

ら得られる。

表 1 に対象疾患を、表 2 に推計の層を示す。対象疾患としてはインフルエンザと小児科定点対象 10 疾患である。推計の層としては、現行の推計方法と同様に、都道府県と医療施設特性である。医療施設特性はインフルエンザ定点では 5 区分、小児科定点では 3 区分である。なお、現行の推計方法のそれは、インフルエンザ定点で 4 区分（「④内科を有する診療所（小児科を有しない）」と「⑤病院の内科」をまとめて 1 つの区分）、小児科定点では同じ 3 区分である。

表 3 に推計法の詳細（区間推定を含む）を示す。外来患者延べ数を補助変量として、層別の罹患数の推計値を求め、その層合計により層全体の推計値を与える。また、罹患数推計値の標準誤差推定量を用いて、正規近似により近似的な 95% 信頼区間を与える。

（2）小児科定点対象疾患の基礎資料と適用方法

基礎資料として、感染症発生動向調査から 2010 年の小児科定点対象の報告数と定点情報（2010 年 6 月時点）を、2008 年の医療施設調査から全医療施設の外来患者延べ数を得た。

小児科定点対象疾患について、罹患数の推計方法として、補助変量を用いた推計方法、および、現行の推計方法（補助変量なし）を適用した。対象疾患としては、小児科定点対象 10 疾患とした（表 1）。補助変量の得られた定点数（医療施設調査の調査情報と定点情報の突合による）は 2010 年 52 週間の平均で 2,762（全定点数の 91%）であった。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報を含むデータを取り扱わないため、個人情報保護に関係する問題は生じない。「疫学研究に関する倫理指針」の適用範囲ではないが、資料の利用や管理など、その倫理指針の原則を遵守した。

C. 研究結果

表 4 に、補助変量の得られた定点に

基づく小児科定点対象疾患の 2010 年罹患数の推計値を示す。補助変量を用いた推計方法による罹患数は、百日咳の 3.1 万人から感染性胃腸炎の 591.8 万人までの範囲であった。現行の推計方法による罹患数に対する比は、百日咳で 0.67、他の 9 疾患で 0.74～0.76 であった。

図 1 に、補助変量の得られた定点に基づく咽頭結膜炎の 2010 年罹患数の推計値を週別に示す。補助変量を用いた推計方法と現行の推計方法による罹患数は、週ごとにみて、ほぼ同様の傾向であった。この傾向は他の小児科定点対象疾患でも同様であった。

D. 考察

補助変量を用いた罹患数の推計方法については、平成 23 年度と 24 年度に詳細を提示・議論した。罹患数推計に用いる補助変量として、外来患者延べ数を採用したが、これは、医療施設の患者カバー率の違いをある程度反映すると考えられるとともに、医療施設調査からすべての医療施設の情報が得られるためであった。対象疾患としては、インフルエンザと小児科定点対象疾患であったが、これは、眼科定点と性感染症定点では定点数が多くないためである。推計の層としては、外来患者延べ数が病院と一般診療所で異なるものため、病院と一般診療所を別にする必要がある。医療施設特性の層は、現行の層と比べて、インフルエンザでは 4 区分から 5 区分に増加し、小児科定点では 3 区分で変わらなかった。

昨年度はインフルエンザに、本年度は小児科定点対象疾患に対して、補助変量を用いた罹患数の推計方法を適用した。いずれも、あくまでも試みである。基礎資料として、補助変量（外来患者延べ数）が得られた定点のみを用いたため、罹患数の推計値は正確なものではない。補助変量の得られた定点数は全定点の 90% 程度であったが、開設・廃止・変更などの医療施設で、医療施設調査の調査情報と定点情報が突合できなかったためである。

補助変量を用いた罹患数の推計値は、現行方法のそれと比べて、百日咳

で 67%、他の 9 疾患で 74~76%と試算された。昨年度のインフルエンザでは、この比は 7 割程度と試算された。この比が 100%よりも小さいのは、定点の外来患者延べ数（補助変量）が全医療施設のそれよりも平均的に多かったためである。試算結果が百日咳で他の小児科定点対象疾患とやや異なるが、これには、百日咳の報告数がきわめて少ないことが関係するかもしれない。

罹患数の真値が不明であるため、補助変量を用いた罹患数推計による推計値の偏りは分からない。前述した現行方法との違いの試算結果についても、その偏りは不明である。今後、さらに詳しい議論を進めることが課題であろう。

補助変量を用いた罹患数推計方法については、今後の課題があるものの、現行の推計値の過大評価を考慮すると、現行方法に替えて、感染症発生動向調査システムへ導入することが適切と判断される。本研究によって詳細な方法が示されると同時に、その実施可能性が確認されたと考えられる。

E. 結論

感染症発生動向調査の小児科定点対象疾患において、補助変量を用いた推計方法による 2010 年罹患数の推計値は現行方法（補助変量なし）のそれと

比べて、百日咳で 67%、他の 9 疾患で 74~76%と試算された。課題はあるものの、補助変量を用いた推計方法を感染症発生動向調査システムへ導入することが適切と判断される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Ohta A, Shigematsu M, Tada Y, Taniguchi K, Nagai M. Number of sentinel medical institutions needed for estimating prefectural incidence in influenza surveillance in Japan. J Epidemiol (in press).

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

表 1. 補助変量を用いた罹患数推計の対象疾患

インフルエンザ定点 :	インフルエンザ
小児科定点 :	咽頭結膜熱 A群溶血性レンサ球菌咽頭炎 感染性胃腸炎 水痘 手足口病 伝染性紅斑 突発性発疹 百日咳 ヘルパンギーナ 流行性耳下腺炎

表 2. 補助変量を用いた罹患数推計の層

インフルエンザ定点の層 :
医療施設特性①～⑤×都道府県
①病院の小児科
②小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科）
③小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科以外）
④内科を有する診療所（小児科を有しない）
⑤病院の内科
小児科定点の層 :
医療施設特性①～③×都道府県
①病院の小児科
②小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科）
③小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科以外）

表 3. 補助変量を用いた罹患数の推計方法

推計法の概要：

層別の罹患数の推計値は下式で与える。

$$(\text{罹患数の推計値}) = (\text{定点の患者数の和}) \times (\text{全医療施設の補助変量の和}) / (\text{定点の補助変量の和})$$

ここで、補助変量は医療施設の1か月の外来患者延数を指し、医療施設調査またはそれに準じた調査により入手される。層は対象疾患ごとに定める。

層全体の罹患数推計値は、層別の罹患数推計値の合計で与える。

推計法の詳細：

以下、罹患数の推計値と95%信頼区間を示す。

・層別の罹患数とその標準誤差

罹患数の推計値 : $Y = R \cdot X$

罹患数推計値の標準誤差 : S

$$S^2 = \frac{n(n-N)}{N(N-1)} \sum (y_j - R x_j)^2$$

n : 全医療施設数

X : 補助変量の全医療施設の合計

N : 定点数

x_j : 定点 i の補助変量

x : x_j の定点の合計

y_i : 定点 i の患者数

y : y_j の定点の合計

R : $= y / x$

・層全体の罹患数、その標準誤差と95%信頼区間

層全体の罹患数の推計値 : $Y. = \sum Y_k$

層全体の罹患数推計値の標準誤差 : $S.$

$$S.^2 = \sum S_k^2$$

Y_k : 層 k の罹患数の推計値

S_k : 層 k の罹患数推計値の標準誤差

$Y.$: 層全体の罹患数 (推計の対象)

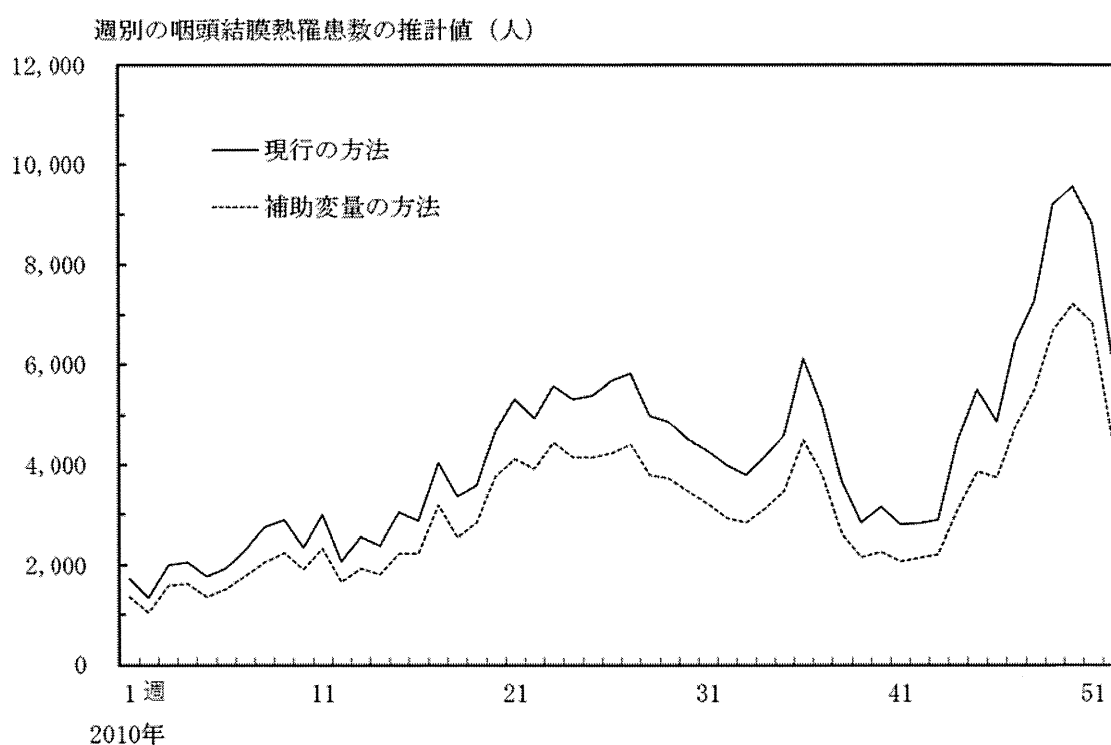
層全体の罹患数の95%信頼区間 : $(Y. - 1.96 \cdot S. , Y. + 1.96 \cdot S.)$

表 4. 補助変量の得られた定点に基づく
小児科定点対象疾患の 2010 年罹患数の推計値：推計方法の比較

疾患	2010年罹患数の推計値：万人	
	現行の方法	補助変量の方法
咽頭結膜熱	21.8	16.5 (0.76)
A群溶血性レンサ球菌咽頭炎	111.6	82.7 (0.74)
感染性胃腸炎	802.6	591.8 (0.74)
水痘	127.9	95.1 (0.74)
手足口病	81.4	60.0 (0.74)
伝染性紅斑	27.2	20.5 (0.75)
突発性発疹	46.4	35.2 (0.76)
百日咳	4.7	3.1 (0.67)
ヘルパンギーナ	71.2	53.8 (0.76)
流行性耳下腺炎	100.9	74.4 (0.74)

() 内は現行の方法に対する比。

図 1. 補助変量の得られた定点に基づく
咽頭結膜熱の 2010 年罹患数の推計値、週別：推計方法の比較



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）
分担研究報告書

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

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

基幹定点対象疾患の検討

研究協力者	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学	講師
	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
	谷口 清州	国立病院機構三重病院臨床研究部	室長
	重松 美加	国立感染症研究所感染症疫学センター	主任研究官
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター	室長
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

研究要旨

基幹定点対象疾患について、流行状況を観察・検討して、その情報の有効活用方法を議論する。基幹定点対象疾患については、2007年度に2001～2006年の年次別の報告状況をまとめてから一時検討を中断していたが、昨年度検討を再開した。前回の検討から5年以上経過したため、2013年度は、2012年までの基幹定点対象疾患の年次別の報告数を観察し、その傾向を評価・検討する。さらに基幹定点の都道府県別配置状況などを検討する。

基幹定点対象疾患の2006年～2012年の定点あたり報告数の2001～2005年に対する比は、クラミジア肺炎が1.3倍から3.6倍に、マイコプラズマ肺炎が1.8倍から4.2倍に上昇していた。それ以外の5疾患は0.4倍から1.8倍であり、明確な傾向がみられなかった。

2012年の全国の年間平均基幹定点数は、週報477.9、月報472.2であった。週報基幹定点数を都道府県別にみると、基幹定点の配置の基準「二次医療圏域毎に1か所以上」は概ね満たしているが、300床未満の病院が基幹定点全体の24.9%を占めていた。一部の県では、300床以上の病院数が少ないため、二次医療圏によっては、300床以上の病院を選定しにくい状況があると思われた。

A. 研究目的

基幹定点対象疾患について、流行状況を観察・検討して、その情報の有効活用方法を議論する。

基幹定点対象疾患については、2007年度に2001～2006年の年次別の報告状況をまとめてから一時検討を中断していたが、昨年度検討を再開した。前回の検討から5年以上経過したため、2013年度は、2012年までの基幹定点対象疾患の年次別の報告数を観察し、その傾向を評価・検討する。さらに基幹定点の都道府県別配置状況などを検討する。

B. 研究方法

基礎資料として、2001～2012年の12年間の感染症発生動向調査の報告データを用いた。

基幹定点対象疾患は、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、成人麻疹、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症、薬剤耐性アシネトバクター感染症の9疾患である。なお、成人麻疹は、2008年から全数把握対

象疾患に変更されている。

細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、成人麻疹の5疾患は、患者報告が週単位（週報対象疾患）である。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症、薬剤耐性アシネトバクター感染症の4疾患は、患者報告が月単位（月報対象疾患）である。

対象疾患について、定点あたり報告数の年別の推移を観察した。年別の定点あたり報告数の分母となる定点数には年間平均定点数を用いた。

年間平均基幹定点数は、週または月ごとに稼働した定点の数から、週報または月報別に求めた。

2012年について、週報の年間平均基幹定点数を都道府県別に求めた。また、都道府県別に二次医療圏あたり基幹定点数（年間平均基幹定点数／二次医療圏数）を求めた。2012年に1週以上基幹定点として稼働した定点数を許可病床数別、都道府県別に求め、300床未満の基幹定点数の割合を求めた。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報を取り扱わないため個人情報保護に関する問題は生じない。

C. 研究結果

表1に年次別基幹定点数を示した。2011年の全国の年間平均基幹定点数は、週報477.9、月報472.2であった。2007年～2012年の各年の年間平均基幹定点数は、週報450.0～477.9、月報450.7～475.7であった。

表2に基幹定点対象疾患の年次別報告数を示した。2012年の定点あたり報告数は、細菌性髄膜炎0.99、無菌性髄膜炎1.94、マイコプラズマ肺炎48.85、クラミジア肺炎1.85、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌46.86、ペニシリン耐性肺炎球菌7.55、薬剤耐性緑膿菌0.85であった。2006年～2012年の定点あたり報告数の2001～2005年に対する比は、クラミジア肺炎が

1.3倍から3.6倍に、マイコプラズマ肺炎が1.8倍から4.2倍に上昇していた。それ以外の5疾患は0.4倍から1.8倍であり、明確な傾向がみられなかった（図1）。

表3に2006年、2011年、2012年の都道府県別基幹定点数を示した。なお2006年、2011年、2012年の二次医療圏あたり基幹定点数の算出に用いた二次医療圏数は、それぞれ2006年3月末現在、2012年4月1日現在、2013年4月1日現在の数である。2006年、2011年、2012年の全国の基幹定点数は453、475.3、477.9それぞれ二次医療圏あたり1.2、1.4、1.4であった。基幹定点数を都道府県別にみると、2006年から2012年の間で大きな変化は認められなかった。2012年の二次医療圏あたり定点数は、岩手県、宮城県、山形県、山梨県、三重県、大阪府、広島県、徳島県の8府県で2.0以上、最も高いのは広島県3.0であり、1.0未満なのは、群馬県0.8、埼玉県0.9の2県であった。2012年は群馬県、埼玉県の2県を除く全ての都道府県で、二次医療圏あたり定点数は1以上であった。

表4に2012年について許可病床数別にみた基幹定点数を都道府県別に示した。2012年の全国の基幹定点482のうち、300-599床の病院が263(54.6%)であった。一方、300床未満の病院が120(24.9%)を占めていた。都道府県別にみると、300床未満の占める割合が30%を超える県数は、2012年年15県であった。2006年と比べて300床未満の占める割合が減っているのは13県、増加しているのは5県であった。一方、全て300床以上であったのは、青森県、栃木県、群馬県、千葉県、岐阜県、高知県、沖縄県の7県のみであった。

表5に、2012年について、病床数別にみた基幹定点数および一般病院数を都道府県別に示した。各県において、300床以上の一般病院のうち基幹定点の占める割合(%)をみると、これが50%を超える県は11県であった。岩手県、山梨県、和歌山県、佐賀

