

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

新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資する  
サーベイランス及びゲノム解析に関する研究

令和 4 年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 長谷川 秀樹

令和 5（2023）年 3 月

作成上の留意事項

分担研究年度終了報告書がある場合は、「総括・分担研究年度終了報告書」と表記すること。

## 目 次

## I. 総括研究年度終了報告

新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究 -----	2
長谷川秀樹	

## II. 分担研究年度終了報告

検体からのウイルス分離・増殖効率を改善する細胞株の探索・性状解析 -----	7
渡邊真治	
C型・D型インフルエンザウイルスに対する抗インフルエンザ国内承認薬の有効性の評価 -----	8
高下恵美	
A(H1N1)pdm09およびB型インフルエンザウイルスの赤血球凝集阻止試験をもちいた抗原性解析 -----	10
岸田典子	
粒子凝集/凝集阻止試験による新型コロナウイルス抗原性解析 -----	12
中村一哉	
インフルエンザウイルス分離株についての遺伝子解析 -----	16
藤崎誠一郎	
高病原性鳥インフルエンザウイルスの性状解析に関する研究 -----	18
白倉雅之	
呼吸器系ウイルス性感染症のサーベイランス体制基盤の構築 -----	20
高山郁代、富田有里子	
成人層および高齢者層に対する2022-23年季節性インフルエンザワクチン接種後の抗体価反応 -----	23
齋藤玲子、渡辺明美、市川雄介、吉岡沙耶加、渡部久実、尾ヶ井マサヨ、金沢宏	
パンデミックにおける流行フェーズに応じたサーベイランス体制のあり方 ----	29
谷口清州、村上義孝、橋本修二、神垣太郎、播磨由利子、岸本剛、地方自治体のご担当のみなさま	
COVID-19外来患者定点サーベイランスの定点設計 -----	43
橋本修二、村上義孝、神垣太郎、有馬雄三、谷口清州	
COVID-19外来定点サーベイランスの自治体での試行 -----	66
村上義孝、橋本修二、神垣太郎、有馬雄三、谷口清州	
パンデミックにおける流行フェーズに応じたサーベイランス体制のあり方 インフルエンザ定点サーベイランスの追加調査について -----	90
播磨由利子、岸本剛、尾関由姫恵、中村廣志、三森倫、富澤恭子、谷口清州	

III. 成果の刊行に関する一覧表 -----	99
-------------------------	----

## 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資する サーベイランス及びゲノム解析に関する研究

研究代表者 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・センター長

### 研究要旨

本研究班は、国内およびアジア地域で流行する季節性インフルエンザウイルス及び発生した場合の新型インフルエンザウイルスのサーベイランス体制を維持強化し、インフルエンザウイルス及び新型コロナウイルスの抗原性解析法の改良、ウイルス分離効率の向上、抗ウイルス薬に対する耐性株出現状況の把握、動物種を超えてウイルスが安定定着する宿主側の遺伝的要因の解析など幅広い研究を行いWHO世界インフルエンザ監視対応ネットワーク（GISRS）や国内でのインフルエンザ対策やワクチン株選定に有用なデータを示し貢献した。また、新型インフルエンザウイルスとなりうる動物由来インフルエンザウイルスの海外発生の継続的な監視および病原体の迅速な入手と解析を継続し、プレパンデミックワクチン製造候補株の更新に貢献した。この研究により、わが国の新型インフルエンザ対策を遅滞なく進めることができた。さらに、インフルエンザワクチンの血清学的な評価研究をおこない、ワクチンの有効性の評価やワクチン株の適正な選定に貢献した。さらに呼吸器系ウイルスを対象としたインフルエンザ様疾患(ILI)のサーベイランスに関する基盤研究を行った。

また全国レベルの包括的で円滑な公衆衛生対策に貢献するため、病原体ゲノムサーベイランスの体制整備に不可欠な情報を収集した。

に関する研究を行う。

### A. 研究目的

- (1) 季節性および新型インフルエンザウイルス株サーベイランス体制の維持・強化。国内においては地衛研、海外においては周辺諸国およびGISRSと連携し、流行ウイルス株の収集力と解析方法の改良とそれらの国際標準化を促進する。
- (2) 地衛研から分与された臨床検体を用いてウイルスの分離効率の改善が期待できる細胞株の検討や分離株を用いて抗原解析法の改良を試みる。
- (3) WHOインフルエンザ協力センターとしての国際貢献およびわが国のワクチン株選定への基礎データを得る研究を行い、国内および世界のインフルエンザ対策に直接的に参画し、研究から得られた成果、情報を適宜提供し、国内外のインフルエンザ対策に貢献する。
- (4) インフルエンザ様疾患 (ILI) サーベイランスの基盤研究を行う。
- (5) 包括的病原体ゲノムサーベイランスの整備。
- (6) 新型コロナウイルス検査法、ウイルス学的特徴

### B. 研究方法

- ・ シーズンに国内および海外から収集した分離株または臨床検体について遺伝子配列を決定し、アミノ酸解析、遺伝子系統樹解析を実施した。
- ・ ネパールとラオスで採取された臨床検体から分離した株および国内分離株のA(H1N1)pdm09とB Victoria系統のインフルエンザウイルスについて、フェレット感染血清をもちいたHI試験による抗原性解析を行った。
- ・ C型・D型インフルエンザウイルスを対象として、A型・B型インフルエンザウイルスと同様のFocus reduction assayを確立し、6系統のC型インフルエンザウイルスおよび4系統のD型インフルエンザウイルスの代表株について、バロキサビルおよびファビピラビルに対する感受性試験を実施し、IC50値を算出した。
- ・ 新潟市内の高齢者施設のスタッフと入所者に対し、研究についてのインフォームドコンセントを得たうえで、年齢、昨シーズンのワクチン接種歴、インフルエンザの罹患歴について聴取した。2022-2023年シーズンHAインフルエンザワクチン(4価)を用法に基づき、皮下接種し

た。接種前と接種 3-4 週間後の 2 回、採血しワクチン接種前後の抗体価を HI 法にて測定した。

- ・ 国内分離高病原性鳥インフルエンザ H5 ウイルス株を発育鶏卵を用いて増殖させ、七面鳥赤血球 (TRBC) を用いて赤血球凝集 (HA) 価を測定し、ワーキングストックを作製した。
- ・ 国立病院機構三重病院、三重県保健環境研究所ならびに協力病院において、ILI を呈した患者から鼻咽頭拭い液もしくは鼻汁を採取した。採取後の臨床検体は、核酸抽出ならびにリアルタイム PCR 法による病原体検出検査を実施した。三重県と埼玉県で行われていた病原体サーベイランスデータから地域の流行状況の評価を行った。同時に厚生労働省／国立感染症研究所から提供をうけた個人情報削除後の HER-SYS データによって全国での定点設定毎の推計値の評価を行い、ご協力頂いた地方自治体のデータにて定点医療機関からの報告数と全数報告データとの一致性を調査した。三重県で施行されている ILI サーベイランスのデータを使用し、また相模原市にて行われた試行によりその有用性を評価した。協力自治体における独自の入院サーベイランスの状況を調査した。
- ・ ウイルス液混合・非混合下で一定時間経過後のビーズの凝集像ないし沈降像を観察し、視認性の良否に基づき PA/PAI 試験実施に至適なビーズ径、ビーズ液懸濁濃度および静置反応時間を決定した。

(倫理面への配慮)

ワクチン接種前後の成人層および老人層の血清抗体の採取においては、患者・協力者には十分な説明を行い書式にて署名にて了解を得た。なお本調査は新潟大学医学部倫理委員会にて承認された。

### C. 研究結果

- ① A(H1N1)pdm09 ウイルス：近年の流行株は HA 遺伝子系統樹内の 6B. 1A. 5a (アミノ酸置換 N129D, T185I) に属し、6B. 1A. 5a は更に 6B. 1A. 5a. 1 (D187A, Q189E) と 6B. 1A. 5a. 2 (K130N, N156K, L161I, V250A, E506D) (代表株 A/Victoria/1/2020) に分岐している。また 6B. 1A. 5a. 2 内では、6B. 1A. 5a. 2a (K54Q, A186T, Q189E, R259K, K308R) が、そして更に 6B. 1A. 5a. 2a. 1 (P137S, K142R, E224A, D260E, T277A, E356D, I418V, N451H) のサブクレードが派生し、これらが流行の中心となっている。NA タンパク質に H275Y を有するオセルタミビル耐性株の流行は確認されていない。
- ② A(H3N2) ウイルス：最近の流行株は、HA 遺伝子系統樹上のクレード 3C. 2a1b. 2a (K83E, Y94N,

T131K, I522M, V529I) 内に属している。3C. 2a1b. 2a 内には 3C. 2a1b. 2a. 1 (F193S, Y195F, G186S, S198P) および 3C. 2a1b. 2a. 2 (F193S, Y195F, Y159N, T160I, L164Q, G186D, D190N) が派生している。流行の中心である 3C. 2a1b. 2a. 2 内では更に、3C. 2a1b. 2a. 2a (H156S) (省略名：2a、代表株 A/Darwin/9/2021)、3C. 2a1b. 2a. 2b (E50K, F79V, I140K) (省略名：2b)、3C. 2a1b. 2a. 2c (S205F, A212T)、3C. 2a1b. 2a. 2d (G62R, H156Q, S199) が分岐している。国内流行株では、2022 年 7~8 月は 2a 内で D53N, P289S, R307K を持つウイルスが主流であったが、2022 年 9 月以降は 2a. 3a (39. 7%)、2a. 3a. 1 (16. 4%)、2b (26. 0%) に属するウイルスが主流となっている。

- ③ B 型ウイルス：HA 遺伝子系統樹上のクレード V1A. 3 [K136E+3 アミノ酸欠損 (162~164 番アミノ酸)] 内に V1A. 3a (G184E, N197D, R279K) が派生し、さらに V1A. 3a. 1 (V220M, P241Q) および V1A. 3a. 2 (A127T, P144L, K203R、代表株 B/Austria/1359417/2021) が分岐している。解析株は全て V1A. 3a. 2 に属し、D197E または A202V を有するグループに属した。近年の A/H3N2 亜型株は HA への糖鎖付加の影響を受け赤血球凝集活性が極めて低く、HI 試験を用いた抗原性解析に供試できない状況であったが、赤血球凝集活性を再獲得していることが本研究を通じて明らかとなった。
- ④ A(H1N1)pdm09：2022/23 シーズンワクチン接種者血清を用いた解析では、成人層は 2022 南半球ワクチン株 5a. 2a の A/Sydney/5/2021 株とよく反応したが、高齢者層は反応性が低下した。海外のワクチン接種者の血清は高齢者層だけでなく成人層も低下する傾向にあった。N156K, L161I, A186T, Q189E, P137S, K142R を持つ 5a. 2a. 1 のウイルス A/Norway/25089/2022 とは成人層、高齢者層ともに反応性が大きく低下した。成人層、高齢者層とも 2020/21 シーズンワクチン株 5a. 1 グループのウイルスともよく反応したが、海外のワクチン接種者血清のうち小児の血清では、5a. 1 のウイルスに対して低い反応性を示した。
- ⑤ B Victoria 系統：フェレット血清を用いて HI 試験により抗原性解析をしたいずれの株も、2022/23 シーズンのワクチン株のオリジナル株である B/Austria/1359417/2021 細胞分離株 (1A. 3a. 2) のフェレット血清とはよく反応した。しかしながら、ワクチン製造株の B/Austria/1359417/2021 (BVR-26) のフェレット感染血清とは反応性が低下する株が多かった。
- ⑥ 解析したすべての C 型・D 型インフルエンザウイルス分離株は、バロキサビルおよびファビピラビルに対して A 型・B 型インフルエンザウイ

ルスと同様の IC50 値を示した。これらの結果から、両薬剤が C 型・および D 型インフルエンザウイルスに対しても有効である可能性が示唆された。

- ⑦ 成人層におけるワクチン接種後の 40 倍以上の抗体保有率は、A/H1N1pdm09 が 24.5%、A/H3N2 が 36.2%、B/山形系統が 87.2%、B/ビクトリア系統が 68.1%であった。B/山形系統については接種前から 40 倍以上の抗体保有率が 70%に達していた。A 型の 2 亜型 A/H1N1pdm09、A/H3N2 の免疫原性は前年度と同様に低く、特に A/H1N1pdm09 はワクチン株が変わっていないが前年度と比べても抗体保有率が低かった。
- ⑧ 高齢者層ではワクチン接種後の 40 倍以上の抗体保有率は、A/H1N1pdm09 が 26.2%、A/H3N2 が 33.3%、B/山形系統が 64.3%、B/ビクトリア系統が 69.0%であった。前年度は A 型の 2 亜型 A/H1N1pdm09、A/H3N2 に加え、B/山形系統についても免疫原性が低かったが、本年度は B/山形系統については保有率が高まった。
- ⑨ 抗体陽転率は、成人層では、A/H1N1pdm09 が 9.6%、A/H3N2 が 27.7%、B 山形系統が 14.9%、B ビクトリア系統が 48.9%であった。高齢者層では A/H1N1pdm09 が 16.7%、A/H3N2 が 38.1%、B 山形系統が 28.6%、B ビクトリア系統が 52.4%であった。成人層と同様に B ビクトリア系統のみが国際基準に達した。高齢者層ではワクチン接種後の 40 倍以上の抗体保有率は、A/H1N1pdm09 が 35.0%、A/H3N2 が 35.0%、B 山形系統が 27.5%、B ビクトリア系統が 62.5%であった。EMEA の定める高齢者の国際基準の 60%を越したワクチン株は B/ビクトリア系統のみであり、残りの A 型 2 亜型と B/山形は国際基準に達していなかった。
- ⑩ 新型コロナウイルスに対する抗 WK-521 血清は TY38-873、TY38-871、TY40-385 株に対して低い PAI 価を示した。抗 TY38-873 血清、抗 TY40-385 血清の WK-521 株に対する PAI 価はそれぞれの相同 PAI 価に比して低く、株間の抗原性差異が明瞭に認められた。WK-521 は SARS-CoV2 出現初期の分離株であり、TY38-873、TY38-871、TY40-385 株はオミクロン系統株であることから、オミクロン系統株は出現初期の分離株から抗原性が大きく変化していることが確認できた。アルファ系統株は初期分離株からあまり抗原性が変化しておらず、ベータ、デルタ系統株に抗原性変化の傾向が認められている。またオミクロン系統株間でも BA.1 グループの TY38-873 株と BA.2 グループの TY40-385 株で互いに相同 PAI 価からの低値を示しており、BA.1 グループ株と BA.2 グループ株で抗原性変化が生じていることが示唆された。
- ⑪ 2022 年 11 月までに採取された ILI 検体 879 例

について病原体検出検査を実施し、そのうち、867 検体で検査結果が有効となった。検査した病原体のうち、FLUA、FLUB、A/H1N1pdm、HCoV 229E、HPIV2、M. pneum、C. pneum、Hib は期間中に 1 回も検出されなかった。検査数は、2022 年 7~8 月に多くなったが、この期間は RSV、SARS-CoV-2、HPIV1、HBoV の検出数が増加していた。検査数が多かった 2022 年 7~8 月は、RSV の陽性率の急上昇が見られた。また、最も検出数が多い HRV の陽性率は、春と秋の 2 回上昇が見られ、HMPV は RSV や SARS-CoV-2 の陽性率が下降し始めた秋以降に上昇が見られた。

- ⑫ 患者の年齢グループ別のウイルス検出数を解析した。患者を 2 歳未満、2 歳以上 15 歳未満の 2 群に分け、各ウイルスの検出数が群間で差があるか検討した。HRV、HPIV1、HBoV、RSV の 4 ウイルスで 2 歳以上 15 歳未満の群と比較し、2 歳未満の群で有意に検出数が多かった ( $p < 0.05$ )。
- ⑬ 性別間でウイルス検出数に差が見られるか検討したところ、HRV が男性で有意に検出数が多く ( $p = 0.007$ )、HPeV が女性で有意に検出数が多かった ( $p = 0.047$ )。
- ⑭ 三重県と埼玉県の流行状況を評価した。同時に全国での定点設定毎の推計値の評価を行い、ご協力頂いた地方自治体のデータにて定点医療機関からの報告数と全数報告データとの一致性を調査した。三重県での ILI データ及び、相模原市にて行われた試行により、その有用性を評価した。協力自治体における独自の入院サーベイランスの状況調査から、今後の入院症例の情報収集について検討し、提言とした。情報収集の負荷軽減のための電子カルテからの抽出ツールを試作・試行した。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Takashita E, Murakami S, Matsuzaki Y, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Katayama M, Mizuta K, Nishimura H, Watanabe S, Horimoto T, Hasegawa H. Antiviral Susceptibilities of Distinct Lineages of Influenza C and D Viruses. *Viruses*. 2023 Jan 15;15(1):244. doi: 10.3390/v15010244.
- Takashita E, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Are twindemics occurring? *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jan;17(1): e13090. doi: 10.1111/irv.13090.
- Jun Kobayashi, Shutoku Matsuyama, Masayuki Shirakura, Tomoko Arita, Yasushi Suzuki, Hideki Asanuma, Shinji Watanabe, Hideki Hasegawa, Kazuya Nakamura, Use

of the particle agglutination/particle agglutination inhibition test for antigenic analysis of SARS-CoV-2. *Influenza Other Respir. Viruses*, 17(2) e13093, 2023

## F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 2. 学会発表

- ・ *Influenza: Mechanisms of Vaccine Induced and Broadly Protective Adaptive Immunity* Hideki Hasegawa. *Options XI for the Control of Influenza*, 2022/9/28, 海外, 口頭
- ・ 「2021/22シーズンにおけるインフルエンザ流行株の性状と 2022/23 シーズンのワクチン株選定について」渡邊真治 岸田典子 藤崎誠一郎 中村一哉 白倉雅之 高下恵美 佐藤彩秋 元未来 三浦秀佳 森田博子 永田志保 菅原裕美 長谷川秀樹 インフルエンザ株サーベイランスグループ (国立感染症研究所、地方衛生研究所、保健所および医療機関) 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 2022/11/15, 国内, 口頭
- ・ 「遺伝的安定性と抗原性を維持した細胞培養季節性インフルエンザワクチン製造株の作製検討」高橋仁 藤崎誠一郎 三浦秀佳 永田志保 浜本いつき 中内美名 信澤枝里 長谷川秀樹 第 69 回日本ウイルス学会学術集会 2022/11/13-15, 国内, ポスター

## 検体からのウイルス分離・増殖効率を改善する細胞株の探索・性状解析

研究分担者 渡邊 真治

国立感染症研究所 インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 室長

### 研究要旨

ヒト鼻中隔扁平上皮由来株化細胞（RPMI2650 細胞）における季節性インフルエンザウイルスの増殖性は、従来使われているイヌ腎由来株化細胞[Madin-Darby Canin Kidney（MDCK）細胞]と同程度の増殖性を示すが、増殖する速さは遅いことが示された。

#### A. 研究目的

流行期ごとの季節性インフルエンザウイルスの性状（抗原性や抗ウイルス薬感受性）を理解することは、適切なワクチン株を選定する、あるいは抗ウイルス薬耐性株の出現・拡がりに対する対策を施す上で、大変重要である。そのためには、流行期の患者臨床検体からのインフルエンザウイルス分離が必須となる。インフルエンザウイルスの分離にはイヌ腎由来株化細胞（MDCK）細胞が長く慣習的に使用されている。しかしながら近年、特に季節性ウイルスのひとつである A/H3N2 亜型ウイルスについて、MDCK細胞を用いての分離・増殖効率の低下傾向が報告されてきており、野外流行株の分離捕捉率の低下、またこれによる流行株性状の正確な把握が妨げられることが懸念されている。そこで、季節性インフルエンザウイルス全般の分離・増殖効率の改善を見込める細胞株を探索・樹立を試みた。これまでに、自然界でのヒトでのウイルス増殖の場を反映していると思われるヒト上気道由来である鼻中隔扁平上皮株化細胞（RPMI2650 細胞）でのウイルスの増殖性を示したが、経時的な増殖性を調べることを目的とした。

#### B. 研究方法

ヒトの上気道由来である鼻中隔扁平上皮株化細胞（RPMI2650 細胞）における季節性インフルエンザウイルスの経時的な増殖について、従来使われている MDCK 細胞および hCK 細胞（ヒト型レセプターの発現が多く、鳥型レセプ

ターの発現が検出限界以下の MDCK 細胞）における増殖性と比較した。

（倫理面への配慮）

該当なし

#### C. 研究結果

季節性インフルエンザウイルスである、A(H1N1)pdm09 ウイルス、A(H3N2)ウイルス、B ビクトリア系統ウイルス、B 山形系統ウイルスそれぞれを、MDCK 細胞、hCK 細胞および RPMI2650 細胞に同じウイルス量（1,000 plaque-forming units）で感染させ、感染 12、24、48 および 72 時間後に細胞上清を回収し、上清中のウイルス力価を hCK 細胞で調べた。その結果、亜型、系統に限らず、ウイルスは hCK 細胞で増殖が速いが、最高ウイルス力価は MDCK 細胞でも hCK 細胞でも同等であった。RPMI 細胞においては増殖が遅く、また最高ウイルス力価は MDCK 細胞や hCK 細胞のそれと比較すると約  $10^1 \sim 10^{1.5}$  ほど低かった。

#### D. 研究発表

なし

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### F. 健康危険情報

該当なし

## C型・D型インフルエンザウイルスに対する 抗インフルエンザ国内承認薬の有効性の評価

研究分担者 高下恵美

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・主任研究官

### 研究要旨

インフルエンザウイルスはA型・B型・C型・D型に分類される。A型・B型インフルエンザの治療あるいは予防には、抗インフルエンザ薬が広く使用されている。C型・D型インフルエンザウイルスはA型・B型インフルエンザウイルスと同様に人獣共通感染症を引き起こすと考えられているが、抗インフルエンザ薬の有効性に関する情報は極めて限定的である。そこで本研究では、C型・D型インフルエンザウイルスの抗インフルエンザ薬感受性試験系を新たに確立し、代表株に対する国内承認薬の有効性を評価した。その結果、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬バロキサビルおよびファビピラビルはC型・D型インフルエンザウイルスに対して有効である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

インフルエンザウイルスはA型・B型・C型・D型に分類される。日本国内において、季節性A型・B型インフルエンザの治療あるいは予防には、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) 蛋白質を標的とするNA阻害薬 (オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル) ならびにRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するPA蛋白質を標的とするエンドヌクレアーゼ阻害薬バロキサビルが承認されている。また、PA蛋白質とともにRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するPB1蛋白質を標的とするファビピラビルは、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して条件付きで承認されている。C型・D型インフルエンザウイルスはA型・B型インフルエンザウイルスと同様に人獣共通感染症を引き起こすと考えられているが、抗インフルエンザ薬感受性に関する解析は世界的にもほとんど行われておらず、C型およびD型インフルエンザウイルスに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する情報は極めて限定的である。そこで本研究では、C型・D型インフルエンザウイルスの抗インフルエンザ薬感受性試験系を新たに確立し、代表株に対する国内承認薬の有効性を評価した。

### B. 研究方法

C型・D型インフルエンザウイルスはNA蛋白質を持たないため、NA阻害薬は無効である。

一方、RNA依存性RNAポリメラーゼは、A型・B型・C型・D型インフルエンザウイルス間で高度に保存されており、RNAポリメラーゼ阻害薬バロキサビルおよびファビピラビルは、C型・D型インフルエンザウイルスに対しても有効であると考えられる。そこで本研究では、C型・D型インフルエンザウイルスを対象として、A型・B型インフルエンザウイルスと同様のFocus reduction assayを確立し、6系統 (C/Taylor、C/Yamagata、C/Sao Paulo、C/Aichi、C/Kanagawa、C/Mississippi) のC型インフルエンザウイルスおよび4系統 (D/OK、D/660、D/Yama2016、D/Yama2019) のD型インフルエンザウイルスの代表株について、バロキサビルおよびファビピラビルに対する感受性試験を実施し、IC<sub>50</sub>値を算出した。

(倫理面への配慮)

該当なし

### C. 研究結果

解析したすべてのC型・D型インフルエンザウイルス分離株は、バロキサビルおよびファビピラビルに対してA型・B型インフルエンザウイルスと同様のIC<sub>50</sub>値を示した。これらの結果から、両薬剤がC型・およびD型インフルエンザウイルスに対しても有効である可能性が示唆された。



## D. 研究発表

### 1. 論文発表

- Takashita E, Murakami S, Matsuzaki Y, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Katayama M, Mizuta K, Nishimura H, Watanabe S, Horimoto T, Hasegawa H. Antiviral Susceptibilities of Distinct Lineages of Influenza C and D Viruses. *Viruses*. 2023 Jan 15;15(1):244. doi: 10.3390/v15010244.
- Takashita E, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y. Are twindemics occurring? *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jan;17(1): e13090. doi: 10.1111/irv.13090.
- Takashita E. Assays for Determining the Sialidase Activity of Influenza Viruses and Monitoring Influenza Virus Susceptibility to Neuraminidase Inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2022; 2556:287-302. doi:10.1007/978-1-0716-2635-1\_19.
- Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Presser LD, Patel MC, Huang W, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rattigan A, Brown SK, Samaan M, Subbarao K, Wong S, Wang D, Webby RJ, Yen HL, Zhang W, Meijer A, Gubareva LV. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020. *Antiviral Res*. 2022 Apr; 200:105281. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105281.

### 2. 学会発表

- 高下恵美。COVID-19 流行下における小児のライノウイルス感染リスクの上昇。第 125 回日本小児科学会学術集会。2022 年 4 月。福島。
- 川上千春、清水耕平、小澤広規、宇宿秀三、大久保一郎、高下恵美、藤崎誠一郎、岸田典子、中村一哉、渡邊真治。2021/22 シーズンに横浜市で分離した AH3 インフルエンザウイルスの解析。第 35 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム。2022 年 7 月。Web。
- Emi Takashita, Noriko Kinoshita, Seiya Yamayoshi, Yuko Sakai-Tagawa, Seiichiro Fujisaki, Mutsumi Ito, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Shiho Chiba, Peter Halfmann, Hiroyuki Nagai, Makoto Saito, Eisuke Adachi,

David Sullivan, Andrew Pekosz, Shinji Watanabe, Kenji Maeda, Masaki Imai, Hiroshi Yotsuyanagi, Hiroaki Mitsuya, Norio Ohmagari, Makoto Takeda, Hideki Hasegawa, Yoshihiro Kawaoka. Efficacy of therapeutic monoclonal antibodies and antiviral drugs against SARS-CoV-2 variants. *OPTIONS XI for the Control of Influenza*. 2022 年 9 月。Belfast, UK.

- 高下恵美。SARS-CoV-2 に対する COVID-19 治療薬の効果について。第 89 回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部秋季学術講演会。2022 年 10 月。Web。
- 高下恵美。新型コロナウイルス感染症治療薬の効果。第 69 回日本ウイルス学会学術集会。2022 年 11 月。長崎。
- Emi Takashita. SARS-CoV-2 resistance to antibodies and protease inhibitors. The 2nd isirv Antiviral Group Webinar Series. 2023 年 1 月。Web。

## E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## F. 健康危険情報

なし

## A(H1N1)pdm09 および B 型インフルエンザウイルスの 赤血球凝集阻止試験をもちいた抗原性解析

研究分担者 岸田典子

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・主任研究官

### 研究要旨

A(H1N1)pdm09 および B 型の 2023/24 シーズンインフルエンザワクチン株の選定を行うことを目的とし 2022 年 4 月から 2023 年 1 月までにシーズンに海外及び国内から収集した A(H1N1)pdm09 および B Victoria 系統分離株の抗原性解析をフェレット感染血清と 2022/23 シーズンワクチン接種者血清を用いて赤血球凝集阻止試験により実施した。解析した A(H1N1)pdm09 分離株（全て遺伝子グループ 5a.2a）は 2022/23 シーズンワクチン WHO 推奨株（5a.2）のフェレット感染血清とよく反応したが、ワクチン接種者血清を用いた解析により 5a.2 のグループのウイルスの抗原性は 5a.2a や 5a.2a.1 ウイルスと異なることが明らかとなった。B 型については解析した分離株（全て遺伝子グループ 1A.3a.2）は 2022/23 シーズンワクチン WHO 推奨株（1A.3a.2）のフェレット感染血清とよく反応した。ワクチン接種者血清も 1A.3a.2 ウイルスとよく反応した。WHO は 2023/24 シーズン Egg-based Vaccine 推奨株を、A(H1N1)pdm09 については 5a.2a.1 グループの A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 類似株に変更し、B Victoria 系統については前シーズンから変更せず 1A.3a.2 グループの B/Austria/1359417/2021 類似株とした。

### A. 研究目的

インフルエンザウイルスは頻繁に遺伝子変異し、それにもなると抗原性が変化するため、ワクチン株は毎年見直す必要がある。本研究課題では、国内外の A(H1N1)pdm09 および B 型の分離株について、赤血球凝集阻止 (HI) 試験を用いた抗原性解析を行い、その情報にもとづいて適切な季節性インフルエンザワクチン株の選定を行うことを目的とする。

### B. 研究方法

2022 年 4 月から 2023 年 1 月までにネパールとラオスで採取された臨床検体から分離した株および国内分離株の A(H1N1)pdm09 と B Victoria 系統のインフルエンザウイルスについて、フェレット感染血清をもちいた HI 試験による抗原性解析を行った。さらに 2022/23 シーズンの国内・海外のワクチン接種者血清と A(H1N1)pdm09 と B Victoria 系統の流行株との反応性を HI 試験により調べた。

（倫理面への配慮）

該当なし

### C. 研究結果

**A(H1N1)pdm09**：解析した A(H1N1)pdm09 は、全て HA 上に N156K, L161I, A186T, Q189E を持つ 5a.2a ウイルスであった。A186T, Q189E を持たない 5a.2 のグループに属する 2022/23 シーズンのワクチン製造株の A/Victoria/1/2020 (IVR-217) (H1N1)pdm09 およびそのオリジナル株の A/Victoria/2570/2019 のフェレット感染血清との反応性をみると、2022/23 シーズン分離株はいずれの血清ともよく反応し、ワクチン類似株であった。2022/23 シーズンワクチン接種者血清を用いた解析では、成人層は 2022 南半球ワクチン株 5a.2a の A/Sydney/5/2021 株とよく反応したが、高齢者層は反応性が低下した。海外のワクチン接種者の血清は高齢者層だけでなく成人層も低下する傾向にあった。N156K, L161I, A186T, Q189E, P137S, K142R を持つ 5a.2a.1 のウイルス A/Norway/25089/2022 とは成人層、高齢者層ともに反応性が大きく低下した。成人層、高齢者層とも 2020/21 シーズンワクチン株 5a.1 グループのウイルスともよく反応したが、海外のワクチン接種者血清のうち小児の血清では、5a.1 のウイルスに対して低い反応性を示した。

**B Victoria 系統**：フェレット血清を用いて HI 試験により抗原性解析をしたいずれの株（1A.3a.2 の遺伝子クレード）も、2022/23 シーズンのワクチン株

のオリジナル株である B/Austria/1359417/2021 細胞分離株 (1A.3a.2) のフェレット血清とはよく反応した。しかしながら、ワクチン製造株の B/Austria/1359417/2021 (BVR-26) のフェレット感染血清とは反応性が低下する株が多かった。2023 年 2 月時点ではほとんど流行していない 1A.3 に属する 2021/22 シーズン WHO ワクチン推奨株 (B/Washington/02/2019) や、1 A.3a.1 に属するウイルスのフェレット感染血清にも低い反応性を示した。ワクチン接種者血清は B/Austria/1359417/2021 細胞分離株 (1A.3a.2) とよく反応した。以上の結果は WHO の 2023 年北半球ワクチン選定会議及び国内ワクチン選定会議に情報提供された。

#### **D. 研究発表**

論文発表

IASR Vol. 43 p247-252: 2022 年 11 月号 2021/22 シーズンのインフルエンザ分離株の解析 岸田典子、中村一哉、藤崎誠一郎、高下恵美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、桑原朋子、白倉雅之、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、インフルエンザ株サーベイランスグループ

#### **E. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

#### **F. 健康危険情報**

なし

## 粒子凝集/凝集阻止試験による新型コロナウイルス抗原性解析

研究分担者 中村一哉

国立感染症研究所・インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター・主任研究官

### 研究要旨

2019年に出現した新型コロナウイルス（SARS-CoV2）は世界的な感染拡大を引き起こしたのち、変異によって性状を変化させながら各地での流行を続けている。SARS-CoV2 感染対策の一環としてワクチン接種が普及しているがワクチンの有効性はワクチン抗原と野外流行株の抗原性が合致することで担保されるため、野外株の抗原性状変化は常に懸念、注視されている。本研究では、粒子凝集・凝集阻止試験を応用した SARS-CoV2 抗原性解析法を樹立した。この新規手法によって出現当初の株と最近の主流行のオミクロン系統株との抗原性差異が明確に認められた。SARS-CoV2 野外流行株の抗原性状把握に際しての本手法を用いた分離株抗原性解析の有用性が示唆された。

### A. 研究目的

2019年に出現した新型コロナウイルス(SARS-CoV2)は世界的な感染拡大を引き起こしたのち、変異によって性状を変化させながら各地での流行を続けている。SARS-CoV2 感染対策の一環としてワクチン接種が普及しているがワクチンの有効性はワクチン抗原と野外流行株の抗原性が合致することで担保されるため、野外株の抗原性状変化は常に懸念、注視されている。現在野外流行株の抗原性状の把握は主に交差中和試験を応用した抗原性解析法により行われているが、この手法は時間的・人的負担が大きく、抗原性解析手法の改良・開発が求められている。本研究では、SARS-CoV2 の感染受容体分子であるヒトアンギオテンシン変換酵素 (hACE2) を吸着させた人工微粒子を作出し、ウイルスによる粒子凝集活性を利用して粒子凝集 (particle agglutination, PA)・凝集阻止 (particle agglutination-inhibition, PAI) 試験を樹立した。この PA/PAI 試験を応用した SARS-CoV2 抗原性解析法の有用性を検討し、出現当初の株と以降に出現した変異株群との抗原性差異を明確

に示した。

### B. 研究方法

#### 1) 供試ウイルス株

国立感染症研究所で入手した出現初期株および各変異系統（アルファ、ベータ、デルタ、カッパ、オミクロン）株を TMPRSS2 発現 VeroE6 細胞で継代増殖したものをを用いた。各供試ウイルスの感染力価の測定は TCID<sub>50</sub> 試験により行った。

#### 2) ACE2 吸着人口微粒子の作製

粒子径の異なる (0.2、0.8、9.8  $\mu\text{m}$ ) 複数種の人口微粒子（ビーズ）について、組替え発現後精製した hACE2 を一定条件下で吸着させた。作製したビーズの懸濁液を濃度 0.003 から 0.8% で調製したものをそれぞれを 96 穴プレートに分注した。ウイルス液混合・非混合下で一定時間経過後のビーズの凝集像ないし沈降像を観察し、視認性の良否に基づき PA/PAI 試験実施に至適なビーズ径、ビーズ液懸濁濃度および静置反応時間を決定した。

#### 3) PA 試験

96 穴プレート上で各供試ウイルス 50  $\mu\text{L}$ /ウェルの 2 倍階段希釈列を作製し、ウイルス液と

等量のビーズ懸濁液を各ウェルに添加した。沈降像対照としてウイルス液に替えて希釈液を添加混合したウェルを設定した。一晚静置後、ビーズの完全凝集像を示すウイルス希釈倍数に基づいて供試ウイルスの凝集力価 (PA 価) を算出した。

#### 4) ハムスター抗血清

5 週齢のシリアンハムスターに各種供試ウイルスそれぞれを  $10^3$  TCID<sub>50</sub>/匹、鼻腔内接種により感染させた。感染後 1 4-1 6 日に麻酔下で全採血し、定法に従い血清分離を行った。得られた抗血清は 5 6 °C 3 6 分の非動化处理ののち、PAI 試験の被験抗血清として使用した。

#### 5) PAI 試験

被験抗血清の使用にあたり抗血清中成分によるビーズの非特異凝集が生じないことを事前に確認した。9 6 穴プレート上で各被験抗血清 25 μL/ウェルの 2 倍階段希釈列を作製し、4 PAI/25 μL に調製した供試ウイルス液を等量混合した。1 時間静置により抗血清とウイルスを反応させたウェルにビーズ懸濁液 50 μL/ウェル量添加した。沈降像対照として抗血清もウイルス液も加えていないウェル、凝集像対照として抗血清は加えずウイルス液を加えたウェルを設定した。一晚静置後、ウイルスによるビーズ凝集の完全阻止像を示す抗血清希釈倍数に基づいて被験抗血清の凝集阻止力価 (PAI 価) を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究において、SARS-CoV2 の取扱いについては国立感染症研究所病原体等安全管理規定に従い、病原体取扱申請を行い承認を得た。動物 (ハムスター) 抗血清作製にかかる動物実験倫理に関しては、国立感染症研究所動物実験委員会の審査を経て承認を受けた。

### C. 研究結果

#### 1) ACE2 吸着人口微粒子作製と懸濁液調製

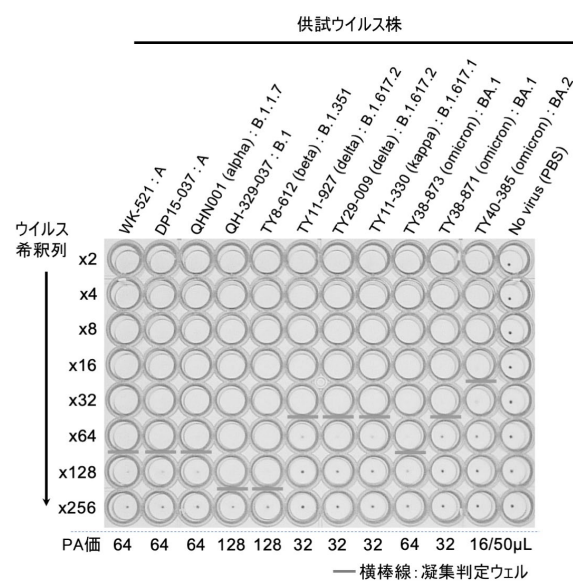
予備検討試験の結果、0.8 μm 径ビーズ懸濁

液を最終濃度 0.005% で使用した場合に明瞭な沈降・凝集像が観察され、ウイルスによる凝集感度も高かった。以降の PA および PAI 試験においてはこの条件で調製したビーズ懸濁液を用いることとした。

#### 2) PA 試験

ウイルス液とビーズ懸濁液を混合後一晚静置した PA 試験プレートの一例を示す (図 1)。

図 1 PA 試験プレートの一例



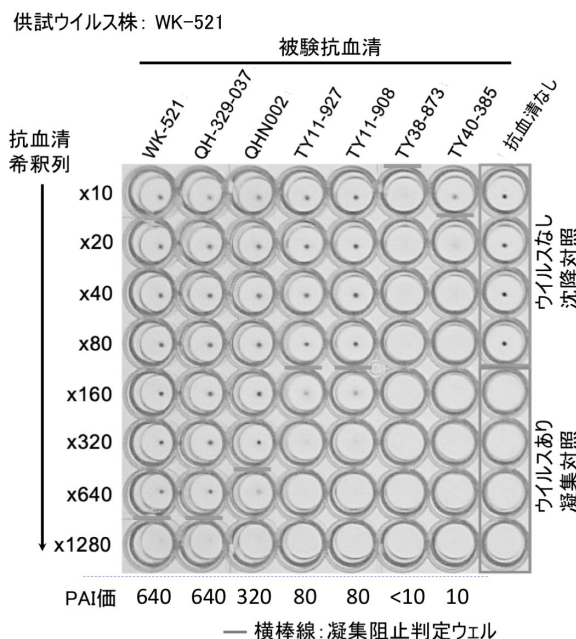
右端列の沈降像対照列およびウイルスの希釈倍数の高いウェルで認められる点状物が凝集していないビーズが沈降してできたものである。ウイルスの希釈倍数が低いウェルではウイルスにより凝集したビーズが膜様浮遊物を形成し、点状沈降像は認められない。この添乗物が一切認められない状態を完全凝集と定義し、完全凝集が認められる最大希釈倍数をもって供試ウイルスの PA 価とする (図 1 中の横棒線)。左端 WK-521 株のウイルス希釈列において完全凝集像が 6 4 倍希釈されたウイルス液とビーズ懸濁液が混合されたウェルで観察されており、この場合 WK-521 株の PA 価は 6 4 と判定される。他の供試ウイルス株の PA 価も同様に判定した。

#### 3) PAI 試験

被験抗血清希釈列と供試ウイルスを混合後、ビーズ懸濁液を添加、一晚静置後の PAI 試験プ

プレート上の1例を図2に示す。

図2 PAI試験プレートの一例



この試験プレートでは供試ウイルスWK-521株と各被験抗血清との反応性が評価できる。左端列のWK-521抗WK-521血清を例にした場合、血清希釈倍数の低い(血清濃度が高い)ウェルでは供試ウイルスと抗血清が反応し、ウイルスによるビーズ凝集活性が阻害された結果、ビーズの沈降像が明瞭に認められる(凝集阻止)。抗血清希釈倍数が高い(x1280)ウェルにおいては抗血清とウイルスの反応が十分ではなくウイルスによるビーズ凝集が生じた結果、凝集像が観察される。凝集の完全阻止が認められる最大血清希釈倍数に基づいてPAI値が判定され、抗WK-521血清のWK-521株に対するPAI値は640である。図中の各被験抗血清のWK-521に対するPAI値は同様に判定された。また、抗WK-521血清はWK-521株をハムスターに感染させて作製されたものであり、このように血清作製用抗原と供試ウイルスが一致している場合のPAI値は相同PAI値と定義され、通常高い値を示す。左2列目の抗QH-329-037血清は供試ウイルスWK-521株に対して、相同PAI値と同等のPAI値を示していることから、WK-521株に対しての交差反応性が高い、すなわち両株間で抗原性が類似していると解釈される。一方で抗TY38-873血

清あるいは抗TY40-385血清(プレート左から6、7番目の希釈列)は供試ウイルスWK-521株に対して低いPAI値を示している。これは両血清がWK-521株との交差反応性に乏しく株間での抗原性が大きく異なっていると解釈される。

#### 4) PAI試験を用いたウイルス抗原性解析

前項のPAI試験を複数のウイルス株と抗血清の組み合わせで実施し、供試ウイルス株の抗原性評価を行い表1に結果をまとめた。

表1 PAI試験による抗原性解析結果

抗血清 抗原	WK-521 A	QH-329-037 B.1	QHN002 Alpha B.1.1.7	TY11-927 Delta B.1.617.2	TY11-908 Delta B.1.617.2	TY38-873 Omicron BA.1	TY40-385 Omicron BA.2
WK-521 A	<b>640</b>	640	320	80	80	<10	10
DP15-037 A	<b>640</b>	640	320	80	80	<10	10
QH-329-037 B.1	640	<b>640</b>	640	160	160	<10	10
QHN001 Alpha B.1.1.7	640	640	<b>640</b>	80	80	<10	10
TY8-612 Beta B.1.351	80	320	320	<10	20	<10	10
TY11-927 Delta B.1.617.2	320	320	160	<b>160</b>	<b>160</b>	<10	<10
TY29-009 Delta B.1.617.2	160	160	160	<b>80</b>	<b>80</b>	<10	<10
TY11-330 Kappa B.1.617.1	320	320	160	80	40	<10	<10
TY38-873 Omicron BA.1	10	<10	<10	<10	<10	<b>160</b>	40
TY38-871 Omicron BA.1	<10	<10	<10	<10	<10	<b>80</b>	40
TY40-385 Omicron BA.2	20	40	40	<10	<10	10	<b>160</b>

太字斜体: 相同PAI値

抗WK-521血清はTY38-873、TY38-871、TY40-385株に対して低いPAI値を示した。抗TY38-873血清、抗TY40-385血清のWK-521株に対するPAI値はそれぞれの相同PAI値に比して低く、株間の抗原性差異が明瞭に認められた。WK-521はSARS-CoV2出現初期の分離株であり、TY38-873、TY38-871、TY40-385株はオミクロン系統株であることから、オミクロン系統株は出現初期の分離株から抗原性が大きく変化していることが確認できた。アルファ系統株は初期分離株からあまり抗原性が変化しておらず、ベータ、デルタ系統株に抗原性変化の傾向が認められている。またオミクロン系統株間でもBA.1グループのTY38-873株とBA.2グループのTY40-385株で互いに相同PAI値からの低値を示しており、BA.1グループ株とBA.2グループ株で抗原性変

化が生じていることが示唆された。

ここまでの結果から、PA/PAI 試験を用いた分離株の抗原性評価の有用性が示唆された。

#### **D. 研究発表**

##### 1. 論文発表

J. Kobayashi, S. Matsuyama, M. Shirakura, T. Arita, Y. Suzuki, H. Asanuma, S. Watanabe, H. Hasegawa, K. Nakamura.

“Use of the particle agglutination/particle agglutination-inhibition test for antigenic analysis of SARS-CoV-2” *Influenza Other Respir Viruses*,17(2):e13093, 2023.  
doi: 10.1111/irv.13093.

##### 2. 学会発表

S. Watanabe, N. Kishida, S. Fujisaki, K. Nakamura, M. Shirakura, E. Takashita, A. Sato, M. Akimoto, H. Miura, H. Morita, H. Sugawara, H. Hasegawa, The Influenza Surveillance Group of Japan.

“Characterizations of circulating influenza viruses in the 2021/22 season and selection of vaccine viruses for the 2022/23 season.”  
第 69 回日本ウイルス学会学術集会 2022 年 11 月

#### **E. 知的財産権の出願・登録状況**

中村一哉、小林淳、松山州徳

「微粒子の凝集反応または凝集阻害反応を用いたウイルスの力価の判定方法、およびウイルス分離株の抗原性解析法」

「特願 2022-153084」2022 年 9 月 6 日出願

#### **F. 健康危険情報**

なし

## インフルエンザウイルス分離株についての遺伝子解析

研究分担者 藤崎 誠一郎

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・主任研究官

### 研究要旨

2021/22, 2022/23 シーズンのインフルエンザウイルス分離株について遺伝子解析を実施した。A(H1N1)pdm09 ウイルスは全て 6B. 1A. 5a. 2a サブクレードに属した。A(H3N2) ウイルスはクレード 2 内のサブクレード 2a, 2b に派生した複数の集団に属した。B 型では、Victoria 系統は全てクレード 1A. 3a. 2 に属した。Yamagata 系統は検出されていない。過去 2 シーズンに比べ流行は徐々に増加し、遺伝子的に変異の蓄積が継続していることから、ウイルス伝播の動向に注意が必要である。

### A. 研究目的

国内外から流行株を収集し、それらの遺伝子配列に基づいた進化系統樹解析、抗原性および薬剤耐性アミノ酸の検出を行う。これらの結果から、特定のアミノ酸が抗原性や薬剤耐性に与える影響を解析し次シーズンの流行予測および適切なワクチン株の選定に役立てる。

### B. 研究方法

2021/22, 2022/23 シーズンに国内および海外（ラオス、ミャンマー、ネパール、モンゴル、台湾）から収集した分離株または臨床検体について遺伝子配列を決定し、アミノ酸解析、遺伝子系統樹解析を実施した。具体的には、2021/22 シーズンには A(H1N1)pdm09 を 14、A(H3N2) を 65 株、B 型を 27 株、2022/23 シーズンには A(H1N1)pdm09 を 2、A(H3N2) を 98、B 型を 25、解析を行った（2023 年 3 月時点）。またデータベース GISAID から海外のインフルエンザウイルス塩基配列を入手し解析に用いた。

（倫理面への配慮）

なし

### C. 研究結果

A(H1N1)pdm09 ウイルス：近年の流行株は HA 遺伝子系統樹内の 6B. 1A. 5a（アミノ酸置換 N129D, T185I）に属し、6B. 1A. 5a は更に

6B. 1A. 5a. 1（D187A, Q189E）と 6B. 1A. 5a. 2（K130N, N156K, L161I, V250A, E506D）（代表株 A/Victoria/1/2020）に分岐している。また 6B. 1A. 5a. 2 内では、6B. 1A. 5a. 2a（K54Q, A186T, Q189E, R259K, K308R）が、そして更に 6B. 1A. 5a. 2a. 1（P137S, K142R, E224A, D260E, T277A, E356D, I418V, N451H）のサブクレードが派生し、これらが流行の中心となっている。解析した株はいずれも 6B. 1A. 5a. 2 に属したが、共通アミノ酸置換として 1. D94N、2. A48P、3. I418V を持つ 3 グループに分かれており、HA 遺伝子の多様化が示唆された。NA タンパク質に H275Y を有するオセルタミビル耐性株の流行は確認されていない。

A(H3N2) ウイルス：最近の流行株は、HA 遺伝子系統樹上のクレード 3C. 2a1b. 2a（K83E, Y94N, T131K, I522M, V529I）内に属している。3C. 2a1b. 2a 内には 3C. 2a1b. 2a. 1（F193S, Y195F, G186S, S198P）および 3C. 2a1b. 2a. 2（F193S, Y195F, Y159N, T160I, L164Q, G186D, D190N）が派生している。流行の中心である 3C. 2a1b. 2a. 2 内では更に、3C. 2a1b. 2a. 2a（H156S）（省略名：2a、代表株 A/Darwin/9/2021）、3C. 2a1b. 2a. 2b（E50K, F79V, I140K）（省略名：2b）、3C. 2a1b. 2a. 2c（S205F, A212T）、3C. 2a1b. 2a. 2d（G62R, H156Q, S199）が分岐し



ている。また 2a 内には 2a.1 (D53G, D104G, K276R), 2a.1a (2a.1 + L157I, S262N), 2a.1b (2a.1 + I140K, R299K), 2a.2 (2a + I25V, D53G, R201K, S219Y), 2a.3 (2a + D53N, N96S, I192F, N378S) , 2a.3a (2a.3 + E50K), 2a.3a.1 (2a.3a + I140K, I223V), 2a.3b (2a.3 + I140M) が出現しており遺伝子的に多様化が進んでいる。国内流行株では、2022 年 7~8 月は 2a 内で D53N, P289S, R307K を持つウイルスが主流であったが、2022 年 9 月以降は 2a.3a (39.7%)、2a.3a.1 (16.4%)、2b (26.0%) に属するウイルスが主流となっている。

B 型ウイルス : HA 遺伝子系統樹上のクレード V1A.3 [K136E+3 アミノ酸欠損 (162~164 番アミノ酸)] 内に V1A.3a (G184E, N197D, R279K) が派生し、さらに V1A.3a.1 (V220M, P241Q) および V1A.3a.2 (A127T, P144L, K203R、代表株 B/Austria/1359417/2021) が分岐している。解析株は全て V1A.3a.2 に属し、D197E または A202V を有するグループに属した。

#### **D. 研究発表**

論文発表

Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Presser LD, Patel MC, Huang W, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rattigan A, Brown SK, Samaan M, Subbarao K, Wong S, Wang D, Webby RJ, Yen HL, Zhang W, Meijer A, Gubareva LV.

Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020. Antiviral Res. 2022 Apr; 200:105281.

#### **E. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

#### **F. 健康危険情報**

該当なし

## 高病原性鳥インフルエンザウイルスの性状解析に関する研究

研究分担者 白倉 雅之

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・主任研究官

### 研究要旨

現在、主に中国、東南アジアにおいて高い致死率を伴う高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルスのヒト感染例が、未だ絶えず報告されている。このような背景から、迅速かつ的確にウイルスの詳細な性状解析を実施し、ヒトへの感染リスク評価を実施することは、重要な意義を持つと考えられる。本研究では、2021/22 シーズンに国内において家禽、野鳥及びキタキツネから分離された H5N1 及び H5N8 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルス株を受入れ、遺伝子解析及びフェレット抗血清を用いた HI 試験による抗原性解析を実施した。遺伝子解析の結果、国内分離株は欧州において分離されている株と類似しており、H5 HA clade 2.3.4.4b に属した。抗原性解析の結果、現行のワクチン製造候補株である IDCDC-RG71A (A/Astrakhan/3212/2020) 株に大半の株は良く反応した。高病原性鳥インフルエンザウイルスによるヒト感染例は、未だ絶えず報告されていることから、今後も継続的なグローバルサーベイランスの実施が必要であると考えられる。

### A. 研究目的

現在、主に中国、東南アジアでは高い致死率を伴う高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) ウイルスのヒト感染例が、未だ絶えず報告されている。世界保健機関 (WHO) の報告によれば、2023 年 1 月 5 日現在、18 カ国で、868 例の感染者数が確認され、そのうち 457 名が死亡している。さらに、鳥インフルエンザ A (H5N6) ウイルスが我が国をはじめ、中国、台湾、韓国などのアジア諸国、またヨーロッパにまで拡大し、中国においてヒト感染事例が報告されている。これらのウイルスがヒトからヒトへ容易に伝播可能なウイルスに変異し、新型インフルエンザの出現が危惧されている。

2021/22 シーズン、国内において、初めて哺乳動物から高病原性鳥インフルエンザウイルスが検出された。さらに、ヨーロッパ諸国、北米においても哺乳動物から H5N1 ウイルスの感染事例が報告されている。

このような背景から、本研究では、鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染リスク評価実験として、分与された高病原性鳥インフルエンザウイルスの遺伝子解析及び抗原性解析を実施した。

### B. 研究方法

1) ウイルス：  
A/chicken/Akita/7C/2021 (H5N8; 秋田ニワトリ株)、A/chicken/Kagoshima/21A6T/2021 (H5N1;

鹿児島ニワトリ株)、A/hooded crane/Kagoshima/KU-5T/2021 (H5N8; 鹿児島ナベヅル株)、A/white-tailed eagle/Hokkaido/22-RU-WTE-2/2022 (H5N1; 北海道オジロワシ株)、A/crow/Hokkaido/0103B065/2022 (H5N1; 北海道カラス株)、A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1; 北海道キタキツネ株)

上記に記載したウイルス株を発育鶏卵を用いて増殖させ、七面鳥赤血球 (TRBC) を用いて赤血球凝集 (HA) 価を測定し、ワーキングストックを作製した。

2) 全ゲノム解析：ウイルス全ゲノム解析は、次世代シーケンサーを使用して行った。ウイルス培養液から QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN) を用いて RNA を抽出した。抽出した RNA を Multi-segment RT-PCR により増幅後、NEBNext Ultra DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs) を使用して DNA ライブラリーを調製後、MiSeq (Illumina) にて解析した。得られた塩基配列は、CLC Genomics Workbench を使用して、リファレンス配列との Assemble を行い、コンセンサス配列の作成と変異解析を行った。

3) HI 試験：七面鳥赤血球 (TRBC) を用いて定法に基づいて行った。

(倫理面への配慮)

該当なし

### C. 研究結果

2021/22 シーズンに国内において分離された H5N8 及び H5N1 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスを受け入れ、遺伝子解析及び抗原性解析を行った。遺伝子解析の結果、分与されたすべての国内分離株は、H5 Clade 2.3.4.4b に属することが分かった。また、これらのウイルス株の HA 遺伝子は、欧州各国において分離報告された株と類似していた。抗原性解析の結果、同クレードのワクチン製造候補株である IDCDC-RG71A (A/Astrakhan/3212/2020) 株のフェレット抗血清に良く反応した。しかしながら、鹿児島ニワトリ H5N1 株は、IDCDC-RG71A 株と抗原性が異なり、ホモ価と比較して、16 倍差であった。

さらに、秋田 H5N8 株、鹿児島ニワトリ H5N1 株及び北海道キタキツネ H5N1 株のフェレット抗血清を作製し、受入株との反応性を調べた。その結果、秋田株に対するフェレット抗血清は、鹿児島ニワトリ H5N1 株にあまり反応しなかった。しかし、鹿児島ニワトリ H5N1 株及び北海道キタキツネ H5N1 株に対するフェレット抗血清は、受入株と良く反応した。

### D. 研究発表

なし

### E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### F. 健康危険情報

なし

## 呼吸器系ウイルス性感染症のサーベイランス体制基盤の構築

研究分担者 高山 郁代

国立感染症研究所 インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター・主任研究官

研究協力者 富田有里子

国立感染症研究所 インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター・主任研究官

### 研究要旨

日本では全国的な呼吸器系ウイルスの流行状況を把握する体制がまだ整備されていない。本研究では、インフルエンザ様症状を呈する患者を対象とした病原体サーベイランスをパイロット研究として年間を通じて実施した。結果、インフルエンザ様症状を呈する患者数や病原体の陽性率の変遷を把握することができ、監視を強化する必要のある病原体を迅速に察知できると考えられた。今後、サーベイランス拠点を拡大し継続実施することで、より精度の高い病原体の流行状況の把握が出来ると考えられる。

### A. 研究目的

日本では、季節性インフルエンザウイルスに対する全国的なサーベイランス体制は整っているものの、他の呼吸器系ウイルスの流行状況を把握する体制は整備されていない。新型コロナウイルスの発生以降、呼吸器感染症の重要性は一層高まっていて、呼吸器系ウイルス性感染症のサーベイランス体制基盤の構築が急がれている。本研究では、パイロットとして病原体の検出率が把握できるインフルエンザ様症状 (ILI) を呈する患者を対象とした病原体サーベイランスを年間を通じて実施し、その解析結果から、今後全国的なサーベイランス体制を構築する際の対象病原体、集積する情報の種類、対象年齢層などを検討した。

### B. 研究方法

国立病院機構三重病院、三重県保健環境研究所ならびに協力病院において、ILI を呈した患者から鼻咽頭拭い液もしくは鼻汁を採取した。採取後の臨床検体は、凍結状態で国立感染症研究所に送付され、核酸抽出ならびにリアルタイム PCR 法による病原体検出検査を実施した。検査した病原体は全 24 種類で、SARS-CoV-2 は既報の方法 (K. Shirato et al. JJID 2020;73(4):304-307) を用い、その他の病原体は FTD Respiratory pathogens 21 plus (Siemens Healthineers) を用いたマルチプレックス PCR により検出した。検査した病原体の種類は、SARS-CoV-2、インフルエンザウイル

ス (A 型 (FLUA)、B 型 (FLUB)、A(H1N1)pdm09 亜型 (A/H1N1pdm))、ヒトコロナウイルス (HCoV) (229E、NL63、HKU1、OC43)、ヒトパラインフルエンザウイルス (1 型、2 型、3 型、4 型)、RS ウイルス A/B 型 (RSV)、ヒトメタニューモウイルス A/B 型 (HMPV)、ヒトボカウイルス (HBoV)、ヒトライノウイルス (HRV)、ヒトパレコウイルス (HPeV)、エンテロウイルス (EV)、ヒトアデノウイルス (HAdV)、肺炎マイコプラズマ (M.pneum)、肺炎クラミジア (C.pneum)、黄色ブドウ球菌 (S.aureus)、肺炎球菌 (S.pneum)、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) である。

患者情報も合わせて集積し、2 群間の比較はカイ二乗検定もしくは Fisher の正確確率検定で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所の人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け実施した。

### C. 研究結果

2022 年 1 月から 2023 年 1 月までに採取された 1004 検体を受入れた。現時点で 2022 年 11 月までに採取された 879 検体について病原体検出検査を実施し、そのうち、867 検体で検査結果が有効となった。867 検体の患者ならびに検体情報については、表 1 にまとめた。今回検査した 24 病原体がいずれも検出されなかつ

た検体が 110 検体 (12.7%) あった。一方、2 ウイルス以上のウイルスの重複検出が見られた検体が 184 検体 (21.2%) あった。また、患者情報は 649 検体に対して回収でき、全体の半数以上が 5 歳未満の患者検体であった。

検体採取月ごとの検査数と各病原体の検出数は、表 2 の通りとなった。今回検査した病原体のうち、FLUA、FLUB、A/H1N1pdm、HCoV 229E、HPIV2、M.pneum、C.pneum、Hib は期間中に 1 回も検出されなかった。検査数は、2022 年 7~8 月に多くなったが、この期間は RSV、SARS-CoV-2、HPIV1、HBoV の検出数が増加していた。検体採取月ごとの検査数と全期間を通じた検出数が多かった上位 5 ウイルスの陽性率との関係は、図 1 の通りとなった。検査数が多かった 2022 年 7~8 月は、RSV の陽性率の急上昇が見られた。また、最も検出数が多い HRV の陽性率は、春と秋の 2 回上昇が見られ、HMPV は RSV や SARS-CoV-2 の陽性率が下降し始めた秋以降に上昇が見られた。

次に、患者の年齢グループ別のウイルス検出数を解析した。患者を 2 歳未満、2 歳以上 15 歳未満の 2 群に分け、各ウイルスの検出数が群間で差があるか検討した結果が表 3 である。HRV、HPIV1、HBoV、RSV の 4 ウイルスで 2 歳以上 15 歳未満の群と比較し、2 歳未満の群で有意に検出数が多かった ( $p<0.05$ )。

また、性別間でウイルス検出数に差が見られるか検討したところ (表 4)、HRV が男性で有意に検出数が多く ( $p=0.007$ )、HPeV が女性で有意に検出数が多かった ( $p=0.047$ )。

#### **D. 研究発表**

なし

#### **E. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

#### **F. 健康危険情報**

該当なし

表1. 患者ならびに検体情報

	n (%)
総数	867
検体種類	
鼻咽喉拭い液	834 (96.2)
鼻汁	33 (3.8)
検体あたり病原体検出数	
細菌を含む	
0	110 (12.7)
1病原体以上	757 (87.3)
ウイルスのみ	
0	242 (27.9)
1ウイルス	441 (50.9)
2ウイルス*	145 (16.7)
3ウイルス*	27 (3.1)
4ウイルス以上*	12 (1.4)
患者情報 n=649	
性別 (男性)	365 (56.2)
年齢, 中央値 (範囲)	2 (0-55)
2歳未満	277 (42.7)
2歳以上5歳未満	194 (29.9)
5歳以上15歳未満	119 (18.3)
15歳以上	59 (9.1)

\* ウイルスの重複検出は、HRVとEVの重複検出は含まない。  
(今回使用したキットでは、HRVとEVの重複検出がEV単独感染時でも見られるため)

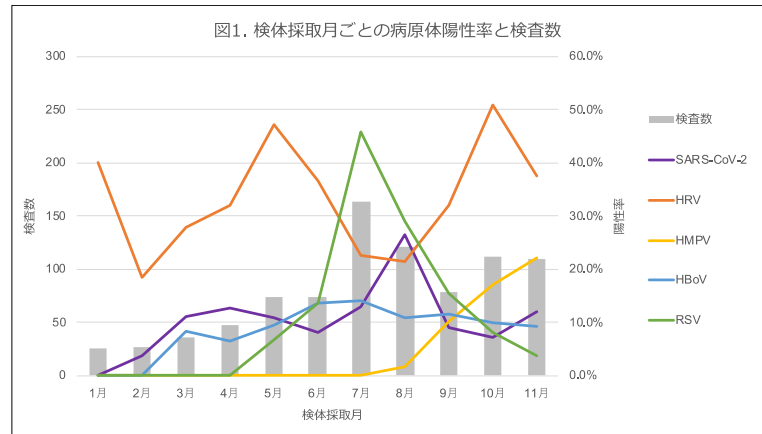


表2. 検体採取月ごとの病原体検出数

採取月	Viruses															Bacteria		検査数
	SARS-CoV-2	HRV	NL63	HCoV HKU1	OC43	HPIV3	HPIV4	HPIV1	HMPV	HBoV	RSV	HPeV	EV	HAdV	S. aureus	S. pneum		
1月	0	10	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1	0	2	7	7	25	
2月	1	5	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	10	6	27	
3月	4	10	0	4	1	2	3	2	0	3	0	0	2	3	13	12	36	
4月	6	15	0	2	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	13	14	47	
5月	8	35	1	4	0	1	0	0	0	7	5	0	2	7	27	26	74	
6月	6	27	0	5	2	1	3	2	0	10	10	0	1	4	22	35	74	
7月	21	37	0	0	0	3	2	14	0	23	75	0	3	9	48	68	164	
8月	32	26	0	0	0	2	0	13	2	13	35	0	5	1	43	43	121	
9月	7	25	0	0	0	1	0	4	8	9	12	8	8	4	30	35	78	
10月	8	57	0	0	0	3	2	5	19	11	9	11	16	4	42	43	112	
11月	13	41	0	0	0	6	1	1	24	10	4	4	11	10	41	39	109	
合計	106	288	2	16	3	21	15	42	53	89	150	24	48	48	296	328	867	

表3. 年齢グループ別ウイルス検出数

	2歳未満	2歳以上15歳未満	P value
HRV	100	88	0.038
RSV	73	59	0.029
HBoV	42	26	0.009
SARS-CoV-2	31	44	0.297
HAdV	21	13	0.075
HPIV1	11	25	0.042
EV	9	14	0.443
HCoV HKU1	8	7	0.616
HPIV3	5	7	0.777
HPIV4	5	7	0.777
HPeV	5	4	0.741
HMPV	3	7	0.349
HCoV NL63	0	2	0.501
HCoV OC43	0	3	0.252

表4. 性別ごとウイルス検出数

	男性	女性	P value
HRV	124	69	0.007
RSV	75	62	0.691
SARS-CoV-2	46	39	0.672
HBoV	34	34	0.273
HPIV1	22	14	0.544
HAdV	21	14	0.645
EV	16	7	0.19
HPIV4	9	3	0.246
HCoV HKU1	7	9	0.308
HPIV3	6	6	0.66
HMPV	4	6	0.346
HCoV OC43	2	1	1.000
HPeV	2	7	0.047
HCoV NL63	0	2	0.191

## 成人層および高齢者層に対する 2022-23 年季節性インフルエンザワクチン接種後の抗体価反応

研究分担者： 齋藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科・教授  
研究協力者： 渡辺明美、市川雄介、吉岡沙耶加、渡部久実（新潟大学）  
尾ヶ井マサヨ（女池南風苑・看護介護科長）、金沢宏（女池南風苑・施設長）

### 研究要旨

2022-2023 年シーズンの 4 価季節性インフルエンザワクチン接種による成人・高齢者の A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/山形系統、B/ビクトリア系統の抗原に対する免疫原性の調査を行った。成人層 94 名（平均年齢 44.4 歳）と、高齢者層 42 名（平均年齢 85.1 歳）のワクチン接種前後の抗体価を赤血球凝集阻止試験（HI 法）で測定し、ワクチン接種による変化を評価した。今シーズンは、A/H3N2、B/ビクトリア系統のワクチン株が昨シーズンから変更された。全体として A 型に対する反応性は低調であり、B 型に対する反応性の方が高かった。接種後の抗体価 40 倍以上の保有率をみると、EMA による国際基準（成人層：70%、高齢者層：60%）に対し、成人層では B/山形系統のみ 87.2%と基準を満たした。B/ビクトリア系統は 68.1%、A 型の 2 亜型は 20-30%台であった。高齢者層では B 型 2 系統で接種後抗体価 40 倍以上の保有率が基準となる 60%を上回った。しかし、A 型の 2 亜型については 20-30%台であった。本調査では、国内メーカー二社のワクチンを使用した。成人層、高齢者層ともに二社間で概ね差は無かった。接種後の副反応は、発赤、腫れ、痛みがそれぞれ成人層の 3 割から 5 割に認められた。高齢者層での出現率は成人層に比べ低かった。いずれも一過性であり、重篤な副反応はみられなかった。

### A. 研究目的

インフルエンザウイルスは、抗原性や型・亜型が年ごとに变化するため、インフルエンザワクチンと流行するインフルエンザの抗原性が一致しないことがしばしばある。このため、世界保健機関（WHO）が毎年次のシーズンに流行するウイルス株を予測しその情報をもとに、次のシーズンのインフルエンザのワクチン株が決定される。

わが国のインフルエンザのワクチンは、A/H1N1pdm09 および A/H3N2 に加え、B 型の山形系統とビクトリア系統とを含めた 4 価ワクチンが 2015-2016 年シーズンより導入されている。

近年は、世界的に B/山形系統の検出数が顕著に減じている状況ではあるが、引き続き 2022-23 年シーズンにおいても 4 価ワクチンが用いられている。2022-2023 年シーズンのわが国におけるインフルエンザワクチン株は、以下の通りである。

- \* A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217) (H1N1)
- \* A/ダーウィン/9/2021 (SAN-010) (H3N2)
- \* B/プーケット/3073/2013 (山形系統)
- \* B/オーストリア/1359417/2021 (BVR-26) (ビクトリア系統)

（下線は前年度から変更された株）

昨シーズンに比べ、A/H3N2、B/ビクトリア系

統のワクチン株が変更となった。

本調査では、高齢者施設の成人層(<65歳)および高齢者層(≥65歳)に対して、2022-2023年シーズンにおけるワクチン接種前後の抗体価の変化をHI法にて測定し、ワクチン接種後のHI抗体価の変化を評価した。さらに、国内の二社(デンカと阪大微研)の免疫原性についても調査した。

追加調査として、流行しているウイルスの亜型または系統を把握するため、全国の各地の医療機関に迅速診断キットを使ったインフルエンザの検体採取を依頼し、インフルエンザウイルスの分離・検出を試みた。

## B. 研究方法

新潟市内の高齢者施設のスタッフと入所者に対し、研究についてのインフォームドコンセントを得たうえで、年齢、昨シーズンのワクチン接種歴、インフルエンザの罹患歴について聴取した。2022年10~11月に、デンカ社製(デンカ)、または阪大微研会製(阪大微研)の2022-2023年シーズンHAインフルエンザワクチン(4価)を用法に基づき、皮下接種した。接種前と接種3-4週間後の2回、採血した。

血清は採血後すぐに血清分離し、抗体価検査を行うまで-20℃にて新潟大学で保管した。ワクチン接種前後の抗体価は、HI法にてガチョウ赤血球と、デンカ製のワクチン抗原A/Victoria(ビクトリア)/1/2020(H1N1)pdm09、A/Darwin(ダーウィン)/9/2021(H3N2)、B/Phuket(プーケット)/3073/2013(山形系統)、B/Victoria(ビクトリア)/705/2018(ビクトリア系統)を用いて測定した。

抗体価の解析は高齢者施設における65歳未満を“成人層”とし、65歳以上を“高齢者層”として、大きく2つのグループに分けて評価した。

ワクチン接種後48時間以内に発生した、副反応症状について、自記式、または、高齢で自記ができない者については、介護者が観察また

は聞き取りをして記録した。

(倫理面への配慮)

患者・協力者には十分な説明を行い、書式への署名にて了解を得た。なお、本調査は新潟大学倫理委員会にて承認されている(2021-0192)。

## C. 研究結果

成人層のペア血清は94名分、高齢者層のペア血清は42名分採取された。成人層の平均年齢は44.4歳、高齢者層の平均年齢は85.1歳であった。

成人層におけるワクチン接種後の40倍以上の抗体保有率は、A/H1N1pdm09が24.5%、A/H3N2が36.2%、B/山形系統が87.2%、B/ビクトリア系統が68.1%であった。B/山形系統はEMAが定める免疫原性の基準である70%に達したが、その他の株では70%に満たなかった。B/山形系統については接種前から40倍以上の抗体保有率が70%に達していた(表1、図1)。A型の2亜型A/H1N1pdm09、A/H3N2の免疫原性は前年度と同様に低く、特にA/H1N1pdm09はワクチン株が変わっていないが前年度と比べても抗体保有率が低かった。(A/H1N1pdm09: 前年54.1%→今年24.5%、A/H3N2: 前年32.7%→今年36.2%)。

高齢者層ではワクチン接種後の40倍以上の抗体保有率は、A/H1N1pdm09が26.2%、A/H3N2が33.3%、B/山形系統が64.3%、B/ビクトリア系統が69.0%であった。B型2系統はEMAの定める高齢者の国際基準である60%以上に達し、A型2亜型は国際基準に達していなかった。(表1、図1)。前年度はA型の2亜型A/H1N1pdm09、A/H3N2に加え、B/山形系統についても免疫原性が低かったが、本年度はB/山形系統については保有率が高まった。(A/H1N1pdm09: 前年35.0%→今年26.2%、A/H3N2: 前年35.0%→今年33.3%、B/山形: 前年27.5%→今年64.3%)

抗体陽転率(ワクチン接種前後での抗体価4倍以上の上昇率)は、成人層では、A/H1N1pdm09が9.6%、A/H3N2が27.7%、B山形系統が14.9%、Bビクトリア系統が48.9%であった。EMAの定めた40%以上という国際基準にBビクトリア系統



のみが達したが、その他は低調であった(表1)。

高齢者層ではA/H1N1pdm09が16.7%、A/H3N2が38.1%、B山形系統が28.6%、Bビクトリア系統が52.4%であった。成人層と同様にBビクトリア系統のみが国際基準に達した(表1)。

成人層、高齢者層共に、デンカ、阪大微研の二社の製品で抗体保有率を比較した。その結果、A型では二社ともに国際基準に達しなかった。とくに高齢者層では、阪大微研群でA型2亜型に対する接種後の抗体保有率が低かった。B型では阪大微研の成人層でビクトリア系統が、デンカの高齢者層で山形系統が国際基準に達しなかったが、全体としてA型に比べ高い抗体保有率を示した(表1、図1)。

ワクチン接種後の副反応について、成人層と高齢者層でそれぞれ確認したところ、成人層で最も頻度が高い副反応は「発赤」で44.7%、次いで「痛み」35.5%、「腫れ」34.4%であった。「痒み」も21.5%報告された。(図2)。高齢者層で最も頻度の高い副反応は、「腫れ」と「痛み」で共に7.3%であった(図2)。成人層、高齢者層ともに重篤な全身反応は認められなかった。高齢者層は、成人層に比べ、副反応の申告者数が少ない傾向が認められた。

(追記)

全国各地の11医療機関にインフルエンザ検体採取を依頼し、インフルエンザ様症状を呈する患者から採取した157サンプルを受領した(2023年3月28日時点)。結果として84株を分離し、うち82株がA/H3N2、1株がA/H1N1pdm09、1株がA型(亜型不明)であった。

謝辞：調査にご協力いただいた女池南風苑の皆さまに感謝いたします。

## D. 研究発表

論文発表

- 1) Wagatsuma K, Saito R, Chon I, Phyu WW, Fujio K, Kawashima T, Sato I,

Saito T, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Ono Y, Masaki H, Shirahige Y, Kitano A, Hamabata H, Yuyang S, Jiaming L, Watanabe H. Duration of fever and symptoms in influenza-infected children treated with baloxavir marboxil during the 2019-2020 season in Japan and detection of influenza virus with the PA E23K substitution. *Antiviral Res.* 2022 May; 201:105310. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105310. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358601.

- 2) Wagatsuma K, Yoshioka S, Yamazaki S, Sato R, Phyu WW, Chon I, Takahashi Y, Watanabe H, Saito R. Assessing the Pre-Vaccination Anti-SARS-CoV-2 IgG Seroprevalence among Residents and Staff in Nursing Home in Niigata, Japan, November 2020. *Viruses.* 2022 Nov 21;14(11):2581. doi: 10.3390/v14112581. PMID: 36423190; PMCID: PMC9698805.

- 3) Li J, Wagatsuma K, Sun Y, Sato I, Kawashima T, Saito T, Shimada Y, Ono Y, Kakuya F, Nagata N, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Kitano A, Tanaka T, Aoki S, Chon I, Phyu WW, Watanabe H, Saito R. Factors associated with viral RNA shedding and evaluation of potential viral infectivity at returning to school in influenza outpatients after treatment with baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors during 2013/2014-2019/2020 seasons in Japan: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2023 Mar 29;23(1):188. doi: 10.1186/s12879-023-08140-z. PMID:

**E. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

**F. 健康危険情報**

なし

表1 2022-2023年インフルエンザワクチン接種前後の抗体価の評価

			Geometric					
			Mean Titer		Mean Fold Increase	≥4 fold increase (%)	≥1:40 (Pre) (%)	≥1:40 (Post) (%)
			Pre	Post	Increase	(%)	(%)	(%)
成人層 (<65歳)	全体 N=94	A/H1N1pdm09	8.0	12.3	1.7	9.6	8.5	24.5
		A/H3N2	7.9	18.7	2.9	27.7	2.1	36.2
		B山形系統	40.9	70.6	2.1	14.9	70.2	87.2
		Bビクトリア系統	10.2	39.1	4.6	48.9	33.0	68.1
	デンカ N=47	A/H1N1pdm09	9.5	15.8	2.1	17.0	10.6	36.2
		A/H3N2	9.9	25.5	3.2	34.0	0.0	42.6
		B山形系統	40.2	73.6	2.3	14.9	70.2	83.0
		Bビクトリア系統	8.5	42.1	5.7	57.4	25.5	72.3
	阪大微研 N=47	A/H1N1pdm09	6.8	9.6	1.4	2.1	6.4	12.8
		A/H3N2	6.3	13.7	2.5	21.3	4.3	29.8
		B山形系統	41.6	67.7	1.9	14.9	70.2	91.5
		Bビクトリア系統	12.2	36.3	3.4	40.4	40.4	63.8
高齢者層 (≥65歳)	全体 N=42	A/H1N1pdm09	6.4	13.6	3.0	16.7	11.9	26.2
		A/H3N2	6.0	18.1	3.8	38.1	2.4	33.3
		B山形系統	13.7	31.2	2.6	28.6	28.6	64.3
		Bビクトリア系統	11.3	46.4	4.5	52.4	28.6	69.0
	デンカ N=22	A/H1N1pdm09	8.6	18.2	2.9	22.7	18.2	36.4
		A/H3N2	7.1	30.8	5.1	54.5	4.5	50.0
		B山形系統	12.0	23.7	2.1	18.2	22.7	54.5
		Bビクトリア系統	15.4	57.2	5.5	50.0	36.4	77.3
	阪大微研 N=20	A/H1N1pdm09	4.6	9.9	3.0	10.0	5.0	15.0
		A/H3N2	5.0	10.1	2.3	20.0	0.0	15.0
		B山形系統	15.9	42.4	3.2	40.0	35.0	75.0
		Bビクトリア系統	8.1	36.9	3.4	55.0	20.0	60.0

注：使用抗原はそれぞれ A/H1N1pdm09：A/ビクトリア/1/2020、A/H3N2：A/ダーウィン/9/2021、  
B/山形系統：B/Phuket/3073/2013、B/ビクトリア系統：B/オーストリア/1359417/2021

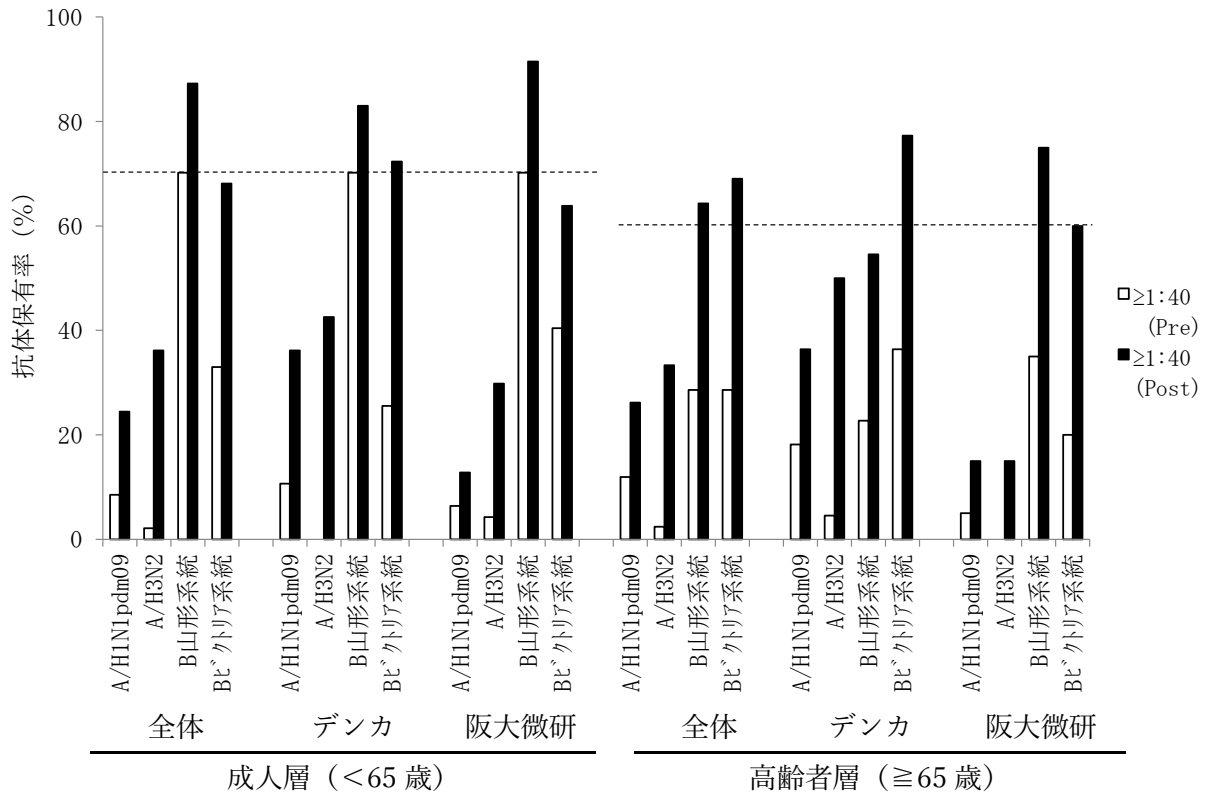


図1 ワクチン接種後の抗体保有率の推移 (成人層、高齢者層)

グラフ内の点線は40倍以上の抗体保有率についてEMAが定める基準 (成人層: 70%、高齢者層: 60%) を示す

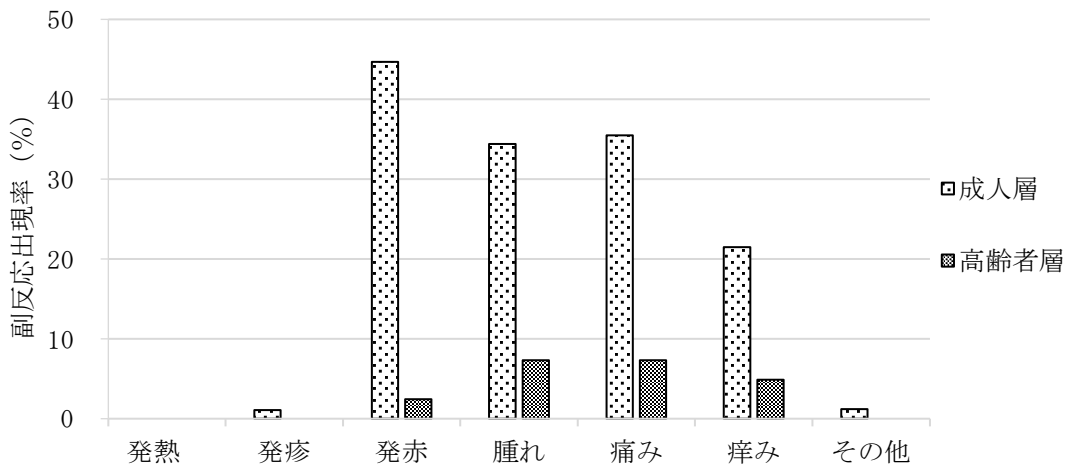


図2 インフルエンザワクチン接種後の副反応の出現率 (成人層、高齢者層)

## パンデミックにおける流行フェーズに応じた サーベイランス体制のあり方

研究分担者 谷口 清州 国立病院機構三重病院・病院長  
研究協力者 村上義孝 東邦大学医学部医療統計学  
研究協力者 橋本修二 藤田医科大学衛生学  
研究協力者 神垣太郎 国立感染症研究所感染症疫学センター  
研究協力者 播磨由利子 相模原衛生研究所  
研究協力者 岸本 剛 埼玉県衛生研究所  
研究協力地方自治体のご担当のみなさま

### 研究要旨

パンデミックとなった感染症は、人口の多くが自然感染あるいはワクチンによる免疫、そしてハイブリッド免疫を持つにつれて、軽症例が多くなり、重症例は少なくなるものの、ハイリスク者は依然として重症化して命を落とすこともある。このような状況になった場合には、軽症例は受診しなくなり全体の患者数をカウントする意義が薄れるため、その流行状況を把握し、感染のリスクについての情報を提供して、社会全体で感染拡大防止を進めていくことが必要になる。本研究により *Sentinel surveillance* によって地域の流行状況を把握し、リスクを評価することが可能であり、また適切な分母・分子情報を踏まえた入院患者サーベイランスを行い、病原体サーベイランスを整備することによって、疾患の重症度の変化や新たな変異株に備えることが可能であることを示した。今後は既存の電子情報を有効に活用することによって医療機関と保健所の届出の負荷を軽減し、*Integrated sentinel surveillance for the viruses of pandemic potential* として将来のパンデミックに備えて行くべきと考えられた。

### A. 研究目的

2022年10月18日現在、国内での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染者は21,814,973例、死亡者は45,946例が確認されている。これまでの自然感染による国民の基礎免疫保有率の上昇とワクチン接種、そして現状の流行株であるオミクロン株の病原性低下のためもあって、多くの感染者は軽症で重症例は限られている。しかしながら、このような軽症例、無症候例を巻き込んだランダムな地域内感染伝播が存在する状況では、多くの感染者が存在する一方、軽症例は医療機関を受診せず、地域には把握されない無症状感染者も多数存在しているため、感染者を一例一例届出

して隔離あるいは濃厚接触者の追跡調査を行う意義が薄れつつあり、またその全数とされる数字自体も実際の感染者数を反映しているとは言いがたい。当然のことながらすべての感染者の行政への届出は合理的ではなく、医療従事者と公衆衛生従事者の負荷を増やすだけである。一方では、人口の一定割合を占めるハイリスク者は重症化して入院・集中治療の必要があり、一定数の死亡者は避けられず、流行の規模自体が大きくなれば医療の逼迫へとつながりうる。

軽症例が多く、非常に多くの感染者の存在する、かぜ症候群やインフルエンザを代表とする、いわゆる *Ubiquitous infectious*

diseases（普遍的な感染症）においては、感染者を一例一例カウントする意義に乏しいため、通常は全数をカウントするようなサーベイランスでは無く、Sentinel surveillanceとしてそのトレンドと感染リスクの評価が行われる。日本語では定点サーベイランスと訳されるため、単に全医療機関ではなく、限られた医療機関だけで患者数をカウントすると理解されがちであるが、もちろんその定点医療機関における患者数は全体の流行規模を反映するが、本来見るべきものはその数字ではなく、地域で上気道炎、つまり急性呼吸器症候群の症状を呈した場合に、それがインフルエンザ、RSウイルス感染症、あるいはCOVID-19である確率を評価することである。これはグローバルスタンダードとして、WHOが推奨する季節性インフルエンザに対するInfluenza-Like-Illness surveillance（ILIサーベイランス）とSevere Acute Respiratory Infection surveillance（SARIサーベイランス）として世界中で運用されており、今般WHOはCOVID-19についてもILIサーベイランスに重畳する形でのサーベイランスを推奨している。

COVID-19は症状的にはインフルエンザや他の急性呼吸器感染症と鑑別はできないため、冬季にインフルエンザや他の呼吸器感染症の流行と重なれば、その診断のために受診者数が膨大になって外来医療の逼迫につながる。一方、COVID-19であれば院内感染や重症化のリスクが存在し、早期診断と早期対応が重要であり、重症例が増加すれば病床の逼迫につながることも危惧される。COVID-19の多くの感染者の急性期症状は軽症であることから、医療機関の負荷を避けて、効率的な診療体制を維持しつつ、状況によっては感染者数を抑制するような社会的対策をとらなければならない状況も起こりうる。

このような状況で円滑に対策に結びつけるためには、医療機関と保健所における業務負荷を避けつつ、流行のトレンドと地域における感染リスクを評価し、重症者数を把握する、そしてこれらのなかで、外来診療や入院病床など医療の逼迫状況の評価していく必要がある。

日本は歴史的に、普遍的な感染症について定点サーベイランスを行ってきており、

このなかでは全数の推計も行われてきている。また、重症例の把握が重要な疾患については特定の疾患による入院症例についての全数サーベイランスが行われている。これまでの全数届出サーベイランスからスムーズに移行するためにも、外来患者と入院例におけるサーベイランス手法を検討し、今後エンデミック化に向けて進みつつあるCOVID-19のトレンドをどのようにして把握していくのかを検討することが必要であり、また、今後どのようなサーベイランスを行うにしても、医療機関での入力負荷にどう対処するかは大きな課題である。

最終的には次の段階としてグローバルスタンダードに基づいたILIサーベイランスとSARIサーベイランスへの移行も視野に入れ、現在欧米で進められているILIサーベイランスを中心としてすべての呼吸器病原体サーベイランスにつなげる、Integrated sentinel surveillance of viruses of pandemic potentialを含めて今後のサーベイランス体制のへ展望としたい。

## B. 研究方法

### B-1. 外来診療における定点サーベイランスの定点設計と推計方法の開発

定点サーベイランスは本来トレンドを把握するものであるが、1999年に感染症法の改正とともに稼働した定点サーベイランスにおいては行政上の理由により定点データから全外来受診者数を推計することも副次的な目的とされ、埼玉医大公衆衛生学の永井正規教授の研究班において全数推計を可能とする定点設計とアルゴリズムを開発し、これまで感染症法に基づく発生動向調査において運用されてきた。今般の研究においても、基本的な推計方法は変わらないものの、季節性インフルエンザと異なり、COVID-19を診療する医療機関は大きく偏っている可能性があり、その定点の設定方法についていくつかのシナリオを想定し、これまでのHER-SYSによる全数報告データから、シナリオに沿って医療機関を抽出し、抽出された医療機関の報告数、それらに基づく推計値、そして実際の全数報告データとの比較によって、医療機関毎の報告数とその分布を評価し、仮想的な定点選択のもと、推計する場合に必要な定点数と標準誤差率を評価し、最終的に定点の設定方

法と推計方法を提言する。

COVID-19 定点サーベイランスの目的は、COVID-19 外来患者の発生状況について、一定水準以上の正確度の把握を可能とすること、すなわち、時間（週単位）、地域（保健所管轄地域単位）、患者の特性（性・年齢階級）の COVID-19 外来患者数の動向を把握可能とするとともに、都道府県における一定規模以上の流行発生時に、COVID-19 外来患者数を一定水準以上の精度で推計可能とすることとする。また、定点の把握対象としては、COVID-19 外来患者とする。COVID-19 外来患者数の推計対象は有症状者とし、無症状者を含めない。定点の患者報告は毎週とし、報告内容としては診断 COVID-19 外来患者数（症状の有無、性・年齢階級別）とする。

#### B-2. 都道府県における定点サーベイランスの実効性と定点選択の試行

ご協力頂ける 7 地方自治体において、これまでの全数届出データを使用し、上述のような仮想的な定点選択方法に基づいて定点を選択してデータを抽出し、そのデータを使って、全数届出数によるトレンドとどのくらい一致するのか、またそのデータから全数を推計した際の標準誤差率を検討する。仮想的な定点として (A) 現行のインフルエンザ定点、(B) 現行のインフルエンザ定点に一定数の医療機関を加えた定点、(C) COVID-19 検査・診療医療機関から新たにランダム選択によって抽出した定点として検討する。定点医療機関を新たに選択する場合には当該医療機関に承諾を得るという実行上の課題も同時に検討して、最終的にどのような定点選択方法が望ましいかの提言とする。

また可能な自治体においては、定点 ILI サーベイランスを試行してその実効性を検討する。

#### B-3. 入院例のサーベイランス

現状で最も大きな課題は、パンデミックの健康被害の状況、すなわち重症例がどのくらい発生するかということ監視し、適切な対策を取れるようにすること、そしてそれらが医療全体に与えるインパクト、すなわち一般医療への影響である。入院例を把握することにより医療の逼迫の状況を評価出来、また行政による入院の調整の介入も可能となる。このように考えると、

現状の 5 類感染症の水痘のように入院例のみ全数で届けて頂くことが有用と考えられる。

入院例における詳細な情報の収集は、現状でも多くの自治体によって独自に入院サーベイランスを行っていたため、新たに試行を行うのは現実的では無い。そこで現状の調査と評価とを併せて、アンケート形式として地方自治体における実情と意見を調査する。それらの共通項としての入院サーベイランスの方法について、現状の自治体における方法や報告項目を検討して提言とする。

一方では、入院時報告だけであると、その後の予後がわからないため、退院時報告を考慮する。報告のタイミングとして、退院時報告か、週単位のまとめ報告か、月単位報告かについては、その必要な報告項目とともに議論を行う。また、退院時報告をいただく医療機関については、全入院医療機関から報告をいただくか、定点医療機関のみかを検討する。これは、都道府県の入院患者数にもより、総数が少なければ全数が必要となってくる。もちろん総入院患者数が多ければ全数は難しいし、傾向を分析するのに全数は必要ないので、基幹医療機関などの定点医療機関に絞る必要もある。

収集すべき項目について、候補として、入院後 5 日目までの新たな合併症、治療内容（投与薬剤、酸素投与、人工呼吸、昇圧剤の使用、ECMO）、CT/MRI 所見、退院時最終診断（合併症含む）、使用薬剤、酸素投与日数、昇圧剤使用日数、人工呼吸日数、ECMO 日数、予後、退院時 ADL、退院先（自宅、施設、回復期病棟）をあげ、その必要性、実効性について検討を行い、提言とする。

このようなサーベイランスを行うにあたり、医療機関の負荷を軽減する目的で電子カルテから生成されるレセプトデータからクlick一つで、一定期間の COVID-19 入院患者についての情報を抽出できるプログラムを開発、試行した。

#### B-4. 病原体のサーベイランス

SARS-CoV-2 はこれまでのところ継続的に変異株が発生し、これによって大きく疫学状況が変化している。今後も変異は継続して発生するものと考えられるため、流行トレンドと重症化率とともに、病原体のサ

ーベイランスを行っていく必要がある。特に重症化した症例では、現状の SARI サーベイランス同様に病原体をきちんと評価する必要があるため、この実効性についても検討を行う。

また、欧米ではすでに ILI サーベイランスと病原体サーベイランスをつないだ Integrated sentinel surveillance of viruses of pandemic potential が進められているため、これについても検討を行う。

(倫理面への配慮)

今般の研究で用いられるデータは、個人情報すべてを削除し、医療機関名等も匿名化したものであるため倫理的な問題は生じない。

## C. 研究結果

### C-1. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における定点医療機関の選定方法の検証

国立感染症研究所感染症疫学センターにおける HER-SYS 全数報告データより、2021 年第 1 週~2022 年第 23 週の週別、医療施設別の COVID-19 患者数(患者の個人情報や医療施設の識別情報を含まない)の提供を受けた。提供データは報告医療機関のみであるため、これらに患者の報告の無い 18,093 施設を加え、日本全国の内科・小児科の標榜医療施設 65,776 施設において、2021 年 24~39 週、2022 年 1~23 週の 2 期間ごとに、都道府県別、医療施設における患者数の平均値、標準偏差、変動係数(=標準偏差/平均値)を算定した。平常時の参考として、2018/2019 年シーズンにおけるインフルエンザ定点の都道府県別、患者数の平均値、標準偏差、変動係数を算定して使用した。

都道府県での COVID-19 流行・診療状況として、医療施設の患者数の平均値の急増に対して、医療施設の患者数の変動係数は、第 1 期(2021 年 24~39 週)の 504%前後から第 2 期(2022 年 1~23 週)の 283%前後へ急減し、これはインフルエンザの 76%前後に近づく方向の変化と考えられた(図 1)。この変動係数の急減の理由としては、一部の医療施設への患者の集中とその緩和であった。上位 10%医療施設は、患者割合が第 1 期(2021 年 24~39 週)の 86%前

後から第 2 期(2022 年 1~23 週)の 66%前後へ急減した(図 2)。上位 10%医療施設は、入れ替わりが大きく、第 1 期(2021 年 24~39 週)の上位 10%医療施設の中で、第 2 期の上位 10%医療施設の割合は 58%前後であった(図 3)。

これらの基礎的な検討により、定点設定に係わる COVID-19 流行・診療状況は、最近のインフルエンザの状況に近づく方向で、急激に変化していることが示唆され、COVID-19 定点サーベイランスの定点設定では、都道府県の推計患者数について、現状の COVID-19 流行・診療状況に対して、過度に高い精度を求めることは適切でなく、最近のインフルエンザ流行・診療状況に対して一定の高い精度を求めることが適切と考えられた。

COVID-19 定点サーベイランスにおいて、下記の 3 つの定点候補を想定した。(B) 候補は現行の季節性インフルエンザサーベイランスの自治体全体における推計数の標準誤差率 10%以下を達成していない地方自治体において、これを達成するために必要な定点数を追加したところ、全国合計で 905 施設となった。

(A) 現行のインフルエンザ定点: 4,756 施設(「感染症発生動向調査事業実施要綱」による)

(B) インフルエンザ定点に内科定点 905 施設を追加した仮想定点: 5,661 施設

(C) COVID-19 専用の仮想定点: 9,285 施設(定点数は都道府県の COVID-19 推計患者数の精度から計算)

推計患者数の標準誤差率をみると、現在の都道府県の COVID-19 流行・診療状況の 75%に対し、候補 (A) は全国で 4.7%、都道府県で 15~67%と、9 つの都道府県で 50%以上であった(図 4)。候補 (B) は全国で 4.3%、都道府県で 15~40%と、すべての都道府県で 40%以下であった(図 5)。候補 (C) において、新たにコロナ検査・診療医療機関から定点を選定した場合、統計的な検証・評価の結果、医療機関における診察患者数の偏りが大きいため無作為に定点医療機関を選定した場合、約 10,000 定点が必要と分かった(図 6)。この定点設定で解析した結果、標準誤差率はすべての都道府県で 10%以下であったが、現在の COVID-19 流行・診療状況に基づくことか



ら、今後の変化に伴い、大きく低下する可能性が高い。一方、最近の都道府県のインフルエンザ流行・診療状況の75%に対し候補(A)は都道府県で4~17%に対し、候補(B)は都道府県で4~10%と、10%以下であった。

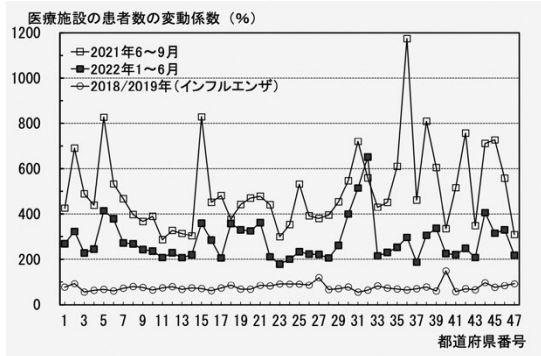


図 1.

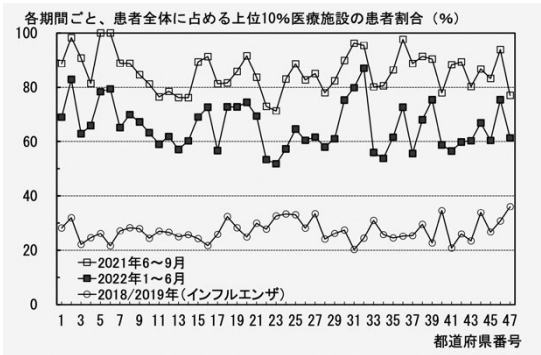


図 2.

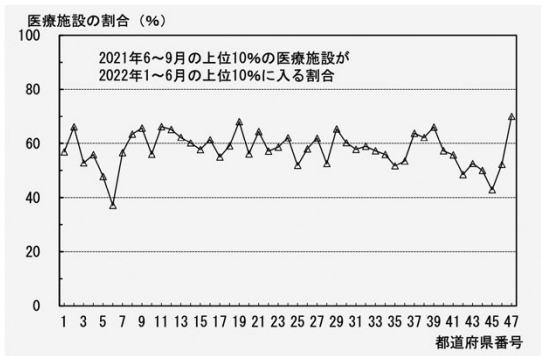


図 3.

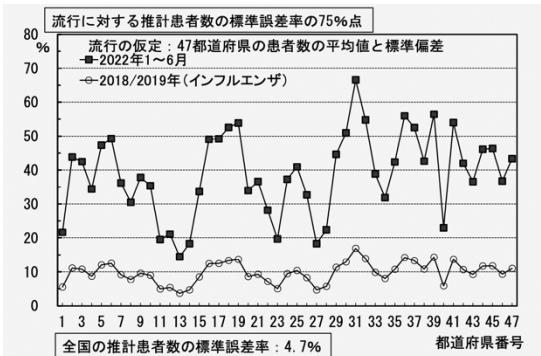


図 4.

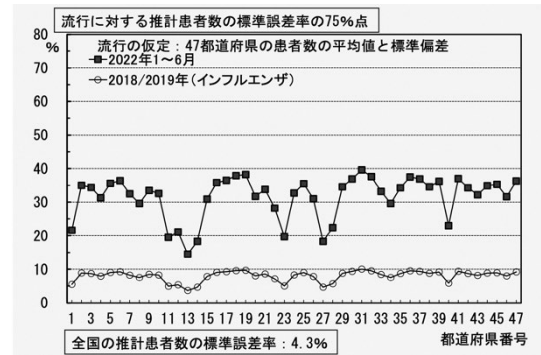


図 5.

### 定点候補(C)の状況：上位10%医療施設の抽出率

都道府県ごと、条件を満たすように、2021年6~9月のCOVID-19患者数の上位10%医療施設と残りの医療施設ごとに、定点を層別抽出する。

条件：  
2022年1~6月のCOVID-19患者数の47都道府県の流行(47ケース)の75%に対して、推計患者数の標準誤差率が10%未満。

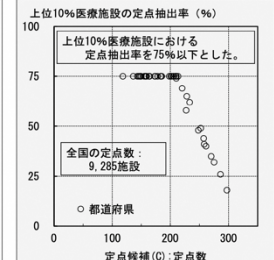


図 6.

尚、本研究後半で発生した第7波のデータを含めて更に解析をした。結論は第6波までの解析結果と変わらないかった。技術的な詳細な記述を含めて別添1として添付した。

### C-2. 都道府県における定点サーベイランスの実効性と定点選択の試行

C-2-1. 上記の結果をもとに、ご協力頂ける7つの地方自治体において、全数報告数と現行のインフルエンザ定点として選定されている定点医療機関のデータとにおいて、そのトレンドが一致しているかどうか、また定点データからの推計値と全数との比較検討を行った。試行にあたっては、自治体におけるデータを用いて容易に検討が行えるように、基礎データの作成方法の説明書と基礎データを入力することによって推計ができるエクセルプレッドシートを研究班において作成し、また上述の候補(B)においてランダムに定点を選択できるようなツールを作成し配布した。各協力自治体において説明書をもとに基礎データを作成、集計した結果をExcel表に入力して結果を得た。

ご協力頂いた地方自治体は、A、B、C、D、E、F、Gの7つである。A、C、E、Gにおいては上述の季節性インフルエンザにおける推計値の標準誤差率10%を達成するために必要な定点数を追加した候補(B)

についても検討した。なお B、D、F においてはすでに推計値の標準誤差率 10% を達成しているため、候補 (B) の検討は行わなかった。

エクセルのスプレッドシート入力後の結果表を自治体 A について、表 1 と表 2 にそれぞれ候補 (A) と候補 (B) を例示する。患者数の推計については、2022 年 1-23 週 (第 6 波に相当) と 24 週以降 (第 7 波の中頃までに相当) における標準誤差率は、候補 (A) において 18.7%、17.6%、候補 (B) においては 13.8%、11.9% であった。また、推計外来患者数と医療機関の母集団の外来患者数は、候補 (A) では 2.05 倍、1.76 倍、候補 (B) では 1.80 倍、1.47 倍であった。表 3 に 7 つの自治体の推計結果を示すが、このうち A、C、E、G の自治体では候補 (B)、B、D、F については現行のインフルエンザ定点が十分な数となっているので候補 (A) のみを示す。

患者数の患者の発生動向については、2022 年 1 週~35 週における全数報告による流行曲線と候補 (A) または (B) における定点あたり報告数の動向はいずれの自治体によっても一致している。これを順に図 7 から~図 13 にて示した。

尚、その後の経過を追跡してデータを追加したが、全体の傾向は変わらなかった。これについては別添 2 として添付した。

表 1. 候補 (A) 解析結果

実行週	開始週	1												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (A)</td> <td>1962.5</td> <td>204.0</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>981.2</td> <td>102.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>2.00</td> <td>1.76</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (A)	1962.5	204.0	母集団	981.2	102.0	倍率	2.00	1.76
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (A)	1962.5	204.0												
母集団	981.2	102.0												
倍率	2.00	1.76												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (B)</td> <td>1761.0</td> <td>181.5</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>880.5</td> <td>91.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>1.99</td> <td>1.47</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (B)	1761.0	181.5	母集団	880.5	91.0	倍率	1.99	1.47
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (B)	1761.0	181.5												
母集団	880.5	91.0												
倍率	1.99	1.47												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (A)</td> <td>1962.5</td> <td>204.0</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>981.2</td> <td>102.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>2.00</td> <td>1.76</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (A)	1962.5	204.0	母集団	981.2	102.0	倍率	2.00	1.76
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (A)	1962.5	204.0												
母集団	981.2	102.0												
倍率	2.00	1.76												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (B)</td> <td>1761.0</td> <td>181.5</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>880.5</td> <td>91.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>1.99</td> <td>1.47</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (B)	1761.0	181.5	母集団	880.5	91.0	倍率	1.99	1.47
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (B)	1761.0	181.5												
母集団	880.5	91.0												
倍率	1.99	1.47												

表 2. 候補 (B) 解析結果

実行週	開始週	1												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (A)</td> <td>1962.5</td> <td>204.0</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>981.2</td> <td>102.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>2.00</td> <td>1.76</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (A)	1962.5	204.0	母集団	981.2	102.0	倍率	2.00	1.76
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (A)	1962.5	204.0												
母集団	981.2	102.0												
倍率	2.00	1.76												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (B)</td> <td>1761.0</td> <td>181.5</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>880.5</td> <td>91.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>1.99</td> <td>1.47</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (B)	1761.0	181.5	母集団	880.5	91.0	倍率	1.99	1.47
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (B)	1761.0	181.5												
母集団	880.5	91.0												
倍率	1.99	1.47												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (A)</td> <td>1962.5</td> <td>204.0</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>981.2</td> <td>102.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>2.00</td> <td>1.76</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (A)	1962.5	204.0	母集団	981.2	102.0	倍率	2.00	1.76
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (A)	1962.5	204.0												
母集団	981.2	102.0												
倍率	2.00	1.76												
<table border="1"> <tr> <th>項目</th> <th>推計値</th> <th>標準誤差率 (%)</th> </tr> <tr> <td>外来患者数 (B)</td> <td>1761.0</td> <td>181.5</td> </tr> <tr> <td>母集団</td> <td>880.5</td> <td>91.0</td> </tr> <tr> <td>倍率</td> <td>1.99</td> <td>1.47</td> </tr> </table>			項目	推計値	標準誤差率 (%)	外来患者数 (B)	1761.0	181.5	母集団	880.5	91.0	倍率	1.99	1.47
項目	推計値	標準誤差率 (%)												
外来患者数 (B)	1761.0	181.5												
母集団	880.5	91.0												
倍率	1.99	1.47												

表 3. 各自治体における標準誤差率

	標準誤差率		推計患者数/母集団の患者数	
	第一期	第二期	第一期	第二期
自治体 (A)	13.8	11.9	1.8	1.47
自治体 (B)	11.7	12.5	1.75	1.61
自治体 (C)	10.4	11.7	1.39	1.35
自治体 (D)	9.2	8.2	1.44	1.23
自治体 (E)	17.3		1.48	
自治体 (F)	6.9		1.37	
自治体 (G)	6.6	19.4	1.39	1.31

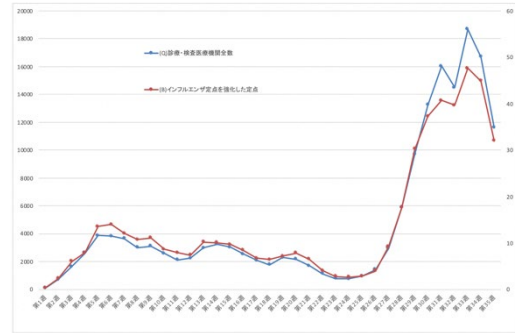


図 7. 自治体 (A) におけるトレンド比較

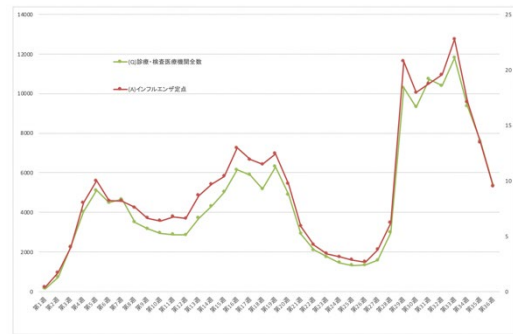


図 8. 自治体 (B) におけるトレンド

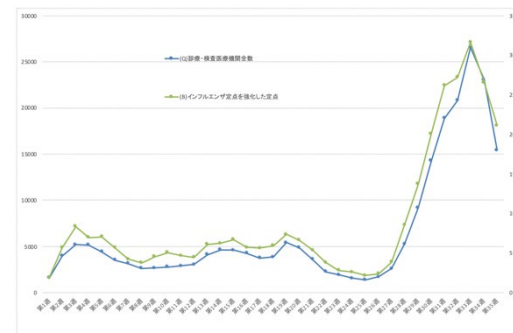


図 9. 自治体 (C) におけるトレンド

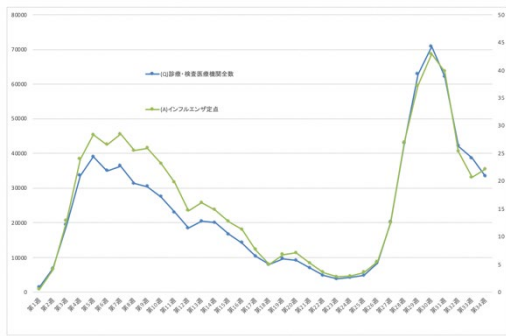


図 10. 自治体 (D) におけるトレンド

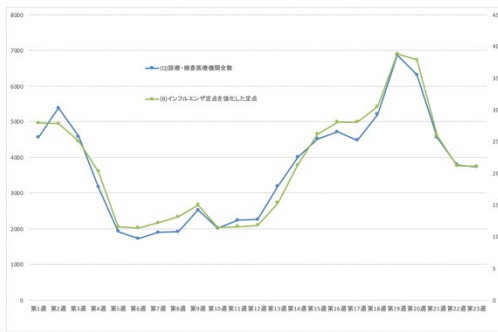


図 11. 自治体 (E) におけるトレンド

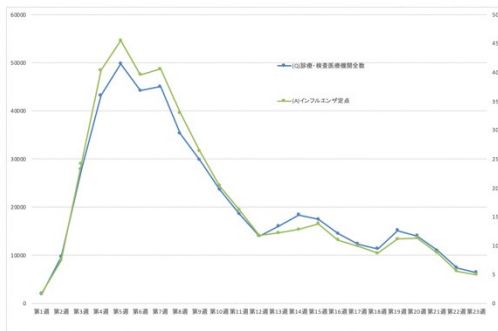


図 12. 自治体 (F) におけるトレンド

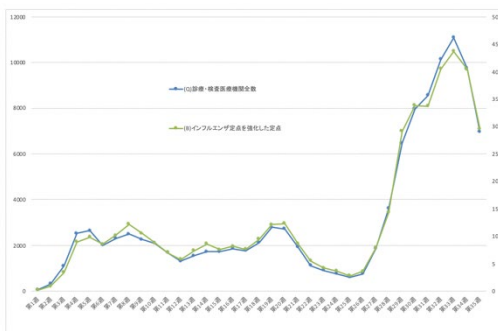


図 13. 自治体 (G) におけるトレンド

### C-2-2. ILI サーベイランスの試行

一部自治体において、定点において ILI サーベイランスを行った。これは COVID-19 患者数のみならず、症状的に COVID-19

と区別の付かないインフルエンザ用疾患 (Influenza-like-Illness; ILI) あるいは急性上気道炎 (Acute Respiratory Infection; ARI) 患者数をカウントし、そのなかでのインフルエンザウイルス陽性例、あるいは SARS-CoV-2 陽性例 (COVID-19) をカウントして、それらの陽性率をもって感染リスクとするものである。この理由は、定点における患者数も、全数と同様に受診行動の影響をうけるため、その診断数、つまり分子のみでは現実と離れることも危惧されるため、分母も同時に把握して、その陽性率とするためである。

三重県においては、この研究班以前より独自に ILI サーベイランスを行っているところ、図 14 は三重県で行われている ILI サーベイランスの結果を毎週 Web で報告しているものである。第 26 週 (6 月 27 日から 7 月 3 日まで) では、三重県全体でみると、この週には受診者に対して 58 件のインフルエンザの検査が行われて、うち 2 件が陽性だったということで、この時点では発熱と上気道炎におけるインフルエンザである割合は 3.45%であった。一方、同様に COVID-19 の検査は 2114 件行われて 258 の陽性であり。その事前確率は 12.2%であった。これを時系列グラフで表すと、全数患者報告数と医療機関における陽性率はほぼ相関しており、患者数の増加に先行してみられている。上気道炎の患者というのはコロナの鑑別診断を行うための母数であり、この数字を見ることによって、医療機関への負荷というものが評価できる。すでに三重県保健医療部と三重県感染症情報センターとの共同体制になっており、毎週火曜日に前週の結果を Web で公開

( <https://www.kenkou.pref.mie.jp/covid19mie/> ) しており、陽性率のグラフも提示しており (図 16)、第 48 週時点で第 7 波の陽性率に迫りつつある。別の地方自治体 H において三重県と同様に ILI サーベイランスの試行を行って頂いた。図 17 は上気道炎患者数、インフル検査数、インフル陽性者、インフル陽性率 (%)、コロナ検査数、コロナ陽性者、コロナ陽性率 (%) を示している。これらは既存の季節性インフルエンザの定点で行われていたが、そのトレンドは全数と一致し、推計値も大きく外れていないことが報告されてい

る。詳細な報告書を別添3として添付した。

三重県におけるILIサーベイランス（2022年第26週データ）



図 14.

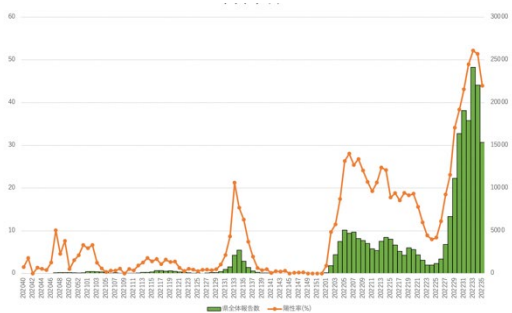


図 15.

図2a.新型コロナウイルス検査 陽性率

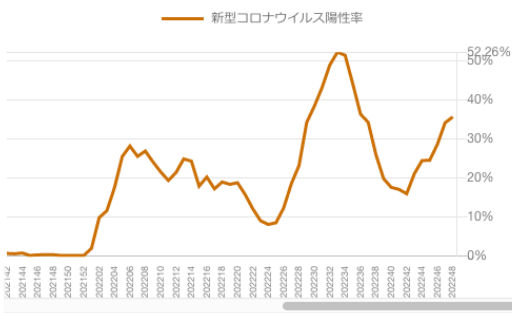


図 16.

定点の毎週の報告に新型コロナウイルス感染症に関する報告も受ける

	31週	32週	33週	34週	35週
インフル検査数	31週	32週	33週	34週	35週
インフル陽性	2	0	0	1	1
インフル陽性率 (%)	1.83	0.00	0.00	1.02	1.16
上気道炎患者数	883	468	369	990	1067
コロナ検査数	820	609	420	673	694
コロナ陽性	305	367	256	404	292
コロナ陽性率 (%)	61.39	60.26	60.95	60.03	42.97

定点の報告から階層別推定値を算出しHER-SYSと比較する HERSYSの件数は29,150人

定点種	層	説明	陽性者数	定点数	医療施設数	推定陽性者数
小児科定点	1	病院の小児科	0	0	11	0
	2	小児科を有する一般診療所（主たる診療科が小児科）	377	14	38	1,566
	3	小児科を有する一般診療所（主たる診療科が小児科以外）	726	16	62	2,813
内科定点	4	病院の内科	187	1	32	5,984
	5	内科を有する一般診療所（小児科を有しない）	760	6	157	14,915

推定患者数→25,278

図 17.

C-3. 入院サーベイランス

C-3-1. 入院時サーベイランス

現状の協力地方自治体のすべてで、毎日報告にて簡単な情報の報告を求めるか、あるいはそれに加えて、週単位あるいは月単位で重症度評価のための情報を収集してい

た。これは基本的に医療体制の逼迫や入院調整のために毎日の簡単な報告を求めるいわゆる届出と、公衆衛生対策のためのサーベイランスとを使いわけているということであり、これが本来の考え方であり、当然のことながら後者には個人情報には必要ない。

毎日報告の対象医療機関としているのはすべての COVID-19 入院患者を扱う医療機関であり、入院時報告で、その項目は、氏名、性別、生年月日、重症度、入院日、退院日、あるいはこれに連絡方法などを加えた、個人の医療の目的として収集されていた。これについては、医療機関毎に、新規（年代別）入院患者数、入院（在院）患者数、ICU 入室（在室）患者数、欠勤者数という集計方式での情報収集を行っている自治体もあり、これは自体における入院調整のメカニズムの違いによるものと思われた。

毎日報告している自治体では現在の重症度、酸素投与の方法・量、ネーザルハイフローの使用、人工呼吸器等の使用、コロナ治療薬の投薬状況、退院時点の転帰、退院等の日付を簡便な形式で収集しているところもあり、多くのところでは選択肢から選択してチェックをいれてもらう方法など、医療機関に負担がかからない方法を採用していた。

一方、すべての自治体では詳細な臨床情報収集を行っており、週単位、あるいは月単位で、報告対象はすべての指定医療機関とされている。基本的に任意報告となっているので、報告されない医療機関もある。ただし、上述のように公衆衛生的な目的のサーベイランスであれば全数である必要は無く、すべてから集める必要はないというのが共通した意見であった。これについては自治体により人口も流行状況も医療体制も異なるので、必要に応じた一定の患者数のデータが集まればよとの意見が聞かれている。この際には、個人情報を扱わずに、かつ、医師事務作業補助者等の事務職員でも報告できる簡単な内容が望ましいとされた。

C-3-1-2. 対象医療機関：

受け入れ医機関すべて（全数が望ましい）という意見と定点選択という意見があり、全数とする根拠は入院調整に役立つ医療逼迫の評価ができるというものである。この目的においては、個々の調整のためには個

人情報が必要であるが、逼迫状況を評価してから調整という順序であれば、非常に簡単な内容、あるいは集計データで行っている自治体もあった。いずれにしろ入院時サーベイランスによって得られる情報は、入院が必要となった症例数の把握とそれに伴う医療逼迫の評価であり、個々の入院調整を都道府県レベルで一括して行っているところと別のメカニズムでのところでの意見の差があった。

### C-3-1-3. 収集項目

その収集項目については、Administrative 情報、Demographic な情報、重症度にかかわる情報、リスクの情報、ワクチンの情報、そして一部の月単位、週単位報告の自治体では、治療情報、転帰情報が収集されているため、それぞれの必要性について自治体の意見を取りまとめる。

#### 1) Administrative 情報：

入院調整を目的とするのであれば、もちろん氏名、年齢、性別、住居地、連絡先が必要になるが、疫学的な Place の情報としては詳細な情報は必要なく、住居市町村、管轄保健所、あるいは医療機関名で十分との意見が多く、報告医師名は必要ないとの意見であった。

#### 2) Demographic な情報

年齢、性別、住居市町村、管轄保健所、あるいは医療機関名など場所のわかる情報、毎日報告でなければ入院日の Time の情報が必要であろう。発症日についてはある方がよいとの意見が多かった。

#### 3) 重症度の情報

入院時点での重症度分類（感染症学会の定義による軽症、中等症 I、II、重症）のみで、この時点では酸素投与必要例を収集すいても変わりうるとの意見であった。

#### 4) リスクの情報

重症化リスク有無とその種類（悪性腫瘍・慢性呼吸器疾患(COPD 等)・慢性腎臓病・心血管疾患・脳血管疾患・喫煙歴・高血圧・糖尿病・脂質異常症・肥満(BMI30 以上)・臓器の移植、免疫抑制剤、抗がん剤等の使用その他の事由による免疫機能の低下・妊娠・その他(その他の場合は記述))は対策の評価のために必要であろう。

#### 5) ワクチンの情報

回数と最終接種日と種類 (Wuhan 単価

か Omicron 二価)、メーカーは必要ないだろう。

#### 6) 治療情報

酸素投与・ネーザルハイフロー・人工呼吸器・集中治療室入室、ECMO 装着の有無を集めているところと重症度分類のみでここまでの情報は必要ないとする意見とがあり、これらは入院時では無く、退院時サーベイランスで現状も行っているし、今後もそれでよかろうとの意見もあった。一方では、酸素投与開始日(終了日)、酸素投与量(現在、過去最大)、重症病床利用開始日(終了日)を収集しているところもあり、入院中のコロナ治療薬使用の有無や種類も加えてはどうかとのコメントもあった。

#### 7) 転帰情報

これはもちろん、毎日報告しているところと週単位、月単位で収集しているために収集できるものであって、入院時サーベイランスでは知ることは出来ない。退院時点の転帰であれば、退院(自宅)・退院(高齢者施設等含む施設)・転院(同医療機関で対応困難な場合)・転院(その他)・死亡・不明、そして入院時の搬入元情報、つまり自宅からの入院なのか施設からの入院なのか、紹介なのか、直入か、他の医療機関からなのかも患者の流れを考える上で有用との意見もある。

#### 8) 報告方法

メールあるいはメールにエクセルファイルを添付というところが最も多く、KINTONE などのツールを使用、あるいは独自の Web 入力ツールを使用していた。

### C-3-2. 退院時サーベイランス

#### C-3-2-1. 退院時サーベイランス概略

退院時サーベイランスは、文字通りのサーベイランスであり、Mass としての入院患者の特性を評価し、対策に反映することを目的とする。このため全数である必要はなく一定の数があれば評価できるということは一致した意見であった。上述の入院サーベイランスとの重複があるが、これは現状で入院例の毎日報告の自治体があるためであり、今後国家的なサーベイランスシステムを考える上では、退院時サーベイランスとして検討を行う。最終的には WHO が勧奨している SARI (Severe Acute Respiratory Infection) サーベイランスに

移行していくものと考えられる。

#### C-3-2-2. 対象医療機関

基幹的な COVID-19 入院を担当する病院、あるいはそこから選択される定点医療機関で、サーベイランスとしての一定の患者数が確保するために、地域によって考慮されるべきである。

#### C-3-2-3. 収集頻度

週単位、月単位、退院サマリ作成するので退院時が合理的との意見もあった。

#### C-3-2-4. 収集情報

基本的には上記のうち、Administrative 情報以外のすべてが対象になるが、退院時転帰、入院時の重症度、最も悪化した際の重症度が必要不可欠との意見が多かった。これについて、より詳細な ICU 入室、酸素投与、ネーザルハイフロー、人工呼吸、ECMOの有無を入れるかは事務レベルで入力可能であるので、入れた方がよいとの意見が多かったが、それぞれの施行期間については難しいとの意見であった。転帰については、何処へ退院したか（自宅、医療機関転院、施設）があると患者の流れを評価する上で重要、またその際にどこから入院したかもあると今後の医療の流れを考える上で有用との意見があった。

#### C-3-3. 電子カルテからの抽出プログラム

これまでの地方自治体からの議論を受けて、医療機関であればどこでも作成しているレセプトデータを用いて、一定期間の COVID-19 入院患者のデータ抽出プログラムを開発・試行した。

該当期間のレセプトファイルをプログラムにかけることにより、その間の入院症例の性別、年齢、酸素投与、ネーザルハイフロー、人工呼吸器使用などの有無をラインリストで CSV ファイルとして出力できた。これにより、医師が報告せずとも事務レベルで CSV ファイルで報告することが可能となることが期待される。

### C4. 病原体サーベイランス

病原体サーベイランスとのリンクは、三重県独自の ILI サーベイランスにおいて採取された検体と本研究で附加的に採取された検体を本研究班の長谷川研究代表者に送付することによって試行が行われており、代表者から報告がある。

埼玉県では流行の第一波にあたる 202

0 年 1 月から 4 月に臨床的に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が疑われた症例について、real-time RT-PCR 検査で新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) を含め、各種呼吸器ウイルスの病原体検索を行った。その結果、様々な病原体を検出しており (図 18)、これは実質的なインフルエンザ様疾患の地域病原体サーベイランスの実施モデルと考えている。(IASR Vol. 43 p168-170: 2022 年 7 月号「埼玉県衛生研究所での COVID-19 疑い例における病原体検出状況」) なお、埼玉県では、「令和 4 年度インフルエンザ様疾患病原体サーベイランス実施要領」(別添) を定め、9 月末から試行中である。

一方、三重県においては、ILI 患者から採取されたサンプルを Film Array にて検査を行っている。Film Array は鼻咽頭拭い液を Viral Transport Media (VTM) で採取することにより 40 分程度で 21 種類の病原体 (アデノウイルス、ライノ/エンテロウイルス、ヒトメタニューモウイルス、RS ウイルス、SARS-CoV-2、コロナウイルス 229E

コロナウイルス HKU1、コロナウイルス NL63、コロナウイルス OC63、インフルエンザ A、インフルエンザ AH1、インフルエンザ AH1pdm09、インフルエンザ AH3、インフルエンザ B、パラインフルエンザ 1 型

パラインフルエンザ 2 型、パラインフルエンザ 3 型、パラインフルエンザ 4 型、百日咳、肺炎クラミジア、マイコプラズマ) の PCR を行う検査機器である。

この情報も三重県感染症情報センター (<https://www.kenkou.pref.mie.jp/ari1.html>) から公開されており、地域での流行病原体の把握に役立っている (図 19)。また、Film Array ですべて陰性であった症例のうち、臨床的に重要な症例については、更に個別に他の病原体についてリアルタイム PCR をマニュアルで行い、また必要に応じて網羅的な検索を行っている。

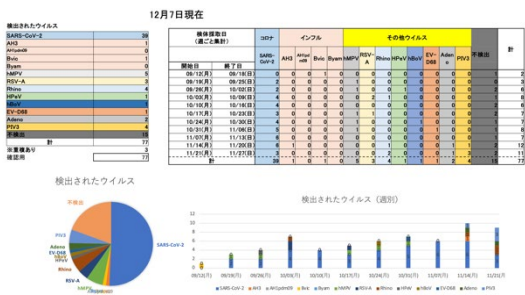


図 18

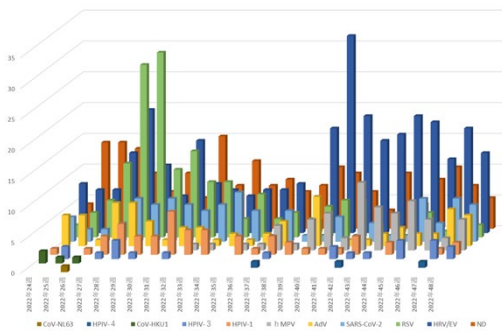


図 19

## D. 考察

### D-1. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における定点医療機関の選定方法の検証

COVID-19 外来患者定点サーベイランスにおいて、COVID-19 の今後の流行・診療状況の想定と定点設計の方針の下で、HER-SYS データを用いて定点設計を行った。「(A)インフルエンザ定点」、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」と「(C)COVID-19 専用の定点」の定点候補について、都道府県の定点数と流行状況に対する推計患者数の標準誤差率を見積もった。全国の定点数はそれぞれ 4,756 施設、5,725 施設と 8,044 施設であった。定点サーベイランスの目的の達成可能性（推計患者数の精度等）と定点選定の実行可能性（定点抽出率等）から、定点候補(B)が最も適切であり、定点候補(B)を提案した。

### D-2-1. 都道府県における定点サーベイランスの実効性と定点選択の試行

第 6 波、第 7 波における推計値の標準誤差率は、既存のインフルエンザ定点の標準誤差率（全ての都道府県において 10% 以下）と比較すると、第 7 波になるにつれて、

既存のインフルエンザ定点の標準誤差に近づいており、医療機関における診察患者数の偏りの緩和が見られた。一部の自治体ではあまり変わらないか、増加しているところもあったが、第 2 期第 2 期(2022 年 1~23 週)の観察期間が短かったため、大きく偏った医療機関の影響を強く受けたものと考えられる。

既存のインフルエンザ定点で用いている 2018/2019 年シーズン以降の推計は、医療機関毎の受診患者数による影響を避けるために、医療機関における外来患者延べ数に占めるインフルエンザ患者数を用いているが、今回の COVID-19 患者数の推計では、①COVID-19 診療を実施している医療機関の外来患者延べ数の変動が大きいこと、②コロナ診療・検査医療機関などコロナ検査だけ実施する医療機関も含まれており過去の外来患者延べ数の把握が難しいことから地域の医療機関の抽出率で割り戻して COVID-19 患者数を推計した。

今後、各医療機関における外来患者延べ数に占める COVID-19 患者数がわかれば、今回の患者数の推計値よりも偏りを抑えることができ、より真値に近い患者数の推計が可能となる。また、今後、各医療機関における診察患者数の偏りが解消するにつれて、患者数の推計における標準誤差率も低下し、既存のインフルエンザ定点での動向把握の精度により近づくと考えられる。

候補 (A) においても (B) においても選択された定点での定点当り報告数は全数届出データのトレンドとほぼ一致している。一方、もともと内科系定点医療機関が少ない自治体では、それらを増加させる方が、よりよい推計結果を得られる。現実的には、現状のインフルエンザ定点でサーベイランスを開始しつつ、足りない自治体においては徐々に増加していくことが現実的だと考えられる。

### D-2-2. ILI サーベイランスの試行

現状では急性期症状の軽症化、また無症候性例の占める割合が大きいオミクロン株が流行の主流であることとワクチン接種が

進んだこともあり、陽性者数のカウントは現状の定点においても受診行動の影響を受ける。これはオーストラリアにおける2022シーズンにおける季節性インフルエンザの流行は大きくなかったにもかかわらず、届出数では過去最大の数を示したことによっても示されている。

このような状況ではILIサーベイランスとして分母を把握してその中における要請割合を示すことによって流行状況を評価することが標準的な方法である。図20に英国における週報からの図を示す。また当然のことながら流行しているのはSARS-CoV-2のみではなく、インフルエンザを始めとする他の呼吸器感染病原体も同時に流行しているため、国際標準として、おなじ分母を使用してインフルエンザや他の病原体も陽性割合として評価している。同じ週報からインフルエンザの陽性割合の図を図21に示す。

ILIサーベイランスを行うことは定点医療機関に大きな負荷とはならず、地域において医療機関にどのくらいの上気道炎症状を来す患者が受診しているかがわかり、これは医療への負荷の指標となる。そしてこのなかでの、インフルエンザ、あるいはCOVID-19であるリスクを示すことができる。これは地域におけるインフルエンザおよびCOVID-19に感染する事前確率であり、一般市民の受診行動あるいは医療機関における検査診断の判断の根拠とすることが出来るのである。

一方では、本邦における定点サーベイランスは基本的に1週間当りの1定点医療機関当りの患者数をもってその流行指標としているが、長い経験によりその定点当り患者数にて流行の度合いを評価できるインフルエンザとは異なり、COVID-19においては、定点当り20と報告されてもその流行度合いが理解しにくいことが危惧される。この点については、上記C-2-1にて評価したように全数報告数とそこから定点医療機関のみからの報告数を抽出し、定点数で割れば定点当り報告数は容易に得られ、これらと比較することによって、定点当り報告数が

全数であればどのくらいに相当するかを類推することができる。図22は三重県のデータであるが定点当り30が全数で20,000に相当する。もちろん、今般の研究で使用した方法を用いて全数推計を行っても同様の結果となるので、簡便な推計式をあらかじめ作成しておくことも可能である。

Figure 11: Respiratory DataMart weekly positivity (%) for SARS-CoV-2, England

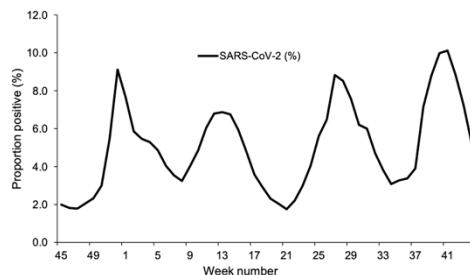


図 20.

Figure 10: Respiratory DataMart samples positive for influenza and weekly positivity (%) for influenza, England

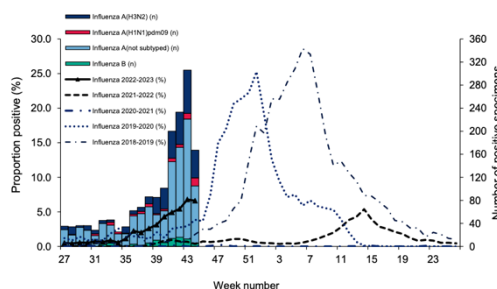


図 21.

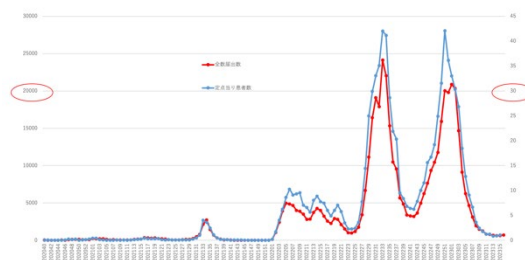


図 22.

#### 4. 入院例のサーベイランス

入院例のサーベイランスについては、その目的は大きく二つあり、一つは入院時の届出による入院調整と医療逼迫の評価、もう一つは入院例の臨床疫学的な情報により重症度の評価を行うことにより全体的な対策に活かすことである。

しかしながら、入院時サーベイランスではすでに入院した医療機関からの報告とな



る。調整作業に使用するためには、入院必要例のサーベイランスを行う必要がある。今後本疾患が一般化していけば、調整作業の必要性は落ちてくるとは思われるが、依然として必要であれば、別の枠組みで行政機関が調整を行うか、医療機関同士での調整となる。現在政府が考える COVID-19 の一般化とは後者のことを指すものと類推する。

一方、重症度、リスク因子や転帰などは入院時のサーベイランスでは正確には把握できず、入院時の情報は同意年齢層のどのくらいの重症度の方がどのくらいいるかということに重点を置く必要があると考えられる。

これらの意見を総合すると、入院時に全数報告として入院医療機関、年齢、性別、搬送元（住居地、施設を含む）、発症日、入院日、入院時重症度（軽症、中等症Ⅰ、Ⅱ、重症）を全数届出を行うことが考えられる。

対策のための情報としては、退院時に（入院医療機関、年齢、性別、搬送元（住居地、施設を含む）、発症日、入院日、入院時重症度）とともに、①重症化リスクの有無とその種類（悪性腫瘍・慢性呼吸器疾患（COPD等）・慢性腎臓病・心血管疾患・脳血管疾患・喫煙歴・高血圧・糖尿病・脂質異常症・肥満（BMI30以上）・臓器の移植、免疫抑制剤、抗がん剤等の使用その他の事由による免疫機能の低下・妊娠・その他（その他の場合は記述））、②ワクチンの情報として回数と最終接種日と種類（Wuhan 単価か Omicron 二価）、③重症度情報として最も悪化した際の重症度分類、④治療情報として 酸素投与・ネーザルハイフロー・人工呼吸器・集中治療室入室、ECMO 装着の有無、⑤転帰として退院（自宅）・退院（高齢者施設等含む施設）・転院（同医療機関で対応困難な場合）・転院（その他）・死亡・不明が妥当と考えられる。

一方では、本疾患が一般化して医療機関間での入院調整が通常に行われるようになれば、調整のための入院情報は必要ない。であれば、必要なものは疾病自体の重症度の変化を迅速に捉えることであり、分母と

分子を適切に捉えれば、地域の基幹的な医療機関における情報が得られれば十分である。過去の研究でも国立病院機構の電子カルテネットワークである NCDA のデータで、その重症度の評価は可能であったのである。

このためには、協力頂く医療機関に負担をかけないことが必要である。今般の研究で開発されたレセプトデータから必要な情報を抽出するツールを使用すれば週に一回レセプトデータを作成するだけで報告 CSV ファイルが生成できることから、今後の医療情報のデジタルネットワーク化が進むまでの間、このような形で情報収集の負荷を減少させることが必要であると考えられた。

## 5. 病原体のサーベイランス

これまでの COVID-19 のパンデミックは次々と発生する SARS-CoV-2 変異株に従って新たな流行波が形成されてきた。今後も新たな変異株の出現が危惧される場所、病原体サーベイランスは重要である。一方では、本来の ILI サーベイランスは病原体サーベイランスとリンクしてこそ、最大限の効果が期待できる。すなわち、感度の高い方法において、ILI 患者における SARS-CoV-2、あるいはインフルエンザウイルスの陽性率を示すことができるし、その遺伝子型や抗原性の変化を捉えることができる。そして、欧米ですでに進められている *Integrated sentinel surveillance of viruses of pandemic potential* として、他の呼吸器感染症の原因あるいは今後のパンデミックに備えたサーベイランスにつなげることができるのである。

三重県では以前より、今回自治体 H にて試行を行っていただいたが、いずれも医療機関における検査結果から病原体の陽性率を出すことができている。医療機関での COVID-19 とインフルエンザの検査は、抗原定性、あるいは抗原定量、PCR で行われているので、感度に差があるが、迅速性という点で効果的である。三重県と国立感染症研究所の協力で行われているもの、そして埼玉県で施行された病原体サーベイランスが本来の *Integrated sentinel*

surveillance of viruses of pandemic potentialであるが、今後はインフルエンザの病原体定点を活用する形で、広げていくことが現実的だと思われた。ただ、COVID-19も含めたインフルエンザ様疾患として病原体検索の効果的な運用を継続的に行う上では国策としての方針の決定が必要不可欠と思われる。

## E. 結論

以上より、今後の COVID-19 パンデミックにおける、現状のフェーズ、すなわちエンデミック化に向けたフェーズにおけるサーベイランスとして以下を提言する。

① 現行の全数届出は廃止し、流行状況は定点における ILI サーベイランス、すなわち鑑別診断の母数となる ILI 症例数、それらのうち SARS-CoV-2 陽性例、インフルエンザウイルス陽性数の1週間の年齢別症例数を収集し、分子である定点当り報告数とともに陽性割合、年齢群別陽性割合で流行状況と地域における感染リスクを評価する。ただし、現状では分子である定点当り報告数しか利用できない状況であるため、定点当り患者数から流行状況をきちんと把握できる評価方法を公開しておくべきである。

② ILI サーベイランスの定点は当初はインフルエンザ定点で開始し、必要な地方自治体では推計した際の標準誤差率の改善を目指して定点数を増加させる。

③ 病原体定点においてランダムにサンプルを採取し、地方自治体の方法に従って地方衛生研究所に搬送する。地方衛生研究所では SARS-CoV-2、インフルエンザウイルスとともに、可能であれば他の呼吸器病原体について検査を行い、必要な病原体について遺伝子型を検索する。これらはすでに諸外国が行っているように、共通プラットフォームで地域の ILI 患者におけるインフルエンザ陽性割合、SARS-CoV-2 陽性割合、そしてそれぞれの呼吸器病原体の陽性割合を示せるようなかたちで情報が共有できることを目指すべきであり、高位ゴールとしては、通常の検査ですべて陰性負の検体について臨床疫学的な状況を勘案して網羅的な病原体検索が出来るようにしていく。

④ 入院例のみを全数届出とする。その

項目は最低限の Time、Place、Person を表す Demographic data および入院時重症度を収集する。

⑤ ハイブリッド免疫保持者が増加して重症が減少するにつれ、入院例の絶対数の意義は薄れる。この場合には分母・分子による重症化率、入院致死率として疾病重症度の変化を追跡することの方が重要であり、この場合には全数報告などは全く必要ない。地域の基幹的な医療機関の協力を得て、1週間の入院数、年齢群別、酸素投与例、ハイフロー例、人工呼吸器使用例の数をモニターすればよい。

⑥ 退院時報告として入院例より、disease severity およびその因子、そして Disease impact を評価できるような項目を収集する。Time、Place、Person を表す Demographic data、入院中もっとも悪化した時点での重症度分類、退院時転帰を含み、リスク因子、ワクチン歴を考慮する。治療内容は臨床家にとっては有用なフィードバック情報となりえ、また重症度分類を補完する情報となり得る。現状のように治療薬や抗体医薬の供給が限られている状況では優先順位は上がるものと思われる。

⑦ ⑤に示したように絶対数が意味を成さない時期に於いては退院時報告が不要になる。

⑧ 入院サーベイランスは最終的には国際標準である、SARI (Severe Acute Respiratory Infection) サーベイランスとして継続していくことが望ましい。

⑨ これらは電子カルテからの情報を利用することによって可能な限り医療機関や保健所などの第一線の現場に負荷をかけないようにシステムを作成することが肝要であり、電子カルテから必要情報を抽出するツール、あるいは、地域や医療機関の電子カルテネットワークを利用・開発していく必要がある

## F. 研究発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報

特記事項なし

## COVID-19 外来患者定点サーベイランスの定点設計

研究協力者	橋本 修二	藤田医科大学
	村上 義孝	東邦大学医学部医療統計学
	神垣 太郎	国立感染症研究所感染症疫学センター
	有馬 雄三	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究分担者	谷口 清州	国立病院機構三重病院

### 研究要旨

COVID-19 外来患者定点サーベイランスにおいて、COVID-19 の今後の流行・診療状況の想定と定点設計の方針の下で、HER-SYS データを用いて定点設計を行った。「(A)インフルエンザ定点」、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」と「(C)COVID-19 専用の定点」の定点候補について、都道府県の定点数と流行状況に対する推計患者数の標準誤差率を見積もった。全国の定点数はそれぞれ 4,756 施設、5,725 施設と 8,044 施設であった。定点サーベイランスの目的の達成可能性（推計患者数の精度等）と定点選定の実行可能性（定点抽出率等）から、定点候補(B)が最も適切であり、定点候補(B)を提案した。

### A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease-2019; COVID-19）の定点サーベイランスにおける定点設計を行うことを研究目的とした。COVID-19 定点サーベイランスとしては、時間（週単位）、地域（保健所管轄地域単位）、患者の特性（性・年齢階級）の COVID-19 外来患者数の動向を把握可能とするとともに、都道府県において一定規模以上の流行発生時に、COVID-19 外来患者数を一定水準以上の精度で推計可能とすることとした。ここでは、今後の COVID-19 の流行・診療状況を想定し、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（Health Center Real-time Information-sharing System on COVID-19; HER-SYS）データの解析を行った上で、COVID-19 定点サーベイランスに必要な各都道府県の定点数について、一定の仮定の下で見積もった。

### B. 研究方法

表 1 に、今後の COVID-19 の流行・診療状況の想定と定点設計の方針を示す。今後の COVID-19 の流行・診療状況として、当面、COVID-19 外来患者数の増加傾向と COVID-19 外来患者を診療する医療施設の

拡大傾向が続くとともに、医療施設の間における COVID-19 外来患者数の極端な差がある程度解消されていき、将来的には、最近のインフルエンザの流行・診療状況にだんだん近づいていくと想定した。また、定点サーベイランスによる都道府県の推計患者数について、現状の COVID-19 流行・診療状況に対して過度に高い精度を求めず、将来の COVID-19 流行・診療状況（最近のインフルエンザ流行・診療状況を想定）に対して、一定の高い精度を求めることを定点設計の方針とした。

この想定と方針の下で、HER-SYS データを解析し、その解析結果に用いて、定点設計を行った。

#### 1. HER-SYS データの解析

基礎資料として、HER-SYS データによる 2021 年第 1 週～2022 年第 40 週の週別、医療施設別の COVID-19 患者数の集計結果表を用いた。この患者数は症状ありの患者に限定されている。なお、この集計結果表には患者の個人情報や医療施設の識別情報などが含まれていない。

対象医療施設は 2020 年医療施設調査による内科・小児科の標榜医療施設の 64,930 施設（COVID-19 患者数 0 人の施設を含

む)とした。ここで、HER-SYS データに登録された施設はすべて対象医療施設とみなし、また、COVID-19 患者数 1,000 人以上の週がある施設 (68 施設が該当) は「外来患者数が異常に多い」とみて、解析の対象外とした。現行の COVID-19 外来診療体制の下で、このような「外来患者数が異常に多い」現象がきわめて希にみられたが、COVID-19 外来定点サーベイランスでは、そのような COVID-19 外来診療状況を想定しない。なお、一般的なデータ解析の枠組みでいえば、「外来患者数が異常に多い」医療機関の COVID-19 外来患者数は、いわば、データの外れ値または異常値に相当し、平均値 (定点あたり外来患者数) の計算などに使用しないことも多い。

解析方法としては、2021 年 6~9 月 (第 24~39 週)、2022 年 1~6 月 (第 1~23 週)、7~9 月 (第 24~40 週) の 3 期間ごとに、都道府県別、医療施設の COVID-19 患者数の平均値、標準偏差、変動係数 (= 標準偏差/平均値) を算定した。参考として、2018/2019 年シーズンにおけるインフルエンザ定点の都道府県別、インフルエンザ患者数の平均値、標準偏差、変動係数を算定した。

## 2. 定点設計

表 2 に、COVID-19 定点サーベイランスの定点候補を示す。定点候補としては、「(A)インフルエンザ定点」、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」、「(C)COVID-19 専用の定点」とした。

### (1) 「(A)インフルエンザ定点」

表 3 に、「感染症発生動向調査事業実施要綱」のインフルエンザ定点の基準数の計算方法を示す。「(A)インフルエンザ定点」としては、この計算方法に従って、保健所管内人口を用いて、都道府県ごとに小児科定点数と内科定点数を計算した。保健所管内人口は 2020 年の保健所管轄市町村と国勢調査人口から求めた。

表 4 に、都道府県別の医療施設数をインフルエンザ患者数の推計方法の層別を示す。インフルエンザ患者数の推計方法の適用を想定して、小児科定点数と内科定点数から、層別の定点数を、医療施設数の比例按分によって求めた (「感染症発生動向調査事業実施要綱」における定点の無作為選定による定点数の期待値に対応する)。インフルエンザ患者数の推計方法の層としては、都道府県ごとの「①病院の小児科」、

「②小児科を有する一般診療所 (主たる診療科目が小児科)」、「③小児科を有する一般診療所 (主たる診療科目が小児科以外)」、「④病院の内科」と「⑤内科を有する一般診療所 (小児科を有しない)」である。

「(A)インフルエンザ定点」において、前述の方法による定点数 (定点数の基準値) を、2019 年第 41 週にインフルエンザ患者報告あり (患者数 0 人を含む) の定点数 (定点数の実際値) と比較した。2022 年 1~6 月と 7~9 月の COVID-19、2018/2019 年のインフルエンザごとに、47 都道府県の流行に対する推計患者数の標準誤差率を算定し、その 75% 点を求めた。都道府県の流行は医療施設の患者数の平均値と標準偏差で定めた。表 5 に、推計患者数とその標準誤差率の算定方法を示す。この算定方法は定点の無作為選定に基づく標準的なものである (「Hashimoto S, et al. J Epidemiol. 2014;24:183-92.」を参照)。

### (2) 「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」

表 6 に、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」の定点数の計算方法を示す。この定点数の計算方法の枠組みは既に提案されたものである (「Hashimoto S, et al. J Epidemiol. 2014;24:183-92.」を参照)。次に概要を示す。インフルエンザ定点に加えて、都道府県ごとに、次の条件を満たすように定点の追加数を計算した。条件としては、2015/2016~2018/2019 年シーズンの 47 都道府県のインフルエンザ流行の 75% に対して、推計患者数の標準誤差率が 10% 未満となることとした。計算にあたって、「③小児科を有する一般診療所 (主たる診療科目が小児科以外)」、「④病院の内科」と「⑤内科を有する一般診療所 (小児科を有しない)」 (以下、内科系) の定点数を医療施設数に比例させ (定点の無作為抽出に対応させるため)、また、「①病院の小児科」と「②小児科を有する一般診療所 (主たる診療科目が小児科)」の定点数を不変 (既に定点数が多いため) とした。表 7 に、2015/2016~2018/2019 年シーズンの 47 都道府県のインフルエンザ流行状況を示す。この流行状況は、同期間の 118 ケース (各層のインフルエンザ定点が 3 以上の都道府県) におけるインフルエンザ定点のインフルエンザ患者数の平均値と標準偏差とした。

「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」において、「(A)インフルエンザ定点」と同一の方法を用いて、2022年1～6月と7～9月のCOVID-19、2018/2019年のインフルエンザごとに、47都道府県の流行に対する推計患者数の標準誤差率を算定し、その75%点を求めた。

### (3) 「(C)COVID-19専用の定点」

「(C)COVID-19専用の定点」としては、定点の抽出方法と流行を規定するCOVID-19診療状況によって、5つの候補を検討対象とした(表11を参照)。定点の抽出方法としては、層別なしと層別ありとし、層別ありの層としては、COVID-19患者数の上位10%医療施設と残りの医療施設の2層とした。この層に利用するCOVID-19診療状況としては、2022年1～6月と7～9月の流行の2通りを用いた。ただし、定点選定の実行可能性を考慮して、各層における定点数は医療施設数の75%以下とした。一方、流行を規定するCOVID-19診療状況としては、2022年1～6月と7～9月の2つの流行を取り上げた。この流行は47ケース(47都道府県)のCOVID-19患者数の平均値と標準偏差とし、HER-SYSデータの解析結果から得た。ただし、層に利用するCOVID-19診療状況は、本来、流行を規定するCOVID-19診療状況よりも時間的に前の情報であるため、層に利用するCOVID-19診療状況が2022年7～9月の層別抽出では、流行を規定するCOVID-19診療状況を2022年7～9月のみとした。

「(C)COVID-19専用の定点」の5つの候補ごとに、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」の定点数の計算方法に準じて、次の条件を満たすように、定点数を試算した。条件としては、前述の流行(47ケース)の75%に対して、推計患者数の標準誤差率が10%未満となることとした。

表8に、「(C)COVID-19専用の定点」の定点数の計算方法を示す。計算方法は前述の通りである。定点としては、前述の候補の中で、層に利用するCOVID-19診療状況が2022年1～6月の層別抽出で、流行を規定するCOVID-19診療状況が2022年7～9月の候補を選んだ。その理由として、層に利用するCOVID-19診療状況と流行を規定するCOVID-19診療状況が同一の情報が不適切であり、また、層別なしの定点抽出では後述の通り、定点数の計算値が極端に多く、非現実的であったためである(詳

細は後で考察する)。

層に利用するCOVID-19診療状況が2022年1～6月の層別抽出で、流行を規定するCOVID-19診療状況が2022年1～6月の定点候補について、定点数の計算方法から、2022年1～6月の47都道府県の流行に対する推計患者数の標準誤差率の75%点が10%未満となるのに対し、2022年7～9月の47都道府県の流行に対する推計患者数の標準誤差率の75%点を計算した。

### (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、個人情報保護に関する問題は生じない。

表 1. 今後の COVID-19 の流行・診療状況の想定と定点設計の方針

今後のCOVID-19の流行・診療状況として、当面、COVID-19外来患者数の増加傾向とCOVID-19外来患者を診療する医療施設の拡大傾向が続くとともに、医療施設の間におけるCOVID-19外来患者数の極端な差がある程度解消されていき、将来的には、最近のインフルエンザの流行・診療状況にだんだん近づいていくと想定した。

定点サーベイランスによる都道府県の推計患者数について、現状のCOVID-19流行・診療状況に対して過度に高い精度を求めず、将来のCOVID-19流行・診療状況（最近のインフルエンザ流行・診療状況を想定）に対して、一定の高い精度を求めることを定点設計の方針とした。

表 2. COVID-19 定点サーベイランスにおける定点の候補

COVID-19定点サーベイランスにおいて、下記の(A)、(B)、(C)を定点の候補とした。

- (A)インフルエンザ定点： 4,756施設  
 (B)インフルエンザ定点を強化した定点： 5,725施設  
 (C)COVID-19専用の定点： 8,044施設

表 3. 「感染症発生動向調査事業実施要綱」の  
インフルエンザ定点の基準数の計算方法

	保健所管轄地域	
	人口	定点の基準数
小児科定点	30,000未満	1
	30,000～74,999	2
	75,000以上	$3 + (\pi - 75,000) / 50,000$
内科定点	75,000未満	1
	75,000～124,999	2
	125,000以上	$3 + (\pi - 125,000) / 100,000$

$\pi$  : 人口

表 4. 都道府県別、医療施設数：インフルエンザ患者数の推計方法の層別

都道府県	小児科			内科		計
	①病院の小児科	②小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科）	③小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科以外）	④病院の内科	⑤内科を有する一般診療所（小児科を有しない）	
1 北海道	116	191	269	437	1,215	2,228
2 青森県	29	39	116	82	310	576
3 岩手県	34	46	47	80	403	610
4 宮城県	38	79	176	107	620	1,020
5 秋田県	23	40	79	49	371	562
6 山形県	22	51	62	51	409	595
7 福島県	30	73	194	111	555	963
8 茨城県	58	92	279	149	741	1,319
9 栃木県	30	74	265	86	547	1,002
10 群馬県	35	100	219	108	653	1,115
11 埼玉県	100	262	633	285	1,535	2,815
12 千葉県	94	205	484	239	1,292	2,314
13 東京都	148	782	1,448	530	4,876	7,784
14 神奈川県	94	437	569	281	2,375	3,756
15 新潟県	46	92	152	111	690	1,091
16 富山県	27	45	68	90	330	560
17 石川県	30	51	62	74	360	577
18 福井県	25	36	100	58	203	422
19 山梨県	22	39	95	46	253	455
20 長野県	63	69	237	104	580	1,053
21 岐阜県	38	108	405	78	497	1,126
22 静岡県	53	152	273	139	1,032	1,649
23 愛知県	102	430	1,215	269	1,676	3,692
24 三重県	35	71	166	78	604	954
25 滋賀県	29	73	166	49	423	740
26 京都府	56	130	235	150	941	1,512
27 大阪府	122	423	737	439	3,391	5,112
28 兵庫県	76	326	403	293	1,857	2,955
29 奈良県	23	45	127	69	397	661
30 和歌山県	23	62	142	70	467	764
31 鳥取県	18	36	80	35	197	366
32 島根県	24	31	111	40	303	509
33 岡山県	43	72	276	133	604	1,128
34 広島県	50	114	195	192	1,042	1,593
35 山口県	31	73	99	119	536	858
36 徳島県	27	34	144	98	289	592
37 香川県	25	40	66	74	327	532
38 愛媛県	26	66	72	118	480	762
39 高知県	25	23	46	106	238	438
40 福岡県	78	271	382	384	1,792	2,907
41 佐賀県	18	43	94	81	260	496
42 長崎県	33	68	107	120	524	852
43 熊本県	41	77	167	158	638	1,081
44 大分県	23	53	70	112	399	657
45 宮崎県	21	54	54	107	359	595
46 鹿児島県	37	62	138	182	589	1,008
47 沖縄県	29	68	96	76	305	574
全国	2,170	5,808	11,620	6,847	38,485	64,930

