

研究成果の刊行に関する一覧表

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

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
Sasaki, A, Hoen, AG, Ozono, A, Suzuki, H, Tanabe, N, Seki, N, Saito, R, Brownstein, JS.	Evidence-based tool for triggering school closures during influenza outbreaks, Japan.	Emerg Infect Dis.	15(11)	1841-1843	2009
Zararet, H, Dbaibo, G, Salam, O, Saito, R, Suzuki, H.	Influenza virus infections in Lebanese children in the 2007-2008 season.	Jpn J Infect Dis.	62(2)	137-138	2009

インフルエンザ詳細サーベイランスに関する研究
新型インフルエンザの診断に関する検討

分担研究者 池松 秀之

研究協力者 日本臨床内科医会 インフルエンザ研究班

研究要旨

2009年4月に出現したブタ由来と考えられる新型インフルエンザウイルスAH1N1pandemic2009が日本でも大きな流行を起こした。この新型インフルエンザにおける迅速診断キットの診断感度について検討を行うことを目的とした日本臨床内科医会インフルエンザ研究班に登録された診療所を受診した外来患者および研究に参加した小児科クリニックの外来患者を対象とした。2008/2009年流行期においてウイルス分離が陽性であった患者での迅速診断キットの感度は86.6%であった。AH1N1（ソ連）型とAH3N2（香港）型では検出感度は90%を越えていたがB型では69.1%と低かった。2009年9月以降の新型インフルエンザ患者ではPCR法が陽性であった患者での迅速診断キットの陽性率は86.7%であった。

新型インフルエンザにおいて発症からの時間による迅速診断キットのPCRを基準とした感度は発症から6時間未満では50.0%と低く、6時間から12時間の患者でも70.6%と低かった。新型インフルエンザにおいても従来の迅速診断キットは有用であるが発症から6時間あるいは12時間以内では感度が低いことに留意する必要があると思われた。

パンデミック対策として迅速診断キット診断能を確認した上での活用は有用な対策の一つであることが学ばれた。

A. 研究目的

近年、インフルエンザのサーベイランス定点になっている医療機関においてもインフルエンザの診断において迅速診断キットの使用が急速に普及して来た。インフルエンザ迅速診断キットを用いた診断の実施により、インフルエンザの症状の多彩さや、インフルエンザA型とB型による症状の違い、抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルの治療効果に差があることなどが明らかになってきた。

我々は診療所を中心とした研究協力医療機

関におけるインフルエンザ様疾患患者において、インフルエンザの症状診断と迅速診断キットによる診断の結果を比較検討し、現行のサーベイランスの精度について検討を以前より実施している。2009年4月に出現したAH1N1新型インフルエンザが日本でも大きな流行を起こした。この際に従来のインフルエンザ診断キットの有用性についての情報は乏しく、現場では迅速診断キットをどのように活用すべきかについて混乱が生じたように思われる。新型インフルエンザにおける迅速診断キット

の精度に関する情報がその活用方針決定のために非常に重要と思われる。今回新型インフルエンザの診断の基準として PCR 法によるインフルエンザウイルスの検出結果を用い、迅速診断キットの感度について検討を行った。さらにインフルエンザ発症から迅速診断キットの実施までの時間とその診断の感度との関連についても検討を行った。

B. 研究方法

研究参加施設は日本臨床内科医会に所属する全国の医療機関である。対象は2009年8月より2010年2月末までにインフルエンザを疑って迅速診断が実施された外来患者である。研究の説明を行ない、研究への協力について口頭での同意が得られた患者について、迅速診断の結果が陽性、陰性に関わらず原則として全例をPCR法にて検査した。PCR法にて陽性となった患者での迅速診断キットの陽性率を性別、年齢別、検体採取部位別、発症から検査までの時間別に検討した。さらに前年度の2008/2009年流行期に得られた、季節性インフルエンザにおけるウイルス分離陽性者での迅速診断キットの感度を算出し比較検討を行った。

PCR には新型インフルエンザウイルスに特異的なプライマーを用いた。

C. 結果

新型出現前の 2008/2009 年流行期ウイルス分離が陽性でありインフルエンザ発症から迅速診断までの時間が検討できた症例は A/H1N1 型 407 例、A/H3N2 型 187 例、B 型 181 例、合計 775 例であった。検体採取部位、性、年齢

別での迅速診断キットの感度を表 1 に示す。ウイルス分離陽性者での迅速診断キットの検出感度は 86.6%と高かった。有意な性差は認められなかった。検出採取部位では鼻腔拭いの感度がやや低かった。年齢別では 0-15 歳での感度が 78.3%と 16-64 歳および 65 歳以上に比較して低かった。

AH1N1 (ソ連) 型、AH3N2 (香港) 型、B 型での成績をそれぞれ表 2、表 3、表 4 に示す。AH1N1 (ソ連) 型と AH3N2 (香港) 型ではウイルス分離陽性者での迅速診断キットの陽性率は 90%を越えており検出感度は非常によいと考えられた。一方 B 型ではウイルス分離陽性者での迅速診断キットの陽性率は 69.1%と低かった。いずれの型、亜型においても 0-15 歳でのウイルス分離陽性者での迅速診断キット陽性率は 16-64 歳および 65 歳以上での陽性率より低かった。

新型インフルエンザで PCR 陽性者における迅速診断キット陽性率を表 5 に示す。全体の PCR 陽性者における迅速診断キット陽性率は 86.7%で臨床的には有用な感度を示していると考えられた。季節性インフルエンザと同様に、性差はみられなかった。検査採取部位別では咽頭拭いで PCR 陽性者の迅速診断キット陽性率が 80.0%と季節性インフルエンザにおける陽性率より低かった。新型インフルエンザでは年齢群間に大きな差はみられなかった。

小児における発症から迅速診断キット実施までの時間別の迅速診断キットの感度を表 6 に示す。新型インフルエンザと PCR 法で診断された小児では、インフルエンザ発症から迅速診断までの時間が 18 時間以降の場合の陽