県、大分県などは、県内に 300 床以上の病院数が少なく、300 床以上の病院を選定しにくい状況があると思われた。

D. 考察

基幹定点対象疾患の全国の定点あたり報告数の年次推移を観察した。年次変化では疾患特性を反映する特徴がみられ、その長期的推移の傾向を観察できた。2006 年～2012 年の定点あたり報告数の 2001～2005 年に対する比は、クラミジア肺炎が 1.3 倍から 3.6 倍に、マイコプラズマ肺炎が 1.8 倍から 4.2 倍に上昇していた。それ以外の 5 疾患は 0.4 倍から 1.8 倍であり、明確な傾向がみられなかった。マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎などは 2005 年以前に比べ、2006 年以降に増加傾向が認められ、特にマイコプラズマ肺炎は 2011、2012 年と継続的に大きな増加がみられた。マイコプラズマ肺炎の報告数の増加については、罹患者数の増加の反映だけでなく、特異的 IgM 抗体迅速検出キットの普及、PCR 法や LAMP 法などの核酸増幅検査が多く、検査機関で実施されるようになってきたこと、2011 年 10 月より LAMP 法による検査が保険適用となっていることなど、診断技術の進歩とその普及などの要因も影響しているかもしれない。これらのことを考慮して観察していく必要がある。

2012 年の全国の年間平均基幹定点数は、週報 477.9、月報 472.2 であった。基幹定点の選定は、都道府県が関係医師会等の協力を得て、医療機関の中から可能な限り無作為に選定することとされている。選定基準は、「対象疾患がほとんど入院患者であるため、患者を 300 人以上収容する病院（小児科医療と内科医療を提供しているもの）を各二次医療圏域毎に 1 か所以上、基幹定点と指定すること」とされている。二次医療圏あたり週報基幹定点数を都道府県別にみると、「各二次医療圏域毎に 1 か所以上」という基準は概ね満たしているが、複数か所選定している

二次医療圏は少ない。許可病床数別に基幹定点数をみると、全国の基幹定点 482 のうち半数以上は 300-599 床の病院であった。また、基幹定点の選定基準を満たさない 300 床未満の病院が、基幹定点全体の 24.9% を占めていた。300 床以上の一般病院のうち基幹定点の占める数 (%) をみると、これが 50% を超える県は 11 県であった。岩手県、山梨県、和歌山県、佐賀県、大分県などは、県内に 300 床以上の病院数が少ないため、二次医療圏によっては 300 床以上の病院を選定しにくい状況があると思われた。

E. 結論

基幹定点対象疾患について定点あたり報告数の年次推移を観察した。年次変化では疾患特性を反映する特徴がみられ、その長期的推移の傾向を観察できた。

週報基幹定点の配置状況は、基幹定点の配置の基準「二次医療圏域毎に 1 か所以上」は概ね満たしているが、300 床未満の病院が基幹定点全体の 24.9% を占めていた。一部の県では、300 床以上の病院数が少ないため、二次医療圏によっては、300 床以上の病院を選定しにくい状況があると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

表1. 年次別基幹定点数

	年間平均基幹定点数	
	週報	月報
2001年	466.3	451.0
2002年	471.3	462.7
2003年	464.4	466.8
2004年	472.0	469.8
2005年	470.5	469.6
2006年*	453	453
2007年	450.0	450.7
2008年	456.3	456.7
2009年	463.8	464.4
2010年	473.3	473.9
2011年	475.3	475.7
2012年	477.9	472.2

*:第1週の基幹定点数

表2 基幹定点対象疾患における年次別、報告数

		2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	
週報	細菌性髄膜炎	報告数	273	295	296	388	301	364	384	409	478	491	558	472
	定点あたり年間報告数	0.59	0.63	0.64	0.82	0.64	0.78	0.85	0.90	1.03	1.04	1.17	0.99	
	無菌性髄膜炎	報告数	1,250	2,948	1,621	1,041	771	1,133	744	641	811	1,053	927	
	定点あたり年間報告数	2.68	6.26	3.49	2.21	1.64	2.43	1.77	1.63	1.38	1.71	2.22	1.94	
	マイコプラズマ肺炎	報告数	4,249	4,268	5,678	5,966	6,820	9,496	9,564	9,739	8,460	10,448	16,973	23,346
	定点あたり年間報告数	9.11	9.06	12.23	12.64	14.50	20.41	21.26	21.34	18.24	22.07	35.71	48.85	
	クラミジア肺炎	報告数	182	245	203	248	322	296	489	659	547	708	665	886
	定点あたり年間報告数	0.39	0.52	0.44	0.53	0.68	0.64	1.09	1.44	1.18	1.50	1.40	1.85	
	成人麻疹*	報告数	927	441	465	60	8	39	964	-	-	-	-	
	定点あたり年間報告数	1.99	0.94	1.00	0.13	0.02	0.08	2.14	-	-	-	-	-	
月報	メチシリン耐性 黄色ブドウ球菌感染症	報告数	18,257	19,904	21,117	21,835	22,454	23,081	24,926	24,899	23,325	23,860	23,463	22,129
	定点あたり年間報告数	40.48	43.02	45.24	46.47	47.82	49.59	55.31	54.52	50.22	50.35	49.33	46.86	
	ペニシリン耐性 肺炎球菌感染症	報告数	5,202	6,071	6,400	6,700	6,217	5,280	4,836	5,257	4,772	5,659	4,648	3,564
	定点あたり年間報告数	11.53	13.12	13.71	14.26	13.24	11.34	10.73	11.51	10.28	11.94	9.77	7.55	
	薬剤耐性 緑膿菌感染症	報告数	608	715	747	669	692	646	525	460	450	480	481	401
	定点あたり年間報告数	1.35	1.55	1.60	1.42	1.47	1.39	1.16	1.01	0.97	1.01	1.01	0.85	
	薬剤耐性 アシネトバクター感染症†	報告数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	7	
	定点あたり年間報告数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01	

*2006年3月31日までは18歳以上、4月1日以降は15歳以上からの報告。2008年から全数把握対象疾患に変更

†2011年から基幹定点対象疾患に追加

図1. 2006～2012年の定点あたり報告数の2001～2005年平均の定点あたり報告数に対する比

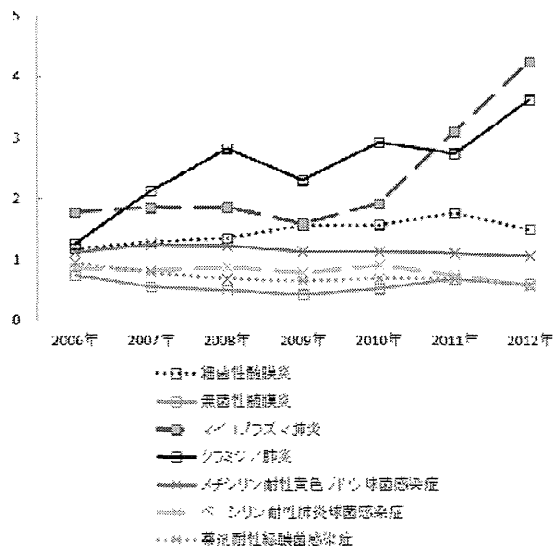


表3. 都道府県別基幹定点数、2006、2011、2012年

	2006年		2011年			2012年		
	第1週の 基幹定点数	2次医療圏 あたり基幹 定点数	年間平均基幹 定点数/週†	2次医療 圏数‡	2次医療圏 あたり基幹 定点数	年間平均基幹 定点数/週†	2次医療圏 数§	2次医療圏 あたり基幹 定点数
1 北海道	23	1.1	23	21	1.1	23	21	1.1
2 青森	5*	0.8	6	6	1.0	6	6	1.0
3 岩手	20	2.2	19	9	2.1	19	9	2.1
4 宮城	12	1.2	11.1	7	1.6	12	4	3.0
5 秋田	8	1.0	8	8	1.0	8	8	1.0
6 山形	10	2.5	9.7	4	2.4	10	4	2.5
7 福島	7	1.0	7	7	1.0	7	7	1.0
8 茨城	13	1.4	13	9	1.4	12	9	1.3
9 栃木	6**	1.2	7	5	1.4	7	6	1.2
10 群馬	8	0.8	7.8	10	0.8	8	10	0.8
11 埼玉	9	1.0	9.1	10	0.9	9	10	0.9
12 千葉	9	1.0	9	9	1.0	9	9	1.0
13 東京	25	1.9	25	13	1.9	25	13	1.9
14 神奈川	8	0.7	11	11	1.0	11.3	11	1.0
15 新潟	12	0.9	13	7	1.9	13	7	1.9
16 富山	5	1.3	5	4	1.3	5	4	1.3
17 石川	5	1.3	5	4	1.3	5	4	1.3
18 福井	6	1.5	6	4	1.5	6	4	1.5
19 山梨	10	2.5	10	4	2.5	10	4	2.5
20 長野	11	1.1	11	10	1.1	11	10	1.1
21 岐阜	5	1.0	5	5	1.0	5	5	1.0
22 静岡	8	1.0	10	8	1.3	10	8	1.3
23 愛知	13	1.2	16.7	12	1.4	15.8	12	1.3
24 三重	9	2.3	9	4	2.3	9	4	2.3
25 滋賀	7	1.0	7	7	1.0	7	7	1.0
26 京都	7	1.2	7	6	1.2	7	6	1.2
27 大阪	15	1.9	16	8	2.0	17.1	8	2.1
28 兵庫	14	1.4	14	10	1.4	14	10	1.4
29 奈良	6	1.2	6	5	1.2	6	5	1.2
30 和歌山	11	1.6	11	7	1.6	11	7	1.6
31 鳥取	5	1.7	5	3	1.7	5	3	1.7
32 島根	8	1.1	8	7	1.1	8	7	1.1
33 岡山	5	1.0	6	5	1.2	6	5	1.2
34 広島	21	3.0	21	7	3.0	21	7	3.0
35 山口	9	1.0	9	8	1.1	9	8	1.1
36 徳島	7	1.2	7	6	1.2	7	3	2.3
37 香川	5	1.0	5	5	1.0	5	5	1.0
38 愛媛	6	1.0	7	6	1.2	7	6	1.2
39 高知	7	1.8	7	4	1.8	7.8	4	1.9
40 福岡	14	1.1	15	13	1.2	15	13	1.2
41 佐賀	6	1.2	5	5	1.0	5.9	5	1.2
42 長崎	12	1.3	11	8	1.4	12	8	1.5
43 熊本	15	1.4	15	11	1.4	15	11	1.4
44 大分	11	1.1	11	6	1.8	11	6	1.8
45 宮崎	7	1.0	7	7	1.0	7	7	1.0
46 鹿児島	12	1.0	12	9	1.3	12	9	1.3
47 沖縄	7	1.4	7	5	1.4	6	5	1.2
全国	453	1.2	475.3	349	1.4	477.9	344	1.4

*ただし第39-44週は7、第45-52週は7。

**ただし第2-52週は8。

†: 週報の年間平均基幹定点数

‡: 資料 厚生労働省医政局指導課調べ 平成24年('12)4月1日現在

§: 資料 厚生労働省医政局指導課調べ 平成25年('13)4月1日現在

表4. 許可病床数別にみた基幹定点数、都道府県別、2012年

		2012年							2006年	
		合計	許可病床数						300床未満 割合 (%)	300床未満 割合 (%)
			<= 199	200 - 299	300 - 399	400 - 599	600 - 899	900+		
1	北海道	23	1	2	7	7	6	0	13.0	13.0
2	青森	6	0	0	1	3	2	0	0.0	0.0
3	岩手	19	1	4	9	3	1	1	26.3	35.0
4	宮城	12	1	1	5	5	0	0	16.7	25.0
5	秋田	8	0	1	1	3	3	0	12.5	12.5
6	山形	10	0	1	2	6	1	0	10.0	10.0
7	福島	7	1	1	0	2	1	2	28.6	28.6
8	茨城	12	1	4	2	4	0	1	41.7	46.2
9	栃木	7	0	0	0	6	1	0	0.0	14.3
10	群馬	8	0	0	4	4	0	0	0.0	0.0
11	埼玉	9	2	1	3	2	0	1	33.3	33.3
12	千葉	9	0	0	2	2	4	1	0.0	0.0
13	東京	25	2	1	4	11	4	3	12.0	16.0
14	神奈川	12	0	1	1	6	3	1	8.3	12.5
15	新潟	13	3	3	1	5	1	0	46.2	50.0
16	富山	5	0	1	0	3	1	0	20.0	20.0
17	石川	5	1	0	1	1	1	1	20.0	20.0
18	福井	6	2	0	1	1	1	1	33.3	33.3
19	山梨	10	4	1	1	1	3	0	50.0	50.0
20	長野	11	0	2	3	3	3	0	18.2	27.3
21	岐阜	5	0	0	1	1	3	0	0.0	0.0
22	静岡	10	2	1	0	4	3	0	30.0	25.0
23	愛知	16	0	2	2	7	4	1	12.5	7.7
24	三重	9	0	3	1	3	2	0	33.3	33.3
25	滋賀	7	0	1	1	4	1	0	14.3	14.3
26	京都	7	0	1	4	2	0	0	14.3	14.3
27	大阪	18	2	0	5	5	2	4	11.1	13.3
28	兵庫	14	1	0	5	7	0	1	7.1	7.1
29	奈良	6	0	1	2	1	1	1	16.7	16.7
30	和歌山	11	2	0	6	1	2	0	18.2	18.2
31	鳥取	5	0	1	2	1	1	0	20.0	20.0
32	島根	8	1	0	4	0	3	0	12.5	12.5
33	岡山	6	3	0	0	2	0	1	50.0	40.0
34	広島	22	5	1	5	7	4	0	27.3	23.8
35	山口	9	1	0	2	6	0	0	11.1	11.1
36	徳島	7	3	1	1	1	1	0	57.1	57.1
37	香川	5	1	0	0	2	2	0	20.0	20.0
38	愛媛	7	1	2	1	2	1	0	42.9	33.3
39	高知	8	0	0	4	2	2	0	0.0	0.0
40	福岡	15	1	5	3	1	3	2	40.0	42.9
41	佐賀	6	0	1	1	4	0	0	16.7	16.7
42	長崎	12	4	3	1	2	2	0	58.3	66.7
43	熊本	15	3	5	3	4	0	0	53.3	53.3
44	大分	12	3	5	1	1	2	0	66.7	72.7
45	宮崎	7	2	1	2	1	1	0	42.9	42.9
46	鹿児島	12	4	4	1	2	1	0	66.7	66.7
47	沖縄	6	0	0	4	2	0	0	0.0	11.1
	合計	482	58	62	110	153	77	22	24.9	26.4