表 5. 推計患者数とその標準誤差率の算定方法

(推計患者数) = (患者数の平均値) × (医療施設数)

(推計患者数の標準誤差) = (患者数の標準偏差) × (医療施設数) / (定点数の平方根)

(推計患者数の標準誤差率) = (患者数の変動係数) / (定点数の平方根)

上記(推計患者数の標準誤差)の式は医療施設数が大きい場合の近似的な算定法であり、実際の計算には正確な算定法を用いた(「Hashimoto S, et al. J Epidemiol. 2014;24:183-92」を参照)。

表 6. 「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」の定点数の計算方法

インフルエンザ定点に加えて、都道府県ごとに、次の条件を満たすように定点の追加数を計算した。条件としては、2015/2016～2018/2019年シーズンの47都道府県のインフルエンザ流行の75%に対して、推計患者数の標準誤差率が10%未満となる(詳細な方法は「Hashimoto S, et al. J Epidemiol. 2014;24:183-92」を参照)。



表 7. 2015/2016～2018/2019 年シーズンの 47 都道府県の  
インフルエンザ流行状況

		小児科			内科	
		①病院の小児科	②小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科）	③小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科以外）	④病院の内科	⑤内科を有する一般診療所（小児科を有しない）
平均値 (人)	最小値	125.7	239.2	88.7	72.3	62.5
	25%点	235.6	357.7	195.8	198.6	133.3
	中央値	289.7	399.7	245.7	257.9	164.6
	75%点	417.4	487.4	286.9	334.3	203.3
	最大値	873.5	805.5	693.8	1,047.3	341.5
標準偏差 (人)	最小値	87.3	130.6	40.4	22.9	25.7
	25%点	175.8	206.2	120.8	124.3	92.1
	中央値	267.0	244.4	164.3	178.8	125.5
	75%点	400.5	291.8	216.8	245.3	159.5
	最大値	1,028.0	715.2	574.3	804.2	285.9
変動係数 (%)	最小値	34.2	45.4	21.6	15.2	18.7
	25%点	68.4	53.6	57.9	59.8	58.2
	中央値	85.5	59.2	69.4	72.6	75.3
	75%点	108.3	64.8	82.7	81.8	90.7
	最大値	161.8	131.8	198.6	133.1	123.7

対象とする流行：118ケース（2015/2016～2018/2019年シーズンにおける各層のインフルエンザ定点が3以上の都道府県）

表 8. 「(C)COVID-19 専用の定点」の定点数の計算方法

都道府県ごと、2022年1～6月のCOVID-19患者数の上位10%医療施設と残りの医療施設の層ごとに、次の条件を満たすように定点数を計算した。条件としては、2022年7～9月のCOVID-19患者数の47都道府県の流行の75%に対して、推計患者数の標準誤差率が10%未満となる。ただし、各層において、定点数は医療施設数の75%以下とした。

## C. 研究結果

### 1. HER-SYS データの解析

図 1 に、週別の COVID-19 患者数を示す。前述の通り、この患者数は症状ありの COVID-19 患者であり、また、患者数 1,000 人以上の週がある医療施設（68 施設）は解析の対象外とした。患者数としては、2021 年 6～9 月（いわゆる第 5 波）の山、2022 年 1～6 月（第 6 波）の山、2022 年 7～9 月（第 7 波）の山の順に多かった。

図 2 に、都道府県別の医療施設の COVID-19 患者数の平均値を示す。医療施設の患者数の平均値は、全国では 2021 年 6～9 月で 10.5 人、2022 年 1～6 月で 86.4 人、2022 年 7～9 月で 137.6 人、2018/2019 年（インフルエンザ）で 314.6 人であった。都道府県間差が大きいものの、ほとんどの都道府県で 2021 年 6～9 月、2022 年 1～6 月、2022 年 7～9 月、2018/2019 年（インフルエンザ）の順に大きかった。

図 3 に、都道府県別の医療施設の COVID-19 患者数の変動係数を示す。医療施設の患者数の変動係数は、全国では 2021 年 6～9 月で 429.4%、2022 年 1～6 月で 265.2%、2022 年 7～9 月で 207.4%、2018/2019 年（インフルエンザ）で 86.6%であった。都道府県間差が大きいものの、ほとんどの都道府県で 2021 年 6～9 月、2022 年 1～6 月、2022 年 7～9 月、2018/2019 年（インフルエンザ）の順に小さかった。図 2 と図 3 を比べると、COVID-19 患者数の変動係数が著しく大きいケースでは、COVID-19 患者数の平均値がきわめて小さかった。

図 4 に、都道府県別の COVID-19 患者数の上位 10% 医療施設への集中状況を示す。患者全体に占める上位 10% 医療施設の患者割合は、都道府県全体では 2021 年 6～9 月で 79.1%、2022 年 1～6 月で 61.1%、2022 年 7～9 月で 54.3%、2018/2019 年（インフルエンザ）で 27.8%であった。都道府県間差が大きいものの、ほとんどの都道府県で 2021 年 6～9 月、2022 年 1～6 月、2022 年 7～9 月、2018/2019 年（インフルエンザ）の順に小さかった。

図 5 に、COVID-19 患者数の上位 10% 医療施設の入替わりの状況を示す。2021 年 6～9 月患者数が上位 10% の医療施設では、2022 年 1～6 月患者数上位 10% の該当割合が 58.7%、2022 年 7～9 月患者数上

位 10% の該当割合が 48.7% であった。2022 年 1～6 月患者数が上位 10% の医療施設では、2022 年 7～9 月患者数上位 10% の該当割合が 63.7% であった。

### 2. 定点設計

#### (1) 「(A)インフルエンザ定点」

表 9 に、「(A)インフルエンザ定点」の都道府県別の定点数をインフルエンザ患者数の推計方法の層別に示す。「(A)インフルエンザ定点」の定点数は都道府県で 23～490 施設、全国で 4,756 施設であった。

図 6 に、「(A)インフルエンザ定点」における都道府県別の定点数の基準値と実際値を示す。各都道府県ともに、定点数の基準値と実際値は比較的よく一致していた。ただし、層別にみると（結果表を省略）、定点数の基準値と実際値には乖離があり、とくに、多くの都道府県で定点数の実際値がきわめて少ない層（0 または 1）がみられた。

図 7 に、「(A)インフルエンザ定点」における都道府県別の COVID-19 推計患者数の標準誤差率を示す。流行に対する推計患者数の標準誤差率の 75% 点をみると、全国では 2022 年 1～6 月の流行に対して 4.7%、2022 年 7～9 月の流行に対して 3.3% であり、2018/2019 年（インフルエンザ）の流行に対して 1.2% であった。都道府県では、2022 年 1～6 月の流行に対して 14.4～66.7% で 37 都道府県が 30% 以上、2022 年 7～9 月の流行に対して 10.0～46.0% で 17 都道府県が 30% 以上であり、また、2018/2019 年（インフルエンザ）の流行に対して 3.7～16.9% で 23 都道府県が 10% 以上であった。

#### (2) 「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」

「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」について、都道府県別の定点数と内科系定点の抽出率を、図 8 に定点数の順に、表 10 にインフルエンザ患者数の推計方法の層別に示す。「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」の定点数は都道府県で 61～490 施設、全国で 5,725 施設であった。「(A)インフルエンザ定点」からの追加の定点数は内科系定点であり、都道府県で 0～39 施設、全国で 969 施設であった。内科系定点の定点抽出率は都道府県で 2.5～15.1% であった。

図 9 に、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」における都道府県別の

COVID-19 推計患者数の標準誤差率を示す。流行に対する推計患者数の標準誤差率の75%点をみると、全国では2022年1～6月の流行に対して4.3%、2022年7～9月の流行に対して3.0%であり、2018/2019年（インフルエンザ）の流行に対して1.1%であった。都道府県では、2022年1～6月の流行に対して14.4～38.6%で35都道府県が30%以上、2022年7～9月の流行に対して10.0～26.6%ですべての都道府県が30%未満であり、また、2018/2019年（インフルエンザ）の流行に対して3.7～9.8%ですべての都道府県が10%未満であった。

### （3）「(C)COVID-19 専用の定点」

表11に、「(C)COVID-19 専用の定点」の候補の定点数を示す。定点数については、「(C)COVID-19 専用の定点」（層に利用するCOVID-19 診療状況が2022年1～6月の層別抽出で、流行を規定するCOVID-19 診療状況が2022年7～9月）では、8,044施設であった。層別なしの定点抽出では、流行を規定するCOVID-19 診療状況が2022年1～6月で24,623施設、2022年7～9月で15,747施設であり、きわめて多かった。層に利用するCOVID-19 診療状況と流行を規定するCOVID-19 診療状況がともに2022年1～6月の候補では5,102施設、ともに2022年7～9月の候補では4,287施設であり、いずれも比較的少なかった。

図10に、層の利用と流行の規定のCOVID-19 診療状況がともに2022年1～6月の定点候補における都道府県別、COVID-19 推計患者数の標準誤差率を示す。流行に対する推計患者数の標準誤差率の75%点をみると、都道府県では、2022年1～6月の流行に対する10%未満（定点数の計算方法による）に比べて、2022年7～9月の流行に対して13.7～16.7%とかなり大きかった。

図11に、「(C)COVID-19 専用の定点」について、都道府県別の定点数と上位10%医療施設の層の定点抽出率を、また、表12にその定点数を定点抽出の層別に示す。

「(C)COVID-19 専用の定点」の定点数は都道府県で128～223施設、全国で8,044施設であった。上位10%医療施設の層の定点抽出率は都道府県で8.7～75.0%であった（層の定点抽出率を75%以下に制限した）。

図 1. 週別、COVID-19 患者数

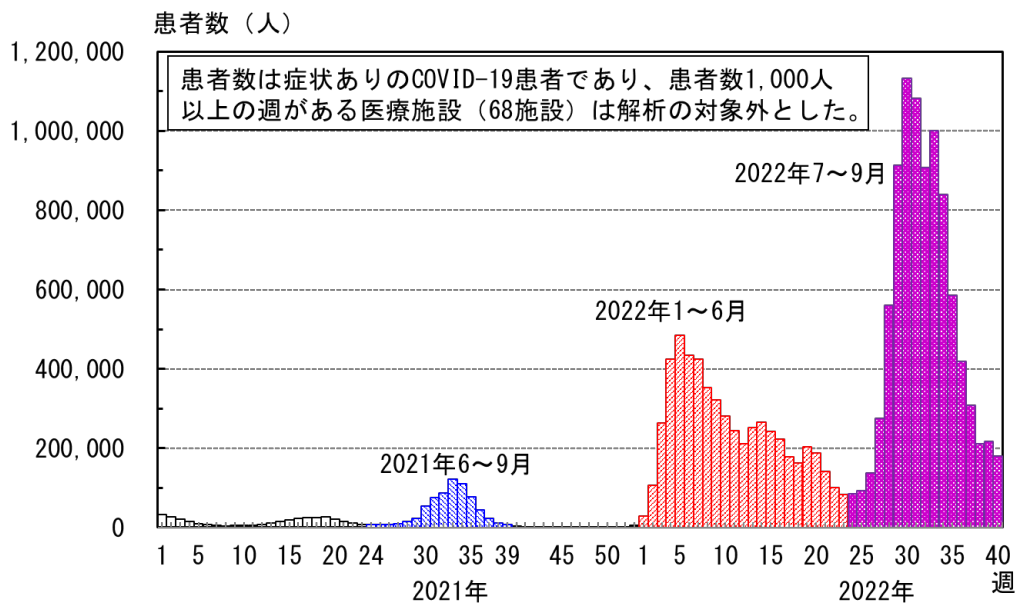


図 2. 都道府県別、医療施設の COVID-19 患者数の平均値

医療施設の患者数の平均値（人）

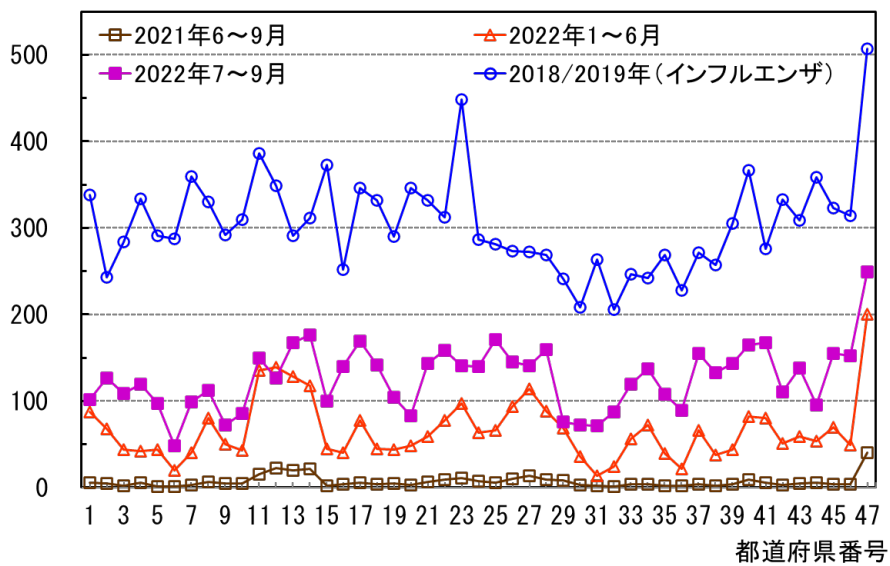


図 3. 都道府県別、医療施設の COVID-19 患者数の変動係数

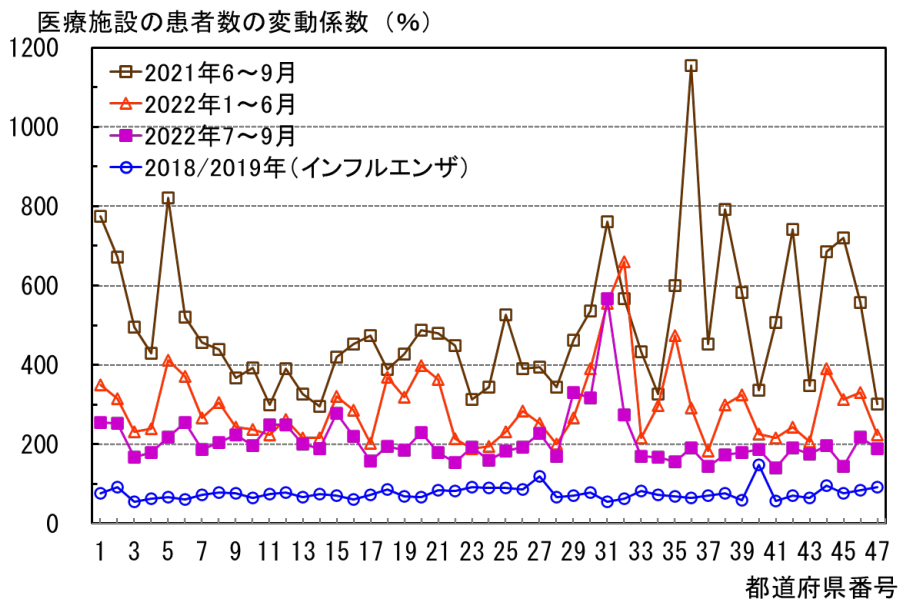


図 4. 都道府県別、COVID-19 患者数の上位 10% 医療施設への集中状況

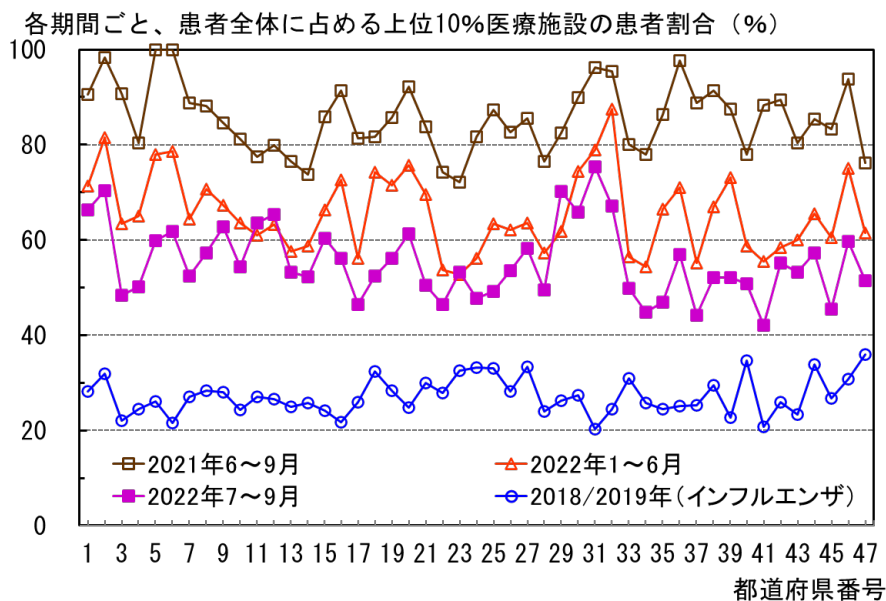


図 5. COVID-19 患者数の上位 10% 医療施設の入れ替わりの状況

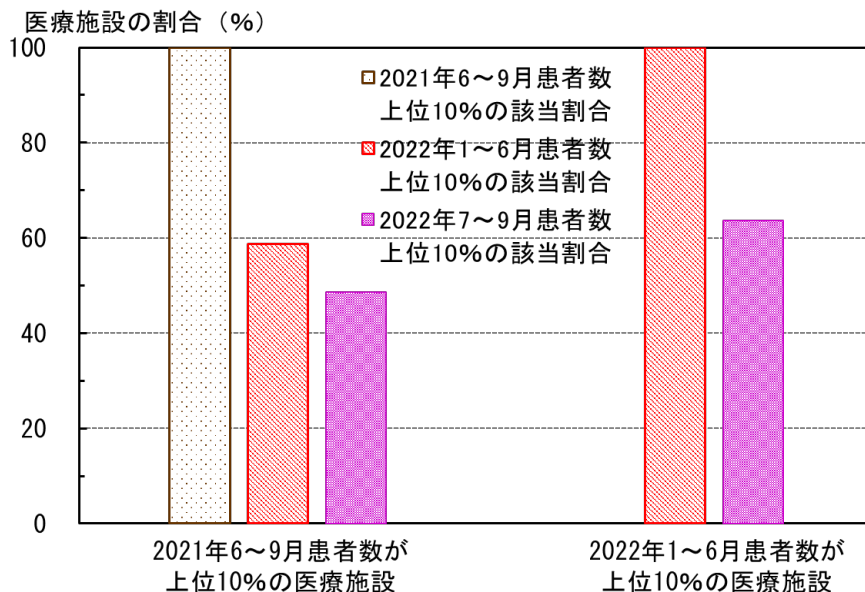


図 6. 「(A)インフルエンザ定点」における都道府県別、定点数の基準値と実際値  
 定点数の実際値 (2019年第41週に患者報告あり)

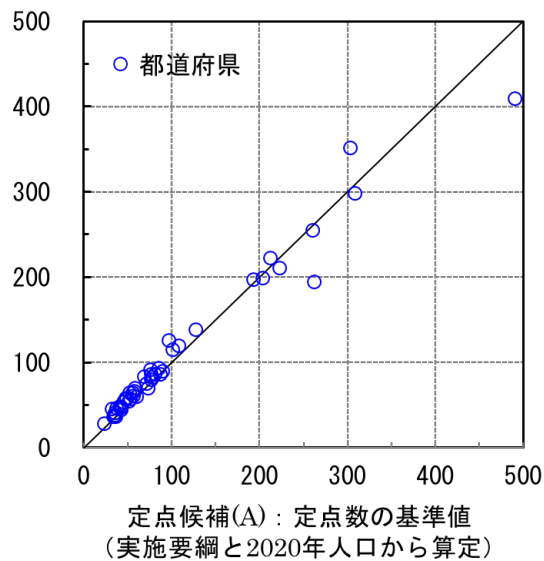


図 7. 「(A)インフルエンザ定点」における  
都道府県別、COVID-19 推計患者数の標準誤差率

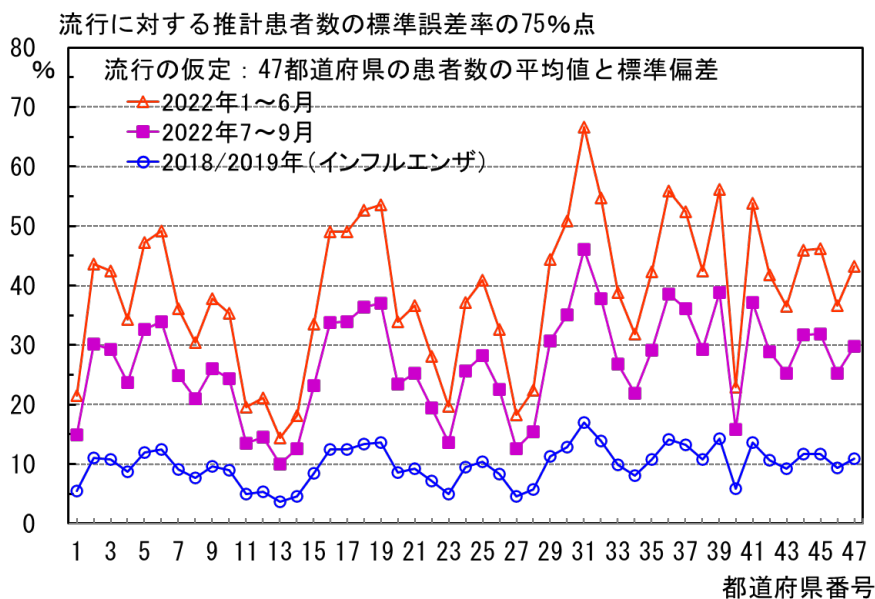


図 8. 「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」における  
都道府県別、定点数と内科系定点の抽出率

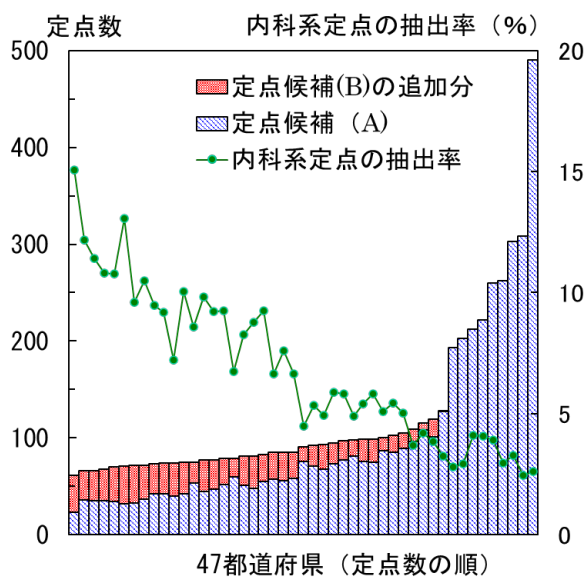


図 9. 「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」における  
都道府県別、COVID-19 推計患者数の標準誤差率

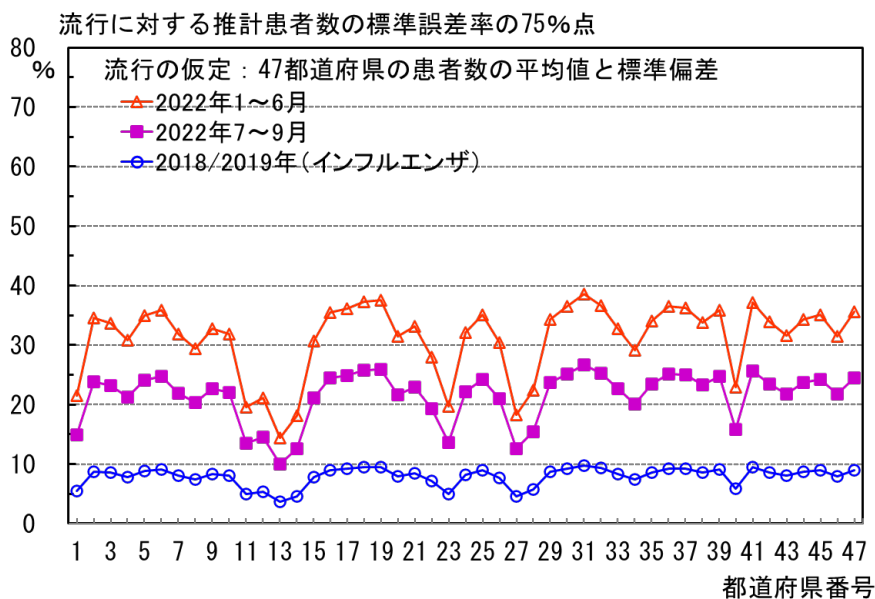


図 10. 層の利用と流行の規定の COVID-19 診療状況が 2022 年 1~6 月の  
定点候補における都道府県別、COVID-19 推計患者数の標準誤差率

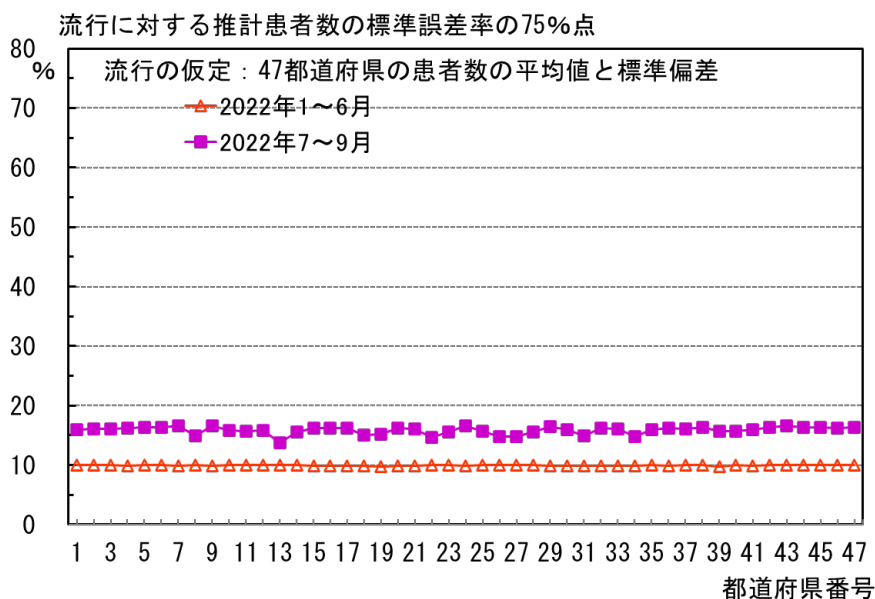




図 11. 「(C)COVID-19 専用の定点」における  
都道府県別、定点数と上位 10%医療施設の定点抽出率

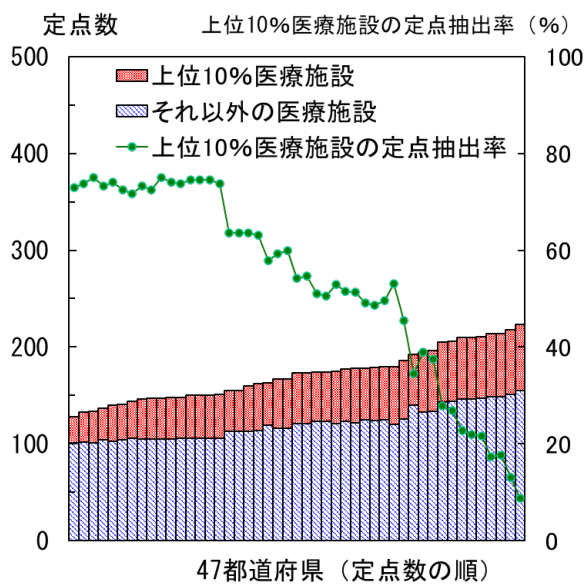


表 9. 「(A)インフルエンザ定点」の都道府県別、定点数  
：インフルエンザ患者数の推計方法の層別

都道府県	小児科			内科		計
	①病院の小児科	②小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科）	③小児科を有する一般診療所（主たる診療科目が小児科以外）	④病院の内科	⑤内科を有する一般診療所（小児科を有しない）	
1 北海道	50	83	11	18	50	212
2 青森県	14	18	5	3	12	52
3 岩手県	14	20	2	3	16	55
4 宮城県	18	36	6	4	21	85
5 秋田県	10	18	3	2	12	45
6 山形県	8	18	2	2	12	42
7 福島県	14	33	7	4	19	77
8 茨城県	26	40	10	5	27	108
9 栃木県	13	31	8	3	16	71
10 群馬県	13	37	7	3	21	81
11 埼玉県	45	119	25	11	60	260
12 千葉県	44	96	20	10	52	222
13 東京都	49	262	38	14	127	490
14 神奈川県	35	162	19	9	78	303
15 新潟県	19	38	5	4	23	89
16 富山県	10	16	2	3	11	42
17 石川県	10	16	2	2	12	42
18 福井県	9	13	4	2	8	36
19 山梨県	8	13	3	2	9	35
20 長野県	25	28	9	4	21	87
21 岐阜県	12	35	12	2	15	76
22 静岡県	21	60	9	4	33	127
23 愛知県	32	136	36	8	50	262
24 三重県	15	30	5	3	20	73
25 滋賀県	10	26	6	2	16	60
26 京都府	18	42	6	4	26	96
27 大阪府	44	152	18	11	83	308
28 兵庫県	24	104	12	9	54	203
29 奈良県	11	21	4	2	13	51
30 和歌山県	7	18	3	2	10	40
31 鳥取県	5	9	2	1	6	23
32 島根県	9	12	3	1	9	34
33 岡山県	16	27	7	3	15	68
34 広島県	20	44	5	5	27	101
35 山口県	10	25	3	3	16	57
36 徳島県	9	12	3	2	7	33
37 香川県	9	14	2	2	10	37
38 愛媛県	10	24	2	4	16	56
39 高知県	10	10	1	3	8	32
40 福岡県	27	94	11	11	50	193
41 佐賀県	6	15	3	3	8	35
42 長崎県	11	24	3	4	16	58
43 熊本県	16	31	5	5	19	76
44 大分県	9	21	2	3	13	48
45 宮崎県	8	21	2	4	12	47
46 鹿児島県	17	29	4	6	19	75
47 沖縄県	10	24	4	3	12	53
全国	830	2,157	361	218	1,190	4,756

表 10. 「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」の都道府県別、定点数  
：インフルエンザ患者数の推計方法の層別

都道府県	小児科			内科		計	「(A)インフルエンザ定点」からの追加の定点数	③④⑤の定点抽出率(%)
	①病院の小児科	②小児科を有する一般診療所(主たる診療科目が小児科)	③小児科を有する一般診療所(主たる診療科目が小児科以外)	④病院の内科	⑤内科を有する一般診療所(小児科を有しない)			
1 北海道	50	83	11	18	50	212	0	4.1
2 青森県	14	18	11	8	28	79	27	9.3
3 岩手県	14	20	5	8	36	83	28	9.2
4 宮城県	18	36	10	6	33	103	18	5.4
5 秋田県	10	18	8	5	36	77	32	9.8
6 山形県	8	18	6	5	37	74	32	9.2
7 福島県	14	33	11	7	32	97	20	5.8
8 茨城県	26	40	12	7	30	115	7	4.2
9 栃木県	13	31	14	5	29	92	21	5.3
10 群馬県	13	37	11	6	31	98	17	4.9
11 埼玉県	45	119	25	11	60	260	0	3.9
12 千葉県	44	96	20	10	52	222	0	4.1
13 東京都	49	262	38	14	127	490	0	2.6
14 神奈川県	35	162	19	9	78	303	0	3.3
15 新潟県	19	38	8	6	34	105	16	5.0
16 富山県	10	16	7	9	33	75	33	10.0
17 石川県	10	16	6	7	34	73	31	9.5
18 福井県	9	13	12	7	25	66	30	12.2
19 山梨県	8	13	11	6	28	66	31	11.4
20 長野県	25	28	12	6	29	100	13	5.1
21 岐阜県	12	35	18	4	22	91	15	4.5
22 静岡県	21	60	9	5	33	128	1	3.3
23 愛知県	32	136	36	8	50	262	0	3.0
24 三重県	15	30	10	5	35	95	22	5.9
25 滋賀県	10	26	11	4	28	79	19	6.7
26 京都府	18	42	9	6	34	109	13	3.7
27 大阪府	44	152	18	11	83	308	0	2.5
28 兵庫県	24	104	12	9	54	203	0	2.9
29 奈良県	11	21	11	6	32	81	30	8.3
30 和歌山県	7	18	11	5	33	74	34	7.2
31 鳥取県	5	9	12	6	29	61	38	15.1
32 島根県	9	12	12	5	32	70	36	10.8
33 岡山県	16	27	14	7	29	93	25	4.9
34 広島県	20	44	8	8	39	119	18	3.8
35 山口県	10	25	7	8	35	85	28	6.6
36 徳島県	9	12	14	10	27	72	39	9.6
37 香川県	9	14	7	8	34	72	35	10.5
38 愛媛県	10	24	6	9	36	85	29	7.6
39 高知県	10	10	6	14	31	71	39	13.1
40 福岡県	27	94	11	11	50	193	0	2.8
41 佐賀県	6	15	10	9	28	68	33	10.8
42 長崎県	11	24	7	8	35	85	27	6.7
43 熊本県	16	31	9	9	34	99	23	5.4
44 大分県	9	21	6	10	35	81	33	8.8
45 宮崎県	8	21	5	10	33	77	30	9.2
46 鹿児島県	17	29	8	11	34	99	24	5.8
47 沖縄県	10	24	8	7	26	75	22	8.6
全国	830	2,157	552	373	1,813	5,725	969	4.8

表 11. 「(C)COVID-19 専用の定点」の候補の定点数

			流行を規定する COVID-19診療状況	
			2022年1～6月	2022年7～9月
層別なしの定点抽出			24,623	15,747
層別の定点抽出	層に利用する COVID-19診療状況	2022年1～6月	5,102	8,044 #
		2022年7～9月	-	4,287

# 「(C)COVID-19専用の定点」

表 12. 「(C)COVID-19 専用の定点」の都道府県別、定点数：定点抽出の層別

都道府県	上位10% 医療施設 の層	それ以外の 医療施設 の層	計
1 北海道	62	143	205
2 青森県	42	105	147
3 岩手県	45	106	151
4 宮城県	54	121	175
5 秋田県	42	105	147
6 山形県	44	106	150
7 福島県	52	121	173
8 茨城県	60	126	186
9 栃木県	51	123	174
10 群馬県	55	125	180
11 埼玉県	64	146	210
12 千葉県	62	144	206
13 東京都	68	155	223
14 神奈川県	65	149	214
15 新潟県	56	122	178
16 富山県	41	105	146
17 石川県	43	105	148
18 福井県	31	102	133
19 山梨県	33	104	137
20 長野県	54	123	177
21 岐阜県	55	124	179
22 静岡県	62	134	196
23 愛知県	65	149	214
24 三重県	52	121	173
25 滋賀県	47	113	160
26 京都府	52	140	192
27 大阪府	67	151	218
28 兵庫県	64	147	211
29 奈良県	42	113	155
30 和歌山県	44	119	163
31 鳥取県	27	101	128
32 島根県	37	104	141
33 岡山県	60	120	180
34 広島県	62	133	195
35 山口県	51	116	167
36 徳島県	44	106	150
37 香川県	38	106	144
38 愛媛県	48	114	162
39 高知県	33	101	134
40 福岡県	64	146	210
41 佐賀県	37	103	140
42 長崎県	51	116	167
43 熊本県	53	125	178
44 大分県	42	113	155
45 宮崎県	44	106	150
46 鹿児島県	51	123	174
47 沖縄県	42	106	148
全国	2,358	5,686	8,044

#### D. 考察

(1) 定点設計の方法：今後の COVID-19 流行・診療状況の想定

定点設計として、今後の COVID-19 流行・診療状況に対して、都道府県における定点からの報告患者数に基づく COVID-19 推計患者数の精度が一定水準以上を満たすように、必要な定点数を見積もった。

前述の通り、今後の COVID-19 の流行・診療状況としては、当面、COVID-19 外来患者数の増加傾向と COVID-19 外来患者を診療する医療施設の拡大傾向が続くとともに、医療施設の間に COVID-19 外来患者数の極端な差がある程度解消されていき、将来的には、最近のインフルエンザの流行・診療状況にだんだん近づいていくと想定した。

この想定について、HER-SYS データの解析結果からみると、当面の状況はおおよそ適切なものと考えられた。すなわち、都道府県での COVID-19 流行・診療状況をみると、医療施設の患者数の平均値が急増していた。また、医療施設の患者数の変動係数が急減しており、COVID-19 患者数の医療施設間差が最近のインフルエンザの状況に近づく方向で、低下しつつあると示唆された。この変動係数の急減の理由としては、上位 10% 医療施設の高い患者割合とその低下傾向から、COVID-19 患者の診療医療施設が拡大し、一部の医療施設への患者集中とその緩和が進みつつあるためと考えられた。

(2) 定点設計の方法：推計患者数の精度の水準とその確保

定点設計の方針としては、定点サーベイランスによる都道府県の推計患者数（定点からの報告患者数に基づく）について、現状の COVID-19 流行・診療状況に対して過度に高い精度を求めず、将来の COVID-19 流行・診療状況（最近のインフルエンザ流行・診療状況を想定）に対して、一定の高い精度を求めることとした。

前述の通り、COVID-19 流行・診療状況は大きく変化しつつある。とくに、定点設計を規定する COVID-19 患者数の医療施設間差については、当初のきわめて大きい状況から、急激に縮小しつつあった。これより、現状の COVID-19 流行・診療状況に対して、定点設計によって推計患者数に過度に高い精度を求めることは不要と考えられた。今後の COVID-19 流行・診療状況の想定からみると、最近のインフルエンザ流

行・診療状況に対して、定点設計によって推計患者数に一定の高い精度を求めることが適切と考えられた。

定点設計の方法については、都道府県の推計患者数の精度として、最近のインフルエンザ流行の 75% に対して、推計患者数の標準誤差率が 10% 未満となることと定めた。これは、インフルエンザの定点設計として、先に提案された方法である

(「Hashimoto S, et al. J Epidemiol. 2014;24:183-92.」を参照)。一般に、標本設計では推計患者数の精度として、標準誤差率を指標とし、その水準を 10% 未満とすることが比較的多い。一方、都道府県のインフルエンザ流行・診療状況（とくに患者数の医療施設間差）はきわめて多様であるため（表 7 を参照）、すべての流行でなく、多くの流行（75% など）に対して、推計患者数に一定水準の高い精度を求めることが実際的と考えられる。前述の通り、都道府県の最近のインフルエンザ流行としては、COVID-19 流行前の 2015/2016～2018/2019 年シーズンの 47 都道府県における実際のインフルエンザ流行状況とし、同期間の 118 ケース（各層のインフルエンザ定点が 3 以上の都道府県）におけるインフルエンザ定点のインフルエンザ患者数の平均値と標準偏差を用いた。これらの対応は、利用可能な情報の制限からみると、自然なものと思われる。

(3) 定点設計の結果：「(A)インフルエンザ定点」

COVID-19 定点サーベイランスの定点候補として、「(A)インフルエンザ定点」、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」、「(C)COVID-19 専用の定点」の 3 つとした。

「(A)インフルエンザ定点」を COVID-19 定点の候補とすることは自然であろう。COVID-19 は、発熱などが主な症状で、内科と小児科で主に診断・治療されるなど、疾患特性の面でインフルエンザと比較的類似している。時間・地域・患者の特性の患者数の動向を把握可能とするなど、定点サーベイランスの要件面でも同様である。また、新しい定点選定が不要であることは、定点候補としてきわめて有利である。

現行のインフルエンザ定点は、保健所ごとに、小児科と内科の定点数を人口規模に応じて定めている。その標本設計では、全国の年間推計患者数に一定水準以上の精度を確保しており、一方、都道府県にある程

度の定点数をおいているものの、都道府県の年間推計患者数の精度が考慮されていない。本検討で実際に試算した結果をみると、「(A)インフルエンザ定点」では、多くの都道府県において、推計患者数の標準誤差率が2022年7～9月のCOVID-19流行に対して30%以上、2018/2019年（インフルエンザ）の流行に対して10%以上であり、多くの都道府県で推計患者数の精度が十分でなかった。このような都道府県では、推計患者数の精度を一定水準以上とするために、定点数の追加が必要であろう。したがって、「(A)インフルエンザ定点」はCOVID-19定点として十分でないとは判断された。

(4) 定点設計の結果：「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」

「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」は、前述のように、「(A)インフルエンザ定点」の定点数が不十分な都道府県において、必要な定点数を追加したものである。これによって、すべての都道府県において、推計患者数の標準誤差率が2022年7～9月のCOVID-19流行に対して30%未満、2018/2019年（インフルエンザ）の流行に対して10%未満であり、推計患者数の精度が要請した一定水準以上を満たすことが確認された。

「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」の定点数は都道府県で61～490施設、全国で5,725施設であった。「(A)インフルエンザ定点」からの追加の定点数は内科系定点であり、都道府県で0～39施設、全国で969施設であった。内科系定点の定点抽出率は都道府県で2.5～15.1%とそれほど高くないことから、定点選定の実行可能性が比較的高いと考えられた。したがって、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」はCOVID-19定点として適切であると判断された。

(5) 定点設計の結果：「(C)COVID-19専用の定点」

「(C)COVID-19専用の定点」においては、最近のCOVID-19流行・診療状況に対して、都道府県の推計患者数の精度を一定水準以上とする実行可能性を検討した。定点としては、定点の抽出方法と流行を規定するCOVID-19診療状況によって、5つの候補を検討対象とした（表11を参照）。

5つの候補の中で、定点抽出が層別なしにおいて、2022年1～6月のCOVID-19流

療状況に基づく定点候補では定点数が24,623施設、2022年7～9月のCOVID-19診療状況に基づく定点候補では定点数が15,747施設であり、いずれもきわめて多く、実際的でないと考えられた。

層別抽出の層としては、2022年1～6月と7～9月のCOVID-19診療状況を利用して、COVID-19患者数の上位10%医療施設とそれ以外の2つとした。層に利用するCOVID-19診療状況について、流行を規定するCOVID-19診療状況を同一の情報とするのは、推計患者数の精度上、過度に有利な条件で、定点の層を設定することになり、基本的に不適切と考えられる。実際、層に利用するCOVID-19診療状況と流行を規定するCOVID-19診療状況がともに2022年1～6月の候補では定点数が5,102施設と比較的小さくなり、流行に対する都道府県の推計患者数の標準誤差率の75%点をみると、2022年1～6月の流行に対する10%未満（定点数の計算方法による）に比べて、2022年7～9月の流行に対して13.7～16.7%とかなり大きくなった。これは、2022年1～6月のCOVID-19患者数の上位10%医療施設の多くが、2022年7～9月のCOVID-19患者数の上位10%医療施設に該当しないためと考えられる。HER-SYSデータの解析からは、2022年1～6月患者数が上位10%の医療施設では、2022年7～9月患者数上位10%の該当割合が63.7%であり、時間的に隣接した流行間でもかなり低下することが確認された。

「(C)COVID-19専用の定点」としては、前述の通り、層に利用するCOVID-19診療状況が2022年1～6月の層別抽出で、流行を規定するCOVID-19診療状況が2022年7～9月の定点候補を選んだ。この定点数は8,044施設と比較的多く、また、多くの都道府県で、COVID-19患者数の上位10%医療施設からの定点抽出率がきわめて高く、定点選定がかなり難しいと考えられた。さらに、前述のように、COVID-19流行・診療状況ごとに患者数の上位10%医療施設の移動が比較的大きく、それに伴う推計患者数の精度低下をある程度に抑えるためには、COVID-19流行・診療状況に合わせて、随時、定点の入れ替えを行う必要があるかもしれない。したがって、「(C)COVID-19専用の定点」はCOVID-19定点として適切でないとは判断された。

(6) 定点設計の課題と提案

定点設計において、今後のCOVID-19流

行・診療状況を想定した。前述の通り、現時点までの HER-SYS データの解析結果からみると、当面の状況としておおよそ適切と考えられるものの、引き続き、検討を継続することが必要であろう。都道府県の COVID-19 推計患者数の精度については、今後の COVID-19 流行・診療状況に対して、要請した一定水準以上を満たすことを確認することが大切であろう。これらの検討を通して、必要に応じて、定点設計の見直しを行うことが重要であろう。

「(A)インフルエンザ定点」の検討として、現行のインフルエンザ定点による推計患者数とその精度を試算しなかった。これは、HER-SYS データの集計結果表に、インフルエンザ定点か否かの情報が含まれていなかったためである。また、COVID-19 患者数の推計方法として、インフルエンザと同様に、外来患者延べ数を補助変数とする推計方法を用いるのが適切と思われるが、ここでは、補助変数なしの推計方法を利用した。これは、補助変数の情報が得られなかったためである。

現行のインフルエンザ定点の適切性については、本検討対象でないものの、重要事項のために、考察を加えておく。患者数の推計方法の層別にみると、定点数の基準値と実際値には乖離があり、とくに、多くの都道府県で定点数の実際値にきわめて少ない層（0 または 1）がみられた。これによって、都道府県と全国の推計患者数において、精度が低下するだけでなく、異常値が発生する危険性を大きいと考えられる。すべての都道府県において、層別の定点数を確認し、定点数 0~1 の層を完全に解消するように、定点の追加または変更を行うべきである（「橋本修二ほか、補助変数を用いた罹患数の推計—適用上の課題の検討—」．令和元年度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グループ」．2000;73-82. URL: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27978>）。

表 13 に COVID-19 定点サーベイランス

における定点の提案を示す。COVID-19 定点サーベイランスとして、「(A)インフルエンザ定点」、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」、「(C)COVID-19 専用の定点」の定点候補の中で、定点サーベイランスの目的の達成可能性（推計患者数の精度等）と定点選定の実行可能性（定点抽出率等）から、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」が最も適切であり、COVID-19 定点として提案した。この提案については、これまでの COVID-19 流行・診療状況を基礎とし、現状の感染症発生動向調査に準じて、COVID-19 外来患者定点サーベイランスを実施することを想定しており、今後の COVID-19 流行・診療と対策の状況によっては、見直しが必要になるであろう。

#### E. 結論

COVID-19 外来患者定点サーベイランスにおいて、COVID-19 の今後の流行・診療状況の想定と定点設計の方針の下で、HER-SYS データを用いて定点設計を行った。「(A)インフルエンザ定点」、「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」と

「(C)COVID-19 専用の定点」の定点候補について、都道府県の定点数と流行状況に対する推計患者数の標準誤差率を見積もった。全国の定点数はそれぞれ 4,756 施設、5,725 施設と 8,044 施設であった。定点サーベイランスの目的の達成可能性（推計患者数の精度等）と定点選定の実行可能性（定点抽出率等）から、定点候補(B)が最も適切であり、定点候補(B)を提案した。

#### 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



表 13. COVID-19 定点サーベイランスにおける定点の提案

COVID-19定点サーベイランスとして、下記の(A)、(B)、(C)の定点候補の中で、定点サーベイランスの目的の達成可能性（推計患者数の精度等）と定点選定の実施可能性（定点抽出率等）から、定点候補(B)が最も適切であり、定点候補(B)を提案する。

(A)インフルエンザ定点：	4,756施設
(B)インフルエンザ定点を強化した定点：	5,725施設
(C)COVID-19専用の定点：	8,044施設

## COVID-19 外来定点サーベイランスの自治体での試行

研究協力者 村上 義孝 東邦大学医学部医療統計学  
橋本 修二 藤田医科大学  
神垣 太郎 国立感染症研究所感染症疫学センター  
有馬 雄三 国立感染症研究所感染症疫学センター  
研究分担者 谷口清州 国立病院機構三重病院

### 研究要旨

COVID-19 の外来定点サーベイランスの定点設定を提案するために、自治体での試行として、COVID-19 定点を「仮想的に選定」し、定点選定の実施可能性を確認するとともに、HER-SYS データを用いて、定点の患者情報に基づく COVID-19 外来患者の動向把握、推計外来患者数の妥当性を検証した。その結果、COVID-19 定点の定点あたり外来報告数が、医療機関あたり外来患者数の週別推移を反映していること、推計外来患者数の標準誤差率が 10-20% の範囲にあり、推計外来患者数は医療機関の外来患者数に比べ大きいこと、定点数の強化により標準誤差率が減少し、この過大傾向が緩和されることなどが示された。

### A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease-2019; COVID-19）の外来定点サーベイランスの定点設定を提案するために、自治体での試行として、COVID-19 定点を「仮想的に選定」し、定点選定の実施可能性を確認するとともに、HER-SYS データを用いて、定点の患者情報に基づく COVID-19 外来患者の動向把握の妥当性を検証した。

COVID-19 外来定点サーベイランスの元となる医療機関の母集団として、内科・小児科標榜医療機関と診療・検査医療機関の 2 種類を用いる。診療・検査医療機関は現行の COVID-19 外来患者診療状況を、内科・小児科標榜医療機関は将来の COVID-19 外来患者診療状況に基づいている。COVID-19 定点としては、定点設定の提案に準じて、インフルエンザ定点とインフルエンザ定点を強化した定点（詳細は後

述）の 2 種類を用いた。

### B. 研究方法

#### 1. データセット

自治体での試行の準備として「試行の基礎データ」を作成した。「試行の基礎データ」は医療機関単位のデータとする（患者単位でない）。医療機関は現時点（または最近の時点）の当該自治体における内科と小児科を標榜する医療機関のすべてとした。内科と小児科ともに標榜しない医療機関は、「診療・検査医療機関」や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（Health Center Real-time Information-sharing System on COVID-19; HER-SYS）データの登録医療機関であっても、「試行の基礎データ」に含めない。また、2022 年の途中で開設・廃止された医療機関は「試行の基礎データ」に含めない。

「試行の基礎データ」は、EXCEL の

表形式で、1レコードに1医療機関のデータが並ぶ形式のデータファイルを想定する。各医療機関のデータの項目としては、①医療機関コード、②診療科（1=内科系、2=小児科系）、③インフルエンザ定点（1=内科系、2=小児科系、3=定点でない）、④診療・検査医療機関（1=Yes、2=No）、⑤週別のCOVID-19外来患者数、⑥追加の内科定点（1=Yes、2=No）とした。表2に「試行の基礎データ」の様式を示した。①医療機関コードは任意のコード（通し番号など）でよい。②診療科（1=内科系、2=小児科系）と③インフルエンザ定点（1=内科系、2=小児科系、3=定点でない）は表1に示す分類法に従い分類した。2022年の途中で、インフルエンザ定点に指定・解除された医療機関はインフルエンザ定点でないとして仮定した。なおこのような分類を用いるのは、HER-SYSデータから診療科の情報が得られないためである。④診療・検査医療機関（1=Yes、2=No）は、現時点（または最近の時点）の診療・検査医療機関の指定の有無による。⑤週別のCOVID-19外来患者数は、2022年第1-40週における各週と、便宜的に決めた2つの流行期（第1～23週、第24-40週）のCOVID-19外来患者数とした。COVID-19外来患者数は、HER-SYSデータを用いて、当該の医療機関、当該の報告週（診断週でない）、症状ありのCOVID-19と診断された者（症状なし者を除く）とした。HER-SYSデータにない医療機関では、すべての週のCOVID-19外来患者数を0人とした。ここで、COVID-19外来患者数には、当該自治体以外に居住する患者を含める。なお、症状なしを除くのは、外来患者に限るためである。⑥追加の内科定点（1=Yes、2=No）は、(B)インフルエンザ定点を強化した定点の定点選定の結果であり、後で説明する。ここで⑤週別のCOVID-19外来患者数から、「COVID-19外来患者数に400人以上の週がある医療機関」（たとえば、2022年第20週のCOVID-19外来患者数が420人など）については、解析の対象外とし、「試行の基礎データ」に含めない。現行のCOVID-19外来診療体制の下で、この

ような「外来患者数が異常に多い」現象がごく希にみられるが、COVID-19外来定点サーベイランスの試行では、そのようなCOVID-19外来診療状況を想定しない。なお、一般的なデータ解析としてみると、「外来患者数が異常に多い」医療機関のCOVID-19外来患者数は、いわば、データの外れ値または異常値に相当し、通常、平均値（定点あたり外来患者数）などの計算に使用しない。

## 2. 解析方法

前述の通り、医療機関の母集団として「(P)内科・小児科標榜医療機関」と「(Q)診療・検査医療機関」の2種類を、定点として「(A)インフルエンザ定点」と「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」の2種類を用いた。医療機関の母集団と定点の組み合わせによって、(P)と(A)、(P)と(B)、(Q)と(A)、(Q)と(B)の4通りのケースがある。これらの4通りのケースは、医療機関の母集団と定点が異なるだけで、それ以外のやり方は基本的に同様である。

自治体での試行としては、医療機関の母集団と定点の組み合わせごとに、(1)定点の選定、(2)週別の定点あたり外来患者数の解析、(3)2つの流行期の推計外来患者数の解析の3つの検討を、この順に実施して結果表を作成した。たとえば、(P)と(A)のケースでは、3つの検討の結果をそれぞれ表PA-1、表PA-2、表PA-3の3つの結果表に記載し、(Q)と(B)のケースでは表QB-1、表QB-2、表QB-3の3つの結果表に記載する、などである。以下、3つの検討について、実施方法を示す。

### (1) 定点の選定

医療機関の母集団と定点の組み合わせによって、「試行の基礎データ」から「試行の解析データ」を作成した。医療機関の母集団が「(P)内科・小児科標榜医療機関」のケースでは、「試行の基礎データ」をそのまま「試行の解析データ」とした。一方、医療機関の母集団が「(Q)診療・検査医療機関」のケースでは、「試行の基礎データ」から「診療・検査医療機関」以外の医療機関のデータを削除し、「試行の解

析データ」（「診療・検査医療機関」のデータのみを含む）とした。

定点が「(A)インフルエンザ定点」のケースでは、定点は現行のインフルエンザ定点であり、新たな定点選定が必要なく、「試行の解析データ」はすべての医療機関に「⑥追加の内科定点（2=No）」と入力して完成させた。一方、定点が「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」のケースでは、定点は現行のインフルエンザ定点に加えて、新たに、内科定点を選定し、その選定結果を「試行の解析データ」の「⑥追加の内科定点（1=Yes、2=No）」に入力した。内科定点の選定としては、「試行の解析データ」において、「②診療科（1=内科系）」かつ「③インフルエンザ定点（3=定点でない）」の医療機関の中から、追加の内科定点数だけ、定点を無作為抽出した。表3に都道府県別のインフルエンザ定点の基準数と追加の内科定点数を示した。定点の基準数は感染症発生動向調査事業実施要綱のインフルエンザ定点数の計算式、および、2020年国勢調査の保健所別人口を用いて計算した定点数である（自治体での試行に使用しない）。追加の内科定点数は、過去のインフルエンザ流行状況に対する都道府県の推計患者数の標準誤差率を10%以下とするために、追加が必要な内科定点の定点数であり、これを使用した。

なお、医療機関の母集団が「(P)内科・小児科標榜医療機関」と「(Q)診療・検査医療機関」のケースの間で、追加の内科定点は変わることが多い（追加の内科定点数は同じ）。追加の内科定点数が「0」の自治体においては、定点の「(A)インフルエンザ定点」と「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」が同一のため、定点の「(B)インフルエンザ定点を強化した定点」に係わる検討が必要なく、該当する結果表を作成しない。

## (2)週別の定点あたり外来患者数の解析

医療機関の母集団と定点の組み合わせに応じた「試行の解析データ」の⑤週別のCOVID-19外来患者数を用いて、医療機関の母集団と定点ごとに、2022年第1週以降の週別の外来患者数

を計算し、その計算結果および医療機関数と定点数を該当する結果表に入力した。この結果表では、EXCELの関数を用いて、医療機関の母集団での医療機関あたり外来患者数、定点での定点あたり外来患者数、および、（定点あたり外来患者数）／（医療機関あたり外来患者数）の比を計算した。

## (3)2つの流行期の推計外来患者数の解析

医療機関の母集団と定点の組み合わせに応じた「試行の解析データ」を用いて、2つの流行期（第1-23週、第24-40週）ごとに、内科系と小児科系別に、医療機関の母集団における医療機関数、外来患者数の平均値と標準偏差、および、定点における定点数、外来患者数の平均値と標準偏差を計算し、その計算値を、該当する結果表に入力し、推計外来患者数と95%信頼区間の計算結果が出力した。

## C. 研究結果

各自治体での検討は、研究協力者が解析を実施した2県（A県、B県）と各自治体の担当者が解析した2つに分かれる。はじめに研究協力者が解析したA,B県の結果を説明し、次に各自治体担当者が解析した結果を加えた7自治体の結果を示す。

### 1. A県の解析

#### (1)定点の選定

医療機関の母集団が(P)内科・小児科標榜医療機関の場合、医療機関数は630（内科系：360、小児科系：270）、(A)インフルエンザ定点数は46（内科系定点13、小児科系定点33）であった。医療機関の母集団が(Q)診療・検査医療機関の場合、医療機関数は249（内科系：122、小児科系：127）であり、(A)インフルエンザ定点数は32（内科系定点8、小児科系定点24）であった。なお定点強化のために追加した内科系定点は20であった。

#### (2)週別の定点あたり外来患者数の解析

表4-1と表4-2にA県の週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数を示した。表4-1では内科・

小児科標榜医療機関とインフルエンザ定点の動向を、表 4-2 では診療・検査医療機関とインフルエンザ定点の動向を比較している。医療機関とインフルエンザ定点の動向を週別に比較した。(定点あたり外来報告数) / (医療機関あたり外来患者数) の比(以下、週別の比)をみると、表 4-1 では第 1-23 週で 2.73、第 24-40 週で 2.35 であり、週別の値で概ね 3 以下を示していた。表 4-2 では第 1-23 週では 1.68、第 24-40 週では 1.44 であり、週別の値で概ね 2 以下を示していた。

表 5-1 と表 5-2 に A 県で定点数を強化した場合の、週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数を示した。表 5-1 では内科・小児科標榜医療機関とインフルエンザ定点の動向を、表 5-2 では診療・検査医療機関とインフルエンザ定点の動向を比較し、医療機関とインフルエンザ定点の動向を週別に比較した。週別の比をみると、表 5-1 では第 1-23 週で 2.00、第 24-40 週で 1.74 であり、週別の値で概ね 2.5 以下を示していた。表 5-2 では第 1-23 週では 1.44、第 24-40 週では 1.37 であり、週別の値で 2 以下を示していた。定点数の強化により、週別の比の値が小さくなることが示された。

### (3)2 つの流行期の推計外来患者数の解析

表 6-1 に A 県の COVID-19 推計外来患者数(95%信頼区間)と母集団外来患者数について、母集団を(P)内科・小児科標榜医療機関とした場合の 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の結果を示した。推計外来患者数(95%信頼区間)、その標準誤差率、医療機関の母集団の外来患者数、両者の比は順に第 1-23 週では 276,017 人(163,601-388,432)、20.8%、97,768 人でその比は 2.82 であり、第 24-40 週では 328,138 人(198,696-457,580)、20.1%、122,617 人でその比は 2.68 であった。

表 6-2 に A 県の COVID-19 推計外来患者数(95%信頼区間)と母集団外来患者数について、母集団を(Q)診療・検査医療機関とした場合の 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の結果を示し

た。推計外来患者数(95%信頼区間)、その標準誤差率、医療機関の母集団の外来患者数、両者の比は順に第 1-23 週では 153,791 人(101,662-205,919)、17.3%、85,614 人でその比は 1.80 であり、第 24-40 週では 175,094 人(119,209-230,979)、16.3%、102,671 人でその比は 1.71 であった。

表 7-1 に A 県で定点数を強化した場合の、COVID-19 推計外来患者数(95%信頼区間)と母集団外来患者数について、母集団を(P)内科・小児科標榜医療機関とした場合の 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の結果を示した。推計外来患者数(95%信頼区間)、その標準誤差率、医療機関の母集団の外来患者数、両者の比は順に第 1-23 週では 186,829 人(122,417-251,241)、17.6%、97,768 人でその比は 1.91 であり、第 24-40 週では 208,988 人(144,665-273,311)、15.7%、122,617 人でその比は 1.70 であった。

表 7-2 に A 県で定点数を強化した場合の、COVID-19 推計外来患者数(95%信頼区間)と母集団外来患者数について、母集団を(Q)診療・検査医療機関とした場合の 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の結果を示した。推計外来患者数(95%信頼区間)、その標準誤差率、医療機関の母集団の外来患者数、両者の比は順に第 1-23 週では 123,875 人(88,137-159,612)、14.7%、85,614 人でその比は 1.45 であり、第 24-40 週では 138,455 人(95,267-181,643)、15.9%、102,671 人でその比は 1.35 であった。

A 県で定点数を強化した時としない時とを比較すると、強化した場合標準誤差率が小さくなり、医療機関の母集団の外来患者数により近い値となった。

## 2. B 県の解析

### (1) 定点の選定

医療機関の母集団が(P)内科・小児科標榜医療機関の場合、医療機関数は 5857(内科系:424、小児科系:1613)、(A)インフルエンザ定点数は 280(内科系定点 85、小児科系定点 195)であった。(Q)診療・検査医療機関の場合、医療機関数は 2394(内科

系：1623、小児科系：771)であり、(A)インフルエンザ定点数は180(内科系定点48、小児科系定点132)であった。なお定点強化のために追加すべき内科系定点はなかった。

### (2)週別の定点あたり外来患者数の解析

表8-1と表8-2にB県の週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数を示した。表8-1では内科・小児科標榜医療機関とインフルエンザ定点の動向を、表8-2では診療・検査医療機関とインフルエンザ定点の動向を比較している。医療機関とインフルエンザ定点の動向を週別に比較した。(定点あたり外来報告数) / (医療機関あたり外来患者数)の比(以下、週別の比)をみると、表8-1では第1-23週で3.36、第24-40週で2.59であり、週別の値で概ね3.5以下を示していた。表8-2では第1-23週で2.19、第24-40週で1.70であり、週別の値で2.5以下を示していた。

### (3)2つの流行期の推計外来患者数の解析

表9-1にB県のCOVID-19推計外来患者数(95%信頼区間)と母集団外来患者数について、母集団を(P)内科・小児科標榜医療機関とした場合の2022年第1-23週および第24-40週の結果を示した。推計外来患者数(95%信頼区間)、その標準誤差率、医療機関の母集団の外来患者数、両者の比は順に第1-23週では960,406人(816,443-1,104,369)、7.6%、501,933人でその比は1.91であり、第24-40週では1,052,199人(826,758-1,277,640)、10.9%、598,795人でその比は1.76であった。

表9-2にB県のCOVID-19推計外来患者数(95%信頼区間)と母集団外来患者数について、母集団を(Q)診療・検査医療機関とした場合の2022年第1-23週および第24-40週の結果を示した。推計外来患者数(95%信頼区間)、その標準誤差率、医療機関の母集団の外来患者数、両者の比は順に第1-23週では618,163人(535,029-701,298)、6.9%、451,788人でその比は1.37であり、第24-40週では676,508人(540,472-812,544)、10.3%、873,286人でその比は0.77であった。

## 3. 5自治体の解析結果

自治体担当者が解析した5自治体のう

ち、定点強化のために追加すべき内科系定点が必要なのは、E県、F県、G県の3つであった。

図1-1と図1-2にA県、B県の結果に5自治体の結果を加えた、7自治体の医療機関あたり外来患者数および定点あたり報告数の週別推移を示した。図1-1、図1-2の中の各県のグラフの左軸は医療機関あたり外来患者数、右軸に定点あたり報告数を示している。図1-1は内科・小児科標榜医療機関のものであるが、各県とも、医療機関あたり外来患者数と定点あたり報告数の推移はほぼ一致していた。第1週から23週では若干の乖離が見られるものの、24週以降の流行では一致が見られた。図1-2は診療・検査医療機関のものであるが、図1-1と同様に医療機関あたり外来患者数と定点あたり報告数の推移はほぼ一致していた。第1週から23週では若干の乖離が見られるものの、24週以降の流行では一致していた。

表10-1に各自治体の2022年第1-23週と第24-40週の推計外来患者数とその標準誤差率、母集団の外来患者数(内科・小児科標榜医療機関の場合)を示した。表10-1の第1-23週をみると、推計外来患者数の精度を示す標準誤差率は医療機関数の少ないA県やF県では20%程度、医療機関数の多いB県やD県では10%程度であった。母集団の外来患者数からのバイアスを示す、母集団の外来患者と推計外来患者数との比は約2倍から3倍の範囲であった。表10-1の第24-40週をみると、推計外来患者数の精度を示す標準誤差率は第1-23週と同様、医療機関数の少ないA県やF県では20%程度、医療機関数の多いB県やD県では10%程度であった。母集団の外来患者と推計外来患者数との比は1.8倍から3倍の範囲であった。

表10-2に各自治体の2022年第1-23週および第24-40週の推計外来患者数とその標準誤差率、母集団の外来患者数(診療・検査医療機関の場合)を示した。表10-2の第1-23週をみると、推計外来患者数の精度を示す標準誤差率は、医療機関数の少ないA県やF県では20%以下、医療機関数の多いB県やD県では10%以下と、表10-1より低い傾向を示した。母集団の外来患者数からのバイアスを示す、母集団の外来患者と推計外来患者数との比は約1.4倍から2倍の範囲にあり、表10-1の結果より小さい値を示した。表10-2の第24-40週をみると、推計外来患者数の精度を示す標準誤差率は第

1-23週と同様、医療機関数の少ないA県やF県では20%以下、医療機関数の多いB県やD県では10%程度と表10-1より低い傾向を示した。母集団の外来患者と推計外来患者数との比は1.2倍から1.76倍の範囲をとり、1県で0.77倍を示した。

図2-1と図2-2にインフルエンザ定点の定点数を強化した4県の医療機関あたり外来患者数および定点あたり報告数の週別推移の結果を示した。図2-1、図2-2の中の各県のグラフの右軸をみると、定点強化をしていない図1-1、図1-2に比べ、値の範囲が小さくなっている。報告数の推移は医療機関あたり外来患者数、定点あたり外来患者数はほぼ一致していた。

表11-1と表11-2に、インフルエンザ定点の定点数を強化した場合の、各自治体の2022年第1-23週および第24-40週の推計外来患者数とその標準誤差率、母集団の外来患者数を示した。4県ともに推計外来患者数は強化しなかった場合に比べ小さい値になった。また標準誤差率もE県を除き値が小さくなった。

#### D. 考察

COVID-19の外来定点サーベイランスの定点設定を提案するために、自治体での試行として、COVID-19定点を仮想的に選定し、定点選定の実施可能性を確認するとともに、HER-SYSデータにより、定点の患者情報に基づくCOVID-19外来患者の動向把握の妥当性を検証した。ここでは週別の定点あたり外来患者数の動向と、推計外来患者数の2点について考察する。

##### 1. 週別の定点あたり外来患者数の動向

仮想的に設定した定点を用い、定点あたり外来患者数を週別に計算するとともに、母集団の医療機関あたり外来患者数と比較することで、COVID-19外来患者の動向把握の妥当性を検討した。その結果、7自治体全てで、定点あたり報告数と医療機関あたり報告数の動向が一致し、特にCOVID-19の流行規模が大きい第24-40週で動向が一致することが示された。感染症流行の動向把握は、感染症サーベイランス（感染症発生動向調査）の主目的であることから、今回設定した定点で、この主目的が達成できた意義は大きい。今回設定した仮想的なCOVID-19の定点は、定点

設計の提案に準じて、感染症発生動向調査のインフルエンザ定点を採用した。本検討により、既存のインフルエンザ定点を用い、COVID-19の動向把握を行うことに一定の妥当性があることが示された。一部の自治体において、インフルエンザ定点の数が充足しておらず定点強化の必要性が指摘されている。定点強化した結果を示す図2-1、図2-2をみると、相対的な変化は強化しなかった場合と変わりはない一方、絶対的な値は強化した定点の方が、医療機関あたり外来患者数に近い傾向を示していた。このことから定点数の強化が動向把握という点から望まれる。

##### 2. 推計外来患者数

仮想的に設定した定点を用い、定点あたり外来患者数を推計し、推定精度とバイアスについて検討した。推定精度については標準誤差率を用い、バイアスについては母集団となる医療機関の外来患者数と比較することで検討した。

標準誤差率でみた推定精度については、7自治体でほぼ20%以下であり、定点数の多い自治体では、通常の統計調査で目標とされる10%程度の精度が担保されていた。強化された定点の標準誤差率はそうでない場合に比べて値が小さく、全て20%未満となることより、定点数が基準を満たしていない自治体における定点強化が、外来患者数の推計という点からも望まれる。

母集団となる医療機関の外来患者数を基準として、定点から推計された外来患者数と比較すると、母集団が内科・小児科標榜医療機関の場合は両者の比が大きい一方、母集団を診療・内科医療機関とした場合は、その比は小さく2倍未満であった。その理由として、2022年第1-40週の時点において、COVID-19の報告は診療・検査医療機関からのものが多数を占め、本研究で仮想的に設定した定点から求めた推計外来患者数は、内科・小児科標榜医療機関のものというよりも、診療・検査医療機関の現状をより強く反映しているからだと思われる。今後COVID-19の診療が内科・小児科を標榜する医療機関に広がることで、この比も変化

することが予想される。

本検討の限界として、データセットに医療機関の特性を示す、医療施設（病院・診療所）、診療科の情報、外来患者延べ人数などがなかったため、感染症発生動向調査で行われているインフルエンザ定点・小児科定点対象疾患の罹患数推計と同様な解析が行えなかったことが挙げられる。医療施設規模や診療科の違いにより外来患者数は大きく異なることから、本来は医療機関特性により層別して、患者数推計を実施するのが望ましい。HER-SYS データには医療施設特性を示す情報がないこと、医療施設情報の入手は諸般の事情により不可能だったことにより、今回は内科系・小児科系に便宜的に分類したもとで、患者数推計を実施した。今後は、感染症発生動向調査で実施されている、医療施設特性による層別を行い、補助変量（外来患者延べ人数）による患者数推計を行うことで、今回のような患者数の過大傾向を改善することは可能と思われる。

#### E. 結論

COVID-19 の外来定点サーベイランスの定点設定を提案するために、自治体での試行として、COVID-19 定点を「仮想的に選定」し、定点選定の実施可能性を確認するとともに、HER-SYS データを用いて、定点の患者情報に基づく COVID-19 外来患者の動向把握、推計外来患者数の妥当性を検証した。その結果、COVID-19 定点の定点あたり外来報告数が、医療機関あたり外来患者数の週別推移を反映していること、推計外来患者数の標準誤差率が 10-20% の範囲にあり、推計外来患者数は、医療機関の外来患者数に比べ大きいこと、定点数の強化により標準誤差率が減少し、この過大傾向が緩和されることなどが示された。

#### 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



表 1 ②診療科（1=内科系、2=小児科系）と③インフルエンザ定点（1=内科系、2=小児科系、3=定点でない）の分類の詳細

<ul style="list-style-type: none"> <li>インフルエンザ定点の小児科定点の医療機関は、「②診療科（2=小児科系）」と「③インフルエンザ定点（2=小児科系）」に分類する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>インフルエンザ定点の内科定点であり、かつ、小児科定点でない医療機関は、「②診療科（1=内科系）」と「③インフルエンザ定点（1=内科系）」に分類する。なお、インフルエンザ定点の内科定点と小児科定点の両方の医療機関は「②診療科（2=小児科系）」と「③インフルエンザ定点（2=小児科系）」に分類する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>インフルエンザ定点でない、小児科を標榜する医療機関は、「②診療科（2=小児科系）」と「③インフルエンザ定点（3=定点でない）」に分類する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>インフルエンザ定点でない、内科を標榜し、かつ、小児科を標榜しない医療機関は、「②診療科（1=内科系）」と「③インフルエンザ定点（3=定点でない）」に分類する。なお、インフルエンザ定点でない、内科と小児科の両方を標榜する医療機関は、「②診療科（2=小児科系）」と「③インフルエンザ定点（3=定点でない）」に分類する。</li> </ul>

表 2 「試行の基礎データ」の様式

①医療機関コード	②診療科 (1=内科系、 2=小児科系)	③インフルエンザ定点 (1=内科系、2=小児科系、3=定点でない)	④診療・検査医療機関 (1=Yes、2=No)	⑤週別のCOVID-19外来患者数							⑥追加の 内科定点 (1=Yes)
				第1週	第2週	第3週	...	第40週	第1-23週	第24-40週	
1	1	1	1	5	5	5	...	15	15	15	2
2	1	1	1	10	10	10	...	25	30	25	2
3	1	2	1	0	0	0	...	10	0	10	2
4	2	3	1	5	5	5	...	15	15	15	2
5	2	3	2	10	10	10	...	40	30	40	2
6	1	2	2	0	0	0	...	5	0	5	2
7	1	3	2	0	0	0	...	10	0	10	1
8	2	3	1	0	0	0	...	5	0	5	2
9	1	3	1	0	0	0	...	0	0	0	1
10	1	3	2	0	0	0	...	0	0	0	2
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

表 3 都道府県別のインフルエンザ定点の基準数と追加の内科定点数

都道府県	(A)インフルエンザ定点			(B)インフルエンザ定点を強化した定点			
	定点の基準数			定点の基準数		追加の 内科定点数	計
	内科	小児科	計	内科	小児科		
1 北海道	79	133	212	79	133	0	212
2 青森県	20	32	52	20	32	26	78
3 岩手県	21	34	55	21	34	25	80
4 宮城県	31	54	85	31	54	16	101
5 秋田県	17	28	45	17	28	30	75
6 山形県	16	26	42	16	26	31	73
7 福島県	30	47	77	30	47	17	94
8 茨城県	42	66	108	42	66	6	114
9 栃木県	27	44	71	27	44	18	89
10 群馬県	31	50	81	31	50	13	94
11 埼玉県	96	164	260	96	164	0	260
12 千葉県	82	140	222	82	140	0	222
13 東京都	179	311	490	179	311	0	490
14 神奈川県	106	197	303	106	197	0	303
15 新潟県	32	57	89	32	57	15	104
16 富山県	16	26	42	16	26	32	74
17 石川県	16	26	42	16	26	30	72
18 福井県	14	22	36	14	22	28	64
19 山梨県	14	21	35	14	21	30	65
20 長野県	34	53	87	34	53	12	99
21 岐阜県	29	47	76	29	47	12	88
22 静岡県	46	81	127	46	81	0	127
23 愛知県	94	168	262	94	168	0	262
24 三重県	28	45	73	28	45	20	93
25 滋賀県	24	36	60	24	36	18	78
26 京都府	36	60	96	36	60	10	106
27 大阪府	112	196	308	112	196	0	308
28 兵庫県	75	128	203	75	128	0	203
29 奈良県	19	32	51	19	32	30	81
30 和歌山県	15	25	40	15	25	33	73
31 鳥取県	9	14	23	9	14	35	58
32 島根県	13	21	34	13	21	33	67
33 岡山県	25	43	68	25	43	23	91
34 広島県	37	64	101	37	64	15	116
35 山口県	22	35	57	22	35	27	84
36 徳島県	12	21	33	12	21	36	69
37 香川県	14	23	37	14	23	33	70
38 愛媛県	22	34	56	22	34	26	82
39 高知県	12	20	32	12	20	39	71
40 福岡県	72	121	193	72	121	0	193
41 佐賀県	14	21	35	14	21	34	69
42 長崎県	23	35	58	23	35	26	84
43 熊本県	29	47	76	29	47	20	96
44 大分県	18	30	48	18	30	32	80
45 宮崎県	18	29	47	18	29	30	77
46 鹿児島県	29	46	75	29	46	24	99
47 沖縄県	19	34	53	19	34	20	73
全国	1769	2987	4756	1769	2987	905	5661

定点の基準数：「感染症発生動向調査事業実施要綱」のインフルエンザ定点数の計算式、および、2020年国勢調査の保健所別人口を用いて計算した定点数

追加の内科定点数：過去のインフルエンザ流行状況に対する都道府県の推計患者数の標準誤差率を10%以下とするために、追加が必要な内科定点の定点数

表 4-1 週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数

(A 県：内科・小児科標榜医療機関の場合)

