

JOINT MEETING ON EARLY RESPONSE TO POTENTIAL INFLUENZA PANDEMIC, Tokyo, Japan 12-13 January 2006.

[12] Grimm V, Railsback SF. Individual-based modeling and ecology. Princeton: Princeton University Press; 1993.

[13] Hirayama Y. Counter Measure for Influenza from the view point of epidemiology. Public Health (in Japanese). 1957;21(12):42-8.

[14] Statistics Bureau Japan. 2000 Population Census.

[15] Halloran ME, Longini IM, Cowart DM, Nizam A. Community interventions and the epidemic prevention potential. Vaccine. 2002;20:3254-62.

[16] Eubank S, Guclu H, Kumar VSA, Marathe MV, Srinivasan A, Toroczka Z, et al. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. Nature. 2004;429:180-4.

Table 1: Actual distribution of household types

	Household	Proportion [%]
Couple only	8,835,119	22.0
Couple and children	14,919,185	37.1
Couple, children, and grandparents	1,441,698	3.6
Couple, children, and a grandparent	2,083,801	5.2
Single	12,911,318	32.1

Table 2: Effectiveness of facility closure and shutdown of trains - Percentage reduction in the cumulative clinical attack rate by counter measure comparison to baseline. For each transmission in the train, the baseline measure is assumed to be no facility closure and no shutdown of trains. 95% CI for the mean effectiveness is shown in parentheses.

	No transmission in the train	Moderate transmission		High transmission	
		No shutdown	Shutting down at 1%	No shutdown	Shutting down at 1%
No closure	Baseline	Baseline	1.85 [1.36, 2.27]	Baseline	2.16 [1.81, 2.84]
Closing at 5%	7.20 [6.24, 8.41]	6.74 [5.98, 7.22]	7.52 [6.60, 8.09]	5.76 [5.20, 6.14]	7.28 [6.77, 7.93]
Closing at 1%	27.1 [25.9, 28.2]	25.0 [24.3, 26.0]	25.0 [24.3, 26.0]	25.6 [25.1, 26.5]	24.7 [24.1, 25.4]

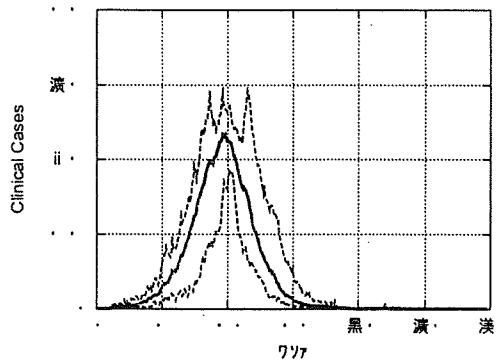


Figure 1: Epidemic curve - Transition of new clinical cases without facility closure and transmission in the train. Solid lines represent the mean of clinical cases in the simulations. Dashed lines represent the 95% confidence interval (CI) for clinical cases.

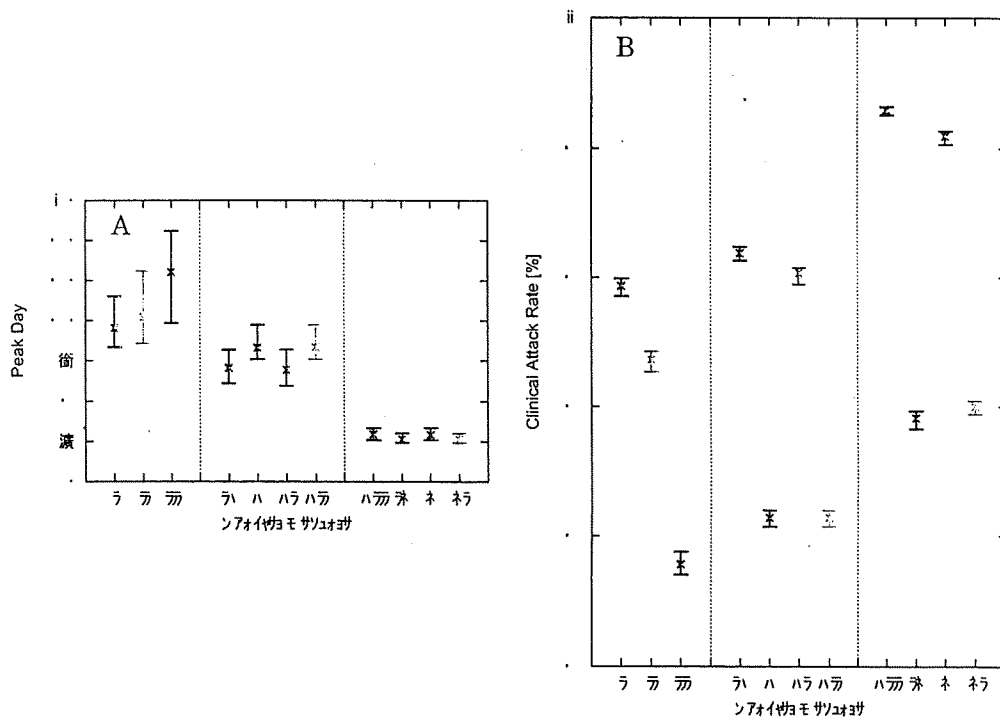


Figure 2: Impact of facility closure and the shutdown of trains - A: The peak of the epidemic with no transmission in the train (left three lines: I-III), moderate transmission (middle four lines: IV-VII), and high (right four lines: VIII-XI). Counter measures are assumed to be no facility closure (red), closing facilities at 5% criterion (green), closing at 1% (dark blue), shutting down trains at 1% criterion (purple), and both closing facilities and shutting down trains at 1% (light blue). Multiplication signs represent the mean of peak days and intervals represent the 95% CI for peak days. B: The same as A, but the cumulative clinical attack rate for the various counter measures.

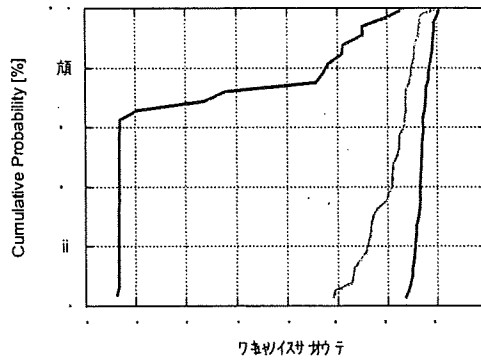


Figure 3: Diffusion of infections – The distance from the farthest clinical case to the initial case when the number of clinical cases exceeds 20. Transmission probabilities in the train are assumed to be none (red), moderate (green), and high (dark blue). For example, the probability that we can contain an epidemic within 10km is about 85% on the red line.

Hiroshi Maeda · Yasushi Ohkusa · Kazuyuki Aihara

Effect of facility closure in the SEIR epidemic model

Received and accepted: September 7, 2007

Abstract H5N1, a highly pathogenic avian influenza virus subtype, has been causing outbreaks among poultry in Southeast Asia. This virus is highly virulent in humans, who are infected directly from birds. However, the virus still has not acquired human-to-human transmission capability. If a new strain of the virus capable of sustaining human-to-human transmission emerges, it could cause an influenza pandemic. We propose the use of the SEIR epidemic model of influenza transmission to assess the influence of facility closure as a containment strategy for such an epidemic. If the fraction of infected individuals exceeds a set threshold, we apply the facility-closure countermeasures for a set period. If the basic reproduction number R_0 is assumed to be 2.0, our model suggests that long-term facility closure is usually a desirable nonpharmaceutical measure, but it may not necessarily reduce the prevalence.

