

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対策の強化に関する研究

感染症発生動向調査（NESID）を使用したPISAのパラメーターについての検討

研究分担者 国立感染症研究所感染症疫学センター 松井珠乃
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 有馬雄三
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 高橋琢理
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正

Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA)は、パンデミックの流行を、季節性インフルエンザの例年並みの流行レベルと比較するインフルエンザシーズンの評価法である。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、インフルエンザシーズンの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。感染症発生動向調査（NESID）は、PISAに於いて、基盤となるnationalデータを提供する重要なシステムである事が今回の検討で示唆された。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、先行研究等からも想定される傾向がとらえられていた。潜在的なデータを活用し、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。一方、NESIDデータには、制約もあり、別ソースで得られる情報等を合わせて評価することも今後重要になると考える。

A．研究目的

世界保健機関（WHO）は、2009年のパンデミックインフルエンザの教訓の一つとして、Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA)フレームワークの活用を各国に推奨している。2009年の新型インフルエンザH1N1の際には、WHOは、パンデミックの総合的なSeverityを適時に、総合的に評価出来なかった事が課題であったと認めている。また、従来の「Pandemic planning」に於いては、1918年の様にSeverityの高いパンデミックを想定し対策が計画される事が多かったが、2009年の新型インフルエンザH1N1は、比較的Severityとインパクトの低いパンデミックであった。よって、2009年には、リスクコミュニケーションの面でも混乱を招き、パンデミックのSeverityをより系統的に評価する手法の必要性が指摘された。

これらの教訓から、WHOは、PISAを提案した。PISAは、パンデミックの流行を、季節性インフルエンザの例年並みの流行レベルと比較するアプローチである。その一環として、各国が平時から実施している季節性インフルエンザのサーベイランスデータを基に、季節性インフルエンザのSeverityの評価を系統的に、平時にも行う事が推奨されている。

具体的には、Transmissibility(伝播力(罹患率のプロキシ)), Seriousness of disease(臨床的な重症度), Impact(主に医療への負荷)の三つのインジケータをそれぞれ評価するアプローチが求められている。これらのインジケータに於いて、各国適切なパラメータを選び、閾値を複数設定することによって、パンデミックの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。

近年、WHOの専門家会議等を通して、それぞれのインジケータについての考え方と閾値設定の手法も確率されてきた。我が国に於いても、感染症発生動向調査(NESID)から得られるデータを基に、継続的にPISAの手法を精査・検討してきた。本研究では、PISAの最新の解析結果と考察について還元する。

B．研究方法

PISAの最新のガイダンスでは、TransmissibilityとImpactの閾値設定法として二つの手法が推奨されている(WHO法とMoving Epidemic Method[MEM]法)。閾値としては、共に流行シーズン入りを示すseasonal threshold(baseline)、例年並みのシーズンを示すmoderate、例年を上回るシーズンを示すhigh、そして異常な流行レベルを示すExtraordinary(alert)の4段階がある。

WHO法に於いては、過去数年分のインフルエンザ流行曲線を描き、それぞれの年のピーク週を合わせ、週毎の値の平均をとり、「平均流行曲線」を描く。WHO法は、改善を重ね進化してきたが、今回は最新のガイダンスと関連論文を参考に検討した。seasonalの閾値は全週の中央値、moderateの閾値はseasonal threshold以上の値の週の中央値、highの閾値はピーク週の平均値、そしてextraordinaryの閾値はピーク週の90%信頼区間の上限を使用した。これら4段階の閾値を基に、5段階の流行レベル(Intensity)を設定し、seasonal閾値未満をout of seasonレベル、seasonal~moderate閾値をlowレベル、moderate~high閾値をmoderateレベル、high~Extraordinary(alert)閾値をhighレベル、そしてExtraordinary(alert)閾値以上をextraordinary

と定義した。

Moving Epidemic Method (MEM) 法は、欧州で広く使用されており、欧州CDC推奨のアプローチである(香港やニュージーランド等も使用している)。MEM法では、過去数年分のインフルエンザのデータを基に、年毎に「流行期」(Epidemic period)、Pre-epidemic period、Post-epidemic periodを設定する。この手法では、まず、あるパラメータに於いて、Maximum accumulated rates percentage (MAP) (週毎に変化する率の累積)の推移を1年間(インフルエンザシーズンに合わせる)にわたりプロットし、1年間に見られる週毎の変化の大半を占める期間(連続している週)を、探知する(このMAPのカットオフ基準は、事前に定める)。この期間がEpidemic periodと定義される。すなわち、この期間は、増減が最もみられる期間である(流行期には、週毎の増減が多く、非流行期には、その変化が少ない)。その前の期間は、Pre-epidemic、その後の期間はPost-epidemicと定義される。Seasonal thresholdは、Pre-epidemic期間の最高値からn週分選択し(nは、30を閾値設定に用いるseason数で割った数値と定められている)、その平均値の95%信頼区間の上限値になる。その他のIntensityレベルの閾値に於いては、Epidemic期間の最高値からn週分選択し(nの定義は上記と同じ)、その幾何平均値の40%信頼区間の上限値をmoderate、90%信頼区間の上限値をhigh、97.5%信頼区間の上限値をextraordinaryと設定する。WHO法と同様に、5段階のレベルは以下になる：seasonal閾値未満はout of season、seasonal~moderate閾値はlow、moderate~high閾値はmoderate、high~extraordinary閾値はhigh、そしてextraordinary閾値以上はextraordinary。

本研究では、MEMのオンラインダッシュボードを使用し(<http://memapp.iecscyl.com:8080/memapp/>)、デフォルト設定(欧州スタンダードの基準、すなわち前述の閾値設定)を使用した。

最後に、Seriousness of diseaseのインジケータに関しては、パラメータの過去数年分の平均値と標準偏差値を使用する事をWHOは推奨されている。他の二つのパラメータとの違いは、週毎の値ではなく、ピーク時以降の累積を使用する事である(週毎だと、特に初期の時点では、数値の変動が多く、不安定である為)。閾値は、moderate(例年の平均値)、high(平均+1標準偏差値)、extraordinary(平均+3標準偏差値)であり、レベルは、low(例年の平均値未満)、moderate(moderate~high閾値)、high(high~extraordinary閾値)、extraordinary(extraordinary閾値以上)を使用する。

(倫理面への配慮)

該当なし。インフルエンザ定点医療機関からの定点報告及び基幹定点医療機関からのインフルエンザ入院患者報告は感染症法の規定に基づき実施される調査であり、解析データに個人情報含まれない。

C. 研究結果

NESIDから得られる各種パラメータのうち、WHOのPISAガイダンスとこれまでの検討から、Transmissibilityについては、罹患数推計(週毎)、Seriousness of diseaseについては、入院サーベイランスのインフルエンザ入院数(累積)/罹患数推計(累積)、そしてimpact(医療)については、入院サーベイランスの入院数(週毎)、を使用した。

Transmissibilityインジケータ

パラメータ：NESIDのインフルエンザ定点サーベイランスから算出される週毎の罹患数推計患者数(定点医療機関を受診(主に外来)した週毎のインフルエンザ患者数を基にした全国のインフルエンザ患者推計値(受診者に限る))

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値：WHO法

Transmissibility	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Extraordinary
2015-16	2006/07 - 2014/15 (9)	2.5	56.5	176.2	241.4
2016-17	2006/07 - 2015/16 (10)	2.0	55.1	179.6	243.5
2017-18	2007/08 - 2016/17 (10)	3.0	58.4	183.5	247.4

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値：MEM法

	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Extraordinary
2015-16	2006/07 - 2014/15 (9)	38	143	231	285
2016-17	2006/07 - 2015/16 (10)	37	147	234	287
2017-18	2007/08 - 2016/17 (10)	37	150	240	295

罹患数推計患者数を基にWHO法とMEM法を比較した場合、MEM法の方が、4段階の閾値どれに於いても、より保守的であった(閾値の値がより高く、流行期間がより短かった)。WHO法による流行開始閾値は、我が国に於ける従来の流行開始閾値(定点当たりのインフルエンザ患者数が一人)により近かったが、PISAに於いては、MEM法が諸外国で多く使用されている事からも、MEM法を使用する事にした(各国との比較には注意を要するが、少なくとも方法を同様に設定する為に)。

MEM法で、更に年齢群毎に週毎の罹患数推計患者数を評価すると、以下の結果であった。

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル(評価)、0~14歳：MEM法

	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Very high	Duration	Assessment
2015-16*	2011/12-2014/15 (4)	10	56	109	146	12w (4-15w)	Moderate
2016-17	2011/12-2015/16 (5)	11	68	113	142	14W (51-12w)	Moderate
2017-18	2011/12-2016/17 (6)	15	72	110	134	14W (50-11w)	Extraordinary

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル（評価）、15～59歳：MEM法

	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Very high	Duration	Assessment
2015-16*	2011/12-2014/15 (4)	10	49	90	117	13w (3-15w)	Moderate
2016-17	2011/12-2015/16 (5)	11	61	91	109	15W (50-12w)	Moderate
2017-18	2011/12-2016/17 (6)	13	66	93	108	13W (51-11w)	Extraordinary

