

令和3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・安全性等の評価に関わる医療データベース構築のための
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

研究分担者	砂川 富正	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	土橋 西紀	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	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	品質保証・管理部
	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

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。2020年に引き続き、比較的レベルに終わったノロウイルス感染症に比べて、2021年度はRSウイルス自体は小児で流行したが、COVID-19パンデミックにより、RSウイルス感染症の宮古島を舞台にした強化サーベイランスの実施は極めて困難であった。今後は、現在継続されているNESIDをベースのサーベイランスの深堀、及びNESID以外のサーベイランスも導入し、引き続きRSウイルスの疾病負荷の研究を発展させたい。

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 RSV を念頭に置いた疾病負荷の推定を検討してきた。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。最終的に、ノロウイルスについては、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。

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、現在他の研究班による研究が進んでおり、特に RSV 感染症の重症化リスクを有する児に対して、重症化の抑制を目的として 2002 年から早産児と気管支肺異形成症を対象としてわが国で使用されているパリーブズマブ

(Palivizumab : シナジス®) の投与時期の情報とも相まって、警報注意報に関する研究も行われている。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ついては、小児に比較すると軽症が多い成人を如何に含めるかという点が極めて難しく、積極的な検査体制の構築をどのように成人に向けて行うかが試金石であった。そのパイロットスタデ

ィとして、主には入院を要する中等症以上を検出し、その疾病負荷を探ることを目標に、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い、さらにそこから、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、課題点の抽出を行うこととした。以上により、まずは宮古島における RSV 感染症の、RSV A 及び RSV B の陽性数や陽性率の結果を用いた成人を含む疾病負荷の推定に関する解析 (強化サーベイランス) を行い、その結果を記述することが具体的な目標となった。この RSV 強化サーベイランスの基本的な考え方は WHO の提唱に沿っており、①特に 2 歳未満の乳幼児、②入院を必要とするより重篤な疾患に焦点を当てること、③ウイルスの種類を区別するウイルス学的モニタリングを行うこと、の 3 つのポイントを通して、広く RSV の④季節性、高リスクグループ、疾病負荷を理解していくことに繋がるものとして、インフルエンザサーベイランスと併せて進めて行くことがより望ましいとされた (WHO. Respiratory Syncytial Virus Surveillance.

<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance>)。

ところが、2019 年末に中国武漢市で検出され、翌 2020 年 3 月 11 日にはパンデミックが宣言されるに至った新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の発生により、2020 年度から計画してきた様々なフィールド活動が頓挫したことは紛れのない事実であった。しかもパンデミックは継続している状況にある。研究活動としては、これまで積み上げてきたものを如何に整理し、今後可能なものを見出し総合していけるかにかかっており、研究計画は大きな変更を余儀なくされた状況にある。

B. 研究方法

【ノロウイルスの疾病負荷研究】

過去の取り組みとして、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。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（一部実施）。

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

検体採取対象機関については直近の継続確認が出来ていないため割愛（前回までに掲載）。

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）

2021年度については沖縄県のみにおける感染性胃腸炎の強化サーベイランスのみが継続されたが、COVID-19の流行により、本研究を目的とした網羅的な検体採取及びノロウイルスの検出は行われなかった。

（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】

沖縄県宮古島市の総面積は204平方km、人口約55,000人で、人口の多くは宮古島市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（製品名：AnyplexII RV16 Detection（カタログ番号：RV7G01Y）：会社名：Seegene）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ったが、COVID-19の流行により実際の検体の搬送及び検査の実施は不可能となった。

なお、予備的な分析として実施した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例が年間のサンプル数になるものとして試薬等の準備が行われた。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1～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名程度と想定された。前回の報告書にも掲載した、強化サーベイランス対象者から収集する予定としたデータの項目は以下の通りであった。

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

入院症例調査票の案は以下となる。

RSウイルス感染症入院症例調査票（案）

※データはサンプルデータ

入院時に収集										一定時間後に収集										
年齢	性別	居住地	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	鼻汁の有無	痰の有無	頭痛の有無	喘鳴の有無	全身痛の有無	消化器症状の有無	最高体温	インフルエンザ迅速検査結果	基礎疾患の有無	臨床診断名	退院日	転帰	臨床診断名
10	男	島内	2019/12/15	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	38.5	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/05	退院	RSV感染症
15	女	島外	2019/12/16	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	38.2	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/06	退院	RSV感染症
20	男	島内	2019/12/17	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	38.0	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/07	退院	RSV感染症
25	女	島外	2019/12/18	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	37.8	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/08	退院	RSV感染症
30	男	島内	2019/12/19	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	37.5	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/09	退院	RSV感染症
35	女	島外	2019/12/20	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	37.3	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/10	退院	RSV感染症
40	男	島内	2019/12/21	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	37.0	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/11	退院	RSV感染症
45	女	島外	2019/12/22	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	36.8	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/12	退院	RSV感染症
50	男	島内	2019/12/23	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	36.5	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/13	退院	RSV感染症
55	女	島外	2019/12/24	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	36.3	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/14	退院	RSV感染症
60	男	島内	2019/12/25	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	36.0	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/15	退院	RSV感染症
65	女	島外	2019/12/26	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	35.8	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/16	退院	RSV感染症
70	男	島内	2019/12/27	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	35.5	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/17	退院	RSV感染症
75	女	島外	2019/12/28	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	35.3	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/18	退院	RSV感染症
80	男	島内	2019/12/29	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	35.0	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/19	退院	RSV感染症
85	女	島外	2019/12/30	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	34.8	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/20	退院	RSV感染症
90	男	島内	2019/12/31	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	34.5	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/21	退院	RSV感染症
95	女	島外	2020/01/01	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	34.3	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/22	退院	RSV感染症
100	男	島内	2020/01/02	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	34.0	陰性	喘息	RSV感染症	2020/01/23	退院	RSV感染症

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、呼吸困難、低酸素の有無
- 鼻汁の有無
- 痰の有無
- 発熱の有無
- flu迅速の実施有無/結果
- 基礎疾患の有無
- 臨床診断（入院時）

一定時間後に収集
（2か月後に1か月分まとめて、等）

- 転帰
- 退院または死亡日
- 臨床診断

COVID-19についての対応が未解決
2020年末時点では、COVID-19疑い例・確定例は最初から除外の上で対応を現場は希望
(より検査が普遍化してきている現状について要確認)

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。

単年度200-300検体程度を実施予定で、26種類の呼吸器系感染症（主にインフルエンザ等のウイルス、一部百日咳菌やマイコプラズマ等を含む）を検査予定であった。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かった。今後、新たな検体採取～検査体制の構築がなされる場合に、対象となる病原体の種類も変わる可能性がある。

（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たが、ペンディングとなった。

C. 研究結果

【ノロウイルスの疾病負荷】

前年度に引き続き、2021年度も、COVID-19パンデミックの継続により、疫学的及び研究実施体制の両面に大きな影響があった。

疫学面では、全国的に感染性胃腸炎、ノロウイルス感染症の発生については比較的lowであったことが挙げられる。参考に、NESID及び病原体検出状況 (IASR 特集号の情報を含む) を図に示す。しかしながらそれ以上に、研究協力者が COVID-19 診療、病原体検査、疫学調査や公衆衛生対応により多忙であったことも研究実施に大きく影響した。

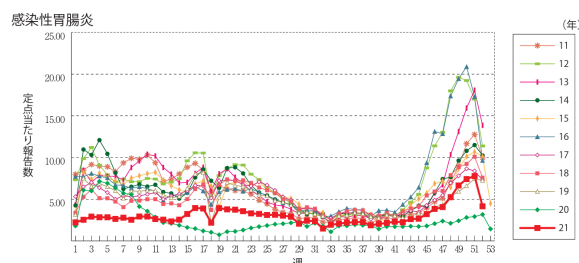


図 感染性胃腸炎のトレンド
IDWR. 23 (51/52). 2021. より

(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2021.html>)

