

新型コロナウイルス感染症の論点(Ⅱ) —感染拡大を止める検査戦略の科学的根拠

鎌江 伊三夫*

COVID-19 Pandemic (Ⅱ):
Scientific Foundation of Testing Strategy to Stop the Virus Spreading

Isao KAMAE*

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックは、WHO の宣言以来既に 1 年近くが経過しても終息の気配は見られない。11 月 6 日の時点での米国ジョーンズ・ホプキンス大学の発表によれば、世界の患者数は約 4950 万人、そのうち死者は約 125 万人 (2.5%) に達している。季節性インフルエンザと同様流行が懸念される時期をむかえ、むしろ世界の各地で感染の再拡大の傾向が認められる。

世界最多の感染者数約 970 万人 (うち死者数約 23 万 5 千人) を出している米国は、11 月 6 日の 1 日で新規患者数約 12 万 2 千人、死亡者数 1,210 人を記録、増加傾向にある。同日の欧州でも、フランスで新規患者数約 5 万 8 千人、イタリアで約 3 万 5 千人、ポーランドで約 2 万 7 千人、アジアではインドで約 4 万 8 千人など、感染の脅威が増している。

わが国では、11 月 7 日時点での感染者数約 10 万 3,600 人 (うち死者数 1,800 人)、新規感染者数 1,042 人、死亡者数 9 人と報告されており、米国に比べ 2 桁も少ない罹患・死亡数である。しかし、GoTo トラベル等の経済再開や人々の「コロナ慣れ」も要因かもしれないが、10 月から全国的に再び拡大傾向に転じている。

したがって、欧米に比べ感染規模の桁が違うとは言え、依然として「With コロナ時代」の感染予防・抑止の戦略は不要どころか、さらなる強化が求められている。

そこで、この新型コロナウイルス感染症の論点シリーズでは、第 1 回として「検査戦略の科学的根拠とリスク・ベネフィット」¹⁾ を取り上げた。ここでは、多段階検査による「見逃しゼロ作戦」によって、単一の PCR 検査の精度の限界を乗り越え、さらに検査の正確度を向上させるべきことを論証した。しかし、8 月 24 日、東京都世田谷区は「検査を拡充する」として、4 検体の「プール方式」による PCR 検査の実施を発表した。その方式では、検査の正確度が下がることが予想され、検査能力を向上させるべき流れに逆行する懸念がある。まだ、論理的な検証が欠けているように見える。

そこで本稿では、その世田谷区方式を科学的根拠の観点から批判的に吟味する。そして、現実的・科学的に、感染封じ込めの決め手となる検査戦略として、「感染者数減少作戦」をあらためて提案し、その科学的根拠を示す。

2. 世田谷区の「プール方式」による PCR 検査

世田谷区では、従来の PCR 検査の拡充に加え、有症状者や濃厚接触者に限らない新たな検査の取組みとして、介

* 東京大学公共政策大学院 東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113-0033)
キヤノングローバル戦略研究所 東京都千代田区丸の内 1-5-1 新丸ビル (〒100-6511)
Graduate School of Public Policy, The University Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan
The Canon Institute for Global Studies, 11F, ShinMarunouchi Bld., 1-5-1, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-6511, Japan

護事業所や保育園等で働く職員、特養等の施設入所予定者を対象とする社会的検査の実施に取り組むとした^{2,3)}。それによると、「社会的インフラをコロナ禍の中でも、継続的に維持するためのPCR検査を、行政検査としての“社会的検査”として位置づける」とされる。1日あたり1,000人程度を対象に、前鼻腔拭いによって検体を自己採取し、4人の検体をまとめてプールする方式での検査を実施する。対象としては、世田谷区の23,000人が想定されている。

すなわち、

① 介護事業所の職員(約12,000人)

② 保育園(約10,000人)、幼稚園(約1,000人)の職員

③ 特養等の施設入所予定者(区内在住、在勤を対象)

とされる。概算経費としては、1) 医師・看護師派遣、検査費用等2億4,900万円、2) 初期費用、予約システム等2,700万円、3) 検査後における健康観察等の調整等1億3,800万円(発症率1%で試算)の総計4億1,400万円(3次補正予算案)が計上されている。

8月24日の保坂展人区長記者会見によれば、7月のアメリカ食品医薬品局による緊急使用許可という基準で示された「4検体をまとめるのでよい」との見解に準じてプール方式を導入し、東大先端科学技術研究センターによる実証実験で効果を確かめ次第、10月にも、4検体をまとめる方式の一斉検査を開始していきたいということであった⁴⁾。したがって、その方式では4人分を混ぜてまとめて検査し、陰性の場合全員を陰性と判断し、陽性の場合、4人の検体を個別に再検査して、陽性者を特定することになるとされた。8月25日付の読売新聞⁵⁾は、保坂展人区長は、「(一斉検査を)まずは一巡して、対象範囲や頻度は検査を進めながら検討したい。無症状の感染者を見つけて感染拡大を防ぐ」と意義を強調したと報じた。区内の関係者からは、安心につながるので定期的な受検を希望するとの声があるとされる一方、陰性結果は将来、感染しないことを約束するものではないとの医師の意見も報じられた。

10月16日付の東京新聞⁶⁾は、世田谷区が新型コロナ対策として、無症状の介護施設職員らに集団で行う社会的検査を区内17施設で計271人に実施し、2人の感染が判明、陽性率は0.74%だったと発表したことを報じた。この“社会的検査”は、特別養護老人ホームなどの職員や入所予定者を対象に10月1日から開始されたが、厚労省が行政検査へのプール方式の採用を認めていないため4検体のプールではなく、一人一検体の従来のPCR検査法での行政検査として実施された。さらに、10月21日付の毎日新聞⁷⁾は、厚労省がプール方式のPCR検査は「科学的知見確立されていない」との理由により、検査費用への国費の給付をまだ認めていないために、「米中韓で実績・世田谷区のPCR検査法導入に国の壁。プール方式、実現遠く」と報じた。

このような一連の報道を見ると、プール方式でのPCRによる社会的検査に積極的な世田谷区と、科学的根拠にこだわる厚労省との間には温度差があるようである。そもそも、4人まとめてでは、自分の検体が他人のものと混合されるという通常の医学検査では有り得ない取扱いに違和感を覚える人も多いかもしれない。医学の専門家からも、プール方式で検体を薄めると検査の精度が低下するのではないかとか、あるいは、実際に1日1,000人の検査実施なら、全対象者23,000人に対して23日で1回検査を行うといった長いサイクルとなるため、もっと短い5日から7日以内のサイクルでの再検ができなければ検査結果の有効性が失われるのではないかといった懸念の声もある。確かに、検査陰性の結果が出て翌日には感染するかもしれないコロナのような急性感染症の場合、次の検査が23日後では、世田谷区の言うような「早期発見で感染防止、陰性なら安心感を与える」といった説明は、科学的な根拠が薄いと云わざるを得ない。

しかし、それら検査の管理・運用上の賛否以前に、プール方式でのPCR検査にはそれ自体の精度に本質的な問題があることを知る必要がある。次節では、それを理論的に分析してみよう。

3. プール方式の検査能力

検査結果を読み解くためには、検査の陽性適中率(陽性の場合、本当に感染している確率)や陰性適中率(陰性の場合、本当に感染していない確率)がどれくらいになるのかを知る必要がある。

まず、 m 人の検体(そのうち感染者は x 人とする)をプールして検査を行う場合の陽性適中率を求めてみよう。PCR検査の感度(感染者が陽性結果となる確率)を S_n 、特異度(非感染者が陰性結果となる確率)を S_p とすれば、感染者は x 人、非感染者は $m-x$ 人なので、

• 感染者中、正しく陽性結果がでる人(真陽性)は、

$$x \times S_n \text{ 人}$$

• 非感染者中、誤って陽性結果がでる人(偽陽性)は、

$$(m-x) \times (1-S_p) \text{ 人}$$

となる。よって、陽性適中率は次式：

$$\begin{aligned} & \text{真陽性者数} \div (\text{真陽性者数} + \text{偽陽性者数}) \\ & = xS_n / (xS_n + (m-x)(1-S_p)) \end{aligned}$$

で算出できる。同様に、陰性適中率は、

$$\begin{aligned} & \text{真陰性者数} \div (\text{偽陰性者数} + \text{真陰性者数}) \\ & = (m-x)S_p / (x(1-S_n) + (m-x)S_p) \end{aligned}$$

となる。さらに、 m 人の検体のうち感染者が x 人である確率は、被験者が感染している確率(有病率)を θ とすると、二項分布 $B(m, \theta)$ で求めることができる。そのため、

m 人の検体のうち、感染例が 0 人から m 人まで起こりうるすべての場合を考えての陽性適中率の期待値は、

$$\sum B(m, \theta) \{xS_n / (xS_n + (m - x)(1 - S_p))\}$$

ただし、 Σ は $x = 0$ から m までの和で算出できる。同様に、陰性適中率の期待値は、

$$\sum B(m, \theta) \{(m - x)S_p / (x(1 - S_n) + (m - x)S_p)\}$$

ただし、 Σ は $x = 0$ から m までの和となる。

世田谷区の場合について具体的な計算を行ってみよう。4 人のプール方式であるから $m = 4$ 、また、世田谷区によると有病率は 1% を想定ということなので、 $\theta = 0.01$ とする。PCR 検査の感度、特異度は、それぞれ $S_n = 0.7$ 、 $S_p = 0.99$ を仮定する。Table 1 はその計算結果を示す。この表から、プール方式での陽性適中率は 3.8%、陰性的中率は 99.6% となることが分かる。プール方式ではなく、従来

の個別の PCR 検査であれば、有病率 1% の場合、陽性適中率は 41.4%、陰性的中率は 99.7% である。したがって、4 人プール方式を導入した場合、陰性適中率はほぼ変わらないが、陽性的中率の低下が著しいことが判明する。陽性結果の実に 96.2% が偽陽性となるのでは、實際上、この検査方式を用いた陽性判定は極めて不適切である。

また、今求めた陽性適中率と陰性的中率が、有病率によってどのように変化するかを示したのが Fig. 1 である。グラフは比較のために、個別の PCR 検査の場合と、プール方式の場合の両者を示してある。陽性的中率は、有病率が上がると改善していくので右上がりの曲線になるが、有病率が低い場合は、既に述べたようにプール方式の陽性的中率は、個別の検査のそれに比べて著しく悪い傾向がグラフから見てとれる。一方、陰性的中率は、有病率が高くなると低下するが、個別とプール方式に大きな乖離は見られない。

さらに、以上のようなプール方式での陽性適中率と陰性的中率が分かれば、与えられた有病率と合わせて、プール方式での感度と特異度を逆に推定することができる。ここではその詳しい理論式は割愛するが、結果だけ示せば、世田谷区の想定する有病率 1% の場合、プール方式での検査の感度は 69.8%、特異度は 82.0% と推定される。すなわち、プール方式での検査の感度、特異度は、仮定した個別の PCR 検査の感度 70%、特異度 99% よりも低下する。特に特異度の低下が問題で、それが著しく悪い陽性適中率の原

Table 1 4 人プール方式による PCR 検査の診断能力

感染人数 x	B(4, θ)	陽性的中率	陰性的中率
0	0.960596	0	1
1	0.038812	0.958904	0.908257
2	0.000588	0.985915	0.767442
3	3.96E-06	0.995261	0.52381
4	1E-08	1	0
期待平均		0.037801	0.996301

有病率 θ は 1% を想定。PCR 検査の感度 70%、特異度 99% を仮定
 $B(4, \theta)$: 確率 θ での 4 回の独立試行を示す二項分布

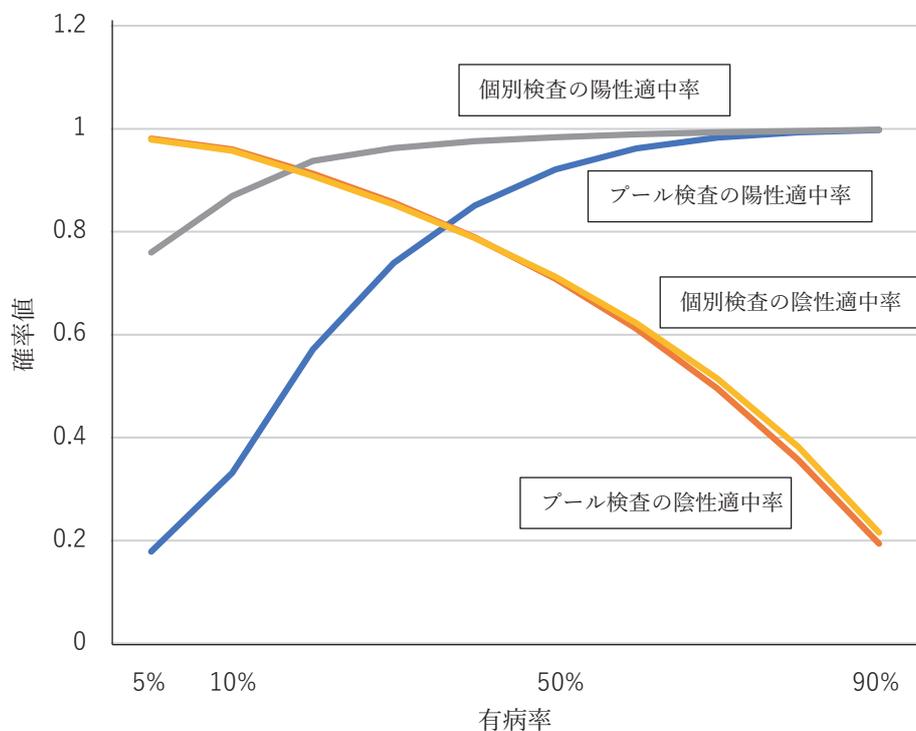


Fig. 1 PCR 検査能力の個別とプール方式の比較と有病率による変化

右上がりの曲線は陽性適中率、右下がりの曲線は陰性適中率を表す

因となっている。

プール方式での検査の感度、特異度が分かれば、偽陽性や偽陰性者数を概算することができる。世田谷区での有病率1%が23,000人全員に検査する間も変わらないとすれば、推定の感染者は230人である。プール方式の推定感度、特異度は各々69.8%、82.0%なので、結局、プール検体の判定時点では、見逃しは69例、濡れ衣は4,099例に及ぶと推定される。プールの検査で陽性を認めた場合、当該4人にはあらためて個別のPCR検査を行うとのことであるから、プール検体の段階での濡れ衣4,099例というのは、最終的な濡れ衣者数として4,099人の1%のおよそ40人にまで減らすことができよう。しかし、濡れ衣を着せられそうになる人々の再検査や誤解等での物理的、心理的負担はかなりになるのではないかと推察される。このプール方式では、プール検体で陰性になれば再検査はしないので、結局、69例は見逃してしまうことになる。

以上のような論考を積み上げると、多くの人が願う「早期発見で感染防止、陰性なら安心感を与える」といった目標は、世田谷区の社会的検査では必ずしも達成できないことが理解されるに違いない。それでは、結局、どうすれば科学的でかつ現実的な感染抑止の戦略となるのか。第1回では「見逃しゼロ作戦」を解説したが、さらに現実的な「感染者数減少作戦」を次節で提案する。

4. 最善の戦略：感染者数減少作戦

前回の新型コロナウイルス感染症の論点(I)では、感染制御と経済活動のバランスをはかることのできる唯一の鍵である検査の科学的根拠を解説し、現行の単一のPCR検査によるクラスター追跡では感染封じ込めは困難であること、そして現時点で感染封じ込めができる可能性のある唯一の戦略は、多段階の検査システムによる「メガクラスター追跡作戦」であることを解説した⁸⁾。特に、検査の偽陰性者をほぼゼロにするまで検査を繰り返す「見逃しゼロ作戦」を推奨した。

しかし、この作戦は、どうしても繰り返し検査の回数が多くなるため、現実の実行可能性に問題なしとは言えなかった。確かに、感染封じ込めの観点からは、見逃しをゼロにするのが理想的である。ただ、見逃しをゼロにしなくても、感染抑止のためには一定数の検査を行えば十分であるとの理論的裏付けがあるのなら、繰り返し検査の回数をもっと減らしてもよいことになる。

そこで、多段階の検査システムによる「メガクラスター追跡作戦」の原則を保持しながら、感染抑止のためのさらに現実的・科学的な最善策とは何かを考えてみよう。その端緒は、すでに第1回の「第5節 検査で感染の封じ込め

ができるか」で述べている⁸⁾。ここで改めて、その内容について復習すると以下ようになる：

検査の対象集団での感染者数を D^+ 人とする。このとき、検査の実施によって見逃される偽陰性は $D^+ \cdot (1 - S_n)$ 人となる。したがって、この見逃された感染者が、実効再生産数 R_t に従って他者にさらに2次感染させた場合、時点 $t+1$ 時間後の新規感染者数は $D^+ \cdot (1 - S_n) \cdot R_t$ となる。そのため、検査の見逃しによって生じた感染者の時点 $t+1$ までの合計は、

$$D^+ (1 - S_n) + D^+ (1 - S_n) R_t \\ = D^+ (1 - S_n) (1 + R_t)$$

となる。このとき、感染が収束していくには、明らかに、偽陰性も含めた検査後の総感染者数が、検査前の感染者数より少なくなければならない。そのため、感染の封じ込めを可能とする検査は、次の不等式

$$D^+ (1 - S_n) (1 + R_t) < D^+$$

が満たされなければならない。よって、

$$(1 - S_n) (1 + R_t) < 1$$

が得られる。そこで、これを感度 S_n で解くと、

$$S_n > R_t / (1 + R_t)$$

となり、感染を収束させる検査の感度は、実効再生産数 R_t で表される上記の右辺の値より大きくなければならないことが分かる。

前回の理論展開はここまでであったが、さらに感染の次数を増やして考える。すると、2次感染者が、実効再生産数 R_t に従ってさらに3次感染させた場合、時点 $t+1$ 時間後の新規感染者数は $D^+ (1 - S_n) R_t^2$ となる。同様に4次感染させれば $D^+ (1 - S_n) R_t^3$ である。したがって、それを k 次感染まで追いかけると、検査の見逃しによって生じた感染者の時点 $t+1$ までの合計は、

$$D^+ (1 - S_n) + D^+ (1 - S_n) R_t + D^+ (1 - S_n) R_t^2 + \\ D^+ (1 - S_n) R_t^3 + \dots + D^+ (1 - S_n) R_t^{k-1} \\ = \Sigma (D^+ (1 - S_n) R_t^{i-1}) \quad \Sigma \text{は } i = 1, 2, 3, \dots, k$$

に対して和をとる

$$= D^+ (1 - S_n) (1 - R_t^k) / (1 - R_t)$$

となる。このとき、感染が収束していくには、明らかに、偽陰性も含めた検査後の総感染者数が、検査前の感染者数より少なくなければならない。そのため、感染の封じ込めを可能とする検査は、次の不等式

$$D^+ (1 - S_n) (1 - R_t^k) / (1 - R_t) < D^+$$

が満たされなければならない。そこで、これを感度 S_n で解くと、

$$S_n > (R_t - R_t^k) / (1 - R_t^k)$$

となる。この不等式は、感染が時間 $t+1$ までに k 次のレベルにまで及ぶとして、その感染を収束させる検査の感度は、実効再生産数 R_t で表される上記の右辺の値より大き

Table 2 感染者数減少に必要な検査感度の具体例

R_t \ k	2	3	4	5	6
1.5	0.6	0.789	0.877	0.924	0.952
2	0.667	0.857	0.933	0.968	0.984
2.5	0.714	0.897	0.961	0.984	0.994
3	0.75	0.923	0.975	0.992	0.997
3.5	0.778	0.94	0.983	0.995	0.999
4	0.8	0.952	0.988	0.997	0.999

R_t ：実効再生産数， k ：感染の到達レベル(2次から6次感染まで)

薄い網掛け：感度が0.7未満の範囲

網掛けなし：感度が0.7以上0.94未満の範囲

濃い網掛け：感度が0.94以上

表中の数値は， R_t と k の組み合わせのときに，感染抑止に必要な最小限の感度を示す．例えば， $R_t=3.5$ ， $k=3$ の場合，必要な感度は94%であることを意味する．

くなければならぬことを意味する．

Table 2は，この不等式の右辺の値を計算した具体例を示す．実効再生産数 R_t は1.5から4まで，また，感染レベルの k については2次から6次までを設定している．その結果，感度70%のPCR検査で感染抑止が可能なのは，実効再生産数 R_t が2以下の2次感染レベルにとどまる感染状況のみ(薄い網掛け部分)に過ぎないことが分かる．クラスターが発生した場合，2次感染に止まると考えるのは，おそらく楽天的過ぎるし，また，3密の要素が重なったようなクラスターでは，局所的に実効再生産数 R_t が2までに収まらないかもしれない．したがって，単一のPCR検査で感染抑止を期待するのは難しいと考えるべきであろう．PCR検査で感染抑止を期待するには，やはり，繰り返しによる多段階の検査システムで感度を向上させることが鍵になるのである．これまで，感染早期であれば陽性検出の正確さが下がることが予想され，検査陰性でも時間をかけての再検が必要であることが指摘されてはいたが，どの時点においても複数回の繰り返し検査が必要なことを認識すべきである．

例えば，繰り返し検査で3回陰性が連続した場合にのみ「陰性」と判定するとしよう．その場合，単一の抗原検査の感度が60%に過ぎないと悲観的に想定したとしても，繰り返しによる偽陰性率は $(1 - 0.6) \times (1 - 0.6) \times (1 - 0.6) = 0.064$ となる．すなわち，繰り返し検査の試行の独立性を仮定すれば，感度は0.936(= $1 - 0.064$)まで高まることになる．この感度の検査システムであれば，Table 2に示される網掛けなしの領域をカバーできることになる．おそらく，短時間で感染伝播の状況が濃い網掛けの領域に及ぶことは少ないと推察されるので，網掛けなしの領域のカバーは現実的であろう．例えば，クラスター追跡の範囲として，実効再生産数2.5，3次感染レベルまでを考えるのが現実的と思われる．その場合，Table 2から必要な感度は89.7%と分かる．すなわち，感度60%レベルの簡易抗

原検査でも，3回の繰り返し検査で感度93.6%を実現できれば感染抑止に使えることになる．この3回という繰り返し回数であれば，第1回で提案した見逃しゼロ作戦において，潜在的感染者数2万人を見つけるには，抗原検査7回の繰り返しが必要と試算されたに比べて，十分に現実的であると言えよう．

5. おわりに

本稿では，世界の新型コロナ感染の11月6日の時点での再拡大の傾向をうけて，現実的・科学的に，感染封じ込めの決め手となる検査戦略について再考した．

まず，東京都世田谷区が米中韓に学んで「検査を拡充する」として提唱した4検体の「プール方式」によるPCR検査の識別能力を批判的に吟味した．理論的分析の結果，その方式では検査の正確度が下がることを論証した．特に，世田谷区が想定する有病率が1%程度の低い状況では，プール方式によって陽性適中率が著しく低下し，実用に耐えないことを定量的に示した．本来，検査の拡充は検査能力の向上を意図すべきであるのに，世田谷区の実行はその流れに逆行する懸念がある．これまでの検査科学はパンデミック対応の理論が不十分であるため，他国に学ぶとしても，他国も誤っている可能性に注意が必要である．

この方式に対しては，必要検査数を減らして検査に必要な予算を削減するという主張もあるようだが，本来，医療に必要な費用の削減が正当化されるのは，代替案が医学的なベネフィットを増加させるか，少なくとも同等であることが前提となる．検査システムの正確度が下がるのに，費用削減を利点としてもちだすのは，医療の費用対効果を考える正当なアプローチとは言えない．

そこで本稿では，さらに，検査能力の向上をはかる方向での検査拡充プランとして，現実的・科学的に，感染抑止の決め手となる検査戦略「感染者数減少作戦」を提案し，

その科学的根拠を示した。そこでは、実効再生産数(4まで)と感染の到達レベル(2次から6次感染まで)の2つの要素を考慮して、感染抑止が可能となる検査感度の必要最小値を試算した。

感染拡大を抑止する検査戦略の決め手を欠いたままでGoToキャンペーンのような経済活動を展開するのではなく、本稿が明らかにしたような検査の科学を踏まえた上で、With コロナ時代を生き抜く必要がある。新型コロナでの10兆円の予備費を使えば「感染者数減少作戦」への予算と人員配置は可能になるはずである。政府はデジタル庁の新設だけでなく、パンデミック庁のようなこれまでになく高度に専門的な組織の整備も検討すべきである。

参考文献

- 1) 鎌江伊三夫. 新型コロナウイルス感染症の論点(Ⅰ)―検査戦略の科学的根拠とリスク・ベネフィット. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2020, 51(10), p.500-513.
- 2) 世田谷区. 新型コロナウイルス感染症に対するPCR検査の取組みについて. https://www.city.setagaya.lg.jp/mokuji/fukushi/003/005/006/011/d00187389_d/fil/HP20200824_1.pdf.
- 3) 世田谷区. 世田谷区におけるPCR検査体制と社会的検査の概要(まとめ). https://www.city.setagaya.lg.jp/mokuji/fukushi/003/005/006/011/d00187389_d/fil/HP20200824_2.pdf.
- 4) 世田谷区. 区長記者会見(令和2年8月24日). <https://www.city.setagaya.lg.jp/mokuji/kusei/001/002/003/d00187321.html>.
- 5) 読売新聞(オンライン), 8月25日, 世田谷PCRは「プール方式」…4人分の検体混ぜて検査, 陰性なら全員「陰性」. <https://www.yomiuri.co.jp/medical/20200825-OYT1T50006/>.
- 6) 東京新聞(TOKYO Web)10月16日<新型コロナ>世田谷区 無症状者, 陽性率0.74% 介護施設の職員ら検査. <https://www.tokyo-np.co.jp/article/62171>.
- 7) 毎日新聞10月21日米中韓で実績・世田谷区のPCR検査法導入に国の壁 プール方式, 実現遠く. <https://mainichi.jp/articles/20201021/k00/00m/040/220000c>.