

2. 札幌市の小中学生における10年間の流行観察からみたインフルエンザワクチンの効果について

岸 信夫 太田 紀之
林 英夫 高杉 信男

熊谷 泰光 (臨床とウイルス: Vol 7
No. 1 に掲載)

はじめに

わが国においてはインフルエンザ流行の社会的感染源は15歳以下の学齢期集団にあるという疫学調査¹⁾の結果から、小中学生を対象とした予防接種が提唱され、1962年から勧奨接種として、さらに1976年からは義務接種として集団予防接種が実施されている。

そして、次の事項がその主な根拠となっている。

- ① 50~70%の集団免疫があれば流行が起こらないので、接種率を高めることが大切である²⁾。
- ② ワクチンを接種し、血中抗体価を高めればインフルエンザの罹患を防ぎ³⁾、万一罹患しても軽くすむ⁴⁾。
- ③ 流行ウイルスとワクチンウイルスの抗原性にずれがあればそれだけ効果は減弱するが、抗原性が一致すればワクチン有効率は80~90%に達する^{5, 6)}。

しかしながら、ワクチン接種者の多くが罹患する場合もあり、これまでのように一流行期ないしは小集団でのワクチン有効率を一概に適用することは、かえってワクチンの有効性をあいまいにし、ワクチンに対する不信感を与えるおそれがある。

わが国の小中学生全体を対象とした集団予防接種を考える場合、小集団でのワクチン接種成績だけでなく、流行ウイルス、流行規模、抗体保有状態などについての地域的継続的な流行の実態を把握したうえで、ワクチンの有効性を論ずる必要がある。

今回、1969年から1978年までの10年間にわたり、札幌市の小中学生におけるインフルエンザ流行の実態を prospective あるいは retrospective に調べ、ワクチンが流行にどのように係わり合ってきたのか、疫学的見地から予防効果について検討を

行ったので報告する。

対象および方法

対象：流行の実態を把握するために、1973年1月から1976年3月までは各区から1校選出し、小学校4校、中学校3校の計7校、約540名(小学4~6年生、中学1, 2年生を対象とし、各校各学年約30名とした)について、また1977~78年の冬にかけては幼稚園、小学校、中学校、高校の各1施設、計285名について、毎年、ワクチン接種前後および流行前後のペア血清により血清疫学調査を行い、さらに被検者およびその家族についてアンケートによる罹患調査を行った。

ウイルス検査：学校での集団かぜ発生に際しては、患児からのウイルス分離および急性期・回復期のペア血清による血清検査を行い、インフルエンザウイルスによるものか否か確認した。

ウイルス分離については、うがい液あるいは咽頭ぬぐい液を、発育鶏卵で33℃、4日間、2代まで培養を試みた⁷⁾。ウイルスを分離した場合、ニワトリ抗血清により型別を行い、さらに国立予防衛生研究所でフェレット抗血清による抗原分析を行った。

血清検査については、血清をRDE処理し、56℃、30分で非働化後、HIテストを行い、必要に応じてCFテストも併用したが、いずれもマイクロタイター法で行った^{8, 9)}。インフルエンザウイルス以外にはパラインフルエンザウイルスについてHIテストを、RSウイルス、アデノウイルスについてCFテストを行った。

