

感染症発生時の公衆衛生的対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究
分担研究報告書

季節性インフルエンザ及び新型インフルエンザ発生時の
リスクアセスメントのためのサーベイランス

研究分担者 谷口 清州 (国立病院機構三重病院臨床研究部長)
研究分担者 堀口 裕正 (国立病院機構本部総合研究センター主席研究員)

研究要旨

国立病院機構にて全国 143 病院から毎月業務上収集されている DPC・レセプトデータからデータベースを作成し、季節性インフルエンザにおいて、インフルエンザによる外来受診者数の全外来受診者に占める割合、時間外外来受診者数とそれに占めるインフルエンザ患者の割合、全入院数に占めるインフルエンザ患者の割合、インフルエンザによる病床占有率、入院患者に占めるハイリスク者、重症者の割合などを算出して、季節性インフルエンザのベースラインと閾値を設定した。これまでの分子データだけのサーベイランスとは異なり、死亡者が増加した場合でも、インフルエンザ自体の重症度が増加して致死率が上昇したのでは無く、高齢者層の罹患率が増加したことによるものであることを示すことができた。NHO のオンラインデータベースを使用することによって、新たな負担を増やすことなく、インフルエンザの流行と重症度について、効率的にリスクアセスメントができることが示された。

A. 研究目的

我が国では、新型インフルエンザへの事前準備として、主に A/H5N1 亜型の高病原性を想定した準備が行われていたが、2009 年に発生した実際のパンデミックは A/H1N1 亜型で多くは軽症であった。政府の新型インフルエンザ対策の評価は、厚生労働省新型インフルエンザ対策総括委員会において議論されているが、あらかじめ決められたガイドラインに沿って対応され重症度に応じた対応ができなかったこと、新型インフルエンザ発生時のみの入院サーベイランスでは過去の季節性の状況と比

較できず、重症度がきちんと評価できなかったことなどが挙げられている。世界保健機関(WHO)においても同様の議論があり、フェーズ分けが単に地理的な伝播だけで規定され、重症度などを評価したものではなかったこと、その結果、対応が柔軟性に欠けたことが取り上げられている。

これらに基づき、WHO は Pandemic Guidance を改訂したが、改訂の基本方針は Risk assessment に基づく Risk management である。日本政府も WHO ガイドラインを踏襲し、発生時にリスクアセスメントを行って、病原性・感染力に応じて柔軟

な対策をとることが国の行動計画にも明確に記載されている。WHO は新型インフルエンザ出現時にリスクアセスメントのための3つのコンポーネント(Transmissibility; 感染性、Seriousness of clinical illness; 臨床症状の重症度、Impact on the health care sector; ヘルスセクターへのインパクト)を提唱している。

しかしながら、現状では日本にはリスクアセスメントを前提としたサーベイランス/情報収集体制はなく、事前に準備しておくことが緊喫の課題である。一方では、サーベイランスというものは、臨床現場からの報告に端を発し、それが地域単位でまとめられたのち、中央に集約され、解析・評価・還元されて対策に活かされる。臨床現場からの正確で迅速な報告が最も重要であるが、新型インフルエンザ発生時、あるいは季節性インフルエンザであっても流行極期には臨床現場は非常に多忙であり、その報告の負担も考慮する必要がある。

近年臨床現場での電子カルテの導入は一般化しており、すべての所見、検査オーダー、処方などはすべて電子カルテを通して行われるため、この時点で入力されたデータをサーベイランスに利用すれば、臨床医はサーベイランスのために新たに作業を行う必要は無く、負担が軽減され、かつ、報告漏れも最小限となることが期待される。これまでも電子カルテを利用したサーベイランスシステムは考えられてきているが、その規格の違いやネットワークにて基本的に個人情報である電子カルテ情報を共有するにはいろいろな困難があり、流行のトレンドを追う以上に十分な情報を集約するこ

とは難しかった。

一方、国立病院機構では過去、国立病院機構三重病院を中心としてインフルエンザのリアルタイムサーベイランスを行ってきた実績があり、また国立病院機構本部では全国の国立病院機構所属病院のDPC・レセプト情報を通常業務として月単位で集約しており、これらは必要な業務的な処理を行った後には、順次データベースとして保存されている。これを二次的に利用することによって、現場に負担をかけずに全国の国立病院の受診、入院した症例の情報を解析することができる。また、もともとの目的から、病床稼働率などが算定出来るような構造になっているため、季節性/新型インフルエンザ発生時に、その医療負担を評価できる可能性がある。

本研究の目的は、新型インフルエンザ発生時に、迅速にリスクアセスメントができることを目標として、事前にその枠組みを作成し、必要なIndicatorsを設定し、それらを可能にするサーベイランス体制を設置しておくことである。リスクアセスメントの3つのコンポーネントのうち、Transmissibilityは、疫学調査などによってTransmission treeの解析などから、Attack rate、Secondary attack rate、Generation time、基本再生産率(R_0)などを算出して検討する必要があるため、医療機関における患者情報からは評価できない。故に、今回の目的からは除き、臨床的重症度、医療機関へのインパクト(負荷)の二つを対象とする。現状のDPC・レセプトデータから作成されたデータベース中のデータや構造を評価し、サーベイランスへの応用の可能性、またデータの抽出方

法を検討するとともに、季節性 / 新型インフルエンザ出現時のリスクアセスメントに必要な情報を設定する。国立病院機構本部においてレセプトデータから抽出されたデータをリスクアセスメントの観点から検討評価し、これらのサーベイランスへの応用の現実性、その有効性を検討する。最終的には記述的な重症度評価と含めて、国立病院機構ネットワークを用いたリスクアセスメントのための情報収集と提供体制について提案を行う。

B. 研究方法

レセプト / DPC データは上述のように国立病院機構本部が通常業務として収集されているが、本研究のために順次データベースとして構築していく。これらは前年度に引き続き、元データの構造解析、データ抽出、研究データベースの構築について、堀口分担研究者によって行われている。本分担研究として、リスクアセスメントに必要な Indicators を設定し、それに必要な基礎データを確定したあと、堀口分担研究者によって、すべての個人情報が含まれない形にてデータを抽出し、そのデータを元に以下の解析を行う。

