

令和元年6月6日現在

機関番号：32661

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07136

研究課題名(和文)リアルタイムサーベイランスデータを利用した環境疫学研究

研究課題名(英文) Environmental Infectious Epidemiological Study with Real Time Surveillance System

研究代表者

中村 孝裕 (NAKAMURA, Takahiro)

東邦大学・医学部・博士研究員

研究者番号：00565202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：サーベイランスデータを基に記述疫学を行い、感染症流行と環境因子の関連を解析することを目的とする。

第一に川崎市リアルタイムサーベイランスの特徴と感染症発生動向調査について相違比較及び週単位感染症報告数の相関について検討した。両者にはシステム上相違があるものの、報告数に強い相関を認め、リアルタイムサーベイランスデータの信頼性が確認できた。今後早期検知や詳細な分析疫学的検討にも利用できる。第二に環境変化の短期急性影響とインフルエンザ流行について特に絶対湿度とインフルエンザ報告数の関連に着眼した。時系列解析を行った結果、季節性を考慮しても絶対湿度低下とインフルエンザ報告数増加に関連がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染症発生動向調査と川崎市リアルタイムサーベイランスではシステム上いくつかの相違があるものの対象期間内の報告数には強い相関を認めた。川崎市リアルタイムサーベイランスは報告数がリアルタイムに更新されること、またインフルエンザの型別が判明することから、感染症発生動向調査と比較すると感染症の早期検知ができる可能性、より詳細な分析疫学的検討ができるという点で強みがあると考えられた。一方、報告医療機関数の変動が及ぼす影響についての検討は今後の課題である。これらを理解した上で両サーベイランスを相補的に利用することが有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)： In Japan, nationwide data on the incidence of infectious diseases has been collected via the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) since 1981. In addition since March 2014, Kawasaki City has started to operate its own real-time surveillance system (RTS) to collect data on the incidence of influenza from medical institutions across the city. The operating methodologies of the two surveillance systems differed, however, the results identified a strong correlation, confirming the reliability of the RTS. Influenza virus survival is more closely associated with AH than with temperature or relative humidity. All models used in the study showed a significant increase in the number of influenza cases as AH decreased, although the magnitude of the association differed substantially by model. Furthermore, we found that relative risk reached a peak at lag 10-14 with extremely low AH.

研究分野：環境疫学

キーワード：インフルエンザ リアルタイムサーベイランス 感染症発生動向調査 環境疫学 時系列解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザの流行は毎年異なり、ときに抗原性が変化し大流行を来すこともある。毎年人口の **10-20%**が発症し、その疫学的検討についてはサーベイランスにより血清疫学、月別・年齢別出現頻度などの研究は多数行われている。このインフルエンザの流行には集団の年齢分布や気候、社会環境、免疫の程度などの多くの要因が関与しこれらが複雑に相互作用し多様な流行形式を示す。

時間的現象の一つである季節変動を検討することも流行を把握する上で重要視されている。温帯の日本ではインフルエンザは冬に流行する。インフルエンザウイルスは温度が低く、湿度が低いほど長く活性が保たれるとされるが、気温や湿度といった気象因子との関連については明らかでない。

川崎市では川崎市感染症情報発信システムを通じて **2014年3月**から全医療機関を対象に国の感染症発生動向調査とは別に川崎市独自の「リアルタイムサーベイランス」を実施している。これは **A型**および **B型**インフルエンザと診断された患者数を各医療機関が毎日入力するものである。感染症発生動向調査にもとづくサーベイランスは週単位、定点対象であるのに対しリアルタイムサーベイランスは川崎市内の全医療機関が日単位で報告している。本研究は環境変化の短期急性影響を明らかにすべく本サーベイランスに着眼した。

2. 研究の目的

わが国でのインフルエンザの流行は毎年 **11月下旬**から **12月上旬**に始まり翌年の **1~3月**頃に流行のピークに達し、**4~5月**にかけて減少する。高齢者ではインフルエンザによる肺炎や死亡が見られインフルエンザ流行の早期探知は感染拡大防止のために重要である。**1981年7月**から全国で感染症発生動向調査が開始され、さらに **1999年4月**から「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(以下、感染症法)」が施行された。国や地方自治体が、感染症の発生や流行の実態を把握しその情報を速やかに公表することで感染症の蔓延の防止に役立てている。インフルエンザは定点把握対象疾患となっており小児科および内科の医療機関から毎週患者数が報告される。

川崎市は神奈川県北東部に位置し、多摩川を挟んで東京都と隣接している。面積は **144.35km²**で **7区**から構成され、**2017年4月**時点で人口は **150万人**である。川崎市では新興・再興感染症など危機管理事象の発生に対応できるように、医療機関と行政とのネットワーク構築を目指して、**2014年3月**から感染症情報発信システムを導入した。非日常的な感染症事例に対する備えを目的としてリアルタイムに情報を収集すべく、感染症発生動向調査とは別に、本システムへの登録に同意した川崎市医療機関(以下登録医療機関)を対象として、まずはインフルエンザに対するリアルタイムサーベイランスを開始した。**A型**あるいは **B型**インフルエンザの患者数を各登録医療機関が川崎市感染症情報発信システムに毎日入力し、同システムを通じて公開するものである。インフルエンザ報告のあった医療機関に関しては図1に示す **7つ**の行政区とさらにそれらを **3つ**の中学校区単位に区分けした **21**区域のインフルエンザ報告数を公開している。

従来インフルエンザの発生状況は感染症発生動向調査の週別感染症報告数に基づき把握され、流行の検知および対策がなされてきた。川崎市におけるリアルタイムサーベイランス(以下、川崎市リアルタイムサーベイランス)は感染症発生動向調査とは異なり、定点医療機関を含む登録医療機関を対象としたリアルタイムで得られる報告であるため、今までと異なった流行パターンや推計数が確認される可能性がある。また登録医療機関がリアルタイムに報告を行うため、週単位の報告をもととした感染症発生動向調査よりも流行の伝播に関して早期検知や時間分解能の高い時系列解析検討を行うことができる可能性がある。これまで感染症発生動向調査と川崎市リアルタイムサーベイランスについて比較し、類似点・相違点を検討した報告はない。

我々は第一に今後両サーベイランスを相補的に利用し、また川崎市リアルタイムサーベイランスで得られるデータを活用するための基礎資料として本研究では川崎市リアルタイムサーベイランスの特徴を記述し感染症発生動向調査とのシステムの相違比較と週単位感染症報告数の相関について検討を行った。

第二に毎年のインフルエンザ流行と環境因子、特に気温や絶対湿度との関連について時系列解析を行った。



図1. 川崎市リアルタイムサーベイランスの構成地域区分

3. 研究の方法

記述疫学的解析

1. 調査対象および調査項目

感染症発生動向調査と川崎市リアルタイムサーベイランスのインフルエンザに関するデータは、川崎市情報発信システムの公開データを利用した。同サーベイランスの開始は2014年3月1日であるが、感染症発生動向調査が週単位であるため、研究対象期間は両データが一致する2014年3月3日(第10週)から2017年10月1日(第39週)までの全187週間とした。

医療機関の選定方法であるが、感染症発生動向調査ではインフルエンザを五類感染症で定点把握対象疾患に指定されている。これはインフルエンザ定点として小児科もしくは内科を標榜する医療機関から選定され、2014年の川崎市内の定点医療機関は54施設であった。一方、川崎市リアルタイムサーベイランスでは、川崎市は診療科を問わず市内全登録医療機関に入力を依頼しているため、2014年8月時点で市内964施設中481施設(49.9%)が同サーベイランスの対象であった。

インフルエンザの症例定義については両調査で異なり感染症発生動向調査では、「症状や所見からインフルエンザが疑われ、かつ4つの臨床症状(突然の発症、高熱、上気道炎症状、全身倦怠感等の全身症状)のすべてを満たすか、またそのすべてを満たさなくても迅速診断キットによる病原体の抗原の検出を満たすこと」とされる。一方、リアルタイムサーベイランスでのインフルエンザの症例定義は「症状や所見からインフルエンザが疑われ迅速診断キット陽性のもの、または疫学的な関連性からインフルエンザA型またはB型と診断されたもの」である。

2. 分析方法

2-1. 感染症発生動向調査と川崎市リアルタイムサーベイランスのシステムの相違

感染症発生動向調査と川崎市リアルタイムサーベイランスのサーベイランスシステムの実施システムと記述疫学要素(時間、人、場所)について整理し比較を行った。実施システムの比較としてサーベイランス開始時期、根拠となる法律、実施主体、インフルエンザの位置づけ、症例定義、調査単位や様式、届出・報告者、医療機関や対象となる診療科について比較検討を行った。記述疫学要素の比較としてサーベイランス集計から報告までの期間、サーベイランス対象地域、サーベイランス報告対象について比較検討を行った。

2-2. 川崎市リアルタイムサーベイランスの月別および曜日別の報告医療機関数

登録医療機関は随時インフルエンザ報告を行うが、集計の最小単位は日単位である。さらにインフルエンザの発生がない場合は報告数を0として入力を行う必要がある。また日単位で報告医療機関数が変動することから、それに対する検討として月別及び曜日別報告医療機関数について検討を行った。

2-3. 日単位のA型およびB型インフルエンザ流行曲線

川崎市リアルタイムサーベイランスを用いて対象期間におけるA型・B型インフルエンザ報告数について日単位の感染症流行曲線を作成した。

2-4. インフルエンザ報告数の区別流行曲線

インフルエンザ報告のあった場所に関する検討として川崎市リアルタイムサーベイランスでは図1に示す7つの行政区とさらにそれらを3つの中学校区単位に区分けした21区域ごとのインフルエンザ報告数が公開されている。ここではインフルエンザA型とB型を合わせた報告数について日単位の感染症流行曲線を7つの行政区別に作成した。

2-5. 週別インフルエンザ報告数に基づく流行曲線

感染症発生動向調査と比較するためリアルタイムサーベイランスから得られる報告数を月曜日から日曜日までの週単位に集計しA型・B型インフルエンザの週別報告数を算出した。また感染症発生動向調査ではインフルエンザ型別報告はされていないため、川崎市リアルタイムサーベイランスのA型とB型インフルエンザ報告数の合計を週単位のインフルエンザ報告数とした。両サーベイランスをもとに2014年第10週から2017年第39週までの週別感染症流行曲線を作成した。

2-6. 川崎市リアルタイムサーベイランスと感染症発生動向調査の報告数の相関分析

最後に感染症発生動向調査と川崎市リアルタイムサーベイランスの週当たりの感染症報告数について散布図を作成し、ピアソン相関係数と95%信頼区間を算出した。さらに、年ごとの最終週と第1週はインフルエンザの報告数が多く、かつ医療機関の休診数が多い期間となっているため、その期間を除外後の散布図を作成し、相関係数と95%信頼区間を算出した。除外した週は2014年第52週と2015年第1週、2015年第53週と2016年第1週、2016年第52週と2017年第1週とした。すべての統計解析にはSTATA(SE ver12)を使用した。

分析疫学的解析

時系列回帰分析でインフルエンザ含む感染症の流行と環境因子との関連

本研究はこれらの公開情報データを利用し、川崎市環境総合研究所が大気環境常時監視システムから得られる大気汚染物質と気温や湿度といった気象因子についてのデータに着目して、その関連について回帰分析を行う後ろ向き時系列研究を行った。

4. 研究成果

1. 感染症発生動向調査と川崎市リアルタイムサーベイランスのシステムの相違

感染症発生動向調査は1981年7月から開始され、さらに1999年4月に感染症法が施行されたことに伴い同法に基づく施策として位置づけられた調査である。国・都道府県および保健所を設置する市が実施主体となり定点医療機関の管理者が週単位で報告したものである。定点医療機関数は法律の改正や人口の増減などにより多少変更することはあるものの、基本的には一定であり、内科・小児科を対象としている。後者は川崎市を実施主体とする独自のサーベイランスシステムであり、2014年3月1日から運用を開始しており、市内登録医療機関の管理者がWeb上でリアルタイムに報告を行うものである。さらにインフルエンザA型およびB型についての型別患者数も含まれる。リアルタイムサーベイランスのシステム構築にあたっては、発生動向調査と同様に男女別、年齢階級別および地域別報告数と報告医療機関数が計上できるように配慮した。

医療機関のインフルエンザ患者情報の集計から報告までのサーベイランスシステムの相違を認めた。感染症発生動向調査では各定点医療機関管理者が疫学週ごとに1週間の報告数を集計し翌週の月曜日に届け出なければならない。保健所は患者定点医療機関から集計した疫学週のデータは翌週の火曜日までに感染症発生動向調査システム NESID(NESID; National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)に入力する。地方感染症情報センターは当該都道府県等域内の患者情報について、保健所からの入力があり次第、登録情報の確認を行う。中央感染症情報センターは、地方感染症情報センターで確認された患者情報を速やかに集計し、分析評価を加えた全国情報を収集、分析結果とともに週報として作成し、都道府県等に提供する。一方で川崎市リアルタイムサーベイランスシステムではA型あるいはB型インフルエンザの患者数を各医療機関が川崎市感染症情報発信システムに毎日入力し、同システムを通じて公開するため集計結果が即座に公開される。

2. 川崎市リアルタイムサーベイランスの月別および曜日別の報告医療機関数

報告医療機関数については、感染症発生動向調査における定点医療機関数の対象期間の平均値は56.0 (SD ±4.2)施設であり、基本的には大きな変動はない。一方で川崎市リアルタイムサーベイランスにおいては、感染症情報発信システム導入時の市内全医療機関は982施設で、全医療機関に登録を依頼し徐々に登録数は増加しているものの、医療機関数そのものにも変動があり、2014年8月964施設中481施設(49.9%)、2015年9月1009施設中577施設(57.2%)、2016年10月1022施設中638施設(62.4%)、2017年9月では1032施設中691施設(67.0%)がシステムに登録されている。したがって報告医療機関数は入力時点で更新されるため、月ごとや曜日ごと、さらにウイルス型ごとで変動がみられた。(図2)。報告数の多い11月から3月にかけて報告医療機関数は多い一方で、報告数の少ない6月から9月にかけて報告医療機関数は少ない傾向が見られた。また曜日別では日曜日の報告医療機関数が少なく、木曜日も他の曜日に比較して報告医療機関数が少ない傾向が見られた。A型、B型の報告医療機関数の平均値はそれぞれ64.3 (±27.3)、61.3 (±25.2)施設であった。

| | 感染症発生動向調査 | 川崎市リアルタイムサーベイランス |
|---------|--|--|
| 開始年 | 1999年4月 | 2014年3月1日 |
| 法律 | 感染症法 ^a | なし |
| 実施主体 | 国・都道府県および保健所を設置する市 | 川崎市 |
| 報告対象 | 1-5類感染症 | インフルエンザのみ |
| インフルエンザ | 5類感染症(定点把握対象疾患) | A型・B型別に集計 |
| 症例定義 | 1) 届け出のために必要な臨床症状 ア 突然の発症 イ 高熱 ウ 上気道炎症状 エ 全身倦怠感等の全身症状 2) 届け出のために必要な検査所見 迅速診断キットによる病原体の抗原の検出 臨床的特徴 ^b に加えて1)をすべて満たすか、1)をすべて満たさなくても2)を満たす場合 | 1) 症状や所見からインフルエンザが疑われ、迅速診断キットによりA型/B型インフルエンザと診断される者 2) 症状や所見からインフルエンザが疑われ、疫学的関連性からA型/B型インフルエンザと診断される者 |
| 調査単位 | 週単位 | 日単位 |
| 報告様式 | 医療機関から集計し保健所がNESIDへ入力 | 医療機関の直接Web入力 |
| 届出・報告 | 定点医療機関の管理者 | 医療機関の管理者 |
| 医療機関 | 川崎市内在定点医療機関 | 川崎市内在登録医療機関 |
| 医療機関数 | おおむね一定(56施設) | 変動あり(691施設 2017年9月) |
| 診療科 | 内科・小児科 | 全診療科 |
| 地域 | 7区 | 7区 21地域 |
| 年齢階級 | (共通) 0-5か月、5-11か月、9歳まで1歳階級、1-14歳、19歳以降10歳階級ごと | |

a 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律
b 上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を伴うことを特徴とする。

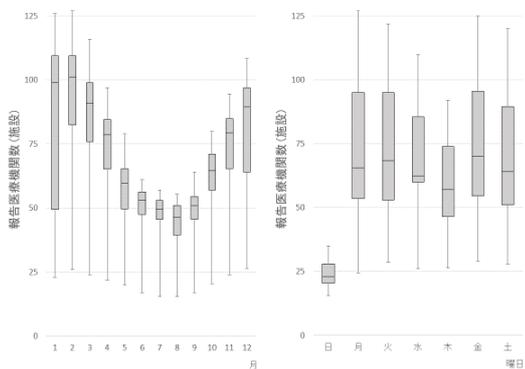


図2. 川崎市リアルタイムサーベイランス 報告医療機関数(左:月別、右:曜日別)

