

表3 迅速診断キット (+) でウイルス分離 (-), 臨床材料 PCR (+) となった症例

	キット (+)	キット (+), 分離 (-)	分離 (-), PCR (+)	分離 (-)における PCR陽性率
A	354 例	27 例	9 例	29.6 %
B	131 例	8 例	0 例	0 %

図1 2流行期において分離されたインフルエンザウイルスの型・亜型別頻度

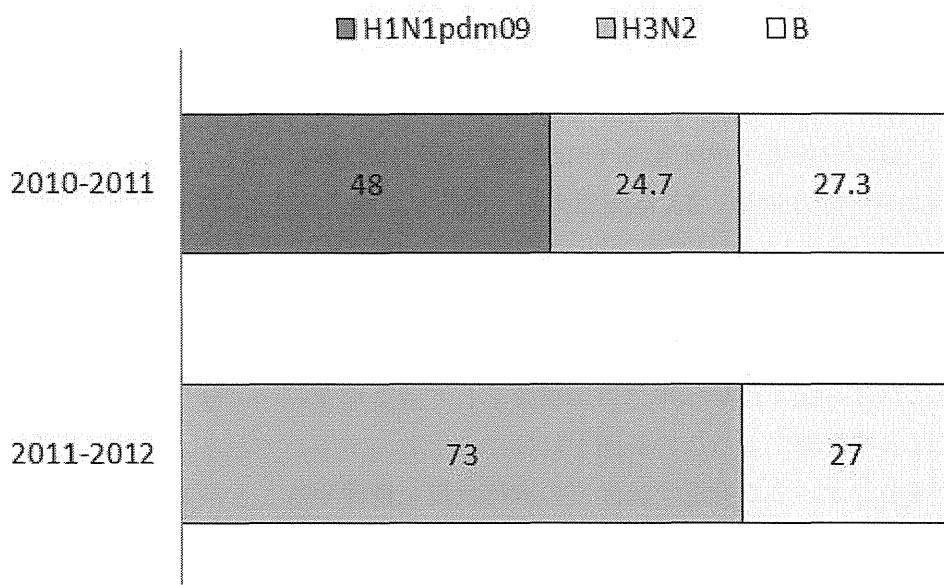
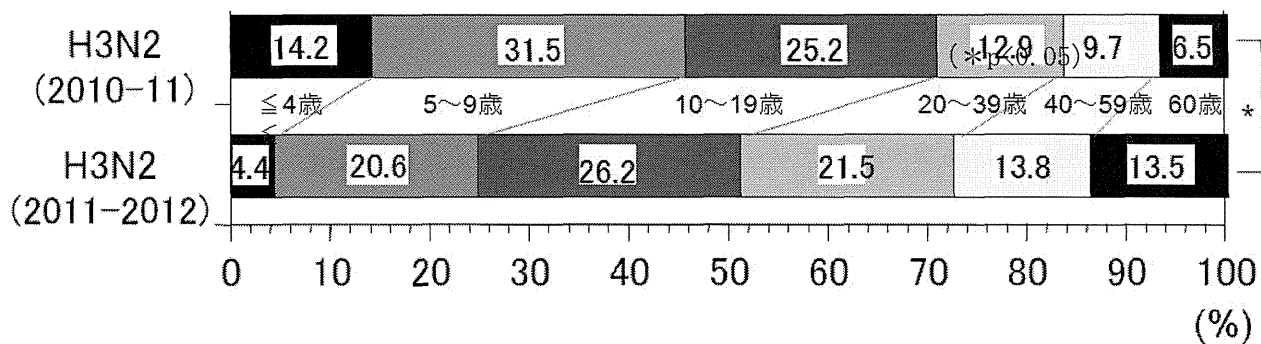


図2. 2流行期におけるA (H3N2) 亜型の患者の年齢分布



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）
「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」
分担研究報告書（平成 24 年度）

病院小児科の視点からの感染症サーベイランスの強化に関する研究

研究分担者：中野貴司（川崎医科大学 小児科）

研究協力者：田中敏博（JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科）

研究要旨

感染症対策における様々なレベルでの情報源として感染症サーベイランスは重要であるが、現状は公的機関による広い範囲を対象にしたものが中心である。しかし、小児科の診療の現場では、より身近な範囲での流行状況を把握することが実際的な意味を持つ。一般的な市中病院の小児科である当科で診療する立場で地域の感染症サーベイランスを推進していくことによって、日々の診療に直結する情報を得たいと考えた。インフルエンザウイルス感染症、細菌性髄膜炎、ロタウイルス胃腸炎を対象として、サーベイランスに取り組んでいる。インフルエンザではウイルスの薬剤感受性などを経年的にフォローしており、また細菌性髄膜炎とロタウイルス胃腸炎については静岡県内でインターネットを利用した症例登録システムを稼働させていく予定である。

A. 研究目的

診断法や治療薬の選択肢が拡がり、また新しいワクチンが導入されるなどして、感染症診療は年を追うごとに大きく変化している。それゆえに、感染症サーベイランスは診療のための重要かつ不可欠な情報源である。小児科で遭遇する日常的な感染症については、都道府県単位、市町村区域、学区など、診療を進めていく上ではより身近な範囲での動向が実際的な意味を持つ。一般的な市中病院の一つである静岡厚生病院の小児科で診療する立場で地域の感染症サーベイランスを推進していくことによって、地域における日々の診療に直接的に結びつく情報を得ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

1) 対象

当科においてインフルエンザウイルス感染症を疑われ、迅速検査を施行された小児。

2) 方法

(1) 検体の採取と保管

トラップ付き気管吸引チューブを用いて、鼻汁検体を採取する。約 2mL の生理食塩水を添加して、別の滅菌スピッツに移し、迅速検査や細菌培養検査を実施後、速やかにマイナス 80℃ で凍結保存する。

(2) 分析

迅速検査で陽性と判定された症例（当該検査の前後で複数回採取した検体も含む）と臨床的にインフルエンザウイルス感染症が強く疑われた症例からの検体は、一括して川崎医科大学微生物学教室に送付し、インフルエンザウイルスの分離・同定およびウイルス量の測定を行う。さらに、分離されたウイルスにつき、第一三共(株)生物医学研究所において、ウイルスの薬剤感受性および遺伝子解析を行う。

2010/2011 シーズンに採取され、迅速診断が陰性であった検体については、一括して九州大学先端医療イノベーションセンターに送付し、インフルエンザウイルスの分離・同定を試みる。

