

れている基幹病院定点におけるインフルエンザ入院例サーベイランスは、経年比較することによって、重症度を比較検討することは可能であるが、その分母が不明であるため正確な重症度評価には結びつかない。このデータを地域において分母となる数字を特定し、それを分母として入院率を評価することによって、より正確な重症化率の評価に結びつく可能性が示唆された。今後、具体的なシステム設計のため、現行の基幹病院定点を評価する必要がある。

F. 健康危険情報  
該当情報無し

G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 谷口清州. 季節性インフルエンザワクチンを取り巻く最近の話題. INFECTION CONTROL 22(6): 624-626, 2013.
  - 2) 谷口清州. H1N1亜型インフルエンザのこれまでの動きと今後. 感染と抗菌薬 16(3): 260-266, 2013.
2. 学会発表  
該当情報無し

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
該当情報無し

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」  
内科医ネットワークによるインフルエンザ詳細サーベイランス

研究分担者 池松 秀之 九州大学先端医療イノベーションセンター  
研究協力者 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

研究要旨

内科医のネットワークにおいて 2011-2012 年流行期に続き 2012-2013 年流行期に、迅速診断キットの感度の検討と、ウイルス分離の結果と迅速診断キットの結果の不一致について検討した。また、患者よりウイルスの分離を行いその型・亜型を決定し、流行状況について検討を行った。

迅速診断キットの感度は非常に高く、サーベイランスに有用であると思われた。迅速診断キット陽性でウイルス分離陰性の症例において PCR 陽性であることが少なからずみられ、ウイルス分離が陰性でも迅速診断キットが陽性時にはインフルエンザを考える必要があると思われた。

流行の型・亜型の内訳は、2011-12 年流行期 A(H1N1)pdm はみられず、A(H3N2) 型が 73%、B 型が 27% であった。2012-13 年流行期は A(H1N1)pdm が 0.8%、A(H3N2) 型が 80.0%、B 型が 19.2% であった。年齢別でみると 2012-13 年流行期に A(H3N2) は 10 代、次いで 9 歳以下が多かったが、20 代以上の各年代でも患者数が相対的に多く、特に 60 歳以上の比率は、19.8% と前シーズンの 13.5% よりも高く、2009-10 年以降で最も高かった。流行期ごとに患者の年齢分布が異なることは注目された。

迅速診断キットを用いた内科医ネットワークによるインフルエンザ詳細サーベイランスは、現行のインフルエンザの定点サーベイランスの結果に相関しており、インターネットを使用したシステムで迅速な集計結果が得られるため、パンデミック対策や自然災害時にも行政ならびに実際の診療に当たっている医療従事者に有用な情報を提供することが出来ると考えられた。

A. 研究目的

近年、インフルエンザのサーベイランス定点になっている医療機関においてもインフルエンザの診断において迅速診断キットの使用が急速に普及して来た。インフルエンザ迅速診断キットを用いた診断の実施により、インフルエンザの症状の多彩さや、インフルエンザ A 型と B 型による症状の違い、抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルの治療効果に差があることなどが明らかになってきた。

内科医ネットワーク（研究協力医療機関）においてインフルエンザ様疾患患者を対象に、インフルエンザの流行や抗インフルエンザ薬の臨床効果についての臨床研究が継続されており、その結果を用いて現行の定点におけるサーベイランスの結果との比較検討が実施されている。

今回 2011-2012 年流行期に続き 2012-2013 年流行期に、迅速診断キットの感度を、性別、検体種類別、年齢別について検討を行った。また、ウイルス分離の結果と迅速診断キットの結果の不一致について検討した。また、インフルエンザウイルスの分離と PCR 法を用いてインフルエンザウイルス遺伝子の検出を

行い、各型・亜型別の流行状況について年齢別の検討を行った。これらの成績より、内科医ネットワークによるインフルエンザ詳細サーベイランスの有用性について考察を行った。

B. 研究方法

研究参加施設は日本臨床内科医会に所属する全国の医療機関である。その内訳は、18 府県 28 名の医師であり、その多くは診療所で家庭医として、小児から成人、高齢者の診療に従事している。インフルエンザを疑って迅速診断キットが実施された外来患者に研究の説明を行ない、研究への協力を同意が得られた患者を登録した。迅速診断キットの結果が陽性、陰性に関わらず原則として全例についてウイルス分離と PCR 法を用いたウイルス遺伝子の検出を行った。検体としては鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液を用いた。ウイルス分離は標準的な方法で MDCK 細胞を用いて実施した。PCR は、A(H1N1)pdm、A(H3N2)、B のそれぞれの HA 遺伝子に特異的な

