
原**著**

サーベイランス定点改正後のインフルエンザ感染の 空間的疫学解析

古 俣 修

新潟大学医歯学総合研究科公衆衛生学分野

(主任：鈴木 宏教授)

Spatial Epidemiological Analysis of Influenza Infections After Change of Sentinel Surveillance Sites

Osamu KOMATA*Division of Public Health, Niigata University**Graduate School of Medical and Dental Sciences**(Director: Prof. Hiroshi SUZUKI)***要 旨****【はじめに】**

我々は、厚生労働省の感染症サーベイランスからのインフルエンザ患者情報を基に、地理情報システム (geographic information system, GIS) を用い流行伝播状況を解析してきた。本研究は、1999年のサーベイランス定点の定点数増加と内科定点の新設等の大幅な変更により患者報告数や年齢構成等が変化すると考えられ、これがインフルエンザの空間的疫学解析にどのような影響を与えたかを検討した。

【方法】

全国のインフルエンザ患者情報、新潟の定点別のインフルエンザ患者情報を用いた。前者の患者情報を基に、ArcViewを用いたGIS解析により流行伝播状況を解析した。患者発生動向は、県毎の流行ピーク週移動を解析し、流行の経時変化は全国の週別と定点当たりの患者報告数の5週移動平均値を用いた。伝播解析には、県内報告数のピーク値平均値、ピーク値の半数を超えた週からピーク値に達した週までの週数 (県内ピーク到達期間平均値)、46都道府県毎の流行ピーク週が最も早かった県から最も遅かった県の週数の差 (全国伝播期間) の3パラメーターを用い、各2つのパラメーターの相関分析を行った。

Reprint requests to: Osamu KOMATA
Division of Public Health Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757
新潟大学医歯学総合研究科国際感染症医学講座公衆
衛生学分野 古俣 修

【結果】

定点改正によっても15歳以上の患者割合の顕著な増加は見られなかった。新潟県の内科定点からの平均患者報告数は小児科定点より有意に少なく、1/2から1/4程度であった。

県別のインフルエンザピークは主に西日本から北上し、ウイルス株の抗原性の変異と一致して2002/2003, 2004/2005シーズンで大きな流行がみられ、1999/2000, 2003/2004, 2004/2005シーズンに速い流行伝播形式が示された。3つのパラメーターにおいて、県内及び全国の流行伝播期間とは有意な相関があるが、県内報告数のピーク値とは有意な相関は見られなかった。

【考察】

定点変更趣旨である成人患者報告割合の顕著な増加はみられなかった。インフルエンザ流行の全国の伝播様式と流行伝播速度、流行の程度と抗原性の変異との関係が今回も継続して確認された。しかし定点変更後は、流行の程度と国内と県内の流行伝播速度の相関は見られなくなった。これは、内科定点からの患者数の少なさによる全体の定点あたりの患者数減少への影響や、迅速診断法導入による患者報告の数と質に変化が生じた影響などが要因として考えられるが、今後の更なる検証が必要と思われた。

【結語】

インフルエンザ流行の空間解析へのGIS解析の有用性が示されたが、定点変更による継続した流行疫学解析への影響とその要因が初めて明確になった。今後は、インフルエンザ患者報告を巡る様々な要因を考慮した流行解析が必要と思われた。

キーワード：GIS（地理情報システム）、インフルエンザ、疫学解析、流行伝播様式

はじめに

インフルエンザ感染症は毎年冬季に流行し、特に高齢者における多くの死亡者の報告が見られる^{1)–4)}。これらの毎年の流行に加え、2003年からベトナム、タイ、カンボジア、インドネシア、トルコ、中国での高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1においては、2006年1月5日で144名の患者中76名の死者（致死率：53%）が発生した⁵⁾⁶⁾。家禽間での流行を阻止できる確かな手段がない現在、ますます新型ウイルス発生による汎流行（Pandemic）対策は緊急の課題となり、WHOを中心として世界各国では対策案を策定している^{7)–9)}。この感染制御計画策定に当たり、インフルエンザの地域的伝播に関する情報は重要と思われるが、市中は勿論のことグローバルに本疾患がどのように伝播するかの挙動については未だ不明なままである。

我々はこれまで、厚生労働省感染症サーベイランスのインフルエンザ患者発生情報を基に、過去の流行時における地域内伝播状況を空間的、時間的に解析^{10)–15)}すべく、地理情報システム

（geographic information system, GIS）を用い検討してきた^{16)–21)}。国内の流行のピークは主に西日本から北上すること、特にA/H3N2型が変異した際には大きな流行となること²¹⁾、さらに、危惧される新型ウイルス発生時には日本全体に短期間に流行伝播すること等の結果から、新型ウイルス発生以前に対策を完備することの重要性を示した²¹⁾。

インフルエンザ患者発生情報の基礎となる感染症サーベイランス定点は、1981年の開始から主として小児科を中心とした2500定点であったが、1999年4月以降は小児科定点3000に内科定点2000が加えられ計5000定点と数や質とも大幅に変更された²²⁾。今回は、この大幅な定点変更により患者報告数や年齢構成等が変化する可能性があり、これがインフルエンザ感染の空間的疫学解析へどのような影響を与えたのかを検討した。

対象および方法

全国および新潟県のインフルエンザ患者発生情報をもとに、インフルエンザサーベイランス情報

の変化を定点変更前後で検討した。更には、全国のインフルエンザ患者発生情報を基に、GISを用いてインフルエンザの流行、伝播状況を解析し、定点変更の影響を検討した。

1. インフルエンザサーベイランス情報への影響

全国のインフルエンザ患者報告の小児(14歳以下)・大人(15歳以上)別の報告数割合が定点変更の前後でどのように変化したか、厚生労働省感染症発生動向調査事業年報(感染症サーベイランス事業年報)の1987～2003年の報告値により検討した。

小児科定点と内科定点からの報告数の差については定点改正後の1999/2000から2004/2005の6シーズンを対象とし、新潟県の感染症発生動向調査データファイルを基に分析した。各シーズンの定点種類別総報告数を定点数で除して定点あたり報告数を求め、6シーズンの平均値を小児科定点と内科定点の間で比較した。統計学的検定には、Studentのt検定を用い、P値が0.05未満を有意とした。

流行ウイルス株の抗原性変異と定点あたり報告数の関係については、全国の定点あたり報告数のデータを基に検討した。全国の週別、定点あたり報告数の5週の重みなし移動平均値を用いた流行曲線のピークの高さと流行ウイルス株の抗原性変異の関係を定点変更前後で比較した。

2. GISによる空間的疫学解析結果への影響

1999/2000から2004/2005の6インフルエンザシーズンを対象とし、沖縄を除く46都道府県の週別患者発生情報を用いて全国的な流行伝播の特徴をシーズン毎に検討した。なお沖縄は夏期にも流行が見られるなど他都道府県とは異なる流行形態を示すことが知られているため、本検討から除外した。

流行伝播の特徴を明確にするため、各県のインフルエンザ患者報告数のピークの移動をGISソフトウェアArcView3.2Jを用いて分析した。なお各県の流行ピーク週は週別患者報告数の5週の重みなし移動平均値による流行曲線から同定し、最初にピークに達した県のピーク週を第1週とし、以後各県が何週目にピークに達したか地図上に濃

淡で示した。

流行解析に当たり、流行が全国に伝播する速度と各県内での伝播速度、インフルエンザ報告数の関係を検討するため、先の研究でも用いた3つのパラメーターを設定した²¹⁾。一つは全国伝播期間とし、流行の全国伝播速度の指標としては沖縄を除く46都道府県の全国伝播期間を用い、流行ピーク週が最も早かった県から最も遅かった県の週数の差で求めた。一つは46都道府県の県内ピーク到達期間平均値とし、各県内の伝播速度の指標としては県内ピーク到達期間を用い、各県の患者報告数がピーク値の半数を超えた週からピーク値に達した週までの週数で求めた。一つは県内報告数ピーク値平均値とし、インフルエンザ報告数の指標としては県内報告数のピーク値を用いた。なお全ての指標は各県の週別患者報告数の5週の重みなし移動平均値の流行曲線から求めた。

上記の3つのパラメーター間の相関関係を定点変更の前後に分けてPearsonの相関係数によって求め、P値が0.05未満を有意とした。さらに、各指標間の関係について散布図と回帰直線をグラフで示し、検討した。

結 果

1. インフルエンザサーベイランス情報への影響

全国のインフルエンザ患者報告の小児(14歳以下)・大人(15歳以上)別の報告数割合は1999年の定点変更前後で大きな変化は見られなかった(図1)。

新潟県の定点についての検討から、定点あたりシーズン平均報告数は小児科定点(定点数60)が311.5±142.6、内科定点(定点数39)が137.7±73.0であり、内科定点が有意に少なかった($P < 0.05$, 表1)。

全国の定点あたり報告数は、定点変更前では1992/1993, 1994/1995, 1997/1998の3シーズン、今回の調査対象の定点変更後では2002/2003, 2004/2005の2シーズンが大きな流行を示した(図2)。これらは、いずれも流行ウイルス株の抗原性が前年から変化したシーズンであった(図2,

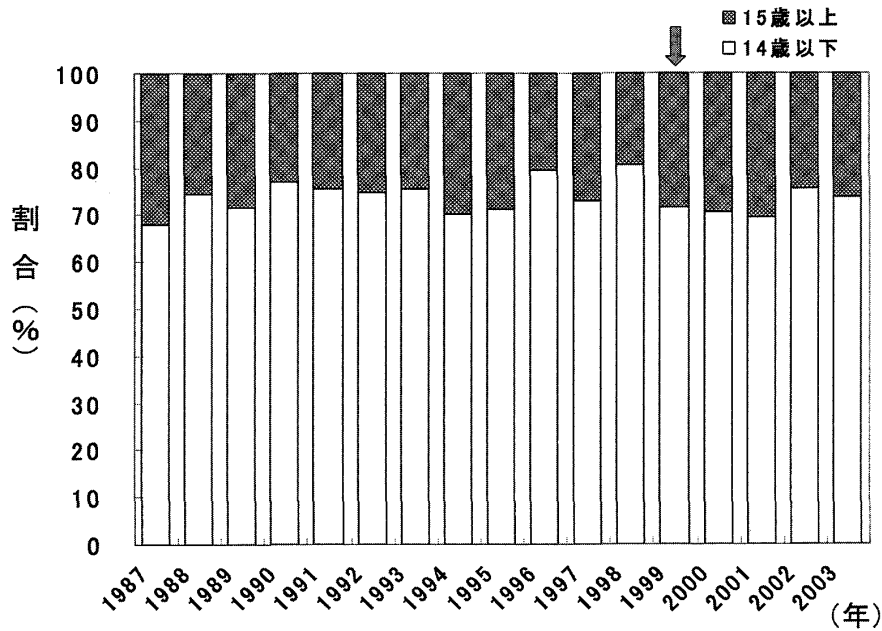


図1 全国の年齢階級別インフルエンザ患者報告割合の推移
↓：定点変更（1999年4月）

表1 新潟県における6インフルエンザシーズンの患者報告数推移

インフルエンザ シーズン	1999/ 2000	2000/ 2001	2001/ 2002	2002/ 2003	2003/ 2004	2004/ 2005	平均値 (標準偏差)
小児科定点 (n=60)	287	105	314	353	265	545	311.5 (142.6)
内科定点 (n=39)	145	25	103	128	138	251	131.7 (73.0) †
全定点 (n=99)	231	73	231	264	315	429	240.5 (114.0)

単位：人/定点

†：p=0.02（小児科定点との比較）

表2).

2. GISによる空間的疫学解析結果への影響

流行のピークは毎年東北・北海道以外の地域から始まるのが一致した特徴として示され、主に西日本から北上する特徴がみられた（図3）。また、1999/2000、2003/2004、2004/2005のシーズンでは3-4週間で全国に伝播し、それ以外のシーズンは6週間かけて広がる変化を示し、流行の速い型と遅い型の二つの流行伝播形式が示された。

流行解析に用いた3パラメーターの相互の関係

は、先の研究ではいずれも相関が見られていた²¹⁾。今回の調査対象となった定点変更後も全国伝播期間と県内ピーク到達期間平均値は有意な正の相関が見られ ($r_1 = 0.8631, P < 0.05$)、回帰直線は定点変更前とほぼ一致していた（図4-a）。しかし、県内報告数ピーク値平均値と、流行伝播速度である全国伝播期間や県内ピーク到達期間平均値との関係のいずれにおいても有意な相関が見られなくなった（図4-b, 4-c）。また、定点変更後では定点改正前の回帰直線で予測されるより報告数が少ない傾向を示し、回帰直線も左下方に位置し

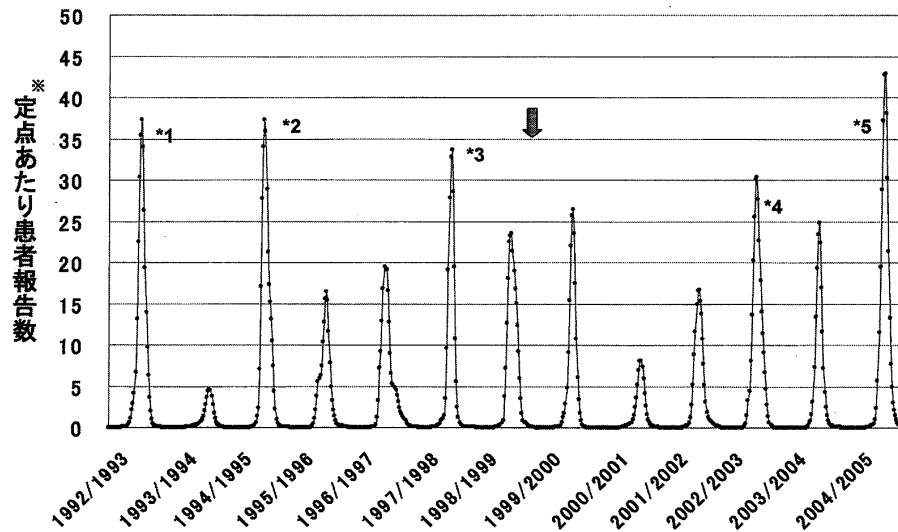


図2 過去13インフルエンザシーズンのインフルエンザ流行状況
抗原性に変異した年の主なインフルエンザ流行株

- * 1 : A/Kitakyushu/159/93 (H3N2) * 2 : A/Wuhan/359/95 (H3N2)
 - * 3 : A/Sydney/5/97 (H3N2) * 4 : A/Panama/2007/99 (H3N2)
 - * 5 : B/Shanghai/361/2002 A/California/20/99 (H3N2)
- ※ : 定点あたりの患者報告数は全国の週別、定点あたりの報告数を5週
の重み無し平均した値
↓ : 定点変更 (1999年4月)

表2 6シーズン毎の主なインフルエンザ流行株

	1999/2000	2000/2001	2001/2002	2002/2003	2003/2004	2004/2005
A/H1N1	A/New Caledonia/ 20/99	A/New Caledonia/ 20/99	A/New Caledonia/ 20/99			
A/H3N2	A/Sydney/ 5/97*	A/Panama/ 2007/99*	A/Panama/ 2007/99	A/Panama/ 2007/99	A/Fujian/ 411/2002	A/Fujian/ 411/2002
						A/California/ 7/2004
B						
山形系統		B/Sichuan/ 79/99				B/Shanghai/ 361/2002
Victoria 系統			B/Shandong/ 7/97	B/Shandong/ 7/97		

□ : 抗原性が変化した株
* : A/Sydney/5/97 及び A/Panama/2007/99 は抗原性が類似

ている。

考 察

インフルエンザウイルスは、伝播力が強く、特

に抗原構造の大きな変化が起こり集団免疫が低い場合は大流行となり、連鎖的かつ急速に感染が広がる。我々は厚生労働省の全国の感染症サーベランス患者情報から GIS 解析を行い、流行伝播様式の空間的な解析の有用性を示してきた^{16) - 21)}。

