

II. 分担研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「環境水に含まれる新型コロナウイルス等病原体ゲノム情報の活用に関する研究」
分担研究報告書

下水中のコロナウイルス量と感染者数の比較解析

分担研究者：神垣 太郎

所属 国立感染症研究所感染症疫学センター第6室

研究要旨

下水中のSARS-CoV-2のゲノムコピー数をモニタリングするいわゆる下水サーベイランスの公衆衛生上の意義は非常に高い。一方で、その結果の解釈については、さらなる研究が必要な状況である。新型コロナウイルス感染症が感染症法の5類定点疾患に移行する前に実施された実証研究の11自治体のデータを用いて患者サーベイランスとinterval likelihood ratioを算出して検討したところ、シグナルとしては 1×10^5 がもっとも尤度が高くなり、人口10万人当たりの報告数が300人以上あるいは100人以下である確率が高いことがわかった。

A. 研究目的

下水などの環境水における SARS-CoV-2 の遺伝子コピー数をモニタリングするいわゆる下水サーベイランスの有用性は論をまたない。これまで2022年度内閣官房による下水サーベイランスの活用に関する処理場実証事業では、下水の採水方法、濃縮・抽出時の試料量や回収率等に影響されることを考慮して下水中のウイルス RNA 量を解釈する前提が確認された。また下水に含まれるウイルス RNA 量は単に新規報告者だけではなく、既報告者および感染未報告者など COVID-19 の自然感染史においてオーバーラップした集団の排泄を反映していると考えられるために、必ずしも新規報告者の動向とは高い相関を認めていないが、処理人口が10万人を超えるところでは週単位の増減一致率が約60%と中等度の相関を認めたことが明らかとなった（参考文献1）。しかし、例えばインフルエンザ定点からの定点当たり報告数を利用した警報・注意報システムのようなサイト横断的に利用できる閾値の設定とシグナルの発出という早期警戒システムとしての利用は将来の研究に委ねられている。また、2023年5月8日より新型コロナウイルス感染症の感染症法における位置づけが新型インフルエンザ等感染症から5類感染症（定点把握）に変更され、それまで新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）において発生届が出された症例の全例が報告されていた状況と変化している。そこで、本研究では先の実証研究で収集されたデータを用いて、患者数との比較検討を行った。

B. 研究方法

内閣官房（現内閣感染症危機管理統括庁）が2022年に実施された「ウィズコロナ時代の実現に向けた主要技術の実証・導入に係る事業計画 下水サーベイランスの活用に関する実証事業」において収集された処理場における下水サーベイランスデータを用いて、各処理場における SARS-CoV-2 の RNA コピー数に関する情報を収集した。また HER-SYS データから当該処理区にある保健所単位のデータを収集して、結果の検討に用いた。具体的には11自治体の下水中のウイルスコピー数のデータを収集して、処理区あるいは保健所ごとに集計してものと、当該自治体の処理区がある市町村が含まれる保健所単位の報告数を集計して検討した。

C. 研究結果

11自治体のウイルスコピー数および自治体から報告された人口10万人あたり報告数をプロットしたものを図1に示す。全体の相関係数は0.42であり、中等度の相関であった。次に、HER-SYSのデータを用いて人口10万人あたり報告数とプロットしたものを図2に示す。相関係数は0.41とほぼ変化はなかった。引き続き自治体からの報告データを用いて検討することとする。さらに対数変換したウイルス RNA 量を用いて、 10^3 、 $10^{3.5}$ 、 10^4 、 10^5 コピー数/Lの4つの値を閾値として設定して、その感度、特異度およびinterval likelihood ratioを求めた結果を図3に示す。低い感度かつ高い特異度および高い感度と低い特異度の2つの群に大きく分かれている。前者は 1×10^5 コピー/Lを閾値と設定した場合であり、自明ではあるが 1×10^5 コピー/Lを閾値とした際には報

告レベルが低いことを鋭敏に把握していた。また後者は、特に 1×10^3 コピー/L を閾値とした群であり、報告レベルが高いことを鋭敏に把握していた。感度および特異度がどちらかに偏らなかったのは、下水中のウイルスコピー数の閾値を 1×10^4 コピー/L に設定した際の人口 10 万人あたり 50 人の報告数であった（感度 69.8% (95%信頼区間 65.3%-74.0%)、特異度 64.5%、95%信頼区間 60.2%-68.6%）。Interval likelihood ratio は、ある条件に該当するものを探知できる確率をある条件に該当しないものを探知できる確率で割った尤度比のことであり、複数の閾値が設定できる条件において尤度比として定量化できること、閾値の設定条件から検出確率を推定できることがその利点として知られている。本法を用いて ILR を算出した上で、ILR が 2 以下のものを変化なし (NC)、2 以上 4 未満のものをほとんど変化なし (little use)、4 以上を中等度変化 (moderate use) とカテゴリーに分けて図 3 に表示した。中等度変化を示したのは、 1×10^5 コピー/L を閾値と設定した場合であり、前述の感度および特異度どちらかが偏っていない条件では変化なしという結果となった。

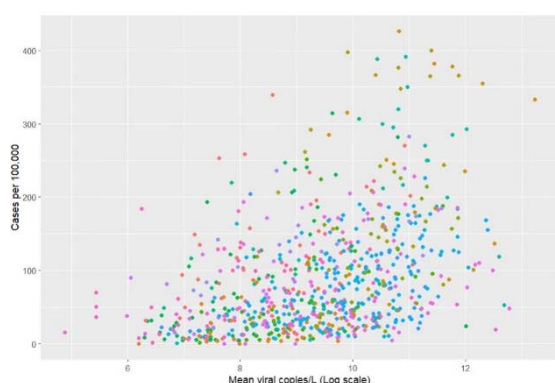


図 1.11 自治体において測定されたウイルスコピー数および自治体からの患者報告数の比較（色は各自治体を表す）

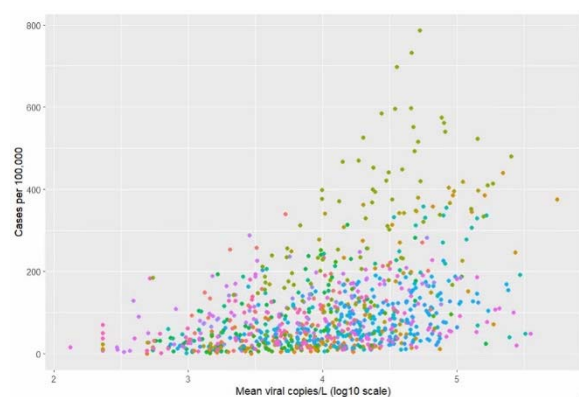


図 2.11 自治体において測定されたウイルスコピー数および HER-SYS での患者報告数の比較（色は各自治体を表す）

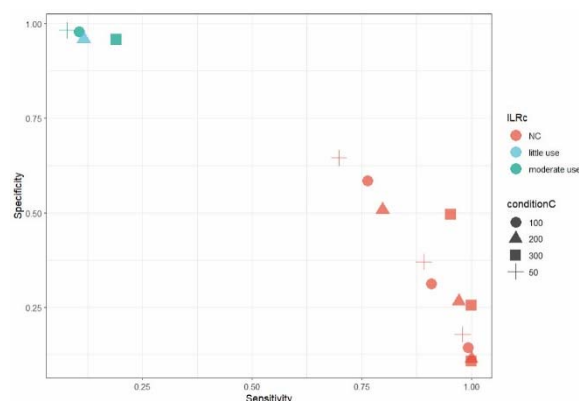


図 3. ウイルス RNA 量の閾値設定と人口 10 万人あたり報告者数探知にかかる感度、特異度および Interval likelihood ratio

D. 考察

下水サーベイランス実証研究で得られたデータのうち 11 自治体からのデータを自治体からの報告または HER-SYS からの報告と併せて検討を行った。すでに時系列に比較して、COVID-19 の発生動向において、処理場人口規模によって変動はあるものの一週間単位では 59% で増減が一致していることが明らかであったが、さらに下水中のウイルスコピー数をサーベイランスの閾値として利用する検討を実施した。

下水サーベイランスは、SARS-CoV-2 のゲノムコピー数をモニタリングするが、採水方法や採水タイミング、阻害物質などの影響、測定方法など様々な測定系における影響を考慮する必要がある。またウイルス排泄するヒト集団においては新規報告者だけではなく、未発症者や

無症候病原体保有者および既報告者からの影響を考慮する必要がある。患者サーベイランスとは違う側面を十分に理解した上でデータを解釈する必要があると考えられる。

本研究では、特定のウイルスコピー数を閾値として設定したシグナルとしての感度・特異度を検討したところ、 1×10^5 コピー/L を閾値と設定した場合の人口 10 万人あたり 50 人、100 人ないし 300 人であった。ここから下水中のウイルスコピー数が 1×10^5 コピー/L という非常に大きい状況でなければ、少なくとも人口 10 万人あたり 100 人以下の確率が高くなることに寄与すること、あるいは 1×10^5 コピー/L という非常に大きい状況であれば、少なくとも人口 10 万人あたり 300 人以上の確率が高くなることに寄与することが明らかとなった。

E. 結論

下水サーベイランスの動向において増減一致率が約 60% であることは先行研究で知られているが、下水中のウイルスコピー数を閾値として使うことを検討すると、 1×10^5 コピー/L のみが interval likelihood ratio が 4 倍以上になり、そのレベルであれば人口 10 万人当たり 300 人以上あるいは以下であれば少なくとも 100 人以下であることに寄与することが明らかとなった。

参考文献

McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med.* 2002;17(8):646-649. doi:10.1046/j.1525-1497.2002.10750.x

三菱総合研究所. ウィズコロナ時代の実現に向けた主要技術の実証・導入に向けた調査研究業務「下水サーベイランスの活用に関する実証事業」下水処理場レポート

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
論文発表
1. なし

学会発表
1. なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(あれば記載)
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし