

## 2018/19 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、2018/19シーズンも行った（前向きコホート研究、N=1866）。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26.2%、B型が0.002%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44%（95%CI: 22～60%）であった。B型はサンプルサイズが小さく検討できなかった。有熱期間は、A型で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

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のために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なくもない。しかし、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<sup>1)</sup>。

一方で、病院に来るインフルエンザ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して、ワクチン有効率を算出しない限り知ることはできない。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<sup>2,3)</sup>、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、2017/18シーズンまでの12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11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2018/19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

土浦保健所・土浦市教育委員会・土浦市医師会・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2018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2019年1月上旬に配布し、2週間後に回収した。アンケートは学年・クラス・出席番号・イニシャル・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。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、接種日について情報収集した。インフルエンザ罹患については、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、抗インフルエンザ薬の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。アウトカムは迅速抗原検査陽性のインフルエンザとし、A型もしくはB型と分類した。昨年度のワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴については、2年生以上についてはイニシャルと生年月日により昨年度のデータと照合し、その結果を用いた。1年生については、昨年度のデータがないため、質問票Aで得られた回答を使用した。得られた結果はSTATA version 10を用いて解析した。本調査は2018年10月から2019年3月の終業式までの期間で行われた。

## 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2018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（2018年10月1日時点）は合計で2024人、回答は1866名からあり、回収率は全体で92.2%、学校別回収率はそれぞれ94.2%、96.1%、86.5%、94.2%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

2018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901名、4校全体での接種率は49.8%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、52.5%、47.6%、53.1%、44.2%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（ $P=0.004$ ）。4校全体で低学年（1-3年生）と高学年（4-6年生）の間の接種率について比較したところ、低学年は53.8%、高学年は46.2%で、統計学的に有意な差を認めた（Chi-square 10.3,  $P=0.001$ ）。

### 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127名、115名、82名、115名であった。これに対して、質問票Bの回収数はそれぞれ、119枚（93.7%）・110枚（95.7%）・144枚（175.6%）・124枚（107.8%）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488名（発症率26.2%）、B型発症者は3名（発症率0.002%）であった。A型に2回罹患したと回答した児は5名であった。B型については、発症者が少ないため以後の解析から除外した。

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型において低学年と高学年で発症率に有意差を認めた（ $P=0.011$ ）。

### 4. 流行曲線

各校のA型インフルエンザ流行曲線を図1に示す。2018/19シーズンのA型インフルエンザは、2018年11月に若干のA型散发例を認めた後、各校とも第3週～5週にアウトブレイクした。大岩田小と都和小は2峰性の流行を認めた。

### 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が3例存在した。その3例は、ワクチン有効率の解析においては、非接種として扱った。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、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なかった(A型:P=0.988)。

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0.56、ワクチン有効率は44%(95%CI: 22~60%)と計算された。

本調査では、2年前から質問項目にイニシャルを加え、全校生徒にユニークIDをふっているため、年度を越えてデータをマッチングさせることが可能となっている。それにより、3年生以上の生徒については、2年前(2016/17シーズン)のインフルエンザ罹患歴も1232人中1073人(87%)で参照可能であった。このデータを解析に加え、性別・兄弟数・基礎疾患を取り除いて多変量解析を行ったところ、2016/17シーズンのA型罹患歴の今年度A型罹患に対するオッズ比は0.91(95%CI: 0.60-1.37)、今年度のワクチン接種のオッズ比は0.58(0.38-0.88)であった。

## 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0.92倍となる有意な陰性相関が認められた。また、基礎疾患を有するとA型発症のリスクが0.71倍となるという有意な陰性相関が認められた。昨年度のワクチン接種歴は、今年度のA型発症のリスクを1.68倍にするという有意な陽性相関を認めた。

## 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。今年度からゾフルーザも処方されるようになったが、イナビルの処方頻度が一番多かった。

## 9. 発熱期間

A型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型について、タミフル群、リレンザ群、イナビル群、ゾフルーザ群、処方なし群間の発熱時間の差はoneway ANOVA解析で有意であった(P=0.033)。Scheffe法による多重比較検定では、リレンザ群とゾフルーザ群の間でのみ、境界域の有意差(P=0.057)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有熱時間を表12に示す。A型の発熱時間について、ワクチン接種による有意差を認めなかった(Student's t test, A型:P=0.132)。

