

これからの COVID-19 対策

中澤 港

神戸大学大学院保健学研究科／国際協力研究科

[<minato-nakazawa@people.kobe-u.ac.jp>](mailto:minato-nakazawa@people.kobe-u.ac.jp)

自己紹介

- 人類生態学、人口学、国際保健学が専門
- アジア・オセアニア地域で、LMIC の農村部に住み込んでフィールドワークをし、Human Population Survival の包括的理解を目指して、観察や聞き取りで得たデータ + 試料分析で得たデータをモデル分析
 - マラリア感染と行動防御の数理モデル
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6300\(1998\)10:6%3C781::aid-ajhb9%3E3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6300(1998)10:6%3C781::aid-ajhb9%3E3.0.co;2-w)
- 人類生態学のフレームワークでは
ヒト個体群 … 言語・社会組織・技術 … ⇔ 環境
- COVID-19 対策を人類生態学のフレームで見ると
 - Non-Pharmaceutical Interventions (NPIs) は主に言語と社会組織
 - ワクチンと治療薬は主に技術
- ただし、ワクチンと治療薬の製造・配布・貯蔵等に係わるロジスティクスには言語と社会組織も重要。Digital Contact Tracing (DCT) はNPIs だが技術が占める部分大きい

WHO の初報

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>

- 5 January 2020
- On 31 December 2019, the WHO China Country Office was informed of cases of pneumonia of unknown etiology (unknown cause) detected in Wuhan City, Hubei Province of China. As of 3 January 2020, a total of 44 patients with pneumonia of unknown etiology have been reported to WHO by the national authorities in China. Of the 44 cases reported, 11 are severely ill, while the remaining 33 patients are in stable condition. According to media reports, the concerned market in Wuhan was closed on 1 January 2020 for environmental sanitation and disinfection.
- The causal agent has not yet been identified or confirmed. On 1 January 2020, WHO requested further information from national authorities to assess the risk.
- National authorities report that all patients are isolated and receiving treatment in Wuhan medical institutions. The clinical signs and symptoms are mainly fever, with a few patients having difficulty in breathing, and chest radiographs showing invasive lesions of both lungs.
- According to the authorities, some patients were operating dealers or vendors in the Huanan Seafood market. Based on the preliminary information from the Chinese investigation team, no evidence of significant human-to-human transmission and no health care worker infections have been reported.

