

遺伝子検査を用いた百日咳サーベイランスシステムの構築と評価に関する研究

分担研究者 蒲地 一成 国立感染症研究所 細菌第二部 室長

研究要旨 百日咳サーベイランスの精度向上を目的に、遺伝子検査に基づく百日咳サーベイランスシステムを構築し、その有用性を評価した(調査期間:2009年9月~2011年11月)。百日咳疑い患者802名について百日咳 LAMP 検査を実施した結果、97名(12.1%)から百日咳菌遺伝子を検出した。検査陽性例は2011年7~10月に多く認められ、その陽性率は17.9~25.0%であった。患者検体からの菌タイプングでは ST1(56.4%)が最も多く、次いで ST2(29.1%)、ST4(10.9%)、ST7(3.6%)の順であった。また、高知県では百日咳疑い患者の 5.4%(5/92)にマイコプラズマ遺伝子が検出され、遺伝子検査に基づくサーベイランスの必要性が指摘された。

研究協力者

八柳潤(秋田県健康環境センター)
奥野ルミ(東京都健康安全研究センター)
高橋智恵子(神奈川県衛生研究所)
勝川千尋(大阪府立公衆衛生研究所)
烏谷竜哉(愛媛県立衛生環境研究所)
松本純子(同上)
藤戸亜紀(高知県衛生研究所)
松本一繁(同上)
鯉坂裕美(国立感染症研究所 細菌第二部)
大塚菜緒(同上)
堀野敦子(同上)

A. 研究目的

百日咳は百日咳菌(*Bordetella pertussis*)の感染によって引き起こされる急性呼吸器感染症であり、近年では青年・成人患者の増加が世界的に認められている。わが国では2007年に大学医学部生を中心とした集団感染事例が発生し、近年では中学生の集団感染や地域的な流行が認められている。ワクチン既接種者の臨床症状は非典型的であることから、臨床症状から百日咳集団感染や地域流行を早期に探知することは困難である。そのため、狭い空間を長時間共有する施設に

百日咳菌が侵入すると感染は容易に拡大し、その対策には大規模な予防投薬が行われる。事実、2007年に大学医学部で発生した集団感染事例では感染者が200名を超え、その対策には予防投薬と休講措置が講じられた。

青年・成人百日咳患者の百日咳保菌量は乳幼児の1/250程度と少なく、その検出には高感度な遺伝子検査が有効となる。百日咳遺伝子検査の一つである LAMP 法は特異性に優れることから、当該研究事業では本法を用いた百日咳サーベイランスシステムを構築し、地方衛生研究所6機関の協力を得て試験的に運用を開始した。本調査研究では遺伝子検査に基づく百日咳サーベイランスの有用性を評価するとともに、流行株の遺伝子型別を実施した。

B. 研究方法

調査期間:2009年9月から2011年11月までの27ヶ月間とした。

サーベイランス体制:百日咳の遺伝子検査は、地方衛生研究所6機関(秋田県健康環境センター、東京都健康安全研究センター、神奈川県衛生研究所、大阪府立公衆衛生研究所、愛媛県立環境研究所、高知県衛生研究所)において実施した。検査材料は百日咳疑い患

者の鼻腔スワブとし、協力医療機関から地方衛生研究所に搬入された。百日咳 LAMP キットは感染研・細菌第二部で作製し、各地方衛生研究所に配布された。

流行株の遺伝子型別: 百日咳 LAMP 陽性検体は感染研・細菌第二部に送付され、同部において遺伝子型別が実施された。遺伝子型別は百日咳菌のアレル遺伝子(*ptxA*, *prn*, *fim3*)を標的とした multilocus sequence typing (MLST) により実施し、標的遺伝子を患者 DNA 検体から直接 nested PCR により増幅後、シーケンスによりアレルを決定した。

マイコプラズマ検査: 百日咳とマイコプラズマを鑑別するため、マイコプラズマに対する LAMP 検査を同時に実施した。マイコプラズマ検査は当該研究事業の一貫として実施され、マイコプラズマ LAMP キットは感染研・細菌第二部で作製されたものを使用した。

(倫理面への配慮)

患者検体は医療機関において連結可能匿名化し、研究協力者ならびに分担研究者には患者個人が特定出来ないよう配慮した。なお、検体は診断目的に採取され、医療機関の依頼を受けて検査を実施した。

C. 結果

百日咳疑い患者について LAMP 検査を実施し、802 検体中 97 検体 (12.1%) から百日咳菌遺伝子が検出された。都府県別の陽性率は東京都 15.1%、神奈川県 5.4%、大阪府 26.2%、高知県 7.6% であり、愛媛県では陽性例を認めなかった (秋田県は 1 件陽性)。陽性率を年別にみると、2009 年が 10.7%、2010 年が 6.0%、2011 年が 16.6% であり、2011 年の陽性率が高かった (図1)。特に 2011 年 7~10 月の陽性率は 17.9~25.0% という高値を示し、陽性数も月あたり 10~11 件と多かった。一方、百日咳の流行シーズン (4~6 月) の陽性率は 2010 年が 0% (0/47)、2011 年が 14.4% (14/97) であり、調査年により大きく変動することが示された。

