

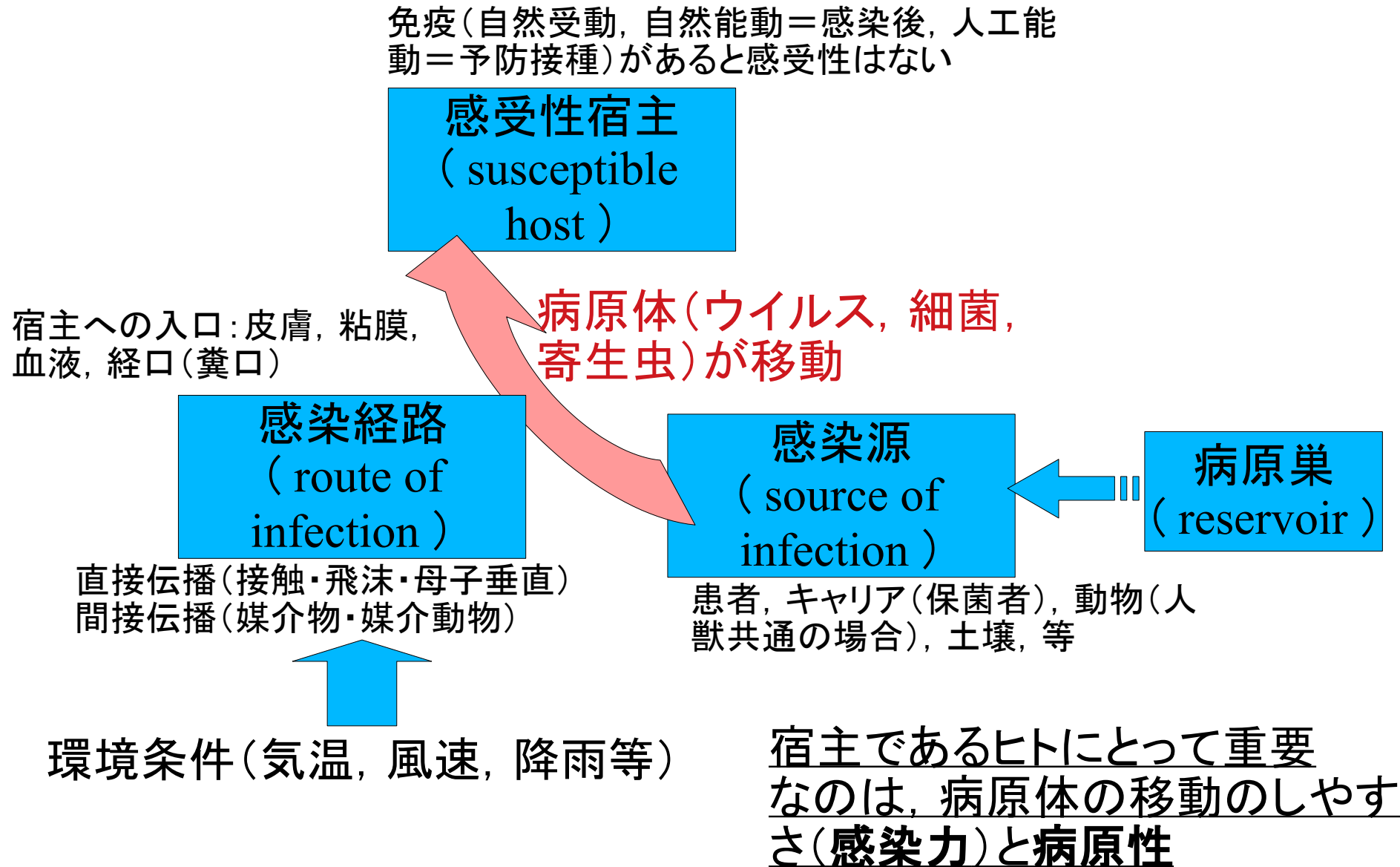
感染症とその予防

- 感染症の特徴＝患者自身がリスク因子にもなる。即ち、患者から健康な人に(媒介動物を介する感染症もあるが)「うつる」
- 風土病であること(endemic)と流行(epidemic)
 - 流行: 特定集団・地域で特定疾病発生の異常増
 - とくに目立った大流行を outbreak , 世界規模の流行を pandemic という(かつて WHO は "with enormous numbers of deaths and illness" という条件をつけていたが, 2009 年以降この条件はなくなった)。
- 社会防衛の目的で, 患者を隔離する等, 自由を制限する場合あり(この権限をもつのは都道府県知事など公行政のみ)。
- 「誰でも感染症にかかる可能性があるため、感染者に対する偏見や差別は厳に慎まなくてはならない」(出典: 新型インフルエンザ対策ガイドライン, 新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議, 2009 年 2 月 17 日)
 - cf. テレビドラマ「アンナチュラル」初回, 中東に出張して帰国した人が MERS を発症して死亡し, 発症前に(何の症状もないとき)健診を受けた病院でアウトブレイクを起こしたと報道され(ミステリ故, 違う真相が後で判明), SNS で実名特定され遺族が酷くバッシングされた場面→本人の責任ではないのに不合理

感染症成立の3要因

- 感染源(病因) + 感染経路(環境) + 感受性宿主(宿主)
- 感染源: 病原巣(リザーバー)と感染源は異なることもある
 - リザーバー: 病原体が自然に増殖し生活している所
 - 感染源: 実際に起こった感染が直接由来する源
 - 異なる例は?
- 感染経路: 病原体の侵入経路(病原巣→感受性宿主)
 - 直接伝播(接触, 飛沫, 母子垂直, 空気) / 間接伝播(媒介物, 媒介動物)
 - 皮膚, 粘膜, 血液, 経口(糞口)等(宿主への入口から)
- 感受性宿主: 免疫がある(先天性 / 感染後 / 予防接種による)等の理由で感受性がない宿主には感染できない
- 院内感染や避難所の感染症流行は3点すべての悪化による。
⇒ ■ 具体的には?

感染症成立の基本構造(3要因 + α)