性率は高かったが、インフルエンザ発症から迅速診断までの時間が6時間未満および6時間から12時間未満ではそれぞれ50.0%、70.6%と低かった。

D. 考察

今回の新型インフルエンザでは、インフルエンザ発症から迅速診断までの時間毎の陽性率の検討では、18時間以降の場合の陽性率は高く、迅速診断キットによる診断は非常に有用と考えられたがインフルエンザ発症から迅速診断までの時間が6時間未満および6時間から12時間未満ではそれぞれ50.0%、70.6%と低くインフルエンザと診断されない例がかなりあることが判明した。このような傾向は季節性インフルエンザでもみられていたが、新型インフルエンザではより一層顕著であり、留意が必要と思われる。

今後、新型インフルエンザにおいて実際の臨床の現場で、どのような基準で迅速診断キットを用いるかについては何らかの指針が必要であると思われる。また今回の経験より lesson learned として、パンデミック対策として迅速診断キットは有用であると思われるが、それまでのインフルエンザにおける感度との違いやその要因となる様々な因子についての検討を速やかに行い、その情報を早く一般臨床医に伝えることが重要であると思われる。

E. 結論

迅速診断キットの診断能はインフルエンザ発症早期においてはウイルス分離を基準とす

ると感度が90%に達しておらず、それ以降の実施に比較すると診断能が低いことが明らかになったが、サーベイランスには有用な診断能を有していると考えられた。迅速診断キットを診断に用いることにより、サーベイランスの精度を向上させる事が可能であると考えられるが、その使用については、今後、集積されたデータに基づき何らかの指針を定める事が、より正確な統計資料を得るには重要であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

池松秀之：インフルエンザの診断：迅速診断キットを中心に 第6回日本臨床内科医学会 2009年10月 埼玉

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 培養を基準とした迅速診断キットの感度(2008/2009年流行期)

	ウイルス分離陽性数	迅速診断キット陽性数	検出感度
全体	775	671	86.6 %
男性	373	329	88.2 %
女性	402	342	85.1 %
鼻腔拭い※	533	432	80.4 %
咽頭拭い※	29	29	100 %
鼻腔吸引	31	31	100 %
鼻かみ・鼻汁	189	188	99.5 %
その他	1	1	100 %
0-15歳	457	358	78.3 %
16-64歳	299	293	98.0 %
65歳以上	19	18	94.7 %

※ 8症例は鼻腔拭い、咽頭拭いそれぞれの陽性数に含めて集計

(JPA Flu Study 2008-09)

表2. AH1N1(ソ連)型に対する迅速診断キットの感度(2008/2009年流行期)

	ウイルス分離陽性数	キットA型陽性数	検出感度
全体	407	375	92.1 %
男性	207	188	90.8 %
女性	200	187	93.5 %
鼻腔拭い※	257	226	87.9 %
咽頭拭い※	22	22	100 %
鼻腔吸引	25	25	100 %
鼻かみ・鼻汁	110	107	97.3 %
その他	1	1	100 %
0-15歳	213	183	85.9 %
16-64歳	182	179	98.4 %
65歳以上	12	11	91.7 %

※ 8症例は鼻腔拭い、咽頭拭いそれぞれの陽性数に含めて集計

(JPA Flu Study 2008-09)

表3. AH3N2(香港)型に対する迅速診断キットの感度(2008/2009年流行期)

	ウイルス分離陽性数	キットA型陽性数	検出感度
全体	187	171	91.4 %
男性	80	75	93.8 %
女性	107	96	89.7 %
鼻腔拭い	126	110	87.3 %
咽頭拭い	4	4	100 %
鼻腔吸引	6	6	100 %
鼻かみ・鼻汁	51	51	100 %
その他	N.A.	N.A.	N.A.
0-15歳	100	87	87.0 %
16-64歳	81	78	96.3 %
65歳以上	6	6	100 %

(JPA Flu Study 2008-09)

表4. B型に対する迅速診断キットの感度(2008/2009年流行期)

	ウイルス分離陽性数	キットB型陽性数	検出感度
全体	181	125	69.1 %
男性	86	66	76.7 %
女性	95	59	62.1 %
鼻腔拭い	150	94	62.7 %
咽頭拭い	3	3	100 %
鼻腔吸引	N.A.	N.A.	N.A.
鼻かみ・鼻汁	28	28	100 %
その他	N.A.	N.A.	N.A.
0-15歳	144	88	61.1 %
16-64歳	36	36	100 %
65歳以上	1	1	100 %

(JPA Flu Study 2008-09)

表5. PCRを基準としたAH1N1(新型)に対する迅速診断キットの感度(2009/2010年流行期)

	PCR陽性数	迅速診断キットの結果		検出感度
		A型陽性	陰性	
全体	743	644		86.7 %
男性	399	348		87.2 %
女性	344	296		86.0 %
鼻腔拭い	606	518		85.5 %
咽頭拭い	10	8		80.0 %
鼻腔吸引	5	5		100 %
鼻かみ・鼻汁	121	112		92.6 %
その他	1	1		100 %
0-15歳	432	376		87.0 %
16-64歳	300	259		86.3 %
65歳以上	11	9		81.8 %

(JPA Flu Study 2009-10)

表6. 発症から検体採取までの時間ごとにみた小児におけるAH1N1(新型)での迅速診断キットの感度

発症からの時間	PCR陽性例	迅速診断キットの結果		キット感度
		A型陽性	陰性	
6時間未満	10	5	5	50.0
6時間～12時間未満	17	12	5	70.6
12時間～18時間未満	29	22	7	75.9
18時間～24時間未満	22	21	1	95.5
24時間～48時間未満	24	21	3	87.5

(2009-10 小児科症例)

メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開
～ ML インフルエンザ流行前線情報データベース 2009-2010 年の運用報告～

○分担研究者	西藤成雄	西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック
分担研究者	谷口清洲	国立感染症研究所感染症情報センター
分担研究者	砂川富正	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	根東義明	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座医学情報学分野
研究協力者	宝樹真理	たからぎ医院
研究協力者	中山裕雄	中山小児科内科医院