3. 日単位のA型およびB型インフルエンザ流行曲線

図3に2014年3月1日から2017年10月30日までの川崎市リアルタイムサーベイランスから得られたA型およびB型インフルエンザの報告数に基づく日単位の型別感染症流行曲線を示す。川崎市リアルタイムサーベイランス開始の2014年3月にB型の流行があるが、それ以降3回の流行ではいずれもがA型インフルエンザの報告数の増加に続きB型インフルエンザの報告数の

増加が見られた。報告数が増え始める時期はそれぞれのシーズンで異なり A 型インフルエンザ報告数は 2014/15 シーズンでは 11 月中旬、2015/16 シーズンでは 1 月中旬、2016/17 シーズンでは 12 月下旬であった。ピークの時期は 2014/15 シーズンでは 12 月下旬から 1 月上旬、2015/16 シーズンでは 2 月上旬、2016/17 シーズンでは 1 月下旬であった。B 型インフルエンザに関しては 2014/15 シーズンの報告数は他のシーズンのそれよりも小さかった。

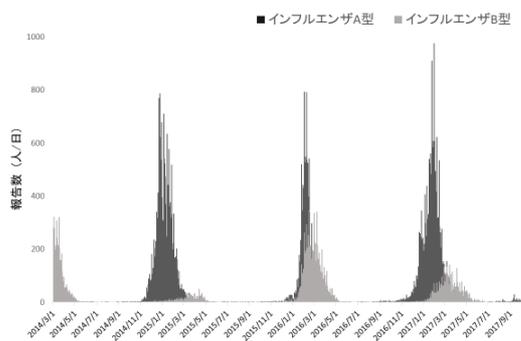


図3. 川崎市リアルタイムサーベイランス 型別インフルエンザ 日別インフルエンザ報告数の流行曲線 2014年3月1日(第10週)～2017年10月1日(第39週)

4. 川崎市リアルタイムサーベイランスのインフルエンザ報告数の区別流行曲線

図4に研究対象期間の川崎市リアルタイムサーベイランスから得られた A 型と B 型インフルエンザの合計報告数に基づく日単位の区別感染症流行曲線を示す。区別の報告医療機関数に関する情報は得られないが、川崎区、宮前区、中原区は感染症報告数が多く、多摩区や麻生区は少ない傾向がみられた。流行期間やピークの時期については大きく差はみられなかった。

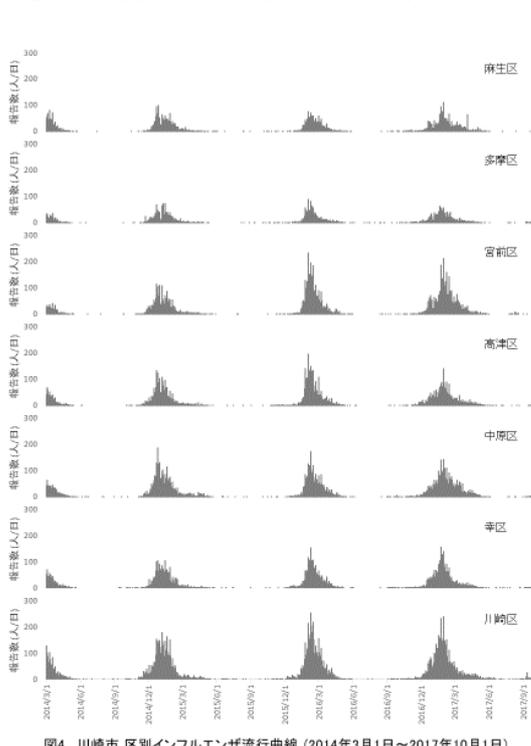


図4. 川崎市 区別インフルエンザ流行曲線 (2014年3月1日～2017年10月1日)

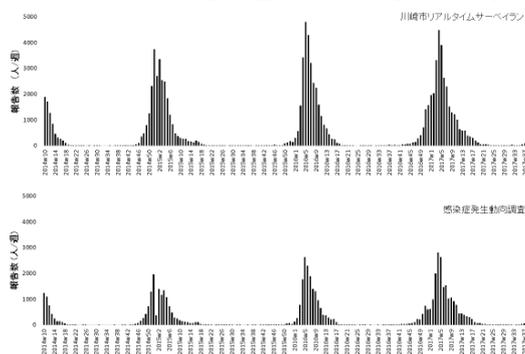


図5. 川崎市リアルタイムサーベイランスと感染症発生動向調査 週別インフルエンザ報告数の流行曲線 2014年第10週～2017年第39週

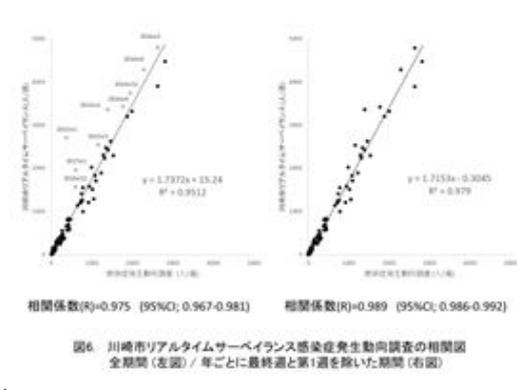


図6. 川崎市リアルタイムサーベイランス感染症発生動向調査の相関図 全期間(左図) / 年ごとに最終週と第1週を除いた期間(右図)

5. 週別インフルエンザ報告数に基づく流行曲線

図5に2014年第10週から2017年第39週までの川崎市リアルタイムサーベイランスと感染症発生動向調査のインフルエンザ報告数に基づく週別感染症流行曲線を示す。全対象期間のうち172週(92.0%)で、週別の報告数は川崎市リアルタイムサーベイランスの方が感染症発生動向調査を上回った。

6. 川崎市リアルタイムサーベイランスと感染症発生動向調査の報告数の相関分析

図6は川崎市リアルタイムサーベイランスと感染症発生動向調査の同一週での報告数を散布図にしたものである。相関係数は0.975 (95%CI; 0.967 - 0.981)であった。川崎市リアルタイムサーベイランスが回帰直線よりの予測値よりも大きい週は2015年第1週、第2週、2017年第1週、2014年第52週、2016年第52週などであった。また年ごとに最終週と第1週を除いた

期間で再度相関分析を行ったところ、相関係数は0.989 (95%CI; 0.986 - 0.992)であった。

第二に環境変化の短期急性影響とインフルエンザ流行を明らかにすべく気象要因の中で特に絶対湿度とインフルエンザ報告数の関連に着眼した。時系列解析を行った結果、絶対湿度低下とインフルエンザ報告数増加に関連がみられた。現在季節性を考慮し解析を行っている。

また感染症流行の地域的展開については地理情報システムを用いて流行動態を目に見える形での解析も行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

中村 孝裕, 丸山 絢, 三崎 貴子, 岡部 信彦, 眞明 圭太, 橋爪 真弘, 村上 義孝, 西脇 祐司 .
川崎市におけるリアルタイムサーベイランスと感染症発生動向調査の比較 .日本公衆衛生雑誌 .
査読有、2018; 65(11):666-676.

DOI: [org/10.11236/jph.65.11_666](https://doi.org/10.11236/jph.65.11_666)

〔学会発表〕(計 2 件)

中村 孝裕, 眞明 圭太, 丸山 絢, 三崎 貴子, 岡部 信彦, 橋爪 真弘, 村上 義孝, 西脇 祐司 .
川崎市リアルタイムサーベイランスを用いた感染症疫学研究 (第1報)
第76回日本公衆衛生学会総会, 2017年

眞明 圭太, 中村 孝裕, 丸山 絢, 三崎 貴子, 岡部 信彦, 橋爪 真弘, 村上 義孝, 西脇 祐司 .
川崎市リアルタイムサーベイランスを用いた感染症疫学研究 (第2報)
第76回日本公衆衛生学会総会, 2017年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：西脇 祐司

ローマ字氏名：(NISHIWAKI, Yuji)

研究協力者氏名：橋爪 真弘

ローマ字氏名：(HASHIZUME, Masahiro)

研究協力者氏名：岡部 信彦

ローマ字氏名：(OKABE, Nobuhiko)

研究協力者氏名：三崎 貴子

ローマ字氏名：(MISAKI, Takako)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。