

別紙 HP 公開資料

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連 国際緊急共同研究・調査支援プログラム（J-RAPID） 終了報告書 概要

1. 研究課題名：「種々の迅速診断検査を含めた公衆衛生的介入が新型コロナウイルス感染症流行動態に与える影響の検証」
2. 研究期間：2020年7月～2021年3月
3. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	水本 憲治	特定助教	京都大学	研究代表者
共同研究者	大森 亮介	准教授	北海道大学	研究分担者
共同研究者	高山 義浩	副部長	沖縄県立中部病院	研究分担者
共同研究者	松山 亮太	助教	広島大学	研究分担者
研究期間中の全参加研究者数			4	名

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	Gerardo Chowell	Professor	Georgia State University	研究代表者
共同研究者	Giulia Pedrielli	Assistant Professor	Arizona State University	研究分担者
共同研究者	Kasim Candan	Professor	Arizona State University	研究分担者
共同研究者	Maria Luisa Sapino	Professor	Arizona State University	研究分担者
研究期間中の全参加研究者数			4	名

4. 共同研究調査の目的

現在、新型コロナウイルス感染症流行については、症状のない無症状感染者に加えて、軽症の有症状感染者が存在していることに加えて、検査体制の影響を受けて、流行状況を正確に把握できていない。また、新規導入予定の様々な迅速診断検査の精度（感度・特異度）も考慮していく必要がある。

本研究では、数理モデル・統計モデル等を主な手法とし、上記の特性も考慮して、新型コロナウイルス感染症の流行動態の把握、検査の特性・経済的コストを考慮に入れた健康被害を最小化する検査体系、社会経済活動を完全に停止しない規模の検疫・隔離、接触者調査等の在り方の提示を目的としている。

[ここに入力]

5. 共同研究調査の成果

5-1 共同研究調査の成果、今後の展開見込、社会への波及効果

【研究調査結果1】

クルーズ船における新型コロナウイルス感染症流行制御を目的とした検査・公衆衛生的介入活用戦略[1]

研究者らは、沖縄県新型コロナウイルス感染症に係る疫学統計解析委員会でもあり、沖縄県から、流行規模を最小化する検査体系の在り方についての助言を求められた。

政策的・実践的課題について、新型インフルエンザ感染症専門家会議委員等と連携・意見交換を重ねることで、時間依存性の検査の感度を組み込み、繰り返し一斉検査が流行規模に与える影響について検証し、検査の感度よりも、繰り返しの頻度が流行規模の減少により影響を与える（図1）ことを明らかにし、沖縄県に還元した。

