

図9 A施設 有症者発生順

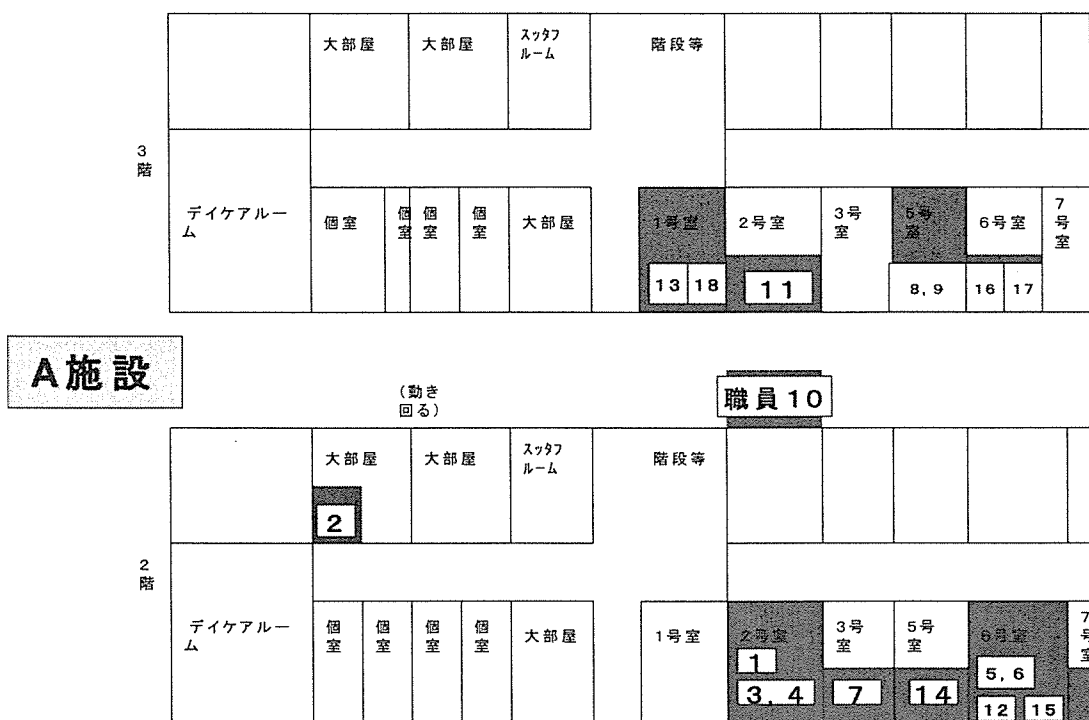


図10 A施設 有症者の推移

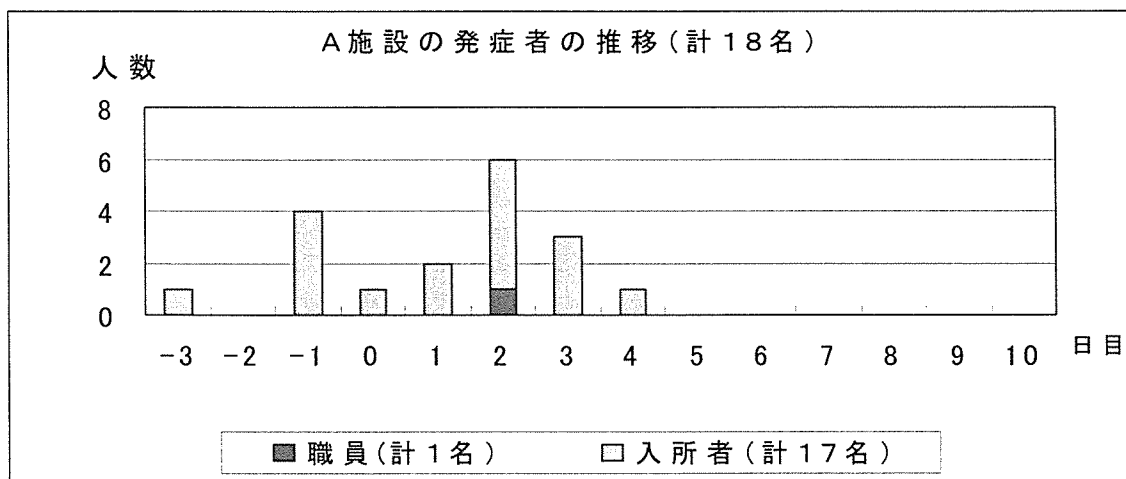


図 1 1 B施設 有症者発生順



図 1 2 B施設 有症者の推移

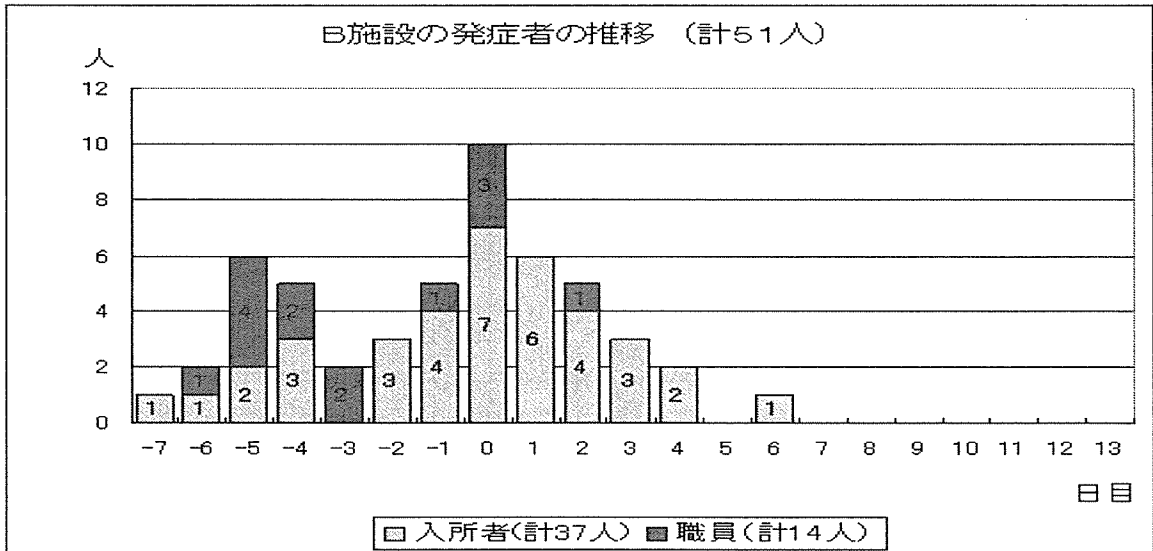


表2 感染症発生時の経費

番号	消毒薬・物品薬品	使用した場所	A施設	B施設
1	ティスポマスク(サージカル)	施設全体	14,080	10,395
2	ティスポ手袋オムツ交換用・処置用)	病棟・環境	34,510	18,300
3	ティスポ手袋口腔ケア用・吸引用	病棟	15,750	0
4	ティスポエプロン(職員用)	病棟	35,280	17,640
5	嘔吐用防水シート(歯科用エプロン)	病棟	4,000	0
6	ペーパータオル	病棟	2,292	0
7	手指消毒用ウエルパス(350ml)	病棟	42,680	0
8	手指消毒用ビソフ(1L)	施設全体	33,698	0
9	手指洗浄石鹸 グリンス6本	職員用トイレ・ステーション・オムツ交換	2,640	0
10	手指洗浄石鹸(きれいきれい)	ステーション・談話室兼食堂	6,278	0
11	ハイター(医療用)10L	PEG物品・口腔ケア	2,390	0
12	ハイターE 45本	病棟・環境・衣類	35,910	0
13	キッチンブリーチ	病棟	3,488	24,600
14	ゴミ袋(45L)	病棟	4,346	0
15	レジ袋	病棟	3,375	0
16	敷きパット(マットレスパット)4枚	病棟	11,920	0
17	赤ちゃん用お尻ふき	病棟	10,956	16,252
18	おしぼりタオル 300枚	病棟	13,500	3,916
19	バケツ・ゴミ箱	環境	0	20,602
19	人件費	病棟	178,000	158,400
		合計	455,093	270,105

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レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野貴司	第1章「百日咳菌」	荒川宜親、 渡辺治雄 監修、 佐々木次雄 編著	図説「呼吸器 系細菌感染症 ～疫学・診断 ・治療」	株式会社 じほう	東京	2006年 11月17 日	P1-28
中野貴司	髄膜炎菌	日本小児感 染症学会編	「日常診療に 役立つ小児感 染症マニユア ル2007」	東京医学 社	東京	2006年 11月15 日	P207-216
中野貴司	破傷風	日本小児感 染症学会編	「日常診療に 役立つ小児感 染症マニユア ル2007」	東京医学 社	東京	2006年 11月15 日	P217-224
中野貴司	ポリオ	日本小児感 染症学会編	「日常診療に 役立つ小児感 染症マニユア ル2007」	東京医学 社	東京	2006年 11月15 日	P423-43 1

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
橋本修二, 川戸美 由紀, 村上義孝, 多田有希, 重松美 加, 谷口清州, 泉 田美知子, 永井正 規.	感染症発生動向調査に 基づく2002～2004年の 罹患数推計値.	日本公衆衛生 雑誌	53巻	794-799	2006