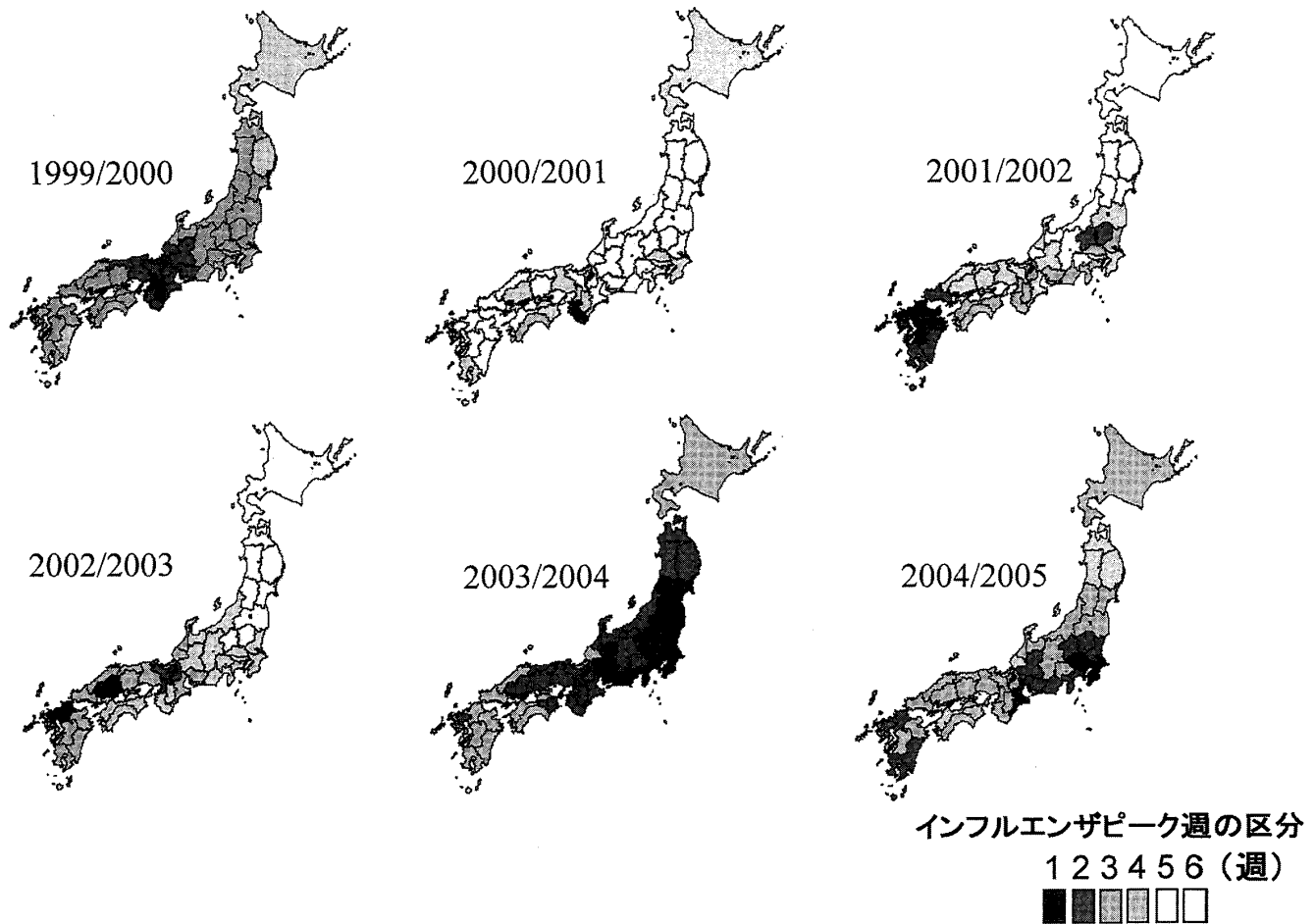


図3 過去6インフルエンザシーズンの県毎のインフルエンザピーク伝播状況
インフルエンザピーク週は週別患者報告数の流行曲線から同定し、最初にピークに達した県のピーク週を第1週とした。

しかし、1999年から定点の種類と数が大幅に変更となり、患者報告数や年齢構成等のサーベイランス情報の質が変化すると考えられ、これまでの我々の解析結果を含むインフルエンザ感染症疫学解析への影響が危惧されたが、今回の研究からは実際に影響を受けたことが明らかになった。

インフルエンザ流行伝播についてのGISによる解析により、流行のピークは東北・北海道以外の地域から始まり主に西日本から北上することは、定点の変更前後でも同様な結果であり²¹⁾、この国内でのインフルエンザ伝播様式の継続性が確認された。