## 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17.2時間(標準偏差10.9時間)であった。

## 12. 昨年度のデータとのマッチング

一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3年目となったため、今回の調査でも、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した。その結果、4校の2年生以上の全生徒数1566名のうち1434名(91.6%)でデータのマッチングを行え、今年度の2年生以上で昨年度にA型に罹患したと答えた188名のうち実際に記録でそれが確認されたのは66名(35.1%, kappa 0.42)、B型に罹患したと答えた306名のうち記録で確認できたのは251名(82.0%, kappa 0.60)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719名のうち、記録で確認できたのは667名(92.8%, kappa 0.90)であった。

## D. 考察

茨城県感染症情報センターによると、2018/19シーズンに茨城県内で分離されたインフルエンザウイルスは、年内から年が明けた第4週まではAH1pdmが主であったが、第5週以降はほとんどがAH3であった。調査期間中は、B型は分離されず、最終的には、AH1pdmが52.4%、AH3が47.7%の割合であった。過去6年間の同センターで

分離されたインフルエンザウイルスの型別割合を表13に示す<sup>4)</sup>。

昨年の調査でも、前シーズンのインフルエンザ罹患に関する保護者の記憶バイアスが大きいことを報告したが、今回の調査でも同様の結果であった。2017/18シーズンはA型罹患歴のkappaが0.56、B型のkappaが0.30であったが、今シーズンは、それぞれ0.42と0.60であった。一般的に、kappaが0.40以下では低い一致率、0.75以上で良好な一致率と言われる。前シーズンに大きな流行を認めた型については翌年の保護者の記憶が比較的良好なkappa値となるが、前シーズンに小さな流行しかなかった型についての保護者の記憶は翌年に低いkappa値を示すことが示された。

2016/17シーズンにはAH3が流行の主体であり、前述したように今シーズンの第5週以降の流行の主力もAH3であった。そのため、2016/17シーズンにA型に罹患した児が今シーズンにA型を発症しにくかったのかどうかを検討したが、オッズ比は0.91(95%CI: 0.60-1.37)と、統計学的有意には達しなかった。3年生以上に限定されるため、サンプルサイズが小さくなって有意さを検出できないのか、あるいは、自然獲得免疫が数年後に感染防御効果を維持しているという仮説がそもそも間違っているのか、本調査ではまだ結論を出すことができない。今後も毎年継続して調査を続けることで、その答えを出したいと考えている。

## 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. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains; US Flu-VE Network. 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) <http://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/idwr/influenza/2018-2019.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、2018/19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121回茨城小児科学会（令和元年6月16日、茨城）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

学校名	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
第二小	95	85	80	93	81	88	522
大岩田小	48	72	50	70	64	87	391
土浦小	98	101	72	117	79	77	544
都和小	59	76	54	64	65	91	409
合計	300	334	256	344	289	343	1866

学校名	接種回数			合計
	0	1	2	
第二小	243	48	221	512
%	47.5	9.4	43.2	100.0
大岩田小	202	26	158	286
%	52.3	6.7	40.9	100.0
土浦小	241	89	183	513
%	47.0	17.4	35.7	100.0
都和小	222	29	147	398
%	55.8	7.3	36.9	100.0
合計	908	192	709	1,809
%	50.2	10.6	39.2	100

