

博士論文

施設内感染からみた地域でのインフルエンザの流行動態に関する疫学研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

病理病態学講座微生物学分野

神垣 太郎

目次

I.	要約	p.1
II.	略語集	p.4
III.	背景	p.5
IV.	東日本大震災での避難所におけるインフルエンザ集団発生の疫学研究	p.11
	1) 研究方法	
	2) 研究結果	
	3) 考察	
V.	秋田県大館市での小中学生世帯でのインフルエンザの家庭内感染に関する疫学研究	p.15
	1) 研究方法	
	2) 研究結果	
	3) 考察	
VI.	地域でのインフルエンザの流行動態に関する考察	p.23
VII.	結論	p.26
VIII.	参考文献	p.28
IX.	図	p.37

X. 表

p.43

謝辭

p.48

I. 要約

背景

インフルエンザは公衆衛生上において重要な疾患の1つであり、効率的な対策には流行動態の理解が必須である。これまでの研究からインフルエンザは学校や家庭といった施設環境と地域の間で伝播を繰り返しながら全体的な流行拡大につながっていくと考えられている。家庭は学校や職場と異なり年齢層にばらつきがある家族との高い接触密度が特徴的であり、この社会接触パターンが家庭におけるインフルエンザの二次感染リスクを高めていると考えられている。このような幅広い年齢層間での高い接触密度が考えられる他の施設として災害後の避難所が考えられ、同施設でのインフルエンザ流行の疫学像は施設環境でのインフルエンザ伝播の理解の一助となると考えられる。これらを通して地域におけるインフルエンザの流行動態に関する知見を深める。

方法

東日本大震災後に宮城県山元町に開設された避難所におけるインフルエンザの集団発生を2011年3月23日から4月11日までの期間についてデータを収集してまとめた（研究1）。インフルエンザ例は発熱を呈したものがかつインフルエンザ抗原迅速診断キットで陽性であったものと定義した。

2012-13年シーズンにおける秋田県大館市の小中学生が居る世帯に質問紙を配布して家庭におけるインフルエンザ例に関するデータを収集してまとめた（研究2）。インフルエンザ例はインフルエンザに罹患したと回答したものがかつ医療機関に受診したものと定義し、二次感染例は初発例の発症から7日以内に発症した例とした。さらに初発例および二次感染例の発症日の差を発症間隔（Serial interval, SI）として累積発症間隔を Kaplan-Meier

イヤー推定量を用いて図示したのちに、赤池情報基準（Akaike Information Criterion, AIC）を元にワイブル分布、対数正規分布およびガンマ分布の各パラメトリックモデルへの当てはめを検討した。また加速故障時間モデルを用いて初発例の年齢、欠席日数、ワクチン接種歴および抗ウイルス薬投与などのSIの延長・短縮効果について検討した。

結果

研究1では、流行が認められた5つの避難所のうち4つの避難所では初発例が成人であった。発症率は最大で8.6%（範囲0.8–8.6%）であり、年齢層ごとの発症率が算出できた2つの避難所ではいずれも15歳以下の発症率は全体のものを下回った。死亡例は観察期間中に報告されなかった。疫学的リンクとしては85%の症例が他のいずれかの例が報告された居室に居住していた事が明らかとなった。

研究2では初発例の45%は小学生であり、中学生は17%であった。家庭内感染エピソードとして最も多かったのは小学生から母親への伝播（30例）であり、次いで小学生から父親（20例）、小学生から中学生および小学生同士（各18例）であった。小中学生を初発例とした家庭内感染におけるパラメトリックモデルでは対数正規分布が最も低いAICを示し、その平均発症間隔は2.8日と算出された。加速故障時間モデルによる検討によりSIは、中学生に比して小学生では有意に短縮した。また初発例の欠席日数の増加に伴い有意に延長したが、ワクチン接種や抗ウイルス薬投与では有意差は認められなかった。

結論

家庭および避難所では居住者の間では高い接触密度が期待され、さらに感受性者とインフルエンザ例との時間的・空間的な近接性によりインフルエンザの感染リスクが相対的に高いと考えられる。本研究により初発例の年齢層で期待される接触密度により流行像

が大きく異なることが明らかとなった。また学童が初発例となる家庭内感染での平均発症間隔は3日以内と算出され、初発例が発症した後の早い段階からのインフルエンザの曝露が想定される。即ち家庭内のインフルエンザ例が発生した早期から不要な接触を避けて個人的防御策を徹底する必要がある。

II. 略語集

AIC Akaike Information Criterion 赤池情報基準

AF Acceleration factor 加速係数

Tg Generation time 世代交代時間

R0 Basic reproduction number 基本再生産係数

SI Serial Interval 発症間隔

III. 背景

インフルエンザはオルソミクソ科に属するインフルエンザウイルスによる感染症であり、多くの場合は発熱、咳嗽、咽頭痛あるいは鼻汁などの上気道炎症状を呈して2週間以内で自然寛解するが、肺炎、気管支炎や脳症などの合併症を引き起こして高齢者や基礎疾患を有するものを中心にして死亡の転帰をもたらすことがある。インフルエンザウイルスは遺伝子が8つの分節にわかれており、その分節が他のインフルエンザウイルスと再配合することにより遺伝子レベルでの抗原性の変化が起こりうる。過去に流行したことがない亜型のウイルスがこの再配合のメカニズムによりヒトへの持続した感染性を獲得すると世界的に大きな流行（パンデミック）となり、社会的・経済的に大きな被害をもたらされる。近年では2009年にインフルエンザA(H1N1)pdm09によるパンデミックが起きており、世界中で約20万人が発生から1年の間に死亡したと推定された¹⁾。また毎年流行しているインフルエンザにより、米国では毎年20,000人弱のインフルエンザ関連死（インフルエンザが個人の死亡転帰に関連したとされるいわゆる超過死亡）が報告されており²⁾、我が国でも2010－2013年の3シーズンでは平均して5,000人が報告されている³⁾。先進国の多くが温帯域にあるためにインフルエンザの季節性を考慮した疫学研究や感染症モデルの構築が可能であるが、途上国、とくに熱帯・亜熱帯域にある国々での疾病負荷に対する研究の不足がこれまで指摘されてきた。この知識の不均一性が同地域に属する国々でのインフルエンザワクチン導入を含めた施策の遅れにつながっていると考えられている⁴⁾。我々はフィリピンバギオ市における公的医療機関にインフルエンザで受診または入院する症例を対象とした疫学研究を行い、同市における2009－2011年のインフルエンザの外来罹患率および入院率は他国と変わらないこと、明確な季節性は見られず通年の流行が

あったこと、年齢層としては5歳以下が最も多いことを明らかにした（参考論文1）⁵⁾。

このように新型インフルエンザのみならず季節性インフルエンザによっても地域を問わずインフルエンザの疾病負荷は大きいものと考えられ、さらにその感染が拡大した際には大きな社会問題となると考えられる。

インフルエンザに対する対策としてはワクチンや抗ウイルス薬の投与といった薬物的対策とともに、学校等の休業措置、マスク着用や手洗いなどの個人防衛などの非薬物的対策があるが、これらを組み合わせて総合的な対策が実施されている^{6,7)}。2009年のインフルエンザA(H1N1)pdm09によるパンデミックではこれらのインフルエンザ対策の評価が網羅的に行われた最初のインフルエンザパンデミックと言える。これ以前では主として前述の超過死亡数の変化と学校の休業措置や集会の自粛との相関を検討する研究^{8,9)}やいわゆる感染症モデルを用いたシナリオ研究¹⁰⁻¹²⁾が主であった。しかし2009年の経験では様々な対策の効果が明らかとなった。簡潔に主な結果を記載すると、成人における2日以内の抗ウイルス薬投与による重症化予防（入院及び死亡いずれも）が認められたとするメタ解析研究^{13, 14)}およびインフルエンザA(H1N1)pdm09ウイルスに対する一価ワクチンの効果をみた症例対照研究では投与群では非投与群に比して入院率が50%減少したと報告された¹⁵⁾。また非薬物的対策については、流行初期の学校閉鎖によって地域での罹患者数が減少した^{16, 17)}とする一方で、流行期での学校閉鎖では罹患者数が減少しないという報告がある¹⁸⁾。さらに医療現場でのマスク着用によるインフルエンザ罹患率の軽減については8つの無作為比較試験のうち6つで有意な差が認められなかったと報告されている¹⁹⁾一方で、地域におけるインフルエンザ罹患に対して手洗いとマスク着用が有意に効果的であったとするメタ解析研究²⁰⁾がある。このようにインフルエンザ対策自体の効果

の有無についてはある程度の知見が得られたと考えられるが、例えば学校閉鎖に関する効果に関する検討では学童が地域内伝播の約半数に関与しているという感染症モデル研究の結果が²¹⁾がその理論背景に用いられていることを考慮すると、この学校閉鎖を最大化あるいは最適化する具体的な方法の確立のためには更なる知見を得るための研究が必要であると考えられる。言い換えると地域においてインフルエンザがどのように流行拡大していくのかについての理解が不可欠であると考えられる。この点において毎年流行がみられる季節性インフルエンザでの疫学研究はインフルエンザの流行動態を知るための有効な機会であると考えられる。

季節性インフルエンザは明確な季節性を有しており温帯域では冬季に流行する²²⁾。地域における流行拡大は均一に起こるわけではなく、職場、学校や家庭といった施設環境と地域の間でインフルエンザの伝播を繰り返しながら全体的な流行拡大につながっていくと考えられている¹⁸⁾。多くの先行研究で家庭での効率的なインフルエンザ伝播が指摘されており²³⁻²⁵⁾、我々はモンゴルにおいてA型インフルエンザ (H3N2) が主な流行株であった2010-2011年シーズンの家庭内感染に関する疫学研究を行い、二次感染率が5.4%であったこと、世帯内の子供の年齢に比例して二次感染リスクが減少していき、1歳以下の子供では相対危険度が9.9であったことを明らかにした²⁶⁾ (参考論文2)。他の研究でも季節性インフルエンザにおける家庭での二次感染率は5-24%と報告されている²⁶⁻²⁹⁾。二次感染率は家庭におけるインフルエンザの感染性を示すパラメータとして頻用されているが、家族コホートにおける二次感染者数の割合であるために二次感染の時間的なばらつきは分からない。これを加味した感染性パラメータとしては、基本再生産係数 (Basic reproduction number, R0) および世代交代時間(Generation time, Tg)が上げられる。R0はあ

る感受性人口において初発例によって生じる平均二次感染者数を指し、 T_g は初発例が感染性を有してから二次感染者に感染させる平均期間を指す。これらの関係は、以下の関係式で表わされる。

$$R_0 = \beta T_g$$

ここで β は接触率を表わす。この中で世代交代時間はある世代の感染性獲得時間と次世代の感染性獲得時間の差で表わされるが、現実的にこれらを測定することは困難であるために、両世代の発症時間の差（発症間隔、SI）で近似されることが多い。家庭内感染においてこの発症間隔を求めた先行研究では、その間隔はインフルエンザA(H1N1)pdm09では2.6-3.1日であり³⁰⁻³²⁾、インフルエンザA(H3N2)では2.8-3.5日^{31, 32)}であった。SIを規定する因子としては初発例の年齢群やウイルス排泄量、二次感染者との接触密度、また二次感染者の年齢群などがあげられるが、これらの因子が発症間隔に与える影響についての検討は非常に限られている。そもそもインフルエンザをはじめとする種々の感染症モデルでは感染者と感受性者の接触により感染伝播が起こることが前提であり、モデルの最適化のために近年は地域での各年齢層の間の社会接触パターン調査とそれに基づいた接触行列の構築^{33, 34)}が進められてきた。いくつかの国々での検討により、国ごとあるいは経済・文化的な相違の影響は各年齢層の社会接触パターンに大きく影響しないことが明らかになりつつある³⁵⁾。とくに家庭は、様々な年齢層によって構成されること（図1）や接触時間が長いことがその特徴としてあげられる。結果として家庭での効率的なインフルエンザの伝播が起こり、それが地域のインフルエンザ流行拡大に寄与するものと考えられる。一方で、年齢層だけではなく家族での役割と家庭内での二次感染イベントとの関連性に関する知見などまだまだ不十分な点があり、この知見をさらに深めていくこと

により家庭という場から見たインフルエンザの地域における流行動態の理解につながると考えられる。

インフルエンザの家庭内感染に関する疫学研究はこれまで数多く実施されてきた²⁴⁾が、その研究デザインは大きく分けるとコホート研究と症例探知後の観察研究の2つに分けられ、あるサンプルサイズにおける検出力と研究コストを検討した結果では医療機関などによる症例探知後の世帯の観察研究が最も適しているとされている³⁶⁾。さらに我が国の医療現場はインフルエンザが疑われる患者に対してインフルエンザ抗原検出迅速診断キットが広く用いられており、先行研究としてはインフルエンザワクチンの有効性の評価³⁷⁾や2009年のインフルエンザA(H1N1)pdm09によるパンデミック時の家庭内感染の疫学研究でも症例定義として使われている。我が国の特徴としてこれらの組み合わせによってインフルエンザの家庭内感染の疫学研究が可能であると考えられる。

従来から知られている学校や家庭といった感染の場以外でのインフルエンザ流行の疫学像を検討することも地域におけるインフルエンザの流行動態の理解の一助になると考えられる。これまでサマーキャンプ³⁸⁾、老人福祉施設³⁹⁾でのインフルエンザの集団発生が知られているが、いずれも特定の年齢層（前者は学童、後者は高齢者）に偏った施設である。一方で災害時の避難所⁴⁰⁾では、原因となる災害にもよるが概ね幅広い年齢層のヒトが避難者として集合することが考えられる。この幅広い年齢層の集団が閉鎖された空間で長い接触時間を持つ環境は家庭と近似している一方、大きな空間に多くの人滞る環境や避難している人々における社会接触パターンは非災害時の家庭とは異なる。このような特有の場所でのインフルエンザ伝播に関する疫学研究を追加することによって、個人の属性（例えば父母や子供など）がインフルエンザの集団発生に与える影響が検討

できるものと考えられる。

以上を踏まえて、本研究では季節性インフルエンザ流行時の家庭および東日本大震災後に設置された避難所という2つの施設内におけるインフルエンザの疫学研究を行ない、二次感染率やSIといった感染性パラメータを求めることで、インフルエンザの地域への流行動態に与える影響について検討を行った。

IV. 東日本大震災での避難所におけるインフルエンザ集団発生の疫学研究

1) 研究方法

1. 研究場所

2011年に発生した東日本大震災により宮城県では1300カ所以上の避難所が設置され、31万人余りの避難者が避難生活を送った。山元町は人口16,704人⁴¹⁾の宮城県南に位置する町であるが、震災により634名が死亡し5800人以上が避難所での避難生活を送った。

避難者でのインフルエンザ例の探知を受けて、2011年3月23日から4月11日まで1例でもインフルエンザ例が発生した避難所を対象にアウトブレイク調査を実施した。

2. データおよび解析

症例は発熱を呈してインフルエンザが疑われたものでインフルエンザ抗原迅速診断キットにて陽性が確認されたものと定義した。症例から発症日、臨床症状、他の症例との関連性（家族構成や居住スペース）、マスク着用の有無などをあらかじめ準備した質問紙を用いて収集した。発症率はアウトブレイクの間と同定されたインフルエンザ例を3月25日（一部は3月21日）、4月3日および4月10日の3日の平均避難者数で除したものとした。解析ではすべてR 2.14.2を用いた (R Core Team, Vienna, Austria)

3. 倫理的配慮

研究に際して研究目的および方法について対象となるインフルエンザ例に対して説明を行うとともに同意を成人であれば本人から、小児の場合には両親から得た。本研究のプロトコルは東北大学大学院医学系研究科倫理委員会で審査され、承認を得ている（課題番号2013-1-252）。

2) 研究結果

2011年3月23日から4月11日までの間に合計で105名のインフルエンザ例が5つの避難所から報告された。このうち27名のキット残液が回収され、22例でA型インフルエンザ(H3N2)が検出された。B型インフルエンザは検出されなかった。図2に流行曲線を示す。報告数のピークは初発例が報告されてから6日目であり、震災が発生してから12日目であった。インフルエンザ例が報告された5つの避難所における症例の内訳を表1に示す。避難所ごとの発症率は0.8%から8.6%であり、特にアウトブレイク初期に症例が報告された避難所で高い発症率が認められた。5つの避難所のうち3つでは成人男性が初発例であり、残り2つのうち1つは46才女性であり、もう1つは10代の男性であった。年齢別避難者数が分かっていた2つの避難所で65才以上の発症率を算出したところ、12.2%と3.4%であった。また15才以下の発症率は7.7%と4.9%であった。インフルエンザ関連死は報告されなかった。次に、症例の発生が多かった2つの避難所において居住場所ごと、発症日ごとに図示したTransmission treeを図3に示す。症例が家族であったのは平均36%であった一方で、同室で発生した症例は平均で全体の85%となり、高い割合であった。また複数のインフルエンザ例が発生した家族は、いずれも同室で居住していた。48.7%がシーズン前にインフルエンザワクチンの接種を受けていなかった。全ての症例には抗ウイルス薬が処方されて治療が行われた。全ての避難所で繰り返しインフルエンザおよび手洗いやマスク着用などの個人防御に関する啓発が行われ、それに使用する物品が避難所内に準備された。

3) 考察

東日本大震災後に被災地に設置された避難所では多くの避難者が生活を余儀なくされ、

日常生活とは違う場所での生活や被災体験から来る身体的、精神的ストレスや地域の医療システムへの被害により健康を害するリスクが高くなったと考えられる。感染症の流行という観点からみれば、衛生状態の悪化、混雑した避難者による高い人口密度、感染症サーベイランスの破綻などにより流行の懸念が高まる⁴²⁾。自然災害後に発生する感染症アウトブレイクには特異なものはなく、病原微生物の新たな持ち込みよりもその地域で流行していた感染症によるものが多いとされている⁴³⁾。2011年3月という時期は、まだ全国でインフルエンザの流行が見られており、3月11日が含まれる疫学週では定点あたり16.8人の患者発生が認められている⁴⁴⁾。

山元町では震災発生後から1週間経過してからインフルエンザ例が探知され、期間中に5つの避難所から105例のインフルエンザ例が報告された。早い段階から症例が発生した3つの避難所でのインフルエンザの発症率は遅れて発生した2つの避難所と比較して高く、また初発例が成人男性であった。インフルエンザウイルスが避難所に持ち込まれた経路は不明であるが、2010年にハイチ共和国で発生した地震後に、同国でそれまで流行していなかったコレラ菌による胃腸炎アウトブレイクが起こり、それが被災地支援で同国を訪問した外国支援者からの持ち込みであったこと⁴⁵⁻⁴⁷⁾、震災前後で検出されたA型インフルエンザ(H3N2)の系統樹上でのクレードが変わっていること⁴⁸⁾、また震災早期に日本中から多くの支援者が山元町に入っていたことなどを合わせて考えると、外部からの支援者によるインフルエンザウイルスの感染伝播の可能性が考えられる。支援に入るヒトに対する体調管理の重要性について健康教育などを通して強調する意義があるものと考えられる。

本研究では死亡例が認められなかった。流行したA型インフルエンザ(H3N2)は特に高齢

者ではより重症化しやすいということ⁴⁹⁾を合わせて考えると、今回のアウトブレイクでも症例の重症化が起こりうる可能性があった。現実には、地域でのインフルエンザの流行が医療関係者や避難所運営の関係者に共有されるとともに、インフルエンザ例の早期発見、感染予防策の実施、および抗ウイルス薬による早期治療⁵⁰⁾が行われたことにより、症例の重症化を阻止したものと考えられる。

避難所における15才以下の児童でのインフルエンザの発症率は、全体の発症率を下回っていた。年齢別のインフルエンザ発症率が算出された2つの避難所における年齢構成は、2010年の国勢調査における同町の年齢構成と有意には異なっておらず、避難者の年齢構成の違いでは説明できない。欧州での年齢間での接触パターンに関する疫学研究では、学童は両親および同級生との接触密度が高いとされており³³⁾、本研究の15才以下のインフルエンザ例でも平均73.5%が同室あるいは家族でのインフルエンザ例の発生を認めていた。ここから同世代間での感染伝播の機会が今回のアウトブレイクでは相対的に少なくなっており、同室や家族のインフルエンザ例からの伝播が主な感染源になっていたと考えられる。

本研究の制限としては、全てのインフルエンザ例からキット残液を回収できず27例であったことから症例の中にA型インフルエンザ (H1N1)pdm09の紛れ込みが否定できないこと、避難者の年齢構成や避難所の部屋ごとの居住人数などの基礎情報が2つの避難所からしか収集できなかったこと、さらに低い発症率を説明するためには避難所で実施されていたインフルエンザ対策の詳細な情報が必要であるが、これが不十分であったために対策の評価ができなかった事があげられる。

v. 秋田県大館市での小中学生がいる世帯でのインフルエンザの家庭内感染に関する疫学研究

1) 研究方法

1. 研究場所

秋田県大館市は秋田県北東部に位置する人口約8万人の街であり、32%が65才以上と高齢化が進んでいる。この地域には18の市立小学校と11の市立中学校があり、2010年の国勢調査では小中学校の在学生在が5,900人であるとされている⁴⁾。我々は準備した自記式質問票を、小中学校を介して家庭に2013年1月および3月に配布して、インフルエンザ例および2次感染者の有無について情報収集した。インフルエンザ例の有無のみならず、発症日、医療機関の受診の有無、抗ウイルス薬の投与、シーズン前のワクチン接種および児童に対しては欠席日数と同時期の学級閉鎖の有無についても収集した。本調査ではのべ5225枚の質問票が配布された。

2. 2012年－13年シーズンのインフルエンザ流行

同市では大館市医師会および大館市立病院の協力の下、2011年より同市の24の医療機関におけるインフルエンザサーベイランスを実施してきた⁵⁾。参加医療機関を受診した患者でインフルエンザ抗原迅速診断キットにより陽性であったものを症例として集計を行っている。2012－13年シーズンでは1806例が報告され、99.4%がA型インフルエンザであった。また厚生労働省が実施しているインフルエンザウイルスサーベイランスによれば同シーズンにおいて秋田県で採取された40例のA型インフルエンザのうち、38例がH3N2亜型であり、2例がH1N1pdm09亜型であった。

3. データ解析

本研究においてインフルエンザ例は、インフルエンザに罹患したと回答したものでかつ医療機関に受診したものと定義した。初発例はある家庭で最も早く発症した症例を指し、二次感染者はそれ以降に発症した症例（ただし同日および1週間以降の発症を除く）とした。家族構成として、未就学児、小学生、中学生、高校生、母親、父親、祖父母およびそれ以外にわけた。これらの記述疫学を行うとともに、小中学生が初発例であった家庭における二次感染者の発生の有無について発生した月、初発例の年齢、抗ウイルス薬の投与、およびワクチン接種の有無、欠席日数を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った。

次に、発症間隔（以下SIという）を算出して解析を行った。SIとは、初発例と二次感染例での発症日の差で表される。SIは初発例の発症日から同じ世帯に居住する家族の中で二次感染者いわゆる時間イベントであるために打ち切り時間 (Censoring time) を考える必要がある。主な打ち切りには2つあり、観察を始める前にイベントがすでに起きてしまった右側打ち切りと観察期間中にイベントの発生が観察されずに終了する左側打ち切りである。我々は、小中学生がいる世帯に質問紙を2回にわたり配布しており、調査票を回収した3月末以降の発生症例についてはデータ収集の欠落がある可能性があるが、本調査でみられたインフルエンザ例の発症日は3月20日が最終であり、回収された3月22日とは2日しか差がない。このことから本研究で集められたイベントの切り捨て (Data truncation) は非常に少なかったと考えられる。累積発症間隔はノンパラメトリック法である Kaplan-Meier 推定量を用いて図示したのちに、赤池情報基準 (Akaike Information Criterion, AIC) を算出してワイブル分布、対数正規分布およびガンマ分布の各パラメトリックモデルへ

の当てはめを検討した。このパラメトリックモデルをもとに加速故障時間モデル (accelerated failure time model)を構築した。本モデルはある変数で説明されるイベント時間関数がイベント時間に対して乗法的に作用することを前提としたモデルであり、次式で表わされる。

$$\log t = x\beta_1 + \log t_0$$

ここで t は変数 x が存在する場合のイベント時間であり t_0 は変数 x が存在しない場合のイベント時間を表わす。また β_1 は変数 x に対する加速係数 (acceleration factor, AF)である。この加速変数が正であれば変数の存在下でのイベント時間が延長することになり、負であれば変数の存在下でのイベント時間が短縮することを表わす。この加速故障時間モデルを用いて小学校および中学生児童を初発例とする家庭内感染イベントにおけるSIを説明変数として影響が考えられる因子を検討した。因子としては初発例および2時間先例の年齢層、初発例への抗ウイルス薬投与の有無、季節性インフルエンザワクチンの接種の有無および初発例の欠席日数を含めた。

集団における比率の検定には正規分布が期待できる際には t 検定を、期待できない場合にはWilcoxonの順位和検定を行った。3群間の場合にはKruskal-Wallis検定を行った。また分布の独立性の検定にはカイ二乗検定を用いた。解析ではすべてR 3.1.0を用いた (R Core Team, Vienna, Austria)。

4. 倫理的配慮

研究に際して研究目的および方法について文書による説明を行った。また質問票の回答により研究参加の同意とする旨とともに連絡により研究参加を辞めることができる旨を明記して研究参加の同意の意思を確認した。本研究のプロトコルは東北大学大学院医学

系研究科倫理委員会で審査され、承認を得ている（課題番号2011-268）。

2) 研究結果

秋田県大館市にある小中学生がいる2930世帯のうち、363世帯（12.4%）から質問紙を回収した。全体の98.1%にあたる358世帯がシーズン中に1例以上のインフルエンザ例が発生したと報告しており、のべ589例に関するデータを収集した。これらを発症日ごとにプロットした流行曲線は、大館市で行っているインフルエンザの強化サーベイランスで探知された症例での流行曲線と非常に強く相関していた（相関係数 0.88）（図4）。インフルエンザ例が発生した世帯のうち154世帯（43.2%）で2例以上の症例が発生しており、11世帯で4例が4世帯で5例のインフルエンザ例の発生が報告された（表2）。小学生および中学生が全体の71.1%を占めており、未就学児、母親、父親はそれぞれ9.2%、6.5%、6.1%であった（表3）。家庭内での初発例、二次感染例に分けてみると両親および祖父母を含めた成人は初発例ではそれぞれ2.9%と1.6%しかいなかったが二次感染例では15.5%と11.2%と有意に高くなっていた（ p 値 <0.0001 ）。統計学的な有意差は認められなかったが未就学児においても二次感染例の割合が高くなっていた。一方で小中学生は初発例では全体の55.6%と31.0%であったが、二次感染例では30.9%と14.8%に低下していた。

