

COVID-19の感染性に関する学術論文の動向

船渡川 伊久子[†]

(受付 2021年7月2日; 改訂 8月23日; 採択 9月17日)

要 旨

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)では無症状の感染者からの感染が報告され、発症前の感染者からの感染割合など感染のタイミングが関心のひとつとなった。感染性の時間推移には感染時が起点の場合と発症時が基準の場合がある。感染時からの感染性の相対的な時間推移は世代時間(generation time, 感染源の感染と2次感染者の感染の時間間隔)の分布が用いられる。発症時刻を基準とした場合は、発症-感染間隔(感染源の発症と2次感染者の感染の時間間隔)の分布が用いられる。感染時刻の観察は容易ではないため、世代時間や発症-感染間隔の報告は少ない。世代時間の分布の推定に要する仮定が成り立たないという批判もある。世代時間の代わりとして発症間隔(serial interval, 感染源の発症と2次感染者の発症の時間間隔)を用いることが従来多い。しかし、世代時間は正の値だが、COVID-19では負の発症間隔が観察されている。また、一般に世代時間よりも発症間隔の分布の方がばらつきが大きい。パンデミックという特殊な状況下で論文の迅速な出版が求められ、情報が急増する中、結果や結論の解釈および信頼度の判断が読み手に求められた。本稿ではCOVID-19の感染性に関する主な学術論文を紹介し、その動向を報告する。

キーワード: 感染性, 感染ペア, COVID-19, 世代時間, 発症間隔, 発症-感染間隔。

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症(coronavirus disease 2019: COVID-19)は2019年に発生し、2020年3月にWHOはパンデミックを宣言した。COVID-19では、無症状の感染者から次の感染が起こることが1月末には報告された(Rothe et al., 2020)。2003年に流行した重症急性呼吸器症候群(severe acute respiratory syndrome: SARS)では、発症7~10日後に感染性が上昇し、発症後(symptomatic)の感染が主であるため、自己隔離などの対策がとりやすかったが、発症前に感染性が上昇すると対策が難しい。Fraser et al. (2004)は無症状(発症前[pre-symptomatic]および非発症[never symptomatic, asymptomatic])の感染者から感染(伝播)する割合を、隔離と接触者追跡の実現可能性をみるための新しい指標として提唱していた。COVID-19に対する有効な対策を考えるためにも、無症状の感染者から感染する割合や感染のタイミングの推定は関心を集めた。

世代時間(generation time, 感染源の感染と2次感染者の感染の時間間隔)の分布と発症-感染間隔(time from onset of symptom to transmission: TOST, 感染源の発症と2次感染者の感染の時間間隔)の分布は、それぞれ感染時刻および発症時刻を基準とした感染のタイミングを表す。これらの確率密度関数自身、あるいは一人の感染者による平均2次感染者数を

[†] 統計数理研究所: 〒190-8562 東京都立川市緑町10-3

乗じた平均感染率が感染性(infectiousness)として報告され、発症前の感染割合の算出にも用いられる。世代時間の分布は感染のタイミングそのものとしても関心がもたれたが、再生産数(reproduction number, reproductive number)の算出や感染者の発生(incidence)の再生方程式(renewal equation)にも用いられる。しかしながら、感染は観測しにくく、世代時間や発症-感染間隔の分布を推定した研究は限られており、Ferretti et al. (2020b)と Ganyani et al. (2020)の世代時間、He et al. (2020a)の発症-感染間隔、Sun et al. (2021)と Hu et al. (2021)の世代時間と発症-感染間隔などが挙げられる。ただし、世代時間を求める方法は仮定を要するため、問題を指摘するレターや論文(Bacallado et al., 2020; Lehtinen et al., 2021)、著者自身の新しい査読前論文(Ferretti et al., 2020a)、さらに新しい方法(Hart et al., 2021a)が公表されていった。一方、発症間隔(serial interval, 感染源の発症と2次感染者の発症の時間間隔)の分布を推定した研究は比較的多く報告された。感染よりは発症の方が観察しやすく、従来より世代時間の代わりとして発症間隔を用いることが多いが、理論的に通常は発症間隔の方がばらつきが大きい(Britton and Tomba, 2019)。また、COVID-19では負の発症間隔が報告されているが、世代時間の定義域は正である。世代時間の代わりに発症間隔を用いることによる影響も報告された(Ganyani et al., 2020)。

COVID-19が流行してから多くの論文が出版された。PubMedをもととしたCOVID-19に特化したLitCovidという文献ハブには、2021年6月17日時点で14.1万報が掲載されている。プレプリントサーバーの利用が一般的となり、最新の情報が求められる中、査読前論文も公開、引用されている。パンデミックという特殊な状況下で論文の迅速な出版が求められる中、情報の急増も相まって、論文の結果や結論をどのように解釈して良いか、どの程度信頼して良いかの判断が読み手に求められた。特に感染性に関する論文は感染というイベントが観測しにくいいため、その解釈と信頼性には注意を要した。注目を集めた論文で後にプログラムミスが公表された例(He et al., 2020a)や、同じデータを用いた研究で異なる分布が得られた例もみられた(Sun et al., 2021; Hu et al., 2021)。

本稿では、以上のような学術誌におけるCOVID-19の感染性、特に感染のタイミングに関する主な論文を紹介し、その動向を報告する。現在もCOVID-19の流行は収まっておらず、感染性に関する研究は進んでおり、現時点の動向をまとめることは今後役に立つと考えた。本稿では、しばしば日付が出てくるが、特に記載がない場合は2020年である。2章では、用語の説明および推定方法を記し、3章では、COVID-19の感染性を推定した主な論文を紹介する。4章では、感染性に関するいくつかの重要な点について論じ、5章にまとめを示す。

2. 感染性の推定

2.1節では、感染と発症の時間に関わる時間間隔の用語について述べる。2.2節では、時間間隔の間の関係を紹介する。2.3節では、COVID-19に関する論文で見られた世代時間、発症-感染間隔、平均感染率の推定方法を紹介する。この分野の文献として、西浦・稲葉(2006)および西浦(2020)が詳しい。

2.1 時間間隔

図1に感染源(infector, index case, 1次感染者)と2次感染者(infectee)の3つのパターンA, B, Cを例に示した。感染源から2次感染者に感染(伝播, transmission)し、ここではこの感染タイミングに興味がある。感染源と2次感染者のペア(transmission pair)を感染ペアと呼ぶこととする。感染源の感染時刻を T_{I1} 、発症時刻を T_{S1} 、2次感染者の感染時刻を T_{I2} 、発症時刻を T_{S2} とする。COVID-19では非発症者も存在するため、本稿では2次症例ではなく2次感染

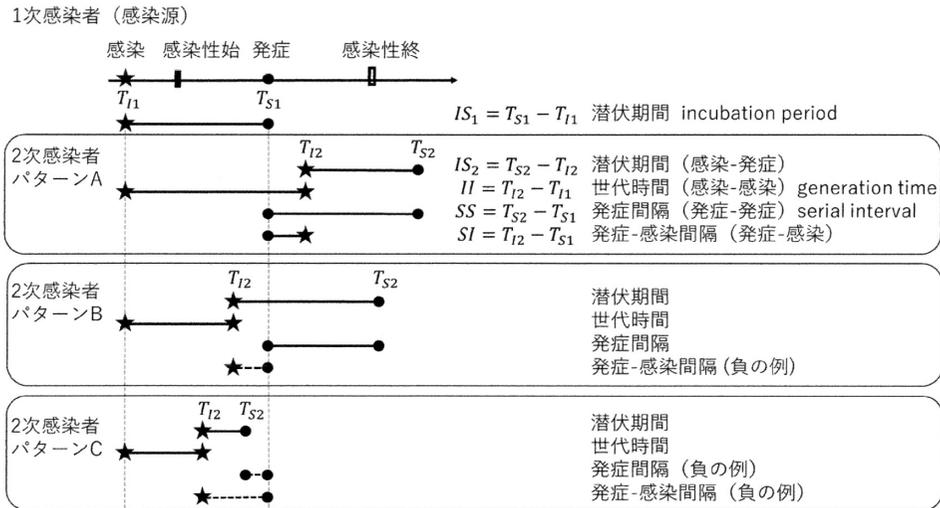


図 1. 感染者における潜伏期間と感染ペアにおける世代時間, 発症間隔, 発症-感染間隔. ★は感染, ●は発症. ★-●は潜伏期間, ★-★は世代時間, ●-●は発症間隔, ●-★は発症-感染間隔. 発症間隔と発症-感染間隔の点線は負の例.

者という用語を用いる.

ある感染者において, 感染から発症までの時間 ($IS_1 = T_{S1} - T_{I1}$ および $IS_2 = T_{S2} - T_{I2}$) を潜伏期間 (incubation period) という. ある感染ペアにおいて, 感染源の感染と 2 次感染者の感染との間隔 ($II = T_{I2} - T_{I1}$) を世代時間 (generation time, 世代間隔 [generation interval]) といい, 感染時刻を起点とした感染 (伝播) のタイミングを示す. 感染源の発症と 2 次感染者の発症との間隔 ($SS = T_{S2} - T_{S1}$) を発症間隔 (発病間隔, serial interval) という. 世代時間と発症間隔はどちらも流行の時間スケールを与える. 感染源の発症と 2 次感染者の感染との間隔 ($SI = T_{I2} - T_{S1}$) は発症時刻を基準とした感染 (伝播) のタイミングを示す. 本稿では発症-感染間隔と呼ぶが, 日本語での定まった呼び方ではない. He et al. (2020a) では, 発症-感染間隔の確率密度関数を感染性プロファイル (infectiousness profile) と呼んでいる.

図 1 の A は感染源の発症後に感染するパターンである. B は感染源の発症前に感染し, 感染源の発症後に発症するパターンである. 発症-感染間隔は負である. C は感染源の発症前に感染し, 感染源の発症前に発症するパターンである. 発症間隔と発症-感染間隔は負である. 潜伏期間と世代時間は正の値のみ取るが ($IS > 0, II > 0$), 発症間隔と発症-感染間隔は負の値を取りえる. また, 発症間隔よりも発症-感染間隔の方が小さい値で ($SI < SS$), 発症間隔が負であれば, 発症-感染間隔も負である. 非発症では潜伏期間と発症間隔は定義できない. また, 感染源が非発症では発症-感染間隔は定義できない.

ある感染者において, 感染から感染性を獲得するまでの期間を感染待ち期間 (latency period/latent period), 感染性を獲得してから感染性を失うまでの期間を感染性期間 (infectious period) といい, susceptible exposed infectious recovered (SEIR) モデルにおいてそれぞれ exposed, infectious の期間に相当する.

各国の感染ペアのデータ (He et al., 2020a; Ferretti et al., 2020b), ある地域のクラスターデータや接触者追跡データ (Ganyani et al., 2020; Sun et al., 2021; Hu et al., 2021), 世帯データ (Hart et al., 2021a) などから, 世代時間や発症-感染間隔, 発症間隔の分布の推定結果が報

告された。世代時間の確率密度関数は感染時刻からの感染性、発症-感染間隔の確率密度関数は発症時刻からの感染性の推移を表し、相対的にどの時期に感染が起りやすいかを示す。一人の感染者による平均2次感染者数を乗じた平均感染率も感染性として報告されている。世代時間および発症-感染間隔は集団における感染性の相対的タイミングを示し、人々の行動や隔離などの対策の影響を受ける。対策の影響について4.1節に述べる。

新興感染症であるCOVID-19が発生してから、潜伏期間や発症間隔の分布を推定した論文の公表が即座に始まった。データの取得は容易ではなく、1月末の論文Li et al. (2020)では、武漢市の感染者425人のうち、潜伏期間は10人、発症間隔は6感染ペアに基づいていた。平均はそれぞれ5.2日と7.5日であった。潜伏期間の分布は、検疫(quarantine)に必要な時間を決める際に役立つ。日本の研究者からも発症間隔が報告され(Nishiura et al., 2020)、潜伏期間の中央値は約5日に近い短く、2次感染の一定割合は発症前に起きており、発症後の感染より多い可能性を指摘した。また、SARSの発症間隔よりも短く、SARSの発症間隔を仮定したCOVID-19の解析にはバイアスがある可能性を指摘した。3月には、湖北省以外の中国で負の発症間隔が12.6%(59/468)であったと報告された(Du et al., 2020)。一方、世代時間と発症-感染間隔に関する報告は限られていた。

Generation interval と serial interval という用語には感染や発症という単語は直接入っておらず、その定義は論文により異なっていた。Wallinga and Teunis (2004)では generation interval を発症と発症の間隔とし、これは serial interval や generation time と呼ばれることもあるとしている。COVID-19 流行初期の論文(Anderson et al., 2020; Hellwell et al., 2020)では、感染と感染の間隔を serial interval と呼んでおり、generation interval という用語は出てこなかった。Anderson は Imperial College London, Hellwell は London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) に所属しており、これらは定評ある機関である。発症間隔と世代時間を交換可能なものとして扱うことがこれまで当たり前とされていた(Park et al., 2021)。

2.2 時間間隔の間の関係

潜伏期間と発症間隔の分布はそれぞれのデータから直接推定した値が報告されている。観測が期間で報告されることや右側切断などが考慮される。一方、世代時間と発症-感染間隔は時間間隔の関係を利用した推定値がしばしば報告されている。表1に時間間隔の関係を挙げる。潜伏期間の差を $D_{incubation} = IS_2 - IS_1 = (TS_2 - T_{I2}) - (TS_1 - T_{I1})$ とする。

確率変数 A と B の和 C の確率分布は、2つの変数が独立であれば、それぞれの分布の畳み込み(convolution)になる。これを、 $C = A * B$ と表すこととする。観測の難しい世代時間や発症-感染間隔の分布を A とする。 A と B にそれぞれパラメトリックな分布を仮定し、 B の分布には文献など既知のパラメータ値を用い、 C の観測データを用いて、 A の分布のパラメータ値を得ることが行われた。例えば、 $f_{serial} = f_{generation} * f_{dincubation}$ (Ganyani et al., 2020) や $f_{serial} = f_{sympinfec} * f_{incubation}$ (He et al., 2020a) が用いられている。ここで、 f_{serial} , $f_{generation}$, $f_{dincubation}$, $f_{sympinfec}$, $f_{incubation}$ はそれぞれ発症間隔、世代時間、潜伏期間の差、発症-感染間隔、潜伏期間の確率密度関数とする。しかし、この方法は A と B が独立である仮定が必要である。特に、世代時間と感染源の潜伏期間は独立ではないと考えられている。独立性の仮定について4.4節に述べる。

2.3 世代時間、発症-感染間隔、平均感染率の推定

この節では、COVID-19に関する論文で見られた世代時間、発症-感染間隔、平均感染率の推定方法を紹介する。感染時刻は一点で観測されないことも多く、しばしば曝露期間として与えられ、感染源の曝露期間を (T_{E1l}, T_{E1u}) とする。発症時刻 T_{S1} が期間で与えられる場合は

表 1. 時間間隔の関係.

A 発症間隔は世代時間と潜伏期間の差の和	
$SS = II + D_{incubation} = II + IS_2 - IS_1$	$(T_{S_2} - T_{S_1}) = (T_{I_2} - T_{I_1}) + (T_{S_2} - T_{I_2}) - (T_{S_1} - T_{I_1})$
B 感染源の潜伏期間は世代時間から発症-感染間隔を引いた値	
$IS_1 = II - SI$	$(T_{S_1} - T_{I_1}) = (T_{I_2} - T_{I_1}) - (T_{I_2} - T_{S_1})$
C 発症間隔は発症-感染間隔と2次感染者の潜伏期間の和	
$SS = SI + IS_2$	$(T_{S_2} - T_{S_1}) = (T_{I_2} - T_{S_1}) + (T_{S_2} - T_{I_2})$
D 世代時間は発症-感染間隔と感染源の潜伏期間の和	
$II = SI + IS_1$	$(T_{I_2} - T_{I_1}) = (T_{I_2} - T_{S_1}) + (T_{S_1} - T_{I_1})$

(T_{S1l}, T_{S1u}) とする. 潜伏期間の累積分布関数を $F_{incubation}$ とする.

2.3.1 世代時間

Ganyani et al. (2020) は観測される発症間隔の分布は世代時間の分布と潜伏期間の差の分布の畳み込みとした(表 1 の A 参照).

$$f_{serial}(SS|\theta, \theta_2) = \int_{-\infty}^{\infty} f_{generation}(SS - D_{incubation}|\theta) f_{dincubation}(D_{incubation}|\theta_2) dD_{incubation}$$

任意の世代時間の分布と潜伏期間の分布に対して, 一般に発症間隔の分布と潜伏期間の差の分布は閉じた形で求まらず, モンテカルロ法による推定を行った. モンテカルロ法のサンプル数を J , $f_{dincubation}(D_{incubation}|\theta_2)$ からの j 番目のサンプルを $D_{incubation,j}$ とし, 次式を用いた.

$$f_{serial}(SS|\theta) = E[f_{generation}(SS - D_{incubation}|\theta)] = \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J f_{generation}(SS - D_{incubation,j}|\theta)$$

クラスターデータを用いており, 感染源に関する情報がない場合, 欠測したリンクに代入(imputation)を行うが⁸, 正の発症間隔のみを許した代入と負の発症間隔も許した代入を行った. しかし, 感染者が以前の世代の感染者に感染させるサイクルが生じていることを Bacallado et al. (2020) が指摘し, 著者回答でモンテカルロ法でサイクルが生じていないネットワークのサンプルのみを許した再解析を行った (Kremer et al., 2020). Knight and Mishra (2020) は発症間隔の観測値ではなく, 発症間隔の分布の文献値を用い, 世代時間の分布のパラメータを推定した.

Ferretti et al. (2020b) は潜伏期間の分布の文献値と指数型成長率の文献値を用い, 感染ペアの発症時刻と曝露期間のデータから世代時間の分布のパラメータを求めた. 詳細は論文を参照されたい.

Hu et al. (2021) は次式のように感染源の潜伏期間の分布は世代時間と発症-感染間隔の分布から得られるとして, 世代時間のパラメータを求めた(表 1 の B 参照).

$$L(\theta|T_{E1l}, T_{E1u}, T_{S1}) = \int_{T_{E1l}}^{T_{E1u}} \int_{T_{I1}}^{+\infty} f_{generation}(T_{I_2} - T_{I_1}|\theta) f_{sympinfect}(T_{I_2} - T_{S_1}) dT_{I_2} dT_{I_1}$$

推定した世代時間の分布を用いて、世代時間と潜伏期間が独立と仮定し、発症前の感染割合を $\int_0^\infty f_{generation}(\tau)(1 - F_{incubation}(\tau))d\tau$ により計算した。なお、本稿での発症前の感染割合は、発症者(発症前と発症後)からの感染のうち、発症前の感染者から感染した割合とした。

2.3.2 発症-感染間隔

He et al. (2020a)は次式のように発症間隔の分布は発症-感染間隔と潜伏期間の畳み込みになるとして、発症-感染間隔のパラメータを求めた(表1のC参照)。

$$L(\theta|T_{S1u}, T_{S1l}, T_{S2}) = \int_{t_{S1l}}^{t_{S1u}} \int_{-\infty}^{T_{S2}} f_{sympinfec}(T_{I2} - T_{S1}|\theta) f_{incubation}(T_{S2} - T_{I2})dT_{I2}dT_{S1}$$

Chun et al. (2020)は発症-感染間隔の分布を求めるため、感染日が不確かな場合は、 $IS_2 = T_{S2} - T_{I2}$ より、潜伏期間の分布を用いて感染日を代入した。

推定した発症-感染間隔の分布を用いて、発症時まで積分し発症前の感染割合を計算した。

2.3.3 平均感染率

感染してからの時間を τ とし、ある個人が時間 τ に他者へ感染させる平均感染率(infection rate, infectivity function)を $\beta(\tau)$ とする。Ferretti et al. (2020b)および Sun et al. (2021)は平均感染率を求めた。 $\beta(\tau)$ は流行のステージとは独立とする。 $\beta(\tau)$ は基本再生産数(basic reproduction number)を $R_0 = \int_{\tau=0}^\infty \beta(\tau)d\tau$ により決定する。再生産数は一人の感染者による二次感染者数の平均で、基本再生産数は特に全ての個体が感受性を有する場合である。 $\beta(\tau)$ を確率密度にするためスケールを変えたものが世代時間の確率密度関数 $f_{generation}(\tau) = \beta(\tau)/R_0 = \beta(\tau)/\int_0^\infty \beta(u)du$ である。時間 t の感染者の発生(incidence)を $I(t)$ とすると、世代時間を用いて再生方程式は次式となる。

$$I(t) = \int_{\tau=0}^\infty I(t-\tau)\beta(\tau)d\tau = R_0 \int_{\tau=0}^\infty I(t-\tau)f_{generation}(\tau)d\tau$$

指数型成長率 r で発生が増えているとき、 $I(t) = I_0 e^{rt}$ で、 $1 = R_0 \int_{\tau=0}^\infty e^{-r\tau} f_{generation}(\tau)d\tau$ である。世代時間の分布が推定されると、 r あるいは倍化時間 $T_D = \log_e(2)/r$ の文献値を用いて、基本再生産数は次式で求められる。

$$(2.1) \quad R_0 = \left[\int_{\tau=0}^\infty e^{-r\tau} f_{generation}(\tau)d\tau \right]^{-1}$$

平均感染率は $\beta(\tau) = R_0 f_{generation}(\tau)$ である。同様に、発症してからの時間を t_s とし、発症時刻からの平均感染率は $R_0 f_{sympinfec}(t_s)$ である。 $\beta(\tau)$ の曲面下面積は R_0 である。より詳細は Wallinga and Lipsitch (2007)を参照されたい。

3. COVID-19の感染性に関する論文

この章では、COVID-19の感染性を推定した主な論文を紹介する。世代時間に関する論文、発症-感染間隔に関する論文、両方に関する論文、潜伏期間により分布が異なるとした論文の順に述べる。COVID-19が流行している中、急ピッチで論文の投稿、掲載、訂正が行われていた。プレプリントサーバーが一般的になり、投稿時に査読前論文として公開されることが多いため、本節では投稿日も含めた時間の流れを記載する。世代時間や発症-感染間隔は重要なパラメータであるが、潜伏期間や発症間隔の報告より少し遅れ、2020年の3月末から4月に報告が出た。表2に各論文での潜伏期間、発症間隔、世代時間と発症-感染間隔に関して仮定した分布と要約値を示す。潜伏期間と発症間隔は文献値の場合と推定値の場合がある。表3にその

表 2. 各論文での潜伏期間、発症期間、発症間隔、世代時間と発症-感染間隔に関する推定結果、発症前の感染割合
 要約値。注：平均、中央値、SD (standard deviation：標準偏差)、IQ (inter-quantile range：四分位範囲)の単位は日。発症前の感染割合は、発症者(発症前と発症後)からの感染のうち、発症前の感染者から感染した割合(%)。Sun et al. (2021)の数値は論文本文および Supplementary materials 3.4.2, Fig S7, Fig S10 に基づく。

論文	潜伏期間、発症間隔、倍化時間の仮定・設定	世代時間と発症-感染間隔に関する推定結果、発症前の感染割合
Ferretti et al. (2020b) 各国 40 感染ペア	潜伏期間 (文献 中国) 対数正規 平均 5.5 中央値 5.2 SD 2.1 倍化時間 (文献 仮定) 5 日	世代時間 ワイブル 平均 5.0 中央値 5.0 SD 1.9 発症前 55%
Ganyani et al. (2020) Kremer et al. (2020) シンガポール 感染者 91 人 4 クラスター	潜伏期間 (文献 湖北省除く中国) ガンマ 平均 5.2 SD 2.8 (1) サイクルなし, 発症間隔 非負 平均 5.21 SD 4.32 (2) サイクルなし, 発症間隔 -3 日から 平均 4.95 SD 5.03 (3) サイクルあり, 発症間隔 負許す 平均 3.86 SD 4.76 (4) サイクルあり, 発症間隔 -3 日から 平均 4.50 SD 5.21	(1) 世代時間 ガンマ 平均 5.20 SD 1.72 発症前 48% (2) 世代時間 ガンマ 平均 4.94 SD 3.09 発症前 55% (3) 世代時間 ガンマ 平均 3.86 SD 2.65 発症前 66% (4) 世代時間 ガンマ 平均 4.51 SD 3.39 発症前 60%
Ganyani et al. (2020) 天津市 感染者 135 人 16 クラスター	潜伏期間 (文献 湖北省除く中国) ガンマ 平均 5.2 SD 2.8 (1) 発症間隔 非負 平均 3.95 SD 4.24 (2) 発症間隔 負許す 平均 2.90 SD 4.88	(1) 世代時間 ガンマ 平均 3.95 SD 1.51 発症前 62% (2) 世代時間 ガンマ 平均 2.90 SD 2.86 発症前 77%
Knight and Mishra (2020) カナダ症例数	潜伏期間 (文献 武漢除く中国) ガンマ 平均 5.51 SD 2.28 発症間隔 (文献 中国) 負許す 正規 平均 3.96 SD 4.75	世代時間 ガンマ 平均 3.99 SD 2.96
He et al. (2020a) 各国 77 感染ペア	潜伏期間 (文献 武漢) 対数正規 平均 5.2 発症間隔 シフトガンマ 平均 5.8 中央値 5.2	発症-感染間隔 シフトガンマ 訂正後 発症前 44% 訂正前 発症前 44%
Hu et al. (2021) 湖南省 感染者 1178 人 210 クラスター 潜伏期間 268 人 発症間隔 245 感染ペア	潜伏期間 ワイブル 平均 6.4 中央値 5.7 IQ 3.2~8.8 発症間隔 シフトガンマ 平均 5.5 中央値 4.8 IQ 0.9~9.4 1/23 以前 平均 7.0 中央値 6.6 IQ 3.5~10.1 1/24~4/2 平均 4.1 中央値 3.2 IQ -1.1~8.4	発症-感染間隔 シフトガンマ 発症前 59.2% 1/5~2/3 発症前 50.8% 1/24~4/2 発症前 76.7% 世代時間 ガンマ 平均 5.7 中央値 5.5 SD 1.8 IQ 4.5~6.8
Sun et al. (2021) 湖南省 感染者 1178 人 210 クラスター 感染再構築	潜伏期間 (Hu et al.) ワイブル 平均 6.4 中央値 5.7 IQ 3.2~8.8 発症間隔 シフト対数正規 中央値 5.3 IQ 2.7~8.3	補正発症-感染間隔 正規 中央値 -0.24 SD 3.4 IQ -2.0~2.0 発症前 54% 世代時間 ワイブル 中央値 5.3 IQ 3.1~8.6 補正世代時間 ワイブル 中央値 5.4 IQ 3.1~8.7

表 3. COVID-19 の感染性, 特に感染のタイミングに関するその他の解析結果.

論文	解析結果
Ferretti et al. (2020b)	各経路の寄与は, 全体に対し, 発症前 47%, 発症後 38%, 非発症 6%, 稟境 10%と示されたが, 感染ベータから推定されるのは発症前と発症後の割合であり, 非発症と稟境からの感染はデータに基づいていない. 40 感染ベータの発症前の感染の事後確率は二峰性で平均 37%であり, モデルによる発症前の感染割合 55% (=46/(46+38))と異なった.
Johansson et al. (2021)	論文の基本シナリオでは, 全体に対し, 発症前 35%, 発症後 41%, 非発症 24%であり, 無症状 59% (=24+35)であった.
Ganyani et al. (2020)	発症間隔と世代時間それぞれの平均は代入に負の発症間隔を許すと短くなった (2.3.1 節参照). 発症間隔の方が世代時間よりも分散が大きかった.
Kremer et al. (2020)	Ganyani et al. (2020) に対する Bacallado et al. (2020) の指摘に対する著者回答である. サイクルが生じないようにした再解析が行われ, 非負の発症間隔に比べ少し短い値となった (表 2).
He et al. (2020b)	He et al. (2020a) に対する Ashcroft et al. (2020) の指摘による著者訂正である. 感染性の始まりは発症の 12.3 日前から, ピークは発症時間で, 発症前後で対称に近く, 発症前の感染割合は 44%と推定された. 分布の左裾に関しては, 7 日前では<0.1%, 5 日前で 1%, 3 日前で 9%の感染が起きている.
Sun et al. (2021)	世代時間と補正世代時間の分布はあまり変わらなかった (表 2). 補正世代時間にも潜伏期間にもワイルド分布を仮定しているが, 両者はあまり変わらなかった (表 2, 図 2 の D). 発症間隔の右裾は世代時間および潜伏期間の分布に類似していた (図 2 の D).
Hu et al. (2021)	Sun et al. (2021) と同じ湖南省のデータの解析である. 感染性のピークは発症の 1.8 日前, 95%の感染イベントは発症の 8.8 日前から 9.5 日後に起こり, 発症前の感染割合は 59.2%であった (表 2). 発症間隔の経験値では 14.0% (31/221) が負であった. 発症間隔と世代時間の平均値は大きく違わないが, 四分位範囲からみればらつきは発症間隔の方が大きかった. Hu et al. (2021) の方が Sun et al. (2021) よりも, 世代時間のばらつきが小さく, 発症間隔のばらつきが大きかった.
Ferretti et al. (2020a)	感染性は発症時付近でピークとなり, 感染イベントは発症の頃に集中していた. 発症時期が感染性の主な決定要因で, 世代時間と感染源の潜伏期間 (I_1 と I_2) の間に強い正の相関があり, 発症-感染間隔と感染源の潜伏期間 (S_1 と S_2) の間に弱い負の相関があると報告された. 発症日前の感染割合は 42%, 感染のピークは発症日で 20%, 翌日 16%, 発症 2 日以上後は 22%のみであった.

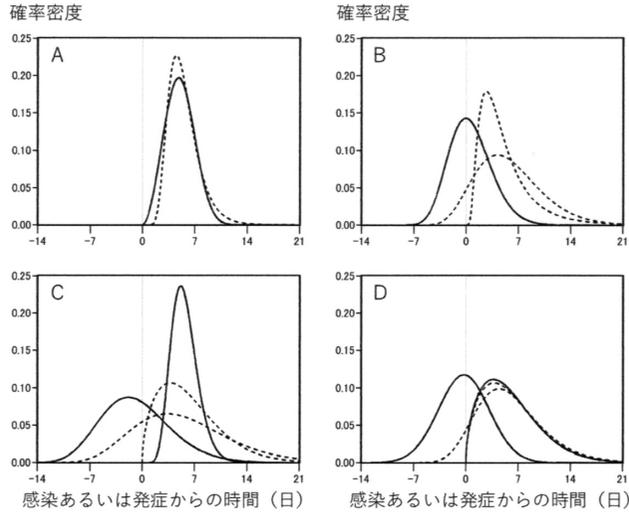


図 2. 各文献の世代時間(実線, 非負), 潜伏期間(点線, 非負), 発症-感染間隔(実線, 負有), 発症間隔(点線, 負有)の確率密度関数. 著者作図. A: Ferretti et al. (2020b)の世代時間(ワイブル)と潜伏期間(対数正規). B: He et al. (2020a)の潜伏期間(対数正規), 発症-感染間隔(シフトガンマ)と発症間隔(シフトガンマ). C: Hu et al. (2021)の世代時間(ガンマ), 潜伏期間(ワイブル), 発症-感染間隔(シフトガンマ)と発症間隔(シフトガンマ). D: Sun et al. (2021)の補正世代時間(ワイブル), 潜伏期間(ワイブル), 補正発症-感染間隔(正規分布)と発症間隔(シフト対数正規).

他の解析結果を示す. 図 2 に各論文での世代時間, 潜伏期間, 発症-感染間隔, 発症間隔の確率密度関数を示す.

3.1 世代時間と感染時刻からの平均感染率

Ferretti et al. (2020b) (Science, 3月11日投稿, 3月31日オンライン掲載)は, 各国 40 感染ペアのデータを用い, 世代時間の分布を求めた(表 2, 図 2 の A). (2.1)式より中国の初期の R_0 を推定した. また, 感染性のモデルとして平均感染率 $\beta(\tau)$ を次のように発症前の感染者, 発症後の感染者, 非発症者, 環境(environmental)からの 4 経路の寄与に分割して示した.

$$\beta(\tau) = (1 - P_a)(1 - F_{incubation}(\tau))\beta_p(\tau) + (1 - P_a)F_{incubation}(\tau)\beta_s(\tau) + P_a\beta_a(\tau) + \int_{l=0}^{\tau} \beta_e(\tau - l)E(l)dl$$

添え字の p, s, a, e は, 発症前, 発症後, 非発症, 環境を表す. ここで, $\beta_p(\tau) = \beta_s(\tau)$, $\beta_a(\tau) = x_a\beta_s(\tau)$, $\beta_e(\tau) = \beta_s(\tau)$ という仮定を置いた. P_a は非発症者の割合, x_a は非発症者の発症者と比した感染性である. $\beta_e(\tau)$ は環境が汚染される率, $E(l)$ は汚染された環境によるラグ時間 l での感染率である. $P_a = 0.4$, $x_a = 0.1$ とした. $R_0 = 2.0$ とし, 平均感染率と各経路の寄与を累積で示した図が掲載された. 図 3 に平均感染率と各経路の寄与を, 表 3 に数値を示す. 論文にも非発症と環境は推論的(speculative)であると記載されているように, 図中の時間推移の解釈には注意を要する. 論文でも相対的頻度をみるには, よくデザインされた前向きコホート研究を系統発生を観察と共に行うことが必要だが, パンデミックのため不完全なデータ源から推定しなくてはならないと述べている.

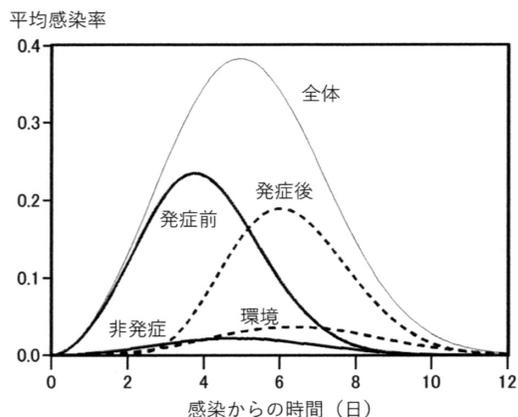


図 3. Ferretti et al. (2020b)の発症前の感染者、発症後の感染者、非発症者、環境からおよび全体の平均感染率。非発症者と環境は推論。世代時間の算出には仮定を要する。著者作図。

COVID-19が流行してから、判断のための分析が必要となったが、推定のためのデータを得ることが難しいことが多く、シナリオがしばしば提示された。Johansson et al. (2021)はありえそうなシナリオの中で、発症前、発症後、非発症からの相対的な感染割合を評価し、Ferretti et al. (2020b)と同様の感染性の各経路の寄与の推移図を示した。非発症者からの感染割合と感染性期間は発表されている推定値に基づいていくつか動かしている。論文の基本シナリオの結果を表3に示す。感染者の30%は非発症者で、非発症者の相対的な感染性は発症者の75%であるとした。

Ganyani et al. (2020) (Eurosurveillance, 3月6日投稿, 4月30日掲載)はシンガポールと中国天津市のクラスターデータを解析し、発症間隔と世代時間の分布、発症前の感染割合を推定した(表2, 表3)。この論文に対し、Bacallado et al. (2020) (7月23日掲載)はデータは数世代で発症間隔が独立の仮定が成り立たないこと、世代時間と感染源の潜伏期間が独立の仮定が成り立たないこと、感染者が前の世代に感染させるサイクルが生じていることを指摘した。Kremer et al. (2020)の著者回答(7月23日掲載)では、サイクルが生じないようにした再解析が行われた(表2, 表3)。発症間隔の独立に関しては将来の研究として、特に特定の感染者から通常よりも多くの二次感染者が生じているスーパースプレディング事象が起きた際に興味深いと述べた。

Lehtinen et al. (2021) (9月18日投稿, 2021年1月6日掲載)はFerretti et al. (2020b)やGanyani et al. (2020)を含めた世代時間を求める方法の仮定がもっともらしくないと述べており、4.4節に記載する。

3.2 発症-感染間隔

He et al. (2020a) (Nature MedicineのBrief Communication, 3月15日投稿, 4月15日オンライン掲載)は94症例からウイルス排出量の推移パターンを推定し、それとは別に各国77感染ペアから発症-感染間隔の分布を推定した。Ashcroft et al. (2020) (Swiss Medical WeeklyのViewpoint, 8月5日掲載)は発症間隔が大きな負の値である2組のデータが尤度計算に寄与していないと指摘し、著者訂正(He et al., 2020b) (8月7日掲載)が出た。この指摘は公開されたプログラムに基づいており、プログラム公開は重要であった。

発症-感染間隔の分布は、 $f_{serial} = f_{sympinfect} * f_{incubation}$ として求めた(表 2, 表 3, 図 2 の B)。ガンマ分布は非負のため、ある時間だけシフトしたシフトガンマ分布を発症-感染間隔に仮定した。これとは別に発症間隔はシフトガンマ分布を仮定して求めた。解析には発症日のみを用いて、感染日(曝露期間)は用いていないが、2次感染者の感染日が特定でき、感染源の発症よりも4日以上前に感染した例が8件(8/77=10.4%)あった。

3.3 世代時間と発症-感染間隔

Sun et al. (2021) (Science, 8月9日投稿, 11月24日オンライン掲載)とHu et al. (2021) (Nature Communications, 9月24日投稿, 2021年3月9日掲載)は湖南省の追跡者調査の4月初めまでのデータを解析した。どちらも感染者1178人とその濃厚接触者15648人のデータを用いた。湖南省のロックダウンは1月25日で、2月7日までは症状ありの接触者だけを検査していた。図2のCとDにそれぞれの論文で推定された潜伏期間, 発症間隔, 発症-感染間隔, 世代時間の分布, 表2に仮定した分布と要約値を示す。ただし, 潜伏期間は共通で, Sun et al. (2021)はHu et al. (2021)の査読前論文(medRxiv, 8月7日公開)を引用している。世代時間, 発症間隔, 発症-感染間隔の分布の形状は論文間で異なり, 特に世代時間はHu et al. (2021)の方が高く尖っている。両論文で世代時間の形状が異なる点についての考察はみられない。

Hu et al. (2021)の推定方法を先に述べる。潜伏期間の分布は曝露とクラスターの世代の情報がある268人のデータから, 曝露を区間打ち切りとして推定した。発症間隔の分布は発症日のわかる245感染ペアから推定した。次に, 発症-感染間隔の分布は, $f_{serial} = f_{sympinfect} * f_{incubation}$ として求めた(2.3.2節)。ただし, 潜伏期間の分布は同じデータからの推定値を用いた。世代時間の分布は, 2.3.1節の方法で求めた。

一方, Sun et al. (2021)は次のような感染再構築を行った。1178人の感染者は210のクラスターに属する831人とクラスターに属さない347人で, 各クラスターで感染チェーンを100個再構築し, 感染のタイミングを推定した。831人中375人は疫学リンク(感染源)が単一でなく, ランダムに一つを選ぶため, 再構築ごとに感染経路が異なりうる。各クラスターの各感染者に対し, 発症時間の報告値と潜伏期間の分布からのサンプリング値の差から, 感染時刻の確率的サンプリング値を得た。感染時刻は曝露期間に含まれる制約と感染源の方が早いという制約をおいた。潜伏期間が外れている感染ペアはダウンサンプルしている。100回の累積分布関数に対し, 適合する分布を調べた。さらに, 詳細は省略するが, 隔離や検疫による打ち切りを補正した世代時間と発症-感染間隔の値を得た。これに再生産数 R_0 を乗じて, 感染時刻および発症時刻からの平均感染率の推移と, 隔離によるこの推移の変化を示した。表3に両論文の解析結果を示す。

3.4 潜伏期間によって異なる感染性

Ferretti et al. (2020a) (medRxiv, 9月16日公開)は, 5つの文献で報告された各国191感染ペアを再解析した査読前論文である。新たに, 潜伏期間が長いほど発症前に長い感染期間をもつが, 発症後は潜伏期間に依らず同じである発症-感染間隔の分布を当てはめた。以前の論文(Ferretti et al., 2020b)では世代時間と感染源の潜伏期間(II と IS_1)が独立と仮定して, 発症前の感染割合を推定したが, この仮定は成り立たないと述べている。

この他, Hart et al. (2021b)は各国191感染ペア, Hart et al. (2021a)は英国の世帯データを用いて, 感染(伝播)と発症が明示的に関連付いたモデルを用いて世代時間と発症-感染間隔の分布を推定した。

4. 論点

この章では、対策の影響、ウイルス量とウイルス分離、発症前および非発症からの感染性、独立性の仮定、世代時間と再生産数、その他の研究グループについて論じる。

4.1 対策の影響

世代時間や発症-感染間隔の確率密度関数は、積分すると1であり、その疾病の感染性の強さではなく、集団での感染の起こりやすい相対的なタイミングを示す。また、疾病の生物学的側面以外に、対策や行動変容による変化が反映される。自己隔離や検疫などの対策、COVID-19が広く知られることなどによる行動変容により、発症後の感染が減り、発症前の感染が相対的に増すだろう。図1におけるパターンAは減少し、パターンBとCが相対的に増える。例えば、隔離を早く行うほど、隔離後の感染が防げ、早いタイミングでの感染が相対的に増え、世代時間、発症-感染間隔は短くなるだろう。同様に発症間隔も短くなるだろう。このため本稿で紹介した発症前の感染割合の推定値は、既に対策や行動変容の影響を受けており、COVID-19の自然な疫学を反映したものではないと考えられる。一方、潜伏期間はこれらほど対策の影響を受けないと考えられる。

COVID-19では強い対策の結果、発症間隔などの疫学パラメータが劇的に変化したことが報告されている。湖南省では、1月23日前後で発症間隔は平均7.0日から4.1日に、発症前の感染割合は50.8%から76.7%に変化した(Hu et al., 2021)。後の期間では、インテシブな接触者追跡と隔離が行われている。中国では、1月9日から2月13日の約1か月間で発症間隔は平均7.8日から2.6日に減少し、これは非医薬品介入(non-pharmaceutical intervention: NPI)、特に隔離の効果だと考えられた(Ali et al., 2020)。Ganyani et al. (2020)でもデータ収集時に、検疫や他の対策がすでに行われている。He et al. (2020a)のデータも家庭内クラスタリングが多く、積極的な患者の発見、家の外での検疫が行われていた。Ferretti et al. (2020b)の40感染ペアのデータはシンガポール15、韓国7、香港4、ドイツ4、イタリア4、香港を除く中国3、ベトナム2、台湾1ペアからなり、感染源の発症日は2019年12月20日から2月25日であった。He et al. (2020a)の77感染ペアのデータは中国47、日本12、香港8、台湾4、ベトナム2、マレーシア2、シカゴ1、シンガポール1ペアからなり、感染源の発症日は1月1日から2月29日であった。強い感染対策や、発症間隔などの疫学パラメータの変化を考えると、この期間の幅は広い。このようなデータからの結果をどのように解釈し、一般化できるかには注意を要する。

4.2 ウイルス量とウイルス分離

ウイルス量や細胞培養でのウイルス分離は、生体での感染性と直接一致するわけではないが、伝播のしやすさとの関連が期待される(Jones et al., 2021)。発症時を起点としたウイルス量やウイルス分離がしばしば報告された。発症-感染間隔の分布は隔離などの影響を受け、右裾の値は低くなる。このため、発症後感染させる可能性のある期間は、発症-感染間隔に基づくよりも、ウイルス量やウイルス分離に基づいた方が長くなると考えられる。He et al. (2020a)は94症例の発症後のウイルス負荷の経時推移を図示した。ウイルス量は発症時かその前でピークとなると結論したが、発症前の測定はなく、発症直後の測定も少数であることに注意が必要である。また、ウイルス排出は最初の症状の5から6日前から始まる可能性があるとした。

PCR検査で陽性であっても、細胞培養で感染性が確認されるのは一部である(Kim et al., 2021; van Kampen et al., 2021)。Sethuraman et al. (2020)は発症時を起点としたPCR検査やウイルス分離での検出されやすさの時間推移の模式図を示した。ウイルス分離に比べて、PCR

検査は長期間検出され、感染性のない検査陽性がある。一方、感染早期は PCR 検査の感度、つまり真の感染者のうち検査陽性の割合、が低いとされている (Kucirka et al., 2020)。

Fraser et al. (2004) は感染性と発症までの時間が強く相関している疾患では、感染の異質性の検討が必要であると述べている。SARS は少しのスーパースプレディング事象が多くの感染を生んだ。COVID-19 でも高い異質性が報告されている。湖南省では 15% の感染者から 80% の感染が (Sun et al., 2021)、香港では 19% の感染者から 80% の感染が (Adam et al., 2020)、南インドの 2 州では 5% の感染者から 80% の感染が (Laxminarayan et al., 2020) 生じた。また、それぞれ、約 80%, 69%, 70% の感染者は誰にも感染させていなかった。一部の人に高いウイルス負荷が見られる異質性も報告されている (Jones et al., 2021)。

4.3 発症前および非発症からの感染

感染者のうちの非発症者の割合と非発症者の感染性の推定は後々まで難しかった (Johansson et al., 2021; Wu et al., 2021; Rasmussen and Popescu, 2021)。非発症者のウイルス量の観察は難しい。また、時間がたって発症する場合があるため、非発症であると同定するには十分な追跡が必要となる。非発症にはとても症状が軽い、あるいはほとんど気づかないほどの症状が含まれ、明らかな症状を持たない感染者の割合を定量化することは難しい。高齢では発症しやすいため、非発症は少なくなるなど、集団によっても割合が変わりえる。

非発症者からの感染割合と比較し、発症前の感染者からの感染割合はしばしば報告された (表 2)。無症状者からの感染は知られていたが、2020 年 5 月になると、公に「発症前 2 日の者や無症候の者からの感染の可能性も指摘されている」とされた。専門家会議の資料では、He et al. (2020a) の訂正前論文が紹介され、発症前 (2~3 日前) の症状が明らかではない時期から感染性があるとされた (新型コロナウイルス感染症対策専門家会議, 2020)。図 4 に訂正前と後の発症-感染間隔の確率密度関数を示す。訂正前は感染性の始まりは発症の 2.3 日前から、ピークは 0.7 日前、発症前の感染割合は 44% であった。8 月には訂正により (He et al., 2020b)、より早い時期から感染性があることが分かったが、2021 年 6 月現在も日本では「感染した人が他の人に感染させる可能性がある期間は、発症の 2 日前から発症後 7 日から 10 日間程度とされている」と記されている (新型コロナウイルス感染症対策本部決定, 2021)。2021 年 6 月末、福岡市の 122 感染ペアのデータが報告され、感染 (接触) のピークは発症前日で 33.6%, 2 日前 18.0%,

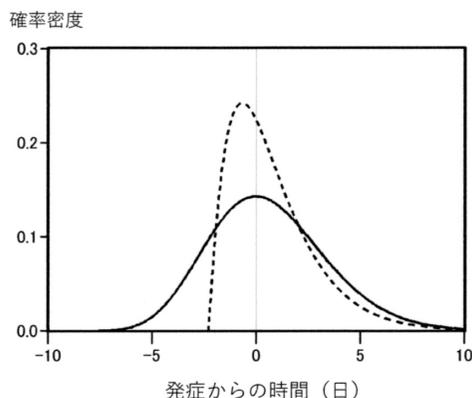


図 4. He et al. (2020a, 2020b) の訂正前 (点線) と訂正後 (実線) の発症-感染間隔の確率密度関数。著者作図。

3~6日前 19.6%, 発症当日 17.2%, 翌日以降 11.5%であった(福岡市保健福祉局新型コロナウイルス感染症対策担当他, 2021)。

Ferretti et al. (2020a)は査読前論文であるが, 発症2日前までの接触者追跡では, 症状のある者からの感染の約10%を見逃すかもしれない, 潜伏期間が長い場合は見逃しがより多くなるため, 感染時期の情報を集めて接触者追跡の間隔を長くする検討が必要だと述べている。発症2日前までの接触者を見ることで69%(モデルによっては49%)の発症前に感染した接触者を同定でき, 4日前だと93%とされている(Hart et al., 2021b)。しかし, 期間が長いとより多くの接触者が同定され, その多くは感染していなく, また, 感染源の発症より長くさかのぼるほど感染性が低いことが期待される(Hart et al., 2021b)。

無症状の感染者からの感染が大部分の場合, 隔離と検疫を含む発症によって開始する対策の有効性が低下するため, 発症前および非発症の寄与を知ることは, 流行を封じ込めるために必要な感染者の発見と接触者の追跡の速度と範囲の設定に重要である(Wu et al., 2021)。Fraser et al. (2004)は, SARSの教訓として, 基本再生産数 R_0 と同様に発症前と非発症からの感染割合(θ とする)が新しいアウトブレイクの制御のしやすさの決定に重要かもしれないと述べていた。発症者の隔離のみで制御するには, 隔離の成功確率が100%であると, $\theta < R_0^{-1}$ が必要で, 無症状で感染させる平均人数が1人未満であることを意味する。 $\theta > R_0^{-1}$ の感染症の場合は接触者追跡などを追加する必要がある。SARSは θ が小さく発症者の隔離のみで十分であった。インフルエンザは R_0 が高く, 無症状の感染割合が $0.3 < \theta < 0.5$ と大きい上に, 潜伏期間(2日)と感染性期間(3-4日)が短いため接触者追跡と検疫が難しく, 制御が難しい。

COVID-19では, 例えば再生産数が2で, 無症状からの感染割合が半分以上であれば, 実効再生産数を1以下にするため, 無症状からの感染を減らさなければならない(Johansson et al., 2021)。Johansson et al. (2021)は様々な仮定の値の下で, 少なくとも50%は無症状者からの感染のため, 症状のある患者の確定と隔離に加えて, マスク, 手洗い, 社会的距離, 戦略的検査が必要であるとした。Ganyani et al. (2020)は発症前の感染割合が高いため, 感染者の発見と接触者追跡は身体的距離による対策で補強されなくてはならないとした。一方, Ferretti et al. (2020b)はデジタル接触者追跡による素早い接触者追跡が必要であるとした。ただし, アプリは身体的距離の確保など多くの一般的な集団的対策の一つであるべきだと述べている。続いて, Ferretti et al. (2020a)は, 集団検査, 接触者追跡, 身体的距離など症状のない感染を減らす介入の重要性を主張した。また, COVID-19に関連する可能性のある最初の軽い症状でも厳格な感染管理措置を行う重要性を強調した。まだ発症前に感染性があるかやその期間が不確かであった2月28日に掲載された論文(Hellwell et al., 2020)では, 発症前の感染割合が15%や30%と現在考えられているよりも低いシナリオを考え, 非常に効果的な接触者追跡と症例隔離により, 3か月以内に制御できると考えていた。

4.4 独立性の仮定

独立性に関しては, Britton and Tomba (2019), Bacallado et al. (2020), Ganyani et al. (2020), Kremer et al. (2020), Lehtinen et al. (2021)らが議論している。表1のCより, 発症-感染間隔と二次感染者の潜伏期間(SI と IS_2)が独立であると仮定すれば, $f_{serial} = f_{sympinfec} * f_{incubation}$ であり, 発症-感染間隔を求めるためにこれを用いる(2.3.2節, 3.2節参照)。感染源による伝播と二次感染者の発症は異なる個人であり, この仮定は比較的受け入れられている。一方, 世代時間と感染源の潜伏期間(II と IS_1)が独立という仮定や, 発症-感染間隔と感染源の潜伏期間(SI と IS_1)が独立という仮定はあまり受け入れられていない。いずれも感染源のウイルス量に依存している可能性がある。感染後にウイルス量が早く上昇すれば, 早く発症し, 早く感染させ, 正の相関があると考えられる。また, 感染から発症までが短かければ, 負に大きい発症-

感染間隔はとらないだろう。

感染源と2次感染者の潜伏期間(IS_1 と IS_2)が独立に同一の分布に従うと仮定すると、表1のCとD(あるいは表1のA)より、世代時間と発症間隔の平均は等しい。さらに、 SI と IS_2 が独立であると仮定すれば、分散に関して $\text{Var}(II) = \text{Var}(SS) + 2\text{Cov}(SI, IS_1)$ が得られる。さらに、世代時間と感染源の潜伏期間(II と IS_1)が独立であると仮定すると、 $\text{Cov}(SI, IS_1) = \text{Cov}(II - IS_1, IS_1) = -2\text{Var}(IS_1)$ より、 $\text{Var}(II) \leq \text{Var}(SS)$ が得られる(Lehtinen et al., 2021)。つまり、世代時間の方が発症間隔よりも分散が小さい。また、表1のAでみると、感染源と2次感染者の潜伏期間(IS_1 と IS_2)が独立に同一の分布に従い、世代時間と潜伏期間(II と IS)が互いに独立であると仮定すると、 $D_{\text{incubation}}$ の期待値は0で、世代時間と発症間隔の平均の期待値は等しく、世代時間の方が分散が小さく、また発症間隔は負の値も取りえる(Ganyani et al., 2020)。

感染源と2次感染者の潜伏期間(IS_1 と IS_2)が独立に同一の分布に従い、発症-感染間隔と潜伏期間(SI と IS_1 , SI と IS_2)が独立であると仮定すれば、表1のCの SS も表1のDの II も同じ量み込みで得られるため同一であり、 $\text{Var}(II) = \text{Var}(SS)$ となる。世代時間の分布の代わりに発症間隔の分布を用いるのはこの仮定を暗黙においている(Lehtinen et al., 2021)。しかし、世代時間は正しかとらないが、COVID-19では負の発症間隔が観測されており、2つの分布は同一ではない。

Lehtinen et al. (2021)は発症間隔のデータから世代時間を求める上記の2つのアプローチは、それぞれ異なる仮定を置いているが、どちらの仮定ももっともらしくないと述べている。 SI と IS_1 が独立という仮定では、感染性は発症時刻を起点に固定され、世代時間の分布は発症間隔の分布と同一であるとされる。 II と IS_1 が独立という仮定では、感染性は感染時刻を起点に固定され、世代時間の方が発症間隔よりも分散が小さくなる。後者はFerretti et al. (2020b)やGanyani et al. (2020)が用いた仮定である。分散の過少推定は接触者追跡による制御可能性の過大推定につながる(Lehtinen et al., 2021)。

4.5 世代時間と再生産数

世代時間の分布の推定は再生産数の推定と関わる。世代時間の分布の形状によって、観測された成長率 r から再生産数 R を推測するのに適切な方程式が決まる(Wallinga and Lipsitch, 2007)。例えば、世代時間の分布が指数分布で平均 T_e であれば、 $R = 1 + rT_e$ となる。世代時間の平均が大きいほど再生産数は大きい。多くの場合、世代時間の分布の正確な形状についての知識が不足している。

Ganyani et al. (2020)は世代時間の代わりに発症間隔を用いた再生産数の推定には偏りがあると述べた。関係式 $R = e^{r\mu - \frac{1}{2}r^2\sigma^2}$ を用い、発症間隔に基づいた再生産数の方が世代時間に基づいた場合よりも少し小さかった。この関係式は世代時間が平均 μ 、分散 σ^2 の正規分布の場合に成り立ち(Wallinga and Lipsitch, 2007)、世代時間の分散が小さいほど再生産数は大きい。Britton and Tomba (2019)は、発症間隔は世代時間と平均が同じで、例外的な場合を除いて分散が大きい場合、世代時間の代わりに発症間隔を用いると、再生産数の過少推定になると述べている。Knight and Mishra (2020)は世代時間の分布を推定し(2.3.1節参照)、世代時間、負の値を許した発症間隔、非負の発症間隔のそれぞれの分布から求めた実効再生産数を比較した。世代時間に比べ、非負の発症間隔は平均が大きい場合実効再生産数は大きく推定され、負の値を許す発症間隔は分散が大きい場合小さく推定された。ただし、発症間隔は文献値である。Park et al. (2021)は、Britton and Tomba (2019)やGanyani et al. (2020)の研究では、世代間隔ではなく発症間隔を用いると再生産数を過小評価するようだが、これらの研究での潜伏期間と世代時間は集団レベルでの動的な変化を無視しており、偏りがあると述べている。Ali et al.

(2020)は、時間によって変化する発症間隔に対して実効再生産数の推移を算出した。

4.6 その他の研究グループ

Imperial College COVID-19 Response Team は COVID-19 のパンデミックにおいて注目を集めた研究者グループである。なかでも、Ferguson et al. (2020)のレポート9は3月16日に掲載され、英国の政策を軽減(mitigation)からより強い抑止(suppression)に変えたと言われる。インフルエンザのパンデミックでのプランニングを補助するための個人レベルのシミュレーションモデルを、COVID-19のシナリオを検討するために変更した。このレポート9でも感染性(infectiousness)という用語が使われている。COVID-19の文献から潜伏期間5.1日としていた。感染性は発症の12時間前から、非発症の場合は感染の4.6日後から起こるとし、その結果世代時間の平均は6.5日となるとした。発症者は非発症者より50%感染性が高いと仮定していた。Flaxman et al. (2020)は3月30日のレポート13を論文化し、6月8日にNature Medicineに掲載された。セミメカニスティックなベイジアン階層モデルを用いている。世代時間に平均6.5日のガンマ分布を仮定した。レポート13の段階では、世代時間をserial interval(発症間隔)と呼んでいる部分があるが、論文では世代時間の分布を発症間隔の分布と同じと仮定して近似していると明記された。Unwin et al. (2020)は、5月21日のレポート23を論文化し、12月3日にNature Communicationsに掲載された。Flaxman et al. (2020)と同様に、世代時間に平均6.5日のガンマ分布を仮定した。世代時間の分布を離散化し、その最大値で除したものを感染性の推移と呼んでいる。ハーバード大学の研究者グループのKissler et al. (2020)は、SARSの原因ウイルスSARS-CoV-1はCOVID-19の原因ウイルスSARS-CoV-2に最も密接に関係するコロナウイルスであると考え、SARSの発症間隔の平均を8.4日、標準偏差を3.8日としたワイブル分布を世代時間に用いた。

5. まとめ

COVID-19の流行が始まってから多くの論文が出版された。感染というイベントは観測が難しく、必ずしも頑健な結果ではない。定性的には無症状からの感染が相当あることは分かるが、定量的な解釈は難しかった。また、効果的な対策が行われると疫学パラメータが大きく変わり、中国などの強い対策のもと得られた疫学パラメータを対策の異なる日本へ外挿できるかも不確かであった。世代時間、発症-感染間隔の分布の推定に関する理論の発展、整理が望まれる。特に、異質性の検討は重要であると考えられる。ここでは感染性を中心とした学術論文について論じたが、椿他(2020)でも学術誌やプレプリント、いくつかの研究グループの論文について紹介している。

変異株により感染性のパラメータが変化する可能性がある。本総合報告の査読・改訂中にもデルタ株(B.1.617.2)に関する論文が出版された。Zhang et al. (2021) (China CDC, 2021年7月29日オンライン掲載)では、中国広東省の55感染ペアのデータを用い、デルタ株の世代時間はガンマ分布を仮定して平均2.9日、標準偏差1.9日と推定された。Kang et al. (2021)の査読前論文(medRxiv, 2021年8月13日公開)では、中国広東省の94感染ペアのデータを用い、デルタ株の感染性のピークは発症-感染間隔より発症2.1日前と推定された。接触者追跡の期間を4日前からに早めたほうが良い可能性を述べている。いずれの論文も強い対策のもとでの推定値であることに注意が必要である。

謝 辞

本研究は科研費17K00066, 21K18309, 情報・システム研究機構の助成を受けました。2020

年春より議論を重ねてまいりました統計数理研究所新型コロナウイルス対応プロジェクトの皆様、本論文へ有益なコメントをいただきました船渡川隆氏、政策研究大学院大学土谷隆教授、論文を査読いただいたレフリーの方にお礼申し上げます。

参 考 文 献

- Adam, D. C., Wu, P., Wong, J. Y., et al. (2020). Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong, *Nature Medicine*, **26**, 1714–1719.
- Ali, S. T., Wang, L., Lau, E. H. Y., et al. (2020). Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions, *Science*, **369**, 1106–1109.
- Anderson, R., Heesterbeek, H., Klinkenberg, D. and Hollingsworth, T. D. (2020). How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?, *Lancet*, **395**, 931–934.
- Ashcroft, P., Huisman J. S. and Lehtinen, S. (2020). COVID-19 infectivity profile correction, *Swiss Medical Weekly*, **150**, w20336.
- Bacallado, S., Zhao, Q. and Ju, N. (2020). Letter to the editor: Generation interval for COVID-19 based on symptom onset data, *Eurosurveillance*, **25**, 2001381.
- Britton, T. and Tomba, G. S. (2019). Estimation in emerging epidemics: Biases and remedies, *Journal of the Royal Society Interface*, **16**, 20180670.
- Chun, J. Y., Baek, G. and Kim, Y. (2020). Transmission onset distribution of COVID-19, *International Journal of Infectious Diseases*, **99**, 403–407.
- Du, Z., Xu, X., Wu, Y., et al. (2020). Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases, *Emerging Infectious Diseases*, **26**, 1341–1342.
- Ferguson, N. M., Laydon, D., Nedjati-Gilani, G., et al. (2020). Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand, Imperial College London, doi: <https://doi.org/10.25561/77482>.
- Ferretti, L., Ledda, A., Wymant, C., et al. (2020a). The timing of COVID-19 transmission, *medRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188516>.
- Ferretti, L., Wymant, C., Kendall, M., et al. (2020b). Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing, *Science*, **368**, eabb6936.
- Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, H., et al. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe, *Nature*, **584**, 257–261.
- Fraser, C., Riley, S., Anderson, R. M. and Ferguson, N. M. (2004). Factors that make an infectious disease outbreak controllable, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 6146–6151.
- 福岡市保健福祉局新型コロナウイルス感染症対策担当, 国立感染症研究所感染症疫学センター, 国立感染症研究所実地疫学研究センター (2021). 積極的疫学調査の情報に基づく新型コロナウイルス感染症の2次感染時期の分布, 病原微生物検出情報, **42**, 129–130.
- Ganyani, T., Kremer, C., Chen, D., et al. (2020). Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, *Eurosurveillance*, **25**, 2000257.
- Hart, W. S., Abbott, S., Endo, A., et al. (2021a). Inference of SARS-CoV-2 generation times using UK household data, *medRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257936>.
- Hart, W. S., Maini, P. K. and Thompson, R. N. (2021b). High infectiousness immediately before COVID-19 symptom onset highlights the importance of continued contact tracing, *Elife*, **10**, e65534.
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., et al. (2020a). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility

- of COVID-19, *Nature Medicine*, **26**, 672–675.
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., et al. (2020b). Author correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19, *Nature Medicine*, **26**, 1491–1493.
- Hellwell, J., Abbott, S., Gimma, A., et al. (2020). Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts, *Lancet Global Health*, **8**, e488–e496.
- Hu, S., Wang, W., Wang Y., et al. (2021). Infectivity, susceptibility, and risk factors associated with SARS-CoV-2 transmission under intensive contact tracing in Hunan, China, *Nature Communications*, **12**, 1533.
- Johansson, M. A., Quandelacy, T. M., Kada, S., et al. (2021). SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 Symptoms, *JAMA Network Open*, **4**, e2035057.
- Jones, T. C., Biele, G., Mühlemann, B., et al. (2021). Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course, *Science*, eabi5273.
- Kang, M., Xin, H., Yuan, J., et al. (2021). Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China, *medRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>.
- Kim, M-C., Cui, C., Shin, K-Y., et al. (2021). Duration of culturable SARS-CoV-2 in hospitalized patients with Covid-19, *New England Journal of Medicine*, **384**, 671–673.
- Kissler, S. M., Tedijanto, C., Goldstein, E., Grad, Y. H. and Lipsitch, M. (2020). Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period, *Science*, **368**, 860–868.
- Knight, J. and Mishra, S. (2020). Estimating effective reproduction number using generation time versus serial interval, with application to COVID-19 in the Greater Toronto Area, Canada, *Infectious Disease Modeling*, **5**, 889–896.
- Kremer, C., Ganyani, T., Chen, D., et al. (2020). Authors' response: Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data, *Eurosurveillance*, **25**, pii=2001269.
- Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D. and Lessler, J. (2020). Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction–based SARS-CoV-2 tests by time since exposure, *Annals of Internal Medicine*, **173**, 262–267, doi: 10.7326/M20-1495.
- Laxminarayan, R., Wahl, B., Dudala, S. R., et al. (2020). Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states, *Science*, **370**, 691–697.
- Lehtinen, S., Ashcroft, P. and Bonhoeffer, S. (2021). On the relationship between serial interval, infectiousness profile and generation time, *Journal of the Royal Society Interface*, **18**, 20200756, <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsif.2020.0756>.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., et al. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia, *New England Journal of Medicine*, **382**, 1199–1207.
- 西浦博 (2020). 感染症数理モデルのデータサイエンス, 『感染症の数理モデル 増補改訂版』(稲葉寿 編), 62–122, 培風館, 東京.
- 西浦博, 稲葉寿 (2006). 感染症流行の予測: 感染症数理モデルにおける定量的課題, *統計数理*, **54**, 461–480.
- Nishiura, H., Linton, N. M. and Akhmetzhanov, A. R. (2020). Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections, *International Journal of Infectious Disease*, **93**, 284–286.
- Park, S. W., Sun, K., Champredon, D., et al. (2021). Forward-looking serial intervals correctly link epidemic growth to reproduction numbers, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2011548118.
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., et al. (2020). Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany, *New England Journal of Medicine*, **382**, 970–971.
- Rusmussen, A. L. and Popescu, S. V. (2021). SARS-CoV-2 transmission without symptoms, *Science*, **371**, 1206–1207.
- Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. and Ryo, A. (2020). Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2,

- Journal of the American Medical Association*, **323**, 2249–2251.
- 新型コロナウイルス感染症対策本部決定 (2021). 新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針, 令和 2 年 3 月 28 日 (令和 3 年 6 月 17 日変更), https://www.kantei.go.jp/jp/singi/novel_coronavirus/th_siryou/kihon_r_030617.pdf.
- 新型コロナウイルス感染症対策専門家会議 (2020). 資料「退院基準及び濃厚接触者に対する検査等の見直しについて」(第 15 回, 令和 2 年 5 月 29 日開催), https://www.kantei.go.jp/jp/singi/novel_coronavirus/senmonkakaigi/sidai_r020529_3.pdf.
- Sun, K., Wang, W., Gao, L., et al. (2021). Transmission heterogeneities, kinetics and controllability of SARS-CoV-2, *Science*, **371**, eabe2424.
- 椿広計, 船渡川伊久子, 齋藤正也, 遠藤薫, 笠貫宏 (2020). COVID-19 パンデミックを乗り越える: 科学・社会・医療を繋ぐ課題と展望, 臨床評価, **48**, 465–530, http://cont.o.oo7.jp/48_3/p465-530.pdf.
- Unwin, H. J. T., Mishra, S., Bradley, V. C., et al. (2020). State-level tracking of COVID-19 in the United States, *Nature Communications*, **11**, 6189.
- van Kampen, J. J. A., van de Vijver, D. A. M. C., Fraaij, P. L. A., et al. (2021). Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19), *Nature Communications*, **12**, 267.
- Wallinga, J. and Lipsitch, M. (2007). How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers, *Proceedings of the Royal Society B*, **274**, 599–604.
- Wallinga, J. and Teunis, P. (2004). Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures, *American Journal of Epidemiology*, **160**, 509–516.
- Wu, J. T., Leung, K., Lam, T. T. Y., et al. (2021). Nowcasting epidemics of novel pathogens: Lessons from COVID-19, *Nature Medicine*, **27**, 388–395.
- Zhang, M., Xiao, J., Deng, A., et al. (2021). Transmission dynamics of an outbreak of the COVID-19 delta variant B.1.617.2—Guangdong Province, China, May–June 2021, *China CDC Weekly*, **3**, 584–586.

Trends in Papers on the Infectiousness of COVID-19

Ikuko Funatogawa

The Institute of Statistical Mathematics

In the coronavirus disease 2019 (COVID-19), transmission from infected people without symptom was reported, and the timing of transmission such as the proportion of transmission from presymptomatic persons became one of the concerns. Two types of the time course of infectiousness were considered. The distribution of generation time (the time interval between infection of an infector and infection of the infectee in a transmission pair) represents relative infectiousness, which starts from the time of infection. The distribution of the onset-infection interval (the time interval between symptom onset of an infector and infection of the infectee) represents relative infectiousness, which starts from the time of symptom onset. Since it is not easy to observe the infection time, there were few papers on distributions of generation time and the onset-infection interval. There is also criticism that the assumptions to estimate the distribution of generation time do not hold. The serial interval (the time interval between symptom onset of an infector and symptom onset of the infectee) is often used instead of generation time. Although generation time has only a positive value, negative serial intervals were, however, reported in COVID-19. In addition, the variance of the serial interval generally larger than that of generation time. Under the special circumstances of the pandemic, rapid publication of papers was required, and as information increased rapidly, readers were required to interpret the results and conclusion and judge their reliability. This paper introduces papers on infectiousness of COVID-19 and reports on their trends.