

行的開始。

昨年度成田空港検疫所に参加いただいたが、研究的視点からの参加であることから、水際作戦と情報センターの日常の情報連携業務としての有用性チェックのために、近畿ブロックにおける3検疫所（大阪・関西空港・神戸）の協力を得て、日常連携の試行的活動を

開始したこと。

謝辞；近畿ブロック3検疫所の参加に御尽力頂きました、神戸検疫所内田幸憲所長、及び、前、関西空港検疫所々長（現、地域保健室々長補佐）柏樹悦郎先生に深謝いたします。

図 1. 各機関情報登録画面

入力項目の編集
※「*」マークがついている項目は入力必須です。

〒 5
 担当府県
 受信機関発着の宛先への発信機関

担当者 1
 担当責任者
 電話番号
 ファックス
 メールアドレス
 携帯メールアドレス 非公開

担当者 2
 メールアドレス(担当者2) 非公開
 携帯メールアドレス(担当者2) 非公開

担当者 3
 氏名(担当者3)
 メールアドレス(担当者3) 非公開
 携帯メールアドレス(担当者3) 非公開

受信時に希望する連絡方法
 第1希望 Mail
 第2希望
 第3希望

※1ページが表示されました

図 2. 受信確認登録画面

受信機関 香森県
 姓名 テスト06
 担当者 総務課主幹 大前利市
 受信/保留 受信 保留

コメント 受信しました。

2005-12-23 03:49:53 登録済み

※1ページが表示されました

図 3. メール受信状況の確認画面

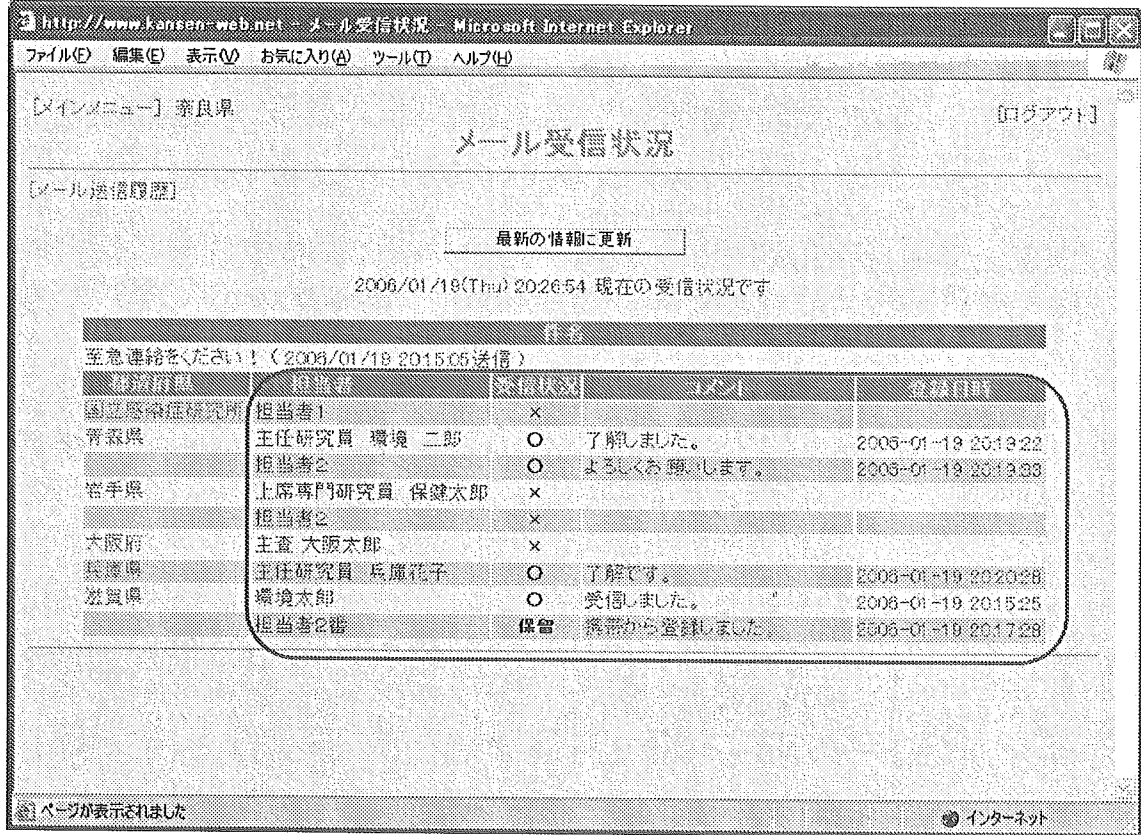


図 4. メール受信履歴画面

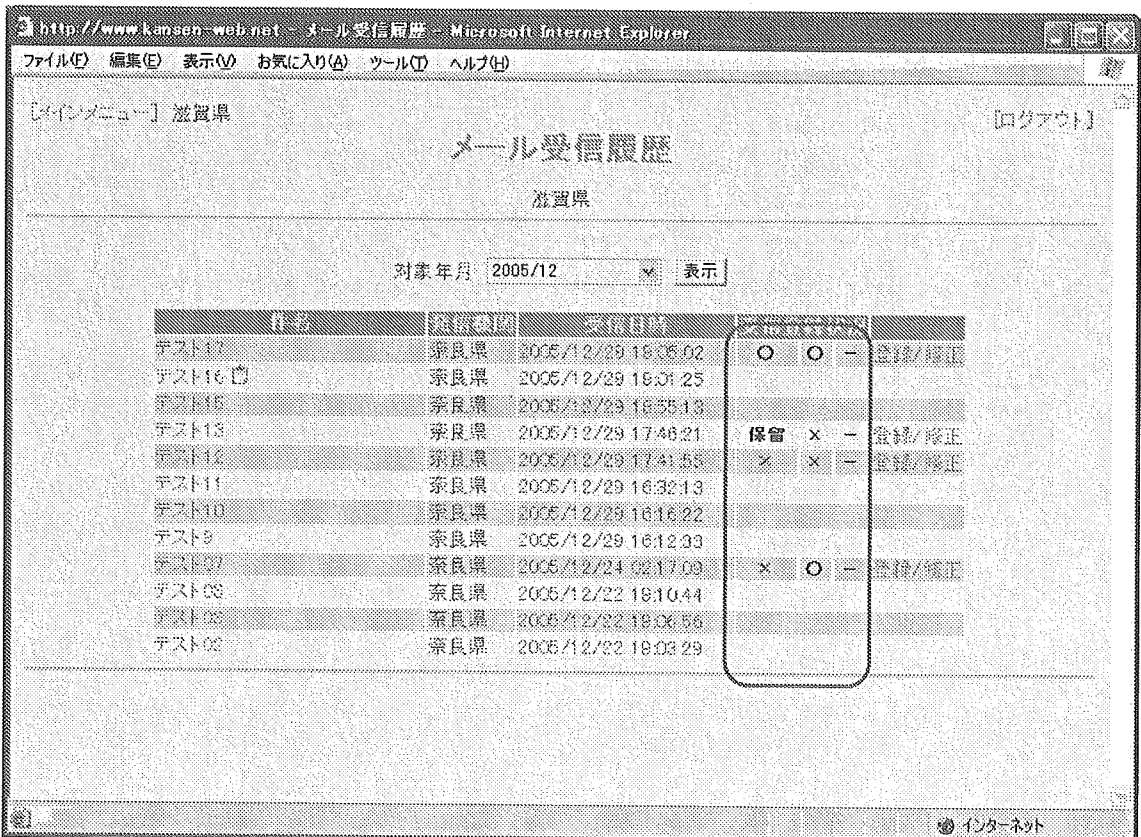


図5. 携帯メール対応の機関情報登録画面

http://www.kansen-web.net 感染症情報の発信機関更新 Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(A) ツール(T) ヘルプ(H)

[メインメニュー] 奈良県 [ログアウト]

[発行機関詳細]

入力項目の編集
※「*」マークがついている項目は入力必須です。

No. 5

〒府県

感染症情報発信の発着ユーザ発信機関

担当責任者

電話番号

ファックス

Eメールアドレス

携帯メールアドレス 非公開

氏名(担当者2)

Eメールアドレス(担当者2) 非公開

携帯メールアドレス(担当者2) 非公開

氏名(担当者3)

Eメールアドレス(担当者3) 非公開

携帯メールアドレス(担当者3) 非公開

第1希望 Mail

第2希望

第3希望

平常時に希望する連絡方法

ページが表示されました インターネット

図6. 携帯電話へのメール表示の実例 (A・B・C)

A. 登録携帯に届くメール実例 B. Kansen-Web サイトを表示 C. 携帯からの受信確認可能

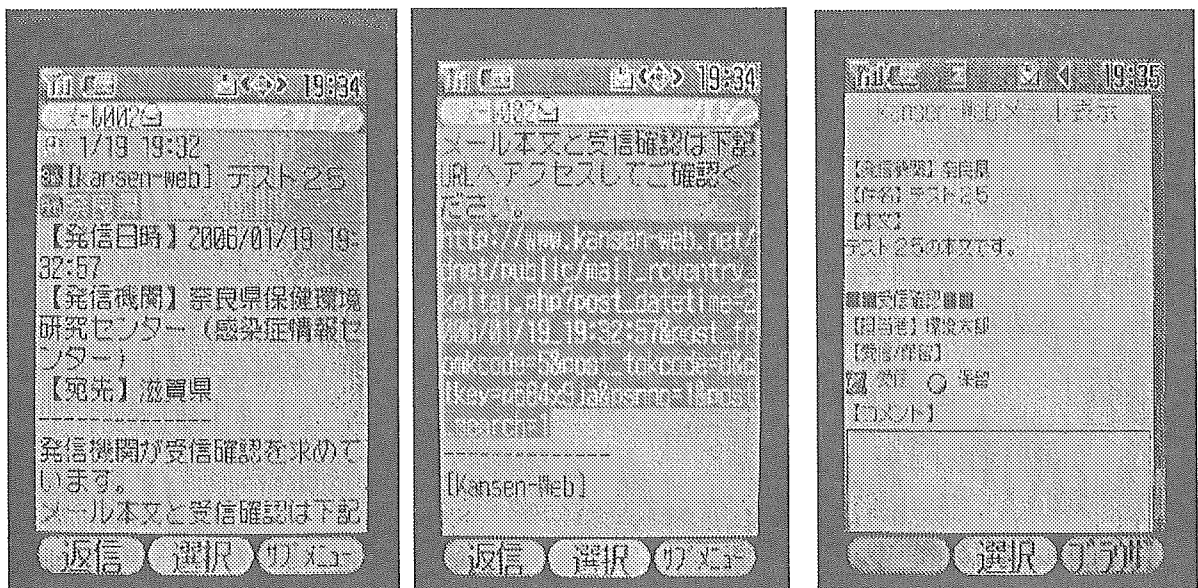


図7. メール返信機能の高度化（メール受信履歴からのメール返信が可能。宛先変更も可能）

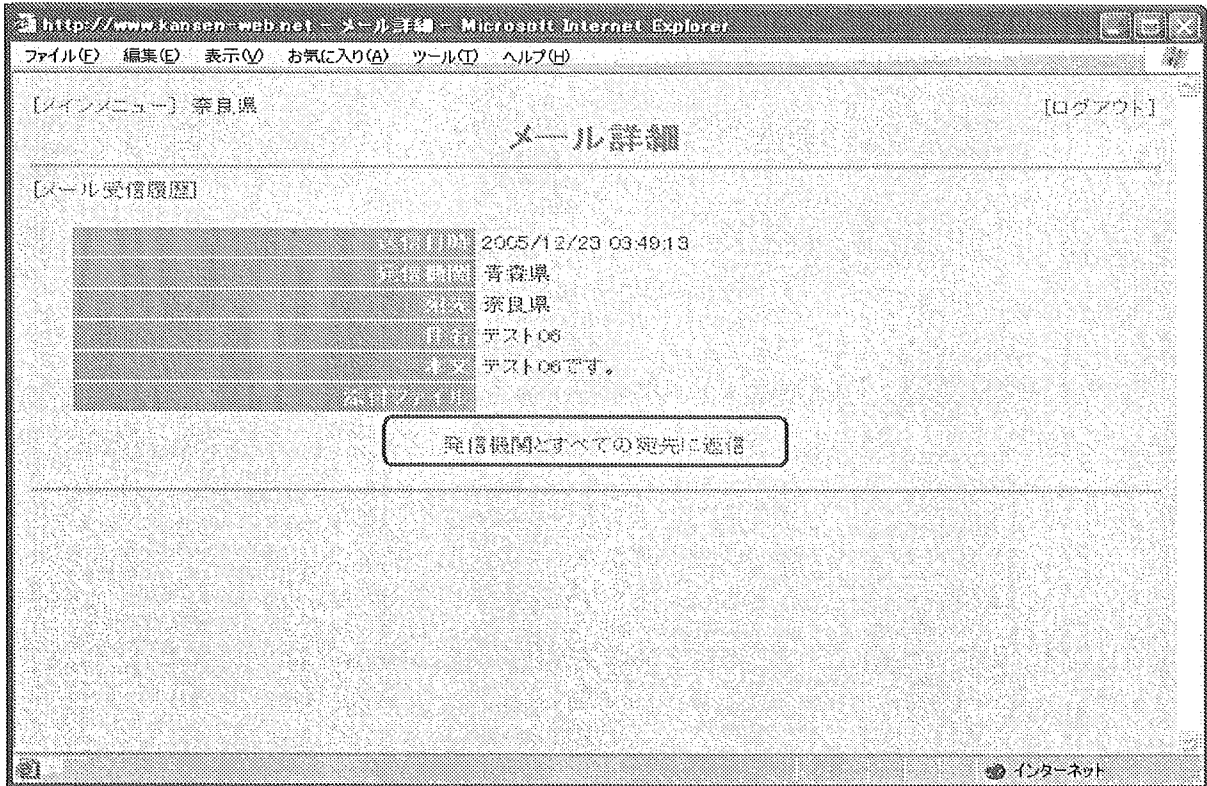


図8. 近畿ブロック3 検疫所が参加（大阪・関西空港・神戸、の各検疫所）



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakaya, T., Nakase, K and Osaka, K.	Spatio-temporal modelling of the HIV Epidemic in Japan based on the national HIV/AIDS surveillance	Journal of Geographical Systems	7	313-336	2005
鈴木宏、坂井貴嗣、齋藤玲子、菖蒲川由郷、齋藤君枝	インフルエンザ伝播の特性 ～GISを用いた空間解析～	医薬ジャーナル	41	99-103	2005
鈴木宏、齋藤玲子、菖蒲川由郷、坂井貴胤	インフルエンザの疫学	Virus Report	2	81-87	2005
谷口清州	WHOにおけるサーベイランス強化とアウトブレイク対応	モダンフィジシャン	25(5)	499-503	2005

