

〈特集〉

下水疫学モニタリングの意義と感染症流行予防対策への活用

大村 達夫

東北大学 未来科学技術共同研究センター 名誉教授
(〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-10 E-mail: tatsuo.omura.d4@tohoku.ac.jp)

概要

下水疫学は COVID-19 が国内外の社会に脅威をもたらして以降、研究者間で使用されるようになった新しい学問と言える。COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 が患者の便と共に下水に排出されることから、下水中の SARS-CoV-2 のモニタリングにより COVID-19 の流行動向を把握でき、流行予防対策への活用が期待される。ここでは、これまで議論されてきた下水疫学モニタリングの意義をノロウイルスやロタウイルスの感染性胃腸炎を含めて解説し、下水疫学モニタリングを基本とした感染症に対して強靱な感染症適応社会像を示した。

キーワード：下水疫学モニタリング, COVID-19, 感染症, 流行予防対策, 感染症適応社会

原稿受付 2024.1.4

EICA: 28(4) 36-40

1. はじめに —— 下水疫学モニタリングの意義

「予防」は「治療」に勝るとはオランダの司祭で神学者のエラスムスの言葉である。この度の COVID-19 のパンデミックを経験して、この言葉の奥の深さを痛感しているところである。通常の風邪など感染力の弱い感染症の流行予防は個人的な対応で可能であるが、パンデミックを引き起こすような COVID-19 や新型インフルエンザ、そして毎年流行を繰り返すノロウイルスなどの感染性胃腸炎などについては、最終的には個人的な対応になるものの、社会的な予防対策が重要である。その予防対策としては、まず感染症学的観点からのワクチン接種であり、季節性インフルエンザの場合はワクチンを流行期前に準備し流通する制度が確立されている。しかしながら、COVID-19 や新型インフルエンザなどの新興感染症に対しては、mRNA ワクチンの出現により状況は大きく変わったものの、ワクチンの流通までには一定の時間と費用が必要である。また、新興感染症は以前から認識されていない病原体に起因するものであり、その病原体による感染症の流行が顕在化したのちにワクチン開発をすることから、かなりの事後対応になることは避けられない。

その一方で、下水疫学モニタリングを活用して感染症流行を予知し情報を発信する社会システム（水監視システム）を導入することができれば、COVID-19 で経験した手洗いやマスクの着用、ソーシャル・ディスタンス（三密回避）などの流行予防対策を事前に社会で講ずることによって流行を回避することが可

能となると考えられる。例えば、ノロウイルスやロタウイルスなどの感染性胃腸炎の原因ウイルスは患者の便に含まれ下水中に排出されることから、下水疫学モニタリングによって下水集水域の感染性胃腸炎流行の動向を把握することができる。既に、ノロウイルス感染症に対して下水疫学モニタリングによる水監視システムを構築して情報を発信している例がある¹⁾。また、COVID-19 やインフルエンザのように原因ウイルスが呼吸器系ウイルスであっても、ウイルスが患者の便やうがい排液液に存在していることから、下水疫学モニタリングが可能であることは国内外の調査結果から明らかである。ただし、新興感染症の場合は、下水疫学モニタリングにより新興感染症の病原体をすぐに特定することは困難である。したがって、感染症発生動向調査における流行病原体の特定を待たなければならぬが、特定後は速やかに下水疫学モニタリングを開始し情報を発信することで、ワクチン開発までの期間に流行予防対策を実施することができ、流行拡大を防止することに繋がると考えられる。

このように、ワクチンによる予防対策に加えて、下水疫学モニタリングに基づく新たな流行予防対策を社会に定着させることは、感染症流行の社会的な予防対策の強化につながることになる。そこに、下水疫学モニタリングの意義がある。下水疫学 (Wastewater-Based Epidemiology; WBE) の名称は COVID-19 のパンデミック後に使用されるようになったが、疫学の定義は「明確に規定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学」であ

ることから、病原ウイルスだけでなく人間集団の健康に関わるより広範なリスク物質を対象とし、その対策まで提示できる手法として下水疫学モニタリングが社会に受け入れられることを期待している。

2. 下水中の病原ウイルス検出・定量技術

下水疫学モニタリングでは、下水中の病原微生物を精度良く検出・定量する技術が要求される。感染症の流行は病原ウイルスに限らず病原細菌によっても起こるが、ここでは、病原ウイルスの検出・定量技術について、これまでの歴史と現時点の状況について紹介する²⁾。最先端の病原ウイルスの検出・定量技術については本企画の要素技術の中で示されることになっている。

下水中の病原ウイルスの分析は1930年代に文献を見出すことができる。1939年、米国において小児まひが流行した際、下水からポリオウイルスが検出されたことが報告されている³⁾。下水からのポリオウイルス検出は、希釈した下水をアカゲザルに経口摂取し、発病した個体からウイルスを検出する方法で行われている。1940年代には水中のポリオウイルスや肝炎ウイルスの除去と消毒に関する報告がある^{4,5)}。日本では、1967年から1991年までの25年間に渡り、東京都立衛生研究所（現東京都健康安全研究センター）において、下水中のウイルスの分離検出調査が行われた⁶⁾。この調査は、下水を介したウイルス感染症の流行予防を目的としたものではないが、都民が感染している腸管系ウイルスの種類を患者レベルではなく都全体で効率よく把握することを目的としたものである。したがって、この調査は現在全世界で行われているCOVID-19に関する下水調査の考え方と同じである。東京都立衛生研究所による調査では、ウイルスの分離検出は組織細胞を用いた培養法で行われており、下水中から感染性のあるウイルスを分離検出し同定まで行っている。組織細胞を用いたウイルスの分離検出は費用と経験が必要であり、かつサンプルを組織細胞に接種してからの培養時間も最低で3日程度要し、さらにその後のウイルス同定に数週間要するなど時間もかかることから、2024年現在では同様の調査を行っている機関は世界的に見てもほとんどないのが現状であり、PCRによる遺伝子検査にシフトしているものと考えられる。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）については、これまで組織細胞による培養で下水中から分離検出された報告はない。その理由として、Biosafety Level 3（BSL3）の実験施設を有しているところでも培養が試みられていないか、実施されていたとしても下水中での不活化が早い、そしてまた分離検出過程の下水濃

縮操作などで感染能力が失われてしまっているかが考えられる。

1990年代になると汎用型のPCR装置が市販されるようになり、2000年代には定量PCR装置も広く用いられるようになったため、下水中ウイルスの調査はPCRを用いたウイルス遺伝子の検出・定量により行うことが世界中で一般的となった。ただ、PCRを用いることで分析に要する時間が大幅に短縮され技術的な継承も比較的容易になったが、一方組織細胞による培養で分離検出される活性のあるウイルスとは異なって、ウイルスが感染性を失っても遺伝子が残っていれば検出されるという欠点も発生することは注意すべきである。

このように2000年以降において、PCRによるウイルス遺伝子の検出・定量技術の発展により、下水や環境水中のウイルスの動態に関する研究が多く行われてきている。例として、宮城県内での調査において、同一の地域で同時期に得られた患者糞便と下水由来するノロウイルスは遺伝系統がほぼ同じであることなどの2005年の報告がある⁷⁾。

SARS-CoV-2に関しては、2019年のCOVID-19のパンデミック当初において世界的に統一的な下水からの遺伝子検出手法が存在していなかったことから、2020年5月に（公）日本水環境学会に設立したCOVID-19タスクフォースが活動の一環として「下水中の新型コロナウイルス遺伝子検出マニュアル」の作成を（公）日本下水道新技術機構の支援により行なった。そして、2021年3月にマニュアルを公表し、翌年2月には英語版マニュアルが公表されている。その後、タスクフォースメンバーによる新たな研究成果をもとに改訂し、2023年6月に新技術マニュアルが公表されている⁸⁾。新技術マニュアルには1-step RT-qPCR法、RT-Preamp-qPCR法、EPISSENS-S法、EPISSENS-M法、COPMAN法の5種類の検出手法と、1-step RT-qPCR法を用いた変異株の検出手法が紹介されている。現在、我が国のSARS-CoV-2の下水からの遺伝子検出には、これらの手法のどれかが使われている。また、最近Clinical Microbiology ReviewsにSRAS-CoV-2の検出手法を含めた一般的な下水疫学に関するレビュー論文⁹⁾が掲載されている。

この様に、下水疫学モニタリングを支える病原ウイルスの遺伝子検出・定量技術は日々進化しており、高精度な分析結果を活用した感染症予防対策に活用されることが期待される。

