

大分県内の一地方における2006/07年シーズンの インフルエンザ流行状況とワクチンの有効性に関する検討

大分県佐伯市蒲江地域

エトウ タカシ アオノ ヒロシ マキノ ヨシヒロ
江藤 孝史* 青野 裕士^{2*} 牧野 芳大^{2*}

目的 大分県佐伯市蒲江の一中核病院における疫学調査をもとに、地域におけるインフルエンザの流行を解析し、今後の地域病院におけるインフルエンザ対策のあり方を検討した。

方法 2006年12月19日～2007年5月23日の期間、蒲江のM病院を外来受診または入院し、インフルエンザウイルス感染症が疑われた患者（409人）を対象に、インフルエンザ迅速検査を施行した。迅速診断検査結果をワクチン接種歴と共に一覧表（インフルエンザ判定表）にまとめた。この表をもとに2006/07年シーズンのインフルエンザ流行の疫学調査を行った。また同地域におけるインフルエンザワクチンの有効性を調査した。

結果 インフルエンザ患者の発生期間は2007年2月6日～5月12日の期間であった。A型の流行が2峰性にみられ、B型がその峰の間に流行するというパターンをとった。感染者を年齢階層別にみると、中学生以下の子供はA型、高校生はB型感染が多かった。成人ではA型が大多数で、陽性者全体に占める割合も大きかった。65歳以上の高齢者の感染は少なく、すべてA型であった。ワクチン接種群は161人中59人が陽性（発症率36.6%）、未接種群は248人中124人が陽性（発症率50.0%）であり、ワクチン有効率は26.7%であった。

結論 2006/07年シーズンの大分県佐伯市蒲江地域では、A型の流行が2峰性にみられ、B型がその峰の間に流行した。流行は例年と比べ約1～2か月遅れたため、ワクチン接種後の防御抗体価が低下した時期において流行した可能性が考えられた。各地域病院がインフルエンザ迅速測定結果やワクチン接種状況をインフルエンザ判定表としてまとめ、データを公表することで、地域における流行の特徴が把握でき、地域における感染症対策やハイリスク患者への感染予防を早期に行うことができると考えられる。また、本資料はインフルエンザワクチン接種の普及活動を行うための統計資料としても有用であると考えられる。

Key words : インフルエンザ, ワクチン有効率, インフルエンザ判別表, 地域病院

I 緒 言

インフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染によって起こる急性の呼吸器系疾患である。冬季に流行を繰り返す、通常は人口の5～10%が罹患する¹⁾。一部のハイリスク群の患者では、主として呼吸器合併症による死亡率の増加をもたらす。本症に対する対策は、抗インフルエンザ薬の適切な使用と有効なワクチンの準備および接種率の向上が重要である。本研究では、大分県の県南に位置する町の中

核病院における2006/07年シーズン（以下06-07シーズン）のインフルエンザ（Flu）の流行状況およびインフルエンザワクチン（ワクチン）の有効性に関する調査結果を報告する。

II 研究方法

1. 調査地域

対象とした佐伯市蒲江は、大分県県南の海岸沿いに位置する漁業の町である（図1）。人口は、2004年10月現在で8,473人である。総面積は約90 km²、水産業が盛んで、海に面した豊かな自然を生かした観光地も多数有る。周囲が高山に囲まれており地理的特徴から、陸の孤島として独特の地域性が認められている。医療法人M病院は、蒲江浦漁港の海岸沿いに位置し、患者登録総数9,231人、年間外来延

* 独立行政法人国立病院機構別府医療センター麻酔科

^{2*} 大分大学医学部公衆衛生・疫学講座

連絡先：〒874-0011 大分県別府市大字内かまど1473番地
独立行政法人国立病院機構別府医療センター麻酔科
江藤孝史

べ患者数2万1,885人で、畑野浦・楠本・河内・蒲江・森崎などの蒲江地区における地域医療の中軸を担う医療機関である。

2. 調査方法

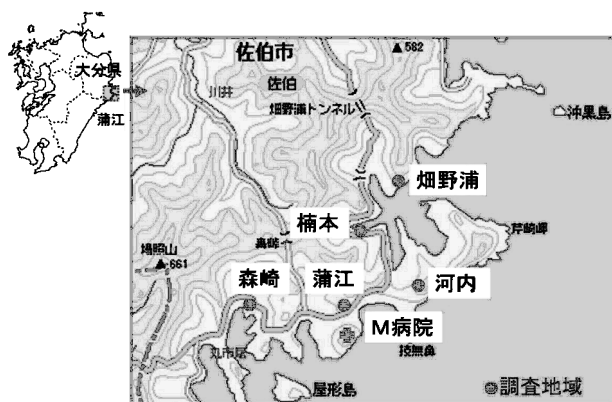
M病院におけるFlu予防接種は、2006年10月30日～2007年1月30日の期間に、蒲江住民希望者、じん肺症患者、医療従事者等を対象に、930人（成人762人、小学生以下168人）に行った。M病院の入院、外来患者に対して、M病院で作成したFlu判定表に、年齢、性別、検査日、迅速検査結果、06-07シーズンのワクチン接種の有無等の情報を記入することにより、Fluの流行状況の把握を行った。ワクチン接種の有無は、患者からの聞き取り調査をもとに、M病院の診療録で確認した。また、発症者の居住地域、学生の場合は通学校を調査した。

2006年12月19日～2007年5月23日の期間、M病院を外来受診、または入院し、Flu感染症が疑われた患者を対象に、発症48時間以内に綿棒による鼻腔

ぬぐい液を採取し、Flu迅速診断キット（ポクテムインフルエンザA/B、シスメックス、以下迅速診断キット）を用いて迅速検査を施行した。迅速診断キット陽性、かつ臨床症状（急激な発熱、咳嗽・喀痰等の呼吸器症状、頭痛・関節痛等の全身症状）を伴う例をFlu確定例とした。また、対象者を06-07シーズンのワクチン接種の有無により、ワクチン接種群（接種群）、ワクチン未接種群（未接種群）の2群に分け、それぞれの群の発症率を求め、ワクチン有効率を算出した。ワクチン有効率は〔（未接種群の陽性率）-（接種群の陽性率）/（未接種群の陽性率）〕×100で算出した。統計処理にはSPSS for windows（v9.52）を使用した。

倫理的配慮として、対象者（M病院を外来受診または入院し、Flu感染症が疑われた患者および対照となる患者）に本調査の目的、調査内容、個人情報保護法に基づき個々の情報が病院管理下に慎重に扱われることを、口頭にて外来担当医が迅速検査施行時に説明した。以上の説明に対して同意を得た者のみのデータを集計し解析した。

図1 調査地域



III 研究結果

1. 調査対象者の属性

06-07シーズン中にM病院を受診または入院した、Flu感染症が疑われた患者409人について、その属性（性、年齢）、迅速検査結果、ワクチン接種の有無を調査し表1にまとめた。両群間の年齢階層に有意な差は認められなかった（ $\chi^2=1.978$, $P=0.577$ ）。A型（FluA）144人中ワクチン接種者は42人（29.2%）、B型（FluB）39人中ワクチン接種者は17人（43.6%）であった。

表1 対象者の属性と迅速検査結果およびワクチン接種の有無

	ワクチン接種群 (161人)	ワクチン未接種群 (248人)	合計 (409人)
性			
男性	67(41.6%)	144(58.0%)	211(51.5%)
女性	94(58.4%)	104(42.0%)	198(48.5%)
年齢			
9/12-12歳	66(41.0%)	74(29.8%)	140(34.2%)
13-15歳	26(16.1%)	19(7.7%)	45(11.0%)
16-18歳	12(7.5%)	21(8.5%)	33(8.1%)
19-64歳	46(28.6%)	127(51.2%)	173(42.3%)
65-96歳	11(6.8%)	7(2.8%)	18(4.4%)
インフルエンザ発症			
FluA 発症	42(26.0%)	102(41.1%)	144(35.2%)
FluB 発症	17(10.6%)	22(8.9%)	39(9.5%)

() 内はワクチン接種群、未接種群に対する割合 (%)

