

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

一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 康幸

令和5(2023)年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
一類感染症の患者発生時に備えた治療・診断・感染管理等に関する研究 -----	1
加藤 康幸	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	5

(資料)

- ・ 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第 2.0 版
- ・ 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第 9.0 版
- ・ 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き
別冊：罹患後症状のマネジメント 第 2.0 版
- ・ 集中治療に関する手順書 改訂版

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)
(総合) 研究報告書

一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究

研究代表者 加藤 康幸 国際医療福祉大学医学部

研究要旨 1年目(令和2年度)より流行が本格化した新型コロナウイルス感染症の臨床的課題の解決に努めた。診療の手引きおよび別冊:罹患後症状のマネジメントを通じて、医療従事者に最新の情報を提供した。流行初期に唾液検体の有用性を明らかにしたことは検査体制の拡充に結びついたものと考え。このほか、重症化リスク因子の検討、検疫に関連した調査、国際感染症等対応人材の育成など、研究は多方面に渡った。3年目(令和4年度)には、特定・第一種感染症指定医療機関の医療従事者にエボラ出血熱等の患者に対する治療手技を習得するワークショップをりんくう総合医療センターにおいて開催したほか、サル痘に関する研修会や院内研修のための模擬セミナーを国立国際医療研究センターが事務局となりオンライン開催した。これらを通じて、感染症の患者に対する医療の均てん化が図られ、国の厚生行政に大きく寄与したものと考え。

研究分担者

- ・ 西條 政幸
国立感染症研究所 ウイルス第一部
- ・ 徳田 浩一
東北大学病院 感染管理室
- ・ 倭 正也
りんくう総合医療センター
感染症センター
- ・ 氏家 無限, 忽那 賢志, 森岡 慎一郎
国立国際医療研究センター
国際感染症センター
- ・ 豊嶋 崇徳
北海道大学病院 輸血部
- ・ 和田 耕治
国際医療福祉大学医学部 公衆衛生学
- ・ 蜂矢 正彦
国立国際医療研究センター
国際医療協力局
- ・ 藤本 嗣人
国立感染症研究所
感染症疫学研究センター
- ・ 中川 種昭
慶応義塾大学医学部 歯科口腔外科

A. 研究目的

本研究班の役割は一類感染症等の患者の医療を担当する特定及び第一種感染症指定医療機関を支援し、国の厚生行政に貢献することである。最新の知見を情報収集し、研修会や診療の手引きの公表を通じて、国内の医療従事者に還元を図ることを目的とする。2020年1月に指定感染症に指定された新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の臨床的課題について、迅速に解決を図る必要がある。また、海外渡航再開を見据えて、一類感染症等の患者が国内で発生した場合の準備も再開する必要がある。

B. 研究方法・結果

1. COVID-19に即応した研究班横断的な活動

診療の手引きの改訂

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部と連携しながら、先行研究班で作成した診療の手引きを改訂し、医療従事者に最新の情報を提供できるよう努めた。研究分担者の西條、徳田、氏家、忽那らはCOVID-19の臨床像、薬物療法、院内感染対策について文献調査し、診療の手引きに反映し

た。また、日本感染症学会、日本呼吸器学会、日本集中治療医学会、日本小児科学会、日本産婦人科学会、日本救急医学会から委員の推薦を受け、診療の手引き検討委員会を構成した。重症度分類を設定し、それに応じた治療の考え方を整理して第2版を2020年5月に公表した。その後、新規治療薬や検査試薬、退院基準の変更などに応じて、第2.1版(6月)、第2.2版(7月)、第3版(9月)、第4版(12月)、第4.1版(12月)、第4.2版(2月)と改訂した。なお、第2.2版は英訳され、世界保健機関西太平洋事務局等に提供された。

2年目には医療逼迫も経験され、新規治療薬も登場するなどしたため、第5.0版(5月)、第5.1版(6月)、第5.2版(7月)、第5.3版(8月)、第6.0版(11月)、第6.1版(12月)、第6.2版(1月)、第7.0版(2月)と計9回改訂した。優勢な変異株がオミクロンに置き換わった3年目には治療法も標準化され、第7.2版(5月)、第8.0版(7月)、第8.1版(10月)、第9.0版(2月)と計4回改訂した。

診療の手引きは厚生労働省から事務連絡で自治体に周知されるほか、同省ホームページから無償でダウンロードできるようになっている。また、第9.0版の英訳を行なって、英語版を公表する準備をした。2023年3月には北海道、岩手県、千葉県、新潟県、愛知県、大阪府、広島県、香川県、福岡県の重点医療機関(464施設)に勤務する医師を対象に利用状況の調査を行い、360名の医師から回答があった。総合的な満足度(10点満点)の中央値は8点であった。

診療の手引き別冊：罹患後症状のマネージメントの作成

新型コロナウイルス感染症対策推進本部の要請を受けて、診療の手引き別冊として、罹患後症状のマネージメント(暫定版)を2年目の12月に発行した。呼吸器内科、循環器内科、神経内科、精神神経科、アレルギー・膠原病科、耳鼻咽喉科、感染症内科、小児科、リハビリテーション医学、産業医学等の専門家からなる編集委員会を組織した。3年目にはWHOの症例定義の変更などを反映して、第1.0版(4月)、次いで第1.1版(6月)、第2.0版(10月)と計3回の改訂を行なった。第2.0版には英訳を行ない、英語版を公表する準備をした。

2. COVID-19対策として1年目(令和2年度)に補助金の追加交付を受けて実施された研究

診断における唾液検体の検討

鼻咽頭拭い液の採取は医療従事者に感染リスクがあるため、自己採取できる唾液検体の利用が検討された。研究分担者の豊嶋らは患者41例でPCR検査陽性率は鼻咽頭81%、唾液90%でウイルス量もほぼ同等であった。無症状1,924例におけるPCR検査において鼻咽頭検体の感度は86%、唾液検体の感度は92%、特異度は両者とも99.9%以上であった。以上の結果から、有症状者および無症状者におけるSARS-CoV-2のPCR検査において、唾液は鼻咽頭拭い液とほぼ同等の精度であると結論づけられた。豊嶋らは唾液検体が抗原定量検査においても使用可能であることを証明したが、研究分担者の中川らは抗原定性検査には使用できないことを示した。

研究代表者の加藤らは自衛隊中央病院の研究協力者と保存されていた103例の鼻咽頭検体と唾液の診療残余検体を検討し、発症から9日以内で結果がよく一致することを明らかにした。

抗原定性検査の臨床性能の評価

研究代表者の加藤らは国際医療福祉大学成田病院等において、COVID-19疑い患者に対する鼻咽頭拭い液を用いたPCR検査と抗原定性検査(富士レビオ株式会社製)の比較研究を実施した。2020年11月~2021年3月までに同意を得た患者のうち、データ欠損のない132例を解析した。年齢は15-87(中央値43)、女性が43例(32.6%)であった。PCR法によるSARS-CoV-2陽性患者は36例、陰性は96例であった。抗原定性検査の感度は88.9%、特異度は100%であった。偽陰性4症例のウイルスコピー数は600-30,000(平均9,150)/ μ Lと低値を示し、いずれも発症から6-10日目であった。これらの結果から対象の抗原定性検査はウイルスコピー数の多い(感染性が高い)第5病日までの患者においては臨床的に十分な有性能があると考えられた。

クルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス号」から下船した外国籍患者の入院医療費の調査

研究分担者の和田らは91施設に質問紙を送付し、63施設から対象患者342名の医療費等について回答を得た。総医療費は288,439,649円であり、

うち 96.4%が保険診療対象であった。この費用のうち 97.9% は公費として請求されていた。海外旅行保険等の民間保険の加入状況は 86.5% が不詳であった。

渡航者の効率的な検疫方法に関する調査

研究分担者の蜂矢らは検疫で診断された軽症の患者に対し、発症から 1~7 日目に鼻咽頭拭い液を用いた PCR 検査と唾液の抗原定量検査を比較した。20 例 97 検体のうち、陽性一致率は 45~81% であり、Ct 値<30 では 100% 近かった。また、入国者の属性別に陽性者割合を算出し、関連する要因を分析した。2020 年 8 月から 10 月にかけて、入国者数は約 1.5 倍に増加していたが、陽性率はやや減少していた。低所得国や感染者数の多い国からの入国者ほど陽性率が高い傾向が認められた。

