

分担研究報告書

NESID情報や疫学調査による疾病負荷推定に関する研究

研究分担者	砂川 富正	国立感染症研究所	感染症疫学センター
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	土橋 西紀	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	高橋 琢理	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	加納 和彦	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	高原 理	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	小林 祐介	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	喜屋武 尚子	沖縄県衛生環境研究所	
	久場 由真仁	沖縄県衛生環境研究所	
	谷口 清州	独立行政法人国立病院機構三重病院	
	中村 晴奈	独立行政法人国立病院機構三重病院	
	楠原 一	三重県保健環境研究所	

研究要旨 新規ワクチンの疾病負荷を感染症法に基づくNESIDを含めて推計していく試みとして、ノロウイルス及びRSウイルスについて検討を行っている。前者については、国内2カ所（三重県、沖縄県）で、NESID上にて規定されるインフルエンザ定点による「感染性胃腸炎」の強化サーベイランスを継続した。感染性胃腸炎が小児科のみを対象としていることに対して、全年齢の推計受診患者数の算出を行うことが可能となった。さらに、一部病原体検査を実施し、感染性胃腸炎の推計受診患者数にノロウイルス検出割合を外挿することで、ノロウイルスの疾病負荷（患者数）を推計している。継続してこのサーベイランスと推計を継続することで、国内におけるノロウイルスの疫学全体が明らかになると思われる。RSウイルスの疾病負荷を把握する方法論については、小児のみならず高齢者を含めた検討が重要であり、今後、アウトブレイクの把握と整理を含めた、リスクグループの疾病負荷把握方法の整理が重要であると考次年度に向けた検討を行っている。

A. 研究目的

本研究班において念頭に置かれる開発優先度が高い新規のワクチンとは、予防接種基本計画（平成26年3月厚生労働省告示121号）に含まれる6つのワクチン（MRワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチン）であり、新規ワクチンが市場に導入される場合、安定的な疾病負荷の評価が必要である。感染症法に基づくサーベイランスシステム（NESID）は、全国的な感染症発生状況のデータベースとして、対象疾患における疾病負荷と記述的な側面を含めたワクチン効果の評価などの感染症対策の根幹に位置づけられてきたシステムである。当研究グループにおいては、研究班発足時のコンセプトとして、NESID情報をベースに、さらに補完的な疫学調査を加えることで、大きくノロウイルス及びRSウイルスを念頭に置いた疾病負荷の推定を検討している。

ノロウイルスを含む感染性胃腸炎や、RSウイルス感染症は、感染症法によって規定されるNESIDにおいては、小児科定点把握疾患として情報を収集されている。うち、当研究グループにおいて、ノロウイルスについては、季節性インフルエンザが、小児科及び内科の両方の定点からなるインフルエンザ定点の情報から疾病負荷を推定していることに着目し、インフルエンザの疾病負荷推定方法を応用し、感染性胃腸炎の患者数を複数の自治体において推計し、それぞれのノロウイルスの検出割合から疾病負荷を推計するとともに課題を検証する（初年度）。この推計を継続することで精度の向上を図る（次年度）。次にRSVについては、NESID本体において推計受診患者数のアルゴリズムについては確立していないため（現在、担当機

関による検証が進んでいる）、海外の知見も含め、疾病負荷推計そのものの方法を広く検討する（初年度）。自治体レベルでRSウイルスの集団発生を積極的に把握するなどの疫学調査等による補足が考えられる。これらの知見を踏まえ、次年度は、RSVについてパイロット調査実施を予定する。

最終年度はノロウイルス、RSV共に本調査を複数の自治体で実施するとともに、NESIDに組み込むための課題や方法論について整理し、最終的にワクチン導入前後の疾病負荷の変化を把握する手法として確立する。

B. 研究方法

ノロウイルスの疾病負荷研究については、国内2カ所の研究対象地域（三重県全域、沖縄県全域）において、それぞれ二つの調査（A）（B）を実施予定としており、各県内の「（内科を含む）インフルエンザ定点」（定点数：三重県72、沖縄県54）からの情報収集（A）については単なる年齢群・性別のみの、個人情報のない合計された情報のみを用いる（以下参照）。及び検体の検査（B）について次に示す。

