

2011年澳大利亚阿德莱德市一所小学B型流感暴发

Louise Flood^a, Jane Raupach^a, Katina D'Onise^a和Deidre Russo^a

通讯作者: Louise Flood (e-mail: louise.flood@health.sa.gov.au)。

简介: 本文报告了2011年在澳大利亚一所大城市小学中发生的一起B型季节性流感暴发, 有179名学生发病。

方法: 开展了流行病学、微生物学及环境调查。采用回顾性队列研究, 调查问卷内容包括人口统计学数据、疾病详细资料、慢性疾病情况及疫苗接种状况。流感样病例 (Influenza-like illness, ILI) 的病例定义为发热伴咳嗽和/或咽痛。采用卡方检验和Fisher精确检验对ILI进行分析。

结果: 有72名问卷调查应答者 (75%) 报告在暴发期间发病, 其中43人为ILI, 罹患率为45%。ILI与年龄和慢性肺病均无关联。有6名学生 (6%) 在暴发前接种过流感疫苗, 其中4人在暴发期间发病, 但均不符合ILI病例定义。7名学生经实验室确诊为B型流感, 其中2人检出B/Brisbane/60/2008; 1名学生检出鼻病毒; 另1名学生检出偏肺病毒。推荐的流感疫苗代表株与循环流感毒株一致。

讨论: 本文队列研究估算出暴发所在小学ILI罹患率高, 并揭示该小学流感疫苗接种率低。除全身以及呼吸道症状外, 胃肠道症状常见。

季节性流感暴发会导致严重的疾病负担, 引起各年龄组人群的发病和死亡, 给卫生服务带来难以承受的冲击^[1]。学校或保育机构的儿童发生流感在流感社区传播以及流行规模扩大中起核心作用^[2-4]。然而, 有关季节性流感在走读学校中暴发的文献资料却十分有限^[5-7]。

流感是南澳大利亚 (South Australia, SA) 法定报告的疾病。医生和实验室人员需要向南澳大利亚卫生与老年局传染病控制处 (Communicable Disease Control Branch, CDCB) 报告疑似和确诊的流感病例^[8,9]。然而, 报告病例数仍可能低于社区中流感的实际发病水平。

在SA, 季节性流感通常在冬春季节 (6~11月) 达到高峰^[10]。2011年1~4月, 平均每月报告病例数为61例; 2011年全年共报告流感病例4790例^[11]。

2011年5月26日 (周四), CDCB接到阿德莱德市一所市小学 (学生年龄为5~10岁) 校长报告, 称该校有大量学生和一名职员患病; 自2011年5月23日起, 179名学生中有106人患病。据报告, 临床表现为1~2天的胃肠道样疾病, 有头痛、呕吐和发热, 但无腹泻; 有些学生有呼吸道症状, 也有家庭内传播的报告。近期该学校未举行旅行或野营活动, 未举办集体聚集性活动, 学校没有食堂。根据CDCB的建议, 学校给学生家庭发布了暴发相关信息, 并发出通知建议患病的学生留在家中。

CDCB开展了调查, 以进一步弄清疾病的症状特征和病原学特征, 并估算该校的罹患率及疫苗有效性。

方法

流行病学调查

基于保密的考虑, 学校未能向CDCB提供学生的名单。调查之初, 学校联系发病儿童的家长, 要求家长与CDCB联系。通过这种方式, 初步电话访谈调查了10名发病儿童的家长, 确定人口统计学信息、症状、管理方式及疾病接触信息。也通过给当地医生打电话, 开展了病例的主动搜索。与报告实验室确诊流感儿童病例的医生取得联系, 获取临床资料。与居住在当地报告患有流感的5~10岁儿童的家长取得联系, 确定上学情况。

2011年6月6日 (周一), 向学校发放了匿名问卷。纸版问卷发放至每个班级, 同时附有一份说明信, 要求家长或儿童照料者于6月24日 (周五) 前完成问卷填写, 另外还提供了CDCB的联系信息, 以便家长或照料者提出任何建议或问题。也可以通过互联网在线填写问卷, 说明信中提供了问卷网址链接。

