

厚生労働行政推進調査事業費補助金

(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

マスク着脱時や新興・再興感染症の発生
に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクア
セスメントに関する研究

研究代表者 島田 智恵

令和3（2021）年3月

マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と リスクアセスメントに関する研究

研究代表者

島田智恵 国立感染症研究所 実地疫学研究センター

研究要旨

- 1) 感染症発生動向調査の継続的な評価と改善: 疾患疫学の変化・医療体制の変化・新たな検査法の開発・受診動向の変化・社会の新たなニーズ等に対応したシステム改善のための検討を継続して実施することにより、感染症対策立案により有用なシステムを構築しうる。
- 2) 感染症発生動向調査データの利用の促進: 地方感染症情報センター等で利用可能な解析ツールの開発、情報の公開の仕組み等についても具体的な検討を行なうことにより、行政対応の現場において、また、一般市民向けのリスクコミュニケーションにも、役立つことが期待される。データの解析の段階でサーベイランスバイアスを抑制する手法等について検討を行なうことにより、よりの確な対策立案に資することが期待される。
- 3) マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生への備え: 新型コロナウイルス感染症発生、および開催が延期され今年度開催となった東京大会を機に、感染症危機管理体制の見直しと必要な強化を行う。

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
- 中村廣志 相模原市衛生研究所 所長
- 村上義孝 東邦大学医学部 社会医学講座 医療統計分野
- 荒牧英治 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科
- 若宮翔子 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科
- 谷口清州 国立病院機構三重病院 院長
- 脇田隆宇 国立感染症研究所 所長
- 齋藤玲子 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 国際保健学分野
- 和田耕治 国際医療福祉大学 医学研究科 公衆衛生学専攻
- 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品安全科学部

A. 研究目的

- 1) 感染症発生動向調査の継続的な評価と改善
感染症発生動向調査は、法的根拠に基づき、事業として全国一律のシステムとして運用されているサーベイランスである。また、国内の医療アクセスの保証・高い医療水準に裏打ちされた質の高い情報が得られるシステムでもあり、国内の感染症対策立案のための基盤となる情報を提供している。疾患疫学の変化・医療体制の変化・新たな検査法の開発・受診動向の変化・社会の新たなニーズ等に対応したシステム改善のための検討を継続して実施することが必要である。
- 2) 感染症発生動向調査データの利用の促進
地方感染症情報センター等で利用可能な解析ツールの開発、情報の公開の仕組みについても、引き続き検討を行なう必要がある。
- 3) 疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善
疫学的・統計学的な視点から、感染症サーベイランスを評価し、必要な改善点・方法を検討・提案する。
- 4) マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生への備え

地方自治体間など関係者の情報共有、感染症発生動向調査の仕組みでとらえられない公衆衛生的に重要な感染症事例への対応、医療と行政の連携、急性感染症事例に対してのリスク評価、国際的な情報発信など、多様な観点からの機能強化が必要である。海外で発生する感染症事例についての情報収集・リスク評価の体制整備も重要である。

5) 東京大会におけるサーベイランスの具体的手法の検討

2021 年に開催が延期された東京オリンピック・パラリンピック競技大会（以下、東京大会）を機に、感染症危機管理体制の見直しと必要な強化を行うことにより、将来にわたって持続可能な体制を東京大会のレガシーとする。

6) 新型コロナウイルス感染症への対応

2020 年 1 月に武漢において探知され新たな感染症である新型コロナウイルス感染症の病原体サーベイランスの構築にかかる病原体検査系の開発とサーベイランス体制の構築を図った。

B. 研究方法

1. 中央感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善（研究分担者：砂川富正ら）

感染症発生動向調査の運用面での課題の抽出とその解決策についての検討を継続する。実際のマスギャザリング時を含めた感染症サーベイランス全体の概況及び運用面の課題について、地方および中央感染症情報センターそれぞれについて整理する。NESID 更改に向けて情報整備を行い、任意の解析に利用しやすい形式での感染症発生動向調査情報解析のツール作成について技術的検討を行なう。

2. 地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善（研究分担者：中村廣志ら）

COVID-19 のような新興感染症や再興感染症の発生に対応するために、地方感染症情報センターの情報提供システムの強化を目指す。『感染症データ分析ツール』に都道府県・保健所別に地図上に表示する機能や、地域情報が一括して参照可能な Web を構築しデータをグラフ上に自動表示する等の新しい機能の充実に向けた検討を進める。

3. 疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善（研究分担者：村上義孝ら）

新型コロナウイルス感染症に伴い、インフルエンザをはじめとする感染症サーベイランス対象疾患が例年になく減少しているとの報告がある。この点について推定罹患数および警報・注意報の観点から感染症発生動向調査のデータを分析し、新型コロナウイルス感染症流行に伴う予防行動の影響を考察する。

4. 症状ツイート可視化システムの構築と新型コロナに対する市民の反応調査（研究分担者：荒牧英治ら）

大規模かつ長期的な一般市民のソーシャルメディアデータを分類し可視化するウェブベースシステムについて、ウェブ探索クエリデータを用いて、都道府県単位で一般市民の新型コロナウイルス感染症に関する関心の高さを可視化する方法を確立する。

5. イベントベースサーベイランスの運用：地域における感染症クラスターの早期発見とリスク評価のためのサーベイランスに関する研究（研究分担者：谷口清州ら）

COVID-19 を中心に、Notifiable diseases surveillance に加えて、クラスターを効率的に探知するための event-based surveillance、地域での感染伝播密度を監視するための sentinel ILI/CLI surveillance を検討する。

6. 病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ（研究分担者：脇田隆字ら）

新型コロナウイルス感染症の病原体サーベイランスの構築にかかる病原体検査系の開発、国内の新型コロナウイルス検査体制を強化するために、新たな検査補法の開発および整備について調査を実施する。調査対象は感染研、地衛研、検査試薬メーカーを想定しており、核酸検査（変異株特異的 PCR 法）、抗原検査（制度を向上したイムノクロマト法）、抗体検査（精度の向上と、変異株に対する抗体検査法）等の実施状況を調査する。

7. GIS 解析を用いた効果的な情報発信の有用性について：高齢者施設における新型コロナウイルスの血清疫学調査とワクチン抗体価反応（研究分担者：齋藤玲子ら）

高齢者施設における不顕性感染の実態と高齢者へのワクチン接種効果を調査するために、2020 年に新潟市のクラスターが発生した施設の職員と入所者を対象に、新型コロナウイルスの N 抗原と S 抗原に対する抗体価調査を 103 名に対して行った。

8. 国際的なマスギャザリング時のリスクマネジメント（研究分担者：和田耕治ら）

東京オリンピックに向けて健康危機管理としてホストタウンも含めた都道府県への講演や指導などを行った。また、健康危機管理について執筆などを行った。医療者やボランティアに必要な予防接種についても優先度を取りまとめた。

9. **ワクチン・治療薬に関する有効性・安全性情報の解析と集約、及び提供**（研究分担者：斎藤嘉朗ら）

平日毎日、新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチンの最新治験を、報道、臨床試験サイト、文献、プレスリリース等から収集し、関連部署への提供を行った。

10. **国際的な感染症情報の収集と解析**（研究協力者：笠松ら）

東京大会における COVID-19 を中心とした感染症対策に資するべく、感染症発生の早期探知を目的とした強化サーベイランスを実施した。

11. **COVID-19 の病原体検査指針の編纂**（研究協力者：宮崎義嗣ら）

COVID-19 の感染経路や臨床的特徴及びその経過、予防法や治療法が未だ確立できていないこともあり、最新の知見に基づく頻回な改定を実施する。

12. **COVID-19 関連文献紹介の HP 作成**（研究協力者：新城ら）

医療従事者、対応方針決定者、検査機関、保健行政担当部局等を対象に、東京大会へむけて、国内の COVID-19 公衆衛生対応に有用な知見を適時に収集し共有する。

C. 研究結果

1. **中央感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善**（研究分担者：砂川富正ら）

感染症法に基づく感染症サーベイランスの安定的な運用に資するための感染症発生動向調査ツールである NESID の実務に関する改善や、大規模イベント時の強化サーベイランスに活かしてきた。また、COVID-19 の発生動向調査ツールである HER-SYS に関して定期的にシステム評価を行った。

2. **地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善**（研究分担者：中村廣志ら）

感染症情報の利用促進のための『感染症データ分析ツール』に都道府県・保健所別に地図上に表示する機能を追加した。また、地域情報が一括して参照可能な Web を構築しデータをグラフ上に自動表示する機能を付加した。

3. **疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善**（研究分担者：村上義孝ら）

感染症発生動向調査に基づいた警報基準値の変更可能性、罹患数推計、病原体サーベイランスデータの有効活用、4類・5類全数把握対象疾患の多発現象の検知方法などを検討した。特に、RS 感染症では警報基準値の検討は完了、NESID への実装段階にある。

4. **症状ツイート可視化システムの構築と新型コロナに対する市民の反応調査**（研究分担者：荒牧英治ら）

大規模かつ長期的な一般市民の反応モニタリングやデマ情報の把握・分析のために、感染症の主な症状に関するソーシャルメディアデータの可視化システムや、デマツイート情報を収集し、話題ごとに分類して可視化するシステムを構築した。

5. **イベントベースサーベイランスの運用：地域における感染症クラスターの早期発見とリスク評価のためのサーベイランスに関する研究**（研究分担者：谷口清州ら）

三重県においてインフルエンザ定点における上道気炎 (ILI/ARI) サーベイランスを行い、陽性率を産出することによって SARS-CoV-2 とインフルエンザウイルスの地域内感染伝播の評価ができることを示した。また、病原体にも広げて多種類病原体同時検査を行い、上記2種類以外にも ILI の原因として、RSV、PIV-3、HRV の流行を把握できることを示した。

6. **病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ**（研究分担者：脇田隆字ら）

- ・国内外のリアルタイム PCR 法の性能試験を実施した。変異ウイルスを検出するためのリアルタイム PCR 法を構築した。また、リアルタイム PCR 法の実施に必要な試薬、変異ウイルス検出のための陽性コントロールなどを地方衛生研究所に配布した。

- ・新型コロナウイルスのゲノム解析については外部への委託や、地衛研への技術移転などにより検査能力の向上および均てん化につとめた。

- ・患者情報のとりまとめにおいては、REBIND 事業が開始され参加した。

7. **GIS 解析を用いた効果的な情報発信の有用性について：高齢者施設における新型コロナウイルスの血清疫学調査とワクチン抗体価反応**（研究分担者：斎藤玲子ら）

職員の平均年齢は (47.1 歳、25~69 歳)、入所者の平均年齢は (90.4 歳、71~107 歳) であった。職員の抗 N 抗原性は 9.7% (6/62 人)、抗 S 抗原性は 12.9% (8/62 人) 陽性、入所者の抗 N 抗原性は 41.0% (16/39 人)、抗 S 抗原性は 56.4% (22/39

人)陽性であり、総合すると、新潟市保健所で行ったPCRの結果と、抗S抗原価上昇者がほぼ一致した。ワクチン接種後抗体価の解析は今後行っていく予定である。

8. 国際的なマスクギャザリング時のリスクマネジメント (研究分担者:和田耕治ら)

東京オリンピックに向けて健康危機管理としてホストタウンも含めた都道府県への講演や指導などを行った。また、健康危機管理について執筆などを行った。医療者やボランティアに必要な予防接種についても優先度をとりまとめた。

9. ワクチン・治療薬に関する有効性・安全性情報の解析と集約、及び提供 (研究分担者:斎藤嘉朗ら)

平日毎日、新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチンの最新治験を、報道、臨床試験サイト、文献、プレスリリース等から収集し、関連部署への提供を行った。

10. 国際的な感染症情報の収集と解析 (研究協力者:笠松ら)

東京大会開催にあわせ、2021年7月1日～9月19日に強化サーベイランスを実施した。感染研内では緊急時対応センター(EOC)が運用され、その機能の一部としてサーベイランスを行った。海外における感染症の発生動向には1日あたり実地疫学研究センタースタッフ1名、FETP2名が従事し、必要に応じて得られた感染症情報とそのリスク評価を日報に掲載して関係者へ周知した。上記実施期間に、強化サーベイランスで探知された国内外の感染症“Event”は、計773件あったが、渡航制限や大会関係者の感染防止を目的とした行動自粛の影響で日報掲載やモニタリングの対象となった海外の感染症eventはなかった。

11. COVID-19の病原体検査指針の編纂 (研究協力者:宮崎義嗣ら)

COVID-19の臨床的特徴や検査方法開発の最新の知見に基づき、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の指針」としてまとめた。2020年10月から2022年3月の間に第5.1版までの改訂を行った。

12. COVID-19関連文献紹介のHP作成 (研究協力者:新城ら)

COVID-19に関して、疫学、検査診断、臨床症状、公衆衛生対応に関する論文を主要な学術雑誌から週1回の頻度で選出し、ひろく共有したほうがよいと判断された論文を感染研HPに掲載した。2021年4月～2022年3月の間に、計5385編の論文が

選定対象となり、そのうち2014編がHPに掲載された。

D. 考察

- 1) 感染症発生動向調査の継続的な評価と改善
- 2) 感染症発生動向調査データの利用の促進
- 3) 疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善

2020年以降のCOVID-19の流行で経験したように、新興感染症の発生動向を正確に把握する仕組みを素早く構築するためには平時から既存のシステムを評価し、今後起こりうる事態に備えておく必要がある。つまり既存のシステムの評価にもとづく改善を継続しながら、新興再興感染症が発生した際に柔軟に対応できるように備えることが肝要といえる。1)～3)の研究課題はいずれもNESIDシステムに関するものであり、従来から改善のための評価を継続して行っているものである。COVID-19においては、HER-SYSという新たなシステムが稼働され、本研究班でも稼働中に随時評価を行っていた。HER-SYSの評価は、次の新興感染症発生の際にはどのような届出方法・手段が望まれるのか、今後も評価を継続しながら最適解を提示しようと期待される。また、COVID-19のデータ利用について特徴的だったのは、複数の自治体で公表されている報告数が、大学などの学術機関により、数理モデルを使った発生状況の解析、予測に利用されたことだろう。その点でCOVID-19をはじめとした発生動向調査データが簡便に正確に集計、公表が可能となるような試みやプログラムの開発は、社会の需要にも沿ったものと言える。今後は、本研究班のような活動が広く地方情報センターで共有できる仕組みを整備することが課題と思われる。

- 4) マスクギャザリング時や新興・再興感染症の派生への備え
- 5) 東京大会におけるサーベイランスの具体的手法の検討
- 6) 新型コロナウイルス感染症への対応

2020年開催予定だった東京大会にむけて、この研究班の成果をもとに改訂した疑似症サーベイランス、およびマスクギャザリングで発生リスクが高まると考えられた主要5疾患(麻しん、風しん、侵襲性髄膜炎菌感染症、中東呼吸器症候群、腸管出血性大腸菌感染症)の強化サーベイランス(発生届にもとづく情報の共有を含む)の仕組みを

2021年の東京大会開催時に運用した。COVID-19は強化サーベイランス対象疾患に追加された。一方、国際的な人流が極めて限られたものになったため、国際的マスギャザリングの際に強化する予定であった、WHOの感染症情報プラットフォームであるEIOS(Epidemic Intelligences from Open Sources)を用いた海外情報の収集は、WPRO(WHO西太平洋事務局)に協力を仰いで実施し、国内のCOVID-19対応に人員をさけるようにした。これらEvent-based surveillanceを含む強化サーベイランスの運用の経験からは、「パンデミック下における国際的マスギャザリング」という二律背反のような状況のもとでも、感染症サーベイランス関係者、自治体、マスギャザリング主催者、国の役割の明確化と関係構築が準備されていれば効率的に運用できることがわかった。今後の国際的マスギャザリングにおける強化サーベイランス運用のプロトタイプにもなりうると思われた。

これらサーベイランスの活動において、確定診断の手段としての病原体検査を適切にどこでも実施可能にすることは欠かせない。最新の知見にもとづく病原体検査指針の編纂、ワクチンの効果、疫学的な傾向の変化など、のCOVID-19の最新の知見の継続的な提供は、新興感染症の発生時には実施することを前提に準備しておくことが必要と思われた。

結論

国際的マスギャザリングやパンデミックなどに実施される強化サーベイランスは、平時に稼働している仕組みやシステムを基盤にしてこそ円滑な運用が可能となる。既存のサーベイランスシステムの評価と改善、あらたな感染症による健康危機を想定した強化サーベイランスの備えは、目的をさだめつつ継続的に計画的に実施しておくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Wagatsuma K, Sato R, Yamazaki S, Iwaya M, Takahashi Y, Nojima A, Oseki M, Abe T, Phyu WW, Tamura T, Sekizuka T, Kuroda M, Matsumoto HH, Saito R. Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introductions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Niigata City, Japan, Between February and May 2020.

Front Microbiol. 2021 Oct 28;12:749149. doi: 10.3389/fmicb.2021.749149. PMID: 34777297; PMCID: PMC8581661.

2. Wagatsuma K, Koolhof IS, Shobugawa Y, Saito R. Decreased human respiratory syncytial virus activity during the COVID-19 pandemic in Japan: an ecological time-series analysis. BMC Infect Dis. 2021 Aug 3;21(1):734. doi: 10.1186/s12879-021-06461-5. PMID: 34344351; PMCID: PMC8329631.

3. Ayu Kasamatsu, Masayuki Ota, Tomoe Shimada, Munehisa Fukusumi, Takuya Yamagishi, Anita Samuel, Manami Nakashita, Tomohiko Ukai, Katsuki Kurosawa, Miho Urakawa, Kensuke Takahashi, Keiko Tsukada, Akane Futami, Hideya Inoue, Shun Omori, Miho Kobayashi, Hiroko Komiya, Takahisa Shimada, Sakiko Tabata, Yuichiro Yahata, Hajime Kamiya, Fumi Yoshimatsu, Tomimasa Sunagawa and Tomoya Saito. Enhanced event-based surveillance for imported diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Games. WPSAR Vol 12, No4, 2021. doi: 10.5365/wpsar.2021.12.4.903

2. 学会発表

1. 我妻奎太、田村務、黒田誠、齋藤玲子. 新潟市における新型コロナウイルス感染症流行初期の疫学的特徴とゲノム解析. 第70回日本感染症学会 東日本地方会学術集会第68回日本化学療法学会 東日本支部総会 合同学会: 2021/10 (口頭)

2. Ayu Kasamatsu, Masayuki Ota, Tomoe Shimada, Munehisa Fukusumi, b, Takuya Yamagishi, Anita Samuel, Manami Nakashita, Tomohiko Ukai, Katsuki Kurosawa, Miho Urakawa, Kensuke Takahashi, Keiko Tsukada, Akane Futami, Hideya Inoue, Shun Omori, Miho Kobayashi, Hiroko Komiya, Takahisa Shimada, Sakiko Tabata, Yuichiro Yahata, Hajime Kamiya, Fumi Yoshimatsu, Tomimasa Sunagawa and Tomoya Saito. Enhanced event-based surveillance for infectious diseases during the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Summer Games in Japan, 2021. 10th South East Asia and Western Pacific

Bi-Regional TEPHINET Scientific
Conference. Online oral presentation.

3. 島田智恵. 東京 2020 大会における感染症サーベイランスと対応. 第 80 回日本公衆衛生学会シンポジウム「Mass Gathering と Health Security Tokyo2020 の教訓」、シンポジスト.

2021 年 12 月 22 日

4. 笠松亜由、島田智恵、砂川富正. 東京 2020 大会における感染症イベントベースサーベイランス (EBS) の実際. 第 37 回日本環境感染学会総会マスコングレガタリオン関連感染症対策委員会シンポジウム「東京 2020 大会での感染対策のレガシー」、シンポジスト. 2022 年 6 月 16 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「マَسギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」

分担研究報告書

地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善に関する研究

研究分担者 中村廣志(相模原市衛生研究所)
研究協力者 岸本 剛 埼玉県衛生研究所
市橋 大山 北海道立衛生研究所
大久保和洋 北海道率衛生研究所
灘岡陽子 東京都健康安全研究センター
宗村佳子 東京都健康安全研究センター
小川麻萌 東京都健康安全研究センター
鈴木智之 滋賀県衛生科学センター
三崎貴子 川崎市健康福祉局健康安全研究所
丸山 絢 川崎市健康福祉局健康安全研究所
片山 丘 神奈川県衛生研究所
播磨由利子 相模原市衛生研究所
金沢 聡子 相模原市衛生研究所
吉川 聡一 相模原市衛生研究所
矢島 理志 相模原市衛生研究所
神谷信行 感染症サーベイランス情報ネットワーク研究会
中野道晴 感染症サーベイランス情報ネットワーク研究会

研究要旨

「世界三大スポーツイベント」と呼ばれるのは、サッカー男子のFIFAワールドカップ、オリンピック・パラリンピック、ラグビーワールドカップと呼ばれている。

2019年のラグビーワールドカップ、2020年開催（2021年に順延）の東京オリンピック・パラリンピック、さらに2021年（2022年に順延）の30歳以上であれば誰でも参加できる世界最大の生涯スポーツイベントの関西ワールドマスターズゲームが、連続して同一国で開催されるというのは、日本が初めてである。

このようなマَسギャザリング（集団形成）時のアウトブレイクや新興・再興感染症の発生に備える観点からは、地方自治体間など関係者の情報共有、感染者発生動向調査の仕組みでとらえられない急性感染症事例に対してのリスク評価、国際的な情報発信など、多様な観点からの機能強化が必要である。

地方感染症情報センターとしても、平常時から感染症に関する情報を収集し、分析を行って感染症の発生状況や原因に関する情報、予防に必要な情報を積極的に公表するための方策を強く求められており、その立場からの感染症発生動向調査の評価と改善をはかる必要が生じている。

感染症法の主な柱の1つに、感染症発生動向調査があり、その役割を担う地方感染症情報センターは、都道府県、政令指定都市等の地方衛生研究所にその多くが設置されているが、情報の収集力には大きな差があるため、2006年からは全国レベルで、情報を一元的に管理する感染症サーベイランスシステム（NESID）の運用が開始された。

現在、NESIDの還元データを利用することにより、感染症情報の解析、提供が容易となったことから、地域をはじめ全国の感染症対策に大きな役割を果たしている。

また、情報発信ツールとして、研究班が主体となり、地方感染症情報センターにおける患者情報集計、解析業務を支援する情報ツールの開発を行った。また、感染症情報センターのより一層の機能強化、連携の推進を図っている。

A. 研究目的

感染症法の主要な柱である感染症発生動向調査は患者の発生状況、病原体検出情報などを迅速に把握することによって、感染症の予防と拡大防止を図るとともに、住民や医療機関等に正確な情報を的確に提供することを目的としている。

これらの情報を一元的に効率よく収集し、必要に応じて解析するための情報ネットワークシステムとして、保健所、地方感染症情報センター、地方衛生研究所、中央感染症情報センターを結ぶ「感染症サーベイランスシステム(NESID)」が構築されている。本システムのデータベースは中央感染症情報センターで一元的に管理され、還元情報の利用や情報共有が進み、効率的な事業運営や各地方感染症情報センターの機能強化、情報連携等に大きな成果をあげている。

一方で、地方感染症情報センターの情報解析機能や情報提供機能も大きく充実してきているが、職員定数や専任職員の配置等の問題をかかえ十分にその機能を発揮できない機関も多く見受けられる。

本研究では地方感染症情報センター情報の情報解析機能や情報提供機能の強化のための新たな取り組みについて検討する。

B. 研究方法

海外や国内で新型コロナウイルス感染症の流行が広がっており、感染症に係わる新たな課題が次々と浮上している。

常日頃からの感染症への取り組みが重要となっており、感染症情報センターの効率化と機能アップが求められている。

一方、情報ネットワークの充実が急速に進み感染症情報への関心も高まっている。

また、2021年はオリンピック・パラリンピック、2022年はワールドマスターズゲームと、国際的な集団形成における疾病対策が必要となっているので、国立感染症研究所と医療機関・保健所・衛生研究所等の関係機関の連携が重要になる。

従来であれば、日本公衆衛生学会での関連会議（自由集会）を開催して、地域の感染症の流行状況を把握し、地域の住民や保健医療関係者に情報を提供している中央感染症情報センターと地方感染症情報センターのありかについて議論する予定であった。

しかし、新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴い、多くの会員が参加しての討論会は出来なくなったので、日本公衆衛生学会・臨床微生物学会・臨床ウイルス学会での情報収集をして、研究に役立てることとした。

（倫理面への配慮）

本研究では個人情報を含むデータを取り扱わないため、倫理上の問題が発生する恐れはない。

C. 研究結果

新型コロナウイルス感染症の感染拡大において、国際的なマスギャザリングにおいてのサー

ベイルランスの重要性を認識した。

サーベイランス結果は「どのようなことが起きているか」の証明であり、それを解析した情報からは「何がおこるか」を予測でき、対策を立てられる。

2021年のオリンピック・パラリンピックにおける感染症対策は、感染の小さい段階の察知やその後の感染症拡大防止対策を、私たち感染症情報センターが市民、医療機関に情報提供することで、すこしでも流行を小さくすることに寄与できるかもしれない。

国・県・市の感染症情報（週報）は、感染症情報の提供方法として非常に重要であることの共通認識ができた。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症の情報が、地域の感染症の流行状況を把握している地方感染症情報センターの立場と全国の感染症の流行状況を把握している中央感染症情報センターで、感染症情報の利用方法について、それぞれの立場においての今後の課題や展望についての認識ができた。

つまり、新型コロナウイルス感染症の流行を受けて、新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）が新たに開発され

たが、NESIDとの連携がとられていないため、新型コロナウイルス感染症の公開情報ができていないのが現状であり、それぞれの立場で大きな課題であることを認識できた。

また、今研究において、臨床微生物学会及び臨床ウイルス学会は衛生研究所の研究者も多く参加しており、日本公衆衛生学会と合わせて情報収集の場として重要であると考える。

E. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表
1) 三崎貴子、東京オリンピック・パラリンピックで注意すべきインバウンド感染症 注意しなければいけない細菌感染症と耐性菌 レプトスピラ症. 臨床と微生物 Vol. 47 No. 3 p. 39-43: 2020年5月号
2. 学会発表
三崎貴子、岡部信彦、川崎市における風疹の流行状況と臨床的特徴-2018年. 第123回日本小児科学会総会 神戸

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 参考文献

なし

厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」

分担研究報告書

地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善に関する研究
－利用者が必要な情報を自由に取得できる Web サイトの構築－

研究分担者 中村廣志(相模原市衛生研究所)
研究協力者 神谷信行(感染症サーベイランス情報ネットワーク研究会)
中野道晴(感染症サーベイランス情報ネットワーク研究会)
市橋大山(北海道立衛生研究所)
播磨由利子(相模原市衛生研究所)
丸山 絢(川崎市健康安全研究所)
三崎貴子(川崎市健康安全研究所)
灘岡陽子(東京都健康安全研究センター)
鈴木智之(滋賀県衛生科学センター)

研究要旨

感染症情報は住民の生活に大きな影響を及ぼす非常に公共性の高い情報であり、感染症に注目している多くの人々がそれぞれの立場で利用することが想定される。情報の利用に対応するためには公開可能な情報をデータベース化し、表、グラフ、地図等を簡便な手順でホームページに表示することで、利用者が必要な情報を自由に取得できるシステムの構築が有効である。本研究ではさまざまなデータをグラフィカルにまとめ、データの可視化を図るダッシュボード機能を導入し、一般利用者が感染症情報を効率的に利用できるホームページ(<https://www.idsi-net.org/epiddb/>)の作成を試行した。

A. 研究目的

わが国では感染症を取り巻く状況の変化に迅速かつ適確に対応するため、「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(感染症法)」が大きな役割を果たしている。感染症発生動向調査は感染症法の大きな柱として感染症対策の基本となるものであり、患者の発生状況、病原体検査情報などを迅速に収集、分析、提供することによって、感染症の予防と拡大防止を図ることを目的に実施されている。

感染症サーベイランスシステム(NESID)は感

染症発生動向調査の情報を効率よく収集し、必要に応じて解析するための情報ネットワークシステムであり、保健所、地方感染症情報センター、地方衛生研究所、中央感染症情報センターの各関係機関が相互に接続されているが、インターネットから切り離されたクローズドなネットワークである総合行政ネットワーク(LGWAN)を利用していることから、地域の医療福祉関係者、教育関係者、公衆衛生分野に関心の高い一般の人がNESIDに集積された感染症情報を利用

することはできない。

また、地方感染症情報センターが開設するホームページでは原則として当該自治体の情報のみが提供されることから、複数自治体の情報を包括的に収集することができない。

本研究では一般利用者へ向けた情報提供の一例として複数自治体の情報を一覧することができ、簡単な操作で表、グラフ、地図等を表示し、その情報を取得できるホームページの作成を行った。

B. 研究方法

国立感染症研究所がホームページで一般に公表している、感染症発生動向調査週報速報データをデータベースに登録した。この情報には疾患名、発症時期（週）、届出人数、都道府県名が記載されているが、届出保健所、性別、年齢、症状など他の属性は含まれていない。これらの情報を一目で理解できるよう、ダッシュボード機能の導入を試み、表、グラフ、地図などをわかりやすく可視化するホームページを試作した。

C. 研究結果

情報を分析するには様々な指標、データを正しく把握したうえで、推移や関連性を考えることが重要である。多くの属性を持つデータを1つの画面にまとめ、グラフィカルに表示できることがダッシュボード機能のメリットされている。

定点把握対象疾患では都道府県、疾患名、開始年、開始週などを選択することで表^{図1-2}、週推移グラフ^{図3}を表示することができる。

全数把握対象疾患では表、週推移グラフ^{図4}のほかに年推移グラフ^{図5}、当該週までの累計グラフ^{図6}、も表示することができる。

地図表示^{図7}は公表されるデータの属性から、都道府県単位での表示に留まる。

D. 考察

感染症情報は住民の生活に密接に関連し、非常に公共性の高い情報であり、感染症に注目している多くの人々がそれぞれの立場で利用する

ことが想定される。

これらの情報を誰もが簡単に利用できる様にホームページ上に掲載されることが重要であり、頻繁に行う必要があるホームページの更新を効率化することも効果的である。

このためにも公開可能な情報をデータベース化し、利用者が必要に応じて情報を自由に取得でき、表、グラフ、地図等が簡便に表示されるページの提供が有効である。

人間は文字情報だけでなく、画像や動画を加えることで一度に多くの情報を確認することができ、直感的にデータを理解できるようになる。ダッシュボード機能の導入はコンピュータシステムの操作に慣れていない利用者であっても傾向などを確認しやすくなり、迅速、的確な判断などに活かせるようになる。また、クリック一つの簡単な操作でグラフの形態や系列を切り替えたり、データを絞り込むこともでき、より詳しい分析ができるようになる。その上で、アニメーション形式で推移を表示することも可能で、より多彩な表現が期待される。

各地方感染症情報センターでは感染症週報として地域の感染症の状況を公表しているが、この情報を利用しようとする場合には、それぞれの地方感染症情報センターのホームページからその情報を取得する必要があり、単一ページで複数自治体の情報を入手することができない。

本報告で示した情報提供の例は一般の情報利用者にとって有効な手段となると思われる。

一方、各地方感染症情報センターは調査対象となる週の翌週（概ね水曜日もしくは木曜日）に情報が公開されるが、中央感染症情報センターが提供するIDWR速報データの公開は翌々週の火曜日と遅くなっている。また、公開される全数把握対象疾患は累積数のみが更新され、各週の報告数の更新が行われていない。また、全数把握対象疾患、定点把握対象疾患ともに性別、年齢、届出保健所等の公開がされておらず、より多くの情報の公開が今後の課題となる。さらに、インフルエンザ入院サーベイランスの情報

はNESIDでの取扱いが異なることから、公開されていない機関も多く見られる。2012年4月からNESIDに一元化される予定（健感発0729第3号、平成23年7月29日）とされていたが、現時点では改善されていない。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行を受けて、新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム(HER-SYS)が新たに開発されたが、NESIDとの連携がとられていないため、国立感染症研究所の公開情報では2020年途中からゼロ(0)となっている。

E. 結論

感染症発生動向調査で収集した情報は各地方感染症情報センターのホームページからその情報を取得する必要があるなか、本報告で示した情報提供例は複数自治体の情報を単一のページで取得することができ、一般の情報利用者にとって利便性の向上が期待できる。

地方感染症情報センターが提供する情報は基本的に当該自治体の情報のみであり、その内容、形式、種類はまちまちである。今後、一般の利用者の情報取得が容易になれば、ホームページ上での様々な形の情報提供の試みが行われるものと期待される。また、感染症研究所が毎週更新する情報は定点把握対象疾患では各週の患者数、定点あたり患者数、全数把握対象疾患においては累積患者数のみに留まり今後の改善が望まれる。

F. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 参考文献

- 1) 東京都健康安全研究センター研究年報, 54, 376-380, 2003, 神谷信行, 池田一夫, 灘岡陽子, 服部絹代, 廣門雅子, 関根大正, 感染症発生動向調査情報のインターネットを利用した提供システムの開発
<http://survey.tokyo-eiken.go.jp/epidinfo/epimenu.do>
- 2) 小児科, 56(12), 1933-1943, 2015.11, 丸山 絢, 大嶋孝弘, 三崎貴子, 岡部信彦, 川崎市における感染症情報発信システム(KIDSS)の導入とその後の取り組み
月刊J-LIS Vol.4No.6 p15-20, 2017.9, 丸山 絢, 三崎貴子, 岡部信彦, 川崎市における感染症情報発信システム(KIDSS)の導入及びその後の取り組み
<https://kidss.city.kawasaki.jp/ja/home>

定点報告疾病 週報告分 - Sentinel surveillance

都道府県別 - By prefecture 疾病別 - By disease 推移グラフ - Graph ダウンロード - Download

神奈川県 Kanagawa 2021年 9週 2021/03/01 - 2021/03/07

疾病名	発生数	定点当り
インフルエンザ Influenza	26	0.01
RSウイルス感染症 Respiratory syncytial virus infection	1391	0.44
咽頭結膜熱 Pharyngoconjunctival fever	526	0.17
A群溶血性レンサ球菌咽頭炎 Group A streptococcal pharyngitis	2426	0.77
感染性胃腸炎 Infectious gastroenteritis	9246	2.92
水痘 Chickenpox	378	0.12
手足口病 Hand, foot, and mouth disease	72	0.02
伝染性紅斑 Erythema infectiosum	56	0.02
突発性発しん Exanthem subitum	1108	0.35
ヘルパンギーナ Herpangina	98	0.03
流行性耳下腺炎 Mumps	113	0.04
急性出血性結膜炎 Acute haemorrhagic conjunctivitis	2	
流行性角結膜炎 Epidemic keratoconjunctivitis	106	0.15
細菌性髄膜炎 Bacterial meningitis	3	0.01
無菌性髄膜炎 Aseptic meningitis	8	0.02
マイコプラズマ肺炎 Mycoplasma pneumonia	16	0.03

図 1. 都道府県別表の表示例（定点把握対象疾患）
全数把握対象疾患でも同様の表が表示される

定点報告疾病 週報告分 - Sentinel surveillance

都道府県別 - By prefecture 疾病別 - By disease 推移グラフ - Graph ダウンロード - Download

感染性胃腸炎 Infectious gasi 2021年 9週 2021/03/01 - 2021/03/07

都道府県	発生数	定点当り
全国 All over Japan	9246	2.92
北海道 Hokkaido	254	1.81
青森県 Aomori	217	5.17
岩手県 Iwate	151	3.78
宮城県 Miyagi	147	2.53
秋田県 Akita	56	1.6
山形県 Yamagata	102	3.52
福島県 Fukushima	99	1.98
茨城県 Ibaraki	104	1.39
栃木県 Tochigi	121	2.52
群馬県 Gumma	128	2.37
埼玉県 Saitama	421	2.63
千葉県 Chiba	231	1.72
東京都 Tokyo	724	2.83
神奈川県 Kanagawa	421	1.85
新潟県 Niigata	78	1.37

図 2. 疾患別表の表示例（定点把握対象疾患）



図 3. 週別推移グラフ (定点把握対象疾患)

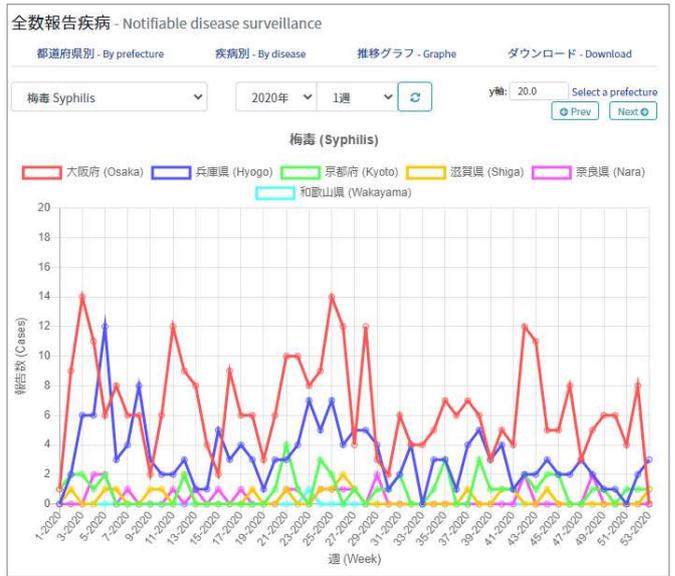


図 4. 週別推移グラフ表示例 (全数把握対象疾患)

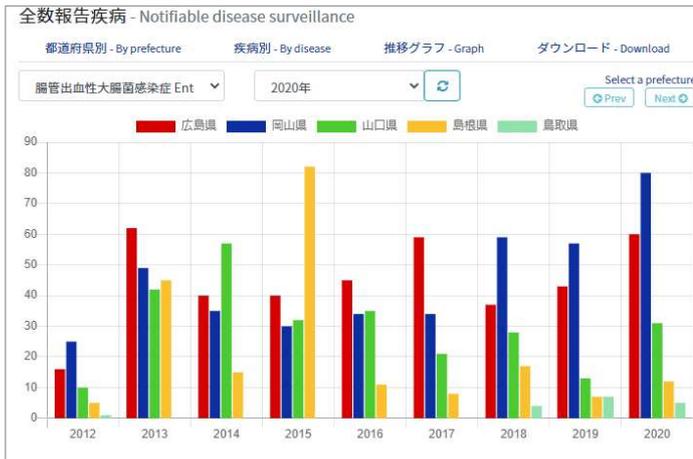


図 5. 経年推移グラフ (全数把握対象疾患)

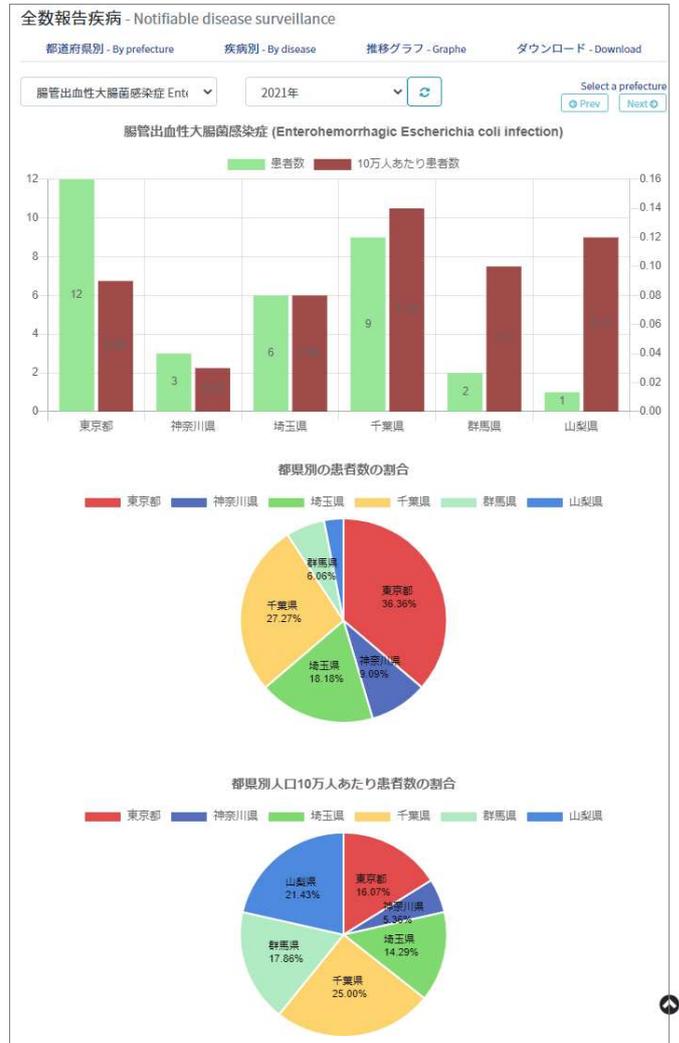


図 6. 年累計グラフ (全数把握対象疾患)

棒グラフと円グラフ (人口 10 万人当たりも同時に表示)

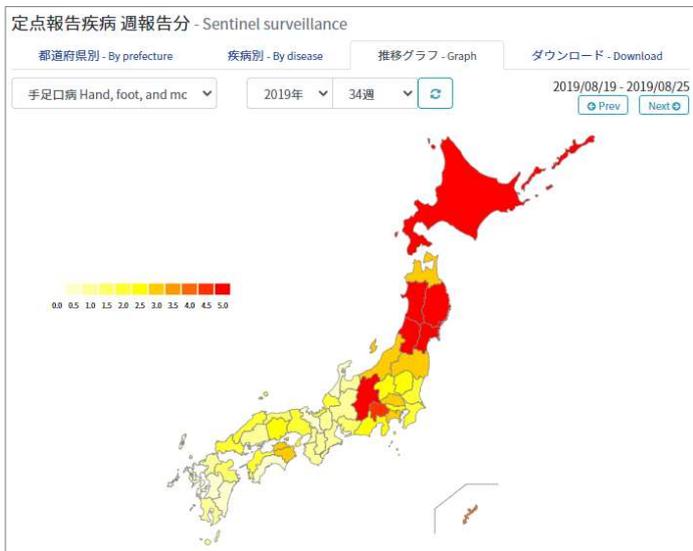


図 7. 地図表示 (定点把握対象疾患)

厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」

分担研究報告書

地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善に関する研究
ー地方感染症情報センターで行う感染症発生動向調査データの収集・分析を支援するツールー

研究分担者 中村廣志(相模原市衛生研究所)

研究協力者 市橋大山(北海道立衛生研究所)

神谷信行(感染症サーベイランス情報ネットワーク研究会)

中野道晴(感染症サーベイランス情報ネットワーク研究会)

丸山 絢(川崎市健康安全研究所)

三崎貴子(川崎市健康安全研究所)

灘岡陽子(東京都健康安全研究センター)

鈴木智之(滋賀県衛生科学センター)

研究要旨

地方感染症情報センターでは、感染症サーベイランスシステム（NESID）の還元データを収集・解析して地域の感染症発生動向状況をウェブページなどにより情報発信している。平成26年にこの業務を支援する「感染症データ分析ツール」（以下、ツールと略記）を開発し、全国の地方感染症情報センターに提供した。本ツールは感染症発生動向調査の対象となっている疾患ごとの集計表・経時変化グラフやNESID還元データの一括（年間集積）CSVファイル、感染症情報の週報自動作成機能を有する。また疾患別の過去5週間の報告数や平均値の集計表及び3週間の保健所別、都道府県別グラフを表示する「近況把握」機能があり、流行状況を俯瞰的に観察することができる。

本研究では、疾患別報告数を都道府県別または保健所（集計区分）別に表示できる地図を作成する機能をツールに追加し、地方感染症情報センターの情報発信力強化をはかった。

A. 研究目的

地方感染症情報センターでは、NESIDの還元データを基に、地域の感染症発生動向をウェブページなどにより情報発信している。各感染症情報センターで毎週行っている集計・解析は共通する作業も多く、利用するNESID還元データの書式・ファイル名はおなじであり、経時的に情報を集積し、集計表、グラフを作成する工程も同

じである。このため、定型的作業を効率化、迅速化することを目的として、地方感染症情報センターが共通利用できるツールを先行研究において平成26年度に開発し提供した。本ツールはMicrosoft Access上で作動し、NESID還元データを定期的に取り込むことで、感染症発生動向調査の対象となっている疾患ごとの集計表・経時

変化グラフやNESID還元データの一括(年間集積)CSVファイル、感染症情報の週報自動作成機能を有する。また疾患別の過去5週間の報告数や平均値の集計表及び3週間の保健所別、都道府県別グラフを表示する「近況把握」機能があり、流行状況を俯瞰的に観察することができる。

本研究では、疾患別報告数を地図上に表示する機能をツールに追加し、地方感染症情報センターの情報発信力をはかった。

B. 研究方法

ツールのデータ解析機能である「近況把握」に、全数把握対象疾患の報告数を都道府県別または保健所(集計区分)別に地図上表示する機能導入を追加した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報を含むデータを取り扱わないため、倫理上の問題が発生する恐れはない。

C. 研究結果

地図作成画面を図1に示した。今回追加した機能では、全国及び感染症情報センター管内の2種類の地図を表示することができ、全国地図は都道府県別に、感染症情報センター管内では保健所別に週ごと(定点把握対象疾患の月別報告は毎月)の報告数が表示される。報告数の大小は、任意に設定した基準値の範囲で色を変えて表示し、最大7段階の報告数条件を設定することを可能とした。なお、作成した地図はjpegファイルまたは加工が可能なsvgファイルとして出力することができる。

D. 考察

近年、2019年に報告が増加した麻疹や2018年から2019年に大流行した風疹、2020年から流行が続いている新型コロナウイルス感染症のように、全国的な広がりを見せる感染症の発生が続いている。感染症発生動向調査実施要綱では、地方感染症情報センターの役割として、各地域における患者情報を収集・分析し全国情報を合わせて関係機関に提供・公開することが記され

ているが、地方衛生研究所全国協議会HPに掲載されている68の地方感染症情報センターが発信しているウェブページの感染症情報を確認したところ、全国の情報を掲載している自治体は、44センター(34都道府県、11市)であった。本ツールでは都道府県別の報告状況を自動でグラフ化する機能を有しており、人口当たりの報告数として表示することも可能である。また、今回地図上に報告数を表示する機能を追加したことで、全国的な感染症の発生状況を、より視覚的にわかりやすい資料をもとに比較分析し、情報発信することが可能となった。

地方感染症情報センターでは担当者の負担増、技術の継承、情報発信の多様化、感染者情報の集計システムの維持等の問題を抱えている。本ツールは感染者情報のデータベース化からグラフや集計表、週報の作成を短時間の作業で簡単な操作で行うことが可能であり、担当者の負担軽減やオープンデータ化に合わせた資料の作成に有用である。また、これまで地域への情報発信が不十分であった自治体においても、本ツールの利用により、より広域な動向を含めた情報の提供が期待される。

E. 結論

地方感染症情報センターでは、感染症発生動向調査の結果をもとに、各自治体における患者情報、疑似症情報及び病原体情報を収集・分析し、週報やウェブページを利用して発信している。今回追加した地図作成機能によって、これまでのグラフや集計表に加え、視覚的にわかりやすい情報を発信することが可能となる。また、都道府県別の状況を図示できることから、地域の状況だけでなく、より広域な動向を含めた状況分析、情報提供に貢献できるものと考えられる。

F. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし

- 3. その他
なし

H. 参考文献

なし

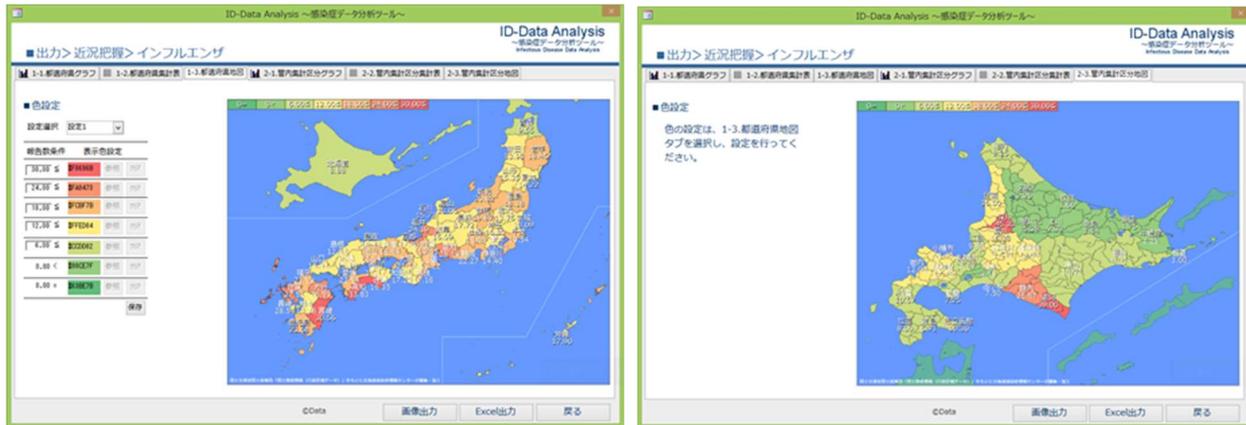


図1 感染症データ分析ツール地図作成画面

左：全国、右：感染症情報センター

分担研究報告書

症状ツイート可視化システムの構築と新型コロナに対する市民の反応調査

研究分担者 荒牧英治（奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授）

研究協力者 若宮翔子（奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授）

勘場大（奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・大学院生）

研究要旨

感染症発生に関する一般市民の反応を大規模にモニタリングするために、感染症に関わる主な8つの症状（熱、頭痛、風邪、悪寒、悪心、下痢、発疹、痙攣）のソーシャルメディアデータ（ツイート）を収集して、言語処理により症状と関係するもの（陽性ツイート）と症状とは関係しないもの（陰性ツイート）を分類し、ツイート時系列とツイート中の話題語を可視化するウェブベースシステムを構築した。提案システムにより、ツイート時系列のトレンドの短・中・長期的なモニタリングが可能となっている。今年度は、市民の新型コロナへの関心、特に不満、を可視化する指標として、「コロナのせいで」という句の頻度に着目し、市民の反応のモニタリングを試みた。

A. 研究目的

マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備え、インターネット上で一般市民の反応を大規模にモニタリングする。さまざまな感染症の発生に備えるため、感染症そのものではなく、感染症に関わる主な症状をベースに、ソーシャルメディアデータを分類した結果を定量的・定性的に可視化するウェブベースシステムを構築する。さらに、新型コロナウイルス感染症に対する市民の反応をモニタリングする。

B. 研究方法

ソーシャルメディアとして日本でも利用者が多いTwitterを対象に、ツイートデータを収集する。感染症に関わる主な症状として、次の8つの症状を用いる：熱、頭痛、風邪、悪寒、悪心、下痢、発疹、痙攣。表1にこれら8つの症状に関するツイートを収集するために用いたキーワードを示す。これらのデータの収集は、奈良先

端科学技術大学院大学ソーシャル・コンピューティング研究室において2016年5月から行っており、現在も稼働中である。

本年度はこれらに加えて、新型コロナに関するネガティブな関心の高さを示す「コロナのせい」という単語の出現頻度に注目する。「コロナのせい」に後続する文脈は、「(動詞)した」「(動詞)できなかった」が頻回に現れ、この動詞部を集計することで、新型コロナの流行に伴い、本来するはずではなかったが、新たに必要に迫られたこと、また、本来したかったが、できなかったことの収集が期待される。特に、後者については、行われなかったことであるため、他の行動モニタリング指標での検出が困難である。例えば、新型コロナによるテレワークなどの働き方の変化は、新たに購入したオンライン会議用のカメラの販売実績をみれば分かるが、新型コロナのために、行けなかった海外旅行に

ついでの実測は困難である。本指標は、このような人々の行わなかった行動を計測できる点が新しい。

(倫理面への配慮)

本研究で収集し解析するソーシャルメディアデータは、原則としてTwitterが公開している公式APIを用いて取得可能な、インターネット上に公開されているデータのみを対象としている。また、今回構築しているシステム上では、ツイート数の時系列とツイートを分析して抽出された特徴語のみを提示している。

C. 研究結果

症状ツイート可視化システムのユーザインターフェースを図1に示す。症状ごとに、ツイートの時系列を可視化したグラフと、ツイートから抽出された話題語が提示される。時系列は陽性ツイートと陰性ツイートに分類した結果を積み重ねて表示される。可視化する時系列の期間は切り替え可能となっており、現在は、1週間、1ヵ月、6ヶ月、1年間、2年間、そして3年間まで、短・中・長期的な時系列のトレンドをそれぞれ確認することができる。図2に「コロナのせい」ツイート頻度の時間変化を示す。12月末に「コロナのせい」という単語自体の出現頻度が高まっており、「クリスマス」、「年始」、「ライブ」などの単語と共起している。

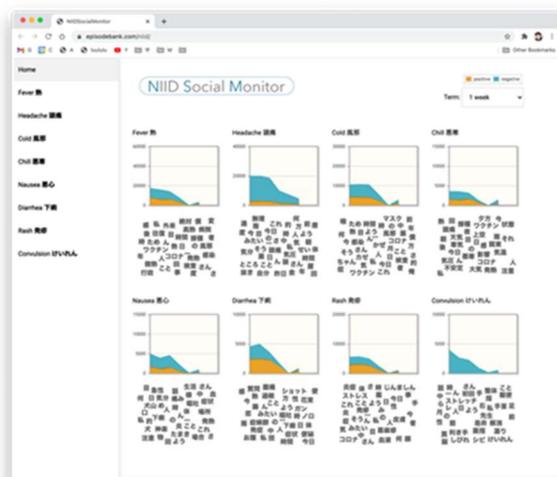


図1. 症状ツイート可視化システムのユーザインターフェース。症状ごとに、ツイートの時系列を可視化したグラフ（横軸が時間、縦軸がツイート数、黄色の塗りつぶしが陽性ツイート数、青色の塗りつぶしが陰性ツイート数）とグラフ下部がツイートから抽出された話題語群。

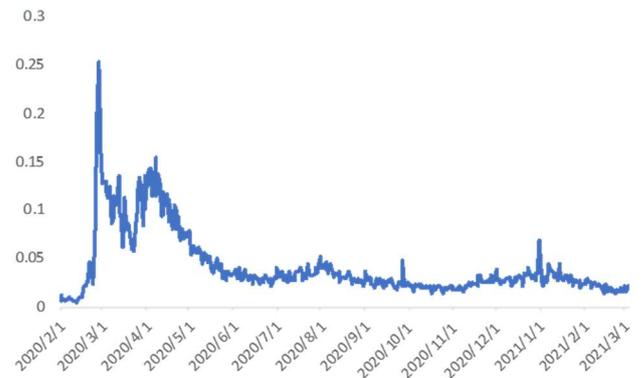


図2:「コロナのせい」ツイート頻度の時間変化。12月末に「コロナのせい」という単語自体の出現変化が高くなっており、「クリスマス」、「年始」、「ライブ」などの単語と共起している。

D. 考察

従来の症状ベースのモニタリングに加え、「コロナのせい」に関する解析を加えることで、市民が行えなかった行動が把握できる。例えば、実際の患者数はそれほど多くなかった年末における市民の予定変更は大きく、大きなストレスかかっていたものと想像される。特に頻度が上位であった「クリスマス」や「ライブ」など年末特有の行事への期待が高かったことが伺いられる。一方、「帰省」「正月」といった単語は上位には存在しない。

このように、工夫したキーワード「コロナのせい」などを用いることで、従来では測定が困難な心的状態のモニタリングが可能となる可能性があり、リスクコミュニケーションの一助になると期待される。

E. 結論

感染症に関わる主な症状や新型コロナのせいで抑制された行動を分類して可視化するウェブベースシステムの構築を行い、一般市民の話題を把握可能なツールとした。来年度も継続して運用し、一般市民の反応をモニタリングするとともに、システムの評価を実施する予定である。症状ツイート可視化システム

: <https://www.episodebank.com/nid/>

F. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

1) Murayama T, Shimizu N, Fujita S, Wakamiya S, Aramaki E, Kobayashi R: Modling the spread of fae news on Twitter, PLOS ONE, 2021 (採録決定)

2) Murayama T, Shimizu N, Fujita S, Wakamiya S, Aramaki E: Predicting Regional Influenza Epidemics with Uncertainty Estimation using Commuting Data in Japan, PLOS ONE 2021 (採録決定)

2. 学会発表

(査読あり)

Taichi Murayama, Shoko Wakamiya, and Eiji Aramaki: Fake News Detection using Temporal Feacures Extracted via Point

Process, In Proceedings of the International Workshop on Cyber Social Threats (CySoc2020), 2020

(査読なし)

1) 村山太一、若宮翔子、荒牧英治: フェイクニュース検出データセットにおける通時的バイアス、言語処理学会第27回年次大会 (NLP2021)、2021 (2921/3/7、オンライン)

2) 村山太一、若宮翔子、荒牧英治、小林亮太: Twitterにおけるフェイクニュース拡散モデルの提案、第13回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2021)、2021 (2021/3/3、オンライン)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

なし

表1: ツイート収集に用いたキーワード

症状	キーワード
熱	高熱、微熱、発熱、熱が高い、熱があった、熱がある、熱が出た、熱風邪
頭痛	頭痛、がんがん、ガンガン
風邪	風邪
悪寒	寒気、悪寒、さむけ
悪心	吐、嘔吐、おう吐、気分悪
下痢	痢
発疹	痒、ブツブツ、蕁麻疹、発疹、ジンマシン、じんましん
痙攣	シビレ、痙、攣

分担研究報告書

ウェブ検索クエリを用いた COVID-19 に対する市民の不安の定量的分析

研究分担者 若宮翔子(奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授)

研究協力者 荒牧英治(奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授)

高 志偉(奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・大学院生)

研究要旨

マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備え、感染症に関する市民の反応をモニタリングするために、COVID-19を対象にウェブ検索行動を通じた市民の不安を調査する。具体的には、人々の不安の度合いを定量化した指標として、都道府県ごとの新規感染者あたりのCOVID-19に関するウェブ検索ボリュームLCIPP (Localized Concern Index by Patient Percentage) を定義し、時期別や年齢別に分析した。また、都市と地方における人々の不安の度合いの差異についても考察したところ、感染者が多い都市部よりも、感染者が少ない地方において人々のLCIPPが高い傾向にあることが示された。人々の過度な不安は風評被害やデマにもつながる可能性もあるため、定量的なモニタリングを継続することで、コロナ禍や今後の感染症発生時のリスクコミュニケーションの一助となることが期待される。

A. 研究目的

マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生時の事例としてCOVID-19を題材に、一般市民の不安を定量化し、都市と地方における差異などについて調査する。具体的に、COVID-19の感染者数は東京都や大阪府などの都市部で多いが、1人の新規感染者に対する人々の不安の度合いという観点では、都市部よりもむしろ高齢者が多い地方の方が高い可能性がある。

本研究では、このような現象を分析するためのアプローチとして、ウェブ検索データを用いて都道府県ごとの人々の不安の度合いを定量化し、分析する。

B. 研究方法

【B-1. 検索クエリの選定と検索ボリュームの取得】

COVID-19に対する不安や心配を抱えている一般市民は、COVID-19に関する情報をウェブ検索などで積極的に取得していると考えられる。そこで、Yahoo!Japan検索エンジンにおけるCOVID-19前（2019年4月から5月）とCOVID-19中（2020年4月から5月）の全てのクエリの検索ボリュームを取得して比較した。この結果、COVID-19中に急増した上位100クエリのうち76クエリがCOVID-19に関連するクエリ

（“novel_coronavirus”，“シャープ マスク”，“新型コロナウイルス”，“コロナ 感染者数”，“東京都 コロナウイルス感染者”など）であることがわかった。さらに、そのうち33ク

エリが都道府県名と“コロナウイルス感染者”というパターンであった。このようなクエリは、居住地域でのCOVID-19の感染状況を気に掛けている一般市民の心配や不安を反映していると考えられる。そこで、本研究では、都道府県名と“コロナウイルス感染者”からなるクエリ（ターゲットクエリと呼ぶ）の検索ボリュームを取得して分析する。なお、都道府県ごとの検索者数のばらつきの影響を抑えるために、都道府県ごとに常時検索されているベースラインクエリ（“東京23区”、“東京 天気 過去”など）とその検索ボリュームを取得した。

【B2. 検索ボリュームに基づく不安指標の算出】

B1. で取得した検索ボリュームを用いて、COVID-19に対する人々の不安や心配を定量化する。まず、検索ボリュームのみに基づく指標として、ベースラインクエリの検索ボリュームに対するターゲットクエリの検索ボリュームの割合をLCI (Localized Concern Index) として定義した。しかし、各都道府県のCOVID-19感染者数が多ければ、検索ボリュームも大きくなると考えられるため、新規感染者の割合に対するLCIをLCIPP (Localized Concern Index by Patient Percentage) として求めた。

(倫理面への配慮)

本研究で収集し分析するウェブ検索クエリデータは、Yahoo! Japanと奈良先端科学技術大学院大学ソーシャル・コンピューティング研究室との共同研究のもとで提供されている。個人を特定しないウェブ検索クエリの統計量として扱っており、データのプライバシーに配慮している。

C. 研究結果

図1にターゲットクエリの検索ボリューム割合と新規感染者の割合に基づくLCIPPの値を地図上に可視化した結果を示す。全期間は2020年1月から9月までの結果を示す。1月から3月においては、最初にクラスターが発生した北海道のLCIPPの値が高くなっている。緊急事態宣言が発令された期間を含む4月から6月において

は、前後の期間に比べて全国的にLCIPPの値が高くなっていることが分かる。特に、新潟県、茨城県、長野県、岡山県、福井県など、地方におけるLCIPPの値が高くなっている。さらに、都市と地方で差があるかを考察するために、既存の統計データ（農業普及率、交通アクセス、人口変化や健康アウトカムなど）との比較を行った。図2に結果を示す。図2より、LCIPPと農業普及率に関する指標の一部（農家数 $p < .01$ ）、米の生産量 ($p < .05$) についてやや相関があることを確認した。

図3に、年齢層別のLCIPPの結果を示す。年齢層は25歳から44歳、45歳から64歳、65歳以上の3区分とした。この結果、45 - 64歳が最も関心が高く、25 - 44歳が次いで高いことがわかった。一方、65歳以上は最も関心が低い結果となった。

D. 考察

新規感染者に対する不安の度合いは都市部よりも地方でやや高い傾向があることが明らかになった。人々に過度な不安や心配を与えないように、地域ごとに情報発信方法や内容を工夫することなどが、今後のリスクコミュニケーションの一助になると期待される。図3の年齢層別の結果においては、45 - 64歳が最もLCIPPの値が高く、25 - 44歳が次いで高い結果となったが、これは自分自身に対する心配だけでなく、高齢の親などに対して心配する人が多いことが反映されている可能性があるとし唆される。一方、65歳以上の高齢者は最もLCIPPの値が低い結果となったが、そもそも65歳以上のネットユーザー数の少なさが影響している可能性があると考えられる。これはウェブ検索クエリデータを含む、ソーシャルメディアデータを利用する際に生じる課題である。

E. 結論

COVID-19に対する不安を定量化するために、人々のウェブ検索クエリログを取得・分析した。新規感染者に対する不安の度合いは都市部よりも地方でやや高い傾向があるという結果を観察

することができた。本研究で提案した不安度合いを定量化した指標や、ウェブ検索クエリデータを分析して得られた知見は、今後のリスクコミュニケーションの一助になると期待される。

F. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

- Shohei Hisada, Taichi Murayama, Kota Tsubouchi, Sumio Fujita, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, and Eiji Aramaki: Surveillance of early stage COVID-19 clusters using search query logs and mobile device-based location information, Scientific Reports, 10, 18680 (2020).

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-75771-6>

- Murayama T, Shimizu N, Fujita S, Wakamiya S, Aramaki E (2020) Robust two-stage influenza prediction model considering regular and irregular trends. PLoS ONE 15(5):e0233126.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233126>

2. 学会発表

(査読なし)

- Zwiwei Gao, Kongmeng Liew, Taichi Murayama, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki, Nouyuki Shimizu, Sumio Fujita: Public Concern About COVID-19 Through Search Queries, 第13回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2021), 2021(2021/3/2, オンライン)
- 村山太一、若宮翔子、荒牧英治: 検索クエリを活用した複数国におけるインフルエンザ流行予測、第13回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2021), 2021(2021/3/2, オンライン)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 参考文献

なし

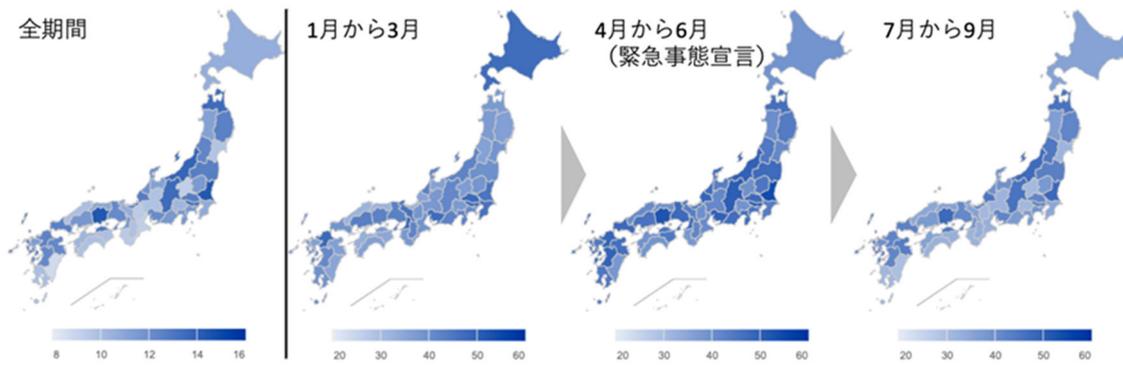


図1. 都道府県ごとのLCIPPの結果

比較指標		LCI	LCIPP
No. of farm households 農家数	Pearson's r	0.147	0.403
	p-value	0.323	0.005
Rate of population change 人口変化率	Pearson's r	0.522	0.022
	p-value	<.001	0.886
Farmland percent 農地割合	Pearson's r	0.235	0.232
	p-value	0.111	0.116
Rice production 米生産量	Pearson's r	0.020	0.309
	p-value	0.895	0.034
Reachable area within one hour 1時間以内到達可能面積	Pearson's r	0.585	0.258
	p-value	<.001	0.080
Travel time from Tokyo to major stations in each prefecture 東京から主要駅までの時間	Pearson's r	-0.264	-0.164
	p-value	0.073	0.270
Reported symptoms 有病者率	Pearson's r	-0.053	-0.160
	p-value	0.725	0.289
Daily outpatients 1日あたりの入院患者数	Pearson's r	-0.146	-0.019
	p-value	0.326	0.897

図2. 既存指標（農家数、人口変化率など8つの指標）との比較

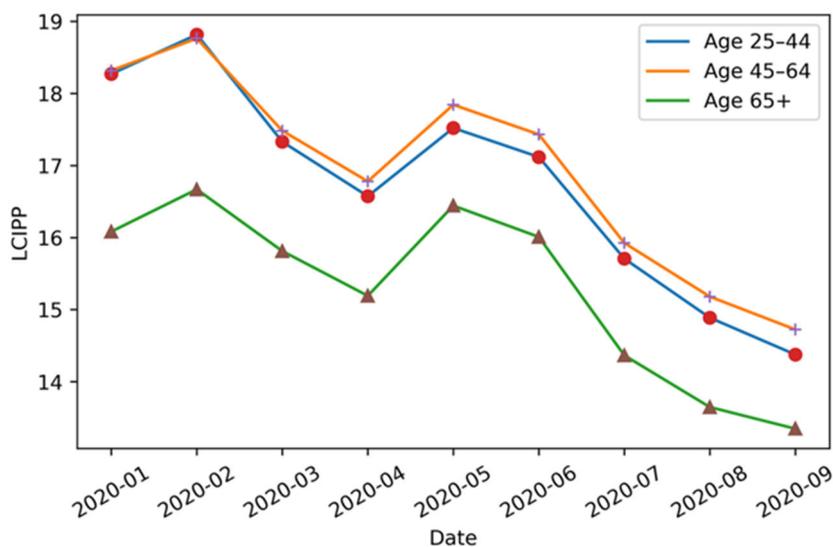


図3. 年齢層別のLCIPPの比較

厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究」

「学校等欠席者・感染症情報システム」を用いた
インフルエンザ流行マップの配布とその有用性に関するアンケート調査

研究分担者

齋藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学 教授

研究協力者

菖蒲川由郷 新潟大学大学院医歯学総合研究科 十日町いきいきエイジング講座 特任教授

白倉悠企 新潟大学大学院医歯学総合研究科 十日町いきいきエイジング講座 特任助教

宇都宮剛 兵庫医科大学 小児科 助教

渡辺隆之 十日町市役所 医療介護課

研究要旨

「学校等欠席者・感染症情報システム」は地域の感染症の流行を早期に認知するための有用なサーベイランスシステムとして期待される一方で、同システムで得られる情報の活用方法については十分に検討されていない。本研究では新潟県十日町市において「学校等欠席者・感染症情報システム」から得られるインフルエンザによる小中学校の欠席者数に基づき、流行状況を地図化し配布することで、情報の有効な活用につながるかを検討することを目的とした。流行マップはインフルエンザ流行期に、市内の小中学校、保育園・こども園、病院・診療所、介護・障がい者施設に週に1回配布し、流行が終わった後にその有用性についてのアンケート調査を行った。流行マップは地域におけるインフルエンザの感染拡大防止に「有用」と回答したのは、小中学校86%、保育園・こども園67%、医療機関86%、介護・障がい者施設で93%であり、流行マップの情報は「朝礼等で情報共有」、「流行を意識した早めの受診を勧奨や検査の実施」、「掲示板などに掲示」、「学校・施設内の感染対策強化」などの活用につながった。地図化といった手法を含めて、「学校欠席者・感染症情報システム」の情報の有効な活用や公開方法は今後さらに検討を必要とする。

A. 研究目的

「学校等欠席者・感染症情報システム」は日本学校保健会が運営しているシステムであり、国立感染症研究所が研究支援を行っている (<http://www.syndromic-surveillance.com/gakko/index.html>)。同システムが導入されている自治体では、学校や保育園・幼稚園・こども園（以下保育園）で発生する感染症に

より欠席する児童/生徒数や学級/学年閉鎖の情報が毎日集められ、インターネット上でリアルタイムに自治体や学校/保育園の担当者に公開されている（情報の一部（市町村区単位）は一般公開もされている）：

https://scl11.953862.net/schoolkoukai/view_all.php）。学校/保育園のインフルエンザの流行は地域の流行を反映することが知られており、本情報を

活用することで、地域の流行を早期に認知し、感染症の拡大防止対策を早期に講じ、意識の啓発につなげることができる。しかしながら、同システムで得られる情報がどの程度地域の感染症拡大防止に活用されているかを示すデータは不足している。

そこで、本研究では新潟県十日町市において「学校等欠席者・感染症情報システム」から得られるインフルエンザによる小中学校欠席者数に基づき、流行状況を GIS (Geographic Information System: 地理情報システム) を用いて視覚化 (地図化) し、インフルエンザ流行期に、教育機関 (小中学校、保育園・こども園)、医療機関 (病院・診療所)、介護・障がい者施設に週に 1 回配布する。さらに、流行が終わった後に、配布した地図の有用性についてのアンケート調査を、各施設の感染症対策担当者に対して行うことで、情報の効果的な活用方法を検討することを目的とする。

B. 研究方法

研究デザイン：アンケートによる意識調査 (観察研究)

1. 「学校等欠席者・感染症情報システム」のウェブサイト上で更新される十日町市の小中学校 (計 29 校) の学校欠席者情報を基に 2019 年度のインフルエンザ流行期 (2019 年 12 月~2020 年 2 月) に地図ソフトを用いてインフルエンザ流行マップを週 1 回作成した (図 1)。
2. 作成した流行マップを十日町市内の小中学校、保育園・こども園、病院・診療所、介護・障がい者施設へ e-mail または FAX を用いて配布した。
3. 2019 年度のインフルエンザ流行期終了後の 2020 年 4 月~各施設の感染症対策担当者に対してアンケート用紙 (無記名、記述式) をメールまたは FAX を用いて、配布した流行マップに関して、アンケート調査を行った。

4. アンケート調査から取得する情報は以下が含まれた：アンケート回答者の役職、流行マップの活用頻度、流行マップの活用方法、流行マップの有用性に関する意見。

(倫理面への配慮)

本研究はアンケート調査研究であり、介入を伴わず、人体から資料を取得する行為、要配慮個人情報の取得を含まない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 29 年 2 月一部改正) の規定により研究対象者からの文書または口頭による同意は必ずしも要しないが、アンケート調査に関する説明文書を研究対象者に事前に配布し、以下の内容を通知した。

- (1) 研究の概要及び収集する情報の使用目的
- (2) 個人情報の取り扱い
- (3) アンケートの回答は自由意志により行うものであり、本研究への参加を拒否できる旨
- (4) 研究参加者からの問い合わせ対応に関する情報

これにより研究対象者が研究へ参加することを拒否できる機会を設け、アンケートの返却も以って同意とみなすこととした。

C. 研究結果

小中学校：計 21 校 (回答率：72%)、保育園・こども園：計 15 施設 (回答率：68%)、医療機関：計 13 施設 (回答率：59%)、介護・障がい者施設：計 14 施設よりアンケートに対する回答を得た。(介護・障がい者施設については複数の事業所を運営する法人として、または各事業所としての回答が混在していたため、適切な回答率を求めることができなかった。)

インフルエンザ流行マップを配布する前の状況として、「学校等欠席者・感染症情報システム」を「知っていた」と答えたのは、保育園・こども園 20%、医療機関 62%、介護・障がい者施設 36%であった

(図2)。また、「学校等欠席者・感染症情報システム」を「頻繁に又は時々閲覧していたと答えた」のは保育園・こども園0%、医療機関62%、介護・障がい者施設21%であり、特に保育園・こども園と介護・障がい者施設において、「学校等欠席者・感染症情報システム」の認知度や利用頻度は低かった(図3)。

「流行マップは地域におけるインフルエンザの感染拡大防止にどの程度有用と感じるか」との問いに対して、有用(「非常に有用」と「ある程度有用」を合算)と回答したのは、小中学校86%、保育園・こども園67%、医療機関86%、介護・障がい者施設で93%であった(図4)。また、流行マップの配布を今後も継続した方が良い(「絶対に継続した方が良い」と「継続した方が良い」を合算)と答えたのは、小中学校76%、保育園・こども園67%、医療機関92%、介護・障がい者施設100%であった(図5)。

流行マップの活用方法として、頻度が多かったものは「朝礼等で情報共有」(保育園・こども園47%、介護・障がい者福祉57%)、「流行を意識した早めの受診を勧奨や検査の実施」(小中学校29%、保育園・こども園33%、医療機関54%、介護・障がい者施設7%)、「掲示板などに掲示」(小中学校24%)、「学校・施設内の感染対策強化」(小中学校19%、保育園・こども園27%、医療機関23%、介護・障がい者施設21%)などがあつた(図6)。その一方で流行マップを活用していないと回答したのは、小中学校24%、保育園・こども園7%、医療機関31%、介護・障がい者施設7%であった。

小中学校における流行マップ配布前の「学校欠席者・感染症情報システム」と流行マップの活用方法とその頻度としては、配布前の方が、「朝礼等での情報共有」、「学校だより等に使用」、「流行を意識した早めの受診を勧奨」などで高い傾向がみられた(図7)。

流行マップを配布する上で最も適切と考える方法については、保育園・こども園と介護・障がい者施設でメールが最も多かったが、小中学校ではウェブサイトで開示、医療機関ではFAXが最も多く、施設によって好まれる配布方法に違いがみられた(図8)。

D. 考察

「学校欠席者・感染症情報システム」には学校や保育園で発生する感染症により欠席する児童/生徒数や学級/学年閉鎖の情報が毎日集められており、感染症のサーベイランスに必要な有用な疫学情報を提供するものである。「感染症発生動向調査(NESID)」が定点医療機関から週~月単位で報告される感染症の発生状況に関する情報を収集している一方で、「学校欠席者・感染症情報システム」は、システムを導入する自治体内の各学校や保育園(十日町市では小中学校のみ)からの情報が日々更新されるという利点があり、定点観測に基づく情報よりも早期に地域内の感染症の発生を認知できる可能性を持っている。

「学校欠席者・感染症情報システム」に集められた情報は市町村区単位で学級が閉鎖されているクラス数、各疾患/症状によって欠席している児童数(0~5人以上の6段階で表示)などごく限られたデータがWeb上に一般公開されているが、学校/保育園単位のより詳細なデータは自治体や学校/保育園の担当者等のみに対してアクセス権限が与えられている。本研究では新潟県十日町市において、「学校欠席者・感染症情報システム」に集められた小中学校単位の欠席者情報をGISを用いて地図化し、より視覚的に捉えられる形とした上で、市内の小中学校、保育園・こども園、医療機関、介護・障がい者施設へ配布し、その後アンケート調査を行うことで、疫学情報の有用な公開及び活用方法を検証したものである。

流行マップが地域におけるインフルエンザの感染拡大防止において有用であると回答したのは、保育園・こども園でやや低く67%であったが、小中学校、医療機関、介護・障がい者施設ではそれぞれ86%、86%、93%であり、その有用性を評価する回答結果が多かった。また、流行マップの活用方法として、54%の医療機関では「流行を意識して検査を行った」、29%の小中学校と33%の保育園・こども園では「流行を意識して早めの受診を勧奨した」、47%の保育園・こども園と57%の介護・障がい者施設で「朝礼等で情報共有を行った」、また20%前後の全ての施設で「感染対策を強化した」という回答があり、流行マップ等を用いて地域の流行状況に関する情報を適切に伝えることが、感染対策上の行動変容へ繋がる可能性が示唆された。その一方で小中学校においては、流行マップ配布前の「学校欠席者・感染症情報システム」と流行マップの活用方法とその頻度としては、配布前の方が、「朝礼等での情報共有」、「学校だより等に使用」、「流行を意識した早めの受診を勧奨」などで高い傾向がみられた。これは、2019年度には、例年みられるような大規模なインフルエンザの流行が十日町市内で起こらなかった影響や流行マップの活用方法を検討する間もなく流行時期が終わってしまった可能性が推察される。

流行マップの配布方法については、施設によって好まれる方法が異なる傾向がみられ、アンケート内のコメントにも「配布でなくてもそれぞれがホームページ等で確認できれば良い」、「メールで届くと紙ベース等で管理職などにも報告しやすく、市内の状況が把握しやすい」、「字が小さくFAXだと見にくかった」等の様々な意見があった。最も有効な情報の公開及び視覚化の方法については今後もさらなる検討が必要と考えられた。

また、ある学校で新規の欠席者数が急激に増えた週があり、「アウトブレイクが疑われます。」というコメントを添えて流行マップを配布した際に、学校側より懸念の声をいただいたため、コメントを削除しマップを改めて配布した。情報の公開に際しては学校や個人への影響に十分配慮したあり方を検討し、学校側の理解を得ることが不可欠であると考えられた。

E. 結論

疫学情報についてはその収集に目的が置かれるべきではなく、情報を誰に対して、どのような形で開示すれば公衆衛生的なメリットを最大化することができるかを優先させるべきである。「学校欠席者・感染症情報システム」はインフルエンザのみならず、新型コロナウイルスといった新興感染症に対するサーベイランスツールとしても高い有用性を持つ可能性があり、その情報の活用方法としてGISを用いた視覚化及び医療や介護現場を含めたより広い情報の公開は今後さらに検討されるべきものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. 配布したインフルエンザ流行マップの例

十日町市内の小中学校におけるインフルエンザによる 欠席者の発生状況（2020年1月7日~14日）



学校名	欠席者数/日 (児童数100人 あたり)	児童数
十日町小学校	0.3	283
中条小学校	0.3	175
東小学校	2.2	227
飛渡第一小学校	0	13
川治小学校	0.3	284
吉田小学校	0	48
鏡島小学校	0	51
下条小学校	0.3	155
水沢小学校	0.4	183
馬場小学校	1.9	43
西小学校	1.4	266
千手小学校	0.5	160
上野小学校	2.2	65
橘小学校	0	49
田沢小学校	0.6	164
貝野小学校	0	35
松代小学校	0.6	111
松之山小学校	2.5	56



学校名	欠席者数/日 (生徒数100人 あたり)	生徒数
十日町中学校	0.1	194
中条中学校	0	159
南中学校	0	263
吉田中学校	0	65
下条中学校	0	69
水沢中学校	1.1	113
川西中学校	0	145
中里中学校	0.4	129
松代中学校	0	72
松之山中学校	0	29
ふれあいの丘支援 学校	0	44

インフルエンザ流行マップは「学校等欠席者・感染症情報システム」から得られる欠席者情報を基に作成しています。

“欠席者数”は児童/生徒数100人あたりの1日平均の欠席者数を表します（インフルエンザ様症状で欠席した児童/生徒を含む）。各学校の児童/生徒数の違いを考慮し、上記の期間内に発生した延べ欠席者数を延べ児童/生徒数で割り計算しています。

インフルエンザによる欠席者が発生している小中学校のみを地図上に表示しています。

配布日：2020年1月14日

マップ作成者：新潟大学大学院医歯学総合研究科
十日町いきいきエイジング講座 白倉悠企
E-mail: yshira@med.niigata-u.ac.jp Tel: 025-227-2131

図2. 「学校等欠席者・感染症情報システム」に関する知識

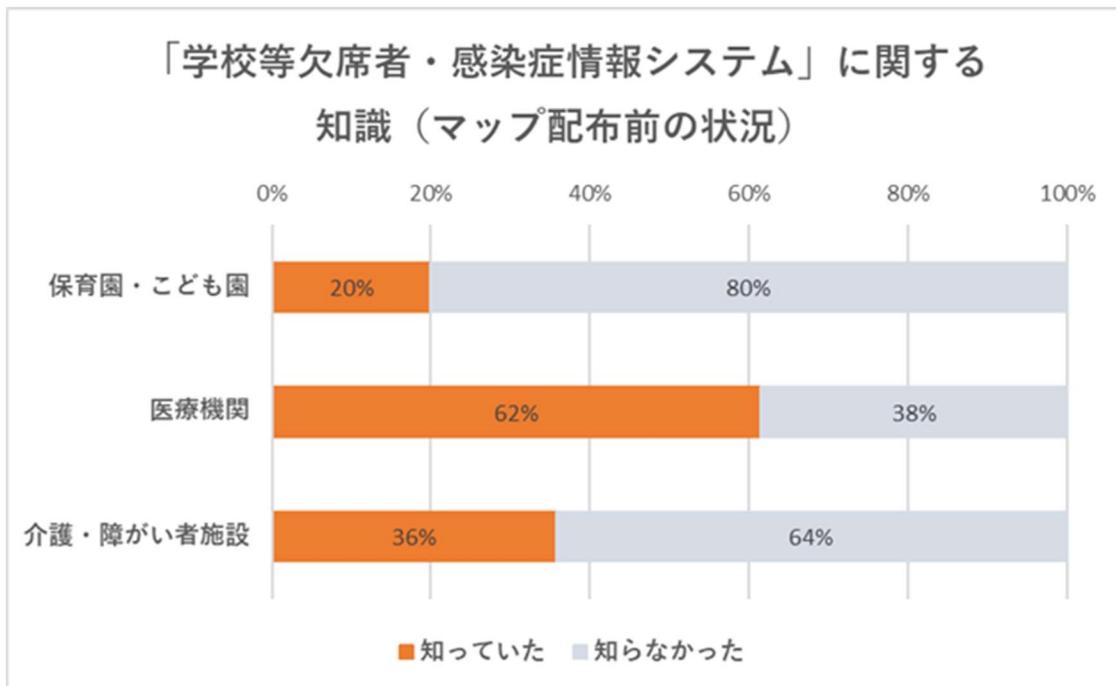


図3. 「学校等欠席者・感染症情報システム」の閲覧状況

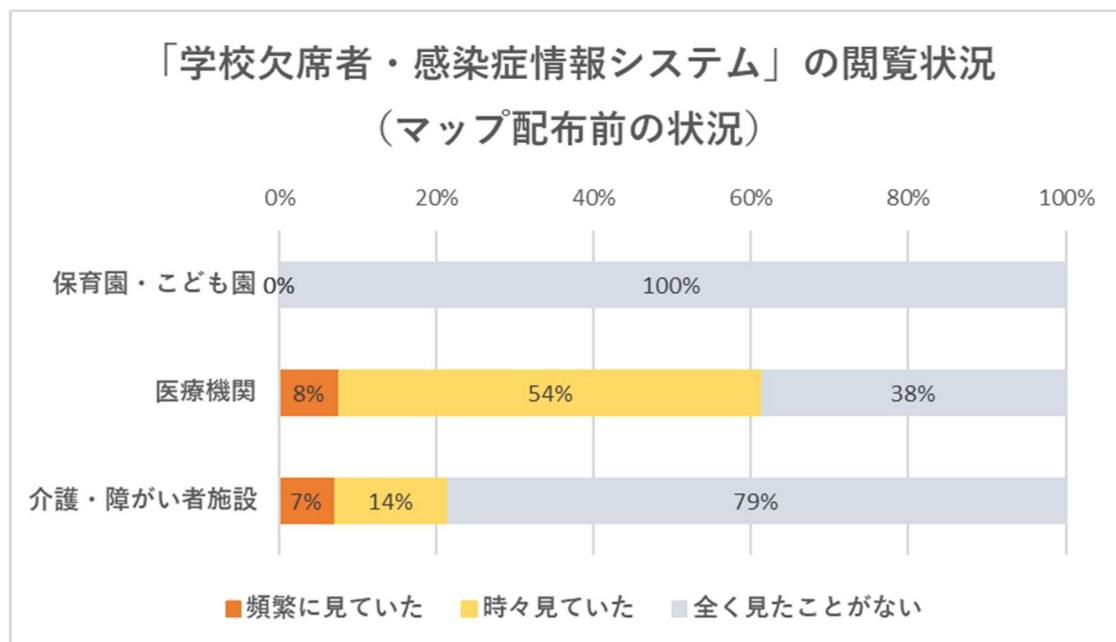


図4. インフルエンザ流行マップの有用性

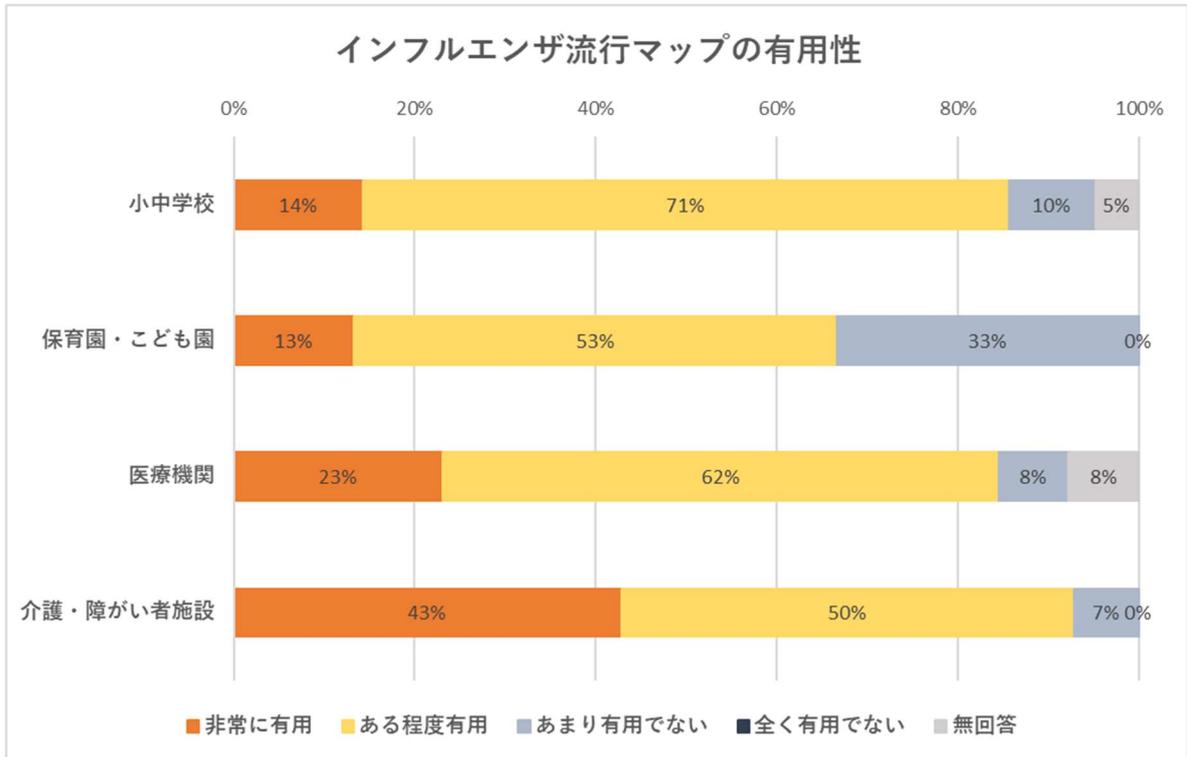


図5. インフルエンザ流行マップを継続した方が良いか？

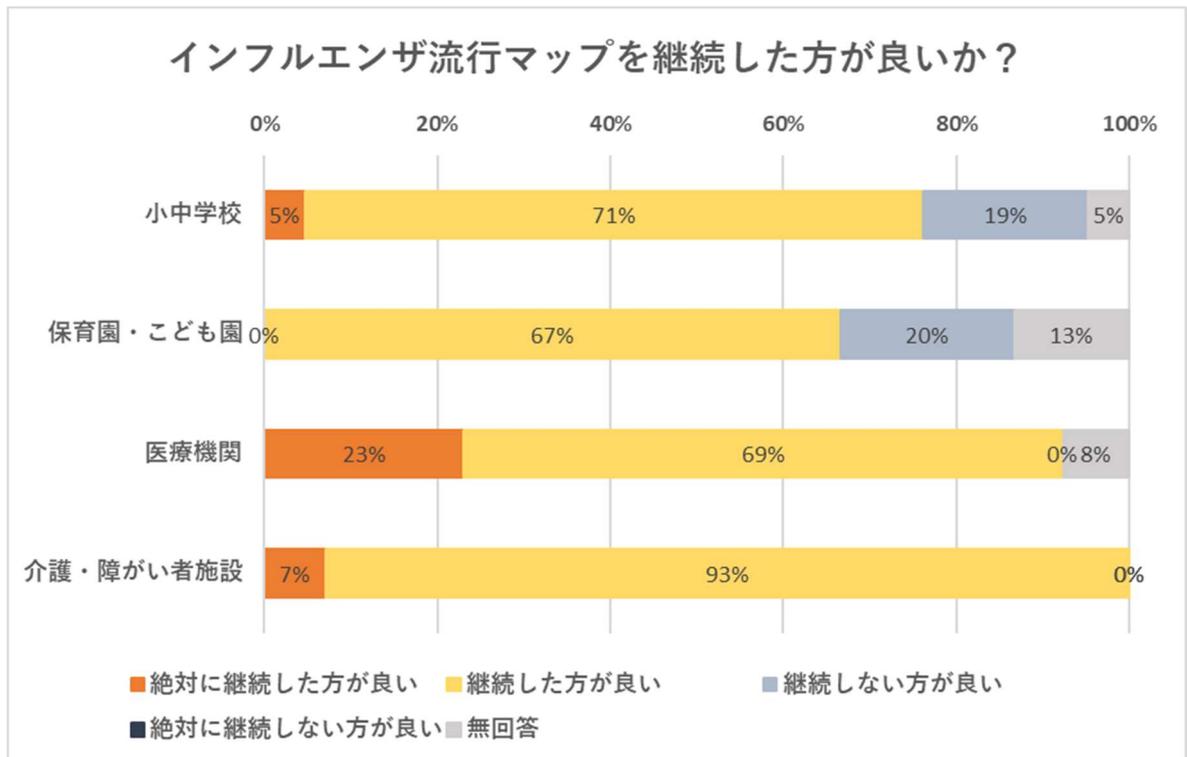


図6. インフルエンザ流行マップの活用方法

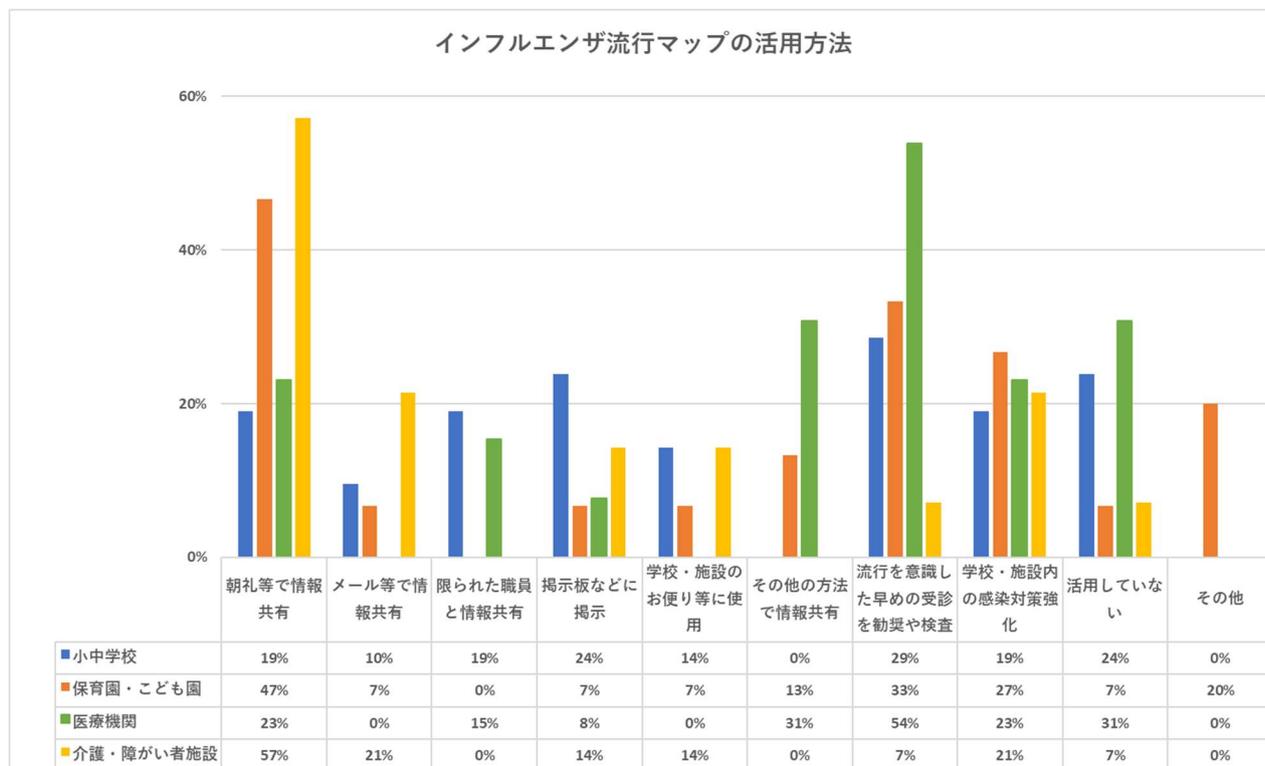


図7. 小中学校における「学校等欠席者・感染症情報システム」とインフルエンザ流行マップの活用方法の比較

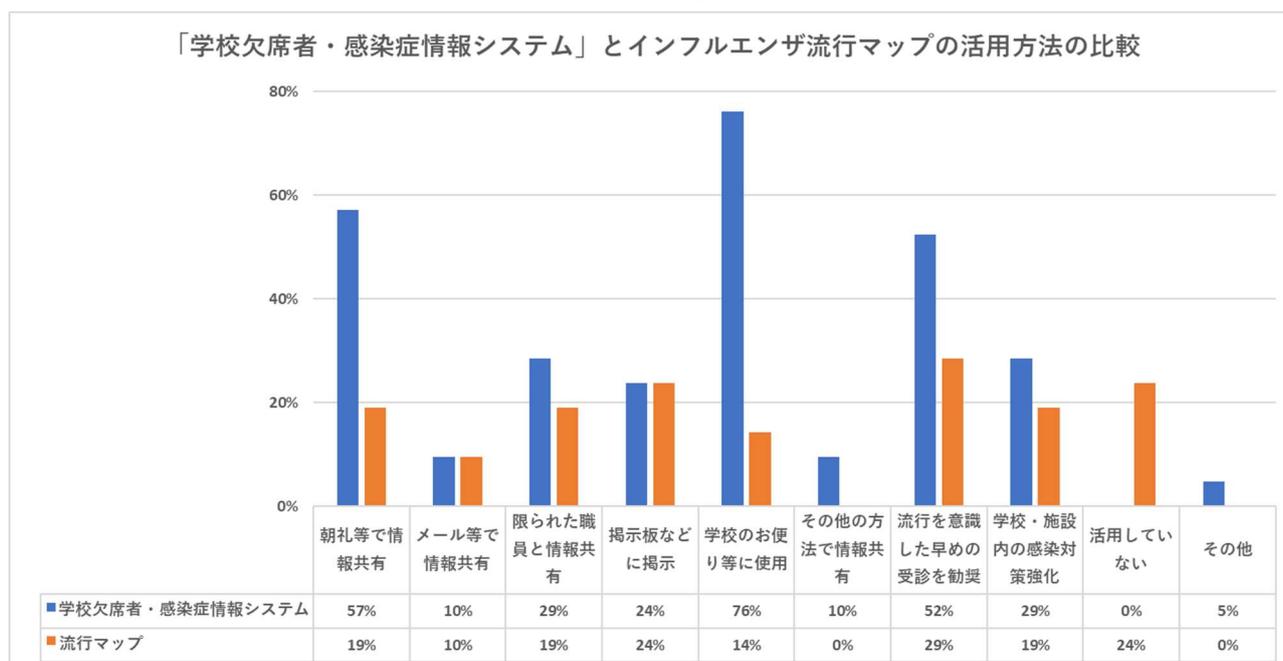
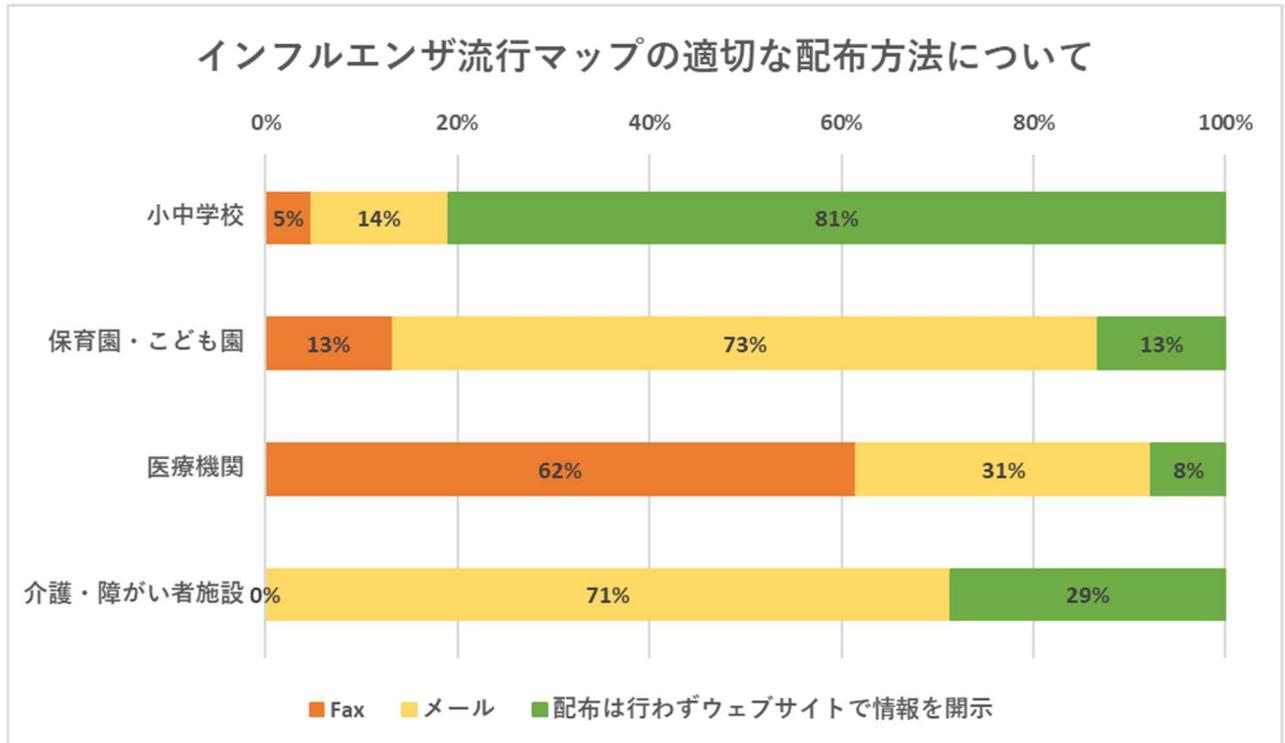


図8. インフルエンザ流行マップの適切な配布方法について



分担研究報告書

国際的なマスギャザリング時のリスクマネジメントに関する研究

研究分担者 和田 耕治(国際医療福祉大学医学研究科公衆衛生学専攻)

研究要旨

新型コロナウイルスの出現により、国際的なマスギャザリングのあり方は大きく変わった。東京オリンピックパラリンピックが2021年に延期されたこともあり本年度は主に国内でのマスギャザリングの実施に向けた対応へのインプットを行うことが主であった。特に、内閣官房のイベントに関するWGなどで様々なガイドラインならびに民間のイベントにおける対策に助言などを行った。

まず大事なことは、そのマスギャザリングにおいて何をするかということである。対象者はどこから来るのか、何をそこでするのか、そしてその後はすぐに帰るのかである。リスクマネジメントの重要な点としては、飲食の場面やマスクを外す場面を特定して感染対策を強化すること、そして、責任者を明確にすることである。

また、国際的なマスギャザリングとなる場合には、海外からの訪問者に対する検疫での対応であったり、国内に入った際の検査のあり方、そして、海外に感染症を持ち出さないということを考慮する必要がある。

A. 研究目的

国際的なマスギャザリングは、様々な国の人が集うことであり、こうした場においては感染症や様々な健康危機が起こりえることが報告されている。本研究では、国際的なマスギャザリングにおける感染症などの危機管理のあり方を明らかにすることであり、新型コロナウイルスを特に考慮することを目的とする。本年度は、特に、国内でのマスギャザリングを事例として、開催できるための方策について検討を行った。また、国際的なマスギャザリングを控える上での感染対策のあり方について検討を行った。

B. 研究方法

内閣官房において設置されたイベントに関するワーキングや関連の事業者からの依頼などをもとに実際にマスギャザリングの場面を訪問す

ることで対策のエッセンスをとりまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究においては、個人情報を含むデータを取り扱わないため、倫理上の問題が発生する恐れはない。

C. 研究結果及び考察

1. マスギャザリングの新型コロナウイルス感染リスク評価

マスギャザリングによる新型コロナウイルスの感染リスク評価においては、現場においては、当事者がだれかを考える必要がある。基本的には、客、事業者、地域の3者がある。現場においては客と事業者の双方の間での感染リスクがある。つまり、客同士、事業者か

ら客、客から事業者、事業者同士である。

客同士の感染としては、例えばスタジアムで歓声を上げたりする場合には、客同士の感染がありえる。そのため マスクの着用を厳格にする、食事の場所を制限する、声をあげるのを禁止するなどがあげられる。ついで、考えなければならぬのは、客はどこから来るのか、そしてイベントの前後はどうするかである。客は感染拡大地域から来るのか、また、都道府県を超えてくるのか、近隣だけなのか、宿泊を伴うのかなどの要因である。マスギャザリングは都市で行われることが多い。地方から都市に来て、そこで感染した場合には地方において感染を広げる可能性がある。こうした場合には地域での感染が拡大するリスクがある。一方で地方都市において開催する場合には感染している地域からの感染拡大の可能性はある。滞在期間は短い可能性はあるが、飲食や交流の場面があれば感染を広げる可能性がある。

マスギャザリングにおいて飲食の場面やマスクを外す場面を特定して感染対策を強化することはとても重要である（資料 1）。特に、イベントの前後などは要注意である。イベント終了後にできるだけ早く帰るような促しもあるが、その場合には地域経済からの反対意見がでる可能性がある。しかしながら、地域の感染状況においては必要であるし、イベント開催を継続するためには地域に感染を広めないということは重要である。また、事前に検査をするということも議論されているが課題も多い（資料 3）。

事業者から客としては、例えばイベント事業者と客の接点がどこにあるかであるが、場所の案内であったり、買い物をする場面がありえるが、通常は客から事業者への感染への対策が強化している場合が多く大きな問題になることは少ない。買い物などにおいても会話を最低限でありそれほどのリスクはない。非接触でチケットなども QR コードなどを用

いたりしているが、そうしたことからこのルートでの感染リスクは制御可能である。

事業者同士の感染は、例えば休憩所などにおいて起こりえる。また、事業者の間での感染はクラスターなどになった場合には場所が特定されることで公表される可能性もあるので特段の注意が必要である。体調確認であったり、食事の際の対策が重要となる。

地域における感染拡大の状況は上記に非常に関係する。地域において緊急事態宣言であったり、まん延防止等重点措置がでている場合には対策を強化するまたは定員の減少などを検討する必要がある。

対策の実施において最も大事なことは、感染対策の責任者を明確にすることである。イベントの事業者なのか、場所を貸す事業者なのかである。また参加者への協力要請も不可欠である。（資料 2）

変異株の出現によりさらに課題は大きくなりつつある。（資料 4）

国際的なマスギャザリングとなる場合には、海外からの訪問者に対する検疫での対応であったり、国内に入った際の検査のあり方、そして、海外に感染症を持ち出さないということを検討する必要がある。

来年度は東京オリンピックパラリンピックが開催されるため具体的な対応についてさらに検討を進める。

資料 1. 飲食での感染対策について

飲食業界の方は大きな影響を受けておられます。そのなかで、飲食の事業者の方と共に、今後の感染対策のあり方について議論しましたので、その要点を共有させていただきます。○事業者によるお店のハード面、そしてお客さんの協力も得てのソフト面の感染対策が必要。

○店内で長時間の会話や歌唱、飲酒を伴う店舗が特にリスクが高い。こうした店舗では、接触感染、飛沫感染だけでなく、「マイクロ飛

沫感染」と呼ばれる、長時間浮遊する微細な飛沫への対策が必要。具体的には、空調などにより同席者だけでなく、店内にも広がりえる感染経路に対して対策を施す。

○マイクロ飛沫感染に対しては、換気の確保が必要。二酸化炭素濃度測定器を用いて店内をモニターし、一定レベル（目安＝1000ppm）を超えないように換気や収容人数を調整する。特に、店舗の奥など換気がしづらいところを特定して、換気を確保する。

○飛沫感染に対しては、アクリル板などの遮蔽物を空調の流れと目的を考慮しながら、設置する。また、お互いに距離を確保する。特に、違うグループとの距離を。

○接触感染に対しては、手洗いの励行や、飲食後のテーブルの拭き取りによる消毒がある。

○お客さんにも積極的な感染対策を実践することが求められる。例えば、

1. 体調が少しでもおかしいなら参加しない・させない
2. 声が大きくなるようにする（店はBGMの音量を今までより小さくするのも一案）
3. マスクをできるだけする
4. 長時間、滞在しない（2時間以内を目安）
5. 少人数（家族や普段一緒にいる人でなければ最大4人まで）
6. 様々な人と、頻繁に会食することは避ける
7. お店の感染対策に協力する

○感染対策が不十分な店舗が地域にあることについては、自治体による指導や協力などを行える体制が必要。将来的には店舗の外部評価や認証もありえる。

○なお、会話が最低限であり、滞在時間が短い飲食店は感染拡大のリスクは比較的小さいが、飛沫感染と接触感染への対策を行う。

市町村や商店街の単位で連携して、感染が広がりにくい地域作りが早急に求められています。

資料 2. ホストタウンでの対応

東京 2020 オリンピック競技大会まで、もう半年ない。新型コロナの世界の流行状況を考えると、従来のような形で開催できるとは多くの人が考えていないであろう。

そろそろ現実を見据えて、大会において「行くこと」「行わないこと」を示していただきたいものである。例えば、競技によって感染リスクは異なる。お互いに触れる機会が多いなら、誰かが陽性と診断された場合の対応についてどうするのか。また、観客はどうするか。無観客か、それとも国内だけか。

