

2022/23 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、2022/23 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=1815）。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ところ、今シーズンはA型インフルエンザのみが流行し、それに対するワクチン有効率は41%(95%CI: 2~65%)と算出された。

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、2021/22シーズンまでの16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15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2022/23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2022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2023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、欠損値とした。得られた結果は STATA version 10 を用いて解析した。本調査は 2022 年 10 月から 2023 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 2022 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（2022 年 9 月 1 日時点）は合計で 1815 人、回答は 1626 名からあり、回収率は全体で 89.6%、学校別回収率はそれぞれ 85.4%、85.3%、91.3%、95.7% 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

2022 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 658 名、4 校全体での接種率は 41.3% 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、44.0%、42.3%、46.5%、30.7% 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 ($P=0.026$)。

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

44.2%、高学年は 38.6% で、統計学的に有意な差を認めた ($\text{Chi-square } 5.3, P=0.021$)。

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 型の合計）は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順にそれぞれ 71 名、20 名、28 名、99 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（81.7%）・21 枚（100.5%）・25 枚（89.3%）・86 枚（86.9%）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 182 名（発症率 11.2%）、B 型発症者は 2 名（発症率 0.1%）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。2022/23 シーズンは、都和小で第 10 週にピークを持つ A 型の大きな流行を認めたが、都和小以外の 3 校では小規模な A 型の流行を散発的に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、男子が多く、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 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た ($P=0.044$)。

迅速検査を受けなかったなどの理由で、型不明だがインフルエンザには罹患した、と回答した児童が 16 名存在した。その子ども達は、本調査のアウトカム定義からはインフルエンザ非罹患と分類されるが、2022/23 シーズンは圧倒的に A 型インフルエンザ優勢の流行であったため、実際には A 型に罹患していた可能性が極めて高く、誤分類となっている。そのため、型不明罹患者を A 型罹患に加えて感度分析を試みた。その結果、16 名の中でワクチン非接種群の罹患者が 12 名と多数を占めており、トレンド解析の結果はさらに有意なものとなった ($P=0.014$)。

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 0.59、ワクチン有効率は 41% (95%CI: 2 ~ 65%) と計算された。上記の感度分析では、ワクチン有効率は 42% (95%CI: 5 ~ 65%) と計算された。両者間で大きな違いが認められなかったため、以後は感度分析の結果は採用しないこととした。

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 0.79 倍となる有意な陰性相関が認められた。男子の方が女子よりも有意に低い罹患率を認めた。本年度のワクチン接種は、A 型インフルエンザ罹患に対して有意な陰性相関を認めた。

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、次点がタミフルであった。リレンザとゾフルーザの使用は少なかった。

9. 発熱時間

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 ($P=0.001$)。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発熱期間の差

ワクチン接種の有無による有熱時間を表 12 に示す。A 型インフルエンザにおいて、ワクチン接種群の平均発熱期間は非接種群に比べて約 10 時間短く、統計学的有意差を認めた (Student's t test, $P=0.023$)。

11. ワクチン接種による最高体温の差

A 型インフルエンザにおいて、ワクチン接種群の最高体温は、非接種群に比べて平均 0.9°C 低かったが、統計学的有意に達しなかった (Student's t test, $P=0.068$)。

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 17.9 時間 (標準偏差 12.5 時間) であった。

13. 過去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 7 年目となったため、2 年生以上の学童については、イニシャルと生年月日と学校をマッチさせる検索により、以前の年のワクチン接種歴、A 型および B 型の罹患歴の記録が参照可能であった。2 年生以上の 1370 名のうち、1141 名 (83.3%) について、このようにして過去のデータのマッチングを行えた。

今年度の A 型インフルエンザ罹患と、過去の A 型罹患歴やワクチン接種歴との相関を調べるため、今年度 A 型罹患を目的変数として、過去 5 年間の A 型罹患歴とワクチン接種歴を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った結果を表 14 に示す。2019/20 シーズンのワクチン接種が今年度の A 型罹患に対して陰性の相関を示した他は、有意な相関は認めなかった。

しかし 3 年前におこなったワクチン接種が、3 年経っても発症予防効果を持つとは考えにくいいため、2019/20 シーズンのワクチン接種と今年度の A 型罹患について単変量解析を行ったところ (表 15)、有意な相関を認めなかった ($\text{Chi-square } 0.238, P=0.626$)

2015/16 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 16 に示す。今年度は AH3 の単独流行であった。

D. 考察

同じ小学校で継続して同じ調査を続ける本研究の大きな目的は、過去にインフルエンザに罹患した児童が獲得した免疫が、年度を超えて感染防御に寄与するかを明らかにすることである。2007/08 シーズンに 5 年ぶりに AH1N1 (ソ連) 株が流行した時、本調査で算出したワクチンの有効率は 68% (95%CI: 53-79%) と、これまでの調査で最高の結果となった。それは、過去に AH1N1 (ソ連) 株に暴露されたことのない小学生が多かったため、自然獲得免疫によるバイアスがかからず、ワクチンの効果のみが顕在化したためと思われた。また、2019/20 シーズンには、本調査期間中に流行した AH1⁽⁴⁾ と同じ型のインフルエンザが流行した 2018/19 シーズンに罹患した児童は、2019/20 シーズンにインフルエンザに罹患しにくかった (罹患率が 18/19 シーズン非罹患者 17.6% に対して罹患率 10.1%、 $P=0.006$) という結果が得られた。すなわち、インフルエンザに罹患

して得られる自然獲得免疫は年度を超えて感染防御に寄与し、同じ型のインフルエンザが続けて流行するとワクチン有効率を見かけ上低くしている可能性があると思われる。新型コロナでも、ワクチンよりも感染して得られた自然獲得免疫の方が、次の感染防御には有効であると報告されている⁽⁵⁾。この仮説を検証することが本調査の主要な目的であるが、2020/21シーズンと2021/22シーズンはコロナウイルスの蔓延のためかインフルエンザがまったく流行しなかったため、ワクチン有効率の検討ができなかった。

今年度は3年ぶりに、小規模ながらインフルエンザ AH3 の流行を認めた。2007/08シーズンと同様に、過去の暴露歴がない児童に対してはワクチンの有効率が高くである可能性があるとして予想できたが、実際に得られた結果は41% (95%CI:2 ~ 65%) であった。感染症情報センターによると、2022/23シーズンに流行した AH3N2 株は、ワクチン推奨株である細胞分離 A/ダーウィン/6/2021 株に対するフェレット血清とよく反応したとのことなので⁽⁶⁾、本調査でも、もっと高いワクチン有効率が算出されてもおかしくないと思われた。有効率が低く算出された可能性を考える上で、本調査のもつスタディデザイン上の限界が上げられる。すなわち本調査では、調査期間中、発熱を認めた児童が医療機関を受診し、インフルエンザの迅速抗原検査を受け、陽性と判定されたものを質問票 B に記載して後日学校に提出してもらっている。一方、近年の新型コロナの流行の結果、発熱の児童の診察を忌避するクリニックが増え、発熱児童が医療機関を受診しにくくなっている。あるいは、発熱した児童の保護者が、医療機関受診の結果、もし子どもが新型コロナと診断されると困ると考えて、子どもを受診させないという可能性も考えられる。そのため、本調査で得られたインフルエンザ罹患者数は、実際よりも少なかった可能性が考えられる。また、最近二年間まったくインフルエンザがなかったため、保護者や学校の間でもインフルエンザに対する意識が弱まり、その結果質問票 A の回収率が全体で 89.6% と過去最低になってしまった。これらの結果、本調査で算出したワクチン有効率は希釈効果により低く算出されている可能性がある。ただし、それは Non-directional な希釈なので、バイアスはかかっていると思われる。得られたワクチン有効率の幅広い 95% 信頼区間 (2 ~ 65%) は、そのような希釈効果の結果であると考え

られた。

来年度インフルエンザが流行するかどうかは予断を許さないが、新型コロナの分類が 5 類感染症となり普通の日常が戻ってきたため、本調査でも、かつてのように精度の高い症例把握ができるようになることが期待される。年度を超えたデータのマッチングにより、自然獲得免疫の有効性を本調査で証明できるよう、来年度以降も尽力したい。

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>
- (5) SivanGazit et,al. Comparing SARS-COV-2 natural immunity of vaccine-induced immunity: Reinfection versus breakthrough infections.

medRxiv<https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>

(6) <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

なし

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	67	71	68	56	86	61	409
大岩田小	43	51	36	58	38	69	295
土浦小	73	91	84	88	97	93	526
都和小	73	60	69	58	60	76	396
合計	256	273	257	260	281	299	1,626

学校名	接種回数			合計
	0	1	2	
第二小	223	16	159	398
%	56.0	4.0	40.0	100.0
大岩田小	168	13	110	291
%	57.7	4.5	37.8	100.0
土浦小	279	24	218	521
%	53.6	4.6	41.8	100.0
都和小	266	18	100	384
%	69.3	4.7	26.0	100.0
合計	936	71	587	1,594
%	58.7	4.5	36.8	100.0

ワクチン接種歴不明の32名を除く

接種回数	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
0	136	152	138	155	175	180	936
%	53.5	58.2	55.4	60.3	63.0	61.0	58.7
1	15	8	18	9	7	14	71
%	5.9	3.1	7.2	3.5	2.5	4.8	4.5
2	103	101	93	93	96	101	587
%	40.6	38.7	37.4	36.2	34.5	34.2	36.8
合計	254	261	249	257	278	295	1,594
%	100	100	100	100	100	100	100

ワクチン接種歴不明の32名を除く

	第二小	大岩田小	土浦小	都和小	合計
A型1回	59	21	25	77	182
B型1回	0	0	0	2	2
型不明1回	12	0	3	20	35
非感染	338	274	498	297	1,407
合計	409	295	526	396	1,626

