

無症状者の積極的 PCR 検査の効果*)
—北九州市における新型コロナウイルス感染症の場合—

榎 和男**)

(株)メディエコ研究開発

** 連絡先: E-mail: flute@music.email.ne.jp

要旨

COVID-19 は世界的な流行を引き起こしている。感染者は発症前から感染源となるために、全ての人々が社会的活動の制限を受けている。経済活動の復旧の為には感染者を発症前から検査して隔離することが重要であるが、地域によってそのような取り組みには違いが見られる。この考察では、北九州市において2020年5月以降に実施されている無症状者の積極的 PCR 検査の効果を近隣の同規模の都市、福岡市と比較することで評価した。ここではデータ整理の終わった12月7日までを報告する。

検査時に発症している場合は発症日から検査確定日までの日数を隔離遅延時間とし、発症していない場合は、その内の不顕性感染者を除外して未発症陽性者とした。その比率については不明なので、文献上の報告例から推定した。未発症陽性者については、検査の翌日あるいは翌々日に発症すると仮定した。こうして得られた発症者と未発症者についての隔離遅延時間分布を感染源となる発症者についての分布となるように補正した。文献で得られている感染力の経時変化(infectiousness profile)の隔離時点までの積分値は再生産数への寄与となるから、その積分値の補正された隔離遅延時間分布での期待値を計算すれば、実効再生産数への寄与の程度が得られる。検査・隔離による陽性者の隔離の効果を評価する為に、検査・隔離による再生産数の低減比率を計算した。

無症状者の積極的 PCR 検査を実施している期間での隔離による再生産数低減比率は、推定値が0.5~0.8となり、日本国内では標準的な PCR 検査を行っている福岡市での場合は0.8~0.9となった。従って、積極的 PCR 検査が感染拡大の低減や経済活動の再生に寄与していると考えられる。

注*) 内容の利用は御自由ですが、その際には引用先と著者名を明示してください。

改定日: 2021.01.03

1. 序論

日本における COVID-19 の流行は3-4月における第1波、7-8月における第2波、11月に始まった第3波と分類されている。行政の対応としては、発症した感染者が見つかり、その接触履歴を調査して、濃厚接触者の検査を行う。厚労省は、当初、原則として PCR 検査を発症者に限定していたが、最近では医師の要請があれば可能となった。実際上は無症状者の検査もされているが、その基準は自治体に任されており、明確でない。2020. 11. 27日のBS・TBSの『報道1930』によれば、北九州市では、下図のように、第1波が終息した後、思いもかけず、その余波(第1.5波)がやってきた為に、感染の疑われる無症状者の殆どを検査する体制を採ったということである。その経費は当初自腹であったらしいが、その後厚労省から補助が出るようになったらしい。無症状濃厚接触者を徹底的に検査することで、感染を拡げる前に隔離できたと考えられる。しかし、実際上どの程度の効果があるのか、についてはそれほど明確ではない。そこで、地理的に近い福岡市の場合と感染状況の比較をしつつ解析を行った。

2. 北九州市と福岡市の COVID-19 感染対策の比較

まず図1に公開されている全体の感染状況の比較を示す[1][2][3]。縦軸は自然対数であるから、傾きを見れば感染拡大・終息の速度が評価できる。(傾きに潜伏期間(5日)を掛けて指数関数に代入すれば、実効再生産数が概算できる。)人口は福岡市が160万人、北九州市が96万人であるから、人口100万人あたりにしてある。総数(×)を見ると確かに北九州市はかなり少なめである。ただ、これは第1波の時からそうなのであり、検査体制整備の効果ではなくて、首都圏や関西方面からの感染者の流入も含めて、社会活動全般を反映しているものと思われる。しかし、第1.5波と第2波については終息がやや早かった処にその効果が出ているものと思われる。第3波が比較的抑えられていることについてもその効果と見る事ができるかもしれないが、これは第2波が終息しないまま第3波に入った首都圏や関西方面からの感染者の流入状況を調査して判断する必要があるだろう。そういう意味で別の観点から検討する必要がある。ここでは、各市で公表された感染者の内、各市に居住する者(福岡市で3418名、北九州市で713名)に加えて、福岡県で公表された感染者の内重複しない者(それぞれ、156名、42名)を追加した。12月7日までである。発症について分類する。

1. まず発症日が記載されている場合がある。直接記載されていない場合も患者の経緯が記載されていて発症日が特定できる場合もある。ここで発症とは自覚症状の事であって、COVID-19の場合無症状でもCTで異常が見られるのが普通であるため、CT検査が先行した場合は発症と見なさない。なお発症日から1ヶ月以上経過して検査した場合(福岡市で1名)については、文献上の基本データが無いので、31日前の発症とした。
2. 次に、発症したことが明らかであるが発症日が不明の場合がある。
3. それ以外の場合は、まず、経緯の記述から発症していない場合が判断できる。感染を疑われての意図的検査であって発症日の記述が無い場合には無発症であると判断した。
4. それ以外は何の情報も無い感染者であって、これは発症有無不明とした。これは解析の時には上記2あるは3に含めるので2つの場合を計算する。

