

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2023年2月11日

Science:

パンデミックの行方と対策を適切に予測するために何が必要か？

【松崎雑感】

この数十年間、毎年2件程度の人獣感染症が出現しています。新型コロナは人類史において、最終感染症ではあるはずがありません。新型コロナに対する最良のサーベイランスは、新興感染症対策に共通するベストパフォーマンスであるという指摘の論説です。効果の高いワクチン開発によって、新型コロナはなんとかクリアできるようですが、いつ発生するかどうか全く予測のつかない感染症に対する備えが必要です。サーベイランスのための予算をしっかりと確保しましょう。ちなみに米国CDCの年間予算は2020年で76.9億ドル（約1兆円）です。

パンデミックの行方と対策を適切に予測するために何が必要か？

Cauchemez S, Bosetti P, Cowling BJ. **Managing sources of error during pandemics.** *Science.* 2023;379(6631):437-439.
doi:10.1126/science.add3173

新型コロナパンデミックにより、パンデミック予測モデルの重要性が明らかになった

新たな病原体の流行が起きた場合、迅速かつ堅固なリスク評価を行うことが、証拠に基づく対策を立案する場合に必須であることが、新型コロナパンデミックの中で明らかになった。

しかし、重症化率、感染力、非薬物的感染対策の効果、ワクチンの有効性などの重要な指標を適切に予測することは、誤差をもたらす要因が多く介在するため、困難な課題となっている。

サーベイランスデータと疫学的調査に基づく詳細な解析を行う感染予測モデルの作製は、現在の新型コロナ対策において、決定的に重要であることが分かった。しかし、新型コロナは最初の急性ステージを経て、今後どのような経過をたどるかという未来予測に重点が移ってきている。

流行の真っ最中では、ウイルスの拡散範囲の確定、集団免疫の成立状況、重症化率を推定するうえで、感染者数のモニタリングが死活的に重要である。

この3年間新型コロナウイルス感染症の感染者数推定にあたり、大きな困難があった。無症状感染者が極めて多く、有症状者の合計では、感染者の全数を掴めなかったためである。

これを解決するために、感染モデル専門家は、不完全なデータを基にして本当の感染レベルを推定するための手法を迅速に開発した。

例えば、2020年1月に武漢における感染者の公式発表は41名に過ぎなかった。しかし、当時武漢から国外に出発した1日平均3300名から3名の感染者が発見されていたことから推定すると、当時武漢では1700名（95%信頼区間；400～4500名）の新型コロナ感染者がいたはずであるという結論が得られている。

その後、感染者総数は、重症化した人数と重症化率を基に再計算されて発表されるようになった。これらの推定値は依然として不確実なものだった。

しかし、抗体検査が可能となったために、より正確に感染者数が推定できるようになった。

ただし、感染から時間が経つと抗体レベルが低下することと、抗体検査自体の感度と特異性の問題があったため、切り札とはならなかった。

重症化率と重症者数から真の感染者の総数を算出するという手法も、変異ウイルスの流行状況、ワクチン免疫、自然感染免疫、年齢などによって重症化率が左右されるため、正確な推定をする上で困難さが増した。

感染症以外の理由で入院した人々に新型コロナ検査を行うことで、一般住民における無症状あるいは軽症感染者の数を突き止めるという手法も行われたが、年齢調整が必要であるため簡単には行えなかった。

これについては、一般人口から無作為に抽出した集団の感染率を毎月追跡するというREACT-1という調査が2020年5月から2022年3月までイギリスで行われたことを指摘するのが良いだろう。

これにより、費用が掛かるが、市中感染状況を正確につかむうえで信頼性の高いデータを入手できた。多くの感染症において感染状況を正確につかむことなしに適切は対策を行うことはできないが、それ自体は複雑で手間のかかる取り組みである。

したがって、ある感染症の流行が始まった場合、できるだけ早くREACT-1のような調査体制を作り上げることが重要である。多額の費用が掛かるという問題は、REACT-1をテンプレートとした調査組織を常設しておけば、ある程度緩和されるだろう。

感染症というものは、二次感染力と重症化率が高いほど、人類に大きな被害をもたらす。

これら二つの因子を明らかにすることが、パンデミックの先行きを占ううえで重要である。

重症化率を示す最も知られた指標はcase fatality risk (CFR、case fatality rate致死率とも呼ばれる) である。

これはサーベイランスで発見された感染者から発生した死亡者の比率である（感染者の何%が死亡するかという事：松崎）。

しかし感染者数（率）は、サーベイランスの質とそれを行った地域によって異なるという問題点を抱えている。

Infection fatality risk（感染死亡リスク）と言う指標の方がよりぶれの少ない推定ができるかもしれないが、感染者の発見方法と死亡数の把握に誤差が伴うという問題もある。

超過死亡という指標が死亡数の推定値として発表される場合もあるが、死亡した人々すべての新型コロナ感染の確認が行われているわけではないので、公表された数字は、新型コロナによる死亡数を大幅に下回っている恐れがあるという問題がある。

死亡者が新型コロナに感染していたとしても、直接死因でない場合もあるだろう。このような問題点はありつつも、パンデミック初期には、IFR（感染死亡リスク）が0.5%～1%と推定された。

その後抗体検査の導入によって真の感染者数の不確実性が改善されたデータと大きな違いはなかったことが確認されている。

新型コロナでは、高齢者ほど死亡率が高いことが確認されており、正確な人口統計データが重要であることが再認識された。

今後の感染症流行に際しては、真の感染者数を正確に把握しなければ、重症化率を正確に推定できず、適切な感染対策を実施することができなくなるという認識を持つ必要がある。改めてREACT-1型の調査スキームを準備しておくべきであると言いたい。

二次感染力の強さは、通常再生産数、 R で表現される。 R は一人の感染者から何人に二次感染が起こるかという数字である。この数字は、感染者の追跡調査で把握されるが、濃厚接触者をしっかり行ったデータはほとんどない。

幸いなことに、別な方法で R を推定することができる。ある人口中の感染者の増加率から計算可能である。しかし、感染急増のニュースが広がると、感染者の自己申告数が増え、実際よりも R が過大評価されるという問題がある。

また、generation time(潜伏期間:二次感染者が感染してから発病するまでの期間)によっても変動しやすい。新型コロナウイルス感染症流行前には、ある感染症の潜伏期は、流行の最初から収束するまでの間ほぼ一定だと考えられていた。

したがって、あるパンデミックの初期100人規模の感染で得られた潜伏期間が、その感染症の潜伏期間とされた。

しかし新型コロナでは、非薬物的感染対策や変異株によって潜伏期間が変わるという事実が見出された。したがって、パンデミック初期だけでなく、その後継続的に潜伏期間を調査して、Rを修正することが必要だろう。

さらに、一人の感染者が極めて多くの二次感染をもたらすという「スーパースプレディング」という現象を考慮する必要もある。この現象もRに大きく影響する。

新型コロナパンデミックの初期に可能だった対策は、非薬物的感染対策（NPI:マスク、三密防止など）だけだった。政策決定者は、最も混乱が少なく最も効果が大きい対策を選ぶと思われがちだが、新型コロナパンデミックではそうはならなかった。

それはNPIは本当は効果があるのだが、逆効果という評価を受けやすい現実があったためである。

第一。感染激発直後では、NPIを実施しても、感染が増える一方であり、NPIが感染増加の原因だと解釈されるような統計データが出されてしまう。

第二。複数の種類のNPIを同時に実施すると、どの対策に効果があるのかわからなくなってしまう事。

第三。調査地域、NPIの定義、調査手法の質などが違うため、NPIの有効性評価がとても難しくなる。流行の波の浮き沈みと特定のNPIとの関連を比較するにあたっては、統計学と数理モデルによる解釈を慎重に行う必要がある。

政府や公衆衛生当局が様々なNPIを義務付けたり勧奨しても、住民の遵守率が時期を追って変化することも多い点も、対策の効果を評価するうえで考慮する必要がある。質と量的に不均等な様々なデータを分析して適切な数理モデルを作り上げるためには、多くの社会学的専門家の協力が必要である。

ワクチン接種の効果を検証するためには、ワクチン接種の有無により感染リスク、重症化リスク、死亡リスクに差があるかどうかを調査する必要がある。

パンデミック初期にはほとんどの人々が未感染だった時期にワクチン有効性の調査が行われたが、その後、ワクチン未接種者では、自然感染による免疫保有率が高まった。

その結果、ワクチン未接種者と比較した接種者のワクチン効果は低下するというバイアスが大きくなってきた。現在大部分の人々は自然感染もワクチン接種も完了しているため、ワクチン未接種で、感染歴もない人はほとんどいなくなっている。

したがって、ワクチン効果をワクチン接種も自然感染もない人々を基準に比較することは不可能に近い。従って、現在では、最後のワクチン接種からの経過期間をそろえて、抗体レベルの低下度を合わせて効果を評価することが多い。

同様に、新しい変異株そのものの病原性が従来の株と異なっているのかどうかも問題となる（これは自然感染歴もワクチン接種歴もない人々が感染した場合でなければ知りえない：松崎）。

ちなみにオミクロン株は過去の株よりも重症化リスクが少ないというのがおおむねの理解だが、実は、ワクチンも既感染もない人々では、武漢株とオミクロン株の間に重症化リスクの差はなかったという論文がある。

新型コロナパンデミックの3年間を通じて、数理モデルによって、重要な感染パラメータ、人々の免疫レベル、短期～中期的対策の効果、新たな変異株とワクチン接種が重症化リスクにもたらす影響が予測されてきた。

これは極めて重要な貢献である。パンデミック当初は、新型コロナの流行動態の予測に関する簡単なモデル構築を行っていたが、その後、新たな変異株出現、自然感染免疫、ワクチン免疫がどのように新型コロナパンデミックの行方に影響するかを詳しく解析できるようになってきた。

極めて多くの因子（アルファ、デルタ、オミクロンの諸株、ワクチン接種回数ゼロ～5回、感染あるいはワクチン接種後の抗体レベル低下度など）に基づき、新型コロナウイルス感染症の数理モデルは、数千種類の計算式を含むようになった。

検討対象とするパラメータが極めて多く、それぞれのパラメータを正確に推定することが難しいこと、感染率と集団免疫レベルの追跡の困難さなどがあるため、現状では、モデリングの前提をどのようにするかによって、結論が大きく変わるという不安定さがある。

この3年間、数次の感染の波を追跡した結果、新型コロナウイルス感染症が時々地域的流行感染症に移行するならば、インフルエンザのような既存の感染症と同じく、流行プロセスをシンプルな指標で予測できる数理モデルで扱うことができるのではないかと考える。

このためには、集団免疫あるいは重症化の指標が、パンデミックが始まってからの時間的経過で変わることのないコンスタントな数値だけで簡潔に決まるようになることが必要である。したがって、中和抗体レベルなどの免疫学的マーカーで集団免疫レベルの有無を判定できるのかどうか、さらに研究が必要である。

これまでに集積された新型コロナウイルスの抗原性マップに基づいた数学モデルを活用して、将来の変異株のリスク評価を行うことも可能だ。

この数十年間の疫学的、数理モデル的、公衆衛生学的研究が感染症の流行に関する研究に貢献してきたことで、サーベイランスシステムの整備、研究手法の進歩がはかられてきた。

これらにより、感染症の動態を評価する場合に避けられないバイアスや誤差が発生する原因が明らかにされ、それを減らす対策が発展した。新型コロナウイルスパンデミックは、これらのアプローチの重要性を再認識させる機会となった。

このパンデミックは、初期の苦闘を経て、終息に向けた段階に入りつつある。感染症関連データの収集方法をより充実したものとする努力と合わせて、これまでの諸対策のパフォーマンスを向上させることが、地方流行疾患になりつつある新型コロナウイルス感染症を効果的にコントロールして、サーベイランス方法の転換を図ることが優先的課題となる。

これらが、将来の新興感染症に対する備えを強化するうえで重要である。