橋本修二, 川戸美 由紀, 村上義孝, 多田有希, 重松美 加, 谷口清州, 泉 田美知子, 永井正 規.	感染症発生動向調査に 基づく流行状況の把握	藤田学園医学 会誌			印刷中
堀成美	包括的な性感染症対策 としてのHIV感染症予防 の取り組み; トロント 市公衆衛生局・保健師 による地道なパートナ ー検診プログラム	公衆衛生	Vol. 71	101-104	2007
五島典子, 中野貴 司, 長尾みづほ, 庵原俊昭	インフルエンザ罹患時 の異常言動に関する臨 床的検討	小児感染免疫	18巻, 4号	P371-376	2006年12月

中野貴司	弱毒生ワクチンと経鼻不活化ワクチン～欧米における新しいインフルエンザワクチン	日本医師会雑誌	134巻、10号	P1939	2006年1月
中野貴司	再興感染症としての百日咳	小児科臨床	59巻、7号	P1673-1680	2006年7月
中野貴司、中根美幸	ワクチンの開発-新型インフルエンザへの対応は	呼吸器	10巻、1号	P20-25	2006年7月
中野貴司	インフルエンザワクチン	化学療法の領域	22巻、9号	P1411-1416	2006年9月
中野貴司	インフルエンザワクチンの効果と適応	治療学	40巻、12号	P1311-1313	2006年12月
Saito R, Li D, Suzuki H.	Amantadine-Resistant Influenza A (H3N2) Virus in Japan, 2005-2006.	N Engl J Med	356	312-313	2007
Hasegawa G, Kyaw Y, Danjuan L, Saito R, Suzuki H, Cho TM, et al.	Influenza virus infections in Yangon, Myanmar.	J Clin Virol	37	233-234	2006
鈴木宏, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 鈴木康司, 李丹娟.	インフルエンザウイルスの薬剤耐性と病原性	分子呼吸器病	11	25-31	2007
鈴木宏	新型インフルエンザと重症急性呼吸器感染症(SARS) -国内に感染症が発生した場合の一般病院・診療所としてとるべき対策-	診断と治療	95	119-123	2007
鈴木宏	医療・医学分野におけるGIS(地理情報システム)の役割と動向-医学部内の「ヒューマン・ヘルスGISセンター」開所を前にして-	新潟県医師会報	678	1-5	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

日本公衆衛生雜誌

Japanese Journal of
Public Health

第 53 卷 別 刷

感染症発生動向調査に基づく2002～2004年の罹患数推計値

ハシモト シュウジ カワド ミユキ ムラカミ ヨシツカ タダ ユキ
橋本 修二* 川戸美由紀* 村上 義孝^{2*} 多田 有希^{3*}
シゲマツ ミカ シゲマツ ミカ タニグチ キヨス イズミダ ミチユ ナガイ マサキ
重松 美加^{3*} 谷口 清州^{3*} 泉田美知子^{4*} 永井 正規^{4*}

目的 感染症発生動向調査に基づいて、インフルエンザ・小児科・眼科定点対象疾患について、すでに提案された方法を用いて、2002～2004年の罹患数を推計するとともに、その偏りの吟味を試みた。

方法 2002～2004年の各定点の感染症報告数および2002年の全医療施設数と各医療施設の外来患者延数を用いた。全医療施設から定点が無作為に選定という仮定の下で、罹患数の推計値と95%信頼区間を求めた。定点での感染症報告数を目的変数、外来患者延数を説明変数とする回帰式において、外来患者延数を代入して、全医療施設での仮説的な感染症報告数を設定した。定点での仮説的報告数から同じ方法で罹患数を推計し、全医療施設での合計（罹患数の真値に相当）と比較した。

結果 罹患数推計値はインフルエンザでは2002年が736万人（95%信頼区間：696～775万人）、2003年が1,156万人（同：1,107～1,205万人）、2004年が895万人（同：857～933万人）であった。小児科・眼科定点の14対象疾患では2002年の百日咳の1.1万人（同：0.8～1.3万人）から2004年の感染性胃腸炎の746.9万人（同：687.8～805.9万人）の範囲であった。仮説的報告数に基づく罹患数推計値は真値の1.07～1.33倍であった。

結論 インフルエンザ・小児科・眼科定点対象疾患の2002～2004年の罹患数推計値を示した。これはおおよそ全国の流行規模の目安を与えると考えられた。ただし、一定の仮定の下で算定されたものであって、過大評価の可能性が高いことに留意する必要がある。今後、罹患数の推計方法の検討を進めることが大切であろう。

Key words : 罹患, 感染症, インフルエンザ, サーベイランス

I はじめに

感染症発生動向調査は感染症の流行状況の早期把握が主な役割であり、また、感染症の罹患数の把握が副次的な目的に挙げられる^{1～5)}。感染症法の1～4類感染症と5類感染症の多くでは、患者を診断したすべての医師に報告義務がある。一方、インフルエンザや麻しんなどの比較的頻度の高い5類感染症では、患者の罹患情報は指定された一部の医療施設（以下、定点）のみから報告さ

れる⁶⁾。このように定点把握対象疾患では、全数把握対象疾患と異なり、罹患数は直接には得られない。

定点把握対象疾患において、定点から報告された情報に基づいて、罹患数を推計する方法が提案されている⁷⁾。この推計方法では、定点が医療施設全体から無作為に選定されていることを仮定している。この仮定は厳密には成り立っておらず、そのために、過大に推計される可能性が高いと指摘され、また、その偏りの程度を吟味・試算する方法が議論されている^{7～9)}。

ここでは、提案された推計と吟味の方法を用いて、インフルエンザ、小児科定点対象12疾患と眼科定点対象2疾患について、感染症発生動向調査データから2002～2004年の罹患数を推計するとともに、その偏りの吟味を試みた。

* 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座

^{2*} 滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学部門

^{3*} 国立感染症研究所感染症情報センター

^{4*} 埼玉医科大学公衆衛生学講座

連絡先：〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田染ヶ窪 1-98

藤田保健衛生大学医学部衛生学講座 橋本修二

II 資料と方法

1. 基礎資料

感染症発生動向調査から⁶⁾、2002～2004年における各定点での週別の感染症報告数を用いた。感染症としては、インフルエンザ、小児科定点対象12疾患と眼科定点対象2疾患とした(表3を参照)。インフルエンザ定点は病院の小児科と内科および小児科と内科を有する一般診療所から、小児科定点は病院の小児科および小児科を有する一般診療所から、眼科定点は病院の眼科および眼科を有する一般診療所から選定される。各年次ごとに、定点としては1週間以上に報告のあるものとし、病院では診療科ごと、一般診療所では施設ごとに1定点と扱った。

医療施設調査から¹⁰⁾、目的外使用許可(総統審第27号、平成17年2月7日)の下で、2002年における全国の医療施設数および各医療施設の外来患者延数を用いた。医療施設としては活動中に限定するために、外来患者延数が0人の施設を除いた。外来患者延数は医療施設を同年9月に外来で受診した患者の合計であり、病院では診療科ごと、一般診療所では施設全体のものである。

2. 罹患数の推計方法

各定点の年間報告数に基づいて、2002～2004年の感染症罹患数を推計した。各定点の年間報告数は週別報告数の和とし、未報告の週では後述する層の当該週の平均報告数で代用した。

罹患数の推計方法の概要を以下に示す(詳細は付録を参照)⁷⁾。層ごとに定点が無作為に選定されていることを仮定した。この仮定の下で、定点別報告数が多項超幾何分布に従うことから、罹患数の推計値と95%信頼区間を得た。推計値は層ごとの(定点の報告数の合計)/(定点抽出率)の和で与えられる。

層としては、都道府県と医療施設特性の組み合わせとした。医療施設特性としては、小児科定点では病院の小児科、小児科のみまたは主たる診療科目が小児科の一般診療所(小児科が主の一般診療所)、主たる診療科目が小児科以外の一般診療所(小児科が従の一般診療所)の3層に区分した。インフルエンザ定点では、この3層とともに、病院の内科と小児科なし・内科ありの一般診療所をまとめて1層として、合計4層とした。眼科定点では病院の眼科と眼科ありの一般診療所をまとめた1層のみとした。

表1に、全医療施設数と定点数を示す。インフルエンザ定点では、元となる全医療施設数が66,014、2002～2004年の定点数が4,659～4,679であった。それぞれは小児科定点では26,498と3,057～3,077、眼科定点では9,766と625～637であった。

3. 罹患数推計値の吟味方法

定点の特性をみるために、全医療施設と定点の間で、外来患者延数を比較した。また、罹患数推計値の偏りの大きさを試算するために、全医療施

表1 全医療施設数と定点数

	病 院			一 般 診 療 所				
	小児科	内科	眼科	小児科が主	小児科が従	小児科なし・内科あり	眼科あり	
全医療施設数	2,859	7,564	2,357	5,483	18,156	31,952	7,409	
インフルエンザ定点数	2002年	643	550	—	1,816	1,093	557	—
	2003年	656	524	—	1,831	1,108	553	—
	2004年	597	599	—	1,838	1,103	542	—
小児科定点数	2002年	737	—	—	1,779	541	—	—
	2003年	734	—	—	1,804	539	—	—
	2004年	733	—	—	1,806	523	—	—
眼科定点数	2002年	—	—	129	—	—	—	496
	2003年	—	—	126	—	—	—	504
	2004年	—	—	125	—	—	—	512

全医療施設は2002年のもので、外来患者延数が0人の施設を除いた。

定点は1週間以上に報告のあるものとし、病院では診療科、一般診療所では施設を単位とした。

設（定点以外を含む）における各施設の2003年の感染症報告数を仮説的に定めた。以下、これを仮説的報告数と呼ぶ。定点における仮説的報告数を用いて、前述の推計方法によって罹患数の推計値を算定し、全医療施設の仮説的報告数の合計（罹患数の真値に相当）と比較した⁷⁾。

感染症ごとに、全医療施設の仮説的報告数は以下のように算定した。層ごとに、定点において、2003年の感染症報告数を目的変数、都道府県（ダミー変数）と外来患者延数を説明変数として回帰式を求めた。全医療施設（定点以外を含む）において、各施設の都道府県と外来患者延数を回帰式に代入して感染症報告数を求め、これを仮説的報告数とした。層としては、前述の医療施設特性の層とした。ただし、インフルエンザ定点では病院の内科と小児科なし・内科ありの一般診療所を、眼科定点では病院の眼科と眼科ありの一般診療所をそれぞれ別の層とした。

Ⅲ 結 果

表2に、インフルエンザの罹患数推計値を示す。罹患数推計値は2002年で736万人（95%信頼区間：696～775万人）、2003年で1,156万人（同：1,107～1,205万人）、2004年で895万人（同：857～933万人）であった。各年次とも、男と女は大差なく、0～19歳が全体の60～64%を占めていた。

表3に、小児科・眼科定点対象疾患の罹患数推計値を示す。14疾患の中で、罹患数推計値が10万人未満は百日咳、風疹、麻疹と急性出血性結膜炎の4疾患であった。いずれかの年次が100万人以上はA群溶血性レンサ球菌咽頭炎、感染性胃腸炎、水痘、手足口病と流行性耳下腺炎の5疾患であった。また、この3年間で増加傾向は咽頭結膜熱、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、感染性胃腸炎と風疹の4疾患であり、減少傾向は水痘、麻疹と流行性角結膜炎の3疾患であった。

表4に、全医療施設と定点の外来患者延数を示す。医療施設特性ごとに、定点の外来患者延数の平均値は全医療施設のそれと比べて、インフルエンザ定点では1.15～1.77倍、小児科定点では1.15～1.55倍、眼科定点では1.50～2.03倍であった。

表5に、仮説的報告数に基づく2003年罹患数の真値と推計値を示す。罹患数の推計値は真値に比べて、インフルエンザでは1.19倍、小児科・眼科定点対象疾患では1.07～1.33倍であった。

Ⅳ 考 察

感染症発生動向調査の定点からの情報に基づいて、データが利用できた2002～2004年の感染症罹患数の推計値を示した。罹患数推計値から、インフルエンザではこの3年間で2003年の流行が大きかったこと、百日咳などで罹患者が少なく、感染

表2 罹患数の推計値（インフルエンザ）

	2002年		2003年		2004年	
	推計値	95%信頼区間	推計値	95%信頼区間	推計値	95%信頼区間
総数	736	696-775	1,156	1,107-1,205	895	857-933
男	374	354-394	580	555-605	450	431-470
女	362	342-382	576	552-600	445	426-463
0～4歳	146	132-160	202	187-216	147	137-156
5～9歳	147	137-157	221	208-234	129	122-135
10～14歳	121	113-129	175	166-183	143	137-149
15～19歳	57	54-59	106	101-111	112	106-118
20～29歳	82	77-87	130	123-138	110	103-117
30～39歳	84	80-88	121	115-128	98	93-103
40～49歳	44	42-46	76	73-80	61	57-64
50～59歳	27	25-28	55	52-58	39	37-42
60～69歳	16	15-17	35	33-37	27	25-28
70歳以上	13	11-14	34	31-36	30	27-32

単位：万人

表3 罹患数の推計値（小児科・眼科定点対象疾患）

	2002年		2003年		2004年	
	推計値	95%信頼区間	推計値	95%信頼区間	推計値	95%信頼区間
小児科定点対象疾患						
咽頭結膜熱	10.7	8.8- 12.6	26.9	23.1- 30.7	39.5	34.4- 44.6
A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎	101.8	92.6-110.9	109.4	99.8-119.0	137.4	122.3-152.5
感染性胃腸炎	676.6	629.7-723.4	699.6	650.2-749.0	746.9	687.8-805.9
水痘	162.8	154.5-171.1	150.0	141.8-158.3	149.5	141.6-157.5
手足口病	57.7	54.2- 61.2	104.4	98.6-110.2	53.4	49.5- 57.2
伝染性紅斑	38.2	35.6- 40.9	21.1	19.6- 22.6	31.9	29.2- 34.5
突発性発疹	68.7	64.5- 72.9	68.2	63.8- 72.6	68.5	63.5- 73.6
百日咳	1.1	0.8- 1.3	1.4	1.2- 1.5	1.3	1.1- 1.5
風疹	2.1	1.7- 2.6	2.2	1.8- 2.6	3.9	2.7- 5.1
ヘルパンギーナ	71.0	65.8- 76.2	92.4	85.9- 99.0	66.8	61.2- 72.4
麻疹	7.9	7.1- 8.7	5.5	4.8- 6.2	1.2	1.0- 1.3
流行性耳下腺炎	108.9	102.6-115.3	51.5	47.9- 55.1	82.1	74.9- 89.3
眼科定点対象疾患						
急性出血性結膜炎	1.5	1.1- 2.0	1.6	1.1- 2.0	1.1	0.9- 1.3
流行性角結膜炎	54.7	48.4- 60.9	49.9	45.2- 54.6	42.3	37.6- 46.9

単位：万人

表4 全医療施設と定点における外来患者延数の平均値と標準偏差

		病 院			一般診療所			
		小児科	内科	眼科	小児科が主	小児科が従	小児科なし・内科あり	眼科あり
全医療施設	施設数	2,859	7,564	2,357	5,483	18,156	31,952	7,409
	平均値（人）	739	1,853	1,052	969	1,003	891	1,163
	標準偏差（人）	750	2,080	1,084	729	975	1,156	1,577
インフルエンザ定点	施設数	655	523	—	1,829	1,106	545	—
	平均値（人）	1,187	3,283	—	1,116	1,322	1,366	—
	標準偏差（人）	769	2,440	—	699	985	913	—
小児科定点	施設数	733	—	—	1,802	534	—	—
	平均値（人）	1,144	—	—	1,117	1,372	—	—
	標準偏差（人）	776	—	—	703	1,076	—	—
眼科定点	施設数	—	—	126	—	—	—	501
	平均値（人）	—	—	2,130	—	—	—	1,745
	標準偏差（人）	—	—	1,573	—	—	—	1,143

全医療施設は2002年のもので、外来患者延数が0人の施設を除いた。

定点は1週間以上に報告のあるものとし、病院では診療科、一般診療所では施設を単位とした。

定点は2003年のものとし、外来患者延数が不明の施設を除いた。

性胃腸炎などで多かったこと、麻疹などが減少傾向であったことなどがみられた。このように、罹患数推計値はおおよそ全国の流行規模の目安を与えるものと考えられる⁷⁾。ただし、罹患数推計値には、医療施設を受診しない患者や定点選定の元

となった医療施設（小児科定点では小児科、インフルエンザ定点では小児科と内科、眼科定点では眼科を有する医療施設）を受診しない患者は含まれない。使用・解釈にあたって、罹患数推計値は一定の仮定の下で計算されたものであって、厳密

表5 仮説的報告数に基づく2003年罹患数の真値と推計値

	仮説的報告数に基づく罹患数		
	真値 (万人)	推計値 (万人)	推計値 /真値
インフルエンザ	968	1,156	1.19
小児科定点対象疾患			
咽頭結膜熱	25.0	26.9	1.08
A群溶血性レンサ球菌 咽頭炎	97.6	109.6	1.12
感染性胃腸炎	652.4	699.8	1.07
水痘	133.0	148.5	1.12
手足口病	94.3	104.3	1.11
伝染性紅斑	19.0	20.9	1.10
突発性発疹	60.8	67.8	1.11
百日咳	1.2	1.4	1.10
風疹	1.8	2.2	1.18
ヘルパンギーナ	83.9	92.2	1.10
麻疹	4.6	5.5	1.20
流行性耳下腺炎	47.0	51.6	1.10
眼科定点対象疾患			
急性出血性結膜炎	1.4	1.6	1.14
流行性角結膜炎	37.4	49.8	1.33

なものではないことを念頭におく必要がある。

以下、罹患数の推計方法について考察する。すでに様々な議論が行われており⁷⁻⁹⁾、ここでは、推計の仮定などの主要な点に焦点を当てる。罹患数の推計方法において、前述の通り、層ごとに定点が全医療施設から無作為に選定されていることを仮定している。定点のみの情報から全体の罹患数を推計する場合には何らかの仮定が必要である。感染症発生動向調査事業実施要綱に、定点は医療施設の中から可能な限り無作為に選定すると記載されており⁹⁾、本仮定はその記載に符合したものである。

本仮定の下では、定点別報告数が多項超幾何分布に従うことから、罹患数の推計方法は自然なものといえる。層として都道府県と医療施設特性を選んだが、都道府県が定点を選定していることから、都道府県を層に含めるのは自然なことと考えられる。医療施設特性についても、病院・一般診療所や診療科目によって患者数や患者の年齢構成などが異なる可能性が高いことから、層に含めるのは自然なことと考えられる。ただし、層をあま

り細かく区分すると、層内の定点数が少なくなると、推計に支障が生ずる。ここでも、先に提案された推計方法に従って⁷⁾インフルエンザ定点で病院の内科と小児科なし・内科ありの一般診療所を、眼科定点で病院の眼科と眼科ありの一般診療所をまとめて1層としたが、層内の定点数が少なくなり過ぎないためである。

本仮定と現実との間の乖離が大きくなるとともに、罹患数推計値が罹患数の真値から離れていく。一般に、罹患数の推計値が真値と大きく異なると、その解釈が難しくなることから、本仮定を吟味する重要性が大きいと考えられる。実際に、本仮定の吟味として、外来患者延数をみると、定点の平均値は全医療施設のそれと比べて大きかった。これより、患者数の多い医療施設から定点がより多く選定されている傾向があり^{8,9)}、本仮定が成り立っていないと示唆される。それに伴って罹患数推計値は真値の1.07~1.33倍と試算された。この試算結果において、小児科定点対象疾患の中でも1.07~1.20と幅があり、眼科定点対象疾患でも1.14と1.33とかなり異なったが、この理由は不明である。また、この試算結果には、外来患者延数が感染症報告数を正確には反映しないなどの問題があるものの、罹患数推計値を見る上で、一定の参考になるものと思われる。今後、罹患数の推計方法と吟味方法について、さらに検討を進めることが大切であろう。

本研究は、平成17年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)による「効果的な感染症発生動向調査のための国及び県の発生動向調査の方法論の開発に関する研究班」の研究の一環として実施した。

(受付 2006. 4. 7)
(採用 2006. 9.25)

文 献

- 1) 潮見重毅. 感染症サーベイランス事業について. 厚生指針 1987; 34(6): 10-16.
- 2) 橋本修二, 村上義孝, 谷口清州, 他. 感染症発生動向調査における全国年間罹患数推計のための定点設計. 日本公衛誌 1999; 46: 1068-1077.
- 3) 村上義孝, 橋本修二, 谷口清州, 他. 感染症発生動向調査に基づく感染症流行の特徴の評価: 患者報告数を用いた流行期間の規定によって. 日本公衛誌 2000; 47: 925-935.

- 4) Hashimoto S, Murakami Y, Taniguchi K, et al. Detection of epidemics in their early stage through infectious disease surveillance. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 905-910.
- 5) 岡部信彦. 感染症発生動向調査について—感染症法と感染症サーベイランス—. *厚生指標* 2001; 48 (6): 1-7.
- 6) 厚生省医療局長. 感染症発生動向調査事業実施要綱. *週刊保健衛生ニュース* 1999; 第998号: 14-26.
- 7) Hashimoto S, Murakami Y, Taniguchi K, et al. Annual incidence rate of infectious diseases estimated from sentinel surveillance data in Japan. *J Epidemiol* 2003; 13: 136-141.
- 8) 村上義孝, 橋本修二, 谷口清州, 他. 感染症発生動向調査における定点配置の現状評価. *日本公衛誌* 1999; 46: 1060-1067.
- 9) 村上義孝, 橋本修二, 谷口清州, 他. 感染症法施行後における感染症発生動向調査の定点配置状況. *日本公衛誌* 2003; 50: 732-738.
- 10) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成14年 医療施設(静態・動態)調査 病院報告. 東京: 厚生統計協会, 2004.

付 録

罹患数の推計方法を示す⁷⁾。全医療施設数を n , 報告数 i ($i=0, 1, \dots$) の医療施設数を n_i , 定点数を N , 報告数 i の定点数を N_i とおく。 n は既知の定数, N と N_i は感染症発生動向調査から得られ, n_i が未知の定数である。定点が全医療施設から無作為に選定されていると仮定する。この仮定の下で, N を固定した条件で, N_i は多項超幾何分布に従う。

罹患数は $\alpha = \sum i \cdot n_i$ と表される。ここで, Σ は i についての和を表す (以下, 同様)。罹患数の推計値は $\alpha^{\wedge} = \Sigma i \cdot N_i \cdot n / N$ で与えられる。ここで, $\Sigma i \cdot N_i$ は定点の報告数の合計, N/n は定点抽出率であるゆえ, 罹患数の推計値は (定点の報告数の合計)/(定点抽出率) と同じである。

罹患数の95%信頼区間は近似的に $(\alpha^{\wedge} - 1.96 \cdot s, \alpha^{\wedge} + 1.96 \cdot s)$ で与えられる。ここで, s^2 は α^{\wedge} の分散推定量であり, $\{\Sigma i^2 \cdot N_i / N - (\Sigma i \cdot N_i / N)^2\} \cdot n^3 (1/N - 1/n) / (n-1)$ で与えられる。

層ごとの罹患数の推計値とその分散推定量が上記のように得られたとする。層数を k として, それぞれを $\alpha_1^{\wedge}, \alpha_2^{\wedge}, \dots, \alpha_k^{\wedge}$ と $s_1^2, s_2^2, \dots, s_k^2$ とおく。層全体の罹患数の推計値は $\alpha_i^{\wedge} = \alpha_1^{\wedge} + \alpha_2^{\wedge} + \dots + \alpha_k^{\wedge}$, 95%信頼区間は近似的に $(\alpha_i^{\wedge} - 1.96 \cdot s_i, \alpha_i^{\wedge} + 1.96 \cdot s_i)$ で与えられる。ここで, $s_i^2 = s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2$ である。

a stem cell, and we did not rule out other mechanisms, such as regrowth or rescue of host islets. Our research simply found regeneration of the pancreas once the autoimmune process was removed.

Instead of cheering the fact that our laboratory's immunomodulatory approach was replicated successfully by three recent studies,⁴⁻⁶ Dr. Melton places emphasis on the failure of these cited studies to identify a splenocyte contribution to the observed regeneration of the pancreas. It is possible that methodologic differences between our protocol and theirs precluded finding a contribution of splenic stem cells to pancreatic regeneration in these studies. But since then, the optional splenic contribution has been replicated.⁷

From a clinical perspective, the existence of an adult stem cell in the spleen seems to be beside the point. Many studies have since shown that the regenerative process in the pancreas is likely to be intact and that targeted immune intervention may unleash the spontaneous regeneration of the pancreas. It seems reasonable to test the hypothesis that for end-stage diabetes, an immune intervention that destroys autoreactive T cells in the mouse can also work in the clinic.

Denise L. Faustman, M.D., Ph.D.

Harvard Medical School
Boston, MA 02115

Dr. Faustman reports owning stock in General Electric, Pfizer, Microsoft, IBM, Keel, and Johnson & Johnson, all of which have research programs or products involving stem cells. Dr. Faustman's employer, Massachusetts General Hospital, owns patent applications on the nuclear factor- κ B-tumor necrosis factor pathway for the treatment of autoimmunity. Should the hospital receive income from those applications, Dr. Faustman or her laboratory could receive income.

1. Melton DA. Reversal of type 1 diabetes in mice. *N Engl J Med* 2006;355:89-90.
2. Kodama S, Kuhlreiber W, Fujimura S, Dale EA, Faustman DL. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice. *Science* 2003;302:1223-7.
3. Ryu S, Kodama S, Ryu K, Schoenfeld DA, Faustman DL. Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta cell function. *J Clin Invest* 2001;108:63-72.
4. Nishio J, Gaglia JL, Turvey SE, Campbell C, Benoist C, Mathis D. Islet recovery and reversal of murine type 1 diabetes in the absence of any infused spleen cell contribution. *Science* 2006;311:1775-8.
5. Suri A, Calderon B, Esparza TJ, Frederick K, Bittner P, Unanue ER. Immunological reversal of autoimmune diabetes without hematopoietic replacement of beta cells. *Science* 2006;311:1778-80.
6. Chong AS, Shen J, Tao J, et al. Reversal of diabetes in non-obese diabetic mice without spleen cell-derived beta cell regeneration. *Science* 2006;311:1774-5.
7. Faustman DL, Tran SD, Kodama S, et al. Comment on papers by Chong et al., Nishio et al., and Suri et al. on diabetes reversal in NOD mice. *Science* 2006;314:1243.

Amantadine-Resistant Influenza A (H3N2) Virus in Japan, 2005–2006

TO THE EDITOR: Strains of influenza A (H3N2) virus with a specific mutation (Ser31Asn) have recently shown a dramatic increase in resistance to amantadine in communities in Asia and North America. This resistance in 70 to 90% of strains has occurred despite the absence of sustained selective drug pressure.^{1,2} We conducted a multicenter study to assess the prevalence of such resistance during the 2005–2006 influenza season in Japan. The study included molecular analysis of the hemagglutinin gene of resistant and sensitive influenza A (H3N2) viruses.

We examined a total of 415 isolates of influenza A virus, sampled from November 2005 to April 2006, for amantadine resistance. Of these samples, 231 of 354 influenza A (H3N2) viral isolates (65.3%) were amantadine resistant, with a Ser31Asn change in the M2 gene. The prevalence

of resistance ranged from 36.8 to 100%, according to the area in Japan. However, none of 61 influenza A (H1N1) viral isolates were resistant. Analyses of the hemagglutinin gene in influenza A (H3N2) viral isolates showed two distinct clades: all amantadine-resistant viruses were in clade N, and all amantadine-sensitive viruses were in clade S.

The clinical presentation did not differ between patients shedding clade N virus and those shedding clade S virus. None of the patients had received previous treatment with amantadine. The numbers of patients with influenza at the medical facilities participating in the study were similar to those in the past, despite a high proportion of resistance. Clade N viruses were also found in other countries, suggesting that this strain predominated not only in Japan but also in other

parts of Asia and in North America and Oceania during the 2005–2006 season.^{3,4}

Reiko Saito, M.D., Ph.D.

Danjuan Li, M.D.

Hiroshi Suzuki, M.D., Ph.D.

Niigata University
Niigata City 951-8510, Japan
jasmine@med.niigata-u.ac.jp

1. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated world-

wide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005;366:1175-81.

2. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295:891-4.

3. Barr IG, Hurt AC, Iannello P, Tomasov C, Deed N, Komadina N. Increased adamantane resistance in influenza A(H3) viruses in Australia and neighbouring countries in 2005. *Antiviral Res* (in press).

4. Saito R, Li D, Shimomura C, et al. An off-season amantadine-resistant H3N2 influenza outbreak in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2006;210:21-7.

Correspondence © 2007 Massachusetts Medical Society.

INSTRUCTIONS FOR LETTERS TO THE EDITOR

Letters to the Editor are considered for publication, subject to editing and abridgment, provided they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. Please note the following: •Letters in reference to a *Journal* article must not exceed 175 words (excluding references) and must be received within three weeks after publication of the article. Letters not related to a *Journal* article must not exceed 400 words. All letters must be submitted over the Internet at <http://authors.nejm.org>. •A letter can have no more than five references and one figure or table. •A letter can be signed by no more than three authors. •Financial associations or other possible conflicts of interest must be disclosed. (Such disclosures will be published with the letters. For authors of *Journal* articles who are responding to letters, this information appears in the original articles.) •Include your full mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address with your letter.

Our Web site: <http://authors.nejm.org>

We cannot acknowledge receipt of your letter, but we will notify you when we have made a decision about publication. Letters that do not adhere to these instructions will not be considered. Rejected letters and figures will not be returned. We are unable to provide prepublication proofs. Submission of a letter constitutes permission for the Massachusetts Medical Society, its licensees, and its assignees to use it in the *Journal's* various print and electronic publications and in collections, revisions, and any other form or medium.

Letter to the Editor

Influenza virus infections in Yangon, Myanmar

Keywords: Influenza; Rapid diagnostic test kit; Virus isolation; Myanmar

Although influenza occurs mainly during winter in the temperate zones (Nicholson et al., 2003; Suzuki et al., 2003), some reports describe influenza circulation in tropical zones throughout the year with a peak during the rainy season (Gachara et al., 2006; Hampson, 1999). Yangon, the capital city of Myanmar, has a tropical monsoon climate. We conducted the first epidemiological study of influenza in Yangon and clarified the seasonality of influenza A/H3N2 virus infections during the rainy season of 2004 (Hasegawa et al., 2006), and now report the cocirculation of influenza A and B in Yangon in the 2005 season.

Sanpya Hospital and two general practitioners in central Yangon were selected as sentinel sites. Nasal swabs were collected from the patients with influenza-like symptoms, such as fever, coughing, rhinorrhea, and myalgia, and tested using rapid diagnostic test kits (QUICK-S INFLU A/B “SEIKEN”, Denka Seiken Co. Ltd., Tokyo, Japan).

Totally, 992 patients were examined by the rapid kits during October 2004 to September 2005. Influenza A and B were positive for 143 (14.4%) and 125 (12.6%) patients, respectively, with mixed circulation from July to September, and with a peak in August 2005 (Fig. 1), coinciding with the rainy season in 2005, just as in our previous report (Hasegawa et al., 2006). The majority of influenza patients were under 9 years of age (influenza A; 85.3%, influenza B; 79.2%) (Table 1). The sex ratio (male/female) was 1.28 in influenza A patients and 1.31 in influenza B patients. The clinical symptoms of influenza A patients did not differ with those of influenza B patients.

Fifty-three nasopharyngeal swabs were taken from 268 rapid test positive cases, and inoculated into MDCK cells at Niigata University, Japan. Influenza A viruses were isolated from 12 (22.6%) specimens. Eleven (91.7%) of these were antigenically similar to A/New Caledonia/20/99 (H1N1), and one (8.3%) was A/New York/55/2004 (H3N2)-like by hemagglutination-inhibition tests using postinfect-

Table 1
Age distribution of influenza patients

Age	Type A (male, female)	Type B (male, female)	Total
0–4	85 (47, 38)	54 (33, 21)	139
5–9	37 (23, 14)	45 (28, 17)	82
10–14	8 (3, 5)	15 (7, 8)	23
15–19	1 (1, 0)	4 (2, 2)	5
20–59	8 (3, 5)	3 (1, 2)	11
60–	0	0	0
ND	4 (2, 2)	4 (2, 2)	8
Total	143 (79, 64)	125 (73, 52)	268

ND: no age data.

tion chicken sera (Denka Seiken Co. Ltd., Tokyo, Japan) and guinea pig red blood cells. Influenza B viruses were isolated from 20 (37.7%) specimens, including 3 (15.0%) of B/Shanghai/361/2002-like in the B/Yamagata/16/88 lineage, and 17 (85.0%) of B/Shangtoug/7/97-like in the B/Victoria/2/87 lineage. Influenza isolates in Yangon were antigenically similar to the strains collected during the same period in Asian countries, such as China, Malaysia and the Philippines (WHO, 2005). Compared with virus isolation, the sensitivity and specificity of the rapid test for influenza A were 100.0% (12/12) and 95.1% (39/41), respectively, and those for influenza B were 100.0% (20/20) and 57.6% (19/33), respectively.

We had limited ability for culture confirmation of rapid tests, because of the limited cold chain capacity of medical facilities and laboratories in Myanmar. However, we could demonstrate the usefulness of rapid testing in the case of unequipped circumstances. Finally, we would like to emphasize the necessity for capacity building, maintenance and expansion of influenza surveillance in developing countries, such as in Myanmar.

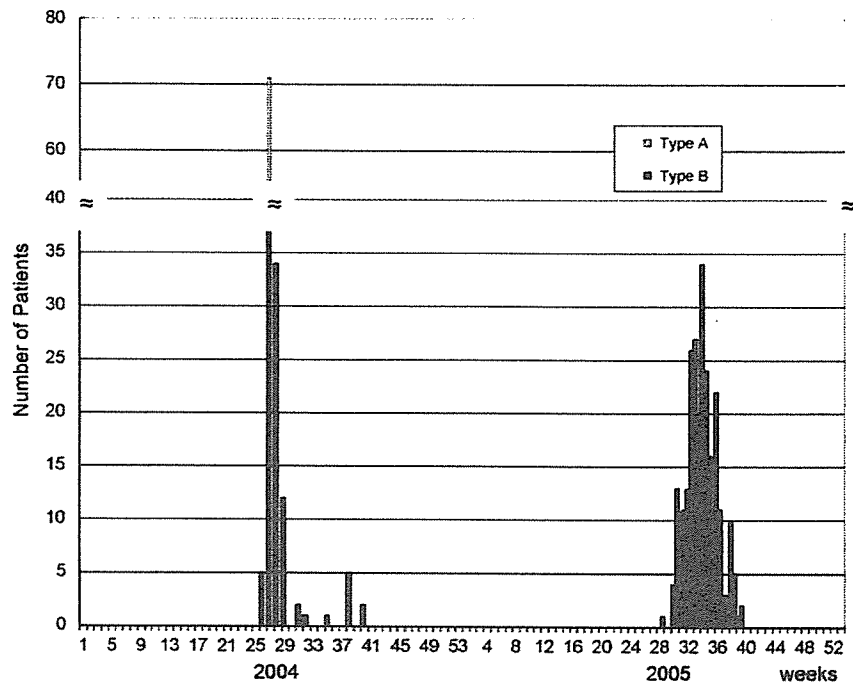


Fig. 1. Number of influenza rapid test positive patients per week (2004*–2005), *: Hasegawa et al. (2006).

Acknowledgements

We thank Denka Seiken Co. for providing the QUICK-S INFLU A/B “SEIKEN”. This work was supported in part by Grants-in Aid for Scientific Research, Japan.

References

- Gachara G, Ngeranwa J, Magana JM, Simwa JM, Wango PW, Lifumo SM, et al. Influenza virus strains in Nairobi, Kenya. *J Clin Virol* 2006;35:117–8.
- Hampson AW. Epidemiological data on influenza in Asian countries. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S19–23.
- Hasegawa G, Kyaw K, New HM, Danjuan L, Saito R, Suzuki H, et al. Epidemiological study of influenza virus infections in Yangon, Myanmar. *Trop Med Health* 2006;34:3–6.
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733–45.
- Suzuki H, Saito R, Masuda H, Oshitani H, Sato M, Sato I. Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses: epidemiological study. *J Infect Chemother* 2003;9:195–200.
- WHO. Influenza in the world. *Weekly Epidemiol Rec* 2005;80:81–3.

Go Hasegawa
 Division of Cellular and Molecular Pathology, Niigata
 University Graduate School of Medical and Dental
 Sciences, Niigata 951-8510, Japan

Yadanar Kyaw
 Chest Medical Unit, Sanpya Hospital, Yangon, Myanmar

Li Danjuan
 Reiko Saito
 Hiroshi Suzuki
 Department of Public Health, Niigata University
 Graduate School of Medical and Dental Sciences,
 Niigata 951-8510, Japan

Tin Maung Cho
 Respiratory Medicine Department, Yangon General
 Hospital, 245 Myoma-Kyaung Road, Yangon, Myanmar

Makoto Naito*
 Division of Cellular and Molecular Pathology, Niigata
 University Graduate School of Medical and Dental
 Sciences, Niigata 951-8510, Japan

* Corresponding author at: Department of Cellular
 Function, Division of Cellular and Molecular Pathology,
 Niigata University Graduate School of Medical and Dental
 Sciences, Asahimachi-dori 1, Niigata 951-8510, Japan.
 Tel.: +81 25 227 2102; fax: +81 25 227 0761.
 E-mail address: mnaito@med.niigata-u.ac.jp (M. Naito)

5 June 2006

分子呼吸器病

別刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 KDX浜町ビル

インフルエンザウイルスの薬剤耐性と病原性

鈴木 宏* 齋藤玲子* 菖蒲川由郷* 鈴木康司* 李 丹娟*

Lecture Key Notes

- ・高率なアマンタジン耐性株発生が最近日本を含むアジア地区と米国でみられる。
- ・流行耐性株 H3N2 では、31 番目が Ser から Asn (S31N) へと変異している。
- ・H3N2 の HA 遺伝子解析から、流行耐性株はすべて 193 と 225 の多重変異をもつ株 (Clade N) のみである。
- ・わが国では世界に類を見ないほどのタミフル処方による耐性株発生がある。

はじめに—インフルエンザの予防・治療はどうなっていますか

インフルエンザの予防治療はワクチンと抗ウイルス剤がある。ワクチンは予防に対して最大の効果をもたらすが、その効果は罹患防止というよりは重症化防止である。また、パンデミックではワクチンを供給するには6ヵ月が必要であり、流行第一波は抗ウイルス剤で対処せざるを得ない。

key words

抗インフルエンザ薬
鳥インフルエンザ
アマンタジン耐性
薬剤耐性

このようにインフルエンザ対策において、抗ウイルス剤としてインフルエンザ A 型のみには効果があるアマンタジン (シンメトレル®) と rimantadine, A 型と B 型インフルエンザの両者に有効なノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬としてのザナミビル (リレンザ®), オセルタミビル (タミフル®) がある。これらの薬剤が主要な役割を演じ重要性が高まる一方で、不明な点が多い耐性ウイルスによる臨床への影響を把握する必要もある。最近、高率なアマンタジン耐性株発生がわが国を含むアジア地区と米国でみられ、一方でわが国では世界に類を見ないほどのタミフル処方がなされたことにより、少ないとされた耐性株発生が問題となっている^{1)~7)}。

インフルエンザは変異しやすいウイルスの代表でもある。しかも、単一の治療薬を大量に長期使用すれば耐性株発生がおきやすくなることは明らかであり、パンデミック時の大量使用ではなおさらである。これらの状況

* SUZUKI Hiroshi, SAITO Reiko, SYOBUGAWA Yugo, SUZUKI Yasushi, Li Danjuan / 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際感染症医学講座 公衆衛生学分野