流行調査：流行の規模については札幌市の学校統計を利用した。

表1 札幌市内の小中学校におけるインフルエンザワクチン接種率

年	ワクチン株	接種率	インフルエンザの流行型*	
			札幌	全国
1967	{ A/熊本/1/65 A/" /1/67 B/東京/7/66 B/" /1/67	55.0 ~96.0		B
1969	{ A/愛知/2/68 B/東京/7/66 B/" /1/67	52.6 ~96.0	B A-香港 (H ₃ N ₂)	A-香港 (H ₃ N ₂)
1970	{ A/愛知/2/68 B/東京/7/67 B/鹿児島/1/68 A/愛知/2/68 B/鹿児島/1/68	小 75.8 中 78.9 小 63.3 中 68.7	A	A B
1971	{ A/愛知/2/68 A/福岡/1/70 B/鹿児島/1/68 B/大阪/2/70	小 65.2 中 69.0	A B	A B
1972	{ A/福岡/1/70 A/千葉/5/71 B/大阪/2/70	小 63.4 中 73.2	A	A
1973	{ A/東京/1/72 A/熊本/1/72 B/大阪/2/70 B/群馬/1/73	小 72.0 中 77.7	A B/香港/72	A B/香港/72
1974	{ A/東京/1/72 A/熊本/1/72 A/東京/6/73 B/群馬/1/73 B/岐阜/2/73	小 85.0 中 85.8	B A	B A
1975	{ A/東京/6/73 B/岐阜/2/73	小 80.9 中 81.5	A	A
1976	{ A/熊本/22/76 B/岐阜/2/73	小 79.3 中 80.2	A/東京/75 A/Vic/75 B (散発)	A/東京/75 A/Vic/75 B
1977	{ A/熊本/22/76 B/神奈川/3/76	小 82.6 中 82.3	B A A (散発)	B A A
1978			A-ソ連 (H ₁ N ₁)	A-ソ連 (H ₁ N ₁)

*1969~77年のAはA(H₃N₂)型, 1973~78年のBはB/香港変異株

結果

1. 小中学校におけるワクチン接種率

札幌市の小中学校におけるワクチン接種は毎年、流行期前である10月から12月の間に実施されている。1968年以來のワクチン株およびワクチン接種率は表1のごとくであるが、ワクチン接種率は例年50%以上であり、とくに札幌では学童を対象としたインフルエンザワクチン接種を公費負担とした1974年からは小中学校とも80%以上と高い接種率を示している。

ワクチンには毎年、以前の流行株が接種されており、また札幌市における流行は全国での流行ウイルスとほぼ同じウイルスによるものであった^{10,11)}

2. 流行規模

1972年からの市内小中学校における流行時の罹患患者数および欠席者数は図1のごとくで、年により流行の大きさが異なり、1978年、1973年、1976~77年、1975~76年に比較的大きな流行がみられた。

札幌市においては人口の増加により、全生徒数も毎年約1万人ずつ増えているが、流行の大きかった1973年4~5月および1978年2~3月の罹患患者数それぞれ約9万人、約16万人は、両年の血清疫学的罹患率約60%、約85%ともほぼ一致している。

次に、全校欠席率5%以上の学校数から流行規

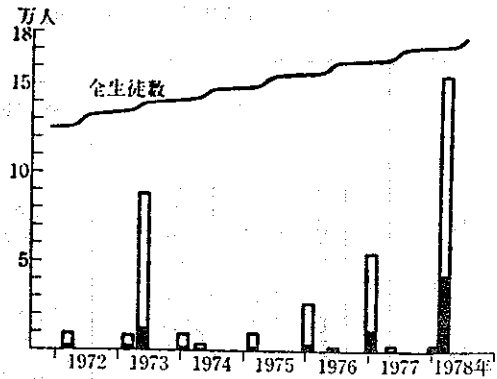


図1 インフルエンザ流行期における札幌市内小中学校での罹患患者数(□)と欠席者数(■)

模をみると、変異ウイルス出現のときに流行は大きくなっている(図2)。すなわち、B型も同時流行であったがA香港型の初めて流行した1969年¹²⁾、B/香港/72型が初めて流行した1973年、A香港型内の変異型である東京/75型、ビクトリア/75型の流行した1975~76年、B/神奈川/3/76類似株の流行した1976~77年、そしてAソ連型の流行した1978年である。また、B型は4年ごとに比較的大きな流行となった。

これらの流行規模の年による違いは、全校欠席率5%以上の学校の日別発生状況(図3)およびインフルエンザ流行の教育現場への影響(表2)を見ても明らかである。

3. ワクチン接種前の抗体保有状況

ソ連かせ流行前で、かつ1977年度ワクチン接種

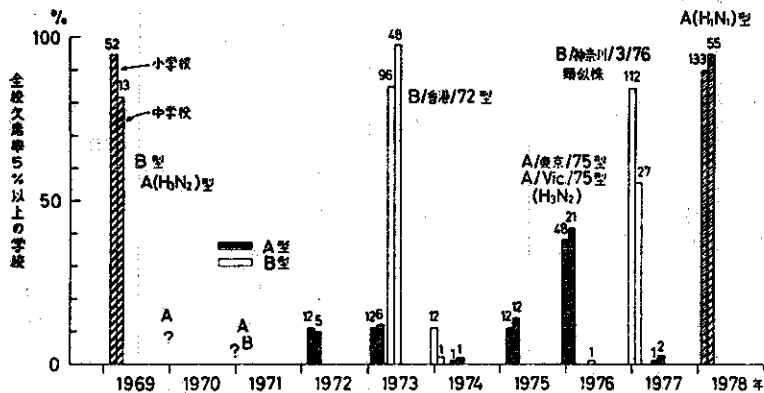


図2 札幌市における最近のインフルエンザ流行と小中学校での流行

表2 主なインフルエンザ流行と教育現場への影響

流行型	流行時期	学校数	全校欠席率 5%以上の 学校数(%)	措置*		
				臨時休校	学年閉鎖	学級閉鎖
B/香港/72型	1973.4~6	小 133	96 (85.0)	45	33	
		中 49	48 (98.0)	27	13	
		高 4	2 (50.0)	1	1	
A/東京/75型 A/Vic/75型 (H ₃ N ₂)	1975.12 ~'76.3	小 127	48 (37.8)	0	0	39校-78学級
		中 50	21 (42.0)	5	0	16 - 48
		高 5	0	0	0	0
B/神奈川/3/37 類似株	1976.11 ~'77.3	小 133	112 (84.2)	13	6校-22学年	68 - 377
		中 53	27 (51.0)	1	5 - 7	7 - 83
		高 5	0	0	0	0
A (H ₁ N ₁) 型	1978.2.3	小 140	133 (95.0)	87	41 - 138	89 - 742
		中 57	55 (96.0)	44	22 - 50	32 - 208
		高 5	4 (80.0)	0	7 - 24	2 - 3

* 措置基準 臨時休校：全校欠席率10%以上
 学年閉鎖：学年欠席率20%以上+学年罹患率60%以上
 学級閉鎖：学級欠席率20%以上+学級罹患率60%以上

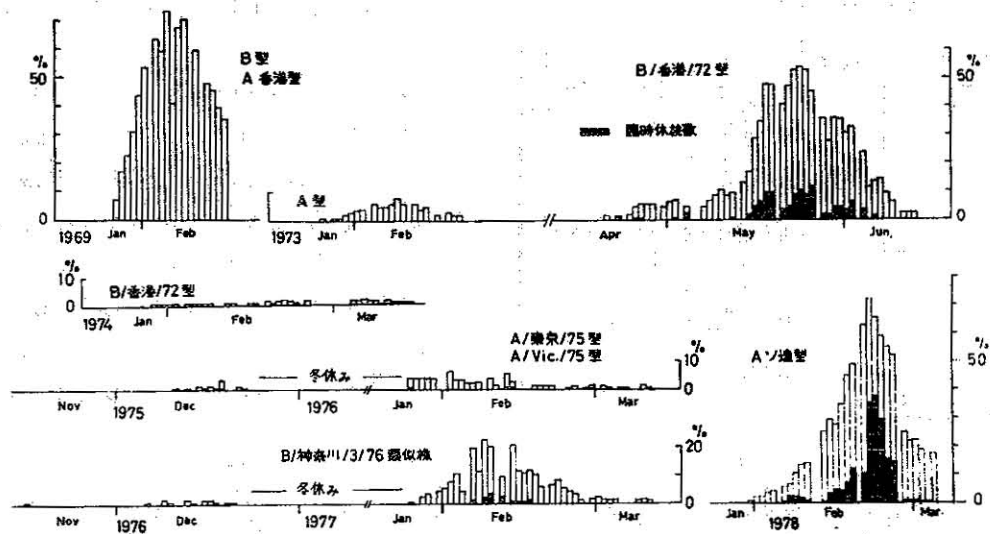


図3 インフルエンザによる全校欠席率5%以上の学校の発生状況

前での抗体保有状態をみると、20歳以下においてはAソ連型およびブタ型に対しては全く抗体を持っていなかったが、ワクチン株であるA/熊本/22/76株、B/神奈川/3/76株に対しては、小学生、中学生、高校生ではワクチン接種前にすでに両株に対して、約90%が抗体保有者(HI抗体価32倍以上)であった(図4)。ワクチン接種歴のない園児でも抗体保有率はそれぞれ62.7%、46.3%

であった。

さらに、A香港型変異株で、ソ連かぜ流行前に流行が予想されたA/東京/1/77株に対しても園児56.7%、小学生53.4%、中学生74.3%、高校生51.8%と、すべて50%以上の抗体保有率であった。

また、1974~77年においても、ワクチン株に対しては、接種前に、すでに大半が抗体を保有していた(表3)。

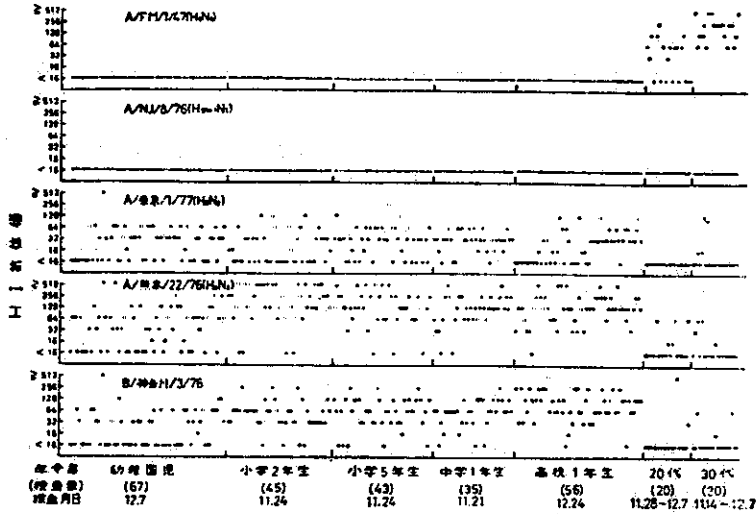


図4 ウイルス株別年齢層別抗体保有状況

表3 ワクチン接種前におけるワクチン株に対する抗体保有率

調査年月	調査数	ワクチン株	抗体保有率*
1974.9	278	A/東京/1/72	97.5%
		A/熊本/1/72	91.3
		A/東京/6/73	75.0
		B/群馬/1/73	74.1
		B/岐阜/2/73	—
1975.9~10	325	A/東京/6/73	96.7
		B/岐阜/2/73	43.4
1976.8~9	31	A/熊本/22/76	43.4
		B/岐阜/2/73	45.2
1977.11~12	123	A/熊本/22/76	92.7
		B/神奈川/3/76	87.8

*HI 抗体価32倍以上

4. ワクチン株と流行株との HI 抗体価の相関関係

1978年のソ連かぜと同型ウイルスであるA/FM/1/47 (H₁N₁)とワクチン株であるA/熊本/22/76 (H₃N₂)とは抗原構造が異なるため当然であろうが、両株間で相関はみられなかった(図5)。次いで流行の大きかった1973年のB/香港/72型(B/北海道/1/73株)の場合も同様であった。1976~77年流行のB/神奈川/3/76株の場合、ワクチン株であるB/岐阜/2/73株とは抗原的に

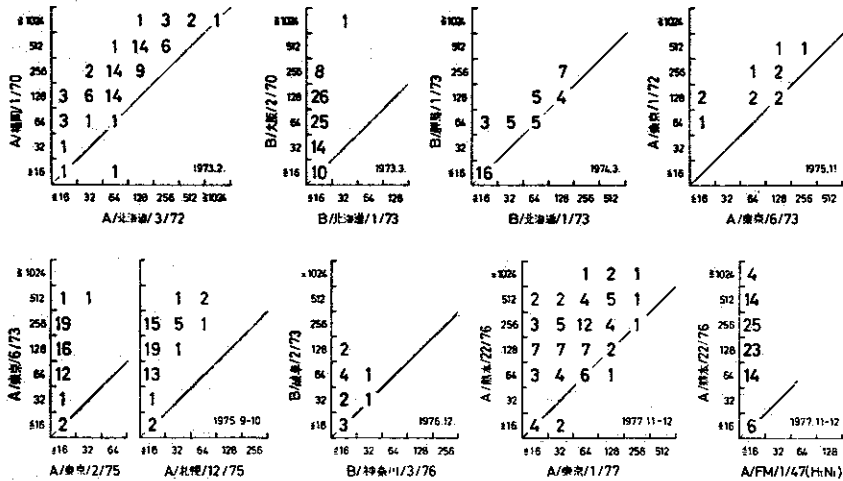


図5 ワクチン株(縦軸)と流行株あるいは流行類似株(横軸)とのHI価の相関関係

かなり離れているようであった。1975～76年にはワクチン株と抗原的にかけ離れている東京/75型と、やや関連のみられるビクトリア/75型(A/札幌/12/75株)の両ウイルスが分離された。

一方、小流行であった1973年2月のA香港型、1974年3月のB型、1975年2月のA香港型、1977年のA香港型ではワクチン株と流行株であまり違いがみられなかった。

5. ワクチン効果

ワクチンの効果には、ワクチン株と流行株との抗原性のずれが影響する⁴⁾ので、ずれの大きい場合と小さい場合とに分けて検討を行った。

1) 抗原性の合わなかった場合の罹患状況

1973年、B/香港/72型が初めて流行した時の例であるが、表4にみられるようにワクチン株であるB/大阪/2/70株に対するHI抗体価とB/香港/72型ウイルスへの罹患率とは全く関係が認められなかった。症状発現についてもほとんど関係がみられなかったが、ただ、HI抗体価16倍以下では、ワクチン接種、非接種にかかわらず発熱するケースが多いようである(♂検定、Yatesの補正¹³⁾、 $P < 0.05$)。

また、表5にみられるようにワクチン接種群、非接種群で、罹患率および症状発現率の差は全く認められなかった。

1978年のソ連かせ流行の場合も同様に、ワクチン接種は罹患に対し、何ら防御の役目を果たしていなかった¹⁴⁾。

このように、ワクチンウイルスと流行ウイルスの抗原性が合わない場合には、ワクチン効果は全く認められない。

2) 抗原性が比較的合った場合の罹患状況

① 罹患率および症状発現

1973年と1975年のA型流行時の例であるが、両年とも流行ウイルス側にたいした変異もなく、HI抗体価と罹患率の関係は、両年とも、HI抗体価が高くなれば罹患率は低下するという相関関係がみられ、ほぼ同じような結果が得られた(表6)。

抗体がない場合(HI抗体価16倍以下)は約60%の罹患率であったが、HI抗体価64倍では約20%、

128倍でも約10%の罹患率を示した。ただ、この罹患率は、ペア血清でHI抗体価が4倍以上上昇した例数のみの数字であり、HI抗体価64倍以上では発症してウイルスが分離されても、抗体価に有意な上昇がみられなかった症例もあり、高い抗体価での実際の罹患率はもう少し高いものと考えられる。

発症率はワクチン接種群のほうが非接種群よりも低く($P < 0.01$)、また、症状のうち、発熱、頭痛、下痢が少なく($P < 0.01$)、臨床的にも若干ワクチン効果は認められる(表7)。

しかしながら、このような場合には、ワクチン接種以前の流行により、抗体を持っていない者の集団内での比率が小さく、もともと流行規模としては小さな流行となるのであり、したがって、ワクチンの流行におよぼす影響もまた小さくなる。

② 欠席日数との比較

ワクチンの効果を欠席日数について比較検討した(表8)。

1973年のA香港型流行時の例であるが、ワクチン接種群、非接種群での平均欠席日数および欠席日数ゼロの者の割合は、それぞれ0.75日、1.38日、および、65.8%、55.5%であった。欠席日数が3日以内の者の割合では両群で差は認められなかったが、全体の欠席日数ゼロの者の割合では、両群で有意差($P < 0.01$)が認められた。

以上のように、両群間に有意差は認められたものの、ワクチンによる効果は顕著とはいえない。

③ ワクチン効果率

ワクチン接種により罹患が防げるかどうかというワクチン効果率について、ワクチンウイルスと流行ウイルスの抗原性が比較的合った1973年と1975年の結果を示したのが表9である。

1973年で95%、1975年で56%と、両年ともかなり低い値を示した。しかも、予防接種の実際的な有効率としては、ワクチンを接種しないと罹患するが、接種すると罹患しない者の割合が問題になる¹⁵⁾のであって、これを考慮すると、ワクチン効果率はそれぞれ17.8%、6.0%とさらに下る。