

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）
分担総合研究報告書

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

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

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

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	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	講師
	村上 義孝	滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門	准教授
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学	講師
	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
	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
	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
	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

研究要旨

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を提案することを目的とした研究グループを構成し分担研究を行った。主な課題は、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、改善方を検討提案すること、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すること、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、改善方法を検討提案することである。

研究結果は各年度の研究報告書に詳しく示したが、要点をあげれば次のとおりである。

- ① 新型インフルエンザ流行について、時間・地域的な広がり、規模と年齢の特性を季節性のそれと比較し、疫学的に評価した。
- ② インフルエンザの型別罹患数の推計方法を考案するとともに、患者報告と病原体報告の情報を組み合わせて、2010/2011年シーズンを推計した。
- ③ インフルエンザの定点配置の現状を点検するとともに、都道府県の罹患数推計を可能とする定点設計を提案した。
- ④ 定点把握対象疾患について、警報・注意報の発生状況を観察・検討するとともに、感染症発生動向調査システムの基準値変更の必要性を点検した。
- ⑤ 定点把握対象疾患について、罹患数推計値の年次推移を観察・検討するとともに、推計方法の見直しを検討し、性感染症の推計方法を提案した。
- ⑥ 罹患数推計に用いる医療施設数の最新データを、統計の目的外使用許可の下で入手・提供した（感染症発生動向調査システムのデータを更新）。
- ⑦ 感染症発生動向調査について、公衆衛生学的な戦略を考慮して検討し、その結果に基づいて、システムの強化拡充に向けた提案を行った。
- ⑧ 新しい流行状況の把握・分析方法の開発・検討に着手した。

A. 研究目的

この分担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。このため、「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」を構成して研究を進めた。この研究は新感染症法施行(1999年)以来継続して行ってきたものであり、2000年度から2008年度まで、毎年度「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」を「一その9」まで刊行し、感染症発生動向調査の運用状況の確認を行い改善方策を提案してきた。

サーベイランス利用の方法は、主に警報・注意報発生システム、全国年間罹患数の推計であり、さらに全数把握対象疾患、基幹定点把握対象疾患についての情報解析である。有効利用にはサーベイランス情報の収集・還元システムの運用方法の検討、改善も含まれる。

2009年度からの3年計画ではこれまでの課題の継続と、それに新規の課題を含めて、研究を実施することとした。継続研究課題は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。これに新規課題として⑤新しい利用方法についての検討を加えた。

B. 研究方法

感染症発生動向調査で収集されている感染状況についてのデータを利用した。適宜医療施設調査、国勢調査人口を利用した。

(倫理面への配慮)

個人を特定する情報は取り扱わず、また個人への介入も行わない。統計資料については必要な手続きをとった上で利用した。

C. 研究結果

研究結果は各年度の研究報告書に詳しく示したとおりである。要点をあげれば次のとおりである。

①新型インフルエンザ流行についての解析

2009年の新型インフルエンザ流行を受けて、流行の発生・拡大・終息の過程(再発生を含む)について、警報・注意

報の発生に基づく地域的な状況と、罹患数の推計に基づく規模の状況と患者特性を観察し、これによってこれまで季節性インフルエンザを想定して確立してきた警報・注意報および全国罹患数推計の方法が今回の新型インフルエンザに対して有効に機能し得たことを確認した。また新型インフルエンザ罹患者の年齢の特徴、すなわち季節性インフルエンザに比べて、5~19歳の割合が大きく、0~4歳と20歳以上の割合が小さい傾向を指摘した。

②インフルエンザの型別罹患数の推計

これまでインフルエンザ全体の罹患数を推計していたが、これを型別に推計する方法を考案した。これは定点からの患者報告と病原体報告の情報を組み合わせて推計するものであり、これに基づいて、2010/2011年シーズンを推計した。この推計は年齢別にも行い、これによって年齢によって優位な型が異なることを明らかにした。

③インフルエンザの定点設計

インフルエンザの定点配置の現状を点検し、さらに、各都道府県の罹患数推計を可能とする定点設計をした。

ここで得られた定点数(定点設計)を、都道府県のインフルエンザ罹患数推計のために感染症発生動向調査へ導入することを提案することにした。この際、推計は一定の条件を満たす都道府県で実施することにし、条件を提示した。各都道府県がここに示した定点数を採用することができれば、そこでは罹患数の推計が可能となる。

④定点把握対象疾患の警報・注意報

2010年までの警報・注意報の発生状況を観察・検討した。これによって、感染症発生動向調査システムの基準値変更の必要性を点検した。警報システムは有効に機能し、警報・注意報の基準値の変更は必要ないと判断した。

⑤定点把握対象疾患の罹患数推計

各疾患について2002年以来2010年までの年間罹患数推計値を求めた。長期間についての週別、かつ年齢別罹患数推計値の図示は特に興味深い結果を示した。

性感染症の罹患数推計はこれまで行うことができなかったが、2009年度にその方法を提案し、これに基づき2007年の年間罹患数を95%信頼区間とともに示した。性感染症の推計においては定点(医療機関)の層を病院・診療所の別と診療科の別(産婦人科・産科・婦人科と泌尿器科・性病科の2層)の4層とし、皮膚科は推計の対象外とした