米英のデータベースを用いて、世界の検疫要件を国別に比較すると、アジアでは欧州と比較して厳格な傾向があり、地域差が存在することを明らかにした。

プール化検体の有用性の検討

研究分担者の藤本らは臨床検体のプール化により作製した 160 検体について 6 種類の検査を適用し、性能（検出感度）への影響の評価（検体種・方法）を行った。その結果、5 検体プールにおいて適切な検査法・試薬を選択すれば、個別検査とプール検査の一致率は比較的良好であることが示された。

重症化リスク因子の解析

研究分担者の倭らはいんくう総合医療センターに入院した COVID-19 患者を対象に重症化因子を解析した。重症患者 6 例について、血清サイトカインを測定したところ、急性血液浄化療法後の IP-10 や IL-6 が低下していることが確認された。オミクロン株症例 (159 例) についても解析したところ、死亡例において IL-6, IL-8, MCP-1 が有意に高値を示した。

国際感染症等人材の育成

研究分担者の氏家らは世界保健機関と共同で 2021 年 12 月に海外派遣前の研修プログラムを開発した。オンライン研修には海外からを含めて 31 名が参加し、専門家 4 名の派遣を実現した。

3. そのほかの重要な研究

集中治療

研究分担者の倭らはいんくう総合医療センターにおいて、一類感染症等の患者に対する治療手技を習得するワークショップを 2022 年 6 月と 2023 年 3 月に開催した。成田赤十字病院、常滑市民病院、長崎大学病院、奈良県立医大病院の医療チームが 1 日から半日のコースに参加し、個人防護具を着用して気管挿管や中心静脈穿刺のシミュレーションを行なった。また、本ワークショップを通じて、治療手技の手順書を作成した。

医療従事者の研修

研究分担者の氏家、忽那らは第一種感染症指定医療機関の医療従事者や行政関係者を対象に医療体制整備を目的とした研修会をオンラインで開催した。2 年目はエボラ出血熱等をテーマにした (2 月) ほか、3 年目はサル痘 (8 月)、輸入感染症・動物由来感染症 (11 月)、感染症の研修実施のための模擬セミナー (1 月) をテーマとした。のべ 1,300 名以上が参加登録した。模擬セミナーには本研究班の研究分担者が講師として参加した。

(倫理面への配慮)

上記のうち、臨床研究は研究者の所属施設で倫理審査を受けて実施された。

C. 考察

本研究班は先行研究班を継続して、エボラ出血熱等の患者が日本国内で発生した場合に、感染症指定医療機関において患者に標準的な医療が提供できる体制を維持するとともに、先進的な医療機関では高度な治療が提供できる体制を構築することを目的とした。しかし、2019 年末に発生した COVID-19 はパンデミックが宣言され、国内流行も始まったことから、当初の予定を修正し、その臨床的課題の解決に努めることとした。

臨床研究においては診断面で大きな成果をあげたと考える。唾液検体やプール化検体の有用性を明らかにした諸研究の成果は国の審議会の資料とされ標準検体の一つとして採用されることになった。

研究班の横断的活動として取り組んだ診療の手引き、及び別冊：罹患後症状のマネジメントは

厚労省から事務連絡で周知され、全国の医療機関で利用されている。患者の予後改善には、その時点における標準的な治療法を多くの患者に提供することが重要と考えられる。特に有効な抗ウイルス薬が使用できるようになった現在では本手引きがその一助となることが期待される。迅速に診療の手引きを作成することができたのは先行研究班において、ウイルス性出血熱や重症熱性血小板減少症候群の診療の手引きを作成した経験によるものであり、平常時の準備が重要であると考えられた。

