

新型コロナウイルス 感染症

ウイルス・再生医科学研究所


小柳義夫

1

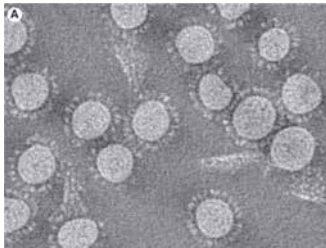
1

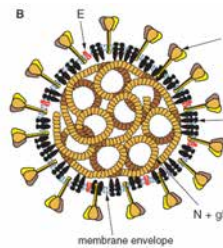
Menu **nature** Subscribe Search Login

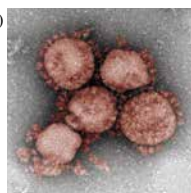
How does COVID-19 kill? Uncertainty is hampering doctors' ability to choose treatments
Doctors are reaching for drugs that dampen the immune response — but these also undermine the body's own fight against the coronavirus.



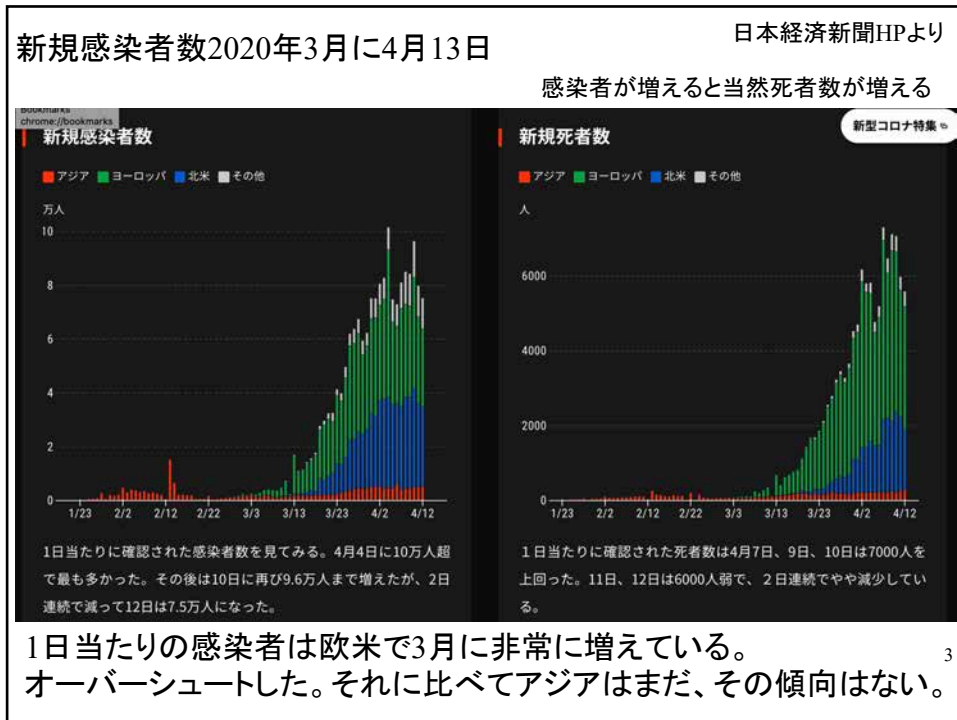
コロナウイルスの構造 Nature誌HPより

A  Fields Virology 7thより

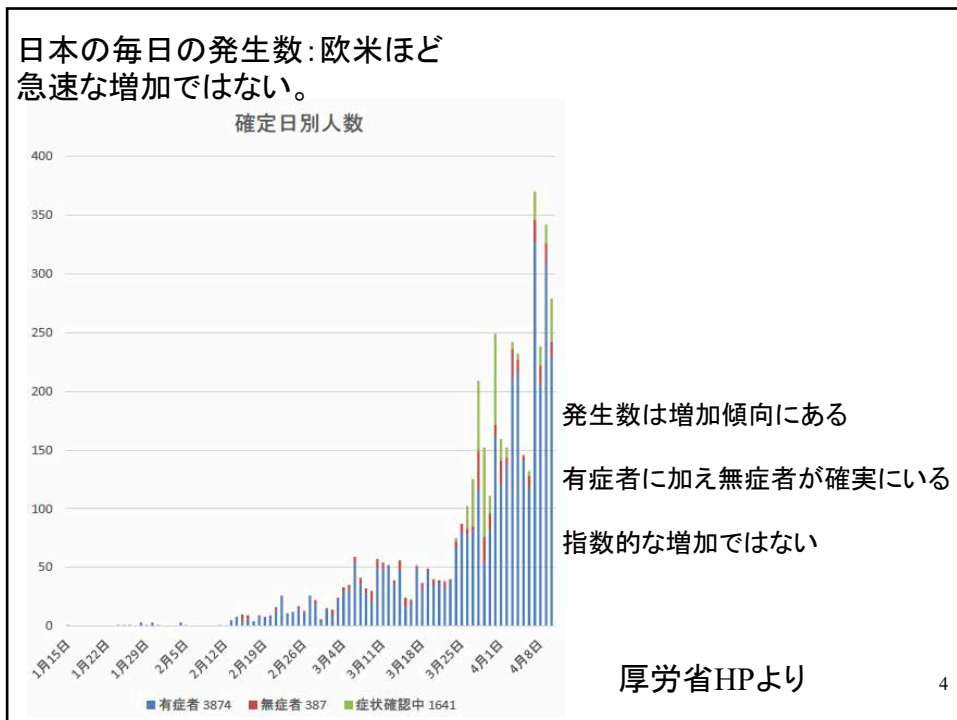
B  Sタンパク質が細胞受容体(ACE-2)に結合する
Mタンパク質、Eタンパク質はウイルスエンベロープに組み込まれている

 ウイルス再生研 野田研究室撮影 2

2



3



4

厚労省HPより

①患者クラスター発生の発見
医師の届出等から集団発生を早期に把握

↓

②感染源・感染経路の探索
積極的疫学調査を実施し感染源等を同定

↓

③感染拡大防止対策の実施
濃厚接触者に対する健康観察、外出自粛の要請等
関係する施設の休業やイベントの自粛等の要請等

いかに早く、①クラスター発生を発見し、
③具体の対策に結びつけられるかが
感染拡大を抑え事態を収束させられるか、
大規模な感染拡大につながるかの
分かれ目

対応が遅ればクラスターの連鎖
(リンク)を生み、大規模な感染
拡大につながる

患者クラスターを発見する感染症対策チームが、現在、厚労省に2月から缶詰で働いています。
 専門家会議に疫学情報を提供する。

基本再生産数

ここで議論されるのが、上記の基本再生産数です。 5
 ニュースで最近、よく言われているので、聞いたことあるのでは？

5

基本再生産数

稲葉 寿(数学科 教授)

1人の女性が生まれてから各歳まで生き延びる確率(生残率)とその年齢における年齢別女兒出生率の積を全年齢について総和したものが人口の「基本再生産数」(basic reproduction number)である。これは1人の女性が生涯にもつ女兒数の期待値であり、人口学や疫学では R_0 と表される。これを約2.08倍すると男女込みの平均出生児数が得られるが、それが少子高齢化の議論で紙上に頻出する合計特殊出生率(TFR)である。

与えられた出生率と死亡率のもとでは、基本再生産数は母親世代とその娘世代の総数比に等しく、 R_0 が1より大きければ、人口は世代単位でみて拡大再生産されるが、1より小さければ縮小再生産される。人口は異なる年に生まれた多数の世代の集合であるから、世代単位でみた再生産の動きとただちに同じように運動するわけではないが、長期的にみれば、 $R_0 > 1$ であれば、人口は増加するし、 $R_0 < 1$ であれば人口減少がおきる。すなわち、基本再生産数が1となる出生と死亡の水準が、人口の長期的な増減をきめる臨界的な条件になっている。少子化が心配される日本人口の2005年の R_0 は0.61で、これは母親世代の人口の6割程度の数の娘しか生まれてこないことを意味している。等比級数の公式を用いればすぐにわかるように、このような縮小再生産が将来も続くとすると、未来永劫までに生まれてくる女性子孫の総数は、初期の女性人口の総娘数の $1/(1-0.61)=2.56$ 倍でしかない。⁶

東京大学 稲葉 寿(数学科 教授)HPより

6

基本再生産数は人口学で生まれた概念であるが、感染症疫学でもキーとなる基本的概念である。ちょうど子供の再生産と同じように、感染症では、1人の感染者が感受性人口に侵入したときに、その全感染性期間において再生産する2次感染者の平均数を基本再生産数と定義している。このときも $R_0 > 1$ なら流行の拡大がおこるが、 $R_0 < 1$ ならば流行は自然消滅する。そこで感染症根絶のためには、 $R_0 < 1$ となるようにワクチン接種や隔離をおこなわなければならないことがわかる。たとえば麻疹などのように R_0 が10をこえる感染症では、90パーセント以上の人口にワクチンを接種して免疫化しないと根絶できないことが示される。 R_0 は感染症の侵入の条件を与えるが、ある感染症が風土病化して定着するかどうか、というような長期的な動態をもしばしば決定している。感染症のダイナミクスを数理モデルを使って理解して予測や予防・制圧に役立てることが、数理疫学の役割である。

7

東京大学 稲葉 寿(数学科 教授)HPより

7

SIRモデル

概要 [編集]

SIRモデルにおいて、全人口は感受性保持者・感染者・免疫保持者の3つへ分割され、感受性保持者Sは感受性保持者と感染者Iの積に比例して定率で感染者Iに移行し、感染者Iは定率で免疫保持者Rに移行する(感染期間は指数分布に従う)と仮定される。この時間発展を常微分方程式で記述される連続力学系として表せば、

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt}(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR}{dt}(t) &= \gamma I(t) \end{aligned}$$

となる。ただし、 $\beta > 0$ は感染率、 $\gamma > 0$ は回復率(隔離率)を表す(逆数 $1/\gamma$ は平均感染期間を表す)。これをフローチャートで



のように表すこともある。

上記の3式の和を取れば、

$$\frac{d}{dt}(S(t) + I(t) + R(t)) = 0$$

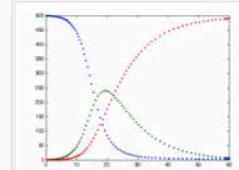
であり、これは総人口 $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ が一定値をとる保存則(閉鎖人口の仮定)

$$S(t) + I(t) + R(t) = \text{const.}$$

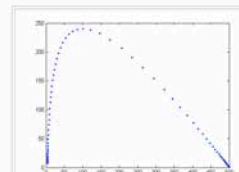
に対応している。この保存則により、本質的に2変数の方程式である。

簡単のため初期値を $I_0 = I(0) > 0$ 、 $S_0 = S(0) > 0$ とおくと

$$\frac{dI}{dt}(0) = I_0(\beta S_0 - \gamma) > 0$$



SIRモデルの解の挙動例。縦軸は人数、横軸は時間で、青=S、緑=I、赤=Rである。



SIRモデルの相平面上の軌道 (S, I)。簡単のため $\rho = \gamma\beta$ とおくと、 $I + S - \rho \ln S = \text{const.}$ が成り立ち、Iは $S = \rho$ のとき最大値

