

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10546

研究課題名(和文)多施設インフルエンザ患者レジストリを用いた疫学研究

研究課題名(英文)A multicenter study of influenza epidemiology with patient registry

研究代表者

都築 慎也(Tsuzuki, Shinya)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・国際感染症センター・応用疫学研究室医長

研究者番号：60634912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：日本における季節性インフルエンザワクチンの効果について詳細な検討を行い、成人・小児ともに推奨に足る予防効果が期待できることを明らかにした。一方で2020年からのCOVID-19パンデミックにより季節性インフルエンザの患者数が激減したため当初の研究計画変更を余儀なくされ、COVID-19と季節性インフルエンザの差異を明らかにすることにも注力した。COVID-19のもたらす疾病負荷が人口レベルで季節性インフルエンザよりも大きく、Long-COVIDによる追加の負荷ももたらすことを報告した。さらにインフルエンザワクチンを接種することで外来診療での抗菌薬消費量を抑制できる可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

季節性インフルエンザへの対応策として予防接種が有効であることはよく知られているが、日本において具体的にどの程度有効であるかの知見は限られていた。本研究では成人・小児ともにインフルエンザワクチンが接種を推奨するに足る根拠があることを明らかにした。またCOVID-19パンデミックによる影響を考慮し、当初の研究計画を変更しCOVID-19とインフルエンザの差異を明らかにすることにも注力した。本研究で日本においてCOVID-19がインフルエンザよりも大きな疾病負荷をもたらしたことを示した。さらにインフルエンザワクチンを接種することで抗菌薬使用量を抑制できる可能性があることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：A detailed study of the effectiveness of seasonal influenza vaccine in Japan revealed that the vaccine is expected to provide sufficient prophylactic effect to be recommended for both adults and children. On the other hand, the COVID-19 pandemic from 2020 forced a change in the original research plan due to the drastic decrease in the number of seasonal influenza patients, and we also focused on clarifying the differences between COVID-19 and seasonal influenza. We reported that the burden of disease caused by COVID-19 is greater than that of seasonal influenza at the population level and also brings additional burdens due to Long-COVID. Furthermore, we reported that vaccination for seasonal influenza may reduce antimicrobial consumption in outpatient settings.

研究分野：感染症疫学

キーワード：インフルエンザ ワクチン効果 Test-negative design COVID-19

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

インフルエンザは多くの地域で毎年同じ季節に流行するが、変異を繰り返すため常に有効なワクチンを作ることは容易でない。そのためワクチンの効果を年度ごとに検証することは、保健政策上重要な指標となる。また診断方法の差異によって日本の疫学研究が国際的に認知されがたい現状があり、これを解決するために本研究を立案した。

### 2. 研究の目的

欧州や米国では例年ワクチンの効果を迅速に評価すると共にその結果を英文査読誌に公開している(Kissling et al. *Eurosurveillance* 2019, Rondy et al. *Eurosurveillance* 2018 など)。一方日本では、主に本研究の分担研究者らによってワクチンの効果が検証されてきた(Seki et al. *J Infect Chemother* 2017, Shinjoh et al. *Vaccine* 2018 など)が、いまだ解決していない幾つかの問題(高齢者・小児へのワクチン効果等)がある。これらを解決することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

毎シーズン、参加施設の外来を訪問する患者でインフルエンザ様の症状を呈した患者に、同意を得た上で迅速検査を行う。患者の背景情報は電子カルテ上のテンプレートに記入し、自動的に抽出してデータベースとし、test-negative 症例対照研究として分析を行う。

本研究では分担研究者である新庄正宜が小児患者のデータを取りまとめ、申請者は自施設の成人患者データを管理すると共に、分担研究者のデータを含めた最終的な分析を行う。分担研究者とデータ集積を共同で行い一括して分析を行うことにより、高齢者のワクチン効果を検出するに足る症例数を確保し、また小児と成人でのワクチン効果の違いを適切に評価することが可能になる。

### 4. 研究成果

2020年度はパイロットスタディとして、主施設である国立国際医療研究センターのデータを用いてTest-negative designによるインフルエンザワクチン効果の推定を行った。結果は原著論文として *Japanese Journal of Infectious Diseases* に掲載された(DOI:10.7883/yoken.JJID.2020.177)。ワクチン接種によるインフルエンザ罹患の予防効果は見られたものの統計的に有意な差ではなく、単施設のデータで解析を行ったことによる症例数の不足が影響していると考えられた。

また、日本疫学会総会において日本のインフルエンザ診療に独特の制度である治癒証明書がもたらす医療経済的負荷について発表を行った(季節性インフルエンザの『治癒証明書』制度がもたらす経済的効果)。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行以後、季節性インフルエンザの患者数が激減したため、2021年度からは研究計画の変更を余儀なくされた。新しい疾患であったため今後の季節性インフルエンザ患者数がどのような推移を辿るか予想しがたく、ワクチン効果を推定するに足る患者数を登録できるか未知数であり、またCOVID-19に関する知見の必要性も鑑み、COVID-19と季節性インフルエンザの差異を明らかにすることを当面の目標とした。