これまで行ってきた罹患数の推計方法を変更することについて検討した。これは推計に補助変量として、医療施設調査の外来患者延べ数を用いるものであり、これまでの推計で起こっていた過大推計を低減することが期待できる。

⑥罹患数推計に用いる医療施設数の整備
罹患数推計には医療施設調査による全国医療施設の情報が欠かせない。このデータは最新の調査から得られたものに更新する必要がある。このため最新データを、統計の目的外使用許可の下で入手・提供した。

⑦感染症発生動向調査システムへの提言
より有効な感染症発生動向調査システムとするため、公衆衛生学的な戦略を考慮して継続的にシステムの状況を検討し、その結果に基づいて、システムの強化拡充に向けた提案を行った。

⑧新しい流行状況の把握・分析方法
流行状況の把握・分析方法についてこれまで行わなかった方法を新たに考案することを検討した。

この他全数把握対象疾患の検討として、4類感染症と5類感染症の全数把握対象疾患について2000-2010年データを整備した。計画通り来年度以降の検討の準備ができた。

D. 考察

現行システムの実行状況を評価し、大きな問題点はないことを確認した。患者数推計について現行のシステムに大きな問題点はないが、さらに改善するために、補助変量を用いた推定方法を提案した。また性感染症の罹患数推計の方法を示し、これを感染症発生動向調査に実装するこ

とを提案した。インフルエンザの型別患者数推定、週別全国患者数推定、年齢別全国患者数推定によりそれぞれ興味深い結果が得られた。

E. 結論

今後も引き続き研究をすすめることにより、感染症サーベイランスがより意義深いものとなる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

(1) 太田晶子,永井正規,川戸美由紀,橋本修二,村上義孝,多田有希,重松美加,安井良則,谷口清州. 感染症発生動向調査に基づく検討 第1報 インフルエンザ A (H1N1)2009 流行の特徴 日本公衆衛生雑誌, 58(10) 特別付録:401.2011

(2) 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,谷口清州. 感染症発生動向調査に基づく検討 第2報 インフルエンザの定点の現状 日本公衆衛生雑誌, 58(10) 特別付録:401.2011

(3) 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,谷口清州. 感染症発生動向調査に基づく検討 第3報 インフルエンザの定点設計 日本公衆衛生雑誌, 58(10) 特別付録:401.2011

(4) 太田晶子,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,谷口清州. 感染症発生動向調査に基づく検討 第1報 新型インフルエンザ流行時の警報注意報発生. 日本公衆衛生雑誌, 57(10) 特別付録:434.2010

(5) 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,谷口清州. 感染症発生動向調査に基づく検討 第2報 新型インフルエンザの患者数推計. 日本公衆衛生雑誌, 57(10) 特別付録:434.2010

(6) 太田晶子,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,谷口清州. 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, 56(10) 特

別付録:554.2009

(7) 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,谷口清州. 感染症発生動向調査に基
づく検討 第2報 性感染症定点対象疾
患の患者数推計. 日本公衆衛生雑誌、
56(10) 特別付録:555.2009

なし

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

ウイルス性急性呼吸器感染症の疫学的解析

分担研究者： 鈴木 宏 新潟青陵大学看護福祉心理学部看護学科教授・学部長
齋藤玲子（新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野教授；井内田科子、近藤大貴、イゾルデ・ダパット、クライド・ダパット（新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野大学院生）；鈴木康司（動物衛生研究所）；佐野康子（佐野医院）

研究要旨

平成 21 年から 23 年の三年間の成果を示す。

1. タミフル耐性 A 型/H1N1 インフルエンザ発生：

2007 年から 2008 年 4 月まで、国内 14 施設から得られた A/H1N1 のタミフル耐性株は 675 例中 3 株（0. 4%）と低い発生であり、耐性株は NA 遺伝子の 274 部位に変異が見られた。NA 遺伝子系統樹解析により、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、2A 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。今冬のタミフル耐性では 100%耐性であることが確認された。

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：

離島である佐渡市調査地とし、地域におけるインフルエンザ患者の流行伝播様式を GIS により空間的疫学解析を行い、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。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、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。

3. 新潟県内 J 市の小学校における 4 インフルエンザ流行時の学校・学級閉鎖効果の検討：

長い間インフルエンザへの対応として学校・学級閉鎖が流行阻止に効果があるかを過去 4 シーズンの新潟県内の J 市の小学校で検討した。学校のインフルエンザの流行形式は学級単位であり、学級の罹患率が 20%に達したら直ぐの 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求められた。

4. 2010-2011 年の 2 シーズンに新潟市内の 1 小児科にて RS ウイルスの検体調査を行い、191 件の検体を採取した。A 型 61 件、B 型 26 件が検出された。2010 年 9 月—2011 年 4 月までは A 型 RSV 優位の流行であったが、2011 年 5 月以降は B 型 RSV 優位の流行となった。A 型 RSV は全て NA1 遺伝子型であったが、B 型は BA7-10 とバラエティに富んでいた。特に B 型は第二可変部位の糖鎖不可部位が変化しており抗原性が変化して A 型に変わって 2011 年に流行した可能性がある。この点について今後も調査を進める予定である。5. パンデミック（H1N1）2009 は、札幌、東京、名古屋、大阪、福岡などの大都市圏では、他の地方都市と比較して早期の患者の増加が確認され、将来のパンデミックにおいては大都市圏での早期のしっかりした予防策を構築する大切さを示唆した。

A. 研究目的

21年度は、地理情報システム (Geographic Information System、GIS) を用いて日本のインフルエンザの流行伝播様式を研究し、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。抗原が変化し大きな流行がある年、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は、流行が例年に比べ早く1月に流行ピークが見られる。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。また、呼吸器感染として重要なRSウイルス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。

22年度は、インフルエンザのタミフル耐性A型/H1N1インフルエンザ発生が、特にタミフル耐性A型株がNAの274番目に変異し、昨年北欧で発生した高度タミフル耐性株の今シーズンの国内での登場が危惧され、その発生動向を検討した。GISによる空間疫学解析を行ってきたが、本年は離島で一市との特徴を有する佐渡市において、A型とB型インフルエンザの伝播の違いを検討した。更には、1950年代から日本の特筆すべき事業として行われて来たが、十分な評価がなされていないインフルエンザ流行時における学校の閉鎖の有効性を検討し

た。

23年度は2010-2011年の2シーズンに新潟市内の1小児科にてRSウイルスの分子疫学を行い、A型とB型の発生頻度だけでなく、それぞれの genotype 別発生頻度も検討した。とくにこの数年新たな genotype 発生とRSウイルス感染予防に単抗体製剤が世界的に用いられ、耐性株発生も懸念され、パンデミック (H1N1) 2009 時の、札幌、東京、名古屋、大阪、福岡などの大都市圏と他の地方都市と比較しての患者発生動向を比較検討し、将来のパンデミックにおける予防策に資する情報の収集を試みた。

B. 研究

1. タミフル耐性A型/H1N1インフルエンザ発生

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、薬剤には常に耐性株発生への配慮が必要である。最初に市中で使用されたアマンタジンについては、最近のA/H3N2においては殆どがアマンタジン耐性株であり、この株は、‘clade N’と我々が初めて発表したが、ウイルスはヘマグルチニン (HA) 遺伝子にも二重変異 (193位、225位) を持つ特異的な株であった。もう一つのノイラミニダーゼ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株においては昨年まで日本では多く2-3%であったのが、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遺伝子の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(図1)。2A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。

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

【はじめに】

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。最近では新型のインフルエンザ流行からの世界的な大流行としてのパンデミックの脅威が、H5N1高病原性トリインフルエンザの大流行と関連して懸念されている。

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、これまで、厚生労働省感染症サーベイランス情報をGIS法により疫学解析を行い、インフルエンザ流行形態を検討してきた。特に開業医からの迅速診断によるインフルエンザ患者情報から、市内の限局した地域におけるインフルエンザA型は一気に広範囲に、一方B型は狭い範囲で起こりながら広がる状況を把握した。しかし、大きな市にかかわらず三カ所の医院のデータのみで、しかも周辺からの感染が複雑に交差する地域性等の制限があった。このことを出来るだけ避けるために、今回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。

【対象・方法】

本研究は新潟県の離島でもある佐渡市で行った。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(ArcGIS 9.2, Market Planner

8.2) を使用し、解析には、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 (図 2)。

【結果・考察】

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。

シーズン中の流行の推移は型別の流行と関連し、A 型は流行ピークが全体の 3 つのピークの内の最初の 2 回と関連し、一方 B 型の 1 回の流行ピークは全体の最後のピークと関連した。

次に A 型、B 型それぞれのウイルス流行について、GIS 法により地理的伝播の解析を行った。

GIS の解析手法であるカーネル密度分析を用いて患者発生密度と時系列的な患者発生推移を検討した。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。

このような成果は、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. 新潟県内 J 市の小学校における 4 インフルエンザ流行時の学校・学級閉鎖効果の検討

【はじめに】

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。

【対象・方法】

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。

【結果・考察】

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(図3)。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見られた。これから、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(図4)。

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。

4. 2010-2011年、2シーズンの新潟市のRSウイルス疫学

【はじめに】

RSウイルスはネガティブストランド1本差RNAウイルスで、主に2才以下の小児に下気道感染症を引き起こす。時として重症化するため、小児科領域では先天性心疾患や未熟児にRSウイルスに対するモノクロ

ーナル抗体(パリビズマブ)による感染予防が本邦では行われている。

これまで、我々は約10年間新潟市内の1小児科でRSの検体調査を行い、分子疫学による流行の特徴を調べてきた。特に、ウイルスの呼吸上皮細胞へのアタッチメントに関与するG蛋白は、宿主の中和抗体の標的をなり、その選択圧を逃れるために遺伝子可変領域を持つ。本教室では米国CDCのPeretらの方法に従い、G蛋白第二可変領域のシークエンス(270-330塩基)を行い、樹形図解析により遺伝子型を決定する方法で、これまでA型とB型がほぼ1年おきに交代で流行していること、2004-05年シーズンには、NA1という新しいA型RSVの遺伝子型が出現し大流行したことを報告した。新しい遺伝子型の出現にG蛋白可変部位の糖鎖付着に変化があった可能性が示唆された。

本研究では継続調査により、2010-2011年の2シーズンに新潟市内で流行したRSウイルスの遺伝子型を明らかにした。

【対象・方法】

2010-2011年に新潟市内の1小児科を受診したRSウイルス感染症疑いの小児から鼻腔吸引液を採取し、新潟大学に搬送した。検体は100 μ Lをランダム・プライマーとMMLV-RTにてcomplementary DNAを作成し、Peretらの方法によりRSVのG蛋白第二可変領域をターゲットとしたRT-PCRを行った。PCR産物を遺伝子シークエンスを行い、MEGAを用いてこれまでのリファレンス株と共にNeighbor-joining法を用いて樹形図解析を行った。Boot strap値が70%以上の主な分岐をクレードと定義した。また、第

二可変領域の多重配列から糖鎖不可部位を推定した。

(倫理面への配慮)

本調査においては、検体採取と患者情報聴取に当たって、患者及に十分な説明を各医療機関で行い、新潟大学の倫理委員会で承認を得ている。

【結果・考察】

2010-2011年の2年間に合計191件の検体を採取した。うち、RSV陽性(RT-PCR)は、86件であった。RS陽性患者の平均年齢は1.21才の乳幼児であった。罹患者の85%は2才未満であり、2才以上は15%のみであった。2年間を通じてA型RSVが61件、B型RSVが25件検出された。

2010年9月～2011年4月までは、A型が優位の流行をみとめ、2011年11月にピークがあった(図5)。2011年5月以降は、B型が優位に切り替わった。6月と、9月に小さなピークをみとめた。シーズンの切り替えの都合上、2010年9月から2011年8月までを2010-2011年シーズン、2011年9月空を2011-2012年シーズンとして説明する。2010-2011年シーズンはRSA型が優位で75%をしめた(図6)。全てが遺伝子型ではNA1に属した。B型は全体の25%をしめ、遺伝子型はBA7が5株、BA8が2株、BA9が12株、BA10が1株とバラエティに富んでいた。

2011-2012年(2011年9月以降)は1株のみRSAのNA1遺伝子型が見つかったのみで、残りはRSBであった。RSBの遺伝子型はBA8が2株、BA9が2株であった。

樹形図解析を図7、8に示す。2010-2011年に認められたRS-Aは全てNA1に属し、2010-2011年に認められたRSBは

BA7, BA8, BA9に属した。特に2011年5月以降にB型優位となってからは、BA8とBA9が検出された。

RSBについて、G蛋白第二可変領域の糖鎖付加部位を推定したところ、2010-2011年に採取されたRSに特にBA8に糖鎖部位の変化をみとめた。

RSは乳幼児に時として重篤な下気道感染症を引き起こすウイルス性疾患である。2才頃までにほぼすべての小児が罹患すると言われる。我々はRSウイルスを継続して調査を行っており、A型、B型が交互に流行すること、過去には新しい遺伝子型が出現して大流行を起こしたことをすでに報告した。

2011年秋は全国的にRSが大流行したとされるが、新潟では感染症発生動向調査によればそれほど大きな流行ではなく、平成21、22年より流行のピークは低かった。全国的には特に関西にRSの流行が大きかったようであるが、新潟で流行したRSと同じ遺伝子型のものが流行したのか不明である。我々の解析では新潟で流行したRSBは一部で糖鎖付加部位の変化があったが、秋に流行した全てに見られたわけではなく、A型からの交代を全て説明できるわけではない。インフルエンザと同様にポピュレーション中に一定の割合で免疫ができてしまうと、選択圧で型が変わったり新しい遺伝子型が出現したりすると考えられる。今後はF蛋白、G蛋白の全シーケンスを行って変化を見ていく必要がある。

新しい遺伝子型の出現に対して、RSモノクローナル抗体(パリビズマブ)の使用が選択圧を高め、出現を加速しているということも考えられる。最近、臨床株からパリビズマブ耐性RSVも報告されており、今後

臨床検体からパリビズマブ耐性株のサーベイランスを行うべく、準備している。

5. 大都市圏におけるパンデミック(H1N1) 2009の流行動向の検討

【はじめに】

パンデミック(H1N1) 2009は2009年に世界的な大流行となり、日本でも最初の感染者が5月連休中に報告され、以後全国各地でウイルスが検出された。本ウイルスの国内の感染拡大状況と感染経路の検討は、将来のパンデミックに備える上でも重要と思われる。

本研究では、過去の季節性インフルエンザの感染症発生動向調査の定点報告をもとに、パンデミックシーズンとなった2009年のパンデミック(H1N1) 2009の発生動向を比較によりその特徴を検討した。また大都市圏とその他地域における流行特徴の比較、検討を進めた。

【対象・方法】

感染症発生動向調査のインフルエンザ定点データを用いて、都道府県単位で週単位の患者数の変化と特徴について検討した。

【結果・考察】

流行の拡大は人口の多い大都市圏から地方都市への影響が懸念されることから、大都市圏とその他の地域の報告数の変化を最初に検討した。季節性インフルエンザの2005/06シーズンでは、札幌、東京、名古屋、