= 研究要旨 =

目的: インフルエンザの流行状況を、実地診療医家の間で迅速に共有する。

方法: インフルエンザの検出情報を報告する Web 入力フォームを準備し、実地診療医家が参加するメーリングリストにて、この研究プロジェクトの趣旨を説明し、その Web 入力フォームの所在 (URL) を、参加者全員に周知した。自主的に報告された症例をデータベースにて集計し、絶えずリアルタイムで Web サイトに表示する。報告の対象は、当該医療機関においてインフルエンザ迅速診断キットを用いて診断を行い、臨床症状と併せてインフルエンザと診断された症例とした。実施期間は、2000 年より 2005 年までは 12 月から翌年の 4 月末まで、2005 年 11 月からは通年性で運用し、現在も調査を実施している。

結果: 今シーズン (2009-2010 年) は 386 名の情報提供者がいた。報告数は 88679 件、報告者当たり平均 229.7 件の報告あった。流行期の報告数推移を感染症週報と比較すると、決定係数で 0.9934 と極めて高い相関が認められた。

考案: 今シーズンは、2009 年 5 月より本邦でも新型インフルエンザ (A/H1N1pdm) の流行が始まり、報告数も推移も例年とは異なるシーズンであった。従来より通年運用を行っており、容易に情報提供が行えるシステムのために、感染症週報の報告と一致したインフルエンザの報告が得られた。メーリングリストにて報告者を募り、通信手段にインターネットを使うことで、通信コストを削減し、インフルエンザの検出状況を迅速に周知することができる。なおかつタイプなどの質的な情報もリアルタイムに集計表示する本データベースの運用は、きわめて有益であった。

A. 研究目的

国立感染症研究所感染症情報センター【a】からの感染症週報 (以下、IDWR) は、診療現場に届くまでに当時は 2-3 週間かかり、流行の立ち上がり早いインフルエンザ (以下、flu) では、情報の還元が間に合わない。

インターネット (以下、INET) が普及した今日、臨床医家に INET を通じて flu の診断情報の提出を呼びかけ、さらに迅速な情報収集とその集計の還元を実現する。

また、INET による呼びかけに応じた臨床医家

からの任意の flu 検出情報の報告は、IDWR とどの程度相関するかを明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象

本調査プロジェクトの協力を呼びかけたのは、大規模なものとしては、研究協力者である宝樹医師が運営する「小児科医フリートークメーリングリスト (Ped-ft) 【b】」と、根東医師が運営する「日本小児科医メーリングリストカンファレンス (JPMLC) 【c】」の 2 つのメーリングリスト (以下、ML) の参加者である。両 ML は主に小児科医が

参加し、2010年2月28日時点で、Ped-ftが1432名、JPMLCが4006名の参加者がある。

また、必ずしも小児科医ではなくWebサイトの情報提供者の呼びかけなどを見て、情報提供者になった医師に対して「flu-db」というMLを別途運営している。このMLの参加者は2010年2月28日時点で180名である。

これ以外にも地域の医師会のMLなどに本調査プロジェクトの提案が転送され、地域単位で検出情報を提供している医師もいる。

2. システム構築

(1) インフラストラクチャー

報告システムは、京都リサーチパークセンター内に設置された「FreeBSD(4.1.0)【d】」をOSとしたインターネットサーバーに構築した。Webページのサービスには「Apache【e】」、SQLサーバーに「PostgreSQL【f】」を採用した。WebページからSQLサーバーへ情報の入出力をおこなう言語には「PHP【g】」を使用した。また、グラフ表示にはライブラリー「GD【h】」「JpGraph【i】」を利用した。本WebデータベースシステムのURLは以下である。

<http://ml-flu.children.jp>

名称を「ML インフルエンザ流行前線情報データベース」とした(以下、ML-flu-DBと略す)。

(2) 入力構造

a. Web ページ

症例登録は、指定されたURLのWebページから、一症例のfluが1レコードとして登録できるデータベース構造を準備し行った。一症例の登録に求めた情報を図1に示す。報告医師が重症例と判断した場合は、図1の右に示すさらに詳細情報の入力ページが準備される。

この様な仕様を元に準備した症例入力のWebページを図2aに示す。図左は最初に表示されるWebページで、まずfluを検出した都道府県を選択する。必要項目を入力した後、当該症例の重症度に応じてページ末尾の「軽症例として

登録」もしくは「重症例として登録」のどちらかのボタンを押す。すると図2bのページが表示される。左図は「軽症例として登録」を、右図は「重症例として登録」を選んだ場合のWebページである。重症例ではさらに質問項目が追加される。入力ページが求められた質問を満たすと、それぞれページ末の「登録」ボタンを押して1件の症例登録が完了する。

上記の報告Webページはパスワード認証を実装し、臨床医家以外の情報操作を防いだ。報告WebページのURLとログインアカウントは、前述したMLにて日集計報告、週集計報告の文中に記載されている。

b. 電子カルテとの連携

研究協力者である中山医師が独自開発した電子カルテには、診療終了後にflu症例がML-flu-DBへ自動的に報告される連携システムを実装した。

c. 地域連携

石川県の小児科医による「月一会」のfluローカルサーベイランスシステムとの連携も実現し、同システムに報告されたflu症例は、報告者の意志によりML-flu-DBへ同時に報告されている。

(3) 出力構造

ML-flu-DBに蓄積されたflu症例は、Webページの集計結果の表示をはじめ、電子メールによる個人やMLへの報告、XML・RSS、そして地図画像による情報提供を実現した。

I. Web ページ

a. 日本国内の集計表示

図3は、国内各都道府県毎の報告を集計したWebページである。ML-flu-DBでは、最初に図3のページが表示され、日本国内での流行の概要をまず知ることができる。集計の配列は、日本地図に見立てた配列で表示し、地域的広がりを表現した。

各都道府県の背景色は、1週間当たりの報告

数に応じて変化させ、流行の視認性を高めた。背景色は、各都道府県毎に報告が 0 件は「白」、1週間以内に1件以上報告した医師一人当たりの報告が5件未満が「灰色」、5件以上10件未満が「青」、10件以上20件未満が「緑」、20件以上30件未満が「黄」、30件以上が「赤」になるように設定した。

ページ上部にあるプルダウンメニューで日付を選ぶことで、希望する日から過去 1 週間の報告数の地図を表示することができる。指定しない場合は、表示された当日からの過去 1 週間となる。

流行初期は報告数が少なく、報告者一人当たりの報告数の表示では流行の立ち上がりが理解しづらいため、報告総数を集計した Web ページも準備している。

b. 都道府県ごとの集計表示

図3の地図中の都道府県名が、当該都道府県内の市町村毎の集計ページにリンクされている。図4は図3の地図(日本地図中)の滋賀県をクリックした場合の表示される Web ページとその説明である。日本全体の流行状況を示すだけでなく、47 都道府県の各市町村を記した地図を作製し、市町村毎の検出件数も地図に色分けした。

図4の(1)は、当該都道府県の報告者数とその人口に対する報告者数の割合を示している。報告者数は、流行シーズンに1回でも報告した報告者の数を示している。(2)は当該都道府県の報告数の推移と、日本全体の報告数の推移を重ねて表示したグラフである。(3)は当該都道府県の A/B 型(もしくはどちらか)の割合を示したグラフである。図中では流行シーズの前半に B 型が先行していることがわかる。(4)は市町村毎に集計で市町村名をクリックすると、当該市町村での報告の詳細が一覧が表示される。ただし、(4)の表示は、医家に発行されるアカウントにてログインした場合にのみ、リンクが表示

される。

こうして ML-flu-DB は日本全体の集計だけでなく、どこ都道府県であっても地域の flu の検出情報も把握することができる。地域で自主的に報告する医師が見つければ、すぐに flu のローカルサーベイランスが実施できる機能を ML-flu-DB は実装している。

c. 報告数とタイプの推移

図5は流行シーズン中に ML-flu-DB への報告数の推移と、A 型 B 型の報告数に占める割合を示したグラフである。数のみならず質的信息も報告と同時に集計表示される。

図6は新型インフルエンザが国内で検出された時に開発したグラフである。A 型 B 型の割合の急激な変化が捉えられるように、A/B の割合と報告数の推移を週や月など様々なスケールで表示した。

d. 男女比、年齢分布とその推移

図7a は症例の男女比と年齢分布をグラフに描いた。今シーズンは、10-15 歳の報告が多く 10 歳台を 2 つに分ける必要があった。

図7b は ML-flu-DB への報告の各週毎の年齢分布を示したグラフである。随時当該週の年齢分布が示され、棒グラフは週毎に更新される。

e. 都道府県別経時的報告状況表示

図8は各都道府県別に経時的に報告数の経過を示した Web ページである。表の左端の週数の青い文字をクリックすると、当該年週数の報告数を各都道府県別に示した日本地図が表示される。また特定の都道府県の任意の週数の青い文字をクリックすると、当該都道府県の当該年週数の報告が一覧できる。

f. ワクチン接種歴の分析

図9は flu 患者のワクチン接種歴を分析した Web ページの一部である。図中左の表は、接種回数と罹患した flu のタイプを集計した。図中右は各年齢毎の接種回数とその罹患患者数を表示

した。

g. 治療薬剤の使用状況の分析

図10は flu 患者に対して行った治療薬剤の分析で Web ページの一部である。図中左の図と表は、治療薬のレーダーチャートとそれぞれの治療薬剤の使用件数と割合である。図中右の表は、使用された薬剤の各年齢毎の使用件数を示している。

h. ウイルス分離の状況

図11は flu 患者に対して行ったウイルス分離の状況を示した Web ページの一部である。各都道府県で各週数毎に、ウイルス分離を行った件数とその結果が表示されている。

i. 報告者個別の集計と分析

ML-flu-DB には、1件でも報告した医師に個別にパスワードを発行し、ログインしたページで本人が登録した症例の一覧表を CSV 形式のファイルで一括ダウンロードできる機能も付加した(図12a)。また個別の報告件数の推移、タイプ別、年齢分布など、個別の集計結果も表示している。すなわち ML-flu-DB に flu を登録することで、自院の患者の検出状況が分析できる。こうしたサービスを「MyData」と呼び、検出内容を分析し診療にすぐに役立つ情報を表示し、報告に協力してくれた医師の労に還元できる工夫を備えた。過去の報告とデータベースを統合したことにより、今シーズンからは、報告者の報告数推移を、過去分と重ねて表示する事が可能となった(図12b)。こうしたまた外来患者に対して自院の flu がどれくらい検出されたか示す Web ページも準備した(図13)。

II. 電子メールによる情報還元

これまで述べたような集計が Web ページで随時閲覧できるが、深夜になると各都道府県の報告数とタイプ(A/B)の割合などをまとめたメールが自動的に配信される(図14)。医家向けにはメール本文に症例を登録する Web ページとそのログインアカウントが記載されている。そして

集計のみならず、同日のメディアで取り上げられた flu に関するトピックスを盛り込んでいる。

III. RSS 配信

主に Web サイトの更新情報を公開するのに使われている Really Simple Syndication(以下、RSS)配信も実装した。これにより Web ブラウザーにて、当 Web サイトを表示させなくても、47都道府県の1週間の報告数が RSS リーダーによって知ることができる(図15)。

IV. XML による集計の情報提供

47 都道府県の1週間の報告数を Extensible Markup Language(以下、XML)による書き出しを実装した。これにより ML-flu-DB 以外の Web サイトでも、各都道府県の flu 検出状況を ML-flu-DB と連動して、Web ページに表示することが可能となる(図16)。今シーズンの運営からは、週毎の報告数の推移も XML により書き出しを始めた。それにより、報告数の推移をグラフで描くなどの表示が他の Web サイトでも実現できる。

V. 地図画像の書き出し

URL の引数に日付け情報を付加することで、当該の報告数を示した日本地図を書き出す機能を実装した。文中に日付情報を付加し地図の URL を埋め込むことで、電子メールであっても流行状況を視覚的にわかりやすく伝える事ができる(図17)。

3. 重症例の抽出

重症例と報告された症例の抽出し、その件数の推移を全症例の報告数と比較検討を行った。前シーズンの流行と比較して重症例の件数を比較する。ML-flu に症例報告している医師に対しては、パスワードでログインできる Web ページにて詳細を周知した(図18)。

