

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に疑い例と確定例の情報を整理集約するための電子システムを開発、その運用を実証するとともに、自己研修プログラムを作成し、システムをスタンバイとした。折からの COVID-19 のパンデミックの発生に際し、厚労省からシステムを COVID-19 に適応させるよう指示を受け、改修を行ったが、その後厚労省からの指示はなかった。また、携帯電話の位置情報を使用した濃厚接触者のリスク通知システムに関する検討を進め、その課題と手法を整理した。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、国立病院機構の電子カルテデータベースにより、ほぼリアルタイムで臨床的重症度や医療負荷の評価が可能となることを示した。このデータを含めて、WHO が進めている PISA に使用するデータソースとパラメータの設定を行った。パンデミック時のまた、事前準備として備蓄されている抗インフルエンザウイルス薬について、現状の季節性インフルエンザで使用されている量を各種公開資料からの推計方法を開発した。これによって、備蓄されている抗ウイルス薬と実際使用されているものを持続的に評価する手法を設定した。日本でのプレパンデミックワクチンの備蓄について、WHO/WPRO や学術分野での状況を調査し、日本の評価方法についても検討した。今後備蓄の是非を含めて系統的な評価を行って議論を行うことが望ましいと考えられた。

研究分担者

奥村 貴史 (北見工業大学 工学部 教授)

田辺 正樹 (三重大学医学部医学系研究科 リサーチアソシエート)

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 1990 年代後半より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た。

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バパンデミックワクチンの備蓄も行われているが、これらは継続して評価していく必要がある。

これまでの研究によって、パンデミック発生初期の疑い症例情報を集約するシステム（Fast Few Hundreds System：以下 FFHS）が開発されている。これについては、演習やトレーニングを通じて運用上の課題を解決し、実用レベルのシステムにすることを目的としている。また、当初は患者を探知したらその濃厚接触者を管理する、Search and Containment strategy によって感染の拡大を防ぐこととされているが、これは一般的には発症者をインタビューして行動歴を調

査し、濃厚接触者を特定する。しかしながら、大勢が集まる場所や不特定多数が集まる場所では、その接触者を特定するのは極めて難しい。そこで、携帯電話端末の持つ位置情報を使って接触リスクを評価してそれを接触者に通知するシステムを開発できないかとの発想の元に昨年度から調査を開始した。今年度までで、必要な課題整理を終了させることを目的とした。

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可能かどうか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することを三つ目の目的とし、最終的には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。

また、パンデミック発生時のリスクアセスメント手法として WHO が開発している、Pandemic Influenza Severity Assessment（PISA）があるが、これまでに本邦で利用可能なサーベイランスデータとともに、上述の NCDA のデータが、この手法を適用できるかの検討を行い、実際の指標を設定して、パンデミック発生時に使用できるようにしておくことをもう一つの目的として

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、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、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行う。

## 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、ファックスと Web を組み合わせ、数百例の患者情報の迅速簡便な収集・共有を実現する FFHS を開発し、継続的に評価・改善を行ってきた。今年度は、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い、自習教材化を行った。

携帯電話端末の位置情報を利用した接触者把握システムについては、基本的な枠組みを作成した後、技術的な研究を進めつつ、総務省総合通信基盤局電気通信事業部 消費者行政第二課と技術詳細の整理を進め、社団法人社会基盤情報流通推進協議会 AIGID(代表理事 東京大学 空間情報科学研究センター 関本義秀准教授)と携帯位置情報活用方法について課題を整理した。また、効率的な感染リスク計算の実現のため

に、行政データの「オープンデータ化」に深く関わる技術である「セマンティック・ウェブ」研究者と患者位置情報の知識表現を効率化するための規格策定に取り組んだ。一方では、法制面・倫理面での検討のために、国内における個人情報保護法制の検討に取り組んできた研究者とも協議を行った。

これまでに検討してきた国立病院機構 MIA データベースによって設定したリスク評価指標について、NCDA から患者データを抽出して、流行状況、医療機関への負荷、疾病重症度の指標を算出した。これによりパンデミック時における活用の可能性を検討し、直近のインフルエンザ 2 シーズンにおける重症度と医療負荷を評価する。また、電子カルテデータならではの活用を目指して、新たな解析も行うものとした。

WHO がパンデミック時のリスク評価を目的として開発した PISA を日本におけるリスク評価に使用するにあたって、現存のデータが利用できるかについて、上述の NCDA のデータも含めて精査し、その具体的な指標を設定した。

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄については、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を調査し、備蓄量の評価を行なった。具体的には、販売量データと NDB オープンデータとの比較から、NDB オープンデータからの推計方法を開発し、シーズン毎の抗ウイルス薬使用量を推計した。