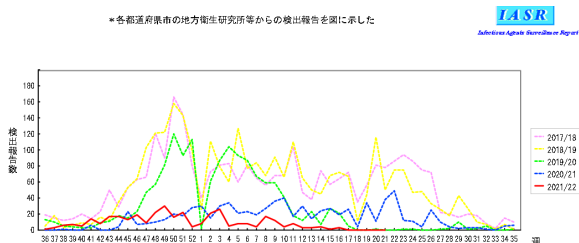


図. IASR. 週別 RSV (ノロウイルス、サポウイルス) 検出報告数, 過去 4 シーズンとの比較, 2017/18~2021/22 シーズン (2022 年 5 月 24 日作成) より

(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/1532-iasrgv.html>)

【RSV の疾病負荷】

RSV の疾病負荷研究においても、2020 年度は極めて低調に推移したが、2021 年度は 2019 年度までの流行にそん色ない報告が全国の小児科定点からなされていた。国立感染症研究所感染症疫学センターによる分析によると、2021 年になって 3 月頃までは主に九州、次いで近畿で増加し、その後、全国的に広がり 7 月にピークとなった。一時沈静後、鹿児島県では

2021 年 9 月頃から、沖縄県では 10 月頃から年末まで報告数の増加がみられたとのことであった。フィールドである沖縄県で調査実施が困難であったことについては、研究協力者が多忙による影響が認められた。

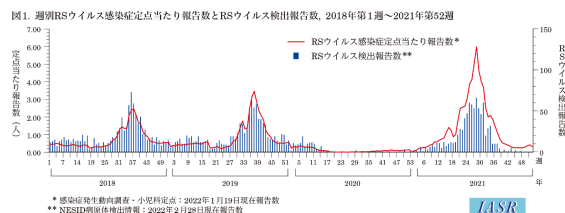


図1. 週別RSウイルス感染定点当たり報告数とRSウイルス検出報告数, 2018年第1週~2021年第52週
IASR
図. RSV感染症のトレンド
IASR. Vol. 43, No. 4 (No. 506). 2022. より
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/rs-virus-m/rs-virus-iasrtpc/11081-506t.html>)

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。実際に沖縄県での感染性胃腸炎の強化サーベイランスは継続されていることから、現在の仕組みを改めて点検すると共に、季節性の流行性疾患でもあることから、しばらく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が重要であり、入院患者に絞るアプローチの方向性は正しいと考えるが、ターゲットをどのように絞るかという点で、沖縄県内の離島という特徴的な環境を利用した調査を NESID の情報を組み合わせて行うことは、意義は十分に認められるが、COVID-19 の流行などの突発的な事象発生時に継続的でなかったという点は、研究計画の不十分さに基づくもので反省すべき点であった。今後の疾病負荷推定の方向性としては、既にあるサーベイランス (NESID) の仕組みを利用することが出来ないかを検討している。例えば、全国のインフルエンザ基幹病院サーベイランス

における RSV（加えて新型コロナウイルスも）の関与の分析が一つ考えられる。加えて、NESID 以外では、Event-based surveillance (EBS) 的に保育所や高齢者施設での RSV 集団発生については引き続き全国を対象に監視を行う。重症化しやすい乳幼児へ予防的に投与されるパリズマブの薬局サーベイランス的な監視の可能性についても探る必要がある。これらの方法論を早急に整理し、次なる対応に臨む考えである。

E. 結論

新規ワクチンの対象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疾病負荷について一部結果が出つつあるが、流行によって変動するため、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、特に入院が必要な例や、予防的な薬剤投与が必要な例を継続的に監視可能なサーベイランス研究を発展させたい。

F. 健康危険情報
特記事項無し

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