

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860413

研究課題名(和文) インフルエンザに対する学校閉鎖の効果を明らかにするための縦断的疫学研究

研究課題名(英文) An evaluation of non-pharmaceutical intervention among schoolchildren: a prospective study

研究代表者

内田 満夫 (UCHIDA, Mitsuo)

信州大学・学術研究院医学系・講師

研究者番号：00377251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：2014年から2015年に、松本市の全ての公立小学校29校の児童13217名を対象に季節性インフルエンザの発症に関する疫学調査を実施した。その結果2548名から発症の回答を得た。発症日を評価した結果、松本市中心部では近い時期に各学校で発症者を認めたと、遠隔地では拡大に時間を要していた。学校別の発症割合を評価した結果、0%から50%と幅を認め、学校内のワクチン接種割合が高いほど発症割合は低かった。インフルエンザ対策の効果の評価すると、ワクチン接種者とマスク装着者は発症割合が低かった。本研究期間中に学校閉鎖は実施されずその効果を検証できなかったが、ワクチンとマスクの有効性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We conducted an influenza epidemiological survey among 13217 all elementary schoolchildren in Matsumoto City in 2014/2015 season. As a result, 2548 cases returned the answers. Cases were concentrated in urban area, but cases were found later at the surrounded area. A proportion of cases in each school varied from 0% to 50% and the proportion was lower when vaccination coverage was higher. Vaccination and wearing masks induced significant low level of influenza cases. Although an effect of school closures were not determined because the closure was not conducted in this season, we could show an efficacy and an effect of vaccination and wearing masks in this study.

研究分野：感染症疫学

キーワード：インフルエンザ マスク ワクチン 小児 疫学 観察研究

1. 研究開始当初の背景

季節性インフルエンザは、毎年冬季に流行する、特に小児において重要な感染症である。国立感染症研究所の統計によると季節性インフルエンザは毎年 10-20%の患者が発生し、また国立保健医療科学院によると季節性インフルエンザによる超過死亡は年間約 1 万人と推定されている。つまり、季節性インフルエンザは身近な感染症であると同時に、毎年多大な影響を招いていることが分かる。

この季節性インフルエンザの流行を予防するため、様々な対策が実施されている。季節性インフルエンザの対策は、薬物的対策と、非薬物的対策の 2 種類に大別される。薬物的対策は、インフルエンザワクチンが最も効果的な方法として提示されている。非薬物的対策としては、マスクの着用、手洗い、うがい、または学校における閉鎖措置や出席停止措置が挙げられる。しかしこれらの非薬物的対策は標準的な予防効果を評価する方法が確立されておらず、その効果に対して一貫した結論は出されていない。

2. 研究の目的

本研究では、松本市の全公立小学校と附属松本小学校の 29 校、全児童約 13,000 人を対象として、インフルエンザの発症を経時的に追跡してその流行拡大に影響する因子を明らかにすること、さらに流行の終了時期にインフルエンザの発症者と非発症者の両者を評価して、インフルエンザ対策の効果や発症に関する因子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

本研究では、長野県松本市の全公立小学校 28 校および附属松本小学校 1 校に在籍する、全小学生児童 13,217 名 (2014 年 4 月) を調査の対象とした。保護者や教諭は、本研究の調査対象としなかった。本研究は、信州大学医学部医倫理委員会に於いて審議して了承を得た (承認番号 2715)。

(2) 調査方法

調査の開始に先立ち、松本市の教育委員会、医師会、保健所、対象小学校において文書と口頭で趣旨を説明して調査実施の許可を得た。本研究では、2014 年の 10 月から 2015 年 2 月末日を観察期間として、2 段階の調査を実施した。

第 1 次調査は、発症者情報を収集するための前向き調査とした。一般的には、インフルエンザなどの学校保健安全法に指定される疾患に罹患した場合、医療機関の受診の事実を示す治癒報告書の提出を保護者に求めている。この報告書は保護者が受診内容などを記載して学校に提出する書類であり、治癒後に初めて学校に登校する際に提出されてい