* 482=2012年に1週でも基幹定点として機能したものの

表5. 病床数別にみた基幹定点数および一般病院数、都道府県別、2012年

		2012年基幹定点数①				2012年一般病院数②			①/②		
		病床数			300床未満 割合 (%)	病床数†			病床数		
		合計	-299	300+		合計	-299	300+	合計	-299	300+
1	北海道	23	3	20	13.0	504	432	72	4.6	0.7	27.8
2	青森	6	0	6	0.0	86	71	15	7.0	0.0	40.0
3	岩手	19	5	14	26.3	77	64	13	24.7	7.8	107.7
4	宮城	12	2	10	16.7	115	93	22	10.4	2.2	45.5
5	秋田	8	1	7	12.5	58	44	14	13.8	2.3	50.0
6	山形	10	1	9	10.0	55	41	14	18.2	2.4	64.3
7	福島	7	2	5	28.6	107	90	17	6.5	2.2	29.4
8	茨城	12	5	7	41.7	162	136	26	7.4	3.7	26.9
9	栃木	7	0	7	0.0	91	75	16	7.7	0.0	43.8
10	群馬	8	0	8	0.0	119	97	22	6.7	0.0	36.4
11	埼玉	9	3	6	33.3	296	243	53	3.0	1.2	11.3
12	千葉	9	0	9	0.0	243	192	51	3.7	0.0	17.6
13	東京	25	3	22	12.0	590	473	117	4.2	0.6	18.8
14	神奈川	12	1	11	8.3	298	225	73	4.0	0.4	15.1
15	新潟	13	6	7	46.2	111	83	28	11.7	7.2	25.0
16	富山	5	1	4	20.0	91	80	11	5.5	1.3	36.4
17	石川	5	1	4	20.0	87	69	18	5.7	1.4	22.2
18	福井	6	2	4	33.3	62	55	7	9.7	3.6	57.1
19	山梨	10	5	5	50.0	52	47	5	19.2	10.6	100.0
20	長野	11	2	9	18.2	116	88	28	9.5	2.3	32.1
21	岐阜	5	0	5	0.0	91	69	22	5.5	0.0	22.7
22	静岡	10	3	7	30.0	152	118	34	6.6	2.5	20.6
23	愛知	16	2	14	12.5	287	226	61	5.6	0.9	23.0
24	三重	9	3	6	33.3	89	71	18	10.1	4.2	33.3
25	滋賀	7	1	6	14.3	52	35	17	13.5	2.9	35.3
26	京都	7	1	6	14.3	161	129	32	4.3	0.8	18.8
27	大阪	18	2	16	11.1	496	396	100	3.6	0.5	16.0
28	兵庫	14	1	13	7.1	317	266	51	4.4	0.4	25.5
29	奈良	6	1	5	16.7	71	55	16	8.5	1.8	31.3
30	和歌山	11	2	9	18.2	79	68	11	13.9	2.9	81.8
31	鳥取	5	1	4	20.0	40	31	9	12.5	3.2	44.4
32	島根	8	1	7	12.5	46	33	13	17.4	3.0	53.8
33	岡山	6	3	3	50.0	154	139	15	3.9	2.2	20.0
34	広島	22	6	16	27.3	217	187	30	10.1	3.2	53.3
35	山口	9	1	8	11.1	120	98	22	7.5	1.0	36.4
36	徳島	7	4	3	57.1	99	89	10	7.1	4.5	30.0
37	香川	5	1	4	20.0	83	71	12	6.0	1.4	33.3
38	愛媛	7	3	4	42.9	128	111	17	5.5	2.7	23.5
39	高知	8	0	8	0.0	121	110	11	6.6	0.0	72.7
40	福岡	15	6	9	40.0	406	346	60	3.7	1.7	15.0
41	佐賀	6	1	5	16.7	94	87	7	6.4	1.1	71.4
42	長崎	12	7	5	58.3	131	117	14	9.2	6.0	35.7
43	熊本	15	8	7	53.3	176	157	19	8.5	5.1	36.8
44	大分	12	8	4	66.7	134	127	7	9.0	6.3	57.1
45	宮崎	7	3	4	42.9	125	112	13	5.6	2.7	30.8
46	鹿児島	12	8	4	66.7	223	207	16	5.4	3.9	25.0
47	沖縄	6	0	6	0.0	81	61	20	7.4	0.0	30.0
	合計	482	120	362	24.9	7493	6214	1279	6.4	1.9	28.3

* 482=2012年に1週でも基幹定点として機能したもの

†平成24年医療施設調査,平成24(2012)年10月1日

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

「感染症発生動向調査における病原体情報等の集積された結果の
活用に関する研究」

髄膜炎を臨床症状とした患者からの検出病原体

研究分担者	藤本嗣人	国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究協力者	花岡 希	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	加納 和彦	〃
	小長谷 昌未	〃
	荻 美貴	兵庫県立健康生活科学研究所 感染症部
	藤巻 明日香	東京北社会保険病院 小児科
	宮田 理英	〃
	鈴木 葉子	東京女子医科大学東医療センター
	谷口 清州	国立病院機構 三重病院
	山元 佳	国際医療研究センター

研究要旨

無菌性髄膜炎は感染症発生動向調査において5類感染症として、約470の基幹定点（小児科および内科医療を提供する300床以上の病院）が臨床診断による無菌性髄膜炎患者を毎週報告している。また、地方衛生研究所（地研）は病原体サーベイランスのために定点医療機関などで採取された検体（髄液、糞便、咽頭ぬぐい液など）から無菌性髄膜炎の起因ウイルスの分離・型別を行い、その陽性結果を報告している。その2001年～2012年までのデータを髄膜炎、脳炎、脳症および脊髄炎について調べた。その結果、髄膜炎と脊髄炎からはおもに*Enterovirus B*が検出されていることが示された。一方、我々は髄液と糞便検体から異なったエンテロウイルスが検出される事例を経験した。その2例においても*Enterovirus B*が髄液から検出され起因病原体と考えられた。

A. 研究目的

疾患によって起因病原体がおおよそ決まっていることが多い。たとえば手足口病の病原体としてはエンテロウイルスのコクサッキーウイルスA16(CA16)とエンテロウイルス71(EV71)が主要な起因病原体であることは広く知られた事実である。

では髄膜炎ではどうか。我々は髄膜炎等の起因病原体に関して感染症発生動向調査の結果をまとめた。

さらに、髄液と糞便で同一人から同時に異なったエンテロウイルスが検出されることを経験し髄液以外からエンテロウイルスが検出された事例を考察した。

B. 研究方法

1. 材料

[感染症発生動向調査]

NESID データに関して「髄膜炎」をキーワードに2001～2012年の12年分のデータを調べた。関連した情報として「脳炎」、「脳症」、「脊髄炎」もキーワードとして調査した。

[検査]

無菌性髄膜炎患者の検体からウイルス検索を行った。エンテロウイルスについてはVP1領域のCODEHOP PCR (consensus-degenerate hybrid oligonucleotide primer polymerase chain reaction) によるmolecular typingで型別した。

C. 研究結果

1. 臨床症状と検出病原体

1) 髄膜炎(n=8,253)

多い順に

- 1 Echovirus 13 (n=1561) 18.91%
- 2 Echovirus 30 (n=921) 11.16%
- 3 Mumps virus (n=726) 8.80%
- 4 Echovirus 6 (n=720) 8.72%
- 5 Coxsackievirus B5 (n=615) 7.45%
- 6 Echovirus 11 (n=459) 5.56%
- 7 Echovirus 18 (n=450) 5.45%
- 8 Echovirus 9 (n=337) 4.08%
- 9 Coxsackievirus B3 (n=242) 2.93%
- 10 Coxsackievirus B1 (n=234) 2.84%
- 11 Enterovirus 71 (n=225) 2.73%
- 12 Coxsackievirus B4 (n=174) 2.11%
- 13 Coxsackievirus A9 (n=163) 1.98%
- 14 Coxsackievirus B2 (n=156) 1.89%
- 15 Enterovirus NT (n=125) 1.51%

2) 脳炎 (n=663)

- 1 Influenza virus A H1pdm09 (n=72) 10.86%
- 2 Human herpes virus 6 (n=56) 8.45%
- 3 Influenza virus A H3 NT (n=48) 7.24%
- 4 Rhinovirus (n=26) 3.92%
- 5 Herpes simplex virus 1 (n=25) 3.77%
- 6 Mumps virus (n=24) 3.62%
- 7 Adenovirus 2 (n=21) 3.17%
- 8 Coxsackievirus B5 (n=19) 2.87%
- 9 Human herpes virus 7 (n=18) 2.71%
- 9 Herpes simplex virus NT (n=18) 2.71%
- 11 Influenza virus B NT (n=16) 2.41%
- 11 Enterovirus 71 (n=16) 2.41%
- 13 Rotavirus group A NT (n=15) 2.26%
- 13 Influenza virus A H1 NT (n=15) 2.26%
- 15 Epstein-Barr virus (n=12) 1.81%
- 15 Enterovirus NT (n=12) 1.81%

3) 脳症 (n=977)

- 1 Influenza virus A H1pdm09 (n=257) 26.31%
- 2 Influenza virus A H3 NT (n=142) 14.53%
- 3 Human herpes virus 6 (n=85) 8.70%
- 4 Influenza virus B NT (n=37) 3.79%
- 4 Influenza virus A H1 NT (n=37) 3.79%
- 6 Rhinovirus (n=30) 3.07%
- 7 EHEC/VTEC (n=28) 2.87%
- 8 Rotavirus group A NT (n=24) 2.46%
- 9 Human herpes virus 7 (n=20) 2.05%
- 10 Respiratory syncytial virus (n=18) 1.84%
- 11 Enterovirus NT (n=15) 1.54%
- 12 Adenovirus 2 (n=14) 1.43%
- 13 Influenza virus B/Victoria (n=12) 1.23%
- 13 Norovirus GII NT (n=12) 1.23%
- 15 Human metapneumovirus (n=11)

1.13%

15 Adenovirus 5 (n=11) 1.13%

4) 脊髄炎 (n=85)

