

令和元年度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）
開発優先度の高いワクチンの有効性・疾病負荷及び安全性・副反応の評価に資する
医療ビッグデータ等を用いたデータベース構築に関する探索的研究

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 酉紀	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	
	福岡 由紀	沖縄県立宮古病院医療安全室	
	與那覇 忠博	沖縄県立宮古病院総合診療科	
	伊達 めぐみ	宮古島徳洲会病院	
	金城 武士	琉球大学医学部附属病院第一内科	
	仲松 正司	琉球大学医学部附属病院第一内科	

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実施し、沖縄県においては継続している。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、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）を推計可能である。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、地域的な発生動向把握と病原体ベースの情報整理を含めた、リスクグループの疾病負荷把握方法の整理を次年度に行うべく準備を行っている。

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（RSV）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。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、RSV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（一年目）。この推計を継続し（二年目）、三年目は包括的に評価する（最終）ことで精度の向上を図る。

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した（一年目）。二年目は、RSV感染症の疾病負荷の継続的な評価のためのシステム構築に向けてのパイロットスタディとして、人口約5.5万人の沖縄県宮古島における成人を含めたRSV感染症患者（入院症例）数の把握を目的とした準備を行うこととした。また、全国のRSV感染症患者（入院症例）数推計に向けての方法論の検討、課題点の抽出を行っている。

三年目（最終年度）はノロウイルスにおいては、NESIDを利用して疾病負荷を分析するうえでの課題や方法論について概括し、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。RSVについては、RSV A及びRSV Bの陽性数や陽性率の結果を用いて、宮古島におけるRSV感染症の、成人を含む疾病負荷の推定に関する解析を行う。

B. 研究方法

【ノロウイルスの疾病負荷研究】

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医療機関予定

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)。

【RSV の疾病負荷】

沖縄県宮古島の総面積は 204 平方 km、人口約 55,000 人で、人口の多くは宮古島の平良地区に集中している。入院設備のある病院は沖縄県立宮古病院と宮古島徳洲会病院の 2 施設があり、この二つの病院で宮古島の入院需要のほぼ全てをカバーしている。これらの病院への呼吸器症状を呈するなどの症例定義（表 1）を満たす入院患者に対して RSV の検査を実施することにより、宮古島における RSV 感染症入院症例のほぼ全例が捕捉できると考えられる。

表 1. RSV 感染症疑い例の症例定義

①	内科・総合診療科・小児科の新規入院症例（新生児を除く）
②	呼吸器症状(咳嗽、咽頭痛、息切れ/自覚的あるいは他覚的な呼吸困難/SpO2 低下、鼻汁のいずれかを含む)
③	インフルエンザ迅速検査 陰性あるいは未施行
④	入院時に下気道感染症以外の診断が明らかなものを除く（肺がん等）

我が国の臨床現場においては RSV 検出に抗原検出による迅速診断キットが用いられることが多いが、WHO が進める RSV グローバルサーベイランスにおいては、感度の低さ、成人（特に高齢者）でのデータ採取が困難であることから、迅速診断キットによる検出は認められておらず、リアルタイム PCR 法を使用することとなっている。本研究でも、以下の呼吸器ウイルス検査キットを用いて RT-PCR による RSV 検査を実施する。検査は琉球大学医学部第一内科にて実施する予定である。

製品名：AnyplexII RV16 Detection（カタロ

グ番号：RV7G01Y)

会社名：Seegene

沖縄県立宮古病院における 2019 年 12 月の症例定義を満たす症例数は 54 例であり、単純に 12 倍すると年間 648 例となる。宮古島徳洲会病院はデータがないが、病床数等の比較から沖縄県立宮古病院の 3 分の一～半分程度と思われる、2 つの病院の予定対象者数の合計は年間 1,000 名程度と想定される。ただし、12 月は比較的呼吸症状を呈する患者数が多いことから、実際はより少ない可能性がある。これらの予定対象者から収集するデータの項目は以下の通りである。

入院時に収集

- 年齢
- 月齢（0 歳児のみ）
- 性別
- 居住地（島内・島外）
- 入院日
- 咳嗽の有無
- 咽頭痛の有無
- 息切れの有無
- 呼吸困難の有無
- SpO2 値
- 来院時酸素投与の有無
- 低酸素の有無
- 鼻汁の有無
- 痰の有無
- 頭痛の有無
- 喘鳴の有無
- 全身痛（関節痛・筋肉痛）の有無
- 消化器症状（吐き気・下痢）の有無
- 最高体温
- インフルエンザ迅速検査（未実施/陰性）
- 基礎疾患（喘息、COPD（在宅酸素療法

の有無)、慢性心疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患、脳血管障害、糖尿病の有無)

- 臨床診断名

入院から二か月以上後に収集

- 退院日
- 転帰
- 臨床診断名

沖縄県立宮古病院及び宮古島徳洲会病院において症例定義に該当する患者において検体(咽頭ぬぐい液)を採取し、琉球大学医学部附属病院 第一内科に輸送する。琉球大学医学部附属病院において検査を実施する。

検査は、2020 年度に 200-300 検体程度を実施予定である。

以下の呼吸器病原体を検出する。なお、本研究計画・準備段階で新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は国内で顕在化しておらず、また、購入予定の検査キットには含まれていなかったことから含めていない。実施段階での状況によって、対象が変わる可能性がある。

- Influenza A virus (Flu A)
- Influenza A-H1 (Flu AH1)
- Influenza A-H1pdm09 (AH1 09)
- Influenza A-H3 (Flu A-H3)
- Influenza B virus (Flu B)
- Respiratory syncytial virus A (RSV A)
- Respiratory syncytial virus B (RSV B)
- Adenovirus (AdV)
- Enterovirus (HEV)
- Metapneumovirus (MPV)
- Parainfluenza virus 1 (PIV 1)
- Parainfluenza virus 2 (PIV 2)
- Parainfluenza virus 3 (PIV 3)
- Parainfluenza virus 4 (PIV 4)

- Bocavirus 1/2/3/4 (HBoV)
- Coronavirus 229E (229E)
- Coronavirus NL63 (NL63)
- Coronavirus OC43 (OC43)
- Rhinovirus (HRV)
- *Bordetella parapertussis* (BPP)
- *Bordetella pertussis* (BP)
- *Chlamydomphila pneumoniae* (CP)
- *Haemophilus influenzae* (HI)
- *Legionella pneumophila* (LP)
- *Mycoplasma pneumoniae* (MP)
- *Streptococcus pneumoniae* (SP)
- Internal Control (IC)

(倫理面への配慮)

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、2020 年 3 月現在、国立感染症研究所の倫理審査に RSV の疾病負荷に関する研究を申請している。

C. 研究結果

【ノロウイルスの疾病負荷】

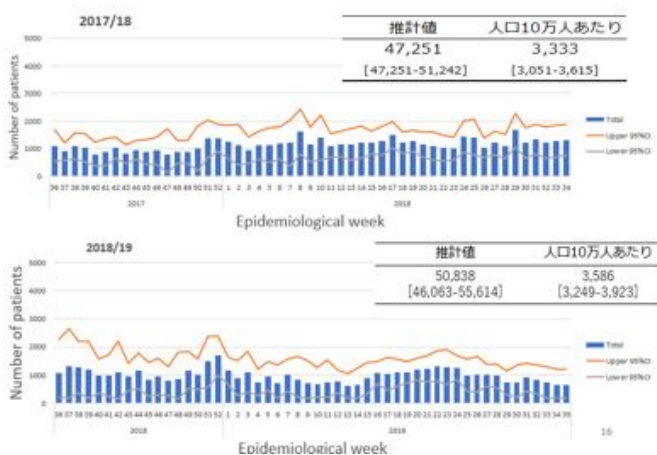
本研究の内容そのものについては、2016/17 シーズンから別研究班を母体として開始され、現在に至っているものである。三重県、沖縄県ともに比較可能な情報が得られたのは、2016/17 シーズンであった。前年度の報告書(2016/17 シーズン)での報告に続き、沖縄県における 2017/18 シーズン、2018/19 シーズンの 2 シーズン(2017 年第 36 週~2019 年第 35 週の感染性胃腸炎推計受診患者数の推移(図 1)は以下のようなになる。

前年度の報告書で報告した年末にかけて一

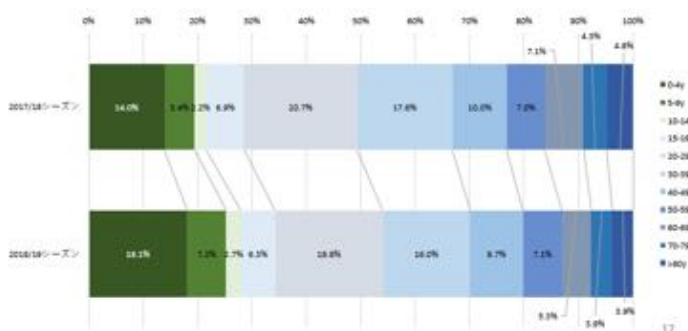
つのピークがはっきりしなくなっている。人口10万人当たりの推計数は3,333~3,586人であった。2016/17シーズンに比較して約1,000人程度の減少であった。

(図1) 2017/18シーズン(上)・2018/19シーズンの感染性胃腸炎推計受診患者数の推移(沖縄県)

沖縄県におけるこれら2シーズンの年齢分布について以下に示す。



(図2) 2017/18シーズン及び2018/19シーズンの推計受診患者数年齢分布



病原体検査(沖縄県)については、2019年においてはノロウイルス GII.2 および GII.4 が検出された(データ示さず)。

【RSVの疾病負荷】

この研究については、方法の項で述べた準備的な活動に終始した。一方で、三重県内にお

いてRSVに関する情報収集・分析が行われたが、未調整につき、本稿には含めないこととする。

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。実際に沖縄県での実施が継続されているが、季節性の流行性疾患でもあることから、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ことが期待される。

さらに、RSV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、疾病負荷が大きいとされる高齢者も含めた検討を行っており、沖縄県内で島嶼環境を利用した調査をNESIDの情報を組み合わせて疾病負荷を推定することについて検討している。

E. 結論

新規ワクチンの候補であるノロウイルスとRSV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。RSVについては高齢者を含めた検討が必要でもあり、沖縄県における具体的検討を行っている。

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