る。この書類は、インフルエンザ発症の連絡が保護者から電話などであった場合、養護教諭から連絡児童や兄弟姉妹を通じて配布される。本研究では、そのタイミングに合わせて調査用紙を配布してもらった。この方法により、インフルエンザ発症者に漏れなく調査用紙を配布することができた。回収方法は、保健室に所定の回収箱を用意し、治癒報告書の提出と合わせて調査用紙が提出され次第、順に用紙を蓄積してもらった。その結果、追跡調査用紙は 2,548 名から回収された。これは各学校が教育委員会に対して報告した全数の 2,651 名と比較すると、回収割合は 96% であった。

第 2 次調査は、全児童に対する横断調査とした。観察期間終了直後の 3 月上旬に、各学校の養護教諭からクラス担任の教諭を介して、各保護者に調査用紙を配布し、約 1 週間の回答期間の後に提出してもらった。全児童数 13,217 名に対し、提出は 11,390 名であり、回収割合は 86% であった。

(3) 調査項目

第 1 次調査の用紙には、発症者の社会的環境及び症状に関する項目を質問した；学年と組、性別 (男、女)、治療中の基礎疾患 (心臓、呼吸器、腎臓、肝臓、神経、筋肉、血液、糖尿、その他)、同居家族 (父、母、祖父、祖母、兄、姉、弟、妹、その他)、同居する兄弟姉妹数 (数値)、発熱開始日 (月日)、最高体温 (数値)、随伴症状 (のどの痛み、セキ、タン、鼻水、頭痛、悪寒、関節の痛み、吐き気、下痢、その他)、医療機関の有無 (はい、いいえ)、受診日 (月日)、診断結果 (A 型、B 型、AB 不明、その他)、処方薬 (タミフル、リレンザ、イナビル、その他)、入院 (はい、いいえ)、37 度以下の解熱日 (月日)、出席停止期間 (月日と期間)、今シーズンのワクチンの接種 (はい、いいえ)、接種時期 (年月)、非薬物的対策 (マスク、手洗い、うがい、その他)、疑われる感染原因 (学校、児童館、公園、友達の家、学習塾、音楽の習い事、運動活動、家族、バスや電車、買い物、その他)、同居家族の発症 (父、母、祖父、祖母、兄、姉、弟、妹、その他)。

第 2 次調査の用紙には、全対象者に対して、インフルエンザ発症の有無と社会環境に関する項目を質問した；今シーズンのインフルエンザ発症の有無 (はい、いいえ)、発症の時期 (月日)、医療機関における診断の有無 (はい、いいえ)、学年と組、性別 (男、女)、治療中の基礎疾患 (心臓、呼吸器、腎臓、肝臓、神経、筋肉、血液、糖尿、その他)、同居家族 (父、母、祖父、祖母、兄、姉、弟、妹、その他)、同居する兄弟姉妹数 (数値)、1 週間に 1 度以上定期的に外出する場所 (児童館、公園、友達の家、学習塾、音楽の習い事、運動活動、親戚の家、買い物、その他)、今シーズンのワクチン接種と時期 (はい、いいえ、月日)、非薬物的対策活動 (マスク、手洗い、うがい、その他)、同居家族の発症

(父,母,祖父,祖母,兄,姉,弟,妹,その他),昨シーズンのインフルエンザ発症(はい,いいえ,忘れた),昨シーズンのワクチン接種(はい,いいえ,忘れた)

調査実施上の注意点として,第1次調査に回答した場合も,再度第2次調査に回答していただく様に質問紙に明示した。調査結果は,研究者と,入力方法をトレーニングしたオペレーターにより,標準的な分類方法に従ってコンピュータに入力した。

(4) 統計解析

数値データ2値の相関を知るために,スピアマンの順位相関係数を算出した。頻度の偏りを知るため,カイ2乗検定を使用した。結果に対する説明変数の強さを表すために,ロジスティック回帰分析を用いた。ワクチンの効果を知るために,有効率を算出した。すべての検定において,統計学的な有意水準は $P<0.05$ とした。また結果の推定のために95%信頼区間を算出した。統計学的検定にはSPSSを使用した。

4. 研究成果

(1) 発症者の継時的変化

前向き調査から得られた発症者全体の流行曲線

全小学校の発症者数を縦軸に,暦日を横軸にとり,児童の発症日の情報を元に流行曲線を描いた(図1)。2014年のインフルエンザの流行は11月末に始まり,年末の12月24日付近で初めのピークを認めた。冬休みをはさみ,学校が始まると,再度流行の拡大を認め,1月末から2月初旬にかけてピークを認めた。それ以降は漸減し,調査期間終了の2月末には発症者数は1日当たり数名まで減少した。

