

原 著

## インフルエンザの流行予測と当院における インフルエンザ対策の試み

平井 克幸<sup>1)</sup> 武田 寛樹<sup>1)</sup> 平田 一広<sup>1)</sup>  
佐藤 真<sup>1)</sup> 加賀 崇義<sup>1)</sup> 吉田 威<sup>1)</sup>

1) 医療法人社団慶友会吉田病院

## Prediction of influenza epidemics and measures to prevent influenza in our hospital

Katsuyuki Hirai<sup>1)</sup> Hiroki Takeda<sup>1)</sup> Kazuhiro Hirata<sup>1)</sup>  
Makoto Sato<sup>1)</sup> Takayoshi Kaga<sup>1)</sup> Takeshi Yoshida<sup>1)</sup>

1) Yoshida Hospital

### 要約

インフルエンザの流行予測は、ワクチン開発および接種勧告を中心とした予防対策の上で重要な情報となる。我々は87年から96年までのウイルスの流行状況と前年度の気象状況から、インフルエンザの流行規模の予測因子をまとめた。1) H3N2とB型の組み合わせのときは流行の規模が大きくなった。2) H1N1が協調すると流行の規模は小さくなった。3) 日本の前年の気象が(1)長雨などで降水量が多い、(2)日照不足、(3)短い夏あるいは冷夏の時は流行の規模は小さくなった。以後97年から2000年のインフルエンザの流行を予測したところ、実際のインフルエンザの流行状況とほぼ合致した。さらに正確な予測のためには日本のみならず、中国南部・東南アジアも含めた世界的な気象状況の把握が必要と思われた。また、インフルエンザワクチンおよびアマンタジンの有用性についても報告した。(臨床環境10:21~27, 2001)

### Abstract

The prediction of influenza epidemics provides important information for prevention, including vaccine development and inoculation recommendations. We summarized prediction factors of influenza epidemics based on the conditions of virus epidemics and climates in previous years from 1987 to 1996.

1) When H3N2 and B type were combined, the epidemic scale became large. 2) When H1N1 was coordinated, the epidemic scale became small. 3) When the previous year had had a large amount precipitation in Japan due to a long rain, insufficient amount of sunshine, short summer or cold summer, the epidemic scale became small.

According to the above factors, when influenza epidemics from 1997 to 2000 were predicted, the predictions

受付:平成12年9月29日 採用:平成13年2月2日

別刷請求宛先:平井克幸

〒070-0054 旭川市4条西4丁目 医療法人社団慶友会吉田病院

Received: September 29, 2000 Accepted: February 2, 2001

Reprint Requests to Katsuyuki Hirai, Yoshida Hospital, 4jo nishi 4chome, Asahikawa 070-0054 Japan

were almost in agreement with the actual influenza epidemic conditions. For more a correct prediction, it may be necessary to understand the worldwide climate condition including not only that of Japan but also Southern China and Southeast Asia.

The usefulness of influenza vaccines and amantadine were also reported. (Jpn J Clin Ecol 10 : 21~27, 2001)

《Key words》 prediction, influenza epidemics, climate, vaccine

## I. 緒言

インフルエンザの対策の基本はワクチン接種である。一方、サーベイランス情報に基づいたインフルエンザの流行予測は、ワクチン開発および接種勧告を中心とした予防対策の上で重要な情報となる。しかしながら、インフルエンザの流行予測に関して、未知の多くの因子が関与しており、流行の大小の予測に関する検討は困難な状況にある。

インフルエンザはきわめて変異をおこしやすいウイルスである。変異には連続変異と不連続変異とがある。連続変異は突然変異によってウイルス遺伝子が変化することによっておこり、突然変異株のなかで、前年の流行ウイルスに対して多くのヒトが獲得した免疫から逃れるような変異株が選択され、次のシーズンの流行の主流となる。不連続変異は、ブタの体内でトリのインフルエンザとヒトのインフルエンザの遺伝子の交雑がおこることにより生じる。不連続変異がおこると新型ウイルス（1918年のスペインかぜ、1957年のアジアかぜ、1968年の香港かぜ）となり、ヒトには免疫がないため大流行となる。A型インフルエンザ新型ウイルスは10~40年間隔に出現しているが、1968年以降新型ウイルスの出現はみられず、いつ発生してもおかしくない状況にある。1997年香港でH5N1の発生によって大問題となったが、これは遺伝子の組み替えを起こした新型ウイルスではなく、ヒトには感染しないとされていたトリ型のインフルエンザウイルスであり、迅速なニワトリの大量処理によって大流行とはならなかった。我々は1987年から1996年までの10年間の流行の規模とそれに影響を与える因子について検討し、流行の規模の予測をおこなったので報告する。ここでは連続変異による季節的流行の大きさの予測について検討した。また、当院における本年度のインフルエンザワクチン接種による効果を検討し、アマ

