

# 札幌市における新型インフルエンザ(パンデミック(H1N1)2009)への対応について

伊藤はるみ 菊地正幸 村椿絵美 水嶋好清  
高橋広夫 三觜 雄

## 1. 緒言

2009年4月24日、WHOは米国でブタ由来インフルエンザウイルス A/H1N1 亜型(パンデミック(H1N1)2009、以下、新型インフルエンザ)に感染した患者を確認し、全世界に報告した。当所では、初期段階から保健所と連携をとり、検査体制を整え対応したのでその概要について報告する。

## 2. 方法

### 2-1 検体採取及び搬送

#### (1) 緊急検査

発生当初は検体採取は保健所医師が直接自宅等で鼻腔から採取し、当衛生研究所に搬送した。発熱外来設置後は発熱外来で採取した検体を保健所が搬送した。その後は入院医療機関等で採取した検体を保健所が搬送した。

#### (2) 定点ウイルスサーベイランス

札幌市内定点医療機関15か所(小児科:10、内科:4、眼科:1)から毎週木曜日、保健所あるいは委託運送業者が搬送した。

### 2-2 検査方法

#### (1) リアルタイムPCR(A、新型)

国立感染症研究所(以下、感染研)から示された「病原体検出マニュアルH1N1新型インフルエンザ2009年ver.1」を用いて実施した。

#### (2) コンベンショナルPCR(AH1、AH3)

感染研から示された「病原体検出マニュアル高病原性鳥インフルエンザ2008年ver.2.1」を用いて実施した。

緊急検査開始当初は、リアルタイムPCRによるA型、新型とコンベンショナルPCRによるAH1、AH3

の同時検査を行ったが、その後A型陽性・新型陰性時のみコンベンショナルPCR実施に変更した。

#### (3) 培養法

定点ウイルスサーベイランス検体は、咽頭ぬぐい液をMDCK細胞に接種し、33℃で培養した。細胞変性効果(cytopathogenic effect : CPE)陽性を確認し、一定のHA(hemagglutination)価を示した分離株について、感染研から配布された2009/10シーズン新型インフルエンザA/H1N1pdmウイルス同定用キットを用いて赤血球凝集抑制(HI)試験(0.5%七面鳥赤血球を使用)により型別同定を行った。

## 3. 結果

### 3-1 札幌市の初期対策と経緯

札幌市の感染症対策主管部局である保健所は2009年4月26日「札幌市発熱相談センター」を設置し(保健所、10区保健センター)、4月28日から疑い例に対して保健所職員が患者自宅で迅速検査、緊急PCR検査検体採取体制をとった。

4月28日に札幌市感染症対策本部会議(第1回)を公開で開催し、札幌市長を本部長、保健所を事務局とする運営体制とし、市衛研は事務局の一員として対策に当たった。

発熱外来の所在は市民へ公表していないため、市民や医師からの相談には発熱相談センターが対応し、検査の必要等を考慮して保健所医師による検体採取、発熱外来への紹介を行った。発熱外来は当初の1か所から6月初めに市内8か所体制となった。また7月からは一般医療機関を受診する体制として発熱外来を廃止した。

### 3-2 市内感染確認までの初期対応

#### (1) 検査法

4月28日から5月2日までは新型インフルエンザの確定検査ができなかったことから、コンベンショナルPCRによるAH1、AH3の測定により実施した3件はいずれも新型ではなく、A型陰性であった。

感染研から送付されたマニュアルに従い検討したところ、良好に検査できることから、5月3日から緊急検査の対応が可能となった。

定点ウイルスサーベイランスの培養後の確認のためのHIテストができなかったことから、インフルエンザの感染が疑われる培養株についてリアルタイムPCRで確認した。

#### (2) 検査体制の整備

5月3日からウイルス担当者2名で24時間受付可能としたが検体数も数件で1日2回の検査で対応した。

5月28日より応援体制を確立し一次応援体制(細菌担当者3名、感染症検査担当係長1名)、二次応援体制(食品、保健、環境担当者6名)を検討し、一次応援体制で時間外、休日に対応した(表1)。

表1 全数把握時の検査体制の確立  
(24時間検査体制)：5月28日～

検査人員	ウイルス担当者2名 一次応援 細菌担当者3名、感染症検査担当係長1名 二次応援 食品、保健、環境担当者6名
連絡体制	係長又は課長が保健所と搬入等の調整 検査開始時間は不定時で24時間の検査体制 休日は自宅待機、原則夜間の検査なし 1回の検査に当番制で1～2名
収集搬入	保健所医師が検体採取、一部発熱外来、医療機関で採取 保健所職員が公用車又はタクシーによる搬入
検査報告	係長、又は課長が保健所に検査のつど電話報告 成績書は庁内メール便

#### (3) 検査機器の整備

ウイルス検査用として使用していたリアルタイムPCR7500型(ABI社製)は1台で、主にノロウイルス検査で使用していた。食中毒事件と新型インフルエンザ検査はいずれも緊急性を要するため、バックアップ機の導入が必要であった。そこで、遺伝子組換え食品検査用として使用していたリアルタイム

PCR7000型(ABI社製)をノロウイルス検査用とした。また、保健所市場検査係のリアルタイムPCR7300型(ABI社製)を借用し、さらに補正予算でリアルタイムPCR7900型(ABI社製)を購入し、常時2台体制とした(表2)。

表2 全数把握時の検査体制の確立  
(24時間検査体制)：5月28日～

検査法	リアルタイムPCR(A、新型) Conv.PCR(AH1、AH3) 同時検査から、A陽性・新型陰性時のみConv.PCR実施に変更
検査機器	当初 リアルタイムPCR7500 1台 リアルタイムPCR7000 1台(食品用) Conv.PCR2台、抽出装置1台 追加 リアルタイムPCR7300 1台 (保健所市場検査係から借用：5/25～8/24) リアルタイムPCR7900 1台 (補正予算で購入：9/30納入)
処理能力	リアルタイムPCR 20検体/1回 5時間 最大検査回数 5回/日 最大100検体/日 Conv.PCR 1回/日 6時間

#### (4) 処理能力

リアルタイムPCRでは、A型と新型を同時に検査することから、1回の検査は20検体で前処理を含め5時間で、最大検査回数5回とし、一日の最大処理能力は100件までとした(表2)。

#### (5) 関係機関との連携

緊急検査の依頼、検査の報告などの保健所との連絡は、市衛研の微生物係長、生活科学課長が担当し、24時間体制とした。また、市衛研への検体の搬入はすべて、保健所が行った。

初期の疑似患者発生時は、緊急に感染研へ検体を搬入する必要があったことから、北海道警察と連絡をとり、千歳空港までの運送について協議した。感染研までの搬入は市衛研の職員が行うこととした。

全数把握時の検査報告は検体搬入後6時間以内で保健所に報告することとして対応し、報告後保健所は陽性例の発見について速やかに広報することとした。

### 3-3 全数把握期間の検査状況

#### (1) 検査法確定までの対応

HA 遺伝子情報から新型インフルエンザにおいてもコンベンショナルPCRでAH1陽性になると判断し検査を実施し、AH1陽性の場合には新型、Aソ

連型の確認のため、シーケンスによる遺伝子確認と感染研への検体送付を検討した。

検査法確定までに4月28日から5月1日まで3検体の依頼があり、コンベンショナルPCRでAH1、AH3陰性であることを確認し陰性とした。

新型確認のための試薬が連休中の5月2日に市衛研に届き、5月3日に検査可能であることを確認した。

### (2) 検査結果

4月28日から7月24日までの全数把握期間の検査件数は表3に示すとおり146件で、そのうち新型58件、Aソ連型1件、A香港型9件が確認された。札幌市内での新型1例目は6月11日に検出され、渡航歴のある患者だった。また、7月上旬には、蔓延地域での滞在歴のない小学生での感染が確認された。