タイムラインを具体的に区切って、いつまでに何が達成されれば「行く」、または「行わない」を示した計画表を今すぐにでも示す必要がある。

開会式は7月23日であるが、その前に選手を受け入れることになるホストタウンはもっと時間的な制約がある。地元の感染対策を担っている医療者は、これまでは新型コロナの診療で時間を多くとられていた。オリンピックの感染対策はこれからだが、それと同時にワクチン接種も行わなければならない。

筆者は、少しでも地域での議論と対策が推進することを願って、「東京オリンピックパラリンピックにおけるホストタウンでの新型コロナウイルス感染対策準備アクションチェックリスト」を作成して公開している（https://plaza.umin.ac.jp/~COVID19/core/host_town_infection_control_checklist.pdf）。

チェックリストには体制作りと個別の対策の2種類がある。大事なことは、関係者で担当者を決めるなどの体制作りである。自治体、受け入れを行う施設、そして相手国など様々な関係者がいる。この「誰が」の主語を決めるのが難しい。

感染対策や医療体制の整備を自治体がどこまで行い、また受け入れを行う施設がどこまで行うのか。費用の負担にもつながる話であり、議論が進んでいない自治体も多い。そもそも

地元の人とのふれあいの機会も難しくなったため、自治体は海外からの選手団を受け入れるメリットが感じられず、追加費用の負担も難しくなっている。さらにはボランティアの感染対策をどうするか、相手国はきちんと対策を行ってくれるのかなど課題は多い。

大会の直前で中止、または現場が大混乱するような事態など日本の評判を落とすことにならないようにしたい。1年後の2022年2月4日には2022年北京オリンピックが開幕する。冬期の競技は密になるものも少なく、感染対策もしっかりして行われそうである。

資料3. 企業が自主的に『濃厚接触者』を特定する際の注意点

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と診断された際に、感染症法に基づいて保健所により発症前後の行動を確認する積極的疫学調査が行われます。企業や学校では、クラスターが発生した場合に名前が出るなど影響が大きいためから自主的に濃厚接触者の特定が行われていることがあります。保健所の聞き取りの負担が減り、喜ばれるという意見もありますが、新たな問題も発生しています。

COVID-19は発症から診断まで早くても5日程度かかっています。症状があれば会社を休むことが推奨されていますが、症状が軽微であったり、落ち着いた際には出勤していることがあります。発症5日目に診断が確定したとすると、発症前2日を含めて計7日間に、マスクを着けずに1m以内で15分以上会話した人、また食事を共にした人が濃厚接触者と考えられます。

そうした人を特定するには感染した個人だけではなく、周囲の人も含めて詳細な聴取が必要となります。その際、個人の行動履歴は機微な個人情報であるということを忘れてはい

けません。企業では必ずしも医療職が介在せずこうした調査が行われていることがありますが、個人の行動履歴の聴取は業務命令ではなく、信頼関係の上でなされるべきです。医療職が介在しない場合には、むやみに聴取を行わないことも選択肢となります。

企業として「濃厚接触者」と「認定」することは、対象者の家族などへの影響も大きいです。対象者を広範囲に広げたくなるかもしれませんが、体調確認と感染対策を一時的に強化する人ぐらいにしてはどうでしょうか。

最初に感染が明らかになった人が必ずしも最初に感染した人ではありません。つまり、職場で感染した可能性があるため、まず確認することは周囲の人の体調確認です。症状がある人は休みにする必要があります。

保健所の調査によりPCR検査の対象になる場合とならない場合があります。対象にならない場合には、企業がPCR検査をさせることができるようですが、症状がまったくない場合に無理強いをしないようにしてください。

接触の調査は感染拡大防止のためにお願いして行っているものであり、対象者には調査協力への感謝をもって接するべきです。感染したことを責めることがないようにすべきで、それはハイリスクの行動をしていたことがわかっていても同様です。

感染者が職場で初めて出た、という企業はまだまだまだたくさんあります。過剰な対応で職場に不信感などが広がらないように慎重に行いたいものです。

資料4. 新型コロナウイルスの変異株への対応

感染力が強くなっているということはあるが、決して、今まで感染が広がっていないところで広がるようになったわけではない。つまり、市民個人としては、飛沫が飛び交うような 3 密場面、特に、今後も会食をするような場面の対策が重要である。

この変異株は、公衆衛生の観点からは極めて大きな課題である。感染力が高まっていることで、これまで以上にクラスターが大きくなる可能性がある。高齢者施設や医療機関で何とか抑えていたところでも、今までの対応能力だけでは、突破されて広がるということも起こりえるかもしれない。また、重症化のリスクも高まるという報告もあることから、病床の確保がこれまで以上に必要になってくる可能性がある。

そのため、地域や施設におけるこの 1 年の対応能力の成果が試されると私は考えている。対応能力を維持することは容易ではない。たとえば 4 月は人事異動などがある。対応する人が不在になってしまう、責任体制が不明確になるという隙間ですら危機感を持つ必要がある。

そして法令改正により新たに設けられた、まん延防止等重点措置(公衆衛生の業界では“まんぼう”と呼ばれている)という、緊急事態宣言の前に使える措置をどう使うのかがまだ明らかになってはいない。もしかしたら、この「まんぼう」を使う日はそう遠くないという危機感もある。

自治体の判断も第 3 波においては、迅速にできたところがある一方で、対策の打ち出しが迅速にできなかったところもある。特に首都圏の知事たちには、もう一度意思決定のあり

方について見直していただきたい。変異株には今まで以上に迅速な対応が求められる。

このように、個人への呼びかけはそれほど変わらないなかで、感染対策に関して危機感を高める、維持することができるのか。そして、個人の集合体である地域や施設では、対策を強化して行かなければならない。ワクチンへの期待もあるなかで、人々の意識はさらに複雑になっていく。

いずれにしても、様々な場での「リーダーシップ」が求められる。新たなステージにむけて、休みもとりつつ、備えをしたい。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

Wada K, Okabe N, Shobugawa Y. Infection and transmission of COVID-19 among students and teachers in schools in Japan after the reopening in June 2020. *BMJ Paediatrics Open* 2020;4:e000854.

doi:10.1136/bmjpo-2020-000854

2. 学会発表

特になし

3. その他

以下のガイドラインの複数に提案や質疑に対応した。

<https://corona.go.jp/prevention/pdf/guideline.pdf>

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 参考文献

なし

分担研究報告書

病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめに関する研究

研究分担者	脇田 隆字（国立感染症研究所 所長）
研究協力者	大西 真（国立感染症研究所 副所長）
	長谷川 秀樹（国立感染症研究所 エイズウイルス研究センター）
	影山 努（国立感染症研究所 エイズウイルス研究センター）
	鈴木 忠樹（国立感染症研究所 感染病理部）
	片野 晴隆（国立感染症研究所 感染病理部）
	森川 茂（岡山理科大学）

研究要旨

新型コロナウイルスに関する病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめをおこなう。病原体検査系として、リアルタイムPCR法の性能試験を実施し比較検討、LAMP法などの迅速核酸検出法および血清診断法の開発状況を検討する。これらの研究により国内の新型コロナウイルス検査体制を強化する。新たな検査方法の開発および整備も急務であり、必要な協力について調査した。さまざまな検査系の開発が進んでいることを確認した。

A. 研究目的

本分担研究の目的は「病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ」である。新型コロナウイルスに関する病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめを実施する。

B. 研究方法

- リアルタイム PCR 法の性能試験を実施し比較検討する。
- LAMP 法などの迅速核酸検出法の開発状況を検討する。
- 血清診断法の開発状況を検討する。
- 国内の新型コロナウイルス検査体制を強化する

（倫理面への配慮）

本実験で実施した研究は国立感染症研究所ヒ

トを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

- 国内外のリアルタイムPCR法の性能試験を実施した。感染研に保存されている既存検体を用いて感度、特異度について検討した。また、アカデミアおよび企業が開発するキットに関しても、を促進するために陽性コントロールの分与、陽性および陰性検体パネルの作製をおこなった。変異ウイルスを検出するためのリアルタイムPCR方を構築した。
- LAMP法はAMED研究班において企業が開発研究を実施している。2月の会議において開発の進捗状況を確認した。また、開発に必

要な陽性および陰性検体パネルの作製をおこなった。

3. AMED研究において、患者血液中あるいは鼻腔、口腔に分泌される抗体の測定系が感染研感染病理部で開発研究を実施している。この開発を推進するために岡山理科大学の森川教授に感染研へ出張していただき、開発に必要な助言をいただいた。
4. 感染研が開発したリアルタイムPCR法の実施に必要な試薬は地方衛生研究所に配布された。また、検査実施可能な研究機関、大学、病院などにも試薬が配布された。さらに検査体制を確立する必要がある保健所にはインフルエンザ研究センターから職員が派遣されたが、その派遣に関しての調整を実施した。また、変異ウイルスを検出するための陽性コントロールを作成して、地衛研などに配布した。
5. 新型コロナウイルスのゲノム解析については外部への委託や、地衛研への技術移転などにより検査能力の向上に努めた。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症の流行にともない、国内における検査体制の整備および強化が課題となっている。さまざまな開発および協力が必要であることを調査して、実施している。また、新たな検査方法の開発および整備も急務であるため、こちらも必要な協力について調査し実施していく。

E. 結論

新型コロナウイルス検査系の開発について実施した。

F. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

1. Sekizuka T, Itokawa K, Yatsu K, Tanaka R, Hashino M, Kawano-Sugaya T, Ohnishi M, Wakita T, Kuroda M; COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japanese Airport Quarantine. COVID-19 Genome Surveillance at International Airport

Quarantine Stations in Japan. *J Travel Med.* 2020 Nov 24;taaa217. doi: 10.1093/jtm/taaa217. Epub ahead of print. PMID: 33236052.

2. Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Kawano-Sugaya T, Tanaka R, Yatsu K, Ohnishi A, Goto K, Tsukagoshi H, Ehara H, Sadamasu K, Taira M, Shibata S, Nomoto R, Hiroi S, Toho M, Shimada T, Matsui T, Sunagawa T, Kamiya H, Yahata Y, Yamagishi T, Suzuki M, Wakita T, Kuroda M. A Genome Epidemiological Study of SARS-CoV-2 Introduction into Japan. *mSphere.* 2020 Nov 11;5(6):e00786-20. doi: 10.1128/mSphere.00786-20. PMID: 33177213; PMCID: PMC7657588.
3. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, Kakimoto K, Kamiya H, Okamoto K, Suzuki M, Gu Y, Sakaguchi M, Tajima T, Takaya S, Ohmagari N, Takeda M, Matsuyama S, Shirato K, Nao N, Hasegawa H, Kageyama T, Takayama I, Saito S, Wada K, Fujita R, Saito H, Okinaka K, Griffith M, Parry AE, Barnetson B, Leonard J, Wakita T. Corrigendum to: Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. *J Infect Dis.* 2020 Sep 9:jiaa525. doi: 10.1093/infdis/jiaa525. Epub ahead of print. Erratum for: doi: 10.1093/infdis/jiaa437. PMID: 32905593; PMCID: PMC7499642.
4. Kutsuna S, Suzuki T, Hayakawa K, Tsuzuki S, Asai Y, Suzuki T, Ide S, Nakamura K, Moriyama Y, Kinoshita N, Hosokawa N, Osawa R, Yamamuro R, Akiyama Y, Miyazato Y, Nomoto H, Nakamoto T, Ota M, Saito S, Ishikane M, Morioka S, Yamamoto K, Ujiie M, Terada M, Nakamura-Uchiyama F, Sahara T, Sano M, Imamura A, Sekiya N, Fukushima K, Kawana A, Fujikura Y, Sano T, Suematsu R, Sakamoto N, Nagata K, Kato T, Katano H, Wakita T, Sugiyama H, Kokudo N, Ohmagari N. SARS-CoV-2 Screening Test for Japanese Returnees From Wuhan, China, January 2020. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jun 20;7(7):ofaa243. doi: 10.1093/ofid/ofaa243. PMID: 32754627; PMCID: PMC7337761.
5. Sekizuka T, Itokawa K, Kageyama T,

- Saito S, Takayama I, Asanuma H, Nao N, Tanaka R, Hashino M, Takahashi T, Kamiya H, Yamagishi T, Kakimoto K, Suzuki M, Hasegawa H, Wakita T, Kuroda M. Haplotype networks of SARS-CoV-2 infections in the *Diamond Princess* cruise ship outbreak. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Aug 18;117(33):20198-20201. doi: 10.1073/pnas.2006824117. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32723824; PMCID: PMC7443927.
6. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, Kakimoto K, Kamiya H, Okamoto K, Suzuki M, Gu Y, Sakaguchi M, Tajima T, Takaya S, Ohmagari N, Takeda M, Matsuyama S, Shirato K, Nao N, Hasegawa H, Kageyama T, Takayama I, Saito S, Wada K, Fujita R, Saito H, Okinaka K, Griffith M, Parry AE, Barnetson B, Leonard J, Wakita T. Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. J Infect Dis. 2020 Sep 1;222(7):1098-1102. doi: 10.1093/infdis/jiaa437. PMID: 32691828; PMCID: PMC7454703.
7. Yamagishi T, Kamiya H, Kakimoto K, Suzuki M, Wakita T. Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020. Euro Surveill. 2020 Jun;25(23):2000272. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2000272. Erratum in: Euro Surveill. 2020 Jun;25(24): PMID: 32553062; PMCID: PMC7403638.
8. Arima Y, Shimada T, Suzuki M, Suzuki T, Kobayashi Y, Tsuchihashi Y, Nakamura H, Matsumoto K, Takeda A, Kadokura K, Sato T, Yahata Y, Nakajima N, Tobiume M, Takayama I, Kageyama T, Saito S, Nao N, Matsui T, Sunagawa T, Hasegawa H, Ohnishi M, Wakita T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection among Returnees to Japan from Wuhan, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Jul;26(7):1596-600. doi: 10.3201/eid2607.200994. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32275498; PMCID: PMC7323539.
9. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 20;69(11):312-313. doi: 10.15585/mmwr.mm6911e2. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 03;69(13):389. PubMed PMID: 32191689.
2. 学会発表
脇田隆宇 COVID19 のわが国における疫学状況と対応、第24回日本肝臓学会大会、神戸コンベンションセンター、神戸、(2020.11.5-6)
JDDW 2020 特別企画1 新型コロナウイルス感染症と消化器疾患 基調講演
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- H. 参考文献
なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた
感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
分担研究報告書

疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善

研究分担者	村上 義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 教授
研究協力者	橋本 修二	藤田医科大学医学部衛生学 教授
	川戸 美由紀	藤田医科大学医学部衛生学 講師
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部社会医学 准教授
	大庭 真梨	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野 助教
	上原 里程	京都府立医科大学地域保健医療疫学 教授
	谷口 清州	国立病院機構三重病院臨床研究部 部長
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター 室長
	永井 正規	埼玉医科大学 名誉教授

研究要旨

本研究グループの目的は感染症発生動向調査を疫学的・統計学的な面から評価し、有効利用についての改善を考え、必要な提言を行うことである。本年の検討結果、RS ウイルス感染症の警報の開始・終息基準値は5, 2で実施可能、RS ウイルス感染症の罹患数推計についても実際に計算可能となった。2019/20シーズンのインフルエンザ型別罹患患者数は、前年と比較するとA(H1)pdmおよびBは同程度、A(H3)は極端に少なかった。

A. 研究目的

疫学的・統計学的な視点から、感染症サーベイランスを評価し、必要な改善点・方法を検討・提案することを目的とし、グループ研究を実施した。具体的に検討した課題は、以下の5つである。

1. 警報・注意報の発生
2. 罹患数の推計
3. インフルエンザ型別罹患数の推計
4. 全数把握対象疾患の検討
5. グループ報告書のアーカイブ化

B. 研究方法

感染症発生動向調査で収集されているデータを使用した。

(倫理面への配慮)

本研究では、個人情報を含むデータを取り扱わないため、個人情報保護に関係する問題は生じない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

の適用範囲ではないが、資料の利用や管理など、その倫理指針の原則を遵守した。

C. 研究結果

個々の課題の詳細については、別途報告する。主な結果は以下のとおりである。

1. 警報・注意報の発生

2019年のデータを加えて警報・注意報の発生状況を観察・検討するとともに、同システムの警報・注意報の基準値変更の必要性について検討した。2019年の警報発生割合は2009～2018年のそれと比較すると、インフルエンザが11.8%、手足口病19.0%、伝染性紅斑11.4%と高く、流行性耳下腺炎0.0%と低かった。この発生状況は流行状況を反映したものとみなされた。水痘については、2016年度から警報開始「2」、終息基準値「1」に変更しているが、この基準による水痘の2019年

警報発生割合は2.4%であり、現行の水痘の警報開始、終息基準値「2、1」は適切であると判断した。よって、各対象疾患について警報・注意報の基準値の変更は必要ないと判断された。

RSウイルス感染症の警報発生のための検討を行った。本年度は、2019年データを追加し2015～2019年5年間のデータに基づき、発生頻度分布の観察および警報基準値について検討し、昨年度示した開始基準値「5」、終息基準値「2」の適切性について検討した。その結果、警報レベルの頻度は、2015年3.7%、2016年3.0%、2017年5.7%、2018年3.4%、2019年5.3%であり、従来の定点把握対象疾患の警報レベルの頻度に相当する、5%前後になることが確認された。昨年度示した、警報の開始基準値「5」、終息基準値「2」は適切であると確認された。

2. 罹患数の推計

本年度は2019年までの罹患数推計値の推移を解析するとともに、RSウイルス感染症の2019年の推計実施を試みた。推移の解析として、感染症発生動向調査に基づくインフルエンザ、小児科定点対象疾患、眼科定点対象疾患の2019年罹患数推計値のデータを追加し、年別、週別、および、年齢階級別の週別全国罹患数推計値の推移をまとめた。インフルエンザではシーズン別の推移についても併せて検討した。小児科定点対象疾患・眼科定点対象疾患の2019年の推計値では、手足口病（213万人）、伝染性紅斑（62万人）でこれまでの推計値の中では高い水準であり、一方、感染性胃腸炎（530万人）、水痘（31万人）、突発性発疹（35万人）、流行性耳下腺炎（10万人）、急性出血性結膜炎（0.5万人）ではいずれも年間罹患数として最も少なかった。インフルエンザは2019年が1,455万人であり、シーズン別に見ると2018/2019年シーズンでは1,247万人と、2006/2007年のシーズン以降13シーズンの中では3番目に少なかった。RSウイルス感染症の罹患数推計を

試み、2019年は68.3万人と試算され、報告数の4.9倍であった。

3. インフルエンザ型別罹患数の推計

インフルエンザの週別推計罹患数と病原体情報を組み合わせることで、2015年第19週から2020年第15週のインフルエンザ型別罹患数（0-4歳、5-19歳、20-59歳、60歳以上の年齢階級別を含む）を推計した。2019/20シーズンのインフルエンザ型別罹患患者数を前年と比較すると、A(H1)pdmおよびBは同程度、A(H3)は極端に少なかった。

インフルエンザのウイルス病原体情報の検体数の推移を経時的にまとめた。2019/20年シーズンは9月から12月にかけて、感染症法改正以降最多の検体数が提出されており、A(H1)pdm型が優勢であった。1月以降、提出される検体数は著しく減少し3月以降はほぼゼロとなった。ウイルス型別割合の推移は検体数の加重平均により滑らかに示された。

4. 全数把握対象疾患の検討

感染症発生動向調査の4類感染症と5類感染症全数把握対象疾患について、患者報告情報の有効活用方法の検討として、多発現象の検出方法を開発することを目的とした。本年度は5類感染症全数把握対象に適用した。多発現象の検出方法としては、観察単位を都道府県の週、多発を報告数が多いこととし、1週間の報告数が基準値以上を多発と判定した。基準値は都道府県ごとに、過去5年間の週別報告数分布から、発生確率1%未満に対応する値に定めた。5類感染症全数把握対象疾患の適用結果から、いくつかの疾患では、2019年に全国的な多発現象がみられたが、都道府県・週に特別な発生傾向はみられなかった。3年間の検討結果から、多発現象の検出方法について、4類感染症と5類感染症全数把握対象疾患への適用可能性が確認されるとともに、専門家向けの注意喚起の情報提供として、一定の有用性があると示唆された。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感

感染症（CRE）、バンコマイシン耐性腸球菌感染症（VRE）、薬剤耐性アシネトバクター感染症（MDRA）について感染症発生動向調査の報告数をもとに時間集積性の有無について検討した。2015年第1週（診断週）から2019年第52週までに報告されたCRE、VRE、MDRAについて、1年を4期間に区分し（第1-13週、第14-26週、第27-39週、第40-52(53)週）4期間別の報告患者数を比較した。CREについては有意な分布の差が観察されたが、VREおよびMDRAでは分布の差は観察されなかった。同期間のCRE報告数には時間集積性がある可能性が考えられた。

5. グループ報告書のアーカイブ化

グループ報告書のアーカイブ化を進め、ホームページ (<https://www.lab.tohoku.ac.jp/med/stat/surveillance/index.html>)にこれまでの報告書を掲載した。

D. 考察

2019年の感染症発生動向調査データを入手し、現存データに追加することで、前述した各テーマについて検討を加えた。いまだ感染症発生動向調査システム（NESID）に導入されていない、RSウイルス感染症の警報および罹患数推計について3年間の検討を進めてきたが、これら検討の成果として、RSウイルス感染症についても、他の定点把握対象疾患と同様、警報および罹患数推計を実装可能であることが示されたといえる。今後、国の感染症発生動向調査システム（NESID）の仕様に反映されることが望まれる。

E. 結論

本年度の検討の結果、RSウイルス感染症の警報の開始・終息基準値は5、2で実施可能となり、RSウイルス感染症の罹患数推計についても実際に計算可能となった。2019/20シーズンのインフルエンザ型別罹患患者数は、前年と比較すると、A(H1)pdmおよびBは同程度、A(H3)は極端に少なかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawado M, Hashimoto S, Ohta A, Oba MS, Uehara R, Taniguchi K, Sunagawa T, Nagai M, Murakami Y. Estimating nationwide cases of sexually transmitted diseases in 2015 from sentinel surveillance data in Japan. *BMC Infect Dis.* 2020;20:77.

2. 学会発表

1) 太田晶子, 橋本修二, 川戸美由紀, 大庭真梨, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規, 村上義孝. 感染症発生動向調査に基づく検討 第1報 RSウイルス感染症の警報発生. *日本公衆衛生雑誌*, 2020;67 (特別付録):424.

2) 川戸美由紀, 橋本修二, 太田晶子, 大庭真梨, 村上義孝, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規. 感染症発生動向調査に基づく検討 第2報 RSウイルス感染症の罹患数推計. *日本公衆衛生雑誌*, 2020;67 (特別付録):424.

3) 村上義孝, 大庭真梨, 橋本修二, 川戸美由紀, 太田晶子, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規. 感染症発生動向調査に基づく検討第3報 インフルエンザの型別罹患数の推計. *日本公衆衛生雑誌*, 2020;67 (特別付録):424.

4) 大庭真梨, 村上義孝, 橋本修二, 川戸美由紀, 太田晶子, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規. 感染症発生動向調査に基づく検討第4報 インフルエンザ病原体情報の検体情報の変化. *日本公衆衛生雑誌*, 2020;67 (特別付録):425.

5) 橋本修二, 川戸美由紀, 太田晶子, 大庭真梨, 村上義孝, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規. 感染症発生動向調査に基づく検討 第5報 4類感染症の多発現象の検出. *日本公衆衛生雑誌*, 2020;67 (特別付録):425.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

イベントベースサーベイランスの運用に関する研究

研究分担者 谷口 清州(国立病院機構三重病院 臨床研究部)

研究要旨

三重県において、感染症法に基づくインフルエンザ定点サーベイランスへの附加的サーベイランスとして、コロナ様疾患サーベイランスを行った。インフルエンザ様の臨床症状をとっても、検査ではインフルエンザはほとんど陰性であった。一方では、特に接触歴などのない地域における上気道炎患者さんでCOVID-19が陽性となり、この定点における陽性率はその後の県全体の報告数に先行していた。定点サーベイランスを行うことによって、地域内感染伝播のリスクを評価できることが示唆された。

A. 研究目的

感染症対策はサーベイランスに始まる。現在地域でなにが起こっているのかわからなければ、どんな対策を取るべきなのかわからない。特に、現在パンデミックとなっている新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のように症状が非特異的な疾患の場合には、その鑑別が難しく通常の感染症法に基づく届出では、受診行動と医師の判断に大きく影響をうけるため、実際の発生状況を把握出来ていない可能性がある。受診しない患者は診断に結びつかないし、受診したとしても医師が疑わなければ検査を行わず、患者として把握されることはない。

地域での実情を正確に把握するためには、複数のサーベイランスを行うのが定石であり、診断された患者を届けるものとは別に、地域内での潜在的な伝播を探知するサーベイランスが一般的に行われる。これは、地域において、確定された感染者となんら接触が無い状況で上気道炎症状にて医療機関を受診した人についてスクリーニング検査を行うもので、症状的に区別が付かないので、欧米では、インフルエンザ様疾患（influenza-like-illness：ILI）と一緒に行

われていることが多く、あるいはコロナ様疾患（Corona-like-illness：CLI）、あるいは急性上気道炎（Acute Respiratory Infection：ARI）としてサーベイランスされていることもある。WHOはインフルエンザの定点サーベイランスにCOVID-19の検査を加えることを勧奨している。これは、症状的にCOVID-19と区別つかない患者についてSARS-CoV-2の検査を行い、症状のあるひとのなかでのCOVID-19の割合を見ることによって、地域での感染リスクを評価するものである。

このような背景により、三重県においてCOVID-19の地域内感染伝播のリスク評価をインフルエンザ定点サーベイランスから行うことを目的とした。

B. 研究方法

三重県医療保健部薬務感染症対策課、三重県医師会、三重県感染症情報センター、三重県保健環境研究所との協力により感染症法におけるインフルエンザサーベイランスの72定点（内科27＋小児科45定点）において、臨床定義でのイ

インフルエンザ様疾患 (Influenza-like-Illness: ILI) とコロナ様疾患 (Corona-like-Illness: CLI) としての急性上気道炎 (ARI) の症例数と、これらの中でのインフルエンザ及びSARS-CoV-2の検査数と陽性数を報告いただいている。症例定義は、ILI: 38.0°C以上発熱かつ上気道炎症状かつ全身症状、ARI (上記以外の上気道炎・コロナ様疾患含む): 発熱、あるいは上気道炎症状、味覚/嗅覚障害とした。

(倫理面への配慮)

個人を特定しない形での、aggregated formatでの定点サーベイランスであり、感染症法に基づくインフルエンザ定点サーベイランスとの共同体制で行うため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

データは毎週三重県感染症情報センターより、ILI 報告数、CLI 報告数、インフルエンザ検査陽性率、コロナ検査陽性率を医療機関と一般県民に提供した。2021年の第9週(3月1日-7日)には県内9つの保健所地域の70の定点医療機関において、インフルエンザは132件の検査が行われ、陽性は0、コロナは415例の上気道炎患者に対して、検査数は310件で陽性数は0であったことを示している。ここでは、インフルエンザ患者数はゼロとなっているが、これは感染症発生動向調査の症例定義がILIと迅速検査陽性を含んでいるために、臨床的にILIと診断し、かつそれが迅速検査陰性になると、感染症法におけるインフルエンザの報告基準の①に合致し、②は合致しないということになり、定点としての報告に矛盾が生じ、定点医療機関が混乱したこと、臨床的に明確に区別出来ないということもあり、インフルエンザを疑ってインフルエンザの検査を行った数を基にインフルエンザ陽性を計算した。

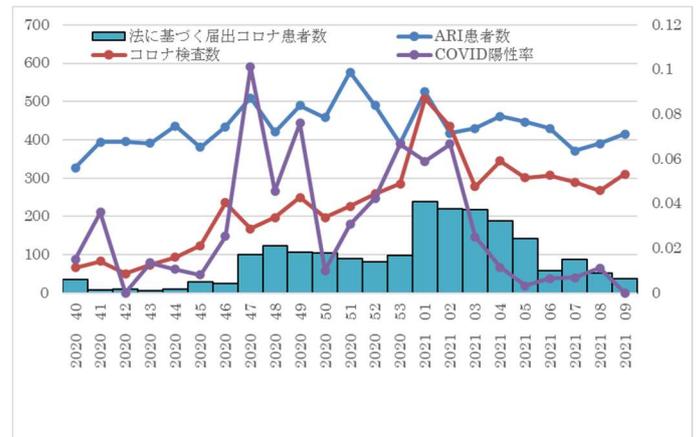
<https://www.kenkou.pref.mie.jp/covid19mie/>

表1. インフルエンザ定点医療機関におけるインフルエンザ以外の上気道炎 ※追加サーベイランス (2021年第1週) 赤×上気道炎1症の検出数、下段は陽性率

保健所名	名	四日市	鈴鹿	津	松阪	伊勢	伊賀	尾鷲	熊野	三重
定点数	10	10	9	10	8	11	7	2	2	69
インフルエンザ										
患者数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.38	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04
検査数	8.80	2.10	0.00	6.00	5.75	0.64	1.29	1.00	1.00	3.41
検査陽性数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
検査陽性率(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
上気道炎										
検査数	15.30	1.90	0.33	11.60	14.63	4.09	5.57	16.00	1.00	7.61
患者数	153	18	3	116	117	45	39	32	2	525
検査陽性数	28.00	2.10	5.44	2.20	8.75	1.18	7.57	0.00	0.00	7.36
検査陽性率(%)	18.30	10.53	1648.18	18.75	59.14	28.89	135.73	0.00	0.00	96.33
検査陽性率(%)	5.36	14.29	8.16	4.55	0.00	15.38	9.43	-	-	5.91

※ 症状が臨床的にインフルエンザと区別できない上気道炎症候およびコロナウイルス感染候も検出あり

これらを昨年の第40週から定点医療機関における1週間の上気道炎 (ARI) 患者数、コロナ検査数、その陽性率を示した。一方では三重県内で報告された全コロナ患者数をヒストグラムで表示した。定点におけるCOVID陽性率が上昇しはじめると数週間から発生動向調査におけるコロナ患者数の増加がみられ、減少につれて、報告数も緩やかに減少した。インフルエンザは2020年第40週から2021年第8週までにA型1件、B型2件の検査陽性が報告されている。



D. 考察

定点医療機関におけるコロナ様症状を示す上気道炎患者数 (ARI) は、COVID-19を疑うべき疾患症例数であり、このなかで検査が行われ、一定の割合が陽性となる。一般的な診療所では、明らかなCOVID-19患者との接触歴のない地域の患者が受診するため、このなかでのSars-CoV-2の陽性率が地域のCOVID-19感染リスクとなる。上記で示した様に、地域での感染リスクが上昇するとともにコロナ患者報告数が増加している。一方では、これら定点医療機関には、接触者外来を兼ねているところがあり、接触者における陽性率というのは、地域での感染伝播リスクではなく、それら接触者の感染者との接触密度に影響を受け

るのであって、本来はこれらの集団はわけて考えるべきである。現在、詳細なデータ解析を行っており、地域における患者のみにおける陽性率を示すことによって、地域における感染伝播リスクを示すことができると考える。

通常の感染症発生動向調査における患者届出は、地域における流行状況を反映するが、感染リスクが評価出来るわけではない。地域における潜在的な感染リスクは、明らかな接触歴のない、地域で普通に生活している人のどのくらいが知らない間に感染したかをもって評価することができる。これが地域に存在する見えない感染源をみていることになり、この存在がその後の疾病流行を規定していると考えられる。

E. 結論

インフルエンザ定点においてコロナ様疾患サーベイランスは、WHOも推奨しているところ、

地域における感染リスクを評価できると可能性があり、今後全国で行っていくことが推奨される。

F. 研究発表(発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし

H. 参考文献

特になし

なし

1. 実用新案登録

なし

2. その他

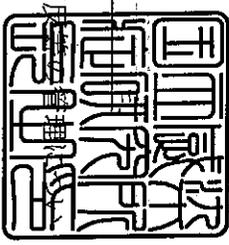
なし

令和3年4月13日

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 マスキング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症疫学センター・室長
 (氏名・フリガナ) 島田 智恵・シマダ トモエ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		未審査 (※2)
	有	無	審査済み	審査した機関	
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
 その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。
 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/>	未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	--	------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

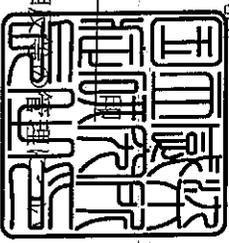
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月13日

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆平



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 マーズゲザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症疫学センター・室長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正・スナガワ トミマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		未審査 (※2)
	有	無	審査済み	審査した機関	
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項)

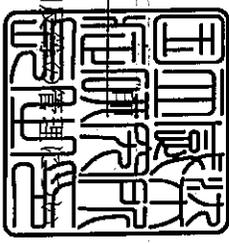
- ・ 該当する□にチェックを入れること。
- ・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月13日

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相対性は以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 マヌギヤザリングク時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部・職名) 所長
 (氏名・フリガナ) 脇田 隆字 ・ ワキタ タカジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		未審査 (※2)
		審査済み	審査した機関	
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 相模原市保健所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 鈴木 仁一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 マスキング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 相模原市衛生研究 所長
(氏名・フリガナ) 中村 慶志 (ナカムラ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
その他 (特記事項)

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について
(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/>	未受講 <input type="checkbox"/>
6. 利益相反の管理		
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)	
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委任先機関:)	
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)	
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)	

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

令和 3 年 3 月 31 日

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 マスキング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部・職名) 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 村上 義孝 (ムラカミ ヨシタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		未審査 (※2)
		審査済み	審査した機関	
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

令和 3年 3月 31日

所属研究機関長

機関名
職 名
氏 名

独立行政法人
国立病院機構
院長 藤澤 隆夫
国 立 病 院 機 構
利 益 相 対 性 審 査 課
長 官 印

次の職員の令和 2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査に関する利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 マスキングやソーシャルディスタンスの発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部 ・ 部長

・ (氏名・フリガナ) 谷口 清州 ・ タニグチ キヨス

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること(指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/>	未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	--	------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

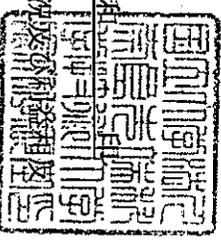
(留意事項) ・ 該当する口にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人奈良先端科学技術
大学院大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 横矢 直樹



次の職員のと令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 マスキヤザリソク時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部・職名) 先端科学技術研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 荒牧 英治 ・ アラマキ エイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)	
	有	無	審査済み	審査した機関
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/>	未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	--	------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人奈良先端科学技術
大学院大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 横矢 直和



次の職員のと令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 マズギヤザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部・職名) 先端科学技術研究科 准教授
(氏名・フリガナ) 菅宮 翔子 ・ ワカミヤ ショウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/>	未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	--	------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

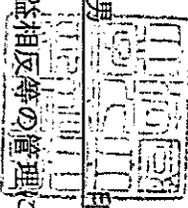
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 マズギヤザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

- 3. 研究者名 (所属部・職名) 医歯学系 教授
(氏名・フリガナ) 齋藤 玲子 (サイトウ レイコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		未審査 (※2)
		審査済み	審査した機関	
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
その他 (特記事項)

- (※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
- (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会の設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
- ・ 該当する口にチェックを入れること。
 - ・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 大友 邦



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 マズギヤザリングワ時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部・職名) 大学院医学研究科公衆衛生学専攻・教授
(氏名・フリガナ) 和田 耕治 (ワダ コウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		未審査 (※2)
		審査済み	審査した機関	
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： <input type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： <input type="checkbox"/>)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： <input type="checkbox"/>)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： <input type="checkbox"/>)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： <input type="checkbox"/>)

厚生労働大臣 殿

令和3年 3月 29日

機関名 国立医薬品食品衛生研究所
所属研究機関長 職名 所長
氏名 倉田 幸広

次の職員のとおりです。令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
2. 研究課題名 マヌキヤザリノクサや新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化
リスクアセスメントに関する研究 (H30-新興行政-指定-004)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬安全科学部 部長
(氏名・フリガナ) 斎藤 嘉朗 (サイトウ ヨシロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		未審査(※2)
		有	無	
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 審査済み	<input type="checkbox"/> 審査した機関	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部省しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/>	未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	--	------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の捺印を作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆字

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 実地疫学研究センター・室長

(氏名・フリガナ) 島田 智恵・シマダ トモエ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

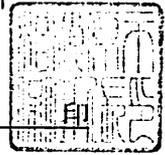
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 相模原市保健所
所属研究機関長 職名 所長
氏名 鈴木 仁一



次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 相模原市衛生研究 所長
(氏名・フリガナ) 中村 廣志 (ナカムラ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクマネジメントに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 所長
(氏名・フリガナ) 脇田 隆字・ワキタ タカジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 実地疫学研究センター・センター長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正・スナガワ トミマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 4 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 村上 義孝 ・ ムラカミ ヨシタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人奈良先端科学技術
大学院大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 塩崎 一裕

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 先端科学技術研究科・教授
(氏名・フリガナ) 荒牧 英治・アラマキ エイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立病院機構三重病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 谷口 清州

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
- 3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院長
(氏名・フリガナ) 谷口 清州 ・ タニグチ キヨス

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

上記のいずれにも該当しないが、研究の妥当性については三重病院倫理委員会にて承認されている。

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大友 邦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 和田耕治・ワダコウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月16日

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 牛木 辰男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医歯学系 教授

(氏名・フリガナ) 齋藤 玲子 (サイトウ レイコ)

4. 倫理審査の状況

Table with 5 columns: 該当性の有無 (有/無), 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) (審査済み, 審査した機関, 未審査 (※2)), and 4 rows of research categories with checkboxes.

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

Table with 2 columns: 研究倫理教育の受講状況, 受講 (有) / 未受講 (無)

6. 利益相反の管理

Table with 2 columns: 管理項目 (COI management), 有 (有) / 無 (無) with reasons in parentheses

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年12月24日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
- 研究課題名 マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究（H30-新興行政-指定-004）
- 研究者名（所属部署・職名） 医薬安全科学部 部長
（氏名・フリガナ） 齋藤 嘉朗（サイトウ ヨシロウ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究」

分担研究報告書

地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善に関する研究

研究分担者	中村廣志(相模原市衛生研究所)
研究協力者	岸本 剛 埼玉県衛生研究所
	市橋 大山 北海道立衛生研究所
	山口 宏樹 北海道率衛生研究所
	宗村 佳子 東京都健康安全研究センター
	小川 麻萌 東京都健康安全研究センター
	鈴木 智之 滋賀県衛生科学センター
	小林 亮太 滋賀県衛生科学センター
	三崎 貴子 川崎市健康福祉局健康安全研究所
	丸山 絢 川崎市健康福祉局健康安全研究所
	片山 丘 神奈川県衛生研究所
	小野 範子 横浜市衛生研究所
	播磨由利子 相模原市衛生研究所
	吉野 有美 相模原市衛生研究所
	金沢 聡子 相模原市衛生研究所
	吉川 聡一 相模原市衛生研究所
	木内 郁代 相模原市衛生研究所
	矢島 理志 相模原市衛生研究所

研究要旨

「世界三大スポーツイベント」と呼ばれるのは、サッカー男子のFIFAワールドカップ、オリンピック・パラリンピック、ラグビーワールドカップと呼ばれている。

2019年のラグビーワールドカップ、2020年開催（2021年に順延）の東京オリンピック・パラリンピック、さらに2021年（2026年に順延予定）の30歳以上であれば誰でも参加できる世界最大の生涯スポーツイベントの関西ワールドマスターズゲームが、連続して同一国で開催されるというのは、日本が初めてであったが、新型コロナウイルス感染症の拡大により出来なくなってしまった。

しかし、マスクギャザリング（集団形成）時のアウトブレイクや新興・再興感染症の発生に備える観点からは、地方自治体間など関係者の情報共有、感染者発生動向調査の仕組みでとらえられない急性感染症事例に対してのリスク評価、国際的な情報発信など、多様な観点からの機能強化の必要性が一段と高まってきた。

地方感染症情報センターとしても、新型コロナウイルス感染症のような緊急時の感染症情報を収集し、分析を行って感染症の発生状況や原因に関する情報、予防に必要

な情報を積極的に公表するための方策を強く求められており、その立場からの感染症発生動向調査の評価と改善をはかる必要が生じている。

感染症法の主な柱の1つに、感染症発生動向調査があり、その役割を担う地方感染症情報センターは、都道府県、政令指定都市等の地方衛生研究所にその多くが設置されているが、情報の収集力には大きな差があるため、2006年からは全国レベルで、情報を一元的に管理する感染症サーベイランスシステム（NESID）の運用が開始された。

現在、NESIDの還元データを利用することにより、感染症情報の解析、提供が容易となったことから、地域をはじめ全国の感染症対策に大きな役割を果たしている。

また、情報発信ツールとして、研究班が主体となり、地方感染症情報センターにおける患者情報集計、解析業務を支援する情報ツールの開発を行った。また、感染症情報センターのより一層の機能強化、連携の推進を図っている。

A. 研究目的

感染症法の主要な柱である感染症発生動向調査は患者の発生状況、病原体検出情報などを迅速に把握することによって、感染症の予防と拡大防止を図るとともに、住民や医療機関等に正確な情報を的確に提供することを目的としている。

これらの情報を一元的に効率よく収集し、必要に応じて解析するための情報ネットワークシステムとして、保健所、地方感染症情報センター、地方衛生研究所、中央感染症情報センターを結ぶ「感染症サーベイランスシステム(NESID)」が構築されている。本システムのデータベースは中央感染症情報センターで一元的に管理され、還元情報の利用や情報共有が進み、効率的な事業運営や各地方感染症情報センターの機能強化、情報連携等に大きな成果をあげている。

一方で、地方感染症情報センターの情報解析機能や情報提供機能も大きく充実してきているが、職員定数や専任職員の配置等の問題をかかえ十分にその機能を発揮できない機関も多く見受けられる。

本研究では地方感染症情報センター情報の情報解析機能や情報提供機能の強化のための新たな取り組みについて検討する。

B. 研究方法

日本公衆衛生学会総会での関連会議の開催

海外や国内で新型コロナウイルス感染症の流行が広がっており、感染症に係わる新たな課題が次々と浮上していることから、常日頃からの感染症への取り組みが重要となっており、感染症情報センターの効率化と機能アップが求められている。

一方、情報ネットワークの充実が急速に進み感染症情報への関心も高まっているので、国立感染症研究所と医療機関・保健所・衛生研究所等の関係機関の連携が重要になる。

この自由集会では、地域の感染症の流行状況を把握し、地域の住民や保健医療関係者に情報を提供している中央感染症情報センターと地方感染症情報センターのありかたについても議論することを目的とする。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報を含むデータを取り扱わないため、倫理上の問題が発生する恐れはない。

C. 研究結果

第80回日本公衆衛生学会総会自由集会では、地方特性のある情報センターの活動報告及び討議を通じて以下のような認識や課題が共有できた。

- 1) 滋賀県感染症情報センターのCOVID-19
関連業務
滋賀県衛生科学センター

健康科学情報係主任主査 鈴木智之先生
滋賀県感染症情報センターの担当者は、感染症発生動向調査関連業務と併せて、保健所が行う事例対応の技術的支援、研修会の実施およびネットワークを背景として、COVID-19の疫学やクラスター対応などの業務を当初より行うことができた。本会では、これまで実施してきた業務から疫学解析およびクラスター対策チーム業務および令和3年度より実施されている事業「感染症危機管理対応の強化と人材育成」について共有・議論したい。

2) 新型コロナウイルス感染症のサーベイランス-地域における現状と課題-

川崎市健康安全研究所 感染症情報センター担当課長 丸山 絢先生

新型コロナウイルス感染症は、令和2年2月1日から全数把握疾患となり、5月29日から新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム (HER-SYS) の運用が開始された。HER-SYSは、発生届を含む感染症情報を包括的に共有できるシステムとして構築されたが、課題が多く、正確なデータ収集・解析は困難であった。

そこで、川崎市における取組を紹介するとともに、地域における今後の課題について検討したい。

3) 新型コロナウイルス感染症の検査について-地域における現状と課題-

相模原市衛生研究所 担当課長 播磨由利子先生

相模原市衛生研究所は、令和2年1月29日に新型コロナウイルス感染症検査体制を整え、2月10日にダイヤモンドプリンセス関連の検体受け入れから検査を開始しており、令和3年11月末現在、約3万件の検査を行った。初期対応から、のちの検査数増大に対応するための工夫、令和2年2月から8月末までの疫学調査のまとめや抗体検査の結果等を報告し、今後の検査対応への課題について検

討したい。

D. 考察

第80回日本公衆衛生学会総会での関連会議として自由集会を開催し、新型コロナウイルス感染症の流行状態を把握している地方感染症情報センターの立場より討議を行い、情報がどのように活用されているかの事例として、地方感染症情報センターの立場より3演題が紹介され、現在、地方感染症情報センターでどのように感染症情報が活用されているかを紹介し、課題や今後の展望について議論を行った結果、地方感染症情報センターが情報交換を行い、地域の状況や課題について議論を行う機会は非常に少ないのが現状であり、担当職員の人材育成上重要であると考えられた。

本自由集会では、地方感染症情報センターと保健所における感染症情報の利用方法、情報共有についてそれぞれの立場から率直な意見交換、課題の認識ができた。

新型コロナウイルス感染症の情報が、地域の感染症の流行状況を把握している地方感染症情報センターの立場と全国の感染症の状況を把握している中央感染症情報センターで、感染症情報の利用方法について、それぞれの立場においての今後の課題や展望についての認識ができた。

また、今研究において、臨床微生物学会・臨床ウイルス学会は衛生研究所の研究者も多く参加しており、日本公衆衛生学会と合わせて情報収集の場として最適であると考えられた。

E. 結論

2021年のオリンピック・パラリンピックにおける感染症対策やその後の感染の小さい段階の察知やその後の感染拡大防止対策を、私たち感染症情報センターが市民、医療機関に情報提供することで、すこしでも流行を小さくすることに寄与できる。

国・県・市の感染症情報（週報）は、感染症情報の提供方法として非常に重要であることの共通認識ができた。

F. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 阪田敬子、三崎貴子、岡部信彦、川崎市幸区における COVID-19 の発生状況と家庭内感染事例の検討、第 95 回日本感染症学会総会・学術講演会、横浜 2021 年 5 月
- 2) 池田史朗、丸山 絢、三崎貴子、岡部信彦、川崎市における新型コロナウイルス感染症の流行期別発生状況に関する検討、第 80 回日本公衆衛生学会総会 東京 2021 年 12 月

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 参考文献

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた
感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
分担研究報告書

疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善

研究分担者	村上 義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野教授
研究協力者	橋本 修二	藤田医科大学医学部衛生学教授
	川戸 美由紀	藤田医科大学医学部衛生学講師
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部社会医学准教授
	谷口 清州	国立病院機構三重病院院長
	砂川 富正	国立感染症研究所実地疫学研究センター長
	有馬 雄三	国立感染症研究所感染症疫学センター室長
	永井 正規	埼玉医科大学名誉教授

研究要旨

感染症サーベイランスデータについて疫学・統計学的検討を行った結果、新型コロナウイルス感染症流行の影響で、多くの対象疾患で警報・注意報発生や推計罹患患者数の激減が観察された。警報・注意報の変更可能性については流行の影響もあり、変更に至らないと判断された。過去10年間のインフルエンザの病原体情報を検討した結果、感染症法改正後に流行直前の検体数増加が確認された。4類感染症と5類感染症全数把握疾患の多発現象では、デング熱、マラリアなどの顕著な減少が観察された。

A. 研究目的

疫学的・統計学的な視点から、感染症サーベイランスを評価し、必要な改善点・方法を検討・提案することを目的とし、グループ研究を実施した。具体的に検討した課題は、以下の5つである。

1. 警報・注意報の発生
2. 罹患数の推計
3. インフルエンザ病原体情報の検体数の解析
4. 基幹定点対象疾患の検討
5. 全数把握対象疾患の検討

B. 研究方法

感染症発生動向調査で収集されているデータを使用した。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報を含むデータを取り扱わないため、個人情報保護に関係する問題は生じない。「人を対象

とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の適用範囲ではないが、資料の利用や管理など、その倫理指針の原則を遵守した。

C. 研究結果

個々の課題の詳細については、別途報告する。主な結果は以下のとおりである。

1. 警報・注意報の発生

2020年のデータを加えて警報・注意報の発生状況を観察・検討するとともに、同システムの警報・注意報の基準値変更の必要性について検討した。2020年は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行とその対策の影響による報告数減少にともない、警報・注意報発生数は、各対象疾患で、例年に比べ大きく減少していた。2020年の警報発生割合は、2011～2019年のそれと比較すると、5%以上の疾患はなく、咽頭結膜熱0.7%、感染性胃腸炎0.3%

、手足口病0.2%、ヘルパンギーナ0.8%、流行性耳下腺炎0%と低かった。この発生状況は、新型コロナウイルス感染症流行下における各感染症の流行状況を反映したものと考えられた。各対象疾患について警報・注意報の基準値の変更は必要ないと判断した。

RSウイルス感染症の警報発生のための検討を行った。2020年度（昨年度）までの検討で、2015年～2019年（5年間）のRSウイルス感染症の発生動向をふまえ、RSウイルス感染症の警報レベルの規定として、開始基準値を「5」、終息基準値を「2」とすることが適切であると判断し、これを提案してきた。2021年度（本年度）は2020年のデータを追加し、2015～2020年データをもとに、発生頻度分布を観察し、警報基準値についての検討を継続した。昨年度までに示した開始基準値「5」、終息基準値「2」の適切性について検討した。

2020年は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行の影響で、RSウイルス感染症の報告数は例年に比べ大きく減少していた。警報の開始基準値「5」、終息基準値「2」としたときの警報レベルの頻度は、2015年3.7%、2016年3.0%、2017年5.7%、2018年3.4%、2019年5.3%、2020年0.4%であった。2020年は報告数の大幅減にともない警報レベルの頻度は大きく減少した。これは新型コロナウイルス感染症流行の影響と考えられ、警報基準値の変更には至らないと判断した。これまでの観察から、RSウイルス感染症の警報レベルの規定として、警報の開始基準値「5」、終息基準値「2」とすることが適切であると判断した。

なお今後の流行状況を踏まえて、基準値の適切性について検討を継続する必要があると考えられた。

2. 罹患数の推計

本年度はインフルエンザ、小児科定点対象疾患、眼科定点対象疾患について2020年までの罹患数推計値の推移を解析し、システムの推計に含まれていないRSウイルス感染症の2020年の推計実施を試みるとともに、罹患数推計値における2020年の新型コロナウイルス感染症の影響に関する検討を行った。また、性感染症定点対象疾患の推計に向

け、定点による報告に関する基礎的検討を行った。推移の解析として、感染症発生動向調査システムによる2020年罹患数推計値のデータを追加し、年別、週別、および、年齢階級別の週別全国罹患数推計値の推移をまとめた。インフルエンザではシーズン別の推移についても併せて検討した。性感染症定点からの報告に関して、推計の層となる医療施設特性別に、2020年の定点数、医療施設特性別報告数をまとめた。2020年の罹患数は、インフルエンザは416万人、小児科定点・眼科定点対象疾患では伝染性紅斑以外はいずれも過去10年で最も少ない水準であった。1年間を3期間に分けて過去4年間の推計値の平均と比較すると、インフルエンザでは1～14週が4年間平均の31%、15～38週、39～52週は1%未満であった。小児科、眼科定点対象疾患では、1～14週は大きく変わらず、15～38週、39週～52週は4割以下の疾患が多かった。突発性発疹では他疾患のような傾向はみられなかった。2020年のRSウイルス感染症の罹患数推計を実施するとともに、各疾患の罹患数推計値のまとめを行った。

3. インフルエンザ型別罹患数の推計

2010年第36週から2021年第35週までの過去10年間の病原体情報のインフルエンザ検体データを対象に、病原体報告数の推移、特に感染症法改正前後の変化を比較・検討した。その結果、感染症法改正前後で報告数に占める検体数の割合は前後ともに0.5%と変化はないものの、検体数の中で、非流行週での検体数は法改正後に増加し、特に流行週の直前2か月の割合は2.5%から7.1%に上昇していた。

4. 基幹定点対象疾患の検討

本年度は、2020年データを追加し、2001年から2020年までの定点配置と対象疾患の患者報告数を観察した。定点数に大きな変化はなかった。各対象疾患の定点あたり報告数の年次推移では、疾患特性を反映する特徴がみられ、その長期的推移の傾向を観察でき

た。

5. 全数把握対象疾患の検討

感染症発生動向調査の4類感染症と5類感染症全数把握対象疾患について、2020年の報告状況を観察するとともに、先に開発・提案した検出方法を用いて、同年の多発現象を検出した。2020年の報告数をみると、過去3年間と比較して、4類感染症では減少傾向と増加傾向の疾患がそれぞれ一定数みられたが、5類感染症全数把握対象疾患では多くの疾患が減少傾向であった。デング熱、マラリア、風しんと麻疹では第16週（2020年4月13日）以降の減少が顕著であった。2020年の多発現象をみると、つつが虫病と日本紅斑熱では流行地域で流行時期に、バンコマイシン耐性腸球菌感染症ではいくつかの都道府県で比較的多かった。専門家向けの注意喚起の情報提供として、一定の有用性があると示唆された。

D. 考察

本年度は2020年の感染症発生動向調査データを手に入れ、現存データに追加することで、前述した各テーマについて検討を加えた。いまだ感染症発生動向調査システム（NESID）に導入されていない、RSウイルス感染症の警報および罹患数推計について4年間の検討を進めてきたが、これら検討の成果として、RSウイルス感染症についても、他の定点把握対象疾患と同様、警報および罹患数推計が実施可能であり、可及的速やかに国の感染症発生動向調査システム（NESID）の仕様に反映されることが望まれる。

E. 結論

本年度の検討の結果、新型コロナウイルス感染症流行の影響で、多くの対象疾患で警報・注意報発生や推計罹患患者数は激減していた。これらは流行の影響とみられ、警報・注意報の変更には至らないと判断された。過去10年間のインフルエンザの病原体情報を検討するこ

とで感染症法改正後に、流行直前の検体数増加が確認された。4類感染症と5類感染症全数把握疾患の多発現象では、デング熱、マラリアなどの顕著な減少が観察された。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和2年度繰越 厚生労働行政推進調査事業補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「マスキング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究」

データ分析
(症状ツイート可視化システムの構築と新型コロナウイルス感染症に対する市の反応調査)

研究分担者

荒牧英治 奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

研究協力者

若宮 翔子 奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授

勘場 大 奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・大学院生

上原 誠 奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・大学院生

研究要旨

感染症発生に関する一般市民の反応を大規模にモニタリングするために、感染症に関わる主な 8 つの症状(熱、頭痛、風邪、悪寒、悪心、下痢、発疹、痙攣)のソーシャルメディアデータ(ツイート)を収集して、ツイート時系列とツイート中の話題語を可視化するウェブベースシステムを構築した。提案システムにより、ツイート時系列のトレンドの短・中・長期的なモニタリングを継続している。また、症状だけでなく、フェイクニュースやデマに関するツイートを対象としたウェブベースシステムも構築した。さらに、市民の新型コロナへの関心、特に不満、を可視化する指標として、「コロナのせい」という句の頻度に着目した市民の反応を分析した。

A. 研究目的

マスキング時や新興・再興感染症の発生に備え、インターネット上で一般市民の反応を大規模にモニタリングする。さまざまな感染症の発生に備えるため、感染症そのものではなく、感染症に関わる主な症状をベースに、ソーシャルメディアデータを収集する。

そして収集したソーシャルメディアデータを分類した結果を定量的・定性的に可視化するウェブベースシステムを構築する。

さらにソーシャルメディアデータを通して、新型コロナウイルスに対する市民の反応をモニタリングする。

B. 研究方法

ソーシャルメディアとして日本でも利用者が多い Twitter を対象に、ツイートデータを収集する。感染症に関わる主な症状として、次の8つの症状を用いる: 熱、頭痛、風邪、悪寒、悪心、下痢、発疹、痙攣。

これらのデータの収集は、奈良先端科学技術大学院大学ソーシャル・コンピューティング研究室において2016年5月から行っており、現在も稼働中である。

また、ソーシャルメディアにおけるフェイクニュースの話題の変動をモニタリングするための可視化システムを構築した。具体的には、Twitter 上でデマを指摘し

ているツイートを収集し、1週間分のツイートテキストをクラスタリングし、分類されたグループ(クラスター)ごとのツイート数の推移や、各クラスターにおけるツイートテキストやユーザプロフィールテキストの特徴語を可視化した。

また、市民の新型コロナへの関心、特に不満、を可視化する指標として、「コロナのせい」という単語の出現頻度を分析している。具体的には、2020年1月から2021年11月30日における「コロナのせい」を含む日本語ツイートを対象とした。「コロナのせい」に後続する文脈には、「(動詞)した」「(動詞)できなかった」が頻回に現れる。そのため、この動詞部分を集計することで、新型コロナの流行に伴い、本来するはずではなかったが、新たに必要に迫られたこと、また、本来したかったが、できなかったことの収集を行なっている。後者については、行われなかったことであるため、他の行動モニタリング指標での検出が困難であるが、本指標により、このような人々の行わなかった行動を計測が可能となる。

(倫理面への配慮) 本研究で収集し解析するソーシャルメディアデータは、原則としてインターネット上に公開されているデータのみを対象としている。

C. 研究結果

図1にデマ言及ツイート可視化システムのイメージを示す。この可視化システムを通して、一部のユーザの繰り返しの投稿によって引き起こされた短命な話題や、世界的なニュースに伴って推移する大きな話題など、デバンキングされる話題の多様性を観察することができた。

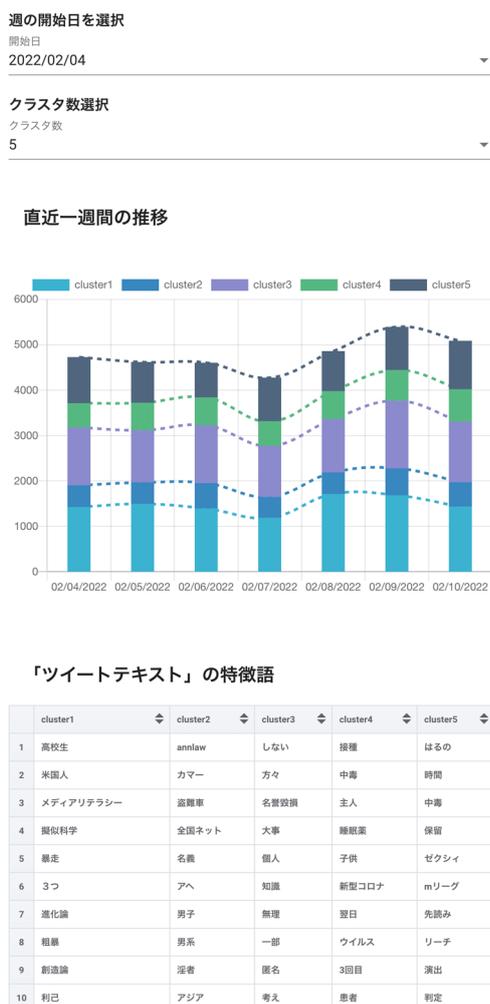


図1. デマ言及ツイート可視化システムのイメージ。分析する週を開始日を選択すると、直近一週間におけるツイートテキストをクラスタリングした結果、クラスターごとのツイート数の推移や特徴語などが提示される。

図2に「コロナのせい」ツイート割合とコロナの陽性患者数の推移を示す。「コロナのせい」ツイートにおいて高頻度で現れた名詞と動詞(いずれも原形に変換して集計)はそれぞれ下記の通りであった。

名詞:「卒業式」「中止」「学校」「仕事」「イベント」「ライブ」「トイレトペーパー」「バイト」「休校」「友達」

動詞:「行く」「なくなる」「無くなる」「休む」「行ける<否定>」「終わる」「出る」「見る」「頑張る」「買う」

ただし、「コロナ」はクエリに含まれている単語であるため上記からは除外した。名詞では時制を表すワードを除外すると、「仕事」「中止」「家」「ライブ」の頻度が高かった。動詞では「行く」が最も頻度が高かったが、実際のツイートでは「行けなかった」や「行かなかった」のように否定系で使われることや、「行きたかった」のように本来「行く」はずであったが実現しなかった場合も多く含まれていた。

D. 考察

図2に示したツイート率と陽性患者数の推移より、コロナウイルスの初期の観測時点や初回の緊急事態宣言前でツイートの割合が多くなり、国民の関心の高さが伺える。ツイート率が最も高くなった2020年2月28日に政府は全国の小学校、中学校、高等学校の一斉休校を発表した。この日の最頻名詞と動詞には、それに関連する「卒業式」「中止」「無くなる」「休む」「行ける<否定>」など一斉休校に関連する単語が見られた。また、トイレトペーパーが無くなるというデマの拡散に関連する単語も確認された。第1回緊急事態宣言中において、感染者の減少に伴い、ツイート割合も減少傾向を示した。2020年6月～9月ごろの第2波においては、感染者の増減に伴い、ツイートも同様の傾向を示した。第3波以降は、第1波や第2波に比べて感染者数は増加しているものの、ツイート割合には大きな変動はなかった。全体的な傾向として、陽性者数に関わらず「コロナのせい」のツイート率は減少傾向にあり、コロナにより影響を受ける生活が人々にとって当たり前になっていることが示唆される。「コロナのせい」と高頻度で共起した動詞の多くは「行く」「見る」「会う」など人と接するものであり、肯定表現であっても否定的な意味で用いられる場合が多かったため、自粛と整合していることがわかった。

E. 結論

従来の症状ベースのモニタリングに加え、フェイクニュースやデマに関するツイートの話題の推移の可視化や、「コロナのせい」に関する解析を加えることで、国民が行えなかった行動の調査を行った。これらにより、話題の継続性や深刻度を考慮したフェイクニュースへの対応の検討や、従来では測定が困難な心的状態

のモニタリングが可能となる可能性があり、リスクコミュニケーションの一助になると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Taichi Murayama, Nobuyuki Shimizu, Sumiko Fujita, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: Predicting regional influenza epidemics with uncertainty estimation using commuting data in Japan, PLOS ONE 16(4):e0250417, 2021

2. Taichi Murayama, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki, Ryota Kobayashi: Modeling the spread of fake news on Twitter. PLOS ONE 16(4):e0250419, 2021

2. 学会発表

1. 上原誠、久田祥平、若宮翔子、荒牧英治：Debunking Visualizer: ユーザ情報を考慮したデマ言及ツイート可視化システム、2022年度 人工知能学会全国大会(第36回)

2. Taichi Murayama, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: Mitigation of Diachronic Bias in Fake News Detection Dataset, In Proceedings of the 7th Workshop on Noisy User generated Text (W-NUT)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

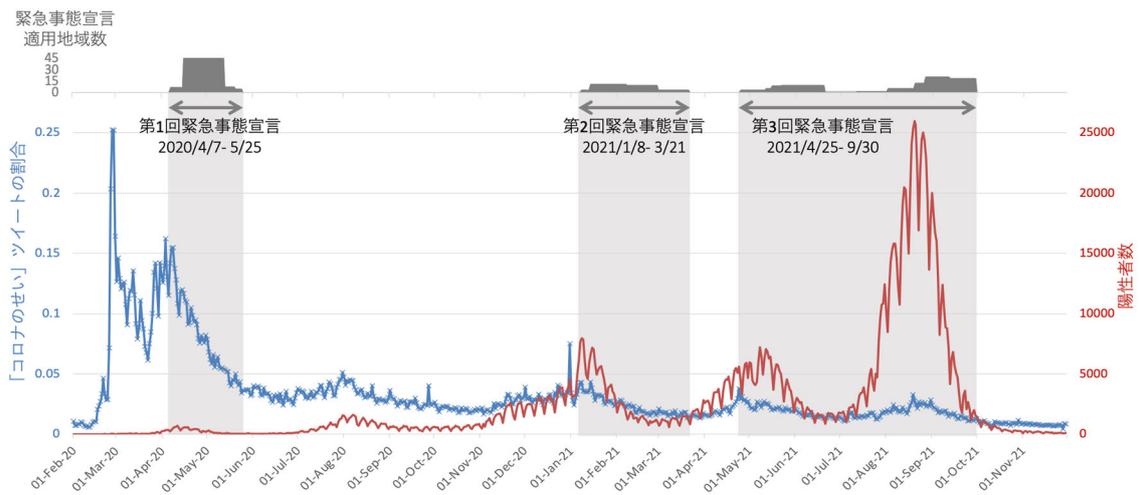


図 2. 「コロナのせい」ツイート頻度(青線)と陽性者数(赤線)の推移。分析期間中に適用された3回の緊急事態宣言の期間を灰色塗り潰しで示す。また、各緊急事態宣言中、適用地域の変更があったため、緊急事態宣言が発令された地域数をグラフ上部の棒グラフにより示す。

地域における感染症クラスタの早期発見とリスク評価のためのサーベイランスに関する研究
その3: 地域における新型コロナウイルス感染症の定点サーベイランスの評価

研究分担者 谷口清州 国立病院機構三重病院
研究協力者 岩出義人 三重県保健環境研究所

研究要旨

COVID-19 の地域における流行状況と地域における感染伝播リスクを評価するために、三重県保健医療部、三重県保健環境研究所等行政機関と協力して、インフルエンザ定点を用いた ILI サーベイランスと病原体サーベイランスを行った。これにより、2シーズンにおいてはインフルエンザ例は3例発見され、流行はほとんどなかったことが示唆された。また、地域における上気道炎症状をきたす症例において、COVID-19 である確率は、低いときには0%であったが、高いときでは40%程度が SARS-CoV-2 が陽性となり、地域における感染のリスクを評価することが可能であった。今後エンデミックに移行するにつれ、COVID-19 の対策においては地域における定点サーベイランスを走らせる必要があると考えられた。

A. 研究目的

これまでに、新興感染症を含む感染症アウトブレイクの早期探知に必要なサーベイランスについて、疑似症サーベイランスとしての Event-based-surveillance の運用について種々の検討を行ない、明確な定義と病原体検索への連携が重要であることを示してきた。一方では 2020 年1月より世界を席卷している COVID-19 パンデミックは本邦においてもこれまでに6回の流行波を経験し、現状ではワクチン接種の広がりとともに、より感染性は高くなっているものの、軽症化しつつある変異株の流行もあり、地域での広範な感染伝播が発生している。

COVID-19 のサーベイランスは、これまで日本においては感染症法に基づき、診断した症例の届出によって行われてきたが、これは、いわゆる Passive surveillance であり、地域においてなんらかの症状があり、医療機関に受診して、検査が施行されて陽性になった症例をカウントしているものであり、感染者の Demographic data とともに、流行についての Time、Place、Person についての情報が得られるものの、地域における感染リスクを示すわけではない。

季節性インフルエンザは軽症から重症例まで症状の幅が非常に広く、また1シーズンで国民の 10-15%が感染するとされ、膨大な感染者が発生するとともに、本人が意識しないくらい軽症例や無症状症候性例も存在する為、一例一例の患者数をカウントする意義に乏しい。そのため一般的には、すべての医師に診断

した患者すべての報告を依頼する全数サーベイランスではなく、ランダムに選択された医療機関に患者数の報告を依頼する定点サーベイランスが行われる。世界保健機関からも推奨されているインフルエンザに対する標準的なサーベイランスは、インフルエンザ様疾患定点サーベイランス (Sentinel Influenza-Like-Illness: 定点 ILI サーベイランス)として、定点医療機関にて、症状的に定義された典型的なインフルエンザ様疾患症例数を把握し、そのなかでランダムに病原体検索を行い、その陽性率において流行を評価するものである。これにより地域における流行状況の評価し、同時に上気道症状を来した際に、それがインフルエンザであるリスクを示してくれるわけである。現在の COVID-19 も、もちろんインフルエンザとは症状的に区別がつかないので、欧米では、COVID-19 サーベイランスの一環として、ILI サーベイランスのなかで SARS-CoV-2 の検査も同時に行い、ILI 症状のある症例のなかでの COVID-19 の陽性割合をみることによって、地域での感染リスクを評価している。ILI サーベイランスと同様の手法でコロナ様疾患 (Corona-like-illness; CLI)、あるいは急性上気道炎 (Acute Respiratory Infection; ARI)としてサーベイランスされているところもある。1, 2)。WHOはインフルエンザの定点サーベイランスに COVID-19 の検査を加えることを勧奨している。3)。これらのデータを共有することによって、地域においてどのような疾患が流行していて、

上気道症状を示す患者が来院した際にどちらの可能性が高いかを予測することができる。

地域での COVID-19 の流行状況を評価し、感染するリスクを評価するために、インフルエンザと COVID-19 の同時流行が危惧された 2020/21 シーズンより、三重県保健医療部との協力において ILI サーベイランスを行った。

- 1) CDC. Percentage of ED visits by syndrome in United States: COVID-19-Like Illness, Shortness of Breath, Pneumonia, and Influenza-Like Illness. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker#ed-visits>
- 2) MOH.Newzealand. COVID-19: Surveillance strategy. <https://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-response-planning/covid-19-surveillance-strategy>
- 3) WHO.COVID-19 sentinel surveillance by GISRS. https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/covid19/en/

B. 研究方法

三重県医療保健部感染症対策課、三重県医師会、三重県感染症情報センター、三重県保健環境研究所との協力により感染症法におけるインフルエンザサーベイランスの 72 定点(内科 27+小児科 45 定点)に協力依頼を行い、2020 年第 40 疫学週より、臨床定義でのインフルエンザ様疾患(Influenza-like illness: ILI)とコロナ様疾患(Corona-like illness: CLI)としての急性上気道炎(ARI)の症例数を週単位で報告いただいた。これらの症例に対して可能な限り全例にあるいはランダムに抗原性キットによるインフルエンザ及びリアルタイム PCR による SARS-CoV-2 の検査を施行していただき、それぞれの検査数と陽性数を三重県感染症情報センターに報告していただいた。

症例定義は、ILI: 38.0℃以上の発熱かつ上気道症状かつ全身症状、ARI(上記以外の上気道炎・コロナ様疾患含む):発熱、あるいは上気道症状、あるいは味覚/嗅覚障害とした。なお、感染症法の5類定点疾患としてのインフルエンザの症例定義は臨床診断である ILI と迅速診断キット陽性例の二つを含んでいるので、法に基づく報告との混乱を避けるため、これまでの定点医師の報告していたインフルエンザ症例は臨床診断、迅速診断含めて「インフルエンザ」として報告していただき、インフルエンザ検査数をインフルエンザ疑い例(ILI)数として陽性率を計算した。

また、2021 年 10 月より、Film Array によって検査を行った場合には、匿名で時系列で集計し、同様に報告をいただき、三重県感染症情報センターからフィードバックされた。

(倫理面への配慮) 本研究は感染症法に基づくサーベイランスを拡張する形で地域独自のサーベイランスとして行い、個人情報を含まないデータを報告している。なお、研究としては国立病院機構三重病院の倫理審査委員会にて承認されている。

C. 研究結果

データは各インフルエンザ定点医療機関より通常の感染症発生动向調査と同様のルートにて、毎週三重県感染症情報センターに報告していただき、集計・解析後、Web サイト

(<https://www.kenkou.pref.mie.jp/covid19mie/>)

より、インフルエンザ報告数、ARI 報告数、インフルエンザ検査数と陽性数、コロナ検査数と陽性数を提供した(図1)。この時点(2021 年の第 9 週:3 月 1 日-7 日)には県内 9 つの保健所地域の 70 の定点医療機関において、インフルエンザは 132 件の検査が行われたが陽性は 0、コロナは 415 例の上気道炎患者に対して検査数は 310 件で陽性数は 0 であったことを示している。

図2は 2022 年第 14 週の報告数を示す。インフルエンザの検査数は 182 で陽性者はゼロであったが、桑名保健所管内での COVID-19 検査数は 519 件、そのうち 184 件が陽性(陽性率 35%)、これを定点当たりとすると 18.4 で、ランダム性を前提として推計を行うとこの 1 週間に桑名保健所管轄では 2576 例の COVID-19 患者が受診した計算になる。同様に津では定点当たり 12.4 で推計値 1736 例になり、これは実際の感染症法における COVID-19 症例届出数の2倍程度になる。

図3に 2021 年第 42 週からの ILI 症例において Film Array にて検出された病原体を示す。SARS-CoV-2 でない検体からは、ヒトライノウイルスが多く検出されているが、一方ではなにも検出されない症例が増加しており、今後このような ILI 症例の起炎病原体も探索していくことが新興感染症の早期探知にもつながっていくものと考えられる。

D. 考察

感染症対策はサーベイランスに始まる。現在地域でなにが流行しているのかわからなければ、どんな対策を取るべきなのかわからない。こういった情報を早期に把握することで、医療機関における早期診断や感染対策にもつながる。特に、現在パンデミックとなっている COVID-19 は症状ではインフルエンザなど他の急性呼吸器疾患と区別はつかず、地域における感染者数は、受診行動と医師の判断に大きく影響を受

けるため、実際の発生状況を把握できていない可能性がある。受診しない患者は診断に結びつかないし、受診したとしても医師が疑わなければ検査を行わず、患者として把握されることはない。このため、患者数だけでは評価できない部分があり、受診した臨床的に疑われる症例に対して積極的に検査を行って、その陽性率を評価することは重要である。

一方、2021年には春から夏にかけてのRSV感染症の大流行の経験もあり、また現状でのインドや中国におけるインフルエンザウイルスの分離数の増加⁴⁾、英国におけるリスク評価⁵⁾などから、インフルエンザの流行が危惧されており、特に今冬ではこのようなサーベイランスが必要不可欠である。

2020/21 シーズンにおいては、2020年第40週から2021年第15週までの間に3460例に対してインフルエンザの検査が行われ、陽性例は3例であった。流行はなかったものの地域においてインフルエンザウイルスは存在していたと考えられるが、一方では、臨床的にインフルエンザを疑うことのできる症例に対して、これだけの数の検査が行われてこの陽性数であれば、事前確立が低い状態での陽性的中率を考えると、インフルエンザの流行はほとんどなかったと良いのではないかと考える。ツイート率と陽性患者数の推移より、コロナウイルスの初期の観測時点や初回の緊急事態宣言前でツイートの割合が多くなり、国民の関心の高さが伺える。ツイート率が最も高くなった2020年2月28日に政府は全国の小学校、中学校、高等学校の一斉休校を発表した。この日の最頻名詞と動詞には、それに関連する「卒業式」「中止」「無くなる」「休む」「行ける<否定>」など一斉休校に関連する単語が見られた。また、トイレトペーパーが無くなるというデマの拡散に関連する単語も確認された。第1回緊急事態宣言中において、感染者の減少に伴い、ツイート割合も減少傾向を示した。2020年6月～9月ごろの第2波においては、感染者の増減に伴い、ツイートも同様の傾向を示した。第3波以降は、第1波や第2波に比べて感染者数は増加しているものの、ツイート割合には大きな変動はなかった。全体的な傾向として、陽性者数に関わらず「コロナのせい」のツイート率は減少傾向にあり、コロナにより影響を受ける生活が人々にとって当たり前になっていることが示唆される。「コロナのせい」と高頻度で共起した動詞の多くは「行く」「見る」「会う」など人と接するものであり、肯定表現であっても否定的な意味で用いられる場合が多かったため、自粛と整合していることがわかった。

E. 結論

従来の症状ベースのモニタリングに加え、フェイクニュースやデマに関するツイートの話題の推移の可視化や、「コロナのせい」に関する解析を加えることで、国

民が行えなかった行動の調査を行った。これらにより、話題の継続性や深刻度を考慮したフェイクニュースへの対応の検討や、従来では測定が困難な心的状態のモニタリングが可能となる可能性があり、リスクコミュニケーションの一助になると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Taichi Murayama, Nobuyuki Shimizu, Sumiko Fujita, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: Predicting regional influenza epidemics with uncertainty estimation using commuting data in Japan, PLOS ONE 16(4):e0250417, 2021

2. Taichi Murayama, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki, Ryota Kobayashi: Modeling the spread of fake news on Twitter. PLOS ONE 16(4):e0250419, 2021

2. 学会発表

1. 上原誠、久田祥平、若宮翔子、荒牧英治: Debunking Visualizer: ユーザ情報を考慮したデマ言及ツイート可視化システム、2022年度 人工知能学会全国大会(第36回)

2. Taichi Murayama, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki: Mitigation of Diachronic Bias in Fake News Detection Dataset, In Proceedings of the 7th Workshop on Noisy User generated Text (W-NUT)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. 定点サーベイランスにおける報告数(第9週:2021年3月1日-7日)

表1. インフルエンザ定点医療機関におけるインフルエンザ以外の上気道炎※追加サーベイランス(2021年第09週) 各々上段は1定点あたりの報告数、下段は報告実数

保健所名	桑名	四日市	鈴鹿	津	松阪	伊勢	伊賀	尾鷲	熊野	三重県
定点数	10	10	9	11	8	11	7	2	2	70
インフルエンザ										
患者数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
検査数	4.40	2.50	1.67	3.64	0.25	0.55	0.00	0.00	0.00	1.89
検査陽性数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査陽性率(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	-	-	0.00
上気道炎										
患者数	12.60	1.80	0.33	10.64	5.50	5.27	3.00	13.00	1.00	5.93
検査数	10.70	2.80	5.89	3.64	3.38	2.45	3.86	0.00	0.50	4.43
検査陽性数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査陽性率(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	0.00	0.00
新型コロナウイルス感染症										
検査数	107	28	53	40	27	27	27	0	1	310
検査陽性数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査陽性率(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-	0.00	0.00

※ 症状から臨床的にインフルエンザと診断できない上気道炎症例およびコロナウイルス感染症を疑う症例

図2. 定点サーベイランスにおける報告数(2022年第14週:4月4日-10日)

表1. インフルエンザ定点医療機関におけるインフルエンザ以外の上気道炎※追加サーベイランス 2022年第14週

保健所名	桑名	四日市	鈴鹿	津	松阪	伊勢	伊賀	尾鷲	熊野	三重県
定点数	10	10	10	10	7	11	8	2	2	70
インフルエンザ										
患者数	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03
検査数	9.60	4.80	0.50	1.60	1.29	0.00	1.00	0.00	0.00	2.60
検査陽性数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査陽性率(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
上気道炎患者数	27.30	15.50	5.60	48.20	6.43	11.36	4.38	10.00	1.00	17.04
検査数	273	155	56	482	45	125	35	20	2	1193
検査陽性数	51.90	18.50	51.70	59.10	19.00	24.82	44.25	3.50	6.00	37.01
検査陽性率(%)	18.40	7.10	8.90	12.40	6.71	6.00	5.25	0.00	2.00	8.96
検査陽性率(%)	18.4	7.1	8.9	12.4	47	66	42	0	4	627
検査陽性率(%)	35.45	38.38	17.21	20.98	35.34	24.18	11.86	0.00	33.33	24.20

(注)
 ・ 症状から臨床的にインフルエンザと診断できない上気道炎症例およびコロナウイルス感染症を疑う症例
 ・ 各々上段は1定点あたりの報告数、下段は報告実数

2022-04-12 16:45 更新 📄

图3. 病原体検出状況

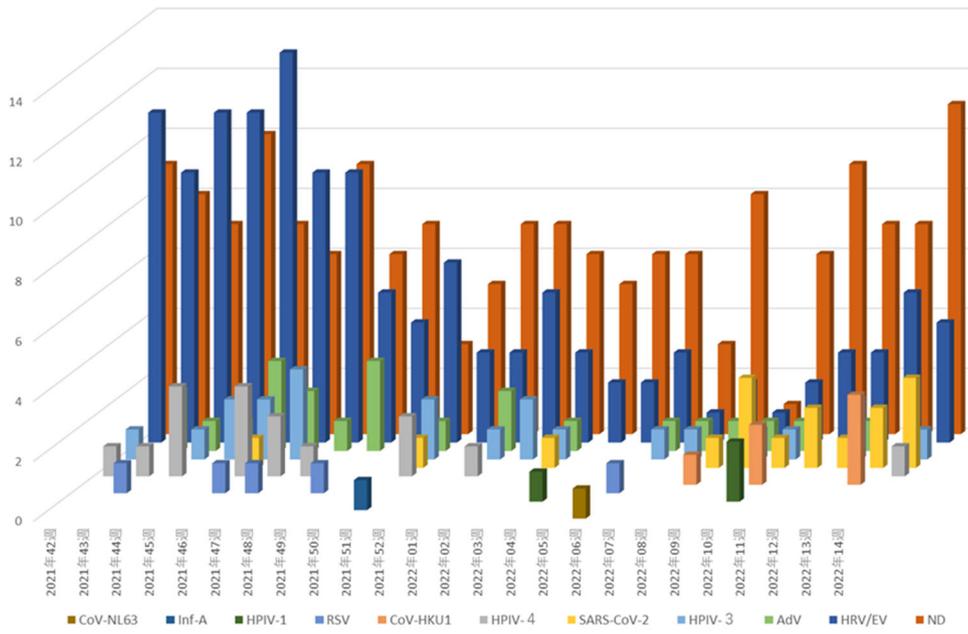


Fig 1. 検出病原体

「マシギザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究」

病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ

研究分担者 脇田 隆字 国立感染症研究所
研究協力者 大西 真 国立感染症研究所
研究協力者 長谷川 秀樹 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター
研究協力者 影山 努 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター
研究協力者 鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部
研究協力者 片野 晴隆 国立感染症研究所感染病理部

研究要旨

新型コロナウイルスに関する病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめをおこなう。病原体検査系として、リアルタイム PCR 法の性能試験を実施し比較検討、LAMP 法などの迅速核酸検出法および血清診断法の開発状況を検討する。これらの研究により国内の新型コロナウイルス検査体制を強化する。新たな検査方法の開発および整備も急務であり、必要な協力について調査した。さまざまな検査系の開発が進んでいることを確認した。

A. 研究目的

本研究の目的は「病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ」である。新型コロナウイルスに関する病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめを実施する。

B. 研究方法

1. リアルタイム PCR 法の性能試験を実施し比較検討する
2. LAMP 法などの迅速核酸検出法の開発状況を検討する
3. 血清診断法の開発状況を検討する
4. 国内の新型コロナウイルス検査体制を強化する

(倫理面への配慮)

本実験で実施した研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 国内のリアルタイム PCR 法の性能試験を実施した。感染研に保存されている既存検体を用いて感度、特異度について検討した。また、アカデミアおよび企業が開発するキットについても開発を促進するために陽性コントロールの分与、陽性および陰性検体パネルの作製をおこなった。変異ウイルスを検出するためのリアルタイム PCR 法を構築した。

2. 変異ウイルスを検出するためのリアルタイム PCR 法の実施に必要な試薬は地方衛生研究所に配布された。
3. 新型コロナウイルスのゲノム解析については外部への委託や、地方衛生研究所や検疫への技術移転などにより検査能力の向上および均てん化に努めた。
4. 患者情報および検体の取りまとめにおいては REBIND 事業が開始された。所内での対応体制を構築した。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症の流行が継続し、変異株の出現により、国内におけるゲノム解析を含めた変異株の検査体制の整備および強化が課題となっている。新たな変異株の出現など感染状況の進展により、必要な検査体制も変化する。状況の変化に迅速に対応していくことが求められる。新たな検査方法の開発および整備、地方衛生研究所などへの技術移転・研修も急務であるため、こちらも必要な協力について調査し実施していく。

E. 結論

新型コロナウイルス検査系の開発について実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano K, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y, Temporal maturation of Neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity*. 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.15. Epub 2021 Jul 2. PMID:34246326; PMCID: PMC8249673.

2. Jeong YD, Ejima K, Kim KS, Iwanami S, Bento AI, Fujita Y, Jung IH, Aihara K, Watashi K, Miyazaki T, Wakita T, Iwami S, Ajelli M, Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients. *Elife*. 2021 Jul 27;10: e69340. Doi:10.7554/eLife.69340. PMID:34311842; PMCID: PMC8315804.

3. Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, Kohno S, Miyazaki Y, Norimoto S, Nakaoka S, Koizumi Y, Asai Y, Aihara K, Watashi K, Thompson RN, Shibuya K, Fujii K, Perelson AS, Iwami S, Wakita T. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. *PLoS Med*. 2021 Jul 6;18(7): e1003660. Doi: 10.1371/journal.pmed.1003660. PMID:34228712; PMCID: PMC8259968.

4. Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwanami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K. Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor*in vitro*. *Front Microbiol*. 2021 Apr 30; 12:651403. Doi:10.3389/fmicb.2021.651403. PMID:33995308; PMCID: PMC8119653.

5. Hosogaya N, Miyazaki T, Fukushige Y, Takemori S, Morimoto S, Yamamoto H, Hori M, Kurokawa T, Kawasaki Y, Hanawa M, Fujii Y, Hanaoka H, Iwami S, Watashi K, Yamagoe S, Miyazaki Y, Wakita T,

Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S; Nelfinavir Study Group. Efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial. *Trials*. 2021 Apr 28;22(1):309.

Doi:10.1186/213063-021-05282-w.

PMID:33910617; PMCID: PMC8080096.

6. Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment.

iScience. 2021 Apr 23;24(4):102367.

Soi: 10.1016/j.isci.2021. 102367. Epub 2021 Mar 26.

PMID:33817567; PMCID: PMC7997640.

7. Ejima K, Kim KS, Iwanami S, Fujita Y, Li M, Zoh RS, Aihara K, Miyazaki T, Wakita T, Iwami S. Time variation in the probability of failing to detect a case of polymerase chain reaction testing for SARS-CoV-2 as estimated from a viral dynamics model. *J R Soc Interface*. 2021 Apr;19(177): 20200947.

Doi: 10.1098/rsif.2020.0947. Epub 2021 Apr 21.

PMID: 33878277; PMCID: PMC8086922.

8. Sekizuka T, Itokawa K, Yatsu K, Tanaka R, Hashino M, Kawano-Sugaya T, Ohnishi M, Wakita T, Kuroda M; COVID-19 Genomic Surveillance at International Airport Quarantine Stations in Japan. *J Travel Med*. 2020 Nov 24;28(2): taaa217.

Doi:10.1093/jtm/taaa217. Epub ahead of print.

PMID:33236052.

9. Sekizuka T, Itokawa K, Hashino M, Kawano-Sugaya T, Tanaka R, Yatsu K, Ohnishi A, Goto K, Tsukagoshi H, Ehara H, Sadamatsu K, Taira M, Shibata S, Nomoto R, Hiroi S, Toho M, Shimada T, Matsui T, Sunagawa T, Kamiya H, Yahata Y, Yamagishi T, Suzuki M, Wakita T, Kuroda M. A Genome Epidemiological Study of SARS-CoV-2 Introduction into Japan. *mSphere*. 2020 Nov 11;5(6): e00786-20.

Doi: 10.1128/mSphere.00786-20.

PMID:33177213; PMCID: PMC7657588.

10. Kutsuna S, Suzuki T, Hayakawa K, Tsuzuki S, Asai Y, Suzuki T, Ide S, Nakamura K, Moriyama Y, Kinoshita N, Hosokawa N, Osawa R, Yamamuro R, Akiyama Y, Miyazato Y, Nomoto H, Nakamoto T, Ota M, Saito S, Ishikane M, Morioka S, Yamamoto K, Ujiie

M, Terada M, Nakamura-Uchiyama F, Sahara T, Sano M, Imamura A, Sekiya N, Fukushima K, Kawana A, Fujikura Y, Sano T, Suematsu R, Sakamoto N, Nagata K, Kato T, Katano H, Wakita T, Sugiyama H, Kokudo N, Ohmagari N. SARS-CoV-2 Screening Test for Japanese Returnees From Wuhan, China, January 2020.

Open Forum Infect Dis. 2020 Jun 20;7(7): ofaa243.

Doi: 10.1093/ofid/ofaa243.

PMID:32754627; PMCID: PMC733761.

11. Sekizuka T, Itokawa K, Kageyama T, Saito S, Takayama I, Asanuma H, Nao N, Tanaka R, Hashino M, Takahashi T, Kamiya H, Yamagishi T, Kakimoto K, Suzuki M, Hasegawa H, Wakita T, Kuroda M. Haplotype networks of SARS-CoV-2 infections in the Diamond Princess cruise ship outbreak. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Aug 18;117(33): 20198-20201.

Doi: 10.1073/pnas.2006824117. Epub 2020 Jul 28.

PMID:32723824; PMCID: PMC7443927.

12. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, Kakimoto K, Kamiya H, Okamoto K, Suzuki M, Gu Y, Sakaguchi M, Tajima T, Takaya S, Ohmagari N, Takeda M, Matsuyama S, Shirato H, Okinaka K, Griffith M, Parry AE, Barnetson B Leonard J, Wakita T. Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. J Infect Dis. 2020 Sep 1; 222(7): 1098-1102.

Doi: 10.1093/infdis/jaa437.

PMID: 32691828; PMCID: PMC7454703.

13. Yamagishi T, Kamiya H, Kakimoto K, Suzuki M, Wakita T. Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020. Euro Surveill. 2020 Jun;25(23): 2000272.

Doi: 10.2807/1560-7919.ES.2020.25.23.2000272.

Erratum in: Euro Surveill.2020 Jun;25(24):

PMID:32553062; PMCID: PMC7403638.

14. Arima Y, Shimada T, Suzuki T, Kobayashi Y, Tsuchihashi Y, Nakamura H, Matsumoto K, Takeda A, Kadokura K, Sato T, Yahata Y, Nakajima N, Tobiume M, Takayama I, Kageyama T, Saito S, Nao N, Matsui T, Sunagawa T, Hasegawa H, Ohnishi M, Wakita T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection among Returnees to Japan from Wuhan, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Jul; 26(7): 1596-600. Doi: 10.3201/eid2607.200994. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32275498; PMCID: PMC7323539.

15. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship—Yokohama, Japan, February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 20;69(11): 312-313.

Doi: 10.15585/mmwr.mm691e2.

ERRATUM in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020

Apr 03;69(13):389. PubMed PMID: 32191689.

2. 学会発表

1. 脇田隆字: COVID-19 の流行とわが国の対策、第80回日本公衆衛生学会総会 地衛研フォーラム、京王プラザ、東京(2021.10.29)

2. 脇田隆字: 新型コロナウイルス感染症その現状と課題、第67回日本学校保健学会、愛知学院大学日進キャンパス、愛知県(2021.11.5-7)

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

令和2年度繰越 厚生労働行政推進調査事業補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究」

国際的なマスギャザリング時のリスクマネジメント

研究分担者 和田 耕治 国際医療福祉大学

研究要旨

新型コロナウイルスの出現により、国際的なマスギャザリングのあり方は大きく変わった。東京オリンピック・パラリンピック 2020 大会(以下、東京オリンピック)が今年度に延期された。今年度は、東京オリンピックを事例として国際的なマスギャザリングのリスクマネジメントの取り組みと、その対応の取りまとめをおこなった。

感染対策のポイントはこれまでの取り組みで明らかである。あとは、そのマスギャザリングにおいて何をやるか、対象者はどこからくるのか、何をそこでするのか、そしてその後はすぐに帰るのかなどによって対応を追加したりすることとなる。リスクマネジメントの重要な点としては、飲食の場面やマスクを外す場面を特定して感染対策を強化すること、そして、責任者を明確にすることである。

東京オリンピックでは、選手や事業者の間での感染と、客や、祝典的な雰囲気から感染が広がる場面となるような間接的な影響が考えられた。リスク評価や緊急事態宣言が発令されたことにより、無観客での開催となった。そのため、選手同士など大会会場での感染対策に注力された。間接的な影響は不明だが、東京オリンピックの間に感染者は増加したが、大会の開催には影響しなかった。その後は、国際的なマスギャザリングとしてマラソン大会が実施されるなど事例を積み重ねながら今後も国内においてこうしたイベントが開催できるようにしていく必要がある。

A. 研究目的

国際的なマスギャザリングは、様々な国の人が集うことであり、こうした場においては感染症や様々な健康危機が起こりえることが報告されている。本研究では、国際的なマスギャザリングにおける感染症などの危機管理のあり方を明らかにすることであり、新型コロナウイルスを特に考慮することを目的とする。東京オリンピック・パラリンピック 2020 大会(以下、東京オリンピック)が今年度に延期された。今年度は、東京オリンピックを事例として国際的なマスギャザリングのリスクマネジメントの取組と、その対応のとりまとめを行った。また、その経験を活かして国内で開催されたマラソン大会においても対策を行った。

B. 研究方法

東京オリンピックの実施にあたり、関連する自治体と連携する会合の実施ならびに、ホストタウンの取組の支援ツール作成と実際の支援、会場での対応を行った。また、東京オリンピック開催後は対応についてのとりまとめならびに、その後の国際的なマスギャザリングとして、マラソン大会の実施を支援した。

C. 研究結果と考察

1. 東京オリンピック開催前の対応

1) 東京オリンピックによる間接的な影響への対応

ワクチン接種は開始されたものの、成人の年代への接種はまだ広く接種が広まるにはオリンピック後も含めた時間を要するような状況であった。また、緊急事態宣言の必要性なども可能性としてあり得た。

そうした状況において、東京オリンピックの選手や関係者の間での感染の広がりだけでなく、地域での感染の広がり、特に東京オリンピックによる間接的影響が指摘された。2021 年の 6 月 18 日には、新型コロナの有志の会により「2020 年東京オリンピック・パラリンピック競技大会に伴う新型コロナウイルス感染拡大リスクに関する宣言

(<https://note.stopcovid19.jp/n/n60ff3720a61a>)

が示された。骨子としては、次のように期されている。

1 多くの地域で緊急事態宣言が解除される6月20日以降、東京オリンピック・パラリンピック競技大会(以下、本大会)期間中を含め、ワクチンの効果で重症者の抑制が期待できるようになるまでの間、感染拡大及び医療逼迫を招かないようにする必要がある。ワクチン接種が順調に進んだとしても、7月から8月にかけて感染者および重症者の再増加がみられる可能性がある。また、変異株の影響も想定する必要がある。

2 本大会は、その規模や社会的注目度が通常のスポーツイベントとは別格であるうえに、開催期間が夏休みやお盆と重なるため、大会開催を契機とした、全国各地での人流・接触機会の増大による感染拡大や医療逼迫のリスクがある。

3 観客の収容方法等によっては、テレビ等で感染する全国の人々にとって、「感染対策を緩めても良い」という矛盾したメッセージになるリスクが発生する。大会主催者におかれては、このことを十分に考慮して、観客数等を決定して頂きたい。

4 無観客開催は、会場内の感染拡大リスクが最も低いので、望ましいと考える。もし観客を収容するのであれば、以下の3つの点を考慮いただきたい。

イ) 観客数について、現行の大規模イベント開催基準よりも厳しい基準の採用

ロ) 観客は、都道府県を超えた人々の人流・接触機会を抑制するために、開催地の人に限ること、さらに移動経路を含めて感染対策ができるような人々に限ること

ハ) 感染拡大・医療逼迫の予兆が探知される場合には、事態が深刻化しないように時機を逸しないで無観客とすること

5 大会主催者は行政機関とも連携し、不特定多数が集まる応援イベント等の中止と飲食店等での大人数の応援自粛の要請と同時に、様々な最新技術を駆使した「パンデミック下のスポーツ観戦と応援のスタイル」を日本から提唱して頂きたい。

6 政府は、感染拡大や医療逼迫の予兆が探知された場合には、たとえ開催中であっても、躊躇せずに必要な対策(緊急事態宣言の発出等)を取れるように準備し、タイミングを逃さずに実行して頂きたい。

7 大会主催者及び政府は、これまで述べてきたリスクをどう認識し、いかに軽減するのか、そして、どのような状況になれば強い措置を

講じるのか等に関する考え方を、早急に市民に知らせ、納得を得るようにして頂きたい。

分担者においても東京2020オリンピック大会後の国内の新型コロナの死亡者数を最少にするための方策の検討が必要と考え、次のようなとりまとめを行った。

東京2020オリンピック大会の開催が現実味を帯びてきたが、国内の医療者から開催に向けて反対意見が出ている。この1年間をコロナと戦い続け、そしてワクチン接種を進めている状況の中では当然の意見だと思う。なぜなら、我々医療者は、市民の命を守るために適正な医療を行うことが使命だからである。

大会を開催しても、市民の命を守るための特措法上のリーダーは都道府県知事であることは変わらない。大会の最中においても、まん延防止等重点措置や緊急事態宣言を必要に応じてタイムリーに政府に要請し、市民に介入や要請をするのは都道府県知事である。

都道府県知事は、できるだけ早く、大会を想定した期間中の対応計画や、起こりうる事態を市民にも示すべきである。英国株の威力を目の当たりにした大阪や、大型連休での人の動きと関連した沖縄や北海道の現在の状況は、当然また起こりえる。

大会の有無に関係なく、7月22日からは4連休であり、夏休みの始まりである。これまでも連休の前から、繁華街への人の流れの増加と関連するような感染の拡大がみられている。ここに向けて市民に行動の抑制をどうお願いするのか。

8月5日から8日には札幌でマラソンや競歩が開催される。チケットがなくても沿道等で観戦できるとなると、今まで以上に人流の増加が想定される。北海道は、現在極めて大変な状況にあるが、これらの日を迎えるにあたり、道内、そして道外との人流や飲食への対策を考えなければならない。

ワクチン接種を希望する高齢者の多くは7月末には接種が終わるだろうが、それでも問題は解決しない。40代からの重症化リスクは上がっており、高齢者以外へのワクチン接種が進まないなかで経済活動が活発化すれば、

40歳から64歳の重症例の増加が想定され、病床の逼迫は十分に起こりえる。

我々は、国内の新型コロナウイルスによる死亡者数を最少にすることを目標としてきたはずである。都道府県、市町村は大会期間であっても、市民に何を要請しなければならないかを示すべきである。例えば、飲食店の対応、都道府県を超える移動などについてである。

これらを考慮すると、大会に関連する人の動きなども決まってくるのではないだろうか。無観客、人の動きは最低限。地元選手を応援するパブリックビューイングなど人が集まる場面を最低限にすることも選択肢となる。大会が国内のコロナ対策の実施に影響し、国民の命が損なわれることは許されるべきではない。

2) ホストタウンへの対応

キャンプ地を行う自治体への支援としては、埼玉県ならびに、千葉県松戸市の支援などを行った。また、以下のようにホストタウン向けの資料のとりまとめを行った。

海外の五輪代表選手が事前のキャンプなどで訪日しているが、その際の対応が特に自治体では課題となっている。ここでは、受け入れの自治体のために、今からでも行いたい対応について示す。

1 相手国の感染リスク状況を確認する

相手国の感染拡大については、WHOのWeekly epidemiological update on COVID-19を調べていただくか、NY Timesのサイト (<https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-cases.html>) がわかりやすい。特に検査が十分に行われていない可能性のある国では、外務省の「たびレジ」や現地の英語新聞を確認したい。

これから冬を迎える南半球の南米やアフリカでは感染が拡大している。こうした国から受け入れる自治体では特に対応を厳重にする必要がある。選手は訪日前に壮行会などで多くの方と会って送り出されている可能性がある。

2 ワクチン接種の状況を確認する

自治体として、訪問選手のワクチン接種状況は可能であれば入手したい。データがあっても、その活用や解釈は医療者でないと難しい。それでも、いつ、どの種類のワクチンを誰が接種しているかがわかるだけでも、感染者

が出た場合の保健所の対応などに活用はできるであろう。

3 検査が陰性であっても油断しない

選手は入国後72時間前の検査で陰性証明された後、空港の検疫で再度検査を行う。その際に陰性であれば入国となる。その後もホストタウンで県などが手配した検査機関を通して定期的な検査が行われるようであるが、陰性であっても当面は油断してはならない。潜伏期間は最長14日間であり、滞在中に発症する可能性はある。しかし、練習の際など選手の行動にまでは介入できないであろう。

4 自治体職員はワクチン接種を

対応する自治体の職員は、できれば事前にワクチンの接種ができているとよいであろう。できるだけ、特に試合の前には、後で自治体職員からの感染があったとされないような厳格な対応が必要である。

5 陽性者が出た場合の訓練をする

1例でも陽性者が出た場合の対応について、地元の保健所や医療機関と検査から治療までの手順だけでなく訓練もしておきたい。今後、チーム競技の中で陽性者が1名でも出た場合はかなり難しい対応が求められる。外交的課題とならないように自治体を支えなければならない。こうした対応については国や組織委員会が手順を含めて決めておくことが求められる。

【参考資料】

▶東京オリンピック・パラリンピックにおけるホストタウンでの新型コロナウイルス感染対策準備アクションチェックリストの使用にあたって
[https://plaza.umin.ac.jp/~COVID19/core/host_town_infection_control_checklist.pdf]

2. 東京オリンピックの中ならびにその後の対応

東京都における緊急事態宣言の発令などによって無観客での開催となった。そのため、選手同士ならびに、選手から事業者、事業者同士での感染が焦点となった。検査を行うことなどにより、試合への出場ができなくなる選手もいたが、大会の開催はできた。

大会中においては国内においては、感染者が増加した。オリンピックの開始からパラリンピックの終了までの東京都の陽性者の累計は、170,342人であった。7日間の移動平均では8月19日中の4923人が最も高かった。重症者数のピークは

9月2日の291人であった。期間中の死亡者は47人であった。期間中には、感染者の救急搬送の困難や在宅での死亡者も東京都内ではみられた。東京オリンピックの間接的な影響は明らかではない。今後、間接的な影響についてどう明らかにできるかは今後の課題である。

3. 他のイベントへの適用

今後、国際的なマスギャザリングが新型コロナウイルスの流行の中でも実施できるようにする必要がある。オミクロン株の出現など、今後はより感染力が高くなり、また免疫逃避する可能性を十分に想定しなければならない。こうしたことからオミクロン株そして今後おこりえる変異株の社会へのインパクトを小さくするためには次のようなことが考えられた。

オミクロン株の特徴が次第に明らかになってきた。感染の伝播力は強く、接触機会が減らなければ短期間でこれまでの数倍の感染者数となる。沖縄県では、かつてのピークであった今年の夏の2倍の、1週間で10万人あたり700人に迫ろうとしている。このぐらいの感染者数となると、次第に検査の能力や医療へのアクセスも限られるようになり、実際の感染の広がりが徐々に見えなくなる。こうしたことはその他の、特に都市に今後起こることが想定される。

感染を抑えるという点において重点措置や緊急事態宣言という選択肢はある。早ければ早いほどいいが、その実効性のためには市民の納得感が必要であり、求められる対策が実践されなければならない。何より発令されても、その後の既に広がった感染者数は積み上がり、発令の効果が感染者数減少として現れる状況はなかなか見えてこない。一方で様々なことが起きた際にこうした措置がなされていなければ不作為とも指摘される可能性もある。

インパクトについては、たとえば50歳未満でワクチン接種をしていると死亡リスクは以前より抑えられるが、これまでと同様に透析患者や妊婦さんなどハイリスクの方をどう守るかは課題となる。医療逼迫で病床を必要とするのは75歳以上の高齢者が多くを占めることになりそうである。また、子どもたちへの感染が広がる中で、特に5歳未満は米国や英国で入院患者が増えているという報告がある。

医療や介護の現場では感染が広がりやすく、職員だけでなく、海外ではその他の病棟での感

染拡大で死亡者が増加したことが報告されている。成人の間では、職場や地域で感染が広がれば重要な業務も一時的に停滞する可能性もある。学校も今の運用では多数の休校となりえる。

以上より、できるだけ地域の感染を抑えていくことが必要ではある。しかし、市民にどう説明して、どう行動していただくのか。また、感染が抑えられたとしてもワクチン接種が間に合わなければ再び免疫のない人の間で数か月後に流行する可能性もある。

感染の拡大スピードは速く、今週と来週は各地域で感染拡大が続くであろう。当面はできるだけ感染者を減らすことが求められるが、飲食店の営業時間の短縮や人数制限だけでは収まるような状況でもなくなっている。かといって、成人に行動制限を強く要請するほどのリスクはないともいえる。

まさに、こうした複雑な要件の中でどういう選択肢をとっていくのかきわめて難しい局面である。どう手を打つのかを次に起こりえることも含めて考えながら進めなければならない。

こうした状況の中で、国内においても新型コロナウイルスが確認されて以降、中止や延期、縮小がされていた国際的なマラソン大会における感染対策にも従事した。

海外からの選手の日本への受入、感染対策、そして国内においても、2万人近い人数の参加があった。マラソンという競技の特性からすると、競技中の感染はあまり考えられない。しかし、事前の健康確認として、アプリによる症状の報告ならびに、マラソンの前のPCR検査の実施を行った。こうした手段を重ねることによって、市民にもその対策をアピールすることでできるだけ国際的なイベントができるようにしていく必要がある。

D. 健康危険情報

特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Norizuki M, Hori A, Wada K. Factors associated with adults' actions to confirm their own rubella immune status in Japan's drive toward rubella elimination: Cross-sectional online survey of non-

healthcare workers in their 20s to 40s Environ Health
Prev Med. 2021 Aug 11;26(1):77.

doi:10.1186/s12199-021-01002-7

2. Hori A, Yoshii S, Isaka Y, Wada K. Factors associated with participation in an ongoing national catch-up campaign against rubella: a cross-sectional internet survey among 1680 adults men in Japan. BMC Public Health. 2021 Feb 4;2(1):292.

Doi:10.1186/s12889-021-10340-8. PMID:33541317; PMCID: PMC7863504.

3. 和田耕治. 東京 2020 オリンピック大会後の国内の新型コロナの死亡者数を最少にするために. 医事新報 No.5069 (2021年6月19日発行)P.60

4. 和田耕治. 自治体のための五輪代表選手の受け入れ対応について. 医事新報. No.5071(2021年07月03日発行) P.61

5. 和田耕治. 東京2020 オリンピック大会を迎えるにあたり、世界に思いを巡らす. 医事新報. No.5070 (2021年06月26日発行) P.57

2. 学会発表

1.和田耕治: 東京オリンピック・パラリンピックにおけるリスクアセスメントと求められる対応。第80回日本公衆衛生学会総会 2021

2.その他 ガイドラインの複数に提案や質疑に対応した

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

令和2年度繰越 厚生労働行政推進調査事業補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化と
リスクアセスメントに関する研究」

高齢者施設における新型コロナウイルスの血清疫学調査とワクチン抗体価反応

研究分担者

齋藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学 教授

研究協力者

我妻奎太 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野 大学院生

吉岡沙耶加 新潟大学ミャンマー感染症研究拠点 特任助手

渡部久実 新潟大学ミャンマー感染症研究拠点 客員教授

山崎哲 新潟市 保健衛生部医監/保健所副参事（保健衛生部副参事）

高橋善樹 新潟市 保健衛生部 保健所長

研究要旨

本研究では、2020年に新型コロナウイルス感染症（SARS-CoV-2）によるクラスターが発生した新潟県の高齢者施設を対象に、血清疫学価調査を実施し、当該施設における感染者数の推定及び SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価変動を評価した。クラスターの発生約半年後、計 101 人（PCR 陽性者 30 名、PCR 陰性者 71 名）を対象に、抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体価を測定したところ、抗体陽性率は入居者で約 50.0%、職員で約 10.0%であり、この結果は発生当初の PCR の検査結果とほぼ一致していた。抗 S 抗体価検査の感度・特異度は自然感染半年後も 90.0%以上と高く、PCR 検査の結果とほぼ一致していたため、抗 S 抗体価検査が感染歴の精査に有用と推察された。一方で、抗 N 抗体価検査では、PCR に対して特異度は 90.0%以上の高い値を示したが、感度が 67.0%と低かった。PCR 陽性者と陰性者で、抗 S 抗体価を比較したところ、陽性の入居者のワクチン接種前の抗体価は陰性者の 32.8 倍であり、2 回接種 3～6 ヶ月後の PCR 陽性入居者の抗体価は陰性者の 11.3 倍であった。また、接種前 PCR 陽性の職員の抗体価は陰性者の 113.5 倍であり、2 回接種後 PCR 陽性者の抗体価は陰性者の 5.70 倍であった。これらの結果から、既感染者は未感染者より、ワクチン接種前の抗体価が高く、ワクチン接種後も抗体価反応が強い可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)が引き起こした新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、医療システムや経済に大きな負担を生み出している。COVID-19 は若者では軽症であるが、高齢者では重症化しやすく、2020 年時点では、治療薬もワクチンも一般に供給されて

いなかった。2020 年の高齢者の致命率は、20～30%と高かった。本邦においても、高齢者施設でクラスターの発生が各地で相次ぎ、多くの死亡者が報告された。元々高齢者施設の入所者は、約 80～90 歳と高齢で、要介護度が 4～5 と高く、基礎疾患も多い上に、集団生活をしているため、100 人以上のクラスターとなることも稀ではなく、一度

感染者のクラスターが発生すると一気に重症度が高い患者が出現し、地域医療を逼迫させる主要な原因となっている。

2020年11～12月にCOVID-19によるクラスターが観察された新潟県の高齢者施設Aを調査対象とした。保健所の積極的疫学調査の結果、最終的なPCR陽性率(attack rate)は、職員と入所者を合わせて35%(63/178人)であった。

本研究の第1目的は、クラスター発生の約半年後の感染者(PCR陽性者)と非感染者の、SARS-CoV-2の抗N IgG抗体(N抗体)と抗S IgG抗体(S抗体)の抗体保有率を、職員(成人)と入所者(高齢者)に分けて比較することである。抗体価測定の際に2つの抗体価測定法(CLIA法—アボットとELISA法—デンカ)を用いたため、その結果を比較した。さらにPCRの結果を元に、抗N抗体及びS抗体の感度・特異度を算出した。

本研究の第2目的は、新型コロナワクチン接種後の免疫原性の評価である。mRNAワクチン2回接種後、数ヶ月経過した後に採血し、感染者と非感染者で抗体価を比較した。

B. 研究方法

1. 2020年11月に新型コロナのクラスターが発生した、新潟市内高齢者施設Aの入居者及び職員(医師、看護師、介護士、事務職など)を対象に、インフォームドコンセントを得た後に、1回目:2021年4月(感染クラスター発生半年後でありワクチン接種前)、2回目:2021年10月(ワクチン接種3～5ヶ月後)の採血を実施した。採血の際に、年齢、性別、基礎疾患、新型コロナワクチン接種の有無などを聴取した。なお、PCRの検査結果や患者転帰は、新潟市保健所から情報を得た。

2. 採取された血清検体を対象に、以下に示す2つの検査法を適用してSARS-CoV-2のヌクレオカプ

シド(N)及びスパイク(S)蛋白に対するIgG抗体の測定を実施した。

検査法①: ABBOTT SARS-CoV-2 IgG assay (Abbott Laboratories, Illinois, USA) (アボット) CLIA法(化学発光免疫測定法)で測定する。抗N抗体で1.4 Index (S/N ratio)以上、抗S抗体で50 AU/mL以上で陽性と判定。

検査法②: DENKA SARS-CoV-2 IgG assay (DENKA, Tokyo, Japan) (デンカ) ELISA法で測定する。抗N抗体で30 BAU/mL以上、抗S抗体で90 BAU/mL以上で陽性と判定。

(倫理面への配慮) 研究計画と対象者へのインフォームドコンセントの取得について、新潟大学倫理委員会で承認を受けた(2020-0429)。

C. 研究結果

クラスター発生の約5ヶ月後の2021年4月に、調査に同意した103名(入居者41人、職員62人)を対象として、疫学調査と採血を行った。なお、クラスター発生時にこの施設に在籍していたのが178名(入居者97名、職員81名)であったが、最終的に、参加辞退、退所や退職などの理由で、当初の57.8%(103名)のみが調査に参加した。

流行初期における施設内の伝播動態を把握するため、調査に参加し、症状発症日が確認できた感染者29例(46.0%、29/63名)をもとに疫学曲線を作成した(職員21名、入居者8名)(図1)。2020年11月10日に1人の入居者(index case)の症状発現により流行が始まり、2020年11月15日にピークを迎え、2週間ほどで施設内の流行終息が観察されており、単一暴露源から短期間で感染が広がった可能性が示唆された。

本研究の調査対象者は(感染者と非感染者あわせ)、103人のうち62人(60.1%)が職員であり、41人(39.9%)が入居者であり、職員が比較的多かった(表1)。年齢中央値は、職員が49.0歳(四分位範囲[IQR]:35.3-55.8)、入居者が90.3歳(IQR:86.0-94.0)であり、ほとんどの調査対象者が女性であった(職員と入居者の両方で、人口性比は約1:9)。職員の職業は、介護者が大半を占め(37/62、60%)、次いで、看護師25%(14/62)、事務職11%(11/62)、医師4%(4/62)と続いた。

血清検体を採取できなかった2名を除く計101名について、クラスター発生から約半年後に抗N及び抗S IgG抗体価の測定を実施した(図2)。職員における抗N抗体価の陽性率は、デンカ法で9.7%(6/62)、アボット法で9.7%(6/62)であった(図2A)。職員の抗S抗体価はデンカ法で9.7%(6/62)、アボット法で12.9%(8/62)であった(図2B)。一方、入居者の抗N抗体価は、デンカ法で48.7%(19/39)、アボット法で41.0%(16/39)であった(図2C)。また、入居者の抗S抗体価は、デンカ法で48.7%(19/39)、アボット法で56.4%(22/39)であった(図2D)。これらの調査結果から、抗S抗体及び抗N抗体の両方において、職員よりも入居者の方が高い抗体価陽性率を示して、クラスター発生時に、入居者の感染が多かったことと一致していた。

RT-PCR検査結果を基準とした際の、デンカ法及びアボット法での感度・特異度をそれぞれ算出した(図3)。アボット法の抗N抗体の感度と特異度はそれぞれ67.0%と97.0%であり、抗S抗体価の感度と特異度は90.0%と96.0%であった。一方、デンカ法の場合、抗N抗体の感度と特異度はそれぞれ67.0%と90.0%であり、抗S抗体の感度と特異度はそれぞれ93.0%と97.0%であった。これらの結果から、デンカ法及びアボット法の両方で、抗N及び抗S抗体では感度及び特異度はほぼ一致していた。しかし、クラスター発生約半年後の時

点で、抗S抗体に比べて、抗N抗体の感度が低かった。

ワクチン2回接種3~6ヶ月後に採血が可能であった93名(職員56名、入居者37名)を対象に、アボット法による抗S IgG抗体価の経時的変動の解析結果を提示した(図4)。PCR陽性入居者における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で1,280.8 AU/mL、2回接種後で15,942.6 AU/mLであり、ワクチン接種後に約12.4倍上昇した。PCR陰性入居者における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で39.1 AU/mL、2回接種後で1406.8 AU/mLであり、接種後に約35.9倍上昇した。接種前のPCR陽性入居者の抗体価は陰性入居者の32.8倍であり、2回接種後PCR陽性入居者の抗体価は陰性入居者の11.3倍であった。

PCR陽性職員における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で1475.6 AU/mL、2回接種後で8075.6 AU/mLであり、抗体価が5.5倍上昇した。PCR陰性職員における抗体価の平均値は、ワクチン接種前で13.0 AU/mL、2回接種後で1417.0 AU/mLであり、100.9倍上昇した。また、接種前のPCR陽性職員の抗体価は陰性職員の113.5倍であり、2回接種後PCR陽性職員の抗体価は陰性職員の5.70倍であった。

D. 考察

本研究では、新潟県の高齢者施設の入居者及び職員から採取した血清検体を用いて、N及びS蛋白を標的とした抗SARS-CoV-2 IgG抗体を2種類の検査法(デンカのELIZA法およびアボットのCLIA法)で定量的に測定した。その結果、本課題を通じて2つの示唆が得られた。1つ目は、この高齢者施設でのクラスターが、単一暴露源から短期間で伝播が拡大した可能性が示唆された。発生約半年後においても、入居者、職員の抗S及びN IgG抗体陽性率がそれぞれ約50.0%、10.0%程度であり、この結果は発生当初のPCRの検査結果と

ほぼ一致していた。また、その際の抗 S 抗体については、CLIA 及び ELISA のいずれの測定法でも PCR に対して高い感度及び特異度を示し、自然感染から約半年経過しても抗 S 抗体価は PCR 検査の結果と一致していた。一方で、抗 N 抗体では、いずれの測定法でも、PCR に対して 90.0%以上の高い特異度を示したが、感度が 67.0%と低いことがわかった。2 つ目に、2 回目ワクチン接種後の抗体価が、既感染者は未感染者より高い可能性が示唆された。

本研究で報告したように、クラスターが起きた高齢者施設における入居者の陽性率の高さは、多くの脆弱な介護施設入居者が特に影響を受けやすいことを示している。今回の結果と整合して、同時期の英国の 201 の長期療養施設の約 4,500 人以上の入居者及び職員の抗体価を測定した大規模なコホート研究では、過去 11 カ月間の陽性率が、入居者で 34.6% (95%信頼区間 [CI]: 29.6, 40.0%)、職員で 26.1% (95% CI: 23.0, 29.5%) であり、入居者における陽性率が比較的高くなることが指摘された (Krutikov et al, Lancet Healthy Longev, 2022)。この理由は、居住者が職員よりも脆弱であるためより重度の感染を経験している可能性や、長期間の集団生活をしているためと推察される。今回の血清疫学的調査では、SARS-CoV-2 が閉鎖的な環境において脆弱なコミュニティに浸透しうることを、潜在的な感染源から入居者を守り、感染が持ち込まれた場合に発生規模を最小限に抑え、重症化を抑えるためワクチン接種が必須であることが改めて示された。感染・重症化阻止の指標として、抗体価調査を行う意義は大きい。

2 回目ワクチン接種後の IgG 抗体価が、既感染者は未感染者より高く、成人のみならず、高齢者において、既感染者ではワクチンによりブースター効果が認められることは、たとえ高齢者であってもワクチン接種を推奨する重要な根拠となる。実際、海外からの先行文献では、医療従事者の既往

感染患者でワクチン接種後の特異的中和抗体価が非感染者に比べて高くなるとされ、感染後のワクチン接種が、その後の感染に対する防御をさらに高めると推論されている (Alexis et al, EClinicalMedicine, 2021; Gabriele et al, N Engl J Med, 2021)。本研究の知見は、2 回目のワクチン投与を受けた既感染者の、SARS-CoV-2 に対する液性免疫が、未感染者よりも大きい可能性を示唆するものだが、より決定的な結論を得るには、既感染者に対する 3 回目以降のブースター効果を併せて、今後のさらなる経時的な解析が必要である。

E. 結論

本知見は、新型コロナウイルス感染症の流行対策を計画・評価するために、脆弱な介護施設の保護の再考や、その強化の必要性を示唆するものである。今後、同一施設内での 3 回目以降のブースター接種が、患者集団に与える影響を、スタッフと高齢者に対して、IgG 抗体価の推移を検討していく予定である。

謝辞：調査にご協力いただきました新潟市内の高齢者施設 A のスタッフの皆様、抗体価測定に関してご協力いただいた新潟医療センター内藤眞先生、およびデンカ株式会社に感謝申し上げます。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Wagatsuma K, Sato R, Yamazaki S, Iwaya M, Takahashi Y, Nojima A, Oseki M, Abe T, Phyu WW, Tamura T, Sekizuka T, Kuroda M, Matsumoto HH, Saito R. Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introductions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Niigata City, Japan, Between February and May 2020. *Front Microbiol.* 2021 Oct 28;12:749149. doi: 10.3389/fmicb.2021.749149. PMID: 34777297; PMCID: PMC8581661.

2. Wagatsuma K, Koolhof IS, Shobugawa Y, Saito R. Decreased human respiratory syncytial virus activity during the COVID-19 pandemic in Japan: an ecological time-series analysis. BMC Infect Dis. 2021 Aug 3;21(1):734. doi: 10.1186/s12879-021-06461-5. PMID: 34344351; PMCID: PMC8329631.

2. 学会発表

1. 我妻奎太、田村務、黒田誠、齋藤玲子. 新潟市における新型コロナウイルス感染症流行初期の疫学的特徴とゲノム解析. 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会第68回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会: 2021/10 (口頭)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. 高齢者施設におけるクラスター時の疫学曲線

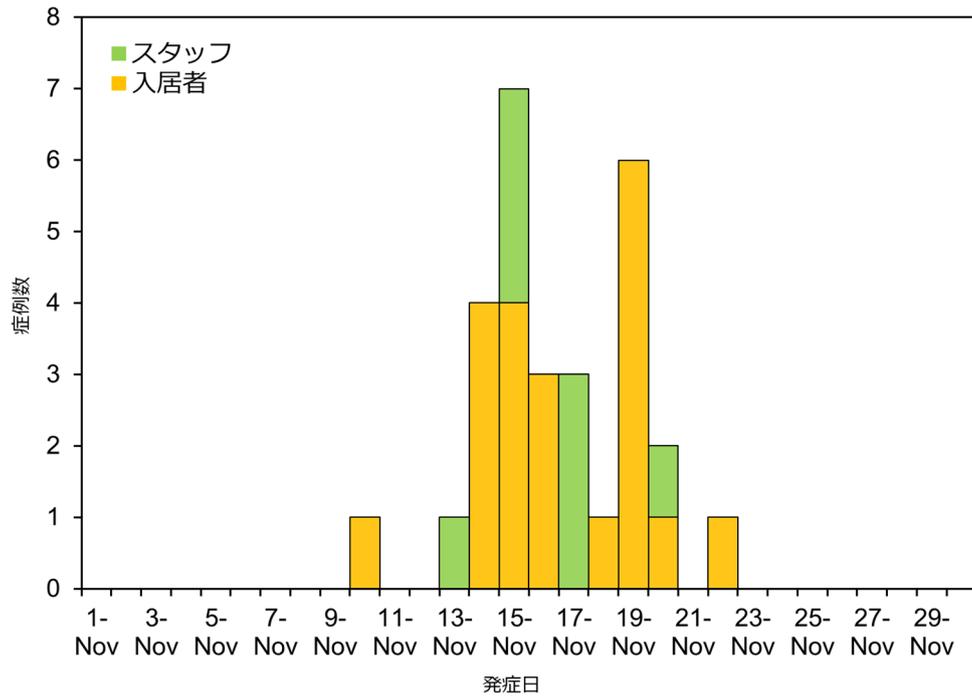


図2. 2021年4月におけるワクチン接種前の1回目の血清疫学調査の結果

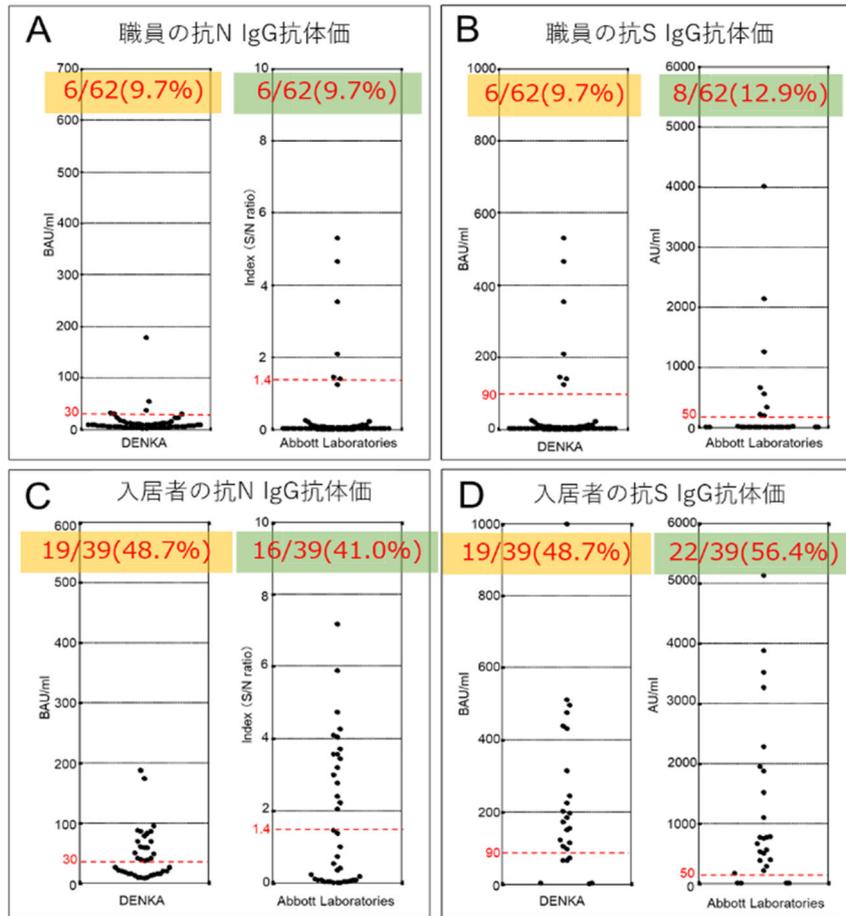
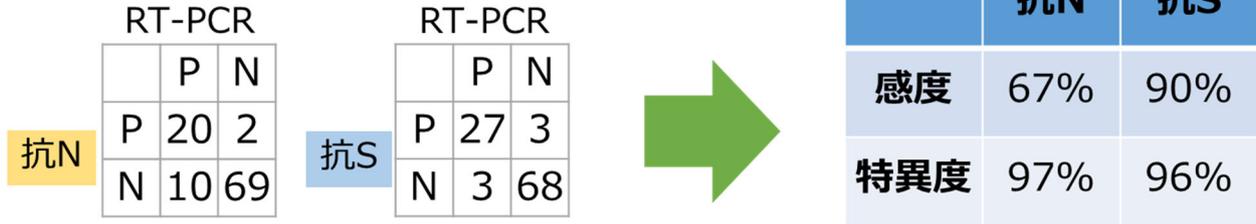


図3. デンカ法及びアボット法の感度・特異度

アボット法



デンカ法

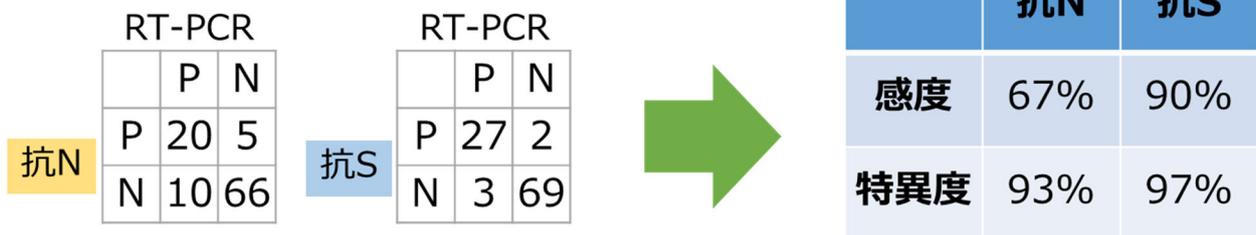


図4. アボット法のワクチン2回接種3~6ヶ月後の抗S抗体価推移(n=93)

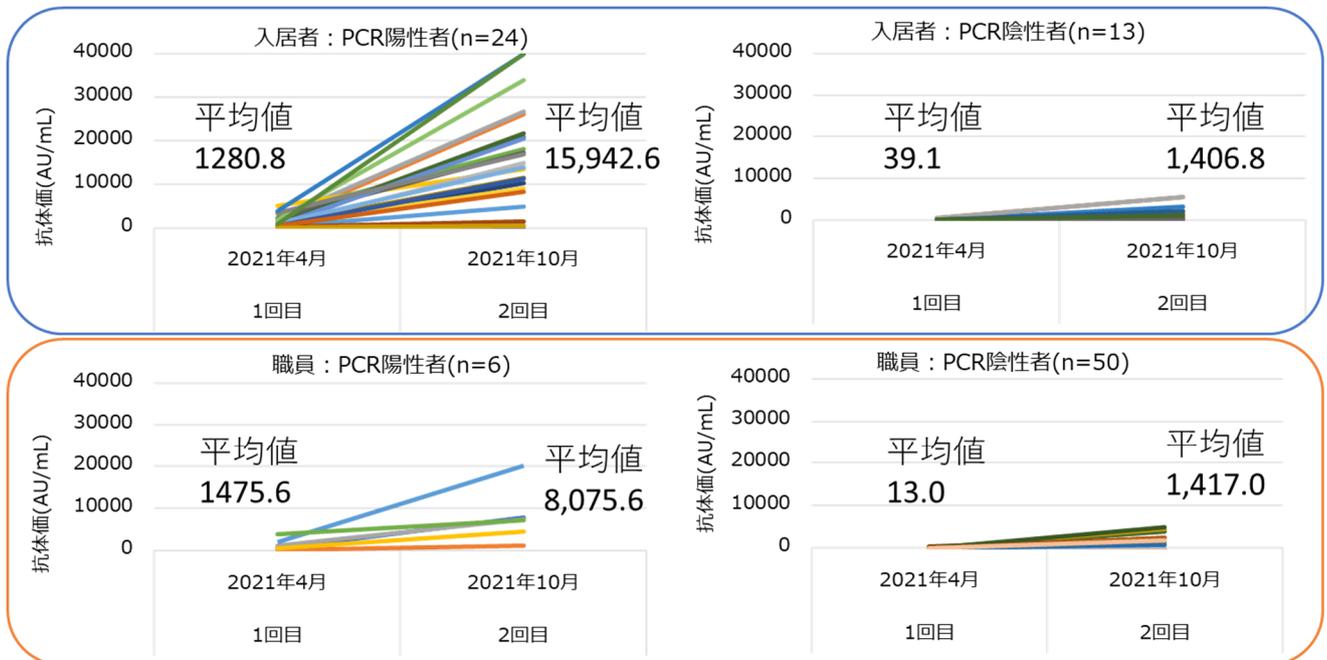


表 1. 研究対象集団の特性 (n=103)

特徴	職員 (n=62, 60.1%)	入居者 (n=41, 39.9%)
	n (%)	n (%)
年齢 (歳)、平均 ± 標準偏差 [中央値、四分位範囲]	47.1 ± 12.3 [49.0、35.3–55.8]	90.3 ± 7.2 [90.0、86.0–94.0]
年齢群 (歳)		
0–9	0(0)	0(0)
10–19	0(0)	0(0)
20–29	6(10)	0(0)
30–39	15(24)	0(0)
40–49	12(19)	0(0)
50–59	19(31)	0(0)
60–69	10(16)	0(0)
70–79	0(0)	4(10)
80–89	0(0)	13(32)
90–99	0(0)	21(51)
≥100	0(0)	3(7)
性別		
男性	10(16)	4(10)
女性	52(84)	37(90)
職業		
医師	4(4)	-
看護師	14(25)	-
介護者	37(60)	-
事務職	7(11)	-

RESEARCH

Open Access



Decreased human respiratory syncytial virus activity during the COVID-19 pandemic in Japan: an ecological time-series analysis

Keita Wagatsuma^{1*}, Iain S. Koolhof², Yugo Shobugawa³ and Reiko Saito¹

Abstract

Background: Non-pharmaceutical interventions (NPIs), such as sanitary measures and travel restrictions, aimed at controlling the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), may affect the transmission dynamics of human respiratory syncytial virus (HRSV). We aimed to quantify the contribution of the sales of hand hygiene products and the number of international and domestic airline passenger arrivals on HRSV epidemic in Japan.

Methods: The monthly number of HRSV cases per sentinel site (HRSV activity) in 2020 was compared with the average of the corresponding period in the previous 6 years (from January 2014 to December 2020) using a monthly paired *t*-test. A generalized linear gamma regression model was used to regress the time-series of the monthly HRSV activity against NPI indicators, including sale of hand hygiene products and the number of domestic and international airline passengers, while controlling for meteorological conditions (monthly average temperature and relative humidity) and seasonal variations between years (2014–2020).

Results: The average number of monthly HRSV case notifications in 2020 decreased by approximately 85% ($p < 0.001$) compared to those in the preceding 6 years (2014–2019). For every average ¥1 billion (approximately £680,000/\$9,000,000) spent on hand hygiene products during the current month and 1 month before there was a 0.29% ($p = 0.003$) decrease in HRSV infections. An increase of average 1000 domestic and international airline passenger arrivals during the previous 1–2 months was associated with a $3.8 \times 10^{-4}\%$ ($p < 0.001$) and $1.2 \times 10^{-3}\%$ ($p < 0.001$) increase in the monthly number of HRSV infections, respectively.

Conclusions: This study suggests that there is an association between the decrease in the monthly number of HRSV cases and improved hygiene and sanitary measures and travel restrictions for COVID-19 in Japan, indicating that these public health interventions can contribute to the suppression of HRSV activity. These findings may help in public health policy and decision making.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, HRSV, NPIs, Epidemics

* Correspondence: waga@med.niigata-u.ac.jp

¹Division of International Health (Public Health), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, 1-757 Asahimachi dori, Chuo-ku, Niigata City 951-8510, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

The human respiratory syncytial virus (HRSV) is an infection of the respiratory tract which causes clinically severe pneumonia in young children and bronchitis in infants [1]. Globally, acute lower respiratory tract infections (ALRIs) caused by HRSV lead to the deaths of approximately 70,000 children under the age of 5 years annually, and with approximately 3.4 million people requiring hospitalization worldwide [2, 3]. Recently, the global burden of disease caused by HRSV has become more apparent, not only in infants and young children, but also in the elderly (≥ 65 years); furthermore, no effective vaccine has yet been developed, leaving a significant clinical impact [4, 5].

The coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is currently an unprecedented global pandemic [6, 7]. As of late February 2021, more than 108.2 million confirmed cases of COVID-19 have been reported worldwide, with over 2.3 million deaths [8]. Japan experienced three COVID-19 epidemic peaks by October 2020 [9], an increase in cases was expected, and an effective approach to slow the spread of the virus was sought-after.

The adoption of non-pharmaceutical interventions (NPIs), including sanitary measures and travel restrictions, is crucial for reducing the transmission of respiratory infections such as COVID-19, especially before effective vaccines become widely available [10–13]. The World Health Organization (WHO) has recommended NPIs such as hand hygiene, social distancing measures, and use of face masks to reduce COVID-19 transmission [14]. These hygiene measures provide a good opportunity to promote universal disease control and prevention measures in local communities [15].

Interventions aimed at reducing the impact of the COVID-19 pandemic may potentially affect the epidemic dynamics of other respiratory infections [16]. In Japan, contagious viral respiratory diseases such as seasonal influenza and HRSV commonly cause epidemics. For seasonal influenza, a downward trend was reported in Brazil, Singapore, Taiwan, and Japan during the COVID-19 pandemic, indicating that seasonal influenza activity was less in 2020 than in previous years [16–20]. Even in the southern hemisphere, such as Australia, no historical summer outbreaks were reported, and seasonal influenza activity was low [21]. Evidence reporting the potential effect of public health interventions during the COVID-19 pandemic on the reduction of HRSV activity is scarce and unclear.

To understand the potential effect of NPIs for COVID-19 prevention on HRSV activity in Japan, epidemiological analysis of the transmission dynamics of HRSV in relation to NPI indicators is needed. The

potential effects of increased hygiene practices and decreased human movement brought about by the COVID-19 pandemic may extend to the reduction of other viral infections at the local level. The main aim of the present study is to determine the effects of NPIs on HRSV activity. Here, we compared HRSV activity in Japan during 2020 to that in the preceding 6 epidemiologic years (2014–2019) to identify the current characteristics of HRSV activity. We further investigated associations between HRSV activity and the indicators for NPIs, such as the sale of hand hygiene products and the number of international and domestic airline passenger arrivals over the study period (2014–2020). This study provides basic epidemiological information on whether adherence to NPIs for COVID-19 prevention contributed to the reduction of HRSV transmissibility in Japan in 2020.

Methods

National HRSV surveillance data

The HRSV epidemiological data used in this study was obtained from the Infectious Disease Weekly Report (IDWR), which was sourced from the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) data published by the National Institute of Infectious Diseases, Japan (NIID) under the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (MHLW) [22]. The MHLW manages approximately 3000 pediatric sentinel sites (i.e., hospitals and clinics) in Japan, which report the number of patients diagnosed with an HRSV infection on a weekly basis to the prefecture or municipal public health sectors in Japan [23, 24]. A confirmed case of HRSV infection is defined by a positive result in a rapid diagnostic test (RDT) kit licensed in Japan, or a laboratory confirmation such as virus isolation or antibody titer increase in paired sera according to the MHLW guidelines [25]. The number of sentinels assigned to each public health service area is determined based on population size: a public health centre with $< 30,000$ individuals has one sentinel, a centre with $30,000$ – $75,000$ individuals has two sentinels, and one with $> 75,000$ individuals has ≥ 3 sentinels, as determined by the following formula: $3 + (\text{population} - 75,000) / 50,000$ [26]. These sentinel sites forward clinical data to approximately 60 prefectural or municipal public health sectors, and these data are electronically reported to the NIID; the number of HRSV cases are released weekly through its online website. In this present study, we extracted the total number of HRSV cases per sentinel site (HRSV activity) at a national level in Japan reported in weeks 1–52, in 2014–2020 from the NESID. The monthly HRSV activity at national level in Japan were compiled based on these weekly HRSV data.

NPI indicators

Retail sales of hand hygiene products

To evaluate the level of hand hygiene behavior (i.e., potential effect of sanitary measures), we used data regarding the monthly retail sales of hand hygiene products (hand soap and ethyl alcohol) per ¥1 billion (approximately £6800,000/\$9,000,000) (unit: yen) as an explanatory variable in the models presented here. These were extracted from the statistics of production in the chemical industries under the Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan (METI) for the 7 epidemiologic years (2014–2020); these values were summed and used as an indicator of retail sales of hand hygiene products [27].

International and domestic airline passenger arrivals data

To evaluate the potential effect of travel restrictions, we used the data regarding the monthly number of international and domestic airline passenger arrivals per 1000 population (unit: person) in Japan for the 7 epidemiologic years (2014–2020) as an explanatory variable in the models used here. These data were sourced from the statistics of air transport from the Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism, Japan (MLIT) [28].

Meteorological data

Meteorological conditions such as average temperature (unit: °C) and relative humidity (unit: %) are thought to be significantly associated with the occurrence of the HRSV epidemic in the temperate regions of Japan [26]. Therefore, we used these meteorological data (monthly average temperature and relative humidity) published by the Japan Meteorological Agency (JMA) as explanatory variables in the models presented here [29]. Monthly meteorological data collected from meteorological observatories situated in the prefectural capital city were used for each prefecture. We extracted the monthly average temperature and relative humidity for the 7 epidemiologic years (2014–2020). There were two meteorological observatories with missing data on relative humidity. Therefore, we selected observatories at the nearest distance (≤ 50 km) from the prefectural capital by substitution. Using the monthly meteorological data for each prefecture, the average temperature and relative humidity over the whole of Japan were calculated.

Statistical testing and modeling approach

First, we conducted a descriptive analysis of the study period (2014–2020) to identify the characteristics of the dataset included in this study. Specifically, we visualized time-series seasonal variations in the number of HRSV cases per sentinel site (HRSV activity), NPI indicators (retail sales of hand hygiene products, and the number of international and domestic airline passenger arrivals),

and meteorological conditions (average temperature and relative humidity) during the study period. We then compared monthly HRSV activity in 2020 with the average HRSV activity in the corresponding period in the 6 preceding epidemiologic years (January 2014–December 2020) using a monthly paired *t*-test.

In the construction of the predictive model, several steps were taken to build a robust and reliable model. Prior to constructing the model, we checked the probability distribution of the monthly number of HRSV cases per sentinel site at the national level (normality examined by the Shapiro-Wilk test) (Additional file 1: Figure S1) and assessed the linearity between HRSV activity with each independent variable. We adopted a generalized linear regression model (GLM) with gamma distribution and log link function, allowing for overdispersion, to investigate the association between monthly HRSV activity and NPIs (retail sales of hand hygiene products and the number of international and domestic airline passenger arrivals), while adjusting for meteorological conditions (monthly average temperature and relative humidity) and seasonal variations. The monthly number of HRSV cases per sentinel site (continuous) was the dependent variable, and monthly retail sales of hand hygiene products per ¥1 billion (continuous), monthly number of international and domestic airline passenger arrivals per 100,000 population (continuous), and meteorological conditions (monthly average temperature and relative humidity) (continuous) were included as explanatory variables. Furthermore, the model was adjusted by using year variables (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, and 2020) (category) as a covariate to control seasonal variation. The goodness-of-fit of the predictive model was assessed in a combined way using the dispersion parameter (α) and the Akaike Information Criterion (AIC) [30, 31]. α is the variance parameter of the model, an α value of less than 1.5, suggests that the deviation of the observed data from the model is not too large (i.e., the model fits the observed data well). Although there is no theoretical basis for this criterion, it has been shown that $\alpha < 1.5$ can significantly improve the degree of overdispersion [31, 32]. In the present analysis, the overdispersion of each model was mitigated using gamma distribution to ensure that α was less than 1.5. Generally, the best model with a lower AIC value is preferred as it achieves a more optimal combination of goodness-of-fit and parsimony. AIC was calculated as $-2\ln(L) + 2K$ where $\ln(L)$ is the maximum value of the log-likelihood function of the predictive model and k represents the number of parameters.

All explanatory variables included in the predictive model were examined for multicollinearity using Spearman's rank-order correlation coefficient (ρ). If the variables were found to be highly correlated ($|\rho| > 0.8$) [33],

we selected the variable with the strongest statistical correlation with the dependent variable and discarded the other variables. In the present analysis, no variables showing a strong correlation were observed (Additional file 1: Table S1).

Additionally, we considered lags (delays in effect) of up to 4 months from several previous studies [34–40]. Specifically, Spearman's rank-order correlation coefficients between the monthly number of HRSV cases per sentinel site and the retail sales of hand hygiene products, the number of international and domestic airline passenger arrivals, and meteorological conditions (monthly average temperature and relative humidity) with lags of 0–4 months were considered. Since including all relevant lags in the model could lead to significant collinearity, a new explanatory variable was created using the moving averages of the two lags that had the greatest significant correlation coefficient and were incorporated into the final predictive model [41, 42]. Based on analysis results, we created new explanatory variables: moving average of retail sales of hand hygiene products for the current month and to 1 month (lag 0–1 months average), moving average of domestic airline passengers and international airline passenger arrivals for 1 month and 2 months (lag 1–2 months average), moving average of average temperature for 3 months and 4 months (lag 3–4 months average), and moving average of relative humidity for 1 month and 2 months (lag 1–2 months average), and developed a final predictive model that takes these into account (Additional file 1: Table S2).

In summary, the predictive model was conceptualized using the following formula:

$$Y_t | E_Y \sim \text{Gamma}(E_Y) \quad (1)$$

$$\ln(E_Y) = \beta_1 f(NPI_{s,t}) + \beta_2 f(T_t) + \beta_3 f(RH_t) + \text{Year}_i + \eta_i \quad (2)$$

where Y_t is the outcome series and E_Y is the expected time-series of the monthly HRSV activity. $f(NPI_{s,t})$ is the moving average of the two lags that had the greatest significant correlation coefficient of monthly NPI indicators (retail sales of hand hygiene products, the number of international and domestic passenger arrivals) with HRSV activity with a lag of 0–4 months; $f(T_t)$ and $f(RH_t)$ indicate moving averages of the two lags that had the greatest significant correlation coefficient of monthly average temperature and relative humidity, respectively, with HRSV activity with a lag of 0–4 months. The terms β_1 , β_2 , and β_3 indicate regression coefficients, Year_i represents indicator variables of year, and term η_i corresponds to the intercept.

Four final predictive models were constructed to evaluate the direct effects of each NPI indicators. Model 0 is a base model adjusted for meteorological and year variables. Models 1, 2, and 3 used the same variables as

Model 0, plus the retail sales of hand hygiene products, the number of domestic airline passenger arrivals, and the number of international airline passenger arrivals, respectively. Regression coefficients and p -values were calculated for each predictive model. To examine the robustness of the main findings, after establishing the final model using the process outlined above, we performed sensitivity analyses for the main analyses with a long lag period for each NPI indicator, depending on the lag effect selection. Statistical significance was set at p -value of less than 0.05, on a two-tailed test. All analyses were performed using STATA 15.1 software (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Ethical considerations

The present ecological study analyzed publicly available data. As such, the datasets used in our study were de-identified and fully anonymized in advance, and the analysis of publicly available data without any identifiable information does not require ethical approval.

Data sources

An anonymized dataset that enables the replication of the analysis are publicly available (sources are mentioned in Methods and References). Datasets generated during the study are available on request from the corresponding author.

Results

Long-term monthly seasonal variations in HRSV activity, NPI indicators, and meteorological conditions during 2014–2020

Figure 1a shows the monthly number of HRSV cases per sentinel site (HRSV activity) in Japan for the 7 epidemiologic years (2014–2020), illustrating the decrease in HRSV activity during the COVID-19 pandemic in 2020. Typically, HRSV follows a seasonal pattern, with HRSV cases peaking in the winter months (November–March) in temperate regions, such as Japan. The average monthly HRSV activity was relatively similar each year: 3.69 cases in 2019, 3.19 cases in 2018, 3.68 cases in 2017, 2.83 cases in 2016, 3.18 cases in 2015, and 2.66 cases in 2014; however 2020 showed the lowest incidence with 0.47 cases. Specifically, the average number of HRSV cases during January–December 2020 decreased by approximately 85% (paired t -test, $p < 0.001$) compared to those in the preceding 6 epidemiologic years (2014–2019). In addition, the monthly HRSV activity during the COVID-19 pandemic in Japan dramatically decreased from January to May 2020, with no major epidemic peaks observed in contrast to the previous years.

Monthly variation was observed in the retail sales of hand hygiene products, the number of international and

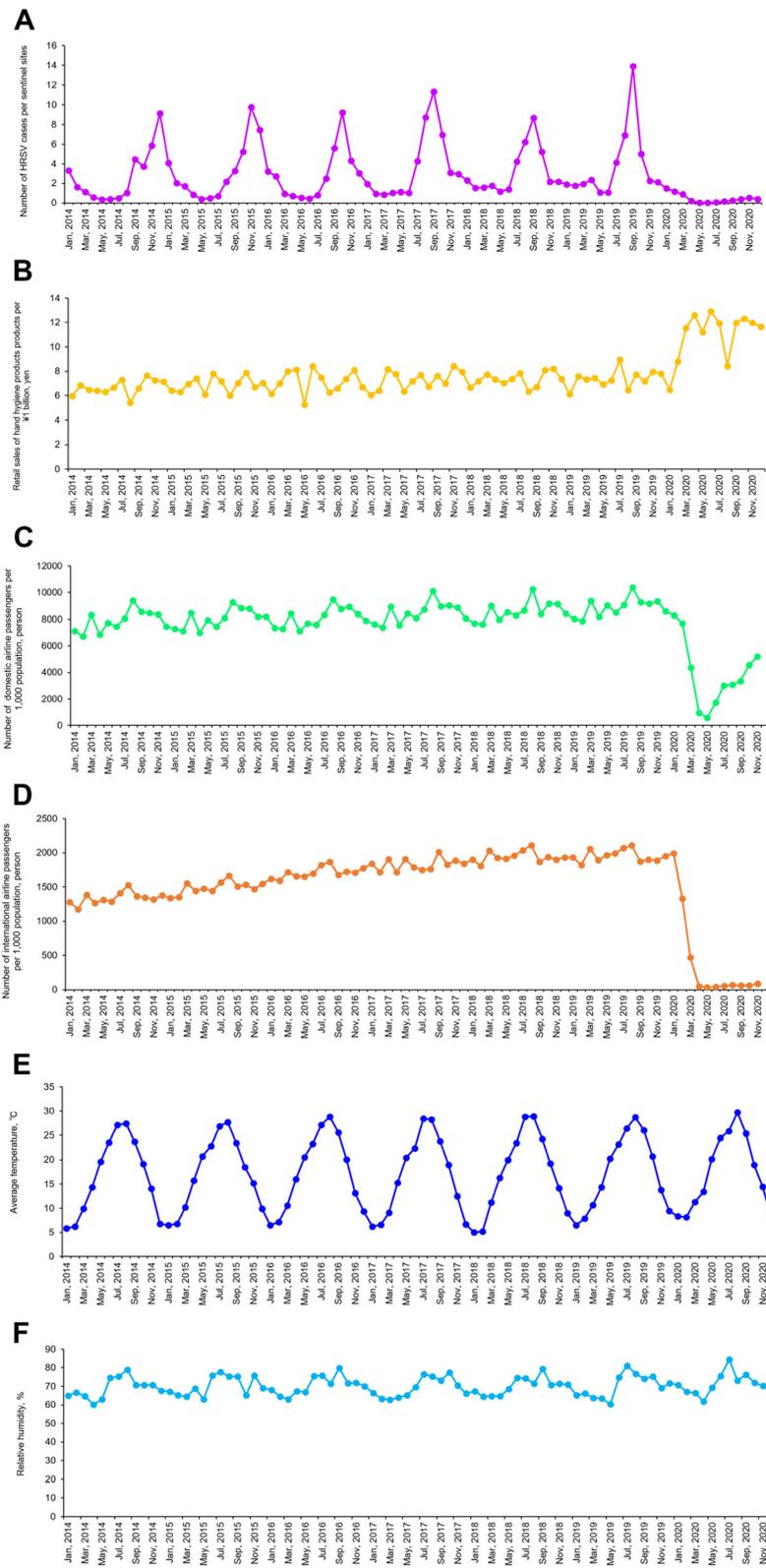


Fig. 1 (See legend on next page.)

(See figure on previous page.)

Fig. 1 Monthly seasonal variations of number of HRSV activity, NPI indicators, and meteorological conditions during 2014–2020. **a** Monthly seasonal variations of number of HRSV cases per sentinel sites based on national HRSV surveillance data during 2014–2020. **b** Monthly seasonal variations of retail sales of hand hygiene products per ¥1 billion (unit: yen) during 2014–2020. **c** Monthly seasonal variations of number of domestic airline passengers per 1000 population (unit: person) during 2014–2020. **d** Monthly seasonal variations of number of international airline passengers per 1000 population (unit: person) during 2014–2020. **e** Monthly seasonal variations of average temperature (unit: °C) throughout Japan during 2014–2020. **f** Monthly seasonal variations of relative humidity (unit: %) throughout Japan during 2014–2020

domestic airline passenger arrivals, and meteorological conditions (monthly average temperature and relative humidity) during the study period (2014–2020) (Fig. 1b–f). The monthly retail sales of hand hygiene products, shown in Fig. 1b, has remained constant at approximately ¥7 billion (approximately £47,600,000/\$63,000,000) for the past 6 years (2014–2019), but a sharp upward trend was observed in January 2020. Specifically, there was a sharp increase between January and April 2020, a slight decrease in May, before an increase again in June and July which was sustained at approximately ¥11 billion (approximately £74,800,000/\$99,000,000). Monthly average number of domestic and international passenger arrivals was approximately 8.3 million and 1.7 million people respectively for the past 6 years, which declined sharply from January to May 2020. (Fig. 1c and d). In 2020, the number of both domestic and international airline passengers was low, but the former showed recovery from May onwards. The average temperature and relative humidity did not vary significantly throughout the study period (Fig. 1e and f). The average temperature peaks at approximately 27 °C in August of each year and the relative humidity was approximately 60–80% throughout the year.

Association between monthly HRSV activity and NPI indicators adjusted for meteorological conditions and seasonality during 2014–2020

Results of the time-series generalized linear gamma regression analysis for monthly HRSV activity are shown in Table 1. Regression analysis showed that retail sales of hand hygiene products and the number of international and domestic passenger arrivals were significantly associated with monthly HRSV activity after adjusting for meteorological conditions (monthly average temperature and relative humidity) and year variables (seasonality) during 2014–2020 (Table 1). We found that every average ¥1 billion increase spent on retail hand hygiene products during the current month and one month before (lag 0–1 months) was independently associated with a 0.29% decrease in the monthly HRSV activity (Model 1: coefficient -0.29 , $p = 0.003$, $\alpha = 0.47$). In contrast, in Models 2 and 3, an increase of an average 1000 domestic and international airline passenger arrivals during the 1 through the 2 months before (lag 1–2 months) was associated with a $3.8 \times 10^{-4}\%$ and $1.2 \times$

$10^{-3}\%$ increase in monthly HRSV activity, respectively (Model 2: coefficient 3.8×10^{-4} , $p < 0.001$, $\alpha = 0.30$; Model 3: coefficient 1.2×10^{-3} , $p < 0.001$, $\alpha = 0.32$). For the year variable in each model, 2020 was associated with a greater decrease in HRSV activity than in the other years (2014–2019).

Further investigations

We conducted sensitivity analyses to verify the robustness of our results. Specifically, we varied the lag time of each NPI indicator for a longer period and performed the same analysis outlined above. The results suggested that the long lag period for the retail sales of hand hygiene products was associated with a greater reduction in the HRSV activity compared to the main analysis (Additional file 1: Table S3). On the other hand, a longer lag period for domestic and international airline passenger arrivals was associated with a slightly smaller decrease in HRSV activity compared to the main analysis (Additional file 1: Tables S4–5). These sensitivity analyses confirm the robustness of the main analysis and our main findings were largely insensitive.

Discussion

In the present study, we assessed the association between HRSV activity and NPI indicators such as sanitary measures and travel restrictions, focusing on the acute effects of the COVID-19 pandemic. Despite the simplified assumptions, our results suggest that the NPIs in Japan may have had a positive impact on the transmission dynamics of HRSV. Specifically, the average monthly HRSV cases (HRSV activity) in 2020 decreased by approximately 85% compared with that of the previous 6 years (2014–2019). Notably, reductions in HRSV activity of 0.29%, $3.8 \times 10^{-4}\%$, and $1.2 \times 10^{-3}\%$ were independently associated with an increase per unit in the amount spent on retail sales of hand hygiene products at lag of 0–1 months and a decrease per unit in the number of domestic and international passenger arrivals at lag of 1–2 months, respectively. In 2020, we found a significant decrease in HRSV activity across multiple NPI indicators. Additionally, our results suggest that there may be a long-term temporal association between HRSV activity and NPIs, i.e., the effect of these NPIs on HRSV activity does not necessarily mean that they had an effect only within this follow-up period (2014–2020). Our results

Table 1 Regression coefficient for HRSV activity: the results of a multivariate analysis

Variable	Lag (months) ^a	Model 0 ^b		Model 1 ^c		Model 2 ^d		Model 3 ^e	
		Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p	Coef.	p
NPI indicator									
Retail sales of hand hygiene products ^f	0–1			−0.29	0.003				
Domestic airline passenger arrivals ^g	1–2					3.8 × 10 ^{−4}	< 0.001		
International airline passenger arrivals ^h	1–2							1.2 × 10 ^{−3}	< 0.001
Other covariates									
Average temperature ⁱ	3–4	0.06	< 0.001	0.06	< 0.001	0.04	0.001	0.07	< 0.001
Relative humidity ^j	1–2	0.05	0.06	0.04	0.08	0.05	0.007	0.05	0.02
Intercept		−4.26	0.01	−1.89	0.32	−7.17	< 0.001	−5.82	< 0.001
Year									
2014		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
2015		0.20	0.52	0.20	0.51	0.24	0.33	0.09	0.72
2016		0.13	0.96	0.05	0.86	−0.02	0.91	−0.37	0.16
2017		0.49	0.13	0.60	0.06	0.30	0.24	−0.03	0.90
2018		0.47	0.16	0.57	0.08	0.24	0.34	−0.23	0.44
2019		0.53	0.11	0.68	0.04	0.18	0.48	−0.20	0.49
2020		−1.55	< 0.001	−0.63	0.19	−0.66	0.04	−1.07	0.001
Model statistics									
α		0.50		0.47		0.30		0.32	
AIC		3.63		3.60		3.47		3.50	

Abbreviations: Coef. regression coefficient, se standard deviation, AIC Akaike information criterion, α dispersion parameter

^a Moving average

^b Adjusted for monthly average temperature at a lag of 3–4 months, monthly relative humidity at lag a of 1–2 months, and year variables (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, and 2020)

^c Generalized linear gamma regression model adjusted for the monthly retail sales of hand hygiene products per ¥1 billion at a lag of 0–1 months, monthly average temperature at a lag of 3–4 months, monthly relative humidity at a lag of 1–2 months, and year variables (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, and 2020)

^d Generalized linear gamma regression model adjusted for monthly number of domestic airline passenger arrivals per 1000 population at a lag of 1–2 months, monthly average temperature at a lag of 3–4 months, monthly relative humidity at a lag of 1–2 months, and year variables (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, and 2020)

^e Generalized linear gamma regression model adjusted for number of international airline passenger arrivals per 1000 population at a lag of 1–2 months, monthly average temperature at a lag of 3–4 months, monthly relative humidity at a lag of 1–2 months, and year variables (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, and 2020)

^f Retail sales of hand hygiene products per ¥1 billion (unit: yen)

^g Number of domestic airline passenger arrivals per 1000 population (unit: person)

^h Number of international airline passenger arrivals per 1000 population (unit: person)

ⁱ Average temperature (unit: °C)

^j Relative humidity (unit: %)

support our hypothesis that sanitary measures (such as hand hygiene products) and travel restrictions imposed to control the COVID-19 pandemic may have potentially reduced the HRSV transmissibility and provide further insights into their public health benefits.

To our knowledge, studies investigating the association between HRSV activity and NPI indicators, including the sale of retail of hand hygiene products and international and domestic airline passengers during the COVID-19 pandemic, have been scarce to date. However, Cowling et al. reported that various NPIs used during the COVID-19 pandemic in Hong Kong may have had a significant effect on the seasonal influenza epidemic [43]. Specifically, seasonal influenza transmission decreased significantly after social distancing measures were implemented and population behavior changed, with the rate

of infections in the community decreasing by 44%. They also reported that 85% of respondents avoided crowds and 99% said they wore a face mask when they went out during the study period. A study including two hospitals in Finland showed a significant reduction in seasonal influenza and HRSV cases in children after a national lockdown, suggesting an immediate effect of social distancing [44]. Similarly, in Japan, it has been suggested that widespread promotion of personal protective measures, such as wearing masks and hand washing, since the beginning of the epidemic may have significantly reduced the transmissibility of seasonal influenza [45–48]. Based on the above effects of NPIs, we speculate that the Japanese government’s NPI strategy may have also contributed to reducing the HRSV transmission. The reasons for the reduction in HRSV transmission observed

in this study were multifactorial, as it was difficult to isolate the effects of sanitary measures and travel restrictions, which were examined in this study. These NPI strategies are effective in reducing viral transmission in the community, but convincing evidence to support their effectiveness is currently lacking. Further detailed long-term studies are needed to clarify the causal relationships and complex interactions.

The implementation of hand hygiene strategies, which is feasible and recommended for use in a variety of settings, is one of the interventions that can contribute to the achievement of sustainable development goals (SDGs) [49, 50]. These interventions have been introduced in various countries and are considered an important strategy. Two previous systematic reviews and meta-analyses of local communities in low-income and middle-income countries have estimated that hand hygiene may reduce the transmission of respiratory infections by approximately 16 and 21%, respectively [51, 52]. Unlike for seasonal influenza, no licensed prophylactic vaccine has been developed and supplied to date for HRSV. With regards to drugs targeted against HRSV, palivizumab (anti-HRSV antibody), the humanized monoclonal antibody to HRSV fusion (F) protein, is currently limited to passive vaccination for the prevention of severe disease [2, 53, 54]. Therefore, as a vaccine has not yet been developed, thorough hand hygiene can be an important intervention to reduce person-to-person transmission of HRSV, thus preventing an epidemic. Importantly, our preliminary findings suggest a possible contribution of sanitary measures to the reduction of HRSV activity in Japan; however, no information is available for other regions or countries. The effects of hand hygiene in other regions and countries with different socio-economic statuses may differ from those in Japan [55, 56]. Recognizing the importance of hand hygiene, timely surveillance, and further detailed studies at individual- and community-level are needed to assess the differences in the effectiveness after the COVID-19 pandemic in Japan.

It is important to note that in the present study, we focused on the association between human mobility, such as domestic and international airline passengers, and the transmission dynamics of HRSV. In particular, a major shift in the occurrence of HRSV has been observed in Japan since around 2016 [26]; although there are reports suggesting a possible association with international passengers [57, 58], there are currently no reports directly assessing this. The effect of the COVID-19 pandemic has led to a number of previous studies highlighting the effect of international travel restrictions on COVID-19 activity [59–63], providing an excellent opportunity to consider the effect of human mobility on other respiratory infectious diseases. Especially in small island

countries such as Japan, quarantine at a border (i.e., travel restrictions) may contribute significantly to preventing the arrival of the virus (or at least delay the arrival) [64]. However, there are a limited number of studies reporting the effects of domestic travel restrictions on the virus spread. A recently published report by Murano et al., quantifying the effect of domestic travel restrictions and COVID-19 spread in Japan, provides interesting insights into the transmission dynamics of other respiratory infections, including HRSV [65]. Specifically, transmission dynamics varied in the degree of reduction in the number of passengers and the centrality of each prefecture in the public transport network (e.g., car, train, ship, airline network), assuming that traffic restrictions were in place. The relative risk reduction in most prefectures (approximately 35–48%), as reported by Murano et al., suggests that the degree of passenger volume has a significant effect on risk reduction and concluded that the optimal size of the reduction may depend strongly on the domestic network. In our study, both international and domestic travel contributed to a significant reduction in HRSV activity after adjustment for other covariates. Strategies to restrict the airline network may reduce the risk of HRSV transmission at certain risk-sensitive airports. This study provides an important perspective on how restrictions on international and domestic human mobility may affect HRSV activity.

We have noted that the transmission dynamics of HRSV in Japan in 2020 were very different from previous years, and would like to add that similar trends (i.e., decline) in other infectious and non-infectious respiratory diseases have been reported in many countries, including Japan, Brazil, Pakistan, Germany, Taiwan, Singapore, and China [17–21, 66–74]. In these regions, in addition to HRSV and seasonal influenza, tuberculosis, rubella, norovirus, pertussis, diphtheria, Epstein-Barr virus, pneumonia, and influenza mumps have been reported to be reduced by an average of $\geq 70\%$, suggesting a contribution of NPIs to these phenomena [17–21, 66–74]. It is important to quantify the impact of NPIs on the transmission dynamics of infectious and non-infectious respiratory diseases in the future.

The findings of this study should be interpreted in the context of several limitations. First, it should be noted that these are preliminary findings describing the acute effects of NPIs on HRSV activity in Japan, and this ecological analysis cannot prove a causal relationship. Second, this study used retail sales of hand hygiene products and domestic and international airline passengers as alternative indicators of NPIs using published data available in Japan. Therefore, it is possible that these alternative indicators do not reflect the actual effects of NPIs. Third, the present study did not examine

the effect of combining multiple strategies of NPIs on HRSV (e.g., effect modification by interaction term), and reports the independent effect of NPIs. Generally, it has been suggested that the effectiveness of NPIs may increase when multiple strategies are combined [39, 40]. Further detailed studies are needed to independently evaluate the effects of individual and multiple interventions and their complementarity on host susceptibility. Fourth, several other NPIs were not considered in this study, such as education, voluntary isolation, school closure, and voluntary mask wearing [75–78]. Cultural factors, such as social habits and family size, may influence the transmission of HRSV [79]. Other factors, such as the emergence of new viruses, the viral interference (i.e., inhibition of growth of one virus by another), and the development of immunity during the study period were not assessed. In particular, a new HRSV type A, ON1, has emerged and circulated worldwide in recent years [23, 80–82]. The emergence of such strains may affect the timing of HRSV epidemics. Furthermore, it has been suggested that the recent increase in reported cases of HRSV infections in Japan may be due to the increased frequency of testing and the expansion of insurance coverage for HRSV testing in late 2011. This may have influenced the true increase in HRSV activity in Japan. Indeed, the HRSV transmission dynamics may be obscured and regulated by these potential intrinsic factors, and detailed studies are needed to assess the direct effects of these factors. In particular, it would be useful to examine and analyze the effects of other specific NPIs (e.g., voluntary mask wearing and school closure) in sentinel sites where the data was collected. In this present study, we were unable to include these factors due to the lack of published available data relating to voluntary mask wearing and school closures at each sentinel site, as well as the considerable variation in the duration of coverage between prefectures for school closures. Further studies aimed at a prefectural-level are needed to quantify the extent to which these factors contribute to the transmission dynamics of HRSV between prefectures. Fifth, it is possible that the decline observed in Japan in 2020 was only the natural end of the HRSV epidemic. However, if we review the epidemic dynamics in Japan in previous years, the change in the rate of decline after 2020 is dramatic, suggesting that other factors are involved. Sixth, although average temperature and relative humidity were used as meteorological conditions in the present analysis, there may be other confounding factors that could be associated with HRSV activity (e.g., rainfall, wind speed, and air pollutants) [83, 84]. However, previous studies have suggested a consistent and strong association between HRSV activity and average temperature/relative humidity, which may have been a predictor with high explanatory power [35, 85]. Seventh,

because the present study focused on the transmission dynamics of HRSV nationwide in Japan, it was difficult to detect differences in the incidence of HRSV in specific regions during study period (2014–2020). However, our recent study that uses prefectural-level data showed that an earlier onset week of the HRSV epidemic season in Japan was associated with an increased number of inbound overseas travelers, supporting our present findings [58]. This previous research covers the period before the COVID-19 pandemic (2014–2017) and, in addition, does not take into account the effect of retail sales of hand hygiene products, which critically needs further detailed studies at the prefectural-level in Japan in post-pandemic period. Eighth, we were also unable to fully assess the association between the incidence of HRSV in specific regions during a downturn in retail sales of hand hygiene products or rebound in domestic travel because our study focused on Japan nationwide, instead of individual prefectures. Indeed, small outbreaks were observed in some of Japan's southernmost prefectures, such as Okinawa in November and Kagoshima in October 2020, following the decline in retail sales of hand hygiene products that occurred around August 2020 and rebound in domestic travel that began around July 2020 [58]. However, no outbreaks of HRSV were observed in the rest of the country in Japan. Therefore, to identify the actual causes of these heterogeneous local outbreaks, it is necessary to consider a more detailed time-series analysis for each NPIs indicator at the prefectural-level in Japan. Finally, the epidemiological effects of NPIs have not yet been adequately quantified. For instance, the increase in local clusters of COVID-19 in remote prefectures in Japan should be considered [86–88], and the epidemiological impact of NPIs on HRSV activity may be different (e.g., less effect of NPIs).

Conclusions

Despite the number of limitations noted above, our study showed a possible association between more NPI indicators such as sanitary measures and travel restrictions, and decreased HRSV activity during the COVID-19 pandemic in Japan, suggesting that the hypothesis that these public health interventions for COVID-19 adopted by the Japanese government may have prevented and suppressed the spread of HRSV. Furthermore, we believe that the present study provides critical insights into the epidemiological impact of NPIs on the transmission dynamics of HRSV in Japan. The decline in HRSV cases in Japan appears to be concurrent with the COVID-19 pandemic and related community public health measures. The current preliminary findings reaffirm the usefulness of the NPI measures recommended by WHO and remind us of the need and importance of educational campaigns and the practical implementation

of public health policies. In particular, with a continuous circulation of COVID-19 and use of NPIs in many countries, detailed studies are critically needed to evaluate the causes of decreased respiratory infections [89–91]. Additionally, until viable pharmaceutical options for HRSV become available, it is important to continue to evaluate non-pharmaceutical strategies and their potential benefits. Accordingly, assessing the future transmission dynamics and risks of HRSV and other respiratory infections, taking into account the detailed effects of various public health interventions, will help guide the design of future broader infectious disease control measures and provide critical lessons for other countries.

Abbreviations

HRSV: Human respiratory syncytial virus; ALRIs: Acute lower respiratory tract infections; COVID-19: Coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; NPIs: Non-pharmaceutical interventions; WHO: World Health Organization; IDWR: Infectious Disease Weekly Report; NESID: National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases; NIID: National Institute of Infectious Diseases, Japan; MHLW: Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; RDT: Rapid diagnostic test; METI: Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan; MLIT: Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism, Japan; JMA: Japan Meteorological Agency; GLM: Generalized linear model; AIC: Akaike Information Criterion; SDGs: sustainable development goals

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06461-5>.

Additional file 1 : Figure S1. Probability distribution of monthly HRSV activity at national level in Japan during 2014–2020. **Table S1.** Spearman's rank-order correlation coefficients matrix of monthly variables included in this study during 2014–2020. **Table S2.** Spearman's rank-order correlation coefficients showing the lag effect for individual NPI indicators and meteorological conditions. **Table S3.** Regression coefficient for HRSV activity: the results of a multivariate analysis. **Table S4.** Regression coefficient for HRSV activity: the results of a multivariate analysis. **Table S5.** Regression coefficient for HRSV activity: the results of a multivariate analysis.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the local governments, public health centers and institutes, and the National Institute of Infectious Diseases, Japan, for surveillance, laboratory testing, epidemiological investigations, and data collection. We would also like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Authors' contributions

KW and RS conceived and designed the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. KW acquired the data. KW conducted statistical analysis and all authors contributed to interpreting the results. KW drafted the article. RS supervised the study and with ISK and YS critically reviewed the manuscript. All authors gave final approval of the manuscript.

Authors' information

The authors are experts with an interest in infectious disease epidemiology and also environmental epidemiology, and the corresponding author is the research assistant of the Division of International Health (Public Health), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan.

Funding

KW received funding from the Community Medical Research Grant by the Niigata City Medical Association [grant number GC03220213]; and the BIKEN Taniguchi Scholarship from the Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan (RIMD). RS received funding from the Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases (J-GRID) by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) [grant number 15fm0108009h0001-19fm0108009h0005]; and the Health and Labor Sciences Research Grants, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan [grant number H30-Shinkougousei-Shitei-002 and H30-Shinkougousei-Shitei-004]. The funder of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the paper.

Availability of data and materials

An anonymized dataset that enables the replication of the analysis are publicly available (sources are mentioned in Methods and References). Datasets generated during the study are available on request from the corresponding author.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The present study used data that are publicly available. As such, the datasets used in our study were de-identified and fully anonymized in advance, and the analysis of publicly available data without identifiable information does not require ethical approval.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author details

¹Division of International Health (Public Health), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, 1-757 Asahimachi dori, Chuo-ku, Niigata City 951-8510, Japan. ²College of Health and Medicine, School of Medicine, University of Tasmania, Hobart, Australia. ³Department of Active Ageing (donated by Tokamachi city, Niigata, Japan), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan.

Received: 11 May 2021 Accepted: 21 July 2021

Published online: 03 August 2021

References

- Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519–30. <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2010;375(9725):1545–55.
- Hirve S, Crawford N, Palekar R, Zhang W. Clinical characteristics, predictors, and performance of case definition-interim results from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance pilot. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14(6):647–57. <https://doi.org/10.1111/irv.12688>.
- Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, Cohen C, Ali A, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021;9(1):e33–43. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30393-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30393-4).
- Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, Melero JA, Langedijk AC, Horsley N, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):e295–311. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30292-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30292-5).
- Heymann DL, Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *Lancet (London, England).* 2020;395(10224):542–5.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England).* 2020;395(10223):470–3.

8. World Health Organization (WHO): Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed 20 Feb 2021.
9. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW): Coronavirus disease 2019 (COVID-19) domestic outbreaks. 2021. <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>. Accessed 20 Feb 2021.
10. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020;584(7820):257–61. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.
11. Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. *Nature*. 2020;585(7825):410–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2293-x>.
12. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet* (London, England). 2020;395(10228):931–4.
13. Haug N, Geyrhofer L, Londei A, Dervic E, Desvars-Larrive A, Loreto V, et al. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. *Nat Hum Behav*. 2020;4(12):1303–12. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-01009-0>.
14. World Health Organization (WHO) Regional Office for the Western Pacific (WPRO): Calibrating long-term non-pharmaceutical interventions for COVID-19: principles and facilitation tools. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332099>. Accessed 19 Apr 2021.
15. World Health Organization (WHO): Coronavirus disease 2019 (COVID-19) advice for the public. 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>. Accessed 20 Feb 2021.
16. Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(48):30547–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013182117>.
17. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein R, Lumertz MS, et al. Early impact of social distancing in response to COVID-19 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2071–5. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1458>.
18. Soo RJJ, Chiew CJ, Ma S, Pung R, Lee V. Decreased influenza incidence under COVID-19 control measures, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1933–5. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201229>.
19. Kuo SC, Shih SM, Chien LH, Hsiung CA. Collateral benefit of COVID-19 control measures on influenza activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1928–30. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201192>.
20. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. *Jama*. 2020;323(19):1969–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6173>.
21. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305–9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>.
22. National Institute of Infectious Diseases, Japan (NIID): National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) Infectious Diseases Weekly Report (IDWR). 2021. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>. Accessed 1 Feb 2021.
23. Hibino A, Saito R, Taniguchi K, Zaraket H, Shobugawa Y, Matsui T, et al. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus among children in Japan during three seasons and hospitalization risk of genotype ON1. *PLoS One*. 2018;13(1):e0192085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192085>.
24. Zaraket H, Saito R. Japanese surveillance systems and treatment for influenza. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2016;8(4):311–28. <https://doi.org/10.1007/s40506-016-0085-5>.
25. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW): Notification of physicians and veterinarians based on the infectious diseases law (human respiratory syncytial virus). 2020. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-15.html>. Accessed 1 Feb 2020.
26. Shobugawa Y, Takeuchi T, Hibino A, Hassan MR, Yagami R, Kondo H, et al. Occurrence of human respiratory syncytial virus in summer in Japan. *Epidemiol Infect*. 2017;145(2):272–84. <https://doi.org/10.1017/S095026881600220X>.
27. Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan (METI): Statistics of Production of Chemical Industry of the Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan. 2021. https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08_seidou.html. Accessed 20 Feb 2021.
28. Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism, Japan (MLIT): Statistics of Air Transport of the Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism, Japan. 2021. <https://www.mlit.go.jp/k-toukei/index.html>. Accessed 20 Feb 2021.
29. Japan Meteorological Agency (JMA): Meteorological Data Search. 2021. <https://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php>. Accessed 20 Feb 2021.
30. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control*. 1974;19(6):716–23. <https://doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>.
31. McCullagh P. Generalized linear models. *Eur J Oper Res*. 1984;16(3):285–92. [https://doi.org/10.1016/0377-2217\(84\)90282-0](https://doi.org/10.1016/0377-2217(84)90282-0).
32. Ohkubo Y, Yamamoto T, Ogusu N, Watanabe S, Murakami Y, Yagi N, et al. The benefits of grouping as a main driver of social evolution in a halictine bee. *Sci Adv*. 2018;4(10):e1700741. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700741>.
33. Chan YH. *Biosstatistics 104: correlational analysis*. Singap Med J. 2003;44(12):614–9.
34. Tang JW, Lai FY, Wong F, Hon KL. Incidence of common respiratory viral infections related to climate factors in hospitalized children in Hong Kong. *Epidemiol Infect*. 2010;138(2):226–35. <https://doi.org/10.1017/S0950268809990410>.
35. Thongpan I, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Respiratory syncytial virus infection trend is associated with meteorological factors. *Sci Rep*. 2020;10(1):10931. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67969-5>.
36. Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1031–45. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30264-5).
37. Morley C, Grimwood K, Maloney S, Ware RS. Meteorological factors and respiratory syncytial virus seasonality in subtropical Australia. *Epidemiol Infect*. 2018;146(6):757–62. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000614>.
38. Bo Y, Guo C, Lin C, Zeng Y, Li HB, Zhang Y, et al. Effectiveness of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 transmission in 190 countries from 23 January to 13 April 2020. *Int J Infect Dis*. 2021;102:247–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.066>.
39. Li Y, Campbell H, Kulkarni D, Harpur A, Nundy M, Wang X, et al. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):193–202. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30785-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30785-4).
40. Piovani D, Christodoulou MN, Hadjidemetriou A, Pantavou K, Zaza P, Bagos PG, et al. Effect of early application of social distancing interventions on COVID-19 mortality over the first pandemic wave: an analysis of longitudinal data from 37 countries. *J Inf Secur*. 2021;82(1):133–42.
41. Imai C, Brooks WA, Chung Y, Goswami D, Anjali BA, Dewan A, et al. Tropical influenza and weather variability among children in an urban low-income population in Bangladesh. *Glob Health Action*. 2014;7(1):24413. <https://doi.org/10.3402/gha.v7.24413>.
42. Colón-González FJ, Lake IR, Bentham G. Climate variability and dengue fever in warm and humid Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(5):757–63. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0609>.
43. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e279–88. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6).
44. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of social distancing due to the COVID-19 pandemic on the incidence of viral respiratory tract infections in children in Finland during early 2020. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e423–7. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002845>.
45. Machida M, Nakamura I, Saito R, Nakaya T, Hanibuchi T, Takamiya T, et al. Changes in implementation of personal protective measures by ordinary Japanese citizens: a longitudinal study from the early phase to the community transmission phase of the COVID-19 outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020;96:371–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.039>.
46. Machida M, Nakamura I, Saito R, Nakaya T, Hanibuchi T, Takamiya T, et al. Adoption of personal protective measures by ordinary citizens during the COVID-19 outbreak in Japan. *Int J Infect Dis*. 2020;94:139–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.014>.

47. Nomura S, Yoneoka D, Shi S, Tanoue Y, Kawashima T, Eguchi A, et al. An assessment of self-reported COVID-19 related symptoms of 227,898 users of a social networking service in Japan: has the regional risk changed after the declaration of the state of emergency? *Lancet Reg Health – West Pac*. 2020; 1:100011. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100011>.
48. Yoneoka D, Tanoue Y, Kawashima T, Nomura S, Shi S, Eguchi A, et al. Large-scale epidemiological monitoring of the COVID-19 epidemic in Tokyo. *Lancet Reg Health – West Pac*. 2020;3:100016. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100016>.
49. Sax H, Allegranzi B, Chraïti MN, Boyce J, Larson E, Pittet D. The World Health Organization hand hygiene observation method. *Am J Infect Control*. 2009; 37(10):827–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.07.003>.
50. Allegranzi B, Gayet-Ageron A, Damani N, Bengaly L, McLaws ML, Moro ML, et al. Global implementation of WHO's multimodal strategy for improvement of hand hygiene: a quasi-experimental study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(10):843–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70163-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70163-4).
51. Rabie T, Curtis V. Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Trop Med Int Health*. 2006;11(3):258–67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01568.x>.
52. Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, Larson EL. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 2008;98(8):1372–81. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.124610>.
53. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532–40. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00454-2](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00454-2).
54. Daput C, Kumaki S, Sakurai H, Nishimura H, Labayo HKM, Okamoto M, et al. Gene signature of children with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res*. 2021;89(7):1664–72. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01347-9>.
55. Schmidt WP, Aunger R, Coombes Y, Maina PM, Matiko CN, Biran A, et al. Determinants of handwashing practices in Kenya: the role of media exposure, poverty and infrastructure. *Trop Med Int Health*. 2009;14(12):1534–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02404.x>.
56. Isunju JB, Schwartz K, Schouten MA, Johnson WP, van Dijk MP. Socio-economic aspects of improved sanitation in slums: a review. *Public Health*. 2011;125(6):368–76. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.03.008>.
57. Miyama T, Iritani N, Nishio T, Ukai T, Satsuki Y, Miyata H, et al. Seasonal shift in epidemics of respiratory syncytial virus infection in Japan. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e55. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000340>.
58. Wagatsuma K, Koolhof IS, Shobugawa Y, Saito R. Shifts in the epidemic season of human respiratory syncytial virus associated with inbound overseas travelers and meteorological conditions in Japan, 2014–2017: an ecological study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248932>.
59. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, Gioannini C, Litvinova M, Merler S, et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 Novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science (New York, NY)*. 2020; 368(6489):395–400.
60. Wells CR, Sah P, Moghadas SM, Pandey A, Shoukat A, Wang Y, et al. Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(13):7504–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117>.
61. Anzai A, Kobayashi T, Linton NM, Kinoshita R, Hayashi K, Suzuki A, et al. Assessing the impact of reduced travel on exportation dynamics of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). *J Clin Med*. 2020;9(2):601. <https://doi.org/10.3390/jcm9020601>.
62. Wagatsuma K, Phyu WW, Osada H, Tang JW, Saito R. Geographic correlation between the number of COVID-19 cases and the number of overseas travelers in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2021;74(2):157–60. <https://doi.org/10.7883/yokenJJID.2020.471>.
63. Shi S, Tanaka S, Ueno R, Gilmour S, Tanoue Y, Kawashima T, et al. Travel restrictions and SARS-CoV-2 transmission: an effective distance approach to estimate impact. *Bull World Health Organ*. 2020;98(8):518–29. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.255679>.
64. Nishiura H, Wilson N, Baker MG. Quarantine for pandemic influenza control at the borders of small island nations. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):27. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-27>.
65. Murano Y, Ueno R, Shi S, Kawashima T, Tanoue Y, Tanaka S, et al. Impact of domestic travel restrictions on transmission of COVID-19 infection using public transportation network approach. *Sci Rep*. 2021;11(1):3109. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81806-3>.
66. Juan HC, Chao CM, Lai CC, Tang HJ. Decline in invasive pneumococcal disease during COVID-19 pandemic in Taiwan. *J Inf Secur*. 2020;82(2):282–327.
67. Lim RH, Chow A, Ho HJ. Decline in pneumococcal disease incidence in the time of COVID-19 in Singapore. *J Inf Secur*. 2020;81(6):e19–21.
68. Lai CC, Yu WL. The COVID-19 pandemic and tuberculosis in Taiwan. *J Inf Secur*. 2020;81(2):e159–61.
69. Komiya K, Yamasue M, Takahashi O, Hiramatsu K, Kadota JI, Kato S. The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan. *J Inf Secur*. 2020;81(3):e24–5.
70. Hsu YL, Lin HC, Wei HM, Lai HC, Hwang KP. One benefit of COVID-19 measures in Taiwan: the reduction of influenza infections and severe complications. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(6):757–8. <https://doi.org/10.1111/irv.12778>.
71. Rana MS, Usman M, Alam MM, Mere MO, Ikram A, Zaidi SSZ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on measles surveillance in Pakistan. *J Inf Secur*. 2021; 82(3):414–51. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.008>.
72. Eigner U, Verstraeten T, Weil J. Decrease in norovirus infections in Germany following COVID-19 containment measures. *J Inf Secur*. 2021;82(6):276–316. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.02.012>.
73. Itaya T, Furuse Y, Jindai K. Does COVID-19 infection impact on the trend of seasonal influenza infection? 11 countries and regions, from 2014 to 2020. *Int J Infect Dis*. 2020;97:78–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.088>.
74. Lai C-C, Chen S-Y, Yen M-Y, Lee P-I, Ko W-C, Hsueh P-R. The impact of the coronavirus disease 2019 epidemic on notifiable infectious diseases in Taiwan: a database analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101997. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101997>.
75. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e488–96. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7).
76. Ferdous MZ, Islam MS, Sikder MT, Mosaddek ASM, Zegarra-Valdivia JA, Gozal D. Knowledge, attitude, and practice regarding COVID-19 outbreak in Bangladesh: an online-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239254>.
77. Cheng VC, Wong SC, Chuang VW, So SY, Chen JH, Sridhar S, et al. The role of community-wide wearing of face mask for control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic due to SARS-CoV-2. *J Inf Secur*. 2020;81(1):107–14.
78. Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020; 5(5):e261–70. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30073-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30073-6).
79. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis*. 2017;215(1):17–23. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw475>.
80. Duwvuri VR, Granados A, Rosenfeld P, Bahl J, Eshaghi A, Gubbay JB. Genetic diversity and evolutionary insights of respiratory syncytial virus a ON1 genotype: global and local transmission dynamics. *Sci Rep*. 2015;5(1):14268. <https://doi.org/10.1038/srep14268>.
81. Eshaghi A, Duwvuri VR, Lai R, Nadarajah JT, Li A, Patel SN, et al. Genetic variability of human respiratory syncytial virus a strains circulating in Ontario: a novel genotype with a 72 nucleotide G gene duplication. *PLoS One*. 2012;7(3):e32807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032807>.
82. Abou-El-Hassan H, Massaad E, Soudani N, Assaf-Casals A, Shaker R, Lteif Khoury M, et al. Detection of ON1 and novel genotypes of human respiratory syncytial virus and emergence of palivizumab resistance in Lebanon. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212687>.
83. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caeselele P, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1077–90. <https://doi.org/10.1017/S095026880600776X>.
84. Ali ST, Tam CC, Cowling BJ, Yeo KT, Yung CF. Meteorological drivers of respiratory syncytial virus infections in Singapore. *Sci Rep*. 2020;10(1):20469. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76888-4>.
85. Tang JW, Loh TP. Correlations between climate factors and incidence—a contributor to RSV seasonality. *Rev Med Virol*. 2014;24(1):15–34. <https://doi.org/10.1002/rmv.1771>.

86. Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, Miyahara R, Yasuda I, Ko YK, et al. Clusters of coronavirus disease in communities, Japan, January–April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2176–9. <https://doi.org/10.3201/eid2609.202272>.
87. Miyahara R, Tsuchiya N, Yasuda I, Ko Y, Furuse Y, Sando E, et al. Familial clusters of Coronavirus Disease in 10 prefectures, Japan, February–May 2020. *Emerg Infect Dis J.* 2021;27(3):915–8. <https://doi.org/10.3201/eid2703.203882>.
88. Furuse Y, Ko YK, Saito M, Shobugawa Y, Jindai K, Saito T, et al. Epidemiology of COVID-19 outbreak in Japan, from January–March 2020. *Jpn J Infect Dis.* 2020;73(5):391–3. <https://doi.org/10.7883/yoken.JIID.2020.271>.
89. Feng L, Zhang T, Wang Q, Xie Y, Peng Z, Zheng J, et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nat Commun.* 2021;12(1):3249. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23440-1>.
90. Tan HMJ, Tan MS, Chang ZY, Tan KT, Ee GLA, Ng CCD, et al. The impact of COVID-19 pandemic on the health-seeking behaviour of an Asian population with acute respiratory infections in a densely populated community. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1196. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11200-1>.
91. Rizvi RF, Craig KJT, Hekmat R, Reyes F, South B, Rosario B, et al. Effectiveness of non-pharmaceutical interventions related to social distancing on respiratory viral infectious disease outcomes: a rapid evidence-based review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211022973.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions





Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introductions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Niigata City, Japan, Between February and May 2020

OPEN ACCESS

Edited by:

Hassan Zaraket,
American University of Beirut,
Lebanon

Reviewed by:

Zigui Chen,
The Chinese University of Hong Kong,
China
Francesco Cerutti,
Laboratori di Microbiologia e Virologia,
Ospedale Amedeo di Savoia, Italy

*Correspondence:

Keita Wagatsuma
waga@med.niigata-u.ac.jp

†These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Virology,
a section of the journal
Frontiers in Microbiology

Received: 29 July 2021

Accepted: 04 October 2021

Published: 28 October 2021

Citation:

Wagatsuma K, Sato R,
Yamazaki S, Iwaya M, Takahashi Y,
Nojima A, Oseki M, Abe T, Phyu WW,
Tamura T, Sekizuka T, Kuroda M,
Matsumoto HH and Saito R (2021)
Genomic Epidemiology Reveals
Multiple Introductions of Severe Acute
Respiratory Syndrome Coronavirus 2
in Niigata City, Japan, Between
February and May 2020.
Front. Microbiol. 12:749149.
doi: 10.3389/fmicb.2021.749149

Keita Wagatsuma^{1*†}, Ryosuke Sato^{2†}, Satoru Yamazaki², Masako Iwaya²,
Yoshiki Takahashi², Akiko Nojima², Mitsuru Oseki³, Takashi Abe⁴, Wint Wint Phyu¹,
Tsutomu Tamura⁵, Tsuyoshi Sekizuka⁶, Makoto Kuroda⁶, Haruki H. Matsumoto⁷ and
Reiko Saito¹

¹ Division of International Health (Public Health), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan, ² Niigata City Public Health and Sanitation Center, Niigata, Japan, ³ Division of Health Science, Niigata City Institute of Public Health and Environment, Niigata, Japan, ⁴ Division of Bioinformatics, Graduate School of Science and Technology, Niigata University, Niigata, Japan, ⁵ Virology Section, Niigata Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science, Niigata, Japan, ⁶ Pathogen Genomics Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan, ⁷ Division of Health and Welfare, Niigata Prefectural Government Office, Niigata, Japan

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused a serious disease burden and poses a tremendous public health challenge worldwide. Here, we report a comprehensive epidemiological and genomic analysis of SARS-CoV-2 from 63 patients in Niigata City, a medium-sized Japanese city, during the early phase of the pandemic, between February and May 2020. Among the 63 patients, 32 (51%) were female, with a mean (\pm standard deviation) age of 47.9 ± 22.3 years. Fever (65%, 41/63), malaise (51%, 32/63), and cough (35%, 22/63) were the most common clinical symptoms. The median C_t value after the onset of symptoms lowered within 9 days at 20.9 cycles (interquartile range, 17–26 cycles), but after 10 days, the median C_t value exceeded 30 cycles ($p < 0.001$). Of the 63 cases, 27 were distributed in the first epidemic wave and 33 in the second, and between the two waves, three cases from abroad were identified. The first wave was epidemiologically characterized by a single cluster related to indoor sports activity spread in closed settings, which included mixing indoors with families, relatives, and colleagues. The second wave showed more epidemiologically diversified events, with most index cases not related to each other. Almost all secondary cases were infected by droplets or aerosols from closed indoor settings, but at least two cases in the first wave were suspected to be contact infections. Results of the genomic analysis identified two possible clusters in Niigata City, the first of which was attributed to clade S (19B by Nexstrain clade) with a monophyletic group derived from the Wuhan prototype strain but that of the second wave was polyphyletic suggesting multiple introductions, and the clade was changed to GR (20B), which mainly spread in Europe in early 2020. These findings depict characteristics of SARS-CoV-2 transmission

in the early stages in local community settings during February to May 2020 in Japan, and this integrated approach of epidemiological and genomic analysis may provide valuable information for public health policy decision-making for successful containment of chains of infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Japan, genomic epidemiology, active epidemiological surveillance, droplet, airborne, contact transmission

INTRODUCTION

Since the first report of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Wuhan, China at the end of 2019, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has become an unprecedented threat to public health on a global scale (Heymann and Shindo, 2020; Wang et al., 2020). As of early June 2021, more than 170 million cases have been reported worldwide, with over 3.6 million fatalities, resulting in a significant disease burden (World Health Organization, 2021).

In Japan, the COVID-19 epidemic began on January 16, 2020, with the first confirmed case being a returnee from Wuhan, China (Furuse et al., 2020a; Muto et al., 2020). Subsequently, the number of cases increased during January and April, reaching the first peak of 720 new cases in a day on April 11. The Japanese government declared a nationwide state of emergency between April 16 and May 25, 2020, in Japan.

In the early stages of Japan's response to the COVID-19 outbreak, the Japanese government assigned COVID-19 as a designated infectious disease within the framework of the Infectious Diseases Control Law, which requires physicians to immediately report diagnosed COVID-19 cases to the public health center in their jurisdiction, on February 01, 2020 (Ministry of Health Labour and Welfare, 2020a). The recognition of the disease as a designated infectious disease enabled the respective administrations to conduct active epidemiological surveillance and make recommendations and measures for mandatory hospitalization for quarantine purposes. Subsequently, based on the framework of the Infectious Disease Control Law, the Japanese government began implementing a cluster-based approach based on active epidemiological surveillance as part of the response to control the spread of the virus (Oshitani, 2020; Imamura et al., 2021). The aim of this strategy is to conduct intensive tracing of super-spreading events (i.e., clusters) of COVID-19 cases to investigate the activities of multiple infected individuals and to identify common sources of infection. In particular, it aims to identify cluster-borne occasions and to control transmission by restricting these occasions and encouraging behavioral changes in the general public. Preliminary epidemiological investigations by the National Task Force for COVID-19 outbreak in Japan identified hospitals and other medical facilities, as well as nursing homes and other social care facilities, as the main sources of clusters; at the individual level, many of the clusters were associated with karaoke parties, clubs, bars, and gyms, which were identified as being associated with high-risk behaviors in close proximity (Furuse et al., 2020a,b). By the end of April 2020, the Task Force reported three situations that could increase the risk of COVID-19 and started to

advise the public to avoid the “three Cs”: closed spaces with poor ventilation, crowded places, and close-contact settings, which led to the initial successful containment of many chains of infection in Japan (Oshitani, 2020).

On the other hand, owing to the virus spreading from Wuhan to various countries across the world in a relatively short period of a few months, there was a need to develop a genomic analysis based on whole-genome sequencing of SARS-CoV-2 in Japan to track the transmission routes of the virus (Sekizuka et al., 2020a,b,c). This approach to genomic epidemiology has been reported in many countries, including the United States of America (United States) (Deng et al., 2020; Laiton-Donato et al., 2020), the United Kingdom (United Kingdom) (da Silva Filipe et al., 2021), China (Lu et al., 2020; Geidelberg et al., 2021), New Zealand (Geoghegan et al., 2020), Italy (Alteri et al., 2021), Scotland (da Silva Filipe et al., 2021), Austria (Popa et al., 2020), Russia (Komissarov et al., 2021), Morocco (Badaoui et al., 2021), and Brazil (Faria et al., 2021), and has proven to be a useful tool for investigating outbreaks and tracking the evolution and spread of the virus. In particular, understanding the evolution and transmission patterns of viruses after they enter new populations is important for developing effective strategies for disease prevention and control. However, to date, only a limited number of studies have evaluated the viral genome information of SARS-CoV-2 combined with epidemiological studies at a local level (prefectural-level or city-level) in Japan as a whole (Seto et al., 2021).

In this study, we report the clinical characteristics of 63 COVID-19 cases, including ribonucleic acid (RNA) viral load over the course of the disease, as well as an integrated approach of epidemiological and virological genomic data to investigate the transmission dynamics and patterns of SARS-CoV-2 in a local city, Niigata City (Niigata Prefecture, Japan), between February and May 2020. Specifically, we performed phylogenetic and phylogeographic analysis and examined the temporal changes of genotypes to identify multiple introductions of SARS-CoV-2 over time in Niigata City. These results provide insights into the use of the genomic epidemiology approach in addition to the active epidemiological surveillance for the monitoring of COVID-19 in local clusters and may provide valuable information for public health policy decision-making.

MATERIALS AND METHODS

Study Location

Niigata City is located in the northern area of the main island on the coast of the Japan Sea and is the capital of Niigata Prefecture,

Japan (**Supplementary Figure 1**) (Ogushi, 2021). In 2020, it had a population of approximately 800,000. Niigata City is well connected to the capital of Japan, Tokyo, with a bullet train that takes passengers to the capital in approximately 2 h.

National Active Epidemiological Surveillance

In Japan, the national active epidemiological surveillance of COVID-19 was created based on the Infectious Diseases Control Law following the declaration of the COVID-19 as a “designated infectious disease” (National Institute of Infectious Diseases, 2020). Health authorities in 47 prefectures and 20 major cities throughout Japan take the responsibility for identifying cases, as well as putting in place various control measures to stop viral transmission within the community, including: (a) isolate patients in hospitals or hotels until qualitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR) test results became negative (this policy was valid from February 03 to May 29, 2020), (b) find the secondary cases and clusters by implementing active epidemiological investigation and RT-qPCR testing, and (c) identify infection sources to help prevent the spread of the virus and form clusters. The target of this active epidemiological surveillance was laboratory-confirmed cases and their close contacts.

Definitions of Case and Contacts in Epidemiological Investigation

In March 12, 2020, a “suspected case” of COVID-19 was defined by the Ministry of Health, Welfare, and Labor in Japan as a person with common cold-like upper respiratory symptoms and/or fever $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, and general fatigue or breathing difficulties lasting 4 days or longer (National Institute of Infectious Diseases, 2020). For individuals in high-risk groups, such as the elderly and patients with diabetes mellitus, cardiac failure, respiratory illness, hemodialysis, immunosuppressants, or undergoing chemotherapy for cancer, the definition was adapted to those presenting symptoms and signs for 2 days or longer. Contact history to a known or suspected COVID-19 case or travel history to endemic areas before 14 days was also counted when assessing the possibility of COVID-19 infections. Laboratory-confirmed cases were defined as those with a positive test result by RT-qPCR for SARS-CoV-2 with or without the above symptoms. Close contact was defined as a person who had contact with the confirmed cases in the following conditions: (a) persons who are living or staying closely with the confirmed cases including cars or air crafts, (b) persons who consulted or took care of the confirmed cases without appropriate personal protection, (c) persons who had direct contact with contaminants, such as respiratory secretions or the body fluid of the confirmed case, and (d) persons who touched or had a conversation within the confirmed case with 2 m. Initially, tracing of close contacts was advised to start from the day of symptom onset in the confirmed case by the Ministry of Health, Welfare and Labor in Japan (National Institute of Infectious Diseases, 2020). However, in Niigata city, contact tracing was started 2 days before the onset of symptoms in confirmed cases from early

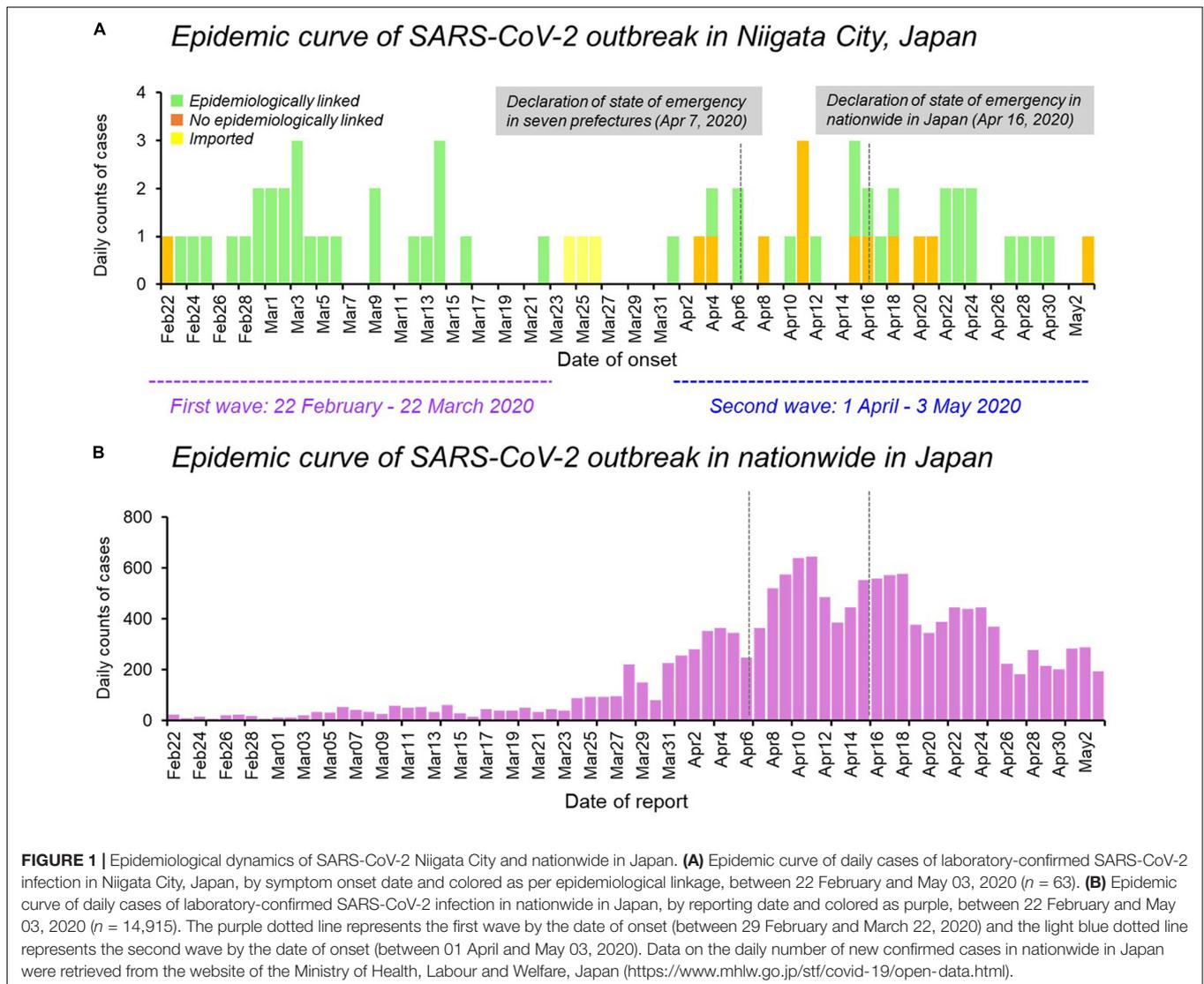
March 2020 to facilitate the detection of cases of pre-symptomatic transmission. Epidemiological links were categorized into four categories: (i) epidemiological links, (ii) possible links, (iii) no epidemiological links, and (iv) imported. An “epidemiological link” was defined as a case with a close contact history, as mentioned above, with a confirmed case and for whom the infection route was identified or estimated. A “possible link” was defined as one with no close or direct contact between the patients proved, but in which a weak link existed, such as using the same facility or living in the same community. “No epidemiological link” was defined by a lack of known contact or no possible link with a confirmed case. Imported cases were defined as those with a history of travel abroad up to 1 week before the onset of illness.

Patient Clinical Data Collection and Discharge Criteria

The Niigata City Public Health Center conducted active epidemiological surveillance based on the Infectious Diseases Control Law and collected clinical data of 63 symptomatic patients within the framework of the Nationwide Active Epidemiological Surveillance. Specifically, age, sex (male or female), presence of clinical symptoms (fever, malaise, cough, sore throat, taste and smell disturbances, runny nose, chills, loss of appetite, and diarrhea), days of hospitalization, and behavioral history (e.g., close contact or travel history) were recorded. All 63 cases identified in the present study were hospitalized for quarantine purposes under the regulations of the Infectious Diseases Control Law. The criteria for discharge of symptomatic patients in Japan from February 03 to May 29, 2020, stipulated that symptoms after admission improved, they were afebrile $< 37.5^{\circ}\text{C}$ for more than 24 h, and their respiratory symptoms subsided, in addition to two negative RT-qPCR tests performed at least 24 h apart (Ministry of Health Labour and Welfare, 2020b). Therefore, multiple RT-qPCR tests were performed on a single patient at intervals of 24 h or more until two negative RT-qPCR results were confirmed.

Collection of Clinical Specimens and Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Testing

A total of 247 nasopharyngeal specimens were collected from 63 symptomatic patients in Niigata City between February and May 2020, and RT-qPCR testing targeting the nucleocapsid protein of the viral genome of SARS-CoV-2 was performed at the Niigata City Institute of Public Health and Environment (Niigata City Institute of Public Health and Environment, 2020), based on laboratory protocols by the National Institute of Infectious Diseases in Tokyo, Japan (Ministry of Health Labour and Welfare, 2020b). The positive RNA samples were subjected to whole-genome sequencing. The cycle threshold (C_t) value of an RT-qPCR run was inversely correlated with the copy number of the viral RNA. A C_t value higher than 40 (i.e., the limit of detection) was considered negative for SARS-CoV-2. Days from onset to sampling collection, days from onset to two negative RT-qPCR results, and the number of RT-qPCR tests per case were analyzed.



Whole Genome Sequencing of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

The whole genome sequences of SARS-CoV-2 were obtained using the PrimalSeq protocol to enrich complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) of the SARS-CoV-2 genome by multiplex RT-qPCR amplicons using a multiplexed PCR primer set that was proposed by the Wellcome Trust ARTIC Network (2021). Two amplicons with low or zero coverage owing to the dimerization of the primers were identified. Therefore, we modified the protocol for SARS-CoV-2 genome sequencing produced by the ARTIC Network and exchanged some of the primers for multiplex PCR (Itokawa et al., 2020). Detailed information of multiplexed RT-qPCR primer sets was described in **Supplementary Table 1** (Itokawa et al., 2020). The PCR products from the same clinical sample were pooled, purified, and subjected to Illumina library construction using the QIAseq FX DNA Library Kit (QIAGEN, Hilden, Germany). The NextSeq

500 or iSeq100 platform (Illumina, San Diego, CA, United States) was used to sequence the indexed libraries. Next-generation sequencing (NGS) reads were mapped to the SARS-CoV-2 Wuhan/WIV04/2019 reference genome sequence [29.9-kb single standard RNA (ss-RNA)] (GenBank ID MN908947), resulting in the specimen-specific SARS-CoV-2 genome sequence by full mapping to the reference genome. The mapped reads of the SARS-CoV-2 sequences were assembled using A5-miseq version 20140604 or SKESA version 2.3.0 to determine the full genome sequence (Coil et al., 2015). Single nucleotide variation (SNV) sites and marked heterogeneity were extracted by read mapping at a depth of $\geq 10\times$ and from the region spanning nucleotides (nt) 99 to 29,796 of the Wuhan/WIV04/2019 genome sequence. The lineage or clade classification of SARS-CoV-2 was performed using those of the Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) database¹, PANGOLIN (version

¹<https://www.gisaid.org/>

TABLE 1 | Epidemiological characteristics of patients with COVID-19 in Niigata City, Japan between February and May 2020 ($n = 63$).

Characteristics	Mean \pm SD [Median, IQR]	<i>n</i>	%
Age, years	47.9 \pm 22.3 [45.0, 30.0–70.2]		
Age categories			
0–9 years		3	5
10–19 years		0	0
20–29 years		9	14
30–39 years		17	27
40–49 years		5	8
50–59 years		7	11
60–69 years		7	11
70–79 years		9	14
80–89 years		5	8
90–100 years		1	2
Sex			
Male		31	49
Female		32	51
Clinical symptom			
Fever ($\geq 37.5^\circ\text{C}$ at the onset symptoms)		41	65
Malaise		32	51
Cough		22	35
Sore throat		17	27
Loss of taste or smell		14	22
Runny nose		14	22
Chills		11	17
Loss of appetite		9	9
Diarrhea		2	2
Days from onset to sample collection	7.4 \pm 6.5 [6.0, 6.0–9.0]		
Epidemiologic linkage			
Epidemiologically linked		47	75
Not epidemiologically linked		13	20
Imported		3	5

SD, standard deviation; IQR, interquartile range. Note that P1-E is not included in this table because the patient lived in a different city, and precise clinical and virological information is not available.

2.0² (Rambaut et al., 2020) and Nextstrain team version 8.0³ (Hadfield et al., 2018) (Supplementary Table 2).

Phylogenetic and Phylogeographic Analysis and Haplotype Network

The full genome sequences of SARS-CoV-2 were downloaded from the Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) database (see Text Footnote 1) (Shu and McCauley, 2017). For phylogenetic analysis, we used a total of 1,374 genomic sequences, including 781 global strains, 546 Japanese strains, and 47 strains from Niigata City obtained in this study. Global strains in the present study were collected from December

2019 to May 2020, which is used in the global phylogenetic tree, constructed by Nextstrain team version 8.0 (see Text Footnote 3) (Hadfield et al., 2018), and the Japanese strains from January to May 2020 excluding clade O (other) and airport quarantine isolates in Japan downloaded on December 04, 2020. As a reference sequence, Wuhan/WIV04/2019 (GISAID ID, EPI_ISL_402124), the official reference sequence from the GISAID database, was used. Multiple alignments for the full-length genome sequences of SARS-CoV-2 were performed using MAFFT version 7.475 (Katoh and Standley, 2013). The removal of spurious sequences or poorly aligned regions from a multiple sequence alignment was performed using trimAl version 1.4.rev22 (Capella-Gutiérrez et al., 2009). The maximum likelihood (ML) phylogenetic analysis was performed using IQ-TREE version 2.1.2 with Model Finder and ultrafast bootstrap test parameters (Nguyen et al., 2015; Kalyaanamoorthy et al., 2017; Hoang et al., 2018), and visualized by iTOL version 6.0 (Letunic and Bork, 2021).

Haplotype networks from genomic SNVs (HN-GSNV) for Niigata City isolates were conducted using median joining network analysis (Bandelt et al., 1999) by PopART version 1.7 (Leigh and Bryant, 2015) against the SNV created by aligning the sequences by MAFFT and excluded the gap containing sequences. SNV detection was performed using snp-sites version 2.5.1 (Page et al., 2016) after multiple alignment based on the reference sequence by MAFFT version 7.475. The annotation of the detected SNV was added by SnpEff version 5.0e (Cingolani et al., 2012).

Retrospectively trace the dispersal dynamics of SARS-CoV-2 transmission patterns in Niigata City and other global/local areas, phylogeographic analysis was performed by Nextstrain team version 8.0 (see Text Footnote 3) (Hadfield et al., 2018) against 292 global strains, 3,968 Japanese strains, and all 47 strains obtained in this present study, which had accurate collection date information. Global strains in the present study were collected from December 2019 to May 2020 and were used to construct the global phylogenetic tree using Nextstrain team version 8.0 (see Text Footnote 3) (Hadfield et al., 2018) and all Japanese strains from January to May 2020 downloaded on August 31, 2021.

Statistical Analysis

Data were described as the mean \pm standard deviation (SD) and/or median [interquartile range (IQR)] for continuous variables and frequency (%) for categorical variables. Age (years) was divided into ten categorical variables (0–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80–89, and 90–100 years) and time from onset to sampling collection (days) into four categorical variables (≤ 9 , 10–20, 20–30, and ≥ 30 days) for analysis. The Kruskal–Wallis rank-sum test was used to compare the median values of C_t values of RT-qPCR (cycles) by the four categorical variables of time from onset to sample collection. Bonferroni correction was applied as a *post hoc* test for each pair. Spearman's rank-order correlation coefficient (ρ) was used to investigate the association between the time from onset to sample collection and the C_t values of RT-qPCR. Statistical significance was set at $p < 0.05$, using a two-tailed test. All analyses were

²<https://github.com/cov-lineages/pangolin>

³<https://nextstrain.org/ncov/global>

performed using EZR version 1.27 (Kanda, 2013) and STATA version 15.1 (Stata Corp., College Station, TX, United States).

Ethical Approval and Consent to Participate

This study was conducted in accordance with the Nationwide Active Epidemiological Surveillance under the Infectious Diseases Control Law in Japan. Therefore, the approval of the ethical review board was waived, as well as the need for written consent from the patients and close contacts to collect the epidemiological and clinical data, viral sample collection, and analysis. The personal data of patients used in this study were anonymized.

RESULTS

Epidemiological Dynamics

The epidemic curve of the initial 63 cases of COVID-19 in Niigata City by symptom onset date was characterized by two distinct peaks, corresponding to the first wave (between February 22 and March 22, 2020) and the second wave (between April 01 and May 03, 2020) (Figure 1). Overall, 47 (75%) of 63 patients had an epidemiological link, 13 (20%) had no apparent epidemiological links, and the remaining three (5%) were imported cases (Figure 1A and Table 1). Specifically, in the first wave, almost all cases (96%, 26/27) had epidemiological links, whereas in the second wave, less than half of the cases (36%, 12/33) had apparent epidemiological links. Between the two epidemic waves, three imported cases from Brazil, Czechia, and United States, were identified from March 24 to March 26, 2020 (Figure 1A and Table 1). The second wave of Niigata city corresponded to an increase of patients nationwide from the end of March 2020, and the first declaration of the state of emergency for seven prefectures (e.g., Tokyo and Osaka) announced on April 07, 2020 and subsequently, it was expanded to all 47 prefectures on April 16, 2020 mandating soft lockdown including Niigata (Figure 1B).

Demographic and Clinical Characteristics

Under Japan's Infectious Disease Control Law, all the patients were quarantined and hospitalized. Of the 63 patients who tested positive for SARS-CoV-2 by RT-qPCR between February and May 2020, 32 (51%) were female, with a mean age of 47.9 years (SD, 22.3 years), ranging from 0–9 to 90–100 years old (Table 1). All 63 patients were symptomatic, and no asymptomatic cases were found. Fever was the most common clinical symptom (41/63, 65%), followed by malaise (32 cases, 51%) and cough (22 cases, 35%). Loss of taste or smell was reported in 14 cases (22%) (Table 1). The time from onset to sample collection was 7.4 days (SD, 6.5 days). One 60-year-old patient (P5-2) developed severe pneumonia under ventilator control, however, he recovered and was discharged almost 4 months after his onset (Supplementary Table 3). No deaths occurred during the study period.

Time-Series of Hospitalization and Negative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Tests

Among the 63 cases, the mean time from onset to two negative RT-qPCR results was 19.0 days (SD, 7.98 days) (Supplementary Table 3). One case with subsequent RT-qPCR negative results after confirmation was excluded from this calculation (P5-2). In all 63 patients, the mean number of tests was 6.8 times (SD, 4.2 times) and the mean length of hospitalization was 24.2 days (SD, 15.0 days).

Relationship Between Days Post-symptom Onset and C_t Value

The relationship between days post-symptom onset and C_t values is shown for 247 samples obtained from the 63 cases by RT-qPCR (Figure 2). The median C_t values were 20.9 cycles (IQR, 17–26 cycles; $n = 52$) for ≤ 9 days post-symptom onset, 33.0 cycles (IQR, 30.4–34.5 cycles; $n = 84$) for 10–20 days, 34.1 cycles (IQR, 32.9–35.7 cycles; $n = 87$) for 20–30 days, and 34.4 cycles (IQR, 32.3–35.6 cycles; $n = 24$) for ≥ 30 days, respectively. A significant difference in the median C_t values was observed between the groups ≤ 9 days and > 10 days after the onset of symptoms (Kruskal–Wallis rank-sum test, $p < 0.001$) (Figure 2). The days post-symptom onset and C_t values showed a significant positive correlation (Spearman's rank-order correlation coefficient $\rho = 0.56$, $p < 0.001$), suggesting an attenuation of the viral load over time. However, detailed clinical information on the relationship between viral load and severity of illness in the patients by present official surveillance framework were not available, thus, we were not able to fully assess these associations.

Transmission Chain

We plotted all 63 symptomatic patients in the first and second waves in Niigata City in 2020, and presented a transmission chain showing the relationship between the cases and the exposure histories (Figure 3 and Supplementary Table 4). Niigata City reported the first confirmed case of SARS-CoV-2 on February 29, 2020 (P1-1), almost one and a half months after the first case was reported in Japan. P1-1 was a domestically imported case, with a symptom onset of malaise and cough on 22 February, and fever on 23 February, 2020. The case had a history of travel to an endemic area outside Niigata prefecture (Tokyo metropolitan area) within 1 week before the onset to join a social gathering. It was not clear whether P1-1 had a contact with the known COVID-19 patient at the gathering. Subsequently, a cluster of four cases (P1-2, P1-3, P1-6, and P1-E) occurred indoor sports at Facility A in February 2020 (Figure 3 and Supplementary Table 4), P1-1 played the indoor sports together with the other four on February 20, 2 days before symptom onset. Thus, it was speculated as pre-symptomatic infections. From this initial cluster of cases, subsequent infections occurred in multiple secondary clusters, resulting in the first wave in Niigata City (22 February to 22 March, 2020) (Figure 1). One of the secondary infections spread from the initial patient group, namely from patient P2-1, who played a different indoor sport in the same

facility (facility A) where P1-1 participated in an indoor sport activity the previous day. Although whether they shared the same locker room, athletic room, or toilet is not certain, contact infection is highly likely because they were infected despite not meeting each other and playing different sports. From P2-1, the infection spread to friends and a colleague by direct contact (P2-2, P2-3, and P2-4). P1-3 infected two family members (P1-4 and P1-5) in their household. P1-E is assumed to have infected P3-1 after both used a sports facility at the same time (facility E); however, the two patients did not see each other and played different sports, suggesting that the route of transmission may be contact infection. P1-E belongs to the first sport cluster, despite the patient living in a different city; therefore, precise clinical and virological information, including genome sequence data, was not included in this study. P3-1 spread the infection within an elderly daycare center, where P3-1 worked, to a colleague and an elderly individual (P3-3 and P3-6), then to their family members (P3-2, P3-4, and P3-5). For P1-1, the infection was spread to P4-1 and P5-1 while they participated in indoor sports activities on different days in different facilities (Facilities B and D). Case P4-1 infected two colleagues (P4-3 and P4-2) and a child (P4-4) at a children's daycare center (Facility G), where P4-1 worked. Then, a tertiary infection occurred from P4-2 to a friend (P4-5). P5-1 caused subsequent infections in the workplace (company H) to colleagues (P5-2 and P5-3). Although direct contact with patients was not confirmed, P5-6 developed COVID-19 infection after the visit to Company H for business.

In the second wave in Niigata City, tracking the epidemiological links between patients was more difficult than in the first wave (Figure 3 and Supplementary Table 4). While several small clusters, comprised of family members and colleagues, were observed, as well as sporadic cases, the links among the clusters were difficult to confirm, unlike in the first wave. The index cases of the small clusters (P11-1, P13-1, P16-1, and P20-1) were not epidemiologically linked to each other. In addition, there was a lack of self-reported contact with persons in an endemic area (e.g., Tokyo Metropolitan area). One cluster (P9-1, P9-2, and P9-3) occurred by an extended family gathering, infected from a family member returned from another prefecture. Three cases (P10, P14, and P18) had no apparent link to the known cases or each other, while one case (P12) had a history of contact with a confirmed case in another prefecture. In addition, small clusters and sporadic cases occurred in a local area in one of the districts of Niigata City from mid-April to May. Individuals in this locality were seemingly infected through contacts that occurred during social activities, including drinking and singing karaoke with friends, neighbors, and family members (from P15-1 to -3, from P17-1 to -7, P21-1, and P21-2). However, the direct epidemiological links among these clusters in the community remain unclear. Two cases (P19 and P22) resided in the same district but had no apparent epidemiological links to others. Between the two waves, three imported cases resulting from international travels were identified (P6, P7, and P8).

Genomic Analysis

The whole viral genome was available in 47 (75%) of 63 cases. Specifically, ML phylogenetic analysis showed that the 47 isolates

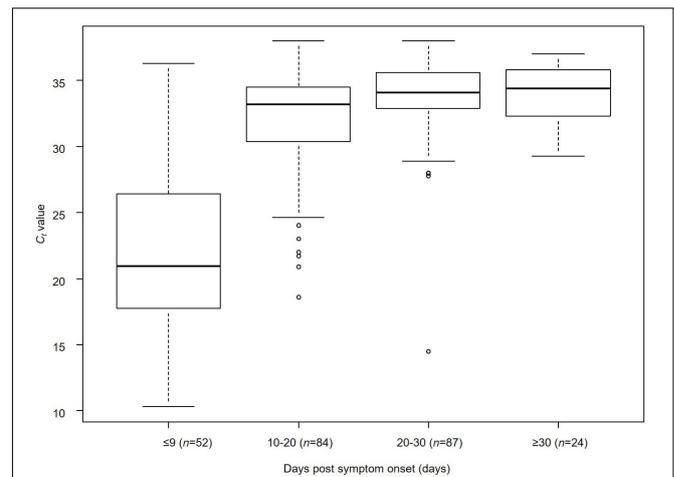
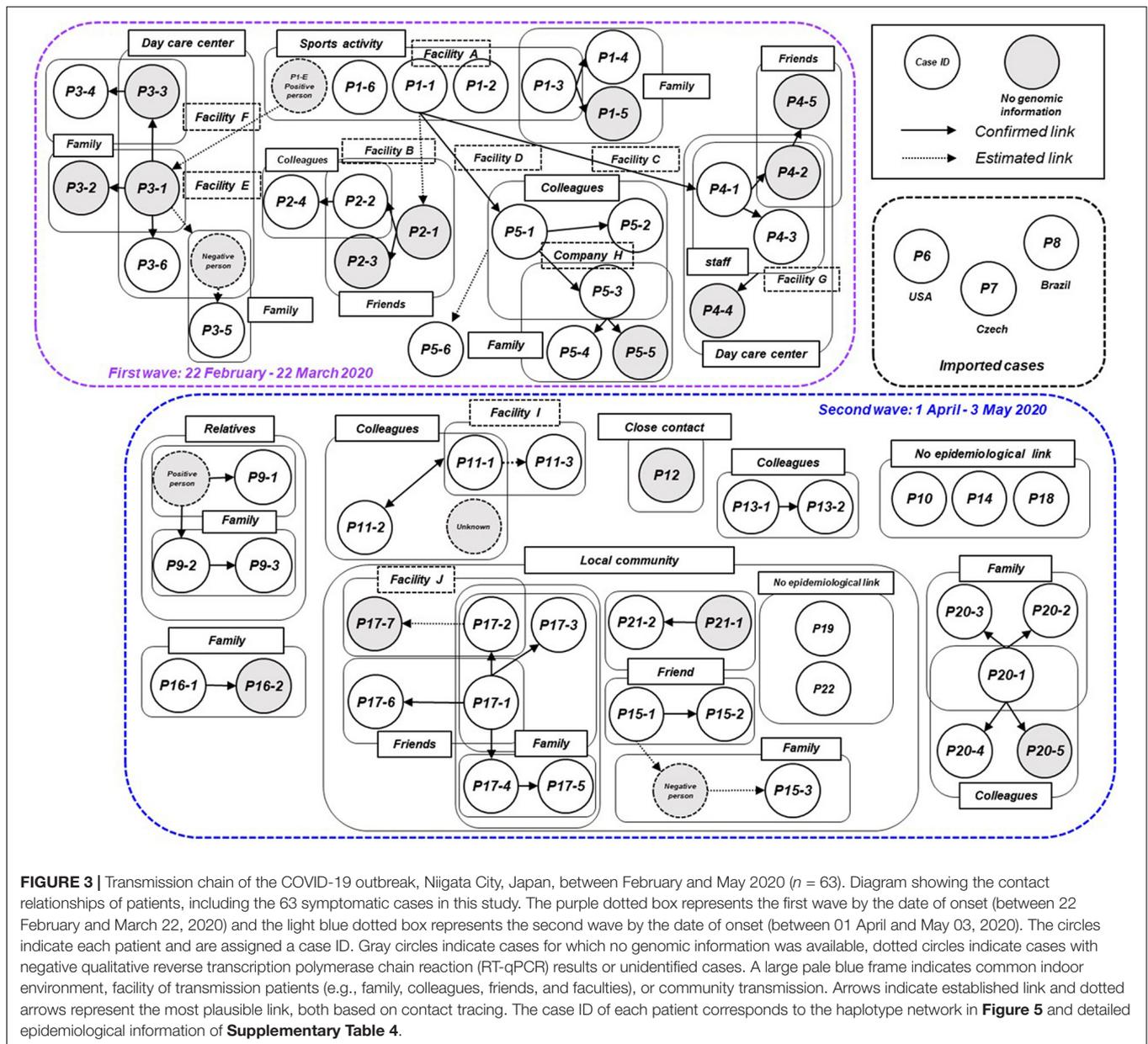


FIGURE 2 | Relationship between days post-symptom onset and C_t value of SARS-CoV-2 in Niigata City, Japan, between February and May 2020 ($n = 247$). Kruskal–Wallis rank-sum test was used to compare the median values of C_t values of RT-qPCR (cycles) by the four categorical variables of time from onset to sample collection (≤ 9 , 10–20, 20–30, and ≥ 30 days) (days). Bonferroni correction was applied as a *post hoc* test between each pair. A significant difference in median C_t values was observed between the groups ≤ 9 and > 10 days after the onset of symptoms (Kruskal–Wallis rank-sum test, $p < 0.001$): ≤ 9 days vs. 10–20 days (Bonferroni correction, $p < 0.001$), ≤ 9 days vs. 20–30 days (Bonferroni correction, $p < 0.001$), and ≤ 9 days vs. ≥ 30 days (Bonferroni correction, $p < 0.001$). The lower and upper limits of boxes indicate the 25th and 75th percentiles, respectively; lines within boxes indicate the median values. The lines extending from the boxes indicate the range of non-outlying values. The dots represent individual points that fall outside this range (dots).

from Niigata City were different in the first and second wave clusters (Figure 4 and Supplementary Table 5). The first wave cluster was found to be generated by clade S, attributed to the Wuhan/WIV04/2019 haplotype, the ancestor of the global pandemic. In contrast, all isolates in the second wave cluster belonged to clade GR, the main lineage circulated in Europe, strongly suggesting that the introduction of SARS-CoV-2 in Niigata City was associated with two different SARS-CoV-2 lineages. The three imported cases belonged to GH (P6), and GR (P7 and P8), respectively.

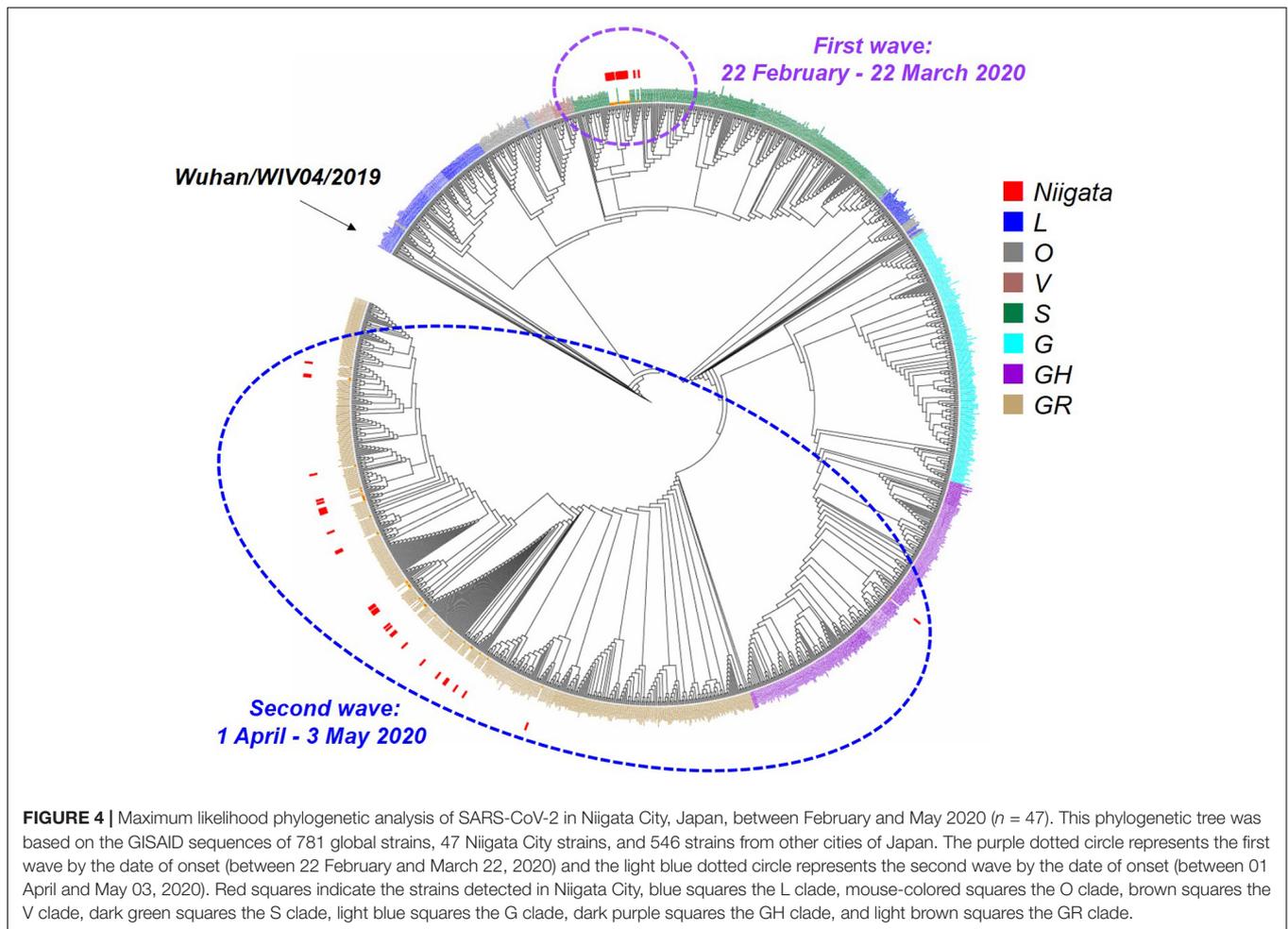
Haplotype network analysis of the whole genome showed that P1-1, P1-2, and P1-6, who were exposed to infection at Facility A during the indoor sports, had identical genome sequences, while P1-3 in the same cluster had an SNV (Figure 5 and Supplementary Table 5). In the first wave, patients with secondary, tertiary, or quaternary infections (i.e., P2-2, P2-4, P3-6, P5-2, P5-3, P5-4, P3-6, and P5-6) were closely associated with two or three SNVs around the P1 index patient group (Figures 3, 5 and Supplementary Table 5). Many of the major clusters identified in the first wave had lower SNV rates than the isolates collected in the second wave, and four common nucleotide changes, T4402C, G5062T, C8782T, and T28144C, were seen from Wuhan/WIV04/2019 (Figure 5 and Supplementary Table 5), suggesting that they were closely related to the prototype SARS-CoV-2 strain. In contrast, the genome



sequences of SARS-CoV-2 from the second wave possessed eight common nucleotide changes, C241T, C313T, C3037T, A14408T, A23403T, G28881A, G28882A, and G28883C from the reference, and more than 20 individual SNVs with diversified haplotype patterns (**Figure 5** and **Supplementary Table 5**). Of note, the strains in the second wave were characterized by A23403T, Asp614Gly in spike protein that was reported to increase infectivity compared to prototype SARS-CoV-2 strain (Plante et al., 2021).

To further explore the dispersal dynamics of SARS-CoV-2 transmission patterns in Niigata City and other global/local areas, we also employed a phylogeographic inference analytic approach, using Nextstrain team version 8.0 (see Text Footnote 3) (Hadfield et al., 2018), on the whole genomes of all

47 isolates from Niigata that had accurate collection date information (**Supplementary Figure 2** and **Supplementary Table 5**). The results indicated that the initial COVID-19 outbreak in Niigata City belonged to 19B (clade S) by Nexstrain and formed a monophyletic group that supported the epidemiological information suggesting a single introduction to the city (**Supplementary Figure 2**). The strains were closely related to strains in Tokyo during the same period (data not shown). In contrast, the strains in the second wave belonged to 20B (clade GR), showing polyphyletic distributions in the time-aware phylogeny by Nexstrain, and showed strong relationship with the strains mainly in Tokyo (**Supplementary Figure 2**). These results are indicative of the existence of multiple untraced introduction pathways in the second wave in Niigata City.



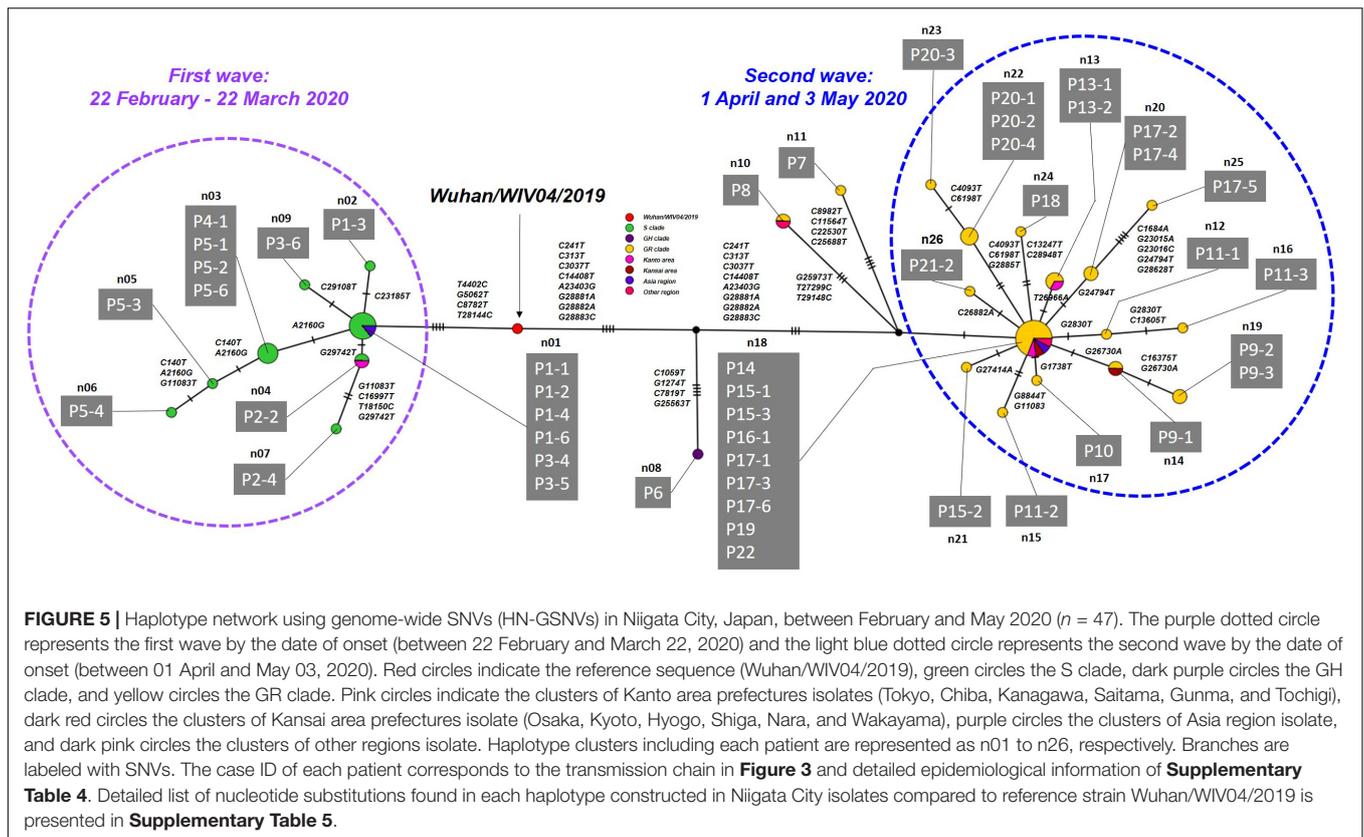
Genome analysis provides useful information with which to assess where the SARS-CoV-2 strains originated from and can be used as **Supplementary Information** to identify and confirm epidemiological links.

DISCUSSION

In the present study, both epidemiological and genome-wide analyses were used to elucidate the transmission dynamics of SARS-CoV-2 in a local area of Japan during the early stages of the COVID-19 pandemic in 2020. Two waves of infection were identified in Niigata City, Japan between February and May 2020, with different patterns of infection in each wave. In the first wave, all of the cases identified were infected with the Clade S (19B) virus from China, which was prevalent in Japan in February and March (Wagatsuma et al., 2021), with the majority of these patients spreading the infection from a single index group to their family members or colleagues. Interestingly, the first wave was characterized by a local epidemic that occurred in a closed environment, namely a sports facility, which resulted in a chain of cluster-mediated infections, as described above. On the other hand, the second wave was characterized by the clade GR (20B)

virus from Europe, which was prevalent in Japan since mid-March (Sekizuka et al., 2020a), with an increased number of cases with unknown routes of infection compared to the first wave. There was no commonality in age, sex, or behavior of the patients in the second wave, indicative of multiple routes of entry. Similar to our study, this type of genomic epidemiological analysis has been widely used in various local communities in other countries (Deng et al., 2020; Geoghegan et al., 2020; Laiton-Donato et al., 2020; Lu et al., 2020; Popa et al., 2020; Sekizuka et al., 2020a; Alteri et al., 2021; Badaoui et al., 2021; da Silva Filipe et al., 2021; Faria et al., 2021; Geidelberg et al., 2021; Komissarov et al., 2021). In support of the literature, our results highlight the benefits of genome surveillance to complement epidemiological surveillance and further support a comprehensive country-wide study of SARS-CoV-2 epidemiology and transmission patterns in Japan.

The most common clinical symptoms reported in the patient population included in the present study were almost identical to those of previous studies. In this study, the most common symptoms were fever (65%), followed by malaise (51%), cough (35%), and sore throat (27%). The largest Japanese registry study describing the clinical epidemiological characteristics of 2,638 hospitalized COVID-19 patients enrolled from 227 healthcare facilities in Japan as of July 07, 2020, showed similar results,



with fever, cough, dyspnea, fatigue, and olfactory and gustatory disturbances in a large proportion of patients (Matsunaga et al., 2020). On the other hand, the demographic characteristics of the present study population showed a broadly uniform age distribution and an almost equal ratio of males to females. It should be emphasized that this is contradictory to the Japanese registry study, which reported a median age of 56 years (IQR, 40–71 years) for COVID-19 inpatients, with more than half of the cases comprised of male patients (58.9%, 1542/2619). The reason for this difference compared to the previous literature may be that the epidemiology in the early stages of the initial epidemic in Niigata City may not have been captured owing to the small number of cases (i.e., 63 cases). Therefore, there is a need to increase the number of cases studied in the future, as well as clarify the patient characteristics because disease severity changes over time, owing to surveillance capacity and circulating genotypes, in the case of COVID-19.

The results of the analysis of the C_t values of the initial 63 symptomatic individuals detected in Niigata City showed that the highest viral load was recorded after the onset of symptoms, and that the viral load decreased steadily after the onset of symptoms, with C_t values > 30 at 10–20 days (He et al., 2020; Singanayagam et al., 2020). Notably, our results showed a relatively large median difference of approximately 10 cycles between C_t values ≤ 9 days and > 10 days after the onset of symptoms, which is consistent with the findings of several previous studies (Arons et al., 2020; Bullard et al., 2020;

Perera et al., 2020; Singanayagam et al., 2020). On the other hand, many previous studies have reported that SARS-CoV-2 is likely to be transmitted from pre-symptomatic or asymptomatic patients. Although this pre-symptomatic infection was not well known at the beginning of epidemic in Japan, we checked the contact histories of patients from 2 days prior to the onset through the information of literatures and the thorough examinations of epidemiological information of the first cluster of patients in Niigata City. P1-1 seemed to have transmitted to others in the pre-symptomatic period. The previous studies in Singapore and Tianjin City in China, where active case-finding was carried out, an estimated proportion of pre-symptomatic transmission of 48% (95% credible interval [CrI], 32–67%) and 62% (95% CrI, 50–76%), were observed, respectively (Ganyani et al., 2020). The proportion of asymptomatic infections tended to be higher in areas where active case-finding was undertaken. However, in our analysis, asymptomatic patients were not detected. It is possible that several asymptomatic infections were missed owing to the limited capacity of RT-qPCR and case tracing at the beginning of the epidemic in 2020.

The results of our epidemiological analysis in Niigata City are consistent with the results of a large epidemiological study of COVID-19 clusters previously conducted using nationwide data in Japan in the early stages of the epidemic, from January to April 2020 (Furuse et al., 2020b). Furuse et al. (2020b) found that many of the COVID-19 clusters were associated with heavy breathing in closed environments, such as singing at karaoke

parties, cheering in clubs, talking in bars, and exercising in gyms, with several studies characterizing these activities as the three Cs: closed spaces, crowded places, and close-contact settings (Furuse et al., 2020a,b; Muto et al., 2020). These conditions are characterized by infection via droplet or aerosol dispersion (Jayaweera et al., 2020; Morawska and Milton, 2020; Tang et al., 2021). In the present study, we found that the initial cluster of epidemics in Niigata City between February and May 2020 was also characterized by closed environments, including indoor sports activities, between relatives and colleagues, confirming the findings of previous studies. A thorough epidemiological investigation conducted by the Niigata City Public Health Center revealed that almost all secondary infections occurred via droplet or aerosol infections. Surprisingly, at least two cases were seemingly infected by contact infections since the patients of the index cases and secondary cases did not come into direct contact. Previous studies have reported that care should be taken to avoid contact infections through common areas, such as toilets and locker rooms (Huang et al., 2020; van Doremalen et al., 2020; Groves et al., 2021). On the one hand, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have recently reported that the risk of contact transmission of COVID-19 is quite low (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). However, we would like to emphasize again that the infection risk associated with this type of transmission is not zero, and that measures, such as surface disinfection of objects, are essential, especially in areas where clusters are likely to occur, such as hospitals and sports facilities.

The results of a genealogical network study using SARS-CoV-2 genomic data in Niigata City suggested that the impact of the influx of strains from abroad may have a direct influence on local epidemics in regional cities over a short period of time. Importantly, haplotype network analysis of SARS-CoV-2 suggested that the second wave of COVID-19 in early April had a distinctly different origin from the first wave of strains. This suggests that strains that subsequently spread domestically in Japan may have entered the city via multiple routes (the haplotype network includes strains from other prefectures). Additionally, a detailed assessment of potential inter-cluster variation in SNVs showed that higher nucleotide changes were observed in the second wave than in the first wave in Niigata City further highlighting the possibility of multiple sources of importation from other regions in the second wave. Furthermore, phylogeographic inference indicates the dispersion dynamics of SARS-CoV-2 transmission patterns suggested in the first wave were monophyletic from a single source, but that of the second wave were polyphyletic with multiple sources, and Tokyo was an important central transmission hub for Niigata City. In view of the increasing number of COVID-19 cases in Europe and the detection of imported cases in Japan, the Japanese government decided to suspend the entry of European travelers into Japan on March 27, 2020 (Furuse et al., 2020a; Wagatsuma et al., 2021). Local restriction measures were only weakly imposed in Japan, and more prolonged and rigid self-restraint measures could have been more effective in mitigating the increase in COVID-19 cases until mid-March. However, owing to the lack of strict measures, an increase in the number

of cases occurred in Japan after April. A recent report on the impact of local and national travel restrictions on COVID-19 in Japan strongly suggests that restrictions on domestic travel by public transport are quite effective in preventing the spread of infection (Murano et al., 2021). Given the fact that large numbers of people move at the local level, local cities are likely to be immediately affected by outbreaks in densely populated areas (e.g., Tokyo, Osaka, and Aichi). However, the rapid application of travel restrictions (especially domestic) could help delay the widespread transmission of COVID-19.

This study should be interpreted in the context of several limitations. Primarily, the present surveillance and contact-tracking data only account for the early phase of the COVID-19 epidemic in Niigata City, presenting the epidemiology of only 63 initial cases in this city. Therefore, our results may not be representative of the period of sustained local transmission following the introduction of SARS-CoV-2 into Niigata City; in addition, they do not represent the whole picture of Niigata Prefecture, which has a larger population (more than double). In future studies, the sample size must be increased to analyze the association between imported events and national and/or global pandemics through social events and variations in the viral loads. A detailed analysis is critically needed to fully assess these associations. However, because COVID-19 transmission is likely to start in populated areas (Furuse et al., 2020a; Wagatsuma et al., 2021), we believe that our study is sufficient to depict the early pictures of COVID-19 in Niigata Prefecture. Additionally, literature describing the transmission dynamics of SARS-CoV-2 at the local level (prefectural-level or city-level) during the early stages of the COVID-19 pandemic by combining epidemiological analysis and genomic information are quite limited, and the authors believe that the present study has a decent value to elaborate active surveillance by public health centers in Japan. Second, within the framework of an active nationwide epidemiological surveillance, especially in early 2020, the identification of infection contacts relies on self-reported information by index cases, which may have led to the occurrence of unconfirmed cases or routes, and a degree of incompleteness, and, therefore, bias. This may have led to an underestimation of the initial epidemiology of COVID-19 infection in Niigata City. Third, in the present study, our analysis did not consider symptomatic or asymptomatic cases. In particular, it should be noted that some cases may have been missed in our study, especially in view of previous literature, which has shown that over half of all infections caused by COVID-19 can be traced back to asymptomatic individuals (Ganyani et al., 2020; He et al., 2020; Johansson et al., 2021). Fourth, during the study period, tests were only offered to patients who met the epidemiological and clinical criteria, which was initially strict owing to the low capacity of RT-qPCR. Fifth, in the present study, only the whole viral genomes of 47 (75%) out of the 63 cases were analyzed, such that not all eligible cases were analyzed. Sixth, it was difficult to conduct a detailed analysis of the initial viral load, severity of patients' illness, and the other potential epidemiological information associated with hospitalization and negative RT-qPCR tests. Of note, assessment of the association

between these epidemiological indicators may provide useful information for better clinical impact on patient management and treatment in the early stage of emerging and reemerging infectious disease outbreaks including COVID-19 pandemic and detailed analysis is a key topic for future study. Furthermore, it is fruitful to understand the differences in patient outcomes by region and country attributable to these epidemiological factors. Finally, the relatively small sample size in the present study may have underestimated the circulation of viral strains in the surrounding areas. To explicitly characterize the dispersal dynamics of SARS-CoV-2 transmission patterns in Niigata City and other global/local areas, further phylogeographic studies are critically needed to increase the sample size. Lastly, owing to the protection of privacy, it was not possible to include detailed information, such as the date of onset and date of confirmation of individual cases or types of sports activities, owing to the need to avoid disclosing personal information.

Despite the number of limitations noted above, it should be stressed that the first 4 months of the COVID-19 outbreak in Niigata City were associated with multiple introductions associated with people returning or visiting from other prefectures in which COVID-19 was more prevalent, as well as imported cases from overseas, early community transmission, and clusters associated with large indoor events, families, and workplaces. At the same time, however, Niigata City was able to control the spread of the disease better than other prefectures in Japan in the early stages of the epidemic because of its rapid epidemiological investigations in both the first and second waves (cumulative number of COVID-19 cases in neighboring prefectures as of May 2020, approximately 200 in Toyama Prefecture and approximately 150 in Gunma Prefecture vs. approximately 70 in Niigata Prefecture) (Ministry of Health Labour and Welfare, 2020c). This led to the identification of close contacts, a 2-week stay-at-home order, and prompt testing of those with symptoms. Additionally, measures such as early restrictions on in-country movement from high-risk areas with high numbers of infected people, such as Tokyo, to regional cities would have better ensured that outbreaks did not spread in the early stages of the epidemic and that multiple clusters of ongoing community transmission were prevented. The COVID-19 epidemic in Niigata City was brought briefly under control when a state of emergency was declared in Niigata Prefecture in late April 2020. Given that Japan did not adopt a strict lockdown policy to weaken the spread of the disease, it is worth noting that restricting human movement may have been effective in preventing the spread of COVID-19. Particularly in the early stages of an emerging infectious disease outbreak, including SARS-CoV-2, protecting vulnerable local and regional health systems, and securing time for these areas to prepare for an epidemic can reduce the economic impact of a pandemic. As demonstrated in this preliminary study, combining epidemiological and genomic data is likely to provide useful insights for use in future public health intervention policies, with the possibility of applying these policies to other affected regions.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this study can be found in online repositories. The names of the repository/repositories and accession number(s) can be found in the article/**Supplementary Material**.

ETHICS STATEMENT

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent from the participants' legal guardian/next of kin was not required to participate in this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

KW, RyS, SY, MI, YT, AN, and ReS designed the study. RyS, SY, MI, YT, AN, and TT collected the data. KW, RyS, TS, MK, TA, WWP, and ReS analyzed the data. KW drafted the manuscript. ReS supervised the study. RyS, SY, MI, YT, AN, MO, TS, MK, TA, TT, and HM made critical revisions to the manuscript for important intellectual content and gave final approval of the manuscript. All authors took responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. The opinions, results, and conclusions reported in this manuscript are those of the authors and are independent of the funding bodies.

FUNDING

KW was supported by the Community Medical Research Grant from the Niigata City Medical Association (Grant No. GC03220213) and the BIKEN Taniguchi Scholarship from the Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan (RIMD). ReS was supported by the Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases (J-GRID) from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (Grant Nos. 15fm0108009h0001–1wm0125005h0002), the Health and Labor Sciences Research Grants, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (Grant Nos. H30-Shinkougyousei-Shitei-002 and H30-Shinkougyousei-Shitei-004), and the Niigata Prefecture Coronavirus Infectious Disease Control Research and Human Resources Development Support Fund. The funder of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the paper. The authors had full access to all the data in the study and had the final responsibility to submit it for publication.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the staff of all participating medical institutions and the staff of the Division of International Health

(Public Health), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan. We are deeply thankful to the staff of the local public health centers, especially the Niigata City Public Health Center and the Field Epidemiology Training Program of Japan (FETP-J) for their field epidemiological studies and for their role in preserving and providing the clinical specimens. We thank the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, and local governments, especially the Niigata Prefectural Office, the Niigata City Office, the Niigata Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science, and the Niigata City Institute of Public Health and Environmental Science for their assistance with administrative matters, field investigation, data

collection, and laboratory testing. We acknowledge the authors from the laboratories responsible for obtaining the specimens and the submitting laboratories where genetic sequence data were generated and shared via the GISAID database. We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.749149/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Alteri, C., Cento, V., Piralla, A., Costabile, V., Tallarita, M., Colagrossi, L., et al. (2021). Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 reveals multiple lineages and early spread of SARS-CoV-2 infections in Lombardy, Italy. *Nat. Commun.* 12:434. doi: 10.1038/s41467-020-20688-x
- Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., Kimball, A., James, A., Jacobs, J. R., et al. (2020). Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N. Engl. J. Med.* 382, 2081–2090. doi: 10.1056/NEJMoa2008457
- Badaoui, B., Sadki, K., Talbi, C., Salah, D., and Tazi, L. (2021). Genetic diversity and genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Morocco. *Biosaf. Health* 3, 124–127. doi: 10.1016/j.bshealth.2021.01.003
- Bandelt, H. J., Forster, P., and Röhl, A. (1999). Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. *Mol. Biol. Evol.* 16, 37–48. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026036
- Bullard, J., Dust, K., Funk, D., Strong, J. E., Alexander, D., Garnett, L., et al. (2020). Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin. Infect. Dis.* 71, 2663–2666. doi: 10.1093/cid/ciaa638
- Capella-Gutiérrez, S., Silla-Martínez, J. M., and Gabaldón, T. (2009). trimAl: a tool for automated alignment trimming in large-scale phylogenetic analyses. *Bioinformatics* 25, 1972–1973. doi: 10.1093/bioinformatics/btp348
- Centers for Disease Control and Prevention (2021). *Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments*. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html> (accessed June 2, 2021).
- Cingolani, P., Platts, A., Wang le, L., Coon, M., Nguyen, T., Wang, L., et al. (2012). A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly* 6, 80–92. doi: 10.4161/fly.19695
- Coil, D., Jospin, G., and Darling, A. E. (2015). A5-miseq: an updated pipeline to assemble microbial genomes from Illumina MiSeq data. *Bioinformatics* 31, 587–589. doi: 10.1093/bioinformatics/btu661
- da Silva Filipe, A., Shepherd, J. G., Williams, T., Hughes, J., Aranday-Cortes, E., Asamaphan, P., et al. (2021). Genomic epidemiology reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 from mainland Europe into Scotland. *Nat. Microbiol.* 6, 112–122. doi: 10.1038/s41564-020-00838-z
- Deng, X., Gu, W., Federman, S., du Plessis, L., Pybus, O. G., Faria, N. R., et al. (2020). Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science* 369, 582–587. doi: 10.1126/science.abb9263
- Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D. D. S., Mishra, S., et al. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 372, 815–821. doi: 10.1126/science.abb2644
- Furuse, Y., Ko, Y. K., Saito, M., Shobugawa, Y., Jindai, K., Saito, T., et al. (2020a). Epidemiology of COVID-19 outbreak in Japan, from January–March 2020. *Jpn. J. Infect. Dis.* 73, 391–393. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.271
- Furuse, Y., Sando, E., Tsuchiya, N., Miyahara, R., Yasuda, I., Ko, Y. K., et al. (2020b). Clusters of coronavirus disease in communities, Japan, January–April 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 2176–2179. doi: 10.3201/eid2609.202272
- Ganyani, T., Kremer, C., Chen, D., Torneri, A., Faes, C., Wallinga, J., et al. (2020). Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.* 25:2000257. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.200257
- Geidelberg, L., Boyd, O., Jorgensen, D., Siveroni, I., Nascimento, F. F., Johnson, R., et al. (2021). Genomic epidemiology of a densely sampled COVID-19 outbreak in China. *Virus Evol.* 7:veaa102. doi: 10.1093/ve/veaa102
- Geoghegan, J. L., Ren, X., Storey, M., Hadfield, J., Jelley, L., Jefferies, S., et al. (2020). Genomic epidemiology reveals transmission patterns and dynamics of SARS-CoV-2 in Aotearoa New Zealand. *Nat. Commun.* 11:6351. doi: 10.1038/s41467-020-20235-8
- Groves, L. M., Usagawa, L., Elm, J., Low, E., Manuzak, A., Quint, J., et al. (2021). Community transmission of SARS-CoV-2 at three fitness facilities – Hawaii, June–July 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 70, 316–320. doi: 10.15585/mmwr.mm7009e1
- Hadfield, J., Megill, C., Bell, S. M., Huddleston, J., Potter, B., Callender, C., et al. (2018). Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics* 34, 4121–4123. doi: 10.1093/bioinformatics/bty407
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., et al. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat. Med.* 26, 672–675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
- Heymann, D. L., and Shindo, N. (2020). COVID-19: what is next for public health? *Lancet* 395, 542–545. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3
- Hoang, D. T., Chernomor, O., von Haeseler, A., Minh, B. Q., and Vinh, L. S. (2018). UFBoot2: improving the ultrafast bootstrap approximation. *Mol. Biol. Evol.* 35, 518–522. doi: 10.1093/molbev/msx281
- Huang, L., Zhang, X., Zhang, X., Wei, Z., Zhang, L., Xu, J., et al. (2020). Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16–23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: a prospective contact-tracing study. *J. Infect.* 80, e1–e13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.006
- Imamura, T., Saito, T., and Oshitani, H. (2021). Roles of public health centers and cluster-based approach for COVID-19 response in Japan. *Health Secur.* 19, 229–231. doi: 10.1089/hs.2020.0159

- Itokawa, K., Sekizuka, T., Hashino, M., Tanaka, R., and Kuroda, M. (2020). *nCoV-2019 Sequencing Protocol for Illumina*. Available online at: <https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.bnn7mdhn> (accessed September 17, 2021).
- Jayaweera, M., Perera, H., Gunawardana, B., and Manatunge, J. (2020). Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: a critical review on the unresolved dichotomy. *Environ. Res.* 188:109819. doi: 10.1016/j.envres.2020.109819
- Johansson, M. A., Quandelacy, T. M., Kada, S., Prasad, P. V., Steele, M., Brooks, J. T., et al. (2021). SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Netw. Open* 4:e2035057. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35057
- Kalyaanamoorthy, S., Minh, B. Q., Wong, T. K. F., von Haeseler, A., and Jermiin, L. S. (2017). ModelFinder: fast model selection for accurate phylogenetic estimates. *Nat. Methods* 14, 587–589. doi: 10.1038/nmeth.4285
- Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48, 452–458. doi: 10.1038/bmt.2012.244
- Katoh, K., and Standley, D. M. (2013). MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol. Biol. Evol.* 30, 772–780. doi: 10.1093/molbev/mst010
- Komissarov, A. B., Safina, K. R., Garushyants, S. K., Fadeev, A. V., Sergeeva, M. V., Ivanova, A. A., et al. (2021). Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia. *Nat. Commun.* 12:649. doi: 10.1038/s41467-020-20880-z
- Laiton-Donato, K., Villabona-Arenas, C. J., Usme-Ciro, J. A., Franco-Muñoz, C., Álvarez-Díaz, D. A., Villabona-Arenas, L. S., et al. (2020). Genomic epidemiology of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Colombia. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 2854–2862. doi: 10.3201/eid2612.202969
- Leigh, J. W., and Bryant, D. (2015). POPART: full-feature software for haplotype network construction. *Methods Ecol. Evol.* 6, 1110–1116. doi: 10.1111/2041-210X.12410
- Letunic, I., and Bork, P. (2021). Interactive tree of life (iTOL) v5: an online tool for phylogenetic tree display and annotation. *Nucleic Acids Res.* 49, W293–W296. doi: 10.1093/nar/gkab301
- Lu, J., du Plessis, L., Liu, Z., Hill, V., Kang, M., Lin, H., et al. (2020). Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Province, China. *Cell* 181, 997–1003.e1009. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.023
- Matsunaga, N., Hayakawa, K., Terada, M., Ohtsu, H., Asai, Y., Tsuzuki, S., et al. (2020). Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan: report of the COVID-19 registry Japan. *Clin. Infect. Dis.* 2020:ciaa1470. doi: 10.1093/cid/ciaa1470
- Ministry of Health Labour and Welfare (2020a). *Cabinet Order Establishing COVID-19 as Designated Infectious Disease*. Available online at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000589748.pdf> (accessed June 1, 2021).
- Ministry of Health Labour and Welfare (2020b). *Treatment of Discharge and Work Restrictions for COVID-19 Patients Under the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for COVID-19 Patients*. Available online at: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09346.html (accessed June 2, 2021).
- Ministry of Health Labour and Welfare (2020c). *Press Releases on COVID-19 Infection in Japan (Outbreaks, Patient Outbreaks in Japan, Airport and Seaport Quarantine Cases, Overseas Situation, Mutant Strains)*. Available online at: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00086.html (accessed June 2, 2021).
- Morawska, L., and Milton, D. K. (2020). It is time to address airborne transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 71, 2311–2313. doi: 10.1093/cid/ciaa939
- Murano, Y., Ueno, R., Shi, S., Kawashima, T., Tanoue, Y., Tanaka, S., et al. (2021). Impact of domestic travel restrictions on transmission of COVID-19 infection using public transportation network approach. *Sci. Rep.* 11:3109. doi: 10.1038/s41598-021-81806-3
- Muto, K., Yamamoto, I., Nagasu, M., Tanaka, M., and Wada, K. (2020). Japanese citizens' behavioral changes and preparedness against COVID-19: an online survey during the early phase of the pandemic. *PLoS One* 15:e0234292. doi: 10.1371/journal.pone.0234292
- National Institute of Infectious Diseases (2020). *Provisional Guidelines for Active Epidemiological Surveillance of COVID-19 Patients in Japan*. Available online at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/9357-2019-ncov-02.html> (accessed June 2, 2021).
- Nguyen, L. T., Schmidt, H. A., von Haeseler, A., and Minh, B. Q. (2015). IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Mol. Biol. Evol.* 32, 268–274. doi: 10.1093/molbev/msu300
- Niigata City Institute of Public Health and Environment (2020). *Annual Reports of Niigata City Institute of Public Health and Environment*. Available online at: https://www.city.niigata.lg.jp/iryo/shoku/syokuei/shokueishisetsu/eisei_ken/eiken_chousa.html (accessed June 2, 2021).
- Ogushi, Y. (2021). "Current status and issues for urban (regional area) formulation of the location normalization plan: the case of Niigata City," in *Frontiers of Real Estate Science in Japan. New Frontiers in Regional Science: Asian Perspectives*, Vol. 29, eds Y. Asami, Y. Higano, and H. Fukui (Singapore: Springer), 289–295. doi: 10.1007/978-981-15-8848-8_20
- Oshitani, H. (2020). Cluster-based approach to coronavirus disease 2019 (COVID-19) response in Japan, from February to April 2020. *Jpn. J. Infect. Dis.* 73, 491–493. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.363
- Page, A. J., Taylor, B., Delaney, A. J., Soares, J., Seemann, T., Keane, J. A., et al. (2016). SNP-sites: rapid efficient extraction of SNPs from multi-FASTA alignments. *Microb. Genom.* 2:e000056. doi: 10.1099/mgen.0.00056
- Perera, R., Tso, E., Tsang, O. T. Y., Tsang, D. N. C., Fung, K., Leung, Y. W. Y., et al. (2020). SARS-CoV-2 virus culture and subgenomic RNA for respiratory specimens from patients with mild coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 2701–2704. doi: 10.3201/eid2611.203219
- Plante, J. A., Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Johnson, B. A., Lokugamage, K. G., et al. (2021). Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 592, 116–121. doi: 10.1038/s41586-020-2895-3
- Popa, A., Genger, J. W., Nicholson, M. D., Penz, T., Schmid, D., Aberle, S. W., et al. (2020). Genomic epidemiology of superspreading events in Austria reveals mutational dynamics and transmission properties of SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.* 12:eabe2555. doi: 10.1126/scitranslmed.abe2555
- Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., et al. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat. Microbiol.* 5, 1403–1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5
- Sekizuka, T., Itokawa, K., Hashino, M., Kawano-Sugaya, T., Tanaka, R., Yatsu, K., et al. (2020a). A genome epidemiological study of SARS-CoV-2 introduction into Japan. *mSphere* 5:e00786-20. doi: 10.1128/mSphere.00786-20
- Sekizuka, T., Itokawa, K., Kageyama, T., Saito, S., Takayama, I., Asanuma, H., et al. (2020b). Haplotype networks of SARS-CoV-2 infections in the Diamond Princess cruise ship outbreak. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 20198–20201. doi: 10.1073/pnas.2006824117
- Sekizuka, T., Kuramoto, S., Nariai, E., Taira, M., Hachisu, Y., Tokaji, A., et al. (2020c). SARS-CoV-2 genome analysis of Japanese travelers in Nile River cruise. *Front. Microbiol.* 11:1316. doi: 10.3389/fmicb.2020.1316
- Seto, J., Aoki, Y., Komabayashi, K., Ikeda, Y., Sampei, M., Ogawa, N., et al. (2021). Epidemiology of coronavirus disease 2019 in Yamagata Prefecture, Japan, January–May 2020: the importance of retrospective contact tracing. *Jpn. J. Infect. Dis.* (in press). doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.1073
- Shu, Y., and McCauley, J. (2017). GISAID: global initiative on sharing all influenza data – from vision to reality. *Euro Surveill.* 22:30494. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494
- Singanayagam, A., Patel, M., Charlett, A., Lopez Bernal, J., Saliba, V., Ellis, J., et al. (2020). Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill.* 25:2001483. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483
- Tang, J. W., Marr, L. C., Li, Y., and Dancer, S. J. (2021). Covid-19 has redefined airborne transmission. *BMJ* 373:n913. doi: 10.1136/bmj.n913

- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., et al. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 382, 1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973
- Wagatsuma, K., Phyu, W. W., Osada, H., Tang, J. W., and Saito, R. (2021). Geographic correlation between the number of COVID-19 cases and the number of overseas travelers in Japan, Jan-Feb, 2020. *Jpn. J. Infect. Dis.* 74, 157–160. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.0471
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., and Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 395, 470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- Wellcome Trust ARTIC Network (2021). *ARTIC Network Protocol*. Available online at: <https://artic.network/ncov-2019> (accessed June 1, 2021).
- World Health Organization (2021). *Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic*. Available online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed June 1, 2021).

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Wagatsuma, Sato, Yamazaki, Iwaya, Takahashi, Nojima, Oseki, Abe, Phyu, Tamura, Sekizuka, Kuroda, Matsumoto and Saito. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業）
研究分担報告書

ワクチン・治療薬に関する有効性・安全性情報の解析と集約、及び提供

研究分担者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

研究要旨：

新型コロナウイルス感染症のワクチン・治療薬に関し、臨床試験・研究、製造販売後に関して、各種のメディア、規制当局や文献等より収集した情報を、臨床薬理的及び統計学的な観点で、信頼すべき情報を整理して、定期的集約すること、さらにその提供方法の効率的なあり方を検討して、マスギャザリング（オリンピックを含む）における新型コロナウイルス感染症発生回避と発生時の対応において、最新の知見に基づいた感染症対策を速やかに実践しうよう情報を整理することを目的とした。令和3年4月1日から11月15日まで、平日毎日、全国紙、業界紙、医療関係ネットニュース、学術論文、規制当局のホームページ、開発製造販売企業のホームページ、臨床試験データベースを検索し、情報を収集した。またこれらの情報を効率良くまとめ、当該情報を平日毎日、厚生労働省や国立感染症研究所の関連部署に提供した。

研究協力者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
研究協力者 青木良子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官
研究協力者 中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症の蔓延対策として、有効な手段は、手指消毒や3密回避、そして疫学調査に基づく濃厚接触者の特定と核酸検査である。さらに本邦では、令和3年2月下旬より医療従事者へのファイザー製新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチンの接種が開始され、その後、モデルナ製を含めて接種が行われた。本報告書の執

筆時点である令和4年1月25日現在、79.0%が2回の接種を終えている。米国や欧州の多くの先進国でも、同様である。本年度に入り、ワクチン接種後の副反応（深部静脈血栓症や心筋症等）等の安全性関連情報、重症化予防や感染予防への効果に関する情報、デルタ株やオミクロン株等の変異株に対する効果に関する情報が集積されてきており、各国で継続して知見を集約しているところである。さらにワクチン接種後の時間経過と共に、感染予防に関する効果の低下が報告されてきている。これらワクチンに関する開発・市販後の有効性・安全性情報は、マスギャザリング時の新型コロナウイルス感染症対策を検討する際に、重要な知見を与えることが期待される。

また本邦で、令和2年5月にレムデシビルが治療薬として特例承認されており、その後、バリシチニブに関し、令和3年4月に新型コロナウイルス感染症への適応が追加されている。デキサメタゾンについても、重症感染症への適応に基づき、その使用が「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」に記載されている。さらにカシリビマブ/イムデビマブが7月に、ソトロビマブが9月に、それぞれ特例承認され、12月末にはモルヌピラビルも特例承認された。「PF-07321332/リトナビル (パクスロビド)」等の新薬開発も進んでおり、これら新型コロナウイルス感染症の治療薬等の情報に関しても、マスクギャザリング時の患者発生時に、その有効性・安全性の情報は重要なものとなる。

本分担研究では、新型コロナウイルス感染症のワクチン・治療薬に関し、臨床試験・研究、製造販売後に関し、各種のメディア、規制当局や文献等より収集した情報に関し、信頼すべき情報を整理して、定期的集約する。またその提供方法の効率的なあり方を検討する。即ち、マスクギャザリング (オリンピックを含む) における新型コロナウイルス感染症発生回避と発生時の対応において、最新の知見に基づいた感染症対策を速やかに実践しうるよう情報を整理することを目的として遂行した。

B. 研究方法

本分担研究では、国内外の新型コロナウイルス感染症治療薬 (再生医療等製品を含む)・ワクチンの主として臨床試験・臨床研究及び製造販売後の段階を調査対象に、各種のメディア情報も利用し、重要な論文情

報、規制機関情報、プレスリリース、臨床試験登録サイト等を一定頻度で検索した結果に関して、定期的に情報を集約すると共に、臨床薬理的及び統計学的観点から、信頼性の高い情報を抽出した。さらに、入手した情報を関係者に共有する際に用いる媒体やその様式について、検討を行った。

情報ソースとしては、主として以下を対象とした。また、調査の対象国は主として日米欧とした。

<報道>

1. 全国紙： 日経、読売、朝日
2. 業界紙： 日刊薬業、化学工業日報
3. 医療関係ネットニュース： 日経バイオテク、BioToday

<文献>

4. 学術論文： PubMed でのキーワード検索、Lancet, New England Journal of Medicine, JAMA, Nature Medicine のホームページ等

<規制・開発関連>

5. WHO, 米国 FDA, 欧州 EMA のホームページ
6. 開発製造販売企業のホームページ (プレスリリース等)
7. 臨床試験データベース： UMIN、IyakuSearch、医師会サイト (以上、日本の治験登録サイト)、jRCT (臨床研究法に基づく臨床研究登録サイト)、ClinicalTrials.gov (米国の治験・臨床研究登録サイト)

なお、情報ソースについては、定期的に見直しを行うこととした。

2) 検索方法

新型コロナウイルス感染症＋各治療薬（具体的な医薬品等の一般名及び商品名を含む）＋臨床試験（または臨床研究）*とする。開発状況に応じて、医薬品名及びワクチン名は追加した。

* 治療薬：Clinical Trials, Clinical study, Randomized Control Trial Cohort study

ワクチン：Clinical Trials, Clinical study, Randomized Control Trial Cohort study, Retrospective, Observational study

3) 情報収集頻度

平日に関し、原則1日1回とした。これら個別に収集した情報の集約を、1ヶ月毎に行った。また本集約時には、各情報の信頼性評価を行った。具体的には、臨床薬理学的な評価（臨床試験のデザイン等）及び統計学的な評価（用いた統計手法等）を考慮して、情報を精査し、信頼すべき情報を選択して集約した。さらに集約情報の提供方法（媒体や情報の受領者のレベルに応じた提供等）についても、検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、公開資料のみを対象とした研究であり、特に倫理申請等は不要と考えられた。

C. 研究結果

C-1. 情報の収集及び提供状況

令和3年4月1日から11月15日に調査対象とした新型コロナウイルス感染治療薬及びワクチンのリストを表1に示す。平日の毎日、方法に記載した各種メディアから、開発・規制に関する情報を収集し、情報の信頼性、時

事的な重要度に基づき選別し、規制当局関係者を対象に、集約情報をメールで配信した。メール本文には簡略な更新情報（対象品目名、メディア/文献名、タイトル、概要）をリスト化し、詳細情報（試験デザイン、症例規模、主要評価項目、等）を追加・更新したエクセルファイルを添付して配信した。

令和3年度の調査期間に、規制関係者へ情報提供した件数は、治療薬では、総計1,096件であり、うち、全国紙266件、ネットニュース174件、業界紙223件、規制機関93件、企業・アカデミア等プレスリリース267件、文献は73件であった。調査期間中に国内で承認を取得したバリシチニブ（以降、D-6と記載）については42件、カシリビマブ＋イムデビマブ（以降、D-18と記載）については193件、ソトロビマブ（以降、D-12と記載）については67件の情報があった。また、調査期間後に国内でCOVID-19への適応拡大が認められたトシリズマブ（以降、D-4と記載）については34件、調査期間後に承認されたモルヌピラビル（以降、D-36と記載）については96件の情報を調査期間中に提供した。なお、調査期間以前に承認されたレムデシビル（以降、D-1と記載）については44件、デキサメタゾン（以降、D-2と記載）については19件の情報があり、現在国内で承認申請中のファビピラビル（以降、D-3と記載）については29件、PF-07321332/nirmatrelvir（以降、D-43と記載）については21件の情報があった。これら以外に、イベルメクチン（以降、D-9と記載）に関する情報が41件、S-217622（以降、D-41と記載）については44件あり、比較的多かった。

ワクチンの情報提供件数は、総計2,392件であり、うち、全国紙742件、ネットニュー

ス220件、業界紙338件、規制機関332件、企業・アカデミア等プレスリリース337件、文献は383件であった。調査期間中に、本邦での使用が承認または既承認であった3種のワクチンの情報提供が大半を占め、ファイザー製ワクチンのトジナメラン/BNT162b2（以降、V-1と記載）は1,086件、アストラゼネカ製ワクチンのAZD1222/ChAdOx1 nCoV-19（以降、V-2と記載）は410件、モデルナ製ワクチンのエラソメラン/mRNA-1273（以降、V-3と記載）は720件の情報を提供した。

下記に、情報提供の上でも重要であった国内承認の治療薬及びワクチンの情報について取り上げ、欧米での規制動向や安全性に関する議論等を含め、集約情報の概要を記載する。

C-2. 主な治療薬の開発に関する情報

調査対象の治療薬は43品目あったが、パンデミック初期からこれまでの情報量は品目毎にさまざまであり、本調査期間中に全く情報が収集されなかった治療薬もあった。したがって、本調査期間中に開発情報が比較的多かった治療薬について記載する。