繰り返し一斉検査が流行規模に与える影響 流行規模別、一斉検査の頻度別、検査の感度別等

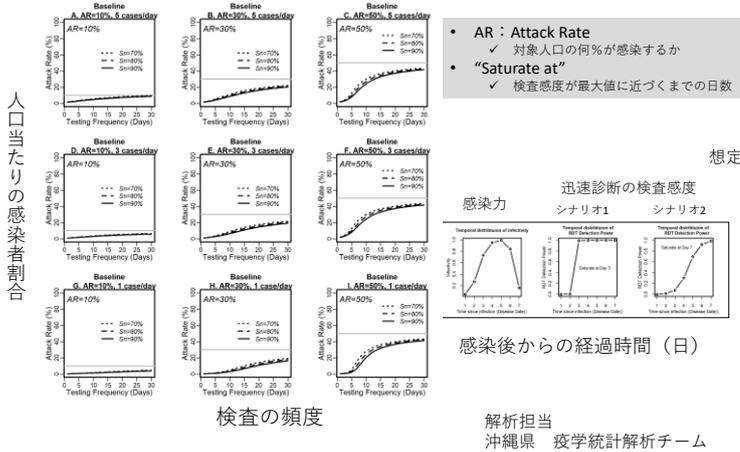


図1. 時間依存性の検査の感度を組み込み、繰り返し一斉検査が流行規模に与える影響について検証している。

検査の感度よりも、繰り返しの頻度が流行規模の減少により影響を与えることがわかる。

また、本研究で得た知見を援用し、クルーズ船における新型コロナウイルス感染症流行制御防止を目的とした検査・公衆衛生的介入活用戦略について検証した。

具体的には、図2のように、3つのシナリオ別に、累計患者数の比較を行った。3つのシナリオは、1: 介入なし、2: 乗船時のPCR検査及び診断後の隔離、3: 乗船時のPCR検査+乗船後の日々のPCR検査+診断後の隔離である。

シミュレーションにあたっては、クルーズ船旅行期間は7日間とし、乗船者（客）と乗組員に区別し、感染伝搬モデルには確率的個人ベースモデル（Stochastic individual based model）、ネットワークモデルにはsmall world networkを用いた。また、時間依存性のPCR検査の感度、時間依存性のウイルス排出量、寄港地における乗船者の現地観光、寄港地における有病率等も考慮に入れた。検査戦略としては、乗船時のみのPCR検査、また乗船後の日々のPCR検査の実施等を考慮に入れた。

検証の結果、シナリオ1（介入なし）に比較し、シナリオ3（乗船時のPCR検査+乗船後の日々のPCR検査+診断後の隔離）では、劇的に感染者数を減少させることが裏付けられた他、乗船時のPCR検査のみでは、患者発生後に隔離等を十分に行ったとしても、集団感染を抑えられないことが示唆された。

本研究は、寄港地での下船を考慮に入れてはいるが、単純化するために、准閉鎖空間であるクルーズ船を対象に実施している。

[ここに入力]

クルーズ船における新型コロナウイルス感染症流行制御防止を目的とした検査・公衆衛生的介入活用戦略

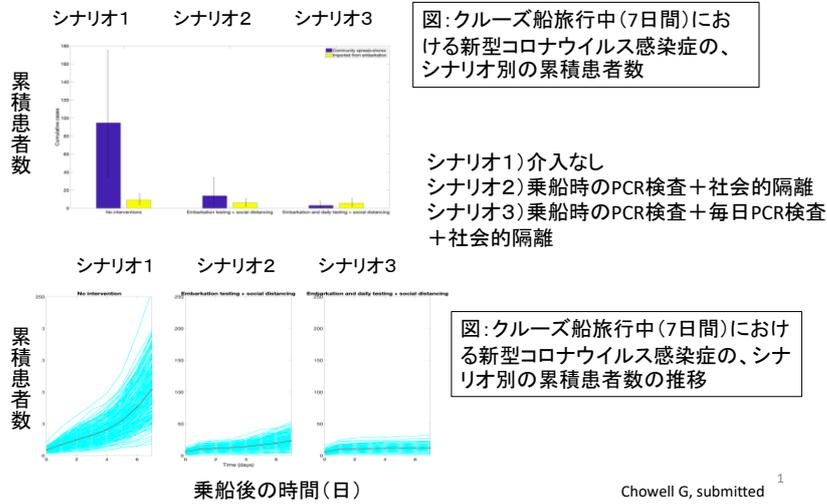


図2.クルーズ船における新型コロナウイルス感染症流行制御防止を目的とした検査・公衆衛生的介入活用戦略

シナリオ3が最も患者数を減少させることがわかる。

シナリオ3: 乗船時のPCR検査 + 乗船後の日々のPCR検査 + 社会的隔離

【研究調査結果2】

2020年3月-5月における、検査能力が高い南米チリでの新型コロナウイルス感染症による年齢群別死亡割合[2]

新型コロナウイルス感染症流行時、早期の重症化リスク推定は、公衆衛生対策上、非常に重要である。死亡リスク推定等を実施する際は、患者の発症・報告から死亡までに時間のずれがあるために、その時間の遅れを補正しなければ、死亡リスクを正しく推定できない。

また、検査数が少ない国においては、未報告の患者数が多くなり、感染症サーベイランスデータは致命割合の推定には適していない。

検査可能数が多いことで未報告患者割合が少なく、感染症サーベイランスデータ・死亡患者数の詳細データを手入手可能な南米のチリを選定し、死亡リスクの異質性を検証した。推定にあたっては、数理・統計モデルを利用し、発症から死亡までの時間遅れを加味するとともに、推定手法としては、ベイズ推定を利用した。

2020年8月31日時点では、時間遅れ調整後の死亡割合は、男性 4.16%[95%信用区間：4.09-4.24%]、女性 3.26%[95%信用区間：3.19-3.34%]、全体で 3.72%[95%信用区間：3.67-3.78%]と推定された。加えて、80歳以上では、男性 56.82%[95%信用区間：5.25-58.34%]、女性 41.10%[95%信用区間：40.02-42.26%]と推定された。

以上のように、チリにおける重症化推定研究からは、高齢男性、特に70歳以上の男性の死亡リスクが、女性・他の年齢群よりも高いことが示唆され、これはその他の先行研究の結果と一致している。現在流行している新型コロナウイルス感染症は、南米、チリにも脅威をもたらしているが、世界的にも高齢男性の死亡割合は非常に高く、この致命割合を鑑みて、疾病負荷軽減、人名救済のために、政策立案者は、より強力な対策を実行する重要性がある。

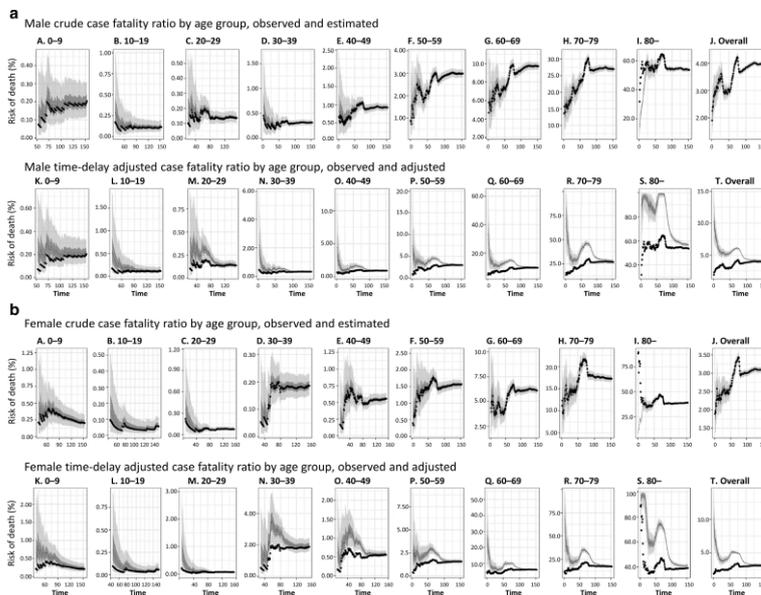


図3. 性別・年齢群別、時間依存性の時間調整後死亡割合（致命割合）期間2020年4月-2020年8月19日、南米チリ上部2段は、男性、下部2段は女性の死亡割合を表す。

年齢群別に、粗死亡割合（上から1段目と3段目）と時間調整死亡割合（上から2段目と4段目）が提示されている。黒い点が観察値、破線が推定値（50%CrI）、濃グレー・薄グレーが、50%CrI、95%CrIをそれぞれ表す。

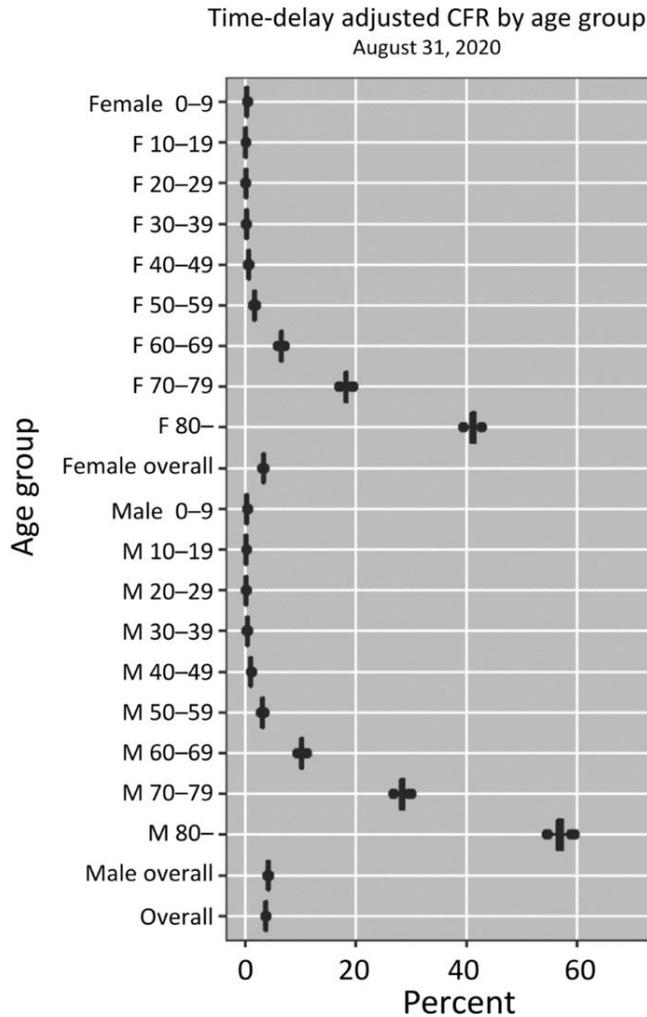


図4. 性別・年齢群別、時間遅れ調整後死亡割合(致命割合)(2020年8月31日時点)

2020年8月31日時点の、時間遅れ調整後死亡割合が、性別・年齢群別に示されている。

【研究調査結果3】

メキシコにおける新型コロナウイルス感染症流行期間中における全死因による超過死亡率推定研究[3]

新型コロナウイルス感染症に関して、低い検査割合や報告の遅れがあると、精緻な疾病負荷の推定が困難になる。公衆衛生的危機に直面している場合、実際に報告されている以上に、全死因による超過死亡数が多いことが多く、これを精緻に推定することができれば、被害規模の全体像が明らかにできる。

本研究では、メキシコにおける全死因による週別の死亡患者数データを、性別、地域別に、2015 - 2020年の期間分、得た。加えて、新型コロナウイルス感染症流行期間中の、新型コロナウイルス感染症の患者数と死亡者数を得たのちに週別にデータ整形した他、メキシコからの”死亡”に関しての Tweet 数と新型コロナウイルス感染症による死亡の相関を検証した。超過死亡推定では、Serfling 回帰手法から推定したベースラインより高い部分を超過死亡数/率とし、generalized logistic growth model を用いて、超過死亡数予測を行った。予測期間は4週間とした。

メキシコの、2020年の新型コロナウイルス感染症と相関する全死因による超過死亡率及び超過死亡数は、それぞれ、26.10(/10000人)、333538人と推定された。男性における超過死亡率は、33.99(/10000人)と推定され、これは女性(18.53(/10000人))の約2倍であ

[ここに入力]

った。メキシコシティにおける超過死亡率は、63.54(/10000人)と最も高かった。他の地域全体では38.64(/10000人)と推定された。

全体の超過死亡数のうち、新型コロナウイルス感染症を直接死因とする割合はわずか38.64%であった。今後4週間における超過死亡数の予測は、最大61610人となった。Tweet数は、超過死亡数と有意に相関していることも判明した。