1 Mumps virus (n=6) 7.06%

2 Echovirus 6 (n=5 5.88%

2 Echovirus 11 (n=5 5.88%

2 Enterovirus 71 (n=5 5.88%

5 Echovirus 18 (n=4 4.71%

5 Human herpes virus 6 (n=4 4.71%

5 Coxsackievirus B5 (n=4 4.71%

5 Epstein-Barr virus 4 (n=4.71%

5 Echovirus 30 (n=4 4.71%

10 Adenovirus 2 3 3.53%

10 Coxsackievirus B3 3 3.53%

10 Coxsackievirus B1 3 3.53%

10 Rhinovirus 3 3.53%

14 Echovirus 13 2 2.35%

14 Respiratory syncytial virus 2 2.35%

14 Influenza virus A H1pdm09 2 2.35%

14 Herpes simplex virus NT 2 2.35%

14 Neisseria meningitidis 2 2.35%

14 Coxsackievirus A16 2 2.35%

2. 検査において髄膜炎患者の髄液と糞便から異なったウイルスが検出された事例

2013年に我々が依頼を受けて実施した検査により

1) 1名の髄膜炎患者の髄液と糞便からのウイルス検査において髄液からコクサッキーウイルス B2型(CB2)、糞便からエンテロウイルス 99類似株が検出された。

2) 1名の髄膜炎患者(上記の患者と異なる)の髄液と糞便からそれぞれコクサッキーウイルス B4型(CB4)、エコーウイルス

18型(Echo18)が検出された。

D. 考察

髄膜炎の記載が臨床症状の欄にあった病原体報告数は 8,253 件であり今回調べた中枢神経系疾患のなかでは最多であった。髄膜炎で 3 番目に Mumps virus (n=726) 8.80%が見られたが、それ以外はすべてエンテロウイルスであった。Echo 6, 9, 11, 13, 18 および 30 の 6 種のみで全体の半数を超える 53.8%を占めた。CB1~5 は合わせて 17.2%を占めた。それら以外では EV71 が 2.73%、CA9 が 1.98%検出された。

エンテロウイルスのうちヒトが感染するのは A~D 種に分類されるが、髄膜炎から検出されたエンテロウイルスは EV71 が A 種に属していた以外はすべて *Enterovirus B* に分類された。これらの結果から日本において髄膜炎を引き起こしているのはほとんどが *Enterovirus B* であり、Mumps が 1 割程度であることが示唆された。

脳炎の記載があった 663 件中で Influenzavirus A H1pdm09 が最多であった。2 番目に HHV6、3 番目に Influenza virus A H3、4 番目にライノウイルスなど多彩であった。ただし、検出病原体が脳炎の起病病原体か否かは断定できないことに注意が必要と思われた。髄膜炎で *Enterovirus B* がほとんどを占めたが脳炎の病原体に入っておらず *Enterovirus A* の EV71 が 2.41%を占めた。Adenovirus2 が 3.17%と多かったことは興味深いことであった。

脳症(n=977)において上位 5 位まで 4 つをインフルエンザが占めた。そのうち Influenza virus A H1pdm09 が(n=257) 26.31%と最多であった。インフルエンザは脳症の原因として知られているが今回の結果はなかでも Influenza virus A H1pdm09

が最多であったことは特筆される。7位に EHEC/VTEC (n=28) 2.87%であった。脳炎で予想外に多かった Adenovirus2 が 1.43% と 12位であった。Influenza virus B/Victoria は(n=12) 1.23%で 13番目に多かったが Influenza virus の中では少なかった。

脊髄炎(n=85)は Mumps virus (n=6)が最多であった。*Enterovirus B*が多くみられ、合わせると髄膜炎と同様の傾向が見られた。

2013年の我々の検査において2例の髄液と糞便で異なったエンテロウイルスが検出される事例を経験した。髄液から検出されたのはCB2およびCB4でありいずれも *Enterovirus B*に属する。この結果が示しているのは糞便から検出されるエンテロウイルスが必ずしも髄膜炎の起因病原体とはいえないことである。

E. 結論

髄膜炎および髄膜炎は *Enterovirus B* が主な起因病原体と考えられたが、糞便からエンテロウイルスが検出された場合は起因病原体と言えない可能性も考慮するべきである。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Enomoto M, Okabe N, Kanou K, Konagaya M, Oishi K, Fujimoto T. Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of

hand, foot, and mouth disease in Japan. Jpn J Infect Dis. 2013; 66(3):260-1.

2. Yasui Y, Makino T, Hanaoka N, Owa K, Horikoshi A, Tanaka A, Suehiro Y, Shimizu H, Kanou K, Kobayashi M, Konagaya M, Fujimoto T. A case of atypical hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6: differential diagnosis from varicella in a pediatric intensive care unit. Jpn J Infect Dis. 2013; 66(6):564-6.
3. Miyata I, Hanaoka N, Okabe N, Fujimoto T, Sakamoto S, Kasahara M, Saitoh A. Echovirus 3 as another enterovirus causing life-threatening neonatal fulminant hepatitis. J Clin Virol. 2013 Dec 7. pii: S1386-6532(13)00511-8.
4. Fujimoto T, Yamane S, Ogawa T, Hanaoka N, Ogura A, Hotta C, Niwa T, Yakou C, Gonzalez G, Aoki K, Koyanagi KO, Watanabe H: A novel complex recombinant form of human adenovirus species D, the first type 48-associated isolate in Japan, JJID, in press.
5. Adhikary AK, Nozomu H, Fujimoto T, Simple and Cost-effective Restriction Endonuclease Analysis of Human Adenoviruses, BioMed Res. Int. in press
6. 藤本嗣人 : アデノウイルス感染症. 日本臨牀別冊. 2013; No24. 373~376.
7. 榎本美貴, 高井伝仕, 押部智宏, 藤本嗣人, 近平雅嗣, 吉田昌史: 兵庫県の感染症発生動向調査において検出されたエンテロウイルス (2008~2012年).

兵庫県立健康生活科学研究所 健康科学
学研究センター 研究報告. 2013;
No.4. 13-18.

学会発表

国際学会

1. Fujimoto T, Enomoto M, Kanou K, Hanaoka N, Adhikary AK, Yoshida S, Kobayashi M. Hand Foot and Mouth Disease in Japan, 1st conference on Asian pediatric infectious diseases. August 24-25, 2013, Tokyo, Japan.
2. Adhikary AK, Ushijima H, Fujimoto T. Updated restriction endonuclease analysis based genome typing method of HAdV: application in pediatric infectious diseases caused by HAdV, 1st conference on Asian pediatric infectious diseases. August 24-25, 2013, Tokyo, Japan.
3. Oishi K, Ohkusa Y, Fujimoto T. Surveillance of hand foot and mouth disease in Japan, 1st ASEAN Hand Foot and Mouth Disease Workshop. April 11-12, 2013, Singapore.

国内学会

1. 藤本嗣人, 小川知子, 花岡希, 小倉惇, 堀田千恵美, 仁和岳史, Gabriel G, 渡邊日出海. 結膜炎患者の眼から分離されたアデノウイルスD種48, 60および65型(候補株)のリコンビナント型の新しいアデノウイルス. 第61回ウイルス学会学術集会. 11月10 - 11日, 2013年, 神戸市.
2. 加納和彦, 牧野友彦, 藤本嗣人. コクサッキーウイルスA6ウイルスの病像変化に関する研究. 第61回ウイルス学会学術集会. 11月10 - 11日, 2013年, 神戸市.
3. 榎本美貴, 押部智宏, 近平雅嗣, 藤本嗣人, 林祥剛. 兵庫県における無菌性髄膜炎患者からのエンテロウイルス検出状況. 第61回ウイルス学会学術集会. 11月10 - 11日, 2013年, 神戸市.

4. 藤本嗣人, 榎本美貴, 花岡希, 谷口清州. アデノウイルス感染にともなう胃腸炎の発症頻度. 第54回日本臨床ウイルス学会, 6月8 - 9日, 2013年, 倉敷市.
5. 菅原民枝, 藤本嗣人, 花岡希, 大日康史. 流行初期段階のコクサッキーA群9型の検出・同定—保育所の発疹集団発生の事例. 第54回日本臨床ウイルス学会, 6月8 - 9日, 2013年, 倉敷市.
6. 菅原民枝, 藤本嗣人, 大日康史, 安井良則, 大石和徳. 保育所の集団発生におけるコクサッキーA群9型の検出・同定. 第54回日本臨床ウイルス学会, 6月8 - 9日, 2013年, 倉敷市.
7. 山元佳, 金川修造, 藤本嗣人. コクサッキーウイルスによる無菌性髄膜炎を契機に発見された本邦初のエンテロウイルス99類似株検出例. 第44回日本小児感染症学会, 10月25 - 27日, 2013年, 札幌市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

平成25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）
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

