

下水疫学コミュニティの皆様:

この1ヶ月世界各国でたくさんの方の下水疫学に関するウェビナーがあり、追えていなかったものを週末に2倍速で聞きあさりました。今回のニュースレターではそれらのまとめと、関連した国際的な取り決めのご紹介をします。また、Techセクションでは、下水サーベイランスデータを解釈するにあたってどうバラツキを少なくするか、という観点でのいくつかの手法をまとめました。テキストばかりの長文になり恐縮ですが、ご興味のある箇所だけでもご覧いただければ幸いです。

世界各国のウェビナーに基づく下水サーベイランス動向まとめ

ここ1ヶ月で開催されたヨーロッパ、カナダ、アメリカ、日本のウェビナーを聞いて感じたことをまとめました。(リスト、詳細は下記の補足を参照)

1. 下水サーベイランスは、新型コロナ検知のためのツールにとどまらず、様々な感染症等を検知するインフラとして機能し始めている！これは研究者の夢物語ではなく、すでにインフルエンザ、サル痘、ポリオ、RSウイルス、Candida aurisなどで成果が上がっています。国を挙げて組織的に汎用的な下水サーベイランスシステムの構築に取り組み、法律・制度として下水サーベイランスの施行が定められた国も複数あります。
2. 下水サーベイランスデータを統一的にデジタル化して集約し、素早くかつ精密に解析し、そして市民に公表していく仕組みが諸外国ではできている！そして、データが集約されることで、正規化 (Normalization) 方法などの検討や、バラツキの評価などが進み、さらにデータの解釈がしやすくなりデータ利用が進むという相乗効果が見えています。
3. 貴重なデータとして下水サンプルを長期保管する重要性。EU4Sで北海道大学の北島先生もご指摘されていました。下水サンプルをアーカイブしておけば、特定の病気が入ってきた時期を知りたい、(政策施行前後のサンプルを解析するなどして) 政策が変わった際のヘルスインプクトを測りたい、などという時に役立ちます。米国CDCも1年ほど前から下水サンプルのバイオバンキングを始めています。

下水サーベイランス体制確立に向けた国際的取り決め

2022年5月のG7保健大臣宣言で下水サーベイランスが言及される

今年5月にドイツで開催され、日本からも佐藤厚生労働副大臣が参加されたG7保健大臣会合ですが、[G7保健大臣宣言](#)のなかで下水サーベイランスが言及されています。新型コロナ、ポリオ、インフルエンザ、薬剤耐性病原体などに対する非侵襲的 (non-invasive) なサーベイランス手法を各国が導入できるよう尽力する*と述べられ、その例に下水サーベイランスが挙げられています。(*「尽力する」と訳しましたが、厳密には「導入に向けた取り組みをサポートするための選択肢を模索することに尽力する」というニュアンスの文言です。国際的にはまだ下水サーベイランスに対する温度差があって、どの程度の語調にするのか、何度か推敲されたということが容易に想像できます。)

“Further, we commit to explore options to support national authorities in the efforts to implement non-invasive methods such as national wastewater surveillance systems, utilising the rapid improvements in the infrastructure for wastewater screening that has developed during the COVID-19 pandemic to support the detection of outbreaks as early as possible, screen for new SARS-CoV-2-variants and monitor the spread of infectious agents, such as SARS-CoV-2, poliovirus, influenza virus and drug resistant pathogens by 2024.”

EUにおける下水サーベイランス体制確立のための財政体制も整う

2022年10月26日に改定されたEUにおける都市下水処理に関する[指令 \(Directive\)](#)において、新しく第17条に、2025年1月1日までに下水サーベイランスシステムを構築するため公衆衛生局と下水局の協力体制を築くこと、新型コロナの蔓延が市民にとってリスクでなくなると確認されるまで人口の70%以上を下水を通してモニタリングすること、相当処理人口が10万人を超える処理場では処理水における薬剤耐性菌を定期的にモニタリングしなければならないことが記載されていました。これを受け、11月21日には、EU4Health Programmeのなかで、下水サーベイランスを含んだEuropean Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA)の活動に対し[財政的なサポートを行う](#)ことも決定し、EUにおける下水サーベイランス体制が着々と整いつつあります。

Tech Deep Dive

下水サーベイランスは、他のサーベイランスによって情報が捕捉される前に感染症の流行動向が確認される可能性があるため、早期性があると言われています。下水そのものが将来の感染動向を反映している(“Fore-cast”)のではなく、これはあくまで、現在の感染動向をいち早く掴んでいる(“Now-cast”)ということです。しかしながら、下水データを用いて、“今”流行トレンドは増加なのか減少なのかを把握することは、下水サーベイランスに必然的に伴うデータのばらつきのため簡単ではありません。ここではバラツキを少なくするために取りうる手法2つをご紹介します。

各サンプル分析結果の補正: 下水中のウイルス濃度を測っても、その高低が必ずしも感染症の蔓延レベルを反映するわけではありません。例えば、たまたま下水流量が多く希釈度が高くなった場合は、蔓延レベルが変わらなくとも下水中ウイルス濃度は低くなります。もしたまたま下水サンプル中のpHや温度がサンプルの前処理に適さなかった場合、ウイルスの回収率が低くなり、この場合も蔓延レベルが変わらなくとも算出される下水中ウイルス濃度は低くなります。逆に希釈度が低かったり、ウイ

ルス回収率の高いサンプルの条件下では、蔓延レベルが変わらなくとも下水中ウイルス濃度は高くなります。これらを補正するものとして以下が挙げられます。

- 流量補正: 下水中ウイルス濃度に流量を掛け、総ウイルス量を算出するもの。ヨーロッパで多く使われている。
 - メリット: 希釈度が補正される。PMMoV等のバイオマーカーの測定精度によらない。
 - デメリット: 流量の正確さ。流量を報告する手間。サンプル分析における回収率のズレは補正されない。
 - +α: [ウェールズの下水サーベイランス](#)ではアンモニア濃度や電気伝導率によって流量をモデル化し、その推定値を使って流量補正をしています。
- バイオマーカー補正: 本来ターゲットにしているウイルスの下水中濃度を、人口や糞便の量の指標となるバイオマーカーの濃度で割り、相対的なウイルス濃度を算出するもの。糞便中に排出される量が多く、排出率と量の個人差が大きく、季節変動が少ないと言われているPMMoVを用いるのが一般的。アメリカで多く使われている。
 - メリット: 希釈度とサンプル分析における回収率のズレが共に補正される。
 - デメリット: 採用するバイオマーカーの挙動が、ターゲットとするウイルス(SARS-CoV-2など)の挙動と同じになるとは限らない。例えば、SARS-CoV-2はどちらかという個体にくっつき、PMMoVはどちらかという液体に浮遊しているのが好きなので、希釈度の違いがSARS-CoV-2とPMMoVの濃度に同じように現れないかもしれない。また、もし例えばpHの違いがSARS-CoV-2の回収率に影響を与えるがPMMoVの回収率に影響を与えない場合は、PMMoV補正により回収率の補正ができていないことになる。
 - +α: PMMoV補正の有効性と、pHやSS(浮遊物質)などによる影響を探ったMaal-Baredらの研究が[こちら](#)からアクセスできます。

サンプル群を使った代表値の算出とトレンド解析: いくら各分析結果をうまく補正したとしても、サンプリング自体からくるバラツキや、糞便中に排出されるウイルス量というそもそものソースにバラツキがあるため、1つのサンプル分析結果をもって対象となる自治体区域内の感染症の蔓延度合いを”代表的”に示すのは難しくあります。代表値を算出するための方法には以下が挙げられます。

- 時空間平均: 1週間平均や3点平均など、一定期間の平均または一定回数のサンプリングイベントにおける分析結果を平均する時間平均や、市内Nカ所の結果の平均を使って市内の代表的な結果とするような空間平均。
 - メリット: わかりやすい。市民、市長等に説明しやすい。
 - デメリット: 異常値、外れ値をシステマティックに排除することができない。過去1週間の時間平均など使った場合、下水サーベイランスの利点である早期性が弱まる。(逆に、将来1週間の時間平均を”今”することはできない)
 - +α: 人口比等に応じて重み付けして空間平均をとることも可能。また、[米国CDC](#)はより正確なトレンド解析をするために、サンプル回収、サンプル前処理、定量化の際のバラツキを考慮した、加重最小二乗法(Wegighted Least Squares: WLS)を用いるのが良いとしている。(米国CDCは全国からかなりの数の下水サーベイランスデータを、フォーマットを揃えてデジタル化し、一括管理、データ解析できるプラットフォームを整えているので、こういった高度な解析も可能！)
- 確率分布と予測値を用いたデータの平滑化(smoothing)
 - メリット: 異常値、外れ値に影響されにくい。下水サーベイランス結果の”最も可能性の高い”代表値を算出するのに、下水サーベイランス以外のデータも考慮することが可能。
 - デメリット: 理解しにくい。市民、市長等に説明しにくい。
 - +α: ちょっと前に観測されたデータをもとにした”今(’ちょっと前’からしたら’将来’)の予測値”と、新しく得られた”今の観測値”を総合的に考慮して”今最も可能性の高い値”を算出する[Kalman filterモデル](#)がフランスの下水サーベイランスネットワーク Obépine で採用されています。実際のモデルインプットが何か把握していませんが、下水中SARS-CoV-2ウイルス濃度だけでなく、下水の希釈度、流量、下水の物理的・科学的な状態、人流などが使われうることが[Obépineのウェブサイト](#)に示されています。

(補足)世界各国の下水疫学ウェビナー・講演リスト

- [ヨーロッパ] European Commission “The EU Sewage Sentinel System for SARS-CoV-2 (EU4S): 8th Townhall meeting” (11月14-15日)
[アジェンダ](#)を見ると分かる通り、2日間、7時間にわたりガッツリ下水疫学を語っています。European Commission主宰で、World Water Council, United Nations, Bill & Melinda Gates Foundationなどのスピーチで会が開催された後は、ヨーロッパ10か国、アジア3か国、北アメリカ2か国、アフリカ2か国が、それらをの国の下水サーベイランス体制や、最新の研究内容を発表していました。日本からは北海道大学の北島先生、Advansentinelの黒板さんからの発表がありました。Day2は[Part1](#)と[Part2](#)がそれぞれアーカイブされています。(Day1分のアーカイブは探せていませんが、今問い合わせ中です)

<下水疫学ニュースレター_No.4_2022.12.12>

- [カナダ] NCCID - CCNMI "Demystifying Science Around Wastewater Surveillance" (11月28日)
カナダにおける、国、地域、遠隔地または孤立したコミュニティ、という3つの地理特性での下水サーベイランスの取り組みが紹介されています。アーカイブは[こちら](#)。私はなんと言ってもタイトルが好きなのですが、"Demystifying Science"はGoogle翻訳すると"科学の謎を解き明かす"となっていますが、もっと、"科学臭がして、専門家じゃなきゃわからないものを、行政担当者や一般市民に分かりやすい言葉で話す"のようなニュアンスがある言葉です。
- [アメリカ] NSF RCN Webinar #22 (12月2日)
2020年10月以降、月1回以上の頻度で開催されているウェビナーシリーズ。2021年11月からは1年ほど休止していましたが、2022年の10月から再開。今回のウェビナーでは最近アメリカでアウトブレイクが起こり問題になっている、RSウイルスとCandida aurisに対し、下水サーベイランスをタイムリーに適用し、すでになかなか良い精度で流行動向が把握できている例が紹介されました。全てのアーカイブは[こちらから](#)アクセスできます。
- [日本] JAREC "新型コロナウイルス感染防止に向けた地域の対策・指針の紹介" (12月9日)
東北大学の佐野先生がご講演されました。諸外国の下水サーベイランスの現状や、東北大学を中心に行なっている、下水中の病原ウイルスモニタリング結果に基づいて感染症発生警報を社会に向けて発信するための「水監視システム」がどのように活用されているかが説明されました。講演資料は[こちらから](#)アクセスできます。

ついでに、1週間後にある講演会のアナウンスです。

- 日本下水サーベイランス協会の設立記念講演会が12月21日にあります。オンライン参加も可能ですので、ご興味があれば[こちら](#)からご登録ください。

その他

ニュースレターで取り上げて欲しい話題、解説して欲しい内容などありましたら京都大学遠藤 (endo.noriko.3p@kyoto-u.ac.jp)までご連絡ください。できるだけ正しい情報をわかりやすくお伝えすることを心がけておりますが、記載している情報に間違い等お気づきの際にもご連絡いただければ幸いです。

メーリングリストへのご登録は[こちら](#)、解除は[こちら](#)からお願いします。