

前年ほど報告数は多くなかった。

2007年の調査では、県内48定点医療機関からの総インフルエンザ患者数は203人であった。第43～44週では10人以下だったが、第45～48週では毎週約50人程度報告された。報告には地域的な偏りがあり、県西部の定点からの報告がほとんどを占めていた。

今回、検体採取が出来た5ヶ所の病原体定点の患者報告数は81人で、これは感染症発生動向調査による全報告の39.9%を占めた。

調査期間中に、5ヶ所の病原体定点にて58検体の鼻腔拭い液が採取された。この内、インフルエンザウイルスが55株（患者報告数の67.9%）分離同定された。分離されたウイルスは全てA型で、内訳はAH1型が13株、AH3型が42株であった。AH1型は、第43～47週にかけて主に南砺市の患者から分離されたのに対し、AH3型は、第45週以降に砺波市、南砺市および高岡市を中心とした県西部の患者から分離されており、地域によって分離された型および時期が異なっていた。

2008年の調査では、県内48定点医療機関からの総インフルエンザ患者報告数は39人で、13定点から報告された。第45～47週では毎週数人程度の報告であったが、第48週には27人と急増した。報告には地域的な偏りがあり、富山市保健所からの報告が27人と全体の約7割を占めていた。

患者報告のあった定点の内、病原体

定点も兼ねている定点は5ヶ所であった。この病原体定点からの患者報告数は21人で、これは感染症発生動向調査による全患者報告の53.8%を占めた。

調査期間中に、3ヶ所の病原体定点にて鼻腔拭い液7検体が採取された。この内、インフルエンザウイルスが4株分離同定された。分離されたウイルスは全てAH3型であり、全て富山市内の一定点で採取された検体からであった。

D. 考察

富山県における非流行期のインフルエンザサーベイランスを2年連続で行った。2007年は、例年より早く流行が始まり、11月上旬から毎週50人程度報告され、また、病原体定点でのウイルス分離も55株（AH1型が13株、AH3型が42株）分離された。昨年の特徴として、県内の患者発生のほとんどが県西部であったことや、同時期の全国のウイルス分離状況との比較では、富山県でのAH3型の分離が全国の約7割を占めているなどが上げられた。このことから、非流行期のインフルエンザの発生は、流行期に比べ局所的で、地域や時期によって分離されるウイルスの亜型が異なる傾向があることがわかった。

2008年の調査では、11月上旬から患者は報告されたが、報告は散発的で地域的に偏っていた。流行開始の目安である定点あたり1人以上の報告となった週は第49週からであり、調査対

象期間の報告は昨年に比べ非常に少なかった。調査期間中、5ヶ所の病原体定点から患者報告があったが、検体採取が出来た定点はその内3定点だけだった。検体採取が出来なかった理由として、患者の協力が得られなかったり、検体採取することを忘れていたなどが上げられた。

調査期間以降の今シーズンの流行状況は、AH1型、AH3型、B型が混合して分離されており、特に12月は地域によって分離される型が異なる傾向にあった。12月も非流行期と捉えると、昨年の調査結果を反映していると思われた。

2008年の調査時に、感染症発生動向調査では探知できなかった小学校での集団感染事例があった。このような事例から、非流行期のインフルエンザサーベイランスとして、現行の定点把握によるサーベイランスを行うだけでは、アウトブレイクの探知が出来ないことが示唆された。効果的な非流行期のインフルエンザサーベイランスを行うには、現行の定点把握によるサーベイランスに追加して、学校での罹患状況を迅速に把握し、必要に応じ、学校医に検体採取を依頼し、ウイルス分離を試みることが出来るシステムの構築が必要である。このような体制を現段階から整備することが、新型インフルエンザの早期に探知に有用であると考えられる。

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検体輸送法の改良を含めて行うこととした。今回は肺炎マイコプラズマの原因菌である *M. pneumoniae* について検討を行ったが、常温で検体を輸送する場合にこれまで用いられていた輸送培地よりも適当な培地を示した。また、検体から菌体を分離する際に導入する方がよいと考えられる手法について示した。

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した。また、細菌感

染症を確実に検出することは、サーベイランスシステムのベースとなるデータ収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、臨床検体の輸送法、ならび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った。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た。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、送付された検体の処理方法について検討を行った。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った。

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している。加えて、病原体検出マニュアルの改正と届出基準の改正が行われる際に参考となるデータの蓄積を目指している。

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

協力医療機関において採取された臨床検体の患者情報は、医療機関の担当医師が管理保管し、国立感染症研究所の担当者には患者の個人情報には知らされない。国立感染症研究所・細菌第二部において臨床検体からの菌体の分離、遺伝子学的検査の検討を行う。臨床検体としては、咽頭スワブ、鼻咽頭スワブ、喀痰、鼻汁を検討対象とする。

当初は病原体検出マニュアルの記述に従いドライアイス詰めでの送付を考えていたが、感染症法の改正により輸送容器が規定され、ドライアイス詰めでの輸送は一般の医療機関からは困難であるため、常温で輸送可能な条件検討を行うこととした。この条件に適した輸送培地を検討することにし、病原体検出マニュアルに記載されていた PPLO グリセロール 5%輸送培地との比較を行うこととした。はじめに PPLO グリセロール 5%輸送培地と常温で検体の輸送が可能とされる BD ユニバーサルトラスポーターで常温での比較検討を行った。この BD ユニバーサルトラスポーターは各種ウイルス、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点とされる点が特徴である。両者の検討の後、通常の PPLO 培地(ウマ血清 10%、グルコース 0.25%、アンピシリン 50 μg/ml) も検討対象とした。

実際の臨床スワブ検体の中には *M. pneumoniae* 以外の菌も多数存在し、さらに常温で静置する間に *M. pneumoniae* よりも早く輸送培地中で増殖する。この対策として *M. pneumoniae* は他の菌よりも小さく 0.45 μm のシリジフィルターを通過できる性質を利用し、検体はフィルター濾過後に処理を行うこととし、実験室株と健康人の咽頭スワブで予備実験を行った。これらの結果をふまえ、臨床検体を医療機関から収集し分離同定を試みた。

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、検体からのゲノム DNA の抽出条件の検討を行った。得られたゲノム DNA を用いて、PCR 法などの遺伝子学的手法による解析と問題点の改善を行った。現在、*M. pneumoniae* 検出の遺伝子学的手法として Nested PCR が一般に用いられることが多いが、最近迅速法としてよく用いられる LAMP 法が臨床検体からの *M. pneumoniae* の検出に適用可能か、予備実験として実験室株を用いて Nested PCR と平行して検討を実施した。

また、前述のように臨床検体には *M. pneumoniae* 以外の菌が多く混在するため、検体よりゲノム DNA を抽出し、遺伝子学的検査を行う際にも障害となることが考えられる。このため、予備実験として健常人の咽頭スワブと実験室株の *M. pneumoniae* を用い 0.45 μ m のシリジフィルターを濾過した検体としない検体とで比較を行った。このうち臨床検体の検討を行った。

(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

18 年度は *M. pneumoniae* について、病原体サンプリングと保存条件、輸送条件のモデル構築を行った。

臨床検体として咽頭スワブを用いて検討をはじめることにした。検体輸送用の培地として、現在 *M. pneumoniae* の輸送培地と

して用いられている PPLO グリセロール 5% 輸送用液体培地を国立感染症研究所・細菌第二部で作成し、医療機関に送付した。

M. pneumoniae のサンプリングにおいては検体採取の際、留意すべき事項があるので、これらの点について医療機関に資料として配付した。また、*M. pneumoniae* の遺伝子学的検査の基礎検討を行い、現行の Nested PCR 法の検出限界について確認を行った。Nested PCR 法における検出限界は *M. pneumoniae* のゲノム DNA で 3 コピーであり、検出に十分な感度を有していた。

19 年度はマイコプラズマ感染疑いの検体を常温で輸送する必要が生じたことから、新しい輸送培地の検討を行った。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°C 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。さらに感染症法の改正により、輸送容器が規定され一般の開業医からのドライアイス詰めの送付は非常に困難になった。そこで 19 年度は常温で検体の輸送が可能とされる BD ユニバーサルバイラルトランスポーターを輸送培地として用いることができるかどうか、現行の PPLO グリセロール 5% 輸送培地と比較検討を行った。*M. pneumoniae* 保存菌株を増菌せずそのまま植菌し、室温と 37°C 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ユニバーサルトランスポート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BDユニバーサルトランスポートがよい結果を示した。この結果から、医療機関で検体を採取後、常温で一時的に保存したのち、国立感染症研究所への輸送を引き続き常温で行っても問題ないと判断した。

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、平成18年度に報告した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法については榮研化学と共同研究で行った。プライマーは榮研化学で開発したものを用いた。LAMP法の検出限界はnested PCR法と同様3コピーであり十分な感度を示した。また、*M. pneumoniae*以外のマイコプラズマ種では増幅が認められず、特異度にも問題がなかった。LAMP法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。

20年度は健康人の咽頭スワブと共に実験室株*M. pneumoniae*を培養し輸送培地の性能を比較した。これまでの予備実験では輸送培地に実験室株の*M. pneumoniae*のみを植菌して観察を行っていた。

用いた培地はPPLOグリセロール5%輸送培地、PPLO培地、BDユニバーサルト

ラスポートの三種類。植菌後、常温で48時間まで静置した場合の影響と、*M. pneumoniae*以外の菌の混入を除去する目的で行う0.45 μ mシリンジフィルター濾過の有効性について検討を行った。

咽頭スワブと共に植菌した輸送培地は室温に24時間静置、48時間静置後、輸送培地の一部を0.45 μ mシリンジフィルター濾過を行い、フィルター濾過群と、非濾過群としてPPLO寒天培地、二層培地に植え継いだ。また、それぞれの群についてゲノムDNAを抽出した。

この結果、フィルター濾過を行わなかった群では一様に*M. pneumoniae*以外の菌が増殖し、寒天培地上でも*M. pneumoniae*のコロニーを確認することができなかった。フィルター濾過を行った群では*M. pneumoniae*のコロニーを観察することができた。培地のうち最も多くのコロニーを観察できたのはPPLO培地、次がBDユニバーサルトランスポート、最もコロニー数が少なかった培地はPPLOグリセロール5%輸送培地であった。

また、フィルター濾過群と非濾過群について抽出したゲノムDNAを用いてLAMP法を行い、フィルター濾過がLAMP法に及ぼす影響についても検討を行った。フィルター濾過しない群ではLAMP法で検出ができなかったのに対し、フィルターで濾過を行うと検出が可能になった検体がいくつか見られた。これらはいずれも*M. pneumoniae*以外の菌が多く増殖した培地であった。

この予備実験の結果に基づき小児科開業医から臨床検体を送付して貰い、臨床検体から菌体の分離と LAMP 法を試みた。*M. pneumoniae* は抗生物質を投与されると分離が困難になる。総合病院では開業医を受診後、抗生物質を投与されても症状が改善しなかった患者が受診する例も多い。このため今回の検討では開業医の協力を得ることにした。採取した咽頭スワブを常温で国立感染症研究所・細菌第二部宛に送付してもらい、到着後 0.45 μ m シリンジフィルター濾過群と非濾過群で培養法と遺伝子学的手法の検討を行った結果、2 件が LAMP 法のみ陽性、1 件が LAMP 法、培養法ともに陽性であった

D. 考察

1) 輸送培地と輸送条件ならびに検体処理の検討について

臨床検体を常温で輸送するために PPLO グリセロール 5%輸送培地、PPLO 培地、BD ユニバーサルトランスポーターの三種を用いて検討した。

予備実験として実験室株の *M. pneumoniae* と健常人のスワブを輸送培地で培養し、24 時間と 48 時間後に *M. pneumoniae* の分離率について検討を行った。その結果、咽頭スワブにより採取された *M. pneumoniae* 以外の多くの菌が培地中で増殖すると、増殖速度の遅い *M. pneumoniae* を阻害してしまうことが明らかになった。このため *M. pneumoniae* が 0.45 μ m のシリンジフィルターを通過でき

る性質を利用することとし、フィルター濾過の有効性についても検討を行った。結果として、フィルター濾過群は *M. pneumoniae* のコロニーを培地上で形成できたが、フィルター非濾過群では *M. pneumoniae* 以外の菌に増殖を阻害された。また、フィルター濾過群では 48 時間常温に静置した輸送培地からも *M. pneumoniae* のコロニーを観察できた。このため到着した臨床検体をフィルター濾過したのち培養を行う手順は有用性があると考えられる。また、検討した三種類の培地のうち、PPLO 培地で最も多くの *M. pneumoniae* のコロニーを分離できた。次が BD ユニバーサルトランスポーターで、一番コロニー数が少なかった培地が PPLO グリセロール 5%輸送培地であった。このため、病原体検出マニュアルに記載されている輸送用培地を PPLO 培地に変更し、常温輸送が可能であると改正する必要があると考える。最終年度はこの予備実験をふまえて小児科の開業医の協力を得て実際の臨床検体を取り扱い、*M. pneumoniae* の菌体を分離できている。この検体は常温に 72 時間置かれていたが、*M. pneumoniae* の菌体を分離できたことから、常温輸送が問題なく行えるということが裏付けられた。

2) 遺伝子学的手法の検討について

はじめに *M. pneumoniae* の Nested PCR 法についての検出感度の確認を行った。Nested PCR は以前から用いられていた方法と新しい方法について検討した。結果、これらの検出限界は *M. pneumoniae* のゲ

ノム DNA で 3 コピーであり、検出に十分な感度を有した。また、他の *Mycoplasma* 種では増幅されず、特異度についても問題が無かった。より、簡便な方法を用いるために LAMP 法において栄研化学と共同研究を行い、栄研化学で設計された LAMP 法のプライマーを用いて検出感度と特異度の検討を行った。この結果、LAMP 法では Nested PCR 法と同様に 3 コピーまで検出が可能で、他の *Mycoplasma* 種では増幅は確認されなかった。さらに LAMP 法は Nested PCR 法に比較して迅速で簡便な手段であるという利点があった。従ってこの研究では、簡便性を考慮し作業手順を効率化するために、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 法を用いている。

LAMP 法についてもシリンジフィルター濾過群と非濾過群から抽出したゲノム DNA を用いて検討を行った。非濾過群では LAMP 陰性であった輸送培地が濾過群では LAMP 陽性となった検体があった。これらは非濾過群において *M. pneumoniae* 以外の菌の増殖が多かった培地で、他の菌のゲノム DNA が *M. pneumoniae* のゲノム DNA に比較して非常に多く存在し、反応を阻害していると考えられる。臨床検体を用いた検討でもフィルター濾過群で *M. pneumoniae* 陽性の検体が認められた。ただし、検体数が少ないので今後検体数を増やす必要があると思われる。

3) 届出基準について

M. pneumoniae の病原体届出基準につ

いて、改善したほうがよいと考えられる点が見られた。*M. pneumoniae* では届出項目が病原体の分離と血清診断になっているが、*M. pneumoniae* においては菌体の分離は菌体の存在を示す確実な方法ではあるが、煩雑な手間と時間がかかる。さらに *M. pneumoniae* は死滅しやすいため、分離率は検体の状態に大きく左右される。また、もう一つの届出項目である血清診断法については、血清診断法一般にいえることであるが、患者の抗体価が上昇するまで診断はできない。一方、Nested PCR 法などの遺伝子学的手法は適切に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。このような情報もサンプリング現場に提供される必要があると考える。

また、*M. pneumoniae* だけでなく、他の菌種でもその菌種固有の問題点がある可能性が考えられるので、届出基準についてその菌の専門家による見直しを行い、病原体サーベイランスの対象の菌種については届出基準に病原体の分離項目を含めるなど、一考の余地があると考えられる。

この裏付けとするべく、分離と遺伝子

学的検出法についての検討を継続する。

E. 結論

予備実験として、*M. pneumoniae*の遺伝子学的手法の検討を Nested PCR 法と LAMP 法について行い、両者とも問題なく適用できる方法であることを示した。また、検体の常温輸送の可否についても検討を行い、問題がないことを示した。ただし、常温で輸送を行うと *M. pneumoniae* 以外の菌の増殖が早いことから、培養法・遺伝子学的手法を実施する前に、これらの菌を除去する目的でシリンジフィルター濾過処理を行うということを試み、有効であることを示した。実際に取り扱った臨床検体数は少なかったが、予備実験で検討した輸送培地、シリンジフィルターを用いる検体の処理はこれまでのところ有効であると考えられる。今年度サンプルの収集を依頼した地域で *M. pneumoniae* の流行が無く、検体数が少なかったが、今後も検体収集を継続し、培養法と遺伝子学的手法の比較検討を行い、確実な培養法と迅速な遺伝子学的手法についてマニュアルを改正したい。

F. 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

G. 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

協力医療機関

永寿堂医院 松永貞一

やじまクリニック 矢島ふみ子

三輪小児科医院 三輪操子

宮地内科医院 宮地三千代

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「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」
分担総合研究報告書

感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計

研究分担者	永井正規	埼玉医科大学医学部公衆衛生学	教授
研究協力者	（疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ）		
橋本修二	藤田保健衛生大学医学部衛生学	教授	
川戸美由紀	藤田保健衛生大学医学部衛生学	助教	
谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター	第一室	室長
重松美加	国立感染症研究所感染症情報センター		主任研究官
多田有希	国立感染症研究所感染症情報センター	第二室	室長
安井良則	国立感染症研究所感染症情報センター		主任研究官
島田智恵	国立感染症研究所感染症情報センター		研究員
太田晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学		講師
泉田美知子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学		助教

研究要旨

2006-2008年度（平成18-20年度）の3年間、感染症発生動向調査（サーベイランス）について、その運用状況を確認しその改善方策を提案することを目的とした研究を実施した。各年度において適宜、警報・注意報発生システム、全国年間罹患数の推計の運用状況を確認して改善方策を検討提案した。また、全数把握対象疾患、基幹定点把握対象疾患についての情報の有効利用の方法を検討開発し、サーベイランス情報の収集・還元システムの運用状況を確認し、改善方法を検討して提案した。本分担研究は、研究グループを構成して実施した。

方法は、次のとおりである。1999年感染症法施行以来の、同法に基づいて実施される感染症発生動向調査で得られる資料を得て、これを蓄積整理して利用可能なデータベースとし、必要な解析を行う。3年間の各年、それぞれ前年のデータを整理蓄積する。

2006年度から新システムの運用が開始されたため、これへの対応を行った。警報・注意報の発生については、発生状況の検討を通して基準値の見直しを提言し、感染症発生動向調査システムではその提言に従った対応が行われた。都道府県警報については、提案した方法が厚生労働省健康局結核感染症課からの事務連絡により都道府県等へ周知された。罹患数の推計については、感染症発生動向調査の新システムに導入された。推計の基礎資料（全国の医療施設数）について、医療施設調査の目的外使用を通して新しい年次データを入手・提供し、感染症発生動向調査システムのそれが更新された。2006-2008年度の研究成果はそれぞれ「感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計—その7—」「同、—その8—」と「同、—その9—」にまとめた。

A. 研究目的

本研究は感染症発生動向調査（サーベイランス）の改善と有効利用を目指すものである。

3年間の研究は、これまで7年間の研究実績を踏まえ、これを継続するものである。研究課題は①警報・注意報の発生、②全国罹患数の推計、③情報の有効活用、④情報システムの4つである。具体的には次のと

おりである。①警報・注意報の発生については、発生状況の継続観察と基準値に関する検討を経て、発生方法の評価・見直しを検討する。都道府県の警報発生方法について提案し、データに適用し、発生状況について検討する。②全国罹患数の推計については、最新データに基づく推計値を提示し、推計方法の検討、推計結果の表現（公表、いわゆる還元）方法を提案する③情報の有効

活用については、定点把握対象疾患・全数把握対象疾患、基幹定点対象疾患データの現行活用方法の評価を行うとともに、同データの解析を実施し、情報の有効利用・還元と年報作成の方法などを提案する。④情報システムについては、逐次、現行システムの問題点の検討と評価、新システムへの対応を進める。上記3課題の研究成果のシステム導入方法を順次検討・提案する。

B.研究方法

感染症発生動向調査の4類・5類感染症について、1999年度以来の解析用データベースを整備し、2006年度データを追加した。同データに基づいて、上記4課題に関する解析を実施した。

警報・注意報発生方法、年間罹患数の推計方法は2000(平成12)年度の「定点サーベイランスの評価に関するグループ」研究報告書に詳しく示したとおりである。また年間罹患数推計方法については2005(平成17)年度の報告書に示したとおりである。

(倫理面への配慮)

個人の秘密など、倫理面での問題が生じるものは取り扱わない。

C.研究結果

主な結果は次のとおりである。

(1) 警報・注意報の発生

2002(平成14)年度に提案した新基準値に基づいて、研究期間の各年においてその時点までの警報・注意報の発生状況を確認した。2008年度研究では2007年末まで観察した。対象疾患の多くで警報・注意報発生頻度が当初目標とした範囲にあり、問題点は認められなかった。しかし咽頭結膜熱では2002(平成14)年度の警報開始基準値変更後も2003-2006年度を通じ警報発生頻度は高く、特に2006年度は前年度(2005年度)と比べても顕著な増加を示していた。A群溶血性レンサ球菌咽頭炎も警報発生頻度の増加は近年顕著で、2006年度は前年度に比べても急増した。近年、警報発生頻度が高い状態が続いていること、2006年度には特に発生頻度が高かったことから、これら2疾患の警報の開始基準値、終息基準値を引き上げる必要があると考え、新しい基準値を提案した。

百日咳、風疹、麻疹では定点あたり報告

数、警報発生数ともに低い水準で推移しており、風疹は2005年度以降、麻疹は2004年度以降、2006年度も警報がほとんど出なかった。流行把握のためにこれらの疾患を全数把握対象とするよう提言した。2008年1月から麻疹、風疹が5類全数把握対象疾患となり、より敏感なサーベイランスが可能となった。

都道府県警報については、保健所管轄地域の警報レベルにある全ての保健所の管内人口の合計が都道府県人口全体の30%を超えた場合を「都道府県の警報レベル」と設定する方法を提案し、2006年度、2007年の都道府県警報発生状況の観察に適用した。保健所管轄地域の警報発生頻度が極端に低い百日咳、風疹、麻疹、発生頻度が高過ぎる咽頭結膜熱、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎(基準値変更前の2006年度まで)を別として、その他の疾患では都道府県警報の発生状況に特に問題は認められず、警報発生頻度も適切であると考えられた。都道府県警報の有用性は小さくないが、県内に少数の保健所しかない場合、また少数の保健所に県内人口の多く(例えば1保健所に30%以上の人口)が集中している場合などもあり、広域的な流行が起こっているかどうか判断する場合は、都道府県の実情を考慮した専門的判断が必要になることを指摘した。都道府県内の保健所管轄地域の人口や面積などによって都道府県の警報発生の有効性・妥当性の程度は異なるかもしれないが、一定の方法に基づく全国の発生状況に関する情報提供には有用性があると考えられた。

(2) 全国罹患数の推計

罹患数推計の基礎データの一つである全国医療施設数は、これまで2002年度の全国医療施設調査から得て利用してきたが、2005年度の全国医療施設調査の資料が利用可能となるのを受け、この利用の有用性を検討した。2002年医療施設調査を用いた場合と2005年医療施設調査を用いた場合の推計値の比較を行った。2002年と2005年では医療施設数に増減が見られたが、推計結果への影響としては、推計値のごく小さい疾患を除くと、医療施設調査を2005年調査データに更新することによる推計値の違いは0.98~1.03倍であり、大きな違い

はなかった。この結果に基づき 2005 年のデータを利用することを提案し、同データをシステムに適用した。インフルエンザ、小児科定点対象疾患、眼科定点対象疾患それぞれについて、2002 年から 2007 年までの各年の全国年間罹患数、性別、年齢別の年間罹患数および、全国週別罹患数の推計値と 95% 信頼区間、を得た。

これらの推計値を見る上では、推計値の精度や定点の無作為性という前提からの乖離による過大評価の可能性について留意する必要がある。また、週別や性別・年齢別の推計値を見る上では、その合計と年間値または全体の値とが四捨五入により一致しない場合があることに留意が必要である。

(3) 情報の有効活用

定点把握・全数把握対象疾患・基幹定点対象疾患について、データ内容を整理するとともに、有効利用を検討した。4・5 類の全数把握対象疾患のうち、罹患率がある程度の高さである疾患を選び、罹患の時間的分布、地域的分布、感染特性分布の観察方法を提案した。これは流行がない場合に越えられないと期待される値を図示し、これと実際の罹患数との比較を容易にするための図示や表示の方法を示すなどの新しい方法を提案した。採用した方法は有用であると認められたが、検討した方法以外にも流行状況を観察する、流行を把握する方法は考え得る。これは今後の検討課題である。

基幹定点対象疾患については基本的なデータの整理を行い、都道府県別定点数を確認、また定点の属性(規模、病床数)について検討し、さらにいくつかの有用な集計を示した。定点数が少ないための限界はあるものの、患者数の時間的変化、また検査方法や検体採取部位についての情報の有用性について考察した。

(4) 情報システム

都道府県警報の提示方法を提案した。都道府県の警報の発生方法については数年前から検討を加えてきたが、1つの方法を採用することを提案としてまとめた。保健所管轄地域の警報・注意報と同様に、都道府県の警報も、流行の原因究明や拡大阻止対策などを講ずるための資料として、都道府県衛生主管部局や保健所など第一線の衛生行政機関の専門家に向けたものとして、情

報システムの中に組み込み提示するための具体案をまとめた。さらに、2007 年末までの県警報発生状況を観察し、これが県レベルの広域の流行を示すものであることを確認した。

D. 考察

①警報・注意報の発生、②全国罹患数の推計、③情報の有効活用、④情報システムについての研究を行った。

感染症発生動向調査の旧 4 類(現 5 類)感染症について、1999~2007 年データの解析用データベースを整備した。①警報・注意報の発生では、この間の警報発生頻度を確認し、その評価を行った。咽頭結膜熱、A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎については、警報・注意報発生基準値変更の必要性を認め、新しい基準値を提案した。②全国罹患数の推計では、2007 年までの推計を実施した。推計の基礎となる医療施設調査データについて、2002 年調査のものから 2005 年調査のものに変更することが適切であると考察し、新しいデータの採用を提案した。両課題とともに、③情報の有効活用、④情報システムについて、基礎的事項を中心とした検討を加え具体的な提案を行った。なお、麻疹、風疹については 2008 年初から全数報告が求められることになり、より敏感、有効なサーベイランスが期待できる。

E. 結論

2007 年 4 月には対象疾患の大幅な見直しが行われた。2008 年 1 月 1 日には麻疹、風疹が(定点把握対象から)全数報告に変更された。今後も感染症発生動向調査の実施状況、報告状況を継続的に把握し、その都度問題点を把握、改善していく必要がある。

この 3 年間の研究成果の詳細は別途それぞれ「疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ」研究報告書、感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計—その 7—、—その 8—、—その 9—として印刷報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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, 53:794-799, 2006.