4. キーワード検索

報告症例のメモ欄に記載された文章から、呼吸器や神経症状に関するキーワード検索し症例を抽出する。そして、前シーズンの流行と比

較して、症例の特徴を検討する。呼吸器の症状を示すキーワードとして「肺炎」「呼吸困難」「喘鳴」などを、神経症状を示すキーワードとして「痙攣」「けいれん」「意識障害」「異常行動」などで症例を抽出した。

5. 倫理的配慮

本調査・研究は、個人を特定する情報は対象とせず、倫理的な問題は発生しない。

C. 結果

1. 報告状況と報告者数

方法で述べた ML で呼びかけたところ、386 名の情報提供者がいた。報告数は 88679 件で、報告者一人当たり平均 229.7 件であった。1 日の最大報告数は 2009 年 11 月 24 日で 2473 件であった(図 19)。

都道府県別にみると今シーズンで情報提供者は東京が最も多く 49 名、高知県は 1 名で最も少なかった。人口 10 万人あたりでは、全国平均で 0.30 名。石川県報告者が最も多く 2.05 名であった。最も少ないのは、岩手県で 0.07 名であった(図 20)。

2. 感染症週報との相関

感染症週報(IDWR)の報告数を点線で、ML-flu-DB の報告数を縦棒に描いたグラフが図 21 上である。図 21 下は IDWR を縦軸に ML-flu-DB の報告数を横軸にした相関図である。y を IDWR の報告数、x を ML-flu-DB とした場合、線形近似式は「 $y = 22.084x$ 」で現され決定係数(r^2)は 0.9934 と、きわめて相関が高かった。また、他シーズンの運用の線形回帰式と相関係数を図 22 に示す。決定係数は 0.8125 から 0.9956 と、どの運用シーズンであっても、IDWR の報告数と極めて高い相関が得られた。

3. 重症例の検討

ML-flu-DB の報告数の推移と各週毎の重症例の件数を描いたグラフが図 23 である。上のグラフが今シーズン、それと報告数がほぼ等しい前シーズン(2008-2009 年)の報告数の推移と

重症例の件数を下のグラフに示す。前シーズンの報告数が 16 件であったのに対し、今シーズンは 157 件も重症と判断された症例があった。

4. キーワード検索

キーワード検索により、前シーズンと今シーズンの報告から症例を抽出し比較検討を行った。(表 24)神経学的症状では、前シーズンは 86 件、今シーズンは 89 件の症例で、記載があった。それに対して、呼吸器症状では前シーズン 26 件が、今シーズンは 121 件の症例で記載があった。今シーズンの流行は、神経学的症状の出現は、前シーズンと著変ないが、呼吸器症状に関する症状の出現が多い。

5. XML 情報提供

ML-flu-DB からの XML による情報配信を受け取って、集計結果を表示する Web サイトが 3 つ存在した。その一つは、家庭におけるテレビにも表示され、臨床医家からの flu 検出情報の提供が、一般家庭までリアルタイムに還元を行うことが実現できた(図 25)。

D. 考察

1. 調査協力者の確保

感染症の流行サーベイランスであれば、本来、検出情報を報告する定点を人口に比して定めるべきである。しかし、INET は日本国内の隅々に普及し、もはや利用できない地域はない。そして医療関係の ML に参加する医師も、呼びかけに呼応する医師も、人口に比して存在するはずである。ならば地域ごとに医療機関を定め依頼する手順を省き、有志の医師のみの検出情報集計しても地域の流行を反映するであろう。本研究はこうした想定に基づいて、ML 参加者を中心に自主的に flu の検出状況を登録する医師を呼びかける事から調査が始まった。

調査・研究の呼びかけに、全国から毎年 300 名以上の臨床医から応答があった。全国から大勢の協力者が現れた理由は、次のように考えられる。

- ・新型インフルエンザの発生により関心が特に高まっていた。
- ・臨床現場で求められている情報を作り出す具体的な手法を示した。
- ・集められた情報をすべて、極めて迅速に還元した。
- ・報告数などの量的な情報のみならず、診療に役立つタイプなどの臨床に即した質的情報もリアルタイムに還元されている。
- ・通信コストがほとんどかからず、報告者に負担が少ない。
- ・事前登録も不要で参加しやすい調査であった。
- ・報告者個別の集計結果もリアルタイムに還元し、自らの診療を解析するのに即役だった。

特に新型インフルエンザ(A/H1N1pdm)が出現したことで、診療現場でのfluの流行に関心が例年よりも高まっていたことは大きな理由と考えられる。これまでのML-flu-DBの運用により、ボランティアとして調査に協力しようとする機運が臨床医家の間で高まっていた背景もある。感染症に大変関心が高い医師が情報提供をし、流行の異変に早期に気づき、リアルタイムに流行状況をWebサイトに提示できた意義は大きい。

また情報の還元が極めて早く行われた事には、重症度や臨床症状が明らかでない新型インフルエンザが流行したために、特に大きな意義がある。報告数だけではなく、発生した市町村、タイプ(A/B型)や年齢・性別、治療薬剤、ワクチンの接種歴など、報告されたすべての質的情報がすべてリアルタイムに集計され、情報提供者は速やかに臨床に役立てることができた。そしてなおかつ「MyData」として、報告者個別にも報告の集計を表示し、すぐに臨床現場に還元できる情報を提供している。

こうして、報告された情報を様々な角度から集

計しすぐ役立つ情報を数多くリアルタイムに還元してこそ、多くの協力者が得られたのだと考える。

以上の理由により全国から多くの調査協力者が現れ、全国の集計ではIDWRと極めて高い相関を持つ流行速報Webサイトとして毎シーズン運営できた。

2. 臨床症状や重症度の評価

新型インフルエンザの発生により、その重症度や臨床症状に関心が高まった。季節性インフルエンザは臨床症状が判明しており、その特徴に従い診療に有益な情報を求めるべく定形化された入力フォームを準備してきた。

しかし重症度や臨床症状が不明の感染症には、定形化された情報の集積では、未知の臨床像を捉えることができない。そこで、メモ欄や備忘欄に報告医が記載した文章情報からキーワード検索を行い、臨床像を探ってみた。

