

2018年3-5月日本和中国台湾一起麻疹暴发调查

Kazuki Shimizu,^a Ryo Kinoshita,^a Keita Yoshii,^a Andrei R. Akhmetzhanov,^a Sungmok Jung,^a Hyojung Lee^a and Hiroshi Nishiura^a

通讯作者: Hiroshi Nishiura (电子邮件: nishiurah@med.hokudai.ac.jp)

目的: 调查2018年3-5月期间一起传播到日本和中国台湾的麻疹暴发, 探讨超级传播的特征。

方法: 对指示病例进行接触者调查, 并重新构建麻疹传播的流行病学动力学。采用数学模型, 估计每一代病例的有效再生数。

结果与讨论: 指示病例共导致38例二代病例, 其中日本33例, 中国台湾5例。在日本和中国台湾高疫苗接种率的人群中观察到随后的传播链。日本和中国台湾二代病例的有效再生数 >1 。在日本, 三代病例的再生数估计值 <1 。易感人群的疫苗接种对预防二代和三代传播至关重要。

麻疹由麻疹病毒引起, 麻疹病毒是一种单链负股包膜RNA病毒。麻疹是一种疫苗可预防疾病, 通过监测和疫苗接种项目能够控制和消除麻疹^{1,2}。自2000年以来, 全球降低麻疹死亡率和区域消除麻疹战略计划提出接种两剂麻疹疫苗的建议², 该战略计划由世界卫生组织 (WHO)、联合国儿童基金会和美国疾病预防控制中心共同提出。在WHO西太平洋区域国家中, 消除麻疹工作已取得很大进步^{3,4}。尽管如此, 麻疹病毒一直在继续传播, 在成员国和周边地区引起多次暴发³⁻⁵。自2017年以来, 全球特别是在欧洲国家麻疹病例快速上升⁶, 西太平洋地区发生麻疹暴发的可能性仍很高。

即使在日本等疫苗接种率高的国家⁷, 输入性病例也可通过多个传播链导致聚集性病例的出现⁸。阻断这些传播链需要在成人中进行疫苗补种, 尤其是那些未接种疫苗或仅接种过一次疫苗的人群^{5,9}。如果易感人群未接种疫苗, 一旦有输入病例引入, 该国就有暴发的风险。2018年3月23日, 日本政府接到报告, 日本最南部地区冲绳县发现一例输入性麻疹病例, 该病例为一名来自中国台湾的中国旅行者¹⁰。由于与这名指示病例有接触, 所以冲绳发生了麻疹暴发疫情。而且, 在中国台湾该指示病例也造成了传播¹¹。

本研究旨在调查传播到日本和中国台湾的跨境麻疹疫情, 并描述本次暴发中的疾病传播动力学。

方法

病例定义和流行病学数据收集

麻疹病例定义为: 出现 (1) 全身皮疹, (2) 发热, 和 (3) 其他典型症状, 包括咳嗽、鼻炎和结膜炎, 以及实验室确诊的麻疹感染。实验室确诊麻疹病例定义为: 患者血清中检测到麻疹特异性免疫球蛋白M (IgM) 抗体¹²或通过嵌套实时聚合酶链反应 (PCR) 检测到病毒。不典型麻疹病例定义为具有上述三种体征或症状中的至少一种, 同时具有实验室确诊的麻疹感染。一般来说, 不典型麻疹是一种更轻的疾病形式, 潜伏期更长 (14-20天), 缺乏先兆症状、Koplik斑或全身皮疹¹³。皮疹发生时仅局限于脚或手。不典型麻疹的传染性低于典型麻疹, 但不典型麻疹病例可将感染传播给其他人, 仍然需要谨慎观察¹⁴。

本研究基于日本和中国台湾卫生部门的调查报告^{10,15}。我们回顾浏览了暴发的所有相关报告, 也包括受疫情影响地区的调查报告。受疫情影响的地区包括日本的冲绳县、爱知县、神奈川县和东京¹⁶⁻¹⁹。我们重建了指示病例引起的麻疹暴发传播动力学。调查组提取了发病日期、实验室确诊日期、年龄、性别、居住国家或地区、以及病例的疫苗接种史, 使我们能够根据这些变量来描述流行病的特征。调查组从公开信息中获取指示病例进出日本和中国台湾的日期以及可能接触史的详细记录^{15,16}。利用这些信息, 我们描述了本次麻疹暴发的流行病学特征。

^a 北海道大学医学研究生院

投稿日期: 2018年5月1日; 发表日期: 2018年8月22日

doi: 10.5365/wpsar.2018.9.2.005

有效再生数

有效再生数 (R_n)，是指第n代中的单个首发病例产生的二代病例的平均数，是定量测量不同代的病例之间疾病传播的客观流行病学指标。 $R_n > 1$ 反映病例数的增加，而 $R_n < 1$ 意味着病例数减少。因此， R_n 的时间分布可以反映暴发是否得到控制。因此，这个指标可用于评估公共卫生干预措施的有效性和/或将来设计疾病控制政策，例如疾病流行期间限制人的活动或提高公众认识。

因为麻疹感染的平均每代时间比方差长（平均值：11.7天，方差：9.0天²），所以我们在本研究中估计了每一代的 R_n 。我们首先使用可公开获得的信息重建传播网络。然后，我们通过参考接触史或假设代间隔为11天来计算每代病例数。为了将病例分到每一代中，首先我们根据病例报告中已知的接触史（与首发病例的联系）。我们确认每代病例的流行病学曲线的高峰相距约11天，然后通过参考接触者追踪结果将病例分成不同的代。如果传播关系不清楚，我们将两个峰值之间的中点日期作为分隔两代的分界点。作为敏感性分析的一部分，我们还计算了包括分界点日期前后各1天的每代病例数。知道了第n代的病例数 c_n ，根据下面模型就可以算出第(n + 1)代的预期病例数：

$$E(c_{n+1}) = R_n c_n$$

其中 R_n 表示第n代的有效再生数，表示由单个首发病例产生的二代病例的平均数。我们假设观察到的每代病例数符合泊松分布：

$$\Pr(X = c_{n+1}; R_n) = \frac{E(c_{n+1}; R_n)^{c_{n+1}} \exp(-E(c_{n+1}; R_n))}{c_{n+1}!}$$

采用最大似然估计来量化参数的不确定性（可信区间）。我们计算了每一代的病例数，然后用相邻代的病例数比计算 R_n 的点值估计。使用第二方程作为似然函数，计算参数的最大似然估计以获得 R_n 的参数估计，并且通过使用剖面似然法计算95%可信区间（confidence interval, CI）。

数据获取

除了提供的数据源之外¹⁵⁻¹⁹，调查组收集的病例信息在一个开放的在线存储库中共享²¹。

伦理

本研究是基于公开的信息，是暴发调查的一部分，因此不需进行伦理审查。

结果

指示病例和接触者

跨境疫情与来自中国台湾的一名成年男性有关，他在2018年3月1日至4日去泰国旅游。3月14日，指示病例出现发烧和咳嗽。3月17日，该病例乘坐飞机从中国台湾飞往冲绳，造成两名乘务员和两名未接种过疫苗的乘客感染，然后该病例又继续前往冲绳首都那霸市。指示病例于3月19日出现皮疹，到当地医疗机构就诊，当日被诊断为麻疹并住院。3月26日，他乘坐飞机返回中国台湾。**图1**显示了在日本和中国台湾的暴发流行曲线。在日本，至少有8例病例与指示病例有明确关系（**图2**）。许多与指示病例无联系的病例也在与传播链相一致的时间段内出现症状。总体来说，指示病例的传播导致在日本发生123例本地病例，在中国台湾发生13例本地病例。

中国台湾有10名病例在飞机上或机场相关设施中曾暴露过麻疹病例。中国台湾的1例病例在工作场所被感染，另外2例病例的传播史仍然未知。日本有10例病例在冲绳县一个不明（未公开）的机构A中被感染，17例在医院内感染，13例在家庭内感染，10例在工作场所感染，3例在学校感染。包括指示病例在内的124例病例中，71例病例的传播途径未知。

由于通过密切追踪发现大量的传播，因此指示病例被认为是超级传播的首发病例。指示病例到访过日本人口密集的地区（冲绳县那霸市的Kokusai街）。在日本爱知县，名古屋黛尼红十字医院是二代传播发生的重要地点。一名从冲绳旅行回来的麻疹病人在该医院就诊，无意中传染给了抗体水平非常低的医院工作人员。

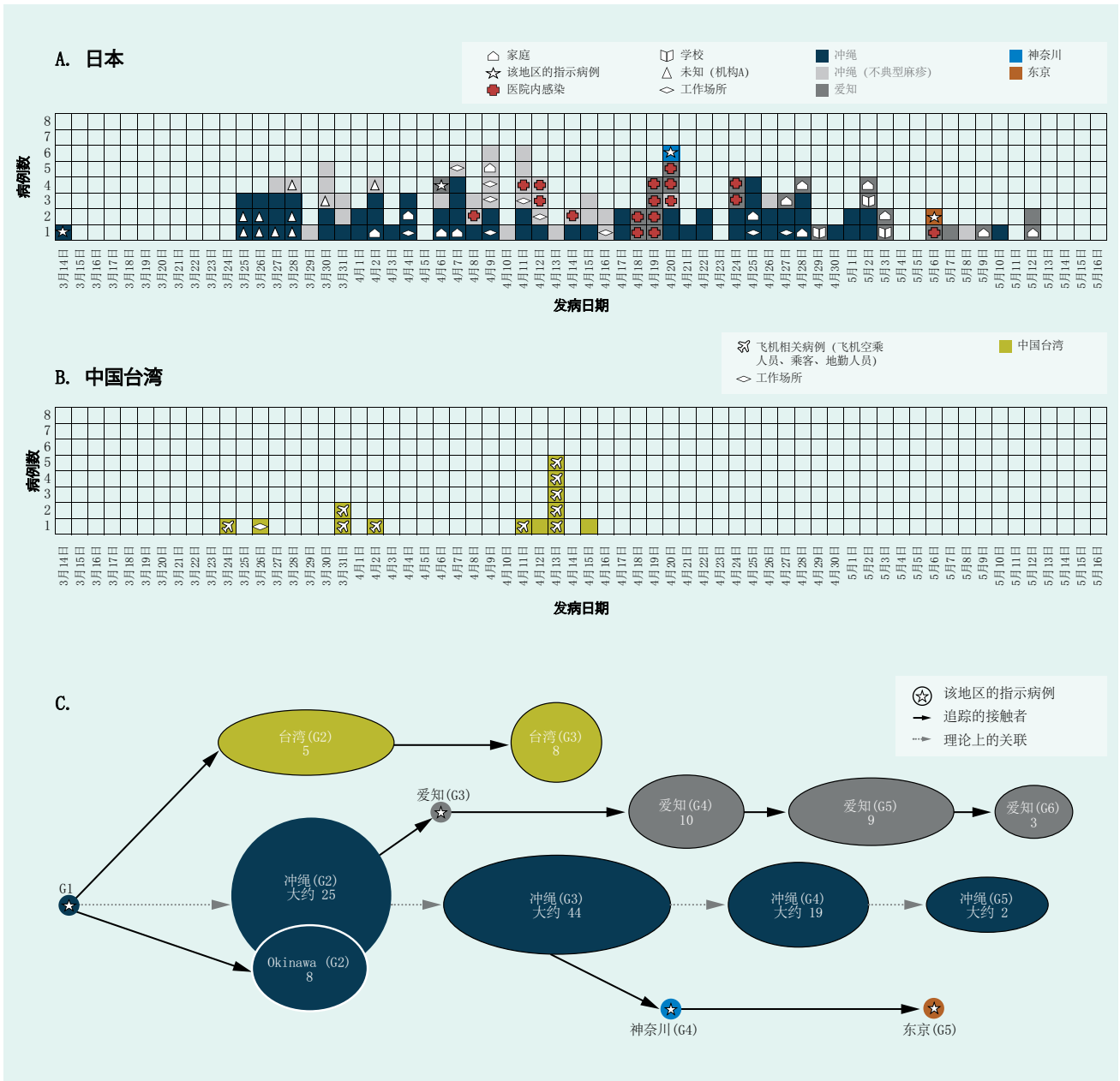
冲绳县共有33例患者被诊断为不典型麻疹。本次暴发中不典型麻疹的潜在传播在其它地方进行了估计¹⁴。

日本病例的发病时间序列

3月30日观察到第一次发病高峰，4月9日出现了第二次高峰（**图1A**）。根据对已知明确关联的接触者的追踪结果，以及观察到第三代病例发病日期的变异程度大于第二代病例，我们确定第四代有30例病例。尽管对接触者进行了密切随访，我们在第五代只发现了12例病例，第六代有3例病例。

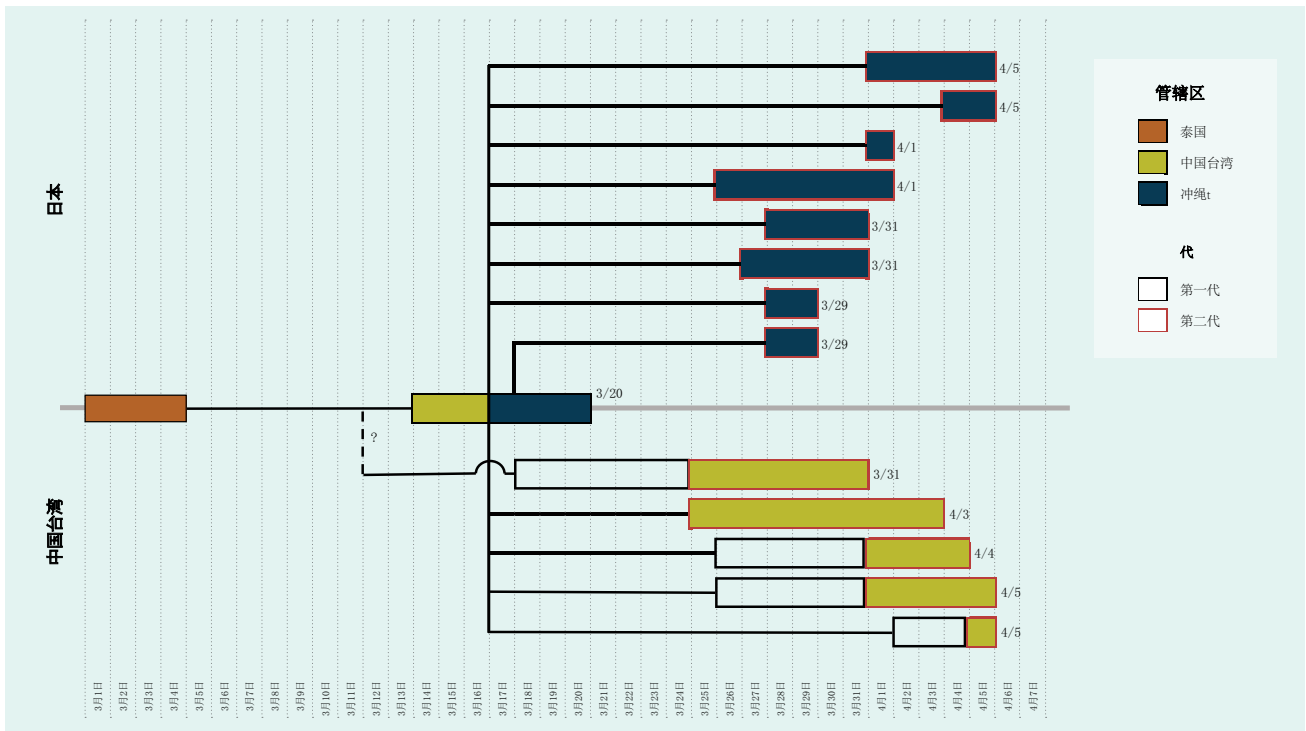
在第三代病例中，一名病人移居到爱知县，造成了10例第四代病例。**表1**显示了病例的组成。9岁或9岁以下病例的疫苗接种率为33.3%，表明他们是主要的未接种疫苗人群。本次暴发的病例主要是20-39岁的年轻人（n = 70 (56.5%)）（**表1**）。接种至少一剂麻疹疫苗的病例占33.1%。

图1. 2018年3-5月日本和中国台湾的麻疹暴发传播动力学



- 2018年3月至5月由输入性病例引起的日本麻疹传播的特征。3月14日指示病例发病后，每日报告的麻疹病例的特征。黑色（和灰色）、棕色、绿色和黄色分别代表在日本冲绳、爱知、神奈川和东京报告的麻疹病例。冲绳标为灰色的病例为不典型麻疹。5例病例没有明确的发病日期，发病日期假定为确诊日期减去五天。
- 2018年3月至5月中国台湾一例输入性麻疹病例的特征。最初的病例在到达冲绳后出现症状，因此，该病例在B中没有描述。绿色的方块代表中国台湾报告的病例。
- 2018年3月至5月日本和中国台湾麻疹暴发的传播网。棕色框显示指示病例在泰国的旅行期，而同一个框表示指示病例的发病和确诊情况。五角星表示在日本每个地区发现的最早的麻疹病例。椭圆中的数字表示病例数。粗箭头表示已知的关联。虚线箭头表示理论上的关联，假设平均代间隔为11天。请注意，图A，B和C的横轴时间是对齐的。

图2. 2018年3-5月日本和中国台湾与指示病例相关的麻疹传播树



日本和中国台湾的麻疹传播树均与指示病例有关。垂直线代表每日。每个方框对应一个病例的发病日期至报告日期。中国台湾有四例病例的方框填充不全，表示发病日期不确定（即发病日期的可能范围）。粗线表示基于接触者追踪的传播链。日本至少有8例病例与指示病例有关

表1. 2018年3-5月，日本和中国台湾麻疹病例的年龄、性别和疫苗接种史

		日本病例数 (%)	接种过疫苗*	中国台湾病例数(%)
年龄 (岁)	0-9	21 (16.9)	33.3%	-
	10-19	16 (12.9)	43.8%	-
	20-29	30 (24.2)	36.7%	7 (53.8)
	30-39	40 (32.3)	37.5%	5 (38.5)
	40-49	13 (10.5)	7.7%	1 (7.7)
	50岁及以上	4 (3.2)	0.0%	-
性别	女	58 (46.8)	37.9%	6 (46.2)
	男	66 (53.2)	33.3%	7 (53.8)
接种过麻疹疫苗	1+ 剂次	41 (33.1)	-	-
	0 剂次	23 (18.5)	-	-
	不详	60 (48.4)	-	13 (100)

* 接种过疫苗指接种过至少一剂次麻疹疫苗的病例比例

中国台湾病例的发病时间序列

图1B展示了中国台湾的流行曲线。导致日本麻疹暴发的指示病例也是在中国台湾开始传播。在前往冲绳之前，指示病例在工作场所通过接触导致一名二代病例发生。随后，在中国台湾飞往日本的航班上，两名空乘人员和另外两名乘客被感染（图1C）。在指示病例飞往日本的航班上发

生了二代传播，而在返回中国台湾的过程中则无人被感染（图2）。随着与第三和第四个病例确定关联，共确认了八例第三代病例。

再生数估计

对于第一代病例来说，日本的 R_n 点值估计为33.0 (95

%CI: 23.0–45.6)。在第二代病例中, 点值估计下降到1.3 (95%CI: 1.0–1.7); 随后, 第三代、第四代和第五代的 R_n 值均低于1, 估计值分别为0.7 (95%CI: 0.5–1.0), 0.4 (95%CI: 0.2–0.6)和0.2 (95%CI: 0.0–0.6)。即使我们将分界日期改为 ± 1 天, 第一代的 R_n 也分别高达37.0和28.0。在中国台湾, 第一代的再生数估计值为5.0 (95%CI: 1.8–10.7), 第二代的 R_n 降到1.6 (95%CI: 0.7–3.0)。随后, 病例在中国台湾的传播停止, 因此, 第三代的 R_n 为零。