（A）＜各県共通＞全てのインフルエンザ定点より、NESIDの「感染性胃腸炎」の定義を満たす患者に関する週単位の受診者数、性別、年齢を（届出票の内容参照）、インフルエンザの情報と同じタイミングで毎週一回報告（小児科は法に基づき従来より行っているものである。内科インフルエンザ定点からの感染性胃腸炎の報告が追加された対応となる）。

症例定義（届出基準）：

感染症発生動向調査内容に基本準ずる（以下、内科を想定）。医師が、症状や所見から感染性

胃腸炎が疑われ、かつ、(ア. 急に発症する腹痛、嘔吐、下痢、イ. 他の届出疾患によるものを除く)により、感染性胃腸炎患者と診断した場合。

(B) (A) の一部の医療機関からは、数の報告に加えて成人を含めて症例調査票に加えて、便検体を一定数採取のうえ(一医療機関あたり集団発生事例以外で毎週初めの1検体採取を想定)、沖縄県衛生環境研究所及び三重県衛生研究所にてノロウイルスの検査を実施。ノロウイルス検出時、遺伝子型などの検索実施する場合有り。ノロウイルスが陰性の場合には他病原体の検出を行う場合有り。

・疫学的な分析について

(A) により、症候群としての感染性腸炎の推定受診者数を県レベルでの人口規模で計算し、かつ (B) により、感染性胃腸炎に占めるノロウイルスの割合を算出。(A) × (B) により、ノロウイルスによる受診者数を各県ごとに推定。各医療機関の外来受診者延べ数のうち何%がカバーされたかどうかを見ることで推計の幅をより適正なものにしていくことを検討(一部実施)。

沖縄県及び三重県、全国の人口の比から、全国の推定まで算出予定。

調査期間中の感染性胃腸炎の外来患者から採取する便検体数は以下の通りである。

2018年度(30週として)：(三重県) 約 270 検体、(沖縄県) 約 90 検体

2019年度(50週として)：(三重県) 約 450 検体、(沖縄県) 約 150 検体

2020年度(50週として)：(三重県) 約 450 検体、(沖縄県) 約 150 検体

検体採取対象機関を下記医療機関としている(年度切り替え時点で改めて確認中)。

(三重県)

- ・国立病院機構三重病院(津市)

- ・まつだ小児科クリニック(桑名市)
- ・三原クリニック(四日市市)
- ・落合小児科医院(亀山市)
- ・服部内科(志摩市)、を含む計 9 医療機関

予定

(沖縄県)

- ・那覇市立病院(那覇市)
- ・ちばなクリニック(沖縄市)
- ・浦添総合病院(浦添市)、の 3 医療機関

病原体検索：

(三重県) 三重県保健環境研究所

(沖縄県) 沖縄県衛生環境研究所

疫学的分析：国立感染症研究所(全国)、国立病院機構三重病院・三重県保健環境研究所(三重県)

沖縄県環境衛生研究所(沖縄県)

(倫理面への配慮)

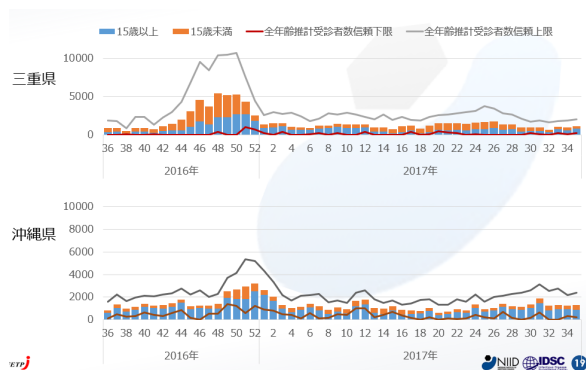
元より研究協力機関から提供される患者情報及び検体の情報には個人を特定しうる情報を一切含めるものではなく、情報は匿名化されているが、さらに取り扱いには十分に注意する。なお、倫理審査については、国立感染症研究所では2018年9月に「ノロウイルスの健康被害に関する研究」として受理された(受付番号：940)。その他、各関係機関における倫理審査を必要に応じて実施・予定している。

