

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

COVID-19流行波ごとの性別・年齢的特徴の疫学的検討3, 公衆衛生対策を促進する病原体ゲノムサーベイランス体制の整備5, 感染研でのSARS-CoV-2変異株のモニタリングと評価6, 動物モデルによるSARS-CoV-2変異株の病原性評価8, 変異株の中和抗体薬と抗ウイルス薬の感受性評価9, COVID-19発生動向に対する重層的モニタリングの取り組み10, 東京都でのCOVID-19重層的モニタリング項目活用と全数届出の変更にともなう項目の見直し12, 大阪府でのCOVID-19週報配信活動14, COVID-19流行状況の把握・評価の一助としての人流と不安やリスク行動のモニタリング15, 変異ウイルス出現時の積極的疫学調査16, SARS-CoV-2オミクロン感染によるThe first few hundred調査18, 喘鳴を認めた患者の増加とEV-D68型が検出された急性弛緩性麻痺の1例: 東京都20, 本邦での風疹サーベイランスの実施状況21, ESBL産生EHEC O157:H7による集団発生事例23, 院内提供食が原因と考えられたSalmonella Enteritidis感染症事例の集団発生24, NESID病原体検出情報に報告されたCOVID-19と疑い症例から検出された病原体26

月報

Vol.43 No.12 (No.514)

2022年12月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

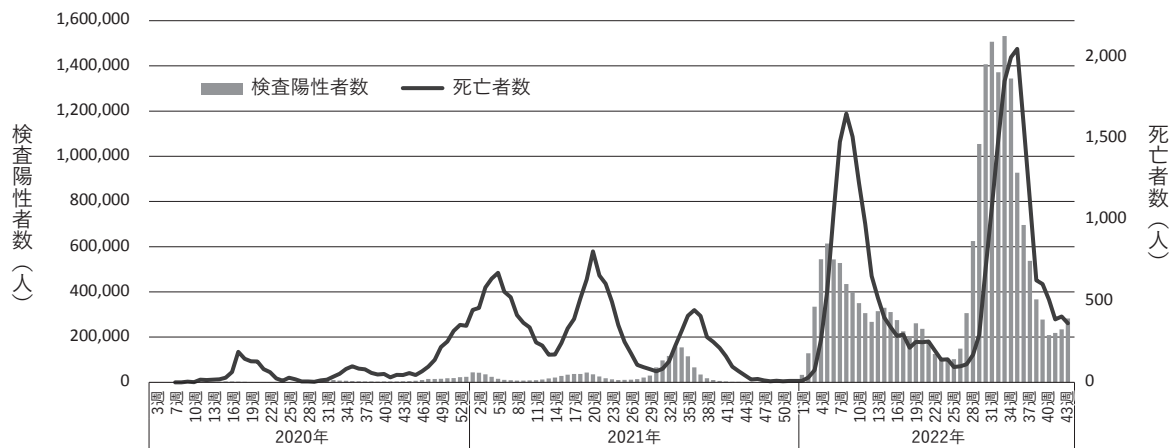
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省医薬・生活衛生局, 検疫所。

<特集> 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 2022年11月現在

図. COVID-19週別PCR検査陽性者数と死亡者数の推移, 2020年第3週~2022年第43週



厚生労働省オープンデータ (<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html>) の陽性者数、死亡者数を基に作成 (2022年11月2日アクセス)、データの集計方法はオープンデータに記載のとおり

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因ウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) は、コロナウイルス科ベータコロナウイルス属に分類され、約30,000塩基からなる1本鎖・プラス鎖RNAゲノムを持つ。

国内外の発生動向: COVID-19は、2020年3月に世界保健機関 (WHO) によりパンデミック状態にあると発表され、以後、流行の波を繰り返してきた。2022年11月9日のWHOの報告 (2022年11月6日時点) によれば、累計患者数629,627,951人、累計死亡者数6,580,793人である (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>)。なお、WHOは加盟国による報告数を基に継続的に発生動向のサーベイランスを行ってきたが、2022年以降は検査体制の変化等により、報告数の解釈には注意を要すると記載している。

国内における発生動向は、厚生労働省 (厚労省) のオープンデータによると、2020年1月16日~2022年10月30日 (2022年11月2日現在) に報告された検査陽性者 (陽性者) 数は22,017,407人、死亡者数は46,635人であった。国内においてもCOVID-19は流行を繰り返し (IASR 42: 135-136, 2021), 2021年8~9月には陽性者

数が急増した (図)。なお、2022年2~3月と8~9月には、陽性者数がさらに増加し、2022年9月26日より、感染症法に基づく医師の届出の対象が以下に限定された: ①65歳以上の者、②入院を要する者、③重症化リスクがあり、かつ、新型コロナ治療薬の投与が必要な者または重症化リスクがあり、かつ、新型コロナ罹患により新たに酸素投与が必要な者、④妊婦。「全数把握」としては、日ごとの「年代別の総数」のみの報告となった。

厚労省の「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 (速報値)」: 2022年9月20日時点 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000992637.pdf>) によると、報告された累積陽性者の男女比 (男/女) は1.0, 陽性者全体に対する年齢階級ごとの陽性者の割合は20代 (16.0%), 次いで30代 (15.5%), 40代 (15.4%), 10代 (13.8%), 10歳未満 (13.7%), 50代 (10.6%), 60代 (6.0%), 70代 (4.3%), 80代以上 (4.1%) であった。2021年5月現在 (IASR 42: 135-136, 2021) と比較し、これまで男性にかたよった性差がみられなくなり、10代以下の陽性者が大きく増加した。特に2022年以降、性別・年齢分布は大きな変化を認めた (本号3ページ)。また、各年齢階級別にみた累積の死亡者数の陽性者数に対する割合

(2ページにつづく)

(特集つづき)

においては、2021年5月現在と比較して減少し、80代以上で3.0%、70代で0.9%、60代で0.2%、50代以下の年齢群では0.1%未満であった。

ゲノムサーベイランスと感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される変異株の出現: 国内においては、COVID-19発生初期からSARS-CoV-2のゲノムサーベイランスが行われてきた。国立感染症研究所(感染研)、地方衛生研究所(地衛研)、検疫所等では協力してウイルスゲノム解析を実施し、ウイルスゲノム情報を使用したクラスター対策や疫学情報とあわせてのモニタリングに活用されてきた(本号5ページ)。

2020年末から、感染・伝播性、毒力(virulence: 病原体が引き起こす感染症の重症度の強さ)および抗原性等に影響を与える可能性がある遺伝子変異を有するSARS-CoV-2変異株が出現し、感染者数増加の優位性(growth advantage)を有する変異株によって流行株が置き換わる現象が観察されてきた。特に、B.1.1.7系統(アルファ)、B.1.617.2系統(デルタ)、B.1.1.529系統(オミクロン)が置き換わりながら流行を形成してきた。オミクロンについては、亜系統の置き換わりが観察され、異なる系統間での組換え株も数多く観察されてきた。世界的にはワクチン接種や感染による中和抗体からの逃避や、感染者数増加の優位性が示唆される亜系統が複数報告されている。一方、変異が共通の部位に集中する傾向がみられつつあり、ウイルスの収斂進化が起きているとの指摘もある。

これら変異株に対する対策として、わが国ではゲノムサーベイランスを強化し、実態の把握と評価に努めてきた(本号6ページ)。検疫においては、入国者の陽性例全例に対してウイルスゲノム解析を試み、また、国内においては、当初は各変異株に特徴的な変異をスクリーニングできるPCR法を実施し、陽性例は地衛研または感染研でウイルスゲノム解析を行ってきた。その後、陽性例の5-10%をめどとしてゲノム解析を行う体制を各自治体が整備してきた。オミクロンの流行拡大後は、陽性例の5-10%のゲノム解析数を確保することは困難になったが、最大で全国5,000件/週を超えるウイルスゲノムが登録されるに至った。また、2021年3月からは国内の民間検査機関2社で検査された全国の検体のうち、週当たり400検体(2022年4月以降は全国800検体)をめどにゲノム解析を実施し、変異株の発生状況のモニタリング体制も構築し、特定の亜系統の検出割合の推定等を行ってきた。

変異株リスク評価に資する実験室内ウイルス学的解析: 新たな変異株が出現した際の公衆衛生対応策を立案するためには、変異株のウイルス学的な特徴等に基づいてリスクを評価する必要がある。ウイルスゲノム配列情報のみではリスク評価に必要なウイルス学的特徴を把握することは困難であり、分離ウイルスを用いた実験室内ウイルス学的解析を行い、病原性(本

号8ページ)と薬剤/中和抗体感受性(本号9ページ)等に関する情報を迅速に得る必要がある。このような解析は、ウイルス学に関する高度の知識・技術および適切な実験室を備えた研究室でのみ実施可能であるが、パンデミック下においては、世界中のウイルス学研究室において精力的にSARS-CoV-2研究が継続的に実施されており、その結果が迅速に公開され、変異株リスク評価の基盤情報として用いられている。一方で、査読前論文として公開された情報が多いことや、実験室の環境や使用する材料や実験系の違いにより異なる結果が報告されていることも少なくなく、情報の解釈には注意を要する。

COVID-19の監視体制について: COVID-19の発生動向の予測は困難であり、継続した監視体制が重要である。基盤的な監視体制としては、COVID-19の発生動向のサーベイランスが引き続き必要である。流行状況とリスク評価に応じて監視体制は今後も変化すると予測され、複数の指標に対するサーベイランスや複数の情報源を活用したサーベイランスが引き続き重要となる(本号10ページ)。新規陽性者数の動向に加えて、潜在・市中感染を反映する発熱等相談件数等を示す症候群サーベイランス(本号12ページ)や、検査目的種別の検査数と検査陽性率の監視(本号14ページ)等、補完的な情報も取り入れることにより、発生動向の解釈をより確信を持って行える、強固なサーベイランス体制となる。また、COVID-19流行下においては、人流や人々の不安度・リスク行動のデータは、人口集団としてのSARS-CoV-2の曝露機会の代替指標となり、状況把握の一助になった(本号15ページ)。

変異株モニタリングにおいては、感染・伝播性、病原性および抗原性等の変異株の表現型について、実験的、また疫学的な評価を継続し、リスク評価に応じた対策を実施していく必要がある。感染研では、ゲノムサーベイランスで見出された新たな変異株の分離・培養を行い、感染研で利用するだけでなく、迅速に国内外の研究機関に配布することにより変異株のリスク評価に資する実験室内ウイルス学的解析研究の推進に貢献してきたが、今後もこのような連携は重要である。一方、世界的にSARS-CoV-2の研究成果の情報発信は減少しつつあり、今後出現する変異株のウイルス性状に関する情報が得にくくなることも懸念される。

最後に、新たに懸念される変異株が出現した際には、積極的疫学調査を適時に行い、疫学的な特徴を明らかにし、公衆衛生対応と対策に繋げることが重要である(本号16ページ)。また、平時のサーベイランスとは別に、新規変異株発生初期の数百症例程度を対象とした臨床・疫学・ウイルス学的調査(The first few hundreds等)の検討も必要である(本号18ページ)。このように、発生初期に迅速に詳細な情報を収集可能にする体制は、今後起こり得る未知の新興感染症に対しても重要である。

<特集関連情報>

日本における新型コロナウイルス感染症の流行波ごとの性別・年齢的特徴の疫学的検討

背景

日本では、現在までに2,000万人を超える新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の症例が報告されている (2022年10月現在)。COVID-19の重症例、死亡例は男性かつ高齢者が多いと報告されているが¹⁾、感染例に関しては男女でほぼ等しい²⁾とされてきた一方で、各国の報告や研究ではばらつきがある³⁾。本研究では日本で報告されたCOVID-19症例の性別・年齢的特徴を記述することを目的とした。

方法

対象期間は第1例目の症例が報告された2020年第3週～2022年第26週とした。新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム (HER-SYS) の運用が2020年5月末より開始されたが、システムが安定するまでの時期を考慮して2020年第40週までは自治体の日ごとに公表するCOVID-19関連情報を集計したデータ⁴⁾、それ以降はHER-SYSに報告されたデータを用いてデータベースを構築した。症例数は診断日を基準として集計した。流行波の期間は、診断週ごとの流行曲線を基に、各流行波の定義は、開始週は「3週以上にわたって増加かつピークの10%以上または2週連続で前週比1.5以上」となった週、終了週は「3週以上にわたって減少かつピークの10%以下 (次の波が始まる前まで)」となった週とした。人口当たりの報告数は2020年および2021年10月の各人口推計を用い、各波の比較に際して2020年の国勢調査を基準人口とした年齢調整を行った。

結果

対象期間に報告された9,299,477例のうち、99%以上で性別と年齢層が判明していた (次ページ表)。全体では、性別は男性50.5%、女性49.2%、年齢別では20代が17.6%で最も多く、次いで30代、40代となっていた。流行波別にみると、全体の81.5%が第6波に含まれていた。

流行波ごとに年齢調整性比 (女性に対する男性の比、1を超えると男性の方が多) をみると、第1波 (2020年第13週～2020年第20週)、第2波 (2020年第26週～2020年第39週)、第3波 (2020年第44週～2021年第8週) では、それぞれ1.22、1.30、1.13、アルファが流行した第4波 (2021年第9週～2021年第24週) で1.16、デルタが流行した第5波 (2021年第28週～2021年第38週) で1.24であったが、オミクロンが流行した第6波 (2021年第51週～2022年第24週) では0.99であった。年齢群別にみても、30～60代では第5波まで男性症例の割合が常に50%を上回っていたが (54～62%)、第6波では50%を下回った (47～49%)。

年齢群別にみると、50代以下では波を追うごとに増加したが、70歳以上では第3波をピークに第4、5波では

減少した。割合は、第1波では20～30代が31.9%であったが第2波では48.4%に増加し、第5波まで最も高い割合を占めていた。一方で、70歳以上をみると、第1波では20.1%と高かったが、第2波から第5波では低下し、特に第5波では3.8%と大きく減少した。10歳未満および10代が占める割合は、第1波で最も低く、それぞれ1.6%、2.5%であったが、徐々にその割合は増加した。第6波で特に大きな増加がみられ、10歳未満で16.8%、10代で15.9%となった。第5波まで多かった20～30代は31.8%に減少し、70歳以上は6.8%と低かった。

人口10万人当たりの症例数でみると、第1波の12人から経過とともに増加していき、第6波では5,822人となった。最も変動が大きかったのは10歳未満で、人口10万人当たり3人から13,033人へと大幅に上昇した。

考察

COVID-19症例の性別、年齢の疫学的特徴は流行波で変化がみられ、特に第6波ではそれまでの属性と異なっていた。

70歳以上の高齢者の割合は第1波で最も高く、第4、5波では人口当たりの報告数も第3波より低くなった。高齢者における重症化リスクの認知、接触機会の低減などの公衆衛生対応、医療機関や高齢者施設での対策強化、第4波期間中から始まったワクチン接種、などにより、高齢者での感染が徐々に抑制された可能性があげられる。第2波から第5波では20～50代が相対的に大きく増加し、高い割合を占めた。第6波では0～19歳が急増し、最も多い年齢群となった。ワクチン接種の対象とならなかった年齢層が相対的に増加したことや、検査体制の変化によって無症状や軽症が多い若年層の報告数が増加したこと、第6波では諸外国でも小児の増加がみられたことから、オミクロンの特徴であったことが考えられた。

第5波までの症例では、男性の割合が高かった。女性の方がウイルスに対する免疫反応が高いことや⁵⁾、男性の方がウイルス感染にかかわるレセプターの発現が多い⁶⁾といった生理学的要因と、接触パターンの性同調性⁷⁾と同性間の二次感染頻度が高い⁸⁾という社会的要因が考えられる。一方、第6波では女性の症例が増え、10代以下では男性割合が継続して高かったものの、症例全体での性差がほぼなくなった。オミクロンでは、アンドロゲン応答性遺伝子であるTMPRSS2依存性経路からエンドサイトーシス依存性経路に感染指向性が変化した⁹⁾ことで感染確率の男女差が小さくなった可能性や、小児症例の増加によって子供と接する機会が多い女性の感染機会が増加した可能性があげられる。全人口の既感染率は非常に低いため¹⁰⁾、第5波までに男性の既感染者が多かったことで男性の感受性人口が少なくなったという可能性は低い。

参考文献

- 1) Peckham H, *et al.*, Nat Commun 11: 6317, 2020
- 2) Bechmann N, *et al.*, Lancet Diabetes Endocrinol 10

表. 2020年第3週～2022年第26週までに報告された新型コロナウイルス感染症の性別年齢別報告数、人口10万人当たりの報告数、年齢調整性比（女性に対する男性の比）

属性	流行波別													
	全期間		第1波 2020年第13週 ～2020年第20週		第2波 2020年第26週 ～2020年第39週		第3波 2020年第44週 ～2021年第8週		第4波 2021年第9週 ～2021年第24週		第5波 2021年第28週 ～2021年第38週		第6波 2021年第51週 ～2022年第24週	
性別	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
男	4,692,616	50.5	8,161	54.5	35,732	55.9	181,585	53.1	190,067	53.7	486,376	55.3	3,614,753	49.5
女	4,578,779	49.2	6,705	44.8	27,515	43.1	160,026	46.8	163,422	46.2	391,839	44.5	3,661,272	50.2
不明	28,082	0.3	96	0.6	660	1.0	649	0.2	613	0.2	1,754	0.2	23,369	0.3
年齢	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
10歳未満	1,369,316	14.7	237	1.6	1,713	2.7	10,686	3.1	14,439	4.1	64,017	7.3	1,228,646	16.8
10代	1,377,066	14.8	370	2.5	3,705	5.8	23,757	6.9	30,727	8.7	110,518	12.6	1,159,220	15.9
20代	1,634,106	17.6	2,495	16.7	19,541	30.6	70,526	20.6	80,156	22.6	237,442	27.0	1,164,275	16.0
30代	1,482,240	15.9	2,270	15.2	11,343	17.8	50,107	14.6	52,500	14.8	155,100	17.6	1,154,625	15.8
40代	1,408,817	15.2	2,368	15.8	8,704	13.6	49,791	14.6	52,756	14.9	142,868	16.2	1,100,811	15.1
50代	877,743	9.4	2,468	16.5	7,258	11.4	46,691	13.6	46,030	13.0	101,881	11.6	639,193	8.8
60代	467,431	5.0	1,637	10.9	4,332	6.8	30,830	9.0	29,248	8.3	34,795	4.0	347,165	4.8
70代	334,329	3.6	1,447	9.7	3,547	5.6	28,430	8.3	24,887	7.0	18,059	2.1	244,690	3.4
80歳以上	335,627	3.6	1,555	10.4	3,181	5.0	30,602	8.9	22,838	6.5	14,507	1.7	251,273	3.4
不明	12,802	0.1	115	0.8	583	0.9	840	0.3	521	0.2	782	0.1	9,496	0.1
計	9,299,477		14,962		63,907		342,260		354,102		879,969		7,299,394	

[新規新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム (HER-SYS) 2022年8月1日現在報告数]

- (3): 221-230, 2022
- 3) Alwani M, *et al.*, Rev Med Virol 31 (6): e2223, 2021
- 4) Ninomiya K, *et al.*, West Pacific Surveill response J WPSAR 13 (1), 2022
- 5) Taslem Mourosi J, *et al.*, Infect Genet Evol 103: 105338, 2020
- 6) Song H, *et al.*, Eur Urol 78 (2) : 296-298, 2020
- 7) Horton KC, *et al.*, Emerg Infect Dis 26 (5): 910-919, 2020
- 8) Ko YK, *et al.*, Int J Infect 116: 365-373, 2022
- 9) Meng B, *et al.*, Nature 603: 706-714, 2022
- 10) 国立感染症研究所, 2021年度新型コロナウイルス感染症に対する血清疫学調査報告
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11118-covid19-79.html>

国立感染症研究所感染症疫学センター

大谷可菜子 神垣太郎 高 勇羅

山内祐人 鈴木 基

同感染症疫学センター第六室, 第四室

東北大学大学院医学系研究科微生物学分野

新型コロナウイルス感染症クラスター対策

タスクフォース・データマネジメントチーム

<特集関連情報>

公衆衛生対策を促進する病原体ゲノムサーベイランス体制の整備

従来、感染症アウトブレイクにかかわる行政対応のため、病原体ゲノム情報がリアルタイムに利活用された事例は限定的で、後に研究レベルで実態解明が報告されることが多い。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 発生以前においては、“全国レベルでリアルタイムに”ゲノム情報が公衆衛生対策に利活用される仕組みはなかった。SARS-CoV-2発生と国内流入をきっかけに、従前から準備してきた結核アウトブレイク対応 (クラスター対策) のためのゲノム追跡システム¹⁾を活用して、第1波の様々なSARS-CoV-2感染クラスターの感染リンクを推定し、実証例を報告してその実用性を関係各所に提案した (第1波2020年3月～、ダイヤモンドプリンセス号²⁾、ナイル川クルーズ³⁾、国内⁴⁾)。

SARS-CoV-2発生当時、全国で散見された陽性者クラスターをいち早く収束させるためにはゲノム情報が不可欠であると感じ、令和2 (2020) 年3月16日発出の厚生労働省結核感染症課長通知 (健感発0316第3号) 「新型コロナウイルス感染症における積極的疫学調査について (協力依頼)」にて、現場自治体から検体RNAのご提供を期待した。国立感染症研究所 (感染研) 実地疫学研究センター実地疫学専門家養成コース (FETP) 職員からも自治体へゲノム情報解析の実用性について周知いただき、現場の積極的疫学調査を感染研から支援する体制が続いた。その後、2020

年8月に首都圏を中心に当時のゲノム解析能力を超える陽性者が増加して、検体輸送 (1, 2日間) のロジスティクスの遅延も生じて全体的な迅速対応を妨げるようになった。

そこで、新型コロナウイルスゲノム解読標準作業手順書 (Illumina社⁵⁾, Nanopore社⁶⁾) を整備し、AMED研究班等⁷⁾の研究協力者でゲノム解読実績のある地方衛生研究所 (地衛研) に現場で独自解読できるよう依頼した。さらに感染研病原体ゲノム解析研究センター (ゲノムセンター) でゲノム情報解析プラットフォームを開発し (2020年10月), 現場のゲノム解読データを迅速に情報解析できるようシステムを構築した。この段階で、検体輸送の時間ロスを省きかつweb解析によるリアルタイムな情報解析が可能となり、COVID-19 Genomic Surveillance Network in Japan (COG-JP) の基盤を確立した。COG-JP構築以前は「検体輸送 (1, 2日) +ゲノム解読・解析 (2日) +自治体へ報告 (1日)」にて、ゲノムセンター数名で検体ロジと結果報告を業務分担し、およそ1週間を要していた。その後、地衛研の独自解読の貢献により最短2日間で検体受領からゲノム情報解析まで完了するCOG-JP体制を整備した (次ページ図左上)。COG-JPのさらなる普及と運用を目指し、“現場による”ゲノム解読と“感染研による”ゲノム情報解析のこれら一連のシステムを習熟する技術研修会 (第1回2020年10月~2022年3月まで計9回。次ページ図左下) を開催し、現在、計67カ所の地衛研から自治体独自のデータ情報が提供されている。

自治体現場から提供されるゲノム情報を集約したCOG-JPは国内の施策決定に貢献するのみならず、(感染研が代行して) GISAID⁸⁾ にゲノム情報を登録し、世界への情報発信にも貢献している (次ページ図右下)。GISAIDデータを二次利用した情報発信サイトが多数運用されており、Our World in Data, covSPECTRUM, outbreak.infoなどが代表サイトである。

COG-JPが目標とする本質は“現場主導の感染症対策の高度化”にある。目下発生中のクラスターをゲノム情報による分子疫学で視覚化し (次ページ図右上), 実地疫学情報により確定した感染リンクをさらに補強するだけでなく、不明瞭な散発症例の感染リンクの提示にも貢献している。本稿では個別の実施例や成功事例は紹介しないが、数多くの地衛研が定期的にゲノムネットワーク図を作成し、管轄地域の実態を保健所・行政にグリーンフィンギングして実態把握に努めていることをうかがっている。

さらに、得られたゲノム情報を解釈する実力も求められる。次々と押し寄せる変異株のゲノム特性の多くが感染性上昇と中和抗体の逃避変異である。スパイクタンパク質のreceptor binding domain (RBD) のアミノ酸変異⁹⁾を中心に地衛研に情報還元し、注視すべきポイントを常に監視を怠らないよう依頼した。感染研の一部の担当者で監視するだけでなく、全国の地衛研の実力者を養成し数多くの専門家が育っており、重厚な監視網による全体の公衆衛生対応の底上げに繋がっている。

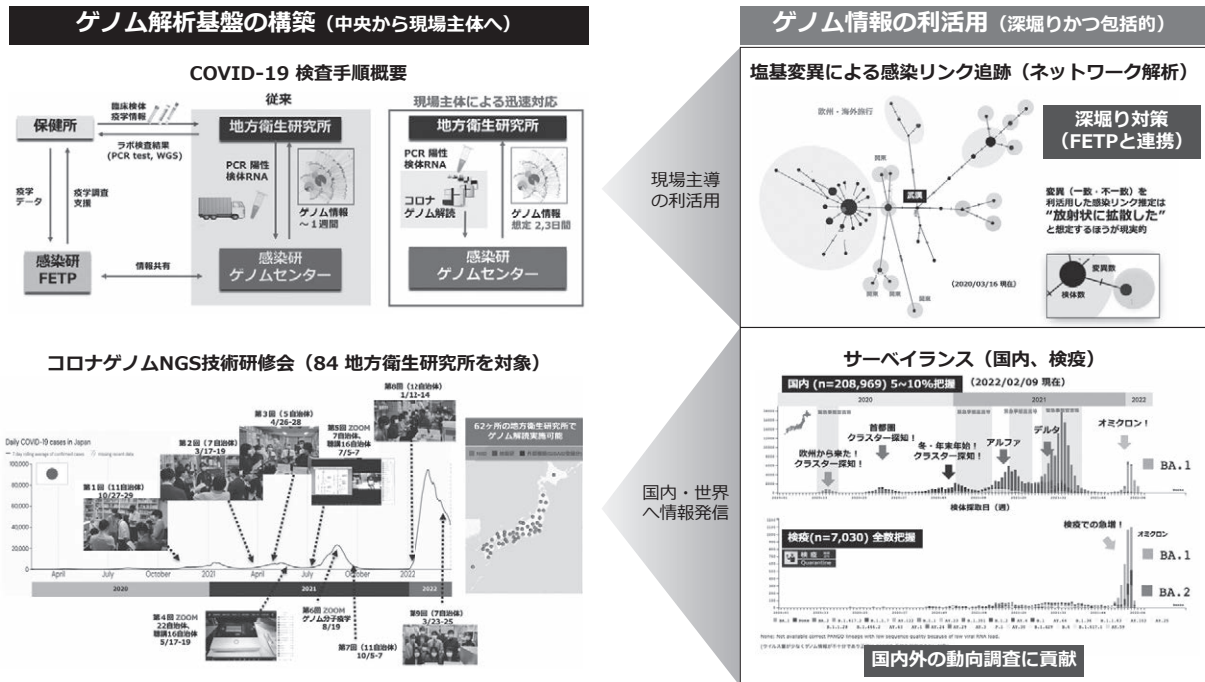


図. 病原体ゲノム情報の利活用の概要 (現場対応および国内・世界への情報発信)

感染症発生の封じ込めには迅速対応が肝要である。拡大してから対応するのでは費用対効果が低いため、ゲノム情報の取得もおのずと迅速性が求められる。世界保健機関 (WHO) は世界パンデミックを発生し得る病原体への備えとして、10年計画で世界各国がゲノムサーベイランスを遂行できる体制整備を提案し、検体採取から1週間以内の情報公開が望ましいとも述べている¹⁰⁾。

ゲノム解読・情報解析は画一的な作業であるが、得られたゲノム情報の解釈の仕方によって現場単位 (病院、自治体・政府、世界) で様々な利活用へ発展できる。患者の診療方針、自治体・国の施策決定、世界の病原体発生動向の把握に貢献し、個人にも全体にも期待に応えるサイエンスとしてさらに推進すべきだと考える。

謝辞: 検体採取等調査にご協力いただきました医療機関、保健所および行政機関、ゲノム解読にご尽力いただきました地方衛生研究所の関係者に深謝する。

参考文献

- 1) 日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「結核対策困難化要因に対する総合的基礎研究」代表: 御手洗 聡 (分担: 黒田 誠)
- 2) Sekizuka T, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 117 (33): 20198–20201, 2020
- 3) Sekizuka T, *et al.*, Front Microbiol 5; 11: 1316, 2020
- 4) Sekizuka T, *et al.*, mSphere 11, 5 (6): e00786–20, 2020
- 5) 新型コロナウイルスゲノム解読プロトコル (Qiagen 社 QiaSEQ FX編) version 1.4 (2022/01/27) https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV2_genome_analysis_manual_QIASEQFX_ver_1_4_220127.pdf

- 6) 新型コロナウイルスゲノム解読プロトコル [Oxford Nanopore Mk1c & NEB 社 ARTIC SARS-CoV-2 Companion Kit (ONT) 編] version 1.6 (2022/01/27) https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV2_genome_analysis_manual_Nanopore_NEB_ver_1_6_220127.pdf
- 7) 日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「病原体ゲノミクスを基盤とした病原体検索システムの利活用に係る研究 H31-R3」代表: 黒田 誠
- 8) Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) <https://gisaid.org/>
- 9) CoVariants <https://covariants.org/shared-mutations>
- 10) WHO, Global Genomic Surveillance Strategy for Pathogens with Pandemic and Epidemic Potential 2022–2032 <https://www.who.int/initiatives/genomic-surveillance-strategy>
 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター
 黒田 誠 関塚剛史 佐々木直文 橋野正紀
 谷津弘仁 田中里奈 染野里紗

<特集関連情報>

国立感染症研究所における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 変異株のモニタリングと評価

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、世界的な流行拡大とともに変異を蓄積し形質を変化させている。変

異により新たな形質を獲得したウイルスとして問題になったのは、世界保健機関 (WHO) がアルファと呼称する、英国で最初に見つかった PANGOLIN (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages: PANGO 系統) 分類の B.1.1.7 系統の変異株である。感染・伝播性の上昇が著しく、その後、ほぼ世界的に流行株はアルファに置き換わるに至った。以後、感染・伝播性の上昇、あるいは既感染やワクチンによる獲得免疫から逃避する性質、あるいはその両方により、感染者数増加の優位性 (growth advantage) を有する B.1.617.2 系統の変異株 (デルタ)、そして B.1.1.529 系統の変異株 (オミクロン) に世界的に置き換わって流行してきた。特にオミクロンについては、潜伏期間の短縮や免疫逃避性の上昇などの形質の変化が著しかった。さらには、オミクロンに分類される亜系統の中で、BA.1 系統から BA.2 系統、そして BA.5 系統への置き換わりが観察されてきた。デルタの流行時まではわずかであった系統間の組み換えによる変異株も、オミクロン流行以降では様々な種類が検出されるようになってきているが、流行の主流を形成するには 2022 年 11 月現在至っていない。

これまでに SARS-CoV-2 変異株は PANGO 系統で 2,000 を超える系統に分類されている。そのすべてが大きな形質の変化をともなっているわけではないが、検出初期の段階では形質の変化を判断できる疫学情報は十分には得られない。一方で、疫学情報が十分に得られるのを待っているのは変異株の流行を制御すること

が困難になる。国立感染症研究所 (感染研) では、アミノ酸配列の変異からの推測や、シュードウイルスや分離ウイルスを用いた実験系での病原性や毒力、免疫逃避能の評価、各国でのサーベイランスにおける変異株の検出情報、国内外の疫学調査結果や分析の報告、専門機関の評価レポート、等を踏まえて、それぞれの変異株の発生動向と形質変化に関する情報をモニタリングしてリスクを随時評価し、「感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株について」(以下、リスク評価)としてまとめ、対策の強化や変更の検討のための情報提供を行ってきた (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10745-cepr-topics.html>)。

リスク評価は、おおむね 1 カ月に 1 回程度、また特に新規変異株の発生直後などの状況が大きく変化している場合には 3 日～1 週間で更新し、感染研のホームページ上で公開するほか、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード*に報告してきた。検疫検体におけるゲノム検査でこれまでに報告がない新規変異株が検出された場合にその迅速評価を行ったものを含めれば、2020 年 12 月 22 日に第 1 報を発行してから、2022 年 10 月までに計 35 報を報告してきた。

変異株は、WHO や欧州疾病予防対策センター (ECDC) ほか各国で様々な分類がなされているが、国内では、WHO による分類方法を踏襲し、国内での流行状況を加味して、感染研が 2021 年 3 月から「懸念される変異株 (variants

