

1. わが国における COVID-19 に対する免疫ランドスケープの構築

笹波 美咲, 西浦 博

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 環境衛生学分野

2020 年 12 月から世界中で COVID-19 ワクチン接種が推進されてきた。わが国では 2021 年 2 月 17 日から COVID-19 のワクチン接種が実施され、同年 12 月 1 日にはブースター（3 回目）接種も開始された。COVID-19 の流行対策の政策の決定や評価、変異株によって大きく変化する流行状況の分析において、日本国内での人口レベルでの免疫状況（免疫ランドスケープ）を把握することは欠かせない。本稿では数理モデルを用いた免疫ランドスケープの定量化や予測の方法を紹介する。構築されたモデルでは、COVID-19 ワクチン接種率の予測、それぞれの流行株変異株に対するワクチン効果、1 回目接種後の免疫の上昇（immune build-up）、2・3 回目接種後の免疫失活、自然感染による免疫が考慮され、その実装によって年齢群別の免疫保持者割合を把握することが可能になった。

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の予防接種は、乳児を除く国民の全てを対象とする歴史的なものとなった。予防接種という特異的手段による免疫賦活を行うことは、それまでに 1 年以上に渡って続いてきた非特異的対策（マスクの着用、社会的距離の確保、基本的対処方針に基づく処置）をダウングレードする切り札であり、集団レベルで免疫保持者が増えることは流行制御の鍵となる。しかし、パンデミック前までは予防接種率を経時的に追跡する仕組みが実装されている程度に留まっており、人口内である時刻にどの年齢群がどれくらい 1 つのウイルス株に対して免疫を有するのか、発病はもとより、重症化や死亡から防がれている程度はどの程度か、ということがモニタリングできる体制は構築されてこなかった。

諸外国では 2009 年の新型インフルエンザ（H1N1-2009）

のパンデミックを経て、人口内の免疫保持状態を数理モデルとデータ科学によって明らかにする取り組みが行われており、それは免疫ランドスケープ（immune landscape）と呼ばれる。本稿では、大学の研究グループがそのインフラ構築に取り組み、毎週の厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードへの定期報告に昇華させた過程について、その方法論的基盤を含めて解説する。

2. 免疫ランドスケープの構築

2.1. ワクチン接種率の推定

まず、Vaccination Record System (VRS) データ¹⁾を使用し、ワクチン接種率を予測した。これは、現在時刻の接種率情報だけでは足下や未来の接種率が把握できず、報告の遅れを含めてリアルタイムの接種率を捕捉するためである。1・2 回目接種に関しては 1 日 100-120 万回接種、2021 年 10-11 月に希望者全員の接種完了という政府の目標を基に予測した。3 回目（ブースター）接種については VRS に報告されたデータにロジスティック曲線を適合することで最終接種率と接種スピードを下式のように推定した。ここで、 $\omega(t)$ はブースター接種が開始された 2021 年 12 月 1 日から t 日後におけるワクチン接種率、 k はワクチンの接種速度、 L を最終的なワクチン接種率、 x_0 が最終ワクチン接種率 L の 50% に達するまでに必要な日数とする。

$$\omega(t) = \frac{L}{1 + e^{-k(t-x_0)}} \quad (1)$$

図 1 は年齢群別 3 回目ワクチン接種率予測を示している。

連絡先

〒606-8601

京都府京都市左京区吉田近衛町

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 環境衛生学分野

TEL: 075-753-4456

FAX: 075-753-4458

E-mail: nishiura.hiroshi.5r@kyoto-u.ac.jp

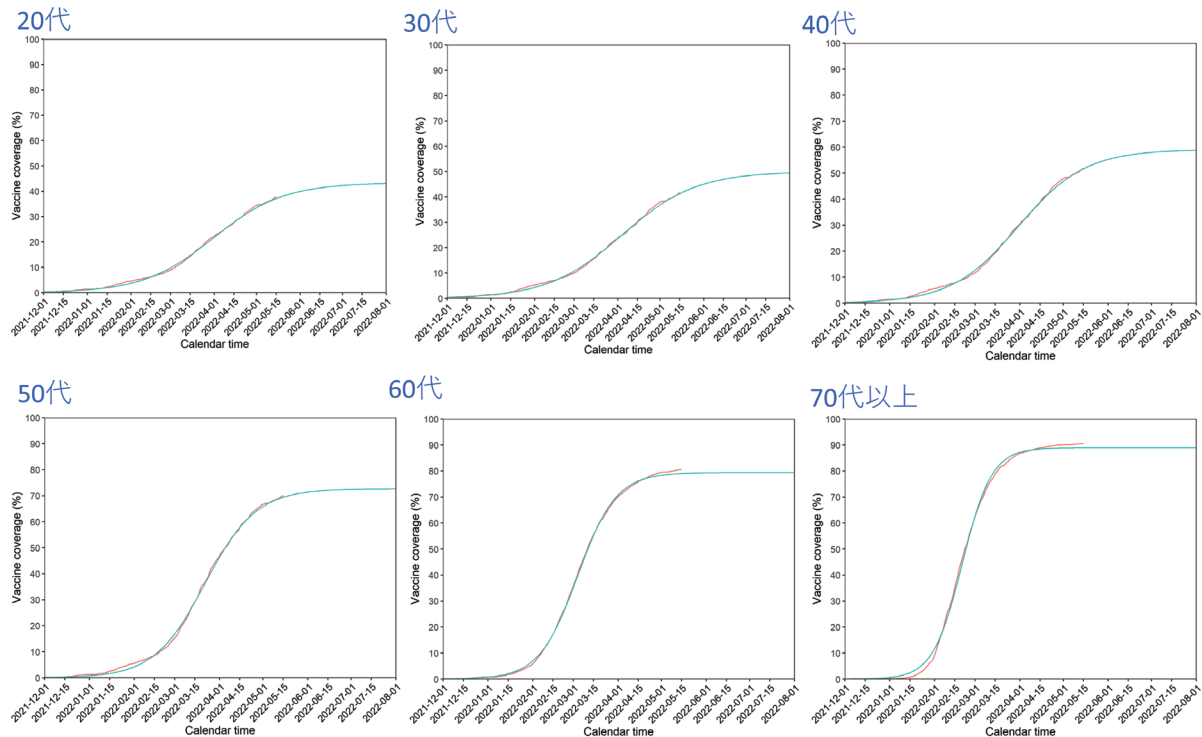


図1 年齢群別ブースター（3回目）ワクチン接種率予測

（A-F）2022年8月1日までの、20-29（A）、30-39（B）、40-49（C）、50-59（D）、60-69（E）、 ≥ 70 （F）歳におけるワクチン接種率の予測値を示す。推定には、2022年5月15日までの Vaccination Record System（VRS）データを使用した。3日前（5月12日）までの接種者は全員報告されたと仮定し、それまでに報告されたデータにロジスティック曲線に適合した。青線はロジスティック曲線に適合したブースター（3回目）ワクチン接種率予測値、赤線は報告遅れを加味（方法は Tsuzuki et al. Euro Surveill., 2017 を参照）したワクチン接種率の推定値を示す。

どの年代でも3回目接種率は1・2回目と比較して低下すると予測されたが、特に若い年代で接種率の減退が顕著であった。

2.2. 免疫 build-up

免疫保持者割合（以下、免疫とは発病阻止効果に関するものに特化することとする）を推定する上で、単純なワクチン接種率と免疫保持者割合には差が生じる、という点は常に考慮すべきことである。例えば、ワクチン接種によって必ず免疫が得られるとは限らない（つまり、ワクチン効果は100%にはならない）。さらに、ワクチンを接種してから最大の効果を得るまでにタイムラグ（免疫が build-up される時間）が生じる。よって、1・2回目のワクチン接種が推進されていた当時、免疫 build-up を定量化し、それを加味した免疫保持者割合の推定を行った。

まず、イスラエルから報告されたファイザー製のワクチン効果に関する観察データ²⁾にワイブル分布を適合すると、50%のワクチン効果の獲得には1回目接種から約20日必要であると推定された。この推定を基に、わが国にお

ける免疫保持者割合を以下のように推定した。 I_T はカレンダー時刻 T における免疫保持者人数、 ve は最大のワクチン効果、 $j_{(t-\tau)}$ をカレンダー時刻 $t-\tau$ に1回目ワクチンを新たに接種した人数、 h_t を上記で推定された免疫 build-up のワイブル分布とする。

$$I_T = ve \sum_{t=0}^T \sum_{\tau=1}^{t-1} j_{t-\tau} h_{\tau} \quad (2)$$

ここでは、1回目接種した全員が2回目も接種すると仮定しており、実際、1回目接種した99%以上の日本人が2回目も接種したと報告された¹⁾。

図2は2021年8月4日時点での免疫保持者割合の推定値を示している。先行研究²⁾ではアルファ株（B.1.1.7）に対するワクチン効果が推定されていたが、本分析当時、日本ではデルタ株が流行していたため、最大のワクチン効果を80%³⁾としてデルタ株に対する免疫保持者人数を示した。1回目ワクチン接種者は約5800万人であるのに対して免疫保持者は約3500万人と推定された。ワクチンの最大効果が100%ではなく80%であること、免疫 build-up のタイムラグがあることによってワクチンの接種率と免疫