2. Flu 流行の経時的变化

Flu 患者が確認された期間は2007年2月6日～5月12日であった。FluA が144人、FluB が39人であり、FluA が優位であった。Flu 患者数の推移を週ごとに集計し図2に示した。Flu は第6週からみられ、第8週から流行が拡大し、第13週にピークとなり、第14週以降終息する傾向を示した。しかし、第17～18週にもそれぞれ約10人の発症を認め、流行は遷延した。FluA の流行が2峰性（第8～13週と第17～18週）に見られ、FluB がその峰の間（第13週）に流行するというパターンをとった。そして5月12日のFluA を最後に完全に終息した。

3. 年齢階層別の感染様式

年齢階層別の患者数を表2に示した。陰性患者とは、M病院を受診または入院した、Flu 感染症が疑われた患者のうち、迅速診断キットによりFlu 陰性と診断された患者のことである。Flu 患者を見てみると、成人の発症者数が最多(84人)で全体の45.9%を占め、そのほとんど(79人)がFluA であった。次に小学生以下の子供(57人)が全体の31.1%で、FluA, FluB 共にみられた(FluA: 35人, FluB: 22

人)。中学生は20人全員がFluA であったのに対し、高校生は殆ど(14人中12人)がFluB であった。発症した高校生の殆どがスクールバス(市内の学校まで約40分の距離)を利用しており、高校生のFluB 感染はスクールバスによる集団感染の可能性が疑われた。高齢者(65歳以上)の感染は少なく、肺炎等の重症例も認めなかった。尚、中学生のFlu 発症は3月中旬以降が主であり、2月中に38℃台の高熱・咳嗽を認める中学生の症例が複数確認されたが、Flu 迅速検査結果は陰性であり、胸部X線・胸部CT・血液検査等によりマイコプラズマ肺炎が考えられ、マクロライド系抗菌薬投与による薬物治療を施行した結果、いずれの症例も治癒した。

4. 地域別の流行

対象地域は、北から順に畑野浦・楠本・河内・蒲江・森崎の5か所である(図1)。地域別に見たFluA, FluB の週別罹患者数を表3に示した。FluA は、第8週に蒲江・河内の小学生、第10週に楠本の小学生、第12週に畑野浦の小学生(学級閉鎖)の間で流行後、第16～18週に楠本・森崎・蒲江の小中学生で流行するという2峰性の流行パターンとなった。FluB は第9週に河内で母子(子は保育園児)が感染後、第13週に蒲江で小学生・高校生が感染した。FluB はこの2か所だけの流行であった。FluB の87.1%(34/39)が高校生以下であることから、両地域間における学校(含スクールバス)を介した感染伝播が考えられた。

5. Flu 患者の最高体温と予防接種との関係

Flu 患者をワクチン接種群・未接種群に分け、各群の最高体温値の中央値を比較した(表4)。Flu 患者全体でみると、ワクチン接種群(38.6℃)は未接種群(38.9℃)より0.3℃低い最高体温値であった。型別にみると、ワクチン接種群が未接種群より

図2 週別 Flu 患者数の推移

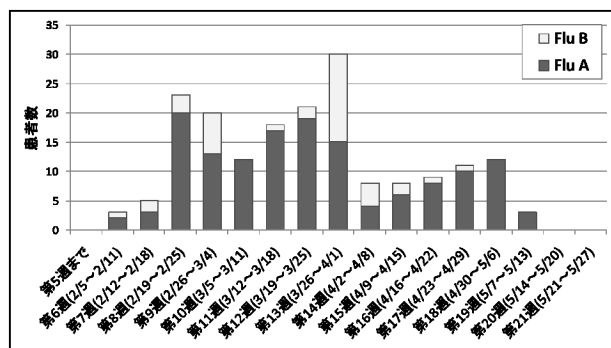


表2 年齢階層別患者の内訳

	小学生以下	中学生	高校生	成人 (19歳以上)	高齢者 (65歳以上)	合計
Flu 患者	57(31.1%)	20(10.9%)	14(7.7%)	84(45.9%)	8(4.4%)	183(100%)
接種群	26	11	5	13	4	59
FluA 陽性	15	11	0	12	4	42
FluB 陽性	11	0	5	1	0	17
未接種群	31	9	9	71	4	124
FluA 陽性	20	9	2	67	4	102
FluB 陽性	11	0	7	4	0	22
陰性患者	83(36.7%)	25(11.1%)	19(8.4%)	89(39.4%)	10(4.4%)	226(100%)
接種群	40	15	7	33	7	102
未接種群	43	10	12	56	3	124

表3 地域別週別罹患患者数

地域\週	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	合計
畑野浦 A	0	0	0	0	1	0	4	1	0	0	0	0	0	6
楠本 A	0	0	0	2	3	2	0	2	0	1	3	2	0	15
河内 A	1	1	7	0	2	3	1	3	1	0	0	0	0	19
蒲江 A	1	0	11	9	3	7	5	2	2	4	2	1	8	55
森崎 A	0	1	0	2	1	2	3	1	1	1	0	5	0	17
河内 B	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7
蒲江 B	0	1	1	3	0	0	2	13	3	1	1	0	0	25

(A : FluA, B : FluB の流行)

表4 発症者の最高体温の中央値

	ワクチン接種者 (59人)	ワクチン未接種者 (124人)
FluA + FluB (183人)	38.6(37.4-40.3)	38.9(37.2-40.5)
FluA (144人)	38.7(37.4-40.3)	38.8(37.2-40.5)
FluB (39人)	38.5(37.4-40.0)	39.0(38.1-39.7)

FluA では0.1°C (38.7°C vs 38.8°C), FluB では0.5°C (38.5°C vs 39.0°C) 低い最高体温値であった。

6. 入院を要した患者について

外来検査でFlu確定患者のうち、27人(FluA : 23人, FluB : 4人)が全身症状(高熱, 頭痛)や消化器症状(嘔吐, 食欲低下)に対する対症療法目的で入院した。入院患者はFluAが圧倒的に多く, ワクチン未接種の割合が多かった(59.2%)。入院期間は2~9日(中央値:3日)間であった。入院期間とワクチン接種との関連性を調べたが, 入院期間に有意な差は認められなかった(odds比=2.700, 95%CI=0.430-16.938)。

7. ワクチンの有効率の検討

ワクチン接種とFlu発症との関係を表5に示した。接種群は161人中59人が陽性(発症率36.6%), 未接種群は248人中124人が陽性(発症率50.0%)であり, 06-07シーズンのM病院におけるA型, B型, 全体のワクチン有効率は26.7%であった。

Flu患者および陰性患者をワクチン接種群, 未接種群に分けFisher直接確率を求めた。その結果, Flu患者で接種群と未接種群との間に有意な差が認められた($P=0.0083$, 両側確率)。さらに, Mantel-Haenszel法による年齢階層別のodds比を推定した結果においても接種群・未接種群間に有意差が認められた(odds比=0.598, 95%CI=0.395-0.907)。とくに成人でワクチン接種を受けた人の発症者数が有意に少ないことが示された(odds比=0.311, 95%

表5 ワクチン接種とインフルエンザ発症との関係

	接種群	未接種群	合計
Flu患者			
FluA陽性	42	102	144
FluB陽性	17	22	39
小計	59	124	183
陰性患者	102	124	226
合計	161	248	409
感染率	36.6	50	44.7
有効率*	26.7		

* [(未接種群の陽性率-接種群の陽性率)/未接種群の陽性率]×100

CI=0.150-0.646)。ワクチン接種群のFluA, FluB予防効果についてFisher直接確率を求めた(表6)。FluAではワクチン接種群で有意な感染率の低下が認められた(odds比=0.501, 95%CI=0.321-0.781)のに対し, FluBでは有意な効果は認められなかった(odds比=0.939, 95%CI=0.474-1.864)。ワクチンの有効率はA型35.4%, B型5.2%であった。

8. 累積ワクチン有効率について

ワクチンの経時的な有効性を調べるためには, 累積ワクチン有効率を調べるのが有用と思われた。そこで, 週別のワクチン有効率を計算し図3に示した。第8・9週以外は第10週(3/5~3/11)まで有効率が50%を超えていたが, 第11週以降は次第に下降し, 第17週には22.2%と最低値となった。第19週目を最後に陽性者は確認されず, 最終的には26.7%となった。

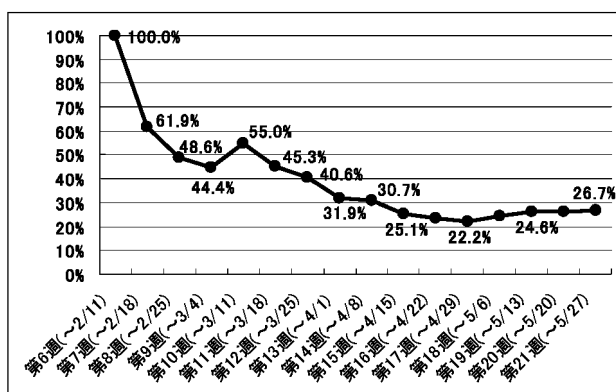
IV 考 察

厚生労働省は2007年2月2日にFlu流行シーズン入りを発表した。06-07シーズンの流行は05-06シー

表6 型別のワクチン有効率

	総数	陽性数	陰性数	感染率	Odd比
FluA					
接種群	144	42	102	29.1	
未接種群	226	102	124	45.1	
合計	370	144	226	38.9	0.501 (95%CI=0.321-0.781)
FluB					
接種群	119	17	102	14.2	
未接種群	146	22	124	15.0	
合計	265	39	226	14.7	0.939 (95%CI=0.474-1.864)

図3 週別累積ワクチン有効率



ズンに比べ5週間ほど遅くなった。流行の中央日はA型が3月11日、B型が3月13日であり、第12週(3/19~3/25)以降は全国的に流行規模が縮小した。大分県における定点当たりの報告数は、都道府県別順位で第8週から13週の期間1~5位であり、流行の規模が大きかったことが推測される。大分県における流行のピークは3月下旬で、それ以後低下した。流行型はFluAが多く、その流行は2峰性(第8~13週と第17~18週)となり、FluBがその峰の間(第13週)に流行するパターンを示した。国立感染症研究所感染症情報センターの資料によると、全国の衛生研究所から報告されたインフルエンザウイルス分離/検出報告(総報告数4924)では、AH3亜型(A香港型)47.9%、B型40.7%、AH1亜型(Aソ連型)11.4%となっている。最近5年間のA型に占めるA/H3N2の比率はいずれの年も80%以上あり、この5年間のA型は大部分がA/H3N2であった²⁾。

日本臨床内科医会が公表した過去6年間のFluAワクチン有効率は、2001年冬季からそれぞれ78.60%、69.30%、29.70%、25.80%、46.10%、

20.5%であり²⁾、06-07シーズンは26.5%(A型20.5%、B型40.0%)と報告されている³⁾。我々の調査結果ではワクチン有効率は26.7%(A型35.4%、B型5.2%)となっている。この差が地域差によるものか検討を要する。ワクチンの有効率を評価する場合、アレルギー、気管支喘息の患者は接種を避ける傾向にあり、その結果ワクチン有効性が高くなるという偏りが生じることが報告されている⁴⁾。交絡因子など様々な要因を考慮して検討する必要がある。

ワクチン接種はわが国においてもFluの発症率を低下させる効果や老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者に対する発病阻止効果、死亡阻止効果が報告されており⁵⁾、また海外においても死亡リスク減少効果が報告されている⁶⁾。ワクチンの予防効果は、ワクチン株と流行株との抗原性の一致が重要な因子となる。06-07シーズンのFluA流行株は、AH1亜型は当初のワクチン株から抗原変異した株に移行し、これがシーズン後半に主流を占めた。また、AH3亜型はワクチン株から抗原変異した株がシーズン当初から分離され、この変異株がシーズン後半に大半を占めた。FluB流行株は、ほとんどがワクチン株に類似していたことが報告されている⁷⁾。一方、大分県内で分離された32株のうちAH3型は56%、B型は41%であった。集団発生事例の8件中6件がB型であり、ワクチン株とは異なる1株が分離されている⁸⁾。

ワクチン接種後の感染防御持続期間は、ワクチン接種後3か月で78.8%、5か月で50.8%に減少することが報告されている⁹⁾。M病院におけるFlu予防接種は、2006年10月30日~2007年1月30日の期間に施行している。第11週以降のワクチン有効率の低下の要因として、流行が例年に比べ約1~2か月遅れ、ワクチン接種者の中には流行時には抗体価が低下していた者がいた可能性が考えられる。有効率は

低くなったが、成人を中心としてワクチン未接種群に比べ有意な防御効果が認められている。

本調査の制限として、M病院が存在する地域には、小児科を標榜するクリニックが1か所あり、小児の一部が本調査から抜けた可能性が考えられる。また、ワクチンの有効性に関する調査は、M病院を訪れた患者を母集団とした調査であることも考慮する必要がある。本調査の陰性患者とは、M病院を受診または入院した、Flu感染症が疑われた患者のうち、迅速診断キットによりFlu陰性と診断された患者のことである。このことも本研究の限界として考慮すべきである。

今後は各地域病院の外来において、Flu判定表を活用し、病院ごとの結果を集計することで、当該地域の流行様式の特徴をより詳細に把握でき、地域住民や患者への感染予防対策を早期に行うことが可能となり、また、感染経路の遮断に有用な情報を提供できると思われる。また、予防接種の普及活動を行うことも必要と考える。

V 結 語

大分県内の蒲江地域におけるインフルエンザ流行の解析を行った。その結果、(1)FluAの流行が2峰性(第8~13週と第17~18週)にみられ、FluBがその峰の間(第13週)に流行するという型をとった、(2)年齢階層別では、FluAは中学生、成人、高齢者に多くみられ、FluBは高校生が多く、小学生はFluAとFluBが約半数ずつであった、(3)地域別では、蒲江、河内地区を中心とする学校(含スクールバス)を介した感染伝播が認められた、(4)ワクチン有効率は26.7%(A型35.4%、B型5.2%)であり、FluAが優位であった、(5)ワクチン接種群によるFluAの予防効果が認められた、(6)ワクチン接種群でFluA、FluB感染者の発熱症状の緩和効果が認められた、(7)入院を必要とする患者はFluAに多かったが、ワクチン接種による入院期間の短縮効果は認められなかった、(8)3月中旬以降、ワクチン有効率の低下傾向がみられたこと、などが明らかとなった。

地域のインフルエンザ流行の詳細な把握を行うに

は、インフルエンザ判定表によるモニタリングが有効である。各地域病院がインフルエンザ判定表を活用したモニタリングを行いデータを集計し解析することで感染の伝播や規模を推定し、地域住民や患者への予防対策を早期に行うことが可能となる。また、インフルエンザワクチン接種の普及活動を行うための統計資料としても有用であると考えられる。

本研究の要旨は、第66回日本公衆衛生学会総会において発表した。

(受付 2008. 4. 7)
(採用 2009. 7. 6)

文 献

- 菅谷憲夫. インフルエンザ不活化ワクチンの接種状況からみたわが国におけるインフルエンザウイルス感染症. 日本医師会雑誌 2006; 134: 1902-1906.
- 河合直樹, 池松秀之, 岩城紀男, 他. 2005/2006年冬におけるインフルエンザの解析: ワクチン, 抗インフルエンザ薬の有効性の推移. 日本医事新報 2006; 4294号: 70-76.
- 河合直樹, 廣津伸夫, 池松秀之. エビデンスに基づいた臨床医のためのインフルエンザ診療マニュアル(2007-2008年シーズン版). 日本臨床内科医学会誌 2007; 22(4付録): 6-9.
- 廣田良夫, 中居あさこ. 特集 インフルエンザに勝つ: ワクチンのすべて. Medical ASAHI 2007; 36(11): 56-60.
- 工藤欣邦, 川崎紀則, 藤岡利生. 2005/06年シーズンのインフルエンザ診療: 外来患者におけるワクチン接種の有用性. 大分県医学会雑誌 2007; 25: 24-27.
- Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 2007; 357: 1373-1381.
- インフルエンザ感染症発生動向調査. IASR 28-11 2007; 28: 311-313.
- 吉用省三, 長岡健朗, 小河正雄, 他. 2006/2007年シーズンの大分県におけるインフルエンザの流行状況について. 大分県衛生環境研究センター年報 2006; 34号: 54-57.
- 根路銘国昭. インフルエンザワクチン. 国立予防衛生研究所学友会, 編. ワクチンハンドブック. 東京: 丸善, 1994; 130.