

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08730

研究課題名(和文)大規模レセプトデータベースによる重症インフルエンザ発症要因に関する臨床疫学研究

研究課題名(英文)Clinical epidemiological study of influenza complications using administrative data

研究代表者

横道 洋司 (YOKOMICHI, Hiroshi)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号：20596879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：日本人がインフルエンザウイルスに感染した際にの重症化率を計算し、本来ウイルスに効果が無い抗生剤、抗インフルエンザ薬が重症化の予防に役立っているかを検討する目的で本研究を行った。

日本人インフルエンザ患者の1.0%が入院し、男性に呼吸器系合併症と熱性けいれんが多いことが示された。0-5才児は肺炎リスクが高く、脳炎/脳症は、乳幼児で多いという訳ではなく、子どもでその合併率と年齢に関連はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：In Japan point-of-care tests are routinely used to diagnose influenza. We calculated the incidence of hospitalization in influenza-positive patients with acute respiratory failure, pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), febrile seizures and encephalitis/encephalopathy. The percentage of hospitalizations by age was 2.96% of patients aged 0-1 years; 0.77% aged 2-5; 0.51% aged 6-12; 0.78% aged 13-18; 1.36% aged 19-44; 1.19% aged 45-64; and 2.21% aged 65-74. The incidence of hospitalizations from these five complications combined was highest in patients aged 0-1 years (94.3 per 10000) compared with 30.7 in those aged 2-5 years and 27.1 in those aged 65-74 years. For pneumonia, incidence was highest for patients aged 0-5 years and 65 years or more. There were statistically significant decreasing trends over the years in the incidence of hospitalizations from pneumonia and febrile seizures.

研究分野：糖尿病の疫学

キーワード：インフルエンザ 重症化 小児 肺炎 脳炎 脳症 熱性けいれん ARDS

1. 研究開始当初の背景

この研究は、小児科医および内科医が知りたい疑問である、「一般にこの疾患の発症率は何%なのか?」「インフルエンザに罹患すれば、この合併症を併発するのは何%か?」といった数字を計算することを動機として始まった。日本人の重症インフルエンザ合併症の発症率と、日本人のインフルエンザ罹患中の重症化率とを推定し、それらの数字を提供することを第一の目的としていた。その数字を性・年齢階級別に計算し、小児科医と内科医が参照し使い易い形で提供したいと研究代表者は考えていた。インフルエンザ罹患に伴う重大な合併症として、死亡・脳炎・急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)・肺炎による入院を取り扱うこととしていた。

2. 研究の目的

本研究が目指したものは、(1) インフルエンザウイルスに関連する死亡と入院の状況を国ベースで調べ、(2) 毎年のインフルエンザウイルスの流行状況とその年のワクチンの株と使用量、個人の抗インフルエンザ薬の使用状況からそれらのインフルエンザウイルス関連の死亡と入院への寄与を明らかにし、さらに(3) 外来での予防的な抗生剤の使用がインフルエンザウイルス感染症に関連する入院を減らしているかを検討することであった。

3. 研究の方法

この研究は当初、日本医療データセンター (Japan Medical Data Center、以下、JMDC) の診療報酬明細書 (以下、レセプト) データを分析することとしていた。

しかし、厚生労働省に申請すれば、JMDCの保有する大きな企業群の社会保険保険者のレセプトというバイアスのかかったデータではなく、国民健康保険により社会保障を

受けている人を含めた、日本人全体のインフルエンザ罹患についてのエビデンスを発信することができる考えたため、そのデータを利用することに一度方針を切り替え、申請作業を進めた。しかし、申請してから当該委員会で承認され、且つデータの抽出を待つためには1年以上の時間を要することが判明し、再び JMDC の保有するデータにより研究することに切り替えた。その後、JMDC と契約する為の手続きに時間を費やし、研究開始が当初の予定に比べて大幅に遅れた。

レセプトデータでは死亡を正確に把握することが難しいことが判明した為、アウトカムを(1) 急性呼吸困難、(2) 肺炎、(3) ARDS、(4) 熱性けいれん、(5) 脳炎/脳症に変更し、解析を一連の解析を行うこととした。

研究期間の3年目に(1)の研究結果が出揃い、学会発表を行い、現在その研究論文原稿を英文誌に投稿し、審査を受けているところである。(2)、(3)もこの研究計画の中で重要なテーマであると考えているため、分析結果を論文として公表し、広く臨床医の先生方に結果を使って貰いたいと考えている。

4. 研究成果

(a) JMDC の社会保険者レセプトデータを用い、2012年1月から2016年12月までのインフルエンザ迅速診断キット (Point of Care Test, POCT) を使用して且つ、レセプトにインフルエンザ感染症の診断名が有る者について、性、年齢階級、西暦年別に5つのアウトカムによる重症化率を計算し、第28回日本疫学会学術総会、第121回日本小児科学会学術集会以報告した。その内容は、以下の通りである。この内容は、英文誌に投稿し、現在審査中である。(b) インフルエンザ罹患時の合併症の予防を期待した抗生剤投与、(c) 抗インフルエンザ薬投与による入院の予防効果の分析結果についても、遅れているものの順次報告したいと考えている。

結果 1: インフルエンザ診療の数

■ 2012年1月～2016年12月までにインフルエンザ罹患の小児の0.8%が入院治療を受けていた。

単位: 患者数 (%)

診療形態	外来	入院					
	9,307,270 (99.2)	76,327 (0.8)					
年齢(歳)	0-1 (8.8)	2-5 (30.8)	6-12 (44.7)	13-18 (15.8)			
診療科	小児科 (43.3)	内科 (16.9)	耳鼻咽喉科 (10.7)	整形外科 (7.8)	皮膚科 (7.8)	眼科 (4.9)	外科 (4.1)
	精神科 (1.7)	泌尿器科 (0.8)	産婦人科 (0.3)				
病床数	0-19 (86.5)	20-99 (1.6)	100-199 (2.1)	200-299 (1.7)	300-499 (3.3)	500+ (4.7)	

Submitted

結果 2: 重症化入院の数と割合

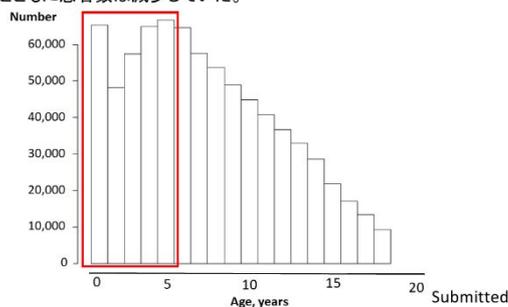
■ 小児期の重症化入院理由の第1位は肺炎だった。

年齢(歳)	0-1	2-5	6-12	13-18	
患者数 (%)	823,902 (8.8)	2,886,494 (30.8)	4,193,162 (44.7)	1,480,039 (15.8)	
重症化入院病名 患者数	急性呼吸困難 2,167	肺炎 20,993	ARDS 6	熱性痙攣 2,596	脳炎・脳症 110

Submitted

結果 3: インフルエンザ外来患者の年齢ヒストグラム

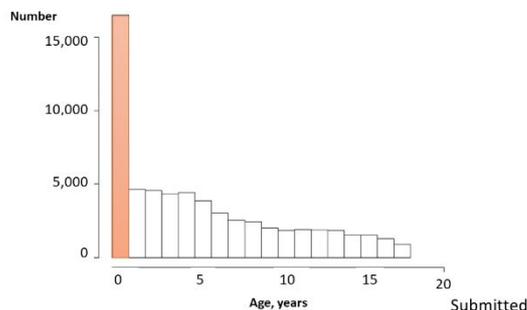
■ 外来症例数では、5歳以下の割合が39.2%を占め、その後年齢とともに患者数は減少していた。



Submitted

結果 4: インフルエンザ入院患者の年齢ヒストグラム

■ 0歳児の入院が突出して多かった。



Submitted

結果 5: 外来・入院・重症化入院率の男女比較

■ 入院/外来患者とも男児の方が多い。
■ 急性呼吸困難・肺炎・熱性けいれんによる入院は男児に多い。

	%	男児	女児
外来 (n=9,304,873)		54.7	45.4
入院 (n=78,724)		58.6	41.4

10,000インフルエンザ患者あたり入院数	5合併症	急性呼吸困難	肺炎	ARDS	熱性けいれん	脳炎/脳症
男児	28.7	2.6	22.9	0.004	3.1	0.08
女児	26.2	2.0	21.7	0.009	2.4	0.16

