

感染症疫学と数理モデル

中澤 港 <minato-nakazawa@people.kobe-u.ac.jp>
パブリックヘルス領域・教授
(国際感染症論, 2023年6月2日)

参考文献

- 中澤 港「第5章 感染症の疫学」(丸井英二編『わかる公衆衛生学・たのしい公衆衛生学』弘文堂, 2020年)
- Schmid-Hempel P "Evolutionary Parasitology: The Integrated Study of Infections, Immunology, Ecology and Genetics", Oxford University Press, 2011.
- ヨハン・ギセック(著), 山本太郎・門司和彦(訳)『感染症疫学—感染性の計測・数学モデル・流行の構造』昭和堂, 2006年
Giesecke J (2002) *Modern Infectious Disease Epidemiology*. Arnold.
(注)ただしギセックは数理モデルの利用に対して否定的
- 谷口清州(監修), 吉田真紀子・堀成美(編)『感染症疫学ハンドブック』医学書院, 2015年
- 稲葉寿(編著)『感染症の数理モデル』培風館, 2008年
- 西浦博(編著)『感染症疫学のためのデータ分析入門』金芳堂, 2021年 <https://www.kinpodo-pub.co.jp/book/1882-2/>
- 日本疫学会 (2020年)感染症疫学の用語説明
<https://jeaweb.jp/covid/glossary/index.html>

参考文献(続き)

- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford Univ. Press
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis, and Interpretation*. Wiley.
- Ebert D, Herre EA (1996) The evolution of parasitic diseases. *Parasitology Today*, 12: 96-101.
- Ewald PW (1994) *Evolution of Infectious Disease*. Oxford Univ. Press
- Mascie-Taylor CGN (1993) *The Anthropology of Disease*. Oxford Univ. Press
- Rothman KJ (2012) *Epidemiology: An Introduction 2nd Ed.* Oxford Univ. Press.
- Vynnycky E, White RG (2010) *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. Oxford Univ. Press
- Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J (2007) Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 447: 279-283.

感染症疫学のアプローチ

- どこかで何か新しい感染症が発生したとき
 - まず症例定義: どういう条件を満たすとその病気の患者と言えるか?
 - ヘンレ=コツホの3原則(当てはまらない例も多い)
 - 臨床症状からの定義(疑い例, 可能性例, 確定例に区分)
 - 症例報告の集積
 - 原因を探る
 - 症例に共通する曝露要因の探索
 - 病原微生物の探索
 - 確定診断法の決定
 - 頻度と分布を探る
 - 流行曲線(epidemiologic curve)を描く
 - 疾病地図(epidemiologic map)を描く
 - 感染リスク因子を探る
 - 感染経路(route of infection)の同定
 - 積極的疫学調査(直接伝播する場合, 接触者追跡)
 - 血清疫学研究による集団内での伝播状況評価

19 世紀ロンドンのコレラ研究 (1)

- 1854 年, ロンドンのソーホーの一画にあるブロードストリートで, 何百人もの患者発生, 9 月 2 日から 3 日までの 24 時間で 70 人が死亡。当時, コレラのような病気の原因は, 患者から直接伝染するか, 瘴気(ミアズマ)と考えるのが多数派。
- 既に麻酔科医として有名だった John Snow はソーホー近くに居住。1848 年のコレラ流行時の報告を読み, 同じ空気を吸って下痢をしている患者と何時間も一緒にいた医師が罹らなかったことから瘴気説も伝染説も間違っていると考え, 1849 年 7 月下旬のサリー・ビルという建物のコレラ死亡 12 人がその中庭の井戸を共同で使っていたことと, 井戸が違う隣の建物ではコレラ患者がいなかったことから, コレラは患者の排泄物で汚染された飲料水を飲むことで伝染するという仮説を発表。
- 公衆衛生当局の William Farr は, 川岸の低地で澱んだ霧に曝されやすい住民は高台に住む住民よりコレラに罹りやすいと考え, 教区単位での居住地の標高とコレラ死者数の間に負の相関関係を見出し, ますます瘴気説を支持。
- Snow は 2 つの研究により飲料水中の何か(Koch のコレラ菌発見は 1883 年)がコレラの原因であることを疫学的に証明

19 世紀ロンドンのコレラ研究 (2)

- 自然実験

- 水道会社のうち、S&V 社は下流のバターシーから取水、ランベス社は上流のテムズ・ディトンから取水。テムズ川の南では 12 の教区は S&V 社、3 つの教区はランベス社から 100 % 給水、残りの 16 教区は両社から給水を受けている家が混在。16 教区の水道管は無秩序に連結され、住民には飲料水以外の違いがないので RCT のように飲料水だけが異なる 2 群の比較が可能。
- Snow は戸別訪問して水を集め、S&V 社の水にはランベス社の水の 4 倍の塩分が含まれていることに気づき、家の飲料水の塩分分析から給水会社を同定し、コレラ死亡リスクが、S&V 社から給水を受けている家では $4093 / 266516$ 、ランベス社からの給水を受けていた家では $461 / 173748$ と、5.8 倍のリスクがあることを示した。

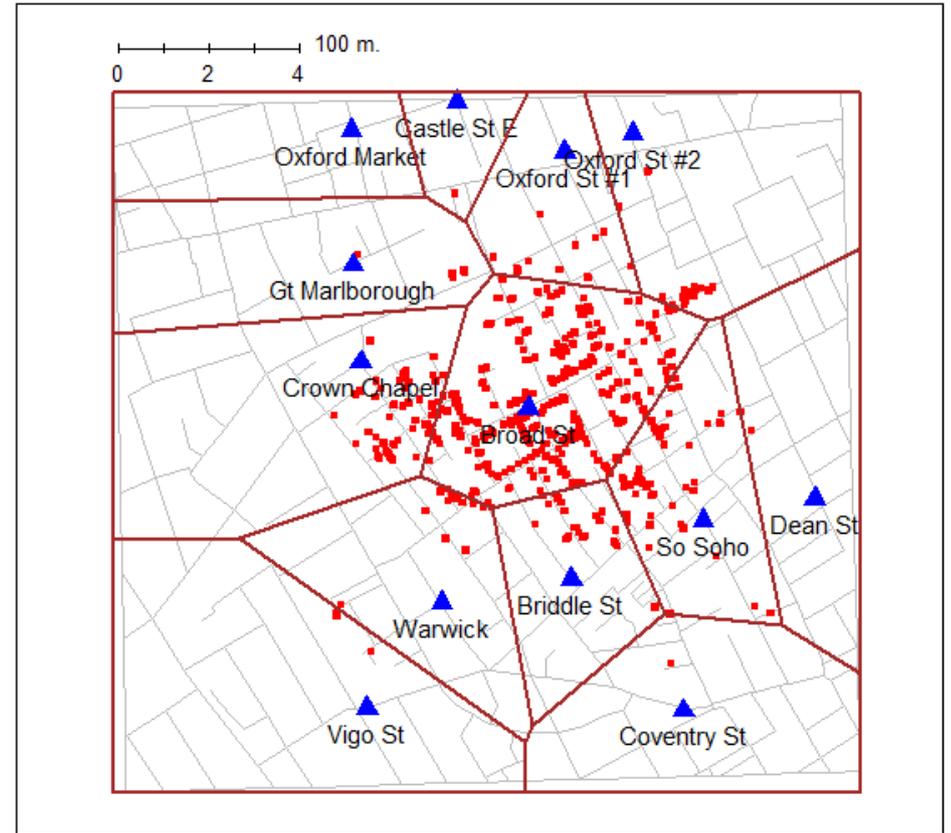
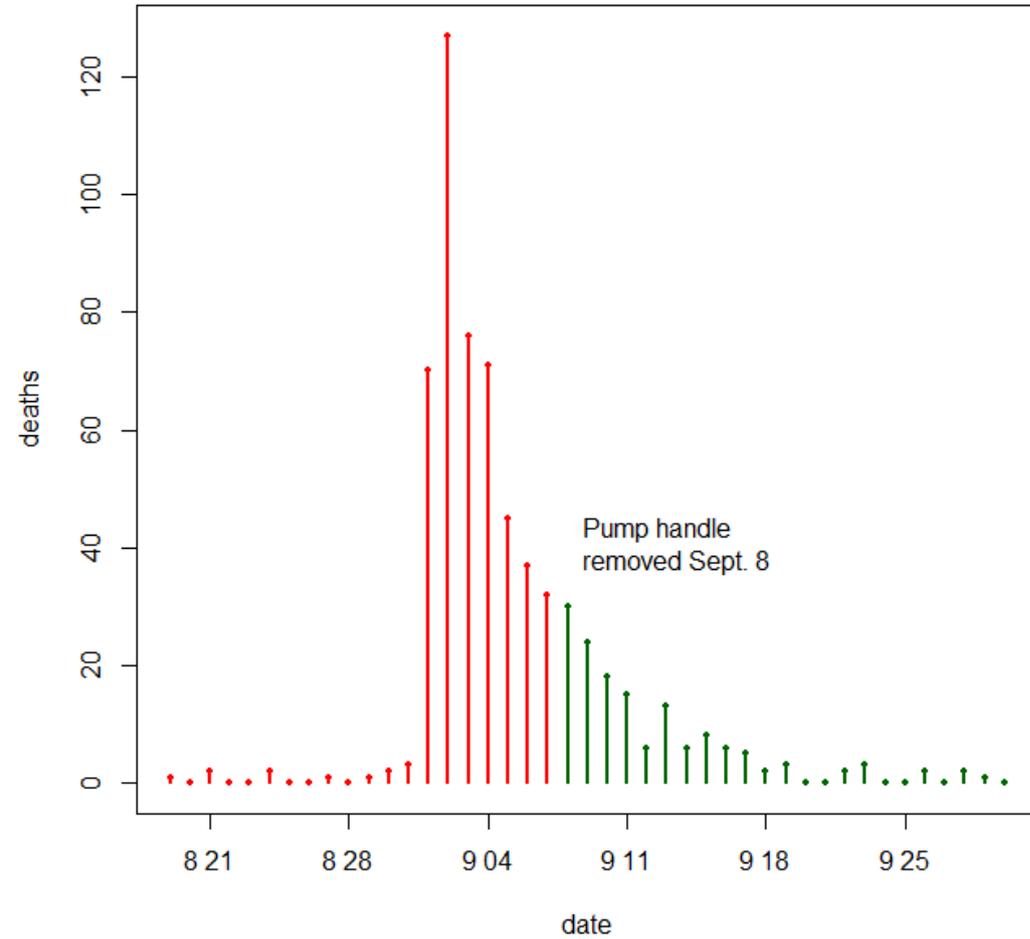
19 世紀ロンドンのコレラ研究 (3)

• 感染地図

- ソーホー地区では主に井戸水を使っていたので、Snow はその辺り一帯の井戸水を汲んで調査開始。
 - コレラ死者が多数出たブロードストリートの井戸水はきれいでコレラの原因になりそうな微生物は検出できず(おそらく一過性の患者便混入があったが採取のタイミングが遅すぎた)。
 - 1854 年夏のソーホーのコレラ死者の半数の住居がブロードストリートの井戸から見える範囲にあり、残りのほとんども道を 1 本か 2 本入ったところであり、かなり離れたクロスストリートの 4 人の死者も学校帰りなどにブロードストリートの井戸水を飲んでいていた。一方、ブロードストリートにあるのにコレラ死者が出ていないセントジェームズ救貧院の数百人の人々とライオン醸造所の数十人の従業員は、安全な水道会社の水か敷地内に独自に掘った井戸の水を飲んでいていた。
- 地図上に家ごとのコレラ死者一人ずつを太い横棒で示して積み重ね、井戸もプロットすることで、ブロードストリートの井戸の周辺にコレラ死者が集中していることが一目でわかった。さらに、それぞれの家から歩いてかかる時間が最も短い(最も「近い」)井戸を調べ、13 のポンプを点として、各点について他のどの点よりもその点に近い領域を線で囲んだボロノイ図を作成。他のどの井戸よりもブロードストリートの井戸に近い領域にコレラ死者が集中しているとわかった。

19 世紀ロンドンのコレラ研究 (4)

Snow's Cholera Map with Pump Polygons



米国の O-157 アウトブレイクの例

- Cieslak PR et al. "Hamburger-associated *Escherichia coli* O157:H7 infection in Las Vegas: A hidden epidemic." *American Journal of Public Health*, 87(2): 176-180, 1997. <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.87.2.176>
- 1993年1月、ワシントン州の検査所が病原性大腸菌 O157:H7 の確定診断をし、あるファストフードチェーンで出されているハンバーガーが疑わしいと示唆。保健当局は1月18日にプレスリリースを出して全国メディアの関心事となり、最終的に501人の患者、45人のHUS (溶血性尿毒症症候群)、3人の死者が出た
- ネバダ州ではこの間は患者報告はなかったが、1月21日、小児科医がラスベガスに行って当該チェーンのハンバーガーを食べた4歳女児のHUSを報告。1月22日にプレスリリースを出して、出血性下痢のすべての報告を求めた。
 - 症例定義: 1992年12月1日から1993年2月7日までにラスベガスに行ったことがあり、HUSか出血性下痢(24時間以内に3回以上の目視できる血が混ざった軟便)があり、O157:H7以外の病原体が分離されていない人
 - ラスベガスのすべての病院に報告を求め、標準化された質問紙を使って患者に聞き取り
 - 発症日別の患者数推移グラフ(エピカーブ, 図1)
 - レギュラーサイズのハンバーガーのオッズ比が9.0 (95%CI: 1.02 – 433.4)
 - そのチェーン店で食べたハンバーガーのサイズ別エピカーブ(図2)
 - チェーン店の立ち入り検査→レギュラーサイズ調理時の温度不足?
 - 調理法の改善による殺菌(図3)

感染症対策の歴史

- 病原体が見つかる前から感染経路を絶つことで感染症制御できた(John Snow のコレラ研究)
- 抗生物質発見直後, 人類は細菌感染への究極の防御を見つけたと誤解
- ワクチンについても, 天然痘のようにウイルス疾患を飼い慣らし根絶できると誤解
- しかし,
 - 抗菌スペクトラムの存在
 - 病原体は再生産率が高く変異能力が高いため人類の技術による防御を乗り越える
 - 抗生物質の不必要な濫用が薬剤耐性菌を生み出す
 - 都市化と大陸間移動の増加が感染症拡大リスクを高める
 - 新しい社会活動や医療行為が新しい感染経路を開く
- 感染症疫学は感染症対策の最前線であり, 2つの顕著な勝利を収めている
 - 天然痘の根絶
 - ポリオ根絶間近
- 他の病気の根絶可能性として: マラリアは候補だが困難
 - キニーネ, クロロキン, アーテミスニンなど化学療法薬は治療に有効, ただし耐性原虫出現
 - DDT などの殺虫剤はハマダラカを減らすのに有効だったが環境毒性があり, 蚊が耐性獲得
 - マラリア原虫の生活環は複雑で多段階であり熱帯熱マラリア原虫はジャンク抗体をばらまくことで免疫から逃れることができるので有効なワクチン開発はきわめて困難
 - ホストスイッチによりサルマラリアだった二日熱マラリア原虫 (*P. knowlesi*) がヒトにも感染するようになった

疫学における感染症疫学研究の特殊性

- 疫学研究の中で、感染症対策独特のものがいくつかある
 - 以下4例
 - 接触者追跡研究: 流行早期には追跡で感染者を見つけ、隔離・治療・検疫によりヒトからヒトへの伝播を断ち切ってRを1未満にできるかもしれない(足で稼ぐ)
 - アウトブレイク調査: 局所的な流行が起こったら、アウトブレイクを記述し発端患者からの広がりを調べる。教会での夕食による下痢の集団発生の原因がポテトサラダだったと特定するような探偵仕事
 - 血清疫学研究: 最近感染した人は治癒後時間が経った人よりも血中抗体濃度が高い。血液を何段階かに希釈し、抗体が何段階希釈までELISAやIFATで検出できるかを調べれば、抗体濃度を抗体価として把握できる。抗体価の分布を調べれば、集団中の流行状況を評価することができる
- <http://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html#ANTIBODYTEST>
- ワクチン試験: 予防手段のランダム化試験はフィールド試験と呼ばれ、臨床試験より遥かに難しい。「予防された」という結果が稀だからという理由がある(例: ソークワクチンの試験でポリオウイルス感染は広く見られるが、感染者中で麻痺症状を呈する人が稀なので、ワクチン接種によって麻痺を予防する効果があったかどうかを検出することが難しい)

ヒトの感染症とは？

- 生態学的な視点からみた「感染症」
 - 共生関係(相利共生, 片利共生, 寄生)のうち, 寄生
 - 宿主の生命に依存する寄生体の生存と再生産
 - マクロ寄生体とミクロ寄生体で異なる依存
 - 宿主寄生体共進化
 - マラリア常在地ではマラリア抵抗性遺伝子の頻度が高い
 - 地中海沿岸地方でサラセミアが多い
 - サハラ以南のアフリカで鎌状赤血球貧血が多い
 - 低鉄血漿適応仮説: マラリア常在地では肝臓の貯蔵鉄と血清中の循環鉄の存在比が肝臓に偏り, 血漿中の鉄濃度が低く保たれているため, マラリア原虫が増殖しにくいという仮説。そういう形質をもつ宿主が生き残ったとする

人類の生活と感染症の歴史

1985 以前	世代経過	文明段階	ヒトの集落サイズ
100万年	5万世代	狩猟採集	100人以内の流動的バンド
1万年	500世代	農耕開始	300人未満の定住村落
5500年	220世代	灌漑農耕開始	主に300人未満の村落, 稀な10万都市
250年	10世代	蒸気機関導入	いくつかの50万都市, 多くの10万都市, 1000人規模の村落
130年	6世代	衛生的下水道	
0年			いくつかの500万都市, 多くの50万都市, 1000人規模の村落は稀

文明と病気	存在	不在
狩猟採集	アルボウイルス(デング, ジカ, 日本脳炎など節足動物媒介ウイルス), 水痘, 狂犬病, 結核, 単純ヘルペス	ヒトだけに感染するウイルス疾患, コレラやチフスなどの細菌感染
初期村落	狩猟採集社会に存在した病気+腸管感染細菌+呼吸器感染症	麻疹, 天然痘, 風疹
初期都市	ヒト=ヒト感染で拡がるほぼすべての感染症	麻疹, 天然痘, 風疹
大都市	麻疹, 風疹, 性感染症	浄水, ワクチン, 化学療法などの対策により消滅した病気

ヒトの感染症の起源

- 動物の感染症がヒトの感染症になるまでの5段階 (Wolfe et al. 2007)
<http://www.nature.com/nature/journal/v447/n7142/full/nature05775.html>

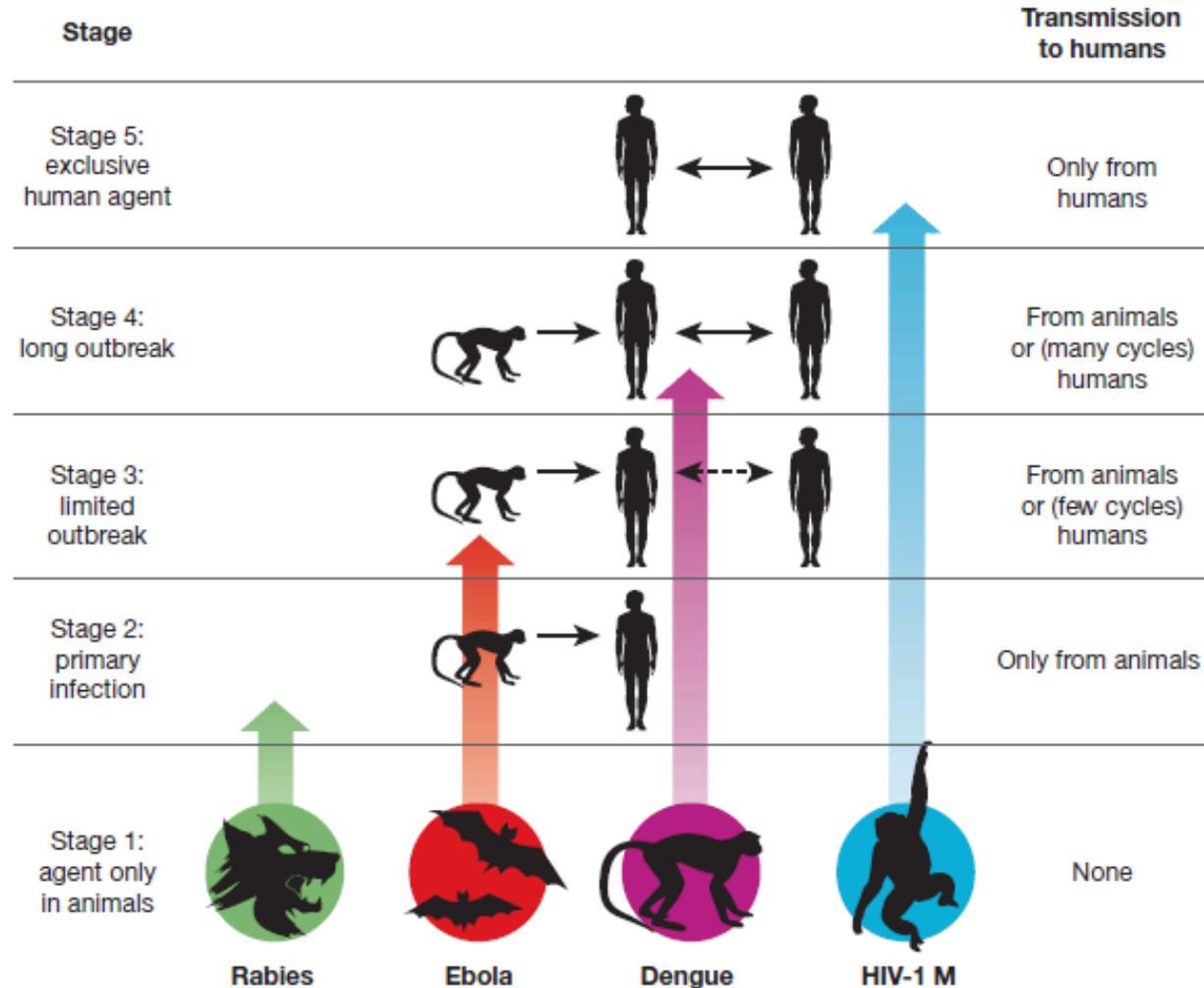
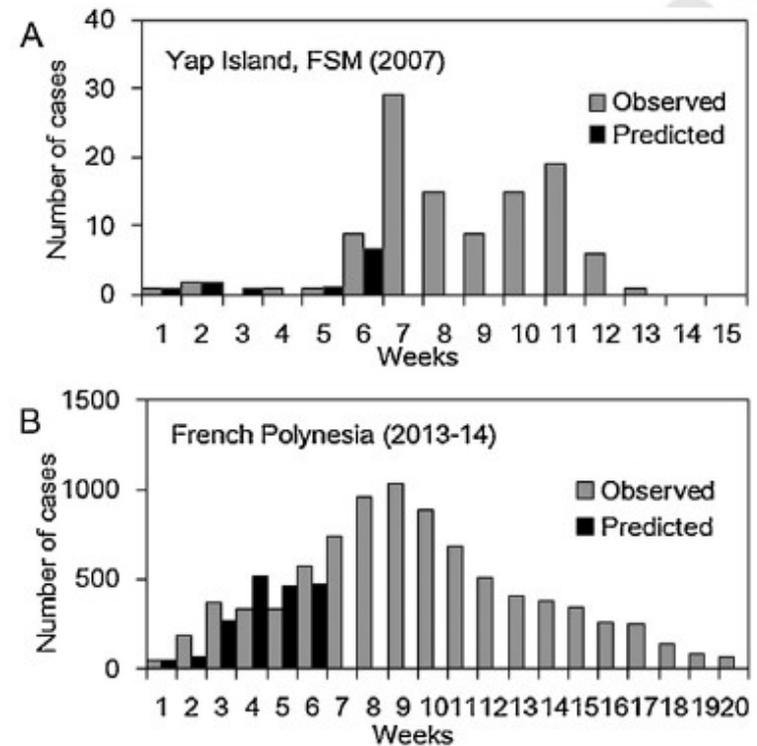


Figure 1 | Illustration of the five stages through which pathogens of animals evolve to cause diseases confined to humans. (See Box 1 for details.) The four agents depicted have reached different stages in the

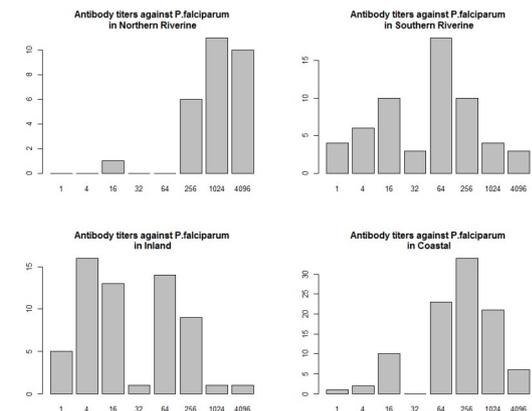
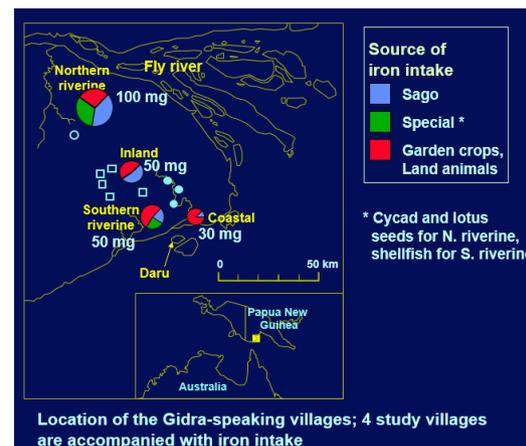
process, ranging from rabies (still acquired only from animals) to HIV-1 (now acquired only from humans).

感染症の記述疫学

- 流行曲線(「時」の把握)
 - アウトブレイク発生後経過日数別の新規感染者数(または死者数)の棒グラフまたは折れ線グラフ
 - パラメータ推定のため数理モデルを当てはめる
- 感染地図(「場」の把握)
 - ジョン・スノウによる 1854 年ロンドンの世帯別コレラ死者数の地図表示とボロノイ図(前述)
 - 近年は GIS を使う
- 性・年齢分布(「人」の把握)
- 血清疫学(右図参照)
 - 抗体価分布が感染経験の程度を示す



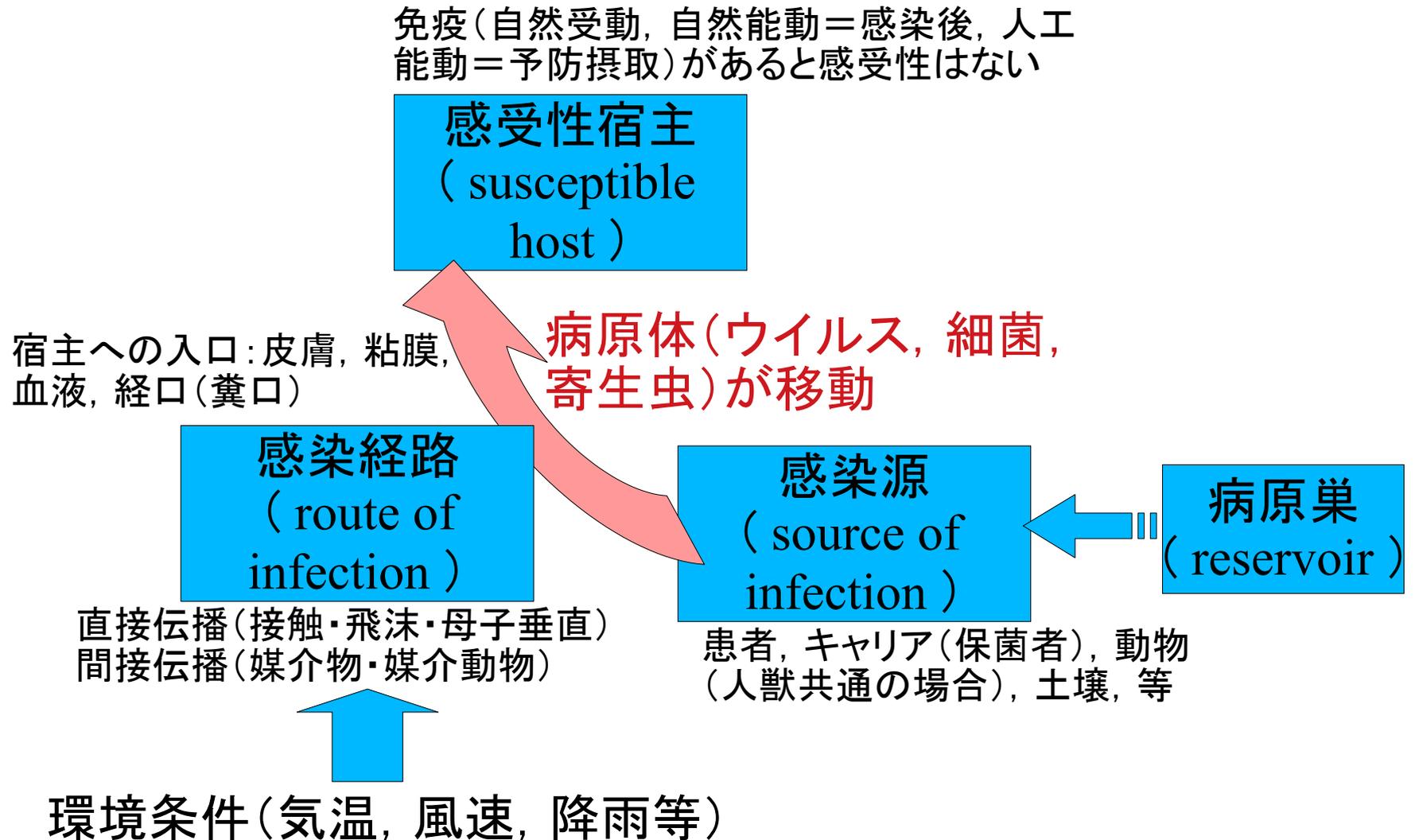
Please cite this article in press as: Nishiura H, et al. Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. *Int J Infect Dis* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.017>



感染症の伝播に影響する基本要素

- 宿主要因:人口(規模, 密度, 年齢構造), 遺伝子(抵抗性, 感受性), 栄養状態, 社会文化的要因(ネットワーク構造, 行動パターン)等
 - 環境要因:気温, 湿度, 媒介動物, 等
 - 寄生体要因:宿主特異性, 生活環, 伝播のタイプ, 等
 - これらの相互作用
 - **感染経路**(後述)
 - 寄生体の中にさまざまな感染力をもつ変異が生じれば, 寄生体の増殖が速く感染力の強い株ほど早く広まり優占するが, 増殖が速いと病原性が強くなり他の宿主に感染させる前に宿主が死んでしまうという相互作用により, 最適病原性に至る (Ebert and Herre, 1996)
 - 直接伝播する病原体では宿主が動かないと伝播できないので病原性が弱くなる方向へ進化(JC ウイルスのように) vs 媒介動物が存在する感染症では病原性が変わらない(Ewald, 1994)
 - ただし, COVID-19 は接触感染や飛沫感染, マイクロ飛沫感染なのに, B.1.1.7 (後に WHO がアルファ株と呼んだ)などの N501Y 変異を含む株は, 非変異株より感染力も強く病原性も強いという報告がある。デルタ株やオミクロン株は世代時間や発症間隔が短いので感染拡大が速い。感染のおよそ半分は発症前に起こるといふ COVID-19 の特徴のため, 感染力と病原性に連がないのであろう
- <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>

感染症成立の基本構造(3要因 + α)



感染経路ごとの特徴

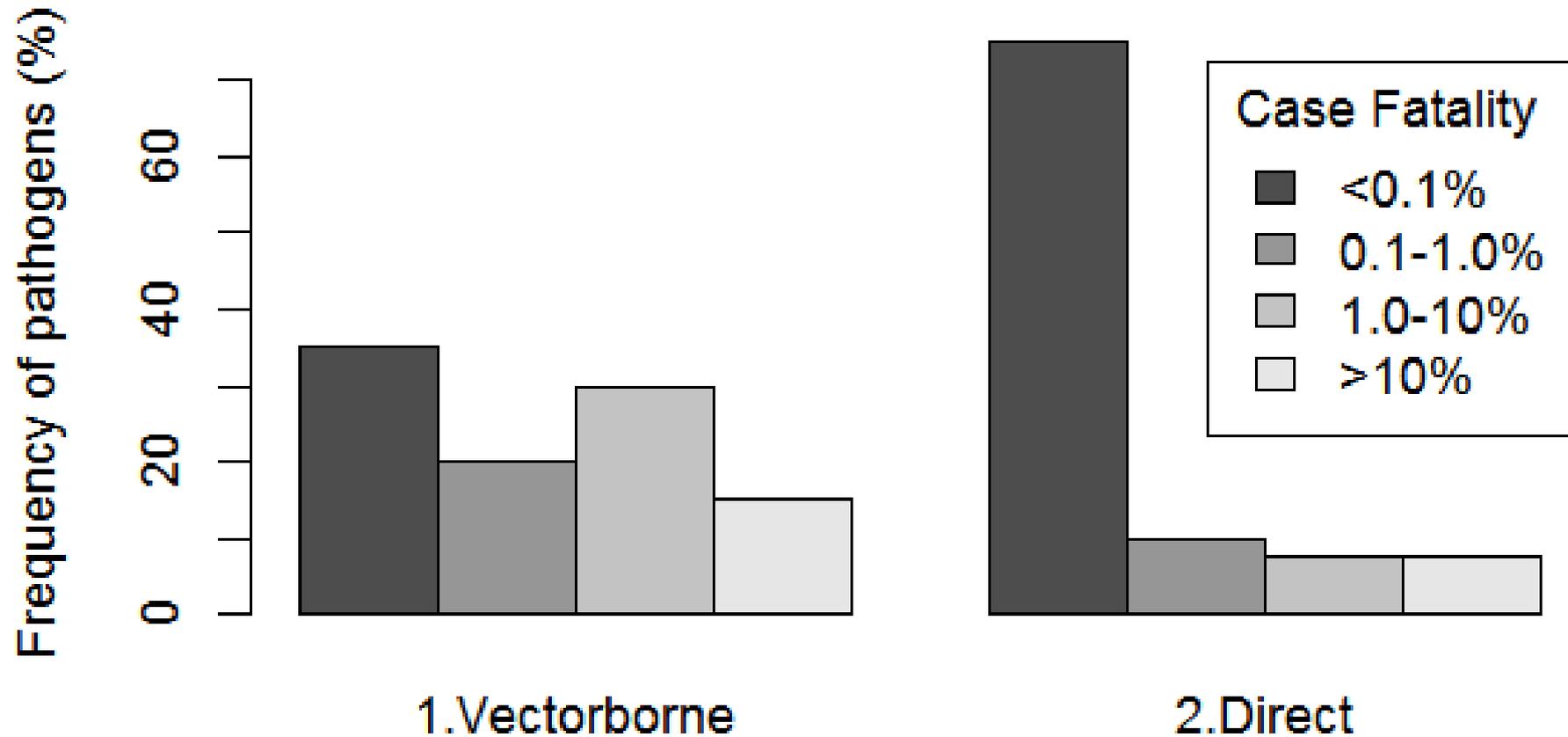
感染経路	特徴
接触	直接または間接の接触を要する * 間接 = 何らかの感染媒介物, 血液, 体液 * 直接 = 皮膚接触や性交渉を介して
食べ物または水経由	病原体で汚染された食べ物や水の摂取(アウトブレイクは大規模に散らばる。食べ物や水の分布による)
空気経由(飛沫, 飛沫核, マイクロ飛沫)	病原体で汚染された空気を呼吸 * 飛沫 = 咳による大きな飛沫 * 飛沫核 = 飛沫が乾燥した粒子 * マイクロ飛沫 = 発話で飛び空気中に比較的長時間滞留する微小飛沫
媒介動物経由	媒介動物(蚊, ダニ, 貝, 等々)の生物学に依存。その生物の感染性にも依存。
周産期	接触感染と同様だが, 母親と胎児の接触が妊娠中に子宮内で起こる(経胎盤感染)か, 出産時に起こる(経産道感染)か産後授乳によって起こる

伝播のタイプ

- 病原体の病原巣となる宿主個体群は
 - 病原体の主要な生活場所である
 - 病原体はヒト以外の宿主でも生存でき拡散できる(ヒトしか宿主にできない病原体では病原巣=感染源)
- 病原性の高い病原体は宿主が早期に死亡するため生存も拡散もできない(Ewald, 1994に載っている説)
- さまざまな感染経路の進化
 - 直接ヒトからヒトへ感染(=伝染):麻疹ウイルス(宿主はヒトのみ)は物に付着した飛沫中では2-3時間しか活性がないが,エアロゾル(マイクロ飛沫)として30分-2時間空中に漂っているときも感染力がある
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
 - 媒介動物を介した感染:マラリア(5種類のPlasmodiumが感染したヒトを吸血したハマダラカに生殖母体に移り,唾液腺に移行したスポロゾイトが次に吸血したヒトに移る)など。多くの媒介動物は節足動物
 - 人獣共通感染症(Zoonosis)は動物病原巣からヒトに広まる可能性がある
 - 媒介動物経由:馬脳炎, ペスト
 - 直接動物からヒトへ:トキソプラズマ(猫から), エボラウイルス(コウモリから), インフルエンザ(ヒト, 豚, 鳥は等しく宿主になる), 狂犬病*(すべての温血動物が宿主となる)
 - * 狂犬病のCFR(致命リスク:確定診断のついた患者のうち, その病気で亡くなる割合)は, 感染後ワクチン接種によって治療しないと100%で, 他に感染させない(ヒトは終端宿主)が, ウイルスはヒト以外の動物の中で生存を続ける

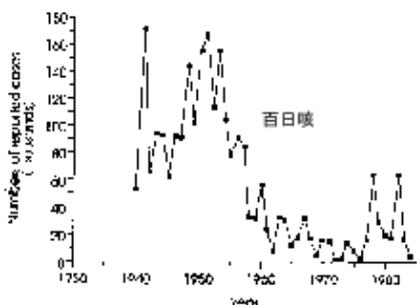
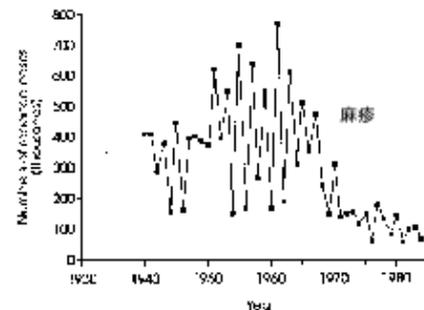
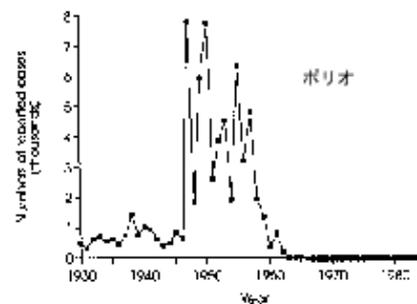
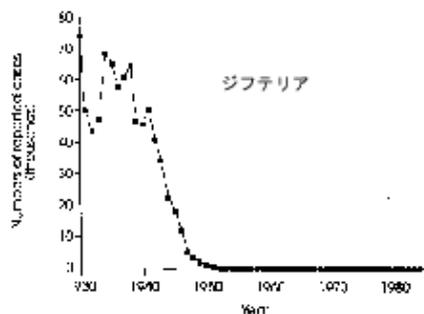
伝播	経路	例
直接	空気経由	炭疽, 水痘, 風邪, インフルエンザ, 麻疹, おたふく風邪, 風疹, 結核, 百日咳
	直接接触	水虫, とびひ, いぼ
	糞口感染	コレラ, A型肝炎, ロタウイルス, 赤痢, チフス
	母体から胎児へ	B型肝炎, 梅毒
	性交渉	クラミジア, 淋病, B型肝炎, 単純ヘルペス, 梅毒, ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸がんや中咽頭がん
間接	中間宿主	サナダムシ(調理不十分な鮭や鱒から日本海裂頭条虫, 豚肉から有鉤裂頭条虫)
	媒介動物	腺ペスト(ネズミノミが媒介する菌), マラリア(ハマダラカが媒介する原虫), 発疹チフス(シラミが媒介するリケッチア), 西ナイル熱と黄熱病(共にイエカが媒介するウイルス), デング熱やジカ熱(ヤブカが媒介するウイルス)

媒介動物がある感染症と直接伝播する感染症では、病原性 (CFR) の頻度分布が違う



Source: Ewald (1994) [pp.38, Figure 3.1]

様々な感染症の発生率の推移



流行には何らかの規則性(疾病特異的)があるように見える

法則性がわかれば、予測して対策できる可能性
→数学モデルの開発へ(メカニズムが正しければ、対策の効果も予測できる)

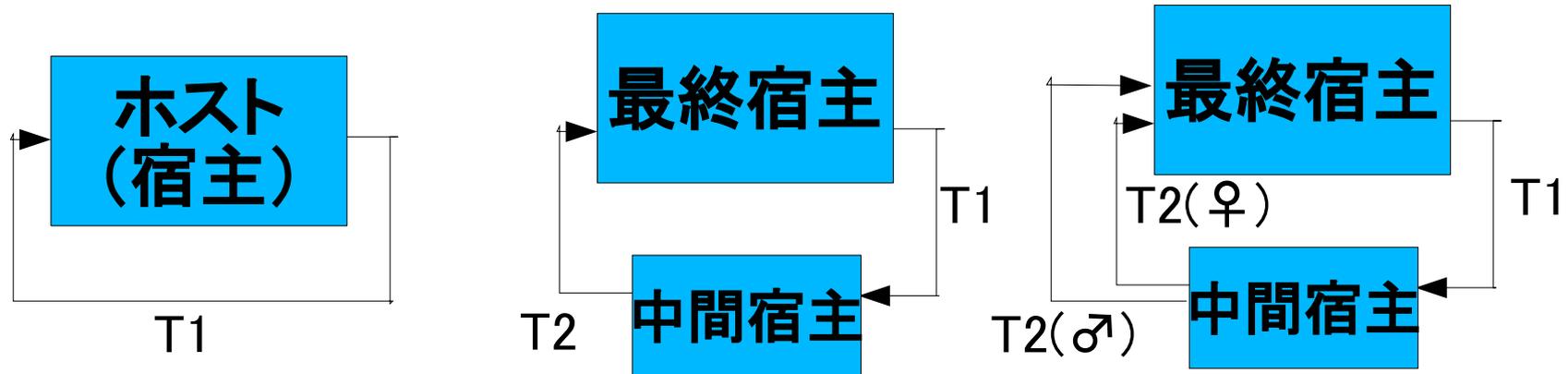
Fig. 3.5. Longitudinal records of the incidence (defined as reported cases of infection per annum) of various infectious diseases (diphtheria, poliomyelitis, typhoid and paratyphoid, scarlet fever, measles, and whooping cough (pertussis)) in England and Wales over the

period 1930 to 1985 (from the Registrar-General's weekly infectious disease returns for England and Wales).

感染パターンと基本再生産数 (R_0 ; Basic Reproduction Number)

ごく単純なものから、感染をパターン化してみる(詳細は Anderson & May, 1991 参照) → 疾病特異的

R_0 = 基本再生産数(一人の患者から平均何人に広がるか)



(a) 直接感染:
 $R_0 = T_1$

(b) 間接感染:
 $R_0 = T_1 \cdot T_2$

(c) 間接感染・有性生殖:
 $R_0 = T_1 \cdot T_2^2$ (T_2 が小)
 $R_0 = T_1 \cdot T_2$ (T_2 が大)

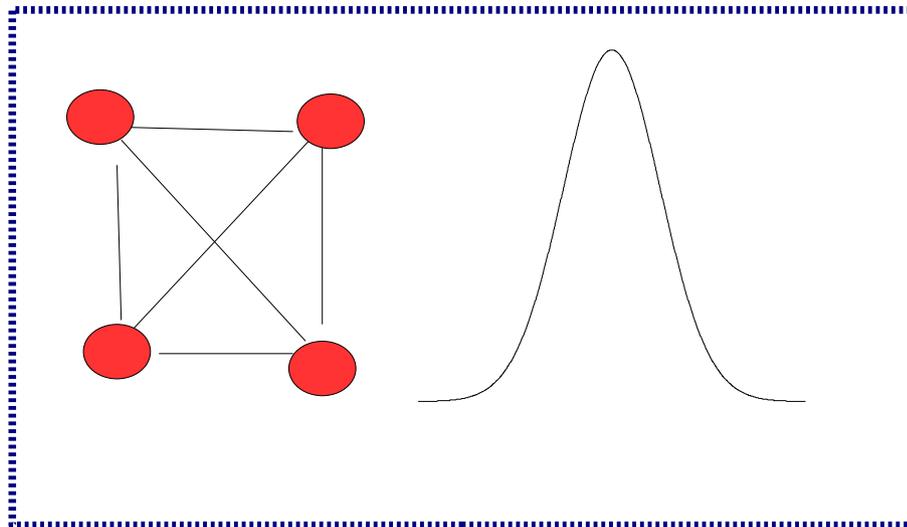
全体の感染環と遷移確率のモデル化

- シミュレーションモデルの構成
 - 全体の感染環 = モデル骨格とネットワーク・トポロジー
 - 個々の遷移確率
- モデルの骨格
 - ホスト, パラサイト, ベクターの組合せに特異的
 - 想定する期間に特異的。SI, SEIR 等。
- ネットワーク・トポロジー
 - ランダムリンク: 感染確率が各ホスト同等
 - スケールフリー: ホスト選好性あり

ネットワーク・トポロジー

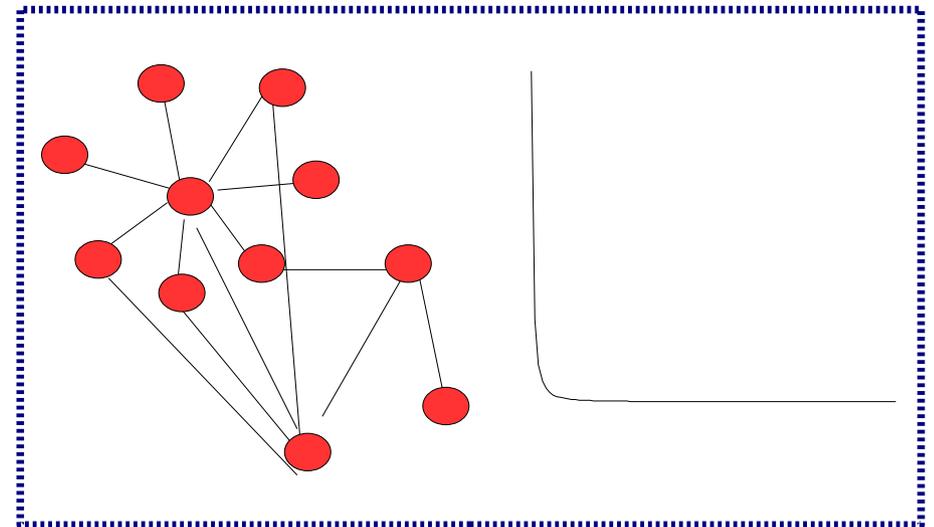
ランダムリンク

各ホストの感染確率は等しい
感染頻度分布は一峰性
(正規分布に近い)



スケールフリー

ホスト選好性がある
ベキ法則に従う感染頻度
分布



☆ 感染頻度分布からトポロジーを推定
→ ホスト選好性の有無をモデルに入れる

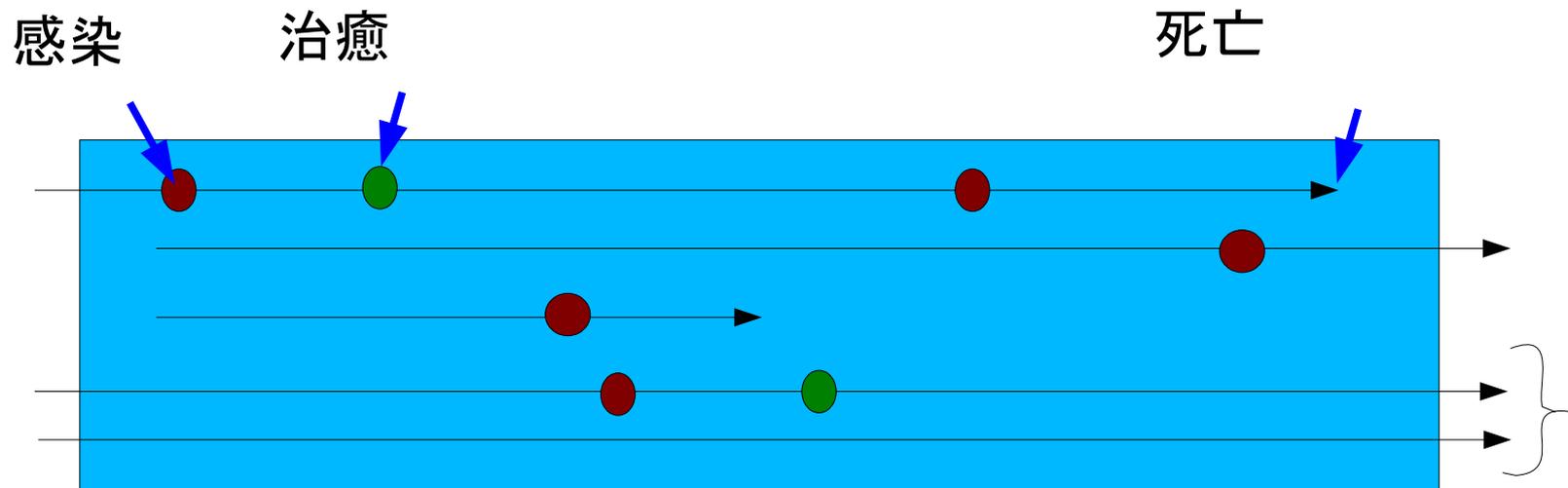
使うデータの種類

- 文献資料
 - 直接調査するにはコストがかかりすぎ、かつ、あまりバリエーションがないと考えられるデータ
 - 例えば、マラリアの感染において、1回、マラリア原虫スポロゾイトを保持している蚊に刺されたときに、ヒトの肝臓にマラリア原虫が定着する確率など。
- アンケートまたは聞き取りデータ
 - 長期に渡って、あまり記憶が失われないと考えられるデータやあまり精度を要しないデータ
 - 例えば、過去数年間の出生率や死亡率、感染頻度、食習慣など
 - 接触者追跡は聞き取りによって行われ、接触頻度や伝播係数の推定はそれによることもあるが、本当は精度を要するので、GPS や Bluetooth などを使った DCT (Digital Contact Tracing) をすべき
- 観察データまたは測定データ
 - 通常意識されないデータや精度を要するデータ
 - 例えば、場所によって感染リスクが異なる疾患についての、数週間に渡るヒトの行動場所

モデルの骨格及びネットワーク・トポロジーの推定

- 基本骨格は先行研究に基づくことが多い
 - ベクター(媒介動物)を見落とさない注意が必要。
 - 媒介動物がいる感染症の場合, 媒介動物の密度や行動と, ヒトが媒介動物と接触する場所や頻度が本質的に重要。調査しないとデータが無い。
- ネットワーク・トポロジーの推定
 - 聞き取りまたは観察によって感染頻度分布から推定
 - 先行研究から宿主選好性の有無等から推定
 - モデルには宿主選好性の有無として投入(例: AIDS で性的にアクティブなハイリスク者, マラリアで高熱を発している人と蚊に刺されやすい, 住血で漁師と小学生がハイリスク等)

有病割合と発症数



- 直接得られるデータは有病割合か発症数(検査すれば無症状感染数も)。
- 感染から死亡までの期間が短い疾病の場合, 断面研究での有病割合では見落としが多い。
- 感染から発病までの期間が長い疾病の場合, 無症状感染を検出する方法が重要。
- 感染頻度分布は後向きの聞き取り調査から得られるが, できれば前向きに観察する方が良い。

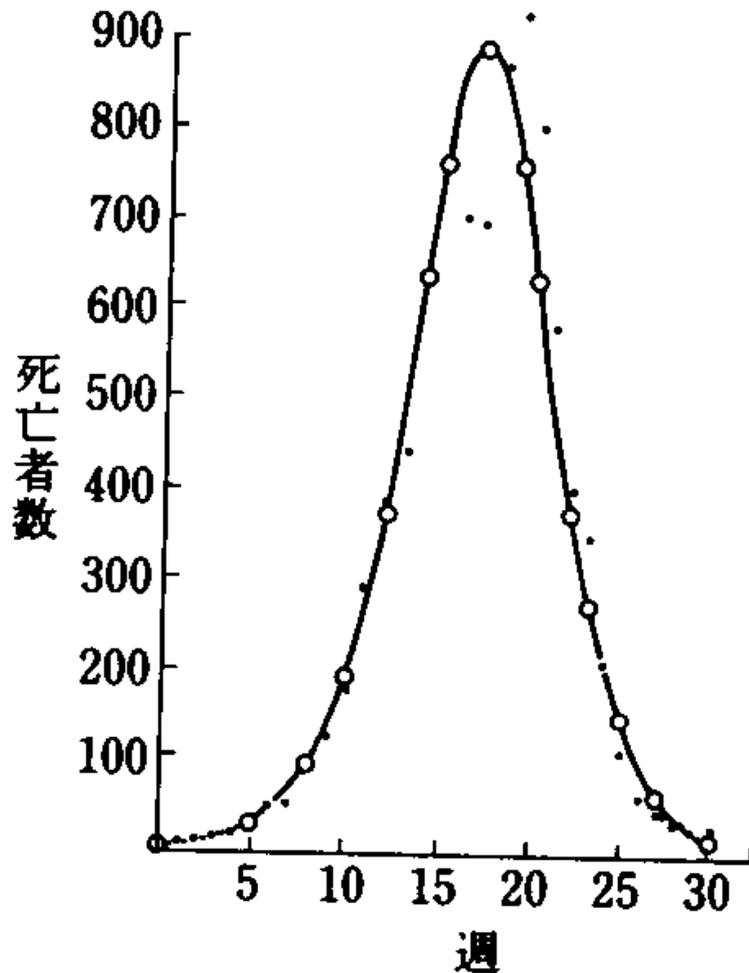
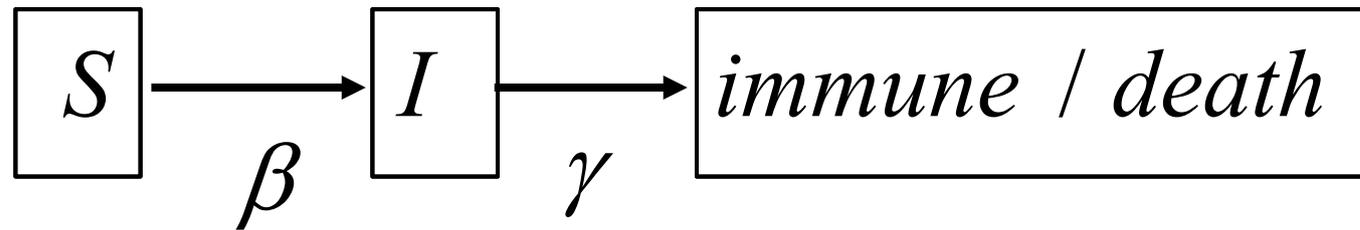
有病割合や発症数から感染確率をどうやって導くのか？

- 感受性の人が感染する可能性がある期間すべての平均感染リスクを調べる必要。感染確率推計法は場合によって違う
 - 観察期間終了後の有病割合を、観察期間で割る(短期)
 - 発症までの期間データを使って生存時間解析
 - 感染リスクを未知パラメータとしてシミュレーション
 - 観察された有病割合や発症数に一致するまで少しずつパラメータを変えて探索
 - たくさんのパラメータセットについて有意な差がでない確率を計算しピークを採用

確率的事象をシミュレーションモデルに 組み込む方法

- 基本的にはランダム関数を使う
- 1個体に1単位時間にある事象が発生する確率を p とする
- 個体ごとに $(0,1)$ の一様乱数を1つ発生させ、この値を x とする
 - $x < p$ なら事象を発生させる(状態を遷移させる)
 - $x \geq p$ なら事象を発生させない(状態を変えない)。
- つまり、 $f(p)=\text{True}$ ($x < p$) , $=\text{False}$ ($x \geq p$) となるランダム関数 $f(p)$ を定義し、`if f(p)` という形で事象の発生を制御
- 一様乱数の発生
 - かつてはサイコロを振る, 乱数表を使う等
 - 熱拡散などを使った物理乱数を発生させるハードウェアもある
 - 普通は計算アルゴリズムで擬似乱数を発生
 - 古典的には線型合同法
 - 現在ではメルセンヌツイスターが普通
 - R で、確率 p の現象が起こったら処理 A , 起こらなければ B をコードするには
`if (runif(1, 0, 1) < p) {A} else {B}` または `if (rbinom(1, 1, p)==1) {A} else {B}`
- 確率が離散値しかとらない場合, ランダム関数でなく直接場合分けも

きわめて単純な数学モデル



$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

図 8.4 ポンペイで起こったペストの流行
1905 年 12 月 17 日-1906 年 7 月 21 日の間にペ
ストによって死亡した週当りの人数。実線は
Kermack-McKendrick モデルによる理論値
(Kermack and McKendrick, 1927).

潜伏期間と回復を考慮する SEIR モデル

感受性

Susceptible (S):

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \delta R$$

曝露

Exposed (E):

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \lambda E$$

感染

Infectious (I):

$$\frac{dI}{dt} = \lambda E - \gamma I$$

治癒(回復)

Recovered (R):

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R$$

* δ は免疫を失う速度

アウトブレイクへの SIR モデルの fitting

<http://minato.sip21c.org/tiid/sirmodel2018.R>

- $dS/dt = -\beta SI + \delta R$
- $dI/dt = \beta SI - \gamma I$
- $dR/dt = \gamma I - \delta R$

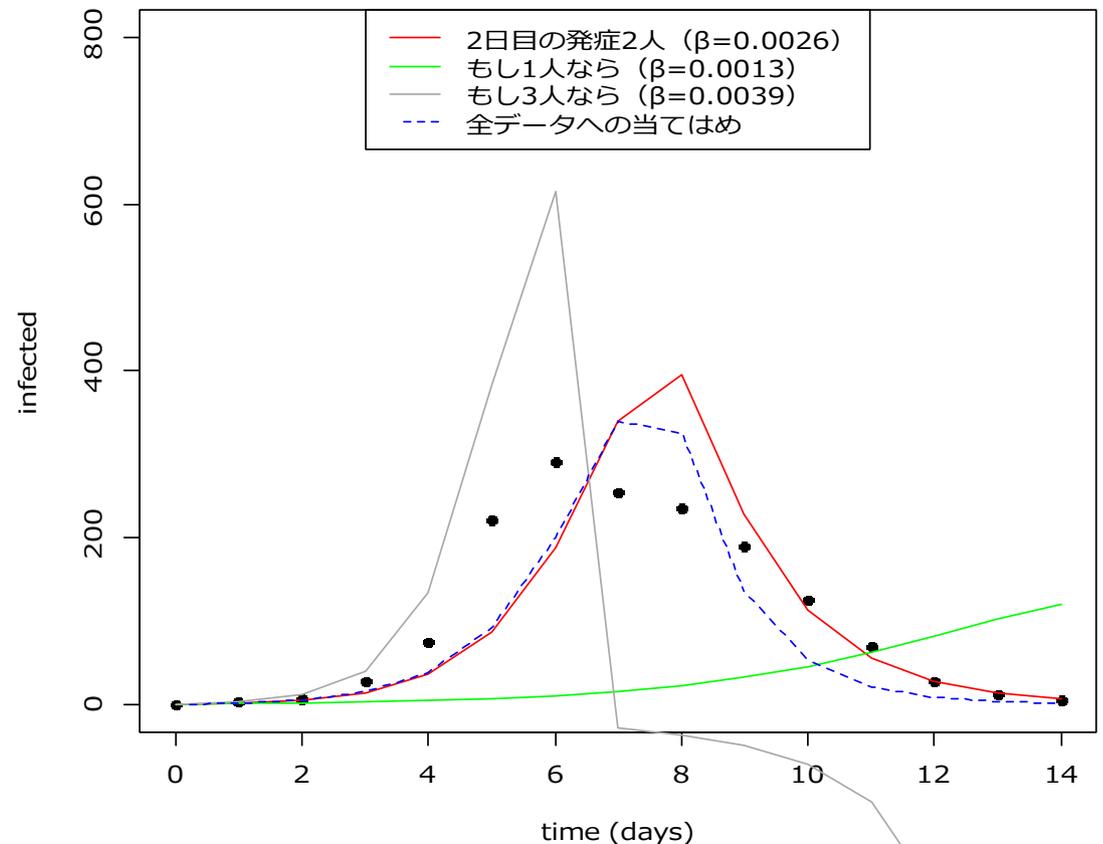
• 763 人の少年がいる全寮制の寄宿学校

• 1978 年 1 月 22 日から 2 月 4 日までのインフルエンザ流行

• $I_0=1$, $S_0=762$, $t=1$ (2 日目) に患者が 2 人増えたので
 $dS/dt = -2 \rightarrow \beta=2/(762 \times 1) = 0.0026$

• 約 2 日で治癒
 $\rightarrow \gamma=0.5$

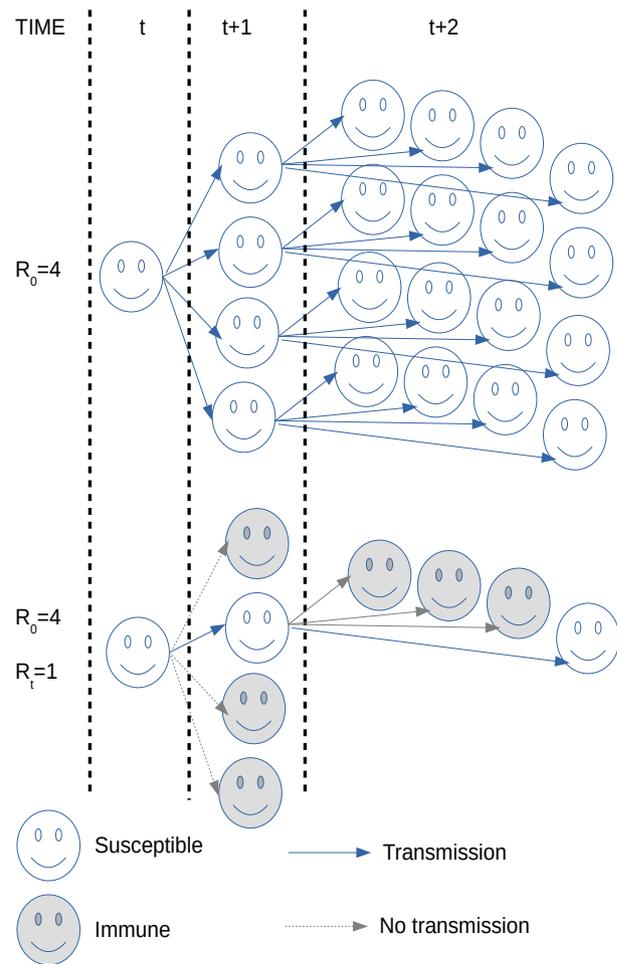
例: 1978 年に英国の全寮制寄宿学校で起こったインフルエンザ流行データへの当てはめ



0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	3	8	28	75	221	291	255	235	190	125	70	28	12	5

集団免疫と基本再生産数 (R_0), 実行再生産数 (R_t)

- 集団中の免疫のヒトと感受性のあるヒトの相対的な割合が、感染がコミュニティ内で持続するか消滅するかを決定
- 集団中のかなりの割合が免疫あるとき(集団免疫が成立した状態), 感染したヒトは, そうでないときより病原体を広げにくい
- R_0 (基本再生産数)は集団全員が感受性のあるとき発端患者から平均何人の二次感染を起こすか(右表参照)
 - $R_0 < 1$ なら, 再度外部からの再感染が起こらない限り, アウトブレイクは終息
- R_t (実効再生産数)は, アウトブレイクが進行して, 免疫あるヒトと感受性のあるヒトの混在や, 社会的相互作用が起こったときに期待される再生産数(右図参照)



疾患名	主な感染経路	R_0
麻疹	経気(エアロゾル)	15
百日咳	経気*, 飛沫	15
ジフテリア	唾液	6
天然痘	社会的接触	6
ポリオ	糞口	6
風疹	飛沫	6
おたふく風邪	飛沫	5
HIV/AIDS	性的接触	3
SARS	飛沫	3
エボラ	体液	2
スペインかぜ	飛沫	2
2009年パンデミックインフルエンザ	飛沫	1.5
COVID-19	経気, 飛沫	1.4-3?

注: 平均 R_0 が同じでも, 分散が違えば抑制戦略の有効性は異なる

* <https://doi.org/10.1093/infdis/jis443>

R_0 と R_t の性質

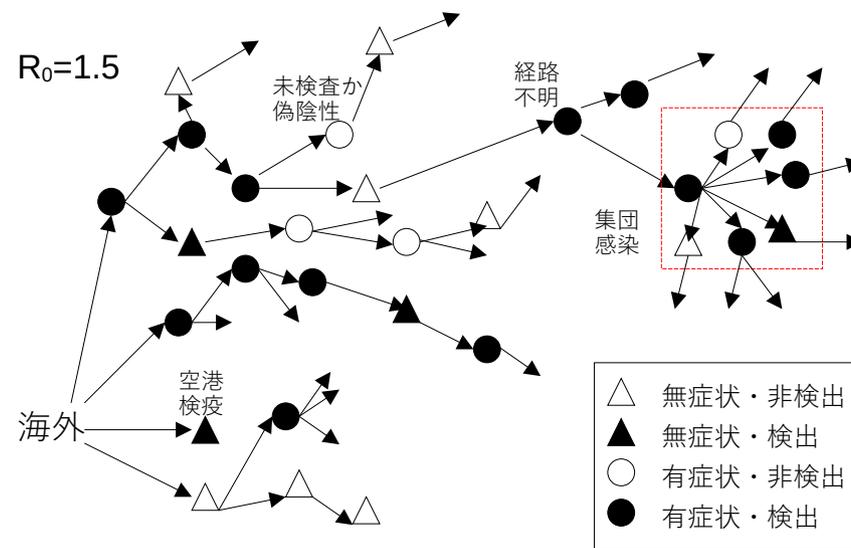
- 再生産数は病原体の生物学的性質と伝播が起こる状況に繋がる社会的相互作用を反映する
 - もし直接伝播する病気なら、患者が具合が悪すぎて動けないなら感受性宿主との接触が少なくなるので再生産数が小さくなる
- R_0 は集団によって異なる(年齢による行動の違いなどによる)
- R_0 が小さくても集団内の社会的ネットワークが急速に感染拡大する分集団ができることはある(例:血液感染する場合, 1本の注射針で麻薬を回し打ちする人々の間で集団感染が起こることがある。この集団内の発端患者は「スーパースプレッダー(超拡散者)」となる)
- 超拡散は常に属人的とは限らず, COVID-19の三密のように場の属性であることもある
- $R_t > 1$ である限り流行は続く
- しかし感受性の人が減ったり対策が実施され, やがて R_t は1以下になる。
- $R_t = 1$ (常在平衡状態)では新たに感受性になる人と免疫を得る人が釣り合うので有病割合が一定になる
 - $R_t = 1 = R_0 \times p_s$, p_s は平衡状態における感受性割合なので $R_0 = 1/p_s$
- 伝播を減らすための基本戦略は感染者の隔離
- 関連戦略は無症状濃厚接触者の人との接触を減らすための検疫
- (天然痘のバイオテロ対策としては, R_t を下げるためのリングワクチネーションが計画されている)
- 日本では, 超拡散イベントが起こる条件を満たすような行動が R_t を下げるために制限された

データから R_0 を推定する方法

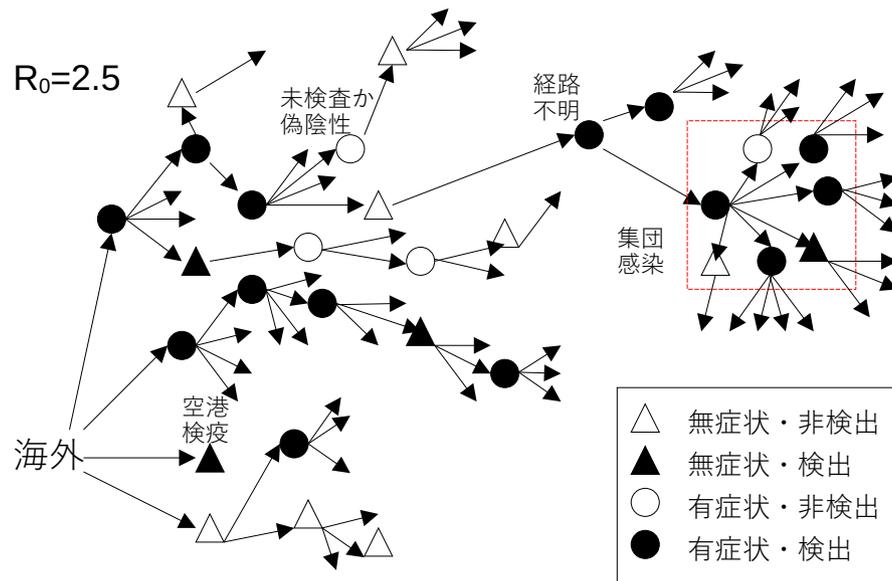
- SIRモデルで、時点 t における人口を $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ とおく。伝播係数(1回の接触当たりの病原体感染率に比例する係数) β , 回復または隔離率を γ とすると,
 - $dS(t)/dt = -\beta S(t)I(t)$
 - $dI(t)/dt = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t)$
 - $dR(t) = \gamma I(t)$
- 時点 t における総人口 $N(t)=S(t)+I(t)+R(t)$ とすると $dN(t)/dt=0$ より $N(t)$ は不変
- 初期値は $S(0)+R(0)=N$
- $dI(t)/dt = (\beta S(0) - \gamma)I(t)$ より、初期感染人口は指数的增长し、 $I(t)=I(0)\exp\{(\beta S(0)-\gamma)t\}$
- 指数増加の係数から $\beta S(0)/\gamma = R_0$ とする **指数成長法** が最も単純 (**R0** パッケージ "EG")
- 世代時間(感染してから2次感染までの平均待機時間。発症間隔で近似できることもある) T とおくと、 $R_0=1+(\beta S(0)-\gamma)T$
 - 世代時間か発症間隔が既知であるか何らかの仮定をおいて決められれば、**最尤法** で R_0 が得られる (**R0** パッケージ "ML")
- 英国ボーディングスクールのインフルエンザ流行データについての、**R0** パッケージを使った推定例 <http://minato.sip21c.org/tiid/R0.R>
- 推定法は "EG", "ML" の他, "AR", "TD", "SB" が指定可能だが、このデータでは "AR" は解が得られない。
 - "AR" は Dietz (2013) の式で実装されている。総人口に対する罹患率 AR とすると、 $R_0 = -\ln((1-AR)/S(0))/(AR-(1-S(0)))$
 - "TD" は再生産数が時間依存するとして推定する, Cauchemez et al. AJE (2006) の方法
 - "SB" は再生産数が時間依存するとしてベイズ推定する, Bettencourt & Ribeiro (2008) の **逐次ベイズ推定法**
- 指数成長法 (EG) で推定した再生産数
 $R: 8.91 [7.57, 10.52]$
- 最尤法 (ML) で推定した再生産数
 $R: 6.83 [6.10, 7.62]$
- 逐次ベイズ推定法 (SB) で推定した再生産数
3.96, 4.57, 4.15, 4.22, ... (時間とともに変化)
- "TD" 法では, 11.78, 8.82, 6.22, 3.65, ...

前述の推定で無視されていること

- 接触者追跡データから直接推定した場合(きわめて稀),
 - 接触を聞き逃すと R_0 は過小に
 - 検査結果に偽陰性がある場合も過小に
- 日ごとの感染報告数から推定する場合(普通), 発端患者からの感染拡大を仮定しているため,
 - 感染者が外部からの流入によって増えると過大に(2020年春, 欧米からの帰国者が感染していて検査をすりぬけて感染を広げた日本の状況)
 - 不顕性感染者が検査されずに見逃されると過小に
- 超拡散 (super-spreading) があると, R の分散が大きく, 平均値の推定精度が悪くなる



感染者30人のうち二次感染者0が2人, 1が16人, 2が10人, 3が1人, 6が1人
 $\rightarrow (0 \times 2 + 1 \times 16 + 2 \times 10 + 3 \times 1 + 6 \times 1) / 30 = 45 / 30 = 1.5$
 非検出が見えないなら, 感染者18人のうち二次感染者0が3人, 1が8人, 2が5人, 3が1人, 4が1人
 $\rightarrow (0 \times 3 + 1 \times 8 + 2 \times 5 + 3 \times 1 + 4 \times 1) / 18 = 25 / 18 = 1.39$



感染者30人のうち二次感染者0が2人, 1が6人, 2が5人, 3が11人, 4が5人, 6が1人
 $\rightarrow (0 \times 2 + 1 \times 6 + 2 \times 5 + 3 \times 11 + 4 \times 5 + 6 \times 1) / 30 = 75 / 30 = 2.5$

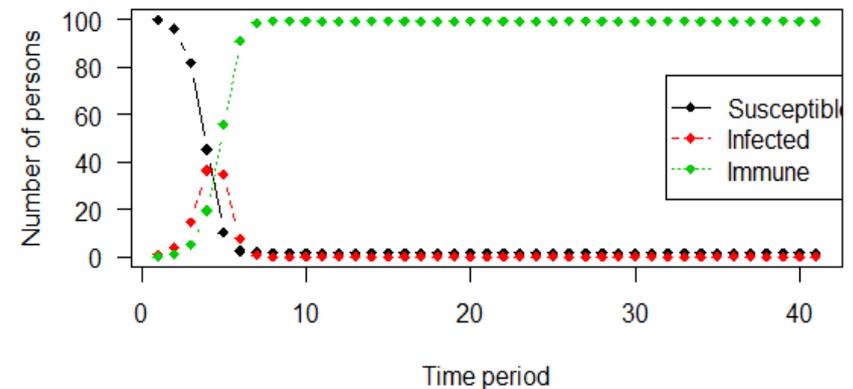
ワクチンによる集団免疫

- SARS に対しては隔離と検疫という戦略がうまく機能した
 - SARS は 2003 年に中国からあっという間に 37 ヶ国に広まり, 8000 人に感染してほとんどパンデミックになりかけた (CFR は約 10%)
 - カナダ保健当局は SARS 患者と接触した 23000 人 (1 人の患者あたり約 100 人) を最終接触から 10 日経過するまで移動制限する検疫処置。
 - SARS は 2003 年には新興感染症で, 当然ワクチンもなかった
- もしワクチンが使えたら, R_t はワクチンの有効性 (V_e) と接種割合 (V_c) に依存
 - $R_t = R_0 (1 - V_e \times V_c) \leftrightarrow R_t/R_0 = 1 - V_e \times V_c \leftrightarrow V_c = (1 - R_t/R_0)/V_e$
 - $R_t < 1 \leftrightarrow V_c > (1 - 1/R_0)/V_e$
 - R_0 が大きいとき, 流行を抑えるには高い有効性と接種割合が必要。 R_0 が 10 で V_e が 95% の場合, R_t を 1 未満にするには V_c は 95% より大きい必要がある
 $(1 - 1/10)/0.95 = 0.947... \approx 0.95$
 - 麻疹では R_0 が 15 なので, たとえ V_e が 100% でも V_c が 93% より大きくないと R_t が 1 未満にならない
 $(1 - 1/15)/1 = 0.933... \approx 0.93$
 - R_0 が 2 で V_e が 95% なら, R_t を 1 未満にするには V_c は 53% より大きければ良い
 $(1 - 1/2)/0.95 = 0.526... \approx 0.53$.
- この関係はワクチン接種だけでなく感染後獲得免疫にも成り立つ。ワクチンの有効性は 1 回感染後に免疫になる割合に相当し, ワクチン接種割合は既感染後治癒して免疫があるヒトの割合に相当する (集団免疫閾値)
- ただし, 上述の議論は, 有効な集団サイズの影響や, 接触の不均質性を無視しているのので, それらを考慮すると, 集団免疫閾値 (臨界免疫化割合) はもっと低くても良くなる

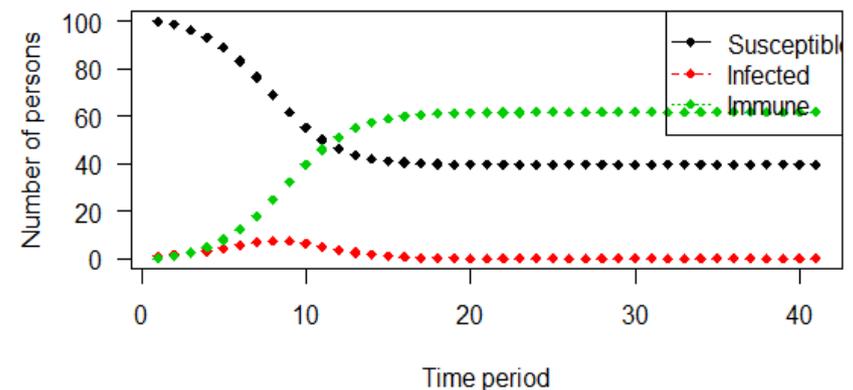
REED-FROST モデル

- 仮定(かなり強い仮定で、現実に成り立つことは稀)
 - 感染者と感受性者の接触は完全にランダム
 - 感染者と感受性者の接触時に伝播が成立する確率は1つの決まった値
 - 感染者は常に次の時点では免疫になる
 - 集団は孤立していて途中で感染者の流入はない
 - これらの条件は時間が経っても不変
- $C(t+1) = S(t) \{1 - (1 - p)^{C(t)}\}$
 - $C(t)$: 時点 t で新規に感染する人数
 - $S(t)$: 時点 t での感受性者数
 - p : 単位時間内に1人の感染者が1人の感受性者と接触したときに新規感染が成立する確率 (SIRモデルやSEIRモデルの伝達係数 β に相当)
- 100人の集団で最初感受性者 (susceptible)99人, 感染者 (infected)1人, 免疫 (immune)0人で, p が4% (上図)と1.5% (下図)のときのReed-Frostモデルによる投影を右に示す(単位時間は世代)
- R_0 が小さいときは流行終息後も感受性者が残る

Reed-Frost projection of epidemic curve where $p=0.04$



Reed-Frost projection of epidemic curve where $p=0.015$



<http://minato.sip21c.org/tiid/ReedFrost.R>

COVID-19 の疫学研究

- Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L (2020) Defining the epidemiology of Covid-19 – Studies Needed. *New England Journal of Medicine*, 382: 1194-6, 26 Mar. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2002125>

2020年2月19日に、*New England Journal of Medicine* に Perspective として掲載されたハーバード大学 Prof. Marc Lipsitch らによる「流行を制御するために必要なエビデンス」

必要なエビデンス	アプローチ(研究タイプ)
軽症例を含む患者数	症例ベースのサーベイランスとターゲットを絞ったウイルス検査
伝播のリスク因子とタイミング	世帯ベースの研究
重症化率と罹患率	コミュニティベースの研究
重症化の「ピラミッド」	複数のソースとデータ型をもつ研究の統合
感染、重症化、死亡のリスク因子	症例対照研究
感染力のタイミングと感染強度	ウイルス排出研究

病原体について

(Lai C-C et al. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>)

- COVID-19の病原体はヒトを宿主とする7番目のコロナウイルス SARS-CoV-2
 - 4つは風邪のウイルス
 - 残り3つが SARS-CoV, MERS-CoV と、いま流行中の SARS-CoV-2 (当初は 2019-nCoV と呼ばれていた)。SARS-CoV と SARS-CoV-2 のゲノムは 80 % 同じ。コウモリの CoV には SARS-CoV-2 とほぼ同じゲノムをもつウイルスあり
 - SARS-CoV はコウモリ→他の動物→ヒト→ヒト
 - MERS-CoV はヒトコブラクダ→ヒト→ヒト
 - SARS-CoV-2 はコウモリ(→マレーセンザンコウ?)→ヒト→ヒト
- SARS-CoV-2 の特徴
 - 潜伏期が中央値 5 日と長い
 - 発症間隔の中央値は 4 日→潜伏期にも感染力がある→感染者追跡が難しい
 - 感染者の 8 割は無症状か軽症, 2 割が重症化
 - 重症化や死亡のリスクは年齢によって異なる。高齢者や持病がある人は死亡リスクが高いが, 若者で持病がなくても重症化したり死亡する人は少なくない(1月24日の Lancet の論文で既知。当初多くの間違っただ印象をもたらすメッセージがメディアを流れた)
 - 入院後の経過も退院か死亡までに 20 日かかる
 - ワクチンも治療薬もないので, 重症化すると人工呼吸器や人工心肺で延命しつつ全身管理が必要→その国や地方の医療水準や医療体制によって死亡のリスクが大きく異なる

変異ウイルス(変異株)について

- (CDC) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
- (WHO) <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
- (JAMA) 2021年2月9日の Viewpoint "Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean?"
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- (NEJM) 2020年12月31日の Clinical implications of basic research "Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant" <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr2032888>
- (Vaccines) 2021年3月11日の論文 "Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19" <https://dx.doi.org/10.3390%2Fvaccines9030243>
- (厚生労働省) 2021年4月26日付け資料4「新型コロナウイルス感染症(変異株)への対応」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000774322.pdf>
- RNAウイルスなので突然変異を起こしやすい。HIVよりは遅い
- 1つ以上の変異によって感染力や病原性が変わったものを variant (変異ウイルス, 変異株)と呼んでいる
- イギリス株とかインド株とか呼ばれているのは, その変異株が最初に報告された国
- CDCは変異株を3つのクラスに分けていて, 2021年5月7日現在該当する変異株は以下(その後WHOや日本はB.1.617系統もVOCに指定した)
 - VOI (注目すべき変異株) B.1.526 (20C/S:484K), B.1.526.1 (20C), B.1.525 (20A/S:484K), P.2 (20J), B.1.617 (20A), B.1.617.1 (20A/S:154K), B.1.617.2 (20A/S:478K), B.1.617.3 (20A)
 - VOC (懸念される変異株) B.1.1.7 (20I/501Y.V1), P.1 (20J/501Y.V3), B.1.351 (20H/501.V2), B.1.427 (20C/S:452R), B.1.429 (20C/S:452R)
 - VOHC (重大な結果をもたらす変異株)まだ該当無し
- 例えばN501Yはスパイクタンパク上で変異したアミノ酸とその位置なので変異名。各変異株は複数の変異を含むことがある。変異株名としてはPango lineagesによるB.1.1.7やP.2のような命名と Nextstrainによる20Cのような命名があるが, VOC-202012/01のような表記もある(VOC-202012/01とB.1.1.7と20I/501Y.V1は同じもの。いわゆる英国変異株)。501Y.V2(いわゆる南アフリカ変異株)や501Y.V3(いわゆるブラジル変異株)はN501Y変異とE484K変異を含む。B.1.617, B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3(いわゆるインド変異株)はL452R変異を含む
- N501Y変異をもつと感染力が強く, E484K変異をもつと中和抗体の有効性が低くなる報告がある

病原性について

- 致命割合 (CFR: Case Fatality Risk): 確定診断がついた患者のうち, その感染が死因となって死に至る割合。
 - SARS は 10 %, MERS は 35 %, スペインかぜは 3 %, アジアかぜは 0.5 %
 - 誤解されているが季節性インフルエンザの確定診断がついた患者数(推定値)は日本では年間 1000 万人, 直接の死者は 2000-3000 人なので, CFR は 0.02-0.03 % (分子を関連死も考慮して推定した超過死亡 1 万人で考える 0.1 % は誤り。インフルエンザに罹ったら 1000 人に 1 人亡くなるとしたら, もっと真剣に対策しているはず)
 - COVID-19 は 1-10 % (季節性インフルエンザより 2 桁大きい)
 - 幅があるのは検査体制と医療体制と感染者の年齢分布が国によって違うため。
 - 韓国やドイツのように広範囲に検査して軽症の感染者も確定診断がつけば低くなる(韓国のように 20 代の感染者が多いと, より低く見える)
 - イタリアやフランスのように医療体制が整備されていないか許容量を超えるほど患者が急激に増える(これを「オーバーシュート」と呼ぶ)と高くなる(イタリアは高齢者の感染が多かったので余計に)
- COVID-19 は上述の理由で CFR が検査依存であり, 無症状でも感染力があることから, 検査体制が既知な中国のデータで, CFR が 3-6 % だったことと検査で見つかった感染者が全感染者の 1 割程度と考えられたことから, **感染致命リスク (IFR: Infection Fatality Risk)** が **0.3-0.6 %** と推定 (Nishiura 2020)。
 - おそらく季節性インフルエンザの IFR は 0.005-0.01 % 程度

病原性 (CFR) の年齢差

2020年2月11日までの中国本土の
COVID-19による年齢別 CFR
<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>

	確定患者	死亡数	CFR(%)
0-9 歳	416	0	0
10-19 歳	549	1	0.2
20-29 歳	3619	7	0.2
30-39 歳	7600	18	0.2
40-49 歳	8571	38	0.4
50-59 歳	10008	130	1.3
60-69 歳	8583	309	3.6
70-79 歳	3918	312	8.0
80 歳以上	1408	208	14.8
全年齢	44672	1023	2.3

- 2009年インフルエンザによる年齢別 CFR

- 日本の厚労省データ (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100608-03.pdf>)

0-4 歳 0.0007%

5-9 歳 0.0003%

10-14 歳 0.0001%

15-19 歳 0.0001%

20-29 歳 0.0005%

30-39 歳 0.0009%

40-49 歳 0.0031%

50-59 歳 0.0066%

60-69 歳 0.0147%

70 歳以上 0.0282%

- ニューヨーク市 H1N1pdm (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011677>)

0-17 歳 0.0008-0.0012%

18-64 歳 0.0081-0.0132%

65 歳以上 0.0094-0.0147%

年齢以外の重症化因子

(Zhou F et al. 2020, Lancet, 2020Mar11)

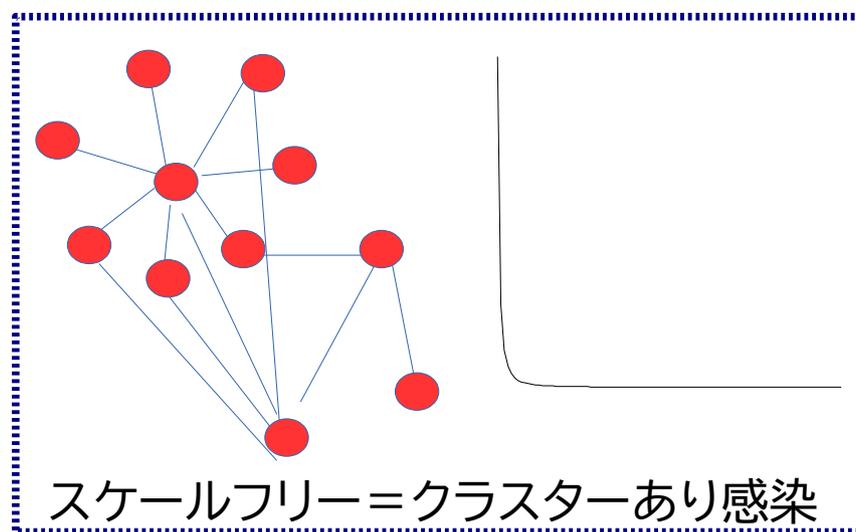
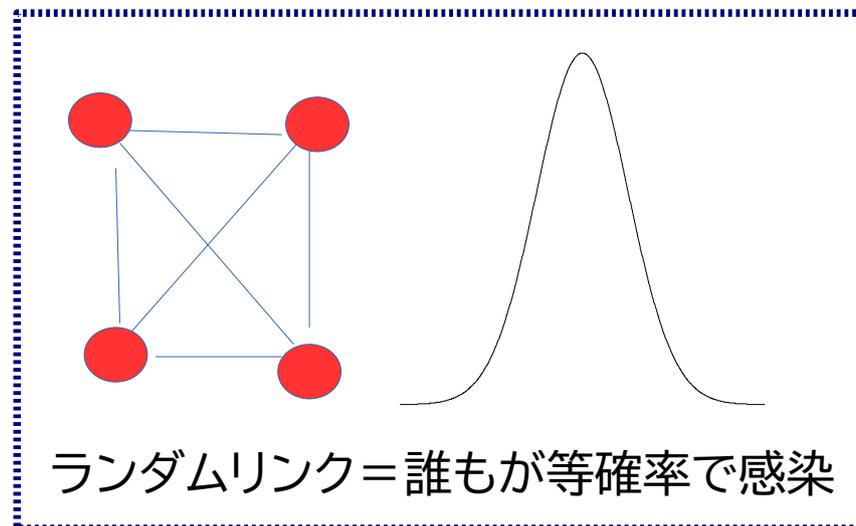
- 武漢の2つの病院を2020年1月31日までに退院したか死亡した、18歳以上の患者191人(137人は退院, 54人は死亡。発症から入院までの平均日数はどちらも11日)についての後向きコホート研究(症例対照?)
- ロジスティック回帰分析の結果, 死亡リスクを上げた要因は以下
 - 年齢(1歳上がるごとに1.1倍)
 - 入院時のSOFAスコア(臓器障害の程度を示す指標で, 敗血症の診断に用いられる)が高いこと(オッズ比5.65, 95% CI [2.61, 12.23])
 - d-dimerが $1\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えること($0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下をリファレンスグループとしてオッズ比18.42, 95% CI [2.64, 128.55])
- もう1つの結果として, 退院した人たちについては, 発症からのウイルス排出期間の中央値が20日(四分位範囲が17-24日)で, 最短8日, 最長37日だったが, 死亡した人たちは亡くなるまでウイルスが検出され続けた

感染力

- 感染力の指標は再生産数(R: Reproduction Number)。一人の患者が、治癒するまでの間、平均して何人に二次感染させるかという数字
 - 流行当初、誰も免疫をもっていない集団(全員が感受性)のところに1人患者が入ったときの再生産数を基本再生産数(R_0)という
 - 流行が進んで免疫がついたヒトが増えたり、ワクチンを打ったりした後の再生産数を実効再生産数(R_t)という
- $R < 1$ になれば流行は自然に終息する
- SARS の R_0 は約3 だが病院や飛行機内での集団感染が多く(超拡散 [super-spreading] イベントがあつて)分散が大きい。MERS の R_0 は院内感染を除き1未満(https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf)。
- スペインかぜの R_0 はさまざまな推定値があるが2程度、季節性インフルエンザや2009年新型インフルエンザは1.1-1.5 (eg. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6670001/>)
- COVID-19 の R_0 は1.4-2.5 というのが武漢のデータに基づくWHOの当初推定(1月23日)。モデルや論文によって6.47 (Tang B et al. 2020)という高値もある。ただし分散がきわめて大きい(Voltz E et al. 2020; Grantz K, Metcalf CJE 2020; Nishiura H et al. 2020)。

SARS-CoV-2 の感染経路と感染力(私見)

- ランダムリンクな感染経路(インフルエンザと同じ)
 - 飛沫感染: 2メートル以内の対面でのマスクなし会話で起こる
 - 接触感染: 飛沫や唾液がついた手や物を触ると起こる
 - 糞口感染: 便中にも排泄されるので用便後手を石鹸で洗わずにいるような物に触ると接触感染の元になる
- スケールフリーな感染経路 → R が過分散となる原因
 - マイクロ飛沫の滞留によるクラスター感染(NHK 動画参照 <https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/protection/?tab=3>)
 - 密閉(換気の悪い空間)
 - 密集(人口密度が高い)
 - 密接な会話
- おそらくこの2つの経路が混ざっているのが SARS-CoV-2 の感染様式

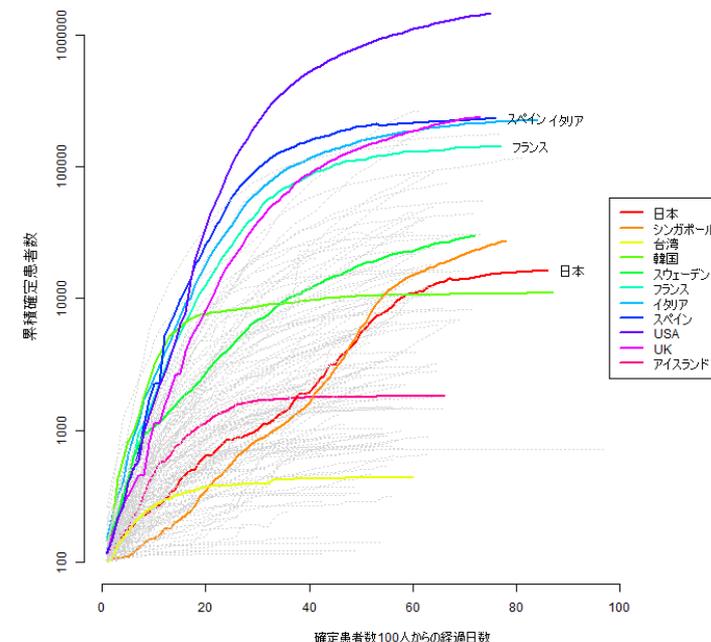


2020年秋までは日本の検査数が欧米より少ないのは感染者が少なかったから

- 前提: PCRなら偽陽性はほぼ無いが、検査が万能でないこと(感染していても偶々RNAがスワブに付かないと陰性になる), 早期発見しても重症化や死亡を防ぐための早期治療が未確立
- リアルタイムRT-PCRで確定診断をする3つの目的(Aは必須。リンクがだいたい追えていればBの方がCより有効。蔓延したらBは困難で、保健所への負担が大きすぎる)
 - (A) 医師が診察した結果, 肺炎等の臨床所見から鑑別が必要と判定した場合→重症化した際の生命維持医療の必要性を考えて入院させ治療準備(WHO。日本も)
 - (B) 感染者からの積極的疫学調査により濃厚接触者について感染の有無を判定→隔離により感染を広げないため(WHO推奨。欧米は無理だった。シンガポール, 台湾, NZはできた。日本は2020年秋くらいまでできていたがいわゆる第三波で諦めた)
 - (C) 少しでも風邪様症状がある人も含めて広く検査(当初は偽陰性が多く効率悪い)→やはり隔離により感染を広げないため(韓国, ドイツ, 米国, ……)

- 2020年秋までは追跡ができていたので、検査を絞っているから見かけ上感染者が少ないという説は誤り(ただし、冬以降追跡が絞られたので2021年春は報告数よりかなり大きな感染者がいるかもしれない)
 - 片対数グラフで2020年3月中旬頃までの日ごとの感染者数の推移を見ると、欧米と日本やシンガポールや台湾は傾きが異なる直線(いずれも指数関数的増加)
 - 検査されていない感染者が一定の割合でいるとしても傾きは変わらないので、傾きが緩いのはRが小さいことを意味する
 - <http://minato.sip21c.org/graphJ.R>

COVID-19の国別累積確定患者数の推移の片対数グラフ
[Ref.] Guidotti E, Ardia D (2020) COVID-19 Data Hub.
Working paper <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.11649.81763>



日本の感染者検出率推定値と有病割合

- <https://www.uni-goettingen.de/en/606540.html> からリンクされている論文(2020年4月2日発表)でフォルマー教授(Prof. Sebastian Vollmer)が世界の感染者検出率を推定
- 方法は以下の通り
 - 各国のCOVID-19による死者報告数は正しいと仮定(2020年3月31日で日本は56人)
 - インペリグループがLancet Infectious Diseasesに発表した論文に掲載されている年齢別IFRはユニバーサルに正しいと仮定
 - 各国の年齢別人口を国連のデータベースから得て、それで重み付けした年齢調整IFRを計算(日本は1.60%)
 - 死者数をそれで割ると、各国の2週間前の感染者数が推定できる(日本は2020年3月17日に3490人)
 - 各国の確定患者数(日本は2020年3月17日に878人)を推定感染者数で割ると、感染者捕捉率(検出率)が得られる。
 - ラフな推定値だが、この方法だと、**2020年3月17日時点での日本の検出率は約25%**となる(韓国49%、ノルウェー38%に次いで良い。ドイツ16%、デンマーク13%と続く。イタリア、フランス、英国、米国などはすべて5%未満)。
 - 検出率が変わらないとして2020年3月31日の確定患者数(日本は1953人)を割れば、当日の推定感染者数が得られる(日本は7762人)。それを人口で割ると有病割合が出る(日本は0.01%で、きわめて低い)。この方法で有病割合が2020年3月31日時点で10%を超えたのはスペインとトルコ。ドイツは0.6%弱。
- ただし、2021年1月24日に同じ方法で再計算したところ、日本は90%近い患者を捕捉していることになってしまった(<https://minato.sip21c.org/2019-nCoV-im3r.html#DETECTIONRATES>)
 - おそらく、(1)IFRがインペリグループの推定より下がった、(2)感染から死亡までの期間が2週間より長い、(3)COVID-19が死因だが他死因にされている死亡の増加、等の原因による過大推定

タイプ B の検査を続けるためには Digital Contact Tracing が有効

- 感染者が増えたとき、タイプ B の検査が継続困難になるのは、手作業で積極的疫学調査をし、感染者の過去の行動を遡って調べ、濃厚接触者を見つけていくための保健所等のマンパワーが足りなくなるから。
- もし、簡単に濃厚接触者が見つければ、蔓延後でもタイプ C の検査よりタイプ B の検査の方が効果的に感染者を検出できるので、優先順位は高い。
- 解決策はスマホアプリなどで収集したビッグデータを使うこと
 - 中国は北京五輪の頃から GPS トラッキングや街頭のカメラデータによる情報収集を強化してきたと言われている。Baidu の GPS データを使った移動量データがインペリグループ第 11 報で使われている
 - 韓国には強力な法律があり感染者のスマホの位置情報記録を抽出しアプリで見えるように公開している(4/9 のクローズアップ現代プラスでも紹介されていた)
 - シンガポールは Bluetooth を使って Trace Together というソフトがインストールされているスマホ同士が近接したスマホ個体と時間の情報(位置情報なし)を 21 日間スマホ内に記録しておき、感染が判明した人のスマホの記録から同じソフトがインストールされたスマホ所持者のうちの濃厚接触者を見つけることができる
- 2020 年春、Science に Oxford Univ の Fraser 教授のグループが発表した論文 (Ferretti et al., 2020) で、スマホアプリを利用した digital contact tracing をすれば、濃厚接触者が効率よく発見され、その人たちが隔離されればロックダウンしなくても感染を抑え込める 理論的可能性と倫理的検討が示された
- Google と Apple がプライバシーに配慮した Bluetooth による接触歴記録機能を Android と iOS に実装し、各国 1 つのアプリ利用を許可 → 日本では COCOA。思想は良かったが制度設計に問題があり、インストールする人が少ない、接触があっても通知が来ないバグ、患者情報登録システム HER-SYS との連携の悪さ、保健所の負担増、などさまざまな問題が起こった

日本で欧米より感染者数増加が遅かった理由(私見)

- ランダムリンクな感染は1人の感染者から0人か1人か2人, せいぜい3人くらいに起こる
 - 日本は元々文化的に対人距離が欧米より遠い(挨拶は握手とキスとハグではなく, お辞儀や会釈による)ことと, 清潔な水が潤沢に使え, 小さい頃から石鹸で手を洗う習慣が根付いているためと, 1月から手洗いは強くキャンペーンされたため, これがおそらく0か1の感染者が主
 - 欧米は1か2が主
- 小さな違いに見えるが $R > 1$ だと感染は拡大する
- 欧米で Social Distancing として対人距離を 2m など提示しているのはこれを減らすため
- 実際には前述の通りスケールフリーな集団感染との混合
 - 2020年2月25日に専門家会議の尾身先生と東北大・押谷先生のリーダーシップで設置されたクラスター対策班(北大・西浦先生がデータ解析の中心)は, クラスター感染が起こりやすい場の条件を見つければ, クラスター発生を予防できると考えた → 3つの「密」条件を発見
 - 3条件によるクラスター発生「予防」は日本だけ。大規模集会はWHOや欧米も同じ目的で抑制
- 2020年3月10日頃まではランダムリンクな感染のRが低いこととクラスター対策が奏功して, 感染者数のある程度低く保っていた

2020年3月末以降に国内感染者が急増した理由(私見)

- 世界の感染症対策の基本はIHR2005。可能な限り交通や貿易の制約を最小にしつつ対策する。社会システムが交通や貿易に依存しているため全面鎖国は不可能
- 中国から入ってきた第1波は(北海道の流行曲線を見ればわかるように), クラスタ対策で何とか抑え込めた (suppressed)。だが 2020年3月末に感染者が急増した
- 2020年3月上旬以降欧米から多数の感染者帰国(第2波)に起因する感染拡大が主な原因
 - 東北大・押谷先生は, 第2波から「見えないクラスター」が発生しているのが, リンクが追えない感染者の急増の原因と想定→もはやクラスター対策の半分(積極的疫学調査と隔離)は不可能→ロックダウン(都市機能封鎖)準備?
 - 第2波のウイルスが変異していて感染力が強くなっている説(あまり考えられない)
 - しかし第2波からの感染がランダムリンクな感染であれば, 一時的には多数の感染者増が観察されるが, 日本ではその部分のRは低いので, 従来通りクラスター対策をすれば良い可能性(感染経路別のRの分布と移動を想定したモデルを作れば検証可)
 - 第3波以降は変異により感染力が増した(致命リスクは不明)変異株が増加中
- クラスタ対策における本質的な問題点
 - ライフライン以外のクラスター発生条件が揃う場所は, 営業自粛とか他の営業形態を考えることができるが(ただし, 生活保障は必要), 本質的にクラスター発生条件を回避できない業態(病院, 介護施設, デイサービス等)が存在する
 - 2020年3月末の多くのクラスターはそれ→特別な工夫が必要(まだ正解不明)
 - 長期間の「自粛」は無理→政府の大規模な財政出動が必要
- 2020年4月上旬, このままでは「オーバーシュート」が起こるので, 首相は2020年4月7日に最初の緊急事態宣言を7自治体を対象に発出し, 対人接触8割減(クラスター対策班の計算に基づく)を要請した→一時的に有効だったが, 解除が早すぎたため, 何度も「波」が短い間隔で襲来

いつまで続くのか = 最短でも1年以上, と 2020年3月に書いたが, 既に3年以上

- ワクチンか治療薬が開発されて広く使われるようになるまで(究極の解決策)
 - 最短でも1年半から2年→と考えられていたが, 想定より早く実用化された
 - ワクチンができない感染症も多いので, できる保証はない→が, できた
 - 治療薬はデキサメタゾンなど承認されたものはあるが著効ではない
- 集団免疫がつくまで
 - 2月15日にハーバード大学公衆衛生大学院の感染症疫学の Marc Lipsitch 教授が予測したように, 1年で世界人口の40-70%が感染したら $R_t < 1$ となって終息する
 - ただし, 控えめに見て $75 \text{億} \times 0.4 \times 0.003 = 900 \text{万人死亡}$
 - 医療的対処の許容量を超える「オーバーシュート」が各国で起こると IFR は上がるので, 最悪の場合, $75 \text{億} \times 0.7 \times 0.01 = 5250 \text{万人死亡}$
 - 各国ロックダウンなど対策したので感染拡大は遅く, 再生産数を当初想定より低く抑えられたので, 感染者も死者も上記推定より遥かに少ないが, 当然その分, 未感染の(感受性の)人が多く残っているので, 流行が長期化している→ワクチンカバー率が上がれば, 未感染でも感受性がなくなるので終息する可能性もでてきた(ただし鼻咽喉の粘膜で増えて他人に感染できるというウイルスの特性から, 気管支や肺や血液での増殖を抑える効果が大きいワクチンによって重症化や死亡を防ぐ効果は大きい, 感染予防効果は相対的に少ない点が限界)
- 集団免疫がつかなくても感染者が一定レベル以下になるまで(完全終息ではない)
 - Imperial College の Neil Ferguson 教授が筆頭著者になっている Report No.9 では, 1-3ヶ月の抑え込み(いくつかの行動抑制介入を組み合わせる, ロックダウンに近い戦略)を何度か繰り返すと, 「オーバーシュート」を起こさず1年半~2年くらい制御できる。このモデルはインフルエンザベースなので学校閉鎖の効果を過大に見積もっているが, それでも学校閉鎖だけでは総感染者数を2%しか減らさない
 - 死者数を減らすための対人距離を空けるなどの緩和方策(Community Mitigation)はピークの時期を後ろにずらすので, しない場合の1年より長くなり, 1年以上かかることはまず間違いない→既に2年以上パンデミックが続いている
 - かつ, この戦略では集団免疫はつかないので, 収束後も行動変容は続ける必要あり

ワクチン接種は出口になるか

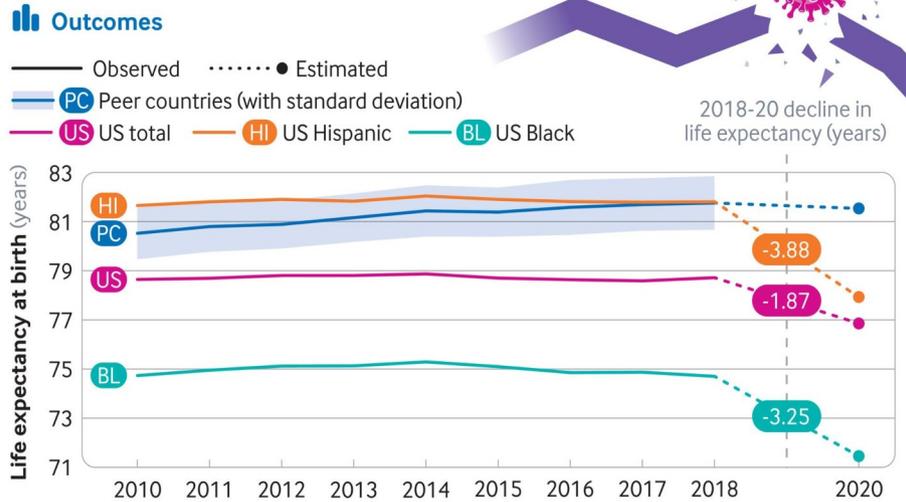
- NZや台湾は排除 (Elimination) 戦略をとり、かなり厳格な水際対策(重要！)をとると同時に、感染者が増え始めた時点でロックダウンなどの強い行動制限と接触追跡、検査、隔離を徹底して新規感染者ゼロが数日続いてから制限解除とすることで、長期間にわたって国内感染ゼロ状態を維持している→その状態なら行動制約不要。ワクチン接種を急ぐ必要もない
- ロックダウンを繰り返しても十分に抑え込めず蔓延した欧米諸国では、想定されていた中では最速で有効なワクチンが開発されたことから、ワクチン接種が進んでいる。国内で接種承認申請されたのは2021年5月8日現在、以下3つ[<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000707431.pdf>]。PMDA承認済はファイザーのみ。(2021年5月21日にモデルナもアストラゼネカも特例承認された)
 - ファイザー: mRNA ワクチンで約95%の発症予防効果。おそらくPEGのアレルギーの報告あり(日本アレルギー学会報告, https://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?content_id=546)。長期保存はディープフリーザー要。普通の冷凍だと最長2週間有効、その後冷蔵で解凍なら5日以内に希釈、常温で解凍なら2時間以内に希釈し、6時間以内に使用。2021年2月14日承認。
 - モデルナ: mRNA ワクチンで約95%の発症予防効果。- 20°C 冷凍でOK。PEGの問題はありそう。
 - アストラゼネカ: ウイルスベクターワクチン。Oxford Univとの共同開発なのでUKでは多用。発症予防効果は70-80%程度。血栓形成しやすいという報告があり、EU諸国で一時使用停止になった。冷蔵で6ヶ月有効なのが利点。薬事承認されたが、予防接種法に基づく接種には未採用 (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_yuukousei_anzensei.html)
- (厚労省) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html
 - 国産ワクチン開発は塩野義製薬, 第一三共, アンジェス, KMバイオロジクスなどが取り組んでいるが2021年3月現在、どれも臨床試験中。実用化は2022年以降。
- ワクチン接種はイスラエル, 英国などでは効果があったがチリでは奏功せず→ワクチン接種して重症化や死亡が減っても感染自体は拡大する
 - BBC (<https://www.bbc.com/news/world-latin-america-56731801>)などメディアが批判
 - BMJのNews (<https://doi.org/10.1136/bmj.n1023>)は、1回目接種の後対人接触が増えたせいと論じている
- 日本のようにワクチン確保が遅れた国や、冷蔵・冷凍運搬システムなどのインフラが未整備な途上国ではどうするか(財力の無い国にも公平に行き渡るようにCOVAXファシリティ [<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000747950.pdf>] という仕組みが作られ、日本も多額の出資をしているが、ワクチン確保には明らかに国間で差がある)
- 中和抗体レベルが数ヶ月で激減してしまうため3回目接種が必要。4回目以降も? / ワクチンの効果が落ちるかもしれない変異株の出現→欧米諸国は出口にしようとしているが、エンデミック化した際に、ワクチン接種者のCFRやIFRは各国の医療提供体制を含め、社会が許容可能なのか? が問題。

「ゲーム終了」シナリオ

- パンデミック後についての最初の予測論文は、Marc Lipstichグループが Science に2020年4月に発表した、Kissler SM et al. "Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period"
 - <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
 - 2022年まではsocial distancingを続ける必要があり、2024年まで監視する必要がある
 - いったんパンデミックが終息しても再燃する
- Lavine JSらの数年掛けて子供の常在疾患に変わっていくシナリオ(Science, 2021年1月12日)
 - <https://doi.org/10.1126/science.abe6522>
 - 免疫喪失や変異株の読みが甘いかも
- Kofman Aらの4つのシナリオ(JAMA, 2021年7月8日)
 - <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11042>
 - 4つのありうる「ゲーム終了」シナリオ(根絶[eradication], 排除[elimination], 共存[cohabitation], 大炎上[conflagration])
 - **根絶**:天然痘のようにヒトだけを宿主とする感染症で良いワクチンがあれば可能だが、COVID-19は人獣共通で変異もするのでまず不可能
 - **排除**:台湾やNZは2021年まではできていたが、全世界同時でないと海外から再流入して再燃
 - **共存**:ワクチンによる免疫が重症化を防ぎ、伝播を阻害し、強力な変異株の出現に対抗できれば、**人類が耐容可能な低いレベルの常在**が、現在のパンデミックを置き換える。少なくとも数年間の定期的なブースター接種は必要
 - **大炎上**:アクセスの制約や忌避によりワクチン接種が低いままだったり十分な免疫がつかない人が多いと、SARS-CoV-2の世界的流行が継続。感染後免疫やワクチン由来の免疫に適応した新しい変異株が出現し続け、新変異株が免疫を突破して感染し伝播し、**中程度のSARS-CoV-2感染が常在**→毎年、人口の0.01-0.05%がCOVID-19で死亡し続け、関連死も含めた超過死亡はその倍以上という状況になる
- 欧米は「共存」シナリオを目指しているが、現状は「大炎上」の方に近そう(程度の問題)
 - ウイルス自体の弱毒化変異や特効薬によりCFRがもう1桁下がって季節性インフルエンザ並みになれば、2022年現状レベルの中程度の常在でも「共存」可能かもしれないが、強毒変異株の出現リスクは残存

平均寿命短縮

- 平均寿命は、欧米諸国では2020年に1-3年短縮、東アジア諸国は2020年は延伸、2021年から短縮
- Woolf SH et al. (BMJ, 20210524) ↓ 図
<https://doi.org/10.1136/bmj.n1343>
- 日本の簡易生命表(20220729) → 図
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life21/dl/life18-04.pdf>
- 日本の人口動態統計速報 ↓ ↓ 図
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/s2022/dl/202212.pdf>



2月と3月に増えた死因は
COVID-19の
他には、心疾患、呼吸器疾患、老衰、不慮の事故

2 June 2023

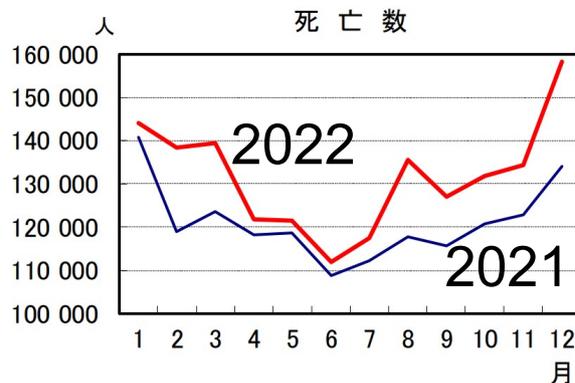
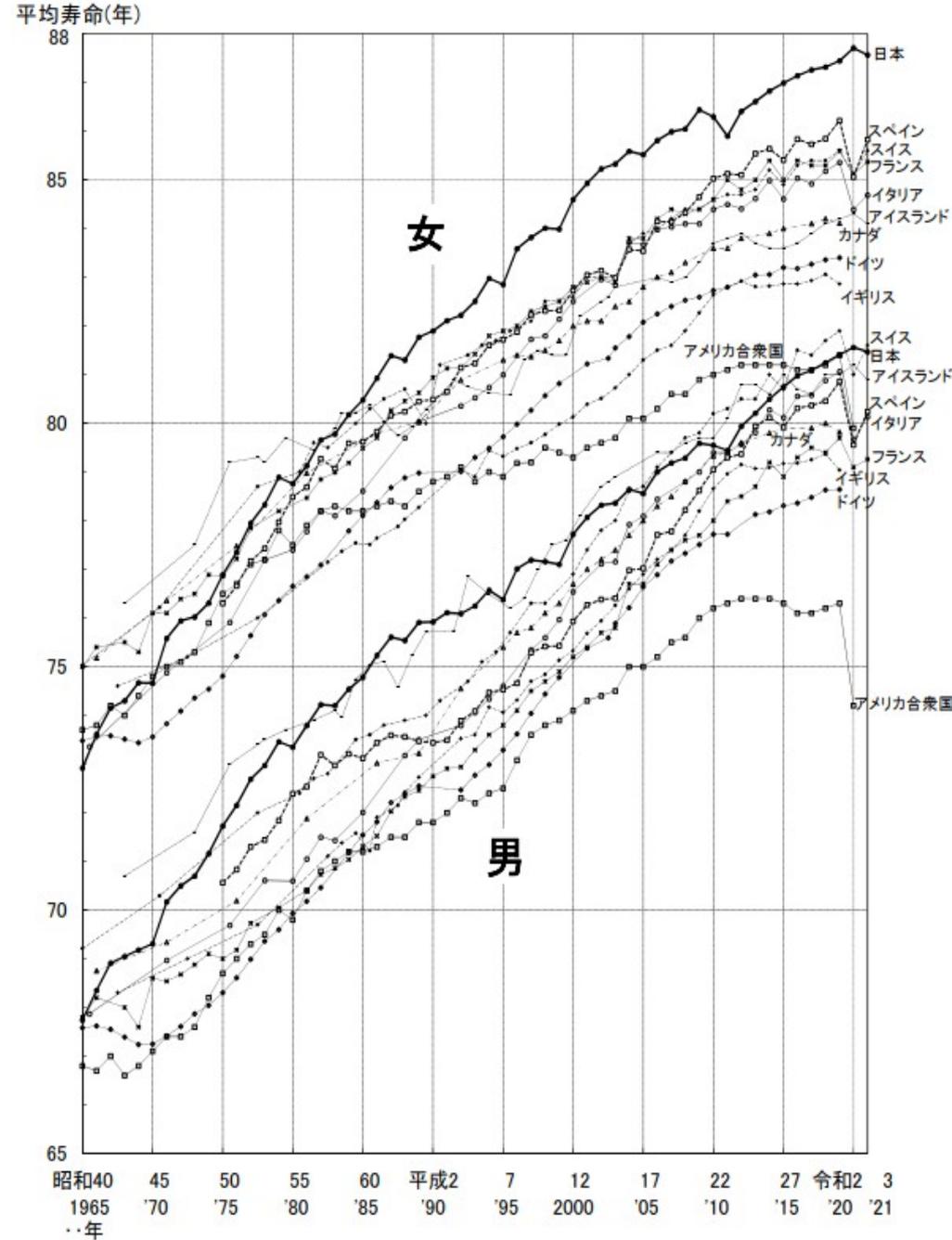


図4 主な国の平均寿命の年次推移 -1965~2021年-



資料: 国連「Demographic Yearbook」等

注: 1) 1971年以前の日本は、沖縄県を除く数値である。

2) 1990年以前のドイツは、旧西ドイツの数値である。

終息は可能か

- 現在のところ欧米は "With Corona" を受容。日本も追随しそう。CFR がもう 1 桁下がれば季節性インフルエンザ同等になるので受容可能だろうが(「共存」)、現状では **CFR はそこまで低くなく後遺症もある**ので平均寿命や健康寿命は短縮。CFR が高い変異株が出現するリスクも残存
 - Rt をできるだけ低く抑えることで変異株出現リスクも抑えることができるはずなので、換気やマスク着用を含むNPIs には意味があり、欧米追随は不合理
- 人獣共通感染症なので、仮にいったん完全に終息させることができたとしても再燃リスクは残存
- いったん完全に終息させる(=根絶する)ことはできるか
 - 全世界同時に1ヶ月程度、厳格なロックダウンをすれば可能かもしれないが、社会インフラや人権意識からいって無理だろう(しかしCFRが1桁か2桁大きくなったらやるかも)
 - 聞き取りによる接触追跡はマンパワー不足から、Digital Contact Tracing (DCT) はアプリ普及率の低さとシステム設計の不備から破綻したが、仮にDCT普及率が100%近くなれば、オミクロン株以前なら理論的には根絶が可能だったはず(2020年3月末にScienceに掲載されたのFraserグループの論文で示された)
 - <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>
 - オミクロン株では世代時間が短すぎるため、検査陽性→隔離と接触追跡では、隔離前に感染拡大してしまいDCT無効?
 - 高感度な検査がどこでも即時実施できれば良いが、高感度なrRT-PCRは運搬と測定を含め数時間かかり、どこでも10分で結果が出る抗原検査は無症状患者の検出感度が低い(原理的に解決困難)
 - DCTアプリ普及100%なら2日遡及+2日再帰的前向き探索で該当端末に自動通知し、**検査前に隔離可能**にすれば感染拡大は防げるはず。ただしサーバ負荷が甚大
 - 現在の重症化と死亡を防ぐ筋注のワクチンではなく、上気道粘膜に免疫を付ける経鼻ワクチン(世界中で研究中)が実用化されて普及しRtが1桁下がれば根絶できるかも

2023年5月の動き

[https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulatory-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulatory-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

- WHOはPHEICから長期管理への移行を宣言(終息ではない点に注意)
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023.1>
 - パニックと無視の悪循環を避けるために、加盟各国の対処能力向上を維持し、将来起こりうるイベントに対して準備せよ
 - COVID-19のワクチン接種を、生涯の定期ワクチン接種計画に統合せよ
 - さまざまな呼吸器系感染症病原体サーベイランスデータ情報源からの情報を一緒にまとめて、包括的な状況認識ができるようにせよ
 - 各国の規制枠組みのなかで認可された医療的対処手段を準備し、その長期的な利用可能性と供給を確保せよ
 - 強力で回復力が高く包含的なリスクミとコミュニティ関与(RCCE)とインフォデミック管理計画を達成するためにコミュニティ及びそのリーダーとともに活動し続けよ
 - リスク評価に基づいて、COVID-19の海外旅行関連の健康手段規制を解除し続け、海外旅行の前提条件としてCOVID-19のワクチン接種証明を要求しないようにし続けよ
 - 伝播を減らし適用可能対象が広いワクチン改良研究、免疫不全集団におけるSARS-CoV-2の全体像、罹患率、COVID-19パンデミック後の条件下での影響、ウイルス進化を理解するための研究、COVID-19関連の統合ケア経路を開発するための研究への支援を継続せよ
- 感染症法では新型インフルエンザ等感染症に区分される新型コロナウイルス感染症から5類の定点把握疾患へ移行
 - 週に一度、約5000の定点医療機関ごとの確定診断数のみが報告される形に
 - インフルエンザ同様、一定時間後には全数の推定値が報告されるはずだが、時間遅れあり。モデルナ社が独自にもつ約4100定点からの確定診断数に基づく全数推定値を毎日発表

マラリアの数学モデル

- 感染状況は場所によってまったく違う
 - epidemic (流行)
 - mesoendemic (中等度常在)
 - holoendemic (高度常在)
 - 常に住民の2割程度は感染
 - 子供の splenomegaly (脾腫)がよく見られる
- なかなか単純なパターンは見出せない
- 感染環からきちんと考えたモデル化が必須

マラリアとは？

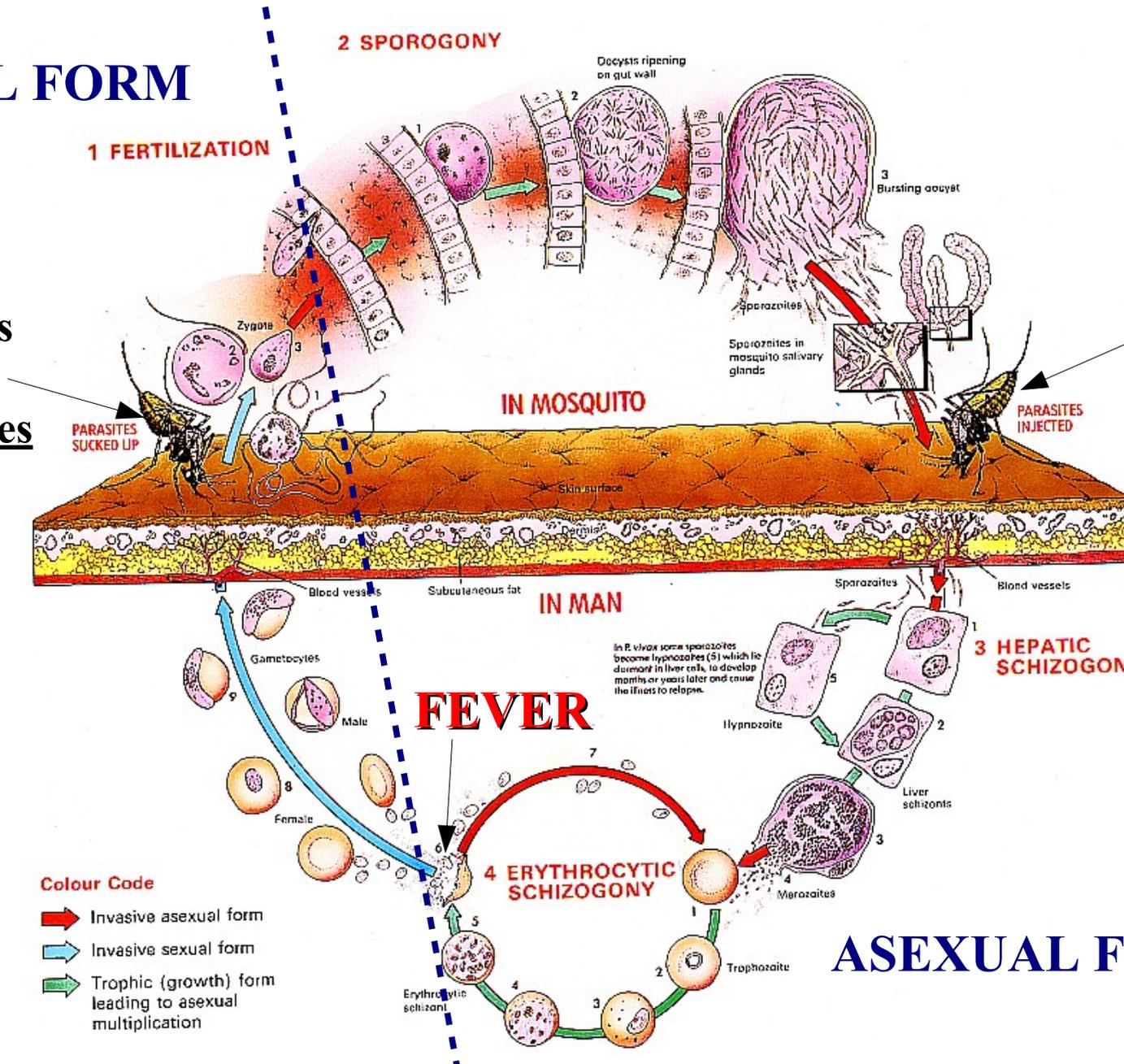
- マラリア原虫 (*Plasmodium* 属) の感染によって起こる病気
- 世界の年罹患率
 - 最近まで 9000 万～ 5 億人(推定法により異なる, WHO の 2006 年推定では 2 億 4700 万人), 年死亡率は 100 万～ 300 万人
 - 近年死亡は激減(2016 年 WHO データでは, 罹患が 2 億 1600 万, 死亡は 44 万 5000 人)
 - 治療薬と殺虫剤徐放蚊帳の寄与
 - <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
- ヒトに感染するマラリア原虫は 5 種
 - 熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* 最も重篤
 - 三日熱マラリア原虫 *P. vivax*
 - 四日熱マラリア原虫 *P. malarie*
 - 卵型マラリア原虫 *P. ovale*
 - 二日熱マラリア原虫 *P. knowlesi* (元々サルマラリアの一種)
- 媒介動物はハマダラカ属 (*Anopheles*) の蚊

マラリア原虫の生活環

(Source: Knell AJ, "Malaria" Oxford Univ. Press, 1991)

SEXUAL FORM

Intact mosquitoes suck gametocytes



Infected mosquitoes inoculate sporozoites

Colour Code

- ➔ Invasive asexual form
- ➔ Invasive sexual form
- ➔ Trophic (growth) form leading to asexual multiplication

個人防御法のいろいろ

(cited and modified from Knell AJ: "Malaria", Oxford Univ. Press, 1991)

マラリア流行地訪問を避ける。
とくに夜明かしをしない。



黄昏から夜明けまで長袖長ズボンを着て過ごす



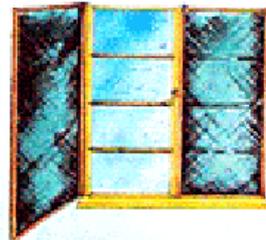
皮膚露出部に DEET などの
昆虫忌避剤を塗布



地域ごとに推奨されている予
防薬を内服する



網戸が付いた家に住む。網戸の状
態を良好に保つこと



乳幼児は午後 7 時までに蚊帳に入
れる



適切に蚊帳を使う。できれば殺虫剤処
理した蚊帳 (ITN) が望ましい



蚊取り線香を燃やしたり, 防虫マットや
殺虫スプレーを使う



マラリア対策の方法

- 予防

- 医療的予防

- ワクチン(これまでずっと開発途上)
- 予防薬内服(耐性原虫の出現)

- 環境による予防

- 蚊を減らす(殺虫剤含浸蚊帳, 殺虫剤徐放蚊帳, 残留殺虫剤, 殺ボウフラ剤, 小魚放流, 不稔雄放飼, 開放水面の暗渠化等)

- 行動防御

- ヒトと蚊の接触を減らす(衣服, 生活パタン, 殺虫剤処理していない蚊帳, 昆虫忌避剤使用等)

- スクリーニングと治療

- 積極的疫学調査 (ACD) とアーテミスニン混合療法 (ACT)
- 流行地住民への治療薬一斉投与 (MDA) を反復

- WHO の主な対策手段は, 殺虫剤 (DDT 等) 屋内残留噴霧 (IRS) → 殺虫剤含浸蚊帳配布と塗抹標本陽性者への治療薬配布 →

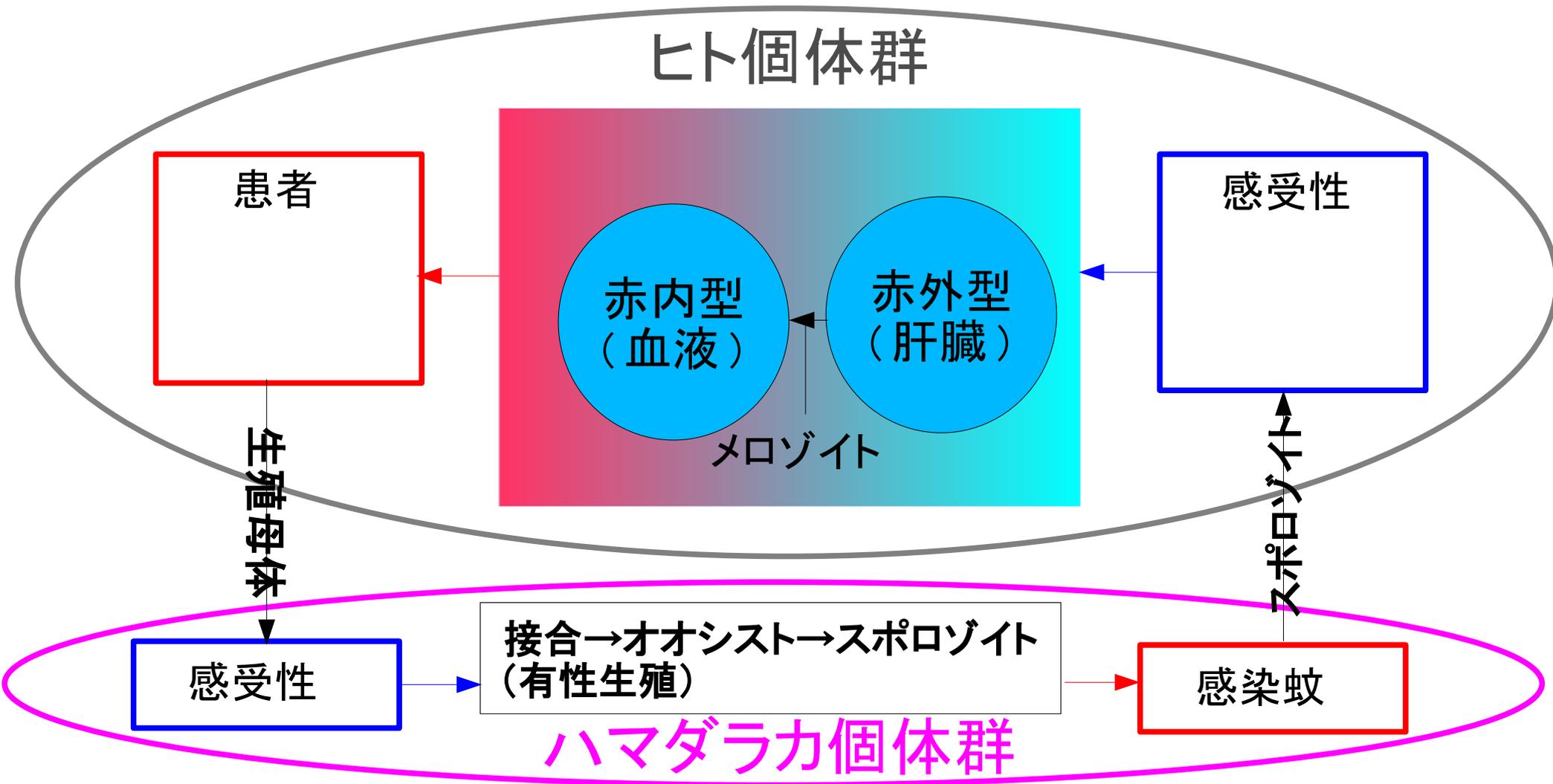
- ヴァヌアツ共和国アネイチュム島では MDA で根絶成功(大阪市立大・金子明教授 > <https://yumenavi.info/vue/lecture.html?GNKCD=g004187>)

オリセットネット(住友化学) > 動画

https://www.youtube.com/watch?v=d-aY_S7dSuM



マラリアの感染環



マラリアの数理モデル

原虫のミクロモデル (by malariologists)

蚊の体内：接合確率，中腸内増殖速度，...

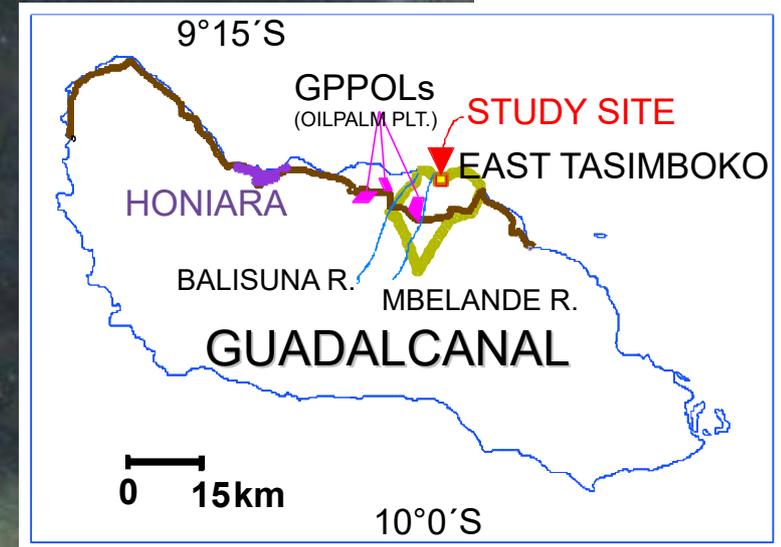
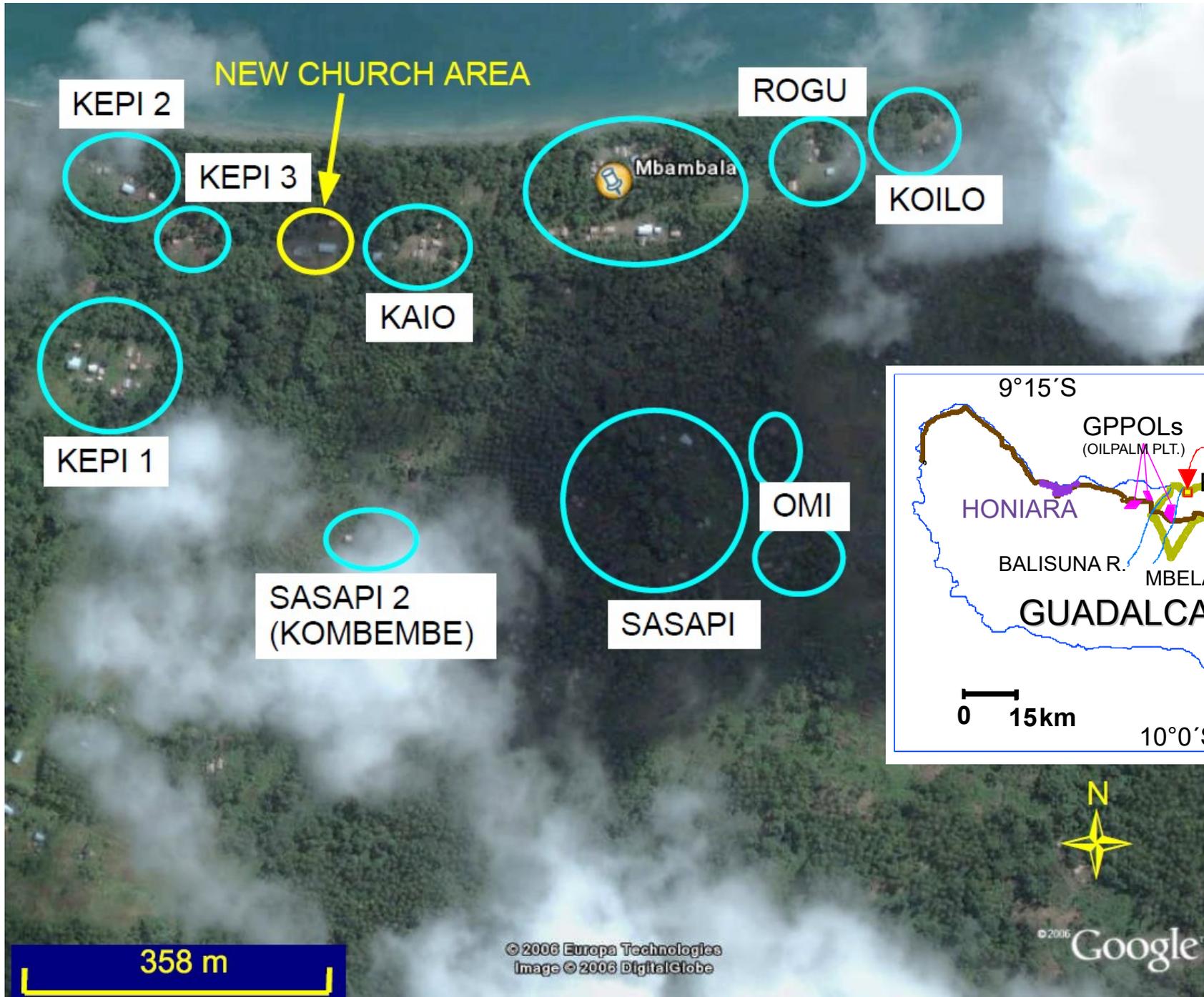
ヒトの体内：原虫個体群，分子論，...

蚊のライフサイクルに注目したモデル (by entomologists)

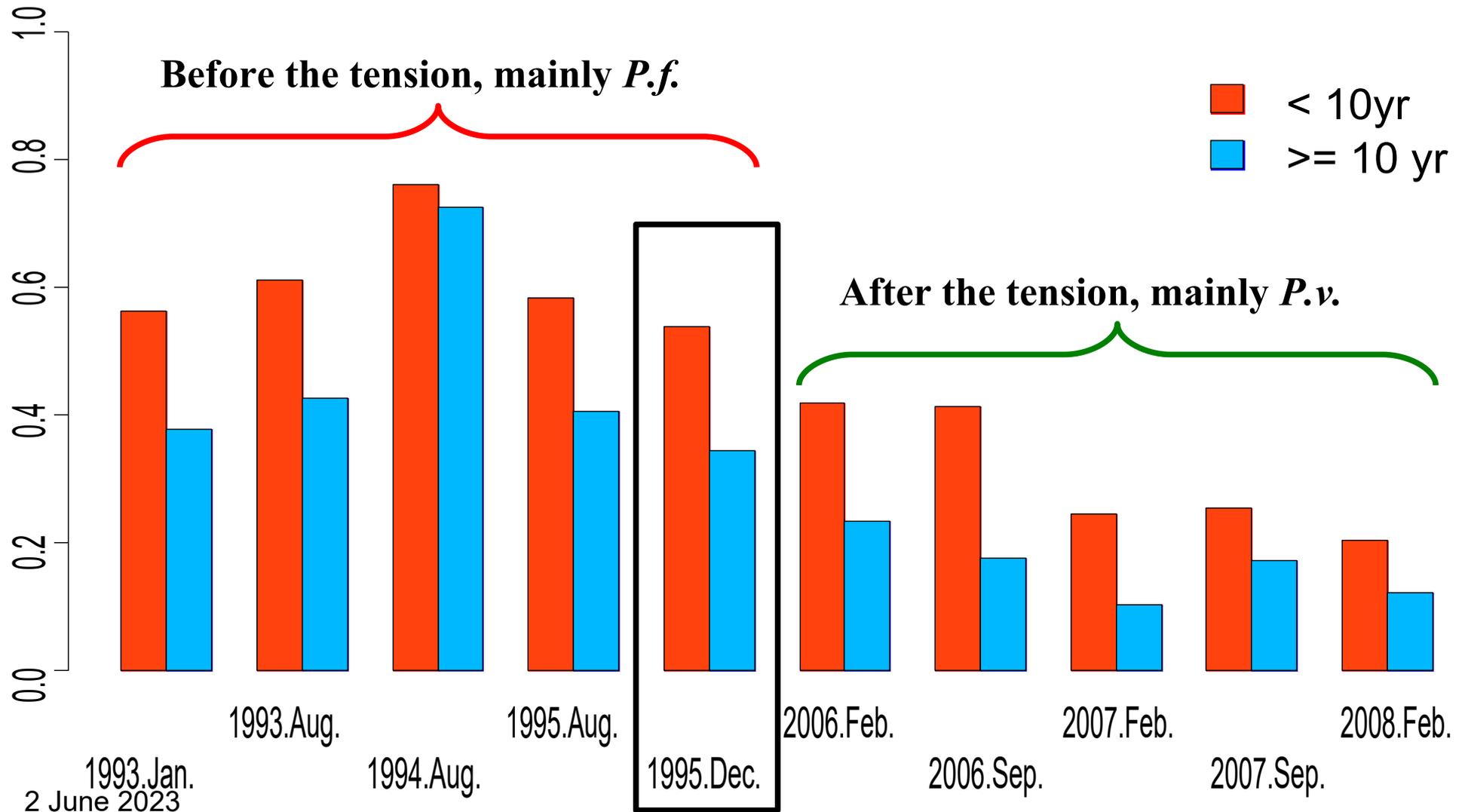
蚊とヒトの感染割合の変化を記述するモデル (by epidemiologists)

蚊，ヒト，原虫をエージェントとして個体ごとの確率的な振る舞いを記述するモデル (simulation)