表. 国立感染症研究所による変異株の分類

分類	位置付けられた変異株	定義	主な対応
懸念される変異株 VOC; variants of concern	B.1.1.7 系統 (アルファ) (2020.12.22 ~ 2021.10.27) B.1.351 系統 (ベータ) (2020.12.25 ~ 2022.3.27) P.1 系統 (ガンマ) (2021.1.25 ~ 2022.3.27) P.3 系統 (シータ) (2021.4.6 ~ 2021.6.10) B.1.617 系統† (デルタ) (2021.5.12 ~ 2022.6.30) B.1.1.529 系統 (オミクロン) (2021.11.28 ~) †2021.6.11 より B.1.617.2 系統のみを VOC とした	公衆衛生への影響が大きい感染・伝播性、毒力*、および治療・ワクチン効果の変化が明らかになった変異株	対応 ・週単位で検出数を公表 ・ゲノムサーベイランス (国内・検疫) ・必要に応じて変異株 PCR 検査で監視 ・積極的疫学調査
注目すべき変異株 VOI; variants of interest	R.1 系統 (2021.3.3 ~ 2021.7.16) B.1.427/B.1.429 系統 (イプシロン) (2021.6.11 ~ 2021.7.16) P.3 系統 (シータ) (2021.6.11 ~ 2021.7.16) B.1.617.1 系統 (カッパ) (2021.6.11 ~ 2021.10.27) B.1.1.529 系統 (オミクロン) (2021.11.26 ~ 2021.11.27)	公衆衛生への影響が見込まれる感染・伝播性、毒力*、および治療・ワクチン効果や診断に影響がある可能性がある、または確実な変異株で、国内侵入・増加の兆候やリスクを認めるもの (以下、例) ・検疫での一定数の検知 ・渡航例等と無関係な国内での検出 ・国内でのクラスター連鎖 ・日本との往来が多い国での急速な増加	警戒 ・週単位で検出数を公表 ・ゲノムサーベイランス (国内・検疫) で監視 ・積極的疫学調査 ・必要に応じて変異株 PCR 検査の準備
監視下の変異株 VUM; variants under monitoring	B.1.1.7 系統 (アルファ) (2021.10.28 ~ 2022.9.7) B.1.617.1 系統 (カッパ) (2021.10.28 ~ 2022.3.27) C.37 系統 (ラムダ) (2021.10.28 ~ 2022.3.27) B.1.621.x 系統 (ミュー) (2021.10.28 ~ 2022.3.27) AY.4.2 系統 (デルタ) (2021.10.28 ~ 2022.3.27) B.1.351 系統 (ベータ) (2022.3.28 ~ 2022.6.2) P.1 系統 (ガンマ) (2022.3.28 ~ 2022.6.2) B.1.617.2 系統 (デルタ) (2022.7.1 ~ 2022.9.7)	公衆衛生への影響が見込まれる感染・伝播性、毒力*、および診断・治療・ワクチン効果に影響がある可能性がある変異を有する変異株 また、VOC や VOI に分類された変異株であっても、以下のような状況では、本分類に一定期間位置付ける ・世界的に検出数が著しく減少 ・追加的な疫学的な影響なし ・国内・検疫等での検出が継続的に僅か ・特に懸念される形質変化なし	監視 ・発生状況や基本的性状の情報収集 ・ゲノムサーベイランス (国内・検疫) で監視 ・週単位で検出数を公表

*毒力 (virulence) : 病原体が引き起こす感染症の重症度の強さ

of concern: VOC)」と「注目すべき変異株 (variants of interest: VOI)」に分類してきた (第7報 2021/03/03 14:00 時点)。2021年10月からは監視下の変異株 (variants under monitoring: VUM) のカテゴリーを追加した (第14報 2021/10/28 12:00 時点) (前ページ表)。見つかった当初から VOC に位置付けられる変異株もあれば、VOI に位置付けられたものの、その後 VOC に位置付けられることもなく分類から外れた変異株もある。オミクロンは VOI に位置付けられたのち、わずか2日で VOC に変更するに至った。現在 VOC にはオミクロンが位置付けられているのみである。機関によっては、オミクロンを VOC に位置付けつつ、亜系統を別途分類したり (例: omicron subvariants under monitoring: 監視下のオミクロンの亜系統)、ある亜系統に特定のアミノ酸箇所の変異が入ったウイルス群を別途分類したりする例 (BA.5+R346X を VOI とする、など) もある。VOC, VOI, VUM に位置付けられた変異株については、国内・検疫での検出数を 2021 年第 17・18 週～2022 年第 23 週まで感染症発生動向調査週報 (IDWR) で、以後は感染研ホームページで報告してきた。

今後 SARS-CoV-2 の変異がどのような方向に向かっていくかは予測が困難である。オミクロン出現時のように大きく形質が変化した新規変異株により、流行の動態が再び大きく変わる可能性もあるが、現時点では、オミクロンと総称される系統の中で、主に免疫逃避に寄与するがその他の形質は大きく変化していない変異株が生じていると考えられる。世界の人口の免疫状態や、介入施策も多様になる中で、変異株の性質が流行の動態に直接的に寄与する割合は低下していると考えられる。変異株の発生動向や病原性・毒力 (virulence)、感染・伝播性、ワクチン・医薬品への抵抗性、臨床像、等の形質の変化を継続して監視し、迅速にリスクと性質を評価し、それらに応じた介入施策が検討される必要がある。

*アドバイザーボード: 国の COVID-19 対策を円滑に推進するに当たって必要となる、医療・公衆衛生分野の専門的・技術的な事項について、厚生労働省に対し必要な助言等を行う専門家会議

国立感染症研究所

感染症危機管理研究センター

齋藤智也 横田栄一 吉見逸郎 太田雅之
加藤美生 山本朋範 小林 望 吉松美美
齋藤益満 高橋健一郎 濱田優一 影山 努
竹前喜洋 久場由真仁

感染症実地疫学研究センター

島田智恵 山岸拓也 土橋西紀 福住宗久
池上千晶 錦 信吾 高橋賢亮 小林美保
田畑早季子 砂川富正

感染症疫学センター

小林祐介 有馬雄三 神垣太郎 新井 智
新城雄士 (感染病理部併任) 多屋馨子
鈴木 基

病原体ゲノム解析研究センター

黒田 誠 関塚剛史 佐々木直文

感染病理部

鈴木忠樹 永田典代 飯田 俊 宮本 翔
志 和希 峰 宗太郎 平田雄一郎

治療薬・ワクチン開発研究センター

高橋宜聖 森山彩野

研究企画調整センター

竹下 望 石原朋子 森重優子 高橋宏瑞
内木場紗奈 島谷倫次 七松 優 榎永 萌
江原玲欧奈 日尾野宏美 北野泰斗
佐々木秀悟 小川憲人

インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター

長谷川秀樹 渡邊真治 松山州徳 富田有里子
高山郁代 宮崎かや

<特集関連情報>

動物モデルによる新型コロナウイルス変異株の病原性評価

はじめに

2022年11月現在、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の懸念される変異株 (VOC) はオミクロンである。最初のオミクロン BA.1 系統は、武漢株と比較して、スパイク領域で 30 アミノ酸置換、3 欠失、1 挿入部位があり、このうち受容体結合領域に 15 の変異を有するが、これは感染やワクチン接種によって誘導される中和抗体の主要な標的部位であったため、ワクチンの有効性の低下や再感染が懸念された¹⁾。2020年9月に英国で最初に検出されたアルファの出現以来、VOC について様々な手法でその病原性、感染性、免疫逃避の評価が試みられており、前臨床疾患モデルの1つである動物モデルは VOC の病原性、ワクチンの防御能、また感染曝露後の治療薬の効果を調べるために重要な役割を果たしている²⁾。

変異株の病原性評価のための動物モデル

SARS-CoV-2 の宿主特異性と臓器指向性を決定する因子として、ウイルスレセプターの役割を持つアンジオテンシン変換酵素 (ACE2) の分子の形と局在、さらに肺における感染と病原性に関与する主要な宿主プロテアーゼである II 型膜貫通型セリンプロテアーゼの一種 (TMPRSS2) の局在が挙げられる³⁾。よって、それぞれの動物種に特有の ACE2 と TMPRSS2 の構造は SARS-CoV-2 の感受性を決定する。武漢株の遺伝子情報から非ヒト霊長類、ハムスター、フェレット等の ACE2 は SARS-CoV-2 のレセプター結合領域に結合能を持ち、マウスの ACE2 には結合しないことが示された⁴⁾。ヒト ACE2 を発現させたマウスは感受性を示すようになった⁵⁾ ことから、その結合能が感染性を左右することは明らかであった。現在の多様な変異株の出現は、SARS-CoV-2 のヒト特異的なウイルスへの進化と考えられているが、同時

に各動物種に対する感染性・表現型が変化していく可能性がある。現に、オミクロンのヒトACE2に対する結合能は従前の株に比べて高くなっており⁶⁾、一方で、ACE2結合領域に変異（主にS:N501Y）を獲得した変異株はマウスに急性肺炎を引き起こすようになった。よって、変異株研究においては、複数の動物種を用いた多角的な評価系が求められている²⁾。なかでも、シリアンハムスターは以前のSARS-CoVと同様⁷⁾、SARS-CoV-2に対して高い感受性を示すことが報告され⁸⁾、以来、ヒトACE2発現マウスと並んで病原性研究や治療薬・ワクチン開発研究の小動物モデル評価系として以前にも増して注目されるようになった⁹⁾。

シリアンハムスターを用いた変異株の評価

武漢株やデルタなどのVOCをシリアンハムスターに対して経鼻接種すると、接種6日目をピークとした5-20%程度の明らかな体重減少と活動低下を示し、その後回復に至る^{10,11)}。急性期の病理像は間質性肺炎であり、細気管支から肺胞にかけてウイルス感染をともなう急性間質性肺炎像を示す。接種6日目では急性～回復期を示唆する多段階の像が各肺葉内に混じり、血管炎や血栓形成をともなうこともある。また、この頃には血清中に中和抗体の上昇が観察される。一方で、オミクロンの各亜系統は、武漢株や従前のVOCに比べてシリアンハムスターに対する感染性と病原性が低下した¹²⁻¹⁴⁾。ワクチン免疫や従来株感染後の個体に対するオミクロン等の変異株の攻撃実験では、肺炎が回避されることが示された¹⁵⁻¹⁷⁾が、上気道における再感染・増殖は完全に抑制されない。その他、このモデルでは個体間の感染伝播性¹⁸⁾、性差や月齢による宿主応答の違いが認められる¹⁹⁾。また、感染後の免疫応答では、トランスクリプトーム解析等から新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者との類似点と同時に相違点が明らかとなっている。一方、変異にともなうハムスターACE2結合能への変化を懸念し、ヒトACE2発現ハムスターが開発され²⁰⁾、変異株の病原性研究に利用されつつある¹²⁾。以上のことから、この動物の特性を考慮し、*in vivo*評価の結果の解釈に注意を払う必要があるものの、総じて、シリアンハムスターはSARS-CoV-2の変異株の感染性、病原性、伝播性、および抗原性の変化の評価に有用な動物モデルの1つである。

結論と今後の方向性

現在もオミクロンは中和逃避能力を高めつつ進化し続けている。既感染者やワクチンによる免疫者の増加により個々の免疫状態は多様化しており、さらに状況は変化し続けると考えられる。したがって、SARS-CoV-2対策において、今後も出現する新しい変異株の抗原性や病原性の変化を監視し続けることは重要で、動物モデルは一定の役割を果たすことが期待される。

参考文献

- 1) Cao Y, *et al.*, Nature 602: 657-663, 2022
- 2) Munoz-Fontela C, *et al.*, PLoS Pathog 18: e1010161, 2022

- 3) Hoffmann M, *et al.*, Cell 181: 271-280 e278, 2020
- 4) Damas J, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 117: 22311-22322, 2020
- 5) Hassan AO, *et al.*, Cell 182: 744-753 e744, 2020
- 6) Cameroni E, *et al.*, Nature 602: 664-670, 2022
- 7) Roberts A, *et al.*, J Virol 79: 503-511, 2005
- 8) Chan JF-W, *et al.*, Clin Infect Dis 71: 2428-2446, 2020
- 9) Imai M, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 117: 16587-16595, 2020
- 10) Abdelnabi R, *et al.*, EBioMedicine 68: 103403, 2021
- 11) Imai M, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 118: e2106535118, 2021
- 12) Halfmann PJ, *et al.*, Nature 603: 687-692, 2022
- 13) Uraki R, *et al.*, Nature 607: 119-127, 2022
- 14) Suzuki R, *et al.*, Nature 603: 700-705, 2022
- 15) Hansen F, *et al.*, Cell Reports 38, 2022
- 16) Halfmann PJ, *et al.*, Cell Reports 38, 2022
- 17) Halfmann PJ, *et al.*, Cell Reports 39, 2022
- 18) Sia SF, *et al.*, Nature 583: 834-838, 2020
- 19) Dhakal S, *et al.*, mBio 12: e0097421, 2021
- 20) Golden JW, *et al.*, mBio 13: e02906-02921, 2022

国立感染症研究所感染病理部

志和 希 永田典代 鈴木忠樹

<特集関連情報>

変異株の中和抗体薬と抗ウイルス薬の感受性評価

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因ウイルスである新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) には変異の蓄積が続いており、感染・伝播性の増加や抗原性の変化を起こした変異株の発生が認められる。2022年10月において日本国内の感染主流株であるオミクロンBA.5系統はスパイク糖タンパク質に多くの変異を持ち、武漢株やそれまでの主流株であるオミクロンBA.2系統と比較して感染伝播性の増加と中和抗体からの逃避が報告されている。本稿では変異株の中和抗体薬と抗ウイルス薬の感受性について、これまでに分かっている知見を報告する。

変異株の中和抗体薬感受性評価

中和抗体はSARS-CoV-2表面のスパイク糖タンパク質へ結合し、ウイルス感染を抑制する。スパイク糖タンパク質は、受容体結合部位 (receptor binding domain: RBD) とN-terminal domain (NTD) から成るS1と、膜貫通領域を含むS2から構成される3量体タンパク質である。中和活性を持つ抗体の多くはRBDを認識する。いくつかのRBD抗体は中和抗体薬として臨床使用されており、2022年10月において日本ではロナプリーブ (CasirivimabとImdevimab)、ゼビュディ (Sotrovimab)、エバシエルド (TixagevimabとCilgavimab) が治療や曝露前予防を目的として特例承認されている。

変異株ではウイルスゲノムに多数の塩基置換が生じており、スパイク糖タンパク質に多くのアミノ酸置換や欠失がみられる。オミクロンのいくつかのアミノ酸置換場所はこれら中和抗体薬のエピトープ部位もしくはその近傍に位置しており、Casirivimab, Imdevimab, Sotrovimab, Tixagevimab, CilgavimabいずれもオミクロンBA.1, BA.2, BA.4, BA.5系統に対し、試験管内で評価されるウイルス中和効果が減弱することが報告されている^{1,2)}。日本で未承認のBebtelovimabはオミクロンBA.1, BA.2, BA.4, BA.5, BA.2.75亜系統に対して中和活性を保持しているものの、一部の国で検出数が増加している新しいオミクロン系統(XBB, BQ.1.1等)に対しては中和効果の減弱が確認されている³⁾。新たな変異株に対しても高い中和活性を維持する抗体医薬の開発が引き続き求められる。

変異株の抗ウイルス薬感受性評価

本邦では、COVID-19治療の目的で、上記の中和抗体薬に加えて各3種の抗炎症薬、抗ウイルス薬が承認されており、治療用の抗ウイルス薬として、レムデシビル、モルヌピラビルおよびニルマトレルビル/リトナビルが用いられている。レムデシビルは軽症～重症患者を、モルヌピラビルおよびニルマトレルビル/リトナビルはハイリスクの軽症～中等症患者を対象とする。これら抗ウイルス薬は、中和抗体とは異なり、これまでに報告されているオミクロンBA.1, BA.2, BA.4, BA.5, BA.2.75亜系統を含むいずれのSARS-CoV-2の変異株に対しても同等の抗ウイルス効果を示すことが試験管内の実験から示唆されている⁴⁻⁷⁾。

レムデシビルは、エボラ出血熱の治療薬候補として米国ギリアド・サイエンシズ社により開発されていた注射剤であり、核酸アナログのプロドラッグである。RNAウイルス複製に必要なRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害することでCOVID-19に対しても効果を示すことが期待され、特例承認された最初の治療薬である。モルヌピラビルは米国メルク社が開発した経口薬であり、ウイルスRNAに取り込まれた後にRNA複製エラーを誘導し、抗ウイルス効果を発揮する。動物実験で催奇形性が認められており、妊婦またはその可能性がある者への投与は禁忌である。ニルマトレルビルは米国ファイザー社が開発した経口抗ウイルス薬であり、ウイルス由来のメインプロテアーゼ(M^{pro})を選択的に阻害してウイルスの増殖を抑制する。体内の薬物濃度を維持する目的でリトナビルを同時に服用する。そのため、薬物相互作用の観点から併用注意・禁忌の薬剤が多く、飲み合わせに十分な注意が必要である。

これら治療薬の薬剤耐性について、現時点では、変異株に特有のアミノ酸変異に由来するものは報告されていないが、薬効が減弱する可能性を示すアミノ酸変異に関する知見がある^{8,9)}。レムデシビル治療後に再燃した免疫不全症患者において、治療後のウイルスゲノム変異としてnsp12領域の802番目のアミノ酸変異が特定され

た¹⁰⁾。また、腎移植後に免疫抑制剤を投薬され、その後ウイルスに感染した2症例の患者においてレムデシビル耐性が認められ、nsp12領域の792番目のアミノ酸変異が特定された¹¹⁾。これらの変異はレムデシビルの試験管内抗ウイルス効果を減弱させることが報告されている⁹⁾。一方、モルヌピラビルは、これまでに投与後患者から薬剤耐性に関連する変異は見つかっておらず、実験室での耐性変異誘導の報告もない。ニルマトレルビルについては、試験管内の実験で抗ウイルス活性を低下させるM^{pro}のアミノ酸変異が報告されている¹²⁻¹⁵⁾。

参考文献

- 1) Cao Y, *et al.*, Nature 608: 593-602, 2022
- 2) Wang Q, *et al.*, Nature 608: 603-608, 2022
- 3) Cao Y, *et al.*, bioRxiv, 2022
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.15.507787v3>
- 4) Takashita E, *et al.*, N Engl J Med 387 (13): 1236-1238, 2022
- 5) Takashita E, *et al.*, N Engl J Med 387 (5):468-470, 2022
- 6) Ohashi H, *et al.*, Antivir Res 205: 105372, 2022
- 7) Takashita E, *et al.*, N Engl J Med 386 (15): 1475-1477, 2022
- 8) ベルクリー点滴静注用100mg添付文書, ギリアド・サイエンシズ, 第7版 (2022.8)
- 9) Focosi D, *et al.*, Antivir Res 198: 105247, 2022
- 10) Gamdhi S, *et al.*, Nat Commun 13 (1):1547, 2022
- 11) Hogan JI, *et al.*, Clin Infect Dis ,2022
<https://doi.org/10.1093/cid/ciac769>
- 12) Heilmann E, *et al.*, Sci Transl Med, 2022
<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abq7360>
- 13) パキロビッドパック添付文書, ファイザー, 第4版 (2022.9)
- 14) Iketani S, *et al.*, bioRxiv, 2022
<https://doi.org/10.1101/2022.08.07.499047>
- 15) Hu Y, *et al.*, bioRxiv, 2022
<https://doi.org/10.1101/2022.06.28.497978>

国立感染症研究所

治療薬・ワクチン開発研究センター

赤澤大輔 森山彩野 渡士幸一 高橋宜聖

<特集関連情報>

新型コロナウイルス感染症の発生動向に対する重層的モニタリングの取り組み

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) サーベイランスとして新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム (HER-SYS) が2020年5月より運用されており、わが国のCOVID-19の発生動向が把握されている。

HER-SYSには新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 陽性者に関する基本情報のほか、重症度、変異株、接触者、ワクチン接種歴など様々な情報が統合されている。一方で1つの情報ソースだけでなく、複数の情報を組み合わせてCOVID-19の発生動向をより正確に把握することがリスクアセスメントや対策を立てるうえで重要である。HER-SYSのデータを用いて解析した結果は、新型コロナウイルス感染症週報¹⁾や厚生労働省アドバイザリーボード*の資料として、定期的に公表されてきた²⁾。さらに、COVID-19の発生動向を多角的に監視するために、HER-SYS以外のデータを用いた状況の把握も定期的を実施してきた。これらの取り組みについて概略する。

東洋経済オンラインに掲載されているSARS-CoV-2国内感染の状況は厚生労働省または自治体が公表するデータを基に構築されたオープンデータであり、HER-SYSの集計が使われていない³⁾。ここでは都道府県別のPCR検査数、PCR陽性者数およびPCR陽性率や都道府県別の重症者数や死亡者数が2020年4月より報告されてい

る。図1に九州地方における2021年9月からの東洋経済オンラインのデータをまとめたものを提示する。同データベースは地域別の検査数やPCR陽性率、死亡者数や入院者数を、感染者数や重症者数などHER-SYSでのデータと経時的に比較する資料として有用であると考えられる。

COVID-19の全数が報告されていた時期では、診断した医師が主にオンラインでHER-SYSに発生届を提出し、自治体が患者情報を確認・補完して登録するが、流行拡大時には多くの届出を処理する必要が増大するために報告に遅れが生じていたと考えられる。自治体はこれとは別にCOVID-19患者データを公表しており、自治体や時期によって違いがあるが、患者の基本属性、発症日や診断日に加えて職業や他の陽性者との接触状況が含まれていた。HER-SYSと比べると限局した情報ではあるが、日ごとに集計・公表されており、適時性や安定性は高いと考えられる。そこで、自治体公開情報とHER-SYSデータを比較することによって、HER-SYSでの報告が経時的にどの程度の影響を受けているのかを評価する目的で

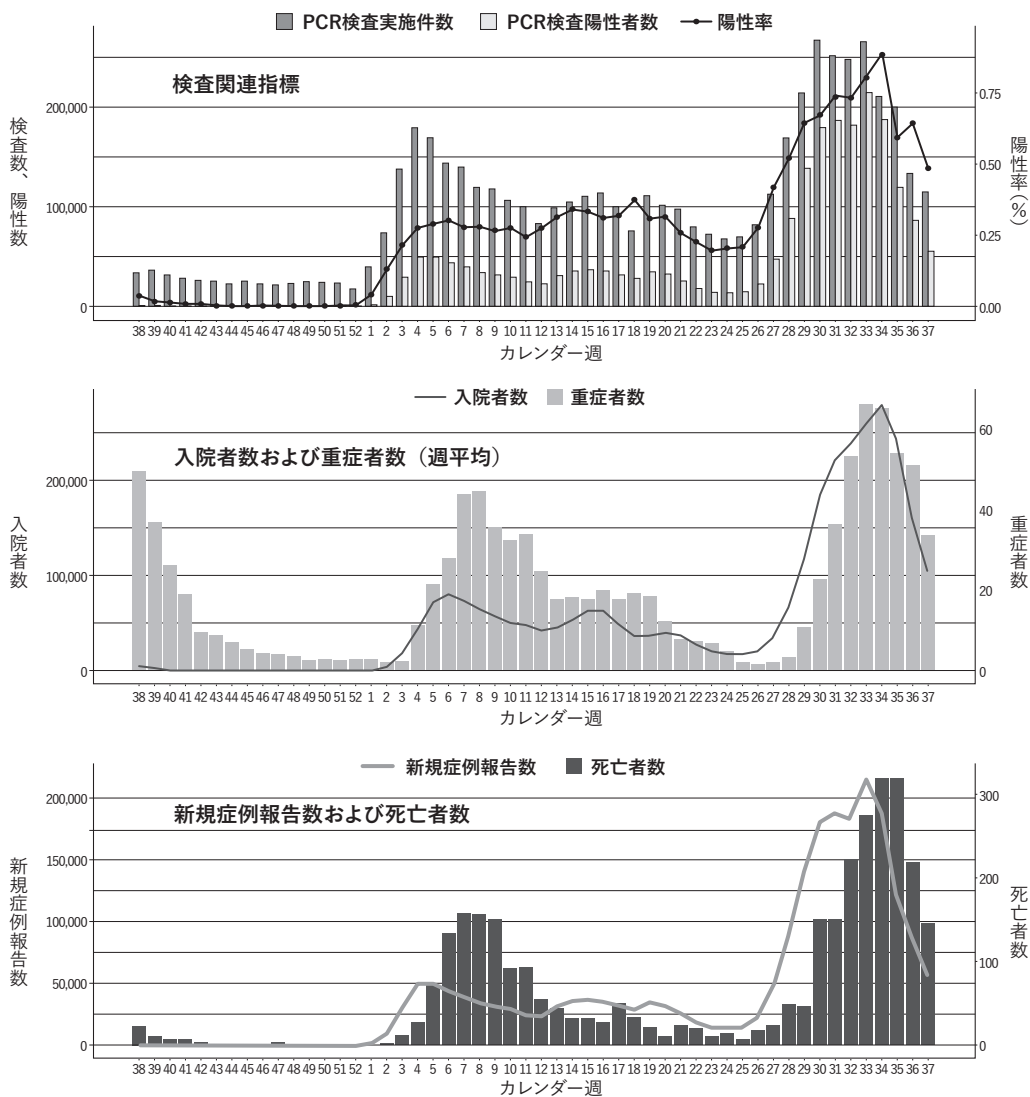


図1. 厚生労働省オープンデータを用いた週ごとの地域別*の検査関連指標、入院者数および重症者数、新規症例報告数および死亡者数 (2021年9月～2022年9月) *本図では例として九州を示す

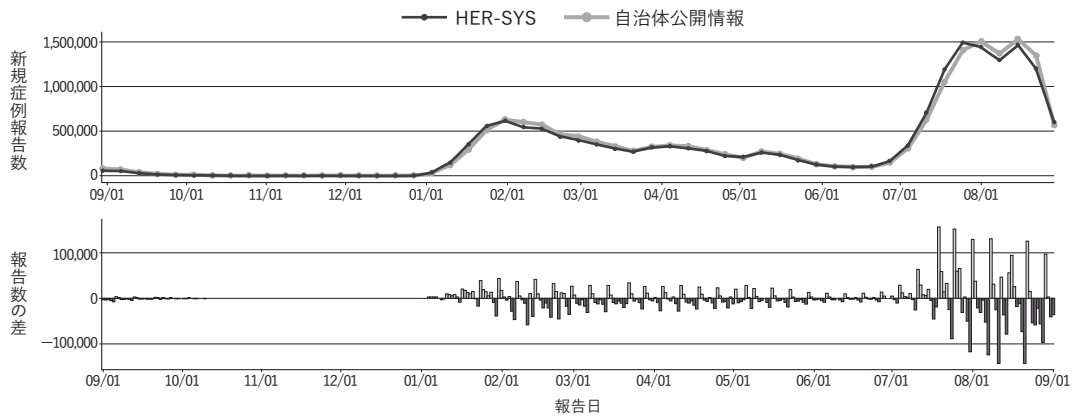


図2. HER-SYSおよび自治体公開情報における週ごと新規症例者数（上段）および報告日ごとの差分（HER-SYS — 自治体公開情報）（下段）、2021年9月～2022年9月（2022年10月17日現在）

自治体公開情報を収集し、その差分を検討してきた。図2に全国における2021年9月～2022年9月までのHER-SYSデータと自治体公開情報の週ごとの報告数および日ごとのHER-SYSと自治体公開情報との差分を示す。オミクロンによる流行が始まった2022年1月では差が正（HER-SYS > 自治体公開情報）になることが多かったがピーク時は負（HER-SYS < 自治体公開情報）になることが多くなった。流行初期は日ごとに公表されるタイミングで自治体公開情報とのずれが生じていたが、ピーク時には報告数の増大によってHER-SYSへの入力遅れが生じていたと考えられる。

まとめ

COVID-19のサーベイランスとして2020年5月よりHER-SYSが運用されてきた。同システムは感染者の報告のみならず、療養時の健康観察や疫学調査など複合的に活用されてきた。感染者の把握は、その動向をモニタリングするのに必須であることに論を待たないが、あわせて検査数、入院者数や死亡者数、日ごとの感染者数を集計する自治体公開情報など、様々なソースを用いて検討することで多角的に動向を分析できると考える。感染症サーベイランスではどのくらいの感染者がいるのか（レベル）と感染者数がどのような状況なのか（トレンド）について継続的かつ重層的に監視することが重要であり、本稿ではサーベイランスの評価とそれを補完する取り組みを紹介した。

*アドバイザーボード：国のCOVID-19対策を円滑に推進するに当たって必要となる、医療・公衆衛生分野の専門的・技術的な事項について、厚生労働省に対し必要な助言等を行う専門家会議

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 新型コロナウイルス感染症サーベイランス週報: 発生動向の状況把握
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10754-2021-41-10-11-10-17-10-19.html>
- 2) 厚生労働省, 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーボードの資料等（第81回～）

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00348.html

- 3) 東洋経済オンライン, 新型コロナウイルス 国内感染の状況

<https://toyokeizai.net/sp/visual/tko/covid19/>

国立感染症研究所感染症疫学センター

- 神垣太郎 滝沢木綿 閻 芳域 小林祐介
- 高橋琢理 新城雄士 福島紘平 大谷可菜子
- 新橋玲子 大塚美耶子（現長崎大学大学院プラネタリーヘルス学環） 笠松亜由
- 高 勇羅（現東北大学大学院医学系研究科）
- 山内祐人（現国際協力機構人間開発部）
- 北村則子 有馬雄三 鈴木 基

<特集関連情報>

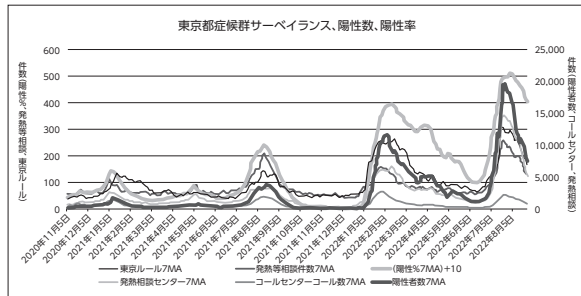
東京都における新型コロナウイルス感染症の重層的モニタリング項目の活用と全数届出の変更にもなうモニタリング項目の見直し

東京都は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の対策として、都内における発生動向に関する複数のモニタリング項目を設定し、東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議で最新の発生動向についてモニタリング分析の結果を報告・公表するとともに¹⁾、東京都新型コロナウイルス感染症対策サイト（<https://stopcovid19.metro.tokyo.lg.jp/>）で、モニタリング項目およびその他参考指標のデータを都民向けに提供してきた。

モニタリング項目は、区分として感染状況および医療提供体制に分け、感染状況については①新規陽性者数に加え、潜在・市中感染を示す②#7119（東京消防庁救急相談センター）における発熱等相談件数、③新規陽性者における接触歴等不明者数（本指標の解釈においては感染の発生状況とともに、調査体制・強度も同時に反映することに留意）、を設定した。また、医療提供体制では、検査体制として④検査（PCR／抗原）の陽性率および検査人数を、患者受入体制としては、⑤救急

感染状況・医療提供体制の分析 (令和4年8月31日時点)				令和4年8月31日モニタリング会議	
区分	モニタリング項目	現在の数値	前週との比較	これまでの数値	項目ごとの分析
感染状況	①新規陽性者数*	20,232人 (2,007人)	14,401.6人 (1,545.5人)	32,105.2人 (3,525.0人)	総数コメントは随時更新 注釈: 新規陽性者数の日別推移は、総数から減少したものの、まだ医療に高い負荷となっている。新規陽性者数は、高齢者や学校行事を妨げる生活に於いて、社会的影響が大きいことを留意する必要がある。
	②#7119 東京消防庁救急相談センターにおける発熱等相談件数	142.1件	113.4件	257.9件	
	③新規陽性者における陽性率等不明者†	15,972.0人	10,925.3人	24,171.2人	
医療提供体制	④検査の陽性率 (PCR・抗原)	44.2% (18,682人)	39.0% (17,661人)	52.2% (22,227人)	総数コメントは随時更新 注釈: 検査陽性率の低下は、検査体制の整備や検査体制の改善によるものと見られる。
	⑤救急医療の東京ルール**の適用件数	191.9件	143.0件	309.7件	
	⑥入院患者数	4,277人	3,651人	4,459人	
	⑦重症患者数	34人	33人	297人	

東京都モニタリング項目による新型コロナウイルス感染症の動向把握と分析(東京都福祉保健局)



東京都オープンデータを活用した症候群サーベイランス・陽性数・陽性率 (国立感染症研究所感染症疫学センター)

図. 重層的サーベイランスの指標としての東京都モニタリング項目 (令和4年8月31日時点) (図上) および 東京都オープンデータを活用した国立感染症研究所感染症疫学センターによるモニタリンググラフの例 (図下)

医療の東京ルールの適用件数, ⑥入院患者数, ⑦重症患者数を設定し, 東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議で前回との比較状況を提示し, 総括コメントを付した (図上)。これらの指標は, 東京都新型コロナウイルス感染症対策サイトのダッシュボードでユーザーが描画範囲の日数や対象を選び, 必要なグラフを可視化できるようにした。また, データの解釈に関する注釈等とともに, オープンデータとして活用が可能となる状態で提供してきた。

国立感染症研究所感染症疫学センターでは, いわゆる症候群サーベイランスとして東京都が公開したモニタリング項目等のオープンデータを基に, COVID-19の東京都における発生動向を把握するために, 検査数と陽性数から求められる陽性率, モニタリング項目に含まれる#7119 (東京消防庁救急相談センター) における発熱等相談件数, 救急医療の東京ルールの適用件数に加え, 東京都発熱相談センターにおける相談件数, 新型コロナコールセンター相談件数を複合的かつ経時的にモニタリングしてきた。東京都発熱相談センターにおける相談件数, 新型コロナコールセンター相談件数は, 発熱や関連する相談など, 診断を要しない症状等に起因する指標であり, これらのいわゆる症候群サーベイランスとしての指標は, 陽性数より立ち上がりや若干早く, 検査体制や検査キャパシティ等の検査と関係するバイアスを受けない特徴がある。ただし, 同様な症状・所見を起こす他の要因の影響を受けることから, 他の指標とあわせて解釈することで活用する必要がある (図下)。

なお, 東京都では, 2022年9月26日の全数届出の見

表. 2022年9月27日以降の新型コロナウイルス感染症モニタリング項目 (東京都)

区分	モニタリング項目	分析項目
感染状況	①新規陽性者数	1 数・今週先週比
		2 年代別
		3 65歳以上の割合
		4 65歳以上の7日間移動平均
		5 同一感染源からの複数発生事例
		6 人口10万人あたり医療機関で陽性が判明した新規陽性者数 (保健所区域別)
	②#7119における発熱等相談件数	
	③検査の陽性率 (PCR・抗原)	
医療提供体制	④救急医療の東京ルールの適用件数	1 入院患者数 (酸素投与が必要な患者数を含む)
		2 入院患者の年代別の割合
		3 検査陽性者の療養状況
	⑤入院患者数	1 重症患者数
		2 オミクロン株の特性を踏まえた重症患者数
		3 新規重症患者数
⑥重症患者数	1 重症患者数	
	2 オミクロン株の特性を踏まえた重症患者数	
	3 新規重症患者数	

直しを契機として, モニタリング項目の見直しを行った。まず, 各項目について分析する意義や精度を整理し, 「接触歴等不明」の新規陽性者数など, 一部の項目の分析を終了するとともに, 「検査の陽性率」については, 「医療提供体制」から「感染状況」にその位置付けを変更した。これは「検査の陽性率」が感染状況を反映し, 発生動向の変化を捉えていたことを考慮し変更したものである (図下)。また, 「入院患者数」と「重症患者数」の分析項目には, それぞれ「酸素投与が必要な入院患者数」と「オミクロンの特性を踏まえた重症患者数」を追加するなど, 重症・中等症の患者数のモニタリングについて一層の重点化を行うこととした。このように, モニタリング項目の整理・集約を行うとともに, 重症・中等症の患者数などに焦点を当て, 分析を継続し, 次の感染拡大も見据えたモニタリング体制へ移行した (表)。

以上、東京都におけるCOVID-19の重層的モニタリング項目の活用と全数届出の変更にともなう項目の見直しについて報告した。COVID-19の発生動向の監視として、複数の指標を重層的に活用するとともに、感染状況および医療提供体制を的確に把握できるよう情勢変化に合わせて指標となる項目の見直しを行い、継続したデータ収集と分析により公衆衛生対策につなげることが重要である。

(補足) 東京都福祉保健局ホームページ「最新のモニタリング項目の分析・総括コメントについて」においても、モニタリング項目の分析結果を掲載している (https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/iryu/kansen/corona_portal/info/monitoring.html)。

参考文献

1) 杉下由行ら, IASR 42: 43-45, 2021

東京都福祉保健局

杉下由行 (現墨田区保健所) 道傳 潔

高庄卓也 須田一馬 土本 哲 生江有理沙

高木颯統 鈴木和典 西塚 至

国立感染症研究所

感染症疫学センター第四室, 第六室

高橋琢理 新城雄士 笠松亜由 小林祐介

新橋玲子 有馬雄三 大谷可菜子 神垣太郎

加納和彦 (現品質保障・管理部) 土橋酉紀

(現地疫学研究センター) 大塚美耶子 (現長

崎大学大学院プラネタリーヘルス学環)

高 勇羅 (現東北大学大学院医学系研究科微

生物学分野) 山内祐人 (現国際協力機構人間

開発部) 鈴木 基

<特集関連情報>

大阪府での新型コロナウイルス (COVID-19) 週報配信活動について

背景

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は新興感染症であり、ワクチンや治療薬も存在せず、したがって、COVID-19の臨床症状や感染様式等について未知の部分も多く、感染症予防や対応に資する知見が少なかった。そのため、行政の公衆衛生対応部門においては、日々発生する症例の年齢、性別、基礎疾患の有無等の基礎情報に加え、発症日前後の詳細な行動歴等の感染源や濃厚接触者の特定に必要な疫学情報の収集が行われた。また、大阪府では、2020年3月初めにライブハウスイベントにおけるCOVID-19の感染者集団 (クラスター) が発生し (IASR 41: 110-111, 2020)、その後、関連感染者数が急速に増加したため、保健所において感染者発生に付随する業務量 (受診調整, 検査調整, 陽性告知, 届出, 入院等調整, 疫学調査等) が膨大となり、感染者の発生状況の把握を行うことが困難な状況となった。大阪健康安全基

盤研究所疫学調査チーム (O-FEIT) は、大阪府内の保健所で収集された情報を保健所職員とともに解析し、大阪のCOVID-19発生動向を大阪府内の保健所を中心とする公衆衛生対応機関へ定期的に発信、府内情報の共有化を図ってきたのでその活動を報告する。

方法

COVID-19届出症例に関する情報〔発生届, 疫学調査票, 新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム (HER-SYS) 情報, 大阪府内保健所向け症例情報一覧, 大阪府報道提供情報〕の収集は、時期により収集源を変更しながら対応した。収集情報から、届出症例の年齢、性別、居住地、職業、行動歴、感染リンクの有無 (家族間, 集積事例), 集積事例情報, 検体採取日, 診断日, 保健所受理日, 等の情報を整理しラインリスト化したもの, 検査実施状況 (大阪府報道提供情報), および死亡の状況 (大阪府報道提供情報) を基に週報を作成し、メールにて配信した。

結果および考察

発生動向調査にかかわる基本構成要素等

<流行曲線>

保健所受理日別および発症日別: 発症日別流行曲線は有症状者の新規発生の時期を示すため、罹患者の発生動向の評価に活用でき、感染機会の推測にも有用である。一方、直近の報告数が過小評価される場合が多い。診断日別や受理日別の流行曲線はそのような過小評価を受けにくく、受理日別症例報告数からは保健所業務への負荷状況も把握できる。一方、入力タイミング等のバイアスの影響を受けやすい。発症日別および、診断日別または受理日別の流行曲線両者の長所・短所を踏まえ、ともに確認することが重要であると考えられた。

年齢階級別: 特に感染拡大に寄与する年齢階級, および重症化リスクの高い年齢階級の流行状況の把握を目的とした。感染の流行初期には特に20代で感染拡大が先行的にみられていたことから、兆候の把握に有効であった。

属性別: 重症化リスクの高い集団 (福祉施設利用者) および関係者である医療従事者, 福祉施設従事者の発生状況の把握に有効であった。

<検査実施状況>

検査数, および陽性割合 (過去1週間の平均) 推移: 検査数および検査陽性数は、できる限り検査目的種別に把握することが望ましいことから (IASR 41: 119-121, 2020)、週報の配信時期によって異なるが、①医療機関等で実施される発症者や濃厚接触者を主に対象とする検査, ②症状はないが念のための無料検査 (感染拡大傾向時の一般検査事業, ワクチン検査パッケージ・対象者全員検査等定着促進事業), ③自主有料検査, および④職域定期検査, に分けて報告した。また、政策的介入による受診や、検査体制の変更が実施された場合等, 検査目的種別によってはその影響を受ける可能性があることから、日常的に複数の検査目的種別データを把握することが重要

であると考えられた。大阪府は積極的に検査目的種別に検査数、検査陽性者数を把握し公表してきたことから、週報における検査目的種別の報告が可能となった。検査陽性数の情報のみで検査数の情報がない場合、検査陽性数が増加または減少した際、それが検査数の変動に起因するのか、真に感染状況の拡大・縮小を示しているのか評価できない。そのため、検査数、検査陽性数、検査陽性割合の3つの指標をあわせて感染状況の評価することが重要と考えられた〔例:3つの指標がすべて増加(減少)した際には、発生動向の真の増加(減少)を示唆する〕。

<施設集積事例>

症例情報(年齢、性別、職業、行動歴、居住地等)から施設内(医療施設、福祉施設、職場、保育園、学校、大学、繁華街)における感染伝播が疑われる場合には、集積事例と判断し、施設種別に事例数を集計した。疫学情報内容の変化の影響を受ける指標であり、医療施設や、福祉施設以外の施設においては疫学調査重点化時、特に過小評価になりやすい可能性があったが、流行曲線、検査陽性割合、とあわせ、発生動向の把握に有用であったと考える。

<死亡例の状況>

死亡週別、年齢階級別に症例の致命割合推移を把握した。ワクチンや治療薬の死亡リスク低減への効果把握に有用であると考えられた。

適宜週報で発信した情報

<地域別新規変異株検出状況>

感染性、病原性、免疫逃避能の増加が懸念されている新規変異株の感染拡大初期において、その拡がりを把握するため、変異株PCRスクリーニング陽性者数を地域別に集計した。

別途適宜発信した情報

<ゲノム解析報告>

大阪健康安全基盤研究所で実施したゲノム解析結果、およびGISAID情報を基に、所内のゲノム解析チームが系統樹、およびPopARTを用いたハプロタイプ・ネットワーク図を作成、解析した。O-FEITはそれら分子疫学的情報と、週報作成のために蓄積している疫学情報とを突合解析し、特に変異株拡大初期には、変異株症例間の感染リンク確認、同一ゲノム配列によるクラスターが認められた株における疫学情報上の特徴の有無(地域、年齢、行動歴、施設集積関連株、アミノ酸変異箇所等)を確認した。感染拡大後期～非流行期には、感染力、毒力、免疫逃避能の増加につながるアミノ酸変異の有無を確認した。これらの情報はゲノム解析報告として適宜発信した。

効果

週報の配信先からは、次のような感想が寄せられた。

「五月雨式に情報が担当者に集まる中、全体像の把握に有用であった」、 「店舗、学校、事業所など様々な場所で起こった集積事例の疫学情報を取りまとめ、症例間の感染リンク図として提示され事例の全体像をより早く把握し、

濃厚接触者の範囲や検査すべき人を決定するのに有用であった」、 「年齢階級別症例数、施設別集積事例数が、どの年齢層に対策を強化すべきか、どの施設の対策を優先すべきか、を判断するのに有用であった」、 「検査陽性割合推移が、今後ピークアウトして減少局面に入るかどうかの判断に有用であった」、 「年齢階級別の致命割合は、波を繰り返すたびに低下し、年代別に疫学調査を簡略化・重点化することができ、現場対応の変更に参考になった」。

これらの声を今後の情報発信活動に反映させていきたいと考える。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 新型コロナウイルス感染症サーベイランス週報: 発生動向の状況把握

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10754-2021-41-10-11-10-17-10-19.html>

大阪健康安全基盤研究所公衆衛生部

柿本健作 鶴飼友彦 梶月由香

西田陽子 山中靖貴 西尾孝之

三山豪士 入谷展弘 本村和嗣

<特集関連情報>

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行状況の把握・評価の一助としての主要駅・繁華街等の人流および一般市民の不安やリスク行動のモニタリング

感染症サーベイランスにおいては、従来から、感染症法に基づく医師の届出対象となる感染症に関して、感染者の報告が求められてきた。2022年11月現在、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)も同様に届出対象であり、これにより収集された情報を基に流行状況の把握・評価が行われ、国立感染症研究所(感染研)のウェブサイトやアドバイザリーボード(ADB)*資料等で還元されてきた^{1,2)}。これらの感染者数や死者数などの法に基づく直接的な指標と並行して、昨今では、デジタル化の恩恵により、電子的に集められた様々なデータを利用して流行状況の把握・評価の一助とすることが可能となっている。特に、COVID-19は、呼吸器感染症であるがゆえに他人との接触の機会が曝露リスクを高め、感染の不安により行動変容(感染対策の実施やハイリスク行動の回避)が起り得ることから、流行が人々の不安やリスク行動に大きく影響を受けることが示唆されている。これらに対する取り組みの1つとして、国のサーベイランスを担う感染研感染症疫学センターにおいて、一般市民の不安やリスク行動に関するアンケート調査結果を経時的にモニタリングして活用してきた。本稿では、この概要や解釈時の注意点等を報告する。

まず、人流データについては、Agoop株式会社の提供するデータを用いて³⁾、14都道府県の主要駅・繁華街・行楽地等のエリアの人流(8時台・20時台・21時台・22時台)を1~2週に1回モニタリングしている。例として、ADB*で公開されている全国・東京都のCOVID-19症例

数および20時台の東京駅・歌舞伎町の人流を示す (web版のみ掲載図: <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2022/12/514r09f01.gif> 参照)。各流行の波の開始ごとに人流は低下するが、経時的にその減少幅が小さくなる傾向にあり、2022年9月末現在では人流がパンデミック前に近い水準にまで回復していることがみとれる。前週比をとることで、週ごとの増減についてもモニタリングしている。

次に、意識 (不安感など) や行動の指標を検討する意識行動調査については、マーケティングリサーチ会社の実施するCOVID-19影響下での生活に関するアンケート調査データを後ろ向きに解析している。この調査は2021年3月以降、月に1回 (パンデミック初期は月に2回)、毎回全国の20~60代の各年代男女250名ずつ (合計2,500名、会社の保有する500万名程度のアンケートモニターから回答を得ており、各回の対象者は異なる) を対象に行われている。アンケートの様々な項目の中には、不安度を表す指標として、「新型コロナウイルスについての直近1週間の不安」、「重症患者増加による病床逼迫への不安」があり、行動を表す指標として、直近1週間にそれぞれ「不要不急の外出を控えた」、「イベント等、人が集まる場所に行くことを控えた」、「食料品や日用品以外の買い物に行った」、「外食に行った」、「遊びに行った」、「友人・知人・離れた家族に会った」があり、これらを経時的にモニタリングしてきた (web版のみ掲載図: <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2022/12/514r09f01.gif> 参照)。第1波では不安度は大きく増加、第2波では不安度は増加したが、行動の指標は増加傾向が続いた。第3波では不安度が増加し、行動の指標も同時に減少した。第4波では行動の指標が収集されておらず評価困難であった。第5波 (デルタ流行期) では不安度の指標が増加したが、行動の指標が減少に転じるのは約1カ月遅れた。第6波 (オミクロンBA.1流行期) では不安度の指標の増加と同じタイミングで行動の指標が減少した。ただし、病床逼迫の不安の増加は第6波と比較して弱かった。第7波 (オミクロンBA.5流行期) では、傾向は同様であったが、行動の指標の低下は約1カ月遅れ、微減にとどまった。このように定性的な評価ではあるが、流行の拡大とともに不安度は高まり、それと同時にまたは遅れて行動の指標も低下する傾向がみられた。ただし、直近の2波では、それ以前の波に比べて陽性者報告数は大きく増加しているものの、不安度の増加幅は小さくなっている。

これらのデータは、以下のような解釈時の注意点や制限がある。人流データは、エリア内の一部の集団から統計学的処理を行い推計されているため、誤差やバイアスの影響を受ける可能性がある。また、例えばゴールデンウィークには、繁華街やオフィス街、主要駅で人流が減る一方、行楽地では増えるなど、監視すべき場所や時間帯は時と場合によって変化する。意識行動調査においては、同一

の集団を追っているわけではない、サンプリングの方法や数から代表性について担保されていない可能性がある、思い出しバイアスといった影響を否定できない、実施が月1回でタイミングによっては、流行状況や政策が1カ月の間で大きく変動することがある、等が挙げられる。ただし、本調査は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 影響下での生活についてという一般的な目的であるため、リスク行動についての社会的望ましきバイアスの影響は最小限と考える。さらに、両データともに、各指標とCOVID-19流行状況の因果関係については慎重に考える必要がある。例えば、人流データは、あくまでも (会食等) 他人との接触の代替 (プロキシ) 指標である。これらの注意点や制限を理解したうえで、感染を示す直接的な指標 (症例報告数等) とあわせて、人流や意識行動調査のデータを検討することで、複合的で包括的な状況把握とリスク評価が可能となると考える。

*アドバイザーボード: 国のCOVID-19対策を円滑に推進するに当たって必要となる、医療・公衆衛生分野の専門的・技術的な事項について、厚生労働省に対し必要な助言等を行う専門家会議

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 新型コロナウイルス感染症サーベイランス週報: 発生動向の状況把握
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10754-2021-41-10-11-10-17-10-19.html>
- 2) 厚生労働省, 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーボード
https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/seifunotorikumi.html#h2_3
- 3) Agoop株式会社, 流動人口データ
<https://www.agoop.co.jp/service/dynamic-population-data/>

国立感染症研究所感染症疫学センター
新城雄士 有馬雄三 神垣太郎
高 勇羅 大谷可菜子 山内祐人
宮原麗子 粕谷一貴 滝沢木綿
福島紘平 小林祐介 高橋琢理
新橋玲子 大塚美耶子 鈴木 基

<特集関連情報>

変異ウイルス出現時の積極的疫学調査

はじめに

2019年に中国で発生し、2020年に世界的大流行 (パンデミック) となった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の発生当初においては、海外からのウイルスの侵入を防ぐという点では検疫を厳しくし (水際対策の強化)、国内でのウイルスの伝播をいかに抑えるかという点ではクラスターの早期発見・早期対応、医療体制の確保、市民の行動変容、が重要であるとされた¹⁾。国立感染症