问卷内容包括人口统计学信息、疾病信息 (发病日期、症状、就医经过、管理方式及诊断)、慢性

^a 澳大利亚阿德莱德市南澳大利亚卫生与老年局传染病控制处。

投稿日期: 2012年4月1日; 刊发日期: 2012年8月23日

doi: 10.5365/wpsar.2012.3.2.004

疾病情况、疫苗接种状况，共设置了20个问题，预计10分钟可完成。问卷提供给所有学生和学校职员。

流感样病例（ILI）的定义为：根据问卷填写结果，有发热伴咳嗽和/或咽痛者。对ILI病例和报告患病但不符合ILI的病例进行了描述性分析。根据ILI学生数除以问卷应答学生数计算出罹患率。仅收到10份学校员工的问卷，未对其进行单独分析。

用Stata 10软件进行数据分析。用卡方检验分析ILI与班级的关系、ILI与年龄的关系。用Fisher精确检验对流感疫苗的有效性、ILI与慢性肺病的关系进行分析。

微生物学调查

要求采集了最初10名发病学生的鼻咽拭子标本。拭子标本由州公共卫生实验室（SA病理学实验室）采样中心或家庭医生采集，并由SA病理学实验室进行检测。使用MagMAXTM自动提取平台和MagMax全核酸提取试剂盒（美国加利福尼亚州卡尔斯巴德生命技术公司）提取病例标本的RNA。取病人标本200 μ L，每次提取时使用25 μ L参考品作对照，提取后产物用试剂盒提供的缓冲液100 μ L洗脱下来。通过real-time PCR检测A或B型流感病毒，具体方法是在2007版美国CDC流感病毒实时逆转录PCR（rRT-PCR）检测方案的基础上进行了改良。抑制参照品为一段合成的寡核苷酸克隆至pGEM-T easy载体（美国威斯康星州菲奇堡Promega公司），在一个独立的反应管中进行扩增。另外，还用双重或三重反应（根据Mark Turra的未发表数据）检测了腺病毒、副流感病毒1/2/3型、呼吸道合胞病毒、鼻病毒以及人偏肺病毒。该检测是一个对流感A和B同时进行的多重检测反应，在一个单独的反应管内进行，反应使用了Invitrogen公司的SuperScript III一步法定量RT-PCR反应试剂盒（美国加利福尼亚州卡尔斯巴德生命技术公司），反应用量的体积为12.5 μ L，加上2.5 μ L的样品RNA洗脱液。RNA用LC480实时PCR仪（瑞士巴塞尔罗氏公司）进行扩增，扩增条件为50 $^{\circ}$ C 15分钟、95 $^{\circ}$ C 10分钟、95 $^{\circ}$ C 15秒及60 $^{\circ}$ C 45秒45个循环。扩增产物由LC480软件进行分析，检测结果为阳性、不明确或阴性（2012年6月5日，与SA病理学实验室Mark Turra的个人通信）。

5份标本送至维多利亚传染病参比实验室（WHO流感参比及研究合作中心之一）进行病毒分离培养，以确定病毒亚型及与疫苗匹配情况。

由于问卷调查为匿名调查，故无法将实验室检测结果与问卷调查结果相关联。因此，实验室确诊病例为单独报告。对从实验室、医生报告以及初步访谈获取的发病时间和/或症状信息进行了整理。

环境调查

2011年5月30日（周一），CDCB工作人员与2名当地环境卫生官员一起访问了学校。

结果

流行病学调查

该校179名学生，100人对问卷进行了应答（55.9%）。有2份问卷，均由2人在同一份纸版问卷上填写，由于无法区分各人信息，该4名学生的信息被剔除。因此，共分析了96份调查问卷（53.6%）。