患者 DNA 検体を用いた遺伝子型別では LAMP 陽性検体 97 件中 55 件で MLST 型 (ST) が決定され、その解析率は 56.7% を示した。2009 年は ST2 (*ptxA1/prn2/fim3A*)、2010 年と 2011 年は ST1

(*ptxA2/prn1/fim3A*)、ST2、ST4 (*ptxA1/prn2/fim3B*)、ST-7 (*ptxA1/prn9/fim3B*) が認められ、遺伝子型として ST1 (56.4%) が最も多く、次いで ST2 (29.1%)、ST4 (10.9%)、ST7 (3.6%) の順であった (図2)。なお、ST7 は新しい遺伝子型であり、この遺伝子型を持つ流行株は 2009 年に高知県で初めて臨床分離された。

2010 年に高知県ではマイコプラズマの流行が認められ、百日咳疑い患者に対しマイコプラズマ遺伝子検査を同時に実施した (表1)。2010 年 4 月から 2011 年 1 月までに百日咳と臨床診断された患者 92 名についてマイコプラズマの LAMP 検査を実施した結果、マイコプラズマ陽性者は 5 名 (5.4%)、百日咳菌陽性者は 1 名 (1.1%) であった。一方、マイコプラズマ肺炎と臨床診断された患者 (71 名) のうち、百日咳 LAMP 陽性者は 0 名であった。

D. 考察

遺伝子検査に基づくサーベイランスにおいて、2010 年の検査陽性率は 6.0%、2011 年は 16.6% を示した。2010 年は百日咳の 4 年周期の流行から外れていたことが、この低い陽性率の原因と推察された。ただし、医療現場では臨床症状から百日咳と誤診断され、臨床診断には多くの類似疾患を含む可能性が改めて指摘された。一方、検査陽性率は大阪府、東京都、高知県、神奈川県の高く、大都市では陽性率が高くなる傾向が認められた。この原因として、1) 大都市における地域流行の発生、2) 都府県での百日咳臨床診断の精度差、が挙げられた。

2010 年、東京都江戸川区では百日咳の地域流行が発生し、同年 7~8 月には区内の小中学生を中心に百日咳患者が認められた (病原体検出情報 IASR, 32:340-341, 2011)。同時期における東京都の百日咳サーベイランス陽性率は 6 月が 0% (0/8)、7 月が 23.1% (3/13)、8 月が 50% (4/8)、9 月が 0% (0/21) であり、地域流行発生時に検査陽性率が上昇する傾向が認められた。このことから、遺伝子検査を用いた百日咳サーベイランスは地域流行の早期探知は難しいものの、地域流行の発生確認には有用であると考えられた。

百日咳菌は菌分離が難しい疾患として知られ、流行株の解析は限定的である。本調査では患者検体から直接菌タイピングをすることで遺伝子型を決定し、近年の流行株には少なくとも4種類存在することが示された(ST1, ST2, ST4, ST7)。ST7は2009年に高知県で初めて確認された遺伝子型であり、本調査でも大阪府で2010年と2011年に1例ずつ確認されている。ST7の遺伝子型を持つ臨床分離株の病原性は不明であるが、国内で広がりを見せていることから今後その発生動向には注意が必要である。

百日咳の類似疾患としてマイコプラズマ肺炎やライノウイルスによる鼻風邪が挙げられる。2010年、高知県内ではマイコプラズマの流行が認められ、本調査では百日咳疑い患者に占めるマイコプラズマ疾患の割合についても検討を加えた。その結果、百日咳疑い患者の5.4%にマイコプラズマ遺伝子が検出され、百日咳疑い患者には遺伝子検査を用いた病原体診断の必要性が再確認された。一方、マイコプラズマ疑い患者71名から百日咳菌遺伝子は検出されず、マイコプラズマの臨床診断は百日咳を含まないことが示された。百日咳の臨床診断にはマイコプラズマ肺炎が含まれることから、遺伝子検査に基づくサーベイランスが必要である。

E. 結論

遺伝子検査を用いた百日咳サーベイランスを実施し、百日咳疑い患者の12.1%から百日咳菌遺伝子を検出した。遺伝子検査の陽性率は2010年と2011年で大きく異なり、マイコプラズマなどの類似疾患を含む百日咳では遺伝子検査に基づくサーベイランスの実施が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuka N, Han HJ, Toyozumi-Ajisaka H, Nakamura Y, Arakawa Y, Shibayama K, Kamachi K. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella*

pertussis in Japan. PLoS ONE, 2012, 7(2): e31985.

- 2) Suzuki T, Kataoka H, Ida T, Kamachi K, Mikuniya T. Bactericidal activity of topical antiseptics and their gargles against *Bordetella pertussis*. J Infect Chemother, in press.
 - 3) Han H-J, Kuwae A, Abe A, Arakawa Y, Kamachi K. Differential expression of type III effector BteA protein due to IS481 insertion in *Bordetella pertussis*. PLoS ONE, 2011, 6(3): e17797.
 - 4) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs. Clin Microbiol Infect. 17:365-70, 2011.
 - 5) Kamano H, Mori T, Taminato T, Ishida T, Kishimoto N, Katami T, Sato M, Kamachi K, Mochida Y. Analysis of *Bordetella pertussis* agglutinin titers during an outbreak of pertussis at a university in Japan. Jpn J Infect Dis, 63:108-12, 2010.
- ### 2. 学会発表
- 1) 大塚菜緒, 柴山恵吾, 蒲地一成. 百日咳菌に認められる自己凝集能の解析. 第95回日本細菌学会総会, 平成24年3月, 長崎(予定).
 - 2) 蒲地一成. 百日咳の実験室診断, 困難な青年・成人患者の診断. 第60回日本感染症学会東日本地方学術集会・第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同地方会, 平成23年10月, 山形.
 - 3) 大塚菜緒, 吉野修司, 豊泉(鰺坂)裕美, 大平文人, 蒲地一成. 百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* に特異的な LAMP 検出系の開発. 第60回日本感染症学会東日本地方学術集会・第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同地方会, 平成23年10月, 山形.
 - 4) 大塚菜緒, 吉野修司, 河野喜美子, 豊泉(鰺坂)裕美, 柴山恵吾, 蒲地一成. LAMP 法を用いた百日咳類縁菌 *Bordetella holmesii* 検出系の開発. 第94回日本細菌学会関東支部総会, 平成23年10月, 東京.

- 5) 大塚菜緒, 蒲地一成, 豊泉裕美, 中村幸嗣, 荒川宜親. 百日咳菌における定着因子 Pm 欠損株の細菌学的特性. 第 93 回日本細菌学会関東支部総会, 平成 22 年 10 月, 東京
- 6) Kamachi K. Pertussis vaccine and *Bordetella pertussis*. The 7th Taiwan-Japan symposium on immunization and travel medicine, 2010, Taipei, Taiwan.
- 7) 中村幸嗣, 蒲地一成, 豊泉裕美, 齋藤良一, 鶴岡純一郎, 勝田友博, 立山悟志, 徳竹忠臣, 中島夏樹, 岡田賢司, 加藤達夫, 荒川宜親. 成人と小児における百日咳保菌量の差異について. 第 84 回日本感染症学会総会, 平成 22 年 4 月, 京都
- 8) 蒲地一成. 分子疫学から見た百日咳流行株の細菌学的特性. 第 83 回日本細菌学会総会, 平成 22 年 3 月, 横浜.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得:LAMP 法を用いた百日咳菌遺伝子検出方法およびこの方法に用いるプライマーセット. 特許第 4806749 号.
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

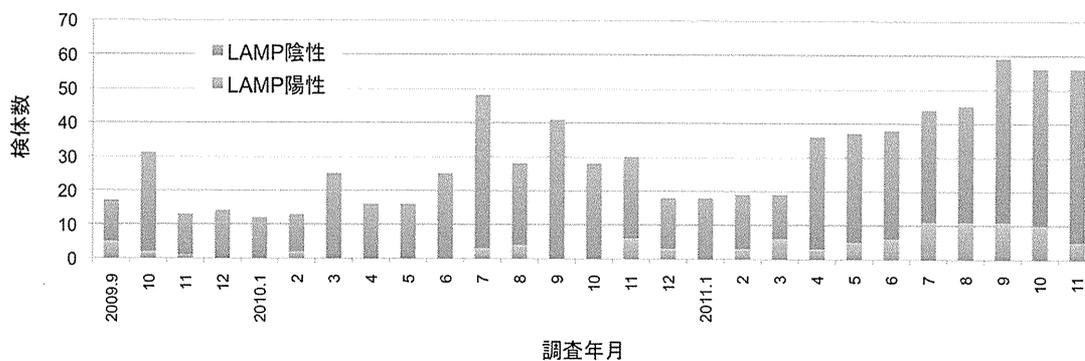


図1. 遺伝子検査を用いた百日咳サーベイランス, 2009年9月~2011年11月
百日咳疑い患者から採取された鼻腔スワブについて百日咳LAMP検査を実施した。検査陽性数と陰性数を月別に示した。

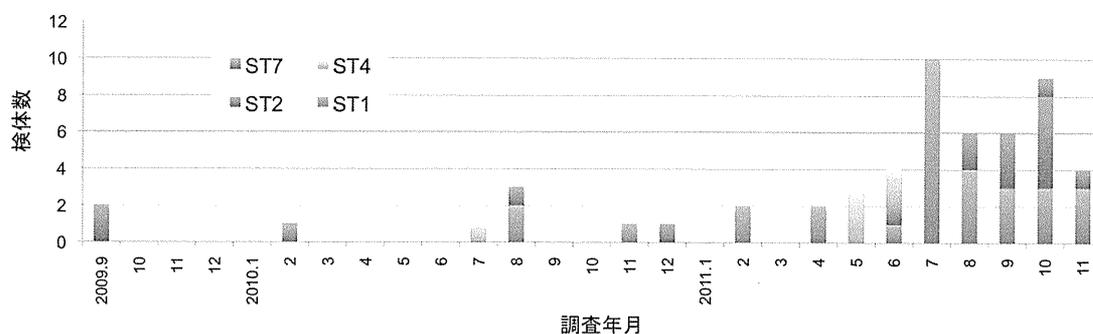


図2. 臨床検体からの遺伝子型解析, 2009年9月~2011年11月
百日咳患者DNA検体を用いてMLST法による遺伝子型を決定した。ST1は*ptxA2/prn1/fim3A*、ST2は*ptxA1/prn2/fim3A*、ST4は*ptxA1/prn2/fim3B*、ST7は*ptxA1/prn9/fim3B*のアレルを保有する。

表1. 百日咳疑い患者からのマイコプラズマ遺伝子の検出

臨床診断	検査数	遺伝子検査 (LAMP法)	
		百日咳陽性数 (%)	マイコプラズマ陽性数 (%)
百日咳	92	1 (1.1)	5 (5.4)
マイコプラズマ肺炎	71	0	34 (47.9)

高知県(2010年4月~2011年1月)

平成22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」

総合研究分担報告書

「沖縄県宮古島市における A(H1N1)pdm09 の流行像の特徴と罹患率・受診率・入院率の推計、および 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、沖縄県宮古島市における A(H1N1)pdm09 の全数報告サーベイランスおよび宮古島市役所職員を対象に行った自記式質問票調査および血清疫学調査から得られたデータを元に、罹患率、入院率、重症例、抗体保有率などについて調査し、流行像の疫学的特徴を検討した。

その結果、宮古島市における推計インフルエンザ様症状 (ILI: Influenza like illness) 発症者は 7,979 人であり、人口当たりの罹患率は 14.5% (95%CI: 13.5-15.5%)、人口当たりの受診率 11.1% (95%CI: 10.8-11.4%)、ILI 発症者の入院率は 0.6% (95%CI: 0.8-1.2%) と推計された。さらに、年齢調整入院率は人口 10,000 人当たり 7.64 であり、日本全国における同入院率 1.38 に比して高値であった。

血清疫学調査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% であり、抗体価は年齢群が若いほど高くなる傾向がみられた。不顕性感染については、調査対象者全体の 14.9% (60/403、95%CI: 11.4-18.4%) に認められた。今回対象となった宮古島市職員の 20-50 代では、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) であり、不顕性感染が顕性感染の 2 倍程度存在する可能性が示唆された。

A. 研究の目的

2009/2010 シーズンにおける A(H1N1)pdm09 の全国推定受診患者数は、全国約 5,000 の定点施設か

らの報告数を元に推計されているが、従来年齢群によっては推計患者数が過大評価され、公衆衛生学的インパクトを計る罹患率が過小評価されている可能性が指摘されてきた。そこで我々は 2009 年

度に沖縄県宮古島市における A(H1N1)pdm09 の全数報告サーベイランスから上がってきたデータを元に、罹患率、入院率、重症例などについて調査し、流行像の疫学的特徴の把握をより正確に行い、全国のデータを補完することを目的として本調査を実施した。さらに本研究グループでは、2010年度に宮古島市役所職員を対象に、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) 2009 年度

調査期間を 2009 年 7 月 1 日～2010 年 1 月 31 日とし、宮古島市において、A(H1N1)pdm09 に関する以下の 3 つのデータを基に解析を行った。

1. 宮古島市において実施されたインフルエンザ全数把握調査のデータ
2. 沖縄県立宮古病院へ A(H1N1)pdm09 の診断にて入院した患者データ
3. 宮古島市職員およびその同居家族を対象に実施した自記式質問紙調査（インフルエンザ様症状の有無や期間、患者背景、受診状況等）のデータ

上記のデータをもとに、宮古島市における年齢調整入院率を間接法を用いて算出した。すなわち、全国の年齢階級別の入院者数および人口を用いて、各年齢階級の入院率を算出し、それらを用いて導かれた宮古島市における期待入院者数と実際の入院者数により「標準化入院比」を求めた。さらに、「標準化入院比」を全国の入院率に乗ずることによって、年齢調整入院率を算出した。なお、これらの算出にあたっては、宮古島市人口統計（平成 21 年 12 月現在）¹⁾、全国の入院患者数については、厚生労働用により公表された「新型インフルエンザ患者国内発生について（平成 22 年 3 月 17 日時

点）」²⁾、全国の人口については総務省統計局人口推計（平成 21 年 10 月 1 日現在）³⁾ を用いた。

宮古島市職員およびその同居家族を対象に実施した自記式質問紙票調査に際しては、インフォームドコンセントを書面にて同意を得た。またデータ公表についての説明については書面で行った。

2) 2010 年度

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。

C. 研究結果

1) 2009 年度

1. 全数把握調査の結果 (図 1 , 表 1)

本調査期間中に、A(H1N1)pdm09 と報告のあった患者数は 4,956 人 (全人口の 9.0%) である。最も報告が多かった年齢群は、5-9 歳 (1,007/2,988 = 33.6%) であり、最も少なかった年齢群は、60 歳以上 (64/15,095 = 0.4%) であった。報告のあった患者のうち、RT-PCR 検査または迅速診断検査で陽性と診断された者は、4,881 人 (4,881/4,956 = 98.5%) であった。

2. 沖縄県立宮古病院入院患者調査の結果 (表 3, 4)

調査期間中に RT-PCR 検査または迅速診断検査で A(H1N1)pdm09 陽性と診断され、かつ入院した者は 50 人であった。入院率は、インフルエンザ患者 1,000 人あたり 10.09 人 (=50/4,956) であり、人口 10,000 人あたり 9.06 人 (=50/55,190) であった。

また宮古島市における年齢調整入院率は人口 10,000 人当たり 7.64 であり、日本全国における入院率 (1.38、95%信頼区間 1.29-1.47) に比して高値であった。

入院患者の年齢中央値は 6 歳 (範囲 : 月齢 2 ヶ月 -94 歳) であり、うち 29 人 (58%=29/50) は男性であった。平均入院日数は 4 日 (範囲 : 0-17 日) であった。酸素投与を必要とした症例 17 例 (34%=17/50) おり、うち 1 例は気管内挿管を要した重症肺炎であった。死亡例はなかった。

3. 自記式質問紙調査の結果 (図 2 , 表 2, 3)

回収率は概ね 70% であり、回答者数は 2,114 であった。回答者のうち 489 名 (23.1%) は ILI 発症者 (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) であった。そのうち、337 人 (77.1%) が医療機関を受診し、303 人 (受診者の 90%、回答者数の 14.3%) が患者と診断された。未受診の者を含む ILI 発症者数は、医師により A(H1N1)pdm09 と診断された患者数の 1.61 倍になると推計された。

以上より、宮古島市において、推計 ILI 発症者は 7,979 人であり、人口当たりの罹患率は 14.5% (95%CI: 13.5-15.5%)、人口当たりの受診率 11.1% (95%CI: 10.8-11.4)、ILI 発症者の入院率は 0.6% (95%CI: 0.8-1.2%) と推計された。

2) 2010 年度

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 6 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 χ^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 χ^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 χ^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 7 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 8-1. および表 8-2. である。

3-1. ワクチン接種歴のある群（表 8-1）

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 8-2）

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。

3. 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。

4. 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 3）。

4-1. 年齢群別抗体価の割合

抗体価は年齢群が若いほど高くなる傾向がみられ（図 4）、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 χ^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 5）。

4-2. 抗体価と ILI 症状の一致率

表 9 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。

4-3. 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10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

全数把握調査の結果から、夏から秋にかけては10歳台以下の年代が中心であったが、冬に認められた次のピークにかけては、20歳台以上の成人層の増加率が高い傾向が認められた。これは、学校などを中心とした児童生徒の間で感染が広がり、その後、家庭や社会へと伝播していったためと考えられた。流行期初期に、児童・生徒へ公衆衛生上の介入(学級閉鎖など)を行うことは、流行拡大を抑えるために有効であることが示唆された。

宮古島市において、年齢調整入院率は人口10,000人当たり7.64(95%CI: 0.8-1.2%)と推計された。これは、全国における人口当たりの入院率と約6倍の差があるが、これは入院患者の定義や、入院患者のサーベイランス方法に大きく影響を受けると考えられる。今回我々は宮古島市における入院患者についていわゆる active surveillanceを行なったが、全国における入院患者サーベイランスは passive surveillanceである。このため、入院率の差は単純にサーベイランス方法の違いによる捕捉率を反映している可能性も否定できない。

対象年齢群に制限はあるものの、今回の調査で算出した、抗体陽性率、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かったと思われる。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。2009年度に行った調査では、20-50代の対象者1421人のうち、「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」の症例定義に当てはまる者は165例(11.6%)、そのうち医療機関を受診したものは124例で、受診率は75.2%であった。また、そのうち80例がインフルエンザと診断されていた。また、全体の14.9%が不顕性感染と仮定すると、212例(1421x14.9%)となった。これらの結果から、宮古島の20~50代の人口でのインフルエンザについて、ILI発症率11.6%(95%CI: 9.9-13.3%)、受診率8.7%(95%CI: 7.2-10.2%)、罹患率(医療機関を受診し診断されたもの)5.6%(95%CI: 4.4-6.8%)と推定された。

以上、沖縄県における一地域における流行像の疫学的特徴に対する検討である。今回の結果はインフルエンザの疫学を理解することのみならず、将来発生するであろう次のパンデミックが発生した際の医療資源需要予測のための基礎データという点においても有用と考えられた。

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22年7月2日~4日:第24回インフル

エンザ研究者交流の会シンポジウム

2. 平成 22 年 9 月 2 日～9 日 : Options for the Control of Influenza VII

3. 平成 22 年 11 月 27 日～29 日 : 第 69 回日本公衆衛生学会総会

4. 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) 宮古島市、宮古島市人口統計（平成 21 年 12 月
現 在 ）

http://www2.city.miyakojima.lg.jp/toukei_m_2010/21-02.pdf

2) 厚生労働省、新型インフルエンザ患者国内発生
について（平成 22 年 3 月 17 日時点）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou04/pdf/100423-01.pdf>