C. 研究結果

本研究の内容そのものについては、2016/17シーズンから別研究班を母体として開始され、現在に至っているものである。三重県、沖縄県ともに比較可能な情報が得られたのは、2016/17シーズンであったことから、まず、同シーズンを中心に情報を提示する。2016年第36週～2017年第35週(2016/17シーズン)年齢群別感染性胃腸炎推計受診患者数の推移(図

1) は以下のようになる。

三重県、沖縄県ともに年末にかけて一つのピークを形成していることが分かる。



(図 1) 2016 年第 36 週～2017 年第 35 週 (2016/17 シーズン) 年齢群別感染性胃腸炎推計受診患者数の推移

これらについて、シーズン全体の情報として推計したものが以下となる。三重県では 15 歳未満の小児における人口当たりの患者数が沖縄県より多いことが分かるが、10 万人あたりの感染性胃腸炎の全年齢の患者数については、三重県と沖縄県で約 5,000 人弱と似通った結果となっていることが分かる。

推計受診患者数	三重	沖縄	全国*
15歳未満	42,832 [37,357-48,307]	18,489 [16,201-20,778]	589万
15歳以上	42,951 [28,857-57,044]	52,114 [45,114-59,114]	
全年齢	85,783 [70,663-10,090]	70,604 [60,188-77,948]	
10万人あたり患者数	三重	沖縄	全国*
15歳未満	18,542 [16,171-20,912]	7,445 [6,532-8,387]	37,000
15歳以上	2,723 [1,829-3,617]	4,375 [3,787-4,906]	
全年齢	4,744 [3,908-5,580]	4,906 [4,182-5,418]	
発症率 (年間x人に1人)	三重	沖縄	全国*
15歳未満	5.4 [4.8-6.2]	13.4 [11.9-15.3]	2.7
15歳以上	36.7 [27.6-54.6]	22.9 [20.1-26.4]	
全年齢	21.1 [17.9-25.6]	20.4 [18.5-23.9]	
人口比	三重	沖縄	全国
15歳未満	23.1万 (12.7%)	24.8万 (17.2%)	1578.0万 (12.5%)
15歳以上	157.7万 (87.2%)	119.1万 (82.8%)	11115.4万 (87.5%)
全年齢	180.8万	143.9万	12693.3万

(図 2) 2016/17 シーズンの推計受診患者数 (2016 年第 36 週～2017 年第 35 週)

さらに、感染性胃腸炎推計受診者数に検体検査により得られた感染性胃腸炎患者におけるノロウイルス患者の割合 (三重 45.6% 沖縄 27.1%) を乗じると、それぞれの地域におけるノロウイルス胃腸炎推計受診患者数 (2016/17

シーズン) は以下のようになる。10 万人あたりで三重県は約 2,000 人、沖縄は約 1,000 人となり、およそ倍のノロウイルスによる健康被害の発生があったことが推定された。なお、三重県における検体数は 463 件、沖縄県は 70 件であり、検体の検査頻度は大きく異なっていることに注意する必要がある。

まとめとして、2016/17 シーズンについては、全体として感染性胃腸炎推計受診者数は人口ベースで三重県 21.1 人、沖縄県 20.4 人に 1 人であった。15 歳以上、15 歳未満の受診者数は三重では同程度、沖縄では 15 歳以上が約 3 倍多かった。季節性の変動は 15 歳以上と 15 歳未満で一致しており、三重県では第 50 週、沖縄県では第 51-52 週が患者数のピークであり。沖縄県の方がやや後の時期に流行を認めた。病原体検査では、ノロウイルスの検出割合が三重県が 45.6%、沖縄県が 27.1%と三重県の方が多かった。ノロウイルスはシーズン通して検出された。遺伝子型は GII が大半を占めていた (未提示)。全年齢におけるノロウイルス胃腸炎推計受診者数は三重県は 46.2 人に 1 人、沖縄県は 100.4 人に 1 人であった。

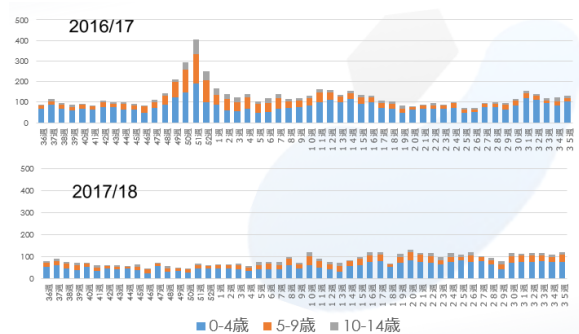
推計受診患者数	三重	沖縄
15歳未満	19,531 [17,034-22,028]	3,753 [3,288-4,218]
15歳以上	19,585 [13,159-26,012]	10,579 [9,158-12,000]
全年齢	39,117 [32,222-46,011]	14,332 [12,218-15,827]
10万人あたり患者数	三重	沖縄
15歳未満	8,455 [7,374-9,536]	1,513 [1,326-1,700]
15歳以上	1,242 [834-1,649]	888 [768-1007]
全年齢	2,163 [1,782-2,544]	996 [849-1099]
発症率 (年間x人に1人)	三重	沖縄
15歳未満	11.8 [10.5-13.6]	66.1 [58.8-75.4]
15歳以上	80.5 [60.6-119.8]	112.6 [99.2-130.0]
全年齢	46.2 [39.3-56.1]	100.4 [90.9-117.8]

(図 3) ノロウイルス胃腸炎推計受診患者数 (2016/17 シーズン)

感染性胃腸炎推計受診者数に検体検査により得られた感染性胃腸炎患者におけるノロウイルス患者の割合 (三重 45.6% 沖縄 27.1%) を乗じた

なお、2017/18 シーズン、2018/19 シーズン

においても調査は継続されているが、分析が不十分なために本稿においては割愛する。以下に沖縄県におけるインフルエンザ定点からの2016/17シーズンと2017/18シーズンの感染性胃腸炎の比較について示す。2017/18シーズンについては、北半球の冬にみられるピークが消失しているが、サーベイランスのバイアスによるものか、何らかの公衆衛生上の意義があるものかについては不明である。



(図4) 沖縄県における15歳未満の定点あたり年齢別の感染性胃腸炎数の受診患者数 第36～35週(2016/17と2017/18シーズン)

RSウイルスの疾病負荷に関する研究は具体的な進展がなかった。

D. 考察

国内2カ所(三重県、沖縄県)で、NESID上にて規定されるインフルエンザ定点による「感染性胃腸炎」の強化サーベイランスを継続した。感染性胃腸炎が小児科のみを対象としていることに対して、全年齢の推計受診患者数の算出を行うことが可能となっている。さらに、一部病原体検査を実施し、感染性胃腸炎の推計受診患者数にノロウイルス検出割合を外挿することで、ノロウイルスの疾病負荷(患者数)を推計している。これらの結果については、2016/17シーズン頃より情報を集積しているが、季節性の流行性疾患でもあることから、継続してこのサーベイランスと推計を継続する

ことで、国内におけるノロウイルスの疫学全体が明らかになるものと思われる。

さらに、当研究グループにおいては、RSウイルスの疾病負荷を把握する方法論について検討を行っている。NESIDにおけるRSウイルス感染症の届出は小児のみであり、また、定点制度の変遷も複雑である。さらに、RSウイルス感染症については、小児のみならず、疾病負荷が大きいとされる高齢者も含めた検討が重要であり、NESIDを用いた疾病負荷の推定についての方法論が容易ではないことが考えられる。今後、一部疫学調査を含めた対応が具体的に考えられ、アウトブレイクの把握と整理を含めた、リスクグループの疾病負荷把握方法の整理が重要であると考えている。

E. 結論

新規ワクチンの候補であるノロウイルスとRSウイルスについて、NESIDを中心に検討を行っており、ノロウイルスについては一部結果が出つつあるが、サーベイランスの継続が重要である。RSウイルスについては高齢者を含めた検討が必要でもあり、制約の多いNESID上の推定にプラスアルファの工夫を加えた検討が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし