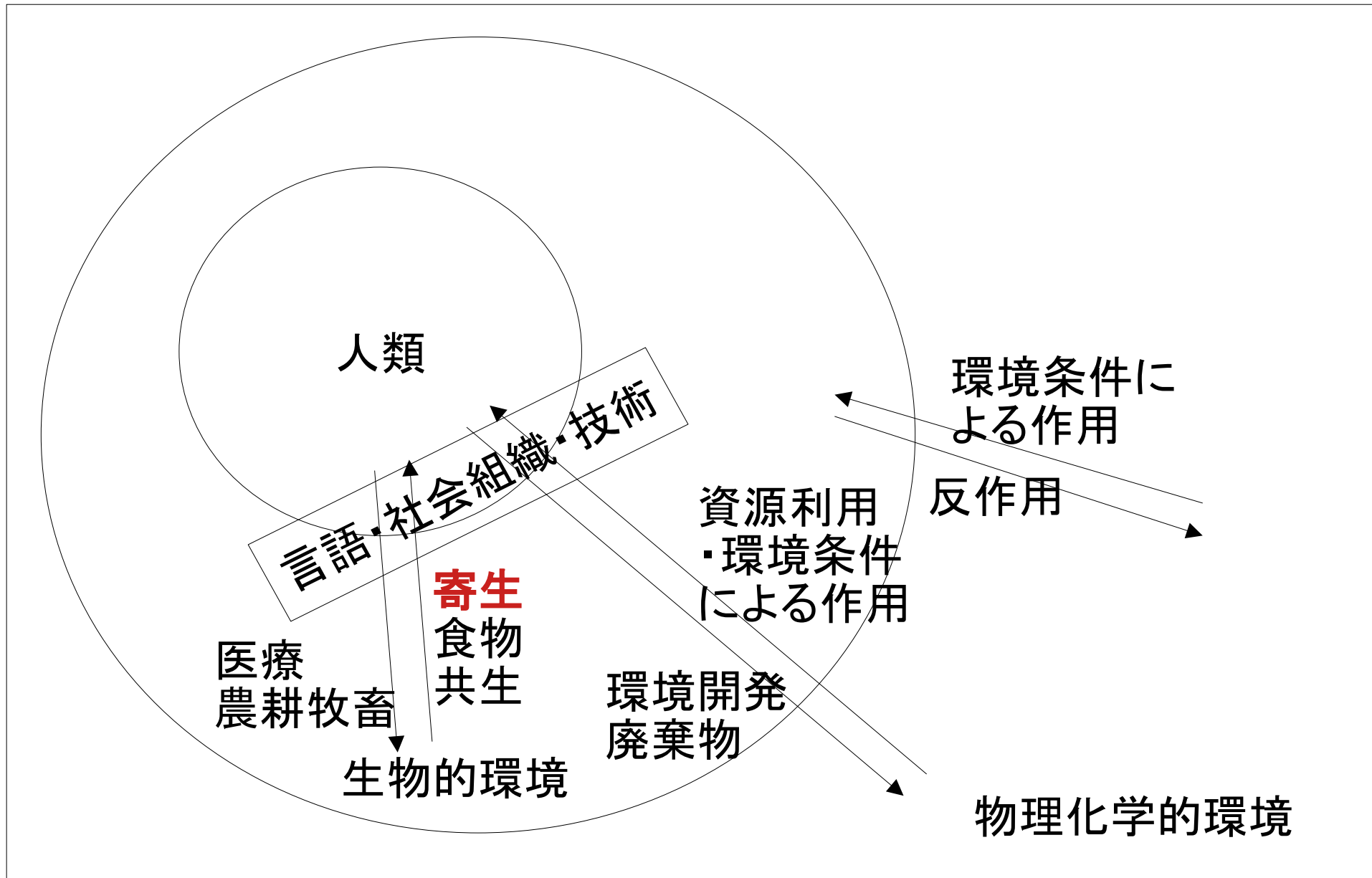


グローバル化と感染症 (神戸 GCP 基礎論)

神戸大学大学院保健学研究科
パブリックヘルス領域
国際保健学分野 教授 中澤 港
<minato-nakazawa@people.kobe-u.ac.jp>

人類と環境の相互作用



ヒトの感染症とは？

- 感染症は、**寄生体という生物的環境がヒトという宿主に与える作用の現れ**
- 生態学的な視点からみた「感染症」
 - 種間関係(被食捕食関係, 競争など)の中で, 共生関係(相利共生, 片利共生, 寄生)のうち, 寄生
 - ヒトの場合, 共生としては腸内細菌や農作物, 家畜など
 - 寄生体の生存と再生産は宿主の生命に依存
 - 宿主への依存度は寄生体により異なる
 - COVID-19 もその一つだが, 新興感染症は, それまで野生動物を宿主にしていた寄生体が, ヒトを宿主にするホストスイッチ現象が起こることで発生する。通常, 最初は強毒性
 - 生物なので**進化する**(宿主寄生体共進化)
 - マラリア常在地ではマラリア抵抗性遺伝子の頻度が高い
 - 地中海沿岸地方でサラセミア(地中海性貧血)が多い
 - サハラ以南のアフリカで鎌状赤血球貧血が多い
 - 低鉄血漿適応仮説: マラリア常在地では肝臓の貯蔵鉄と血清中の循環鉄の存在比が肝臓に偏り, 血漿中の鉄濃度が低く保たれているため, マラリア原虫が増殖しにくいという仮説。そういう形質をもつ宿主が生き残ったとする

ダーウィン医学

- Nesse RM, Williams GC (1998) Evolution and the origin of disease. *Scientific American*, 279(5): 86-93.

<http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/Nesse-EvolMed-SciAmer-1998.pdf>

- 病気は、進化的にみれば、以下5カテゴリーのどれかに分類されるという考え方
 - 痛み, 熱, 咳, 嘔吐, 不安のような, **気持ち悪い状態＝防御反応**
 - 細菌感染, ヘビやワニに噛まれることなど, **他の生物との利害の対立(感染症もその一つ)**
 - 環境の変化に対する適応の遅れ
 - 適応的利点とのトレードオフである遺伝的欠点
 - 進化の歴史的制約

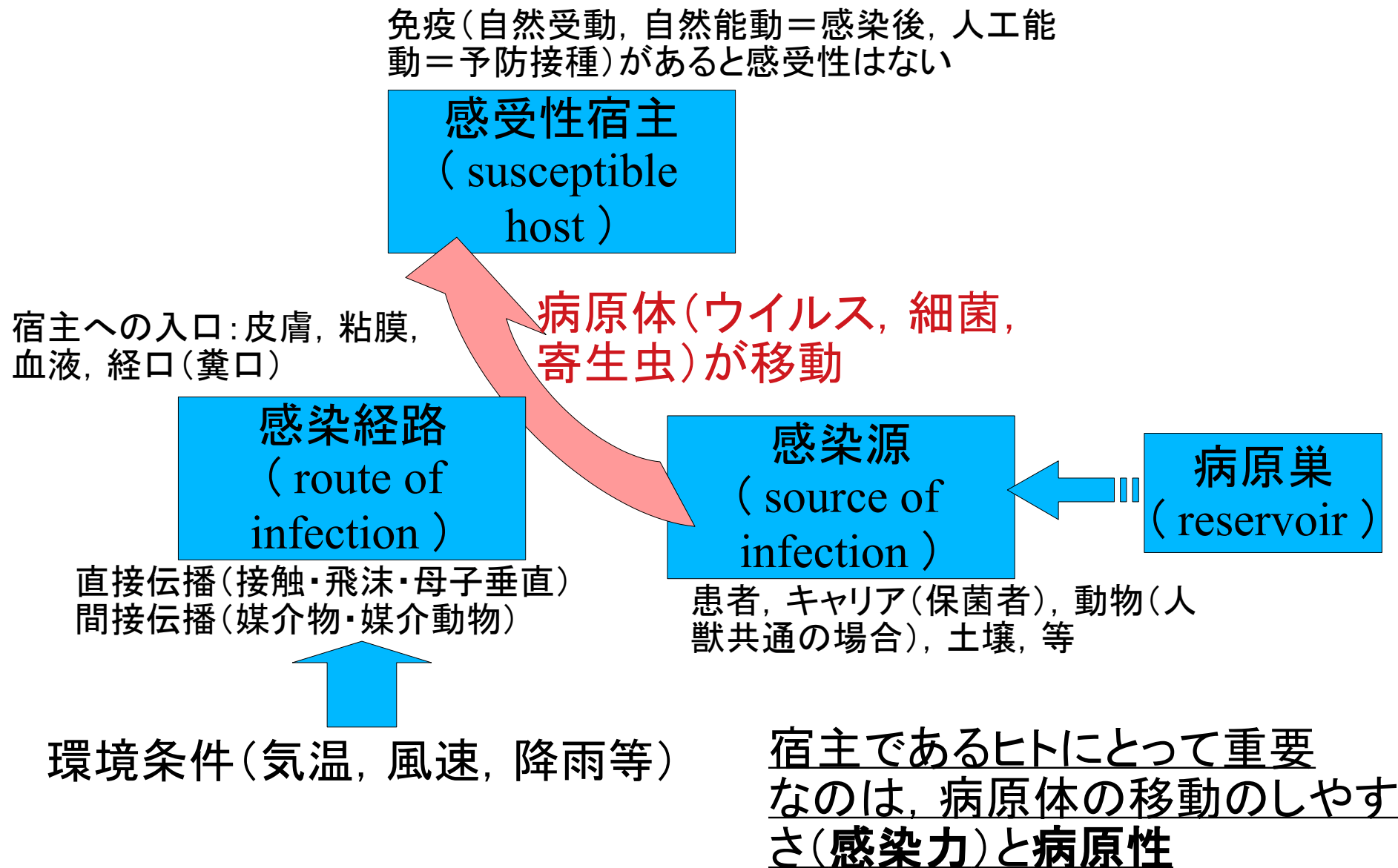
気持ち悪い状態＝防御反応

- 痛みや熱などの気持ち悪い状態は、病気や傷というよりも、そのように進化してきた防御反応
 - － 咳をすることで**気道に入ってきた外来異物(病原生物を含む)を排除**できる
 - － **痛みや痒み**のおかげで身体の不調がわかる(長時間鬱血が起こるような姿勢でいても痛みを感じないと、組織の壊死が起こりうる、**黄色ブドウ球菌等の感染による毛包炎の痛み**, **黄色ブドウ球菌や化膿連鎖球菌の感染による膿痂疹の痒み**)
 - － **熱**に弱い病原生物もいる(インフルエンザウイルス等)
 - － 慢性的な感染を受けている人は病原生物(**マラリア原虫**等)に鉄を与えないために鉄が肝臓に偏在し**低鉄血症**に見える
 - － 悪阻の吐き気のおかげでちょっとの毒物でも食べられなくなつて胎児の健康が守られる
 - － 臆病なグッピーの方がブラックバスに食べられにくかったということを考えれば、不安ももちろん適応的

他の生物との利害対立

- 単に生命における事実
- 他の生物もヒト以上の速度で進化(とくに世代時間が短い微生物)
→ 他の生物に対して完全な防御を進化させることはできない
- 風邪による鼻水や咳・くしゃみ→鼻腔に侵入したウイルス粒子を排除する防御反応
／周囲からみればウイルスが出てくる感染源／**ウイルスからみれば派手に咳が出るほど遠くまで拡散できる**
- ヒトは科学技術により抗生物質を発見→細菌感染からの治療に効果的→突然変異によって生き残った細菌株が増えると、その抗生物質は無効に→新しい抗生物質の開発と利用→**多剤耐性菌**出現
- 直接伝播する感染症では弱毒で宿主が動き回れる変異株が拡散しやすいため、流行末期には弱毒株が主になるのが普通(ペストや梅毒の流行事例)
- **強毒株の方が広まりやすいと弱毒化しない**
 - マラリアは蚊が媒介するので、高熱を発生し動かずに多量の二酸化炭素を放出している患者からの方が多くの蚊に吸血され広まる
 - 院内感染では医療従事者の手が病原体を広めることがあり、より多くの治療を要する重症者からの拡散が起こりやすい
 - コレラのような水を介して伝播する下痢性疾患では、患者の下痢便が飲料水に混ざるような状況だと病原性が感染力に正の相関をもち強毒株が広まる
→上下水道を整備して病原性と感染力の関係を断ち切れれば強毒株が広まることは避けられる

感染症成立の基本構造(3要因 + α)