研究所（感染研）実地疫学専門家養成コース（Field Epidemiology Training Program: FETP）のスタッフ、研修員は接触者追跡に携わる専門家チームとして、保健所を中心とする自治体支援に従事してきた。具体的な支援の内容としては、症例や濃厚接触者のデータベース作成、データのまとめおよび記述疫学、クラスターの発生要因や感染ルートの究明等の疫学調査支援、医療機関や福祉施設等における感染管理対策への助言、他自治体や関係機関との連絡調整、等が含まれた。本稿では、変異ウイルス出現時に積極的疫学調査がたびたび行われた2021年末までを主な対象期間として、流行の遅延や疫学的特徴把握を目的としたそれらの調査の概要について記述する。

活動の全体像

2021年12月31日時点で、FETPが関与した全国のCOVID-19事例は計224事例であった²⁾。これらの事例の時期的な目安について、厚生労働省による第6波までの分類に従い以下のように定義した（国内発生早期、特措法成立前の国内発生期：2020年1月28日～3月12日、第1波：2020年3月13日～6月13日、第2波：2020年6月14日～10月9日、第3波：2020年10月10日～2021年2月28日、第4波：2021年3月1日～6月20日、第5波：2021年6月21日～9月24日、第6波：2021年9月25日以降）。図で示すように、FETPが関与した事例数の推移については、第1波や第2波、さらには新規変異株が国内で流行し始めた時期に多かった。前者はウイルスの伝播の封じ込めや感染管理を含めた事例対応を目的とした要請に基づくクラスター対応（古典的な対応）が多かった時期であり、後者ではゲノム情報と疫学情報を突合することで分析を深化させ、変異ウイルスへの早期介入（流行の遅延）を図るクラスター対応、さらには

変異ウイルスの知見を得るための活動（深堀調査）がより多く行われた時期の状況であったと考えられる。

これまでの新規変異ウイルス出現への対応の状況

武漢株以後、そのつどの流行を形成した変異ウイルスも、すべてが海外から国内に侵入してきたものであったが、そのような変異ウイルスは、特に水際対策が機能している状況下では、国内では小規模のクラスター（点）から次のクラスター（点）へ、という拡がり方が多かったことが後方視的に確認されており、FETPは、特に変異ウイルス侵入初期には、自治体（地方衛生研究所）と感染研病原体ゲノム解析研究センターとの連携を中心に迅速に分析されたゲノム情報に基づいて、自治体による対応の支援を行った。アルファに関しては、初期事例の多くで自治体の調査・介入によりクラスターの連鎖は途中で止められていたことが確認できた³⁾。デルタに関しては、国内全体の遺伝子情報の分析による、さらに包括的な評価がなされ⁴⁾、遺伝子情報の分析から大きな流行の起点が7カ所あったことが後方視的に分かり、うち6カ所については自治体がそれぞれの拡大の抑制に成功していた⁴⁾。拡大抑制に成功した事例にも成功しなかった事例にもFETPは多くの現場対応に参加した。7カ所の事例はいずれもインドやネパールからの流入で、全国に拡大した系譜のウイルスが検出された1事例では、調査介入に入った時点で感染がかなり拡大していた。オミクロンの初期（BA.1系統）に関しても、いくつかのウイルスの系譜が入ってきたが、ある系譜については、日本国内各地の保健所は拡大を止めることに成功し、流行することなく終わったことについても言及したい。しかし一方で、最初から大量のウイルスが入ってきたと考えられた地域では、対応できる状況ではなかったとみられる。水際対策の効果のもとで、ウイル

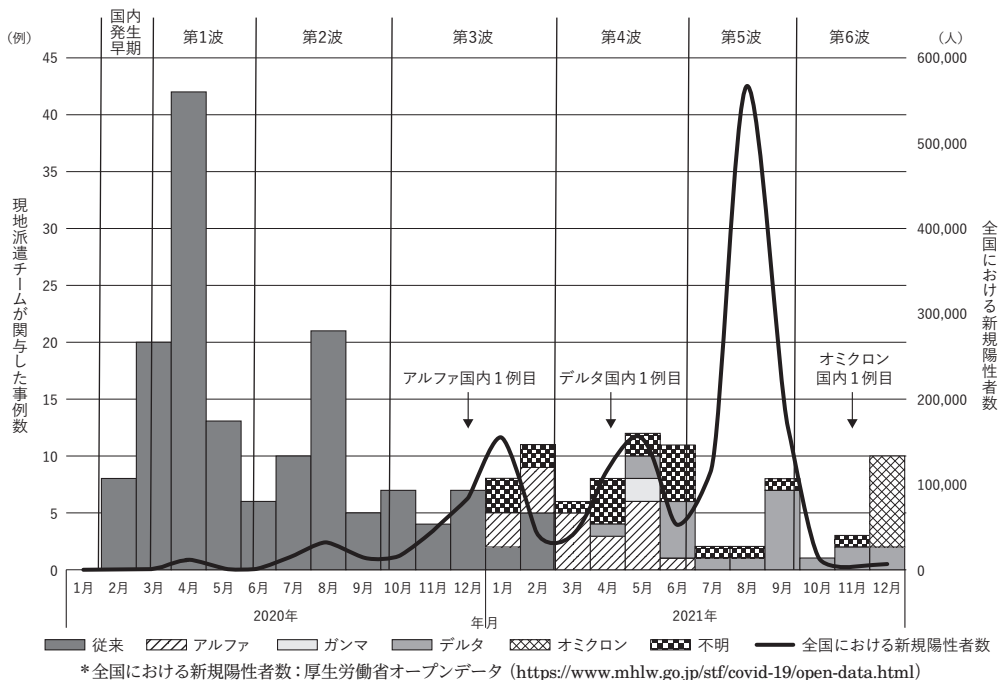


図. 現地派遣チームが関与した事例数（SARS-CoV-2株別）と全国における新規陽性者数の推移（224事例）²⁾

スの流入量が少ない場合には、日本の保健所を中心とする体制により、流行の封じ込め・抑制に対してかなりの対応ができる（できた）ことを示唆している。

また、変異ウイルス等の知見を得るための活動（深堀調査）については、変異ウイルスの疫学的な特徴がずいぶん異なることから、それぞれに関連する疫学的な所見の特徴を見つける作業として行っているものである。重症度が低い場合は自治体からの支援要請は少ないことから、調査の必要性を自治体に対して説明、提案し、実地調査を行っていったことがこれまでの積極的疫学調査の流れと異なる。実際に得られた知見の例としては、大型商業施設事例⁵⁾、ブレイクスルー感染⁶⁾、オミクロンによる基本的な疫学情報⁷⁾、オミクロンによる小児死亡⁸⁾、などが挙げられる。

おわりに

国内における公衆衛生上の措置は海外と比較して全般的に厳しくはなく、その中でクラスター対応は、国内の公衆衛生対応の根幹の1つと期待された。全国の保健所がクラスターを早期に見つけ、迅速に対応し、FETPは専門家チームとしてその対応について支援を行ってきた。しかし、感染者が増えきった時期のクラスター対応の実施は、医療機関や高齢者施設での対応をのぞき、大きな労力がかかる割には有効ではない。その点で、タイミングを見極めたクラスター対応を実施し、終了すること（さらには必要なタイミングがくれば再開すること）、また実施後の検証に関しては、特に今後、重症度の高い変異ウイルスや新たな新興感染症の出現に備えて、エビデンスを収集していくことが重要である。

謝辞：実地疫学調査を実施するうえで大変お世話になった全国自治体の方々、感染研内では特に病原体ゲノム解析研究センター、感染症危機管理研究センター、感染症疫学センターの先生方に心よりお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症対策専門家会議、「新型コロナウイルス感染症対策の見解」2020年3月9日 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000606000.pdf>
- 2) 国立感染症研究所実地疫学研究センター、クラスター対策班接触者追跡チームとしての実地疫学研究センター・FETPの活動報告(3)(2021年12月31日時点) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/jisseki/jpn/11486-profilejpn-9.html>
- 3) 小林祐介ら、IASR 42: 137-139, 2021
- 4) 国立感染症研究所、感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の新規変異株について(第12報)2021年7月31日12:00時点 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/coronavirus/2019-ncov/2484-idsc/10554-covid19-52.html>
- 5) 国立感染症研究所実地疫学研究センター、百貨店・ショッピングセンター等大型商業施設の事業者、従業員、及び産業保健スタッフの皆さまへの提案(2021年8月12日時点) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10579-covid19-18.html>
- 6) 国立感染症研究所実地疫学研究センター、ブレイクスルー感染者を含む医療機関、福祉施設等でのクラスター調査から得られた知見(簡略版) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10834-covid19-22.html>
- 7) 国立感染症研究所実地疫学研究センター、実地疫学調査により得られた情報に基づいた国内のオミクロン株感染症例に関する暫定的な潜伏期間、家庭内二次感染率、感染経路に関する疫学情報(2022年1月10日現在) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/10901-covid19-04.html>
- 8) 国立感染症研究所、新型コロナウイルス感染後の20歳未満の死亡例に関する積極的疫学調査(第一報):2022年8月31日現在 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/11480-20-2022-8-31.html>

国立感染症研究所実地疫学研究センター

<特集関連情報>

SARS-CoV-2 B.1.1.529系統(オミクロン)感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査として実施したThe first few hundred調査について

はじめに

未知の病原体が出現した際には、リスク評価や隔離期間の決定など、公衆衛生対応を迅速に行う必要がある。The first few hundred調査(FF100)とは、感染症による公衆衛生危機発生時に症例定義に合致した数百症例程度から通常のサーベイランスでは得られない知見を迅速に収集するための臨床・疫学調査である^{1,2)}。臨床・疫学情報に加えて、感染者の血清学的特徴や病原体の特徴を組み合わせた解析もFF100から判明する重要な知見である。流行の初期段階においてFF100を明確な目的をもって実施し、得られた知見を迅速に政策に応用することが極めて重要である。これらの解析には複数の医療機関から患者情報と検体を効率的に収集する必要があり、政策・臨床・疫学・検査部門で統一された枠組みを整備し、運用することが必要不可欠である。新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のオミクロンが発生した際に、感染症法第15条第2項に基づく国による積極的疫学調査として、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部(以下、厚労省)の企画/依頼によりFF100を実施したので、その概要について述べる。

事前の準備と各部門の役割

臨床・疫学情報は、統一されたフォーマット(以下、調

査票)で収集した。患者検体には、解析に必要な最低限度の情報を添付とした(以下、検体付随情報)。調査票、検体付随情報は厚労省と各部門が協力して作成した。臨床(国立国際医療研究センター病院)・疫学[国立感染症研究所(感染研)感染症疫学センター]・検査(感染研感染症危機管理研究センター・感染病理部)の3部門は、それぞれ窓口となる担当者を決定した。厚労省が調査全体の調整と管理を行い、臨床部門は、調査票の作成と検体の確保・輸送を行った。各協力医療機関では、責任者とは別に検体輸送の責任者(梱包責任者)を決定した。調査票は各協力医療機関の責任者と疫学部門の担当者が、検体送付は梱包責任者と検査部門の担当者が密に連携を図り、円滑な調査票と検体の収集・輸送を行った。疫学部門は厚労省および臨床部門により収集された臨床・疫学情報を解析した。収集した項目は、属性、ワクチン接種歴や既往歴、入院時の症状・所見・検査項目、入院経過、治療内容、退院時転帰、などであった。検査部門は、収集した検体の実験科学的解析(ウイルスRNA定量、ウイルスゲノム変異検出PCR、ウイルスゲノム解析、ウイルス分離試験、抗ウイルス抗体検査、中和試験)を行った。

オミクロン出現時の実際の対応

まずはじめに、オミクロンによる患者は全国各地で発生するため、情報を効率よく収集する必要があった。厚労省が各自治体と患者の想定入院先を調整し、各医療機関に協力の内諾をとった。次に、臨床部門の担当者が各医療機関に詳細な趣旨説明、協力の依頼、調査票の説明を行い、対象症例を決定し、厚労省や疫学部門と検査部門の担当者に情報を共有した。検査部門の担当者からは梱包責任者に検体の種類(呼吸器検体・血液検体)、保存方法、輸送方法について説明を行った。収集された調査票は、臨床・疫学部門で疾患の全体像の記述および評価に用いられた。検体は検査部門で収集し、ウイルス学的・血清学的特徴の解析および評価を行った。調査票や検体の速やかな回収のため、各担当者が各協力医療機関に随時連絡を行った。感染研Emergency Operations Centerで各部門の情報を統合・整理し、リスク評価を発出した³⁾。特に初期の段階では、ウイルス排出期間の確認が重要であったため、その解析を優先して実施し、厚労省ではこれらの情報を基に、特に隔離期間に関する政策決定を実施し、本調査による知見が医療機関・国民へと還元された。この多機関が連動した迅速な調査により、オミクロンのウイルス排出期間の分析としては世界でも最も早いタイミングでその知見を公表した⁴⁾。最終的に、全国16の医療機関から調査票139例、呼吸器検体662検体、血液検体190検体を収集・解析し、第5報で疫学的・臨床的特徴(重症度など)のまとめ⁵⁾、第6報でウイルス学的・血清学的特徴のまとめ⁶⁾を報告した。

今後の課題と展望

FF100では速やかな情報収集と結果の還元が求められる。新たな感染症や新たな流行株の発生初期は、協力医

療機関は感染症指定医療機関が中心になると想定されるため、平時から国内各地の感染症指定医療機関と公衆衛生機関が連携し、集中的な調査を行う枠組みにより調査にかかる事務的作業の運用の効率化を行い、迅速な情報収集を行うことができる体制を構築することが望まれる。各協力医療機関への趣旨説明、協力の依頼、調査票の説明や、情報収集は、連日の連絡など人海戦術に頼る部分が大きかったため、平時から迅速にFF100を実施するための準備と訓練を実施し、情報収集・分析の枠組みの構築が重要である。臨床部門では、現場での診療と並行して調査票の収集が必要になるため負担が大きく、その軽減が課題であった。電子カルテの標準化等により、臨床にかかわるデータ収集の負荷軽減を図ることは重要である。疫学部門では、流行の早期症例を把握できるような対象(例、感染症指定医療機関等)を設定し調査を開始しても、感染の拡大が非常に速い場合、調査対象外領域(例、市中等)から多くの感染者が発生するという状況があった。FF100は初期段階の症例を網羅的に収集することで疫学像を明らかにすることも目的の1つであり、幅広く症例を組み入れられる柔軟性の確保が重要と考えられた。検査部門では検体搬送がボトルネックとなったことから、今後、検査や検体輸送に関して地方衛生研究所や民間検査会社との連携強化が求められる。

おわりに

オミクロン出現時にFF100の枠組みで政策決定に資する基盤データを提供することができた。今後も迅速な公衆衛生対応が必要となる感染症の発生が想定され、FF100で得られた情報を迅速に還元できるように、平時から情報収集基盤と臨床・疫学・検査の部門間連携を一層強化していくことが重要である。

謝辞：協力いただいた各自治体関係者および16医療機関〔大阪市立総合医療センター、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、国際医療福祉大学成田病院、国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院、国立大学法人千葉大学医学部附属病院、国立病院機構沖縄病院、国立病院機構長良医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、市立ひらかた病院、東京都立駒込病院、東京都立豊島病院、東京都立墨東病院、常滑市民病院、成田赤十字病院、横浜市立市民病院、りんくう総合医療センター(五十音順)]に感謝申し上げる。

参考文献

- McLean E, *et al.*, *Epidemiol Infect* 138: 1531–1541, 2010
- <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332023>
- 国立感染症研究所, SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統(オミクロン株)について(第6報)
- 国立感染症研究所, SARS-CoV-2 B.1.1.529系統(オミクロン株)感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査(第1報):感染性持続期間の検討
- 国立感染症研究所, SARS-CoV-2 B.1.1.529系統(オ

ミクロン株) 感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査 (第5報): 疫学的・臨床的特徴

6) 国立感染症研究所, SARS-CoV-2 B.1.1.529系統(オミクロン株) 感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査 (第6報): ウイルス学的・血清学的特徴

国立感染症研究所

感染症危機管理研究センター

高橋健一郎 齋藤智也

感染病理部

菅野隆行 相内 章 宮本 翔 齊藤慎二
飛梅 実 徳永研三 飯田 俊 平田雄一郎
片野晴隆 鈴木忠樹

感染症疫学センター

土橋西紀 小林祐介 高橋琢理 有馬雄三
鈴木 基

感染症疫学センター・感染病理部

新城雄士

国立国際医療研究センター病院

国際感染症センター

石金正裕 大曲貴夫

厚生労働省

新型コロナウイルス感染症対策推進本部

高橋宏瑞 北野泰斗 熊澤芽葉恵 杉原 淳

<速報>

喘鳴を認めた患者の増加とエンテロウイルス D68 型が検出された急性弛緩性麻痺の 1 例 — 東京都

エンテロウイルス D68 型 (EV-D68) は 1962 年に発見されたウイルスで、気管支喘息の既往歴の有無にかかわらず咳嗽や喘鳴を引き起こし、急性弛緩性麻痺 (AFP) との関連性も報告されている^{1,2)}。2022 年 9 月下旬以降、気管支喘息様の呼吸器症状で東京都立小児総合医療セ

