

ス分離陽性（症例 13）、2 例は陰性（症例 11, 12）であった。解熱後 3 日を経過した時点で検体が採取できた 1 例（症例 9）では、ウイルス分離陰性であった。

また、A(H1N1)pdm09 型 1 例（症例 3）、B 型 2 例（症例 9, 10）では解熱当日に検体採取が行われたが、いずれもウイルス分離陽性であった。

#### D. 考察

今回検討対象となった 14 例中 1 例から H275Y 変異を有するオセルタミビル耐性の A(H1N1)pdm09 インフルエンザウイルスが分離された。本例は入院症例のため経時的に鼻汁検体が採取できたという点もあるが、発症後 8 日目、ペラミビル治療後 4 日目でもウイルスが分離され、陰性化は確認できなかった。解熱後 2 日を経過した時点でもウイルス分離は陽性であった。また、各種ノイラミニダーゼ阻害薬の IC<sub>50</sub> を検討した結果、オセルタミビル以外にペラミビルにも交叉耐性を呈した。ただし、ペラミビルに対する耐性の程度はオセルタミビルほど高度ではなかった。一方、ザナミビルとラニナミビルには感受性であった。本児は検討した症例の中で最も低年齢の 11 ヶ月乳児であり、免疫能が未成熟なためにウイルスの体内での増殖が遷延した可能性もある。耐性発現の機序と合わせて今後検討したい事項である。いずれにしても、耐性ウイルスではウイルス排泄が遷延することが考えられ、耐性ウイルスの監視、感染制御策を考える上で留意しなければならない。

感受性ウイルスについても、ウイルス排泄期間はウイルス亜型により、また個々の症例により様々であった。小児は成人に比べてウイルス排泄期間が長い場合がしばしばあることがすでに報告されており、低年齢児ほど免疫能が未成熟であることも影響しているとされるが、今回検討した対象症

例数では、年齢別のウイルス排泄期間を検討することは困難であった。

#### E. 結論

小児のインフルエンザサーベイランスについては、耐性ウイルスの監視も含めて病原ウイルスのサーベイランスが不可欠である。ウイルス排泄期間については個体差があると考えられ、また今回の検討ではまだ対象数が少なく結論には至れないが、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であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

（論文発表）

1. 中野貴司. インフルエンザウイルス. 小児科. 第 52 巻、8 号. P1101-1109、2011 年 7 月 1 日. 金原出版.

（学会発表）

1. 田中敏博、川出博江、中野貴司、大内正信、山下誠. 鼻汁吸引液中のインフルエンザウイルスにみる抗インフルエンザ薬の治療効果（第 43 回日本小児感染症学会総会・学術集会、岡山市、2011. 10）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

表. インフルエンザ患児の臨床経過とウイルス分離の結果

症例	年齢	薬剤	-4	-3	-2	-1	投薬開始日	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	ウイルス
1	11か月	ペラミビル	★				3*10 <sup>5</sup>	3*10 <sup>3</sup>	◎ 1*10 <sup>1</sup>	1*10 <sup>3</sup>	1*10 <sup>2</sup>				H1N1pdm09
2	2	オセルタミビル				★	1*10 <sup>7</sup>		◎	1*10 <sup>2</sup>					H1N1pdm09
3	3	オセルタミビル				★	◎ 3*10 <sup>4</sup>							陰性	H1N1pdm09
4	7	オセルタミビル				★	★ 3*10 <sup>4</sup>	◎		3*10 <sup>3</sup>					H1N1pdm09
5	12	オセルタミビル				★	★ 1*10 <sup>6</sup>	◎				陰性			H1N1pdm09
6	12	ラニナミビル			★	(他院)				1*10 <sup>3</sup>		陰性			H1N1pdm09
7	14	ザナミビル				★	★ 1*10 <sup>7</sup>		◎	1*10 <sup>1</sup>					H1N1pdm09
8	9	オセルタミビル				★	★ 1*10 <sup>5</sup>		◎		陰性				H3N2
9	4	オセルタミビル			★		3*10 <sup>2</sup>			◎ 3*10 <sup>5</sup>			陰性		B
10	7	オセルタミビル				★	3*10 <sup>3</sup>	3*10 <sup>5</sup>			◎ 3*10 <sup>1</sup>				B
11	8	オセルタミビル			★		3*10 <sup>2</sup>	◎		陰性					B
12	8	オセルタミビル				★	1*10 <sup>4</sup>	◎		陰性					B
13	9	オセルタミビル				★	3*10 <sup>5</sup>	◎		3*10 <sup>2</sup>					B
14	10	ラニナミビル				★	3*10 <sup>4</sup>			◎	陰性				B

★:発症日

◎:37.5℃以上の発熱がみられなくなった日

\* 症例6は虫垂炎を合併したため解熱日が特定できなかった。

平成 23 年度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」

研究分担報告書

「沖縄県宮古島市における A(H1N1)pdm09 抗体価についての考察」

研究代表者 国立感染症研究所感染症情報センター 谷口 清州  
研究分担者 国立感染症研究所感染症情報センター 砂川 富正  
研究協力者 国立感染症研究所感染症情報センター 島田 智恵  
研究協力者 国立感染症研究所感染症情報センター 佐藤 弘  
研究協力者 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 豊川 貴生  
研究協力者 国立感染症研究所感染症情報センター 多屋 馨子  
研究協力者 沖縄県衛生環境研究所企画管理班 古謝 由紀子  
研究協力者 沖縄県衛生環境研究所衛生科学班 平良 勝也

**研究要旨** 2009 年 4 月に北米での感染が確認された A(H1N1)pdm09 ウイルスは、短期間のうちに全世界に感染が伝播し、我が国においても多数の患者が発生した。本研究では、沖縄県宮古島市で実施した自記式質問紙票調査および A(H1N1)pdm09 ウイルス抗体価に対する血清疫学調査から得られたデータを元に、1:40 以上の赤血球凝集抑制 (HI) 抗体陽性率 (以下、抗体陽性率) および典型的なインフルエンザ様症状を認めなかった不顕性感染 (ILI 患者の症例定義に合致しない上気道炎症状を有する者および自覚症状の全くなかった者におけるインフルエンザウイルス感染、と定義) 率などについて調査し、流行像の疫学的特徴について検討した。その結果、A(H1N1)pdm09 含有ワクチンの接種歴のない 274 例中における抗体陽性率は 88 人 (32.1%) であり、年代別の抗体陽性率はそれぞれ 20 代 55.1%, 30 代 41.2%, 40 代 46.3%, 50 代 26.4%, 60 代 0%であった。またワクチン接種歴が無い抗体陽性者 88 人のうちインフルエンザ様疾患患者 (ILI:Influenza like illness) の症例定義に合致する、顕性感染者は 28 人 (31.8%) であり、これはワクチン接種歴のない者全体 274 人の 10.2%であった。これらのことから今回対象となった宮古島市職員の 20-50 代 403 人では、2009-2010 年の A(H1N1)pdm09 流行期間中、顕性感染者が約 10%存在したこと、不顕性感染者が顕性感染者の 2 倍程度存在したことがわかった。

A. 研究の目的

2009 年度、本研究グループでは、宮古島市の医療機関によるインフルエンザの全数報告および宮古島市役所職員を対象に行っ

た自記式質問紙票調査から得られたデータを元に、宮古島市における A(H1N1)pdm09 の疫学的特徴について分析し、罹患率、入院率、重症例などについて調査を実施した。今年度は、宮古島市職員を対象に、市役所職員

における年代別の抗体陽性率および不顕性感染の状況についての疫学的な情報を算出することを目的とし血清抗体価調査を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 調査期間と調査対象

宮古島市役所が例年実施している健康診断に合わせて調査期間（質問票記入、血液採取の期間）を2010年11月15日～2010年11月17日とし、参加を書面で呼びかけ主旨に賛同を得た参加者を対象に自記式質問紙票調査（調査対象期間：2009年7月1日～2010年11月15～17日）ならびにA(H1N1)pdm09ウイルスに対する赤血球凝集抑制抗体価（以下HI抗体価）の測定（以下、血清抗体価測定）を行った。血清抗体価測定を含む調査内容、および結果の公表についての説明については書面で行い、同意を得た。

### 2. 血清抗体価測定

国立感染症研究所感染症情報センター第三室において、赤血球凝集抑制試験（以下HI法）によりA/H1N1亜型（A/California/7/2009）に対する抗体価を測定する方法で実施した。HI法のカットオフ値は感染リスクを50%に抑える目安と考えられている1:40とし、抗体陽性とはHI抗体価（以下抗体価）が1:40以上の場合とした。

### 3. 本研究における定義

1) ワクチン接種歴：2009年～2010年の期間に、A(H1N1)pdm09含有ワクチン（以下「ワ

クチン」と略記）を1回以上接種したと回答したものは「接種歴あり」、この期間に1回もワクチンを接種していないと回答した者は「接種歴なし」とした。

2) ILI患者（顕性感染者）：咳、鼻水、咽頭痛のうち一つ以上の症状を呈し、かつ37度以上の発熱を伴う者

3) 不顕性感染者：自覚症状の全くなかった者のうち、抗体価が1:40以上だったもの。  
※ ただし本研究では、ワクチン接種歴がなく、ILI患者の症例定義に合致しない上気道炎症状を有する者については、集計上、不顕性感染者に含めることとした。

4) 既感染者：ワクチン接種歴のない者のうち、抗体価が1:40以上だったもの。3)の不顕性感染者を含む。

5) 非感染者：抗体価が1:10未満であったもの。

※ ただし本研究では、1:10あるいは1:20の低い抗体価であったものは、集計上、非感染者に含めることとした。

### 4. データの入力と統計解析

自記式質問紙票および血清抗体価測定の結果はマイクロソフト・エクセル®へ入力し、統計解析はSAS® ver9.2を用いて行った。

## C. 研究結果

1. 対象者全体の属性職員検診受検者全体の95.5%の同意が得られ、404人を自記式質問紙票調査および血清抗体価測定の対象とした。このうち1人について、調査対象期間外にインフルエンザの既往があったことが後に判明したため、解析の対象外と

した。解析対象 403 人の性別と年齢分布は、男性 212 人 (52.6%)、年齢中央値 40 歳、範囲 22~60 歳、女性 191 名、年齢中央値 39 歳、範囲 21~60 歳であった。その他の属性については表 1 に示す。

男女間の性差に関しては、年齢について Welch の検定、接種歴については  $\chi^2$  検定を行ったところ、いずれも統計学的な差はなかった。年齢群では  $\chi^2$  検定で 20 代および 30 代の年齢群に統計学的な性差が認められたが、40 代~60 代では差は認めなかった。所属は、インフルエンザの集団発生の場合となりやすい保育園、ILI 患者と接する機会が多いと見込まれ、社会機能維持者としてワクチンを接種する機会が優先的に確保された消防署 (消防本部含む) を、他の部署とは区分し、保育園、消防署、その他の所属、未記載の 4 群に区分した。所属については  $\chi^2$  検定または Fisher's Exact test を行ったところ、未記載以外の 3 群において統計学的な性差が認められた。さらに、所属と年齢の相関をみるために、所属 (4 群) を従属変数、年齢群を独立変数とし、累積ロジスティック分析を行った。結果は、 $P=0.54$  (Wald 検定) であり、年齢群と所属の間には統計学的に有意な相関を認めなかった。

## 2. 対象者全体の抗体価の分布

男女別抗体価を表 3 に示す。抗体陽性、すなわち抗体価 1:40 以上の割合は全体の 39.9% であった。また男女差は認められなかった。

## 3. ワクチン接種歴別の属性

対象者のうち、ワクチン接種歴の有無と ILI 症状の有無の両方、またはどちらかが不明だった者は 45 人であった。それらを除いた、残りの 358 人をワクチン接種歴の有無により 2 群に分け、さらに ILI 症状の有無によりそれぞれの特徴をまとめたものが表 4-1. および表 4-2. である。

### 3-1. ワクチン接種歴のある群 (表 4-1)

ワクチン接種歴があると回答した 83 人中、ILI 症状のあった者が 11 人 (13.2%)、ILI 症状のなかった者が 72 人 (86.8%) であった。接種歴のある 83 人では、症状の有無と統計学的に相関を認めたのは性別のみであった。つまり発症者の割合は女性に多く、それ以外の年齢の違いや同居家族の有無では発症者の割合に差はなかった。

### 3-2. ワクチン接種歴の無い群 (表 4-2)

ワクチン接種歴が無いと回答したのは 275 人で、うち ILI 症状のあった者が 47 人 (17.1%)、ILI 症状のなかった者が 228 人 (82.9%) であった。この群では、症状の有無と統計学的に相関を認めたのは年齢であった。

4. ワクチン接種歴と ILI 症状の相関 ILI 症状の有無を従属変数、ワクチン接種歴の有無を独立変数とし、ワクチン接種歴有の群の発症率の relative risk (RR) を算出したところ、 $RR=1.29$  (95%CI 0.70-2.37) となった。 $1-RR$  で算出される vaccine efficacy (VE) は、ゼロをまたぐ負の値となり、今回の対象者の ILI 症状については、ワクチンの有効性は明らかではない結果となった。ただし、この場合の ILI 症状の有無は自覚症状にもとづいた症例定義を基にしているため、後述 (4-2.) するように、

インフルエンザの診断についての確実性が担保できていない。

#### 5. ワクチン接種歴のない群における解析

ワクチン接種歴のない 275 人の抗体価は 1:20 以下の者は 186 人 (67.9%)、1:40 以上の者 (既感染者と定義する) が 88 人 (32.1%) であった (図 1)。

##### 5-1. 年齢群別抗体価の割合

抗体価は 20-30 代の年齢群が若いほど高くなる傾向がみられ (図 2)、抗体価を 1:20 以下と 1:40 以上の 2 群にわけ、年齢群の割合を  $\chi^2$  検定すると、1:40 以上の群では若い年齢群の占める割合が有意に高かった (図 3)。

##### 5-2. 抗体価と ILI 症状の一致率

表 5 に示すように、抗体価と ILI の自覚症状の有無が一致した (ILI あり、かつ抗体価 1:40 以上:28 人。ILI なし、かつ抗体価 1:20 以下:168 人。) のは、275 人中 196 人 (71.3%) であった。

##### 5-3. 不顕性感染者の割合

既感染者 88 人を ILI 症状の有無により分けると表 6 のようになった。これらの結果から、今回対象となった既感染者のうち、不顕性感染者は、ILI 患者の約 2 倍ということがわかった。また、自覚症状の有無と、性別・年齢・同居家族の有無との関連は認められなかった。

#### D. 考察

今回の研究では、血清抗体価の測定により、A(H1N1)pdm09 ウイルス感染がどのような集団で主に認められたのか、不顕性感染はどの程度あったのかを明らかにした。

今回の調査対象全体のなかでは、1:40 以上の HI 抗体陽性者の割合は 39.9%であった。この割合は、感染症流行予測調査事業において実施された 2010 年度インフルエンザ抗体保有状況調査—速報第 2 報— (2010 年 12 月 16 日 現在 [http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Flu/2010Flu/Flu10\\_2.html](http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Flu/2010Flu/Flu10_2.html)) における 20 代~50 代の抗体保有率 34.4%と同様の傾向であり ( $\chi^2$  検定、 $p=0.03$ )、少なくともこの年齢層においては、宮古島市の抗体保有率は日本の他の地域と差がないと考えられた。

さらに、ワクチン接種による影響を除いた、接種歴のない群での解析の結果から、20-30 代の若い年齢層でより高い抗体価を示す傾向がわかったが、これも全国の傾向と同様であり、A(H1N1)pdm09 が成人層のなかでは 20-30 代の若年層を中心に流行していた疫学状況 <http://idsc.nih.go.jp/idwr/douko/2010d/10douko.html#chumoku1> と矛盾しなかった。またこのような状況は欧州やアジアからの報告<sup>(1~5)</sup>とも一致していた。

不顕性感染については、今回の調査では調査対象者全体の 14.9% (60/403、95%信頼区間: 11.4-18.4) に認められた。血清学的にインフルエンザウイルス感染が確認された群における、顕性・不顕性感染についてみると、パンデミック初期の 2009 年の報告では感染者のうちの約 30~60%が不顕性<sup>(6~7)</sup>で、また、2009 年 11 月に実施された本邦での小学生の親を対象として調査では血清学的に感染を認めたもののうち、75%は症状がなかった<sup>(8)</sup>。一方、今回の調査では、血清学的な既感染者 (ワクチン接種歴有りの者は含まない) のうち、不顕性感染

者は 68% (95%信頼区間 : 57.9-77.0) を占めた。文献で報告された調査・研究と、今回の調査では、対象となった年齢層や抗体価測定のための血清採取時期が異なるものの、これらの結果からは、不顕性感染者(軽症の上気道炎症状を認めた者を含む)は顕性感染者の 2 倍程度存在する可能性が示唆された。

対象年齢群に制限はあるものの、今回の調査で算出した、血清学的な既感染者や不顕性感染者の割合は、これまで国内外で報告された値と著明な差はないと思われる。日本全体における流行像に関して推定する際にも、少なくとも 20-50 代の年齢群では参考値として利用できると思われた。

#### 謝辞

本研究にご協力にご協力頂きました宮古島市、宮古島市役所、沖縄県宮古福祉保健所、宮古地区医師会、沖縄県立宮古病院、沖縄県衛生環境研究所および沖縄県総合保健協会の皆様に心より感謝いたします。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

1. 平成 23 年 11 月 11 日 : 第 43 回沖縄県公衆衛生大会

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 参考文献 :

- 1) Miller.E. et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study, *The Lancet*; vol.375, pp.1100 - 1108, 2010
- 2)Tian LL. et al. Serologic survey of pandemic influenza A (H1N1 2009) in Beijing, China, *Preventive Medicine*. vol. 52, pp.71-74, 2011
- 3)Chan.YJ. et al. Seroprevalence of antibodies to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus among hospital staff in a medical center in Taiwan, *J Chin Med Assoc*; vol. 73: pp.62-66,2010
- 4) Xu C. et al. The Seroprevalence of Pandemic Influenza H1N1 (2009) Virus in China. *PLoS ONE* 6(4): e17919. doi:10.1371/journal.pone.0017919 (2011)
- 5)Chakrarat.P. et al. Monitoring the influenza pandemic of 2009 in Thailand by a community-based survey. *Journal of Public Health and Epidemiology* Vol. 3(4), pp.187-193,2011
- 6) Odaira. F. et al. assessment of secondary attack rate and effectiveness of antiviral prophylaxis among household contacts in an influenza A(H1N1)v outbreak in Kobe, Japan, May-June 2009. *Eurosurveillance*, vol.14, Issue 35, 3 September 2009
- 7) Kumar S. et al.Epidemiologic Observations from Passive and Targeted Surveillance during the First Wave of the