3) 倫理面への配慮

鼻汁検体の採取は、日常診療においても鼻閉対策で鼻汁吸引処置として、また培養検査や迅速検査の目的で実施されることがある。若干の苦痛を伴う行為であり、特に小児では嫌悪されがちな手技である。各回最大限に愛護的に実施することで、倫理的な配慮とする。研究自体については、用いる鼻汁吸引液が個人情報を含む検体ではないことから、倫理的な問題とはならないものと判断する。

なお本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

【2】細菌性髄膜炎のサーベイランス

静岡県内で先行研究を行っている浜松小児感染免疫懇話会と協力して本調査を実施する予定である。

1) 対象

静岡県内の有床の病院小児科で平成15年以降に入院加療された15歳以下の細菌性髄膜炎症例。該当する施設は約40超であり、全施設から協力を得ることを目標とする。

2) 方法

(1) 調査期間

平成15年以降の対象症例で、調査開始（平成25年4月1日を予定）以前は後方視的、それ以降は前方視的な調査となる。平成29年末まで調査を継続する予定である。

(2) 症例登録（資料1-1）

独自に開発したインターネットシステム（株式会社 エバーメディカ <http://www.evermedica.com/index.htm> による）を利用して登録する。調査に参加する施設には、登録用のシステムにログインするためのIDとパスワードが予め割り当てられる。

(3) 分析と公開（資料1-2）

登録された症例は自動的に分析され、情報として広く役立てられるよう、専用のホームページで一般に公開する。また、施設ごとのデータは、各施設で活用可能な形でフィードバックされる。

3) 倫理面への配慮

症例登録は、各施設でIDとパスワードを用いてログインして行うことによりセキュリティをかける。登録される症例に関しては、個人を特定できる氏名や施設内IDなどは求めない。ただし、解析に用いるため、各施設で禁止されていない限り、生年月日は入力する。

【3】ロタウイルス胃腸炎による入院のサーベイランス

1) 対象

静岡県内の有床の病院小児科で平成20年以降に入院加療された15歳以下の感染性胃腸炎。該当する施設は約40超であり、全施設から協力を得ることを目標とする。

2) 方法

(1) 調査期間

平成20年以降の対象症例で、調査

開始（平成 25 年度中を予定）以前は後方視的、それ以降は前方視的な調査となる。平成 29 年末まで調査を継続する予定である。

(2) 症例登録

インターネットシステムを利用して行う見込みであるが、詳細は平成 25 年度に入ってから検討を進める予定である。

C. 研究結果

【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

2010/2011、2011/2012 と、これまで 2 シーズンにわたって採取した検体を用いて分析を行った。

1) 迅速診断の精度

2010/2011 シーズンに採取したすべての検体についてウイルス分離・同定を行って、迅速検査（エスプライン® インフルエンザ A&B-N/富士レピオおよびポクテム®S インフルエンザ/シスメックスを使用）の結果との比較を行った（資料 2）。このシーズン中の当科における検体採取の方法では、109 検体につき、迅速検査としての感度は A 型について 95.0%、B 型について 73.7%、特異度は 95.7%であった。

2) ウイルス量と薬剤感受性

2010/2011 シーズンに治療前後で複数回採取できた 14 症例 34 検体と、2011/2012 シーズンに採取した 71 検体（治療前後で複数回採取できた 30 症例 67 検体を含む）についてウイルス分離・同定を行った。2010/2011 シーズンは 25 検体、2011/2012 シーズンは 58 検体でインフルエンザウイルスが同定され、ウイルス量の測定と薬剤感受性の分析を行った（資料 3, 4, 5）。治療前後で複数の検体が採取された症例の半数以上で、迅速検

査でインフルエンザと診断された急性期よりは減少傾向にあるものの、解熱後の回復期にも一定量のウイルスが鼻汁中に検出されることがわかった。2010/2011 シーズンの一例で、回復期に耐性株が見つかったが、これ以外では抗インフルエンザ薬投与の有無、使用した抗インフルエンザ薬の種類、治療の前後を問わず、薬剤感受性が著しく低下したウイルス株はなかった。

3) 治療後に耐性株が見出された一例

2010/2011 シーズンに入院加療した 11 ヶ月の男児において、抗インフルエンザ薬のペラミビルの投与を開始した第 5 病日（入院 4 日目）から退院する第 9 病日まで連続 5 日間、鼻汁検体を採取することができた。回復して元気に退院する当日に採取した検体で、オセルタミビルとペラミビルに対する感受性が著しく低下した耐性株の急増が認められた（資料 6）。この株の遺伝子解析により、H275Y 変異が確認された。

【2】細菌性髄膜炎のサーベイランス

平成 25 年 4 月よりシステムを稼働し、登録を進めていく予定である。

【3】ロタウイルス胃腸炎による入院のサーベイランス

平成 25 年度内にシステムの稼働を開始する予定である。

D. 考察

一般的な市中病院で、フルタイムの常勤小児科医が 1 名、パートタイムの非常勤小児科医が 2 名という小規模の小児科であるとうか静岡厚生病院は、全国の多くの小児科同様、ごく日常的な小児の診療に従事している。対峙する中心となる疾患は必然的に日常的な感染症ということになる。感染症に関する多くのサーベイランス情報は、国や地方自治体

などの主として公的機関によって提供され、日本全体、あるいは比較的広い地域にまたがる流行状況を大まかに把握するには役立つ。一方で、当科のような施設における日常診療にとっては、身近な周辺地域の状況がより重要である。診察室でこどもと向き合う上では、今現在の日本全体の流行状況より、その子の通う小学校ではやっている病気を知ることの方がより大きな意味を持つわけである。ところが、より狭い地域の中では整ったサーベイランスシステムは存在しないことが通常であることから、日々の診療の中での個人的な印象や私的な情報網が頼りにされているという実情であろう。

そこで、地域という視点、あるいは一般的な市中病院の小児科という視点で、感染症サーベイランスを模索できないかと考えた次第である。そして疾患対象として、毎年必ず流行が訪れ、患者も多く、予防・診断・治療の各段階で次々と新しい戦略が登場するインフルエンザと、新しいワクチンの導入によって流行状況が大きく変わりつつある細菌性髄膜炎とロタウイルス胃腸炎に照準を合わせた。

インフルエンザは、平成24年度より新しい出席停止基準¹⁾が示されたこととも絡んで、ウイルスの動向に目が向けられつつある。すなわち、実際にはどのくらいの期間にわたって感染性があるのか、抗インフルエンザ薬はどのように使っていくべきか、薬剤耐性との関連は、などの疑問が患者のみならず医療関係者からしばしば投げかけられる。当科では、過去2シーズン、鼻汁中のインフルエンザウイルスに着目して研究を行ってきた。

患者数も多くなる流行期に、手間のかかる検体採取や複雑な分析の流れが障壁となって、十分な症例数を確保できない面はある。しかし、このような臨床の現場でなければ得られない検体を分析する作業を経年的に継続していくことで、地域で共有し、さらに国全体に展開していくことのできるデータが蓄積されていくことが期待される。

平成19年にHibワクチン、平成21年に肺炎球菌ワクチンが我が国に導入されて以降、小児における細菌性髄膜炎の発生頻度が大幅に減少しつつあることは各種の調査・研究から明らかである^{2,3)}(資料7)。最終的には日本の国内で小児の細菌性髄膜炎が根絶されることが目標となるが、各地域での積み重ねがあつてこそである。予防接種の実施主体が各市町村であることと、細菌性髄膜炎という疾患の本来の発生頻度を考慮すると、都道府県くらいの単位でサーベイランスをすることが、関係者の意識を引きつけていく上でも適当ではないかと考えられる。他でも同様の試みがあるが、静岡県という枠組みでも実施すべきと考えた。精度を高めるためには県内で発生するより多くの症例を網羅する必要があり、40を超える県内の病院小児科のすべてに協力を要請中である。

同様にロタウイルス胃腸炎も、平成23年11月にロタウイルスワクチンが導入されたことを契機に、今後制圧されていくことが期待される感染症である。まずは細菌性髄膜炎の県内におけるサーベイランスを軌道に乗せて、それと連動する形で登録システムを構築したいと考えている。

E. 結論

身近な地域の状況を把握し、日常診療に

直結する感染症サーベイランス、新規導入および定期接種化が期待されるワクチンの効果を実感し、接種率の向上と維持、そして当該疾患の制圧につながるような感染症サーベイランスの体制を、一つの試みとして静岡県において整え、情報発信していきえるようにしたいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

1. 中野貴司. 肺炎球菌コンジュゲート(結合型)ワクチンの現状と将来. 松本慶蔵 監修、改訂3版 肺炎球菌ワクチンの新しい展開. 医薬ジャーナル社, 大阪. pp30-51, 2012.

2. 中野貴司. ロタウイルス感染の合併症. 神谷齊、庵原俊昭 編、ロタウイルス胃腸炎の予防と治療の新しい展開. 医薬ジャーナル社, 大阪. Pp77-90, 2012.

3. 中野貴司. インフルエンザ治療薬で早期解熱して外出すると、人に感染してしまうのでしょうか. また、新しくなった学校保健安全法のインフルエンザにおける出席停止基準について教えてください. インフルエンザ. 2012: 13 (3): 170.

4. 中野貴司. インフルエンザワクチンの有用性. 臨床と研究. 2012: 89 (12): 1662-1666.

(学会発表)

1. 田中敏博、中野貴司、他. 第44回日本小児感染症学会総会・学術集会(2012年11月24~25日). 抗インフルエンザ薬による治療と鼻汁吸引液中のインフルエンザウイルス: 2011/2012シーズンの調査研究より. 2012年11月24日. 北九州.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を

含む)

なし

《参考文献》

- 1) 学校保健安全法施行規則 [イーガブ Website]. 2012-3-30 掲載. 参照: <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S33/S33F03501000018.html>. 2013-2-28 閲覧.
- 2) 鹿児島県の小児細菌性髄膜炎(ヒブ肺炎球菌)疫学調査(鹿児島スタディ) [鹿児島大学微生物学分野 Website]. 掲載日不詳. 参照: <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~bacterio/nishi/kennkyu/meningitis.htm>. 2013-2-22 閲覧.
- 3) Hib(b型インフルエンザ菌)感染症発生DB(データベース) [国立感染症研究所 Website]. 掲載日不詳. 参照: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/a/h-influenzae/1148-idsc/563-hib-db.html>. 2013-2-22 閲覧.

資料 1-1

化膿性髄膜炎サーベイランス臨床データ入力画面

病院名 【静岡厚生病院】
施設内登録番号 ABC-123456

患者情報

イニシャル 名 姓 ※自由記入
 性別 男 女
 主たる居住地 静岡県 県外 国外
 生年月日 2011 年 12 月 1 日
 診断日 2012年 1月22日
(細菌性髄膜炎と診断した日)
 【診断時年齢】1歳 1ヵ月 21日

ヒブワクチン

回数 0回 1回 2回 3回 4回 不明
 初回接種年齢 0歳 1歳 2歳 3歳 4歳 5歳以上 不明
 初回接種月齢 (0歳児のみ) 0ヶ月 1ヶ月 2ヶ月 3ヶ月 4ヶ月 5ヶ月
 6ヶ月 7ヶ月 8ヶ月 9ヶ月 10ヶ月 11ヶ月 不明

小児用肺炎球菌ワクチン

回数 0回 1回 2回 3回 4回
 接種開始年齢 0歳 1歳 2歳 3歳 4歳 5歳以上 不明
 接種開始月齢 (0歳児のみ) 0ヶ月 1ヶ月 2ヶ月 3ヶ月 4ヶ月 5ヶ月
 6ヶ月 7ヶ月 8ヶ月 9ヶ月 10ヶ月 11ヶ月 不明