データ使用について、倫理委員会にて承認を受けた後、国立病院機構本部に使用申請を行い、データの提供を受けた。提供を受けるデータは、2008/09、2009/10、2010/11、2011/12、2012/13、2013/14 のそれぞれのシーズンにおける解析を必要とするため、2008年7月から2014年8月までとし、必要な項目について以下に記述する。

1) 対象とする病院とその属性について

全病院について全病床数、全外来患者数を母数とした検討および各病院別の全病床数と全外来患者数を母数とした検討

全病院について、急性病床数、一般外来患者数(特殊外来・フォローアップ外来を除く)を母数とした検討および各病院別の急性病床数と一般外来患者数(特殊外来を除く)を母数とした検討

全病院をそれぞれ、慢性病床(精神科を含む)をメインとする、あるいは神経難病など特定疾患患者の入院がほとんどである病院と慢性病床と急性病床を併せ持つが、地域において急性疾患の基幹病院と位置づけられる病院に分類し、それぞれの類型で検討する。

上述の検討を、年齢群別で行う。一般的には小児科は14歳以下で、内科はそれ以上であるので、0-14歳、15-64歳、65歳以上の3区分で行うが、入院症例別の検討では、より細かい0-4歳、5-9歳のように5歳刻みで行う。

2) 検討する Indicators について

外来における指標(流行状況の指標)
外来患者数に占めるインフルエンザ患者数比率:インフルエンザ診断数 / 外来患者数(一般外来者数、時間外・救急受診者数)

入院における病院への負荷の指標
インフルエンザ病棟占有率:インフルエンザ入院数 / 全急性入院患者、インフルエンザ新入院数 / 全新入院数

インフルエンザの重症化の指標
酸素療法例 / 全インフルエンザ入院数(あるいは全急性入院患者、全入院患者)

非侵襲的陽圧換気(NPPV)施行件数/全インフルエンザ入院数

人工呼吸器療法施行件数/全インフルエンザ入院数

ECMO 実施数/全インフルエンザ

CT/MRI 施行件数/全インフルエンザ入院数

死亡退院数/全インフルエンザ退院数

リスクグループの評価

インフルエンザ入院例、酸素使用例、人工呼吸器例、死亡例における年齢分布

インフルエンザ入院例、酸素使用例、人工呼吸器例、死亡例における基礎疾患比率(特定疾患指導管理料算定)

3) Indicators の閾値の設定

WHO のパンデミックインフルエンザの評価ガイドラインに沿って、上記それぞれの indicators について統計学的な検討を行い、全データの median を季節性流行閾値、シーズン毎のピークの平均を季節性流行の標準として季節性ピーク平均、この平均値と季節性流行閾値の中間値を中間閾値、そして季節性ピーク平均の 90%信頼区間の上限を警戒閾値として計算した。

(倫理面への配慮)

解析に使用するデータは、すべて個人情報を含まない集計データを用いるため、倫理的な問題は発生しない。また、データの使用に関しては、国立病院機構三重病院倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

C-1) 抽出データ

業務上で収集しているレセプト/DPC デ

ータのデータベース整備と抽出は、本年度は、2014年11月から2015年3月までのデータが追加され、2012/13、2013/14、2014/15シーズンと、3シーズンのデータが利用可能となった。入院例ラインリスティングデータ(表1)と外来・入院データのファイル構造(表2)を以下に示す。

C-2) データ解析

昨年度は、データの基本的な解析を行い、一般外来受診者数とそれに占めるインフルエンザ患者の割合、在院患者数に占めるインフルエンザ患者数の割合の傾向を分析し、感染症法に基づく発生動向調査のトレンドとほぼ一致していることが判明した。また全インフルエンザ入院患者数に占める、酸素療法、人工呼吸療法、死亡退院の比率により、重症度の評価に使用できると考えられた。また年齢群別のインフルエンザ入院や基礎疾患の状況もあきらかとなった。今年度はデータが利用できるようになった3シーズンにおいて、具体的に季節性インフルエンザの外来状況、入院病床への負担を評価し、重症度の推移を解析した。

C-2-1) 外来におけるインフルエンザのインパクト

解析は今後感染症法に基づく発生動向調査との比較検討を行うために、発生動向調査の調査日付枠と同様の疫学週にて集計を行った。全病院、慢性期病床が中心である医療機関を除外した急性期疾患を中心にみている医療機関、地域の基幹医療機関にわけて解析を行ったが、そのトレンドはほとんどかわらなかったため、以降の結果は基幹病院のものを示す。

毎週のインフルエンザ患者受診者数とそ

れの総外来患者数に占める割合の推移を図1に示す。インフルエンザ患者数はピーク時1週間に7,000-9,000名で、その割合は平均4.1%であった。グラフ中一時的に高くなっているのは年末で、このときには外来受診全体に占めるインフルエンザ患者の割合が非常に高くなっている。全体の外来患者に占める割合も、年末のスパイクも2014/15シーズンにて最大であったが、設定された警戒閾値は超えていなかった。同様に時間外外来患者数に占めるインフルエンザ患者の割合のピーク値(図2)は、平均で36%、2014/15シーズンに最大であったが、同様に警戒閾値は超えていなかった。

C-2-2) 入院病床におけるインフルエンザのインパクト

入院症例数も外来受診者数と同様に疫学週にて集計を行った。インフルエンザによる新入院患者数は、流行を反映して、2014/15シーズンに大きなピークを描き(図3)、全入院患者数に占めるインフルエンザ患者の割合のピークも平均9.8%のところ、13.7%に達した(図4)。在院患者数に占めるインフルエンザ患者の割合のピーク平均は12%で(図5)、2012/13、2013/14シーズンでは超えていなかったが、2014/15シーズンではこれを超えていた。WHOガイドラインにて算出した警戒閾値は16%であり、これを超えることはなかった。