実際に2020/21シーズンでは参加施設でインフルエンザ患者を診ることがほぼなかった。2021年度は2019/20シーズンまでのデータベースから小児のインフルエンザ罹患患者を抽出し、ワクチン接種の有無による入院リスクを調査し、低年齢・寒冷地域・異常行動・痙攣が入院と関与する因子であることを示した(*J Infect Chemother*. 2021 Dec; 27(12):1735-1742)。

またCOVID-19流行下において我々の行動様式も大きく変化したため、これを捕捉することが今後インフルエンザの疫学を考慮する上で重要と考えられたため、COVID-19ワクチンの日本における最適な配分を検討し、高齢者に優先接種させることの重要性を提示した([medRxiv. 2021 DOI:https://doi.org/10.1101/2021.04.16.21255649](https://doi.org/10.1101/2021.04.16.21255649))。

2022年度もCOVID-19の影響により季節性インフルエンザの流行は小規模にとどまったため、引き続き当初の計画を変更して研究を実施した。COVID-19流行下では人々の行動様式が大きく変化し、インフルエンザの疫学にも大きな影響を及ぼすと考えられたため、質問票調査による人と人の接触頻度の変化を、特に東京オリンピックのようなマス・ギャザリング・イベントの実施

下でいかに影響されるかに着目し、ベルギー・アントワープ大学との共同研究として論文化した (DOI:10.7189/jog.12.05047)。

また COVID-19 流行下での入院患者数・細菌検出数などを調査し、パンデミック後の社会では手指消毒薬の消費量が増加した一方、肺炎球菌の検出数が減少傾向にあることを明らかにした (DOI:10.1016/j.jiac.2022.08.028)。さらに高齢者における呼吸器感染症の重症化において身体活動レベルが大きな影響をもたらすことを報告し (DOI:10.1017/s0950268822001686)、COVID-19 では後遺症による追加の疾病負荷があることを明らかにした (DOI:10.1186/s12955-022-02033-6)。

また小児におけるワクチン効果に関して、パンデミック以前 (2013/14 ~ 2019/20 シーズン) において発症予防効果があったことを Test-negative design で提示し、原著論文として発表した (DOI:10.1016/j.vaccine.2022.04.033)。

本研究課題は当初の研究計画を変更することを余儀なくされたため研究期間についても一年間延長することとし、2023 年度が最終年度となった。最終年度は変更後の研究計画であった COVID-19 と季節性インフルエンザの差異を把握することに引き続き取り組み、日本における COVID-19 の疾病負荷が他の高所得国と比較して低かったこと、それでもなおパンデミック前の季節性インフルエンザを上回る負荷であったことを明らかにした。結果は *Journal of Infection and Public Health* に原著論文として掲載された (Tsuzuki and Beutels, DOI:10.1016/j.jiph.2023.05.025)。

また季節性インフルエンザワクチンを接種することで、外来診療での抗菌薬消費量を抑制しうることを示唆する結果が得られたため、インフルエンザワクチンの追加効果として論文化した (Tsuzuki et al., *Journal of Antimicrob Chemother.* DOI:10.1093/jac/dkad340)。

2022/23 シーズンは COVID-19 パンデミック後、日本で初めて季節性インフルエンザと COVID-19 が時期を同じくして流行したシーズンでもあり、同期間での小児におけるワクチン効果を Test-negative design で推定した。6~12 歳の小児、基礎疾患を有する小児においてインフルエンザ A 型に対してワクチンは明らかな発症予防効果を示し、総じて今後もインフルエンザワクチンの接種を推奨するに足る結果であった (Shinjoh et al. *Vaccine.* DOI:10.1016/j.vaccine.2023.06.082)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Tsuzuki Shinya, Beutels Philippe	4. 巻 16
2. 論文標題 The estimated disease burden of COVID-19 in Japan from 2020 to 2021	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Public Health	6. 最初と最後の頁 1236 ~ 1243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiph.2023.05.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tsuzuki Shinya, Murata Fumiko, Maeda Megumi, Asai Yusuke, Koizumi Ryuji, Ohmagari Norio, Fukuda Haruhisa	4. 巻 78
2. 論文標題 Association between seasonal influenza vaccination and antimicrobial use in Japan from the 2015?16 to 2020?21 seasons: from the VENUS study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Antimicrobial Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 2976 ~ 2982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jac/dkad340	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shinjoh Masayoshi, Furuichi Munehiro, Tsuzuki Shinya, et al.	4. 巻 41
2. 論文標題 Effectiveness of inactivated influenza and COVID-19 vaccines in hospitalized children in 2022/23 season in Japan ? The first season of co-circulation of influenza and COVID-19	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 4777 ~ 4781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2023.06.082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsuzuki Shinya, Miyazato Yusuke, Terada Mari, Morioka Shinichiro, Ohmagari Norio, Beutels Philippe	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of long-COVID on health-related quality of life in Japanese COVID-19 patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Health and Quality of Life Outcomes	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12955-022-02033-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuzuki Shinya, Asai Yusuke, Ibuka Yoko, Nakaya Tomoki, Ohmagari Norio, Hens Niel, Beutels Philippe	4. 巻 12
2. 論文標題 Social contact patterns in Japan in the COVID-19 pandemic during and after the Tokyo Olympic Games	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Global Health	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7189/jogh.12.05047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuzuki Shinya, Akiyama Takayuki, Matsunaga Nobuaki, Ohmagari Norio	4. 巻 150
2. 論文標題 Association between physical activity status and severity of COVID-19 in older adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epidemiology and Infection	6. 最初と最後の頁 1-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/s0950268822001686	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Akira, Asai Yusuke, Tajima Taichi, Endo Mio, Akiyama Takayuki, Matsunaga Nobuaki, Ishioka Haruhiko, Tsuzuki Shinya, Ohmagari Norio	4. 巻 29
2. 論文標題 Temporal trends in microbial detection during the COVID-19 pandemic: Analysis of the Japan surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE) database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 98 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.08.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shinjoh Masayoshi, Furuichi Munehiro, Kobayashi Hisato, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Trends in effectiveness of inactivated influenza vaccine in children by age groups in seven seasons immediately before the COVID-19 era	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 3018 ~ 3026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2022.04.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chun June Young, Jeong Hwchang, Beutels Philippe, Ohmagari Norio, Kim Yongdai, Tsuzuki Shinya	4. 巻 NA
2. 論文標題 COVID-19 Vaccine Prioritisation in Japan and South Korea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 medRxiv	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.04.16.21255649	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shinjoh Masayoshi, Furuichi Munehiro, Narabayashi Atsushi, Kamei Akinobu, Yoshida Naoko, Takahashi Takao	4. 巻 27
2. 論文標題 Risk factors in pediatric hospitalization for influenza A and B during the seven seasons immediately before the COVID-19 era in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1735 ~ 1742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.08.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuzuki S, Ishikane M, Matsunaga N, Morioka S, Yu J, Inagaki T, Yamamoto M, Ohmagari N.	4. 巻 177
2. 論文標題 Interim 2019/2020 influenza vaccine effectiveness in Japan from October 2019 to January 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tsuzuki Shinya, Murata Fumiko, Maeda Megumi, Asai Yusuke, Koizumi Ryuji, Ohmagari Norio, Fukuda Haruhisa
2. 発表標題 The association between seasonal influenza vaccination and antimicrobial consumption in Japan from 2014/15 to 2019/20 season: from VENUS study database
3. 学会等名 ECCMID2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 都築慎也
2. 発表標題 2020-2021年の日本におけるCOVID-19の疾病負荷推定
3. 学会等名 疫学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 新庄正宜、古市宗弘、郁春アセフ、山田剛、八木沼瑞紀、小林健、倉持由、前田直則、常松健一郎、山口禎夫、高橋孝雄、菅谷憲夫、慶應小児インフルエンザ研究グループ
2. 発表標題 小児へのインフルエンザワクチン接種による発症防止効果、2022-2023年シーズン：COVID-19の流行と重なった初めてのシーズン
3. 学会等名 第55回日本小児感染症学会総会・学術集会（名古屋）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tsuzuki Shinya, Asai Yusuke, Ibuka Yoko, Nakaya Tomoki, Ohmagari Norio, Hens Niel, Beutels Philippe
2. 発表標題 Social contact patterns in Japan in the COVID-19 pandemic during and after the Tokyo Olympic Games
3. 学会等名 ECCMID2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tsuzuki Shinya, Akiyama Takayuki, Matsunaga Nobuaki, Ohmagari Norio
2. 発表標題 Association between physical activity status and severity of COVID-19 in older adults
3. 学会等名 ECCMID2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 都築慎也
2. 発表標題 高齢者における身体活動状況とCOVID-19の重症度との関連性
3. 学会等名 日本疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 都築慎也
2. 発表標題 季節性インフルエンザの『治癒証明書』制度がもたらす経済的效果
3. 学会等名 疫学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	新庄 正宜  (Shinjoh Masayoshi)  (20276314)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ベルギー	アントワープ大学			
英国	ロンドン大学衛生学熱帯医学校			
韓国	National Cancer Center Korea	Seoul National University		