髄液検査

細胞数/mm³* 分離菌その他の場合の検出箇
 糖 mg/dl* (自由記入)
*診断時に検った時点での検査結果
 最終分離菌

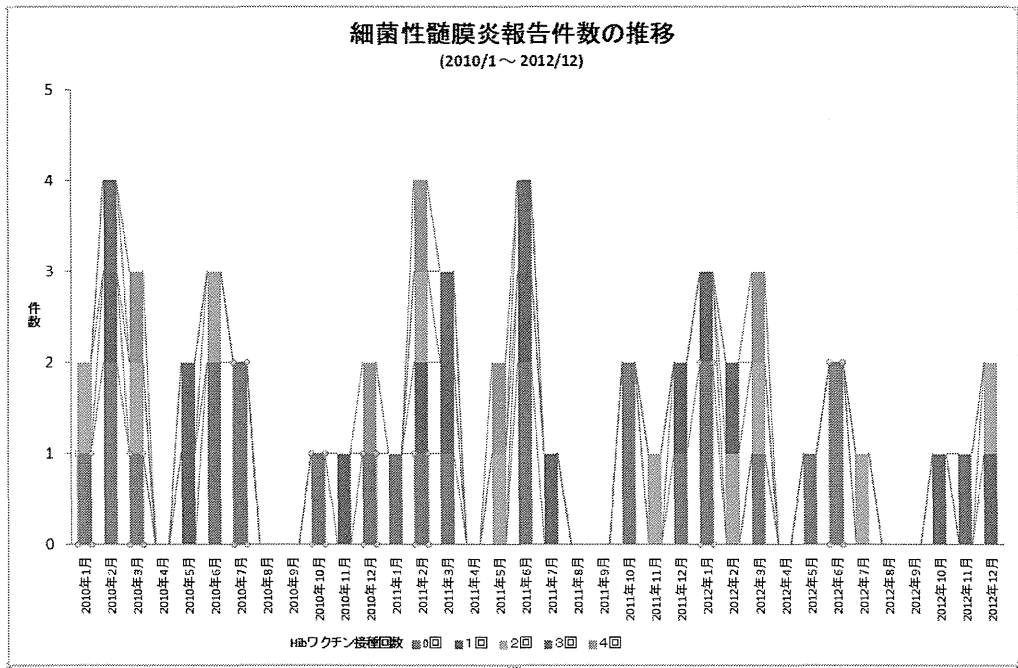
合併症

硬膜下水腫 あり なし 其他
 硬膜下膿瘍 あり なし (自由記入)
 難聴 あり なし
 麻痺 あり なし

転帰

後遺症なし 後遺症あり 転院 死亡
『後遺症あり』の場合、その内容 手の指の巧緻運動障害

資料 1-2



資料2

2010/2011シーズン 当科における迅速診断の感度・特異度

ウイルス分離

迅速診断

	A型	B型	陰性	計
A型	19	0	3	22
B型	0	14	0	14
陰性	1	5	67	73
計	20	19	70	109

感度

A型: $19/20=95.0\%$

B型: $14/19=73.7\%$

特異度: $67/70=95.7\%$

ウイルス分離

74検体: 九州大学 先端医療イノベーションセンター 池松教授による

35検体: 川崎医科大学 微生物学教室 大内教授による

資料3

2010/2011シーズン 鼻汁中ウイルス量の推移

P: ペラミビル O: オセルタミビル L: ラニナミビル Z: ザナミビル 終日37.5℃未満となった状態 (TCID₅₀/mL)

症例	年齢	性別	ワクチン	ウイルス	治療	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日	第8病日	第9病日
1	11m	M	0	H1 pdm	P		<10			3×10^6	3×10^4	1×10^2	1×10^4	1×10^2
2	2y	M	0	H1 pdm	O		1×10^8			1×10^2				
3	3y	F	0	H1 pdm	O		3×10^5							<10
4	7y	F	0	H1 pdm	O	3×10^5			3×10^4					
5	12y	M	1	H1 pdm	L						1×10^4		<10	
6	12y	M	2	H1 pdm	O	1×10^7					<10			
7	14y	M	1	H1 pdm	Z	1×10^8			1×10^2					
8	9y	F	2	H3	O	1×10^8				<10				
9	4y	F	0	B	O			3×10^3			3×10^2			<10
10	7y	F	2	B	O		3×10^4	3×10^5			3×10^2			
11	8y	M	0	B	O		1×10^5			<10				
12	8y	F	2	B	O			3×10^3			<10			
13	9y	F	0	B	O		3×10^6			3×10^2				
14	10y	F	0	B	L		3×10^5				<10			

資料4-1

2011/2012シーズン 鼻汁中ウイルス量の推移: H3N2①

P: ペラミビル O: オセルタミビル L: ラニナミビル Z: ザナミビル 終日37.5°C未満となった状態 (TCID₅₀/mL)

症例	年齢	性別	ワクチン	治療	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日	第8病日
1	6	F	0	タミフル 1回のみ		7.5 × 10 ⁵			5.0 × 10 ³			
2	6	M	0	タミフル 1回のみ	1.0 × 10 ⁷							-
3	4	M	2	タミフル 2日分	1.5 × 10 ⁶		4.0 × 10 ³		1.8 × 10 ²			
4	1	M	2	タミフル 3日分		4.3 × 10 ⁵			4.0 × 10 ²			
5	2	F	2	タミフル 3日分	4.0 × 10 ⁵				7.5 × 10 ³			
6	3	M	0	タミフル 3日分	5.5 × 10 ⁴						4.0 × 10 ²	
7	4	M	0	タミフル 3日分	1.8 × 10 ⁵			3.3 × 10 ³				
8	5	M	1	タミフル 3日分	2.3 × 10 ⁴						-	
9	6	F	1	タミフル 3日分	1.5 × 10 ⁵				2.5 × 10 ³			
10*	8	M	0	タミフル 3日分	1.0 × 10 ⁴						-	
11	13	F	0	タミフル 3日分	8.0 × 10 ²				-			
12	3	M	0	タミフル 4日分	1.3 × 10 ⁶				2.3 × 10 ³			

*37.5°C以上の発熱がみられなかった症例

資料4-2

2011/2012シーズン 鼻汁中ウイルス量の推移: H3N2②

P: ペラミビル O: オセルタミビル L: ラニナミビル Z: ザナミビル 終日37.5°C未満となった状態 (TCID₅₀/mL)

症例	年齢	性別	ワクチン	治療	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日	第8病日
13	13	M	0	リレンザ 5日分		1.5 × 10 ⁴						-
14	13	M	0	リレンザ 5日分		7.5 × 10 ⁴				1.1 × 10 ²		
15*	5	F	0	イナビル	1.5 × 10 ⁵			3.0 × 10 ⁴				
16	7	M	2	ラビアクタ 1回	1.0 × 10 ⁶	7.0 × 10 ⁴	2.8 × 10 ²	1.5 × 10 ⁴				
17	9	F	0	ラビアクタ 1回	7.5 × 10 ⁵	1.8 × 10 ⁵	1.3 × 10 ³	3.3 × 10 ³	1.0 × 10 ⁵			
18	1	M	0	なし		2.0 × 10 ³						-
19	1	M	2	なし				2.8 × 10 ⁵			3.0 × 10 ²	
20	2	F	2	なし			7.5 × 10 ³		3.0 × 10 ²			-
21	4	M	0	なし		3.5 × 10 ⁴			3.3 × 10 ²			
22	5	M	0	なし		2.8 × 10 ⁶		3.4 × 10 ²				
23	5	M	1	なし		2.0 × 10 ²		1.8 × 10 ⁵				
24	6	M	1	なし	2.0 × 10 ²			3.0 × 10 ²				

*37.5°C以上の発熱がみられなかった症例

資料4-3

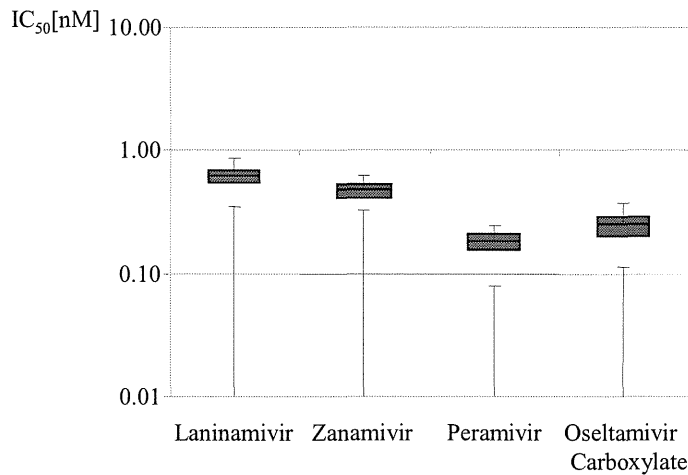
2011/2012シーズン 鼻汁中ウイルス量の推移:B

P: ペラミビル O: オセルタミビル L: ラニナミビル Z: ザナミビル 終日37.5°C未満となった状態 (TCID₅₀/mL)

症例	年齢	性別	ワクチン	治療	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日	第8病日	第9病日
25	10	F	0	イナビル			3.8 × 10 ⁵			-			
26	5	M	0	なし	4.5 × 10 ⁴	2.8 × 10 ⁴							
27	8	M	0	なし		5.0 × 10 ⁴				-			
28	9	M	0	なし				1.0 × 10 ⁵			-		
29	11	M	2	なし	9.3 × 10 ⁶						-		
30	13	M	0	なし		1.8 × 10 ⁵							-

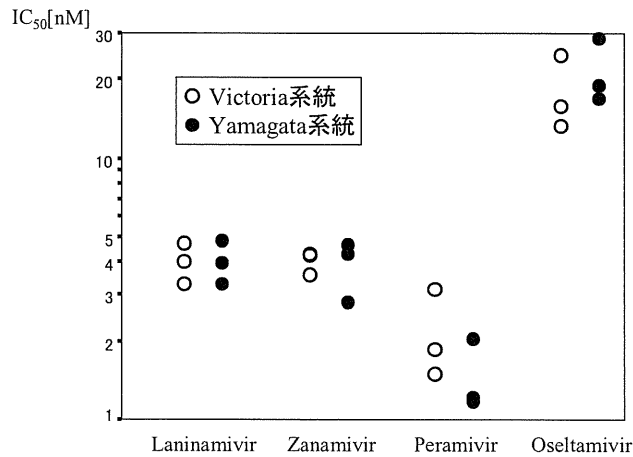
資料5-1

2011/2012シーズン: 治療前 H3N2ウイルス28株の薬剤感受性



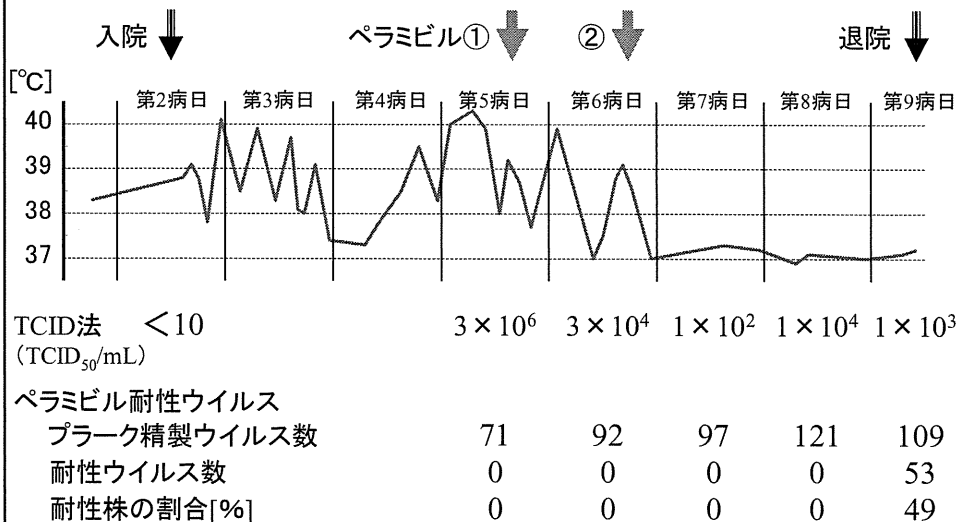
資料5-2

2011/2012シーズン: 治療前 B型ウイルス6株の薬剤感受性



資料6-1

2010/2011シーズン 症例 1:11ヶ月、男児



資料6-2

ノイラミニダーゼ阻害薬の ノイラミニダーゼ阻害活性(IC₅₀ [nM])

	oseltamivir	peramivir	zanamivir	laninamivir
野生株*	2.07	0.240	1.08	0.744
(95%CI)	(1.37-2.77)	(0.220-0.261)	(0.906-1.26)	(0.602-0.935)
耐性株**	740	81.5	1.17	0.994
(95%CI)	(444-1100)	(50.7-116)	(0.739-1.72)	(0.899-1.10)
-fold	360	340	1.1	1.3

(*第5病日の分離株 **第9病日の分離株より精製)

資料7-1

2006年から2011年の浜松市における 小児細菌性髄膜炎の罹患状況

第128回日本小児科学会静岡地方会
平成24年6月3日

○田口智英¹⁾ 松林正²⁾

浜松小児感染免疫懇話会

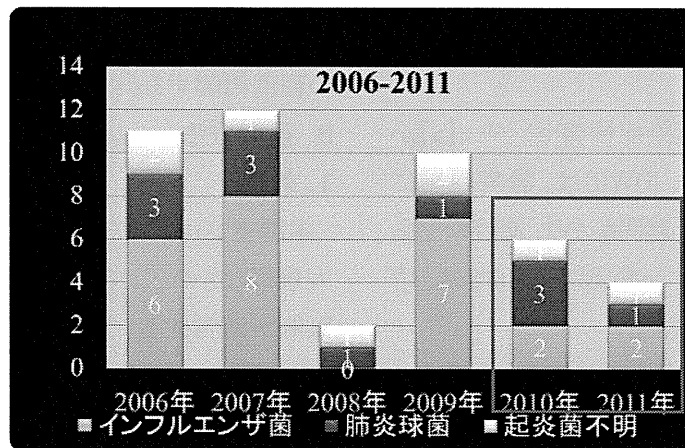
1) 浜松医科大学小児科学教室

2) 聖隷浜松病院小児科

方 法

- 浜松市内の主な小児入院加療施設である県西部浜松医療センター、静岡厚生連遠州病院、聖隷浜松病院、聖隷三方原病院、浜松労災病院、浜松赤十字病院、浜松医科大学病院の7施設にアンケートを送付。
- アンケート内容
 - 小児細菌性髄膜炎の2006年から2011年の年度毎の *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, (起因菌不明) の症例数。
 - 2010年以降の症例では髄膜炎発症前のPCV7またはHibワクチンの接種回数。