Key words Influenza · Pandemic · Mathematical model · Facility closure

Introduction

The threat of an influenza pandemic has been increasing for decades.¹ H5N1, a highly pathogenic avian influenza virus

H. Maeda · K. Aihara
Graduate School of Information Science and Technology, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Y. Ohkusa
Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

K. Aihara (✉)
Institute of Industrial Science, University of Tokyo, 4-6-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8505, Japan
Tel. +81-3-5452-6691; Fax +81-3-5452-6692
e-mail: aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp

K. Aihara
Aihara Complexity Modelling Project, ERATO, Japan Science and Technology Agency (JST), Tokyo, Japan

This work was presented in part at the 12th International Symposium on Artificial Life and Robotics, Oita, Japan, January 25–27, 2007

subtype, has been causing outbreaks among poultry in Southeast Asia. The transmission from birds to humans has been sporadic. The virus has not yet acquired the capability to sustain human-to-human transmission. However, if the virus does further mutate, the novel variant may be capable of sustaining human-to-human transmission. In addition, an influenza pandemic could cause a public health crisis because most people would be immunologically naive to the new virus.¹ Although vaccines may offer protection against infection, production delays would limit their availability during the initial periods of the pandemic outbreak.²

Influenza prevention and containment strategies can be broadly categorized into antiviral, vaccine, and nonpharmaceutical measures. In this study, we focus on nonpharmaceutical measures, especially facility closure. For example, schools are known to be a primary context of influenza transmission.³ However, few data or analyses exist for proposing illness thresholds or rates of change that would lead to considering closing or reopening schools.⁴

The purpose of this study was to clarify the impact of facility closure as a containment strategy by changing the threshold or the duration of closure. We constructed a simple epidemic model of influenza transmission with deterministic differential equations. Mathematical models are useful tools for building theories, assessing conjectures, answering questions, and determining sensitivities to parameter values.⁵ We can use mathematical models to compare, plan, implement, and evaluate various detection, prevention, and control programs.⁵

SEIR model

We used a mathematical model referred to as the susceptible-exposed-infective-recovered (SEIR) epidemic model, which is represented as follows:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \sigma E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (4)$$

Here, $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$, and $R(t)$ are the number of susceptible, exposed, infective, and recovered individuals, respectively. This model is based on the Kermack–McKendrick model.⁶

The transitions of the SEIR model are as follows⁵: The susceptible class S comprises individuals who are at the risk of being infected. When a susceptible individual comes in contact with an infected person and transmission happens, the individual enters the exposed class E for a latency period. An exposed individual is infected but noncontagious. After the latency period, the individual enters the infective class I for an infection period. An infective individual is contagious, i.e., capable of transmitting the infection. After the infection period, the individual enters the recovered class R . A recovered individual is assumed to be permanently immune to further infection. The decreases of classes E and I are represented by σE and γI , respectively. We approximately define the latent and infection periods as $1/\sigma$ and $1/\gamma$, respectively.

The key index characterizing the time evolution of these equations is the basic reproduction number R_0 , which is defined as the mean number of secondary infections generated by a primary infection in a susceptible population.⁷ R_0 for the SEIR model is given by

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma} \quad (5)$$

where N is the total number of individuals such that $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. If $R_0 < 1$, one infected individual will infect fewer than one susceptible individual before recovering. In this case, the infection will surely die out. If $R_0 > 1$, one infected individual will infect more than one susceptible individual before recovering. In this case, there exists a possibility of the occurrence of a major epidemic. Therefore, R_0 is considered to be the threshold that determines whether an infection can persist in a population or not.

We propose a new epidemic model with facility closure. If the proportion of infective individuals exceeds the threshold of closure θ , we assume that the facilities will be closed for d days and, for the sake of simplicity, no transmission occurs among people. The dynamics during closure can be represented as

$$\frac{dS}{dt} = 0 \quad (6)$$

$$\frac{dE}{dt} = -\sigma E \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I \quad (8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (9)$$

If the proportion of infective individuals is less than the threshold after the facility closure period of d days, the

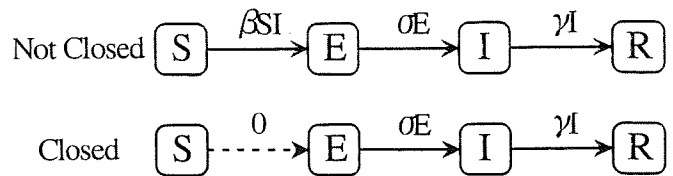


Fig. 1. Dynamics of the SEIR epidemic models with and without closure

Table 1. Parameters for transmission

Parameter	Description	Value
R_0	Basic reproduction number	2.0
$1/\sigma$	Mean latent period	1.9
$1/\gamma$	Mean infection period	4.1

facilities will be reopened and transmission can occur again. The dynamics without closure is governed by Eqs. 1–4. Figure 1 shows the dynamics with and without closure schematically.

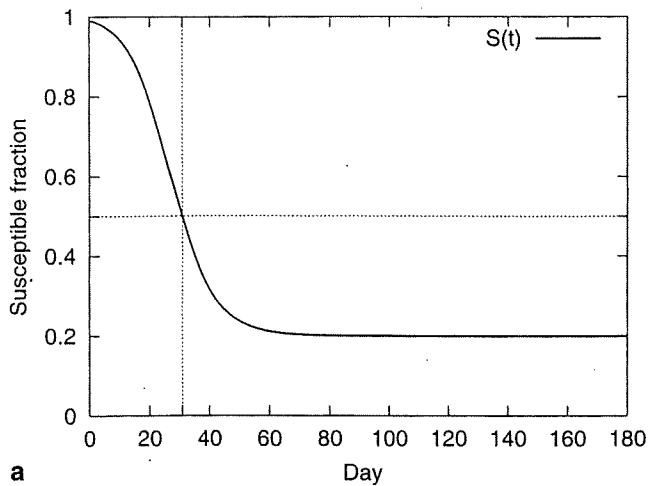
Results

We performed a numerical simulation to investigate the dynamics of our epidemic model. As the initial state, we set $\{S(0), E(0), I(0), R(0)\} = \{99, 1, 0, 0\}$. Since recent estimates of the basic reproduction number of the 1918 pandemic strain were in the range 2–3,⁸ we assumed $R_0 = 2.0$. The assumed periods were also consistent with those of previous studies,⁹ and the mean latent and infection periods considered were 1.9 and 4.1 days, respectively. These parameters are listed in Table 1.

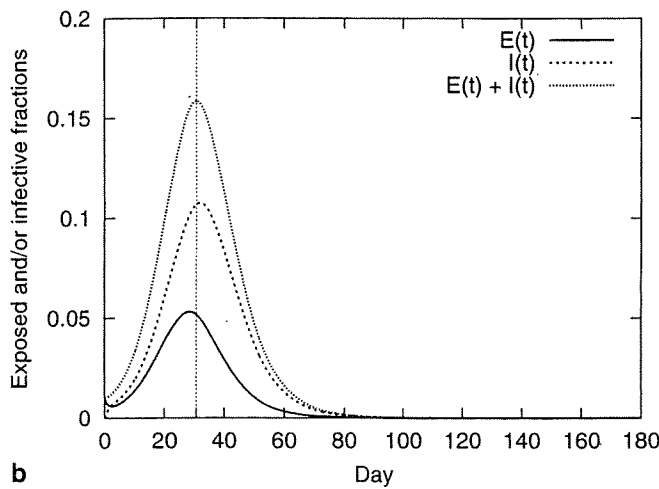
Fig. 2a and b show the transition of the susceptible fraction, and those of the exposed and/or infective fraction, and the sum of the exposed and infective fractions, respectively, without facility closure. The horizontal dotted line in Fig. 2a shows that the susceptible fraction is 0.5, and the vertical dotted lines in Fig. 2a and b indicate the corresponding days. Both the exposed and infective fractions attain maximum values on about the 30th day. About 80% of the population is infected by the 180th day.

Figure 3 shows the relation between the closure threshold and the prevalence, which is the proportion of recovered individuals. We examined this relation for three values of facility closure duration d , i.e., 3, 5, and 7 days. The prevalence does not reduce monotonically with the threshold of closure regardless of the closure duration. Roughly speaking, long-term closures reduce the prevalence if the threshold of closure is fixed. However, there exists a slight possibility that a long-term closure may result in a rather higher prevalence than a short-term one.

Figure 4a and b shows the transition of the susceptible fraction and that of the sum of the exposed and infective fractions for a facility closure duration of 5 days,

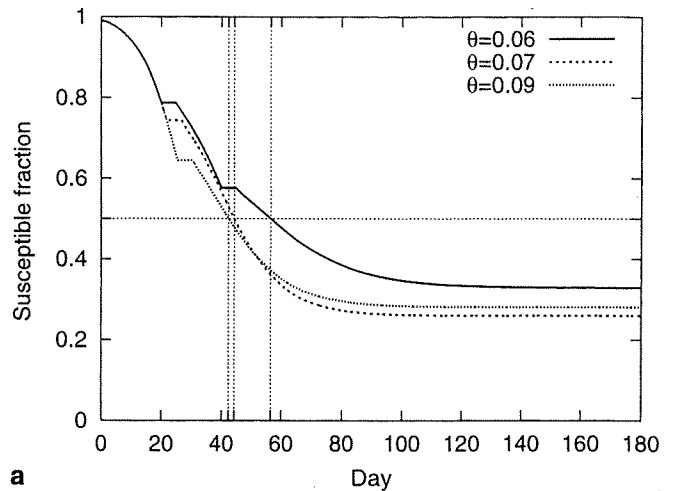


a

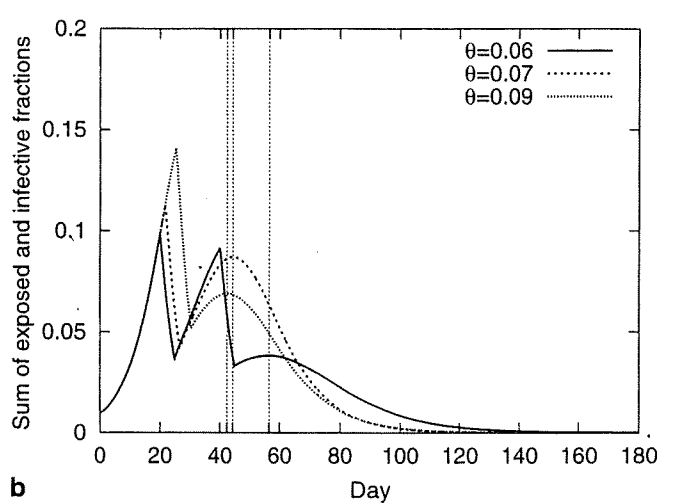


b

Fig. 2. Transitions of (a) the susceptible fraction, and (b) the exposed fraction, the infective fraction, and the sum of the exposed and infective fractions without facility closure



a



b

Fig. 4. Transitions of (a) the susceptible fraction and (b) the sum of the exposed and infective fractions for a facility closure duration of 5 days

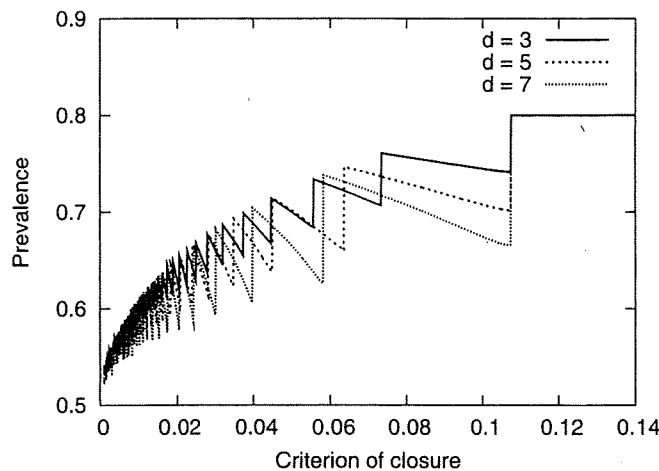


Fig. 3. Relation between the threshold of closure and the prevalence

respectively. The threshold θ of closure was assumed to be 0.06, 0.07, and 0.09, respectively. When $\theta=0.06$, for example, facility closure was implemented twice on the 20th and 40th day.

Discussion

Figure 2 shows that the number of exposed and infective individuals is maximum on the 30th day. After this period, the following inequality holds:

$$\frac{dE}{dt} + \frac{dI}{dt} < 0 \tag{10}$$

From Eqs. 2, 3, and 5, we can obtain the following inequality:

$$\frac{S}{N} < \frac{1}{R_0} \tag{11}$$

The inequalities in Eqs. 10 and 11 imply that the number of exposed and infective individuals starts reducing when the susceptible fraction is less than $1/R_0$. This threshold of reduction is 0.5, since we assumed that $R_0 = 2.0$. This result is in good agreement with the simulation shown in Fig. 2.

From Eqs. 10 and 11, we can conclude that at least half the population is infected in this model. Therefore, the number of exposed and infected individuals when the

susceptible fraction is equal to $1/R_0$ is an important factor to consider in reducing the prevalence.

Figure 4 explains why zigzag lines appear in Fig. 3. First, the transition of the sum of the exposed and infective fractions attains two peaks for $\theta = 0.09$ and 0.07 . If the threshold changes from 0.09 to 0.07 , the sum of the exposed and infective fractions reduces in the first peak but increases in the second one. In the second peak, the susceptible fractions with $\theta = 0.07$ and $\theta = 0.09$ are the same at 0.5 , and the increase in the prevalence due to the increase in the number of exposed and infective individuals is more for $\theta = 0.07$ than for $\theta = 0.09$. Second, if θ is reduced to 0.06 , the transition of the sum of the exposed and infective fractions attains three peaks. The sum of the exposed and infective fractions at the third peak with $\theta = 0.06$ is less than that at the second peak with $\theta = 0.07$. These two mechanisms generate the zigzag lines in Fig. 3.

In this study, we show that low prevalence is generated by a small number of exposed and infective individuals when the susceptible fraction is equal to $1/R_0$. However, since the R_0 values of new influenza strains which may emerge in the future are unknown, we cannot change the number of exposed and infective individuals manually. It seems that long-term facility closure is a desirable nonpharmaceutical measure in most cases.

Conclusions

We have proposed a simple epidemic model based on the SEIR model to explore the effect of facility closure. The

model has shown that the possibility of reducing the prevalence is usually higher for long-term facility closure than for the short-term closure.

References

1. Fauci AS (2006) Pandemic influenza threat and preparedness. *Emerging Infect Dis* 12:73–77
2. Stohr K, Esveld M (2004) Will vaccines be available for the next influenza pandemic? *Science* 306:2195–2196
3. Heymann A, Chodick G, Reichman B, et al. (2004) Influence of school closure on the incidence of viral respiratory diseases among children and on health care utilization. *Pediatr Infect Dis J* 23:675–677
4. World Health Organization Writing Group (2006) Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza: national and community measures. *Emerging Infect Dis* 12:88–94
5. Hethcote HW (2000) The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev* 42:599–653
6. Kermack WO, McKendrick AG (1927) Contributions to the mathematical theory of epidemics I. *Proc R Soc* 115A:700–721
7. Anderson RM, May RM, (1991) *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press, Oxford
8. Mills CE, Robines JM, Lipsitch M (2004) Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 432:904–906
9. Elveback LR, Fox JP, Ackerman E, et al. (1976) An influenza simulation model for immunization studies. *Am J Epidemiol* 103:152–165

亀山市一保育園における 水痘流行時の水痘ワクチン有効性の検討

落合 仁¹⁾ 庵原 俊昭²⁾

1) 落合小児科医院

2) 国立病院機構三重病院小児科

【要旨】

〔目的および方法〕本邦で使用されている水痘ワクチンの有効率および水痘の集団免疫率を明らかにするために、水痘が流行した保育園の園児94人の保護者に、水痘流行終了後にアンケートを配布し、水痘既往歴、水痘ワクチン歴、今回の流行での発症の有無、休園日数について調査した。

〔結果〕アンケートの回答があったのは88人(93.6%)であり、1歳以上の児86人の結果を分析した。既往歴およびワクチン歴ともになし群では29人中23人(79.3%)が、緊急接種例7人を除くワクチン群では43人中17人(39.5%)が発症し($P = 0.0008$)、発症予防を指標としたワクチンの有効率は50.2%であった。休園期間は、ワクチン歴にかかわらずアシクロビル投与による影響を認めず、ともになし群 6.26 ± 1.96 日、ワクチン群 3.06 ± 1.27 日と、ワクチン群では有意に短期間であった($P < 0.0001$)。休園日数4日以内を軽症例と定義すると、軽症化を指標としたワクチンの有効率は87.7%であった。また、水痘流行後の推定される集団免疫率は93.0% (87.6~98.4%)であった。

〔まとめ〕本邦で利用されている水痘ワクチンは有効であり、その有効率は米国からの報告と一致した。また、水痘の集団免疫率は麻疹と同等と推定された。

Key Words : 水痘, 水痘ワクチン, ワクチン有効率, ワクチンフェーラー, 集団免疫率

はじめに

水痘は、ヘルペスウイルス科 α ヘルペス亜科

に属する水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の初感染により発症する臨床像で、全身の水疱、発熱を特徴とする。初感染後、脊髄後根に潜伏し、特異

Original Article : Effectiveness of Varicella Vaccine during an Outbreak of Varicella in a Child Care Center in Kameyama, Japan
Hitoshi Ochiai, et al

著者連絡先: 落合 仁

落合小児科医院

〒517-0122 三重県亀山市東台町1-17

受付日 2007年8月16日 受理日 2007年10月9日

的細胞性免疫が低下すると帯状疱疹を発症する。VZV感染を予防する水痘ワクチン Oka 株は、本邦で開発されたワクチンであり、世界で臨床使用されている唯一の水痘ワクチン株である²⁾。

米国では水痘ワクチンは 1995 年に認可され、その後広く使用されている。保育園や学校で水痘が流行した時の有効率は、発症予防を指標とした時 44～81%，重症化予防を指標とした時 86～95%である³⁾。また、水痘罹患者数や水痘による入院患者数も著明に減少し、水痘ワクチンの有効性が示されている。

本邦における水痘ワクチンの有効性については、ワクチン後の水痘感染率について調べられているが⁴⁾、園や学校での水痘流行時の有効率については十分に調べられていない。

今回、一保育園での水痘流行を経験し、本邦水痘ワクチンの集団生活の場での有効率とワクチンフェーラー (VF) の要因について調査を行った。

対象および方法

対象は、2006 年 4 月から 6 月にかけて水痘が流行した K 保育園入園児の保護者 94 人である。水痘流行が終了した 7 月に、流行中の児の水痘罹患に関するアンケートを配布した。アンケートは 88 人から回収し、回収率は 93.6%であった。

アンケートの内容は、児の水痘既往歴、水痘ワクチン歴とワクチン接種日、今回の流行時での発症の有無、園を休んだ日数、アシクロビル (ACV) 投与の有無である。なお、水痘の診断は小児科専門医により臨床診断されたものであり、水痘ワクチンの接種適応年齢ではない 1 歳未満児 2 人は、今回の検討から除外した。ワクチンの有効率は、世界保健機関 (WHO) が示す式〔ワクチン有効率 = (ワクチン未接種群発症率 - ワクチン接種群発症率) ÷ (ワクチン未接種群発症率) × 100〕で求めた。

統計学的検討は、分割表の検定で各因子の数字が 5 以上の時は χ^2 検定を、各因子の数字が一つでも 4 以下の時は Fisher 直接確率検定を用い、等

表 1 流行前の既往歴・ワクチン (1 歳以上)

クラス	既往歴あり	ワクチン歴		ともになし	合計
		流行前接種	緊急接種		
1・2 歳児	2	8	5	9	24
3 歳児	0	13	2	10	25
4 歳児	3	11	0	5	19
5 歳児	2	11	0	5	18
合計	7	43	7	29	86

表 2 水痘ワクチンの発症予防効果

	例数	発症あり	発症なし	P value
ワクチン歴あり	43	17	26	
ともになし				
未接種*	29	23	6	0.00083
緊急接種*	7	3	4	0.72313

*未接種群と緊急接種群の発症率の比較 (P = 0.07589)

分散する独立 2 群の検定には Student's t 検定を用いて行った。

結果

1. 流行前の水痘既往歴と水痘ワクチン歴 (表 1)

園児 86 人のうち、流行前に水痘既往歴があったのは 7 人 (8.1% : 既往歴群)、水痘ワクチン歴があったのは 43 人 (50% : ワクチン歴群)、水痘既往歴・ワクチン歴ともになかったのは 36 人 (41.9% : ともになし群) であった。なお、ともになし群 36 人のうち 7 人 (8.1%) は、園での水痘流行が始まると緊急に水痘ワクチン接種を受けており (緊急接種群)、最終的なともになし群の人数は 29 人であった。

2. 水痘ワクチンの発症予防効果

ともになし群では 29 人中 23 人 (79.3%) が発症したのに対し、ワクチン群では 43 人中発症者は 17 人 (39.5%) と、発症率は有意に低率であり (P = 0.00083)、水痘ワクチンの予防効果が認められた (表 2)。この時の水痘ワクチンの有効率は 50.2%であった。

緊急接種群では 7 人中 3 人 (42.9%) が発症し、

表3 ACV投与による発症者の平均休園日数

既往歴・ワクチン歴	ACV投与	例数	休園日数	P値
ともしなし群	あり	11	6.64 ± 1.21	0.39126
	なし	12	5.92 ± 2.46	
	合計	23	6.26 ± 1.96*	
ワクチン群	あり	9	2.56 ± 1.13	0.07270
	なし	7	3.71 ± 1.25	
	合計	16	3.06 ± 1.27*	
緊急接種群	あり	3	4.33 ± 0.57 [†]	

* P<0.0001, [†] P = 0.14840

表4 ワクチン歴による児の休園日数

既往歴・ワクチン歴	例数	休園日数		RR	P値
		≤4日	≥5日		
ともしなし	23	3	20		
ワクチン	16	13	3	6.23	< 0.0001
緊急接種	3	2	1	5.11	0.08465

表5 軽症化効果を含めた水痘ワクチンの有効率

ワクチン歴	発症なし	発症あり		
		軽症	中等症以上	不明
なし	6	3	20	0
あり	26	13	3	1

軽症：休園日数 ≤ 4日, 中等症：休園日数 5～9日, 重症：休園日数 ≥ 10日, または入院

緊急接種による発症予防効果は58.1%であった。緊急接種後の発症例は、それぞれ接種後9日、10日、14日に発症しており、緊急接種が間に合わなかった症例であった。緊急接種を受けたが発症した例をともしなし群に、緊急接種により発症しなかった例をワクチン群に含めると、ともしなし群の発症率は81.3% (32人中26人発症)、ワクチン群の発症率は36.2% (47人中17人発症)となり (P < 0.0001)、緊急接種群を含めたワクチンの有効率は55.5%であった。

3. 水痘発症者の休園日数 (表3)

ワクチン歴による水痘発症時の休園日数を比較した。ACV投与は水痘の罹病期間を短縮すると予測されたが、今回の検討では、ともしなし群ではACV投与の有無による休園日数に有意な差はなく (表3)、両群あわせての休園日数は6.26 ±

1.96日であった。一方、ワクチン群においてもACV投与の有無による休園日数に有意な差は認められなかったが、両群あわせての休園日数は3.06 ± 1.27日と、ともしなし群より有意に短期間であった (P < 0.0001)。なお、緊急接種後に発症した3人の休園日数は4.33 ± 0.57日と、ともしなし群よりも1.93日短かったが、有意な差は認められなかった (P = 0.14840)。

休園日数4日以内を軽症、休園日数5～9日を中等症、休園日数10日以上または入院例を重症と定義すると、ともしなし群の軽症率は13% (23人中3人)であったのに対し、ワクチン群では軽症率は81.3% (16人中13人)であり、軽症者の占める割合が有意に高率であった (P < 0.0001, 表4)。また、緊急接種群でも3人中2人 (66.7%)は、休園日数は4日以内であった。なお、重症例は1例も認めなかった。

発症したとしても軽症化は水痘ワクチンの効果である。緊急接種を受けた児を除くと、ともしなし群の中等症以上の発症率は69.0% (29人中20人)であったのに対し、ワクチン群の中等度以上の発症率は、休園日数が不明の1人を除くと、7.1% (42人中3人)となり (P < 0.0001, 表5)、軽症化を指標とした時の水痘ワクチンの有効率は87.7%であった。

4. ワクチン不全の要因の検討

VFの要因を検討するために、ワクチン接種時の月齢の報告があった42人を対象に、ワクチン接種から流行曝露までの期間を検討した。流行時に発症した児16人の接種から曝露までの期間は26.8 ± 17.7ヶ月であったのに対し、発症しなかった児26人の接種から曝露までの期間は25.6 ± 15.5ヶ月と、両群の間に有意な差は認められなかった (P = 0.76562)。

次に水痘ワクチン接種後1年以上を経過した27人を対象に、ワクチン接種時の月齢を比較検討した。流行時に発症した11人の接種時月齢は17.7 ± 6.0ヶ月であったのに対し、流行時に発症

しなかった16人の接種時月齢は 19.2 ± 4.3 ヶ月と、両群の間に有意な差は認められなかった ($P = 0.46829$)。

5. 流行後の水痘に対する集団免疫率 (表6)

今回の流行で、水痘既往歴があつて水痘を発症しなかった7人、緊急接種を含め水痘ワクチン歴があり発症しなかった30人、水痘ワクチン歴があつたが発症した17人、既往歴・ワクチン歴ともになし群で発症した23人の合計80人は、VZVに対する免疫を有していると考えられる。この結果から、理論上考えられるこの集団の流行後のVZVに対する免疫保有率(集団免疫率)は93.0% (86人中80人が免疫あり, 95%信頼区間: 87.6-98.4%) であつた。

考 察

水痘ワクチンは本邦で開発された生ワクチンであるが、定期接種になっていないため、接種率は30%程度と低率である。一方、1995年に認可を受け、その後学校保健法による定期接種となった米国では、水痘ワクチンの接種率は向上し、色々な指標を用いて水痘ワクチンの有効性が示されている³⁾。なかでも保育園や学校での流行時の水痘ワクチンの有効率をみると、発症予防効果は44~81%であり、軽症化を含めた有効率は86~95%である⁵⁻⁷⁾。

米国で使用されている水痘ワクチンもOka株であるが、Merck社で製造された製品であり、一方本邦で使用されている水痘ワクチンOka株は(財)阪大微生物病研究会で製造されている。同じOka株であっても、製造所により水痘ワクチンの有効率が異なる可能性がある。今回行った検討では、発症予防を指標とした時、水痘ワクチンの有効率は50.2%であり、緊急接種を行った7人の効果を加えると、有効率は55.5%となった。この有効率は米国での保育園や小学校での有効率と一致していた。

米国では、軽症水痘を水疱数<50と定義して

表6 流行後の水痘に対する集団免疫率

クラス	既往歴		ワクチン歴		緊急接種		なし		合計
	あり		あり						
	+	-	+	-	+	-	+	-	
1・2歳児	0	2	4	4	2	3	5	4	24
3歳児	0	0	4	9	1	1	10	0	25
4歳児	0	3	6	5	0	0	4	1	19
5歳児	0	2	3	8	0	0	4	1	18
合計	0	7	17	26	3	4	23	6	86

+ : 発症あり, - : 発症なし

いる³⁾。今回の検討は、レトロスペクティブなアンケートによる調査であり、水痘罹患時の水疱の数の調査は困難であつた。そこでワクチン接種歴による水痘罹患者の休園日数を比較したところ、ワクチン接種群では有意に休園日数が短かつた(表3)。水痘軽症化を休園日数4日以下と定義し、この定義を用いて軽症化を指標とした水痘ワクチンの有効率を求めると、有効率は87.7%となり、米国からの報告と一致した。以上の結果から、本邦で用いられている水痘ワクチンは、米国の水痘ワクチンと同等の効果を持つと推察された。

水痘ワクチンフェーラー(VF)の要因として、①接種後の期間が長いこと(免疫の減衰)、②1歳早期での接種(移行抗体の影響)、が挙げられている³⁾。今回VFの要因として、これらの点について検討したが、いずれの要因も関係しておらず、今回流行時のVFの要因は不明であつた。しかし、ワクチン後の水痘に罹患した17例中、休園日数が調査できた16例のうち13例(81.3%)は休園日数が4日以内の軽症であり、臨床経過からこの13例は二次性ワクチン不全(SVF)と推測された。この結果は、今回の流行での水痘ワクチン後の水痘罹患例の多くはSVFであることを示しており、ワクチン接種により免疫は誘導されたものの、接種後時間の経過とともに免疫が減衰し、水痘流行時に発症したと推測された。

水痘ワクチンは接触後3日以内に緊急接種すれば発症予防効果があり、発症したとしても軽症化すると報告されている³⁾。今回の検討では、園での水痘流行期間中7人に水痘ワクチンを接種し、

3人に水痘発症を認めた。いずれの発症例も、水痘ワクチン接種後14日以内に発症しており、発症時期から考えると、園での接触後4日以上を経過してから接種したと推測された。しかし、発症3人のうち2人は休園日数4日以内であり、水痘ワクチン緊急接種による軽症化が認められた。なお、緊急接種群の休園日数は、ともになし群よりも1.93日短かったが、例数が少なかったために有意な差が認められなかった。

水痘は、顔と顔を合わせた状態では5分間、同じ部屋では60分間一緒にいると感染する感染症であり¹¹⁾、麻疹に次いで強い感染力を有している。今回の検討では、緊急接種した7人中3人には発症予防効果が認められなかったが、園で流行を認めた時に早期に接種すれば、より有効な結果が得られたと推測された。

ACVは、水痘発症48時間以内に投与すると罹病期間の短縮化が期待できる薬剤である¹²⁾。しかし、今回の検討ではともになし群23人中11人にACVが投与されていたが、休園日数の短縮化を認めなかった。この要因として、①ACVのコンプライアンスが十分でなかった可能性、②ACVを5日間服用後登園が許可された可能性、などが推測されるが、これらの点については検討しておらず、ACV投与にても休園日数が短縮しなかった要因は不明であった。

最後に、人から人に感染する感染症では、多くの方が免疫を持つと流行が終了し、流行が終了した時の免疫率が維持されると、流行の再燃は起こらないとされている¹³⁾。流行が終了した時の免疫率が集団免疫率であり、ワクチンにより流行阻止を図るためには、この集団免疫率を維持することが大切である。麻疹、風疹、ムンプス、天然痘、百日咳などの感染症については集団免疫率が求められているが、水痘に関しては90%と推測されているものの、明確な集団免疫率は不明であった。今回の検討では、水痘流行終了時のこの園の免疫率は93.0%であり、推測値と一致した。なお、

この集団免疫率は麻疹の集団免疫率とほぼ一致するものであり、今後水痘ワクチンが定期接種になった時、地域で水痘流行を阻止するためには、1歳早期に90%以上の高い接種率が必要と推測された。

まとめ

本邦で使用されている水痘ワクチンの効果は、米国で使用されている水痘ワクチンの効果と同等であり、発症時の軽症化効果を含めると、有効なワクチンであることが示された。

文 献

- 1) 庵原俊昭. 水痘・帯状疱疹. 小児内科 2002; 34: s980-s984
- 2) Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet 1974; 2: 1288-1290
- 3) CDC. Prevention of Varicella. MMWR 2007; 56(RR-4): 1-40
- 4) 神谷 齊. 水痘ワクチン. 臨床とウイルス 2006; 34: 253-260
- 5) CDC. Outbreak of varicella among vaccinated children-Nebraska, 2004. MMWR 2006; 55: 749-752
- 6) Gail K, Lee B, Strine T, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. N Engl J Med 2002; 347: 1909-1915
- 7) Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, et al. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. Pediatrics 2004; 113: 455-459
- 8) Lee BR, Feaver SL, Miller CA, et al. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implication. J Infect Dis 2004; 190: 477-483
- 9) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. N Engl J Med 2007; 356: 1121-1129
- 10) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. Pediatrics 1977; 59: 3-7
- 11) AAP. Varicella-zoster infections. In Red Book 27th ed, 711-725, ed by AAP. Elk Grove, IL, 2006
- 12) 神谷 齊, 安田尚樹, 尾崎隆男, 他. アシクロビル顆粒剤の健康小児水痘に対する治療薬としての検討. 感染症学雑誌 1994; 68: 234-241
- 13) Fine PM. Community immunity. In Vaccines 4th ed, 1443-1461, eds by Plotkin SA and Orenstein WA. Saunders, Philadelphia, PA, 2004

Effectiveness of Varicella Vaccine during an Outbreak of Varicella in a Child Care Center in Kameyama, Japan

Hitoshi Ochiai : Ochiai Pediatric Clinic

Toshiaki Ihara : National Mie Hospital

Study Aim A varicella outbreak occurred in a child care center in Kameyama, Japan. We investigated a varicella outbreak to evaluate effectiveness of varicella vaccine and the herd immunity of varicella.

Methods A self-administered questionnaire was sent to the parents of all 94 children's attending the child care center after the outbreak to determine child disease status, vaccination status, and absent days during varicella outbreak. Parental reporting of varicella that occurred during outbreak was used to define a case.

Results We obtained information for 88 (93.6 %) of 94 children and analyzed information from 86 children who were older than one year of age. Attack rate of unvaccinated children was 23 (79.3 %) of 29. Meanwhile, that of previously vaccinated children except 7 children, who were vaccinated during varicella outbreak, was 17 (39.5 %) of 43. Vaccine effectiveness was 50.2 % against any severity of disease ($P = 0.0008$). Absent days for varicella cases in unvaccinated and vaccinated children were 6.26 ± 1.96 and 3.06 ± 1.27 , respectively. Absent days in unvaccinated children were significantly longer compared with those in vaccinated children ($P < 0.0001$). When we defined mild cases as those who were absent for fewer than 4 days, vaccine effectiveness was 87.7 %. Herd immunity after outbreak was 93.0 % (95 % CI: 87.6-98.4 %).

Conclusion These results suggested that the effectiveness rate of varicella vaccine in Japan was as similar to that reported in USA, and that the herd immunity of varicella was as high as that of measles.

感染症の疫学調査に対する考え方

東北大学大学院 感染制御・検査診断学分野 / 准教授

加 來 浩 器

アステラス製薬「感染症」VOL.37 NO. 5 (2007. 9) 通巻 第217号 掲載

解説 [I]

感染症の疫学調査に対する考え方

加來 浩器*

はじめに

近年、感染症をめぐるさまざまな問題が数多く報道されている。例えば、新型インフルエンザへの準備は万全か？ 米国での炭疽菌テロ以降に盛んに議論されたバイオテロ対策は、最近では忘れかけているのではないか？ ワクチンで予防可能疾患であるはずの麻疹が、10代後半の大学生で流行したのはなぜか？ 食品の産地偽造や添加物の問題はなぜ減らないのか？ 薬剤耐性菌による院内感染事例はどうして起こるのか？ などである。特に最後の薬剤耐性菌の問題は、国民の生命に直結しかつ医療の安全・安心にかかわる重要な問題であるために、国民も重大な関心を寄せている。しかしながら、保菌者の実態が必ずしも把握できていない現状にあっては、1つの医療機関の問題というより、医療機関⇔介護・福祉施設⇔自宅のなかでの医療、すなわち地域医療の問題として、正しく検証する必要があるだろう。

院内における感染制御に関しては、インフルエンザ、ノロウイルス感染症、麻疹、流行性角結膜炎などでも同様のことが言えよう。そのために欧米では、院内感染(Nosocomial Infection)、病院感染(Hospital Acquired Infection)という言葉をやめて、医療関連感染(Healthcare Associated Infection)という言葉が使われ始めている。感染症における実地疫学調査(Field Epidemiology Investigation)は、その感染源や感染経路となるリスク要因を解析し、現在のアウトブレイクを収束させる、または将来の再発防止のための提言を作成するためのものであるが、とすれば“近視

眼的”になりがちであり、時には大局的な観点から振りかえることも必要な場合がある。本稿では、ある医療機関における術後MRSA感染事例のケーススタディを通じて、実地疫学調査がどのように進められていくのかについて概説したい。

I. 実地疫学調査の段階

実地疫学調査は、①アウトブレイクの発生の程度や特徴を把握する段階と、②感染源または感染経路に関するリスク要因を考察しそれを検証する研究の段階に分けることができる^{1, 2)}(表1)。前者の段階では、まず予備的調査によってアウトブレ

表1 実地疫学調査の段階

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者発生の程度・特徴の把握 <ol style="list-style-type: none"> (1) 予備的調査 <ul style="list-style-type: none"> ・アウトブレイクの真偽は？ ・アウトブレイクの始まりは？ (2) 本格調査(記述疫学) <ul style="list-style-type: none"> ・症例定義の作成 ・積極的症例探査 ・時・場所・人の特徴を分析 2. 感染源・経路に関するリスク要因解析 <ol style="list-style-type: none"> (1) 仮説の設定 (2) 解析疫学による仮説の検証 <ul style="list-style-type: none"> ・コホート研究 ・症例対照研究 (3) 遡り調査 (4) 仮説以外の機序について検討 |
|---|

* Koki KAKU 東北大学大学院 感染制御・検査診断学分野/准教授

表2 A病院の胸部外科患者におけるMRSA分離状況 平成×年1月—6月

		1月	2月	3月	4月	5月	6月
MRSA分離患者数(人)		2	3	3	2	5	4
分離 検体	創部の膿	1	1	2	1	1	0
	カテーテル先	1	1	1	1	0	0
	血液	0	0	0	1	0	1
	喀痰	1	1	1	0	4	4
微生物分離患者総数		11	14	15	8	17	5
微生物分離患者の中でMRSA喀痰 分離患者の占める割合(%)		9.1	7.1	6.7	0	23.5	80.0
胸部外科手術実績(件)		12	16	18	16	11	6
MRSA喀痰分離率(人/100手術)		8.3	6.3	5.5	0	36.4	66.7

イクそのものの真偽を確認し、その広がりやその発生がいつからなのかなどを調べる必要がある。さらに、その結果をもとに調査対象とする母集団の範囲を決定し、当該事例での「症例」を定義(Case Definition)する。次に調査対象母集団から“症例”を探ること、すなわち積極的症例探査(Active Case Findings)を行う。集められた“症例”は、その特徴を時・場所・ヒトの3要素に分けて記述する。このことを記述疫学(Descriptive Epidemiology)いうが、この一連の調査を広義の記述疫学ということもある。

後者の段階は、記述疫学の結果や既知の事実をもとにして、アウトブレイクの感染源あるいは感染経路に関する仮説をたてて(Generate the Hypothesis)、それを検証すなわち解析疫学(Analytic Epidemiology)を実施する。解析疫学では、コホート研究または症例対照研究を行い、リスク要因と発症との関連性の強さを統計学的に示すことができる。因果関係すなわちリスク要因が発症の原因であるか否かについては、遡り調査(Trace Back Investigation)によって、詳細な検討を加える必要がある。また、場合により、仮説以外の機序により発症したと思われる症例についても検討することがある。

II. MRSA院内感染事例(ケーススタディ) での実地疫学調査の進め方

1. MRSA院内感染事例の第1報

平成×年6月17日、A病院の感染管理室で勤務するあなたのもとにICUの看護師長から、「この2週間に胸部外科手術後の患者4名がMRSA肺炎を起こし、うち2名は敗血症になっている。」との第一報が入った。胸部外科の定時手術日は、火曜と金曜となっており、それぞれ2例ずつの手術が行われているという。また緊急手術が月に3～5例程度行われているようである。原則として、定時手術患者は、術前にMRSAの保菌検査が行われるが、緊急手術の場合には行われていない。あなたは、この事例がいつから始まっていることかを調べるために、検査部がまとめている病原体検出情報を整理することにした。

2. アウトブレイクの始まり

検査部からは、平成×年1月からの術後患者における病原体検出状況とMRSA分離患者数(術前からMRSA陽性であったものを除く)を、胸部外科病棟からは手術実績を入手した(表2)。調査期間中に19例のMRSA分離患者がいたが、今回のICUで問題となっている肺炎に関連する喀痰から

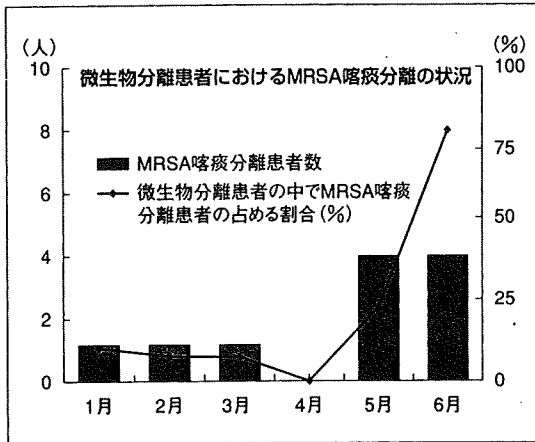


図1 MRSA喀痰分離患者の発生状況

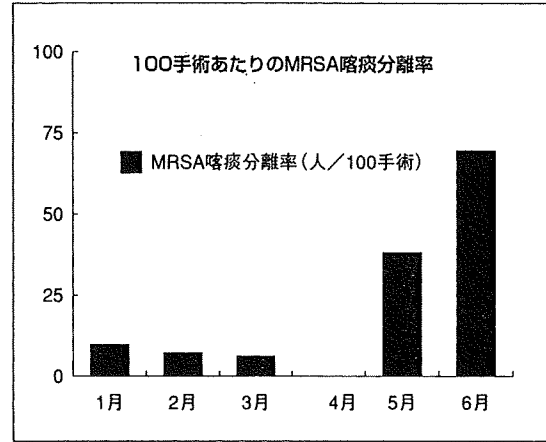


図2 MRSA喀痰分離患者の発生状況

の分離例は、11例(5月と6月にそれぞれ4例ずつ)であり、微生物分離患者に占める割合も5月から急増していることが判明した(図1)。また、100手術あたりのMRSA喀痰分離率においても、1月～3月に比して5月以降では明らかに増加していた(図2)。

これらのデータを解釈するときには、①病原体サーベイランス要領の変化や報告遅れのものがないか? ②検査感度が変化していないか?(担当検査技師に変化はないか?), ③培養時の混入の可能性はないか? ④薬剤感受性の基準に変化はないか? ⑤データ入力に誤りがないか?などについても再度確認した。

さらに複数の患者から分離された菌株が、パルスフィールドゲル電気泳動法によって一致しているとの報告が入った。このことは、感染源が同一である可能性を示唆する所見でもあるので、あなたは、「平成×年5月以降、胸部外科術後の患者においてMRSA肺炎が、それまでと何か異なる原因で多く発生している可能性がある。」と判断した。

3. 症例定義の作成と積極的疫学調査

あなたは、本アウトブレイクにおける“症例”を、「平成×年5月1日以降現在まで、A病院胸部外科に入院中の患者で、術後から喀痰よりMRSAが検出されるようになった患者(保菌者を含む。ただし、術前からMRSA保菌が確認されているもの

は除く)」とした。このように、症例定義には、①時、②場所、③ヒトの3要素を含ませる必要があり、それにより調査対象となる母集団が決定される。①時の要素では、いつからの発症を対象とするのかを記載する。アウトブレイクが持続している場合は、現在までと規定することもある。②場所の要素では、どこの部門に属しているか、または居住・勤務しているかなどを規定する。③ヒトの要素では、どのような症状を呈しているかとか、どんな検査を加えるかなどを考察して記載する。

ヒトの要素の内容によって、「疑い例(Suspected Case)」と「確定例(Confirmed Case)」に分けて定義することもある。この段階では、調査対象母集団の中からできるだけ症例を漏らさずに見つける、すなわち感度がよくなるように工夫しなければならないために、症状や検査結果(遺伝子解析結果など)であまり拘束しないほうが良い。

4. 積極的症例探査とラインリストの作成

症例を探したり除外したりするために、検査データやカルテ(入院・外来)をもう一度確認する必要がある。今回は、保菌者を除外しているために外来カルテや他院からの紹介状なども吟味する必要がある。カルテ調査の際には、症例に関する情報もあわせて収集し、一覧表にまとめると良い。この一覧表をラインリストという(表3)。

表3 ラインリストの一例

NO.	氏名	年齢	性	手術日	検出日	検出日数	検出部位	病名	PFGEの一致	ICUのベッド	人工呼吸器		気管支鏡	
											1型	2型	ICU	手術室
1	田中	33	男	5.10	5.13	3日	喀痰・血液	肺炎・敗血症		B	○			○
2	柳川	62	男	5.13	5.20	7日	咽頭ぬぐい	検出のみ		D		○	○	
3	佐々木	70	男	5.17	5.29	12日	喀痰	検出のみ		E	○			
4	古川	36	女	5.24	5.26	2日	喀痰	検出のみ	一致	D		○	○	○
5	守本	55	女	6.7	6.10	3日	喀痰・血液	肺炎・敗血症	一致	A		○		○
6	鈴木	48	女	6.10	6.12	2日	喀痰	肺炎		B	○			○
7	石川	65	男	6.10	6.11	1日	喀痰・血液	肺炎・敗血症	一致	C	○		○	○
8	宮島	58	男	6.13	6.15	2日	喀痰	肺炎		F		○	○	○

表4 症例および対照の医療スタッフ・手術室曝露状況

	外科医							手術室看護師						手術室				
	A	B	C	D	E	F	G	A	B	C	D	E	F	I	II	III	IV	
症例と対照	田中	●				●				●						●		
	第1対照	●								●							●	
	第2対照		●				●		●								●	
	柳川		●			●		●	●							●		
	第1対照				●			●	●								●	
	第2対照					●	●			●							●	
	佐々木		●				●		●						●			
	第1対照	●				●						●				●		
	第2対照					●	●		●							●		
	古川	●					●	●				●						●
	第1対照		●			●				●								●
	第2対照	●				●						●				●		
	守本			●				●	●									●
	第1対照			●				●	●									●
	第2対照	●						●		●						●		
	鈴木				●	●				●						●		
	第1対照				●	●						●					●	
	第2対照		●	●					●							●		
	石川					●		●	●							●		
	第1対照			●					●							●		
第2対照	●					●		●							●			
宮島						●	●	●							●			
第1対照				●	●						●						●	
第2対照		●	●									●				●		

表5 危険因子とオッズ比・95%信頼区間

リスク要因	症例(8)		対照(16)		オッズ比 (a) * (d) (b) * (c)	95%信頼区間
	曝露 (a)	非曝露 (b)	曝露 (c)	非曝露 (d)		
外科医G	5	3	2	14	11.7	1.5-91.5
手術室看護師A	5	3	4	12	5.0	0.8-31.0
手術室II	4	4	7	9	1.3	0.2-7.1
人工呼吸器1型	4	4	7	9	1.3	0.2-7.1
人工呼吸器2型	4	4	8	8	1.0	0.2-5.5
気管支鏡(ICU)	4	4	4	12	3.0	0.5-9.4
気管支鏡(手術室)	6	2	3	13	13.0	1.7-99.4

5. 記述疫学

症例の特徴を①時、②場所、③ヒトの3要素ごとに図式化するなどして検討を加える。①時の要素で重要なのは、報告日や診断日ではなく発症日(発病日)である。したがって、どの症状が出現した日をもって発症日とするかを、あらかじめ規定しておく必要がある。その様子をグラフ化するなら、発症曲線を作成することによって、いつからいつまで発生しているか、そのパターンは単峰性か多峰性かなどを知ることができる。②場所の要素では、地図上に“症例”をプロットして、集積性や施設・器具の配置状況などとの関連を調べる。③ヒトの要素は、年齢・性、基礎疾患、潜伏期を考慮した推定曝露期間におけるリスク要因等から共通性や特徴を調べる。

表3のラインリストから、以下のことをまとめることができた。「ヒトの要素：症例は、8例で男：女=5：3。年齢の中央値は56歳(33-70歳)、3例が肺炎+敗血症、2例が肺炎、3例が保菌。術中の人工呼吸器1型、2型の使用に差はない。気管支鏡の使用は術中6例、ICU4例(重複含む)。外科医Gと手術室看護師Aは5例に、外科医Eは4例を担当。時の要素：手術は5月10日から6月13日に行われた。術後早期(3日以内)に発症したものが6例。場所の要素：4例が手術室を使用。ICUのベッド配置には差はない。」

6. 仮説の設定と疫学解析

あなたは、記述疫学の結果から、①術後早期に発症していることからICUや外科病棟での感染ではなく手術室で感染した可能性があること、②医療スタッフでは、ある特定の外科医及び看護師との関わりを持つ症例が多いこと、などに着目し、以下の仮説を設定した。「平成×年5月から6月にかけて、A病院胸部外科で発生したMRSA院内感染事例は、手術スタッフとの接触または直接患者に触れる医療器具を介して伝播された。」

この仮説を解析するために、あなたは症例対照研究を行うことにした。対照は、症例1例につき2例ずつ、胸部外科の患者の中から症例と同じ日に同様な手術を受けたものの中から選定し、症例と同様医療スタッフとの接触歴を表4のようにまとめた。さらに、2×2表を作成し、オッズ比と95%信頼区間を計算すると「症例は対照に比して、外科医Gの関与および手術室での気管支鏡の関与がそれぞれ、11.7倍と13.0倍であり、かつ統計学的に有意であった。」との結論を得た(表5)。

7. 遡り調査の結果

あなたは、解析疫学の結果をもとに、外科医Gと術中気管支鏡の使用について、詳細な調査を行うことにした。すなわち感染管理室のスタッフや病棟リンクナースの協力を得て、①G医師の勤務(39ページにつづく)