ンタジンの効果も報告した。

## II. インフルエンザの流行予測

### 1. 方法

1987年から1996年までの10年間のインフルエンザ流行状況を日本医事新報サーベイランス情報<sup>1)</sup>をもとに検索した。この間のサーベイランス報告の定点は約2400で変化はなく、各年の患者数の比較に支障はない。流行ウイルスの型、インフルエンザ流行の規模、気象状況は、病原微生物検出情報月報<sup>2)</sup>、気象年鑑<sup>3)</sup>をもとに検索した。

感染症新法の導入に伴い、国立感染研究所では1999年度より、小児科に偏っていた約2500の定点を約5000（小児科3000、内科2000）に増加した。そこで、96年度からは流行の規模を、定点あたりの報告数で示した。

### 2. 結果

図1にインフルエンザの流行規模を表した。患者数6万で区切ると、92年を除いてほぼ1年ごとに多い少ないを繰り返す規則性を保ち推移してきた。

表1にインフルエンザの流行規模とウイルスの型、前年の気象状況を示した。インフルエンザの流行規模はウイルスの型でみると、A(H3N2)

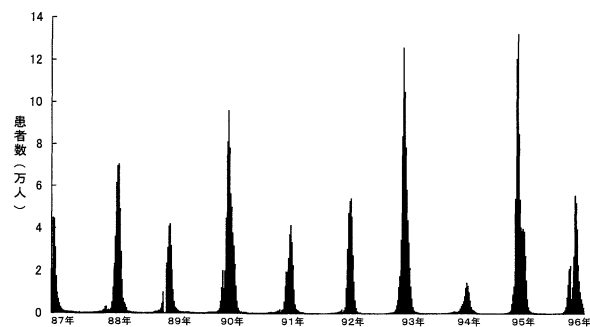


図1 1987年から1996年までのインフルエンザの流行

(以下A／香港型とよぶ) とB型の組み合わせの時に流行の規模が大きくなり、A(H1N1)(以下A／ソ連型とよぶ) が協調した時は流行の規模が小さくなる傾向が認められた。しかしながら、94年に関しては、A／香港型とB型の組み合わせにもかかわらず、極端に流行が少ない年であった。流行の周期を変えた92年と、流行が極端に少なかった94年の前年の気象状況を検討したところ、(1)長雨などで降水量が多い、(2)日照不足、(3)短い夏あるいは冷夏といった興味ある共通点が見いだされた。なお、流行中の冬の気象については、10年間暖冬が続いており明らかな特徴はみられなかった<sup>3,4)</sup>。

### 3. 考察

1987年から1996年までの10年間のインフルエンザ流行状況より我々は流行規模の予測因子をまとめ、仮説をたてた。1) A／香港型とB型の組み合わせのときは流行の規模が大きくなる。2) A／ソ連型が協調すると流行の規模は小さくなる。3) 前年の気象が(1)長雨などで降水量が多い、(2)日照不足、(3)短い夏あるいは冷夏の時は流行の規模は小さくなる。以後我々は96年より毎年インフルエンザの流行の規模の予測を行い、それをインターネットを通じて発信するとともに、ワクチン接種を勧告している。

表2に97年から2000年までの流行予測とその結

表1 インフルエンザ流行規模とウイルスの型と前年の気象状況

	87年	88年	89年	90年	91年	92年	93年	94年	95年	96年
患者数 (ピークの週)	4.5万	7万	4.1万	9.6万	4.2万	5.4万	12.6万	1.4万	13.2万	5.6万
流行ウイルス	A(H1N1)	A(H3N2) B	A(H1N1)	A(H3N2) B	A(H1N1) A(H3N2) B	A(H1N1) A(H3N2)	A(H3N2) B	A(H3N2) B	A(H3N2) B	A(H1N1) A(H3N2)
降水量	少ない	少ない	平年並	太平洋側多い	7月まで少ない 8-11月多い	多い	平年並	かなり多い	かなり少ない	北ほど多い 東・西日本少ない
日照時間	7月まで日照不足 8月多照	やや多い	日照不足	平年並	夏多い	日照不足	日照不足	かなり少ない	かなり多い	日本海側少ない
気温	平年並	平年より高い	記録的低温 長雨	北日本猛暑 東・西日本低温	猛暑 水不足	8月全国的 低温	猛暑から低温へ 北・西日本日照不足	記録的冷夏 長雨	猛暑小雨	記録的高温 東・西日本小雨

表2 インフルエンザ流行規模と前年の気象状況と流行予測

	97年	98年	99年	2000年
患者数 ピークの週 (定点当たり)	24	57	33	37
	中流行	大流行	中流行	中流行
流行ウイルス	A(H3N2) B	A(H3N2)	A(H3N2) B	A(H3N2) A(H1N1)
降水量	少ない	少ない	多い	夏から秋に やや多い
日照時間	多い	平年並 東西日本で 多い	少ない	平年並
気温	平年並	やや高い	高温	北日本夏の 高温
予測	大流行	中流行	中流行	中流行

果を示した。97年は、96年にB型の出現がほとんどみられなかったことから、A/香港型とB型の組み合わせが予測されたほか、気象状況から流行規模が小さくなる因子がないため、大流行を予測した。結果は中流行だった。98年は、97年にA/ソ連型の出現がほとんどみられず、A/ソ連型の協調が予測され、前年の気象状況より中規模の流行を予測した。結果は、A/ソ連型の出現は認めず、大流行となった。99年は、98年にB型がみられないことよりA/香港型とB型が予測され、大流行の可能性も考えられたが、前年の降水量が多かったことから、中規模の流行と予測した。結果はその通りであった。2000年に関しては、ここ数年はA/ソ連型は全く出現しないか、出現してもわずかであるため、基本的にA/香港型主導でB型が協調すると思われ、流行する可能性を考えた。99年は中規模流行であったことより、周期的に流行する可能性があると思われた。前年の気候はほぼ平年並でやや雨が多い特徴があり、流行がやや小さくなる可能性も考えられた。以上より我々は99年10月の時点で、大流行と予測した。しかしながら、99年12月の下旬から、A/香港型と伴に、A/ソ連型の出現が認められた<sup>5)</sup>。A/ソ連型が協調したときは流行が小さくなるという我々の仮説により、12月中旬の時点で99/2000年は流行が小さくなる可能性があるとして追加修正予測した。実際、インフルエンザは中規模の流行にとどまり、予測はほぼ合致した。

ここで我々は気象状況とインフルエンザの流行の関係について考察した。

日本のインフルエンザの流行は寒くて乾燥している冬におこる。そこで流行時期の冬の気温についてみると<sup>3)</sup>、95年12月から96年2月にかけての冬季のみが平年並で、それ以外の87年から99年は毎年暖冬となっており、流行時の気温と流行の規模に相関は認められなかった。

Harper は気温と湿度を下げるとマウスへのインフルエンザ感染率が高くなることを見だし、インフルエンザウイルスは低温、低湿度では、高温、高湿度の場合に比べて、長時間活性を維持しうることを観察した<sup>6)</sup>。

庄司は<sup>7)</sup>地域のインフルエンザの流行により密接に相関しているのは、気温よりは湿度、湿度もHemmes<sup>8)</sup>の主張する相対湿度ではなく、水蒸気圧または絶対湿度であるとし、日本でのインフルエンザの流行の最低条件は、絶対湿度 $10\text{g}/\text{m}^3$ 以下であるとした。仙台、札幌ではウイルスの生存率が50%となる $5\text{g}/\text{m}^3$ 以下の湿度で流行が始まり、沖縄では $10\text{g}/\text{m}^3$ 以下、鹿児島では $7\text{g}/\text{m}^3$ 以下、浦和では $7\text{g}/\text{m}^3$ 以下に流行するとしている。そこで我々は1988年から1999年までの国内の各都市(稚内、札幌、東京、鹿児島、那覇)の冬季における各月の平均気温、水蒸気圧、相対湿度を調査したが、流行した90、93、95、98年のいずれも著明な変化は認められなかった<sup>4)</sup>。したがって流行する冬季の気温、湿度と流行の規模には明らかな相関が認められなかった。

天候と関連して流行の予測を行う場合、流行はどこから始まり、どうやって伝わるかが問題となる。いくつかの説が提唱されているが、いずれも証明されていない。

福見は、日本のインフルエンザの流行を、新型ウイルス以外では、東南アジア圏の流行の一部としてとらえている<sup>9)</sup>。熱帯は気候学的にあまり流行が激しくおこる条件が備わっていないので、地域の免疫もできず、抗体過疎地帯となり、インフルエンザは必然的に reservoir として残る。そこから温帯にウイルスが運ばれる。東南アジアのいわゆる夏に小さい流行があると、その年の秋から冬にかけて温帯の日本で同じ型が流行する。

一方、喜田は中国南部を流行の起源とする説を提唱している<sup>10)</sup>。インフルエンザウイルスを有する渡り鳥が北極圏から中国南部にたどり着き、ブタに感染する。さらに、ブタにヒトのウイルスが感染することにより、ブタの体内でヒトのウイルスとトリウイルスの遺伝子の交雑が起こり、新型ウイルスの発生がおこるとする説である。

また、中島らは国内の流行間期で分離されたウイルスが必ずしも次の流行ウイルスとならず、外国から侵入したと考えられる例の方が多いと報告している<sup>11)</sup>。

これに対し、金光は日本だけで人口は1億以上

あり、日本が *reservoir* となり、流行も拡大しうると報告している<sup>12)</sup>。

冬季に国内で流行するウイルスの由来が、夏季にひそんでいた国内由来のウイルスなのか外国(東南アジア・中国南部)のウイルス由来なのかは明らかではないため、夏季の天候とウイルスの関係を論じることは困難である。前年の夏季が低温、長雨のとき流行の規模が縮小化する理由として、国内の夏季の天候がウイルスの突然変異を抑制した結果、冬季の流行が起こりにくくなるのかもしれない。夏季の日本の天候(低温、長雨)とリンクして、中国南部・東南アジアなどの天候が変化して、ウイルスの変異あるいは増殖に好都合な変化をもたらしている可能性も考えられる。今後はさらにグローバルな気候の変化をも検討していく必要がある。

次に、ウイルスの組み合わせと、流行規模の関係だが、1987年から2000年までの流行ウイルスをみるとA/ソ連型は6回、A/香港型は12回、B型は8回である。A/香港型とB型の組み合わせのときは流行する傾向があった。これは中島も指摘しているが<sup>13)</sup>、その機序は明らかにされていない。A/ソ連型が協調すると流行規模が小さくなることについても理由を推測することは難しい。一般的に、A/ソ連型はA/香港型に比べると、発症率、発熱、上気道疾患等の点で病原性が弱いことから<sup>14,15)</sup>、村上は、A/ソ連型流行頻度の低さとA/ソ連型ウイルス患者発生数が少ないことと関連している可能性があるのではないかと報告している<sup>16)</sup>。

インフルエンザの流行は日本のみでなく、世界を視野に入れた調査研究が必要であり、さらなる今後のデータの蓄積が必要である。

### Ⅲ. インフルエンザの予防接種の効果の検討

#### 1. 方法

当院における本年度のインフルエンザワクチン接種による効果を検討した。当院は旭川市に位置する、総ベッド数263(一般病棟205、療養型病床群58)の内科を主体とする病院である。対象は4F、5F、6Fの入院患者とした。4Fと5Fは

比較的高齢者を主体とする一般病棟、6Fは療養型病床群で、若年および中年者が入院する急性期病棟は除外した。入院患者の基礎疾患としては、脳血管障害、変形性脊椎症、変形性関節症、大腿骨骨折、老年性痴呆が多かった。ワクチン接種の同意を得られた入院患者に、1999年11月から12月上旬の間に一回ワクチン接種を行った。接種群は42人で平均年齢79.4±9.8歳、非接種群は228人で平均年齢77.3±12.4歳。両群の平均年齢に統計学的有意差は認められなかった。対象者に女性が多かったが、接種群と非接種群の間に男女差は認められなかった。使用したインフルエンザワクチンは不活化ワクチン(デンカ生研株式会社)で、ワクチン株はA/北京/262/95(H1N1)株、A/シドニー/5/97(H3N2)株、B/山東/7/997株であった。ワクチンに含まれる抗原量はそれぞれ、200CCA/ml、350CCA/ml、300CCA/mlであった。ワクチンは0.5mlを皮下注射した。インフルエンザの診断は、厚生省の診断基準に基づき<sup>17)</sup>、1) 38°C以上の発熱、2) 全身症状(倦怠感、筋肉痛、関節痛)が強い、3) 上気道炎症状を伴う、4) 突然の発症、以上をすべて満たすものとし、さらに補助診断としてA型インフルエンザ迅速診断キット(ディレクティジェンFluA、ベクトンディッキンソン社)陽性であればA型インフルエンザと診断した。有効率=(非接種群の発症率-接種群の発症率)/接種群の発症率で規定し、相対危険=接種群の発症率/非接種群の発症率で規定した。また、アマンタジンの使用経験も提示した。

#### 2. 結果

接種群は42例中8例が発症し、発症率は19.0%。非接種群は228例中72例が発症し、発症率は31.6%。有効率は39.9%で、ワクチンによって発病リスクを0.601に低下させた( $p=0.14$ )。図2は高齢者におけるインフルエンザ感染の熱型を示したものであるが、高齢者においても、高頻度に38度を越える発熱が続き、解熱までに1週間かかる。図3はアマンタジンを使用した症例であるが、二例とも迅速診断キットでインフルエンザA型と診

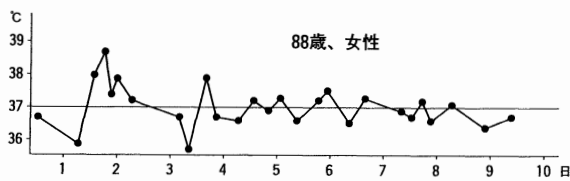


図2 アマンタジン非投与の場合の発熱様式

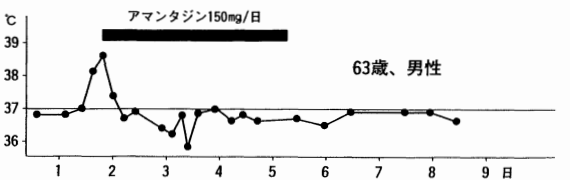
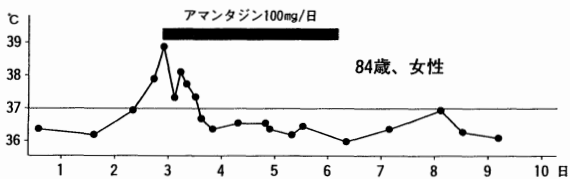


図3 アマンタジン投与の場合の発熱様式

断し、ただちにアマンタジンを投与したところ1-2日で解熱した。

### 3. 考察

我々のワクチンの有効性の検討では有効率は39.9%であり、この数字をみるとワクチンはあまり有効ではないという印象をもつ。臨床の現場で、このレベルではワクチンが効いているという実感がわからない。アメリカ予防接種諮問委員会の勧告<sup>18)</sup>ではワクチンの有効性について次のように要約している。1) 65歳未満の健常者においては、発病リスクを0.1-0.3に減少させる(有効率70-90%)、2) 一般高齢者では肺炎やインフルエンザによって入院するリスクを0.3-0.7に減少(有効率30-70%)、3) 老人施設入所者では発病リスクを0.6-0.7に減少(有効率30-40%)、肺炎やインフルエンザによって入院するリスクを0.4-0.5に減少(有効率50-60%)、死亡のリスクを0.2に減少させる(有効率80%)。当院での成績は有効率39.9%であり、ほぼ同様の成績である。注目すべきことは死亡のリスクを0.2にまで減少させることである。結果には示さなかったが、当

院でワクチンを接種した患者のなかで重症化した例や死亡者は認めなかった。一方ワクチンを接種せずにインフルエンザが原因で死亡したと考えられる患者は2例認められた。今回の検討ではデータ数が少ないため、統計的に論ずることはできないが、インフルエンザワクチンは、感染を予防する効果よりも、重症化を防ぎ、死亡率を減少することに意義があると考えられる<sup>18)</sup>。

欧米では、インフルエンザワクチンは高齢者のためのワクチンであり、高齢者に無料接種が勧められ、ワクチン摂取率が60%以上であるのに対して、日本では0.5%以下と極めて低い<sup>19)</sup>。

本研究で使用したディレクティジェン FluA キットは1999年度より保険適応となり、インフルエンザ感染をベッドサイドで診断した後、直ちに抗ウイルス治療が可能となった。方法は咽頭粘膜を綿棒でこすり、ELISA 法にてインフルエンザ A を検出するもので、院内で15分で結果が判明し、感度は約80%、特異度は約90%であり、迅速に的確な診断が可能であり、有用である<sup>20,21)</sup>。

一般にアマンタジンの投与で発熱期間が1-2日短縮する<sup>22)</sup>。特に高齢者では、この間に重症化し、死亡することがあるためアマンタジンは有用である。なお、本年度からA型・B型インフルエンザに有効なザナビビルが市販される。ザナビビルにはアマンタジンで問題となる耐性ウイルスの出現頻度や副作用<sup>18)</sup>が少ないこともあり<sup>23)</sup>、期待されている。

### 文献

- 1) 感染症サーベイランス情報、日本医事新報、1987-1996
- 2) 国立感染症研究所、厚生省結核感染症課：病原微生物検出情報月報、月刊、1987-1996
- 3) 日本気象協会：気象年鑑、1987-1999
- 4) 気象庁：全国気象表、気象庁年報、1988-1999
- 5) 厚生省、国立感染症研究所：病原体情報、感染症週報、1：1999
- 6) Harper GJ: Airborne micro-organisms: survival tests with four viruses. J Hyg Camb, 59: 1063-1064, 1962

- 7) 庄司眞：1. 季節とカゼー特にインフルエンザの流行について。日胸臨56：S48-S57、1997
- 8) Hemmes JH, Winkler KC, et al: Virus survival as a seasonal factor in influenza, and polymyositis. *Nature*, 188: 430-431, 1960
- 9) 福見秀雄：流感茶話. *Mod Media* 38：44-50、1992
- 10) 喜田 宏：インフルエンザの動物間伝搬：新型ウイルス出現に果たすカモ、家禽とブタの役割. *化学療法の領域* 15：1365-1370、1999
- 11) 中島捷久、中島節子、他：インフルエンザ. *PHP 新書*、1998
- 12) 乗木秀雄：流行の生態学的解説. 加地正郎編：インフルエンザ研究の進歩、近代出版、1976
- 13) 中島節子：歴史的にみたインフルエンザの流行と今後の流行予測. *日胸臨56*：S1-13、1997
- 14) Wright PF, Thompson J, et al: Differing virulence of H1N1 and H3N2 influenza strains. *Am J Epidemiol* 112: 814-819, 1980
- 15) Frank AI, Taber LH, et al: Comparison of infection rates and severity of illness for influenza A subtypes H1N1 and H3N2. *J Infect Dis* 151: 73-80, 1985
- 16) 村上 司：インフルエンザ流行の多様性とウイルスの抗原性. *日胸臨56*：S58-S63、1997
- 17) 厚生省：感染症新法に基づく医師から都道府県知事等への届け出のための基準について. 平成11年3月30日付け健医感発第46号通知
- 18) CDC: *MMWR* 48(RR-04): 1-28, 1999
- 19) 菅谷憲夫：インフルエンザ対策－ワクチンとアマンタジン－. *日医新報* 3900：37-43、1999
- 20) 三田村敬子：インフルエンザの迅速診断. *感染と抗菌薬* 2：371-375、1999
- 21) 清水英明、渡辺寿美、他：ELISA を用いたA型インフルエンザウイルス迅速診断キットの検討. *感染症誌* 72：827-833、1998
- 22) Tominack RL, Hyden FG: Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1: 459-478, 1987
- 23) 松本慶蔵：ノイラミニダーゼ阻害剤. *治療学* 34：91-92、2000