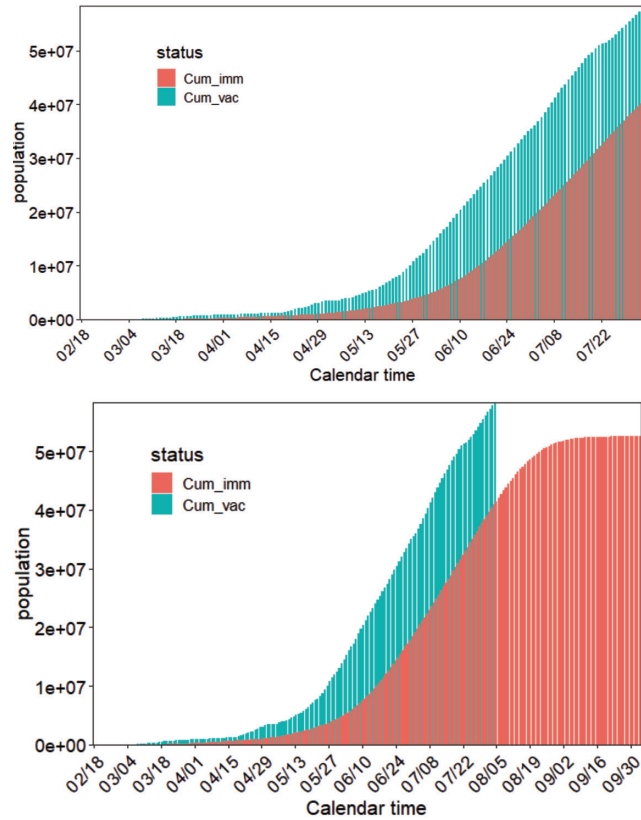


図2 免疫の build-up を考慮した推定免疫保持者数

(A-B) 2021年8月4日時点 (A) と、約2か月後 (10月3日) (B) の、累積の1回目ワクチン接種者人数 (青棒) と免疫の build-up を加味した免疫保持者人数 (赤棒) の推定値を示す。ここで、1回目ワクチン接種者は2回目も接種すると仮定した。接種状況や接触の年齢による異質等は加味していない。

保持者には大きな乖離が生じているのが明確に示された。

次に、ワクチン接種率予測と免疫 build-up を考慮した年齢群別免疫保持者割合から感受性割合の予測を以下のように行った。ここで、カレンダー時刻 T 、年齢群 a において、 $S_{a,T}$ は感受性者割合、 $I_{a,T}$ は免疫保持者人数、 Q_a は人口を示すとする。

$$S_{a,T} = \frac{I_{a,T}}{Q_a} \quad (3)$$

図3は2021年10月末までの年齢群別感受性者割合の予測を示している (政府の目標では10-11月を一般対象者の接種完了時期としていた)。10月末には、接種率の高かった高齢者で感受性者割合が30%未満になると予測された。しかし、感染伝播が起きやすい若い年齢層の大部分が感受性者であると推定され、流行制御にはワクチン接種率の向上、加速が重要と示唆された。

2.3. ワクチン免疫の失活

ワクチン接種が進むにつれて、その効果の失活に関するエビデンスが多く報告されてきた⁴⁻⁷⁾。イスラエルのファ

イザー製ワクチン効果の観察データ⁶⁾を基に、免疫の失活が指数関数に従うと仮定し、デルタ株に対するワクチンの効果とその減弱速度を年齢群別に推定した。図4は、60歳以上における感染防御のワクチン効果を示している。2回接種完了直後の有効性は98.1%だが、2回目接種をしてから約220日すると半減すると推定された。同様にして、重症化予防のワクチン効果の失活も推定した。それら年齢群別の免疫失活速度とVRSから得られた日別のワクチン接種人数からデルタ株に対する感染防御と重症化防御の免疫保持者割合を以下のように推定した。ここで、カレンダー時刻 t において、 $\lambda(t)$ は新規にワクチンを接種した人数、 $j(t,s)$ は s 日前に2回目接種を終えた接種者のうち免疫を保持している人数、 $\delta(s)$ は上記で推定された免疫失活の関数とする。

$$\begin{cases} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s} \right) j(t,s) = -\delta(s)j(t,s) \\ j(t,0) = \lambda(t) \end{cases} \quad (4)$$

(4) を特性線に沿って積分すると以下のような McKendrick 方程式の解が得られる。

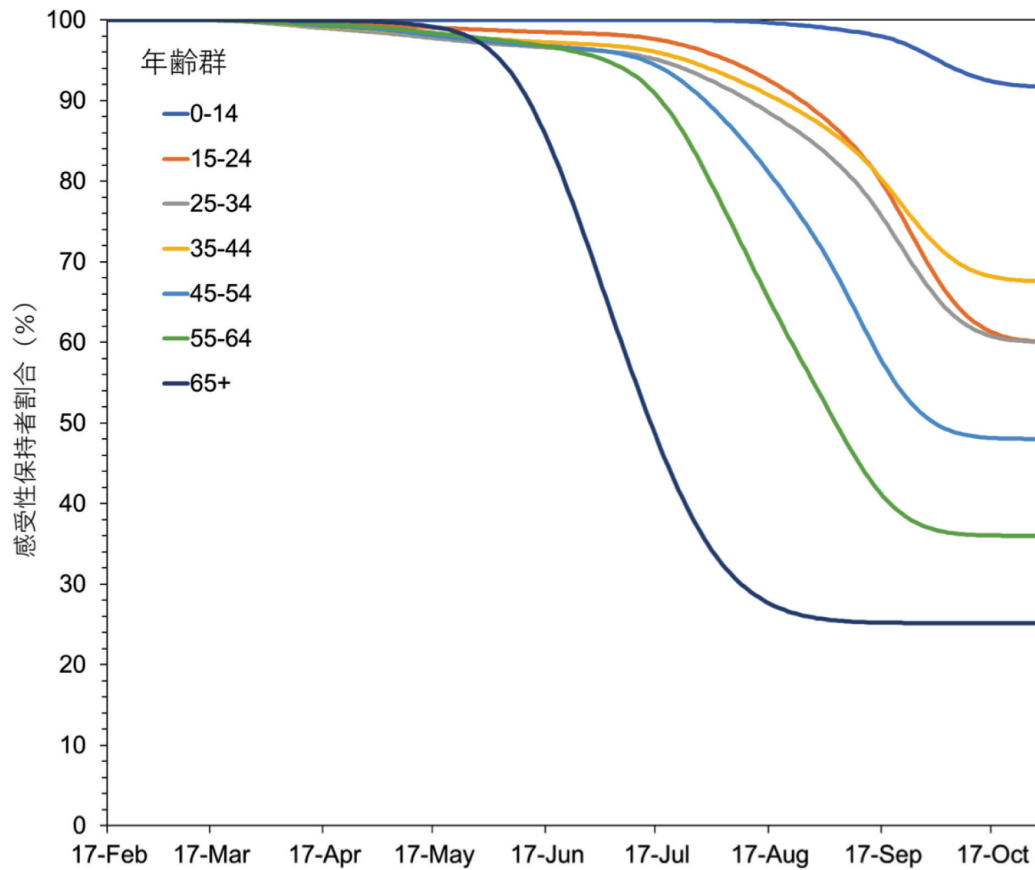


図3 デルタ株の感染に対する年齢群別感受性者割合

2021年2月17日から10月31日までのそれぞれの年齢群0-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, ≥65歳におけるデルタ株の感染に対する年齢群別推定感受性者割合を示している。

$$j(t, s) = \lambda(t-s) \exp(-\int_0^s \delta(x) dx) \quad (5)$$

ただし、 $t-s>0$ 。よって、カレンダー時刻 t における免疫保持者 $J(t)$ は以下のように示される。

$$J(t) = \int_0^\infty \lambda(t-y) \exp(-\int_0^y \delta(x) dx) dy \quad (6)$$

図5は、ワクチン効果の減弱を加味したデルタ株の感染防御と重症化防御の免疫保持者割合を示している。重症化防御効果は数か月後にも維持されると予測されたが、感染防御効果は著しく低下すると示された。この顕著な免疫の失活により、高齢者は一番接種率の高かったものの、分析が行われた2021年11月末にはすでにその他の年齢群（未成年除く）よりも免疫保持者割合が低下していると示された。

2.4. ブースター（3回目）接種と自然感染による免疫獲得

著しいワクチン効果の減弱を懸念し、多くの国でブースター（3回目）接種が推進されてきた。我が国では2021年12月より、2回目接種から原則6-7か月経過した人を対

象に開始された。2021年末までに日本では累積感染者数が5%以下であったが⁸⁾、2022年1月から新たな変異株、オミクロン株（B.1.1.529）の流行が始まり、最大の感染者数が報告された⁹⁾。よってブースター接種と自然感染による免疫獲得者も加味した免疫ランドスケープの構築を行った。まず、上記と同様に、オミクロン株の感染防御に関して、2回目と3回目接種による免疫の減弱が指数関数に従うと仮定し、失活するワクチン効果を定量化した。英国の観察データ⁵⁾を基に推定すると、オミクロン株の感染防御に対するワクチン効果は2回目接種直後で約90%だが50日で半減し、3回目接種後では効果が70%で約140日後に半減すると示された。

次に、厚生労働省に報告された感染者数のデータ⁹⁾を使用して自然感染から免疫を獲得した人数を推定した。ここで、実際に感染した人数（不顕性感染、確定診断されていない感染を含む人数）は報告数の4倍存在し¹⁰⁾、自然感染直後に得られる免疫の効果は100%だがそれはワクチン3回目接種と同様の速度で失活すると仮定した。さらに、2回目接種による免疫を未だ維持している者は3回目接種、

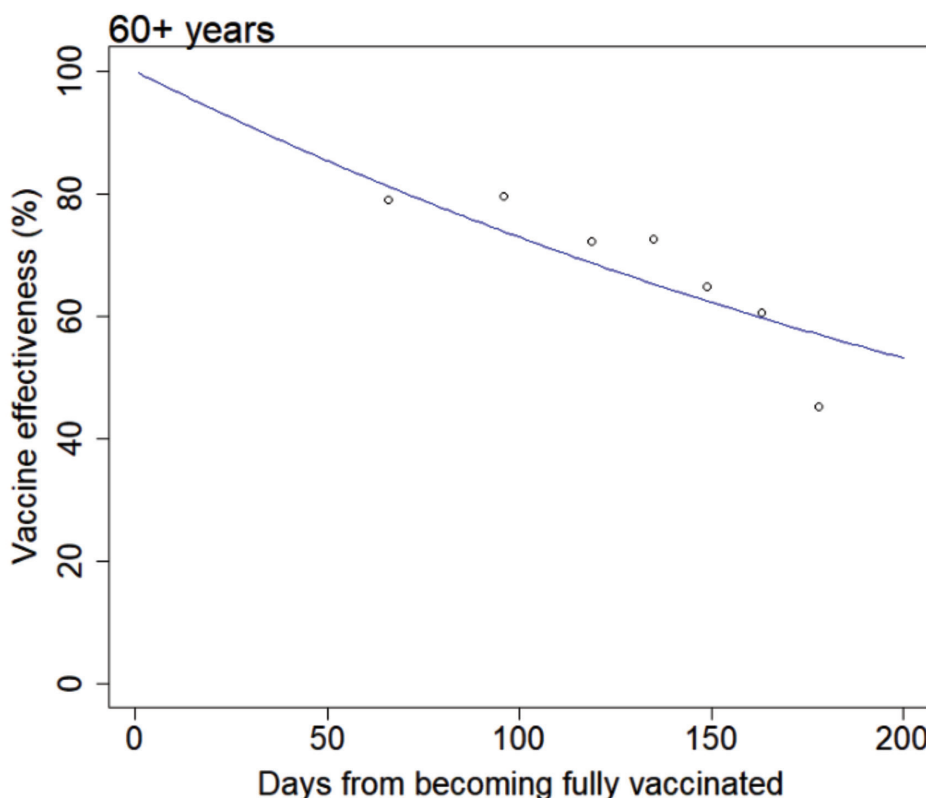


図4 60歳以上における時刻依存で失活するデルタ株に対する感染防御のワクチン効果

点はイスラエルの観察データに基づくファイザー製のデルタ株に対する感染防御効果，青線は指数関数に従い失活するワクチン効果を示す。

自然感染のいずれも経験しないと仮定した。これはオミクロン株に対する感染防御のワクチン効果の失活が非常に速いことから妥当な仮定であると考えられた。よってカレンダー時刻 t における免疫保持者割合 $J_{total}(t)$ は、ワクチン2・3回目接種と自然感染によって免疫を獲得した人数（それぞれ $J_{second}(t)$, $J_{third}(t)$, $J_{infection}(t)$ と示す）の和を人口 P で除したものとして推定された。つまり、

$$J_{total}(t) = (J_{second}(t) + J_{third}(t) + J_{infection}(t)) / P \quad (7)$$

図6は2022年8月1日までの免疫保持者割合の推移について、2・3回目のワクチン効果のみによる免疫と、ワクチンに加えて自然感染を加味した免疫に分けて示している。高齢者においてはワクチン効果による免疫保持者の増加速度が速かった分、その後の減弱も顕著に表れた。さらに、自然感染によって免疫を獲得した者の割合が非常に低く、2022年の夏には免疫保持者割合が50%を下回ると推定された。一方で20、30代では他の年齢群と比較してワクチン接種、したがって免疫保持者割合の上昇の鈍化が認められたが、人口レベルでの免疫失活も緩やかであった。また、若い世代での自然感染の影響は大きく、分析時、20

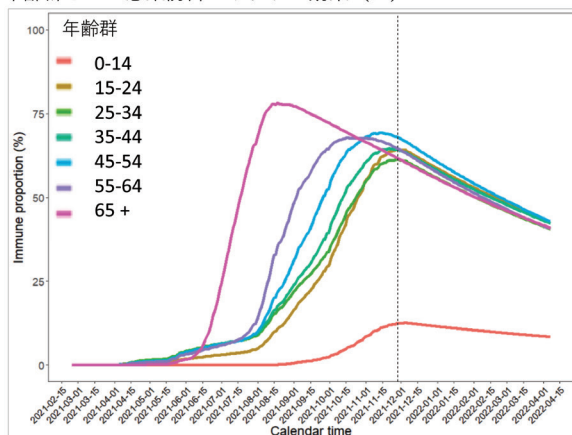
代ではワクチン接種のみによる免疫保持者割合が約25%だったのに対し、自然感染も考慮すると約45%にも達すると推定された。2022年の夏にも約50%が免疫を保持していると予測され、これはワクチン接種率が高かった他の年齢群よりも高いと示された。

2.5. 免疫保持者割合と流行状況の関連

最後に、上記と同様の方法で免疫保持者割合を都道府県ごとに推定し、流行状況との関連を分析した。自治体公表のデータを用いて2022年2月7日から4月10日までの人口10万人当たりの日別感染者数に一次式を適合し、傾きが正のものを増加、負のものを減少としてそれぞれの都道府県を分けた。その増減傾向と免疫保持者割合（2・3回目のワクチン接種と自然感染を上記方法に従って加味したもの）との関連をWilcoxonの順位和検定を用いて分析した。

図7は、2022年4月10日時点における分析結果を示している。感染者数が増加している都道府県と減少している都道府県の間で免疫保持者割合に統計学的優位さが認められ、免疫保持者割合と感染者数傾向に関連がある可能性が

年齢群ごとの感染防御のワクチン効果 (%)



年齢群ごとの重症化防御のワクチン効果 (%)

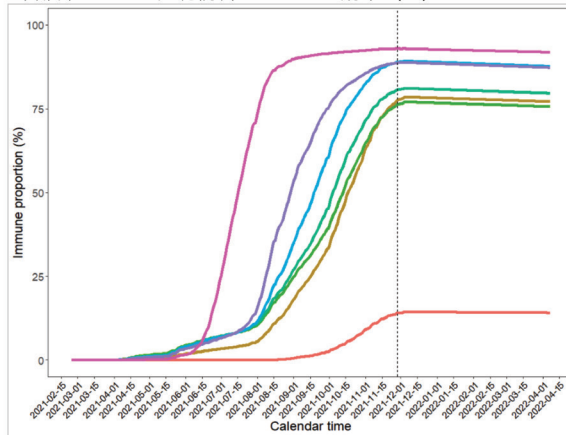
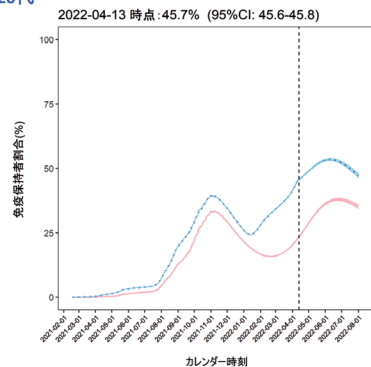


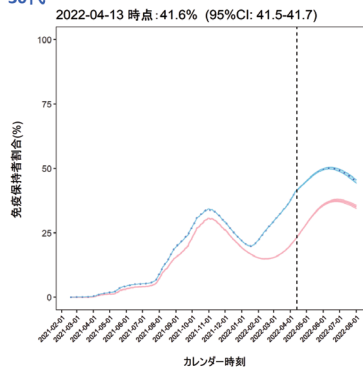
図5 年齢群別デルタ株に対する感染と重症化防御の免疫保持者割合

A-B) 2021年2月17日から4月7日までのデルタ株に対する感染防御(A)と、重症化防御(B)の免疫保持者割合をそれぞれの年齢群0-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, ≥ 65 歳ごとの予測値を示す。破線は分析が行われた11月28日時点を示している。

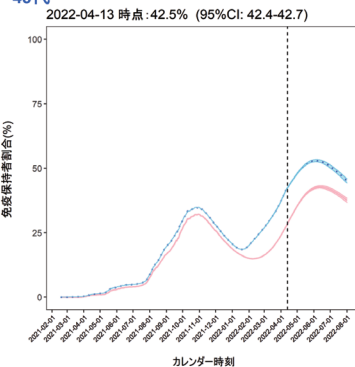
20代



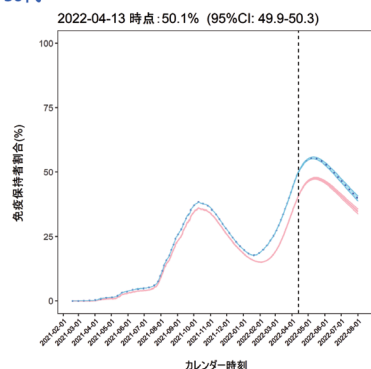
30代



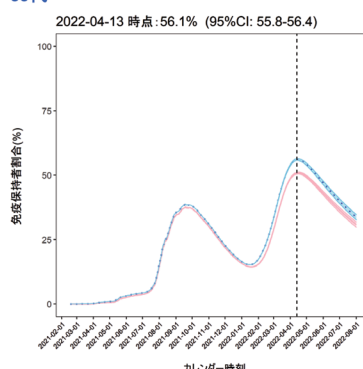
40代



50代



60代



70代以上

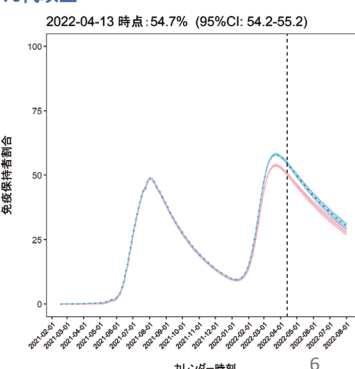


図6 ワクチンと自然感染による年齢群別免疫保持者割合

(A-F) 2022年8月1日までの、20-29 (A), 30-39 (B), 40-49 (C), 50-59 (D), 60-69 (E), ≥ 70 (F) 歳における免疫保持者割合の予測値を示す。ピンク線はワクチン2・3回目接種のみによる免疫保持者割合、青線はさらに自然感染も加味した免疫保持者割合を表している。破線は分析が行われた4月13日時点を示している。

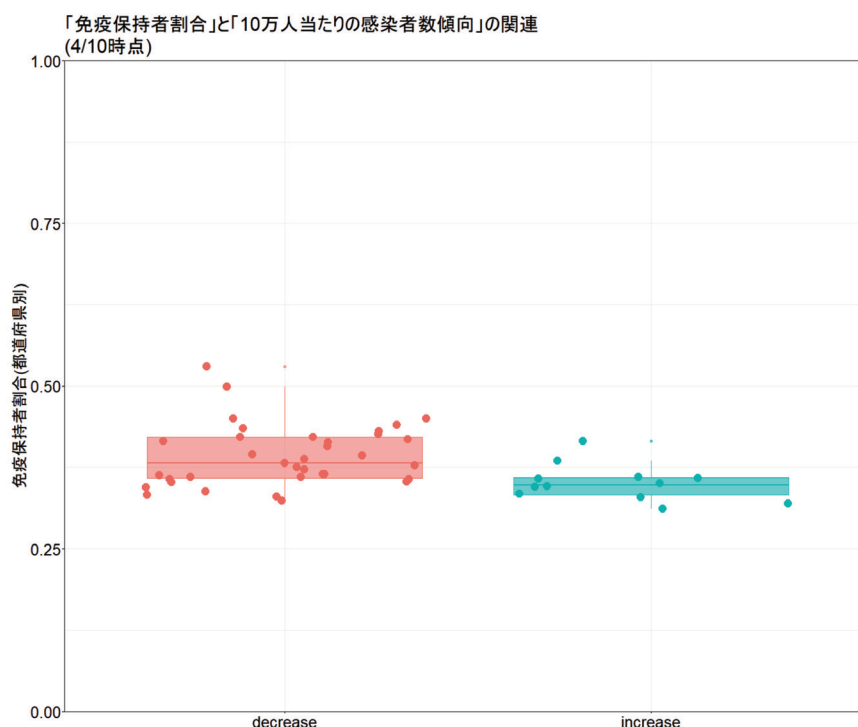


図7 免疫保持者割合と感染者数増減の関連

免疫保持者割合と感染者数増減の関連を示す。各都道府県を2022年2月7日から4月10日までの感染者数の増減によって分類した。increaseが増加した県、decreaseが減少した県を表し、各都道府県の2022年4月10日時点の免疫保持者割合との関連をWilcoxonの順位和検定を用いて分析した。

示唆された。

3. 最後に

免疫ランドスケープのインフラは人口単位で予防接種政策を評価・考察する上で不可欠なものである。わが国では予防接種歴を電子化する取り組みも研究ベースで始まったばかりであり、人口内で免疫状態がどのようになっているのかが把握できていない感染症も多い。今後、上記で紹介したような免疫ランドスケープの推定の仕組みを国研究機関とも共同しつつ確実なものにしていくために、ビルドアップの体制作りにご協力いただける企業やご一緒に分析いただける研究者有志に是非ご連絡いただきたいと思います。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Prime Minister's Office of Japan. About COVID-19 vaccination. <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (2022).
- 2) Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N. Engl. J. Med.* 384, 1412-1423 (2021).
- 3) Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* 397, 2461-2462 (2021).
- 4) Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, Gallagher E, Thelwall S, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown K, Hopkins S, Chand M, Ladhani SN, Ramsay M, Bernal JL. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N. Engl. J. Med.* 386, 340-350 (2022).
- 5) Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, Gower C, Kall M, Groves N, O'Connell A-M, Simons D, Blomquist PB, Zaidi A, Nash S, Iwani Binti Abdul Aziz N, Thelwall S, Dabrera G, Myers R, Amirthalingam G, Gharbia S, Barrett JC,

- Elson R, Ladhani SN, Ferguson N, Zambon M, Campbell CNJ, Brown K, Hopkins S, Chand M, Ramsay M, and Bernal JL. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N. Engl. J. Med.* 1–15 (2022) doi:10.1056/nejmoa2119451.
- 6) Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, Milo L, Alroy-Preis S, Ash N, and Huppert A. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N. Engl. J. Med.* 385, e85 (2021).
 - 7) Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, Frankland TB, Ogun OA, Zamparo JM, Gray S, Vallur SR, Pan K, Angulo FJ, Jodar L, McLaughlin JM. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 398, 1407–1416 (2021).
 - 8) Ministry of Health Labour and Welfare. The situation analysis on COVID-19 and response from MHLW (2021/12/31). https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23137.html (2021).
 - 9) Ministry of Health Labour and Welfare. Visualizing the data: information on COVID-19 infections. <https://covid19.mhlw.go.jp/en/> (2022).
 - 10) Sanada T, Honda T, Yasui F, Yamaji K, Munakata T, Yamamoto N, Kurano M, Matsumoto Y, Kohno R, Toyama S, Kishi Y, Horibe T, Kaneko Y, Kakegawa M, Fukui K, Kawamura T, Daming W, Qian C, Xia F, He F, Yamasaki S, Nishida A, Harada T, Higa M, Tokunaga Y, Takagi A, Itokawa M, Kodama T, Kohara M. Serologic Survey of IgG Against SARS-CoV-2 Among Hospital Visitors Without a History of SARS-CoV-2 Infection in Tokyo, 2020–2021. *J. Epidemiol.* 32, 105–111 (2022).

Grasping COVID-19 immune landscape in Japan

Misaki SASANAMI, Hiroshi NISHIURA

Kyoto University School of Public Health

COVID-19 vaccination commenced globally in December 2020. Japan launched its vaccination rollout on February 17, 2021 and commenced booster vaccination campaign on December 1, 2021. It has been crucial to grasp the immune landscape in the country in order to aid in decision-making and evaluation of vaccination campaigns as well as understating the transmission dynamics of various variants of SARS-CoV-2. The present article shows a framework that enables us to predict the immune landscape, specifically, the proportion of immune population, using a mathematical modeling approach. This involved: prediction of vaccine coverage; estimation of vaccine effectiveness against the dominant SARS-CoV-2 variant in circulation; the quantification of increasing vaccine effectiveness (immune-build up) since receiving the first dose; the estimation of waning rate of vaccine effectiveness since receiving the second and third doses; and the consideration on the infection-induced immunity.