札幌市内での新型1例目発生時に保健所、市衛研合同で午後8時に記者発表を行った。その後検体を感染研に送付した。

表3 新型インフルエンザ検査件数


	検査件数	新型	Aソ連	A香港	B型
全数把握(4/28~7/24)	146	58	1	9	0
クラスターサーベイランス(7/29~8/24)	25	25	0	0	0
入院サーベイランス(7/27~3/31/2010)	157	116	0	1	0
ウイルスサーベイランス(3/27~3/31/2010)	876	493	0	10	38
合計	1,204	692	1	20	38

### (3) 迅速診断キットとの相関

検査対象が迅速診断キットA型陽性、あるいは医師が疑う例として検査依頼があった。5月、6月は検体搬入時、市衛研でも迅速診断キットでの確認を行ったところ、図1に示すとおり医療機関でA型陽性23検体中16検体で市衛研の迅速診断キットで陰

性であった。また、AB型いずれも陽性で送付された検体は迅速診断キット、PCRいずれも陰性であった。

5~6月			PCR検査結果	
医療機関迅速診断キット結果	衛生研究所迅速診断キット結果		+	-
A+	23	+	7	0
			1	15
	-	16		



医療機関で陽性と判断しPCR検体が衛研に搬入された事例

医療機関でのキットの判定が未熟なための偽陽性と判断

図1 迅速診断キット陽性例の検討

表4に示すとおり7月に検査を実施しPCRでA型陽性となった60検体中47検体が迅速診断キットで陽性であり、陽性率79%であった。

表4 迅速診断キット偽陽性例

5~6月			7月		
PCR	-	+	PCR	-	+
迅速			迅速		
A-	14*	1 <small>新型0 香港型1 ソ連型0</small>	A-	22*	13 <small>新型13 香港型0 ソ連型0</small>
A+	15	8 <small>新型2 香港型6 ソ連型0</small>	A+	12	47 <small>新型43 香港型3 ソ連型1</small>
AB+	1	0	AB+	2	0

\*同一患者複数検査事例あり

### 3-4 集団・入院サーベイランス状況

7月24日に全数把握から集団サーベイランス体制に移行し、集団での緊急PCR検査を実施した8月24日まで、表3に示すとおり25件の検査を実施し、全数が新型と判定された。また、入院サーベイランスとしては平成22年3月31日までに、157件の検査を実施し、新型116件、A香港型1件が確認されている。

なお、札幌市内で平成22年3月31日までに3名の死亡が確認された。

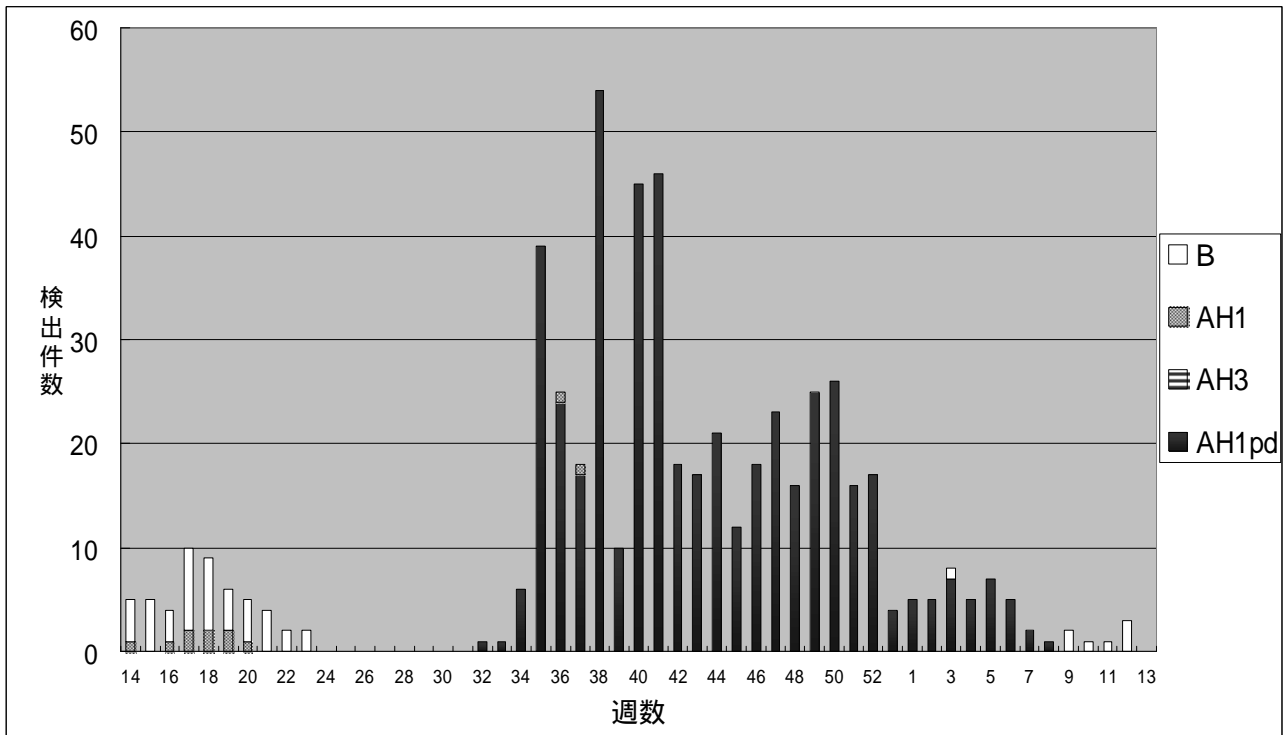


図2 検査定点ウイルスサーベイランス検査（2009年4月～）

### 3-5 定点ウイルスサーベイランス状況

定点ウイルスサーベイランスで新型の検査を実施した3月27日から平成22年3月31日までの期間について図2及び表3に示すとおり、検査実施876件中、493件の新型、10件のA香港型、38件のB型が確認されたが、Aソ連型は確認されていない。定点ウイルスサーベイランスの4月から12月末までの受付数は、図3に示すとおり36週以降増加し、2008年の498件に対し、2009年は868件と約1.7倍に増加している。また、5月16日神戸市で渡航歴の無い高校生の新型インフルエンザ発症が確認されたため、その時点で検査未実施の4月、5月分定点ウイルスサーベイランス検体の中に新型インフルエンザのある可能性があるかと判断し、5月17日、ウイルス担当職員1名が1日で77検体のPCR検査を実施した。

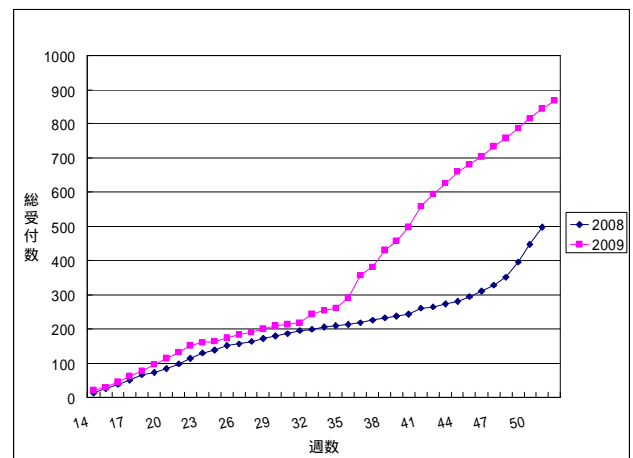


図3 感染症サーベイランス検体受付件数の推移（2008年,2009年比較）

### 3-6 札幌市のインフルエンザ発生動向

#### (1) 札幌市感染症発生動向調査

市衛研では、「札幌市における主な感染症の発生動向」において毎週ホームページで公開すると共に、「新型インフルエンザ関連情報について」を新たに作成し、札幌市での検査情報を含め市民に最新情報の提供を行った。