(2)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. 藤田学術医学会誌, 30(2):pp77-82, 2006.

(3)村上義孝, 橋本修二, 川戸美由紀, 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いた警報・注意報発生法における基準値変更の影響. 日本公衆衛生雑誌, 54:168-177. 2007.

(4)Nagai M, Hashimoto S, Taniguchi K (edit); Evidences Observed in the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases in Japan, 1999-2005. Supplement. J Epidemiol 2007.

(5)Nagai M, Hashimoto S, Taniguchi K.: Preface. J Epidemiol 2007; 17: S1-S2.

(6)Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, Ohta A, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Nagai M.: Overview of infectious disease surveillance system in Japan, 1999-2005. J Epidemiol 2007; 17: S3-S13.

(7)Ohta A, Murakami Y, Hashimoto S, Nagai M, Kawado M, Izumida M, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Taniguchi K.: Epidemics of influenza and pediatric diseases observed in infectious disease surveillance in Japan, 1999-2005. J Epidemiol 2007; 17: S14-S22.

(8)Murakami Y, Hashimoto S, Ohta A, Kawado M, Izumida M, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Taniguchi K, Nagai M.: Wide-area epidemics of influenza and pediatric diseases from infectious disease surveillance in Japan, 1999-2005. J Epidemiol 2007; 17: S23-S31.

(9)Kawado M, Hashimoto S, Murakami Y, Izumida M, Ohta A, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Taniguchi K, Nagai M.: Annual and weekly incidence rates of influenza and pediatric diseases estimated from infectious disease surveillance data in Japan, 2002-2005. J Epidemiol 2007; 17: S32-S41.

(10)Izumida M, Nagai M, Ohta A, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Taniguchi K.: Epidemics of drug-resistant bacterial

infections observed in infectious disease surveillance in Japan, 2001-2005. J Epidemiol 2007; 17: S42-S47.

(11)Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, Ohta A, Tada Y, Shigematsu M, Yasui Y, Taniguchi K, Nagai M.: Epidemics of vector-borne diseases observed in infectious disease surveillance in Japan, 2000-2005. J Epidemiol 2007; 17: S48-S55.

2. 学会発表

(1)橋本修二, 川戸美由紀, 村上義孝, 泉田美知子, 永井正規, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲: 感染症発生動向調査に基づく検討 第1報 警報・注意報の発生状況. 日本公衆衛生雑誌, 第53巻10号, 936

(2)川戸美由紀, 橋本修二, 村上義孝, 泉田美知子, 永井正規, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲: 感染症発生動向調査に基づく検討 第2報 全国罹患数推計値の推移. 日本公衆衛生雑誌, 第53巻10号, 936

(3)泉田美知子, 永井正規, 橋本修二, 川戸美由紀, 村上義孝, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲: 感染症発生動向調査に基づく検討 第3報 基幹定点把握対象疾患の流行状況. 日本公衆衛生雑誌, 第53巻10号, 937

(4)太田晶子, 村上義孝, 橋本修二, 川戸美由紀, 永井正規, 泉田美知子, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲. 感染症発

生動向調査に基づく検討 第1報 警報システムに基づく流行の観察. 日本公衆衛生雑誌, 54(10) 特別付録:591. 2007.

(5)川戸美由紀, 橋本修二, 村上義孝, 泉田美知子, 太田晶子, 永井正規, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲. 感染症発生動向調査に基づく検討 第2報 全国罹患数推計値の週別推移. 日本公衆衛生雑誌, 54(10) 特別付録:591. 2007.

(6)泉田美知子, 永井正規, 太田晶子, 橋本修二, 川戸美由紀, 村上義孝, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲. 感染症発

生動向調査に基づく検討 第3報 薬剤耐性菌感染症の流行状況. 日本公衆衛生雑誌, 54 (10) 特別付録:591. 2007.

(7) 橋本修二, 川戸美由紀, 村上義孝, 泉田美知子, 太田晶子, 永井正規, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲. 感染症発生動向調査に基づく検討 第4報 全数把握対象疾患の流行状況. 日本公衆衛生雑誌, 54 (10) 特別付録:592. 2007.

(8) 永井正規, 太田晶子, 橋本修二, 川戸美由紀, 村上義孝, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲. 感染症発生動向調査に基づく検討 第1報 警報・注意報の基準値の変更. 日本公衆衛生雑誌, 55 (10) 特別付録:576. 2008

(9) 橋本修二, 川戸美由紀, 太田晶子, 永井

正規, 村上義孝, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲. 感染症発生動向調査に基づく検討 第2報 都道府県の警報発生. 日本公衆衛生雑誌, 55 (10) 特別付録:576. 2008 日本公衆衛生雑誌, 55 (10) 特別付録:577. 2008

(10) 川戸美由紀, 橋本修二, 太田晶子, 永井正規, 村上義孝, 多田有希, 重松美加, 安井良則, 谷口清洲. 感染症発生動向調査に基づく検討 第3報 医療施設数更新による罹患数推計値の変化. 日本公衆衛生雑誌, 55 (10) 特別付録:577. 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究者： 鈴木 宏（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）

共同研究者： 齋藤 玲子、菖蒲川 由郷、李 丹娟、鈴木 康司、関 奈緒、佐々木 論、
杉崎 弘周、Hassan Zaraket, Branovich Tatiana, Dapat Clyde Pancho,
Isolde Dapat, 熊木彬彦

研究要旨

1. 離島である佐渡市におけるインフルエンザ伝播のGISによる空間疫学解析：

GISによりインフルエンザ患者の流行伝播様式を検討し、A型インフルエンザは多焦点的に拡散し、B型インフルエンザは流行の中心が緩やかに移動しながら拡散する事が再確認された。

2. 新潟県内のインフルエンザによる小中学校の対処状況：

小中学校約800校を対象に学級措置の現状と意識調査を行い、インフルエンザ流行時に学級閉鎖などの措置を多数行い、効果があるとしていた。しかし、授業の進捗や家庭との関係から、放課後活動禁止等の軽い措置が多く、効果の検討が必要と思われた。

3. 新潟県内J市の過去4シーズンのインフルエンザ流行時の学校・学級閉鎖効果の検討：

小学校のインフルエンザの流行は学級単位であり、罹患率が20%に達した直後の2日間の学級閉鎖は効果があると思われた。また、児童の週末の様々な過ごし方が感染の機会を増加している可能性が示唆され、今後週末の過ごし方の指導の必要性が示された。

