

報データベースの紹介. 日本医師
会,136:2439-2443,2008.

- ・ 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
- ・ 既往歴（低出生体重、シナジス®接種歴）
- ・ 既往症（喘鳴、湿疹の有無、RAST）
- ・ 家族歴（気管支喘息、アトピー性皮膚炎）
- ・ 臨床経過（通院／入院）

図 1 報告項目

1

(a) 都道府県を選ぶ

(b) 市町村を選ぶ

図 2 症例登録画面

※このWebページのURLとパスワードは風にて周知。登録はほとんどが風参加者。

2

http://rsv.children.jp

図 3 トップページ

3

(1) 追加情報は、カラーでのみ提供。これでは表示が限られていない場合があります。当サイトには10000人以内の、カラーでのみ提供。これでは表示が限られていない場合があります。10000人以上の報告は、カラーでのみ提供。これでは表示が限られていない場合があります。10000人以上の報告は、カラーでのみ提供。これでは表示が限られていない場合があります。

(2) 都道府県別の報告数推移

図 4 都道府県の詳細情報ページ

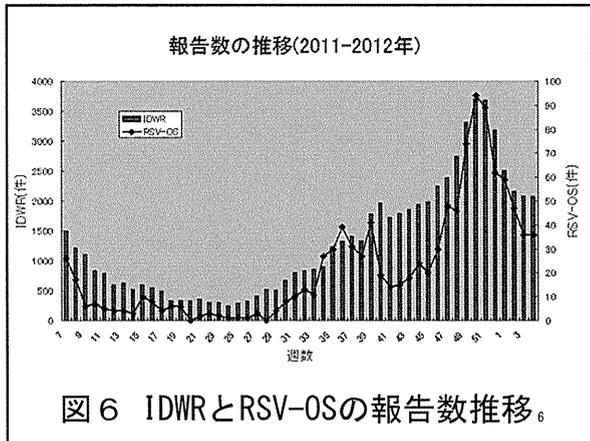
4

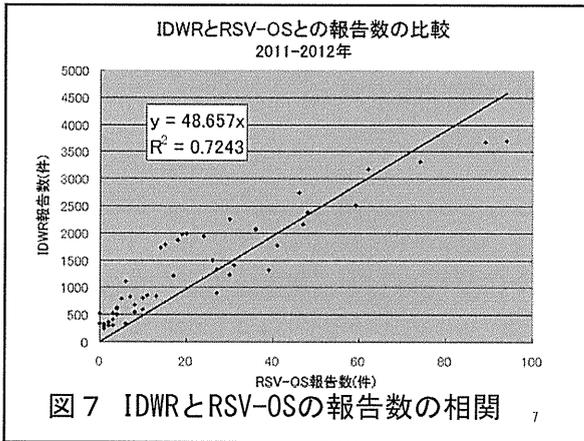
有志の割合と割合色

都道府県	報告者数	人口	10万人当たり 報告者数	0	0.1以下	0.1以下	0.1以下	0.1以下	0.1以下
北海道	6	5570449	0.11	05 滋賀県	15	1290000	1.07		
青森県	2	1462028	0.14	06 京都府	3	5055509	0.11		
岩手県	0	1294024	0	07 大阪府	13	8811653	0.15		
宮城県	7	2347071	0.30	08 兵庫県	10	5538787	0.18		
秋田県	0	1120646	0.07	09 奈良県	6	1400000	0.43		
山形県	1	1490000	0.06	10 和歌山県	3	1019459	0.29		
福島県	2	2566644	0.01	11 鳥取県	1	509000	0.17		
茨城県	5	2989741	0.17	12 島根県	0	731944	0		
栃木県	2	2923795	0.01	13 岡山県	6	1952524	0.31		
群馬県	1	2036102	0.05	14 広島県	5	2373250	0.17		
埼玉県	11	3368392	0.16	15 山口県	0	1473900	0.44		
千葉県	6	6088415	0.01	16 徳島県	1	759194	0.53		
東京都	19	12785371	0.15	17 香川県	3	1006700	0.3		
神奈川県	8	8388952	0.09	18 愛媛県	4	1451976	0.28		
新潟県	4	2484794	0.17	19 高知県	0	781545	0		
富山県	4	1465993	0.34	20 福岡県	1	5055850	0.02		
石川県	1	815946	0.12	21 佐賀県	4	250197	0.47		
岐阜県	1	376315	0.11	22 長門県	1	1453421	0.07		
静岡県	1	2100184	0.05	23 熊本県	3	1827000	0.16		
愛知県	4	2103942	0.19	24 大分県	0	1200805	0		
岐阜県	4	3500410	0.11	25 宮崎県	2	1142658	0.18		
東京都	6	1052865	0.12	26 鹿児島県	1	1730422	0.08		
三重県	3	1976500	0.16	27 沖縄県	1	1273172	0.07		

図 5 各都道府県の有志者 (2011年シーズン)
(2012/2/17のスクリーンショット)

5





ツイッターを利用したインフルエンザの流行状況の把握に関する研究

2011-2012 年 調査

○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

= 研究要旨 =

インターネットユーザーがいつでも自由に”ツイート(つぶやき)”と呼ばれる書き込みができるインターネット上のサービス”ツイッター”で、インフルエンザに罹患したと推定できるツイートを集計し、その件数の推移が感染症週報との報告数との相関を観た。ツイッターの書き込みから、インフルエンザの流行を探る手法について検討を行う。