大阪、福岡等の大都市圏を含む都道府県(北海道、埼玉、千葉、東京、神奈川、愛知、滋賀、京都、大阪、兵庫、福岡)とその他の県の流行動向には差はみられず(図9)、一方2006/07シーズンでは、大都市圏がその他の県と比較して顕著な増加がみられた(図10)。パンデミック(H1N1) 2009の定点報告数は、大都市圏はパンデミック早期の第35週で2.54人(定点あたり)となり、その緩やかな増加を示したが、第39週より急増して第41週には20.36人まで増加した(図11)。しかし、その他の県ではシーズン開始から第39週までほぼ横ばいが続き、第41週でも5.21人に留まり、それほど増加がみられなかった。パンデミック(H1N1) 2009ウイルスは国内では数週間の内に全国に広がったと推察されているが、初期のパンデミック(H1N1) 2009の患者の変化は、季節性インフルエンザに比べて低調であり、散發的であった。しかし、通常秋から始まるインフルエンザが夏に始まり、比較的低調な始まりとなり、ある時期から急増するのが大都市圏の特徴となった。人口の多い大都市圏において、その他の地域よりも人→人感染が進んだと推察される。

以上のことから、パンデミックにおける大都市圏での流行は、他の地方都市と比較し、ある時期から急増する傾向を示し、早期の予防・封じ込め等対策の重要性を強く示唆した。

G. 研究発表

学会発表

1. 鈴木康司、齋藤玲子、鈴木宏、サイクリングプローブ法によるアマンタジン耐性 A 型インフルエンザ (S31N 変異) の迅速診断法の開発。第 48 回日本臨床ウイルス学会。2007 年 6 月 2-3 日。富山。
2. Reiko Saito Hiroshi Suzuki. Prevalence of amantadine resistance influenza A in Japan and Asian countries. 12th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim December 4-6, 2007, Hainan, China.
3. Reiko Saito, Yasushi Suzuki, Danjuan Li, Hiroshi Suzuki. Circulation of amantadine resistance influenza A in Japan. 12th Annual Meeting. US-Japan Cooperative Medical Science Program-Acute Respiratory Infections (ARI) Panel. February 25-26, 2008. Bethesda, Maryland, USA.1.

論文発表

- 1、Sasaki A, Suzuki H, Sakai T, Sato M,

Shobugawa Y, Saito R. Measles outbreaks in high schools closely associated with sporting events in Niigata, Japan. J Infect. 55;179-83. 2007.

2. 鈴木宏、齋藤玲子、菖蒲川由郷、鈴木康司、李丹娟. 薬剤耐性インフルエンザウイルス. 小児科 48: 1377-1384, 2007.鈴木宏 海外でのインフルエンザ対策の現状. Progress in Medicine 27 : 2265-2269、2007.

3. Yamaguchi M, Sano Y, Dapat IC, Saito R, Suzuki Y, Kumaki A, Shobugawa Y, Dapat C, Uchiyama M, Suzuki H. High frequency of repeated infections due to emerging genotypes of human respiratory syncytial viruses among children during eight successive epidemic seasons in Japan. J Clin Microbiol. 49(3): 1034-40, 2011.

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

F 健康危険情報特になし

図1. A/H1N1 ウイルスのNA 遺伝子系統樹解析

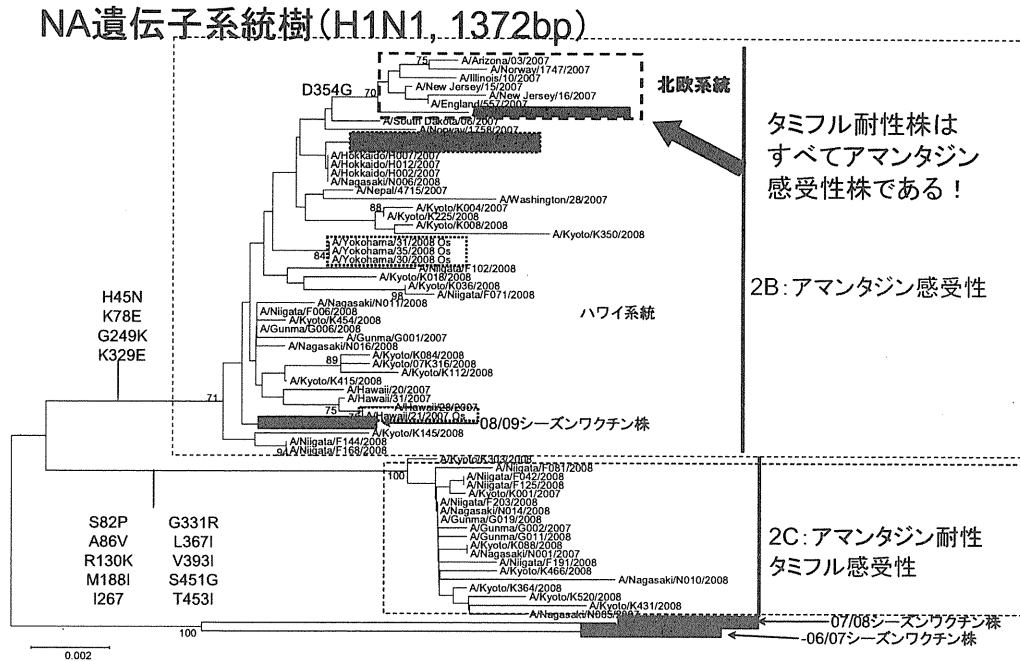
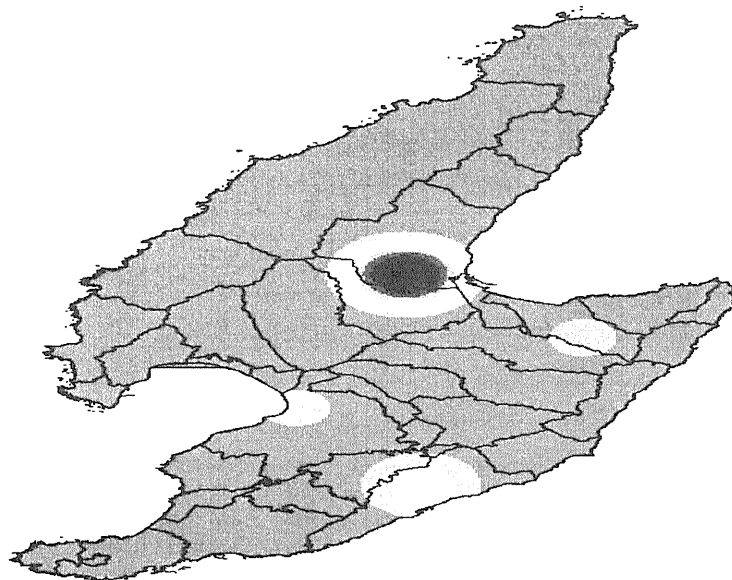


図2. 佐渡市におけるインフルエンザ A 型の流行状況解析 (カーネル密度分析法)



RSV epidemic curve

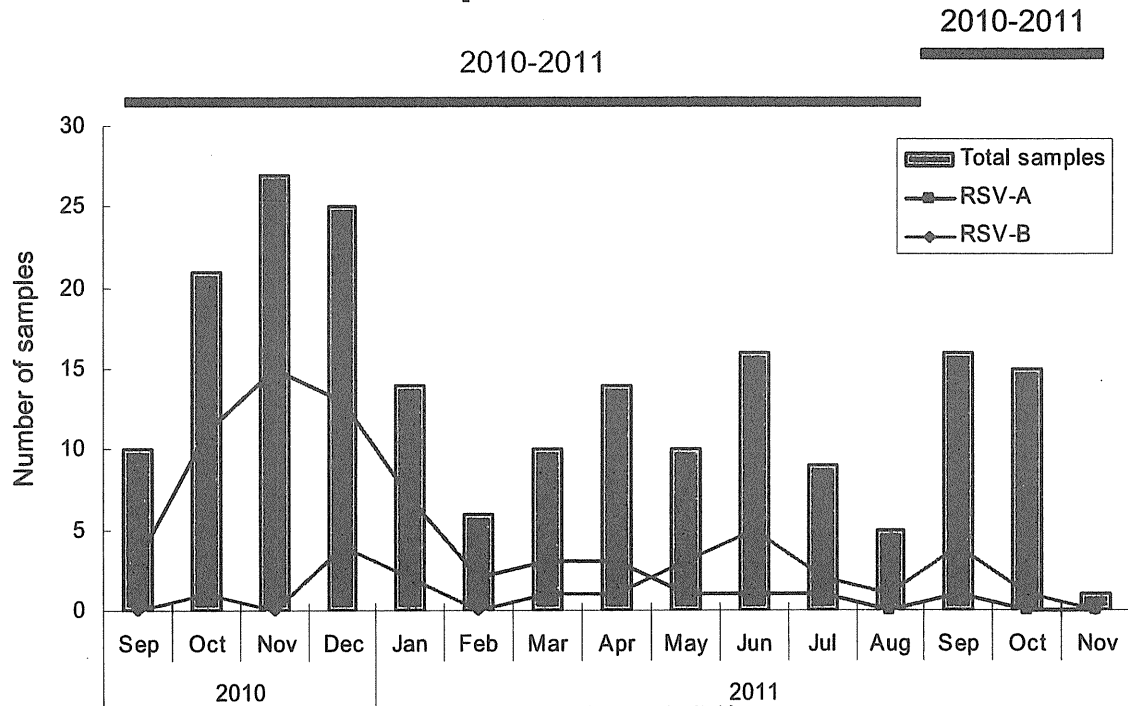


図 5. 2010-2011 年シーズンの新潟市内の RSV 流行疫学曲線

RSV samples 2010-11 (n=168)

	A	B	Negative	Isolates
Samples	60	20	88	1
Genotype				
NA1	60			1
BA7		5		
BA8		2		
BA9		12		
BA10		1		

RSV samples 2011-12 (n=23)

	A	B	Negative	Isolates
Samples	1	5	17	0
Genotype				
NA1	1			
BA		1		
BA8		2		
BA9		2		

図 6. 検出された RSV の型と遺伝子型

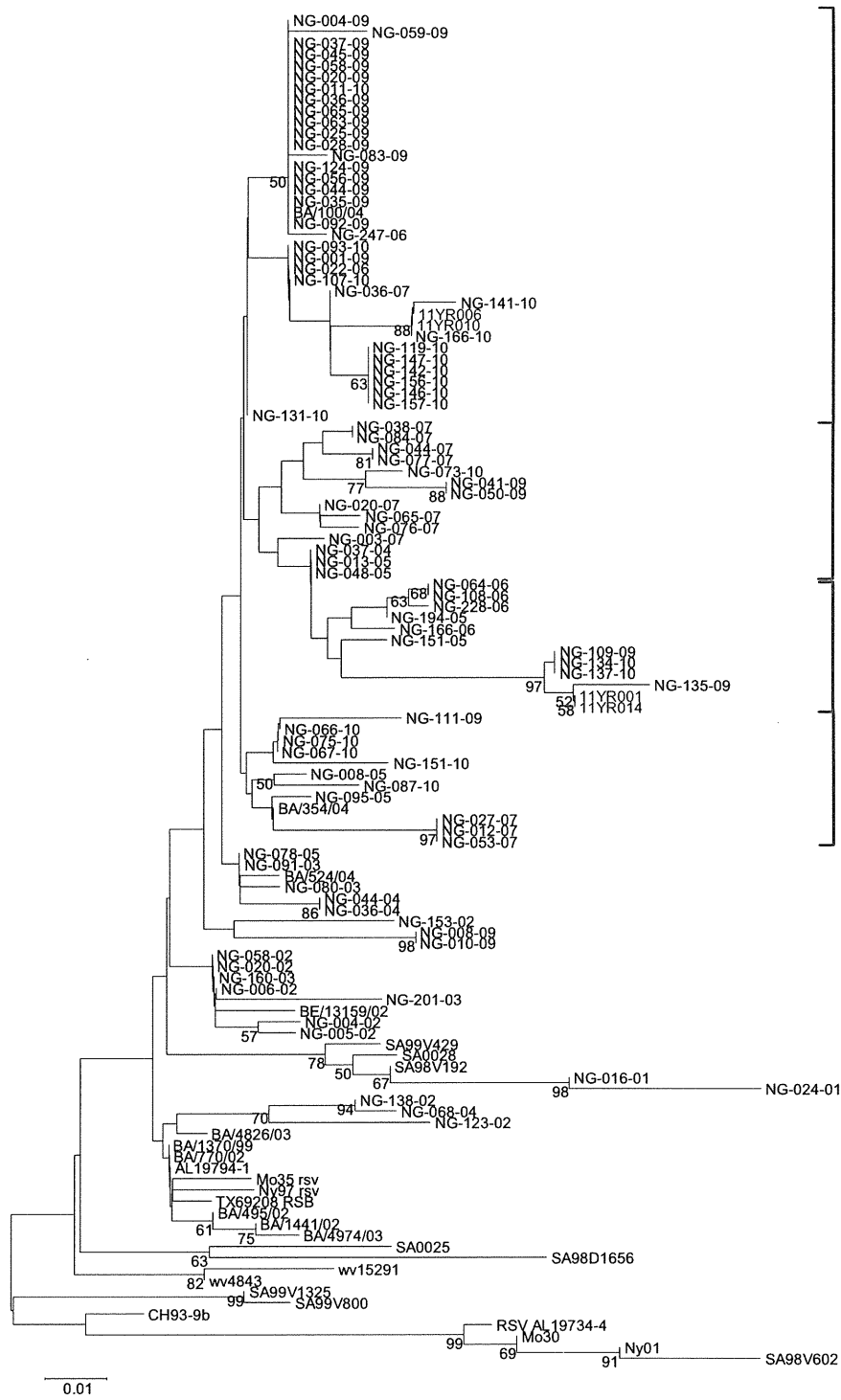


图 8. RSV-B Phylogenetic tree G gene (330 nt)

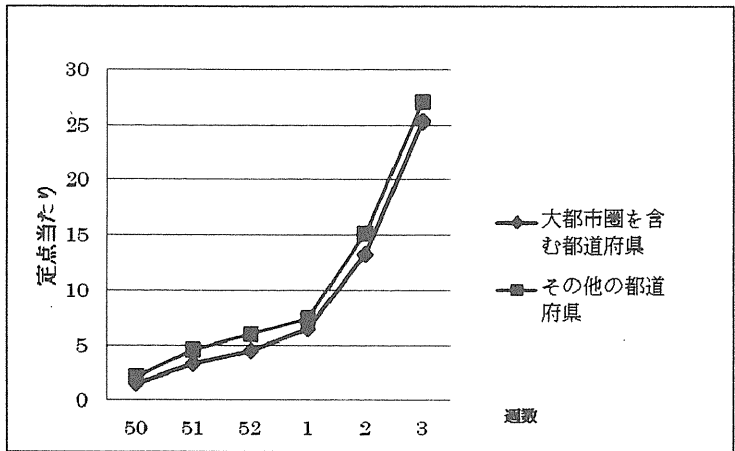


図9. 季節性インフルエンザの定点報告数の変化 (2005/06 シーズン)
(2005年第50週から2006年第3週)