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル（評価）、60歳以上：MEM法

	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Very high	Duration	Assessment
2015-16*	2011/12-2014/15 (4)	3	12	23	31	13w (4-16w)	Moderate
2016-17	2011/12-2015/16 (5)	3	15	25	32	17W (50-14w)	High
2017-18	2011/12-2016/17 (6)	4	17	28	34	14W (51-12w)	Extraordinary

2015-16シーズンは、どの年齢群に於いても、Moderateなレベルであったが、2016-17シーズンは、高齢者に於いては、Highであり、2017-18シーズンは、全ての年齢群に於いてExtraordinaryであった。

Seriousness of Diseaseインジケータ

パラメータ：[入院サーベイランスのインフルエンザ入院数（累積）]/ [NESIDのインフルエンザ定点サーベイランスから算出される週ごとの罹患数推計患者数]（分子は基幹病院より、分母はインフルエンザ定点（外来）から得られた、「比」）

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル（評価）

	Years of baseline	Moderate	High	Extraordinary	Assessment
2015-16*	4	7.22	8.26	10.34	Moderate
2016-17	5	7.25	8.15	9.96	High
2017-18	6	7.56	8.69	10.93	High

Transmissibility同様に、層別化し、年齢群毎に罹患数推計患者数を評価した場合、以下の結果であった。

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル（評価）、0～14歳

	Years of baseline	Moderate	High	Extraordinary	Assessment
2015-16*	4	5.71	6.21	7.23	HIGH (almost EXTRAORDINARY)
2016-17	5	5.99	6.77	8.32	LOW
2017-18	6	5.92	6.64	8.07	LOW (almost MODERATE)

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル（評価）、15～59歳

	Years of baseline	Moderate	High	Extraordinary	Assessment
2015-16*	4	1.88	1.98	2.17	EXTRAORDINARY
2016-17	5	1.96	2.16	2.57	MODERATE
2017-18	6	1.96	2.15	2.51	HIGH

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル（評価）、60歳以上

	Years of baseline	Moderate	High	Extraordinary	Assessment
2015-16*	4	35.02	38.55	45.05	LOW
2016-17	5	34.38	37.87	44.86	HIGH
2017-18	6	35.23	39.00	46.53	MODERATE

2015-16シーズンは、小児と成人に於いてはHigh/Extraordinaryであったが、高齢者に於いては、Lowであった。一方、2016-17シーズンは、小児に於いては、Low、成人に於いてはModerate、高齢者に於いては、Highであった。2017-18シーズンは、小児においてはLow～Moderate、成人に於いては、High、そして高齢者に於いては、Moderateであった。

Impactインジケータ

パラメータ：入院サーベイランスのインフルエンザ入院数（週毎）（当該週の基幹病院へのインフルエンザによる入院数）

Transmissibilityと同様に、MEM法を使用した。また、シーズン毎の評価は、全インフルエンザ入院患者数を用いたAggregateの評価と、年齢群毎に層別化した評価を行った。

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於いての閾値と各シーズンのレベル（評価）

Impact	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Very high	Duration	Assessment
2015-16*	2011/12-2014/15 (4)	172	835	1443	1838	13w (3-15w)	High
2016-17	2011/12-2015/16 (5)	208	1011	1555	1880	14 w (51-12w)	High
2017-18	2011/12-2016/17 (6)	312	1136	1626	1906	18 w (50-15w)	Extraordinary

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於ける、年齢群毎のImpactは以下であった。

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於ける閾値と各シーズンのレベル(評価)、0~14歳

	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Very high	Duration	Assessment
2015-16*	2011/12-2014/15 (4)	76	303	530	678	14w (3-16w)	Extraordinary
2016-17	2011/12-2015/16 (5)	86	379	625	779	13 W (51-11w)	Moderate
2017-18	2011/12-2016/17 (6)	98	388	607	740	14 w (50-11w)	High

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於ける閾値と各シーズンのレベル(評価)、15~59歳

	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Very high	Duration	Assessment
2015-16*	2011/12-2014/15 (4)	23	89	156	200	14w (2-15w)	High
2016-17	2011/12-2015/16 (5)	26	112	174	213	16W (50-13w)	Moderate
2017-18	2011/12-2016/17 (6)	27	122	174	203	15w (50-12w)	Extraordinary

2015 - 16、2016 - 17、2017 - 18シーズンに於ける閾値と各シーズンのレベル(評価)、60歳以上

	Baseline years	Seasonal onset	Moderate	High	Very high	Duration	Assessment
2015-16*	2011/12-2014/15 (4)	99	410	849	1171	13w (3-15w)	Moderate
2016-17	2011/12-2015/16 (5)	105	481	877	1143	17W (50-14w)	High
2017-18	2011/12-2016/17 (6)	154	564	1030	1343	15W (51-13w)	Extraordinary

2015-16シーズンは、小児と成人に於いてはExtraordinary/Highであったが、高齢者に於いては、Moderateであった。一方、2016-17シーズンは、小児と成人は、Moderateであったのに対し、高齢者は、Highであった。2017-18シーズンは、小児においてはHighで、成人と高齢者に於いては共にExtraordinaryであった。

D. 考察

NESID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、複数の情報の種類をもつ包括的な情報源であることなどから、パンデミックが発生した折のPISAにおいても、基盤的な情報を提供する有用なシステムである事が示唆された。Transmissibility, Seriousness of disease, impactが、毎週、前向きに、ほぼリアルタイムで得られる。また、それぞれのパラメータに於いても、データの分散がシーズン毎にみられ、連続性のあるシステムとして、閾値設定には良い指標であることが今回示された。

NESIDを用いたTransmissibilityに関しては、医療機関特性(例：小児科か内科か)は、罹患数推計を算出する際に補正済みであり、年齢群毎の評価も可能である。実際に、PISAのガイダンスでも推奨されているように、年齢群毎の評価は有用であった。例えば、近年の季節性インフルエンザは、A/H3かH1によって、影響を受ける年齢群が異なると報告されており、パラメータの傾向は、年齢群毎に異なっていた。高齢者にインパクトが高いH3は、2016-17シーズンに流行し、高齢者の群に於ける当シーズンのレベルは、Transmissibility, Seriousness, Impactが何れもHighであった。一方、当シーズンの小児への影響は比較的Low、それぞれのインジケータのレベルは、Moderate, Low, Moderateであった。逆に、H1は小児により影響がある事が報告されており、H1が流行した2015-16シーズンでは、小児の各インジケータのレベルは、Moderate, High/Extraordinary, Extraordinaryであった。一方、当シーズンの高齢者の各インジケータのレベルは、Moderate, Low, Moderateであった。最後に、B/山形系統が大半を占め異常であった2017-18シーズンは、小児に於いては、それぞれExtraordinary, Low/Moderate, Highで、高齢者に於いては、それぞれExtraordinary, Moderate, Extraordinaryであった。インフルエンザの影響が、年齢群・世代毎に異なるという傾向は、PISAに於いても、想定通りの方向が確認された。

一方、制約としては、NESIDの定点医療機関からのデータは、主に外来受診者数である為、受診行動に影響を受ける。受診行動が変わるとデータも変動することから、特に、パンデミックの発生早期等には、データの連続性が阻害される可能性がある。その点、より重症な入院患者が対象である入院サーベイランスについては、受診行動によるバイアスからはより守られているが、重症例であるか、それ以外の理由(院内感染・隔離目的の入院)が区別できるシステムとなっていない。この分布が、パンデミックが起きた際に変化した場合、過去のデータとの比較が困難になる。

また、罹患数推計(推計受診者数)は、2018-19シーズンより手法を変えた為、連続性がいったん途切れる(今回の検討は2017-18シーズン迄であった)。推計受診者数の算出方法は、2018/19シーズンから従来の定点医療機関数に基づく方法から、定点医療機関での一定期間における外来患者数に基づく算出方法へと変更された(医療機関の規模を補

正する為の延べ患者数で補正したデータ)。この変更により、従来と同様に過去のデータを比較する事は難しく、閾値設定に於いても、新たな罹患数推計によるデータを数年間蓄積する必要がある。

このような制約もある事から、別の情報源を用いたPISAも有用であると考え。例えば、国立病院機構データも、連続性があり、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にはない利点もあり、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可能性がある。国立病院機構のデータは、特に、seriousness of the disease、医療のimpactにおいて、有用だと考えられる。例えば、国立病院機構データの全インフルエンザ入院患者数に占める死亡退院数は算出が可能であり、NESIDからは見えないSeriousness of diseaseを評価出来る可能性がある。NESIDは利点が多いが、複数のソースと合わせてPISAを行うことによって、より包括的なアセスメントを行うことが可能になる。

E . 結論

PISAは、明確な閾値を設定することによって、意思決定の根拠、公衆衛生リスクコミュニケーションに繋げることを可能にする。PISAのインフルエンザ流行レベル閾値設定とシーズン評価に於いては、既に稼働してい

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

るNESIDサーベイランスシステムとデータが合理的で有用であることが示唆された。潜在的なデータを活用し、パンデミックの発生に備えたサーベイランスシステム強化と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。一方、NESIDデータには、制約もあり、別ソースで得られる情報等を合わせて評価することも今後重要になると考える。特に有用と考えられるパラメータについては、パンデミックに備えて、一般向けのリスク文書を準備しておくことも重要である。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし