

図3. 相関係数（15歳未満人口比と罹患率）の月別変化

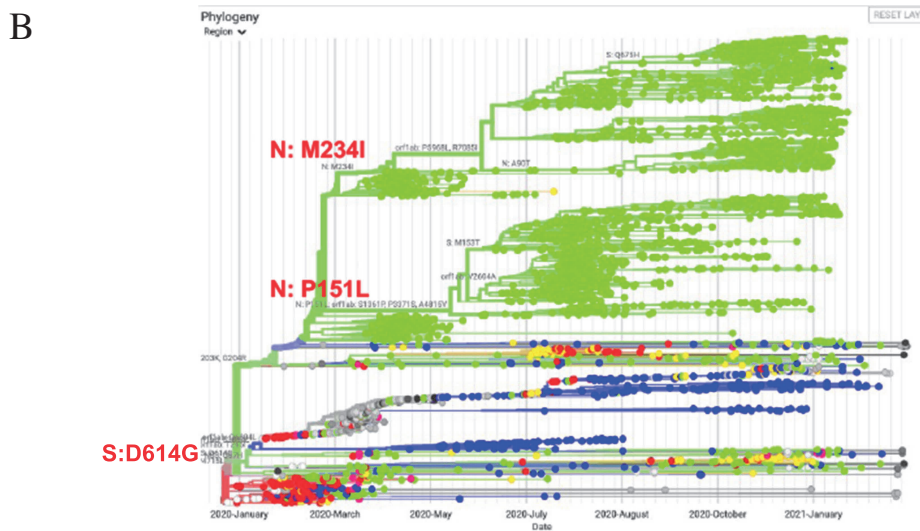


図4. 第1～3波の時期の、東アジア地域の新型コロナウイルス変異—GISAIDより  
 緑：日本、青：韓国、赤：中国、黄色：香港

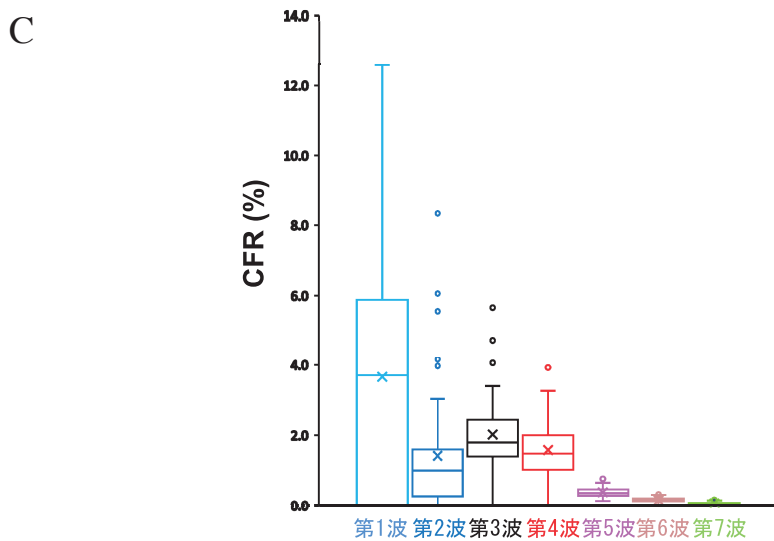


図9. 第1～7波の都道府県の致死率（CFR）



## 日本における新型コロナウイルス感染拡大と収束の要因

高橋 淳

## Factors contributing to the spread and convergence of SARS-CoV-2 infection in Japan

Atsushi TAKAHASHI

## 要旨

感染症疫学の地域間格差研究で、日本のSARS-CoV-2感染拡大と収束の要因を解明した。都道府県毎の罹患率・死亡率・致死率と、人口学的指標（人口密度、15歳未満・65歳以上人口比）・ワクチン接種率との相関を第1～7波について統計解析した。都市部の人口密集が全ての波で感染拡大に寄与した。第1～6波では高齢者がCOVID-19から免れ、過去の感染による交差免疫が示唆された。第7波ではBA.5株に蓄積した変異が高齢者の交差免疫を無効化し、世界最高レベルの感染拡大に繋がったと考えられた。小児での流行には季節性があり、小児での蔓延は大きな波を形成した。アルファ株による第4波、東京オリンピックを契機としたデルタ株による第5波、オミクロン株による第6波は、SARS-CoV-2既感染後のワクチン接種により形成されたハイブリッド免疫によって収束したと示唆された。解析で得られた教訓は今後生かされるべきである。

キーワード：新型コロナウイルス、地域間格差研究、人口学的指標、ワクチン接種、ハイブリッド免疫

Key Words : SARS-CoV-2, ecological study, demographic indicator, vaccination, hybrid immunity

## 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2019年12月頃に中国の武漢で発生し、2022年8月末現在、全世界における総感染者は6億人、死者は649万人を超え、日本では1900万人以上が感染し、4万人あまりが死亡した。

日本の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）流行は、複数の波を形成したが、何がそれぞれの波を開始・拡大し、収束させたか明らかでない。また、感染者数や死者数は地域毎に異なり、同地域でも波毎に異なる流行パターンを示した。何が地域差の原因になり、波毎の流行強度を決めたのかも不明である。様々な専門家や識者による流行の要因の解析、推測が発表されてきた。しかし、その正否についてデータに基づいた科学的評価は十分なされていない。そのため、専門家の意見に沿った対策が適切だったか評価が困難であり、今後の対策に活かすべき教訓がほとんど得られていない。

感染症疫学は、至適な対策立案に貢献するために、感染症の広がる要因、動向を分析し、生態学的な観点から感染症流行の全体像を統計解析やモデリングで解明す

る<sup>1)</sup>。感染症の流行には、微生物の感染性、毒性のみならず、宿主である人間の感受性、免疫、年齢、環境が影響する<sup>2)</sup>。

本研究では、地域間格差研究（ecological study）<sup>2,3)</sup>の手法を用い、年齢や環境を反映する人口学的指標と、免疫を反映するワクチン接種率とが、個々のSARS-CoV-2流行の波の強度とどう相関していたかを解析した。また、各波を形成したウイルスの遺伝型や性質、流行に影響を与えたと考えられる地域的要因と感染対策の流れを振り返って時系列で考察した。日本では、人的密集、日本人特有の感染履歴、年齢層毎に異なる免疫反応とその消長、ワクチン接種の進行などが複雑に相互作用して、SARS-CoV-2流行の複数の波の動向を決めたことが明らかになった。

## 結果

日本のSARS-CoV-2流行に影響した要因を明らかにするために、疫学的指標（罹患率、死亡率、致死率）と人口学的指標（人口密度、年齢構成）、免疫の指標（ワクチン接種）、保健所の処理能力（保健師数）との相関に

#### 4 新型コロナ感染拡大と収束の要因

ついて、第1波から第7波のそれぞれの波毎に地域間格差研究<sup>2)</sup>を行った。ウェブに公開されたデータを収集し、都道府県別の人口密度、15歳未満人口比、65歳以上人口比、ワクチン2～4回接種率、人口10万人当たり保健師数が、どの程度各都道府県の罹患率（感染者／人口）、死亡率（死亡者／人口）、致死率（死亡者／感染

者）に貢献したか、重回帰分析で比較した（表1、表2、表3）。

表1. 罹患率 (prevalence) に貢献した要因 (第1～7波)

	説明変数	標準回帰係数	P値
第1波	人口密度	0.655	$5.79 \times 10^{-7}$
	15歳未満人口比	0.383	
	65歳以上人口比	-0.224	
第2波	人口密度	0.592	$6.36 \times 10^{-14}$
	ワクチン2回接種率	-0.514	
第3波	人口密度	0.504	$2.22 \times 10^{-15}$
	65歳以上人口比	-0.481	
第4波	ワクチン2回接種率	-0.514	$3.68 \times 10^{-10}$
	人口当たり保健師数	-0.321	
第5波	人口密度	0.281	$2.15 \times 10^{-15}$
	65歳以上人口比	-0.509	
	ワクチン2回接種率	-0.281	
第6波	ワクチン3回接種率	-0.595	$1.92 \times 10^{-14}$
	65歳以上人口比	-0.343	
第7波	15歳未満人口比	0.802	$3.53 \times 10^{-15}$
	65歳以上人口比	0.731	
	人口密度	0.502	
	ワクチン3回接種率	-0.509	

表2. 死亡率 (mortality) に貢献した要因 (第1～7波)

	説明変数	標準回帰係数	P値
第1波	人口密度	0.482	0.000603
第2波	15歳未満人口比	0.527	$1.20 \times 10^{-5}$
	人口密度	0.387	
第3波	人口当たり保健師数	-0.629	$2.18 \times 10^{-6}$
第4波	ワクチン2回接種率	-0.521	$3.77 \times 10^{-5}$
	15歳未満人口比	-0.447	
	人口当たり保健師数	-0.387	
第5波	65歳以上人口比	-0.478	$1.36 \times 10^{-8}$
	ワクチン2回接種率	-0.362	
第6波	65歳以上人口比	0.366	$6.37 \times 10^{-7}$
	ワクチン3回接種率	-0.873	
	人口当たり保健師数	-0.444	
第7波	15歳未満人口比	-0.353	
	65歳以上人口比	1.413	$1.43 \times 10^{-5}$
	15歳未満人口比	0.515	
	人口密度	0.406	
	ワクチン4回接種率	-0.738	

表3. 致死率 (CFR) に貢献した要因 (第1～7波)

	説明変数	標準回帰係数	P値
第4波	65歳以上人口比	0.621	0.000604
	人口当たり保健師数	-0.689	
第6波	65歳以上人口比	0.577	0.00438
	ワクチン3回接種率	-0.750	
	15歳未満人口比	-0.378	
第7波	人口当たり保健師数	-0.317	
	65歳以上人口比	0.998	$7.21 \times 10^{-5}$
	ワクチン4回接種率	-0.577	

#### 1. 人口密度

第1～7波の全ての波において、人口密度は罹患率と有意の正相関を示した（表4）。人口密度と第1～6波全体の罹患率との相関を図1に示す。ただし、第1～2波においては日本のPCR検査可能数が低かったため、罹患率の絶対値の信頼度が低い。しかし、致死率の地域差が少ない日本では、死亡率の地域間格差は罹患率のそれを強く反映していると考えられる。死亡率も第1～6波で人口密度と正相関していた（表4）。SARS-CoV-2は、他国と同様<sup>4,5)</sup>、日本でも都会などの人口密集地帯で感染拡大しやすかったと考えられる<sup>6)</sup>。

#### 2. 年齢構成

第1～6波において、高齢者（65歳以上）人口比は、罹患率と負に相関していた（表5、図2a）。一般に高齢者はSARS-CoV-2に易感染性<sup>7)</sup>、世界的に、高齢者人口比の高い国ほど罹患率が高い（投稿準備中）。つまり、この高齢者が感染拡大を抑える現象は、日本特有であった。

注目すべきは、第7波で、この高齢者人口比と罹患率の有意な負の相関が失われ、致死率が有意な正相関となったことである（表5、図2b、図11）。その結果、第1～6波での高齢者人口比と死亡率との有意な負の相関が、第7波では失われた（表5）。日本では高齢者施設での優れた感染対策が、感染拡大と高齢者死亡を抑えたと推定されてきた<sup>8)</sup>。しかし、第7波で突然に施設の感染対策が変わったとは考えにくい。つまり、第1～6波では何らかの生物学的機序で高齢者が感染・死亡から強く守られており、その防御機構が第7波で失われたことが示唆される。このような現象を説明しうるのは、以前流行した類似のウイルスによる交差免疫である（考察参照）。

15歳未満人口比と罹患率の相関係数には、季節性が認められた（図3：巻頭カラーA）。特に第7波では、15歳未満人口比が罹患率とこれまでの波より強く正相関した（表6）。小児ではウイルス感染初期のI型インターフェロン分泌などの自然免疫の反応が強いため、初期の

表4. 人口密度と罹患率・死亡率のスパイアマン順位相関係数

	罹患率 (prevalence)	死亡率 (mortality)
第1波	0.452 ( $P=0.00216$ )	0.483 ( $P=0.00105$ )
第2波	0.687 ( $P=3.12 \times 10^{-6}$ )	0.509 ( $P=0.000559$ )
第3波	0.711 ( $P=1.40 \times 10^{-6}$ )	0.571 ( $P=0.000107$ )
第4波	0.634 ( $P=1.69 \times 10^{-5}$ )	0.426 ( $P=0.00389$ )
第5波	0.795 ( $P=6.97 \times 10^{-8}$ )	0.610 ( $P=3.49 \times 10^{-5}$ )
第6波	0.715 ( $P=1.24 \times 10^{-6}$ )	0.562 ( $P=0.000138$ )
第7波	0.346 ( $P=0.0188$ )	-0.0452 ( $P=0.759$ )

表5. 65歳以上人口比と罹患率、死亡率、致死率のスピアマン順位相関係数

	罹患率 (prevalence)	死亡率 (mortality)	致死率 (CFR)
第1波	-0.521 ( $P = 0.000412$ )	-0.454 ( $P = 0.00207$ )	-0.316 ( $P = 0.0320$ )
第2波	-0.730 ( $P = 7.26 \times 10^{-7}$ )	-0.449 ( $P = 0.000709$ )	-0.0360 ( $P = 0.807$ )
第3波	-0.788 ( $P = 9.18 \times 10^{-8}$ )	-0.666 ( $P = 6.36 \times 10^{-6}$ )	0.174 ( $P = 0.238$ )
第4波	-0.699 ( $P = 2.16 \times 10^{-6}$ )	-0.394 ( $P = 0.00760$ )	0.105 ( $P = 0.476$ )
第5波	-0.847 ( $P = 9.05 \times 10^{-9}$ )	-0.645 ( $P = 1.22 \times 10^{-5}$ )	0.00194 ( $P = 0.990$ )
第6波	-0.723 ( $P = 9.31 \times 10^{-7}$ )	-0.501 ( $P = 0.000675$ )	-0.162 ( $P = 0.273$ )
第7波	-0.184 ( $P = 0.212$ )	0.265 ( $P = 0.0725$ )	0.496 ( $P = 0.000767$ )

表6. 15歳未満人口比と罹患率 (prevalence) の相関

	スピアマン順位相関係数	P値
第1波	-0.09595	0.515
第2波	0.363	0.0138
第3波	0.205	0.164
第4波	0.139	0.347
第5波	0.297	0.0437
第6波	0.382	0.00959
第7波	0.575	$9.68 \times 10^{-5}$

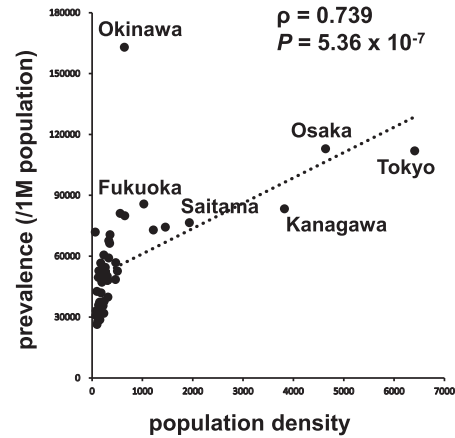


図1. 第1～6波の罹患率 (prevalence) と人口密度 (population density)  
 $\rho$ : スピアマン順位相関係数 (Spearman correlation coefficient)

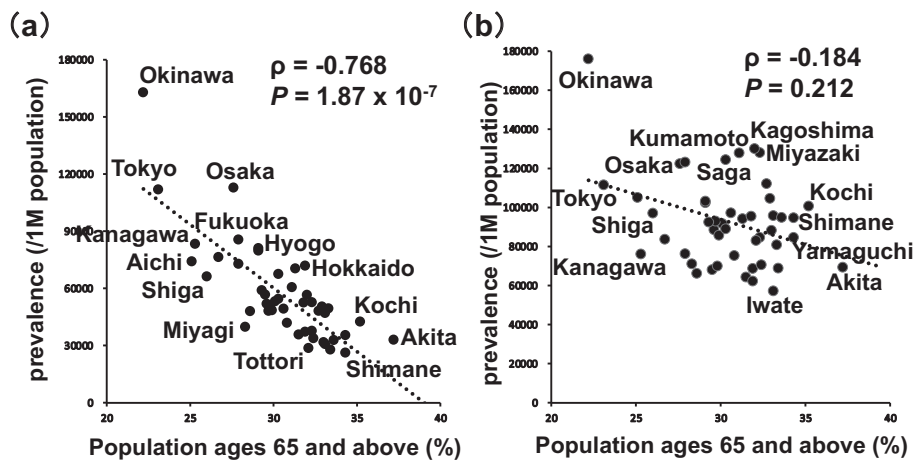


図2. 第1～6波 (a) と第7波 (b) における高齢者人口比率と罹患率 (prevalence)

