

medical institution from the National Survey of Medical Care Institutions conducted by the Ministry<sup>16,17</sup> are available and would be useful to evaluate the underlying SMI population.

We attempted to estimate the incidence rates of infectious diseases in 2000 in Japan from surveillance data under the assumption that SMIs were randomly selected from all medical institutions. We also sought to evaluate the possible bias in these estimated incidence rates using the number of all disease outpatients per day in each medical institution.

## MATERIALS AND METHODS

### Surveillance of infectious diseases in Japan

The National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases in Japan is organized by the Ministry of Health, Labor and Welfare.<sup>9,10</sup> It involves the systems for influenza-like illness and pediatric diseases. Local governments select SMIs according to the Ministry guidelines. The numbers of SMIs in the areas covered by public health centers are approximately proportional to their population sizes. In reality, SMIs seem to be recruited on a voluntary basis to some extent, although the Ministry guidelines call for the SMIs to be selected from all the medical institutions in the areas as randomly and as representatively as possible.<sup>15</sup> Each SMI reports the numbers of cases of notifiable infectious diseases to the area public health center weekly. Notification by public health centers to the local government and the Ministry is made through an on-line computer network.

### Surveillance data and method for estimating incidence rates

Table 1 shows the numbers of all medical institutions and SMIs in 2000. About 94% of SMIs reported all 52 weeks in 2000, and the others started or stopped reporting in 2000. The pediatric disease surveillance system included 3,011 SMIs, which were departments of pediatrics in hospitals and clinics with a department of pediatrics. The influenza-like illness surveillance system included 4,656 SMIs, which were departments of internal medicine or pediatrics in hospitals and clinics with departments of internal medicine and/or pediatrics. Those included most SMIs

for the pediatric disease surveillance system. Proportions of SMIs among all medical institutions ranged from 1.3% in clinics with a department of internal medicine and without a department of pediatrics, to 30% or more in clinics with a department of pediatrics and without a department of internal medicine. The numbers of all medical institutions were obtained from the National Survey of Medical Care Institutions conducted by the Ministry in October 1999.<sup>16</sup>

We used 238,201 reports from the influenza-like illness surveillance system and 155,184 reports from the pediatric disease surveillance system. These reports covered about 98% observations over 52 weeks in each of the SMIs in 2000. Each report included the sex- and age-specific numbers of influenza-like illness patients newly diagnosed during a given week in the influenza-like illness surveillance system and the numbers of patients aged 0-19 years with 12 pediatric diseases (see Table 3) in the pediatric disease surveillance system. In each SMI, the sex- and age-specific annual incidences of influenza-like illness and the annual incidences of each pediatric disease in the patients aged 0-19 years were calculated as the totals of those in weekly reports. The missing data (less than 2% among the total reports) were replaced with the mean incidence calculated for each disease, week, prefecture and type of medical institution (specifically also for each sex and age group in influenza-like illness). The medical institutions for pediatric diseases were classified into 3 types; departments of pediatrics in hospitals, clinics with only a department of pediatrics and clinics with departments of internal medicine and pediatrics. Those for influenza-like illness were classified into four types, the above three types and others, because the number of SMIs in either the departments of internal medicine in hospitals or clinics with only a department of internal medicine was 1 or less in several prefectures.

For each disease, prefecture, and type of medical institution, the incidences in SMIs follow a multi-hypergeometric distribution under the fixed condition of the total number of SMIs under the assumption that SMIs are randomly selected from all medical institutions. The total incidence in each prefecture and type of medical institution was estimated as the total incidence in SMIs

**Table 1.** The numbers of all and sentinel medical institutions.

Department	No. of all medical institutions	No. of sentinel medical institutions				
		for Influenza-like illness		for Pediatric diseases		
Hospital	Internal Medicine	8,130	457	5.6%		
	Pediatrics	3,575	730	20.4%	734	20.5%
Clinic	Internal Medicine only	37,454	470	1.3%		
	Pediatrics only	3,411	1,155	33.9%	1,145	33.6%
	Internal Medicine and Pediatrics	23,842	1,844	7.7%	1,132	4.7%
Total	76,412	4,656			3,011	

The percentages are in relation to the number of all medical institutions.

divided by the proportion of SMIs to all medical institutions. The total incidence in all medical institutions was estimated to be the total of those in all prefectures and types of medical institution. The approximate confidence interval for the incidence was given based on the distribution. The appendix shows the method for estimating incidences in detail.