家庭内でのインフルエンザ伝播と定義された255エピソードについて更なる解析を行った。初発例のうち45.1%、17.2%、13.3%がそれぞれ小学生、中学生および未就学児であり、この3つの年齢層が初発例全体の4分の3を占めていた。最も多く見られたのは小学生から母親の伝播（30例）であり、次いで小学生から父親（20例）、小学生から中学生および小学生同士（各18例）であった（図5）。初発例が小学生であったものを学年ごとに見

てみると統計学的に有意な偏りは認められなかったが、38%が小学校低学年（1年生および2年生）であった。中学生でも同様に低学年で多い傾向がみられ、中学1年生が60%を占めていた。中学生が初発例であったエピソードでは小学生の兄弟姉妹への伝播が最も多く(13例)、次いで母親と祖父母およびその他の成人（各9例）が報告された。兄弟姉妹間での伝播としては未就学児と小学生や中学生や高校生も観察された。高校生を含む家庭内感染エピソードの数は少ない（8例）、小学生からの伝播を除く全てのエピソードで初発例であった。親同士の感染伝播では父親から母親のエピソードが母親から父親のエピソードよりも数が多かった（それぞれ2例と1例）。小中学生が初発例である集団でロジスティック回帰分析を行ったところ、初発例の年齢が低いこと（オッズ比0.87）また欠席日数が長いこと（オッズ比1.20）が家庭内伝播の有無と有意に関連していた。初発例の発症した月、抗ウイルス薬の投与およびワクチン歴は有意な関連性が認められなかった。SIを求めたところ平均で2.8日であり、標準偏差は2.5日（ワイブル分布）、2.6日（ガンマ分布）、および3.6日（対数正規分布）であった（図6）。モデルの当てはめの良さの指標となるAICを3つのパラメトリックモデルで比較すると対数正規分布が最も低かった。対数正規分布モデルをもちいて加速故障時間モデルを構築して小中学生が初発例であった家庭内感染について検討したところ、中学生が初発例であった場合には小学生に比して有意に長いSIが認められた（表5）。2次感染者の年齢層については父親を基準として検討したが有意な変化は認められなかった。しかし未就学から高校生まででより小さい加速度要素が算出されており、兄弟姉妹間での伝播におけるSIは父親に比して短かったと考えられる。初発例における抗ウイルス薬投与やワクチン接種歴はSIに有意な変化に寄与していなかった。欠席日数はSIの延長に有意に影響していた。

3) 考察

秋田県大館市の小中学生がいる世帯に対する2012/13年シーズンでのインフルエンザ感染についてまとめた。シーズン中に約40%の世帯で1例以上のインフルエンザ例が報告された。これは、インフルエンザ例がいなかった世帯数がわずかに7例であることを考えても、我々の質問紙調査にはインフルエンザ例が発生した世帯がより積極的に回答をしたことによると考えられる。未就学児から高校生までの児童が初発例全体の78%を占めており、この初発児童例の80%が小学生および中学生であった。また小学生および中学生において年齢が高くなることにより家族内感染のオッズが低下すること、SIが小学生の初発例に比して中学生では有意に延長することが明らかとなった。これらはより小さい児童が他の家族とより濃厚な接触密度をもつということ³³⁾や2009年のインフルエンザA(H1N1)pdm09の学校での接触パターンに関する詳細な研究で示された通り学童におけるインフルエンザ感染確率は別学年同士では同学年の20%まで低下すること¹⁸⁾から考えて、今シーズンのインフルエンザの流行が同年齢層や学年で拡大し、それが家庭への持ち込みへとつながった可能性が考えられる³⁵⁾。二次感染例は10-19才および20-49才で多く見られ、家庭内感染の30%と38%がそれぞれ子供と両親間と兄弟姉妹同士であることが明らかとなった。親子世代間および子供世代間での高い接触密度は、前述の通りヨーロッパおよびベトナムでの先行研究で観察されており^{33, 52)}、身体的接触を伴った高頻度の接触機会がインフルエンザ伝播確率を上げているものと考えられる。すなわち患者が発生した世帯においてインフルエンザ例への接触機会を減じる対策（例えば患児の隔離など）は有効であると考えられる⁵³⁾。また回帰分析およびSIに対する加速度モデルで児

童の欠席日数の延長が有意に家庭内感染イベントのオッズを上げ、SIを延長させることが分かった。すなわち症状の寛解までの期間が長いと看病などによる接触密度の高い状態が持続することで結果として感染機会が増えることが考えられる。ここから患児との接触時の個人防御の重要性があげられる。家庭内感染イベントの回帰分析およびSIに対する加速度モデルでは初発児童へのワクチン接種および抗ウイルス薬投与の効果が認められなかった。他の先行研究においてもワクチン接種が二次感染リスクを減弱させる効果について検討しているがいずれも有意ではないとしている^{32, 54)}。また抗ウイルス薬の投与についても季節性インフルエンザでの検討では有意な防御効果はないとしている^{55, 56)}が、24時間以内の抗ウイルス薬の投与により家庭での二次感染例を50%減少させる⁵⁶⁾ことやA型インフルエンザ (H1N1)pdm09では家庭内での2次感染率を低下させたという報告もある⁵⁷⁾。

異なる感染世代の発症日の差であるSIは本研究では平均で2.8日であった。先行研究では大館市の医療機関を受診するインフルエンザ例の79%は発症1日以内に、2日以内95%が受診していた⁵¹⁾。インフルエンザウイルスの排出量が最大になるのは発症日前後であり⁵⁸⁾、時間とともに低下していくとされている⁵⁹⁾。ここからウイルスへの曝露は非常に初発例の発症時間から早い段階で起きている可能性が考えられる。加速度モデルでは初発例への抗ウイルス薬投与によりSIが短縮する効果が有意ではないがみられており、多くの患者で抗ウイルス薬が投与されたと考えられる2日以降の曝露が抑制されることでSIの延長を抑制している可能性が考えられるが詳細は不明であった。抗ウイルス薬投与に関する無作為化比較試験においても抗ウイルス薬の投与によりウイルス排出量の有意な低下が報告され⁶⁰⁾、我々の知見は初発例への抗ウイルス薬投与により家庭内感染を抑制す

る最適なタイミングを考慮するために示唆的あると考えられる。今後はどのタイミングで抗ウイルス薬を投与したのかを検討していく必要がある。A型インフルエンザ（H3N2）のSIを検討した研究としてはいくつかあり、その平均間隔は1.9日から3.3日であった^{28,31,59,61}。本研究の算出された平均間隔は、タイ³¹および香港⁶¹での先行研究と近似していたが他の2研究よりも長いものであった。この違いを説明するものとしては、データ収集の方法の相違（特に右側打ち切りの影響）や家庭における二次感染者の同定の方法の相違などがあげられる。しかし差は最大で1日程度であり、世帯におけるSIは3日以内であるという知見に新たなエビデンスを加えたと考える。

本研究にはいくつかの制限がある。まず質問票は小学生および中学生がいる世帯を対象に配布されたために、同年齢層がいない家庭における二次感染については把握できなかった。第2に質問票では世帯におけるインフルエンザの未発症例に関する情報を収集しておらず世帯を構成する人数が求められず、インフルエンザの家庭内感染で頻用される指標である2次発症率の算出ができなかった²⁶⁻²⁹。第3にインフルエンザ例が発生していない世帯からの情報収集ができずに地域におけるインフルエンザの罹患状況については把握が不十分であったこと、第4に、本研究のインフルエンザ例はインフルエンザ様症状を呈して医療機関を受診し、インフルエンザと診断されたものとしており、研究内でのインフルエンザ感染の実験室的診断は行っていない。日本では、インフルエンザが臨床上新た疑われる患者に対しては恒常的にインフルエンザウイルス抗原検出キットが使用されており⁵¹、本研究では質問票の回答のみに基づいてインフルエンザ例の定義をしているが非インフルエンザ例の紛れ込みの影響は小さいと考える。一方で、無症候のインフルエンザ陽性例はデザイン上把握できておらず、無症候初発例および二次感染例の存在によ

り家族内感染のエピソードに影響があると考えられる。第5に、二次感染者から同日発症のものを削除して解析しており、このことにより非常に短いSIであった二次感染例を削除している可能性が考えられる。

VI. 地域でのインフルエンザの流行動態に関する考察

東日本大震災での避難所におけるインフルエンザ集団発生の疫学研究（以下、研究1という）および秋田県大館市での小中学生がいる世帯でのインフルエンザの家庭内感染に関する疫学研究（以下、研究2という）の2つの疫学研究を通して地域でのインフルエンザの流行動態を考察する。地域における流行拡大は均一に起こるわけではなく、学校や家庭といった施設環境と地域の間でインフルエンザの伝播を繰り返しながら全体的な流行拡大につながっていくとされており¹⁸⁾、そのうち学童が地域での流行の半数近くを占めるとされる²¹⁾。インフルエンザA(H1N1)pdm09によるパンデミックの際の学童を対象とした感染症モデル研究では、学童のインフルエンザ例の74%が学童間での感染で説明される一方で家庭内感染の65%が学童から始まるイベントであるとしており¹⁸⁾、我々もモンゴルでの季節性インフルエンザに対するフィールド研究において症例の集積が成人に先んじて学童で起こることを観察しており²⁶⁾（参考論文2）、インフルエンザA(H1N1)pdm09によるパンデミックの際の我が国でも学童での症例の集積が観察されたことから⁶²⁾学童のインフルエンザ伝播における役割は非常に大きいと考えられる。加えて5歳以下の小児でのインフルエンザ症例の集積もフィリピンおよびモンゴルにおけるフィールド研究で認めており（参考論文1及び2）^{5, 26)}、研究2でも初発例の13%が未就学児童であった。すなわち流行動態を考える上で年齢層での流行するウイルスへの感受性とそのウイルスへ

の曝露の起こりやすさを考える必要がある⁶³⁾。

家庭、学校および職場がインフルエンザの地域での流行動態を説明する主な場として考えられ、感染症モデル研究ではインフルエンザ例の発生率は職場が14%–28%、学校が16–23%であるのに対し、家庭では33–41%と高く算出されている¹⁰⁾。学校や職場に対して相対的に高い家庭での発生率はいくつかの要因が関連していると考えられる。まず社会ネットワークに関する研究ではベトナム、南アフリカおよび欧州という文化的・社会的背景が異なる地域のいずれにおいても家庭が一番高い接触密度を示すことが明らかになっており^{33, 52, 64)}、飛沫感染が主な感染経路であるとされるインフルエンザの感染伝播がこの接触密度に比例して高くなっていることが考えられる。またインフルエンザに罹患した期間の過半を自宅での療養で過ごし、さらに罹患者が児童であった場合には近親者による看病が想定されるなど、罹患によって学校や職場での接触機会が減る一方で家庭での濃厚な接触が期待されることも考えられる。以上から家庭におけるインフルエンザの高い発生率が起こるものと考えられる。さらに家庭では学校や職場での環境と違い、年齢層の違う者同士の接触機会が多いことも特徴的である²⁶⁾。研究2での二次感染者は母親および父親が兄弟よりも多くみられており、同じ年齢層間でのインフルエンザ例の広がりが主と考えられる学校や職場に比べて異なる年齢層への広がりがみられる家庭という感染の場の特徴(図1)が明らかになった。また小中学生を初発例としたクラスタで算出したSIは先行研究と矛盾しておらず、中学生に比して小学生で有意に短縮していた。初発例と二次感染例の発症時間の差と定義されるSIは2つの時間が含まれている。即ち1) 初発例の発症時間から二次感染例の感染時間までの時間および2) 二次感染例の感染時間から発症時間までの時間(いわゆる潜伏期間)である。このうちA型インフルエン

ザの潜伏期間に関する系統的レビューによれば1.4日と推定されているが⁶⁵⁾、年齢による潜伏期間の違いは不明である。一方でA型インフルエンザ（H3N2）ではウイルス排出が発症時間から増加して約2日間でピークとなる⁵⁸⁾。またウイルス排出が最大となる発症後2日に症状が最も強く現れるとされており^{58,59)}、この期間での曝露が小学生の初発例のクラスターでより早期に起こった可能性が考えられる。

研究1では、5つの避難所のうち4つの避難所で成人が初発例であった。この初発例が成人であった際に算出された発症率は0.8–8.6%であり、とくに小児における低い発症率が特徴的な疫学像であった。症例間での関連性として同室居住が強く観察されたこと、避難者の年齢構成は国勢調査での同町の人口構成と有意には異なっていなかったことと合わせて考えると、同室に居住するという社会接触パターンによりインフルエンザ例からの曝露機会が増えることにより、結果としてインフルエンザの二次感染が起きていたと考えられる。タイにおける家庭内での二次感染に関する先行研究によればインフルエンザの二次感染のオッズは初発例との時間的・空間的近接度に比例して増加すること⁶⁶⁾、またSIも時間的・空間的な近接性に比例して短縮すること³¹⁾が明らかになっている。このことからインフルエンザ例の生物学的な年齢によるウイルスへの感受性やウイルス排出の分布の違いに加えて、家庭や避難所における初発例が示す社会接触パターンや接触密度がその流行伝播の疫学像に非常に重要であることが明らかとなった。香港における社会接触パターンに関するモデル研究では個人レベルの社会接触パターンよりもその個人が属する年齢層で認められる社会接触パターンがより良くインフルエンザの伝播リスクを反映するとしている³⁵⁾。即ちインフルエンザ対策という視点から考えれば避難所といった特殊な環境における初発例の疫学像と社会接触パターンの理解がその対策に重要であ

り、地域でのインフルエンザ流行については学校や職場と比較して高い発生率が報告される家庭内での主な初発例が学童であることから同集団に対するインフルエンザ対策は地域の感染伝播を阻止するために有効であると考えられるが、SIが3日以内ということ考えると曝露が初発例の発症早期に起こっている可能性が高いと考えられる。また我が国で広く実施されている学校での休業措置に関して学童間の罹患率を減じることは知られているが¹⁶⁾、他の年齢層への効果を含めた地域全体での評価を行うためには家庭および学校を有機的にリンクさせた更なる疫学研究が必要であると考えられる。

VII. 結論

インフルエンザの感染伝播に関する疫学研究として東日本大震災での避難所で発生したアウトブレイクの研究および秋田県大館市での家庭内感染の研究をまとめた。避難所でのインフルエンザの疫学研究では初発例が成人に多く見られ小児の発症率が低かったこと、また同室に滞在するという疫学的リンクにより全体の85%の症例が説明された。また家庭内のインフルエンザ2次感染の疫学研究では、学童から親世代ないし同世代間での二次感染エピソードが最も多く観察された。これらから社会接触パターンに関する先行研究示されている同世代間での高い接触密度^{31, 33)}やインフルエンザ例との時間的・空間的近接性⁶⁶⁾が二次感染の有意なリスク要因であることが明らかであった。即ち居住する環境の共有や会話や身体的な接触などの高い接触密度が期待される施設内ではインフルエンザのより効率的な伝播が起こるがその初発例の社会接触パターンが流行伝播の重要な要因と考えられる。さらに家庭内感染では小学生の初発例でより短い発症間隔が認められ、成人の二次感染例では両親と両親以外で発症間隔の差をみとめられなかった。こ

れにより世帯内でインフルエンザ例が発生した際には、親と親以外の成人の間では曝露のタイミングが変わらないことが示唆され、早期から不要な接触を避けて個人的防御策を徹底するなど世帯全体でのインフルエンザ予防策が重要であると考えられる。

VIII. 参考文献

1. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(9):687-95.
2. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997-2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza and other respiratory viruses*. 2014;8(5):507-15.
3. 国立感染症研究所感染症情報センター. 全国全年齢前死因によるインフルエンザ超過死亡 [cited 2014 10/7]. Available from: <http://syndromic-surveillance.net/choukashibou/>.
4. Samaan G, McPherson M, Partridge J. A review of the evidence to support influenza vaccine introduction in countries and areas of WHO's Western Pacific Region. *PloS one*. 2013;8(7):e70003.
5. Tallo VL, Kamigaki T, Tan AG, Pamaran RR, Alday PP, Mercado ES, et al. Estimating influenza outpatients' and inpatients' incidences from 2009 to 2011 in a tropical urban setting in the Philippines. *Influenza and other respiratory viruses*. 2014;8(2):159-68.
6. World Health Organization Writing G, Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(1):88-94.
7. World Health Organization Writing G, Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(1):81-7.
8. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity

during the 1918 influenza pandemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(18):7582-7.

9. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2007;298(6):644-54.

10. Halloran ME, Ferguson NM, Eubank S, Longini IM, Jr., Cummings DA, Lewis B, et al.

Modeling targeted layered containment of an influenza pandemic in the United States.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

2008;105(12):4639-44.

11. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006;442(7101):448-52.

12. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, et al.

Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*.

2005;437(7056):209-14.

13. Beck CR, Sokal R, Arunachalam N, Puleston R, Cichowska A, Kessel A, et al.

Neuraminidase inhibitors for influenza: a review and public health perspective in the aftermath of the 2009 pandemic. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7 Suppl 1:14-24.

14. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(5):395-404.

15. Thompson MG, Sokolow LZ, Almendares O, Openo K, Farley MM, Meek J, et al.

Effectiveness of nonadjuvanted monovalent influenza A(H1N1)pdm09 vaccines for preventing reverse transcription polymerase chain reaction-confirmed pandemic influenza hospitalizations:

case-control study of children and adults at 10 US influenza surveillance network sites. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(11):1587-92.

16. Wu JT, Cowling BJ, Lau EH, Ip DK, Ho LM, Tsang T, et al. School closure and mitigation of pandemic (H1N1) 2009, Hong Kong. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(3):538-41.

17. Earn DJ, He D, Loeb MB, Fonseca K, Lee BE, Dushoff J. Effects of school closure on incidence of pandemic influenza in Alberta, Canada. *Annals of internal medicine*. 2012;156(3):173-81.

18. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(7):2825-30.

