

# 厚生科学研究費補助金（特別研究事業）

## 総括研究報告書

### 研究課題

#### インフルエンザ対策緊急総合研究

主任研究者	国立療養所三重病院	神谷 齊
分担研究者	国立感染症研究所感染症情報センター	小坂 健
〃	広島大学医学部保健学科	田中 義人
〃	三重県健康福祉部健康対策課	北村 純
〃	大阪府健康福祉部高齢介護室	出口 安裕
〃	立教大学社会学部	山口 和範
〃	朝日エル	中村 和代
〃	埼玉県立大学保健医療福祉学部	三浦 宣彦
〃	くまがい小児科	熊谷 卓司

# 目 次

## 1. 総括研究報告書

インフルエンザ対策緊急総合研究

国立療養所三重病院 神谷 齊…………… 1

## 2. 厚生科学研究費補助金事業実績報告書

国立療養所三重病院 神谷 齊…………… 7

## 3. 分担研究報告

国立感染症研究所感染症情報センター 小坂 健…………… 13

朝日エル 中村和代…………… 25

広島大学医学部保健学科 田中義人…………… 177

三重県健康福祉部健康対策課 北村 純…………… 185

大阪府健康福祉部高齢介護室 出口安裕…………… 195

立教大学社会学部 山口和範…………… 259

埼玉県立大学保健医療福祉学部 三浦宣彦…………… 327

国立療養所三重病院 神谷 齊…………… 341

くまがい小児科 熊谷卓司…………… 345

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）

総括研究報告書

研究課題

インフルエンザ対策緊急総合研究

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）

総括研究報告書

インフルエンザ対策緊急総合研究

主任研究者 神谷 齊 国立療養所三重病院長

研究要旨

毎年流行し人々に苦痛を与えているインフルエンザに対し、有効な対策を検討するため、それぞれ専門の立場から分担して研究した。インフルエンザの流行情報の迅速な把握、インフルエンザに対する年代別の国民の意識調査と現状での対応の仕方、ワクチンのニーズと安定供給の方策、高齢者入所施設におけるワクチンの使用状況と効果、インフルエンザ流行時の緊急搬送体制のあり方、インフルエンザワクチンの必要本数、病気の本態と生体反応の年齢的变化等につき研究成果を報告し、今後の方向性を示した。

分担研究者 小坂 健（国立感染症研究所 感染症情報センター）、田中義人（広島大学医学部保健学科教授）、北村 純（三重県健康福祉部健康対策課長）、出口安裕（大阪府健康福祉部高齢介護室参事）、山口和範（立教大学社会学部教授）、中村和代（朝日エル）、三浦宣彦（埼玉県立大学保健医療福祉学部教授）、熊谷卓司（くまがい小児科院長）

多発が社会問題となっている。

現在、厚生省では予防接種制度の見直しの検討を行い、その中でインフルエンザ予防接種の取扱いが焦点となっている。インフルエンザ対策を考えた場合に、予防接種が大きな柱となるが、インフルエンザ感染と生体反応、予防接種以外のサーベイランス、施設内感染防止等の対策を含めた総合的な対応につき研究することを目的とした。

A. 研究目的

インフルエンザは、毎冬に流行を繰り返す季節性のある感染症であるが、平成 6 年の予防接種法の改正において、インフルエンザが対象疾患から除外されたことに伴い、国民のインフルエンザに対する関心が低下した。この結果、高齢者を中心としたインフルエンザに罹患した場合の高危険群が、肺炎併発や重症化、また死亡の

B. 研究方法

それぞれの研究者により担当課題が異なるため、詳細方法は各論文を参照していただきたい。取り上げた課題としてはインターネットを用いた流行の迅速把握（小坂）、インフルエンザに対する意識と実態把握（中村）、一地域〔広島県〕におけるインフルエンザワクチンの接種状

況の実態把握（田中）、一地域における高齢者集団福祉施設での予防接種と流行状況調査（北村、出口）、インフルエンザの流行と救急搬送需要調査（山口）、インフルエンザワクチンの今後の需要に関する調査研究（三浦）、インフルエンザ感染の基礎的研究（熊谷、神谷）まとめ（神谷）が分担して研究した。

なお調査にあたっては各研究者共、対象者に調査又は、検査目的を伝え、承諾を得て実施しており問題点を指摘されるようなことはなく、倫理面の配慮は充分実施した。

### C. 研究結果

小坂等はインフルエンザの流行把握について従来の定点報告形式とインターネットによる報告を比較検討した。流行の状況を短時間で知るにはインターネット方式の方が勝り、またこれにはウイルス分離を加えることにより、より正確なインフルエンザの流行把握が出来るものと思われたが我が国ではその制度がない。しかし曜日や地域のばらつきが大きく影響するため、トレンドで把握するならば、外来患者数におけるインフルエンザ様疾患の患者数の割合でサーベイランスすることが、他の要因の影響を減らすと結論している。

中村等はインフルエンザに対する意識、日常の予防と対処、治療や薬剤への一般の人達の評価を首都圏で調査し、ワクチンの接種希望や情報提供のあり方等について調査した。調査対象は一般労働者（20代～50代）450名、3歳以下の子どもを持つ母親280名（以上人数レベ

ル）、老人保健施設120施設（施設レベル）とベースを異にするため、集計は分けて分析した。今シーズン、インフルエンザワクチンを実施したのは、一般労働者2.6%、3歳児14.2%、老人保健施設入所者84.1%、スタッフ0.5%で、老人保健施設以外の接種の選択が個人にまかされている場合は低接種率であった。来シーズンの予防接種意向は、必ず実施する、おそらく実施するの両者を実施意向とした場合、一般労働者7.2%、3歳児44.3%、老健入所者82.9%、スタッフ72.7%で、母親の約半数が接種意向であった。

田中等は広島県における全医療機関でのインフルエンザの予防接種状況の実態を調査した、回収率は21%で、40,628回接種につき解析した。広島県では12月を境に需要と供給のアンバランスが出来、ワクチンが不足した。老健等ではあらかじめ予定数を購入していたので不足はなかった。流行予防としてのワクチン、合併症対策としてのワクチン効果があるとの見解から、安定したワクチンの供給が要望された。

北村等は三重県の高齢者集団入所福祉施設と精神病院、長期療養型病床でのワクチン接種状況とインフルエンザの流行状況を調査した。ワクチン接種率は72.3%であった。約80%の施設は2回接種で実施した。接種率は90～94歳（69.6%）が最も高く、65歳未満は43.3%と最も低かった、発病者は780人（4.2%）で老人福祉施設で314人と多かった。死亡者は219名（1.2%）であったが、インフルエンザが原因で死亡した人は見られなかった。またワクチ

ンを接種率の高い施設の方が発病率が低い傾向が見られた。(Spearman の順位相関  $P=0.000$ ,  $r=-0.346$ )。来シーズンのインフルエンザワクチン接種は 96.8%の施設がワクチンを接種する予定である。

出口等は大阪府の高齢者福祉施設におけるインフルエンザ対策モニタリング実施要領に基づき公費助成制度を導入し、入所者 20,000 人を超える大規模な臨床的解析を実施し、インフルエンザワクチンの有用性を証明した。特に重症化予防に効果を認めた、重篤な副反応は認めなかった。大阪府の公費助成制度において、高齢者福祉施設入所者のインフルエンザワクチン任意接種の利用率は予想以上に高く対象者の半数以上の入所高齢者が接種した。また独自に高齢者施設インフルエンザサーベイランスシステムを運営し、全体の状況把握に効果を上げた。この点は三重県と同じ方法であった。この研究の結果は高齢者のインフルエンザ予防対策の中心は一般の感染症予防対策に加えて、不活化インフルエンザワクチン接種であることが示された。

山口等は全国消防救急機関の協力を得てインフルエンザ大流行時における現状の救急搬送と受け入れ体制の問題点を明らかにして、その解決策を探ることを主目的として研究を実施した。特に新型コロナウイルス出現時を想定して検討した。インフルエンザの流行時期と地域の特性を平成 8 年度～平成 12 年 1 月末までを感染症サーベイランスのデータを用いて地域別に調査した。北海道、東京都、大阪府では人口 1 万人当たりの患者数が他の府県に比較し多いこと、逆に冬

期に暖かい徳島、宮崎、沖縄などは他に比べて極端に小さな人数となっていた。インフルエンザの流行と救急搬送需要の関連の分析を行った。即ち過去のデータを利用し、搬送件数を目的変数として、インフル患者数を説明変数として回帰モデルを考えたが、急病事例の搬送件数を目的変数とした場合、患者数の影響はないが、搬送件数を増加させる傾向が見られた。

三浦等はインフルエンザワクチンの今後の需要につき検討した。平成 12 年度は 4,740 千本から 693.1 千本と推計されたが、この本数は平成 11 年度の接種状況から推計したもので、実際は大きく変動する可能性がある。平成 11 年度の需要本数は 312.6 千本で実不足本数は全国で 385,362 本で、受容の多い東京都、埼玉県、千葉県、福岡県、長野県で不足が多かった。しかし回収されたもの、また小児は 1 本を 2 回接種でも 2～3 人に使用出来ることから、調整により変動はあり得る。以上の如く推計本数は前年の流行等需要に変動を来すので難しいが、必要な本数の方針をしっかりと立てて行かねばならない。

インフルエンザワクチンの効果を基礎的に証明するため神谷等は細胞内サイトカイン染色法を用いて、末梢血中のインフルエンザウイルスに反応するリンパ球について解析した。健康成人の末梢血リンパ球の CD4 陽性リンパ球中にはインフルエンザウイルス抗原に反応して IFN  $\gamma$ 、IL-2、INF- $\alpha$  を産生するメモリーリンパ球が微量であるが存在する。またこのリンパ球は H1N1、H3N2、B の各抗原でも反応に有意

差はなく、抗 CD18 抗体、抗 CD11b 抗体添加で IFN $\gamma$  陽性細胞が抑制された。このことからインフルエンザウイルス特異的メモリー CD4 の解析が可能と思われ、ワクチンの有効性の検討が可能と判断された。

熊谷はインフルエンザワクチンが誘導する免疫の性質（特に初感染）に注目した。その研究方法の確立を目的として乳幼児のインフルエンザ特異的末梢血リンパ球増殖反応（LPT）及び Natural killer（NK）細胞活性を測定した。乳幼児でもインフルエンザワクチンが本当に効果があるかについてのデータは極めて少なく、出来る液性抗体の質も成人と同じ性質であるのかも不明である。また一方では最近インフルエンザ関連脳炎・脳症が乳幼児を中心に発症しており、この病態がインフルエンザウイルスとどう関連し、ワクチンが効果を示すかどうか不明である。この意味において細胞、サイトカイン、免疫レベルで基礎的研究をすることは、インフルエンザ対策上極めて価値あることと考え実施されている。神谷、伊藤の研究と合わせワクチン効果を明確にするためにはこのような検討が必要と考える。

#### D. 考察

インフルエンザの流行把握は疾患の性質上、迅速性が要求され、従来の定点方式では 3 週間を要するものがインターネットとメールを利用することにより翌日には集計出来るが、正確にインフルエンザであるかを分離法といかにうまく組み合わせるか、また地域のばらつきと報告

定点の質をどう一致させるかなど研究の余地は多い。

インフルエンザに対する意識調査は、今回は首都圏中心で行われている。一般サラリーマンにしろ、母親にしろ地方との差は大きいと思われ、このデータのみでインフルエンザやワクチンに対する日本人の考え方とすることには問題があるが、受容の多い首都圏の人の意見としては参考になろう。

予防接種の実態把握はこれらのデータからは地域的に見ていくのが一番正確と思われた。特に高齢者入所施設における実態は分かり易く、また効果の評価も正確にとりやすかった。したがってインフルエンザの診断、対策についてマニュアルを作り、それに基づいて統一した計画を立てることが必要と考えられた。

インフルエンザの集団発生時、新型ウイルスが侵入した場合、重症例への対応など、緊急時の搬送体制と受け入れ先の確保につき日頃より決めておく必要がある。

インフルエンザワクチンの需要予測は簡単ではないが、ワクチン効果、接種方針を明確にし、国民の理解を得ることが必要で、曖昧なデータのまま接種を訴えても毎年の流行状況によりワクチン需要が変化するのはやむを得ない。この点まだ研究の余地が大きい。

インフルエンザの人間への感染とその防衛について、病態を正確に知ることがワクチン効果の正確な把握につながる。過去にも液性抗体の研究は多いが、細胞性免疫について年齢的变化をみたデータはほとんどない。その意味で今回

の研究は今後への発展させる基礎作りとして意義は深い。

## F.研究発表

### 1.論文発表

- 1) 神谷 齊、高齢者へのインフルエンザワクチン接種は 1 回でよいか 日本胸部臨床 59 (9) 679-683, 2000.
- 2) 神谷 齊、インフルエンザワクチン予防接種の問題点と今後の課題 日本臨床 58 (11) 24-29, 2000.
- 3) Yasuhiro Deguchi et al, Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes: reduction in risks of mortality and morbidity during a influenza A (H3N2) epidemic J.med.Microbiol.49,553-536(2000)
- 4) 出口安裕、老人福祉施設における感染症対策への取り組み（大阪府における高齢者のインフルエンザ対策へのアプローチ）、週間保健衛生ニュース 1009号、10-25（1999）

### 2.学会発表

- 1) 神谷 齊、高齢者（65 歳以上）に対するインフルエンザワクチンの効果と安全性に関する研究、第 4 回日本ワクチン学会（2000 年）
- 2) 出口安裕、老人福祉施設における感染症対策への取り組み（大阪府における高齢者のインフルエンザ対策へのアプローチ）、第 96 回日本内科学会総会（感染症）、日本内科学会雑誌 87 (4) 2000.

- 3) 出口安裕、高齢者福祉施設等におけるインフルエンザ対策システム：大阪府における高齢者福祉施設等入所者のインフルエンザ予防について（平成 10 および 11 年度のまとめ）、第 59 回日本公衆衛生学会総会（2000 年）、日本公衆衛生雑誌 47 (11) 2000.
- 4) 出口安裕、高齢者福祉施設入所者におけるインフルエンザ ワクチンの効果：大阪府における高齢者福祉施設等入所者のインフルエンザワクチン接種普及事業について、第 58 回日本公衆衛生学会総会（1999 年）、日本公衆衛生雑誌 46 (10) 1999.



様式A (3)

厚生科学研究費補助金事業実績報告書

平成12年4月10日

厚生大臣 丹羽 雄哉 殿

住 所 〒514-0065 津市河辺町3503-7  
 フリガナ カミヤ ヒロシ  
 研究者 氏 名 神谷 齊  
 生年月日 1939年 8 月 18日生

平成11年度厚生科学研究費補助金(厚生科学特別研究事業)の事業実績報告書について

平成 年 月 日厚生省収健医第 号をもって交付の決定(又は変更承認)を受けた標記の事業を完了したので、関係書類を添えて報告する。

1. 国庫補助金精算所要額 : 金 50,000,000 円也
2. 研究課題名(課題番号) : インフルエンザ対策緊急総合研究(H-11特別-032)
3. 研究実施期間 : 平成 11年 11 月 1 日から平成 12 年 3 月 31 日まで  
( 1 ) 年計画の ( 1 ) 年目
4. 研究者及び経理事務担当者

研究者	①所属施設 (部局)	国立療養所三重病院	②所属施設 所在地	〒514-0125 津市大里窪田町357	
	③連絡先 TEL・FAX E-mail	TEL:059-232-2531 FAX:059-232-5994 E-mail:kamiya@mie.hosp.go.jp	④所属施設に おける職名	病院長	
	⑤最終卒業学 校・卒業年 次及び学位	三重県立大学院医学研 究科・昭和44年修了 医学博士	⑥専攻科目	小児科学	
経理事務 担当者	(フリガナ) ⑦氏名	カケイ セイイチ 竹内 誠一	⑧連絡先 所属施設・TEL FAX・E-mail	〒514-0125 津市大里窪田町357 国立療養所三重病院 会計課 TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5994 E-mail takeuchi@4223s001.mie.-m.hosp.go.jp	

5. 分担した研究事業の概要

①研究者名	②分担した研究項目	③研究実施場所 (施設)	④研究実施期間	⑤配分を受けた 研究費の額 (円)
神谷 齊	細胞内サイトカイン染色法によるインフルエンザウイルス特異的リンパ球の解析	国立療養所三重病院	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで	主任研究者一括計上
小坂 健	インフルエンザの流行の把握に関する研究-インターネットを用いた迅速把握サーベイランスの評価-	国立感染症研究所 感染症情報センター	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで	

田中 義人	平成11年度の広島県におけるインフルエンザ予防接種状況の実態調査	広島大学医学部保健学科	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで
北村 純	高齢者集団福祉施設等におけるインフルエンザワクチンの接種状況及び1999-2000シーズンのインフルエンザの流行状況に関する研究	三重県健康福祉部健康対策課	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで
出口 安裕	高齢者福祉施設におけるインフルエンザ対策に関する研究	大阪府健康福祉部高齢介護室	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで
山口 和範	インフルエンザの流行と救急搬送需要に関する研究	立教大学社会学部	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで
中村 和代	インフルエンザに関する調査	朝日エル	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで
三浦 宣彦	医療需要に関する研究	埼玉県立大学保健医療福祉学部	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで
熊谷 卓司	乳幼児のインフルエンザ初感染およびワクチン接種時における特異的並びに非特異的免疫の動態に関する研究	くまがい小児科	平成11年11月1日から平成12年3月31日まで

## 6. 研究結果の概要

<p>インフルエンザは、毎冬に流行を繰り返す季節性のある感染症であるが、平成6年の予防接種法の改正において、インフルエンザが対象疾患から除外されたことに伴い、国民のインフルエンザに対する関心が低下してきている。この結果、高齢者を中心としたインフルエンザに罹患した場合の高危険群がインフルエンザに罹患し、肺炎併発による重症化や死亡の多発が社会問題となっている。</p> <p>我々は毎年流行し人々に苦痛を与えているインフルエンザに対し、有効な対策を検討するため、それぞれ専門の立場から分担して研究した。インフルエンザの流行情報の迅速な把握、インフルエンザに対する年代別の国民の意識調査と現状での対応の仕方、ワクチンのニーズと安定供給の方策、高齢者入所施設におけるワクチンの使用状況と効果、インフルエンザ流行時の緊急搬送体制のあり方、インフルエンザワクチンの必要本数、病気の本態と生体反応の年齢的变化等につき研究し、今後のインフルエンザ対策の方向性を示した。</p>
---

## 7. 研究により得られた成果の今後の活用・提供

本研究でみられた成果の概略をまとめた。インフルエンザの流行把握は疾患の性質上、迅速性が要求され、従来の定点方式では3週間を要するものがインターネットとメールを利用することにより日には集計が出来るが、正確にインフルエンザであるかを分離法といかにうまく組み合わせるか、また地域のばらつきと報告定点の質をどう一致させるかなど今後検討が必要である。

インフルエンザに対する意識調査は、今回は首都圏中心で行われた。一般サラリーマンにしる、母親にしる地方との差は大きいと思われ、このデータのみでインフルエンザやワクチンに対する日本人の考え方とすることには問題があるが、受容の多い首都圏の人の意見として参考になる。

予防接種の実態把握はこれらのデータからは地域的に見ていくのが一番正確と思われた。特に高齢者入所施設における実態は分かり易く、また効果の評価も正確にとりやすかった。したがってこれらを参考にインフルエンザの診断、対策についてマニュアルを作り、それに基づいて統一した計画を立てることが必要である。

インフルエンザの集団発生時、新型ウイルスが侵入した場合、重症例への対応など、緊急時の搬送体制と受け入れ先の確保につき日頃より決めておく必要があることが示唆された。

インフルエンザワクチンの需要予測は簡単ではない。まずワクチン効果、接種方針を明確にし、国民の理解を得ることが必要で、曖昧なデータのまま接種を訴えても毎年の流行状況によりワクチン需要が変化するのはやむを得ない。この点まだ研究の余地が大きい。

インフルエンザの人間への感染とその防衛について、病態を正確に知ることがワクチン効果の正確な把握につながる。過去にも液性抗体の研究は多いが、細胞性免疫について年齢的变化をみたデータはほとんどない。その意味で今回の基礎的研究は今後への発展させる基礎作りとして意義は深い。

本研究では各研究者により分担して研究したので、それぞれの問題点は明確となり方法論も確立した。今後はこれらの手法を活用してインフルエンザ対策を検討していかなくてはならない。

## 8. 研究の実施経過

研究方法：それぞれの研究者により担当課題が異なるため、詳細方法は各論文を参照していただきたい。取り上げた課題としてはインターネットを用いた流行の迅速把握（小坂）、インフルエンザに対する意識と実態把握（中村）、一地域〔広島県〕におけるインフルエンザワクチンの接種状況の実態把握（田中）、一地域における高齢者集団福祉施設での予防接種と流行状況調査（北村、出口）、インフルエンザの流行と救急搬送需要調査（山口）、インフルエンザワクチンの今後の需要に関する調査研究（三浦）、インフルエンザ感染の基礎的研究（熊谷、神谷）まとめ（神谷）が分担して研究

した。

なお調査にあたっては各研究者共、対象者に調査又は、検査目的を伝え、承諾を得て実施しており問題点を指摘されるようなことはなく、倫理面の配慮は充分実施した。

研究結果：小坂等はインフルエンザの流行把握について従来の定点報告形式とインターネットによる報告を比較検討した。流行の状況を短時間で知るにはインターネット方式の方が勝る。またウイルス分離を加えれば、インフルエンザであることは明確になる。しかしデータ上は地域のばらつきが大きく影響するので、トレンドで把握すれば、他の要因の影響を減らすと結論された。

中村等はインフルエンザに対する意識、日常の予防と対処、治療や薬剤への一般の人達の評価を首都圏で調査し、ワクチンの接種希望や情報提供のあり方等について調査した。調査対象は一般労働者(20代～50代)450名、3歳以下の子どもを持つ母親280名(以上人数レベル)、老人保健施設120施設(施設レベル)であった。今シーズン、インフルエンザワクチンを実施したのは、一般労働者2.6%、3歳児14.2%、老人保健施設入所者84.1%、スタッフ0.5%であった。来シーズンの予防接種意向は、必ず実施する、おそらく実施するの両者を実施意向とした場合、一般労働者7.2%、3歳児44.3%、老健入所者82.9%、スタッフ72.7%で、母親の約半数が接種意向であった。

田中等は広島県における全医療機関でのインフルエンザの予防接種状況の実態を調査した。広島県では12月を境に需要と供給のアンバランスが出来、ワクチンが不足した。流行予防としてのワクチン、合併症対策としてのワクチン効果があるとの見解から、安定したワクチンの供給が要望された。

北村等は三重県の高齢者集団入所福祉施設と精神病院、長期療養型病床でのワクチン接種状況とインフルエンザの流行状況を調査した。ワクチン接種率は72.3%であった。接種率は90～94歳(69.6%)が最も高く、65歳未満は43.3%と最も低かった。ワクチンを接種率の高い施設の方が発病率が低い傾向が見られた。(Spearmanの順位相関  $P=0.000$ ,  $r=-0.346$ )。

出口等は大阪府の高齢者福祉施設におけるインフルエンザ対策モニタリング実施要領に基づき公費助成制度を導入し、入所者20,000人を超える大規模な臨床的解析を実施し、インフルエンザワクチンの有用性を証明した。特に重症化予防に効果を認めた、重篤な副反応は認めなかった。この研究の結果は高齢者のインフルエンザ予防対策の中心は一般の感染症予防対策に加えて、不活化インフルエンザワクチン接種であることが示された。

山口等はインフルエンザ大流行時における現状の救急搬送と受け入れ体制の問題点を明らかにしてその解決策を探ることを主目的として研究を実施した。特に新型ウイルス出現時を想定して検討した。

北海道、東京都、大阪府では人口1万人当たりの患者数が他の府県に比較し多いこと、逆に冬期暖かい徳島、宮崎、沖縄などは他に比べて極端に小さな人数となっていた。急病事例の搬送件数を目的変数とした場合、患者数の影響はないが、搬送件数を増加させる傾向が見られた。

三浦等はインフルエンザワクチンの今後の需要につき検討した。平成12年度は4,740千本から693.1千本と推計されたが、この本数は平成11年度の接種状況から推測したもので、実際は大きく変動する可能性がある。平成11年度の需要本数は312.6千本で実不足本数は全国で385,362本であった。しかし回収されたもの、また小児は1本を2回接種でも2～3人に使用出来ることから、調整により変動はあり得る。以上の如く推計本数は前年の流行等需要に変動を来すので難しいが、必要な本数の方針をしっかりと立てることは可能である。

インフルエンザワクチンの効果を基礎的に証明するため神谷等は細胞内サイトカイン染色法を用いて、末梢血中のインフルエンザウイルスに反応するリンパ球について解析した。健康成人の末梢血リンパ球のCD4陽性リンパ球中にはインフルエンザウイルス抗原に反応してIFN $\gamma$ 、IL-2、INF- $\alpha$ を産生するメモリーリンパ球が微量であるが存在する。またこのリンパ球はH1N1、H3N2、Bの各抗原でも反応に有意差はなく、抗CD18抗体、抗CD11b抗体添加でIFN $\gamma$ 陽性細胞が抑制された。この方法によりインフルエンザウイルス特異的メモリーCD4の解析が可能で、ワクチンの有効性の検討が可能と判断した。

熊谷はインフルエンザワクチンが誘導する免疫の性質（特に初感染）に注目した。その研究方法の確立を目的として乳幼児のインフルエンザ特異的末梢血リンパ球増殖反応（LPT）及びNatural killer（NK）細胞活性を測定した。乳幼児でもインフルエンザワクチンが本当に効果があるかについてのデータは極めて少なく、出来る液性抗体の質も成人と同じ性質であるのかも不明である。また最近インフルエンザ関連脳炎・脳症が乳幼児を中心に報告されており、この病態がインフルエンザウイルスとどう関連し、ワクチンが効果を示すのかも不明である。この意味において細胞、サイトカイン、免疫レベルで基礎的研究をすることは、解明に貢献する可能性がある。以上研究の流れについて説明した。今後の発展へつながればよいと考えている。

インフルエンザの流行の把握に関する研究  
-インターネットを用いた迅速把握サーベイランスの評価-

●協力研究者

小坂 健 国立感染症研究所・感染症情報センター

●研究協力

西村 秀一 国立感染症研究所・ウイルス1部

国立仙台病院ウイルスセンター

●はじめに

インフルエンザは、公衆衛生上重要な疾患であり、世界中が協力してそのウイルスのモニタリングやワクチン株の選定などに協力体制を敷いている。インフルエンザの流行は例年12月から2月の間にピークを迎える。この流行について、正確かつ迅速に臨床医に知らせることは、アマンタジンや今後発売される可能性のある抗インフルエンザ治療薬・予防薬についての適正な処方などの観点からも重要であると思われる。インフルエンザの流行(epidemic)についての定義は様々であるが、諸外国では流行の定義作成についての様々な手法を用いている。たとえば、(1)検査室でのインフルエンザが疑われた患者の検体について、そのうちインフルエンザウイルス分離率がある一定の割合を超えたとき、(2)大きな流行が起きなかった過去数年間のデータより、 $\text{平均値} + aSD$  ( $a$  は 1-2 の範囲が多い。)を計算し、(3)あるいは単に $\text{平均値} \times 1.2-2.0$ などの値などを流行閾値(epidemic threshold)として設定をしており、その閾値を越えた時を流行と呼んでいる。また、英国では一般開業医におけるインフルエンザ様疾患について人口10万人当たりの受診者数をもって閾値を設定している。さらに、カナダなどでは一般開業医の定点においての、外来患者数におけるインフルエンザ様疾患の割合などを指標としている。

我が国では、感染症新法のもと小児科定点約3,000、内科約2,000のインフルエンザ定点を設定し、毎週の患者数を保健所を通じて報告するというサーベイランスが1999年4月より開始されている。しかしながら、これらのサーベイランスは報告までに1週間、報告から解析・情報還元まで1週間と合計2週間あまりの遅れがでており、迅速性を重視したサーベイランスが期待されていた。

今回、厚生省保健医療局結核感染症課は各都道府県から定点として医療機関を選択し、この定点医療機関(仮称:インフル迅速把握定点)が毎日コンピューターを使ってウェブサイトから入力されたデータを用いてインフルエンザの流行の迅速把握サーベイランスを1999-2000シーズンより開始した(仮称:インフル迅速サーベイランス)。現在まで国内における流行の把握については、今まで計算されてこなかったために正確な流行時期についての規定はない。このため、サーベイランスの評価を、従来のサーベイランスデータの結果と流行のピークの時期を比較することにより行った。

## ●方法

迅速報告サーベイランスからのデータを以下の既存のサーベイランスのデータと比較する。

1：厚生省患者サーベイランスに基づくインフルエンザ様疾患の報告

2：病原体の調査サンプルにおけるインフルエンザウイルス分離率（宮城・山形県のみ）

サーベイランスの評価については、CDC のガイドラインに基づき、以下の観点について比較を行う。a. Simplicity 単純性 b. Flexibility 柔軟性 c. Acceptability 受容性 d. Sensitivity 鋭敏度 e. Predictive Value positive 陽性的中率 f. Representativeness 代表性 g. Timeliness 適宜性。今回の報告では上記 d, e, f に関連したサーベイランスの①ピークの時期②患者サーベランスから算出された流行ピークの時期について検討する。

\* 報告の定義：各サーベイランスにおける報告の定義

迅速： インフルエンザ様疾患-診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下の 4 つの基準をすべて満たすもの①突然の発症 ②38 度を超える発熱 ③上気道炎症状 ④全身倦怠感などの全身症状

患者： 同上

分離： インフルエンザの診断に熟練した医療機関から提供を受けた咽頭ぬぐい液について、一般的な方法を用いてウイルス分離を行い、インフルエンザウイルス (A,B,C) が分離されたもの

調査期間：平成12年1月12日～3月23日

なお今回の解析にはデータの入手の問題から、ウェブサイトへの入力でなくメールでデータ提供をした医療機関の分は解析に含まれていない。また、解析に使用したインフルエンザウイルスの分離率データについては、主に宮城県・山形県からの検体について行われた国立仙台病院ウイルスセンターのデータを使用した。

## ●結果

1：ピークの時期の解析

1-1：国レベル：(図1)

・迅速報告：インフルエンザ流行のピークは2月7日であった。

・従来のシステム：2000年第5週（1月31日～2月6日）

迅速報告システムの方がピークは1日遅かった。

1-2：都道府県レベルでの解析：(図2)

- 迅速報告：
- 従来システム：多くが2000年4－6週に流行のピークがみられた。(表1参照)



表1：従来サーベイランスと迅速サーベイランスの流行のピークの都道府県別比較

都道府県	従来サーベイ・ピーク（週）	迅速サーベイ・ピーク	差（週）
北海道	6	2/2-3	1
青森県	5	2/7-10	-1
岩手県	5		
宮城県	5		
秋田県	5	1/31-2/1, 2/7.8	0
山形県	4	1/29, 2/1	0
福島県	5		
茨城県	5		
栃木県	5		
群馬県	5		
埼玉県	5	1/24	-1
千葉県	5	-	
東京都	5	-	
神奈川県	5		
新潟県	5		
富山県	5		
石川県	5	1/14	-3
福井県	4		
山梨県	5		
長野県	4		
岐阜県	4	1/13	-2
静岡県	5		
愛知県	4	1/14	-2
三重県	4		
滋賀県	4	1/12-14	-

2		
京都府	4	1/13. 18. 21,2/1
大阪府	4	
兵庫県	4	1/27
0		
奈良県	4・5	
和歌山県	4	
鳥取県	4	
島根県	4	
岡山県	4	2/2
1		
広島県	4	
山口県	4	
徳島県	5	
香川県	5	
愛媛県	5	
高知県	5	
福岡県	5	
佐賀県	5	
長崎県	5	1/24-28
-1		
熊本県	5	
大分県	5	
宮崎県	5	
鹿児島県	5	1/15
3		
沖縄県	5	

空欄についてはピークが複数週にまたがるなど評価不能。-についてはデータなし。

1- 3: 国立仙台病院ウイルスセンターでのインフルエンザウイルス分離率との比較 (図 3, 4)

国立仙台病院ウイルスセンターではインフルエンザウイルス分離を積極的に行っており、年間のウイルス分離数も数百~千と非常に多い。この機関ではインフルエンザウイルスの分離数は1月 26-28 日にもっとも絶対数が多い。一方インフルエンザウイルスの分離率

で比較すると1月16日～18日に分離率が高いことがわかる。

従来サーベイランスでは当該センターに検体が送付されてくる医療機関のある宮城県および山形県では第5週（2000年1月31日～2月6日）にピークを迎えている。

#### ●考察

今回の暫定的な結果の解析で、迅速報告によるインフルエンザサーベイランスの評価を行った。国全体でみた場合には従来のサーベイランスと迅速報告では1日間の差が生じた。しかしながら、従来サーベイランスでは、2週間遅れて結果がわかり、なおかつ最短で翌週が来ないとピークであったかどうか把握は不可能であり、そうすると従来サーベイランスでは3週間以上遅れてしか流行のピークをとらえることが出来ない。従ってこの1日間違いでピークをとらえられたことは国レベルでの流行のピークを把握するためには有用であることがわかった。また、従来報告が急峻な立ち上がりと急激な減少をとるのに対して、迅速報告では立ち上がりも減少も全体としてなだらかなカーブを描いている特徴がみられた。この場合比較的流行のピークを把握しにくい場合もあることも考えられる。また、1週間のうちでの曜日によるばらつきも大きく1週間の始めのほうに報告数が多い傾向がみられるが、これは外来患者数自体の変動による影響が考えられる。

しかしながら、都道府県単位では、迅速報告では必ずしも流行のピークを特定できない場所も多く、ピークがとらえられた都道府県であっても、一致率は3/12（25%）であり、都道府県単位での流行ピークの把握のためには必ずしも有用でないことがわかった。

ウイルス分離との比較では、もし、このウイルス分離のデータが当該地域での流行状況を現すと考えるならば、従来のサーベイランスのインフルエンザのピークは若干遅れている可能性もある。多くの海外におけるサーベイランスの評価では、ウイルス分離による流行の把握をゴールドスタンダードとして、評価を行っているが、我が国にはそのようなデータがそろっておらず、今回国立仙台病院ウイルスセンターのデータをもとに解析をおこなったが、これらのデータの収集も間接的にはよりよいサーベイランスの確率のために是非とも必要なことと考えられた。

また、今回は迅速性とピークについての評価を行ったが、このデータがどのように還元され、対策などに役に立ったのかというサーベイランスの目的に対する評価や、サーベイランスの柔軟性、受容性などの点からの評価も必要であると考えられる。

#### ●提言

この迅速サーベイランスについては、国レベルの流行のピークを把握するという意味では有用であることがわかったが、曜日によるばらつきが大きく必ずしもピークの日付を特定出来にくい場合もある。また、あくまでトレンドを把握できればよいという観点に立つ場合、諸外国のサーベイランスのように外来患者数におけるインフルエンザ様疾患の患者数の割合でサーベイランスすることが、曜日によるばらつきや地域のイベントや休暇による

外来患者数そのもののばらつきを考慮に入れたサーベイランスとなり、より精度の高いサーベイランスとなると考えられる。また、サーベイランスの比較の場合、多くの場合はインフルエンザウイルスの分離など病原体の同定を伴うサーベイランスの結果をゴールドスタンダードとして比較する事が多いが、我が国には、毎週のウイルス分離率などの基礎資料がなく、真のゴールドスタンダードとの比較が困難であり、サーベイランスの評価の限界となっている。これらのデータの収集も間接的にはよりよいサーベイランスの確率のために是非とも必要なことと考えられた。

#### ●Reference

\*Influenza: relation of mortality to morbidity parameters--Netherlands, 1970-1989.

Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, Masurel N Int J Epidemiol 1991 Dec 20:4  
1118-24

\*Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/1996 epidemic. Carrat F, Flahault A,

\*Influenza A and B epidemic criteria based on time-series analysis of health services surveillance data. Quénel P, Dab W Eur J Epidemiol 1998 Apr 14:3 275-85

\*Impact of influenza and other community-acquired viruses.

Cate TR Semin Respir Infect 1998 Mar 13:1 17-23

\*Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985-1990): the benefits of an influenza early warning system. Snacken R, Lion J, Van Casteren V, Cornelis R, Yane F, Mombaerts M, Aelvoet W, Stroobant A Eur J Epidemiol 1992 Jul 8:4 485-90

\*The etiological structure of acute respiratory infectious morbidity based on the data from a rapid diagnosis in Minsk Kul'kova LV, Zolotovskii LB, Voinov IN, Gutkovskii IA, Sebut NS Vopr Virusol 1993 Nov-Dec 38:6 281-3

\*A space-time criterion for early detection of epidemics of influenza-like illness.

Toubiana L, Flahault A Eur J Epidemiol 1998 Jul 14:5 465-70

\*Sensitivity, specificity and predictive values of health service based indicators for the surveillance of influenza A epidemics. Quénel P, Dab W, Hannoun C, Cohen JM Int J Epidemiol 1994 Aug 23:4 849-55