2009 H1N1 Influenza Pandemic in  
Milwaukee, WI. *Viruses* 2010, 2, 782-795;  
doi:10.3390/v2040782

8) Iwatsuki H.K. et al. Seroprevalence of  
Pandemic 2009 (H1N1) Influenza A Virus  
among Schoolchildren and Their Parents  
in Tokyo, Japan. *Clinical and Vaccine  
Immunology*, Vol. 18, No. 5, pp. 860-866, 2011



表 1. 自記式質問紙票調査および血清抗体価測定の対象 (n=403)

	全体		男性	%	女性	%	男女間の比較 <sup>¶</sup> P値
年齢	403		212		191		
中央値	39		40		39		
範囲	21~60		22~60		21~60		
平均	40.6		41.4		39.8		0.16
標準偏差	10.6		9.86		11.37		
年齢群							
20代	74	18.4	23	10.9	51	26.7	*
30代	130	32.3	81	38.2	50	26.2	*
40代	94	23.4	56	26.4	38	19.9	0.13
50代	101	25.1	50	23.6	51	26.7	0.45
60代	3	0.7	2	0.9	1	0.5	0.54
ワクチン接種歴 <sup>†</sup>							0.89
あり	83	20.6	45	21.2	38	19.9	
なし	276	68.4	143	67.5	133	69.6	
未記載・不明	44	11.0	24	11.3	20	10.5	
所属 <sup>‡</sup>							
保育園	72	17.9	4	1.9	68	35.6	*
消防署	26	6.4	26	12.3	0	0.0	*
その他	291	72.2	172	81.1	119	62.3	*
未記載	14	3.5	10	4.7	4	2.1	0.24

¶ 年齢の平均についてはWelchの検定、年齢群、所属、ワクチン接種歴については $\chi^2$ 検定、  
ただし60代と消防署・未記載の群についてはFisher-Exact 検定

\*  $p < 0.05$

† 定義は本文参照

‡ 区分前の所属は表2を参照

表 2. 対象の所属 (n=403)

所属	人数	所属	人数
福祉保健部	135	X支所	4
上下水道部	36	Y支所	2
農林水産部	36	Z支所	2
教育委員会	35	水道部	2
総務部	33	選挙管理委員会	1
建設部	26	A保育所	5
企画政策部	21	B小学校	1
消防署	20	C中学校	1
消防本部	6	D小学校	1
宮古クリーンセンター	1	その他	2
農業委員会	1	記載無し	33

表 3. 男女別抗体価の分布 (n=403)

				男性	%	女性	%	男女間の比較 <sup>¶</sup> P値
				212		191		—
抗体価								
	1:10未満	41	10.2	30	14.2	11	5.8	
	1:10	94	23.3	47	22.2	47	24.6	
	1:20	107	26.6	51	24.1	56	29.3	
	1:40	58	14.4	28	13.2	30	15.7	
	1:80	43	10.7	26	12.3	17	8.9	
	1:160	33	8.2	17	8	16	8.4	
	1:320	9	2.2	4	1.9	5	2.6	
	1:640	13	3.2	5	2.4	8	4.2	
	1:1280	5	1.2	4	1.9	1	0.5	
								0.89
	1:20以下	242	60.1	128	60.4	114	59.7	
	1:40以上	161	39.9	84	39.6	77	40.3	

¶  $\chi^2$ 検定

表 4-1. ワクチン接種歴のあり群の属性 (n=83)

	全体	%	症状あり	%	症状なし	%	2群間の比較 <sup>¶</sup>
	83		11		72		
性別							*
男性	45	54.2	2	18.2	43	59.7	
女性	38	45.8	9	81.8	29	40.3	
年齢							0.91
中央値	37		38		36.5		
範囲	22-60		26-58		22-60		
平均値	39.9		39.5		40.0		
SD	10.90		9.15		11.20		
年齢群							—
20代	16	19.3	1	9.1	15	20.8	
30代	28	33.7	5	45.5	23	31.9	
40代	17	20.5	3	27.3	14	19.4	
50代	21	25.3	2	18.2	19	26.4	
60代	1	1.2	0	0.0	1	1.4	
同居家族							0.34
有	74	89.2	9	81.8	65	90.3	
無	9	10.8	2	18.2	7	9.7	

¶ 年齢の平均についてはt-test、性別と同居家族については $\chi^2$ 検定

\*  $p < 0.05$

表 4-2. ワクチン接種歴のない群の属性 (n=275)

	全体	%	症状あり	%	症状なし	%	2群間の比較 <sup>¶</sup>
	275		47		228		
性別							0.27
男性	143	52.0	21	44.7	122	53.5	
女性	132	48.0	26	55.3	106	46.5	
年齢							*
中央値	39		34		41		
範囲	21-60		21-56		22-60		
平均値	40.5		34.9		41.7		
SD	10.66		8.83		10.65		
年齢群							—
20代	53	19.3	15	31.9	38	16.7	
30代	88	32.0	20	42.6	68	29.8	
40代	65	23.6	8	17.0	57	25.0	
50代	67	24.4	4	8.5	63	27.6	
60代	2	0.7	0	0.0	2	0.9	
同居家族							1.00
有	247	89.8	43	91.5	203	89.0	
無	26	9.5	4	8.5	22	9.6	
不明	2	0.7	0	0	2	0.9	

¶ 年齢の平均についてはt-test、性別と同居家族については $\chi^2$ 検定

\*  $p < 0.05$

図 1. ワクチン接種歴のない群における抗体価別の割合 (n=275)

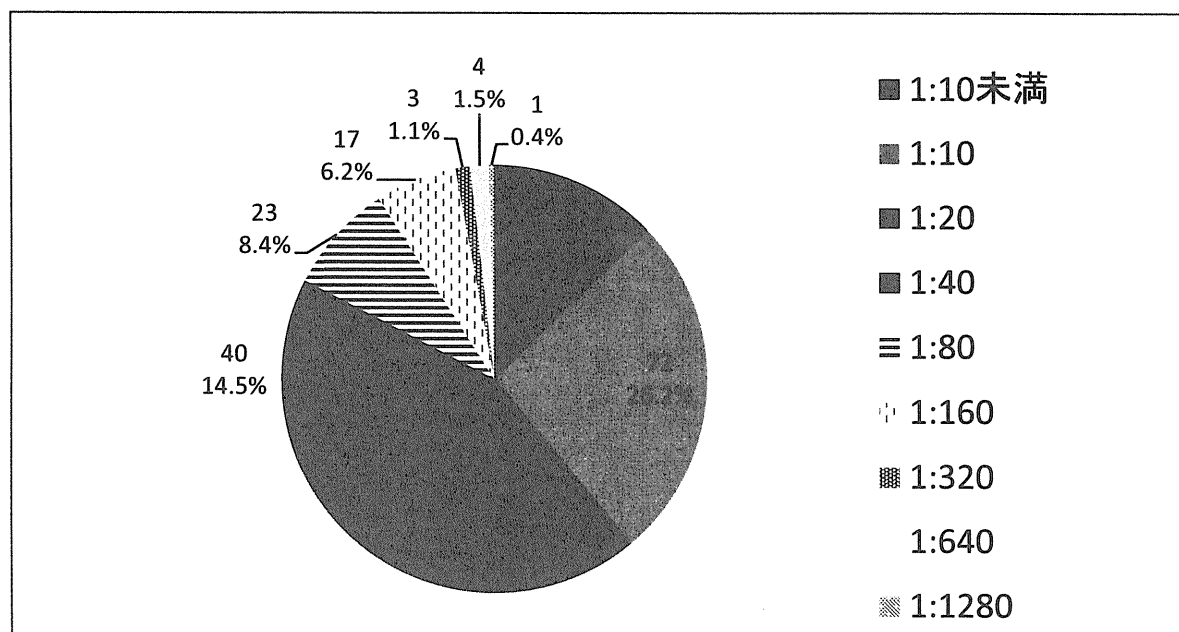


図 2. 抗体価別年齢群の割合 (n=275)

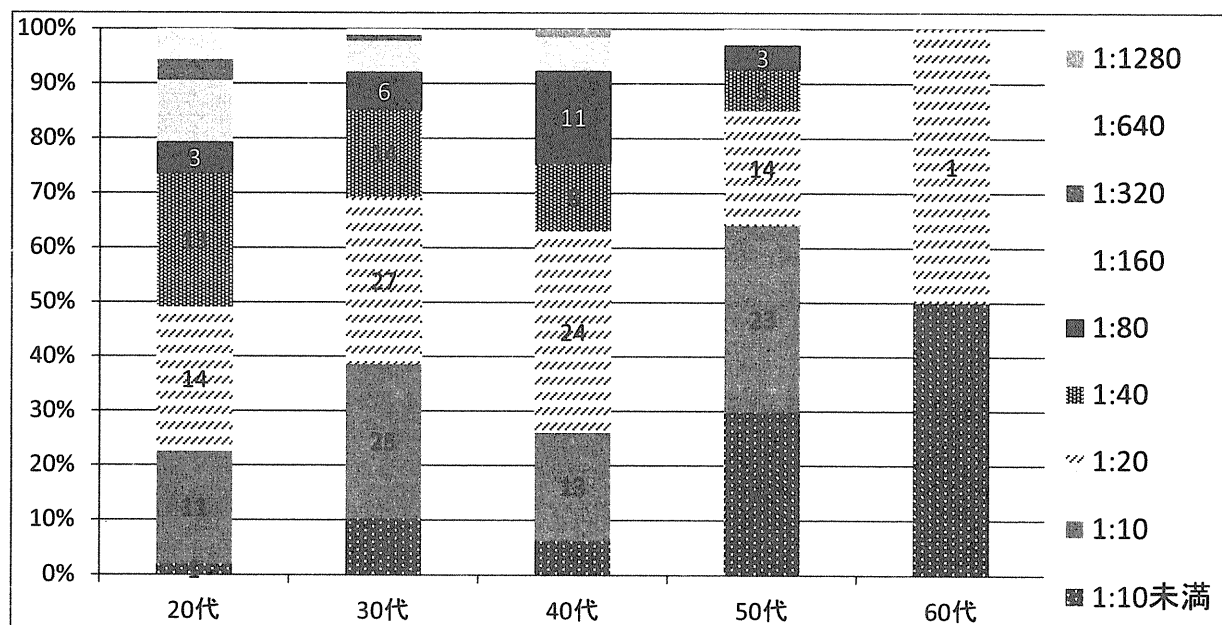


図 3. 抗体価を 2 群 (20 倍以下、40 倍以上) に分けた場合の年齢群の割合 (n=275)  
( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$  検定)

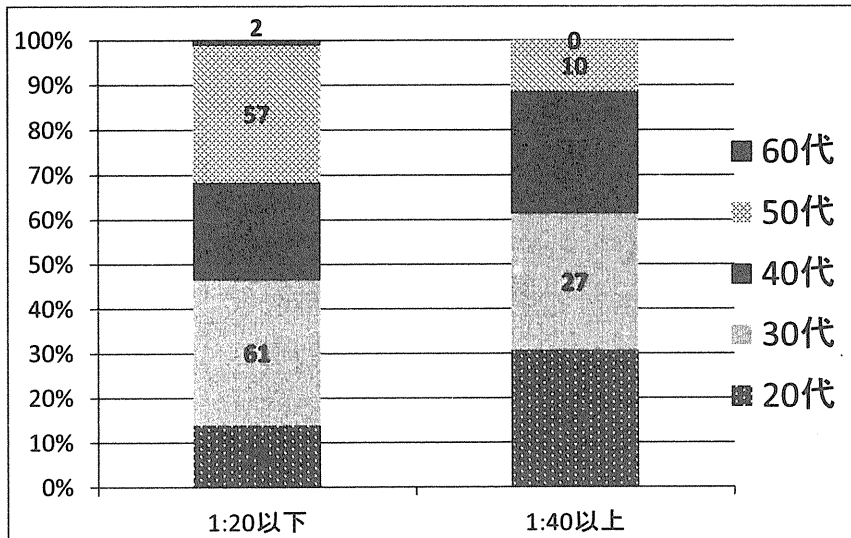


表 5. ワクチン接種歴のない群の ILI 症状と抗体価上昇の一致度 (n=275)

		抗体価		計
		1:40以上	1:20以下	
ILI	あり	28	19	47
	なし	60	168	228
	計	88	187	275

表 6. 既感染者\*群の属性 (n=88)

