

新型コロナウイルス感染症の特徴と中・長期的リスクの考え方

2022年12月14日

押谷仁・鈴木基・西浦博・脇田隆字

【要約】

- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）をめぐっては季節性インフルエンザとの比較などの議論がなされているが、疫学・病態など多くの点で COVID-19 と季節性インフルエンザには大きな違いが存在しており、そのリスクをデータや最新の知見に基づいて評価することが必要である。
- WHO はパンデミックインフルエンザの評価には、①伝播性、②疾患としての重症度、③医療や社会へのインパクトを評価するように求めている。国内では COVID-19 と季節性インフルエンザの評価を致死率・重症化率でのみ比較されている場合が多いが、これは疾患としての重症度の一側面のみを評価するものであり、リスクの評価としては不十分である。
- COVID-19 の伝播性は当初より、季節性インフルエンザより高かったが、変異株の出現とともにさらに伝播性は増大してきており、伝播性の観点からはむしろ季節性インフルエンザとは大きく異なる感染症に変化してきている。COVID-19 の伝播性が高いことに加え、ワクチンや自然感染で獲得した免疫も減弱することと、変異株は免疫逃避の程度も高いことから疫学的には季節性インフルエンザとは異なる特徴を持つ感染症になっている。
- COVID-19 の重症度は病原性が一定程度低いとされるオミクロン株が流行株の主体となり、さらに多くの人が自然感染あるいはワクチンによる免疫を獲得したことにより、発生初期と比較して低下している。一方で、循環器系の合併症で死亡を含むインパクトが生じているとするデータが各国で得られてきている。国内でも 2021 年以降超過死亡が増加しており、循環器系の合併症を含めた超過死亡の要因を解明する必要がある。また罹患後症状の問題も COVID-19 のリスクの評価の際には考慮すべきである。なお、COVID-19 と季節性インフルエンザの致死率や重症化率を比較するさまざまなデータが示されているが、ほとんどの場合異なる方法で集められたものであり、直接比較することは困難であり、現在示されているデータの解釈には留意が必要である。
- 国内でも救急搬送困難事案の増加など COVID-19 による直接の医療負荷だけではなく、一般医療への負荷も生じている。同様のことは英国などでも報告されている。今後さらに流行規模が大きくなれば、罹患や罹患後症状による欠勤者が増え、社会機能維持に支障が生じるリスクも存在している。一方で、感染症法に基づく公衆衛生対応（行動制限）を継続することによる社会や経済に対するインパクトも発生している点には留意が必要である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、発生当初から比べると、オミクロン株が流行の主体となり、観察される重症度は低下しているが、現在も年に数回の流行を繰り返すそのたびに多くの死亡者を生むなど、季節性インフルエンザとは大きく異なる特徴を持った感染症である。多くの人がワクチン接種や自然感染によって免疫を獲得していくことによりいずれは、流行のパターンや被害の程度が季節性インフルエンザに近い特徴を持った感染症になることが予想されるが、その過程にはかなりの時間を要すると考えられる。その理由として、COVID-19 の疫学的特徴や病態が季節性インフルエンザとは異なることがある。さらに、ワクチン接種や自然感染による免疫も減弱することが示されており、免疫を逃避するようなスパイクタンパク質を中心として多くの変異を持った新たな変異株（およびその亜系統が）が出現してきていることも、季節性インフルエンザと同等の感染症となるには時間がかかることにつながると考えられる。我々は 2022 年 10 月 20 日の新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードに「新型コロナウイルス感染症第 8 波へ向けてのリスク評価の考え方」という資料を提出した。今回の資料はその内容と重複する部分もあるが、COVID-19 の病態や疫学の特徴について、季節性インフルエンザとの違いを含め中・長期的リスクの考え方をまとめる。

I. リスク評価の基本的考え方

2003 年の重症急性呼吸器症候群（SARS）の流行後、2005 年に国際保健規則（International Health Regulations（IHR））が改訂され IHR（2005）となった¹。IHR（2005）ではリスクアセスメントに基づくリスクマネジメントを公衆衛生危機の対応の基本理念としている。それに伴い、2013 年に大幅に改訂された WHO のパンデミックインフルエンザに関する指針²でもそれまでの方針を大きく転換し、各国におけるリスクアセスメントに基づくリスクマネジメントを基本的な考え方とし、各国にパンデミック対応にリスクマネジメントの考えを導入するように求めている。パンデミックが発生した際のリスクアセスメントの方法論は十分には確立していないが、2017 年に WHO が発表した Pandemic Influenza Severity Assessment（PISA）³という文書の中ではパンデミックの深刻度（Severity）を評価するためには、疾患としての重症度（Seriousness of disease）だけではなく伝播性（Transmissibility）や医療やさらに社会全体への影響（Impact）も考慮すべきとされている（図 1）。

国内では新型インフルエンザ対策等特別措置法の要件として季節性インフルエンザに罹患した場合よりも重症であることが記載されていることから、季節性インフルエンザと比較した致死率・重症化率の議論がなされているが、これはパンデミックの深刻度の評価に求められる項目のうち疾患の重症度の一側面のみを考慮したものであり、WHO が求めているパンデミックのリスク評価としては不十分である。さらにこの特別措置法の要件は新型インフルエンザ（インフルエンザパンデミック）には適切だった可能性が高いが、新型インフルエンザとは大きく特徴の異なる COVID-19 のパンデミックには適切ではないとい

う問題もある。過去の記録に残るすべての新型インフルエンザは発生から 2 年程度で疾患としての重症度が大きく低下し、それとともに流行規模も縮小しそれによって季節性インフルエンザに移行していった。しかし、COVID-19 のパンデミックは新型インフルエンザとは全く異なる経過をたどっている。また COVID-19 の病態にはまだ不明な点も多く、日本でも COVID-19 の流行の拡大とともに報告される死亡者が増えているだけではなく、2021 年以降顕著な超過死亡も認められている。この理由についてはいくつかの要因が考えられるが、死亡者の絶対数は季節性インフルエンザを大幅に超えているということも COVID-19 のリスクを評価する際には重要だと考えられる。

II. COVID-19 のリスク評価

ここからは WHO の PISA に記載された評価項目である、①伝播性、②疾患としての重症度、③医療・社会へのインパクトの 3 つの項目に分けて評価していく。

①伝播性 (Transmissibility)

1) COVID-19 の伝播性の評価

伝播性を示す指標として基本再生産数 (Basic reproduction number: R_0) がある。実効再生産数 (Effective reproduction number: R_t) が対策の実施や免疫の状況によって変わっていくのに対し、 R_0 はまったく免疫を持たない人々の中で対策がおこなわれなかった場合に、1 人の感染者が平均して何人の 2 次感染を生むかという指標で、 R_0 はそれぞれの感染症あるいは株に固有のものであることになる。季節性インフルエンザの R_0 は 1.3 程度とされており、スペインインフルエンザ (1918 年に発生し世界で非常に多くの死者を出したとされる新型インフルエンザ) の R_0 でも 1.8 程度だったとされている⁴。これに対して COVID-19 の初期の株であった武漢株でも R_0 は 3 程度であったとされており⁵、その後デルタ株・オミクロン株など新たな変異株が出現するたびに R_0 は上昇し続けている⁶。つまり伝播性という観点からは COVID-19 は季節性インフルエンザに近くなったのではなくむしろ大きく遠ざかりつつあることになる。

このような伝播性の違いが、COVID-19 の流行動態が新型インフルエンザや季節性インフルエンザと異なる要因となっている。季節性インフルエンザは日本では毎年晩秋から春にかけて流行が見られ、それ以外の時期には小規模な流行を起こすのみにとどまる。また、新型インフルエンザは R_0 が季節性インフルエンザよりも高いことから季節に関係なく流行することが知られているが (2009 年の新型インフルエンザでも 10 月末から 11 月初めにピークが形成されていた)、2 年目以降には流行時期としてはおおむね通常の季節性インフルエンザと同じパターンになる。これに対し、COVID-19 ではその発生から 3 年が経過しようとしているが、未だに明確な季節性がなく、年間を通して流行を繰り返し、日本においては流行ごとに感染者数・死亡者数が増加する傾向となっている。これは COVID-19 の R_0 が新型インフルエンザと比べても高いことに起因していると考えられる。

また、新型インフルエンザでも COVID-19 のパンデミックにおいてもパンデミックの最大の問題は、ほとんどの人が免疫を持たないようなウイルスが出現することで、感染者数が膨大な数になることである。この感染者の総数を決定する最大の要因も伝播性である。季節性インフルエンザでは罹患率（Clinical attack rate：人口の中で感染して発症する人の割合）はおおむね 10%未満とされているのに対し⁷、新型インフルエンザでは 30%に達するとされている⁸。国内の季節性インフルエンザの罹患者数は年間 1000 万人から 1500 万人と推計されているが、2022 年に国内で報告された COVID-19 の感染者数は 2022 年 10 月末時点で 2200 万人を超えている。また新型インフルエンザの無症候感染例を含めた感染率はおおむね 60%程度に達すると集団免疫が形成され、流行は収束していくと考えられていた⁸。これに対して COVID-19 では再感染が繰り返されることと、ウイルスの進化にもなって免疫逃避が起こることもあり累積感染率のようなコンセプトがあてはまらない。再感染とウイルス進化の中で COVID-19 の流行が継続しているのも、COVID-19 の伝播性が非常に高いことが大きな要因であると考えられる。

2) 免疫の減弱と免疫逃避株の出現

しかし、COVID-19 の流行動態は R_0 によって表される伝播性によってのみ規定されているわけではない。当然、対策によっても流行動態は大きく左右されるが、それに加え COVID-19 の場合はワクチンおよび自然感染により獲得された免疫が減弱していくこと、さらに変異株やその亜系統は免疫逃避能（Immune Escape）を獲得する方向に変異が進んでいることも流行動態に大きく影響している。

季節性インフルエンザでもワクチンによる免疫の減弱は起こることが示されているが、COVID-19 の特にオミクロン株に対する免疫の減弱の程度に比べると、その程度は低いことが示されている^{9,10}。また季節性インフルエンザウイルスも変異により抗原性が徐々に変化していく抗原の連続性変異（Antigenic drift）と呼ばれる変化により、毎年流行を繰り返していくことが知られている。しかしその変異のスピードは COVID-19 の原因ウイルスの SARS-CoV-2 に比べるとはるかに緩徐である。例えば 2009 年にパンデミックを起こしたインフルエンザウイルス A(H1N1)pdm09 はその出現から数年間ほとんど変化しなかったことが示されている¹¹。これに対して COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 はこれまで S タンパクを中心に多くのアミノ酸変異を持つ変異株とその亜系統が数多く出現してきている。これらの変異株は自然感染やワクチンによって獲得した免疫を逃避することが示されている^{12,13}。特にオミクロン株は S タンパクに多くのアミノ酸変異を持ち、より免疫逃避の程度が高いことが示されている¹⁴。COVID-19 の感染性の高さとともに、変異株が相次いで出現してきていることも、多くの人が免疫を獲得してもなお流行が繰り返し起こることにつながっている

② 疾患としての重症度

疾患としての重症度を考える上では致死率や重症化率をどう評価するのか、また、循環器系の合併症や罹患後症状など、COVID-19 の病態を理解することが必要であると考えられるので、ここではそういった点についてもまとめていく。

1) 致死率の比較の課題

疾患としての重症度を評価するためには致死率や重症化率がよく使われる。しかし、流行が進行中の感染症の致死率や重症化率を正確に計算することは、特殊な状況を除き非常に困難であり、致死率や重症化率として示されている値にはさまざまな課題が存在する。特に COVID-19 と季節性インフルエンザでは日本を含め多くの国でまったく違った方法でデータが収集されており、異なる方法で得られたデータを直接比較することは困難であるということが COVID-19 の流行初期から議論されてきている¹⁵。当該の感染症に感染した場合の死亡のリスクの評価には、本来は軽症や無症候感染者をすべて分母に含めた感染致死率 (Infection fatality ratio : IFR) が用いられるべきだとされている¹⁶ (図 2)。しかし、IFR の計算には血清疫学データが必要であり、リアルタイムにモニタリングすることは困難である。また、季節性インフルエンザの IFR のデータとしてはニュージーランドの 0.039% というデータが示されているが¹⁷、それを除くと非常に限られたデータしかない。

このため通常死亡リスクの評価に使われているのは分母に確定症例数、分子に報告された死亡者数を使った症例致死率 (Case fatality ratio : CFR) である (図 2)。しかし、CFR は COVID-19 と季節性インフルエンザではまったく異なる方法で収集されたデータから算出されている。つまり、COVID-19 では報告された感染者数と死亡者数から単純に計算した CFR がよく使われているが、これは分母となる感染者数は感染者の捕捉率 (Case ascertainment rate) によって大きく左右される。さらに分子の死亡者数も死亡をどう定義するかによって結果は大きく変わってくることになる。一方で季節性インフルエンザの CFR は定点サーベイランスの結果から推計される受診者数と超過死亡から計算されたものと、NDB (レセプト情報・特定健診等情報データベース) を解析したものが使われているが、これらはいずれも COVID-19 の確定症例数と報告された死亡者数を用いた CFR とはまったく違う方法で得られたデータをもとにしていることに留意が必要である。

季節性インフルエンザに対し定点サーベイランスから推計される受診者数は、定点医療機関の受診度合いを補正した症候性の感染者数 (かつ、受診の上で迅速診断キットなどを活用して検査陽性となった感染者数から推定した受診者数) を利用したものであり、それは全感染者数よりも少なく、確定診断者と比べて著しく多い。他方、NDB を利用した場合は、感染者数はレセプト情報に搭載される受診行動を行ったものを特定の診療内容から推定している。季節性インフルエンザにおいても高熱や全身症状などの典型的なインフルエンザの症状を伴わない軽症者や無症候の感染者も相当数存在することがわかっており¹⁸、それらの感染者の多くは受診していないと考えられる。また、死亡者数に関してもフォロ

ーアップ期の死亡が推測されるという NDB を活用した推論に基づいている。本来は COVID-19 と季節性インフルエンザの CFR は同じ方法で得られたもの、もしくはそれぞれの方法論で得られたデータの問題点を補正したものを比較する必要がある。

CFR は死亡をどう定義するかによっても大きく変わってくる。これまでは死亡診断書を記載する医師の判断を通じて COVID-19 による死亡が集計されてきた。これは肺炎などの呼吸器合併症が主な死亡原因となるような病態が主であるときには個別事例の死因として集計がしやすいが、後述するように COVID-19 では循環器系の合併症により死亡している例があることがわかっている。これらの循環器系の合併症による死亡例はかならずしも急性期に死亡するとは限らず、また COVID-19 との因果関係が個々の症例で見逃される可能性もあり、循環器系の合併症の死亡は現在の日本の死亡者数に集計されていない者が相当数ある可能性がある。超過死亡のリスクが感染に起因するか否かを理解するには、個々の症例情報を集積した臨床推論を丁寧に実施することに加えて、疫学的な超過リスクの推定をもって定量化しなければ因果推論が困難であり、個別症例の死亡に関する報告だけを基に判断することはできない。死亡届で COVID-19 を死因とする者と医師が判断するものだけに頼って盲目的に計算を行うと CFR を過小評価してしまうリスクが高い。特に、2022 年までに 2 回以上の予防接種を多くの成人が終え、また抗ウイルス薬の治療も普及するなど呼吸器系の合併症で死亡する感染者が相対的に減少していると思われる状況下においては、これまでのような「報告された死亡者数／報告された患者数」による CFR 計算は極めて不適切な可能性がある。

また、致死率は感染者あるいは罹患者の中でどのくらいの人が死亡するかという指標であるが、伝播性のところで述べたようにパンデミックの本質は分母である感染者数が膨大な数になるということである。致死率が低くても感染者数が増えれば死亡者はそれに伴い増えていくことになる。実際に国内でもオミクロン株の流行により感染者数が急増するにすぎない、死亡者数も顕著に増加している（図 3・4）。

2) COVID-19 の病態①肺炎

COVID-19 では当初感染者の多くがウイルス性肺炎を起こし、そのことが重症化や死亡の主な原因とされていた。病原性が一定程度低いとされるオミクロン株が流行株の主体となり、さらに多くの人々が自然感染あるいはワクチンによる免疫を獲得したことにより、COVID-19 発生初期と比較して、ウイルス性肺炎を合併する症例の割合は減っている。しかし、オミクロン株の流行でも一定の割合でウイルス性肺炎を呈する症例はあるとされている^{19,20}。一方で、季節性インフルエンザでは肺炎の多くは 2 次性の細菌性肺炎とされておりウイルス性肺炎は非常にまれだとされている²¹。また、オミクロン株になり重症度が大きく低下されたかと一般に考えられているが、見かけの重症度 (Realized severity) が低下したのは免疫の獲得によるところも大きく、オミクロン株固有の重症度 (Intrinsic severity) はそこまで低下していないとする議論もある²²。実際に香港では 2022 年 1-3 月に BA.2 を

主体とするオミクロン株の流行で多くの人が死亡したが、これは、この高齢者のワクチン接種率が低かったことが大きな要因だったとされている。この事例は特に高齢者の免疫保有率の少ない状況ではオミクロン株であっても多くの死亡につながる可能性を示唆している。

3) COVID-19 の病態②循環器系の合併症

COVID-19 感染では肺などの呼吸器系だけではなく、特に心臓など循環器系の合併症による死亡に関連することが流行当初より指摘されてきた²³。そのメカニズムとしては SARS-CoV-2 のレセプターが ACE2 であり、ACE2 が心機能の制御に関連することや ACE2 が心臓組織にも分布していること、血管内皮の障害により血栓を形成しやすくなること、免疫反応の関与などが考えられてきた²⁴。このような循環器系の合併症は、急性期だけではなく長期にわたって感染者に影響を及ぼすことも示されている^{25,26}。最近発表された英国のコホート研究では、感染後の心血管系の合併症が入院リスクだけではなく死亡リスクにも関与していることが示されている²⁷。さらにイングランドでは 2020 年 3 月から 2022 年 8 月までの間に約 3 万人の心疾患による超過死亡が認められていると報告されている²⁸。これは英国の医療ひっ迫により循環器系疾患の治療が遅れたことが原因ではないかとも指摘されているが、COVID-19 が超過死亡に関与している可能性も否定できない。アメリカにおいても COVID-19 流行期に心筋梗塞の死亡が増えたことが示されており、これはオミクロン株の流行期にも、さらに若年層でも認められたとされている²⁹。これまで COVID-19 の疾患としての重症度は主に急性期の呼吸器疾患の重症度を評価してきたが、これらのデータはこれだけでは疾患としての重症度の評価には不十分である可能性を示唆している。また CFR の計算に使われる現在の死亡の定義が適切なのかということについての議論も必要だと考えられる。

4) COVID-19 の病態③罹患後症状

また COVID-19 では Long COVID と呼ばれるさまざまな罹患後症状が報告されている³⁰。オミクロン株では罹患後症状の頻度はデルタ株に比べて少ないとするデータも示されているが³¹。オミクロン株になって感染者数が顕著に増加しており、罹患後症状は長期にわたることから社会的な影響も大きい。さらに COVID-19 罹患時の症状が軽症であっても罹患後症状は起こることや³²、小児でも罹患後症状を発症することが示されており³³、罹患後症状も COVID-19 のリスクを考える際には重要な課題である。

5) 超過死亡について

アメリカでは COVID-19 の流行初期より季節性インフルエンザを大きく超えるような超過死亡が認められている³⁴。国内では 2020 年にはほとんど超過死亡を認めなかったが 2021 年 4 月以降、COVID-19 の流行時期に一致して超過死亡を認めるようになり、特に

第6波・第7波（現在公開されているデータは2021年8月までのデータ）ではCOVID-19によると報告されている死亡者数を大きく超えるような顕著な超過死亡が観察されている（図5）。このような超過死亡が生じている理由は十分に解明されていないが、COVID-19の流行期には医療のひっ迫により通常医療の制限も起こることから他の疾患の死亡が増えることや循環器系を含むさまざまなCOVID-19の合併症による死亡が増えることなどが考えられている。COVID-19による死亡インパクトを考えるにあたっては報告されている死亡者数だけを考慮するのでは不十分であり、超過死亡を考慮する必要があるとされている³⁵。国内においてもさらに超過死亡に関する解析をする必要があるが、報告されている確定患者中の死亡者数の割合を計算するだけでは把握できていないCOVID-19による死亡インパクトが生じている可能性が高い。

日本の超過死亡を含む死亡統計の解析結果を参考資料1に示した。死亡個票に基づくCOVID-19の年間の死亡者数は過去の季節性インフルエンザの年間の死亡者数を超えていることがわかる（参考資料2ページ上図、3ページ目表）。また超過死亡の解析から、2021年以降のすべての死因を含む超過死亡数は、COVID-19のピークとほぼ一致していること（2ページ目下図）、2021年以降のすべての死因を含む超過死亡数は、COVID-19流行以前の超過死亡を上回ること（参考資料3ページ目表）、2021年以降の超過死亡数は循環器系疾患によるものが最も多いこと（参考資料4ページ目以降）などもデータとして示されている。

上記を踏まえると、COVID-19の重症度は病原性が一定程度低いとされるオミクロン株が流行株の主体となり、さらに多くの人々が自然感染あるいはワクチンによる免疫を獲得したことにより、発生初期と比較して低下しているものの、循環器疾患をはじめとする合併症や罹患後症状のリスクがある点には留意が必要である。致死率の比較にはいくつかの課題があり、季節性インフルエンザとCOVID-19の重症度は単純に比較することはできず、COVID-19の重症度が季節性インフルエンザと比較してどの程度かは正確に評価することは難しい。

③ インパクト

1) 医療へのインパクト

国内では流行のたびごとに深刻な医療のひっ迫が生じてきている。それはCOVID-19の診療だけではなく一般診療にも大きな影響を与えてきている。医療のひっ迫は日本だけで起きているわけではなく、日本と同様に原則としてすべての国民が医療にアクセスできる英国でも通常医療に非常に大きな負荷がかかっていることが報告されている。イングランドでの診療を待つ待機患者の数は、パンデミックが始まってから増え続けており2022年12月時点で721万人が診察待ちとなっていると報告されている³⁶。さらに国内では救急搬送困難事案の増加が大きな課題となっているが英国でもオミクロン株の流行期に同様のこ

とが指摘されている³⁷。

このような医療のひっ迫が起こる理由としては、COVID-19 の診療のための病院ベッドなど医療資源を別に確保することが求められていることや、流行時に医療従事者の欠勤が増えることなども関連していると考えられるが、パンデミック以前にも医療体制には余裕がなかったところに非常に多くの感染者や医療を必要とする重症者が生じることによって医療ひっ迫は起きていると考えるべきだと考えられる。

循環器系の合併症の項で、イングランドの心血管系の原因による超過死亡が増加しているという例をあげたが、これは COVID-19 が直接の原因になっているだけではなく、医療がひっ迫することで COVID-19 以外の適切な医療が提供できなくなったことによるという可能性も指摘されている²⁸。国内でも流行の拡大とともに一般医療の制限をせざるを得ない状況が生まれており、このような一般医療への影響が長期的にどのような健康被害をもたらすのかについても十分な検討をする必要がある。日本でも超過死亡が増えているが、それには一般医療への負荷が影響している可能性もあり、その要因についてさらに解析する必要がある。

2) 社会機能へのインパクト

WHO の PISA でもインパクトの項目で医療だけではなく社会機能に対するインパクトも考慮するように求めている。国内でも流行が急速に拡大した第 6 波・第 7 波では、欠勤者が増えたことにより交通機関などに影響がでたことが報告されている。濃厚接触者の基準が緩和されたことにより濃厚接触者としての欠勤者は減っているが、この対応は逆に職場でのクラスター発生のリスクを増大させることにつながる可能性がある。また今後さらに流行規模が大きくなれば、罹患や罹患後症状による欠勤者が増え、社会機能維持に支障が生じるリスクも存在している。一方で、感染症法に基づく公衆衛生対応（行動制限）を継続することによる社会や経済に対するインパクトも発生している点には留意が必要である。

III. COVID-19 パンデミックは季節性インフルエンザのような感染症になるのか

1) 今後予測される状況

COVID-19 のパンデミックもどこかの時点で季節性インフルエンザと同じような特徴をもった感染症になると考えられる。しかし、ここまで見てきたように COVID-19 は季節性インフルエンザとは明らかに違う特徴を持った感染症であり、季節性インフルエンザと同じような特徴を持った感染症になるとしても相当の時間を要すると考えられる。

英国の SAGE（Scientific Advisory Group for Emergencies）は 2022 年 1 月に発表した中・長期的予測の中で、今後の疫学的状況は以下の 3 つの要因によって決まるとしている。つまり、①変異株の出現、②新たな子どもの出生や免疫の減弱による感受性者の増加、③人の接触のパターンの変化や季節性、の 3 つの要因である。さらにこの文書では、この先の数年間の状況は極めて不確実で、流行の波を繰り返し、安定した状況になるのには何年

もかかるだろうという予測をしている³⁸。また、数理モデルの検討でも、通常の感染症と同じような状態になるのに数年の時間を要するとされている³⁹。

SAGE の指摘する 3 つの要因のうち変異株の出現については、これまでアルファ株・デルタ株・オミクロン株など変異株は相次いで出現してきており、オミクロン株の出現後はさまざまなオミクロン株の亜系統が出現してきている。特にこれらの亜系統はワクチンや自然感染による免疫を逃れる程度が高いことが示されている⁴⁰。今後も新たな変異株や亜系統が出現するリスクは十分に考えられ、それにより流行が拡大するリスクは存在している。さらに、オミクロン株は病原性が一定程度低下したことが示されているが、今後出現する変異株や亜系統が必ずしも病原性が低下するとは限らないことにも留意が必要である。実際にデルタ株による感染ではそれ以前に流行していたアルファ株よりも重症度が高いことが示されており⁴¹、今後出現するオミクロン株の亜系統がより重症度が高まる可能性を示唆する実験データも存在する⁴²。感受性者の増大については COVID-19 に対する免疫を持たない子どもでの流行は今後も継続すると考えられ、さらにワクチンによる免疫だけではなく自然感染の免疫も減弱することが示されている⁴³。さらなる免疫逃避株の出現とともに、免疫の減弱により今後も流行が繰り返される可能性は高いと考えられる。また接触パターンについては、国内においても対策は緩和されてきており夜間滞留人口なども増加の傾向にある。今後さらに感染リスクの高い接触が増えていけば、それも流行のリスクとなることが考えられる。

2) どのような状況になった場合に季節性インフルエンザと同等のものと判断できるか？

どのような状況になった場合に季節性インフルエンザと同等のものと判断できるかという基準を設定することは難しい。COVID-19 が「エンデミック」に向かっているという議論もなされているが、エンデミックの明確な定義や基準は存在しておらず、COVID-19 に関連してエンデミックという用語がさまざまな意味で誤用されてきていることも指摘されている⁴⁴。エンデミックは通常はその地域に常在する感染症の状態のことを指し、その被害の程度を示す用語ではない。例えばマラリアはアフリカなどの多くの国でエンデミックの状態にあるが、マラリアによって毎年多くの命が失われている。また、エンデミックに対してエピソードという用語があるが、エピソードは流行のことを指す。季節性インフルエンザは毎年相当規模の流行を起こしており、エピソードを起こす感染症と位置付けることができる。実際、季節性インフルエンザには通常エンデミックという用語は使われてこなかった。また季節性インフルエンザは必ずしも被害の少ない感染症とは言えず、日本でも年によっては 1 万人を大きく超える人が死亡していることにも留意が必要である。

ここでは公衆衛生学的な観点から「季節性インフルエンザと同等のものと判断できる」とする基準を、①毎年流行は起こるものの、感染者数と死亡者数は一定の数の範囲内におさまる、その数は予測できる範囲である、②流行の起こる期間は限定的で、その時期はある程度の精度で予測できる、③死亡者の総数は超過死亡を含め季節性インフルエンザの死

亡を大きく超えるものではない、④流行時期には一定程度の医療の負荷は起こるもの的一般医療の制限をせざるを得ないような医療のひっ迫は起きない、というような条件を満たした状態と暫定的に定義することとする。

3) 季節性インフルエンザと同等のものと判断できるようになるためのステップ

少なくとも 2022 年末の時点で、COVID-19 は公衆衛生的な観点からは「季節性インフルエンザと同等のものと判断できる」条件を満たしていない。

過去 3 年間の COVID-19 の感染者数・死亡者数を比較すると、日本においては感染者数・死亡者数ともに流行ごとに増加する傾向があり（図 3・4）、「感染者数と死亡者数は一定の数の範囲内におさまり、その数は予測できる範囲である」とは言えない。2023 年以降もどのような状況になるかを予測することは困難な状況である。

また前述のように COVID-19 は明確な季節性を示しておらず、季節を問わず流行が起き、次に流行がいつ起きるのかを予測することも困難である。COVID-19 が季節性インフルエンザを含む他の呼吸器ウイルス感染症と同様に冬季を中心に流行を起こすようになるのかどうかははっきりとはわからないが、少なくとも季節性インフルエンザと同等のものと判断できるようになるためには現在のように年間を通して流行が起こるような状況を脱することが必要である。

このように季節性がなく流行規模を予測することも困難であること背景には、すでに述べたように R_0 によって表せる伝播性が非常に高いということがある。しかし、流行動態は R_0 によってのみ決まるわけではなく対策の有無や集団の免疫状況によっても左右される。このような要因によって時間とともに変化していく伝播性を評価する指標である R_t が 1 を超えない状況が継続すれば流行は拡大しないことになる。実際に 2021 年には国内の R_t は 1 を下回っている時期の方が多く、特に 2021 年の後期には長期にわたり R_t が 1 を下回る期間が継続していた。これは 2021 年の前期には流行の拡大に伴い、緊急事態宣言や重点措置などの対応が取られ、伝播が抑制されていたこと、後期にはワクチン接種が小児を除くすべての世代で進んでいったことが大きな要因であったと考えられる。現在は緊急事態宣言や重点措置などの強い措置を取ることが困難になっているため、 R_t を 1 未満に保つためには集団内の免疫を高く保つ必要がある。集団内の免疫はワクチン接種と自然感染によって獲得される。そのためまずワクチン接種をどう進めていくかということが課題となる。オミクロン株を含む 2 価ワクチンの開始により、オミクロン株に対するワクチンの効果は改善することが期待されているが、現時点はどの程度改善するか正確なデータは得られていない。また、ワクチン接種率もワクチンの接種回数が増えるにしたがって大きく低下しているという問題もある。

若年層を含めたワクチン接種率が今後大きく改善しないとすると、今後の流行動態は、自然感染の罹患率によって大きく影響を受けることになる。N 抗体の陽性率は不活化ワクチンの使われていない国ではおおむね過去の自然感染の罹患率を示すと考えられる。現在

のイングランドの献血者での N 抗体陽性率は 80%を超えているが⁴⁵、まだイングランドの流行は継続しており、2022 年 10 月にも一定数の死亡を伴う流行が起きている。またシンガポールではより免疫逃避能がある XBB 株の流行が起きている、この流行では感染者に占める再感染の割合が 17-18%であったことが示されている⁴⁶。現在、世界的には XBB と同様に免疫逃避の程度が顕著な BQ.1 および BQ.1.1.の割合が増えてきているが、今後も免疫逃避するような株が出現してくることは十分に予想される。これらのことを考えると、人口のほとんどが 1 回の罹患を経験しても Rt が継続して 1 を下回り、流行の起きない状況が長く続くことは考えにくい。おそらく多くの人が抗原性の違う株に複数回罹患するという状況になって初めて、季節性インフルエンザのように 1 年のうち限られた時期にのみ流行を起こすようになると考えられる。2022 年 11 月に実施された国内の献血者での抗体調査では N 抗体陽性率は全体として 26.5%であったことが示されている⁴⁷。日本では諸外国に比べてまだ自然感染の罹患率が低いことから、日本では季節性インフルエンザと同等のものと同様と判断できるような感染症になるためにはより長い時間を要する可能性もある。

3 番目の条件である死亡者数が季節性インフルエンザの死亡者数を大きく超えないレベルに目標値をどこに設定するかにもよるが、達成にはかなりの時間を要すると考えられる。これまでは日本の人口あたりの死亡者数は他の先進国と比べても低かったが、日本は高齢化率が世界で最も高く、欧米などと同様に対策を緩和していくと相当の死亡者が発生するリスクがある。COVID-19 の直接の死亡の増加には高齢者施設の流行が大きく影響していることから、高齢者施設での対策はさらに強化していく必要がある。それと同時に、循環器系の合併症が死亡にも大きく関与していることを示唆するデータが蓄積されてきていることから、これまでの肺炎を中心とした呼吸器系の疾患としての治療だけではなく、循環器系の疾患としての治療体制を充実させていく必要があると考えられる。また国内でも承認されている経口薬が死亡を有意に減少させたというデータも示されている⁴⁸⁻⁵⁰。特に高齢者や基礎疾患のある感染者に対し経口薬を含めた治療をさらに充実させていくことも死亡者の絶対数を減らすためには必要だと考えられる。

医療ひっ迫の回避についても難しい課題であると考えられる。COVID-19 の流行以前から日本の医療はぎりぎりの状態で維持されてきており、そこに報告数だけでも 1 ヶ月に 600 万人を超える確定感染者と 7000 人を超える死者（いずれも 2022 年 8 月のデータ）を生むような感染症が新たに加われば医療ひっ迫が起きることは当然であると考えられる。COVID-19 に対応できる医療機関を拡充していくことは今後も必要であると考えられるが、以前から指摘されていたような COVID-19 に対応する医療機関を増やせば解決するという問題ではないことは明らかであると考えられる。経口薬には入院などのリスクを下げられるとするデータもあり、こういった治療薬を特に重症化リスクのある感染者により積極的に使うことで医療負荷がどの程度軽減できるかということも検討する必要がある。COVID-19 の流行は今後も長期にわたって続くことを考えると日本の医療体制のあり方そのものを根本的に考え直すことも必要だと考えられる。

参考文献

1. World Health Organization. International Health Regulations (2005) Third Edition. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580496>.
2. World Health Organization. Pandemic influenza risk management: a WHO guide to inform and harmonize national and international pandemic preparedness and response. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259893>.
3. World Health Organization. Pandemic influenza severity assessment (PISA): a WHO guide to assess the severity of influenza in seasonal epidemics and pandemics. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259392>.
4. Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C., Gambhir, M. & Finelli, L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: A systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* **14**, 1–20 (2014).
5. Billah, M. A., Miah, M. M. & Khan, M. N. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS One* **15**, e0242128 (2020).
6. Yang, W. & Shaman, J. L. COVID-19 pandemic dynamics in South Africa and epidemiological characteristics of three variants of concern (Beta, Delta, and Omicron). *Elife* **11**, (2022).
7. Tokars, J. I., Olsen, S. J. & Reed, C. Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clin Infect Dis* **66**, 1511 (2018).
8. Ferguson, N. M. *et al.* Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* **442**:7101 **442**, 448–452 (2006).
9. Tokars, J. I. *et al.* Waning of Measured Influenza Vaccine Effectiveness Over Time: The Potential Contribution of Leaky Vaccine Effect. *Clinical Infectious Diseases* **71**, e633–e641 (2020).
10. Ray, G. T. *et al.* Intraseason Waning of Influenza Vaccine Effectiveness. *Clin Infect Dis* **68**, 1623–1630 (2019).
11. Guarnaccia, T. *et al.* Antigenic Drift of the Pandemic 2009 A(H1N1) Influenza Virus in a Ferret Model. *PLoS Pathog* **9**, e1003354 (2013).
12. Planas, D. *et al.* Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* **596**, 276–280 (2021).
13. Harvey, W. T. *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* **19**, 409–424 (2021).
14. Planas, D. *et al.* Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* **602**, 671–675 (2022).

15. Faust, J. S. & del Rio, C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med* **180**, 1045–1046 (2020).
16. World Health Organization. Estimating mortality from COVID-19. Scientific Brief. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19> (2020).
17. Baker, M. G. & Wilson, N. The covid-19 elimination debate needs correct data. *BMJ* **371**, (2020).
18. Leung, N. H. L., Xu, C., Ip, D. K. M. & Cowling, B. J. The fraction of influenza virus infections that are asymptomatic: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* **26**, 862 (2015).
19. Askani, E. *et al.* Computed Tomographic Imaging Features of COVID-19 Pneumonia Caused by the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant in a German Nested Cohort Pilot Study Group. *Tomography 2022, Vol. 8, Pages 2435-2449* **8**, 2435–2449 (2022).
20. Yoon, S. H., Lee, J. H. & Kim, B.-N. Chest CT Findings in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2: Delta versus Omicron Variants. <https://doi.org/10.1148/radiol.220676> (2022) doi:10.1148/RADIOL.220676.
21. Falsey, A. R. & Walsh, E. E. Viral pneumonia in older adults. *Clinical Infectious Diseases* **42**, 518–524 (2006).
22. Bhattacharyya, R. P. & Hanage, W. P. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *New England Journal of Medicine* **386**, e14 (2022).
23. Guo, T. *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* **5**, 811–818 (2020).
24. Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y. & Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
25. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. & Al-Aly, Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine* **28**:3 **28**, 583–590 (2022).
26. Wang, W., Wang, C. Y., Wang, S. I. & Wei, J. C. C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine* **53**, (2022).
27. Raisi-Estabragh, Z. *et al.* Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart* **0**, heartjnl-2022-321492 (2022).
28. Mahase, E. Covid-19: Pandemic disruption linked to 30 000 excess heart disease deaths, charity reports. *BMJ* **379**, o2659 (2022).
29. Yeo, Y. H. *et al.* Excess risk for acute myocardial infarction mortality during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol* (2022) doi:10.1002/JMV.28187.

30. Lopez-Leon, S. *et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **11**, (2021).
31. Antonelli, M., Pujol, J. C., Spector, T. D., Ourselin, S. & Steves, C. J. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* **399**, 2263–2264 (2022).
32. Townsend, L. *et al.* Persistent poor health after covid-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* **18**, 997–1003 (2021).
33. Borch, L., Holm, M., Knudsen, M., Ellermann-Eriksen, S. & Hagstroem, S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr* **181**, 1597–1607 (2022).
34. Woolf, S. H., Chapman, D. A., Sabo, R. T. & Zimmerman, E. B. Excess Deaths from COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **325**, 1786–1789 (2021).
35. Islam, N. *et al.* Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: Age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *The BMJ* **373**, (2021).
36. NHS backlog data analysis. <https://www.bma.org.uk/advice-and-support/nhs-delivery-and-workforce/pressures/nhs-backlog-data-analysis>.
37. Mahase, E. Covid-19: Hospital and ambulance services struggle with huge demand and staff illness. *BMJ* **377**, o950 (2022).
38. UK SAGE SPI-M-O. S Consensus statement on COVID-19, 26 January 2022 - GOV.UK.
<https://www.gov.uk/government/publications/spi-m-o-consensus-statement-on-covid-19-26-january-2022/spi-m-o-consensus-statement-on-covid-19-26-january-2022>.
39. Li, R., Metcalf, C. J. E., Stenseth, N. C. & Bjørnstad, O. N. A general model for the demographic signatures of the transition from pandemic emergence to endemicity. *Sci Adv* **7**, 9040–9051 (2021).
40. Wang, Q. *et al.* Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *bioRxiv* 2022.11.23.517532 (2022) doi:10.1101/2022.11.23.517532.
41. Twohig, K. A. *et al.* Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis* **22**, 35–42 (2022).
42. Lustig, G. *et al.* SARS-CoV-2 evolves increased infection elicited cell death and fusion in an immunosuppressed individual. *medRxiv* 2022.11.23.22282673 (2022) doi:10.1101/2022.11.23.22282673.

43. Goldberg, Y. *et al.* Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine* **386**, 2201–2212 (2022).
44. Katzourakis, A. COVID-19: endemic doesn't mean harmless. *Nature* **601**, 485 (2022).
45. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report: week 48. (2022).
46. Singapore Ministry of Health. MOH | News Highlights.
<https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/opening-remarks-by-minister-for-health-mr-ong-ye-kung-at-the-moh-press-conference-to-update-on-the-covid-19-situation-on-15-october-2022>.
47. 第108回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和4年11月30日）.
献血時の検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有率実態調査（結果速報、概要）.
48. Arbel, R. *et al.* Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *New England Journal of Medicine* **387**, 790–798 (2022).
49. Wong, C. K. H. *et al.* Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *The Lancet* **400**, 1213–1222 (2022).
50. Najjar-Debbiny, R. *et al.* Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases* (2022) doi:10.1093/CID/CIAC443.