診療の手引きの利用状況調査を通じて、重点医療機関の医師においては総合的な満足度は高いことが判明した。一方、情報量の増加とともによりコンパクトな内容を求める声も見受けられた。オミクロン株の出現以降、診療の場は外来中心になってきており、入院診療を中心に国や関連学会の情報収集を目的としてきた現行の手引きは転換を迫られているとも言える。薬剤の推奨度等については、システムティックレビューを経たガイドラインのニーズは増してきており、国内関連学会のさらなる関与にも期待したい。

医療従事者に対する研修は国立国際医療研究センターを事務局として、オンラインを活用して計画通り実施された。パンデミック収束後においてもオンラインを活用した情報提供は重要と考えられた。一方、ウイルス性出血熱等の患者に対してより高度な医療が行える体制を整備するこ上では治療手技を習得する実践的なワークショップも同

様に重要である。先行研究班で着手したがCOVID-19 パンデミックのため中断していたワークショップをりんくう総合医療センターのご協力で再開できたことは将来につながる成果と考える。

D. 結論

COVID-19 流行を受けて、当初の予定を修正し、その臨床的課題の解決に努めた。唾液検体の有用性を明らかにし、診療の手引きおよび別冊：罹患後症状のマネジメントを提供し続けたことは患者に対する医療の均てん化という面で国の厚生行政に大きく寄与したものと考ええる。

3年目になって医療従事者向けの実技研修を再開したことやオンラインによる研修会を開催したことは、一類感染症等の患者が国内で発生した場合の医療において、重要な役割を果たすことが期待される。

E. 研究発表

刊行一覧に記載

F. 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

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
<u>加藤康幸</u>	ウイルス性出血熱	矢崎義雄, 小室一成	内科学第12版	朝倉書店	東京	2022	181-183

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
Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, Horiuchi M, Kato K, Imoto Y, Iwata M, Mimura S, Ito T, Tamura K, <u>Kato Y</u>	Clinical evaluation of self-collected saliva by quantitative reverse transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19	J Clin Microbiol	58(9)	e01438-20	2020
Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, Sato K, Oguri S, Taki K, Senjo H, Sugita J, Hayasaka K, Konno S, Nishida M, <u>Teshima T</u>	Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva	J Infect	81(2)	e145-e147	2020
Hattori T, Amishima M, Morinaga D, Kamada K, Nakakubo S, Yamashita Y, Shichinohe Y, Fujisawa S, Nishida M, Nasuhara Y, <u>Teshima T</u> , Konno S	Older age is associated with sustained detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swab samples	J Infect	82(1)	159-198	2021

Yokota I, Hattori T, Shane PY, Konno S, Nagasaka A, Takeyabu K, Fujisawa S, Nishida M, <u>Teshima T</u>	Equivalent SARS-CoV-2 viral loads between nasopharyngeal swab and saliva in symptomatic patients	Sci Rep	11(1)	4500	2021
Yokota I, Shane PY, Okada K, Unoki Y, Yang Y, Inao T, Sakamaki K, Iwasaki S, Hayasaka K, Sugita J, Nishida M, Fujisawa S, <u>Teshima T</u>	Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva	Clin Infect Dis		ciaa1388	2020
Fukumoto T, Iwasaki S, Fujisawa S, Hayasaka K, Sato K, Oguri S, Taki K, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Konno S, Nishida M, Sugita J, <u>Teshima T</u>	Efficacy of a novel SARS-CoV-2 detection kit without RNA extraction and purification	Int J Infect Dis	98	16-17	2020
Yokota I, Sakurazawa T, Sugita J, Iwasaki S, Yasuda K, Yamashita N, Fujisawa S, Nishida M, Konno S, <u>Teshima T</u>	Performance of qualitative and quantitative antigen tests for SARS-CoV-2 using saliva	Infect Dis Rep	13	742-747	2021
Yokota I, Shane PY, Okada K, Unoki Y, Yang Y, Iwasaki S, Fujisawa S, Nishida M, <u>Teshima T</u>	A novel strategy for SARS-CoV-2 mass-screening using quantitative antigen testing of saliva: A diagnostic accuracy study	Lancet Microbe	2	e397-e404	2021
Taki K, Yokota I, Fukumoto T, Iwasaki S, Fujisawa S, Takahashi M, Negishi S, Hayasaka K, Sato K, Oguri S, Nishida M, Sugita J, Konno S, Saito T, <u>Teshima T</u>	SARS-CoV-2 detection by fluorescence loop-mediated isothermal amplification with and without RNA extraction	J Infect Chemother	27(2)	410-412	2021

Yokota I, Shane PY, <u>Teshima T</u>	Logistic advantage of two-step screening strategy for SARS-CoV-2 at airport quarantine.	Travel Med Infect Dis	43	102127	2021
Murakami K, Iwasaki S, Oguri S, Tanaka K, Suzuki R, Hayasaka K, Fujisawa S, Watanabe C, Konno S, Yokota I, Fukuhara T, Murakami M, <u>Teshima T</u>	SARS-CoV-2 Omicron detection by antigen tests using saliva	J Clin Virol Plus	2(4)	100109	2022
Norizuki M, <u>Hachiya M</u> , Motohashi A, Moriya A, Mezaki K, Kimura M, Sugiura W, Akashi H, Umeda T	Effective screening strategies for detection of asymptomatic COVID-19 travelers at airport quarantine stations: Exploratory findings in Japan	Glob Health Med	3(2)	107-111	2021
Tsuboi M, <u>Hachiya M</u> , Ohtsu H, Akashi H, Miyoshi C, Umeda T	Epidemiology and risk of Coronavirus Disease 2019 among travelers at airport and port quarantine stations across Japan: A nationwide descriptive analysis and an individually matched case-control study	Clin Infect Dis	74(9)	1614-1622	2022
Bulut C, <u>Kato Y</u>	Epidemiology of COVID-19: What changed in one year?	Turk J Med Sci	51	3253-3261	2021
<u>Kato Y</u>	Case management of COVID-19 (Secondary version)	JMAJ	4	191-197	2021
氏家無限, <u>加藤康幸</u> , 黒木淳, 寺島俊和, 伊藤稔之, 麻岡大裕, 白野倫徳, 柿木康孝	新型コロナウイルスの PCR 検査が退院後に再陽性となった 4 例の報告	感染症学雑誌	95	32-36	2021

加藤康幸	ウイルス性出血熱	日本臨牀	79(2)	195-199	2021
加藤康幸	新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き	日本内科学雑誌	109(11)	2323-2326	2020
倭 正也	海外渡航者における感染症 の対応	日本臨牀	79(2)	264-269	2021
加藤康幸	COVID-19の治療—薬物療法 を中心に	日本医師会雑誌	150	251-255	2021
倭 正也	特定感染症指定医療機関と してのこれまでの当院の取 り組み～COVID-19対応を 含めて～	公衆衛生	85	244-248	2021
倭 正也	透析医療における最新のコ ロナ対策	大阪透析研究 会誌	40	7-10	2023

ガイドライン等

編集	ガイドライン名	出版年月	ページ数
診療の手引き 検討委員会	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第2.0版	2020/05	32
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第2.1版	2020/06	35
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第2.2版	2020/07	39
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第3.0版	2020/09	43
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第4.0版	2020/12	50
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第4.1版	2020/12	52
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第4.2版	2021/02	54
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第5.0版	2021/05	59
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第5.1版	2021/06	62
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第5.2版	2021/07	66
新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第5.3版	2021/08	68	

<u>診療の手引き</u> <u>検討委員会</u>	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第6.0版	2021/11	68
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第6.1版	2021/12	70
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第6.2版	2022/01	69
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第7.0版	2022/02	73
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第7.1版	2022/03	73
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第7.2版	2022/05	72
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第8.0版	2022/07	72
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第8.1版	2022/10	75
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第9.0版	2023/02	84
<u>診療の手引き別冊</u> <u>編集委員会</u>	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 別冊：罹患後症状のマネージメント 暫定版	2121/12	29
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 別冊：罹患後症状のマネージメント 第1.0版	2022/04	55
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 別冊：罹患後症状のマネージメント 第1.1版	2022/06	56
	新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 別冊：罹患後症状のマネージメント 第2.0版	2022/10	61