

Wagnerらは、4つのコンパートメントに分けた機内における空気感染モデルを作成して検討した結果、フライト中の感染伝播は搭乗時間および搭乗率のみに比例して増大すると報告している(15)。

3. 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。また、仮にオーストラリアが、パンデミックの初期発生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**が**IHR**のもとで**exit-screening**を求める可能性について言及している(16)。

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。地域 **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たら）、水際対策を縮小に転じるとしている(17)。

カナダでは、**Canadian Phase 4.1 and 5.1**（新型ウイルスの散发例があり、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）(18)。

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(19)。

英国では、これまでの疫学研究や感染症モデルの結果から、流行遅延の効果が期待できる期間は**90%**の実施率で**2-3日**、**99%**の実施率でせいぜい**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**としている(20)。

米国では、パンデミックが国外で起こればアメリカに出国する旅行者に**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**を行う可能性や国内の移動を制限する可能性に言及している。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(21)。

参考文献

1. Cowling BJ, et al. Entry screening to delay local transmission of 2009 pandemic 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.
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. 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.
12. 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.go.jp/disease/swine_in.uenza/pdf09/report_narita2.pdf
13. Marsden AG. Outbreak of influenza-like illness [corrected] related to air travel. *Med J Aust.* 2003 Aug 4;179(3):172-3.
14. Foxwell AR, et al. Transmission of influenza on international flights, may 2009. *Emerg Infect Dis.* 2011 Jul;17(7):1188-94.

15. Wagner BG, et al. Calculating the potential for within-flight transmission of influenza A (H1N1). BMC Med. 2009 Dec 24;7:81.
16. Australian Health Management Plan for PANDEMIC INFLUENZA 2008
[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/$File/Pandemic%20FINAL%20webready.pdf)
17. PREPARING FOR A HUMAN INFLUENZA PANDEMIC IN SINGAPORE, 2009
<http://app.crisis.gov.sg/Data/Documents/H1N1/NSFP.pdf>
18. Highlights from the Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector, Preparing for an Influenza Pandemic The Canadian Health Perspective, 2006. The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector, 2006
http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/NIPP_Canada.pdf
19. New Zealand Influenza Pandemic Plan: A framework for action, 2010
[http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/10073/\\$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)
20. 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
21. HHS Pandemic Influenza Plan. Supplement 9 Managing Travel-Related Risk of Disease Transmission. <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/sup9.html#III>

休業措置

- ・ 学校閉鎖には積極的 school closure と消極的 school closure の2つがあげられる
- ・ 学校閉鎖の単独での施行あるいは他の公衆衛生対応との施行により地域レベルでの流行を遅らせることができることがこれまでの感染症モデルによる検討およびインフルエンザ(H1N1)2009における観察研究で示されているが、その効果はインフルエンザの流行状況に大きく影響される。
- ・ 学校における休業措置を判断するための指標については知見が不十分である。

1. 学校閉鎖 (School Closure) の種類

学校閉鎖の基本的な方法としては次の2つが挙げられる(1)。

Reactive School Closure (消極的 school closure)

これは多数の生徒や教師が休んだ時に行われる学校閉鎖あるいは学級閉鎖のことで、日本では、季節性インフルエンザの際に、欠席率がある一定の割合に達した時に学校閉鎖・学級閉鎖を行っているので、このような学校閉鎖・学級閉鎖はReactive School Closureということになる。一般にReactive School Closureでは地域への感染拡大を抑える効果はほとんどないと考えられている。

Proactive School Closure (積極的學校閉鎖)

これは地域で感染拡大が起こる前に積極的に学校閉鎖をおこなうものであり、地域の感染拡大を抑えるためにはこのような積極的な学校閉鎖が必要であると考えられている。日本の新型インフルエンザガイドライン（平成21年2月改訂版）において、都道府県で最初の感染が確認された時点で学校閉鎖を行うとしているのは、Proactive School Closureを行うことを想定している。

2. 学校閉鎖はなぜ地域での感染拡大を抑えるために有効なのか

インフルエンザは季節性インフルエンザであっても新型インフルエンザであっても学校が地域全体の感染拡大に重要な役割をはたしていることが知られている(2)。その理由として学校に通学する年齢層の子供では一般にインフルエンザの罹患率が高いこと、学校では多くの生徒同士の濃厚接触が起こる頻度が高く学校では大きな流行が起きやすいことがあげられる。この結果、インフルエンザの流行は学校を起点として地域に広がっていくことが多いとされている。そのために学校閉鎖は各国の新型インフルエンザパンデミック対策において重要な公衆衛生対応として位置づけられている。アメリカのCommunity Strategy for Pandemic Influenza Mitigation (February 2007) の中でも学校閉鎖は地域での被害軽減策 (Community Mitigation) の重要な柱の一つとして位置づけられており、WHOもWHO global influenza preparedness plan(2005)の中でフェーズ4-6の段階で「考慮すべき ('should be considered')」対策としている。しかし、学校閉鎖の季節性インフルエンザおよび新型インフルエンザに対する効果を科学的に示しているデータは非常に限られている(3)。