C-2-3) インフルエンザの重症度

インフルエンザ入院例における、死亡退院数は過去2シーズンに比して、2014/15シーズンでは大きく増加したが(図6)、退

院患者を分母にとった死亡退院の割合は、3シーズンで大きく変わることはなかった(図7)。人工呼吸器施行率(図8)は、インフルエンザ入院患者の3-4%で2014/15シーズンは、過去のシーズンよりも低い値を示した。頭部CTの施行率はインフルエンザ入院患者の30-40%にて施行されていたが、3シーズンにおいて大きな変化はなかった。

D. 考察

本年度は2年目であったが、2012年以前のデータ構造が異なるためデータベースへの変換が遅れており、今年度は2014年11月から2015年3月までのデータを追加し、2012/13、2013/14、2014/15シーズンの3シーズンのデータが解析可能となった。初年度にデータをいろいろな面から多角的に解析し、その有用性とリスクアセスメントとて今後の社会的対策による影響を評価することについての利用可能性を検討した結果、これらのデータの有用性が示唆されたため、今年度は3シーズンの比較を行い、WHOのガイドラインに沿って、季節性インフルエンザのインパクトと重症度の評価を行った。

2012/13、2013/14、2014/15の3シーズンのインフルエンザの流行は、それぞれA/H3N2、A/H1N1pdm09とB型、A/H3N2が主流株で有り、特に2014/15シーズンは流行開始が早く、患者数が多く、巷では重症例が多かったとの感触であった。感染症発生動向調査による累積患者報告数は、それぞれ238.94、300.94、288.76にて、2013/14シーズンにB型がシーズン後半に

多発したため、累積患者数は多かったが、ピークは 2014/15 シーズンが最も高かった(図9)。

外来受診者数に占めるインフルエンザ患者数のピークは 2012/13 シーズンが 3.95%、2013/14 シーズンが 3.76%に比して、2014/15 シーズンは 4.69%と最も高いピークを記録し、巷での患者数が多かったというのは、このピーク時の高さを反映しているものと考えられた。特にこれは時間外外来患者数に占めるインフルエンザ患者の割合が顕著で有り、他のシーズンよりも 10 数パーセント高い値であった。しかしながら、WHO の評価ガイドラインによる平均値は超えていたものの、警戒閾値には達せず、過去の経験から大きく逸脱した値ではないと考えられた。

インフルエンザによる新入院患者は、シーズン毎に大きな変化は無かったが、週毎の入院数は 2014/15 シーズンでピークが高かった。新入院患者数に占める割合はそのピークをみると 13.7%と他の 2 シーズンの 8.6%、7.1%を大幅に上回っていた。これは一時的にせよ、医療機関外来にとっての負担ではあったと考えられるが、季節性変動の範囲内であった。同様に病床占有率も過去 2 シーズンに比して増加していることも示された。

インフルエンザの重症度評価として、人工呼吸器施行例を年齢群別にカウントした(図 10)。施行例数はシーズン間で大きな差は無かったが、A/H3N2 が流行した 2012/13、2014/15 シーズンでは高齢者の数が多かった。一方では入院インフルエンザ患者を分母にとって、人工呼吸器施行

例を分子にとって割合をみると(図8)、シーズン間の大きな差は無く、特にこれらのシーズンに呼吸器施行例が増加しているわけではなく、分母と分子が双方とも高齢者の数が増えているものと思われた。

インフルエンザ死亡退院症例は、年齢群別集計では 2014/15 シーズンにあきらかな増加がみられた(図6)。これは巷で言われていたように、実際にこのシーズンの死亡例は多かったということになる。多くは 65 歳以上の高齢者である。インフルエンザ患者退院数を分母にとって、入院症例の死亡率を検討してみたところ、死亡率自体は過去と大きくは変わっていなかった(図7)。

以上のデータから、2014/15 シーズンのインフルエンザは、流行が早期に開始して、規模も大きかったとされているが、早期に開始したのは、疑いのない事実であったが、規模自体は過去と大差なく、短期間に集中したために外来と入院数が急速に増加したことにより、インパクトとしては大きかったと考えられる。また死亡数は実際には多かったものの、そのウイルスの病原性が高かったり、臨床的重症度が高かったというエビデンスはなく、高齢者にて罹患数が大きかったため、最終的な入院比率、人工呼吸器施行数、そして死亡数が大きかったものと考えられた。実際、国立感染症研究所で推計されている超過死亡数は、2014/15 がこの 3 シーズンでは最も高かった。

これらから、これまでにインフルエンザのサーベイランスは、基本的に分子情報のみで評価されており、最終的に死亡者が多かたりすると、今シーズンのインフルエンザでは重症度が高かったのではないかと考

えられることもある。しかしながら、分母を同時に解析することによって、死亡者が高かったのは、その罹患年齢群が、特にハイリスクである高齢者層で多かったために、インフルエンザウイルスの重症度が高かったというわけではなかったというリスクアセスメントがなり立つのである。

今回の解析を通して、世界保健機関(WHO)のガイドラインに基づいたリスクアセスメントのための閾値も設定してみたが、いずれも季節性の平均とその90%信頼区間の上限の間にはいていた。もう少し解析シーズンを増やしての検討が必要であるが、WHOの設定している閾値は妥当なものと考えられる。

世界保健機関(WHO)は、新型インフルエンザへの対応ガイドラインとして発表している「Pandemic Influenza Risk Management WHO Interim Guidance」において、core severity indicatorsとして、インフルエンザ症例における肺炎発症率、全入院数に占める呼吸器症状による入院比率、全入院数に占めるインフルエンザの入院比率、人工呼吸器を必要とした症例数の比率、救急外来を受診したインフルエンザ患者比率などをrecommendしている。今回の解析により、国立病院機構のDPC・レセプトデータにより、毎日の外来患者数や入院患者数、在院患者数など分母情報が利用できるため、これらの分母を含んだ指標を効率よく算出できることが判明し、より精度の高いリスクアセスメントが可能である。また、国立病院機構のデータは、国立病院機構本部が業務として収集しているものであり、サーベイランスのための新たな現場の負担はな

く、より正確な評価が可能と考えられた。

今後、国立病院機構本部におけるデータベース整備を進めて、他のシーズンのデータも併せて解析し、来たるべき新たなパンデミックの際には迅速に現場の負担を最小限に抑えてパンデミックのリスクアセスメントを行うことが期待される。また、この解析から医療機関への負担も同時に評価できることが判明したが、パンデミックが発生した際には、スタッフ自身の罹患と公衆衛生対応によって、出勤できないスタッフが発生する。これにより、医療機関全体のCapacityが減少することが予測され、これによって閾値がどのように変化して行くかを検討していくことによって、公衆衛生対応による医療機関への影響も評価できると考えられる。医療機関のCapacityが減少すれば、直ちに医療体制の変更が必要となり、このタイミングの決定にも使用できるかもしれない。

E. 結論

国立病院機構がその業務として収集しているレセプトデータおよびDPCデータは、研究用データベースとして整備することによって、インフルエンザの重症度、医療機関への負荷を評価できることが示唆された。実際に3シーズンの季節性インフルエンザにて解析したところ、2014/15シーズンの死亡数の増加は、疾患の重症度が上がったわけでは無く、罹患年齢層がより高齢者層で多かったために起こったことであることがうかがわれた。また、これらのデータは季節性インフルエンザ流行の流行、医療機関への負担、そして重症度におけるベースラ

インと閾値を設定することが可能であり、新型インフルエンザによるパンデミックが発生した場合には、重症度評価や医療機関への負担の評価に使用できることが期待される。

G. 研究発表
特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

表1. 入院例ラインリストイング

システム名称		テーブル名
インフルエンザ研究		1退院患者1行データ
COL	COL 名称	説明
1	nhocd	病院コード
2	年齢区分	1:0-4 2:5-9 ...21:100-
3	性別	1:男 2:女
4	入院日	0~9からなる8桁の数字 YYYYMMDD
5	退院日	0~9からなる8桁の数字 YYYYMMDD
6	在院日数	
7	初日の入院基本料区分	
8	入院基本料算定日数	
9	死亡退院	1:死亡退院 0:その他
10	CT(回数)	
11	MRI(回数)	
12	酸素療法(日数)	
13	非侵襲的陽圧換気(NPPV)(日数)	
14	人工呼吸(日数)	
15	ECMO(日数)	
16	疾患	疾患別 0:なし 1:疑い 2:あり(確定)
17	投薬回数(タミフル、リレンザ、イナビル・ラピアクタ)	4種別
18	検査回数(インフルエンザ迅速キット)	

表2. 外来・入院数統計

システム名称		テーブル名
インフルエンザ研究		1病院1日1項目1行データ(入院)
COL	COL 名称	説明
1	nhocd	病院コード
2	日付	0～9からなる8桁の数字 YYYMMDD
3	項目	別紙参照
4	年齢区分	その日の年齢 1:0-14 2:15-64 3:65-
5	値	
システム名称		テーブル名
インフルエンザ研究		1病院1日1項目1行データ(外来)
COL	COL 名称	説明
1	nhocd	病院コード
2	日付	0～9からなる8桁の数字 YYYMMDD
3	項目	別紙参照
4	年齢区分	その日の年齢 1:0-14 2:15-64 3:65-
5	値	

図1. 週別インフルエンザ患者数および週別インフルエンザ患者数 / 総外来受診数

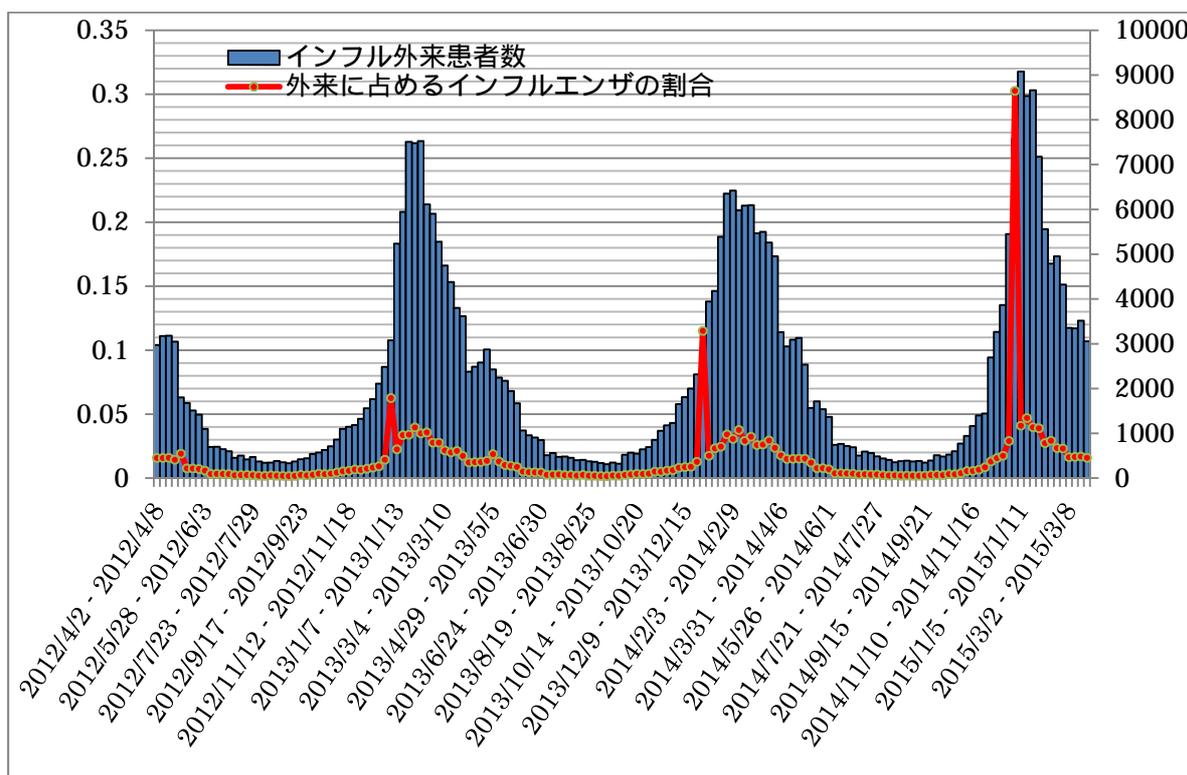


図2. 週別時間外インフルエンザ患者数 / 総時間外受診数

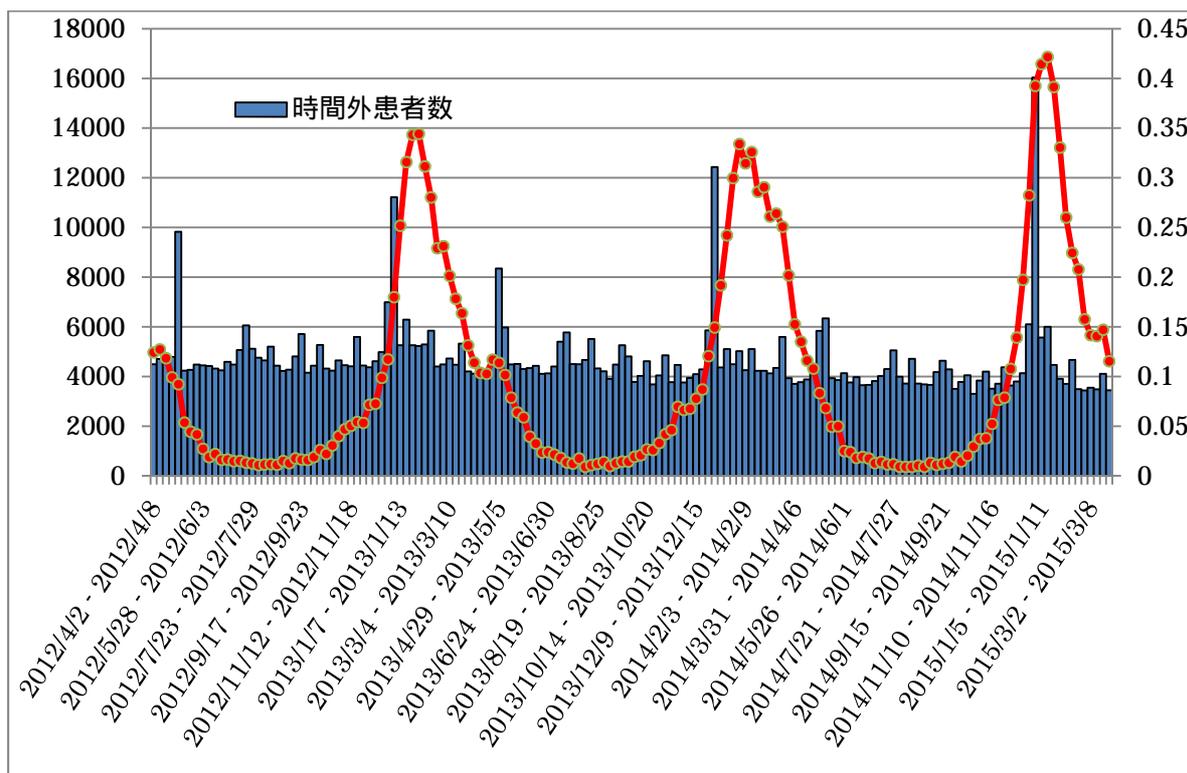


図3. 週単位総インフルエンザ新入院数

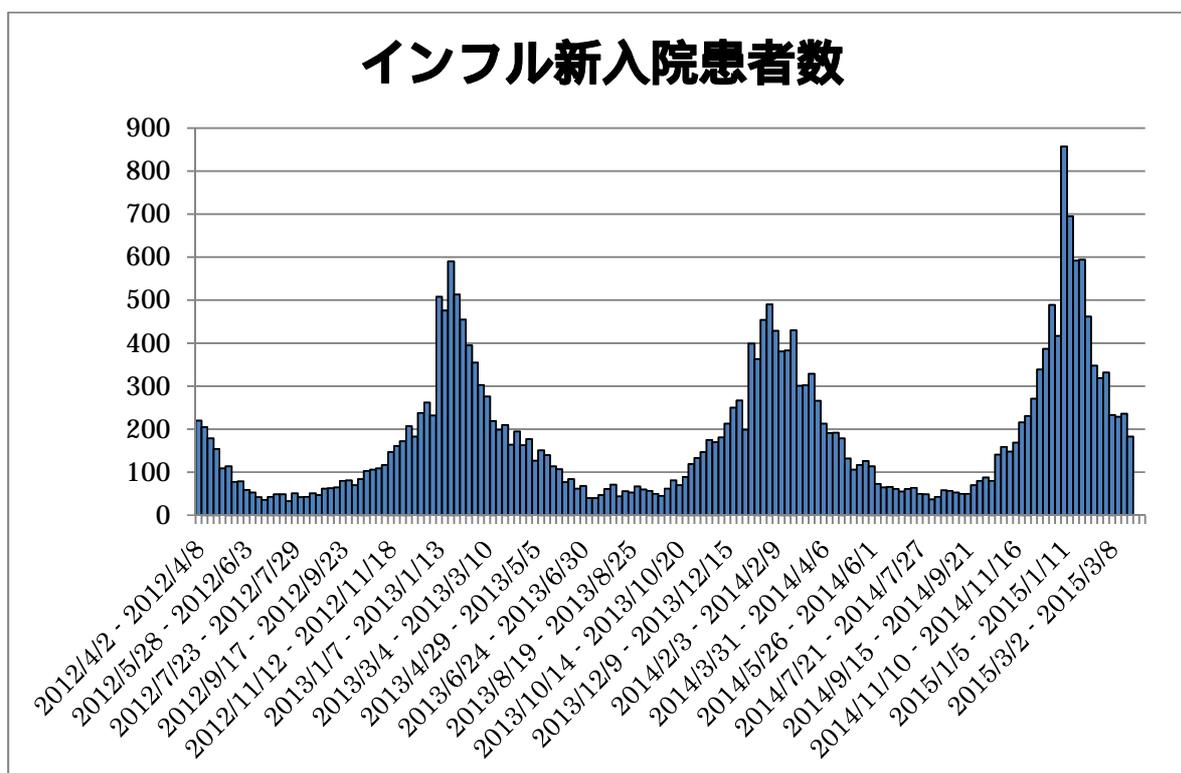


図4. インフルエンザ新入院数 / 総新入院患者数

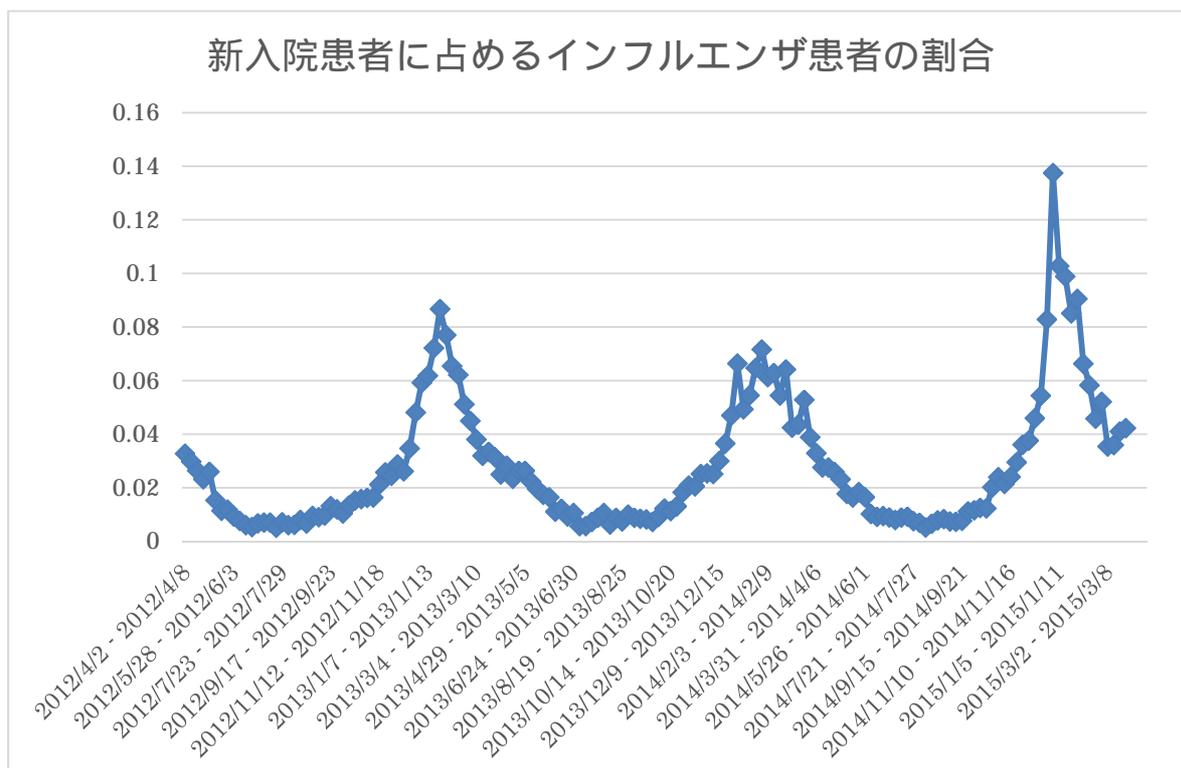


図5 . インフルエンザ患者数 / 総在院患者数

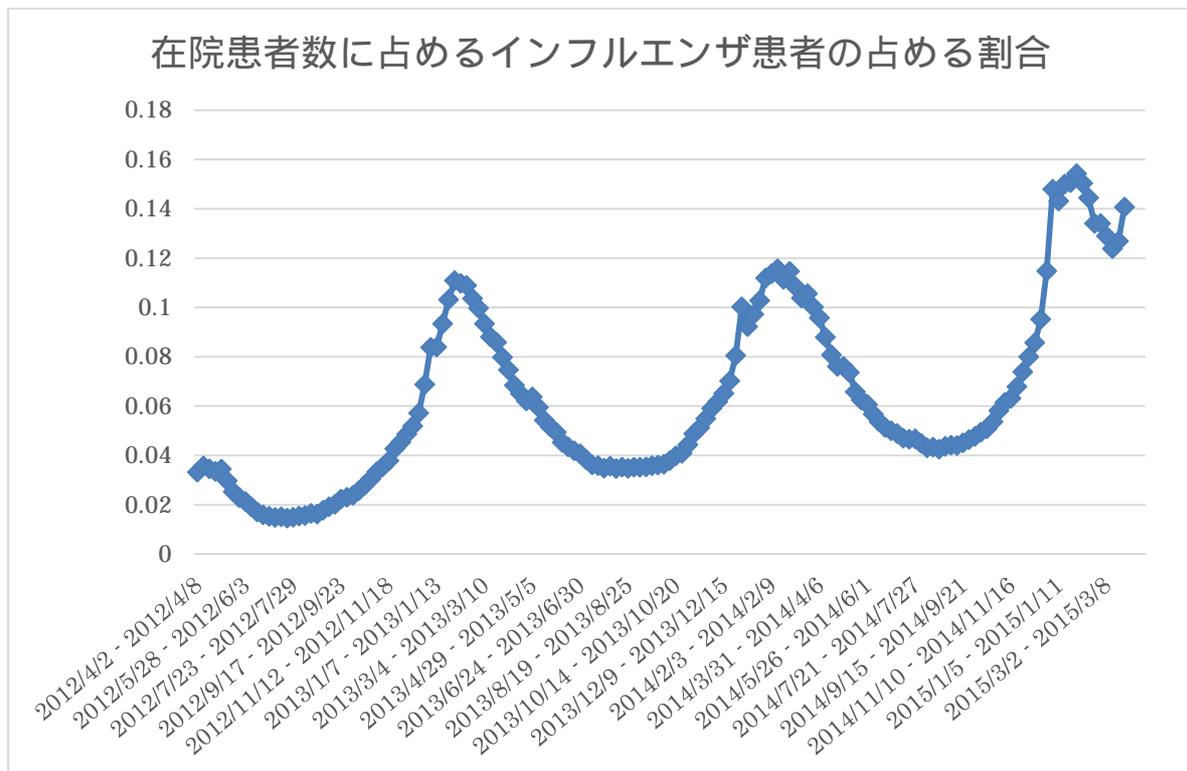


図6 . インフルエンザ死亡退院数

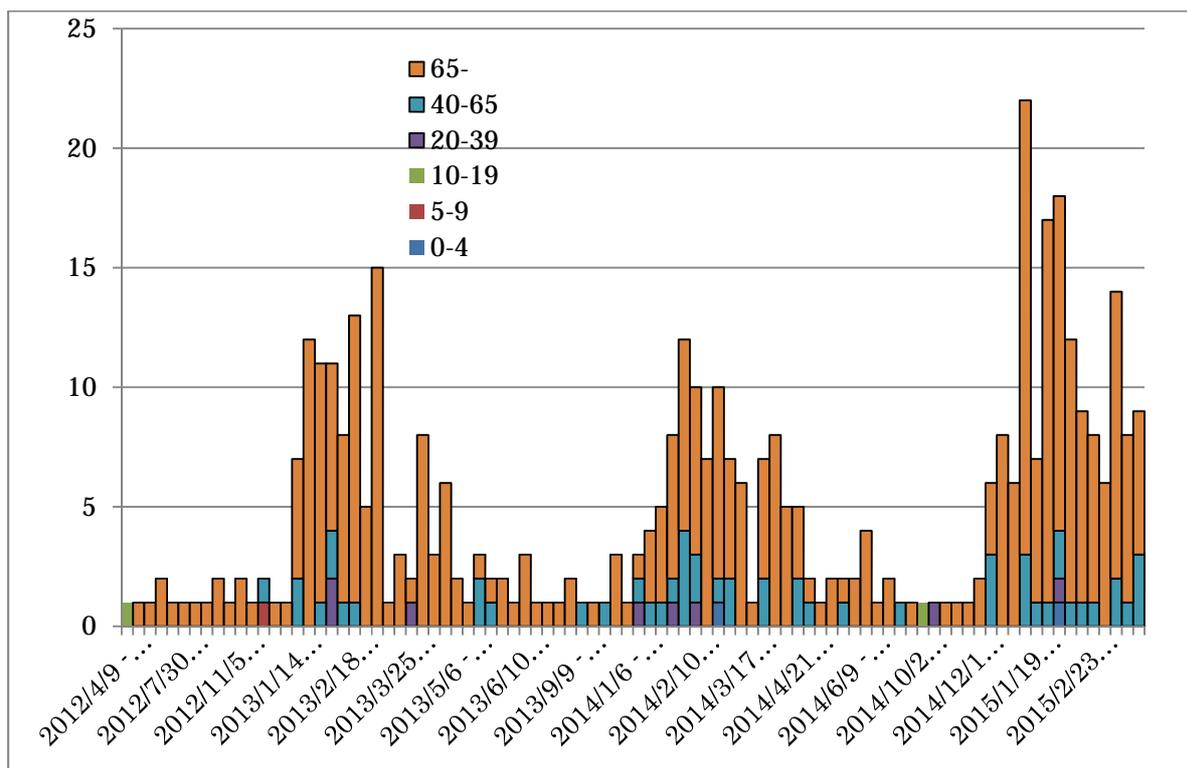


図7. インフルエンザ死亡退院数 / 総インフルエンザ患者退院数 (累積)

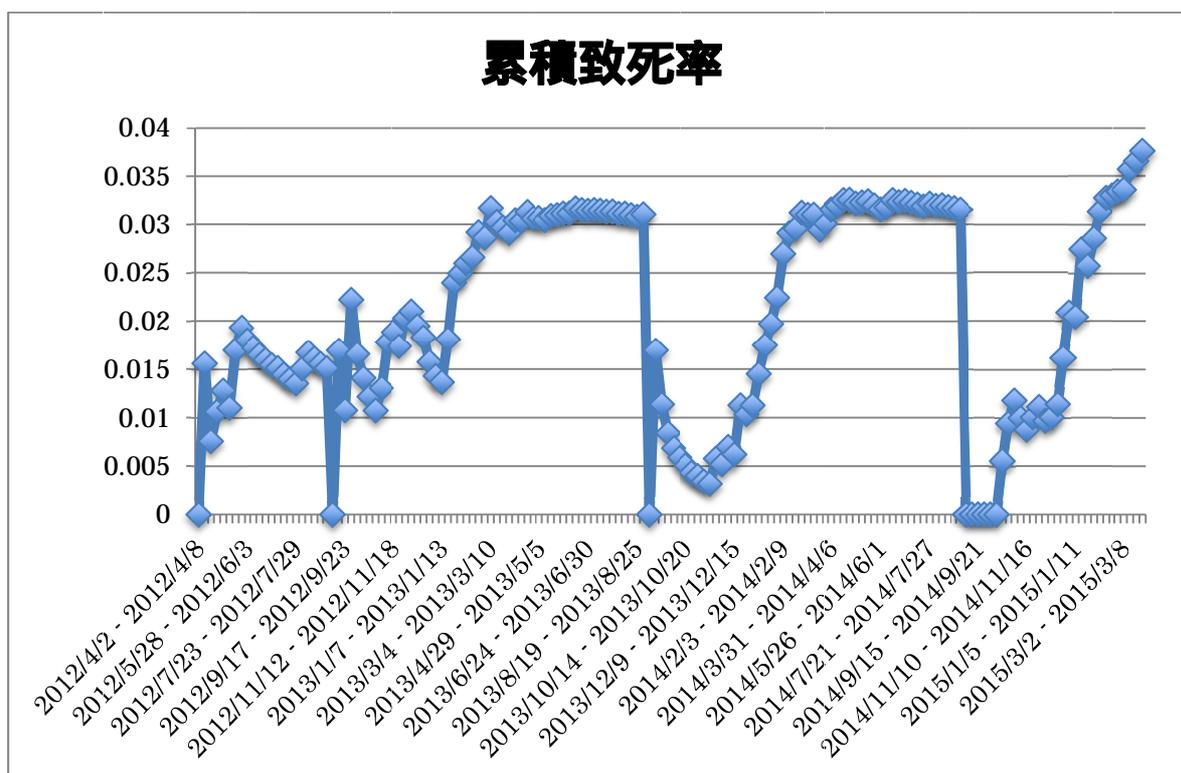


図8. 人工呼吸施行例 / 全インフルエンザ入院患者数

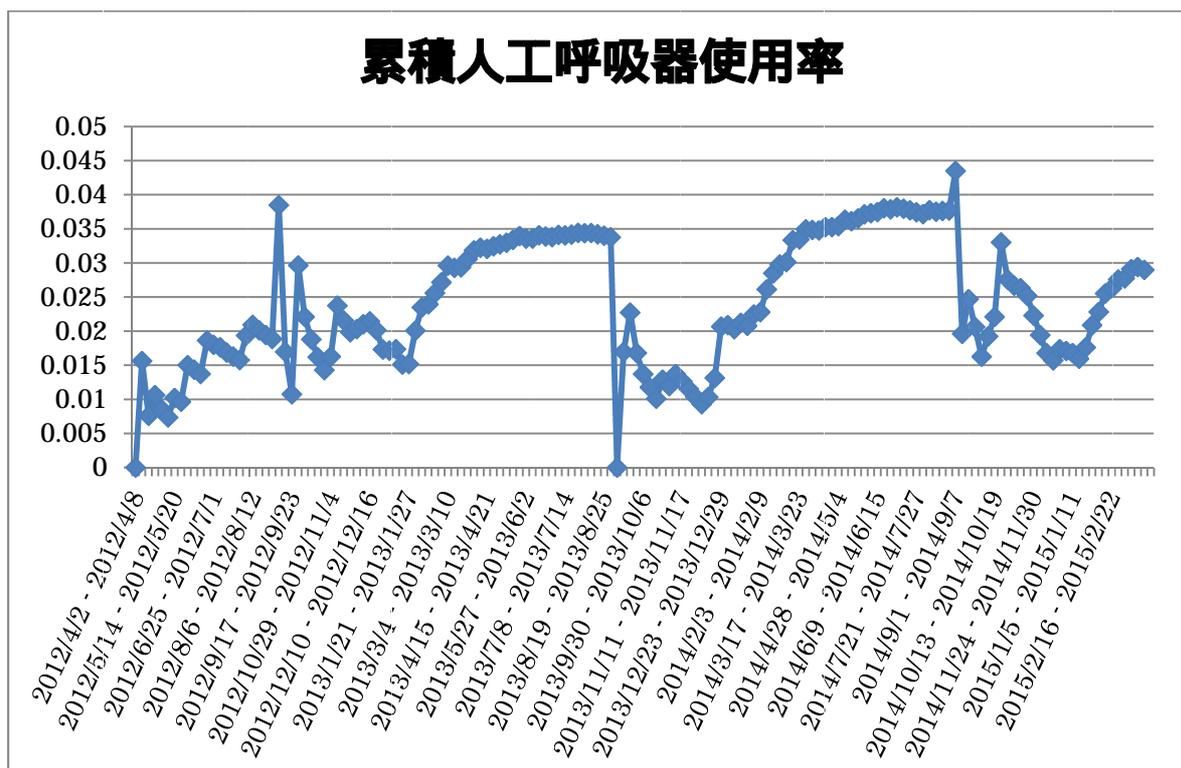


図9. 感染症発生動向調査による流行状況

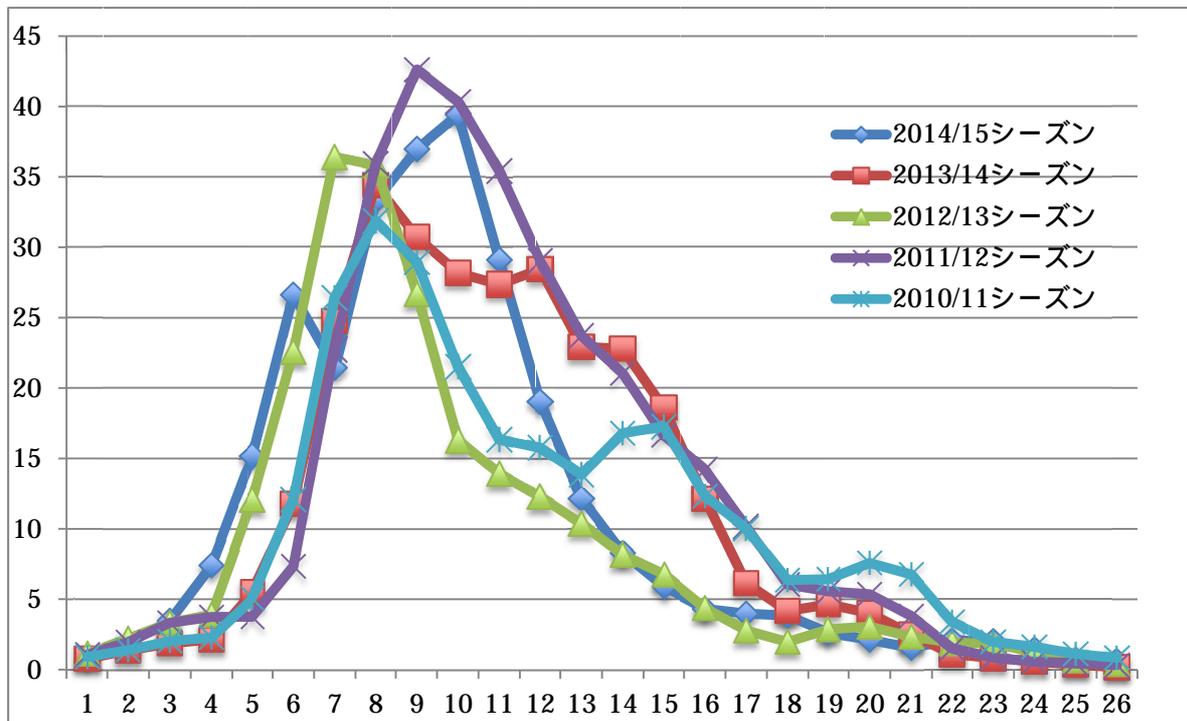


図10. 年齢群別人工呼吸器施行数

