

新型コロナウイルス 年代別血清疫学調査 2020.2-2022.3

河岡 義裕、古瀬 祐気

問い合わせ先：furusey.kyoto@gmail.com

対象

- 関東の8病院（永寿総合病院、国立病院機構埼玉病院、慶応義塾大学病院、けいゆう病院、横浜市立大学附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、座間小児科診療所、足利赤十字病院）を受診した人（その受診の際にCOVID-19と診断された人を除く）

ほか、市立札幌病院においても研究を行っている。※ 詳細は後述

- 本研究は各病院や研究施設で倫理委員会の承認を得ており、研究参加者からはインフォームドコンセントが取得されている
- 研究期間は、2020年2月～2022年3月
- 解析の対象となった人の年齢は0～105歳（詳細は次ページ）
- 44,681人 → （データクリーニング後） **44,672人**

解析検体数

| | | Age | | | | | | | | | Total |
|---------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | ≥80 | |
| Month | 2020-02 | 6 | 6 | 32 | 41 | 67 | 97 | 120 | 182 | 135 | 686 |
| | 2020-03 | 65 | 32 | 38 | 49 | 92 | 136 | 141 | 199 | 158 | 910 |
| | 2020-04 | 79 | 48 | 20 | 33 | 30 | 34 | 50 | 45 | 27 | 366 |
| | 2020-05 | 121 | 71 | 95 | 170 | 193 | 337 | 491 | 635 | 371 | 2484 |
| | 2020-06 | 137 | 87 | 63 | 118 | 244 | 350 | 397 | 592 | 362 | 2350 |
| | 2020-07 | 156 | 73 | 54 | 114 | 204 | 303 | 414 | 531 | 320 | 2169 |
| | 2020-08 | 167 | 155 | 144 | 113 | 240 | 278 | 364 | 492 | 347 | 2300 |
| | 2020-09 | 153 | 79 | 97 | 197 | 175 | 234 | 294 | 478 | 312 | 2019 |
| | 2020-10 | 140 | 82 | 136 | 221 | 196 | 243 | 324 | 461 | 332 | 2135 |
| | 2020-11 | 146 | 74 | 111 | 220 | 201 | 261 | 320 | 492 | 301 | 2126 |
| | 2020-12 | 176 | 85 | 118 | 199 | 129 | 207 | 280 | 378 | 242 | 1814 |
| | 2021-01 | 148 | 81 | 134 | 244 | 213 | 298 | 358 | 554 | 355 | 2385 |
| | 2021-02 | 181 | 103 | 99 | 164 | 186 | 268 | 327 | 457 | 348 | 2133 |
| | 2021-03 | 188 | 117 | 80 | 155 | 186 | 216 | 265 | 480 | 302 | 1989 |
| | 2021-04 | 106 | 52 | 77 | 133 | 135 | 170 | 235 | 328 | 221 | 1457 |
| | 2021-05 | 108 | 52 | 84 | 145 | 162 | 241 | 289 | 458 | 313 | 1852 |
| | 2021-06 | 179 | 64 | 75 | 136 | 131 | 181 | 235 | 396 | 222 | 1619 |
| | 2021-07 | 243 | 80 | 75 | 131 | 123 | 181 | 223 | 313 | 235 | 1604 |
| | 2021-08 | 217 | 106 | 70 | 134 | 169 | 253 | 268 | 347 | 240 | 1804 |
| | 2021-09 | 96 | 45 | 76 | 129 | 137 | 183 | 213 | 328 | 219 | 1426 |
| | 2021-10 | 231 | 80 | 80 | 140 | 149 | 186 | 235 | 315 | 206 | 1622 |
| | 2021-11 | 206 | 67 | 76 | 129 | 123 | 188 | 226 | 317 | 225 | 1557 |
| | 2021-12 | 177 | 66 | 74 | 128 | 116 | 163 | 247 | 342 | 223 | 1536 |
| | 2022-01 | 160 | 59 | 76 | 137 | 147 | 187 | 206 | 322 | 216 | 1510 |
| 2022-02 | 128 | 49 | 87 | 110 | 118 | 175 | 233 | 322 | 245 | 1467 | |
| 2022-03 | 53 | 32 | 89 | 135 | 120 | 164 | 206 | 342 | 211 | 1352 | |
| | Total | 3767 | 1845 | 2160 | 3625 | 3986 | 5534 | 6961 | 10106 | 6688 | 44672 |

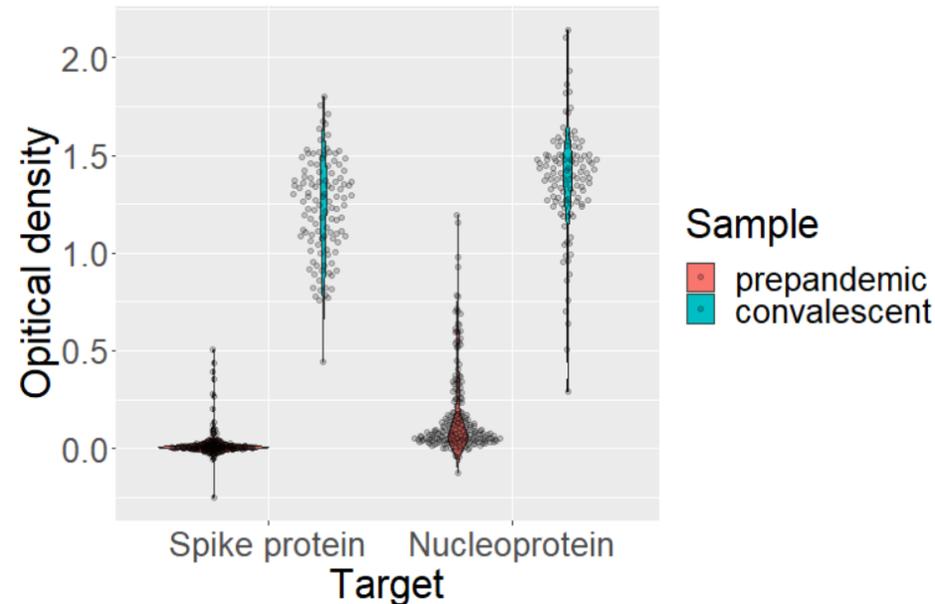
血清調査

- 血清サンプル中の抗Sタンパク抗体をELISA法で測定

※ 本調査では自然感染とワクチン接種を区別できない

しかしながら本調査において自然感染のみで獲得される抗Nタンパク抗体を測定したところ、パンデミック前の検体でも陽性となる（偽陽性）、新型コロナウイルス感染後であっても陰性となる（偽陰性）など、非感染者と感染者を区別するための感度・特異度が十分でなかった