8

Wikipediaより

8

感染症の基本再生産数値 [編集]

代表的な感染症の R_0 値^[11]

感染症	感染経路	R_0
麻疹	飛沫核感染	12-18
ジフテリア	唾液	6-7
天然痘	飛沫感染	5-7
ポリオ	経口感染	5-7
風疹	飛沫感染	5-7
流行性耳下腺炎	飛沫感染	4-7
COVID-19	飛沫感染	1.4-6.6 ^{[12][13][14]}
HIV/AIDS	性的接触	2-5
百日咳	飛沫感染	5.5 ^[15]
SARS	飛沫感染	2-5 ^[16]
インフルエンザ (スペインかぜ)	飛沫感染	2-3 ^[17]
エボラ (2014 Ebola outbreak)	血液感染	1.5-2.5 ^[18]

麻疹は基本再生産数(R_0)が
きわめて高い

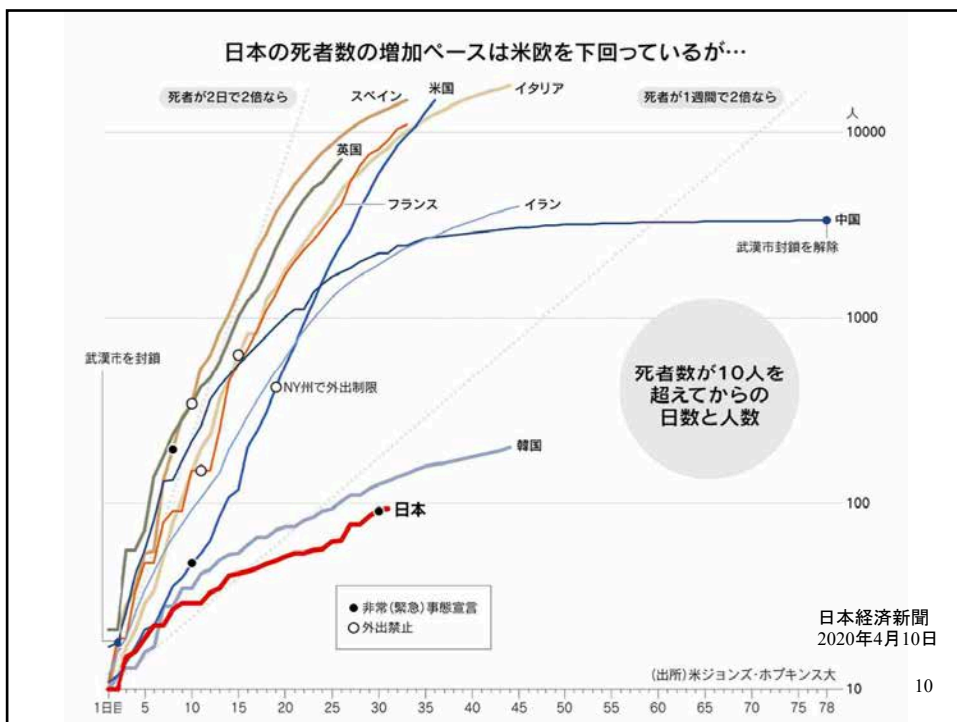
インフルエンザはそれほど高
くないが、感染者数がきわめ
て多い

エボラウイルスはむしろ低い

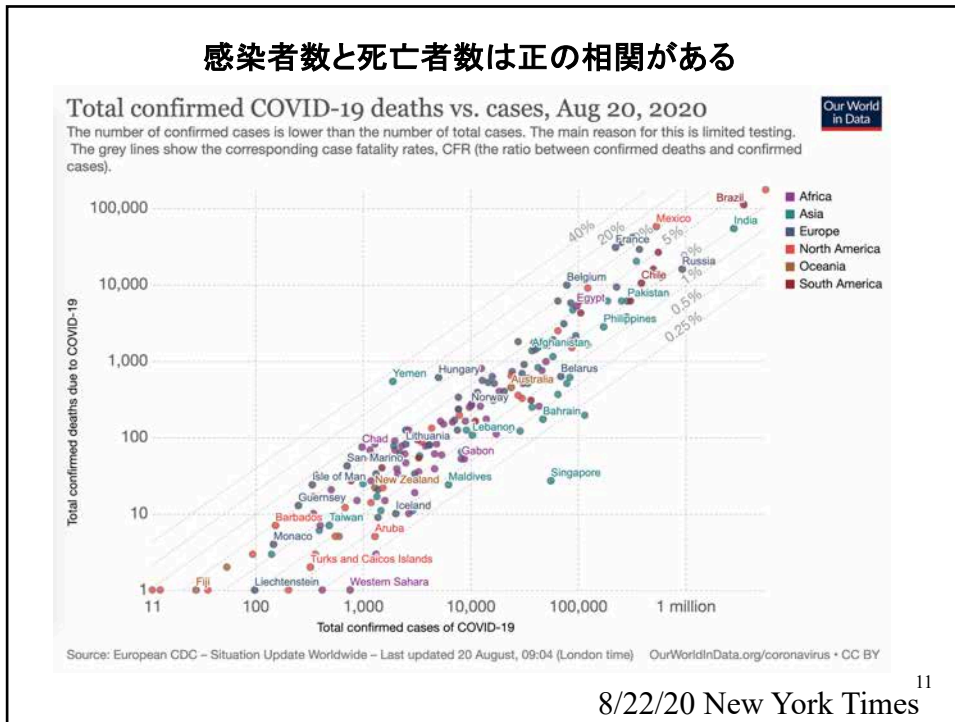
問題は新型コロナウイルスが
どの程度かまだ不明

9
Wikipediaより

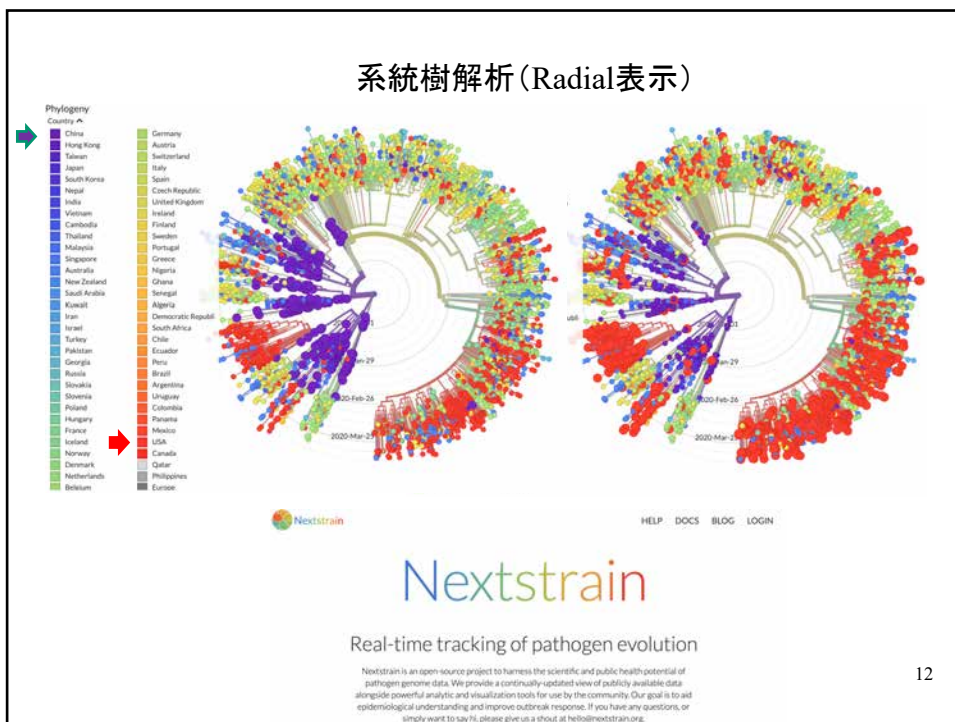
9



10

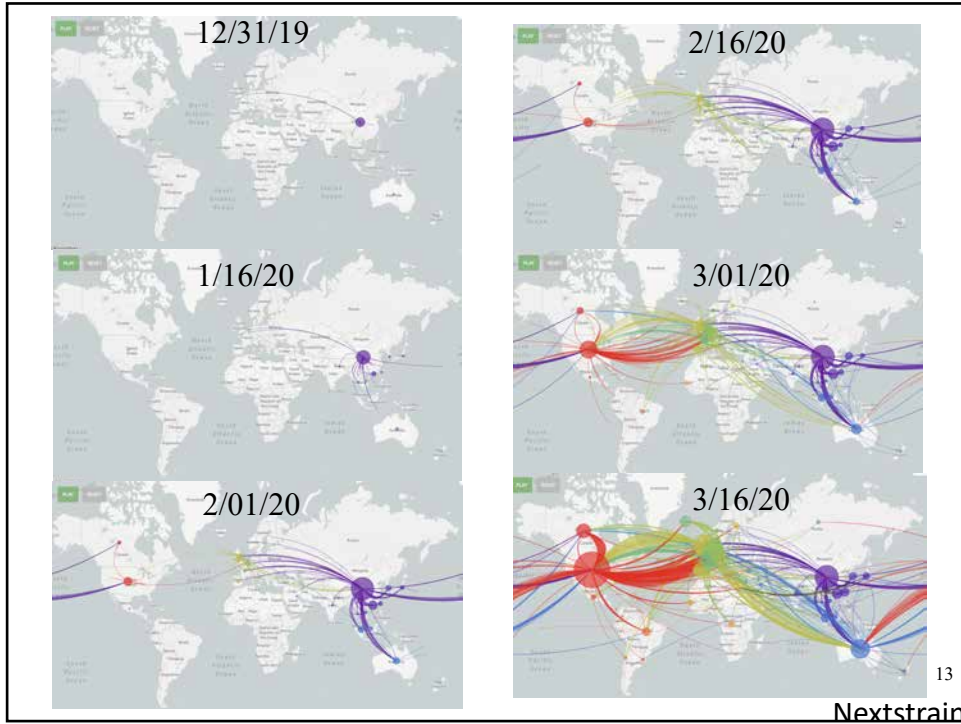


11

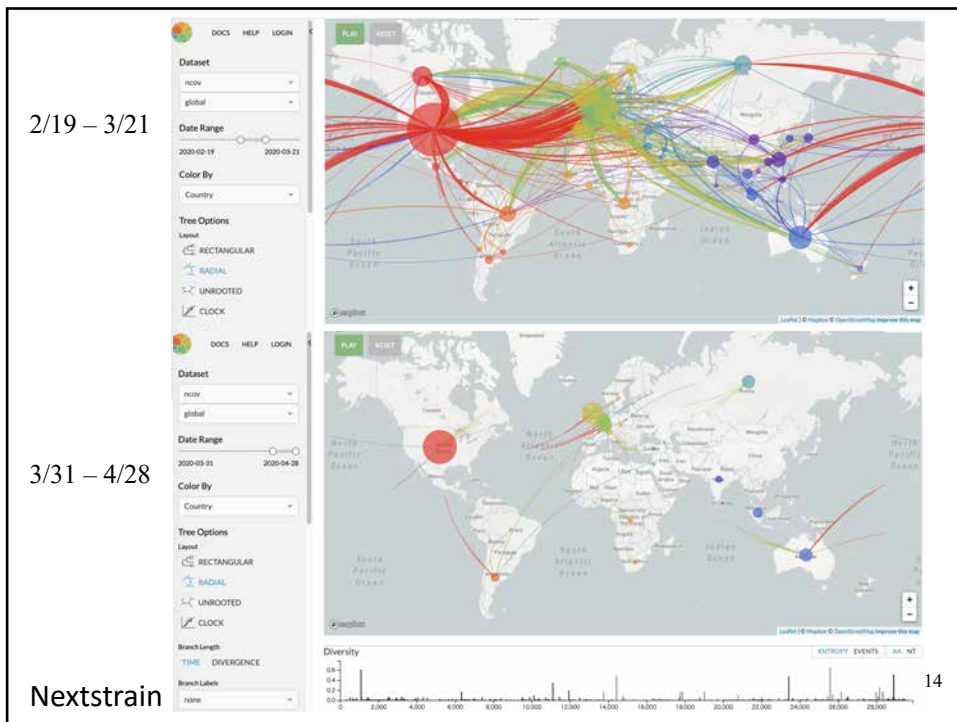


12

2020/9/18

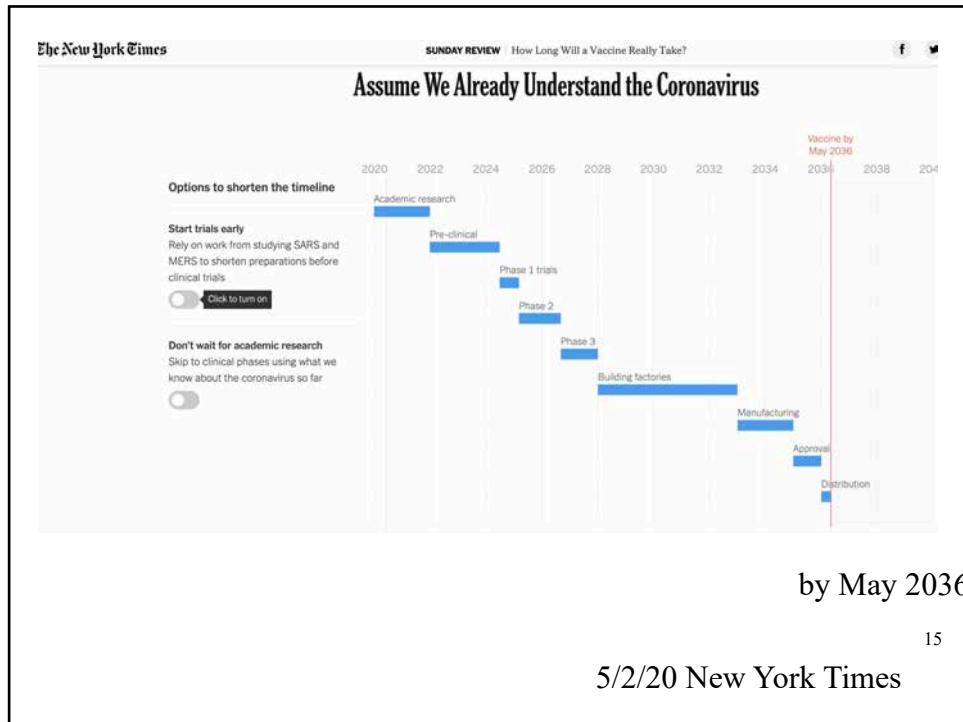


13

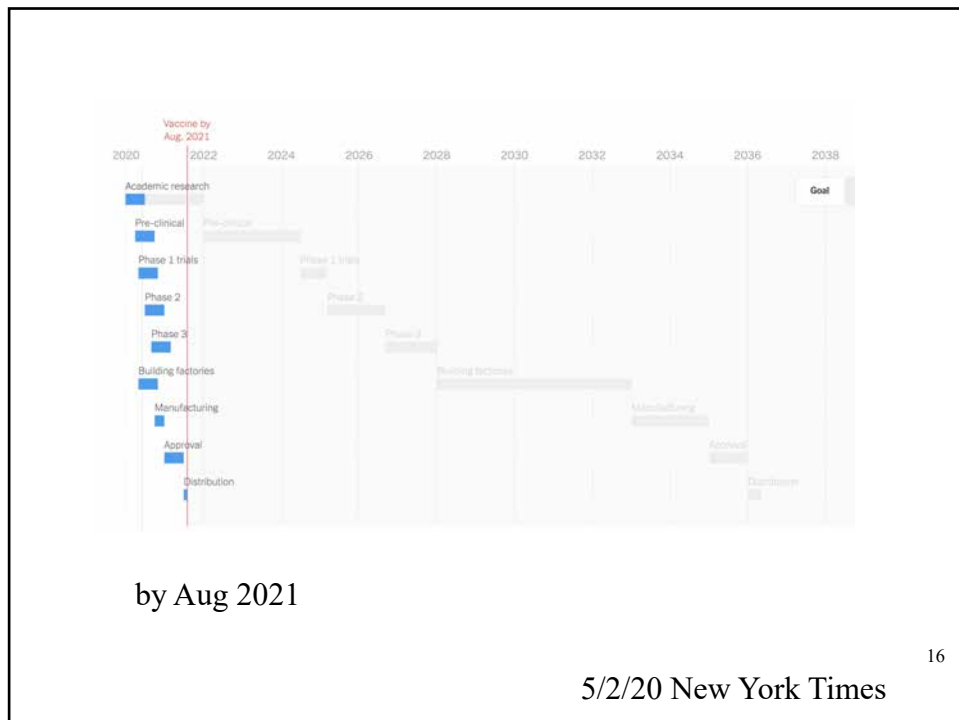


14

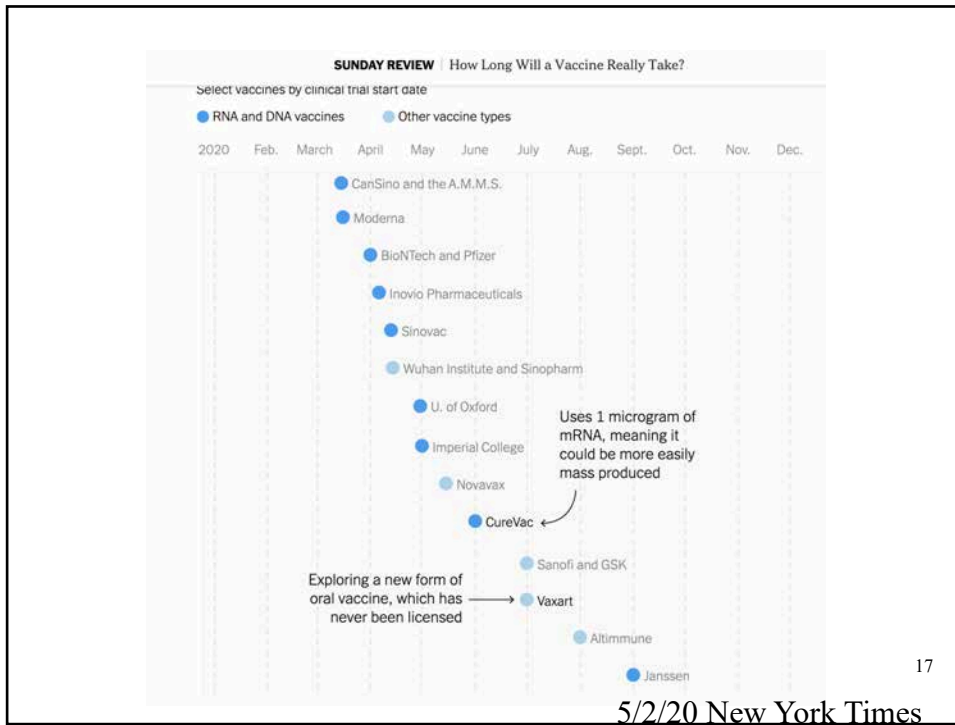
2020/9/18



15



16



17

VIRAL-VECTOR VACCINES

Replicating viral vector (such as weakened measles)

The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.

Non-replicating viral vector (such as adenovirus)

No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Booster shots can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.