A. 研究目的

インターネットユーザー(以下、ユーザー)がいつでも自由に”ツイート(つぶやき)”と呼ばれる書き込みができるインターネット上のサービス”ツイッター”では、しばしばユーザー自身インフルエンザ(flu)に罹患したとのツイートが書き込まれている。

日本語のツイートから、ユーザー自身が flu に罹患したとのツイートを探し、その件数の推移が感染症週報(IDWR)との報告数との相関を探る。また、ツイッターの書き込みから、flu の流行を探る手法について検討を行う。

B. 研究方法

ツイッターが提供している検索条件に合致したツイートやユーザー背景を抽出できるAPI(Application Program Interface:)を組み合わせて、以下の Web サイトを構築した。図1はその先頭ページである。構築した Web サイトを「TweetFlu」と名付け、以下の URL に配置した。

<http://tweetflu.jp>

キーワード「インフル」を含むツイートを抽出し、その中から除外するキーワード(図2)を含んだツイートは、集計から除外した。また「インフル」以外に flu の流行を疑うキーワードとして「学級閉鎖」や flu 治療薬の「タミフル」「リレンザ」「イナ

ビル」も加えた。

構築した Web サイトには、次のような以下の集計ページを準備した。

(1) プロフィールで都道府県が設定されているユーザーのツイートの場合、その都道府県毎に集計を行い、ツイート数に応じて当該都道府県のピンの色を変えて件数を表現(図3)。

(2) 週毎に集計を行い Web サイト上に集計結果を表示(図4)。また flu の流行情報を求めるユーザーに対して、全国版と各都道府県別に、一定時刻に集計結果のツイートを自動的に発信する”ボット”も準備し、Web ユーザーに当 Web サイトの周知を図った。

TweetFlu の集計と IDWR の flu の総報告数の推移を比較検討を行った。また集計に利用されたツイートが、流行状況を把握するために用いられるかどうかを読解し確認した。

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. IDWR と TweetFlu との相関

2011 年第 49 週から 2012 年第 6 週までの、IDWR のインフルエンザの総報告数と TweetFlu の集計の推移が図 4 である。近似式は「 $y=8.4798x - 159826$ 」となり、その場合の関係係数(R2)は 0.952 となった(図 5)。

2. 抽出精度の検証

調査期間をIDWRで最も報告が多かった2012年1月30日から2012年2月5日とした。同期間に「インフル」を含むツイート数は、41023件であった。そのうち否定語を含むツイート数は4569件であった。このツイートを差し引いて残る36454件が、ユーザーがfluに罹患したか周囲の流行状況に関するツイートの可能性が高い。

2012年1月30日深夜0:00からの300件のツイートを分析した。300件目のツイートは2012年1月30日AM0:56であった。

TweetFluが収集したツイートを「インフル」「学級閉鎖」「タミフル」「リレンザ」「イナビル」を含むツイートに分け、それぞれの内容を検討した。キーワード毎の割合を図6に示す。「インフル」が最も多く63%、次いで「学級閉鎖」が22%であった。

キーワード「インフル」において「ユーザー本人が罹患した」「家族の罹患」「周囲(職場、学校)の罹患」「誰が罹患したのか不明」「fluの罹患ではなかった(否定)」「一般的なfluの話題」「その他」に分類した(表1)。fluの発生として集計に用いることができるツイートは、本人、家族、周囲、不明を併せて80件(42.3%)であった。flu罹患を明らかに否定しているツイートは10件(5.3%)であった。

上記外の「インフル」を含むツイートには、特定できない一般的な流行の話題やニュース、ユーザーに対するお見舞いの言葉や、容態を尋ねる、流行に注意するようなツイートであった。

キーワード「学級閉鎖」においては、実際に学級閉鎖が行われた旨のツイートが22件(32.8%)、それ以外に学級閉鎖に対する期待感が込められたツイートが30件(44.7%)であった。

治療薬のキーワードでは「タミフル」が最も多く34件であった。ただ11件(32.3%)はニュースに関するツイートで流行を反映する内容ではなかった。

3. ボットのフォロー数

表2に各ボットのフォロー数を示した。

D. 考察

1. TweetFlu - 発想の経緯、概念

インフルエンザの流行調査には、以下から情報を求める事ができる。

- (1) 医療機関(薬局を含む)
- (2) 学校・保育園
- (3) 罹患した患者から直接

(1)(2)の経路は、すでに研究機関や厚労省が集計し発表している。しかし(1)(2)は、関係者にとっては本来の業務では無く、依頼に応じて行う業務で、報告に常にラグタイムが発生する懸念がある。また集計作業や集計結果の公開に人が介在すると、市民への周知がさらに遅れる。

(3)の経路で、罹患した患者自らが情報発信してもらえば、ラグタイムを小さくする可能性がある。なおかつ人が集計に介在せず、すべて自動化された運用が最も望ましい。

しかし、現状では罹患した患者自らが容易に罹患した旨を情報発信するサービスや運用は存在しない。何らかのサービスの利用状況や発言から、推測していく方法を考える必要がある。

例えば(3)の経路では、大手検索サイト「Google」では、「インフルエンザ」というキーワードを検索する人が多い地区は、インフルエンザが流行していると推論づけ「Google flu trends」としてfluの流行情報を提供するサービスを行っている。

<http://www.google.org/flutrends/jp/#JP>

本調査・研究は、「ツイッター」と呼ばれる、インターネットユーザーが「つぶやき(ツイート)」と呼ばれる短文を投稿し、閲覧できるコミュニケー

ション・サービスに着目した。

Twitter <http://twitter.com/>

2009年6月時点で、日本国内からTwitterにアクセスしているユニークユーザーは約320万人(全世界では約1.1億人)。男女比は、男性が72%、女性が28%。年齢層は、最も多い層が35-44歳の42%、そして45-54歳の18%、25-34歳の17%とされている。

2010年6月の投稿数は国別で日本は世界で2番目にTwitterへの投稿数が多く、米国に次いで全体の18%を占めた。日本のTwitter利用者数は2010年時点で前年の19倍に達しており、実利用者数に限ればすでに米国を追い抜いているとされている。

こうした膨大なユーザーのツイートの中には、fluに罹患した旨の内容が含まれている。その件数の推移は、実際の流行を反映していると考えた。ユーザーの地域情報を取得できれば、流行地域を特定することも可能かもしれない。

Twitterは、様々な利用法や情報提示を可能にするAPIが、多数公開されている。キーワード「インフル」が含まれるツイートのみを抽出しWebサイトで集計表示することも可能である。これらの集計にも人は介在せずに、すべてリアルタイムに処理が可能で、報告からWeb公開までラグタイムが発生しない事も利点である。

以上の発想の元に準備したWebサイト「TweetFlu」の集計結果を検討した。キーワード「インフル」が含まれるツイートの件数とIDWRの報告数の推移を比較すると、決定係数が0.9520であり、高い相関が観られた。その理由として以下の事柄が考えられる。

1. fluの流行が無くても、ユーザーのfluへの関心は高くツイートは“0”にはならないと予想し、線形近似式のy切片を“0”とせずに作成した。

2. ツイートは文字数の制限があり、ユーザーは短い単語を使用する傾向がある。そこで抽出するキーワードを「インフルエンザ」の7文字から「インフル」の4文字に変更したことで抽出率が高まった。

しかし、ツイートの件数とIDWRの報告数の推移に、結果として高い相関が観られるが、ツイートの内容を読むとflu罹患したユーザーは42.3%程度であった。一方、キーワード「インフル」以外に、「学級閉鎖」などのキーワードでもfluの流行をよく反映している。またfluの治療薬名もflu流行を反映する可能性がある。

感染症の流行は様々な情報源より集計を行い、実際の流行を推察するべきである。罹患した患者自身からの情報提供という経路を否定すべきでないと考ええる。最も早く流行を知るという点では、罹患した患者から直接得る情報の収集手段は有効であると考えられる。

「インフル」を含むツイートから、fluに対する市民の反応が読み取れる。Tweetfluが示すツイート数の推移は、市民や社会がfluで受けた衝撃、影響(インパクト)の強さとも言える。

また抽出するキーワードを「症状」に置き換える事で、まだ臨床症状が明らかでない感染症の流行を早期に察知する症候群サーベイランスとして利用できる可能性もある。

疾病の流行とツイートに関する調査研究は、まだごく僅かしか行われておらず、早稲田情報技術研究所の加藤らの研究が知られている。そして以下のWebサイトを構築し、感染症の早期探知を試みている。

感染症トレンド検知 <http://infection.wit.jp/>

ツイートの研究は未だ確立しておらず、本年の調査結果は、研究を否定するものではない。

今後も様々な調査や研究が行われると考える。

2. 抽出精度を高めるために

次年度の流行では、flu 流行や罹患を示すキーワードをさらに増やし、ツイートの抽出も検討すべきである。そして罹患者のツイートで特異的なキーワードの組み合わせを探る必要がある。

新聞などのメディアのツイートは、ニュースとして自動的に書き出されており、除外ユーザーの設定も必要である。昨シーズンはスポーツ選手が flu に罹患すると、そのツイートが増える現象も確認された。芸能人、政治家、スポーツ選手などが flu に罹患したら、随時、否定語を追加していく必要がある。

3. 罹患時に「インフルエンザ」をつぶやくユーザーを増やすために

ツイッターユーザーが、flu に罹患したときにいつもツイートを必ず書き込むとは限らない。罹患時にツイートを書き込んでもらうためには、インフルエンザの流行を探るプロジェクトが存在していることをユーザーに、広く知ってもらう必要がある。

そのために、能動的な情報発信が一つの方法である。それには TweetFlu の集計結果を一定の時間毎に自動的にツイートするボットを作成した。同ボットをフォローするユーザーはまだ多くないが、有益な情報を発信するボット(ユーザー)には多数のフォローをするユーザーが現れる。本サイトの存在と意義を知ってもらい、ツイートで社会貢献できる事を広く知ってもらえと期待する。

E. 結論

1. Twitter が提供する API を用いて「インフル」という単語をキーワードにツイート数を集計表示する Web サイトを構築した。
2. そのツイート数と IDWR との報告数の推移の比較をおこない、強い相関が観られた。
3. flu 罹患したユーザーに特異的なツイートの

抽出方法の検討が必要である。

4. flu に罹患した場合に自主的にツイートを書き込むユーザーを増やす必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. メディア

1. 読売新聞 2月8日 夕刊 「インフル情報 つぶやく速報」
2. 日経メディカル・オンライン 「パンデミックに挑む」

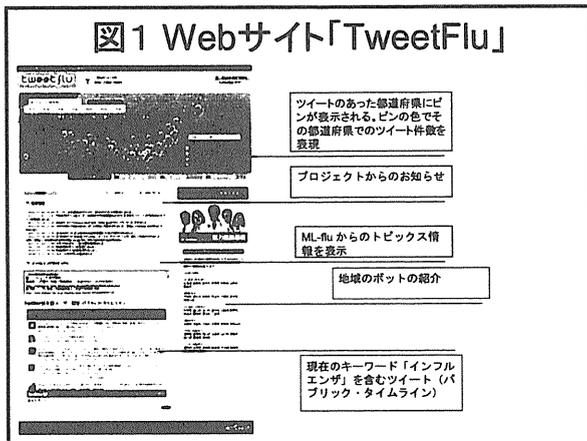
H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし



- ### 図2 否定語一覧
- ・ 予防
 - ・ 注射
 - ・ 接種
 - ・ 摂取
 - ・ 打つ
 - ・ 鳥
 - ・ 鶏
 - ・ ツル
 - ・ 対策
 - ・ 陰性
 - ・ じゃなくて
 - ・ だったらどうしよう
 - ・ もし

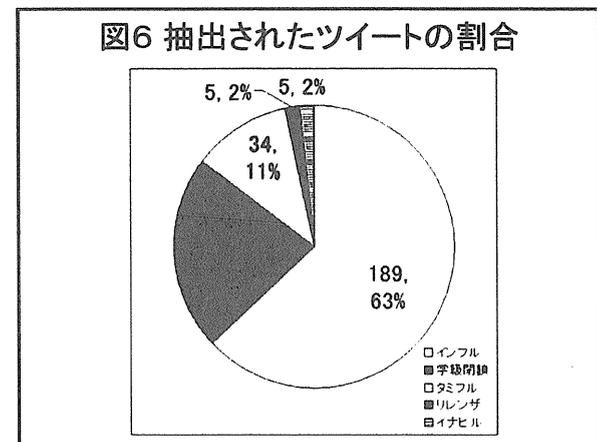
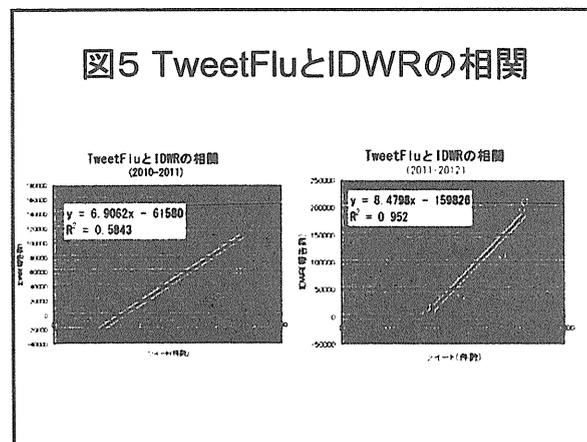
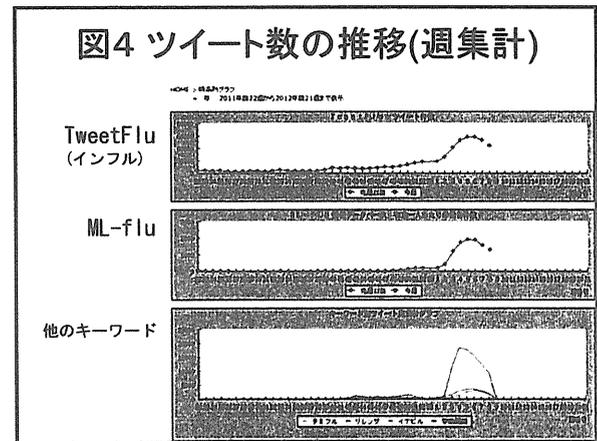
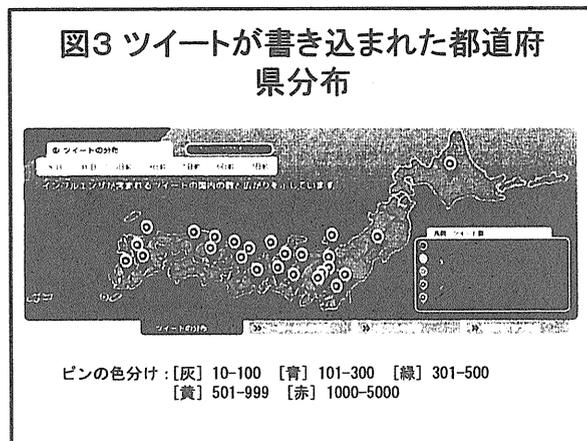


表1 ツイートの分類(2011-2012)

インフル		189件
本人が罹患		22
周囲の誰かが罹患	家族・血縁	8
	学校・職場	2
	友人	4
	その他・不明	26
罹患者が不明		1
疫学		16
一時的な流行	メーカ	3
	その他	12
その他の話題		81

学級閉鎖		67件
疫学		22
閉鎖		16
閉鎖		2
その他		13

タミフル		34件
本人		2
疫学		7
メーカ		11
その他		14

リレンザ		5件
本人		1
その他		4

イナビル		5件
疫学		1
その他		4

表2 各ボットのフォロー数

全国版BOT	10フォロワー
北海道、東北BOT	6フォロワー
関東BOT	7フォロワー
北信越・中部BOT	4フォロワー
関西BOT	4フォロワー
中国・四国BOT	6フォロワー
九州・沖縄BOT	8フォロワー

電子カルテ「ダイナミクス」から ML インフルエンザ流行前線情報
データベースへのインフルエンザ診断症例の自動登録システムの構築

○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 東金城克治 医療法人西藤こどもクリニック

= 研究要旨 =

目的:診療所に広く普及している電子カルテ「ダイナミクス」にて、ML インフルエンザ流行前線情報データベース(ML-flu)へのインフルエンザ症例の自動登録システムの構築し、ML-flu へ症例登録している医師の負担軽減。