#### Method for evaluating biases of estimated incidence rates

We used the numbers of all disease outpatients in September 1999 in each department of internal medicine and pediatrics in hospitals and those over one week in September 1999 in each clinic from the National Survey of Medical Care Institutions of Japan.<sup>16</sup> The number of all disease outpatients per day was used in 4,585 out of 4,656 SMIs and in 76,412 of all medical institutions for estimating the incidence of influenza-like illness, and in 2,991 out of 3,011 SMIs and 30,828 of all medical institutions for estimating the incidences of pediatric diseases.

For each disease and type of medical institution, a linear regression model with a dependent variable for the incidence and independent variables for the number of all disease outpatients per day and prefecture (as dummy variables) was applied using the SMI data. The hypothetical incidence in every medical institution was calculated as the expected value using an estimated linear regression equation and the data of its independent variables. Using the hypothetical incidences in all SMIs, the incidence in all medical institutions was estimated by the above-explained method. The bias of this estimate was evaluated in comparison with the hypothetical true incidence obtained as the total hypothetical incidence in all medical institutions.

## RESULTS

Table 2 shows the estimated incidence of influenza-like illness in 2000 in Japan. The annual incidence was estimated to be 9,590,000. The annual incidence rate per 1,000 population was estimated to be 75.6 (95% confidence interval [CI]: 72.3-78.7). The rate was slightly higher in males than in females, and decreased with age.

Table 3 shows the estimated incidences of 12 pediatric diseases in 2000 in Japan. The annual incidence in population aged 0-19 years ranged from 28,000 in pertussis to 7,405,000 in infectious gastroenteritis. The annual incidence rate per 1,000 population aged 0-19 years ranged from 1.1 (95% CI: 1.0-1.2) to 285.2 (95% CI: 270.2-300.3).

Table 4 shows the numbers of all disease outpatients per day in all medical institutions and SMIs. For each type of medical institution, the mean number of all disease outpatients per day was higher in SMIs than in all medical institutions.

Table 5 shows the incidences of influenza-like illness and 12 pediatric diseases estimated from the hypothetical incidences in all SMIs, and their hypothetical true ones. The ratio of the estimate to the hypothetical true one was 1.00-1.09 among influenza-like illness and 2 pediatric diseases, 1.10-1.19 among 8 pediatric diseases, and 1.20-1.29 among 2 pediatric diseases (pertussis and measles).

**Table 2.** Estimated incidences of influenza-like illness.

	Incidence	Incidence rate	95% confidence interval
Total	9,590,000	75.6	72.3-78.7
Sex			
Males	4,900,000	78.9	75.7-82.3
Females	4,680,000	72.2	69.1-75.4
Age			
0-4 years	1,550,000	262.5	247.3-276.1
5-9	2,000,000	332.1	317.2-348.7
10-14	1,040,000	158.9	151.2-166.5
15-19	720,000	96.2	90.8-101.5
20-29	1,110,000	60.9	57.1-64.2
30-39	1,130,000	66.9	62.8-70.4
40-49	720,000	43.1	40.7-46.1
50-59	600,000	31.3	29.2-33.9
60-69	410,000	27.6	25.6-30.3
70-	310,000	20.8	18.8-22.8

The incidence rate and its 95% confidence interval are stated per 1,000 population.

**Table 3.** Estimated incidences of pediatric diseases..

Pediatric disease	Incidence	Incidence rate	95% confidence interval
Pharyngoconjunctival fever	171,000	6.6	5.7-7.4
Group A streptococcal pharyngitis	1,286,000	49.5	45.8-53.3
Infectious gastroenteritis	7,405,000	285.2	270.2-300.3
Chickenpox	2,344,000	90.3	86.7-93.8
Hand-foot-mouth disease	1,818,000	70.0	66.7-73.4
Erythema infectiosum	299,000	11.5	10.7-12.4
Exanthema subitum	1,084,000	41.8	39.8-43.7
Pertussis	28,000	1.1	1.0-1.2
Rubella	32,000	1.2	1.0-1.4
Herpangina	1,300,000	50.1	47.2-53.0
Measles	191,000	7.4	6.8-7.9
Mumps	1,141,000	44.0	41.4-46.5

The incidence rate and its 95% confidence interval are stated per 1,000 population aged 0-19 years.

