

データ駆動型のレジリエントなヘルスシステムに向けて

(東京財団政策研究所「健康危機に対するヘルス・レジリエンスの構築に関する研究」プログラム)

目次

エグゼクティブサマリー (P. 1)

1. サーベイランスの現状と今後の新興感染症対策に向けての強化 (P. 3)

谷口 清州 研究主幹 (国立病院機構三重病院 院長)

2. 地域におけるワクチンコホートからの教訓 (P. 10)

坪倉 正治 研究主幹 (福島県立医科大学医学部放射線健康管理学講座 主任教授)

3. COVID-19 の集団免疫レベルの推計モデルの実装と振り返り (P. 21)

國谷 紀良 (神戸大学大学院システム情報学研究科 准教授)

4. ウイルスダイナミクスや臨床データを用いた健康危機への備え (P. 29)

江島 啓介 主任研究員 (南洋理工大学医学部 助教授)

エグゼクティブサマリー

1. サーベイランスの現状と今後の新興感染症対策に向けての強化 (P.3)

谷口 清州 研究主幹 (国立病院機構三重病院院長)

- COVID-19 対策において、対策に必要な情報を収集できず、エビデンスに基づいた対策の実施に結びつかなかった。
- 日本のサーベイランスの課題は、患者発生届出のみに依存していることである。現行の感染症法に、サーベイランスという、感染症対策のため包括的に情報を収集する戦略的視点を組み込むべきである。
- 欧米ですでに実施されているように、国民の健康に関するデータの相互連携を達成し、個人情報保護の上で自動的に毎日の感染者、重症者と死亡者の集計を可能とするべきである。これらの詳細な臨床情報はワクチンや治療薬の迅速な開発にも貢献する。
- 単なる電子カルテのネットワーク化ではなく、現場に負担をかけないデジタルサーベイランス体制を設置し、戦略的な健康危機管理ネットワークとすべきである。

2. 地域におけるワクチンコホートからの教訓 (P.10)

坪倉 正治 研究主幹 (福島県立医科大学医学部放射線健康管理学講座主任教授)

- 新型コロナウイルスワクチン接種後の免疫状態を評価するため、福島県の地域住民及び医療者を対象にワクチン接種後から 3 カ月ごとに免疫状態の評価を行った。繰り返しの接種において、抗体価はプラトー (頭打ち) 状態に達していることが明らかになった。
- 抗体価が高いことと感染防御の相関は、新しい VOC (懸念される変異株) が生じる度に弱くなり、最後にはほぼ消失している傾向がある。今後のワクチン戦略を考え、繰り返しの接種をどの程度行っていくか検討する上で、データがもたらす示唆は重要である。
- 本コホート調査のような、ボトムアップ型の地域での検査体制の確立と、地域のワクチン行政へのフィードバックによる公衆衛生対応を、今後の自律分散型の健康保健行政において推進すべきである。
- 新型コロナのような詳細な疫学情報がない新興感染症において、特にワクチン接種による免疫状態のモニタリングは重要であり、科学的なデータが乏しい状況だからこそ議論や判断の一助となるよう、検査体制からデータを引き続き積み重ねていくことが重要である。

3. COVID-19 の集団免疫レベルの推計モデルの実装と振り返り (P.21)

國谷 紀良 (神戸大学大学院システム情報学研究科 准教授)

- 2022 年 3 月から約 1 年間、数理モデルを用いて国内の集団免疫レベルの推計を継続的に行い結果を公表した。集団免疫レベルが低下したタイミングでの波の発生や、ワクチン由来の免疫と自然感染由来の免疫の獲得割合の地域差などモデル無しでは得られなかった、知見を提供した。
- 最後の推計ではハイブリッド免疫の減衰および再感染を考慮し、過去の数理モデルを修正した上で推計を行った。結果はサンプリングバイアスがあると考えられるが、免疫保持者全体の曲線は、厚生労働省によって実施された全国の抗体検査の結果と近い値を示している。
- 集団免疫レベルが低下したタイミングで流行が起こる可能性は否定できず、シミュレーションによる将来予測は、感染対策やワクチン接種時期の検討に資するであろう。

4. ウイルスダイナミクスや臨床データを用いた健康危機への備え (P.29)

江島 啓介 主任研究員 (南洋理工大学医学部助教授)

- パンデミックに柔軟に対応できる社会システムの構築には臨床・疫学データの収集、解析、そしてそのデータを活用した戦略的なアプローチが欠かせない。
- 隔離ルール設定は、隔離に伴うリスクと負担のバランスを考慮することが重要であり、科学的根拠に基づくルール設定と、その判断のためのエビデンス提示の意義は大きい。
- 本研究では、ウイルス量データとウイルスダイナミクスモデルを用いることで、隔離ガイドラインを定量的に比較・評価する手法を提案している。最適な隔離ガイドラインは受け入れ可能なリスク、検出限界、感染性閾値に依存していることがわかった。

1. サーベイランスの現状と今後の新興感染症対策に向けての強化

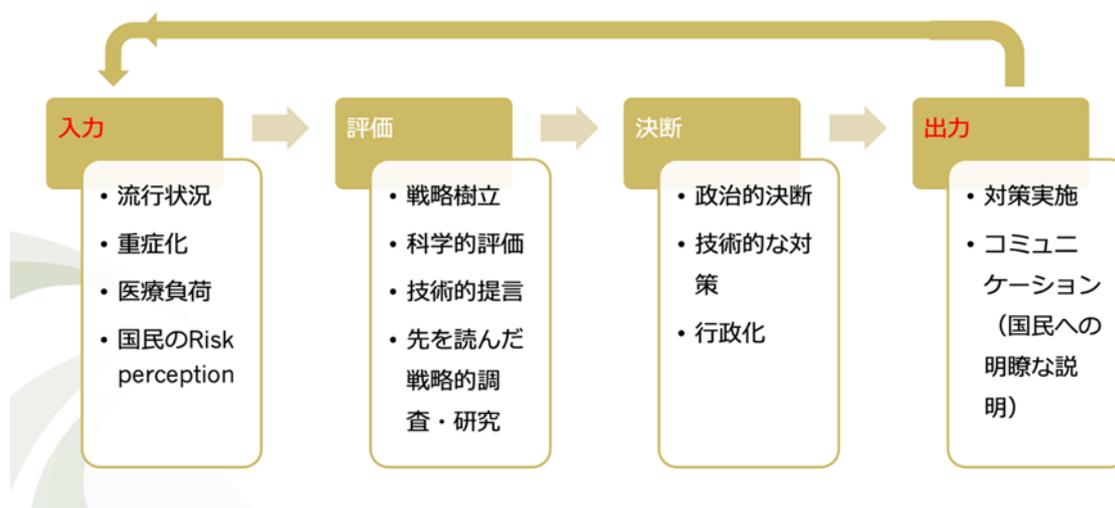
谷口 清州 研究主幹（国立病院機構三重病院院長）

1. はじめに

サーベイランス（公衆衛生対策のための"Public Health Surveillance"）とは、"the ongoing, systematic collection, analysis, interpretation, and dissemination of data regarding a health-related event for use in public health action to reduce morbidity and mortality and to improve health"[1][2]と定義されている。研究目的のための academic surveillance と趣を異にするのは、持続的、系統的であることと、完全性や正確性よりは、その迅速性と統一性を優先し、現実的に持続的な実行可能性を考慮して行われることであり[3]、疾病対策にかかわる行動に直結する「Information for Action」である。

感染症対策はサーベイランスに始まり、サーベイランスに終わると言われる。これは図1のように、対策を行うためには、第一に「入力」、必要な情報の入力があり、第二に「評価」、入力された情報を科学的に専門的な知識と技術により評価し、適切な対策戦略と戦術を樹立する。そして「決断」と「出力」が行われる。技術的な対策は即座に実行すべきであるし、国家社会全体に影響する対策は政治的な判断ののち行政化され、対策が実施される。同時にそれらの決断と政策はコミュニケーション（国民への明瞭な説明）が行われるべきである。そして対策の結果について再び情報を収集し、それらを評価して次の一手に結びつけるという、回り続けるサイクルであるからである。

図1：危機管理のサイクル



著者作成

今般の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）対策において、日本における根本的な課題はこのサイクルができていなかったことと、それぞれの担当と役割が明確では無かったことだろう。このサイクル自体が存在しなければ、場当たりの対応となるし、入力データが十分でなければ効果的な出力は期待できず、適切なコミュニケーションがなければ社会が混乱するのは当然である。

2. 日本のこれまでのサーベイランス

国内の感染症サーベイランスは、「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」（以下、感染症法）に基づく感染症発生動向調査として行われている[4]。対象疾患は一類から五類、新型インフルエンザ等感染症、そして指定感染症、新感染症という類型に分かれている。サーベイランス体制としては、一～四類と五類全数疾患は、基本的にその疾患を診断したすべての医師が症例報告形式で届出を行う全数報告であり、五類の定点疾患は指定された医療機関のみが年齢群別診断数のみを報告する集計報告による。

日本のサーベイランスの特徴は、基本的にすべて（図1における「入力」）を臨床医の届出のみに依存することである。これは今般のCOVID-19のように患者数が膨大になれば、逐一届出することが不可能になる。またいわゆる Physicians' bias というものが入る。つまりは疑わなければ診断できないし、診断できなければ届け出られることはない。もちろん、これは患者側の受診行動にも依存し、無症候性例や軽症例が多い感染症は受診しない人も多いため、診断に至ることはなく報告されない。一方では、国民のみなさんが神経質になれば、無症候性例や軽症例を含めて受診率が上がり、また医療機関で検査が多数、時によって過剰に行われることにより報告数が増加し、見かけ上、流行が大きくみえることがある。また、基本的に確定診断症例のみを報告することとされているので、1例の診断にどのくらいの疑い例が存在するかという医療負担、類似の症状を来す患者における診断確率、地域における感染のリスクなどの感染者以外から収集すべき情報はわからない。基本的に診断時報告なので、その症例の重症化・入院・死亡などの転帰も示すこともできない。

サーベイランスとは、対策に必要な情報を効率的に集めることである。日本では感染症法の前身の伝染病予防法の枠組みを引きずっていることもあって診断時報告（届出）に依存しているが、そもそも届出とサーベイランスは異なる。届出とは本来感染した特定個人への行政的・医療的対応を行うためのものであって、そのために個人情報が必要なのであるが、サーベイランスは全体の感染症のコントロールにつなげるための情報を収集するものであって、個人情報は必要ない。もちろん、届け出られた情報を情報源として行う届出疾患サーベイランスはサー

ベイランスの一つとして世界中で行われているが、それは届出という枠組みによるデータの一部をサーベイランスにも活用しているのであって個人情報を使用していない。

サーベイランスとはパンデミックの流行動態をふまえ、つまりどの時期にはどの情報が必要で、それらをいかに効率的に収集するかを検討の上実行するものであり、まず届出ありきでは無いのである。その方法は可能な限り負荷を増加させずに、現場の通常業務を支援するものであって、現場での状況を上から覗き見る形であることが望ましいのである。本邦における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）で使用された HER-SYS というサーベイランスシステムは、残念ながらこのようなサーベイランスの原則を無視したものであり、国家が Public Health への必要性や現場での実行可能性を考慮せず、行政的に知りたいという情報のすべてを医療機関から「吸い上げよう」としたことが、大きな間違いであった[5]。

3. 今後のパンデミックを見据えたサーベイランス

多くの国では、明文化されたサーベイランス戦略を以て今回のパンデミックに対処していたが、残念ながら、我が国の現行の感染症法では感染者の届出だけが規定されており、サーベイランスという、感染症対策を行うために包括的に情報を収集する概念がない。サーベイランスの目的は、疾患対策のゴールに至ることにあり、明確な疾病対策のゴールを設定し、そのゴールに至るために、何を行うべきか、そのためには、どのような情報が必要となるかを考えて、サーベイランス戦略を樹立するのである。対策を計画するためには、疾患の発生数、時間的・空間的な流行状況や広がる速度等を含むトレンド、その原因となっている病原体の性質、発症に関するリスク因子、その疾患の重症度とそのリスク因子、全体的な公衆衛生学的なインパクトの情報も必要であろう。もちろんこれに並行して、実際の感染伝播を減少させるために、感染者の早期探知と接触者追跡調査による二次感染率も評価できるであろう。

上述のように目的は”to reduce morbidity and mortality and to improve health”である。しかしながら、疾患のトレンドを把握するためのサーベイランスで、疾患の重症度を把握・評価することは難しいし、疾患の重症度を評価することを目的としたサーベイランスで、アウトブレイクの早期探知はできない。ひとつで、すべての目的を達成できるサーベイランスは存在せず、ゆえに、明確な目的を持ったサーベイランスを複数組み合わせる、戦略的な考え方が必要になる。すなわち、全体を広く浅く俯瞰し状況を把握する水平的なサーベイランスと、それぞれの細かい目的に応じた詳細なデータを収集する複数の垂直的サーベイランスを組み合わせるのである。当然ながら深く探索するためには対象は狭く絞る必要があり、すべての症例において詳細な情報を収集するのは現実的ではなく、欠損値も多くなる。全体的な戦略に従って、戦術的に横糸と縦糸のごとく組み合わせることでサーベイランス全体構造を構築するのである。

目的に応じて複数のサーベイランスを建て、流行状況は外来診療医療機関、検査確定例や陽性率は公衆衛生ラボ、重症例は入院医療機関からの情報収集とすれば、サーベイランスの原則の通り、負荷は分散する。

4. 健康に関わる情報のデジタルネットワーク化

一方、今時の先進国でサーベイランスを現場からの手動の届出で行っている国はない。欧米諸国は 1990 年代から電子カルテや死亡統計などの国民の健康に関するデータはすべて標準化されて連結され、電子カルテデータを含んでネットワーク化されている。感染症の発生動向を調べるにあたって医師からの届出は必要なく、ネットワークから抽出されるデータから発生状況が解析・提供されており、それらは迅速に施策に反映されている[6]。例えば米国では 2005 年には州単位で地域の電子カルテネットワークと公衆衛生ネットワークや病原体検査ネットワーク、研究情報システム、緊急医療システムが連携されて、基本的な感染症患者の報告は自動的に収集できるようになっていたし、まず行われたのは感染症サーベイランスシステムと人口動態統計との連結であった。

もっとも重要な疾病の死亡率などを即座に把握できるようにしたのである。予防接種台帳と電子カルテデータ、死亡統計が連携された Vaccine Safety Datalink (VSD) では、ワクチン接種者と非接種者それぞれにおいて、心筋梗塞など疾病罹患率や死亡率、検査値異常、もちろん特定の副反応が疑われれば、これらのデータを用いてコホート研究が可能となるわけであり、日本のようにワクチン後の有害事象が接種した副反応か否かの議論の前にデータが出てくるのである。英国ではそれぞれが普段は独立しているが、必要なときにリンクできるようになっており、迅速にワクチンの効果が評価できる[7]。

感染症対策に必要な情報には、地域における流行情報、重症度とそのリスクや治療、予後を含む医療情報、起炎病原体に関する情報、そして感染のリスクとなる状況や行動、場所を評価するための疫学情報などが含まれる。現在、地域の基幹的医療機関では電子カルテで日常診療が行われて、このなかに感染症対策に必要な臨床情報はすべて含まれている。一方、ワクチン接種歴、療養に関する情報、死亡統計、すべてはすでにデジタル化されているが、それらはすべて「サイロ」化している。つまり、それぞれが単体として独立し、お互いの相互利用ができないため、同じ項目を何度も入力する必要に迫られ、システム間でデータの比較検討を行う場合は、別のシステムにはすでにデジタル化されているデータを再び入力しなくてはならなかったのである。異なるシステム間で互換性がなく、相互に連携できておらず、そのために夥しい手入力が必要であった。それぞれの情報システム間での互換性と相互運用性が担保されれば、一度入力した情報を再度入力する必要はなくなるのである。

我が国においても、電子カルテの普及率を上げ、電子カルテネットワークができれば、必要な感染症発生情報は個人情報保護した適切な形で自動的に毎日の感染者、重症者と死亡者の集計が可能となる。これにより医療機関での空床情報なども共有できるようになるし、病原体検査結果も電子カルテネットワークへ統合されれば個人の検査結果とともに、どのような病原体が地域で流行しているかを共有できる。これらの情報はワクチンや治療薬の開発への資源ともなりうる。ネットワークが、人口動態統計システムや予防接種システムとも連結されれば、どういう方が不幸な転帰をとったのか、どのような治療薬を使った方はそうならなかったのか、またワクチンの効果や副反応についても容易に把握できるようになる。¹

5. さいごに

これまでに述べたことをまとめると、まず行うべきことは、届出のみが規定された感染症法に、サーベイランスの概念を樹立し、法に基づき、全体を広く浅く俯瞰する水平的なサーベイランスと、明確な目的を持った、詳細なデータを収集する垂直的なサーベイランスの組み合わせによるサーベイランス戦略を樹立することである。

そして次に、樹立された戦略に従って設計された、平時にはベースラインが把握でき、健康危機時には即座に、現場に負担をかけずに必要な情報を収集できるデジタルサーベイランスネットワークを設置する必要がある。もちろんゴールは電子カルテのネットワークを作ることではない。国民の健康を守るためにどのような情報をどのような情報と連携して共有すべきかを考えることである。

また、デジタルを活用した、現場に負荷のかからないシステム下での必要な情報の入力、そして図1に示した危機管理サイクルの「入力」「評価」「決断」「出力」とともに行うべきことは、このサイクルを継続的に回すことである。多岐にわたる情報をきちんと解析評価して対策に結びつけていかねばならない。

サーベイランスの原則のひとつとして、単一のサーベイランスデータに頼らず、マルチソースの情報から包括的に評価を行う点がある。英国の平常時の季節性インフルエンザサーベイラ

¹ なお、データ連結に関し、日本ではNDB（レセプト情報・特定健診等情報データベース）と予防接種記録や発生届情報、医療機関の診療情報、死亡情報などの連結を進める予定となっている。だがNDBには保険病名（保険診療の対象とするための診断名）が多く含まれているため、NDBを中心としてデータ連結を進めることは、効果的なデータベース連結にはならない。たとえば、コロナワクチン接種後に胸痛がある場合、心筋炎の検査をするには「心筋炎疑い」という病名を付けないと保険診療とならない。実際の心筋炎は1割未満だが、保険診療の審査が終わるまでは、当人は「心筋炎疑い」となり、このままデータを解析すると「ワクチン接種後に非常にたくさんの心筋炎疑い例がある」という誤解を生みかねない。米国のように、電子カルテそのものと各種データを連結する方が、有効なデータ解析に繋がるであろう。

ンスは、Community surveillance から Hospitalization、mortality、そして病原体などを含めて 10 以上のサーベイランスが走っている[8]し、他の先進諸国も同様である。

今般の COVID-19 パンデミックを受けて世界はこれまでのインフルエンザサーベイランス、あるいは RSV サーベイランスといった疾病特異的なサーベイランスから、急性呼吸器感染症サーベイランスとして、急性呼吸器感染症症例数とそのなかでのインフルエンザウイルス、SARS-CoV-2、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルスなどの病原体の検出割合を監視していくサーベイランスに移行しつつある。やはり平常時の状況が把握できていなければ、何が異常か、判断できないのである。今後、戦略的に平常時から危機発生時まで連続するデジタルサーベイランス体制を作っていくことが肝要である。

文献等

[1] World Health Organization. Communicable disease surveillance and response systems - Guide to monitoring and evaluating, Epidemic and Pandemic Alert and Response; 2006. Report No.: WHO/CDS/EPR/LYO/2006.2.

[2] German R, Lee L, Horan JM, Milstein R, Pertowski C, Waller M. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. MMWR Recommendations and reports 2001. 50(13):1-35.

[3] Teutsch SM, Churchill RE eds. Principles and practice of public health surveillance. Oxford UK. Oxford University Press, 1994.

[4] 平成十年法律第百十四号 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.
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=410AC0000000114>

[5] 日野麻美. HER-SYS はなにが問題だったか—先行導入, 本導入, 改修提案を振り返って—. 情報処理, Vol. 62, No. 1, pp. 4-9, Dec 2020.

[6] CDC. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS).
<https://www.cdc.gov/nndss/index.html>

[7] Agrawal, Utkarsh & Bedston, Stuart & McCowan, Colin & Oke, Jason & Patterson, Lynsey & Robertson, Chris & Akbari, Ashley & Azcoaga-Lorenzo, Amaya & Bradley, Declan &

Fagbamigbe, Adeniyi & Grange, Zoë & Hall, Elliott & Joy, Mark & Katikireddi, Srinivasa & Kerr, Steven & Ritchie, Lewis & Murphy, Siobhán & Owen, Rhiannon & Rudan, Igor & Sheikh, Sir Aziz. (2022). Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet (London, England)*. 400. 1305-1320. 10.1016/S0140-6736(22)01656-7.

[8] UK government. Surveillance of influenza and other seasonal respiratory viruses in winter 2021 to 2022. <https://www.gov.uk/government/statistics/annual-flu-reports/surveillance-of-influenza-and-other-seasonal-respiratory-viruses-in-winter-2021-to-2022#references>

2. 地域におけるワクチンコホートからの教訓

坪倉 正治 研究主幹（福島県立医科大学医学部放射線健康管理学講座 主任教授）

1. 地域コホートの概要

新型コロナウイルスワクチン接種後の免疫状態を評価するために、私たちのチームは、東日本大震災および福島第一原子力発電所事故の被災地である福島県相馬市・南相馬市・平田村の地域住民及び医療者を対象に 2021 年 9 月より 2022 年 9 月まで、3 カ月ごとに計 5 回の採血を行った。新型コロナ発生直後より、福島県のひらた中央病院が積極的に医療従事者の採血を行い、抗体価の評価を行ってきたが[1]-[4]、その後継として行われた検査である。この検査費用の大部分は、日本医療研究開発機構（AMED）のワクチン開発推進事業によって支援されていたことを追記しておく。

図 1：コホート調査の実施概要

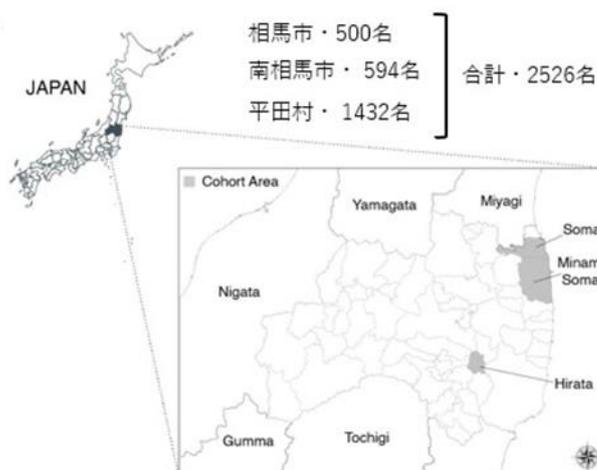
相馬市・南相馬市・平田村を中心に実施

東日本大震災及び福島第一原子力発電所事故後に構築した内部被曝検査体制をもとに、相馬市・南相馬市・平田村の協力いただきながら世界最大規模・最長のワクチン効果測定体制を構築した

内部被曝検査体制 → ワクチン効果測定体制 Fukushima Cohort



ホールボディカウンター



筆者作成

当該地域は、福島県内でも繰り返しのワクチン接種率が高く、「相馬モデル」として、ワクチンの接種が比較的早期に行われた地域である[5]。採血による免疫評価は、上記の 3 地域の住民及び医療者約 2,500 人に加えて、透析患者を中心に、重症化リスクが高い群について、追加的ないし重点的に採血が行われた。検査人数に関する詳細は以下の通りである。

図2：コホート調査の調査概要

自験例

約2500人に対して3ヶ月ごとに計5回測定

コホートに対して、抗体価測定・細胞性免疫測定を3ヶ月ごとに実施している。各採血ごとに問診票も集計しており、参加者の詳細なバックグラウンドのデータベースも有している。



筆者作成

3地域の住民及び医療者の採血は抗体価の評価がのべ11,724回、細胞性免疫の評価が5,135回行われた。加えて、透析患者は2病院において約300人の評価が行われた。透析患者について一部は、毎月の評価を行っている。一部の医療者および参加者に対しては、抗体価の推移の詳細な評価のために、連日ないしは各週または各月の評価が行われた。約2,500人に対する定期的な採血による評価は、世界的に見ても、大規模・長期間のコホート研究となった。さらにこの評価研究では、抗体価測定と細胞性免疫のみならず既往症などのバックグラウンド情報も採血時に問診したことから、詳細な分析ができることとなった。

血清学的検査は、CLIA法を用いて iFlash 3000 と専用リガンドを用い、東京大学アイソトープ総合センターにて行われた。ワクチン接種後の抗体価の推移を見る為に、S抗原およびN抗原に対するIgG抗体と中和活性が測定された。S抗原およびN抗原に対するIgG抗体は、主にワクチンによる体の反応がどの程度あったかを示す指標であり、中和活性は感染予防のための指標として有効なものである。細胞性免疫は主に重症化予防に対する評価に有用である。細胞性免疫の評価は、2022年3月（3回目の検査）から検査室での大規模な検査が可能となり、ELIPOST法によってIFN γ 産生細胞の個数評価を行った。同時に既往歴や、ワクチン接種歴、接種の希望や副反応の有無などを問診票によって評価している。

このようなコホートが短期間で立ち上がり、検査が可能となった背景として、2011年の東日本大震災および東京電力福島第一原子力発電所事故に伴い、当該地域において被ばく検査が重

点的に行われていたことが大きい。相馬市・南相馬市・平田村はそれぞれ、早期に内部被ばく検査を立ち上げ、地域住民に結果を還元し、食品の管理やリスクコミュニケーションなどの様々な対策につなげてきた。市町村レベルでの PDCA サイクルを回し、被ばく対策を行うモデルケースとなった自治体である。

2. 液性免疫の抗体価・中和活性値について

この5回にわたる採血の結果、いくつかのことが明らかになった。まずワクチン2回接種後の抗体価は、年齢や接種後の期間、内服薬、既往歴など、いくつかのバックグラウンド情報に影響を受けることである[6]。特に、年齢が高いほど抗体価は低く、免疫抑制剤の内服、接種時の副反応が少ないほど、抗体価は低くなった。また年齢は、抗体価のピークの高さに関係していたが、抗体価の減少速度との関係は認められなかった[7]。これは、既に様々な論文でも報告されているが、私たちの検査でも同じであった。

特に80歳以上の高齢者では10%以上が、2回の接種後も、ワクチンの接種を全くしていない群と同等の抗体価しか保有しておらず、早期の追加接種が必要であることが明らかになった。2021年10月より、当該コホートのデータをベースとして、3回目の追加接種を早期に行うべきである旨の発表が相馬市からもなされ、結果的に3回目の摂取時期が早まることとなった。

図3：1回目検査の解析結果

1回目検査の解析結果詳細 2021/9時点 2回接種後

Table 2. Linear regression analysis of variables associated with IgG antibody titre after BNT162b2

	B	SE	Beta	P value
Age	-0.021	0.001	-0.399	<0.001
Sex (base: male)	0.082	0.035	0.040	0.019
Date from 2nd vaccination	-0.014	0.001	-0.431	<0.001
Interval between vaccinations (base: 21day)				
Under 21 days	0.017	0.082	0.003	0.834
22-28 days	0.130	0.042	0.051	0.002
Over 28days	0.080	0.058	0.022	0.167
Smoking (base: none)	-0.181	0.042	-0.070	<0.001
Alcohol (base: none)				
Sometimes	-0.040	0.038	-0.017	0.300
Everyday	-0.022	0.046	-0.008	0.627
Daily medication (base: none)				
Steroids	-0.772	0.117	-0.111	<0.001
Immunosuppression	-0.636	0.178	-0.060	<0.001
NSAIDs	-0.045	0.061	-0.012	0.459
Acetaminophen	0.001	0.108	0.000	0.990
Antihistaminic	-0.107	0.068	-0.025	0.115

有意差がみられたもの (p<0.05)

Comorbidities (base: none)

Hypertension	0.106	0.043	0.047	0.013
Diabetes	-0.191	0.063	-0.049	0.003
Heart disease	-0.132	0.061	-0.035	0.031
Kidney disease	-0.209	0.150	-0.022	0.162
Cancer	0.012	0.086	0.002	0.887
Connective tissue disease	-0.285	0.123	-0.040	0.021
Immune deficiency	0.051	0.307	0.003	0.869

Adverse reaction (base: none)

1	0.271	0.044	0.112	<0.001
2>	0.311	0.042	0.155	<0.001

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Connective tissue disease included Rheumatism

Adverse reaction included whole body adverse reaction at 2nd dose (over 37.5°C fever, fatigue, headache, joint pain, diarrhoea, nausea, dizziness, and other)

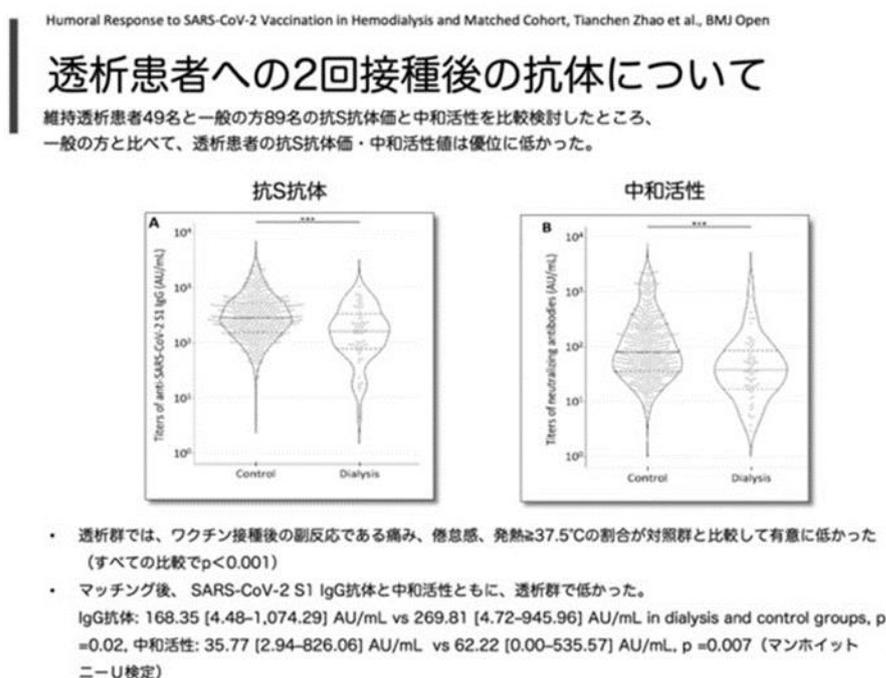
- 中和活性の中央値は、年齢および2回目接種からの日数とともに減少した。
- 80歳以上の計13.3%がカットオフ値以下の中和活性を有していた。
- IgG抗体価および中和活性の有意な低下は、いくつかの被験者のバックグラウンドと関連していた。

上記は2回のワクチン接種後における、抗体価の多寡に関する多変量解析結果である。接種間隔と抗体価の関係は、接種間隔が21日より長い群で、21日の群に比べてやや抗体価が高い傾向にあるものの、臨床的な意義は明らかではなかった。

また、追加接種を躊躇う主な理由は、ワクチンの有効性と副反応への懸念であったが、それに加えて抗体価の多寡が、3回目以降のワクチン接種希望の有無に影響を与える可能性も示唆された[8]。

加えて、透析患者は健常者に比べて抗体価が低いことも示された[9]。健常人とのバックグラウンドをマッチさせた結果でも、透析患者では有意に抗体価が低いことが示されている。これにより、特に追加接種が必要な群として、透析患者が含まれることは明らかである。

図4：透析患者と一般の方の抗S抗体価・中和活性値の比較



筆者作成

3回目の接種以降も継続的な抗体価の評価が行われたが、重要な点は、3回目の接種後には、抗体価が頭打ちとなっていたことである。本調査期間(2021年9月～2022年9月)において、ワクチンは武漢株をベースとしたワクチンが用いられ、抗体検査も武漢株をベースに作られた抗体検査であった。以下の2つの図は抗S抗体の抗体価と、中和活性の検査結果である。

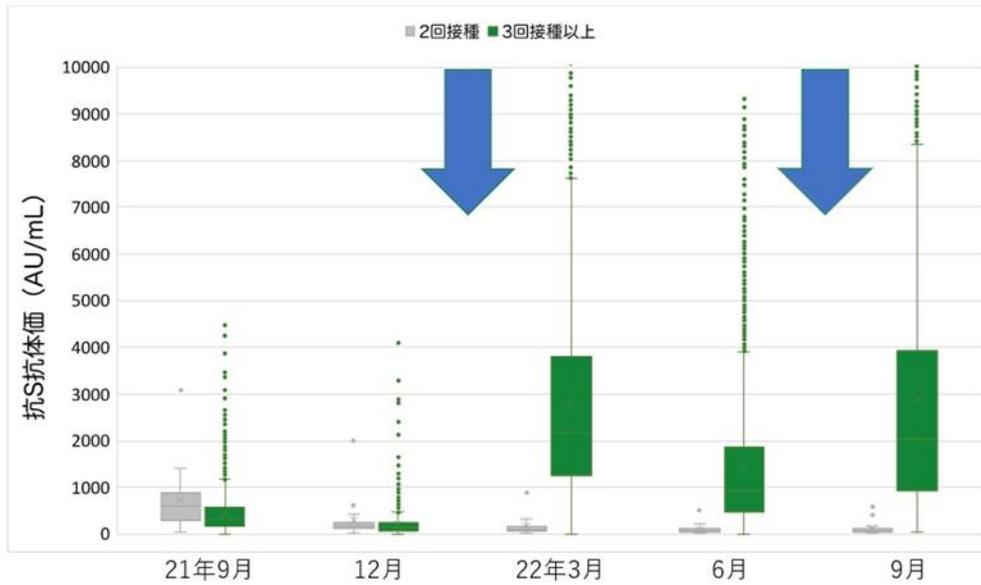
図5：抗S抗体価・中和活性値の測定結果

自験例

福島コホートからの5回の測定結果を集計（箱ひげ図）

抗S抗体価の測定結果

抗S抗体価は、2回目接種のみの人に比べて3回接種以上の人で明らかに高く振り切っていた。抗S抗体価 ≥ 10000 AU/mL のものを表示している。

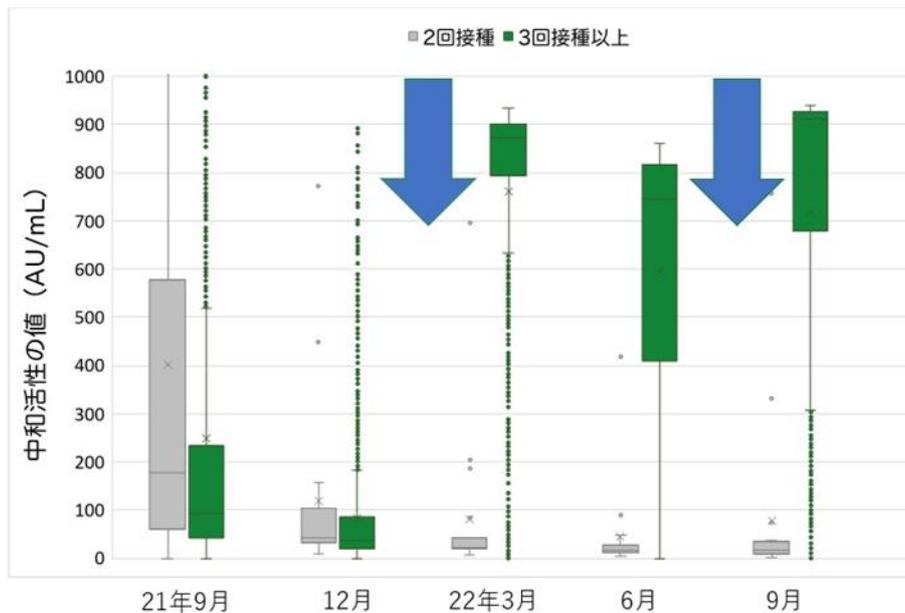


自験例

福島コホートからの5回の測定結果を集計（箱ひげ図）

中和活性の測定結果

中和活性値は、2回目接種のみの人に比べて3回接種以上の人で明らかに高く振り切っていた。中和活性値 ≥ 1000 Au/mL のものを表示している。



筆者作成

本検査自体は、当初の2回のワクチン接種後に開始されており、矢印は3回目の接種と4回目の接種が始まった時期を示している。この箱ひげ図から示されるように、ワクチン2回の接種と3回の接種では抗体価は大きく異なるが、3回の接種と4回の接種では、大きな差が見られなくなっている。これは中和活性に関するデータでも同様である。繰り返しの接種により、抗体価は高く維持できる時間が長くなるが、最大値の伸びは悪くなっている。上記にて、透析患者は健常人と比較し、2回の接種後には抗体価は有意に低かったが、その後の繰り返し接種により、健常人と同等の抗体価を持ったことがわかっている。つまり、繰り返しの接種は、健常人には4回目以降の効果は低かった可能性があるが、特に追加接種が必要だった群については、健常人と同等の抗体価を持つという意味で、効果があったと考えることができるかもしれない。

抗体価が高いことと感染防御については、当初は相関がある報告が多かったが、私たちの結果でも、新しいVOC（Variants of Concern：懸念される変異株）が生じる度に、「武漢株をベースとしたワクチン接種による抗体価の高さ」と「VOCに対する感染防御」の相関が弱くなり、最後にはほとんど消失している傾向が見られている。今後のワクチン戦略を考える上で、繰り返しの接種をどの程度行っていくか、示唆に富むデータである。

3. 細胞性免疫について

その一方、細胞性免疫については、長期的にその値は健常者および透析患者の検査結果でも維持される傾向が明らかである[10]。細胞性免疫が長期的に維持されるか否かは、多くのVOCが生じ、感染防御よりも重症化予防が主たる目的となったワクチン接種において、今後の長期的なワクチン接種の必要性を議論する上で重要な情報である。

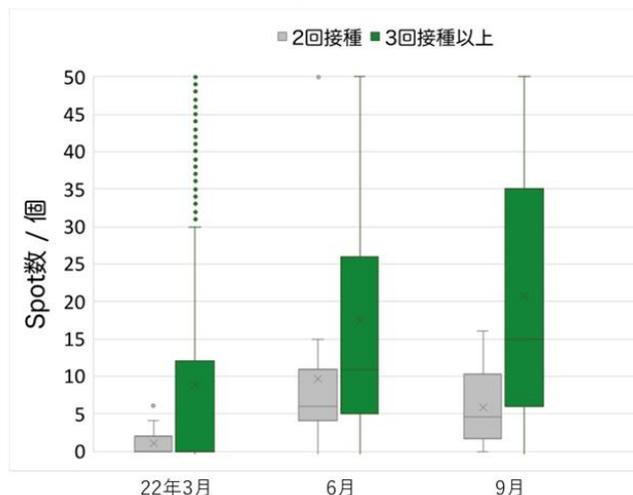
図 6：細胞性免疫の測定結果

自験例

福島コホートからの5回の測定結果を集計（箱ひげ図）

細胞性免疫 T-Spot.COVIDの結果

T-SPOT.COVIDの値は、2回目接種のみの人に比べて3回接種以上で高くなる。値が4以下は反応性なし、5-7は判定保留、8以上は反応性ありであることを意味する。



筆者作成

細胞性免疫に関しては、3回目接種後から評価を行った。3回接種後に抗体価と中和活性はほぼ全数において、十分に高い値を維持している一方で、TSPOTの陽性割合は約65%であり、この数字は繰り返しの接種で上昇した。抗S抗体価や中和活性が高い人でもTSPOT陰性は約33%にのぼった[11]。この点においても、繰り返しの接種に効果があったことが示唆される。この後数年の経過において、この割合がどの程度低下するかは、長期的なワクチン接種の必要性を考える上で重要な情報となると考えられる。

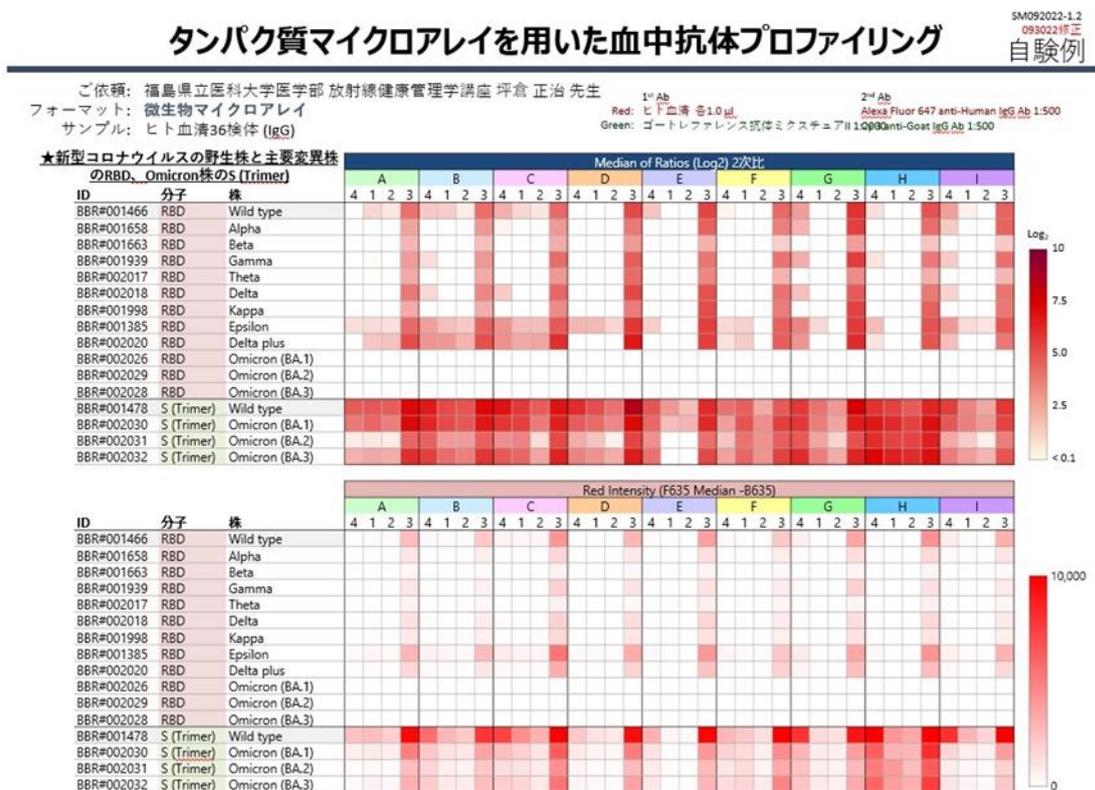
その一方で、同一のワクチンを繰り返し接種している群において、TSPOT法の陽性率が低下傾向にある可能性が示唆された[12]。T細胞の疲弊に関して、今後、詳細調査を行う予定である。

4. 副反応について

また、副反応のプロファイルは、小児においてはほとんど短期的に軽快していることが明らかになった[13]。副反応の程度が強いほど、抗体価や中和活性の値が高くなることも示された。特に3回目の接種後、副反応がなかった人に比べて3回目接種後に2つ以上の副反応を経験した人は細胞性免疫を獲得する割合が高く、3回目接種後に1つ以上の副反応を経験した人は中和活性の値が高いことが明らかになった[14]。

実際には、新しい VOC が繰り返し出現することに伴って、武漢株を対象としたワクチンは RBD (Receptor Binding Domain) に対する中和抗体を作る力が弱まり、感染防御としては有効ではなくなっている可能性が示唆された[15]。

図 7：新型コロナウイルスの各株に対する中和抗体プロファイリング



筆者作成

そのため、本研究チームは、関西医科大学と連携し、シュードウイルスを用いた VOC に対する中和活性の大規模検査を確立し、検査をすすめている。今後のコロナ対策として、もしも新しい株が生じた場合、その株に対応したワクチンの単回接種では十分な中和活性の獲得は不可能であろう。その一方で、細胞性免疫などをはじめとする重症化予防に関する効果がどの程度持続しているかを知ることが重要となってくると思われる。

5. 地域コホートの意義と教訓

今回の新型コロナのような、詳細な疫学情報がない新興感染症において、ワクチン接種による免疫状態のモニタリングは重要である。実際に今回のコホートによるデータは、3回目のブースター接種がより早期に（半年後から）行われるべきであるとの主張を行う上に置いて、非常に重要視された。実際のワクチン接種のオペレーションを行う市町村レベルでは、他国の論文上のデータとそれに基づいた国からの指示に従い、ワクチン接種を行っていたが、住民への説

明や信頼の獲得など、多くの課題があった。そんな中で、地元のデータに基づいた結果説明と、ボトムアップ型の情報の還元は、多くの地域の行政医療関係者にとって有効で説得力のある材料となった。

ワクチンの接種時期や、その時期ごとの住民の理解や社会状況は異なり、国や政府からのトップダウンによる指示だけではなく、ボトムアップ型の情報の収集と、その活用は今後の健康保健行政をよりスムーズに行う上に置いて必須であると考えられる。このような公衆衛生対応が可能となったのは、地域のリーダーシップのある組長の存在や、東日本大震災および東京電力福島第一原子力発電所事故の経験を経て、地域でこのような対応を行う素地ができていたことなど、多くの条件が重なったため実現可能になったことは間違いない。しかし、この地域の活動が一つのモデルケースとして、今後の公衆衛生危機時に同じような対応が可能となるように、予算措置や人員の育成が必要となると考えられる。

また、新しい VOC に対する大規模な中和活性の評価は、ワクチン接種の必要性、2 価ワクチンや新しいワクチンがどの程度必要かを知るためには重要な情報であるにもかかわらず、検査体制のセットアップは国内のどこであっても十分にセットアップされていないという事実がある。全てのワクチンの効果に関するデータや論文は国外からもたらされるが、我が国内での検査体制の確立や、自国のワクチンの効果判定が必要な場合など、今回の我々が行ったようなコホートや検査体制の確立を早期に行える体制が準備されている必要があるのではないだろうか。

前述の通り、すべての人が等しく、ワクチンを接種した回数に応じ、比例的に抗体価の最大値が上昇したり、中和活性が獲得できるわけではない。一方で、重症化予防に関する細胞性免疫の値は維持される傾向があり、前例が乏しい中での健康危機管理、ワクチン戦略において、データに基づく議論のための判断材料を提供していくことの必要性の示唆ともいえる。実際に、新型コロナウイルス感染症が徐々に収束に向かっている一方、今後長期的に誰にどのようにワクチン接種が必要であるのか、その基礎的な情報を国内で経時的に把握する取り組みは必要であるにもかかわらず、十分な情報収集は今も行われていない。科学的なデータが十分とはいえない状況だからこそ、議論や判断の一助となるよう、地域において検査体制からデータを引き続き積み重ねていくことが重要である。

文献等

- [1] Kobashi Y, Nishikawa Y, Kawamura T, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among hospital staff in rural Central Fukushima, Japan: A historical cohort study. *International Immunopharmacology* 2021; 98: 107884.
- [2] Kobashi Y, Shimazu Y, Nishikawa Y, et al. The difference between IgM and IgG antibody prevalence in different serological assays for COVID-19; lessons from the examination of healthcare workers. *International Immunopharmacology* 2021; 92: 107360.
- [3] Kobashi Y, Shimazu Y, Kawamura T, et al. Peak IgG antibody titers against SARS-CoV-2 spike protein following immunization with the Pfizer/BioNTech BNT162b2 vaccine. *FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE* 2022; 68(1): 67-70.
- [4] Kobashi Y, Shimazu Y, Sonoda Y, Saito H, Yoshida M, Tsubokura M. Maturing of public-private-people partnership (4P): Lessons from 4P for triple disaster and subsequently COVID-19 pandemic in Fukushima. *J Glob Health* 2022; 12: 03028.
- [5] Uchiyama T, Takita M, Yonemura H, Tsubokura M, Shibuya K. Community-based sharing of vaccine adverse event information for public trust: a case of Soma city in Fukushima, Japan. *Public Health* 2023; 224: e6-e7.
- [6] Kobashi Y, Kawamura T, Shimazu Y, et al. Humoral immunity after second dose of BNT162b2 vaccine in Japanese communities: an observational cross-sectional study, Fukushima Vaccination Community Survey. *Scientific Reports* 2022; 12(1): 18929.
- [7] Kobashi Y, Takebayashi Y, Yoshida M, et al. Waning of Humoral Immunity and the Influencing Factors after BNT162b2 Vaccination: A Cohort Study with a Latent Growth Curve Model in Fukushima. *Vaccines* 2022; 10(12): 2007.
- [8] Yoshida M, Kobashi Y, Kawamura T, et al. Factors Associated with COVID-19 Vaccine Booster Hesitancy: A Retrospective Cohort Study, Fukushima Vaccination Community Survey. *Vaccines* 2022; 10(4): 515.
- [9] Zhao T, Nishi-uchi T, Omata F, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination in haemodialysis patients and a matched cohort. *BMJ Open* 2022; 12(11): e065741.

- [10] Kawashima M, Saito H, Nishiuchi T, et al. Antibody and T-Cell Responses against SARS-CoV-2 after Booster Vaccination in Patients on Dialysis: A Prospective Observational Study. *Vaccines* 2023; 11(2): 260.
- [11] Tani Y, Takita M, Kobashi Y, et al. Varying Cellular Immune Response against SARS-CoV-2 after the Booster Vaccination: A Cohort Study from Fukushima Vaccination Community Survey, Japan. *Vaccines* 2023; 11(5): 920.
- [12] Tani Y, Takita M, Wakui M, et al. Five doses of the mRNA vaccination potentially suppress ancestral-strain stimulated SARS-CoV2-specific cellular immunity: a cohort study from the Fukushima vaccination community survey, Japan. *Frontiers in Immunology* 2023; 14.
- [13] Yoshida M, Kobashi Y, Shimazu Y, et al. Time course of adverse reactions following BNT162b2 vaccination in healthy and allergic disease individuals aged 5–11 years and comparison with individuals aged 12–15 years: an observational and historical cohort study. *European Journal of Pediatrics* 2023; 182(1): 123-33.
- [14] Yoshida M, Kobashi Y, Kawamura T, et al. Association of systemic adverse reaction patterns with long-term dynamics of humoral and cellular immunity after coronavirus disease 2019 third vaccination. *Scientific Reports* 2023; 13(1): 9264.
- [15] Saito H, Yoshimura H, Yoshida M, et al. Antibody Profiling of Microbial Antigens in the Blood of COVID-19 mRNA Vaccine Recipients Using Microbial Protein Microarrays. *Vaccines* 2023; 11(11): 1694.

3. COVID-19の集団免疫レベルの推計モデルの実装と振り返り

國谷 紀良（神戸大学大学院システム情報学研究科 准教授）

1. はじめに

感染症の数理モデル[1]は、Bernoulli による 1760 年の天然痘の予防接種効果の論文[2]において初めて研究された。1927 年には Kermack と McKendrick によって、最も基本的な感染症モデルとして知られる SIR モデルが提案され[3]、1990 年には Diekmann et al. によって、「感染症侵入時の感染者一人当たりの新規感染者数の期待値」を意味する基本再生産数 R_0 の概念が確立された[4]。COVID-19 においても、公衆衛生学や数理疫学は元より、経済学などの様々な分野で数理モデルが活用され[5]、流行予測や政策の効果の検証などが行われた。COVID-19 ではモデルのパラメータを固定した上での流行予測が多く見られた[6]が、そのような予測はあくまで社会的・環境的状况に変化が無いという仮定の下で、今後の流行動態を示すものである。実際には、人々の行動変容やウイルスの変異などの様々な影響があり、固定したパラメータの数理モデルによる予測は長期になればなるほど難しくなるということが、COVID-19 では広く周知されたと言える[7]。

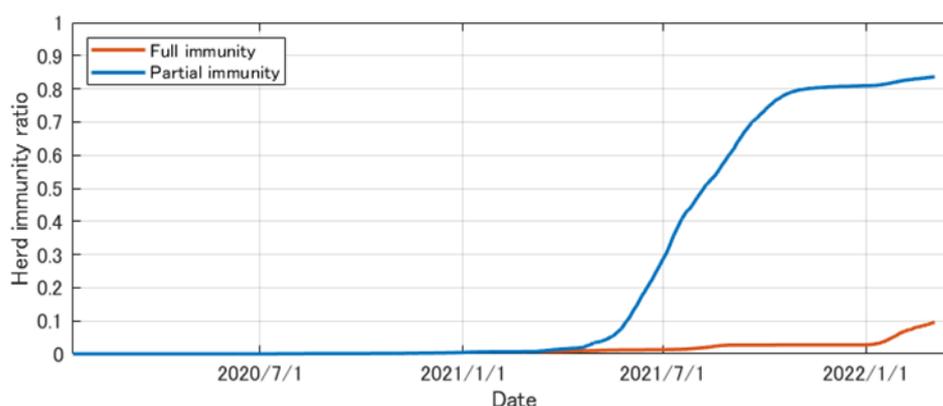
COVID-19 に対する国内のワクチン接種が始まってから約 1 年後の 2022 年 2 月に、国内の集団免疫がどの程度達成されているかという疑問が、本研究プロジェクトの中で掲げられた。そのような集団免疫の達成度合い（以後、集団免疫レベルと呼ぶ）をモニタリングすることは、その後の流行動態を予測する上で重要な意義があると考えられ、筆者らはそのための数理モデルの構築を行った。前述のように、固定されたパラメータでは突然の社会的・環境的变化に対応できないため、モデルによる将来の予測には難しさがあるが、集団免疫レベルのモニタリングの問題は過去のデータのみを扱えば良いという点で取り組みやすかった。実際、感染率を表すパラメータを固定せず、日ごとに変化させて過去の流行曲線に対するフィッティングを行うことで、行動変容やウイルス変異、季節性などの影響を包括的に考慮した時変のパラメータを推定できる。

本研究では、そのパラメータを適用した時の、モデルにおける感染者や回復者、ワクチン接種者などの割合を調べることで、集団免疫レベルを推計するという手法を提案した。すなわち、モデルが提示する流行曲線ではなく、モデルを構成する集団の構造に注目するというアイデアである。筆者の知る限り、類似の手法を用いた先行研究は無い。そのため、学術的に十分吟味されている手法ではないのだが、リアルタイムでのモニタリングを優先して、本研究プログラムでは 2022 年 3 月から、COVID-19 が 5 類移行される 2023 年 5 月までの間、東京財団政策研究所の Review において不定期にモニタリングの結果を発表した。本稿ではその振り返りとして、第 6 波から第 8 波までの結果の要約を記載する。

2. 第6波での推計(2022年3月)

第1回目の推計は、第6波のピークを過ぎた2022年3月6日の時点でのデータを用いて行った[8]。潜伏期を考慮したSEIRモデルを基本とし、ワクチンの接種歴(未接種、接種1回、接種2回以上)に応じてモデルを細分した。ワクチンの免疫は2回目接種以降の経過時間に応じて減衰するが、3回目以降のブースター接種が行われると免疫が回復するという効果をモデルで仮定した。この時の国内の集団免疫レベルの推計結果を図1に示す。

図1：2022年3月6日時点でのCOVID-19の国内の集団免疫レベルの推計結果



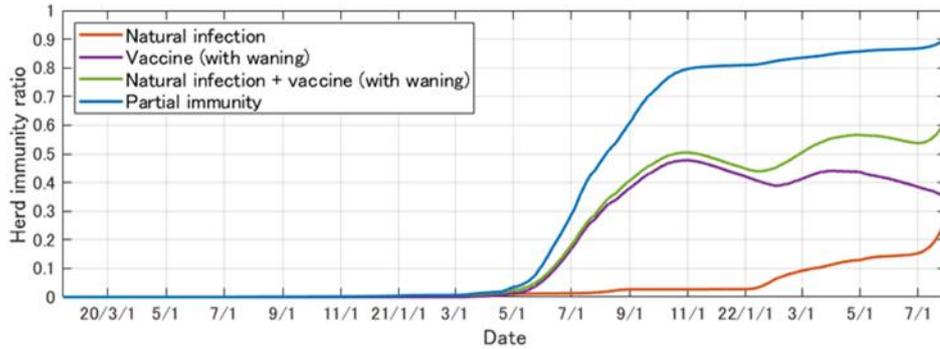
筆者作成

図1の曲線は日本の全人口に対する割合を表し、Full immunity(赤)は感染を経験した者の割合、Partial immunity(青)は感染とワクチン2回接種を経験した者の割合を表す。図1より、2022年3月の時点で国内の集団免疫レベルは増加していたと言える。一方で、感染を経験した者の割合は1割に満たず、自然感染由来の免疫は多くはないと言える。

3. 第7波での推計(2022年7月~9月)

第2回目の推計は、第7波の初期である2022年7月25日の時点でのデータを用いて行った[9]。前回からの変更として、ワクチン由来の免疫と自然感染由来の免疫を区別した。この時の推計結果を図2に示す。

図2：2022年7月25日時点でのCOVID-19の国内の集団免疫レベルの推計結果

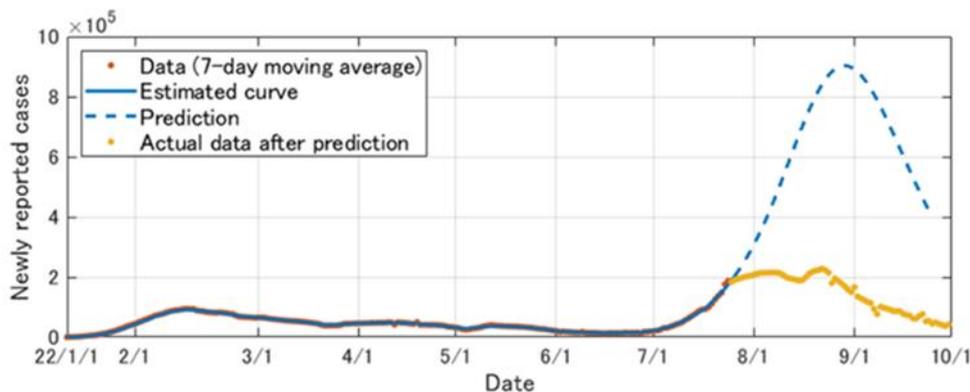


著者作成

ここで赤と青の曲線の意味は図1と同様（ただし赤の曲線の呼称を Full immunity から Natural infection に変更した）であり、紫の曲線はワクチン由来の免疫保持者の割合、黄緑の曲線は自然感染由来の免疫保持者の割合とワクチン由来の免疫保持者の割合の和である。ここで、ワクチン由来の免疫は時間に応じて減衰すると仮定している。図2から読み取れる重要な点として、第6波や第7波が始まる直前である2021年12月や2022年6月には、免疫保持者の割合（黄緑）が明らかに減少していることが挙げられる。すなわち、波の発生要因として、通常考えられる季節性や人々の行動変容、ウイルスの変異による感染力の増加と免疫逃避に加えて、集団免疫レベルの低下が重要な役割を占めている可能性が考えられる。波の後には自然感染を経験した者が増加することから、図2の黄緑の曲線は波の時期に合わせて凹みがあるような特徴的な形を示している。

この時はまた、パラメータを7月下旬のものに固定した上で、新規感染者報告数の推移をシミュレーションし、第7波のピーク時期を8月中と予測した。そのシミュレーションと実際のデータとの比較を図3に示す。

図3：2022年7月25日時点での新規感染報告数の予測（点線）と実際のデータ（黄）

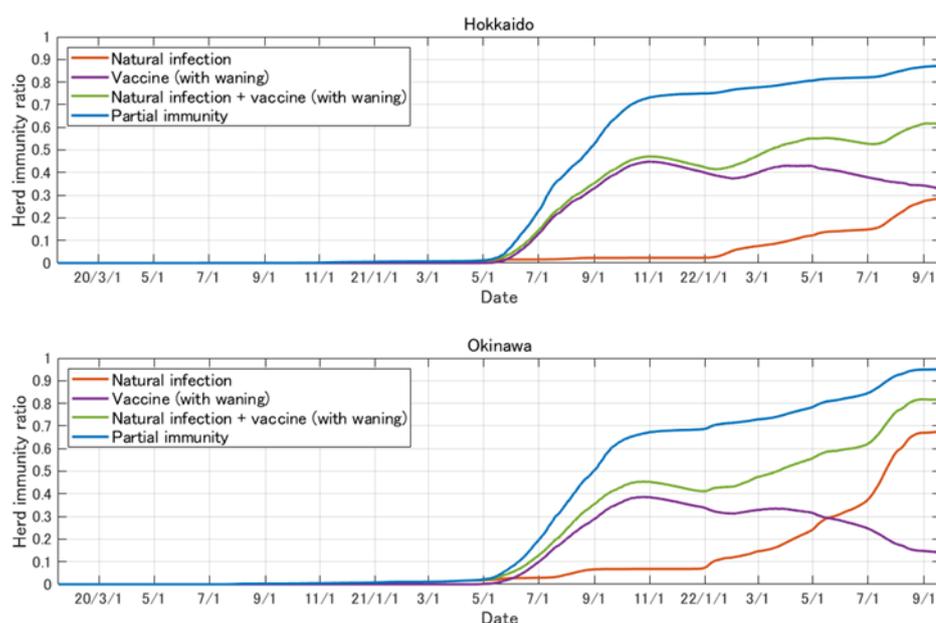


著者作成

8月中としたピーク時期の予測は当たったが、報告数の推移には大きな差があり、固定したパラメータによる予測の難しさが分かる。報告数が過大に見積もられた原因として、季節性や行動変容、ウイルス変異の他、モデルの簡易化のために日本全体で均質な集団を考慮していたことが挙げられる。それでも、この時の Review におけるメッセージであった「第7波の流行ピークは8月中で急速に収束するため、感染拡大が長期に継続することは想定しにくく、一律の行動制限を課す必要性は低い」は妥当であったと考えられる。

第3回目の推計は、第7波のピーク後である2022年9月14日時点でのデータを用いて行った[10]。前回との違いとして、国内の主な都道府県を選んで個別に推計を行った点が挙げられる。具体的に、北海道、宮城、埼玉、東京、神奈川、愛知、大阪、京都、兵庫、広島、福岡、沖縄の推計を行った。その結果、どの都道府県でも、第7波を経て集団免疫レベルが順調に高まっていることが分かったが、自然感染由来の免疫とワクチン由来の免疫のどちらが高いかについては地域差が見られた。北海道と沖縄に対する推計結果を図4に示す。

図4：2022年9月14日時点でのCOVID-19の北海道（上図）と沖縄（下図）の集団免疫レベルの推計結果



著者作成

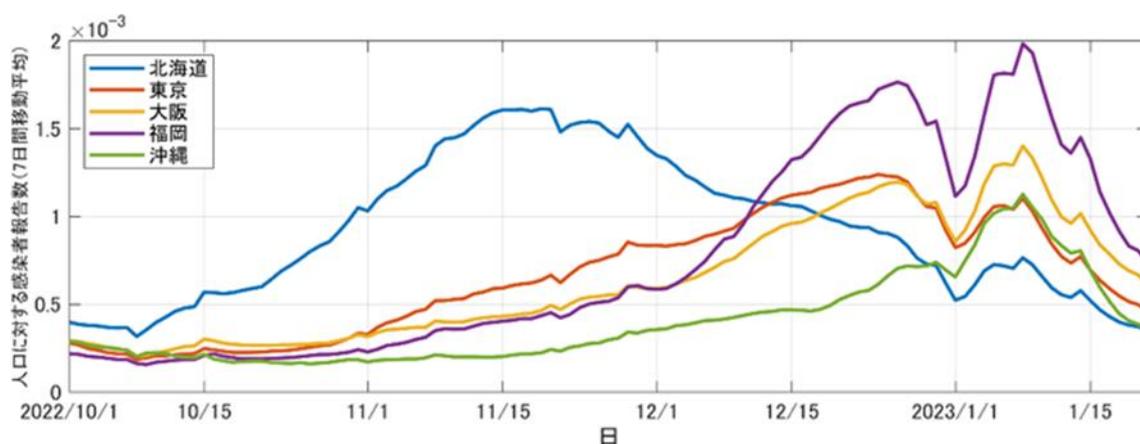
図4より、北海道ではワクチン由来の免疫保持者の割合（紫）が自然感染由来の免疫保持者の割合（赤）を上回っていたのに対し、沖縄では後者が前者を大きく上回っている。この違いが、次の第8波の流行動態に影響した可能性が考えられる（次節を参照）。第7波が収束した2022年10月には、再流行時期の予測を行った[11]。シミュレーションにより、年明けから遅く

とも 2023 年の春までには、主要都道府県における集団免疫レベルが第 7 波前の水準に低下するということが分かり、その頃には第 8 波が起こる可能性があるという予想を立てた。実際には北海道ではより早く 2022 年 11 月に、その他の主要都道府県では 2022 年 12 月から 2023 年 1 月に第 8 波のピークがあったため、流行を過小評価する結果となった。この原因として、集団免疫レベルのみではなく、人々の行動変容や季節性、ウイルス変異などの他の要因も流行に影響を与えていた可能性が考えられる。

4. 第 8 波での推計 (2023 年 1 月～5 月)

第 7 波後の推計では、北海道ではワクチン由来の免疫保持者の割合が大きく、沖縄では自然感染由来の免疫保持者の割合が大きいという結果が得られた。その後の第 8 波では北海道で流行が早く大きく、沖縄では流行が遅く小さかった (図 5)。

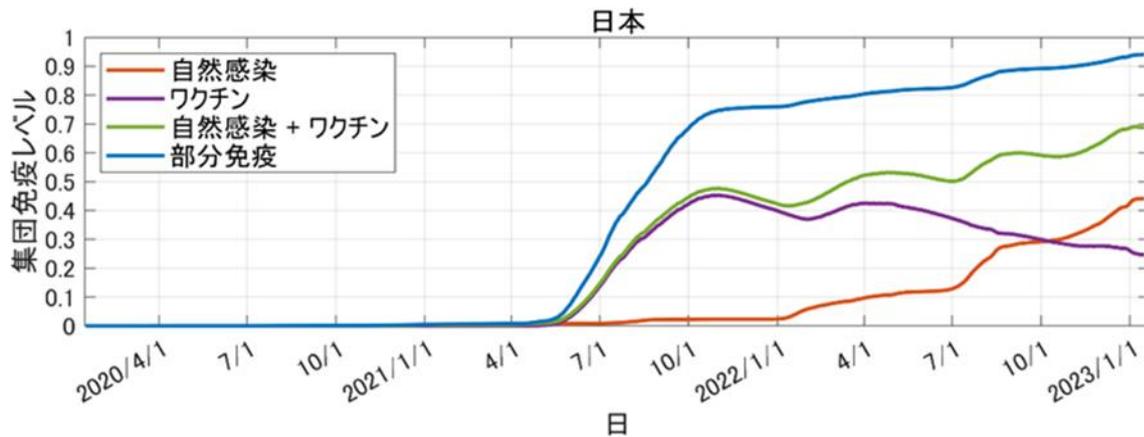
図 5：第 8 波の各都道府県の人口に対する感染者報告数の推移



著者作成

このことから、自然感染由来の免疫による流行抑制効果が、ワクチン由来の免疫による効果よりも大きい可能性が示唆される。また、第 8 波ピーク後の 2023 年 1 月 15 日までのデータを用いて行った推計[12]では、日本全体でも、自然感染由来の免疫保持者の割合がワクチン由来の免疫保持者の割合を上回ったという結果が得られた (図 6)。

図 6：2023 年 1 月 15 日時点での COVID-19 の国内の集団免疫レベルの推計結果

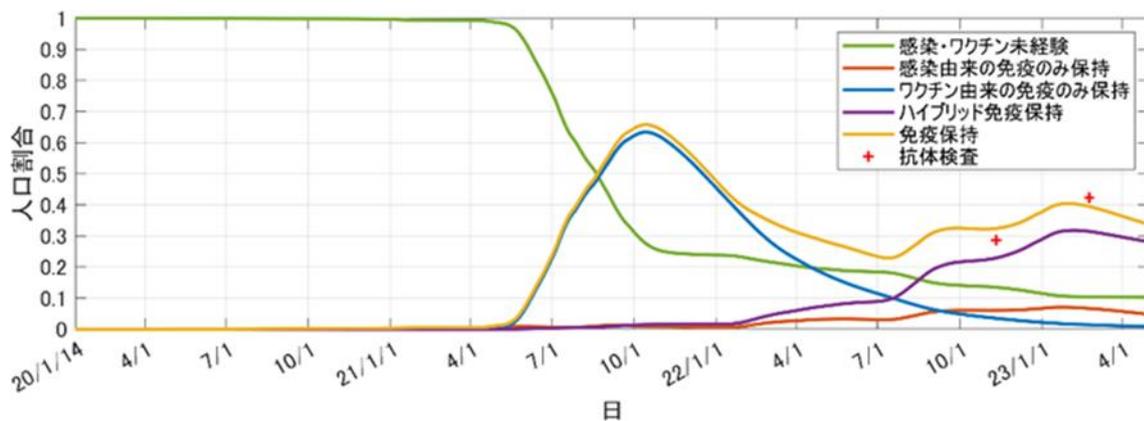


著者作成

この時、どの地域でも集団免疫レベルはおよそ 0.7 と推計されており、過去最高の水準となっていたことから、しばらくは流行が抑制されることが期待された。実際、2023 年 5 月に国内で COVID-19 が 5 類移行されるまで、全国での感染報告数は低い水準を保っていた。

最後の推計は、5 類移行される直前の 2023 年 5 月 1 日までのデータを用いて行った[13]。この時は新たに、自然感染とワクチンの両方を経験した者のハイブリッド免疫と、再感染の影響を考慮できるようにモデルを修正した。結果を図 7 に示す。

図 7：2023 年 5 月 1 日時点での COVID-19 の国内の集団免疫レベルの推計結果



著者作成

図 7 において、赤い曲線は感染由来の免疫、青い曲線はワクチン由来の免疫、紫の曲線はハイブリッド免疫を保持する者の割合をそれぞれ表し、黄の曲線はそれらの和である。赤い十字の点は、2022 年 11 月および 2023 年 2 月に厚生労働省によって実施された全国の抗体検査[14]の結果を表す。サンプリングバイアスがあると考えられるが、免疫保持者全体の曲線（黄）

は、抗体検査の結果と近い値を示している。その曲線は第8波が収束した2022年2月以降減少傾向にあり、2023年5月の段階で再流行の可能性が危惧されていた。実際、5類移行後、2023年9月中旬までは全国の定点報告数が緩やかな増加傾向を示していた[15]。

5. おわりに

本研究プロジェクトでは、2022年3月からおよそ1年間、継続的にCOVID-19の集団免疫レベルの推計を行い、結果を公表することで、今後の流行の見通しや、取るべき対応に関する提言を行ってきた。過去のデータに基づき時変のパラメータを推定した上での、集団免疫レベルの推計は、レベルが低下したタイミングでの波の発生や、ワクチン由来の免疫と自然感染由来の免疫の地域差など、モデル無しでは得られなかった知見を提供するものであった。一方で、固定したパラメータによる将来予測には精度の面で課題が残った。感染症対策を計画する上での予測の需要は高いと考えられるため、新たなパンデミックに備える意味でも、精度の高い予測のための技術開発が今後の難しい課題の一つと言える。

筆者の専門は数学（応用数学、数理生物学）であるが、本研究プロジェクトでは医学医療関係の共同研究者の方々から多くの貴重な意見をいただき、それらはモデルの構築において大いに役立てられた。筆者自身、専門の研究に集中すると視野が狭くなる傾向があるため、パンデミックのような大きな問題に取り組む上で分野を超えた学際的な共同研究を行うことの重要性を、本プロジェクトを通じて実感した。本稿を執筆している2023年11月現在、国内のCOVID-19の流行は落ち着いており、感染症対策に関する社会の状況はCOVID-19以前に戻っていると言っても過言ではない。しかし、将来の新たなパンデミックに備える意味でも、緊急時に迅速に対応できる研究体制の基盤構築を日ごろから心がけることが重要と言える。

文献等

- [1] 稲葉寿, 感染症の数理モデル 増補版, 培風館, 2020年.
- [2] D. Bernoulli, Réflexions sur les avantages de l'inoculation, *Mercure de France* (1760) 173-190.
- [3] W.O. Kermack, A.G. McKendrick, A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proc. R. Soc. Lond. A* 115 (1927) 700-721.

[4] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, J.A.J. Metz, On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28 (1990) 365-382.

[5] 仲田泰祐, 藤井大輔, コロナ危機、経済学者の挑戦 感染症対策と社会活動の両立をめざして, 日本評論社, 2022 年.

[6] T. Kuniya, Prediction of the epidemic peak of coronavirus disease in Japan, 2020, *J. Clin. Med.* 9 (2020) 789.

[7] 稲葉寿, 感染症数理モデルと COVID-19, 武見基金 COVID-19 有識者会議, URL: <https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/3925>

2023 年 11 月 14 日閲覧.

[8] 國谷紀良, 渋谷健司, 徳田安春, 中村治代, 諸見里拓宏, 数理モデルによる COVID-19 の国内の集団免疫割合の推計, 東京財団政策研究所 Review, 2022 年 3 月.

[9] 國谷紀良, 徳田安春, 中村治代, 諸見里拓宏, 渋谷健司, 第 7 波初頭での国内の COVID-19 の集団免疫割合の推計〜パンデミック期からエンデミック期への転換に向けて〜, 東京財団政策研究所 Review, 2022 年 7 月.

[10] 國谷紀良, 徳田安春, 中村治代, 諸見里拓宏, 渋谷健司, 第 7 波後の主要な都道府県の集団免疫レベルの推計, 東京財団政策研究所 Review, 2022 年 9 月.

[11] 國谷紀良, 徳田安春, 中村治代, 諸見里拓宏, 渋谷健司, COVID-19 の集団免疫レベルの低下と再流行時期の予測, 東京財団政策研究所 Review, 2022 年 10 月.

[12] 國谷紀良, 徳田安春, 中村治代, 諸見里拓宏, 渋谷健司, 国内における COVID-19 の第 8 波ピーク後の集団免疫レベルの推計, 東京財団政策研究所 Review, 2023 年 2 月.

[13] 國谷紀良, 谷口清州, 徳田安春, 中村治代, 諸見里拓宏, 渋谷健司, COVID-19 の集団免疫レベルの低下と第 9 波の可能性について, 東京財団政策研究所 Review, 2023 年 5 月.

[14] 厚生労働省, 第 2 回献血時の検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有率実態調査, URL: <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001070846.pdf>

2023 年 11 月 12 日閲覧.

[15] 国立感染症研究所, 新型コロナウイルス感染症サーベイランス週報, URL: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12015-covid19-surveillance-report.html>

2023 年 11 月 12 日閲覧.

4. ウイルスダイナミクスや臨床データを用いた健康危機への備え

江島 啓介 主任研究員（南洋理工大学医学部助教授）

背景

2019 年末に武漢（中国）で初めて確認された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の原因ウイルス、SARS-CoV-2 は瞬く間に世界中に広がった。今後の感染症対策を考える上で、パンデミックが起こりうることを前提として柔軟に対応できる社会システムとそれを支える科学技術を作り上げる必要がある。そのような社会システムの構築には臨床・疫学データの収集、解析、そしてそのデータを活用した戦略的なアプローチが欠かせない。この点を踏まえて、筆者は数理モデル（ウイルスダイナミクス）を用いたウイルス量データの解析によりパンデミックウイルス（もしくは細菌・原虫）の特徴を素早くとらえ、その情報を基に対策を立て、専門家や一般の人々と情報を共有する一連の流れを構築することを目標としてきた。まずは SARS-CoV-2 を主な対象としつつも、他の感染症への拡大も視野に入れている、第 1、2 章は筆者の取り組みを紹介しつつ、第 3 章では今後の大きな展望について論じる。

1. ウイルスダイナミクスモデル

ウイルスダイナミクスモデルはウイルス量の時間変化（ウイルスダイナミクス）を記述するためのモデルである。ウイルスの増殖の過程や免疫反応を考慮することで、その増減を的確にとらえることができる。特に新型コロナ感染症などの急性感染症を引き起こすウイルスに対しては target-cell limited model が用いられることが多い[1]-[10]：

$$\begin{aligned}\frac{dT(t)}{dt} &= - \overbrace{\beta T(t)V(t)}^{\text{新規細胞感染}}, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \overbrace{\beta T(t)V(t)}^{\text{新規細胞感染}} - \overbrace{\delta I(t)}^{\text{感染細胞の排除}}, \\ \frac{dV(t)}{dt} &= \overbrace{pI(t)}^{\text{ウイルス生成}} - \overbrace{cV(t)}^{\text{ウイルス除去}},\end{aligned}$$

$T(t)$ 、 $I(t)$ 、および $V(t)$ は、それぞれ時間 t における未感染の標的細胞、感染した標的細胞、およびウイルスの量を表す。パラメータ β 、 δ 、 p 、および c は、それぞれウイルス感染の速度、感染細胞の死亡率、（細胞あたりの）ウイルス産生率、およびウイルスの除去率を表す。このモデルは、宿主内での感染の基本的な生物学的プロセスを考慮しており、ウイルスの複製と免疫応答による排除などが含まれる。筆者らはモデルパラメータを、異なるコロナウイルス（MERS-CoV、SARS-CoV、SARS-CoV-2）について推定し、SARS-CoV-2 のウイルス動態と他のコロナウイルスとの間には実質的な違いがあることを明らかにした[5]。SARS-CoV-2 では、症状発現

後わずか 2-3 日でウイルス量がピークに達し、これは症状発現前に高い伝播リスクがあることを示唆している（発症前感染）。発症前感染に関しては別の疫学的研究からも明らかになっている。発症前感染は、症状に基づく介入（すなわち、症状発現後の介入）だけではパンデミックのコントロールが難しいことを示唆している。このように、ウイルスダイナミクスモデルを観察されたウイルス量データにより定量化することで、公衆衛生上有益な情報を得ることができる。筆者は疫学や臨床へのウイルスダイナミクスモデルの応用を目指しているが、特に次章では、新型コロナ感染症対策のための隔離ルールの設定にモデルを応用した例を紹介する[11]。

2. ウイルスダイナミクスを用いた隔離ルールの設定

2.1 はじめに

世界中で COVID-19 のワクチン接種キャンペーンは成功し多くの人々が有効なワクチンを受けられるようになった。多くの西洋諸国で高いワクチン接種率が達成された一方で、新しい株（オミクロン変異株）に対してのワクチン効果は限られ、新しい感染拡大を防ぐにはワクチンだけでは不十分であることが明らかになった。ワクチンや抗ウイルスなどに頼らない非薬物療法的介入（マスクの着用、社会的距離の確保など）は、ウイルスの種類に関わらずパンデミック対応において依然として中心的な役割を果たしている。特に感染者の隔離は感染の連鎖を効果的に止めることができる介入手法としてほとんどの国において採用されてきた。

しかし、隔離ルール、つまりいつ感染者の隔離を終了するか、についてはいまだに議論されている。特に、より厳しい隔離ルールの設定（例えば長い隔離期間の設定）は、感染伝播のリスクを減少させる一方で、不必要に長い隔離を課す可能性がある。長い隔離は患者の身体的および精神的健康に負担をかけ、また経済全体にも影響を与える可能性がある。したがって、患者の適切な隔離ルール設定は、隔離に伴うリスクと負担のバランスを考慮することが重要である。

COVID-19 患者の隔離終了を決定するために国々で広く採用されている主なアプローチ（隔離ガイドライン）は大きく分けて 2 つある。1 つは感染者を一定の期間隔離する方法（固定期間隔離法）であり、もう 1 つは感染者のウイルス量が一定の閾値以下になるまで隔離する方法（ウイルステスト法）である。以前の研究[4]では、PCR 検査を使用したウイルステスト法が、隔離の不要な期間を最小限に抑えながら、さらなる伝播のリスクを制御できることを示した。これは、固定期間隔離法を実施した場合、隔離終了時に一部の患者はもはや感染力を失っていたり（したがって冗長に隔離されている）、他の患者は依然として感染している可能性があるためである。ただし、PCR 検査を隔離終了決定のために使用する場合、いくつかの問題がある。まず第一に、検査結果を得るまでに 1 日または 2 日かかることである。したがって、患者はもはや感染していなくても、隔離から解放されるまで 1 日または 2 日待たなければならない。第二

に、PCR テストは高額で、隔離終了決定に使うためのコストは無視できないほどになると考えられる。たとえば、アメリカでは PCR テストの費用は約 51 米ドルである[12]。さらに、PCR テストのための施設はどこでも利用できるわけではない。

新型コロナウイルス感染症パンデミック中、隔離ガイドラインは都度更新され、異なるアプローチも用いられてきた。例えば、米国疾病予防管理センター（CDC）は、医療機関において COVID-19 患者の隔離を終了するタイミングに関するガイドラインを作成している。パンデミックの初期段階では、ガイドラインは PCR テストの使用を含んでいた：「少なくとも 24 時間以上隔たった 2 つの連続した呼吸器検体からの結果が陰性であること」[13]。ただし、2020 年 8 月 10 日には、PCR テストの問題が議論されたことにより、ガイドラインが次のように更新された：「症状が初めて現れてから少なくとも 10 日が経過していること」、なぜなら「多くの場合、それは（ウイルステスト法）感染力のない SARS-CoV-2 RNA を検出し続け、患者を長期にわたって隔離することになる」からである[13]。

上記のような PCR テストの問題を考慮すると、隔離期間の終了を決定するために抗原テストを使用することを考慮するべきである。抗原テストは、結果を得るまでの時間が短い（1 時間未満）、低コスト、および PCR テストと比較して容易に利用できる。ただし、抗原テストは PCR テストに比べて感度（実際にウイルスがある場合に陽性判定を得る割合）が低いことが問題となる可能性がある。抗原テストの検出限界は約 $10^{5.0}$ copies/mL であり、PCR テストのそれは約 $10^{2.0}$ copies/mL である。さらに、疫学データおよび in-vivo 実験（すなわち、培養可能性を検討した実験）によって評価された感染性閾値は、約 $10^{5.0} \sim 10^{6.0}$ であり、これは抗原テストの検出限界に近いやや高い値であり、抗原テストは感染性を持っている・持っていない患者を区別するのに十分な性能を持っていることを示唆している。

本研究では、ウイルスダイナミクスモデルに基づいたコンピュータシミュレーションを使用して、抗原テストを用いたウイルステスト法を定量的に評価した。本手法によって、隔離後の伝播リスクと隔離の負担を最小限に抑えた隔離ガイドラインが提案できると考えられる。

2.2 方法

2.2.1 ウイルス量データ、ウイルスダイナミクスモデルとパラメータ推定

有症状および無症状の COVID-19 患者の縦断的なウイルス量のデータは、PubMed の検索と COVID-19 文献の定期的なモニタリングを通じて抽出された。SARS-CoV-2 のウイルスダイナミクスを記述する数理モデルとして第一章で紹介したモデルを用いる。パラメータの推定には非線形混合効果モデルを使用した[4]。非線形混合効果モデルは、固定効果とランダム効果の両方を仮定しており、固定効果は集団全体で共通のウイルス動態を捉え、一方でランダム効果は個々の差異を捉える[14][15]。各個人の感染時期はフィッティングを通じて推定された。モデルのパラメータは、症状のある患者と無症状の患者に対して独立に推定された。

2.2.2 ウイルス量データのシミュレーション、異なる隔離ガイドラインの実施と評価

「真の」ウイルス量 $V(t)$ と観測されたウイルス量 $\hat{V}(t)$ を 1,000 人の患者分をコンピュータシミュレーションで作出した。 $V(t)$ は推定された分布からランダムにサンプルされたパラメータに基づいてウイルスダイナミクスモデルを計算することで得ることができる。さらに、観測値はエラーを含むものと仮定した： $\hat{V}(t) = V(t) + \varepsilon$, $\varepsilon \sim N(0, \sigma)$ 。ここで、 ε はエラー項であり、観測されたウイルス量（データ）と、モデルによって推定されたウイルス量の差として定義される。エラー項の分散 σ^2 は、データをフィットする過程で推定される。

感染後 8 日目に隔離と最初のテストが行われたと仮定した。抗原テストは、ある一定の間隔で行われ、一定回数の連続した陰性結果 ($\hat{V}(t) < \text{検出限界}$) が観察されるまで繰り返される。異なるガイドラインをシミュレートするために、テストの間隔と必要な連続陰性結果の数を変化させた。抗原テストの検出限界は、 $10^{4.0}$ copies/mL から $10^{6.0}$ copies/mL まで変動させた。感染性の閾値レベルは不確定であるため、 $10^{4.5}$ copies/mL から $10^{5.5}$ copies/mL まで異なる値を想定した。シミュレーションは、症状のある患者と無症状の患者に対して個別に実施された。

異なる隔離ガイドラインを検討する中で、次の 2 つの指標を考慮した：(1) いまだに感染性のある患者の隔離を終了する確率（リスク）、および (2) 感染性を失った後不必要に延長された隔離の期間（負担）。リスクは、隔離が終了するときウイルス量が感染性の閾値を超えている感染者（したがって感染性あり）の割合として計算され、具体的には、患者 k の隔離が終了する時点 s_k とし、リスクは $\sum_k I(V(s_k) < \text{infectiousness threshold})/1000$ である。ここで、 I は恒等関数である。負担は、隔離が終了する時点とウイルス量が感染性の閾値に達する時点との平均差として計算される： $\sum_k (s_k - \hat{s}_k)/1000$, where $V(\hat{s}_k) = \text{infectiousness threshold}$ 。

これら 2 つの指標のバランスを取ることは難しい。なぜなら、より厳格なガイドライン（すなわち、より多くの連続した陰性結果と長いテスト間隔）はリスクを減少させる一方で、大きな負担をもたらすからである。したがって、最良のガイドラインは、感染性患者の隔離をある程度のレベル（1%または 5%）で終了するリスクを制御しつつ、延長された隔離を最小限に抑えるテストの時間間隔と連続した陰性結果の数の組み合わせとして定義されるべきである。

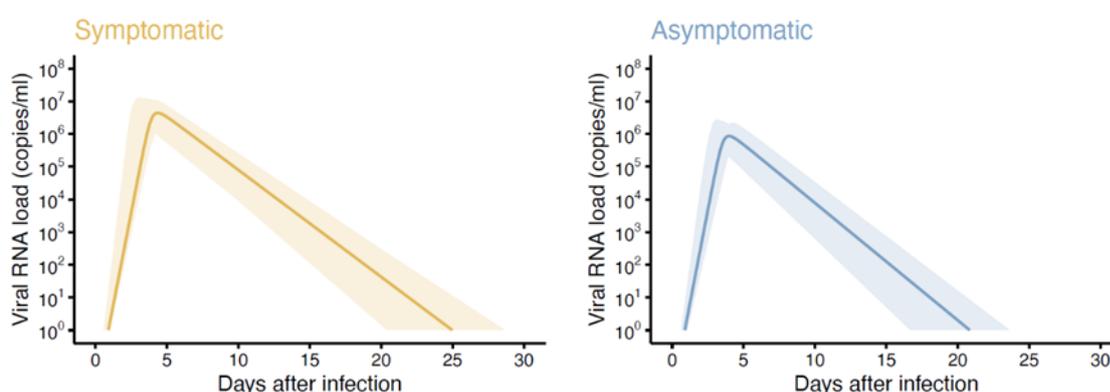
2.3 結果

2.3.1 無症状および症状のある個人に対するモデルフィット

図 1 は、推定された固定効果パラメータを使用して症状のある患者と無症状の患者のウイルスダイナミクスを示している。どちらも、ピークのウイルス量は感染後約 4 日後に現れる。ただし、症状のあるケースではピークのウイルス量が高く（症状のあるケースでは約 $10^{6.5}$ copies/mL、無症状のケースでは $10^{6.0}$ copies/mL）、症状のある個人では比較的長い期間にわたってウイルス量が高いままであった。ウイルス量は、症状のあるケースでは 25 日目に

1copy/mL未滿に低下（95%PrI: 21-29）、無症状のケースでは21日目に低下（95%PrI: 17-24）した。症状のあるケースと無症状のケースでのピーク値の差異は観察され、これはモデル内のウイルス感染の速度定数の差異によるものである。無症状の個人での迅速なウイルス除去は、モデル内での強力な免疫応答、つまり高い感染細胞の死亡率により説明される。この結果は、以前の研究で示唆されていることと一致している。つまり、軽症例ではウイルス量が低く、ウイルスRNAの持続時間が短く[16]-[18]、さらに症状のある個体でのウイルスRNAの持続時間が長い[19]。これらの症状によるウイルスダイナミクスの差異を考慮して、症状の有無に応じて異なる隔離ガイドラインを評価する。

図1：症状の有無に分けたウイルス量曲線

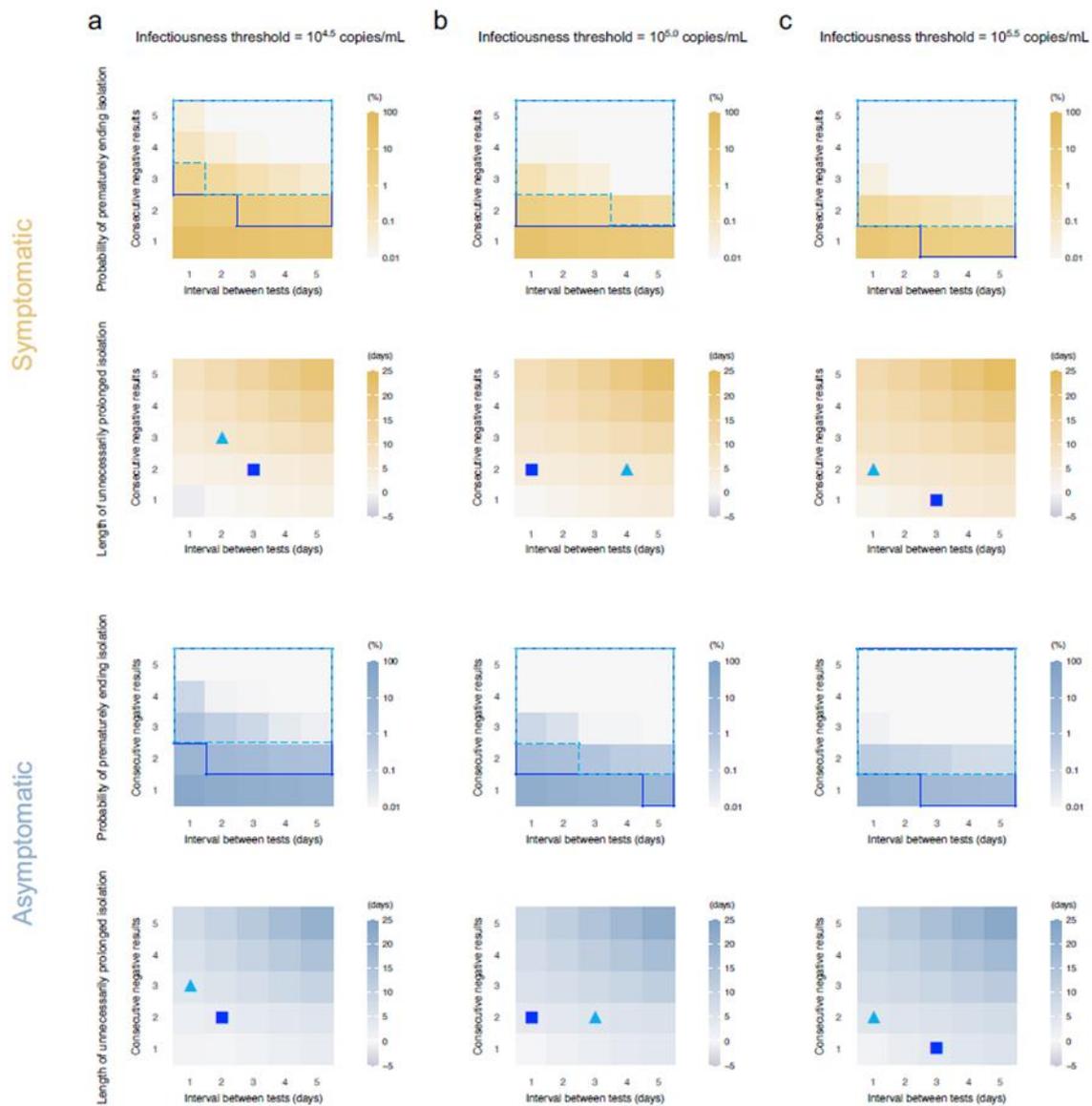


陰影つきの領域は、95%の予測区間に対応している。95%の予測区間はブートストラップ法を用いて作成された。（Jeong 2022, Nat Comm より引用）

2.3.2 抗原テストを用いた隔離終了ガイドラインの評価

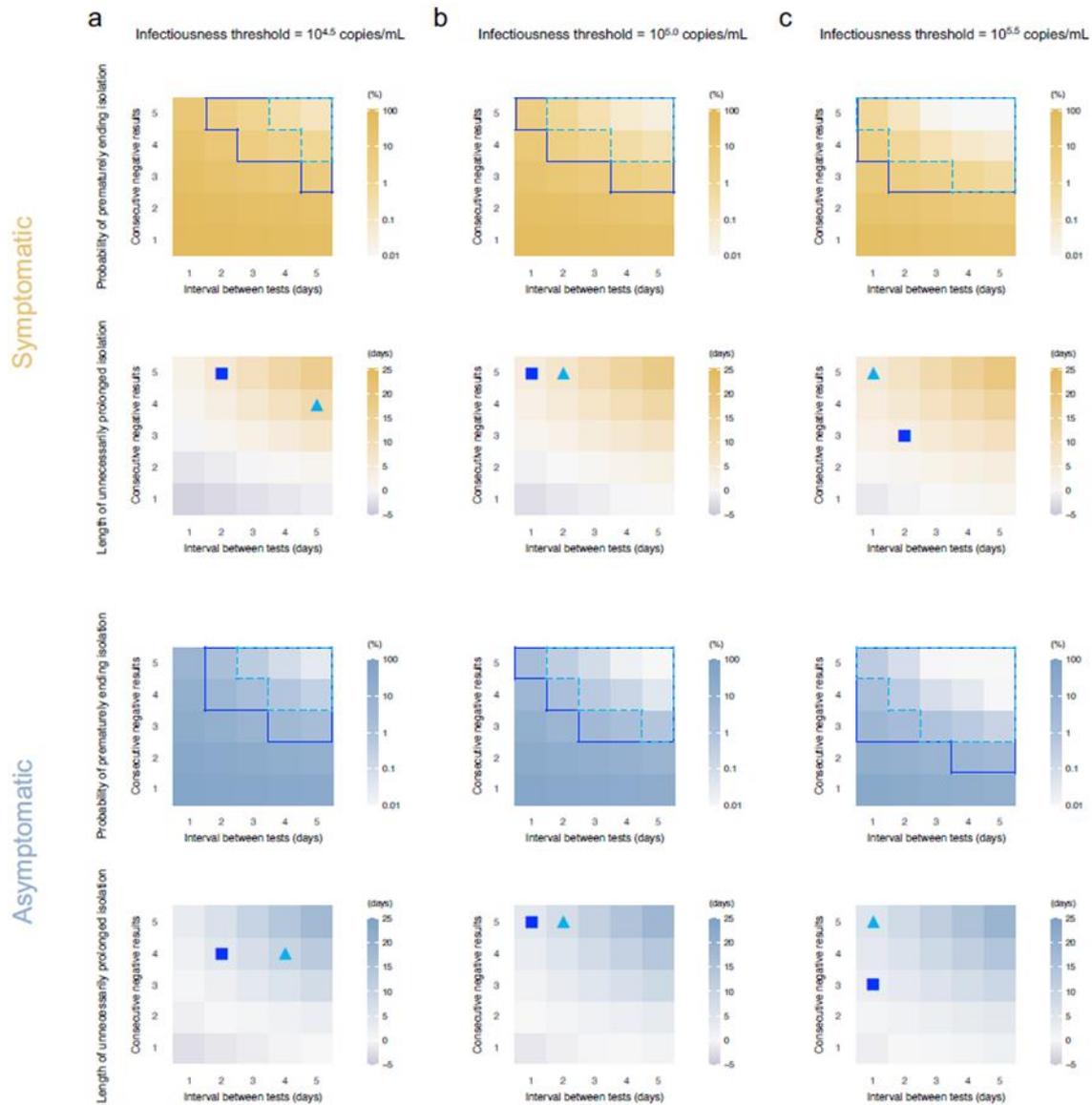
図2および図3では、必要な連続陰性結果回数、抗原テストの間隔、および感染性閾値を変化させた場合の、隔離を早期に終了する確率（リスク）および不必要に延長された隔離の期間（負担）を症状の有無別に示している。図2および図3では、急速抗原テストの検出限界はそれぞれ $10^{4.0}$ copies/mL および $10^{6.0}$ copies/mL と仮定している。前回の研究で観察されたように[4]、検出限界、感染性閾値、および症状の有無に関係なく、テスト間隔が長くなり、より多くの連続する陰性結果が必要になると、リスクが低下することが示された。一方で、同時に負担は増加することもわかった。

図2: 抗原テストを用いた最適な隔離ガイドライン（検出限界= $10^{4.0}$ copies/mL）



a. 各ケースにおいて隔離を終了するために必要な抗原テストの間隔および連続した陰性結果の数に対する早期に隔離を終了する確率（上段）および不必要に延長された隔離期間の平均（下段）；感染性閾値は $10^{4.5}$ copies/mL に設定。水色の点線で囲まれた領域および青い実線で囲まれた領域は、それぞれ感染者の隔離を早期に終了するリスクが 1% または 5% 以下である条件であり、三角形および四角形はそれぞれの領域内で最も短い延長隔離を実現する条件に対応している。b. a と同じだが、感染性閾値は $10^{5.0}$ copies/mL。c. a と同じだが、感染性閾値は $10^{5.5}$ copies/mL。（Jeong 2022, Nat Comm より引用）

図 3: 抗原テストを用いた最適な隔離ガイドライン (検出限界=10^{6.0} copies/mL)

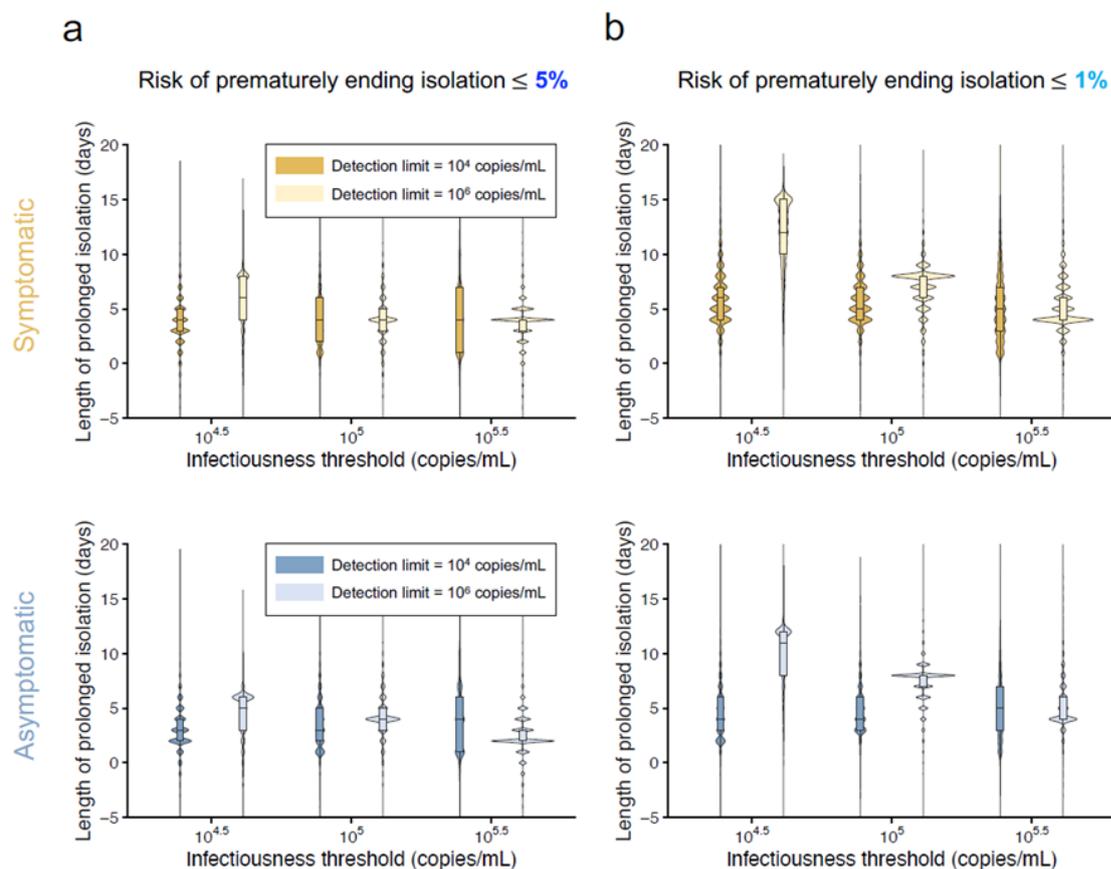


a. 各ケースにおいて隔離を終了するために必要な抗原テストの間隔および連続した陰性結果の数に対する早期に隔離を終了する確率（上段）および不必要に延長された隔離期間の平均（下段）；感染性閾値は 10^{4.5} copies/mL に設定。水色の点線で囲まれた領域および青い実線で囲まれた領域は、それぞれ感染者の隔離を早期に終了するリスクが 1% または 5% 以下である条件であり、三角形および四角形はそれぞれの領域内で最も短い延長隔離を実現する条件に対応している。b. a と同じだが、感染性閾値は 10^{5.0} copies/mL。c. a と同じだが、感染性閾値は 10^{5.5} copies/mL。（Jeong 2022, Nat Comm より引用）

早期に隔離を終了するリスクが5%またはそれ以下であれば受容できると仮定した場合、最適な隔離ガイドラインは、感染性閾値、急速抗原テストの検出限界、および症状の有無に依存して決まる。例えば、検出限界と感染性閾値が $10^{4.0}$ copies/mL および $10^{5.0}$ copies/mL の場合、症状のある個人に対する最適なガイドライン（図 2b の四角）は、毎日テストを行い（隔離を終了する前に）2回連続で陰性結果を観察することであった（リスク：2.6% [95%PrI：1.8%-3.4%]、負担：3.9日 [95%PrI：0-10]）。また、1%またはそれ以下のリスクが受け入れ可能と見なした場合、隔離を終了するためにより多くの連続する陰性結果が必要であった。検出限界が高い場合（ $10^{6.0}$ copies/mL）、感染性閾値が検出限界以下であり、限られた連続する陰性結果ではウイルス量が感染性閾値以下であることを保証できないため、最適なガイドラインはより多くの連続する陰性結果を必要とすることもわかった。

図 4 は、異なる条件（つまり、症状の有無、早期に隔離を終了するリスクの受け入れ可能なレベル、および感染性閾値）の下で特定された最適なガイドラインを考慮した隔離の負担をまとめている。より高いリスクが受け入れられる場合にはより少ない負担が実現されることがわかった（図 4a と 4b の比較）。また、症状の有無が負担に与える影響は限定されていることもわかった。

図 4: 症状の有無、異なる検出限界を設定した場合の比較



a. リスクが5%以下であれば受容されると仮定した場合の異なる感染性閾値、検出限界の値、および症状の有無に対する負担の分布。抗原テストの間隔と必要連続陰性結果は、負担を最小限にするように選択されている。b. aと同じだが、リスクが1%以下であれば受容されると仮定した場合。(Jeong 2022, Nat Comm より引用)

感染性閾値と検出限界が負担に与える影響は大変興味深い。検出限界が感染性閾値よりも高い場合(すなわち、検出限界が $10^{6.0}$ copies/mLである場合)、負担は検出限界が感染性閾値に近い場合に最小化された。ただし、検出限界が感染性閾値よりも低い場合、負担はあまり感染性閾値に影響されない。言い換えれば、抗原テストは感染性閾値よりも低い検出限界を持つように設計されるべきであり、隔離ガイドラインが特定の条件に対して最適化されている場合でも、検出限界が感染性閾値よりもはるかに高い場合は負担が大きくなる。

2.4 考察

本研究では、ウイルス量データとウイルスダイナミクスモデルを用いることで、隔離ガイドラインを定量的に比較・評価する手法を提案している。簡単な手法ではあるが、隔離ガイドラインの策定に多大な示唆を与えている。まず、最適な隔離ガイドラインは受け入れ可能なリスク、検出限界、感染性閾値に依存していることがわかった。これはPCRベースの隔離終了ガイドラインについて考察した我々の先行研究と一致する。これらの要因の中で、検出限界は隔離を終了するために必要連続陰性結果回数と正の関連があった。言い換えれば、検出限界が感染性閾値よりも上の場合、より多くの連続した陰性結果が必要である。さまざまな設定に応じて隔離の負担(つまり、延長された隔離の期間)を比較すると、抗原テストは感染性閾値よりも低い検出限界を持つよう設計されるべきであり、ガイドラインが特定の条件に最適化されていても、検出限界が感染性閾値よりもはるかに高い場合、負担が増加することが分かった。

最適なガイドラインに基づく隔離の負担は感染性閾値に影響を受け、これはPCRテストを使用した前回の研究では観察されなかった。PCRテストはウイルス量を定量的に測定できるため、測定されたウイルス量は値に関係なく感染性閾値と直接比較される。したがって、PCRテストを使用する場合、感染性閾値は最適なガイドラインにおける隔離の負担に影響を与えなかった。一方、抗原テストの結果は質的であるため(つまり、陽性または陰性)、ウイルス量が検出限界以下であるかどうかはかわからない。そのため、ウイルス量が感染性閾値以下であるかどうかは必ずしもわからない。たとえば、検出限界が感染性閾値以下である場合(この研究では検出限界は $10^{4.0}$ copies/mL)、抗原テストの陰性結果はウイルス量が感染性閾値以下であることを示す。その場合、感染性閾値が隔離の負担にほとんど影響を与えないことが分かった。一方で、検出限界が感染性閾値を上回る場合(この研究では検出限界は $10^{6.0}$ copies/mL)、抗原検査による陰性結果は必ずしもウイルス量が感染性閾値以下であることにな

らない。したがって、そのような場合、より多くの抗原検査が必要となり、感染性閾値と検出限界との差が大きいと負担が増加する。

他の先行研究では、抗原テストの使用が隔離終了の文脈でどのように影響するかを評価している[20]-[23]。これらの研究はすべて、抗原テストの使用が不要な隔離を減少させるか、または伝播を防ぐ可能性があるかと一貫して結論づけている。私たちが行ったのと同様に、Peng et al. [21]と Quilty et al. [20]はウイルス量の時間変化（ウイルス量は伝播能力とウイルステストの感度に関わる）を考慮している。ただし、これらの研究と異なり、私たちは生物学的に説明可能なモデルを使っているため、抗ウイルス薬の使用など他の要因を考慮することも将来的に可能である。

3. 未来のパンデミック危機に備えるための臨床データ収集・公開体制構築の重要性

3.1 ウイルスデータを使ったパンデミック対策の未来

第1,2章では筆者の研究に基づき、経時的ウイルス量データとウイルスダイナミクスモデルが隔離ガイドラインの役立つことを示した。科学的根拠に基づくルール設定にあたり、その判断のためのエビデンス提示は重要である。しかし、筆者が推し進めている研究は隔離ガイドライン策定への貢献だけでなく、広くパンデミック危機への対応を目指している（図5）。

図5: ウイルスダイナミクスモデルのパンデミック対策への応用可能性

<p>疫学への応用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 輸入・市中感染識別 ・ 疫学パラメータの推定 ・ 偽陰性率の推定 	<p>創薬への応用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投薬（量・タイミング）の影響の評価推定 ・ 臨床研究のデザイン
<p>制度設計への応用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 隔離・検疫ルールの検証 ・ 流行抑制効果の検証 	<p>臨床への応用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重症化予測モデル ・ ウイルス量変化予測システム

筆者作成

例えば抗ウイルス薬剤の開発に役立つ研究を行っている。ウイルス動態モデルに薬剤の効果を入れることで、感染時のウイルス量が投薬下でどのように変化するかを記述する手法[5]、さらにはサンプルサイズ（臨床試験で統計的に有意な結果を得るために必要な患者数）を計算する手法を提案している[3]。この手法は実際の医師主導治験（無症状及び軽症 COVID-19 患者

に対するネルフィナビルの医師主導治験：jRCT2071200023)ですすでに用いられている。また、公衆衛生の施策の立案に関わる研究も行っている。例えば、ウイルス量データから感染時刻を推定することで、潜伏期間を推定する手法[2]や、発症後の日数別に検査の偽陰性率を推定する手法[1]を開発した。詳しくは上記をまとめた日本語の解説記事²を参照されたい。

3.2 臨床・疫学データの収集と公開

さて、ウイルス量データがパンデミック対策の様々な現場で役立つことは私どもの研究で示してきたとおりであるが、それ以外の臨床・疫学データの収集・分析も当然欠かせない。新型コロナウイルス感染症の流行では、様々なデータを組み合わせて適切に分析するデータサイエンスの役割は大きかった。例えば抗体価、ウイルス量、症状スコアなどに代表される臨床・疫学データは薬剤などの治療法開発や、様々な対策（行動制限、ワクチン接種、マスク着用など）の計画・制度設計に利用されてきた。一方で、パンデミック中にデータを分析し続けてきたデータサイエンティストとして気づいた大きな課題がいくつもある。ここでは次のパンデミックに備えて喫緊に準備をする必要があると考えられる、データ収集/取得と公開について議論したい（分析手法や分析結果のコミュニケーションの課題は別建てで論じる必要がある）。筆者はデータ分析を専門としており、パンデミック中は文献調査や自らの研究者ネットワークを通じてデータを得てきた。ところが、自ら研究の目的のためにデータを収集しているわけではないため、当然筆者が望むような質を保ったデータが得られるとは限らないし、望ましいデータは限られる。つまりどんなに役に立つデータ分析手法を開発しても、データそのものがなければ何もできないと痛感した。どのようにデータを取得するか、取得されたデータをどのように共有・公開するかは日本だけでなく世界共通の課題である。何がデータ取得から公開までを妨げているのだろうか？

一つ目はデータ収集には医療従事者の負担が無視できないことである。臨床データの取得には医療従事者が大きく関わる。特に COVID-19 のようなパンデミック時、市中病院は患者で溢れ、臨床研究に割ける労力や時間は限られる。よって、医療従事者の積極的な協力を得るには、ルーティンの診療業務で集められるデータであり、かつ診断や治療などリアルタイムで臨床の現場にフィードバックできなければ難しい。二つ目はデータの利活用が限られていることである。主目的が達成された後、苦労して取得されたデータが再活用される例や他のデータと統合される例は非常に限られる。臨床データの共有はプライバシー保護の観点から厳しく制限されていることと、主目的以外にどのように活用できるかが明らかでないからである。つま

² 江島啓介,患者ウイルス量データを使った感染症疫学への貢献,実験医学 online
<https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/articles/index.html?ci=20300>

り、データを用いたパンデミック対策には、医療従事者に負担の少ない臨床データの取得体制づくりとプライバシーに考慮した取得データの多角的かつリアルタイムな利活用の提案が求められている。

このような課題に対して、筆者は、Internet of Things (IoT)技術を用いた医療従事者にやさしい効率的かつリアルタイムな臨床データの取得と、（臨床データの直接的な送受信の必要のない）デジタルツイン技術開発、さらにはそれを用いた様々なパンデミック対策の立案を行う予定である。具体的な内容については今後の筆者の発信に期待されたい。その他のデータに関わる問題点は筆者と渋谷氏の議論も参照されたい。³

4. まとめ

新型コロナウイルス感染症は多くの人の生命を奪い、また多大な影響を社会にもたらすことになった。一方で、このような未曾有の危機に対してデータサイエンスが貢献し、またデータサイエンスの課題も浮き彫りになってきた。次のパンデミックが起こるのはずっと先の未来かもしれないし、数年後に迫っているかもしれない。そのような次のパンデミックに対して、また場当たり的に対応するのか、新型コロナウイルス感染症の経験で浮き彫りになった課題を一つ一つ見出し解決し少しでも被害を抑えるのか。大きな課題が山積しているが、まずはデータサイエンスの視点から筆者ができることに引き続き取り組んでいきたい。

文献等

[1] Ejima, K. et al. Time variation in the probability of failing to detect a case of polymerase chain reaction testing for SARS-CoV-2 as estimated from a viral dynamics model. *J R Soc Interface* 18, 20200947 (2021). <https://doi.org/10.1098/rsif.2020.0947>

[2] Ejima, K. et al. Estimation of the incubation period of COVID-19 using viral load data. *Epidemics* 35, 100454 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2021.100454>

[3] Iwanami, S. et al. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. *PLoS Med.* 18, e1003660 (2021). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003660>

³江島啓介,渋谷健司,対談「データに基づく政策決定へ」,東京財団政策研究所
<https://www.tkfd.or.jp/research/detail.php?id=4130>

- [4] Jeong, Y. D. et al. Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients. *eLife* 10, e69340 (2021). <https://doi.org/10.7554/eLife.69340>
- [5] Kim, K. S. et al. A quantitative model used to compare within-host SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV dynamics provides insights into the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2. *PLOS Biology* 19, e3001128 (2021). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001128>
- [6] Ohashi, H. et al. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. *iScience* 24, 102367 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102367>
- [7] Gonçalves, A. et al. Timing of Antiviral Treatment Initiation is Critical to Reduce SARS-CoV-2 Viral Load. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 9, 509-514 (2020). <https://doi.org/10.1002/psp4.12543>
- [8] Goyal, A., Cardozo-Ojeda, E. F. & Schiffer, J. T. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS-CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response. *Science Advances* 6, eabc7112 (2020). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc7112>
- [9] Goyal, A., Reeves, D. B., Cardozo-Ojeda, E. F., Schiffer, J. T. & Mayer, B. T. Viral load and contact heterogeneity predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events. *eLife* 10, e63537 (2021). <https://doi.org/10.7554/eLife.63537>
- [10] Néant, N. et al. Modeling SARS-CoV-2 viral kinetics and association with mortality in hospitalized patients from the French COVID cohort. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118, e2017962118 (2021). <https://doi.org/10.1073/pnas.2017962118>
- [11] Jeong, Y. D. et al. Designing isolation guidelines for COVID-19 patients with rapid antigen tests. *Nature communications* 13, 4910 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32663-9>
- [12] Du, Z. et al. Comparative cost-effectiveness of SARS-CoV-2 testing strategies in the USA: a modelling study. *The Lancet Public Health* 6, e184-e191 (2021). [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00002-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00002-5)
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance), <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>> (2020).

- [14] Gonçalves, A. et al. Timing of Antiviral Treatment Initiation is Critical to Reduce SARS - CoV - 2 Viral Load. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 9, 509-514 (2020).
<https://doi.org/10.1002/psp4.12543>
- [15] Best, K. et al. Zika plasma viral dynamics in nonhuman primates provides insights into early infection and antiviral strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 8847-8852 (2017).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1704011114>
- [16] Zheng, S. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 369, m1443 (2020). <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
- [17] Zhang, X. et al. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Virologica Sinica* 35, 820-829 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00329-9>
- [18] Sun, J. et al. The kinetics of viral load and antibodies to SARS-CoV-2. *Clinical Microbiology and Infection* 26, 1690.e1691-1690.e1694 (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.043>
- [19] Kissler, S. M. et al. Viral dynamics of acute SARS-CoV-2 infection and applications to diagnostic and public health strategies. *PLOS Biology* 19, e3001333 (2021).
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001333>
- [20] Quilty, B. J. et al. Quarantine and testing strategies in contact tracing for SARS-CoV-2: a modelling study. *The Lancet Public Health* (2021). [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30308-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30308-X)
- [21] Peng, B. et al. Reducing COVID-19 quarantine with SARS-CoV-2 testing: a simulation study. *BMJ Open* 11, e050473 (2021). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050473>
- [22] Ashcroft, P., Lehtinen, S., Angst, D. C., Low, N. & Bonhoeffer, S. Quantifying the impact of quarantine duration on COVID-19 transmission. *eLife* 10, e63704 (2021).
<https://doi.org/10.7554/eLife.63704>
- [23] Bays, D. et al. Mitigating isolation: The use of rapid antigen testing to reduce the impact of self-isolation periods. *medRxiv*, 2021.2012.2023.21268326 (2021).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.23.21268326v1>