有效问卷中，男性53人（平均年龄7.5岁），女性43人（平均年龄7.8岁）。其中，男性37人（占69.8%）和女性35人（81.4%）报告发病。共有43名学生报告为ILI，其中男性25人（47.2%），女性18人（41.9%），计算疾病罹患率为75.0%，ILI罹患率为44.8%。罹患ILI的学生平均年龄为7.5岁，而未患ILI的学生平均年龄为7.8岁。ILI与年龄（ $P>0.05$ ）、ILI或班级（ $P>0.05$ ）均无关联。ILI的发病日期与年龄、班级也均无明显关联（数据未呈现）。

病例流行曲线见图1。最早3例ILI病例均在同一个班级，随后快速传播到学校所有其它班级。除了3例以外，其余病例的发病时间均在20天之内（2011年5月15日至6月3日）。发病高峰（7例）为2011年5月23日。ILI学生的病程长于非ILI学生的病程（见图2）。

43名ILI学生中，全身及呼吸道症状非常普遍，报告的症状如下：乏力（38例）、咳嗽（38例）、厌食（38例）、咽痛（36例）。在患病但不符合ILI病例定义的学生中，最常见的症状为乏力（17例）、头痛（13例）、流涕（12例）。31名ILI学生（占72.1%）报告有腹痛、呕吐和/或腹泻（见表1）。

41名学生（42.7%）患病后就诊，包括35名ILI（占全部ILI的81.4%）。19名ILI被医生推荐使用抗生素。

肺病（如哮喘）是报告最多的慢性疾病（10例，10.4%）。ILI与慢性肺病之间无关联（RR: 0.93, 95%CI: 0.44–1.95, $P=1.00$ ）。

94名学生回答了疫苗接种相关问题，其中6人（6.4%）报告在2011年发病前接种了疫苗，另2人因疾病暴发接种了疫苗。这些学生中有4人在暴发期间发病，但均不符合ILI病例定义。

