	110 (10.8)	112 (12.6)	0.222	
昨年度ワクチン接種 +	187 (19.4)	802 (92.8)	<0.001	
昨年度A型罹患¥	154 (16.3)	133 (15.9)	0.814	
昨年度B型罹患&	25 (2.7)	22 (2.7)	0.994	

以下の不明者を除く

ワクチン接種歴不明 48名

* 性別不明 2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 105名

¥昨年度罹患歴不明 148名

&昨年度罹患歴不明 165名

()内は列パーセントを示す(学年は行パーセント)

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			
	0 (n=1,025)	1 (n=185)	2 (n=712)	合計 (n=1,922)
A型罹患	77 (7.5)	6 (3.2)	28 (3.9)	111 (5.8)
B型罹患	308 (30.1)	66 (35.7)	194 (27.3)	568 (30.0)

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明48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	0.49	0.32-0.73	0.001	0.34	0.19-0.61	<0.001
B型Flu	0.95	0.78-1.16	0.61	0.85	0.63-1.15	0.283

* 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、昨年度同型罹患歴、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	0.84	0.75-0.95	0.005	0.95	0.90-1.01	0.113
性別 (ref=女子)	0.68	0.45-1.04	0.073	0.97	0.79-1.19	0.777
兄弟数	1.09	0.88-1.36	0.434	0.99	0.88-1.11	0.829
基礎疾患	0.64	0.36-1.13	0.121	0.99	0.72-1.37	0.968
昨年度ワクチン接種	1.60	0.93-2.77	0.093	1.14	0.84-1.54	0.403
昨年度A型罹患	0.76	0.41-1.42	0.388			
昨年度B型罹患				0.51	0.24-1.06	0.073
本年度ワクチン接種	0.34	0.19-0.61	<0.001	0.85	0.63-1.15	0.283

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	38	31.9	138	22.9
リレンザ	23	19.3	189	31.3
イナビル	56	47.1	260	43.1
なし	2	1.7	16	2.7
合計	119	100.0	603	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	38	65.5	35.2	138	73.8	33.1
リレンザ	23	56.9	28.8	189	75.4	35.9
イナビル	56	59.9	34.5	260	71.1	36.8
なし	2	63.0	8.5	16	80.2	50.1

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	34	52.8	25.8	260	69.7	36.2
ワクチン非接種群	77	61.7	32.6	308	77.3	35.7

図1 学校別インフルエンザA 流行曲線

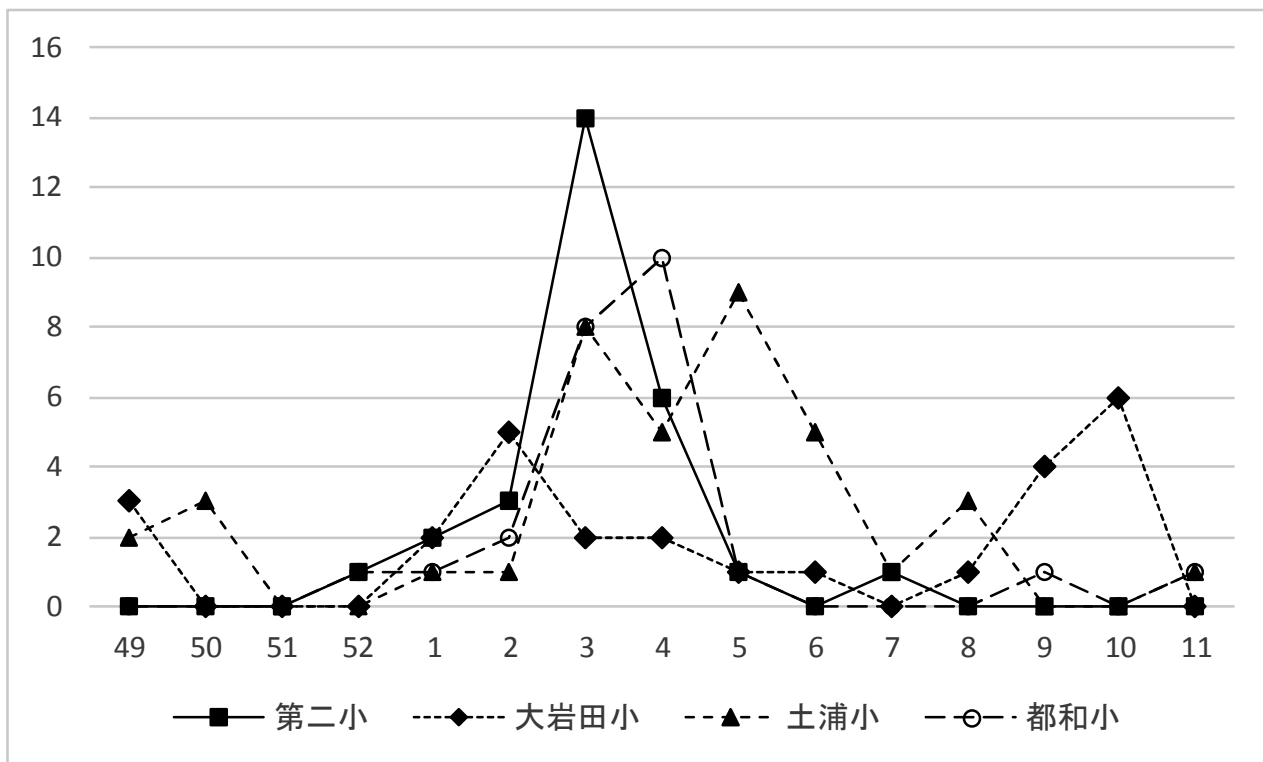


図2 学校別インフルエンザB 流行曲線