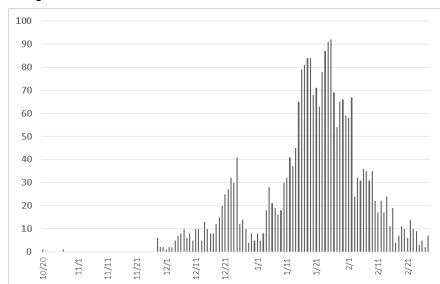


図1 松本小学生児童の流行曲線

(2) 追跡調査の結果から得られた2,548名の発症者の特徴

性別

男性が1,329名(52.2%),女性が1,208名(47.4%)であり,発症者の性別に著しい男女差は認めなかった。

基礎疾患の有無

2,302名(90.3%)が基礎疾患を持たず,一方最多の基礎疾患は呼吸器(喘息,アレルギー性鼻炎など)が149名(5.8%)であっ

た。

症状の内訳

症状は咳が1,874名(73.5%)で最も多く,鼻水が1,536名(60.3%),頭痛が1,340名(52.6%),のどの痛みが1,094名(42.9%)と続いた。

診断結果

診断結果はA型が2,417名(94.9%)であり,B型は37名(1.5%)のみであった。したがって,調査期間においては,発症者のほとんどがA型インフルエンザであった。

発熱(最高体温)の状況

発熱温度は,38度台が1,077名(42.3%),39度台が1,034名(40.6%)とほぼ同数であり,発症者の多くが高熱を伴っていた。他方,12名(0.5%)は発熱を認めなかった。

発熱期間

発熱期間は「3日」が1,087名(42.7%)で最も多く,平均発熱日数は 3.2 ± 1.1 日だった。

処方薬の状況

治療における処方薬は,イナビルが最も多く,1,063名(41.7%)だった。

出席停止日数

出席停止日数は5日が1,129名(44.3%)で最多だった。平均は 5.1 ± 1.1 日だった。

ワクチン接種状況

今シーズンに1回以上のワクチンを接種したものを,ワクチン接種ありとした。発症者において,ワクチンを接種したのは1,122名(44.0%),接種していなかったのは1,418名(55.7%)だった。

非薬物的対策の実施状況

発症前に実施していた非薬物的対策は,手洗いが2,200名(86.3%),うがい1,968名(77.2%),マスクが1,204名(47.3%)だった。

疑われる感染元

疑わしい感染元として最も多かったのが学校であり,1,561名(61.3%)だった。

同居家族の発症

同居家族で発症したのは1,144名(44.9%)であり,約半数が家族内で同時期にインフルエンザを発症していた。

家族内発症者の内訳

家族内発症者で最も多かったのは母親であり471名(18.5%)だった。また,父親の発症割合(10.6%)は,弟(11.4%)や妹(10.2%)と同等だった。

(3) 学校を単位としたインフルエンザ流行の評価

学校別にみた対象数と感染者数の一覧

各学校の校区を図2に示す。第1次調査の回収数は2,548名であり,発症者に対する回収割合は96%であった。また第2次調査は11,390名から回答してもらい,その回収割合は86%であった。

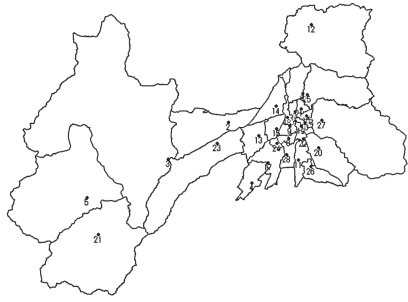


図2 松本市小学校の校区

初発の学校からの距離と感染の伝播の評価

-1 各学校の距離と学校別初発例発生日の関連

松本市全体で初発例を認めた学校を起点として、その学校からの距離と、各学校における初発日とのタイムラグについて評価した。学校間の距離(km)を横軸に、初発日からのタイムラグ(日)を縦軸にとると、分布に偏りを認めため、ノンパラメトリックな評価を行った。およそ、遠くにある学校ほど感染伝播に日数を要する傾向にあるが、統計学的には有意ではなかった。

-2 各学校の距離と、学校内の初発伝播例との関連

同様に学校内の児童間の感染伝播を初めて認めた学校を起点として、その学校からの距離と、各学校における学校内伝播が初めて発生した日とのタイムラグについて評価した。学校内の初発伝播例も、地理的に有意な関連は認めなかった。

