

COVID-19をモデルとした長崎県における 感染症疫学解析体制の構築

高木 由美香、井原 基、松本 文昭、蔡 国喜、吉川 亮

2020年以降のCOVID-19流行時の課題解決に向け、感染症疫学解析体制および関係機関との連携体制の構築・強化を図った。記述疫学では、県内のCOVID-19患者の情報をを用いて統計学的解析を実施し、入院や重症化におけるワクチンの有効性を明らかにした。この成果は次に起こり得る新興感染症の患者情報解析のモデルとすることができる。一方、分子疫学では、COVID-19の2,373株のゲノム解析を行って情報を還元するとともに、分子疫学情報を感染症対策に活用する研修を実施した。さらに薬剤耐性菌などCOVID-19以外のゲノム解析も行い病原体解析能力を向上させた。また、関係機関との連携では、「感染症情報交換会」を立ち上げ、感染症対策に寄与した。本研究の成果は、感染症有事に備えた「健康危機対処計画」に基づく平時の体制整備に直結するものとなっている。

キーワード：COVID-19、記述疫学、分子疫学、ゲノム解析、健康危機対処計画

はじめに

2020年以降の新型コロナウイルス感染症(Coronavirus disease of 2019: COVID-19)流行において、当センターを含む地方衛生研究所(地衛研)では、国内での患者発生初期からPCRによる検査対応を行ってきた。さらに変異株の出現と流行に伴い、地衛研においても次世代シーケンサー(NGS)によるゲノム解析が求められた。一方、COVID-19の患者情報は、HER-SYS (Health Center Real-time information-sharing System on COVID-19: 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)により集約・管理され、膨大な情報が集まる一方、感染症対策における患者情報の活用、公表が課題となっていた。

当センターでは、COVID-19対应当初には、ゲノム解析体制が整備されておらず、変異株は国立感染症研究所(現:国立健康危機管理研究機構)に解析を依頼し、結果を待つ状況であった。また、長崎県感染症情報センターとしては、COVID-19の流行状況等の発信は行っていなかった。これらの課題を解決するためには、ゲノム解析や患者情報を活用する体制を構築する必要があり、さらに、感染症対策に貢献するためには、関係機関との連携も重要と考えられたことから令和4年度から経常研究「COVID-19をモデルとした長崎県における感染症疫学解析体制の構築」を開始した。

研究期間中には、令和4年12月に感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)、令和5年3月に地域保健法が改正され、健康危機

管理全般における体制の構築に向けた平時からの体制整備が求められた。当センターでも令和6年3月に健康危機対処計画を策定し、令和6年度より本計画に基づく取り組みを開始している。法改正、健康危機対処計画で求められる平時の体制は、本研究において令和4年度から先駆けて目指してきた姿であり、研究成果は本計画に直結するものである。

本報告では、感染症疫学体制の構築および関係機関との連携強化にむけた研究の概要および成果について報告する。

研究項目および方法

1 COVID-19患者情報をを用いた記述疫学解析

COVID-19が感染症法における全数把握感染症であった2020年3月から2022年8月にHER-SYSに登録のあった県内の185,549件のデータを抽出し、材料とした。

抽出したデータは、①対象患者の重複チェックと整理、②必須項目の確認と追加入力依頼、③解析に向けた個人情報の整理、④解析対象項目の検討の順にデータクリーニングを行った。クリーニング後、使用可能な184,986件のデータを統計解析に供した(図1)。統計解析にはSPSS 25.0、可視化にはRStudio 2023.03.1を用いた。