新型コロナウイルスの汎世界的流行（パンデミック）は、メキシコにも甚大な健康被害をもたらしており、全死因による超過死亡数は333538人と推定された一方で、新型コロナウイルス感染症を直接死因とする割合は38.64%に留まった。これは、検査能力が低く、未報告の、新型コロナウイルス感染症を死因とする方が多いのか、新型コロナウイルス感染症流行期間中に、他の死因の患者が増大したことを示唆する。数理モデルを用いた今後4週間の超過死亡数推定研究からは、2021年1月に、61610人の超過死亡数が生じたことが示唆された。

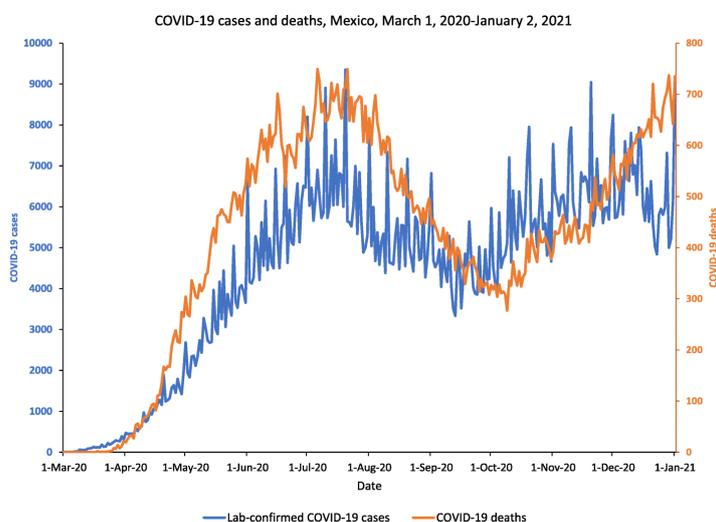
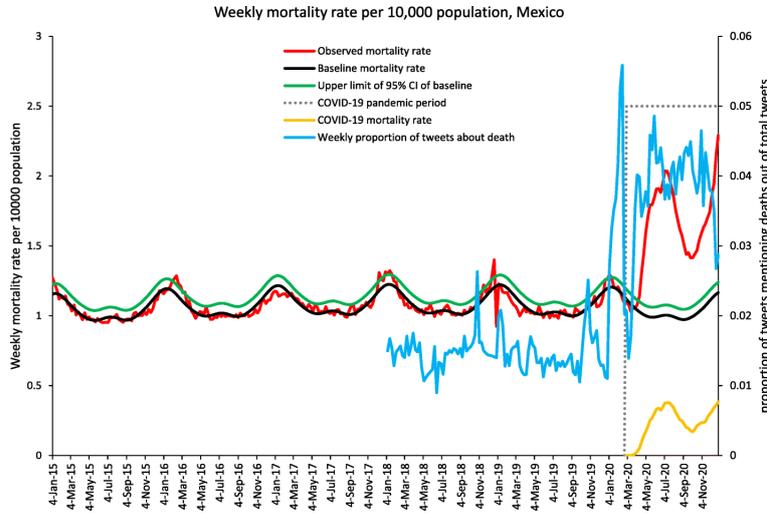


図5. メキシコにおける2020年3月1日から2021年1月2日の期間における、日別の新型コロナウイルス感染症確定患者数及び死者数

	All-cause excess death rate per 10,000 population	Rate ratio*	Total number of all-cause excess deaths	Deaths due to COVID-19 (% of total number of all-cause excess deaths)
Mexico	18.23	1.56	235,044	98,340 (41.84%)
Mexico City	16.78	1.78	36,551	11,613 (31.77%)
Mexico excluding Mexico City	18.47	1.54	198,724	86,727 (43.64%)
Male, Mexico	23.90	1.64	150,741	62,582 (41.52%)
Female, Mexico	12.81	1.47	84,368	35,758 (42.38%)

表1. 新型コロナウイルス感染症流行期間中（2020年3月1日-2020年11月14日）における、全死因による超過死亡率（/10000人）

図6.
メキシコにおける、2015年—2020年の、死亡率(/10000人)



赤線：週別の全死因の死亡率
 黄色：新型コロナウイルス感染症の死亡率
 黒の点線で囲まれた区間：新型コロナウイルス感染症流行期間中
 黒線：Serfling モデルによるベースラインモデル
 緑線：Serfling モデルによるベースラインモデルの95%信頼区間上限
 青線：週別の、死に関する Tweet 数
 超過死亡率は、赤線と黒線、赤線と緑線で囲まれた領域で示される。

Reference:

[1] Chowell G, Dahal S, Bono R, Mizumoto K.: Harnessing testing strategies and public health measures to avert COVID-19 outbreaks during ocean cruises. medRxiv. Sci Rep. 2021 Jul 29;11(1):15482. doi: 10.1038/s41598-021-95032-4.

[2] Dahal S, Banda JM, Bento AI, Mizumoto K, Chowell G.: Characterizing all-cause excess mortality patterns during COVID-19 pandemic in Mexico. BMC Infect Dis. 2021;21:432. (doi:10.1186/s12879-021-06122-7)

[3] Undurraga EA, Chowell G, Mizumoto K.: Case fatality risk by age from COVID-19 in a high testing setting in Latin America: Chile, March-May, 2020. Infect Dis Poverty. 2021; 10(1):11. (doi:10.1186/s40249-020-00785-1)

【今後の展開見込み】【社会への波及効果】

- 研究者らは、沖縄県新型コロナウイルス感染症に係る疫学統計解析委員会でもあり、沖縄県から、流行規模を最小化する検査体系の在り方についての助言を求められ、繰り返しの一斉検査が被害規模を縮小することを、実際に沖縄県に還元している。
- 本研究では、簡単にするため、准閉鎖空間であるクルーズ船を対象にしたが、本研究の枠組みは、その他の事例にも応用できる可能性が高く、社会的意義は非常に高い。

5-2 国際連携の成果

- 設定が単純なクルーズ船をまず対象にする着想は、日本側研究代表及び米国側研究代表者がクルーズ船を対象にした以下の共同研究[i][ii]を実施したことに起因する。
- 繰り返し一斉検査が流行規模に与える影響が大きいこと、また PCR 検査の感度、ウイルス排出量の時間依存性の設定などは、日本側研究代表者の先行研究によるところが

[ここに入力]

大きい。

- 一方で、[1]に用いた、その専門性の高さから修術に時間がかかる個人ベースモデルの履行は、米国側研究代表者が担当しており、これは米国側と国際連携したからこそ、より実世界に関連するパラメータ設定を汲み込んだモデル研究が実施できており、優れた研究成果を得られたと言える。

[i]Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G:Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill.2020;25(10).doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.

[ii]Mizumoto K, Chowell G: Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. Infect Dis Model.2020;5:264-270. doi: 10.1016/j.idm.2020.02.003

6. 本研究調査に関連したワークショップ等の開催、主な口頭発表・論文発表・その他成果物（例：提言書、マニュアル、プログラム、特許）、受賞等（5件まで）

発表/ 論文/ 成果 物等	・主催したワークショップ、セミナーなど:名称、開催日 ・口頭発表:発表者名、タイトル、会議名 ・論文: 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・その他成果物(例:提言書、マニュアル、プログラム、特許)、 ・メディア
論文	Undurraga EA, Chowell G, Mizumoto K.: Case fatality risk by age from COVID-19 in a high testing setting in Latin America: Chile, March-May, 2020. Infect Dis Poverty. 2021; 10(1):11. (doi:10.1186/s40249-020-00785-1)
論文	Dahal S, Banda JM, Bento AI, Mizumoto K, Chowell G.: Characterizing all-cause excess mortality patterns during COVID-19 pandemic in Mexico. BMC Infect Dis. 2021;21:432. (doi:10.1186/s12879-021-06122-7)

[ここに入力]

Attachment to be posted on HP

International Urgent Collaborative Projects Regarding the Coronavirus Disease (COVID-19) within the J-RAPID Program

1. Title of the Project : ” Modeling the effect of comprehensive interventions including several rapid diagnostic tests on COVID-19 transmission

2. Research/Investigation Period : 2020.7 ~ 2021.3

3. Main Investigators :

Japanese Team (up to 6 people including Principal Investigator)

	Name	Title	Affiliation	Project role
Principal Investigator	Kenji Mizumoto	Project Assistant Professor	Kyoto University	PI
Collaborator	Ryosuke Omori	Associate Professor	Hokkaido University	Co-PI
Collaborator	Yoshihiro Takayama	Deputy Director	Okinawa Prefectural Chubu Hospital	Co-PI
Collaborator	Ryota Matsuyama	Assistant Professor	Hiroshima University	Co-PI
Total Number of participating researchers in the project:4				

Counterpart Team (up to 6 people including Principal Investigator)

	Name	Title	Affiliation	Project role
Principal Investigator	Gerardo Chowell	Professor	Georgia State University	PI
Collaborator	Giulia Pedrielli	Assistant Professor	Arizona State University	Co-PI
Collaborator	Kasim Candan	Professor	Arizona State University	Co-PI
Collaborator	Maria Luisa Sapino	Professor	Arizona State University	Co-PI
Total Number of participating researchers in the project:4				

4. Objectives and Challenges

In this proposal, we aim to

1. Guide optimal combination of several tests against COVID-19.
2. Guide intervention efforts, such as isolation of infectious individuals, quarantining of suspected contacts, and minimizing contact rates without a complete lock down.

In object 1), we examine a) time-dependent sensitivity and specificity of the tests, and b) targeted populations.

[ここに入力]

5. Results of the research/survey activities

5-1. Results of joint research. Expected future development, ripple effect on society

Focusing on the cruise industry, we revealed that PCR testing at embarkation and daily testing of all individuals aboard, together with other public health measures dramatically reduces the probability of onboard COVID-19 community spread. In contrast, relying only on PCR testing at embarkation would not be sufficient to avert outbreaks, even when implementing substantial levels of social distancing measures. Due to short study period and the severe delay of review process, some including above study are not accepted yet, we have successfully conducted four studies and published the two papers as of May 31, 2021.

The study idea and the methods are also applicable to other study settings.

5-2. Added Value from International collaborative work

In the study [1], the idea focusing on the cruise ship industry is originated from the previous studies conducted by the PIs of Japanese Team and counterpart team. After repeated discussions, parameters in the study [1], such as infectivity profile, sensitivity profile of the PCR test, time from infection to peak PCR test sensitivity were involved into the model.

Stochastic individual based model was implemented by the principal investigator in the counterpart team.

[1] Chowell G, Dahal S, Bono R, Mizumoto K. : Harnessing testing strategies and public health measures to avert COVID-19 outbreaks during ocean cruises. medRxiv. Sci Rep. 2021 Jul 29;11(1):15482. doi: 10.1038/s41598-021-95032-4.

6. Organized workshops/seminars, presentations, papers and other deliverables

	<ul style="list-style-type: none">• Organized workshop/seminar: Title, date• Presentation: Presenters, title, conference• Papers : Authors, title, journals, vol, page, publish year• Other deliverables:• Media
	Undurraga EA, Chowell G, Mizumoto K. : Case fatality risk by age from COVID-19 in a high testing setting in Latin America: Chile, March-May, 2020. Infect Dis Poverty. 2021; 10(1):11. (doi:10.1186/s40249-020-00785-1)
	Dahal S, Banda JM, Bento AI, Mizumoto K, Chowell G. : Characterizing all-cause excess mortality patterns during COVID-19 pandemic in Mexico. BMC Infect Dis. 2021;21:432. (doi:10.1186/s12879-021-06122-7)