

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」
分担研究報告書

新興再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究

研究分担者 西浦博（京都大学）

研究協力者 小林鉄郎（京都大学）、吉井啓太（北海道大学）、木下諒（京都大学）

安齋麻美（京都大学）、林克磨（京都大学）

研究要旨

目的：本研究では新型コロナウイルス感染症のリスク評価に係る疫学的分析を行った。特に、クルーズ船ダイヤモンドプリンセス号（DP号）における乗員乗客のデータ解析を通じて、新型コロナウイルス感染症の感染動態を探索・推定する研究を実施した。

方法/結果：厚生労働省新型コロナウイルス対策本部において取り纏めた感染者情報に加えて、検査結果や疾病に関する情報、空間情報などを取り纏めて分析をした。それらを活用して、感染者数推定や有病率、感染力、感受性などに関する層別推定研究および有意差検定などを行った。本研究班を通じてデータベースの管理対応を行い、感染拡大の時空間におけるパターンの把握に努めた。

考察：新型コロナウイルス感染症が、ヒトーヒト感染における屋内伝播環境によって高い感染性を有することを把握した。また、感染時の発病リスクとその決定要因について分析した。

A. 緒言、研究目的

本研究の目的は、新型コロナウイルス感染症のリスク評価に係る疫学的分析を行うことである。新型コロナウイルス感染症の流行発生早期における感染者データの分析に注力をして研究作業を行った。特に、クルーズ船であるダイヤモンドプリンセス号（DP号）における乗員乗客のデータ解析を通じて、新型コロナウイルス感染症の感染動態を探索・推定した。

国内での流行に先駆けてDP号で新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の集団感染が発生した。2月5日には行動制限が始まり2週間の船内隔離を経過したのち、患者・健常者含め徐々に下船を開始した。DP号の行動制限などのイベントにより、船内という限られた空間内での伝播のため感染経路も限られること、また感染症法の下で患者情報がデータベース化されており、患者情報・感染確認日・症状の有無・内服薬の有無などが厚生労働省検疫班によって紐づけられており、データの項目が豊富で様々な形での観察研究が行いやすいことが実施の主な理由である。

COVID-19は無症候感染や軽症感染者が多く、観察データとして確認されない感染者数が多いことが特徴であり、明らかになっていない点も多い。

本観察データは船上での感染動態に加え、下船後のフォローアップ期間もデータ採取をしており、乗員乗客別の感染動態分析や無症候感染割合、年代別・性別の感受性分析、乗船中・下船後別感染リスク解析など広い知見を得られる可能性があるものと考えられた。

B. 研究方法

厚生労働省新型コロナウイルス対策本部検疫班などが取りまとめた感染者情報に加えて、検査結果や疾病に関する情報、空間情報などを取り纏めて分析をした。特に、DP号に関して言えば、乗員乗客における患者情報および乗船中・下船後における検査陽性・疾病有無などがまとまったデータベースを構築し、それに基づいて感染者数推定や有病率、感染力、感受性などに関する層別推定研究および有意差検定などを行う。流行中は本研究班を通じてデータベースの管理対応を行ってきた。感染拡大の時空間におけるパターンの把握に努めた。対象とする船内伝播に関する集団は、DP号の乗員乗客計3711名である。うち、乗員は1045名、乗客は2666名であった。欠損データを含む情報の管理を行った。

(倫理面への配慮)

感染症法の下、本人の同意を既に得て収集された被験者情報は、年齢層（10歳以下、11-20歳、21-30歳、31-40歳、41-50歳、51-60歳、61-70歳、71-80歳、81-90歳、91歳以上）、性別、国籍、PCR検査に関する情報、発病に関する情報、基礎疾患の情報、部屋に関する情報のみである。個人が特定可能な名前などの情報は含まないこととした。

C. 研究結果

①時間的・空間的分布

クルーズ船では2020年2月5日より14日間にわたり乗客2666人および乗務員1045人の行動制限が行われた。乗客は各々の客室内で行動を制限され、濃厚接触者を含め都度PCR検査が行われた。有症者および陽性者は近隣の病院や宿泊施設に搬送・隔離され、下船時には全員がPCR検査を受けた。まず、感染報告日別に時系列で描いた疫学曲線が図1である。