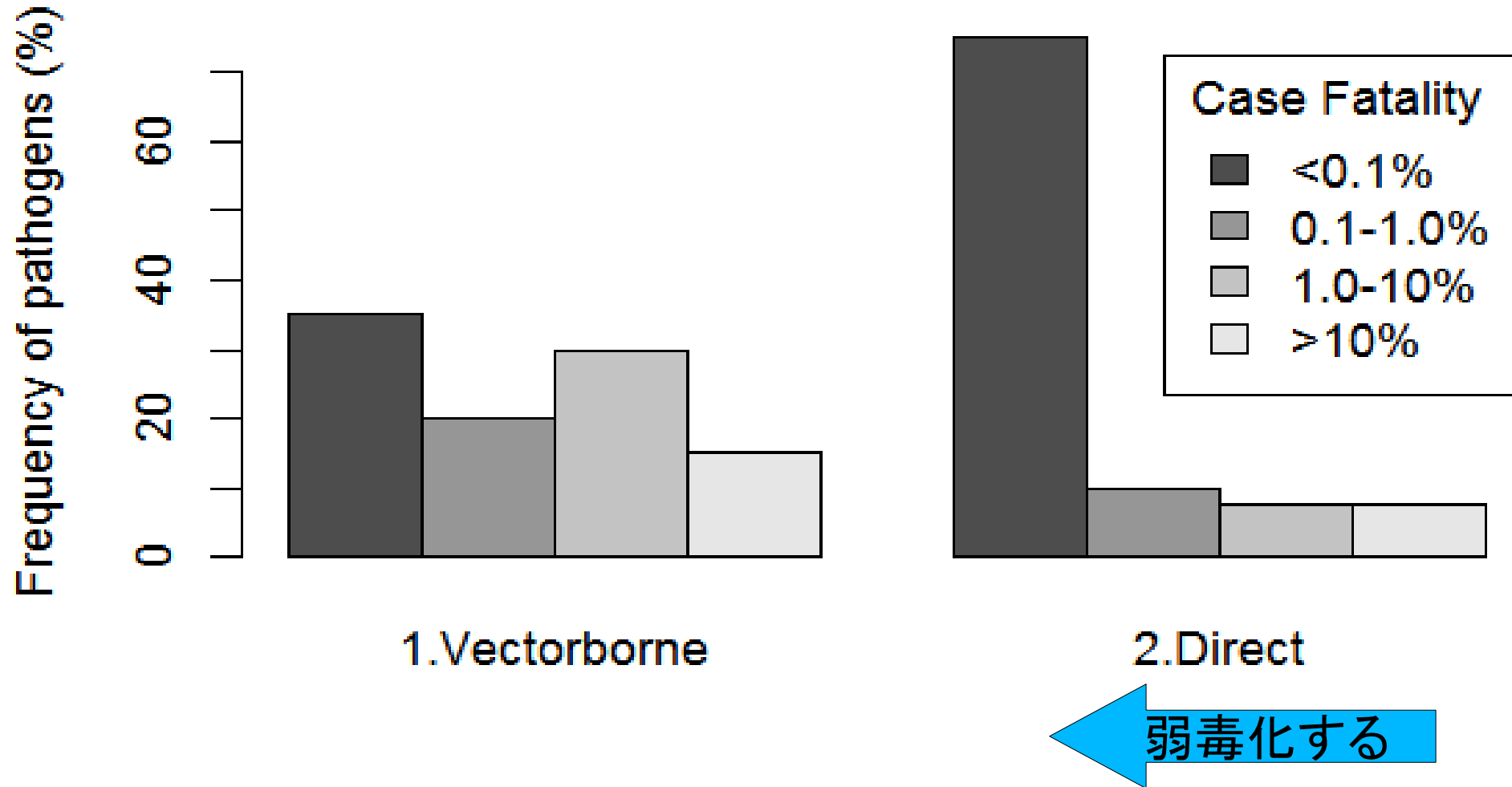
感染経路ごとの特徴

感染経路	特徴
接触	直接または間接の接触を要する * 間接 = 何らかの感染媒介物, 血液, 体液 * 直接 = 皮膚接触や性交渉を介して
食べ物または水経由	病原体で汚染された食べ物や水の摂取(アウトブレイクは大規模に散らばる。食べ物や水の分布による)
空気経由 [airborne] (飛沫, 飛沫核, マイクロ飛沫)	病原体で汚染された空気を呼吸 * 飛沫 = 咳による大きな飛沫(インフルエンザウイルスなど) * 飛沫核 = 飛沫が乾燥した粒子(麻疹ウイルスなど) * マイクロ飛沫 = 発話で飛び空気中に滞留する微小飛沫
媒介動物経由 [vectorborne]	媒介動物(蚊, ダニ, 貝, 等々)の生物学に依存。その生物の感染性にも依存。
周産期	接触感染と同様だが, 母親と胎児の接触が妊娠中に子宮内で起こる(経胎盤感染)か, 出産時に起こる(経産道感染)か産後授乳によって起こる

感染力と病原性

- 感染力は再生産数で評価
 - 基本再生産数 (R_0) は、免疫のない集団の中に 1 人の患者が入ったとき、その人が治るか死亡するまでに何人の二次感染者が生じるかの期待値
 - 病原体の特性だが、環境条件やヒトの行動によって異なる
 - 実効再生産数 (R_t) は、集団中で流行が続くとワクチン接種などの対策がなされたり治癒後の獲得免疫をもつ人が増えて再生産数が低下するが、その期待値
- 感染症の病原性は致命リスクや感染致命リスクで評価
 - 致命リスク (Case Fatality Risk: CFR) : 確定診断がついた患者のうち、その感染症が直接の原因となって死に至る人の割合
 - 感染致命リスク (Infection Fatality Risk: IFR) : 無症状者も含め感染者全員の中で、その感染が直接死因となって死に至る人の割合

媒介動物がある感染症と直接伝播する感染症では、病原性（CFR）の頻度分布が違う



Source: Ewald (1994) [pp.38, Figure 3.1]

発症間隔, **基本再生産数**, 集団免疫閾値の近似的推定値

広く見られ, ワクチンで予防できる潜在的可能性がある, いくつかの感染症についての, 近似的な発症間隔, 基本再生産数 (R_0), $1 - 1/R_0$ で得られる集団免疫閾値の推定値

病名	発症間隔(推定範囲)	R_0	集団免疫閾値 (%)
ジフテリア	2-30 日	6-7	85
インフルエンザ	2-4 日	2-4*	50-75
マラリア	20 日	5-100	80-99
麻疹	7-16 日	12-18	83-94
流行性耳下腺炎(おたふく風邪)	8-32 日	4-7	75-86
百日咳	5-35 日	12-17	92-94
急性灰白髄炎(ポリオ)	2- 45 日	2-4, 8-14**	報告により不一致 (R_0 の幅が大きく, 免疫が不確実)
風疹	7-28 日	6-7	83-85
天然痘	9-45 日	5-7	80-85
結核	数ヶ月から数年	発症間隔が長いので, その間の接触も変化するため, 確立した推定値はない	

* 違う文献では **1.1-1.5** ** ポリオの R_0 は衛生状態に依存し, 不衛生なら大きくなる

出典: EMILIA VYNNYCKY and RICHARD G WHITE (2010) "AN INTRODUCTION OF INFECTIOUS DISEASE MODELLING". Oxford Univ. Press の Table 1-2 より中澤訳・一部改変

ヒトの感染症の起源

- 動物の感染症がヒトの感染症になるまでの5段階
→ヒトの感染症の種類がアジアに多く南北アメリカ大陸に少ない理由
<http://www.nature.com/nature/journal/v447/n7142/full/nature05775.html>

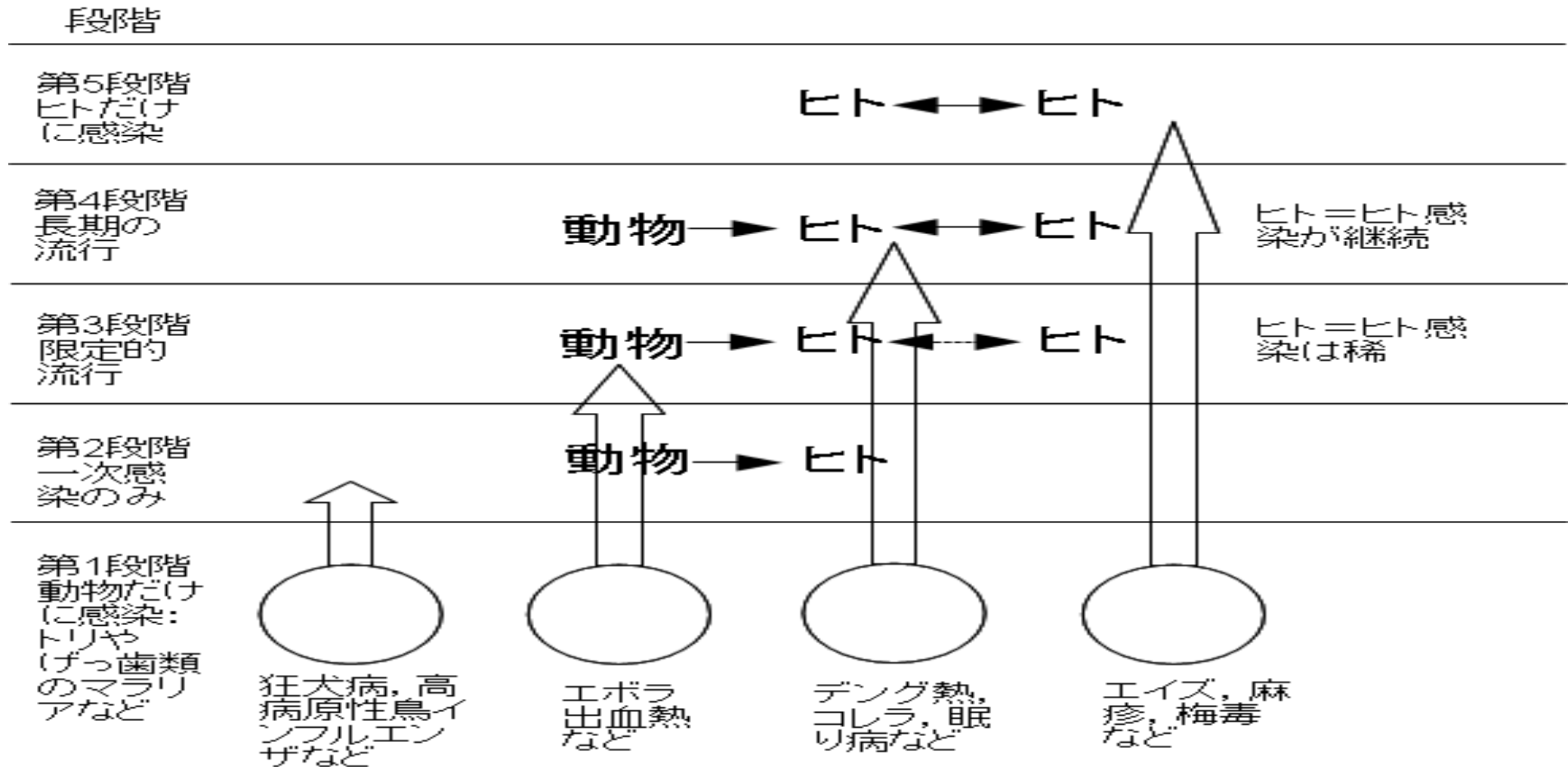


図. ヒトの感染症の起源と進化[Wolfe et al., 2007より改変]

人類の生活と感染症の歴史

1985 年以前	世代 経過	文明段階	ヒトの集落サイズ
100 万 年	5 万 世代	狩猟採集	100 人以内の流動的バンド
1 万年	500 世代	農耕開始	300 人未満の定住村落
5500 年	220 世代	灌漑農耕 開始	主に 300 人未満の村落, 稀な 10 万都市
250 年	10 世 代	蒸気機関 導入	いくつかの 50 万都市, 多くの 10 万都市, 1000 人規模の村落
130 年	6 世 代	衛生的下 水道	
0 年			いくつかの 500 万都市, 多くの 50 万都市, 1000 人規模の村落は稀

文明と 病気	存在	不在
狩猟採 集	アルボウイルス(デング, ジカ, 日本脳炎など節足動物媒介ウイルス), 水痘, 狂犬病, 結核, 単純ヘルペス	ヒトだけに感染するウイルス疾患, コレラやチフスなどの細菌感染
初期村 落	狩猟採集社会に存在した病気+腸管感染細菌+呼吸器感染症	麻疹, 天然痘, 風疹
初期都 市	ヒト=ヒト感染で拡がるほぼすべての感染症	麻疹, 天然痘, 風疹
大都市	麻疹, 風疹, 性感染症	浄水, ワクチン, 化学療法などの対策により消滅した病気

Source: Mascie-Taylor CGN (1993)

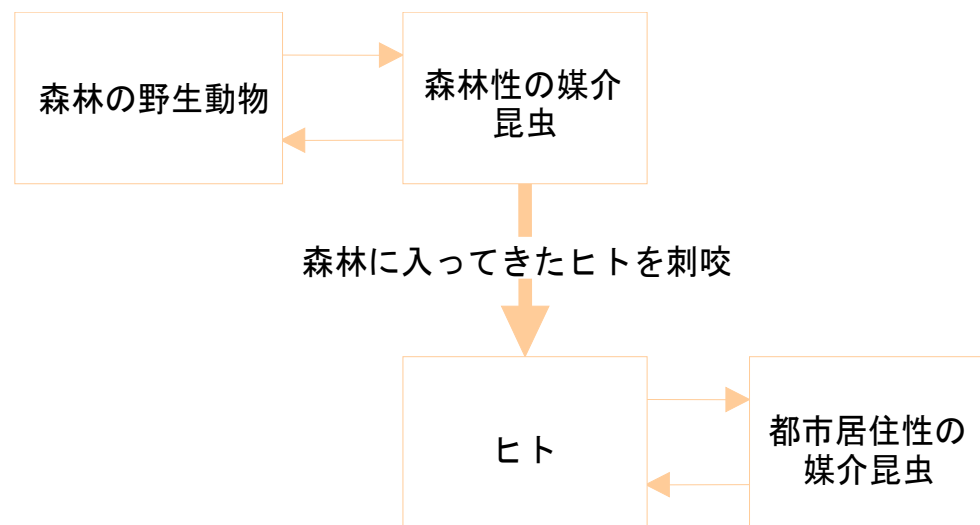
狩猟採集バンド社会での感染症

- 寄生体がヒト以外の宿主ももつ(人獣共通),
- 寄生体が休眠できる(破傷風菌など),
- 免疫原性が弱くかつ病原性が弱い, または, 感染力が弱く治癒率が低くかつ病原性が弱い(常在化),
- 発病時期が遅い(ATL など),

のいずれかの特性をもつものに限られる

新興感染症の基本構造

- 新興感染症（エボラ出血熱，マールブルグ病，エイズ，COVID-19 など），再興感染症（黄熱病など）の基本構造（右図）
 - 都市域だけで対策し，一時的に発生率を下げてても，ヒトが環境開発や都市域の拡大のために森に入ると，あっという間に患者数が増える
 - 新興感染症の多くは強毒性