讨论

本研究探讨了一起传播到中国台湾和日本的跨境麻疹暴发的流行病学特征, 中国台湾和日本都属于WHO西太平洋区域, 而且该区域近年来在消除麻疹方面取得了很大进展³。截至2018年7月, 日本是西太平洋区域消除麻疹的八个国家和地区之一(另外七个分别是澳大利亚, 文莱达鲁萨兰国, 柬埔寨, 香港特别行政区[中国], 澳门特别行政区[中国], 新西兰和韩国)。一例指示病例引起超级传播, 我们在日本和中国台湾观察到出现聚集性病例。由于二代病例较多, 即使在疫苗接种率较高的人群中, 发生第三代和后续病例的机会也是很高的。在日本, R_n 从第三代开始 < 1 , 因此发病率逐渐降低。由于暴发规模较大, 追踪了很多接触者, 所以耗费了大量资源。

本次调查可以得出两个主要结论。首先, 暴发可追溯到一名指示病例。病例具有高传染性的潜在因素包括生物学原因, 例如病例呼出大量病毒。在这次暴发中, 我们发现与指示病例接触是危险因素, 但这种接触传播并不仅限于医疗机构, 此外我们未发现特殊的某种危险因素。指示病例在出现皮疹当天被很快诊断为麻疹, 但是在皮疹出现之前的接触造成了二代传播。

其次, 因为二代病例较多, 所以即使在这些接种率高的人群中, 病例也不会只传一代就结束。本次疫情中观察到很多三代病例。需要注意的是, 日本和中国台湾的第二代病例的 R_n 估计值均大于1。尤其在日本, 从第三代开始 R_n 才小于1。此次暴发中公共卫生官员在日本和中国台湾追踪了大量接触者, 仅在中国台湾, 就有3500多名接触者。

考虑到二代病例持续传播的可能, 本研究认为有必要实施强化免疫^{5,9}。三类人群可能易患麻疹, 应在强化免疫中作为目标接种人群: (1) 未接种疫苗者, 尤其是儿童; (2) 仅接种过一剂含麻疹成分疫苗者; (3) 疫苗接种史不明者。

本研究有一些局限性。首先, 日本的暴发中有很多不典型麻疹病例, 他们的病情不符合麻疹病例的定义, 因此可能被漏诊。其次, 我们使用流行病学曲线将病例分成不同的代, 虽然我们提到了接触者追踪结果, 但尚未使用复

杂数学建模方法进行更精确估算。第三, 本研究是根据疫情调查的已发表报告, 有关暴发的更详细描述和讨论, 例如用于验证接触者追踪结果的系统发生树分析和详细的实验室检测结果(如病例的病毒载量)等尚未报道。

本研究描述了由一例指示病例引起的麻疹暴发疫情并估计了 R_n 。即使在皮疹出现时就被迅速诊断, 也会发生超级传播。考虑到控制这次暴发的困难程度, 我们认为对国际旅行者接种是非常重要的, 不仅为那些到有麻疹流行的国家的旅行者接种, 也要为那些到有传播风险地区的旅行者接种。为避免不必要的传播, 本研究也提示了继续和加强常规免疫的重要性。

利益冲突:

无。

经费支持

HN获得了日本医学研究和发展机构、JSPS KAKENHI 基金号16KT0130, 16K15356, 17H04701, 17H05808和18H04895、稻盛基金会和日本科学技术厅(JST)CREST项目(JPMJCR1413)的资助。RK感谢JSPS奖学金。HL和SJ通过JSPS项目获得经费支持, 该项目促进战略国际网络以加速优秀研究人员的流通。资助者未参与本研究的设计、数据收集、分析、决定发表或论文撰写等方面。

致谢

无。

参考文献

1. Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. Measles - The epidemiology of elimination. *Vaccine*. 2014 Dec 5;32(51):6880–3. doi:10.1016/j.vaccine.2014.10.061 pmid:25444814
2. Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabagh A, Mulders MN, Strebel PM, Okwo-Bele JM, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Nov 14;63(45):1034–8. pmid:25393223
3. Hagan JE, Kriss JL, Takashima Y, Mariano KML, Pastore R, Grabovac V, et al. Progress towards measles elimination, Western Pacific Region, 2013–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:491–95.
4. Choe YJ, Jee Y, Oh MD, Lee JK. Measles elimination activities in the Western Pacific Region: Experience from the Republic of Korea. *J Korean Med Sci*. 2015 Nov;30 Suppl 2:S115–21. doi:10.3346/jkms.2015.30.S2.S115 pmid:26617443
5. Inaida S, Matsuno S, Kobune F. Measles elimination and immunisation: national surveillance trends in Japan, 2008–2015. *Epidemiol Infect*. 2017 Aug;145(11):2374–81. doi:10.1017/S0950268817001248 pmid:28641590
6. Filia A, Bella A, Del Manso M, Baggieri M, Magurano F, Rota MC. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from

- January to end August 2017 - what is making elimination so difficult? *Euro Surveill.* 2017 Sep 14;22(37):30614. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.37.30614 pmid:28933342
7. Tanaka-Taya K. [Current situation of measles in Japan, 2017]. *Uirusu.* 2017;67(1):17–24 (in Japanese). doi:10.2222/jsv.67.17 pmid:29593147
 8. Nishiura H, Mizumoto K, Asai Y. Assessing the transmission dynamics of measles in Japan, 2016. *Epidemics.* 2017 Sep;20:67–72. doi:10.1016/j.epidem.2017.03.005 pmid:28359662
 9. Kinoshita R, Nishiura H. Assessing age-dependent susceptibility to measles in Japan. *Vaccine.* 2017 Jun 5;35(25):3309–17. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.011 pmid:28501456
 10. [On the occurrence of measles cases associated with Okinawa prefecture (up to 19 April 2018)]. Tokyo: National Institute of Infectious Diseases, 2018 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/655-disease-based/ma/measles/idsc/7990-measles20180419.html>) (in Japanese).
 11. Taiwan CDC advises public to determine need for measles vaccination and get vaccinated prior to traveling overseas as this year's first imported measles case confirmed. Taipei: Taiwan Centers for Disease Control, 2018 (<https://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=BC2D4E89B154059B&nowtreeid=EE0A2987CFBA322&tid=0E8B646FA6018F3A>).
 12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward measles elimination—Japan, 1999–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Sep 26;57(38):1049–52. pmid:18818586
 13. Ergonul O, Can F, Akova M, Madoff L. *Emerging infectious diseases: clinical case studies.* Cambridge, MA: Academic press; 2014.
 14. Mizumoto K, Kobayashi T, Chowell G. Transmission potential of modified measles during an outbreak, Japan, March–May 2018. *Euro Surveill.* 2018 Jun;23(24). doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.24.1800239 pmid:29921344
 15. As 5 additional measles cases confirmed, Taiwan CDC continues to closely monitor outbreak and health of close contacts. Taipei: Taiwan Centers for Disease Control, 2018 (<https://www.cdc.gov.tw/english/info.aspx?treeid=BC2D4E89B154059B&nowtreeid=EE0A2987CFBA322&tid=A414238B117BBE3>).
 16. [On the occurrence of measles]. Naha: Okinawa prefecture; 2018 (<http://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/eiken/kikaku/kansen-jouhou/measles.html>) (in Japanese).
 17. [On the occurrence of measles]. Nagoya: Aichi prefecture; 2018 (<http://www.pref.aichi.jp/soshiki/kenkotaisaku/0000013280.html>) (in Japanese).
 18. [On the occurrence of measles]. Kawasaki: Kanagawa prefecture; 2018 (<http://www.city.kawasaki.jp/350/page/0000097465.html>) (in Japanese).
 19. [Measles]. Tokyo: Tokyo Metropolitan Infectious Disease Surveillance Center; 2018 (<http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/measles/>) (in Japanese).
 20. Klinkenberg D, Nishiura H. The correlation between infectivity and incubation period of measles, estimated from households with two cases. *J Theor Biol.* 2011 Sep 7;284(1):52–60. doi:10.1016/j.jtbi.2011.06.015 pmid:21704640
 21. WHO WPSAR Outbreak of Measles in Taiwan and Japan 2018. San Francisco: Github; 2018 (https://github.com/aakhmetz/WHO_WPSAR_Outbreak-of-Measles-in-Taiwan-and-Japan-2018, accessed 10 August 2018).