方法:ダイナミクスの診療記録より言語解析を併用し、インフルエンザ(flu)症例を抽出し、ML-flu へ自動登録システムを構築する。このシステムにより、ML-flu 症例登録に求められる情報を抽出し CSV 形式のデータ・ファイルを作成する。検討対象は西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニックと医療法人西藤こどもクリニックにて稼働しているダイナミクス。

結果:ダイナミクスの診療情報から、西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニックでは、flu 症例を 100.0%(118/118 例)の確立で抽出できた。医療法人西藤こどもクリニックでは 171 件中に、10 件の抽出漏れがあった。

考案:診療所で広く普及している電子カルテで、その診療録から flu 症例を高い確率で抽出できた事は意義深い。ML-flu の報告で負担となっている症例登録が自動化されることで、運営の協力する医療機関・医師が増え、より一層の flu 症例の収集が可能となることが期待される。

A. 研究目的

2009年12月現在、2791件以上の診療所で導入されており、診療所向け電子カルテでは第3位のシェアとされている[1]。また、2009年8月の時点で支払基金ページに掲載されたオンライン請求を実施した診療所(病院を除く普及率10.3%)9140件のうち、1082件(11.8%)がダイナミクスであり、診療所で広く普及している[a]。また、そのプログラムソースが公開されており、様々な付加機能をユーザーが開発できる特徴がある。

本研究は、flu患者が多く受診する診療所で広く普及するダイナミクスから、ML インフルエンザ流行前線情報データベース(ML-flu)[2-9]へのインフルエンザ診断状況の自動転送システムの構築し、ML-fluへ症例登録している医師の負

担軽減することである。

B. 研究方法

1. 対象

「西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック」と「医療法人西藤小児科」に導入されているダイナミクスの診療情報の内、2011年11月1日から2012年2月25日までの期間の受診者を調査する。

2. 調査方法・システム構築

開発したシステムを「ML-flu 用データ出力アプリケーション(ML-flu アプリ)」と称する。図1にその起動時に表示されるウインドを示す。

(1) 基本設定

最初に使用する際に、ML-flu登録時に求められる情報の内、報告者固有の情報(報告者氏名、メールアドレス、診断キット)、ダイ

ナミクスがインストールされている PC のダイナミクスのデータベースファイルが存在するディレクトリ・パスを設定する(図2)。一度設定を行えば、次回からはこの操作は不要である。

(2) flu 診断時に記載されるフレーズの設定

flu を診断した際に、ダイナミクスの診療ページに決まって入力されるフレーズを設定する。複数設定することも可能である。そのフレーズは医師によって異なり、医師毎に設定する必要がある(図3)。病名が「インフルエンザ」とされている症例で、設定されたフレーズが所見ページにあれば、ML-flu に登録すべき症例と判断され、CSV 形式ファイルへの抽出対象となる。

(3) flu 診断時に処方される治療薬剤のフレーズ

flu を診断した際に、処方される治療薬剤のフレーズを設定する(図3)。複数の薬剤が設定可能である。

2. 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

ML-flu アプリにて、西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニックで診療に使われているダイナミクスで、flu 症例の抽出作業を行った。調査期間中、118 例を flu と診断した。ML-flu アプリにて、同期間中に 118 症例を抽出し(的中率 100.0%)、ML-flu に登録可能な CSV 形式のファイルとして書き出すことに成功した(図4)。

一方、医療法人西藤こどもクリニックでは、調査期間中、171 例を flu と診断した。ML-flu アプリにて、同期間中に 162 症例が抽出され、9 件が抽出から漏れた。一方、医療法人西藤こどもクリニックでは、調査期間中に 171 例を flu と診断した。ML-flu アプリにて、同期間中に 162 症例が抽出された、9 件が抽出

から漏れた。抽出から漏れた症例を検討すると、A 型でイナビルの処方されたケースで 7 件、B 型でイナビルが 1 件、A 型で無投薬が 1 件であった。

D. 考察

今回開発した ML-flu アプリは、どちらの医療機関のダイナミクスからも高い確率で flu 症例を抽出が可能であった。

傷病名、迅速診断の有無、flu 治療薬処方の有無、などの複合的な解析に加え、カルテ文中の flu 症例を診察した際の特定のフレーズ解析を実装したことが、抽出率を高めた理由と考えられる。

電子カルテの所見欄は、自由文であるが、その入力には必ず日本語変換ソフト(IM: Input Method)を介して行われている。ほとんどの IM は効率よく文章入力を行うために、利用者の頻度の高い入力フレーズを記憶している。最初の数文字で、利用者が入力しようとするフレーズを予測し、入力したいフレーズを候補として画面上に表示される。その候補から利用者は求めていたフレーズを選ぶので、フレーズのバリエーションは、実際にはそれほど多くない。調査対象において、flu 症例で用いられていたフレーズは、調査期間中に西藤小児科こどもの・呼吸器アレルギークリニックで 5 種類、医療法人西藤こどもクリニックで 3 種類にとどまった。

解析するフレーズを自由に設定する機能を実装したことで、自由文から定形化した情報へ置き換えが可能となった。

膨大な診療情報から flu 症例を高的中率で一括して抽出できる ML-flu アプリは、ML-flu 報告協力医の負担を大幅に軽減した。ダイナミクスを利用する医療機関に本アプリの存在を紹介し、ML-flu の登録が容易になるよう期待する。

一般にダイナミクスは、セキュリティーの

配慮により、インターネットに接続されていない院内ネットワークで利用が勧められており、それに従う診療所も多いと考えられる。抽出された CSV 形式のファイルは、一旦、外部の記憶媒体（USB メモリーなど）に移し替え、INET に接続された PC から ML-flu ヘファイル転送を行う（図 5）。

効率よく flu 症例を抽出するシステムは実現できたが、ML-flu アプリを普及させるには、ファイルの受け取り作業も煩雑にならないように、高いユーザビリティを備えた運営を心がけなくてはならない。

E. 結論

診療所で広く普及している電子カルテ「ダイナミクス」において、その診療録から flu 症例を高い確率で抽出する ML-flu アプリの開発に成功した。本アプリが普及すれば、ML-flu の報告で負担となっている症例登録が自動化されることで、より多くの協力者を募ることが可能と期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

I. 参考 Web サイト

[a] 医科診療所向け電子カルテ・レセプトシステム : Dynamics [ダイナミクス]

<http://www.hitachi-softec.jp/dyna/>

J. 参考文献

- 病原微生物検出情報,27:p16-17,2006.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [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収集と公開.滋賀医学,27:P77-81,2005.
- [8] 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.
- [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.
- [1] 月刊新医療,2006年9月号.
- [2] 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.
- [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オンライン集積と公開.

インフルエンザ詳細サーベイランスに関する研究
内科医のネットワークからの考察

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H1N1pdm09は世界中に流行が拡大し、日本でも2009-2010年流行期は、H1N1pdm09が流行の主体となった。新型インフルエンザの出現から1年経過した2010-2011年流行期は、H1N1pdm09と共にH3N2とB型の流行がみられ、従来の季節性インフルエンザの流行パターンに類似した流行となった。

今回、2010-2011年流行期におけるインフルエンザ迅速診断キットの診断感度と、インフルエンザの症状の特徴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を対象とした。2010-2011年流行期においてウイルス分離が陽性であった患者から分離されたウイルスは、H1N1pdm09、H3N2、Bであった。

ウイルス分離あるいはPCR法が陽性で感染の存在が確認された患者での迅速診断キットの陽性率はいずれも95%を超えており、従来の季節性インフルエンザの場合と同等であった。検体の種類や患者の性別、年齢による有意な感度の差はみられなかった。

迅速診断キットによって診断された症例で年齢別の最高体温の分布をみると、65歳以上の高齢者は高熱の割合が他の年齢層と比較して低かった。

迅速診断キットの有用性は継続しており、臨床研究における重要なツールとして考えられ、サーベイランスにおいても活用出来ると思われる。

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H1N1pdm09が日本でも大きな流行を起こし、2009-2010年流行期は、H1N1pdm09が流行の主体となった。新型インフルエンザの出現から1年経過した2010-2011年流行期は、H1N1pdm09と共

に H3N2 と B 型の流行がみられ、従来の季節性インフルエンザの流行パターンに類似した流行となった。

今回 2010-2011 年流行期に迅速診断キットの感度について検討を行った。また、インフルエンザの特徴である発熱について、最高体温のウイルスの型別、年齢別の解析を行った。

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2010年12月より2011年5月末までにインフルエンザを疑って迅速診断キットが実施された外来患者である。研究について説明を行ない、研究への協力について同意が得られた患者を登録した。迅速診断キットの結果が陽性、陰性に関わらず原則として全例についてウイルスの分離とインフルエンザウイルスをPCR法にて検査した。検体としては鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液を用いた。ウイルス分離は標準的な方法でMDCK細胞を用いて実施した。PCRには、H1N1pdm09および季節性インフルエンザのAH1N1、AH3N2、B、それぞれの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。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、検体採取部位別に検討した。

また迅速診断キットにて A 型あるいは B 型と診断された患者において経過中にみられた最高体温をセルフレポートしてもらい、その分布を年齢別に検討した。

C. 結果

2010-11 年流行期ウイルス分離あるいは PCR が陽性で、インフルエンザ感染症の確診が得られた症例は 554 例であった。これらの症例の型・亜型別での迅速診断キットの陽性率は H1N1pdm09 では 95.7%、H3N2 では 95.7%、B では 96.7%であった (表 1)。

検体採取部位、性、年齢別での迅速診断キットの感度を表 2、3、4 に示す。迅速診断キットの検出感度に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が多く、部位による検出感度に有意な差はみられなかった。年齢別でも差はみられなかった。

2010-2011 年流行期における年齢別の最高体温の分布を A 型、B 型それぞれ図 1 と図 2 に示す。A 型において 0~6 歳の小児では 60% 近くのの症例に 39°C 以上の高熱がみられている。7~12 歳の小児でも 39°C 以上の高熱が高頻度にみられている。一方、65 歳以上の高齢者では、小児や成人に比較して最高体温が低い症例が多く 39°C 以上の高熱を来たす割合は 3.3%であった。B 型では 0-6 歳では 39°C 以上となるのが 50%以上と高率である。成人では B 型は比較的軽症ですむことが多いといわれているが、65 歳以上の高齢者において 37.5°C を超える発熱がみられなかった症例が 20%であった。

D. 考察

H1N1pdm09、H3N2、B のいずれにおいても、ウイルス分離あるいは PCR 陽性者の 86.7% が迅速診断キットで陽性となっており、この検出感度は従来の季節性インフルエンザの場合と大きな違いはみられなかった。検体として

は鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液いづれも有用であると思われた。従来の季節性インフルエンザの迅速診断キットは 2010-11 年流行期のサーベイランスにも有用であったと考えられた。しかし、今後新たに pandemic を起こすインフルエンザウイルスが出現した場合にも有用であるかはその際速やかに検討が行なわれる体制を整えておく必要があると思われる。