-3 各学校の距離と、学校別の流行のピークとの関連

同様に流行のピークを初めて認めた学校を起点として、その学校からの距離と各学校のピーク日との関連について評価した。しかし、有意な関連は認めなかった。

学校における初発例の感染原因の内訳

学校別の初発例の疑わしい感染原因を集計した(総数 28 人)。最も多かったのは家族が 9 人(32.1%)だった。次いで買い物が 5 人(17.9%)、学外の運動が 3 人(10.7%)だった。学校と回答した児童は、同時に複数名が発生したため学外の原因を推定できなかったと推察される。

(4) 発症者におけるワクチン接種の影響

インフルエンザ発症者における、ワクチン接種の有無による病状の差を評価した。発症者のうちワクチン接種者は 1,122 名、非接種者は、接種したか忘れた人も含めて 1,426 名であった。

2 群間の数値データは Mann-Whitney 検定で評価した。その結果、統計的に有意ではなかったが、ワクチン接種者は発熱期間が短い傾向にあった($P=0.070$)。また最高体温もワクチン接種者が低い傾向にあった($P=0.054$)。

症状の数は差を認めなかった($P=0.384$)。割合の差はカイ 2 乗検定で評価した。その結果、ワクチン接種者の方が有意に入院の割合が低かった($P=0.040$)。しかし、症状別の評価では、全て統計学的に有意な差は認めなかった。

(5) 横断調査による全対象者の評価

2015 年 3 月初頭に、全対象児童の保護者に質問紙を配布して回答を依頼し、一斉に回収した。全体調査を実施することで、発症者だけでなく非発症者も含めた評価が可能となる。学校別の流行に影響する要因、発症に係る要因、ワクチンなどの有効率の評価、を検討した。

学校別の流行に影響する要因

学校別の流行の差に関連する要因を評価した。まず、以下の式を用いて再生産数(R)を算出した。今回の調査では、感染者 = 発症者と置き換えて評価したが、各種対策を講じているため、基本再生産数を算出することは困難である。したがって「再生産数」を用いた。各学校において再生産数を算出した結果、平均 1.11、レンジは 1.04 - 1.39 であった。

$$R = - \frac{\text{Ln}(1 - \text{感染割合})}{\text{感染割合}}$$

続いて、学校別の因子として、学校規模、ワクチン接種割合、マスク着用割合、手洗い実施割合、うがい実施割合を算出した。それぞれの因子と、再生産数との関連を評価した。

学校規模と再生産数の関連

学校児童人数を横軸に、再生産数を縦軸にとり、散布図を描いた。分布に偏りを認めため、ノンパラメトリックな手法で 2 値の関連を調べたが、有意な関連を認めなかった。

ワクチン接種割合と再生産数の関連

横軸に学校別のワクチン接種割合を、縦軸に再生産数をとり、散布図を描いた。同じく評価すると、接種割合が高いほど再生産数が低い(つまり流行が広がりにくい)という有意な関連を認めた。

マスク装着割合と再生産数

横軸に学校別のマスク着用割合を、縦軸に再生産数をとり、散布図を描いた。同じく評価したが、有意な関連は認めなかった。

手洗い割合と再生産数

横軸に学校別の手洗い実施割合を、縦軸に再生産数をとり、散布図を描いた。同じく評価したが、有意な関連は認めなかった。

うがい割合と再生産数

横軸に学校別のうがい実施割合を、縦軸に再生産数をとり、散布図を描いた。同じく評価したが、有意な関連は認めなかった。

(6) インフルエンザの発症に影響する要因

インフルエンザの発症に係る要因を検討するため、全ての対象を発症者と非発症者の

2群に分け、それにかかる因子の影響を多変量ロジスティック回帰分析で評価した。その結果、ワクチン接種 (OR=0.866, P=0.004) と、マスクの着用 (OR=0.859, P=0.003) の項目は、発症割合が有意に低下していた。一方で、手洗いとうがいの項目は共線性を認めため手洗いのみを項目として採用したが、手洗いありは有意に発症割合が高かった (OR=1.447, P<0.001)。

(7) ワクチンとマスクの有効率の評価

ワクチンの有効率

全対象者におけるワクチン接種の情報と、インフルエンザの発症と非発症の情報があるため、ワクチンの有効率の計算を行った。有効率の評価は、従来より使用されている下記の式を使用した。

$$\text{Direct Effectiveness} = 1 - \frac{Pu}{Pv}$$

その結果、全体におけるワクチンの有効率は 9.9%であった。また児童を低学年 (1-3 年生) と高学年 (4-6 年生) に分けて評価すると、低学年で有効率は 17.4%であったが、高学年では 1.5%であり、学年の低い方がワクチンの有効率が高かった。

マスクの有効率

ワクチン同様に、全対象者におけるマスク装着状況の情報と、インフルエンザの発症と非発症の情報があるため、マスクの有効率の計算を行った。マスクの有効率の評価は、ワクチンの有効率の式を適用した。

その結果、全体におけるマスクの有効率は 8.6%であった。また児童を低学年 (1-3 年生) と高学年 (4-6 年生) に分けて評価すると、低学年で有効率は 5.3%であったが、高学年では 12.0%であり、ワクチンとは異なり学年の高い方がマスクの有効率が高かった。

考察

(1) インフルエンザの流行

2014 年のシーズンは、インフルエンザは例年よりも早く始まり、流行が拡大した。国立感染症研究所の報告によると、全国的に第 43 週 (10 月末) 以降インフルエンザが増加する傾向を認め、松本市においては 11 月後半から流行が拡大したことより、松本市は全国からわずかに流行が後れていたと考えられる。また流行は 2 月末から 3 月初頭にかけて収束していたが、これは全国とほぼ一致していた。

(2) 発症者全体の特徴について

2,548 名の発症者を評価した結果、症状は、発熱に加えて咳、鼻水、頭痛を半数以上に認め、一般的にも季節性インフルエンザで観察される症状であった。インフルエンザのタイプは A 型が 95% を占めていた。国立感染症研究所の報告でも 2014 年シーズンは AH3 型が流行の大部分を占めており、同じ A 型が流行したと考えられる。発熱は 38 度台と 39 度台

で 8 割を超え、インフルエンザが高熱を出す疾患であることを改めて示していた。一方で発熱なしと回答した対象も一部認めた。その発熱期間は平均 3.2 日であり、また最頻値も 3 日であった。疑われる感染元は学校が最多であり、やはりインフルエンザは学校組織において流行が拡大することを示唆していた。加えて、家庭における発症者の回答より、約半数で同時に家族が発症しており、家庭におけるインフルエンザ対策も同様に重要であることを示していた。

(3) 学校を単位とした発症者の評価

まず学校別の発症者調査の回収割合は、学校に届け出られた総数と比較して 96% と高い割合を得た。学校別の発症割合を確認すると、0% から 50% と幅を認め、学校によって発症割合がかなり異なっていた。次に学校におけるインフルエンザ流行の指標を、学校内初発例、学校内感染伝播初発例、学校内ピーク、の 3 種類を使用して、地理的の広がりについて評価した。しかし 3 種類の指標とも、学校間の距離と有意な関連は認めなかった。市内中心部は小学校が密集しており、複雑なネットワークを介してインフルエンザが拡大していたことが推察される。一方、遠方にある小学校は総じて長い時間をかけて伝播していた。これらの結果より、地理的な伝播は密集地では一定の広がり示さないが、遠方にある学校に到達するには長い時間を要することが示された。加えて学校別の初発例の感染伝播原因を評価すると、家族という回答が最多であり、続いて買い物、学校外の運動活動と続いた。家族を介してインフルエンザが学校間で広がるのであれば、家庭内のインフルエンザ対策はより重要であると考えられる。

(4) 発症者におけるワクチン接種の影響

発症者における、ワクチン接種の有無による各項目の相違について比較した結果、接種者は非接種者と比較して、有意に入院割合が低かった。これはワクチン接種者はたとえ発症しても重症化が抑制されることを意味しており、ワクチンの有効性を示すものである。一方で、症状の数や、その各症状についてはワクチンによる差は認めなかった。

(5) 学校別の流行動態の差に係る要因

学校別にみた個人の感染対策の実施割合を算出した。今回の調査では、学校別の感染拡大状況の指標として再生産数を算出して、それに関連する因子を探索した。関連が考えられる 5 つの因子のうち、ワクチン接種割合のみが再生産数と有意な負の関連を認めた。ワクチン接種割合が高いと学校において再生産数が低い理由として、免疫力を持つ児童が増加するだけでなく、学校内における集団免疫の効果が発揮されている可能性が考えられる。この結果より、学内におけるワクチ

ン接種者の割合を増加させると、学校内のインフルエンザの流行を抑える可能性を示すことができた。

(6) インフルエンザ発症に係る要因

全児童の社会環境因子とインフルエンザ対策の項目を説明変数として、発症の有無との関連を評価した。その結果、ワクチン接種はオッズ比 0.866、マスクの装着はオッズ比 0.859 と、この 2 項目はインフルエンザ発症の抑制に寄与する可能性が示された。ワクチンの効果は上記の学校単位の評価でも同様に示されているが、個人ベースで評価した場合はマスクも効果があることが分かった。一方で、手洗いはオッズ比 1.447 と発症を促進させる因子であった。手洗いをうがいに差し替えても、オッズ比は同様の値を示した。これは調査前に予測していた結果と逆の結果であった。手洗いやうがい行為そのものは感染症予防方法として確立されているため、その効果に異論はない。したがって、本調査結果からは、手洗いやうがいの実施方法が、適切ではないことが推察された。例えば感染力を持つ児童と共に集団的な手洗いやうがいを実施すると、結果としてその場で感染を拡大させるかもしれない。また蛇口や取手を介して感染が拡大していることも否定できない。本結果は横断調査であるため手洗いやうがいが感染伝播の明確な原因として断定することはできないが、さらに詳細な調査の必要性を示す結果となった。

(7) ワクチンとマスクの有効率

ワクチンの有効率は、これまでのワクチン研究でその評価方法が確立されているため、同じ方法で評価したところ、有効率は約 10% であった。一見有効率が低いように見えるが、これは他の対策効果も含めた評価のため、ワクチンの効果を過小評価しているためであると考えられる。対象を低学年と高学年で 2 分割して評価すると、低学年においてその有効率は 17.4% と上昇した。小学生児童におけるワクチン有効率は対象年齢により変化し、さらにその効果は低学年でより有効であることが示唆された。また非薬物的対策であるマスクも同様に評価することが可能であると考え、マスクの有効率について評価してみた。その結果、マスクの有効率は 8.6% であり、同様に学年で 2 分割すると、マスクは高学年で 12.0% とその効果が上昇した。これらの結果より、ワクチンは自らの行動をコントロールすることが難しい低学年の児童でより有効であり、またマスクは自らの行動をコントロールできる高学年の児童でより有効である可能性を示唆していた。

(8) 調査研究の限界

1 点目は、本研究は質問紙を用いた調査のため、血清学的なデータは得られず、また思い出しバイアスがかかるため、過小評価され

る可能性がある。2 点目は、小学生のみを対象とした調査であるため、中学生や幼児など他の年齢集団からの影響は考慮していない。3 点目は、松本市における単年の調査であるため、地域や年度によって結果が異なる可能性がある。今後の調査では、これらの課題を克服することで、さらに信頼性の高い結果を得ることができると考えられる。

まとめ

松本市の全ての公立小学校において、2014 年度のシーズンにインフルエンザの調査を実施した。発症者調査、横断調査、それぞれの調査より有益な情報を得た。ワクチンやマスクの効果を科学的に検証して、改めてその有用性を理解することができた。今後は、本調査結果を受けて、さらに詳細な調査を計画し、今後のインフルエンザ対策につながる有用な調査を実施する予定である。

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 1 件)

1. Uchida M, Kaneko M, Kawa S. Role of household factors in parental attitudes to pandemic influenza-related school closure in Japan: a cross-sectional study. BMC Public Health, 14:1089 2014 doi: 10.1186/1471-2458-14-1089. (査読有)

[学会発表](計 2 件)

1. 内田満夫．実地疫学のデータを用いた季節性インフルエンザに対する数理モデルの活用．日本公衆衛生学会．2015 年 11 月 4 日(長崎県,「えきまえ」いきいきひろば)自由集会
2. 内田満夫．地域における全小学生児童の季節性インフルエンザの発症に対する縦断的研究．日本公衆衛生学会．2015 年 11 月 5 日(長崎県,ブリックホール)ポスター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 満夫 (UCHIDA, Mitsuo)

信州大学・学術研究院医学系・講師

研究者番号：00377251