

Related Health Problems Tenth Revision=日本名「疾病、傷害及び死因統計分類」)がもっともよく使われる。中分類、いわゆる119分類はICD-10に準拠したものであるが、ICD-10に定義されている1万を超える病名を集約して分類するために情報の欠落が生じている。性感染症サーベイランスで対象とする疾患は社会保険表章用疾病分類表(厚生労働省保険局)中分類コード103「主として性的伝播様式をとる感染症」に分類されると考えられる。患者調査においては、梅毒や淋菌感染症は小分類による独立したカテゴリの集計結果が存在していたが、それ以外の性感染症は「主として性的伝播様式をとるその他の感染症」として集計され、感染症サーベイランスの結果と比較することは困難である。また、感染症の有無の検査のみを行った場合には、いわゆる「疑い病名」が割り当てられるが、現在のレセプトを用いた統計情報における「疑い病名」の問題については十分検証されているとはいえないのが実情である。

#### E. まとめ

今回、患者調査と感染症サーベイランスのそれぞれにおける性感染症の患者数について比較検討した。両者はそれぞれ違った方法論で実施され、単純な比較は困難であるが、注意深い考察により、患者調査は現行の性感染症サーベイランスを補完する情報源として期待できる。患者調査以外に、レセプトに記載された情報の有効活用も有用と考えられた。

性感染症サーベイランスは定点医療機関からの報告によって成り立っている。個々の定点の運用状況について定期的な評価を実施することがサーベイランスシステムにおいては重要である。レセプトは医療機関の報告とは異なり、保険診療における通常業務から得られる貴重な情報源である。一般的な学術研究や感染症サーベイランスの

手法に沿って収集される情報とは異なる性質を有するが、報告に関する医療機関の負荷を考慮する必要がなく、回収率などの通常の学術研究における問題点の影響を受けにくいという長所を有している。性感染症サーベイランスの評価を行う上では、レセプトなど、感染症サーベイランス以外の情報源の活用を考慮すべきである。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

レセプトに記載された傷病名の妥当性について、谷原真一、公衆衛生2007;71:859-862.

##### 2. 学会発表

特記事項なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

#### HIV診療におけるパートナー健診の現状と課題に関する調査

「パートナーへの検査勧奨から把握された新規HIV症例と診療現場からの指摘」

堀成美

国立感染症研究所 FET/国立保健医療科学院 健康危機管理分野/  
東京都立駒込病院感染症科

#### 研究の背景

新規のHIV・エイズ症例が増加傾向にあることから、わが国では早期診断のためにHIV検査を促す啓発活動が実施されている。しかしながら、低罹患率国においては低リスク層への啓発よりも、高リスク層への効果的な介入が効率的であり、検査勧奨の優先順位としては、

①HIVへの曝露が明らかな対象

②HIVへの曝露の可能性の生じた対象が最も優先順位の高い検査勧奨層である。②については「コンドームを使わなかった性感染症疑い症例」等が代表例であるが、①については「すでに HIV 陽性と判明している患者の体液（血液混入）への曝露・誤刺事故をおこした医療従事者」が検査対象であることは疑いがない。本稿で検討を行った「すでに HIV 曝露が生じている現在または過去の性的パートナー」もまた検査勧奨の優先度が高い対象であり、感染症対策における標準的な手法として各国の予防施策に位置づけられている。

わが国においては性感染症症例のパートナーへの検査勧奨は、沖縄県で行われていたことがあるが制度として確立していない。しかし、2006年に改定された、国の定める「性感染症に関する特定感染症予防指針」では、患者に加えその性的パートナーに対し、まん延防止に必要な事項の説明と必要な医療受診を図る、ことの重要性が明記された。今後わが国の医療・文化に適したパートナーへの介入方策の確立とその制度化が急務である。

#### A. 研究目的

本研究は HIV 感染症診療におけるパートナー健診の実態を把握し、促進因子・阻害因子を明確にすることで、臨床および公衆衛生として解決すべき課題は何かを明確にすることを目的とする。

なお、本調査におけるパートナーは「HIV 感染症患者 (Index Case) の過去および現在の性交渉相手」と定義した

#### B. 研究方法

調査対象；HIV 感染症診療を行う「エイズ診療拠点病院」で HIV 診療を担当する医師。

エイズ診療拠点病院ホームページ等から対象をリストアップした。

調査方法；自記式質問紙調査を郵送し回収。

<倫理面への配慮>

国立保健医療科学院における倫理審査委員会の審査を受けた。

#### C. 研究結果

エイズ診療拠点病院に所属する医師合計 513 名に質問紙調査を郵送。回収された 257 通 (回収率 50.1%) のうち、256 を有効回答用紙とし検討を行った (有効回答率 49.9%)。

〔回答者の性別〕

回答者の内訳は、男 197 (77%)、女 28 (10.9%) であった。性別について記載のない回答用紙が 31 (12.1%) あった。

〔回答者の年代〕

回答者は 40 代 112 (43.8%) が最も多く、次いで 50 代 63 (24.6%)、30 代 54 (21.1%)、60 代 18 (7%)、20 代 8 (3.1%)、不明 1 であった。

〔検査勧奨と新規症例把握〕

設問『あなたが勧めたパートナー健診を受けたことで、感染が新たに判った (新規の HIV 陽性例) ケースはありますか?』に対する

有効回答 256 のうち解答があったのは 201 であった。このうち、パートナーの検査勧めた結果新たに HIV 陽性症例がわかった経験のある医師は 74 (36.8%)、ない医師は 127 (63.2%) であった。

今回調査では 201 名の医師が患者に対しパートナー健診の勧めを行った結果 74 名の医師から計 185 名の新規 HIV 感染者が報告された。新規 HIV 症例把握経験のある医師 74 名の把握数は 1 例がから 20 例と幅があった。パートナー検査勧奨の結果把握した新規症例数の分布を表に示す。

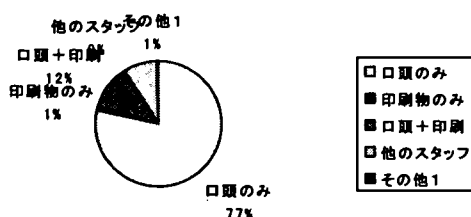
表.パートナー検査勧奨の結果把握された新規症例

新規把握数	回答医師数	
1例	31	41.9%
2例	17	23%
3例	8	10.8%
10例	3	4.1%
4例	2	2.7%
5例	2	2.7%
7例	2	2.7%
20例	1	1.3%
6例	1	1.3%
8例	1	1.3%

〔パートナーへの検査勧奨の方法〕

エイズ診療拠点病院の医師が、パートナー健診を患者に対して説明する方法はその77%が口頭だけの説明であった。

パートナー検査勧奨の方法



後掲の自由記載欄への回答にあるように、多忙な医師の診療支援のためには、配布可能なパンフレットの充実などが有意義と考えられた。

自由記載欄から得たパートナー健診に関するコメント

## 1. 検査勧奨のあり方について

「受入れができていない状況で無理に検診を急がせるのはよくない。マニュアルや研修が必要」

「ある程度のルールづくりは必要。一方マニュアル化すると個性への対応が問題か？」

「通常診療でパートナーに対し検査を勧めるのは常識であると思っていたが、今は違うのか？」

「法的義務が必要。感染者よりも感染したかもしれない人の人権が重要では？健診なしに後日パートナーが陽性になったら傷害罪では？」

「当然すべきことと考える」

「今後感染拡大を予防するのに重要と思う」

「パートナーに検査をすすめる必要はあると思う。あらためて認識した」

## 2. 医師として診療経験で感じる課題

「パートナー健診を勧めるが行動に移しているかは不明。それ以上の介入ができない」

「パートナー健診が義務となると時間や労力が不足して臨床困難になる」

「すべてを医師が行うため時間などが不十分」

「医師がひとりで何から何までやることに疲れている」

「その場限りの性交渉では相手が不特定の場合難しい。現場医師ができることはこれらのおお切さを患者さんひとりひとりに伝えること。時間とねばりが必要。専門職も養成すべきか」

「個別にその方の事情に応じた説明ができないとなかなかパートナーへの感染告知にすら至らないと考えます。マニュアルよりもやはり経験か」

「感染時期が不明でどこまでいべきか悩む。個人情報を守る必要もあり強制できず、伝えましょう、にとどまる」

「過去を遡るのはプライバシーがオープンにさされるためむずかしい」

「意義は理解しても実際困難な人が多い」

「セクシュアリティの問題で妻にはどうしてもいえない人がいる」

「少なくとも現在性交渉のある患者には検査をすすめてほしい。内科の医師はSTDの観点が欠ける可能性がある」

「感染経路が秘密な場合の夫婦間は困難。基本的に検査を勧めるとの認識は一致しても、医師で温度差があり、早くあきらめてしまう医師もいる」

「MSM などパートナーがいても不特定の相手であることが多く特定できないため検診はできていないのが現状。病院のみの取り組みでは限界があるように思うがほかに有効な手段があるとも思えない」

「パートナーの検査をすすめることは人間関係を崩してしまいかねないので難しい。法的拘束力がないほうがよいとおもう。あってもガイドラインで推奨する程度がよい」

「地方の場合、大都市で感染（東京）し、地元で療養するパターンが多く、没交渉となりやすい。また特殊なケース（相手に逃げられた）もあり、説明は反復しているが実現は困難と考える」

「患者サイドは理解を得てもらうのは比較的容易だが、もう別れてしまったパートナーに積極的に連絡を取ってくれるかは疑問」

「どこまでさかのぼって健診を勧めるかというのは匿名性との関連で困難」

「説明は医療者としての義務であると思うが、実際上有効性がどれくらいあるか疑問。複数で本人も把握できない場合も多い。しかし続けていくしかない。ゲイの場合は最初からリスクがあることはわかっているはずなので勧めない（しかし自主的に調べている）。夫婦の場合は早期から勧める。早め

に白黒つけた方がよい。恋人や別れた恋人の場合は患者のプライバシーに関わる問題になるので勧めない。それで感染が広がってもやむを得ない。別居している夫婦も同様。」

### 3. 提案

「早期に発見すれば致命的でないことを強調する」

「ガイドラインやマニュアルよりもチェックリストを学会で作ってみてはどうか」

「説明用のパンフレット等用意があると助かる」

「パンフレットのような手渡ししてあとでゆっくり目を通してもらえようなものがあるとよい」

「患者からパートナーに渡すようなパンフレットがあるとよい」

「個人情報広がるリスクがあるので医療者立会で通知しすぐ検査することがのぞましい」

「米国 CDC が提案しているように HIV 検査は GOT や GPT と同じレベルの対応で、口頭のみ説明でよいのではないか？」

「既に過去の関係となってしまった人達をどこまで追跡するのか、パートナー検診に対する EBM に基づくガイドラインが出されることを期待」

「欧米のように法的整備を行い、こうした仕事の担当者を医師以外に委ねる事が出来るようにしないと現実的には広まらない。これを変えるには性感染症学会+エイズ学会から半公的な提言を出すことが一つの方法かと思う」

「パートナー検診の項目は HIV のみでよいのか。クラミジア、淋菌、アメーバ赤痢、B 型肝炎、梅毒・・・など HIV が陰性でも上記が陽性ならばパートナーの今後の性行動のモチベーションに変化が期待できる（実際は多い）」

「“以前肝炎になり（今は治っているが）性

交渉でうつる場合もあるので検査をした方が良い”と来院を促し“エイズもついでに調べておいた方がいいのですがどうですか”とふり HIV の検査をしたことがある。パートナーの命を守るためにはうそも方便との立場である。勿論陽性となった時の覚悟など本人と相談の上行う。どうしても了解を得られない場合の最後の手段であるが、他にもっと良い方法もあるか？」

「パートナー健診の前の告知のハードルが高い。告知した場合は検査をほとんど受けているようだ。予防指針は知っているが国民が知らないでパートナーの情報提供と医療者がいっても患者しだいになる。告知をいかにするか？という観点を練り直してほしい」

「パートナーに直接お話しできる機会があり、必要性も理解してもらえた場合でも、検査のために病院で受診手続きを取らなければならなかったり、保健所が開いている時間に行けなかったりといったことでなかなか検査をしていただけなかったケースがあった。様々な場所で夜間・休日の無料検査ができることやパートナーへの行政的な働きかけがあったらもう少し検査をする人が増えると思う」

「パートナー健診を勧めることがガイドラインに法的根拠として記載されていると積極的に話が出来る」

「質問用紙に記載してもらふことからはじめる予定。検診に応じていない例もあるパートナー健診の重要性を医療者に認識してもらふことが大切。まずはパンフレット作成？」

「パートナー検査を増やすにはガイドラインや診療マニュアルに盛りこむほうがよい」

「パートナー健診の功罪の教育ビデオを作成すれば多職種の方々に考える機会を期待できそう」

「主治医から話が出ない場合、何らかの手段による介入が有効と考えます。さりげなくパンフレットを渡すなどの方法があるでしょう。主治医以外から話をするとすれば、カウンセラーか？」

#### 4. 消極的意見

「医療者にパートナー健診を強要するのはいかなものか。これ以上 duty が増えるとバーンアウトする医

療者が増えるように思う」

「現実的には難しい場合が多いと思います。法的準備も難しいと考える」

「診療医は目の前にいる患者の治療に専念すべきであると思う。公衆衛生的な問題は結核と同様に保健所などの職員が調査するような法制化がHIV拡大を防ぐのに必要と思われる。」

#### D 考察

##### 新規症例把握の現状について

今回の調査で、エイズ学会等のパートナー検診に関するガイドライン、公的なかわりの制度化などの対応の標準化への要望があることが明らかとなった。性感染症のパートナーへの検査勧奨の重要性は、2006年に改定された性感染症に関する特定感染症予防指針に記載があるものの具体的にどのように行うのかを明記した文書はわが国には存在しない。

このような状況において、HIV 陽性者との性的接触により曝露リスクの生じた性的パートナーへの検査勧奨は現場の医師やスタッフの意識・態度・時間に依存をしているといえる。

しかし、厳しい状況下にあってもパートナーへの検査勧奨を診療時に行い、実際に新規症例を把握した医師が、エイズ診療拠点病では約3分の1に上ることが把握された。今後、医師の専門領域・HIV 感染症に関わり始めた時期、支援スタッフの有無等とあ

わせて解析予定である。

#### 研究進行状況

今回の調査で、エイズ学会等のパートナー検診に関するガイドライン、公的なかわりの制度化などの対応の標準化への要望があることが明らかとなった。2008年度以降は、実際に臨床の現場でどのような介入が効果をあげているのか、そこで使用可能な資材・ツールはどのようなものを明らかにするとともに、パートナーへの働きかけを妨げている要因の検討を行う予定である。

#### E. 結論

エイズ診療拠点病院でエイズ診療に携わる医師を対象とした調査により、201名の医師が、患者に対しパートナー検診の勧奨を行った結果74名の医師から計185名の新規HIV感染者が発見されたと報告された。

また、医師からはエイズ学会・性感染症学会等のパートナー検診に関するガイドライン、公的なかわりの制度化などの対応の標準化への要望があること、説明資料への要望が多いことが明らかとなった。

F. 健康危機情報：なし

G. 研究発表：なし

H. 知的所有権の出願・登録状況：なし

#### 【参考文献】

Frieden TR, Applying public health principles to the HIV epidemic. *N Engl J Med*. 2005;353:2397-2402

M Hogben et al, Physicians' opinions about partner notification methods: case reporting, patient referral, and provider referral *Sex Transm Infect* 2004;80:30-34

C Estcourt et al, Moving partner notification into the mainstream of routine sexual health care *Sex Transm Infect*. 2007; 83: 169-172

M Golden et al, Partner notification for HIV and STD in the United States: low coverage for gonorrhea, chlamydial infection, and HIV. *Sex Transm Dis*. 2003 30(6):490-6. Links

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興研究事業）  
分担研究報告書

細菌感染症サーベイランスの信頼度向上のための研究

分担研究者 堀野敦子 国立感染症研究所・細菌第二部 研究員

協力研究者 荒川宜親 国立感染症研究所・細菌第二部

蒲地一成 国立感染症研究所・細菌第二部

見理 剛 国立感染症研究所・細菌第二部

中野貴司 国立病院機構三重病院

一見良司 国立病院機構三重病院

吉野 学 栄研化学・生物化学研究所

小島 禎 栄研化学・生物化学研究所

池戸正成 栄研化学・生物化学研究所

研究要旨

現行のサーベイランスシステムにおける細菌感染症のサーベイランスの問題点を改善し、その信頼度の向上をはかる上で、重要なポイントの一つが病原体の確実な検出と分離である。病原体の分離法は菌種によっては手順が煩雑で難しいこともあるが、菌体を分離して保存しておくことは、その後の詳細な疫学調査などを行うための重要な材料となる。このため、今回、細菌の分離培養法の改良の検討及び分離の裏付けともなる遺伝子学的検出法の改良の検討を行うこととした。

A. 研究目的

本研究では病原体の分離率を向上させることにより、細菌感染症のサーベイランスの信頼度向上を目的とする。また、診断基準に、より有効な項目を導入することも目指す。細菌感染症の確実な検出は、サーベイランスシステムのベースとなるデータ取

集の観点から重要である。また、病原体を確実に分離、保存しておくことにより、疫学調査などへ応用が可能である。

この目的のために、臨床検体からの細菌病原体の分離法と遺伝子学的検査法の改良を行う。まずモデルとして、国立感染症研究所・細菌第二部で担当している、第五類

感染症肺炎マイコプラズマの原因菌である *Mycoplasma pneumoniae* について病原体の分離と検出の改良を試みる。具体的には患者からの臨床検体のサンプリングのタイミング、検体の輸送ならびに保存条件、輸送培地の検討、あわせて *M. pneumoniae* 分離の裏付けともなる遺伝子学的検出法の検討を行う。

また、最終的には *M. pneumoniae* のサンプリングガイドラインの作成を目指す。加えて、届出基準の改正が行われる際に参考となるデータをまとめる。

## B. 研究方法

1) *M. pneumoniae* 感染が疑われる患者からの臨床検体のサンプリングについて

昨年度、臨床検体輸送についてモデルを作成した。しかし、輸送に用いる培地が冷凍保存を必要とし、またサンプリング後も冷凍保存とドライアイス詰めでの輸送が必要で医療機関では対応が難しかった。このため、輸送培地を変更することにし、これまでの PPLO 輸送培地との比較検討を行うこととした。

2) 遺伝子学的手法の検討について

国立感染症研究所・細菌第二部において、検体からの菌体分離、ゲノム DNA の抽出条件の検討を行う。得られたゲノム DNA を用いて、遺伝子学的手法による解析と問題点の改善を行う。また、臨床検体から直に遺伝子学的検査を行う条件検討も行う。

*M. pneumoniae* 検出の遺伝子学的手法

としては現在 nested PCR が一般に用いられているが、LAMP 法についても適用可能か、nested PCR と平行して検討を実施する。

(倫理面への配慮)

この研究は国立感染症研究所倫理審査委員会の審議を受け認可されている（受付番号 110）。

## C. 研究結果

今年度は *M. pneumoniae* について、輸送培地の検討と LAMP 法の導入についての検討を行った。

マイコプラズマ感染疑いの検体を輸送するにあたり、これまで用いてきた PPLO グリセロール 5% 輸送培地は、検体採取前から冷凍保存する必要があり、検体採取後には -80℃ で保存しドライアイス詰めで輸送する必要があった。この条件は医療機関、特に開業医からの協力を得るにあたっての問題点となっていた。そこで今年度は最近発売された BD ユニバーサルバイラルトランスポートを輸送培地として用いることができるか、現行の輸送培地と比較検討を行った。この輸送培地は各種ウイルス、マイコプラズマ、ウレアプラズマの検体輸送に適しているとされ、常温で保存ならびに輸送ができるとされる点が特徴である。

*M. pneumoniae* 保存菌株を増菌せずそのまま植菌し、室温と 37℃ に 72 時間置いたのち植継ぎを行い、発育を観察した。その結果、37℃ で 72 時間培養した培地については BD 輸送培地のほうがよりよい増殖



結果を示した。また、室温で72時間おいた培地についても問題なく植継ぎで増殖した。この結果から、医療機関で検体を採取後一時保存したのち、国立感染症研究所への輸送を常温で行っても問題ないと判断した。

また、昨年作成した *M. pneumoniae* サンプル時の留意事項については細部をBD輸送培地用に改変した。また、*M. pneumoniae* について昨年度に引き続き遺伝子学的検査の基礎検討を行い、昨年報告したNested PCR法と近年迅速診断法としてよく用いられるLAMP法との比較検討を行った。LAMP法については栄研化学と共同研究で行った。プライマーは栄研化学で開発したものをを用いた。LAMP法の検出限界はnested PCR法と同様3コピーで十分な感度を示した。また、その判定までの時間はnested PCRと較べるとはるかに短く、操作も簡便であった。しかしながら、LAMP法では陽性判定である一方、nested PCRで陰性判定である検体も数件存在した。

#### D. 考察

今年度は、臨床検体のサンプリングに用いる輸送培地の変更のための検討を行った。BDユニバーサルバイラルトランスポートは常温で培地が保存でき、またサンプリング後も常温で保存、輸送が可能である点は菌体の分離に非常に有利な条件である。また、この培地は特殊なものではないので、必要であれば迅速に入手可能である。実験室株を用いた検討では問題はなかったが、実際の検体分離や遺伝子学的検出法への適

用条件については今後検討する。

また、遺伝子学的な方法の基礎検討の結果、LAMP法はnested PCR法と比較し、煩雑な操作が少なく判定までの時間が短く、感度もnested PCR法と同じであった。従ってこの研究では、今後、簡便性を利用して、スクリーニングにLAMP法を使用し、その後の確定と型別にはnested PCR法を用いると作業手順の効率化につながると考えている。

また、LAMP法で陽性でnested PCR法では陰性であった検体が何件かあった。これらの検体については他の遺伝子学的方法も行った結果、陰性と考えているが、さらに検体を増やして考察する必要があると考えられる。

また、昨年度報告したが、実際の医療現場でサンプリングの指標とすべき届出基準について、*M. pneumoniae*では改善したほうがよいと思われる点が見られた。現在の基準には遺伝子学的検査法が含まれていないが、nested PCR法を含む遺伝子学的検査法は適切なサンプリングと手順で行われていれば、確実に検出が可能である。これらの点を考慮して、*M. pneumoniae*の届出基準には核酸検査による診断の項目も入れるべきであると考えられる。この裏付けとすべく、分離と遺伝子学的検出法についての検討を継続する。

このほか、*M. pneumoniae*は抗生物質による治療を開始すると検出率が著しく低下するという特徴があるため、*M. pneumoniae*による感染が疑われた場合に

は治療を開始する前に直ちに検体のサンプリングを行わなければならない。このような注意点も届出基準の参考情報として付け加えるなど、サンプリング現場に周知徹底される必要があると考える。

#### E. 結論

今年度は *M. pneumoniae* について、サンプリングに用いる輸送用培地変更の検討と遺伝子学的検査法の比較検討を行った。また、輸送培地を扱いやすいものに変更したことにより、新たに開業医の協力を得ることができた。最終年度は実際にサンプリングを行い、データを蓄積する。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kenri, T., Okazaki, N., Yamazaki, T., Narita, M., Izumikawa, K., Matsuoka, M.,

Suzuki, S., Horino, A. and Sasaki, T. (2008) Genotyping analysis of *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains in Japan between 1995 and 2005: type shift phenomenon of *M. pneumoniae* clinical strains. J. Med. Microbiol; 57:469-475

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許所得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特筆事項なし

厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)

研究報告書

効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究  
「咽頭結膜熱の大規模流行を引き起こしたアデノウイルスの分子疫学」

研究協力者 藤本嗣人 (国立感染症研究所感染症情報センター)  
浜本いつき (国立感染症研究所感染症情報センター)  
岡部信彦 (国立感染症研究所感染症情報センター)  
近平雅嗣 (兵庫県立健康環境科学研究所)  
主任研究者 谷口清州 (国立感染症研究所感染症情報センター)

研究要旨: アデノウイルス 3 型による全国規模の咽頭結膜熱が 2003~2006 年に発生したがその要因は不明であった。そこで、1994 年~2006 年の 13 年間に兵庫県で分離されたアデノウイルス 3 型について、ヘキソンの遺伝子配列 (超可変領域を含む 1419 塩基) を分子疫学的に解析した。その結果、アデノウイルス 3 型は 3 つのタイプに分類された。これら 3 つの遺伝子型を Ad3x, Ad3y および Ad3z とすると、126 株のアデノウイルス 3 型は Ad3x (44 株)、Ad3y (46 株) および Ad3z (36 株) に分類された。Ad3x は 2001 年に兵庫県で初めて分離され、韓国で 1998 年に出現して 1998~1999 年に咽頭結膜熱の大規模流行を引き起こした株と塩基配列が 100%一致した。Ad3x は、アデノウイルスの抗原性を決定する位置にアミノ酸変異を持ち、抗原性の変異が示唆され、2003 年~2006 年に咽頭結膜熱の大規模流行を引き起こした可能性が示唆された。

A. 研究目的・背景

アデノウイルスは咽頭結膜熱等の上気道炎、流行性角結膜炎、出血性膀胱炎および下痢症の病原ウイルスである。アデノウイルスは、現在 51 種類の血清型が知られているが、そのうち病原性が知られているのは約半数の血清型である。51 種類の血清型の中でもアデノウイルス 3 型は最も良く分離され、咽頭結膜熱の主要な病原体である。

2003 年から、兵庫県において咽頭結膜熱等のアデノウイルス感染症が多発し、その主要な病原体はアデノウイルス 3 型であった。アデノウイルス 3 型の流行の要因に対するウイルス学的な説明はなされていない。そこで、

その要因を解析する目的で、近年の 3 型株について分子疫学的に解析した。

B. 方法

検体: 1994~2006 年に採取された、感染症発生動向調査検体 3708 件のうち、354 件がアデノウイルス 3 型陽性であった。これらのうち 126 件の分離株を対象とした。

ウイルス分離および中和: HeLa (HE p-2), A549, RD および Vero 細胞によりウイルスを分離した。中和反応はデンカ生研の抗アデノウイルス 1~7 血清を用いてマイクロプレー

ト法で行った。

PCR およびシーケンシング：ハイピュア・ウイルスゲノムキット（ロシュ）を用いてウイルスゲノムを抽出した。竹内ら(1)の方法を一部改変してヘキソン領域遺伝子のうち、抗原性に関与することで知られる超可変領域を含む領域を増幅した。PCR 産物の塩基配列をダイレクトシーケンシングで決定した(2)。

### C. 結果

遺伝子解析： アデノウイルス 3 型のヘキソン領域の塩基配列は 3 種類に分類された。これらを Ad3x、Ad3y および Ad3z とした。比較した 1419 塩基対のうち、5 か所（表 1）でヌクレオチドの置換が見られた。すべての変異はアミノ酸変異を伴っていた。

126 株のアデノウイルス 3 型は、Ad3x (n=44, 35%)、Ad3y (n=46, 37%) および Ad3z (n=36, 29%) に分類された。

年次推移： Ad3x は兵庫県において 2001 年に初めて検出された(図 1)。韓国で 1998 年に初めて出現して 1999 年までアデノウイルス 3 型の大規模流行(3)を引き起こした株(ジーンバンクで AY854178 として登録されていた)と 100% (1419/1419 bp)塩基配列が一致した。タイプ B は兵庫県において 1999 年までドミナントで、ジーンバンクに登録されていなかった。タイプ B にはタイプ C とアミノ酸変異を伴う 1 塩基の変異が見られた。

タイプ C はアメリカの分離株 (AY599836) と 100% (1419/1419 bp)塩基配列が一致した。

### D. 考察

1994～2006 年の 13 年間に検出されたアデノウイルス 3 型の分子疫学的調査を実施した。その結果、ヘキシソンの超可変領域を含む塩基

配列によって、3 種類に分類された。Ad3x、Ad3y および Ad3z と呼称したこれら 3 種類のうち、Ad3x は 2001 年に初めて兵庫県に出現した。Ad3x は韓国で 1998 年に出現してアデノウイルス 3 型の大規模流行を引き起こした株と塩基配列が 100%一致した。Ad3x がこれまでの株とウイルスの抗原性に関与する部分に変異を持っていたことから、2003～2006 年のアデノウイルス 3 型大規模流行との関連が示唆された。

なお、現在全国レベルの調査を実施中であり、2000 年に新潟県および広島県にこの株が侵入していたことが明らかになっている（未報告データ）。

### E. 謝辞

本調査・研究を実施するにあたり、ご協力をいただきました兵庫県の関係者の皆様に深謝いたします。

### F. 文献

1. Takeuchi S., Itoh N., Uchio E., et al. (1999): Serotyping of adenoviruses on conjunctival scrapings by PCR and sequence analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 37, 1839-1845.
2. Fujimoto T., Hamamoto I., Taniguchi K., et al. (2008): Molecular epidemiology of adenovirus type 3 detected from 1994 to 2006 in hyogo prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.*, 61, 143-145.
3. Choi, EH, Kim, HS, Park, KH. Lee, HJ. (2006): Genetic heterogeneity of the hexon gene of adenovirus type 3 over a 9-year period in Korea. *J. Med. Virol.* 78, 379-383.

表 1. Ad3 変異株の塩基配列

タイプ	Ad3 の塩基置換の位置 (AY599836 <sup>1*</sup> を基準とした)				
	18935	19028	19663	19699	19730
Ad3x	C (Thr) <sup>2</sup>	G (Gly)	C (His)	G (Ala)	A (Asp)
Ad3y	A (Asn)	T (Val)	A (Asn)	A (Thr)	C (Ala)
Ad3z	C (Thr)	T (Val)	A (Asn)	A (Thr)	C (Ala)
Region	HVR <sup>3</sup> 2	HVR 3		HVR 7	

\*1: AY599836 は、ジーンバンクへのアクセッション番号

\*2: カッコ内にアミノ酸を示した。

\*3: 超可変領域

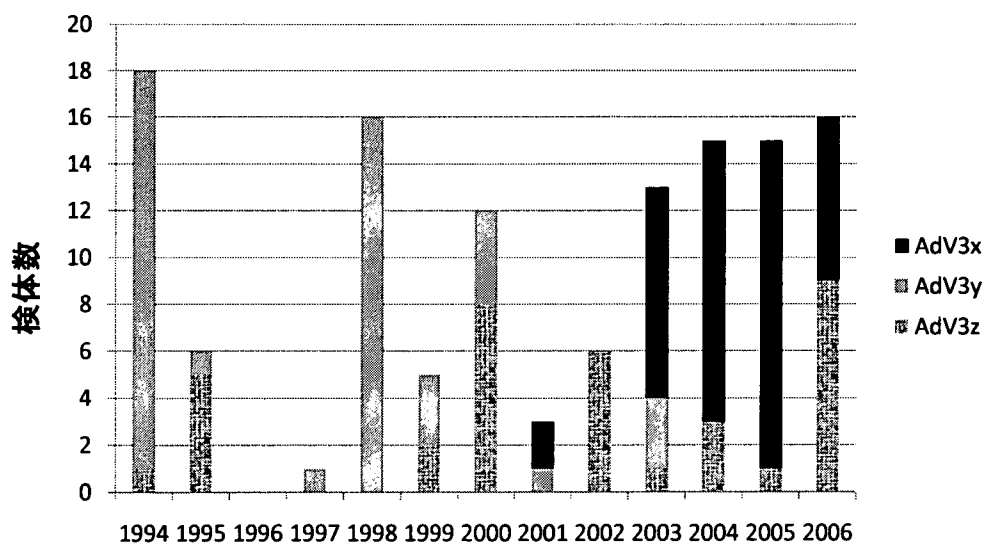


図.1 アデノウイルス3型の年別遺伝子型

平成19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)  
感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究 (主任研究者 谷口清州)  
(総括・分担) 研究報告書

CDC 疫学ソフト EpiInfo 日本語版の開発  
分担研究者 山本英二 岡山理科大学・総合情報学部

研究要旨：米国 CDC が開発し、公開している感染症発生動向調査を含む疫学調査のためのソフト EpiInfo が 3.3 版(3.3.2(2005/02/09))から 3.4 版 (現行版 3.4.2(2007/11/26)) にバージョンアップしてシステム変更がなされた。これに対応した日本語版を作成した。さらに地図作成ステップのための日本地図を用意した。CDC 作成のアウトブレイク調査テキストの翻訳を行い、自習・研修会テキストを作成した。解析、調査票作成、入力、地図作成ステップの利用説明書を 3.4 版に更新し、感染研のホームページに掲載し一般公開を行った。

A. 研究目的

感染症発生動向の実地調査には情報機器の利用が欠かせない。米国 CDC の提供している疫学調査のためのソフト Epi Info の日本語版はこの目的のために 2002 年度から開発を行っているものであるが、現行版 Epi Info 3.4.2(2007/11/26) に対応した、日本語版の更新と、テキスト作成等の利用環境の整備が研究目的となる。

B. 研究方法

2006 年度の Epi Info 日本語化プロジェクトに引き続き、山本(岡山理大)、中瀬(岡山市、感染研)、津田(岡大大学院・環境学)で組織し、他に統計解析やシステムに詳しい岡大医学部院生、岡山理大学生の協力を依頼した。プロジェクト推進の統括・統計解析・システムを山本が担当し、中瀬、津田が感染症、食中毒疫学の専門家としてプロジェクトに寄与した。広く専門家、実務者の助言、提言を受けて解析コマンド利用環境の整備を進めた。

C. 研究結果

Epi Info 3.4.2 ではシステム変更に伴う英語日本語変換システムの更新を行った。グラフ表示における日本語対応が可能となった。必要性の薄い報告書作成ステップを除き、疫学調査における日本語環境での利

用がひとつとおり可能となった。

Epi Info 3.4.2 日本語版の成果は以下の通りである。

- a. 3.4 版に対応した調査票作成、データ入力、データ解析、地図作成ステップにおける日本語対応が出来た。
- b. CDC 作成のアウトブレイク調査テキストの翻訳を行い、自習・研修会テキストを作成した。
- e. 3.4 版用の日本語版利用マニュアルの作成・充実を行った。
- f. これらの成果を日本語化パッチソフトとして作成し、感染研HPへ公開した。
- e. 2008 年春の保健医療科学院感染症研修会、岡山市疫学研修会において演習で使用し、実務者の評価を得て、その後の改善に生かしている。

D. 考察

Epi Info3.4.2(2007/11/26)バージョンになって、行政機関等での日常的業務の中で十分活用が可能になった。このことは疫学研修会でのアンケートで示されている。日本における食中毒・感染症事例のチュートリアルを生かした疫学調査研修会や講習会が企画出来、実施している。疫学専門家の提言によれば日常業務で利用できる水準にあり、保健師の利用が期待できること、広報

活動の重要性が指摘された。今後は日本地図ファイルの利用環境整備の研究が望まれる。

#### E. 結論

米国 CDC の提供している疫学調査ソフト Epi Info の 2 年ぶりの 3.4 版（最新版 3.4.2）への更新に対応した日本語環境ソフトを開発し、各ステップの利用手引き書を更新した。さらに CDC 作成アウトブレイク調査テキストの翻訳を行い、これらの成果を感染研の HP に公開した。今後は最近急速に発展している疫学地図用の地図情報の準備をすることによって、保健師等の全ての疫学担当者への利用拡大が期待できる。

#### F. 健康危険情報

この項目には対応する内容がない。

#### G. 研究発表

実務的な研究であり、日本語環境の開発自体は学会報告には向かないが、疫学教育法における改善等での成果を、今後関連する学会、研究会、専門誌での発表や紹介を行いたい。

#### H. 知的財産権の出題・登録状況

Epi Info 3.3 版は CDC が著作権を所有している。その日本語化ソフトは感染研が著作権を所有すると考える。

## GIS を用いた全国インフルエンザ定点報告からみる地理的感染伝播

研究協力者 井内田 科子 国立感染症研究所 感染症情報センター

主任研究者 谷口 清州 国立感染症研究所 感染症情報センター

### 研究要旨

GIS を用いてインフルエンザ定点を地図上にプロットし、2005/06 及び 2006/07 シーズンの定点報告数から、インフルエンザ流行の面的な広がりを捉えた。地図上で反映されたデータの動きの観察から、2 シーズンのインフルエンザ流行は、多くの地域において散発的に発生し、そこを中心とした一定の地域を小単位として拡大と収束をしていた。毎シーズンのインフルエンザ流行は地理的に伝播していくのではなく、小地域において、患者数の集中する核のような地区が存在し、これらを中心に周辺に拡大をしているようにみられる。これら拡大様式には、各地域の特性や地域間での固有性があると考えられ、今後更なる検討が必要と考えられる。また流行状況を表現する方法としても本法は有用と考えられた。

### A. 研究目的

インフルエンザの流行はシーズン毎に異なり、その地理的な感染の拡大様式についても、これまで南から北へ流行が移動していく、あるいは大都市圏から流行が始まる等の観察があるが、一定の傾向を指摘することは難しい。しかし、インフルエンザの地域的な流行の特性を捉えることは、感染予防のための効果的な施策の検討や、地域医療システム、また医療施設等の立地の検討のためにも重要であると考えられる。本研究では、GIS (地理情報システム) を用いて、全国の感染症発生動向調査のインフルエンザ定点報告数をもとに、感染伝播の広がりを地図化し、その集中と拡大について検討した。

### B. 研究方法

GIS により定点 (定点数 4,567 点 (2006 年

10 月現在)) をポイントデータとして地図上にプロットし、シーズンにおいて全国の報告数が 5,000 人 (1 定点あたり約 1 人) を超えた週から、それを下回る週までを 1 シーズンの期間とし (2005 年第 50 週～2006 年第 13 週の 16 週間、2007 年第 3 週～第 20 週の 18 週間)、各ポイントに、定点報告数、報告数の総数、また伝播速度として、各定点について患者報告数が 0 を超えた週を起点とし、報告数が最大となった週までの 1 週あたりの人数を読み込み、サーフェス化 (空間解析によって各ポイントデータについて同一の階級値をもつ範囲を推計し、面的な表現とする方法) した。これによって、地域におけるインフルエンザ報告数の地理的な広がりを捉えその動向を検討した。(但し、定点ごとの伝播速度、総数については、2006 年に行われた感染症発生動向調査システムの移行に伴い、定点コードが変更されたため、本稿では、それ以前のデータである 2005/06 シーズンの 2005



年第 50～52 週は、シーズンの総計のみを考慮するものとする。)

また国立感染症研究所感染症情報センター病原微生物検出情報より、2005/06 および 2006/07 シーズンで都道府県ごとに検出された A 型 (H1N1, H3N2) , 及び B 型のウイルスの数を基に、各都道府県で流行したインフルエンザウイルスを特定し考察を加えた。

## C. 研究結果

### 1. インフルエンザ流行の地理的分布

2005/06 および 2006/07 シーズンで、全国の患者報告数が最大となったのは、2005/06 が第 4 週で、152,057 人、2006/07 が第 11 週で、157,981 人である。各シーズンの定点報告数の総数は、2005/06 シーズンが 896,464 人、2006/07 シーズンが 1,053,427 人であり、2006/07 が約 15.7 万人多く期間も 2 週間ほど長い。(図 1)

定点の報告数の分布 (図 2-1、2) をみると、2005/06 および 2006/07 シーズンは、インフルエンザの流行は、多くの地域において散発的に発生し、そこを中心とした一定の地域を小単位として拡大と収束をしていた。全国的な流行の発生状況を週単位でみると、2005/06 シーズンは、西日本の多くの地域で早い時期からの流行がみられた。一方、東日本でも一部地域において、西日本と同時期に流行が開始し、第 1 週から第 3 週に流行のピークがあった。また 2006/07 シーズンにおいても、西と東で同時期の早い流行の発生があり、両地域の流行時期における有意差は特に見受けられない。また地図上の流行の動きから、感染伝播における全国的な地理的連鎖は確認されなかった。

インフルエンザの流行は、温度や湿度などの環境的要素とともに、地域の人口密度や人口構成と関わりがあると予測されるが、シーズン中の定点ごとの定点報告数総数 (図 3-1,2) をみると、流行は人口集中地区とは必ずしも一致し

ていない。また、全国的には、2 シーズンを通して、流行の範囲が拡大傾向にあったが、地域の流行の中心や位置については、前シーズンと一致した地域とそうでない地域が確認された。

### 2. インフルエンザ分離状況との比較

2 シーズンのインフルエンザの流行について、更に検討をするため、都道府県別インフルエンザウイルス分離・検出報告状況より、各都道府県で流行したインフルエンザウイルスとその地理的特性について検証した。以下、特徴の確認された都道府県についてまとめることとする。

#### ① 同じウイルスが検出された事例

山口県では、2 シーズンで検出されたウイルスの多くが、A/H3N2 で一定していた。流行レベルの分布をみると、05/06 シーズンで患者報告数が 350～400 人と高い地域が、06/07 シーズンでは、250～300 人のレベルに減少し、一方、前シーズンで 100～150 人レベルの地域が、200～250 人、250～300 人、更に 300～350 人レベルに拡大していた。同様に、2 シーズンで検出されたウイルスの多くが同じであった、岩手県、滋賀県、島根県、徳島県、大分県、宮崎県、鹿児島県でも、流行地域の移動、またはその縮小や拡大があった。即ち、同じウイルスであっても、同一の地域においては、前シーズンの流行レベルが次シーズンへと一貫せず、当該地域における流行レベルとして前シーズンで高い地域は次シーズンで低くなり、低い地域ではその逆となる傾向があったと思われる。また前シーズンの流行ウイルスは、シーズンを越えて地域に現存し、次シーズンで再び感染を広げていると思われた。またこれらの小地域を単位とする流行の人数や変化の検証によって、地域のインフルエンザウイルスの流行幅の推定と、次シーズンの流行予測レベルが導かれると考えられた。(図 4-1-1,2, 4-2-1,2)

## ② 2シーズンで検出されたウイルスが異なる事例

愛知県、福井県、静岡県、広島県の各県では、2シーズンで、検出されたウイルスの数がA型、B型ともに大きく変化している。しかし、これらの都道府県では、2シーズンにおいて、人数レベルは異なるが、定点報告数の集中する地区と、それを取り巻く流行範囲がよく一致していた。よって、これらの都道府県では、ウイルス型や抗原性に因らない、地域的に類似したインフルエンザの流行が生じやすい社会基盤や背景があるとみられ、その要因については一層の検討が必要であると考えられた。(図4-3-1,2)

### 3. 伝播速度

全国の伝播速度は、2005/06、2006/07の各シーズンで、14.09人/週、6.92人/週となっている。つまり、前述で述べたように、2006/07は2005/06と比べて患者報告数の総数は多いが、これはシーズン期間が長く流行の範囲が拡大したことによるもので、各定点の伝播速度については、前シーズンの2分の1以下であったことになる。

定点ごとに算出した伝播速度の広がりを見ると、(図5-1,2)、2シーズンでの流行速度の平均値には全国的にも差があるが、シーズンの基準値において、一般に伝播速度の速い地域と定点報告数総数(図3-1,2)の多い地域は一致していた。しかし、2シーズンともに伝播速度は遅いが、定点報告数総数が多い地域もあり、つまりこれらの地域では速度は遅いが流行の広がる要素があり、初期の週単位の流行規模はそれ程大きくはなくとも長期で多数の患者を生む可能性がある。また2で述べた、2シーズンで流行したウイルスが同じであったとみられる岩手県や島根県、徳島県、鹿児島県等では、前シーズンと比べて、定点報告数総数の集中の移動に伴う形で、伝播速度の速い地域と遅い地域が変化又は移動していた。また2シーズンでウイルスは異なるが、類似した流行の分布がみられた愛

知県では、伝播速度の速い地域が一致していた。

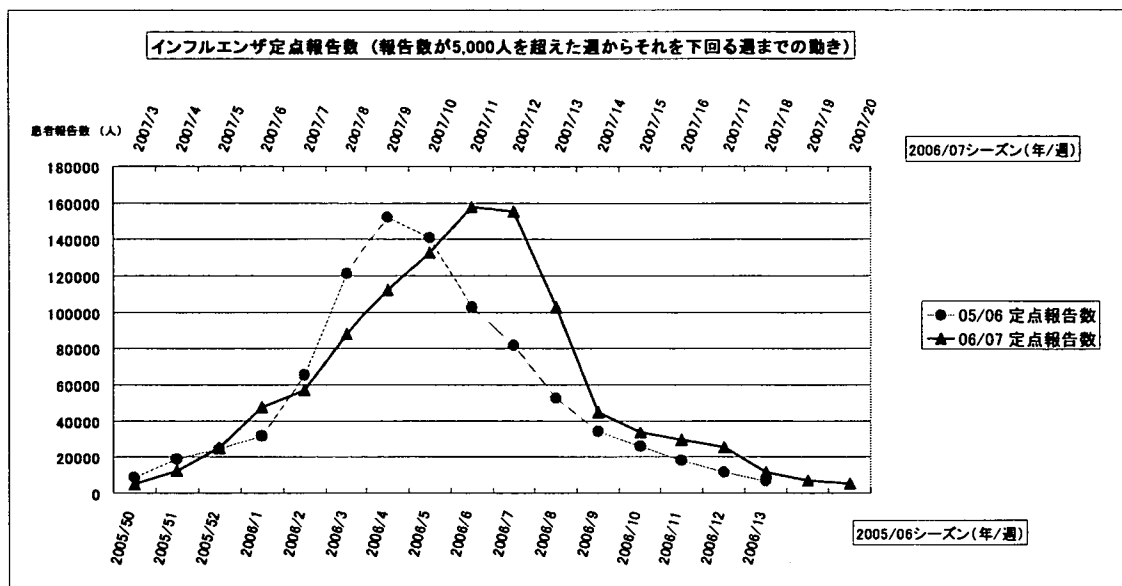
### D. 結論

2005/06 および 2006/07 シーズンのインフルエンザの流行では、2シーズンで流行の開始や変化が地理的に類似した地域が多くあり、これらの地域では、一定したインフルエンザウイルスの感染と拡大経路があると思われる。また前シーズンで流行が拡大した場合、同じウイルスについては、次シーズンで患者数の規模や伝播速度が縮小化される傾向があり、これは同じ抗原性に対する免疫が獲得されたことによるものと思われる。

インフルエンザの拡大様式には、その背景に、ワクチン接種や免疫状況と共に、人口構成や生活様式などの社会的要素も組み合わせたり、各地域において固有性がある。しかし、小地域を基準とした流行の変化から、感染伝播の傾向や広がりをつまみ、また地域間でのサーベイランスを進めることにより、感染拡大の予防と共に、次シーズン等将来的な流行規模の予測が可能となるだろう。

感染症発生動向調査の定点の設置数は、保健所管轄区域の人口の総数をもとに決定がされていることから、保健所からの報告数の総数は、その地域の実際の患者数を相対的に捉えるものである。しかし、本法による定点報告数の地理的表現は、患者発生数のより実質的な範囲を表すものであり、空間的な流行の広がりや規模を検証する上で有用であると考えられた。またシーズンにおける流行の評価の指標としては、今回考察に用いた定点ごとの患者報告数の総数、伝播速度等の指標は共に、有用であると思われる。地域的な感染伝播の更なる検証のためには、引き続き、経年的な流行変化の観察・検討とともに、各インフルエンザウイルスの拡大様式、また学校年齢人口等、年齢別人口と流行の関わりについての検討等が課題であると思われる。

図 1. 2 シーズンの全国の報告数の変化 (5,000 人を超えた週を起点とする)



(国立感染症研究所 感染症情報センター インフルエンザ定点報告より作成)

図 2-1. 2005/06 シーズン 定点報告数の広がり (第 4 週) (人)

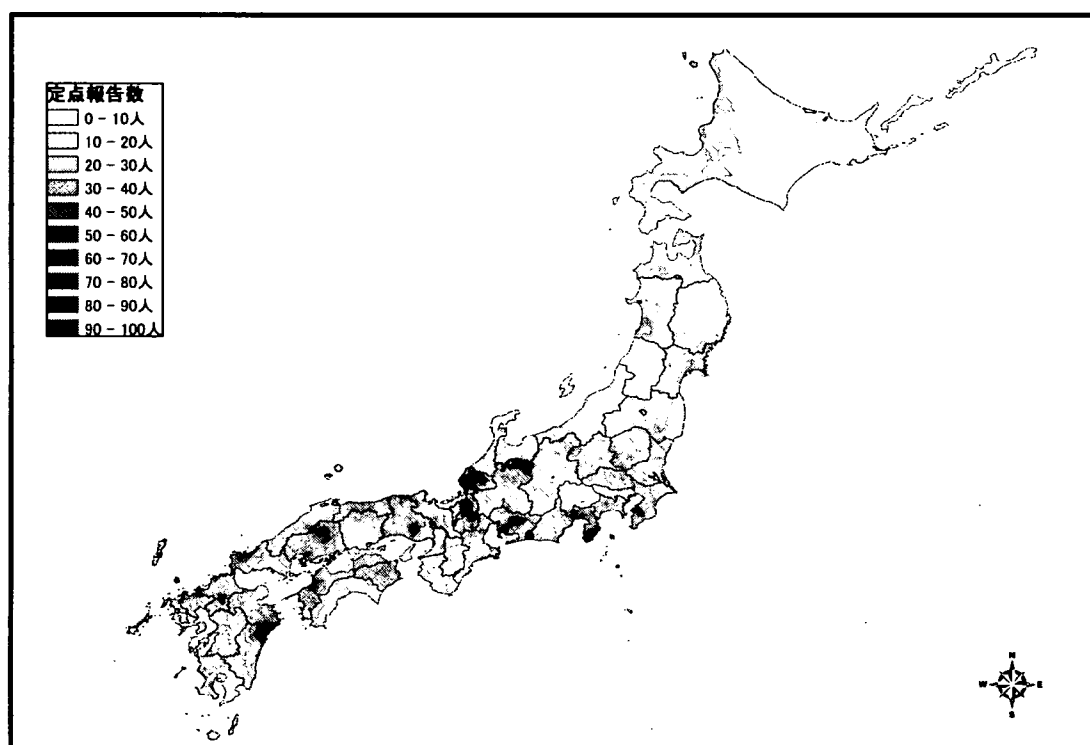


図 2-2. 2006/07 シーズン 定点報告数の広がり (第 11 週) (人)

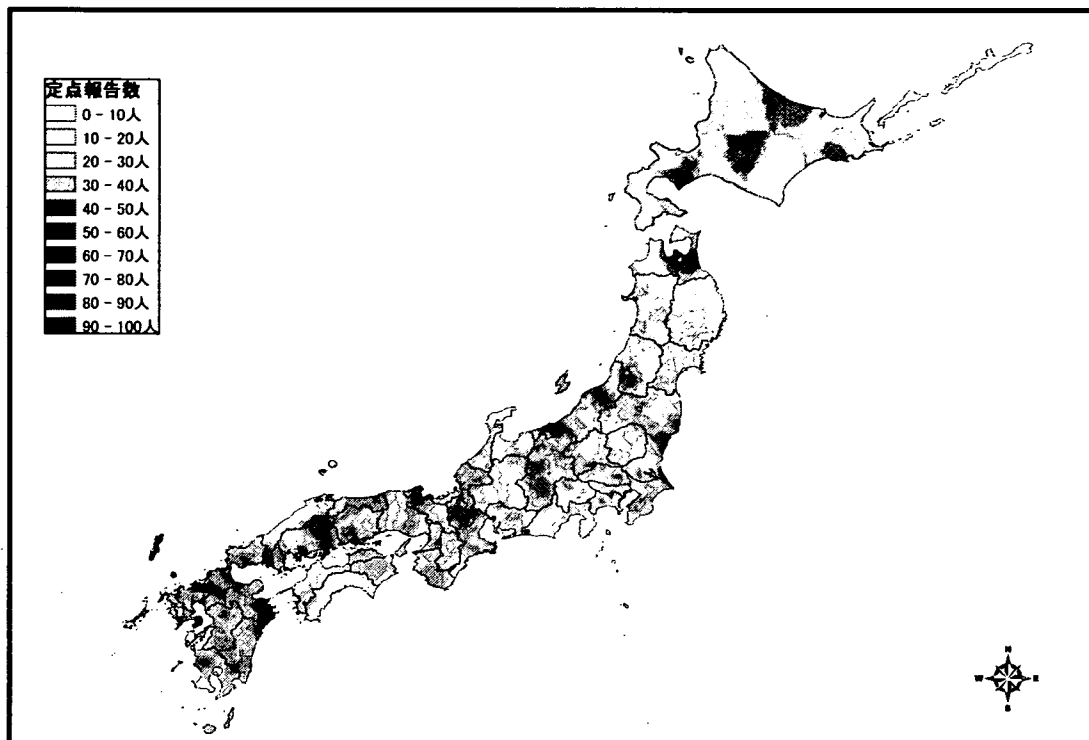


図 3-1. 05/06シーズン インフルエンザ定点報告数の総数 (人)