アストラゼネカワクチンはチンパンジーのアデノウイルスベクターを2回接種

↓

抗体産生ならびに細胞性免疫を期待

↓

モルデナはSpike タンパク質のmRNAをナノ粒子化して接種

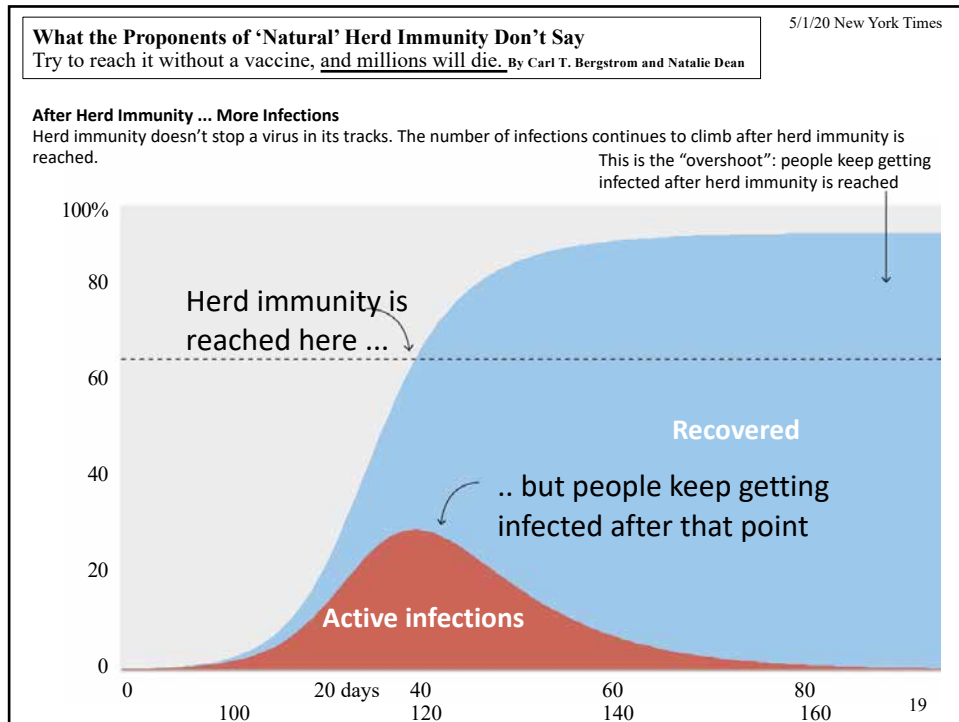
↓

抗体産生を期待

©nature

18

18



19

Herd Immunity

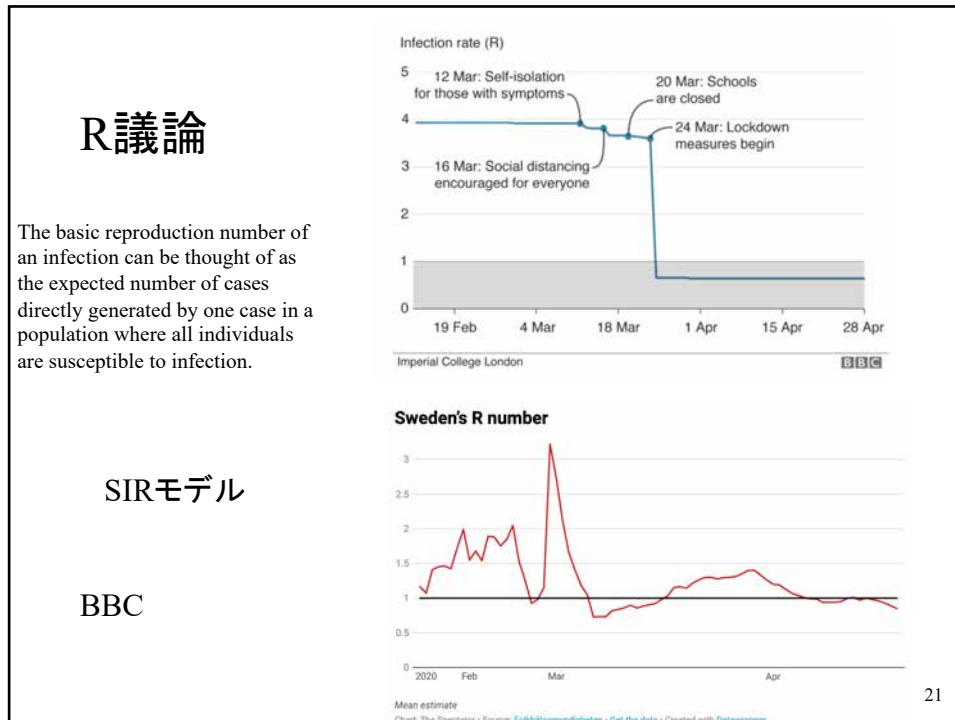
集団免疫

インフルエンザでは自然感染あるいはワクチン接種によって集団の60%が免疫を有るす場合、麻疹では95%がワクチンにより免疫を有する場合に、その集団内における感染は止まる。

新型コロナウイルスはデータがないので、不明である。

20

20



21

基本再生産数 (basic reproduction number, R0)

「ある人が感染症に罹患し、治癒あるいは死亡する間にこの病原体を直接何人の人に感染させるか」を表した数字

自然状態で1人の感染者が平均的に何人に感染させるか

実効再生産数 (effective reproduction number, Rt)

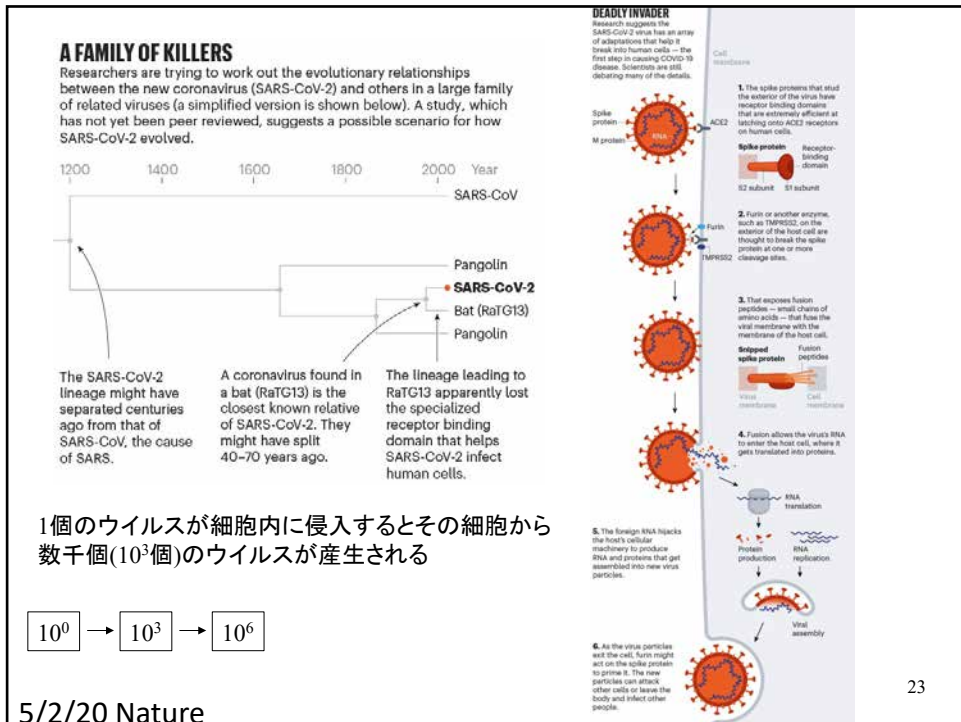
1人の感染者が平均何人に感染させるかを、(カレンダー時間だけでなく、感染の世代のような他の定義によるものでもよい) 時点に応じて求めるもの。時点ごとに異なる値をとるので、実効再生産関数と呼んでもいい。

何もしないとR0は2.5だが、8割接触を削減できたら、 $2.5 \times (1-0.8) = 0.5$ がRtとなります。

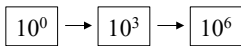
22

西浦教授のHPより
<https://biostat-hokudai.jp/seirmodel/>

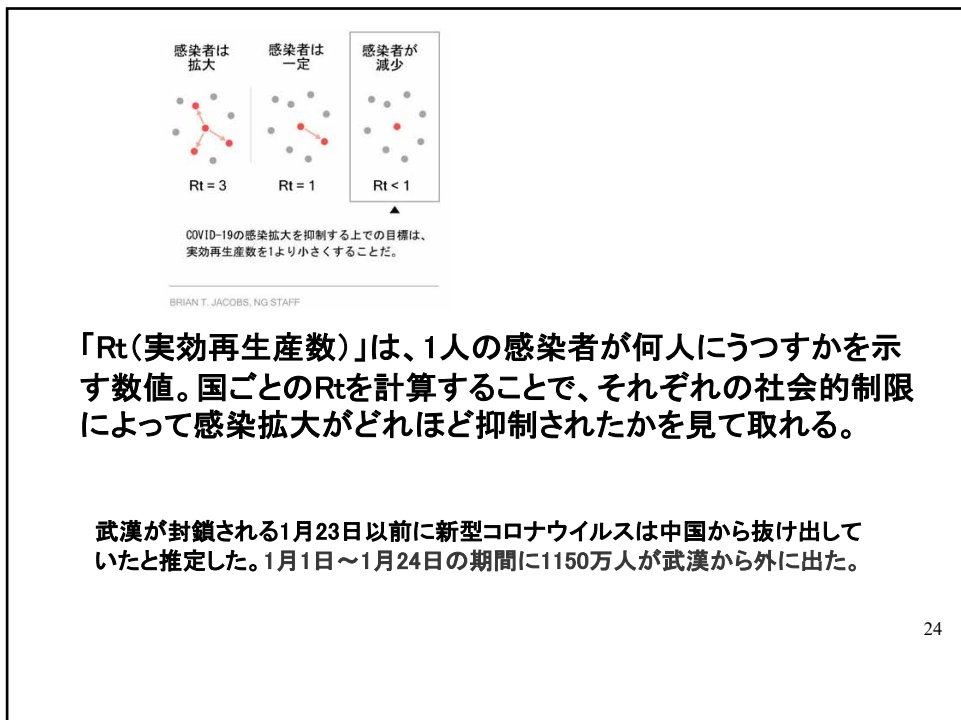
22



1個のウイルスが細胞内に侵入するとその細胞から数千個(10³個)のウイルスが産生される



23



24

世界各国の新型コロナ対策、明暗分かれた原因は？ 7カ国の再生産数「R」の推移から見る、コロナ対策成功の

感染者は拡大

Rt = 3

感染者は一定

Rt = 1

感染者が減少

Rt < 1

▲

「Rt(実効再生産数)」は、1人の感染者が何人にうつすかを示す数値。国ごとのRtを計算することで、それぞれの社会的制限によって感染拡大がどれほど抑制されたかを見て取れる。

COVID-19の感染拡大を抑制する上での目標は、実効再生産数を1より小さくすることだ。

BRIAN T. JACOBS, NG STAFF

ドイツ

- March 8: Isolation if sick
- March 12: School closures
- March 16: Social distancing
- March 22: Public events ban, Lockdown order

Lockdown 3/22

スウェーデン

- March 12: Isolation if sick
- March 16: Public events ban
- March 18: Social distancing

Event ban 3/29

25

両国における最初の感染報告は共に2020年1月下旬で、4日しか違わなかった。どちらも医療資源があり、欧州でも豊かな国だ。にもかかわらず、スウェーデンの1万人当たりの死者数はドイツの3倍にも達した。一方のドイツは、5月に入って段階的な制限緩和へと進んでいる。ドイツが早かった。

25

迅速に介入した国々

ノルウェー

- March 12: Public events ban
- March 15: School closures
- March 16: Isolation if sick
- March 24: Lockdown order

Lockdown 3/24

オーストリア

- March 10: Public events ban
- March 14: School closures
- March 16: Lockdown order, Social distancing, Isolation if sick

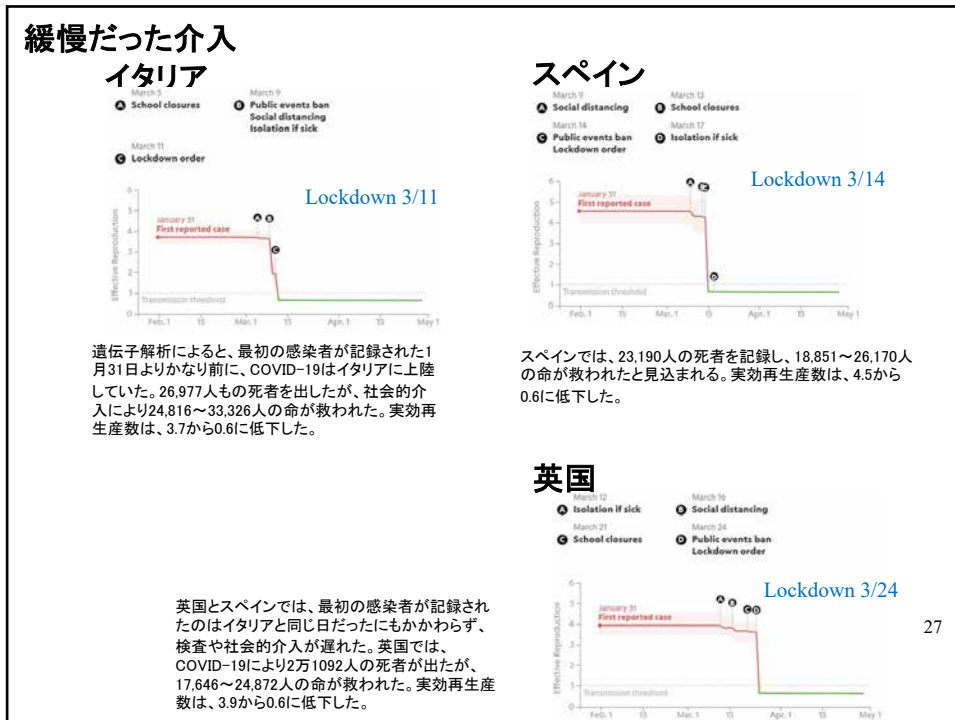
Lockdown 3/16

ノルウェーは、社会的介入を迅速に行い、わずか数日で第1段階から完全封鎖に移行した。ノルウェーでは、COVID-19により193人の死者を出したが、その対策により144~254人の命が救われた。2月27日の最初の感染報告からの実効再生産数は、3.8から0.6に低下した。

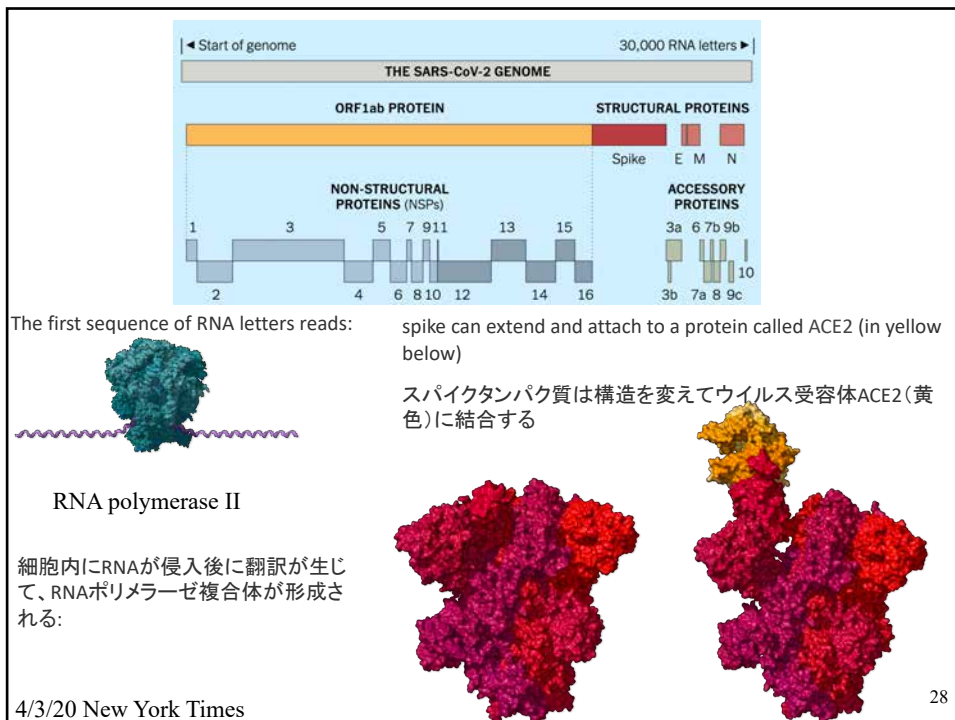
オーストリアもまた、社会的介入を迅速に行った。死者数は549人と少なく、438~715人の命が救われた。2月26日の最初の感染報告からの実効再生産数は、4.5から0.8に低下した。

26

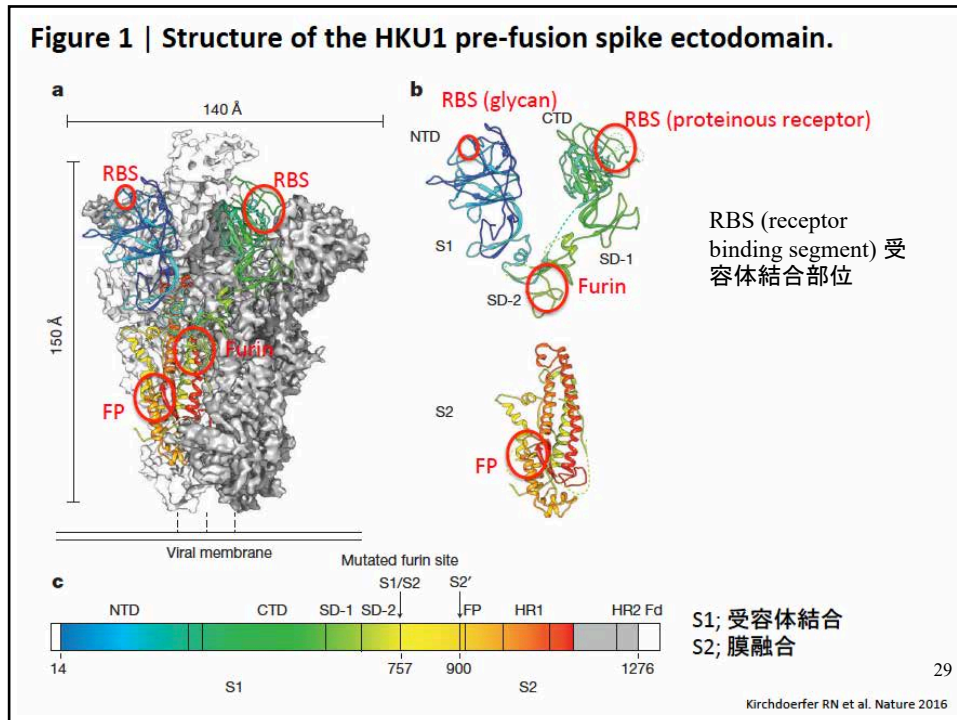
26



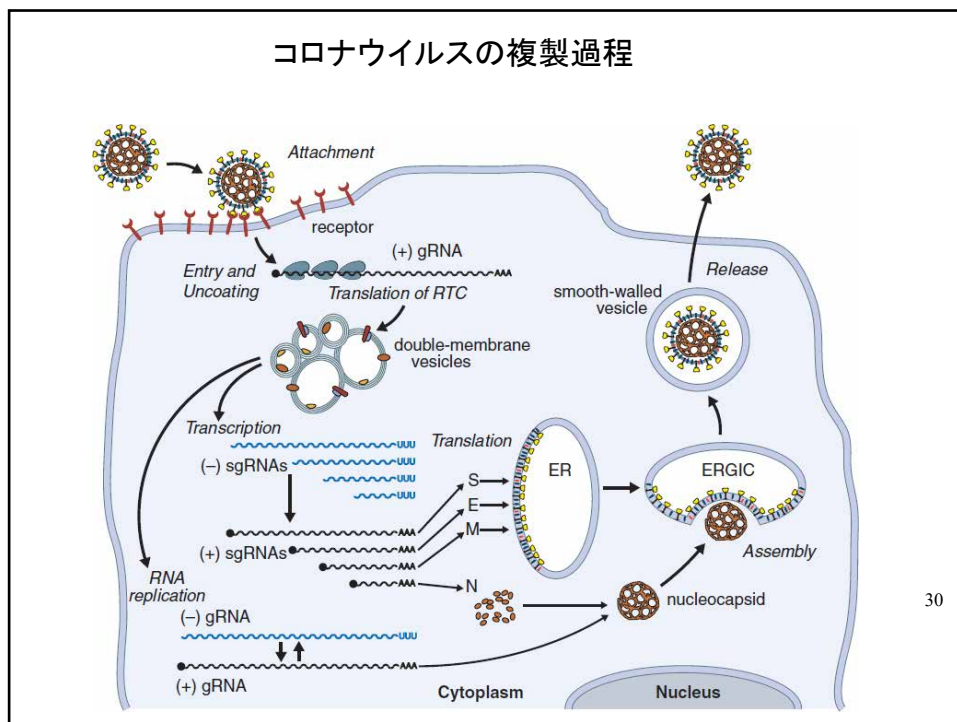
27



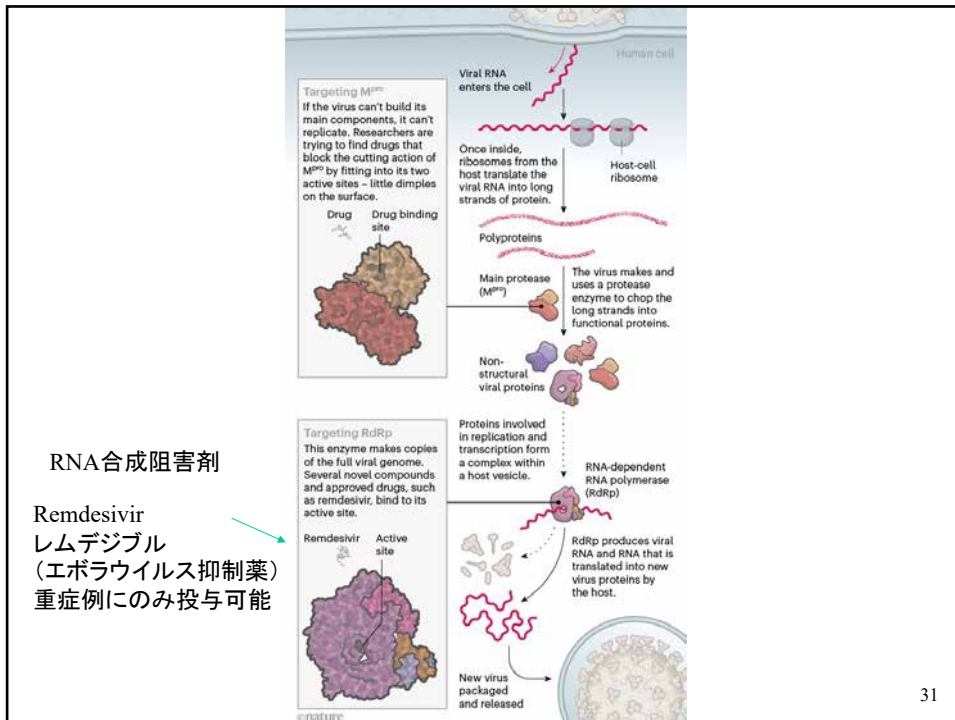
28



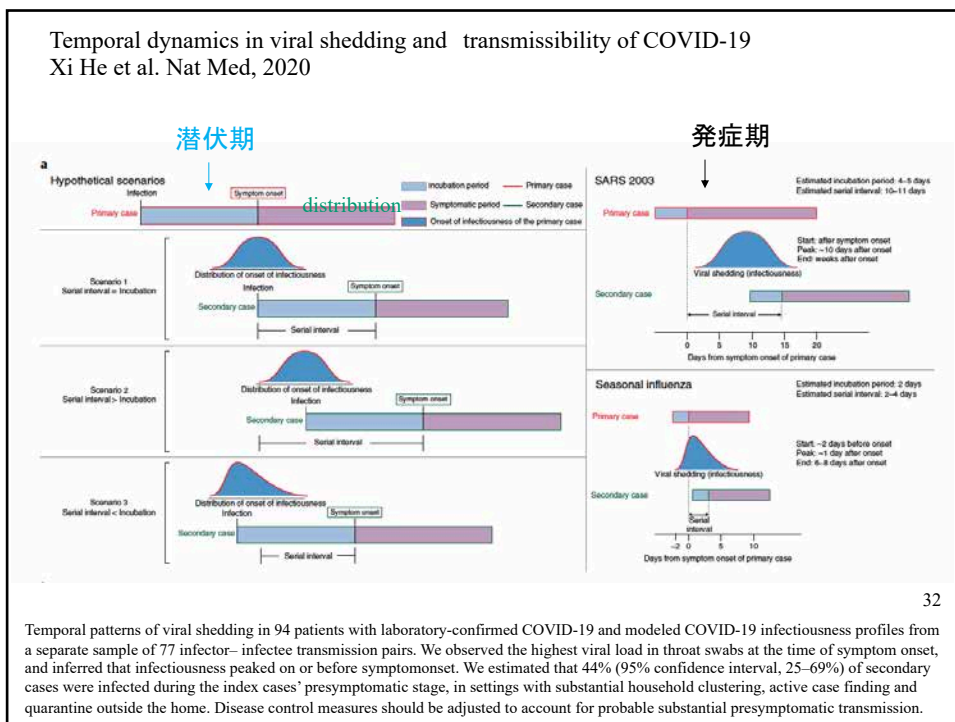
29



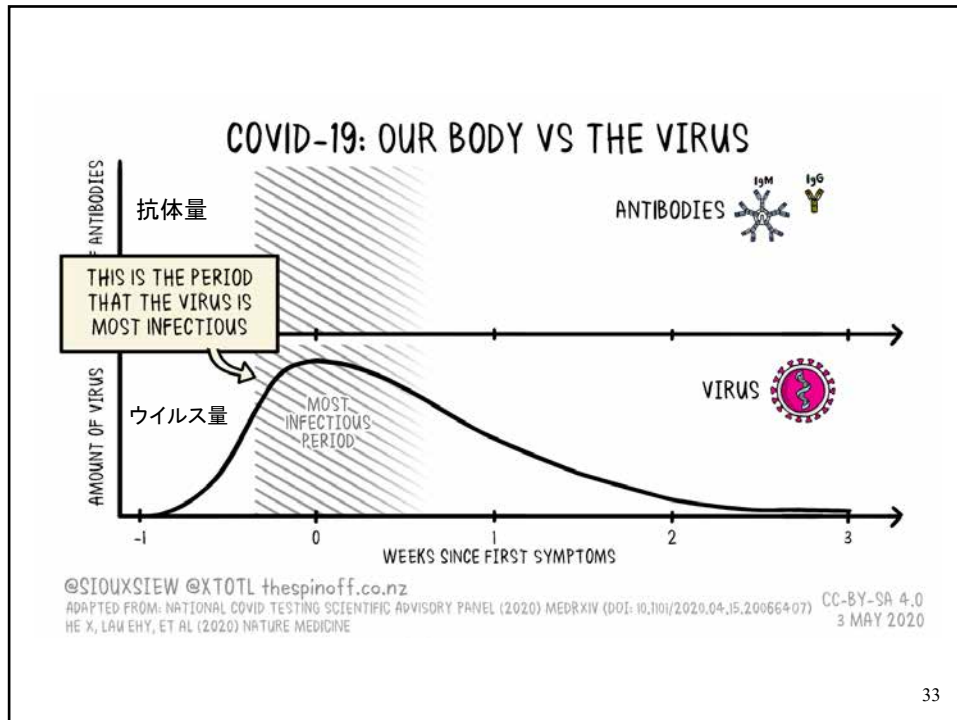
30



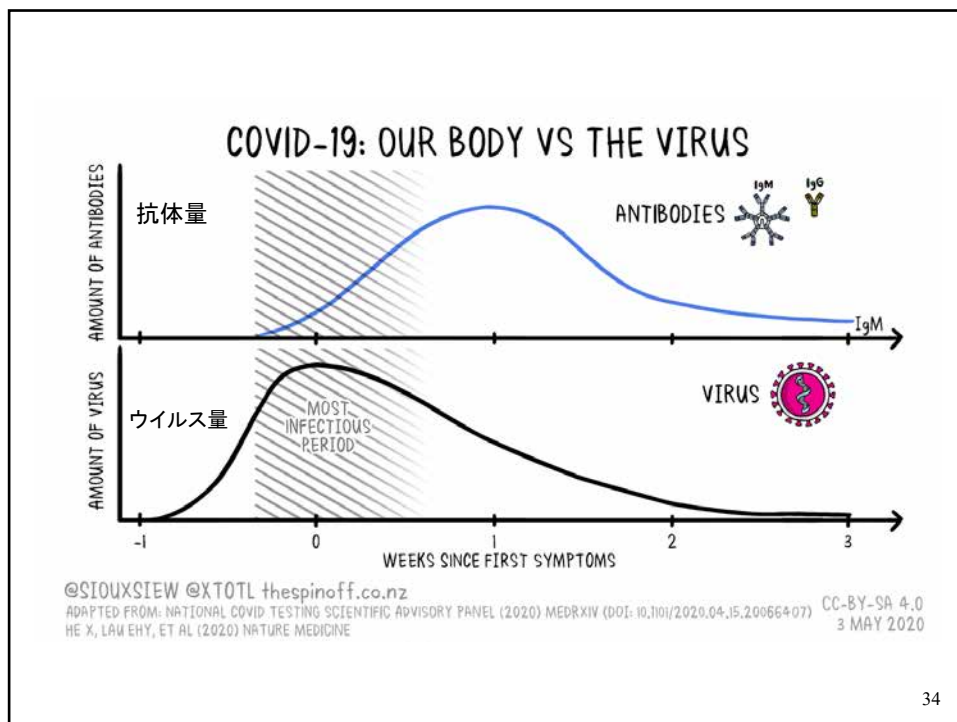
31



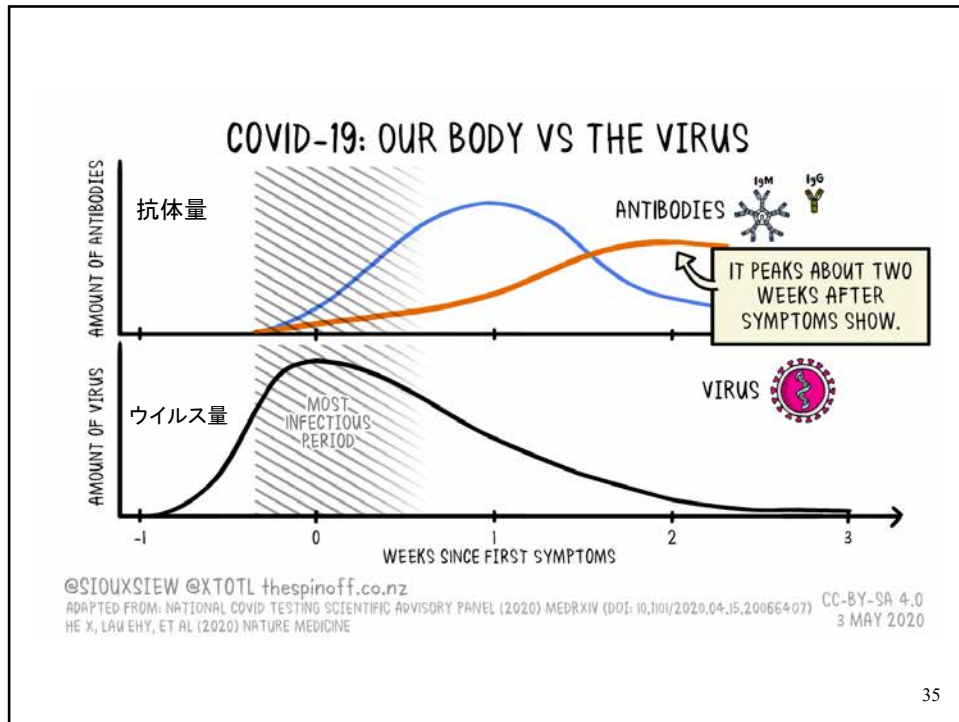
32



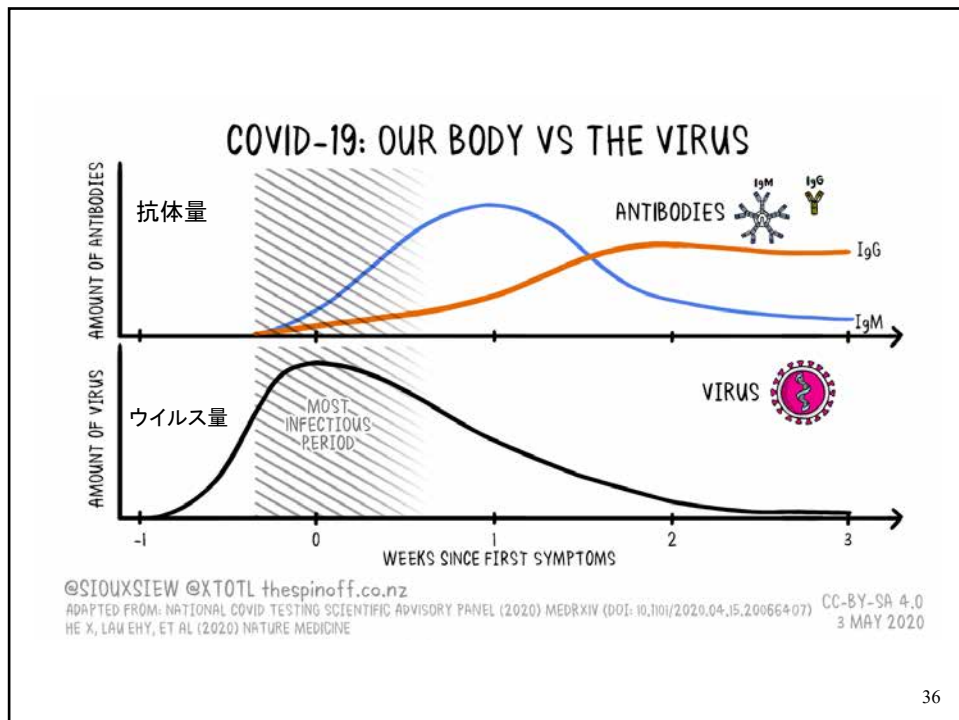
33



34



35



36

検査は完璧ではない

With any test that is not 100 percent accurate, there are **four possible outcomes** for each individual:

- You are positive and test positive
- You are negative and test negative
- ⊗ You are positive but test negative (false negative) 偽陰性(本当は陽性だけど陰性となった)
- ⊗ You are negative but test positive (false positive) 偽陽性(本当は陰性だけど陽性となった)

A test with a **low rate of false positives** ⊗ has a **high specificity**.

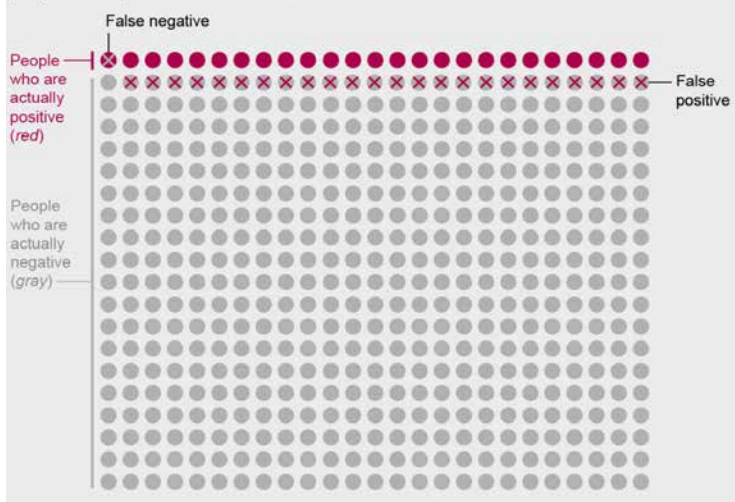
A test with a **low rate of false negatives** ⊗ has a **high sensitivity**.

If a test has **95 percent specificity** and **95 percent sensitivity**, that means it correctly identifies 95 percent of people who are positive and 95 percent of those who are negative. Even with very effective screening tests, depending on the infection rate in the population, an individual's test result may not be reliable.

37

37

If a test with **95 percent specificity** and **95 percent sensitivity** is used in a community of **500 people** with a **5 percent infection rate**, the results look like this:



ここに25人
感染者

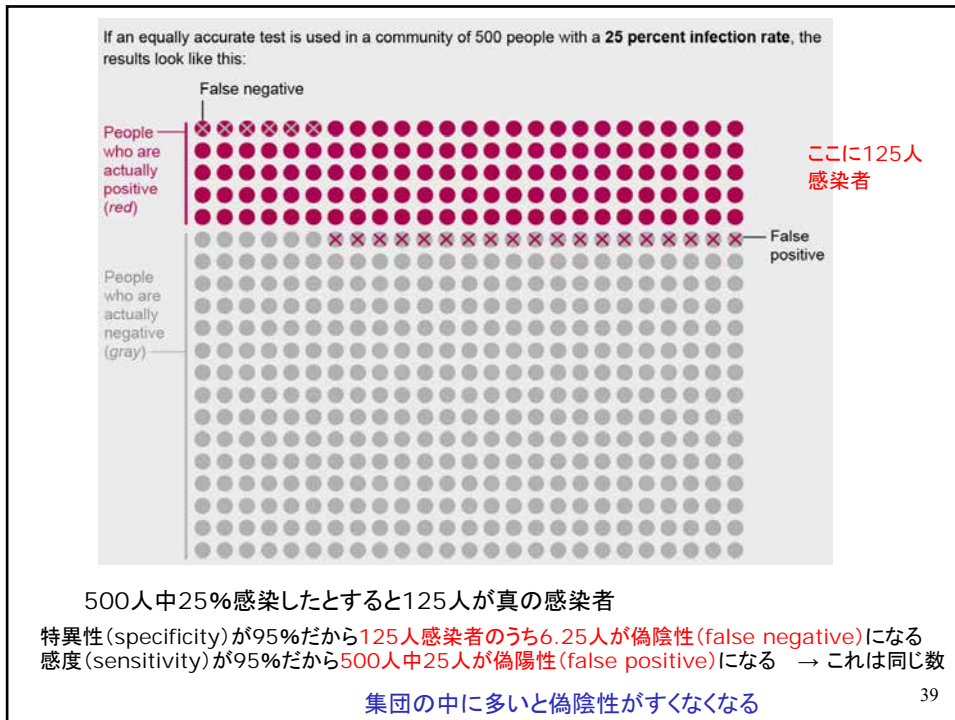
500人中5%感染したとすると25人が真の感染者

特異性 (specificity) が95%だから25人感染者のうち1.25人が偽陰性 (false negative) になる
感度 (sensitivity) が95%だから500人中25人が偽陽性 (false positive) になる

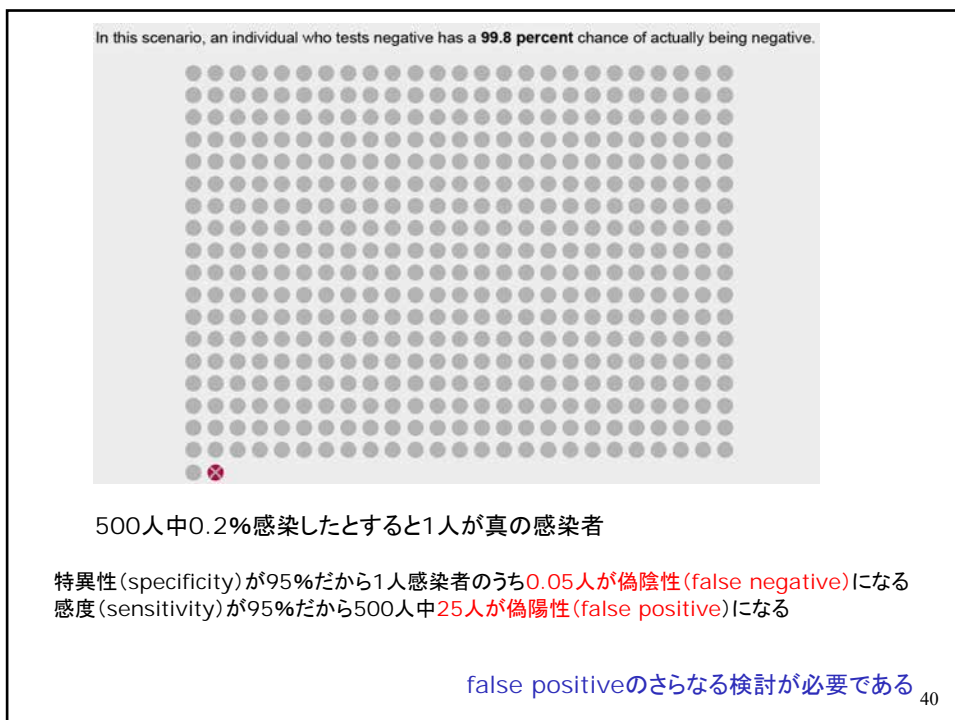
集団の中に少ないと不正確

38

38



39



40

「検査のわな」が引き起こすPCR神学論争
 科学記者の日 編集委員 矢野寿彦
 2020/8/31 2:00 | 日本経済新聞 電子版



新型コロナウイルスのPCR検査を巡って神学論争が続く。希望すれば誰でも検査を受けられるようにするのが正しいのか、それとも間違っているのか。両者の意見が真っ向から対立するのは、直感ではなかなかふに落ちない、ある数学の理論にもとづいた「検査のわな」があるからだ。

1000人に1人が感染している(感染率0.1%)ような流行状況を仮定して、まったく症状のない人が検査を受けて陽性と出た場合、その結果が正しい「陽性的中率」はどうなるか。答えを先にいうと**約41%**。図を使いながら説明しよう。

41

41

健康な10万人にPCR検査を実施すると
 (感度70%、特異度99.9%、感染率0.1%)

	感染者 100人	感染していない人 99900人
感染していて陰性(偽陰性)	100 × 0.3 = 30人	非感染で陰性 99900 × 0.999 = 99800.1人
感染していて陽性	100 × 0.7 = 70人 ①	
非感染で陽性(偽陽性)		99900 × 0.001 = 99.9人 ②

検査で陽性となって実際に感染している人の割合

$$\frac{①}{① + ②} = \frac{70}{70 + 99.9} = \text{約}41\%$$


感染者のなかから陽性かどうかを判断する検査の感度(今回は70%)とは違う数字になり、なかなか直感では理解がしがたい。ただ、これはれっきとした数学のルール「ベイズの定理」にもとづく「条件付き確率」によるものだ。

42

42

Senegal's quiet COVID success:
Test results in 24 hours,
temperature checks at
every store, no fights
over masks

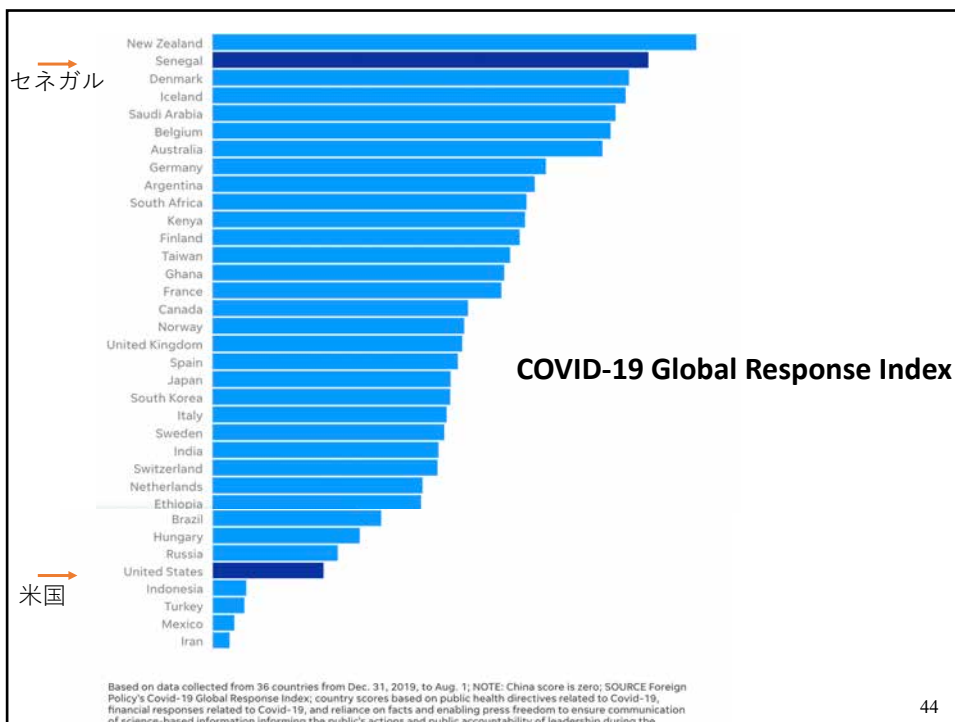
Deirdre Shesgreen, USA
TODAY



Copyright © Ontheworldmap.com

43

43



44

14日間隔離する



Senegalese Red Cross volunteers distribute food to people who are under a 14-day quarantine because they had been in contact with confirmed cases of the new coronavirus, at a hotel that has been taken over as a quarantine center, in Dakar, Senegal Sunday, April 19, 2020. Sylvain Cherkacui, AP

45

45

- 2014年のエボラウイルスのアウトブレイクの経験から、セネガルでは迅速対応と情報公開がうまくっている。
- 3月から移動実験室を準備して、検査体制がととのっていた。検査結果は24時間以内に伝達する。
- 最初の症例発見から、すぐに74人をモニタリングから感染者を見出した。

46

46

メイン州の4泊のキャンプで、検査と感染対策により集団発生を防止

- キャンプ到着前にすべての参加者（キャンパーとスタッフの両方）に検査し、到着後まもなく、参加者はウイルスの再検査した。参加者は小さな集団に割り当てられ、その集団のメンバーとのキャンプ後14日間を検疫期間とした。
- 1,000人を超える参加者のうち、2人のスタッフと1人のキャンパーがキャンプで陽性を示し、陰性になるまで隔離された。陽性者のキャンピングカーの集団の30人が隔離された。集団でも検疫中、ウイルスはすべて陰性だった。
- ウイルスは感染した3人の参加者を超えて拡大しなかった。

47

47

新型コロナ、社員が感染したら……

(注)いずれも日本渡航医学会・日本産業衛生学会の対策ガイド、厚労省資料、専門家への聞き取りをもとに作成

① 保健所に連絡

職場の見取り図や席次表、直近の会議やランチの同席者など、感染者の接触に関する情報を提出



「濃厚接触者に該当するのは誰か」
「職場で消毒すべき場所はどこか」
保健所による判断・指示をあおぐ



迅速に感染者と濃厚接触した社員の特定

フロアの見取り図や席次表を事前に用意しておく。会議出席者の記録も役に立つ。

「職員によるアルコールのふき取り作業でも効果は十分にある」

9/10/20 日経記事より

48

48

質問

手洗いについて、アルコール消毒まで求められるのでしょうか、それとも一般的な石けんでの手洗いで十分なのでしょうか。肌荒れによる他の感染を心配される方もおられます。

回答

手洗いについては、アルコール消毒が効果的とわかっていますが、これはまた、数の問題として理解してください。
石鹸の手洗いによって100万個 (10⁶)のウイルスを100個 (10²)にする効果、アルコール消毒によって100万個のウイルスを1から2個(10⁰)にする効果が期待できます。

では、手洗いによって1000個のウイルスは手洗いによって1個以下にすることはできます。同じようにアルコール消毒によって1000個のウイルスを1個以下にする効果があります。ですから、ウイルス付着量が少なければ同じ効果です。

さて、実際に感染者の喉には、最大10⁶⁻⁷個レベルのウイルスはあるようですが、感染者がいたクルーズ船の客室では、PCRの定量により10³個から10⁵個程度のようなようです。

49

49

② 感染者・濃厚接触者は自宅待機

	職場復帰の目安	賃金・休業手当
感染者	発症から最低10日、服薬を終え症状もなくなってから72時間	原則として支払い義務なし
濃厚接触者	陰性でも、感染者に接触してから14日間	賃金は在宅勤務なら発生、休業手当も原則支払い義務

(注)状況により異なるため、保健所などの指示をあおくのが良い

**復帰時の「陰性証明書」請求はNG
実効性に乏しく、医療機関にも負担に**

感染者

「発症から少なくとも10日が経過し、かつ、薬の服用を終えて症状もなくなってから72時間が経過している」ことを感染者の職場復帰の目安としている。新型コロナは発症後7日程度たつと感染力が急速に落ちる。

濃厚接触者

濃厚接触者は必ずしも感染しているわけではない。PCR検査が陰性でも、感染が確認された同僚と最後に接してから14日の健康観察が指示される。

自宅待機の解除にあたって陰性証明書
や治癒証明書を求めるのは禁物

9/10/20 日経記事より

50

50

③ 感染の事実を公表 ■ 公表は同意の上で

大手金融 機関A社 	不特定多数と接する窓口担当者は、ウェブで広く公開。法人営業担当者は店頭の張り紙のみ
製鉄業 B社 	不特定多数と接さない工場勤務者でも、行動経路などウェブで開示。協力会社社員も公表対象に

感染症の罹患は個人情報にあたり、公表前には同意が必要。
 名前を伏せるのはもちろんだが、小規模拠点での感染発生を知らせるときも、風評リスクを考えて最大限の配慮が欠かせない。

9/10/20 日経記事より 51

51

厚労省ホームページよりQ&A

- 濃厚接触かどうかを判断する上で重要な要素は、**1. 距離の近さと2. 時間の長さ**です。必要な感染予防策をせずに手で触れること、または対面で互いに手を伸ばしたら届く距離（1 m程度以内）で15分以上接触があった場合に濃厚接触者と考えられます。

新型コロナウイルス感染者から、ウイルスがうつる可能性がある期間（**発症2日前**から入院等をした日まで）に接触のあった方々について、関係性、接触の程度などについて、保健所が調査（積極的疫学調査）を行い、個別に濃厚接触者に該当するかどうか判断します。接触確認アプリを利用いただくと、陽性者と、1 m以内、15分以上の接触の可能性がある場合に通知が行われ、速やかな検査や治療につながります。

なお、15分間、感染者と至近距離にいたとしても、マスクの有無、会話や歌唱など発声を伴う行動や対面での接触の有無など、「**3密**」の状況などにより、感染の可能性は大きく異なります。

濃厚接触者と判断された場合は、保健所の指示に従ってください。濃厚接触者は、感染している可能性があることから、**感染した方と接触した後14日間は、健康状態に注意を払い（健康観察）、不要不急の外出は控えてください。**

また、速やかに感染者を把握する観点から濃厚接触者についても原則検査を行う方針としています。

なお、検査結果が陰性となった場合であっても、感染した方と接触した後14日間は不要不急の外出を控えるなど保健所の指示に従ってください。

詳しくは、濃厚接触者と判断された際に、保健所から伝えられる内容を確認してください。

52

52

問3 濃厚接触者とはどのような人でしょうか。濃厚接触者となった場合は、どんなことに注意すればよいでしょう。

濃厚接触かどうかを判断する上で重要な要素は、**1. 距離の近さと2. 時間の長さです**。必要な感染予防策をせずに手で触れること、または対面で互いに手を伸ばしたら届く距離（1 m程度以内）で15分以上接触があった場合に濃厚接触者と考えられます。
 新型コロナウイルス感染者から、ウイルスがうつる可能性がある期間（**発症2日前**から入院等をした日まで）に接触のあった方々について、関係性、接触の程度などについて、保健所が調査（積極的疫学調査）を行い、個別に濃厚接触者に該当するかどうか判断します。接触確認アプリを利用いただくと、陽性者と、1 m以内、15分以上の接触の可能性がある場合に通知が行われ、速やかな検査や治療につながります。
 なお、15分間、感染者と至近距離にいたとしても、マスクの有無、会話や歌唱など発声を伴う行動や対面での接触の有無など、「3密」の状況などにより、感染の可能性は大きく異なります。




濃厚接触者と判断された場合は、保健所の指示に従ってください。濃厚接触者は、感染している可能性があることから、**感染した方と接触した後14日間は、健康状態に注意を払い（健康観察）、不要不急の外出は控えてください。**

また、速やかに感染者を把握する観点から濃厚接触者についても原則検査を行う方針としています。
 なお、検査結果が陰性となった場合であっても、感染した方と接触した後14日間は不要不急の外出を控えるなど保健所の指示に従ってください。
 詳しくは、濃厚接触者と判断された際に、保健所から伝えられる内容を確認してください。

53

53

新しい生活様式の例

基本対策	人との間隔は2m、 症状なくてもマスク。 帰宅後すぐに着替えやシャワー	
移動	会った人と場所をメモ	
生活	頻繁な手洗い、換気	
買い物	少人数ですいた時間に素早く	
娯楽・スポーツ	歌や応援は、十分な距離を取る	
公共交通機関	会話は控え、混んだ時間を避ける	
食事	大皿は避け、横並びで座る	

(政府・専門家会議の資料から)

54

54

しばらくは3蜜をさける

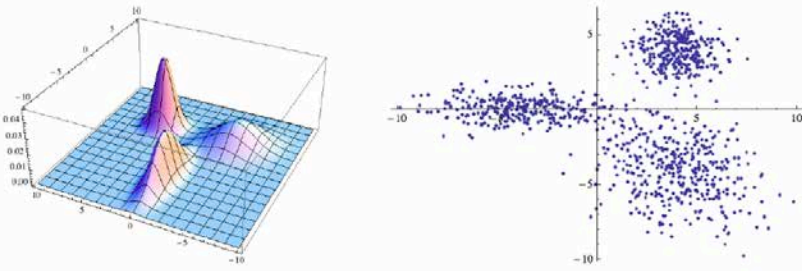
会話時にはマスクをつける

酒席はしばらくはむつかしい

55

55

The Gaussian Mixture Model



(a) A probability distribution on \mathbb{R}^2 . (b) Data sampled from this distribution.

分布とその濃度を考慮する

ヒトを感染源と考えると、濃密な分布環境に感染者（高濃度）のウイルスがある
逆に疎な環境下にはウイルスはほとんど存在しない

<https://fallfordata.com/> より 56

56