

マスク着用インフルエンザ予防のエビデンスはあるか？

—EBMによる検討—

Evidence of Facemask for Prevention of Influenza Infections

瀧澤 毅

Tsuyoshi TAKIZAWA

マスクを着用することがインフルエンザ感染予防に有効であるというエビデンス（科学的根拠）があるのかEBMの方法により検討した。そのため本学図書館から利用できる医中誌, JMEDPlus, 医学・薬学予稿集データベース、日経メディカルオンライン、MEDLINE, Cochrane Library を検索し、インフルエンザと呼吸器感染症に対するマスク着用の予防効果について、臨床論文を抽出しエビデンスを評価した。マスク着用がインフルエンザや他の感染症予防に有効であることを検証した推奨度 A、エビデンスレベル 1b のランダム化比較試験のエビデンスはない。これまでマスク着用のインフルエンザ感染症予防を検証するランダム化比較試験が香港とシドニーで実施されたが、いずれもマスク着用と非着用のインフルエンザ感染発症率に統計的有意差はなかった。推奨度 B、エビデンスレベル 2a の観察研究ではインフルエンザ予防に有効であることを示す非ランダム化比較試験とコホート研究のエビデンスがある。また、SARS 感染予防に有効である可能性を示唆する推奨度 B、エビデンスレベル 3a の症例対照研究のメタアナリシスによるエビデンスもある。一方、手洗いの小児肺炎などの感染症予防効果については、推奨度 A、エビデンスレベル 1b のランダム化比較試験のエビデンスがある。WHO や米国 CDC のインフルエンザ予防ガイドラインはマスク着用よりも手洗いを重視しているが、これは両者の予防効果のエビデンスレベルの違いを反映させたものである。

1. はじめに

2009年5月、新型インフルエンザの流行がメキシコ、米国で始まった。政府は新型インフルエンザの日本への侵入を阻止すべく水際作戦でメキシコや米国から航空便乗客の検疫を開始したが、それをかいくぐるように感染発症者が

連絡先：瀧澤毅 ttakizawa@cis.ac.jp

千葉科学大学薬学部薬科学科

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiba Institute of Science

(2009年9月25日受付, 2009年11月26日受理)

発生した。発生した地域ではマスクをした通勤・通学者がテレビや新聞に毎日報道された。マスクが飛ぶように売れ、品切れになる薬局やコンビニも出てきた。株式市場ではマスクの不織布を製造する会社の株が急騰した。

ところが、感染発症者の多いニューヨークではマスクをしている人はほとんど見られない。ニューヨークから中継している報道記者は「マスクがインフルエンザ予防に効果があるというエビデンス（科学的根拠）がないから米国人はマスクをしないのだ」と伝えていた。

日本のインフルエンザ予防ガイドラインはどうなっているのだろうか？ グーグルで「インフルエンザ予防 マスク ガイドライン」をキーワードとして検索してみると、厚生労働省の「個人、家庭及び地域における新型インフルエンザ対策ガイドライン」がヒットする。そこには感染拡大の防止として「発症した人がマスクをすることによって他の人に感染させないという効果は認められており、自分が発症した場合はマスクを着用することが必要である。他方、まだ感染していないものがマスクをすることによってウイルスの吸い込みを完全に防ぐという明確な科学的根拠はないため、マスクを着用することのみによる防御を過信せず、お互いに距離をとるなど他の感染防止策も講ずる必要がある」¹としている。

ここでも科学的根拠という言葉が出てくる。英語の evidence (エビデンス) を翻訳し同じ意味で使っている。それではエビデンス (科学的根拠) とはなんだろうか？

インフルエンザウイルスは飛沫感染する。発症した人がマスクをすれば飛沫感染を防ぐ効果があることは認められているという。そうであれば、感染していない人もマスクをすれば、飛沫感染を防ぐことになると思われるが、感染していない人のマスクによる予防効果には科学的根拠はないという。

科学的根拠というのは、マスクのウイルス防御効果の実験で、感染者が飛沫を外に飛び散らすことを防止する性能は認められたが、非感染者が飛沫を吸い込むことを防止する性能は不十分だったということなのだろうか？

一般的にはそのように受け取る人が多い。そのため、インターネットではウイルス捕集効率の高いマスクを宣伝するウェブページであふれている。しかし、英米でいうエビデンスはインフルエンザウイルスの飛沫感染をマスクが防ぐかどうかという科学実験による根拠ではない。

英米でエビデンスというのは臨床試験や疫学調査による統計学的根拠のことである。統計的な違いが偶然では説明できないほど大きいとき、その違いが統計的に有意であるという。マスクをした人としなかった人のインフルエンザ感染発症率を統計的に調べる。マスクをした人の感染発症率がマスクをしなかった人の感染発症率より統計的に有意に低いことを確認する。あるいはマスク着用と非着用のインフルエンザ感染発症率の比を求め、さらにその比の 95% 信頼区間を統計的に推定し、その上限が 1.0 より小さいことを確認する。このようにしてはじめてマスク着用でインフルエンザ感染予防効果のエビデンスがあるということになる。

このような臨床試験や疫学調査によるエビデンスに基づいて治療や予防方法を定めることを EBM (Evidence Based

Medicine: 科学的根拠に基づく治療) という。EBM は 1980 年代後半から米国や英国で始まった。それまでの治療方法は生理学や専門家の意見によって決められていた。それを臨床試験で検証して決めることになった。

たとえば、乳がんは周辺のリンパを通して転移するので、乳房から胸筋まで広くとってしまうハルステッド手術が標準であった。ところが、臨床試験で胸筋保存術とハルステッド手術を比較してみると、術後の生存率にまったく変わりがなかったことが分かり、ハルステッド手術は次第に採用されなくなった。さらに乳房を残して治療する乳房温存療法が登場、臨床試験で乳房切除術と生存率に変わりがなかったことが確認され、1 期 2 期の乳がんの標準治療として乳房温存療法が認められている。

このように、米国や英国では、それまでの治療方法や予防方法に効果があるのかどうか確かめる臨床試験を実施し、その結果に基づいて治療や予防のガイドラインと教科書を改訂している。頻繁に改訂されるので、冊子では間に合わない。オンラインデータベースとして公開している。

日本でもエビデンスに基づき診療ガイドラインを作成、改訂し、Minds というオンラインデータベースで公開し始めた。しかし、Minds に収録されているガイドラインの数はまだ少なく、インフルエンザ予防方法のガイドラインも入っていない。

本稿ではマスク着用でインフルエンザ予防のエビデンスがあるか EBM により検討した。そのために本学図書館から利用できる医中誌、JMEDPlus、医学・薬学予稿集データベース、MEDLINE、Cochrane Library で関連する臨床論文を検索、抽出し検討した。

2. 日本の医学文献

日本の医学雑誌に発表された医学論文は医学中央雑誌 (医中誌)、JMEDPlus データベースに収録される。また学会発表の予稿集は医学・薬学予稿集データベースに収録される。これらのデータベースはいずれも本学図書館から検索できる。医学・薬学予稿集データベースはすべての学会の予稿集を収録していない。医学・薬学予稿集データベースに収録されない学会発表でも注目を集める学会発表は日経メディカルオンラインやウェブポータルニュースのデータベースに収録されることがあるため、グーグルでも検索する。

医中誌、JMEDPlus でキーワードを「インフルエンザ」と「マスク」として検索すると医中誌 93 件、JMEDPlus 220 件ヒットした (2009 年 7 月 22 日)。そのうち原著論文はそれぞれ 13 件、20 件であった。それらはマスクの性能実験

や使用経験の症例報告である。

2.1 マスクの性能実験と使用経験

マスクの性能実験の論文の1つを紹介すると、「超音波風速計を用いて咳をする際の口からの気流速度を測定したところ、最も安価な紙製のマスクさえも対気速度を1/10未満に低下させることから、ウイルス拡散速度を低下させる効果があることが判明した」²として「新型インフルエンザウイルス出現に際しては政府が一般住民で咳をしている患者に無償でマスクを提供する」ことを提案している。

他にマスクのウイルス捕集実験の論文もいくつかあり、マスク着用が飛沫拡散防止やウイルス吸い込み防止に効果があることを示している。しかし、このような科学実験の結果が臨床の場で実際にウイルス拡散防止やウイルス吸い込み防止に効果に直接結びつかない。科学実験の効果は短期的である。マスク着用の効果は長期的に日常生活のなかに実際に効果を示す必要がある。

常時マスクを着用しているのか、常時着用しないとすれば、どういうときにマスクを着用し、どういうときに着用しないのか、1回でも使用したマスクは廃棄しているか、マスクを手で外したあと手洗いしているかなどによって効果は違ってくる。これらをきちんと決め、参加者に順守させた臨床比較試験をしないと効果は統計的に比較できない。

使用経験は症例報告として医学誌や学会で報告される。使用経験の報告の1つを紹介すると、「2002年の全国的な流行時に、当院でもインフルエンザ患者が急増した」。その経験から「ワクチン接種に加え、冬期のサージカルマスク対策」、更に「外来有熱患者の受付でのトリアージを2004年から導入し、飛沫予防策の強化を図っている。その結果、入院者でのインフルエンザ発生は2003年度0人、2004年度3人と良好な結果である」³としている。

しかしこの使用経験からマスク着用がインフルエンザ感染予防に効果があると統計的に言うことはできない。インフルエンザの発症数は毎年変動する。マスク着用のために減少したのか、変動による減少か不明である。またマスク着用の他、ワクチン接種、外来有熱患者のトリアージなどの対策をとっているため、インフルエンザ患者発生の減少がマスク着用によるものかどうか不明である。

2.2 総説とSARSの疫学研究

原著論文の他は総説、会議録、解説であった。これらはすべてマスク着用を薦めているが、その科学的根拠を示していない。著者たちもそれを認めていて、たとえば 波多

野新平らの総説⁴では「科学的根拠を示す報告は少なく、数値的なデータの少ない分野である」として「マスクの効用の数値的なデータは見当たらないが、咳が出る場合や口腔の乾燥予防にはマスクをすべきであろう」とマスク着用を薦めている。

林らの総説⁵ではSARSの疫学研究結果を引用しマスク着用の有用性を示している。「SARS コロナウイルスは直径100～200nmで、インフルエンザウイルスに近似しており、参考になる研究結果と思われる」とマスク着用の有用性の根拠を示している。疫学研究はSetoらの研究⁶で、その試験デザインは症例対照研究である。表1にその結果を示す。

表1. 職員のマスク着用とSARS感染

	症例: 感染者	対照: 非感染者
マスク着用	2	169
マスク非着用	11	72
合計	13	241

(データはSetoの研究⁶より引用)

11人のSARS患者の診療に携わった職員で、最終的に感染した13名と非感染であった241名について、患者の診療時に行った感染防御手段(マスク、手袋およびガウンの着用、手洗い)を比較検討している。マスクの装着が感染者では2名、15%であったが、非感染者では169名、70%と有意に高率であった(p=0.0001)。

表1の結果は感染者と非感染者のマスク着用率の違いが偶然起きるとすれば、その確率は0.0001しかなく、偶然では説明できないことを示したものである。この研究の結果は職員のマスク着用の有無がSARS感染の有無と強く関連していることを示している。ただし、この研究はマスク着用者と非着用者の感染率を比較していない。したがって、この結果が直接マスク着用の感染防止に有効であることを示すものではない。

2.3 臨床比較試験

マスク着用と非着用でインフルエンザ感染率を比較した研究はないのだろうか？ グーグルで「インフルエンザマスク予防の効果」で検索してみると、日経メディカルオンラインの学会トピックスに「マスクに一定のインフルエンザ予防効果を確認」⁷という記事を見つけた。

試験期間は2007年2月5日～3月2日。対象は、東京都荒川区立のある小学校に通う1～6年。このうち保護者の同意を得た254人を対象に、マスクの着用グループ(161人)と非着用グループ(93人)に分けた。試験期間中にインフ

ルエンザを発症したのは表2のようにマスク着用者3人、非着用者10人であった。

表2. マスク着用とインフルエンザ発症

	発症	非発症	合計
着用	3	158	161
非着用	10	83	93

(データは日経メディカル オンラインより引用)

発症率をマスク着用と非着用で比較すると、図1のように、マスク着用グループの発症率1.9%に対し、非着用グループは10.8%である。マスク着用によってインフルエンザ感染発症率は0.17倍に軽減される。この比の95%信頼区間は0.049~0.61と1.0より小さい。

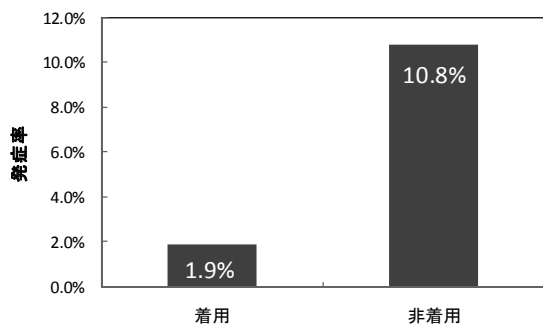


図1 マスク着用とインフルエンザ発症率

またこのような発症率の違いが偶然起きる確率は0.0052と小さく、偶然とは考えられない。すなわちマスク着用の非着用に対するインフルエンザ感染発症率の低下は統計的に有意である。それでは、このインフルエンザ感染発症率の低下はマスク着用によって起きたと考えてよいのだろうか？

マスク着用を選択した児童の保護者は日ごろから衛生に注意を払う家庭であることが多い。マスク着用のほか、外から帰ってきたときは手洗いをさせ、人が多く感染の危険のある場所には行かせないなど気を使っている。マスク着用を選択しない児童の保護者はあまりそういうことを気にしないかもしれない。この試験のインフルエンザ感染発症率の統計的に有意な差は、マスク着用の有無によって起きたのではなく、家庭における衛生習慣、衛生意識の差による可能性もある。

このように比較したいマスク着用と非着用による発症率の差に、家庭における衛生習慣や衛生意識の差が紛れ込むと比較に偏りが起きて本当の比較ができなくなる。それではマスク着用の有無による偏りのない本当の比較をするため

にはどのようにしたらよいのだろうか？

2.4 ランダム化比較試験

マスク着用と非着用でインフルエンザ感染発症率を比較する試験で、マスク着用と非着用の選択を被験者の選択に任せるのではなく、無作為(ランダム)に決める。ランダムにマスク着用か非着用か決めることで、被験者の生活習慣・衛生意識の違いが比較に紛れ込むことを排除する。このような臨床比較試験をランダム化比較試験と呼ぶ。

しかし、衛生意識の高いお母さんはマスク着用効果の試験に子どもが参加することに賛成しても、自分の子どもがマスク非着用でランダムに割りつけられたら参加をやめるかもしれない。ランダムに割りつけられた比較でない偏りのない本当の比較にならないことが一般の人まで浸透していない日本ではマスク着用をランダム化割り付けして比較する試験の実施は難しいと言われている。

そこで、この学会報告ではどのような方法で生徒をマスク着用と非着用に分けたか調べた。この研究は日本小児感染症学会で発表されたというので、医学・薬学予稿集全文数据库を検索したが、この研究は見いだせなかった。収録されている学会を調べてみると日本小児感染症学会の予稿集は収録されていない。

そこで、グーグルに戻り、発表者の「久保伸夫」で検索してみる。Livedoor ニュースにこの研究が紹介されている。「保護者の同意の得られた308名の生徒に対して、登下校時および清掃時に、マスクを着用して過ごした生徒と、マスクを着用せず過ごした生徒のインフルエンザ罹患の様子を症状日記と診断を通じて調査し、発症率を比較した。その結果、有効回答を得られた254名を比較した」⁸とある。この記事の記述から無作為化割り付けではなく、保護者と生徒の選択に任せたと推察される。

ランダム化比較試験による比較でなければ、偏りのない本当の比較ができないことが、日本の医学会でも受け入れられるようになったのは1980年代からである。1983年から医中誌データベースで「ランダム化比較試験」が検索対象を絞り込む特別なキーワードとなった。

しかし、日本の医学文献は症例報告、疫学調査、非ランダム化比較試験が多く、まだランダム化比較試験は少ない。医中誌でヒットした93件を検索対象の限定で研究デザインを「ランダム化比較試験」として絞り込むと0件となる。JMEDPlusでヒットした220件を検索範囲の絞り込みで試験デザインを「ランダム化比較試験(RCT)」とするとやはり0件となる。つまり医中誌、JMEDPlusデータベースにはインフルエンザに対するマスク予防効果のランダム化比較試験

の文献は収録されていない。

インフルエンザウイルスに対する予防だけでなく、RSV、SARS、風邪、呼吸器感染症などの予防にマスク着用が有効かどうかを検証するランダム化比較試験がないか、医中誌、JMEDPlus、医学・薬学予稿集データベースを検索してみたが、見つからなかった。

3. 海外の医学文献

海外の医学雑誌に発表された臨床試験論文は米国医学図書館の医学文献データベース MEDLINE、ヨーロッパの医学文献データベース EMBASE、臨床試験文献データベースのコクランライブラリー(Cochrane Library)などに収録される。そのなかで本学図書館から検索できる MEDLINE を検索した。「influenza mask prevention」をキーワードに検索すると 66 論文ヒットした (2009/08/12)。これを RCT (ランダム化比較試験) に限定すると 2 論文となる。

3.1 ランダム化比較試験

その 1 つは Cowling らが香港で実施した試験で、家族の 1 人がインフルエンザと診断された家族で、試験開始前 14 日間インフルエンザ感染履歴のない 2 人以上の非感染者がいる 198 家族を試験対象集団としている。この 198 家族をランダムに対照群 127 家族、マスク着用群 35 家族、手洗い群 36 家族に割り付けた。試験対象の家族の非感染者の二次感染率は対照群 6%、マスク着用群 7%、手洗い群 6%と統計的に有意な差はなかった⁹。

他の 1 つは MacIntyre らがシドニーで実施した試験で、子供の 1 人がインフルエンザと診断された 143 家族をランダムに対照群 52 家族、サージカルマスク群 47 家族、P2 マスク群 46 家族に割り付けている。サージカルマスクは一般的によく使用されているもので、P2 マスクは N95 マスクとも呼ばれ捕集効率の高いマスクである。

成人に対するインフルエンザ発症率は、家族単位で対照群 24%、サージカルマスク群 32%、P2 マスク群 22%、個人単位で対照群 16%、サージカルマスク群 20%、P2 マスク群 15%と各群間に統計的に有意な差は見られない¹⁰。

MacIntyre らの試験では被験者にマスク着用を毎日報告させている。家族の感染初日に 1 日中またはほとんどマスクを着用していた割合はサージカルマスク群で 38%、P2 マスク群で 46%であった。これが感染 5 日目になるとサージカルマスク群 31%、P2 マスク群 25%と減少する。

ランダムに割り付けた群でインフルエンザ感染率を比較すると統計的に有意な差はなかったが、実際にマスクを 1

日中またはほとんど着用した被験者と非着用の被験者でインフルエンザ感染率を比較してみると、常時マスク着用者の感染率は 0.26 倍に低下している。この推定の 95%信頼区間は 0.09 から 0.77 と上限が 1.0 より小さいので、常時マスク着用者の感染率の低下は統計的に有意である。

この比較はランダム化割り付けされた群間比較ではない。非ランダム化比較試験における比較と同じようにマスク着用によるインフルエンザ感染予防効果の可能性を示したものである。マスクを常時着用した人は衛生意識が高く、手洗い、消毒、換気など他の感染予防対策もおこなたであろう。そのような違いが常時マスク着用者の感染リスクの軽減となって表れた可能性が高く、単純にマスク着用の効果とは言えない。

インフルエンザウイルスに対する予防だけでなく、RSV、SARS、風邪、呼吸器感染症などの予防にマスク着用が有効かどうかを検証するランダム化比較試験がないか検索してみると 1 件ヒットした。被験者は病院のスタッフで、ランダムにサージカルマスク着用 17 人と非着用 15 人に割り付け、2008 年 1 月から 77 日間 咳、鼻水、頭痛、悪寒など風邪の症状を記録させている¹¹。風邪の症状あった日数の平均 (標準偏差) は、マスク着用が 16.1 (13.6)、非着用 14.2 (14.1) と統計的に有意な差は見られない。

3.2 システマティックレビュー

MEDLINE で「influenza mask prevention」をキーワードとしてヒットした 66 件を「Review」で限定すると 9 件となる。そのなかに Jefferson らのマスク、手袋、ガウン、手洗い、換気、隔離など医薬品やワクチン以外の対策による呼吸器感染症ウイルス予防についてのシステマティックレビュー¹²が 1 報あった。

EBM の考え方に基づいて臨床論文を網羅的系統的に収集しエビデンスを評価したものがシステマティックレビューである。Jefferson らのものはコクランライブラリーに収録されている。コクランライブラリーに収録されているシステマティックレビューは最も質が高い¹³。コクランライブラリーのデータベースは本学図書館では CD-ROM で利用できる。

Jefferson らはそのテーマに関連した臨床試験論文を網羅的に収集するため、臨床試験論文が収録されているデータベース MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、CINAHL をマスク、手洗い、手袋、ガウン、隔離など、ワクチンや抗ウイルス薬以外の方法による予防に関するキーワードとインフルエンザ、風邪、RSV、呼吸器感染症に関するキーワードからなる検索式で検索した。この検索式でヒット

した 2300 の臨床試験論文をチェックし、論文のタイトルと抄録から 2162 論文を除外、138 論文を抽出した。その 138 論文をさらに精査し新しいデータを含まない総説など 89 論文を除外した。Jefferson らは除外した 89 論文の除外理由も簡潔に記述している。

システマティックレビューの対象となる 49 論文の内訳はランダム化比較試験が 12 報、対策前と後を比較した調査が 13 報、コホート研究が 14 報、症例対照研究が 10 報である。コホート研究は疫学研究の 1 つで、病院や地域の対象被験者を決めて一定期間観察記録するものである。Jefferson らは 49 論文について『方法』、『対象被験者』、『介入』、『転帰』、『ノート』の項目に分け構造化抄録を作成している。『ノート』には各論文の試験デザインと実施方法、結果の記述から研究の質と信頼性を評価し、その論文から予防効果を評価するときの偏りの危険性を『高』、『中』、『低』に記述している。

12 報のランダム化比較試験は手洗いについての試験で、マスク着用の呼吸器感染症予防効果のものはない。レビューのためのデータベースの検索は 2006 年 11 月 19 日に実施されている。それまでにマスク着用のランダム化試験の論文はなかったということである。このレビューで用いられている検索式で MEDLINE を検索したが、先に示した 3 試験の他にマスク着用の呼吸器感染症予防効果についてのランダム化比較試験は見つからなかった。

コホート研究の 14 論文のなかに、マスク着用の呼吸器感染症予防効果についての観察研究¹⁴が 1 報ある。RSV 感染症に感染した小児入院患者の医療スタッフの RSV 感染率を比較したものである。マスクやゴーグルを使用しなかったスタッフ 98 人の感染率 61% に対して、マスクやゴーグルを使用した 99 人のスタッフの感染率は 5% であった。この感染率の差は統計的に有意で、マスクやゴーグルの使用が RSV 感染予防に効果的である可能性を示唆する。しかし、観察研究なので、それが検証されたわけではない。この研究論文の著者たちも、マスクやゴーグルを使用したスタッフは感染防御に注意を払い、丁寧に手洗いしていた可能性があるが、この研究ではそこまで追及していないと記述している。

3.3 症例対照研究

症例対照研究の 10 論文のなかで、マスク着用の SARS 感染予防については 5 報ある。この 5 論文の研究の実施地域と対象被験者集団を表 3 に示す。先に紹介した Seto らが香港で実施した研究は対象被験者が病院の職員であったが、Lau らの香港における研究¹⁵は対象被験者が香港市民であ

る。香港市民のなかから SARS 患者と対照を抽出して電話でマスク着用の有無や手洗いの有無などを調査している。

表3 マスク着用のSARS感染予防症例対照研究

研究	地域	対象被験者
Seto2003 ⁶	香港	職員
Lau2004 ¹⁵	香港	患者・市民
Wu2004 ¹⁶	北京	患者・市民
Yin2004 ¹⁷	北京	職員
Nishimura2005 ¹⁸	ハノイ	職員・患者親族

Wu らの北京における研究¹⁶の対象被験者は症例が SARS 感染を疑われた患者で、対照が患者の近隣から性・年齢が似通った非感染者である。Yin らの北京における研究¹⁷の対象被験者は病院の職員である。Nishimura らのベトナムのハノイにおける研究¹⁸の対象被験者は、職員または患者の親族である。

偏りの危険性の評価は Seto らから Yin らの 4 論文はいずれも「論文の記述に一貫性を欠くところがあり、また対照の記述が不十分」なため『中』である。Nishimura らの研究は「よく記述され」ており、偏りの危険性は『低』と評価されている。

3.4 メタアナリシス

症例対照研究からはマスク着用が SARS 感染のリスクをどれだけ軽減するか求めることはできない。しかし、マスク着用が SARS 感染のリスクを軽減する可能性があるとするならば、オッズ比をリスク比の近似として求めて評価する¹⁹ことができる。各研究のオッズ比とその推定値の 95% 信頼区間を求めて表 4 に示した。

表4 マスク着用によるSARS感染リスク軽減オッズ比

研究	症例 マスク着用/例数	対照 マスク着用/例数	オッズ比 (95%信頼区間)
Seto2003 ⁶	2/13	169/241	0.08(0.02~0.36)
Lau2004 ¹⁵	93/330	388/660	0.28(0.21~0.37)
Wu2004 ¹⁶	27/94	43/281	0.48(0.29~0.80)
Yin2004 ¹⁷	68/77	178/180	0.08(0.02~0.40)
Nishimura2005 ¹⁸	8/25	35/90	0.74(0.29~1.90)
統合オッズ比			0.32(0.26~0.40)
研究の均質性の検定のp値			0.0024

表 4 で各研究のオッズ比は 1.0 より小さく SARS 感染リ

スク軽減効果がある可能性を示している。しかしその大きさは0.08から0.74と異なっている。また4研究のオッズ比の推定値の95%信頼区間上限は1.0より小さくオッズ比は統計的に有意であるが、Nishimuraらの研究では1.90と1.0より大きくオッズ比は統計的に有意ではない。

各研究はそれぞれ地域も対象被験者も被験者数も異なる。そのためSARS感染のオッズ比やその推定値と95%信頼区間も異なる。しかし試験のデザインが同じで予防効果の大きさとして同じようにオッズ比を用いているので、5研究を統合して統計的に評価することができる。複数の試験結果を統合して全体としてなにを言えるか統計的に評価する方法をメタアナリシス²⁰という。

メタアナリシスで研究の均質性の検定のp値は0.0024と有意で、各研究のオッズ比の違いは大きく、その違いも有意であることを示している。それとともに5研究を統合したオッズ比は0.32で、オッズ比の推定値の95%信頼区間は0.26から0.40となり統計的に有意である。したがって、マスク着用がSARS感染軽減と強い関連していることは5つの症例対照研究全体を通して言えることになる。

3.5 他の衛生習慣

5つの症例対照研究ではマスク着用の他、手洗いなどの衛生習慣も調査している。これら衛生習慣もまたオッズ比が統計的に有意で、衛生習慣がSARS感染リスク軽減と有意に関連することを示している。

Setoらの研究ではマスク着用のほか、ガウンの着用および手洗いのオッズ比の減少が有意である。Lauらの研究では「公共の場所に行くときはマスクをする」のオッズ比の減少が有意であった他に、「1日に11回以上手洗いする」や「住居を消毒する」の減少も有意であった。「通院したことがある」や「感染発生地区に入ったことがある」は有意にオッズ比を増大していた。Wuらの研究では「外出するときいつもマスクをする」が有意にオッズ比を減少させたが、他にも「帰宅時いつも手洗いをする」も有意に感染リスクを軽減している。「慢性疾患がある」や「通院したことがある」、「週1回以上外食する」、「週1回以上タクシーを利用する」が有意にオッズ比を増大し、「農家の市場を利用する」が有意にオッズ比を減少させている。Yinらの研究ではマスクのほかゴーグル、手袋、靴カバー、手洗いと消毒、うがい、「作業の後はシャワーを使い着替えをする」、「病棟では飲食しない」が有意にオッズ比を減少させている。Nishimuraらの研究でもガウン着用が有意にオッズ比を減少させている。

マスクのほか、手袋、ガウン着用、手洗い、消毒、手洗

いといった衛生習慣、感染の危険のある場所への出入りといった多くのことが感染リスクの軽減や増大に関連している。感染予防のためマスクを着用する人は衛生習慣にも気をくばり、感染の危険のある場所には行かない。そのため症例対照研究からはマスク着用が感染リスク軽減の可能性はあることは言えても、マスク着用が感染リスクを軽減するとは言えない。

3.6 手洗いの感染症予防効果

マスク着用の感染症予防効果のランダム化比較試験では感染率の差に統計的に有意な差はなかったが、手洗いの感染症予防効果についてはどうなのだろうか？ Jeffersonらのシステマティックレビューでは手洗いの感染症予防効果についてのランダム化比較試験が12報ある。研究のデザインやその実施方法から偏りの危険性が「低」と評価されたのは2報、「中」と評価されたのが1報である。他の8報はランダム化割り付けの方法の記述がないか、あっても不十分であるため、偏りの危険性が「高」と評価されている。他の1報は詳細なデータがない。

偏りの危険性が「中」と評価されたのはSandoraらの研究である²¹。米国ボストンで2002年11月から2003年4月にわたってアルコール消毒による感染症予防効果を比較している。保育所を単位としてランダム割り付けして、14保育所の155人の小児が手洗い+衛生教育群に、12保育所の137人の小児が対照群に割り付けられた。手洗い+衛生教育は急性呼吸器感染症の感染リスクを0.94に軽減したが、その95%信頼区間は0.72~1.30と統計的に有意ではない。手洗い+衛生教育群は155人中15人、対照群は137人中19人の研究からの脱落があった。脱落が多いため偏りの危険性が大きくなっている。

偏りの危険性が「低」と評価された論文の1つはRobertsらの研究である²²。オーストラリアのキャンベラで1996年3月から11月にわたって保育士と小児に対する手洗い+衛生教育の感染症予防効果を比較している。保育所を単位としてランダム割り付けして、11保育所の299人の小児が手洗い+衛生教育群に、12保育所の259人の小児が対照群に割り付けられた。手洗い+衛生教育は24ヵ月未満の小児の急性呼吸器感染症の感染リスクを0.94に軽減し、その95%信頼区間は0.83~0.97と統計的に有意である。しかし小児全体では感染リスクの軽減は0.95、95%信頼区間は0.89~1.01と有意ではなかった。

偏りの危険性が「低」と評価された2論文の他の1つはLubyらの研究である²³。パキスタンのカラチのスラムにおいて、2002年4月から2003年4月にわたって手洗い+衛

生教育の小児への影響を比較している。

この試験では街路やマーケットで区切られた「地区」を単位として手洗い群に25地区、対照群に11地区とランダムに割りつけている。さらに手洗い群のなかで試験参加に同意した家族を単位として抗菌剤添加石鹸手洗い群と通常石鹸手洗い群にランダムに割り付けた。被験対象者は15歳以下の子供であり、対照群306家族1528人、抗菌剤添加石鹸群300家族1523人、石鹸群300家族1640人である。比較のための評価項目は下痢、インペチゴと呼ばれる皮膚病、呼吸器感染症の発症数である。試験担当者は2002年4月から翌年4月まで1年間毎週1回は被験家族を訪れ健康状態をチェックしている。その結果5歳未満の小児肺炎週間発症数の100人当たりの平均は対照群4.40に対し、石鹸手洗い群2.20と、石鹸手洗い群の発症数が50%減少している(図2)。

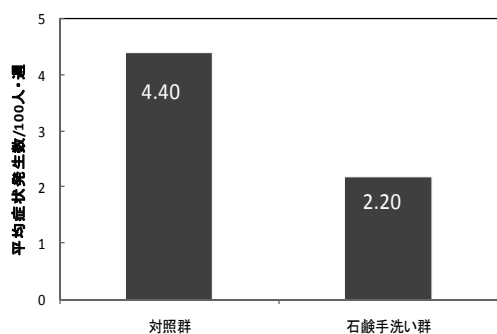


図2 石鹸手洗いによる小児肺炎発症数の減少
(データはLubyらの研究²³から引用)

石鹸手洗い群の対照群に対する小児肺炎発症率の減少は50%、95%信頼区間は34%~65%と統計的に有意である。抗菌剤添加石鹸手洗い群の対照群に対する小児肺炎発症率の減少も45%、95%信頼区間は26%~64%と統計的に有意である。石鹸手洗い群と抗菌剤添加石鹸手洗い群の小児肺炎発症率に統計的に有意な差はない。下痢、皮膚病、呼吸器感染症の発症率も抗菌剤添加石鹸手洗い群、石鹸手洗い群とも対照群より統計的に有意に減少している。抗菌剤添加石鹸手洗い群と石鹸手洗い群の間に統計的な有意差はない。

3.7 感染者からの感染

厚生労働省のガイドラインでは「発症した人がマスクをすることによって他の人に感染させないという効果は認められており」とある。これまでのマスク着用についての研究からはこの効果のエビデンスについて言及した論文はな

い。そこでキーワードを「sick to well transmission」としてMedlineを検索すると85件ヒットした。ウイルス感染の動物実験、症例報告、レビューであり、ランダム化比較試験はなかった。

Cannellらの最新のレビュー²⁴によると、動物実験では実験的証拠はあるが、ヒトについての実験的証拠は得られなかったとしている。1919年インフルエンザの爆発的流行時期に海軍から勇敢なボランティアを100人募り、感染者の口や鼻、気管支から採取した分泌物を与えたが発症しなかった。被験者は前年感染し免疫ができていたのではないかと考えられている。動物実験では感染したフェレットから未感染のフェレットが感染し、さらに未感染のフェレットを感染させることが確認されている。

ヒトについての感染者から健康人への感染のエビデンスは航空機のなかでの集団感染や病院における集団感染の症例報告である。航空機が空港に一時的に停留して換気も止まっていたため49人の乗客中30人がA型インフルエンザに感染している。病院の集団感染は1958-9年のインフルエンザの爆発的流行期の症例報告である。その当時の病院ではまだ感染者の隔離ということは行われていなかった。4人部屋で1人感染者が出ると2日後には他の3人も感染した。

このような集団感染の症例報告からBridgesら²⁵は、医療従事者のインフルエンザ感染対策として、感染者の隔離、病室の換気、医療従事者や病院訪問者の手洗い、消毒、感染者の咳エチケットとしてのマスク着用、医療従事者のマスク着用が提案され実施されるようになったとしている。

4. 考察

これまでマスク着用がインフルエンザ感染予防に効果があるのか、エビデンスを求めて日本や海外の医学文献を調査し検討してきた。ランダム化比較試験によるエビデンスはなかったが、非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、症例報告、動物実験によるエビデンスがいくつか見つかった。EBMではこれらのエビデンスをどのように評価しているのだろうか？

4.1 エビデンスレベル

表5はオックスフォード大学EBMセンターによるいろいろなエビデンスの評価基準である²⁶。ランダム化比較試験は臨床試験における実験的研究(介入)となるので、効果が統計的に有意に認められれば推奨度Aのエビデンスと評価される。さらに、システムティックレビューでいくつか

の試験において統計的に有意な効果があり、メタアナリシスで全体として統計的に有意な効果があれば推奨度 A、エビデンスレベル 1a のもっとも高い評価となる。個々のランダム化比較試験で統計的に有意な効果が認められた段階では推奨度 A でも、エビデンスレベルは 1b である。手洗いの感染症予防効果については Luby らのランダム化比較試験で統計的に有意な効果が認められたので、エビデンスレベルは 1b となる。効果の推定値の 95%信頼区間が狭いほど、効果があることの証拠は強い。

表5 オックスフォード大学EBMセンターによるエビデンスレベル

推奨度	エビデンスのレベル	種類
A	1a	ランダム化比較試験のシステマティックレビュー(メタアナリシス)
	1b	個々のランダム化比較試験(狭い信頼区間を伴う)
B	2a	コホート研究のシステマティックレビュー(メタアナリシス)
	2b	個々のコホート研究(非ランダム化比較試験や質の悪いランダム化比較試験を含む)
	3a	症例対照研究のシステマティックレビュー(メタアナリシス)
	3b	個々の症例対照研究
C	4	症例報告(質の悪いコホート研究、症例対照研究を含む)
D	5	明確な批判的吟味のない、または生理学や基礎実験に基づく専門家の意見

非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究は臨床研究における分析的観察研究で統計的に有意な効果が見とめられれば推奨度 B のエビデンスとなる。個々のコホート研究や非ランダム化比較試験のエビデンスレベルは 2b である。マスク着用によるインフルエンザ予防効果についての非ランダム化比較試験のエビデンスレベルは 2b、RSV 予防効果のコホート研究のエビデンスレベルも 2b である。MacIntyre らのマスク着用による呼吸器感染症予防効果についてのランダム化比較試験ではランダム化比較試験による比較では統計的に有意でなかったが、マスクをほとんど 1 日中使用した人としなかった人との比較では統計的に有意な差があった。これは非ランダム化比較となるので、エビデンスレベルは 2b である。

マスク着用による SARS 予防効果については 5 つの症例対照研究あり、個々の研究結果のエビデンスレベルは 3b である。メタアナリシスで 5 研究は全体として統計的に有意であった。したがってエビデンスレベルは 3a である。

航空機や病院での集団感染はインフルエンザが感染者から非感染者に感染してゆく過程の症例報告である。症例報告は分析的観察研究に対し記述研究と呼ばれ、仮説を提示するものである。そのエビデンスは推奨度 C、エビデンスレベル 4 と評価される。動物実験で感染動物から非感染動

物へ次々と感染してゆく過程は確認されている。動物実験のエビデンスは推奨度 D、エビデンスレベル 5 と評価される。

要約すると、マスク着用による感染症予防については推奨度 B のエビデンスがある。インフルエンザ予防効果のエビデンスレベルは 2b、RSV 予防効果のエビデンスレベルは 2b、SARS 予防効果のエビデンスレベルは 3a である。インフルエンザが感染者から非感染者に感染してゆくことについては推奨度 C、エビデンスレベル 4 の症例報告、および推奨度 D、エビデンスレベル 5 の動物実験のエビデンスがあるが、感染者のマスク着用が感染の広がりを防ぐという推奨度 B 以上のエビデンスはない。

4.2 ガイドライン

マスク着用によるインフルエンザまたは他の呼吸器感染症予防にランダム化比較試験による推奨度 A のエビデンスはなく、推奨度 B の分析的観察研究によるエビデンスがあるとき、ガイドラインではエビデンスをどのように扱って予防方針を決めているのだろうか？国立感染症研究所の感染症情報センターでは WHO の「インフルエンザ A (H1N1) アウトブレイクにおける市中でのマスク使用に関する助言 暫定的な手引き」²⁷ を掲載している。

ここでは Jefferson らがコクランライブラリーに発表したシステマティックレビューを要約して医学誌 BMJ に発表した²⁸ ものをエビデンスとして引用している。「医療機関においてマスクの使用がインフルエンザの感染の広がりを減少させる可能性がある」として次のようなガイドラインを示している。

「マスクを着用することよりも健康な人は口と鼻を触らない、手洗い、消毒、人ごみをさける、換気が推奨され、インフルエンザ症状のある人に対しても 咳やくしゃみをするときはティッシュで口や鼻を覆う咳エチケット、可能な限り健康な人から離れること、居室の換気を行うことを推奨する。」

マスクを正しく使用しないと、感染リスクを低下させないばかりか、感染リスクの増加させる危険性があるとして、上述の対策も同時に行い、マスクの正しい使用の訓練を行うことを薦めている。

米国疾病予防センター (CDC) のガイドライン²⁹ は MacIntyre らのランダム化比較試験の論文における非ランダム化比較をエビデンスとして引用し、マスクは感染者への接触時に、常時徹底着用すれば有効である可能性があるとしている。しかし、一般の健康人には 市中においても、人ごみのなかでも、家庭に感染者がいるときでもマスク使

用は薦めていない。仕事上外出の多い人にも、インフルエンザが流行しているときにおいてもマスク使用を薦めていない。しかしマスクを正しく使用するなら考慮してもよいとしている。医療でインフルエンザ感染者をケアする人にはN95のような非常に小さな空中飛沫の吸入を防ぐマスクを薦めている。

インフルエンザ感染者には Bridges らのレビューを引用し、感染者から非感染者への感染の広がり危険性があるので外出を控えることを薦めている。家庭で、本人が我慢でき手に入るならマスク着用が望ましいが、咳や鼻水をティッシュで覆うことでもよいとしている。外出するときは我慢できるならマスク着用を薦めている。

要約すると、マスク着用のエビデンスは推奨度 B なのでそれほど強く薦めていない。濃厚接触時の徹底常時使用や正しい使用を薦め、過信を諫め、ランダム化比較試験による推奨度 A のエビデンスのある手洗い・消毒を強く推奨している。

4.3 手洗いとマスク着用の比較

なぜ手洗いについてはランダム化比較試験で感染症予防効果が統計的に有意で、マスク着用については統計的に有意でなかったのだろうか？ランダム化比較試験で感染症予防効果がマスク着用については統計的に有意でなかったことはマスク着用による感染症予防効果がないことを意味しているものではない。マスク着用には感染症予防効果があるかもしれないが、ランダム化比較試験で統計的に有意な予防効果を得ることに失敗したということである。

それではなぜ手洗いの感染症予防効果のランダム化比較試験では統計的に有意な予防効果を得ることに成功したのだろうか？ Luby らの試験では手洗いに割りつけられた地区に試験担当者が頻繁に訪れ手洗いを中心とする衛生教育を実施している。最初に 10-15 家族を集め、汚染された手から健康被害が起きることや正しい手洗いの方法を示すスライドやビデオテープ、パンフレットを使い、30-45 分ミーティングする。試験が始まった 2 ヶ月は母親を対象としたミーティングを週に 2-3 回実施し、次の 7 ヶ月は週 1 回 残りの 3 ヶ月は 2 週に 1 回実施している。最初の 3 ヶ月は男性のためにも月 1 回のミーティングを実施した。

試験担当者は対照に割りつけられた地区も同じ頻度で訪れ、教育啓蒙活動を行い、子供向けの本や筆記用具を与えているが、手洗いについての教育啓蒙活動は行っていない。手洗い習慣順守率の直接的な測定はないが、手洗い群の石鹸の消費量は試験期間中 3 倍に増加している。そのことから手洗い群と対照群の石鹸手洗い習慣順守率に大きな

差があることがわかる。

マスク着用や手洗いなど衛生習慣のランダム化比較試験ではマスク着用群や手洗い群に割りつけられた被験者にそれを徹底順守させないと統計的に有意な予防効果を得ることはできない。しかし衛生習慣なので被験者に割りつけられた習慣を徹底順守してもらうことは難しい。Cowling らの香港におけるマスク着用のインフルエンザ感染予防効果のランダム化比較試験では 1 日中または大部分実際にマスク着用していた被験者は 21% である。MacIntyre らのシドニーの試験では 50% 未満であった。

この 2 試験ではインフルエンザに感染した家族が 1 人いる家族を対象被験者にしている。被験者は家庭で感染者に濃厚接触する機会が多い。しかし、家族にインフルエンザ感染者がいるからといって、食事時、家族団欒時、就寝時、いつもマスクを着用していることはない。

MacIntyre らの試験では試験の期間中被験者にマスク着用について記入させているが、50% 以上の被験者が常時マスク着用の問題があると報告している。その最も多い理由がマスク着用は不快であるということである（サージカルマスク群 17%、P2 マスク群 15%）。また親のマスク着用を子供が嫌う（サージカルマスク群 6%、P2 マスク群 9%）ことや、つい忘れること（サージカルマスク群 9%、P2 マスク群 9%）ことも理由としてあげられている。日中はマスクを着けるが、夜間はそばにインフルエンザの子供が寝ていても、子供が嫌うのでマスクを着けないと被験者は記入している。香港とシドニーにおけるインフルエンザ感染予防ランダム化比較試験でマスク着用に見られなかったのはマスク着用を徹底することが難しかったためではないかと考えられる。

5. 結論

マスク着用にはインフルエンザや他の感染症予防に有効であるという推奨度 A のエビデンスはなく、推奨度 B、エビデンスレベル 2b あるいは 3a のエビデンスがある。マスク着用に対し手洗いの小児肺炎などの感染症予防効果については推奨度 A、エビデンスレベル 1b のランダム化比較試験のエビデンスがある。WHO や米国 CDC のインフルエンザ予防ガイドラインはエビデンスレベルを考慮し、マスク着用よりも手洗いを強く薦めている。ランダム化比較試験で手洗いの感染症予防効果が統計的に有意でマスク着用が有意でなかったのは、マスク着用群に割り付けられた被験者のマスクの常時徹底使用が難しかったためと考えられる。

参考文献

1. 厚生労働省：個人、家庭、地域における新型インフルエンザ対策ガイドライン、厚生労働省ウェブページ、2009
2. Inoue S, Matsudaira Y, Sugihara Y : Masks for Influenza Patients; Measurement of Airflow from Mouth, Japanese Journal of Infectious Diseases, 59(3), 179-181, 2006
3. 山内勇人 河野恵、大西誠：インフルエンザ院内感染対策としての予防的マスク着用の有用性、環境感染、21(2), 81-86, 2006
4. 波多江新平、金沢美弥子、南愛子、村山郁子、平昌子、杉山香代子、長谷川ゆり子、金沢きみ代：うがい、手洗い、マスクの科学、診断と治療、92(12), 2169-2174, 2000
5. 林 純、古庄憲浩、村田昌之、牧野長生：最新のマスクとうがいの効用、臨床と研究、83(12), 43-48, 2006
6. Seto W H , Tsang D, Yung R W H , Ching T Y , Ng T K , Ho L M , Peritis J S M : Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute severe respiratory syndrome (SARS) , Lancet 361 May 3, 1519-20, 2003
7. 三和 護：マスクに一定のインフルエンザ予防効果を確認、日経メディカルオンライン、2008. 1. 22
8. マイライフ手帳@ニュース：ユニチャーム、関西医科大学と共同でマスクにより子供のインフルエンザ発症率を5分の1に低減できることを実証、livedoor ニュース、2007/11/02
9. Cowling B J , Fung R O P , Cheng C K Y , Fang V J , Chan K H , Seto W H , Yung R , Chiu B , Lee P , Uyeki T M , Houck P M , Peris J S M , Leung G M : Preliminary Findings of a Randomized Trial of Non-Pharmaceutical Interventions to prevent Influenza Transmission in Households , PLoS ONE 3(5) e2101 2008/www.plosone.org/
10. MacIntyre C R , Cauchemez S , Dwyer D E , Seale H , Cheung P , Browne G , Fasher M , Wood J , Gao Z , Booy R , Ferguson N : Face Mask Use and Control of Respiratory Virus Transmission in Households , Emerging Infectious Diseases , 15(2) , 233-241 2009
11. Jacobs J L , Ohde S , Takahashi O , Tokuda Y , Omata F , Fukui T : Use of surgical face masks to reduce the incidence of the common cold among health care workers in Japan: a randomized controlled trial : Am. J. Infect Control, 37(5), 417-9, 2009
12. Jefferson T , Foxlee R , Del Mar C , Dooley L , Ferroni E , Hewak B , Prabhala A , Nair S , Rivetti A : Interventions for interruption or reduction of the spread of respiratory viruses , Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. CDC006207
13. 日本薬学会編：薬と疾病 III 薬物治療(2) および薬物治療に役立つ情報、東京化学同人、190-192, 2005
14. Agah R , Cherry J D , Garakian A , Chapi M : Respiratory syncytial virus (RSV) infection rate in personnel caring for children with RSV infections. Routine isolation procedure vs routine procedure supplemented by use of masks and goggles. American Journal of Diseases of Children: 141(6) 695-7 , 1987
15. Lau J T, Tsui H , Lau M , Yang X : SARS transmission , risk factors , and prevention in Hong Kong. Emerging infectious diseases, 10(4) , 587-592, 2004
16. Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin D R, Lin C Y, He X, Zhu Z, Liang W, Chin D P , Schuchat A : Risk factors for SARS among persons without known contact with SARS patients, Beijing, China . Emerging Infectious diseases 10(2) , 210-216, 2004
17. Yin W W, Gao L D, Lin W S, Du L, Zhang X C, Zou Q, Li L H, Liang W J, Peng G W, He J F, Yu D W, Zhou D H, Lin J Y, Zeng G : Effectiveness of personal protective measures in prevention of nosocomial transmission of severe acute syndrome. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 25(1):18-22. 2004
18. Nishimura H, Kuratsuji T, Quy T, Chiphi N, Vanban V, Ha L D, Thuylong H, Yanai H, Keicho N, Kirikae T, Sasazaki T, Anderson R M : Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 73(1) : 17-25. 2005
19. 瀧澤 毅 : 薬学系学生のための基礎統計学 改訂版、ムイスリ出版、85-88, 2008
20. 丹後俊郎 : メタアナリシス入門 朝倉書店、61-91, 2002
21. Sandora T J, Tavers E M, Shih M C, Resnick E A, Lee G M, Ross-Degnan D, Goldmann D A : A randomized, controlled trial of a multifaceted intervention including alcohol-based hand sanitizer and hand-hygiene education to reduce illness transmission in the home, Pediatrics 116(3), 587-94, 2005
22. Roberts L , Smith W, Jorm L, Patel M, Douglas R M, McGilchrist C : Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in child care : A randomized , controlled trial , Pediatrics 105(4) 738-742, 2000
23. Luby S P, Agboatwalla M, Feikin D R, Painter J, Billhimer W, Altamirano A, Hoekstra R M : Effect of handwashing on child health : a randomized controlled trial, Lancet

- 366(July 16) 225-285, 2005
24. Cannell J J, Zasloff M, Garland C F, Scragg R, Giovannucci E : On the epidemiology of influenza, *Virology Journal* 2008, 5:29
 25. Bridges C B, Kuehnert M J, Hall C B : Transmission of influenza : implications for control in health care settings, *Clinical Infectious Diseases* 37 1094-1101, 2003
 26. 日本薬学会編：薬と疾病 III 薬物治療(2) および薬物治療に役立つ情報、東京化学同人、200-202, 2005
 27. 国立感染症研究所感染症情報センター：疾患別情報<新型インフルエンザ(ブタ)>WHO 更新情報：インフルエンザA(H1N1)アウトブレイクにおける市中でのマスク使用に関する助言 暫定的な手引き、2009年5月3日
 28. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, Prabhala A, Nair S, Rivetti A Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, Prabhala A, Nair S, Rivetti A : Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses : systematic review, *BMJ* 336 77-80, 2008
 29. Centers for Disease Control and Prevention : Interim recommendations for face mask and respirator use to reduce novel influenza A(H1N1) virus transmission, May 27 2009