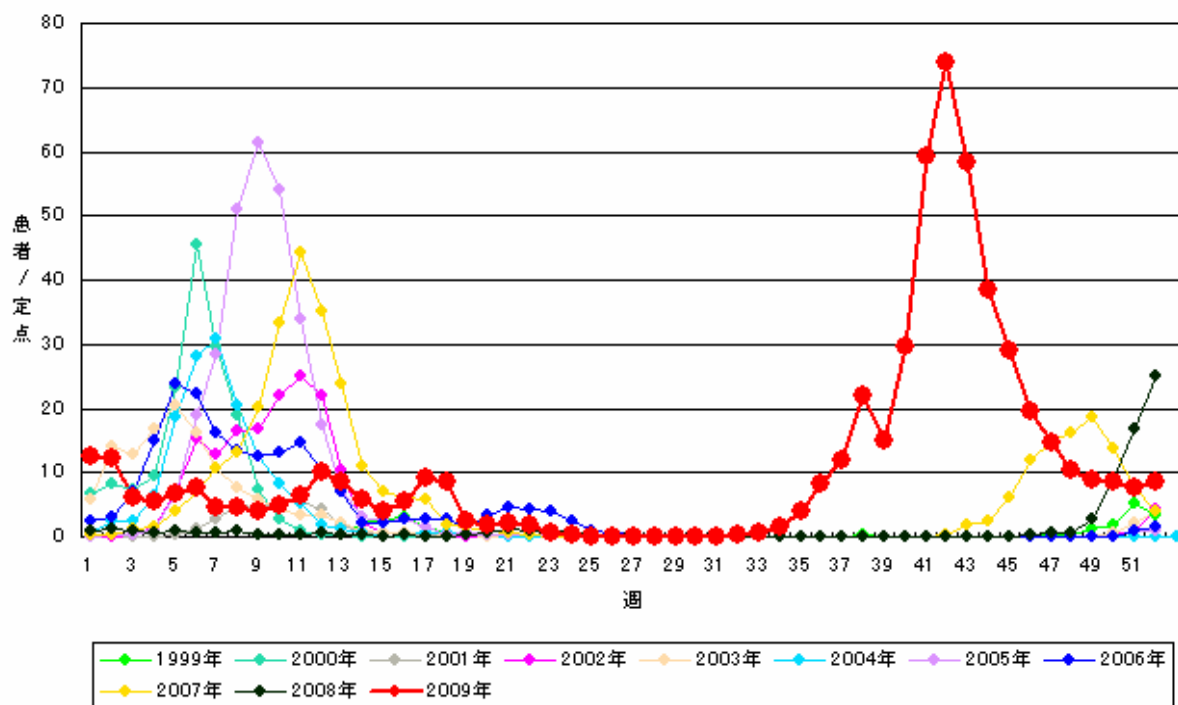


図4 インフルエンザ定点あたり報告数(札幌市)

(2) 札幌における発生動向

札幌市のインフルエンザ定点あたり報告数は、図4に示すとおり2008/09シーズンの第23週には定点あたり報告数が1.0を下回り、季節性インフルエンザ流行が収束に向かった。この第23週の6月11日に札幌市の第1例の新型インフルエンザが確認された。第33週の8月9日に定点ウイルスサーベイランスの最初の新型インフルエンザが検出され、第34週に定点あたり報告数が1.52と1.0を超え2009/10シーズンのインフルエンザ感染拡大が始まった。第37週に10.02と注意報レベル、第41週に59.10と警報レベルを超え、第42週に定点あたり74.02でピークとなった。その後第49週に8.84と警報解除基準となった。

2009/10シーズンは第37、38週にA香港型を各1件検出し、速報として情報提供したが<sup>1)</sup>、主に新型の感染拡大が確認された。

3-7 タミフル耐性解析検査

タミフル耐性解析については、菊地ら<sup>2)</sup>が報告するため、ここでは省略する。

4. 考察

4-1 事前準備体制

高病原性鳥インフルエンザ(A/H5N1亜型)を想定し、札幌市では2005年12月に新型インフルエンザ対策連絡会議を設置し、2006年2月に札幌市新型インフルエンザ対策行動計画を作成した。また、札幌市感染症健康危機管理実施要領に基づく、札幌市感染症対策本部会議を開催し、初期の対応に当たった。