IV. 研究成果の刊行物・別刷

特集 インフルエンザ

4. インフルエンザ伝播の特性 ～ GIS を用いた空間解析～

鈴木 宏^{*1)}・坂井貴胤^{*2)}・齋藤玲子^{*3)}
菫蒲川由郷^{*4)}・齋藤君枝^{*5)}

厚生労働省の感染症サーベイランス情報、小中学校のインフルエンザによる休校の情報、一般開業医からのインフルエンザ患者情報をもとに、GIS(地理情報システム)を用いてインフルエンザ伝播、空間的解析を試みた。型別には、インフルエンザA型は広範囲に、一方B型は狭い範囲で起こり、地域的には交通網に沿って流行は広がり、全国的には、各県のピークの動きから多くは本邦の西部、中央部から北部に広がり、広がる速度はウイルスの変異があれば短時間に全国に広がっていく、などが明確に把握・提示でき、本システムの有用性を示唆できた。しかし、この結果への地域、年度を重ねての更なる検証が必要と思われる。

1. はじめに

インフルエンザの伝播については、感染経路からの院内感染を含む施設内感染、学校感染などにおける流行と関連した報告が多数見られる。しかし、市中は勿論のこと、グローバルに本疾患がどのように地域内で伝播するかの挙動については不明なままであり、同様のことは感染症全般に言える。

伝播状況を把握する方法として、サーベイランス事業がある。インフルエンザの流行については、WHO(世界保健機関)を中心として各国において新型インフルエンザを念頭に置いたサーベイランス網が構築されつつある。本邦でも、厚生労働省による感染症サーベイランスが行われている。この情報を用いた本疾患の伝播状況については、インターネットなどでただちに現状把握がで

きるようになりつつある。これは、ウイルス流行の把握による対策を立てるためには重要な活動でもある。

我々は、地理情報システム(geographic information system:GIS)を用いたインフルエンザの空間疫学解析を導入し、地域における本疾患の伝播状況を検討してきたので、それを中心として述べる。なお、GISは健康と疾病の因果関係について、生物的要因と社会的要因の情報と、地理的・空間的な情報を組み合わせた多面的分析を容易に行える手法である^{1)~4)}。

2. インフルエンザウイルス

インフルエンザにはA、B、Cの3型があり、A型のみがB、C型と違い大きな流行を示し、新型インフルエンザとしてパンデミックになる⁵⁾⁶⁾。A型ウイルス表面にあり、感染・防御に係る

*新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座公衆衛生学分野

¹⁾教授(すずき・ひろし) ²⁾(さかい・たかつぐ) ³⁾(さいとう・れいこ) ⁴⁾(しょうぶがわ・ゆうごう)

⁵⁾(さいとう・きみえ)

—■特集・インフルエンザ

赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の二つの抗原性の違いにより, HA には 15 種類の亜型 (H1 ~ H15), また NA には 9 種類の亜型 (N1 ~ N9) がある。これらの全てを持っているのが渡り鳥のカモであり, 新型インフルエンザの流行の発点となる。

3. 伝染経路

ヒトにおける伝染経路は, 飛沫核感染もあるが, 主に飛沫感染である。インフルエンザの潜伏期は平均 3 日であり, ウイルスは 4 ~ 6 時間サイクルで増殖し, 発症 1 ~ 2 日にピークを持ち, 発症 1 ~ 2 日前から発症 4 ~ 5 日までウイルスを排出し続け, 幼児や免疫機能不全のヒトほどこの期間は延びる。一般的には, 小児においてはウイルスは大量に長期間排泄し, 学校での流行による市内のウイルス伝播に影響がある。インフルエンザの流行期には, 学校, 学級閉鎖などの後で, 家族内, 職場内の流行が見られる。

現在, 東南アジアでの A/H5N1 によるヒトでの感染が問題になっているが, トリとの濃厚な接触をした例や, 感染しているカモのウイルスを含む糞便が水中に排出され, そこで水遊びした小児に感染した例などであり, 容易にヒトからヒトへの感染はしていない。

4. 罹患頻度

個別的な罹患率は, 子供では 37%, 健康成人においては 5 ~ 10%, 60 歳以上では 10% 位であり, 小児は成人の 1.5 ~ 3.0 倍の罹患頻度ともされる。集団では罹患率は高くなり, 高齢者施設では 43% (最大で 60%), 病院で 24 ~ 70%, 家族内で 24 ~ 32% である。

5. 季節性

本邦における例年のインフルエンザの流行は, 10 ~ 11 月から散発例が見られ, 早くて 12 月, 通常は年を越えて 1 ~ 2 月に流行のピークを持ち, 3 月頃まで続き, 4 ~ 5 月に終焉を迎える。

日本や欧米のように温帯に属する地域では, 寒い冬季に流行が見られる。インフルエンザウイルスは, 実験的には寒くて, 乾燥気味であればウイルスが長期に存在可能となることや, 寒い時期で

の室内環境でのヒトの接触の濃厚さ, 免疫力の季節的変動などが冬季の流行の説明となっている。しかし, 熱帯地域では温帯での状況とは異なり, インフルエンザは年中見られ, 報告年によって一度ないしは二度のピークを示し, ピークと雨期との関係は必ずしも一定でない⁶⁾⁷⁾。例えばシンガポールでは, インフルエンザの動向と季節の変化や旅行者の動きとの関連性は示されていないとされる⁷⁾。これは, この地域での実験室診断を基本としたサーベイランス網が, まだ不備であることに起因すると思われる。

この季節性については, ウイルス感染症ではよく見られる現象である。しかし, ロタウイルスが病因で冬季流行の代表である「白色下痢症」, 冬季乳幼児下痢症が, 最近では春の疾患へと変化した⁸⁾。しかし, その原因は不明であり, 季節性を取り巻く因子のさらなる検討が必要であると思われる。

6. GIS によるインフルエンザ感染症の伝播形式の解析

WHO を中心とする世界的協力のもと, インフルエンザネットワークとして, 協力センターを設置して監視するサーベイランス網が構築されている。一方, 日本においては, 国立感染症研究所の情報センターがこのような疫学的特徴を逐次報告している。

我々は, これまで厚生労働省感染症サーベイランス情報, 学校のインフルエンザによる休校の情報, さらには, 新潟市内数カ所の開業医からの患者罹患状況を用い, GIS によりインフルエンザの市中における伝播状況を解析した^{9)~11)}。なお, 解析にあたっては, フランスでインフルエンザ流行伝播解析に用いた Kriging 法¹²⁾¹³⁾, そして米国疾病予防センター (CDC) がロタウイルス流行に用いた地域のピーク動態解析を参考とした¹⁴⁾。

1) 厚生労働省感染症サーベイランス情報

全国のインフルエンザの流行について, 各県のインフルエンザ流行のピークを GIS により検討し, ピークは毎年, 東北・北海道からではなく西日本からゆっくりないしは急速に北上することが多く (図 1), 特に A/H3N2 型が変異した際には大きな流行となり, 日本全体に短期間に伝播する事

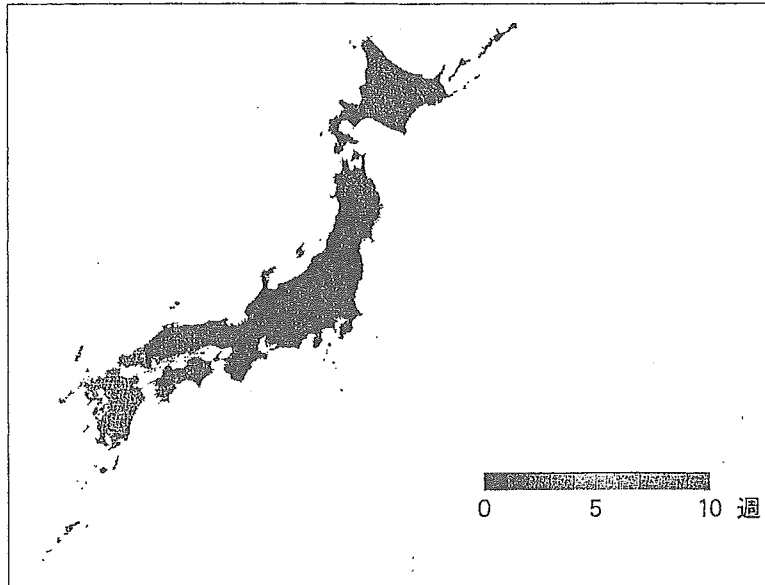


図1 Kriging法による2002/2003年シーズンにおけるピークインフルエンザ活動の国内伝播状況

各地域の流行ピーク動態より、2002/2003年シーズンは西日本からゆっくりと北上することが判明した。

(本誌 p.11 カラーグラフィック頁参照)

(筆者ら作成)

が示唆された¹⁰⁾。すなわち、流行、地域伝播速度とウイルスの抗原変異との関係が強く示唆された。

過去の新型流行においては、6～12カ月で全世界に広がった。しかし、交通網の発達もあり、SARS (severe acute respiratory syndrome) の例を見ても1カ月もせずには世界中に広がり、厚生労働省の新型インフルエンザ委員会の報告では、1週間で世界を席卷するともしている。なお、国内の流行期間は、6～8週と短期間であるが、1957年の香港風邪では3～4カ月であった。我々のGISからの試算でも、流行のピークは日本全体を2週以内に駆けめぐらるほど一気に伝播すると思われる、発生以前の危機管理対策を十分に整備しておく重要性が示された。

同様にサーベイランス情報を用い、国内の流行伝播を、九州と四国などの関係も含めてGISにより検討した。山脈等の地理的要因や隣県相互の交通事情により、地域間の流行伝播が左右されることが示唆された。(図2)。例えば四国地方は、九州ないしは、近畿からの影響を強く受ける傾向等の地域相互の関連性も見られた。

2) 県内での伝播状況と隣県との関連

数年間の新潟県内での伝播について、インフル

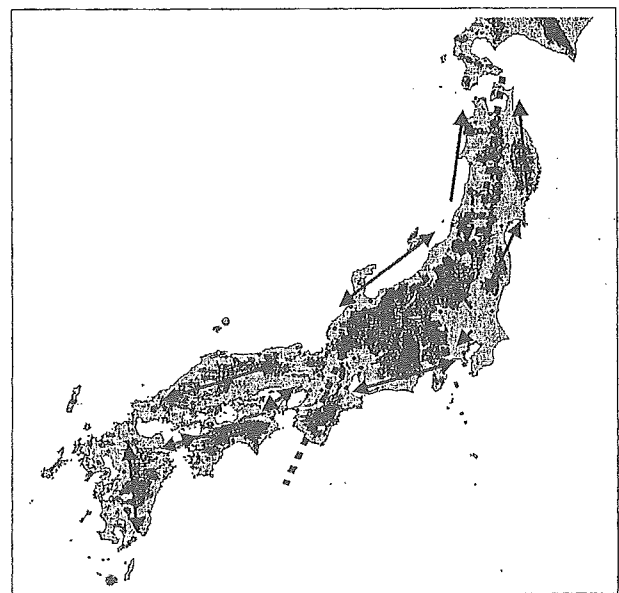


図2 全国各地域におけるインフルエンザ活動の動向

インフルエンザは、地域によっては山脈で遮られつつ、近隣各県相互の交通の頻度によって伝播する可能性が示唆された。

(本誌 p.11 カラーグラフィック頁参照)

(筆者ら作成)

エンザによる県内小中学校の学校・学級閉鎖情報から解析を行った。流行は富山や関東から入り、人口密集地の都市部に到着してから爆発的に拡大

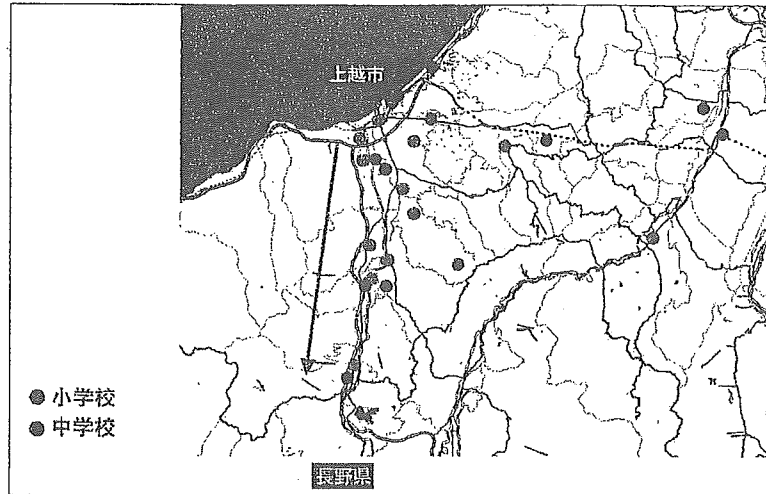


図3 上越地域におけるインフルエンザによる学校・学級閉鎖状況の推移(2000/2001年)

インフルエンザは人口密集地の都市部から近郊の市町村に、交通網に沿って伝播する可能性が示唆された。

(本誌 p.12 カラーグラフィック頁参照)

(筆者ら作成)

する。交通網に沿って拡散する伝播様式が明瞭に示された。(図3)。このような伝播形態をとるには、中心となる都市の人口は十万以上である必要が示唆されたが、この普遍性についてはさらなる検証が必要である。

3) 新潟市内での伝播状況

一般開業医よりの患者情報と、ウイルスの実験室診断からのウイルスの血清型を基に、GISを用い検討した。(図4)。インフルエンザA型は、地域で線香花火のような患者発生が域内の様々な地区でバラバラに起こった後、一気に県内に広く拡散的に伝播して行くのに対して、B型は局地的な狭い地域において、少しずつ流行地を移していた。このように、インフルエンザの血清型の違いが伝播形式でも異なることが初めて提示された。

7. GISによるインフルエンザ伝播把握と今後の感染症対策への展望

インフルエンザウイルス感染症は、ここ数年で大きな変化を迎え、ワクチン再開、迅速診断キット導入、抗ウイルス剤の使用と本疾患対策の3本柱がそろった。これを有効利用するに際し、インフルエンザの疫学調査を分かりやすく、しかもリアルタイムに近い形で臨床の第一線の医師らに伝える方式が望まれている。

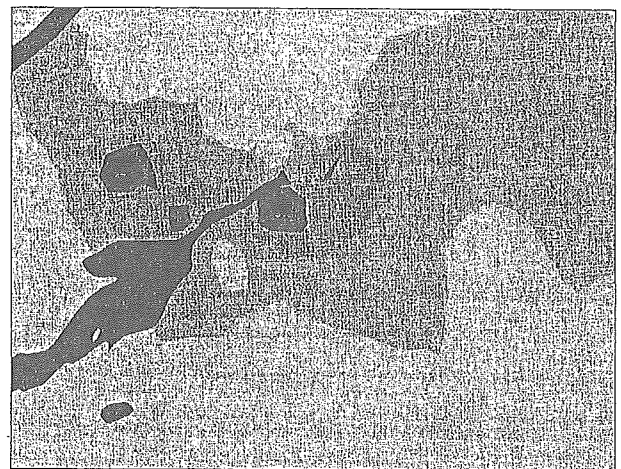


図4 新潟市内のインフルエンザの感染状況

インフルエンザ患者の市内における動向として、患者の多数を濃淡で表示した図のようなイラストを作成して、週ごとにその移動状況を把握した。

(本誌 p.12 カラーグラフィック頁参照)

(筆者ら作成)

1) 感染症伝播のモデル構築

欧米では、GISと種々の数学手法を駆使した解析からのモデル構築がされつつあり、この分野は我々にとっては今後の課題として残っている。英国では、今後新型インフルエンザも含む新興・再興感染症、バイオテロ、熱帯・旅行医学、ベクター由来感染症等への対策に応用しようとしている。

言い換えれば、GISは重要でしかも今後の可能性を大いに含んでいる。

2) 地域に密着したウイルスの存在

インフルエンザウイルスA型、B型を区別したGISによる患者発生 of 地域的な展開情報は、大別して2種ある抗ウイルス剤の選択と、発症48時間以内の抗ウイルス剤使用の重要性が守られることが期待できる。また、この流行情報は本邦においては世界に類を見ないほど使用されている、迅速診断試薬の効率良い使用への情報となり得ると思われる。

3) ウイルスの地域移動状況

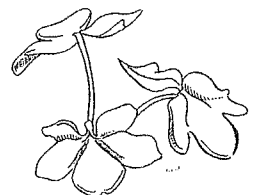
小中学校は県内に広く分布し、インフルエンザの流行時には県に報告の義務があり、毎日の流行動向が詳細に把握できる優れた情報源である。これを有効活用することで、GISによる感染症の地域伝播状況を明確に提示でき、GISの有用性が強く示唆された。小中学校がインフルエンザウイルスの増幅場所ともされ、予防ないしは流行の縮小化が強く望まれ、ワクチンや抗ウイルス剤の適正な使用による新しい戦術は今後の課題と思われる。

8. おわりに

これまで不明であった感染症の市中における伝播を明らかにする手法として、GISによる感染症の空間的解析は、地域に密着した形での疫学情報を視覚的に的確に捉え、今後多くの感染症や他の公衆衛生的活動にも有効と思われる。

文 献

- 1) Geographical information system (GIS) Weekly Epidemiological Record 34 : 281-285, 1999.
- 2) Moore DA, Carpenter TE. Spatial analytical methods and geographic information systems : use in health research and epidemiology. *Epidemiol Rev* 21 : 143-161, 1999.
- 3) Glass GE. Update : spatial aspects of epidemiology ; the interface with medical geography. *Epidemiol Rev* 22 : 136-139, 2000.
- 4) Cromley EK, McLafferty SL : GIS and public health. The Guilford Press, New York. 2002.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention : Prevention and control of influenza : recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 54 : RR-8, 2005.
- 6) Nicholson KG, et al : Influenza. *Lancet* 362 : 1733-1745, 2003.
- 7) Hampson AW : epidemiological data on influenza in Asia countries. *Vaccine* 17 : S19-S23, 1999.
- 8) Suzuki H, Sakai T, Tanabe N, et al : Peak rotavirus activity shifted from winter to early spring in Japan. *Ped Infect Dis J* 24 : 257-260, 2005.
- 9) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 斎藤玲子ほか : GIS (地理情報システム) を用いた インフルエンザの疫学解析. 化学療法の領域 18 (12) : 1801-1807, 2002.
- 10) Sakai S, Suzuki H, Sasaki A, et al : Geographic and temporal trends in influenzalike illness, Japan, 1992-1999. *Emerg Infect Dis* 10 : 1822-1825, 2004.
- 11) 鈴木 宏, 斎藤玲子, 葛蒲川由郷ほか : インフルエンザの疫学. *Virus Report* 2 : 81-87, 2005.
- 12) Carrat F, Valleron AJ : Epidemiologic mapping using the "kriging" method : application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am J Epidemiol* 135 : 1293-1300, 1992.
- 13) Carrat F, Valleron AJ, Boussard E, et al : Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/96 epidemic. *J Epidemiol Community Health* 52 (suppl 1) : 32S-38S, 1998.
- 14) Toruk KJ, Lilgore PE, Claarke MJ, et al : Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. *Pediatrr Infect Dis J* 16 : 941-946, 1997.



4. インフルエンザの疫学

鈴木 宏¹⁾ 斎藤 玲子 菖蒲川由郷 坂井 貴胤

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座 ¹⁾教授

インフルエンザはヒトでの流行、汎流行を引き起こす高い伝染性を持つ急性気道感染症である。現在、迅速診断法の第一線の臨床現場での導入により本疾患の疫学がより明確となり、しかもこの診断を基にした的確な治療が行われるようになった。一方、最近高病原性トリインフルエンザウイルス A/H5N1 によるヒトでの高い死亡率を示す患者発生がベトナムやタイで見られ、新型インフルエンザによる汎流行が発生するかもしれないとの危険が高まっている。

Key Words : インフルエンザ / 疫学 / 高病原性鳥インフルエンザ / H5N1

Epidemiology of influenza

Hiroshi Suzuki¹⁾, Reiko Saito, Yugo Shoubugawa, Takatsugu Sakai

*Department of Infectious Disease Control and International Medicine Niigata University,
Graduate School of Medical and Dental Sciences ¹⁾ Professor*

Influenza is a highly contagious acute respiratory disease that has caused epidemics and pandemics of human disease. Now, rapid influenza tests used quite frequently as near-patient test in Japan, and provided clear epidemiological picture of influenza infections, and then clinical management was optimized. On the other hand, highly pathogenic avian influenza A/H5N1 infected humans with high mortality in Vietnam and Thailand, posing significant public health threats while providing a chilling reminder that another influenza pandemic could occur at any time.

Key Words : *influenza / epidemiology / highly pathogenic avian influenza / H5N1*

「かぜ」の病原とインフルエンザウイルス

かぜ症候群原因の90%以上は200種類以上あるとされるウイルスであり、インフルエンザウイルスは全体の5～15%である。かぜ症候群の症状は発熱、咳、咽頭痛など他の気道感染症にも広くみられる症状であり、臨床症状だけからインフルエンザと診断することは非常に困難である。しかし、インフルエンザ様疾患(influenza-like illness: ILI)の診断基準として、37.8(又は38.0)℃以上の発熱に加え、呼吸器症状として咳嗽、咽頭痛、鼻汁の内の一症状を抗インフルエンザ剤の効果判定に用いている¹⁾。流行時には現在汎用されている迅速診断法でなく、この基準からだけでも60～70%の診断が可能であるともされ、迅速診断法の限界とも相まって臨床では大切な事と思われる^{1, 2)}。

インフルエンザウイルスの構造と性状

ウイルス学的にはオルソミクソウイルス(Orthomyxoviridae)科に属する一本鎖のRNA(ribonucleic acid)ウイルスであり、内部タンパク質の抗原性の違いによりA, B, Cの3型に分類され、流行と関連するのは主にA, Bの二つである。ウイルス遺伝子はmRNA(messenger RNA)と相補的なマイナス鎖RNAで分節構造を持ち、コードする蛋白毎にAとB型では8本、C型では7本の分節を形成している。感染細胞ではこれらの分節が各自の蛋白を独立して生産され、再集合して最終的な仔ウイルスが産生される。

1. インフルエンザA

A型ウイルス表面には感染・防御に関係する赤血球凝集素(hemagglutinin: HA)とノイラミニダーゼ(neuraminidase: NA)の二つがあり、抗原性の違いにより現在HAに15種類(H1～H15)、NAに9種類(N1～N9)の亜型(subtype)が報告されている。HAとNAの亜型(subtype)の組み合わせからH1N1(スペインかぜ、ソ連かぜ)、H3N2(香港かぜ)等に分類される。A型はヒト以外にニワトリ、ブタ、馬など多くの動物から見つかっており、人獣共通感染症(zoonosis)でもある。

HAやNA部位の抗原性の全く異なる不連続抗原変異(シフト, antigenic shift)の際には新型の発生となる。亜型の全てを持っているのが渡り鳥のカモであ

り、新型インフルエンザの出発点となる。カモは経口感染し、大腸で増殖し、糞便とともにウイルスが排泄され、水禽やブタへと伝播する。即ち、新型登場にはカモ-アヒル-ブタ-ヒトと、トリのウイルスが直接ヒトに行くのではなく中間にブタが介在する。しかしこの数年、香港、オランダ、ベトナム、タイなどで発生しているA/H5N1, A/H7N7等の高病原性鳥型インフルエンザウイルスは、ブタの仲介が無く、トリからヒトへ直接感染している。2004年から2005年3月初め現在、ベトナムではH5N1により、ヒトでは10例中9例の死亡例(致死率、90%)が報告され、発生地域では、ニワトリのみならずブタ、アヒル、猫、ウサギなど多くの動物への感染が見られる³⁻⁵⁾。タイではヒトからヒトへの感染の可能性を見、ますます新型ウイルス発生による汎流行(pandemic)が危惧される。ほとんどの人では新型に対する免疫はなく、将来の新型流行時には世界で約100万人の死亡者ができるとWHOは警告している。

一方、高頻度で起こる遺伝子の点突然変異によって、HAとNAの抗原性に連続性(関連性)がある。しかし、軽度の違いがおこれば、連続抗原変異(ドリフト, antigenic drift)として、亜型は変わらないが前シーズンとは抗原性が少し変化しこれまでの獲得した免疫から逃れる様な株となり、インフルエンザは、毎年見られるような流行を示す。この流行の影響による冬期間の死亡は超過死亡と相関しており、特に高齢者がその大部分を占めることからワクチン接種による予防が勧められる背景となっている。特に高齢者施設では罹患率が高くなり、その対策は重要となる。

A(H3N2)はB型やA(H1N1)より重症で、年齢的にもより若年者に多いが、臨床症状からA型、B型を区別することは困難である。通常はA型の流行に引き続いてB型による流行が見られるが、勿論同時流行もあり、その際重感染の例も少数ながら見られる。

治療法としては、抗ウイルス剤である塩酸アマンタジン(シンメトレル[®])とノイラミニダーゼ阻害剤(リレンザ[®], タミフル[®])の2種類を用いた早期診断による発症48時間以内の早期治療がある。アマンタジンはA型のみでB型には効果はないが、NA阻害剤はA型とB型ともに有効である^{1, 2, 6, 10)}。

2. インフルエンザB

インフルエンザA型と同様にB型も流行と関連し、ウイルス遺伝子はmRNAと相補的なマイナス鎖RNAで8本の分節を形成している。

B型ウイルス表面にはA型と同様にHAとNAの二つがあるが、A型と異なり亜型はなく、連続変異のみである。亜型は変わらないが前シーズンとは抗原性が少し変化し、これまでの獲得した免疫から逃れる様な株となり、毎年見られる流行を示す。A型と異なり、この変異の速度が遅いため、しばしば新旧が共存する。この10年間はVictoria系と山形-Panama系と二つの系統のウイルスが流行している。

3. インフルエンザC

ウイルス表面にはHAとNAの二つがあり、B型と同様に亜型はなく、連続変異を示している。狭い地域において2、3つの異なる系統のウイルス(遺伝子型, genotype)が共存し、流行ないしは散発の形式を取り、ブタとヒトとの伝播も示されている。

一般的には散発例として捉えられ、臨床的には、他の呼吸器感染症との区別は不可能である¹⁹⁾。患者の多くは4歳以下で、38～40℃の発熱、咳や鼻汁等の気道症状を大半の症例に見られる。一般的には軽度であるが、中には気管支炎や肺炎により入院を要する例もある。

抗体保有者は抗体保有状況から、1歳をすぎて急上昇し、7～8歳で殆どが抗体を保有しており、本ウイルスへの罹患率は高いと思われる。高齢まで保有率は高く、しかも抗体価は年齢と共に高くなることから、反復して感染を受ける可能性が示唆されている。

ウイルス分離は、HMVII、MDCK細胞で行われるが、RT-PCR(reverse transcriptase-polymerase chain reaction)法も有効である。しかし、通年的に小児の気道感染症患者からの分離を試みても、年間数例であり、本疾患の疫学はまだ不明である。

インフルエンザの流行と疫学

インフルエンザA型やB型による流行は毎年10～11月から散発例が見られ、早くも12月、年を越えて1～2月に流行のピークを持ち、3月頃まで続き、4～5月に終焉を迎える。しかし、時には6月頃に学校で

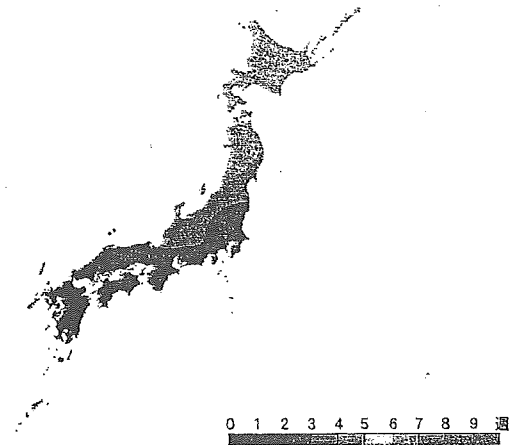


図1 Kriging法による2002/3年シーズンにおけるピークインフルエンザ活動の国内伝播状況
各地域の流行ピーク動態より2002/3年シーズンは西日本からゆっくり北上することが判明した。

の流行例もみられる。

ウイルスは発病少し前から排出し始めるが、通常は24時間以内であり、ピーク時には 10^3 - 10^7 TCID₅₀/mLのウイルスを鼻咽頭部で24～72時間検出可能である²⁾。特に小児においては多量で長期間、症状消失後も数週間ウイルスを排出する。インフルエンザウイルスは一般的にはくしゃみ、咳、会話中に、または直接的に、ヒトからヒトへ感染していくが、地域での挙動については不明な点が多い。

我々はこれまで厚生労働省の感染症情報を基にした地理情報システム(geographic information system: GIS)を用いてインフルエンザの国内の流行、伝播状況を解析したところ、インフルエンザ流行のピークは毎年寒さが国内で最初に見られる東北・北海道からではなく、西日本からゆっくり、ないしは急速に北上することが判明した(図1)¹⁹⁾。特にA/H3N2型が変異した際には大きな流行となり、日本全体を2週以内に駆けめぐるほど一気に伝播することから、流行とウイルス抗原変異との関与が明らかになり、今後は新型発生前にしっかりした危機管理対策を整備しておく必要性が示唆された。なお、これまでの新型流行においては、6～12カ月で全世界に広がっていたが、交通網の発達もあり、厚生労働省の新型インフルエンザ委員会の報告では、1週間で世界を席卷するとしている¹⁶⁾。

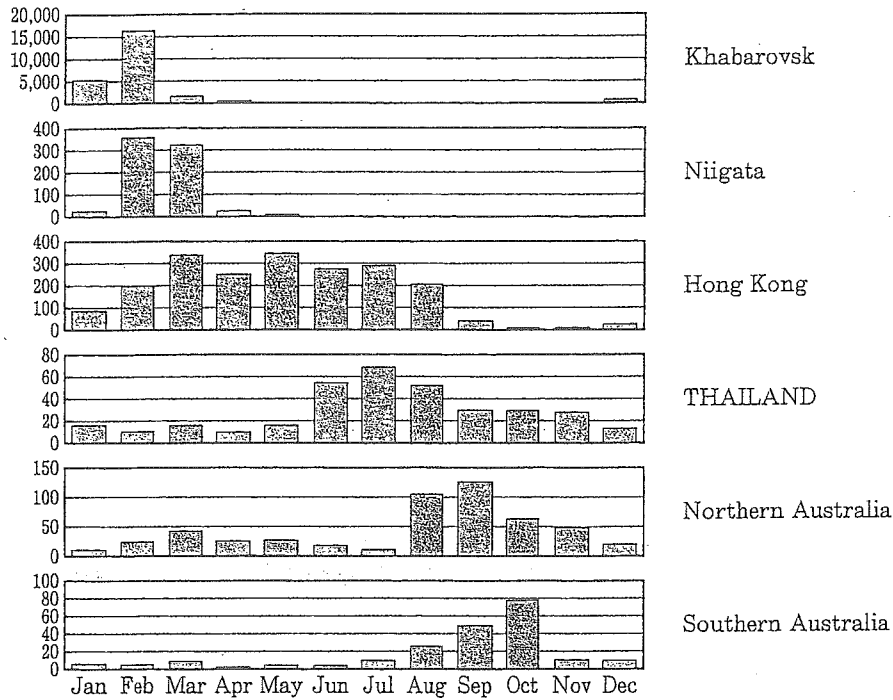


図2 各国のインフルエンザ流行状況

熱帯ではインフルエンザは年中見られ、香港では1、2月と6～9月の2回のピークを持ち、それは北半球と南半球のピークと一致する。

温帯地域においては、寒い冬季に流行を示しているが、そのメカニズムとして、冬季は比較的感染力が保たれること、また寒い時期に密封された室内環境でのヒトの接触が密になり曝露率が高くなるなどがある。さらには、呼吸器上皮細胞の表面が冷却されるために免疫機能が低下し、個体の感受性が上昇するなど、免疫力の季節的変動とも言われている。

温帯地域において寒い冬季に流行することから、とくに熱帯地域ではインフルエンザは無いと思われがちで当地域でのインフルエンザの疫学は軽視される傾向にあった。しかし、新型インフルエンザの関連もあり、WHOでは積極的なサーベイランスを推奨し、その穴は埋められつつある。熱帯ではインフルエンザは年中見られ、雨期と乾期が分かれる地域では寒い乾期に流行が見られる。香港などでは1、2月と6～9月の2回のピークを持ち、それは北半球と南半球のピークとも一致する(図2)。しかし、日

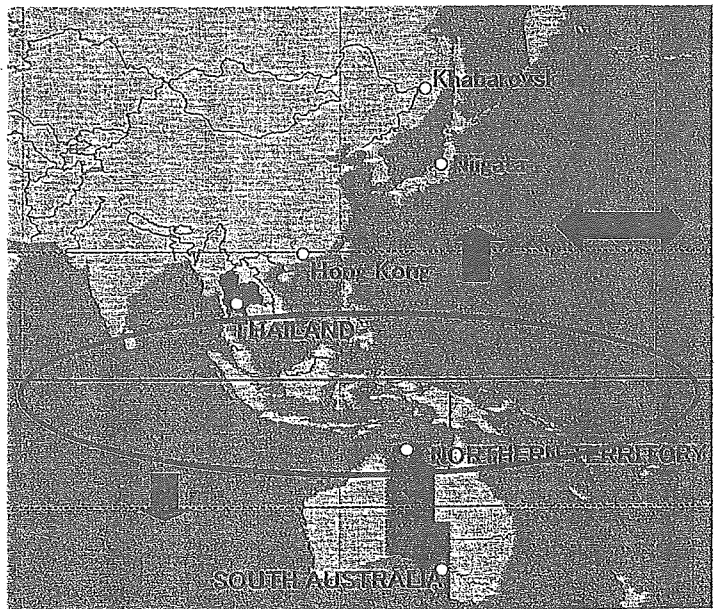


図3 各国のインフルエンザ流行状況からの伝播状況

インフルエンザウイルスは熱帯に年中存在し、流行するウイルスは世界各地からの株を取り込んで時期により南北、更には東西へと伸びてゆく動態を示しているのではないと思われる。

本の流行のように明らかな大きい山を作らず
年中発生していることから、Disease Burden
が不明なことも背景にある。

これまで示してきたように、インフルエンザ
の世界的な流行は、北半球と南半球では夏
と冬が逆転していることから、年間を通し世
界のどこかで発生が見られることにもなる
(図2, 3)。日本でのGISによる解析ともあ
わせると、インフルエンザウイルスは熱帯に
年中存在し、流行するウイルスそのものは各
地からの株を取り込んで時期により南北、更
には東西へと伸びてゆく動態を示し、それ
にはヒトの交流が一番関与すると思われる。一
方、H5N1のトリの東南アジアでの流行と関
連し渡り鳥の影響も考えられてはいるが、確
定的なものはない^{3~5)}。しかし、食料用やペッ
トとしての野鳥の広範で高頻度な貿易の影響
も指摘されている。

我々のGISによるインフルエンザ流行の
全国の地域内における伝播解析から、地域に
よっては山脈に遮られつつ、近隣相互地域の
交通の頻度によって伝播して行く傾向が見ら
れた(図4)。新潟県内と隣県との関連、県内
での伝播について、インフルエンザによる県
内小中学校の学校・学級閉鎖情報から解析を
行い、流行は近県から入り、人口密集地の都
市部に入ると爆発的に近郊の市町村に交通網
に沿って拡散する伝播様式が明示され、特に
交通と人口密度との強い関連が示唆された
(図5)。このように、GISを用いたインフル
エンザの伝播形式が確認されたが、今後はこ
れを土台としたシュミレーションを行い、本
疾患のみならず新興・再興感染症、更にはバイオテロ
などへの制御対策に有意義な資料を提供することが期
待される。

対策

流行の把握法として世界的にはWHOを中心とする
インフルエンザネットワークとして、ジュネーブを本
部とし、日本、米国、オーストラリア、英国にWHO

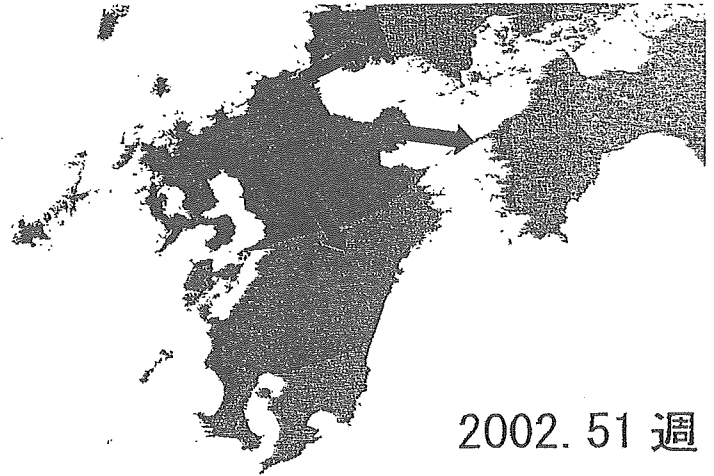


図4 Kriging法によるインフルエンザの九州内、そして中国・四国地域
への伝播様式

九州では福岡地域から南下し、九州から中国地域へは山口県から、そ
して四国地域へは愛媛県から伝わって行く様子が示されている。



人口

- 1.新潟市 ; 52万人
- 2.長岡市 ; 19万人
- 3.上越市 ; 14万人
- 4.燕市+
三条市 ; 13万人

図5 GIS解析による新潟県内のインフルエンザ措置学校からの伝
播様式

インフルエンザ流行は人口密集地の都市部から近郊の市町村に交
通網に沿って拡散する伝播様式が明示された。

協力センターを置き、更に各国でも支部を作ってい
る。一方、国内においては全国内科・小児科を含めた
5,000 定点により、インフルエンザ感染症動向調査が
なされた。今後はこれに加えて、医院・病院等の不明
肺炎発生に焦点を合わせた積極的サーベイランスも必
要となると思われる。

欧米では、インフルエンザもバイオテロの対象疾患
として、これへの対応も汎流行の対策と一緒に考えら

れている¹⁰⁾。

患者サーベイランスに加え、ウイルス分離、抗体検査、PCR法等による検査診断の裏づけが大切であり、一般診療の現場では抗原検出法としての迅速診断キットが用いられるようになった。なお、高齢者においてはウイルスの排出量が少なく、PCR法の有用性も指摘されている。

1. ワクチン

予防対策の基本である。接種優先集団として、高齢者や慢性肺疾患患者等のハイリスク集団、それらの人々を補佐・支援する医療従事者や同居家族がある。ワクチンの有効性が確立し、インフルエンザの発症阻止もあるが、主眼となるのは重症化の阻止であるとして捉えられている。本邦では一時ワクチンがほとんどゼロに近くなったが、本年は年約2,000万人分製造された。新型インフルエンザにおいては、組織培養やリコンビナントの技術によるワクチン製造への試みが積極的に行われている。

2. 抗ウイルス剤と耐性株発生

塩酸アマンタジンとノイラミニダーゼ阻害剤の2種類を用いた早期診断・治療が行われる^{1, 2, 6, 13)}。両薬剤はワクチンによる抗体獲得に何らの害も及ぼさず、抗ウイルス効果はアマンタジンと比較し100倍以上であり、アマンタジン耐性株にも有効である。新型インフルエンザはA型であり、どの抗ウイルス剤を用いても良い。

2004年のA/H5N1の分離株全てがアマンタジン耐性であり、今後の新型インフルエンザは全て同様であるとの想定からNA剤のみが有効であるとされている^{17, 18)}。しかし、2004年のベトナムで、ヒトとトリから分離されたA/H5N1株全例は耐性株ではあるが、香港や中国からのものは約0～50%の耐性株と様々であり、しかも1997年の香港からのものは全てが感受性株であった。このことから、アマンタジン耐性株の動向の今後の更なる幅広い長期の研究の結果が待たれる。

塩酸アマンタジン服用後48時間後からその1/3程で耐性株が出現する^{1, 2, 6~12)}。新型流行時の大量使用による市中での耐性株発生は新たな問題となり、使用に慎重な見方をする研究者は多い。市中での耐性株の

検出は海外では1%以下であり、本邦でも1998年末の認可以前では無かった¹²⁾。しかし、1999/2000年のシーズンに、本邦では210万人分と大量のアマンタジンが使用され、5%の罹患率とすると本邦では全インフルエンザ患者の33.3%にアマンタジンが投与されたと試算された。この予期しない大量使用は、図らずも新型インフルエンザの使用状況に類似するとも思われるが、この状況でも耐性株発生は3.4%と増加傾向を示したが、これほど大量に使用されても耐性株の出現が限定的と思われた。更には、少数ではあるが投与前からアマンタジン耐性株とわかった例で、後からの調査で、アマンタジン投与後に、感受性株例と同様な解熱傾向が見られた。このことより、耐性株の臨床的意義についても今後の検証が必要と思われた。

一方、NA阻害剤はアマンタジンと異なり、副反応と耐性株の出現が少ない^{1, 2, 13)}。リレンザ[®]投与後の耐性株の発生は少なく、骨髄移植後の免疫低下している小児のB型感染1例のみ、タミフル[®]では13歳以上で1.3%、それ以下の年齢で8.6%であるが、18%の小児で見られたとの報告もある¹⁹⁾。これらの耐性株は、感染性が低下しており、耐性株の出現による臨床への影響は報告されていない。興味深いこととして、今年のアランダでのH7N7の流行では、養鶏者の清掃者に対し予防的にNA阻害剤の内服に加え、ヒトとトリのインフルエンザの混合感染から新型が発生することを抑えるために、ワクチン投与も行ったとされる²⁰⁾。

【文 献】

- 1) Nicholson KG (editor): Managing influenza in primary care. Blackwell Science UK. 1999
- 2) Nicholson KG, et al.: Influenza. Lancet 362: 1733-1745, 2003
- 3) Melville DS, et al.: Influenza: time to come to grips with the avian dimension. Lancet Infect Dis 4: 261-262, 2004
- 4) Kats JM: Preparing for the next influenza pandemic. ASM News 70: 412-419, 2004
- 5) Aldhous P: Vietnam's war on flu. Nature 433: 102-104, 2005
- 6) Oxford JS, et al.: Treatment of epidemic and pandemic influenza with neuraminidase and M2 proton

- channel inhibitors. *Clin Microbiol Infect* 9 : 1-14, 2003
- 7) Longini IM, et al. : Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol* 159 : 623-633, 2004
- 8) Saito R, et al. : The effectiveness of influenza vaccine against influenza A (H3N2) virus infections in nursing homes in Niigata, Ja. an during the 1998-1999 and 1999-2000. *Inf Cont Hosp Epidemiol* 23 : 82-86, 2002
- 9) Monto AS : The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 21 : 1796-1800, 2003
- 10) Suzuki H, et al. : Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses : epidemiological study. *J Infect Chemother* 9 : 195-200, 2003
- 11) Saito R, et al. : Detection of amantadine-resistant influenza A strains in nursing homes by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis with nasopharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* 40 : 84-88, 2002
- 12) H.Suzuki, et al. : Excess amantadine use and resistant viruses. *Lancet* 358 : 1910, 2001
- 13) 松本慶蔵ほか : インフルエンザウイルス感染症に対するザナミビル (GG167) の治療効果と安全性—後期第Ⅱ相臨床試験—多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・用量設定試験. *化学療法の領域* 16 : (S-1) 3-22, 2000
- 14) 松崎葉子ほか : 1996年と1998年に山形県でとらえられたC型インフルエンザの流行. *臨床とウイルス* 28 : 41-46, 2000
- 15) Sakai T, et al. : Geographic and temporal trends in influenzalike illness, Japan, 1992-1999. *Emerg Infect Dis* 10 : 1822-1826, 2004
- 16) 田代真人ほか : 新型インフルエンザ大流行の脅威と対策. *最新医学* 59 : 207-214, 2004
- 17) Madjid M, et al. : Influenza as a bioterror threat : the need for global vaccination. *Expert Opin Bio Ther* 4 : 265-267, 2004
- 18) Stephenson I, et al. : Confronting the avian influenza threat : vaccine development for a potential pandemic. *Lancet Infect Dis* 4 : 499-509, 2004
- 19) Kiso, N, et al. : Resistant influenza A viruses in chicken treated with oseltamivir : Descriptive study. *Lancet* 364 : 795-765, 2004
- 20) Koopmans M, et al. : Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 363 : 587-593, 2004