結果 6: 年齢階級別の重症化入院率

■ 重症化入院率は、5歳以下、特に0-1歳で大きかった。
■ 脳炎/脳症による入院率に年齢差は殆ど無かった。

10,000インフルエンザ患者あたり入院数	5合併症	急性呼吸困難	肺炎	ARDS	熱性けいれん	脳炎/脳症	
年齢, 歳	0-1	94.3	10.1	84.7	0.073	12.1	0.13
2-5	30.7	2.6	27.9	0	4.5	0.09	
6-12	12.4	1	11.5	0	0.7	0.13	
13-18	8.7	0.94	7.8	0	0.041	0.14	

Submitted

結果 7: 経年的な重症化率の推移

■ 急性呼吸器困難、肺炎、ARDS、熱性けいれんの重症化入院率は経年的に減少していた。脳炎/脳症は増加傾向だった。

10,000インフルエンザ患者あたり入院数	5合併症	急性呼吸困難	肺炎	ARDS	熱性けいれん	脳炎/脳症	
Year	P for trend	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0004	P<0.0001	P=0.02
2012 Jan-2012 Aug	37.0	2.9	30.2	0.04	3.7	0.07	
2012 Sep-2013 Aug	30.7	2.8	25.0	0.01	2.9	0.08	
2013 Sep-2014 Aug	26.4	2.1	21.2	0	2.9	0.16	
2014 Sep-2015 Aug	24.1	2.0	19.5	0	2.5	0.10	
2015 Sep-2016 Aug	25.7	2.1	20.9	0	2.6	0.11	
2016 Sep-2016 Dec	25.0	2.3	20.6	0	2.0	0.22	

Submitted

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計24件, すべて査読有)

Isojima T, Kato N, Yokoya S, Ono A, Tanaka T, Yokomichi H, Yamagata Z, Tanaka S, Matsubara H, Ishikuro M, Kikuya M, Chida S, Hosoya M, Kuriyama S, Kure S. Early excessive growth with distinct seasonality in preschool obesity. Archives of Disease in Childhood. in Press.

Tomiyo Nakamura, Yasuyuki Nakamura, Shigeyuki Saitoh, Tomonori Okamura, Masahiko Yanagita, Katsushi

Yoshita, Yoshikuni Kita, Yoshitaka Murakami, Hiroshi Yokomichi, Nobuo Nishi, Nagako Okuda, Aya Kadota, Takayoshi Ohkubo, Hirotsugu Ueshima, Akira Okayama, Katsuyuki Miura. Relationship between socioeconomic status and the prevalence of underweight, overweight or obesity in a general Japanese population. NIPPON DATA2010. Journal of Epidemiology. 2018;Suppl4:S10-S16.

Hiroshi YOKOMICHI, Hiroko MATSUBARA, Mami ISHIKURO, Masahiro KIKUYA, Tsuyoshi ISOJIMA, Susumu YOKOYA, Toshiaki TANAKA, Noriko KATO, Shoichi CHIDA, Atsushi ONO, Mitsuaki HOSOYA, Soichiro TANAKA, Shinichi KURIYAMA, Shigeo KURE, Zentaro YAMAGATA. Impact of the Great East Japan earthquake on body mass index, weight and height of infants and toddlers. an infant survey. Journal of Epidemiology. Journal of Epidemiology. 2018;28(5):237-244

Takahiko Mitsui, Satoru Kira, Tatsuya Ihara, Norifumi Sawada, Hiroshi Nakagomi, Tatsuya Miyamoto, Hiroshi Shimura, Hiroshi Yokomichi, Masayuki Takeda. Metabolomics Approach to Male Lower Urinary Tract Symptoms. Identification of Possible Biomarkers and Potential Targets for New Treatments. Journal of Urology. Online first. 2017.

Sachiko Ohde, Gautam A. Deshpande, Hiroshi Yokomichi, Osamu Takahashi, Tsuguya Fukui, Zentaro Yamagata. Metabolomics HbA1c monitoring interval in patients on treatment for stable Type 2 diabetes. A ten-year retrospective, open cohort study. Diabetes Research and

Clinical Practice. 2017;135:166-171.

Kikuya M, Matubara H, Ishikuro M, Sato Y, Obara T, Metoki H, Isojima T, Yokoya S, Kato N, Tanaka T, Chida S, Ono A, Hosoya M, Yokomichi H, Yamagata Z, Tanaka S, Kure S, Kuriyama S. Alterations in physique among young children after the great east Japan earthquake. results from a nationwide survey. Journal of Epidemiology. 2017;27:462-468.

Mie MOCHIZUKI, Toru KIKUCHI, Tatsuhiko URAKAMI, Nobuyuki KIKUCHI, Tomoyuki KAWAMURA, Hiroshi YOKOMICHI, Tadao HOSHINO, Nobuo MATSUURA, Nozomu SASAKI, Shigetaka SUHIGARA, Shin AMEMIYA, on behalf of The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood Adolescent Diabetes. Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens. findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2017;18:435-442.

Isojima T, Yokoya S, Ono A, Kato N, Tanaka T, Yokomichi H, Yamagata Z, Tanaka S, Matsubara H, Ishikuro M, Kikukya M, Chida S, Hosoya M, Kuriyama S, Kure S. Prolonged elevated body mass index of preschool children after The Great East Japan Earthquake. Pediatrics International. 2017;59:1002-1009.

Yokomichi H, Ohde O, Takahashi O, Mochizuki M, Takahashi A, Yoda Y, Tsuji M, Akiyama Y, Yamagata Z. Weight cycling and the subsequent onset of type 2 diabetes mellitus. 10-year cohort studies in urban and rural Japan. BMJ Open. 2017;7. e014684.

Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Tamakoshi A, Kamatani Y, Kiyohara Y,

Matsuda K, Muto K, Ninomiya T, Kubo M, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Yamagata Z. Statin use and all-cause and cancer mortality.

BioBank Japan cohort. *Journal of Epidemiology*. 2017;Suppl3. S84-S91.

Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Tamakoshi A, Kamatani Y, Kiyohara Y, Matsuda K, Muto K, Ninomiya T, Kubo M, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Yamagata Z. Survival of macrovascular disease, chronic kidney disease, chronic respiratory disease, cancer and smoking in patients with type 2 diabetes. BioBank Japan cohort. *Journal of Epidemiology*. 2017;Suppl3. S98-S106.

Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Tamakoshi A, Kamatani Y, Kiyohara Y, Matsuda K, Muto K, Ninomiya T, Kubo M, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Yamagata Z. Serum glucose, cholesterol and blood pressure levels in Japanese type 1 and 2 diabetic patients. BioBank Japan. *Journal of Epidemiology*. 2017;Suppl3. S92-S97.

Yokomichi H, Noda H, Nagai A, Hirata M, Tamakoshi A, Kamatani Y, Kiyohara Y, Matsuda K, Muto K, Ninomiya T, Kubo M, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Yamagata Z. Cholesterol levels of Japanese dyslipidaemic patients with various comorbidities. BioBank Japan. *Journal of Epidemiology*. 2017;Suppl3. S77-S73.

Zheng W, Yokomichi H, Matsubara H, Ishikuro M, Kikuya K, Isojima T, Yokoya S, Tanaka T, Kato N, Chida S, Ono A, Hosoya M, Tanaka S, Kuriyama S, Kure S, Yamagata Z. Longitudinal changes in body mass index of children affected by the

Great East Japan Earthquake.

International Journal of Obesity. 2017;41. 606-612.

Yokomichi H, Zheng W, Matsubara H, Ishikuro M, Kikuya M, Isojima T, Yokoya S, Tanaka T, Kato N, Chida S, Ono A, Hosoya M, Tanaka S, Kuriyama S, Kure S, Yamagata Z. Impact of the great east Japan earthquake on the body mass index of preschool children. a nationwide nursery school survey. *BMJ Open*. 2016;6:e010978.