19. Bin-Reza F, Lopez Chavarrias V, Nicoll A, Chamberland ME. The use of masks and respirators to prevent transmission of influenza: a systematic review of the scientific evidence. *Influenza and other respiratory viruses*. 2012;6(4):257-67.

20. Wong VW, Cowling BJ, Aiello AE. Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and infection*. 2014;142(5):922-32.

21. Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature*. 2008;452(7188):750-4.

22. Lofgren E, Fefferman NH, Naumov YN, Gorski J, Naumova EN. Influenza seasonality: underlying causes and modeling theories. *Journal of virology*. 2007;81(11):5429-36.

23. Simpson RE, Sutherland I. Does influenza spread within the household? *Lancet*.

1954;266(6814):721-6.

24. Longini IM, Jr., Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. *American journal of epidemiology*. 1982;115(5):736-51.

25. Papenburg J, Baz M, Hamelin ME, Rheaume C, Carbonneau J, Ouakki M, et al. Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(9):1033-41.

26. Nukiwa-Souma N, Burmaa A, Kamigaki T, Od I, Bayasgalan N, Darmaa B, et al. Influenza transmission in a community during a seasonal influenza A(H3N2) outbreak (2010-2011) in Mongolia: a community-based prospective cohort study. *PloS one*. 2012;7(3):e33046.

27. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(6):748-54.

28. Viboud C, Boelle PY, Cauchemez S, Lavenu A, Valleron AJ, Flahault A, et al. Risk factors of influenza transmission in households. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2004;54(506):684-9.

29. Cowling BJ, Fung RO, Cheng CK, Fang VJ, Chan KH, Seto WH, et al. Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. *PloS one*. 2008;3(5):e2101.

30. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *The New England journal of medicine*. 2009;361(27):2619-27.

31. Levy JW, Cowling BJ, Simmerman JM, Olsen SJ, Fang VJ, Suntarattiwong P, et al. The

serial intervals of seasonal and pandemic influenza viruses in households in Bangkok, Thailand.

American journal of epidemiology. 2013;177(12):1443-51.

32. Petrie JG, Ohmit SE, Cowling BJ, Johnson E, Cross RT, Malosh RE, et al. Influenza transmission in a cohort of households with children: 2010-2011. *PloS one*. 2013;8(9):e75339.

33. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS medicine*. 2008;5(3):e74.

34. Hens N, Goeyvaerts N, Aerts M, Shkedy Z, Van Damme P, Beutels P. Mining social mixing patterns for infectious disease models based on a two-day population survey in Belgium. *BMC infectious diseases*. 2009;9:5.

35. Kucharski AJ, Kwok KO, Wei VW, Cowling BJ, Read JM, Lessler J, et al. The contribution of social behaviour to the transmission of influenza A in a human population. *PLoS pathogens*. 2014;10(6):e1004206.

36. Klick B, Nishiura H, Leung GM, Cowling BJ. Optimal design of studies of influenza transmission in households. II: comparison between cohort and case-ascertained studies. *Epidemiology and infection*. 2014;142(4):744-52.

37. Suzuki M, Yoshimine H, Harada Y, Tsuchiya N, Shimada I, Ariyoshi K, et al. Estimating the influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza in clinical settings: a hospital-based case-control study with a rapid diagnostic test in Japan. *PloS one*. 2013;8(1):e52103.

38. Doyle TJ, Hopkins RS, Transmission Investigation T. Low secondary transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in households following an outbreak at a summer camp: relationship to timing of exposure. *Epidemiology and infection*. 2011;139(1):45-51.

39. Alexander DC, Winter AL, Eshaghi A, Dooling K, Frenette C, de Villa E, et al. Transmission of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus in a long-term care facility in Ontario,

Canada. Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. 2010;31(12):1300-2.

40. Kamigaki T, Seino J, Tohma K, Nukiwa-Soma N, Otani K, Oshitani H. Investigation of an Influenza A (H3N2) outbreak in evacuation centres following the Great East Japan earthquake, 2011. BMC public health. 2014;14:34.

41. 総務省統計局. 平成 22 年 国勢調査.

42. Watson JT, Gayer M, Connolly MA. Epidemics after natural disasters. Emerging infectious diseases. 2007;13(1):1-5.

43. Mimura S, Kamigaki T, Oshitani H. Infectious disease risk after the Great East Japan Earthquake. Journal of Disaster Research. 2012;7(6):741-5.

44. 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査週報 第 9 週. 2011.

45. Chin CS, Sorenson J, Harris JB, Robins WP, Charles RC, Jean-Charles RR, et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain. The New England journal of medicine. 2011;364(1):33-42.

46. Hendriksen RS, Price LB, Schupp JM, Gillece JD, Kaas RS, Engelthaler DM, et al. Population genetics of *Vibrio cholerae* from Nepal in 2010: evidence on the origin of the Haitian outbreak. mBio. 2011;2(4):e00157-11.

47. Periago MR, Frieden TR, Tappero JW, De Cock KM, Aasen B, Andrus JK. Elimination of cholera transmission in Haiti and the Dominican Republic. Lancet. 2012;379(9812):e12-3.

48. Tohma K, Suzuki A, Otani K, Okamoto M, Nukiwa N, Kamigaki T, et al. Monitoring of influenza viruses in the aftermath of the Great East Japan earthquake. Japanese journal of infectious diseases. 2012;65(6):542-4.

49. Monto AS. Epidemiology of influenza. Vaccine. 2008;26 Suppl 4:D45-8.

50. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51(1):123-9.
51. Huo X, Kamigaki T, Mimura S, Takahashi Y, Oshitani H. Analysis of medical consultation interval between the symptom onset and consultation observed in multiple medical facilities in Odate city, Japan, 2011/2012 and 2012/2013 seasons. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2014;20(6):370-4.
52. Horby P, Pham QT, Hens N, Nguyen TT, Le QM, Dang DT, et al. Social contact patterns in Vietnam and implications for the control of infectious diseases. *PloS one*. 2011;6(2):e16965.
53. Zhang D, Liu W, Yang P, Zhang Y, Li X, Germ KE, et al. Factors associated with household transmission of pandemic (H1N1) 2009 among self-quarantined patients in Beijing, China. *PloS one*. 2013;8(10):e77873.
54. Azman AS, Stark JH, Althouse BM, Vukotich CJ, Jr., Stebbins S, Burke DS, et al. Household transmission of influenza A and B in a school-based study of non-pharmaceutical interventions. *Epidemics*. 2013;5(4):181-6.
55. Carrat F, Duval X, Tubach F, Mosnier A, Van der Werf S, Tibi A, et al. Effect of oseltamivir, zanamivir or oseltamivir-zanamivir combination treatments on transmission of influenza in households. *Antiviral therapy*. 2012;17(6):1085-90.
56. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, et al. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(5):707-14.
57. Goldstein E, Cowling BJ, O'Hagan JJ, Danon L, Fang VJ, Hagy A, et al. Oseltamivir for treatment and prevention of pandemic influenza A/H1N1 virus infection in households,

Milwaukee, 2009. BMC infectious diseases. 2010;10:211.

58. Loeb M, Singh PK, Fox J, Russell ML, Pabbaraju K, Zarra D, et al. Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in Hutterite communities. The Journal of infectious diseases. 2012;206(7):1078-84.

59. Suess T, Renschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J, et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. PloS one. 2012;7(12):e51653.

60. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet Infectious diseases. 2014;14(2):109-18.

61. Cowling BJ, Fang VJ, Riley S, Malik Peiris JS, Leung GM. Estimation of the serial interval of influenza. Epidemiology. 2009;20(3):344-7.

62. Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. PLoS currents. 2009;1:RRN1139.

63. Gambhir M, Swerdlow DL, Finelli L, Van Kerkhove MD, Biggerstaff M, Cauchemez S, et al. Multiple contributory factors to the age distribution of disease cases: a modeling study in the context of influenza A(H3N2v). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57 Suppl 1:S23-7.

64. Johnstone-Robertson SP, Mark D, Morrow C, Middelkoop K, Chiswell M, Aquino LD, et al. Social mixing patterns within a South African township community: implications for respiratory disease transmission and control. American journal of epidemiology. 2011;174(11):1246-55.

65. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation

periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *The Lancet Infectious diseases*. 2009;9(5):291-300.

66. Simmerman JM, Suntarattiwong P, Levy J, Jarman RG, Kaewchana S, Gibbons RV, et al. Findings from a household randomized controlled trial of hand washing and face masks to reduce influenza transmission in Bangkok, Thailand. *Influenza and other respiratory viruses*. 2011;5(4):256-67.

IX. 図

図1. インフルエンザ流行としての場（学校、職場及び家庭）と構成する年齢層

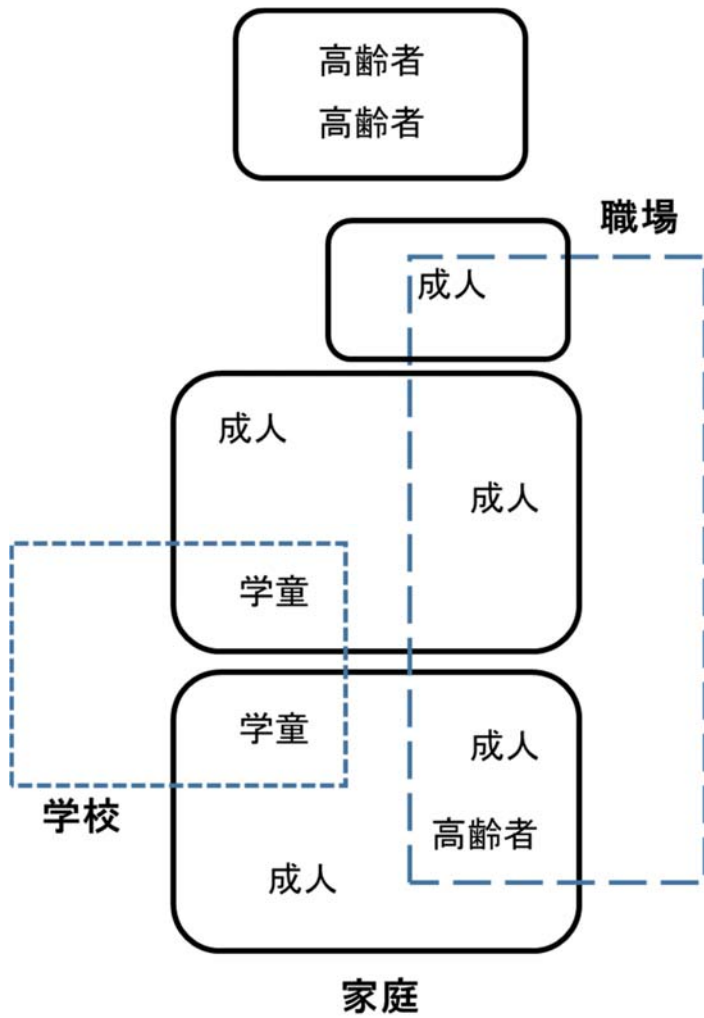


図2. 山元町における発症日ごとのインフルエンザ発生数

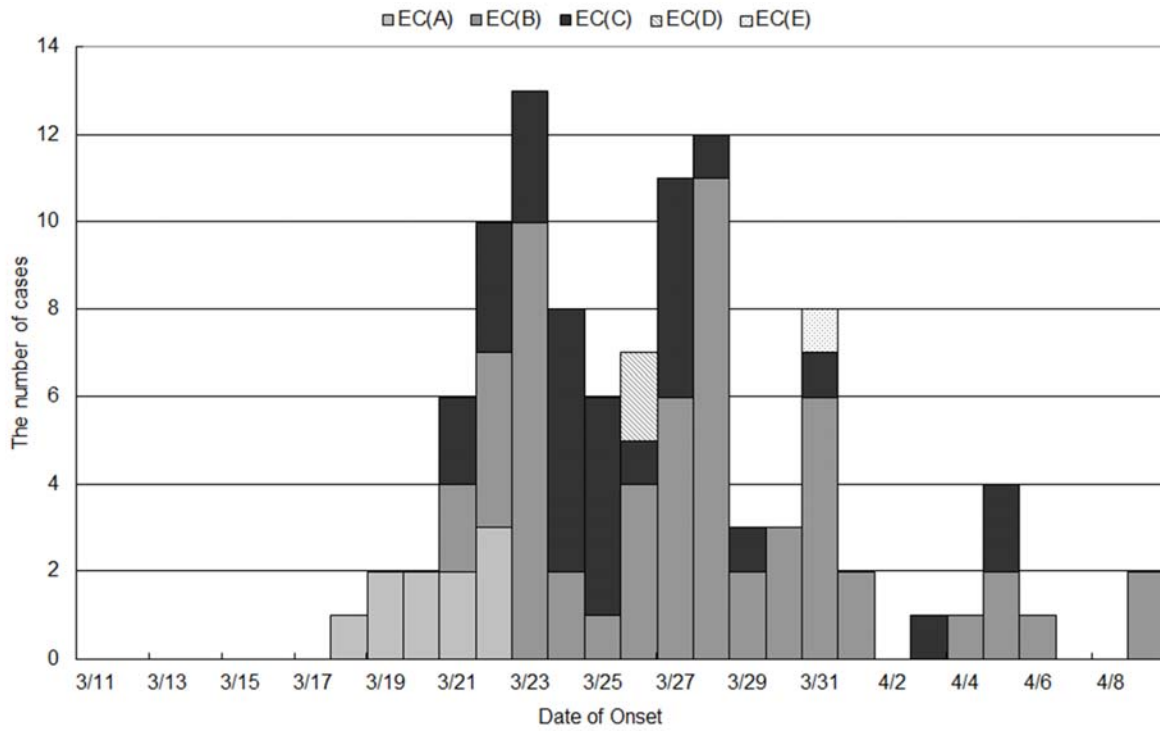
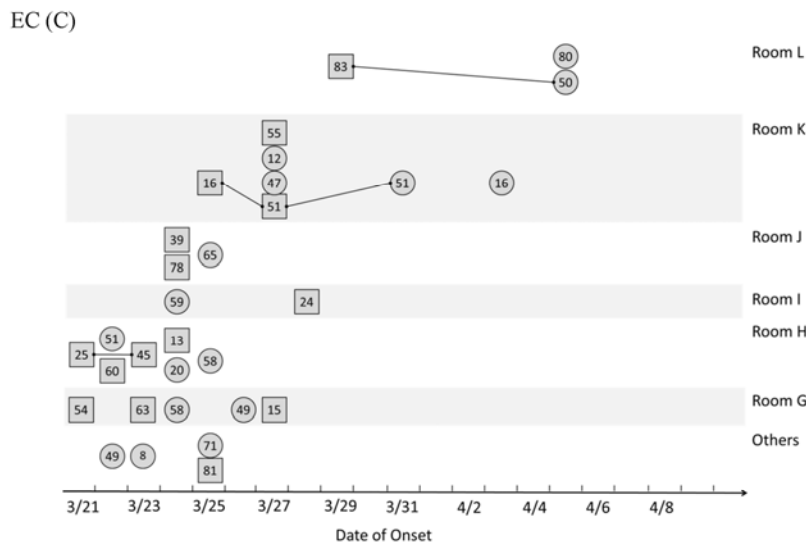
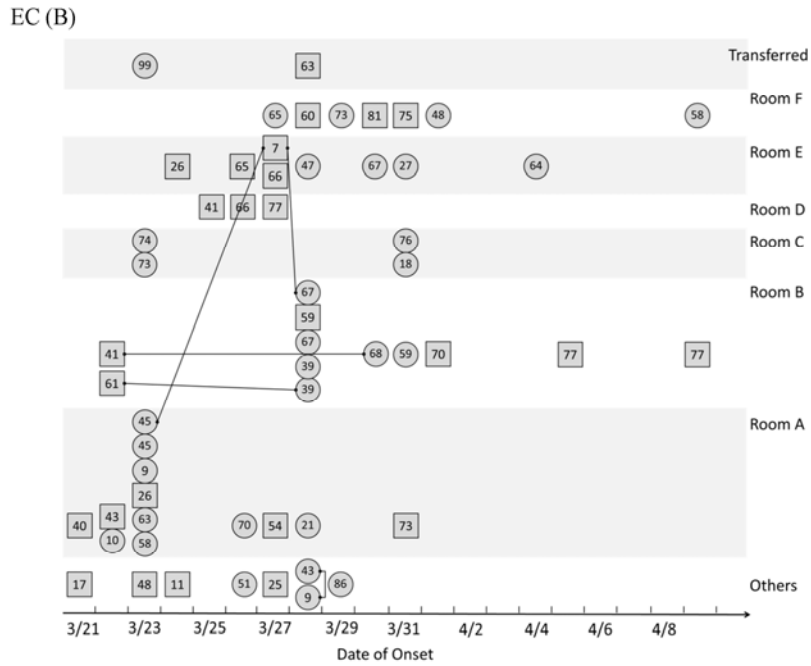


図3. 2つの避難所における居住場所、発症日ごとのインフルエンザのTransmission tree、
2011年



注) 同室で2例以上発生した居住場所のみを図示した。

図4.大館市における2012/13シーズンのインフルエンザの発症日ごとの報告数(棒グラフ:
強化インフルエンザサーベイランス、線グラフ:家庭調査)

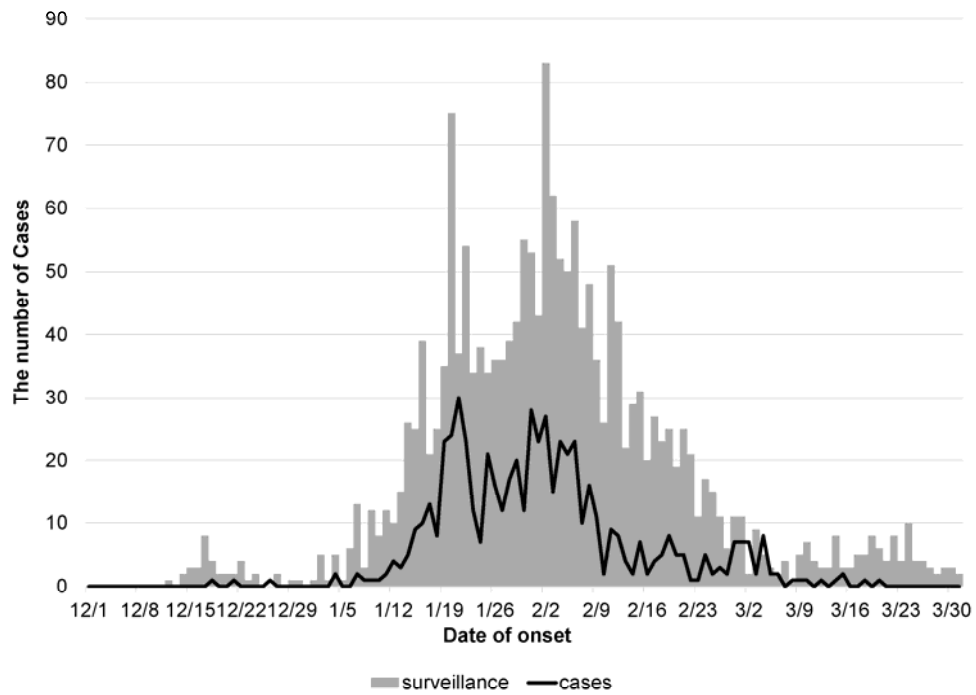


図5. 年齢層間のインフルエンザ伝播数 (A) および年齢層間での平均単純発症間隔 (B)

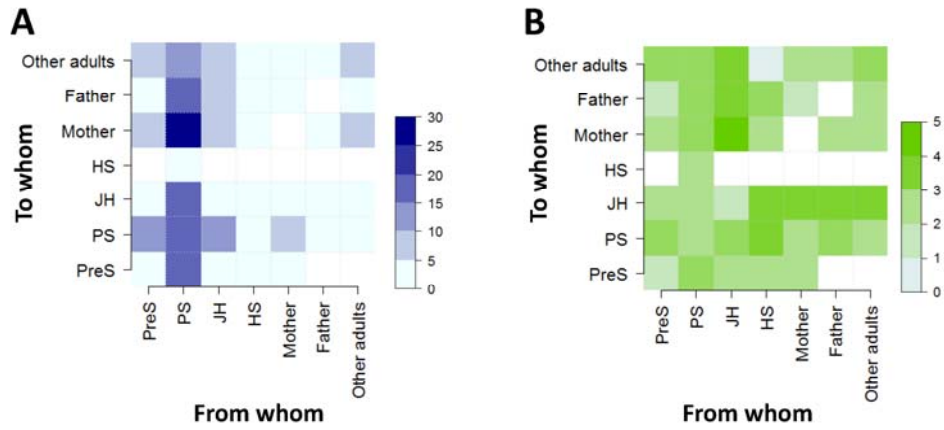
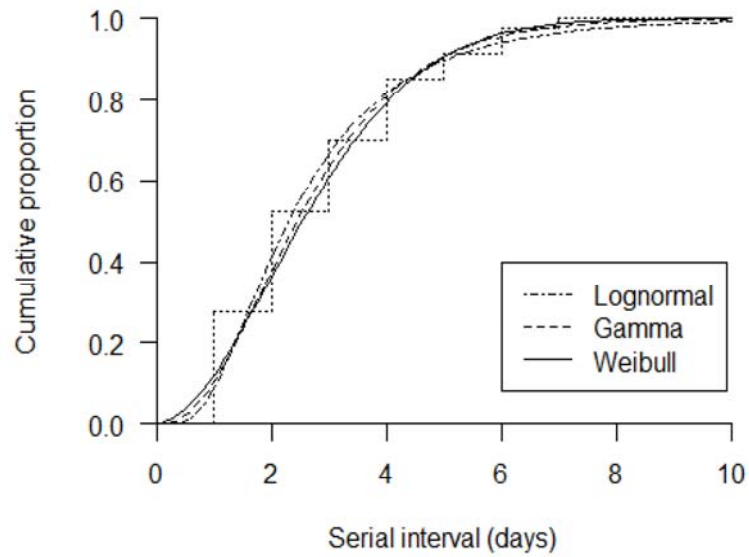


図6累積発症間隔および各パラメトリックモデルの推定値



X. 表

表1. 山元町における5つの避難所の概要とインフルエンザ例の疫学的特徴

	避難者数*	15才以下割合 (%)	65才以下割合 (%)	症例数	男女比	初発例 (年, 性)	平均年齢	発症率 (%)
避難所 A	130	NA	NA	10	4/6	60s, 男	54.4	7.7
避難所 B	702	12.1	36.3	60	27/33	48, 男	51.0	8.6
避難所 C	606	10.1	28.7	31	16/15	54, 男	50.7	5.1
避難所 D	121	NA	NA	2	0/2	46, 女	31.5	1.7
避難所 E	251	NA	NA	2	2/0	10s, 男	21.5	0.8

注: 避難所A, D, E での避難者数は2011年3月25日のものであり、避難所B とC での避難者数は2011年3月21日のものである。

表 2. 秋田県大館市での小中学生がいる世帯におけるインフルエンザ発生調査の概要

	世帯数 (%)
回答世帯数	363
うち 1 例以上のインフルエンザが発生した世帯	356 (98.1)
うち 2 例以上のインフルエンザが発生した世帯	154 (43.2)
1 例	202 (56.7)
2 例	97 (61.4)
3 例	46 (29.1)
4 例	11 (7.0)
5 例	4 (2.5)

表3. 秋田県大館市におけるインフルエンザ症例および家庭内での初発例、二次感染例の疫学的特徴

	症例数 (%)	初発例数 (%)	二次感染例数 (%)
総数	589	366	223
年齢層			
5歳未満	26 (4.4)	8 (2.2)	18 (8.1)
5-9歳	138 (23.5)	101 (27.8)	37 (16.6)
10-19歳	302 (51.4)	227 (62.5)	74 (33.2)
20-49歳	91 (15.5)	23 (6.3)	68 (30.5)
50-64歳	12 (2.0)	1 (0.3)	11 (4.9)
65歳以上	18 (3.1)	3 (0.8)	15 (6.7)
カテゴリー			
未就学	38 (6.5)	17 (4.7)	21 (9.4)
小学生	273 (46.3)	203 (55.6)	69 (30.9)
中学生	146 (24.8)	113 (31.0)	33 (14.8)
高校生	11 (1.9)	5 (1.4)	6 (2.7)
父親	36 (6.1)	10 (2.7)	26 (11.7)
母親	54 (9.2)	11 (3.0)	43 (19.3)
祖父母及び他の成人	31 (5.3)	6 (1.6)	25 (11.2)
インフルエンザワクチン接種*	258 (43.9)	161 (44.2)	93 (43.5)
抗ウイルス薬投与	558 (95.1)	364 (94.8)	212 (95.1)

注：今回のインフルエンザシーズンから1年以内での接種歴を聴取した。

表4. 秋田県大館市におけるインフルエンザ伝播のあった世帯及びなかった世帯の間でのロジスティック回帰分析

	インフルエンザ伝播 のあった世帯	インフルエンザ伝播 がなかった世帯	オッズ比 (95% 信頼区間)
発症月	2013 年 1 月	2013 年 1 月	0.87 (0.60–1.27)
年齢 (歳)	中央値 11 歳 (範囲: 2–15)	中央値 12 歳 (範囲: 2–15)	0.87 (0.80–0.95)
抗ウイルス薬	107	189	0.85 (0.33–2.16)
ワクチン接種	54	90	1.06 (0.69–1.62)
欠席日数 (日)	平均 4.5 (0–10)	平均 4 (0–14)	1.20 (1.06–1.35)

表5. 秋田県大館市での小中学生が初発例であった家族内感染エピソードに対する加速故障時間モデルでの検討

	症例数	加速係数	95% 信頼区間
初発例			
小学生	118	Ref.	
中学生	44	1.29	(1.05–1.59)
二次感染例			
未就学児	22	0.74	(0.53–1.03)
小学生	31	0.70	(0.51–0.96)
中学生	20	0.59	(0.42–0.82)
高校生	2	0.75	(0.33–1.73)
父親	26	Ref.	
母親	39	0.83	(0.62–1.11)
祖父母および他の成人	22	0.82	(0.57–1.17)
初発例での抗ウイルス薬投与	150	0.81	(0.56–1.18)
初発例でのワクチン接種歴	80	0.95	(0.79–1.14)
初発例の欠席日数	161	1.06	(1.01–1.10)

謝辞

本研究にあたり、暖かく丁寧なご指導を賜りました微生物学分野の押谷 仁教授に厚く感謝申し上げます。山元町でのフィールドワークを行う際に様々な調整及びデータ収集にご尽力いただきました国立宮城病院の清野仁院長に厚くお礼を申し上げます。また秋田県大館市での医師会サーベイランスおよび小中学校を介したデータ収集に多大なるご尽力をいただきました大館市立総合病院の高橋義博副診療局長に厚くお礼を申し上げます。

本研究のデータ収集にご協力下さった研究地域の医療従事者、また日々の研究において多くのご支援を下された微生物学分野の皆様方に深く感謝を申し上げます。