

国際感染症論 2018.5.21 中澤 港 <minato-nakazawa@umin.net>

See, <http://minato.sip21c.org/tiid/>

### 感染症疫学(感染症の流行に影響を与える要素)

もちろん病原体(寄生体)の種類により感染力, 病原性, 免疫原性は異なり, 流行のダイナミクスも異なる他に, 宿主側の条件

・人口(規模, 密度, 年齢構成): 寄生体の感染力, 病原性, 免疫原性との関係で, 存続可能な人口規模と密度は決まってくる。狩猟採集時代のせいぜい数百人未満のが定住せずに生活するバンド社会では, 麻疹や風疹は勿論, インフルエンザすら存続できない。感受性ホストが不足するためである(当時のインフルエンザウイルスはトリやブタなどヒト以外のホストの中で生存していたはず)。農耕の開始に伴う定住と人口規模の拡大に伴って, 赤痢, コレラといった腸管への細菌感染や, インフルエンザなども存続可能になり, 都市の成立とともに麻疹なども存続するようになった。感受性ホストの供給が鍵なので, ピラミッド型の人口構造をもつホスト集団の方が, 麻疹のような免疫原性の強い寄生体の存続には向いている。

・遺伝子(抵抗性, 感受性): HLA の型によって特定の疾患に感受性があったり抵抗性があったりすることは良く知られている(HLA Bw53 とマラリア抵抗性とか)。マラリア抵抗性は Cytotoxic T cell のマラリア原虫認識能力と関連するから, Class I MHC と関連するのは当然である。鎌型赤血球貧血のマラリア抵抗性も有名。このような研究分野を遺伝疫学(genetic epidemiology)という。

・栄養状態: 栄養状態は寄生体と相互作用する。低鉄血症は感染防御かもしれないという研究がある。一方, 低栄養によって免疫力が落ちて, 日和見的に発症する感染症もある。

・社会的要因(ネットワーク, 行動): 重要でありながら研究は少ない。とくにヒトからヒトへ直接感染する寄生体に関しては本質的に重要。VESPERS によるインフルエンザのモデルは, まさしくここをターゲットにしている。

Lisa Sattenspiel のスペイン風邪のモデルのように, 人口移動も大きな要因。研究が少なかったが, 近年 GIS の発展とともに増加中。動物媒介感染症に関しては, ベクターとの接触機会はヒトの行動に大きく左右される。  
環境条件

- ・気温/降水量: 媒介動物の密度や活動性に影響を与えると同時に, ホストの活動性にも影響する。
- ・湿度: 飛沫感染するものに影響する。冬季は乾燥しているためそういうものは流行しやすい。
- ・媒介動物(ベクター): 蚊に代表される昆虫が主だが, 住血吸虫のように貝が重要なものもある。

### 感染の数理モデル

感染症の流行に対して数理モデルの適用を考える場合, まず思いつくのは統計的な当てはめ。流行パターンに対して, スペクトル解析や自己回帰モデルによる時系列解析を用いて, そのパターンの数学的特徴付けを行う。一方, Dynamics のモデルでは, 感染状況を示すであろう数理モデルをボトムアップで構成し, それが本当に感染状況に当てはまっているかどうかを確かめる方法論が用いられる。実際の予測や対策立案に利用されている。

#### 流行の Dynamics を扱う数理モデルの基礎と問題点

・寄生体による分類: Macroparasite(細胞外寄生体)と Microparasite(細胞内寄生体), 中間宿主の有無

・基本モデル: Kermack-McKendrick (SI), Anderson and May のフレーム(細胞内/細胞外)

・期間の問題: 寄生体数世代かつ宿主1世代程度の短期間か, 宿主数世代以上の長期間か。後者は Darwinian Medicine の問題に絡む。つまり突然変異と自然淘汰を考慮する必要が出てくる

・アプローチの分類: (1) Deterministic なモデルを立てて安定解や周期解の振る舞いをみる, (2) Stochastic なモデルを立てて可能性を評価する

- ・病気の種類ごとに感染環が違うので, 別のモデルを立てねばならない
- ・長期間の影響を考えるには無視できない人口学的確率性を扱うのは難しい

### 文献・資料

Anderson RM, May RM (1992) Infectious Diseases of Humans, Oxford University Press.

Ewald P (1994) Evolution of Infectious Disease, Oxford University Press.

稲葉 寿(編著)(2008) 感染症の数理モデル, 培風館

中澤 港 (2004) マラリア流行の数理モデル. 応用数理, 14(2): 18-28.

重定南奈子 (1992) 侵入と伝播の数理生態学, 東京大学出版会

Bill Gates TED presentation in 2009 [[https://www.ted.com/talks/bill\\_gates\\_unplugged](https://www.ted.com/talks/bill_gates_unplugged)]

<http://minato.sip21c.org/malaria.pdf> 第5章

<http://minato.sip21c.org/flu.pdf>

ジャレド・ダイヤモンド「銃・病原菌・鉄」ビデオ (National Geographic)

AsiaFluCap simulator <http://www.cdprg.org/asiaflucap-simulator.php>

<SEIR モデルによるシミュレーション例>

```
# (C) Minato Nakazawa <minato-nakazawa@umin.net>
beta <- 0.2; incident <- 1/7; recover <- 1/14; gamma <- 1/30; days <- 365; init.E <- 1
pop <- 1000
# 初期値設定
SEIRd <- matrix(c(pop-init.E, init.E, rep(0, days*4-2)), days, 4, byrow=TRUE)
SEIRc <- SEIRd/pop
for (i in 2:days) {
  # 連続量モデル
  nSc <- gamma * SEIRc[i-1, 4]
  nEc <- beta * SEIRc[i-1,1] * SEIRc[i-1, 3]
  nIc <- incident * SEIRc[i-1, 2]
  nRc <- recover * SEIRc[i-1, 3]
  SEIRc[i, 1] <- SEIRc[i-1, 1] - nEc + nSc
  SEIRc[i, 2] <- SEIRc[i-1, 2] + nEc - nIc
  SEIRc[i, 3] <- SEIRc[i-1, 3] + nIc - nRc
  SEIRc[i, 4] <- SEIRc[i-1, 4] + nRc - nSc
  # 離散モデル
  nSd <- rbinom(1, SEIRd[i-1, 4], gamma)
  nEd <- rbinom(1, SEIRd[i-1, 1], beta*(SEIRd[i-1, 3]/pop))
  nId <- rbinom(1, SEIRd[i-1, 2], incident)
  nRd <- rbinom(1, SEIRd[i-1, 3], recover)
  SEIRd[i, 1] <- SEIRd[i-1, 1] - nEd + nSd
  SEIRd[i, 2] <- SEIRd[i-1, 2] + nEd - nId
  SEIRd[i, 3] <- SEIRd[i-1, 3] + nId - nRd
  SEIRd[i, 4] <- SEIRd[i-1, 4] + nRd - nSd
}
layout(1:2)
matplot(1:days, SEIRc, type="l", col=1:4, lty=1:4, lwd=1, main="Continuous SEIR")
matplot(1:days, SEIRd, type="l", col=1:4, lty=1:4, lwd=1, main="Discrete SEIR")
legend("topright", lty=1:4, col=1:4, lwd=1, legend=c("S","E","I","R"))
```

(pop=1000 のときの実行例。離散モデルでは偶然定着しないこともある)