ワクチン接種歴不明の57名を除く

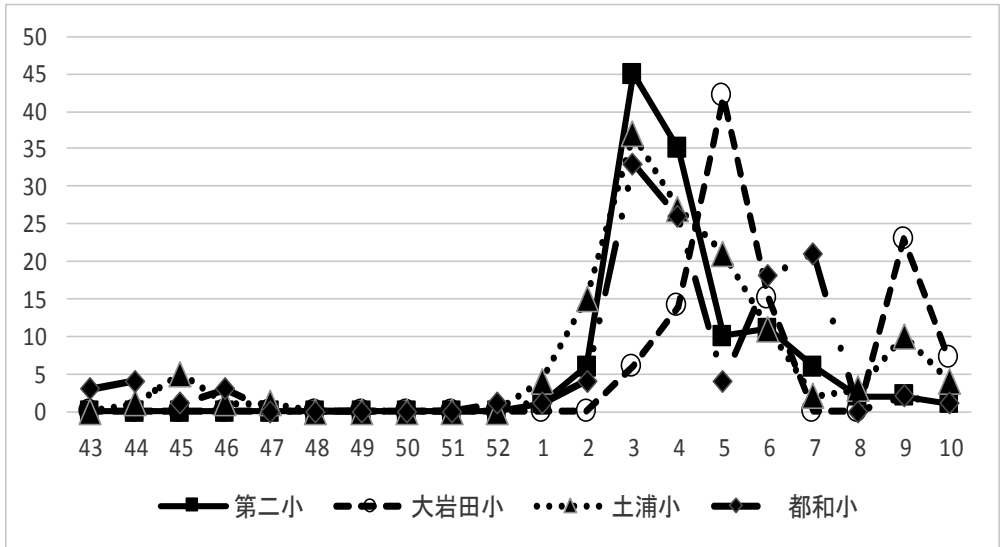
接種回数	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
0	134	147	117	180	146	184	908
%	46.9	45.1	47.0	53.7	52.7	54.8	50.2
1	27	41	29	33	34	28	192
%	9.4	12.6	11.7	9.9	12.3	8.3	10.6
2	125	138	103	122	97	124	709
%	43.7	42.3	41.4	36.4	35.0	36.9	39.2
合計	286	326	249	335	277	336	1,809
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の57名を除く

	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	117	102	139	124	482
B型1回	0	1	1	0	2
A型1回・B型1回	0	1	0	0	1
A型2回	1	2	2	0	5
非感染	404	285	402	285	1376
合計	522	391	544	409	1,866

	低学年 (n=890)	高学年 (n=976)
罹患率		
A型	28.9%	23.7%
B型	0.2%	0.1%

図1 学校別インフルエンザA流行曲線



	非接種群 (n=908)	接種群# (n=901)	P-value	
学年				
	1-2	281 (45.9)	331 (54.1)	
	3-4	297 (50.9)	287 (49.1)	
	5-6	330 (53.8)	283 (46.2)	0.02
性別*	男子	439 (48.4)	448 (49.8)	0.558
兄弟数\$ (mean, SD)	2.42 (0.96)	2.14 (0.75)	<0.001	
基礎疾患!	96 (10.7)	100 (11.2)	0.724	
昨年度ワクチン接種 +	121 (14.7)	720 (86.5)	<0.001	
昨年度A型罹患¥	89 (10.7)	67 (8.0)	0.057	
昨年度B型罹患¥	247 (29.6)	252 (30.0)	0.876	

( )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

	ワクチン接種回数			合計 (n=1,809)
	0 (n=908)	1 (n=192)	2 (n=709)	
A型罹患	227 (25.0)	38 (19.8)	178 (25.1)	443 (24.5)
B型罹患				

( )内はパーセント  
 ワクチン接種回数不明57名を除く

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
A型Flu	0.95	0.76-1.17	0.612	0.56	0.40-0.78	0.004
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、昨年度同型罹患歴、今年度ワクチン接種歴を変数とした。

リスク因子	A型Flu			B型Flu		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
学年	0.92	0.86-0.99	0.019			
性別 (ref=女子)	1.07	0.86-1.35	0.536			
兄弟数	0.9	0.79-1.03	0.141			
基礎疾患	0.71	0.50-0.99	0.049			
昨年度ワクチン接種	1.68	1.21-2.34	0.002			
昨年度A型罹患	1.07	0.72-1.58	0.75			
昨年度B型罹患						
本年度ワクチン接種	0.56	0.40-0.78	0.004			

	A型		B型	
	n	%	n	%
タミフル	74	15.3		
リレンザ	60	12.4		
イナビル	176	36.4		
ゾフルーザ	140	28.9		
なし	34	7.0		
合計	484	100.0		100.0

	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	72	57.5	28.4			
リレンザ	58	64.6	30.0			
イナビル	176	58.8	27.2			
ゾフルーザ	140	52.0	23.0			
なし	33	55.6	27.0			

	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	901	54.8	23.9			
ワクチン非接種群	908	58.5	27.4			

表13 茨城県感染症情報センターで分離されたインフルエンザウイルスの年度毎割合(%)

	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19
AH1pdm	2.0	32.8	3.6	41.7	6.2	27.7	52.4
AH3	94.7	29.0	87.4	12.2	78.1	23.4	47.7
B	3.3	38.2	9.0	46.1	15.6	48.4	0