ンター (以下、当院) の救急外来を受診する患者が増した。また、東京都立神経病院に AFP の診断で入院した患者から EV-D68 が検出された。気道検体での EV-D68 検出状況と AFP 患者の経過を報告する。

当院での気道検体における EV-D68 の検出状況

当院の総合診療科に 2022 年 9 月に入院した患者の中で、主病名が喘息である割合は 9 月 1 日～10 日で 6.3% (4/63 人), 11 日～20 日で 5.8% (5/86 人), 21 日～30 日で 16.7% (15/90 人) と上昇傾向にあった。2020 年より当院では気道症状の有無にかかわらず緊急入院時に、入院中の患者では新規気道症状出現時に気道検体 (鼻咽頭ぬぐい液、または吸引痰) を採取し、ウイルス・細菌核酸多項目同時検出 (FilmArray[®]呼吸器パネル 2.1) を用いて 21 種類の呼吸器病原体³⁾ を網羅的に検索している。EV-D68 の流行状況を調査するために Human Rhinovirus/Enterovirus (FilmArray[®]呼吸器パネル 2.1 では Human Rhinovirus と Enterovirus の判別はできず、EV-D68 検出時にはこの項目として表示される) が検出された気道検体を対象として、EV-D68 特異的プライマー⁴⁾ を用いて PCR 検査を行った。ただし新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 陽性の検体は研究室の安全性の観点から除外した。

2022 年 9 月 1 日～10 月 13 日までに 197 検体から Human Rhinovirus/Enterovirus が検出された。SARS-CoV-2 が陽性の 21 検体を除外した 176 検体を対象とした。その中で 25 人 (14%) から EV-D68 が検出された。検体採取日と陽性者数の関係を図 1 にまとめた。入院患者における喘息患者の増加と EV-D68 陽性者の増加は同様の傾向を示した。

EV-D68 が検出された 25 人の年齢は中央値 4 歳 (四分位範囲: 3-5 歳), 男児が 14 人 (56%) であった。いずれも入院時の気道検体であり、気道症状は 22 人 (88%), 喘鳴は 19 人 (76%) でみられた。喘鳴をともなう 19 人に対して全例で気管支拡張薬吸入やステロイド全身投与、酸

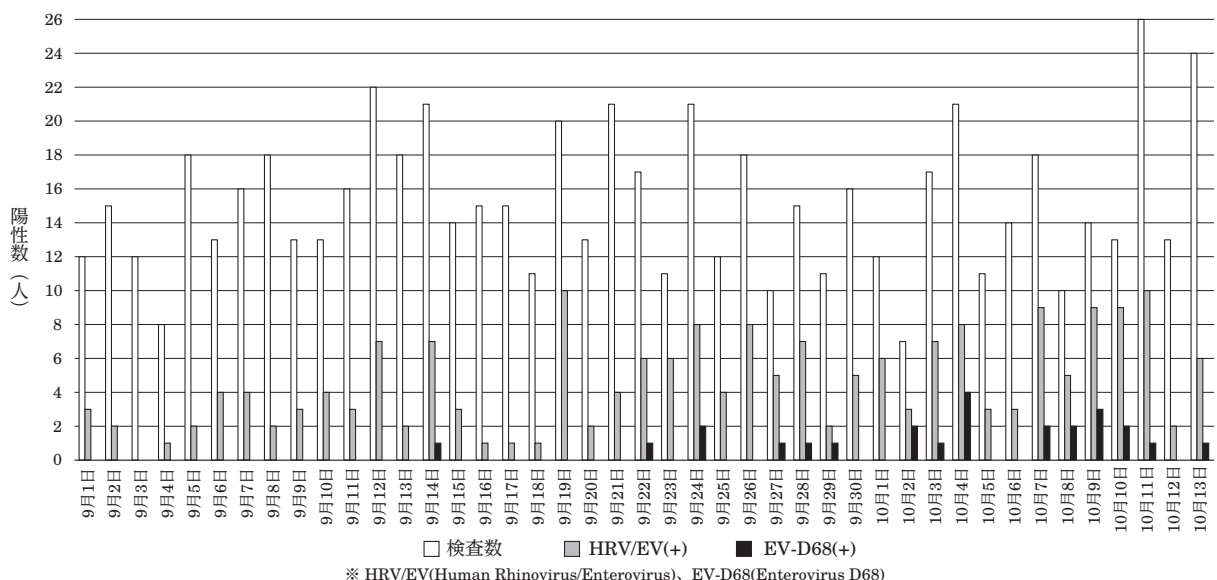


図1. FilmArray[®]の検査数、Human Rhinovirus/Enterovirusの陽性数、Enterovirus-D68型の陽性数 (COVID-19を除く) の経時的変化、2022年

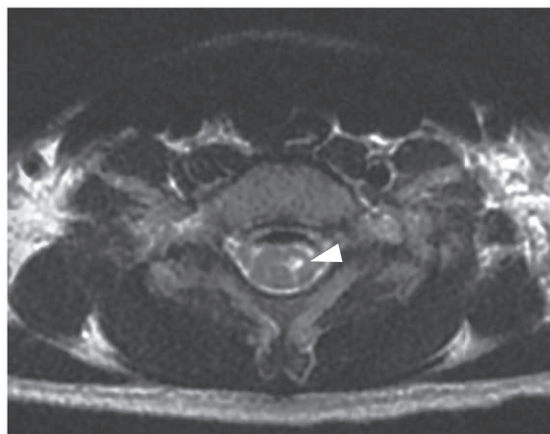


図2. 頸髄MRI (水平断)

素投与が行われ、3人(16%)が小児集中治療室に入室となり、経鼻ハイフロー酸素療法が行われた。気管支喘息発作の治療を受けた19人のうち、過去に気管支喘息の指摘がなかったものは9人(47%)であり、年齢の中央値3歳(四分位範囲:3-5歳)、男児が7人であった。後述のAFP症例を除き、EV-D68が検出された25例中、AFPや脳神経異常を呈した症例はなかった。なお本検討では文献³⁾で示されたプライマーによりEV-D68を検出しており、ウイルスの塩基配列の変異が生じていた場合は検出できていない可能性がある。本研究は、当院の公衆衛生上の公表の重要性により緊急倫理承認を得た。

AFP症例

早産・超低出生体重児の周産期歴がある6歳女児。2022年9月中旬より咳嗽、微熱が出現し、発症2日後から後頸部の痛みと左手の筋力低下が出現した。発症3日後に39°Cの発熱、発症4日後の朝から左上肢の弛緩性麻痺を認めた。当院の救急外来を受診し、髄液検査では髄液細胞数の増多を認め(380/3mm³)、満床のため東京都立神経病院に入院となった。造影頸椎MRI検査では第5～第7頸髄を中心にT2強調像で高信号を認め、軽度の脊髄浮腫と判断した。MRI検査の水平断では左優位に灰白質に信号異常が分布し(図2)、症状と一致する所見と判断した。AFPと診断し、γグロブリン療法を実施した。入院時に採取した鼻咽頭ぬぐい液のPCR検査でEV-D68が検出されたが、髄液、血液、便検体からEVは検出されなかった。発症22日後時点で左上肢の弛緩性麻痺と右三角筋の筋力低下の残存を認めている。保護者より症例の報告の同意は得た。

最後に

今回の調査で25人の入院患者でEV-D68が検出され、EV-D68陽性例の多くに気管支喘息様症状を認め、AFPも1例みられた。同様の症状を呈する患者が今後も発生する可能性があり、EV-D68感染症の流行に注意する必要がある。

参考文献

1) Holm-Hansen CC, *et al.*, *Lancet Infect Dis* 16: e64-75, 2016

2) Sejvar JJ, *et al.*, *Clin Infect Dis* 63: 737-745, 2016
3) ビオメリユー・ジャパン株式会社, 製造販売承認番号30200EZ00032000 FilmArray呼吸器パネル2.1 2022年4月改訂(第5版)

https://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/30200EZ00032000_A_04_01/

4) Wylie TN, *et al.*, *J Clin Microbiol* 53: 2641-2647, 2015

東京都立小児総合医療センター

感染症科 谷口公啓 芝田明和 堀越裕歩

総合診療科 幡谷浩史 榊原裕史

集中治療科 齊藤 修

分子生物研究室 木下和枝

検査科 為 智之

東京都立神経病院

神経小児科 星野 愛 大原智子

眞下秀明 柏井洋文

石山昭彦 福田光成

熊田聡子

脳神経外科 磯尾綾子

神経放射線科 中田安浩

国立感染症研究所実地疫学研究センター

砂川富正

<国内情報>

本邦における風疹サーベイランスの実施状況

はじめに

風疹の「排除(ある地域において、常在するウイルスによる伝播のない状態)」,さらには「根絶(世界中で患者発生のない状態)」を達成するべく、現在各国が風しんワクチンの接種率の向上,サーベイランスの強化,積極的な啓発活動などに取り組んでいる。

世界保健機関(WHO)における風疹排除の定義は、適切なサーベイランスシステムの存在下で、ある地域や国において、国内由来,海外由来にかかわらず12カ月間以上伝播を継続したウイルスがなく、地域流行にともなう先天性風疹症候群(CRS)も認められない状態,とされている。さらに、排除認定を受けるには、この状態が3年間維持されることが必要である。

感染症法における風疹のサーベイランスは、2008年に5類感染症全数把握疾患へと変更となり、風疹を診断したすべての医師に対し届出が義務化された。現行のサーベイランス体制になった後、2012~2013年,2018~2019年に成人男性を中心とした流行と関連するCRSの報告を認めた¹⁻³⁾。また、海外からの持ち込みを発端とするアウトブレイク事例も散見された^{2,3)}。

WHOの風疹排除認定の条件には、風疹を疑う患者すべてに対し、迅速に調査および検査を行うことが求められている。本邦では、2014年に厚生労働省は、CRSの発生をなくすとともに風疹の排除を達成することを目標と

した、「風しんに関する特定感染症予防指針」(以下、指針)(2017年最終改正)を告示し、都道府県等に対し、疑い症例が1例でも発生した際には、PCR検査を含む積極的疫学調査等の実施を求めている。また、迅速な行政対応を行うため、感染症発生動向調査システム(NESID)への届出は臨床診断(疑い例)の時点で届出を行うこととし、その後、検査結果、臨床症状、疫学調査の結果等を総合的に勘案した結果、風疹ではないと診断された場合は届出を取り下げ、その際に都道府県等は取り下げの理由を記載し、国に報告することとしている。

今回、国内の風疹サーベイランスの実施状況を評価するため、2018~2021年までに管轄保健所がNESIDに登録した風疹の届出状況や疫学情報についてまとめた。

対象と方法

1. 対象: 2018~2021年にNESIDに登録された風疹の届出症例(その後届出取り下げとなった症例を含む)を評価対象とした。

2. 方法: NESIDに登録された風疹疑い例のうち、届出内容の評価や検査結果等で風疹と診断確定となった症例群(確定例)と取り下げとなった症例群(削除例)の疫学情報やPCR検査を含む積極的疫学調査等の実施状況結果を記述し、それを基にサーベイランスの実施状況を評価した。届出医療機関や保健所が備考欄に記載した情報も用いて解析した。

結果

風疹の確定例と削除例における診断週別の報告数を図に示す。

4年間で確定例は5,350例、削除例は確定例の約半数に当たる2,358例であった。確定例が少ない時期には報告数全体に占める確定例の割合も低い傾向を認めた。

確定例の基本属性は、男性4,261例(80%)、女性1,089例(20%)、年齢中央値39歳(四分位範囲: 29-46歳)、ワクチン接種歴は、2回接種が87例(2%)、1回接種が356例(7%)、未接種者1,260例(24%)、不明3,647例(68%)であった。

削除例の基本属性は、男性1,261例(53%)、女性1,095

例(46%)、不明2例(1%)、年齢中央値28歳(四分位範囲: 17-41歳)、ワクチン接種歴は、2回接種完了者403例(17%)、1回接種者537例(23%)、未接種者357例(15%)、不明1,061例(45%)であった。

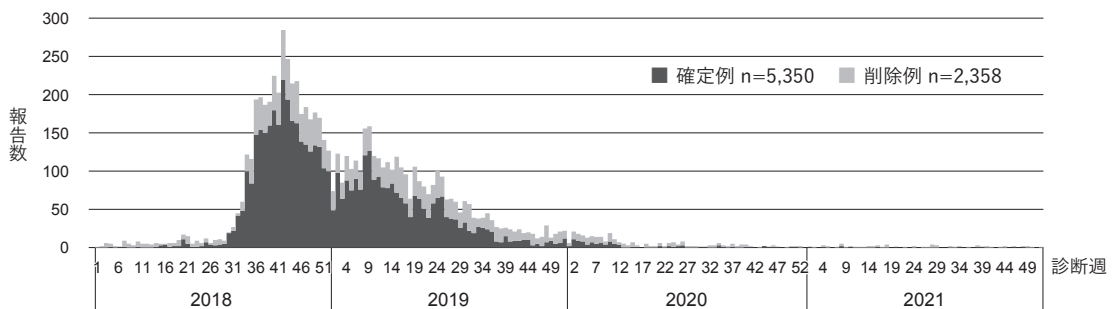
削除例2,358例のうち、取り下げ理由の記録が確認された報告例は1,811例(77%)であった。このうち取り下げ理由がPCR検査結果陰性が1,445例(80%)、検査結果(検査の内容等詳細については記載なし)205例(11%)、抗体検査結果陰性が99例(5%)、ワクチン株の検出25例(1%)など検査結果に基づくもののほか、症状不一致18例(1%)、別疾患と診断5例(0.3%)の記載も認めた。PCR検査結果が陰性と記載のあった届出で、発病日とPCR検体採取日の登録があった785例のうち、692例(88%)は発病日から7日以内に検体が採取されていた。風疹ウイルス以外の病原体が検出された症例は115例あり、パルボウイルスB19 68例(59%)、麻疹ウイルス29例(25%)、ヘルペスウイルス6型または7型11例(10%)の順で多かった(重複あり)。

なお、NESID上、削除例を発端とした二次感染は確認されなかった。しかし、確定例からの二次感染は複数確認された。

考察

風疹は2018~2021年において、少ない年で約70例(2021年)、多い年で約4,000例(2018年)の届出(削除例含む)がされていた。削除例は、確定例に比較し、男性の割合が低く、年齢が低く、ワクチン2回接種の割合が高い傾向が認められ、確定例の基本属性とは異なっていた。PCR検査陰性取り下げ例の多くは適切な時期に検体が採取されていた。PCR検査陽性となった場合においても、ワクチン接種歴の情報を鑑み、検出されたウイルス株がワクチン由来か否かを判定するために遺伝子解析が実施されていた。

以上より、国内の風疹サーベイランスは、麻疹サーベイランスと同様に⁴⁾、疑い症例が探知された段階での迅速な発生届の提出、確実な診断のための検査対応、聞き取り調査等による疫学情報の収集、これらの結果



	2018年	2019年	2020年	2021年
確定例	2,939	2,298	101	12
削除例	949	1,175	178	56
確定例の割合	76%	66%	36%	18%

図. NESIDへの風しん症例報告数、診断週別、2018~2021年

に基づいた確定診断・取り下げの判断、取り下げ時の対応などが行われ、医療機関、自治体、地方衛生研究所の尽力によりWHOが求める質の高いサーベイランスが行われていると考えられた。

現在、国内では風疹患者報告が少ない状況にあるが、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行により制限されていた国際的な人の往来が段階的に緩和されてきており、今後、海外から風疹が持ち込まれ国内で再流行することが危惧される。国内での流行を防ぎ、風疹の排除を達成するためには、第5期予防接種を含む予防接種の強化に加え、発生時に迅速な対応を行うことが重要であり、質の高いサーベイランスの果たす役割は一層大きくなる。

謝辞：日頃より風疹の診療や発生動向調査にご尽力いただいております医療機関や各自治体関係者の皆様に深謝いたします。

参考文献

- 1) 発生動向調査年別報告数一覧 5類感染症 (全数)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10410-report-ja2020-30.html> (2022年10月24日 accessed)
- 2) Kato H, *et al.*, Vaccine 381 (46): 7278–7283, 2020
- 3) 小林祐介ら, IASR 38: 188–190, 2017
- 4) IASR 43: 211–213, 2022

国立感染症研究所
実地疫学研究センター
実地疫学専門家養成コース (FETP)
感染症疫学センター

<国内情報>

ESBL産生腸管出血性大腸菌 O157:H7 による集団発生事例について

背景

2022年7月、群馬県内の保育施設 (在籍数128名、職員30名) において、腸管出血性大腸菌 (EHEC) O157:H7 (VT1&VT2) による集団発生事例があった。7月11日に県内保健所より施設に通う園児1人がEHECに感染した旨の連絡があった。7月13日に医療機関から2例目となる患者1人が入院している旨の連絡を受けて患者調査を開始し、施設に対して感染経路となり得るプール利用、イベントでの食事提供の中止、等の口頭指導等を行った。7月24日までに、新たに園児7人 (合計9名) および同居家族3人の陽性を確認した。感染が確認された園児9名中2名および同居家族3名中2名は無症状病原体保有者であり、溶血性尿毒症症候群 (HUS) などの重篤な症状は認められなかった (次ページ表)。また、最後の胃腸炎症状の患者発生後 (7月25日)、7日間以上有症状者の新規発生がないことが確認されたため、8月4日に終息とした。本事例に対して前橋市保健所と協力し、群馬県衛生環境研究所 (当所) で検査を実施したところ、

extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌であることを確認したので、その概要を報告する。

方法

当所に搬入された11株について培養を行い、国立感染症研究所の病原体検出マニュアルに基づいてO157:H7 (VT1&VT2) であることを確認した。薬剤感受性試験は、The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ガイドラインに従い、Mueller-Hinton II培地上でKBディスク (栄研化学) を用いたKirby-Bauer法で実施した。12種の薬剤を使用した平常の検査では、すべての株でセフトキシム (CTX) 耐性であったので、追加で6種のディスクを使用して感受性を調べた。ESBL産生性は、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるアモキシシリン/クラブラン酸 (AMPC/ACV) とアンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT) を用いたDouble Disk Synergy Test (DDST法) を実施し、阻止円が拡張したものをESBL産生株であると確定した。ESBL産生株は、PCR法によりESBL遺伝子グループを確認した¹⁾。さらに、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定し、遺伝子型を推定した²⁾。

結果

本事例で検査を行った11株はすべてEHEC O157:H7の典型的な生化学的性状を示し、VT1およびVT2を検出した。11株のMLVA型は22m0199型で一致した。薬剤感受性試験の結果、これらの株はCTXに耐性を示し (次ページ表)、DDST法によりACVによる阻止円の拡張を認めたため、ESBL産生菌であることがわかった。PCR法による遺伝子型別ではすべてCTX-M-1グループの遺伝子が検出され、シーケンス解析によってすべてCTX-M-55型遺伝子であることを確認した。

考察

本事例は、ESBL産生菌であるEHEC O157:H7による集団発生事例であった。推定感染源としてプールや厨房なども原因と考えられたが、感染源の特定には至らなかった。

感染の原因となったESBL産生EHECは、薬剤感受性試験の結果、ペニシリン系、セファロスポリン系抗菌薬およびアズトレオナムに対してのみ耐性を示した。ホスホマイシンやキノロン系、アミノグリコシド系には感受性を示した。その結果、血便等を発症して入院加療が必要となった者もいたが、治療にはホスホマイシンを用いることが一般的であるので、治療に有効であったと考えられる。ESBL産生菌の中にはセファロスポリン系だけではなく多剤耐性を示すものも多く報告されている。また、重篤な症状を引き起こすEHECがESBL遺伝子を獲得することで抗菌薬の選択域が狭くなるため、治療が困難になることも懸念される。さらに、CTX-M型の耐性遺伝子はプラスミド上に存在するため、菌種を越えて容易に伝播し、院内感染だけではなく市中感染の原因菌としても世界中で拡大している^{3,4)}。特に、今回検出されたCTX-M-55型は、今後の拡散が懸念されており、注視が必要である⁵⁾。EHECがESBL産

表. 分離株の患者情報および薬剤感受性

菌株番号	患者	症状	薬剤感受性																
			ABPC	PIPC	CEZ	CTX	CAZ	CFPM	CMZ	AZT	IPM	MEPM	GM	AMK	LVFX	CPFX	TC	CP	FOM
1	園児	腹痛、下痢、血便	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2	園児	腹痛、血便、嘔吐	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3	園児家族	無症状	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	園児	発熱、下痢、嘔吐	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	園児	発熱、下痢、嘔気	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	園児	嘔吐	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
7	園児家族	無症状	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	園児	無症状	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9	園児	下痢	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	園児家族	下痢	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
11	園児	下痢	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S

R:耐性 S:感受性

ABPC:アンピシリン, PIPC:ピペラシリン, CEZ:セファゾリン, CTX:セフォタキシム, CAZ:セフトアジジム, CFPM:セフェム, CMZ:セフメタゾール, AZT:アズトレオナム, IPM:イミペネム, MEPM:メロベネム, GM:ゲンタマイシン, AMK:アミカシン, LVFX:レボフロキサシン, CPFX:シプロフロキサシン, TC:テトラサイクリン, CP:クロラムフェニコール, FOM:ホスホマイシン, ST:スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

生性を獲得した事例の報告は稀であるが、EHECや赤痢菌、サルモネラ等の病原性が高い菌種間でさらに拡大する可能性がある。ESBL産生EHECは臨床上的のみならず、感染症対策および食品衛生上も重要な課題となると推測できるため、薬剤耐性菌の蔓延防止や新たな耐性菌の出現の監視を継続していくことが必要と考えられる。

謝辞：検体採取等調査にご協力いただきました医療機関、保健所等の関係者に深謝致します。

引用文献

- 1) Shibata N, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 50 (2): 791-795, 2006
- 2) 瀬戸順次と稲毛 稔, 感染症学雑誌 86 (5): 608-609, 2012
- 3) Woerther PL, *et al.*, Clin Microbiol Rev 26 (4): 744-758, 2013
- 4) 原田荘平, 日本臨床微生物学会雑誌 31 (4): 1-8, 2021
- 5) 除村 萌ら, 日本臨床微生物学会雑誌 29 (1): 21-27, 2019

群馬県衛生環境研究所

高橋裕子 堀越絢乃 小川麻由美 黒川奈都子
塚越博之 塩野雅孝 猿木信裕

前橋市保健所

羽鳥 徹 浜村ひかり 佐藤奏子 戸部辰耶
茂木 望 野本涼子 藤田明弘 大西一徳

<国内情報>

院内提供食が原因と考えられた *Salmonella* Enteritidis 感染症症例の集団発生

2019年5月下旬～7月上旬に、香川労災病院（404床の急性期病院）の入院患者において *Salmonella* Enteritidis

(*S. Enteritidis*) 分離症例の集積が認められた。病院の対策にかかわらず症例発生が続き、香川県中讃保健所と国立感染症研究所（感染研）感染症疫学センターが7月22日に積極的疫学調査を行った。国内の *S. Enteritidis* 発生状況は不明であるが、同院では、2016年4例、2017年21例、2018年は2例の *S. Enteritidis* 分離症例を認めていた。

症例を「2019年5月22日～7月22日までに香川労災病院に入院し、入院中に提出した検体から *S. Enteritidis* が分離された者」と定義した。事例発生早期に症例が確認された4病棟の入院患者157人に対し、6月14～24日の間に便スクリーニング検査を実施した。症例発症1～2日前に提供された保存食の培養検査、および事例探知後の厨房（シンク、たわし、ミキサー、ミキサーで培地を攪拌した液体、等）112カ所と病棟（給茶機、ナースステーション注入食準備台、等）137検体の環境培養検査を6月3日～7月25日にかけて実施した。提供メニューと *S. Enteritidis* 分離症例との関連はリスク比 (risk ratio: RR) と95%信頼区間 (confidence interval: CI) で評価した。症例と提供食から分離された菌株は、感染研細菌第一部で全ゲノム解読 (whole genome sequencing: WGS) を実施し、単一塩基置換が3未満の菌株を同一クラスターとした。

症例定義に34例が合致した。症例は年齢中央値75歳（範囲：29-92歳）、男性が21例（62%）であり、院内の全8病棟で確認されていた。検出検体は便32例（94%）、血液6例（18%）、喀痰1例（3%）であった（複数検体はそれぞれ計上）。31例（91%）が有症状で、全例入院3日目以降に発症していた。感染との因果関係が不明ながら3例が死亡していた。発症日で並べると、3つの波を形成していた（次ページ図）。第1波の3例はすべてミキサーで刻んだ食事（以下、ミキサー食）の喫食者であった。ミキサー食は病棟に上げられて夜勤帯で半分提供され、残りは常

温下で病棟に置かれ日勤帯で提供されていた。なお、ミキサー食と同様に経管栄養チューブを介して提供されていた滅菌パックされた濃厚流動食を喫食した者では症例が発生していなかった。第2波は2例でペースト状に加工した食材(以下、ペースト食)が提供されており、ペースト加工前の食材を使ったメニュー喫食者からは症例が確認されなかった。ミキサー食やペースト食以外を喫食していた症例では、複数の提供メニューがS. Enteritidis分離症例と関連していた(6月24日夕食のオレンジRR: 2.6, 95%CI: 1.1-6.1, 6月25日朝食のチキンボールケチャップRR: 2.5, 95%CI: 1.1-5.8, 等)。

また、各波が起こる前に大量に卵が使用されていたこと(図)、作業場所や使用器具、洗浄・消毒のタイミングや方法が調理員により異なっていたこと(卵調理器具洗浄方法を含む)、洗浄用スポンジの次亜塩素酸ナトリウムへの浸漬が不十分であったこと、が確認された。病院による提供食の自主培養検査では、6月24日に提供された形状の異なるピーナッツバタークリームを使用した2種類のハウレン草ピーナッツ和えを病院厨房で混ぜた検体からS. Enteritidisが分離されたが、混ぜる前の残検体で再検したところ、2種類のハウレン草ピーナッツ和えのどちらからも菌は分離されなかった。環境調査ではS. Enteritidisは分離されなかった。WGSでは、第1波の3症例からの分離株が形成するクラスターと、第2、3波の31症例からの分離株と食材(ハウレン草ピーナッツ和え)からの分離株が形成するクラスターの2つが確認された。

本事例は、S. Enteritidisに汚染された食材が複数回にわたり病院厨房に持ち込まれ、その調理で使用した器具の汚染、器具洗浄に用いたスポンジの汚染、ミキサーを含む複数の調理器具の汚染、複数メニューの汚染、という流れから、多岐にわたるメニューを喫食した入院患者で感染が広がったと推測された。WGSの解析結果から、汚染食材が少なくとも2回持ち込まれたことが示唆された。汚染食材は特定されなかったが、卵は一定頻度でS. Enteritidisに汚染されていること(洗浄後の卵殻で0.2%¹⁾)、多くの過去のS. Enteritidis事例では汚染卵が原因であったこと²⁾、大量卵使用料理と症例発生状況との関係から、汚染食材として卵が疑われた。

2007~2008年に国内338カ所の採卵鶏農場では70農場(21%)でサルモネラ属菌が、うち10農場(3%)でS. Enteritidisが分離されたと報告されているが³⁾、地域により違いがある可能性があり、香川県内で流通している卵の汚染状況は不明である。サルモネラ属菌による県内採卵鶏農場の汚染状況および市場流通卵の汚染状況の把握と管理が事例発生防止に重要である⁴⁾。また、病院では、洗浄消毒の段階を含めて卵調理の器具を他の器具と分ける等、

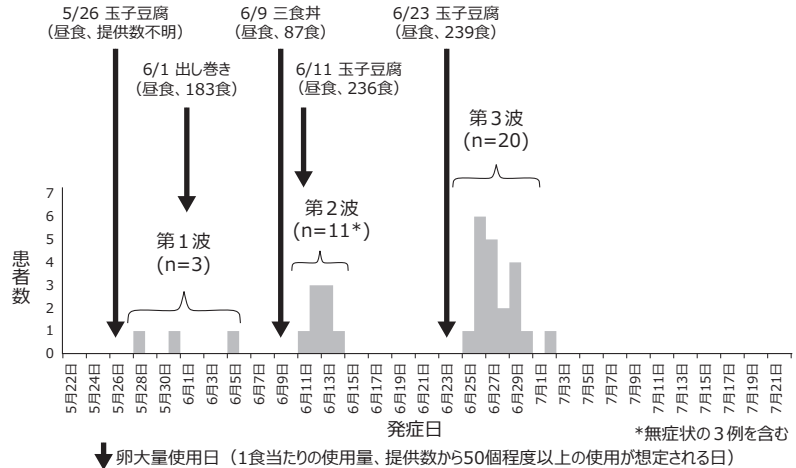


図. 香川労災病院 Salmonella Enteritidis 症例発症状況、2019年5月22日~7月22日、n=34*

卵が汚染されていても安全に調理・提供し、給食全体の温度管理を徹底する体制を作る必要がある(ミキサー食は病棟で常温保存をしない、等)。本調査の制約として、院内で便スクリーニング実施や環境調査が必ずしもタイムリーに実施されていなかったことから、症例や環境の菌汚染が十分把握できなかつた可能性が挙げられる。今後、国内や地域における同感染症の疾病負荷を理解し対策を進めるために、地域におけるS. Enteritidisによる感染症発生状況の把握、卵の汚染状況の把握が重要である。

参考文献

- 1) 農林水産省消費・安全局, 平成19(2007)年度微生物リスク管理基礎調査事業 市販鶏卵におけるサルモネラ保有状況調査
- 2) Control of Communicable Diseases Manual, 20th Edition
- 3) 農林水産省消費・安全局, 平成19(2007)年度微生物リスク管理基礎調査事業 採卵鶏農場におけるサルモネラ保有状況調査
- 4) 食品安全委員会, 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル〔平成22(2010)年〕

国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース
 土井育子 (現茨城県衛生研究所企画情報部)
 北原瑞枝 (現長野市保健所)
 同薬剤耐性研究センター
 山岸拓也
 同細菌第一部
 森田昌知 泉谷秀昌
 大西 真 (現沖縄県中部保健所)
 香川県中讃保健所
 香川県健康福祉部業務感染症対策課
 (現香川県健康福祉部感染症対策課)
 同生活衛生課
 香川県環境保健研究センター
 香川労災病院
 山地真治 長尾博美 小林聡子 藤川栄吏
 永田拓也 吉野公博

＜資料＞

表. NESID 病原体検出情報に報告された新型コロナウイルス感染症または新型コロナウイルス感染症疑い症例から検出された病原体 (2020年1月～2022年12月*)
(NESID病原体検出情報：2022年12月15日現在報告数)

検出病原体	2020年												2021年												2022年												合計		
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月			
	地方衛生研究所・保健所からの報告																																						
SARS-CoV-2 (2019-nCoV)**	2	215	768	3,725	488	126	1,375	2,138	975	1,202	2,388	3,696	5,469	1,968	1,627	3,311	3,896	1,380	2,714	6,709	2,067	154	37	213	4,858	4,463	3,448	2,090	1,281	296	1,988	3,443	756	543	1,096	3	70,918		
Human coronavirus 229E	0	4	23	8	3	3	3	15	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62
Human coronavirus HKU1	0	2	9	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
Human coronavirus NL63	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Human coronavirus OC43	0	9	46	9	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66
Coxsackievirus A4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Coxsackievirus A16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Coxsackievirus B3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Coxsackievirus B5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Echovirus 11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Echovirus 18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Enterovirus 68	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Parachovirus NT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Rhinovirus	0	13	16	10	3	2	21	6	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	82
Influenza virus A H1pdm09	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
Influenza virus A H3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Influenza virus B	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	
Influenza virus C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Parainfluenza virus 1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
Parainfluenza virus 4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
Respiratory syncytial virus (RSV)	0	7	11	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	
Human metapneumovirus	0	19	33	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	69	
Adenovirus NT	0	3	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	
Adenovirus 1	0	1	1	4	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	
Adenovirus 2	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	
Adenovirus 3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Adenovirus 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Adenovirus 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Herpes simplex virus 1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	
Human bocavirus	0	2	0	4	5	1	0	1	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	
Mycoplasma pneumoniae	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
陰性	37	1,976	9,340	23,977	11,791	4,975	9,034	14,096	6,822	7,159	13,761	14,999	13,433	6,517	6,078	13,167	10,787	7,200	8,710	8,116	3,902	1,007	511	2,002	9,269	9,980	7,949	4,931	2,049	1,045	5,069	518	582	72	41	0	240,902		
合計	42	2,266	10,259	27,773	12,306	5,109	10,436	16,261	7,902	8,364	16,161	18,699	18,902	8,485	7,706	16,478	14,683	8,580	11,424	14,828	5,969	1,161	548	2,217	14,127	14,443	11,397	7,021	3,330	1,341	7,057	3,961	615	1,137	3	312,229			
検疫所からの報告																																							
SARS-CoV-2 (2019-nCoV)**	0	0	0	9	3	1	10	32	27	30	25	57	61	42	14	35	51	17	31	35	44	25	38	34	93	481	252	347	334	259	73	125	157	111	41	11	8	2,913	

*検体採取日で集計している (検体採取日不明を含む)

**NESID病原体検出情報の病原体マス目には2019-nCoVとして登録されている