

# 新型コロナウイルス感染症：感染症疫学の基礎と前向きゲノムコホート研究の応用 COVID-19：Infection Control and Prospective Genomic Cohort Study

神奈川県立保健福祉大学ヘルスイノベーション研究科／神奈川県立がんセンター臨床研究所がん予防・  
情報学部／神奈川県立がんセンター遺伝診療科 成松宏人\*

Hiroto Narimatsu, School of Health Innovation, Kanagawa University of Human Services;  
Cancer Prevention and Control Division, Kanagawa Cancer Center Research Institute;  
Department of Genetic Medicine, Kanagawa Cancer Center

## 抄 録

疫学はその黎明期においては感染症対策のための方法論として進歩し、近年はがん、生活習慣病と言った慢性疾患対策が主流になってきていた。2019年末から始まった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大は、疫学の原点である、感染症対策の重要性をあらためて認識された。本稿では、疫学の視点から、COVID-19を理解するために、感染症疫学の基礎から、感染予防につながる最新の知見、現状の課題について解説する。さらに、感染症疫学における研究の種類について取り上げ、その中でも特に神奈川県で取り組んでいるゲノムコホート研究である、神奈川県みらい未病コホート研究の感染症対策への可能性について論じる。この研究の活用は、従来の積極的疫学的調査や血清学的集団調査などの研究手法に加えて、公衆衛生学的に有効なCOVID-19対策の確立のために期待される。

キーワード：前向きコホート研究、COVID-19、感染対策

Key Words：Prospective Cohort Study, COVID-19, Infection Control

ト研究の活用可能性について議論する。

### 1. はじめに：本稿の目的

疫学の黎明期は感染症対策のための方法論として進歩し、近年はがん、生活習慣病と言った慢性疾患対策が主流になっていた。2019年末から始まった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大は、疫学の原点である、感染症対策の重要性をあらためて認識された。本稿では、疫学の視点から、COVID-19の公衆衛生学上の性質を整理し、その対策について考察する。さらに、ポストもしくはウィズCOVID-19時代の公衆衛生に資するために既存の感染症疫学研究の活用について、特に、ゲノムコホー

### 2. 感染症疫学の基礎(最新の知見の理解のために)

#### ウイルスの伝播

新型コロナウイルス伝播はいまだ明らかになっていない部分もあるが、おおむね一般的なウイルスの伝播の様式(1)に従うと考えられる。ウイルスが宿主(=ヒト)に感染後、生き残っていくためには、別の宿主(=他の感染していないヒト)に広がる必要がある。ウイルスは宿主が死ねば生き残れない。よって、いままでの多くのウイルスは効果的に広がっていくために、少なくとも次の宿主に感染するまでの機会を十分に増やすために宿主への害が少なくなるようにウイルス自身を進化させてきた。数年単位以上の長期的な視点で見れば、新型コロナウイルスも

著者連絡先：\*成松宏人

神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科  
E-mail：hiroto-narimatsu@umin.org

同様な進化を経て、いずれは弱毒のかぜ症候群を引き起こすウイルスの一つになって、定着していく可能性が高いと考えられる。一方で、可能性としては非常に低いものの、このウイルスが集団の中で消滅する可能性もありうる。実際どのような経過をとるかは、新型コロナウイルスの生物学的特徴が完全に明らかになっていないこと、ワクチン接種を含めてどのような対策がとられて、それらがどのような効果があるかにもよるため、現時点では完全に予想することはできない。

### 再生産数

新型コロナウイルスのようなヒトからヒトへの伝播に影響する感染症はそのまま広がっていくか、消えていくかを評価する上での重要な概念が再生産数である。基本再生産数は全く免疫をもたない集団内で1人の感染者が何人に感染させるかを示す指標である。1を切るならば、集団での発生は終息する方向に向かう。実行再生産数は、すでに感染が環境下において1人の感染者が何人に感染させるかを示す指標である。対策では1を切ることが目標になる<sup>1)</sup>。

最も重要なことは、実際の感染対策の指標になる実効再生産数は新型コロナウイルスの生物学的な感染拡大における潜在能力と、感染がおりうる社会的交流の両方を反映している数字であることである。ワクチンの効果を除けば、後者は、日本で行われている「密を避ける」などの感染対策である。前者は、たとえば、気温が下がれば感染拡大するといった原因になっているとは考えられるものの、不明な点が多く、かつ、人為的に対策が難しい。上記の2つの要素を考慮して公衆衛生学的な感染対策を立案していく必要がある。

## 3. 感染予防につながる最新の知見

### 3 密の回避・マスクの着用

現在の行われている3密の回避などの対策について支持する研究結果は発表されつつある。まず、一番参考になるのは、適正な物理的距離をとるソーシャル・ディスタンス・マスクの着用がヒトからヒトへの感染を防ぐかについての、16カ国から集めた172の研究を解析した研究の結果である<sup>2)</sup>。

この研究には、COVID-19<sup>3,4)</sup>だけではなく重症急性呼吸器症候群(SARS)・中東呼吸器症候群(MERS)の研究も含まれていること、COVI-19の論文については査読されていない査読前論文のものが含まれていることには留意が必要であるが、1mのソーシャル・ディスタンス・マスクの着用は感染リスクの低減の効果があることが報告されている。また、本論文では目の防御も感染のリスクを下げる可能性を示している。

### 環境とエアロゾル

さまざまな環境の表面では、ウイルスが活性を持って生き続けることが報告されており、感染源となり得る<sup>5,6)</sup>。そのため手洗い励行といった接触感染対策は重要である。一方で、エアロゾル(浮遊する水分の小粒子)についても対策が必要なことはいくつかの研究で示されている<sup>7-11)</sup>。これらの研究によると、エアロゾルを介してウイルスが伝播するため、COVID-19対策として締め切った部屋に長時間いることは避け、換気を励行することは効果があると考えて良いだろう。病院の研究<sup>8,12)</sup>では特に患者のトイレや浴室のリスクが指摘されており、院内感染の対策には重要な情報と考えられる。

### 有症候感染者と無症候感染者

ダイヤモンドプリンセス号におけるCOVID-19の流行について調べた研究では有症候感染者、無症候感染者のどちらの船室からも新型コロナウイルスのRNAが検出されている<sup>13)</sup>。これは、有症候者だけでなく、無症候者も同様の感染を拡げるリスクを持っていることを示唆しているが、COVID-19が蔓延している状況では、無症候の感染者を見分けることは難しい。このことは、COVID-19の対策を幅広く行う対策を支持する結果になろう。

### 個人レベルと集団レベルの対策

厚労省より提唱されている<sup>14)</sup>感染対策は、一人ひとりができるものとしては、ソーシャル・ディスタンス・マスクの着用・手洗い、日常生活においては、それに加え、換気・検温などの健康観察であり、それらは、最新の知見を鑑みて効果があると考えられる。

一方で集団レベルに対して行った対策については、いまだに十分な科学的エビデンスの蓄積はない。たとえば、2021年1月から3月までの緊急事態宣言下で行われていた神奈川県の措置は、不要不急の外出自粛、とくに、(午後8時以降の外出自粛を強く要請)、飲食店の要請として営業時間の午後8時までの短縮、事業者へはイベントの収容率の50%以内でかつ5000人以下だった<sup>15)</sup>。

集団レベルの対策は、個人レベルの対策とは違い、考慮すべき点は「痛み」が伴うことである。たとえば、2021年1-3月の緊急事態宣言で焦点があてられた、飲食点への営業時間の短縮は、特定の業種(今回は飲食業)に経済的な打撃をあたえることになる。よって、その効果と副作用(コストと言ひ換えることもできる)とのバランスをとって、どの様な対策を、どのような強さで、いつまで行っていくかを決めていく必要がある。また、感染の拡大は社会がとる対策だけではなく、新型コロナウイルスの生物学的な感染拡大における潜在能力にも大きく依存するのではないかと考えられる。たとえば、冬になると感染が拡大し、気温が上昇するについて収束していくのは、多くのかぜ症候群を引き起こすウイルスによる感染症の特徴であることを考えれば、2020年末から2021年始にかけて、COVID-19の新規感染が急拡大し、その後、新規感染者数が減少したのは、ウイルス自体の生物学的な特徴も大きな理由を占めていたとも予想される。もしそうであったならば、「痛み」を伴う対策の効果は限定的である可能性があるかもしれない、経済的なダメージの割に合わないものであるかもしれない。

#### 4. 課題：対策の評価や個別化の必要性

現時点において、これらの集団における対策については、どれくらい効果があるのかを検証したエビデンスは極めて限られている。よって、今までの様々な対策がなされてきたものの、その効果は経済活動の抑制などの「痛み」に見合ったものかよくわからない。対策が長期化してくる場合は、経済活動への打撃に加えて外出制限によるソーシャルキャピタルの減少や運動不足による心理的・健康的な悪影響も生じてくるが、それに見合うものなのかも不明であ

る。筆者は以下の大きな2つの課題があると考ええる。

まず、第一の課題は、エビデンスが蓄積されていない初期の段階では、試行錯誤の要素が大きくなることは許容すべきことではあるが、その対策の効果を検証して評価して、次の施策につながる、データに基づいた感染症対策の実行が求められる。そのためには、そのベースとなる学術的な基盤が必須でその考察については後述する。

第二の課題は個別化の必要性である。今回のCOVID-19や今や季節性のインフルエンザとして定着した新型インフルエンザのように、対策が長期間にわたる場合、リスクの高い集団やリスクの高い行動・リスクの高い環境には重点的な対策を行うといった、リスクに合わせた対策を行うことにより、対策の悪影響を最小限にして最大限の効果を得ることが期待できる。

これらを実現するためには、感染リスクや重症化リスクを評価するための学術的な基盤が必要だろう。また、対策の効果を評価する学術的な基盤も必要だろう。この課題について次項で述べる。

### 5. 感染症疫学における研究の種類

#### 積極的疫学調査

感染症の疫学調査で代表的なものは、接触者追跡研究(いわゆる積極的疫学研究)である<sup>1)</sup>。感染が明らかになった感染者の過去の行動を追跡して、接触者を同定し、感染者と同様に検査し、必要に応じて隔離・治療をすることで、この研究から得られたデータを基にヒトからヒトへ伝播を遮断することができる。最も基本的かつ古典的な感染症疫学研究であり、近年ではSARSも封じこめでも有効だった。特に感染拡大の初期には有効な研究である<sup>1)</sup>。COVID-19の感染拡大においても日本のみならず諸外国でも行われ<sup>16, 17)</sup>、さまざまな感染経路の感染拡大へのインパクトを推定するとともに、流行を止めるために必要な患者分離と接触者追跡の要件を決めるにあたり大きな役割を果たした<sup>16)</sup>。一方でこの研究は多くは手作業により、多くの人的なエフォートの投入が必要である。感染が拡大するにつれ、その対応が追いつかなくなり、2020年末以降の感染拡大では日本において調査の縮小を余儀なくされた。ま

た、COVID-19の様に感染性をもつ無症候者が一定程度存在する場合は、必ずしも感染経路を追いきれないという問題もある。デジタルデバイスを活用して、人的なエフォートを解決するというのは有望な手段である<sup>16)</sup>。日本で導入されている接触確認アプリの活用は不具合が度々報じられてはいるが、有望な方法である<sup>18)</sup>。

## 6. 集団調査

集団への代表的なものは血清陽性率調査である<sup>1)</sup>。抗体検査、PCR方やイムノクロマト法などの抗原検査を集団で広く実施することで、ある集団の中の有病率を推定するものである。現在の感染の蔓延状況を評価するだけではなく、それにより集団ごとの有病率からハイリスク集団を同定して、ハイリスク集団への重点的な対策を立てることができる。COVID-19感染拡大においては、日本においても、政府主体の抗体保有率の調査も実施されている<sup>19), 20)</sup>。特に、感染拡大時には有効である。ただ、ほとんどは一時点の調査であり、基本的には積極的追跡調査の様な追跡はできない。そのため、定期的に繰り返し行う方式がとられることが多い。

### ゲノムコホート研究の応用への期待

疫学は感染症から始まり、感染症の脅威が少なくなるに従い、その研究対象が非感染性疾患すなわち、がんや生活習慣病に移ってきた。その予防や対策の研究基盤としての重要性に世界的なコンセンサスが得られているのがゲノムコホート研究である<sup>21), 22)</sup>。日本でも東北大学、岩手医科大学が実施する東北メディカルメガバンク<sup>23)</sup>や日本全国の研究グループが参加して行なっている日本多施設共同コホート研究(J-MICC)研究<sup>24)</sup>などの大規模なコホート研究の基盤が存在する。神奈川県でもJ-MICC研究との共同研究として神奈川県みらい未病コホート研究が実施されている。

このゲノムコホート研究の基盤のCOVID-19対策への活用が期待されている。上述の積極的疫学調査と集団調査の長所を取り込むことができるからである。筆者らは、2020年12月より、神奈川県みらい未病コホート研究<sup>25)</sup>を活用した健常人における

COVID-19抗体の保有状況調査の研究を開始した。その研究スキームを図1に示す。ゲノムコホート研究では、ベースライン調査として詳細かつ広範な生活習慣や感染予防行動に関する情報を取得することが特徴である。具体的には、運動、食生活と言った基本的なものだけではなく、社会や地域コミュニティにおける人々の結びつきを表すソーシャルキャピタル、個人が感じているストレスなど情報を取得する。このような情報を取得すると同時に生体試料(血液や尿サンプルなど)を取得する。この時点でゲノムコホート研究としてゲノム解析に使用するDNA検体を取得する。このベースライン調査時に新型コロナウイルス抗体、もしくは抗原検査をおこなうことにより、ベースライン時点における集団での感染拡大の状況を把握することができるのである。

同時に取得する生活習慣に関する情報と感染状況の関連を明らかにすることにより生活習慣と感染もしくは感染予防の関連を評価することができることも本研究の大きな特長である。これが、基本的に抗体の陽性率しか評価できない従来の抗体調査との1つ目の違いである。2つ目の違いは追跡調査ができることである。これがコホート研究の最大の特徴である。たとえば非感染者を追跡し、追跡調査として感染状況を調査することで、感染リスクの高い行動やさらには感染後の重症化リスクの高い生活習慣を明らかにすることができる。さらには、基礎疾患の影響、ゲノム解析から得られる感染症における体質の影響に関する知見を明らかにできるポテンシャルを持つ。

神奈川県みらい未病コホート研究は「ハイブリッドコホート研究」である<sup>25)</sup>。コホート研究の基盤を活用した様々な介入の評価も同時に行っている。たとえば、感染症予防のための健康作りや食生活の改善など介入を行った際のその効果をこの基盤を活用することで評価可能である。これは、アカデミア内だけではなく、具体的な商品やサービスを持っている企業との連携も想定されて、COVID-19対策の産学連携のエンジンとなりうる。

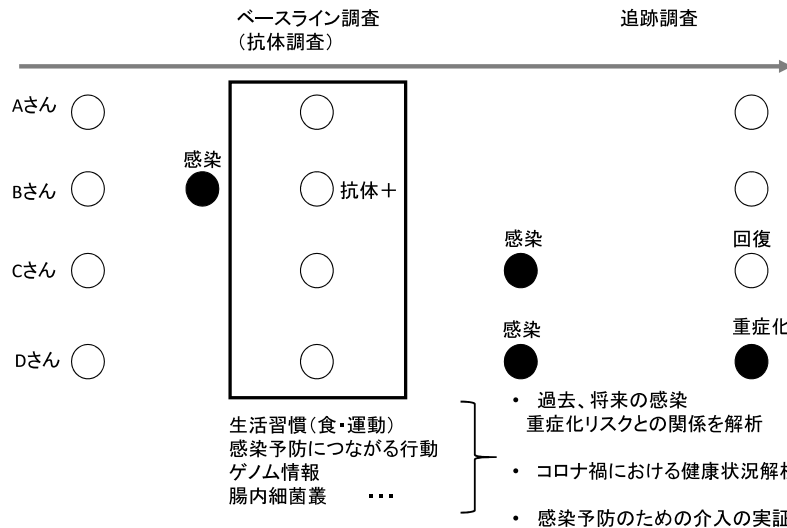


図1 コホート研究の感染症疫学調査への応用 (神奈川県みらい未病コホート研究)

7. まとめ

3密を避ける、マスクを着用するといった、個人レベルのCOVID-19対策に関しては、その効果を支持する知見が蓄積されつつある。一方で、集団を対象とした対策の効果についてのエビデンスは十分でない。従来の積極的疫学的調査や血清学的集団調査などの研究手法に加えて、既に設立されているゲノムコホート研究のCOVID-19対策への応用が公衆衛生的に有効なCOVID-19対策の確立のために期待される。

参考文献

1) Rothmann KJ. 感染症の疫学. In: Rothmann KJ, 矢野英二 (監訳), 橋本英樹 (監訳), 大脇和浩 (監訳), editors. ロスマンの疫学 第2版2013. p.157-75.  
 2) Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020; 395(10242): 1973-87. Epub 2020/06/05.  
 3) Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission

of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(15): 472-6. Epub 2020/04/17.  
 4) Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. J Hosp Infect. 2020; 105(1): 104-5. Epub 2020/03/07.  
 5) Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020; 382(16): 1564-7. Epub 2020/03/18.  
 6) Frank S, Brown SM, Capriotti JA, Westover JB, Pelletier JS, Tessema B. In Vitro Efficacy of a Povidone-Iodine Nasal Antiseptic for Rapid Inactivation of SARS-CoV-2. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020. Epub 2020/09/18.  
 7) Riediker M, Tsai DH. Estimation of Viral Aerosol Emissions From Simulated Individuals With Asymptomatic to Moderate Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020; 3(7): e2013807. Epub 2020/07/28.  
 8) Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in

- two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020; 582(7813): 557-60. Epub 2020/04/28.
- 9) Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(22): 11875-7. Epub 2020/05/15.
  - 10) Kang M, Wei J, Yuan J, Guo J, Zhang Y, Hang J, et al. Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building. *Ann Intern Med*. 2020; 173(12): 974-80. Epub 2020/09/02.
  - 11) Mathai V, Das A, Bailey JA, Breuer K. Airflows inside passenger cars and implications for airborne disease transmission. *Sci Adv*. 2021; 7(1). Epub 2020/12/06.
  - 12) Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, Kerneis S, Lescure FX, Lucet JC. Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12): e2033232. Epub 2020/12/24.
  - 13) Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, Kakimoto K, Kamiya H, Okamoto K, et al. Environmental Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During a COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. *J Infect Dis*. 2020; 222(7): 1098-102. Epub 2020/07/22.
  - 14) 厚生労働省. 新型コロナウイルスを想定した「新しい生活様式」の実践例を公表しました. [Home page on the internet] [cited 2021 March 23]; Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_newlifestyle.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_newlifestyle.html)
  - 15) NHK. 特設サイト 新型コロナウイルス. [Home page on the internet] [cited 2021 March 21]; Available from: [https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/emergency\\_2021/#mokuji2](https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/emergency_2021/#mokuji2).
  - 16) Sun K, Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(8): 876-7.
  - 17) Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dorner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020; 368(6491). Epub 2020/04/03.
  - 18) 厚生労働省. 新型コロナウイルス接触確認アプリ (COCOA) COVID-19 Contact-Confirming Application. [updated Home Page on the internet; cited 2021 March 26]; Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/cocoa\\_00138.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/cocoa_00138.html)
  - 19) 厚生労働省. 新型コロナウイルス抗体保有調査. [Home page on the internet] [cited 2021 March 25]; Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000717928.pdf>
  - 20) 厚生労働省. 抗体保有調査. [Home page on the internet] [cited 2021 March 25]; Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000734482.pdf>
  - 21) Manolio TA, Bailey-Wilson JE, Collins FS. Genes, environment and the value of prospective cohort studies. *Nat Rev Genet*. 2006; 7(10): 812-20. Epub 2006/09/20.
  - 22) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009; 461(7265): 747-53. Epub 2009/10/09.
  - 23) Akiyama M, Okada Y, Kanai M, Takahashi A, Momozawa Y, Ikeda M, et al. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population. *Nat Genet*. 2017. Epub 2017/09/12.
  - 24) Takeuchi K, Naito M, Kawai S, Tsukamoto M, Kadomatsu Y, Kubo Y, et al. Study profile of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study. *J Epidemiol*. 2020. Epub 2020/09/24.
  - 25) 神奈川県みらい未病コホート研究. [Home page on the internet] 2021 [cited 2021 Sep 3]; Available from: <https://www.me-byo-cohort.jp/research/>.