解析した。

「pdm インフルエンザ患者」の診断基準は、発熱や呼吸器症状、神経症状を呈し、次の検査方法のいずれかによりインフルエンザウイルス感染が確認された症例とした。A) インフルエンザ迅速診断キット（患者紹介元の施設で実施された検査の結果も採用したため、キットのメーカー名は問わない）でA型陽性、B)三重県保健環境研究所で実施した鼻咽頭ぬぐい液のＰＣＲ法による検査結果が pdm ウイルス陽性、C)院内で実施した multiplex PCR 法の結果が pdm ウイルス陽性、の3つである。なお、2009年8月から11月までの期間中、三重県の感染症サーベイランス病原体定点での調査結果では、pdm ウイルス以外のA型インフルエンザウイルスは1例も分離されていない。

診療録より、患者背景、臨床症状、検査所見、治療内容、予後について後方視的にデータを収集し、解析を行った。pdm インフルエンザ患者が入院にいたった理由については、認められた主症状により6つの群に分類した。その内訳は、①けいれん群、②異常言動・行動群、③意識障害の持続を主症状とする脳症あるいはその疑い群、④呼吸器症状群、⑤消化器症状群、⑥その他の群、とした。インフルエンザによると考えられる複数の症状を呈していた場合は、入院の契機となった主な症状により6群のいずれか一つに分類した。なお、四肢など身体に痙攣発作を認めずに、「視線が合わない」「反応が乏しい」などの症状を呈した児については、反応は乏しいが問いかけや刺激にはある程度応じた場合症例は異常言動における「②異常言動・行動群；インフルエンザ脳症ガイドライン 2009 年改訂版によるサブグループ D（無反応)」、閉眼し意識がないとか失禁を伴う場合は「①けいれん群」として分類した。

また今回解析した結果を、従来の季節性インフルエンザに罹患して入院した小児が呈した症状と比較する目的で、当院の2005/06年、2006/07年、2007/08年シーズンにおけるインフルエンザ入院児を解析した結果と比較検討した。

なお、各研究協力者は研究分担者と協力して pdm インフルエンザ入院患者の診療とデータ解析を担当した。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報が特定されることのないように十分注意するとともに、解析に用いたデータについても個人の人権やプライバシーが侵害されることにないよう、取り扱いに配慮した。

C．研究結果

調査期間中に入院した pdm インフルエンザ患者は、93例であった。例年の季節性インフルエンザでは流行期間中に 50 名程度が入院しており、2009年の3ヶ月間における入院患者数はそれより遥かに多数であった（表1)。月別では、8月2例、9月1例、10月25例、11月65例で、例年1月頃から入院患者が増加する季節性インフルエンザとは明らかに異なるパターンであった。また、11月には全体の約7割の患者が入院しており、流行のピークであった（表1)。インフルエンザ迅速検査の結果は、91例でA型陽性であった。迅速検査は反復して実施したこともあり、PCR検査のみ陽性で pdm インフルエンザと診断した患者は2例であった。予後については、入院した全例が回復し、人工呼吸管理を要した例は調査期間中には無かった。

入院患者の内訳は、男児63例（68%)、女児30例（32 %）で、平均7.7歳、中央値7.4歳であった。年齢群別のインフルエンザ入院患者数を、過去の3流行シーズンと比較して図1に示した。2009年の pdm インフルエンザ患者は、5歳以上10歳未満

群、次いで 10 歳以上 15 歳未満群の入院患者数増加が、全体の入院患者数増加につながった結果であった。

入院にいたった主症状は、呼吸器症状群が 39 例（42%）と最も多く、次いで異常言動群が 16 例（17%）、消化器症状群 13 例（14%）、けいれん群 12 例（13%）、脳症/脳症疑い群 5 例（5%）、その他 8 例（8%）であった。入院にいたった主症状別の患者平均年齢は、①けいれん群（7.75 歳）、②異常言動・行動群（8.72 歳）、③意識障害の持続を主症状とする脳症あるいはその疑い群（7.78 歳）、④呼吸器症状群（6.18 歳）、⑤消化器症状群（6.18 歳）、という結果であった。

抗イ剤の投与に関しては、10 歳未満ではタミフル、10 代ではリレンザが多く使用されていた。どの年代でも、ほとんどの症例で抗ウイルス薬が投与され、無投与は 3 症例のみであった（内訳：発熱後長時間経過 1 例、1 歳未満 2 例）。

入院期間については、全症例の平均入院期間が 3.93 日であった。入院にいたった主症状別では、脳症/脳症疑い群（5.71 日）、呼吸器症状群（4.37 日）、異常言動群（3.31 日）、けいれん群（2.7 日）、であった。脳症/脳症疑い群については、入院当初は意識障害の遷延により脳症/脳症を疑われたが、結果的には短期間で軽快した者も含まれていたということを反映する結果であった。

呼吸器症状のために入院した例では、発熱に約半日程度先んじて呼吸困難や低酸素血症が発現した症例もあった。これら呼吸器症状先行例は 9 症例で、他の症状により入院した患者群と比較して WBC が高値で、入院時体温と SpO2 は低値であった。また、喘息既往を持つ児が多く（6 例/9 例）、平均入院期間は 6.0 日と長かった。

また先に述べたように、最終的には 93 例中 91 例でインフルエンザ迅速検査は陽性と判定されたが、初回は陰性で反復検査により陽性となった症例もあった。初診時に迅速検査陰性であった例では、呼吸器症状群や呼吸器症状先行群が目立った。そして、入院中の治療内容においても、酸素やステロイドの投与を要した例が目立った。

D．考察

2009 年の pdm インフルエンザ患者入院例を解析した結果では、例年の季節性インフルエンザと比較して短期間の間に多数の入院患者が集積していた。この理由について、病状が中等症以上の患者が多く発生した可能性はもちろんあるが、パンデミック騒動により家族の不安、あるいは外来診療担当医の不安により入院に至る例もあったのかもしれない。それを裏付ける理由としては、入院患者の平均入院期間が 3.93 日と決して長くはなかったことである。

11 月には非常に多くの患者が入院し、pdm ウイルスは一旦流行が始まれば感染伝播が早い可能はある。三重病院における入院患者の年齢分布は、国内における患者好発年齢の分布と同様に 5 歳以上 10 歳未満が最も多く、次いで 10 歳以上 15 歳未満であった。2009 年 pdm ウイルスは、季節性インフルエンザウイルスよりも年長児の間で伝播しやすかったのか、本年齢層で症状が出現しやすかったのかはわからない。また、入院症例の男女比はほぼ 2 : 1 で、男性の方が圧倒的に多かった。

多呼吸、呼吸困難や低酸素血症など呼吸器症状が原因となって入院する患者の占める割合が圧倒的に高かったことが、2009 年の pdm インフルエンザ患者の特徴であった。これら症例では、末梢血白血球数が増多している傾向にあり、発熱に先んじて呼吸器症状を呈した者もあった。また、それら症例では病初期には鼻咽頭ぬぐい液を検体としたインフルエンザ迅速診断検査では

