

2019/20 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、2019/20 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=1706）。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17.5%、B型が0.2%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39%（95%CI:9~60%）で、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。過去3年間のインフルエンザ罹患歴と今年度のインフルエンザ発症との相関を検討したところ、今年度と同じAH1N1pdmが流行した2018/19シーズンのみ、罹患歴が今年度のA型発症と有意な陰性相関を認めた。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ている。しかし、世界保健機構やアメリカのCDCは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が多い。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^{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、2018/19シーズンまでの13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12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2019/20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2019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2020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、最高体温、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回のみの子供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、調査票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2019年10月から2020年3月に小学校が新型コロナウイルス対策のために全面休校される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2019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（2019年10月1日時点）は合計で1819人、回答は1706名からあり、回収率は全体で93.8%、学校別回収率はそれぞれ92.8%、104.2%、83.0%、102.1%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

2019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875名、4校全体での接種率は52.3%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、53.4%、51.5%、57.5%、45.1%であった。

4校全体で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（ $P=0.003$ ）。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55.3%、高学年は47.3%で、統計学的に有意な差を認めた（Chi-square 10.6, $P=0.001$ ）。

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65名、43名、87名、57名であった。これに対して、質問票Bの回収数はそれぞれ、58枚（89.2%）・84枚（195.3%）・96枚（110.3%）・63枚（110.5%）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298名（発症率17.5%）、B型発症者は3名（発症率0.2%）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。

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。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。（ $P<0.001$ ）。

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。2019/20シーズンのA型インフルエンザは、第二小以外の3校において2019年12月にA型の流行を認め、年が明けてからは収束した。第二小のみは、1月下旬にA型の小規模な流行を認めた。

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 A 型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 13 例存在した。その 13 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 A 型インフルエンザ発症率を表 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 ($P=0.957$)。

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 0.61、ワクチン有効率は 39% (95%CI: 9~60%) 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 0.78 倍となる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 1.49 倍にするという境界域の陽性相関を認めた。

8. 抗インフルエンザ薬

A 型に対する抗インフルエンザ薬の処方割合を表 10 に示す。イナビルの処方頻度が一番高く、昨年大量に使われたゾフルーザの使用は少なかった。

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 ($P=0.026$)。しかし Scheffe 法による多重比較検定では、いずれの群間の組み合わせも有意な差を認めなかった。

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 型の有熱時間について、ワクチン接種による有意差を認めた (Student's t test, $P=0.028$)。

11. ワクチン接種による最高体温の比較

今年度から質問票 B に経過中の最高体温の記載を追加した。ワクチン接種群と非接種群間で、最高

体温は接種群が平均 0.2°C 低かった (表 13. Student's t test, $P=0.020$)。

12. 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 16.5 時間 (標準偏差 9.3 時間) であった。

13. 昨年度のデータとのマッチング

質問票にイニシャルの項目を加え今年で 4 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 1412 名のうち 1159 名 (82.1%) でデータのマッチングを行え、今年の 2 年生以上で昨年度に A 型に罹患したと答えた 292 名のうち実際に記録でそれが確認されたのは 196 名 (67.1%, $\text{kappa } 0.54$)、B 型に罹患したと答えた 65 名のうち記録で確認できたのは 2 名 (3.1%, $\text{kappa } 0.05$) 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 680 名のうち、記録で確認できたのは 611 名 (89.9%, $\text{kappa } 0.85$) であった。

過去 3 年間の A 型罹患歴と、2019/20 シーズンの A 型罹患との相関を表 14 に示す。各年度とも罹患歴がある群の方がいない群よりも今年度の A 型罹患率は低かったが、2018/19 シーズン以外は単変量解析で統計学的有意には達しなかった。

2012/13 シーズン以降の、茨城県衛生研究所で分離されたインフルエンザウイルスのサブタイプの割合を表 15 に示す。2016/17 シーズンは AH3、2017/18 シーズンは B 型を中心とした 3 者混合、2018/19 シーズンは AH1 と AH3 の混合 (1 月末までは AH1、2 月以降は AH3)、2019/20 シーズンは AH1 の単独流行であった。

D. 考察

表 15 に示したように、茨城県感染症情報センターによると 2019/20 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、ほぼ全てが AH1 pdm であった⁴⁾。2018/19 シーズンには、1 月末までは AH1、2 月以降は AH3 の流行を認めたが、同シーズンの本調査では A 型の流行を 1 月に認めていたため、おそらく 2018/19 シーズンの本調査の A 型はほとんどが AH1 であったことが推測される。表 14 では、過去 3 年間の中で 2018/19 シーズンのみが 2019/20 シーズンの A 型発症と有

意な陰性相関を認めたが、それは両年が同じAH1の流行であったため、既往感染による自然獲得免疫が今年度の発症予防に寄与したという可能性を示唆するものと思われる。

昨年と一昨年の調査で、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。2018/19シーズンはA型罹患歴のkappaが0.42、B型のkappaが0.60であったが、今シーズンは、それぞれ0.54と0.05であった。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鮮明で、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曖昧で、翌年に低いkappa値を示すことがまた示された。

今年度の調査から最高体温についても聴取するようにしたが、ワクチン接種群は非接種群に比べて平均0.2℃低い最高体温であった(P=0.020)。また発熱期間も接種群は平均7.6時間短いという結果が得られた(P=0.028)。ワクチンの有効率は点推定で39%と決して高い数値ではないが、発症を予防はできなくても軽症化には寄与しているということが本調査でも示された。

既往感染による自然獲得免疫が発症予防に役立つのかという命題について、今回の調査で初めて一つの結果を示すことができたが、今後も本調査を繰り返し、本年のような単独流行があった年の罹患歴が、次に同じサブタイプの流行した年に感染防御に働くのかどうかを明らかにしたい。

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) <https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/idwr/influenza/documents/2019sflureport19.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
なし

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	72	88	66	70	89	68	453
大岩田小	69	49	73	51	68	65	375
土浦小	90	102	91	65	96	49	493
都和小	63	60	78	54	66	64	385
合計	294	299	308	240	319	246	1,706

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	206	30	206	442
%	46.6	6.8	46.6	100
大岩田小	179	26	164	369
%	48.5	7.1	44.4	100
土浦小	205	46	231	482
%	42.5	9.5	47.9	100
都和小	209	24	148	381
%	54.9	6.3	38.9	100
合計	799	126	749	1,674
%	47.7	7.5	44.7	100

ワクチン接種歴不明の32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	126	127	132	116	177	121	799
%	43.2	44.1	43.6	49.0	56.2	50.6	47.7
1	21	18	24	16	22	25	126
%	7.2	6.3	7.9	6.8	7.0	10.5	7.5
2	145	143	147	105	116	93	749
%	49.7	49.7	48.5	44.3	36.8	38.9	44.7
合計	292	288	303	237	315	239	1,674
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の32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	58	84	95	60	297
B型1回	0	0	1	1	2
A型1回・B型1回	0	0	0	1	1
非感染	395	291	397	323	1,406
合計	453	375	493	385	1,706

表5 学年別インフルエンザ発症率

罹患率	低学年	高学年	Pr < 0.001
	(n=901)	(n=805)	
A型	23.2%	11.1%	
B型	0.1%	0.3%	

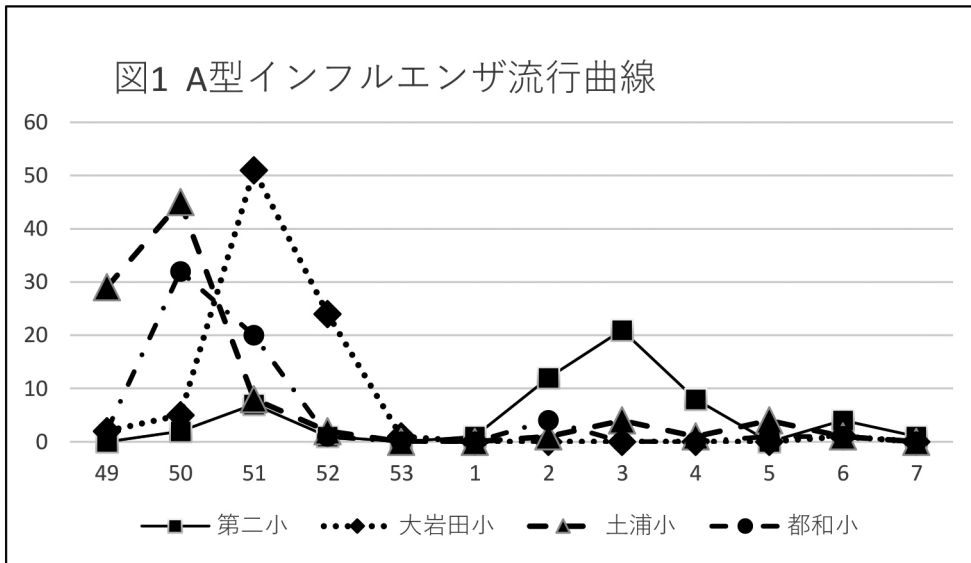


表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=812)	接種群# (n=862)	P-value
学年 (mean, SD)	3.55 (1.70)	3.31 (1.68)	0.003
性別*	男子 392 (48.4)	425 (49.4)	0.693
兄弟数\$ (mean, SD)	2.46 (1.03)	2.12 (0.76)	<0.001
基礎疾患!	81 (10.2)	108 (12.7)	0.12
昨年度ワクチン接種 +	109 (15.4)	694 (88.4)	<0.001
昨年度A型罹患¥	179 (25.3)	210 (26.8)	0.518
昨年度B型罹患¥	11 (1.6)	11 (1.5)	0.803

以下の不明者を除く

ワクチン接種歴不明 32名

* 性別不明 24名

\$ 兄弟数不明 32名

! 基礎疾患不明 49名

+ 昨年度ワクチン接種歴不明 194名

¥昨年度A型罹患歴不明 192名

¥昨年度B型罹患歴不明 243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			合計 (n=1,706)
	0 (n=799)	1 (n=126)	2 (n=749)	
A型罹患	124 (15.5)	36 (28.6)	115 (15.4)	298 (17.5)
B型罹患				

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明32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	0.94	0.73-1.22	0.634	0.61	0.40-0.91	0.017
B型Flu						

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	0.78	0.71-0.85	<0.001			
性別 (ref=女子)	1.40	1.06-1.86	0.019			
兄弟数	0.92	0.78-1.08	0.285			
基礎疾患	1.16	0.74-1.81	0.526			
昨年度ワクチン接種	1.49	0.98-2.25	0.06			
昨年度A型罹患	0.77	0.55-1.08	0.126			
昨年度B型罹患						
本年度ワクチン接種	0.61	0.40-0.91	0.017			

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	85	28.8		
リレンザ	39	13.2		
イナビル	142	48.1		
ゾフルーザ	24	8.1		
なし	5	1.7		
合計	295	100.0		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	85	63.3	26.3			
リレンザ	39	55.0	23.7			
イナビル	142	62.2	31.6			
ゾフルーザ	24	59.4	23.8			
なし	5	89.2	49.9			

P=0.026

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	138	58.2	24.2			
ワクチン非接種群	134	65.8	31.6			

P=0.028

表13 ワクチン接種の有無による型ごと最高体温

	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	137	39.42	0.69			
ワクチン非接種群	136	39.62	0.74			

P=0.020

表14 過去3年間のA型罹患歴と2019年度A型発症の関連

2019/20 A型罹患率	2016/17 (n=635)		2017/18 (n=931)		2018/19 (n=1252)	
	非罹患	罹患	非罹患	罹患	非罹患	罹患
	12.6	6.9	15.4	10.6	17.6	10.1
	P=0.107		P=0.296		P=0.006	

表15 茨城県衛生研究所で分離されたインフルエンザウイルスサブタイプの割合

	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19	2019/20
AH1pdm	2.0	32.8	3.6	41.7	6.2	27.7	52.4	98.9
AH3	94.7	29.0	87.4	12.2	78.1	23.4	47.7	0
B	3.3	38.2	9.0	46.1	15.6	48.4	0	1.1