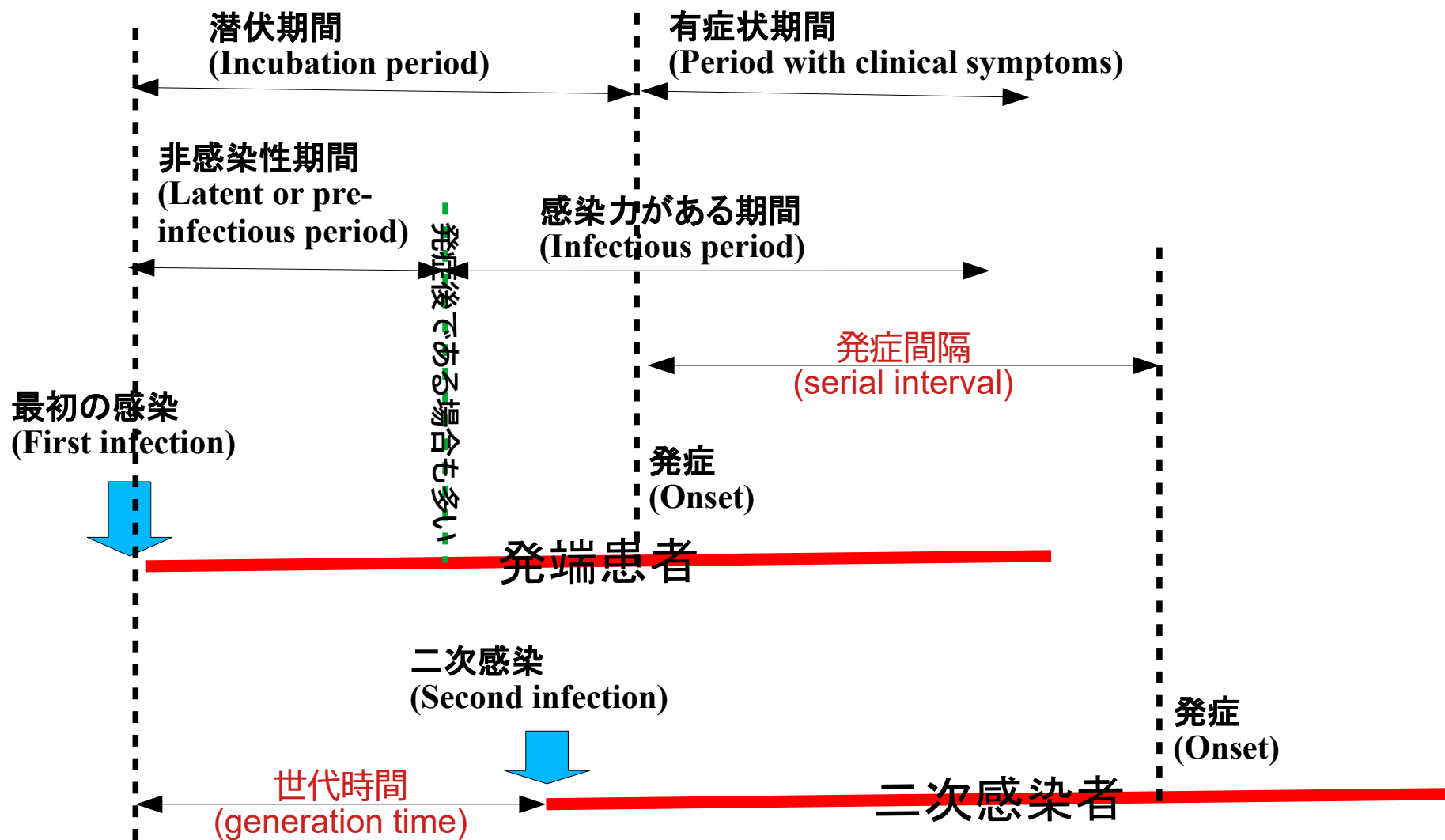
感染経路ごとの特徴

感染経路	特徴
接触 (=contact)	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 (=fomite), 血液, 体液 * 直接 = 皮膚接触や性交渉を介して
食べ物経由 (=foodborne) または水経由 (=waterborne)	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。1993年のミルウォーキーのクリプトスポリジウム感染など。食べ物や水の分布によって異なる)
空気経由 (=airborne) (飛沫, 飛沫核, マイクロ飛沫) * 伝統的に飛沫核感染を空気感染と呼んできた。マイクロ飛沫とエアロゾルはほぼ同じような扱い	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(SARS-CoV-2 など)
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

個人の感染経過の記述用語



重要用語

- 感染:病原体が宿主の体内に侵入し生活環を形成し増殖すること
- 感染症:感染によって引き起こされるすべての疾病
- 感染環:病原体が(増殖しながら)患者から(環境や中間宿主や媒介動物を介して)感受性者に移動し感受性者が新たな患者となるサイクル→サイクルを断ち切るのが感染症予防
- 潜伏期:宿主が病原体に曝露されてから発症までの期間
- 不顕性感染:感染しても発病しない状態
- 感染発症指数:感染者のうち発症する割合
- 発症(発病):宿主に何らかの反応や機能障害が起ること
- 致命リスク(CFR):確定診断がついた患者のうち、その感染の転帰として死に至る割合
- 基本再生産数:感受性集団で発端患者1人からの平均二次感染者数
- 発症間隔:発端患者の発症から、二次感染者の発症までの平均間隔
- 世代時間:発端患者への感染から、二次感染者への感染までの平均間隔

表. 主な感染症の潜伏期間と感染発症指数

疾患	潜伏期間	感染発症指数	CFR
ポリオ	3-21日	0.1-1%	2-10%
日本脳炎	7-20日	0.1-3%	20%
溶連菌感染症	2-5日	30-40%	
風疹	14-21日	50%	
季節性インフルエンザ	1-3日	60%	0.002-0.1%
スペインかぜ	1-3日		2-2.5%
アジアかぜ	1-3日		0.5-1%
H1N1pdm2009	1-3日		0.001-0.5%
流行性耳下腺炎	14-24日	60-70%	
百日咳	7日以内	85-90%	
水痘	2-3週間	95%以上	
麻疹	約2週間	99%	
エボラウイルス感染症	2-21日		50-90%
狂犬病	2-8週間	100%	100%
COVID-19	3-14日(中央値5日)	10-20%?	1-10%(2%?)

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

感染症予防の原則と問題点

- 原則＝3要因への対応, 段階的变化
 - 流行初期は, 感染源の発見とその隔離・除去
 - 流行拡大阻止には一次予防＋二次予防
- どんな対策も, 社会システムの維持が前提
- 流行拡大防止に有効でも継続できない対策の例
 - BSE 対策での全頭検査
 - 新型インフルエンザ対策で, 海外からの帰国者を成田空港周辺に 10 日間足止め
- 継続できない理由
 - 過大な対策コスト
 - 対策を担っている人への過負荷
- 2009 年新型インフルエンザ対策で, 以下は正しかったか？
 - 救急外来を発熱外来にし, 救急受付を停止
 - 関東一円の勤務医を成田空港に集めて検疫強化
- COVID-19 対策で, 以下は正しかったか？
 - 2020 年 2 月 27 日に突然首相が決めた 3 月 2 日からの全国一斉休校
 - 2020 年 4 月 1 日に突然首相が決めた全世帯 2 枚ずつの布マスク配布
 - さまざまな形のロックダウン(→おそらく妥当なものもそうでないものもある)

感染症予防の法制

- 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(感染症法)
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=410AC0000000114>
- 予防接種法, 検疫法, 学校保健法, 食品衛生法等も関連
- 歴史
 - 1897 年伝染病予防法
+ 特別な感染症への個別対応の法律
 - 1983 年トラホーム予防法廃止
 - 1994 年寄生虫予防法廃止
 - 1996 年らい予防法廃止
 - 1996 年感染症法成立(←伝染病予防法+性病予防法+エイズ予防法), 1999 年施行
 - 2005 年に改正国際保健規則 (revised IHR) 調印
 - 2007 年に結核予防法も統合
 - 2012 年に新型インフルエンザ等対策特別措置法成立
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=424AC0000000031>

感染症の区分と病原体の区分

● 病原体の区分が1種から4種, 感染症の区分が1類から5類 + 指定感染症 + 新感染症 + 新型インフルエンザ等感染症となっていて, 微妙に異なる(4類と5類が各 40 種以上)。

● 病原体の区分は, バイオテロ対策, 病原体の適正な取扱いの徹底という視点で行われ, 国が所持や運搬を規制。

● 感染症の区分は, 患者の適切な治療と予防蔓延の防止視点

● 1類: 1種病原体による感染症 + ペスト

● 2類: ポリオ, 結核, ジフテリア, SARS, MERS, H5N1, H7N9

● 3類: コレラ, 細菌性赤痢, 腸管出血性大腸菌感染症, 腸チフス, パラチフス

● 4類: 黄熱, マラリア等

● 5類: HIV/AIDS, 梅毒, MRSA 感染症等

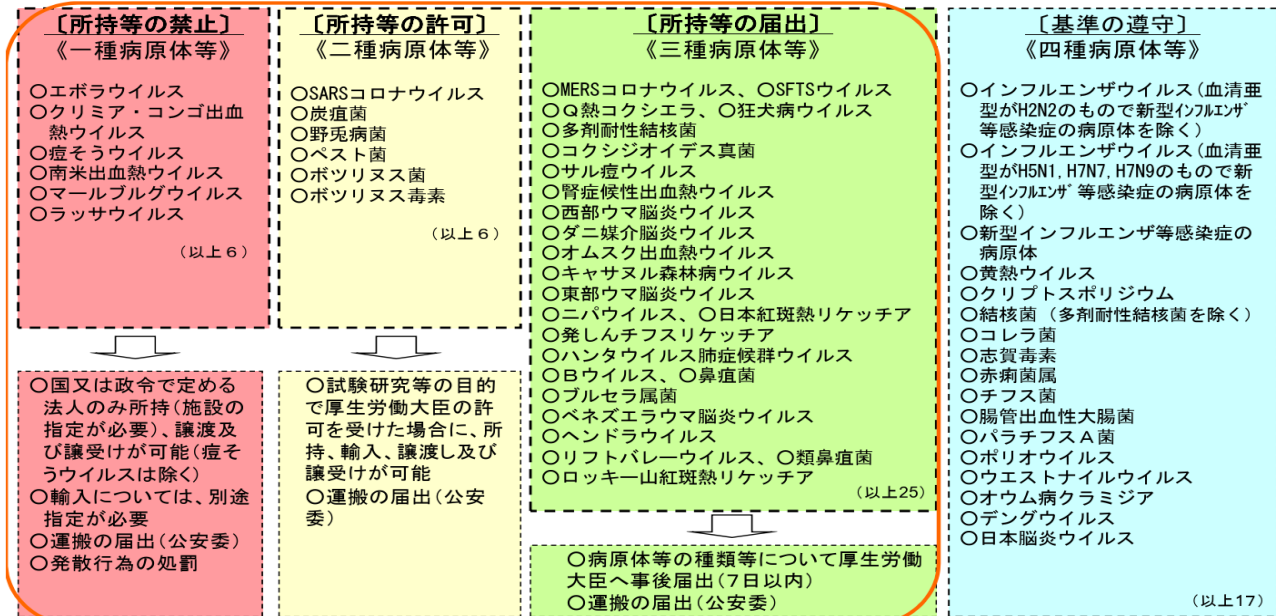
● COVID-19 は当初 2021 年 1 月 31 日

までを期限とする指定感染症で

「2類相当」。2020 年 12 月 17 日に 1 年延長決定されたが, 2021 年 2 月 13 日の感染症法改正により「新型インフルエンザ等感染症」に, 「新型コロナウイルス感染症」として含まれることになった。法第 6 条 7 の三。SARS-CoV-2 は四種病原体だが BSL3 のラボが必要 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000632070.pdf>)

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_15556.html

国が所持を把握 病原体等の適正管理について



- 病原体等に応じた施設基準、保管、使用、運搬、滅菌等の基準(厚生労働省令)の遵守
- 厚生労働大臣等による報告徴収、立入検査
- 厚生労働大臣による改善命令
- 改善命令違反等に対する罰則

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/gaiyou150807.pdf>

病原体所持者の義務・罰則等

(https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/sankou_1.pdf)

凡例: ◎法律上の義務・直罰, ○改善命令	一種	二種	三種	四種
所持・輸入の大臣指定	◎			
所持・輸入の許可		◎		
所持・輸入の届出			◎	
感染症発生予防規程の作成	◎	◎		
病原体等取扱主任者の選任	◎	◎		
教育訓練	◎	◎		
滅菌等(指定・許可取消し等の場合)	◎	◎		
記帳義務	◎	◎	◎	
施設の基準	◎ / ○	◎ / ○	○	○
保管等の基準	○	○	○	○
運搬の届出(都道府県公安委員会宛)	◎	◎	◎	
事故届出	◎	◎	◎	◎
災害時の応急措置	◎	◎	◎	◎

感染症サーベイランス事業

- 診断した医師は直ちに全数届出:1~4類+新型インフルエンザ+5類の2疾患(麻疹と侵襲性髄膜炎菌感染症)+指定感染症
- 診断した医師は7日以内に全数届出:5類の全数把握対象20疾患
- 定点機関に所属する医師が診断したら届出:5類の定点把握対象22疾患
- 届出はFAXで行われ,手作業で入力されるため時間が掛かる
- COVID-19については,それでは遅いということで,HER-SYSというシステムを別途作り,電子的に入力できるようにした
 - 入力項目が多すぎ,医師の負担が増えたためHER-SYS導入遅れ
 - 従来のサーベイランスシステム全体を電子化するのが王道では?
- 感染症法以外の届出規定
 - 食品衛生法:食中毒は直ちに最寄りの保健所に届け出る
 - 学校保健安全法:3群に分けられた学校感染症(第1種:感染症法の1類+結核を除く2類/第2種:飛沫感染を主な感染経路とする感染症/第3種:主として糞口感染する感染症)⇒学校長に届出

感染症サーベイランス事業(承前)

- 感染症発生動向調査事業(感染症サーベイランス)
 - 1981年開始。小児急性感染症流行防止+早期の適切な対策が目的。
 - 1999年感染症法施行とともに抜本改正。感染症法第12条～第16条に基づき発生情報を収集, 分析, 公開。
 - 国立感染症研究所と厚生労働省から, 感染症週報(IDWR)として集約された情報を公開。
- 感染症流行予測調査事業
 - ポリオ, インフルエンザ, 麻疹, 風疹, 日本脳炎, 百日咳, ジフテリアの7疾患について感染源と感受性調査(免疫状態を知るための血清疫学調査)と流行予測がなされている。

感染症の規制行政活動

- 感染者の就業制限: 都道府県知事は1類～3類と新型インフルエンザ等の患者及びキャリアについてまん延防止のため就業制限できる(第18条)
- 入院勧告: 都道府県知事は1類感染症の患者について入院勧告できる(第19, 20条)。2類感染症の患者にも入院勧告できる
- 積極的疫学調査
 - 感染経路の可能性がある者に聞き取りできる(第15条)
 - 感染可能性がある者に健康診断を受けさせられる(第17条)
- 消毒等: 都道府県知事は患者／死者がいた場所の消毒(第27条)やネズミや昆虫の駆除(第28条)を命令できる
- バイオテロに備え, 所持や保管に適正な取り扱いが必要な病原体を特定病原体として第一種から第四種まで規定
- 指定感染症も2類に準じた規制ができる

<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000589260.pdf>

検疫感染症

- 外来感染症：国内には常在しない病原体が国外から持ち込まれた場合のみ流行する疾病
- **検疫感染症**：外来感染症中 15 疾患（感染症法 1 類 7 疾患 + 新型インフルエンザ等感染症 + ジカウイルス感染症，チクングニア熱，デング熱，MERS，鳥インフルエンザ（H5N1，N7N9），マラリア）+ COVID-19
 - * 検疫法：<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=326AC0000000201>
 - * 施行令：<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=326CO0000000377>
- 検疫 (quarantine)：外来感染症の国内侵入を防ぐために行う。空港や港での検疫により，国内に常在しない病原体が国外から持ち込まれることを水際で防ぐ目的
- 患者またはキャリアが見つかった場合，入国停止，隔離，停留，消毒などの措置 + 入国後の対人監視
- 難点：海外からの入国者全員を成田に 10 日間停留させておくことが可能か？ 2009 年に行われたようにサーモグラフィで発熱している人だけでは発症前感染者の入国は止められない

検疫法に基づく隔離・停留等の措置の概要

	類型	実施する措置
検疫感染症	2条1号に規定する感染症(感染症法一類の感染症7疾患)	質問, 診察・検査, 隔離, 停留, 消毒等 (※隔離・停留先は医療機関)
	2条2号に規定する感染症(新型インフルエンザ等感染症)	質問, 診察・検査, 隔離, 停留, 消毒等 (※停留は宿泊施設でも可能)
	2号3条に基づき検疫法施行令で定める	質問, 診察・検査, 消毒等(隔離・停留はできない)
検疫法 34 条に基づき政令で指定する感染症		質問, 診察・検査, 隔離, 停留, 消毒等の全部又は一部(※隔離・停留先は医療機関)
新感染症(34条の2)		質問, 診察・検査, 隔離, 停留, 消毒等の全部又は一部(※隔離・停留先は医療機関)

感染症の経路対策と宿主対策

- 感染経路対策
 - 学校・学級閉鎖, 事業所の休業など。タイミングが問題
 - 経口感染については手洗いの励行など
 - 経気感染についてはマスクやうがいの励行など
 - 媒介動物がいる感染症については, 媒介動物の駆除等 (→ 2014年に代々木公園でデング熱感染が起こったときの殺虫剤噴霧は記憶に新しい)
- 宿主への対策
 - 非特異的防御
 - 予防接種による特異的防御
 - (抗マラリア薬など) 予防内服による特異的防御
 - 衛生教育・健康教育の普及など。

予防接種

- 目的:個人免疫 and/or 集団免疫。実施条件は, 利益>リスク
 - 個人免疫は接種した本人の感染防御や重症化を防ぐ
 - 集団免疫 (herd immunity) は感受性の人を減らし流行を阻止
 - 有害事象(副作用)は接種を受けた本人に起こる→集団免疫を目的とする場合, 受益者とリスクを取る人が一致しない問題
- 国際的にも GAPPD や GAVI Alliance など MDG4 との関連で重視
- 2009 年新型インフルエンザ流行時, ワクチン接種戦略はどうだったか? それは妥当だったか?
 - WHO 進藤奈邦子医務官らは日本の大量輸入を批判
- 予防接種法 (<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=323AC0000000068>)
 - 1994 年大改訂:定期予防接種が義務から勧奨へ。
 - 2001 年改訂:定期接種対象疾病として, 集団予防のための1類疾病に, 個人予防のための2類疾病(高齢者対象のインフルエンザ)追加。任意接種として, インフルエンザ, 水痘, おたふくかぜ, B 型肝炎など
 - 2013 年改訂:1類が A 類に(重症化予防追加), 2類が B 類に
 - 2014 年 10 月 1 日から A 類に水痘, B 類に高齢者対象の肺炎球菌感染症が追加された(施行令の改訂による)
 - 2016 年 10 月 1 日から A 類に B 型肝炎が追加された(施行令改訂)
 - COVID-19 の予防接種は臨時接種だが A 類と同等の扱い
 - 予防接種法に基づく接種を受けた人に健康被害が生じた場合, 「過失の有無にかかわらず、予防接種と健康被害との因果関係が認定された方を迅速に救済」予防接種健康被害救済制度(認定は厚労大臣)

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkouhigaikyusai.html

予防接種の近年の動き

- ポリオワクチン
 - ポリオは Vaccine Preventable Disease の典型→世界中に展開→アフリカで根絶(2015年8月11日, 1年間野生型患者発生なし宣言)
 - Sabin (経口弱毒生ワクチン)と Salk (不活化ワクチン)があり, 日本は近年不活化ワクチン(但し Sabin 由来のもの)に切り替わった
 - ナイジェリア北部で根絶寸前にデマが流れて接種中止からアウトブレイクが起こったことがある
 - 経口弱毒生ワクチンの方が腸管免疫が付くので予防効果は高いが, 非常に低い確率で復帰突然変異=ワクチン由来株のアウトブレイクリスク→不活化だと予防効果は劣るが復帰突然変異によるワクチン由来株の危険がない
- 子宮頸がんワクチン(HPV ワクチン)
 - 世界全体では子宮頸がんを起こす HPV の 7 割が 16 型と 18 型。日本で 16 型と 18 型で 58.8%。52 型や 58 型が多い。2 価, 4 価に続き 9 価ワクチン(シルガード 9)も認可
<https://hpcvcentre.net/>
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341CG1023_1_02/
 - 機序は不明だが重篤な副作用? 以前からあった疾患だが若年女性だけをターゲットにした予防接種の後に起こったので因果を疑われただけ? →社会問題に
→「定期接種だが積極的勧奨は控える」
→対立続く(厚労省は「正しい情報提供を」進めている)
→2020年4月から積極勧奨再開決定
<https://www.mhlw.go.jp/content/000858760.pdf>
- デング熱ワクチン
 - <http://www.denguevaccines.org/>
 - 2015年12月9日, メキシコで世界初認可
 - フィリピンなどで大規模に使われたが副反応が問題化し中止

各論 (1) C型肝炎

- 主に血液感染(STD でもある)。放置すると肝硬変, 肝がんへ進展しやすいが早期発見すればインターフェロン+新薬で完治可能になった。肝がん患者の70%はHCV抗体陽性
- 感染症法5類感染症。
- 2002年老人保健法改正⇒40-70歳の基本健康診査でC型肝炎ウイルス抗体検査
- 2008年高齢者医療確保法の改訂で基本健康診査が廃止され, 代わって導入された40-74歳の特定健康診査では対象外。しかし多くの市町村で無料で検査可
- 2009年12月4日に臨時国会で肝炎対策基本法採択
 - 血液製剤による薬害C型肝炎感染についての国の責任を認め, 第2条で肝炎検査を受ける権利の保証と肝炎患者に対する肝炎医療の保証が明記されている
 - 平成22年度関連予算236億円(前年比31億円増)
 - 集団予防接種時の針の使い回しによるB型肝炎罹患も国の責任が認められており, 同法の補償対象となっている

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/hourei_01.html

各論 (2) 結核

- 1993 年 WHO 非常事態宣言。
- 日本では 1997 年に新規感染者数が前年より増え, 1999 年厚生大臣が結核非常事態宣言。
 - BCG 集団接種が乳児の9割で実施⇒乳幼児死亡率は低い
 - 高齢者の陳旧性結核の再燃による施設内集団感染が多。
 - 結核死亡率はフィリピンやタイよりずっと低いが欧米諸国より高い「中まん延国」
- 2005 年結核予防法改正: 国・地方自治体の責務規定と計画策定義務, 定期健診見直し, 乳幼児のツベルクリン反応検査廃止 + BCG 直接接種化, ホームレスに対する DOTS (直接服薬確認療法) 推進等
- 2007 年感染症法へ統合: バイオテロ対策の観点から管理規制を強化すべき病原微生物の中に「多剤耐性結核菌」(MDR-TB, XDR-TB) を含めたのが発端。全国保健所長会は反対「結核予防法の再改正を優先させるべき」
- 感染症法2類感染症

各論 (3) HIV/AIDS

図 1. HIV 感染者および AIDS 患者の年間新規報告数の推移
人

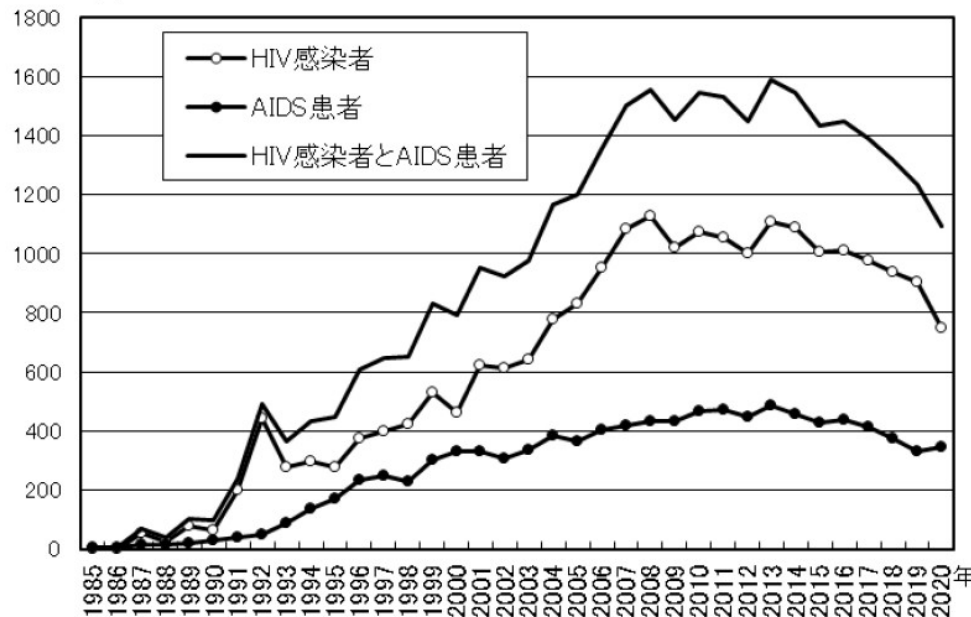
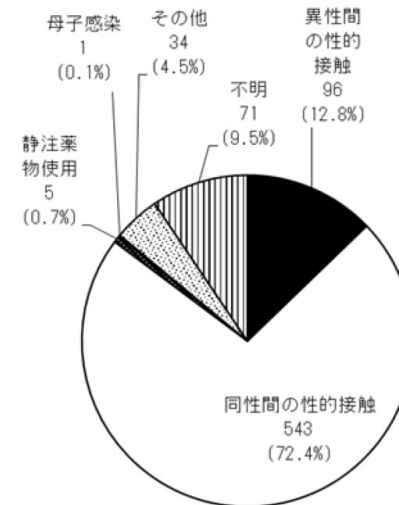
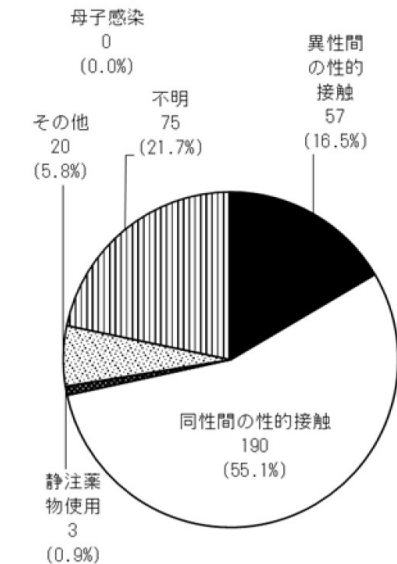


図 6. 令和 2 (2020) 年新規報告の感染経路別内訳

a. HIV 感染者



b. AIDS 患者



- UNAIDS のファクトシートによると、2020 年に全世界で HIV 感染している生存者数は 3,770 万人、2021 年 6 月末時点で抗 HIV 治療 (ART) を受けている人は 2,820 万人。2020 年の新規感染者数は 150 万人／年で減少傾向 (https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
- 1人当たり GDP と平均寿命の正の相関関係から外れて寿命が短いアフリカ諸国は HIV 感染者や AIDS 患者が多い
- 日本では 2020 年の 1 年間に報告された HIV 感染者数 750 人、AIDS 患者数が 345 人 (<https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2020/nenpo/r02gaiyo.pdf>)
 - AIDS 患者新規報告数が 4 年ぶりに増加したのは COVID-19 による受診遅れのせい？
- 感染症法 5 類感染症。2020 年の日本の新規感染の半数以上が同性間性的接触による

HIV/AIDS（世界の年次推移）

<https://api-net.jfap.or.jp/status/world/pdf/factsheet2021.pdf>

	2000年	2005年	2010年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年
HIV陽性者	2,420万人 [1,950万－ 2,900万人]	2,740万人 [2,210万－ 3,290万人]	3,040万人 [2,440万－ 3,640万人]	3,420万人 [2,750万－ 4,100万人]	3,500万人 [2,810万－ 4,190万人]	3,570万人 [2,870万－ 4,270万人]	3,640万人 [2,920万－ 4,350万人]	3,700万人 [2,970万－ 4,430万人]	3,760万人 [3,020万－ 4,500万人]
HIV新規感染者 (総数)	280万人 [190万－ 380万人]	240万人 [170万－ 330万人]	210万人 [150万－ 290万人]	180万人 [130万－ 250万人]	180万人 [130万－ 240万人]	170万人 [120万－ 230万人]	160万人 [110万－ 220万人]	160万人 [110万－ 220万人]	150万人 [110万－ 210万人]
HIV新規感染者 (15歳以上)	230万人 [160万－ 310万人]	190万人 [140万－ 270万人]	180万人 [130万－ 250万人]	160万人 [110万－ 230万人]	160万人 [110万－ 220万人]	150万人 [110万－ 210万人]	150万人 [100万－ 200万人]	140万人 [990,000－ 190万人]	130万人 [940,000－ 180万人]
HIV新規感染者 (0－14歳)	510,000人 [330,000－ 790,000人]	470,000人 [310,000－ 730,000人]	320,000人 [210,000－ 500,000人]	190,000人 [130,000－ 300,000人]	190,000人 [120,000－ 290,000人]	180,000人 [120,000－ 280,000人]	170,000人 [110,000－ 260,000人]	160,000人 [100,000－ 250,000人]	160,000人 [100,000－ 240,000人]
エイズによる 死亡	140万人 [990,000－ 210万人]	180万人 [120万－ 260万人]	120万人 [840,000－ 180万人]	870,000人 [600,000－ 130万人]	830,000人 [570,000－ 120万人]	790,000人 [540,000－ 120万人]	750,000人 [520,000－ 110万人]	710,000人 [490,000－ 110万人]	690,000人 [480,000－ 100万人]
抗HIV治療を 受けている人	560,000人 [560,000－ 560,000人]	200万人 [200万－ 200万人]	780万人 [690万－ 790万人]	1,710万人 [1,460万－ 1,730万人]	1,930万人 [1,660万－ 1,950万人]	2,150万人 [1,960万－ 2,170万人]	2,320万人 [2,190万－ 2,340万人]	2,540万人 [2,450万－ 2,570万人]	2,740万人 [2,650万－ 2,770万人]

出典:UNAIDS2021 の疫学的速報値。

HIV/AIDS (2020年の世界の地域別報告)

<https://api-net.jfap.or.jp/status/world/pdf/factsheet2021.pdf>

地域	HIV陽性者	HIV新規感染者			エイズによる死亡	抗HIV治療
		総数	15歳以上	0-14歳		
東部および南部アフリカ	2,060万人 [1,680万-2,440万人]	670,000人 [470,000-930,000人]	600,000人 [410,000-830,000人]	75,000人 [49,000-130,000人]	310,000人 [220,000-470,000人]	1,600万人 [1,540万-1,610万人]
アジア太平洋	570万人 [430万-680万人]	280,000人 [200,000-360,000人]	270,000人 [190,000-350,000人]	13,000人 [9,200-18,000人]	140,000人 [83,000-220,000人]	360万人 [350万-360万人]
西部および中央アフリカ	470万人 [390万-580万人]	200,000人 [130,000-330,000人]	150,000人 [87,000-250,000人]	55,000人 [35,000-82,000人]	150,000人 [100,000-210,000人]	350万人 [330万-350万人]
ラテンアメリカ	210万人 [140万-270万人]	110,000人 [68,000-150,000人]	100,000人 [65,000-140,000人]	4,600人 [2,600-6,600人]	32,000人 [20,000-46,000人]	140万人 [130万-140万人]
カリブ海沿岸	330,000人 [280,000-390,000人]	13,000人 [8,700-18,000人]	12,000人 [7,800-17,000人]	1,200人 [750-1,800人]	6,000人 [4,300-8,500人]	220,000人 [210,000-220,000人]
中東-北アフリカ	230,000人 [190,000-310,000人]	16,000人 [12,000-28,000人]	15,000人 [11,000-26,000人]	1,400人 [1,000-2,100人]	7,900人 [6,000-13,000人]	93,000人 [89,000-94,000人]
東欧-中央アジア	160万人 [150万-180万人]	140,000人 [120,000-160,000人]	130,000人 [110,000-150,000人]	—*	35,000人 [28,000-43,000人]	870,000人 [830,000-870,000人]
西欧-中欧-北アメリカ	220万人 [190万-260万人]	67,000人 [53,000-81,000人]	66,000人 [53,000-80,000人]	—*	13,000人 [9,200-17,000人]	190万人 [180万-190万人]
全世界	3,760万人 [3,020万-4,500万人]	150万人 [110万-210万人]	130万人 [940,000-180万人]	160,000人 [100,000-240,000人]	690,000人 [480,000-100万人]	2,740万人 [2,650万-2,770万人]

*こどもの推計値は数が少ないため公表していない。

出典：UNAIDS 2021 疫学的速報値

各論 (4) SARS

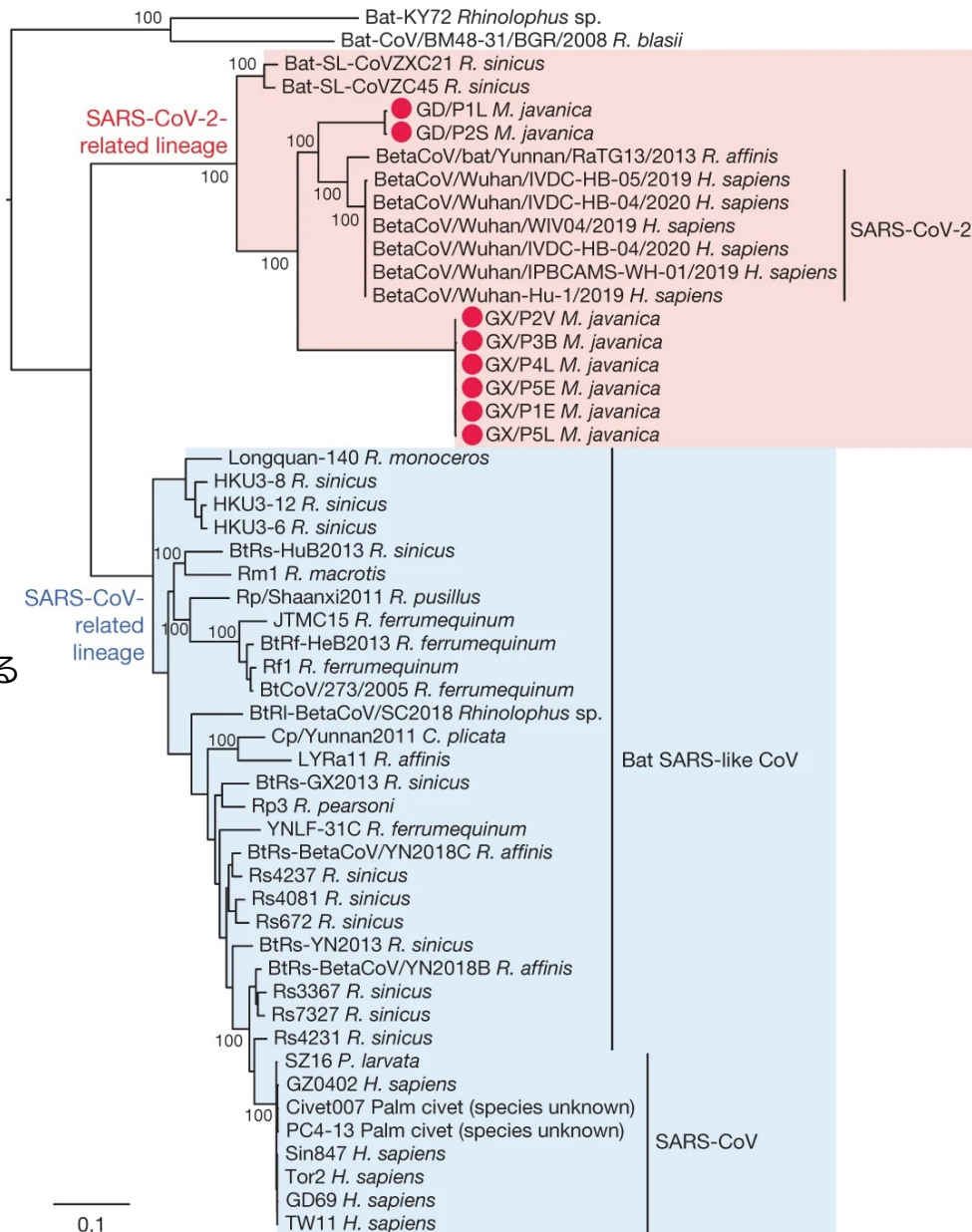
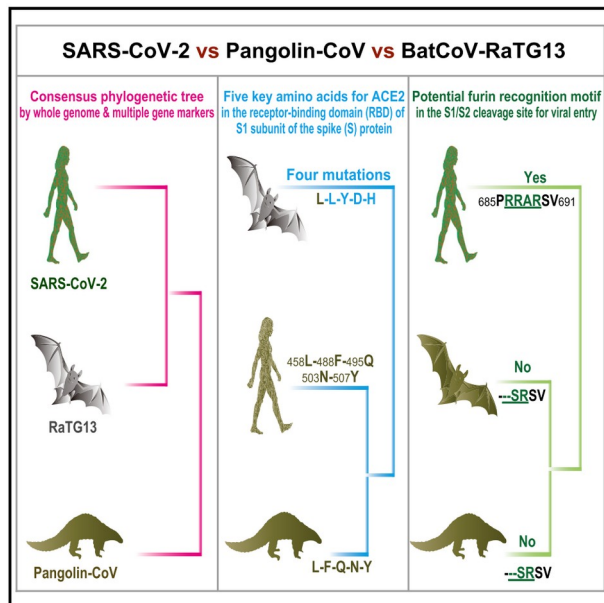
- 2002年11月中旬中国広東省で初発→感染者305人, 死者5人:非定型肺炎集団発生
- 公式報告は2003年2月11日WHOに届く。症例の約30%は医療従事者。
- 集団発生地では医療関係者とその濃厚接触者の間で急速に症例数増加→3月15日までに150例以上の症例がWHOに報告され, 重症急性呼吸器症候群(SARS)と命名(広東省集団発生例の症例定義確認は2003年4月2日WHOチーム現地調査後)
- 2月21日に患者を治療して感染した1名の医師が香港のホテルに宿泊→数日後(潜伏期間は平均4~5日, 最長10日前後), そのホテルの9階の宿泊客らから, 香港, ベトナム, シンガポールの医療機関で集団発生。航空機を介して世界中に拡散
- WHOは直ちに緊急旅行勧告「この疾患が健康に対する世界的な脅威である」として, 各保健当局, 医師, 一般旅行者に警告→症例の迅速な検知, 即時隔離, 厳格な感染予防対策, 徹底した接触者追跡調査ができ, それ以後新たな症例の発生が激減
- 累積総症例数: 4月28日5,000例超, 5月8日7,000例超。それ以降はほぼ中国のみ流行が残る(5月17日世界累積患者総数:可能性例7,761人, 死亡例623人, うち5,209例の症例と282例の死亡例は中国本土で発生)。
- 病原体はSARSコロナウイルス。ワクチンも治療法もない。対策は検疫と隔離のみ。基本再生産数は0.8。
- 致命割合(確定患者数のうち死亡した割合)が14~15%と高い。
- 2004年に北京などで再燃→2ヶ月余り後に封じ込め完了。ただし原因が北京の国立ウイルス学研究所からの流出らしいと判明。WHOのバイオセーフティ基準が厳格化された。
- 感染症法2類感染症。

各論 (5) 最近の新興感染症

- SFTS (Severe Fever with Thrombocytopenia and leukopenia Syndrome)
 - 重症熱性血小板減少症候群。マダニが媒介。中国では2006年から確認。発熱, 消化器症状→多臓器不全, 致命割合は12% (報告により8~16%)。2011年に原因ウイルス発見。
 - 日本では2012年秋に初発例。2014年に100例を超えた
 - ワクチンも治療薬もない。感染症法4類(3種病原体)
- H7N9 インフルエンザ
 - 2013年春, 中国でヒトへの感染が初めて報告されたトリインフルエンザウイルス。少なくとも3種の交雑体。トリには低病原性。感染症法2類。検疫感染症。
 - 8月29日までに135人に感染, 44人死亡。
 - 11月~12月, 香港で2例発生。院内感染?
(参考) <http://apital.asahi.com/article/takayama/2013121000003.html>
- MERS (Middle East Respiratory Syndrome)
 - 中東呼吸器症候群。2012年から主に中東で発生している新型コロナウイルス感染症。2013年11月4日までのヒト確定症例150例。致命割合43%。基本再生産数は0.6または0.69。
 - 感染症法2類。検疫感染症。

各論 (6) COVID-19 : 病原体は SARS-CoV-2

- ヒトを宿主とするコロナウイルスは7つ
 - 4つは風邪のウイルス
 - 残り3つが新興感染症のウイルス
 - SARS-CoV
 - MERS-CoV
 - SARS-CoV-2 (現在流行中)
- SARS-CoV-2 は SARS-CoV と遺伝的に 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 (Lam et al. 2020 [<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>])
- 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 はコウモリかマレーセンザンコウ→ヒト→ヒト (Zhang et al. 2020 [[https://www.cell.com/current-biology/pdfExtended/S0960-9822\(20\)30360-2](https://www.cell.com/current-biology/pdfExtended/S0960-9822(20)30360-2)])
- RNA ウイルスであり変異が早い。エンベロープがありアルコール消毒で不活化できる



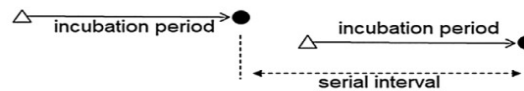
WHO Timeline (9月9日更新)

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

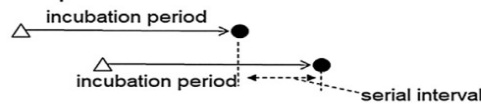
- 2019.12.31: 初報, 武漢でのウイルス性肺炎が WHO に報告された
- 2020.1.1: WHO は中国当局に情報収集を要請, IMST (危機管理支援チーム)発足
- 2020.1.5: WHO が肺炎クラスターについて詳細情報発表
- 2020.1.9: 新型コロナウイルスによると発表
- 2020.1.13: タイで中国からの輸入症例確認。WHO が RT-PCR のプロトコル発表
- 2020.1.16: 厚労省が日本のバス運転手への感染発表。中国以外の第2例
- 2020.1.22-23: WHO が PHEIC (国際保健規則 2005 年で規定された, 国際的に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

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)

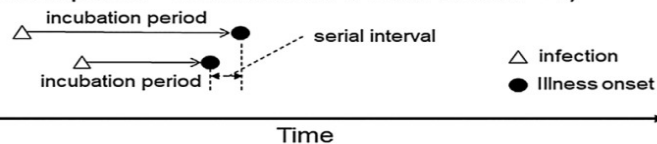


Figure 2. The relationship between the incubation period and serial interval. If the transmission takes place during the symptomatic period of the primary case, the serial interval is longer than the incubation period. However, this relationship can be reversed when pre-symptomatic transmission takes 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.tjbd.gov.cn/71bd/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

臨床経過と退院後も残る症状の特徴

- 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平均20日(Zhou F et al. 2020 Lancet [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)], 最近は退院基準を変えたので短縮)
→感染確定者増加から死亡者増加には約3週間のタイムラグ
- 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
- 回復しても症状が残る症例が多い。平均して発症60日後の時点で完全に症状が消失したのは12.6%のみ(Carfi A et al. [<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>])

治療薬について

- 既存薬の中から探索
 - アビガン:元々新型インフルエンザ用に開発された RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤
 - RCT で致命割合は下がるという結果は見られていない
 - クロロキン・ヒドロキシクロロキン:抗マラリア薬
 - 2月頃から中国を中心に何十件も臨床試験。USA, フランス, オーストラリア等でも。
 - 症状が減るのは若干早くなるが致命割合は下がらない(RCT でも有意な効果なし)
 - USA のトランプ大統領やブラジルのボルソナロ大統領が愛用
 - イベルメクチン:マクロライド類に属する環状ラクトン経口駆虫薬(大村智教授がノーベル賞受賞)
 - 北里大学などで臨床試験
 - まだ有意な致命割合低下効果は見られていない [<https://doi.org/10.31219/osf.io/qmrta>]
 - レムデシビル:元々エボラウイルス感染症の治療薬として開発
 - 回復を早める [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/>], [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212963/>]
 - 厚労省の特例で 2020 年 5 月 7 日特定薬事承認
 - 厚労省「診療の手引」2 版(2020 年 5 月 18 日)
[<https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf>]
 - デキサメタゾン:ステロイド系抗炎症薬
 - RCT で有意な効果確認([<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>])
 - 厚労省「診療の手引」2.2 版(2020 年 7 月 17 日)収載
[<https://www.mhlw.go.jp/content/000650160.pdf>]
 - 富岳を使った分子構造からの網羅的探索
- 抗体医薬品 [<http://www.nihs.go.jp/dbcb/mabs.html>] [<https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html#REGENCOV>]
 - 治癒者の血漿を輸液することは、中国で広く進められていた
 - カルテクの Bjorkman P et al. [[https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30757-1.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30757-1.pdf)]
 - 2021 年夏にはリジェネロン社の REGEN-COV を中外製薬が輸入して販売しているロナプリーブが特例承認された
- まったく新しい薬の開発(たぶん数年かかる)
 - 分子設計

COVID-19 の 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

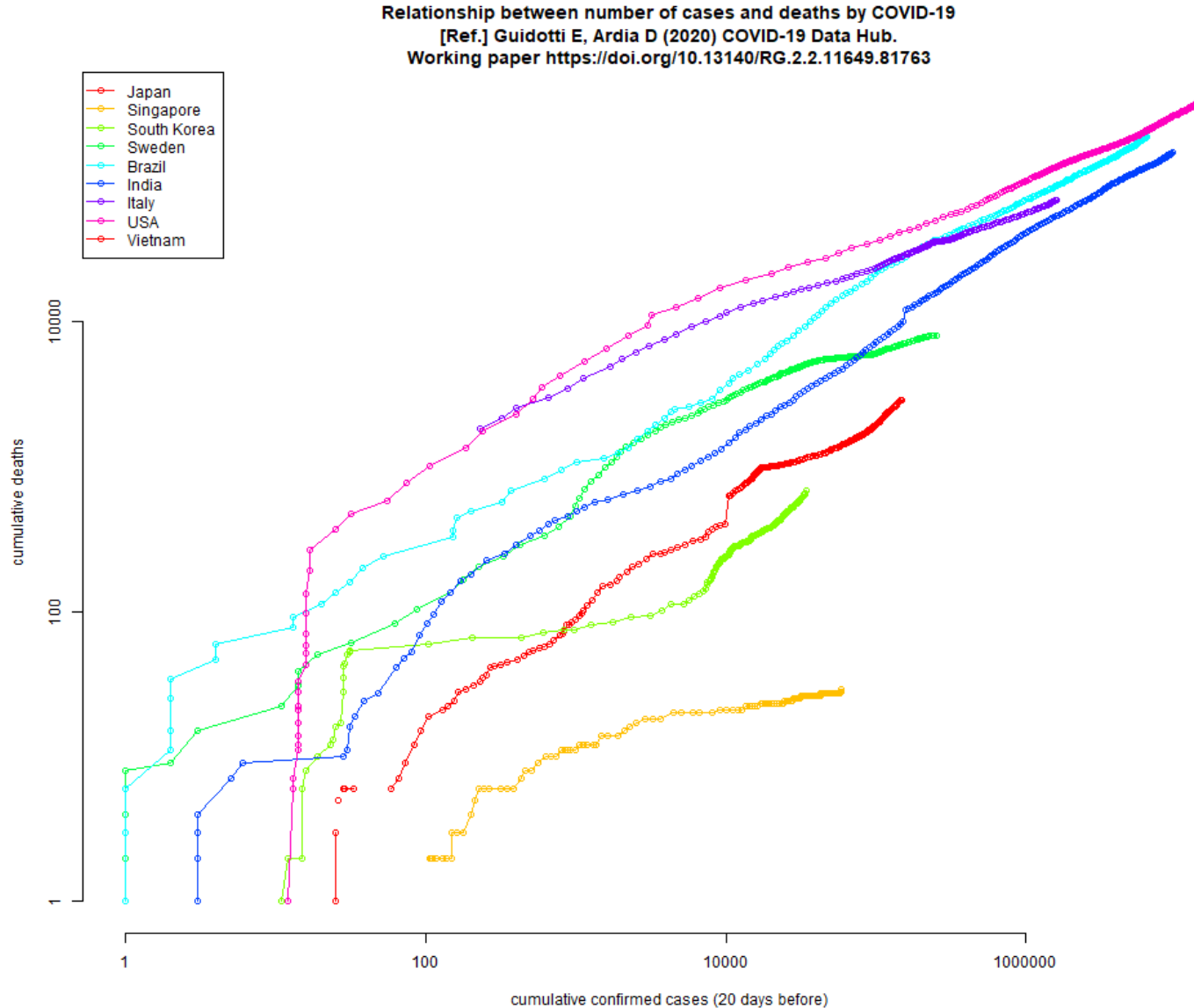
2020年2月11日までの中国本土のCOVID-19による年齢別CFR

<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)

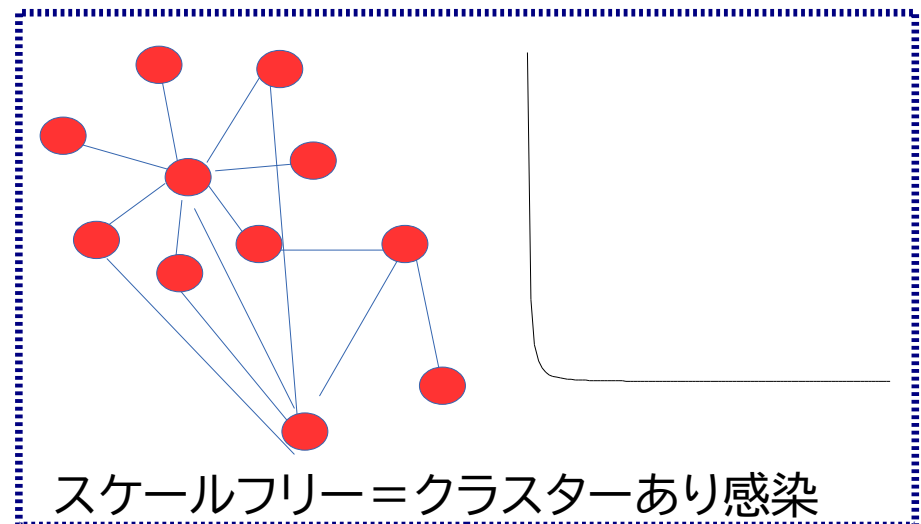
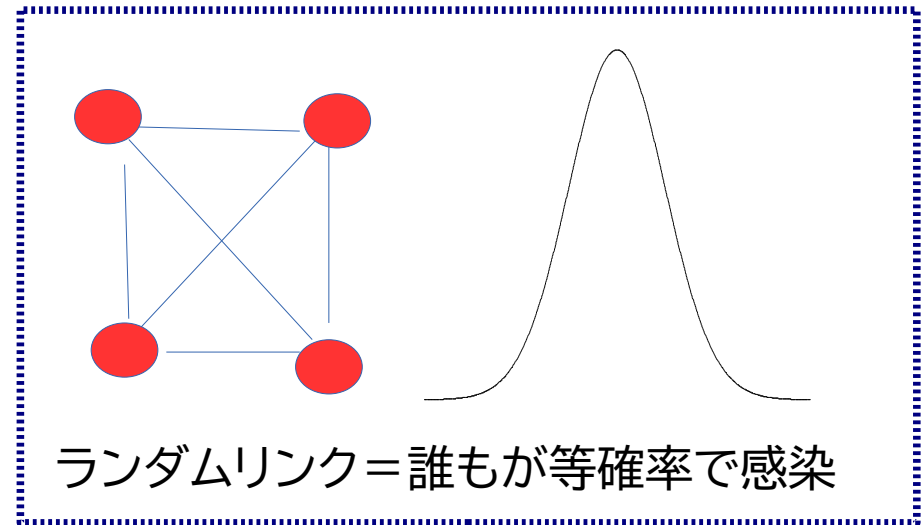


COVID-19 の再生産数 (R_0 と R_t)

- $R_t < 1$ 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] イベントがあって)分散が大きい。発症後にしか感染しないので対策がしやすかった。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-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
 - 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。

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个体と時間の情報(位置情報なし)を 21 日間スマホ内に記録しておき、感染が判明した人のスマホの記録から同じソフトがインストールされたスマホ所持者のうちの濃厚接触者を見つけることができる。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>]
- 行動制約は基本的人権を一部侵害し, 経済活動にも悪影響が出るので, 経済的補償も必要だし, シナリオベースの包括的予測が必要。本来は, 公衆衛生はそこまでするべき。日本の専門家会議はそれを避け, 医学的助言にとどまった

WHO Dashboard 2021.12.8 の現状

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

- 累積確定患者数 :267,184,623 人
 - 2020年12月20日は 74,879,038 人
 - 2020年11月10日は 50,459,886 人
 - 2020年10月9日は 36,754,395 人
- 累積死者数 :5,277,327 人
 - 2020年12月20日は 1,676,236 人
 - 2020年11月10日は 1,257,523 人
 - 2020年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。その後何度も国外からの侵入があり再燃している
- 2020年暮れの時点では、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国は感染者はいても死者はゼロだった
 - 2021年に感染者が増え死者も出ている
- ミクロネシア連邦は累積確定患者数がゼロ。他のオセアニア島嶼国も早期から徹底的な入国制限をして侵入を防いでいた。死者はゼロ
 - バヌアツは2020年11月9日に1例、累積5例
 - サモアは2020年11月30日に1例のみ
 - トンガは2021年10月25日に1例のみ
- オセアニア島嶼国でもフィジーやニューカレドニアは感染者も死者も多数出ている

	2021年12月8日まで		2020年12月20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	49,106,224	USA	17,314,834
2	インド	34,666,241	インド	10,031,223
3	ブラジル	22,157,726	ブラジル	7,162,978
4	UK	10,610,962	ロシア	2,819,429
5	ロシア	9,925,806	フランス	2,401,113



UKはワクチン接種などでいったんかなり患者が減ったが2021年夏に行動制約をほぼ完全解除したので再燃←「野蛮な実験」と批判された

<https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html#UKBARBARICEXPERIMENT>

2021年12月8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	785,272	1.60
2	ブラジル	616,018	2.78
3	インド	474,111	1.37
4	メキシコ	295,602	7.57
5	ロシア	286,004	2.88

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
Closure of shopping malls	1.7
Restriction commercial business	1.7
Closure of retail stores	1.5
Closure of personal grooming	1.4
Primary school closure	1.3
High school closure	1.2
Higher education closure	1.1
Restriction of other business	1.1
Sanitizer policies	1
Closure of restaurants	1
Quarantine at home	1
Pre-school closure	1
Mobilization of volunteers	0.9
Other health staff	0.9
Restriction of mass gatherings	0.9
Test production	0.8
Mobilization of doctors	0.8
Mobilization of nurses	0.8
Internal border restrictions	0.8
Limited quarantine	0.8
Other health resources	0.8
Social distancing	0.8
Other health facilities	0.8
Other health resources	0.8
Mobilization of ventilators	0.8

Policy	Median activity index
Masks policies	0.7
Restriction government services	0.7
Other health facilities	0.7
PPE mobilization	0.6
External border closure	0.6
Supporting hospitals	0.6
Other quarantine	0.6
Quarantine in hotel	0.6
Curfew	0.5
Biomedical research	0.5
Declaration of emergency	0.5
Temporary medical units	0.5
Quarantine/lockdown	0.4
Building quarantine facilities	0.4
Public testing mobilization	0.4
Quarantine in government facility	0.4
Border health certificates	0.4
Monitoring population health	0.4
Public awareness measures	0.3
Suspend visa issuance	0.3
Mobilization of testing	0.3
Task force	0.3
Other border restriction	0.2
Border health screenings	0.2
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

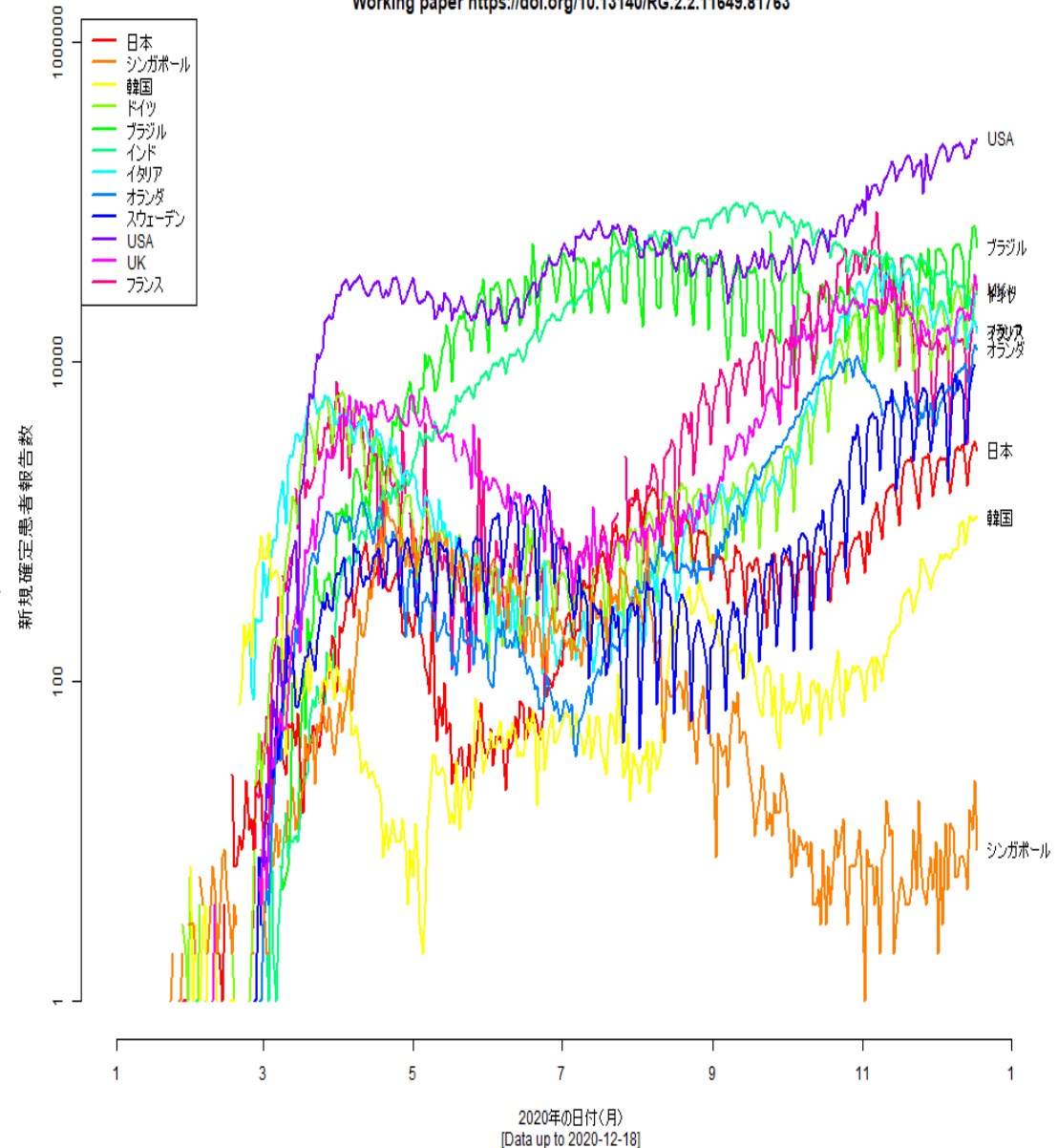
- スラムに居住する貧困者や少数民族は脆弱(侵入した場合の蔓延のしやすさ+医療が届かない)
- 政府が弱者救済等の社会正義を重視しないと対策には消極的になる

● 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

各国のとした戦略の類型と帰結(2020年)

COVID-19の国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>



- 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い, 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2020年の春先から 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)
- 2021年春に第4波, 夏にデルタ株とオリンピックによる第5波があったが, 2021年12月はかなり抑え込めている。ただしデルタ株の2-4倍の感染力をもつオミクロン株が諸外国で拡大し始めており第6波が来る可能性は高い

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(オリンピックはすべきでなかった)
- 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)
 - 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
 - <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-19.pdf>
- 有効なワクチンが開発され広く接種されたことで新規の重症者や死者は減ったが、感染抑制効果が十分でないこと、抗体価が数ヶ月で落ちること、変異株 (variant) が次々に発生しているため未終息
- 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。ワクチン未接種者を差別しない。
- 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

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。一時的終息(=排除)に成功した NZ, 台湾, タイなどに共通。それでも海外から侵入し再燃するのが COVID-19 の難しいところ