プライマーを用いて行った。

調査期間は2011-2012流行期の2011年12月より2012年5月末と2012-2013流行期の2012年12月より2013年5月末までとした。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては本研究の目的等を十分に説明し、文書または口頭で同意が得られた患者のみを対象とした。登録基本データはID、イニシャル、性別、生年月日とし、個人名や住所などの個人の特定につながる情報は記載しなかった。また、臨床検体については別にID番号を設定し、第三者が個人の特定をできないように配慮を行った。

### C. 研究結果

2012-13年流行期にウイルス分離あるいはPCRが陽性で、インフルエンザ感染症の確診が得られた症例は632例で、A(H3N2)型が510例、B型が122例であった。これらの症例の型・亜型別での迅速診断キットの陽性率はH3N2では100%、Bでは99.2%であった(表1、表2)。検体としては鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液いずれも感度は高かったが、検査部位は鼻腔拭い液と鼻汁・鼻かみ液が多かった。性別や年齢による感度の差はみられなかった。迅速診断キットの有用性は今シーズンも高いと考えられた。

迅速診断キットが陽性となったが、ウイルス分離が陰性となった症例において、臨床検体でPCR法によりウイルス遺伝子の検出を行った結果を表3に示す。今回のA型は全てA(H3N2)であったが、迅速診断キット陽性でウイルス分離陰性の55症例におけるPCR陽性症例の率は7.3%であった。B型では、迅速診断キット陽性でウイルス分離陰性の14症例におけるPCR陽性症例の率は73.7%と高かった。

2012-13年流行期に患者から分離されたウイルスの型、亜型の分布は、2011-2012年流行期と類似していた(図1)。流行の内訳は、A(H1N1)pdmが0.8%、A(H3N2)型が80.0%、B型が19.2%であった。A(H3N2)型の年齢別患者数は、10代、次いで0-9歳が多かったが、20代以上の各年代でも患者数が相対的に多かった。特に60歳以上の患者の割合は、19.8%と前シーズンのH3N2型の13.5%よりも高く、2009-10年以降で最も高かった。

### D. 考察

2011-2012年流行期に続き2012-2013年流行期に

おける検討においても、ウイルス分離あるいはPCR陽性者のほとんどが迅速診断キットで陽性となっていた。検体の採取部位として鼻咽頭拭いが臨床現場で優先的に選択されており、高い感度を示している。臨床現場の実地医療家は経験より迅速診断キットの感度が鼻咽頭拭いで高い事を感じ、検体採取部位として鼻咽頭拭いを優先的に用いていると考えられた。臨床的には迅速診断キットの検出感度は十分高く、医療機関における診断やインフルエンザのサーベイランスに有用であることが確認された。

2012-2013年流行期の成績では、A型において55例の分離(一)例の中4例(7.3%)がPCR陽性となっている。B型では14例中5例(35.7%)がPCR陽性となっている。この成績は診断キットが陽性であればウイルス分離陰性であっても真のインフルエンザである可能性が高いことを反映していると思われる。流行期によってはMDCK細胞のみを用いたウイルス分離では不十分な場合もあるのではないかと思われる。この成績からも迅速診断キットを用いたサーベイランスは有用であると考えられた。

患者から分離されたウイルスの型、亜型の分布は、各流行期とも異なっており、新型インフルエンザの出現から1年経過した2010-2011年流行期は、A(H1N1)pdmと同時にA(H3N2)型およびB型の流行がみられ、従来の季節性インフルエンザの流行パターンに類似した流行となっていたが、2011-2012年流行期は、A(H1N1)pdmはみられず、A(H3N2)型とB型の流行となっていた。2012-13年流行期はA(H1N1)pdmが0.8%と少数ながらみられ、A(H3N2)型が主体で、B型の流行もみられた。感染症サーベイランスにおけるインフルエンザ定点からの検体におけるウイルスの型、亜型の分布の成績と内科医ネットワークによるインフルエンザ詳細サーベイランスの結果はほぼ一致していた。流行するインフルエンザの型や亜型を予測することは難しく、また今後新たな新型インフルエンザの流行がいつ起こるかを予測することは困難と思われるが、内科医ネットワークによるインフルエンザ詳細サーベイランスは、変化していくインフルエンザウイルスに対して、迅速診断キットの有用性に関する情報をいち早く提供する出来る可能性があると思われる。これらの情報は、今後、大規模な自然災害時や新型インフルエンザが出現した場合にも、臨床現場での診療に有用な情報であると思われる。また、集積されたデータは、サーベイランスの精度を向上させるために重要な情報になると思われる。

## E. 結論

(1) インフルエンザ迅速診断キットは、2012-2013年流行期においても、鼻腔拭い液、咽頭拭い液、鼻腔吸引液、鼻汁・鼻かみ液いずれでも感度は非常に高く、サーベイランスに有用な感度を有していると考えられた。

(2) 内科医ネットワークによるインフルエンザ詳細サーベイランスの結果は、感染症サーベイランスにおけるインフルエンザ定点からの検体におけるウイルスの型、亜型の分布の成績とほぼ一致しており、インターネットを利用したこのシステムでは、患者の年齢分布や抗インフルエンザ薬の臨床効果についての解析結果が迅速に得られるため、新型インフルエンザが出現した場合、あるいは大規模な自然災害時にも、早い時期に臨床現場に有用な情報を提供できる可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Ikematsu, H., N. Kawai, and S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 season in Japan. *J Infect Chemother*, 2012. 18: p. 529-33.
- ② Ikematsu, H. et al., The post-infection outcomes of influenza and acute respiratory infection in patients above 50 years of age in Japan: an observational study. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012. : p. 211-7.
- ③ Kawai, N. Ikematsu, H. et al., Persistence of pandemic influenza H1N1 virus in young patients after oseltamivir therapy in the 2009-2010 season: a comparison with seasonal H1N1 with or without H275Y mutation. *J Infect Chemother*, 2012. 18: p. 180-6.
- ④ Kawai, N. Ikematsu, H. et al., Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A(H1N1)pdm09 in the 2010-2011 season: comparison with the previous season and with seasonal A(H3N2) and

B. *Influenza Other Respi Viruses*, 2012.

- ⑤ 河合直樹、廣津伸夫、池松秀之. インフルエンザ診療マニュアル2012-2013年シーズン版. インフルエンザ研究班編集(柏木征三郎、岩城紀男監修). *日本臨床内科医会誌* 27巻2号臨時付録, 2012
- ⑥ 河合直樹、廣津伸夫、池松秀之. インフルエンザ診療マニュアル2013-2014年シーズン版. インフルエンザ研究班編集(柏木征三郎、岩城紀男監修). *日本臨床内科医会誌* 28巻2号臨時付録, 2013
- ⑦ Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. The duration of fever and other symptoms after the initiation of laninamivir octanoate hydrate in the Japanese 2011-2012 influenza season. *J Infect Chemother*. 2013.

### 2. 学会発表

- ① 池松秀之. インフルエンザウイルス感染症. 第109回日本内科学会講演会(京都)、2012.4.15
- ② 池松秀之. インフルエンザ診療の進歩. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会(長崎)、2012.4.25
- ③ 池松秀之. 50歳以上の急性呼吸器感染患者におけるインフルエンザの臨床症状および社会経済的影響の検討. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会(長崎)、2012.4.25
- ④ H. Ikematsu, N. Kawai, N. Iwaki, S. Kashiwagi. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010-2011 influenza seasons in Japan. 15th International Congress on Infectious Diseases (Bangkok), June, 16th. 2012
- ⑤ 池松秀之. インフルエンザにおける迅速診断キットとHI抗体価測定の成績. 第26回日本臨床内科医学会(徳島) 2012.10.7
- ⑥ 池松秀之. 最近のインフルエンザの流行状況と抗インフルエンザ薬の有効性. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第59回日本化学療法学会東日本支部総会(東京)、2012.10.12
- ⑦ 池松秀之. インフルエンザの診断と治療. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会/第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会(福岡)、2012.11.05

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

表1 ウイルス分離またはPCRを基準としたA/H3N2に対する迅速診断キットの感度(2012-13年  
期)

	ウイルス分離または PCR陽性数	キットA型 陽性数	検出感度
全体	510	510	100 %
男性	265	265	100 %
女性	245	245	100 %
鼻腔拭い	289	289	100 %
咽頭拭い	2	2	100 %
鼻腔吸引	0	0	N/A
鼻かみ・鼻汁	219	219	100 %
0-15歳	137	137	100 %
16-64歳	289	289	100 %
65歳以上	84	84	100 %

表2 ウイルス分離またはPCRを基準としたBに対する迅速診断キットの感度(2012-13年  
期)

	ウイルス分離または PCR陽性数	キットB型 陽性数	検出感度
全体	122	121	99.2 %
男性	56	56	100 %
女性	66	65	98.5 %
鼻腔拭い	54	54	100 %
咽頭拭い	4	4	100 %
鼻腔吸引	2	2	100 %
鼻かみ・鼻汁	62	61	98.4 %
0-15歳	55	55	100 %
16-64歳	54	53	98.1 %
65歳以上	12	13	100 %

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	569 例	55 例	4 例	7.3 %
B	130 例	14 例	5 例	35.7 %

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

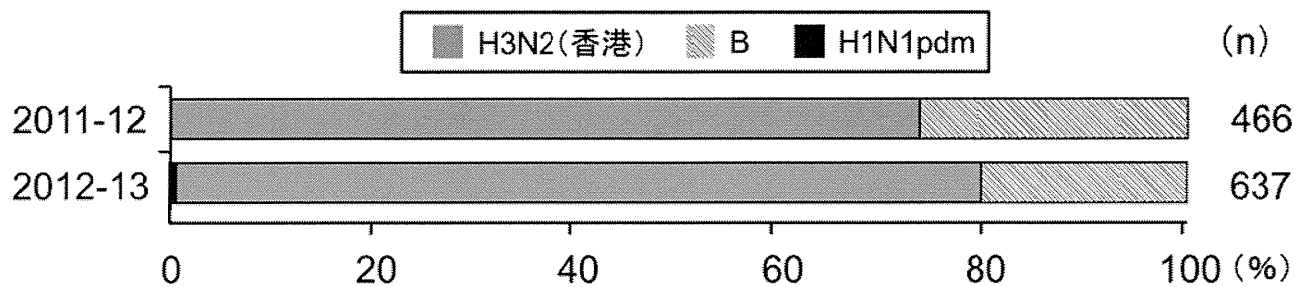
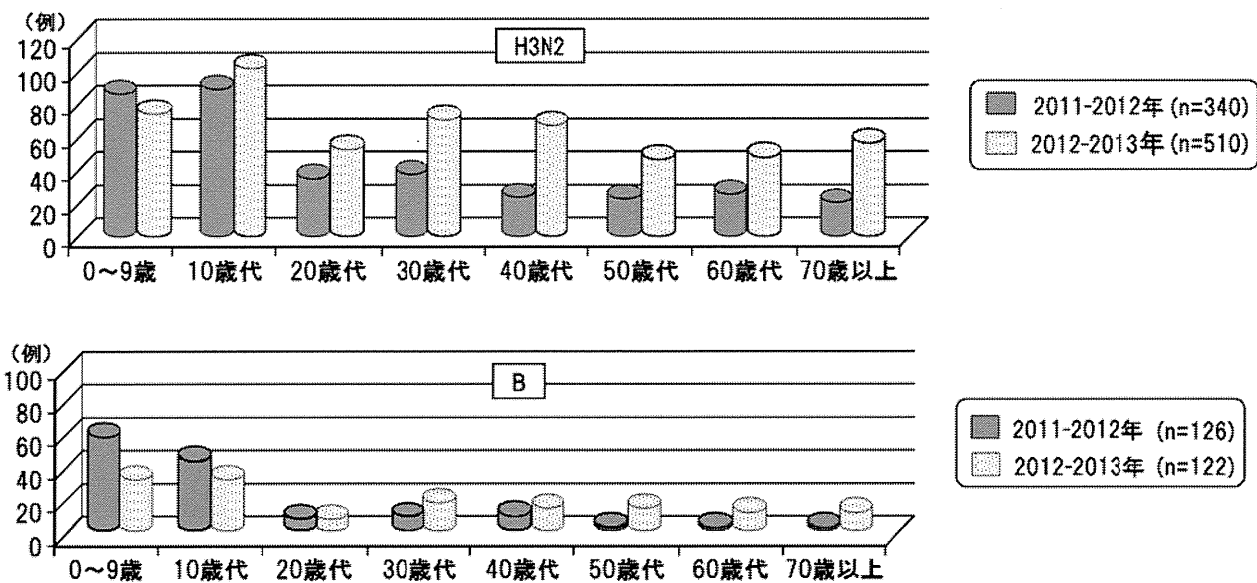


図2. 各（亜）型における2シーズンの年齢構成比較





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

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 2013-2014 年の運用報告～

○研究分担者	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
研究協力者	中山裕雄	中山小児科内科医院
研究協力者	宝樹真理	たからぎ医院
研究協力者	根東義明	日本大学医学部社会医学系医療管理学分野
研究協力者	砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学区センター
研究協力者	谷口清洲	国立病院機構三重病院
研究協力者	松井珠乃	国立感染症研究所感染症疫学センター

= 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 (2013-2014 年) は 218 名の情報提供者がいた。報告数は 20862 件、報告者当たり平均 95.7 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 0.9979 と高い相関が認められた。

**考案:** AH1pdm09 が発生し 5 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。また発生件数だけでなく、新型インフルエンザの発生により、その臨床的特徴の変化も求められるようになった。

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 Ped-ft が 1411 名、JPMLC が 4352 名の参加者がある(集計日時:2014 年 2 月 5 日)。

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 182 名である(集計日時:2014 年 2 月 11 日)。

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が理解しづらいため、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。MyData にログインすると、有志医師本人の報告数推移を、過去分と重ねたグラフ表示や(図15b)、診断件数の総数・最大検出日、中間日など詳細な集計も Web で表示される(図15c)。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15d)。

## 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するグラフを準備した(図20a)。過去の流行シーズンを表示し重症例の件数を比較する事も可能である。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20b)。

## 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設定したキーワードを含む症例を抽出し、その件数と全症例の報告数と比較するグラフを準備した(図21)。過去の流行シーズンを表示し件数を比較する事も可能である。過去の流行シーズンと比較して、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 218 名の情報提供者がいた。報告数は 20862 件、報告者一人当たり平均 95.7 件であった(集計日時:2014 年 2 月 11 日 14 時 30 分)。1 日の最大報告数は 2013 年 2 月 3 日で 1439 件であった(図22)。

都道府県別にみると今シーズンで情報提供者は東京都が最も多く 22 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 0.19 名。石川県報告者が最も多く 1.54 名であった(図23)。

## 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24上である。図24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、流行シーズンにおいては、線形近似式は「 $y = 28.081x$ 」で現され決定係数( $R^2$ )は 0.9979 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25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 0.9979 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の重症(特異)例の件数を描いたグラフが図26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27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、2012-2013 年は 0.43、そして今シーズン(2013-2014)は 0.40 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 AH1pdm2009 が最多の 50.0%であるが、重症(特異)例は、発生 2 年後と同じ頻度で推移している。

#### 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28)。神経症状にコメントが述べられている症例の頻度は、AH1pdm09 発生の前後で顕著な変化はない。しかし呼吸器症状にコメントが述べられている症例の頻度は、発生前に 1000 例に対して 0.36 件、発生年は 1.40 件と著しく増え、その後、AH1pdm09 の検出割合が下がるに連れ、発生前とほぼ同程度の頻度に戻っていった。

今シーズン(2013-2014 年)は、AH1pdm09 の検出割合が 50.0%と高いが、呼吸器症状のある症例の頻度は発生前ほぼ同程度であった。

#### 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29)。

#### 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、有志医師のみの検出情報を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信息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信息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る。

以上の理由により全国から多くの調査協力者が現れ、全国の集計ではIDWRと極めて高い相関を持つ流行速報 Web サイトとして運営できた。

## 2. 臨床症状や重症度の評価

2003年のSARSの発生や新型インフルエンザの懸念が高まる頃、そうした疾患もML-fluから早期に発見できないかと思案した。そこで、一般のインフルエンザと異なる臨床症状や背景（渡航歴や濃厚な動物との接触）を持つ症例を、重症(特異)例として詳細を求めるページを準備し、これまで運用を続けた。

重症(特異)例の報告数を検証すると、AH1pdm09発生年には、重症(特異)例の報告が発生前年に比べ8.3倍増えていた。発生年は流行株のほとんどがAH1pdm09であったために、重症(特異)例の頻度はAH1pdm09そのものの病原性を反映している。2011-13年の流行シーズンは、AH1pdm09はほとんど検出されず、AH3亜型(香港型)が流行を占めた。すると重症(特異)例の頻度は再び発生前に戻る。しかし今流行シーズン(2013-2014年)は、AH1pdm09は50.0%検出されたが、重症(特異)例の頻度は、発生前と大きな違いはなかった。

AH1pdm09の発生により、その重症度や臨床症状に関心が高まった。季節性インフルエンザは臨床症状が判明しており、その特徴に従い診療に有益な情報を求めるべく定形化された入力フォームを準備してきた。しかし重症度や臨床症状が不明の感染症には、定形化

された情報の報告では、未知の臨床像を捉えることができない。そこでメモ欄や備忘欄に報告医が記載した文章情報からキーワード検索を行い臨床像を探った。

神経症状の出現は、AH1pdm09の発症前後で大きな変化はないが、呼吸器症状に関する臨床症状の記載は、AH1pdm09の発症年に増えていた。AH1pdm09でしばしば呼吸器症状を伴う事が指摘されており、呼吸器症状に関するコメントの記載の増多は、その臨床的を備えた症例が増えている事を表し、本法による症例情報の収集で、未知の臨床症状でも、迅速にその臨床像を示せる可能性を示唆している。

ML-fluはfluの検出状況とその公開をリアルタイムに行っていることから、いち早く重症[特異]例の変化(増多)を察知した周知するために、図9の集計Webページを実装した。また呼吸器症状を伴う症例の変化(増多)を察知した周知するために、図10の集計Webページを実装した。

## 3. 電子カルテからの情報提供、ローカルサーバーとの連携、そして家庭への情報還元

定点の報告では、fluの検出を特定の用紙に転記する煩雑さが伴う。またFAXによる送信と手作業による入力など、何度も人間の作業が介在することで集計や情報還元が遅れる。

そうした欠点を、本調査ではWebページから直接報告し、集計は自動化し、結果をWebページで表示することで、迅速な情報還元を実現した。

しかしこの手法でも、Webページに人間が入力をする作業は存在する。情報還元をさらに迅速にするために、人間が介在する作業を省きたい。そこで一部の電子カルテに、診療終了後に自動的にML-fluに情報が提供されるシステムを組み込んだ。これにより、手作業による症例報告の作業を省くことができた。

電子カルテからの直接の情報入力、情報伝

達のボトルネックが存在しないために、さらに早く確実な症例の報告が実現できる。この仕様が広がれば、さらなる迅速な情報還元に一役買うに違いない。

またローカルサーベイランスとの連携も重要である。石川県では、同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しており、1回の報告作業で、同時に 2 つのサーベイランスシステム(石川県と ML-flu)に症例報告が可能で、労力を省くことができる。また1回の作業が地域・全国へと貢献度が高く感じられ報告医師のモチベーションも高く維持できていると考えている。各地にこうしたローカルサーベイランスシステムがまだ存在すると思われる、今後連携を図っていきたい。

さらに ML-flu は flu 検出情報が集計された情報を、XML による配信を行った。この形式の情報提供は、ポータルサイトと呼ばれるアクセスが多い Web サイトでも flu 流行情報の掲示に利用された。

例えば、PDF による配布では、流行情報を Web サイトに掲載するなど、情報の 2 次利用に手間がかかり、情報伝達に遅滞が生じる。一方、XML による生データの配信は、人が介入することなく、インターネットサーバー間で情報伝達が行われるために、なんら遅滞なく情報の還元を行う優れた方法である。XML による情報の配信方法について、普及を広めるべきであろう。

### 3. 運用コスト

過去に発生した新型インフルエンザの調査によると、必ずしも冬季から流行が始まるとは限らないとされている。そのため通常の flu の流行シーズンのみならず、通年性で flu の発生をモニターするシステムが求められる。しかしながら、国内の多くの flu のサーベイランスは、流行期間のみの運用である。運用期間が限られている理由の一つは、運用コストの問題である。

ML-flu は、GPL II 【j】で配布されている無償

のソフトウェア一群で構築されており、高機能であるが開発コストが低く抑えられた。また症例報告には INET を使い、集計はサーバーが自動的に行うために、人材を必要とせず運用コストも安い。そのために ML-flu は、流行期のみならず通年運用が可能であった。

新型インフルエンザなどに対して、通年性で flu の検出情報を収集し、量的・質的情報を迅速に還元するには、情報収集には INET を活用し、自動化された集計システムの構築が望ましいと考えられる。

### E. 結論

INET に flu の検出情報を入力・出力するシステムを準備し、flu の検出情報の提出を ML で呼びかけたところ、218 名の情報提供者が現れた。その報告数は IDWR の報告数推移と高い相関を認め、なおかつ ML-flu は、すべての情報がリアルタイムで解析表示され、迅速な情報還元が実現した。また非定形化された情報に対してもキーワード検索を行い、臨床像を明らかにすることが可能であった。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 西藤成雄：インターネットを利用したインフルエンザ流行情報の収集と還元.小児科臨床,70:p2187-2193,2007.
2. 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベースの紹介.日本医師会雑誌,136:p2439-2443,2008.
3. 西藤成雄:Web 報告による新型インフルエンザの動向.小児科,51:p1607-1616,2010.
4. 西藤成雄:インフルエンザ発生動向調査:インターネットを利用した迅速発生動向プロジェクトとは?.鈴木 宏,渡辺 彰編.インフルエンザの最新知識 Q&A 2012.東京:医薬ジャーナル,2012:p100-103.



## 2. 学会発表

1. Naruo SAITO : Internet-Based Rapid Response Provides Accurate Information on Influenza Epidemics in Japan : 2005 Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting (2005年 05月 14-17日・ Washington D.C., USA)
2. 西藤成雄: インターネットを利用した有志医師によるインフルエンザの流行情報収集と公開について. 第 15 回日本外来小児科学会年次集会(2005年 08月 20,21日・大阪国際会議場)
3. 西藤成雄: ML インフルエンザ流行前線情報データベースから見た、新型インフルエンザ(A/H1N1pdm)の臨床症状について. 第 17 回近畿外来小児科学研究会(2009年 11月 8日・キャンパスプラザ京都)
4. 西藤成雄: ML インフルエンザ流行前線情報データベース. 平成 21 年度日本医師会医療情報システム協議会(2010年 02月 13日・日本医師会館)
5. 西藤成雄: P-76 ML インフルエンザ流行前線情報データベースから見た A/H1N1(2009)の臨床症状. 第 114 回日本小児科学会(2011年 08月 12日・グランドプリンスホテル新高輪)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

名称:「感染症公開システム」

出願日:平成 18 年1月27日

出願番号:特願2006-019186

### 1. 参考 Web サイト

- 【a】 国立感染症研究所情報センター  
<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>
- 【b】 小児科フリートークメーリングリスト  
<http://www.ebisu.net/pedft.htm>

- 【c】 日本小児科医電子メールカンファレンス  
<http://jpmlc.med.tohoku.ac.jp>

- 【d】 FreeBSD <http://www.freebsd.org/>

- 【e】 Apache Software Foundation  
<http://www.apache.org>

- 【f】 PostgreSQL <http://www.postgresql.org/>

- 【g】 PHP <http://www.php.net/>

- 【h】 Boutell.ComGD <http://www.boutell.com>

- 【i】 JpGraph <http://www.aditus.nu/jpgraph/>

- 【j】 GPL GENERAL PUBLIC LICENSE  
<http://www.gnu.org/licenses/gpl.ja.html>

## J. 参考文献

- [1] 西藤成雄:インフルエンザ情報を知る技～地域の流行をいち早く入手してインフルエンザ対策を～.MEDICAL DIGEST,55:p53-60,2006.
- [2] 西藤成雄: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オンライン集積と公開.病原微生物検出情報,27:p16-17,2006.
- [3] 西藤成雄: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の運用について－.小児科,47:p1928-1934,2006.
- [4] 西藤成雄:リアルタイムでインフルエンザを監視 メーリングリストを使った手作りの新しい試み .The Mainichi Medical Journal(MMJ),2:p164-166,2006.
- [5] 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベース運用状況とインフルエンザ早期警戒システムの展望 .Pharma Medica,24:p104-109,2006.
- [6] 西藤成雄: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収集と公開.滋賀医学,27:P77-81,2005.
- [7] 西藤成雄: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.東京小児科医会,23:p64-70,2004.

- [8] 西藤成雄・遊免治仁・大日康史「DynamicsからのML インフルエンザ流行前線情報データベース自動データアップシステムの開発」平成17年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「SARS、バイオテロ、インフルエンザ対策としてのリアルタイム・アウトブレイク・サーベイランスシステム構築のための基礎的研究(H16-新興-14)」報告書
- [9] 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベースの紹介.日本医師会,136:2439-2443,2008.
- [10] 西藤成雄:Web 報告による新型インフルエンザの動向.小児科,51:p1607-1616,2010.
- [11] 西藤成雄:今シーズン(2010-2011)のインフルエンザの流行について.メディカルレビュー社,12:p9-21,2011.



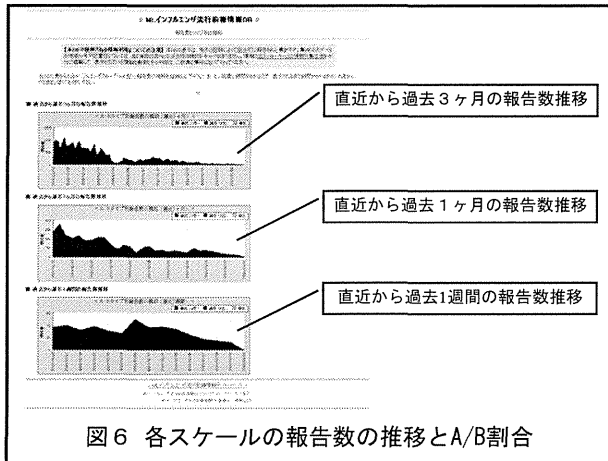


図6 各スケールの報告数の推移とA/B割合

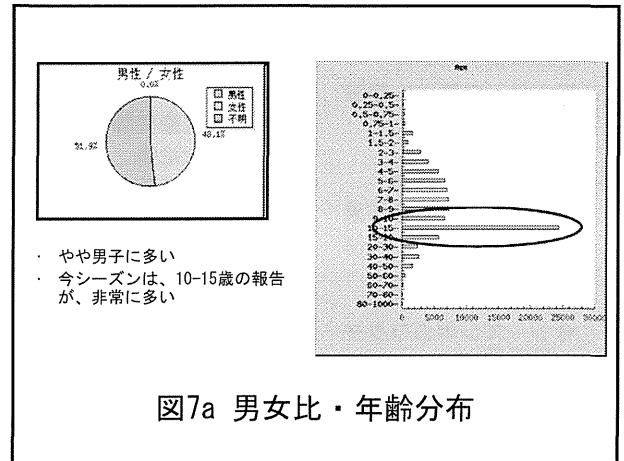


図7a 男女比・年齢分布

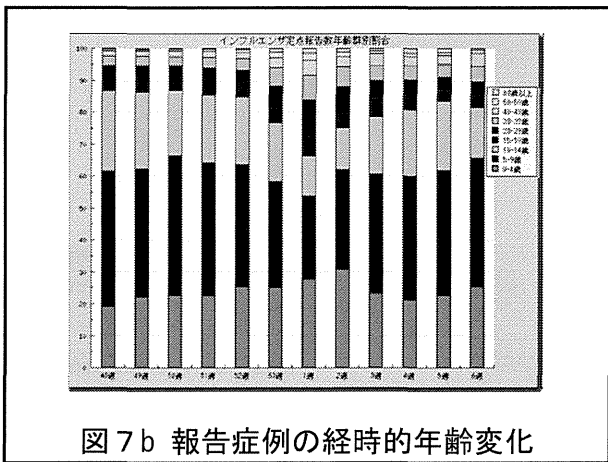


図7b 報告症例の経時的年齢変化

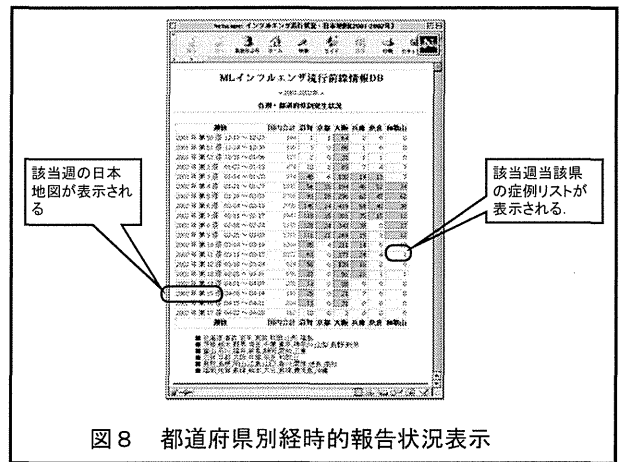


図8 都道府県別経時的報告状況表示

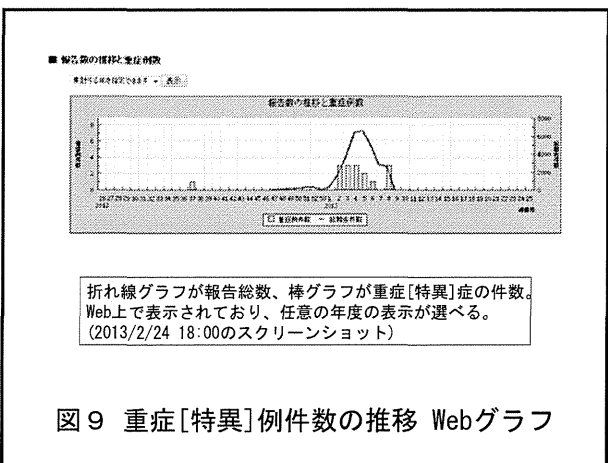


図9 重症[特異]例件数の推移 Webグラフ

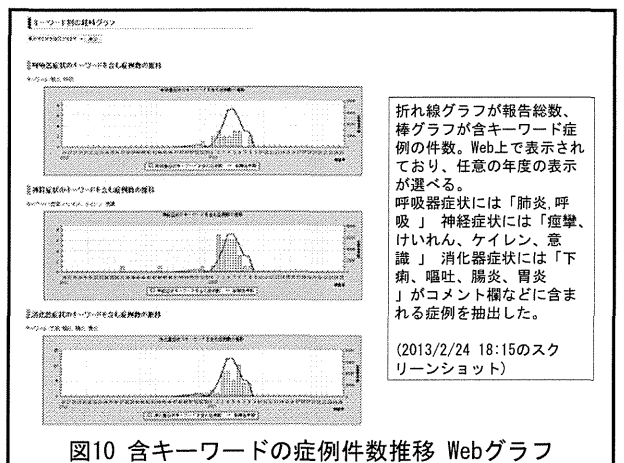


図10 含キーワードの症例件数推移 Webグラフ