予備検討実験の結果



解析

対象地域（東京・神奈川・千葉・埼玉・栃木）の

- 人口あたりの**報告された感染者数**（自治体発表に基づく）
- 人口あたりの**ワクチン接種数**（政府ワクチン接種記録システムVRSに基づく）

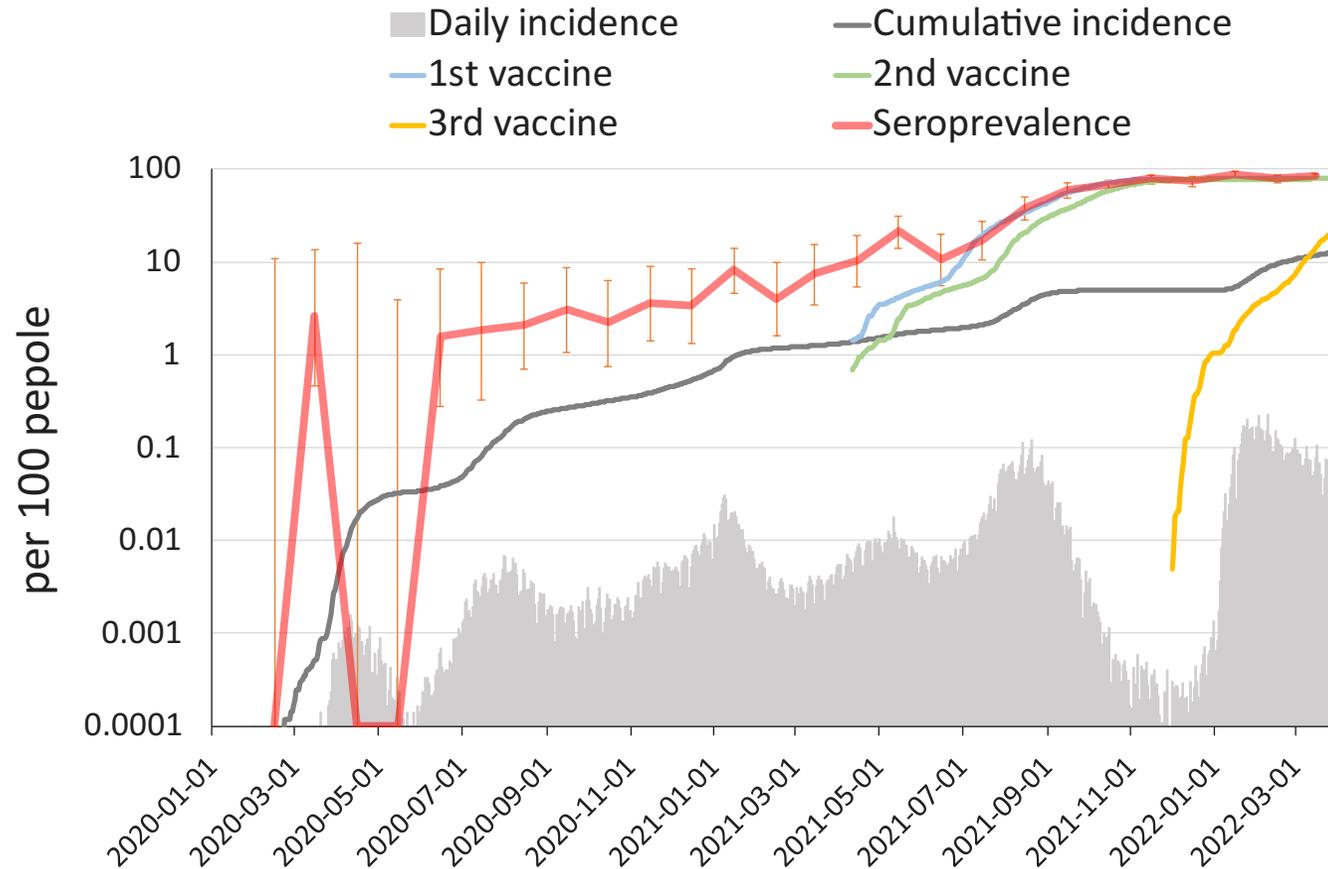
と

- 本血清疫学調査（**抗体陽性者の割合**）

を比較検討した

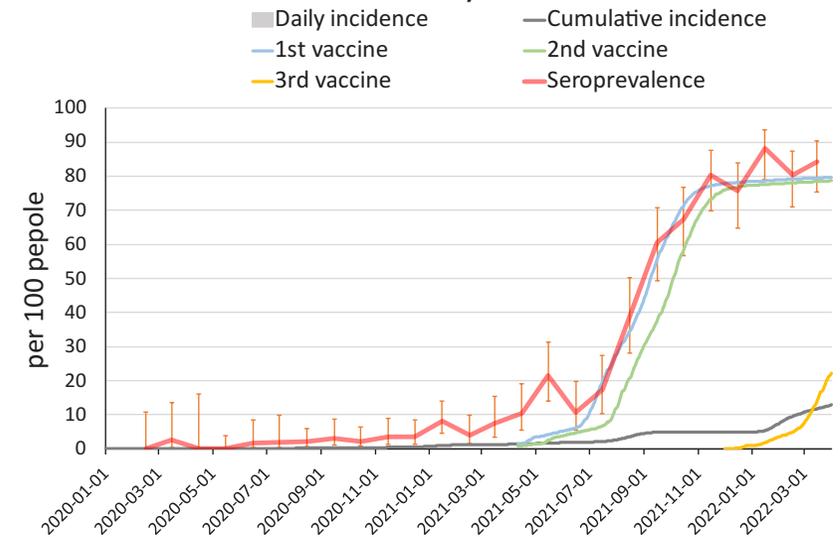
結果グラフの見方

20–29 years old



- 各年代ごとに結果を示している
- 日ごとの感染者、その累計、累積のワクチン接種数（1回目, 2回目, 3回目）、月ごとの抗体陽性割合（±95%信頼区間）をプロット
- 縦軸は、人口100人あたりの対数と線形の2種類ある（同一のデータ）

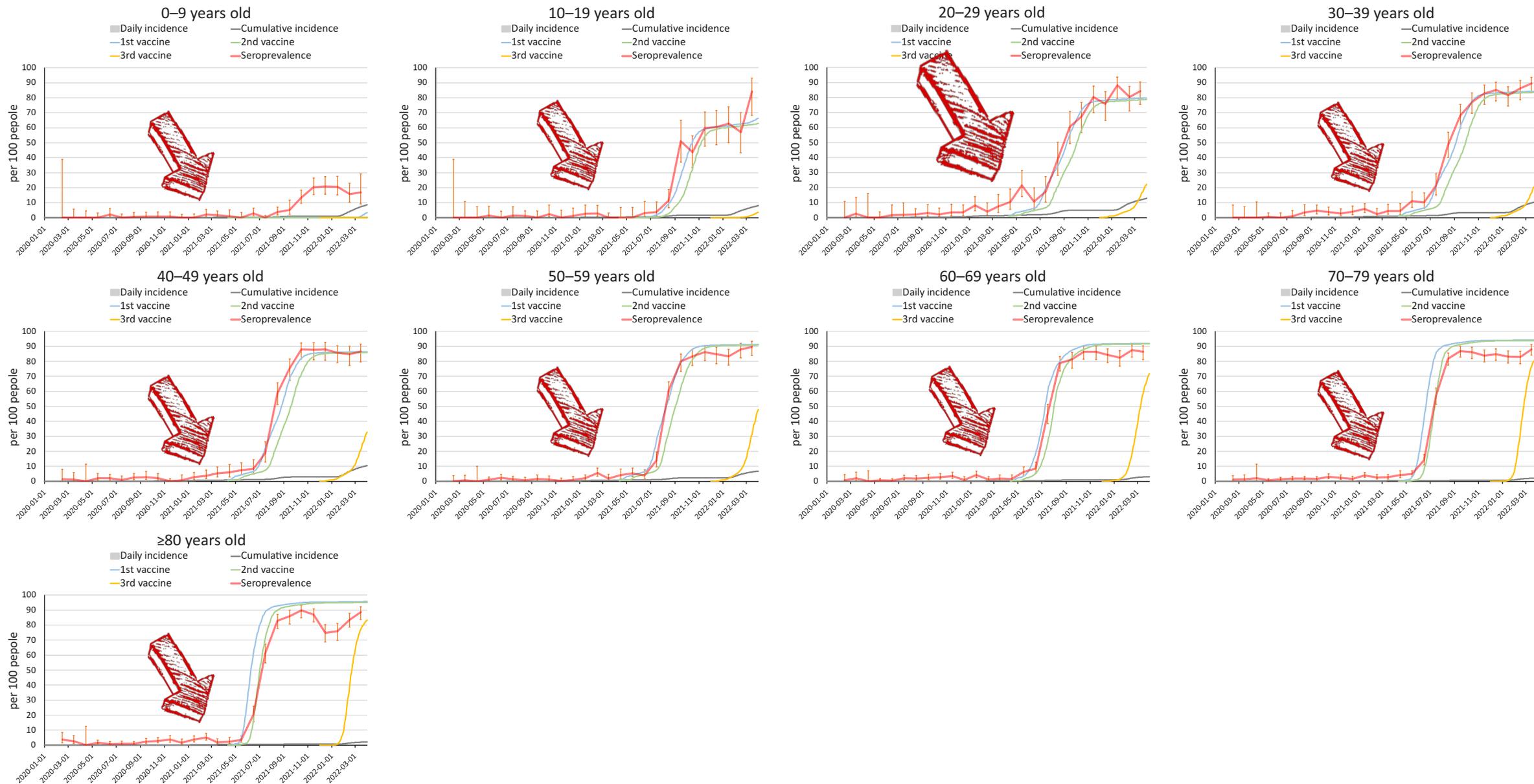
20–29 years old



結果の説明と考察

① ワクチン接種が始まるまで、国民のほとんどは免疫を保持していなかった（＝未感染）

② その中で、20歳台の感染率はほかの年代より若干高い



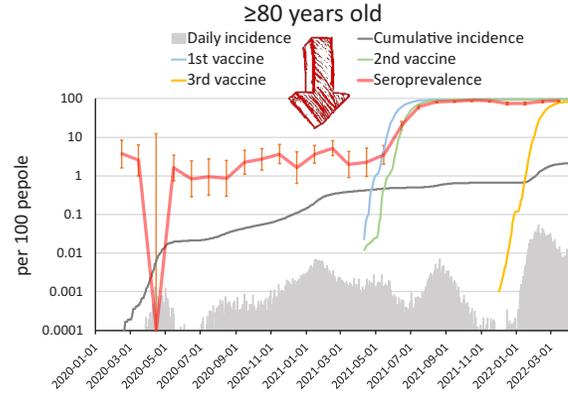
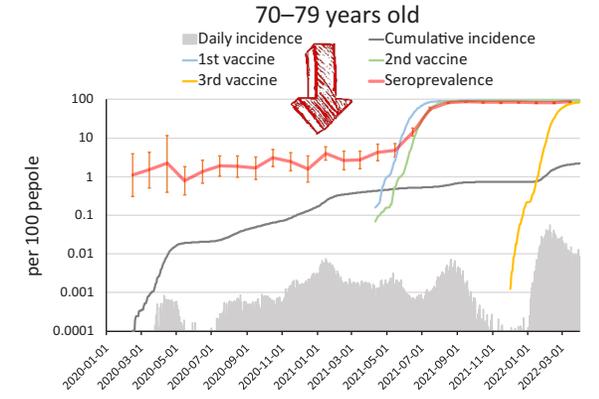
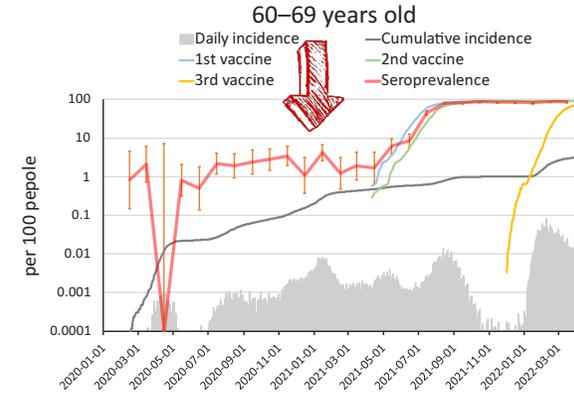
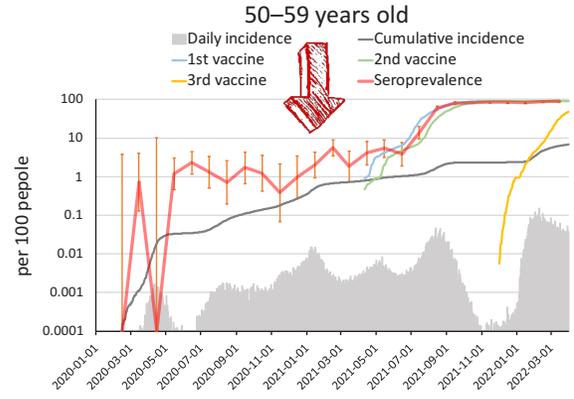
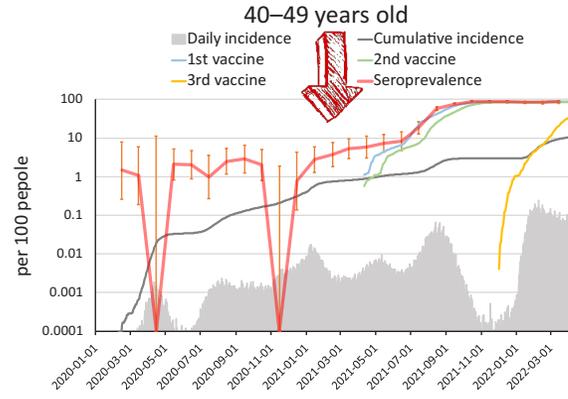
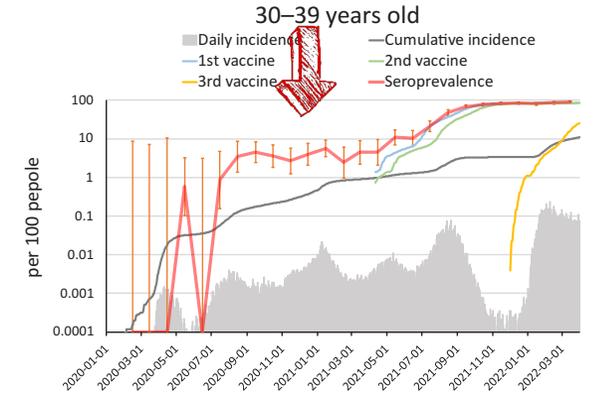
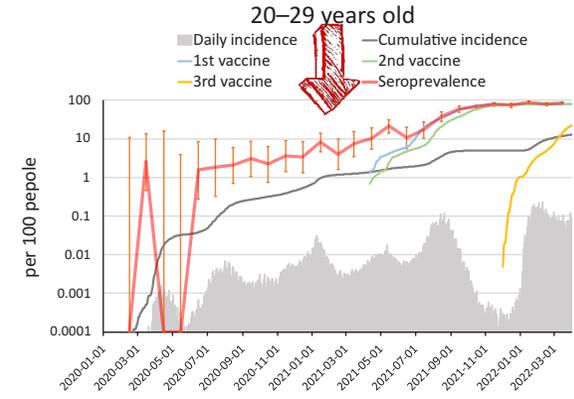
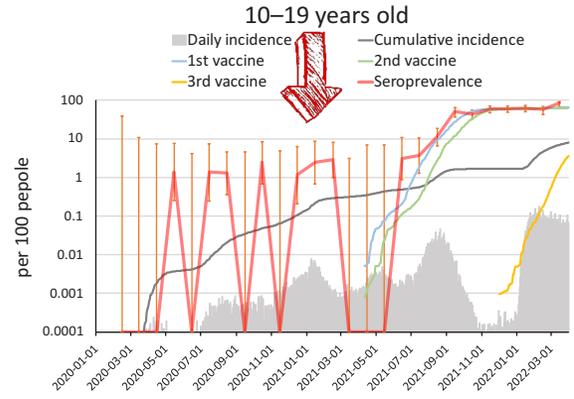
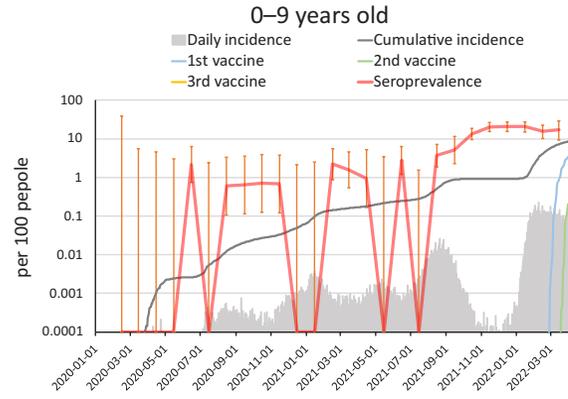
- ① ワクチン接種がはじまるまで、国民のほとんどは免疫を保持していなかった（＝未感染）
- ② その中で、20歳台の感染率はほかの年代より高い

2021年1月時点の抗体陽性率

| 年齢 | 0-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | ≥80 |
|------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| 陽性率 (%) | 0.0 | 2.5 | 8.2 | 5.7 | 2.8 | 2.0 | 4.2 | 4.0 | 3.7 |