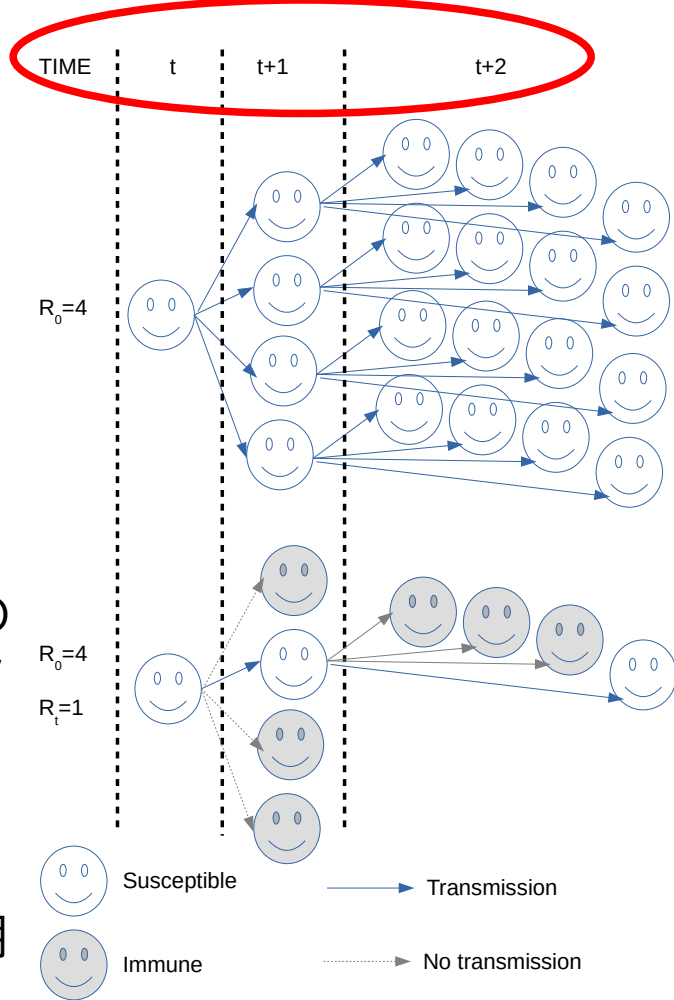
2020年1月の理解

- 2020年1月中旬頃
 - 中国保健当局やWHOは封じ込め可能と考えていた
 - 理論疫学者は感染確定報告数より実際の感染者は桁多いと推定
Imai N et al. 20200117
<https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-1-case-estimates-of-covid-19/>
Nishiura H et al. 20200122
<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/330>
- 2020年1月23-24日
 - WHOはPHEICを検討したが宣言せず
[https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
 - R_0 が1.4-2.5、CFRが2-3%
 - 既にタイ、日本、韓国、シンガポール、ベトナムで感染報告
 - 中国以外での持続的な人から人への感染未確認

集団免疫と基本再生産数 (R_0), 実行再生産数 (R_t)

- 集団中の免疫のヒトと感受性のあるヒトの相対的な割合が、感染がコミュニティ内で持続するか消滅するかを決定
- 集団中のかなりの割合が免疫あるとき(集団免疫が成立した状態), 感染したヒトは、そうでないときより病原体を広げにくい
- R_0 (基本再生産数)は集団全員が感受性のあるとき発端患者から平均何人の二次感染を起こすか(右表参照)
 - $R_0 < 1$ なら, 再度外部からの再感染が起こらない限り, アウトブレイクは終息
- R_t (実効再生産数)は, アウトブレイクが進行して, 免疫あるヒトと感受性のあるヒトの混在や, 社会的相互作用が起こったときに期待される再生産数(右図参照)

(注) TIME の単位は世代時間
 * R_0 とは別に、世代時間が短くても感染力高(例:オミクロン株)



疾患名	主な感染経路	R_0
麻疹	経気(エアロゾル)	15
百日咳	経気*, 飛沫	15
ジフテリア	唾液	6
天然痘	社会的接触	6
ポリオ	糞口	6
風疹	飛沫	6
おたふく風邪	飛沫	5
HIV/AIDS	性的接触	3
SARS	飛沫	3
エボラ	体液	2
スペインかぜ	飛沫	2
2009年パンデミックインフルエンザ	飛沫	1.5
COVID-19	経気, 飛沫	1.4-3?

注:平均 R_0 が同じでも, 分散が違えば抑制戦略の有効性は異なる

* <https://doi.org/10.1093/infdis/jis443>

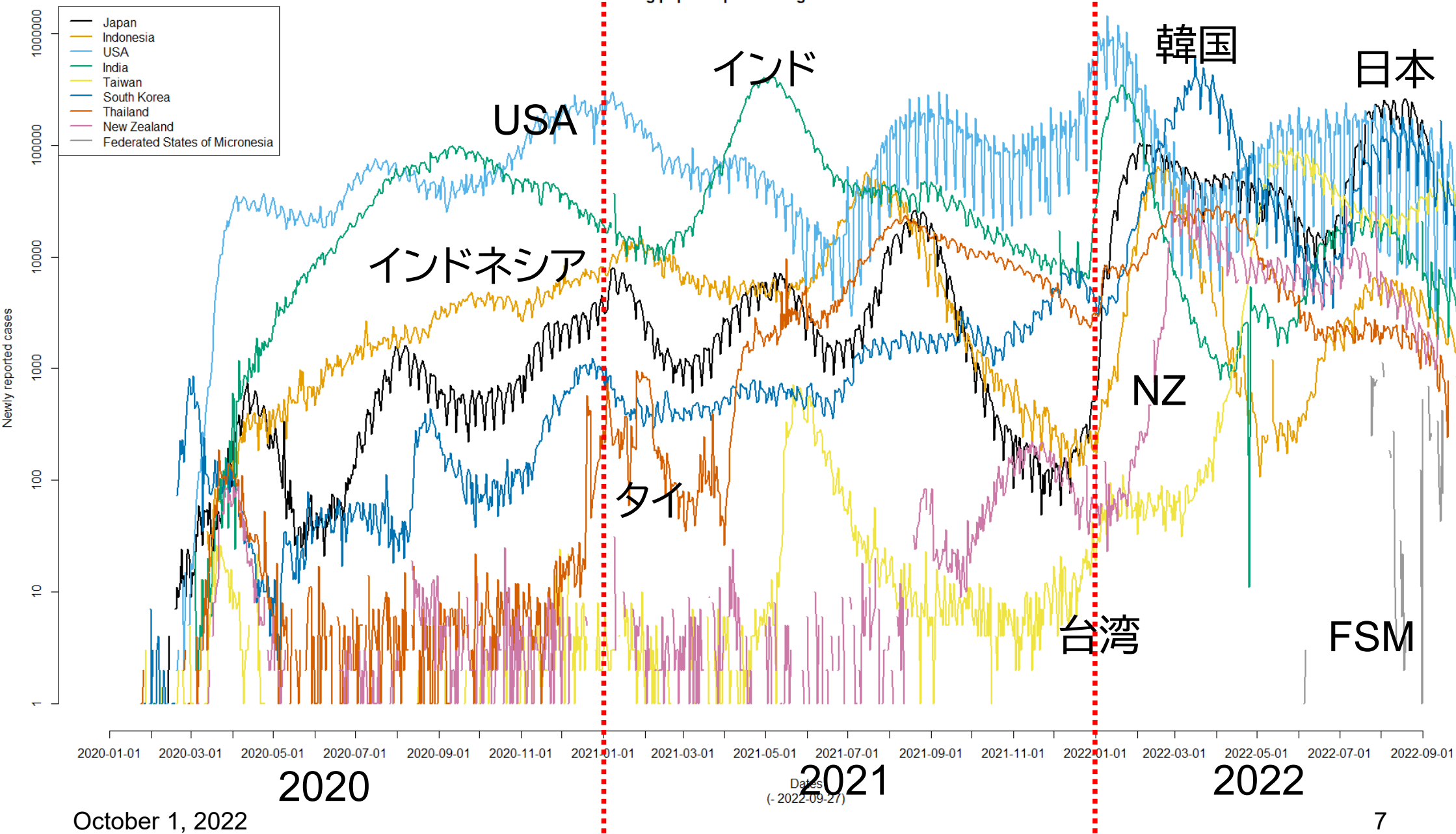
R0 が 1.4-2.5、CFR が 2-3% の意味

- ス페인かぜ並
- 何も対策せず、世界人口の 1/5 が感染し、そのうち 2% が死に至ると、14 億人が感染し死者 2800 万人(何度も罹ることは考慮しないでも)
 - 日本で同じ割合でラフに計算すると $12000 \times 0.2 \times 0.02 \sim 48$ 万人死亡する可能性
- 季節性インフルエンザは CFR がこれより 2 桁小さい → USA のデータでみると
 - H1N1-flu/2009pdm (季節性並 CFR) の 1 年間累積感染者数は 6100 万人、死者数が 12470 人
 - COVID-19 は 2020 年中の累積感染者数は 2022 万人、死者数は約 35 万人
- 実際は 2022 年 9 月 29 日までの世界の累積感染確定報告数は 6.14 億人、累積死者数は 652 万人 (→累積の CFR が約 1%)。ただし終息の見込みはなく今後も増え続ける。以下の複合帰結
 - NPIs と総称される対策(ただし**感染の半分近くが発症前に起こっている**ことから、検査と隔離だけでは感染拡大を止められず)により $R_t \ll R_0$ となり、ワクチンや治療薬の早期開発により CFR が 1 桁小さくなったこと
 - **潜伏期間 > 発症間隔**は <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ijid.2020.02.060>で初報
 - NPIs やワクチンが徹底できなかつたために根絶できなかつたこと
 - 感染やワクチンによる獲得免疫が半年も保たないことや変異株のため、何度も罹ること
 - 変異株には従来のワクチンや中和抗体薬の有効性が低下する場合があること
 - 変異株の世代時間短縮(オミクロン株では世代時間が短すぎ、NZ や台湾のように接触追跡と検査と隔離を徹底しても一時的な国内制圧すらできなくなった)
 - 急に重症者が増えると医療崩壊し CFR が上昇すること
→他の死因による死亡も増加 → 平均寿命短縮

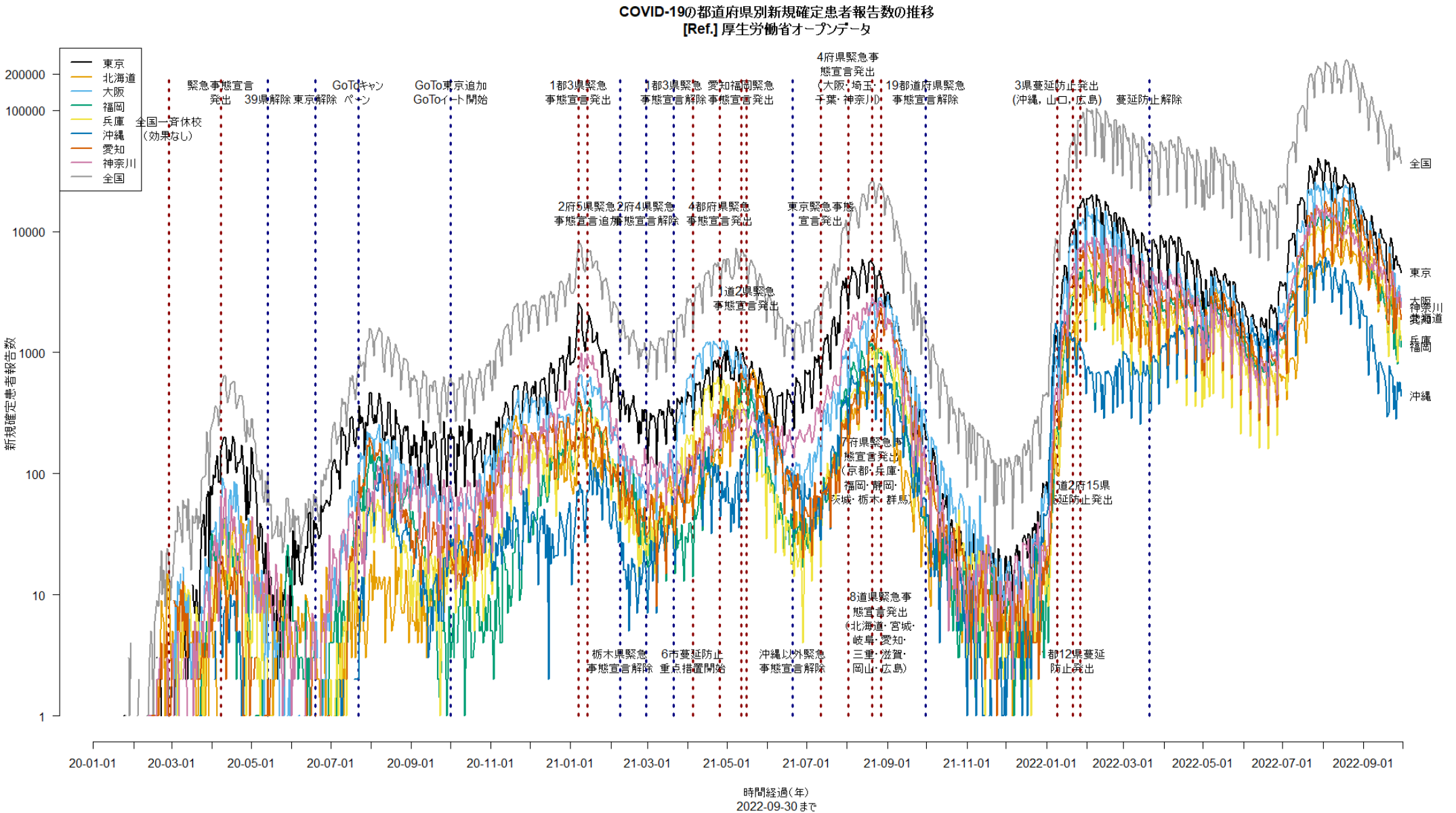
世界の新規感染確定報告数の推移

Newly reported cases of COVID-19

[Ref.] Guidotti E, Ardia D (2020) COVID-19 Data Hub.
Working paper <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.11649.81763>



日本の新規感染確定報告数の推移

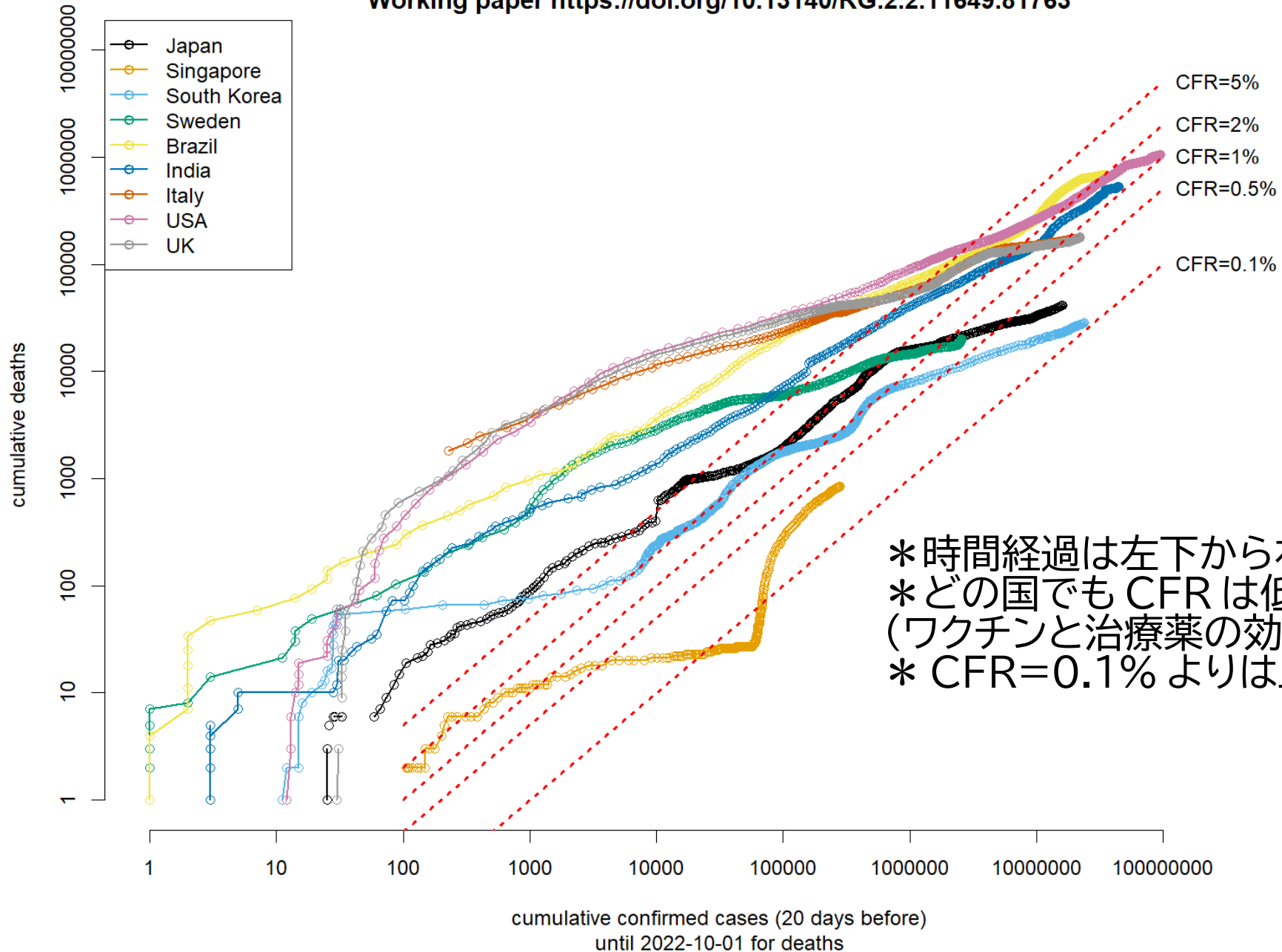


Roughly estimating CFR of COVID-19

Relationship between trajectories of cumulated cases and deaths by COVID-19

[Ref.] Guidotti E, Ardia D (2020) COVID-19 Data Hub.

Working paper <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.11649.81763>

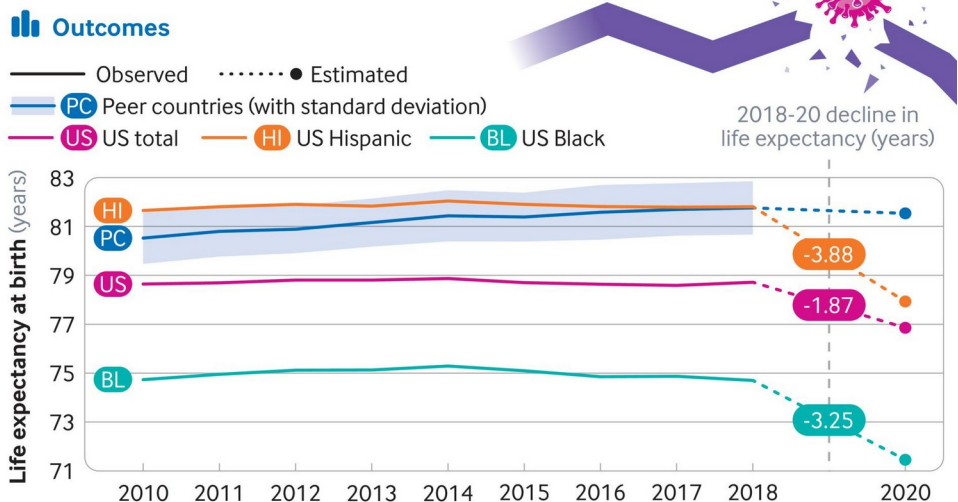


ありうるシナリオ

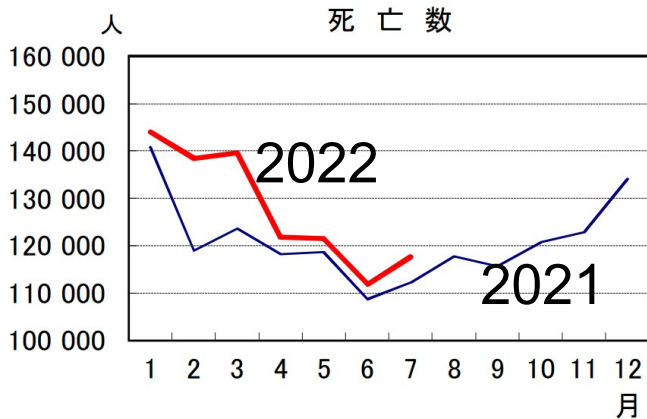
- パンデミック後についての最初の予測論文は、Marc Lipstichグループが Science に2020年4月に発表した、Kissler SM et al. "Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period"
 - <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
 - 2022年までは social distancing を続ける必要があり、2024年まで監視する必要がある
 - いったんパンデミックが終息しても再燃する
- Lavine JSらの数年掛けて子供の常在疾患に変わっていくシナリオ(Science, 2021年1月12日)
 - <https://doi.org/10.1126/science.abe6522>
 - 免疫喪失や変異株の読みが甘いかも
- Kofman Aらの4つのシナリオ(JAMA, 2021年7月8日)
 - <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11042>
 - 4つのありうる「ゲーム終了」シナリオ(根絶[eradication], 排除[elimination], 共存[cohabitation], 大炎上[conflagration])
 - **根絶**:天然痘のようにヒトだけを宿主とする感染症で良いワクチンがあれば可能だが、COVID-19は人獣共通で変異もするのでまず不可能
 - **排除**:台湾やNZは2021年まではできていたが、全世界同時でないと海外から再流入して再燃
 - **共存**:ワクチンによる免疫が重症化を防ぎ、伝播を阻害し、強力な変異株の出現に対抗できれば、**人類が耐容可能な低いレベルの常在**が、現在のパンデミックを置き換える。少なくとも数年間の定期的なブースター接種は必要
 - **大炎上**:アクセスの制約や忌避によりワクチン接種が低いままだったり十分な免疫がつかない人が多いと、SARS-CoV-2の世界的流行が継続。感染後免疫やワクチン由来の免疫に適応した新しい変異株が出現し続け、新変異株が免疫を突破して感染し伝播し、**中程度のSARS-CoV-2感染が常在**→毎年、人口の0.01-0.05%がCOVID-19で死亡し続け、関連死も含めた超過死亡はその倍以上という状況になる
- 欧米は「共存」シナリオを目指しているが、現状は「大炎上」の方に近そう(程度の問題)
 - ウイルス自体の弱毒化変異や特効薬によりCFRがもう1桁下がって季節性インフルエンザ並みになれば、2022年現状レベルの中程度の常在でも「共存」可能かもしれないが、強毒変異株の出現リスクは残存

平均寿命短縮

- 平均寿命は、欧米諸国では2020年に1-3年短縮、東アジア諸国は2020年は延伸、2021年には短縮
- Woolf SH et al. (BMJ, 20210524) ↓ 図
 - <https://doi.org/10.1136/bmj.n1343>
- 日本の簡易生命表 (20220729) → 図
 - <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life21/dl/life18-04.pdf>
- 日本の人口動態統計速報 (20220927) ↓ ↓ 図
 - <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/s2022/dl/202207.pdf>

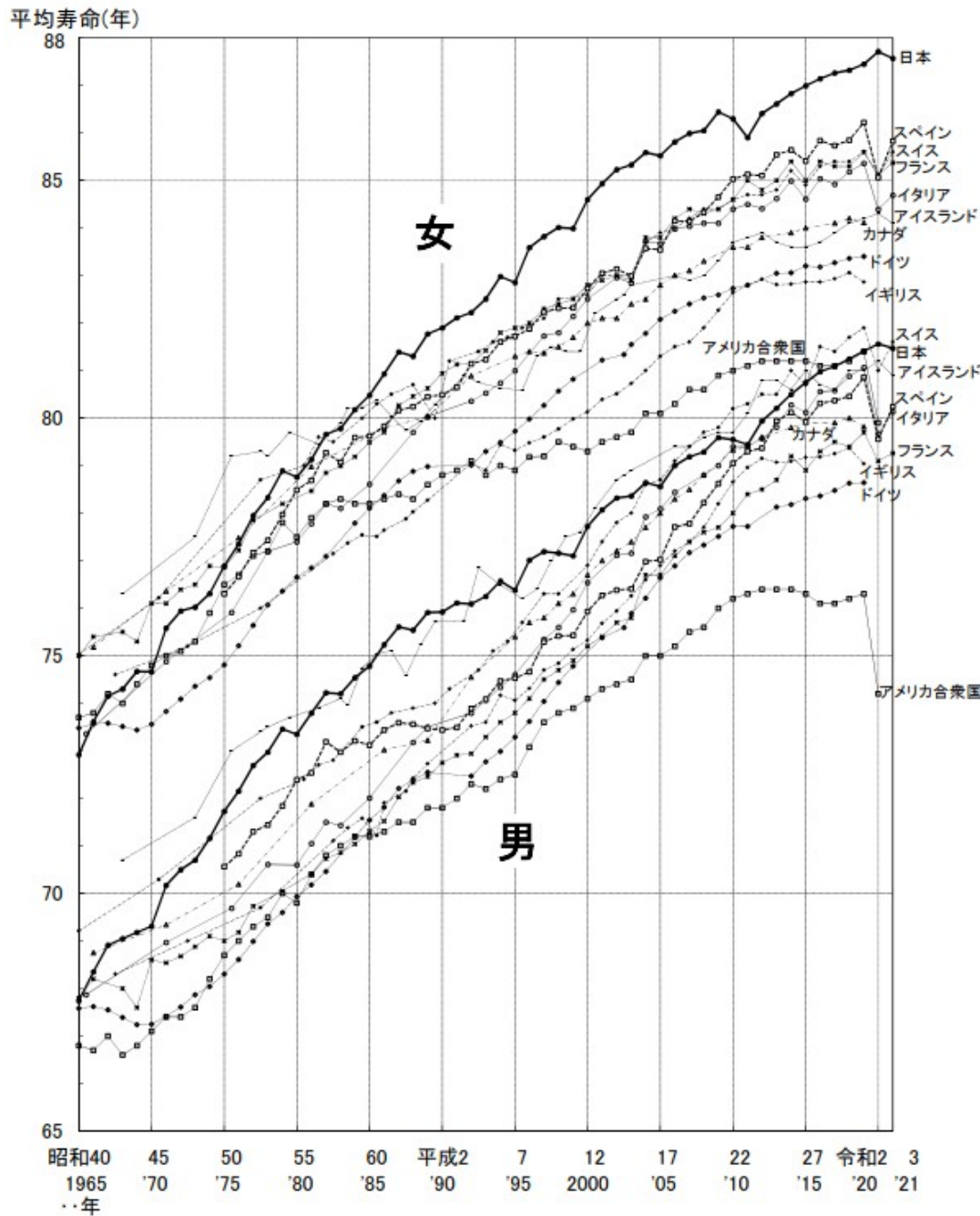


2月と3月に増えた死因はCOVID-19の他には、心疾患、呼吸器疾患、老衰、不慮の事故



October 1, 2022

図4 主な国の平均寿命の年次推移 -1965~2021年-



資料：国連「Demographic Yearbook」等

注：1) 1971年以前の日本は、沖縄県を除く数値である。
2) 1990年以前のドイツは、旧西ドイツの数値である。

終息は可能か

- 現在のところ欧米は "With Corona" を受容。日本も追随しそう。CFR がもう 1 桁下がれば季節性インフルエンザ同等になるので受容可能だろうが(「共存」、現状では **CFR はそこまで低くなく後遺症もあるので** 平均寿命や健康寿命は短縮。CFR が高い変異株が出現するリスクも残存
 - Rt をできるだけ低く抑えることで変異株出現リスクも抑えることができるはずなので、換気やマスク着用を含む NPIs には意味があり、欧米追随は不合理
- 人獣共通感染症なので、仮にいったん完全に終息させることができたとしても再燃リスクは残存
- いったん完全に終息させる(=根絶する)ことはできるか
 - 全世界同時に1ヶ月程度、厳格なロックダウンをすれば可能かもしれないが、社会インフラや人権意識からいって無理だろう(しかし CFR が1桁か2桁大きくなったらやるかも)
 - 聞き取りによる接触追跡はマンパワー不足から、Digital Contact Tracing (DCT) はアプリ普及率の低さとシステム設計の不備から破綻したが、仮に DCT 普及率が 100% 近くなれば、オミクロン株以前なら理論的には根絶が可能だったはず(2020年3月末に Science に掲載されたの Fraser グループの論文で示された)
 - <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>
 - オミクロン株では世代時間が短すぎるため、検査陽性→隔離と接触追跡では、隔離前に感染拡大してしまい DCT 無効?
 - 高感度な検査がどこでも即時実施できれば良いが、高感度な rRT-PCR は運搬と測定を含め数時間かかり、どこでも 10 分で結果が出る抗原検査は無症状患者の検出感度が低い(原理的に解決困難)
 - DCT アプリ普及 100% なら 2 日遡及 + 2 日再帰的前向き探索で該当端末に自動通知し、**検査前に隔離可能**にすれば感染拡大は防げるはず。ただしサーバ負荷が甚大
 - 現在の重症化と死亡を防ぐ筋注のワクチンではなく、上気道粘膜に免疫を付ける経鼻ワクチン(世界中で研究中)が実用化されて普及し Rt が 1 桁下がれば根絶できるかも