**Table 4.** The numbers of all disease outpatients per day in all and sentinel medical institutions.

Department	Sentinel medical institutions									
	All medical institutions			for Influenza-like illness			for Pediatric diseases			
	No.	Mean	SD	No.	Mean	SD	No.	Mean	SD	
Hospital	Internal Medicine	8,130	94.9	117.7	456	185.1	139.2			
	Pediatrics	3,575	34.2	40.5	726	66.0	43.3	730	65.8	43.3
Clinic	Internal Medicine only	37,454	37.0	61.5	470	70.3	50.2			
	Pediatrics only	3,411	45.1	38.9	1,155	53.5	34.9	1,145	53.9	35.5
	Internal Medicine and Pediatrics	23,842	44.6	49.7	1,778	62.5	44.1	1,116	60.8	44.1

SD: standard deviation

**Table 5.** Estimated and hypothetical true incidences of influenza-like illness and pediatric diseases.

Disease	Hypothetical true incidence (a)	Estimated incidence (b)	Ratio (b/a)
Influenza-like illness	9,110,000	9,680,000	1.06
Pharyngoconjunctival fever	153,000	169,000	1.10
Group A streptococcal pharyngitis	1,075,000	1,279,000	1.19
Infectious gastroenteritis	6,788,000	7,403,000	1.09
Chickenpox	2,058,000	2,345,000	1.14
Hand-foot-mouth disease	1,612,000	1,820,000	1.13
Erythema infectiosum	275,000	300,000	1.09
Exanthema subitum	967,000	1,084,000	1.12
Pertussis	22,000	28,000	1.24
Rubella	28,000	32,000	1.12
Herpangina	1,148,000	1,300,000	1.13
Measles	152,000	191,000	1.26
Mumps	1,015,000	1,139,000	1.12

The estimated incidence was obtained from hypothetical incidences in all SMIs.

## DISCUSSION

The incidence rates of influenza-like illness and pediatric diseases in 2000 in Japan were estimated from surveillance data under the assumption that SMIs were randomly selected from all medical institutions. No information strictly comparable with our results was available because the incidence rates of infectious diseases varied widely among years and areas. Compared among the weekly numbers of patients per SMI in 1990-2000 in Japan (<http://idsc.nih.go.jp/index.html>), the epidemic in 2000 was large in group A streptococcal pharyngitis, pertussis and herpangina, small in rubella, and moderate in influenza-like illness, chickenpox and other diseases. The estimated incidence rate of influenza-like illness in 2000 in Japan (75.6 per 1,000 population) was higher than the figures reported in United Kingdom and France (16 and 42 per 1,000 population in the epidemic period of 1993 and 1995/1996, respectively),<sup>14,18</sup> and within the range reported in The Netherlands (15-86 per 1,000 population between 1971-1989).<sup>3</sup> The finding in this study that the incidence rate of influenza-like illness decreased with age, has been already reported.<sup>14,19</sup> The incidence rate of chickenpox, as an example of pediatric diseases, is to be compared with those among several countries. The estimate in this study (90.3 per 1,000 population aged 0-19 years) was converted into about 18 per 1,000 population of all ages because the incidence rate of chickenpox was very low in population aged 20 years or over. This figure was higher than reported in UK and France (2-9 and 10-13 per 1,000 population in 1967-1985 and 1991-1995, respectively).<sup>20,21</sup>

The assumption of random selection of SMIs was critical.<sup>11</sup> We attempted to evaluate possible bias in the estimated incidence using the number of all disease outpatients per day. The mean number of all disease outpatients per day was higher in SMIs than in all medical institutions. Although the number of all disease outpatients per day would not be the best index to the underlying SMI population, especially in infectious diseases with a great seasonal variation such as influenza-like illness, it suggested that the mean size of the underlying population was larger in SMIs than in all medical institutions, and that the assumption of random selection of SMIs would not be strictly valid. Since this assumption was undermined, the incidence rates of infectious diseases were overestimated. The ratio of the estimated incidence to the hypothetical true one was calculated to be 1.06-1.26 among infectious diseases and to be over 1.20 in pertussis and measles. However, the ratio would not be sufficiently accurate to be used for adjusting the estimated incidence rate. In the infectious diseases in which the ratio was less than 1.1 or 1.2, the estimated incidence rate might be useful for public health activities. The estimated incidence rate and its ratio to the hypothetical true one, even though not strictly accurate, provide some helpful information for planning vaccinations against infectious diseases such as influenza and rubella.<sup>4,19</sup>

In this study, we encountered several further problems and limitations in estimating the incidence rate from sentinel surveillance

data. Although the criteria for diagnosis of infectious diseases were determined in the guidelines by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan,<sup>9,15</sup> the reports from SMIs might not always be based on such criteria. The incidence estimated in this study did not include persons with infectious diseases who had not visited medical institutions because information was available only from medical institutions. This limitation should be kept in mind when regarding the figures. Prefectures and types of medical institution were used as the strata in the method for estimating incidence rates. The assumption in the method was that SMIs were randomly selected in each stratum, not in all medical institutions. The strata used would be only natural because prefectures selected SMIs. The underlying population and patient characteristics such as age would differ greatly between hospitals and clinics and among departments as well. As described above, departments of internal medicine in hospitals and clinics with only a department of internal medicine were combined as to the type of medical institution for estimating the incidence rate of influenza-like illness because the number of SMIs in either the departments of internal medicine in hospitals or the clinics with only a department of internal medicine was 1 or less in several prefectures.

We think that the incidence rates of infectious diseases would not be completely accurate when estimated by only the information obtained from routine sentinel surveillance. However, these estimates, albeit somewhat biased, would still be useful for public health activities. Further research of methods for estimating incidence rates from sentinel surveillance data and evaluating their biases is important.

## REFERENCES

1. Tillett HE, Spencer IL. Influenza surveillance in England and Wales using routine statistics. Development of 'cusum' graphs to compare 12 previous winters and to monitor the 1980/81 winter. *J Hyg (Lond)* 1982;88:83-94.
2. Costagliola D, Flahault A, Galinec D, Garnerin P, Menares J, Valleron AJ. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health* 1991;81:97-9.
3. Sprenger MJW, Mulder PGH, Beyer WEP, Masurel N, eds. Influenza: relation of mortality to morbidity parameters -- Netherlands, 1970-1989. *Int J Epidemiol* 1991; 20:1118-24.
4. Matter HC, Cloetta J, Zimmermann H. Measles, mumps, and rubella: monitoring in Switzerland through a sentinel network, 1986-94. *Sentinella Arbeitsgemeinschaft. J Epidemiol Community Health* 1995;49(suppl 1):4-8.
5. Snacken R, Lion J, Van Casteren V, Cornelis R, Yane F, Mombaerts M, et al. Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985-1990): the benefits of an influenza early warning system. *Eur J Epidemiol* 1992;8:485-90.
6. Thacker SB, Stoup DF. Future directions for comprehensive public health surveillance and health information systems in

- the United States. *Am J Epidemiol* 1994;140:383-97.
7. Influenza in Canada -- 1996-1997 season. *Can Commun Dis Rep* 1997;23:185-92.
  8. Del Mar C, Pincus D. Incidence patterns of respiratory illness in Queensland estimated from sentinel general practice. *Aust Fam Physician* 1995;24:625-9.
  9. Ohshiro H, Kawamoto K, Nose T. Surveillance system of infectious diseases in Japan. *J Epidemiol* 1996;6 (3 Suppl):S81-S85.
  10. Hashimoto S, Murakami Y, Taniguchi K, Nagai M. Detection of epidemics in their early stage through infectious disease surveillance. *Int J Epidemiol* 2000;29:905-10.
  11. Schlaud M, Brenner MH, Hoopmann M, Schwarz FW. Approaches to the denominator in practice-based epidemiology: a critical overview. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(Suppl 1):13S-19S.
  12. Thacker SB, Choi K, Brachman PS. The surveillance of infectious diseases. *JAMA* 1983;249:1181-5.
  13. Fleming DM, Zambon M, Bartelds AIM. Population estimates of persons presenting to general practitioners with influenza-like illness, 1987-96: a study of the demography of influenza-like illness in sentinel practice networks in England and Wales, and in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2000;124:245-53.
  14. 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-38S.
  15. Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Health Service Bureau, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The guidelines for National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (kansensho-hasseidokochosajigyo-jissiyoko). *Weekly News of Public Health (Shukan-hoken-eisei)* 1999; 998: 14-26. (in Japanese)
  16. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. *The National Survey of Medical Care Institutions 1999*. Tokyo, Health and Welfare Statistics Association of Japan, 2001. (in Japanese)
  17. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. *2001 Statistical Abstracts on Health and Welfare in Japan*. Tokyo, Health and Welfare Statistics Association of Japan, 2002.
  18. Fleming DM, Chakraverty P, Sadler C, Litton P. Combined clinical and virological surveillance of influenza in winters of 1992 and 1993-4. *BMJ* 1995; 311: 290-1.
  19. Monto AS, Ohmit SE, Margulies JR, Talsma A. Medical practice-based influenza surveillance: viral prevalence and assessment of morbidity. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 502-6.
  20. Deguen S, Chau NP, Flahault A. Epidemiology of chickenpox in France (1991-1995). *J Epidemiol Community Health* 1998;52(Suppl 1):46S-49S.
  21. Joseph CA, Noah ND. Epidemiology of chickenpox in England and Wales, 1967-85. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:673-6.

## APPENDIX

Consider the distribution of incidences in medical institutions. Let  $m$  be an integer greater than the largest incidence among medical institutions,  $n$  be the number of all medical institutions, and  $n_i$  be the number of medical institutions with the incidence of  $i$  for  $i = 0, 1, \dots, m$ . Let  $N$  be the number of SMIs, and  $N_i$  be the number of SMIs with the incidence of  $i$  for  $i = 0, 1, \dots, m$ . The constants of  $n$  and  $N$  are known, and those of  $\{n_i\}$  are unknown.  $\{N_i\}$  are obtained from the sentinel surveillance, and follow a multi-hypergeometric distribution under the condition of  $N$  fixed under the assumption that SMIs are randomly selected in all medical institutions.

Let  $a$  be the total incidence in all medical institutions, and note that  $a = \sum i \cdot n_i$ . The estimate of  $a$  is given to be  $a^{\wedge} = \sum i \cdot N_i \cdot n / N$ , i.e., the incidence is estimated as the total incidence in SMIs ( $\sum i \cdot N_i$ ) divided by the proportion of SMIs among all medical institutions ( $N/n$ ).

The approximate confidence interval for  $a$  is given to be  $(a^{\wedge} - 1.96 \cdot s, a^{\wedge} + 1.96 \cdot s)$ , where  $s^2$  is an estimate of variance of  $a^{\wedge}$  and is given to be  $\{ \sum i^2 \cdot N_i / N - (\sum i \cdot N_i / N)^2 \} \cdot n^2 / (N - 1/n) / (n - 1)$ .

Consider that the incidences in some strata such as prefectures and types of medical institution are estimated using the above-explained method. Let  $k$  be the number of strata,  $a_1^{\wedge}, a_2^{\wedge}, \dots, a_k^{\wedge}$  the estimated incidences in the strata, and  $s_1^2, s_2^2, \dots, s_k^2$  their estimated variances. The approximate confidence interval for the total incidence is given as  $(a^{\wedge} - 1.96 \cdot s_t, a^{\wedge} + 1.96 \cdot s_t)$ , where  $a^{\wedge} = a_1^{\wedge} + a_2^{\wedge} + \dots + a_k^{\wedge}$  and  $s_t^2 = s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2$ .

## 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<sup>\* 1)</sup>・坂井 貴胤<sup>\* 2)</sup>・齋藤 玲子<sup>\* 3)</sup>  
菖蒲川由郷<sup>\* 4)</sup>・齋藤 君枝<sup>\* 5)</sup>

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<sup>1)~4)</sup>。

### 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<sup>5)6)</sup>。A型ウイルス表面にあり、感染・防御に係する

\*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

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

<sup>5)</sup>(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出発点となる。

### 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、早くても 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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)~11)</sup>。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<sup>12)13)</sup>、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<sup>14)</sup>。

#### 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

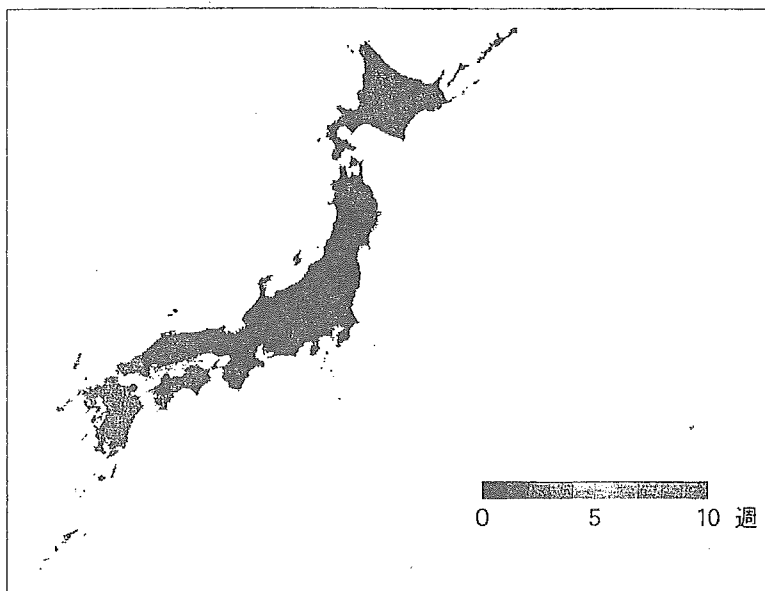


図1 Kriging 法による 2002/2003 年シーズンにおけるピークインフルエンザ活動の国内伝播状況

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<sup>10)</sup>。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 カ月もせず世界に広がり、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さず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



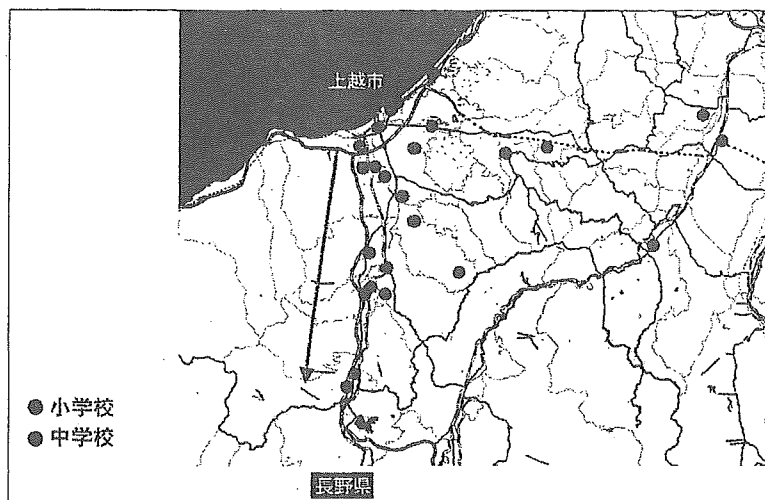


図3 上越地域におけるインフルエンザによる学校・学級閉鎖状況の推移(2000/2001年)

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。

## 4. インフルエンザ伝播の特性～GISを用いた空間解析～

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による患者発生の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

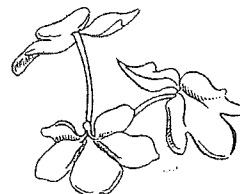
小中学校は県内に広く分布し、インフルエンザの流行時には県に報告の義務があり、毎日の流行動向が詳細に把握できる優れた情報源である。これを有効活用することで、GISによる感染症の地域伝播状況を明確に提示でき、GISの有用性が強く示唆された。小中学校がインフルエンザウイルスの増幅場所ともされ、予防ないしは流行の縮小化が強く望まれ、ワクチンや抗ウイルス剤の適正な使用による新しい戦術は今後の課題と思われる。

## 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た。

## 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, 菖蒲川由郷ほか : 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. *Pediatr Infect Dis J* 16 : 941-946, 1997.



## 4. インフルエンザの疫学

鈴木 宏<sup>1)</sup> 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 <sup>1)</sup>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惧が高まっている。

**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 Suzuki<sup>1)</sup>, Reiko Saito, Yugo Shoubugawa, Takatsugu Sakai*

*Department of Infectious Disease Control and International Medicine Niigata University,  
Graduate School of Medical and Dental Sciences <sup>1)</sup> 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)°C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<sup>1)</sup>。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<sup>1, 2)</sup>。

## 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<sup>3-5)</sup>。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<sup>®</sup>)とノイラミニダーゼ阻害剤(リレンザ<sup>®</sup>、タミフル<sup>®</sup>)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<sup>1, 2, 6, 13)</sup>。

## 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<sup>14)</sup>。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、HMV7、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

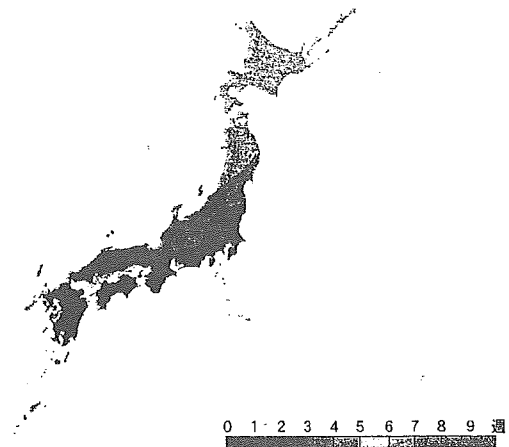


図1 Kriging法による2002/3年シーズンにおけるピークインフルエンザ活動の国内伝播状況  
各地域の流行ピーク動態より2002/3年シーズンは西日本からゆっくり北上することが判明した。

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 $10^3$ - $10^7$ TCID<sub>50</sub>/mLのウイルスを鼻咽頭部で24～72時間検出可能である<sup>2)</sup>。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)<sup>15)</sup>。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週以内に駆けめぐら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<sup>16)</sup>。

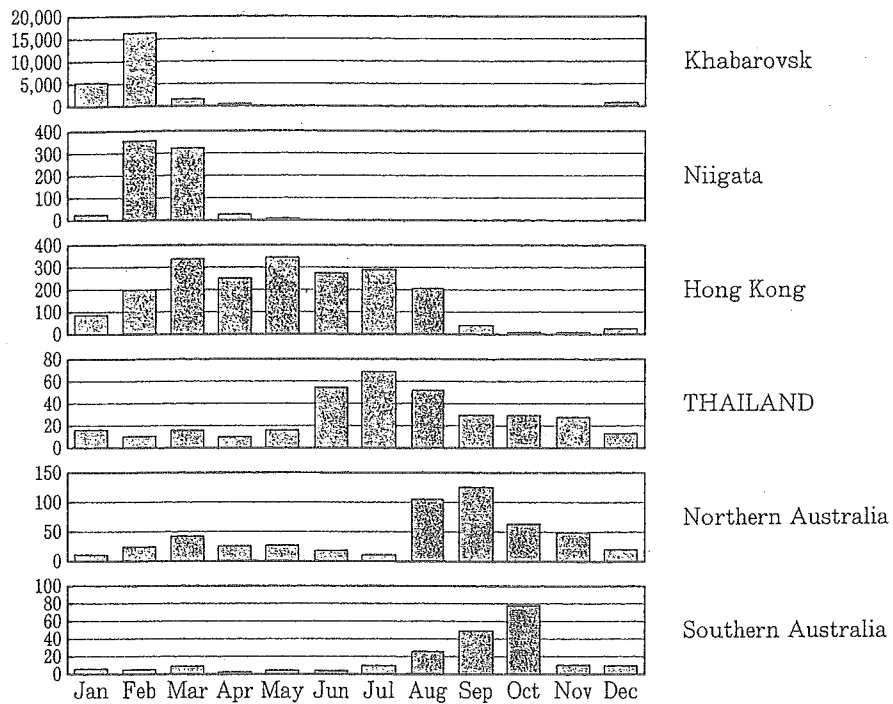


図2 各国のインフルエンザ流行状況  
 熱帯ではインフルエンザは年中見られ、香港では1、2月と6～9月の2回のピークを持ち、それは北半球と南半球のピークと一致する。

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

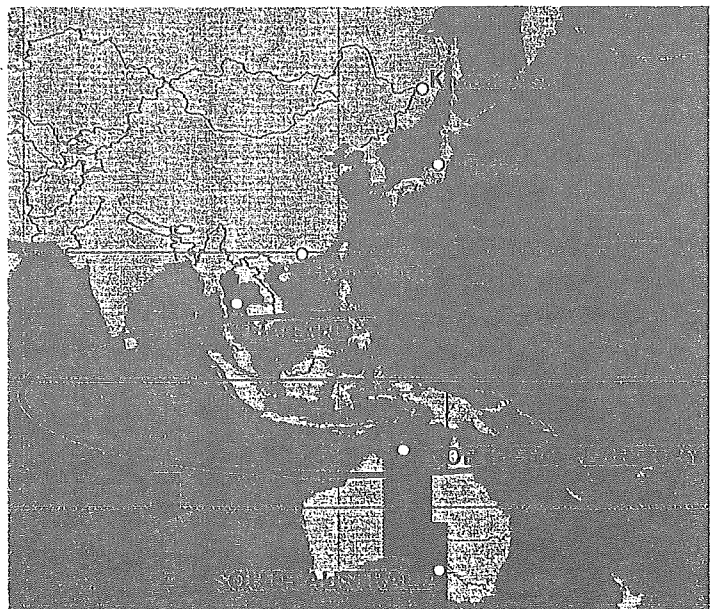


図3 各国のインフルエンザ流行状況からの伝播状況  
 インフルエンザウイルスは熱帯に年中存在し、流行するウイルスは世界各地からの株を取り込んで時期により南北、更には東西へと伸びてゆく動態を示しているのではないと思われる。

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<sup>3-5)</sup>。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

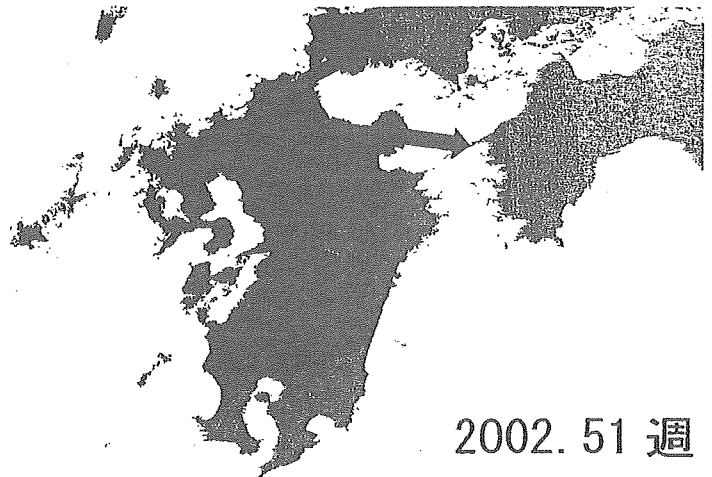


図4 Kriging法によるインフルエンザの九州内、そして中国・四国地域への伝播様式

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。

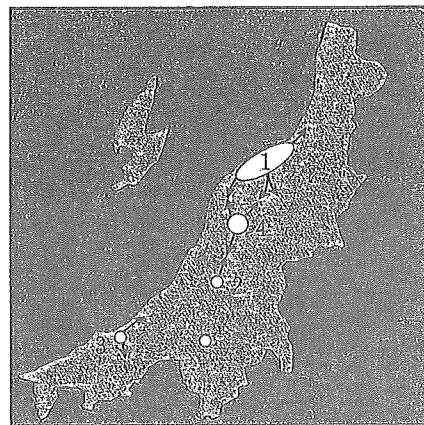


図5 GIS解析による新潟県内のインフルエンザ措置学校からの伝播様式

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。

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

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<sup>17)</sup>。

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<sup>1, 2, 6, 18)</sup>。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<sup>17, 18)</sup>。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<sup>1, 2, 6-12)</sup>。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<sup>12)</sup>。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、凶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<sup>1, 2, 13)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。

### 【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, Japan 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) 松寄葉子ほか: 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 influenza-like 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