

- [5] G. Wadell, M. L. Hammar skjold, and G. Winberg, "Genetic variability of adenoviruses," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 354, pp. 16–42, 1980.
- [6] M. Arens, "Methods for subtyping and molecular comparison of human viral genomes," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 12, no. 4, pp. 612–626, 1999.
- [7] A. K. Adhikary, H. Ushijima, and T. Fujimoto, "Human adenovirus type 8 (HAdV-8) genome typing," *Journal of Medical Microbiology*, vol. 61, part 11, pp. 1491–1503, 2012.
- [8] Q.-G. Li and G. Wadell, "Comparison of 17 genome types of adenovirus type 3 identified among strains recovered from six continents," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 26, no. 5, pp. 1009–1015, 1988.
- [9] T. Adrian, B. Best, and R. Wigand, "A proposal for naming adenovirus genome types, exemplified by adenovirus type 6," *Journal of General Virology*, vol. 66, no. 12, pp. 2685–2691, 1985.
- [10] P. Murtagh, C. Cerqueiro, A. Halac, M. Avila, and A. Kajon, "Adenovirus type 7h respiratory infections: a report of 29 cases of acute lower respiratory disease," *Acta Paediatrica*, vol. 82, no. 6–7, pp. 557–561, 1993.
- [11] D. D. Erdman, W. Xu, S. I. Gerber et al., "Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in the United States, 1966–2000," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, no. 3, pp. 269–277, 2002.
- [12] Y. J. Kim, J. Y. Hong, H. J. Lee et al., "Genome type analysis of adenovirus types 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 41, no. 10, pp. 4594–4599, 2003.
- [13] A. K. Adhikary, J. Numaga, T. Kaburaki et al., "Genetic characterisation of adenovirus type 8 isolated in Hiroshima city over a 15 year period," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 56, no. 2, pp. 120–125, 2003.
- [14] A. K. Adhikary, U. Banik, N. Okabe, and T. Fujimoto, "Molecular characterization of human adenovirus type 8 (HAdV-8), including a novel genome type detected in Japan," *Japanese Journal of Infectious Diseases*, vol. 64, no. 6, pp. 493–498, 2011.
- [15] F. L. Graham and L. Prevec, "Manipulation of adenovirus vectors," in *Methods in Molecular Biology*, E. J. Murray, Ed., vol. 7 of *Gene Transfer and Expression Protocols*, pp. 109–128, The Humana Press, Clifton, NJ, USA, 1991.
- [16] B. Hirt, "Selective extraction of polyoma DNA from infected mouse cell cultures," *Journal of Molecular Biology*, vol. 26, no. 2, pp. 365–369, 1967.
- [17] M. Shinagawa, A. Matsuda, and T. Ishiyama, "A rapid and simple method for preparation of adenovirus DNA from infected cells," *Microbiology and Immunology*, vol. 27, no. 9, pp. 817–822, 1983.
- [18] F. Deryckere and H. G. Burgert, "Rapid method for preparing adenovirus DNA," *BioTechniques*, vol. 22, no. 5, pp. 868–870, 1997.
- [19] C. T. Le, G. C. Gray, and S. K. Poddar, "A modified rapid method of nucleic acid isolation from suspension of matured virus: applied in restriction analysis of DNA from an adenovirus prototype strain and a patient isolate," *Journal of Medical Microbiology*, vol. 50, no. 6, pp. 571–574, 2001.
- [20] T. Fujimoto, T. Okafuji, T. Okafuji et al., "Evaluation of a bedside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 42, no. 12, pp. 5489–5492, 2004.
- [21] T. Adrian, G. Wadell, J. C. Hierholzer, and R. Wigand, "DNA restriction analysis of adenovirus prototypes 1 to 41," *Archives of Virology*, vol. 91, no. 3–4, pp. 277–290, 1986.
- [22] T. Ariga, Y. Shimada, K. Shiratori et al., "Five new genome types of adenovirus type 37 caused epidemic keratoconjunctivitis in Sapporo, Japan, for more than 10 years," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 43, no. 2, pp. 726–732, 2005.
- [23] M. G. Lebeck, T. A. McCarthy, A. W. Capuano et al., "Emergent US adenovirus 3 strains associated with an epidemic and serious disease," *Journal of Clinical Virology*, vol. 46, no. 4, pp. 331–336, 2009.
- [24] G. L. Woods and A. Young, "Use of A-549 cells in a clinical virology laboratory," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 26, no. 5, pp. 1026–1028, 1988.
- [25] M. Enomoto, T. Fujimoto, M. Konagaya et al., "Cultivation for 21 days should be considered to isolate respiratory adenoviruses from samples containing small numbers of adenoviral genomes," *Japanese Journal of Infectious Diseases*, vol. 63, no. 5, pp. 338–341, 2010.
- [26] A. Allard, B. Albinsson, and G. Wadell, "Rapid typing of human adenoviruses by a general PCR combined with restriction endonuclease analysis," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 39, no. 2, pp. 498–505, 2001.
- [27] A. E. Kajon, A. S. Mistchenko, C. Videla, M. Hortal, G. Wadell, and L. F. Avendano, "Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991–1994)," *Journal of Medical Virology*, vol. 48, no. 2, pp. 151–156, 1996.
- [28] D. Seto, J. Chodosh, J. R. Brister, and M. S. Jones, "Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses," *Journal of Virology*, vol. 85, no. 11, pp. 5701–5702, 2011.
- [29] M. L. Landry, M. G. Lebeck, A. W. Capuano, T. McCarthy, and G. C. Gray, "Adenovirus type 3 outbreak in Connecticut associated with a novel variant," *Journal of Medical Virology*, vol. 81, no. 8, pp. 1380–1384, 2009.
- [30] T. Fujimoto, S. Yamane, T. Ogawa et al., "A novel complex recombinant form of human adenovirus species D, the first type 48-associated isolate in Japan," *Japanese Journal of Infectious Diseases*. In press.



Influenza A(H1N1)pdm09 virus and asthma

Masatsugu Obuchi^{1*}, Yuichi Adachi², Takenori Takizawa¹ and Tetsutaro Sata¹

¹ Department of Virology, Toyama Institute of Health, Toyama, Japan

² Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

Edited by:

Hirokazu Kimura, National Institute of Infectious Diseases, Japan

Reviewed by:

Jianwei Wang, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, China
Wei Zhang, Yale University, USA

*Correspondence:

Masatsugu Obuchi, Department of Virology, Toyama Institute of Health, 17-1 Nakataikoyama, Imizu-shi, Toyama 939-0363, Japan
e-mail: masatsugu.obuchi@pref.toyama.lg.jp

Respiratory viral infection is a major cause of asthma exacerbations in both children and adults. Among the respiratory viruses, influenza virus is a particularly important pathogen due to its enormous morbidity and mortality in annual epidemics. The swine-origin influenza A virus, designated as A(H1N1)pdm09, emerged in the spring of 2009 and caused the first influenza pandemic in the 21st century. With the emergence of the novel A(H1N1)pdm09 virus, numerous epidemiologic studies detected asthma as a frequent comorbid condition in patients infected with this virus. Here we review recent reports regarding asthma in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 virus, and we discuss the utility of influenza vaccines and antivirals.

Keywords: asthma, pandemic influenza, influenza A(H1N1)pdm09 virus, vaccine, antiviral drug

INTRODUCTION

Asthma is a chronic airway disease with the symptoms of repetitive cough, wheezing and dyspnea, with reversible airway narrowing accompanied by airway hyper-responsiveness (Ohia et al., 2011). It is estimated that worldwide, approximately 300 million people including both children and adults have asthma (Masoli et al., 2004). Inhaled irritants, inhaled allergens, and microorganism infections of the respiratory tract are common causes of asthma exacerbations. Respiratory viral infection is closely associated with asthma (Jacoby, 2002; Papadopoulos et al., 2011). Human rhinovirus (HRV) is the most common virus in asthmatics of all ages (Papadopoulos et al., 2011). Respiratory syncytial virus and enterovirus are also frequently detected in infants, whereas influenza virus seems to induce severe exacerbations, mostly in adults (Papadopoulos et al., 2011).

Influenza virus causes influenza characterized by a sudden onset of high fever and respiratory symptoms such as cough, sore throat and coryza, as well as systemic symptoms such as headache, muscle ache and fatigue. Influenza epidemics occur yearly during the autumn and winter in temperate regions, whereas the disease patterns in tropical and subtropical regions are less well established (World Health Organization, 2009). Annual epidemics result in approximately three to five million cases of severe illness and approximately 250,000 to 500,000 deaths, which occur mostly among people age 65 or older (World Health Organization, 2009).

INFLUENZA A(H1N1)pdm09 VIRUS

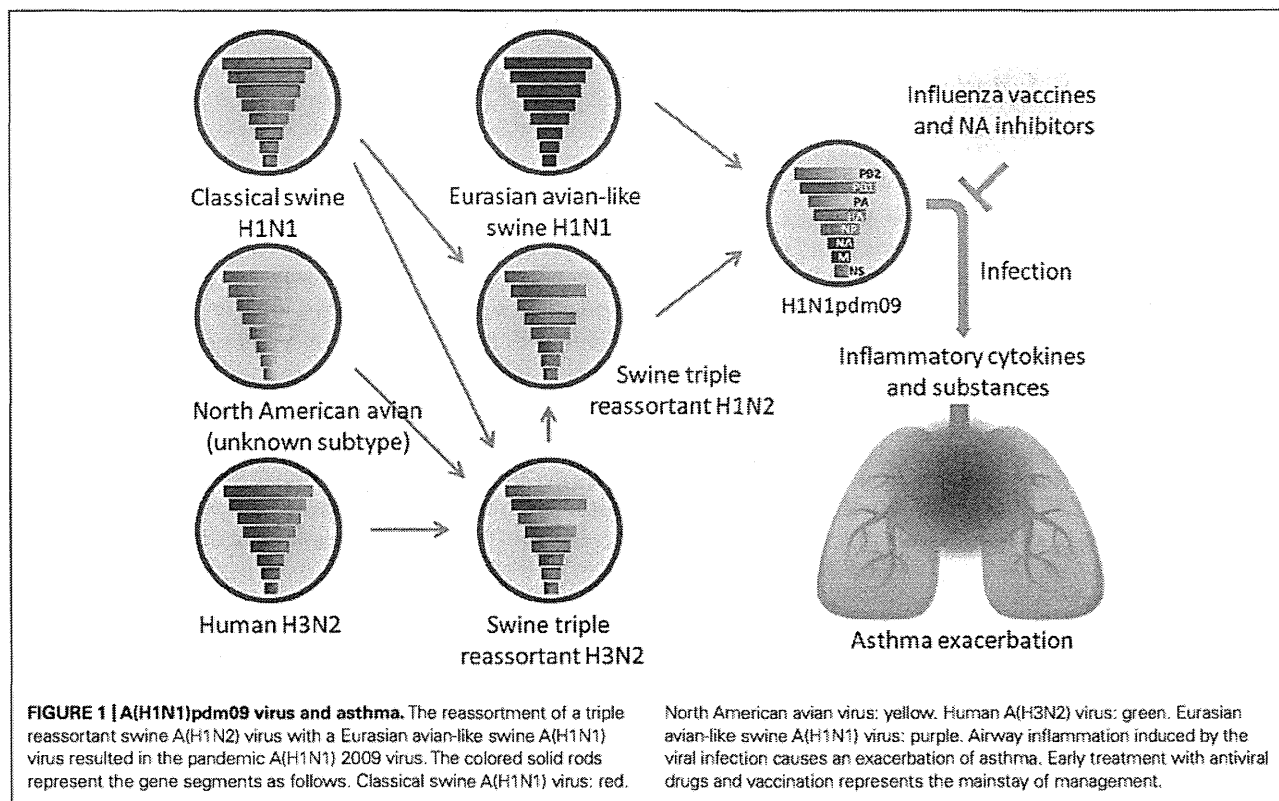
Influenza A viruses can be subtyped according to their two major surface glycoproteins, hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA). Currently, there are 16 subtypes of HA (H1–H16) and nine subtypes of NA (N1–N9), and all have been found in wild aquatic birds, which are the natural reservoir of influenza A viruses. Only two subtypes of these viruses (H1N1 and H3N2) are currently circulating in humans, as seasonal influenza. Influenza A viruses

have negative-sense, single-stranded, and eight-segmented RNAs as the genome (Lamb and Choppin, 1983). It is known that simultaneous infection of a single cell by two distinct influenza A viruses can lead to gene reassortment (Hause et al., 2012), which results in the generation of a novel influenza virus strain. It is believed that most human pandemic influenza A viruses arose in this manner.

In March and early April 2009, a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus, designated as A(H1N1)pdm09, emerged in Mexico and the United States (Centers for Disease Control and Prevention, 2009) and rapidly spread worldwide. Genetic and evolutionary analyses revealed that this pandemic virus contains a combination of gene segments which had not been reported previously in swine or human influenza viruses in any part of the world. In the late 1990s, reassortment among North American avian (unknown subtype), human A(H3N2), and classical swine A(H1N1) viruses resulted in triple reassortant swine A(H3N2) and A(H1N2) viruses.

A triple reassortant swine A(H1N2) virus then reassorted with a Eurasian avian-like swine A(H1N1) virus, resulting in A(H1N1)pdm09 virus (Garten et al., 2009; Smith et al., 2009; **Figure 1**). The polymerase basic 2 (PB2) and polymerase acidic (PA) gene segments were derived from the avian virus lineage, whereas the polymerase basic 1 (PB1) gene segment was from human A(H3N2) virus. The HA, nucleoprotein (NP), and non-structural protein (NS) gene segments were from classical swine A(H1N1) virus. The NA and matrix (M) gene segments were from the Eurasian avian-like swine A(H1N1) virus.

A(H1N1)pdm09 virus has none of the known hallmarks of virulent influenza viruses such as highly pathogenic avian A(H5) and A(H7) viruses, except for an amino acid substitution of aspartic acid by glycine at position 222 (D222G) in the HA, which was observed in severe and fatal cases with high frequency. The D222G substitution changes the receptor binding specificity of the virus from α 2–6 (mammalian type) to α 2–3 (avian type) sialylated



glycans (Puzelli et al., 2010; World Health Organization, 2010; Belser et al., 2011). This amino acid substitution may result in a more efficient infection of human alveolar type II pneumocytes, which express avian type receptors, reducing the availability of progenitor cells for essential lung functions and thus leading to severe pulmonary impairment.

We recently reported that A(H1N1)pdm09 viral isolates derived from fatal cases manifested sporadic amino acid changes in the PB2 and PA proteins (which are subunits of viral RNA polymerase) more frequently than those derived from mild cases (Obuchi et al., 2012). More recently, reassortant viruses generated by reverse genetics have shown that lysine or isoleucine at position 340 or 649 of the PB2, respectively, and threonine at position 667 of the PB2 also contribute to virulence in a mouse model (Uraki et al., 2013). Further studies are needed to elucidate the role of the viral RNA polymerase of A(H1N1)pdm09 virus as a virulence factor.

A(H1N1)pdm09 VIRAL INFECTION AND ASTHMA

Widespread activity of pandemic A(H1N1) 2009 occurred and reached its peak a couple of months earlier than the usual seasonal influenza in the northern hemisphere, from April 2009 to January 2010 (Amato-Gauci et al., 2011; Jhung et al., 2011). The A(H1N1)pdm09 viral infection was considered a mild disease, similar to seasonal influenza. However, many severe and fatal cases were observed not only in the high-risk groups, but also among healthy children and young adults during the pandemic waves (Athanasidou et al., 2010; Reichert et al., 2010).

Asthma was one of the most common underlying medical conditions among patients hospitalized with A(H1N1)pdm09 viral infection in 2009 worldwide (Jain et al., 2009; Van Kerkhove et al., 2011). Kloepfer et al. (2012) reported that children with asthma had increased susceptibility to A(H1N1)pdm09 viral infection. They collected weekly nasal samples from 161 children (95 with asthma and 66 without asthma) between September 5 and October 24, 2009, and a total of 346 viral infections were detected. The majority were HRV (62%), followed by enterovirus (12%), A(H1N1)pdm09 virus (10%), adenovirus (2%), and others. Overall, 34% of the children were infected with A(H1N1)pdm09 virus during the study period. The incidence of A(H1N1)pdm09 viral infection was significantly higher in the children with asthma (41%) than in the children without asthma (24%), whereas the incidences of HRV (95% each) and the other viral infections (47% vs. 41%) were similar.

A Canadian group reported that children admitted to a hospital with A(H1N1)pdm09 viral infection tended to have pre-existing asthma to a greater extent compared to the children with seasonal influenza A viral infection (15% vs. 5%), although there was no significant difference in the severity of pre-existing asthma between the groups of children with these infections (Morris et al., 2012). An age-matched control study in Hong Kong demonstrated that hospitalized children with A(H1N1)pdm09 viral infection were more susceptible to asthma exacerbations compared to seasonal A(H1N1) (8.1 vs. 1.0%) or A(H3N2) (8.1 vs. 1.0%) viral infection (Chiu et al., 2011). A Japanese group reported similar findings (Hasegawa et al., 2011). It seems likely that

A(H1N1)pdm09 viral infection rather than A(H1N1) or A(H3N2) viral infection may enhance the already elevated inflammatory response and worsen the symptoms in asthma. The underlying mechanisms of increased susceptibility to A(H1N1)pdm09 viral infection and the asthma exacerbation remain to be explored.