また、クリーニングしたデータを用いて、週ごとの患者情報を解析し、長崎県感染症情報センターホームページに掲載し、県民へ情報提供を行った。

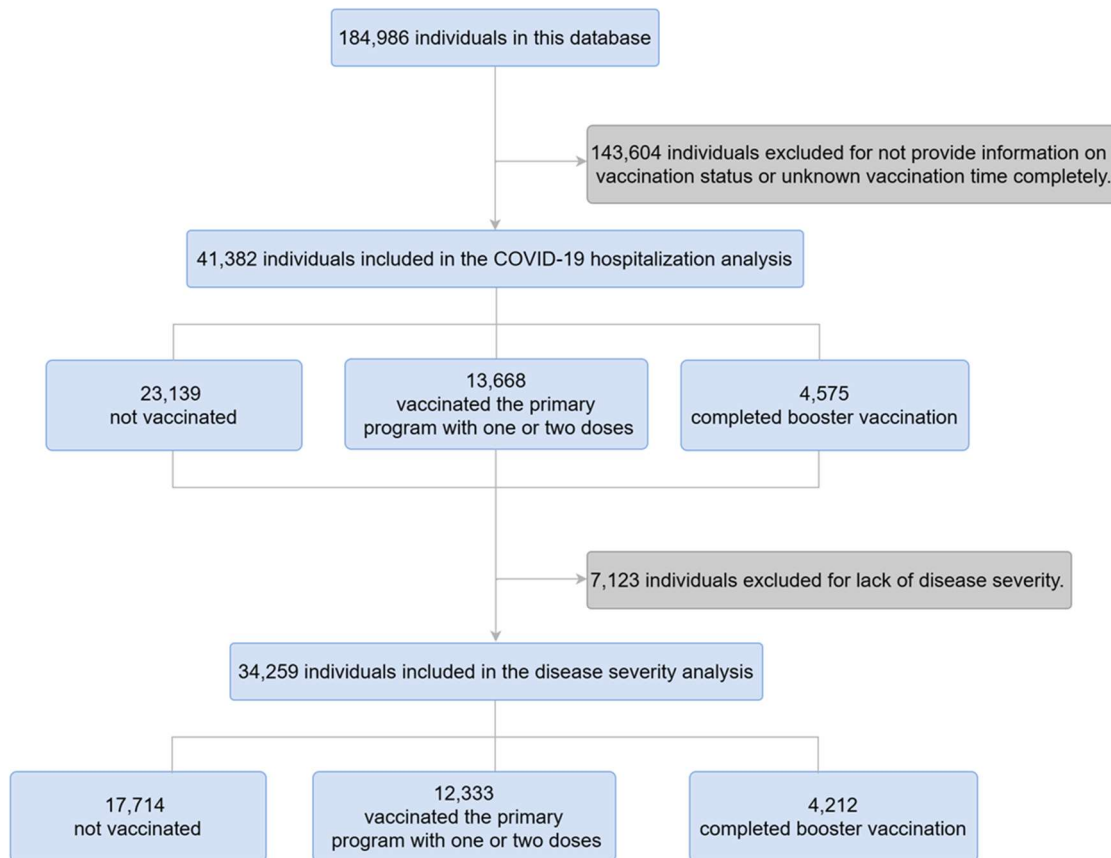


図1 HER-SYSの患者データを用いた記述疫学解析フロー

2 分子疫学解析体制の構築

(1) COVID-19のゲノム解析

分子疫学解析体制構築を図るため、県内のCOVID-19患者の臨床検体を用いて、ゲノム解析を行った。

2023年5月7日以前は積極的疫学調査の一環として行政依頼に基づく臨床検体、5月8日以降は、新たな変異株の流行を監視するための国の要請に基づき県内8か所の医療機関および2か所の民間検査機関の協力のもと実施した「新型コロナウイルスゲノムサーベイランス」で採取された臨床検体を材料とした。NGSによるゲノム解析を既報^{1),2)}に基づき行った。

(2) 研修による解析技術習得

分子疫学解析の技術、知識を得るため、公的機関や先進県の研修を企画し、積極的に参加した。

(3) 分子疫学情報活用のための研修開催

分子疫学情報を感染症対策の現場で活用していくため、上記ゲノム解析で得られたハプロタイプネットワーク図の一部(図2)を用いて、保健所職員向けに研修を実施した。

3 関係機関との連携体制強化

担当者の情報交換を目的に、「感染症情報交換会」を立ち上げ、県立・中核市保健所、本庁感染症担当者を中心に、2か月に1回Webexを用いたオンラインで開催した。令和6年度には、外部から講師を招き、セミナーを実施した。

結果と考察

1 COVID-19患者情報を用いた記述疫学解析

(1) 入院率に関する解析

入院状況の入力があった41,382件を、ワクチン非接種群(非接種群)、ワクチン1回または2回接種群(1, 2回接種群)、ワクチン3回接種群(3回接種群)に分けて、入院率を比較した(表1)。

その結果、1, 2回接種群は非接種群に比べて、オッズ比(OR) 0.759で入院のリスクが低かった(95%信頼区間(95%CI): 0.654-0.881)。3回接種群はさらに入院リスクが低かった(OR: 0.261、95%CI: 0.207-0.328)。

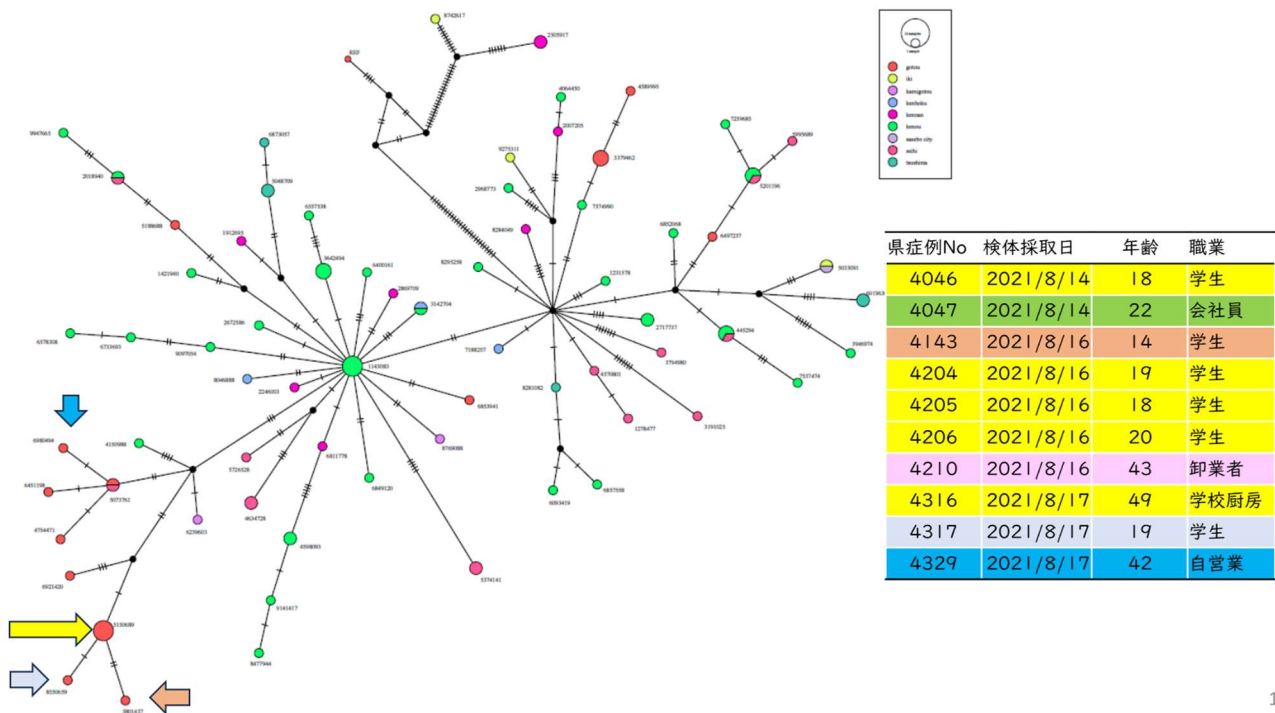


図2 長崎県で検出されたデルタ株のハプロタイプネットワーク図

(2) 重症化に関する解析

重症度の入力があった34,259件において、ワクチン接種状況の異なる3群の重症度の比較を行った(表2)。1、2回接種群は非接種群に比べて、重症化リスクが低く(OR:0.191、95%CI:0.160-0.228)、3回接種群はさらにリスクが低かった(OR:0.129、95%CI:0.099-0.169)。

(3) 考察

2020年3月から2022年8月までの県内の患者データの解析を行い、入院予防、重症化予防におけるワクチン接種の有効性を明らかにした。その結果を論文化し、国際雑誌に投稿し公表した³⁾。県はCOVID-19流行時の行政施策として、ワクチン大規模接種センター設置等、3回目の追加接種を含めたワクチン接種を推進していたが、本研究におけるワクチン有効性の証明は、ワクチン施策の正当性を科学的に支持するものとなった。また、感染症有事の際には、HER-SYSのような患者情報を集約するシステムが構築されることが予想されるが、その際には今回のデータクリーニングや統計学的な解析手法をモデルケースとして、新興感染症発生早期から、記述疫学解析に取り組める体制を構築

できると考える。

2 分子疫学解析体制の構築

(1) COVID-19のゲノム解析

解析対象の検体のうち、ゲノム解析に必要と考えられるRNA量(real time PCRにおいてCt値が27以下)が見込まれた検体をゲノム解析に供し、2,373検体のフルゲノムデータを得た。フルゲノムデータは、PangoLineage⁴⁾による系統分類を行い、定期的にホームページ上で公表した。

(2) 研修による解析技術習得

令和4年度には神戸市健康科学研究所において、COVID-19のゲノム解析やレジオネラ菌の分子疫学解析の技術研修を受けた。令和5年度には公益財団法人 結核予防会 結核研究所のゲノム解析研修を受講するとともに外部精度管理に参加し、当センターで結核菌精度管理株のゲノム解析を行うことで、技術を習得した。これらの解析方法は、ワークシートをすでに作成し、マニュアル化を行っているところである。令和6年度には福岡県保健環境試験所で、九州各県の地衛研担当者を対象に行われた細菌ゲノム解析の座学、実技研修に参加した。

表1 COVID-19ワクチン接種者における入院リスクの比較

	Total patients OR (95% CI)	Vaccinated the primary program with one or two doses OR (95% CI) (n = 13,668)	Completed booster vaccination OR (95% CI) (n = 4,575)
Sex			
Male	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)
Female	0.713 (0.624-0.814)	0.516 (0.420-0.633)	0.581 (0.387-0.871)
Age (year)	1.051 (1.048-1.055)	1.059 (1.053-1.066)	1.059 (1.045-1.072)
Residential address			
Nagasaki	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)
Other	5.267 (2.102-13.197)	4.458 (1.124-17.681)	NA
Vaccination status			
Not vaccinated	1.000 (Ref)		
Vaccinated the primary program with one or two doses	0.759 (0.654-0.881)		
Completed vaccination	0.261 (0.207-0.328)		

表2 COVID-19ワクチン接種者における重症化リスクの比較

	Total patients OR (95% CI)	Vaccinated the primary program with one or two doses OR (95% CI)	Completed booster vaccination OR (95% CI)
Sex			
Male	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)
Female	1.008 (0.868-1.171)	0.952 (0.722-1.256)	0.917 (0.567-1.482)
Age (year)	1.050 (1.046-1.055)	1.053 (1.044-1.061)	1.047 (1.031-1.063)
Residential address			
Nagasaki	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)	1.000 (Ref)
Other	2.302 (0.618-8.578)	1.903 (0.722-19.661)	NA
Vaccination status			
Not vaccinated	1.000 (Ref)		
Vaccinated the primary program with one or two doses	0.191 (0.160-0.228)		
Completed vaccination	0.129 (0.099-0.169)		

(3) 分子疫学情報活用のための研修開催

令和5年12月には、国の「健康危機対処計画」策定・実践モデル事業内で、県央保健所と当センターの職員を対象に、研修を実施した。本研修では、「高齢者施設でCOVID-19の強毒株の患者が発生した」設定のもと、初発疑い患者への対応から接触者調査、PCR検査、ゲノム解析までをケーススタディ形式で行った。ゲノム情報を用いたハプロタイプネットワーク図の見方や実地疫学への活用例を示した。

令和6年12月には、長崎県感染症予防計画に基づく研修として、前年度と同様の内容でオンライン研修を行い、県内の保健所から計36名の参加があった。

3 関係機関との連携体制強化

令和4年度から令和6年度の3年間で16回の感染症情報交換会を開催した。COVID-19のゲノム解析結果や薬剤耐性菌の院内感染事例の紹介、梅毒の流行状況などの多岐にわたる内容について情報交換を行った（表3）。初年度は県立保健所、本庁、当センターの職員を対象に実施したが、2年目以降は中核市保健所、試験所の職員を加え、内容によっては、感染症担当以外の職員の参加もあった。また、本交換会の中で使用した資料は地域の協議会等でも活用された。

令和7年2月には、外部講師を招き、「長崎県における地域保健・感染症対策セミナー」を開催した。

表3 感染症情報交換会 開催日及び主な内容

年度	開催日	主な内容
R4	6月29日	ダニ・蚊媒介感染症
	9月28日	パレコウイルス感染症
	11月30日	梅毒の発生状況
	1月30日	A群溶血性レンサ球菌咽頭炎
	3月8日	長崎県の結核対策における遺伝子型
R5	4月26日	EHECにおけるMLVAデータと疫学情報
	7月3日	上五島保健所管内で発生したVRE事例
	8月30日	レジオネラ症の発生状況
	10月31日	長崎県の結核対策
	12月27日	梅毒患者増加に対する保健所の取り組み
	2月28日	劇症型溶血性レンサ球菌感染症
R6	4月24日	梅毒の追加調査について
	6月19日	ヒト、愛玩動物におけるSFTS
	8月28日	北海道におけるダニ媒介感染症
	10月30日	CRE感染症
	12月25日	壱岐保健所におけるEHEC感染症

(表4)。当セミナーの開催は、SFTS、記述疫学や性感染症など感染症担当者の知見を広げる貴重な機会となった。

感染症情報交換会は、関係機関との連携強化に寄与し、提供したデータは感染症対策において活用されてきた。本交換会は、令和6年度からの第8次長崎県医療計画⁵⁾内の感染症対策の施策として位置づけられており、研究終了後も長崎県感染症予防計画および当センターの健康危機対処計画に基づく取り組みとして実施していく。