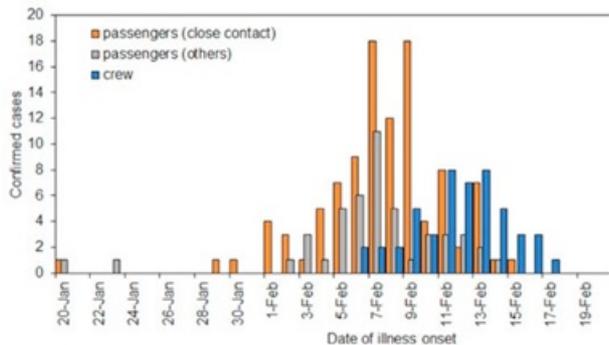


図1. 感染者の時間分布

赤と灰色が乗客で、濃厚接触(同じ客室内に感染者)がある乗客とない(もしくは不明な)乗客をそれぞれ赤色と灰色で示している。青が乗務員である。グラフの如く、2月1日を境に乗客の感染者の報告数が増え始め、2月9日(船上隔離開始2日後)をピークに減少に転じている。一方で、乗務員の感染報告は2月6日に増え始め、2月13日頃をピークにしており、乗客間での流行より約5日程度遅れて流行発生しているのが分かる。この報告日別の時系列データから、以下の畳み込み式を用いることで感染日別の時系列データを推測した。

$$E(c_t) = \sum_{s=1}^{t-1} i_{t-s} f_s,$$

ここで*i*は新規感染者数(incidence)、*f*は感染してから報告されるまでの遅れの確率密度関数で、右辺の如く*s*日分の報告遅れを加味した感染者数を、*s*について全区間で足し合わせることによって、時点*t*における真の感染者数の推定ができる。その結果が図2である。濃厚接触のある乗客が黄、ない乗客が青、乗務員が灰色である。これによると、1月26日には既に乗客間で感染が広がり始め、同30日には乗務員の間でも拡大がみられ始めているのが分かる。特筆すべきは、船上隔離が開始された2月

3日を境に感染者数(incidence)が激減していることである(図2)。乗客に関しては、濃厚接触ありが102人、なしが47人の感染が確認されている。尚、もしも船上隔離を行わずに感染者が増えることを許していた場合の感染者総数は、前者が1373人(95%信頼区間: 570, 2176)、後者が766人(95%信頼区間: 587, 946)と予想され、正常隔離によって総感染者数が14分の1まで減少されたことが示された。

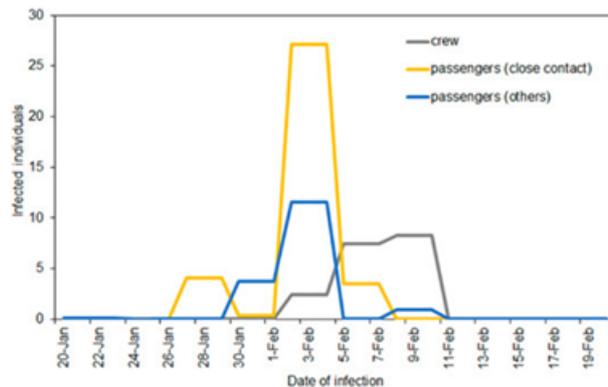


図2. 推定された感染時刻別の感染者数分布

船内での感染者の客室(ないし乗務員用寢室)の場所をプロットしたものが図3である。2月12日以前の発症日の感染者が橙、13日以降の発症日の感染者が赤の点で示されている。ここからも、乗客間(主にDeck4~14)での流行が起きた後に、乗務員間(主にDeck2~3)での流行が遅れて生じていることがわかる。

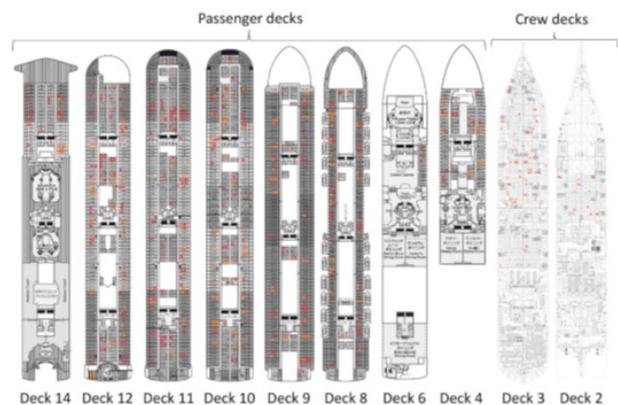


図3. 感染者の空間的分布

②感染リスク評価

ロジスティック回帰を用いて(A)複数人部屋の同室内でPCR陽性者に曝露したルームメイト266名の2次感染および(B)下船後フォローに基づくPCR陽性者517名の不顕性感染率と重症化リスクについて検討した。

まず(A)について、感染者の検査陽性日を横軸に、人数をグラフ化したものが図4である。客室内でのルームメイトへの二次感染の有無別に黒と白で示してある。船内隔離開始日(2月5日)から潜伏期間

と発症から報告までの遅れの計7日を加味し、2月12日開始後の2次感染のオッズを比較したところ、2月12日以後の2次感染のオッズ比(OR)は0.5 (95%信頼区間:0.4, 0.7)であった。

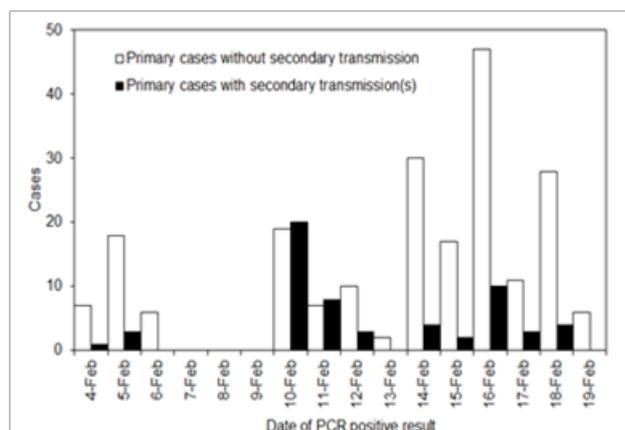


図4. 感染者陽性時刻と2次感染有無の関係

次に(B)についてロジスティック解析したところ、感染者中の発症リスクのORは、年齢が1歳増えるごとに1.1 (95%信頼区間: 1.0, 1.1)上昇すると推定された。重症化のORは男性が女性に比べて1.9 (95%信頼区間: 1.3, 2.7)倍、年齢1歳増加につき1.1 (95%信頼区間: 1.0, 1.2)上昇と推定された。死亡のORは男性が1.8 (95%信頼区間: 1.0, 3.8)倍だったが有意差はみられなかった。これをもとに、年齢を横軸にして発症、重症化、死亡のリスクをプロットした曲線が図5である。

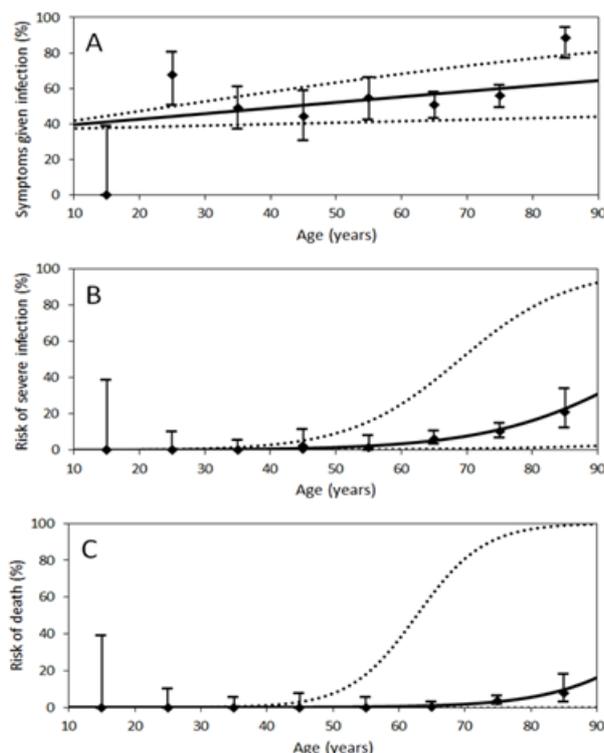


図5. 年齢群別の発症リスクや重症化リスク

D. 考察

船上の行動制限およびPCR陽性者・有症者の下船後3か月のフォローアップにより、正確な感染リスク・不顕性感染リスク・重症化リスク等の定量化とリスク要因の特定を行うことができた。

E. 結論

新型コロナウイルス感染症は、高齢であるほど発病しやすく、男性で高齢であるほど重症化しやすいと考えられた。感染者の空間分布は覚知時には既に広く拡散していることが示され、2月5日以降の船上隔離が2次感染を大幅に低下させたことが示された。また、年齢別の感染性、不顕性感染率、重症化リスク推定では、年齢が高いほど2次感染起こしやすく、発病しやすいことが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Nishiura H. Backcalculating the Incidence of Infection with COVID-19 on the Diamond Princess. *J Clin Med.* 9(3); 657. 2020.

(2) Expert Taskforce for the COVID-19 Cruise Ship Outbreak. *Epidemiology of COVID-19 Outbreak on Cruise Ship Quarantined at Yokohama, Japan, February 2020.* *Emerg Infect Dis.* 26(11); 2591-2597. 2020.

(3) Anzai A, Nishiura H. "Go To Travel" Campaign and Travel-Associated Coronavirus Disease 2019 Cases: A Descriptive Analysis, July-August 2020. *J Clin Med.* 10(3); 398. 2021.

(4) Linton NM, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Localized end-of-outbreak determination for coronavirus disease 2019 (COVID-19): examples from clusters in Japan. *Int J Infect Dis.* 105; 286-292. 2021.

(5) Nakajo K, Nishiura H. Assessing Interventions against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Osaka, Japan: A Modeling Study. *J Clin Med.* 10(6); 1256. 2021.

(6) Kayano T, Nishiura H. A Comparison of Case Fatality Risk of COVID-19 between Singapore and Japan. *J Clin Med.* 9(10); 3326. 2021.

(7) Kobayashi T, Nishiura H. Transmission Network of Measles During the Yamagata Outbreak in Japan, 2017. *J Epidemiol.* Ahead of Print; .

(8) Jung S, Endo A, Kinoshita R, Nishiura H. Projecting a second wave of COVID-19 in Japan with variable interventions in high-risk settings. *Royal Society of Open Science.* 8; 202169. 2021.

(9) Nakajo K, Nishiura H. Transmissibility of asymptomatic COVID-19: Data from Japanese clusters. *Int J Infect Dis.* 105; 236-238. 2021.

(10) Fujimoto M, Nishiura H. Predicting the cumulative number of disaster deaths during the early stage of earthquakes. *Ann Transl Med.* 9(3); 241. 2021.

(11) Kayano T, Lee H, Kinoshita R, Nishiura

H. Identifying geographic areas at risk of rubella epidemics in Japan using seroepidemiological data. *Int J Infect Dis.* 102; 203-211. 2021.

(12) Kinoshita R, Anzai A, Jung SM, Linton NM, Miyama T, Kobayashi T, Hayashi K, Suzuki A, Yang Y, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Containment, Contact Tracing and Asymptomatic Transmission of Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Modelling Study. *J Clin Med.* 9(10); 3125. 2021.

(13) Nishiura H, Miura N. Research Agenda of Climate Change during and after the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Clin Med.* 10(4); 770. 2021.

(14) Yang Y, Asai Y, Nishiura H. A method for estimating the transmissibility of influenza using serial cross-sectional seroepidemiological data. *J Theor Biol.* 511; 110566. 2021.

2. 学会発表

- ① 小林鉄郎「クルーズ船における新型コロナウイルス感染症の臨床経過の決定要因の解析」
第91回 日本衛生学会学術総会(富山), 2021/3/8

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし