新型コロナウイルス感染症 Up-to-date 25

下水疫学調査による新型コロナウイルスの感染動向把握

Understanding COVID-19 infection trends through wastewater-based epidemiology

はじめに

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、発熱、 倦怠感、下痢症などの症状を引き起こすことが報告 されているが、流行開始当初から不顕性感染者が多 く存在することが指摘されている¹⁾。この不顕性感 染者の存在は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)の拡大抑制を困難にしている要因の一 つである。さらに、ワクチン接種やオミクロン株の 出現の影響などによる不顕性感染者や軽症者の割合 の増加や、5類移行に伴う陽性者数の全数報告から 定点把握への変更により、従来の臨床検査に基づく 疫学調査では流行状況の実態を正確に把握すること が困難になってきている。このような状況の中、下 水検体を対象として SARS-CoV-2 を検査する「下水 疫学調査」は、臨床検体に依存せずに集団レベルで の感染流行状況の把握が可能な病原体サーベイラン ス手法として期待と注目を集めている。下水疫学調 査における下水からのウイルス遺伝子検出の一般的 な手順の概要を図1に示す。臨床検査に基づく「感 染症サーベイランス」に対し、下水中の病原体等を 監視する調査という意味合いで「下水サーベイラン ス」という呼称も広く使用されているが、「下水疫 学調査」と「下水サーベイランス」はほぼ同義と考 えて差し支えない。

本稿では、COVID-19 に対する下水疫学調査に関 する研究動向について、われわれの研究グループの 研究成果を中心に紹介する。

安藤宏紀¹⁾:北島正章²⁾ Hiroki ANDO Masaaki KITAJIMA

下水疫学調査の有用性とCOVID-19への 適用の経緯

下水中には、あらゆる感染者から排泄物や分泌物 とともに排出されたウイルスが含まれ、下水処理区 域内の感染者が排出したウイルスは、下水処理場に 集積する。このため、下水疫学調査では、臨床検査 に比べて格段に少ない検査数で集団レベルの疫学情 報を取得することができる。加えて、下水疫学調査 には症状の有無、受診行動、検査体制等に関わらず バイアスのない客観的かつ連続的なデータを取得す ることができる、非侵襲的かつ匿名的(個人情報に も踏み込まず)に地域の感染動向を効率良く把握で きる、などの多くの利点があり、臨床検査を補完す る調査として大きな可能性を有している。下水疫学 調査は、過去にはポリオウイルスの根絶計画やノロ ウイルスの流行状況把握に対しての適用実績があ る。国内では、東北大学と仙台市が定期的に下水中 ノロウイルス RNA 濃度を測定し、ノロウイルス感 染症の対策の一環として、市民に下水中ウイルス濃 度情報が提供されている²⁾。このような下水疫学調 査の適用の歴史がある中で、北島らは 2020 年 4 月 の段階で下水中の SARS-CoV-2 に関する世界初の総 説論文として下水疫学調査の COVID-19 に対する有 用性を提唱した³⁾。この論文では、呼吸器系ウイル ス感染症を引き起こす SARS-CoV-2 が腸管で増殖す る可能性および無症状感染者を含む SARS-CoV-2 感 染者の糞便中から、ウイルス RNA が検出された報 告にいち早く注目し、COVID-19の流行状況を把握

1)アリゾナ大学公衆衛生大学院 1295 N. Martin Ave., Tucson, Arizona 85724, USA 2)東京大学大学院工学系研究科国際下水疫学講座 13-0032 東京都文京区弥生2-11-16 Mel and Enid Zuckerman College of Public Health, University of Arizona (1295 N. Martin Ave., Tucson, Arizona 85724, USA)
 Laboratory of International Wastewater-based Epidemiology, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo (2-11-16 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0032, Japan) する上での下水中の SARS-CoV-2 の検出調査の重要 性と研究の必要性を論じている。この総説論文³⁾と 世界初の下水中 SARS-CoV-2 RNA の検出事例⁴⁾の報 告後に、世界各国で精力的に研究調査が実施され、 下水疫学に基づく特定の地域における SARS-CoV-2 の侵入や、感染者数の把握の可能性が実証されてき ている⁵⁶⁾。

このように下水疫学調査の COVID-19 に対する有 用性が示されたことから、欧米ではパンデミックの 初期から国レベルでの下水疫学調査の社会実装が進 んでおり、例えば、アメリカ、オランダ、スイスな どでは全国をカバーする COVID-19 の下水疫学調査 が実施されている⁷⁹。日本においても、令和4年度 に内閣官房の実証事業により、全国26 地方公共団体 が参画して下水処理場での調査が実施されるなど、 本技術の社会での活用に向けた検討が進められてき ている。このように、下水疫学調査は、国内外にお いて今後公衆衛生上の危機に対抗する上で社会とし て必要とされる重層的・多面的な感染症監視体制を 構成する一つの要素として位置付けられつつある。

II. 下水中SARS-CoV-2の 高感度検出技術の開発

COVID-19に対する下水疫学調査は、パンデミッ クの初期段階から概念としては社会に受け入れられ たものの、日本ではその実用化までは課題が山積し た状態であった。最も大きな課題は、諸外国に比べ て人口あたりの感染者数が少なかった日本では、下 水中の SARS-CoV-2 濃度が比較的低く、従来の水中 ウイルス検出技術では、ほとんどの試料で非検出ま たは定量下限未満となってしまうという検出感度の 問題であった。このような状況の中、著者らの研究 グループは、下水疫学調査の実用化を目指す塩野義 製薬株式会社との共同研究を通じて、上述の技術的 課題を克服する下水中ウイルスの高感度検出技術の 開発に成功し、同社(後に同社と株式会社島津製作 所との合弁会社である AdvanSentinel 社に事業承継) による下水疫学調査の事業化が実現した。技術開発 にあたり、普及に適した技術、または自動化(スルー プットの最大化)に適した技術など、いくつかの方 向性があった。結果として、異なる方向性のもとで 複数の下水中ウイルス高感度検出技術を開発するに 至っているが、ここでは普及に適した高感度検出技 術として共同開発した EPISENSTM (Efficient and Practical virus Identification System with ENhanced Sensitivity for Solids) 法を紹介する。なお、 「EPISENS」には「疫学(<u>epi</u>demiology)情報を高 感度(<u>sensitive</u>)に検知(<u>sensing</u>)する手法」と いう意味も込めており、二重の意味を持たせている。 本法には、さらにいくつかのバリエーション (EPISENS-S 法¹⁰) と EPISENS-M 法⁵⁾)がある。

EPISENS-S法は、下水試料を遠心分離すること により得られた固形物の沈渣から市販のキットを用 いて RNA を抽出し、逆転写・前増幅反応後に定量 PCR により試料中の SARS-CoV-2 RNA 濃度を測定 するものである(「EPISENS-S」は、EPISENS for <u>S</u>olids の略称)。シンプル・迅速なプロトコル(最 短6時間程度)で、特別な機器を必要とせず費用対 効果も高く、かつ高感度な下水中 SARS-CoV-2 RNA の検出・定量を実現している¹⁰⁾。また、本手法は下 水中の糞便濃度の指標として広く用いられているト ウガラシ微斑ウイルス (PMMoV) RNA も併せて定 量可能であり、PMMoV RNA を内在性コントロー ルとして使用して、定量分析結果の妥当性の評価や SARS-CoV-2 RNA 濃度の正規化(雨水による希釈等 の影響を補正)も可能としている。下水処理場にお いて採取した流入下水試料に熱不活化 SARS-CoV-2 を添加し、EPISENS-S 法による検出感度を評価し たところ、(公社)日本水環境学会が公表している マニュアル記載の方法(ポリエチレングリコール沈 殿法・定量 PCR) よりも約 100 倍感度が高いこと が確認された。ただし EPISENS-S 法は、降雨等の 影響で下水中の固形物量が少ない下水試料に対して は適さないという課題がある。

そこで、EPISENS-S 法を改良し更に高感度かつ 安定的な下水中ウイルス検出を可能にした技術が EPISENS-M 法である。陰電荷膜で下水を濾過する ことで SARS-CoV-2 を効率よく捕捉できることが分 かっていたため、EPISENS-S 法の遠心による固形 物回収工程を陰電荷膜による濾過に置き換え、本手 法を完成させた(「EPISENS-M」は、EPISENS for <u>M</u>embrane の略称)。EPISENS-M 法は下水中の固 形物画分だけでなく水画分に含まれるウイルスも効 率良く回収・検出できることから、固形物が非常に 少ない下水処理水等からも高感度にウイルスを検出



 PCRサイクル

 新型コロナウイルス RNAの
 変異株検出

 下水処理場
 下水中の新型コロナウイルス

図 1. 下水からの SARS-CoV-2 RNA 定量および変異株検出の流れ

Biorender.comを使用して筆者作成



図 2. 著者らと塩野義製薬の共同研究グループが開発した高感度検出法(EPISENS[™]法^{5,10})の概要 Biorender.comを使用して筆者作成

可能である(図2)。EPISENS-M 法を用いて下水中 の SARS-CoV-2 検出調査をした結果、下水中ウイル ス濃度と新規報告感染者数との間に高い相関関係が 認められたことに加え、新規報告感染者が0.69人 /10万人の感染レベルであれば50%の確率で下水か らウイルスを検出可能であることが確認された。こ れは、EPISENS-M 法が現時点で世界最高レベルの 検出感度を誇ることを示すデータといえる⁵⁰。

■. EPISENS[™]法を用いた 下水疫学調査の実証事例

EPISENS[™] 法の開発により、国内においても経

時的に SARS-CoV-2 RNA 濃度を定量することが可能 となった。われわれは、2020年5月から2022年6 月の2年以上にわたり、札幌市内(人口約200万人) の2か所の水再生プラザ(処理区域人口約40万人) の流入下水を週1度採取し、SARS-CoV-2 RNA 濃度 変動を EPISENS-M 法で追跡した⁵⁾。その結果、2 か所の下水処理場における流入水中 SARS-CoV-2 RNA 濃度の幾何平均値と札幌市内における新規報 告感染者数の動向の類似性が確認された(図3)⁵⁾。 このデータから下水中ウイルス濃度と感染者数の関 係性を解析した結果、下水中濃度は採水日4日後を 中心とした7日間の移動平均と最大の相関係数値 (ピアソンの相関係数r=0.94)を示した。これらの





図3. EPISENS-M 法により測定した札幌市の下水中ウイルス RNA 濃度と COVID-19 新規報告感染者数の推移 PMMoV は、トウガラシなどの植物に感染するウイルスであり、食物に由来し、ヒトの疾病に関わらず糞便中に高濃度で 。このため、下水中から常時高濃度に検出され、下水中ウイルスの分析結果の妥当性の確認および雨水によ 排出される る希釈等の影響を補正するための内在性コントロールとして、使用されるウイルスである。札幌市内2か所の下水処理場(処 置場 A, B)から採取した下水中の新型コロナウイルス濃度は、市内の新規報告感染者数の増減パターンとよく合致してい ることが分かる。 文献5)より転載

(図3は巻末にカラーで掲載しています)

結果は、下水疫学に基づく COVID-19 感染動向の早 期把握を国内で初めて実証するものである。また、 本研究で得られた重要な知見として、週一度の下水 中ウイルス濃度の分析によって、これほど感染動向 を上手く追跡できた点である。これは、下水疫学調 査の地域レベルの感染症流行動向の把握のツールと しての有用性を強調しているともいえる。

トウガラシ微斑ウイルス(PMMoV)

10⁹

10⁸

本研究グループは、地域レベルだけでなく施設レ ベルの COVID-19 下水疫学調査の実現性を検証して きている。施設から排出される下水中のウイルス存 在実態の監視は、対象施設(例:病院、大学キャン パス、寮)でのアウトブレイクを未然に防ぐことに 貢献できる可能性がある。われわれは、東京 2020 オリンピック・パラリンピック選手村において開催 期間中に毎日7か所の各選手棟から流れ出る下水試 料をマンホールから採取し、EPISENS[™]法で下水 中ウイルスを分析した¹¹⁾。その結果、下水からの SARS-CoV-2 RNAの検出率はオリンピック期間中 (26.4%:53 検体) よりもパラリンピック期間中

(61.6%:98 検体)の方が統計学的に有意に高いこ と確認された。これは、抗原検査に基づく滞在者 1,000 人あたりの陽性確定者数(オリ:3.2 人、パラ: 3.6人)および濃厚接触者検査数(オリ:140件、 パラ:440件)の傾向と合致する。また、下水検体 中の SARS-CoV-2 RNA 量と対応するエリアにおける 陽性者の存在の間に統計的に有意な正の相関が認め られ、下水中の SARS-CoV-2 RNA 量の増加が個人検 査による陽性者の発見に2日間先行していたことが 示された。この下水疫学調査の結果は、東京オリン ピック・パラリンピック組織委員会の感染症対応部 門で有効活用され、本大会の円滑な運営に貢献した。

Ⅳ. 下水中SARS-CoV-2のゲノム解析に 基づく変異株の検出

SARS-CoV-2は、感染が拡大するなかで数々の変 異を遂げており、ヒトへの感染性・伝播能力や、す でに感染したものやワクチン接種者が獲得した免疫 の効果に影響を与える可能性のある遺伝子変異を有 する複数の SARS-CoV-2 の新規変異株が報告されて いる。例えば、2021 年 12 月頃に国内でも確認され たオミクロン株は、強力な感染性およびブレークス ルー感染(ワクチン接種済への感染)を引き起こし、 現在でも世界中で主流の変異株となっている。今後 も、抗原性に影響を与える変異や感染性・重症化が 増強する変異の出現可能性が十分に想定されるた め、対象地域全体を調査することのできる下水疫学 調査での変異株モニタリングの重要性が増してい る。

われわれは、東京大学医科学研究所の井元清哉教 授・山口貴世志講師らのグループや塩野義製薬と共 同で 2020 年 11 月~ 2021 年 8 月の期間に国内で採 取した都市下水試料を次世代シークエンス(Next gene sequence analysis; NGS) を用いたゲノム解析 を実施し、変異株を検出した¹²⁾。この研究では、 SARS-CoV-2 ゲノムのうち感染・伝播性に重要なス パイクタンパク質をコードする領域の一部を対象に PCR で増幅した後、その PCR 産物の塩基配列を次 世代シークエンス技術により解読することでウイル ス遺伝子にコードされているアミノ酸変異を検出し 株を分類している。2020 年 11 月 19 日では、大多 数が従来型等であったが、12月4日では欧州型の 特徴的な変異である D614G の割合が増加していた。 さらに、12月4日にはE484Kは非検出でN501Yが 検出されたことから、この時点で国内にアルファ株 が侵入または発生が示唆される。2021年5月14日 には、アルファ株に特徴的な変異が高い割合で確認 されたのに対し、5月19日にデルタ株に特異的な L452RとT478Kの変異を同一遺伝子上に有するリー ドが確認された。7月28日のサンプルでは、I452R とT478Kの両方の変異を持つ遺伝子が高い割合で 検出され、調査地域で主流株がデルタ株に置き換 わったことが示唆される。この下水疫学調査による 変異株解析の特筆すべき結果は、調査地域への変異 株の侵入・出現を臨床検査よりも早期検出の成功で ある。下水疫学調査では、2020年12月4日にアル ファ株、2021年5月19日デルタ株を検出したが、 臨床検査で初確認は、それぞれ 2020 年 12 月 25 日 と 2021 年 6 月頃であった。この結果は、下水疫学 調査により早期の変異株侵入の把握可能性を国内で 初めて示したものであった¹³⁾。

その後、本技術を基盤とした下水中ウイルスの変 異解析が AdvanSentinel 社により事業化され、神奈 川県では同社が分析を受託する形で定期的に解析が 実施され、その結果が県のウェブサイトで公開され ている¹⁴。

V. 下水中への糞便由来SARS-CoV-2の 排出特性

下水疫学調査では、下水中に存在する感染者の糞 便や唾液由来のウイルスを分析することで対象地域 の感染動向を把握する。そのため、感染者の下水中 へのウイルス排出動態・実態の理解は、下水疫学デー タから感染症流行実態を解釈するにあたり非常に重 要である。しかし、COVID-19を含む多くの感染症 において、その感染者の下水への主要なウイルス排 出経路(糞便または唾液等)や変異株およびワクチ ン接種等によるウイルス排出量の影響など、いまだ 十分に解明されていない部分が多い。一般に下水中 ウイルスの多くは糞便由来と想定されるため¹⁵⁾、 COVID-19下水疫学調査の実現性の第一評価として 感染者の糞便中へのウイルス排出の実態調査がこれ まで実施されてきた。調査の結果、呼吸器系ウイル ス感染症を引き起こす SARS-CoV-2 は、無症状者を 含む約50%の感染者が糞便中にウイルスを排出す ることが明らかとなった^{16,17)}。また、感染者の糞便 中へのウイルス排出は20日以上続き、呼吸器系検 体が陰性になった場合でも、糞便から検出されるこ とが報告されている^{18,19)}。SARS-CoV-2 感染者のウ イルス排出動態を数理モデルによって解析した複数 の先行研究は、感染者がウイルスを排出開始した数 日間において高濃度にウイルスを排出し、その濃度 が経時的に減衰する動向を報告している ^{5,19,20)}。これ らの先行研究において推定された糞便中最大濃度 は、糞便1gあたり3.2×10⁶-2.5×10⁸ 遺伝子コピー であり、単位が異なるため単純な比較はできないが、 唾液中ウイルス濃度 $(1 \text{ mL b c b } 1.0 \times 10^4 - 1.0 \times 10^8)$ 遺伝子コピー)と同程度である^{5,19,21,22)}。また糞便中 には、SARS-CoV-2だけでなくインフルエンザウイ ルスやRS ウイルスなどの他の呼吸器系感染症を引 き起こすウイルスも同様に存在することが報告され ている^{23,24)}。なお、本稿においては糞便へのウイル ス排出動態を中心に知見を紹介したが、下水中への

ウイルス排出として唾液経路も重要な可能性がある 点には留意する必要がある。

Ⅵ. 感染者推定モデルの構築

下水中 SARS-CoV-2 RNA 濃度と臨床検査に基づく 新規報告感染者数の変動に類似性が確認され、下水 中ウイルス RNA 濃度から感染者数を予測する研究 が進められている。下水疫学データから感染者数が 推定できれば、COVID-19が5類感染症に変更され た場合でも、下水疫学調査によってリアルタイムに 対象地域における全数把握相当の感染者数を把握で きる。同時に、市民や行政に下水中ウイルス濃度 (copies/L)を感染状況が理解しやすい感染者数(人) として発信可能になる。東北大の研究グループは、 機械学習を活用した解析により、下水中 SARS-CoV-2 RNA 濃度から1 週間後の感染者数を予測す るモデルを構築し、その予測値をホームページ上で 公開している²⁵⁾。このモデルでは、過去1年以上の 仙台市内における感染陽性報告者と市内下水処理場 に採取した下水中 SARS-CoV-2 RNA 情報をもとに ニューラルネットワークを用いて新規感染者の予測 値を導きだしている。

われわれの研究グループは、大阪大学の村上道夫 教授と共同で下水処理場の処理区域内の感染者数か ら算出される SARS-CoV-2 RNA 量と下水処理場に流 入している SARS-CoV-2 RNA 量の収支式に基づく感 染者推定モデル (PRedictive Estimation of cases with Sewage-based ENhanced Surveillance (PRESENS) モデル)を構築した^{5,26)}。このモデル では、微分方程式で表現されるウイルス排出モデル 式を用いて感染者の20日以上にわたる糞便中への SARS-CoV-2の排出特性を考慮している。加えて、 感染者が糞便中へのウイルス排出を開始した日と感 染者が臨床検査で陽性者として報告される日の時間 差も考慮している。このようにモデルを構築した後、 われわれは、2020年10月から2021年7月の期間 の新規報告 COVID-19 感染者数と下水中 SARS-CoV-2 RNA 濃度データを使用してモデルのパラ メータを決定した。その結果、感染者のウイルス排 出動態と感染者が臨床検査によって報告される5日 前から糞便中に下水から定量可能な濃度でウイルス 排出をしていることが示された。これは、下水疫学 調査によって臨床検査よりも5日早期に新規報告感 染者数を把握できる可能性を示している。このよう な下水疫学調査の先行指標性を示す結果は、海外の 研究でも示されており²⁷⁾、SARS-CoV-2の数日間の 潜伏期間²⁸⁾および臨床検査の1日以上の分析時間 と合致する。次に、下水疫学に基づく早期感染者把 握の可能性を検証するために、パラメータ決定によ り開発されたモデルを 2021 年 8 月から 2022 年 6 月 までの実測データ(n = 44)に対して適用し、採水 日5日後までの報告感染者数の累計値を推定した (図 4)⁵⁾。検証サンプルの 64% (28/44) が推定値 の1/2倍~2倍の範囲に収まり、変異株やワクチン 接種率等のさまざまな要因が変化する状況下におい ても、ある程度の精度で下水データから臨床検査に 比べ5日早期の感染者数推定に成功した。これらの 結果は、下水疫学に基づく早期感染者数把握の可能 性を実証するものである。しかし、このモデルは 感染者推定に採水日直近の臨床データを必要とする という課題がある。そこで、われわれは COVID-19 が5類相当に分類させ全数把握が停止された後で も感染者数推定ができるように、直近の臨床デー タを使用しない(下水データのみを使用する)モ デルを構築した。新たに構築したモデルも採水日 直近のデータを活用したモデルと同等の精度で新 規報告感染者数の推定に成功し、下水疫学によっ て全数把握相当の感染者数が把握可能であること が実証された(図4)。本モデルは、神奈川県にお いて COVID-19 の新規感染者数の予測に活用されて いる 14)。

Ⅲ. 自治体における下水疫学調査の活用

現在、国内の複数の自治体において下水疫学調査 が既に導入され、その結果がウェブサイト等で公開 されている。その中でも札幌市は、世界的に見ても 先進的な取り組みを実施している自治体である。同 市では、全国に先駆けた官学連携の調査研究として、 2021年2月より市が予算を組み、われわれ(当時・ 北海道大学)がEPISENS-S法による分析を受託す る形で調査が実施された。その後、EPISENS-S法 を札幌市に技術移管し、本年2月からは同市の直営 分析により調査が継続されている。同市では、下水 中の新型コロナウイルスに加えてインフルエンザウ



図4. PRESENS モデル⁵⁾による下水中新型コロナウイルス濃度からの報告感染者数推定値と実際の報告値²⁶

「パラメータ決定用データ」区間において臨床報告値とモデルとのフィッティングにより各パラメータを決定した。一方、パラ メータ決定後のモデルによる新規報告感染者数の推定値と臨床報告値の適合度(推定精度)を「検証用データ」区間において評 価した。この際、上のパネルでは過去の報告感染者数データを使用しながら予測した結果を、下のパネルでは定点把握移行後の 全数把握取り止めの状況下を想定し、報告感染者数データを使用せず(代わりに下水中ウイルス濃度から推定した感染者数を使 用)に予測した結果を示す。 文献5)より転載

(図4は巻末にカラーで掲載しています)

イルス RNA 濃度も測定し、その結果が市ウェブサ イト上で公開されている²⁹⁾。COVID-19の5類移行 前のデータから、下水中 SARS-CoV-2 濃度の増減傾 向は新規報告感染者数(全数)の動向と合致するこ とが分かる(図 5A)²⁹⁾。また、インフルエンザに ついては、2023/2024 シーズンは下水中のウイルス 濃度が 11 月から 12 月にかけて急激に増加し、昨 シーズン(2022/2023)よりも 10 倍以上も高いこ とが分かる(図 5B)²⁹⁾。2023/2024 シーズンのイ ンフルエンザの感染拡大を裏付ける結果である。継 続的に下水疫学調査を実施することで、過去と比較 した感染流行規模に関する客観的かつ定量的なデー タが得られることを示す好例であるといえる。同市 の下水疫学データは、北海道大学病院において検査・ 医療負荷の予測や院内感染対策の判断材料の一つと して活用さている³⁰⁾ ほか、新聞やテレビなどのメ ディアを通した市民への注意喚起などにも役立てら れている。

おわりに

下水疫学調査は、COVID-19 パンデミックにより







図 5. 札幌市のウェブサイト公表されている下水疫学調査の結果(2024 年 4 月 30 日更新) A) 新型コロナウイルス B) インフルエンザウイルス

下水中ウイルス RNA 濃度は、降雨等の影響を補正した後、市内5下水処理系統における濃度データの幾何平均値を取ったものである。インフルエンザウイルスについては、下水からはA型のみを検出対象にしているのに対し、患者報告数としてはB型も含めたインフルエンザ患者としての 集計値である。 文献 29) より転載

学術的にも社会的にも大きな注目を集め、研究開発 と社会実装が一気に加速した。昨年5月の COVID-19の5類移行に伴い感染者数の全数把握は 定点把握に切り替わり、感染動向の実態把握が困難 になっている中で、下水疫学調査は感染者の定点把 握を補完するサーベイランスとして、さらに有用性 が増してきている。東京都医師会からも2024年3 月の記者会見において下水サーベイランスの全国レ ベルでの実施を求める意見が出されており³¹⁾、医療 関係者からのニーズも高まってきているといえる。 さらに現在では、SARS-CoV-2 に限らず、インフル エンザウイルス、RS ウイルス、ヒトメタニューモ ウイルス、風邪コロナウイルス、ライノウイルスと

いった他の呼吸器系ウイルスやエムポックス(サル 痘)ウイルスなども下水から検出できることが実証 されてきている³²⁻³⁵⁾。このように、パンデミック時 だけではなく平時においても、公衆衛生上有用な情 報を提供できることを示すデータや活用事例の蓄積 も進んでいる。下水疫学調査は、臨床検査の課題(例 :検査数の不足による感染者数の過少評価、検査時 間・費用)を解決しながら、感染拡大対策に有用な 集団レベル疫学情報を提供できる可能性があり、こ の下水疫学の有用性は、COVID-19が5類感染症に 分類される 2023 年 5 月以降やポストコロナ時代に おいてますます高くなると考えられる。

一方で、現在、国内で下水疫学データが定期的に 公表されているのは、本稿で紹介した札幌市をはじ めとした10程度の自治体に限られる。下水疫学調 査の全国レベルでの社会実装を推進していく上で は、下水中ウイルスの検出手法の統一化、データ共 有・可視化システムの構築、持続的な予算の確保な ど、技術面だけではなく制度面での課題もある。こ のような中、本年3月1日付で東京大学に塩野義製 薬株式会社と株式会社島津製作所を出資元とする社 会連携講座「国際下水疫学講座」が発足し、下水疫 学調査の社会実装に向けた産学協働での研究・教育 の拠点としての活動が始まった。本講座の活動を通 して、著者らがこれまで取り組んできた産学共同研 究による技術開発をさらに発展させつつ、全国の自 治体での社会実装の実現に向けて技術の普及を推進 していきたい。

文 献

- Nishiura, H. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). Int. J. Infect. Dis. 94, 154–155 (2020).
- Itstudio-missy. 下水ウイルス情報発信サイト: 下水中ノ ロウイルス濃度.東北大学

https://novinsewage.com/noro/.(引用2024年5月3日)

- 3) Kitajima, M. et al. SARS-CoV-2 in wastewater: State of the knowledge and research needs. Sci. Total Environ. 739, 139076 (2020).
- 4) Ahmed, W. et al. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept

for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. Sci. Total Environ. 728, 138764 (2020).

5) Ando, H. et al. Wastewater-based prediction of COVID-19 cases using a highly sensitive SARS-CoV-2 RNA detection method combined with mathematical modeling. Environ. Int. 173, 107743 (2023).

(http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

- 6) Karthikeyan, S. et al. Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. Nature 609, 101–108 (2022).
- 7) Data on COVID-19 and mpox wastewater monitoring. Biobot Analytics

https://biobot.io/data/ (2021).(引用2024年5月3日)

- 8) Weekly coronavirus SARS-CoV-2 figures. National Institute for Public Health and the Environment Ministry of Health, Welfare and Sport https://www.rivm.nl/en/coronavirus-covid-19/current/ weekly-update?menu=1.(引用2024年5月3日)
- 9) SARS-CoV-2 (Covid-19): Statistics. Federal Office of Public Health Infectious Diseases Dashboard (IDD) https://idd.bag.admin.ch/diseases/covid/statistic.(引用 2024年5月3日)
- 10) Ando, H., Iwamoto, R., Kobayashi, H., Okabe, S. & Kitajima, M. The Efficient and Practical virus Identification System with ENhanced Sensitivity for Solids (EPIS-ENS-S): A rapid and cost-effective SARS-CoV-2 RNA detection method for routine wastewater surveillance. Sci. Total Environ. 843, 157101 (2022).
- 11) Kitajima, M. et al. Association of SARS-CoV-2 Load in Wastewater With Reported COVID-19 Cases in the Tokyo 2020 Olympic and Paralympic Village From July to September 2021. JAMA Netw Open 5, e2226822 (2022).
- 12)北島正章&岩本遼.下水中の新型コロナウイルスの高 感度検出および変異解析法の開発.水環境学会誌 44, 375 (2021).
- 13) Iwamoto, R. et al. Identification of SARS-CoV-2 variants in wastewater using targeted amplicon sequencing during a low COVID-19 prevalence period in Japan. Sci. Total Environ. 887, 163706 (2023)
- 14) 神奈川県.新型コロナ・予測モデルによる重症者数等シ ミュレーション.神奈川県 https://www.pref.kanagawa.jp/docs/h2d/covid19/simulation_model.html.(引用2024年5月3日)
- 15) Crank, K., Chen, W., Bivins, A., Lowry, S. & Bibby, K. Contribution of SARS-CoV-2 RNA shedding routes to RNA loads in wastewater. Sci. Total Environ. 806, 150376 (2022).
- 16) Mauro, M. V. et al. Persistence viral shedding of SARS-CoV-2 in feces and potential transmission. J. Infect. Dis. Epidemiol. 8, (2022).
- 17) Cheung, K. S. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 159, 81–95 (2020).
- 18) Zheng, S. et al. Viral load dynamics and disease severity

in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ 369, m1443 (2020).

- 19) Miura, F., Kitajima, M. & Omori, R. Duration of SARS-CoV-2 viral shedding in faeces as a parameter for wastewater-based epidemiology: Re-analysis of patient data using a shedding dynamics model. Sci. Total Environ. 769, 144549 (2021).
- 20) Wu, F. et al. SARS-CoV-2 RNA concentrations in wastewater foreshadow dynamics and clinical presentation of new COVID-19 cases. Sci. Total Environ. 805, 150121 (2022).
- 21) Zhu, J., Guo, J., Xu, Y. & Chen, X. Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients. The Journal of infection vol. 81 e48–e50 (2020).
- 22) Savela, E. S. et al. Quantitative SARS-CoV-2 Viral-Load Curves in Paired Saliva Samples and Nasal Swabs Inform Appropriate Respiratory Sampling Site and Analytical Test Sensitivity Required for Earliest Viral Detection. J. Clin. Microbiol. 60, e0178521 (2022).
- 23) Hirose, R. et al. Long-term detection of seasonal influenza RNA in faeces and intestine. Clin. Microbiol. Infect. 22, 813.e1-813.e7 (2016).
- 24) Akbari, A., Mohammadi, J., Sadeghi, K. & Jalilian, F. Identification of respiratory syncytial virus (RSV) genome in the stool of a child with acute gastroenteritis. Iran. J. Virol. 11, 39–41 (2017).
- 25)東北大学プレスリリース:下水調査で新型コロナウイル ス感染陽性者数を予測 - 下水中ウイルス検出結果から算 出した予測値の公開検証実験開始 -. 東北大学 -TO-HOKU UNIVERSITY- https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/11/press20211108-03-gesui.html.
- 26) 北海道大学プレスリリース:下水疫学に基づく COVID-19感染者数予測モデルを開発~定点把握への移 行後における感染動向予測ツールとしての社会的活用 に期待~(工学研究院 准教授 北島正章). 北海道大学 https://www.hokudai.ac.jp/news/2023/01/covid-19-5. html.(引用2024年5月3日)

- 27) Peccia, J. et al. Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics. Nat. Biotechnol. 38, 1164–1167 (2020).
- 28) Backer, J. A., Klinkenberg, D. & Wallinga, J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill. 25, (2020).
- 29) 札幌市. 札幌市 下水サーベイランス. https://www.city.sapporo.jp/gesui/surveillance.html.(引 用2024年5月3日)
- 30) Kagami, K., Kitajima, M., Takahashi, H., Teshima, T. & Ishiguro, N. Association of wastewater SARS-CoV-2 load with confirmed COVID-19 cases at a university hospital in Sapporo, Japan during the period from February 2021 to February 2023. Sci. Total Environ. 899, 165457 (2023).
- 31)東京都医師会:広報.東京都医師会定例記者会見
 (2024.3.12. https://www.youtube.com/watch?v=dM-UFaGq3uSA (2024).(引用2024年5月3日)
- 32) Wolfe, M. K. et al. Use of Wastewater for Mpox Outbreak Surveillance in California. N. Engl. J. Med. 388, 570–572 (2023).
- 33) Tiwari, A. et al. Monkeypox outbreak: Wastewater and environmental surveillance perspective. Sci. Total Environ. 856, 159166 (2023).
- 34) Boehm, A. B. et al. Wastewater concentrations of human influenza, metapneumovirus, parainfluenza, respiratory syncytial virus, rhinovirus, and seasonal coronavirus nucleic-acids during the COVID-19 pandemic: a surveillance study. Lancet Microbe 4, e340–e348 (2023).
- 35) Ando, H. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of influenza A and respiratory syncytial viruses elucidated by wastewater-based epidemiology. Sci. Total Environ. 880, 162694 (2023).
- 36) Kitajima, M., Sassi, H. P. & Torrey, J. R. Pepper mild mottle virus as a water quality indicator. npj Clean Water 1, 1–9 (2018).



図 3. EPISENS-M 法により測定した札幌市の下水中ウイルス RNA 濃度と COVID-19 新規報告感染者数の推移 PMMoV は、トウガラシなどの植物に感染するウイルスであり、食物に由来し、ヒトの疾病に関わらず糞便中に高濃度で 排出される³⁰。このため、下水中から常時高濃度に検出され、下水中ウイルスの分析結果の妥当性の確認および雨水によ る希釈等の影響を補正するための内在性コントロールとして、使用されるウイルスである。札幌市内2か所の下水処理場(処 置場 A, B) から採取した下水中の新型コロナウイルス濃度は、市内の新規報告感染者数の増減パターンとよく合致してい ることが分かる。

文献5)より転載



図4. PRESENS モデル⁵⁰による下水中新型コロナウイルス濃度からの報告感染者数推定値と実際の報告値²⁶⁰

「パラメータ決定用データ」区間において臨床報告値とモデルとのフィッティングにより各パラメータを決定した。一方、パラ メータ決定後のモデルによる新規報告感染者数の推定値と臨床報告値の適合度(推定精度)を「検証用データ」区間において評 価した。この際、上のパネルでは過去の報告感染者数データを使用しながら予測した結果を、下のパネルでは定点把握移行後の 全数把握取り止めの状況下を想定し報告感染者数データを使用せず(代わりに下水中ウイルス濃度から推定した感染者数を使 用)に予測した結果を示す。

文献5)より転載