	低学年 (n=786)	高学年 (n=840)
罹患率		
A型	15.1%	7.5%
B型	0.3%	0.0%

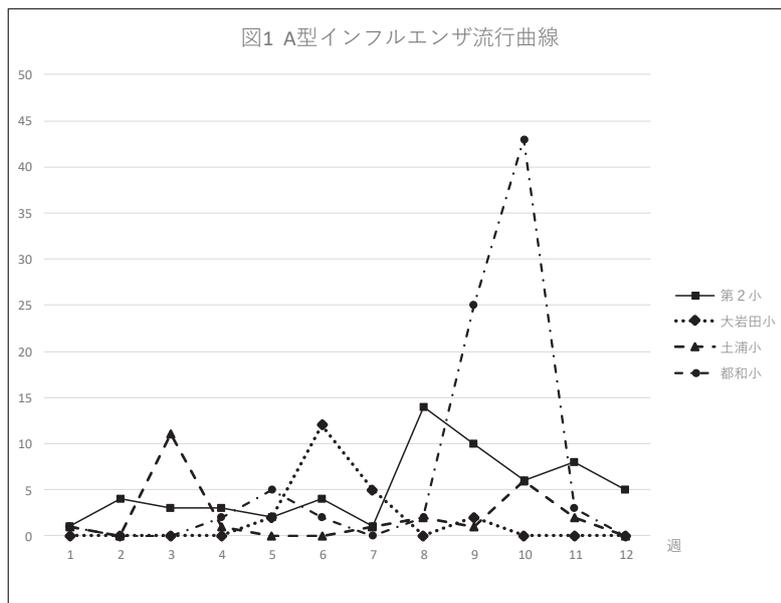


表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

		非接種群 (n=936)	接種群# (n=658)	P-value	
学年	(mean, SD)	3.66 (1.72)	3.47 (1.74)	0.026	
性別*	男子	440 (47.3)	353 (53.7)	0.012	以下の不明者を除く
兄弟数\$	(mean, SD)	2.33 (0.96)	2.07 (0.77)	<0.001	# ワクチン接種歴不明 32名
基礎疾患!		68 (7.4)	65 (10.0)	0.068	* 性別不明 27名
昨年度ワクチン接種 +		131 (14.0)	606 (92.2)	<0.001	\$ 兄弟数不明 25名
昨年度A型罹患		0 (0)	0 (0)	N/A	! 基礎疾患不明 40名
昨年度B型罹患		0 (0)	0 (0)	N/A	+ 昨年度ワクチン接種歴不明 23名

()内は列パーセントを示す (性別は行パーセント)
兄弟数の比較はMann-Whitney U test、学年の比較はT-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=1,594)
	0 (n=936)	1 (n=71)	2 (n=587)	
A型罹患	110 (11.8)	7 (9.9)	50 (8.5)	167 (10.5)
型不明罹患 をA型に	122(13.0)	9(12.7)	52(8.9)	183(11.5)

()内はパーセント
ワクチン接種回数不明32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型罹患	0.71	0.51-1.00	0.048	0.59	0.35-0.98	0.043
型不明罹患 をA型に	0.68	0.49-0.94	0.021	0.58	0.35-0.95	0.031

* 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、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	0.79	0.72-0.87	<0.001			
性別 (ref=女子)	0.57	0.40-0.79	0.001			
兄弟数	1.05	0.88-1.25	0.611			
基礎疾患	0.78	0.46-1.34	0.376			
昨年度ワクチン接種	1.12	0.68-1.83	0.654			
昨年度A型罹患						
昨年度B型罹患						
本年度ワクチン接種	0.59	0.35-0.98	0.043			

	A型		B型	
	n	%	n	%
タミフル	58	30.7		
リレンザ	12	6.4		
イナビル	84	44.4		
ゾフルーザ	16	8.5		
なし	19	10.1		
合計	189	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	58	59.0	22.5			
リレンザ	12	52.8	21.1			
イナビル	84	65.3	27.6			
ゾフルーザ	16	62.8	24.7			
なし	19	72.1	46.2			

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	57	55.7	25.3			
ワクチン非接種	110	65.9	29.4			

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	57	38.62	4.96			
ワクチン非接種	110	39.50	0.79			

表14 過去のワクチン接種及びA型罹患と、今シーズンA型罹患との関連

	OR	95%CI	P-value
2018ワクチン	4.7	0.34-64.6	0.247
2019ワクチン	3.8	0.29-50.5	0.311
2019A型罹患	3.3	0.48-22.5	0.222
2020ワクチン	0.05	0.01-0.46	0.008
2020A型罹患	0.59	0.09-3.88	0.587
2021ワクチン	5.56	0.44-70.5	0.185
2022ワクチン	2.12	0.22-20.3	0.513
2023ワクチン	0.26	0.02-2.89	0.275

表15 2019/20シーズンのワクチン接種と2022/23シーズンA型罹患の相関

	22/23 A型Flu		合計
	非罹患	罹患	
19/20ワクチン			
非接種	251 (91.3)	24 (8.7)	275
接種	384 (92.3)	32 (7.7)	416

()内は行パーセント

表16 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

	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19	2019/20	2020/21	2021/22	2022/23
AH1pdm	41.7	6.2	27.7	52.4	98.9	0	0	5.6
AH3	12.2	78.1	23.4	47.7	0	0	0	93.5
B	46.1	15.6	48.4	0	1.1	0	0	0.9