一般にキット陽性であってもウイルスが分離されない場合は偽陽性と考えられることが多いと思われる。2010-2011 年期の成績では、A 型において 121 例の分離(一)例の中 78 例(64.5%)が PCR 陽性となっている。この成績は A 型では診断キットが陽性であればウイルス分離陰性であっても真のインフルエンザである可能性が高いことを反映していると思われる。

A 型の中で特に H1N1pdm09 においてそのような例が多いことより、流行期によっては MDCK 細胞のみを用いたウイルス分離では不十分な場合があるのではないかとと思われる。

インフルエンザの特徴は多くの臨床症状が短期間に出現することと、その症状の強い事が特徴である。ウイルス感染から 1 日から 2 日の潜伏期を経て症状が次々と出現し、発症後 2 日から 3 日で多くの症状がピークとなる。高熱はインフルエンザの特徴として顕著なものであるが年齢によって違いがみられる。

高齢者においては典型的なインフルエンザ症状がそろっていなくても状況によって迅速診断キットを実施することは診断に有用であると思われる。

今後、AH1N1pandemic2009 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、その新たに出現したインフルエンザにおける感度や違いがみられる場合には要因となる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た。

E. 結論

従来の季節性インフルエンザに対する迅速診断キットはサーベイランスに有用な感度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、何らかの指針を定める事が重要であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

なし

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 8 回日本臨床内科医学会 2011 年 10 月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. ウイルス分離またはPCRで検出された症例における迅速診断キットの感度

ウイルス分離 または PCR検出数	迅速診断キット検出数	感度 (%)
H1N1pdm09	246例	95.7%
H3N2	138例	95.8%
B	148例	96.7%

表2. 分離培養またはPCRを基準としたH1N1pdm09に対する迅速診断キットの感度

	分離培養または PCR陽性数	キットA型陽性数	検出感度
全体	257	246	95.7%
男性	138	134	97.1%
女性	119	112	94.1%
鼻腔拭い	212	201	94.8%
咽頭拭い	3	3	100%
鼻腔吸引	4	4	100%
鼻かみ・鼻汁	38	38	100%
0-15歳	95	93	97.9%
16-64歳	155	147	94.8%
65歳以上	7	6	85.7%

表3. 分離培養またはPCRを基準としたH3N2に対する迅速診断キットの感度

	分離培養または PCR陽性数	キットA型陽性数	検出感度
全体	144	138	95.8%
男性	79	77	97.5%
女性	65	61	93.8%
鼻腔拭い	117	111	94.9%
咽頭拭い	1	1	100%
鼻腔吸引	4	4	100%
鼻かみ・鼻汁	22	22	100%
0-15歳	101	98	97.0%
16-64歳	34	31	91.2%
65歳以上	9	9	100%

表4. 分離培養またはPCRを基準としたBに対する迅速診断キットの感度

	分離培養または PCR陽性数	キットB型陽性数	検出感度
全体	153	148	96.7%
男性	77	74	96.1%
女性	76	74	97.4%
鼻腔拭い	127	123	96.9%
咽頭拭い	4	4	100%
鼻腔吸引	13	12	92.3%
鼻かみ・鼻汁	9	9	100%
0-15歳	111	107	96.4%
16-64歳	39	38	97.4%
65歳以上	3	3	100%

表5. 迅速診断キット(+)でウイルス分離(-)であった症例でのPCRの結果

	キット(+)	キット(+),分離(-)	分離(-),PCR(+)	PCR陽性率
A	427例	121例	78例 H1N1pdm09 67例 H3N2 11例	64.5%
B	156例	9例	1例	11.1%

図1. 年齢別のA型インフルエンザの最高体温の分布

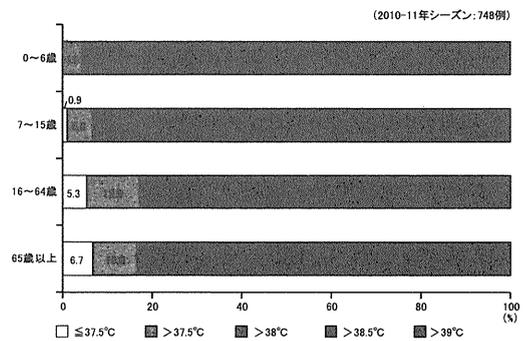
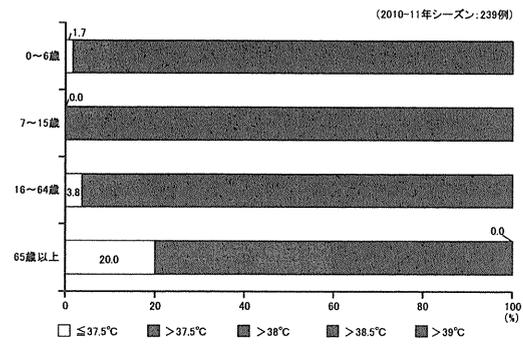


図2. 年齢別のB型インフルエンザの最高体温の分布



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）
「国際的な感染症情報の収集、分析、提供機能および我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」
分担研究報告書（平成 23 年度）

小児科の視点からのインフルエンザサーベイランス戦略に関する研究

研究分担者：中野貴司（川崎医科大学小児科）

研究要旨

インフルエンザサーベイランスにおいて、病原体調査は大切な要素であり、特に耐性ウイルスの監視を忘れてはならない。また、小児では成人と比べてウイルス排泄期間は長いという報告があり、感染制御策の観点からも小児における病原体サーベイランスは重要である。本分担研究では、小児インフルエンザ患者の鼻汁検体を経時的に採取し、ウイルス分離と同定を行った。14 例中 1 例から H275Y 変異を有する耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスが分離され、発症後 8 日目、治療後 4 日目でも分離陽性であった。他の症例では、発症後 5 日程度、解熱後 2 - 3 日程度を経過する時点前後まで鼻汁検体のウイルス分離は陽性と考えられた。

研究協力者：

田中敏博（JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科）、田中孝明（川崎医科大学小児科）、大内正信（川崎医科大学微生物学）

A. 研究目的

インフルエンザサーベイランスでは、病原体に対する調査は大切な要素であり、特に A 型インフルエンザウイルスについては耐性ウイルスの監視を忘れてはならない。2008-09 年には、わが国を含めて世界中で分離された H1N1 ウイルスにおいて、オセルタミビル耐性ウイルスが高率に分離されたことが報告された。そしてそれらの患者では、オセルタミビルで治療した際に、他のノイラミニダーゼ阻害薬による治療と比較して発熱が遷延し、病状経過の改善まで時間を要したことが報告されている。小児は保育園や学校で集団生活を営む世代であ

り、地域におけるインフルエンザ流行拡大の集団となる可能性が指摘されているとともに、免疫学的に成人より未熟であることなどが影響して、インフルエンザに罹患した場合に成人よりもウイルス排泄期間が長いことも報告されている。ウイルス排泄の持続は周囲への伝播にも影響し、感染制御策の観点からも大切なテーマである。そのような背景から、小児患者において耐性ウイルスにも着目して臨床経過やウイルス学的事項の解析を行うことは、今後のインフルエンザ対策に有用であると考え本分担研究を行った。

B. 研究方法

1) 対象

発熱や気道症状を主訴として 2010/2011 シーズンに静岡厚生病院小児科を受診し、インフルエンザ感染症を疑われ、

迅速検査を施行された小児で、本研究に関して保護者から（年長児では本人からも）同意を取り付けた者。

2) 検体の採取と解析

患児の鼻腔から、トラップ付き気管吸引チューブを用いて鼻汁を吸引した。その後、生理食塩水 1mL を吸引してチューブ内に残存した鼻汁をトラップ内に採取した。本検体を用いて迅速検査を実施した後に、残検体を滅菌スピッツに移し、マイナス 80°C で凍結保存した。保存した検体は、一括して川崎医科大学微生物学教室で、インフルエンザウイルスの分離および同定を行った。ウイルスが同定された場合に、鼻汁検体の感染価、すなわち鼻汁中のウイルス量を MDCK 細胞を用いて測定し、TCID₅₀ で 0.1ml あたりに換算して表記した。また、外来では症状軽快後の再診時に再度、入院では適宜継続的に、あらためて検体を採取した。

（倫理面への配慮）

本研究は、静岡厚生病院倫理委員会の承認を得た。鼻汁の吸引は、日常診療において培養検査や迅速検査の目的でしばしば実施されるが、若干の苦痛を伴う行為であり、特に小児では嫌悪される場合もあることに配慮して、最大限に愛護的に実施した。また、患者の個人情報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のないよう、取り扱いに配慮した。検体保存用のスピッツには、本研究用の ID 番号を記入したラベルを貼付した。研究はすべてこの研究用 ID を用いて進め、個人を特定できる情報（病院の患者 ID、住所、氏名、生年月日等）とは切り離して扱った。データは、ID とパスワード/指紋認証を用いないとログインできない病院のパソコンに保管し、データベースを構築する EXCEL ファイルにはパスワード

をつけて、研究担当者以外は自由にアクセスできないように管理した。

C. 研究結果

インフルエンザの迅速検査が陽性であった計 14 例について経時的に鼻汁検体を採取し、分離されるウイルスの亜型判定や感染価定量を行った（表）。患者年齢は 11 カ月から 14 歳（中央値 8.5 歳）で、1 例（症例 1、11 カ月児）のみが入院症例であった。ウイルス亜型別では、A(H1N1)pdm09 が 7 例、A(H3N2) が 1 例、B 型が 6 例であった。

症例 1 (A(H1N1)pdm09) では発症後 8 日目、ペラミビル治療後 4 日目でもウイルス分離陽性であったが、本児から分離されたウイルスは H275Y 変異を有するオセルタミビル耐性ウイルスであり、ノイラミニダーゼ阻害薬の IC₅₀ はオセルタミビル 740nM、ペラミビル 81.5 nM、ザナミビル 1.17 nM、ラニナミビル 0.994 nM であった。

症例 2 - 7 はオセルタミビル感受性の A(H1N1)pdm09 ウイルスが分離された症例であり、全例でノイラミニダーゼ阻害薬による治療が行われた。解熱後 1 日を経過した時点では検体採取ができた 2 例とも（症例 2, 7）ウイルス分離陽性であった。解熱後 2 日を経過した時点では、1 例のみ（症例 4）の検討であるがウイルス分離陽性であった。解熱後 4 日と 7 日を経過した例（症例 3, 5）では、ウイルス分離陰性であった。

症例 8 からは A(H3N2) ウイルスが分離され、解熱後 2 日を経過した時点でウイルス分離陰性であった。

症例 9 - 14 では B 型インフルエンザウイルスが分離された。解熱後 1 日を経過した時点で検体を採取できた 1 例（症例 14）ではウイルス分離陰性であった。解熱後 2 日を経過した時点で検体を採取できた症例が 3 例あり（症例 11, 12, 13）、1 例がウイル