結 果



2010年以降の症例では罹患前にHibワクチン、PCV7接種例は認めなかった。(全例ワクチン未接種)

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 2012-2013 年の運用報告～

○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	根東義明	東北大学大学院医学系研究科社会医学講座医学情報学分野
研究協力者	宝樹真理	たからぎ医院
研究協力者	中山裕雄	中山小児科内科医院

= 研究要旨 =

目的: インフルエンザの流行状況を、実地診療医家の間で迅速に共有する。

方法: インフルエンザの検出情報を報告する Web 入力フォームを準備し、実地診療医家が参加するメーリングリストにて、この研究プロジェクトの趣旨を説明し、その Web 入力フォームの所在 (URL) を、参加者全員に周知した。自主的に報告された症例をデータベースにて集計し、絶えずリアルタイムで Web サイトに表示する。報告の対象は、当該医療機関においてインフルエンザ迅速診断キットを用いて診断を行い、臨床症状と併せてインフルエンザと診断された症例とした。実施期間は、2000 年より 2005 年までは 12 月から翌年の 4 月末までは流行期のみを、2005 年 11 月からは通年性で運用し、現在も調査を実施している。

結果: 今シーズン (2012-2013 年) は 245 名の情報提供者がいた。報告数は 30312 件、報告者当たり平均 123.7 件の報告あった。流行期の報告数推移を感染症週報と比較すると、決定係数で 0.8654 と高い相関が認められた。

考案: AH1pdm09 が発生し 4 年目となった。大きな混乱はなく安定して運営が行え、感染症週報の報告と一致したインフルエンザの報告が得られた。通信手段にインターネットを使い、メーリングリストにて報告者を募ることで、通信コストを削減し、インフルエンザの検出状況を迅速に周知することができる。なおかつタイプなどの質的な情報もリアルタイムに集計表示する本データベースの運用は、きわめて有益であった。

A. 研究目的

国立感染症研究所感染症情報センター【a】からの感染症週報 (以下、IDWR) は、診療現場に届くまでに当時は 2-3 週間かかり、流行の立ち上がり早いインフルエンザ (以下、flu) では、情報の還元が間に合わない。

インターネット (以下、INET) が普及した今日、臨床医家に INET を通じて flu の診断情報の提出を呼びかけ、さらに迅速な情報収集とその集計の還元を実現する。

また、INET による呼びかけに応じた臨床医家からの任意の flu 検出情報の報告は、IDWR とど

の程度相関するかを明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象

本調査プロジェクトの協力を呼びかけたのは、大規模なものとしては、研究協力者である宝樹医師が運営する「小児科医フリートークメーリングリスト (Ped-ft) 【b】」と、根東医師が運営する「日本小児科医メーリングリストカンファレンス (JPMLC) 【c】」の 2 つのメーリングリスト (以下、ML) の参加者である。両 ML は主に小児科医が参加し、2012 年 2 月 22 日時点で、Ped-ft が 1411 名、JPMLC が 4232 名の参加者がある。

また、必ずしも小児科医ではなく Web サイトの情報提供者の呼びかけなどを見て、情報提供者になった医師に対して「flu-db」という ML を別途運営している。この ML の参加者は 2013 年 2 月 22 日時点で 187 名である。

これ以外にも地域の医師会の ML などに本調査プロジェクトの提案が転送され、地域単位で検出情報を提供している医師もいる。

2. システム構築

(1) インフラストラクチャー

報告システムは、京都リサーチパークセンター内に設置された「FreeBSD(4.1.0)【d】」を OS としたインターネットサーバーに構築した。Web ページのサービスには「Apache【e】」、SQL サーバーに「PostgreSQL【f】」を採用した。Web ページから SQL サーバーへ情報の入出力をおこなう言語には「PHP【g】」を使用した。また、グラフ表示にはライブラリー「GD【h】」「JpGraph【i】」を利用した。本 Web データベースシステムの URL は以下である。

<http://ml-flu.children.jp>

名称を「ML インフルエンザ流行前線情報データベース」とした(以下、ML-flu と略す)。

(2) 入力構造

a. Web ページ

症例登録は、指定された URL の Web ページから、一症例の flu が 1レコードとして登録できるデータベース構造を準備し行った。一症例の登録に求めた情報を図1に示す。報告医師が重症例と判断した場合は、図1の右に示すさらに詳細情報の入力ページが準備される。

この様な仕様を元に準備した症例入力の Web ページを図2a に示す。図左は最初に表示される Web ページで、まず flu を検出した都道府県を選択する。必要項目を入力した後、当該症例の重症度に応じてページ末尾の「軽症例として登録」もしくは「重症例として登録」のどちらかのボタンを押す。すると図2b のページが表示され

る。左図は「軽症例として登録」を、右図は「重症例として登録」を選んだ場合の Web ページである。重症例ではさらに質問項目が追加される。入力ページが求められた質問を満たすと、それぞれページ末の「登録」ボタンを押して1件の症例登録が完了する。

上記の報告 Web ページはパスワード認証を実装し、臨床医家以外の情報操作を防いだ。報告 Web ページの URL とログインアカウントは、前述した ML にて日集計報告、週集計報告の文中に記載されている。

b. 電子カルテとの連携

研究協力者である中山医師が独自開発した電子カルテには、診療終了後に flu 症例が ML-flu へ自動的に報告される連携システムを実装した。

c. 地域連携

石川県の小児科医による「月一会」の flu ローカルサーベイランスシステムとの連携も実現し、同システムに報告された flu 症例は、報告者の意志により ML-flu へ同時に報告されている。

(3) 出力構造

ML-flu に蓄積された flu 症例は、Web ページの集計結果の表示をはじめ、電子メールによる個人や ML への報告、XML・RSS、そして地図画像による情報提供を実現した。

I. Web ページ

a. 日本国内の集計表示

図3は、国内各都道府県毎の報告を集計した Web ページである。ML-flu では、最初に図3のページが表示され、日本国内での流行の概要をまず知ることができる。集計の配列は、日本地図に見立てた配列で表示し、地域的広がりを表現した。

各都道府県の背景色は、1週間当たりの報告数に応じて変化させ、流行の視認性を高めた。背景色は、各都道府県毎に報告が 0 件は「白」、

1週間以内に1件以上報告した医師一人当たりの報告が5件未満が「灰色」、5件以上10件未満が「青」、10件以上20件未満が「緑」、20件以上30件未満が「黄」、30件以上が「赤」になるように設定した。

ページ上部にあるプルダウンメニューで日付を選ぶことで、希望する日から過去1週間の報告数の地図を表示することができる。指定しない場合は、表示された当日からの過去1週間となる。

流行初期は報告数が少なく、報告者一人当たりの報告数の表示では流行の立ち上がりは理解しづらいため、報告総数を集計したWebページも準備している。

b. 都道府県ごとの集計表示

図3の地図中の都道府県名が、当該都道府県内の市町村毎の集計ページにリンクされている。図4は図3の地図(日本地図中)の滋賀県をクリックした場合の表示されるWebページとその説明である。日本全体の流行状況を示すだけでなく、47都道府県の各市町村を記した地図を作製し、市町村毎の検出件数も地図に色分けした。

図4の(1)は、当該都道府県の報告者数とその人口に対する報告者数の割合を示している。報告者数は、流行シーズンに1回でも報告した報告者の数を示している。(2)は当該都道府県の報告数の推移と、日本全体の報告数の推移を重ねて表示したグラフである。(3)は当該都道府県のA/B型(もしくはどちらか)の割合を示したグラフである。図中では流行シーズの前半にB型が先行していることがわかる。(4)は市町村毎に集計で市町村名をクリックすると、当該市町村での報告の詳細が一覧が表示される。ただし、(4)の表示は、医家に発行されるアカウントにてログインした場合にのみ、リンクが表示される。

こうして ML-flu は日本全体の集計だけでなく、

どこ都道府県であっても地域の flu の検出情報も把握することができる。地域で自主的に報告する医師が見つければ、すぐに flu のローカルサーベイランスが実施できる機能を ML-flu は実装している。

c. 報告数とタイプの推移

図5は流行シーズン中に ML-flu への報告数の推移と、A型B型の報告数に占める割合を示したグラフである。数のみならず質的情報も報告と同時に集計表示される。

図6は AH1pdm09 が国内で検出された時に開発したグラフである。A型B型の割合の急激な変化が捉えられるように、A/Bの割合と報告数の推移を週や月など様々なスケールで表示した。

d. 男女比、年齢分布とその推移

図7a は症例の男女比と年齢分布をグラフに描いた。今シーズンは、10-15歳の報告が多く10歳台を2つに分ける必要があった。

図7b は ML-flu への報告の各週毎の年齢分布を示したグラフである。随時当該週の年齢分布が示され、棒グラフは週毎に更新される。

e. 都道府県別経時的報告状況表示

図8は各都道府県別に経時的に報告数の経過を示したWebページである。表の左端の週数の青い文字をクリックすると、当該年週数の報告数を各都道府県別に示した日本地図が表示される。また特定の都道府県の任意の週数の青い文字をクリックすると、当該都道府県の当該年週数の報告が一覧できる。

f. 重症[特異]例の報告推移

図9は、ML-flu への総報告数を折れ線グラフに、入院加療が必要であるなどの重症例や、海外の渡航歴や家畜との濃厚な接触があるなどの特異例として報告された件数を棒グラフを重ねたグラフである。Web上でリアルタイム集計にて表示されており、任意の年度の表示が選べる。

g. 含キーワード症例の報告推移

図10は ML-flu への総報告数を折れ線グラフに、コメント欄などに次に記述するキーワードが含まれる症例件数を棒グラフを重ねたグラフである。Web 上でリアルタイム集計にて表示されており、任意の年度の表示が選べる。呼吸器症状には「肺炎,呼吸」神経症状には「痙攣、けいれん、ケイレン、意識」消化器症状には「下痢、嘔吐、腸炎、胃炎」がコメント欄などに含まれる症例を抽出した。

h. ワクチン接種歴の分析

図11は flu 患者のワクチン接種歴を分析した Web ページの一部である。図中左の表は、接種回数と罹患した flu のタイプを集計した。図中右は各年齢毎の接種回数とその罹患者数を表示した。

i. 治療薬剤の使用状況の分析

図12は flu 患者に対して行った治療薬剤の分析で Web ページの一部である。図中左の図と表は、治療薬剤の割合を示した円グラフとそれぞれの使用件数と割合である。図中右の表は、使用された薬剤の各年齢毎の使用件数を示している。

j. インフルエンザ治療薬の処方割合の推移

図13は flu の治療に使われた治療薬の処方割合とその推移を示したグラフである。Web 上でリアルタイム集計にて表示されており、任意の年度の表示が選べる。

h. ウイルス分離の状況

図14は flu 患者に対して行ったウイルス分離の状況を示した Web ページの一部である。各都道府県で各週数毎に、ウイルス分離を行った件数とその結果が表示されている。

i. 報告者個別の集計と分析

ML-flu には、1件でも報告した医師に個別にパスワードを発行し、ログインしたページで本人が登録した症例の一覧表を CSV 形式のファイルで一括ダウンロードできる機能も付加した(図

15a)。また個別の報告件数の推移、タイプ別、年齢分布など、個別の集計結果も表示している。すなわち ML-flu に flu を登録することで、自院の患者の検出状況が分析できる。こうしたサービスを「MyData」と呼び、検出内容を分析し診療にすぐに役立つ情報を表示し、報告に協力してくれた医師の労に還元できる工夫を備えた。過去の報告とデータベースを統合したことにより、今シーズンからは、報告者の報告数推移を、過去分と重ねて表示する事が可能となった(図 15b)。こうしたまた外来患者に対して自院の flu がどれくらい検出されたか示す Web ページも準備した(図 15c)。

II. 電子メールによる情報還元

これまで述べたような集計が Web ページで随時閲覧できるが、深夜になると各都道府県の報告数とタイプ(A/B)の割合などをまとめたメールが自動的に配信される(図16)。医家向けにはメール本文に症例を登録する Web ページとそのログインアカウントが記載されている。そして集計のみならず、同日のメディアで取り上げられた flu に関するトピックスを盛り込んでいる。

III. RSS 配信

主に Web サイトの更新情報を公開するのに使われている Really Simple Syndication(以下、RSS)配信も実装した。これにより Web ブラウザーにて、当 Web サイトを表示させなくても、47都道府県の1週間の報告数が RSS リーダーによって知ることができる(図17)。

IV. XML による集計の情報提供

47 都道府県の1週間の報告数を Extensible Markup Language(以下、XML)による書き出しを実装した。これにより ML-flu 以外の Web サイトでも、各都道府県の flu 検出状況を ML-flu と連動して、Web ページに表示することが可能となる(図18)。今シーズンの運営からは、週毎の報告数の推移も XML により書き出しを始めた。それにより、報告数の推移をグラフで描くなどの表

示が他の Web サイトでも実現できる。

V. 地図画像の書き出し

URL の引数に日付け情報を付加することで、当該の報告数を示した日本地図を書き出す機能を実装した。文中に日付情報を付加し地図の URL を埋め込むことで、電子メールであっても流行状況を視覚的にわかりやすく伝える事ができる(図 19)。

3. 重症例の抽出

重症例と報告された症例の抽出し、その件数の推移を全症例の報告数と比較検討を行った。前シーズンの流行と比較して重症例の件数を比較する。ML-flu に症例報告している医師に対しては、パスワードでログインできる Web ページにて詳細を周知した(図 20)。

4. キーワード検索

報告症例のメモ欄に記載された文章から、呼吸器や神経症状に関するキーワード検索し症例を抽出する。そして、前シーズンの流行と比較して、症例の特徴を検討する。呼吸器の症状を示すキーワードとして「肺炎」「呼吸困難」「喘鳴」などを、神経症状を示すキーワードとして「痙攣」「けいれん」「意識障害」「異常行動」などで症例を抽出した。

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. 報告状況と報告者数

方法で述べた ML で呼びかけたところ、今シーズンは 245 名の情報提供者がいた。報告数は 30312 件、報告者一人当たり平均 123.7 件であった(2013 年 2 月 24 日 14 時 30 分頃の集計)。1 日の最大報告数は 2013 年 1 月 28 日で 1634 件であった(図 21)。

都道府県別にみると今シーズンで情報提供者は東京が最も多く 29 名、岩手県、宮城県は 0 名で最も少なかった。人口 10 万人当たりでは、全

国平均で 0.21 名。石川県報告者が最も多く 1.79 名であった(図 22)。

2. 感染症週報との相関

感染症週報(IDWR)の報告数を縦棒で、ML-flu の報告数を点線に描いたグラフが図 23 上である。図 23 下は IDWR を縦軸に ML-flu の報告数を横軸にした相関図である。y を IDWR の報告数、x を ML-flu とした場合、線形近似式は「 $y = 27.788x$ 」で現され決定係数(R^2)は 0.8654 と、高い相関が認められた。また、他シーズンの運用の線形回帰式と相関係数を図 24 に示す。どの運用シーズンであっても、決定係数は 0.8125 から 0.9960 と、IDWR の報告数と高い相関が得られた。

3. 重症例の検討

ML-flu の報告数の推移と各週毎の重症(特異)例の件数を描いたグラフが図 25 である。AH1pdm09 発生前の 2008-2009 年の運用時から、AH1pdm09 発生後の 2009-2010 年、2010-2011 年、2011-2012 年、そして今シーズン 2012-2013 年の運用時を示した。それぞれの運用期間中の報告数に対する重症(特異)例の割合を表 26 に示した。AH1pdm09 発生前の 2008-2009 年の運用時の重症(特異)例は、1000 例に対して 0.22 件、AH1pdm09 発生年の 2009-2010 年は 1.82、2010-2011 年は 0.82、2011-2012 年は 0.40、そして今シーズン 2012-2013 年は 0.43 となった。

AH1pdm09 発生年は、重症(特異)例は前年と比べ明らかに増加していた。今シーズンの流行株は 88.50% が AH3 亜型であり、重症(特異)例の頻度は AH1pdm09 発生前に近くなっていた。

4. キーワード検索

キーワード検索により、神経学的症状と呼吸器症状のある症例を抽出し比較検討を行った(表 27)。神経症状は、AH1pdm09 発生前の 2008-2009 年は 1000 例に対して 1.18 件、発生年の 2009-2010 年は 1.03 件、2010-2011 年は

1.19 件、2011-2012 年は 1.31 件、今シーズンは 1.12 件であった。呼吸器症状は、発生前に 1000 例に対して 0.36 件、発生率は 1.40 件、2010-2011 年は 1.02 件、2011-2012 年は 0.80 件、今シーズン(2012-2013 年)は 0.49 件であった。

AH1pdm09 発生前後で、神経症状のある症例の頻度に大きな差はない。しかし、呼吸器症状のある症例の頻度は発生年に大幅に増えたが、主に AH3 亜型(香港型)が流行した今シーズンは、発生前の頻度に近くなっていた。

5. XML 情報提供

ML-flu からの XML による情報配信を受け取って、集計結果を表示する Web サイトが 3 つ存在した。その一つは、家庭におけるテレビにも表示され、臨床医家からの flu 検出情報の提供が、一般家庭までリアルタイムに還元を行うことが実現できた(図28)。

D. 考察

1. 調査協力者の確保

感染症の流行サーベイランスであれば、本来、検出情報を報告する定点を人口に比して定めるべきである。しかし、INET は日本国内の隅々に普及し、もはや利用できない地域はない。そして医療関係の ML に参加する医師も、呼びかけに呼応する医師も、人口に比して存在するはずである。ならば地域ごとに医療機関を定め依頼する手順を省き、有志の医師のみの検出情報集計しても地域の流行を反映するであろう。本研究はこうした想定に基づいて、ML 参加者を中心に自主的に flu の検出状況を登録する医師を呼びかける事から調査が始まった。

調査・研究の呼びかけに、全国から毎年 250 から 300 名程度の臨床医から応答があった。全国から大勢の協力者が現れた理由は、次のように考えられる。

・新型インフルエンザの発生により感染症に関

心が高まった。

・臨床現場で求められている情報を作り出す具体的な手法を示した。

・集められた情報をすべて、極めて迅速に還元した。

・報告数などの量的な情報のみならず、診療に役立つタイプなどの臨床に即した質的情報もリアルタイムに還元されている。

・通信コストがほとんどかからず、報告者に負担が少ない。

・事前登録も不要で参加しやすい調査であった。

・報告者個別の集計結果もリアルタイムに還元し、自らの診療を解析するのに即役だった。

特に AH1pdm09 が出現したことで、診療現場での flu の流行に関心が高まったことは大きな理由と考えられる。これまでの ML-flu の運用により、ボランティアとして調査に協力しようとする機運が臨床医家の間で高まっていた背景もある。感染症に大変関心が高い医師が情報提供をし、流行の異変に早期に気づき、リアルタイムに流行状況を Web サイトに提示できた意義は大きい。

また情報の還元が極めて早く行われた事には、重症度や臨床症状が明らかでない新型インフルエンザが流行したために、特に大きな意義がある。報告数だけではなく、発生した市町村、タイプ(A/B 型)や年齢・性別、治療薬剤、ワクチンの接種歴など、報告されたすべての質的情報がすべてリアルタイムに集計され、情報提供者は速やかに臨床に役立てることができた。そしてなおかつ「MyData」として、報告者個別にも報告の集計を表示し、すぐに臨床現場に還元できる情報を提供している。

こうして、報告された情報を様々な角度から集計しすぐ役立つ情報を数多くリアルタイムに還元してこそ、多くの協力者が得られたのだと考え