自然免疫反応を低下させるSARS-CoV-2の場合<sup>9, 10</sup>、軽症化の方向に働く<sup>11</sup>。小児の罹患率の増える時期には他のウイルスによる干渉が弱く、I型インターフェロン反応が減少しているのかもしれない。小児では症状が軽いために隔離が難しく、小児特有の行動パターンから社会距離拡大戦略 (social distancing) も行いにくいいため、伝播抑制が難しい。小児の間で感染が広がったことも、第7波の罹患率の上昇に大きく貢献した (表1)。人口当たりの保健師数が多い都道府県ほど罹患率が低いと報告されたが<sup>12</sup>、保健師数は高齢者人口比と小児人口比が多

い都道府県に多く、年齢構成が交絡因子であった。重回帰分析で、第4波以外には貢献を認めなかった (表1)。

### 3. 各波の特徴と感染対策の経緯

#### 1) 第1波 (2020年1月29日～2020年6月13日)

当初は春節の中国人観光客などにより武漢型のウイルスが流入し、3月から欧州型 (S: D614G) が流入して主流となった。罹患率 (表1)、死亡率 (表2) 共に最も人口密度が貢献し、2月の札幌雪まつりを契機とした北海道での流行など、イベントや屋内のクラスターでの人

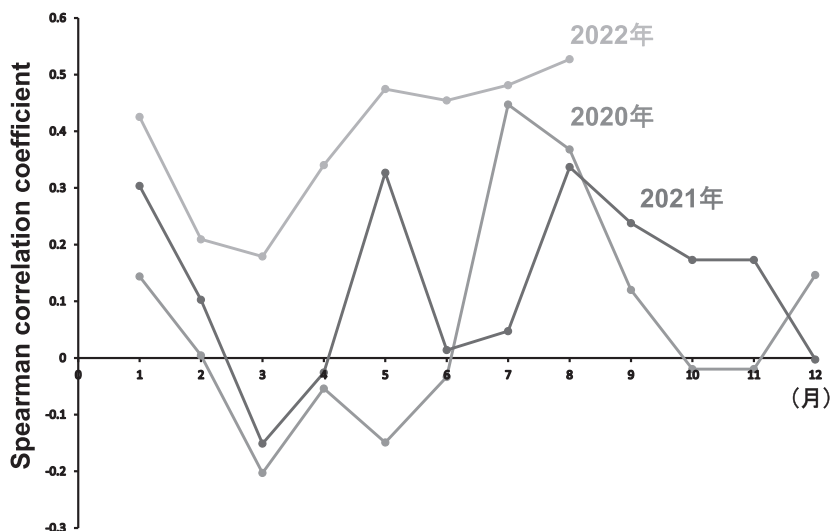


図3. 相関係数（15歳未満人口比と罹患率）の月別変化（巻頭カラー-A）

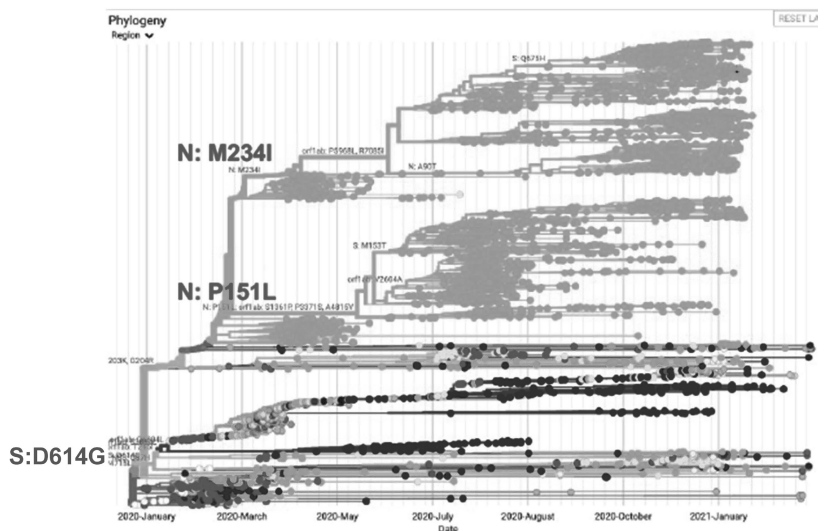


図4. 第1～3波の時期の、東アジア地域の新型コロナウイルス変異—GISAIDより（巻頭カラー-B）  
 緑：日本、青：韓国、赤：中国、黄色：香港

の密集が感染拡大の要因だった。

インフルエンザ流行曲線への干渉から、1月中旬に中国から日本に弱毒型のSARS-CoV-2が流入して集団免疫を形成した可能性が高く<sup>13)</sup>、日本では欧州ほど致死率が高くならなかった<sup>4, 14)</sup>。この集団免疫が維持された第1～2波では、日本の罹患率は世界の中でも低かった。感冒コロナウイルスへの記憶T細胞がある場合、SARS-CoV-2に曝露されると、RNAポリメラーゼを標的にしたT細胞免疫が活性化され、症状も出ず、PCR検査も抗体も陽性にならないほど素早くウイルスを排除する<sup>15)</sup>。つまり1月中旬にSARS-CoV-2に曝露されて交差免疫がブーストされた場合の集団免疫は、抗体検査では検出できない。

第1波では15歳未満人口比が罹患率と正相関しておらず（表6）、3月2日から全国の小中高校を臨時休校としたことが小児間での流行を抑えて感染拡大を防いだ可

能性がある。緊急事態宣言はやや遅れて4月7日、16日に発出され、5月14日、21日、25日に解除された。

**2) 第2波（2020年6月14日～2020年10月9日）**

主因は、S: D614Gから派生したN: P151L型であった（図4：巻頭カラーB）。夏には小児の間で感染が拡がる傾向があり（図3）、小児人口比が罹患率（表1）と死亡率（表2）に貢献していることから、第2波発生の要因であろう。“夜の街”（小池東京都知事）に注目が集まったが、ホストの間で感染が広がった場合は寮で、ホストクラブでのクラスター形成ではなかった<sup>16)</sup>。第1波同様、人の密集が最も罹患率上昇に貢献した（表1）。

この時期は、日本でSARS-CoV-2の流行が最も落ちていた期間で、社会経済活動を再開させる好機であった。2020年8月に開催予定だった東京オリンピックは1年延期されたが、2021年8月に東京オリンピックが開催



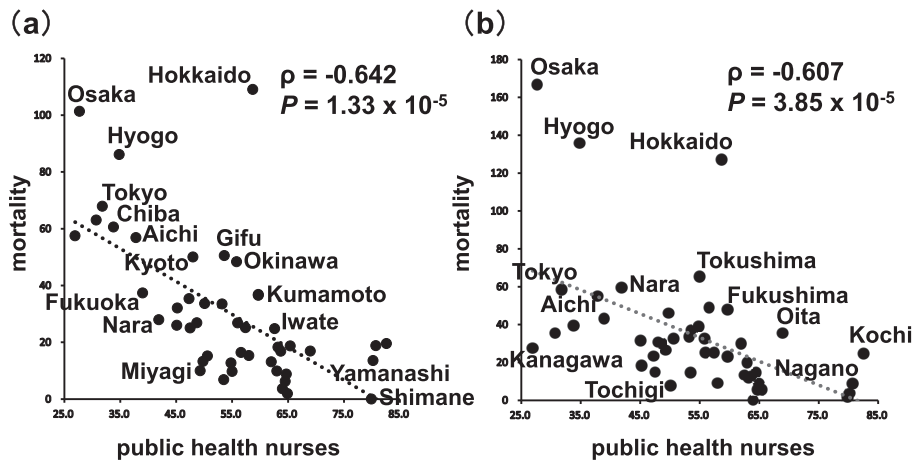


図5. 第3波 (a) と第4波 (b) における人口10万人当たり保健師数と死亡率 (mortality)

された時期の感染状況は、延期を決めた頃よりも悪かった<sup>17)</sup>。共同研究者の上久保靖彦 京都大学特定教授らは、弱毒株による集団免疫成立のエビデンスに基づいて、社会隔離政策を止め社会経済活動を活発化させることをマスコミの取材<sup>18)</sup> や著書<sup>19)</sup> で訴えたが、日本社会の反応は乏しかった。また、感冒型コロナウイルスの免疫の持続期間が10ヶ月であることから<sup>20, 21)</sup>、2020年1月中旬に弱毒型のSARS-CoV-2で成立した集団免疫は11月中旬に廃れることが予想された。集団免疫が減弱しないようブーストするための伝統的智慧として厄除けの祭の意義を発信したが<sup>22)</sup>、ほとんどの祭は感染対策を理由に中止された。

### 3) 第3波 (2020年10月10日～2021年2月28日)

主因は、S: D614Gから派生したN: M234I型であった(図4)。感染拡大の原因は冬の寒冷と推定されたが、その後真夏に第5波や第7波が流行していることから、SARS-CoV-2流行に寒冷は必要ない。流行したウイルス株は感染拡大を説明しうる付加変異に乏しく(図4)、主な要因は、宿主の側にあったのだろう。唯一可能な説明は、2020年1月中旬に成立した集団免疫の減弱<sup>22)</sup>である。しかし、高齢者人口比は罹患率(表1)の低下に貢献し、集団免疫が減弱しても、高齢者の交差免疫は残存・機能し、収束の要因となったことが示唆される。

第3波は過去最大の新規感染者数を記録した。これ以降の波では、保健師数が死亡率を低下させる貢献が認められた(表2、図5)。感染拡大の規模がある程度大きいと、保健所の処理能力が低い地域では死亡者数増加につながると考えられる。2021年1月8日、14日に緊急事態宣言が発出され、2月2日、28日、3月21日に解除された。2月17日より、SARS-CoV-2ワクチンの医療従事者に対する先行接種が開始された。

### 4) 第4波 (2021年3月1日～2021年6月20日)

主因は、世界保健機関(WHO)が懸念される変異株

(variant of concern: VOC) に初めて指定したアルファ株(Alpha variant; 系統 B.1.1.7)であった<sup>23)</sup>。1つの変異で「感染力」を上げるSARS-CoV-2の進化は、我々が予測していたように<sup>4)</sup>、2020年末の段階で既にプラトーに達していたとされている<sup>24)</sup>。しかし、そこから始まったのは多数の変異を同時に獲得することで「感染力」を上げる進化であった。WHOがVOCに指定したアルファ株、ベータ株(Beta variant; 系統 B.1.351)、ガンマ株(Gamma variant; 系統 P.1; 系統 B.1.1.28)の出現である。例えばアルファ株はそれ以前のウイルスに比べ、伝播性が高く<sup>25)</sup>、患者のウイルス排泄量が約10倍高かった<sup>26)</sup>。アルファ株はイギリスで2020年9月に、ベータ株は南アフリカ共和国で2020年10月に最初に検出され、ガンマ株はブラジルで流行後に2021年1月2日に日本で検出された。いずれの株も日本国内で確認されたが、日本全体に流行したのは主にアルファ株であった。

関西圏を中心に急激に感染拡大し、医療提供体制、公衆衛生体制が逼迫して、救急搬送困難、一般医療の制限といった危機的状況となった<sup>23)</sup>。第4波で保健師数の少ないことが致死率上昇に貢献したことは(表3)、個々の患者の予後に影響するレベルまで保健所の処理能力が逼迫した反映であろう。日本全国の新規感染者数は第3波と同程度の過去最大となった。第4波でのみ保健師数の少なさが罹患率上昇に貢献したことから(表1)、保健所の処理能力逼迫が著しい場合は、クラスター対応に支障をきたし感染拡大につながる可能性がある。4月5日から段階的にまん延防止等重点措置が発出され、5月22日から順次解除された。4月25日から段階的に緊急事態宣言が発出され、6月20日に沖縄県を除き解除された。

4月12日に高齢者へのSARS-CoV-2ワクチンの接種が開始された。ワクチン2回目接種率は第4波の罹患率、死亡率と有意な負の相関を示し、最も相関が強かったのは、6月1日時点でのワクチン2回接種率であった

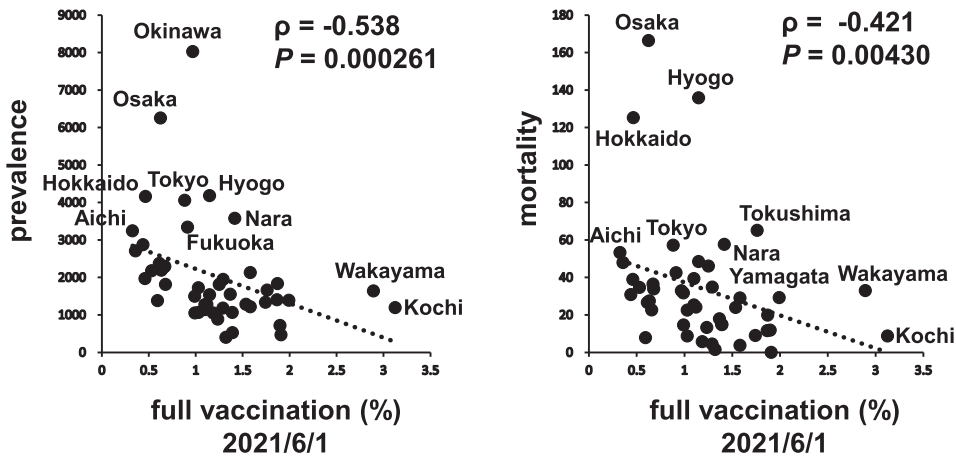


図6. 第4波におけるワクチン2回接種率と罹患率 (prevalence)・死亡率 (mortality)

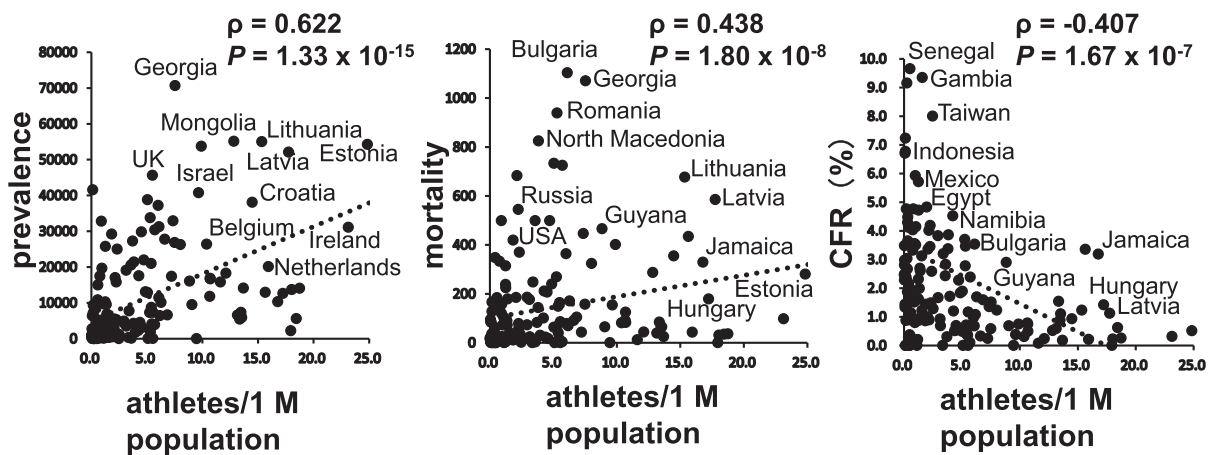


図7. 東京オリンピックの選手団人数 (人口100万人当たり) と罹患率 (prevalence)・死亡率 (mortality)・致死率 (CFR)

(図6)。第4波の罹患率(表1)、死亡率(表2)低下への貢献もワクチン2回接種率が最も強く、第4波を収束させたのは、ワクチン接種であったと考えられる。日本で接種されたファイザー／ビオンテック社のワクチンは、アルファ株に有効であった<sup>27)</sup>。

また、2020年1月中旬に弱毒型SARS-CoV-2に多くの人が感染した可能性<sup>13)</sup>を考えると、感染後にワクチンを接種して形成されるハイブリッド免疫 (hybrid immunity)<sup>28)</sup>・スーパー免疫 (super-immunity) を獲得した日本人が多かったと考えられる。ハイブリッド免疫は抗体量が25～100倍と量的に強いのみならず、標的抗原が幅広く<sup>29, 30)</sup>、持続期間もワクチンやSARS-CoV-2感染より長い<sup>31)</sup>。

5) 第5波 (2021年6月21日～2021年12月16日)

主因はWHOがVOCに指定したデルタ株 (Delta variant; 系統 B.1.617.2) であった<sup>32)</sup>。感染力の上昇した変異株はアルファ株の系統から生じるとの予想に反し、2020年後半にインドで初めて検出されたデルタ株は、これまでのVOCとは全く別の系統から出現し、「感染力」上昇に加えて、中和抗体の効きにくい「免疫回避」(immune

evasion) 変異株であった<sup>33)</sup>。「感染力」上昇は既に感染力の高いウイルスをさらに進化させる方が効率的だが、「免疫回避」のためにはむしろ全く別の系統から出る方が有利なのだろう。

2021年7月23日～8月8日に開催された東京オリンピックが感染拡大に関与したか検討するために、世界各国の人口100万人あたりの選手団の人数と、8月17日～11月12日の波の罹患率、死亡率、致死率の相関を調べた。選手団の規模は罹患率と比較的強い正の相関を示した(図7)。大規模な選手団を送る国はワクチン接種に力を入れており、人口密度が高く、高齢化も進んでいる。これらが交絡因子である可能性を調べるために、人口当たりの選手団人数、ワクチン2回接種率、人口密度、高齢者人口比を重回帰分析したところ、オリンピック選手団の人数が罹患率に最も強く貢献していた(表7)。東京オリンピックに世界中から集まった人々によってSARS-CoV-2 (主にデルタ株) が東京に集められ、世界中に再拡散することで、日本を含む参加国での感染拡大に繋がったのだろう。



表7. 世界各国の罹患率 (prevalence)、死亡率 (mortality)、致死率 (CFR) に貢献した要因

目的変数	説明変数	標準回帰係数	P値
罹患率	選手団人数	0.384	$5.79 \times 10^{-16}$
	65歳以上人口比	0.295	
死亡率	65歳以上人口比	0.529	$2.75 \times 10^{-7}$
	ワクチン2回接種率	-0.249	
致死率	ワクチン2回接種率	-0.295	0.000165

日本の新規感染者数のピークは第4波の3.5倍と過去最大になり、まん延防止等重点措置が6月21日から順次発出され、緊急事態宣言が7月12日、8月2日、20日、27日に発出された。クラスターの場合として専門家チームがデータから指摘していたのは「キャバクラ」「ラウンジ」「居酒屋」であった。しかし、官僚や政治家が文言に配慮した結果、「飲食店」となり<sup>34)</sup>、「飲食店」の時短営業が要請された。10月1日にまん延防止等重点措置と緊急事態宣言が全て解除された。

第4波と同様に、ワクチン2回接種率は第5波の罹患率、死亡率と有意な負の相関を示した。波が平坦に近くなった10月16日時点の解析では、最も相関が強かったの

は、罹患率は7月28日時点、死亡率は7月18日時点でのワクチン2回接種率であった(図8)。ワクチン接種率の高い高齢者の感染は少なく、感染者は20代、入院患者は50代がピークであった<sup>35)</sup>。第5波を何が収束させたかは謎とされ、デルタ株のゲノム変異蓄積説など議論があった<sup>36, 37)</sup>。しかし、本結果からはワクチンによる免疫あるいはハイブリッド免疫によって収束したことが示唆される。ファイザー/ビオンテック社ワクチンの2回接種は、デルタ株にも有効であった<sup>27)</sup>。致死率とワクチン2回接種率の相関は認められなかったが、第5波から急激に致死率が低下しており(図9:巻頭カラーC)、ワクチンが重症化抑制に働いたと考えられる。高齢者人口比が最も強く罹患率の低下に貢献したことは(表1)、高齢者の交差免疫がワクチン接種でブーストされた反映かもしれない。

#### 6) 第6波 (2021年12月17日～2022年6月20日)

2021年11月24日に南アフリカ共和国からWHOに初めて報告されVOCに指定されたオミクロン株 (Omicron variant: 系統 B.1.1.529) が主因であった<sup>38)</sup>。オミクロン

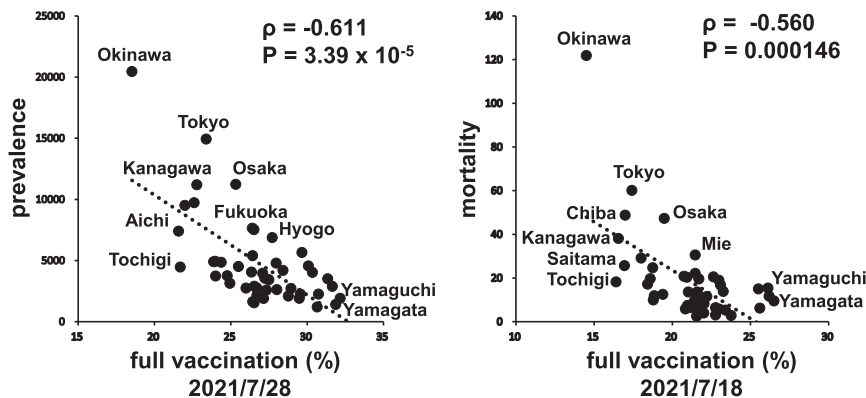


図8. 第5波におけるワクチン2回接種率と罹患率 (prevalence)・死亡率 (mortality)

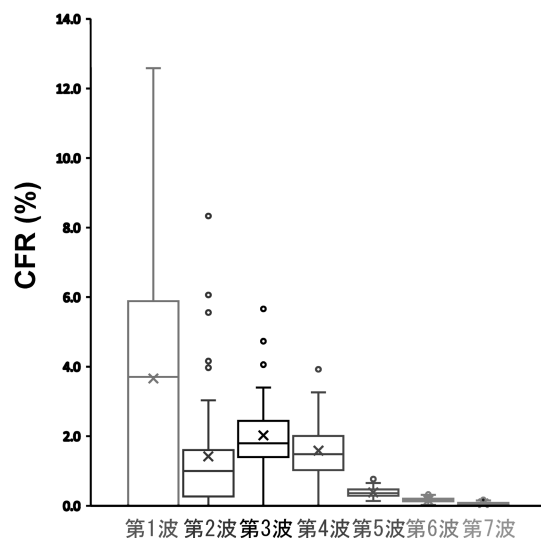


図9. 第1～7波の都道府県の致死率 (CFR) (巻頭カラーC)

株は、それ以前に流行したSARS-CoV-2の株の感染やワクチン接種で形成された中和抗体を完全に無力化するため<sup>39-41</sup>、世界中に感染拡大し、世界での新規感染者数のピークはこれまでの波の4倍になった。

日本では、沖縄、横須賀、岩国の在日米軍基地の周辺県から流行が始まり、全国に拡散した。1月9日からまん延防止等重点措置が順次発出され、2月20日から順次解除された。新規感染者数のピークは第5波の4倍と、これまでに無い急激な感染拡大となった。保健師数の少ない地域での死亡率(表2)と致死率(表3)の上昇は、保健所の処理能力が逼迫したことを示唆する。

日本人の間で急激に感染拡大したのは、中和抗体を無力化する「免疫回避」能力が、ハイブリッド免疫をも低下させるほど強力だったためだろう<sup>42, 43</sup>。中和抗体は、感染後Tリンパ球が分裂して機能し始めるまでの約1週間の間にウイルス量が増えすぎないように防ぐ、いわば前座の役割を果たしている<sup>44</sup>。中和抗体が低下すると、ウイルス曝露後1週間の獲得免疫による防御が働かなくなり、感染の急増に繋がったと考えられる。

感染後1週間以降、粘膜面で感染を防ぐのはCD8陽性Tリンパ球であり、重症化を防ぐのはCD4陽性Tリンパ球である<sup>44</sup>。ワクチン接種者とSARS-CoV-2既感染者のCD4およびCD8陽性Tリンパ球のオミクロン株に対する反応性は70~80%が維持されており、ベータ株やデルタ株と同レベルであった<sup>45-47</sup>。CD4陽性Tリンパ球によってオミクロン株の重症化が防がれたのみならず<sup>48-50</sup>、オミクロン株は主に上気道で増殖し下気道で肺炎を起こしにくかったため<sup>51-54</sup>、日本の第6波の致死率は低かった(図9)。

3月下旬の連休の後に軽度の流行再燃が認められた。主因はオミクロン株から派生したBA.2であった。BA.2の「免疫回避」能力はそれまでのオミクロン株と同等であったが、「感染力」が増加していた<sup>55</sup>。また、一部の抗体製剤を無効化する性質があった<sup>56, 57</sup>。

ワクチンの感染予防効果が4ヶ月以降に急速に低下することがわかり<sup>58-60</sup>、追加接種(ブースター)が有効とされた<sup>61</sup>。日本でも3回目の接種が2021年12月1日から開始された。第6波の罹患率、死亡率、致死率は、ワクチン3回目接種率と有意な負の相関を示した(図10)。致死率との相関がやや弱いのは、重症化を予防する効果がオミクロン株では2回接種の段階で頭打ちになり、BA.2では追加接種の段階で頭打ちになったこと<sup>62</sup>と関連するかもしれない。しかし、罹患率(表1)、死亡率(表2)、致死率(表3)共に、低下に最も貢献したのはワクチン3回目接種率であり、第6波はワクチン追加接種によって収束したと示唆される。

7) 第7波(2022年6月21日~)

南アフリカ共和国で2022年4月から6月中旬まで流行したオミクロン株の派生型BA.5が日本に流入した。BA.5は従来のオミクロン株をしのぐ中和抗体回避能力を有していた<sup>63-65</sup>。世界的には、オミクロン株の4分の1ほどの波しか形成しなかったが、日本では新規感染者数のピークは第6波の2.5倍と、過去最大の波を形成し、世界第1位の新規感染者数を記録するに至った。

高齢者の感染防御機構(図2a)が第7波で失われた(図2b)と同時に、15歳未満人口比が強く罹患率に貢献し(表1、表6)、感染拡大を招いた。第1~6波では、成年(15歳~64歳)人口比は罹患率、死亡率と有意な正相関を示していた(表8)。第6波までは、主に非高

表8. 成年(15歳~64歳)人口比と罹患率、死亡率のスピアマン順位相関係数

目的変数	罹患率 (prevalence)	死亡率 (mortality)
第1波	0.598 ( $P = 4.98 \times 10^{-5}$ )	0.562 ( $P = 0.000139$ )
第2波	0.651 ( $P = 1.01 \times 10^{-5}$ )	0.486 ( $P = 0.000990$ )
第3波	0.754 ( $P = 3.15 \times 10^{-7}$ )	0.667 ( $P = 5.80 \times 10^{-6}$ )
第4波	0.703 ( $P = 1.83 \times 10^{-6}$ )	0.446 ( $P = 0.00249$ )
第5波	0.811 ( $P = 3.84 \times 10^{-8}$ )	0.647 ( $P = 1.13 \times 10^{-5}$ )
第6波	0.637 ( $P = 1.54 \times 10^{-5}$ )	0.430 ( $P = 0.00351$ )
第7波	-0.0137 ( $P = 0.926$ )	-0.390 ( $P = 0.00818$ )

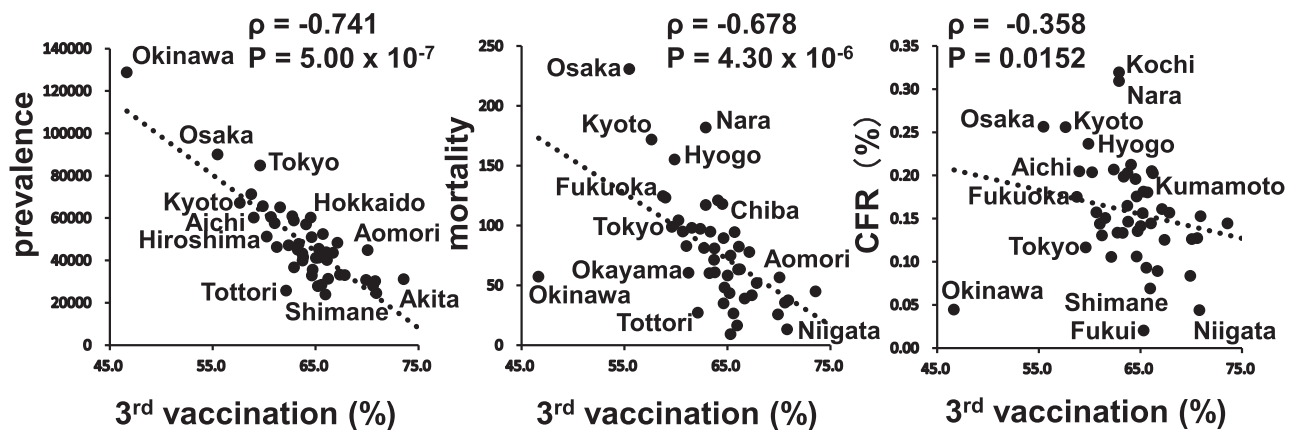


図10. 第6波におけるワクチン3回目接種率と罹患率 (prevalence)・死亡率 (mortality)・致死率 (CFR)

齢成人の間で流行していたと考えられる。しかし、第7波では高齢者が感染しやすくなり（表5、図2b）、高齢者の致死率も増加し（表5、図11）、その結果、非高齢成人の多い地域で死亡率との相関が正から負に逆転した（表8）。第7波ではこれまでの波より広い年齢層に流行が広がり、特に従来感染しにくかった高齢者に一気に広まったため、高齢化が進んでいる日本で世界最高レベルの感染拡大を呈したと考えられる。

しかし、第7波においても、ワクチン3回目接種率は罹患率と有意な負の相関を示し（図12）、罹患率の低下に貢献した（表1）。つまり、ワクチンあるいはハイブリッド免疫はBA.5に対しても機能し、欧米での初期の流行の様な高齢者死亡の激増が起らなかったのだろう。

ワクチンの4回目接種が60歳以上を対象に、2022年5月25日から開始された。4回目接種の感染防御効果<sup>66</sup>と重症化予防効果<sup>67</sup>は1～3回目比して弱いが、80歳以上では高い有効率が報告されている<sup>68</sup>。ワクチン4回目接種率は、死亡率（表2）と致死率（表3）の低下に貢献した。

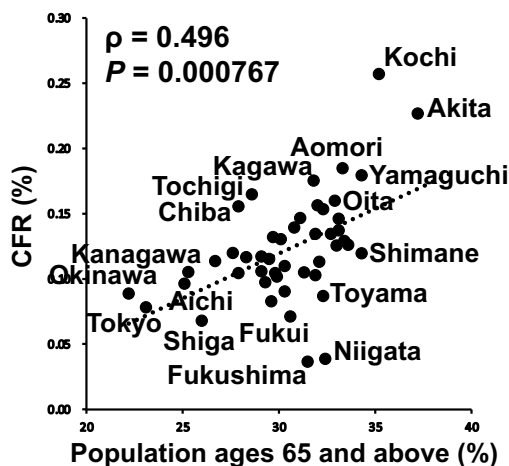


図11. 高齢者人口比率と第7波の致死率（CFR）

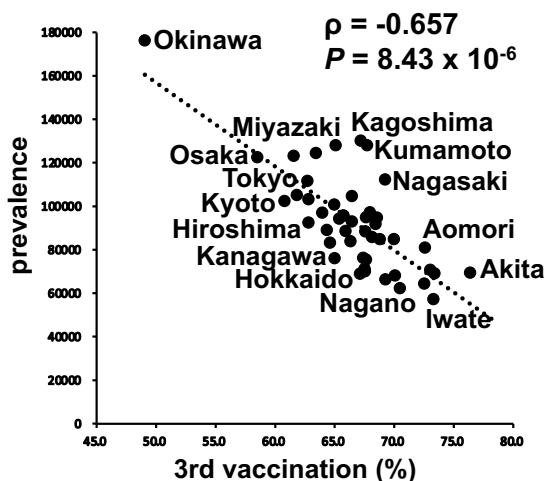


図12. 第7波におけるワクチン3回目接種率と罹患率（prevalence）

## 考察

日本のSARS-CoV-2流行では、人口密度が罹患率と正相関し（図1、表4）、高齢者人口比（図2、表5）とワクチン2～3回接種率（図6、図8、図10、図12、表1）が罹患率と負に相関していた。15歳未満人口比との相関には季節性があり（図3）、15歳未満人口比が罹患率と正相関すると感染拡大が大きくなる傾向があった。

人類の歴史上、ほとんどの新興感染症は、農耕に伴う家畜化や森林の開発により動物由来の感染症が流入したものである<sup>70</sup>。SARS-CoV-2も同様に、中国南部に生息するコウモリ由来のコロナウイルスが何らかの機序で武漢に運ばれ<sup>71</sup>、直接または中間宿主を介してヒトに感染したと考えられている<sup>72</sup>。農耕に伴う定住、都市化による人口密集によってヒトの間で感染症が維持されるようになり、戦争、交易、交通機関の発達による人の移動の高速化が世界的なパンデミックを起こしてきた<sup>70</sup>。日本で人口密度が流行拡大に寄与したのは、都市部での人の密集によるスーパー・スプレディング現象の多発、都市部での活発な教育・社会・経済活動による人的交流、都市内部及び都市間の高速度交通機関による人の移動が関与したと考えられる<sup>6</sup>。

ワクチン接種開始前の日本での流行対策は、主に人口密度の影響の緩和であり、臨時休校、緊急事態宣言、まん延防止等重点措置などは人の密集・交流・移動を減らす試みであった。第1、3波では緊急事態宣言のみ、第4、5波では緊急事態宣言とまん延防止等重点措置、第6波ではまん延防止等重点措置のみが発出された。人口密度の罹患率への貢献は、まん延防止等重点措置の発出された第4～6波でその他の波に比して低下していた（表1）。第7波で人流制限が緩和されたことで、人口密度の罹患率への貢献が再上昇している（表1）。一方、緊急事態宣言が出た第1、3、4、5波での人口密度の貢献は必ずしも低下していなかった（表1）。10人以上の集会の禁止、学校と大学の閉鎖、対面ビジネスの停止が感染拡大防止に有効な一方で、外出禁止令の有効性は低い<sup>73</sup>。SARS-CoV-2は主に家庭内感染で広がるため<sup>7</sup>、厳格な外出制限は家庭内感染を増やし<sup>74</sup>、逆効果になりかねない。厳格な行動制限ではなく、ワクチン接種率上昇に全力を注ぐ政策が最も有効だったと考えられる。

保健師数を充足させることの重要性も明らかになった。保健所の処理能力が逼迫した場合、最初に死亡率、次に致死率が上昇し、最も著しい場合には罹患率も上昇することが示唆された。

第1～6波で認められた高齢者人口比が罹患率を減らす効果は、日本特有の注目すべき現象である。大半のインフルエンザのパンデミックでは、高齢者の感染が比較的少なく、以前に流行したインフルエンザによる免疫が



示唆されている<sup>75)</sup>。同様に、SARS-CoV-2に交差免疫を及ぼすウイルスが、現在の高齢者の幼少時に日本で流行した可能性が高い。第7波でこの交差免疫が失われたとすれば、BA.5に至って初めて、交差免疫が無効になるほどの変異が蓄積されたのであろう。また、高齢者人口比による死亡率増加が第6波から始まっていることから(表2)、交差免疫の重症化予防効果は最初のオミクロン株の段階から失われた可能性がある。

SARS-CoV-2流行に対し、日本の第1～3波では高齢者の交差免疫と弱毒株による集団免疫で、高齢者死亡を増加させなかった。ワクチンが開発された後、第4～5波ではワクチンの2回接種で形成した免疫およびハイブリッド免疫で流行を収束させた。第6波はハイブリッド免疫さえ低下させるオミクロン株の流入であったが、ワクチンの3回目接種でハイブリッド免疫を強化して、重症化を予防し、流行を収束させた。第7波を形成したBA.5は高齢者の交差免疫さえ無効化するウイルスで、世界トップレベルの大流行になったが、ワクチン4回目接種がハイブリッド免疫をブーストして重症化予防効果を発揮し(表3、図9)、死亡率を下げることができた(表2)。

2021年2月17日にワクチン接種が開始された直後の3月1日から第4波が始まった。3回目の追加接種が2021年12月1日から開始され、12月17日から第6波が始まった。4回目接種が2022年5月25日から開始され、6月21日から第7波が始まった。一方で、疫学データはこれらの波がワクチンで収束したことを示唆している(表1、図6、図10、図12)。第6波のオミクロン株、第7波のBA.5は中和抗体を無力化する免疫回避能力を有していたが、第4波のアルファ株は中和抗体に影響しなかった<sup>76)</sup>。以前の研究で、SARS-CoV-2ワクチン接種の初期には罹患率が上がることが示唆されている<sup>5)</sup>。感染症流行中にワクチン接種を開始すると、初期に感染拡大を招きその後収束させる2峰性の効果を示すのかもしれない。ワクチン接種が宿主集団の免疫や感染症の動向に与

える影響は、さらに詳細に検討されるべきであろう。

## 終わりに

厄除けの祭り<sup>22)</sup>、秋の運動会、大相撲の巡業、寒中水泳といった伝統的な集団免疫強化策は、交差免疫の強化にも有効であろう。新興感染症に対し、まずは交差免疫や弱毒株による集団免疫を祭りなどでブーストして耐え忍び、有効で安全なワクチンが開発されればワクチン接種でハイブリッド免疫を形成し、その後も免疫回避株の侵入に対して伝統的集団免疫強化策や追加ワクチンでハイブリッド免疫を強化して対処するのが今後も有効な戦略となるだろう。並行して、医療体制の抜本的な改革<sup>14, 35)</sup>、そして将来新興感染症となりうるウイルスや細菌に対する薬剤を地道に開発し続けることが望まれる。

日本はSARS-CoV-2パンデミックで高齢者死亡を抑えることができた。しかし、超過死亡がマイナスになり<sup>77)</sup>、出生率が低下し<sup>78)</sup>、「少子高齢化」が加速した。少子化、人口減少は社会の活力、生産力を低下させ、日本の存亡に直結する危機である<sup>79)</sup>。SARS-CoV-2流行対策で本当に日本が成功したかは、次世代に判断をゆだねざるをえない。

## 謝辞

本論文は、筆者が地域貢献活動の一環で、高梁医師会新興感染症対策委員会のアドバイザーとして助言するために行った研究の成果をまとめたものである。仲田永造 高梁医師会会長、紙谷晋吾 新興感染症対策委員長、新興感染症対策委員の諸先生方、服部俊夫 吉備国際大学保健福祉研究所教授、上久保靖彦 京都大学大学院特定教授には、多くの御意見をいただいた。ここに感謝の意を表す。高橋ゼミに参加した吉備国際大学保健医療福祉学部理学療法学科の学部生(谷口麟也、坂本匠、大田雄山、香川侑大、河田竜門、安田航大、川村史哉、木村圭佑、高橋翔吾、竹本瑞樹、藤原航也)には、データ収集に御協力いただいた。ここに謝意を表す。

## Abstract

Ecological study techniques in infectious disease epidemiology were used to elucidate factors behind the spread and convergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Japan. For the 1st to 7th waves of SARS-CoV-2 spread, we statistically analyzed whether prefectural morbidity, mortality, and case fatality rate (CFR) were correlated with demographic indicators (population density, population ages 0–14, and population ages 65 and above) and vaccination rates. Urban densely populated areas contributed to the spread of infection in all waves. In waves 1–6, older people were exempt from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Japan, suggesting cross-immunity from previous infections. In the 7th wave, mutations that accumulated in the BA.5 variant probably invalidated the cross-immunity in the elderly, leading to the world's highest level of SARS-CoV-2 epidemic. The epidemics among children were seasonal, and large waves were formed when children contributed to the spread of infection. The 4th wave due to the Alpha variant, the 5th due to the Delta variant triggered by the Tokyo Olympics, and the 6th wave due to the Omicron variant probably converged due to the hybrid immunity/super-immunity formed by vaccination following previous SARS-CoV-2 infection. Lessons learned from the analyses should be utilized in the future.

## 文 献

- 1 吉田眞紀子, 堀成美, 谷口清州 (2015) 感染症疫学ハンドブック 医学書院
- 2 Giesecke J (2017) *Modern Infectious Disease Epidemiology* CRC Press
- 3 Giesecke J, 山本大 (2020) 感染症疫学: 感染症の計測・数学モデル・流行の構造 昭和堂
- 4 Kamikubo Y, Hattori T, Takahashi A (2020) Epidemic trends of SARS-CoV-2 associated with immunity, race, and viral mutations. *Cambridge Open Engage*: <https://doi.org/10.33774/coe-32020-lkc33775b-v33774>
- 5 Kamikubo Y, Hattori T, Takahashi A (2021) Epidemic trends of SARS-CoV-2 modulated by economic activity, ethnicity, and vaccination. *Cambridge Open Engage*: <https://doi.org/10.33774/coe-32021-xfgln>
- 6 Rader B, Scarpino SV, Nande A et al (2020) Crowding and the shape of COVID-19 epidemics. *Nat Med* 26: 1829-1834
- 7 Lee EC, Wada NI, Grabowski MK et al (2020) The engines of SARS-CoV-2 spread. *Science* 370: 406-407
- 8 真野俊樹 (2020) 日本のコロナ死亡者が欧米より少ない理由, 高齢者施設クラスターの実態. [〈https://diamond.jp/articles/-/236988〉](https://diamond.jp/articles/-/236988)
- 9 Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L et al (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369: 718-724
- 10 Ziegler CGK, Miao VN, Owings AH et al (2021) Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell* 184: 4713-4733 e4722
- 11 Loske J, Rohmel J, Lukassen S et al (2022) Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol* 40: 319-324
- 12 Tomioka K, Shima M, Saeki K (2022) Number of public health nurses and COVID-19 incidence rate by variant type: an ecological study of 47 prefectures in Japan. *Environ Health Prev Med* 27: 18
- 13 Kamikubo Y, Hattori T, Takahashi A (2020) Paradoxical dynamics of SARS-CoV-2 by herd immunity and antibody-dependent enhancement. *Cambridge Open Engage*: <https://doi.org/10.33774/coe-32020-fsnb33773-v33772>
- 14 高橋淳 (2020) パンデミックと医療崩壊. 吉備国際大学保健福祉研究所研究紀要 = Journal of Kibi International University Research Institute of Health and Welfare / 順正学園吉備国際大学保健福祉研究所編 : 23-29
- 15 Swadling L, Diniz MO, Schmidt NM et al (2022) Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature* 601: 110-117
- 16 石戸諭 (2020) 名指しされた人々の声を聞け: ルポ. *Newsweek = ニューズウィーク* 35: 18-27
- 17 河合香織 (2021) 分水嶺Ⅱ: コロナ緊急事態と専門家 (第3回) 五輪開催と地方. *世界*: 45-57
- 18 夕刊フジ (2020) 新型コロナ, 日本人の低死亡率に新仮説…すでに「集団免疫」が確立されている!? 識者「入国制限の遅れが結果的に奏功か」. [〈https://www.zakzak.co.jp/soc/news/200509/dom2005090005-n1.html〉](https://www.zakzak.co.jp/soc/news/200509/dom2005090005-n1.html)
- 19 上久保靖彦, 小川榮太郎 (2020) 新型コロナ: ここまでわかった. ワック
- 20 Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E et al (2020) Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 368: 860-868
- 21 Sariol A, Perlman S (2020) Lessons for COVID-19 Immunity from Other Coronavirus Infections. *Immunity* 53: 248-263
- 22 高橋淳 (2020) 免疫は祭りで作られる: 日本人の祖先の智慧. *Will: マンスリーウィル*: 162-175
- 23 国立感染症研究所 (2021) 第34回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード 資料1. [〈https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10356-covid19-ab34th.html〉](https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10356-covid19-ab34th.html)
- 24 Callaway E (2021) Beyond Omicron: what's next for COVID's viral evolution. *Nature* 600: 204-207
- 25 Davies NG, Abbott S, Barnard RC et al (2021) Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 372
- 26 Jones TC, Biele G, Muhlemann B et al (2021) Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* 373
- 27 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C et al (2021) Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 385: 585-594
- 28 Crotty S (2021) Hybrid immunity. *Science* 372: 1392-1393
- 29 Schmidt F, Weisblum Y, Rutkowska M et al (2021) High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature* 600: 512-516
- 30 Walls AC, Sprouse KR, Bowen JE et al (2022) SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses. *Cell* 185: 872-880 e873
- 31 Nordstrom P, Ballin M, Nordstrom A (2022) Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis* 22: 781-790
- 32 国立感染症研究所 (2021) 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の新規変異株について (第12報). [〈https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10554-covid19-52.html〉](https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10554-covid19-52.html)
- 33 Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS et al (2021) SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature* 599: 114-119
- 34 西浦博, 川端裕人 (2020) 新型コロナからいのちを守れ!: 理論疫学者・西浦博の挑戦. 中央公論新社
- 35 松本哲哉 (2021) パンデミック発生時の医療体制のあり方. *日本内科学会雑誌* 110: 2392-2401
- 36 毎日新聞 (2021) 第5波収束は「デルタ株のゲノム変異蓄積」修復追いつかず死滅か. [〈https://mainichi.jp/articles/20211030/k00/00m/040/275000c〉](https://mainichi.jp/articles/20211030/k00/00m/040/275000c)
- 37 小野昌弘 (2021) デルタの「死滅・自壊」が第5波収束の原因ではないといえる理由. [〈https://news.yahoo.co.jp/byline/onomasahiro/20211111-00267460〉](https://news.yahoo.co.jp/byline/onomasahiro/20211111-00267460)
- 38 国立感染症研究所 (2022) 第66回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード 資料1. [〈https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10891-](https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10891-)



#### 14 新型コロナウイルス感染拡大と収束の要因

covid19-ab66th.html)

- 39 Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE et al (2022) Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* 602: 664–670
- 40 Liu L, Iketani S, Guo Y et al (2022) Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature* 602: 676–681
- 41 Nemet I, Kliker L, Lustig Y et al (2022) Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med* 386: 492–494
- 42 Cele S, Jackson L, Khoury DS et al (2022) Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature* 602: 654–656
- 43 Rossler A, Riepler L, Bante D et al (2022) SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. *N Engl J Med* 386: 698–700
- 44 Sette A, Crotty S (2021) Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 184: 861–880
- 45 Keeton R, Tincho MB, Ngomti A et al (2022) T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature* 603: 488–492
- 46 Liu J, Chandrashekar A, Sellers D et al (2022) Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 Omicron. *Nature* 603: 493–496
- 47 Tarke A, Coelho CH, Zhang Z et al (2022) SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell* 185: 847–859. e811
- 48 Gray G, Collie S, Goga A et al (2022) Effectiveness of Ad26.COV2.S and BNT162b2 Vaccines against Omicron Variant in South Africa. *New England Journal of Medicine* 386: 2243–2245
- 49 Jassat W, Abdool Karim SS, Mudara C et al (2022) Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health* 10: e961–e969
- 50 Krutikov M, Stirrup O, Nacer-Laidi H et al (2022) Outcomes of SARS-CoV-2 omicron infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective, cohort study. *Lancet Healthy Longev* 3: e347–e355
- 51 Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC et al (2022) SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature* 603: 715–720
- 52 Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM et al (2022) Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature* 603: 706–714
- 53 Menni C, Valdes AM, Polidori L et al (2022) Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 399: 1618–1624
- 54 Shuai H, Chan JF, Hu B et al (2022) Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. *Nature* 603: 693–699
- 55 Yamasoba D, Kimura I, Nasser H et al (2022) Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike. *Cell* 185: 2103–2115 e2119
- 56 Bruel T, Hadjadj J, Maes P et al (2022) Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med* 28: 1297–1302
- 57 Iketani S, Liu L, Guo Y et al (2022) Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* 604: 553–556
- 58 Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR et al (2021) Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med* 385: e83
- 59 Collier A-rY, Yu J, McMahan K et al (2021) Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine* 385: 2010–2012
- 60 Pegu A, O’Connell SE, Schmidt SD et al (2021) Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 373: 1372–1377
- 61 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M et al (2021) Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 385: 1393–1400
- 62 Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH et al (2022) Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med* 387: 21–34
- 63 Cao Y, Yisimayi A, Jian F et al (2022) BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*
- 64 Hachmann NP, Miller J, Collier AY et al (2022) Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med* 387: 86–88
- 65 Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A et al (2022) Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 185: 2422–2433 e2413
- 66 Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M et al (2022) Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med* 386: 1377–1380
- 67 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M et al (2022) Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med* 386: 1712–1720
- 68 Nordstrom P, Ballin M, Nordstrom A (2022) Effectiveness of a fourth dose of mRNA COVID-19 vaccine against all-cause mortality in long-term care facility residents and in the oldest old: A nationwide, retrospective cohort study in Sweden. *Lancet Reg Health Eur*: 100466
- 69 Junqueira C, Crespo A, Ranjbar S et al (2022) FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature* 606: 576–584
- 70 Morens DM, Fauci AS (2020) Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. *Cell* 182: 1077–1092
- 71 Markson S, 高崎拓哉 (2022) 新型コロナウイルスはどこから来たのか：国際情勢と科学的見地から探るウイルスの起源. *ハーバーコリンズ・ジャパン*
- 72 Ruiz-Aravena M, McKee C, Gamble A et al (2022) Ecology, evolution and spillover of coronaviruses from bats. *Nat Rev Microbiol* 20: 299–314
- 73 Brauner JM, Mindermann S, Sharma M et al (2021) Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science* 371: eabd9338
- 74 Sun K, Wang W, Gao L et al (2021) Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* 371
- 75 Morens DM, Taubenberger JK (2011) Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev Med Virol* 21: 262–284

- 76 Otto SP, Day T, Arino J et al (2021) The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Curr Biol* 31: R918–R929
- 77 Van Noorden R (2022) COVID death tolls: scientists acknowledge errors in WHO estimates. *Nature* 606: 242–244
- 78 日本経済新聞 (2022) 21年の出生率1.30 少子化対策見限り, 最低に迫る. <<https://www.nikkei.com/article/DGXZQOUA02A7D0S2A600C2000000/>>
- 79 エマニュエル・トッド (2020) 犠牲になるのは若者か, 老人か. *文藝春秋* 98: 118–125