その結果、新型インフルエンザにこれまで以上に重症例の報告が多いこと、神経学的症状の出現は例年と変わらないが、呼吸器症状を訴える症例が多いことが解析できた。これらの特徴は、新型インフルエンザに指摘されている臨床的特徴と一致しており、本法による症例情報の収集で、未知の臨床上的ウイルスに対しても、迅速にその臨床像を示せる可能性を示唆している。

3. 電子カルテからの情報提供、そして家庭への情報還元

定点の報告では、fluの検出を特定の用紙に転記する煩雑さが伴う。またFAXによる送信と手作業による入力など、何度も人間の作業が介在することで集計や情報還元が遅れる。

そうした欠点を、本調査ではWebページから直接報告し、集計は自動化し、結果をWebページで表示することで、迅速な情報還元を実現

した。

しかしこの手法でも、Web ページに人間が入力をする作業は存在する。情報還元をさらに迅速にするために、人間が介在する作業を省きたい。そこで一部の電子カルテに、診療終了後に自動的に ML-flu-DB に情報が提供されるシステムを組み込んだ。これにより、手作業による症例報告の作業を省くことができた。

電子カルテからの直接の情報入力、情報伝達のボトルネックが存在しないために、さらに早く確実な症例の報告が実現できる。この仕様が広がれば、さらなる迅速な情報還元に一役買うに違いない。

さらに ML-flu-DB は flu 検出情報が集計された情報を、XML による配信を行った。この形式の情報提供は、ポータルサイトと呼ばれるアクセスが多い Web サイトでも flu 流行情報の掲示に利用された。

例えば、PDF による配布では、流行情報を Web サイトに掲載するなど、情報の 2 次利用に手間がかかり、情報伝達に遅滞が生じる。一方、XML による生データの配信は、人が介入することなく、インターネットサーバー間で情報伝達が行われるために、なんら遅滞なく情報の還元を行う優れた方法である。XML による情報の配信方法について、普及を広めるべきであろう。

3. 運用コスト

過去に発生した新型インフルエンザの調査によると、必ずしも冬季から流行が始まるとは限らないとされている。そのため通常の flu の流行シーズンのみならず、通年性で flu の発生をモニターするシステムが求められる。しかしながら、国内の多くの flu のサーベイランスは、流行期間のみの運用である。運用期間が限られている理由の一つは、運用コストの問題である。

ML-flu-DB は、GPL II 【j】で配布されている無償のソフトウェア群で構築されており、高機能であるが開発コストが低く抑えられた。また症

例報告には INET を使い、集計はサーバーが自動的に行うために、人材を必要とせず運用コストも安い。そのために ML-flu-DB は、流行期のみならず通年運用が可能であった。

新型インフルエンザなどに対して、通年性で flu の検出情報を収集し、量的・質的情報を迅速に還元するには、情報収集には INET を活用し、自動化された集計システムの構築が望ましいと考えられる。

E. 結論

INET に flu の検出情報を入力・出力するシステムを準備し、flu の検出情報の提出を ML で呼びかけたところ、386 名の情報提供者が現れた。その報告内容は IDWR の報告推移ときわめて相関が高く、なおかつ ML-flu-DB は、すべての情報がリアルタイムで解析表示され、迅速な情報還元が実現した。また非定形化された情報に対してもキーワード検索を行い、未知の新型インフルエンザでも、その臨床像を明らかにすることが可能であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 西藤成雄：インターネットを利用したインフルエンザ流行情報の収集と還元.小児科臨床,70:p2187-2193,2007.
2. 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベースの紹介.日本医師会雑誌,136:p2439-2443,2008.

2. 学会発表

1. Naruo SAITO : Internet-Based Rapid Response Provides Accurate Information on Influenza Epidemics in Japan : 2005 Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting (2005年 05月 14-17日・Washington D.C., USA)

2. 西藤成雄:インターネットを利用した有志医師によるインフルエンザの流行情報収集と公開について. 第 15 回日本外来小児科学会年次集会(2005 年 08 月 20,21 日・大阪国際会議場)
3. 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベースから見た、新型インフルエンザ(A/H1N1pdm)の臨床症状について. 第 17 回近畿外来小児科学研究会(2009 年 11 月 8 日・キャンパスプラザ京都)
4. 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベース. 平成 21 年度日本医師会医療情報システム協議会(2010 年 02 月 13 日・日本医師会館)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

名称:「感染症公開システム」

出願日:平成 18 年1月27日

出願番号:特願2006-019186

I. 参考 Web サイト

- 【a】 国立感染症研究所情報センター
<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>
- 【b】 小児科フリートークメーリングリスト
<http://www.ebisu.net/pedft.htm>
- 【c】 日本小児科医電子メールカンファレンス
<http://jpmlc.med.tohoku.ac.jp>
- 【d】 FreeBSD <http://www.freebsd.org/>
- 【e】 Apache Software Foundation
<http://www.apache.org>
- 【f】 PostgreSQL <http://www.postgresql.org/>
- 【g】 PHP <http://www.php.net/>
- 【h】 Boutell.ComGD <http://www.boutell.com>
- 【i】 JpGraph <http://www.aditus.nu/jpgraph/>
- 【j】 GPL GENERAL PUBLIC LICENSE
<http://www.gnu.org/licenses/gpl.ja.html>

J. 参考文献

- 【1】 西藤成雄:インフルエンザ情報を知る技

～地域の流行をいち早く入手してインフルエンザ対策を～.MEDICAL DIGEST,55:p53-60,2006.

- 【2】 西藤成雄:メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報のオンライン集積と公開.病原微生物検出情報,27:p16-17,2006.
- 【3】 西藤成雄:メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開 -ML インフルエンザ流行前線情報データベースの運用について-.小児科,47:p1928-1934,2006.
- 【4】 西藤成雄:リアルタイムでインフルエンザを監視 メーリングリストを使った手作りの新しい試み .The Mainichi Medical Journal(MMJ),2:p164-166,2006.
- 【5】 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベース運用状況とインフルエンザ早期警戒システムの展望 .Pharma Medica,24:p104-109,2006.
- 【6】 西藤成雄:メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の収集と公開.滋賀医学,27:P77-81,2005.
- 【7】 西藤成雄:メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開.東京小児科医会,23:p64-70,2004.
- 【8】 西藤成雄・遊免治仁・大日康史「Dynamics からの ML インフルエンザ流行前線情報データベース自動データアップシステムの開発」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「SARS、パイオテロ、インフルエンザ対策としてのリアルタイム・アウトブレイク・サーベイランスシステム構築のための基礎的研究(H16-新興-14)」報告書
- 【9】 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベースの紹介.日本医師会,136:2439-2443,2008.

研究成果刊行物

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
西藤成雄	インフルエンザ情報を知る技 ～地域の流行をいち早く入手 してインフルエンザ対策を～	MEDICAL DIGEST	55 巻	p53-60	2006 年
西藤成雄	メーリングリスト有志による インフルエンザ流行情報のオ ンライン集積と公開	病原微生物検出情 報	第 27 巻	p16-17	2006 年
西藤成雄	メーリングリスト有志による インフルエンザ流行情報の集 積と公開 -ML インフルエン ザ流行前線情報データベース の運用について-	小児科	第 47 巻	p1928-1934	2006 年
西藤成雄	リアルタイムでインフルエン ザを監視 メーリングリストを 使った手作りの新しい試み	The Mainichi Medical Journal	第 2 巻	p164-166	2006 年
西藤成雄	ML インフルエンザ流行前線情 報データベース運用状況とイ ンフルエンザ早期警戒システ ムの展望	Pharma Medica	第 24 巻	p104-109	2006 年
西藤成雄	メーリングリスト有志による インフルエンザ流行情報の収 集と公開	滋賀医学	第 27 巻	p77-81	2005 年
西藤成雄	メーリングリスト有志による インフルエンザ流行情報の集 積と公開	東京小児科医会	第 23 巻	p64-70	2004 年
西藤成雄、遊免治仁、 大日康史	Dynamics からの ML インフルエ ンザ流行前線情報データベー ス自動データアップシステムの 開発	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「SARS、バイオテロ、インフルエンザ 対策としてのリアルタイム・アウトブレイク・サー ベイランスシステム構築のための基礎的研究 (H16- 新興-14)」報告書			2005 年
西藤成雄	ML インフルエンザ流行前線情 報データベースの紹介	日本医師会雑誌	第 136 巻	p 2439-2443	2008 年

メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開
 ～ MLインフルエンザ流行前線情報データベース 2009-2010年の運用について ～

- [重症例(追加)]
- 都道府県・市町村
 - 報告日(自動的に記録される)
 - 発症日、診断日
 - 性別、年齢・月齢
 - 診断キット、判定結果
 - ウイルス分離もしくはPCRの結果
 - 治療薬剤
 - 今シーズン中のワクチン接種履歴
 - 紹介先医療機関名
 - 行われた治療
 - 転機、後遺症もしくは死亡の原因
 - 公衆衛生上の重要な臨床所見や経過
 - 症状の経過

図1 報告項目

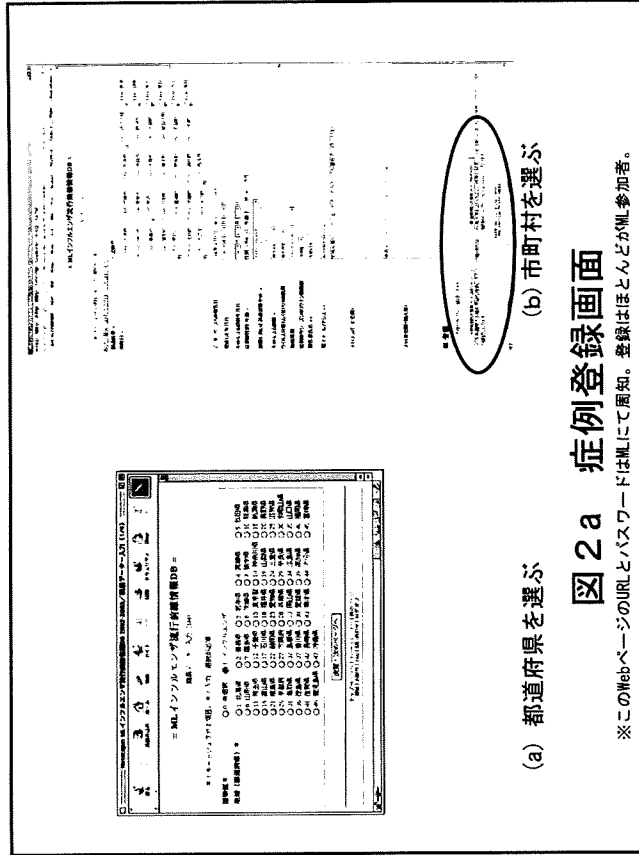


図2a 症例登録画面

メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開
 ～MLインフルエンザ流行前線情報データベース 2009-2010年の運用について～

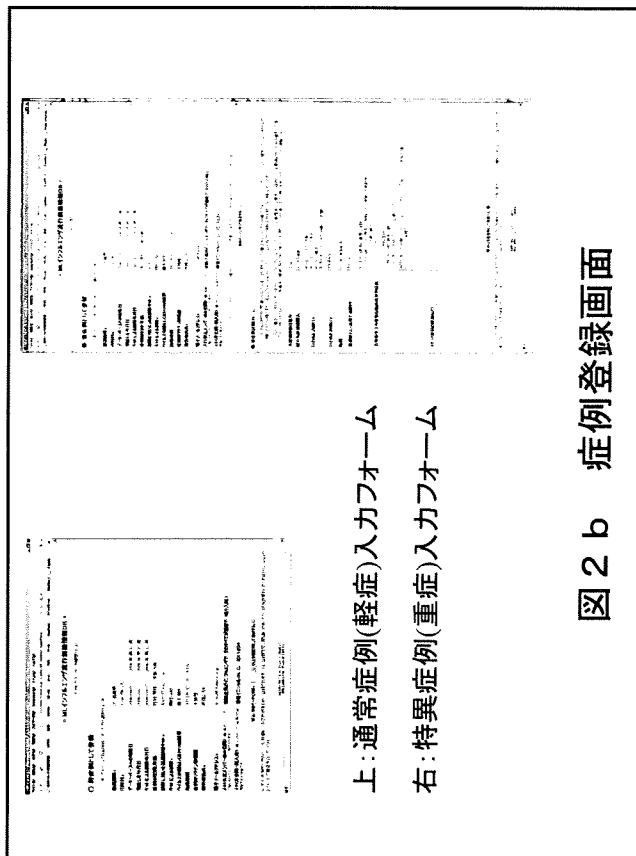
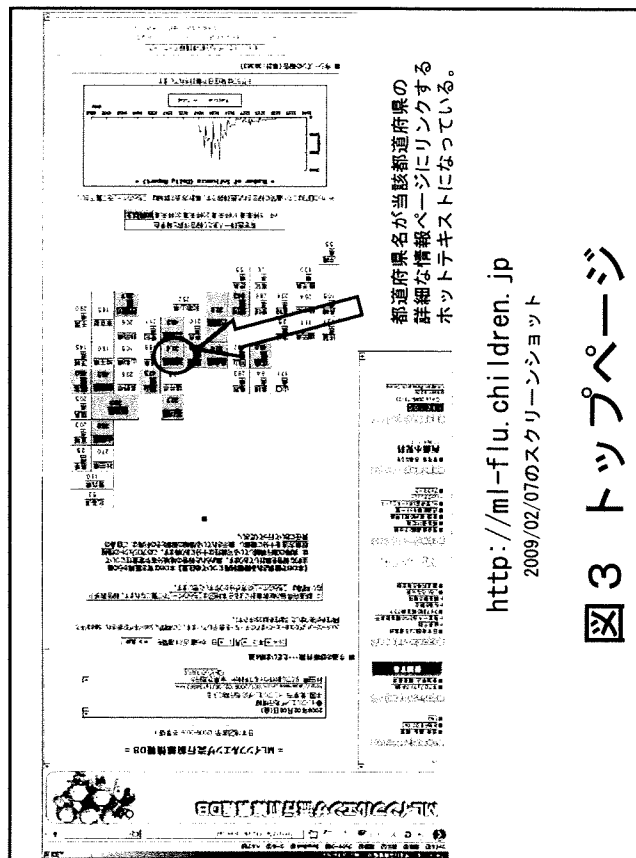


図 2 b 症例登録画面



都道府県名が当該都道府県の
 詳細な情報ページにリンクする
 ホットテキストになっている。

http://ml-flu.chi1dren.jp
 2009/02/07のスクリーンショット

図 3 トップページ

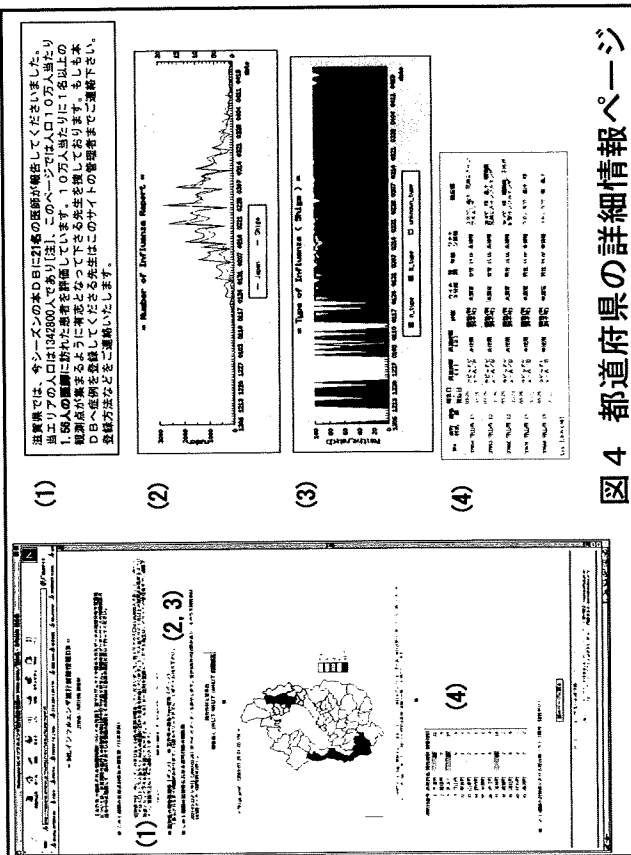


図4 都道府県の詳細情報ページ

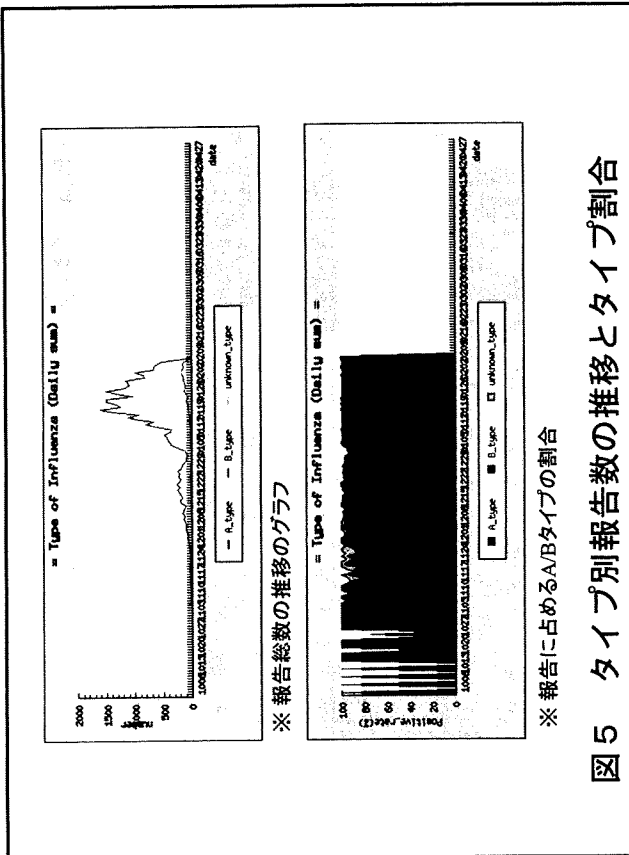


図5 タイプ別報告数の推移とタイプ割合

メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報の集積と公開
 ～ MLインフルエンザ流行前線情報データベース 2009-2010年の運用について ～