プレパンデミックワクチンの備蓄とリスク評価の現状について、WHO/WPRO の Pandemic Influenza Preparedness (PIP) 部

署および、Options for the Control of Influenza conferences (Options)において情報収集を行った。

#### (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 FFHS について、患者発生の演習システムの追加に向けた設計と構築を進めた。FFHS に「患者発生演習機能」を追加したうえで、シナリオと参加役割を選択できる構成とし、また、検体の受け取りや輸送については、シナリオ進行用のサブウィンドウを表示したうえで、シナリオ中の状況に応じて、画面上に取りうる行動を模したボタンを表示し、そのボタンを押すことで代替できる構成を考案した。

以上のような演習機能の設計と実装を進めていたところ、2020年1月より中国に端を発した新型コロナウイルス感染症が拡大しつつあったため、2月初旬に入り厚労省新型インフルエンザ対策推進室より、新型コロナウイルス対策における FFHS の活用に向けた連絡が入り本システムを新型コロナに適応させるように指示を受けたため、急遽年度終盤でシステムの項目などを新型コロナウイルス感染症に使用できるように改修を行った。

携帯位置情報を用いた接触リスク通知手法については、当該顧客の端末移動情報と患者の移動情報を用いて患者との接触リス

クを計算し、そのリスクの程度を顧客のみに回答する方式を考案し、計算手法の具体化を目指した技術文書を策定した。また、これには患者の移動情報が必要であるため、患者発生状況のオープンデータ化のために、オープンデータの要素技術の一つであるセマンティック・ウェブにおける位置情報の知識表現に取り組む研究者と共同し、患者位置情報のオープンデータ化について論点整理を行った。

NCDA データは昨年までの試行錯誤により、安定してデータが抽出できるようになったため、解析用データを抽出し、それを使用して解析を行った。これまでの解析と同様に、総入院患者数、全インフルエンザ入院患者数、総新入院患者数、そして全新入院インフルエンザ患者数を抽出し、総在院患者に占めるインフルエンザ患者の割合、総新入院患者数に占めるインフルエンザの割合、累積死亡退院率(入院患者死亡率)、人工呼吸器率、酸素療法率など重症度に関する指標も導き出すことが可能であり、ここ2シーズンでは患者数が多かったと言われていたものの、重症化率や入院死亡率はこれまでと同等であったことを示した。また、抗インフルエンザウイルス薬の処方内容も抽出ができ、2018/19 シーズンではゾフルーザの処方量が増大していたことが示された。

現状、国内で稼働しているインフルエンザ関連のサーベイランスシステムのうち、PISA のための情報を集めることができると想定される主なものを列挙し、PISA を行う上でのその利点と制約を整理した。感染症法に基づくサーベイランスシステム(NESID)は、法律に基づくシステムであ

り、原則、全国を一律のシステムでカバーし、毎週、前向きのデータが得られ、ほぼリアルタイムで情報が得られ、そして、季節性インフルエンザとパンデミック時の連続性があるため、比較が容易である。パラメータとしては、Transmissibility, Seriousness of the disease, 医療機関の impact が得られる。国立病院機構データ (NCDA) は Seriousness of the disease として、分母情報 (例:新規入院患者数)を付けた形で表記をすることができ、全インフルエンザ入院患者を分母として CFR を算出することができることや治療や基礎疾患と予後の関連など電子カルテの情報を用いた質的検討が可能であった。また、医療機関への負荷 (Impact) についても各医療行為 (eg.酸素投与、人工呼吸など)の有無以外に、それらの実施期間が得られる。また病床占有率の計算も可能である。

抗ウイルス薬備蓄について、NDB オープンデータ、販売量データ、2018年10月～2019年9月(12か月間)のIQVIA Claimsデータ(健康保険組合の保険者レセプトデータ)を使用して検討を行った。4シーズンを通じて、概ね類似の傾向であり、ラニナミビル、ザナミビルについては、NDBと販売量がほぼ同量である一方、オセルタミビルカプセル、ペラミビルについては、販売量>レセプト請求量(NDB)を示した。NDBオープンデータを用いて分析できた4シーズン(4月-3月の年度を1シーズン)において、4種類のノイラミニダーゼ阻害剤の使用割合については概ね傾向は変わらないものの、2014-2015年度と比較し、2016-2017年度において、タミフルの使用割合が低下し、イナビルの使用割合が増加している傾

向を認めた。2018年度は販売量を用いて推計を行ったが、ゾフルーザが使用可能となったことで、他の薬剤の使用割合が大きく低下していることが判明した。

世界でプレパンデミックワクチンの製造備蓄を行っているのは米国と日本のみであることが改めて明らかとなった。研究開発分野においても、プレパンデミックワクチンの関心は低かった。日本のプレパンデミックワクチンのためのリスク評価とウイルス選定には、迅速性、包括性、科学的根拠に課題がある。備蓄を継続するのであれば、IRATのような包括的、組織的なリスク評価手法の導入が望ましいと考えられた。

#### D. 考察

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接触者対策に結びつけていかなばならず、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。これをいかにして効率的に管理していくかが、本研究班の一つ目の課題である。このようなシステムは2003年のSARSの世界流行後に開発され、2009年のA/H1N1pdm09のパンデミックの際に使用されたが、もともとSARSの様にSearch and Containment strategyを行う感染症の対策のために開発されたものであったため、入力項目が多く、患者発生数の大きかった2009年の状況では運用することが難しかった。今般は、そのときの経験を活かして、いかにして迅速に必要な情報のみを共有できるかを考えて開発を進め、厚労省からの指示により新型コロナウイルス感染症に適応させたにもかかわらず、その後の進展は見られなかった。す

でに完成されたシステムであり、トレーニングがほとんど必要ないシステムであったため、活用が期待されたものの非常に残念であった。おそらく、新型コロナウイルス感染症の拡大における厚労省内部の混乱において、このような情報が共有されることがなかったものと思われる。このような状況で、2003年のSARS後に開発されたeSARSのようなシステムが開発されたとしたら、各自治体の危機管理体制は千差万別であるため、その稼働が危ぶまれるところである。

携帯電話の位置情報を利用した接触者情報管理については、当初プライバシー保護上の問題が強く懸念された。一方、我々の提案手法は、そもそもの背景が患者と住民双方のプライバシー保護にあり、携帯キャリア側で行った接触リスク計算の結果が携帯電話才保持者本人しか伝えられず、行政には提供されないことにより住民側のプライバシーが保たれる。この方式は、位置情報の感染症対策応用におけるプライバシー保護を進める点で技術的に高い意義があると考えられた。一連の研究を通じて、公衆衛生当局による患者情報や接触者情報の収集には課題が多く、今後、この過程がデジタル化されることで効率化されるにせよ、情報形式の標準化が望まれることが明らかとなった。

一方、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NCDAの運用を進めており、参加医療機関も増加しつつある。今年度の成果により、流行状況と医療機関への負荷、疾病としてのインパクト、個人へのインパクトとしての疾病の重症度を評価するために必要なデータを抽出できることを示すことができた。また、電子カルテデータそのものである

ことから、バイタルサイン、検査データなどを含めてかなり詳細なデータの解析ができるため、臨床症状の特徴なども解析できることが判明した。実際、流行が大きかったとされた2018/19シーズンでは、重症化率や入院死亡率では以前と大きな変化はなく、死亡者が多かったのは、病原性が強かったわけではなく、単に流行が大きかったための患者数の増大であることが示された。また、使用された抗インフルエンザ薬に関するデータも収集可能で、このシーズンには新規抗インフルエンザ薬である、ゾフルーザが飛躍的に増加したことも容易に占めることができた。

PISAは、パンデミックの流行を、季節性インフルエンザの流行レベルと比較する評価法である。Transmissibility、Seriousness of disease、Impactの三つのインジケータに於いて、それぞれパラメータを選択し、閾値を設定することによって、インフルエンザのSeverityを総合的に評価し、意思決定に繋げる事がPISAの目的である。PISAにおける潜在的なデータソースと利点・制約については、NEDISは、法律に基づくシステムであり全国を一律のシステムでカバーしていること、毎週のデータがタイムリーに得られること、複数のシステムをもつ包括的なシステムであることなどから、パンデミックにおいても、基盤的な情報を提供するシステムであるといえる。一方、国立病院機構データは、医療機関をベースとした分母情報が得られること、臨床的な情報が豊富であることなど、NESIDとの大きな違いがあり、PISAにおいてNESIDの補完的なシステムとしての有用性が高いことが判明した。感染症発生動向調査(NESID)は、

基盤となる national データを提供する重要なシステムであるが、PISA に於いては、年毎に年齢群毎に、各インジケータで異なる傾向が見られるため、パンデミックの発生に備え、毎年流行する季節性インフルエンザのリスクアセスメントとして、今後も PISA の検討と活動を進めていく事が重要であると考えられた。

一方では、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。現在備蓄されている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る。備蓄されている抗インフルエンザウイルス薬は、流通する抗インフルエンザ薬が枯渇した際に放出されることが想定されていることから、実際に臨床で用いられる使用動向との関係性も重要となる。今回、NDB において年齢階級も踏まえ、数量から人数を推計する係数を算出し、その係数を使って販売量データから患者数を推計し、経年変化を評価した。2018 年度の販売量のデータにて、ゾフルーザの使用割合が急増していることが示された。ゾフルーザは、使用に伴う薬剤耐性の懸念が示されており評価が定まっていないこと、また、2020 年 1 月には新型コロナウイルス感染症が発生し、抗インフルエンザウイルス薬の使用動向も大きく変動があることが予測されることから、引き続き使用動向のモニタリングを行っていく必要がある。

我が国はプレパンデミックワクチンを備蓄しているが、これまでのところ世界中で備蓄しているのは米国と日本だけである。WHO は、各国の決定事項として捉えてお

り、世界的な PIP の対策項目とはしておらず、学術的な研究対象としての関心も極めて乏しいのが現状である。日本におけるプレパンデミックワクチンの備蓄は米国と同様に基本的に政治的な判断であるが、そのリスク評価やプレパンデミックワクチン株の選定においては、包括的科学的な手法の導入が望ましいと考えられた。一方では、パンデミックワクチンの迅速な国内生産が可能となった現在、プレパンデミックワクチンの備蓄自体をも含めて検討することが必要である。

## E . 結論

パンデミック初期に効率的に疑い例、確定例を管理できるシステムを開発した。これは即座に稼働が可能な状態であり、すでに完成されたシステムであったため、今般の新型コロナで活用されなかったのは残念なことである。また携帯位置情報を使用して、かつ個人情報を最大限に保護する方法において接触情報を提供する枠組みを構築しつつあり、今後に向けて進めるべきである。NCDA のデータを利用することによって、パンデミック時の流行状況、医療負荷や疾病重症度を評価できることを示し、バッチファイルを作成することによって稼働可能な状態であるため、今後のパンデミックに備えて事業化を考えておくべきである。経時的に抗インフルエンザウイルス薬の使用状況を推計する方法を考案し、実際の使用状況をモニターすることにより、備蓄薬剤へのフィードバックが可能となる。特に、今回の新型コロナウイルス感染症の発生を踏まえ、ゾフルーザに加え、アビガンも含めた新興感染症発生時に備えた備蓄の在り方

について、再度、見直しが必要と考えられる。そして、プレパンデミックワクチン備蓄は、今後その是非を含めて、リスク評価を行うべきであり、本邦での今後の実行に向けての課題を提言した。

## F . 健康危険情報

該当事項無し

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) I. Ohmukai, Y. Yamamoto, M. Ito, and T. Okumura, "Tracing patient's PLOD with mobile phones Mitigation of epidemic risks through patients' locational open data", arXiv:2003.06119 (和訳版付)

2) 神垣太郎、神谷元、砂川富正、中島一敏 . 動物由来 A 型インフルエンザウイルスによるパンデミック発生に関するリスクアセスメントの世界における取り組み . 日本公衆衛生学雑誌 (投稿中)

### 2 . 学会発表

1) I. Ohmukai, Y. Yamamoto, M. Ito, and T. Okumura, "Tracing patient PLOD by mobile phones: Mitigation of epidemic risks based on patient locational open data", IEEE International Conference on Enabling Technologies: Infrastructure for Collaborative Enterprises (WETICE-2020), June 2020.

2) T. Okumura, "Tracing infectious agents with mobile location information: A simple and effective countermeasure against epidemic risks", 2019 IEEE Global Humanitarian Technology Conference

(GHTC 2019), Seattle, October 2019.

3) I. Ohmukai, Y. Yamamoto, M. Ito, and T. Okumura. Tracing patient's PLOD with mobile phones Mitigation of epidemic risks through patients' locational open data . arXiv:2003.06119. (preprint). Mar 2020

4) T. Okumura, S. Takeuchi, and K. Chubachi . An Open-source Fax OCR for Emergency communication . 2018 IEEE 8th International Conference on Electronics Information and Emergency Communication (ICEIEC 2018) . June 2018

5) 奥村 貴史, 暮地本宙己. 学内診療所におけるインフルエンザ診療体制の構築 . 北海道公衆衛生学会 . 2018 年 10 月 20 日

6) 伊東 則彦, 中村 祥悟, 中里 栄介, 山田 敬子, 井澤 智子, 杉澤 孝久, 奥村 貴史, 中村 宏 , 大西浩文, 森 満. 平成 29 年度全国保健所長会一斉メールアンケート調査に係る課題等. 北海道公衆衛生学会. 2018 年 10 月 20 日

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当事項無し