陰性と判定される例があった。これは、病初期にすでに下気道で pdm ウイルスが増殖して呼吸器症状を呈するにもかかわらず、季節性インフルエンザウイルスの主たる増殖の場である上気道ではウイルス量が少ない可能性が考えられる。重症化機序を考える上で大切な事項と考える。

しかしこれらの症例も、輸液、酸素投与、副腎皮質ステロイド剤、抗インフルエンザウイルス剤投与など支持療法と症状や診断に応じた適切な治療により、調査を行った3 ヶ月間では全例が軽快治癒した。基本的なプライマリケアが何より大切であることを示す結果といえるのかもしれない。

E．結論

パンデミック発生初期の新型インフルエンザ小児入院患者の臨床像についてまとめた。短期間の間に患者が集積し、5 歳以上10 歳未満の患者が最も多かった。病初期から下気道でのウイルス増殖を示唆する呼吸器症状を示す者が目立つことが、2009 年pdm インフルエンザ患者の特徴であり、呼吸不全など重症化との関連が考えられた。適切なプライマリケアを行えば、小児入院例の予後はおおむね良好であった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

（論文発表）

なし

（学会発表）

1．平山淳也、矢野桂子、谷田寿志、田中孝明、細木興亜、伊東宏明、鈴木由紀、長尾みづほ、一見良司、菅秀、高橋純哉、下野吉樹、中野貴司、藤澤隆夫、井口光正、庵原俊昭：第 248 回日本小児科学会東海地方会．2009 年夏以降のインフルエンザ入院例に関する検討．2010 年 2 月 14 日．津．

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

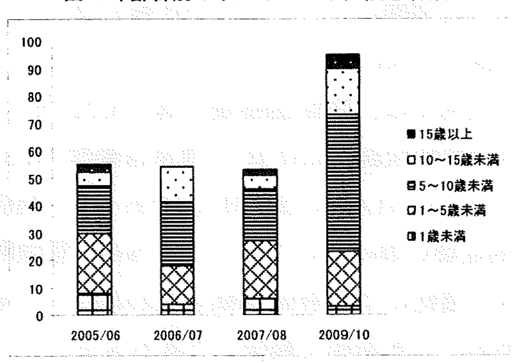
なし

表1．インフルエンザによる月別入院患者数
（2009年と過去3シーズンの比較）

	12月	1月	2月	3月	4月	5月	合計	A型:B型
2005/06	1	21	19	14	0	0	55	55:0
2006/07	0	1	13	32	5	3	54	25:29
2007/08	3	18	5	19	5	3	53	43:10

	8月	9月	10月	11月	合計	A型:B型
2009	2	1	25	65	93	93:0

図1．年齢群別のインフルエンザ入院患者数



2009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）

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
分担研究報告書

新型インフルエンザ発生時における臨床経過情報共有システムに関する研究

研究分担者　　森兼啓太　　山形大学医学部附属病院　検査部

研究要旨

昨年度の研究活動で構築した新型インフルエンザ発生時に症例情報を共有できる体制を、2009年春からの新型インフルエンザ発生時に実際に運用し、その運用状況について解析し考察を行なった。症例は軽症のものが多かったため、症例数が少ない段階で予定していた叙述形式の様式を使用する場面はなかったが、代わりに昨年度会合を持った都内を中心とする感染症指定医療機関の「顔の見えるメンバー」の間でのメーリングリストの本文中で情報交換を行った。症例数が増えてきた際に疫学情報をまとめるためのラインリスティング形式によるデータ収集は行なう必要がなかった。メールの中症例情報記述では合計15例の症例が情報共有されていた。当初は少なかった重症例の治療方針に関する情報なども後半になって交換されるようになり、各々の臨床実地に役立ったと考えられる。今後、今回あらかじめ登録しておいたメンバー以外の感染症指定医療機関を中心としたグループの関与などを検討する必要がある。

A. 研究目的

新型インフルエンザが発生した場合に、我が国における発生例の臨床経過情報を共有することは、臨床実地での治療成績向上に大きな役割を果たすものと考えられてきた。昨年度の本研究班では、そのシステムとして、症例数が少ない段階での叙述形式の症例記入フォームと、症例数が増えてきた際に疫学的把握を行えるようラインリスティング形式のフォームを確立した。しかし、これらの情報を共有できるグループ（有志なのか行政が全面的に関与するのか）が不明確であり、国における新型インフルエンザ対策の一つの課題であった。

2009年春、新型インフルエンザが発生した。国においてこのようなシステムが立ち上がっていなかったため、昨年度本研究班で構築された信頼に基づくグループ内での臨床経過情報共有を行うべく、発生直後にメーリングリストを立ち上げた。そこでの経験を振り返り解析するのが本研究の目的である。

B. 研究方法

2009年春の新型インフルエンザ発生に呼応し、5月1日に発足させたメーリングリストに投稿されたメッセージを解析した。最終投稿日は2009年12月30日、そこま

での70件の投稿を対象とした。

C. 研究結果

このメーリングリストを立ち上げた目的である症例の詳細や治療とその効果などの情報提供・共有に関しては、15件のメールでその紹介や治療方針に関する相談があった。

それとほぼ同数であったのが、各種機関のウェブサイトのURLや、メールマガジンの紹介などであり、合計17件あった。また、初期のころは過剰なほどの検査が行われていたこと、そこまで必要ないのではないかという行政に対する苦情のようなメールが17件あった。マスクの種類など、感染対策に関する状況説明と質問は、3件あった。

単なる感想のような記述も17件みられた。なかには独り言に近いような記載もあった。

表1は、メーリングリストに紹介のあった症例の詳細などに関する一覧表である。できるだけ原文を尊重する形としたが、住居地などは伏せ字とした。当初は軽症例が多く、入院勧告に基づく入院症例ばかりであったが、7月に入ると臨床的に入院加療が必要な症例が出現してきた様子がわかる。

その他、検査態勢や入院勧告などに関する国や行政の方針への不満や苦情、感想などの投稿は、本研究に直接関連するものではなく、解析の対象としなかった。

感染対策に関しては、6月中旬から7月上旬にかけて、侵襲的手技を行わない患者ケアの際にN95が必要かサージカルマスクでの対応で十分か、という内容で若干のやりとりがあった程度であった。

D. 考察

2009年4月に発生した新型インフルエンザに際して、昨年来本研究班で準備検討してきた「臨床情報共有システム」を実際に運用した。このシステムは、内閣府によって2009年2月にとりまとめられた「新型インフルエンザ対策におけるサーベイランスガイドライン」のなかに位置づけられているが、そのガイドラインでは国がその実施を主導するサーベイランスに位置づけられている。しかし、このシステムではかなり多くの情報を共有することになること、現場の医療で多忙の臨床医に対して入力などの負担と情報公開に関する懸念を持たせることなどから、国のシステムとして確立し運用することはなかなか難しい。事実、国の方でも手つかずの状態になっていた。

今回、実際の新型インフルエンザが流行していく中で、限られたメンバーではあるがこのシステムを運用し、様々な教訓が得られた。

まず、当初は日本で新型インフルエンザ患者が発生した段階で真っ先に患者を診察し治療にあたるであろうと思われる医療機関として、第一種・第二種感染症指定医療機関を想定していた。しかし実際には、神戸・大阪での集団発生を経てそれ以外の医療機関でも多数の症例を診ることとなり、一方で患者発生が少ないまたはまだない地域では感染症指定医療機関がその担当になっているなど、情報収集や共有の範囲を感染症指定医療機関に限定してよいかどうか、疑問が残った。

また、患者の臨床経過の一部は、感染症法による届出とそれに呼応した厚生労働省からの聞き取り調査によって、厚生労働省

にも情報収集されていた。本システムはそれとの有機的結合がなかった。

一方、各人が空いた時間にメールを読めば情報入手でき、空いた時間に叙述的記述でメールを送信すれば情報提供できる本システムは、登録メンバーに大いに裨益したと考えられる。今後は今回の経験を生かし、次に（何年後かはわからないが）来る新型インフルエンザやその他の新興感染症への備えとなることが期待される。

E. 結論

新型インフルエンザが発生した際に、臨床実地で生かすことのできる臨床経過情報共有システムによる情報共有を、2009年A（H1N1）の流行に際して実施した。メーリングリスト登録者のみの限定的情報共有であったが、他の疫学情報などからは得られない実情を共有することができ、有意義であった。今後、国の施策としてどのように昇華させていくかが課題である。

F. 研究発表

1，論文発表

a] 森兼啓太　新型インフルエンザに関する国の行動計画とその運用指針の変更　感染対策ICTジャーナル 2009; 4(Supp.1):35-42

b] 森兼啓太　新型インフルエンザにおけるクライシスマネジメント　ユニゾン　2009; 23:6-8

c] 森兼啓太　医療従事者のための新型インフルエンザへの具体的な対応：本格的な流行へ向けて　INFECTION CONTROL 18(10):964-966, 2009

d] 森兼啓太　新型インフルエンザ：その現状と対策　空気清浄 2009;47(3):11-18

e] 森兼啓太　世界の新型インフルエンザ関連文献の紹介　INFECTION CONTROL 2009;18(11):1170-1173

f] 森兼啓太　新型インフルエンザとその対策　HosCom　2009;6(3):1-8
森兼啓太　新型インフルエンザの動向と今後の課題　救急救命 2009;12(2):17-21

g] 森兼啓太　新型インフルエンザの感染対策に関する考え方　感染制御 2009;5(5):405-408

h] 森兼啓太　医療従事者のための新型インフルエンザへの具体的な対応：流行状況とワクチン接種 INFECTION CONTROL 2010;19(1):14-16

2，学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

特記すべきものなし

研究協力者（順不同）

角田隆文（荏原病院）
中村ふくみ（都立墨東病院）
古宮伸洋（都立墨東病院）
立川夏夫（横浜市民病院）
山口敏行（埼玉医科大学病院）
松本千秋（埼玉医科大学病院）
滝口恭男（千葉市立青葉病院）
寺野隆（千葉市立青葉病院）
坂本光男（川崎市立川崎病院）
芳賀佳之（さいたま市立病院）

野口博史（成田赤十字病院）
泉信有（国立国際医療センター）
高崎仁（国立国際医療センター）
加藤康幸（国立国際医療センター）
味澤篤（都立駒込病院）
濁川博子（都立豊島病院）
吉田真紀子（国立感染症研究所）
川名明彦（防衛医科大学校）
玉置俊治（りんくう総合医療センター）

表1　症例に関する投稿内容

	投稿日	内容
1	2009/5/27	入院時から項部硬直があってタミフル服用後もまだ残りました ラゼーク徴候？陽性ですが、入院を要するほどでなく メキシコでは激しい頭痛が訴えられていたようですが 皆様のところではいかがでしょうか 軽症で通されている上、一般には髄膜炎＝重い合併症ですので、 軽い髄膜刺激症状なのでルンバールはしていません。
2	2009/5/27	当院では今のところ2例です。 いずれもNYからの輸入例です。 38℃台の発熱と軽度の上気道炎症状のみで合併症はありません。 タミフルの内服で入院翌日の朝には解熱しています。 1例目は5/20入院、すでにタミフルの内服も終了しています。 医学的には退院可能な状態ですが、 PCRで2回連続陰性にならないと退院できないと市の健康安全室から言われています。 昨日のPCRでは陰性だったのですが、本日のPCRでまた陽性となってしまったため退院延期となりました。 退院にあたりここまで厳密にしないとだめですか？
3	2009/6/4	当院にもアメリカ帰りがはいりましたが、ニューヨークから一時帰国した留学生です XXXXの方とキスしたそうなので タミフル渡しました 家族の分は出していません。当然無症状で迅速はマイナスですが、インフルエンザの診断の下に処方しました 当院症例は入院時軽症ですが、タミフル服用後 譫妄のような症状です。
4	2009/6/6	本夕、1例入院されました。症状は軽く、タミフルも内服で、現時点では問題なしです。 咳は強いのですが、胸部Xpを撮るまではないという印象です。 ただし、海外渡航歴も関西方面への旅行歴もない方です。XXの職場とXXを往復するだけの生活のようです。 この1点がきがかりです。

表2　症例に関する投稿内容

	投稿日	内容
5	2009/5/27	入院時から項部硬直があってタミフル服用後もまだ残りました ラゼーク徴候？陽性ですが、入院を要するほどでなく メキシコでは激しい頭痛が訴えられていたようですが 皆様のところではいかがでしょうか 軽症で通されている上、一般には髄膜炎＝重い合併症ですので、 軽い髄膜刺激症状なのでルンバールはしていません。
6	2009/5/27	当院では今のところ2例です。 いずれもNYからの輸入例です。 38℃台の発熱と軽度の上気道炎症状のみで合併症はありません。 タミフルの内服で入院翌日の朝には解熱しています。 1例目は5/20入院、すでにタミフルの内服も終了しています。 医学的には退院可能な状態ですが、 PCRで3回連続陰性にならないと退院できないと市の健康安全室から言われています。 昨日のPCRでは陰性だったのですが、本日のPCRでまた陽性となってしまったため退院延期となりました。 退院にあたりここまで厳密にしないとだめですか？
7	2009/6/4	当院にもアメリカ帰りがはいりましたが、ニューヨークから一時帰国した留学生です XXXXの方とキスしたそうなので タミフル渡しました 家族の分は出していません。当然無症状で迅速はマイナスですが、インフルエンザの診断の下に処方しました 当院症例は入院時軽症ですが、タミフル服用後 譫妄のような症状です。
8	2009/6/6	本夕、1例入院されました。症状は軽く、タミフルも内服で、現時点では問題なしです。 咳は強いのですが、胸部Xpを撮るまではないという印象です。 ただし、海外渡航歴も関西方面への旅行歴もない方です。XXの職場とXXを往復するだけの生活のようです。 この2点がきがかりです。

表3　症例に関する投稿内容

	投稿日	内容
9	2009/5/27	入院時から項部硬直があってタミフル服用後もまだ残りました ラゼーク徴候？陽性ですが、入院を要するほどでなく メキシコでは激しい頭痛が訴えられていたようですが 皆様のところではいかがでしょうか 軽症で通されている上、一般には髄膜炎＝重い合併症ですので、 軽い髄膜刺激症状なのでルンバールはしていません。
14	2009/7/21	PCRの結果で新型確定しました。 昨日からステロイドパルスを施行してタミフルDSを内服しています。 本日は体温も36.9℃まで下がり、意識レベルもクリアーになっているようです。 もともと気管支喘息、アトピー性皮膚炎で近医で加療されていたようです。 現在は喘息発作はみられていないようです。 髄液は市衛研に送ってあるようですが、PCRではなくてウイルス分離を試みているようです。 ステロイドパルスが効いたようで、現在のところ快方に向かっているようです。
15	2009/10/16	皆様 お忙しいところお力添えをください。 インフルエンザ脳症にて入院の16歳男性 脳波でspikeがでていたのがタミフル＋ステロイドパルス3日間でspikeは消えました。 しかし小腸炎のような腹痛を生じ、蠕動回復を待っていましたが 発症8日目 パルス終了4日目 タミフル終了2日目ですが反跳痛がでてきてしまい 発熱しています 穿孔やイレウス所見はありません。 水を飲もうとしても痛がって飲めません。 タミフルの副作用でしょうか。 皆様 経験ありますでしょうか。

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

「大阪における新型インフルエンザ疫学調査について（家族内発症、血清疫学調査等を中心に）」

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）
分担研究者：安井良則（国立感染症研究所感染症情報センター）
研究協力者：神谷元（国立感染症研究所感染症情報センター）
具芳明（国立感染症研究所　実地疫学専門家養成コース（FETP））
古宮信彦（国立感染症研究所　実地疫学専門家養成コース（FETP））

研究要旨：
2009 年 5 月の大阪における新型インフルエンザ発生について積極的疫学調査を行った。同時期に大阪において新型インフルエンザが集団発生した A 中学・高等学校では、88 名の確定例、108 名の疑い例（合計 196 例）が観察され、その大半は高校生であった。大阪の RT-PCR 陽性例における検討では、家族内の 2 次感染例の発生率は 4.5%と推定された。A 高等学校の生徒および教職員等の関係者に対する血清疫学調査からは、新型インフルエンザ感染による不顕性感染例が存在することが明らかとなった。新型インフルエンザは、発生以前に世界中で感染者は存在せず、2009 年 5 月よりも前に日本国内における感染者は皆無である。従って、抗体価の測定によって判明した感染者は、全て 5 月以降の感染者であり、感染例における症状の有無や不顕性感染例の検討等に関して、極めて貴重な機会であったと思われる。

A. 研究目的・背景

2009 年 4 月に新型インフルエンザ A/H1N1pdm（以降新型インフルエンザ）発生の報告があり、5 月には日本国内でも患者の発生がみられた。同年 5 月 17 日、我々は厚生労働省健康局結核感染症課、及び、大阪府健康医療部からの要請により、国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP）研修生 2 名、感染症研究所情報センタースタッフ 2 名の陣容で、大阪府内で発生した新型インフルエンザ新型インフルエンザの発生事例について、大阪府健康医療部および管轄保健所（茨木保健所、豊中保健所、池田保健所、八尾保健所、吹田保健所）、大阪市保健所、堺市保健所、高槻市保健所と協力し、実地疫学調査を行った。直接の積極的疫学調査は 2009 年 5 月 17 日から 23 日、6 月 1 日から 2 日にかけて行われたが、その後 8 月 23 日から 27 日、9 月 3 日に大阪で集団発生がみられた A 中学校・高等学校に協力をよびかけて採血を行い、血清疫学調査も実施した。本稿では、特に集団発生の起ったA 中学校・高等学校の疫学調査について、特に家族内発生、血清疫学調査を中心に記述する。

B. 方法

1）記述疫学：

大阪府健康医療部や大阪府下の各保健所から、大阪府在住、または大阪府内に通勤・通学している者のうち 2009 年 4 月 28 日より 2008 年 5 月 30 日までの間に新型インフルエンザ RT-PCR 検査で陽性と判定された者の基本的な情報を入手した。また、今回の調査用に作成した調査票に基づいて、新型インフルエンザ RT-PCR 検査陽性例について基本情報、生活情報、症例定義に基づく症状の情報（4 月 28 日以降）と経過、季節性インフルエンザワクチン接種歴および他の新型インフルエンザ RT-PCR 検査陽性例との関連等について情報収集し、記述疫学を行った。

感染症法に基づいて入院した新型インフルエンザ RT-PCR 検査陽性例の A 中学校高等学校関係者 17 名（男性 11 名、女性 6 名、うち 1 名は非常勤講師）については、質問票を用いて基本情報、生活情報、インフルエンザ様症状の情報（4 月 28 日以降）と経過、季節性インフルエンザワクチン接種歴および他の新型インフルエンザ RT-PCR 検査陽性例との関連等について、対面による聞き取り調査を行った。

残りの生徒 1916 名（中学生 428 名、高校生 1488 名）、および職員（職員 87 名、非常勤講師 44 名、事務職 8 名）全員に対して、5 月 17 日から 19 日にかけて、質問票を用いて、学校職員により電話での聞き取り調査が行われた。

これらの調査以降に、新たに発熱や急性呼吸器症状等の症状をきたした者や入院した者についての情報を補うために、学校が生徒、職員に対して毎日行っていた電話による健康調査の記録を参考に、5 月 30 日までの情報を補った。

2）血清疫学調査：

血清疫学調査については、大阪府立公衆衛生研究所と共同で調査を行った。2009 年 5 月に多数の患者が発生した A 高等学校の生徒、教職員等の関係者に採血による新型インフルエンザ抗体価測定検査への協力をよびかけ、協力者に対しては同年 8 月 24 日から 27 日および 9 月 3 日に採血を行った。抗体価の測定は大阪府立公衆衛生研究所において中和法で実施した。また、採血対象者に対しては、新たに作成した質問票を配布し、記述疫学調査で得た 2009 年 4 月 28 日から 5 月 30 日までの健康状況調査の他に、5 月 31 日から採血実施日までの健康状況調査も実施した。

C. 結果

1）学校の概要について：

A 中学校高等学校には、1935 名（中学 1 年生 145 名、中学 2 年生 138 名、中学 3 年生 145 名、高校 1 年生 443 名、高校 2 年生 532 名、高校 3 年生 532 名）の生徒が在籍しており、性別は男子 1294 名、女子 641 名であった。生徒は大阪府北部、兵庫県東部、京都府等広範な地域から通学していた。なお、A 中学校高等学校の職員は 139 名であった。

2）記述疫学調査結果概要：

A 中学校高等学校の生徒・職員において、新型インフルエンザ RT-PCR 検査陽性例と判定されたものは 105 名であり、内訳は、生徒 103 名（中学 1 年生 2 名、中学 3 年生 2 名、高校 1 年生 46 名、高校 2 年生 24 名、高校 3 年生 29 名）、職員 2 名であった。性別は、男性 83 名、女性 22 名、年齢中央値 16 歳（12-53 歳）であった。

新型インフルエンザ RT-PCR 検査陽性例のうち、インフルエンザ様疾患（Influenza-like-illness, 以下 ILI）発症の定義「発熱（38.0 度以上）があり、かつ咳または咽頭痛のいずれかを 1 つ以上認める者」を満たすものを確定例とし、これらについても記

述疫学を行った。なお、発症日は 38 度以上の発熱を認めた日とした。また、2009 年 4 月 28 日から 5 月 30 日までの間に、A 中学校高等学校の生徒・職員で ILI の定義を満たす者（ただし、B 型インフルエンザに罹患と診断された者、および前述の確定例に合致する者は除く）を疑い例と定義した。

A 中学校・高等学校関係者のうち、確定例の定義に合致した症例は 88 名（発症率 4.2%）で、内訳は、生徒 86 名（中学 1 年生 1 名、中学 3 年生 2 名、高校 1 年生 38 名、高校 2 年生 19 名、高校 3 年生 26 名）、職員 2 名であった。性別は、男性 70 名、女性 18 名、年齢の中央値は 16 歳（13～53）であった。疑い例の定義に合致した者は 108 名（発症率 5.2%）で、内訳は、生徒 106 名（中学 1 年生 4 名、中学 2 年生 1 名、中学 3 年生 9 名、高校 1 年生 34 名、高校 2 年生 50 名、高校 3 年生 8 名）、職員 2 名であった。性別は、男性 75 名、女性 33 名、年齢の中央値は 16 歳（12～32）であった（図 1）。

中学生と高校生における ILI 発症割合は、それぞれ 4.0%,11.6%となり、有意差を認めた（$p<0.001$）。高校生における学年別の ILI 発症者数（および ILI 発症割合）は高校 1 年生 72 人（16.3%）、高校 2 年生 69 人（13.0%）、高校 3 年生 34 人（4.9%）となり有意差があった（$p<0.001$）。

3）家族内発生について：

大阪における新型インフルエンザ RT-PCR 検査陽性例 171 名のうち、独居または家族情報が不明な 6 例を除く 165 名について、情報を得ることができた。165 名が 145 家族（または同居グループ）に属しており、145 家族の総数は 588 名であった。発症日等から 165 名のうち、145 名は家族外での感染、20 名は家族内での 2 次感染が疑われた。つまり、145 家族の総数 588 名から家族外での感染が疑われた 145 名を引いた残り 443 名のうち 20 名が 2 次感染したと考えられ（図 2）、家族内の 2 次感染率は 4.5%と推定された。なお、ここで言う 2 次感染とは、初発例の発症日から 7 日間の接触者健康観察期間中に新型インフルエンザ RT-PCR 検査にて陽性となったものを指す。

2 次感染例 20 名のうち、12 名は先行する発症者の兄弟姉妹であり、5 名は両親であった。抗インフルエンザウイルス薬予防投与歴は、20 名中 17 名が予防投与無し、オセルタミビル、ザナミビルの予防投与が各 1 名、予防投与歴不明 1 名であった。

4）血清疫学調査結果：

関西大倉高等学校に在籍している 647 名を対象に血清疫学調査を行い、うち 102 名が中和抗体価 160 倍以上、211 名が 10 倍以上 160 倍未満の値を示した。5 月の流行時の診断状況を参考に 160 倍をカットオフとしたところ、102 名（うち当該時期の健康状況調査結果が揃っており、分析可能な者 98 名）中 18 名は採血前に発熱や呼吸器症状が認められず、不顕性感染の可能性が高いと考えられた（図 3）。また、160 倍以上の抗体価を認めているにも関わらず、その後インフルエンザと診断された者が 3 名おり、再感染した可能性が考えられた。

一方、中和抗体価 40 倍以上であったのは 180 名であった。この 180 名のうち、実地疫学調査で採血時までの症状を確認できず不顕性感染の可能性が否定できないと考えられたのは 68 名であった。

この 68 名に対して、2009 年 4 月 28 日から 5 月 31 日までの家族、同居者の症状について、追加調査票の記入を依頼した。回答が得られたのは 65 名（96%）であった。このうち、6 名（9.2%）が調査対象期間中に家族になんらかの症状（発熱、咽頭痛、咳、鼻汁

など）を認めたと回答した。それぞれの家族は、1名を除いてごく軽度の症状のみであり、受診行動を伴っていなかったこともあってインフルエンザを発症した可能性を検討することは困難であると考えられた。

68名のうち1名（1.5%）で、A高等学校生徒の家族が2009年5月中旬に新型インフルエンザA/H1N1を発症し、RT-PCR法による確定診断を受けていた。この症例については感染の状況を確認するために、さらなる追加調査を行った。その結果、症例には生徒以外からの感染伝播を思わせるようなエピソードを認めなかったが、発症数日前に当該生徒に軽い鼻汁が存在したことが新たに明らかとなった。このことからは、生徒が新型インフルエンザA/H1N1に感染して軽い鼻症状をきたしており、同時期に生徒から感染した可能性が否定できないと考えられた。

D. 考察

2009年に発生した新型インフルエンザによる患者が最初に発生したのは関西地方であり、5月日には神戸市、大阪府から相次いで患者発生報告があった。本稿は、その中でも大阪で実施された疫学調査結果について紹介するものである。

大阪で集団発生の起ったA中学校・高等学校では、新型インフルエンザの第一例目が探知された直後にはすでに新型インフルエンザの集団発生が確認されたが、同高校2年生において5月9日ごろからA型インフルエンザと診断されていたILI発症例の増加が確認されており、これも含めて一連の集団発生であった可能性が高い。A中学校高等学校では、まず高校2年生、次いで高校1年生、さらには高校3年生と1-2日の間隔を経て他の学年にも集団発生が拡大していったと考えられた。一方、高校生とは接点が少ない中学生への拡大はわずかであった。また、このA中学校・高等学校よりも前に大阪府内で新型インフルエンザが発生していたか、あるいは同校での新型インフルエンザの発生の起源等については、残念ながら判断する材料が得られなかった。

家族内感染については本調査における2次感染率は4.5%であり、今後更に検討を要するが、両親よりも兄弟姉妹の感染例の方が多かった。2009年5月の段階では、発症例の家族に対しては大半が予防内服が実施されていたが、その開始のタイミングや発症者との曝露機会に関して、更に詳細な情報とその分析が必要であると思われる。予防内服投与中の発病例2例のうち、オセルタミビル内服例では、2時発症例からオセルタミビル耐性ウイルスが検出されたことは、特筆すべきであると思われる。

新型インフルエンザは、発生以前に世界中で感染者は存在せず、2009年5月よりも前に日本国内における感染者は皆無である。従って、抗体価の測定によって判明した感染者は、全て5月以降の感染者であり、感染例における症状の有無や不顕性感染例の検討等に関して、極めて貴重な機会であったと考えられる。今回、血清疫学調査において、感染と判定する中和抗体価の基準を160倍とし、該当する者の症状について検討を行ったが、特異度を高くして、殆ど全てが感染者である者の中での新型インフルエンザ発生後の健康状況調査結果の分析を実施することを目的としたためであり、抗体価が160倍未満の者であっても感染した例が存在するものと考えられる。

血清疫学調査結果からは、新型インフルエンザウイルスに感染した場合であっても、症状のない不顕性感染例が存在することが示されたが、これは今後新型インフルエンザの感染対策を考慮する上においても重要な点となると思われる。また、不顕性感染例の感染性に

関する今回の検討では、全くの無症状感染例から家族への２次感染例を検知することはできなかったが、まだ不顕性感染例の周囲への感染性を否定できるものではなく、今後同様の機会があれば更に検討例を積み重ねていく必要があるものと思われる。

E. 謝辞

本調査・研究を実施するにあたり、ご協力いただいた厚生労働省健康局結核感染症課、大阪府健康医療部、大阪府各保健所、大阪市保健所、堺市保健所、高槻市保健所、大阪市立総合医療センター、市立堺病院、市立豊中病院の関係者の方々に深謝いたします。

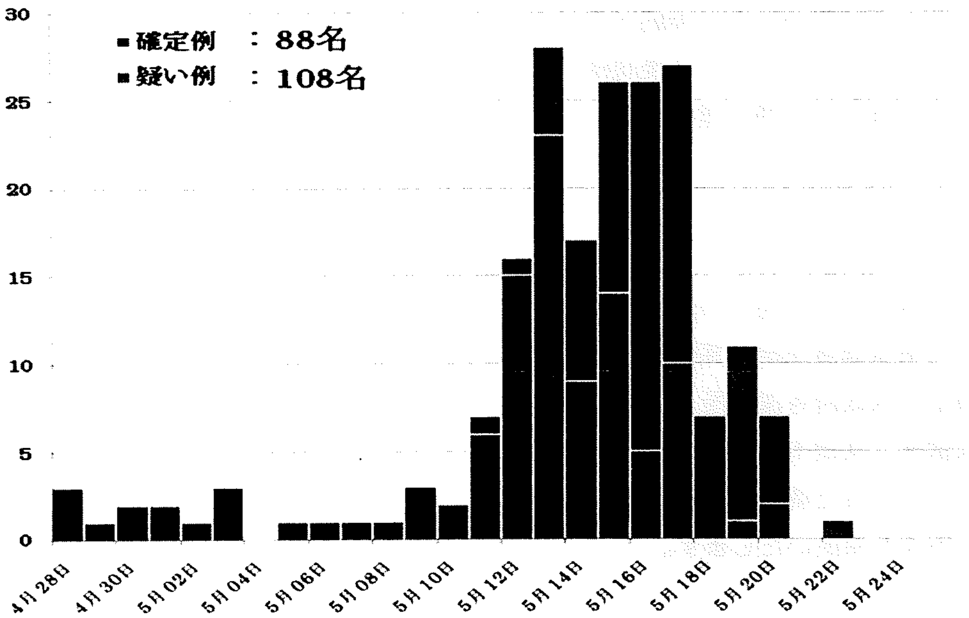


図 1. 発症日*を基準とした A 中学校高等学校での ILI 発症例の流行曲線（n=196）（発症日不明 2 名を除く） *発症日は 38 度以上の発熱を認めた

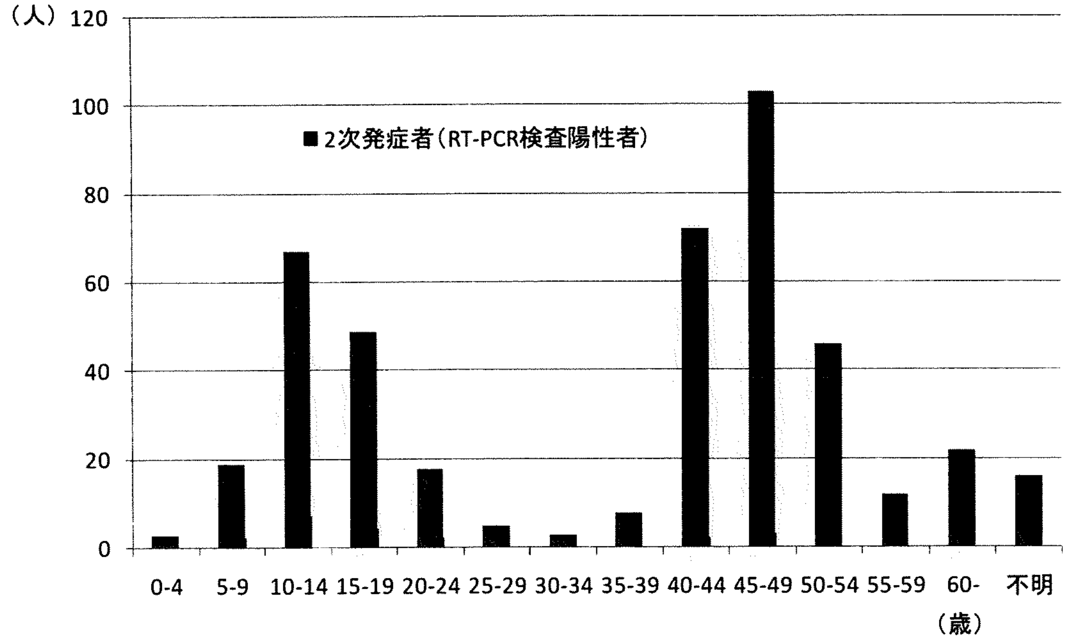


図 2. RT-PCR 検査陽性者の家族（145 家族 443 名）と 2 次発症者の年齢分布

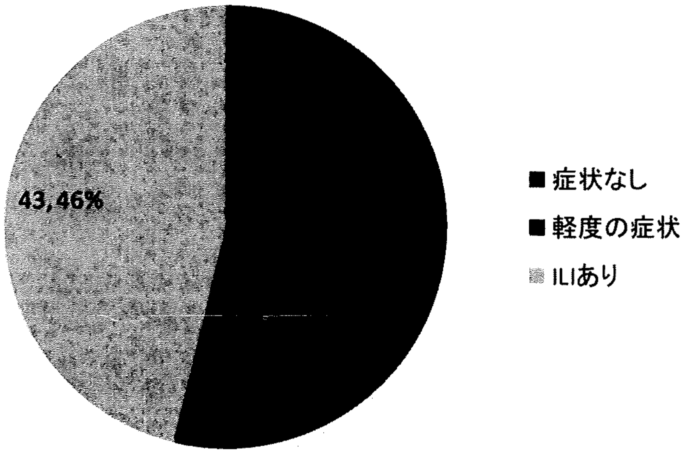


図 3. 抗体価 160 倍以上であった 98 名の 2009 年 5 月～8 月のインフルエンザ様症状および軽度の呼吸器症状の有無について

平成21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）
「国際的な感染症情報の収集、分析、提供機能およびわが国の
感染症サーベイランスシステムの改善・強化に関する研究事業」
（研究代表者：谷口清州）分担研究報告書

「感染症の患者情報と病原体情報の評価に関する研究」
（非流行期におけるインフルエンザサーベイランス）

研究分担者　倉田毅　富山県衛生研究所長
研究協力者　堀元栄詞　富山県衛生研究所
研究協力者　滝澤剛則　富山県衛生研究所

研究要旨
インフルエンザの非流行期においても患者発生を的確に探知するために、富山県において非流行期（8～11月）におけるインフルエンザサーベイランスを行った。今回は調査開始前にpandemic（H1N1）2009が発生し、設定期間の後半である10月中旬以降は本格的な流行となった。この期間、7病原体定点で101人の患者から検体を採取し検査を行ったところ、新型インフルエンザウイルス（AH1pdm）が90件検出された。新型インフルエンザの出現を早期探知するために、非流行期のインフルエンザサーベイランスの調査方法をこれまで検討してきたが、実際のパンデミックを経験してみて、行政対応等組織的な取り組みが必要であるなどのいくつかの課題が見つかった。今後はこれまでの課題点の改善を検討し、より効果的・効率的なサーベイランス体制のあり方について検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

富山県におけるインフルエンザ病原体サーベイランスについては、毎シーズン12～3月の間、県内に7ヶ所の病原体定点医療機関（病原体定点）を設け、5検体/月を目標に鼻腔拭い液等の検体採取を行っている。昨シーズンの状況を見ると、各病原体定点によって検体数に差はあるものの、概ね患者発生動向に即して検体採取することが出来ており、流行期においては、病原体サーベイランスが機能していると言える。その一方で、非流行期は病原体定点に検体採取を依頼していないことなどの理由により、病原体サーベイランスを行っていない。

近年、全国各地から夏季におけるインフルエンザの集団発生事例が報告されており、日本のインフルエンザの流行は冬季だけであるという従来の概念が崩れつつある。さらに、過去のインフルエンザパンデミックの発生状況を見ると、夏季に小さな流行が発生しており、パンデミック対策としても、非流行期の病原体サーベイランスを行うことは非常に重要で

ある。

我々は、過去 2 年間にわたり、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行い、その調査方法等についてこれまで検討してきた。今回は、2009 年 4 月に、ブタ由来インフルエンザウイルス A/H1N1 のヒトへの感染事例が報告され、その後 pandemic (H1N1) 2009 へと進展する状況の中でサーベイランスを行い、その調査方法等について検討したので報告する。

B. 研究方法

非流行期のインフルエンザ患者サーベイランスは、感染症発生動向調査による県内 48 定点医療機関からの患者報告数を利用した。病原体サーベイランスは、病原体定点として県内の感染症発生動向調査の定点から 11 か所の医療機関（内科 2 か所、小児科 9 か所）に調査協力を依頼した。病原体定点の選定に際しては、県内全域を網羅するよう配慮し選出した。調査期間は、2009 年 8～11 月（第 32～49 週）とした。検体は、病原体定点を受診した患者でインフルエンザ様の症状があり、かつ、迅速診断キットで陽性になった患者から鼻腔拭い液を 1 人 1 検体ずつ採取した。検査は国立感染症研究所から提示された「病原体検査マニュアル H1N1 新型インフルエンザ（2009 年 5 月 ver.1)」及び「病原体検査マニュアル高病原性鳥インフルエンザ（2008 年 8 月改定)」を元に遺伝子検査［リアルタイム RT-PCR（TaqMan Probe 法）および One-step RT-PCR］を行い、インフルエンザウイルスの遺伝子を検出・同定した。検出対象インフルエンザウイルスは、次のとおりである。

1. 新型インフルエンザウイルス AH1pdm（AH1pdm）
2. A ソ連型インフルエンザウイルス（A ソ連型）
3. A 香港型インフルエンザウイルス（A 香港型）
4. B 型インフルエンザウイルス（B 型）

C. 研究結果

調査期間中、感染症発生動向調査による県内のインフルエンザ患者報告数は、第 35 週で流行期に入ったことを示す目安である定点あたり 1 人を超えたが、その後は低いレベルで推移した。本格的に流行が始まったのは第 42 週以降であり、その後、急激に報告数が増加し、第 48 週でピーク（43.06 人/定点）に達した。報告数の比較的少ない、いわゆる「くすぶり流行」の期間（第 32 週～第 41 週）では、報告数に地域差があったが、この期間の流行が散発的に起きていたことが影響したと思われた。本格的な流行が始まってからは、地域差はあまり認められなかった。

病原体定点では、7 定点で計 101 人の患者から検体を採取した。遺伝子検査の結果、AH1pdm が 90 件検出されたが、11 件はインフルエンザウイルス陰性であった。検体数と患者報告数の推移を比較すると、患者報告数に先行して検体数が増加する傾向があった（図参照)。

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は、今年で 3 年目になる。これまでの結果では、非流行期のインフルエンザの動向は、11 月上旬から低いレベルで患者報告が続く傾向があり、また、同一県内であっても地域によって流行するウイルス亜型が異なることが確認されている。調査方法は、流行期のサーベイランスと同じく定点把握で行ったが、患者報告数が少ない上に、散発的に発生する集団感染に際しては、早期に患者を探知するには限界があることが示唆された。そのため、現行の定点把握によるサーベイランスに追加して、学校での発生状況等を把握するシステム等を組み合わせることが必要と考えていた。

そのような背景のなか、今年 4 月末に、ブタ由来インフルエンザウイルス A/H1N1 のヒトへの感染事例が報告され、その後 pandemic（H1N1）2009 へと進展した。富山県では、6 月 28 日に全数報告として最初の患者が確認され、その後全数報告が中止となる 7 月 24 日まで、散発的に患者報告があったが、7 月中は患者定点からの報告はほとんど無かった。しかし、8 月に入ると散発的に患者が報告されるようになり、しばらくはくすぶり流行の期間が続いた後、10 月中旬から本格的な流行が始まった。

今回、非流行期を 8～11 月と設定したが、10 月中旬には既に本格的な流行期に入っており、この時期を捉えて調査することが適切であったかは検討が必要と思われる。しかし、1981 年に感染症発生動向調査が始まって以来、この時期にこれほどまでインフルエンザが流行したことは無く、また、季節性インフルエンザの場合でも、流行期間を予測することは困難であることからやむを得ないことであると考える。むしろ、非流行期から流行期へとどのタイミングでどのように対応を切り替えるかが問題となる。今回の調査でも、病原体定点には、当初、可能な限り全インフルエンザ患者から検体採取をすることを依頼していたが、急激に患者数が増加したことにより、10 月下旬には定点からの要請に応え、検体採取数を絞った。第 46 週以降、患者数が増加しているにもかかわらず、検体数が減少しているが、これは前述の対応の切り替えが影響していると思われる。

検体の搬入に関しては、各厚生センター・保健所の協力を得ることができた。これは、この調査結果に対する行政サイドの意識が非常に高かったことや、調査開始以前の 7 月までは、全数調査として、積極的に検体が搬送されたことが効を奏していると思われた。

検査時期については、緊急を要する検査以外はほぼ週一回程度のペースで実施した。検査や搬送の効率を考えたときに、これくらいで実施することが妥当であると考えられた。

国の新型インフルエンザ A/H1N1 に対するサーベイランス体制は、7 月 24 日以降、それまでの全数報告に代わり、クラスターサーベイランス、入院サーベイランス、ウイルスサーベイランスが実施された。各サーベイランスは目的こそ異なるが、遺伝子検査を必要とした。集団感染の早期探知という目的でクラスターサーベイランスが行われたが、患者診察時に、疫学情報を聴取することが難しく、

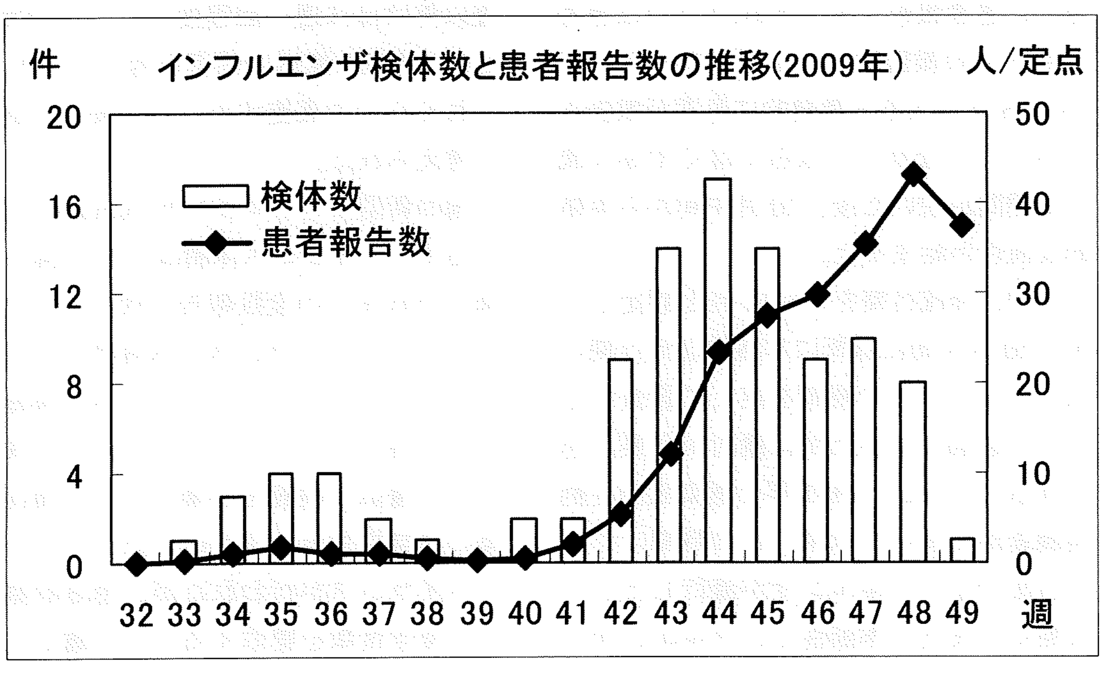
また、クラスターの定義が曖昧なケースもあったため、検体採取の有無について混乱が生じた。そのため、8月下旬には、特別な場合を除き、クラスターサーベイランスでは検査確定が不要となった。クラススターサーベイランスは、本調査の課題である定点把握によるサーベイランスの限界を補うものであると考えられるが、その一方で、医療機関や各厚生センター・保健所等の関係者の協力が必要であると同時に、調査項目の簡素化など、調査方法について検討する必要がある。

E. 結論

新型インフルエンザの出現に対する早期探知を念頭に置いて、非流行期のインフルエンザサーベイランスの調査方法をこれまで検討してきた。これまでの調査で、定点把握によるサーベイランスには限界があるという課題を残したまま、実際にパンデミックを経験したが、行政対応等組織的な取り組みが必要であるなどのいくつかの課題が発見された。課題点の改善を検討し、今後もより効果的・効率的なサーベイランス体制のあり方について模索する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報　無し。

G. 学会発表等　無し



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

重症死亡例から分離された新型 A/H1N1pdm インフルエンザウイルスの性状に関する研究

研究分担者	小渕正次	国立感染症研究所・インフルエンザウイルス研究センター
研究協力者	安孫子千恵子	山形県衛生研究所・微生物部
	大金映子	栃木県保健環境センター・微生物部
	塚越博之	群馬県衛生環境研究所・保健科学係
	戸田昌一	山口県環境保健センター・保健科学部
	木村博一	国立感染症研究所・感染症情報センター
	野田雅博	国立感染症研究所・ウイルス第三部

研究要旨　山形県、栃木県、群馬県および山口県内で、A/H1N1pdm 新型インフルエンザの重症患者から分離されたウイルス株について、詳細な性状解析を行った。その結果、分離株はいずれも季節性 A/H1N1 インフルエンザウイルスとは抗原性が大きく異なるものの、その大半は A/H1N1pdm ウイルスのワクチン株 A/California/7/2009 と類似の抗原性を示した。さらに、これら分離株の HA、NA 遺伝子を調べたところ、重症化に関わるような共通した遺伝子の変化は見られなかった。しかし、A/H1N1pdm ウイルスが季節性インフルエンザとして定着するまでの間、重症死亡例について継続的にウイルスの性状を調べる必要がある。

A．研究目的

2009 年4月にメキシコ、米国カリフォルニア州南部で感染が始まったブタ由来の新型 A/H1N1pdm インフルエンザウイルスは、数週間で世界中に感染が広がった。インフルエンザ株サーベイランスの目的は、流行株の動態を把握することにより、次シーズンの流行傾向を予測するとともに、ワクチン候補株を選定することである。一方で、新型ウイルスのパンデミックでは、ウイルスの病原性や伝搬力など未知な部分も多いため、季節性インフルエンザよりも大きな健康被害がでる恐れがある。そこで、全国 76 ヶ所の地方衛生研究所（地衛研）のうち、北海道・東北・新潟地区１ヶ所、関東・甲信・静岡地区２ヶ所、中国・四国地区１ヶ所の地衛研から協力を得て、新型インフルエンザの重症患者から分離したウイルス分離株について、詳細な性状解析を行った。

B．研究方法

2009 年5月から 2010 年2月までに、山形県、栃木県、群馬県および山口県内で新型インフルエンザによる下気道炎あるいは脳症で入院した患者から咽頭ぬぐい液を採取し、それぞれの地衛研において、MDCK 細胞を用いてウイルス分離を行った。さらに、それらウイルス分離株について、抗原解析および遺伝子解析を行った。

C．研究結果

１．重症患者からのウイルス分離。

下気道炎患者からの A/H1N1pdm ウイルス分離株数は、山形県 57 株、栃木県 36 株、群馬県 20 株、山口県 96 株であった。脳症患者からは、山形県 4 株、栃木 2 株、群馬 5 株、山口県 4 株が分離された。さらに、山形県 1 株（肺炎患者由来）、栃木県 2 株、群馬県 2 株、山口県 3 株（肺炎患者由来 2 株を含む）