患者報告数のシーズン内の最高値と流行ウイル

スの抗原変異の関係としては、1999年以前は、A/H3N2株の抗原性の変異と一致していた²¹⁾。今回の研究の1999年以降でも、A/H3N2株の抗原性に変異した2002/2003と2004/2005、B株の抗原性に変異した2004/2005の2シーズンで大きな流行を示し、抗原性に変異したシーズンで大きな流行となることが今回も同様に確認された。

前の研究では、伝播の早いシーズンとA/H3N2の抗原性の変異による大きな流行と一致していた²¹⁾。定点改正後の1999/2000、2003/2004、2004/2005の3シーズンは、全国への伝播に要する期間は3-4週と速い伝播形式であった。中等度の流行であった1999/2000シーズンはA/H3N2で

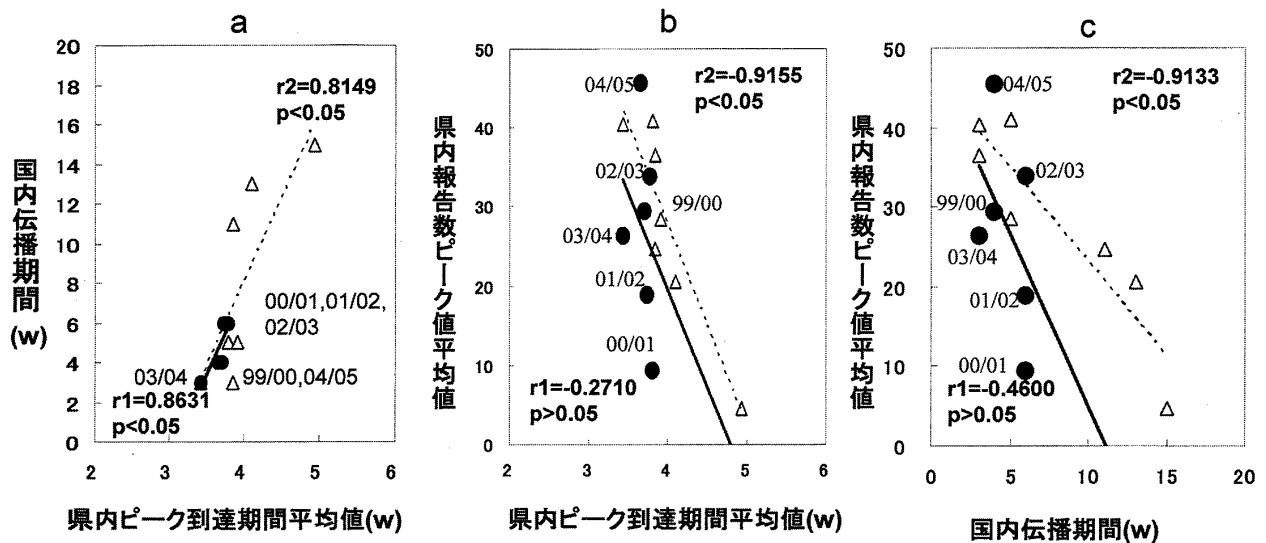


図4 1999/2000-2004/2005 シーズンにおける3つのパラメータの相関分析結果

- : 1999/2000-2004/2005 シーズン r_1 : 1999/2000-2004/2005 シーズンの相関係数
- (△ : 1992/1993-1998/1999 シーズン r_2 : 1992/1993-1998/1999 シーズンの相関係数)
- 県内報告数ピーク値平均値 : 各県の報告数ピーク値の都道府県平均値
- 県内ピーク到達期間平均値 : 各県の患者報告がピーク値の半数を超えた週からピークに達した週までの週数の都道府県平均値)
- 国内伝播期間 : 流行のピーク週が最も早かった県から最も遅かった県の週数の差