ま と め

COVID-19流行時、当センターにおいては検査が中心で、患者情報・病原体の解析や情報発信が十分ではなく、感染症施策に貢献することが難しい状況であった。本研究では、COVID-19患者情報の収集・後方視的解析を行い、次に起こり得る感染症の患者情報解析のモデルを示した。また、ゲノム解析体制の整備により、病原体解析能力の向上を図った。

さらに、これまで限定的であった関係機関との連携について、新たに感染症情報交換会を立ち上げ、本庁および保健所との情報共有、連携体制の強化に貢献した。

以上のとおり、本研究では、COVID-19対応時の当センターの課題に取り組み、感染症有事に備えた体制構築に寄与した。今後は、COVID-19対応未経験の職員が増えても、次の感染症有事に備えた体制整備ができるよう、本研究の成果を活用し、感染症予防計画や健康危機対処計画に示される平時の体制維持、向上に努めていく必要がある。

参 考 文 献

- 1) 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター：新型コロナウイルスゲノム解読プロトコル-Qiagen 社 QiaSEQ FX 編 ver.1.4
- 2) 長崎県環境保健研究センター所報 69, (2023) 資料, 長崎県環境保健研究センターにおける新型コロナウイルス検査の概要(2023年度)
- 3) Guoxi Cai et al.: Impact of COVID-19 Vaccination Status on Hospitalization and Disease Severity: a Descriptive Study in Nagasaki Prefecture, Japan, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*.VOL.20, No.1, 2322795 (2023)
- 4) PangoLineage:<https://pangolin.cog-uk.io/> (2025.5.21)
- 5) 第8次長崎県医療計画(令和6年3月): <https://www.pref.nagasaki.jp/bunrui/hukushihoken/iryo/keikaku-iryo/iryokeikaku/>

表4 長崎県における地域保健・感染症対策セミナー プログラム

プログラム Program		
2025年2月19日 (Feb.19,2025, Wenesday)		
開会挨拶 環境保健研究センター所長 本多雅幸		
第一セッション SFTS感染症の現状及び連携研究		
高木 由美香	環境保健研究センター 保健科	長崎県におけるSFTS感染症の発生状況
吉川 亮	環境保健研究センター 保健科	本県のSFTS患者発生予防に向けた感染源・感染経路の究明に関する研究
服部 充 先生	長崎大学環境科学部	長崎県の人間生活環境におけるマダニ類の生息状況
高松 由基 先生	長崎大学熱帯医学研究所	長崎県におけるワンヘルスアプローチによるSFTS研究
質疑応答		
休憩 Coffee break		
第二セッション 公衆衛生・疫学情報の記録・収集・解析		
飯島 渉 先生	長崎大学熱帯医学研究所	新型コロナの記録と記憶ー「何を、誰が、どう残すか」
伊東 啓 先生	長崎大学熱帯医学研究所	性風俗情報サイトの分析による性接触ネットワークの可視化
竹内 昌平 先生	長崎県立大学	公衆衛生情報・感染症情報を用いた数理モデル解析のトライ
蔡 国喜	環境保健研究センター 保健科	中国における公衆衛生・感染症対策 (福建省CDCの事業・研究及び役割)
質疑応答		
閉会挨拶 長崎県環境保健研究センター 次長 吉川尚利		

Establishing an infectious disease epidemiological analysis system in Nagasaki Prefecture using the COVID-19 pandemic as a model

Yumika TAKAKI, Motoki IHARA, Fumiaki MATSUMOTO, Guoxi CAI, Akira YOSHIKAWA

To address the challenges posed by the COVID-19 epidemic beginning in 2020, we established and strengthened an infectious disease epidemiological analysis system, along with a collaborative framework involving related organizations. In the field of descriptive epidemiology, we conducted statistical analyses using data on COVID-19 patients within the prefecture, clarifying the effectiveness of the vaccine in reducing hospitalization and disease severity. These findings can serve as a model for patient data analysis in future emerging infectious diseases. In terms of molecular epidemiology, we conducted genome analysis of 2,373 COVID-19 isolates to inform public health strategies and provided training on the application of molecular epidemiological data for infectious disease control. Additionally, we enhanced our capacity for pathogen analysis by conducting genome sequencing of other bacteria, including drug-resistant isolates. To strengthen inter-organizational collaboration, we launched the Infectious Disease Information Exchange Meeting, contributing to improved infectious disease control. The outcomes of this research directly support the development of a sustainable, peacetime response system based on the “Health Crisis Response Plan” ensuring preparedness for future infectious disease emergencies.

Key words: Infectious disease epidemiology, Descriptive epidemiology, Molecular epidemiology, Genome analysis