③ ワクチン施行前、抗体陽性者の割合は報告感染者数と比べて有意に高かった

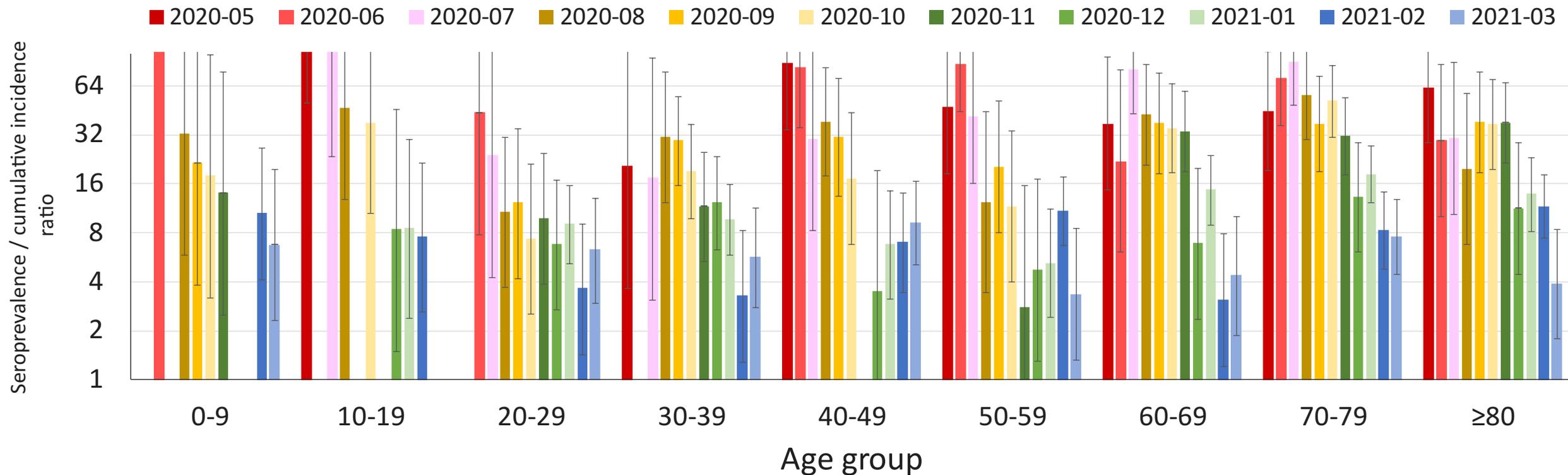
(=すべての感染者を補足できているわけではなかった。 ※アメリカやイギリス、スイスなど他国でも同様の結果が報告されている)



補遺解析

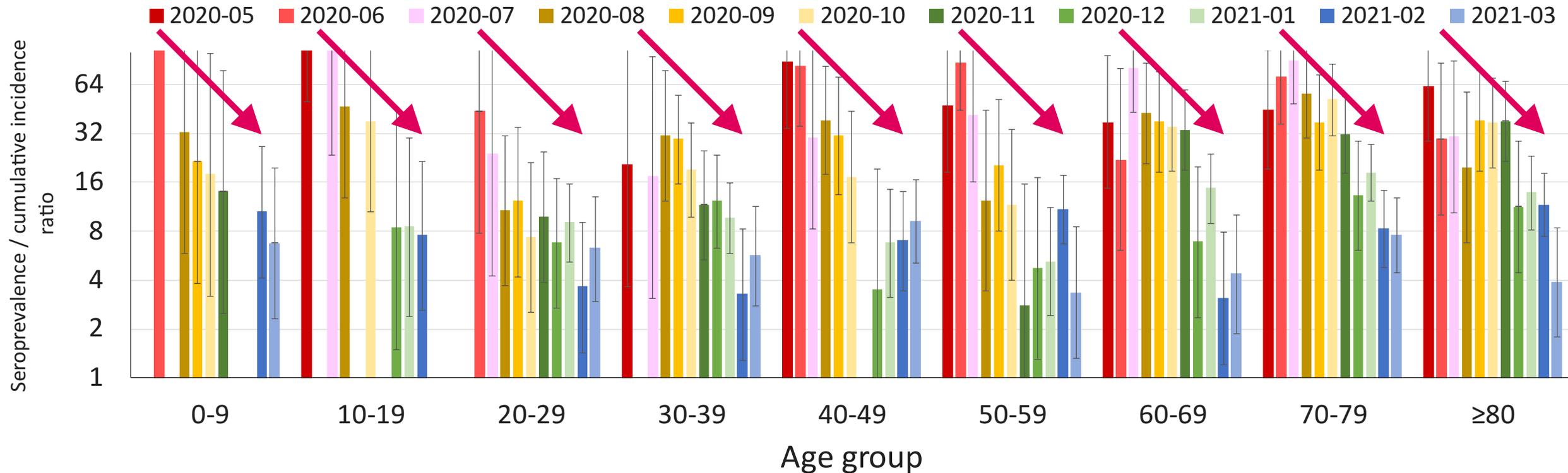
“抗体陽性率” / “人口あたりの報告された累計感染者数”の比 ※ 各月ごとではなく、2020年1月～各月までの通算で計算している

- 縦軸の値は、おおむね「〇人の実際の感染者あたり1人の感染者が検査で見つかった」（＝捕捉率の逆数）ことを示す
- 「すべての感染者で十分な抗体が産生されるとは限らない」「産生された抗体は時間の経過とともに減衰し陰性化することがある」ため、あくまで参考値である
- ワクチン接種前の時期、かつ陽性検体数がゼロでないところのみをグラフに示している（解析期間は2020年5月まで～2021年3月まで）

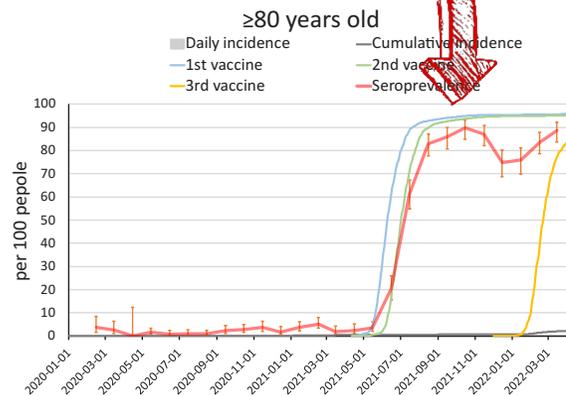
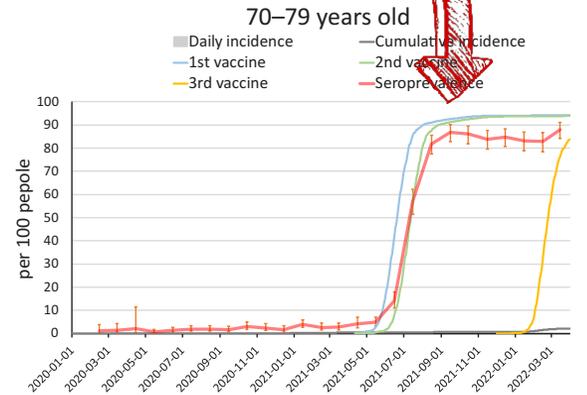
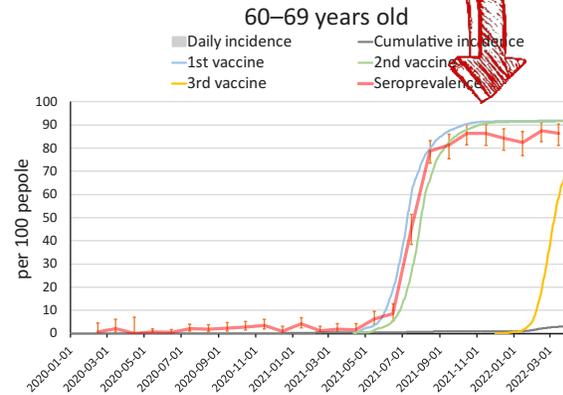
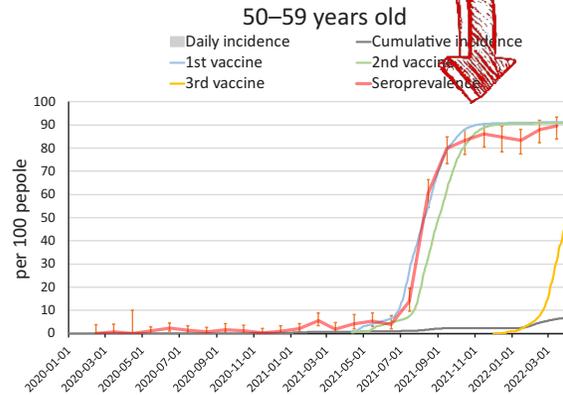
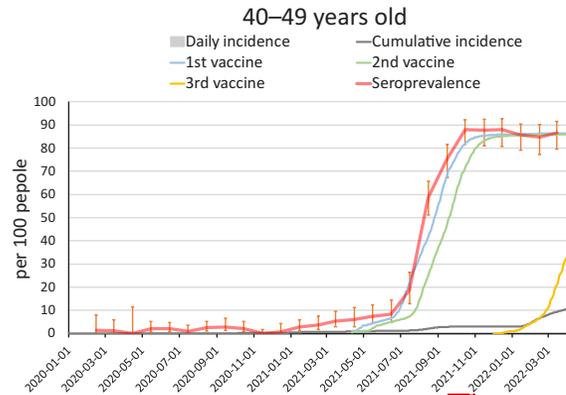
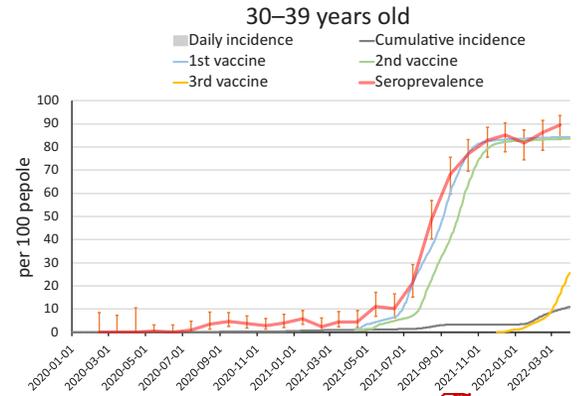
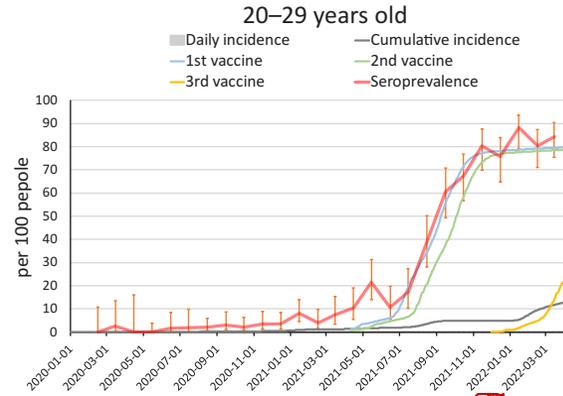
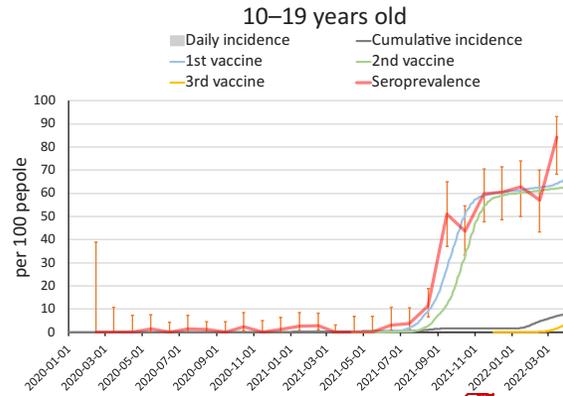
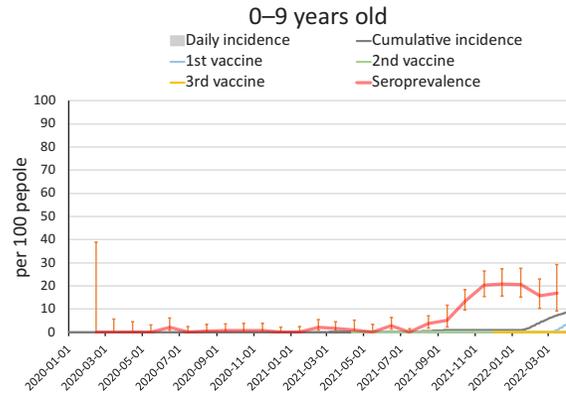


補遺データの考察

- ④ 流行が進むにつれて、より多くの感染者を捕捉できるようになってきている
(2021年3月時点で、捕捉率は10~33%程度)



- ⑤ 50歳以上では、ワクチン接種率よりも抗体陽性者の割合が小さい | おそらく、若年者よりも免疫反応が減弱しているため
(ワクチン接種をしても検出に十分な量の抗体が産生されるとは限らず、例え抗体を獲得しても時間経過とともに検出限界以下になってしまうことがある)
- ⑥ その年齢層において、ワクチン3回目接種によって集団としての免疫保持割合が回復している



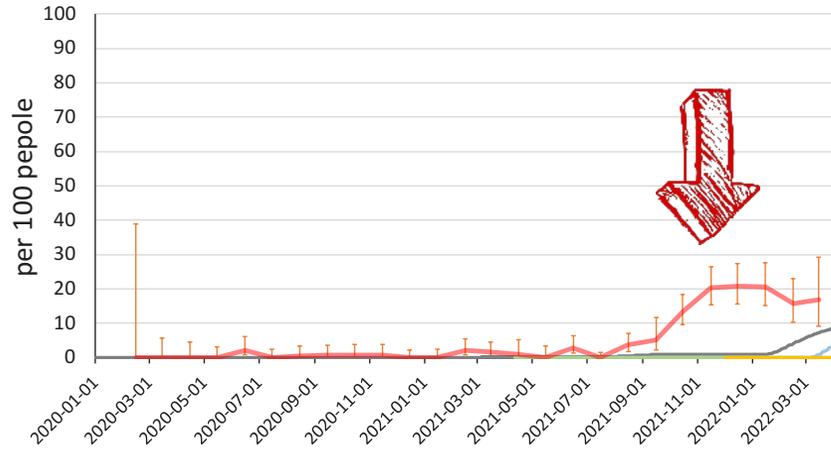
⑦ 10歳未満の抗体陽性率は、第5波（2021年夏）から急速に高まっている

※1 それ以前の血清調査は検体数が少なく検出力不足の可能性あり

※2 同時期の感染拡大と、新生児におけるワクチン接種済み母体からの移行抗体の影響とが考えられる

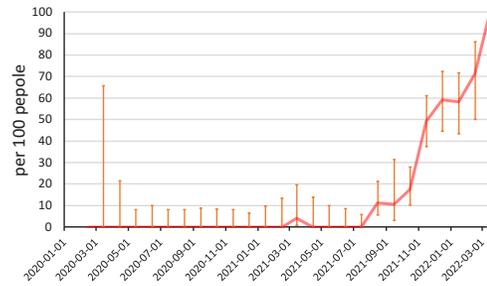
0-9 years old

■ Daily incidence
— Cumulative incidence
— 1st vaccine
— 2nd vaccine
— 3rd vaccine
— Seroprevalence



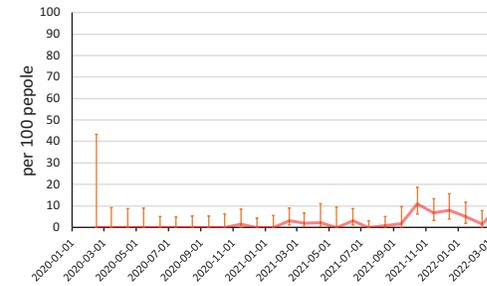
0-5 months old

— Seroprevalence



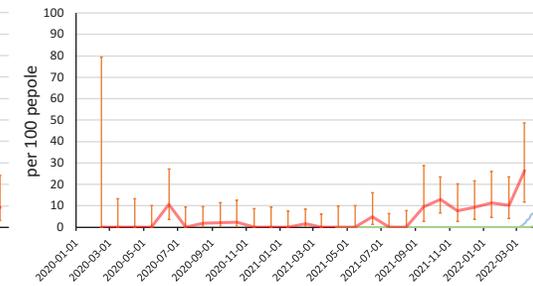
6 months-4 years old

— Seroprevalence



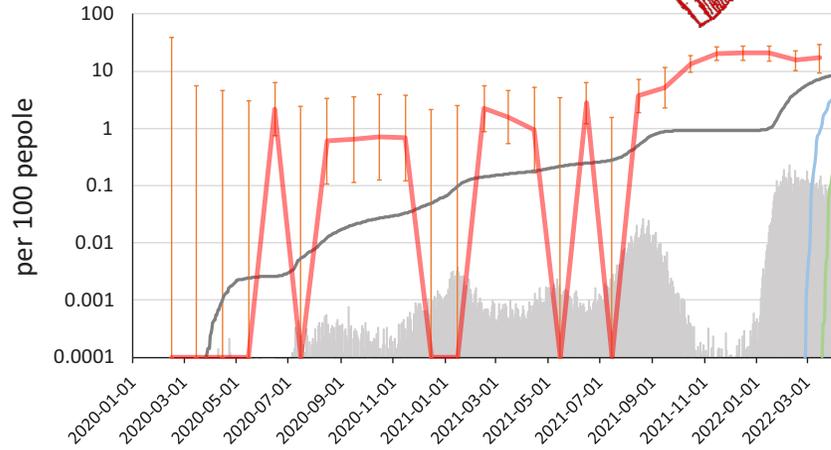
5-9 years old

— 1st vaccine
— 2nd vaccine
— 3rd vaccine
— Seroprevalence



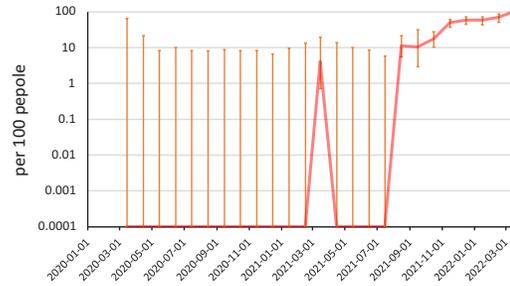
0-9 years old

■ Daily incidence
— Cumulative incidence
— 1st vaccine
— 2nd vaccine
— 3rd vaccine
— Seroprevalence



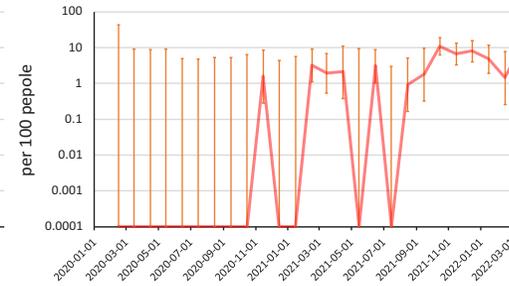
0-5 months old

— Seroprevalence



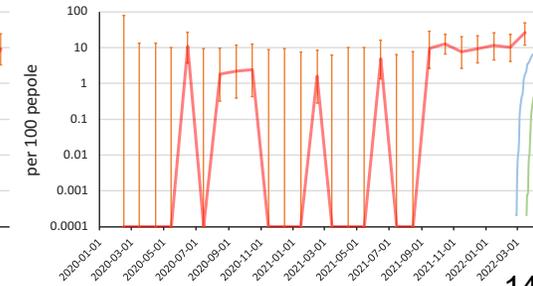
6 months-4 years old

— Seroprevalence



5-9 years old

— 1st vaccine
— 2nd vaccine
— 3rd vaccine
— Seroprevalence



- ⑧ ワクチン接種可能年齢（+6か月未満児）の抗体陽性率は高く、
ワクチン接種対象年齢未満の子どもの抗体陽性率は依然として低い

2021年12月時点の抗体陽性率

ワクチン接種未対象

ワクチン接種対象年齢

| 年齢 | 0-5ヶ月 | 6ヶ月-4歳 | 5-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | ≥80 |
|---------|-------|--------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 陽性率 (%) | 59.1 | 8.0 | 9.3 | 60.6 | 75.7 | 85.2 | 87.9 | 84.7 | 84.2 | 84.8 | 74.9 |

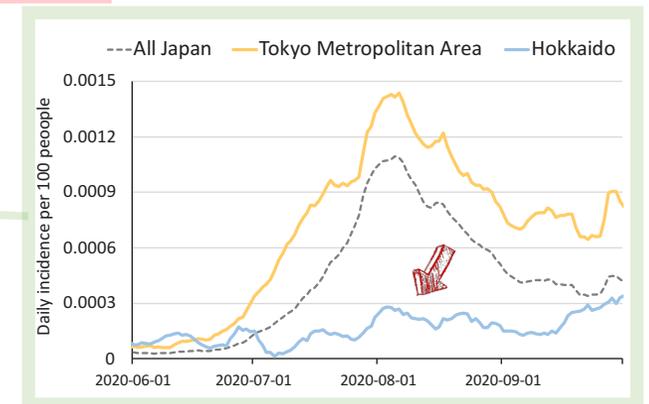
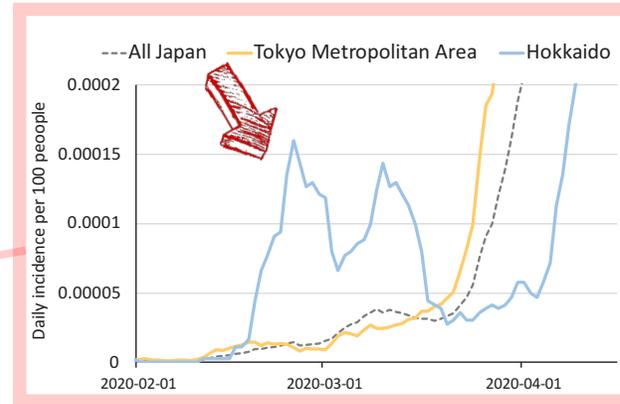
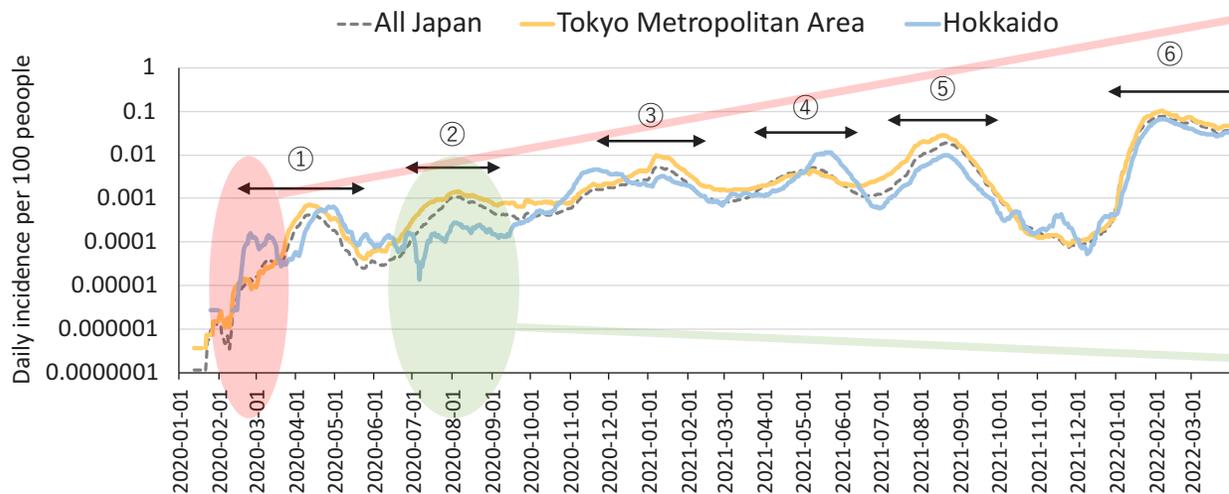
おそらく大半は
母体からの移行抗体

北海道における検証

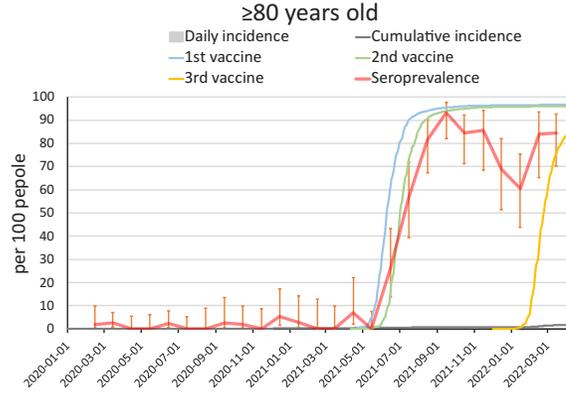
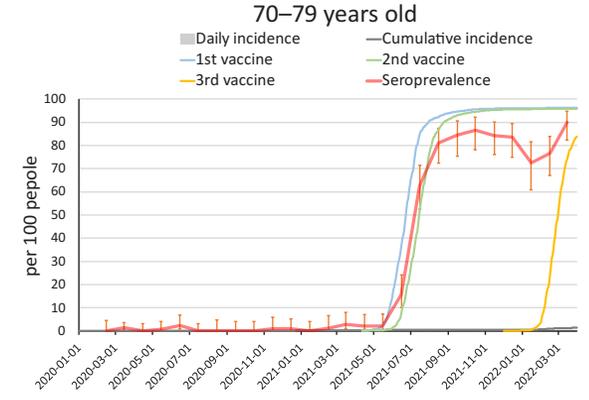
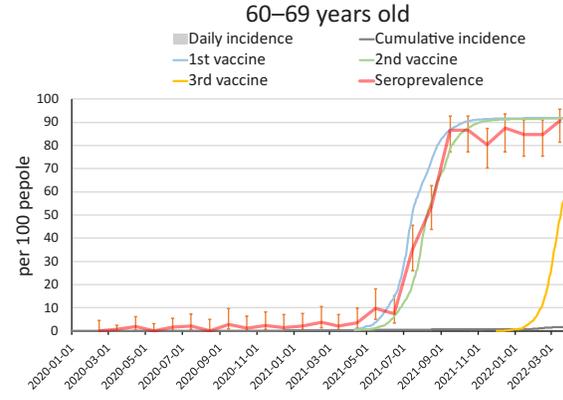
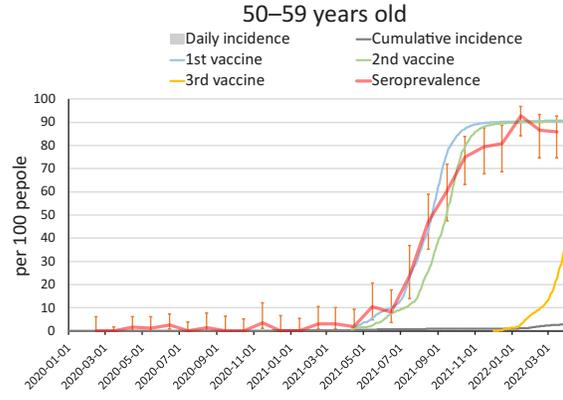
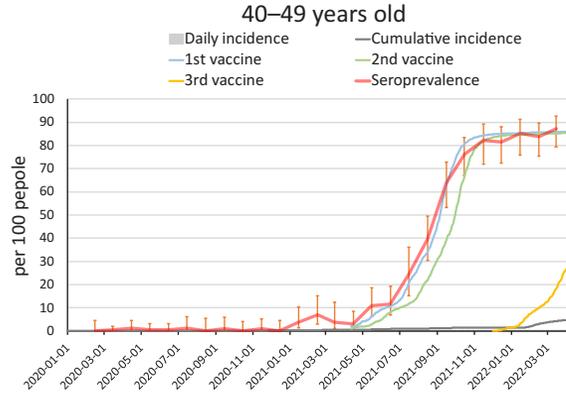
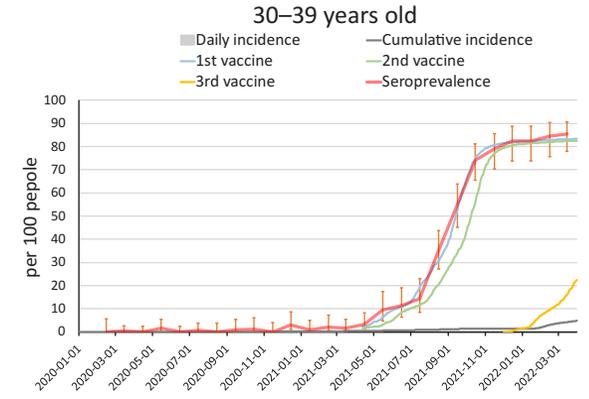
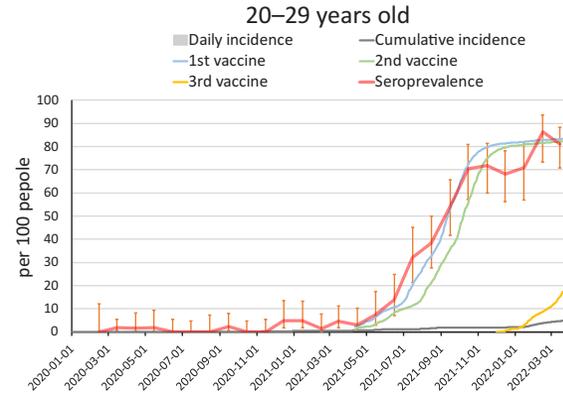
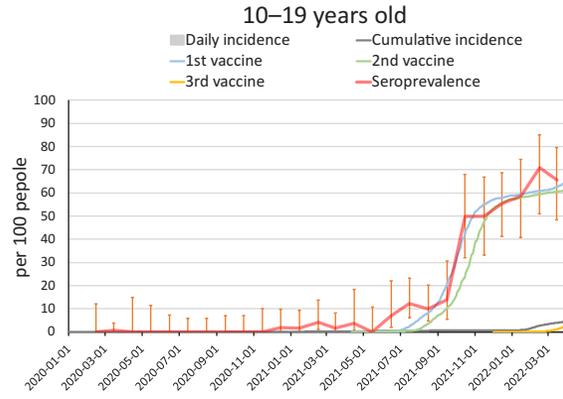
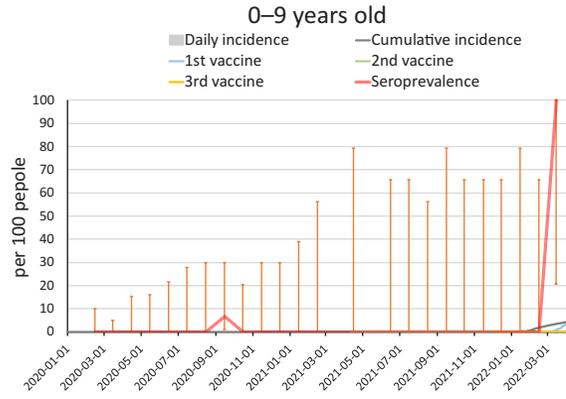
- 市立札幌病院で検体を収集

- 検体数 **17,079**

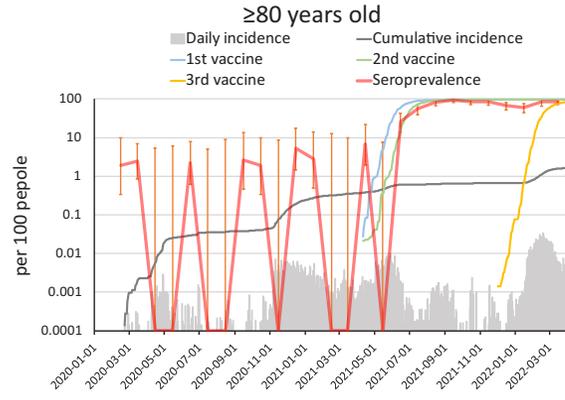
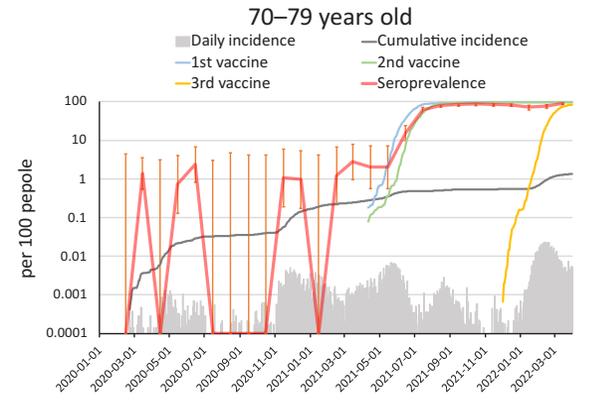
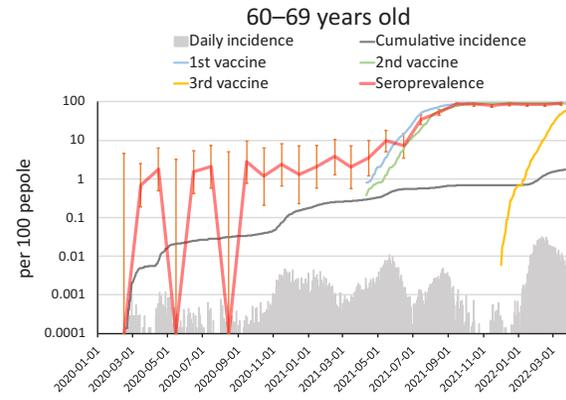
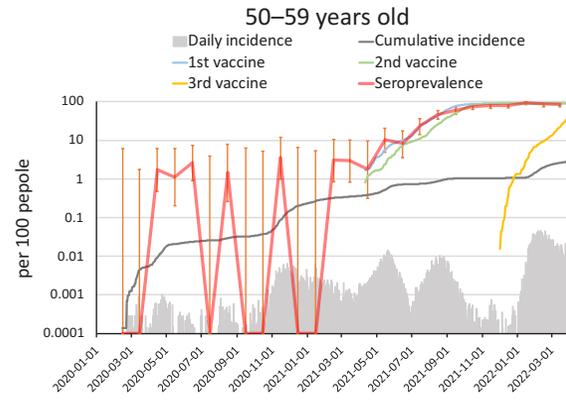
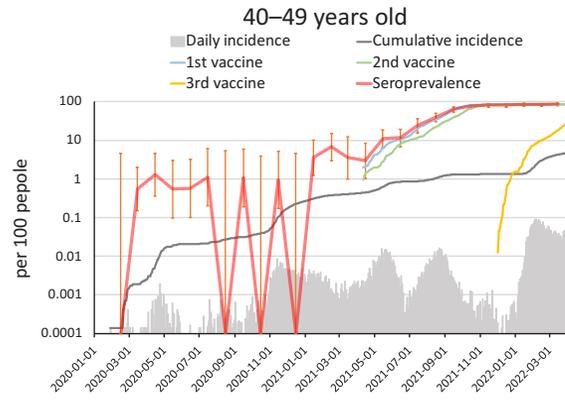
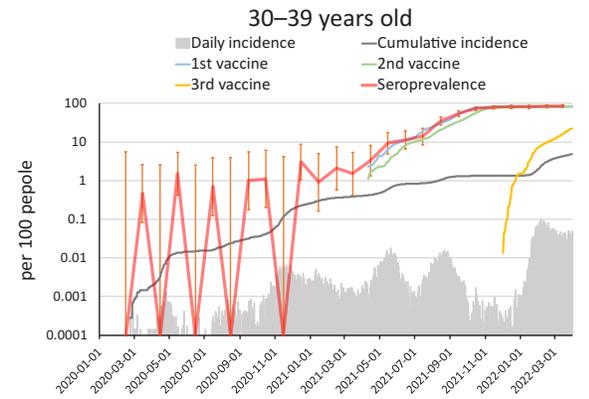
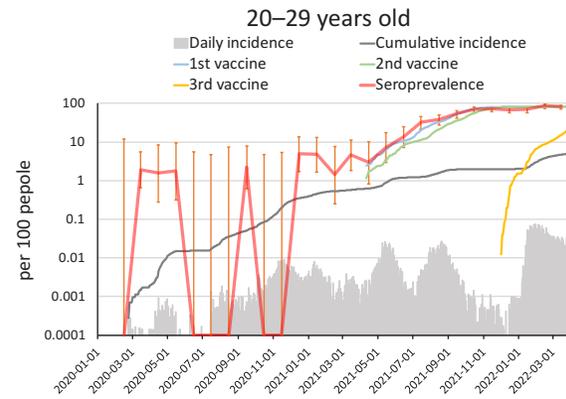
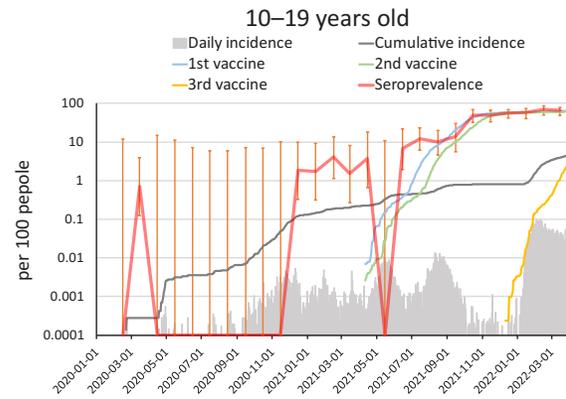
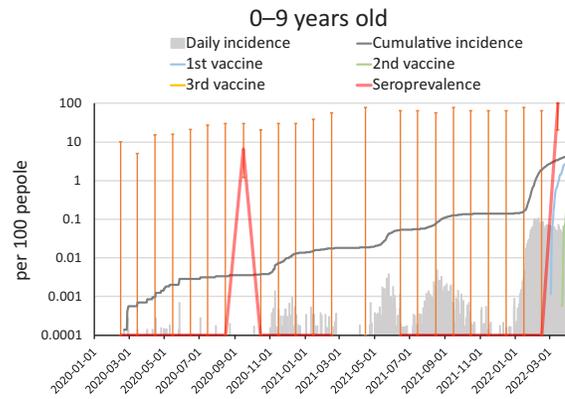
- 北海道は第1波において全国に先駆けて流行が起こり逆に第2波が小規模だったので、「すでに集団免疫があるのでは？」といった言説が一部であった



北海道の結果（線形グラフ）



北海道の結果 (対数グラフ)



北海道データの考察

- ワクチン接種前の時点では、抗体のある人（=感染した人）はごく少数：5%未満
- とはいえ、報告された感染者よりも高い割合で抗体を有している
- 流行が進むにつれて、検査捕捉率は改善傾向
- 50歳以上では、ワクチン接種率よりも抗体陽性者の割合が低い

といったポイントは、北海道でも首都圏と同様に観察された

全体のまとめと限界

- 6万件超の検体を解析し、2020～2022年の抗体陽性割合を、月ごと・年代ごとに示した
- 首都圏（+栃木県）と北海道のデータで検証を行った
- 「報告されなかった感染者数の推移」や「ワクチン接種による抗体獲得」に関して、重要な示唆所見が得られた。より細かい手法やデータについては、査読前論文として公開されている（<https://doi.org/10.1101/2022.07.11.22277481>）
- ただし、統計的検出力や検査自体の精度に限界があるため、抗体陽性率によって正確に感染率を推計できているわけではない
- また、調査の対象となった人々が各年代の一般人口をどの程度代表できているかは不明である（病院を受診するような人々は健康意識が高く、感染リスクの高い行動をより強く避けているかもしれない。逆に、何らかの症状を有して受診している場合、過去に新型コロナウイルスに感染している事前確率は一般人口よりも高いかもしれない）
- 本データは流行予測など今後の見通しを検討するうえで重要な基礎データとなるが、そのためには抗体陽性者における感染や重症化に対する防御効果の程度など更なる解析を要する

共同研究者情報

- 東京大学医科学研究所 Seiya Yamayoshi, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Moe Okuda, Michiko Ujie, Atsuhiro Yasuhara, Jyurika Murakami, Calvin Duong, Taiki Hamabata, Mutsumi Ito
- ウィスコンシン大学 Shiho Chiba
- 札幌医科大学 Ryo Kobayashi, Satoshi Takahashi
- 永寿総合病院 Keiko Mitamura, Masao Hagihara
- 足利赤十字病院 Akimichi Shibata
- 慶応義塾大学病院 Yoshifumi Uwamino, Naoki Hasegawa
- 横浜市立大学附属市民総合医療センター Toshiaki Ebina, Akihiko Izumi
- 横浜市立大学附属病院 Hideaki Kato, Hideaki Nakajima
- けいゆう病院 Norio Sugaya, Yuki Seki
- 国立病院機構埼玉病院 Asef Iqbal, Isamu Kamimaki
- 座間小児科診療所 Masahiko Yamazaki

研究費情報

日本医療研究開発機構（AMED）

- 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
 - SARS-CoV-2感染に対する抗体応答と血清疫学調査（JP19fk0108166）
 - 新型コロナウイルスに対する免疫システムの包括的理解に向けた研究基盤の創出（JP20fk0108451s0301）
- 新興・再興感染症研究基盤創生事業
 - 中国拠点を基軸とした新興・再興および輸入感染症制御に向けた基盤研究（JP22wm0125002）