

するため各地の病院とは電話連絡が常に
行われているが、特に鳥インフルエンザ
に関しては、専用の電話番号があり、疑
い患者搬送を希望される各病院からこの
電話に連絡が来るようになっている。こ
こでは、鳥インフルエンザのヒト症例が
すべて重症として取り扱われていること
から、同院における対応について知りえ
た情報を述べる。病院は入院患者全体を
把握するため、Hospital surveillance officer
(HSO) を 7 人採用している。彼らは鳥
インフルエンザとマラリア専門の officer
とそれ以外の疾患（アウトブレイクにな
りうる疾患）専門の人がおり、毎日病院
を巡回し入院患者を確認している。この
中で 1 人、DHO と連絡を取るコンタクト
パーソンが存在する。コンタクトパー
ソンは、患者から医療情報とサンプルを収
集し DHO より派遣された DSO に伝達す
る役割を有する。DSO は病院にてカルテ
のレビューなどを行い疑われる疾患の症
例定義に合致するかどうかを確認する。
鳥インフルエンザ事例であれば、サンプ
ルを回収し、直接国立の Lithbankes に送
付する（実際には同時に大学のラボにも
送られている模様である）。疾患によっ
て観察期間は異なるが、病院のコンタクト
パーソンは DHO に入院後の患者の経過
を随時連絡することになっている。DHO
は症例の地元の PKM に情報を提供す
るとともに、PKM 経由で病院に入院した場
合、DHO（実際には DSO）は PKM と協
力して PKM の地域の調査を行う。

Makassar 唯一の市立病院である Day
病院は病床数 154、職員数医師 31 名、看護
婦 150 名で、感染症専門医の内科医と呼

吸器専門医が 2 名存在する。患者が直接
受診すると有料だが、PKM からの紹介な
ら無料（60%が市から、40%が州から捻
出される）で、Whahyudin 病院へ転送す
る場合もこの病院を経由すれば無料とな
るため、この地区の重症患者が多く集
まる。病院には HSO が 3 名おり、毎日
カルテを確認（1 日平均 200 人が受診、
その半分が感染症関連）出血性デング
熱などの重症患者が来院すれば、外来、
入院、救急に関係なく DHO に報告す
る。通常のサーベイランスレポートでも
報告するが、緊急時は緊急用のサーベ
イランス（W2）を用いて報告する。看護
婦 1 人と HSO2 人が DHO から派遣
の DHO の RRT と疫学調査を行うが、
鳥インフルエンザ患者に関しては、疑
い例が受診時、DHO に連絡の上、
Wahyudin 病院に搬送する。

他部局（州内）の連絡および検疫所との
連携：症例発生時、中央政府から各州
の PHO に注意喚起が行われ、PHO は
DHO に注意喚起をし、DHO は PKM
に SMS を用いて連絡する。南スラウ
ェシ州でこのように緊密な連絡ができて
いる要素としては SMS の存在が大きい
ようである。SMS 導入以前には、この
ような連絡はなく、SMS gateway の
ない他の州では必ずしもこのような連
絡形態は行われているわけではないよう
である。PHO は空港の Health Officer
にも連絡を送り、空港のサーベイラン
スオフィサーは状況を把握する。また
逆に空港で症例が見つかった場合は空
港のサーベイランスオフィサーから
PHO に連絡が入るとともに、機内で
症例が見つかった場合、乗客は隔離さ
れる。

IHRに従って対応することを根本として、PHOは検疫所と協力してこのような活動に従事するが、空港との協力を記したガイドラインは存在しなかったと考えられる。ただし、3カ月に一回は情報交換の会議をするなど、実動面での対応は工夫している（検疫所に項にも同様の情報を記載）。緊急時のPHOと検疫との連携の例については、SARS発生時に発生国・地域から渡航してきた人の名前に関する連絡が空港から連日あったが、特に有症ではなかったために、経過観察のみであった。2009年のH1N1パンデミックの際には、空港からの情報はなかった。その他の検疫に関わるモニタリングシステムとしてはサウジアラビアのイスラム教巡礼参加者に関して、検疫所とreligion officeが協力して監視しており、帰国者は必ず空港でスクリーニングされ、7日間経過観察下に置かれた。

パンデミックプラン：2009年以降のパンデミックプランについての情報は得られなかった。従来の鳥インフルエンザ（H5N1）や高病原性インフルエンザに対する準備はあるものの、2009年のようなパンデミックに対する準備があるかどうか、また同国からパンデミックにつながるインフルエンザが発生するとの前提での国内対応の協議や訓練が行われているかどうかの情報は、地域レベルでは得られなかった。

2) 検疫所（海港、空港）における対応

①マカッサル海港検疫所：MPHO

以下に Makassar Port Health Office

（MPHO）の長である dr. Slamet から得た情報をまとめる（1月13日）。

施設の概要：MPHOはインドネシア国内における第一級の海港検疫所である。南スラウェシ州には9つの空海港があり、MPHOはSoekarno-Hatta seaport 内にある。Sultan Hasanuddin airport（マカッサル国際空港）には総合診療所（polyclinics）のみが設置されており、MPHOは報告を受けている。MPHOには96人のスタッフがあり、医師（12人）、看護師（32人）、衛生業務従事者、事務官、サーベイランスオフィサーなどにより構成されている。船舶は、本国以外ではベトナム（特に多い）、シンガポール、中国、マレーシア、日本、香港、韓国、オーストラリア、そしてヨーロッパなどから来航する。全ての船舶における乗組員は港湾診療所でルーチンの検診を受けることになっている。

MPHOにおける業務：IHR（国際保健規則）に準じている。すなわち、Epidemiological surveillance（Ship sanitation controlを含む）、Environmental risk control、Health services、Administrative、である。Soekarno-Hatta seaport に入港する全ての船舶は、スケジュールと乗組員の健康状態を連絡することになっている。乗組員に病人があれば、港湾診療所にて診察を受けることになる。その病人が重症であれば、関連病院への搬送までの間、隔離室に収容される。搬送の時点で、その乗組員の疾病対応に関する責任は、乗組員の滞在地域における病院とDHO（県健康部局）に移る。

スクリーニング：IHR 実施前までは、MPHO は 6 種類の疾患（ Dengue 出血熱、黄熱、マラリア、ペスト、コレラ、肝炎）について入国スクリーニングの報告を行うこととなっていたが（詳細不明）、現在は、PHEIC を形成する可能性がある全ての疾病について報告を行うこととなっている。現在、新型インフルエンザにおける入国スクリーニング目的として、MPHO には 2 台のサーモスキャナーがあり、1 台のみが現在も良好に稼働可能である。サーモスキャナーは Sultan Hasanuddin airport（マカッサル国際空港）に設置されている。サーモスキャナーは海港検疫所が、(IHR 上の) PHEIC を形成する可能性があるパンデミックに関する情報（例：H1N1 2009 など）を受け取った際にのみ利用されることになる（現在は非稼働）。出国スクリーニングにも該当するかもしれない対応も無いわけではない。南スラウェシ州内から国内・海外に渡航するもので、疾患の侵淫地域から来た有症者に対しては、特に空港で再チェックをしてもらうことになっている（SARS、Dengue 出血熱、鳥インフルエンザ、コレラ、ペスト、黄熱、麻疹など）。実績もある（詳細不明）。

トレーニング：MPHO は、年に 1 回ないし 2 回に渡って、海空港オーソリティー（seaport authority (PELINDO) あるいは airport authority (ANGKASA PURA)）の主導により危機事象に対する業務内容に関するトレーニングを行っている。2011 年は 4 回の机上訓練を主とするトレーニングを行った。ただし、感染防護について

のトレーニングはルーチンでは行われていない。

コミュニケーション：MPHO は毎月内部のミーティングを海空港オーソリティー、税関、出入国管理局と持ち、情報をレビューしている。加えて 3 か月に一回、MPHO は関係機関との横断的な会議を持っている。その会議には、月例ミーティング参加者に加え、運輸局、州保健部、県保健局、動物セクターが参加している。もっとも最近のトピックスは、IHR の実施方針、および南スラウェシ州内における最近のアウトブレイク事例について、であった。セキュリティ部門（警察等）との連携はあるが、定例ではない。Pandemic Influenza Preparedness plan の中に、関係部局とのコミュニケーションが書かれており、標準作業書（SOP）の一部となっている。

インフルエンザに関する経験：パンデミックインフルエンザ 2009 症例の検出はなかった。

② Soekarno-Hatta International Airport Health Office (SHIAHO)

以下に、SHIAHO の長である dr. Imam Triyanto、および SHIAHO 検疫部門長の Ms. Sri Purwati を中心に得た情報をまとめる。

施設および業務の概要：インドネシアには 48 か所の海空港検疫所（port health office）があり、SHIAHO は、インドネシアにある 7 つの第一級海空港検疫所のう

ちの一つである。Soekarno-Hatta International Airport (SHIA) は1985年より開港したインドネシア最大の国際空港であり、3つのターミナルがある。全体で146人の正規スタッフ(国家公務員)がおり、医師(20人)、看護師(45人)、衛生業務従事者、事務官、サーベイランスオフィサーなどにより構成されている。

Terminal 1: 国内線, Gate A, B, C (2台のサーモスキャナーがある)

Terminal 2: Garuda Airlines, Gate D & E: 国際線 (4台のサーモスキャナーがあり、1台は故障している)。 Gate F: 国内線 (2台のサーモスキャナーがある)。

Terminal 3: Air Asia, 3か月間のみHaji巡礼用ターミナルとして利用(2台のサーモスキャナーを設置)。2012年は8ヶ月間、Umrah巡礼(小規模のHaji)用ターミナルとしても用いられる。

重症患者の取り扱い: 国内線も国際線と同じように扱う。各ターミナル及び関連施設に、病人が出た場合に診療を受ける総合診療所が10か所設置され、重症患者を発見した場合には、ルーチンの手技が行われる。すなわち、病気の乗客はまず診療所に連れられ、医師の診察を受け、必要に応じて高次病院に転送される(例: 感染症専門病院であるSULIANTI SAROSO病院および呼吸器疾患専門病院であるPERSAHABATAN病院)。問題は、検疫所は搬送先の医療機関からのフィードバックを一度も直接受けたことが無い点である。国際線について、航空会社が提供しないために黄熱の流行国から飛来する航空機の乗客に関する情報が得られ

ないことは問題と感じている(所長談)。国内線については、3か月ごとの報告書をまとめて、保健省と話し合っている。国内の疾患として話題となるものは、鳥インフルエンザ、マラリア、麻疹、痘瘡(後に水痘のことと判明→ジャワ島東部に多い)、デング出血熱である。

スクリーニング: 入国スクリーニングは、例えばH1N1 2009のように、PHEICとなる事象についての情報がある際に実施される。2009年においては、サーモスキャナーは4月から8月の間のみ機能した。H1N1によるパンデミックが報告されていた国からの乗客は、消毒剤の噴射(disinfectant squirt)を受けた。他にWERなどの情報を参考に、Hajiからの帰国者についてのサーモスキャナーを用いたスクリーニングを、2010年については実施し、2011年は実施しなかった。スクリーニングの一環として、黄熱など特定の疾患の流行国(例: アフリカおよび南アメリカ)からの渡航者に対しては、ターミナルへの到着時にクリニックを訪問するように連絡を行っている(実績不明)。

出国スクリーニングは無いが、状況に応じて実施することになっている。ただ、現状では発熱のみのチェックになると考えられる。さらなるチェックまではせず、医療機関に送る。

その他の業務: 空港内でモニタリングしている蚊やハエの検査情報をInternational Airport Authorityに送っているが、これは公表していない。航空機内でスプレー噴霧をすることはあるものの、機内の蚊は

採取していない。

Hajj巡礼者のためのプログラムとして、SHIAHOは髄膜炎ワクチンの接種を行っている。Hajjには1年間に23万人の巡礼者があり、Umrahには30～35万人の巡礼者がある。

コミュニケーション：SHIAHOは内部の会議に加えて、疾病に関する情報共有のための横断的な会議を関連部局（保健省、バンテン州保健部、県保健局など）と行っている。SHIAHOはWHOの基幹情報であるWER (Weekly Epidemiology Report)の翻訳情報を空港内の関係者に、各ターミナルの総合診療所を通して提供している。10の総合診療所がこの情報を受け取っている。ウェブの活用などはない。

インフルエンザに関する経験：パンデミック時（2009年）、7例のインフルエンザ疑い例をSHIAHOより高次病院に転送したものの、フィードバックが無いので最終的な診断名は不明である。最近では、2か月前に、香港から帰国したインドネシア人のH5N1疑い症例をスリアンティサロンソ病院に転送したがその後の情報は不明である。

IHRによるコアキャパシティーの評価：業務はIHRの導入以降、全て順守しており、2012年初旬現在、IHRに明記されているコアキャパシティーについて、3つのコンポーネントに対する評価が行われることになっている（コミュニケーションおよび調整に関する能力（標準：60%）、コントロール能力（標準：75%）、対応能

力（標準：60%））。

SHIAHOにおけるコアキャパシティー評価は、当初の評価対象時期より2年間延期されている現状である。現在は自己評価の段階であり、60-75%の達成度と考えられる。SHIAHOにおいては空港の他部局を巻き込んで評価が進められている（空港オーソリティー (ANGKASA PURA)、航空会社、税関、および出入国管理局）。他部局と連携することで、重要な質問や意見を得られると考えている（所長談）。良好なパフォーマンスを実施するために、SHIAHOはWHOおよび外国の評価者も含めて、コアキャパシティーに関する情報や経験の共有を行いたいという意向がある。この考えについては、保健省のGeneral Directorate of Disease Control and Environmental Health (P2PL)より許可を得て行われる必要がある。他のインドネシア国内の海空港検疫所のどの程度がIHRのコアキャパシティー評価をしているかどうかは不明である（48の海空港検疫所のうち、いくつが指定海空港か不明）。

3) 考察

水際対策における国内外のエビデンス収集については、殆どがインフルエンザの水際対策の有効性が否定的であるとの情報に終始したが、必ずしも疫学的な観点のみで有用性を測れるわけではないという意見もある。今後、さらに各国の新型インフルエンザの水際対策に関する指針などの進展や疫学的な検証を見ながら、情報を収集していくことが重要である。

途上国～中進国である、インドネシアにおける新型インフルエンザ対策を、地域の医療機関・公衆衛生機関、および国境の検疫所において情報収集を行った。同国南スラウェシ州の医療機関、公衆衛生部局（保健所、郡・州）におけるヒト－ヒト感染の可能性のある感染症・重症感染症への対応は、患者対応を行う RRT と患者情報を保健所、郡、州の公衆衛生部局が SMS を用いて共有しているという特徴がある。他州や検疫、DHO 間の調整役など全体のコーディネートを PHO が、RRT をはじめとする現場の対応の中心的役割を DHO が、患者の最初の主な受け入れ先で、地域の詳細な把握をする PKM というように役割がある程度区分されていた。また、病院には独自の HSO が常駐し、病院の患者の状況を把握しており、DHO とその情報を共有していた。問題点としては、重症患者の発生を探知するのが Kader という地域の保健師であるが、彼らの知識と判断が全体の対応を大きく左右するため、Kader の教育、啓発が重要になってくる点と、ヒトの鳥インフルエンザ感染の最終的な検査確定がジャカルタの Lithbankes でしか出来ないというシステムになっており、このために 1 週間以上の時間を要するため現場としては対応に苦慮していた点である。これらの改善については今後我が国としても支援できる部分があるものと考えられた。一方で、患者の early detection (DSO や HSO の存在)、early response(RRT の存在)への備えが WHO などのガイダンスを取り入れて整っており、我が国として学ぶべき点も多い。

また、インドネシアにおいては、「NATIONAL STRATEGIC PLAN FOR AVIAN INFLUENZA CONTROL AND PANDEMIC INFLUENZA PREPAREDNESS 2006-2008」が公開されているが、その後の改訂版が準備されているとの情報は得られなかった。2006-2008 年版においても、その有効性や実現性に議論はあるものの、地域封じこめ戦略について述べられている個所はないなど、同国がパンデミックの発端となる可能性があることが明確に言及されているわけではない。また、2009 年のような病原性のインフルエンザを含めて、現時点での全体のパンデミックプランについては、保健省レベルからの情報収集を行えなかったこともあり、概要が不明であるが、改訂された戦略が存在するのは否定的であろうと思われた。

インドネシアにおける新型インフルエンザを含む水際対策において優れた特徴の一つは、IHR の概念を検疫所の主要スタッフが理解し、その実施に努めようと努力していた点である。特に SHIAHO においては、コアキャパシティーの評価を実施中であり、その達成度および今後の見込みについての明確な概念がスタッフ間で共有されていることは評価される点である。これには WHO などの強い働きかけの影響も小さくないであろう。さらに興味深いことに、多様な島嶼国であるインドネシアの特徴を良く理解して、国内線であっても感染症の発生状況に関する情報のフォローアップを国内保健部局と連携して行い、有症者がある場合には検疫所が高次病院への搬送などを実施し

ている。実際のところは、インフラ整備や人材の個々の職員の能力などについては見極めていくべき問題はあると思われるが、柔軟な危機管理が行われるキャパシティの可能性を感じた。我が国も学ぶという意味も含め、連携も有用かもしれないと思われた。

謝辞：本研究班の活動遂行において、多大な協力をして下さった、河野有希さんに心より感謝申し上げます。

(3) 結語

水際対策についてのエビデンス集については、今後も情報収集が必要である。

インドネシアにおいて、新型インフルエンザへの進展が懸念される鳥インフルエンザ発生時の情報共有については先進的な取り組みも認められるものの、鳥やヒトの症例を最初に検出するのが、専門的な訓練が十分ではないコミュニティのボランティアであったり、ラボ診断に時間を要したりすることなどの問題点が認められた。また、同国内でのパンデミック発生に対して準備が進みつつあるというわけではなかった。水際対策については、全般的にインフラ整備は進んでいないものの、IHR の理解がかなり浸透している点や、国内対策との連動を図ろうと工夫している点は評価でき、学ぶべき点であると思われた。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし



写真 1. Daya 病院における聞き取り風景



写真 2. Makassar Port Health Office の診療施設の状況

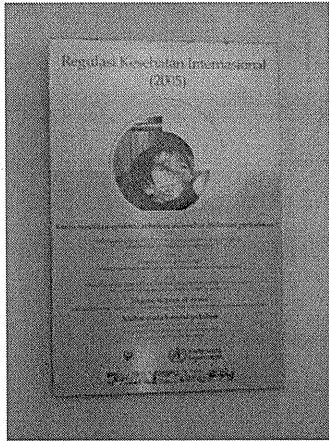


写真 3. MPH, SHIAHO の至る所に貼られていた IHR 啓発のポスター

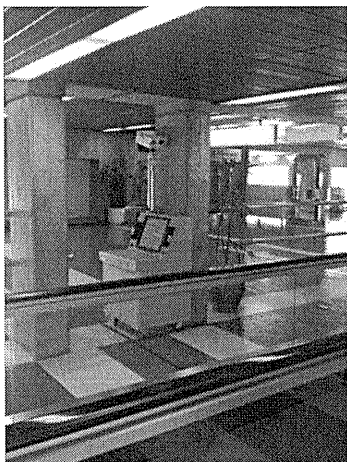


写真 4. Soekarno-Hatta 空港内のサーモスキャナー（現在使用されていない）
＜水際対策におけるエビデンス収集の成果（2011 年末現在）＞

【水際対策の一般的な有効性】

- Cowling によると、entry-screening は地域内伝播を 1-2 週間程度なら遅らせることができるかもしれないと報告した¹。

¹ Cowling BJ, et al. Entry screening to delay local transmission of 2009 pandemic

- Nishiura によると、島嶼国で検疫がパンデミックインフルエンザ感染者の地域流入を防ぐために必要な検疫期間は 4.7 日以上（有効性 95%）、8.6 日以上（同 99%）であり、迅速検査を併用時にはそれぞれ 2.6 日、5.7 日に短縮される、とした²。

- 西浦は、理論疫学的手法を用いて、入国検査によって減らしめられる新型インフルエンザ流行発生確率の総体的減少は 10%未満、流行開始の遅れ効果は半日未満、と推定した³。

- Malone によると、有症者、無症状者に対して各 80%、6%の検出能力があるとした場合に、米国は約 50%の患者を検出出来る。スクリーニングは国際線でのパンデミックインフルエンザの到着を遅らせないが、特に出発国でのスクリーニングが偽陰性を大幅に減少させ、国内の新規症例と死亡割

influenza A (H1N1). BMC Infect Dis. 2010;10:82.

² Nishiura, et al. Quarantine for pandemic influenza control at the borders of small island nations. BMC Infect Dis. 2009;9:27.

³ 西浦博. 新型インフルエンザの国境検疫（水際対策）の効果に関する理論疫学的分析. 科学.

合の減少を期待出来ると報告している⁴。

○ Mukherjee らによると、3 時間以上のフライトでは有症者のうち 40% がサーモグラフィーで検出できる。症例の 4 分の 1 は発症後に搭乗していたことから、exit- screening の有効性も考えられたが、潜伏期間にある感染者は多数と考えられた⁵。

○ Baker らによると、一つのフライトで、9 人が確定されたニュージーランドの事例から、A/H1N1 2009 については到着客の症状スクリーニングは感度を中程度（咳のような 1 つの症状）に絞ることが必要かもしれないと報告している⁶。

○ 島田らは、2009 年 4 月 29 日～6 月 24 日に国内で確定診断された、海外渡航歴があり、発症日情報が得られた 147

例について、感染性を有して入国した者は 82 例（55.8%）であり、うち 71 例は全くの無症状のまま検疫所を通過したことを示した⁷。

○ 島田らは、神戸市の A (H1N1) pdm09 に対する疫学調査により、リンク不明群の国内初確認がなされた 2009 年 5 月 18 日までとそれ以降の期間とで渡航歴有り症例中の検疫・停留による検出率が 100% (5/5) →3.9% (6/153) と著減したことを示した⁸。

○ 藤田らは、国内の A (H1N1) pdm09 総患者数と、空港検疫を通過し自宅発症した海外渡航歴有り患者数とは非常に強い逆相関を示したが（相関係数 = -0.853, p=0.007）、検疫での診断例は少なかったことから、検疫の有効性は間接的であった可能性を示した⁹。

⁴ Malone JD, et al. U.S. airport entry screening in response to pandemic influenza: modeling and analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7(4):181-91.

⁵ Mukherjee P, et al. Epidemiology of travel-associated pandemic (H1N1) 2009 infection in 116 patients, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):21-6.

⁶ Baker MG, et al. Transmission of pandemic A/H1N1 2009 influenza on passenger aircraft: retrospective cohort study. *BMJ.* 2010;340:c2424.

⁷ 島田智恵ら. 厚生労働科学研究費補助金特別研究事業. 新型インフルエンザ対策における検疫の効果的・効率的な実施に関する研究 (研究代表者 吉村健清). 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 平成 22 (2010) 年 3 月

⁸ 島田智恵ら. 厚生労働科学研究費補助金特別研究事業. 新型インフルエンザ対策における検疫の効果的・効率的な実施に関する研究 (研究代表者 吉村健清). 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 平成 22 (2010) 年 3 月

⁹ 藤田真敬ら. パンデミックインフルエンザ 2009: 本邦における検疫成果と統計学的

【航空機内での感染リスク】

- Moser らの報告によると、出発の遅れのため、換気システムが停止した機内に数時間いた乗客の 72%が 1 人の患者からのインフルエンザに感染した¹⁰。
- Baker らによると、北米からニュージーランドまで長距離ジャンボ機の機内で 24 名の学生団体のうち 9 名が新型インフルエンザを発症した。その周囲 2 列以内の 57 名の一般乗客を観察した所 3.5%に発症がみられた。空港から離れてしまうと追跡は困難で対応は遅れがちであった¹¹。
- Gupta らの飛沫の放出をシミュレーションし、機内での飛沫の広がりを測定した研究において、30 秒以内に 1 列目に広がり、4 分後には前後 3 列まで広がった。機内の空調システムにより、飛沫は 1 分後には 48%、2 分後には 32%、3 分後には 20%、4 分後には 12% 減少した¹²。
- 新型インフルエンザによるわが国初の海外感染事例において、感染者の前後左右 3 列と対応した客室乗務員が停留対象者となった (48 人)。しかし、航空機内で近くに座っていただけで停留対象となった人の中からは、発症した人はいなかった¹³。
- Marsden の報告によると、1999 年に、満席の 75 人乗りの航空機内で、3 時間 20 分のフライト時間で、20 人が感染した。そのうち 9 人は有症の患者と前後左右 3 席以内に座っていた。他の場所や座席間の移動での接触があった者も複数あった¹⁴。

考察. 宇宙航空環境医学 Vol. 47, No. 4, 2010

¹⁰ Moser MR, et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airline. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 1-6.
<http://aje.oxfordjournals.org/content/110/1/1>

¹¹ Baker MG, et al. Transmission of pandemic A/H1N1 2009 influenza on passenger aircraft: retrospective cohort study. *BMJ*. 2010 May 21;340:c2424. doi: 10.1136/bmj.c2424.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874661/pdf/bmj.c2424.pdf>

¹² Gupta JK, et al. Transport of expiratory droplets in an aircraft cabin. *Indoor Air*. 2011 Feb;21(1):3-11. doi:

10.1111/j.1600-0668.2010.00676.x.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0668.2010.00676.x/pdf>

¹³ 富岡鉄平, 具芳明, 大平文人, 他. 成田空港検疫所にて検出された新型インフルエンザ (A/H1N1pdm) の集団発生・隔離および停留の対象者に対する疫学調査報告. 2009.

http://idsc.nih.gov/disease/swine_influenza/pdf/f09/report_narita2.pdf

¹⁴ Marsden AG. Outbreak of influenza-like illness [corrected] related to air travel. *Med J Aust*. 2003 Aug 4;179(3):172-3.

- Foxwell らは、インフルエンザの患者の席から2列以内に座っていた場合、インフルエンザの感染リスクは3.6%増大し、2シート以内に座った場合は7.7%増大したと報告している¹⁵。
- Bradley らは、ファーストクラスに感染源がいたケースで、飛行時間が5時間の場合0-1、11時間の場合1-3、17時間の場合2-5の感染伝播が起こるものの、同様にエコノミークラスに感染源がいた場合、それぞれの飛行時間で、2-5、5-10、7-17の感染伝播が起こりえる、としている。実際には搭乗率の影響を大きく受ける¹⁶。

【水際対策の開始・縮小】

- オーストラリアでは、DELAY phase（国内に感染者が無く、海外で小規模集団発生が見られる段階）を水際対策

開始、SUSTAIN phase（オーストラリアにパンデミックウイルスが定着し、コミュニティに蔓延している段階）を水際対策縮小の目安としている¹⁷。

- オーストラリアでは、もしオーストラリアが、パンデミックの影響を受ける最初の国の一つになるのであれば、罹患者の出国を防止するために、WHOはIHRのもとでexit-screeningを求めるかもしれない、としている¹⁸。
- シンガポールでは、水際対策の効果を最大にするためには、WHOの声明やウイルスに関する情報がないような早い段階から開始しなければならないとしている。community-wide outbreakが発生したら（海外からウイルスが持ち込まれる場合より国内感染のインパクトのほうが大きくなっ

http://www.mja.com.au/public/issues/179_03_040803/letters_040803_fm-3.html

¹⁵ Foxwell AR, et al. Transmission of influenza on international flights, may 2009. *Emerg Infect Dis.* 2011 Jul;17(7):1188-94.
<http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/7/pdfs/10-1135.pdf>

¹⁶ Wagner BG, et al. Calculating the potential for within-flight transmission of influenza A (H1N1). *BMC Med.* 2009 Dec 24;7:81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813231/pdf/1741-7015-7-81.pdf>

¹⁷ Australian Health Management Plan for PANDEMIC INFLUENZA2008
[http://www.health.gov.au/internet/panflu/publishing.nsf/Content/8435EDE93CB6FCB8CA2573D700128ACA/\\$File/Pandemic%20FINAL%20webready.pdf](http://www.health.gov.au/internet/panflu/publishing.nsf/Content/8435EDE93CB6FCB8CA2573D700128ACA/$File/Pandemic%20FINAL%20webready.pdf)

¹⁸ Australian Health Management Plan for PANDEMIC INFLUENZA2008
[http://www.health.gov.au/internet/panflu/publishing.nsf/Content/8435EDE93CB6FCB8CA2573D700128ACA/\\$File/Pandemic%20FINAL%20webready.pdf](http://www.health.gov.au/internet/panflu/publishing.nsf/Content/8435EDE93CB6FCB8CA2573D700128ACA/$File/Pandemic%20FINAL%20webready.pdf)

たら)、水際対策を縮小に転じるとしている¹⁹。

- カナダでは、Canadian Phase 4.1 and 5.1 (新型ウイルスの散発例があり、限られたヒト-ヒト感染が見られる。カナダ国内での集団発生はなく、多国では集団発生が見られる)での対応に検疫に関する記述が見られる。縮小の目安は Phase 6.1 and 6.2 (パンデミックウイルスが国内で検出されている)²⁰。

- ニュージーランドでは、Keep it Out phase (海外の二つ以上の国や地域で新しいインフルエンザウイルスの継続的なヒト-ヒト感染がある段階)を水際対策開始の目安としている。Stamp it Out phase (ニュージーランド国内で新しいインフルエンザウイルスまたはパンデミックウイルスが見

つかった段階)を水際対策縮小の目安としている²¹。

- 英国では、これまでのエビデンスやモデリングの結果から、効果は90%有効で2-3日、99%有効でせいぜい2か月ということを考えて、水際対策を実施しない。ただし、WHOやECDCなどから実施を要請されれば行うこともある。開始(検討)はWHOのフェーズ5以降、とした²²。

米国では、パンデミックが国外で起こればアメリカに入国する旅行者にentry-screeningを行う可能性があり、国内で起こればアメリカから出国する旅行者にexit-screeningを行う可能性がある。また国内の移動を制限する可能性がある。いったんパンデミックが広がればexit-screeningの方が有効であると考えているが、それ以上に国内での感染伝播が進み、国内での感染伝播が広がればこれらの戦略を中止する、とした²³。

¹⁹ PREPARING FOR A HUMAN INFLUENZA PANDEMIC IN SINGAPORE, 2009
<http://app.crisis.gov.sg/Data/Documents/H1N1/NSFP.pdf>

²⁰ Highlights from the Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector, Preparing for an Influenza Pandemic The Canadian Health Perspective, 2006
The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector, 2006
http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/NIPP_Canada.pdf
http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclpci/hl-ps/pdf/CPIP-highlights-2006_e.pdf

²¹ New Zealand Influenza Pandemic Plan: A framework for action, 2010
[http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/10073/\\$File/nzipap-part-a-setting-the-scene.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/10073/$File/nzipap-part-a-setting-the-scene.pdf)

²² Pandemic flu: A national framework for responding to an influenza pandemic (November 2007)
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_080745.pdf

²³ HHS Pandemic Influenza Plan. Supplement 9 Managing Travel-Related Risk of Disease Transmission.
<http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/sup9.html#III>

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金
(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

インフルエンザに対する個人防護策のレビューと家族内感染における対策の検討

研究分担者 和田耕治 (北里大学医学部公衆衛生学講師)

研究協力者 廣津伸夫 (日本臨床内科医会インフルエンザ研究班副班長、廣津医院院長)

研究要旨：本研究では、新型インフルエンザ発生時の公衆衛生対策の再構築のために I.個人防護策の文献のレビューと、II.特に危惧される家族内感染についてインフルエンザ(H1N1)2009 を例にリスクの検討を行った。文献レビューについては特にインフルエンザ(H1N1)2009 において様々な研究が新たに行われたものを中心にアップデートを行った。家族内感染については、ある診療所において発症した患者に対して質問用調査を行った。

個人防護策の検討では手洗いとマスク装着の両方の実施が感染を予防する可能性があり、さらに複合的にその他の個人防護策を行うことが感染予防をする可能性が示唆された。また、マスクの着用のインフルエンザ発症あるいは感染予防効果に対する有効性は3つの介入研究によって評価されている。発症率の低下は認めているもののいずれも有意な結果ではなかった。対象集団におけるマスク装着のコンプライアンスが低かったことが結果として反映されなかった可能性も指摘されている。

家族内感染については、591 人の初発患者の 1629 人の感染していない同居家族を対象に行った。13 から 19 歳の初発患者に比べ、年齢の若い初発患者ほど同居家族へのリスクが高く、また 30 歳以上の初発患者についてリスクの増加を認めた。抗インフルエンザウイルス薬の発症 48 時間以降の内服では 48 時間以内と比較してリスクの増加を認めた。家族内感染のリスクの高い集団に対してはより積極的な介入が必要である。

A. 研究目的

新型インフルエンザ発生時の公衆衛生対策の再構築のために I.個人防護策の文献のレビューと、II. インフルエンザ(H1N1)2009 の家族内感染のリスクの検討を目的とした。

B. 研究方法

I.インフルエンザの個人防護策の文献のレビュー

文献レビューについては特にインフルエンザ(H1N1)2009 において様々な研究が新

たに行われたものを中心にアップデートを行った。家族内感染については、ある診療所において発症した患者に対して質問用調査を行った。

II. インフルエンザ(H1N1)2009 の家族内感染のリスクの検討

インフルエンザ A と診断された 2009 年 7 月から 2010 年 4 月にある診療所を受診した家族を対象にし、同居家族の家族内感染について質問票調査を行った。解析にはロジスティック回帰分析を行った。

本研究は北里大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われた。詳細については参考資料1の論文を参照いただきたい。

C. 研究結果

I. インフルエンザの個人防護策の文献のレビュー

文献レビューの要旨を示す。なお、レビューの全体については参考資料2に示した。

・2006年11月までに行われた複数の症例対照研究によるメタ解析によって、頻回の手洗い、マスクの装着、手袋の着用それぞれで感染リスクを低下する傾向が認められた。また手洗い、マスク、手袋、ガウン着用の組み合わせによりさらに感染リスクを低下することが示された。しかしそのエビデンスの質は十分とはいえない。

・いくつかの介入研究によって、一般集団を対象とした際に手洗いとマスク装着の両方の実施が感染を予防する可能性があり、さらに複合的にその他の個人防護策を行うことが感染予防をする可能性が示唆された。

・マスクの着用のインフルエンザ発症あるいは感染予防効果に対する有効性は3つの介入研究によって評価されている。発症率の低下は認めているもののいずれも有意な結果ではなかった。マスク装着のコンプライアンスが結果に影響している可能性も指摘されている。

・マスクや手洗いの実施率を向上することは容易ではなく、実施する者とし不在者の背景にある要因に関する研究が行われている。教育やマスクの提供が実施機会を増やす可能性がある。しかしながら、マスク装着の社会の容認の度合いやマスク装着の重要性の認識なども考慮する必要がある

II. インフルエンザ(H1N1)2009の家族内感染のリスクの検討

以下に要旨を示した。全体については参考資料1に掲載された論文の全文を示した。

591人の初発患者を対象に1629人の同居家族を対象とした。初発患者については0-6歳でオッズ比2.56(95%信頼区間:1.31-4.01)、7-12歳2.44(1.31-3.72)、30-39歳3.88(2.09-5.21)であった。同居家族の人数が5人以上では4人以下に比べ3.09(2.11-4.07)であった。内服48時間以上では2.38(1.17-3.87)と48時間以下に比べリスクが高かった。

D. 研究発表

論文発表

Hirotsu N, Wada K, Oshitani H (2012) Risk Factors of Household Transmission of Pandemic (H1N1) 2009 among Patients Treated with Antivirals: A Prospective Study at a Primary Clinic in Japan. PLoS ONE 7(2): e31519.doi:10.1371/journal.pone.0031

Risk Factors of Household Transmission of Pandemic (H1N1) 2009 among Patients Treated with Antivirals: A Prospective Study at a Primary Clinic in Japan

Nobuo Hirotsu¹, Koji Wada^{2*}, Hitoshi Oshitani³

1 Hirotsu Clinic, Kawasaki, Japan, **2** Department of Public Health, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Japan, **3** Department of Virology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

Abstract

Background: Household transmission of influenza can affect the daily lives of patients and their families and be a trigger for community transmission, thus it is necessary to take precautions to prevent household transmission. We aimed to determine the risks of household transmission of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus from an index patient who visited a primary clinic and was treated with antiviral drugs.

Methods: We followed up all the patients who were diagnosed with influenza A by rapid diagnostic test with a questionnaire or interview from July 2009 to April 2010. Secondary cases were defined as patients visiting the clinic or other clinics and being positive for influenza A by rapid diagnostic test within 7 days of onset of an index patient. Logistic regression analysis was used to explore the association between household transmission and the studied variables.

Results: We recruited 591 index patients and 1629 household contacts. The crude secondary attack rate was 7.3% [95% confidence interval (CI): 6.1–8.7]. Age of index patients (0–6 years old: odds ratio 2.56; 95% CI: 1.31–4.01; 7–12 years old: 2.44, 1.31–3.72; 30–39 years old 3.88; 2.09–5.21; 40 years old or more 2.76; 1.17–4.53) and number of household members with five or more (3.09, 2.11–4.07), medication started ≥ 48 hours from the onset of fever (2.38, 1.17–3.87) were significantly associated with household transmission.

Conclusions: Household transmission was associated with index patients aged ≤ 12 years old and adults ≥ 30 years with children, with more than five persons in the household, and medication initiated ≥ 48 hours from the onset of fever among the population, in which, antiviral treatment was given to all patients. We need to warn patients at high risk of household transmission to take additional precautions.

Citation: Hirotsu N, Wada K, Oshitani H (2012) Risk Factors of Household Transmission of Pandemic (H1N1) 2009 among Patients Treated with Antivirals: A Prospective Study at a Primary Clinic in Japan. PLoS ONE 7(2): e31519. doi:10.1371/journal.pone.0031519

Editor: Benjamin J. Cowling, University of Hong Kong, Hong Kong

Received: September 23, 2011; **Accepted:** January 9, 2012; **Published:** February 16, 2012

Copyright: © 2012 Hirotsu et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was funded by a research project for emerging and re-emerging infectious diseases, Ministry of Health, This work was supported by Labour and Welfare (H23-Emerging infectious diseases-003). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: kwada-sgy@umin.ac.jp

Introduction

The household of an influenza patient could be at high risk of infection [1–3]. The secondary attack rate (SAR) of pandemic (H1N1) 2009 in 2009 was 10–45% [1–7]. Household transmission could result in the burden of taking care of patients at home for several days and affect their daily lives, and an additional financial burden because parents cannot go to work [8,9]. Household transmission could also be a trigger of community transmission. Understanding risk factors of household transmission is critical for minimizing the impact of influenza. A variety of risk factors have been identified, such as age of the index patient and number of household members [2–4,6,10,11]. Household transmission can be reduced if additional precautions, such as maintaining distance between patients and healthy household members, are implemented in household.

In Japan, the case fatality rate of influenza was relatively low comparing with other countries [12,13]. One of the reasons could be the accessibility of antiviral medications for patients at primary clinics because of universal health coverage [13,14]. However, treatment with neuraminidase inhibitors zanamivir or oseltamivir, for patients who are infected with influenza virus is not conclusive for prevention of household transmission of influenza [15,16], even though the mechanisms of neuraminidase inhibitors interfere with the release of progeny influenza virus from infected cells, and are effective for treatment and resolving viral shedding [16,17]. There have been studies on household transmission of influenza in cases when not all the patients have taken antiviral drugs, however, there has been few studies on risk factors of household transmission when all patients have been prescribed antiviral medication. The aim of the this observational cohort study in Japan was to determine risks of household transmission of

pandemic (H1N1) 2009 virus from index patients who visited a primary clinic and took an antiviral drug during the first wave of influenza in 2009.

Materials and Methods

Data collection

We implemented this prospective cohort study at a primary clinic in Kawasaki city, Kanagawa, Japan (population 1,410,000) from 22 July 2009 to 19 April 2010 when the first epidemic wave of influenza occurred in Japan after the identification of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in Mexico in April 2009 [18].

We obtained clinical information on prescribed antiviral medicine from the medical chart and disseminated a self-administered questionnaire to all the index patients or their families. A questionnaire comprised the number in the household (including the index patient), time from onset of fever of the index patient to initiating drug treatment and to onset of symptoms of household members who had secondary transmission of influenza A, and the existence of household members who were diagnosed with influenza A within 7 days of onset of the index patient. A questionnaire was returned to the clinic by FAX, or by mail, or submitting at the counter of the clinic. In the case of a questionnaire not being returned, we contacted the patient or patient family to ask them to send it back or to be interviewed.

Definition of index patient

We defined an index patient as the first person that had influenza-like symptoms, which were fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) plus cough and/or sore throat in his/her household, and were identified with influenza A virus by a rapid diagnostic test. In patients who had influenza-like illness but who were negative by a rapid diagnostic test, and the time interval from onset of symptoms to visiting the clinic was < 24 hours, we performed a rapid diagnostic test on the next day, and prescribed antiviral medication based on diagnosis by a clinician. Households that consisted of at least two persons were eligible for study participation.

Definition of household transmission

We defined household transmission as a household member who visited the same clinic or other clinics, who was then diagnosed with influenza A by rapid diagnostic test within 7 days after the index patient started to develop influenza like symptoms.

Drug administration

All index patients received treatment with oseltamivir or zanamivir twice daily for 5 days, with the dose based on their body weight, as soon as patients were diagnosed with influenza. The choice of antiviral drug was not randomized and took into consideration patients' preferences for either oral or inhalational administration. In Japan, there are concerns that oseltamivir administration in teenagers can cause psychological and neuropsychiatric side effects [19]. Thus, in this study, oseltamivir for teenagers were prescribed only when the index patient seemed not to be able to inhale zanamivir. We did not prescribe antiviral drugs for prophylaxis for healthy household individuals.

Statistical analysis

SARs were calculated according to the number of persons who were determined as "household transmission" divided by the total number of enrolled household members excluding the total number of index patients. Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables and the *t* test for continuous variables. Logistic regression analysis with a generalized estimating equation

was used to determine the association between household transmission and the studied variables. We first examined the variables by univariate analysis, and then by multivariate analysis without factors not significant at $P = 0.10$ in univariate analysis. All analyses were performed using IBM SPSS Statistics 19. Since the incidence of household transmission was not rare, we corrected odds ratio with Zhang's formula [20].

Ethics statement

The Human Research Committee at the Kitasato University School of Medicine approved this study. We obtained a written consent with submitting a voluntary questionnaire.

Results

We recruited 591 index patients and 1629 household contacts. Eighty-six patients did not return the questionnaire or respond to the interview and were excluded from the study. Table 1 shows the characteristics of index patients according to age group. The peak age band of index patients was 7–12 years old. Overall, 119 secondary cases occurred among 1629 household contacts, giving a SAR of 7.3% (95% CI: 6.1–8.7). Ninety-seven percent of index patients started antiviral medication within 48 hours of the onset of fever.

Figure 1 shows the distribution of days from onset of fever in the index patients to onset of influenza-like illness in the secondary cases. Half of the secondary cases developed fever within 48 hours after the index patient had fever. However, there were a few cases of household transmission at 96 hours after development of symptoms in the index patients.

Table 2 shows the association of household transmission with the study variables. The rate of household transmission by age of the index patient peaked among patients aged 30–39 years old with a SAR of 19.7 (11.8–31.0). For patients aged ≥ 30 years, only two index patients did not have any children, while the others with secondary transmission were mothers (22.9% of index mother patients) and fathers (36.8% of index father patients). The SAR were higher in households with more than five people (11.1 (7.7–14.5)) among patients who took oseltamivir (9.7 (7.7–11.8)); and when the time from onset of fever to initiating medication was 48 hours or more (18.3 (8.5–28.1)).

Table 3 shows logistic regression analysis between household transmission and the studied variables. Age of index patients [0–6 years old, odds ratio (OR): 2.56, 95% CI: 1.31–4.01; 7–12 years old, 2.44, 1.31–3.72; 30–39 years old 3.88, 2.09–5.21; ≥ 40 years old, 2.76, 1.17–4.53] and number of household members (five or more 3.09, 2.11–4.07) were significantly associated with household transmission. Differences in antiviral medication were significantly associated with household transmission in univariate analysis, however, it was not significantly associated in multivariate analysis. Initiation of antiviral medicine after 48 hours (2.38, 1.17–3.87) was significantly associated with household transmission.

Discussion

The present prospective cohort study elucidated the risk factors that were associated with household transmission among the patients infected with influenza A, with antiviral drug treatment (oseltamivir or zanamivir) during the first wave of pandemic influenza virus (H1N1) 2009 at a primary clinic in Japan. We found that age ≤ 12 and ≥ 30 years old with children, households with more than five members, and initiation of antiviral therapy ≥ 48 hours were associated with household transmission. Differences in antiviral drug treatment were not significantly associated

Table 1. Characteristics of the index patients according to age group.

	Total		0–6 Yr		7–12 Yr		13–19 Yr		20–29 Yr		30–39 Yr		≥40 Yr	
Category	(n = 591)		(n = 158)		(n = 232)		(n = 111)		(n = 32)		(n = 26)		(n = 32)	
Number of household contacts (including the index patient)														
Two to three	229	(39)	59	(37)	104	(45)	31	(28)	8	(25)	14	(54)	13	(41)
Four	283	(48)	82	(52)	101	(44)	59	(53)	16	(50)	9	(35)	16	(50)
Five or more	79	(13)	17	(11)	27	(11)	21	(19)	8	(25)	3	(11)	3	(9)
Number of secondary cases in household														
None	494	(84)	127	(80)	193	(83)	103	(93)	28	(88)	17	(65)	26	(81)
One	80	(14)	25	(16)	36	(16)	5	(5)	3	(9)	6	(23)	5	(16)
Two	12	(2)	6	(4)	1	(0)	1	(1)	1	(3)	2	(8)	1	(3)
Three	5	(1)	0	(0)	2	(1)	2	(2)	0	(0)	1	(4)	0	(0)
Treatment														
Zanamivir	296	(50)	22	(14)	149	(64)	103	(93)	7	(22)	6	(23)	9	(28)
Oseltamivir	295	(50)	136	(86)	83	(35)	8	(7)	25	(78)	20	(77)	23	(72)
Time interval from onset of fever to take the first medication														
Less than 48 hours	571	(96)	155	(98)	224	(97)	105	(95)	31	(97)	24	(92)	32	(100)
48 hours or more	20	(4)	3	(2)	8	(3)	6	(5)	1	(3)	2	(8)	0	(0)

CI; Confidence interval.

doi:10.1371/journal.pone.0031519.t001

with household transmission based on logistic regression analysis, even though the SAR of zanamivir was significantly lower than that of oseltamivir.

The most identified type of influenza A virus from 22 July 2009 to 19 April 2010 according to national influenza surveillance in Japan was pandemic (H1N1) 2009 [21]. In the present study, we identified influenza A with a rapid antigen diagnostic test, and polymerase chain reaction testing was conducted by the Kawasaki City Institute for Public Health to confirm the pandemic (H1N1) 2009 virus for all 224 cases that were positive for influenza A until 21 October 2009. All the 242 cases were confirmed to be infected with pandemic (H1N1) 2009. We assumed that most patients were infected with pandemic (H1N1) 2009 virus in the study period.

Vaccination against pandemic (H1N1) 2009 virus in Japan had been provided according to the list of prioritized groups from November 2009 and became available for everyone from January 2010. Thus, we did not take the effect of vaccination into account in this study.

The age group that was most frequently infected by pandemic (H1N1) 2009 virus in Japan in 2009 was 10–19 years old, and 65% of this age group were infected in the first wave of 2009, according to a national survey of antibody titer [22]. In our study, the rate of secondary transmission among the index patients who were 13–19 years old (3.3%) and 20–29 years old (5.1%) was lower compared with other age groups. It is possible that those aged 13–29 years maintained a distance from other household contacts to avoid

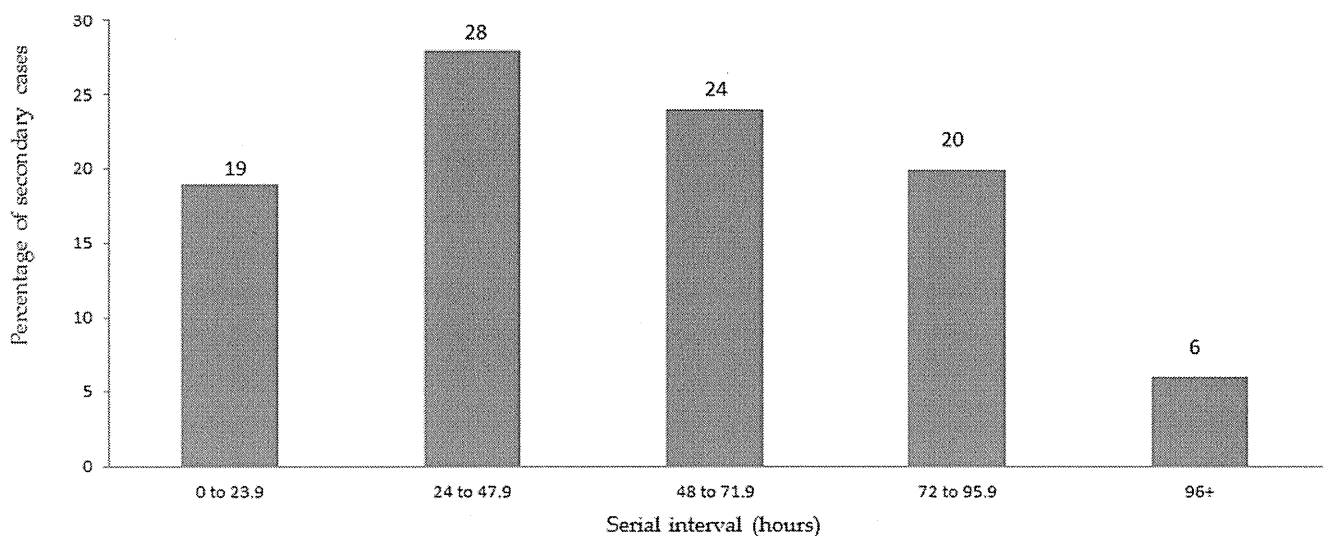


Figure 1. Distribution of days (serial interval) from onset of illness in the index patient to onset of influenza-like illness in the secondary case, Kawasaki, Japan 2009 (n = 97).

doi:10.1371/journal.pone.0031519.g001

Table 2. Association between household transmission and the studied variables.

Category	With household transmission n = 97	Total n = 591	SAR (95% CI), %	P
Age of index patients, years				
0–6	31	158	8.8 (6.5–11.9)	<0.01
7–12	39	232	7.2 (5.5–9.6)	
13–19	8	111	3.3 (1.8–5.9)	
20–29	4	32	5.1 (1.9–11.6)	
30–39	9	26	19.7 (11.8–31.0)	
≥40	6	32	8.5 (3.9–16.9)	
Number of household contacts (including the index patient)				
Two to three	26	229	6.3 (4.0–8.5)	<0.01
Four	45	283	6.5 (4.8–8.2)	
Five or more	26	79	11.1 (7.7–14.5)	
Treatment				
Zanamivir	38	294	5.0 (3.5–6.6)	<0.01
Oseltamivir	59	293	9.7 (7.7–11.8)	
Time interval from onset of fever to taking the first medication				
Less than 48 hours	90	571	6.9 (5.7–8.2)	<0.01
48 hours or more	7	20	18.3 (8.5–28.1)	

CI: confidence interval.

SAR: secondary attack rate.

doi:10.1371/journal.pone.0031519.t002

secondary transmission at home. It has been shown previously that there is a high risk of household transmission when index patients are preschool age [4,6,23–25], whereas we found that people aged ≥30 years also had a high risk of household transmission, as well as those who were ≤12 years old. All of those who were ≥30 years

of age in the present study were parents, and it is possible that they might not avoid close contact when taking care of their children at home. Children aged ≤12 years old tend to have longer periods of shedding influenza virus and do not comply with hygiene and precautions against infection [4,25–27].

Table 3. Risk factors for household transmission of pandemic H1N1 (2009) from index patients treated with antiviral medicine.

Category	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)
Age of index patients, years				
0–6	2.32	(1.30–3.56)	2.56	(1.31–4.01)
7–12	2.06	(1.14–3.24)	2.44	(1.31–3.72)
13–19	1		1	
20–29	1.62	(0.56–3.43)	1.44	(0.44–3.35)
30–39	3.49	(1.90–4.86)	3.88	(2.09–5.21)
≥40	2.24	(0.96–3.94)	2.76	(1.17–4.53)
Number of household contacts (including the index patient)				
Two to three	1		1	
Four	1.37	(0.90–2.00)	1.51	(0.98–2.19)
Five or more	2.62	(1.75–3.56)	3.09	(2.11–4.07)
Treatment				
Zanamivir	1		1	
Oseltamivir	1.55	(1.09–2.11)	1.20	(0.75–1.83)
Time interval from onset of fever to taking the first medication				
Less than 48 hours	1		1	
48 hours or more	2.19	(1.09–3.60)	2.38	(1.17–3.87)

doi:10.1371/journal.pone.0031519.t003

Our study showed that a larger household with more than five members or more was a risk factor even though some studies indicated household size has not been determined as a risk factor for domestic transmission [4,22]. Family size and the number of children are recognized as risk factors for household transmission in previous studies [5,28,29]. However, contact between patients and healthy persons in the household could differ based on cultural and familial factors and the size of the house [24].

The effectiveness of antiviral medication (zanamivir or oseltamivir) to reduce household transmission in index patients is controversial [16,30–32]. Antiviral medication for patients could have some effect on preventing household transmission. Nishiura et al. have shown that zanamivir reduces the risk of household transmission among patients who are infected with pandemic (H1N1) 2009 virus in Japan [33]. In our study, there was a significant difference of the SAR between zanamivir and oseltamivir for the index patients with regard to household transmission; however the logistic regression analysis did not identify a significant difference. This was possibly due to the limited number of participants, which influenced our ability to detect the difference. Based on the age stratified analysis, the population treated with zanamivir had a lower risk of secondary transmission even though there was a bias for prescribing zanamivir for 10–19 year-old patients who had lower secondary attack rate resulting in risk of indicating a spurious preventing effect. Further studies are needed to elucidate the effectiveness of each antiviral medication for prevention of household transmission.

Early antiviral medication might minimize the risk of household transmission. Ng et al. have shown that treatment by oseltamivir within 24 hours reduced household transmission of influenza significantly compared with no antiviral treatment [16]. Pebody et al. have shown a significant reduction of influenza with antiviral treatment of the index patient within 48 hours [32]. Our study also showed that antiviral treatment after 48 hours resulted in a higher risk of household transmission, when compared with a group with early antiviral treatment, although there were a limited number of patients who had antiviral treatment after 48 hours. However, the interval before secondary transmission indicates how quickly an epidemic can evolve in a household [2,6]. Half of patients with household transmission of influenza have symptoms within 48 hours of symptom onset in index patients. Transmission occurs very early in the development of symptoms in the index patient, which might not be preventable by early antiviral treatment because of the time required to obtain antiviral medicine at a clinic. In addition, shedding of seasonal influenza virus has been identified before one day of peak of influenza like

symptoms [34]. Further studies are needed to elucidate how much early treatment could be effective for preventing household transmission, and how early people should take antiviral medication for preventing household transmission. Physical intervention for preventing household transmission is also needed, such as hand washing, especially in the early phase of illness. However, measures such as maintaining distance from or isolation of the patient is difficult if small children are infected [35,36].

Some of the secondary household transmission cases in this study might have been caused by infections from outside of their household, as many people were infected with pandemic (H1N1) 2009 in their communities during the study period. However, the partial correlation coefficients between the weekly accumulated secondary transmission cases, and the weekly-accumulated number of influenza patients who did not have any family members diagnosed with influenza within seven days, which could reflect the community transmission in this data setting was -0.00019 . This was adjusted for the weekly-accumulated numbers of first patients in their households. Thus, the number of patients infected with pandemic (H1N1) 2009 outside of their household was likely to be minimal, although further studies are still needed to elucidate the impact of these cases on secondary household transmission of influenza with mathematical modeling.

There were a few limitations in our study. First, the generalizability of our results was limited to the population treated with antiviral medicine. Second, we neither followed-up patients by home visits nor disregarded the possible significance of subclinical or asymptomatic infection. Third, biases could have further arisen from the potential that all index patients recruited had to be sick enough to initially seek medical attention, thus selecting for “sicker” patients who may have had a higher degree of “infectiousness”.

Household transmission was associated with index patients aged <12 years old and adults ≥ 30 years with children; more than five persons in the household; initiation of treatment at ≥ 48 hours from onset of fever within the population treated with antiviral medicine. We need to warn patients at high risk of household transmission to take additional precautions.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: NH KW. Performed the experiments: NH KW. Analyzed the data: KW HO. Contributed reagents/materials/analysis tools: NH KW. Wrote the paper: NH KW HO.

References

- Papenburg J, Baz M, Hamelin ME, Rheume C, Carbonneau J, et al. (2010) Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin Infect Dis* 51: 1033–1041.
- Suess T, Buchholz U, Dupke S, Grunow R, an der Heiden M, et al. (2010) Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in households—Germany, 2009. *Am J Epidemiol* 171: 1157–1164.
- Simmerman JM, Sutarattiwong P, Levy J, Gibbons RV, Cruz C, et al. (2010) Influenza virus contamination of common household surfaces during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Bangkok, Thailand: implications for contact transmission. *Clin Infect Dis* 51: 1053–1061.
- Carcione D, Giele CM, Goggin LS, Kwan KS, Smith DW, et al. (2011) Secondary attack rate of pandemic influenza A(H1N1) 2009 in Western Australian households, 29 May–7 August 2009. *Euro Surveill* 16: pii:19765.
- Savage R, Whelan M, Johnson I, Rea E, Lafreniere M, et al. (2011) Assessing secondary attack rates among household contacts at the beginning of the influenza A (H1N1) pandemic in Ontario, Canada, April–June 2009: A prospective, observational study. *BMC Public Health* 11: 234.
- France AM, Jackson M, Schrag S, Lynch M, Zimmerman C, et al. (2010) Household transmission of 2009 influenza A (H1N1) virus after a school-based outbreak in New York City, April–May 2009. *J Infect Dis* 201: 984–992.
- Yang Y, van Boven M, Donker T, van der Lubben M, van Gageldonk-Lafeber RB, et al. (2010) Transmission of Novel Influenza A(H1N1) in Households with Post-Exposure Antiviral Prophylaxis. *PLoS One* 5: e11442.
- Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K (1999) The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 5: 659–671.
- Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M, Freymuth F, et al. (2002) Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med* 162: 1842–1848.
- Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Lau LL, So HC, et al. (2010) Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 362: 2175–2184.
- Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, et al. (2009) The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science* 326: 729–733.

12. Kamigaki T, Oshitani H (2009) Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. *PLoS Curr* 1: RRN1139.
13. Wada K, Nishiura H, Kawana A (2010) An epidemiological analysis of severe cases of the influenza A (H1N1) 2009 virus infection in Japan. *Influenza Other Respi Viruses* 4: 179–186.
14. Ikeda N, Saito E, Kondo N, Inoue M, Ikeda S, et al. (2011) What has made the population of Japan healthy? *The Lancet* 378: 1094–1105.
15. Hayward A (2010) Does treatment with oseltamivir prevent transmission of influenza to household contacts? *Clin Infect Dis* 50: 715–716.
16. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, et al. (2010) Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis* 50: 707–714.
17. Moscona A (2005) Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 353: 1363–1373.
18. Center for Disease Control and Prevention (2009) Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58: 467–470.
19. Hama R (2007) Oseltamivir's adverse reactions: fifty sudden deaths may be related to central suppression. *BMJ* 335: 59.
20. Zhang J, YK (1998) What's the relative risk? a method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 280: 1690–1691.
21. National Institute of Infectious Diseases, Japan (2009) Current situation of pandemic influenza A (H1N1). Available: http://idsc.nih.gov/jp/disease/swine_influenza/2009idsc/09idsc29.html.
22. National Institute of Infectious Diseases, Japan (2009) Report of a survey on antibody of Influenza A/California /7/2009pdm. Available: http://idsc.nih.gov/jp/yosoku/Flu/2010Flu/Flu10_1.html.
23. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Yasui Y, et al. (2010) Household transmission of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. *J Infect* 61: 284–288.
24. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, et al. (2009) Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med* 361: 2619–2627.
25. Hirotsu N, Iwaki N, Kawai N, Ikematsu H, Kashiwagi S (2007) Intra-Familial Transmission of Influenza A and Influenza B. In: Kats JM, ed. Toronto, Canada: International Medical Press, Atlanta, GA. pp 54–56.
26. Longini IM, Jr., Koopman JS, Monto AS, Fox JP (1982) Estimating household and community transmission parameters for influenza. *Am J Epidemiol* 115: 736–751.
27. Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS, Krishnan P, et al. (2010) Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 50: 963–969.
28. Goldstein E, Cowling BJ, O'Hagan JJ, Danon L, Fang VJ, et al. (2010) Oseltamivir for treatment and prevention of pandemic influenza A/H1N1 virus infection in households, Milwaukee, 2009. *BMC Infect Dis* 10: 211.
29. Loustalot F, Silk BJ, Gaither A, Shim T, Lamias M, et al. (2011) Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) and nonpharmaceutical interventions among households of high school students in San Antonio, Texas. *Clin Infect Dis* 52 Suppl 1: S146–153.
30. Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM, Jr., Monto AS (2007) Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol* 165: 212–221.
31. Looker C, Carville K, Grant K, Kelly H (2010) Influenza A (H1N1) in Victoria, Australia: a community case series and analysis of household transmission. *PLoS One* 5: e13702.
32. Pebody RG, Harris R, Kafatos G, Chamberland M, Campbell C, et al. (2011) Use of Antiviral Drugs to Reduce Household Transmission of Pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 17: 990–999.
33. Nishiura H, Oshitani H (2011) Household Transmission of Influenza (H1N1-2009) in Japan: Age-specificity and Reduction of Household Transmission Risk by Zanamivir Treatment. *J Int Med Res* 39: 619–628.
34. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, et al. (2008) Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 167: 775–785.
35. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Cheng CK, Fung RO, et al. (2009) Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 151: 437–446.
36. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, et al. (2011) Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane database of systematic reviews*: CD006207.