4. 薬剤耐性インフルエンザ：

HA遺伝子にも二重変異（193位、225位）を持つ特異的なClade N株であるアマンタジン耐性A/H3N2がこの数年上昇し、2008/09年シーズンには100%近くになった。一方、NA遺伝子の274部位に変異を持つタミフル耐性A/H1N1でも増加し、2008/09年には100%となった。このことから、今後の耐性株の動向調査の必要性が高まった。

5. 2001-2007年の沖縄におけるアマンタジン(Am)耐性株出現頻度：

沖縄では2002-03年冬期からAm耐性株が増加し、本州よりも耐性株の増加が早く、今後、日本最南端の沖縄でのAm耐性を含むサーベイラスを行う重要性が強く示唆された。

6. インフルエンザ流行動向、特に気候因子との関連：

約30年間のインフルエンザ動向調査から、ラニーニャとエルニーニョ、A/H3N2の変異による大きな流行が見られる年のインフルエンザのピーク週は第3、4週と早期に見られる事が示された。

7. 2001年から2009年の新潟におけるRSウイルス(RSV)感染症疫学：

RSVには二つの型、A型とB型があり、調査期間中は両者が見られたが、B型が優位なのは2002年だけであった。特記すべき事として、A型の新たなgenotypeとしてのNA1とNS2型発現と流行が一致し、B型でもBA型の出現が見られたが、流行とは関連しなかった。

A. 研究目的

我々はこれまで、GISを用いて日本のインフルエンザの流行伝播様式について調査研究を行い、日本では西日本又は関東地域が先に流行し、その後北上して東北地方が最も流行が遅いことを明らかにした。特にインフルエンザの抗原性が変化した際には流行規模が大きくなり、日本全国で一斉に流行する傾向があり、新型インフルエンザ発生時には日本全体に短時間に伝播することを提示した。また、学級閉鎖状況と地域の流行は非常に密接な関連性があることが示された。

この3年間は、1) 佐渡島におけるインフルエンザ流行状況、2) 新潟県におけるインフルエンザ流行時における学級・学校閉鎖の状況と本措置の有効性の検討、3) インフルエンザ疾患と薬剤耐性発生状況の検討、4) インフルエンザサーベイランスからの日本における流行動向、特に気候因子との関連、5) RSウイルスの分子疫学的研究を行った。

B. 研究

1. 佐渡島におけるインフルエンザ流行状況

佐渡島は離島であり患者移動が制限されるため、インフルエンザの地域での流行が把握しやすい。このことから、佐渡島内の臨床医の協力を得て、島内での患者の分布を地図化し、患者分布の傾向を把握した。

佐渡市内の内科または小児科病院・診療所計22医療機関のうち調査への協力が得られた20医療機関(協力率91%)を対象とした。

2005-2006年シーズンにインフルエンザを発症し、医院を受診した患者本人にアンケート調査にて年齢、性別、居住地、通学学校施設名(該当者のみ)、診断について情報の聴取を行った。記入された情報より、疫学情報を解析し、さらに居住地情報よりArcGIS9.0/Maeket Planner 2.0を用いてアドレスマッチングを行い、患者の地域的分布を解析した。

2005-06年シーズンにおいて、A型インフルエンザ718名(92.8%)、B型1名(0.1%)、臨床診断

55名(7.7%)であった。流行のピークは2005年第5週(1/31-2/6)にみられた。年齢階級別では、19才以上の成人・高齢者層が小児に先駆けて患者の増加が見られ、3週に最初のピークに達していた。小学生児(6-12歳)は第5週にピークに達した。通常、地域に流行を広げるのは小児であると一般的に考えられているが、流行早期では行動域の広い成人が感染を拡げている可能性が示唆された。また、同時期の佐渡保健所管内のサーベイランス定点の年齢階級別解析では、第5週の小学生のピークは本調査と同様であったものの、それに先駆ける成人の流行は捉えられていなかった。佐渡地区のサーベイランス定点は小児科が中心であるため、小児の報告が主体であったためと考えられた。

佐渡の患者分布状況を週別に地図化し、当教室HPで公表し、好評を博し、その後継続してこの事業を行っている。

2. 佐渡市におけるインフルエンザ伝播のGISによる空間疫学解析

インフルエンザウイルスは主として冬季に流行する呼吸器感染症の起因ウイルスであり、毎年世界各地で大きな流行を引き起こしている。インフルエンザウイルス流行として常に把握されているのはA型とB型である。

有効なインフルエンザ流行防止対策には、流行の地域内発生状況把握とそれを早期に情報還元できるシステムが重要であるが、インフルエンザの地域内の感染伝播状況の解明も必要である。しかし、後者についての検討はまだ不十分なままである。

この点を明らかにすべく、我々は地域内外の人の出入りが少なく医療が地域内で完結する離島(佐渡市)を調査地とし、地域におけるインフルエンザ患者の流行伝播様式をGISによりA型、B型の空間的疫学解析を行った。

患者情報収集には佐渡市内の病院・診療所計21医療機関のうち19医療機関(協力率90%)の調査協力が得られた。対象者は2007-2008年

シーズンにおける上記医療機関を受診し、主として迅速診断キットによりインフルエンザと診断された患者のうち同意の得られた者とし、調査票の記載項目は年齢、自宅の郵便番号、今冬のワクチン接種の有無、ウイルス型診断、迅速診断キット使用の有無等である。

GISによる空間的疫学解析は、GISソフトウェア (Market Planner 8.2) を用いた郵便番号のアドレスマッチングにより患者居住地の地図化を行い、GISソフトウェア (ArcGIS 9.2) 空間解析ツールのカーネル密度分析により行った。

患者発生状況として、ウイルス型が判明した462名のうちA型149名、B型313名とB型優位のシーズンであった。型別の患者年齢群別においては、A型は19-64歳群が40.3%であり、それ以下の年齢群では0-12歳の年齢群が多かった。一方、B型では、0-6歳群に続いて7-12歳群で多くみられ、全体の7割を超した。

我々が以前、新潟市内の3小児医院との共同研究から得られた結果と同様に、A型インフルエンザは多焦点的に拡散し、B型インフルエンザは流行の中心が緩やかに移動しながら拡散することが再確認された。それに加え、B型インフルエンザ患者の年齢群別の地域的展開においても、型流行の主体となった0-6歳群が先行し、7-12歳群が後続する相互の地域伝播の関係性が強く示唆された。

この様な成果は、インフルエンザのGISによる空間疫学解析の有用性を強く示唆するものであり、更には、今回の成果を活かし、モデリング及び実用的な流行シミュレーションに向けた継続的なデータの蓄積が重要と思われた。

3. 新潟県におけるインフルエンザ流行時における学級・学校閉鎖の状況 (アンケート調査)

学級閉鎖措置の現状と意識把握のため2006年12月に新潟県内小中学校(818校)の学校長を対象として、アンケート調査を行った。郵送にて回収された用紙より、小学校、中学校に分けて解析を

行った。

何らかの学級閉鎖措置を行った学校は小学校204/498(41.0%)、中学校64/181(35.4%)であり、中学校がやや少なめであったが統計的な有意差はなく、地域ごと(上越、中越、下越、佐渡地域)の措置実施校数に違いはなかった。措置の内容については、小学校では放課が多く、中学校では部活中止が最も多く措置内容としては、小学校では学級閉鎖(40.2%)が中学校(18.8%)に比して有意に多く、部活動中止は中学校(53.1%)が小学校(29.4%)に比して有意に多かった。小学校の方がより重い措置をとっている傾向が見られた。措置時に問題となった点は小学校では連絡説明、学習進度、学校行事があげられた。小学校では学級閉鎖が多いため上記事項が問題となったと思われる。

4. 新潟県におけるインフルエンザ流行時における学級・学校閉鎖の状況

新潟県教育庁より1993年よりの新潟県の小中学校の学級閉鎖実施状況のデータを入手し、学校の学校所在地の住所情報を用いてArcGIS9.0/Market Planner 2.0を用いてアドレスマッチングを行い、学級閉鎖措置を行った学校を週毎、新潟県内の地域・地方毎に解析した。

1993年より2005年まで11シーズン(1994、1997、2001年のデータは欠落)の学級閉鎖実施有無を新潟県内の主要都市と地域別(新潟市、長岡市、上越市、下越地方、中越地方、上越地方、佐渡地方)に解析し、10シーズンを通じて7つの地域の中で1番はじめに措置を講じた学校があった回数は、1. 中越地域(7/10)、2. 新潟市(4/10)、3. 上越市(3/10)の順であった。当該地方・期間の施行数の10%に達した回数が最も早かった地域は、1. 上越市(7/10)、2. 新潟市(6/10)、3. 上越地方(5/10)の順であった。

サーベイランス情報を用いた我々の全国調査では日本のインフルエンザ流行は、西日本から東日本へ伝播する傾向がある。また、これまで我々の調査から学級閉鎖が地域の流行を反映する指

標として有用であることが示されている。今回の調査で学級閉鎖の地域分布を時系列的に解析することで、二つの傾向が見られた。県内南西部(上越地域、中越地域)からインフルエンザ流行が始まる傾向が高いことと、最も人口の多い新潟市(市町村合併前約 50 万人)が早いことである。インフルエンザの伝播は人から人への感染であるため、隣接波及効果と、人口密度が高く交通も盛んな都市部への集中効果の二つの要素があると思われる。今回の我々の結果では、新潟県という一県内でも南西(関東・北陸南部)からの隣接波及効果、新潟市という最も人口が多い地域への集中効果が認められ、これまでの結果を地域単位でも裏付けるものであった。

5. 新潟県内 J 市の小学校における過去 4 シーズンのインフルエンザ流行時の学校・学級閉鎖効果の検討

学校閉鎖はパンデミック発生時の重要な対策の一つとされ、注目されている。一方、毎年と冬季にインフルエンザが流行し、学級・学校閉鎖が全国各地でなされる。この活動は、世界中で日本だけであり、1950年代から学校保健法的一端として学童へのインフルエンザワクチン接種事業と併せて行われてきた。しかし、この措置の有効性は不明のままであり、この点の検証を行った。

新潟県内の J 市において、毎年インフルエンザへの対応として、市に属する小学校のインフルエンザ流行時期の期間中、それぞれの学校の毎日の学級毎のインフルエンザによる欠席数、罹患者数情報を用い、措置の有効性を検討した。なお、新潟県では、学級・学校閉鎖は、学級、学年、学校においてインフルエンザによる欠席が 10%、ないしは罹患者が 30%を超えたとき、クラス担任、養護教諭、校医と相談して校長が措置を決定する。しかし、措置期間についての取り決めはない。

新潟県が定めた規定を超えても学校、学級閉鎖措置をしなかった例を検討し、患者発生は学級別であり、例え隣接した学級であっても影響を与え

ていない特徴が見られ、本研究の解析は学級単位が最適と判断した。すなわち、学校の措置は学級単位とすべきことを初めて明らかにした。

措置をした期間は大部分が 2 日間であり、これを検討することとした。県では 30%としているが、この基準では直ぐに 40%、50%と急激に上昇し、学級閉鎖は 2 日間の効果が現れにくくなっていた。一方、20%とすると、効果が見られる傾向があり。我々は学級の罹患率が 20%に達したら直ぐに学級閉鎖は 2 日間することがよいと結論づけた。

週毎の患者発生頻度は月曜が最大でその後漸減傾向があった。インフルエンザの潜伏期が 2 日間程度であることから、週末の過ごし方の重要性が示された。これは、パンデミックでは長期間の学校閉鎖が予定され、今後学校だけでなく、家庭での過ごし方としての父兄との連携による最適な方法を早期に検討する必要性も示された。今後週末の過ごし方をもっと工夫すれば、もう少し良い措置法を検討する余地があると思われた。

6. インフルエンザ疾患と薬剤耐性発生状況の検討

インフルエンザ感染症の予防・治療に現在市中には 3 種類の抗ウイルス薬が使用されている。しかし、アマンタジンやタミフルなどの抗ウイルス薬への耐性を示す株の発生が問題になりつつあり、これまでシーズン毎の発生状況を全国各地の先生との協力により、それらの動態を検討してきた。

1) アマンタジン耐性インフルエンザ疫学調査

2005 年 11 月から 2006 年 4 月まで、本邦 6 県(新潟、長崎、宮城、群馬、山形、福岡)の 16 医療施設で調査した。インフルエンザ様疾患患者より初診時の咽頭・鼻腔ぬぐい液を採取し、患者情報を聴取した。MDCK 細胞によるウイルス培養後、ウイルスの Am 感受性試験を TCID₅₀/0.2ml 法にて行った。ウイルス RNA 抽出後、cDNA を作成、M2 蛋白特異プライマーで膜通過部位を PCR 増幅し、M2 遺

伝子膜通過部位のアマンタジン (Am) 耐性化アミノ酸変異 (26, 27, 30, 31 位) を確認した。ヘマグルチニン (HA) 遺伝子解析を行い、遺伝子 DB 登録株とあわせ NJ 法による系統樹解析を行い、Am 耐性株の特徴を解析した。

750 検体中 415 件の A 型インフルエンザが分離され、A/H3N2 は 354 件 (85.3%)、A/H1N1 が 61 株 (14.7%) であった。A/H3N2 株の 65% (231/354) が S31N 変異を持つ Am 耐性株であったが、A/H1N1 に変異は無かった (0/61)。患者に検体採取前の Am 投与歴はなかった。調査地別では、新潟 (101/101)・群馬 (14/14)・山形 (18/18) の A/H3N2 は 100% Am 耐性株で、宮城 68.2% (15/22)、長崎 42.2% (76/180)、福岡 36.8% (7/19) と様々であった (図 1)。Am 耐性株は HA 遺伝子解析で S193F と D225N 変異で特徴づけられる樹形図上特有の群 (Clade N) に集積した。

2005-06 年の本邦の Am 耐性 A/H3N2 株はこれまでの低い頻度 (0-3%程度) と異なり、中国 (70%)・米国 (92%) の株と同様に高い頻度 (65.3%) を示した。発生頻度は全国一律ではなく、地域により差が認められ、東日本ではほぼ Am 耐性株の流行であったのに対し、西日本では感受性株が主流であった。2005-06 年シーズンに採取された Am 耐性株は全て HA 遺伝子に特異的な二重変異をみとめ、Am 耐性を規定する M2 遺伝子変異 (S31N) 以外の遺伝子に同時変異を認めたのはこれまでにない所見であった。同様の変異を認める Am 耐性株がアジア一円に同年見られており、何らかの原因で伝播率が飛躍的に向上した Am 耐性株がヒトヒト感染を起こして大流行したと考えられた。

2) タミフル耐性 A/H1N1 インフルエンザ発生

ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤としてタミフルとリレンザについても耐性株発生が見られる。リレンザと比較しタミフルの耐性株発生は多いとされているが、特に A/H1N1 においては昨年まで日本では多く 2-3% であった。NA の 274 番目の変異を持ち、北欧で高い耐性率を持つ北欧系統の株が日本にはいることが懸念され、耐性株発生を

検討した。

2007 年から 2008 年 4 月まで、北海道から長崎までの 14 施設から送られてきたインフルエンザウイルス、特に A/H1N1 のタミフル耐性株出現頻度を検討した。675 例中 3 株 (0.4%) の出現と低い発生であった。この耐性株は NA の 274 部位に変異が見られ、NA 遺伝子系統樹解析により、大きくはタミフル耐性でアマンタジン感受性の 2B とタミフル感受性でアマンタジン耐性の 2C に大別された。2B には、タミフル高度耐性株発生の北欧系統と、耐性株発生が少数のハワイ系統が見られ、懸念された北欧系統は少なかった。2008 年 12 月に分離された A/H1N1 のタミフル耐性を検討し、100% 耐性であることが確認された。

2008/2009 年シーズンは A/H1N1, A/H3N2, B 型が地域により異なった頻度で見られ、治療に当たって混乱、困難な状況に陥っている。早期に、耐性株発生状況を調査し、最適な治療法を選択できるようにすることが重要となった。

7. インフルエンザサーベイランスからの日本における流行動向、特に気候因子との関連

約 30 年間の厚生労働省感染症サーベイランスのインフルエンザ流行状況を基に、気温、湿度、季節、気候、ウイルス抗原、流行大小などから、それぞれの関係を検討した。

気温、湿度との流行との関係は認められなかった。ウイルス抗原、特に A/H3N2 が変異した際は流行が大きくなる関係は以前にも我々は指摘してきたが、各シーズンのピーク月と関連し、流行が例年に比べ早く 1 月に流行ピークが見られた。また、ラニーニャやエルニーニョなどの大きな気候変動があった年にも同様な傾向が見られた。これ以外に、少ない例として、A/H3N2 と B 型が同時に発生し、大きな流行が見られたシーズンも同様であった。今冬の 2008/09 年はどの株でも抗原性の変異は見られないが、A/H1N1, A/H3N2, B 型の 3 者が地域によって混在する特徴があり、同様に 1 月に流行ピークが見られた。

8. RS ウイルスの分子疫学的研究

呼吸器感染として重要な RS ウイルス (RSV) についても長年にわたって分子疫学的解析を行い、これまでにない大きな発生が、新しい遺伝子型のウイルス株発生と関連することを明らかにし、長期間の調査が必要であることも示してきた。

2002 年から 2007 年までに急性呼吸器感染症として来院した小児の鼻咽頭吸引液を用い、迅速診断、ウイルス培養により、RSV 感染症を確認後、陽性検体を用い、ウイルス G 蛋白部の PCR による検出と、PCR 産物の遺伝子解析を行った。

RSV 感染症が確認された 488 名の小児から得られたウイルスを用いて検討した。RSV には二つの型、A 型と B 型があり、調査期間中、両者が見られるが、優位なのは 2002 年に一度だけ B 型で他は A 型であった。A 型の中で、2001 年は GA7、2002、2003 年は GA5 が優位であったが、2004 年から新しい型として NA1、NA2 が発生し、2005、2006 年の RS 流行時には NA2 が主流株となった。一方、B 型では 2001 年は SAB3、次いで GB3、その語は BA 型が多数を占めた。

以上の調査から、最近の RSV 感染症の増加は、A 型の新たな genotype としての NA 型の中でも NA2 と強く関連することが示唆された。

C. 研究結果と将来展望

新型インフルエンザによるパンデミックの危機感が高まる中、種々の問題が指摘されている。これまでの 3 カ年の研究により、今後に進めていくべき方法性、特にパンデミック対策に資する情報が得られた。

1) GIS による空間疫学解析：

地域でのインフルエンザ流行伝播様式の解析はまだまだ解明されていない部分が多々ある。日本全体、新潟県、県内の地域ごと、特に佐渡島などにおいて、GIS によりインフルエンザの伝播様式を検討し、将来のインフルエンザ、パンデミックプランニングを行う際の基礎資料とし、最終的には、モデル、シミュレーションを計画している。

パンデミック発生時には、新潟県において、各

地の患者数、入院患者数、死亡者数、医療施設空床状況等をリアルタイムで GIS により表示し、住民、関連機関において迅速に対応できるようにする予定となっている。

2) インフルエンザ流行時の学級閉鎖措置の有効性の検討：

通常のインフルエンザ期の学級閉鎖が学級の流行を阻止できることが確認された。これが、学校周辺の流行を減少したかの検証は残っているが、週末の自宅、地域での生活行動が感染の機会を増加している可能性が示唆された。この生活行動はパンデミック対策の資料として重要であることも確認された。

3) 薬剤耐性発生状況と臨床への影響：

最近、アマンタジン、タミフル耐性インフルエンザが急激に増加し、H5N1 でも耐性株発生が問題となっている。迅速な診断法の開発、この事業のシステム化が急務であり、更には、耐性株発生と臨床への影響を行うことは、特にパンデミックの際の薬剤選択を考えるために非常に重要な情報である。

4) RS ウイルスの分子疫学的研究：

RS ウイルスは呼吸器感染症の重要な病因である。最近分子疫学により、本ウイルスの挙動が明らかになりつつある。我々はアタらしい genotype を見つけ、その流行への影響を確認してきた。今後、日本だけでなく、グローバルなネットワークを構築し、genotype の動向を検討し、将来のワクチン事業に続ける活動が重要と思われる。

F 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表