	医療機関の 母集団：	(P)内科・小児科 標榜医療機関	定点：	(A)インフルエンザ 定点	(定点あたり外来患者数) / (医療機関あたり外来患者数) の比	
	医療機関数：	630	定点数：	46	「週別の比」	「週別の比」 / 「全期間の比」
2022年 週	外来患者数 (人)	医療機関あたり 外来患者数	外来患者数 (人)	定点あたり 外来患者数		
第1週	5153	8.2	1118	24.3	2.97	1.18
第2週	6123	9.7	1134	24.7	2.54	1.01
第3週	5176	8.2	885	19.2	2.34	0.93
第4週	3529	5.6	731	15.9	2.84	1.13
第5週	2161	3.4	460	10.0	2.92	1.16
第6週	1971	3.1	434	9.4	3.02	1.20
第7週	2143	3.4	482	10.5	3.08	1.22
第8週	2165	3.4	570	12.4	3.61	1.43
第9週	2838	4.5	572	12.4	2.76	1.10
第10週	2273	3.6	445	9.7	2.68	1.07
第11週	2505	4.0	471	10.2	2.58	1.02
第12週	2550	4.0	458	10.0	2.46	0.98
第13週	3685	5.8	612	13.3	2.27	0.90
第14週	4534	7.2	844	18.3	2.55	1.01
第15週	5050	8.0	993	21.6	2.69	1.07
第16週	5459	8.7	1054	22.9	2.64	1.05
第17週	5098	8.1	1053	22.9	2.83	1.12
第18週	5747	9.1	1289	28.0	3.07	1.22
第19週	8052	12.8	1559	33.9	2.65	1.05
第20週	7556	12.0	1508	32.8	2.73	1.09
第21週	5293	8.4	1064	23.1	2.75	1.09
第22週	4360	6.9	879	19.1	2.76	1.10
第23週	4347	6.9	858	18.7	2.70	1.07
第24週	4051	6.4	846	18.4	2.86	1.14
第25週	4709	7.5	1075	23.4	3.13	1.24
第26週	5484	8.7	1076	23.4	2.69	1.07
第27週	8109	12.9	1427	31.0	2.41	0.96
第28週	12811	20.3	2220	48.3	2.37	0.94
第29週	14224	22.6	2564	55.7	2.47	0.98
第30週	16291	25.9	2517	54.7	2.12	0.84
第31週	13722	21.8	2211	48.1	2.21	0.88
第32週	9818	15.6	1758	38.2	2.45	0.97
第33週	10649	16.9	1621	35.2	2.08	0.83
第34週	8223	13.1	1226	26.7	2.04	0.81
第35週	5471	8.7	862	18.7	2.16	0.86
第36週	3176	5.0	515	11.2	2.22	0.88
第37週	1927	3.1	327	7.1	2.32	0.92
第38週	1336	2.1	249	5.4	2.55	1.01
第39週	1392	2.2	256	5.6	2.52	1.00
第40週	1224	1.9	255	5.5	2.85	1.13
第1-23週	97768	155.2	19473	423.3	2.73	1.08
第24-40週	122617	194.6	21005	456.6	2.35	0.93
全期間	220385	349.8	40478	880.0	2.52	1.00

表 4-2 週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数  
(A 県：診療・検査医療機関の場合)

	医療機関の 母集団：	(Q)診療・検査 医療機関	定点：	(A)インフルエンザ 定点	(定点あたり外来患者数) / (医療機関あたり外来患者数) の比	
	医療機関数：	249	定点数：	32	「週別の比」	「週別の比」 / 「全期間の比」
2022年 週	外来患者数 (人)	医療機関あたり 外来患者数	外来患者数 (人)	定点あたり 外来患者数		
第1週	4567	18.3	1101	34.4	1.88	1.21
第2週	5381	21.6	1106	34.6	1.60	1.03
第3週	4589	18.4	872	27.3	1.48	0.96
第4週	3163	12.7	717	22.4	1.76	1.14
第5週	1927	7.7	452	14.1	1.83	1.18
第6週	1727	6.9	421	13.2	1.90	1.23
第7週	1900	7.6	455	14.2	1.86	1.20
第8週	1918	7.7	551	17.2	2.24	1.44
第9週	2526	10.1	554	17.3	1.71	1.10
第10週	2015	8.1	415	13.0	1.60	1.04
第11週	2239	9.0	450	14.1	1.56	1.01
第12週	2265	9.1	448	14.0	1.54	0.99
第13週	3192	12.8	570	17.8	1.39	0.90
第14週	4002	16.1	795	24.8	1.55	1.00
第15週	4519	18.1	924	28.9	1.59	1.03
第16週	4720	19.0	980	30.6	1.62	1.04
第17週	4480	18.0	990	30.9	1.72	1.11
第18週	5203	20.9	1222	38.2	1.83	1.18
第19週	6874	27.6	1426	44.6	1.61	1.04
第20週	6321	25.4	1399	43.7	1.72	1.11
第21週	4559	18.3	984	30.8	1.68	1.09
第22週	3792	15.2	813	25.4	1.67	1.08
第23週	3735	15.0	819	25.6	1.71	1.10
第24週	3517	14.1	790	24.7	1.75	1.13
第25週	4095	16.4	995	31.1	1.89	1.22
第26週	4789	19.2	999	31.2	1.62	1.05
第27週	7180	28.8	1312	41.0	1.42	0.92
第28週	11014	44.2	2016	63.0	1.42	0.92
第29週	11781	47.3	2326	72.7	1.54	0.99
第30週	13353	53.6	2182	68.2	1.27	0.82
第31週	11278	45.3	1962	61.3	1.35	0.87
第32週	7846	31.5	1572	49.1	1.56	1.01
第33週	8829	35.5	1462	45.7	1.29	0.83
第34週	6900	27.7	1117	34.9	1.26	0.81
第35週	4491	18.0	790	24.7	1.37	0.88
第36週	2646	10.6	469	14.7	1.38	0.89
第37週	1585	6.4	285	8.9	1.40	0.90
第38週	1125	4.5	235	7.3	1.63	1.05
第39週	1160	4.7	228	7.1	1.53	0.99
第40週	1082	4.3	242	7.6	1.74	1.12
第1-23週	85614	343.8	18464	577.0	1.68	1.08
第24-40週	102671	412.3	18982	593.2	1.44	0.93
全期間	188285	756.2	37446	1170.2	1.55	1.00

表 5-1 週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数  
 (A 県：定点数を強化したケース、内科・小児科標榜医療機関の場合)

	医療機関の 母集団：	(P)内科・小児科 標榜医療機関	定点：	(B)インフルエンザ 定点を強化した定点	(定点あたり外来患者数) / (医療機関あたり外来患者数) の比	
	医療機関数：	630	定点数：	66		
2022年 週	外来患者数 (人)	医療機関あたり 外来患者数	外来患者数 (人)	定点あたり 外来患者数	「週別の比」	「週別の比」/ 「全期間の比」
第1週	5153	8.2	1204	18.2	2.23	1.20
第2週	6123	9.7	1233	18.7	1.92	1.03
第3週	5176	8.2	962	14.6	1.77	0.95
第4週	3529	5.6	763	11.6	2.06	1.11
第5週	2161	3.4	481	7.3	2.12	1.14
第6週	1971	3.1	444	6.7	2.15	1.16
第7週	2143	3.4	507	7.7	2.26	1.22
第8週	2165	3.4	589	8.9	2.60	1.40
第9週	2838	4.5	590	8.9	1.98	1.07
第10週	2273	3.6	464	7.0	1.95	1.05
第11週	2505	4.0	489	7.4	1.86	1.00
第12週	2550	4.0	475	7.2	1.78	0.96
第13週	3685	5.8	644	9.8	1.67	0.90
第14週	4534	7.2	875	13.3	1.84	0.99
第15週	5050	8.0	1034	15.7	1.95	1.05
第16週	5459	8.7	1099	16.7	1.92	1.03
第17週	5098	8.1	1108	16.8	2.07	1.12
第18週	5747	9.1	1340	20.3	2.23	1.20
第19週	8052	12.8	1628	24.7	1.93	1.04
第20週	7556	12.0	1615	24.5	2.04	1.10
第21週	5293	8.4	1128	17.1	2.03	1.09
第22週	4360	6.9	922	14.0	2.02	1.09
第23週	4347	6.9	905	13.7	1.99	1.07
第24週	4051	6.4	888	13.5	2.09	1.13
第25週	4709	7.5	1128	17.1	2.29	1.23
第26週	5484	8.7	1141	17.3	1.99	1.07
第27週	8109	12.9	1517	23.0	1.79	0.96
第28週	12811	20.3	2355	35.7	1.75	0.94
第29週	14224	22.6	2732	41.4	1.83	0.99
第30週	16291	25.9	2765	41.9	1.62	0.87
第31週	13722	21.8	2351	35.6	1.64	0.88
第32週	9818	15.6	1818	27.5	1.77	0.95
第33週	10649	16.9	1719	26.0	1.54	0.83
第34週	8223	13.1	1357	20.6	1.58	0.85
第35週	5471	8.7	942	14.3	1.64	0.88
第36週	3176	5.0	557	8.4	1.67	0.90
第37週	1927	3.1	349	5.3	1.73	0.93
第38週	1336	2.1	263	4.0	1.88	1.01
第39週	1392	2.2	262	4.0	1.80	0.97
第40週	1224	1.9	262	4.0	2.04	1.10
第1-23週	97768	155.2	20499	310.6	2.00	1.08
第24-40週	122617	194.6	22406	339.5	1.74	0.94
全期間	220385	349.8	42905	650.1	1.86	1.00

表 5-2 週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数

(A 県：定点数を強化したケース、診療・検査医療機関の場合)

	医療機関の 母集団：	(Q)診療・検査 医療機関	定点：	(B)インフルエンザ 定点を強化した定点	(定点あたり外来患者数) / (医療機関あたり外来患者数) の比	
	医療機関数：	249	定点数：	52		
2022年 週	外来患者数 (人)	医療機関あたり 外来患者数	外来患者数 (人)	定点あたり 外来患者数	「週別の比」	「週別の比」/ 「全期間の比」
第1週	4567	18.3	1453	27.9	1.52	1.09
第2週	5381	21.6	1447	27.8	1.29	0.92
第3週	4589	18.4	1303	25.1	1.36	0.97
第4週	3163	12.7	1055	20.3	1.60	1.14
第5週	1927	7.7	601	11.6	1.49	1.07
第6週	1727	6.9	592	11.4	1.64	1.17
第7週	1900	7.6	634	12.2	1.60	1.14
第8週	1918	7.7	683	13.1	1.71	1.22
第9週	2526	10.1	782	15.0	1.48	1.06
第10週	2015	8.1	596	11.5	1.42	1.01
第11週	2239	9.0	602	11.6	1.29	0.92
第12週	2265	9.1	614	11.8	1.30	0.93
第13週	3192	12.8	798	15.3	1.20	0.86
第14週	4002	16.1	1107	21.3	1.32	0.95
第15週	4519	18.1	1361	26.2	1.44	1.03
第16週	4720	19.0	1462	28.1	1.48	1.06
第17週	4480	18.0	1462	28.1	1.56	1.12
第18週	5203	20.9	1586	30.5	1.46	1.04
第19週	6874	27.6	2021	38.9	1.41	1.01
第20週	6321	25.4	1971	37.9	1.49	1.07
第21週	4559	18.3	1348	25.9	1.42	1.01
第22週	3792	15.2	1103	21.2	1.39	1.00
第23週	3735	15.0	1097	21.1	1.41	1.01
第24週	3517	14.1	1068	20.5	1.45	1.04
第25週	4095	16.4	1334	25.7	1.56	1.12
第26週	4789	19.2	1468	28.2	1.47	1.05
第27週	7180	28.8	2288	44.0	1.53	1.09
第28週	11014	44.2	3306	63.6	1.44	1.03
第29週	11781	47.3	3495	67.2	1.42	1.02
第30週	13353	53.6	3548	68.2	1.27	0.91
第31週	11278	45.3	3091	59.4	1.31	0.94
第32週	7846	31.5	2296	44.2	1.40	1.00
第33週	8829	35.5	2245	43.2	1.22	0.87
第34週	6900	27.7	1790	34.4	1.24	0.89
第35週	4491	18.0	1191	22.9	1.27	0.91
第36週	2646	10.6	777	14.9	1.41	1.01
第37週	1585	6.4	429	8.3	1.30	0.93
第38週	1125	4.5	326	6.3	1.39	0.99
第39週	1160	4.7	326	6.3	1.35	0.96
第40週	1082	4.3	335	6.4	1.48	1.06
第1-23週	85614	343.8	25678	493.8	1.44	1.03
第24-40週	102671	412.3	29313	563.7	1.37	0.98
全期間	188285	756.2	54991	1057.5	1.40	1.00

表 6-1 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の COVID-19 推計外来患者数（95%信頼区間）と母集団外来患者数との比較（A 県：母集団が内科・小児科標榜医療機関の場合）

流行期	開始週：	1			定点：	(A)インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	23					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）				推計値	標準誤差	
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差	下限	上限			
内科系	360	108.4	268.5	13	460.1	559.3	165628	52753	62233	269023	31.9
小児科系	270	217.6	470.4	33	408.8	518.2	110389	22511	66268	154511	20.4
計	630	155.2	372.4	46	423.3	524.3					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							276017	57355	163601	388432	20.8
医療機関の母集団の外来患者数							97768				
両者の比							2.82	0.59	1.67	3.97	20.8

流行期	開始週：	24			定点：	(A)インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	40					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）				推計値	標準誤差	
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差	下限	上限			
内科系	360	151.0	404.0	13	616.2	685.6	221815	64664	95074	348556	29.2
小児科系	270	252.9	436.2	33	393.8	308.9	106323	13421	80018	132627	12.6
計	630	194.6	420.8	46	456.6	451.1					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							328138	66042	198696	457580	20.1
医療機関の母集団の外来患者数							122617				
両者の比							2.68	0.54	1.62	3.73	20.1

表 6-2 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の COVID-19 推計外来患者数（95%信頼区間）と母集団外来患者数との比較（A 県：母集団が診療・検査医療機関の場合）

流行期	開始週：	1			定点：	(A)インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	23					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）				推計値	標準誤差	
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差	下限	上限			
内科系	122	283.5	398.5	8	704.0	596.2	85888	23349	40124	131652	27.2
小児科系	127	401.8	612.9	24	534.7	555.0	67903	12735	42942	92863	18.8
計	249	343.8	521.4	32	577.0	560.7					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							153791	26596	101662	205919	17.3
医療機関の母集団の外来患者数							85614				
両者の比							1.80	0.31	1.19	2.41	17.3

流行期	開始週：	24			定点：	(A)インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	40					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）				推計値	標準誤差	
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差	下限	上限			
内科系	122	380.9	614.9	8	937.0	706.1	114314	27652	60115	168513	24.2
小児科系	127	442.6	542.0	24	478.6	303.0	60780	6952	47154	74406	11.4
計	249	412.3	578.5	32	593.2	470.5					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							175094	28513	119209	230979	16.3
医療機関の母集団の外来患者数							102671				
両者の比							1.71	0.28	1.16	2.25	16.3



表 7-1 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の COVID-19 推計外来患者数（95% 信頼区間）と母集団外来患者数との比較（A 県：定点数を強化したケース、母集団が内科・小児科標榜医療機関の場合）

流行期	開始週：	1			定点：	(B)インフルエンザ定点を強化した定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	23					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）						
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差					
内科系	360	108.4	268.5	33	212.3	406.5	76440	23943	29512	123368	31.3
小児科系	270	217.6	470.4	33	408.8	518.2	110389	22511	66268	154511	20.4
計	630	155.2	372.4	66	310.6	472.6					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							186829	32863	122417	251241	17.6
医療機関の母集団の外来患者数							97768				
両者の比							1.91	0.34	1.25	2.57	17.6

流行期	開始週：	24			定点：	(B)インフルエンザ定点を強化した定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	40					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）						
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差					
内科系	360	151.0	404.0	33	285.2	508.5	102665	29948	43967	161364	29.2
小児科系	270	252.9	436.2	33	393.8	308.9	106323	13421	80018	132627	12.6
計	630	194.6	420.8	66	339.5	421.0					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							208988	32818	144665	273311	15.7
医療機関の母集団の外来患者数							122617				
両者の比							1.70	0.27	1.18	2.23	15.7

表 7-2 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の COVID-19 推計外来患者数（95% 信頼区間）と母集団外来患者数との比較（A 県：定点数を強化したケース、母集団が診療・検査医療機関の場合）

流行期	開始週：	1			定点：	(B)インフルエンザ定点を強化した定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	23					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）						
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差					
内科系	122	283.5	398.5	28	458.8	653.9	55972	13049	30395	81548	23.3
小児科系	127	401.8	612.9	24	534.7	555.0	67903	12735	42942	92863	18.8
計	249	343.8	521.4	52	493.8	605.6					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							123875	18234	88137	159612	14.7
医療機関の母集団の外来患者数							85614				
両者の比							1.45	0.21	1.03	1.86	14.7

流行期	開始週：	24			定点：	(B)インフルエンザ定点を強化した定点	推計外来患者数（人）				
	終了週：	40					推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）						
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差					
内科系	122	380.9	614.9	28	636.7	1047.8	77675	20909	36693	118657	26.9
小児科系	127	442.6	542.0	24	478.6	303.0	60780	6952	47154	74406	11.4
計	249	412.3	578.5	52	563.7	793.1					
							標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）	
								下限	上限		
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							138455	22035	95267	181643	15.9
医療機関の母集団の外来患者数							102671				
両者の比							1.35	0.21	0.93	1.77	15.9

表 8-1 週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数  
(B 県：内科・小児科標榜医療機関の場合)

	医療機関の 母集団：	(P)内科・小児科 標榜医療機関	定点：	(A)インフルエンザ 定点	(定点あたり外来患者数) / (医療機関あたり外来患者数) の比	
	医療機関数：	5857	定点数：	280	「週別の比」	「週別の比」 / 「全期間の比」
2022年 週	外来患者数 (人)	医療機関あたり 外来患者数	外来患者数 (人)	定点あたり 外来患者数		
第1週	2291	0.4	341	1.2	3.11	1.06
第2週	10413	1.8	1405	5.0	2.82	0.96
第3週	29307	5.0	4645	16.6	3.32	1.13
第4週	46092	7.9	7763	27.7	3.52	1.20
第5週	52395	8.9	8823	31.5	3.52	1.20
第6週	46240	7.9	7674	27.4	3.47	1.18
第7週	46786	8.0	7876	28.1	3.52	1.20
第8週	36725	6.3	6370	22.8	3.63	1.23
第9週	30649	5.2	5127	18.3	3.50	1.19
第10週	24401	4.2	3970	14.2	3.40	1.16
第11週	19088	3.3	3140	11.2	3.44	1.17
第12週	14302	2.4	2290	8.2	3.35	1.14
第13週	16204	2.8	2372	8.5	3.06	1.04
第14週	18514	3.2	2479	8.9	2.80	0.95
第15週	17701	3.0	2709	9.7	3.20	1.09
第16週	14638	2.5	2156	7.7	3.08	1.05
第17週	12411	2.1	1919	6.9	3.23	1.10
第18週	11402	1.9	1675	6.0	3.07	1.04
第19週	15103	2.6	2195	7.8	3.04	1.03
第20週	13924	2.4	2172	7.8	3.26	1.11
第21週	10965	1.9	1708	6.1	3.26	1.11
第22週	7373	1.3	1114	4.0	3.16	1.07
第23週	6442	1.1	1016	3.6	3.30	1.12
第24週	5852	1.0	949	3.4	3.39	1.15
第25週	6641	1.1	1010	3.6	3.18	1.08
第26週	10655	1.8	1497	5.3	2.94	1.00
第27週	20101	3.4	2938	10.5	3.06	1.04
第28週	41165	7.0	5749	20.5	2.92	0.99
第29週	66916	11.4	8867	31.7	2.77	0.94
第30週	79553	13.6	10024	35.8	2.64	0.90
第31週	75028	12.8	9167	32.7	2.56	0.87
第32週	58041	9.9	6647	23.7	2.40	0.81
第33週	63701	10.9	6822	24.4	2.24	0.76
第34週	52607	9.0	5685	20.3	2.26	0.77
第35週	35883	6.1	4178	14.9	2.44	0.83
第36週	26329	4.5	3305	11.8	2.63	0.89
第37週	20418	3.5	2522	9.0	2.58	0.88
第38週	14428	2.5	1525	5.4	2.21	0.75
第39週	12588	2.1	1875	6.7	3.12	1.06
第40週	9953	1.7	1549	5.5	3.26	1.11
第1～23週	503366	85.9	80939	289.1	3.36	1.14
第24週以降	599859	102.4	74309	265.4	2.59	0.88
全期間	1103225	188.4	155248	554.5	2.94	1.00

表 8-2 週別の医療機関あたり外来患者数と定点あたり外来患者数  
(B 県：診療・検査医療機関の場合)

	医療機関の 母集団：	(Q)診療・検査医 療機関	定点：	(A)インフルエンザ 定点	(定点あたり外来患者数) / (医療機関あたり外来患者数) の比	
	医療機関数：	2394	定点数：	180		
2022年 週	外来患者数 (人)	医療機関あたり 外来患者数	外来患者数 (人)	定点あたり 外来患者数	「週別の比」	「週別の比」/ 「全期間の比」
第1週	1851	0.8	316	1.8	2.27	1.18
第2週	9130	3.8	1338	7.4	1.95	1.01
第3週	26141	10.9	4355	24.2	2.22	1.15
第4週	40846	17.1	7264	40.4	2.37	1.23
第5週	46825	19.6	8197	45.5	2.33	1.21
第6週	41564	17.4	7134	39.6	2.28	1.19
第7週	42102	17.6	7314	40.6	2.31	1.20
第8週	32971	13.8	5940	33.0	2.40	1.24
第9週	27829	11.6	4743	26.4	2.27	1.18
第10週	22085	9.2	3662	20.3	2.21	1.15
第11週	17302	7.2	2912	16.2	2.24	1.16
第12週	13058	5.5	2118	11.8	2.16	1.12
第13週	14866	6.2	2196	12.2	1.96	1.02
第14週	17083	7.1	2303	12.8	1.79	0.93
第15週	16256	6.8	2486	13.8	2.03	1.06
第16週	13474	5.6	1972	11.0	1.95	1.01
第17週	11496	4.8	1785	9.9	2.07	1.07
第18週	10583	4.4	1568	8.7	1.97	1.02
第19週	14011	5.9	2010	11.2	1.91	0.99
第20週	12905	5.4	2035	11.3	2.10	1.09
第21週	10148	4.2	1573	8.7	2.06	1.07
第22週	6811	2.8	1003	5.6	1.96	1.02
第23週	5890	2.5	898	5.0	2.03	1.05
第24週	5403	2.3	861	4.8	2.12	1.10
第25週	6106	2.6	919	5.1	2.00	1.04
第26週	9866	4.1	1362	7.6	1.84	0.95
第27週	18643	7.8	2611	14.5	1.86	0.97
第28週	38454	16.1	5289	29.4	1.83	0.95
第29週	62047	25.9	8045	44.7	1.72	0.90
第30週	73543	30.7	9244	51.4	1.67	0.87
第31週	68798	28.7	8512	47.3	1.65	0.85
第32週	50253	21.0	6124	34.0	1.62	0.84
第33週	52618	22.0	6264	34.8	1.58	0.82
第34週	43717	18.3	5267	29.3	1.60	0.83
第35週	30151	12.6	3845	21.4	1.70	0.88
第36週	23522	9.8	3097	17.2	1.75	0.91
第37週	18289	7.6	2301	12.8	1.67	0.87
第38週	12738	5.3	1428	7.9	1.49	0.77
第39週	11676	4.9	1715	9.5	1.95	1.01
第40週	9164	3.8	1390	7.7	2.02	1.05
第1～23週	455227	190.2	75122	417.3	2.19	1.14
第24週以降	534988	223.5	68274	379.3	1.70	0.88
全期間	990215	413.6	143396	796.6	1.93	1.00

表 9-1 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の COVID-19 推計外来患者数（95% 信頼区間）と母集団外来患者数との比較（B 県：母集団が内科・小児科標榜医療機関の場合）

流行期		開始週：	1			終了週：	23							
		医療機関の母集団：		(P) 内科・小児科標榜医療機関	定点：	(A) インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）							
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）		推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）			
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差			下限	上限				
内科系	4244	53.1	151.0	85	82.2	111.5	348657	50528	249622	447692	14.5			
小児科系	1613	171.6	327.4	195	379.3	493.3	611749	53310	507262	716236	8.7			
計	5857	85.7	220.9	280	289.1	437.8								
							標準誤差		95%信頼区間		標準誤差率（%）			
									下限	上限				
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							960406	73451	816443	1104369	7.6			
医療機関の母集団の外来患者数							501933							
両者の比							1.91	0.15	1.63	2.20	7.6			

流行期		開始週：	24			終了週：	40							
		医療機関の母集団：		(P) 内科・小児科標榜医療機関	定点：	(A) インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）							
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）		推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）			
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差			下限	上限				
内科系	4244	73.7	228.5	85	123.6	231.7	524409	104992	318624	730193	20.0			
小児科系	1613	177.4	441.0	195	327.2	434.7	527790	46973	435723	619857	8.9			
計	5857	102.2	305.8	280	265.4	395.4								
							標準誤差		95%信頼区間		標準誤差率（%）			
									下限	上限				
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							1052199	115021	826758	1277640	10.9			
医療機関の母集団の外来患者数							598795							
両者の比							1.76	0.19	1.38	2.13	10.9			

表 9-2 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の COVID-19 推計外来患者数（95% 信頼区間）と母集団外来患者数との比較（B 県：母集団が診療・検査医療機関の場合）

流行期		開始週：	1			終了週：	23							
		医療機関の母集団：		(Q) 診療・検査医療機関	定点：	(A) インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）							
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）		推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）			
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差			下限	上限				
内科系	1603	127.4	219.6	48	135.6	119.1	217407	26870	164741	270072	12.4			
小児科系	771	321.2	412.6	132	519.8	538.9	400756	32819	336432	465081	8.2			
計	2374	190.3	309.9	180	417.3	495.3								
							標準誤差		95%信頼区間		標準誤差率（%）			
									下限	上限				
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							618163	42415	535029	701298	6.9			
医療機関の母集団の外来患者数							451788							
両者の比							1.37	0.09	1.18	1.55	6.9			

流行期		開始週：	24			終了週：	40							
		医療機関の母集団：		(Q) 診療・検査医療機関	定点：	(A) インフルエンザ定点	推計外来患者数（人）							
診療科	医療機関数	外来患者数（人）		定点数	外来患者数（人）		推計値	標準誤差	95%信頼区間		標準誤差率（%）			
		平均値	標準偏差		平均値	標準偏差			下限	上限				
内科系	1603	174.0	266.1	48	210.0	279.3	336597	63011	213096	460098	18.7			
小児科系	771	771.0	325.2	132	440.9	477.8	339912	29101	282874	396949	8.6			
計	2374	367.9	400.4	180	379.3	445.1								
							標準誤差		95%信頼区間		標準誤差率（%）			
									下限	上限				
定点の患者情報に基づく推計外来患者数							676508	69406	540472	812544	10.3			
医療機関の母集団の外来患者数							873286							
両者の比							0.77	0.08	0.62	0.93	10.3			

図 1-1 各自治体の医療機関あたり外来患者数および定点あたり外来患者数の推移  
 (内科・小児科標榜医療機関の場合)

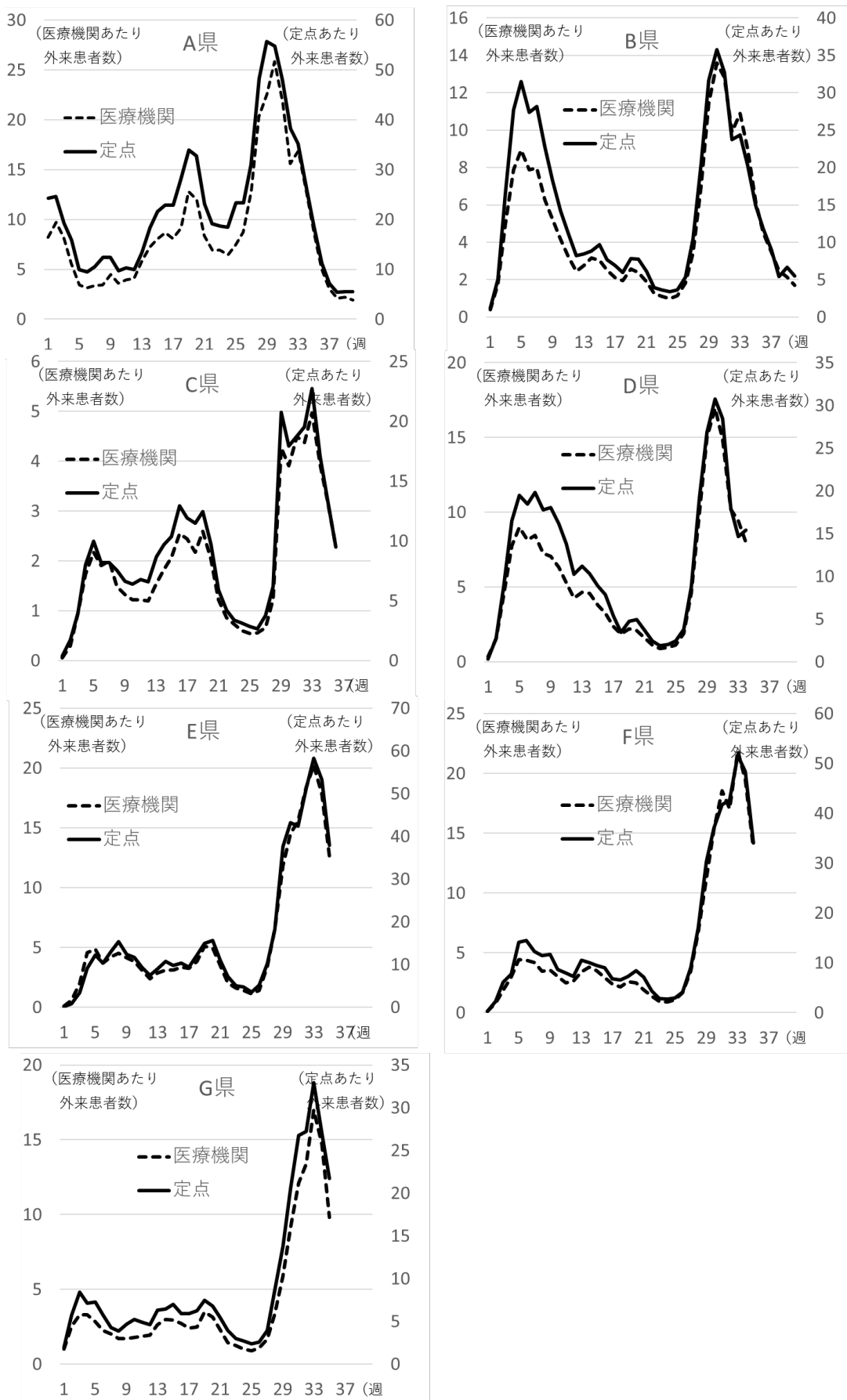


図 1-2 各自治体の医療機関あたり外来患者数および定点あたり外来患者数の推移  
 (診療・検査医療機関の場合)

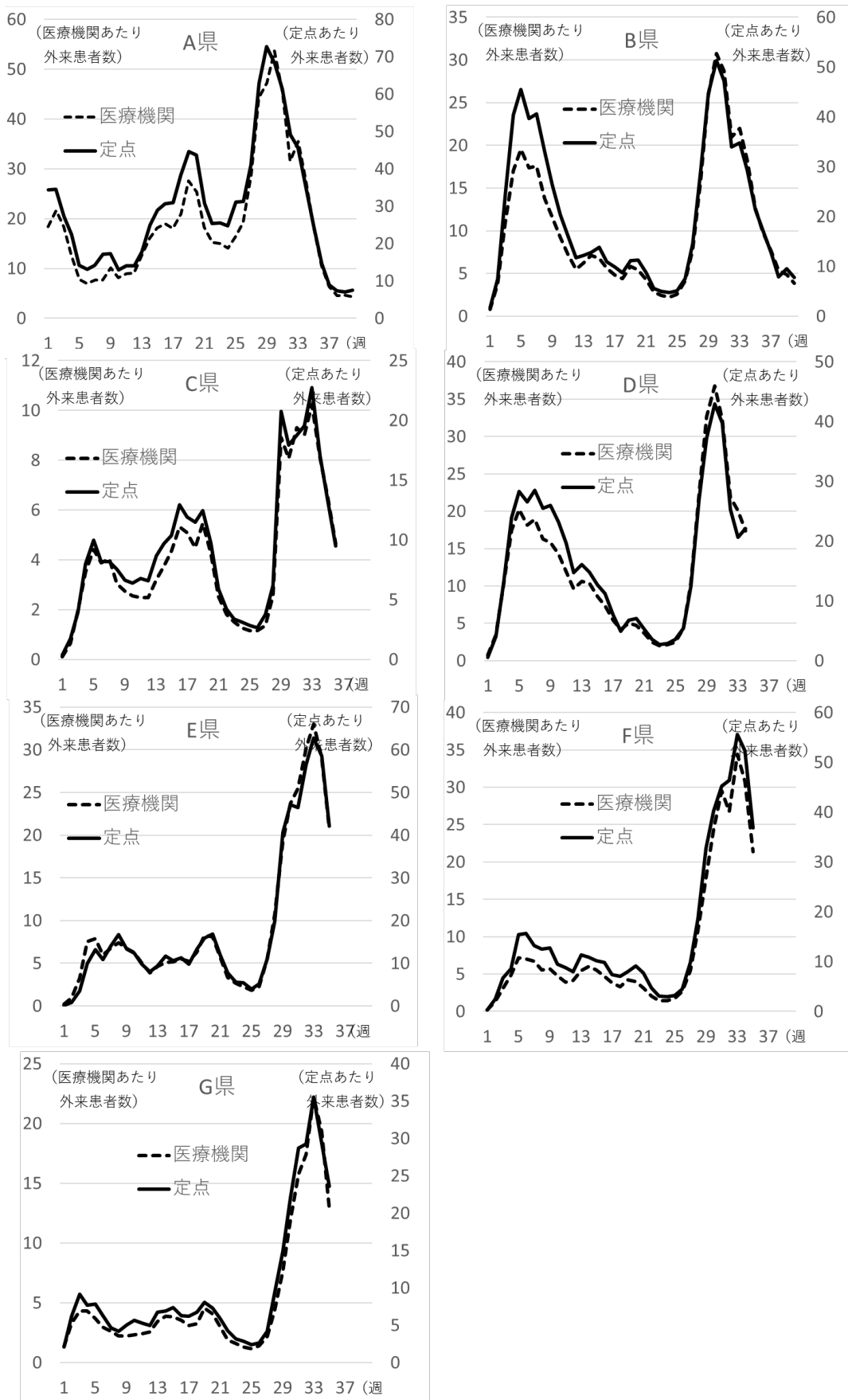


図2-1 定点数強化をした場合の、各自治体の医療機関あたり外来患者数および定点あたり外来患者数の推移（内科・小児科標榜医療機関の場合）

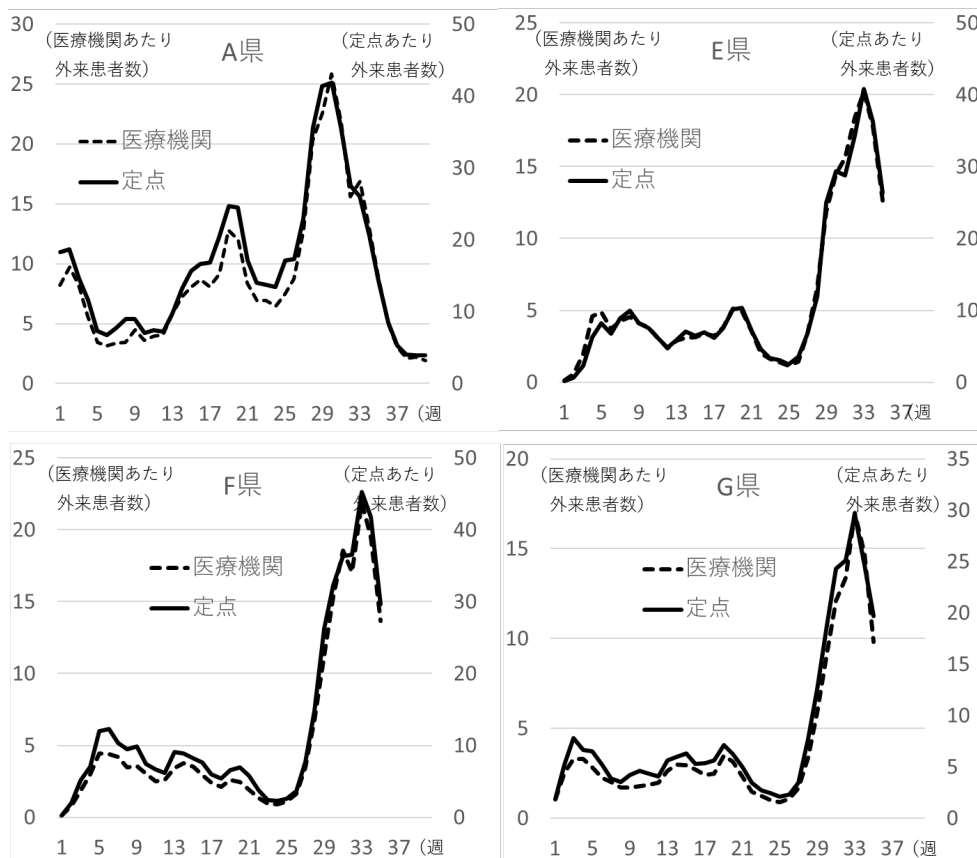


図2-2 定点数強化をした場合の、各自治体の医療機関あたり外来患者数および定点あたり外来患者数の推移（診療・検査医療機関の場合）

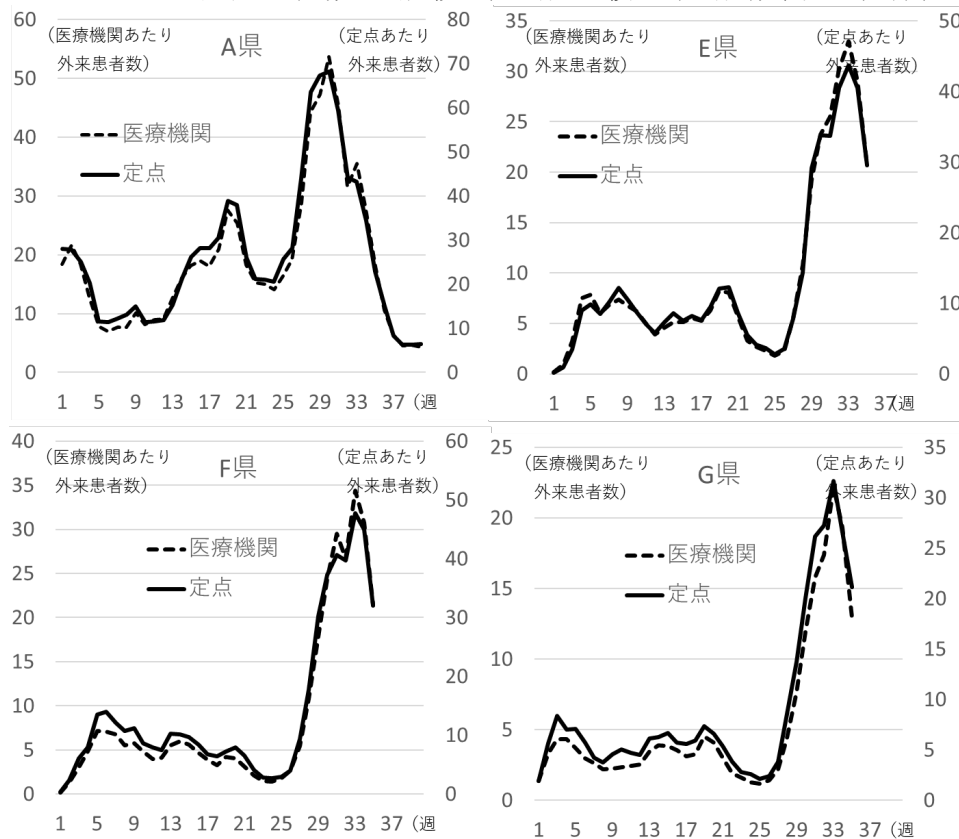


表 10-1 各自治体の 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の推計外来患者数、母集団の外来患者数、標準誤差率（内科・小児科標榜医療機関の場合）

第1-23週	(P)内科・小児科 標榜医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	630	46	276,017	163,601	388,432	97,768	2.82	20.8
B	5857	280	960,406	816,443	1,104,369	501,933	1.91	7.6
C	2433	192	282,825	206,852	358,798	86,678	3.26	13.7
D	4694	367	969,223	767,044	1,171,403	460,893	2.10	10.6
E	564	44	90,490	79,921	101,059	42,171	2.15	6.0
F	916	69	162,391	97,502	227,279	56,303	2.88	20.4
G	1582	102	166,285	124,188	208,382	85,528	1.94	12.9

第24-40週*	(P)内科・小児科 標榜医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	630	46	328,138	198,696	457,580	122,617	2.68	20.1
B	5857	280	1,052,199	826,758	1,277,640	598,795	1.76	10.9
C	2433	192	254,285	182,922	325,649	85,222	2.98	14.3
D	4694	367	782,026	636,903	927,150	436,256	1.79	9.5
E	564	44	157,643	106,923	208,364	70,433	2.24	16.4
F	916	69	297,354	188,344	406,365	120,183	2.47	18.7
G	1582	102	277,767	198,860	356,674	142,505	1.95	14.5

\*：最終週：A,Bは第40週、Cは第36週、Dは第34週、E,F,Gは第35週である。

表 10-2 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の推計外来患者数、母集団の外来患者数、標準誤差率（診療・検査医療機関の場合）

第1-23週	(Q)診療・検査 医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	249	32	153,791	101,662	205,919	85,614	1.80	17.3
B	2374	180	618,163	535,029	701,298	451,788	1.37	6.9
C	1153	192	148,687	114,571	182,803	84,945	1.75	11.7
D	1925	243	613,628	503,222	724,034	425,908	1.44	9.2
E	336	39	61,756	55,026	68,486	40,936	1.51	5.6
F	543	63	109,263	69,266	149,260	53,344	2.05	18.7
G	1197	94	134,066	102,533	165,598	84,385	1.59	12.0

第24-40週*	(Q)診療・検査 医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	249	32	175,094	119,209	230,979	102,671	1.71	16.3
B	2374	180	676,508	540,472	812,544	873,286	0.77	10.3
C	1153	192	133,941	101,105	166,778	83,445	1.61	12.5
D	1925	243	478,213	401,783	554,644	390,156	1.23	8.2
E	336	39	110,860	78,131	143,588	68,541	1.62	15.1
F	543	63	198,290	132,272	264,308	112,477	1.76	17.0
G	1197	94	221,876	162,737	281,015	140,787	1.58	13.6

\*：最終週：A,Bは第40週、Cは第36週、Dは第34週、E,F,Gは第35週である。



表 11-1 定点数強化をした場合の、各自治体の 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の推計外来患者数、母集団の外来患者数、標準誤差率（内科・小児科標榜医療機関の場合）

第1-23週	(P)内科・小児科 標榜医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	630	66	186,829	122,417	251,241	97,768	1.91	17.6
E	564	74	68,871	59,168	78,575	42,171	1.63	7.2
F	916	89	134,625	93,580	175,670	56,303	2.39	15.6
G	1582	117	143,779	109,719	177,839	85,528	1.68	12.1

第24-40週*	(P)内科・小児科 標榜医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	630	66	208,988	144,665	273,311	122,617	1.70	15.7
E	564	74	120,266	69,914	170,619	70,433	1.71	21.4
F	916	89	244,439	177,317	311,560	120,183	2.03	14.0
G	1582	117	231,903	173,239	290,566	142,505	1.63	12.9

\*：最終週：A は第 40 週、E,F,G は第 35 週である。

表 11-2 定点数強化をした場合の、各自治体の 2022 年第 1-23 週および第 24-40 週の推計外来患者数、母集団の外来患者数、標準誤差率（診療・検査医療機関の場合）

第1-23週	(Q)診療・検査 医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	249	52	123,875	88,137	159,612	85,614	1.45	14.7
E	336	69	56,745	49,440	64,049	40,936	1.39	6.6
F	543	83	96,256	70,217	122,295	53,344	1.80	13.8
G	1197	109	117,672	93,718	141,627	84,385	1.39	10.4

第24-40週*	(Q)診療・検査 医療機関	(A)インフルエンザ 定点	定点の患者情報に基づく 推計外来患者数			医療機関の母集団 の外来患者数	両者の比	標準誤差率
			患者数	95%信頼区間				
県								
A	249	52	138,455	95,267	181,643	102,671	1.35	15.9
E	336	69	90,110	55,847	124,373	68,541	1.31	19.4
F	543	83	165,532	126,769	204,295	112,477	1.47	11.9
G	1197	109	190,057	146,616	233,498	140,787	1.35	11.7

\*：最終週：A は第 40 週、E,F,G は第 35 週である。

パンデミックにおける流行フェーズに応じた  
サーベイランス体制のあり方  
インフルエンザ定点サーベイランスの追加調査について

研究協力者 播磨由利子（相模原市衛生研究所）  
岸本剛（埼玉県衛生研究所）  
尾関由姫恵（埼玉県衛生研究所）  
中村廣志（相模原市衛生研究所）  
三森倫（相模原市保健所）  
富澤恭子（相模原市保健所）  
研究分担者 谷口清州（国立病院機構三重病院）

研究要旨

相模原市<sup>\*1</sup>では、2020年1月に国内第1例目の新型コロナウイルス感染症患者を確認して以降、およそ2年10か月の間に市内で11万7千人が罹患し、268人の方が亡くなっている。その間、医療機関、保健所は対応に追われる日々を送った。

本市のHER-SYSの解析により、流行の初期からインフルエンザ内科定点・小児科定点医療機関（以下「定点医療機関」という。）からの届出数が流行のトレンドを示していることが示唆された<sup>(図1)</sup>。そこで、定点医療機関からの週1回の報告数から市内の新型コロナウイルス感染症の流行状況や患者総数を把握できるのではないかと考え、その妥当性を検討した。あわせて、定点医療機関にアンケート調査を行った結果を報告する。

<sup>\*1</sup>人口 726,553 人（令和4年8月1日現在）

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症の全数届出は、感染者数の著しい増加に伴い、医療機関や保健所の大きな負担となり、流行状況や患者総数の把握について、全数届出に代わる流行フェーズに応じた効果的なデータ収集方法の検討が必要と考えた。そこで、新型コロナウイルス感染症をインフルエンザ定点サーベイランスに加え、WHOが推奨するインフルエンザ様疾患（influenza-like illness : ILI）サーベイランスを実施することで、指定都市（二次医療圏）レベルでの新型コロナウイルス感染症の流行状況の把握

及び患者総数の推計が可能かどうかの妥当性を検証する。

B. 研究方法

市内のインフルエンザ内科定点9機関、小児科定点30機関のあわせて39機関に、2022年第31週（8月1日～8月7日）から第38週（9月19日～25日）までの8週間、通常の1週間ごとの報告に合わせて、追加調査を依頼した。

あわせて、調査終了後に、アンケート調査を実施した。

追加調査の内容は、インフルエンザと新型コロナウイルス感染症の地域での流行状況を把握するため、患者との明らかな接触があった者を除いた急性上気道炎症状を示す患者について、以下の報告を依頼した。

#### 1) 急性上気道炎患者数

症状から、インフルエンザではなく、急性上気道炎と診断できる患者。新型コロナウイルス感染症様の嗅覚・味覚障害や嘔声のある患者を含む急性上気道炎症状があり、発熱の有無や新型コロナウイルス検査の有無は問わないこととした。

#### 2) インフルエンザ陽性者数

インフルエンザ検査施行数、陽性者数

#### 3) 新型コロナウイルス陽性者数

新型コロナウイルス検査施行数、陽性数、結果待ち数

### C. 研究結果

調査期間中の検査数に対するインフルエンザと新型コロナウイルスの検査陽性数の割合（陽性率）は、インフルエンザが0.5%（4/827）、新型コロナウイルス感染症が57.9%（2584/4465）であった（図2）。上気道炎患者数（青とオレンジ）は、第32週、第33週でお盆休みの期間の影響により減少したが、新型コロナウイルス陽性率（赤線）は、60%程度であり、第34週以降、徐々に下がっていった。このことにより、第31週から第33週までは、上気道炎症状を示した患者は、新型コロナウイルス感染症である確率が高く、第34週以降、徐々にそれ以外の感染症が市中で流行していたことがわかった。

週ごとの市内のHER-SYS届出総数の内訳（図3）によると、HER-SYS届出総数の15~20%は定点

医療機関からの届出（黄色とオレンジ）であり、今回の調査の報告数（オレンジ、図2のコロナ陽性数と同じ）を除く部分（黄色）が、無症状者または新型コロナウイルス感染症患者の接触者であることが推定された。

内科定点の届け出数（図4、図5）において、上気道炎患者は、20歳から70歳代が多く、年代による差は少なかった。一方、新型コロナウイルス感染症患者は、20歳代から50歳代に多く、60歳以上は20歳代から50歳代と比べて少なかった。

小児科定点の届け出数（図6、7）において、上気道炎患者の報告は、1歳児が最多で、小児の報告が多かったが、20歳以上も多かった。一方、新型コロナウイルス感染症患者は、20歳以上が多く、小児は少なかった。

第38週の報告終了後にアンケート調査を実施した。39機関中35機関から回答を得た。（回答率89.7%）

#### 1) 調査は問題なく実施できたか

調査に問題や難しさを感じたと回答した医療機関が約半数（54.3%）であった。問題や難しさの理由としては、多忙をあげる機関が多く（89.5%）、次いで集計方法が煩雑（57.9%）、記入に手間がかかる（47.4%）との回答が多かった。

#### 2) 新型コロナウイルス感染症の定点医療機関はどのような機関が良いと思うか

「インフルエンザ定点が良い」（45.7%）との回答が「別の新たな定点を設ける」（37.1%）より少し多かった。また、新型コロナウイルス感染症の定点を決める際には医療機関の事情（ウイルス検査をしていない、動線を分けられないため発熱外来を行っていない、等）を考慮してほしいとの意見があった。

#### 3) 新型コロナウイルス感染症の検査を行っているか、今冬、インフルエンザの検査をする予定はある

か

新型コロナウイルスの検査を実施している定点医療機関は71.4%であり、今冬、インフルエンザの検査をすると回答した定点医療機関は94.3%であった。

意見記載欄には、日頃の定点報告について、検査費用の持ち出しが多く定点医療機関への診療報酬加算が望まれる、小児の年齢区分が細かすぎる、小児科は風邪症状がほとんどであり上気道炎患者の集計は大変で意味を感じないとの意見があった。

#### D. 考察

定点医療機関からのHER-SYS届出数（週ごとに報告する上気道炎症状を示したコロナ患者のほか、無症状者や新型コロナウイルス感染症患者との接触者を含む）は、本市のHER-SYS届出総数の15～20%で推移しており<sup>(図3)</sup>、定点医療機関からの届出は流行状況をよく反映していた。

また、定点医療機関からの急性上気道炎患者数と本市のHER-SYS届出総数との相関は見られなかったが<sup>(図8)</sup>、定点医療機関からの新型コロナウイルス陽性数とHER-SYS届出総数はよく相関しており<sup>(図9)</sup>、新型コロナウイルスの流行状況の把握に加え、定点医療機関からの報告数をもとに患者総数を推定できる可能性があると考えられた。

そこで、東邦大学村上教授のインフルエンザ患者数の推計式を使って総患者数の推計を行ったところ、定点の報告数から推計されるこの期間の総患者数は26,816人であり、HER-SYS届出数の26,715人に近似していた。<sup>(表1)</sup>

内科定点からの上気道炎患者の報告<sup>(図4、図5)</sup>からは、高齢者の感染が重視されているが、市中の高齢者は感染対策に努めていることが伺え、施設等に入居している高齢者の対策を重点的に行うことで、感染対策の効率化を図れるのではないかと

考えた。児科定点からの報告<sup>図6、図7</sup>からは、この時期の上気道炎症状を示す小児の多くは新型コロナウイルス感染症以外の疾患であり、小児での感染が増えてきたとはいえ、新型コロナウイルス感染症は、夏休み期間は接触が減り、子供たち間での感染は少なかったことが伺えた。

#### E. 結論

全ての定点医療機関が新型コロナウイルス感染症の検査を実施しているわけではないが、定点医療機関から報告のあった新型コロナウイルス検査陽性数は患者総数（HER-SYS届出数）と相関があり、患者総数の推計値と患者総数の実数（HER-SYS届出数）がほぼ同数であったことから、新型コロナウイルス感染症を定点医療機関の定期的な報告に加えることによる市内の新型コロナウイルス感染症の流行状況の把握及び患者総数の推計は妥当と考える。

また、新型コロナウイルス感染症をILIサーベイランスに加えることで、市中での新型コロナウイルス感染症のリスクの評価が可能であり、感染対策の重点をどこに置けばよいかの目安をつけることが可能となる。

#### 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  
インフルエンザと新型コロナウイルス感染症の混合流行を想定したインフルエンザ定点サーベイランスの追加調査について第34回日本臨床微生物学会（2023年2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

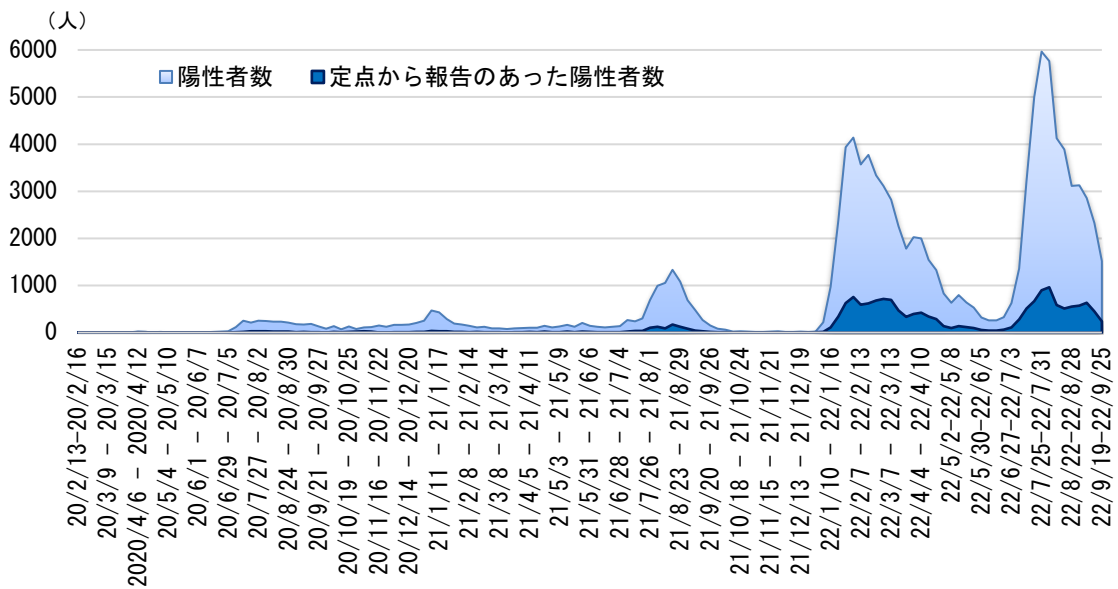


図1 相模原市のCOVID-19 陽性者数の推移

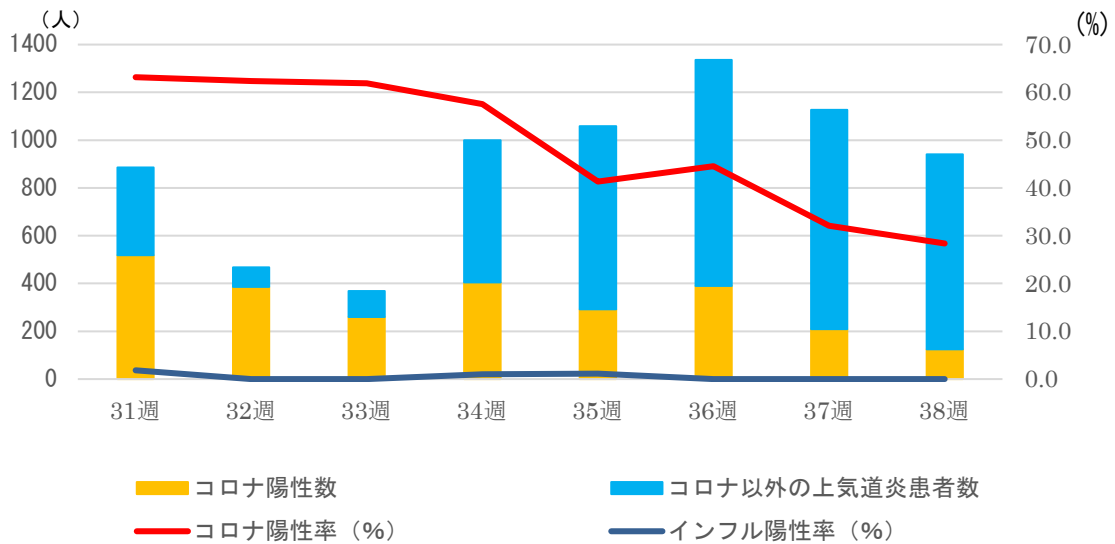


図2 上気道炎患者数、COVID-19陽性率、インフルエンザ陽性率

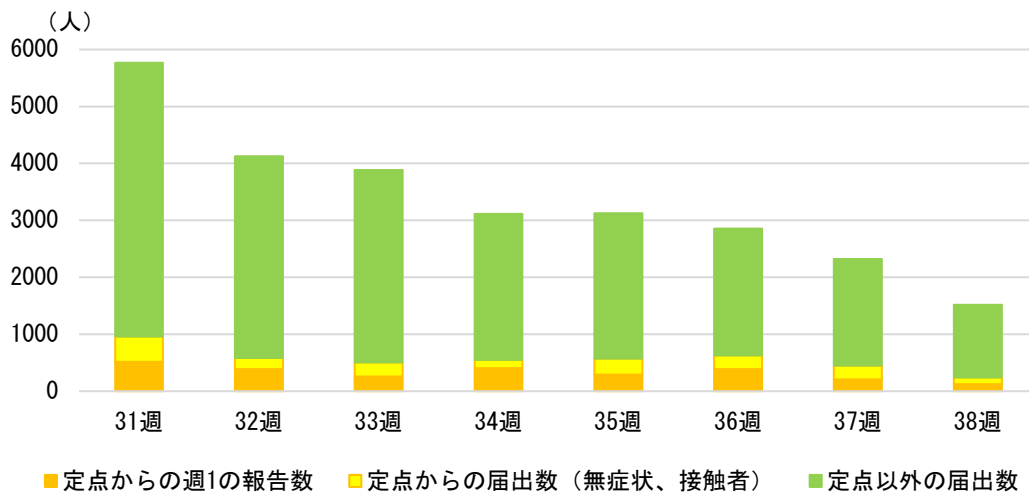


図3 定点報告数とHER-SYS届出数の内訳

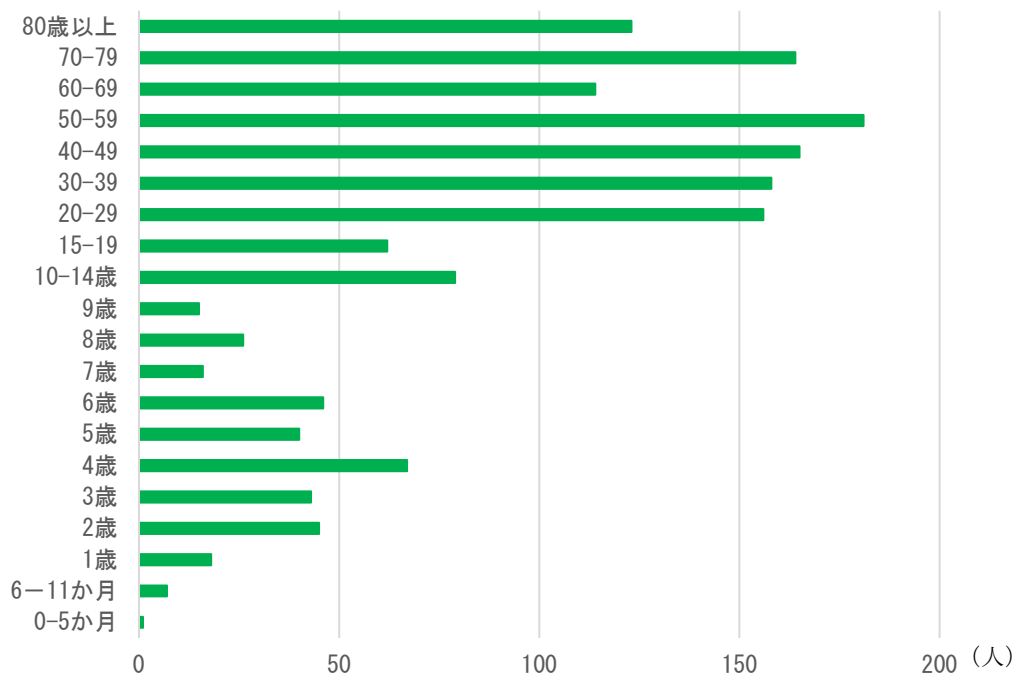


図4 内科定点の急性上気道炎患者数（年齢別）

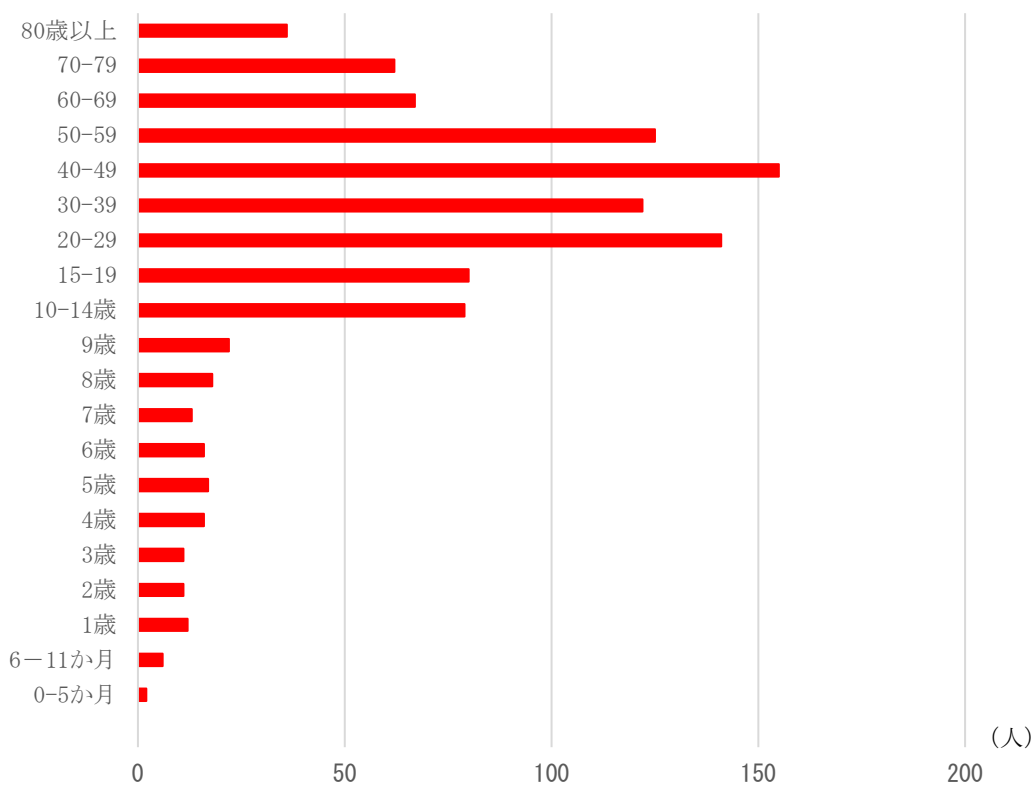


図5 内科定点COVID-19患者数（年齢別）

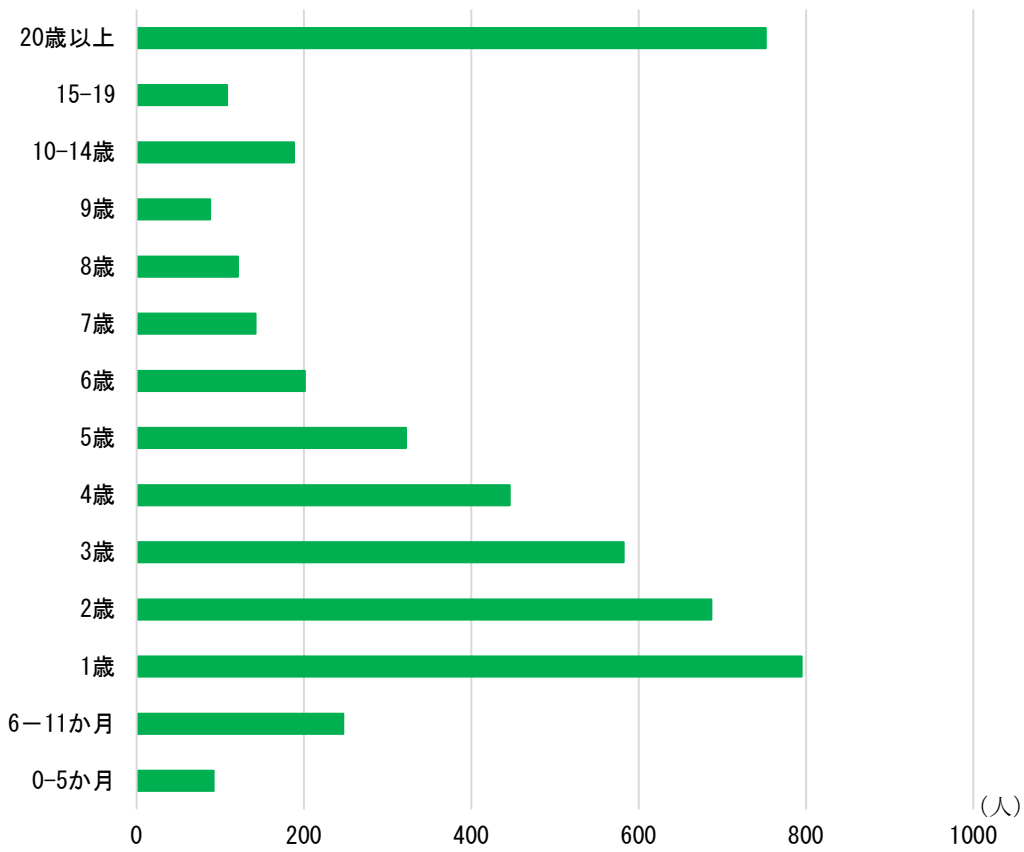


図6 小児科定点急性上気道炎患者数（年齢別）

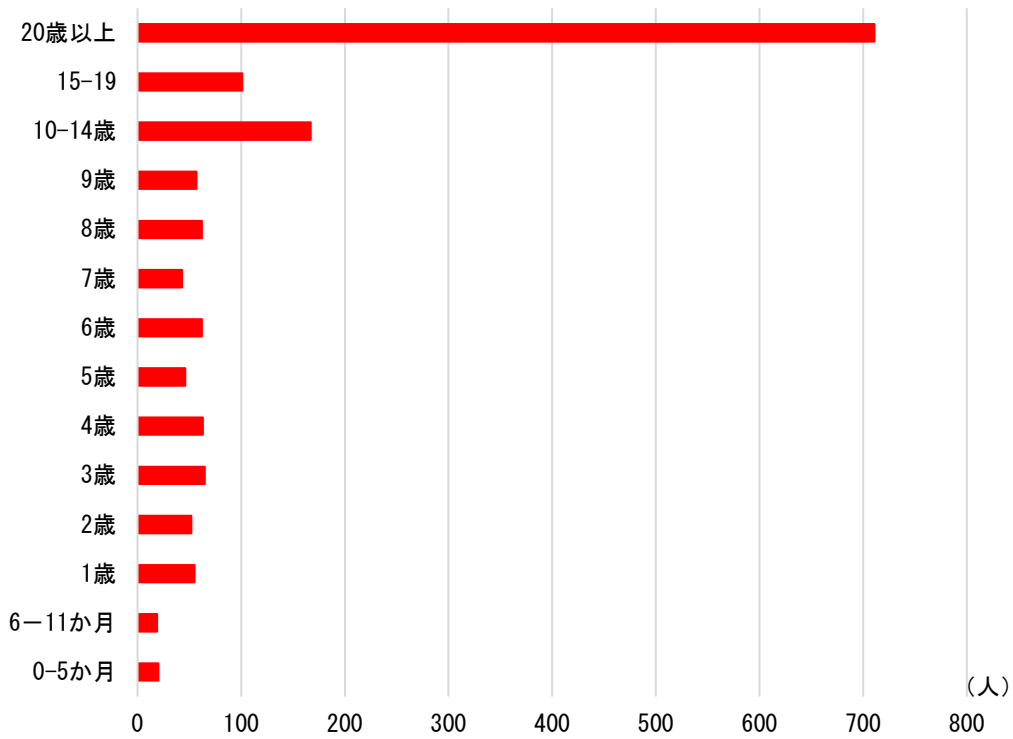
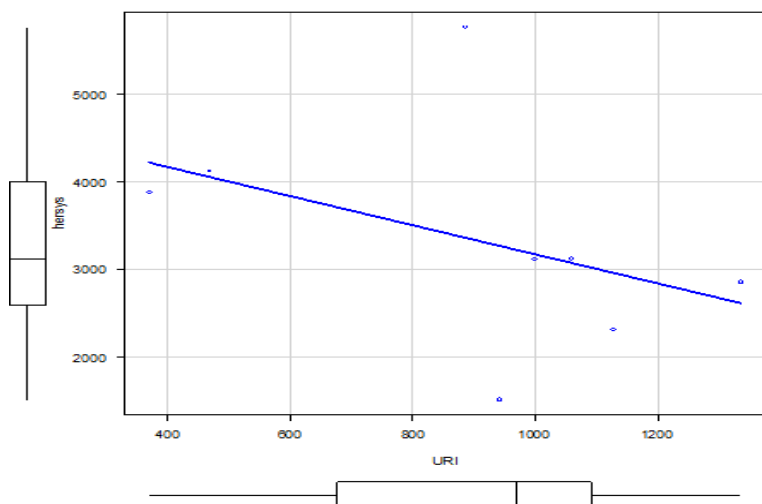


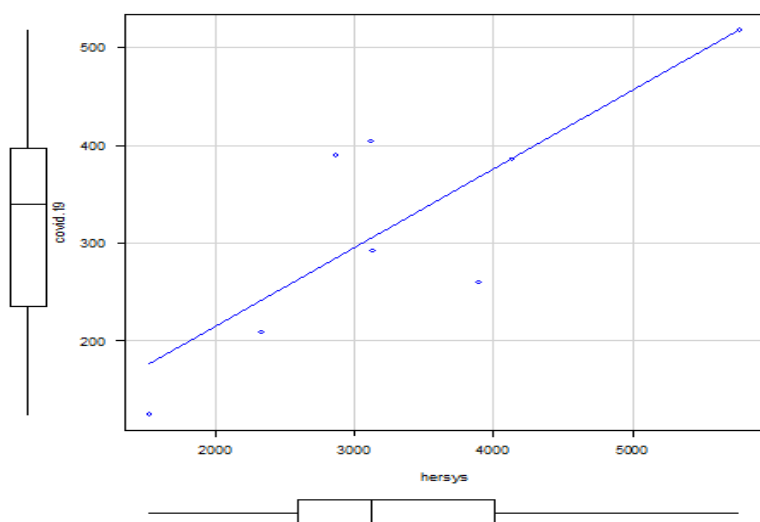
図7 小児科定点COVID-19患者数（年齢別）





相関係数 = 0.423  
 95%信頼区間 0.869-0.402  
 P値 = 0.297 (解析 EZR)

図8 HER-SYSと急性上気道炎報告



相関係数 = 0.819  
 95%信頼区間 0.271-0.966  
 P値 = 0.0129 (解析 EZR)

図9 HER-SYSと新型コロナ陽性数

表1 層分類からの患者数推計 (人)

定点種別	層	説明	陽性者数	定点数	医療施設数	推定陽性者数
小児科定点	1	病院の小児科	0	0	11	0
	2	小児科を有する一般診療所 (主たる診療科が小児科)	666	14	33	1,570
	3	小児科を有する一般診療所 (主たる診療科が小児科以外)	923	16	67	3,865
内科定点	4	病院の内科	213	1	32	6,816
	5	内科を有する一般診療所 (小児科を有しない)	782	8	149	14,565

HER-SYS 届出数は、26,715 人

合計 26,816

1. 「A. 研究目的」について  
厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過がわかるように具体的に記入すること。
  - (2) 「（倫理面への配慮）」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際の実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。  
なお、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成31年厚生労働省告示第48号）、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（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について  
・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「D. 健康危険情報」について  
・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究年度終了報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本産業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Govorkova EA, Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, Presser LD, Patel MC, Huang W, Lackenby A, Nguyen HT, Pereyaslov D, Rattigan A, Brown SK, Samaan M, Subbarao K, Wong S, Wang D, Webby RJ, Yen HL, Zhang W, Meijer A, Gubareva LV.	Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020	Antiviral Res.	Apr; 200	105281	2022
Wagatsuma K, Saito R, Chon I, Phyu WW, Fujio K, Kawashima T, Sato I, Saito T, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Ono Y, Masaki H, Shirahige Y, Kitano A, Hamabata H, Yuyang S, Jiaming L, Watanabe H.	Duration of fever and symptoms in influenza-infected children treated with baloxavir marboxil during the 2019-2020 season in Japan and detection of influenza virus with the PA E2 3K substitution.	Antiviral Res.	May; 201	105310	2022
Takashita E.	Assays for Determining the Sialidase Activity of Influenza Viruses and Monitoring Influenza Virus Susceptibility to Neuraminidase Inhibitors.	Methods Mol Biol.	2556	287-302	2022
岸田典子、中村一哉、藤崎誠一郎、高下恵美、佐藤彩、秋元未来、三浦秀佳、森田博子、永田志保、桑原朋子、白倉雅之、菅原裕美、渡邊真治、長谷川秀樹、インフルエンザ株サーベイランスグループ	2021/22シーズンのインフルエンザ分離株の解析	IASR	43	247-252	2022
Li J, Wagatsuma K, Sun Y,	Factors associated with viral RNA shedding	BMC Infect Dis.	23(1)	188	2022

Sato I, Kawashima T, Saito T, Shimada Y, Ono Y, Kakuya F, Nagata N, Minato M, Kodono N, Suzuki E, Kitano A, Tanaka T, Aoki S, Chon I, Phyu WW, Watanabe H, Saito R.	ing and evaluation of potential viral infectivity at returning to school in influenza outpatients after treatment with baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors during 2013/2014-2019/2020 seasons in Japan: an observational study.				
Wagatsuma K, Yoshioka S, Yamazaki S, Sato R, Phyu WW, Chon I, Takahashi Y, Watanabe H, Saito R	Assessing the Pre-Vaccination Anti-SARS-CoV-2 IgG Seroprevalence among Residents and Staff in Nursing Home in Niigata, Japan, November 2020.	Viruses	14(11)	2581	2022
Takashita E, Murakami S, Matsuzaki Y, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Katayama M, Mizuta K, Nishimura H, Watanabe S, Horimoto T, Hasegawa H.	Antiviral Susceptibilities of Distinct Lineages of Influenza C and D Viruses.	Viruses.	15(1)	244	2023
Takashita E, Watanabe S, Hasegawa H, Kawano Y.	Are twindemics occurring?	Influenza Other Respir. Viruses,	17(1)	e13090	2023
J. Kobayashi, S. Matsuyama, M. Shirakura, T. Arita, Y. Suzuki, H. Asanuma, S. Watanabe, H. Hasegawa, K. Nakamura.	Use of the particle agglutination/particle agglutination-inhibition test for antigenic analysis of SARS-CoV-2	Influenza Other Respir. Viruses,	17(2)	e13093	2023

令和5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター センター長

(氏名・フリガナ) 長谷川 秀樹・ハセガワ ヒデキ

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)
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)	■ □	■	国立感染症研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
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	□ ■	□		□
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: )	□ ■	□		□

(※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 ■ 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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 □ 無 ■ (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5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 室長

(氏名・フリガナ) 渡邊 真治・ワタナベ シンジ

#### 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)		
		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 checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<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  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  無  (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  無  (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  無  (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  無  (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5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 主任研究官  
(氏名・フリガナ) 高下 恵美・タカシタ エミ

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)
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 checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<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  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  無  (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  無  (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  無  (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  無  (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5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 主任研究官  
(氏名・フリガナ) 岸田 典子・キシダ ノリコ

#### 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所動物実験委員会	<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。



令和5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 主任研究官  
(氏名・フリガナ) 中村 一哉・ナカムラ カズヤ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<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  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  無  (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  無  (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  無  (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  無  (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5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 主任研究官  
(氏名・フリガナ) 藤崎 誠一郎・フジサキ セイイチロウ

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)
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)	■ □	■	国立感染症研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
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	□ ■	□		□
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: )	□ ■	□		□

(※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 ■ 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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 □ 無 ■ (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5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 主任研究官  
(氏名・フリガナ) 白倉 雅之・シラクラ マサユキ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<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。

令和5年 4月 3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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター 主任研究官  
(氏名・フリガナ) 高山 郁代・タカヤマ イクヨ

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)
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)	■ □	■	国立感染症研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
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	□ ■	□		□
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: )	□ ■	□		□

(※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 ■ 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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 □ 無 ■ (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5年 3月 15日

厚生労働大臣

~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~

~~(国立保健医療科学院長)~~

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4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 新型及び季節性インフルエンザに係る流行株の予測等に資するサーベイランス及びゲノム解析に関する研究

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

	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<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  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。