

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリスク評価
及び公衆衛生的対策の強化に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 谷口 清州(国立病院機構三重病院臨床研究部長)

研究要旨

パンデミック発生時のリスクマネジメントのために、パンデミック発生初期のリスクを評価するための疑い例と確定例の情報を整理集約のための電子システムの実証研究を行った。それに引き続くパンデミック進展過程における、重症度や医療負荷のリスク評価を行うために、感染症法に基づく入院サーベイランスの系統的な評価とともに、電子カルテデータベースを使用し、ほぼリアルタイムで臨床の重症度や医療負荷の評価が可能となるサーベイランス手法を準備した。また、事前準備として備蓄されている高インフルエンザウイルス薬の効果についてのエビデンスを系統的な文献評価によって報告し、新たな薬剤の登場により使用状況が変わりつつある季節性インフルエンザにおける抗ウイルス薬の使用状況を調査し、今後の継続的な調査の必要性を示唆した。現在日本で行われているプレパンデミックワクチン備蓄の合理性を評価するために、WHOあるいは米国 CDC の評価ツールを調査し、系統的な評価手法について検討を行った。

研究分担者

奥村 貴史(国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター 特命上席主任研究官)

田辺 正樹(三重大学医学部付属病院 医療安全・感染管理部 准教授)

堀口 裕正(国立病院機構本部 総合研究センター診療情報分析部 副部長)

松井 珠乃(国立感染症研究所 感染症疫学センター 第一室長)

中島 一敏(大東文化大学スポーツ健康科学部 教授)

A. 研究目的

我が国では次期新型インフルエンザへの事前対応として高病原性を想定して準備していたが、2009年のパンデミックはA/H1N1 亜型で多くは軽症であった。それにもかかわらず、最初の想定通りの高病原性のインフルエンザへの対応方針がそのまま実行されたため、現場での混乱がみられ、新型インフルエンザ対策総括委員会での事後評価では、重症度に応じた柔軟な対策ができなかったことが反

省点として挙げられた。世界保健機関(WHO)においても同様の議論から Pandemic Guidance を改訂し、状況に応じた Risk assessment に基づいて柔軟に対応する方針とし、新型インフルエンザ発生時のリスクアセスメント手法として、WHO は Tool for Pandemic Influenza Risk Assessment(TIPRA)、米国 CDC は Influenza Risk Assessment Tool(IRAT)等を策定し、リスクアセスメントの枠組みを準備している。

これらの経験を踏まえ、日本でも新型インフルエンザ等特措法が制定されたが、基本方針であるリスクアセスメントの枠組みとそのための情報収集体制は整備されていない。また、我が国は抗ウイルス薬やプレパンデミックワクチンの備蓄も行われているが、その量が適正なのか、今後どのように継続していくかも議論していく必要がある。

これまでの研究によって、発生初期の新型インフルエンザの状況を評価するために、初期の疑い症例情報を集約するシステムが開発されている。これについて、実際の発生シミュレーションを通じて評価し、その結果明らかとなった課題を解決することによって、実用レベルのシステムにすることを一つの目的としている。また、その後パンデミックの進展に伴って変化して行く疫学状況を経時的に評価していくために、既存の感染症法によって規定されているインフルエンザの外来受診者数サーベイランスと入院サーベイランスによって重症度が評価できるかどうかについての検討を行うとともに、国立病院機構が開発したリアルタイム電子カルテネットワークである国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA) に、これまでの研究で設定したインフルエンザ重症度と医療機関負荷の評価アルゴリズムを導入して、リアルタイムで新型インフルエンザの重症度とインパクトを評価出来るかを検討していくこと。そしてパンデミック発生時にこのシステムを準備しておくことを上位目標としている。

一方、我が国ではパンデミックに備えて、抗インフルエンザウイルス薬やプレパンデミックワクチンが備蓄されているが、新たな抗ウイルス薬の開発や、パンデミックワクチン生産体制の準備状況、そして鳥インフルエンザウイルス感染症の状況などは常に変化しており、これらは上述のサーベイランスや重症度評価体制とも大きく関わってくるため、プレパンデミックワクチンや抗ウイルス薬の備蓄の再評価は極めて重要なものである。本研究班では、状況の変化に合わせて、経時的にこれらの備蓄状況を

再評価し、また今後の評価の枠組みを考えていくためにも、世界のパンデミックリスクアセスメントの状況を調査すると共に、我が国での評価体制の整理のために必要な資料の作成を目指す。

B. 研究方法

来るべきパンデミックへの備えとして症例の情報を効率的に集約し管理しうる体制の確立のため、我々はファックスと Web を組み合わせて数百例の患者情報の迅速簡便な収集・共有を実現する症例情報収集システムの検討を進めてきた。今年度は、提案手法の実用化の検証に向けて、これまでの患者発生シミュレーションを通じて明らかとなった課題を受けたシステムの改修、および本システムの核となる OCR エンジンの改良を行った。

現行の感染症法に基づくサーベイランスシステムが、1)インフルエンザ重症例の、年齢群別のトレンドを記述するための、正確かつ十分な情報を収集できているか、また、2)インフルエンザ重症例の入院治療に伴う、医療資源の使用状況を把握するための、正確かつ十分な情報を収集できているかを評価することを目的として米国 CDC のサーベイランスシステム評価のガイドラインに従って研究を実施した。実際の評価に当たっては、Data quality、Representativeness、Predictive Value Positive、Usefulness の4つの項目に従って評価を行った。

これまでに検討してきた電子データカルテデータベースによるリスク評価のためのサーベイランスの樹立について、今年度は NCDA のデータを使用したサーベイランスを開始するために、データベース構造を検討するとともに、詳細な臨床経過の記述のために、電子カルテとデータベースを比較検討し、抽出可能なデータ項目を検討のち設定した。

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄については、これまで抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与のための備蓄量が算定されていたが、これが本当に合理的なものであるかの検討を行うために、昨年度はラピアクタ(ペラムビル)の倍量・倍期

間投与の有効性に関する literature review を行ったが、明らかな有効性を示唆したエビデンスは見つからなかった。本年はこれに加えてタミフル(オセルタミビル)について、同様に倍量・倍期間投与の有効性についての Literature review を行い、そのエビデンスレベルを検討した。また、現在の抗ウイルス薬の備蓄は各種の薬剤そして剤型のものに分散して行われているが、これらが実際の使用に即したものであるかどうかは検討しておかなければならない。そこで、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なった。具体的には、販売量データとNDBオープンデータとの比較を行うとともに、年齢群別、あるいは薬剤別、薬剤の剤型別のデータを集計し、現状の薬剤別、剤型別の備蓄が合理的なものかどうかの評価のために、実際の使用量を評価した。

ブレパンデミックワクチンの備蓄の必要性とその候補株については厚生労働省の新型インフルエンザ等対策専門家会議にて行われているが、明確な定義によって行われているわけではなく、基本的に Expert opinion という形で議論されて決定されている。しかしながら、WHO は Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment(TIPRA)、米国 CDC は Influenza Risk Assessment Tool(IRAT)というツールを使用して、系統的で透明性の高い評価方法を用いて行っている。今後は我が国でも系統的なリスクアセスメントを行っていく必要があり、今年度はWHO の Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment(TIPRA)及び CDC の Influenza Risk Assessment Tool(IRAT)の手法に関する文献的考察、また、米国 CDC を訪問し、IRAT 担当者及びインフルエンザ専門家とミーティングを行い、IRAT の手法について議論を行った。また、韓国及び台湾におけるインフルエンザウイルスのリスクアセスメントの現状及びブレパンデミックワクチン開発と備蓄について、同国の行政機関・国立研究機関のインタ

ーネットで公開された情報を収集するとともに、韓国CDC及び台湾CDC関係者に電子メールで問い合わせを行った。

(倫理面への配慮)

これらの研究は人を対象としたものではなく、また用いるデータも個人情報を含まないものであるため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

パンデミック発生早期の症例情報の収集システムは、これまでに作成されたプロトタイプを用いて、厚生労働省対策推進本部、地方自治体、保健所の業務環境を再現した国内患者発生シミュレーションを実施し、提案手法による症例・検体情報の収集と共有が実用的であるかの検証と今後の改善に向けた課題の整理を行った。その際、検証に参加する自治体数をより効率的に拡大することが可能となるよう、昨年度までのように一箇所に関係者を集めてのシミュレーションではなく、遠隔会議システム等を活用することで各参加者が自治体執務室に居ながら実施できる遠隔型のシミュレーションを試行した。シミュレーションの結果、本研究分担が検証を進めてきた患者・検体情報集約手法について、多くの課題が指摘され、実運用に向けた課題を概ね整理することができた。また、提案手法の地方自治体への説明に際しても課題を明らかにすることができた。さらに、遠隔環境での新型インフルエンザ机上演習の確立に向けて、当面のたたき台としての実施手順を定めることができた。これらは添付資料のシミュレーション報告書に詳述されている。

現行の感染症法に基づくサーベイランスにおいては、インフルエンザの重症度を評価するものとして、入院サーベイランスが行われているが、その報告率は非常に高く、Completeness および Data quality も満足できるレベルであることが確認できたものの、実際の報告症例は、インフルエンザの真の重症例以外の症例が、半数近くを占めていることが

判明し、「人」の代表性についての評価は困難で、また年齢群別のトレンドを記述することも難しいとされた。また、医療機関への負荷の評価については、医療負荷の指標となる、医療機器の使用期間や ICU の入室期間の情報が不足しているため、難しいこともわかった。

一方では、国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA) のデータは、これまでに検討してきた MIA と同等の評価が出来ることが判明し、インフルエンザの重症度と医療機関への負荷は、分母情報をもって、毎シーズンを比較できる形で評価できることがわかった。これらとともに、電子カルテデータベースとしての、個々の症例の詳細な臨床データを抽出することができるため、より詳細な重症度評価と臨床的な記述ができることが判明した。これに基づいて、臨床的重症度評価に必要なデータを特定し、その抽出条件と項目を設定することができた。

抗ウイルス薬備蓄に含まれている、オセルタミビル の倍量・倍期間投与の有効性については、キーワードにより系統的な文献検索を行った。倍量・倍期間投与についての Randomized Control Trial (RCT) Study あるいは、Double Blind (DB) Study を行った介入研究は、英文でその可能性があるものが、5 文献確認され、それらを複数のインフルエンザの臨床、ウイルス学、抗ウイルス薬、疫学の専門家によって詳細に評価したが、high dose 治療における臨床的、基礎的な有効性を見出すことはできなかった。

実際の季節性インフルエンザにて国内で使用されている抗ウイルス薬を調査した。薬剤の販売量データと NDB オープンデータとの比較では、その使用量に相違があり、特にタミフルにてその相違が大きかった。これは、販売・使用されたが、予防投与や高齢者施設での使用など、レセプト請求されていない分について、NDB が過小評価している可能性が考えられた。逆に考えると、この保険請求され

ていない量は予防投薬に使われている可能性もある。一方で、点滴静注薬であるラピアクタにおいても相違が大きかった。ラピアクタは、予防投与される可能性は乏しいため、破棄など使用されなかった分について、販売量データが過大評価している可能性が考えられた。

次いで、NDB オープンデータ(処方量)から患者数の推計を行った。販売量データにおいては、誰に使用したかが不明であるため、年齢階級別の患者数の推計ができないが、NDB はレセプトデータを用いているため、年齢階級ごとの使用量を出せる点が利点である。今回用いた 2014 年 4 月～2015 年 3 月(第 1 回 NDB オープンデータ)、2015 年 4 月～2016 年 3 月(第 2 回オープンデータ)においては、オープンデータを用いても年齢階級別の患者数・使用薬剤の推計が可能であった。

IRAT は米国 CDC が開発したウイルスのリスク評価のツールであり、基本構造は専門家の独立したリスク評価とコンセンサス形成である。IRAT は動物のインフルエンザウイルスを、人の感染症としての出現可能性と出現した際のインパクトの 2 軸で評価する。一方、WHO の TIPRA は、IRAT を元に開発されているが、IRAT が米国内のパンデミック準備計画のために作られたのに対し、TIPRA は、世界的なパンデミック準備計画のためのリスク評価ツールとして作成された。ともに動物のインフルエンザウイルスを評価の対象としているが、WHO の TIPRA が人への感染が確認されたインフルエンザウイルスを対象としているのに対し、CDC の IRAT は、人の感染が確認されていないウイルス株も評価対象としている。これまでも H5N1、H7N9 をはじめとする、多種の鳥インフルエンザについても評価されている。

CDC は IRAT を用いて、動物のインフルエンザウイルスのリスク評価を提供することで、間接的にプレパンデミックワクチンの株選定に寄与している。最終的な株の選定とワクチンメーカーへの製造の指示は、ワクチン製造の実務的な側面も考慮し BARDA が行っている。米国では、国のパンデミック

準備計画で、2000 万人分のプレパンデミックワクチンの備蓄が決定されている。国家備蓄プログラムが設立されたのは 2004 年で、2009 年には、2000 万人分の H5N1 ワクチン備蓄を達成している。一方、近隣の韓国、台湾では備蓄は行われておらず、系統的なリスクアセスメントも行われていない。

D. 考察

2009 年の A/H1N1pdm09 によるパンデミックを経験し、世界的にもパンデミックへの対策は大きく変わった。パンデミックインフルエンザといえども、季節性インフルエンザの延長線上にあり、普段からのサーベイランスによって常にリスクアセスメントを行い、それに従って毎年の対策を更新していかなければ、新しいインフルエンザのパンデミックには対応できないということである。そのためには、まずはリスクアセスメントが可能なサーベイランス体制を整備しておかねばならない。

パンデミック発生当初には、疑わしい症例が多数発生し、それらは一例ずつ検査にて確定して対策に結びつけていかなければならず、効率的な体制を整備しておかなければ、医療機関も行政機関も混乱する。これは、本研究班の一つ目の課題で示されたように、初期にいかにして疑い症例を拾い出し、効率よく検査に結びつけて、確定例から初期のリスクアセスメントを行うかにかかっている。これまでに作成されてきた、初期症例の情報収集システムは今後も、シミュレーションから得たフィードバックを元に提案手法の改善を重ねていく必要がある。しかしながら、パンデミックは常に突然やってくるものであり、各自治体側における感染症対応フローとの整合性を確保していくためにも、各自治体で行われているパンデミック演習にリンクした形でのシミュレーションが望まれる。

パンデミックは、流行の拡大とともに、感染者の年齢層も変化し、また当初若年層で拡大した後は高齢者を含む、ハイリスク者へと広がっていく。これらを的確に捉えて、柔軟な対応に結びつけるために

は、継続したリスクアセスメントが必要である。現状の感染症法に基づくインフルエンザ入院例サーベイランスは、インフルエンザによる重症例を捉えて、その重症度に応じた対応に結びつけていこうとするものであるが、現状のシステムには分母情報が無く、代表性にも欠けるところがある。本研究の結果から、インフルエンザ入院サーベイランスを改善していくためには、院内感染等、真のインフルエンザ重症例以外の報告例の除外について検討していくこと、そして、本サーベイランスによるデータ収集の目的を明確にして、目的に応じて、収集が必要な項目の追加を検討することが望まれる。

一方、現在の IT の進歩はめざましく、国立病院機構では、電子カルテ情報を 1 日遅れの時間枠にてデータベース化できる国立病院機構診療情報集積基盤 (National Hospital Organization Clinical Data Archive; NCDA) の運用を開始している。本研究班の今年度の成果により、これらのデータから、リアルタイムに近い速度で、インフルエンザによる入院数、入院死亡率からインフルエンザ入院における人工呼吸器施行率、CT/MRI 施行率によって、インフルエンザの重症度が、同様に、インフルエンザによる病床占有率などから医療機関への負荷も評価できることが示された。また、基本的に電子カルテ情報であるため、インフルエンザ患者のバイタルサインや検査データ、細菌培養の結果なども抽出することができ、詳細な臨床情報の記述も可能である。なによりも、古典的なサーベイランスの欠点である、誰かが報告という作業を行うこと無く、診療の一環として入力されたデータが、そのままサーベイランスとして使用できるという利点がある。来年度以降前向きにサーベイランスを行うことによって、季節性インフルエンザについても流行期間中からのその重症度を評価できるようになる。最終的な上位目標であるが、常時稼働できるサーベイランスにつなげていくことができれば、常に、誰かが苦勞してデータを集約すること無く、インフルエンザのサーベイランスが可能になることが期待される。

これらによって、常にエビデンスに基づいたインフルエンザの対策が可能になることが期待されるが、来たるべきパンデミックに向けての事前準備もエビデンスを積み上げて行くことが必要である。これまで日本の新型インフルエンザ対策においては、抗インフルエンザウイルス薬とプレパンデミックワクチンが備蓄されてきた。しかしながら、抗インフルエンザウイルス薬は、新たな薬剤が開発されて季節性インフルエンザにおける処方状況も変わりつつあり、またパンデミックワクチンの生産体制も整備されつつあり、短期間で国民全体のパンデミックワクチンが生産されることも期待できるようになっている。学術的な進歩によりインフルエンザに関する新しい知見も蓄積されている状況では、これらも常にアップデートしていかなければならない。

抗インフルエンザ薬の備蓄については、これまで剤型を増やしたり、新たに開発された薬剤が加えられたりしてきたが、ペラミビルとオセルタミビルについては、倍量・倍期間投与を考慮した量も備蓄されていた。本研究班の系統的な Literature review により、これらはエビデンスに乏しいことが示され、厚生労働科学審議会の新型インフルエンザ対策小委員会に提出されて、備蓄量の見直しに結びついている。

また、パンデミック対策として抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を検討する際には、現状の季節性インフルエンザにおいて、どのような薬剤の、どのような剤型がどの程度使用されているかを常に考えておかないと、実際に発生した際に現実と離れた備蓄薬剤になってしまう危惧がある。このため、今年度に調査が行われた。抗インフルエンザウイルス薬の使用量として、販売量、レセプト請求量など様々なデータソースが使用可能となるが、得られる情報や得られる時期は異なる(NDB はタイムリーに入手できない等)。これら、患者数(人数)のデータと処方量(薬の本数)のデータとの相関性をみた本研究は、パンデミック対策を検討していく上での一手法として参考になるデータと思われる。

我が国はプレパンデミックワクチンを備蓄すべきであろうか。これに答えるのは簡単なことではない。どんな方法をもって、将来のパンデミックウイルスの出現とその亜型を予測することは不可能であるからである。しかしながら、なんらかの系統的で透明性のある評価方法を設定しておくことは、今後の状況の変化に対応していく上でも、明確な行政判断につなげるためにも必要不可欠であると思われる。米国 CDC や WHO ではその枠組みを設置しているが、これらは多基準意思決定分析(Multi-attribute decision analysis)の手法を用い、総合的なリスク評価は分野専門家の評価に依存している。特定のインフルエンザウイルス株に関する情報が不完全な場合は、不確実なものとして取り扱うことができる。手法は単純であり、柔軟に修正が可能である。これらを考えれば、IRAT の日本への導入は検討する価値はあると考えるが、その際、パンデミック準備計画における日本版 IRAT の役割の明確化、十分な人的財政的裏付けのある事務局の確保、専門家の定義・構成・選出方法、専門家への研修と合意形成プロセス、農水など多分野連携などが課題となるであろう。少なくとも、今後プレパンデミックワクチン備蓄において、このような系統的な評価方法の検討が必要であろう。

E. 結論

パンデミック対策は季節性インフルエンザの延長線上にあり、平常時からそのインパクトや重症度を評価できるサーベイランスを整備しておく必要があり、パンデミック発生時にも慌てずに対処するためには、平常時の状況を絶えずモニターし、それらを通して得られる、きちんと説明できるエビデンスを持って、パンデミック対策を考えておくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当事項無し

G . 研究発表

該当事項無し

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当事項無し