しかし、国から示される対策の通知が頻回に変更され、その都度検査体制に影響した。

4-2 初期検査体制と問題点

市衛研は高病原性鳥インフルエンザ(A/H5N1亜型)を想定したリアルタイムPCR法、コンベンショ

ナル PCR による AH1、AH3 の測定法は準備していたが、想定外のブタ由来インフルエンザ A/H1N1 亜型の発生で、初期検査対応に苦慮した。地方衛生研究所(以下、地衛研)間連絡や CDC などの情報を収集し、5月2日に感染研から新型の PCR 試薬が送付され検査法も示されたことから、5月3日には検査実施可能になった。5月18日の厚労省の事務連絡まで、擬似症患者は全例地衛研と感染研の両方の検査が義務付けられていたことから、擬似症患者が確認された場合、職員が検体を緊急搬送する必要があった。札幌市での相談事例では迅速診断キットで A 型陰性であったり、A 型陽性でも蔓延している国又は地域への渡航歴がなく擬似症患者の定義に一致しなかったため緊急搬送はなかったが、北海道警察と緊急搬送を想定した調整を行うなどの対応が必要であった。5月7日には感染研において配布キットの検査有効性が確認されており、早い段階で地衛研の検査結果で判定可能と思われた。

発生当初から検体採取後速やかに検査を行い、結果について広報することになっており、24 時間休日もなく対応せざるを得ない状況であった。ウイルス担当者は 2 名であり、検体数の少ない時期は対応可能であったが、国内発生後は、帰国者のほか大阪、神戸方面の旅行者も含まれる様になり検査数が増加してきたことから、所内で対応可能な職員に検査法の実技研修を行い、5月28日から是一次応援体制 4 名を含む 6 名で、時間外や休日対応を行った。感染拡大を想定し、二次応援を含む 12 名での 1 日 5 サイクルの検査体制について検討したが、そこまでの検査数増大はなかった。

当初ウイルス検査用のリアルタイム PCR(7500 型)は 1 台のみであり、5月中旬にノロウイルス食中毒を疑う事例に関係する便、食品検体が 30 件検査依頼され、1 台では対応困難であった。そのため、遺伝子組換え食品検査用のリアルタイム PCR(7000 型)をノロウイルス検査用として活用した。また、同時並行検査やバックアップ用に保健

所市場検査係のリアルタイム PCR(7300 型)を借用し、その後補正予算でリアルタイム PCR(7900 型)を購入することができた。しかし、購入予算は臨時議会での補正予算で対応したことから、予算成立までに時間を要し、9月30日に納入となり緊急での機器導入方法について課題があった。

5月16日神戸市で国内第 1 例が発生したことから札幌市でも対策会議を開催することになり、この事例が定点ウイルスサーベイランスの検体であったことから、札幌市内の感染拡大確認のため 4 月、5 月分の定点ウイルスサーベイランス 77 検体を職員 1 名が 5 月 17 日の休日 1 日で緊急 PCR 検査を実施した。この緊急検査時には、初期で人的体制が万全でなく、担当者の過大な負担を強いることとなった。

6月11日に市内第 1 例目の海外渡航歴のある陽性者発見となったが、他の自治体で発見されている中で陽性例が出ないことから職員の不安があった。また、記者発表に市衛研職員が同席することで、市衛研の存在を市民にアピールできるよい機会であった。

札幌市第 1 例目確定患者は感染症病棟に隔離され、4 回 PCR 検査を実施したが陰性とならず退院が延長され、退院の基準について検討が必要であった。

5 月、6 月は検体搬入時、市衛研でも迅速診断キットでの確認を行った。医療機関で A 型陽性 23 検体中 16 検体で市衛研の迅速診断キットで陰性であり、一部の医療機関から判定後のキットの提供を得たが、ラインの確認できない明らかな陰性を弱い陽性と判断している例が確認できた。また、AB 型いずれも陽性で PCR 陰性例もあり、非特異反応と思われる例も確認できた。

一方、7月に検査を実施し PCR で新型インフルエンザ陽性となった 60 検体中 47 検体が迅速診断キットで A 陽性であり、陽性率 79%と迅速診断キットで陰性となる例も多く認められた。



#### 4-3 関係機関との連携

市衛研では高病原性鳥インフルエンザを想定した検査体制を整備していたことから、新型株がブタ由来であっても速やかに検査法が示され、1日の検討で使用のめどがたち、5月3日から検査可能となった。感染研からの情報や地衛研間の連携もスムーズに行えた。しかし、当初は国の方針で確認検査を地衛研と感染研の両方で実施となっていたことや、水際作戦で国内感染を防ぐことが可能という幻想を抱かせるなど厚労省の度重なる方針変更があり、地域の実情と必ずしも一致しないこともあったが、保健所を中心とした積極的な対策によって初期、蔓延期に対応できたものと思われる。

緊急検査の必要性の判断は保健所医師職が対応し、直接医療機関から市衛研への検査申し込みとできなかったことから、検査体制の維持と検査依頼及び報告が混乱なく行えたことは評価すべきと思われた。

#### 4-4 ウイルスサーベイランス事業

定点ウイルスサーベイランスは小児科、内科、眼科の15か所から集められているが、国からの通知の変更により検体数に制限を設けなかったことから、一時的に1医療機関から多量に依頼されることになり混乱したため、従来どおり1医療機関当り1週間5件程度として実施することとした。しかし、昨年実績と比較して1.7倍の検査数となり、インフルエンザ以外の確認が一部滞る結果になった。

定点ウイルスサーベイランスでの型別検出状況の調査では蔓延期になってから37、38週で確認されたA香港型2例以外すべて新型となり、迅速B型陽性と報告されていた検体の確認検査においてもB型ではないと判明するなど、医療機関では迅速診断のみの情報のなかで、型別検出状況調査は重要な意味を持った。

#### 5. まとめ

メキシコ、米国からのブタ由来インフルエンザウイルスA/H1N1亜型の全世界的な流行が起こり、市衛研は感染症対策担当部局である保健所と連携を

とり検査を実施すると共に、札幌市の対策においても連携や助言を行い、健康危機に対応した。

検査法については、高病原性鳥インフルエンザA/H5亜型を想定した検査体制が整備されていたことから、発生早期に検査可能となり、緊急性や検体数にあわせた組織体制で対応することができた。保健所の発熱相談センターでは市民や医療機関からの情報を集約し、市衛研へ検査依頼することから、市衛研との連絡体制が保健所1か所となり、混乱なく検査を実施できた。

札幌市の1例目の患者発生は6月11日であり、すでに発生していた他自治体の情報も十分得られ、適切な対応が可能であった。北海道は、学校の夏休み明けが8月中旬と早いこともあって、小中学校を中心とする流行が全国に先行したが、学級閉鎖等の措置を講じた結果、小児科での休日診療に混乱はあったものの、第1波は終焉した。

この間、定点ウイルスサーベイランスでインフルエンザの型別調査を精力的に実施し、新型を493件検出し、また、タミフル耐性解析も積極的に実施した。

今後、このウイルスが高病原性に変異する可能や薬剤耐性が高頻度になることも考えられることや、新たなA/H5亜型の感染拡大も考えられることから、ウイルスサーベイランスで状況を把握すると共に、情報を的確に迅速に提供する必要性を感じた。

今回のインフルエンザパンデミックは行政が科学的に立ち向かったモデルとして有意義なものであり、今後新たに発生するさまざまな健康危機に生かされていくことを望む。

この報告の一部は厚生労働省科学特別研究事業として報告した<sup>3)</sup>。

#### 6. 文献

- 1) 村椿絵美他、2009/10 シリーズ初のインフルエンザウイルスAH3亜型分離 - 札幌市、病原微生物検出情報、30(11),297 - 298,2009

- 2) 菊地正幸他、札幌市衛生研究所年報、37,111 - 113,2010
- 3) 矢野公一、菊地正幸、村椿絵美他：札幌市における新型インフルエンザ A/H1N1swI 初期対応と今後

の変異・拡大への検討について、平成 21 年度厚生科学研究費補助金（厚生労働省科学特別研究事業）「地方衛生研究所における検査能力の検証と今後の在り方検討」分担研究報告書、2010