图1. 2011年澳大利亚阿德莱德市某小学病例发病日期流行曲线

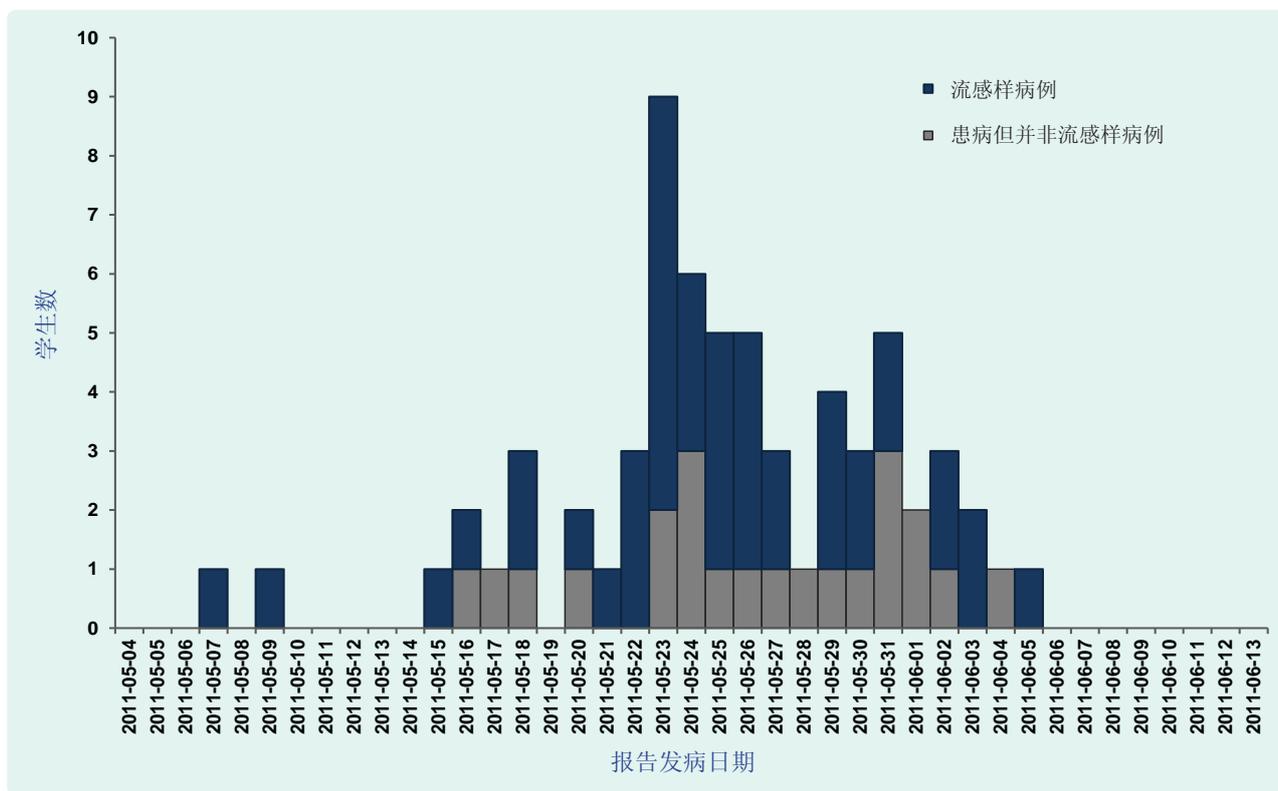
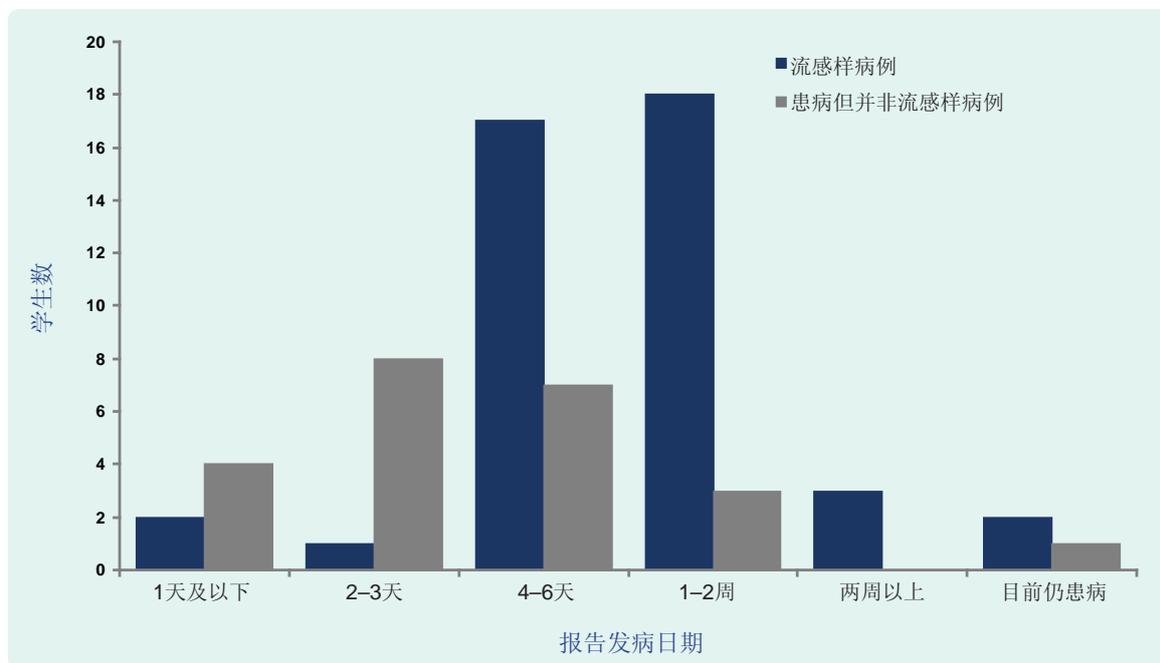


图2. 2011年澳大利亚阿德莱德市某小学病例的报告病程



2011年暴发前接种疫苗的调查对象成为流感样病例的风险差 (risk difference) 为-0.66 (95%CI: -0.78~-0.54, $P=0.05$, 因接种疫苗组无病例发生, 无法计算RR值)。由于样本量较小, 对该结果进行解释时应谨慎。

微生物学调查

2011年6月1日, 首个咽拭子标本检出B型流感病毒。截至6月15日暴发结束, 共有7名学生的拭子标本检出B型流感病毒, 1名学生检出鼻病毒, 1名学生检出

表1. 2011年澳大利亚阿德莱德市某小学病例的调查问卷报告症状

症状	符合ILI病例定义者 (n=43例)	患病但不符合ILI病例定义者 (n=29例)	问卷应答数
发热	43	8	67
乏力	38	17	65
咳嗽	38	10	63
厌食	38	8	62
咽痛	36	10	62
头痛	32	13	62
流涕	32	12	62
腹痛	23	9	62
恶心	19	3	57
肌肉痛	18	0	54
呕吐	11	2	53
腹泻	7	1	49
鼻出血	2	1	51

偏肺病毒，1名学生为阴性。B型流感病毒标本中，2名学生为B/Brisbane/60/2008（属于2011年疫苗代表株），3名学生的标本未能培养出病毒。实验室确诊为B型流感的病例均符合ILI病例定义（见表2）。

环境调查

与学校员工讨论发现，咳嗽、嗜睡、发热为主要症状。对包括咳嗽礼节、洗手、清洁和生病时留在家中在内的传染控制措施进行了讨论。向学校送去了促进感染控制的“洗、擦、盖”宣传海报。与其它学校的交往活动延期进行。

该学校共有7个班级：学前班1个，学前班/一年级混合班2个，二年级班1个，二年级/三年级混合班1个，三年级/四年级混合班1个，四年级/五年级混合班1个。每个班17~30名学生。最初出现暴发的两个班级共用一个有可移动隔墙的大教室。学校有一座厕所，一个供各个年级学生共同使用的运动场。

学校提供了每日缺课人数，5月26日、27日、30日、31日、6月1日、2日、3日分别为40人、44人、43人、28人、31人、26人、23人。6月9日，缺课人数回到本底水平（2人）。

讨论

本次对一所小学B型流感的暴发调查显示，该学校疾病和ILI罹患率很高。ILI与年龄或慢性肺病无关联。自我报告流感疫苗接种率低（6.4%），暴发前接种流感疫苗的调查对象无ILI报告。

本研究ILI罹患率（44.8%）低于某小学A型季节性流感暴发的年龄别ILI罹患率（70%–80%）^[5]，但高于另一所小学流感暴发的罹患率（34%）^[6]以及某中学流感暴发的罹患率（13%）^[7]。上述研究中罹患率的差异可能反映了流感病毒活动的季节性差异、环境条件及人群暴露情况的不同。

本调查中调查应答学生所有疾病罹患率为75.0%。不符合ILI病例定义的患病学生的病因不详。然而，由于流感可以表现为无症状或轻症，这些学生也可能患了流感^[2]。高缺课率持续了两周多的时间，2011年5月27日达到峰值，当日有44名学生缺勤（占有所有学生的24.6%）。

绝大多数ILI学生除了有呼吸道症状以外，还出现了胃肠道症状。这在某学校的A型流感暴发中也曾有报道（如61%的学生恶心，45%的学生呕吐）^[6]。还有报告称，B型流感儿童中出现胃肠道不适的比例明显高于A型流感儿童（分别为64%和39%， $P=0.03$ ）^[2]。儿童流感病例中的不典型临床表现可能会促进流感的社区传播，因为这将使人们认识不到流感是其患病的原因，本次暴发中就存在这种情况^[2]。

本研究中，10.4%的儿童报告有慢性肺病（包括哮喘），这与2004–2005年国家健康调查的结果相似^[12]。本研究中ILI与慢性肺病无关联。这可能是由于样本量小，估算存在差异，另一可能的解释

表2. 2011年澳大利亚阿德莱德市B型流感确诊病例的发病日期、症状及疫苗接种情况

发病日期	报告症状	拭子类型	拭子采集日期
5月25日	发热、头痛、咳嗽、厌食、腹泻	咽拭子	2011年6月1日
5月26日	发热、恶心、咽痛、嗜睡、头痛、咳嗽	咽拭子	2011年5月31日
5月27日	发热、咽痛、咳嗽、出疹、腹痛、嗜睡、流涕	鼻拭子	2011年5月31日
5月28日	发热、咽痛、头痛、咳嗽、疼痛	咽拭子	2011年6月2日
5月30日	咳嗽、“流感样”病例	鼻拭子	2011年6月2日
5月31日	流感样病例	不详	2011年5月31日
6月1日	发热、咳嗽、“流感样”症状	咽拭子	2011年6月3日

是ILI确实与既往慢性肺病无关联，只有严重ILI的发生才与既往慢性肺病有关^[13]。

澳大利亚所使用的流感疫苗是灭活三价疫苗。本次流感暴发当时所使用的疫苗针对下列病毒株：A/California/7/2009(H1N1)、A/Perth/16/2009(H3N2)、B/Brisbane/60/2008^[14]。因此，该流感疫苗与本次暴发中的毒株是匹配的。在2011年本次暴发前接种了流感疫苗的6名调查对象均未出现ILI。仅就本次调查问卷所获取的数据，疫苗有效率为100%。然而，由于用流感样病例代替流感的报告且未进行实验室确诊、学校规模小、应答率仅53.6%，得出的疫苗有效性结果有可能被错误地高估，因此，解释该结果时需谨慎。以流感样病例代替流感，可能会由于疫苗使用影响流感临床表现的变化，从而低估了流感病例^[15]。这种变化可能是，接种过流感疫苗的学生更多表现为无症状或流感症状不典型，从而不符合ILI的病例定义，而未接种过流感疫苗的学生则更多地表现为典型的流感症状^[15]。

在澳大利亚，对所有6月龄以上的人群均建议接种流感疫苗，但仅对患有特定慢性疾病的儿童进行免费接种^[16]。就笔者所知，澳大利亚没有关于儿童流感疫苗接种率的官方估计，而据某非同同行评议文献报道，儿童流感疫苗接种率估计为10%^[17]。本研究根据调查对象的报告，暴发前学生的流感疫苗接种率为6.3%，暴发后为9.6%。这提供了2011年学龄儿童流感疫苗接种率的一个估计值。尽管近年来发生了H1N1流感大流行，本研究却发现，该年龄段儿童的流感疫苗估计接种率仍然较低。流感疫苗接种率低，可能是受到了2010年媒体关于Fluvax流感疫苗及Fluvax青少年流感疫苗副作用报道的影响^[17,18]。需要开展进一步研究，以估算澳大利亚儿童的流感疫苗接种率。

本研究存在一些局限性。问卷调查结果由家长或儿童照料人处获得，未经调查对象确认，这可能会引起测量误差。患病学生的照料者更加可能回应问卷，不同班级之间的应答情况也有很大差异。学校规模小、问卷应答率低，基于此得出的疫苗接种率和有效性的样本量也小。一些问卷填写不完整，尤其是症状部分，一些调查对象仅回答答案为肯定的问题，而其他部分的信息空缺。一些家长或照料者可能来自不同的文化和语言背景，不能或不能准确地完成问卷的填写。然而，由于问卷是匿名填写，通过学校发放问卷，所以不可能确定其影响的大小。由于问卷并未进行编号，还是有可能（虽然不太可能）存在某些调查对象填写了不止一份问卷的情况。本研究的优势包括记录了一所学校季节性流感暴发包括症状、疫苗接种史的情况，队列问卷的应答率令人可信。

本次队列研究描述了某小学B型流感暴发的特征，估算了一所小学儿童中的罹患率、流感疫苗接种率和有效性，并描述了儿童ILI的特征，发现常常出现胃肠道症状。

利益冲突

无申报。

经费

无。

致谢

作者感谢所有参与暴发调查和控制的相关人员，包括Ann Koehler博士、南澳大利亚卫生与老年局传染病控制处工作人员、暴发所在小学的员工及学生。

引用本文地址：

Flood et al. Influenza B outbreak in a junior day school in Adelaide, Australia, 2011. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2012, 3(3):76–82. doi: 10.5365/wpsar.2012.3.2.004

参考文献：

1. Bridges CB et al. Influenza. In: Heymann DL, editor. *Control of communicable diseases manual*. 19th ed. Washington DC, American Public Health Association, 2008, 315–331.
2. Aymard M et al, Sentinel Physicians from the Grippe et Infections Respiratoires Aiguës Pédiatriques Network. Burden of influenza in children: preliminary data from a pilot survey network on community diseases. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22 Suppl:S211–214. pmid:14551477
3. Reichert TA et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344:889–896. doi:10.1056/NEJM200103223441204 pmid:11259722
4. Heikkinen T et al. Burden of influenza in children in the community. *The Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190:1369–1373. doi:10.1086/424527 pmid:15378427
5. Selden S, Cameron S. Influenza A outbreak at a Mount Gambier junior primary school, South Australia. *Communicable Diseases Intelligence*, 1994, 18:357–360.
6. Brock C, Knowles M, Goh S. A school and community outbreak of influenza A. *Communicable Disease Report, CDR Review*, 1995, 5(12):R177–179. pmid:8541938
7. Danis K et al. Lessons from a pre-season influenza outbreak in a day school. *Communicable Disease and Public Health*, 2004, 7:179–183. pmid:15481209
8. *South Australian Public and Environmental Health Act 1987*. Adelaide, Government of South Australia, 2012 (<http://www.legislation.sa.gov.au/LZ/C/A/PUBLIC%20AND%20>

- ENVIRONMENTAL%20HEALTH%20ACT%201987/CURRENT/1987.36.UN.PDF, accessed 24 May 2012).
9. *South Australian Public and Environmental Health (Notifiable Diseases) Regulations 2004*. Adelaide, Government of South Australia, 2009 ([http://www.legislation.sa.gov.au/LZ/C/R/PUBLIC%20AND%20ENVIRONMENTAL%20HEALTH%20\(NOTIFIABLE%20DISEASES\)%20REGULATIONS%202004/CURRENT/2004.181.UN.PDF](http://www.legislation.sa.gov.au/LZ/C/R/PUBLIC%20AND%20ENVIRONMENTAL%20HEALTH%20(NOTIFIABLE%20DISEASES)%20REGULATIONS%202004/CURRENT/2004.181.UN.PDF), accessed 24 May 2012).
 10. Flood L. Disease surveillance and investigation report 1 July to 31 December 2010. *Public Health Bulletin SA*, 2011, 8(1):62–7311.
 11. Communicable Disease Control Branch. *Disease notification: 7 year and YTD comparisons 2012*. Adelaide, Government of South Australia, 2012 (<http://www.dh.sa.gov.au/pehs/notifiable-diseases-summary/weekly%20report%203%20120602.pdf>, accessed 18 June 2012).
 12. Australian Centre for Asthma Monitoring. *Asthma in Australia 2008*. Canberra, Australian Institute for Health and Welfare; 2008 (http://www.asthamonitoring.org/AinA08_html/Index.htm, accessed 30 March 2012).
 13. Hirota Y et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *International Journal of Epidemiology*, 1992, 21:574–582. doi:10.1093/ije/21.3.574 pmid:1634321
 14. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011 southern hemisphere influenza season*. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/recommendations2011south/en/#>, accessed 30 March 2012).
 15. Ehrlich HJ et al. A cell culture-derived influenza vaccine provides consistent protection against infection and reduces the duration and severity of disease in infected individuals. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54:946–954. doi:10.1093/cid/cir959 pmid:22267715
 16. *Questions and answers for influenza (flu) vaccination*. Canberra, Australian Government Department of Health and Ageing, 2012 (<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/Publishing.nsf/content/immunise-influenza-qanda>, accessed 30 March 2012).
 17. Fitzgerald D. Influenza vaccination in kids. *Medical Observer*, 2011 (<http://www.medicalobserver.com.au/news/influenza-vaccination-in-kids>, accessed 6 September 2011).
 18. Blyth CC et al. Ensuring safety of the 2011 trivalent influenza vaccine in young children. *Medical Journal of Australia*, 2011, 195:52. pmid:21728948