- 媒介動物の影響
- ヒト以外の宿主動物の影響
- ヒトの生活自体の変化による影響

感染症対策の歴史

- 病原体が見つかる前から感染経路を絶つことで感染症制御できた(John Snow のコレラ研究)
- 抗生物質発見直後, 人類は細菌感染への究極の防御を見つけたと誤解
- ワクチンについても, 天然痘のようにウイルス疾患を飼い慣らし根絶できると誤解
- しかし,
 - 抗菌スペクトラムの存在
 - 病原体は再生産率が高く変異能力が高いため人類の技術による防御を乗り越える
 - 抗生物質の不必要な濫用が薬剤耐性菌を生み出す
 - 都市化と大陸間移動の増加が感染症拡大リスクを高める
 - 新しい社会活動や医療行為が新しい感染経路を開く
- 感染症疫学は感染症対策の最前線であり, 2つの顕著な勝利を収めている
 - 天然痘の根絶
 - ポリオ根絶間近
- 他の病気の根絶可能性として: マラリアは候補だが困難
 - キニーネ, クロロキン, アーテミシニンなど化学療法薬は治療に有効, ただし耐性原虫出現
 - DDT などの殺虫剤はハマダラカを減らすのに有効だったが環境毒性があり, 蚊が耐性獲得
 - マラリア原虫の生活環は複雑で多段階であり熱帯熱マラリア原虫はジャンク抗体をばらまくことで免疫から逃れることができるので有効なワクチン開発はきわめて困難
 - ホストスイッチによりサルマラリアだった二日熱マラリア原虫(*P. knowlesi*)がヒトにも感染するようになった

新型インフルエンザの出現

喜田宏 (1993) 新型インフルエンザの出現機構. 化学と生物, 31: 154-162.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/kagakutoseibutsu1962/31/3/31_3_154/_pdf/-char/ja

- H5N1, H7N9 といった高病原性鳥インフルエンザウイルスは野鳥と家禽の体内で組み換えが起こって発生
 - 鳥にとっても新しいウイルスなので多くは強毒性
 - 鳥と人が高頻度で接触すると人にも感染し, 人でも強毒
 - 人から人には変異が起こらないと感染しにくい
- 豚の体内で, 鳥から感染したウイルスとの組み換えで発生する場合もある。H3N2 や H1N1 (A)pdm2009
 - H1N1(A)pdm2009 は弱毒

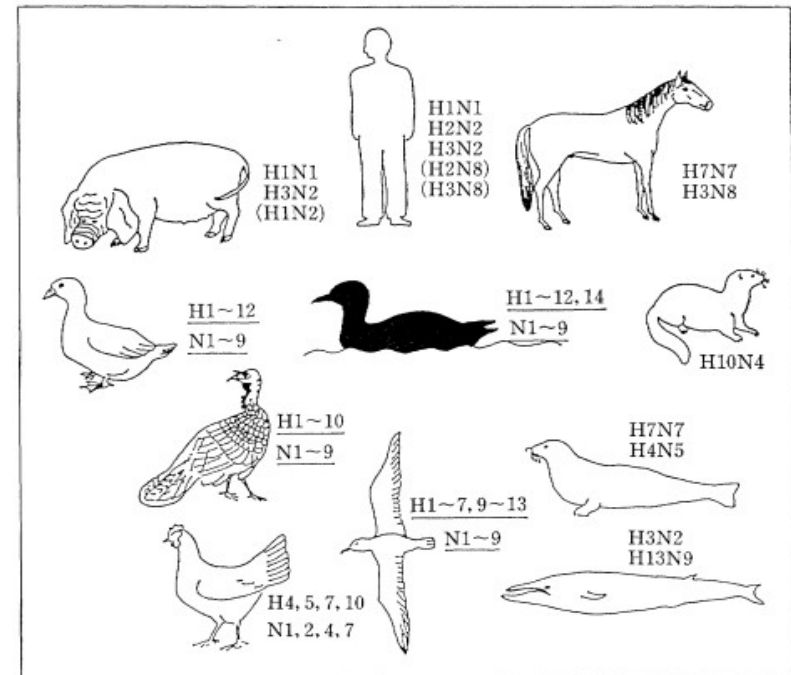


図 2 ■ インフルエンザ A ウイルスの宿主動物と HA および NA 亜型の分布

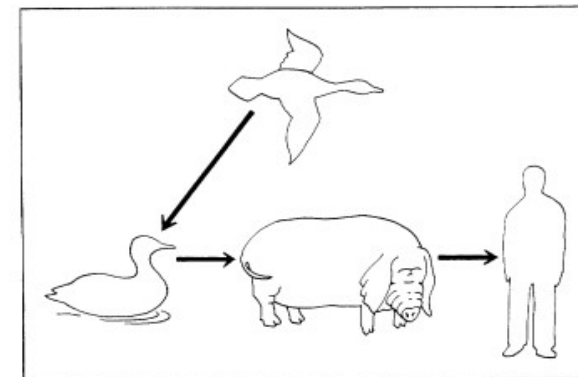


図 5 ■ A/Hong Kong/68 (H3N2) インフルエンザウイルスのヘマグルチニン遺伝子の導入経路

強毒性の病原体への備え

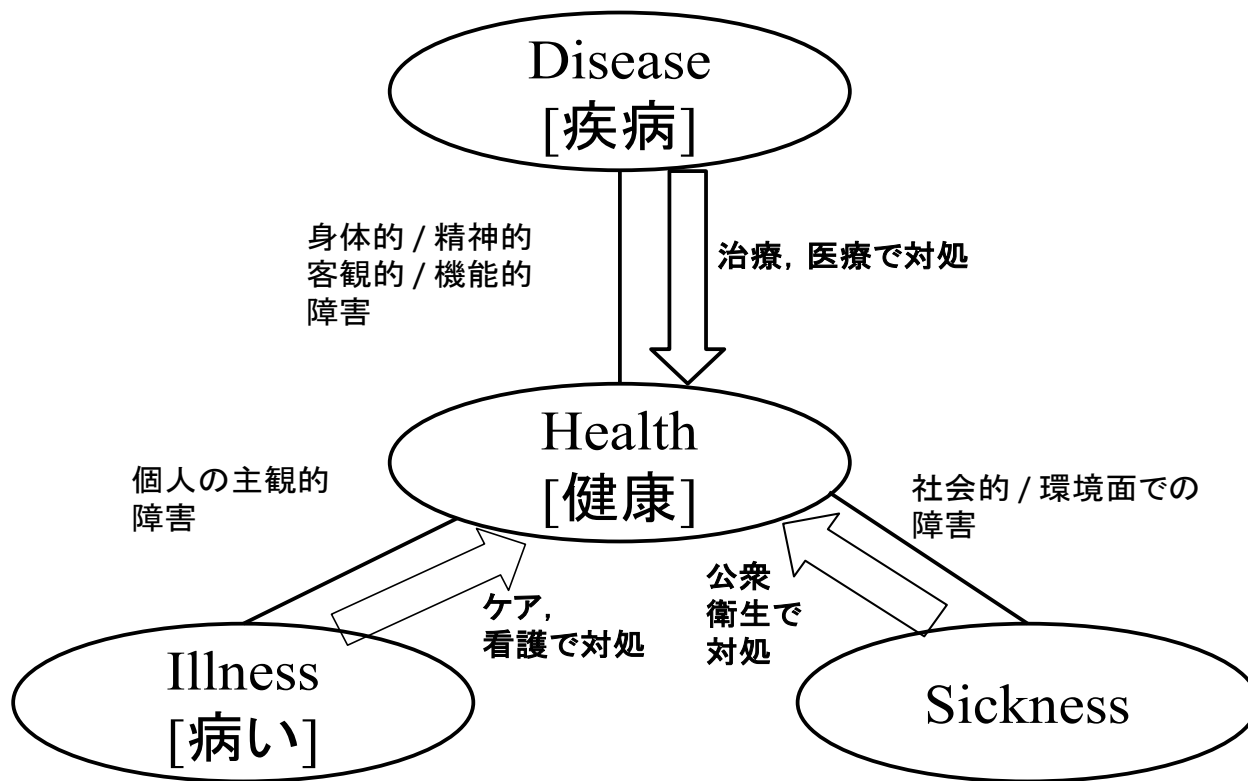
- 強毒性の病原体が人から人に感染したら、中世のペストや1917-1919年に多数の命を奪ったスペインかぜのように大惨事になるため(しかも、当時とは比較にならないほどグローバル化が進み、人や物の移動が速いため感染拡大が速い)、WHO や各国 CDC , 保健当局は行動計画を準備
 - 天然痘に対してはリングワクチネーション
 - インフルエンザにはプレパンデミックワクチンや治療薬の戦略的備蓄
 - 高病原性鳥インフルエンザが人から人に感染するようになった新型インフルエンザに対しては,
 - 段階的な対策計画(検疫強化による国内侵入阻止, 局所的な流行からの拡大阻止のための都道府県ごとに1人でも患者がでたら県全体の学校を休校, 蔓延した場合の治療計画, 等)
 - 感染ピークを下げ, ピークが来る時期を遅らせるためのコミュニティ・ミティゲーションとして, 再生産数を下げる戦略

2009 年パンデミックインフルエンザ後の 「次のパンデミック」への備え

- 米国での専門家による討論でも
(<https://www.centerforhealthsecurity.org/event201/>)
- ドイツでの専門家による討論でも
(https://www.bbk.bund.de/SharedDocs/Downloads/BBK/DE/Downloads/Krisenmanagement/BT-Bericht_Risikoanalyse_im_BevSch_2012.pdf)
- 新型コロナウイルスが危険と指摘されていた
 - 多くの人では重症化しないが
 - 重症化すると命を落とす危険は高い
 - 治療薬もワクチンも(インフルエンザに対するプレパンデミックワクチンのようなものさえ)存在しない
- が、準備は不十分だった(WHO には財源が不足し、各国政府も政策実装には至らず)

病気の類型としての感染症

- 途上国で伝統的な生活をしている人々は病因論が複線的
 - 精神疾患や慢性疾患には超自然的な解釈が多く、感染症は環境要因を求めがち
 - (例) パプアニューギニアのギデラは、かつては、雨季に毎日のように吹き荒れるケマグ・ルブと呼ばれる暴風雨が熱病を運んでくると考えていたが(瘴気説的な解釈)、後に、その季節には蚊が増えてマラリアを感染させるという科学的解釈を受け入れ、抗マラリア薬で治療するようになった(グローバル化の影響)
- 時代とともに変化する

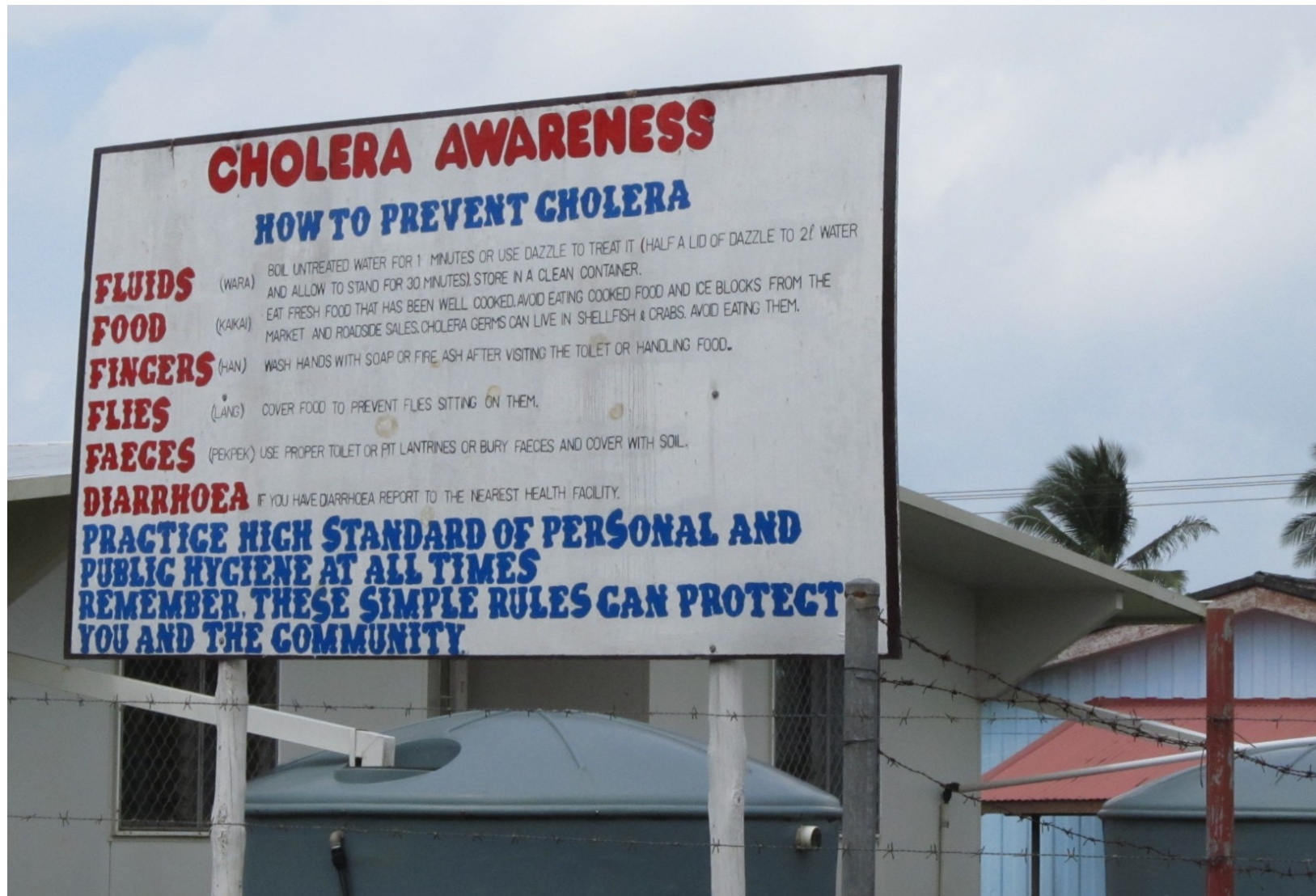


(Source) Nakazawa and Moji (2018) JoGHR, 2, e2018021, Figure 1を改変

グローバル経済と現代社会

- 現代社会はグローバル経済に依存している
 - 世界規模の(安価な)物流
 - 世界規模の金融市場
 - 地域分業した方が生産と消費が合理的になされる
 - その結果, 人も病原体も媒介動物も広範囲に動く
- 途上国での問題が先進国に暮らす人々の問題にも
 - (例)米国在住プエルトリコ人。なぜ移住するのか？
 - 経済の不均衡？
 - 高齢化による労働力不足？
 - 移住者がもたらす影響
 - Social Capital の変化
 - 感染症を運ぶ(いくら検疫しても不顕性感染者や潜伏期間の人は抜ける), 感受性ホストとなる(ワクチン未接種等), etc.

パプアニューギニアのコレラ注意看板



Healthy People 2020 の“ Global Health”

- <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/global-health?topicid=16>
- 概要
 - Goal: 地球規模の疾病検出, 対応, 予防, 制御戦略を通して公衆衛生を改善し米国の国家安全保障を強化
 - Overview: 米国民の健康は地球規模の公衆衛生への脅威やイベント(例: 2003 年 SARS や 2009 年新型インフルエンザ)によって影響される。地球規模の健康を改善することは米国の健康を改善し, 世界中の政治的安定, 外交, 経済成長を助け, 国家及び地球規模の安全保障をサポート
 - Why is global health important?
 - “Global Health” が地球規模及び米国の安全保障において果たす役割の増大。ヒトの移動や商取引を含む経済活動が地球規模になってきたので, 健康も地球規模で考えなくてはならない。WHR2007 は毎年1つ以上の新興感染症を報じている。米国は感染症パンデミックへの対処能力を強化すべき

“Global Health”（続き）

- Why important?（続き）
 - 新興感染症を迅速に同定し制御することにより
 - 海外での保健を増進
 - その病気の国際的な広がりを防ぐ
 - 米国民の健康を守る
 - 潜在的な地球規模の公衆衛生への脅威についての大きなスコープは IHR 2005 : 世界の人々の移動と国際貿易への介入を最小にしながら疾病の国際的な広がりを防ぐようにデザイン
 - 感染症に限らず、糖尿病と肥満、精神疾患、薬物濫用、喫煙（2010 年には喫煙関連死が毎年 510 万人、WHO 予測では 2030 年には毎年 830 万人に増加）、外傷（とくに交通事故）も
- 理解：地球規模の健康増進に貢献する方法は資金、人的協力、技術供与、とくにパンデミックと新興感染症への準備と対応において他国との協調を組織。地球規模の健康増進は米国民の健康も守る（疾病流入を防ぐ／OECD 諸国から学ぶ）
 - オバマ政権下の 2010 年 2 月には新しい「国際保健イニシアティブ」を提唱し、協力国の保健向上（とくに母子保健）に 6 年間で 630 億ドル投資、2014 年には「世界健康安全保障アジェンダ (GHSA)」がオバマ政権主導で作られ、WHO とも協調して感染症対策・IHR 推進に貢献（エボラ対策に 50 億ドルなど）→ 2016 年からトランプ政権になり縮小
 - （参考）https://www.jica.go.jp/activities/issues/health/ku57pq00002jvu85-att/infection_control_jica.pdf
- 新しい問題：非感染症 (NCD), DV, 交通事故, 輸入食品
- 全体の背景：途上国における急な人口転換・疾病構造転換の進展
- 現行の Healthy People 2030 での Global Health

<https://health.gov/healthypeople/objectives-and-data/browse-objectives/global-health>

疾病構造転換 (epidemiologic transition)

- Omran (1971) の理論
- 人口転換における死亡率の低下を, 死因の観点から (1) 疫病と飢餓の時代, (2) 世界的疫病後退の時代, (3) 変性疾患 (degenerative diseases) ならびに外因性疾患の時代, に3区分し, この3段階と出生力転換を組み合わせ, 世界各国の人口を以下4類型に区分。
 - 古典的(西欧)モデル
 - 経済発展から疫病が後退しやがて近代医薬が進歩
 - 古典的モデルの加速型(日本, 東欧)
 - 遅滞モデル(途上国一般)
 - 先進国からの近代医薬(とくに抗生物質)の流入によって急速に死亡率低下
 - 遅滞モデルの転換型(出生率低下を始めた途上国)
- その後, 先進国では変性疾患の死亡率も低下し始め, これを Jay S. Olshansky ら (1986) は「(4) 変性疾患停滞の時代」と呼び, 発症の遅滞によってもたらされたとした。

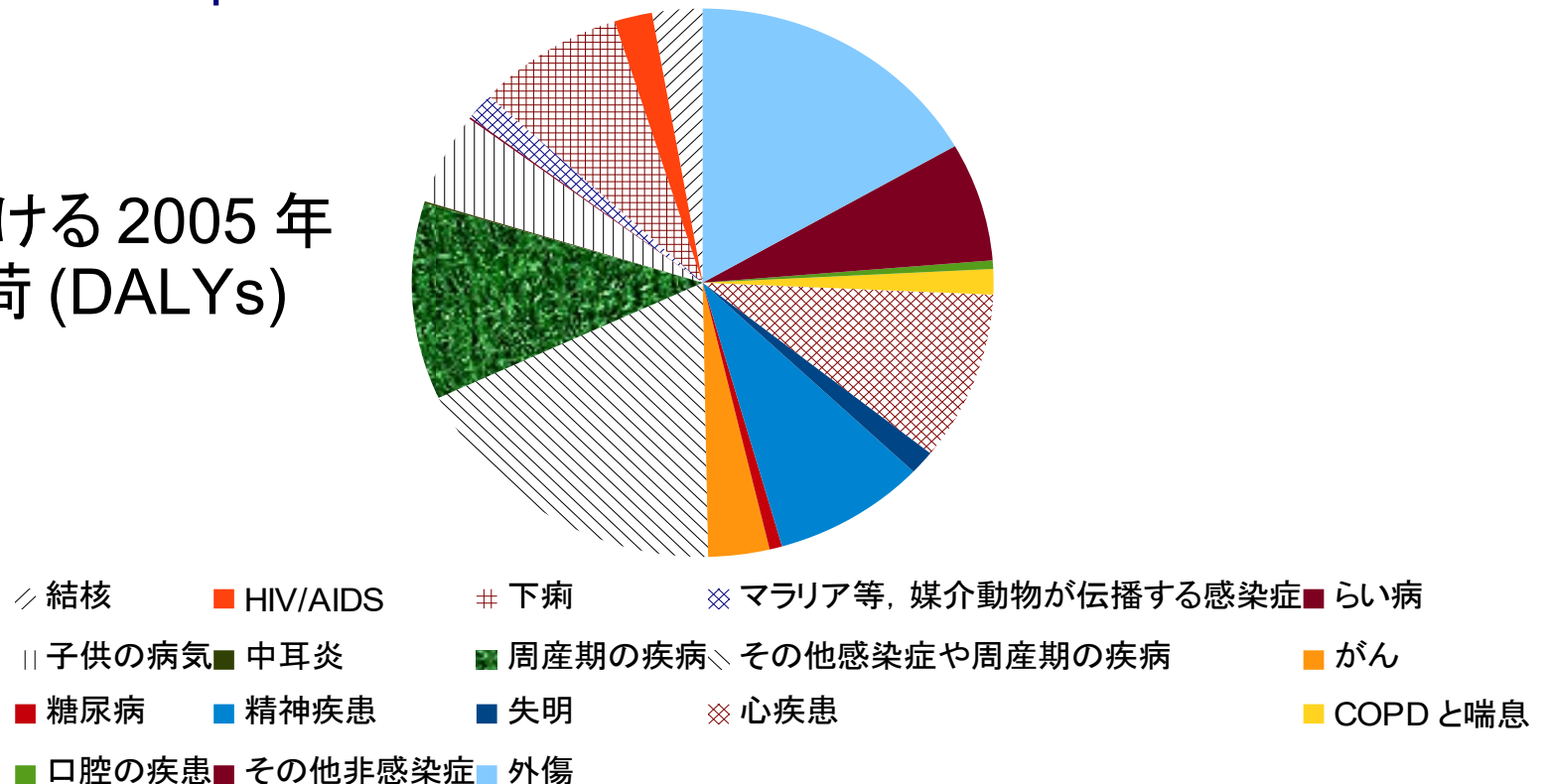
途上国における遅滞モデルの例

- 先進国からの技術移転
 - WWII 直後の DDT 散布によるマラリア対策によって死亡率が急低下したスリランカ(ただし, 永続的でなかった)
- 遅滞モデルの多様性(Samuel H. Preston et al. (1974) が先進国も途上国も含めた 48 カ国 165 集団の人口について死因別死亡表を作成して分析)
 - 20 世紀の死亡率低下は 25 %が肺炎・気管支炎・インフルエンザ, 10 %は結核, 10 %は下痢性疾患, 14 %が他の寄生虫・感染性疾患による。
19 世紀ヨーロッパとは死因構造が全く違う国がある。
→国や時代によって死亡転換の様相が多様。
 - 平均寿命と1人あたり国民所得の関連の時代別分析によると, 少なくとも低所得階層で強い正の相関(cf : <https://www.gapminder.org/world/>← 故 Hans Rosling が作ったツール)
 - 後世ほど同一所得水準で期待される平均寿命が長くなる
 - 1930 年代から 60 年代にかけての寿命の伸びを1人あたり所得の伸びとそれ以外に分けて寄与率をみると, 所得の伸びの寄与は 10-25 %
 - それ以外の 75-90% は保健医療の技術移転, 識字率, エネルギー消費量, 所得分配の不平等度などの影響

疾病構造転換遅滞モデルから二重負荷へ

- 途上国の死因は, 必ずしも転換しない!!
- 感染症が残ったまま慢性疾患も増加するデータが出てきた
- WHO "The World Health Report 1999" (WHR1999) Chapter 2 "The double burden: emerging epidemics and persistent problems"
 - http://www.who.int/whr/1999/en/whr99_ch2_en.pdf
- http://www.who.int/macrohealth/action/NCMH_Burden%20of%20disease_%2829%20Sep%202005%29.pdf

インドにおける 2005 年の疾病負荷 (DALYs) の内訳



途上国における二重負荷の原因

- 感染症がなくならないまま、非感染症(慢性疾患)も増加
＝**二重負荷**(都市部での事故や犯罪による外傷を入れると**三重負荷**)
- 格差の増大(都市域拡大, 都鄙移住, 農村部の生活変容)により, 貧しい人は二重負荷(農村部では野草や野菜を自給でき, 活動量も多いが, 都市に出ると野菜や果物が高価なため, 安い栄養バランスの悪い, 炭水化物に偏った食事になり, かつ不衛生な生活環境), 金持ちは過食による肥満や慢性疾患に
- 感染症対策の限界: 天然痘はヒト以外にリザーバーがなく, 有効なワクチンを全世界で接種できたので根絶できたが, 他は悉く失敗(ポリオは成功近い?)
 - マラリア: 殺虫剤耐性蚊やクロロキン耐性原虫の出現
 - インフルエンザ: 鶏やブタなどのリザーバーと突然変異
 - 新興／再興感染症の構造的維持(環境開発→野生動物からヒトへのホストスイッチ)
 - エボラウイルス感染症, 黄熱病(再興), COVID-19 (新興), ……
- 胎児期や乳幼児期に低栄養だと, エネルギー消費が少ない遺伝子発現が増え(epigenetics), 成長してから, 普通に食べても肥満しやすくなる「**儉約表現型**」(Barker 仮説)
- 途上国の原住民は, エネルギー摂取が低くても生きていける, 儉約遺伝子型をもっている可能性があり(cf. ピマインディアン等), 少し摂取エネルギーが増えると肥満や慢性疾患ハイリスク * 但し最近では遺伝子研究が倫理的に困難

Covid-19 への対処

- 人類が感染症に対抗する**技術**
＝予防医学(ワクチンとNPIs)＋医療(特効薬と対症療法による救命医療)
- 新興感染症に対しては、少なくとも最初はワクチンも特効薬もないので、NPIsと救命医療
 - 2021年4月現在は驚異的な速度でワクチンが実用化されたため、世界中で接種が進み、日本でも接種が始まっている
(参考: <https://v-sys.mhlw.go.jp/>)
 - 回復を早める有効性が認められた治療薬はいくつかあるが、特効薬と呼べるようなものは2021年4月現在、まだない
(参考: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000709907.pdf>)
- NPIs (Non-Pharmaceutical Interventions) は、**社会組織**による対処と、**言語**による行動変容
 - 対人接触を減らす
 - ロックダウン
 - リモートワーク
 - マスク装着 等々の New normal
- まずは事実確認

COVID-19 の疫学研究

- Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L (2020) Defining the epidemiology of Covid-19 – Studies Needed. *New England Journal of Medicine*, 382: 1194-6, 26 Mar. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2002125>

2020 年 2 月 19 日に, *New England Journal of Medicine* に Perspective として掲載されたハーバード大学 Prof. Marc Lipsitch らによる「流行を制御するために必要なエビデンス」

必要なエビデンス	アプローチ(研究タイプ)
軽症例を含む患者数	症例ベースのサーベイランスとターゲットを絞ったウイルス検査
伝播のリスク因子とタイミング	世帯ベースの研究
重症化率と罹患率	コミュニティベースの研究
重症化の「ピラミッド」	複数のソースとデータ型をもつ研究の統合
感染, 重症化, 死亡のリスク因子	症例対照研究
感染力のタイミングと感染強度	ウイルス排出研究

WHO Timeline (2020年9月9日)

<https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>

- 2019.12.31: 初報, 武漢でのウイルス性肺炎がWHOに報告された
- 2020.1.1: WHOは中国当局に情報収集を要請, IMST (危機管理支援チーム)発足
- 2020.1.5: WHOが肺炎クラスターについて詳細情報発表
- 2020.1.9: 新型コロナウイルスによると発表
- 2020.1.13: タイで中国からの輸入症例確認。WHOがRT-PCRのプロトコル発表
- 2020.1.16: 厚労省が日本のバス運転手への感染発表。中国以外の第2例
- 2020.1.22-23: WHOがPHEIC (国際保健規則 2005年で規定された, 国際的に重要な公衆衛生上の危機事象)にするか会議, 認定せず
- 2020.1.24: フランスでヨーロッパ初の症例確認
- 2020.1.30: PHEIC 宣言
- 2020.3.13: 流行の中心は中国を離れてヨーロッパになったとWHO事務総長が発言
- 2020.3-4: 欧米諸国ロックダウン
- 2020.6.8: ニュージーランド排除完了宣言
- 2020.7.13: 国連「世界の食糧確保と栄養の状態」報告で, 年末までにCOVID-19の影響により世界で慢性的な飢餓に陥る人が1億3000万人と予測
- 2020.7.31: WHOとIHR委員会, PHEIC継続中と判断
- 2020.9.2: WHOがコルチコステロイド治療の役割を含む治療ガイドを発表
- 2020.9.8-9: IHRがCOVID-19対応で十分に機能しているかのレビュー委員会活動開始
現在は <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>

病原体について

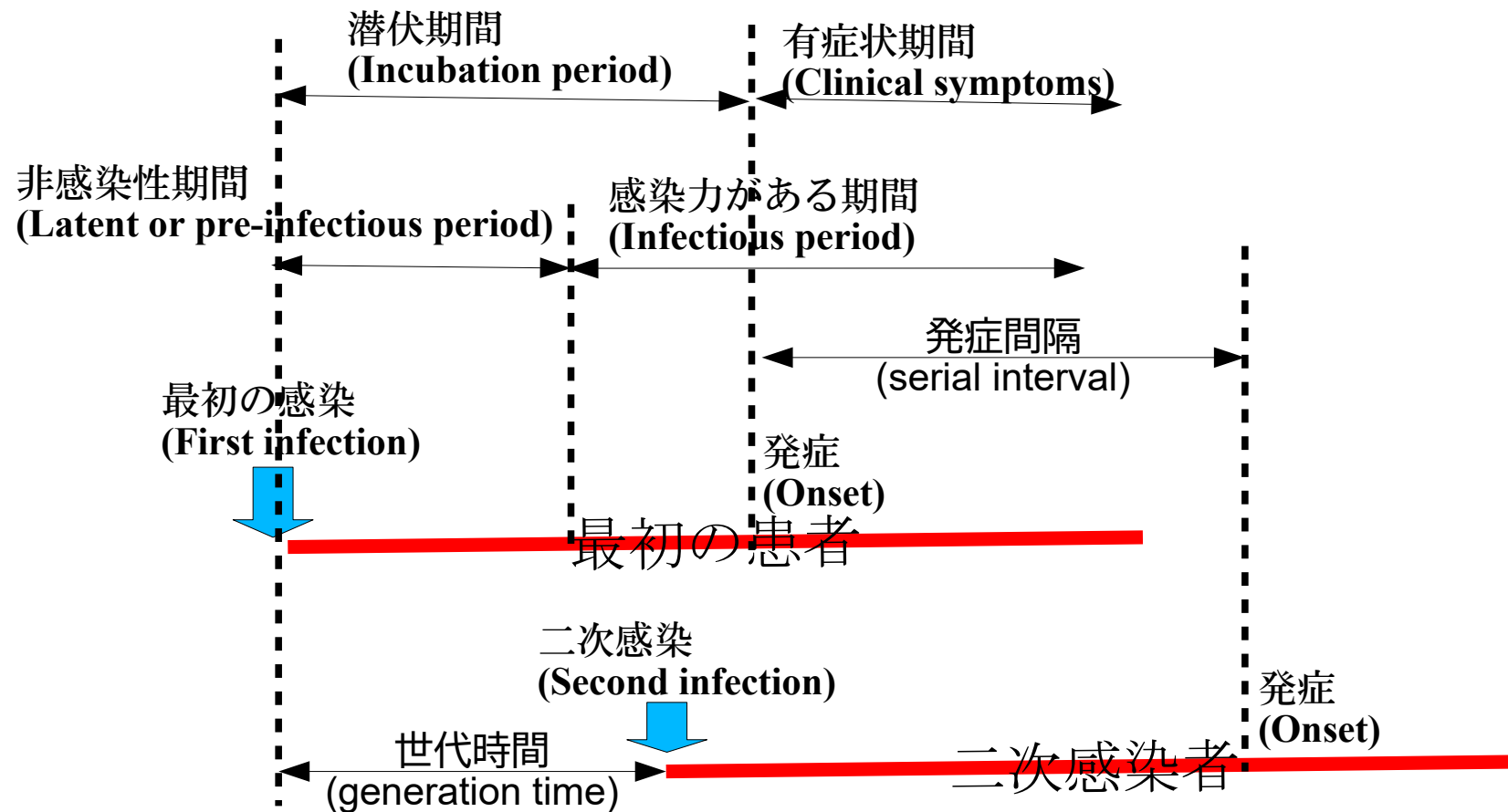
(Lai C-C et al. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>)

- 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(→マレーセンザンコウ?)→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

変異ウイルス(変異株)について

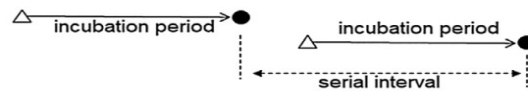
- (CDC) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
- (WHO) <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
- (JAMA) 2021 年 2 月 9 日の Viewpoint "Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean?"
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- (NEJM) 2020 年 12 月 31 日の Clinical implications of basic research "Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant" <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr2032888>
- (Vaccines) 2021 年 3 月 11 日の論文 "Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19" <https://dx.doi.org/10.3390%2Fvaccines9030243>
- (厚生労働省) 2021 年 4 月 26 日付け資料4「新型コロナウイルス感染症(変異株)への対応」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000774322.pdf>
- RNA ウィルスなので突然変異を起こしやすい。HIV よりは遅い
- 1 つ以上の変異によって感染力や病原性が変わったものを variant (変異ウイルス, 変異株)と呼んでいる
- イギリス株とかインド株とか呼ばれているのは, その変異株が最初に報告された国
- CDC は変異株を 3 つのクラスに分けていて, 2021 年 5 月 7 日現在該当する変異株は以下(その後 WHO や日本は B.1.617 も VOC に指定した)
 - VOI (注目すべき変異株) B.1.526 (20C/S:484K), B.1.526.1 (20C), B.1.525 (20A/S:484K), P.2 (20J), **B.1.617 (20A), B.1.617.1 (20A/S:154K), B.1.617.2 (20A/S:478K), B.1.617.3 (20A)**
 - VOC (懸念される変異株) B.1.1.7 (20I/501Y.V1), P.1 (20J/501Y.V3), B.1.351 (20H/501.V2), B.1.427 (20C/S:452R), B.1.429 (20C/S:452R)
 - VOHC (重大な結果をもたらす変異株)まだ該当無し
- 例えば N501Y はスパイクタンパク上で変異したアミノ酸とその位置なので変異名。各変異株は複数の変異を含むことがある。変異株名としては Pango lineage による B.1.1.7 や P.2 のような命名と Nextratin による 20C のような命名があるが, VOC-202012/01 のような表記もある (VOC-202012/01 と B.1.1.7 と 20I/501Y.V1 は同じもの。いわゆる英国変異株)。501Y.V2 (いわゆる南アフリカ変異株)や 501Y.V3 (いわゆるブラジル変異株)は N501Y 変異と E484K 変異を含む。B.1.617, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3 (いわゆるインド変異株)は L452R 変異を含む
- N501Y 変異をもつと感染力が強く, E484K 変異をもつと中和抗体の有効性が低くなる報告がある

個人の感染経過の記述用語

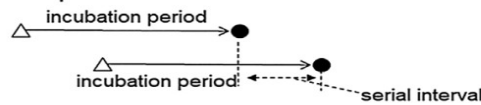


COVID-19 の発症間隔と世代時間

Symptomatic transmission (incubation period $\leq$ serial interval)



Pre-symptomatic transmission (incubation period $>$ serial interval & serial interval $>$ 0)



Pre-symptomatic transmission (incubation period $>$ serial interval & serial interval $\leq$ 0)

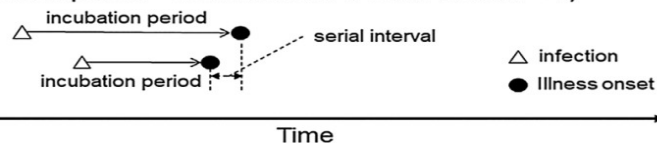


Figure 2. The relationship between the incubation period and serial interval. If the transmission takes place during the symptomatic period of the primary case, the serial interval is longer than the incubation period. However, this relationship can be reversed when pre-symptomatic transmission takes place. Furthermore, it is possible that the secondary case may even experience illness onset prior to onset in their infector.

TABLE 2

Parameter estimates and credible intervals of generation and serial interval distributions of COVID-19 with missing serial intervals only allowed to be positive by different incubation periods, Singapore, 21 January–26 February 2020; Tianjin, China, 14 January–27 February 2020

Dataset	Assumed incubation period (days)	Interval	Estimate (95% credible interval) (days)	
			Mean	SD
Singapore ^a	Mean 6.4, SD 2.3	GI	5.29 (3.89 - 6.77)	2.08 (0.97 - 4.07)
		SI	5.29 (-2.13 - 13.16)	3.86 (3.40 - 5.21)
	Mean 4.8, SD 2.6	GI	5.19 (3.82 - 6.74)	1.77 (0.91 - 4.11)
		SI	5.19 (-2.86 - 13.45)	4.08 (3.79 - 5.51)
Tianjin (China) ^b	Mean 6.4, SD 2.3	GI	4.02 (3.11 - 5.00)	2.29 (1.02 - 3.80)
		SI	4.02 (-4.83 - 13.45)	3.98 (3.41 - 5.00)
	Mean 4.8, SD 2.6	GI	3.95 (3.05 - 4.93)	1.75 (0.77 - 3.35)
		SI	3.95 (-4.60 - 12.73)	4.07 (3.76 - 4.97)

COVID-19: coronavirus disease; GI: generation interval; SD: standard deviation; SI: serial interval.

^a Source: Ministry of Health (<https://www.moh.gov.sg/news-highlights/>, as at 26 February).

^b Source: Tianjin Municipal Health Commission (<http://www.tibd.gov.cn/tibd/gsgg/>, as at 27 February).

- 世代時間 (generation time; 最初の患者への感染時点から二次感染者への感染時点までの平均間隔) は、通常、発症間隔 (serial interval; 最初の患者の発症時点から二次感染者の発症時点までの平均間隔) と一致すると仮定される
- COVID-19 では、潜伏期間が中央値 5 日 (Linton ら 2020 [<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/538>]) と中央値 4 日の発症間隔より長く、**感染の半分が発症前に起こっていると推定された** (西浦ら, 2020 [<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ijid.2020.02.060>]; 上左図; 45 % という研究も後に出た [<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5>]) ので、世代時間と発症間隔が一致するかはア priori には自明でない
- Ganyani ら (2020) [<https://dx.doi.org/10.2807%2F1560-7917.ES.2020.25.17.2000257>] は、上右表のように、COVID-19 でも世代時間と発症間隔が一致することを示した

COVID-19 の無症状感染 vs 重症化例

- 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 [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)] で既知。当初多くの間違った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日かかっていた。最近は退院基準を変えたので短縮
 - 発症後平均2ヶ月経過した人を調べた結果では, 何らかの後遺症が残る人は8割以上
([<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>] , 7月9日のJAMAの研究レター)
 - 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→国によって対策に大きな違いがうまれる
- B.1.1.7 変異株では若者の重症化リスクが高まっているという報告

COVID-19 の致命リスク (CFR と IFR)

• CFR

- SARS は 10 %, MERS は 35 %, 狂犬病は 100 %, スペインかぜは 3 %, アジアかぜは 0.5 %
- 季節性インフルエンザは 0.1% 以下とされているが, 0.1% ではないことに注意
 - 日本では, 確定診断がついた患者数(推定値)は年間約 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 万人で東京新聞などが報じた 0.1 % は誤り
- 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。
 - 韓国やシンガポール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(韓国やシンガポールのように 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)

• IFR

- COVID-19 の CFR は検査体制, 医療体制, 年齢分布依存。無症状でも感染力がある。
- 検査体制が既知な中国のデータによると, CFR が 3-6 % かつ検査で見つかった感染者が全感染者の 1 割程度と推定 → IFR は **0.3-0.6 %** (Nishiura 2020 [<https://doi.org/10.3390/jcm9020419>])。
- おそらく季節性インフルエンザの IFR は 0.005-0.01 % 程度(インフルエンザに罹っても病院に行かない人や検出漏れになる人が確定診断される人の 3 ~ 4 倍いるとして筆者推定)

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

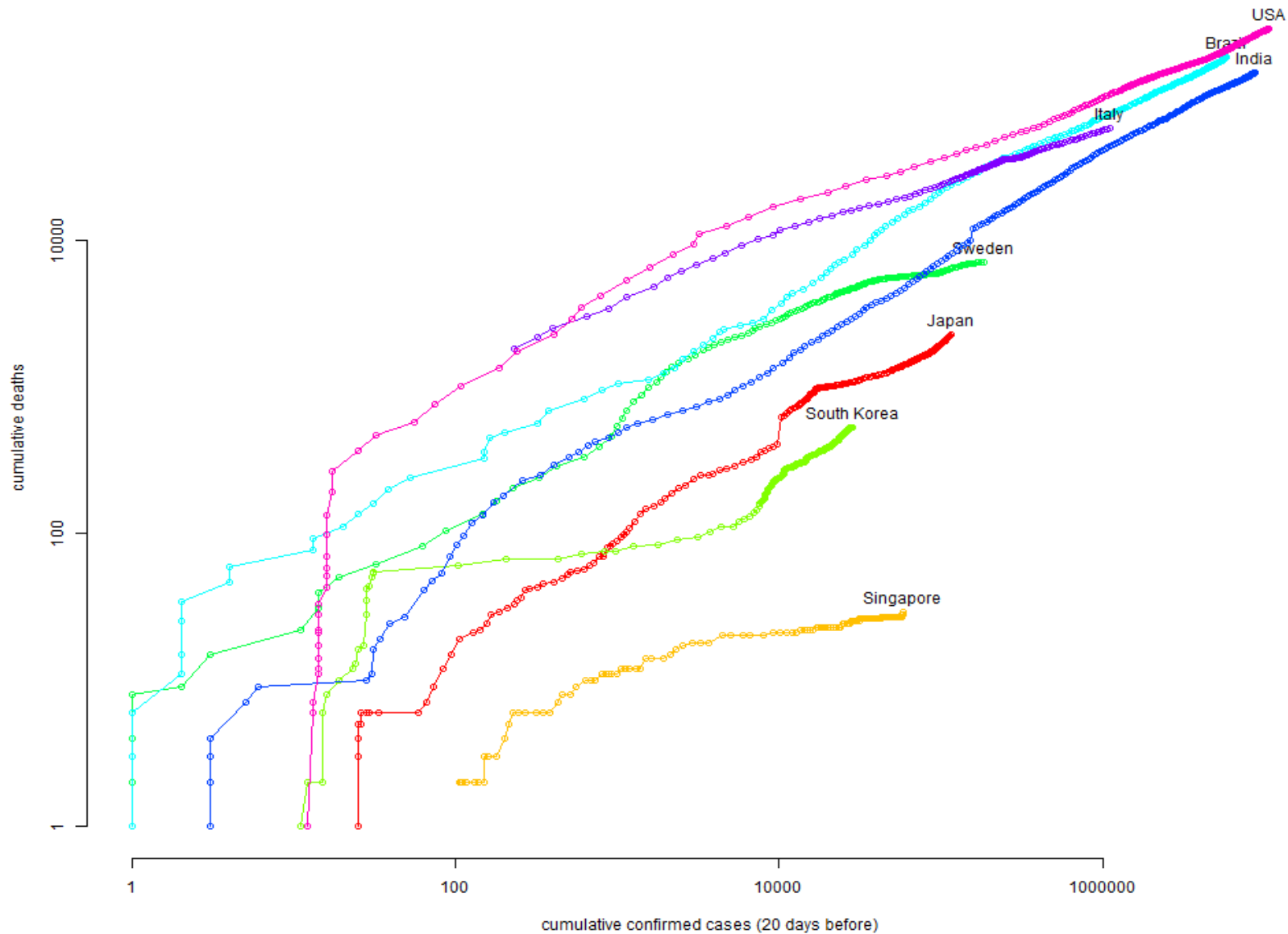
- 2009 年インフルエンザによる年齢別 CFR
 - 日本の厚労省データ (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100608-03.pdf>)
 - 0-4 歳 0.0007%
 - 5-9 歳 0.0003%
 - 10-14 歳 0.0001%
 - 15-19 歳 0.0001%
 - 20-29 歳 0.0005%
 - 30-39 歳 0.0009%
 - 40-49 歳 0.0031%
 - 50-59 歳 0.0066%
 - 60-69 歳 0.0147%
 - 70 歳以上 0.0282%
 - 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%

COVID-19 による累積死者数と 20 日前までの累積感染確定者数の関係(両対数)

Relationship between number of 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>

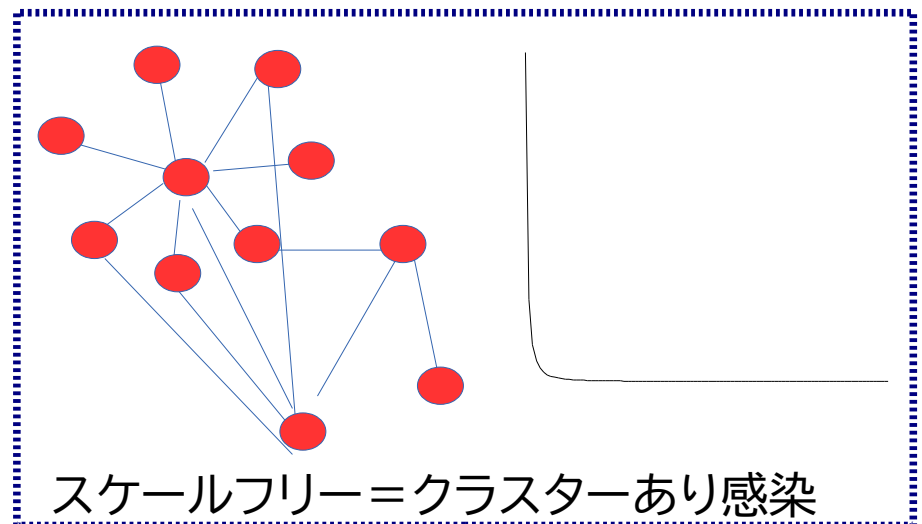
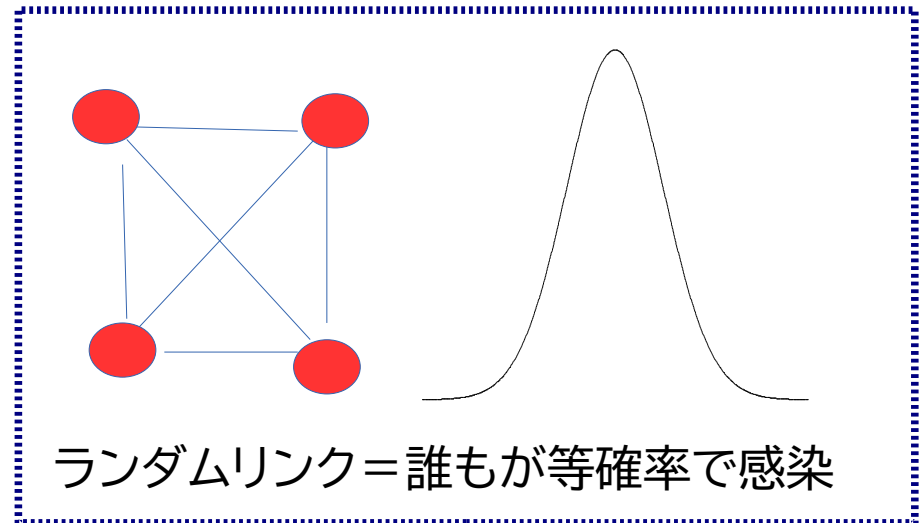


COVID-19 の再生産数 (R)

- $R < 1$ になれば流行は自然に終息
- 空気感染(飛沫核感染)する麻疹は 12-18
(Guerra et al. 2017 [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30307-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30307-9)])
- 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
- 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)。
[https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regardi ng-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))
 - 6.47 という高値推定(Tang B et al. 2020 [<https://doi.org/10.3390/jcm9020462>])もある
 - 分散がきわめて大きい
 - Grantz et al. [<https://hopkinsidd.github.io/nCoV-Sandbox/DispersionExploration.html>]
 - Nishiura et al. [<https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>]
 - Bi et al. [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)]
 - Hellewell et al. [[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7)]
 - Zhang et al. [<https://doi.org/10.3390/ijerph17103705>]
 - Althouse et al. [<https://arxiv.org/abs/2005.13689>]
 - Sneppen et al. [<https://doi.org/10.1101/2020.05.17.20104745>]
 - Endo et al. [<https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-67>]

SARS-CoV-2 の感染経路 (おそらく以下の両方がある)

- ランダムリンクな感染経路
→手洗い, 衛生行動, 社会距離確保が防護に有効(文化によって異なる)
 - 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→日本では2月から対処, 7月に239人の研究者の共同アピールによりairborneな感染に国際的な注目が集まった [<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>]
 - 3密環境でのマイクロ飛沫の滞留によるクラスター感染
 - 密閉(換気の悪い空間)
 - 密集(人口密度が高い)
 - 密接な会話



各種検査の目的と性能

([<https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html#TESTPERFORMANCE>])

- 前提:現状では,
 - 完璧な検査はない
 - 早期発見しても重症化や死亡を防げる早期治療は確立していない
- 検査性能は, 通常, 感度(患者であるという確定診断がついている人のうち, その検査で正しく陽性と判定される割合)や特異度(患者でないことがわかっている人のうち, その検査で正しく陰性と判定される割合)で示されるが, RT-PCR 自体が確定診断に用いられる Gold-Standard であるため, RT-PCR の検査性能は簡単にはわからない
- RT-PCR: ウイルスに特有な2つのRNAが増幅されるかを判定することで, サンプル採取時に感染者であるかどうかを確定診断。一度の検査では感度 80 % 以下 [<https://doi.org/10.7326/M20-1495>], 特異度 99.99 % 以上と考えられる(実際にサンプルの取り違いなどで偽陽性例があったことや, スワブサンプルと唾液サンプルの片方でのみ陽性となる例があることや, 入院療養後症状が消失しても感染力の無いウイルス断片が増幅され続ける例があるため, 100 % ではないことも既知)
 - 鼻腔スワブ・咽頭スワブ使用: 1 月から実施。採取時に採取者が感染するリスクあり。
 - 唾液サンプル使用: 検査対象者が自己採取可能。常温で数時間保存可能。
- イムノクロマトによる鼻腔スワブや唾液サンプルの抗原検査: 目的は RT-PCR と同じ。採取場所で迅速検査できるが, 感度も特異度も RT-PCR より劣る。
 - <https://www.mhlw.go.jp/content/000630270.pdf>
- イムノクロマトまたは ELISA による血液抗体検査: 目的はかつて感染した経験の有無を調べること。治癒後も暫くは検出されること(比較的早くから減り始めるという報告もある)と, 感染直後にはまだ抗体はできていないことから, 検査時点で感染しているかどうかの判定には使えない。IgM の方が感染後早期から検出でき, IgG の方が時間が経ってから増える。

RT-PCR の目的

- (A) 医師の診察で肺炎等の臨床所見から鑑別が必要と判定した場合
 - 必須。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 推奨。日本はこれができないケースが3月の約3週間で300近くあったことが問題だったが、4月以降解消されたはず）
- (B) 感染者への積極的疫学調査から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 推奨。できた国とできない国があった。感染者が増えすぎると接触追跡が間に合わなくなり不可能に）
 - 有症状の濃厚接触者は感染している可能性が高いと想定し、検査なしでも隔離する方が感染拡大に有効とする論文もある
- (B') 同様に事前確率が高いことから医療や介護の従事者を頻回に検査することは感染拡大防止に有効とする論文が多い（例えば [<https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-16-testing/>] ）
- (C) 少しでも風邪様症状がある人も含めて広く検査（当初は陽性率が低く効率悪い。蔓延後は事前確率が上がるので希望に応じてできる体制構築は悪くないが、偽陰性となる人にとってのメリットがないので、スクリーニングとしては非推奨）
 - やはり隔離により感染を広げないため（韓国, ドイツ, 米国, アイスランド等）

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, ゲッチ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
- 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。
- この方法で2021年1月に日本の感染者検出率を推定したら約9割となったが, そんなに高いはずがないので, おそらくユニバーサルな年齢別 IFR についてフォルマー教授が採用した数値は妥当で無かった

Digital Contact Tracing の有効性

- 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
 - 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TraceTogether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個体と時間の情報(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。インストール割合が低く再流行を防げなかった
 - AppleとGoogleが共同でiOSとAndroidにTraceTogether同様にBluetoothを使って位置情報も個人情報も含まない近接情報保存のAPIを実装し、1国1アプリ開発許可。
 - オーストラリアとスイスは早期にアプリをリリース
 - UKは当初独自アプリを作ってGithubで公開していたが性能不十分だったため、Apple/GoogleのAPIを使ったアプリへ移行
 - ドイツもApple/GoogleのAPIを使ったアプリをGithubで開発
 - 日本はCOCOAとして6月リリース。HER-SYSという患者データベースとリンク。HER-SYSへの登録が遅く不十分なこと、COCOAで見つかった濃厚接触者からの検査や接触者追跡が保健所のマンパワーをさらに奪ったことから逆効果になっているという批判がある(運用がまずい)
- ScienceにOxford UnivのFraser教授のグループが発表した論文(Ferretti et al., 2020 [<https://science.sciencemag.org/content/368/6491/eabb6936>])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

行動制約(薬によらない介入: NPIs)

- 2007 年から米国 CDC が Community Mitigation として感染症パンデミックが起きたときに NPIs により R を下げ, エピカーブのピークの高さを下げ, 時期を遅らせることによって, 医療的対処能力を超えないことを目指すことを指針としていた
- 英国インペリアルカレッジロンドンのグループからの第9報で, NPI による COVID-19 パンデミック対処結果をシミュレーションで検討
[<https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html#FERGUSON9>] 参照
 - 休校などの緩い行動制約による Mitigation (感染拡大緩和策) と外出禁止や都市機能封鎖(ロックダウン)などの強い行動制約による Suppression (感染拡大抑え込み策) を比較
 - Mitigation では医療的対処上限を超える。二度目の流行で死者多発
 - Suppression も何度も繰り返す必要あり
 - いつ Suppression を解除するのが問題
- 抑え込み策解除のタイミングは国により違っていた
 - 新規感染確定者報告がゼロになった後暫く待つ解除: 中国, NZ, 台湾
 - 毎日数十人以上の新規感染確定者がいるのに解除: 欧米, 日本
- 休校だけではほとんど感染拡大防止効果が無い
[<https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html#LANCETCAHPAPER>]

WHO Dashboard

<https://covid19.who.int/>

- 2020年11月26日現在で
 - 累積確定患者数: 60,074,174人
 - 11月10日は50,459,886人
 - 10月9日は36,754,395人
 - 累積死者数: 1,416,292人
 - 11月10日は1,257,523人
 - 10月9日は1,064,838人
 - 死者は出たが封じ込め(containment)に成功したのはニュージーランド、台湾等
 - 確定患者は報告されているが死者がゼロの国はモンゴル、ウガンダ、ベトナム、ラオス、カンボジア、PNG、ソロモン諸島など(確定患者が少なく高齢者が少ない)
 - 上述の国でも輸入症例はあるが、検疫が機能し国内感染は防げている
 - バヌアツ、ミクロネシア連邦などは累積確定患者数がゼロ(早期から徹底的な入国制限をして侵入を防いだオセアニア島嶼国)
- 2021年5月6日現在,
 - 累積確定患者数 155,665,214人, 累積死者数 3,250,648人(約5ヶ月で倍増以上)
 - 5月5日までのワクチン接種回数 1,171,658,745
 - 5ヶ月前は死者ゼロだったPNGでは感染者が急増し, 1万人を超え, 死者も121人に至ったなど途上国へも広まり, いったん新規患者発生数が収まり始めたインドやトルコで再拡大し, トルコは減り始めたがインドは拡大中

5/16/21

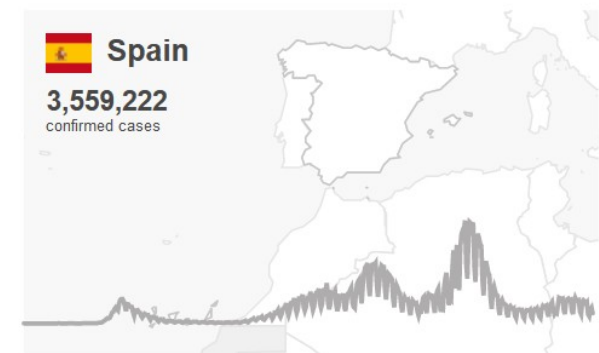
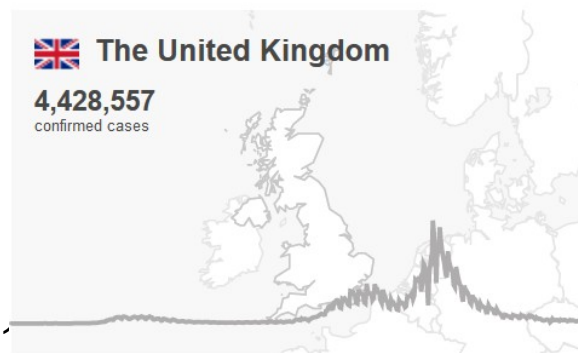
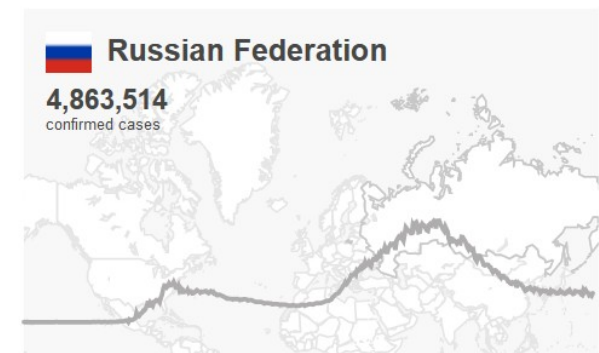
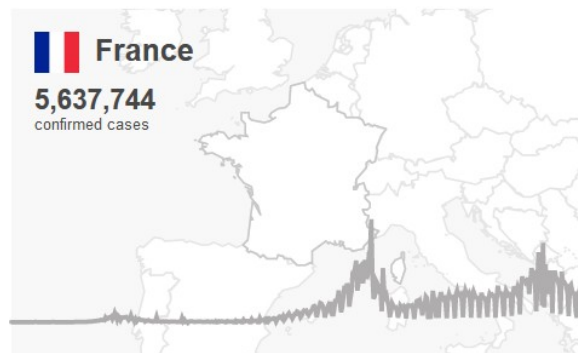
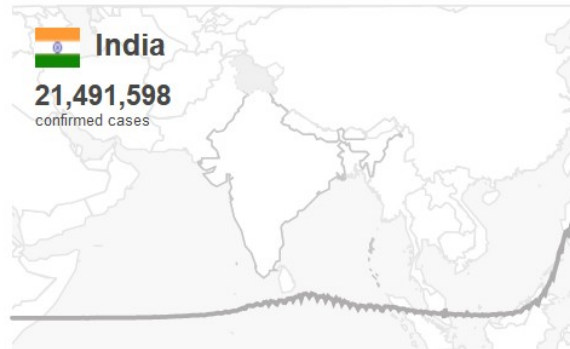
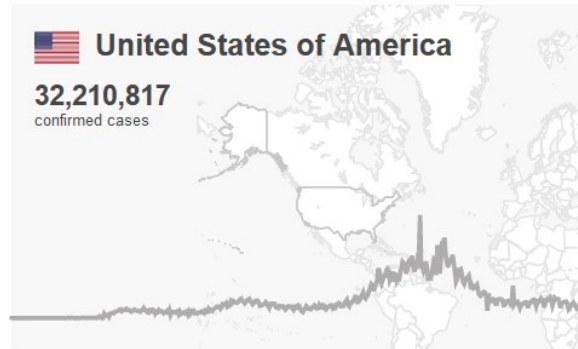
11月26日まで			10月9日まで	
順位	国名	累積確定患者数	国名	累積確定患者数
1	USA	12,441,925	USA	7,525,920
2	インド	9,266,705	インド	6,979,423
3	ブラジル	6,118,708	ブラジル	5,028,444
4	ロシア	2,187,990	ロシア	1,285,084
5	フランス	2,131,376	コロンビア	886,179

10月9日までの累積死者数と概算 CFR			
順位	国名	累積死者数	概算 CFR(%)
1	USA	211,311	2.80
2	ブラジル	148,957	2.96
3	インド	107,416	1.54
4	メキシコ	83,096	10.33
5	UK	42,679	7.41

WHO Dashboard (2021.5.6) から

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard

[Back to top](#)



各国政府による政策 (<https://www.corononet-project.org/>)

- <https://www.nature.com/articles/s41562-020-0909-7>
- 世界 195 ヶ国の 13000 以上の Covid-19 関連政策を手作業で分類したデータベース

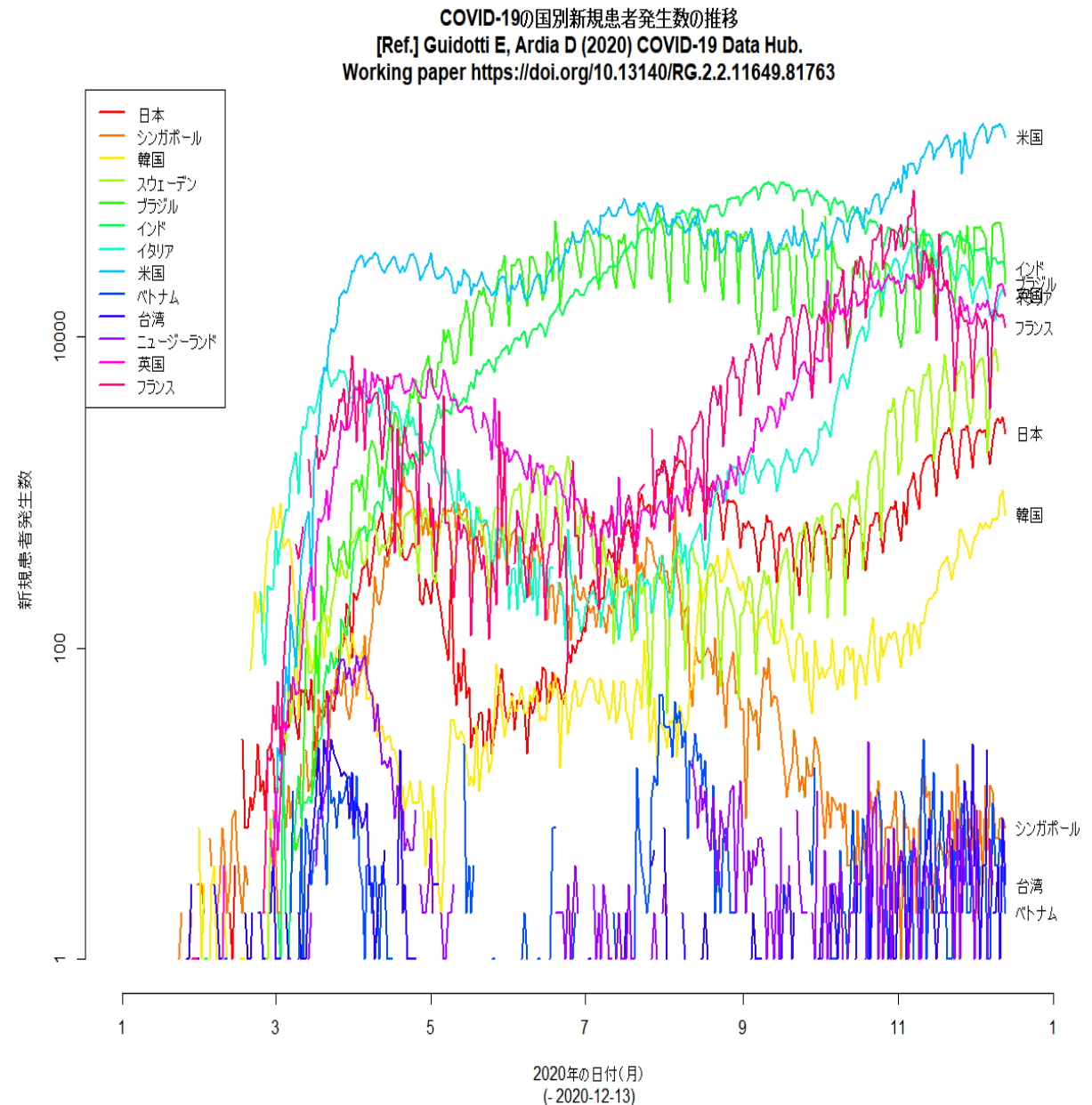
Policy	Median activity index	Policy	Median activity index
Closure of shopping malls	1.7	Masks policies	0.7
Restriction commercial business	1.7	Restriction government services	0.7
Closure of retail stores	1.5	Other health facilities	0.7
Closure of personal grooming	1.4	PPE mobilization	0.6
Primary school closure	1.3	External border closure	0.6
High school closure	1.2	Supporting hospitals	0.6
Higher education closure	1.1	Other quarantine	0.6
Restriction of other business	1.1	Quarantine in hotel	0.6
Sanitizer policies	1	Curfew	0.5
Closure of restaurants	1	Biomedical research	0.5
Quarantine at home	1	Declaration of emergency	0.5
Pre-school closure	1	Temporary medical units	0.5
Mobilization of volunteers	0.9	Quarantine/lockdown	0.4
Other health staff	0.9	Building quarantine facilities	0.4
Restriction of mass gatherings	0.9	Public testing mobilization	0.4
Test production	0.8	Quarantine in government facility	0.4
Mobilization of doctors	0.8	Border health certificates	0.4
Mobilization of nurses	0.8	Monitoring population health	0.4
Internal border restrictions	0.8	Public awareness measures	0.3
Limited quarantine	0.8	Suspend visa issuance	0.3
Other health resources	0.8	Mobilization of testing	0.3
Social distancing	0.8	Task force	0.3
Other health facilities	0.8	Other border restriction	0.2
Other health resources	0.8	Border health screenings	0.2
Mobilization of ventilators	0.8	Travel history required	0.1

政策の違いへの関連要因(やや雑)

- **年齢構造**
 - 低中所得国は一般に高齢者より若者が多いのでIFRが低くなる
 - 高所得国は高齢化が進んでいるので、医療水準が高くてもIFRは高くなりがち
- **経済活動への制約を政府が避けたい程度**
 - 直近の経済活動を制約したくない政府の下では検査、隔離、治療、接触追跡、行動制約、検疫が抑制される
 - 検査などの**対処実施には物資(PPE等)確保も必要でありコストがかかる**
 - 対処実施は心理的、社会経済的影響ももたらし社会経済的活動が不活発化
- **社会的格差の程度**
 - スラムに居住する貧困者や少数民族は脆弱(侵入した場合の蔓延のしやすさ+医療が届かない)
 - 政府が弱者救済等の社会正義を重視しないと対策には消極的になる
- 低中所得国が取り得る戦略は二極分化する傾向
 - (L 戦略) 経済への制約をせず、早期に集団免疫を確立するため、何もしない。年齢構造が若く、他の死因による死亡が多いなら、COVID-19によるIFRは社会的に受容可能なレベルとなるかもしれない
 - (P 戦略) 人工呼吸器やECMOのような高度医療機器を備えた医療施設がほとんどないため、感染の国内侵入を防ぐ目的で、パンデミックのごく早期から検疫や国境封鎖を厳密に実施→ミクロネシア諸国で成功し、感染者ゼロを持続

各国のとした戦略の類型と帰結(2020年末)

- ほぼ対策しない(L戦略)→NPIs導入
 - ブラジル→7月まで指数増加していたが対策後漸減傾向
- NPIs実施(3密には配慮無し)
 - USA, インド: ロックダウンしたが新規患者が減らず制約解除→指数増加
 - スウェーデン: 弱い制約だが新規感染者は減少傾向
 - ロシア, 多くのヨーロッパ諸国: 新規患者が減ってからロックダウン解除, ただし地域クラスター散発→NPIsが軽視され7月以降急増に転じUK, フランス, イタリアなど再度ロックダウン
- NPIs実施(3密予防を含む)
 - 日本: 4月～5月に接触8割減で抑え込んだが, 東京など新規患者が残っているうちに解除。行動制約がほぼなくなったため, 6月から指数増加→市民の自主的な行動制約により横這い→GoTo, 大学の対面授業再開, マスギャザリングイベント実施などにより10月から再増加へ
- 広範な検査, 接触追跡, 隔離, 検疫を含む強力なNPIs実施
 - 韓国, アイスランド, シンガポール: 検査, 接触追跡, 隔離
 - ドイツも検査は徹底したが検疫と隔離が不十分で増加
 - ニュージーランド, 台湾: 上記+終息するまで行動制限, 検疫継続により国内制圧成功
 - モンゴル, ウガンダ, ベトナム, ラオス, カンボジア: 同上の政策を早期導入し死者ゼロ
- 厳密な検疫と国境封鎖により侵入防止(P戦略)
 - 南太平洋諸国(ソロモン諸島, バヌアツ, ミクロネシア連邦等)



東アジアで感染増加が遅かった理由（私見）

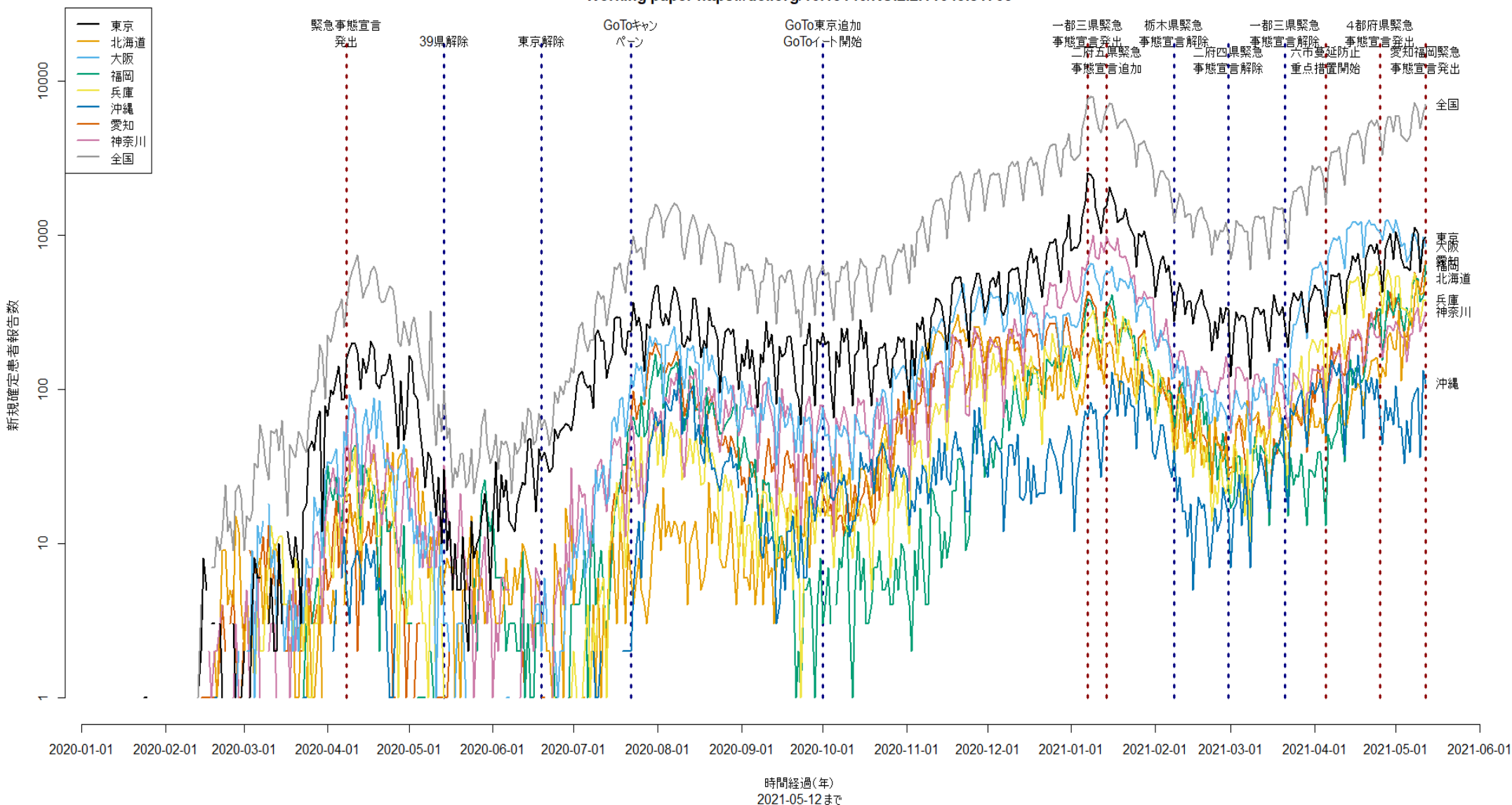
- ランダムリンクな感染は1人の感染者から0人か1人か2人, せいぜい3人くらいに起こる
 - 日本を含む東アジアは元々文化的に対人距離が欧米より遠い（挨拶は握手とキスとハグではなく, お辞儀や会釈による）ことと, 清潔な水が潤沢に使え, 小さい頃から石鹸で手を洗う習慣が根付いているためと, 1月から手洗いは強くキャンペーンされたため, おそらく0か1が主
 - 欧米は1か2が主
- 小さな違いに見えるが $R > 1$ だと感染は拡大する
- 欧米で春先から Social Distancing として対人距離を 2m など提示しているのはこれを減らすため
- 実際の COVID-19 の二次感染者分布は, おそらくランダムリンクな感染とスケールフリーなクラスター感染との混合分布
 - 3密回避によるクラスター発生「予防」は日本とマレーシアで実施。大規模集会は WHO や欧米も同じ目的で抑制
- 東アジアは接触追跡をして検査, 隔離を徹底したり, 検疫を徹底することにより, クラスターを早く把握し排除できた国が多かった。日本はそれをしていない代わりに, 3密回避によってクラスター発生を予防した
- 検査, 隔離, 検疫の徹底により台湾は封じ込めに成功し国内感染を根絶した

日本の感染者の「波」(推測込み)

- 世界の感染症対策の基本は国際保健規則(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
- 本来は海外からの感染者の侵入からの感染拡大を波と呼ぶ
- 中国から日本に入ってきた1月末から2月の第1波は(北海道の流行曲線を見ればわかるように), クラスター対策で何とか抑え込めた(suppressed)。ウイルス遺伝子からもわかる。
- 3月以降欧米から多数の感染者帰国(第2波:世間では第1波とされる)に起因する感染拡大
 - 東北大・押谷教授は, 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→クラスター対策の半分(積極的疫学調査と隔離)は不可能として, 専門家会議は緊急事態宣言発出を提言→4月7日の緊急事態宣言, 対人接触8割減(「最低7割, 可能な限り8割」)へ
 - 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)
- クラスター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(休業補償とセットにした休業等)が必要
- 第2波は多くの府県は十分に新規感染者が減ってから解除, 東京は新規感染者がいるのに解除→6月から再度感染者増加→欧米からの新規流入もあり夏に第3波(世間では第2波とされる)。当初は指数関数的に新規感染者が増えたが, 9月頃には横這いに
- 10月から入国制限緩和, GoTo東京追加, GoToイート開始, イベント制限緩和, 対策意識の緩みなどにより, 収まりつつあった第3波が再燃し医療崩壊の危機(家庭内感染やクラスター発生増加)→1月に緊急事態宣言
- 時短など緩い対策しかせず, 大規模イベントを許したり会食も許していたため, R_t の減り方が緩やかで, 感染者が十分に減らないうちに緊急事態宣言解除したこと, 変異株の拡散のため, すぐに R_t が1を超え第4波突入(変異株については, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000764153.pdf>参照)

都道府県別新規感染確定者報告数推移

COVID-19の都道府県別新規確定患者報告数の推移
 [Ref.] Guidotti E, Ardia D (2020) COVID-19 Data Hub.
 Working paper <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.11649.81763>



終息まで続けるべき行動変容 (new normal)

- 勤務や学習を遠隔でできるようにするインフラ作り(行政の義務として)
- 広範囲に人のミキシングが起こる大規模集会を制限(オリンピックは不可能)
- 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
 - 喋る瞬間は常にマスク(無症状でも)
 - 逆に、屋外で黙っていて無症状ならマスクは不要
 - 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
 - 頻回な手洗いまたはアルコール手指消毒
 - 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(対面で食事をする飲食店は営業困難)
 - 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
 - 十分に換気を行う, その確認として CO2 モニタ (<https://doi.org/10.1021/acs.estlett.1c00183>)
 - <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
- ただし, NZ や台湾のように国内終息に成功すれば, 感染源がないので, 入国制限と検疫とサーベイランスを除いて, 行動変容は不要になる
- 社会組織・言語・技術を用いて New Normal を確立し, 人類は SARS-CoV-2 という新しい生物学的環境に適応できるのか? というチャレンジ

ワクチン接種は出口になるか

- NZ や台湾は排除 (Elimination) 戦略をとり, かなり厳格な水際対策 (重要!) をとると同時に, 感染者が増え始めた時点でロックダウンなどの強い行動制限と接触追跡, 検査, 隔離を徹底して 新規感染者ゼロが数日続いてから制限解除 とすることで, 長期間にわたって国内感染ゼロ状態を維持している → その状態なら行動制約不要。ワクチン接種を急ぐ必要もない
- ロックダウンを繰り返しても十分に抑え込めず蔓延した欧米諸国では, 想定されていた中では最速で有効なワクチンが開発されたことから, ワクチン接種が進んでいる。国内で接種承認申請されたのは2021年5月8日現在, 以下3つ [<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000707431.pdf>]。PMDA 承認済はファイザーのみ。
 - ファイザー: mRNA ワクチンで約95%の発症予防効果。おそらくPEGのアレルギーの報告あり (日本アレルギー学会報告, https://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?content_id=546)。長期保存はディープフリーザー要。普通の冷凍だと最長2週間有効, その後冷蔵で解凍なら5日以内に希釈, 常温で解凍なら2時間以内に希釈し, 6時間以内に使用。2021年2月14日承認。
 - モデルナ: mRNA ワクチンで約95%の発症予防効果。– 20℃ 冷凍でOK。PEGの問題はありそう。
 - アストラゼネカ: ウイルスベクターワクチン。Oxford Univとの共同開発なのでUKでは多用。発症予防効果は70-80%程度。血栓形成しやすいという報告があり, EU諸国で一時使用停止になった。冷蔵で6ヶ月有効なのが利点
- (厚労省) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html
 - 国産ワクチン開発は塩野義製薬, 第一三共, アンジェス, KMバイオロジクスなどが取り組んでいるが2021年3月現在, どれも臨床試験中。実用化は2022年以降。
- ワクチン接種はイスラエル, 英国などでは効果があったがチリでは奏功せず
 - BBC (<https://www.bbc.com/news/world-latin-america-56731801>) などメディアが批判
 - BMJ の News (<https://doi.org/10.1136/bmj.n1023>) は, 1回目接種の後対人接触が増えたせいと論じている
- 日本のようにワクチン確保が遅れた国や, 冷蔵・冷凍運搬システムなどのインフラが未整備な途上国ではどうするか (財力の無い国にも公平に行き渡るように COVAX ファシリティ [<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000747950.pdf>] という仕組みが作られ, 日本も多額の出資をしているが, ワクチン確保には明らかに国間で差がある)
- ワクチンの効果が落ちるかもしれない変異株 (いわゆるブラジル株, インド株など) が出現したが大丈夫か?

インフォデミック対策(言語の生かし方)

- 情報ネットワークのグローバル化, 高度化, 複線化によって, 世界は情報で溢れるようになった
 - 一般の人にとって「何が正しい情報なのか」を判断することが困難
 - 様々な思惑によって科学的事実に基づかない情宣をする為政者もいる
- WHO のインフォデミック対策ページ
<https://www.who.int/teams/risk-communication/infodemic-management/>
- Lancet Infectious Diseases 編集者の指摘("The Covid-19 infodemic"
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30565-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30565-X), 7月17日)
 - 「トランプ大統領やボルソナロ大統領のように雑で利己的で意図的に誤解をもたらすような誤った情報を流す政治家と, それを訂正せずセンセーショナルな速報に走るマスメディアによって, 公共への信頼が失われ無援護感がもたらされ, 今度はそのことが有害な誤情報が広がるための完璧な条件となり, さらに誤情報が流され続けるという悪循環」
 - 学術雑誌は, 「これまで長い間, 著者やメディアと協力して, 一般公衆が読むのに適している, 事実に基づいた正しい偏りのないストーリーを作ってきたが, 今やもっと先を見越した反応を取るべき時で, 誤情報自体や, 誤情報の出版・流布に対する反対活動を積極的にすべき」
- New England Journal of Medicine 編集者の指摘("Dying in a Leadership Vacuum"
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2029812>, 10月8日)
 - トランプ政権が専門家を無視, 中傷し, CDC や NIH を弱体化させたことが失敗だった, 等批判(朝日新聞 <https://www.asahi.com/articles/ASNB84QBWNB8ULBJ004.html>)
 - 学術雑誌による誤情報の流布への積極的反対活動という意味でインフォデミック対策
- 日本の学術雑誌でも今後は必要。一般市民も誤情報に惑わされないことが重要。ファクトチェックが大事
 - 一つの目安として, 情報出典の確認は有効。一般用語と専門用語で意味が違うこともある
- 情報への信頼回復には, 一人の責任者が定期的に正しい情報を発信し続けることが重要。終息に成功したNZ, 台湾, タイなどに共通