

より少ない検査回数で、より多くの新型コロナウイルス感染を判定する方法についての考察 --- 信頼性工学の応用としてのプーリング検査 ---

2020.7.14

鈴木和幸*¹ 石田勉*²

*¹ 国立大学法人 電気通信大学 名誉教授・特任教授

*¹ 元 日本信頼性学会会長(2012, 2013 年度)

*² 元電気通信大学共同研究員

無症状感染者からの感染が確認され、市中感染の恐れが危惧される今日、これまでのように有症状者および濃厚接触者だけの検査では感染拡大が防げない。実際、新宿歌舞伎町での集団検査で見つかった感染者が多数確認されている。このとき、無症状感染者を想定した全数検査（ドイツ、バイエルン州ではすべての希望者が無料で PCR 検査が受けられる）が望ましいが検査能力の限界等で検査対象の拡大が壁と聞く。全数検査の次善方策として信頼性工学分野で実施されているサドンデス試験を応用することを以下に提案する。

サドンデス試験[1]とは、信頼性寿命評価において試験時間を短縮することを目的とする。IC 配線は極めて故障率が低く、故障時間の観測が困難である。ウェーハ上に形成した多数の試験素子を直列配線してグループ化したもの（TEG: Test Element Group という）を試料とする。試験素子の故障時間が指数分布に従うとき、平均故障率を λ とすれば、これを n 個直列接続した TEG の故障率は $n\lambda$ となり見かけの故障率が增大するため、個別素子の寿命分布が短時間で推定することができる。要点は密度が極めて低い事象を加速して解析する技術である。（サドンデスはサッカーの延長戦形式に由来するが、新型コロナウイルスに対して語感が悪いため、プーリング検査とよぶことにする）



図1 サドンデス試験（最初の故障で TEG の試験終了）

新型ウイルス感染についても、 n 人分のグループ検査をし、少ない検査数により、多くの人の陽性・陰性を判定できる加速試験法の一つといえる。この方法はすでに実用[2]されており効果が確認されているが、本論では市中感染率とプーリングサイズから検査効率を求め、最適解を検討する。なお、最新の研究と従来研究に関しては Group Testing として Sakata[3]に詳しい。

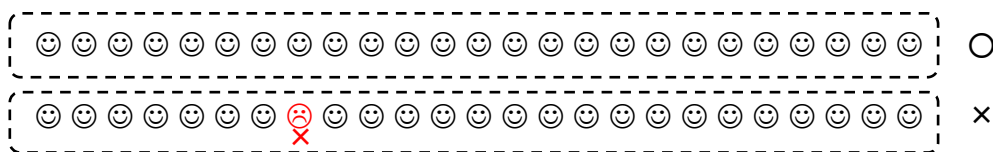


図2 プーリング検査

プーリング検査（グループでの検査が陰性の時のみ全員が陰性）

ここでいうプーリング検査は、潜在する市中感染者の発見および被験者の安心を得るため、無症状の健康な者が対象である。発熱等有症状、濃厚接触者など感染疑いのある対象者については、従来どおり全数検査をするべきである。

プーリング検査の具体的方法

本論で検討するプーリング検査は次の手順とする。サイズ n の集団に対して最小試験回数 n_{min} で検査をする方法はいくつかあるが、ここでは、未確定被験者からの検体採取を1回で済ませることを制約条件とした。

- ・ n 人からなるグループを作る（例として、自治会、マンション、学区など地理的区分、または、会社、イベントスタッフ、スポーツチームなど社会的区分が考えられる）
- ・ グループ構成員（被験者）から、プーリング検査用および個別検査用のそれぞれ2個の検体（唾液）を採取する。プーリング検査で陽性となった場合、再採取を省くため個別検査用の検体を用意しておくためである。したがって、検体のコンテナは個別用（ n 個）、全体用（1 個）が必要
- ・ 被験者全体を混合した検体の検査を行なう（プーリング検査）
このときの被験者の数をプーリングサイズ n と呼ぶ
- ・ プーリング検査で陰性であれば、全員の陰性が確認される（検査終了）
- ・ プーリング検査が陽性であれば、個別検査を実施し、感染者を特定する（検査数はプーリング検査を含めて $1 + n$ 回必要となる）
- ・ 陽性者は隔離される（検査の前提が無症状者であるから、入院措置でなくホテル、自宅等観察可能な場所で十分と思われる）また、陽性者の濃厚接触者はPCR検査対象とする
- ・ 感染状況により、陰性者のみ次回のプーリング検査に進む
- ・ 上記を、定期的実施することで感染動向の把握およびPCR検査精度（偽陰性の低減）を向上が期待できる

最適化 プーリングサイズ n を大きくすると、市中感染率との関係から陽性のグループが多くなり感染者特定のための追加検査が増える。一方、プーリングサイズを小さくすると検査数の削減効果が薄れる。このため市中感染率に対応したプーリングサイズを最適化する必要がある。

検査効率（被験者数／期待検査数）の推定

n プーリングの大きさ(プーリングサイズ) pooled sample size (=被験者数)

n_T 検査数 number of tests

n_+ プーリングサイズ n 中の陽性者の数 number of infected cases

λ 市中感染率 city infection rate

モデルと仮定：被験者中、陽性者数 n_+ は平均 $n\lambda$ のポアソン分布に従う（検査の前提が、無症状の健康者が対象であり、 λ は十分小とし、 $n\lambda < 5$ を仮定）

プーリングサイズ n における陽性者数 n_+ の分布

$$P(n_+) = \frac{(n\lambda)^{n_+} e^{-n\lambda}}{n_+!} \quad (1)$$

サンプル中に陽性者が含まれない $n_+ = 0$ 確率（このとき、検査は1回で終了）

$$P(0) = e^{-n\lambda} \quad (2)$$

サンプル中に陽性者が含まれる ($1 \leq n_+ \leq n$) 確率（この時検査数は $1 + n$ ）

$$P(n_+ \geq 1) = 1 - e^{-n\lambda} \quad (3)$$

検査数の期待値(期待検査数)

$$E[n_T] = e^{-n\lambda} + (1 + n)(1 - e^{-n\lambda}) \quad (4)$$

検査効率（ Eff ：被験者数／期待検査数）

$$Eff = \frac{n}{E[n_T]} \quad (5)$$

$$\frac{d}{dn} Eff = \frac{1 - \lambda n^2 e^{-\lambda n}}{(1 + n - n e^{-\lambda n})^2} = 0 \quad (6)$$

より

$$\lambda e^{-\lambda n} = \frac{1}{n^2} \quad (7)$$

を満たす n により定まる(左辺は n を連続変数とみれば指数分布の密度関数に当たる)。

また、この最適な n^* は $\frac{1}{\sqrt{\lambda}}$ により近似的に与えられる。

表 1 市中感染率 λ とプーリング検査効率 Eff

n	λ							
	0.00005	0.0001	0.0002	0.0003	0.0004	0.0005	0.001	0.005
10	10.0	9.9	9.8	9.7	9.6	9.5	9.1	6.7
20	19.6	19.2	18.5	17.9	17.3	16.7	14.3	6.9
50	44.5	40.0	33.4	28.7	25.1	22.4	14.5	4.1
100	66.7	50.1	33.6	25.3	20.3	17.0	9.5	2.5
200	66.9	40.3	22.6	15.8	12.2	10.0	5.4	1.6
500	37.5	19.7	10.3	7.1	5.5	4.5	2.5	1.1
1000	20.1	10.4	5.5	3.8	3.0	2.5	1.6	1.0
Eff_Max	70.8	50.1	35.5	29.0	25.1	22.5	15.9	7.2
最適 n*	142	101	71	58	51	45	32	15
$1/\sqrt{\lambda}$	141.4	100.0	70.7	57.7	50.0	44.7	31.6	14.1

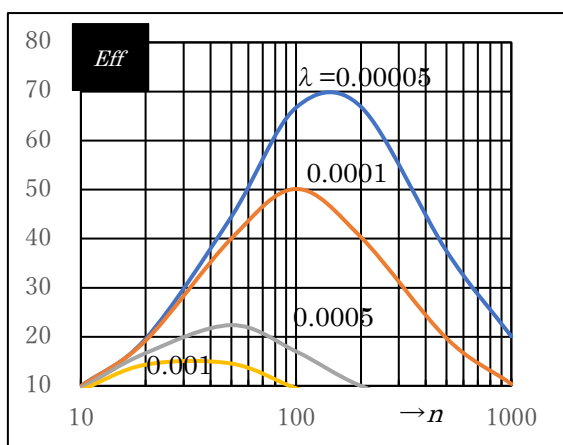


図 3 プーリングサイズと効率

考察

- ・ 市中感染率 λ が小さいほどプーリング検査が有効
- ・ $\lambda \leq 0.001$ の領域では $n \geq 10$ で検査効率が 10 以上になる
- ・ 例として、 $\lambda = 0.0001, n = 100$ の場合 1,000 検査で 50,000 人が調査できる (2020 年 6 月の武漢における結果は 990 万人検査で 300 人の陽性者ゆえ $\lambda = 0.00003$, 6 月に厚生労働省が行なった抗体検査結果では東京 $\lambda = 0.00038$ 、大阪 $\lambda = 0.0002$)
- ・ プーリング検査の結果による λ の推定値により n を動的に調整する

検討課題

- ・ プーリングにより偽陰性率が増加しないかの十分な検討が必要であるが、同一グループに定期的なプーリング検査を実施し引き続き陰性であれば偽陰性の確率が低減する（仮に偽陰性率が 30% の場合、2 回で、9%、3 回で 2.7% になる）ゆえ、定期検査が重要になる
- ・ どう、検査グループを構成するかは、地理的区分の場合は行政が主導することになる。社会的区分は、活動再開を強く希望する団体に呼び掛ける。例えば合唱団は感染者がいた場合飛沫感染の可能性が高く公共施設の利用がとくに制限されている。無感染のエビデンスとして、プーリング検査を 1 週間空けて 2 回陰性ならば活動しても良いなどのガイドが出せれば自発応募も期待できる
- ・ 実施にあたっては検査により個別の人格が不利益を被ることがないように注意が必要である

謝辞： 松井知子教授を中核とする統計数理研究所新型コロナ対応プロジェクトの皆様から数々のご教示を賜った。ここに深謝申し上げます。

文献：

[1] 鈴木和幸編・著「信頼性データ解析」, 日科技連出版, 2009, pp.162-165

[2] ワシントンポスト紙, 2020/6/26

https://www.washingtonpost.com/health/what-is-pool-testing-and-how-does-it-work/2020/06/26/33eee7ea-b7e4-11ea-a510-55bf26485c93_story.html

[3] Sakata, A. (2020): Bayesian Inference of Infected Patients in Group Testing with Prevalence Estimation, *Journal of the Physical Society of Japan*, Vol.89, 084001-14.

**A measure to screen more people with number of less COVID-19 test
by using reliability engineering**

Kazuyuki Suzuki and Tsutomu Ishida
Univ. of Electro-Communications

Some people are infected from those who infected but asymptomatic. As a lot of infected people were found by the group PCR test in Kabuki-Cho, Shinjuku Ward recently, the infection cannot be prevented only by testing people with symptoms and close contact people.

It is desirable to test everyone assuming asymptomatic carriers. Actually, in Bavaria, Germany, all applicants can take PCR test with free. However, it is difficult to expand the scope of PCR test because of the limited test capability. This paper proposes an application of Sudden Death Testing that is used in the field of reliability engineering as the second -best measure for performing a total inspection. In the case of COVID-19, it is better to use a term “Pool Testing” instead of Sudden Death Testing because the feeling of the word is bad. For the pool testing, it is necessary to optimize the number of person in each pooling unit. This number depends on the city infection rate λ and the optimal number is given by $1/\sqrt{\lambda}$ approximately.

In this paper, those who are suspected of infection (fever/ close contact person) are not the target under the present situation. The proposed measure is to intend for those who are healthy in order to detect potential infected persons among cities and to give relief to those who are negative.

Concrete method:

Make a group from 50 to 200 person (Geographical division: address, apartment, school district, etc. Social division: company, event staff, sports team, etc.)

Take two samples from each person, one for pooling and one for individual testing (sample collection with saliva, preventing recollection in positive case of pooling test)

If the pooling test is negative, everyone is negative.

If the pooling test is positive, individual test will be performed to identify infected persons.

Infected persons are quarantined and the close contact persons with the isolated infected person should take PCR test.

By conducting the above test regularly, grasping the infection trends and improving the accuracy of PCR test (reduction of false negatives) are expected.