	全体	%	顕性感染者*	%	不顕性感染者*	%	2群間の比較 <sup>¶</sup>
	88		28		60		
性別							0.34
男性	41	46.6	11	39.3	30	50.0	
女性	47	53.4	17	60.7	30	50.0	
年齢							0.05
中央値	36		30.5		38.5		
範囲	21-59		21-56		22-59		
平均値	37.1		34.0		38.5		
SD	10.21		10.05		10.03		
年齢群							0.11
20代	27	30.7	13	46.4	14	23.3	
30代	27	30.7	8	28.6	19	31.7	
40代	24	27.3	4	14.3	20	33.3	
50代	10	11.4	3	10.7	7	11.7	
60代	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
同居家族							0.73
有	67	76.1	24	85.7	53	88.3	
無	11	12.5	4	14.3	7	11.7	
抗体価							—
1:40	40	45.5	10	35.7	30	50.0	
1:80	23	26.1	9	32.1	14	23.3	
1:160	17	19.3	6	21.4	11	18.3	
1:320	3	3.4	0	0	3	5.0	
1:640	4	4.6	3	10.7	1	1.7	
1:1280	1	1.1	0	0	1	1.7	

\* 定義は本文参照

¶ 年齢の平均についてはt-test、性別、年齢群、同居家族については $\chi^2$ 検定。なお、年齢群については50代までの2群間比較。

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業  
分担研究報告書

大学保健管理安全センターにおけるサーベイランスの可能性  
ー北海道内の大学保健管理安全センター百日咳サーベイランスー

研究分担者 砂川 富正 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官  
研究協力者 羽賀 将衛 北海道教育大学健康管理センター センター長  
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研究員

**研究要旨**

背景：昨今、我が国における百日咳の流行は小児にとどまらず、青年層、成人層への広がりを見せており、特に大学における百日咳集団発生事例が多発している。大学の中には医学部や看護学部を設置する大学があり、これらの学生を介し、附属病院への拡大、さらには基礎疾患を持つ患者、新生児など百日咳に罹患すると重症化することが知られている集団への感染拡大の可能性が考えられる。また、これまでの調査結果から、幼児期の百日咳含有ワクチンを必要数接種していても、大学生での効果が低いことも知られており、これらの点をかんがみると、大学での百日咳の早期探知は、公衆衛生的に非常に重要であると考えられる。

我が国における百日咳に関する既存のサーベイランスは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて実施されている感染症発生動向調査の「指定した医療機関が、患者の発生について届出を行う感染症」に含まれている。しかし、これは全国約 3000 の小児科定点から患者の発生について届出を行うため、小児の百日咳のトレンドは把握できるが、小児期以外の患者は残念ながら漏れてしまう。また、報告は医療機関ごとに、週又は月ごとにとりまとめて、保健所に届け出されているため、リアルタイムでの百日咳の流行を探知することは難しい。

目的：北海道内の各大学に設置されている保健管理センターをネットにつなぎ、共通のデータベースを用いて各大学での百日咳様患者の発生動向を監視する。

方法：北海道内のすべての大学の保健管理センターにおいて、百日咳様患者を診察した場合、共通のデータベースに登録してもらい、各大学、各地区での百日咳様患者の発生動向をモニタリングする。また、異常集積を認めた場合は、即座に対応、介入を行う。期間期間は 2011 年 4 月～1 年間、参加大学数：40 大学、46 キャンパスであった。

結果：本年度の報告件数は 12 件であり、うち 5 例が血清診断（凝集素価）であり、ペア血清で診断されている症例は 1 例のみであった。また、集団発生を疑わせる報告は認められなかった。

考察：北海道内の大学の保健管理センターを結ぶサーベイランスネットワークの基本的な枠組みが確立できた。今後大学保健管理センターにおける応用が期待できる。今季は報告数が少なかったが、その理由として、運営開始初年度ということで、周知が不足していたこと、また地域での百日咳の流行が少なかったことが考えられた。

## A. 研究目的

我が国では、1940年代には年間10万人以上の百日咳患者の発生があり、約1万人が罹患していた。その後、百日咳ワクチンが導入され、1994年の予防接種法改正で接種年齢が2歳から生後3カ月へと引き下げられ、2000年には2.8万人まで百日咳患者は減少した。しかし、近年、百日咳ワクチンの接種率は依然高いにもかかわらず、感染症発生動向上患者報告数が徐々に増加している。さらに、2005年以降年齢別にみると10歳代や20歳代以上の割合が継続して増えている。成人における百日咳増加の原因としては、我が国と同様に成人間での百日咳患者の増加を認めている米国からの報告にあるように、ワクチン効果が減弱した成人の罹患増加や、医師による成人百日咳の認知度増加による報告の増加などの可能性が考えられる。

このように、百日咳は成人にも流行していると考えられ、その流行状況を把握することは、死亡に至りやすい乳児百日咳の感染源対策として公衆衛生的にも重要と考えられるが、我が国における百日咳に関しての既存のサーベイランスは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて実施されている感染症発生動向調査の「指定した医療機関が、患者の発生について届出を行う感染症」に含まれている。しかし、これは全国約3000の小児科定点から患者の発生について届出を行うため、小児の百日咳のトレンドは把握できるが、成人層の百日咳患者の実態把握は必ずしも正確に行われているとは考えられない。また、報告は医療機関ごとに、週又は月ごとにとりまとめて、保健所に届け出されているため、リアルタイムでの百日咳の流行を探知することは難しい。このような状況の中で、特に大学における百日咳集団発生事例が多発している(図1)。大学の中には医学部や看護学部を設置する大

学があり、これらの学生を介し、附属病院への拡大、さらには基礎疾患を持つ患者、新生児など百日咳に罹患すると重症化することが知られている集団への感染拡大の可能性が考えられる。また、これまでの調査結果から、幼児期の百日咳含有ワクチンを必要数接種していても、大学生での効果が低いことも知られており、これらの点をかながみると、大学での百日咳の早期探知は、公衆衛生的に非常に重要であると考えられる。

そこで、我々は北海道内の各大学に設置されている保健管理センターをネットでつなぎ、共通のデータベースを用いて各大学での百日咳様患者の発生動向をモニタリングし、大学生間で発生する百日咳の集団発生事例の早期探知を試み、実際に事例があれば早期対応することを目的とした。

## B. 研究方法

北海道内のほぼすべての大学の保健管理センターにおいて、百日咳様患者を診察した場合、共通のデータベースに登録してもらい、各大学、各地区での百日咳様患者の発生動向をモニタリングすることとした。DBはID、PWで管理されたウェブサイトへ保健管理センターから直接入力できるようになっており、また、入力者は他地域での流行状況も確認できるようになっている(図2)。本DBにおいて、百日咳様患者の異常集積を認めた場合は、即座に対応、介入を検討、実施することも視野に入れて運用を開始した。期間期間は2011年4月～1年間、参加大学数:40大学、46キャンパスであった。

(倫理面への配慮について)

本調査は、患者個人を特定する情報は扱わず、また日常診療上必要な問診などで得られた情報を収集するのみで、本調査のために新たな質問や検査は実施しない。従って倫理委



員会等による承認を必要とするものではない。

### C. 研究結果

平成 22 年 4 月 1 日から 1 年間、北海道内大学百日咳様患者サーベイランスに登録があった患者は 12 名であった。これらのうち 5 例が血清診断（凝集素価）で診断されており、ペア血清を用いての診断は 1 例のみであった。症状は 11 例（91.7%）に 2 週間以上続く咳嗽、9 例（75%）に発作性の咳き込みとなっていたが、whoop や咳き込み後の嘔吐などは認められなかった。また、合併症を発症した症例も認めなかった。報告者のうち半分の 6 名は三種混合ワクチンの予防接種歴がわかっており、全員が 4 回接種を完了していた。患者が報告された時期は 4 月 3 例、5 月 2 例、6 月 4 例、7 月 2 例、8 月 1 例で、報告があがってきた大学は 6 大学に及んだ。しかし、集団発生を疑わせる報告は認められなかった。

### D. 考察

北海道内の大学の保健管理センターを結ぶサーベイランスネットワークの基本的な枠組みを確立した。今季は報告数が少なかったが、その理由として、運営開始初年度ということで、周知が不足していたこと、また地域での百日咳の流行が例年と比較し少なかったことがわかっており、実際に患者が少なかったことも考えられた。報告された患者に関して詳細に見ていくと、百日咳患者が一般的に流行する 4 月～6 月に報告された患者数が多かった。これは、地域の患者数が増え、大学生内での流行が発生し患者が増加すればこのシステムで流行を探知できる可能性を示唆していると考えられる。今回サーベイランスを構築するに当たり、保健管理センターの先生方と会議を重ねる中で、大学生が我々の予想以上に大学内の保健管理センターを利用している実情が浮かび上がった。また、保健管理センターでは応急的な対応はで

きるものの、詳しい検査や治療が必要な場合は近医へ紹介状を発行している点もわかった。これらの特徴を生かし、今後大学保健管理センターにて迅速キットや症状で診断が比較的しやすい疾患（インフルエンザ、水痘など）の流行探知、集団発生事例への対応、さらには大学保健管理センターにおいて高次医療機関への転送者を対象とした重症患者サーベイランスの実施などへの応用が期待できると考えられた。

### E. 結論

北海道内の大学保健管理センターを結ぶ百日咳様患者サーベイランスシステムを構築した。運用初年度は様々な条件が重なり報告数としては少なかったが、これまでサーベイランスの対象になってこなかった大学生における疾患の流行をとらえ、早期探知、早期対応への応用の可能性を示せたことは収穫であった。今後本システムの改善、改築を進めていく。

謝辞： 北海道大学保健センター長武蔵学先生、北海道内百日咳様患者サーベイランス協力機関の皆様に深謝いたします。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表（著書を含む）

なし

#### 2. 学会発表

なし

### 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

<以下、図表>

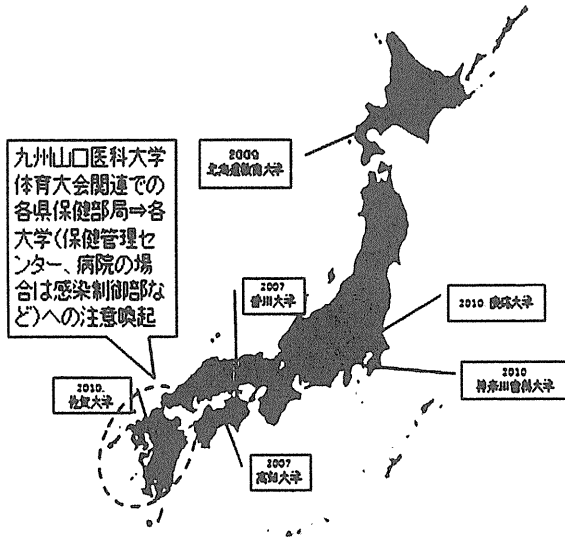


図1. ここ数年国内で発症した大学での百日咳集団発生事例

治療開始日(診断)	余選択 [ ] 月 余選択 [ ] 日
処方薬	余選択 [ ] *「有」を選択した場合には下段の処方フォームに処方薬名を記載 投与薬名:
転帰	余選択 [ ]
学校・職場の欠席日数	日間
周囲の発症者	余選択 [ ]
百日せきのワクチン接種歴	DPT第1期初回 1回 余選択 [ ] 年 余選択 [ ] 月 余選択 [ ] 日 <input type="checkbox"/> 無 2回 余選択 [ ] 年 余選択 [ ] 月 余選択 [ ] 日 <input type="checkbox"/> 無 3回 余選択 [ ] 年 余選択 [ ] 月 余選択 [ ] 日 <input type="checkbox"/> 無 DPT第1期追加 *回 余選択 [ ] 年 余選択 [ ] 月 余選択 [ ] 日 <input type="checkbox"/> 無

図2. 百日咳様サーベイランス入力画面  
入力が簡単にできるようにプルダウンなどを多用した

**百日咳の発生報告**

◎大学名: 大卒 ◎報告者職種: 余選択 [ ] ◎連絡先メールアドレス:

下記の患者を百日咳患者と診断しましたので報告します。  
注: \*は本人の選択が必須項目です。

生年月日、性別*	余選択 [ ] 年 余選択 [ ] 月 余選択 [ ] 日 性別: 余選択 [ ]
居住住所の市町村名*	都市町村
学部、学年、学科 (職員は職場)	学部 学科 年
予想される感染経路	余選択 [ ] コメント
症状 (発熱、咳、呼吸困難、嘔吐、頭痛、目赤、結膜炎、下痢、腹痛、発疹、皮膚掻痒、その他)	<input type="checkbox"/> 2週間以上続く咳 <input type="checkbox"/> 発熱性けいれん性の咳 (1.5歳未満の乳児にのみ) <input type="checkbox"/> 発熱(要コメント) 最高体温: °C(最高体温)
検査実施	余選択 [ ] 「[有]」血清 山口線(倍)、東風線(倍) 「[有]」LAMP/PCR法 余選択 [ ]、菌分離(余選択 [ ])
咳の継続期間	日間
合併症 (肺炎、中絶、その他)	コメント
発症年月日(症状出現日)	余選択 [ ] 月 余選択 [ ] 日

平成 23 年度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」

分担報告書

「日本脳炎ウイルス感染のリスク評価指標設定および実施に関する研究  
— 沖縄本島における日本脳炎ウイルス感染リスク評価 —

沖縄島在住の未就学児童を対象とした、日本脳炎ウイルス抗体保有状況調査報告」

研究分担者	国立感染症研究所感染症情報センター	砂川 富正
研究協力者	琉球大学大学院医学研究科・微生物学腫瘍学講座	斉藤 美加
研究協力者	国立感染症研究所感染症情報センター	神谷 元
研究協力者	アワセ第一医院小児科	浜端 宏英
研究協力者	沖縄県立北部病院小児科	伊佐 真之
研究協力者	沖縄県衛生環境研究所衛生科学班感染症グループ	平良 勝也

**研究要旨** 沖縄本島の北部および中部の 2 医療機関に、2011 年 4 月 11 日から 2012 年 2 月 8 日までに受診した未就学児童 0—5 歳児 189 名を対象とし、日本脳炎感染リスクに関する疫学的な情報に関する自記式調査票の記入を保護者に依頼し、児からは血清を採取して日本脳炎ウイルスに対する血清中の中和抗体価を 50%フォーカス減少法 (FRNT50) にて測定した。日本脳炎ウイルスの抗体保有率について、1 歳未満(n=35)で Beijing-1, Nakayama, Oki431S に対して、それぞれ 20.0%、31.4%、2.9%であり、母親のワクチン歴を反映している可能性が高いと考えられた。自然感染をより多く反映していると考えられる 1 歳以上(n=152)の保有率はそれぞれ 7.5%、8.4%、6.5%であり株間の差は認められなかった。抗原性について、株間の違いが存在するため、感染リスク評価の指標として複数の抗原性の異なる株に対する中和抗体保有状況を把握する必要があると結論付けられた。1 歳以上で、ワクチン接種歴がなく、いずれかのウイルス株への中和抗体価  $10 \leq$  であったものを自然感染の可能性ありとして 20 例が該当した (Case)、ワクチン接種歴がなく中和抗体価  $< 10$  であったものを Control として、両群について性比、年齢、GMT、および感染リスクとして屋外に出る長さ、時間帯、屋外での虫除け使用状況、水田の有無、動物との接触、窓の開閉、自宅階の高さ、屋内での蚊取り使用、就眠時の蚊帳使用について比較を行ったが、有意な差は見いだせなかった。本調査は 2011 年度末まで継続しているものであり、現在までの結果はサンプリングや層別化などにおいても十分検討される必要があることから、あくまで暫定的な結果として、今後の情報収集および分析が必要である。

## A. 研究の目的

日本脳炎は、日本脳炎ウイルス保有蚊に刺されることにより、感染・発症する。わが国の日本脳炎患者報告数は、近年では年間数名程度に留まる。しかし、増幅動物であるブタをみると、西日本を中心に毎年広い地域で抗体陽性のブタが確認されており、日本脳炎ウイルスに感染するブタが多数存在することを意味する。また、2005年5月30日の、厚生労働省による「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控え」以降、3～6歳での日本脳炎ワクチン接種率が激減し、ヒトの日本脳炎に対する抗体保有状況は0～6歳群でこれまでにない低い割合になっている。このため、日本脳炎に関する地域レベルでの感染リスク評価を行い、その感染リスクに応じたサーベイランスと予防接種の介入の強化を考慮することが必須である。

沖縄県は、日本脳炎ウイルス活動の高い地域として認識されているが、昨今のブタの抗体保有状況を指標とした流行予測調査で、2000年代以降、顕著な活動低下が示されている。また、沖縄県内の患者発生も1950年代をピークに激減し、1973年以降では、1991年に3名、1998年に1名の患者が報告されているのみであるが、2011年、沖縄県那覇市で13年ぶりの患者発生が報告された。低活動状況下の新たな感染リスク評価の指標が求められている。

本研究では、2005年から5年間の「日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控え」を受け、未就学児童にワクチン未接種群が予想されるため、その抗体保有状況の解析から、沖縄本島での日本脳炎ウイルスの活動

状況の把握し、感染リスクを評価する事を目的とした。研究の一貫として、日本脳炎ウイルスの抗原性の異なる3株を用いて中和抗体価を測定し、株間の中和反応性を比較する事により、ワクチン接種による獲得免疫、自然感染による獲得免疫、移行抗体による受動免疫、それぞれの評価を試み、検討したので報告する。

さらに本研究では、質問票調査結果を合わせて行い、感染リスクを推定する。蚊や豚の情報も併せ疫学的に評価し、最終的にワクチン接種強化や蚊の対策などの公衆衛生上の提言を行うことを目標としている。

## B. 研究方法

### (調査期間及び対象)

沖縄本島の北部および中部の2医療機関に、2011年4月11日から2012年2月8日までに受診した未就学児童0—5歳児189名を対象とし、血清を採取した。血清採取は、保護者からの同意書、質問票記載の上で行なった。年齢および日本脳炎ワクチン接種歴の情報は、質問票によるが、一部ワクチン接種歴不明者を対象に、電話追跡を行なった。なお、本調査は2011年度末まで行われるために、本報告書提出時点で調査は継続中である。

### (抗体価測定)

日本脳炎ウイルスに対する血清中の中和抗体価をBHK-21細胞を用いた50%フォーカス減少法(FRNT<sub>50</sub>)にて測定した。中和抗体価測定に使用した日本脳炎ウイルス3株(Beijing-1株, Nakayama株,