

# COVID-19 について (rev.2)

Minato NAKAZAWA, Ph.D.  
<[minato-nakazawa@umin.net](mailto:minato-nakazawa@umin.net)>

2020 年 4 月 10 日

<http://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html>

まとめ資料(出典は上記 web ページ参照)

注:(私見)とあるスライドは根拠不十分です

# 病原体について

(Lai C-C et al. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>)

- COVID-19 の病原体はヒトを宿主とする 7 番目のコロナウイルス SARS-CoV-2
  - 4 つは風邪のウイルス
  - 残り 3 つが SARS-CoV, MERS-CoV と, いま流行中の SARS-CoV-2 (当初は 2019-nCoV と呼ばれていた)。SARS-CoV と SARS-CoV-2 のゲノムは 80 % 同じ。コウモリの CoV には SARS-CoV-2 とほぼ同じゲノムをもつウイルスあり
    - SARS-CoV はコウモリ→他の動物→ヒト→ヒト
    - MERS-CoV はヒトコブラクダ→ヒト→ヒト
    - SARS-CoV-2 はコウモリ(→他の動物?)→ヒト→ヒト
- SARS-CoV-2 の特徴
  - 潜伏期が中央値 5 日と長い
  - 発症間隔の中央値は 4 日→潜伏期にも感染力がある→感染者追跡が難しい
  - 感染者の 8 割は無症状か軽症, 2 割が重症化
  - 重症化や死亡のリスクは年齢によって異なる。高齢者や持病がある人は死亡リスクが高いが, 若者で持病がなくても重症化したり死亡する人は少なくない(1 月 24 日の Lancet の論文で既知。当初多くの間違っただけ的印象をもたらすメッセージがメディアを流れた)
  - 入院後の経過も退院か死亡までに 20 日かかる
  - ワクチンも治療薬もないので, 重症化すると人工呼吸器や人工心肺で延命しつつ全身管理が必要→その国や地方の医療水準や医療体制によって死亡のリスクが大きく異なる

# 病原性について

- 致命割合 (CFR: Case Fatality Ratio または Risk): 確定診断がついた患者のうち, その感染が死因となって死に至る割合。
  - SARS は 10 %, MERS は 35 %, スペインかぜは 3 %, アジアかぜは 0.5 %
  - 誤解されているが季節性インフルエンザの確定診断がついた患者数 (推定値) は日本では年間 1000 万人, 直接の死者は 2000-3000 人なので, CFR は 0.02-0.03 % (分子を関連死も考慮して推定した超過死亡 1 万人で考える 0.1 % は誤り。インフルエンザに罹ったら 1000 人に 1 人亡くなるとしたら, もっと真剣に対策しているはず)
  - COVID-19 は 1-10 % (季節性インフルエンザより 2 桁大きい)
    - 幅があるのは検査体制と医療体制と感染者の年齢分布が国によって違うため。
    - 韓国やドイツのように広範囲に検査して軽症の感染者も確定診断がつけば低くなる (韓国のように 20 代の感染者が多いと, より低く見える)
    - イタリアやフランスのように医療体制が整備されていないか許容量を超えるほど患者が急激に増える (これを「オーバーシュート」と呼ぶ) と高くなる (イタリアは高齢者の感染が多かったので余計に)
- COVID-19 は上述の理由で CFR が検査依存であり, 無症状でも感染力があることから, 検査体制が既知な中国のデータで, CFR が 3-6 % だったことと検査で見つかった感染者が全感染者の 1 割程度と考えられたことから, **感染致命リスク (IFR: Infection Fatality Risk) が 0.3-0.6 % と推定 (Nishiura 2020)。**
  - おそらく季節性インフルエンザの IFR は 0.005-0.01 % 程度

# 病原性 (CFR) の年齢差

2020年2月11日までの中国本土のCOVID-19による年齢別CFR

<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>

	確定患者	死亡数	CFR(%)
0-9歳	416	0	0
10-19歳	549	1	0.2
20-29歳	3619	7	0.2
30-39歳	7600	18	0.2
40-49歳	8571	38	0.4
50-59歳	10008	130	1.3
60-69歳	8583	309	3.6
70-79歳	3918	312	8.0
80歳以上	1408	208	14.8
全年齢	44672	1023	2.3

- 2009年インフルエンザによる年齢別CFR
  - 日本の厚労省データ ( <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100608-03.pdf> )
    - 0-4歳 0.0007%
    - 5-9歳 0.0003%
    - 10-14歳 0.0001%
    - 15-19歳 0.0001%
    - 20-29歳 0.0005%
    - 30-39歳 0.0009%
    - 40-49歳 0.0031%
    - 50-59歳 0.0066%
    - 60-69歳 0.0147%
    - 70歳以上 0.0282%
  - ニューヨーク市 H1N1pdm ( <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011677> )
    - 0-17歳 0.0008-0.0012%
    - 18-64歳 0.0081-0.0132%
    - 65歳以上 0.0094-0.0147%

# 年齢以外の重症化因子

(Zhou F et al. 2020, Lancet, 2020Mar11)

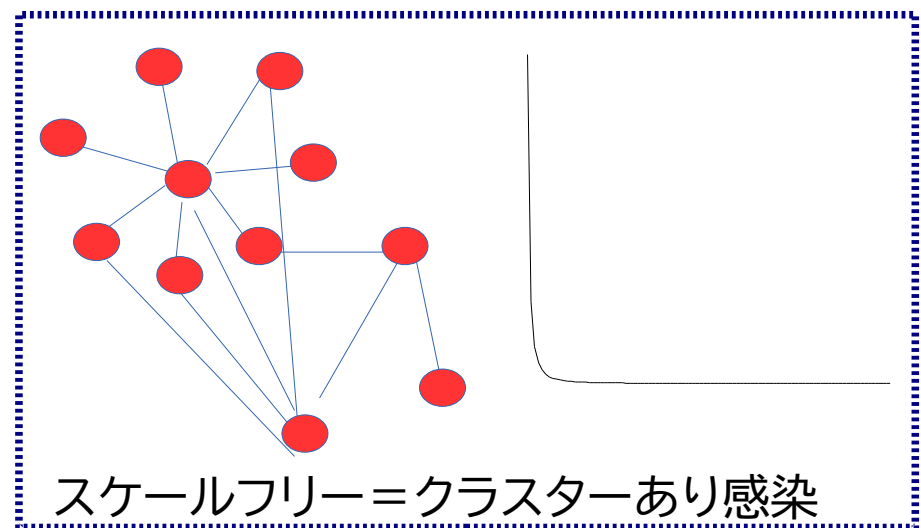
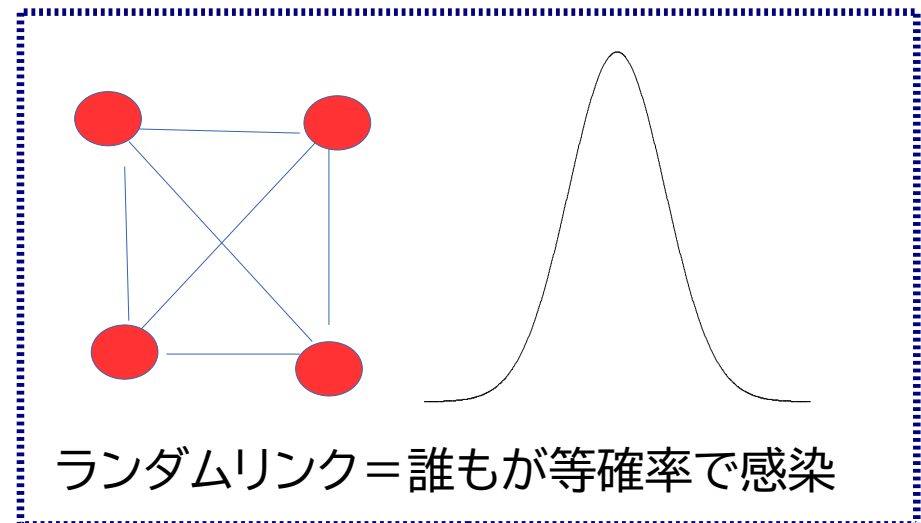
- 武漢の2つの病院を2020年1月31日までに退院したか死亡した、18歳以上の患者191人(137人は退院, 54人は死亡。発症から入院までの平均日数はどちらも11日)についての後向きコホート研究(症例対照?)
- ロジスティック回帰分析の結果, 死亡リスクを上げた要因は以下
  - 年齢(1歳上がるごとに1.1倍)
  - 入院時のSOFAスコア(臓器障害の程度を示す指標で, 敗血症の診断に用いられる)が高いこと(オッズ比5.65, 95% CI [2.61, 12.23])
  - d-dimerが $1\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えること( $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下をリファレンスグループとしてオッズ比18.42, 95% CI [2.64, 128.55])
- もう1つの結果として, 退院した人たちについては, 発症からのウイルス排出期間の中央値が20日(四分位範囲が17-24日)で, 最短8日, 最長37日だったが, 死亡した人たちは亡くなるまでウイルスが検出され続けた

# 感染力

- 感染力の指標は再生産数 (R: Reproduction Number)。一人の患者が、治癒するまでの間、平均して何人に二次感染させるかという数字
  - 流行当初、誰も免疫をもっていない集団(全員が感受性)のところに1人患者が入ったときの再生産数を基本再生産数( $R_0$ )という
  - 流行が進んで免疫がついたヒトが増えたり、ワクチンを打ったりした後の再生産数を実効再生産数( $R_t$ )という
- $R < 1$  になれば流行は自然に終息する
- SARS の  $R_0$  は約3だが病院や飛行機内での集団感染が多く(超拡散 [super-spreading] イベントがあつて)分散が大きい。MERS の  $R_0$  は院内感染を除き1未満 ([https://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/risk-assessment-august-2018.pdf](https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf))。
- スペインかぜの  $R_0$  はさまざまな推定値があるが2程度、季節性インフルエンザや2009年新型インフルエンザは1.1-1.5 (eg. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6670001/>)
- COVID-19 の  $R_0$  は1.4-2.5というのが武漢のデータに基づくWHOの当初推定(1月23日)。モデルや論文によって6.47 (Tang B et al. 2020)という高値もある。ただし分散がきわめて大きい (Voltz E et al. 2020; Grantz K, Metcalf CJE 2020; Nishiura H et al. 2020)。

# SARS-CoV-2 の感染経路と感染力(私見)

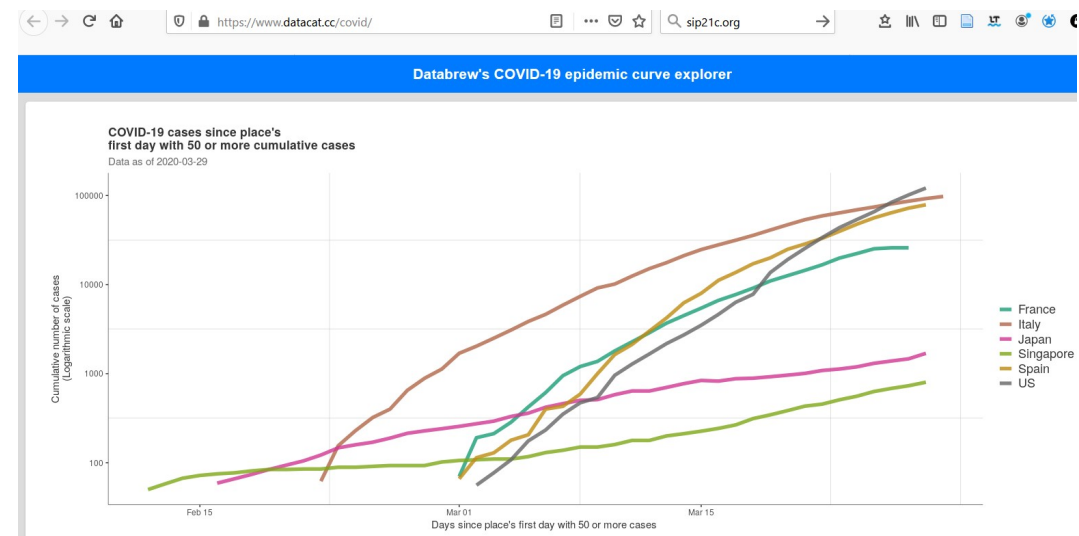
- ランダムリンクな感染経路(インフルエンザと同じ)
  - 飛沫感染: 2メートル以内の対面でのマスクなし会話で起こる
  - 接触感染: 飛沫や唾液がついた手や物を触ると起こる
  - 糞口感染: 便中にも排泄されるので用便後手を石鹸で洗わずにいろいろな物に触ると接触感染の元になる
- スケールフリーな感染経路→Rが過分散となる原因
  - マイクロ飛沫の滞留によるクラスター感染(NHK 動画参照  
<https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/protection/?tab=3>)
    - 密閉(換気の悪い空間)
    - 密集(人口密度が高い)
    - 密接な会話



# 日本で検査数が欧米より少ないのは感染者が少なかったから

- 前提: 検査が万能でないこと(感染していても偶々RNAがスワブに付かないと陰性になる), 早期発見しても重症化や死亡を防ぐための早期治療がないこと
- リアルタイム RT-PCR で確定診断をする3つの目的(Aは必須。リンクがだいたい追えていればBの方がCより有効。蔓延したらBは困難で, 保健所への負担が大きすぎる)
  - (A) 医師が診察した結果, 肺炎等の臨床所見から鑑別が必要と判定した場合→重症化した際の生命維持医療の必要性を考えて入院させ治療準備(WHO。日本も)
  - (B) 感染者からの積極的疫学調査により濃厚接触者について感染の有無を判定→隔離により感染を広げないため(WHO。欧米はもう無理。シンガポール, 台湾はできた。日本は最近までほぼできていたし継続中)
  - (C) 少しでも風邪様症状がある人も含めて広く検査(当初は偽陰性が多く効率悪い)→やはり隔離により感染を広げないため(韓国, ドイツ, 最近の米国も)

- 検査を絞っているから見かけ上感染者が少ないという説は誤り
  - 片対数グラフで3月中旬頃までの日ごとの感染者数の推移を見ると, 欧米と日本やシンガポールや台湾は傾きが異なる**直線**(いずれも指数関数的増加)  
<https://www.datacat.cc/covid/>
  - 検査されていない感染者が一定の割合でいるとしても傾きは変わらないので, 傾きが緩いのはRが小さいことを意味する





# 日本の感染者検出率推定値と有病割合

- <https://www.uni-goettingen.de/en/606540.html> からリンクされている論文(2020年4月2日発表)で, ゲッティンゲン大学フォルマー教授 (Prof. Sebastian Vollmer) が世界の感染者検出率について推定している
- 方法は以下の通り
  - 各国から報告されている COVID-19 による死者数は正しいと仮定(3月31日で日本は56人)
  - インペリグループが Lancet Infectious Diseases に発表した論文に掲載されている年齢別 IFR はユニバーサルに正しいと仮定
  - 各国の年齢別人口を国連のデータベースから得て, それで重み付けした年齢調整 IFR を計算(日本は1.60%)
  - 死者数をそれで割ると, 各国の2週間前の感染者数が推定できる(日本は3月17日に3490人)
  - 各国の確定患者数(日本は3月17日に878人)を推定感染者数で割ると, 感染者捕捉率(検出率)が得られる。
  - ラフな推定値だが, この方法だと, **3月17日時点での日本の検出率は約25%**となる(韓国49%, ノルウェー38%に次いで良い。ドイツ16%, デンマーク13%と続く。イタリア, フランス, 英国, 米国などはすべて5%未満)。
  - 検出率が変わらないとして3月31日の確定患者数(日本は1953人)を割れば, 3月31日の推定感染者数が得られる(日本は7762人)。それを人口で割ると有病割合が出る(日本は0.01%で, きわめて低い)。この方法で有病割合が3月31日時点で10%を超えたのはスペインとトルコ。ドイツは0.6%弱。
- ドイツの1つの市で500人の血液サンプルを分析した結果, 抗体陽性が約14%だったというMITの記事(<https://www.technologyreview.com/2020/04/09/999015/blood-tests-show-15-of-people-are-now-immune-to-covid-19-in-one-town-in-germany/>)が出たが, このデータが意味するのは, 未感染で感受性の人が86%残っていることであり, 現在の有病割合や検出率とは比較できない。

# タイプ B の検査を続けるためには Digital Contact Tracing が有効

- 感染者が増えたとき、タイプ B の検査が継続困難になるのは、手作業で積極的疫学調査をし、感染者の過去の行動を遡って調べ、濃厚接触者を見つけていくための保健所等のマンパワーが足りなくなるから。
- もし、簡単に濃厚接触者が見つければ、蔓延後でもタイプ C の検査よりタイプ B の検査の方が効果的に感染者を検出できるので、優先順位は高い。
- 解決策はスマホアプリなどで収集したビッグデータを使うこと (<https://www.cnbc.com/2020/03/27/coronavirus-surveillance-used-by-governments-to-fight-pandemic-privacy-concerns.html>)
  - 中国は北京五輪の頃から GPS トラッキングや街頭のカメラデータによる情報収集を強化してきたと言われている。Baidu の GPS データを使った移動量データがインペリグループ第 11 報で使われている
  - 韓国には強力な法律があり感染者のスマホの位置情報記録を抽出しアプリで見えるように公開している (4/9 のクローズアップ現代プラスでも紹介されていた)
  - シンガポールは Bluetooth を使って Trace Together というソフトがインストールされているスマホ同士が近接したスマホ个体と時間の情報 (位置情報なし) を 21 日間スマホ内に記録しておき、感染が判明した人のスマホの記録から同じソフトがインストールされたスマホ所持者のうちの濃厚接触者を見つけることができる
- Science に Oxford Univ の Fraser 教授のグループが発表した論文 (Ferretti et al., 2020) で、スマホアプリを利用した digital contact tracing をすれば、濃厚接触者が効率よく発見され、その人たちが隔離されればロックダウンしなくても感染を抑え込める理論的可能性と倫理的検討が示された

# 日本で欧米より感染者数増加が遅かった理由 (私見)

- ランダムリンクな感染は1人の感染者から0人か1人か2人, せいぜい3人くらいに起こる
  - 日本は元々文化的に対人距離が欧米より遠い(挨拶は握手とキスとハグではなく, お辞儀や会釈による)ことと, 清潔な水が潤沢に使え, 小さい頃から石鹸で手を洗う習慣が根付いているためと, 1月から手洗いは強くキャンペーンされたため, これがおそらく0か1の感染者が主
  - 欧米は1か2が主
- 小さな違いに見えるが  $R > 1$  だと感染は拡大する
- 欧米で Social Distancing として対人距離を2mなど提示しているのはこれを減らすため
- 実際にはスケールフリーなクラスター感染との混合分布
  - 2月25日に専門家会議の尾身先生と東北大・押谷先生のリーダーシップで設置されたクラスター対策班(北大・西浦先生がデータ解析の中心)は, クラスター感染が起こりやすい場の条件を見つければ, クラスター発生を予防できると考えた
    - 3つの「密」条件を発見
  - 3条件によるクラスター発生「予防」は日本だけ。大規模集会はWHOや欧米も同じ目的で抑制
- 3月10日頃まではランダムリンクな感染のRが低いこととクラスター対策が奏功して, 感染者数をある程度低く保っていた

# 3月末以降感染者が急増した理由(私見)

- 世界の感染症対策の基本はIHR2005。可能な限り交通や貿易の制約を最小にしつつ対策する。社会システムが交通や貿易に依存しているため全面鎖国は不可能
- 中国から入ってきた第1波は(北海道の流行曲線を見ればわかるように), クラスタ対策で何とか抑え込めた(suppressed)。だが3月末に感染者が急増した
- 3月上旬以降欧米から多数の感染者帰国(第2波)に起因する感染拡大が主な原因か
  - 東北大・押谷先生は, 第2波から「見えないクラスター」が発生しているのが, リンクが追えない感染者の急増の原因と想定→もはやクラスター対策の半分(積極的疫学調査と隔離)は不可能→ロックダウン(都市機能封鎖)準備?
  - 第2波のウイルスが変異していて感染力が強くなっている説(あまり考えられない)
  - しかし第2波からの感染がランダムリンクな感染であれば, 一時的には多数の感染者増が観察されるが, 日本ではその部分のRは低いので, 従来通りクラスター対策をすれば良い可能性(感染経路別のRの分布と移動を想定したモデルを作れば検証可)
- クラスタ対策における本質的な問題点
  - ライフライン以外のクラスター発生条件が揃う場所は, 営業自粛とか他の営業形態を考えることができるが(ただし, 生活保障は必要), 本質的にクラスター発生条件を回避できない業態(病院, 介護施設, デイサービス等)が存在する
    - 3月末の多くのクラスターはそれ→特別な工夫が必要(まだ正解不明)
  - 長期間の「自粛」は無理→政府の大規模な財政出動が必要
- 4月上旬, このままでは「オーバーシュート」が起こるので, 首相は4月7日に緊急事態宣言を7自治体を対象に発出し, 対人接触8割減(クラスター対策班の計算に基づく)を要請した

# 安全な学生生活のために

- 文部科学省通知 ([https://www.mext.go.jp/content/20200324-mxt\\_kouhou01-000004520\\_4.pdf](https://www.mext.go.jp/content/20200324-mxt_kouhou01-000004520_4.pdf))により、柔軟な講義スタイルが認められた。すべて遠隔での単位認定も可能
  - なるべく遠隔で受講する
  - 長期間続くのでPCやネットワーク環境を自宅に備えた方が良い
  - 遠隔受講がどうしても難しい場合は登校して受講しても良い。ただし以下の行動変容を確実に実践する
- 必要な行動変容
  - 他人に感染させないため
    - 少しでも具合が悪かったら外出しない、喋るときは常にマスク(無症状でも)
  - ランダムな感染(自分が飛沫感染や接触感染してしまうこと)を防ぐため
    - 頻回な手洗い, 他人と2メートル以上距離を置く, 対面での会話をしない
    - ※講義中私語は厳禁
  - クラスタ感染(集団感染)を防ぐため
    - 3つの密(密閉, 密集, 密接会話)が揃う状況が生じることを避ける
    - ※講義中ドアや窓は換気のため開けておく
    - (cf.) WHOの注意 <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-19.pdf>
- 誰でも感染するリスクがあるので、感染した人を差別しない

# いつまで続くのか＝最短でも1年以上 (4/20では状況は改善しない)

- ワクチンか治療薬が開発されて広く使われるようになるまで(究極の解決策)
  - 最短でも1年半から2年
  - ワクチンができない感染症も多いので、できる保証はない
- 集団免疫がつくまで
  - 2月15日にハーバード大学公衆衛生大学院の感染症疫学の Marc Lipsitch 教授が予測したように、1年で世界人口の40-70%が感染したら  $R_t < 1$  となって終息する
    - ただし、控えめに見て  $75 \text{億} \times 0.4 \times 0.003 = 900 \text{万人死亡}$
    - 医療的対処の許容量を超える「オーバーシュート」が各国で起こると IFR は上がるので、最悪の場合、 $75 \text{億} \times 0.7 \times 0.01 = 5250 \text{万人死亡}$
- 集団免疫がつかなくても感染者が一定レベル以下になるまで(完全終息ではない)
  - Imperial College の Neil Ferguson 教授が筆頭著者になっている Report No.9 では、1-3ヶ月の抑え込み(いくつかの行動抑制介入を組み合わせる、ロックダウンに近い戦略)を何度か繰り返すと、「オーバーシュート」を起こさず1年半～2年くらい制御できる。このモデルはインフルエンザベースなので学校閉鎖の効果を見積もっているが、それでも学校閉鎖だけでは総感染者数を2%しか減らさない
  - 死者数を減らすための対人距離を空けるなどの緩和方策(Community Mitigation)はピークの時期を後ろにずらすので、しない場合の1年より長くなり、1年以上かかることはまず間違いない
  - かつ、この戦略では集団免疫はつかないので、収束後も行動変容は続ける必要あり