3. 学校閉鎖に関するエビデンス

季節性インフルエンザの流行期における観察研究

学校閉鎖の季節性インフルエンザに対する効果を示したものとしては、イスラエルでインフルエンザシーズンに起きた学校教員のストライキの間に呼吸器感染の診断および外来患者が減ったとするものがある(4)。またフランスのインフルエンザサーベイランスのデータから学校が冬休みの期間にインフルエンザ感染の頻度が減少することが示され

ている(5)。一方で、香港における2007/2008年シーズンにおける学校閉鎖の影響を観察した研究(6)では、明らかな学校閉鎖によるインフルエンザ患者数、インフルエンザウイルス分離数あるいは基本再生産係数については効果を認めていないが、これは学校閉鎖を実施した時期にすでにインフルエンザの流行が低下しているためではないかという意見もある(7)。

疫学モデルを使った研究結果の概要

最近、フィールドあるいは実験室的に集められたインフルエンザの感染性に関するパラメータを利用した疫学モデルを利用した研究が多く発表されており、とくに過去のパンデミックをもとに想定したパンデミックの際のさまざまな公衆衛生対応の介入が評価されており、学校閉鎖はパンデミック対策としても有効であることを示している。以下にこれまで発表されている主な研究結果の要約を示す。

Fergusonらによれば、学校閉鎖はピーク時の罹患率を40%まで減少させる。しかし流行期間全体の罹患率はほぼ変わらない。他の対策と組み合わせれば流行規模をある程度ちいさくすることができる(8)。

Germannらによれば、基本再生産係数（以下、 R_0 という）が1.6であれば学校閉鎖単独でも有効であるが、 R_0 が1.9以上では限られた効果しかない。しかし他の対策と組み合わせれば R_0 が高くても有効であるとしている(9)。

Carratらによれば、早期に学校閉鎖を行なえば（人口1000人の地域で5人の患者が出た時点）、非常に有効である(10)。

Glassらによれば、学校閉鎖は有効な対策だが、学校閉鎖により学校以外の接触が増えると効果なし。学校閉鎖と同時に子供の自宅待機をすることが最も有効である(11)。

Vynnyckyらによれば、学校閉鎖は R_0 が非常に高いと(2.5から3.5)わずかな効果しかない。 R_0 が1.8であれば流行拡大の効果があるが全体の罹患率を22%程度下げるのみであった(12)。

Haberらによれば学校閉鎖にはわずかな効果しか見られない(13)としているが、この場合は発症率が10%になった段階で2週間の学校閉鎖をすると仮定している。したがって早期の学校閉鎖ではなく、日本で毎年行なわれている季節性インフルエンザに対する学校閉鎖に近い状況を想定している。

これらの疫学モデルの結果をまとめると、早期の学校閉鎖はインフルエンザの感染力（多くの場合 R_0 で定義される）が低い場合には有効であるが、感染性が高くなると学校

閉鎖単独ではその効果が限られる。しかし他の対策(接触者の自宅待機・予防投薬・早期治療)などを同時に行なえば、感染性がある程度高くても学校閉鎖は有効な対策であるとしている。また地域への感染拡大を防ぐためには、早期の学校閉鎖が必要でありReactive School Closureでは限られた効果しかないことが示されている。

過去のパンデミックでの検討

1918年のスペインかぜにおける米国で学校閉鎖とともに集会の制限における死亡数との関連性をみた研究がいくつか報告されている(14-16)が、早期かつ十分な期間での学校閉鎖と死亡率軽減の相関性が示されている。

インフルエンザ (H1N1)2009での検討

今回のインフルエンザ(H1N1)2009によるパンデミックでも日本の高校における再生産係数の推定から積極的な学校閉鎖の有効性が報告されており(17)、またメキシコの疫学データを使ったモデルでも早期に学校閉鎖を行えば有意に地域での感染拡大を阻止できるとしている(18)。また各国から学校閉鎖を行った場合の経験が報告されている(19)。メキシコや日本の関西では早期に大規模な学校閉鎖を行った結果、流行がいったんは収束している。しかし、これには感染者の隔離、接触者の自宅待機や予防投薬なども同時に行われており学校閉鎖単独の効果を判断するエビデンスとは言えない。ただインフルエンザ(H1N1)2009では10代の罹患率が非常に高いことが多くの国で示されていること、日本だけでなく各国で高校などでの流行が数多く報告されていることを考えると、学校を閉鎖することは地域への感染拡大を阻止するためには一定の効果があると考えられる。

4. インフルエンザ(H1N1)2009について学校閉鎖をどう考えるべきか

今回のインフルエンザ(H1N1)2009について学校閉鎖についての考え方が、European CDC、アメリカCDC、オーストラリアおよびニュージーランドなどから出されている。各国の考え方を見ると、致死率がそれほど高くないことなどから全国規模の大きな休校は否定しているがその有効性についてはある程度あると考えられるとしている。しかし実際の学校閉鎖の実施にあたっては、いろいろな要因を考慮して地域ごとに決めるべきだとしている。Cauchemezらによる総説(1)では、英国において平均して16%の労働人口が子供の世話をしているために休校により潜在的に休職する可能性があり、12週間の休校により0.2-1.0%のGDPの損失が見込まれることと合わせて教育プログラム以外の課外活動などへの影響が問題となる可能性が指摘されている。このような公衆栄学的なメリット以外の理由からこれらの国では学校閉鎖について比較的消極的であるのだと考えられる。

日本では季節性インフルエンザでも学校閉鎖・学級閉鎖を行っている数少ない国の一つであり、学校閉鎖に対する社会的な許容度は欧米諸国より高いと考えられる。しかし、関西で5月に行われた大規模な学校閉鎖では社会的な負荷とともに経済的損失（学校閉鎖に伴う直接の損失よりも風評被害などが多かったと考えられる）があったこともあり、今後大規模な学校閉鎖を行うことは難しいと考えられる。また沖縄県のように地域に感染が大規模に広がってしまうと、地域での感染拡大を防ぐという意味での学校閉鎖の役割はあまり期待できなくなってしまう。また8月の学校の休業期間にも、スポーツ大会などを通して感染が多く地域で広がったことも考慮する必要がある。このことは、スポーツ大会や塾など学校外で生徒が集まる機会を減らさないと地域への感染拡大を防ぐために十分な効果が得られない可能性が考えられる。

各地で現在、学校閉鎖・学級閉鎖を行う一律の基準を設定しようとする動きがみられる。一律の基準を設けることは運用上のメリットはあると思われるが公衆衛生学的には必ずしも正しい方向性であるとはいえない。すなわちまだ散发例しか出ておらず、地域に感染が広範に広がっていないような地域ではより積極的な学校閉鎖・学級閉鎖がおこなわれるべきであるし、すでに地域に広く感染が広がってしまっているような地域ではそのような積極的な対応は必要ないということになる。本来学校閉鎖・学級閉鎖の実施にあたっては地域の疫学状況、それらの対策を行うことによる経済的・社会的影響を考えて個別に判断すべきであると考えられる。とくに核家族や共働きの多い都市部ではより社会的影響が大きいことなども考慮すべきであると考えられる。

参考文献

1. Cauchemez S, Ferguson NM, Wachtel C, Tegnell A, Saour G, Duncan B, et al. Closure of schools during an influenza pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2009 Aug;9(8):473-81.
2. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 Oct;156(10):986-91.
3. Bell DM. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan;12(1):88-94.
4. Heymann A, Chodick G, Reichman B, Kokia E, Laufer J. Influence of school closure on the incidence of viral respiratory diseases among children and on health care utilization. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jul;23(7):675-7.
5. Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature.* 2008 Apr 10;452(7188):750-4.

6. Cowling BJ, Lau EH, Lam CL, Cheng CK, Kovar J, Chan KH, et al. Effects of school closures, 2008 winter influenza season, Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2008 Oct;14(10):1660-2.
7. Koonin LM, Cetron MS. School closure to reduce influenza transmission. *Emerg Infect Dis.* 2009 Jan;15(1):137-8, author reply 8.
8. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature.* 2006 Jul 27;442(7101):448-52.
9. Germann TC, Kadau K, Longini IM, Jr., Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr 11;103(15):5935-40.
10. Carrat F, Luong J, Lao H, Salle AV, Lajaunie C, Wackernagel H. A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics. *BMC Med.* 2006;4:26.
11. Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE, Min HJ. Targeted social distancing design for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.* 2006 Nov;12(11):1671-81.
12. Vynnycky E, Edmunds WJ. Analyses of the 1957 (Asian) influenza pandemic in the United Kingdom and the impact of school closures. *Epidemiol Infect.* 2008 Feb;136(2):166-79.
13. Haber MJ, Shay DK, Davis XM, Patel R, Jin X, Weintraub E, et al. Effectiveness of interventions to reduce contact rates during a simulated influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2007 Apr;13(4):581-9.
14. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 May 1;104(18):7582-7.
15. Bootsma MC, Ferguson NM. The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in U.S. cities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 May 1;104(18):7588-93.
16. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, Sloan A, Michalsen JR, Stern AM, et al. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA.* 2007 Aug 8;298(6):644-54.
17. Nishiura H, Wilson N, Baker MG. Estimating the reproduction number of the novel influenza A virus (H1N1) in a Southern Hemisphere setting: preliminary estimate in New Zealand. *N Z Med J.* 2009;122(1299):73-7.
18. Cruz-Pacheco G, Duran L, Esteva L, Minzoni A, Lopez-Cervantes M, Panayotaros P, et al. Modelling of the influenza A(H1N1)v outbreak in Mexico City, April-May 2009, with control sanitary measures. *Euro Surveill.* 2009;14(26).
19. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: WHO Consultation on suspension of classes and restriction of mass gatherings to mitigate the impact of epidemics caused by influenza A (H1N1), May 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Jul 3;84(27):269-71.

抗ウイルス薬・ワクチン

まとめ

- ・発症から早い段階でのNA阻害薬の投与が重症化や死亡率の減少に寄与したという報告があるがその因果関係は明らかではない
- ・NA阻害薬の早期投与により家族内の二次感染率の低下が示されているがより大きな地域レベルの伝播に対する影響については不明である
- ・パンデミック（H1N1）2009ワクチンによる家族内の二次感染率の低下が示されているがより大きな地域レベルの伝播に対する影響については不明である

2009年に発生し世界的に流行・蔓延した新型インフルエンザ（H1N1(2009)）の流行では、基礎疾患やリスクの有無に関わらず健康であっても重症化する例が青壮年層にも認められ、楽観視できない。ここでは、H1N1(2009)に対する抗インフルエンザ薬とワクチンの効果について、感染伝播抑制の観点をまじえて公表されている範囲でエビデンスをまとめる。

1) 抗インフルエンザ薬

ノイラミニダーゼ阻害薬 (NA阻害薬)

新型インフルエンザの原因となったH1N1(2009)ウイルスはA型インフルエンザの一つの亜型でありノイラミニダーゼ阻害薬 (NA阻害薬) による治療が第一選択とされている。しかし、H1N1(2009)ウイルス感染に対するNA阻害薬の効果に関する総説やメタ解析は今までのところ発表されていない。後ろ向き観察研究では複数の知見が蓄積されつつあり、NA阻害薬を早期投与することでICU入院を有意に減少させたという報告(1, 2)や、同様にNA阻害薬を早期投与することで有意に死亡を減少させたという報告(2-5)がある。比較的軽症例での検討では、若年成人に対するオセルタミビル投与がX線で確認できる肺炎の発症を減少させ、さらには、発症から2日以内の投与が有熱期間を短縮させたという研究がある(6)。このように、限られた数の観察研究であるが、H1N1(2009)に対するNA阻害薬の投与が重症化・死亡の減少に対して効果的であったことを示している。

強調すべきは、単にNA阻害薬の投与が効果的としているのではなく、発症から早い段階での投与が効果的であるとしている点で、WHOと米国疾病制御センターは新型インフルエンザ感染（または感染が強く疑われる）例で、すでに重症である場合と重症化の危険がある場合にはすぐにNA阻害薬を投与することを強く勧めている(7, 8)。米国感染症学会でも重症化の危険がある場合、発症から48時間以内のNA阻害薬投与を推奨しており(9)、

H1N1(2009)感染者（または疑い例）において、重症化の可能性がある場合NA阻害薬をできるだけ早い段階で投与することについては一致した見解となっている。本邦では、NA阻害薬の備蓄量が十分であることと、基礎疾患やリスクのない健康人でも急激に悪化する可能性があることからH1N1(2009)感染者（または疑い例）に対しては全例、NA阻害薬を投与することを日本感染症学会が推奨している(10, 11)。また、パンデミック期において世界各国に比べて本邦におけるH1N1(2009)による重症化例・死亡例が少なかったのは事実であり、発症早期にNA阻害薬の投与が可能であったこととの関連を指摘した報告(12)もあるが、実際の因果関係は不明である

NA阻害薬の種類と効果

パンデミック流行期にはすでに市場に流通していたNA阻害薬であるオセルタミビル、ザナミビルが主に使用された。本邦では2010-2011シーズンから新たにラニナミビルとペラミビルがインフルエンザ治療薬として承認され、新型インフルエンザに対する治療に用いられたが治療効果のエビデンスはまだ少ない。

オセルタミビルは世界的に最も多く流通しているNA阻害薬であり、パンデミック期においても、前項で示した通りH1N1(2009)感染治療への有効性が報告されている。しかし、薬剤耐性ウイルスの報告もあり懸念事項となっている。2007-2008シーズンにオセルタミビル耐性の季節性H1N1ウイルス（Aソ連型）が大流行したため新型インフルエンザのオセルタミビル耐性化が懸念された。しかし、現在までのところ、幸いオセルタミビル耐性のH1N1(2009)ウイルスは散発的な報告のみで大流行にはなっていない。今後も耐性ウイルスの監視を継続する必要がある。ザナミビルは吸入薬であり、吸入が難しい人工呼吸器使用例などの重症例での使用はすすめられない。また、小児で確実な吸入が困難の場合は、コンプライアンスが問題となる可能性がある。当教室におけるH1N1(2009)感染者241名の検討ではオセルタミビルとザナミビルの有熱期間に有意な差はなかった。一方、オセルタミビルで有意に有熱時間が短かったとする検討結果も公表されているが、理由は明確ではないとしている(13)。ペラミビルは現在市販されているNA阻害薬の中で唯一の静脈注射薬であり、人工呼吸器使用例などの重症例や嘔吐・衰弱により経口摂取・内服が困難な場合に有用である可能性がある。小児における検討ではペラミビルのH1N1(2009)に対する有効性を示した研究がある(14)。ラニナミビルは単回吸入で治療が終了するため吸入手技が確実である場合、高いコンプライアンスを得られる。しかし、確実な吸入ができない小児では本来の効果が得られない可能性がある。ラニナミビルのH1N1(2009)に対する効果を検討した研究ではオセルタミビル・ザナミビルと同等の効果を示したことが報告された(15)。

感染伝播に与える影響

Richard らはパンデミック期に家族内の新型インフルエンザの感染とNA阻害薬の使用の関係を検討した結果、最初の感染者が発症から48時間以内に抗ウイルス薬による治療を受けた群では受けない群と比較して、家族内における二次感染が起こる率が0.45倍に低下し、家族が予防的にNA阻害薬を投与されていた群では家族内における二次感染が起こる率が0.09倍に低下したと報告している(16)。同様の報告は他にもあり(17)、これらの研究結果は、抗インフルエンザ薬の投与が家族内におけるインフルエンザ感染伝播を抑制する可能性を支持している。しかし現時点では、抗インフルエンザ薬が地域やコミュニティにおけるインフルエンザ感染伝播に与える影響について、少なくとも確立したエビデンスはない

2) インフルエンザワクチン

ワクチン効果には対照化研究 (controlled trial) によって得られる効果 (efficacy) と観察研究によって得られるワクチンの有効性 (effectiveness) という2つの評価がある(18)。対照化研究によるefficacyの評価は無作為割り付けが倫理的な問題となるため研究を行うこと自体が難しい。このため、ワクチンの効果を検討した研究はeffectivenessを検討したものが大半である。さらには、流行株に対応してワクチン株が変更されることと、シーズンにより流行する型・亜型が異なることから、毎年の評価が必要であり、ある研究結果が毎年のワクチン効果の評価に有効とは限らない。特に、新型インフルエンザが出現した2009-2010シーズンは、ワクチンが製造され接種されるまでの間に流行のピークを迎えたため、ワクチン接種時期と流行時期が前後しており正確なワクチン効果の評価が難しく、報告も限られている。NishiuraらはH1N1(2009)のワクチン接種が家族内における小児の二次伝播を有意に減少させたことを明らかにした(19)。また、Hardelidらの報告(20)によればワクチン接種者85人中4人(4.7%)のH1N1(2009)罹患と比較してワクチン非接種者3067人中870人(28.4%)の罹患は有意に多く、パンデミックにおけるワクチン接種の有効性を示す研究として公表されている。しかし、ワクチン接種者の数があまりにも少ないため、ワクチン効果を適切に評価する研究とは言えず、さらなる大規模研究が必要である。一方で、ワクチン接種が地域内・コミュニティ内でのインフルエンザの伝播抑制に与える影響については、確立したエビデンスはなく、今後の検討課題である。

参考文献

1. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *The New England journal of medicine*. 2009;361(20):1935-44. Epub 2009/10/10.
2. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(15):1517-25. Epub 2010/04/22.
3. Farias JA, Fernandez A, Monteverde E, Vidal N, Arias P, Montes MJ, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive care medicine*. 2010;36(6):1015-22. Epub 2010/03/20.
4. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(17):1880-7. Epub 2009/10/14.
5. Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(11):1498-504. Epub 2010/04/28.
6. Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c4779. Epub 2010/09/30.
7. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1708-19. Epub 2010/05/07.
8. CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. US Department of Health and Human Services, CDC2009.
9. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(8):1003-32. Epub 2009/03/14.
10. 日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会. 一般医療機関における新型インフルエンザの対応について (第2版) 2009. Available from: http://www.kansensho.or.jp/influenza/090914soiv_teigen2.html.


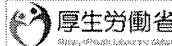





11. 日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会. 抗インフルエンザ薬の使用適応について (改訂版) 2011. Available from:
http://www.kansensho.or.jp/influenza/110301soiv_teigen.html.
12. Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, Takahashi T. Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan: analysis of 1000 hospitalized children. *The Journal of infection*. 2011;63(4):288-94. Epub 2011/07/05.
13. Kawai N, Ikematsu H, Tanaka O, Matsuura S, Maeda T, Yamauchi S, et al. Comparison of the clinical symptoms and the effectiveness of neuraminidase inhibitors for patients with pandemic influenza H1N1 2009 or seasonal H1N1 influenza in the 2007-2008 and 2008-2009 seasons. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2011;17(3):375-81. Epub 2010/12/02.
14. Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, Wajima T, Takahashi T. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Intravenous Peramivir in Children with 2009 Pandemic A (H1N1) Influenza Virus Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011. Epub 2011/10/26.
15. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert review of anti-infective therapy*. 2011;9(10):851-7. Epub 2011/10/07.
16. Pebody RG, Harris R, Kafatos G, Chamberland M, Campbell C, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Use of antiviral drugs to reduce household transmission of pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(6):990-9. Epub 2011/07/14.
17. Loustalot F, Silk BJ, Gaither A, Shim T, Lamias M, Dawood F, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) and nonpharmaceutical interventions among households of high school students in San Antonio, Texas. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52 Suppl 1:S146-53. Epub 2011/03/05.
18. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2010;59(RR-8):1-62. Epub 2010/08/07.
19. Nishiura H, Oshitani H. Effects of vaccination against pandemic (H1N1) 2009 among Japanese children. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(4):746-7. Epub 2011/04/08.
20. Hardelid P, Fleming DM, McMenemy J, Andrews N, Robertson C, Sebastian Pillai P, et al. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A(H1N1)2009 infection in England and Scotland 2009-2010. *Euro surveillance : bulletin europeen*

sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2011;16(2). Epub 2011/01/22.

参考資料 2 : 情報発信ウェブの構築画面

新型インフルエンザ対策に関するエビデンスのまとめ

Review of pandemic influenza preparedness and control measures
厚生労働科学研究補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」

<ul style="list-style-type: none"> はじめに Pandemic Influenza インフルエンザの伝播経路 Influenza transmission route 個人防御 Personal protect hygiene 水際対策 Border control and quarantine 学校における休業措置 School closure and class dismissal 抗ウイルス薬・ワクチン Pharmaceutical interventions 各国における 新型インフルエンザ対策 Influenza pandemic influenza strategies サイトマップ Site map 	<h3 style="text-align: center;">トピックス</h3> <div style="margin-bottom: 10px;"> <p>TOPICS インフルエンザ感染予防のための個人の防護策に関する論文のレビュー インフルエンザ感染予防のための個人の防護策に関する論文のレビューを行った。…続きを読む</p> </div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <p>TOPICS 水際対策の一般的な有効性 Cowling氏によると、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。…続きを読む</p> </div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <p>TOPICS 新型インフルエンザ流行時における学校閉鎖に関する基本的考え方 新型インフルエンザA/H1N1によるパンデミックによる被害が拡大している。…続きを読む</p> </div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <p>TOPICS インフルエンザの感染様式 新型インフルエンザ対策を考えるためには、まずその感染様式を正しく理解することが必要となる。…続きを読む</p> </div> <h3 style="text-align: center;">はじめに</h3> <div style="display: flex; align-items: flex-start;">  <p>パンデミック(Pandemic)とは世界的規模という地理的に広範囲な状況で多くの患者が発生することであり、インフルエンザパンデミックとはこれまでヒトの間で流行したことのないまったく新しい型のインフルエンザによって起こるインフルエンザの世界的大流行を言う。その際口は、人類のほとんどが新型インフルエンザに免疫を持っていないことが予想されるために多くの感染者が発生すると考え</p> </div>	     
---	---	---

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：

地域におけるインフルエンザ流行動態に関する研究

研究分担者 神垣太郎 (東北大学大学院医学系研究科)
研究代表者 押谷仁 (東北大学大学院医学系研究科)
研究協力者 高橋義博 (大館市立総合病院小児科)
研究協力者 三村敬司 (東北大学大学院医学系研究科)

要旨

インフルエンザの流行動態に関する研究は近年さかんに行われているが、我が国における知見はまだまだ少ない。我々は、2011/12 年における秋田県大館市におけるインフルエンザの流行動態について医療機関への受診者および小学校および中学校の欠席者という 2 点から把握を行った。結果として、流行前には学童における患者がほとんど報告されていないこと、流行初期には小学校および中学校の学区を単位として流行が拡大するがとくに小学校では近隣への拡大像が観察された。引き続き学校における休業措置に関する検討を行う。

A. 研究目的

インフルエンザ流行時に地域でどのような伝播動態をとるのかよくわかっていない。ここ数年、この分野で様々な研究がなされており、Truscott J らによれば、感染の広がりやすさを示す基本再生産係数 (R_0) が季節性インフルエンザでも 1.6-3 と幅を有しているが、流行時期や人口の流行株に対する既得免疫の程度などにより大きく変化することが報告されている(1)。また Cauchemez S らによれば学童による地域内の流行がパンデミック (H1N1) 2009 で観察されたことが報告されており(2)、この年齢層によるインフルエンザ流行の推進力になっていることが考えられる。我が国に特徴的なこの

インフルエンザの流行動態に影響を与える因子としては、流行期における学級閉鎖を中心とする休業措置が挙げられるが、この対策がインフルエンザの流行動態に与える影響はわかっていない。そこで我々は、秋田県大館市で拡大サーベイランスを行い、地域におけるインフルエンザ流行の動態を把握するためのフィールド研究を実施した。

B. 研究方法

大館市は秋田県北東部にあり、人口 78,946 人 (平成 22 年国勢調査) の都市である。人口のうち 31.7% は 65 歳以上であり地域の高齢化がすすんでいる。この地域を対象に大館北秋田医師会の協力のもとに、強化定点サーベイランスを 2011/12

年シーズンに実施した。この強化定点サーベイランスは、管内の医療機関を対象にインフルエンザの診断がついた患者に関するデータを集めるとともに特に患者集積が予想される2つの小児科診療所および1つの病院小児科に対して検体（咽頭ぬぐい液ないしは迅速診断キットの残液）を収集するという2つのコンポーネントからなっている。さらにこれに加えて地域の公立小中学校における休業措置に関してクラス名、欠席者数、休業措置の有無について大館市教育委員会から情報を収集した。なお迅速診断キットの残液または咽頭ぬぐい液は東北大学大学院医学系研究科にてPCR法による亜型の確定を行った。

強化サーベイランスのデータについて罹患率を計算する場合には、平成22年度国勢調査のデータを利用した。また小中学校における欠席者数については平成23年4月時点での生徒数をもとに欠席率を算出した。データ解析にはIBM SPSS Statistics 20 ないし R2.14.1 を使用した。

C. 研究結果

2011年10月から2012年2月25日現在までに、1716例のインフルエンザ患者が医療機関における強化サーベイランスによって報告されている。このうち41名がB型インフルエンザ、2例がA型およびB型インフルエンザ、1662例がA型インフルエンザと診断されている。これらの症例は2011年12月下旬から、A型インフルエンザ(H3N2)の流行を中心として報告されており、2012年2月に入りB型インフルエンザが散発的に報告されてきている(図1)。その流行を患者の属性(高校

生、中学生、小学生、保育園、幼稚園およびその他)にわけて図示すると、これまで知られているように、流行期には小学生の患者の増加に続いて保育園や幼稚園あるいは中学校における患者増加が観察される(図2)。また流行が始まる前(2012年1月15日)までの23例では、未就学が6例(26.1%)と最も多く、他には高校生と中学生がそれぞれ1例ずつあった。つぎに地域的な広がりを見れば小学校区および中学校区ごとに観察を行う。まず1月16日から1月25日の小学校区(左側)と中学校区(右側)におけるインフルエンザ患者数を見ると、小学生の患者が発生した学区を含む中学校から患者が発生し、小学校は近隣の他の小学校区に広がっている(図3A,B,E,F)。その後もインフルエンザ患者がほとんど発生しない中学校に対して近隣の小学校では広がりをみせるが、患者数の増加とともにその小学校が含まれる中学校での流行が観察できる(図4A-H)。さらに感染者が増加した1月30日-2月2日では小学校および中学校の校区を単位とした流行が観察できるが、中学校区でさらに広がりを示していることがわかる。以上を踏まえると地域の流行の最初は未就学児が多かったこと、流行が始まると小学校区および中学校区における流行を基本としているが近隣への流行の拡大を伴いながらインフルエンザ患者数が増加してくる疫学像が考えられた。引き続き流行株への遺伝解析を行いながら、さらに学校における休業措置の効果に関して研究を進めていく。

参考文献

1. Truscott J, Fraser C, Cauchemez S, Meeyai A, Hinsley W, Donnelly CA, et al. Essential epidemiological mechanisms underpinning the transmission dynamics of seasonal influenza. J R Soc Interface.

2012;9(67):304-12. Epub 2011/07/01.

2. Cauchemez S, Bhattarai A, Marchbanks TL, Fagan RP, Ostroff S, Ferguson NM, et al. Role of social networks in shaping disease transmission during a community outbreak of 2009 H1N1 pandemic influenza. Proc Natl

Acad Sci U S A. 2011;108(7):2825-30. Epub 2011/02/02.

D. 研究発表
特記事項なし

E. 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

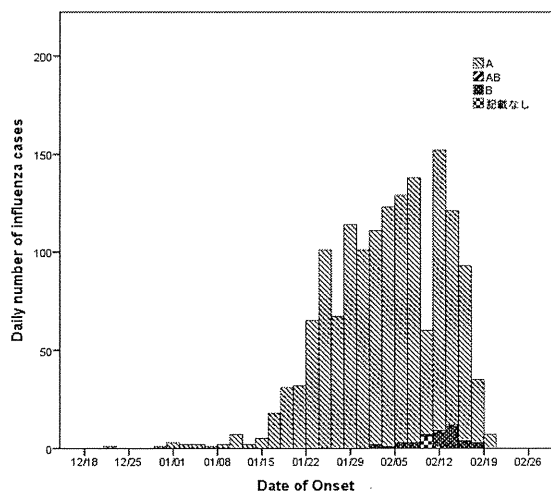


図 1：医療機関サーベイランスでのインフルエンザ型別の流行曲線 (N=1716)

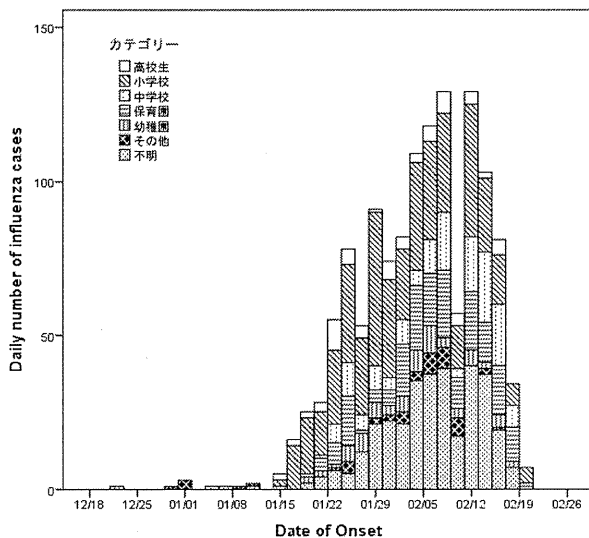


図2：医療機関サーベイランスにおける患者属性別の流行曲線 (N=1716)



図3：1月16日-19日の各小学校区（左側）および中学校区（右側）でのインフルエンザ患者発生の推移



図4：1月20日、23-25日の各小学校区（左側）および中学校区（右側）でのインフルエンザ患者発生の変移

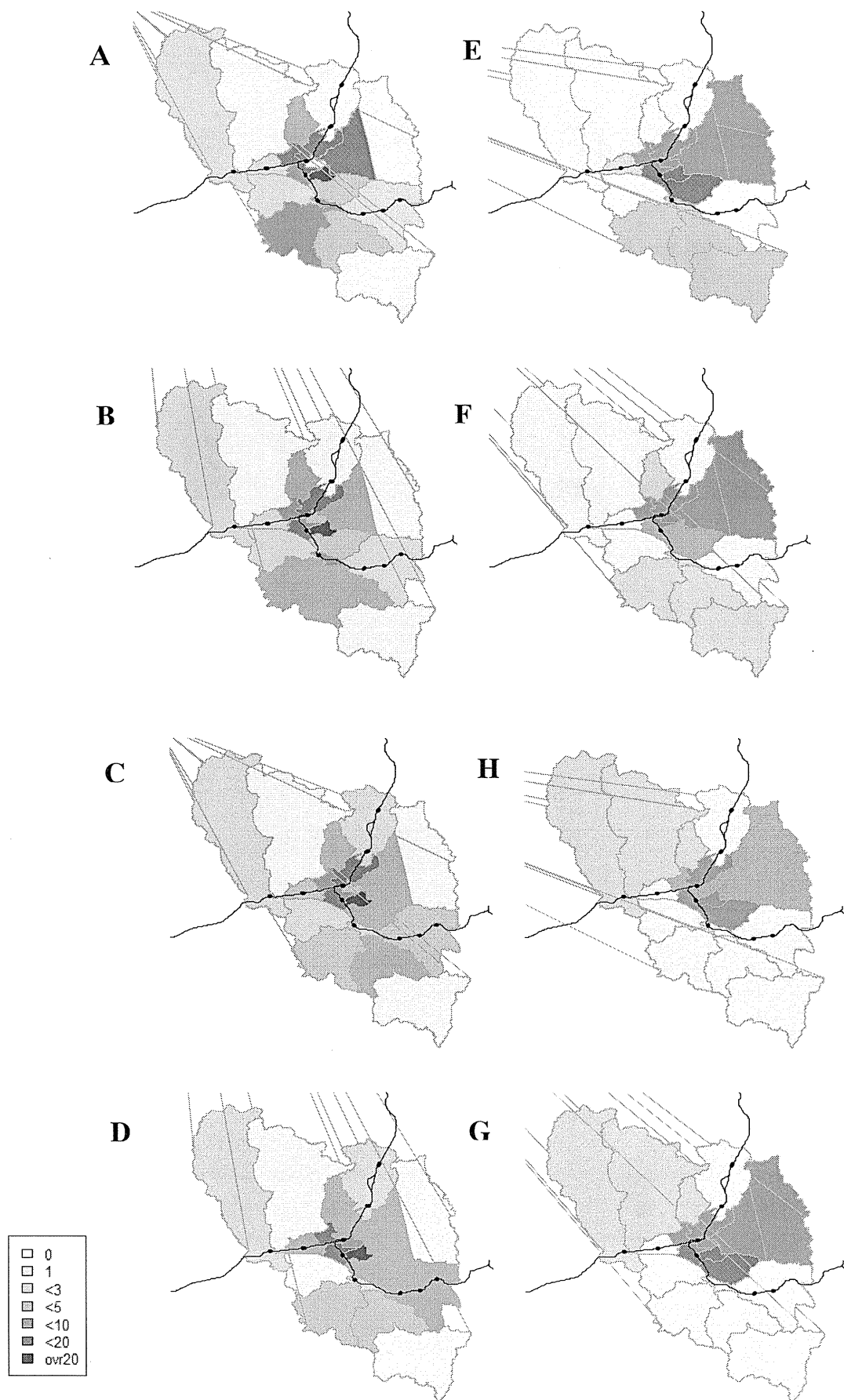


図5：1月30日-2月2日の各小学校区（左側）および中学校区（右側）でのインフルエンザ患者発生の推移