In contrast, it is not clear whether A(H1N1)pdm09 viral infection can frequently cause the development of asthma compared to seasonal A(H1N1) or A(H3N2) viral infection. The study by Hasegawa et al. (2011) mentioned above showed that 7 (31.8%) of 22 asthmatic children with A(H1N1)pdm09 viral infection admitted to a hospital between October and December 2009 were not previously diagnosed with asthma. The sample size of that study is small, and thus a larger patient population must be studied.

Influenza A viral infection induces the production of interleukin 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, tumor necrosis factor-alpha (TNF)- α , histamine, protease, interferon (IFN)- α , and IFN-gamma (IFN- γ) from airway epithelial cells and other cells including peripheral blood basophils (Yamaya, 2012). These proinflammatory cytokines, monokines, and inflammatory substances may contribute to the development of airway inflammation, damaging the barrier function and leading to a subsequent asthma attack (Figure 1).

Camp et al. (2013) examined the phenotypic differences in virulence and immune response in A(H1N1)pdm09 virus isolates obtained from hospitalized patients with severe pneumonia. In that study, all viral isolates showed high similarity in nucleic acid sequences in viral gene and replication levels in nasal turbinates and lung, but the isolates' virulence and host responses in mice varied. Proinflammatory cytokines such as IL-1 β , TNF- α and a keratinocyte-derived chemokine (KC) were expressed early in mice infected with virulent isolates compared to avirulent isolates, including a vaccine strain of A(H1N1) virus in the 2008–2009 season, A/Brisbane/59/2007. In vitro experiments demonstrated that a virulent isolate – but not an avirulent isolate – was able to replicate productively in macrophages, suggesting that viral susceptibility to macrophages may be one of the key determinants of their pathogenicity (Camp et al., 2013).

UTILITY OF INFLUENZA VACCINES AND ANTIVIRAL DRUGS IN PATIENTS WITH ASTHMA

Many respiratory viruses are associated with asthma exacerbations, among which the influenza virus is the only virus for which both vaccines and antiviral drugs are available (Figure 1). Two types of influenza vaccines are currently available; inactivated vaccine and live, attenuated vaccine. The live, attenuated nasal-spray influenza vaccine has been approved for use in the United States since 2003. However, it has not been recommended in high-risk groups including asthmatics because its safety is not fully demonstrated. The widespread use of inactivated influenza vaccines contain a trivalent mixture of strains of A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and type B viruses likely to circulate during the next influenza season. Many studies indicated that no increase in asthma exacerbations was reported for both vaccinated children and adults (American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, 2001; Kramarz et al., 2001; Hak et al., 2005).

A randomized, open-label study to investigate the safety and immunogenicity of two administrations of an unadjuvanted, inactivated A(H1N1)pdm09 virus vaccine was conducted in the United States (Busse et al., 2011). The results indicated that both the 15- μ g (standard dose) and 30- μ g vaccine doses generally provided excellent seroprotection against viral antigen 21 days after a single immunization in patients (12 to 79 years of age) with mild-to-moderate asthma. In patients with severe asthma, the response to the 15- μ g dose was lower than that to the 30- μ g dose. The authors of that study did not identify any safety concerns with the A(H1N1)pdm09 vaccine. Collectively, the findings described above indicate that inactivated influenza vaccines are well tolerated in patients with asthma.

Specific antiviral drugs against influenza viruses could be used for the treatment and prophylaxis for influenza. Based on their chemical properties and spectra of activity against influenza viruses, the drugs can be classified into two categories: the M2 ion channel inhibitors, i.e., adamantanes (amantadine and rimantadine) and the NA inhibitors, i.e., zanamivir, oseltamivir, peramivir, and laninamivir. Currently, the NA inhibitors are exclusively used for the treatment and prophylaxis of influenza because the circulating strains of A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses have a known amino acid substitution of serine by asparagines at position 31 in the M2 protein, which confers resistance to the adamantanes.

Few studies have examined the safety of NA inhibitors in patients with asthma. A double-blind, placebo-controlled crossover study indicated that zanamivir inhaled as a dry powder did not significantly affect the pulmonary function and airway responsiveness of subjects (19 to 49 years of age) with mild or moderate asthma (Cass et al., 2000). However, a number of studies suggested that the use of NA inhibitors was beneficial in hospitalized patients with A(H1N1)pdm09 viral infection, particularly when they are started within 48 h after the onset of illness (Domínguez-Cherit et al., 2009; Jain et al., 2009; Louie et al., 2010). Accordingly, WHO recommended that for patients at increased risk for severe or complicated illness, treatment with oseltamivir or zanamivir should be started as soon as possible after the onset of illness (Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 influenza, 2010). Although A(H1N1)pdm09 virus resistance to NA inhibitors has been detected at very low frequency among circulating viral strains (World Health Organization, 2013b), there is concern about the recent report that oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 viral mutants were detected in untreated patients and from a few clusters in some countries (Samson et al., 2013).

CLOSING REMARKS

Epidemiological studies as described above demonstrated that A(H1N1)pdm09 viral infection is closely associated with asthma in both children and adults. Although A(H1N1)pdm09 virus has not shown a high mortality rate similar to that of the highly pathogenic avian influenza virus of the H5N1 subtype, patients with A(H1N1)pdm09 viral infection were more susceptible to asthma exacerbation compared to A(H1N1) or A(H3N2) viral infection. Detailed analyses of virus-host interactions are needed to elucidate the mechanism underlying A(H1N1)pdm09 viral infection-induced asthma.

Since March 31, 2013 when the public health authorities of China reported three cases of human infection with an avian influenza A(H7N9) virus, a total of 135 human cases including 44 fatal cases have been reported in China and Taiwan as of August 12, 2013 (World Health Organization, 2013a). The current avian influenza viral infections in humans present considerable pathogenic potential with high mortality rates, suggesting that the pandemic viruses, if they emerge in human beings, could also present high pathogenicity and result in an excessive number of

deaths in high-risk groups, including asthmatics. It will therefore be important to make preparations for drugs and vaccines for anti-influenza treatments and the prophylaxis of influenza.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Labour and Welfare Programs from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H24-Shinko-Ippan-014).

REFERENCES

- Amato-Gauci, A., Zucs, P., Snacken, R., Ciancio, B., Lopez, V., Broberg, E., et al. (2011). Surveillance trends of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Europe. *Euro Surveill.* 16, pii: 19903.
- American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. (2001). The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 345, 1529–1536. doi: 10.1056/NEJMoa011961
- Athanasiou, M., Lytras, T., Spala, G., Triantafyllou, E., Gkolfinopoulou, K., Theocharopoulos, G., et al. (2010). Fatal cases associated with pandemic influenza A (H1N1) reported in Greece. *PLoS Curr.* 2:RRN1194. doi: 10.1371/currents.RRN1194
- Belsler, J. A., Jayaraman, A., Raman, R., Pappas, C., Zeng, H., Cox, N. J., et al. (2011). Effect of D222G mutation in the hemagglutinin protein on receptor binding, pathogenesis and transmissibility of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *PLoS ONE* 6:e25091. doi: 10.1371/journal.pone.0025091
- Busse, W. W., Peters, S. P., Fenton, M. J., Mitchell, H., Bleecker, E. R., Castro, M., et al. (2011). Vaccination of patients with mild and severe asthma with a 2009 pandemic H1N1 influenza virus vaccine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 130–137. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.014
- Camp, J. V., Chu, Y.-K., Chung, D.-H., McAllister, R. C., Adcock, R. S., Gerlach, R. L., et al. (2013). Phenotypic differences in virulence and immune response in closely related clinical isolates of influenza A 2009 H1N1 pandemic viruses in mice. *PLoS ONE* 8:e56602. doi: 10.1371/journal.pone.0056602
- Cass, L. M. R., Gunawardena, K. A., Macmahon, M. M., and Bye, A. (2000). Pulmonary function and airway responsiveness in mild to moderate asthmatics given repeated inhaled dose of zanamivir. *Respir. Med.* 94, 166–173. doi: 10.1053/rmed.1999.0718
- Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Swine influenza A (H1N1) infection in two children – southern California, March–April 2009. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 58, 400–402.
- Chiu, S. S., Chan, K.-H., Wong, W. H. S., Chan, E. L. Y., and Peiris, J. S. M. (2011). Age-matched comparison of children hospitalized for 2009 pandemic H1N1 influenza with those hospitalized for seasonal H1N1 and H3N2. *PLoS ONE* 6:e21837. doi: 10.1371/journal.pone.0021837
- Domínguez-Cherit, G., Lapinsky, S. E., Macías, A. E., Pint, R., Espinosa-Perez, L., de la Torre, A., et al. (2009). Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 302, 1880–1887. doi: 10.1001/jama.2009.1536
- Garten, R. J., Davis, C. T., Russell, C. A., Shu, B., Lindstrom, S., Balish, A., et al. (2009). Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325, 197–201. doi: 10.1126/science.1176225
- Hak, E., Buskens, E., van Essen, G. A., de Bakker, D. H., Grobbee, D. E., Tacken, M. A. J. B., et al. (2005). Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients younger than 65 years with high-risk medical conditions. *Arch. Intern. Med.* 165, 274–280. doi: 10.1001/archinte.165.3.274
- Hasegawa, S., Hirano, R., Hashimoto, K., Haneda, Y., Shirabe, K., and Ichiyama, T. (2011). Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: pandemic H1N1 influenza reveals ‘occult’ asthma of childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 22, e119–e123. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01090.x
- Hause, B. M., Collin, E. A., Ran, Z., Zhu, L., Webby, R. J., Simonson, R. R., et al. (2012). In vitro reassortment between endemic H1N2 and 2009 H1N1 pandemic swine influenza viruses generates attenuated viruses. *PLoS ONE* 7:e39177. doi: 10.1371/journal.pone.0039177
- Jacoby, D. B. (2002). Virus-induced asthma attacks. *JAMA* 287, 755–761. doi: 10.1001/jama.287.6.755
- Jain, S., Kamimoto, L., Bramley, A. M., Schmitz, A. M., Benoit, S. R., Louie, J., et al. (2009). Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N. Engl. J. Med.* 361, 1935–1944. doi: 10.1056/NEJMoa0906695
- Jhung, M. A., Swerdlow, D., Olsen, S. J., Jernigan, D., Biggerstaff, M., Kamimoto, L., et al. (2011). Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 52, S13–S26. doi: 10.1093/cid/ciq008
- Kloepfer, K. M., Olenec, J. P., Lee, W. M., Liu, G., Vrtis, R. E., Roberg, K. A., et al. (2012). Increased H1N1 infection rate in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185, 1275–1279. doi: 10.1164/rccm.201109-1635OC
- Kramarz, P., DeStefano, F., Gargiullo, P. M., Chen, R. T., Lieu, T. A., Davis, R. L., et al. (2001). Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J. Pediatr.* 138, 306–310. doi: 10.1067/mpd.2001.112168
- Lamb, R. A., and Choppin, P. W. (1983). The gene structure and replication of influenza virus. *Annu. Rev. Biochem.* 52, 467–506. doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.002343
- Louie, J. K., Acosta, M., Jamieson, D. J., Honein, M. A., and California Pandemic (H1N1) Working Group. (2010). Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N. Engl. J. Med.* 362, 27–35. doi: 10.1056/NEJMoa0910444
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., and Global Initiative for Asthma (GINA) Program. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 59, 469–478. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x
- Morris, S. K., Parkin, P., Science, M., Subbarao, P., Yau, Y., O’Riordan, S., et al. (2012). A retrospective cross-sectional study of risk factors and clinical spectrum of children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza as compared to influenza A. *BMJ Open* 2, e000310. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000310
- Obuchi, M., Toda, S., Tsukagoshi, H., Oogane, T., Abiko, C., Funatogawa, K., et al. (2012). Molecular analysis of genome of the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus associated with fatal infections in Gunma, Tochigi, Yamagata, and Yamaguchi prefectures in Japan during the first pandemic wave. *Jpn. J. Infect. Dis.* 65, 363–367. doi: 10.7883/jyoken.65.363
- Ohta, K., Yamaguchi, M., Akiyama, K., Adachi, M., Ichinose, M., Takahashi, K., et al. (2011). Japanese guideline for adult asthma. *Allergol. Int.* 60, 115–145. doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0327
- Papadopoulos, N. G., Christodoulou, I., Rohde, G., Agache, I., Almqvist, C., Bruno, A., et al. (2011). Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GA2LEN-DARE systematic review. *Allergy* 66, 458–468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x
- Puzelli, S., Facchini, M., De Marco, M. A., Palmieri, A., Spagnolo, D., Boros, S., et al. (2010). Molecular surveillance of pandemic influenza A(H1N1) viruses circulating in Italy from May 2009 to February 2010: association between haemagglutinin mutations and clinical outcome. *Euro Surveill.* 15, pii: 19696.
- Reichert, T., Chowell, G., Nishiura, H., Christensen, R. A., and McCullers, J. A. (2010). Does glycosylation as a modifier of original antigenic sin explain the case age distribution and unusual toxicity in pandemic novel H1N1 influenza? *BMC Infect. Dis.* 10:5. doi: 10.1186/1471-2334-10-5
- Samson, M., Pizzorno, A., Abed, Y., and Boivin, G. (2013). Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res.* 98, 174–185. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.03.014
- Smith, G. J. D., Vijakrishna, D., Bahl, J., Lycett, S. J., Worobey, M., Pybus, O. G., et al. (2009). Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 459, 1122–1125. doi: 10.1038/nature08182
- Uraki, R., Kiso, M., Shinya, K., Goto, H., Takano, R., Iwatsuki-Horimoto, K., et al. (2013). Virulence determinants

- of pandemic A(H1N1)2009 influenza virus in a mouse model. *J. Virol.* 87, 2226–2233. doi: 10.1128/JVI.01565-12
- Van Kerkhove, M. D., Vandemaele, K. A. H., Shinde, V., Jaramillo-Gutierrez, G., Koukounari, A., Donnelly, C. A., et al. (2011). Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 8:e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053
- World Health Organization. (2009). *Influenza (seasonal)*. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>
- World Health Organization. (2010). Preliminary review of D222G amino acid substitution in the haemagglutinin of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 85, 21–22.
- World Health Organization. (2013a). *Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H7N9) Reported to WHO*. Available at: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/Data_Reports/en/index.html
- World Health Organization. (2013b). *Recommended Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2013–2014 Northern Hemisphere Influenza Season*. Available at: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. (2010). Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med.* 362, 1708–1719. doi: 10.1056/NEJMra1000449
- Yamaya, M. (2012). Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm. Med.* 2012, 834826. doi: 10.1155/2012/834826
- Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Received: 28 June 2013; accepted: 24 September 2013; published online: 14 October 2013.
- Citation:** Obuchi M, Adachi Y, Takizawa T and Sata T (2013) Influenza A(H1N1)pdm09 virus and asthma. *Front. Microbiol.* 4:307. doi: 10.3389/fmicb.2013.00307
- This article was submitted to *Virology*, a section of the journal *Frontiers in Microbiology*.
- Copyright © 2013 Obuchi, Adachi, Takizawa and Sata. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Evaluation of the Vitek 2 AST-N269 Card for Detection of Meropenem Resistance in Imipenem-Susceptible Meropenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

Akira Koizumi,^a Kei Kasahara,^b Yuko Komatsu,^b Koji Ui,^a Fumiko Mizuno,^c Akifumi Nakayama,^d Keiichi Mikasa^b

Central Clinical Laboratory,^a Center for Infectious Diseases,^b and Department of Bacteriology,^c Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan; Gifu University of Medical Science, Gifu, Japan^d

In a recent article, Harino et al. evaluated the ability of several commercial automated susceptibility testing systems to detect the meropenem resistance of imipenem-susceptible meropenem-resistant (ISMRE) *Klebsiella pneumoniae* isolates due to the production of both CTX-M-2 and IMP-6 (1). They reported that the Vitek 2 AST-N124 card was unreliable for the detection of ISMR *Klebsiella pneumoniae* because of falsely low meropenem MICs.

In 2012 in Japan, bioMérieux introduced a new Vitek 2 card, AST-N269, as a replacement for AST-N124. AST-N124 will not be available after December 2013. We therefore evaluated the ability of AST-N269 to detect ISMR *Enterobacteriaceae* (ISMRE). The tested isolates included 3 ISMR *Klebsiella pneumoniae* and 6 ISMR *Escherichia coli* isolates, all of which were confirmed to have both CTX-M-2 and IMP-6 by PCR and sequencing (2). The susceptibility testing systems were Vitek 2 with the advanced expert system (AES), version 5.04, using the AST-N124 and AST-N269 antibiotic panels and the dry plate Eiken test (Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan). The dry plate Eiken is a broth microdilution test. Drug MICs for the test bacteria were determined according to the respective manufacturer's recommendations.

As shown in Table 1, the meropenem MICs of all the ISMRE strains measured by AST-N124 were incorrectly reported as 1 µg/ml. In contrast, use of the replacement card, AST-N269, gave the correct carbapenem MICs of all the ISMRE isolates tested (≤ 0.25 and ≥ 16 µg/ml for imipenem and meropenem, respectively). With use of the AST-N269 card, the AES inferred a carbapenemase resistance mechanism (either metallo-beta-lactamase or KPC) in 6 of 9 (67%) of ISMRE isolates tested. Inference by the AES of the presence of ESBLs in the ISMRE isolates was not perfect with the AST-N269 card (6 of 9 [67%] correct). The AES inferred that all of the ISMRE isolates had decreased membrane permeability, causing resistance to carbapenems.

Our study shows that the new Vitek 2 AST-N269 card correctly

detects meropenem resistance in ISMRE and is a major improvement over the AST-N124 card, which had a 100% very major error rate for the detection of ISMRE. Performance of the AES with the new card for carbapenemase inference was excellent. However, the 67% sensitivity for the inference of ESBL production suggests the need for further studies of ESBL inference by the AES when AST-N269 is used.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Professor Paul H. Edelstein for his valuable and constructive suggestions.

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Labor and Welfare Programs from the Ministry of Health, Labor and Welfare Japan (H24-Shinko-Ippan-014).

REFERENCES

- Harino T, Kayama S, Kuwahara R, Kashiya S, Shigemoto N, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, Sugai M. 2013. Meropenem resistance in imipenem-susceptible meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates not detected by rapid automated testing systems. *J. Clin. Microbiol.* 51: 2735–2738.
- Yano H, Ogawa M, Endo S, Kakuta R, Kanamori H, Inomata S, Ishibashi N, Aoyagi T, Hatta M, Gu Y, Yamada M, Tokuda K, Kunishima H, Kitagawa M, Hirakata Y, Kaku M. 2012. High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56:4554–4555.

Published ahead of print 21 August 2013

Address correspondence to Kei Kasahara, kassan@naramed-u.ac.jp.

Copyright © 2013, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/JCM.02063-13

TABLE 1 MICs of ISMRE measured by Vitek with AST-N124 and AST-N269 and dry plate Eiken and interpretation by AES^a

Test	No. of isolates:									
	With indicated MIC (µg/ml)					With interpretation by AES				
	IPM/CS		MEPM			ESBL	MBL/KPC	DMP		Cephamycins
≤ 0.25	≤ 1	1	4	8	≥ 16			Carbapenems		
Vitek with AST-N124		9	9				9	6	6	3
Vitek with AST-N269	9					9	6	6	9	
Dry plate Eiken	9			2	7					

^a AES, advanced expert system; IMP/CS, imipenem/cilastatin; MEPM, meropenem; ESBLs, extended-spectrum beta-lactamases; MBL, metallo-beta-lactamases; DMP, decreased membrane permeability; DP, dry plate. Boldface type indicates very major errors.

**Evaluation of the Vitek 2 AST-N269 Card for
Detection of Meropenem Resistance in
Imipenem-Susceptible
Meropenem-Resistant Enterobacteriaceae**

Akira Koizumi, Kei Kasahara, Yuko Komatsu, Koji Ui,
Fumiko Mizuno, Akifumi Nakayama and Keiichi Mikasa
J. Clin. Microbiol. 2013, 51(11):3908. DOI:
10.1128/JCM.02063-13.
Published Ahead of Print 21 August 2013.

Updated information and services can be found at:
<http://jcm.asm.org/content/51/11/3908>

	<i>These include:</i>
REFERENCES	This article cites 2 articles, 2 of which can be accessed free at: http://jcm.asm.org/content/51/11/3908#ref-list-1
CONTENT ALERTS	Receive: RSS Feeds, eTOCs, free email alerts (when new articles cite this article), more»

Information about commercial reprint orders: <http://journals.asm.org/site/misc/reprints.xhtml>
To subscribe to to another ASM Journal go to: <http://journals.asm.org/site/subscriptions/>

Journals.ASM.org

健康危機管理と自然言語処理

奥村 貴史[†]・金谷 泰宏^{††}

災害は被災地住民の健康に多大な影響を及ぼし、その対応に際し保健医療分野に膨大な文書を生じる。そこで、災害時の保健医療活動を支援するため、自然言語処理による各種文書の効率的処理が期待されている。本稿では、保健医療の観点から、そうした情報の特性を被災者、被災者集団、支援者のそれぞれについて整理したうえで、自然言語処理が有効と考えられる諸課題を列挙する。そのうえで、2011年に発生した東日本大震災において筆者らが関わった日本栄養士会支援活動報告、石巻圏合同救護チーム災害カルテ、医療や公衆衛生系メーリングリスト情報の3つの事例を紹介し、「健康危機管理」に自然言語処理が果たしうる貢献について検討する。これらの事例に示されるように、災害時には保健医療に関わる膨大なテキストが発生するものの、保健医療分野の専門家は大量の自由記載文を効率的に処理する手段を有していない。今後、東日本大震災において生じたデータを活用し、保健医療情報における大量の自由記載文を効率的に処理する備えを行っておくことが望ましい。

キーワード：健康危機管理，公衆衛生，自然言語処理

Health Crisis Management and Natural Language Processing

TAKASHI OKUMURA[†] and YASUHIRO KANATANI^{††}

Disasters may cause a variety of health problems in the victim population, and public health authorities are forced to assess such situations rapidly in order to take appropriate countermeasures. This process may involve the processing of numerous unstructured texts, and hence, natural language processing (NLP) has significant application potential in the field of crisis response. This report classifies the information related to public health in a crisis situation into three categories—victims, victim groups, and care providers—and summarizes the characteristics of these categories to clarify the tasks suitable for NLP. This analysis is followed by three case studies of the Great East Japan Earthquake response. These case studies illustrate the contribution of NLP in an actual health crisis and suggest that the authorities do not possess appropriate means to process the texts that may accumulate in such a situation. The archive of the earthquake would be the best source for the analysis to prepare for future disasters.

Key Words: *health crisis management, public health, natural language processing*

[†] 国立保健医療科学院研究情報支援研究センター, Center for Public Health Informatics, National Institute of Public Health

^{††} 国立保健医療科学院健康危機管理研究部, Department of Health Crisis Management, National Institute of Public Health

1 はじめに

災害は、住居や道路などに対する物的損害だけでなく、被災地内外の住民に対する健康への影響も及ぼしうる。そこで、従来の防災における危機管理の考えを援用し、健康における危機管理という概念が発達しつつある。この「健康危機管理」は、わが国の行政において、災害、感染症、食品安全、医療安全、介護等安全、生活環境安全、原因不明の健康危機といった12分野に整理されており、厚生労働省を中心として、それぞれの分野において生じうる健康問題とその対応策に関する知見の蓄積が進められている(谷畑, 奥村, 水島, 金谷 2012)。

こうした健康危機においては、適切な意思決定のためにできる限り効率的に事態の全体像を把握する必要がある。しかし、2009年に生じた新型インフルエンザによるパンデミックでは、国内の発症者や疑い症例の急激な増加に対し、状況把握に困難が生じていた(奥村 2009)。2011年に生じた東日本大震災においては、被災地の行政機能が失われ、通信インフラへの被害も合わさって、被災地の基本的な状況把握すら困難な状態が生じた(震災対応セミナー実行委員会 2012)。とりわけ、災害初期の混乱期においては、事態の全体像を迅速に把握する必要があり、情報の厳密性よりも行動に結びつく実用性や迅速性が優先されうる(國井 2012)。この「膨大なテキスト情報が発生」し、また、「情報の厳密性よりも迅速性が優先される」という特徴は、自然言語処理が健康危機管理に大きく貢献しうる可能性を示している。

そこで本稿では、健康危機における情報と自然言語処理との関係について整理し、自然言語処理が健康危機管理に果たしうる役割について検討する。まず、次章では、健康危機における情報とその特徴について整理する。3章では、筆者らが関わった東日本大震災に対する保健医療分野の情報と自然言語処理との関わりをまとめ、4章において提言を記す。

2 健康危機管理における情報とその特徴

震災やパンデミックにより引き起こされる健康危機時においては、被災者に関する医学的情報や医療機関の損害情報、支援物資に関する情報など、様々な情報が生じることになる。実際、東日本大震災の後には、災害支援における情報の処理に様々な課題が生じ、その効率化に向けて多くの情報システムが開発された(Utani, Mizumoto, and Okumura 2011)。以下では、保健医療活動の観点から、情報を対象毎に分類し、その特徴を整理する。

2.1 被災者に関する情報

まず、個々の被災者に関する健康情報が挙げられる。災害による怪我などの急性疾患に関する情報の他、持病や内服薬に関する情報、栄養状態に関する情報は、適切な医学的管理に欠かせない。一方で、緊急時においては、利用できる検査や医薬品にも限りがあり、また、患者の

診療記録についても、通常時とは異なった簡潔さが求められることになる。患者の状態を緊急度により分類する「トリアージタグ」は、患者情報を極限まで簡素化したもので、言語表現が関与する余地はタグに含まれる特記事項欄の記載に限られている。これは極端な例ではあるが、災害時においては、災害用カルテの利用など多かれ少なかれ診療記録にも大幅な省力化が図られる傾向がある。

こうした患者情報は、電子化されているケースもあれば、混乱する被災地の医療現場で必要最小限の記録を残すために紙に記載されているケース、さらには、紙への記載すら困難な状況下で患部に巻いた包帯の上に最小限の処置内容と指示のみを記載する例などもあり、すべてが自然言語処理の対象として適した形態とは言えない。しかしながら、こうした個々の被災者に関する医学情報は、適切に処理することにより様々な活用が可能である。まず、i) 多数の患者情報の中から、特別な治療が必要なケースなど、条件に見合った患者を抽出する活用が考えられる。ただし、緊急性の高い患者については、直接診察にあたる医師により対応が行われるはずであり、また、直接診察以上の情報をカルテ解析より見出すことには本質的な困難さがある。次に、ii) 多数の患者情報の中から、症状や疾患に関する一定の傾向を読み取り、支援や対策に生かすという目的が考えられる。たとえば、感染症の集団発生や呼吸器疾患の上昇などが把握できれば、必要な予防を講じることが出来る。カルテ解析は、医師による労働集約的な作業が求められるために非常時に行うには困難が伴うが、自然言語処理により改善がもたらされる可能性がある。最後に、iii) 歯科カルテ等を用いることで、ご遺体等の個人同定が行われるケースがある。ただし、遺体側の特徴として、歯科治療跡が保存性、視認性に優れることから、このケースにおいて自然言語処理が関与しうる余地は未知数である。

2.2 被災者集団に関する情報

被災者の状況の詳細な把握に際しては、上述のように個人毎の情報管理が求められる。しかしながら、発災初期など、数百人が収容された避難所から個々人の医学情報を正確に収集、管理することは容易ではない。そこで、とりわけ発災直後の混乱期において、避難所毎の大まかな人数や電気、ガス、水道、食料等、集団に関する情報の収集と共有が優先されることになる。保健医療の観点からは、これらに加えて、特別な配慮が求められる妊婦の数や、乳児や高齢者などの災害弱者数、衛生状態、食事の加熱の有無等が求められる。さらに、支援に際しては、定量的な情報だけでなく、被災地域のニーズや避難所で行われている工夫等が文字情報として収集されうる。

こうした現地報告からは、様々な情報の抽出と分析が可能である。その中でも、保健医療系の domain expert が抽出したいとした情報は、後述する被災地支援活動を行った栄養士の現地報告会(須藤 2012)での意見を分析すると、主に4種類に分類された。まず、i) 要所を押さえた記録の「要約」が挙げられた。とりわけ、保健医療分野では多くの支援が交代制により行わ

るため、後発チームが支援先においてなされている活動の概要や目下の課題を効率良く知りたいというニーズが少なくない。したがって、先発チームの報告を効率的に要約する技術により、報告する先発チーム、報告を受ける後発チームの双方の負担を軽減できる可能性がある。また、ii) 報告文書には、ベストプラクティスや避けるべき行動などの現場で見出された様々な知見が含まれる。報告文書の解析に際しては、こうした情報を適切にまとめることで、今後の活動ガイドラインの反映に繋げたいという要望も挙げられた。災害時のさまざまな記録から作成されたガイドラインとしては、たとえば、阪神淡路大震災後に編纂された資料が参考となるだろう(内閣府 1999)。さらに、iii) 災害やその支援において生じた事態と対応を整理し記録する「適切な整理と保存」へのニーズも認められた。この震災対応のアーカイブ化については、国立国会図書館(国立国会図書館 2012)や東北大学(東北大学災害科学国際研究所 2012)を初めとした多くの試みがあるが、保健医療系では体系的な取り組みがなされておらず、情報系研究者による支援が望まれている。最後に、iv) 過去の報告内容を分析することで、状況把握の適切化・迅速化・省力化に向けた「報告書式の改善」に繋げたいという要望が存在した。現地状況をより詳細に把握するために報告が詳細化すると、報告者の負担が増してしまう。しかし、苦勞をして報告した情報も、被災地の状況や今後の災害対応に生かされなければ、報告者の士気を保つことが困難である。そこで、報告書式や手法そのものを過去の経験に基づき改善して欲しいという要望が生じることになる。これら四種の希望は、栄養士に限らず、広く保健医療系の支援活動に当てはまる一般性を有すると考えられる。

2.3 支援者に関する情報

次に、支援者側の情報が挙げられる。災害時の保健医療情報としては、被災者や避難所の情報に注目が集まるが、医療支援は、医師や歯科医師、看護師、保健師、薬剤師等、他職種の連携により初めて機能する。したがって、適切な医療支援を行うためには、支援者側の情報を効率的に収集すると共に、被災地ニーズと支援者とのマッチングを最適化していかなければならない。また、行政における支援には厳密な労務管理が求められるために、活動報告を適切に収集、管理することは行政上の要請でもある。

こうした情報は、派遣前に収集される属性情報と、派遣してから継続的に収集される活動情報に分類される。前者は、派遣チームの編成、派遣先、スケジュール等のマッチングに役立つもので、言語表現が関与する余地が少ない。一方、後者は、支援者の専門性に基づく現地の課題や対応等が収集しうる可能性がある他、支援にまつわる各種の意思決定を評価、改善していくための基礎資料となりうる。実際、東日本大震災においては、日々届けられる派遣行政官の日報を人事部門が目視確認し、支援の改善に繋げていた自治体があったという。また、支援者は、多くの遺体や苦境に喘ぐ避難民に接することでストレスが生じがちであり、報告書を通じて支援者側のメンタルヘルスを適切に管理する仕組みも検討の余地がある。

2.4 まとめ

このように、健康危機管理においては被災者や支援者に関する情報が欠かせない。上述の例では、被災者情報のフィルタリング、情報抽出、個人同定、被災者集団情報からの文書要約、情報抽出、文書分類ないし情報検索技術、支援者情報からの情報抽出等が求められていることを示した。また、支援活動の最適化にとっては、上記以外にも、被害を受けていない都道府県における透析施設や老人保健施設の情報など被災地以外の情報も欠かせない。被災地以外からの情報は、定量的情報が多いが、たとえば、パンデミック対応においては、海外から刻々ともたらされる感染情報や治療効果に関する最新情報の整理など、自然言語処理が貢献しうる余地は少なくない。これらは、高い精度よりも効率性が重視される処理であり、多少の不完全性を許容しうる点でも、自然言語処理の有望な応用分野であると言える。

一方、健康危機時に発生する情報には、下記の点で、自然言語処理を応用していく上での障害がある。まず、医療や医学に関する情報は専門性が高いことが一般的であり、些細な情報の解釈においても医学や栄養学などの domain knowledge が求められる。たとえば、降圧薬と抗精神薬が足りないという情報に触れた際、どちらがより重要か、あるいは緊急性が高いか、という解釈は、医学知識の有無により大きく異なるだろう。また、医療や公衆衛生に関わる情報には、公的機関が関与することが多く、収集した情報に個人情報保護の制約が課され自由な解析や活用が困難となるケースが少なくない。さらに、公的機関には、様々な情報が集まり易い一方で、情報系人材が少なく、また、予算上、外部に技術支援や情報解析を依頼することが困難となりがちであることから、収集された情報が有効活用されないケースが往々にして生じる。これらの条件は、健康危機管理における自然言語処理研究を進めるうえで大きな障害となりうるが、東日本大震災を経て、保健医療分野における情報処理の効率化に向けた問題意識は関係者間で共有されつつあり、次に述べるような試験的な試みが進められている。

3 東日本大震災における健康危機と自然言語処理

本章では、以上の観点から、東日本大震災において筆者らが関わった保健医療分野の言語処理について概要を整理する。

3.1 日本栄養士会 支援活動報告

東日本大震災においては、東北地方沿岸部を中心に広範囲に渡って甚大な被害が生じた。そのために、避難所に1次避難した被災者のための仮設住宅が行き渡るまでにも時間が掛かり、また、2次避難後にも、物流等の問題から被災者が口にしている食事のほとんどが配給によるものとなりえた。そこで、栄養の偏りによる健康被害を避けるため、栄養士の職能団体である公益社団法人日本栄養士会が被災地における栄養管理に取り組んだ。栄養士による災害支援は新

潟島中越地震(2004), 能登半島地震(2007)より開始され, これらの震災においては被災者の個人単位での栄養指導と記録も試みられていた. 一方, 東日本大震災においては, 支援者単位での活動報告が行われた.

図1に, 今回用いられた活動報告書式を示す. 震災後, MS Word, PDF, 手書きと, 複数の形式で, 合計4103件の活動支援報告書が収集され, その後, 数値や自由記載文が混在したMS Excel形式へと統合した(1,524 KB). 下記に, 報告書式に含まれる一日の活動内容についての文例を記す.

〇〇〇〇病院医師宿舎到着

海外支援物資の缶詰の試食と記録 試作

全体的にスパイシーな味付けが多いが, いわしの油浸けはアレンジの仕方によっては和風になるので, 避難所で実践してもらえれば, と思う.

〇〇〇小学校到着

居住者数 104名 体育館が避難所 トイレ使用可 自衛隊の風呂装備あり

配食 自衛隊(ごはん・汁物) ニッコー(おかず) 夜に明朝のパンと飲み物を配る

体育館内をラウンド式に巡回させてもらう

・下痢の方の水分補給について相談を受ける

本部の方に食事についてのアンケートをみせてもらう.

漁港らしく, 魚や刺身が食べたいと書いてあるものが多い.

冷やし中華の要望: 季節が変わり長期化していることを意味している.

昼前, 配食の仕分け作業が始まったので見学させてもらう.

(エンボス, アルコール, マスク使用. バンダナ着用.)

今回は, 活動報告書式の構造化が不十分であったため, 以上のように, 支援対象の避難所の状況報告と, 具体的な活動内容, その評価が混在した文となっている. 今後, 報告書式を改良することにより, 現地の避難者数や衛生状態などに関するより効率的な情報集積が可能となることが伺われる. 一方で, 「冷やし中華への要望」というエピソードからは, 支援活動においては, 単なるカロリー量や栄養素などの数量的な問題を解決するだけでなく, 調理法やメニューなど様々なレベルでの問題解決が求められている点, ならびに, 数値情報からは読み取りえない質的情報を扱う必要が理解されよう.

災害支援現地活動報告 (様式1)

平成28年6月21日 活動場所 ○○市 報告者 ○○○○ (所属 ○○県 ○○栄養士会)

日時(今日の活動の時系列に記述しなくてはならない。利用者が記入しない場合は様式2を使用)	
時間	内容
開始時間(13:40) 13:40~ 14:00~	現地着 ○○駅まで前任者が迎車。日栄事務所へ移動 ◎ 日栄事務所 前任者よりPCAT活動の引き継ぎを受ける
15:30~	◎ すこやか・PCAT事務所 現地チームへ登録カード記入・PCデータのコピー手順の説明
16:00~	◎ すこやか・PCAT事務所 PCATミーティング参加
17:00~	◎ すこやか・多目的ホール DMATミーティング参加
支援物資の利用(被災者に対する支援物資等を使用した場合は記載してください)	
なし	
同行者	
なし	
今日の思い	
移動の疲れや怒涛の引き継ぎがありやや混乱したが、緊張状態であったためかなんとか最後まで聞くことができた。疑問に思うこともあったが、前に習えて自分の中で留めた。	

図 1 支援活動報告書式

次に、報告書式中の「今日の思い」と題された一日の感想欄に記載された文例を記す。

「元の生活に戻していく」ことを目標に医療支援が縮小・撤退していく中で、過剰診療にならないように支援することの難しさを痛感した。栄養剤の配布についてもいつまでも支援できるわけではないので、今後は購入してもらうかもしくは市販食品での代替を念頭に入れて栄養ケアプランを考える必要がある。また、患者を見ている家族も被災者であることから、患者の栄養状態だけを見るのではなく、周りの状況をよく理解した上で食事相談をしなくてはならないと思った。

災害支援においては、まず被災地全体のアセスメントを行い、必要物資の量的なマッチングを行う。しかしながら、人間的な生活を回復していく過程においては、事前に想定された調査項目に基づく量的情報の集積だけではなく、現地の様々な状況に関する質的情報が欠かせない。上述の例では、栄養剤を配布することにより数値の上では現地ニーズを満たしても、適切な撤退戦略を立案するためには地域毎の特性や復興計画、進捗状況を考慮することが不可欠であることが読み取れる。そのためには、オペレーションズリサーチのような最適化技術だけではなく、現地に関する膨大な自由記載文から状況や課題、解決提案等を効率的に抽出する技術が不可欠であり、自然言語処理が災害支援に大きく貢献しうる可能性が示唆される。

そこで、筆者らのグループでは、今回の支援活動報告を活用した自然言語処理研究を支援して来た(岡崎, 鍋島, 乾 2012; 荒牧 2012; 風間 2012). また, 上述のように, 避難所の状況, 活動内容, その評価等が混在した文章からの情報抽出は効率が悪いために, より効率的な解析に向けて, 支援活動報告における数値等の構造化された情報と自由記載文のベストミックスについての考察を試みた(奥村, 金谷 2012). さらに, 報告の自由記載欄に支援者自身の急性ストレスの兆候が認められたことから, 支援者の活動報告の解析によるストレス症状と早期発見による PTSD (Posttraumatic stress disorder) 対策について, 検討を行っている.

3.2 石巻圏合同救護チーム 災害時用カルテ

災害時の医療支援においては, メンバーが入れ替わる医療チームにより医療が供給されることになるため, かかりつけ医などが継続して治療に当たる平常時以上に診療記録の重要性が高まる. また, 通院中の医療機関におけるカルテを継続利用することが困難なために, 医療支援にあたる団体等が災害時用カルテ(災害時救護記録)を用いるケースもある.

今回の東日本大震災において, 石巻圏では広範な範囲に渡り医療機関が深刻な被害を受けた. そこで, 全国より日本赤十字や医師会など様々な組織が医療支援に訪れたが, それぞれの医療チームは短期滞在であったため, どのチームがどの地域で何をするのかの調整が求められた. また, 数多くの避難所から統一的な情報収集体制を構築する必要に迫られた. そこで, 石巻圏合同救護チームは, 広範な医療圏を15のエリアに分割し, エリア内の情報集約や短期滞在する医療チーム間での引き継ぎをエリアの責任者に託す分割統治戦略を取った. その際, 石巻圏合同救護チームの本部がある石巻赤十字病院が主導し, 災害時用カルテの運用を行った(田中 2012).

図2に, 今回用いられたカルテの書式を示す. 震災後, 合計25,387枚のカルテが収集され, 現在, 全カルテがPDF化されている(3.19 GB). このうち, とりわけ患者の多いエリア6, 7の9,209人分のカルテについて, 氏名, 年齢, 性別, 既往歴, 診断, 処方等の情報を目視で抽出し, 本災害カルテに即して設計したデータベースに入力し, 1診療を1レコードとしてデータ化を行った結果, 合計23,645件のデータ化が完了している. 図2に示されるように, カルテにおいては略称や特殊な表現が多く, 医学知識がなければ記載されている情報を読み取ることができない. そのために, データ入力が高コストとなりがちであり, 収集した全カルテをデータ化することができていない. また, データ化においては, カルテに記載された現病歴(疾患の発症から受診に至る経緯が文章で記載されたもの)等のテキストが割愛されている. そのために, 今回収集されたカルテの本格的な解析においては, データベースをインデックスとして使用し, 条件に当てはまる患者を抽出した上で, 必要な情報抽出を再びPDFから行う必要がある. たとえば, 本データベースを利用してとある薬剤が処方された患者を抽出することは可能であるが, その処方が震災前より内服していた薬を在庫のある薬に切り替えた結果であるのか, 震災により新たに生じた症状に対して処方した結果であるのかを知るためには, 専門家がPDF

入院日 (DATE OF ADMISSION)	病棟 (WARD)	ベッド (BED)	医師氏名 (DOCTOR'S NAME)
		N0.2	
氏名 (NAME)	性別 (SEX)	傷病名 (SYMPTOM OR DIAGNOSIS)	
	男 (M) (女 (F))		
生年月日 (DATE OF BIRTH)	年齢 (AGE)	血液型 (BLOOD TYPE)	
	85	A	
住所 (ADDRESS)	電話 (PHONE)	既往歴 (PAST-MEDICAL HISTORY)	
		athema H7	
連絡先 (ADDRESS FOR IMMEDIATE CONTACT)	電話 (PHONE)	予後 (PROGNOSIS)	
成人患者 (ADULT PATIENT)	居住場所 (LOCATION)	家族歴 (SOCIAL HISTORY)	
配偶者氏名 (SPOUSE)			
子供氏名 (CHILDREN)			
小児患者 (CHILD PATIENT)	居住場所 (LOCATION)		
父親氏名 (FATHER'S NAME)			
母親氏名 (MOTHER'S NAME)			
23. 4. 12.		PP) ホウチリ (2) 10172.	
おひき (女) のまがとまふら。		7-70	
D) ty:ma ulen		970	
whereas ⊕			

図 2 災害カルテの例

を目視確認する必要がある。

災害時に集積されるカルテは、災害による健康への影響に関する貴重な一次情報である。そのために、迅速な分析により、地域に生じた新たな感染症や慢性疾患の増悪等の情報が得られ、効果的な被災地支援に繋がらう。また、事後解析により将来の災害にも役立ちうることになる。一方で、カルテの解析には専門知識が不可欠であり、プライバシーの問題も生じることから、効果的な解析手段が無ければ、折角の情報が死蔵されてしまう懸念がある。とりわけ、「災害により引き起こされたと考えられる病態に関する情報の抽出」は、既存のカルテ解析とは異なる課題であるため、今後、災害カルテのデジタル化と効率的な解析に向けた自然言語処理技術の発展が望まれる。

3.3 医療・公衆衛生系メーリングリスト情報

被災地では、震災後から、行政が主導する DMAT (災害派遣医療チーム: Disaster Medical Assistance Team), 日本医師会による JMAT (Japan Medical Association Team) や日本赤十字社, 日本プライマリケア医学会による PCAT 等の医療支援チームが数多く活動した。また、保健所等において公衆衛生に携わる公衆衛生医師や保健師等の派遣や、東日本大震災リハビリテーション支援関連 10 団体など、職能団体による支援も数多くなされた。これらの活動により被災地入りした医療従事者は、震災直後より、学会や各種団体, 同窓会等の組織が維持するメーリングリストに多くの現地報告を投稿した。一例として、筆者の所属するメーリングリストに 2011

年3月14日に投稿された現地報告の抜粋を以下に示す。

同日朝より〇〇地区の災害現場の担当となり、要救護者の対応や死亡確認などを行いました。津波による影響で民家はすべて崩壊していましたが、歩行困難患者と低体温患者を数名処置し病院に搬送しました。ただし、その午後および翌日は死亡者の確認がほとんどという残念な状況でした。消防および救急隊、自衛隊と一緒に活動しましたが足場も悪いため死亡者も見た目で見分かれるところ以外の検索は困難であり、時折来る津波警報で撤退し、落ち着いたら再び現場に戻るを繰り返していました。死亡者も多くその場から回収できない状態です。DMATとして現場ではあまり役に立てず、本当に心が痛みました。

例文に示されているように、本報告には、i) 現地の客観的な情報（津波の影響で民家はすべて崩壊）、ii) 具体的な活動内容（軽症例の処置と死亡確認）、iii) 活動の医学的な評価（DMATは現場で役に立たなかった）、iv) 報告者の主観的な感想（心が痛んだ）が混在している。しかしながら、高度に訓練を積んだ医療従事者による現地報告には、要所を押さえた現地情報や活動の評価等の貴重な情報が、発災後の早い段階から含まれていたことが分かる。

災害時における被災情報をソーシャルネットワークから抽出する試みにおいては、発信者の匿名性や伝聞情報による攪乱が課題となる。一方で、医療従事者によるメーリングリストは、報告者の特定が容易であり、情報源としての確度が高い。また、情報の専門性も高く、投稿数も豊富であった。そのために、災害の支援活動初期に生じる膨大なテキストからこれらの情報を効率的に抽出する技術は、その後の災害支援活動にとって極めて有益となる可能性がある。一方で、メーリングリストへの投稿文は構造を持たないことに加えて、人命に関わる意思決定に係ることから情報抽出の精度が求められ、自然言語処理には適さない課題かも知れない。しかしながら、自然言語処理を活用した各種ツールが大量の情報整理を効率化する可能性は依然として高く、首都圏における大規模災害時等、多量の情報が発生することが想定される災害への備えとして、求められる自然言語処理技術のあり方を検討しておくことが望ましい。

4 おわりに

わが国は、地震や風水害が多だけでなく、狭い国土に多くの国民が住むことから、高度成長期に多発した環境汚染問題など、大規模な健康問題が生じるリスクを常に抱えている。とりわけ、首都圏直下型地震のような大災害やパンデミックは常に発生する可能性があり、これらの際には保健医療に関わる膨大なテキストが発生しうる。そこで、厚生労働省も、健康危機へ

の備えとして、既知の経験を収集し(谷畑 他 2012)、避難者情報の効率的な把握と共有に向けた研究投資を行ってきた(水島, 金谷, 藤井 2012)。

しかしながら、情報の柔軟性を担保するうえで必要となる自由記載文に対しては、依然、効率的な処理手段を欠いている。具体的には、被災者情報のフィルタリング、情報抽出、個人同定、被災者集団情報からの文書要約、情報抽出、文書分類ないし情報検索技術、支援報告からの情報抽出等は、ほとんど手付かずの状況にある。一方、これらはまさに自然言語処理が取り組んできた課題であり、東日本大震災の教訓を生かすうえでも、今回の災害が遺した教訓とデータを元に保健医療情報における大量の自由記載文を効率的に処理する備えを行っておくことが望ましい。筆者らも、可能な限りでの情報の保存と研究利用に向けた環境整備に努めており、今後、自然言語処理研究者による集積したデータの活用と研究分野としての発展を願っている。

謝 辞

本稿の背景となった、東日本大震災における保健医療分野の対応を自然言語処理を用いてご支援頂く試みにおいては、グーグル株式会社 賀沢秀人氏に多大なご尽力を賜った。また、奈良先端大 松本裕治先生、東北大学 乾健太郎先生、情報通信研究機構 鳥澤健太郎先生、東北大学 岡崎直観先生、東京工業大学 橋本泰一先生、東京大学 荒牧英治先生、富士通研究所 落谷亮氏の各先生方からは、多くの御助言を頂き、また、実際の解析の労をお取り頂いた。お茶の水女子大学 須藤紀子先生、国立健康・栄養研究所 笠岡(坪山)宜代先生、日本栄養士会 下浦佳之理事、清水詳子様には、災害時の栄養管理に関する自然言語処理に関して御指導を賜った。また、査読者の方々には、有益なご助言を多数頂いた。この場をお借りし深謝申し上げます。

参考文献

- 荒牧英治 (2012). 言語処理による分析—支援物資の分析. 日本栄養士会雑誌, p. 8.
- 風間淳一 (2012). 言語処理による分析—活動報告の評価情報分析. 日本栄養士会雑誌, p. 9.
- 国立国会図書館 (2012). 東日本大震災アーカイブ. <http://kn.ndl.go.jp/>.
- 國井修 (編) (2012). 災害時の公衆衛生—私たちにできること. 南山堂.
- 水島洋, 金谷泰宏, 藤井仁 (2012). モバイル端末とクラウド, CRM を活用した災害時健康支援システムの構築. モバイルヘルスシンポジウム 2012.
- 内閣府 (1999). 阪神・淡路大震災教訓情報資料集.
http://www.bousai.go.jp/kyoiku/kyokun/hanshin_awaji/data/.
- 岡崎直観, 鍋島啓太, 乾健太郎 (2012). 言語処理による分析—日本栄養士会活動報告の分析. 日

本栄養士会雑誌, pp. 6-8.

奥村貴史 (2009). 新型インフルエンザ対策を契機とした国立保健医療科学院における反復型開
発による感染症サーベイランスシステムの構築. 保健医療科学, 58 (3), pp. 260-264.

奥村貴史, 金谷泰宏 (2012). 災害時における支援活動報告. 日本栄養士会雑誌, pp. 12-13.

震災対応セミナー実行委員会 (2012). 3.11 大震災の記録—中央省庁・被災自治体・各士業等の
対応. 民事法研究会.

須藤紀子 (2012). 東日本大震災における被災地以外の行政栄養士による食生活支援の報告会. 厚
生労働科学研究費補助金 健康安全・危機管理対策総合研究事業『地域健康安全を推進するた
めの人材養成・確保のあり方に関する研究』平成 23 年度総括・分担研究報告書, pp. 126-152.

田中博 (2012). 災害時と震災後の医療 IT 体制: そのグランドデザイン. 情報管理, 54 (12),
pp. 825-835.

谷畑健生, 奥村貴史, 水島洋, 金谷泰宏 (2012). 健康危機発生時に向けた保健医療情報基盤の
構築と活用. 保健医療科学, 61 (4), pp. 344-347.

東北大学災害科学国際研究所 (2012). みちのく震録伝. <http://shinrokuden.irides.tohoku.ac.jp/>.

Utani, A., Mizumoto, T., and Okumura, T. (2011). "How Geeks Responded to a Catastrophic
Disaster of a High-tech Country: Rapid Development of Counter-disaster Systems for the
Great East Japan Earthquake of March 2011." In *Proceedings of Special Workshop on
Internet and Disasters (SWID 11)*.

略歴

奥村 貴史: 1998 年慶應義塾大学大学院修了. 2007 年国立旭川医科大学医学部
医学科卒業, 同年ピッツバーグ大学大学院計算機科学科にて Ph.D. (Computer
Science). 2009 年国立保健医療科学院研究情報センター情報評価室長, 2011
年より研究情報支援研究センター特命上席主任研究官.

金谷 泰宏: 1988 年防衛医科大学校卒業, 医学博士, 1999 年厚生省保健医療局
エイズ疾病対策課課長補佐, 2003 年防衛医科大学校防衛医学研究センター准
教授, 2009 年国立保健医療科学院政策科学部長, 2011 年より同院健康危機管
理研究部長.

(2012 年 11 月 29 日 受付)

(2013 年 2 月 22 日 再受付)

(2013 年 3 月 29 日 採録)