以上の分類結果は表1にまとめた。

図1には、発症者(1.と2.)(△)と無発症者(3.)(□)もプロットしてある。第2波(7-8月)において両市の対応の仕方の差が良く判る。同じように感染者が増えるのだが、福岡市は主として発症してから隔離しているのに対して、北九州市は無発症陽性者も隔離している。そのために、第2波の終息の遅れに差がでており、そのことが第3波に影響している可能性がある。

図1 福岡市と北九州市の感染状況推移

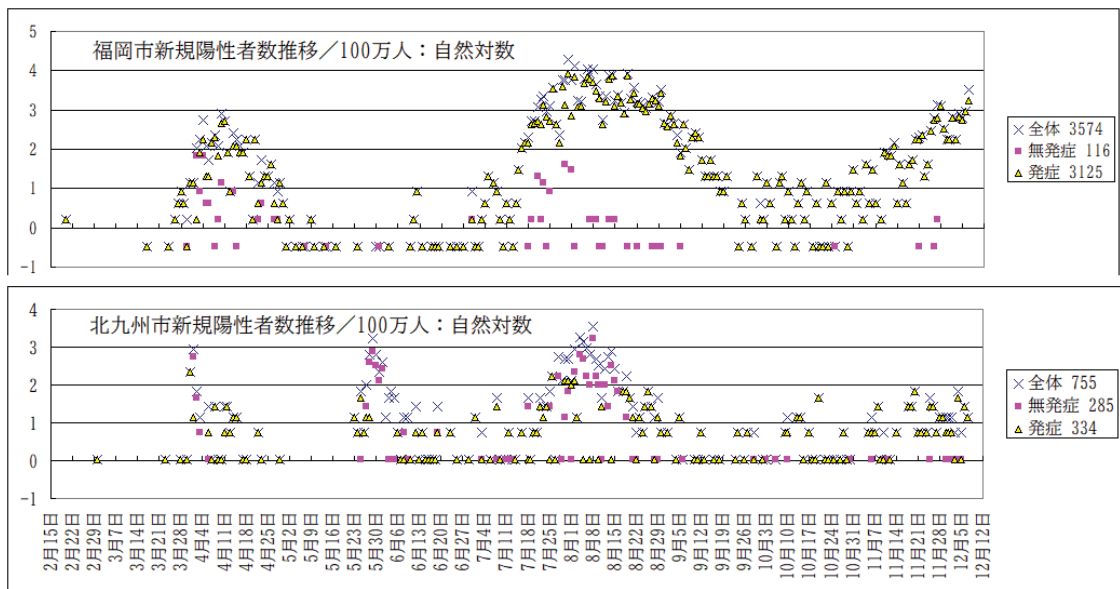
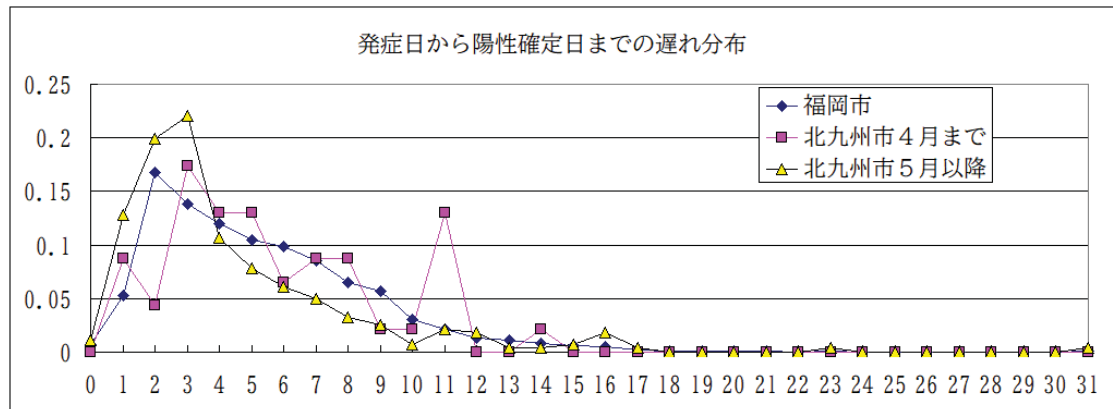


表1 集計表(2020.12.07まで)

	福岡市	北九州市4月まで	北九州市5月以降
発症日あり	3077	46	281
発症日不明	48	0	7
無発症	116	23	262
発症有無不明	333	5	131
総計	3574	74	681

発症日の判っている発症者については、発症日から陽性確定日までの日数の分布を見ることで、検査の遅れを評価することができる。なお、以下、陽性確定日は記録されていない場合が多いので、発表日を使っている。感染源の隔離が遅ればそれだけ感染を拡げることになるので、これは重要な情報である。図2にそれを示した。

図2 福岡市と北九州市における発症者の検査遅れ分布



北九州市の5月以降では遅れが小さいことが判る。これは明らかに早期PCR検査を反映している。ただし、無発症陽性者を隔離して、その後に発症した場合については、このグラフの負側にプロットされるべきなのだが、その基準となる発症日が記録されていない為に評価できない。そこで便宜的に無発症陽性者について思い切った仮定を置くことにする。

詳細は次節の最後に説明してあるが、無発症陽性者は、検査後に発症する未発症感染者と、放置しても無発症のまま回復する不顕性感染者に分れる。またこれら不顕性感染者は感染源とはならない、と仮定する。(これも次節で説明するが、現状ではその総数を推定することやどの程度の隔離効果があるかを推定することが困難だからである。隔離の効果を過少評価していることにはなるが、致し方ない。)残りは未発症者であるが、その数については文献[4]で得られた例から、観察期間中の発症者数についての二項分布を想定して、その比率の分布から個上記3つの場合について未発症者数の範囲を推定した。また、本来はその発症日のデータもあれば良いのだが、現実には記録されていないので、1日後あるいは2日後に発症したと仮定する。図2で言えば、-1日あるいは-2日の処に大きなピークを想定することになる。(もっと後で発症するとすれば、未発症陽性者の隔離の効果は大きく見積もられるが、ここでは控えめにした。)

このような仮定を置き、発症者が他者に感染させる確率の時間経過(感染力の時間分布 infectiousness (time) profile; transmission onset distribution; the time from onset of symptoms to transmission (TOST))[5]を使う。途中で隔離されず放置されれば、感染確率が全て実現するが、隔離されればその時点までの確率しか実現しないから、感染が抑制される。どの程度の感染を引き起こすかは隔離時点までの感染力時間分布の積分で見積もれることになる。

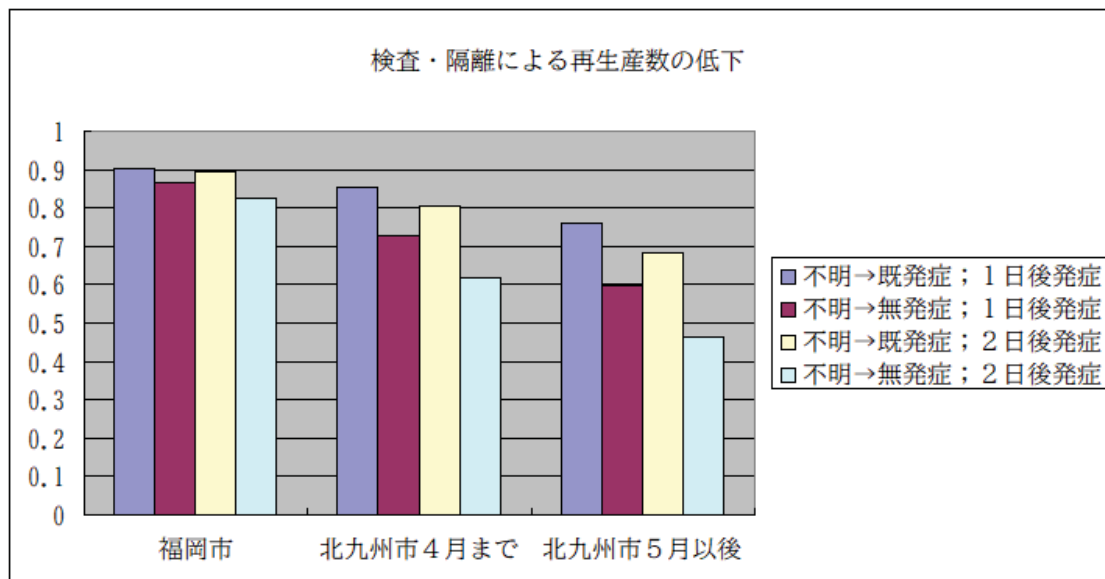
実際にどの時点で隔離されたのかについては、陽性確定日-発症日についての分布を使う。発症日の不明な既発症者については、発症日の明確な発症分布に従うと仮定した。ただし、データから得られるのはPCRテスト陽性者の隔離データであるから、その中には既に感染性を失っている患者も存在する。それを補正するために、発症者がPCRテストで陰性になるまでの平均日数[6]も取り入れて、上記の感染力時間分布とは別にPCRテスト陽性確率の時間変化を導入する。詳細は第3節を参照。

実効再生産数が隔離によってどれくらいの割合で減少するかを計算すると、それを検査・隔離の効果として評価に使える。不明なデータが多い為に、4通りの場合を計算した。すなわ

ち、発症有無不明者は全て既発症者として、未発症者(検査後に発症する)については数を少なめに見積もる場合と、発症有無不明者は全て無発症者として、未発症者(検査後に発症する)については数を多めに見積もる場合それぞれについて、検査の1日後に発症する場合と検査の2日後に発症する場合を計算することで、推定に幅を持たせた。

それぞれの場合で計算し、結果を図3に示した。値は左から順に、福岡市が、0.90、0.86、0.90、0.83、北九州市の4月以前が、0.85、0.73、0.80、0.62、北九州市の5月以降が、0.76、0.60、0.68、0.46である。北九州市では経済活動への制限を緩めることが出来ている筈である。

図3 検査隔離を行う事による再生産数の低減比率



3. 計算方法

計算方法は論文[7]の Appendix で提案されたものであるが、もともと論文[7]での感染力時間分布は、その最後で議論しているように、あまり正確なものではなく、微分方程式を簡単にするという計算の便宜上、減衰する指数関数を延長したものになっている。そのために、確定日-発症日が負の場合、それを-2 あるいは-1 にどう対応させてもかなり大雑把な計算になってしまう。そこで、微分方程式を作ることは諦めて、文献で推定されている感染力分布を使い、未発症陽性者の発症日については記録に期待するのではなく、何らかの近似を考えた方が良さそう。ここでは、まず論文[7]の Appendix の方法を一般化しておく。

時刻 t において、その被感染者が感染を拡げる能力を $f(t)$ とする。これだけでは曖昧なので、 $\int f(t)dt$ (積分は感染してから治癒するまで)を現実と結びつける。すなわち、隔離をしない場合の再生産数は、日々の感染可能性を積算したものであるから、

$$R_{e0} = \beta \int_{-\infty}^{\infty} f(t)dt \quad (3.1)$$

である。ここで、 β は単位時間あたりの未感染者への接触回数×感染されやすさ、である。(接触

回数(外出自粛等で、感染されやすさはマスク等で制御される。)医学的に考察すると、 $f(t)$ はウイルス排出量に関係していて、ウイルスを体内に取り込んだ後、当初指数関数的に増大していく。これは体内でのウイルス増殖である。しかし、ある時点から免疫機能により増大が妨害されてピークに達して、その後は減衰していく、と考えられる。(そうでない場合は重症者になるだろうが、市中には居なくなる。)

単純な例(S(E)IR モデルあるいは S(E)IQR モデル)においては、感染能力は多数の感染者の平均であるから、実質的には、感染可能状態か否かを個々の感染者の2択状態と考えて、 $f(t)$ が同時に感染した多数の感染者の中で感染可能状態を保っている患者の割合と定義(解釈)されている。これを扱いやすい形として

$$f(t) = e^{-\gamma t} \quad (3.2)$$

とする。 γ を回復率と呼ぶが、実際の意味は感染力喪失率、あるいは感染者が感染可能性を失っていく比率速度とでもいうべきである。この形が選ばれるのは、単に最も単純な微分方程式

$$\frac{df}{dt} = -\gamma f \quad (3.3)$$

の解だからである。これ以外の複雑な関数形を想定すると微分方程式を作ることが難しくなって、感染者数の推移の計算ができない。また、多くの区画モデルにおいては γ を医学的回復率(治療までの時間の逆数)としているために、かなり小さめに設定していることに注意しなくてはならない。(多くの確率モデルにおいては概ね本来の定義通りに設定されている。)積分すれば、再生産数は β/γ として計算できる。

一般的には免疫機能が働いている時には発症(発熱)する。COVID-19 ではこのタイミングが遅れる、というのが厄介な処である。この $f(t)$ というのは感染症の用語でいうと infectiousness profile であるが、その場合には時間積分したものが 1 になるように規格化されるので、区別が必要な時には、以下 $f^*(t)$ と書く。 $f(t)$ は他者への感染を発生させる確率の時間分布であるから、感染の連鎖が明確な例を多く集めて解析するとその関数形が得られる [5][8][9]。

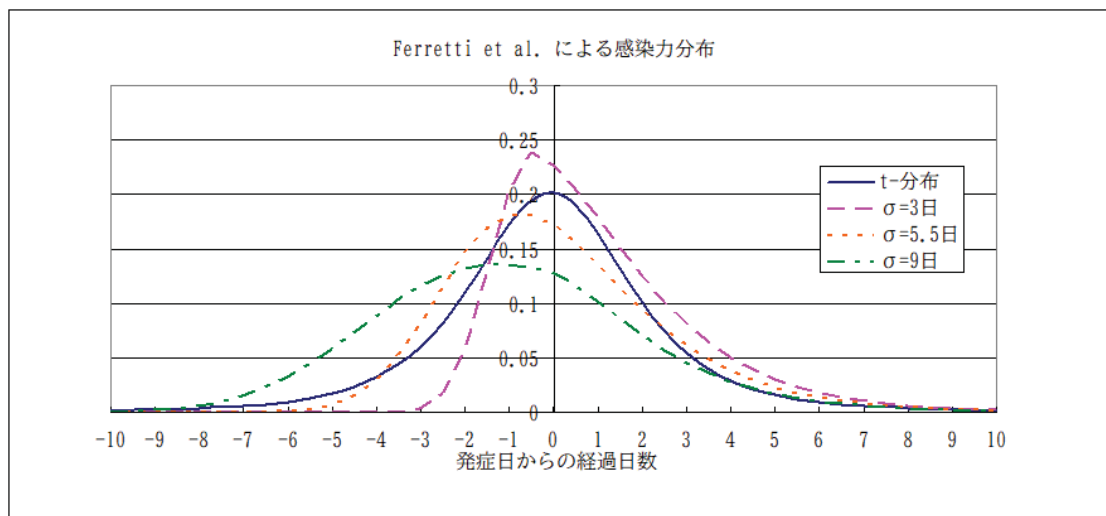
その方法は次の通りである。一次感染者と二次感染者の間の発症日の差異の分布(serial interval distribution) $S(t)$ と一次感染者に接触してから二次感染者が発症するまでの日数の分布(潜伏期間分布: incubation time distribution) $I(t)$ (いずれの分布も規格化される)は、観測データを整理すると得られる。 $f(t)$ の起点を発症日とすると、これらは下記の畳み込み積分で関係している。感染が発症日基準での時刻 s で起きると発症が t で起きる。 $t-s$ の頻度分布が潜伏期間分布である。感染の起こる時刻 s には分布 $f(s)$ があるから、その重みを掛けて s で積分すれば、時刻 t で発症する確率となる。個別の感染事象について時刻 s が特定されることもあるが、多くの場合には何日間かの可能性が残る。この関係から $f^*(s)$ を統計的手法で逆算推定できるのである。ただし、この方法で推定されるのは、あくまでも、いずれかの時点で発症するという場合である。つまり不顕性感染者は原理的に対象外である。

$$S(t) = \int I(t-s)f^*(s)ds \quad (3.4)$$

COVID-19では $f(s)$ が発症日の2~4日前から立ち上がる。つまり発症日の前に感染

能力がある。その結果として、 $S(t)$ と $I(t)$ とがあまりずれないというのが特徴で、このことは当初から指摘されていて、論文[8]の動機となった。中国[8]と韓国[9]での推定は比較的初期のものであって、最近は多数の論文のデータを再評価して関数形を再推定する事(メタアナリシス)が行われている[5]ので、それを使うことにする。結果は図4に示した。式(3.4)のように感染力分布が潜伏期間分布と独立である、という仮定を置いた場合(図4での t-分布)と、感染力分布の負側が潜伏期間(σ)に比例して伸びるという場合の最適な推定の感染力分布(skew-logistic 分布)を示した(分布のパラメータは論文[5]に記述されている)。

図4 推定された感染力時間分布

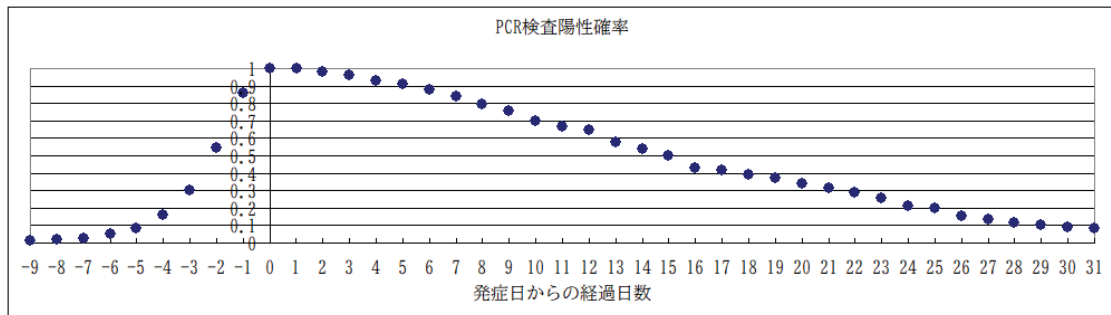


時間軸基準は発症日である。これは時間軸が連続になっているが、Ferretti 等[5]は一日単位で離散化して発症前感染の比率は、横軸-0.5 よりも左側の面積であるとしている。41%となる。これがこの感染症の一番重要な特徴である。このことから、未発症者の検査・隔離が極めて重要であり、実際に中国、台湾、韓国では当初から積極的 PCR 検査が行われたのであるが、日本では未だにその重要性が広く認識されていないように見える。

感染者が PCR 検査で発見される確率の推移を $g(t)$ とする。これは医学的な立場で一人の感染者を追跡した場合の定義であるが、実質的には同一日に発症した多数の感染者の PCR 検査で陽性状態を保持している比率の推移と定義すればよい。免疫機能がある程度働くまでは $g(t) = f(t)$ とすればよいだろう。その後、 $g(t) > f(t)$ となる。時間が経過すれば、PCR 検査によって見つかるのはウイルスの死骸だけになるからである。PCR 検査によって陽性となる確率は $f(t)$ ではなく $g(t)$ に比例するから、日々の新規陽性者の全てが2次感染に寄与するわけではない。(この事実は論文[7]以外の殆どの計算モデルにおいて無視されている。医学的疫学的にほぼ確定している $f(t)$ の代替として PCR 検査が陰性になるまでの期間の分布としての $g(t)$ が使われる場合は、治癒効果が過少評価されてしまう。)