はなかったが A/H1N1 で抗原性の変異が見られ、この株の差が流行規模に影響した可能性がある。2003/2004 シーズンは、大きな流行でないにもかかわらず伝播速度は1999年以降で最も速い。欧米では大きな流行となり多数の死亡者を発生した²³⁾²⁴⁾ 福建株 (H3N2) が変異株として日本に入った2002/2003 シーズンでは、この株の流行が県によって異なっていた。結果的に2002/2003は中程度の流行で遅い流行伝播となったが、殆どが本株である翌2003/2004 シーズンは2シーズン目であったこともあり流行規模は小さいが、これまでと同様に主流が変異株であるために伝播速度が速い型になった可能性がある。2004/2005 シーズンは定点当たりの報告数が1992年からの13シーズンで最大だが、全国伝播速度が必ずしも最短ではなかった。これは、予想を超えた患者報告数発生の変異株が考えられる。この年は抗原性の変異した A/H3N2 と B の同時流行との特異な状況に起因する可能性があるが、それを考慮しても報告数

は予想を超えた流行規模であった。これには後で述べる迅速診断法導入を巡る新たな動きが影響した可能性がある。このように、抗原性が変化したシーズンで流行伝播が速くなることは定点の変更前後でも同様に確認された。先の研究の対象期間では流行伝播に影響したのは A/H3N2 の抗原性変異の単一の因子であったが、今回は患者発生報告数に関わる多くの因子が関与した可能性が示唆され、今後の慎重な解析の必要性が示唆された。

全国伝播期間、46都道府県の県内ピーク到達期間平均値、県内報告数ピーク値平均値の3つのパラメータ間で有意な相関関係が先の研究では認められていた²¹⁾。定点変更後の本研究においては、県内と全国の流行伝播速度とで有意に相関がみられ、定点改正前後でも同じ関係にあることが確認された。その一方で、流行程度と国内と県内の伝播の速さに関連するパラメータの相関は定点の変更後には見られなくなった。このように、定点改正前後で流行程度と伝播速度との関係が異なる結

果となった。

要因としては、全国での動向を検討する情報は得られず不明ではあるが、新潟の結果では、小児科と内科定点別の平均患者数は、内科定点からの報告数が常に小児科定点の1/2から1/4であった。このことから、内科定点が新たに加えられた定点改正後は全国での定点あたりの患者報告数が減少し、これが今回の解析に影響した可能性が強く示唆された。なお、成人の患者発生動向を把握しようとの趣旨から1999年の定点変更で内科定点が追加されたにもかかわらず成人の割合の増加は見られず、今回の定点設定変更疑問を投げかける結果と思われる。

他の要因としては、定点変更時期に一致したインフルエンザ診断を巡る大きな変化も考える必要がある。特にインフルエンザ治療薬と関連したインフルエンザA型とB型の鑑別可能な迅速抗原検出キットの登場である。このため、インフルエンザ患者報告に際し、これまでの臨床診断が不確定で報告されなかった例が迅速抗原検出キットによる診断により、患者の掘り起こしへのきっかけとなって患者報告数が増加した可能性がある。

このように、定点改正後にこれまでの解析結果とは異なったことを踏まえ、インフルエンザの迅速抗原検出キットの普及からの患者報告数への影響、定点の量と質の違いなど様々な要因が考えられ、これらの要因が一定となるまでの期間を考慮しつつ、インフルエンザ流行の慎重な解析と評価が必要と思われる。

結 語

抗原が大きく変化したシーズンでは大きな流行となり、主に西日本から北上する国内でのインフルエンザ伝播様式の継続性が確認され、GIS法の有用性が示された。しかし、1999年の定点変更を境に、流行規模と伝播速度との関係は異なったが、県内伝播速度と国内伝播速度は同様な関係がみられた。その原因としては定点変更による定点あたり報告数の変化に加えインフルエンザの診断や治療をとりまく様々な要因の変化が考えられる。今

後、患者報告を巡るこのような様々な要因を考慮しつつ、インフルエンザ流行の慎重な解析と評価が必要と思われる。

謝 辞

最後に、ご指導いただきました新潟大学医歯学総合研究科国際感染症講座公衆衛生学分野 鈴木 宏教授、健康増進分野 田辺直仁助教授、公衆衛生学分野 関 奈緒講師、齋藤玲子助手に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Reicher TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson D and Miller MA: Influenza and the Winter increase in mortality in the United States, 1959 - 1999. *Am J Epidemiol* 160: 492 - 502, 2004.
- 2) Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox N and Fukuda K: Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 178: 53 - 60, 1998.
- 3) 橋 とも子, 川南勝彦, 蓑輪眞澄: インフルエンザと超過死亡 1980年 - 1994年. *日本公衛誌* 46: 263 - 274, 1999.
- 4) 高橋美保子, 丹後俊郎: 我が国におけるインフルエンザ流行による超過死亡の評価 - 年齢階層別, 死因別死亡による推定 -. *日衛誌* 57: 571 - 584, 2002.
- 5) The Writing Committee of the World Health Organization (WHO): Consultation of Human influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New Engl J Med* 353: 1374 - 1385, 2005.
- 6) World Health Organization: Communicable disease surveillance and response (CSR). <http://www.who.int/csr/disease/avian-influenza/country/cases-table-2006-01-05/en/index.html>
- 7) Cox NJ, Tarnlyn SE and Tam T: Pandemic planning. *Vaccine* 21: 1801 - 1803, 2003.
- 8) World Health Organization: WHO Influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendation for national measures before and during pandemics. (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5.)
- 9) National Influenza Pandemic Plan: <http://www.>

- who.int/csr/disease/influenza/nationalpandemic/en/index.html
- 10) Moore DA and Carpenter TE: Spatial analytical methods and geographic information systems: use in health research and epidemiology. *Epidemiol Rev* 21: 143 - 161, 1999.
 - 11) Glass GE and Update: spatial aspects of epidemiology: the interface with medical geography. *Epidemiol Rev* 22: 136 - 139, 2000.
 - 12) McKee Jr KT, Shields TM, Jenkins PR, Zenilman JM and Glass GE: Application of a geographic information system to tracking and control of an outbreak of shigellosis. *Clin Infect Dis* 31: 728 - 733, 2000.
 - 13) Carrat F and Valleron AJ: Epidemiologic mapping using the "kriging" method: application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am J Epidemiol* 135: 1293 - 1300, 1992.
 - 14) Carrat F, Valleron AJ, Boussard E, Farran N, Dangoumaru L and Valleron AJ: Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/96 epidemic. *J Epidemiol Community Health* 52 (suppl 1) : 32S - 38S, 1998.
 - 15) Toruk KJ, Lilgore PE, Claarke MJ, Holman RC, Bressee JS and Glass RI: Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. *Pediatr Infect Dis J* 16: 941 - 946, 1997.
 - 16) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 古俣 修, 佐藤 勇: GIS (地理情報システム) を用いたインフルエンザの疫学解析. *化学療法の領域* 18: 1801 - 1807, 2002.
 - 17) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 古俣 修, 佐藤 勇: GIS (地理情報システム) によるインフルエンザ感染症の疫学解析. *インフルエンザ* 4: 35 - 41, 2003.
 - 18) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 齋藤君枝: インフルエンザ伝播の特性~ GIS を用いた空間解析~. *医薬ジャーナル* 41: 99 - 103, 2005.
 - 19) 鈴木 宏, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 坂井貴胤: インフルエンザの疫学. *Virus Report* 2: 81 - 87, 2005.
 - 20) 坂井貴胤: GIS (地理情報システム) を用いたインフルエンザウイルス感染症の空間的疫学解析. *新潟医誌* 117: 626 - 635, 2003.
 - 21) Sakai S, Suzuki H, Sasaki A, Saito R, Tanabe N and Taniguchi K: Geographic and temporal trends in influenzalike illness, Japan, 1992 - 1999. *Emerg Infect Dis* 10: 1822 - 1825, 2004.
 - 22) 村上芳孝, 橋本修二, 谷口清洲, 小坂 健, 瀧上博司, 永井正規: 感染症法施行後における感染症発生動向調査の定点配置状況. *日本公衛誌*, 50: 732 - 738, 2003.
 - 23) CDC: Update influenza activity - United States and worldwide, 2003 - 2004 season, and composition of the 2004 - 2005 influenza vaccine. *MMWR*, 53: 547 - 552, 2004.
 - 24) Barr IG, Komadina N, Hurt AC, Iannello P, Tomasov C, Shaw R, Sjogren H and Hampson AW: An Influenza A (H3) reassortant was epidemic in Australia and New Zealand in 2003. *J Med Virol* 76: 391 - 397, 2005.

(平成18年1月20日受付)