

平成 30 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19245

研究課題名(和文) インフルエンザに対する学校・学級閉鎖の地域流行防止効果を検討する離島での疫学研究

研究課題名(英文) Effectiveness of school closure on the epidemic of influenza in an island

研究代表者

齊藤 信夫 (SAITO, Nobuo)

長崎大学・熱帯医学・グローバルヘルス研究科・戦略職員

研究者番号：60626018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザ流行防止策として学級閉鎖の効果を解析するため、閉鎖状況の情報収集を行ったが、解析に十分な閉鎖回数、期間がみられなかった。今後、他地域でも情報収集を行う必要が示された。流行防止対策として、最も重要であるワクチンの効果について解析を行った結果、ワクチンの発症防止効果は2011/2012～2013/2014シーズンでインフルエンザAに対して32%、Bに対して13%と低い防御効果であった。ワクチン効果が低い要因として、毎年、連続してワクチンを接種するとワクチン効果が用量依存的に下がるということを経験的に示すことが世界で初めてでき、感染症領域で最も権威ある国際誌で発表した。

研究成果の概要(英文)：This study analyzed the effectiveness of school exposure. However due to limited sample size of school closure in a Kamigoto island, the effectiveness was not able to be estimated. This study also analysed vaccine effectiveness because influenza vaccine is the most important strategy to prevent the epidemic. The vaccine effectiveness (VE) against influenza A and B were 32% and 13%, respectively. This study was able to show the significant association between the low VE and previous exposure of influenza vaccine. This study showed the VE significantly decreased with dose dependent manner. This finding was firstly reported and published in the most influential international journal in infectious disease society,

研究分野：臨床疫学

キーワード：インフルエンザ ワクチン

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザ感染症は毎年、多数の感染者を引きおこし地域に多大な影響を及ぼす。インフルエンザの罹患率は小学校・中学校・高校の児童生徒で高く、学校での流行が地域全体での感染拡大に重要な役割をはたしていることが知られている

流行防止対策としては、様々な方法があるが児童・学童に対する予防策として、どのような対策が最も効果的であるかはわかっていない。また、本邦では、海外と比べ学校閉鎖・学級閉鎖が海外に比べ積極的に行われているが、その効果はあまり検討されていない。

2. 研究の目的

(1) 学校学級・学級閉鎖の有効性を検討する。また、その他の対策がどの程度効果的であるかとその問題点を明らかにする。

(2) ワクチンを連続接種することによりワクチン効果が減衰する現象が近年、多く報告されるようになり、長崎県上五島でも同様の現象が起きていることが予備調査で示された。そこで本研究は、過去のインフルエンザ感染を把握しやすい離島において、3価不活化インフルエンザワクチンの2シーズン連続接種がワクチン効果に及ぼす影響を検討した。

(3) 予備調査と(2)の結果、ワクチンの連続接種によるワクチン効果の減衰は、小学校・中学校・高校の児童生徒に最も顕著であることが示された。そこで、本研究では、これまで解析されていなかった過去2シーズン以上のワクチン接種歴と過去の感染歴を同時に検討した研究はなかったことから、複数シーズンのワクチン接種によるワクチン効果減弱の容量依存性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 学校情報(学校・学級閉鎖、期間、人数、罹患率)とインフルエンザの流行情報との検討を行った。

(2) 本研究は、人口24,102人の離島で唯一の有床病院である上五島病院で実施した前向き観察研究である。2008年12月1日から2012年4月30日までの期間にインフルエンザ様症状(influenza-like illness: ILI)を呈し、同病院を受診した全症例よりインフルエンザ迅速診断検査結果と臨床情報を収集した。また、ワクチン接種歴は地域ワクチン登録システムから抽出した。ワクチン効果(VE: Vaccine Effectiveness)の推定には検査陰性症例対照研究デザインを用い、迅速診断検査陽性例を症例群、陰性例を対照群とし、両群でワクチン接種歴を比較した。非補正、補正オッズ比をロジスティック回帰モデルにより求め、VEは(1-オッズ比) \times 100%により算出した。また、前シーズンのワクチン接種が現シーズンのVEに及ぼす影響を評価するために、前シーズンのワクチン接種の有無