Yokomichi H, Kashiwagi K, Kitamura K, Yoda Y, Tsuji M, Mochizuki M, Sato M, Mizorogi S, Shinohara R, Suzuki K and Yamagata Z. Evaluation of the associations between changes in intraocular pressure and metabolic syndrome parameters. a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Open*. 2016;6:e010360.

Sachiko OHDE, Emily McFadden, Gautam A. Deshpande, Hiroshi YOKOMICHI, Osamu TAKAHASHI, Tsuguya FUKUI, Rafael Perera, Zentaro YAMAGATA. Diabetes screening intervals based on risk stratification. *BMC Endocrine Disorders*. 2017;16. e65.

Haruhiko INOUE, Hiroki SATO, Haruo IKEDA, Manabu ONIMARU, Chiaki SATO, Hitomi MINAMI, Hiroshi YOKOMICHI, Yasutoshi KOBAYASHI, Kevin L GRIMES, Shin-ei KUDO. Per-oral endoscopic myotomy. A series of 500 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221:256-264.

Yokomichi H, Tanaka T, Suzuki K, Akiyama T, Okinawa Child Health Study Group, Yamagata Z. Macrosomic Neonates Carry Increased Risk of Dental Caries in Early Childhood. Findings from a Cohort Study, the Okinawa Child Health Study,

Japan. PLoS ONE. 2015;10:e0133872.

Mano Y and Yokomichi H (co-first authors), Suzuki K, Takahashi A, Yoda Y, Tsuji M, Sato M, Shinohara R, Mizorogi S, Mochizuki M, Yamagata Z. Do body mass index trajectories affect the risk of type 2 diabetes? A case-control study. BMC Public Health. 2015;15:e718.

⑲ Yokomichi H, Matsuoka T, Ayuzawa N, Suzuki K, Sato M, Shinohara R, Mizorogi S, Yamagata Z. Daily Sorghum Tea Reduces Human Body Fat and Plasma Glucose. A Clinical Investigation of the Efficacy and Safety of Long-term Intake. 薬理と治療. 2015;43:955-960.

⑳ Yokomichi H, Matsuoka T, Ayuzawa N, Suzuki K, Sato M, Shinohara R, Mizorogi S, Yamagata Z. Sorghum Tea Does Not Alter Postprandial Plasma Triglycerides. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Clinical Trial. 薬理と治療. 2015;43:961-967.

㉑ Kazuyoshi Kitamura, Hiroshi Yokomichi, Zentaro Yamagata, Masahiro Tsuji, Yoshioki Yoda, Kenji Kashiwagi. Changes in Intraocular Pressure and Associated Systemic Factors Over 10 Years in Subjects Without Ocular Disease at Baseline. Journal of Glaucoma. 2014;18:778-783.

㉒ Yokomichi H, Kurihara S, Yokoyama T, Inoue E, Tanaka-Taya K, Kono S, Yamagata Z. The Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine does not Increase the Mortality Rate of Idiopathic Interstitial Pneumonia. A Matched Case-Control Study. PLoS ONE. 2014;9:e88927.

〔学会発表〕(計2件)

横道洋司, 望月美恵, 小島令嗣, 山縣然太

朗. インフルエンザ罹患時の重症化率 - 大規模レセプトデータ分析から. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡国際会議場, 福岡県. 2018年4月20日-22日.

横道洋司, 望月美恵, 横山徹爾, 山縣然太朗. インフルエンザウイルス感染時の重症化率 - 急性呼吸困難・肺炎・ARDS・熱性けいれん・脳炎による入院 -. 第28回日本疫学会学術総会. コラッセふくしま, 福島県. 2018年2月1日-3日.

〔その他〕

ホームページ等

ResearchGate

https://www.researchgate.net/profile/Hiroshi_Yokomichi

山梨大学大学院総合研究部医学域 社会医学講座 HP

<https://www.med.yamanashi.ac.jp/social/health0sci/syukai/yokomichi.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横道 洋司 (YOKOMICHI, Hiroshi)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号：20596879

(2) 研究分担者

山縣 然太朗 (YAMAGATA, Zentaro)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：10210337

(3) 連携分担者

なし

(3) 研究協力者

横山 徹爾 (YOKOYAMA, Tetsuji)

望月 美恵 (MOCHIZUKI, Mie)