

図 8 HIV 感染者および AIDS 患者報告数の年次推移

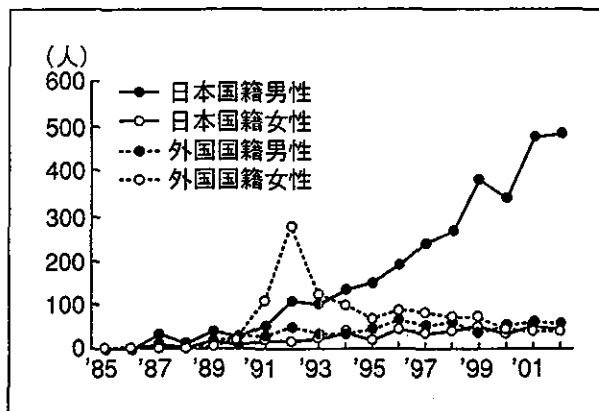


図 9 HIV 感染者報告数の国籍別、性別年次推移

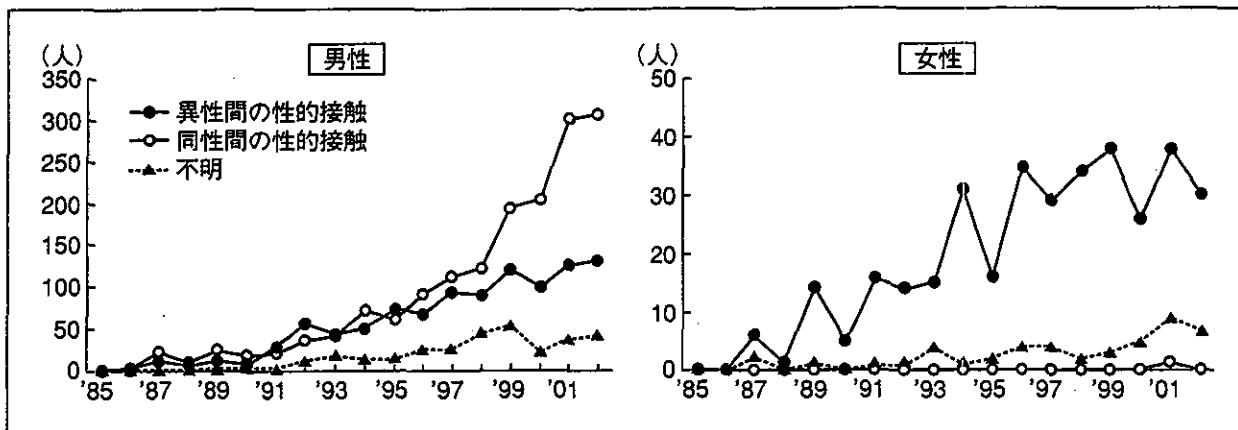


図 10 日本国籍 HIV 感染者の感染経路別年次推移

増えたためである。STI 診療機関は、施設ごとに患者数や男女比が大きく異なる。定点構成によって疾患の男女比などが左右される事実は、各地域に存在する STI 診療機関の中からどのような基準で定点機関を選定すれば、地域を等しく代表し、また各疾患の疫学像を正しく反映する動向調査が可能になるのか、発生動向調査実施のうえで難しい問題が内在することを示唆している。ここで得られる男女比の数値は概況としてみるにとどめるが、全体のトレンドとして女性の比率が高くなってきている点には注意を喚起したい。

● 全数把握 STI

1 梅毒

1999 年 3 月まで、梅毒は、淋病、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫症とともに性病予防法に基づ

いて全数報告がなされていたが、同年 4 月から性病予防法は廃止、代わって施行された感染症法によって、全数把握対象疾患に指定された。両法による患者数・報告数の年次推移を図 5 に示すが、これで見ると減少傾向が続いている。報告数を年齢別、男女別にみると (図 6)、男性では 20~40 歳代まで高く、その後漸減するが、女性では 20 歳代と 70~80 歳代に 2 峰性のピークがみられる。図 7 に示すとおり、高齢の症例のほとんどは、低値の抗体のみ検出される無症候性梅毒で、すでに治癒した過去の感染を報告している場合が多いと考えられる。また、必ずしも報告定義に合致していない症例もあり、現在の梅毒に関する動向調査の問題点が表出している。

2 HIV/AIDS

HIV/AIDS 発生動向に関しては 3 ヶ月ごとに

エイズ動向委員会が詳細な解析を行っており、病原微生物検出情報や以下のウェブサイトで公開されているので参照していただきたい (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-cj.html> または http://api-net.jfap.or.jp/mhw/mhw_Frame.htm)。2002年までの報告によると、HIV/AIDS報告数は増加傾向が続いている(図8)。特に1999年から同性間の性的接触による男性のHIV感染が著しく増えている(図9, 10)。

● おわりに

本稿のテーマは主要な性感染症の動向であるが、STI発生動向調査の実施上の問題点についても理解していただきたく、若干言及した。1999年から2001年にかけて、厚生労働省の「性感染症サーベイランス研究班」(班長:熊本悦明)が9道府県を抽出してSTIの全数調査を行っているが²⁾、上述のデータと比較すると全体に女性報告数がより多く、感染症法による発生動向調査は、女性におけるSTIの広がりを十分捕捉できていないことをうかがわせる。現行の定点把握STI調査においては、定点の選定に際して均質性・代表性が確保されていないため、システムの設計上、定量的な推計値の算出

やそれらを用いた比較を行うことは困難で、経時的なトレンドの監視を主眼としている旨を強調しておきたい。産婦人科系定点をさらに増やすべきだという意見もあるが、各地域におけるSTI診療機関の質や規模、分布などの科学的データを考慮しない定点の選定は、サンプリング・バイアスを生じさせるもので、定点システムを用いた動向調査本来のあり方に反するといわざるを得ない。また、定点調査のみならず、全数把握の梅毒調査においても、報告もれや定義に合致しない症例の混入などの問題を含んでいる。わが国にふさわしいSTI発生動向調査の実施方法について、多方面での検討が必要であろう。なおSTIのみならず、感染症法に基づいた発生動向調査全般に関して、実施後5年を区切りとして行われる改良のための見直し作業が現在進められている。

文献

- 1) 感染症の診断・治療ガイドライン. 日本医師会雑誌 1999; 122.
- 2) 熊本悦明, 塚本泰司, 利部輝雄, 赤座英之, 野口昌良, 高杉豊ほか. 日本性感染症学会誌 2002; 13: 147-67.

発生動向調査からみた性感染症の最近の動向

国立感染症研究所・感染症情報センター 主任研究官 橋戸 円
センター長 岡部信彦

1. はじめに

わが国では、平成11年4月から施行(平成15年11月に改正)された「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」(以下、感染症法)のもとに、五類感染症の定点把握疾患として性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の4種類、および全数把握疾患として梅毒、これらを合わせて5種の性感染症(Sexually Transmitted Diseases、以下STD)の発生動向調査が行われている。同様に五類の全数把握の対象となっている後天性免疫不全症候群(HIV/エイズ)も、現在の主な感染ルートは性的接触であることを考えれば性感染症としてとらえることができる。ここでは、上記STD6疾患の発生動向調査の仕組み、ならびに感染症法施行後の最近の動向を解説する。

2. 法令

定点把握対象のSTD: あらかじめSTD定点として指定された医療機関が月ごとにまとめて管轄の保健所へ届け出るよう、定められている。報告内容は、各疾患の性別、年齢別の人数である。STD定点の数は保健所ごと管内人口に基づき、「保健所管内人口7.5万人未満は」、7.5万人以上の地域では $1 + (\text{人口} - 7.5 \text{万人}) / 13 \text{万人}$ とする」という基準で算出されている。定点の指定は、各都道府県が産婦人科系(産婦人科又は産科若しくは婦人科)と泌尿器科・皮膚科系(性病科又は泌尿器科若しくは皮膚科若しくは皮膚泌尿器科)が概ね同数になるように行っている。現在、STD定点数は全国で約920である。

全数把握対象のSTD: 診断した医師が7日以内に管轄の保健所へ届け出る。報告は個人名を除いた個票で行われ、性別・年齢・症状・検査方法・感染経路・感染

地等の情報が記載されている。

届け出基準: 各疾患の届け出基準については、以下の厚生労働省ホームページを参照されたい。(http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/kansensyo/kijun.html)

3. データの解析と還元

定点把握STDのデータは月ごとに、全数把握STDのデータは随時、それぞれ各保健所から厚生労働省統計情報部のデータベースへ送られている。データは都道府県ごとに集計され、国立感染症研究所・感染症情報センターで解析され、結果は厚生労働省・国立感染症研究所が発行する感染症発生動向調査(IDWR)に掲載されている。全数報告の梅毒に関しては週報で、定点把握の4疾患に関しては月報で、データ提供者に還元されると共に、インターネット上で一般にも公開されている。(http://idsc.nih.gov.jp/kanja/index-j.html)

エイズに関しては、3か月ごとに開催される厚生労働省エイズ動向委員会により、都道府県等からの報告に基づいて患者発生動向が解析され、結果はエイズ予防情報センターのウェブサイトを通じて公開されている。(http://api-net.jfap.or.jp/siryousiryousiryou_Frame.htm)

4. 定点把握STDの最近の動向

経時的トレンド: 性器クラミジア、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、淋菌感染症の定点あたり報告数の年次月別推移を男女別に図1a、bに示した。これらの疾患に関しては1987年より感染症サーベイランス事業の一環として定点把握サーベイランスが開始されており、1999年(平成11年)4月から感染症法で引き継がれた形となっている。しかし、感染症法の施行に際して、STD定点として選定する医療機関の数と診療科構成に変更が

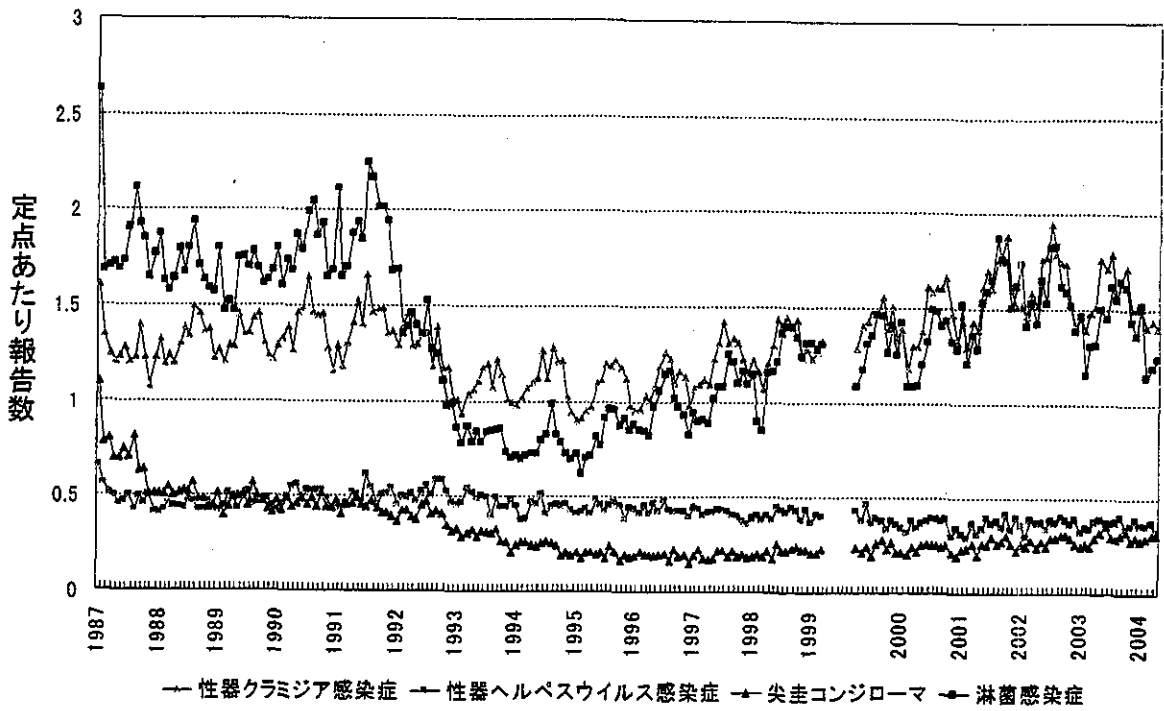


図1a 感染症発生動向調査による性感染症の年次推移 (男性)

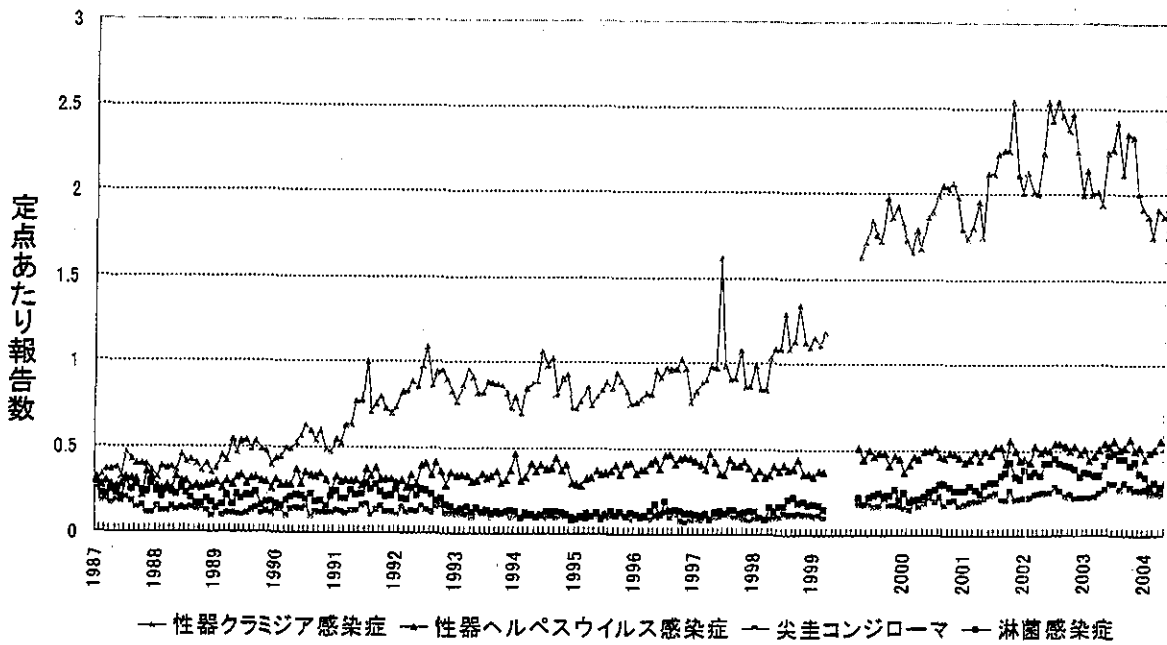


図1b 感染症発生動向調査による性感染症の年次推移 (女性)

加えられたため、1999年4月を境に報告数にはギャップが生じ、男女比も変わるなどし(後述する)、その変化を継続的なものとしてとらえることはできない。だが、男女共に性器クラミジアと淋菌感染症の増加を大きなトレンドとして読むことが可能である。1992年はエイズに対する認識が高まった影響でSTD全体が減少し、特に男性で淋菌感染症が激減した。しかし、エイズに対する不安や関心が薄れるにつれて、1996年からは性器クラミジア、淋菌感染症ともに再び増加に転じた。しかし、2002年以降、減少傾向がみられるようである。例年、夏に多く冬に少ないという季節変動が認められる。

疾患の割合：疾患の割合を男女別にみた場合(図2)、現在では男性ではクラミジアと淋菌感染症がほぼ等しく、それぞれ定点把握STD全体の4割を占めている。女性ではクラミジアが増え続けて約6割に達している。ただし、1980年代～90年代初頭にかけてのクラミジアの割合の急速な増大は、検査法の発達によるところも大きい。

年齢構成：各疾患について、感染症法施行後の年齢別報告数の経時変化を男女別に示した(図3 a, b)。全体に男性では20代、30代が中心であるが、女性においては、より若年齢層にシフトしているのが特徴である。性

器ヘルペスは感染すると生涯にわたって潜伏、再発を繰り返すため、常時、高年齢層からの報告が少なくない。

男女比：各疾患について、男女比の経時変化を図4に示した。1999年に女性の比率が突然高くなった理由は、STD定点の構成の変更によるものと考えられる。すなわち、感染症法の施行にあたりSTD定点となる医療機関を再選定した際、意図的に産婦人科系を増やした結果、女性報告数が増えたためである。人為的な要素が加わっているため、ここで得られる男女比の数値は概況として見るにとどめるが、全体のトレンドとして、女性の比率が継続して高くなってきている点には注意を喚起したい。

5. 全数把握STDの最近の動向

梅毒：1999年3月まで、梅毒は淋病、軟性下疳、鼠径リンパ肉芽腫症と共に性病予防法に基づいて全数報告がなされていたが、同年4月から性病予防法は廃止、代わって施行された感染症法によって、再び全数把握対象疾患に指定された。両法による患者数・報告数の年次推移を図5に示す。これで見限りは減少傾向が続いているが、後述する厚生労働省の「性感染症サーベイランス

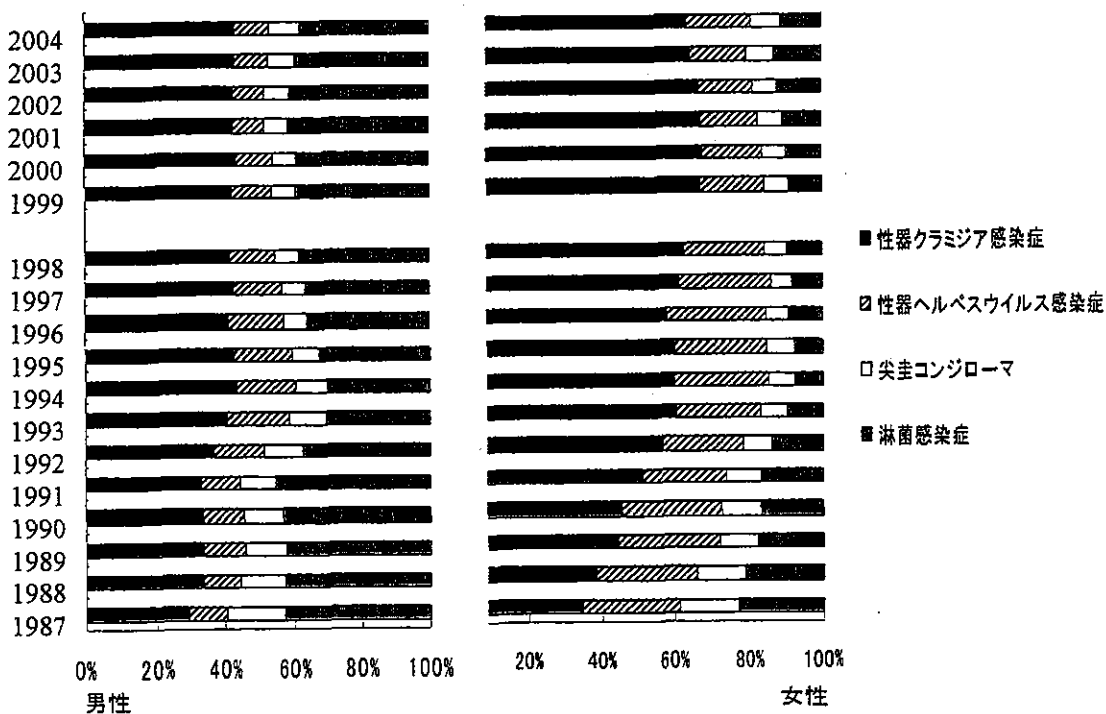


図2 感染症発生動向調査による年次別性感染症の比率

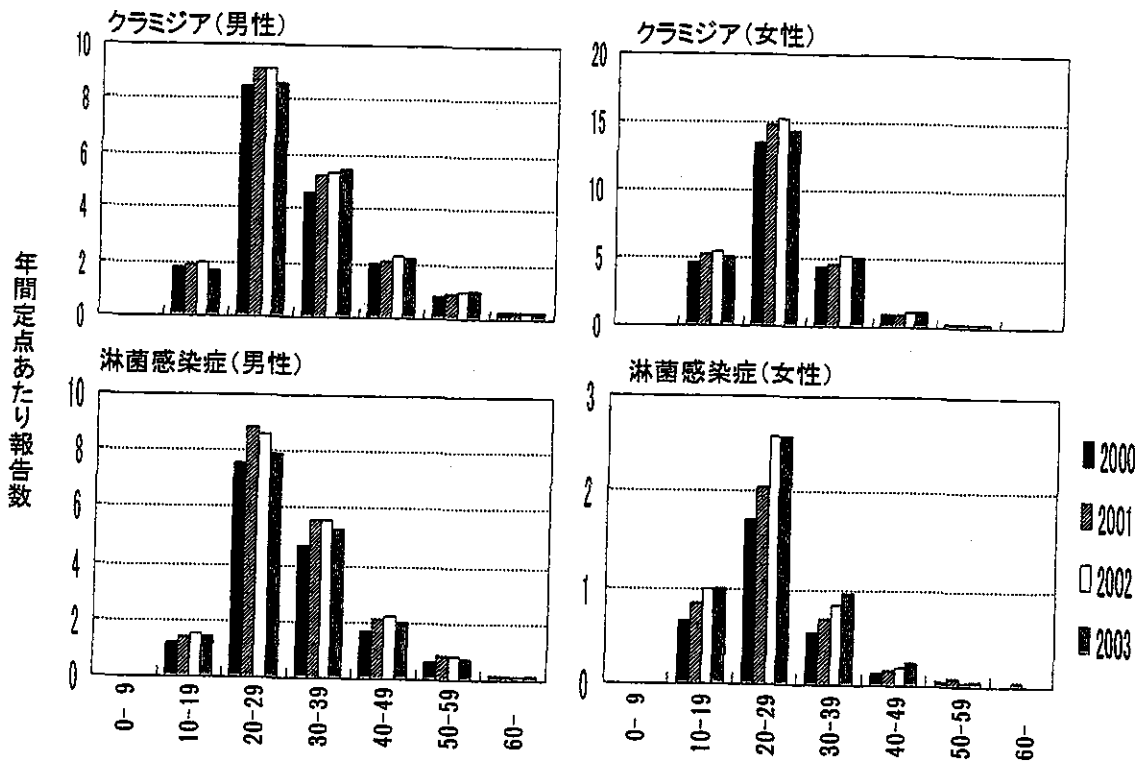


図3a 感染症発生動向調査による各性感染症の年次別、年齢別患者報告数

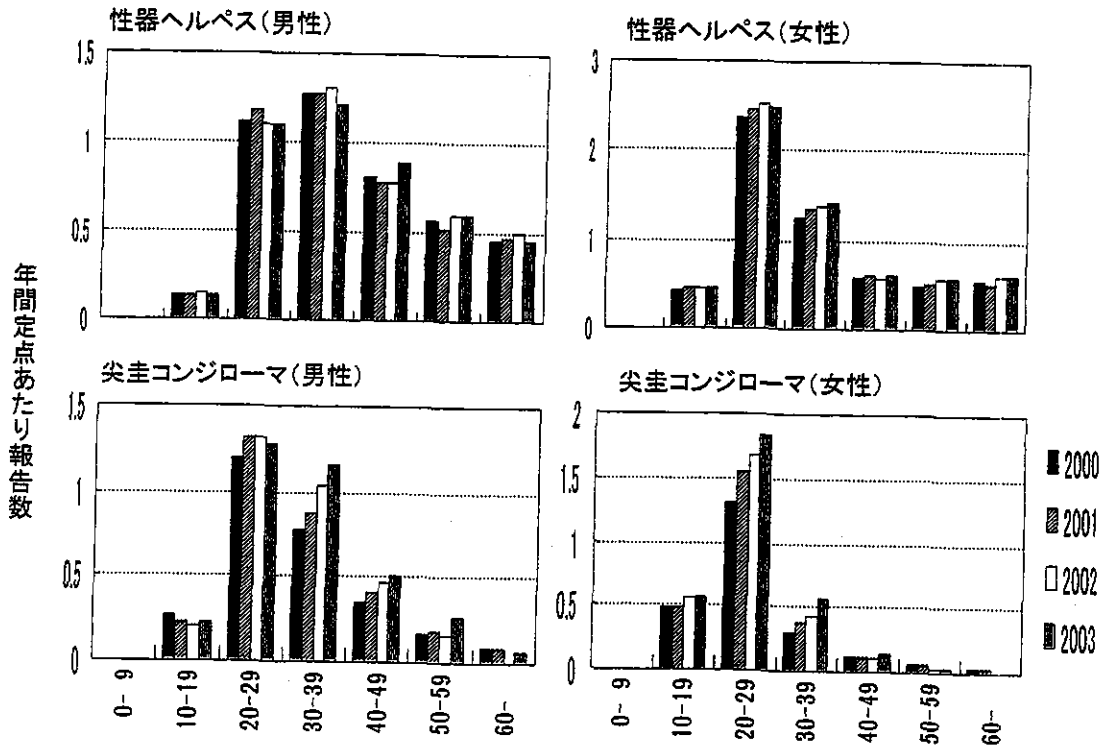


図3b 感染症発生動向調査による各性感染症の年次別、年齢別患者報告数

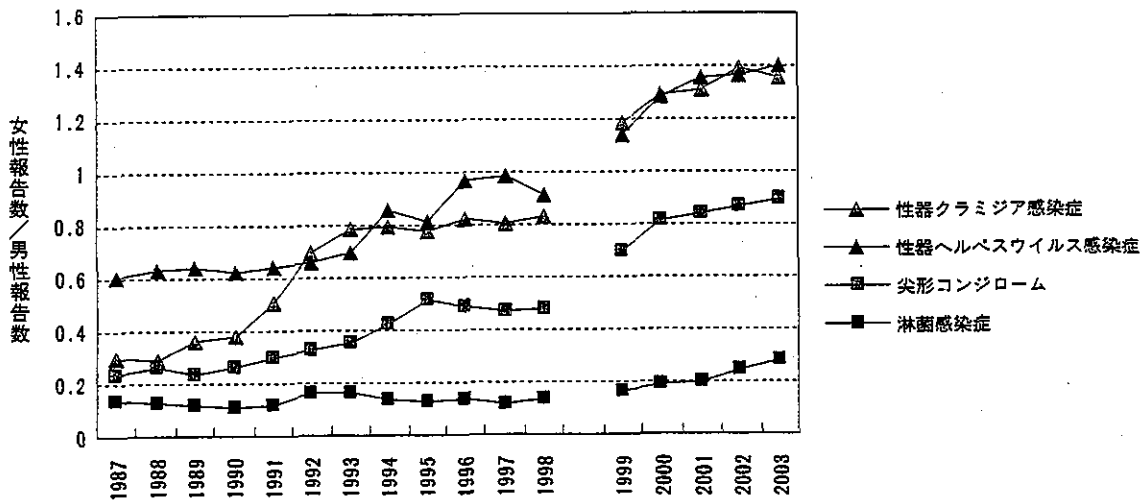
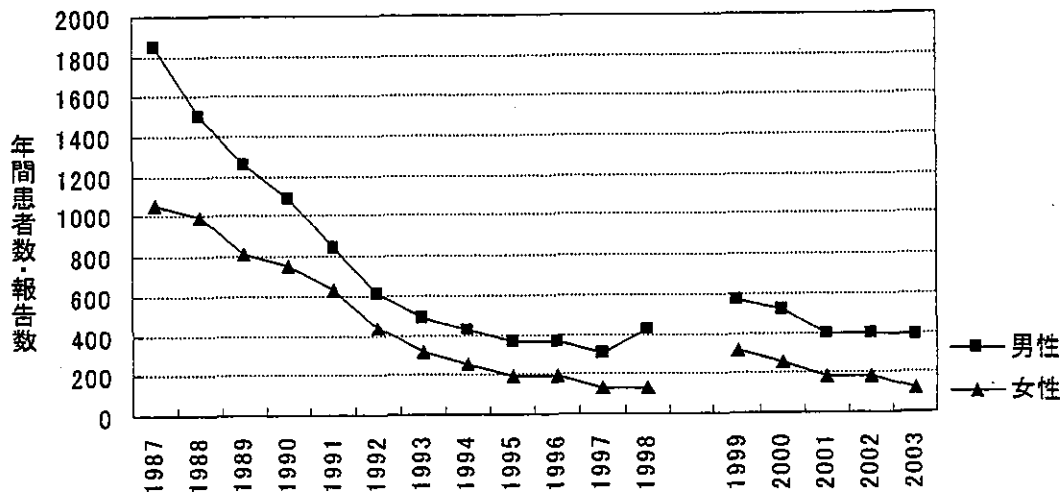


図4 感染症発生動向調査による各性感染症の男女比の年次推移



* 1999年の報告数は伝染病統計調査と感染症発生動向調査の合計
 * 2003年の報告数はまだ確定していない。

図5 伝染病統計調査・感染症発生動向調査による梅毒の患者数・報告数

研究班」の報告書¹¹⁾によると、1998～2000年にかけての梅毒患者数（早期顕症のみ）は年間4000～5000例と推定されている。その数に基づけば、現行の発生動向調査での捕捉率は10%程度ということになり、信頼できる疫学データが得られているとはいえない。年齢別男女別にみると（図6）、男性では20～40代まで高く、その後漸減するが、女性では20代と70～80代に2峰性のピークがみられる。図7に示すとおり、高齢の症例のほとんどは低値の抗体のみ検出される無症候性梅毒で、既

に治癒した過去の感染を報告している場合が多いと考えられる。また、特に血清抗体検査において報告定義に合致していない症例も少なからず混入しており、現在の梅毒に対する発生動向調査の問題点が表れている。

HIV/エイズ：HIV/エイズ発生動向に関しては3か月ごとにエイズ動向委員会が詳細な解析を行っており、病原微生物検出情報や、上述したエイズ予防情報センターのウェブサイトで公開されているので参照していただきたい(<http://idsc.nih.go.jp/kanja/idwr/idwr-j.html>、お

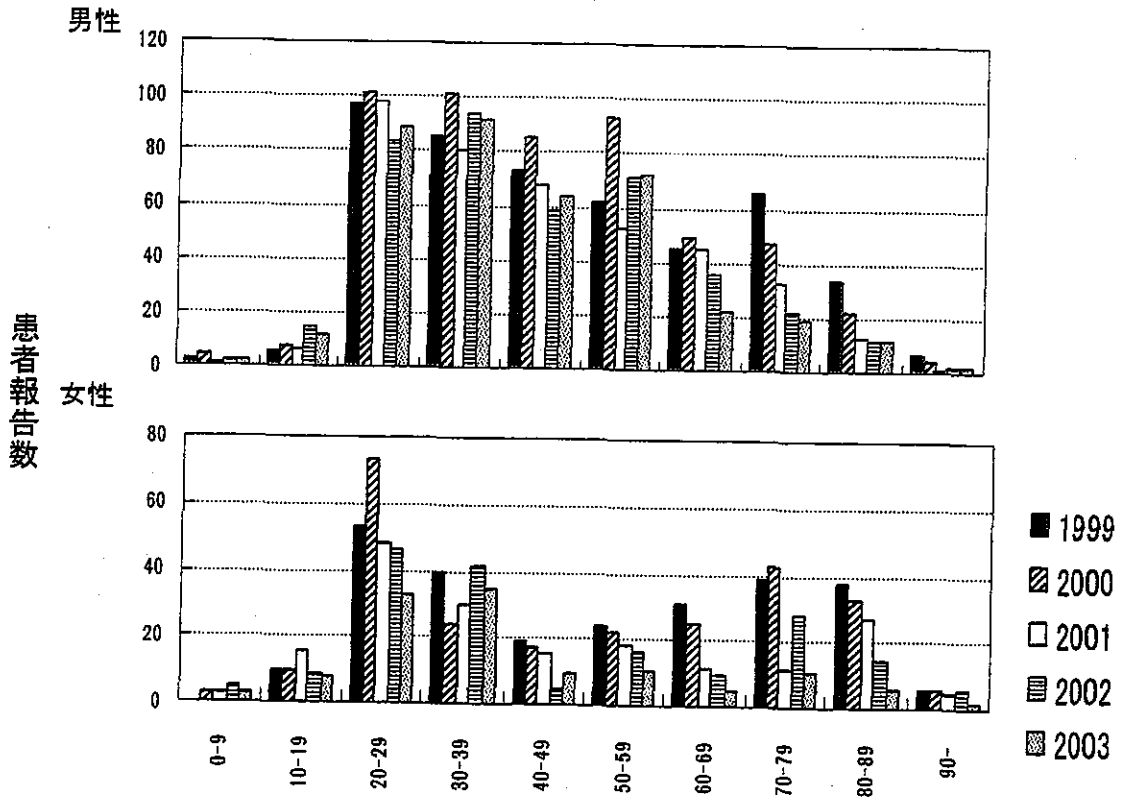


図6 感染症発生動向調査による梅毒の年次別、年齢別患者報告数

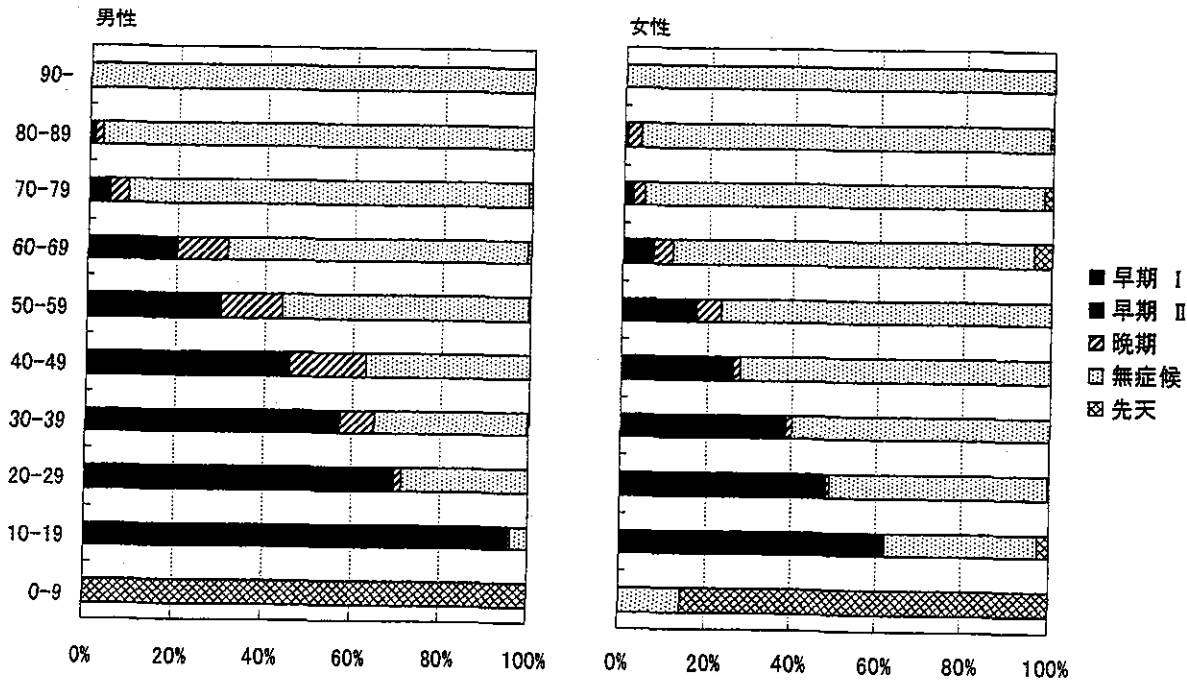


図7 梅毒報告例の年齢別病型の比率 (2000~2002年分)

よび http://api-net.jfap.or.jp/siryou/siryou_Frame.htm。2003年(平成15年)までの報告によると、HIV/エイズ報告数は、一貫して増加傾向が続いている(図8)。特に1999年から同性間の性的接触による日本国籍男性のHIV感染が著しく増えている(図9、10)。静注薬物濫用や母子感染によるものはいずれも1%以下にとどまっているが(図11)、静注薬物濫用については、2003年には、日本国籍症例としては過去最高の6例が報告されている。1985年以降の累積報告数で、異性間性的接

触による日本国籍HIV感染者について年齢階級別に性別構成をみると、15-19歳は女性が70.6%、20-24歳は女性55.1%を占め、他のSTD同様、HIVにおいても若年齢層では女性の割合がより高い(図12)。

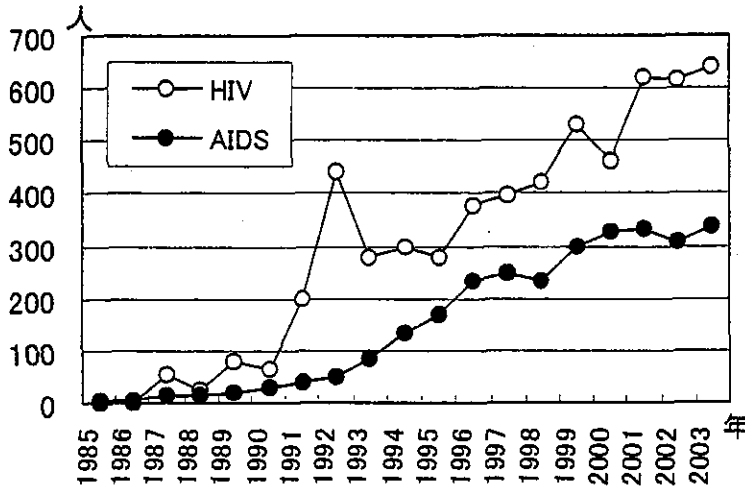


図8 HIV感染者およびAIDS患者報告数の年次推移
[2003年エイズ発生動向概要報告書より引用]

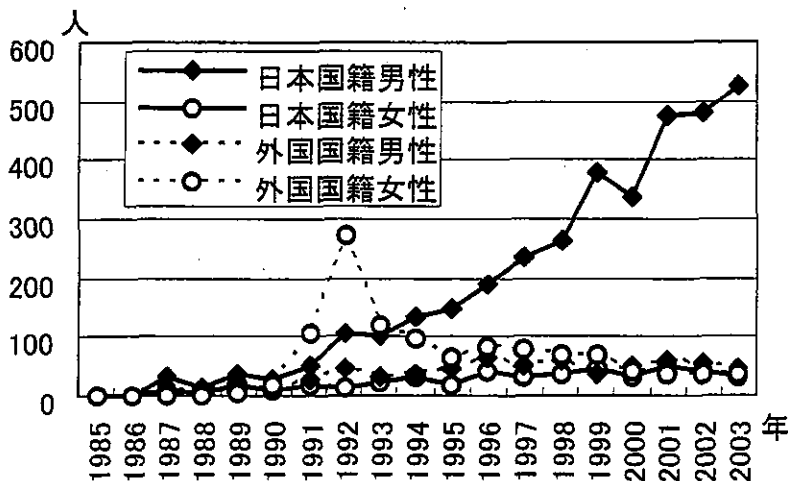


図9 HIV感染者報告数の国籍別、性別年次推移
[2003年エイズ発生動向概要報告書より引用]

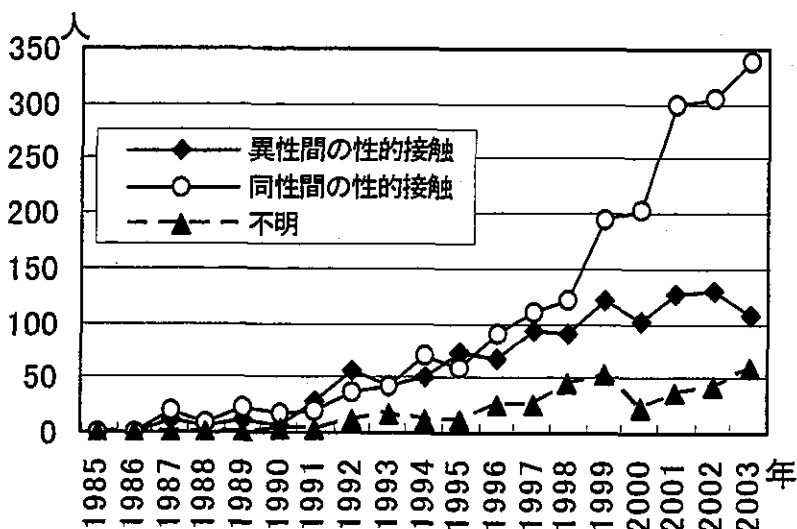


図10 日本国籍男性 HIV 感染者の感染経路別年次推移
[2003年エイズ発生動向概要報告書より引用]

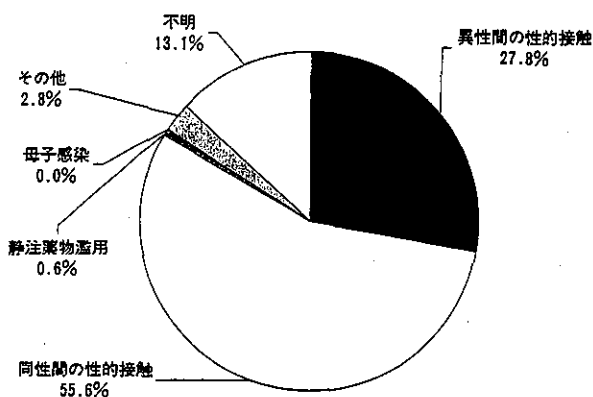


図11 HIV 感染者の感染経路別内訳 (2003年)
[2003年エイズ発生動向概要報告書より引用]

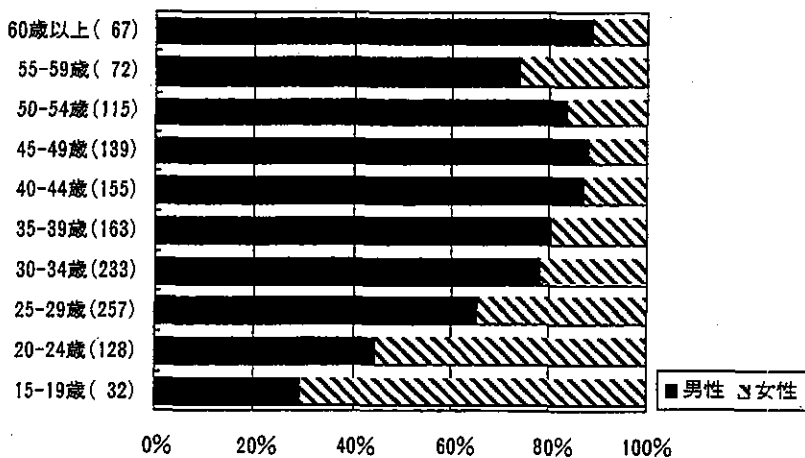


図12 異性間性的接触による日本国籍 HIV 感染者の年齢別、性別内訳 (累計)
[2003年エイズ発生動向概要報告書より引用]

6. おわりに

本稿のテーマは最近の性感染症の動向であるが、現行のSTD発生動向調査の問題点についてご理解いただきたく、若干言及したい。1998年から2000年にかけて、厚生労働省の「性感染症サーベイランス研究班」(班長：熊本悦明)が9道府県においてSTDの全数調査を行っているが¹⁾、発生動向調査のデータと比較すると全体的に女性報告数がより多く、現行の発生動向調査では、特に女性におけるSTDの広がりを十分捕捉できていない可能性が示唆されている。また、上述したように、梅毒患者の報告数も、同研究班の調査結果に比べると発生動向調査ではかなり低い。

われわれは平成14年度に、各地域においてSTD定点がどのように設定されているか、定点の個別情報が得られた2000年分について11都道府県をサンプルとしてその実態を調べた²⁾。その結果、1)各都道府県の人口に対して、あるいはその地域に存在する関係医療施設数に対して設置されている定点の数や割合が均一でない、2)泌尿器科・皮膚科系：産婦人科系を概ね同数になるようにするという考え方には根拠がみられない、3)STD定点に設定している診療科の構成は、各都道府県によって大きく異なる、4)数千人の患者を報告する大きな施設から年間1人という小さな施設まで、定点の規模にばらつきが見られる、等の点が明らかになった。

したがって、現行の定点把握STD発生動向調査においては定点の選定に際して均質性・代表性が確保されていないため、定量的な推計値の算出やそれらを用いた比較を行うことは困難で、経時的なトレンドの監視を主眼とする旨を強調・周知する必要がある。女性STD患者の捕捉率がより低い点に関して、産婦人科系定点をさらに増やすべきだという意見もあるが、各地域におけるSTD診療機関の質や規模、分布等の科学的データを考慮しな

い恣意的な定点の選定はサンプリング・バイアスを生じさせるもので、定点システムを用いた動向調査の本来のあり方に反すると言わざるを得ない。また、そもそもSTDの場合、小児科系や内科系感染症とは患者の受診行動が大きく異なるので、それらの感染症を対象にしたサーベイランスの手法をそのまま適用するのは無理であろう。

発生動向調査の目的として経時的トレンドを見るのか、全国的な広がりを見るのか、国際間での比較が可能な数値を求めるのか等、どこに重点を置くかによって、定点把握でそれが可能なのか、全数報告が必要なのか、血清疫学調査等も必要なのか等の調査方法も変わってくる。現状では、全数把握の梅毒調査においても、多数の報告もれや基準に合致しない症例の混入などの問題がみられている。まずはSTD蔓延の防止という目的のもとに、その目的に沿った効率のよい手法を考案し、必要に応じて複数組み合わせるべくというの、有用なSTD発生動向調査の1つのあり方ではないかと考える。

STDのみならず、感染症法に基づいた発生動向調査全般に関して、施行後5年ごとに見直し作業が行われる予定になっている。平成12年2月に告示された「性感染症に関する特定感染症予防指針」(別添参照)にのっとり、わが国にふさわしいSTD発生動向調査の実施方法について、今後とも多方面での検討が必要であろう。

文 献

- 1) 熊本悦明ほか：日本における性感染症(STD)サーベイランス—2001年度調査報告—。日性感染症会誌, 13: 147-167, 2002.
- 2) 橋戸 円ほか：(新興・再興感染症研究事業)「効果的な感染症発生動向調査のための国および県の発生動向調査の方法論の開発に関する研究(主任研究者：岡部信彦)—STDサーベイランスの定点の解析」。平成14年度報告書。

性器ヘルペスウイルス感染症

Genital herpes simplex virus infection

概要

単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus : HSV) の感染によって、性器やその周辺に水疱や潰瘍などの病変が形成される疾患である。感染はHSVに感染している相手との性交によって起こり、相手の性器に明らかな病変がある場合のみならず、無症状でも性器の粘膜や分泌液中にウイルスが存在する場合には感染する。また口唇性交によっても、相手の唾液中にHSVが排出されていた場合には感染する。抗ヘルペスウイルス薬を服用すれば、病変はいったんは治癒するが、HSVは一度感染すると神経節に潜伏し、ときに再活性化して、患者はその後長年にわたって再発を経験する。

【疫学】

Herpes simplex virus (HSV) は古くからヒトにまん延しているウイルスで、感染様式は大きく二分される¹⁾。①幼少期に周囲のHSV感染者から唾液などを通じて感染し、口内や口唇、その他上半身に水疱、潰瘍を生じる。この様式で感染する者は多く、生活環境によっても異なるが、集団の感染率は通常、成人に達するまでに50～80%に達する。②一方、思春期以降、性行為によって性器に感染し、病変を形成する。この性感染症 (sexually transmitted disease : STD) としての病態が性器ヘルペスウイルス感染症 (性器ヘルペス) である。HSVには2種類の型があり、口、手指などの上半身に感染するものは主に1型 (HSV-1)、性器などの下半身に感染するものは主に2型 (HSV-2) であるが、この住み分けは厳密なものではなく、性器ヘルペスの病変からも、口唇性交などによって感染したHSV-1が多数分離される。

無症候性感染者の多い性器ヘルペスの浸淫度を調べる手段としては、感染者の血中に産生されるHSVに対する抗体を検出する血清疫学が有用であるが、HSV-1抗体は幼少時の感染によるものと区別できないため、性器ヘルペスの指標には用いられない。HSV-2固有の蛋白 (gG-2) を抗原とした、型特異抗体測定法を用いて抗HSV-2抗体が検出された場合のみ、性器ヘルペス (2型)

と推定できる。わが国の様々な集団について抗HSV-2抗体の保有率を調べると、その程度は明らかに性行動の活発さに比例しており、一般妊婦などでは10%前後であるが、コマーシャルセックスワーカーにおいては80%にも達している²⁾。米国では1990年代前半の調査で³⁾、12歳以上の人の21.9%が抗HSV-2抗体を保有しており、1970年代の調査に比べると30%も増え、特に12～19歳という若年齢層では5倍に急増している。

性器ヘルペスの問題は、①繰り返し再発する、すなわち根治が困難であるため、患者にとって精神的苦痛が大きい、②感染しても発症せず、無症状でウイルスを排出している場合が多く (70～80%)、本人も疾患に気づかないまま次の相手に移してしまう、すなわち予防が困難である、この2点に集約される。また、妊婦が性器ヘルペスに罹患し、出産時にウイルスを排出していた場合には、新生児がHSVに感染し、重篤な新生児ヘルペスを発症する危険性が高い⁴⁾。さらに、性器に潰瘍性病変を有すると、エイズの原因となるヒト免疫不全ウイルスを移したり移されたりする可能性が高まることが知られており、エイズのコントロールの上でも重要な問題となっている⁵⁾。しかし、現状では性器ヘルペスの撲滅あるいは制圧は非常に難しく、性の自由化が進む中で先進国、開発途上国を問わず、世界的に増加の一途をたどっている³⁾。

【病原体】

ヘルペスウイルス科, α -ヘルペス亜科に属する HSV は外径 120~130 nm の球状ウイルスで, 外側から順にエンベロープ, テグメント, キャプシド, コアの基本構造をもつ¹⁾ (図参照). 約 15 万塩基対の二本鎖線状 DNA を有し, 約 80 の蛋白をコードしている. 生物・化学・物理学的性状の違いから HSV-1 と HSV-2 の 2 型に分けられるが, いずれも局所粘膜から感染すると増殖して局所に病変を形成すると同時に, 知覚神経を上行して, 口腔周辺の感染であれば三叉神経節, 性器周辺の感染であれば仙髄神経節へ入って潜伏状態に移行する特徴をもつ. 宿主の免疫が低下するなど何らかの刺激があると, 再活性化して神経を下行し, 前とほぼ同じ場所に再び病変を形成するが, その間のメカニズムは明らかになっていない.

【臨床症状・徴候】

外部から入った HSV の初感染によって起こる初発 (急性型) と, 潜伏感染していた HSV の再活性化によって起こる再発 (再発型: 過去に性器ヘルペスの病変を経験している場合), および非初感染初発 (誘発型: 過去に感染していたが無症状で, 免疫低下を契機としてウイルスが活性化し, 初めて病変を経験する場合) の 3 種類の臨床型に分けられる⁶⁾. 急性型が症状は最も重い. 感染機会があってから 2~21 日後に外陰部の不快感, 掻痒感などの前駆症状の後; 発熱, 全身倦怠感, 所属リンパ節の腫脹, 強い疼痛などを伴って, 多発性の浅い潰瘍や小水疱が急激に出現する. 病変部位は男性では包皮, 冠状溝, 亀頭, 女性では外陰部や子宮頸部である. 髄膜炎を合併することもある. 治療しなければ, 治癒までに 2~4 週間近くを要する. 女性では, 排尿困難や歩行困難のため入院加療を余儀なくされることもある.

再発型は, 心身の疲労, 月経, 性交, その他の刺激が誘因となって起こるが, 急性型に比べて病変は小さく数も少ないなど, 症状は軽く, 1 週間以内に治癒することが多い. 再発の回数は月 2~3 回から年 1~2 回程度まで様々である. HSV-2 によるものの方がより再発しやすい. 年を重ねるにつれ, 再発の回数は減少していくのが一般的で



図 Herpes simplex virus 2 型の電子顕微鏡像

ある. 誘発型では, 免疫低下の程度によってはかなり高度な症状を呈する.

【病原診断】

診断はウイルス分離によるのが最も確実であるが, 病変部からのウイルス抗原の直接証明も簡便で, 迅速に結果が得られる. 直接検出する場合は, 水疱や潰瘍病変からウイルス感染細胞を綿棒で採取し, スライドガラスに塗抹する. HSV-1, HSV-2 各々の型特異蛋白を標的としたモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法により同定を行う⁷⁾.

通常用いられる補体結合や中和などの血清診断法では, 幼少時に HSV-1 に感染している者において, HSV-1 による抗体の交差反応を除外できないため, 性器ヘルペスを診断することは難しい. HSV に対して初感染の場合のみ, 急性期と回復期のペア血清で有意の抗体上昇によって診断することが可能である. また, HSV-2 型特異抗体が検出される場合も, 2 型性器ヘルペスに罹患していると推定できる. HSV は同一個体において幼少期の HSV-1 感染, 青年期以降の性器への HSV-1, HSV-2 感染, 再発による病変形成といった様々な病態をとりうるので, 血清抗体から病態を鑑別するのは困難である⁸⁾.

【治療・予防】

性器ヘルペスの治療にはアシクロビル (商品名ゾビラックス) を用いる⁹⁾. 急性型など症状が強い場合には, 経口または静注による全身療法を行う. 経口薬は, アシクロビル 200 mg の錠剤を 1

日5錠, 5日間投与する。副作用はほとんどなく, また耐性ウイルスも, 免疫不全者でない限りわが国ではみつかっていない。再発型のような軽い症状に対しては, 軟膏でもよい。

性器ヘルペスの予防は, HSVを排出している相手との直接の性的接触を避ける以外に方法はないが, 性器や口腔にはっきりした病変がある場合のみならず, 無症状でウイルスを排出している場合も多いので, なかなか困難である。パートナーが性器ヘルペスの患者である, あるいはHSV-2(型特異)抗体陽性であることがはっきりしている場合, および不特定の相手と性的接触をもつ場合には, コンドームを使用すべきである。ただし, 病変が広範囲にわたる場合には, コンドームを用

いても防ぎきれものではない。ワクチンはまだ開発されていない。

◆引用文献

- 1) White DO et al eds : 医学ウイルス学, 第4版(北村敬訳), pp283-309, 近代出版, 1996.
- 2) 橋戸 円, 他 : 医学のあゆみ 152 : 669-670, 1990.
- 3) Smith JS et al : *JID* 186(Suppl 1) : S3-S28, 2002.
- 4) 森島恒雄 : ヘルペスウイルス感染症(新村真人, 他編), pp144-151, 臨床医薬研究協会, 1996.
- 5) Keet IP et al : *Genitourin Med* 66 : 330-333, 1990.
- 6) 廣瀬崇興 : 日医会誌 122 : 232-235, 1999.
- 7) 川名 尚, 他 : 感染症会誌 61 : 1030-1037, 1987.
- 8) 橋戸 円 : ヘルペスウイルス感染症(新村真人, 他編), pp68-75, 臨床医薬研究協会, 1996.
- 9) Patel R : *JID* 186(Suppl 1) : S47-S56, 2002.

[橋戸 円]

Geographic and Temporal Trends in Influenzalike Illness, Japan, 1992–1999

Takatsugu Sakai,* Hiroshi Suzuki,* Asami Sasaki,* Reiko Saito,* Naohito Tanabe,* and Kiyosu Taniguchi†

From 1992 to 1999, we analyzed >2.5 million cases of influenzalike illness (ILI). Nationwide influenza epidemics generally lasted 3–4 months in winter. Kriging analysis, which illustrates geographic movement, showed that the starting areas of peak ILI activity were mostly found in western Japan. Two spreading patterns, monotonous and multitonous, were observed. Monotonous patterns in two seasons featured peak ILI activity that covered all of Japan within 3 to 5 weeks in larger epidemics with new antigenic variants of A/H3N2. Multitonous patterns, observed in the other five seasons, featured peak ILI activity within 12 to 15 weeks in small epidemics without new variants. Applying the kriging method allowed better visualization and understanding of spatiotemporal trends in seasonal ILI activity. This method will likely be an important tool for future influenza surveillance in Japan.

Influenza is a highly contagious acute respiratory disease that has caused global epidemics and pandemics. Pandemics in the 20th century have occurred at intervals of 11 to 39 years (1–3). The World Health Organization has requested each member state to produce a pandemic plan. The phasing and geographic spread of influenza pandemics have important implications for future planning, and complete global spread is now likely to occur in ≤6 months, as a result of increased travel and urbanization (4).

The National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases in Japan features sentinel surveillance for 27 infectious diseases, including influenza (5,6). To better understand the movement and velocity of influenza epidemic spread from 1992 to 1999 in Japan, we used a geographic information system (GIS) with generated weekly surveillance data. We focused on the kriging

method to illustrate and clarify spatiotemporal relationships in epidemiologic research, e.g., for rotavirus and influenzalike illness (7–9).

Methods

Influenza Surveillance System in Japan

The systematic surveillance of influenza and influenza-like illness (ILI) as notifiable diseases under Infectious Disease Control Law began in 1981 in Japan. Each ILI case is defined on the basis of a sudden fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$, respiratory symptoms, and myalgia. The number of patients with ILI is reported on a weekly basis from $\approx 2,400$ sentinel pediatric and general physicians and 663 health centers throughout Japan. The number of sentinels is decided on the basis of the size of the population of the health center area where they serve: a health center with population <75,000 would have one sentinel, a population 75,000–125,000 would have two, and populations >125,000 would have three + [(population – 125,000)/100,000] sentinels (10). Recruitment is on a volunteer basis. Sentinels forward clinical data to ≈ 60 prefectural or municipal public health institutes, and data generated are electronically reported to the Infectious Disease Surveillance Center in the National Institute of Infectious Diseases (Tokyo) (5,6).

Geographic Analysis

We analyzed surveillance data from 1992 to 1999 for 46 prefectures, excluding Okinawa Prefecture, which is approximately 800 km from the four major islands of Japan. To combine data from all prefectures and examine trends at the national level, we calculated the number of reported ILI cases per sentinel per week after adjusting the epidemic curves with a 5-week unweighted moving aver-

*Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan; and
† National Institute of Infectious Disease, Tokyo, Japan

age (reported ILI cases per sentinel per week [RC/S/W]) as an indicator of ILI activity. This procedure smoothed the data and simplified identification of the seasonal peak (7). The peak week during each influenza season was defined when the greatest unweighted moving average was observed in individual prefectures. For the time scale of geographic analysis, the first week was defined when the first peak was observed in any of the prefectures during the season; subsequent weeks were then numbered accordingly.

For the spatiotemporal spread of the 1992–1999 epidemics in Japan, we used the kriging geostatistical method to estimate point values by using surrounding, known point values (11,12). The address of the prefecture government was used as the representative site of prefecture surveillance data, and unweighted moving average for each prefectural peak week was applied after adjusting the time scale. Kriging uses a weighted moving average interpolation to produce the optimal spatial-linear prediction. The estimated kriging weight matrix is a product of the inverse covariance weight matrix and the distance matrix (11,12).

To make kriging maps as contour maps showing the timing of peak ILI activity, we performed the following steps. First, we created an empiric semivariogram to examine the structure of data. The empiric semivariance is 0.5 times the difference squared, when Euclidean distance is used. Second, this semivariogram estimated the theoretical model parameters through a weighted least-squares technique. The data showed a spherical pattern. Next, the weights were determined by incorporating the spherical pattern of covariance. Finally, we estimated the values at unmeasured points and made filled-contour maps from the kriging weights for the measured values. The isobars on the contour maps represent interpolated time of peak activity distributed spatially and were placed at 1-week intervals. All procedures were carried out on ArcGIS 8.2 (ESRI, Redlands, CA) and Geostatistical Analyst (ESRI) for Windows.

Statistical Analysis

To ascertain the relationship between epidemic scale and velocity of spread, we used three parameters: greatest number of ILI cases, increasing-to-peak period, and nationwide peak-duration. The first parameter was the

greatest number of ILI cases, defined as the greatest number of RC/S/W in each prefecture. The second parameter was the increasing-to-peak period, defined as the time from the week RC/S/W was >50% of peak to the week of the peak. Influenza epidemics usually show an elevated incidence of ILI before the peak and for some weeks after each epidemic. In our study, sharp increases in ILI cases were seen in the weeks before the epidemic; we focused on these weeks. The means for the two parameters across prefectures were calculated for each season. The third parameter was nationwide peak-duration, defined as the time between the first and last week that showed the greatest number of ILI cases among 46 prefectures in each season. Spearman's correlation coefficient was used to analyze the relationship between all pairs of the three indexes. All calculations were performed with Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corp., Redmond, WA), and significance was determined at $p < 0.05$.

Results

Influenza Epidemics, 1992–1999

We analyzed 2,586,272 ILI cases during the 7-year period from 1992 to 1999. The annual influenza season began between November and December, peaked between January and February, and returned to baseline between April and June for the study period in every year at all reporting sites (Figure 1). Seasonal peaks in ILI activity occurred annually in all prefectures. Nationwide epidemics lasted for 3–4 months, but successive or overlapping waves of infection by influenza A and B sometimes resulted in a more prolonged outbreak, as in the 1996–1997 season.

The predominant circulating strain was A/H3N2 in all seasons, except in 1996, when it was A/H1N1. Larger scale epidemics were observed in the 1992–93, 1994–95, and 1997–98 seasons, when new antigenic variants of A/H3N2 as predominant circulating subtypes were isolated, namely A/Kitakyushu/159/93, A/Wuhan/359/95, and A/Sydney/5/97, respectively. A relatively large-scale epidemic was also observed in the 1998–99 season, but the predominant circulating subtype was A/Sydney/5/97, as in the previous year. The first peak arose from one predominant viral agent and was bigger than the second peak in the 1996–97 season, with a bimodal curve.

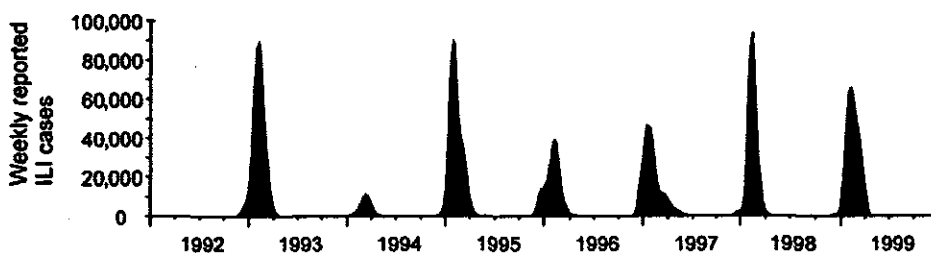


Figure 1. Moving averages of weekly reported influenza-like illness (ILI) cases.

Geographic Analysis

Kriging analysis clearly illustrated spatiotemporal movement of ILI epidemics in Japan (Figure 2). Seasonal ILI activity occurred in a sequential manner, and differences between seasons were easy to identify and characterize. The starting prefectures or areas of the peak ILI activity were mostly in the western part of Japan, except in the 1996–97 season. Trends did not change with the appearance of new variants. The most dramatic differences from year to year were in spreading pattern, as shown in the contour map of peak ILI activity by week. With the monotonous spreading pattern, peak ILI activity covered Japan within 3 to 5 weeks in large epidemics with new antigenic variants of A/H3N2, such as occurred in the 1992–93, 1994–95, 1997–98, and 1998–99 seasons. On the other hand, with the multitonous patterns, peak ILI activity covered Japan within 12 to 15 weeks in small epidemics without new antigenic variants of A/H3N2 in the other four seasons.

Statistical Analysis

During the 7-year study period, the greatest number of ILI cases, the increasing-to-peak period, and the nationwide peak duration were 4.67–40.88 ILI cases per sentinel per week, 3.43–4.83 weeks, and 3–15 weeks, respectively (Figure 3). With the larger epidemics, such as in 1992–93, 1994–95, and 1997–98, and, to a lesser extent, 1998–99, the greatest number of ILI cases was >28 RC/S/W, the increasing-to-peak period was <4 weeks, and the nation-

wide peak duration was <5 weeks. These three parameters were interrelated ($p < 0.05$).

Discussion

The size of epidemics and their relative effect reflect interplay between antigenic variation of the virus, protective immunity in the population, and relative virulence of the viruses. Kriging analysis showed several temporal and spatial patterns of influenza epidemics in Japan, which had not previously been clearly recognized.

Climate conditions, especially temperature, strongly affect influenza epidemics. Influenza in temperate areas is characterized by one annual epidemic in winter (4,13,14), and the influenza season occurs from November through April in Japan. The kriging map showed that the first epidemic areas with the greatest number of ILI cases in 46 prefectures were in western-central Japan during the 7-year study period, except in one season. The map showed nationwide epidemic patterns spreading in concentric circles from western-central Japan to eastern Japan. Mean temperature in winter is lower in eastern Japan than in western-central Japan, so cool temperatures are not essential to initiate epidemics.

Immunization coverage, increase in population density, and more frequent international and domestic traffic may have changed the course of epidemics and modified space-time spread (15–17). Immunization coverage is almost the same in all regions of Japan, while population density and traffic are higher in western-central Japan than in the eastern areas. Therefore, we can conclude that the last two factors may affect the nationwide spreading patterns of epidemics (15–17).

The kriging maps showed seasonal ILI activity occurring with two different patterns of peak ILI activity. Larger epidemics with new A/H3N2 variants as antigenic drift showed monotonous patterns, and these epidemics' peak ILI required only 3–5 weeks to cover the whole country. By contrast, small epidemics without new variants showed multitonous patterns, and peak ILI required 11–15 weeks to spread. A relatively large-scale epidemic with A/Sydney/5/97 was observed in the 1998–99 season, as in the previous year. The age distribution of ILI cases in the 1997–98 season was mostly <10 years of age, and in 1998 to 1999, the age distribution was mostly >15 years (18); these became two successive, large-scale epidemics. We conclude that kriging maps can indicate the spreading mode and velocity in conjunction with the extent of antigenic change of A/H3N2. However, the time period used for this analysis may not be representative of influenza over the long term, since we studied a period with an unusual predominance of influenza A/H3N2 viruses. Thus, we need further GIS study to know the spreading mode and velocity in conjunction with various strains.

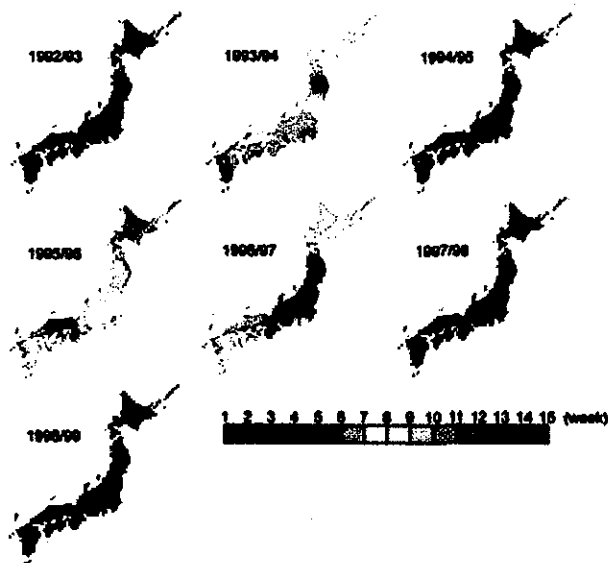


Figure 2. Timing of peak influenzalike illness epidemic activity by week in Japan. The isobars on the contour maps represent interpolated time of peak activity distributed spatially at 1-week intervals. The first week was defined when the peak week was observed first in any one of the prefectures in each season, and then the following weeks were numbered.

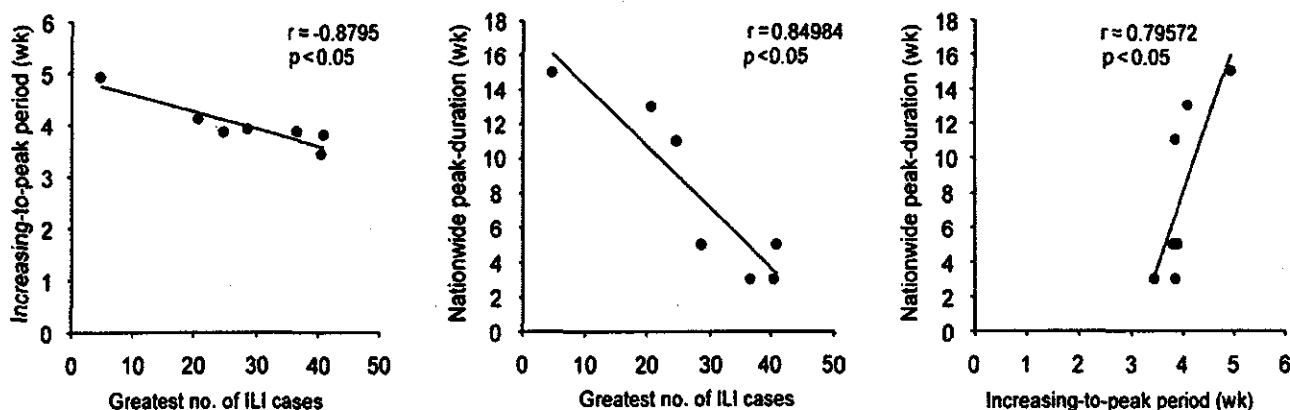


Figure 3. Correlation analysis among three parameters. Greatest number of cases refers to the greatest number of reported influenza-like illness (ILI) cases per sentinel per week (RC/S/W) in each prefecture in each season. The increasing-to-peak period refers to the period from the week when the number of RC/S/W reached >50% of the peak to the peak week. The means of the above two parameters were calculated by season and used for analysis. The nationwide peak-duration refers to the time between the first and last peak week observed among 46 prefectures.

The kriging map allowed us to better visualize and understand spatiotemporal trends in seasonal influenza activity (8,9). To confirm the GIS observations, especially the scale of epidemics and velocities, we developed three parameters: greatest number of ILI cases, increasing-to-peak period, and nationwide peak duration, which demonstrated significant interrelation ($p < 0.05$). We conclude that the larger the greatest number of RC/S/W found, the shorter the increasing-to-peak period and also the shorter the nationwide peak duration. As the scale of the greatest number of ILI cases obtained at the national level was connected with those from prefectural data and had an effect on the spreading mode and velocity of peak ILI activity, the greatest number of ILI cases obtained from the first prefecture in the season also is worthy of attention.

Influenza pandemics occur when a novel influenza virus emerges and most of the world's population has no immunity against it. These pandemics have been observed only with influenza A viruses, which exist in nature as a number of antigenically distinct subtypes and are due to the emergence of a novel hemagglutinin on the virus surface with or without a concomitant change in neuraminidase. In a pandemic, the number of new general practice visits for ILI can be expected to exceed 500 per 100,000 population per week; a medical practice of 10,000 patients would therefore expect to see at least 50 new patients per week (3). Under these conditions, our results indicate that the nationwide peak-duration might be <2 weeks. Therefore, once a pandemic begins, it will be too late to accomplish many key activities required to minimize its impact. Thus, preparatory activities must start well in advance (19). Stockpiling antiinfluenza drugs (1,14,20) seems a reasonable option until prophylactic strategies

based on better vaccines can be implemented. Our results demonstrate that GIS is an effective surveillance tool to clarify the dynamics of influenza epidemics.

This study was supported by the Research Grant for Science and Welfare, Subcommittee of Emerging and Re-emerging Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Dr. Sakai is a postgraduate student who studies the epidemiology of respiratory infectious disease using GIS at the Division of Public Health, Department of Infectious Disease Control and International Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

References

1. Cox NJ, Tambllyn SE, Tam T. Pandemic planning. *Vaccine*. 2003;21:1801-3.
2. Nicholson KJ, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003;362:1733-45.
3. Oxford JS, Bossuyt S, Balasingam S, Mann A, Novelli P, Lambkin R. Treatment of epidemic and pandemic influenza with neuraminidase and M2 proton channel inhibitors. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:1-14.
4. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*. 2003;21:1762-8.
5. Okabe N, Yamashita K, Taniguchi K, Inouye S. Influenza surveillance system of Japan and acute encephalitis and encephalopathy in the influenza season. *Pediatr Int*. 2000;42:187-91.
6. Ohshiro H, Kawamoto K, Nose T. Surveillance system of infectious diseases in Japan. *J Epidemiol*. 1996;3 Suppl:S81-5.
7. Torok TJ, Kilgore PE, Clarke MJ, Holman RC, Bresee JS, Glass RI. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:941-6.
8. Carrat F, Valleron AJ. Epidemiologic mapping using the "kriging" method: application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am J Epidemiol*. 1992;135:1293-300.

RESEARCH


9. Carrat F, Flahault A, Boussard E, Farran N, Dangoumau L, Valleron AJ. Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/1996 epidemic. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(Suppl 1):32S-8.
10. Murakami Y, Hashimoto S, Taniguchi K, Nagai M. Distributions of the numbers of monitoring station in the surveillance of infectious disease in Japan [article in Japanese]. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. 1999;46:1060-7.
11. Issaks EH, Srivastava RM. *Applied geostatistics*. New York: Oxford University Press; 1989.
12. Oliver MA, Webster R. Kriging: a method of interpolation for geographical information system. *Int J Geogr Inf Sci*. 1990;4:313-32.
13. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*. 1999;17:S3-10.
14. Hampson AW. Epidemiological data on influenza in Asian countries. *Vaccine*. 1999;17:S19-23.
15. Rvachev LA, Longini IM. A mathematical model for the global spread of influenza. *Math Biosci*. 1985;22:3-22.
16. Bonabeau E, Toubiana L, Flahault A. The geographical spread of influenza. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1998;265:2421-5.
17. Flahault A, Deguen S, Valeron AJ. A mathematical model for the European spread of influenza. *Eur J Epidemiol*. 1994;10:471-4.
18. Influenza, 1998/99 season, Japan. *Infectious Agents Surveillance Report*. 1999;20:289-90.
19. Gerdi C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*. 2003;21:1776-9.
20. Monto AS. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine*. 2003;21:1796-800.

Address for correspondence: Takatsugu Sakai, Department of Public Health, Niigata University, School of Medicine, 1-757, Asahimachi-Dori, Niigata City, Niigata, 951-8510, Japan; fax: +81-25-227-0765; email: tsakai@med.niigata-u.ac.jp

EID

EID Covers Online

www.cdc.gov/ncidod/EID/cover_images/covers.htm



CDC
Centers for Disease Control and Prevention

Molecular Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infections among Children with Acute Respiratory Symptoms in a Community over Three Seasons

Mizuho Sato,¹ Reiko Saito,¹ Takatsugu Sakai,¹ Yasuko Sano,² Makoto Nishikawa,³ Asami Sasaki,¹ Yugo Shobugawa,¹ Fumitake Gejyo,⁴ and Hiroshi Suzuki^{1*}

Division of Public Health, Department of Infectious Control and International Medicine,¹ and Division of Clinical Nephrology, Rheumatology, Respiratory Medicine and Infection Control and Prevention,⁴ Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Sano Clinic,² and Niigata Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences,³ Niigata, Japan

Received 13 May 2004/Returned for modification 6 July 2004/Accepted 2 September 2004

To study the molecular epidemiology of respiratory syncytial virus (RSV) in a community, children with acute respiratory symptoms at a pediatric outpatient clinic in Niigata, Japan, were analyzed over three seasons from November 2001 to July 2004. Of 499 nasopharyngeal aspirate specimens, 185 (37.1%) were RSV positive, and only 8 (4.5%) of 177 patients were shown by the reverse transcription (RT)-PCR method to be reinfected. RSV infection occurred beginning in the early winter, and the rates declined in the spring. The predominant subgroup changed from A to B and returned to A over the three seasons. Phylogenetic analysis also revealed that multiple genotypes cocirculated each year, with genotype GA5 of subgroup A predominating in the 2001-2002 and the 2003-2004 seasons. A new genotype of subgroup B (named BA, according to the nomenclature for viruses) with a 60-nucleotide insertion in the second variable region of the attachment glycoprotein protein was predominant as an emerging strain in the 2002-2003 season, but this was not associated with new epidemiological or clinical features, unlike the cases of disease caused by other genotypes in the other seasons. In conclusion, our molecular analysis of RSV confirms that multiple genotypes cocirculate each year and that the genotype predominating may shift with the season. Support for determination of the genotype by RT-PCR as an effective tool for characterization of RSV circulation patterns in the community is provided.

Respiratory syncytial virus (RSV) is a major cause of serious acute lower respiratory disease in infants and young children and is found mainly in the late fall, winter, and spring (2, 8, 13, 15). Bronchiolitis and pneumonia are observed most frequently during the first few months of life (2, 8, 17). Almost all children are infected with RSV by age 2 years, and half have experienced two infections (8, 11, 17).

RSV strains have been classified into antigenic groups A and B (RSV-A and RSV-B, respectively) on the basis of the reactivities of the viruses with monoclonal antibodies directed against the attachment glycoprotein (G protein) (1, 7, 12, 19) and also by genetic analyses (9, 25, 26). G protein is the most variable RSV protein (10, 14, 19), and its C-terminal region (the second hypervariable region) accounts for strain-specific epitopes (3, 4, 6, 9, 14, 22, 23). The molecular epidemiology and evolutionary patterns of G protein have provided important information about the clinical and epidemiological features of RSV: several different genotypes cocirculate, and the one that predominates in a community every year may change (5, 21, 22, 28). However, the importance of strain diversity to the clinical and epidemiological features of RSV has yet to be elucidated in detail.

Our objectives in the present study were to clarify the mo-

lecular epidemiology of RSV in a community over three seasons, determine the relationship between genotypes and circulation patterns, and assess clinical features and repeated infections.

MATERIALS AND METHODS

Study population and clinical samples. The study was conducted over three seasons from November 2001 to July 2004 at one pediatric outpatient clinic in Niigata City, Japan. Niigata City is the prefectural capital of Niigata Prefecture, and its total population is approximately 0.5 million. The clinic had an average of 2,300 patient visits per month during the study periods. Children with acute lower respiratory symptoms, such as wheezing, cough, rhinorrhea, and fever, were evaluated for RSV infections; and their clinical data were recorded at the clinic. Informed consent was obtained from all patients or their families. This study was approved by the medical faculty ethics committee of Niigata University.

Nasopharyngeal aspirates were obtained from the patients and were stored at 4°C in the clinic. The specimens were transported to the Department of Public Health, Niigata University School of Medical and Dental Sciences, within 5 days of sampling and were kept frozen at -80°C until further examination.

RT-PCR and nucleotide sequencing. Viral RNA was extracted from 100- μ l samples of the nasopharyngeal aspirates with 500 μ l of Trizol (Invitrogen Corp., Carlsbad, Calif.) in 100 μ l of chloroform and centrifuged. RNA from the upper aqueous phase was precipitated with 100% isopropanol and purified with ethanol. Reverse transcription (RT) was then performed for cDNA synthesis by using 3 μ g of random primers (Invitrogen Corp.) and 200 U of Moloney murine leukemia virus (Invitrogen Corp.) by incubation at 37°C for 1 h.

First and heminested PCRs targeting the second hypervariable region of G protein were performed. The subgroup A-specific forward primer used for the first PCR was primer GPA (nucleotide positions 511 to 530), based on the primer described by Peret et al. (22), and that used for the heminested PCR was primer nRSAG (5'-TATGCAGCAACAATCCAACC-3'; nucleotide positions 539 to 558). Subgroup B-specific forward primer GPB was used for the first PCR (nucleotide positions 494 to 515) (22), and primer nRSBG (5'-GTGGCAACAATCAACTCTGC-3'; nucleotide positions 512 to 531) was used for the heminested PCR. The reverse primer specific for both subgroups A and B was primer

* Corresponding author. Mailing address: Division of Public Health, Department of Infectious Control and International Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757, Asahimachi-dori, Niigata City, Niigata Prefecture, 951-8510, Japan. Phone: 81 25 227 2129. Fax: 81 25 227 0765. E-mail: hsuzuki@med.niigata-u.ac.jp.