C-2-1. 各国の開発・承認・規制動向

レムデシビルは、エボラ出血熱に対する抗ウイルス薬として既に開発後期段階にあったことから、COVID-19パンデミックの初期に臨床試験が速やかに開始され、2020年5月に米国で緊急使用許可（EUA）承認、その6日後には本邦で特例承認された（表2）。その後、WHOがSOLIDARITY試験やメタアナリシスの結果から、重症度にかかわらず入院患者への使用を推奨しないとする指針を発表した。これを受けて、日米欧の規制当局が、

承認のためのピボタル試験は厳格に行われ、ベネフィットに関する十分なエビデンスが得られていると反論した。この見解の相違には、論拠とした臨床試験デザインの違いが関係している（C-2-2. 主な文献情報の項で後述）。また、承認当初は中等症～重症の患者を対象としていたが、最近では、重症化リスクの高い患者へ発症早期に使用する有効性が検討されており、入院・死亡リスク低減効果が報告されている。

レムデシビルは静注薬であるが、発症早期の軽症/無症状者の重症化防止および曝露後予防のため、外来患者に使用できる経口抗ウイルス薬が求められてきた。開発が最も早く進んだのが、本邦で最近承認されたモルヌピラビル（表3）と現在承認申請中のPF-07321332/リトナビル（表4）である。両薬は、ウイルスの複製に必須の酵素をターゲットにするため有効性が高く、またこれらのターゲット分子には変異が入りにくく、変異株流行の影響を受けにくいことが特徴である。

発症早期に用いられる治療薬として、抗ウイルス薬以外に、SARS-CoV-2スパイクタンパク質特異的モノクローナル抗体製剤がある。バムラニビマブ+エテセビマブ（表5）、カシリビマブ+イムデビマブ（表6）、ソトロビマブ（表7）などが欧米で相次いで承認された。前述した抗ウイルス薬と異なり、ウイルス表面のスパイクタンパク質には変異が入りやすい。実際、日本でも承認されているカシリビマブ+イムデビマブ（販売名：ロナプリーブ）はオミクロン株には有効性が著しく減弱することから、使用しないよう各国規制機関から注意喚起がなされている。

C-2-2. 主な文献情報

パンデミック初期には一刻も早く治療薬を手に入れる必要性から、既承認薬・開発後期段階の治療薬について、COVID-19への転用が多く検討された。臨床現場から多くの結果が論文発表されたが、比較対照のない単群試験や、症例数の少ないエビデンスレベルの低い研究が割合として多かった。

本調査期間になると、COVID-19の病状進行に関する知見が蓄積され、未だ対症療法的な治療が多いものの、病期に応じた標準治療が確立してきた。そこで、標準治療に治療薬を上乗せして効果を判定する大規模な臨床試験が行われた。

その中で最もエビデンスレベルが高いと考えられるのが、開発企業が承認申請を目指して行う無作為化比較試験（RCT、特に二重盲検無作為化プラセボ対照試験）である。一方、臨床試験（特に国際共同治験）に対する新しいアプローチとしてアダプティブデザイン（中間解析結果に基づき、被験者の各群への割り付け割合の変更、目標症例数の見直し、特定の試験群の中止など、進行中の試験デザインに変更を加えられる多段階臨床試験デザイン）がCOVID-19治療薬の評価にも用いられた。前述したWHO主導のSOLIDARITY試験や、英国オックスフォード大学主導のRECOVERY試験、REMAP-CAP試験などがこれにあたる（図1）。注目すべきは、この2種類の試験デザインで結果が異なることがある。前述したように、レムデシビルはRCTであるACTT-1およびACTT-2試験で入院患者の回復を早める効果が実証されたが、アダプティブデザインであるSOLIDARITY試験では有効性がみとめられなかった（主要評価項目は死亡率）。反対に、開発企業による承認

申請を目指したRCTでは良好な結果が得られなかったトシリズマブは、アダプティブデザインのRECOVERY試験で死亡率を低下させる効果が示され、英国政府がCOVID-19肺炎患者での使用を推奨する根拠となった。中間解析結果を重視して、被験者が無益な群に割り付けられる機会を減らすような変更を許容するアダプティブデザインは、今後もCOVID-19治療薬を始めとする種々の被験薬を対象とする臨床試験の評価に用いられると考えられ、ICH E20のテーマとして議論が続いている。試験デザイン毎の特徴を把握しつつデータを読み解くことが重要となる。

C-3. 主なワクチンの開発に関する情報

上述のように、本邦では、令和3年12月末現在、3種のワクチン（V-1, V-2, V-3）の特例承認が得られ、使用が開始されている。以下に、これらのワクチンに関する情報の集約結果を記す。

C-3-1. 各国の承認・規制動向

3種のワクチンについて、英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）及び日本厚生労働省における承認・規制動向を、表8-10に示す。

ファイザー製ワクチン（V-1）は、英国、欧州連合（EU）、米国で2020年12月に暫定的な承認、日本では2021年5月に特例承認が得られ、また米国では2021年6月には正式承認が取得された（表8）。承認時は、いずれも16歳以上が対象であったが、その後、日米EUともに、対象者の年齢は12歳以上へ引き下げられ（2021年5月）、さらに欧米では5-11歳へ

の使用も認可、日本でも特例承認がなされている（2022年1月）。なお、規定の2回接種（プライマリー接種）後の有効性が時間経過と共に減弱することから、9月以降、欧米では、別種類のワクチンの接種も容認する3回目のブースター接種が推奨され、日本でも2021年11月に特例承認された。なお、ブースター接種の対象者や方法は、後述（C-3-3.）のように、様々な議論があり、国ごとに異なる基準が設けられ、頻繁に変更が重ねられている。

アストラゼネカ製ワクチン（V-2）は、英国（2020年12月）、EU（2021年1月）で暫定的に承認され、日本では2021年5月に特例承認された（表9）。対象年齢は18歳以上とされたが、副反応として、稀な脳血栓症・脳静脈洞血栓症が、30-45歳の比較的若い女性により発生することが報告されたことを受けて、英国MHRAでは対象者の年齢を順次引き上げ、40歳以上を推奨とした。EMAでは、希少血栓症を副反応と認めるものの、ワクチン接種の利点の方が上回るとの判断を通したが、後述のように（C-3-3.）、EU各国ではそれぞれ独自の判断で対応がなされた。日本でも、特例承認はなされたものの、当面の公的な接種は見送られたが、7月末より40歳以上の臨時接種使用が承認された。

モデルナ製ワクチン（V-3）は、米国（2020年12月）、英国及びEU（2021年1月）で暫定的承認が下り、日本では2021年5月に特例承認された（表10）。対象年齢は18歳以上であったが、12-17歳への拡大が、日本（2021年7月）、英国及びEU（2021年8月）で承認された。なお、後述のように（C-3-3.）、mRNAワクチン（V-1, V-3）で、特にモデルナ製ワクチン（V-3）については、接種後に若年男性の

心筋炎・心膜炎リスクが高いことが報告されたことから、米国では、若年層への適用承認は見送られた。

C-3-2. 主な文献情報

V-1～V-3の承認後も、プライマリー接種後の抗体価の減弱とともに、世界各地では新たなコロナウイルス変異株が蔓延し始め、これらの変異株に対するワクチン開発や、ブースター接種の有効性に関する研究も加速された。また、治験の対象とならない妊婦や免疫不全者におけるワクチンの安全性・有効性に関する研究成果も蓄積されてきた。有効性のアウトカムとして、中和抗体価を用いる試験が多いことから、症例数規模は比較的小さく、論文形態もレターやショートコミュニケーションが多い傾向にあったが、リアルワールドデータを用いた大規模の疫学研究も増加してきた。本稿では、これらの変異株、ブースター接種、妊婦、及び免疫不全者を対象とした論文情報の集約結果について、以下に概要を記す。

図 2-1. 2-2 に、各論文の主要評価項目、試験デザイン、症例規模、論文形態、結果の概要をまとめた。変異株への効果に関する論文では、有効性指標の主要評価項目としては、多くは中和抗体価であり、また入院や死亡の防御を指標としたものも報告されていた。解析対象とされた「懸念される変異株（VOC）」には、B.1.1.7 系統（アルファ/英国株）、B.1.351 系統（ベータ/南アフリカ株）、P.1 系統（ガンマ/ブラジル株）に加え、B.1.617.2 系統（デルタ/インド株）や、「注目すべき変異株（VOI）」の B.1.427/B.1.429 系統（イプシロン/米国株）や B.1.526（イオタ/米国株）への効果も報告された。ワクチ

ン1回接種では、アルファ変異株、ベータ変異株や VOI への有効性は示唆されたが、デルタ株に対する中和活性が乏しいものの、既感染者では1回接種で、非感染者ではワクチン2回接種により、デルタ変異株への有効性(中和活性、入院防御)も期待できることが報告された(図2-1)。

ブースター接種に関する文献では、ファイザー製ワクチン(V-1)の3回目接種により、COVID-19発症率および重症化率が大幅に低下すること、ファイザー製(V-1)またはモデルナ製(V-3)ワクチンの3回接種により、デルタ変異株を含む各種変異株に対する中和活性が上昇することも示唆された。また、別種のワクチンを追加接種する異種混合接種の効果についても検討されており、アストラゼネカ製(V-2)のワクチン初回接種後に、ファイザー製ワクチン(V-1)を接種することで、変異株を含めて高い中和活性が得られることが示唆されている(図2-1)。

妊婦のワクチン接種の効果に関する研究では、妊婦や胎児への反応原性・有害事象について忍容性が認められ、妊婦のワクチン接種で母体の抗体産生とともに、感染防御効果も確認された。また妊婦の抗体が臍帯血へ移行すること、授乳婦の母乳に抗体が産生されることも報告された。これらの研究成果から、各国にて妊婦のワクチン接種推奨への取り組みが加速された(図2-1)。

臓器移植患者では、ワクチン接種に対する免疫応答が低下し、COVID-19の重症例も報告されていることから、免疫不全者や様々な免疫抑制下にある患者での抗体産生能や、ワクチン追加接種の効果に関する研究が報告されていた。炎症性腸疾患、血液透

析患者、臓器移植を受けた患者、がん患者など、免疫不全者や免疫抑制下の患者では、ワクチン単回接種における抗体陽転率は低いが、追加のワクチン接種により、変異株への応答を含め、中和抗体価が上昇することも示唆された。なお、低中和活性は、免疫抑制をもたらす化学療法やモノクローナル抗体等による治療の種類に依存することも示され、これらの治療とワクチン接種のタイミングを検討する必要性も示唆された(図2-2)。

C-3-3. 各国のワクチン使用規制に関する議論(安全性、ブースター接種等)

ワクチン使用の暫定的承認後における規制上の課題として、ワクチン特異的な副反応の評価、ブースター接種の基準、治験対象外の集団(妊婦、免疫不全者)への接種方針等が議論されてきた。以下に、各国規制当局の対応について概要を記す。

1) ワクチン安全性の懸念と対応

i) 心筋炎/心筋症: mRNAベースのワクチン(ファイザー製及びモデルナ製)の接種により、30歳以下の若者に心筋炎/心膜炎が生じることが明らかとなり、米国(2021年6月)、EU(2021年7月)及び日本(2021年7月)も添付文書等への追記により、警告または注意喚起がなされた。特にモデルナ製の接種後の発症率が高いことから、北欧では接種対象年齢について、制限や停止勧告がなされ、スウェーデンでは30歳以下、デンマークでは18歳未満、フィンランドでは若年の男性に対し、モデルナ製の使用を一時停止し、ファイザー製ワクチンを使用することが推奨された(2021年7月)。日本では、いずれのワクチンも、接種によるベネフィットがリ

スクを上回ると評価され、ただし、10代-20代の男性では、ファイザー製に比べてモデルナ製ワクチンの接種後の心筋炎疑いの報告頻度が高いことから、10代-20代の男性はファイザー製ワクチンを「選択できる」とされた(2021年10月15日;第70回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会)。

ii) 血小板減少症を伴う血栓症: アストラゼネカ製ワクチン接種で、稀に脳血栓症・脳静脈洞血栓症が、30-45歳の比較的若い女性により発生することが報告されたことから、接種対象者を高齢者に限定する動きが欧州で広がった。EU、英国の規制当局からは「接種のメリットが副反応のリスクを上回る」との見解を維持しつつも、まれな血栓の症例と接種との関連の可能性があるとの見方を示された(2021年4月)。英国当局では、40歳未満への接種を推奨しない方針となった(2021年5月)。さらに、イタリア政府は接種対象を60歳以上に限定、フランスでは2回目の接種はmRNAワクチンとする方針、デンマークではアストラゼネカ製の接種を取りやめる方針が出された(2021年4月)。日本においては、5月の特例承認後、血小板減少をとまなう血栓症(TTS)リスクの懸念から使用を見送っていたが、TTSに対する治療手引きがまとまり、ワクチン不足の自治体などからの要請も高まっていることから、原則40歳以上を対象に使用が了承された(2021年7月30日;第65回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会)

2) 妊婦へのワクチン接種

前述のように、妊婦への安全性、およびワクチン接種の有用性を示唆する報告が相次ぎ(図2-1参照)、米国では妊婦への接種の

推奨(2021年4月)から、感染症の重症化リスクを防ぐため、より強い勧告(2021年9月)も出された。日本でも、日本産科婦人科学会より、ワクチン接種を勧める見解が出された(2021年8月)。

3) ブースター接種条件

イスラエルでは2021年8月から60歳以上を対象に、3日目のブースター接種が推奨され、ドイツ、フランスでは9月から高齢者を対象に開始された。一方、世界保健機関や米国FDAでは、当初一般の人へのブースターの必要性はないとの見解を示していた。しかし、ブースター接種が強力な免疫応答を誘導する臨床的エビデンスに基づいて(図2-1参照)、米国では、ファイザー製またはモデルナ製ワクチン(2回接種後、6カ月以上経過した65歳以上や、重症化や感染のリスクが高い18歳以上)、及びジョンソン&ジョンソン製ワクチン(1回接種後の2カ月以上経過した18歳以上)に対しても、対象者の条件を限定した形でブースター接種を緊急使用許可し(2021年10月)、その後も順次年齢を拡大し、12歳以上の緊急使用が承認された(2022年1月)。EMAも、対象者を限定する形でブースター接種を承認し(2021年10月)、また日本ではファイザー製ワクチン(2021年11月)及びモデルナ製ワクチン(2021年12月)のブースター接種について特例承認が得られた(表8-10参照)。

4) 免疫不全者への追加接種

フランス高等保健機構では、免疫抑制状態にある患者に3回目の接種を行うことを推奨し、その有効性を示唆するエビデンスが得られている(図2-2参照)。免疫不全者への追加接種は、上記のブースター接種とは区別され、プライマリー接種として追加

されるものである。免疫不全または免疫抑制状態の人に対する追加接種の推奨条件に関しては、英国 (<https://www.sps.nhs.uk/articles/dosing-information-covid-19-primary-vaccination/>)や米国規制当局(<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>)などが提示している。

D. 考察

本研究では、各種のメディア、規制当局、製薬企業やアカデミアのプレスリリース、及び文献等から毎日情報を収集し、文献等は試験デザイン、症例規模、臨床薬理的及び統計学的などの観点から選択し、これらの収集情報を、エクセルファイルに更新し、規制当局関係者へ情報を提供した。なお、治療薬及びワクチンの有効性・安全性に関する情報として、承認後も特別な集団(妊婦、免疫抑制状態下の患者、等)の試験結果が、レターやショートコミュニケーション等で数多く発表されていたが、即時性が重視される領域であることから、症例数は限定的ではあるものの、客観的な検査値を用いた時系列的な解析、リスク要因の分析など、学術的にある程度のレベルが保たれていると判断されるものも選択し、情報を集積した。テーマごとに文献情報を集約した結果、上記の集団を含めて、有効性・安全性やそれらに影響する要因について、各研究結果の間で、大きな矛盾はなく、互いに補完する情報を集約できたものとする(図2-1、-2)。

毎日の情報収集の中で、各国のコロナウイルス感染症蔓延の動向変化に応じて、各規制当局の対策の在り方に違いがあること

も明らかとなった。特に、副反応リスクへの対策、ブースター接種の条件等について、承認された治療薬・ワクチンの使用条件(対象者の範囲、用法・用量等)は、国ごとに異なり、また、一つの国内においても、専門家らの間で様々な意見があり、短期間に条件が変更されることも頻繁にあった。これらの動向を、国・地域の感染動向とともに把握、整理することも重要であると考えられた。

また、各国における承認や政策決定の議論の前に、メディアによる結果の予測が報道されるが、決定事項が事前の報道と異なることも頻繁にあった。そのため、規制当局からの発信情報、決定事項の根拠となる文献情報等についても、正確に集約することが重要であると考えられた。

さらに、開発初期の段階では、被験者数が少ない報告が多いが、治療薬・ワクチン承認後はリアルワールドデータを用いた研究成果も増える傾向にあることから、システムティックレビューやメタ解析の情報なども、経時的に更新することが有用であると考えられた。

マスコガザリング時における、感染症対策を効果的に進めるためには、本研究の事例のように、日々の情報から重要な情報を選択し、即時的に規制当局へ情報発信するとともに、本稿の図表で示した例のように、各国における規制動向とともに根拠となる文献情報等も整理・集約し、定期的に情報提供していくシステムの構築が大変重要であると考えられる。

E. 結論

新型コロナウイルス感染症のワクチン・治療薬に関し、臨床試験・研究、製造販売後

の段階に関して、各種のメディア、規制当局や文献等より収集した情報を、臨床薬理的及び統計学的な観点で、信頼すべき情報を整理して定期的に集約すること、さらにその提供方法の効率的なあり方を検討して、マスギャザリング（オリンピックを含む）における新型コロナウイルス感染症発生回避と発生時の対応において、最新の知見に基づいた感染症対策を速やかに実践しうよう情報を整理することを目的とした。各メディアの報道内容や時期等に関する特徴に基づき、信頼性の高い情報を迅速に収集した。また論文等発表に関しても、被験者数やデザインから信頼性の高い情報を選択すると共に、ある検討対象について初期の段階では被験者数が少ない報告が多いことを踏まえ、システムティックレビュー（やメタ解析）の方法を、経時的に更新する形で行うことが有用と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 青木良子、佐井君江、大里智子、阪本康司、勝田由紀子、田中庸一、中村亮介、斎藤嘉朗：新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチンに係る開発情報の収集・評価・提供方法の確立。第42回日本臨床薬理学会学術総会。ポスター。令和3年12月9日、国内（仙台）。

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

表1 調査対象の治療薬、ワクチン(2021年11月時点)

一般名または開発コード(商品名)		
治療薬		ワクチン
レムデシビル(ベクルリー)	AZD7442	トジナメラン(コミナティ)
デキサメタゾン(デカドロン)	ラナデルマブ(タクジーロ)	AZD1222(バキスゼブリア)
ファビピラビル(アビガン)	ジルコプラン	エラソメラン/mRNA-1273
トシリズマブ(アクテムラ)	高度免疫グロブリン製剤(CoVlg-19)	NVX-CoV2373
サリルマブ(ケブザラ)	アドレノメデュリン	Gam-COVID-Vac(スプートニクV)
バリシチニブ(オルミエント)	MK-7110	CVnCoV
シクレソニド(オルベスコ)	ルキシリチニブ(ジャカビ)	bacTRL-Spike
ナファモスタット(フサン)	アナキンラ(キネレット)	JNJ-78436735/Ad26.COVID2.S
イベルメクチン(ストロメクトール)	ADG20	MT-2766
カモスタット(フオイパン)	AT-527	AG0301-COVID19
ロピナビル・リトナビル(カレトラ)	レグダンビマブ(レッキロナ)	S-268019
VIR-7831, VIR-7832	モルヌピラビル	INO-4800
バムラニビマブ	アサビプラント	VLA2001
エリトラン	エンソビベブ	SCB-2019
アプレミラスト(オテズラ)	TM5614/RS5614	SP0253
BI764198	トファシチニブ(ゼルヤンツ)	KD-414
アスピリン	S-217622	DS-5670
カシリマブ+イムデビマブ	ブデソニド(パルミコート)	mRNA-1283
回復期血漿	PF-07321332(経口),PF-07304814	EXG-5003
コルヒチン(コルヒチン)		VXA-CoV2-1
エクリズマブ(ソリリス)		AZD2816
フルボキサミン(デプロメール・ルボックス)		GRAd-COV2
SNG001		GBP510
AV-001		VLPCOV-01

表2 レムデシビル（ベルクリー）に関する開発・承認・規制情報

日付	WHO、ほか	米国	欧州連合	日本
2020/5/1		緊急使用許可（EUA）を承認*1		
2020/5/7				特例承認*2
2020/6/25			使用条件付き承認	
2020/10/22		正式承認*3		
2020/11/19		バリシチニブとの併用でEUAを承認*4		
2020/11/20	WHOは重症度にかかわらず入院患者への投与を推奨しないと指針*5	FDAはWHOの勧告を受け、有効性のエビデンスは厳格なACTT-1試験で得られており、SOLIDARITY試験結果はベネフィットを論駁しないと反論	EMAはWHOの勧告を受け、メタアナリシスの確実性は低いこと、WHOはコストや静注であることから医療資源への影響も考慮していることに言及	
2020/11/25				PMDAはWHOの指針を受け、「評価を変える必要はない」と発表
2021/1/7				重症患者だけでなく中等症患者にも投与を認めるよう添付文書を改訂*6
2021/8/4				保険適用*7
2021/10/18				一般流通開始

*1: 人工呼吸器使用患者には10日間、非使用患者には5日間、連続投与する

*2: SARS-CoV-2による肺炎を有する成人および小児が対象

*3: 酸素補助を要する肺炎の成人および12歳以上の小児が対象

*4: 酸素吸入、ECMOによる治療を要する2歳以上の小児および成人の入院患者が対象

*5: メタアナリシスおよびWHO主導のSolidarity試験の中間解析で院内生存率などの転帰を改善するエビデンスがみとめられなかったため

*6: 「中等症」という文言は使用せず、新型コロナで肺炎が見られれば投与できるようにした

*7: 指定感染症なので、保険適用後も治療費の患者負担は生じない

表3 モルヌピラビル（ラブゲリオ）に関する開発・規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2021/10/11		緊急使用許可（EUA）申請		
2021/10/26			ローリングレビュー開始	
2021/11/4	条件付き販売承認			
2021/11/19			緊急使用に関する各国規制当局への助言	
2021/11/23			承認申請	特例承認申請
2021/12/3				
2021/12/23		緊急使用許可（EUA）取得*1		
2021/12/24				特例承認

*1: 妊婦、または妊娠している可能性のある女性に対する投与は禁忌。

表4 PF-07321332／リトナビル（パクスロビド）に関する開発・規制情報

日付	米国	欧州連合	日本
2021/11/16	緊急使用許可（EUA）申請		
2021/11/18		販売承認申請	
2021/12/16		緊急使用に関する各国規制当局への勧告およびローリングレビュー開始	
2021/12/22	緊急使用許可（EUA）取得		
2022/1/10		条件付き販売承認の審査開始	
2022/1/14			特例承認申請

表5 バムラニビマブ+エテセビマブに関する開発・承認・規制情報

日付	米国	欧州連合
2020/11/9	バムラニビマブ緊急使用許可 (EUA) *1	
2021/3/2	バムラニビマブ+エテセビマブ併用療法のEUA承認	
2021/3/5		EMAがバムラニビマブ単独投与およびエテセビマブとの併用投与に関する勧告を 発表、承認前に各国での抗体の使用をサポートするもの
2021/4/9	バムラニビマブ単独療法に抵抗性を示す変異株の報告が増加	
2021/4/12	米国政府とのバムラニビマブ単独の購入契約を修正、エテセビマブとの組み合わせ製剤を供給に変更	
2021/4/16	バムラニビマブ単独療法のEUA取り消し *2	
2021/11/2		ローリングレビュー終了 (製造業者が承認申請取り下げ) *3

*1: SARS-CoV-2ウイルス検査陽性の12歳以上、体重40kg以上の重症COVID-19への進行・入院のリスクが高い患者を対象。

これには65歳以上または特定の慢性症状を有する患者も含まれる。

*2: 米国においてCOVID-19治療用バムラニビマブ+エテセビマブ併用療法への移行が完了し、バムラニビマブ単独療法のEUA取り消しを要請。

*3: 今回の取り下げは製造業者による決定。これは、EMAがこれらの抗体に関するデータをこれ以上審査せず、今回の審査の結論を出さないことを意味する。

表6 カシリビマブ+イムデビマブ (ロナプリーブ、REGEN-COV) に関する開発・承認・規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2020/10/7		緊急使用許可を申請		
2020/11/21		緊急使用許可 (EUA) を承認*1		
2020/12/10				中外製薬、抗体カクテル療法を ロシュから導入
2021/2/21			EMAがローリングレビューを開始 使用に関するポジティブな勧告*2	
2021/2/26				
2021/4/8		NIHガイドラインで高リスク外来患者への 使用を強く推奨、特定変異株流行地域 での優先的使用を推奨		
2021/4/12		予防試験で感染リスク低減が示される、 予防目的の使用を申請する見通し		
2021/6/4		EUA更新 (用量を2,400 mgから1,200 mg に引き下げ)		
2021/6/29				特例承認を申請
2021/7/19				特例承認*3
2021/7/30		EUAを曝露後予防にも適応拡大		
2021/8/13				短期入院、宿泊療養施設でも投与可能に
2021/8/20	条件付き販売承認 (予防および治療を目的) *4			
2021/8/25				自宅療養者らが通院で投与を 受けられるよう方針変更
2021/11/12			承認*5	
2021/12/24				オミクロン株には推奨せず

*1: 12歳以上の軽度～中等度のCOVID-19患者で、持病があるか高齢のため重症化リスクの高い人が対象。入院患者や酸素療法が必要な患者への投与は認めず

*2: EMAによる販売承認に先立ち、抗体カクテル医薬品使用に関する各国の意思決定の際にヒト用医薬品委員会 (CHMP) のポジティブな意見を活用できる。

*3: 軽症から中等症のCOVID-19患者の治療、原則として入院患者への使用に限る

*4: 既感染患者の治療またはCOVID-19感染予防を適応として承認。この中には、ワクチン接種による免疫応答や防御が期待できない病状の人も含まれる

*5: 酸素補充を必要とせず、疾患重篤化リスクの高い成人および青年 (12歳以上、体重40kg以上) のCOVID-19の治療、および体重40kg以上の12歳以上のCOVID-19の予防 (曝露前または曝露後の予防) を目的とした販売承認を付与

表7 ソトロビマブ（ゼビュディ）に関する開発・承認・規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2021/5/7			EMAがローリングレビューを開始	
2021/5/21			Regulation 726/2004のArticle 5 (3)に基づく肯定的な科学的見解*1	
2021/5/26		緊急使用許可 (EUA) 取得*2		
2021/9/6				特例承認申請
2021/9/27				特例承認*3
2021/12/2	条件付き承認*4			
2021/12/16			CHMPが緊急使用を勧告	

*1: EMAによる承認に先立ち、各国の意思決定の際にヒト用医薬品委員会（CHMP）のポジティブな意見を活用できるようにするため公表、「酸素補充を要しない重症化リスクのある成人および青年（12歳以上、体重40kg以上）のCOVID-19患者に使用することで、臨床的ベネフィットをもたらす可能性がある」

*2: 高リスクの成人および小児患者における軽症から中等症のCOVID-19の治療

*3: 成人および12歳以上かつ体重40kg以上の小児に単回点滴静注、症状発現から速やか（1週間程度まで）に投与、投与対象は入院患者に限定

*4: 重症化リスクの高い軽症から中等症のCOVID-19患者において、入院や死亡のリスクを減らす効果があり、「オミクロン株」にも有効

表8 ファイザー製ワクチン（トジナメラン/BNT162b2）の使用に関する規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2020/12/2	一時使用許可(16歳以上)			
2020/12/11		緊急使用許可 (EUA) (16歳以上)		
2020/12/21			条件付き販売承認 (CMA) (16歳以上)	
2021/2/14				特例承認(16歳以上)
2021/5/10		対象者を12歳以上へ拡大		
2021/5/28			対象者を12歳以上に拡大 (CMA)	
2021/5/31				対象者を12歳以上に拡大
2021/8/12		免疫不全者への3回目接種承認		
2021/8/23		正式承認(16歳以上)		
2021/9/13	12~15歳への単回接種提供を発表			
2021/9/14	3回目接種 ^{*1} の承認を発表			
2021/9/17				ブースター接種(限定) ^{*4} を容認
2021/9/20	対象者を12歳以上へ拡大			
2021/9/22		ブースター接種(65歳以上、重症化 高リスク)の承認(EUA)		
2021/10/4			ブースター接種 ^{*3} の推奨	
2021/10/21		ブースター接種(3種の混合接種 等) ^{*2} の承認 (EUA)		
2021/10/28				ブースター接種(全て) ^{*5} 方針を決定
2021/10/29		対象者5-11歳 (3分の1量を2 回)に拡大 (EUA)		
2021/11/11				3回目ブースター接種 ^{*6} の特例承認
2021/11/19		ブースター接種 (18歳以上、混合 接種)の承認 (EUA)		
2021/11/25			対象者5-11歳 (3分の1量を2回)の推奨	
2021/12/8		ブースター接種 (16-17歳、同種接 種)の承認(EUA)		
2021/12/22	対象者5~11歳への接種開始			
2022/1/3		ブースター接種 (12-15歳、同種接 種)の承認(EUA)		
2022/1/21				対象者5~11歳への特例承認

*1: 50歳以上、医療従事者、16歳以上の基礎疾患があり、2回目から6か月以降。ファイザー製がない場合、半分量のモデルナ製を接種可。mRNAワクチンでアレルギー反応が出る場合、アストラゼネカ製ワクチンを使用。

*2: ファイザーまたはモデルナワクチンを2回接種し6か月以上経過した65歳以上や、重症化や感染リスクの高い18歳以上。J&Jワクチンを1回接種し2か月以上経過後の18歳以上

*3: 18歳以上で2回目接種から少なくとも6か月経過後、免疫不全者で2回目接種から28日以上経過後

*4: 原則同種ワクチン、2回目接種から8か月以上経過後、重篤な副反応の出た場合、異なるワクチンを接種する交互接種も了承(添付文書改訂へ)

*5: 2回目接種後、8か月後を目途に全ての希望者を対象に実施する方針を決定、「交互接種」の是非については議論を継続

*6: 18歳以上、2回目接種から少なくとも6か月経過後

表9 アストラゼネカ製ワクチン（AZD1222）の使用に関する規制情報

日付	英国	欧州連合	日本
2020/12/30	緊急使用許可（18歳以上）		
2021/1/29		条件付販売承認（18歳以上）	
2021/4/7	18-29歳への接種を推奨せず		
2021/4/7		希少血栓症を副反応と判断	
2021/5/7	18-39歳への接種を推奨せず		
2021/5/21		血栓患者への再接種禁止を勧告	
2021/5/21			特例承認（18歳以上）
2021/6/11		毛細血管漏出症候群の既往歴のある人へ使用禁止を勧告	
2021/7/27			添付文書の副反応に「血小板減少」の追加を指示
2021/7/30			40歳以上の臨時接種使用の承認
2021/9/14	ブースター接種（限定） ^{*1} 、 12-15歳への1回接種を決定		
2021/9/17			ブースター接種(限定) ^{*2} を容認
2021/10/28			ブースター接種(全て) ^{*3} 方針を決定

*1: 50歳以上、高齢者施設の入居者・医療関係者、既往症を持つ16～49歳

*2: 原則同種ワクチン、2回接種から8か月以上経過後、重篤な副反応の出た場合、異なるワクチンを接種する交接種も了承

*3: 2回接種後、8か月後を目途に全ての希望者を対象に実施する方針を決定、「交接種」の是非については議論を継続

表 10 モデルナ製ワクチン（エラソメラン/mRNA-1273）の使用に関する規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2020/12/18		緊急使用許可(EUA)(18歳以上)		
2021/1/6			条件付き販売承認 (18歳以上)	
2021/1/8	一時使用許可(18歳以上)			
2021/5/19	ブースター試験（複数社のワクチン）開始を発表			
2021/5/21				特例承認(18歳以上)
2021/7/19				対象者を12歳以上へ拡大
2021/7/23			12～17歳への承認勧告	
2021/8/12		免疫不全者への3回目接種を認可		
2021/8/17	12～17歳の使用を承認			
2021/9/17				ブースター接種(限定) ^{*1} を容認
2021/10/5			ブースター接種(限定) ^{*2} の承認	
2021/10/20		ブースター接種(限定) ^{*3} の承認		
2021/10/25			ブースター接種(18歳以上) の勧告	
2021/10/28				ブースター接種(全て) ^{*4} 方針を決定
2021/11/10			6-11歳での使用の審査開始	
2021/11/19		ブースター接種(18歳以上) 承認		
2021/12/16				3回目接種に関する特例承認 ^{*5}

*1: 原則同種ワクチン、2回接種から8か月以上経過後、重篤な副反応の出た場合、異なるワクチンを接種する交互接種も了承

*2: 12歳以上の重度免疫不全者、2回目接種から28日以上経過後の3回目の接種

*3: 65歳以上、及びCOVID-19感染高リスクの18～64歳、プライマリー投与完了から少なくとも6ヶ月後にmRNA-1273（用量50 μ g）を接種、混合接種を容認

*4: 2回接種後、8カ月後を目途に全ての希望者を対象に実施する方針を決定、「交互接種」の是非については議論を継続

*5: 18歳以上、従来の半量、2回目接種から6カ月経過後

図1 新型コロナウイルス感染症治療薬の有効性・安全性に関する論文の試験デザインと結果（主要医学論文情報より抜粋）

試験デザイン	治療薬記号	主要評価項目	試験名	国	症例規模(全群)	結果	書誌情報
非盲検アダプティブプラットフォーム 無作為化比較試験	D-1, D-11	院内死亡率	SOLIDARITY	30カ国	> 10000	レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロビナビル/リトナビル、インターフェロンは、院内死亡率を低下せず	N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497-511
	D-4	院内死亡率（28日目）	RECOVERY	英国	> 4000	全身炎症を呈する低酸素症の入院患者において、死亡率を14%低下させた	Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645
	D-18	院内死亡率（28日目）	RECOVERY	英国	～ 10000	COVID-19 入院患者で、カシリピマブ+イムデピマブはベースライン時に抗体陰性であった患者の 28 日間死亡率を低下させた	medRxiv. Jun 16, 2021
	D-4, D-5	院内死亡率（21日目）	REMAP-CAP	米国、英国ほか	> 800	ICUで臓器サポートを受けるCOVID-19重症患者にトシリズマブおよびサリルマブ投与で、生存期間を含む転帰を改善	N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502
二重盲検無作為化プラセボ対照試験	D-1	回復までの日数	ACTT-1	10カ国	> 1000	下気道感染症状を呈するCOVID-19入院患者で、回復までの日数を中央値で5日短縮した	N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826
	D-1, D-6	回復までの日数	ACTT-2	8カ国	> 1000	バリシチニブとレムデシビルの併用は、レムデシビル単独よりもCOVID-19患者の回復時間を短縮した	N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807
	D-4	院内死亡率（28日目）	EMPACTA	6カ国	> 300	人工呼吸未使用のCOVID-19肺炎入院患者では、生存率は改善しなかった	N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30

図 2-1 新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性に関する論文の動向（主要医学論文情報より抜粋）

テーマ	ワクチン記号	主要評価項目	試験デザイン	国	症例規模(全群)	論文形態	結果	書誌情報
変異株への有効性	V-1	中和抗体価		イスラエル	< 10	レター	既感染者へのワクチン1回接種で、変異株 (B.1.1.7, P.1, B.1.351) に対する抗体応答が増強	NEJM Apr 7 2021 DOI 10.1056/NEJMc2104036
	V-1	中和抗体価		米国	< 20	レター	ワクチン2回接種で、変異株S遺伝子組み換え体 (USA-WA1/2020, B.1.429, B.1.526) への有効性が示唆	NEJM May 12, 2021 DOI 10.1056/NEJMc2106083
	V-1, V-3	中和抗体価		米国	< 50	レター	変異株 (B.1.617.1, B.1.617.2) への中和活性は、ワクチン接種から時間とともに低下しつつも、3カ月後も維持	NEJM July 7, 2021 DOI 10.1056/NEJMc2109465
	V-3	中和抗体価		フランス	> 100	フルペーパー	ワクチン2回接種後、デルタ変異株 (B.1.617.2) に対する中和活性はアルファ変異株 (B.1.1.7) の1/5~1/3	Nature. 2021 Jul 8. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9
	V-1, V-2	入院・死亡率	試験陰性症例対照研究	カタール	> 800,000	フルペーパー	ワクチン1回接種後より、アルファ変異株 (B.1.1.7) およびベータ変異株 (B.1.351) に対する高い有効性を示す	Nat Med. 2021 Jul 9. doi 10.1038/s41591-021-01446-y
	V-1	入院防御率	後ろ向きコホート	米国	> 3,000,000	フルペーパー	2回目接種後、半年間もデルタ変異株 (B.1.617.2) 感染による入院の93%を予防	LANCET October 04, 2021doi.org/ 10.1016/S0140-6736(21)02183-8
ブースター/混合接種 (変異株への効果を含む)	V-1, V-2	抗体価及び反応原性	多施設共同非盲検無作為化比較	スペイン	> 600	フルペーパー	V-2の初回接種後、2回目のV-1接種により、抗体価が大きく上昇、安全性も許容範囲であることが示唆	Lancet. 2021 Jun 25; doi.org/10.1016/S0140- 6736(21)01420-3
	V-1, V-2	中和抗体価、特異的T細胞 応答		ドイツ	> 100	ショートペーパー	2回目の接種における、変異株 (B.1.1.7, B.1.351およびP.1) に対する中和抗体価は、V-1を用いた方がV-2よりも高い	Nat Med. 2021 Jul 14. doi: 10.1038/s41591-021-01449-9
	V-1	COVID-19発症及び重症化	レトロスペクティブ	イスラエル	> 1,000,000	フルペーパー	ブースター (3回目) 接種により、COVID-19発症率および重症化率は大幅に低下	NEJM Sep 15, 2021 DOI 10.1056/NEJMoa2114255
	V-3	中和抗体価、反応原性	多施設共同逐次割り付け非盲検	米国	< 100	フルペーパー	V-3(オリジナル及び変異株用改変) すべてのブースター (3回目) 接種は、野生型及び主要な変異株 (B.1.351, P.1, B.1.617.2を含む) に対する中和抗体価を上昇	Nat Med. 2021 Sep 15. doi: 10.1038/s41591-021-01527-y
	V-1	中和抗体価		米国	> 20	レター	3回目接種により、野生型 (USA-WA1/2020) 及び変異株 (デルタ型、ベータ型) への中和抗体価が上昇	NEJM Sep. 15, 2021 DOI 10.1056/NEJMc2113468
妊婦への影響	V-1	母乳中の抗体陽性率、抗体量	前向きコホート研究	イスラエル	< 100	レター	ワクチン接種後の母乳に抗体 (IgA, IgG) が分泌、2回目接種後にIgGは大幅に上昇、妊婦の反応原性は非妊婦と同様	JAMA. April 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.5782
	V-1, V-3	母体、妊娠、胎児への有害反応		米国	> 30,000	フルペーパー	ワクチン接種の妊婦に、明らかな安全性シグナルは示されず	N Engl J Med. 2021 Apr 21. doi 10.1056/NEJMoa2104983
	V-1, V-3	母体と臍帯血の抗体価		米国	> 100	レター	初回接種の5日後に母体に抗体が産生、16日後には胎盤を介して新生児に移行	Obstet Gynecol. 2021 Apr 28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004438
	V-1, V-3	中和抗体価、特異的T細胞 応答	探索的、記述的、プロスペクティブコホート	米国	> 100	フルペーパー	ワクチン接種で誘導された抗体は乳児の臍帯血および母乳に移行、変異株への抗体反応は低いがT細胞反応を示す	JAMA. 2021 May 13. doi: 10.1001/jama.2021.7563
	V-1	SARS-CoV-2感染	後ろ向きコホート研究	イスラエル	> 15,000	フルペーパー	ワクチン接種の妊婦では、非接種の妊婦と比較し、SARS-CoV-2感染リスクが有意に低下	JAMA. July 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11035
	V-1	母乳および血清中の抗体価	前向きコホート研究	スペイン	> 30	レター	ワクチン接種後の母乳に抗体が産生、2回目の接種でレベルが上昇	JAMA Netw Open. 2021;4(8) e2120575
	V-1, V-3	有害事象	プロスペクティブコホート研究	米国	> 15,000	レター	ワクチン接種は、妊娠中、授乳中、または妊娠を計画している人に対し、良好な忍容性を示した	JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2121310

V-1: ファイザー製ワクチン (トジナメラン/BNT162b2)、V-2:アストラゼネカ製ワクチン (AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19)、V-3:モデルナ製ワクチン (エラソメラン/mRNA-1273)

図 2-2 新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性に関する論文の動向（主要医学論文情報より抜粋）

テーマ	ワクチン記号	主要評価項目	試験デザイン	国	症例規模(全群)	論文形態	結果	書誌情報
免疫不全者への影響 (3回目接種、変異株 への効果を含む)	V-1	抗体陽性率、抗体価	レトロスペクティブコ ホート研究	フランス	> 100	レター	固形臓器移植患者へのワクチン3回目の接種により、免疫原性が大幅 に改善	N Engl J Med. 2021 June 23. doi: 10.1056/NEJMc2108861
	V-1, V-3	抗体価	前向き縦断コホート研 究	米国	< 500	フルペーパー	炎症性腸疾患患者は自然感染に対する抗体応答は低いが、ワクチン 接種により高い抗体応答を示し、野生型及び変異株に対しても中和 抗体を獲得	Inflammatory Bowel Diseases, 2021, XX, 1-8. doi.org/10.1093/ibd/izab207
	V-1	抗体陽転率、 COVID-19 発症率	コホート研究	イスラエル	> 200	フルペーパー	がん治療患者では、初回ワクチン接種後の抗体反応は低いが、2回目 接種で抗体陽転が得られ、有害事象は健康人データと同様であった	JAMA Oncol. 2021 Jul 8. doi 10.1001/jamaoncol.2021.2675
	V-1 V-2	中和抗体価	多施設共同コホート研 究	英国	< 200	レター	血液透析患者への2回ワクチン接種は、野生型及び変異株（B.1.1.7, B.1.351, B.1.617.2）に対する中和抗体を誘導するが、V-2による応 答はV-1より低く、糖尿病や免疫抑制下の患者の反応は弱い	Lancet. 2021 Jul 12;S0140- 6736(21)01854-7
	V-1	抗体価	単一施設コホート研究	カナダ	< 200	フルペーパー	血液透析患者におけるワクチンの単回接種後の免疫原性は低いが、2 回目の接種で抗体陽転率が上昇	JAMA Network Open. 2021;4(9)e2123622.
	V-3	抗体価		フランス	> 150	レター	ワクチン2回接種で抗体産生が見られなかった腎移植患者にて、3回 目の接種で約半数に抗体が誘導された。タクロリムス、ミコフェ ノール酸、ステロイドの治療患者では、抗体誘導能が低下	JAMA. Published online July 23, 2021. doi:10.1001/jama.2021.12339
	V-3	抗体陽転率	無作為化試験	米国	> 100	レター	臓器移植患者へのワクチン3回目の接種により、抗体陽転率及び中和 抗体陽性率は、プラセボ群と比較し有意に上昇し、SARS-CoV-2特異 的 T 細胞数も増加した。重篤な有害事象は見られなかった。	NEJM Aug. 11 DOI 10.1056/NEJMc2111462
	V-1, V-3	抗体陽転率、抗体価	プロスペクティブコ ホート	米国、スイス	> 100	フルペーパー	がん患者への2回のワクチン接種による抗体陽転率は、血液がん患者 では固形がん患者よりも有意に低く、抗CD-20抗体治療歴のある患 者では抗体反応が得られず、抗体価は化学療法、モノクローナル抗 体治療群で低かった	Cancer Cell Available online 18 June 2021 doi.org.10.1016 j.ccell.2021.06.009
	V-1 V-2	抗体価 特異的T細胞反応	多施設共同、多疾患、 前向きコホート研究	英国	> 800	プレプリント	免疫不全または免疫抑制下の患者の特定のグループでは、ワクチン 接種後の抗体陽転率が低下した（特にリツキシマブによる治療患 者）	SSRN. 2021 Aug 23. doi: 10.2139/ssrn.3910058
V-1	免疫応答、安全性	観察研究/第1相介入臨 床試験	米国	> 100	フルペーパー	化学療法を受けている固形がん患者への3回目のワクチン接種によ り、中和抗体価が上昇したが、T細胞応答は改善せず、有害事象は軽 微であった	Nat Med. 2021 Sep 30 doi.org/10.1038/s41591-021- 01542-z	

V-1: ファイザー製ワクチン（トジナメラン/BNT162b2）、V-2:アストラゼネカ製ワクチン（AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19）、V-3:モデルナ製ワクチン（エラソメラン/mRNA-1273）

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	該当なし				

目 次

I. 総括研究報告書

マスクギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた
感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究
研究代表者：島田 智恵

II. 分担研究報告書（令和2年度）

1. 地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善に関する研究
研究分担者：中村 廣志
 - 2-1 研究協力者：神谷 信行
 - 2-2 研究協力者：市橋 大山
2. 症状ツイート可視化システムの構築と新型コロナに対する市民の反応調査
研究分担者：荒牧 英治
3. ウェブ検索クエリを用いたCOVID-19に対する市民の不安の定量的分析
研究分担者：若宮 翔子
4. 「学校欠席者・感染症情報システム」を用いたインフルエンザ流行マップの配布とその有効性に関するアンケート調査
研究分担者：齋藤 玲子
5. 国際的なマスクギャザリング時のリスクマネジメント
研究分担者：和田 耕治
6. 病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ
研究分担者：脇田 隆字
7. 疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善
研究分担者：村上 義孝
8. イベントにおける感染症リスクアセスメント
研究分担者：谷口 清州

III. 分担研究報告書（令和3年度：令和2年度繰越）

1. 地方感染症情報センターの立場からの感染症発生動向調査の評価と改善に関する研究
研究分担者：中村 廣志
2. 疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善
研究分担者：村上 義孝
3. データ分析（症状ツイート可視化システムの構築と新型コロナウイルス感染症に対する市の反応調査）
研究分担者：荒牧 英治
4. 地域における感染症クラスターの早期発見とリスク評価のためのサーベイランスに関する研究
研究分担者：谷口 清州
5. 病原体検査系の開発、症例の情報とりまとめ
研究分担者：脇田 隆字
6. 国際的なマスクギャザリング時のリスクマネジメント
研究分担者：和田 耕治
7. 高齢者施設における新型コロナウイルスの血清疫学調査とワクチン抗体価反応
研究分担者：齋藤 玲子

別添資料 1

2021 BMC Decreased RSV during the COVID-19 pandemic in Japan

参考資料 2

2021 Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introduction Niigata City SARS_Cov_2-2020

8. ワクチン・治療薬に関する有効性・安全性情報の解析と集約、及び提供
研究分担者：斎藤 嘉朗

IV. 倫理審査及び利益相反管理に関する報告書

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

令和2年度及び令和3年度（令和2年度繰越）研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawado M, Hashimoto S, Ohta A, Oba MS, Uehara R, Taniguchi K, Saito T, Taniguchi T, Nagai M, Murakami Y	Estimating nationwide cases of sexually transmitted diseases in 2015 from sentinel surveillance data in Japan	BMC Infect Dis	20	(1):77	2020
太田晶子, 橋本修二, 川戸美由紀, 大庭真梨, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規, 村上義孝	感染症発生動向調査に基づく検討 第1報 RSウイルス感染症の警報発生	日本公衆衛生雑誌	67	(特別付録):424	2020
川戸美由紀, 橋本修二, 太田晶子, 大庭真梨, 村上義孝, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規	感染症発生動向調査に基づく検討 第2報 RSウイルス感染症の罹患数推計	日本公衆衛生雑誌	67	(特別付録):424	2020
大庭真梨, 村上義孝, 橋本修二, 川戸美由紀, 太田晶子, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規	感染症発生動向調査に基づく検討第4報 インフルエンザ病原体情報の検体情報の変化	日本公衆衛生雑誌	67	(特別付録):425	2020
橋本修二, 川戸美由紀, 太田晶子, 大庭真梨, 村上義孝, 上原里程, 谷口清州, 砂川富正, 永井正規	感染症発生動向調査に基づく検討 第5報 4類感染症の多発現象の検出	日本公衆衛生雑誌	67	(特別付録):425	2020
Shohei Hisada, Taichi Murayama, Keota Tsubouchi, Sugamio Fujita, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, and Eiji Aramaki	Surveillance of early stage COVID-19 clusters using search query logs and mobile device-based location information	Scientific Reports	10	18680	2020

Taichi Murayama, Nobuyuki Shimizu, Sumio Fujita, Shoko Wakamiya, and Eiji Aramaki	Robust two-stage influenza prediction model considering regular and irregular trends	PLOS ONE	15(5)	e0233126	2020
Taichi Murayama, Nobuyuki Shimizu, Sumio Fujita, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki	Predicting regional influenza epidemics with uncertainty estimation using commuting data in Japan	PLOS ONE	16(4)	e0250417	2021
Taichi Murayama, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki, Ryota Kobayashi	Modeling the spread of fake news on Twitter	PLOS ONE	16(4)	e0250419	2021
Zhiwei Gao, Sumio Fujita, Nobuyuki Shimizu, Kongmeng Liew, Taichi Murayama, Shuntaro Yada, Shoko Wakamiya, Eiji Aramaki	Measuring Public Concern About COVID-19 in Japanese Internet Users Through Search Queries: Infodemiological Study	JMIR Public Health and Surveill	7(7)	e29865	2021
谷口清州、岩出義人.	インフルエンザ様疾患 (influenza-like illness:ILI) サーベイランスによる流行状況の把握, 2020~2021年三重県.	病原微生物検出情報	42	243-245	2021
Sekizuka T, et al.	COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japanese Airport Quarantine. COVID-19 Genome Surveillance at International Airport Quarantine Stations in Japan.	J Travel Med.	28(2)	taaa217.	2020
Sekizuka T, et al.	A Genome Epidemiological Study of SARS-CoV-2 Introduction into Japan.	mSphere.	5(6)	e00786-20	2020
Kutsuna S, et al.	SARS-CoV-2 Screening Test for Japanese Returnees From Wuhan, China, January 2020.	Open Forum Infect Dis.	7(7)	ofaa243.	2020
Sekizuka T, et al.	Haplotype networks of SARS-CoV-2 infections in the Diamond Princess cruise ship outbreak.	Proc Natl Acad Sci U S A.	117(33)	20198-20201.	2020
Yamagishi T, et al.	Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship.	J Infect Dis.	222(7)	1098-1102.	2020

Yamagishi T, et al.	Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020.	Euro Surveill.	25(23)	2000272	2020
Arima Y, et al.	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection among Returnees to Japan from Wuhan, China, 2020.	Emerg Infect Dis.	26(7)	1596–600.	2020
Kakimoto K, et al.	Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020.	MMWR Morb Mortal Wkly Rep.	69(11)	312-313.	2020
Ejima K, et al.	Time variation in the probability of failing to detect a case of polymerase chain reaction testing for SARS-CoV-2 as estimated from a viral dynamics model.	J R Soc Interface	18(177)	20200947	2021
Hosogaya N, et al.	Nelfinavir Study Group. Efficacy and safety of nelfinavir in asymptomatic and mild COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial.	Trials	22(1)	309.	2021
Iwanami S, et al.	Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study.	PLoS Med.	18(7)	e1003660.	2021
Jeong YD, et al.	Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients	Elife.	10	e69340.	2021
Moriyama S, et al.	Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants.	Immunity.	54(8)	1841-1852.e4	2021
Ohashi H, et al.	Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment.	iScience.	24(4)	102367.	2021

Shionoya K, et al.	a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro	Front Microbiol.	12	651403	2021
Utsunomiya T, Hibino A, Taniguchi K, Nagai T, Saito N, Tanabe I, Odagiri T, Shobugawa Y, Kaneko A, and Saito R, for the Japanese HRSV Collaborative Study Group	Factors Contributing to Symptom Duration and Viral Reduction in Outpatient Children With Respiratory Syncytial Virus Infection	Pediatric Infectious Disease Journal	39(8)	678-683	2020
Wagatsuma K, Saito R, Yamazaki S, Iwaya M, Takahashi Y, Nojima A, Oseki M, Abe T, Phyu WW, Tamura T, Sekizuka T, Kuroda M, Matsumoto HH, Saito R.	Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introductions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Niigata City, Japan, Between February and May 2020.	Front Microbiol.	12	749149	2021
Wagatsuma K, Kohlhof IS, Shobugawa Y, Saito R	Decreased human respiratory syncytial virus activity during the COVID-19 pandemic in Japan: an ecological time-series analysis	BMC Infectious Diseases	21(1)	734	2021
Wada K, Okabe N, Shobugawa Y.	Infection and transmission of COVID-19 among students and teachers in schools in Japan after the reopening in June 2020.	BMJ Paediatrics Open			2020
和田耕治	東京オリンピック・パラリンピックにおけるリスクアセスメントと求められる対応	第80回日本公衆衛生学会			2021
和田耕治	新型コロナウイルス禍でのマスクギャザリングの実施に向けて	第95回日本感染症学会			2021
和田耕治	東京2020オリンピック大会後の国内の新型コロナの死者数を最少にするために	医事新報	5069	60	2021
和田耕治	自治体のための五輪代表選手の受け入れ対応について.	医事新報	5071	61	2021
和田耕治	東京2020オリンピック大会を迎えるにあたり、世界に思いを巡らす	医事新報	5070	57	2021

Norizuki M, Hori A, Wada K.	Factors associated with adults' actions to confirm their own rubella immune status in Japan's drive to ward rubella elimination: Cross-sectional online survey of non-healthcare workers in their 20s to 40s	Environ Health Prev Med.	26(1):	77	2021
Hori A, Yoshii S, Isaka Y, Wada K.	Factors associated with participation in an ongoing national catch-up campaign against rubella: a cross-sectional internet survey among 1680 adult men in Japan.	BMC Public Health.	21(1)	292	2021