3. 下水疫学モニタリングの感染症流行予防対策への活用

下水疫学モニタリングの役割は、前述した疫学の定

義から考えると、社会における感染症の流行状況を明らかにし、流行予防対策に活用することにある。下水疫学モニタリングが可能な感染症にはチフスやコレラなどもあるが、ここではウイルス感染症を対象に下水疫学モニタリングで取得可能な流行情報について示し、次に流行予防対策への情報活用について述べることにする。

3.1 下水疫学モニタリングで取得可能な流行情報

取得可能な流行情報としては「下水中のウイルス濃度の変動（感染者数の予測）」、「流行の開始と収束」、「流行株の推移（変異株も含む）」、「下水集水域内の流行地域の特定（施設も含む）」などが挙げられる。

「下水中のウイルス濃度の変動」から、下水集水域内の不顕性感染者数を含む真のウイルス感染者数の変動を正確に把握できることは確かである。ただし、下水集水域と都市域が一致することは殆んど無いので、自治体から報告される患者数（真の感染者数ではない）との相関をもとに、ウイルス濃度を用いて患者数の予測をすることは困難と考えられる。COVID-19の場合は、令和5年5月以降、感染症法状の位置付けが2類相当から5類へ変更され、全数把握ではなく定点医療機関での患者数把握に変更されたことにより、より一層全患者数の予測をすることが困難な状況になっている。例えそうであっても、下水疫学モニタリングは下水集水域内の真の感染者数の変動を把握できることから、感染症流行の動向を知るためには定点医療機関から公表される患者報告数だけではなく、下水疫学モニタリング結果の活用が重要である。

ところで、下水疫学モニタリングで患者数の予測をすることは困難であるとしたが、COVID-19が2類相当から5類に変更される以前に、下水中のSARS-CoV-2の濃度と患者報告数との間に高い相関があることを示した国土交通省の新型コロナウイルスに関する調査検討委員会の報告がある¹⁰⁾。この報告は、北海道大学のグループが開発したウイルス濃度が 10^2 copies/ml程度まで定量可能なEPISSENS-S法という非常に検出感度が高い手法を使って得た結果である。これは患者報告数が得られた地域と下水集水域がほぼ一致していることと、患者数が少ない時期でも精度良くウイルス濃度を検出定量できたことによるものと推測できる。このように、下水疫学モニタリングを実施する地域の特性を考慮することやウイルス検出技術の向上により、将来において下水疫学モニタリングで実際の患者数の予測が可能になることが期待される。

次に、「流行の開始と収束」の判断については下水疫学モニタリングによって対応可能と考えられる。流行開始の判断は下水中のウイルス濃度が低い時点での判断となり、定量レベルより検出レベルですること

なる。収束の場合はウイルス濃度が検出限界以下になれば収束と判断して良いが、開始の場合はウイルスが検出された時を開始とするかは今後さらなる検討が必要である。ただ、ウイルスが検出された場合、下水集水域内にウイルス感染者が存在することは明らかである。もちろんCOVID-19のような新興感染症の最初の流行開始の判断はできないが、2波3波などの流行開始の判断には活用できる可能性は高い。ただ、毎年流行するインフルエンザやノロウイルスの感染性胃腸炎の場合は非流行期であっても下水中からウイルスが検出されることから、開始と収束の判断には別の基準が必要となる。

一例として、東北大学では、SARS-CoV-2の遺伝子濃度の定量値ではなく、下水サンプルの陽性率（ウイルスが検出された割合）と感染者報告数の関係を調べている。その結果、陽性率が低くて感染者報告数が多いということはあるが、陽性率が高くて感染者報告数が多い場合は明確な流行期、陽性率が高くて感染者報告数少ない場合は潜在的な流行期であることを明らかにしている。そして、陽性率が低く感染者報告数が少ない場合は流行収束の判定ができるとしている。

「流行株の推移（変異株も含む）」については、下水疫学モニタリングによって新たな流行株とその変異株を発見することは出来ないが、発見後の流行株と変異株の社会での動向を追跡することは可能である。そしてまた、海外で流行している変異株の国内への移入をチェックすることも可能である。山梨大学グループは、我が国で初めて変異株のオミクロン株を下水から検出したとのプレスリリースを2020年6月に出している。東京大学医科学研究所のグループが行ったゲノム解析では、市中での確認前に、下水からアルファ株を確認している¹¹⁾。これは、冷凍保存されていたサンプルの変異株検査を行って判明した結果である。また、デルタ株も同じように市中での確認の前に下水から検出されており、流行の第5波からは多くの変異株が混在して検出されている。このように変異株の流行状況を下水疫学モニタリングから知ることが可能である。

「下水集水域内の流行地域の特定（施設も含む）」も重要である。通常下水疫学モニタリングは下水処理施設の流入下水を用いて行われていることから、集水域全体の流行状況の把握に役立っている。しかし、COVID-19の流行がクラスターなどを通じて拡大したことを考えると、集水域内での流行の中心的な地域の特定や学校、病院、老健施設など流行のエピセンターの特定は流行防止対策を講ずるにあたって重要な情報となる。中心的な地域の特定には、下水道施設のポンプ場や、もう少し狭い地域を考えればマンホールでのモニタリングを行うことで可能となる。各種施設ではそれぞれの排水設備で下水サンプリングを行うこ

とになるが、モニタリングデータを扱う際には倫理的な問題をクリアする必要があることに留意する必要がある。

3.2 流行予防対策への情報活用

上記で示した下水疫学モニタリング情報について改めて考えると、患者数の動向だけで判断できない感染症の流行状況を示す情報を含んでいると言える。それらには、人を対象としたPCR検査では捉えられていない感染者数の動向の把握、人を対象としたPCR検査だけでは判定が難しい収束状態を確認、新しい変異株による市中感染症の動向の把握などがある。このような下水疫学情報を厚生労働省、自治体の保健衛生部局と危機管理部局、そして医療機関などで流行予防対策に活用してもらう努力がこれから必要である。そのためには、国土交通省、自治体の下水道部局、下水道事業体および下水疫学研究者が、厚生労働省や自治体の多くの関連部局と議論しながら、下水疫学モニタリングデータを予防対策に活用できる状態にする必要があると考える。そうすることにより、例えば、下水疫学モニタリングから得られる感染者数の動向から感染症流行の情報と予防対策の要請（マスクや三蜜回避など）の発信、医療機関においては流行に備えた病床数の確保などの医療体制の構築が可能となる。

4. おわりに —— 感染症適応社会

下水疫学モニタリングで得られた情報が厚生労働省、自治体の保健部局と危機管理部局、医療機関などで活用される状況になった場合には、Fig. 1に示すような、感染症の流行に対してレジリエントな感染症適応社会の創造ができるのではないかと考える。まず、下水疫学情報研究センターを創設し、様々な下水・排水処理施設からノロウイルスや新型コロナウイルスなどの病原微生物の遺伝子を検出調査し、ここにデータを集約する。その結果を厚生労働省はじめ自治体、それから一般市民、教育機関、老健施設、医療機関などに伝える。一方で、製薬会社に変異株の情報を提供すれば、製薬会社は先行して薬を作る機会が得られるだろう。このスキームを使って、自治体では感染症防止対策を考え、市民や機関に予防的行動を喚起していくことが重要である。下水疫学情報活用センターを核にして、多角的な考え方で防止対策を広めていかなければならない。その場合、一番大事なのは住民が感染症予防対策を受け入れやすい文化を地域に形成にすることであろう。そうすれば、予防対策の実施に協力するようなスタンスが生まれると考えられる。一方で、国や自治体は、実施する予防対策効果を十分検討して、良いとなれば、資金面で援助して、法律を作り、住民の同意をもらいながら対策を確実に実行する枠組みを作っていく。以上により、次のパンデミックの阻止を実現する感染症適応社会の構築が可能となると考えられる。

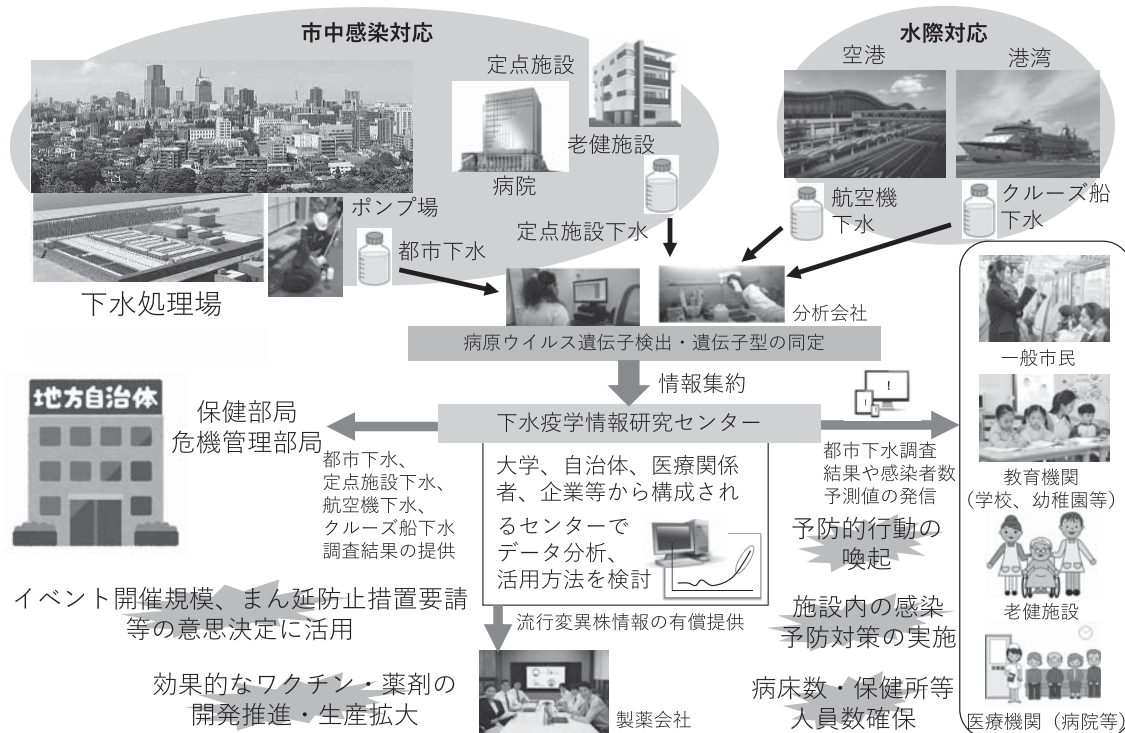


Fig. 1 感染症適応社会のスキーム

参考文献

- 1) 下水ウイルス情報発信サイト (<https://novinsewage.com/>)
- 2) 佐野大輔：下水ウイルス情報発信サイトの取り組み，環境と測定技術，Vol. 49, No. 12, pp. 16-22 (2022)
- 3) Paul JR, Trask JD and Culotta CS: Poliomyelitic virus in sewage, *Science*, Vol. 90, pp. 258-259 (1939)
- 4) Carlson HJ, Ridenour GM and Mckhann CFJ: Effect of the activated sludge process of sewage treatment on poliomyelitis virus, *AJPH*, Vol. 33, pp. 1083-1087 (1943)
- 5) Neefe JR, Baty MJB, Reinhold JG and Stokes J: Inactivation of the virus of infectious hepatitis in drinking water, *AJPH*, Vol. 37, pp. 365-372 (1947)
- 6) 矢野一好, 吉田靖子, 新開敬行, 太田建爾：高度処理下水および河川水からの腸管系ウイルスの分離，臨床とウイルス，Vol. 21, No. 1, pp. 17-21 (1993)
- 7) Ueki Y, Sano D, Watanabe T, Akiyama K and Omura T: Norovirus pathway in water environment estimated by genetic analysis of strains from patients of gastroenteritis, sewage, treated wastewater, river water and oysters, *Water Research*, Vol. 39, pp. 4271-4280 (2005)
- 8) 日本水環境学会 COVID-19 特設ページ (<https://www.jswe.or.jp/aboutus/covid19.html>)
- 9) Michael D. Parkins, Bonita E. Lee, Nicole Acosta, Maria Bautista, Casey R. Hubert, Steve E. Hrudey, Kevin Frankowski and Xiao-Li Pang: Wastewater-based surveillance as a tool for public health action: SARS-CoV-2 and beyond, *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 36, No. 4, pp. 1-60 (2023)
- 10) 国土交通省：下水道における新型コロナウイルスに関する調査検討委員会，令和4年度報告書 (https://www.mlit.go.jp/mizukokudo/sewerage/mizukokudo_sewerage_tk_000708.html)
- 11) Ryo Iwamoto, Kiyoshi Yamaguchi, Kotoe Katayama, Hiroki Ando, Ken-ichi Setsukinai, Hiroyuki Kobayashi, Satoshi Okabe, Seiya Imoto and Masaaki Kitajima: Identification of SARS-CoV-2 variants in wastewater using targeted amplicon sequencing a low COVID-19 prevalence period in Japan, *Science of The Total Environment*, Vol. 887, No. 20, pp. 1-7 (2023)