

# (水本憲治) 論文内容の要旨

## 主 論 文

(Effectiveness of antiviral prophylaxis coupled with contact tracing in reducing the transmission of the influenza A (H1N1-2009): A systematic review)

(邦題：系統的レビュー及び数理モデルを用いた 2009 年の新型インフルエンザ (A/H1N1) 流行時における抗インフルエンザウイルス薬の予防内服と接触者調査の感染伝播抑制効果)

(水本憲治、西浦博、山本太郎)

(Theoretical Biology and Medical Modelling. 10:4 2013) [18pages]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻

(主任指導教員：山本太郎教授)

## 緒 言

新型インフルエンザ対策行動計画では、予防内服と接触者調査が主要な感染拡大防止策に位置付けられているが、その感染伝播抑制効果は、2009 年のインフルエンザパンデミックをうけてもなお十分な科学的根拠が与えられたとはいえない。また有効性が示された研究での状況は軍隊キャンプ内等の限定された場面であり、現実的な場面での有効性については未だ未解明という問題が残されている。

本研究では、上記問題を解決するため、2009 年の新型インフルエンザ(A/H1N1)流行時に実施された抗インフルエンザウイルス薬の予防内服効果を評価することを目的とした。

## 対象と方法

研究手法には、系統的レビューと数理モデルを用いた。数理モデルは、観察データを使用し、複数の感染拡大防止策の感染伝播抑制効果の同時推定にパラメータフィッティングという手法が適しているため導入した。

系統的レビューでは、新型インフルエンザ(A/H1N1)暴露後の予防内服に関するデータを含む研究を、Medline(PubMed)及び Web of Science electronic database から 2012 年 10 月 2 日に抽出した。対象論文は新型インフルエンザ(A/H1N1)の出現の宣言時期にあたる 2009 年 4 月 20 日以降に発表されたものとした。これらの先行研究から実際の流行時における流行状況の観察値を得た。

数理モデルでは、これらの観察値のうち、個々の患者の発症日と予防内服・学校閉鎖それぞれの実施期間の詳細の記載があるデータを用いた。また、流行期間中の日ごとの患者数データから、再生産方程式モデルを用い、疫学ダイナミクスを描写した。

それらを数式を用いて表現すると以下ようになる。カレンダー日第  $t$  日における期待発生患者数(新規患者数)を  $c_t$  とすると、アウトブレイクの線形時間的ダイナミクス(linear temporal dynamics)は式(1)と表現できる。

$$c_t = \sum_{s=1}^{\infty} A_s c_{t-s} \quad (1) \quad c_t = R \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{t-s}, \quad (2)$$

$$c_{1t} + c_{0t} = (1 - \varepsilon_T) R \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{1t-s} + R \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{0t-s}, \quad (3)$$

$$c_{1t} + c_{0t} = \delta_p \delta_s R \left[ (1 - \varepsilon_T) \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{1t-s} + \sum_{s=1}^{\infty} g_s c_{0t-s} \right], \quad (4)$$

$$\delta_p = \begin{cases} 1, & \text{for } t < \tau_0 \text{ and } t > \tau_1 \\ 1 - \varepsilon_p, & \text{for } \tau_0 \leq t \leq \tau_1 \end{cases} \quad (5), \quad \delta_s = \begin{cases} 1, & \text{for } t < \nu_0 \text{ and } t > \nu_1 \\ 1 - \varepsilon_s, & \text{for } \nu_0 \leq t \leq \nu_1 \end{cases} \quad (6)$$

ここで  $A_s$  は、感染年齢  $s$  (感染から経過する時間) における初期感染者一名あたりの二次感染率(the rate of secondary transmission)であり、 $A_s$  は  $R$  (再生産数) と  $g_s$  (確率関数) の積になる。 $R$  は初期感染者一人に由来する二次感染者数の平均値を意味し、 $g_s$  は世代時間 (初期感染者の感染から、初期感染者に感染させられた二次感染者の感染までの時間) の確率関数である。続いて、モデルに公衆衛生対策を加味した。まず、先行研究から得られたデータを基に、感染者を、確定診断できた感染者と未確定診断の感染者に分類し、それぞれ  $c_{1t}$  と  $c_{0t}$  と表した。確定患者は全員、診断後に抗インフルエンザウイルス薬の治療を受けていた一方で、未確定の患者は、治療を受けていなかった。治療を受けていなかった患者に対する、治療を受けた患者の二次感染伝播の相対リスクは、 $\varepsilon_T$  を抗インフルエンザウイルス薬の二次感染率の減少効果とすると、 $(1 - \varepsilon_T)$  と表現でき、再生方程式は式(3)のようになる。次に、予防内服と学校閉鎖による二次感染伝播の相対リスク(relative risks of secondary transmission)をそれぞれ、 $\delta_p$ 、 $\delta_s$  とすると再生方程式は式(4)となる。なお、予防内服、学校閉鎖の開始時刻をそれぞれ  $\tau_0$ 、 $\nu_0$  とした場合、 $\delta_p$  と  $\delta_s$  は開始時刻により式(5)、式(6)のようにそれぞれ場合分けされる。

## 結 果

系統的レビューでは、検索キーワードから 720 本の論文を同定し、タイトルから 352 本を除外した。残りの 368 本の論文について、その要約内容の妥当性を検証し、295 本の論文を除外した。71 本の論文について、論文全体の内容の妥当性を検証し、最終的に 17 本の論文を系統的レビューの対象論文とした。

最終的に除外した 54 本の論文のうち、48 本の論文では、予防内服か接触者調査のうち片方の情報しか含んでいなかった。5 本の論文では、予防内服の完遂についての情報不足のため評価が難しく、対象に含めなかった。残りの 1 本では、研究対象が季節性インフルエンザについての内容となっていたので除外した。

系統的レビューでは、接触者の二次感染割合(Secondary infection risk)の中央値が、予防内服群 2.1%、非予防内服群 16.6%、メタデータの不均一性の指標となる異質性 71.8%( $I^2$  statistic)という結果を得た一方で、数理モデルからは、予防内服による二次感染の減少効果は 92.8-95.4%という結果を得た。その他の結果と併せ、予防内服と接触者調査によって 90%以上の接触者の感染を防止できることが示唆された。

## 考 察

以上より、抗インフルエンザウイルス薬の予防内服は、インフルエンザパンデミック時における公衆衛生対策として有効な対策であることが示唆された。