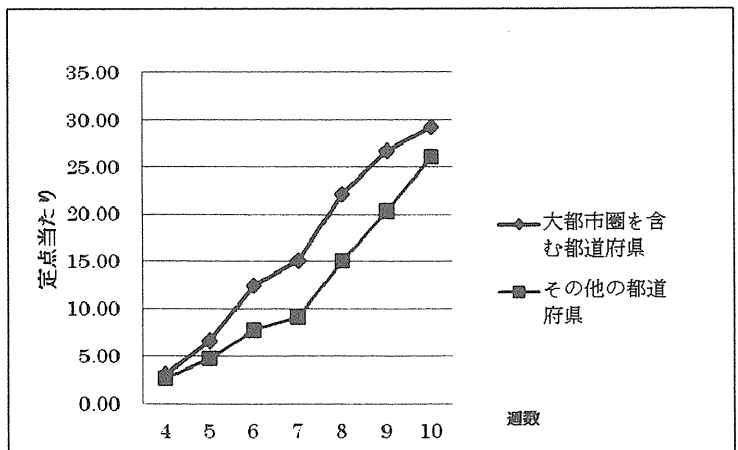
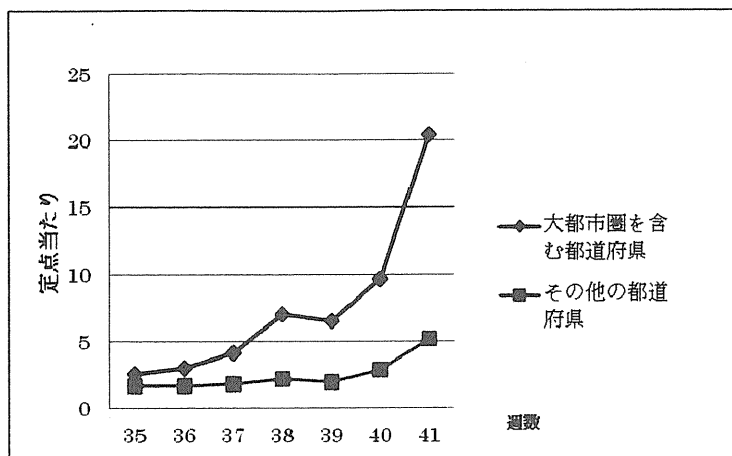


図10. 季節性インフルエンザの定点報告数の変化 (2006/07 シーズン)
(2007年第4週から第10週)



(但し沖縄を除く。以下同様)

図 1 1 . パンデミック (H1N1) 2009 の定点報告数の変化
(2009 年第 35 週から第 41 週)

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）

平成 21-23 年度 分担研究報告書

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

STI（性感染症）サーベイランス戦略

分担研究者 中瀬克己 岡山市保健所長、堀成美 聖路加看護大学

研究要旨

性感染症サーベイランスで得られる情報の質を担保するには、報告する医師の理解、協力が必要であり、活用するには医療、教育現場や自治体担当者にとって意義の高い結果の還元・公表が必要である。サーベイランスシステムの適切な運用には、自治体のサーベイランスおよび性感染症担当者自身の知見向上、意見交換など業務向上の機会確保が重要な基礎となる。このため3年にわたり研修と意見交換の機会を持つとともに現状把握のため全国の担当者アンケートを行うなど1. 地方自治体による STI サーベイランス結果活用の評価と支援、を行い、2. 性感染症発生動向調査結果活用ガイドライン（案）を作成、公表した。また、自治体による先進的取り組みの一つである3. 三重県性感染症 4 疾患全数把握調査の分析と性感染症定点医療機関の設定基準の変更による把握結果の偏りの検討、を行った。また、自治体向け研修でも紹介した。

一方、性感染症対策に有用なサーベイランスを広い観点から検討するため以下の検討を行った。まず、既存の発生動向調査結果を活用し4. HIV 感染症サーベイランス結果を用いた 2000 年代の流行動向の分析、5. 1999-2010 年のサーベイランス情報に基づいた HIV 感染診断の検査法に関する動向の分析を行った。また検討の結果を踏まえ、現行の届け出様式の限界と改善点の提案を行った。また、現在対象となっていないが耐性菌の動向への関心が高い淋菌感染症を含め6. 性感染症病原体サーベイランスの可能性の検討を行った。さらに、海外ではサーベイランスとして取り組みが多く、症例サーベイランスを補足する7. 検査結果サーベイランスの可能性の検討を、大規模検査機関の全国連絡会の協力のもと検査情報の提供を得て、その妥当性評価を行った。未発症者の動向が重要であるが、診断されにくい集団への対策として8. HIV サーベイランスにおけるバイアス評価のためのパートナーへの検査勧奨の有用性評価、をエイズ拠点病院医師等の協力を得て行った。

サーベイランスが有効に機能するには、その目的の明確化が必要であり、これは1の研究で自治体担当者からも最も要望が多かった項目である。自治体による把握対応例は少ないものの集団発生への対応、B型など急性肝炎サーベイランスを性行為による感染症として位置づけ検討する必要性がある、などの意見も踏まえ9. 性感染症に関する疾患別サーベイランスの考え方の検討、を行うと共に、自治体担当者も含めた検討を経て、10. STI サーベイランスシステムに関する提言取り纏め、を行った。

研究協力者

中谷友樹：立命館大学、山本英二：岡山理科大学、谷原真一：福岡大学医学部衛生学、神谷信行、灘岡陽子：東京都健康安全セン

ター、尾本由美子：江東区城東保健相談所、高橋裕明、山内昭則、福田美和、松村義晴、大熊和行：三重県保健環境研究所、川畑拓也：大阪府立公衆衛生研究所、白井千香：