感染症サーベイランスの戦略的再構築に関する研究

研究分担者 谷口清州 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室長

研究要旨

サーベイランスは種々の目的のために行われるが、単一のサーベイランスで、必要なすべての目的を満たせるようなものは存在しない。現状の季節性インフルエンザのサーベイランスは、定点医療機関における外来受診数と基幹病院定点における入院数を収集しているが、いずれも分母が把握されていないため受診行動や流行規模に左右されるため正確な医療機関におけるインパクトや重症化率を評価することには適していない。

現行のサーベイランスを活かす形で、地域においてインフルエンザ定点サーベイランス報告と基幹病院における入院例サーベイランス報告数を垂直的に連結して前者を分母、後者を分子として地域におけるインフルエンザの重症化率を評価した。これらはシーズン毎の入院率の違いを示すことができ、今後インフルエンザの重症度評価に使用できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究班の目的は平常時のサーベイランスを、本来のそれぞれの疾患対策のためのサーベイランスの目的を踏まえ、最小限の負担で最大の効率を発揮できるように強化・向上することであり、それを基本として、自然災害時を含めた危機時に、即座に必要な情報を収集できるようなサーベイランスを開始できるような体制を構築しておくことである。このためには、平常時のサーベイランスを日々評価し、明確な疾患対策戦略に従ってその効率を向上させること、地域におけるサーベイランスネットワークを構築し平常時の稼働を維持し、危機時には直ちにこれらのネットワークを統合して行政に必要な情報を提供できる体制を構築しておくことが必要である。

感染症サーベイランスには種々の目的があるが、そのひとつにアウトブレイクや流行の早期発見とそのリスクアセスメントに基づく迅速で効果的な対応につなげることがある。感染症法に基づくサーベイランスは全体の流行状況を俯瞰することを目的とする、水平的サーベイランスであるが、これらのデータを地域単位で集計、解析することによって地域での対策に結びつけられている。

しかしながら、全国レベルにて設計されたサーベイランスは必ずしも地域での早期探知とリスクアセスメントには適しておらず、これらを補完するために、地域単位、あるいは目的を絞った垂直的サーベイランスが行われる。

本研究においては、今後新型インフルエンザによるパンデミックの発生の際に必要なとされる地域単位でのリスクアセスメントの可能性を考え、感染症法に基づくサーベイランスを地域における視点から評価し、今後の水平的サーベイランスと垂直的サーベイランスの横糸・縦糸戦略を考えていく。初年度は国家的な視点から全体的なサーベイランス手法の整理を行ったが、今年度はインフルエンザに関する定点サーベイランスデータを地域において解析することにより、地域的な重症度評価に使用できるかどうかを検討し、加えて基幹医療機関定点におけるサーベイランスの評価のための計画を策定した。

B. 研究方法

三重県津市保健所管内では、三重県の小児診療の全体計画により、入院を必要とするインフルエンザ患者はほとんどすべて当国立病院機構三重病院小児科に入院する。そこで、三重県感染症情報センターより、2008/09シーズンから2012/13シーズンの間に、日頃入院が必要な小児患者を地域連携によって当病院に紹介する医療機関で、感染症法によるインフルエンザサーベイランス定点に指定されている医療機関から報告されたインフルエンザ患者数を入手し、それらを分母として、該当する病院から当病院へ入院を目的として紹介された、インフルエンザに関連した入院患者数データを分子として、インフルエンザによる入院率をシーズンごとに検討した。

また、現在の発生動向調査では、インフルエンザによる入院例は、5類に設定された基幹病院定点において行われているが、基本的に300床以上の病院を指定することとなっているため、特に地方都市においては必ずしも地域を代表しているかどうかは不明である。そこで三重県内における基幹医療基幹定点からの対象疾患の報告と周辺の300床に足りないが、地域の重症例を受け入れている医療機関における基幹定点からの報告対象疾患の発生数を比較し、基幹医療基幹定点の代表性と疾患の把握率について検討を行うための計画を策定した。

（倫理面への配慮）

感染症法に基づく発生動向調査データは個人情報を含まないため倫理的な問題には該当しない。

C. 研究結果

それぞれのインフルエンザシーズンは国立感染症研究所病原微生物検出情報の定義に従い、毎年第36疫学週から翌年の第35疫学週を一つのインフルエンザシーズンと規定し、2007/08シーズンから2012/13シーズンの間で、津市保健所管内の週毎の小児科インフルエンザ定点医療機関からの報告数と該当週の三重病院小児科への入院数を集計した。入院数については定点医療機関からの紹介入院と三重病院小児

受診後の入院数を含み、定点医療機関以外からの紹介入院は除外した。それぞれのシーズンにおける、定点医療機関を受診したインフルエンザ患者数、該当する三重病院へのインフルエンザ入院数、入院率は表に示すとおりであった。

表. シーズン毎の定点医療機関受診数とそこから
の紹介入院患者数

シーズン	定点外来 受診者数	入院数	入院率(%)
2007/08	2541	20	0.7
2008/09	3405	19	0.5
2009/10	5492	129	2.3
2010/11	4412	13	0.3
2011/12	4507	17	0.3
2012/13	3354	6	0.1

これらを視覚化すると、図1~3のようになるが、当然のことながら週単位でのばらつきがあり、シーズンを通して考えた場合にはその入院率の差は歴然であるが、毎週モニターしている限りにおいては明確ではない。また、各定点医療機関で毎週診断した症例数を分母として、そのなかで入院が必要と判断して紹介した症例数を図4に示すが、昨今の抗ウイルス薬の普及により、入院を必要とする患者は少なく、評価は難しい。

図1. シーズン別週毎入院患者数

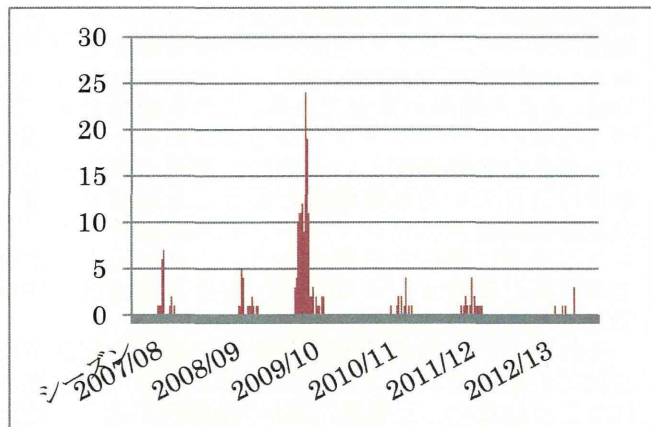


図2. シーズン別定点医療機関外来受診者数

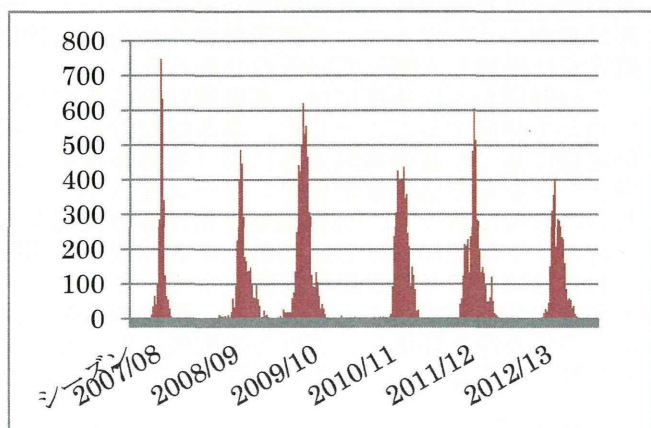


図3. シーズン別週毎入院率

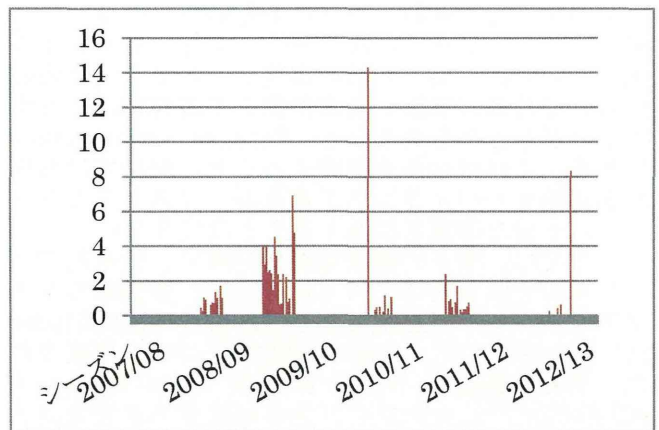
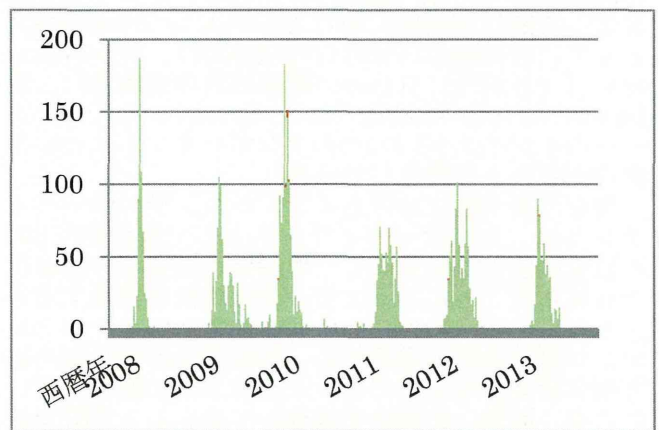
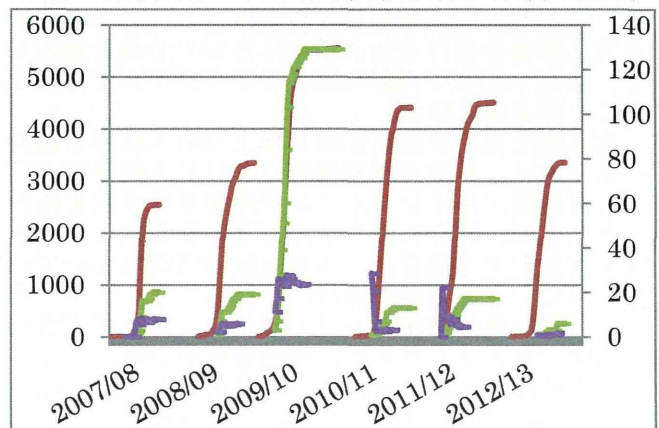


図4. 一定点医療機関における外来受診のなかでの紹介数 (赤：紹介、緑：外来インフルエンザ患者)



そこで、毎週の定点医療機関でのインフルエンザ患者数と紹介入院数を累積とし、累積外来インフルエンザ患者数を分母、累積入院患者数を分子として、累積入院率を図5に示す。これによると、地域的に入院数が増加していても、次の週には減少しており、2009/10シーズンには持続的に高い値をとっていることがわかる。

図5. シーズン別週毎累積入院率
(赤：累積外来、緑：累積入院、紫：累積入院率)



D. 考察

本邦における感染症サーベイランスは、感染症法に基づいて、1類から5類全数報告対象疾患については国内すべての医師が該当疾患を診断した場合には報告することが求められており、5類定点把握対象疾患については、あらかじめ選定された定点医療機関において週毎に診断した症例数を年齢群別に報告することがもとめられている、Passive surveillanceである。これは全体を俯瞰することにおいては有用な水平的サーベイランスであるが、リスクアセスメントに十分な情報を収集することはできない。

一方では、種々の感染症発生の際に、効果的でバランスのとれた対応を行うためには、事例毎のリスクアセスメントが必須であり、2009年のA/H1N1pdm09によるパンデミック後の反省に基づいて作成された、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) のパンデミックガイドラインはリスクアセスメントに基づいて、柔軟な対応をとることを基本にしており、我が国においてもこれを踏襲し、リスクアセスメントを基本とした、病原性・感染力に応じて柔軟な対策をとることが国の行動計画(案)にも明確に記載されている。現在、WHOでは、パンデミックが発生した際に各段階におけるSeverity Assessmentとして、1) Transmissibility (感染性)、2) Seriousness of clinical illness (臨床症状の重症度)、3) Impact on the health care sector (ヘルスセクターへのインパクト) の3つのコンポーネントについて評価することを勧告している。

現在の我が国におけるインフルエンザのサーベイランスは、定点サーベイランスとして全国約5,000の医療機関に外来受診した年齢群別患者数を週単位で収集することによってその流行状況を把握するとともに、そのうち約10%の病原体定点からインフルエンザ患者の検体を採取し、それぞれの自治体の地方衛生研究所においてインフルエンザの検査を行い、その型、亜型、抗原性を検査してウイルス学的な流行状況を調査している。また、2009年以降は、全国約500の、地域における基幹病院定点からインフルエンザに関連した入院患者数をその内容 (ICU入室、人工呼吸器使用、頭部CT/MRI/脳波実施、いずれにも該当せず) とともに収集している。この数字は過去の季節と比較することによってある程度は重症度を評価できると考えられるが、同じ重症化率の低いインフルエンザであっても、基礎となる患者数が多ければ相対的に入院数は多くなり、重症度が高くと、全体の患者数が少なければ入院患者数は少なくなり、入院患者数によってのみでは重症度の比較はできない。つまり、人口当たり入院率は重症度と罹患率の双方に影響を受けるため、なんらかの分母を設定して、重症化比率を可能な限りリアルタイムで算出することが必要になる。

本研究では、分母を把握した上での入院率を検討するために、各定点医療機関における入院依頼を行った患者数/全インフルエンザ外来受診者数を検討したものの、昨今の抗ウイルス薬の普及により、入院を必要とする患者は、各定点医療機関においては多くはないため正確な評価に結びつかなかった。そこで、三重県津市域の小児のインフルエンザ定点医療機関からのインフルエンザ患者数を分母として、入院依頼による紹介医からの入院患者数/Exclusivelyに当院に患者を紹介する定点医療機関における外来インフルエンザ患者数 (五類定点サーベイランスデータ) のデータでシーズン別に比較検討した。

結果に示すように、累積の入院患者数と外来患者数を使用した累積入院率は、シーズン毎の差異をおおむねリアルタイムで評価できることが判明し、このような法律に基づく水平的なサーベイランスを基本にして地域において垂直的なサーベイランスとすることによって、臨床症状の重症度を評価できることが示唆された。本方法の制限としては、まず入院数が必ずしも重症度を反映していない可能性が考えられる。実際、2009年のA/H1N1pdm09パンデミックの時には、心配で入院という患者が増加していた。入院例には、不安例 (社会的適応)、大事をとって (基礎疾患ありの症例)、発熱遷延例 (特に合併症はない)、肺炎などの重症呼吸器合併症、単純型熱性痙攣、熱性痙攣重積、脳炎・脳症例、そして死亡例が含まれるが、現状の入院例は社会的適応例など上記のすべてを含み、実際の重症度を反映していない可能性がある。実際にインフルエンザの重症度評価を行うに当たっては、重症とは何かを定義する必要があり、少なくとも、酸素投与必要例 (SpO₂<93%)、人口呼吸器必要例 (CPAPを含む)、脳炎・脳症診断例、CT/MRI適応例等を含む必要があると思われる。

また、今回の結果は、定点医療機関以外に初診したが、その後直接当院に来院した症例は当院外来受診者後に入院したと言うことになるため、入院率が高く算定される可能性がある。当然のことながら地域の全医療機関に受診したインフルエンザ患者数が把握できれば (いわゆる全数調査)、正確に入院率が算定できるが、かなりの現場負担を覚悟しなければならない。

より正確な方法としては、地域における適切な入院医療機関における入院例を分子にとり、その医療機関のカバーエリアの定点からの報告数を分母にとると、地域限定であるものの、representative systemによる入院率が算定できる。これを感染症法に基づく現在のサーベイランスに当てはめると、地域における適切な医療機関というのは、地域の重症感染症を受け入れている医療機関ということに成り、現在の基幹病院定点にインフルエンザ入院例サーベイランスは非常に適切な手法であり、これをもとに地域で垂直的な解析を行えば地域における重症度を評価できる可能性がある。

それでは、現行の基幹病院定点は適切な配置がなされているのであろうか。これはこれまでに評価されたことはない。三重県には9の保健所があり、それぞれの地域で基幹病院定点が指定されているが、その近傍には他にも感染症法に基づく第2種感染症指定医療機関が存在しており、それら以外にも地域の重症感染症を診療する医療機関が散在している。実際に重症のインフルエンザ患者数はこれらの基幹病院定点に受診し入院しているのであろうか。

この疑問から次年度には、基幹病院定点の妥当性について評価することとした。具体的な計画は、感染症法に基づく基幹病院定点における対象疾患の報告データを地方感染症情報センターより入手し、それらの近傍にあって、第2種感染症指定医療機関をはじめとする地域における重症感染症を診療する病院における同様の対象疾患数を調査する。これらのデータを比較検討することによって、現行の基幹病院定点の代表性を評価し、これらの地域における感染症対策に対するインパクトを検討することとした。

E. 結論

現在のインフルエンザの重症度評価のために行わ