3) 総務省統計局、人口推計（平成 21 年 10 月 1
日 現 在 ）

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001063433>

表 1. 全数把握調査により報告のあった患者の基本情報 (n=4, 956)

(2009年7月23日～2010年1月31日)

	人	%
性		
男	2,623	52.9
女	2,331	47
不明	2	0
年齢 (中央値 13 歳、範囲 0—94 歳)		
0-4 歳	531	10.7
5-9 歳	1007	20.3
10-19 歳	2077	41.9
20-29 歳	447	9.0
30-39 歳	390	7.9
40-49 歳	255	5.1
50-59 歳	183	3.7
60-69 歳	64	1.3
不明	2	0

図 1. 報告週別患者報告数 (2009年7月23日～2010年1月31日) (n=4,956)

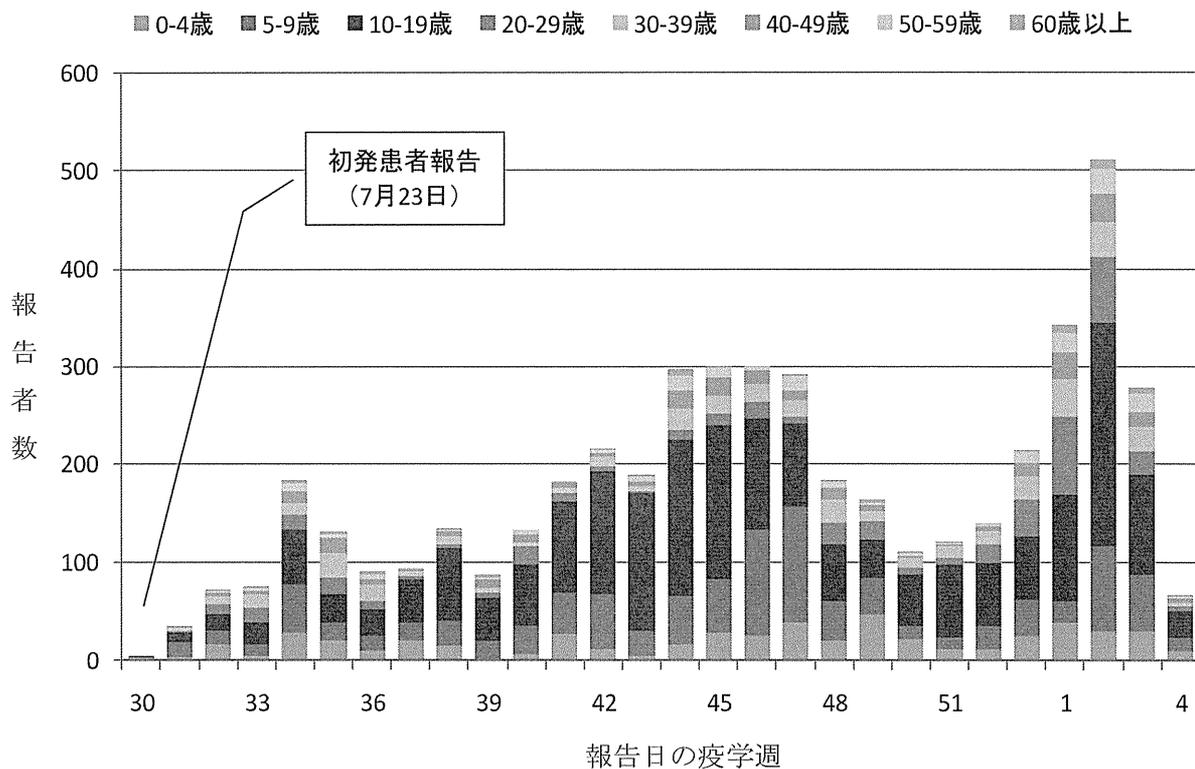
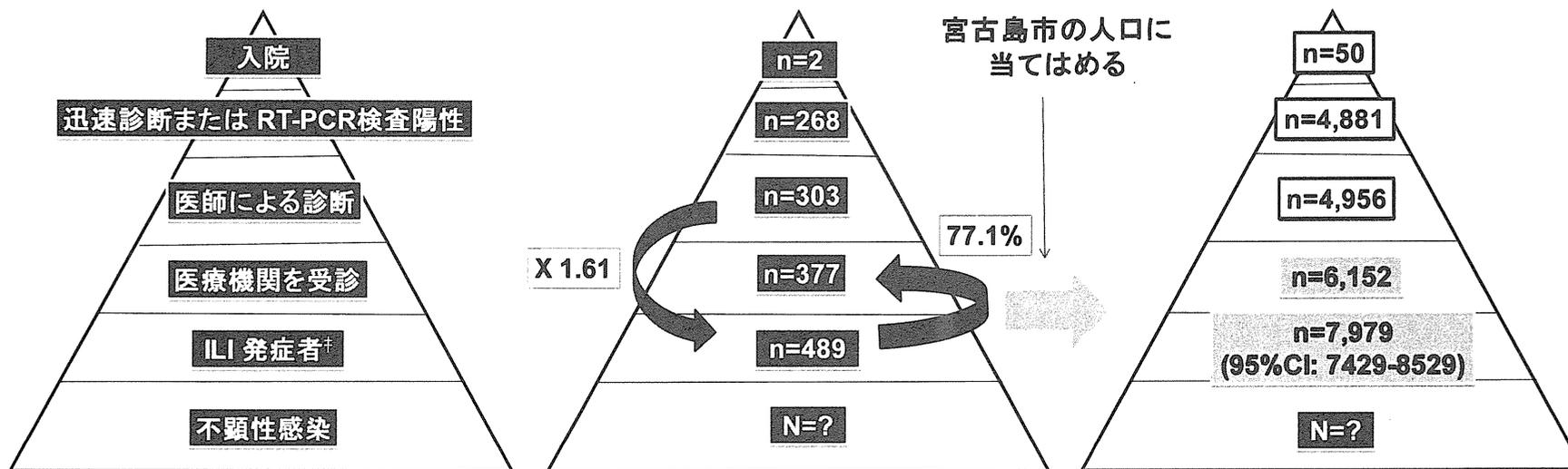


表 2 . 自記式質問紙票調査回答者の基本情報 (n=2, 114)

	回答者数	宮古島市人口	† p value
	(n=2, 114)	(n=55, 193)	
	n (%)	n (%)	
性			
男	1, 003 (47. 4)	27, 438 (49. 7)	
女	1, 094 (51. 8)	27, 755 (50. 3)	
不明	17 (0. 8)	0 (0)	
年齢			
0-4 歳	94 (4. 4)	2, 927 (5. 3)	
5-9 歳	137 (6. 5)	2, 988 (5. 4)	*
10-19 歳	291 (13. 8)	6, 526 (11. 8)	*
20-29 歳	204 (9. 6)	5, 285 (9. 6)	
30-39 歳	309 (14. 6)	6, 443 (11. 7)	*
40-49 歳	322 (15. 2)	6, 894 (12. 5)	*
50-59 歳	586 (27. 7)	9, 035 (16. 4)	*
60-69 歳	157 (7. 4)	15, 095 (27. 3)	*
不明	15 (0. 7)	0 (0)	
地区			
平良	1, 192 (56. 4)	35, 558 (55. 4)	*
城辺	308 (14. 6)	7, 110 (14. 2)	*
下地	169 (8. 0)	3, 270 (7. 2)	*
上野	177 (8. 4)	3, 182 (8. 7)	*
伊良部	243 (11. 5)	6, 073 (13. 3)	
不明	25 (1. 2)	0 (0)	
† カイ二乗検定			
* p<0. 05			

図 2. 自記式質問紙調査結果および推計 ILI (Influenza like illness) 発症者数



† ILI発症者; 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

自記式質問紙調査結果(n=2,114)

推計ILI発症者数

表 3. 宮古島市および全国における人口・入院者数・入院率

	宮古島市			全国		
	人口	入院者数	入院率 (人口1万人あたり)	全国人口	全国入院者数	全国の入院率 (人口1万人あたり)
総計	55190	50	9.06	127510000	17623	1.38
0-4歳	2960	19	64.19	5376000	4378	8.14
5-9歳	2998	14	46.70	5685000	7041	12.39
10-19歳	6366	5	7.85	12028000	3097	2.57
20-29歳	5135	1	1.95	14415000	442	0.31
30-39歳	6647	1	1.50	18306000	409	0.22
40-49歳	6637	2	3.01	16407000	408	0.25
50-59歳	9123	3	3.29	16873000	483	0.29
60歳以上	15324	5	3.26	38420000	1385	0.36

表 4. 期待入院者数と年齢調整入院率の算出

	宮古島市人口	全国の入院率	期待入院者数
0-4歳	2960	0.000814	2.410506
5-9歳	2998	0.001239	3.713090
10-19歳	6366	0.000257	1.639134
20-29歳	5135	0.000031	0.157452
30-39歳	6647	0.000022	0.148510
40-49歳	6637	0.000025	0.165045
50-59歳	9123	0.000029	0.261151
60歳以上	15324	0.000036	0.552414
期待入院者数 (総計)			9.047302

$$\begin{aligned}
 \text{年齢調整入院率} &= \text{標準化入院比} \times \text{全国の入院率(1万人あたり)} \\
 &= 50 / 9.0473 \times 1.382 \\
 &= 7.638
 \end{aligned}$$

表 5. 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 [¶] 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 [†]							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 [‡]							
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 χ^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 6. 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 7. 男女別抗体価の分布 (n=403)

			男性	%	女性	%	男女間の比較 [¶] 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
	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

0.89

¶ χ^2 検定

表 8-1. 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 [¶]
	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 χ^2 検定

* $p < 0.05$

表 8-2. 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 [¶]
	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 χ^2 検

* $p < 0.05$

図 3. ワクチン接種歴のない群における抗体価別の割合 (n=275)

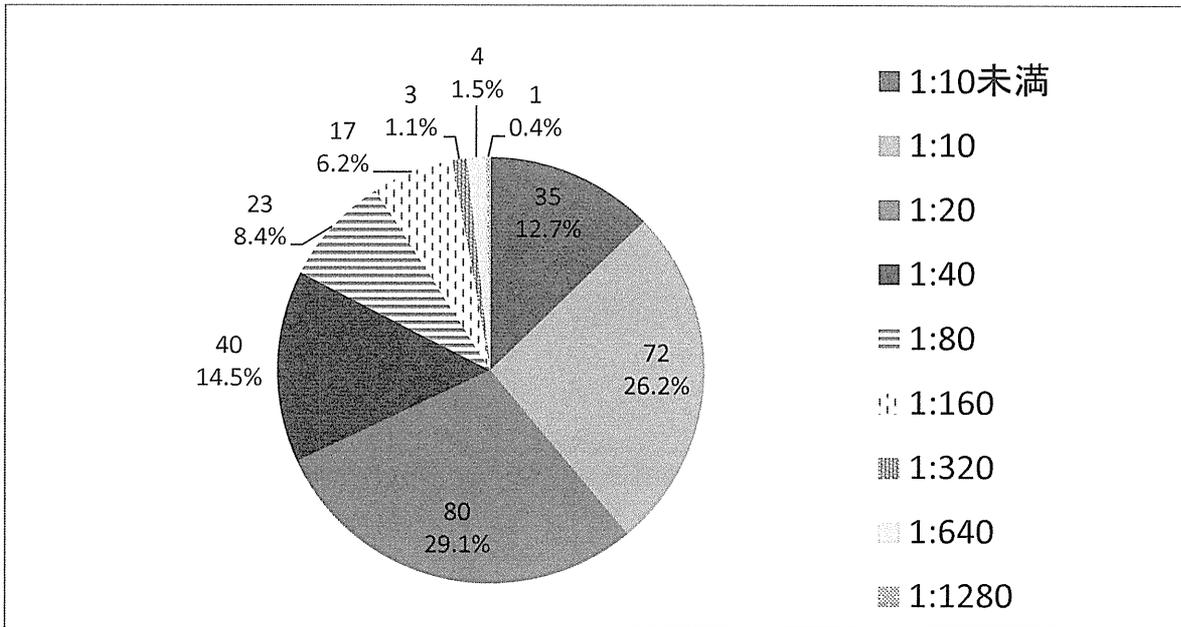


図 4. 抗体価別年齢群の割合 (n=275)

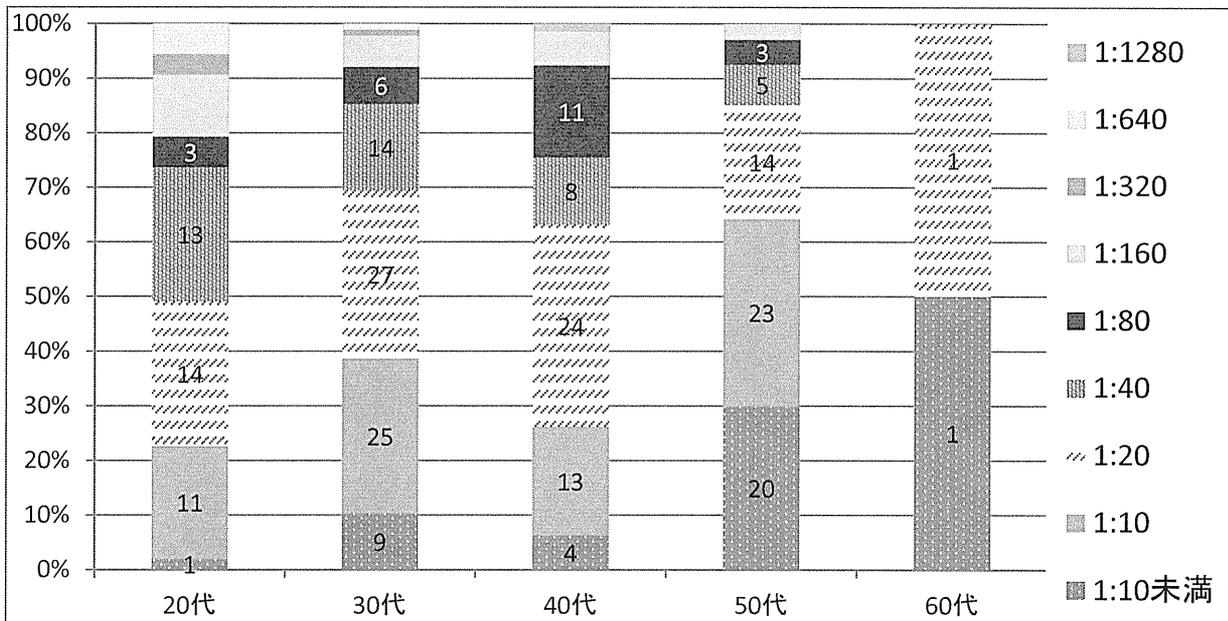


図 5. 抗体価を 2 群 (20 倍以下、40 倍以上) に分けた場合の年齢群の割合 (n=275)

($p < 0.001$, χ^2 検定)