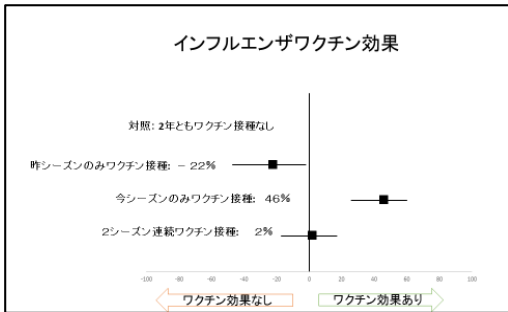
で層化解析を行い解析した。また前シーズンのワクチン接種と現シーズンのワクチン接種の組み合わせで4カテゴリーの変数を作成して解析を行った。それぞれの解析で前シーズンのインフルエンザA受診歴でさらに階層化し、前シーズンのワクチンが翌シーズンのワクチン効果に及ぼす影響を検討した。なお、症例数が十分でないためインフルエンザB陽性例は研究(2)から除外した。

(3) 研究は、過去の感染歴、ワクチン歴を詳細に把握することができる9歳から18歳を対象集団とした。迅速診断キットで陽性者を症例群、陰性者を対照群とする検査陰性症例対照法をもちいて、ワクチン効果をマルチレベル多変量ロジスティック回帰モデルにより算出した。過去のワクチン接種回数と減衰効果の用量依存関係を一般化最小二乗法推定を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) 2009年12月から2014年3月までの間に島内で、42回の学級閉鎖、93回の学年閉鎖、20回の学校閉鎖がみられた。そのうち99回(63.8%)が2日以内の学級閉鎖であった。多くの閉鎖が(72.9%:113回)小学校で行われており、高校はわずか9回(5.8%)のみであった。閉鎖の開始時のクラス内での罹患率は37.1%と高い時期に行われていた。閉鎖期間が多くの場合短かったこと、多くの閉鎖が小規模(クラス数10名以下)学級で行われていたことなどより、地域のインフルエンザとの相関関係をみるにはサンプル数が不十分であり、相関関係をみるのが難しく、研究テーマを(2)(3)に絞ることにした。今後は他地域でのでも情報を収集し、サンプルサイズを増し、更なる解析が必要である。

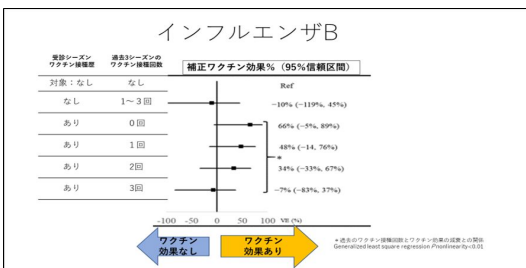
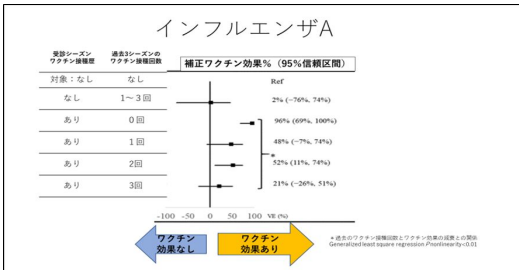
(2) 研究観察期間中に7352例のILI受診があり、このうち7日間以内の繰り返し受診、検査陽性症例登録後の受診、インフルエンザB症例の1517例を除外し、計5838例のILI症例を解析対象とした。1896症例が迅速診断検査でインフルエンザA型と診断された。前シーズンにインフルエンザAと診断された患者の翌シーズンのインフルエンザA受診に対する補正オッズ比は0.38(95%信頼区間0.30-0.50)であり、有意に低かった。3シーズンを統合したインフルエンザワクチンの補正VEは28%(14-40)であった。しかし、前シーズンワクチン接種群のVEは19%(0-35)であったのに対して、前シーズンワクチン非接種群のVEは46%(26-60)と有意に高かった($p < 0.05$)。この傾向は、前シーズンにインフルエンザA感染がなかった患者で有意な結果が認められたが、前シーズンにインフルエンザA感染が認められた患者では差がなかった。2シーズンのワクチン接種歴によりグループ化した解析でも同様に前シーズンにインフルエンザA受診がなく、連続してワクチンを接種したグループでは1シーズ



ンのみワクチンを接種した症例に比べ優位にワクチン効率が低かった(44%; 95% CI: 24 -59 vs -2%; -22 to 15, $p < 0.01$)。

【新知見、研究の意義】本研究により、前シーズンのインフルエンザの自然感染が翌シーズンのインフルエンザ感染リスクを顕著に減らすこと、また、2年連続のインフルエンザワクチン接種により VE が有意に減衰することが示された。これは欧米でのコホート研究や連続ワクチンによる免疫応答を調べた先行研究と矛盾しない結果である。本研究は、この VE が減衰する現象は、前シーズンにインフルエンザの自然感染がみられなかった群においてのみ認められることを初めて明らかにした。これらの結果は、より効率的なインフルエンザワクチン接種プログラムを開発するうえで、有用な情報である。この現象は特に小学・中学・高校生の年代で顕著にみられていた。これまでの世界中の研究では、1シーズンのワクチン接種歴のみ検討をされており、今後複数シーズンの接種歴、感染歴を考慮することが必要と考えられ研究(3)を行った。

(3) 1668名が本研究に登録され、迅速診断陽性インフルエンザ A 症例は 421 症例、インフルエンザ B 症例は 358 例であった。インフルエンザ A およびインフルエンザ B の両方の感染に対して、ワクチン効果は過去のワクチン連続接種回数に用量依存的に減衰していることが統計学的有意差をもって示された。



【新知見、研究の意義】

小学生、中学生、高校生に対してインフルエンザワクチンを毎シーズン連続接種すると、過去の感染歴を考慮したとしても、ワクチン効果が用量依存性に減衰する可能性を世界で初めて示唆した疫学研究である。本研究成果は、現状の3価不活化ワクチンの課題を示唆するものであり、今後の新たなワクチン開発や接種方法を検討する必要性が示された。

不活化インフルエンザワクチンを毎シーズン連続して接種すると効果が減弱するのではないかという議論は、近年多くの報告がみられ世界的に注目されているトピックである。これまでの研究では、1シーズン前のワクチン接種の効果を見る研究がほとんどであった。本研究は、離島というある程度閉鎖されたコミュニティを対象とした疫学研究であり、その利点を最大限に活用し、これまで解析することが困難であった複数シーズンのワクチン接種歴と過去の感染歴がワクチン効果に及ぼす影響を検討した世界で初めての疫学研究である。その結果、ワクチン効果は過去のワクチン接種回数に用量依存的に減弱することがインフルエンザ A、B 両方に対して示された。本論文は臨床感染症の国際誌としては最もインパクトが高い雑誌のひとつ Clinical Infectious Disease に掲載され、世界中のインフルエンザワクチン政策や公衆衛生に与える影響は大きいと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Saito N (6人中1番目), Komori K, Suzuki M et al “Dose-Dependent Negative Effects of Prior Multiple Vaccinations against Influenza A and Influenza B among School Children: A Study of Kamigoto Island in Japan during the 2011/12, 2012/13 and 2013/14 Influenza Seasons.” Clin Infect Dis. 2018 Mar 8 (Epub ahead of printing) (査読有)

<https://doi.org/10.1093/cid/ciy202>

Saito N (7人中1番目), Komori K, Suzuki M et al “Negative impact of prior influenza vaccination on current influenza vaccination among people infected and not infected in prior season: A test-negative case-control study in Japan.” Vaccine. 2017 Jan 23;35(4):687-693 (査読有)

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.024>

〔学会発表〕(計 2 件)

齊藤 信夫、「インフルエンザワクチンの連続接種による減衰効果の検討」
第 91 回日本感染症学会総会 口頭発表 2017 年

齊藤 信夫、「インフルエンザ B に対するワクチン連続接種の減衰効果についての検討」第一回日本臨床疫学会(東京)口頭発表 2017 年

〔その他〕

ホームページ等

上五島インフルエンザ研究

研究内容(2)

<http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/internal/lecturer.htm#60>

研究内容(3)

<http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/internal/lecturer.htm#57>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

齊藤 信夫 (SAITO, Nobuo)

長崎大学・熱帯医学グローバルヘルス研究

科・戦略職員

研究者番号：60626018