具体的に使用する PCR 検査陽性確率の推移 $g(t)$ については、文献[6][10][11]を参考にしたが、多くの報告を総合した Mallet 等[6]の図4a の上気道粘液の PCR 検査の結果をそのまま使うことにした。発症日前についてはデータが無いので、ウイルスは増殖中であって、死骸が少ないことから、感染力 $f(t)$ に比例するとして負側に延長した。

図5 PCR 検査陽性となる確率の推移



そのPCR検査が全ての感染者に対して、発症日基準で $t = \tau$ で行われるとすれば、隔離による実効再生産数 R_q は

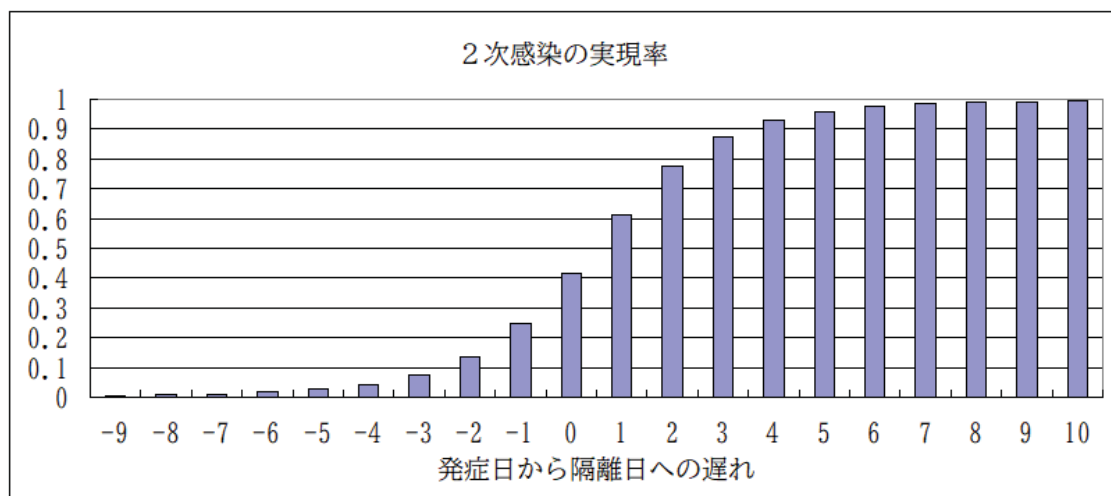
$$R_q = \beta \int_{-\infty}^{\tau} f(t) dt \quad (3.6)$$

となって、 ∞ までの積分 R_{e0} に比べて小さくなる。これが隔離による効果である。つまり $f(t)$ の積分値が重要であるので、

$$F(\tau) = \int_{-\infty}^{\tau} f(t) dt \quad (3.7)$$

と定義しておき、図5に規格化した $F^*(t)$ をプロットした。Ferretti 等[5]の見解に従って、離散化した。発症日から横軸の τ 日後に隔離すれば、縦軸の割合だけ再生産数が縮小されるという意味である。発症日前については、本来は潜伏期間に比例して引き延ばされるのであるが、ここでは独立と仮定している。

図6 感染力積算の経時変化



検査では陽性者を見つけるのであるが、そのタイミング τ には分布がある。タイミングの分布を離散的として、 p_τ とすると、

$$R_q = \beta \sum_{\tau} p_{\tau} F(\tau) \quad (3.8)$$

である。 p_{τ} は感染者に対して検査を行うタイミングの分布である(τ についての和は1)。これは生物学的現象ではなく、人為的介入を表していることに注意する必要がある。しかし、 p_{τ} は直接観測されるのではなく、実際的にはPCR検査陽性者を見つけるタイミングの分布 ρ_{τ} しか観測されない。 $t = \tau$ において、陽性である確率は $g(\tau)$ と定義されているから、

$$\rho_{\tau} \propto p_{\tau} g(\tau) \quad (3.9)$$

という関係がある[注1]。ただし、検査されない感染者については、 $\tau = \infty$ であり、データは無いので、 ρ_{τ} の規格化については $\tau = \infty$ の場合を除外せざるを得ない。これから逆に、 p_{τ} の規格化条件を使って、

$$p_{\tau} = \frac{(1 - p_{\infty}) \rho_{\tau} / g(\tau)}{\sum'_{\tau} \rho_{\tau} / g(\tau)} \quad (3.10)$$

として、 $\tau = \infty$ 以外の p_{τ} が得られる。(式(2.9)の両辺を $g(\tau)$ で割って τ について和を取ると比例係数が得られる。)ここで、和記号 Σ' は $\tau = \infty$ を除く和を表す。

p_{∞} とは検査されないまままで治癒する感染者である。発症しても検査されないまま治癒する感染者と発症しないまま検査もされず治癒する感染者である。後者を不顕性感染者と呼ぶ。ただし、その全てではない。無発症感染者を検査すれば必ず一定の割合でこの不顕性感染者が見つかる筈だから、それ以外の不顕性感染者である。検査を徹底すれば減少することは確かである。厄介なことに不顕性感染者については、対応する $f(t)$ が知られていない。つまりどの程度感染源になるのかが明確でない上に、その時間プロファイルの判らず、検査データと結びつけられない。そこで以下では、不顕性感染者については、無発症陽性者数からあらかじめある比率で排除しておくことにする。その感染性が明確になった時点でその効果を取り込めば良いだろう。また、発症しても検査されないまま治癒する感染者は明らかに感染源になっているのであるが、全く記録されないため、ここでは無視せざるを得ない。従って p_{∞} は0と置く。こうして、式(3.8)と(3.10)から、

$$R_q = \beta \frac{\sum'_{\tau} F(\tau) \rho_{\tau} / g(\tau)}{\sum'_{\tau} \rho_{\tau} / g(\tau)} \quad (3.11)$$

隔離しない場合の R_{e0} でこれを割り算すれば、隔離による再生産数抑制効果として、

$$\frac{R_q}{R_{e0}} = \frac{\sum'_{\tau} F(\tau) \rho_{\tau} / g(\tau)}{\sum'_{\tau} F(\infty) \rho_{\tau} / g(\tau)} \quad (3.12)$$

が得られる。この式においては、分母と分子に同じ関数があるから、それぞれの関数や係数をどのように規格化しても結果は変わらない事に注意すべきである。ただし、 R_q の計算においては、

$f(t)$ を本来の定義で与える必要がある。

ここで、確認の為、論文[7]でのように、 $f(\tau) = \exp(-\gamma \tau)$ とすれば、

$$\frac{F(\tau)}{F(\infty)} = 1 - e^{-\gamma \tau} \quad (3.13)$$

である。

更に $g(\tau) = \exp(-\gamma' \tau)$ とすれば、

$$\frac{R_q}{R_{c0}} = 1 - \frac{\sum_{\tau} \rho_{\tau} e^{(\gamma' - \gamma)\tau}}{\sum_{\tau} \rho_{\tau} e^{\gamma' \tau}} \quad (3.14)$$

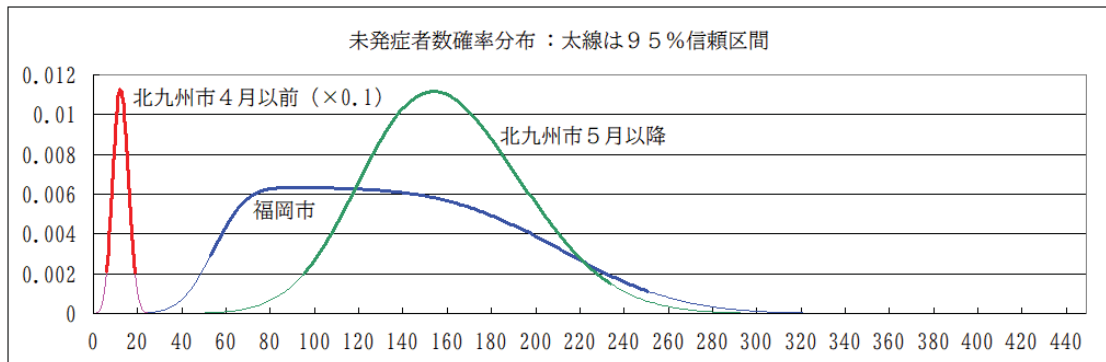
となって、論文[7]での式(2.22)が得られる。

再生産数だけを計算するのであれば、微分方程式は要らないので、 $g(\tau)$ や $F(\tau)$ に医学的・疫学的研究から得られた関数形(図5、図6)を使うことができる。検査日において症状の無い感染者はこれから発症する患者、つまり未発症者(presymptomatic)と最後まで発症しない患者、不顕性感染者(asymptomatic)に分類される。未発症陽性者の検査後の発症日データが揃っていても、図4のように、感染力については潜伏期間に依存するために精度のよい推定ができないし、実際にはそのような陽性者のフォローデータは常時記録されるものではない。無発症陽性者をフォローした報告のいくつか[4][13]の引用文献や[10][11]を見ると、陽性判定後に発症するまでの期間は、1~5日程度が多いが、長い場合は潜伏期間が長い場合と思われるので、潜伏期間依存性を無視した図5、図6に当てはめると、-1日あるいは-2日程度であると推定して、両方の場合について計算した。

不顕性感染者については、He 等のメタアナリシスでは全感染者に対する比率が15.6%、Byambasuren 等のメタアナリシス[12]では17%で感染リスクについては発症者の42%、最近の Buitrago-Garcia 等のメタアナリシス[13]では20%で感染リスクが35%程度と推定されている。しかし、実際のPCR検査が全ての発症者を捕捉しているとは言えないので、市中の不顕性感染者数の推定が困難である。しかも、発症日が無いということは図5、図6が使えないということであるから、不顕性感染の総数をどれくらい隔離によって減らしているかも定量的には推定が困難である。それらが推定できれば式(3.12)の分母分子それぞれに追加項があるとして考えれば良いだろう。ここではとりあえず感染に寄与しないと仮定するが、無発症陽性者の隔離は不顕性感染者の二次感染についても効果があることは確かである。

発症していない陽性者の内での、未発症者と不顕性感染者の比率については、上記のメタアナリシス[13]ではバラツキが大きすぎて推定を回避している。しかし、文献[4]の図2では random effect model (DerSimonian-Laird 法)で解析してあるので、無発症陽性者の内、観察期間中に発症する(未発症感染者)比率の分布を使うことが出来る。(平均が0.48888で標準偏差が0.088373である。)無発症陽性者数が最大見積もりから最小見積もりまで均一に確率分布しているとすると、福岡市、北九州市4月まで、5月以降における無発症陽性者数の確率分布が図7のように得られる。分布の積算の0.025から0.975までが太線で示されている。この範囲の最大と最小は、具体的には、それぞれ、53~251名、6~19名、96~234名となるので、両端の場合について計算した。

図7 未発症者数の推定分布



これで必要なデータが揃うので、まず図2の隔離遅延分布の負側に未発症陽性者の比率を追加し、図5の分布でそれを割り算して、発症日から隔離日までの日数分布とする。この分布を使って図6の感染力積算の期待値を計算すれば、隔離によって実効再生産数がどれくらいの比率になるか、が判ることになる。結果は図3である。

謝辞

北九州市の感染データ収集にあたっては、三石博行博士と草川奈穂子氏に手伝っていただいた。ここに感謝いたします。

[注1] 式(3.9)はベイズの定理である。陽性となる確率を $P(+)$ とし、発症日から τ 日後に検査する確率(事前確率)を $P(\tau)$ とする。また τ 日後に検査するという条件付きでの陽性となる確率を $P(+/\tau)$ とする。また、陽性という条件付きで τ 日後に検査する確率(事後確率)を $P(\tau/+)$ とする。ベイズの定理は、

$$P(\tau/+) = \frac{P(+/\tau)P(\tau)}{P(+)} \quad (3.18)$$

である。 $P(\tau/+) = \rho_\tau$ 、 $P(+/\tau)/P(+)$ $\propto g(\tau)$ 、 $P(\tau) = p_\tau$ と考えればよい。ベイズ統計では $P(\tau)$ から $P(\tau/+)$ を求めるが、この場合は逆に $P(\tau/+)$ から $P(\tau)$ を求める。

文献

- [1] 福岡市：<https://www.city.fukuoka.lg.jp/hofuku/hokenyobo/health/kansen/cohs.html>,
- [2] 北九州市：<https://www.city.kitakyushu.lg.jp/ho-huku/18901209.html>
- [3] 福岡県：<https://www.pref.fukuoka.lg.jp/contents/covid19-hassei.html>
- [4] J. He et al., Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis, [J. Med. Virol. 2021;93:820-830(2021), <https://doi.org/10.1002/jmv.26326>
- [5] L. Ferretti et al., The timing of COVID-19 transmission, <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188516>
- [6] S. Mallett et al. At what times during infection is SARSCoV-2 detectable and no longer

- detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data, BMC Medicine 18:346 (2020), <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01810-8>
- [7] K.Maki, A delayed SEIQR model of COVID-19 in Tokyo area, <https://doi.org/10.1101/2020.08.18.20177709>
(日本語版 <http://www.asahi-net.or.jp/~aw7k-mk/DSEIQRmakijp-v3.pdf>)
- [8] X. He et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19, Nat. Med. 26:672–675 (2020), <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- [9] J.Y. Chun et al., Transmission onset distribution of COVID-19, Intern. J. Inf. Dis. 99:403–407 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.075>
- [10] P-Y. Tao et al., Determination of risk factors for predicting the onset of symptoms in asymptomatic COVID-19 infected patients, Int. J. Med. Sci. 17(14):2187-2193(2020), <https://www.medsci.org/v17p2187.htm>
- [11] Y-H. Lee et al., Clinical Course of Asymptomatic and Mildly Symptomatic Patients with Coronavirus Disease Admitted to Community Treatment Centers, South Korea, Emerg. Infect. Dis. , 26(10):2346-2352(2020), <https://dx.doi.org/10.3201/eid2610.201620>
- [12] O. Byambasuren et al., Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis, J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Can. 5(4):223-234(2020), <https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030>
- [13] D. Buitrago-Garcia et al., Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARSCoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis, PLoS Med 17(9): e1003346. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>