ソロモン諸島東タシンボコ区調査地



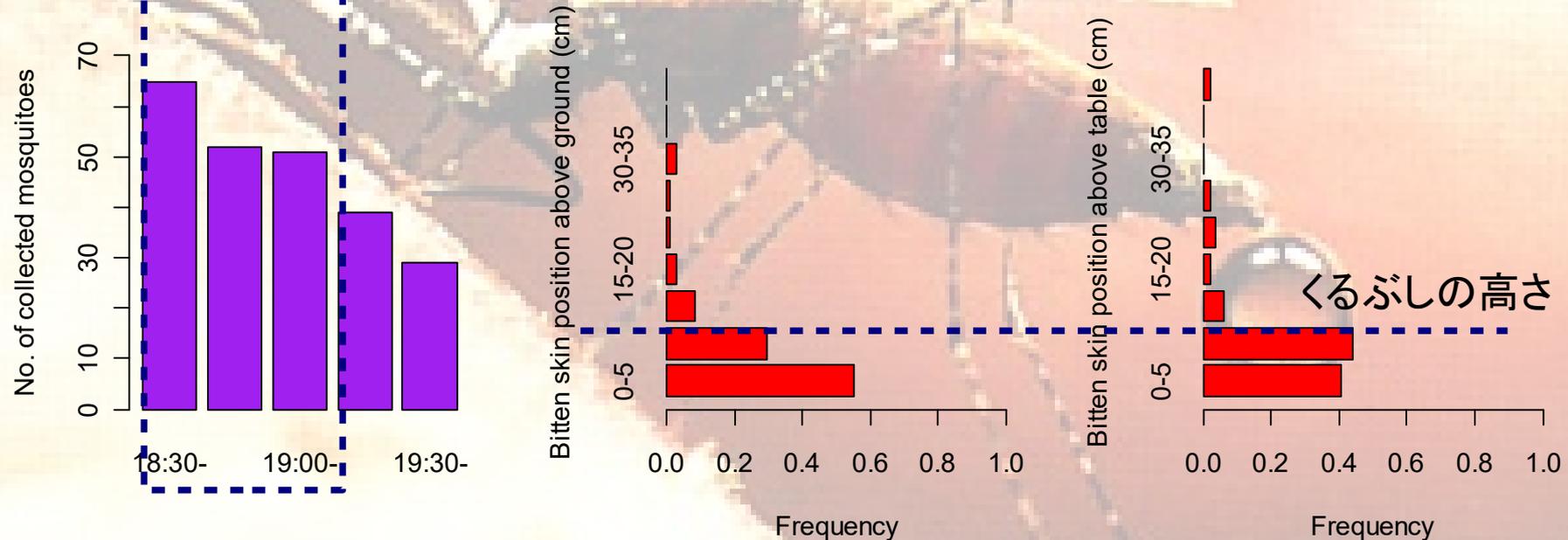
積極的疫学調査におけるマラリア陽性割合の推移



An. farauti No.1 の性質

(source: Susuki H: "Malaria vector mosquitoes in the Solomon Islands." In: Ishii A et al. [Eds.] "Malaria research in Solomon Islands", 1998, Inter Group Coop., pp.104-113.)

大半の蚊刺咬は **19:30** 以前
に起こっている



ソロモン諸島でのマラリア媒介蚊の優占種である *An. farauti* No.1 は
次の性質をもつため蚊帳や残留殺虫剤が効きにくい

(1) 日没直後に屋外で最も良くヒトの血を吸う

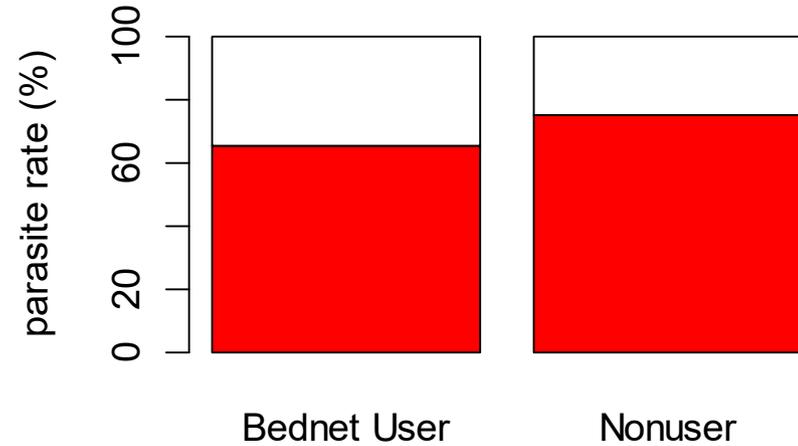
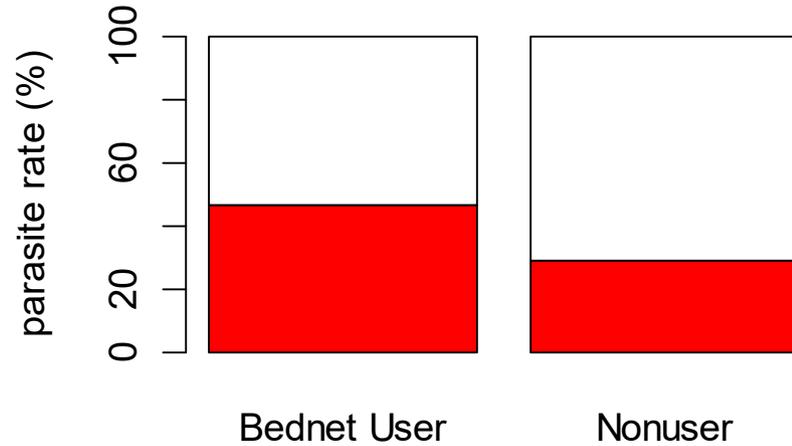
(2) 吸血後に屋内で休むことをしない

ただし、ほぼくるぶしから下しか刺さない

蚊帳使用とは有意な関連なし

Aug. 1993

Aug. 1994

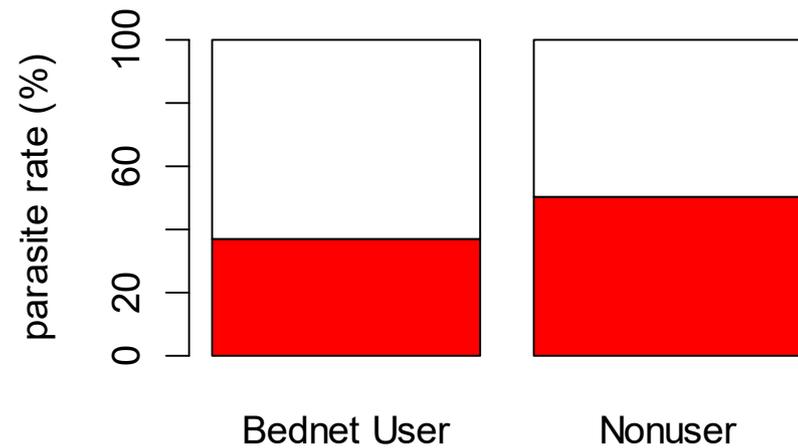
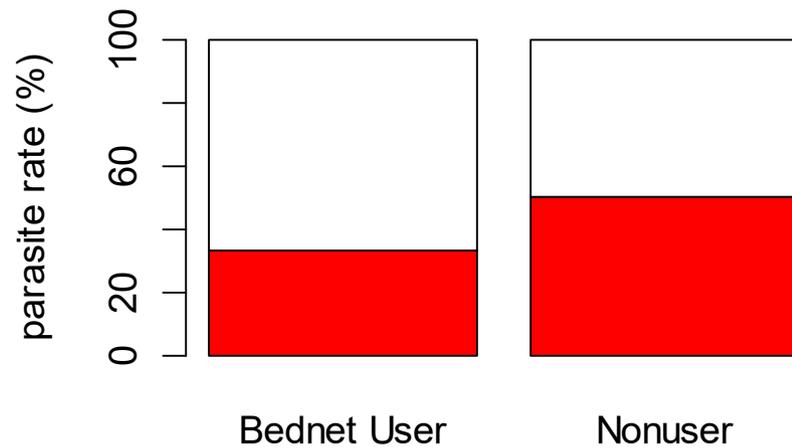


OR 0.46 [0.05,3.49]

OR 1.62 [0.20,15.5]

Aug. 1995

Dec. 1995



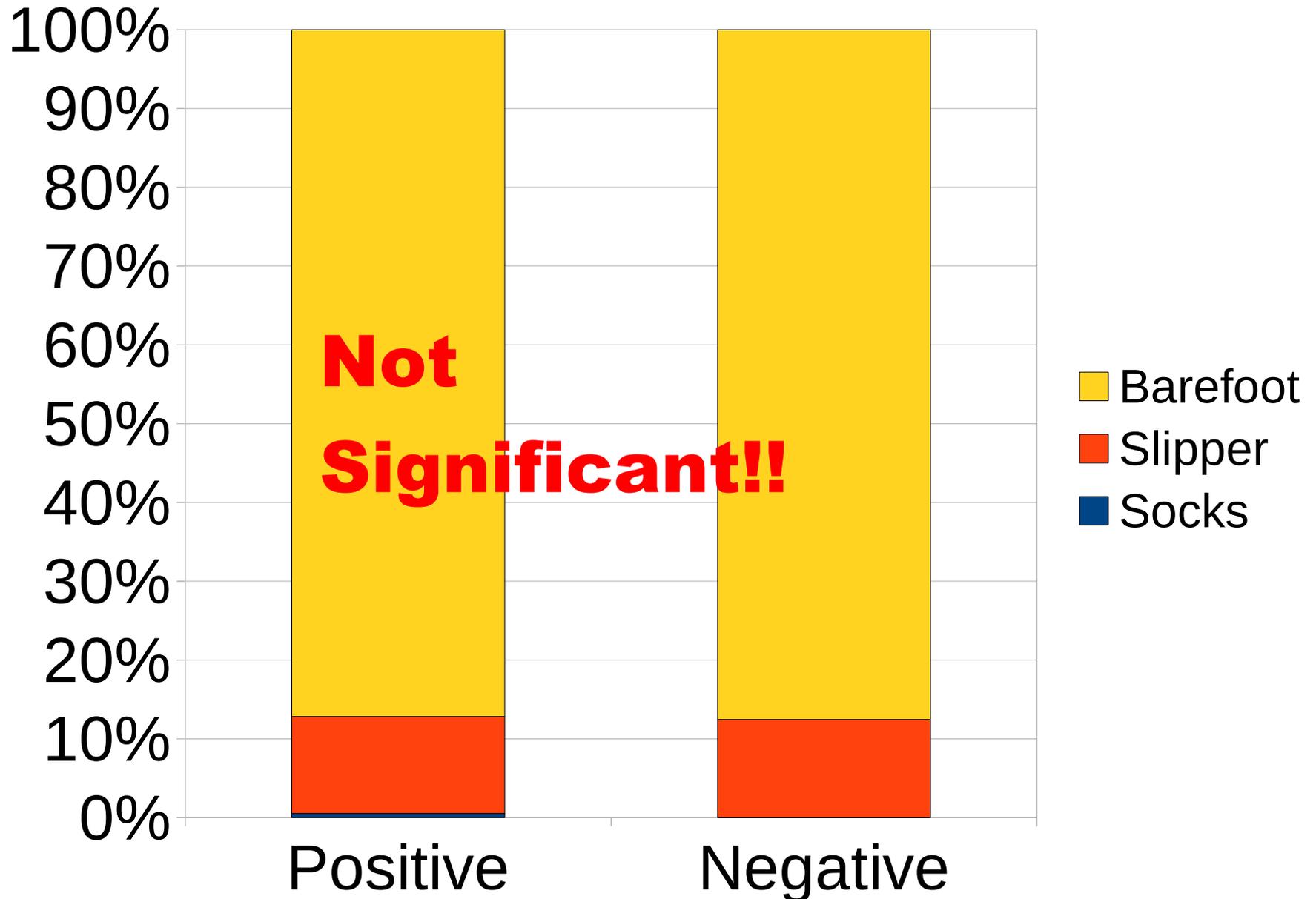
OR 2.00 [0.15-28.5]

OR 1.74 [0.31,9.65]

マラリア感染へのヒトの行動の影響

- 1995年12月のデータ
- 日没(18:00)から2時間(20:00まで), 時間節約スポットチェック法による行動観察を毎日3週間実施
 - 靴や靴下の状況
 - 居場所
 - 衣服
- 3週間後にすべての村人を指先穿刺採血+ギムザ染色+検鏡により積極的疫学調査

マラリア陽性／陰性別, 足元状況



村人は夜間, 涼しい屋外にいる

Terrace



Open Kitchen

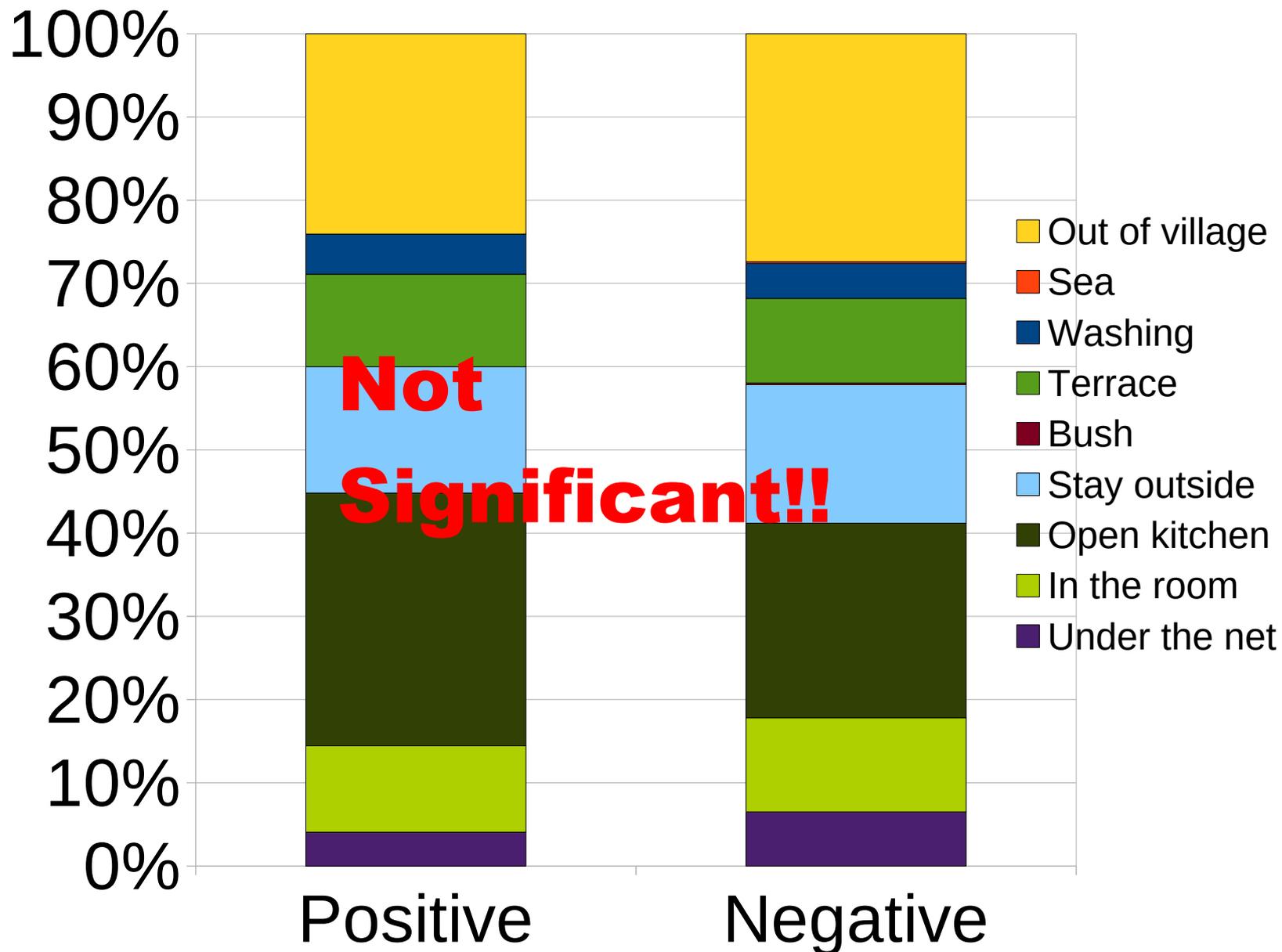


Children dancing outside



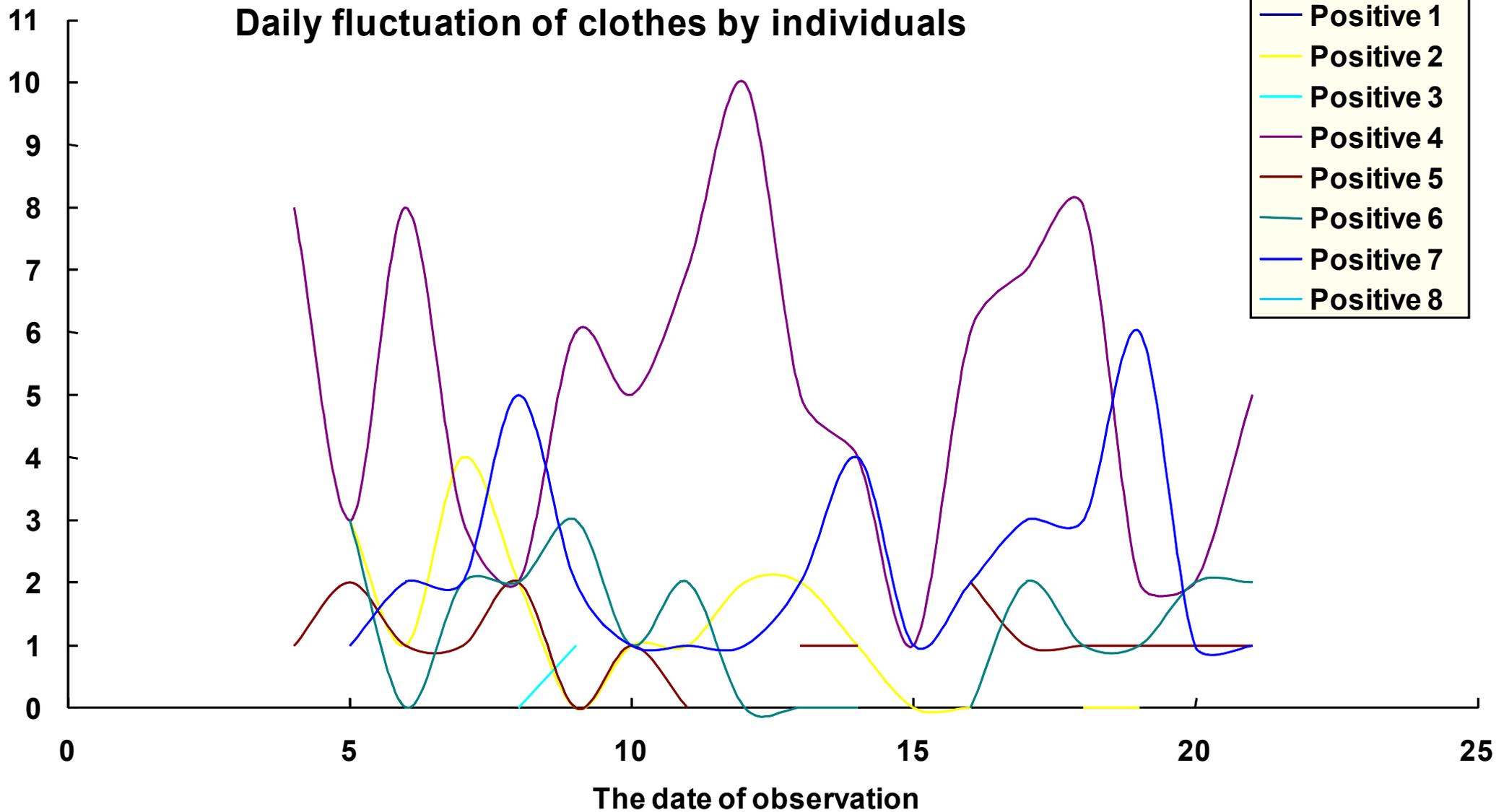
Bare foot

マラリア陽性／陰性別の居場所

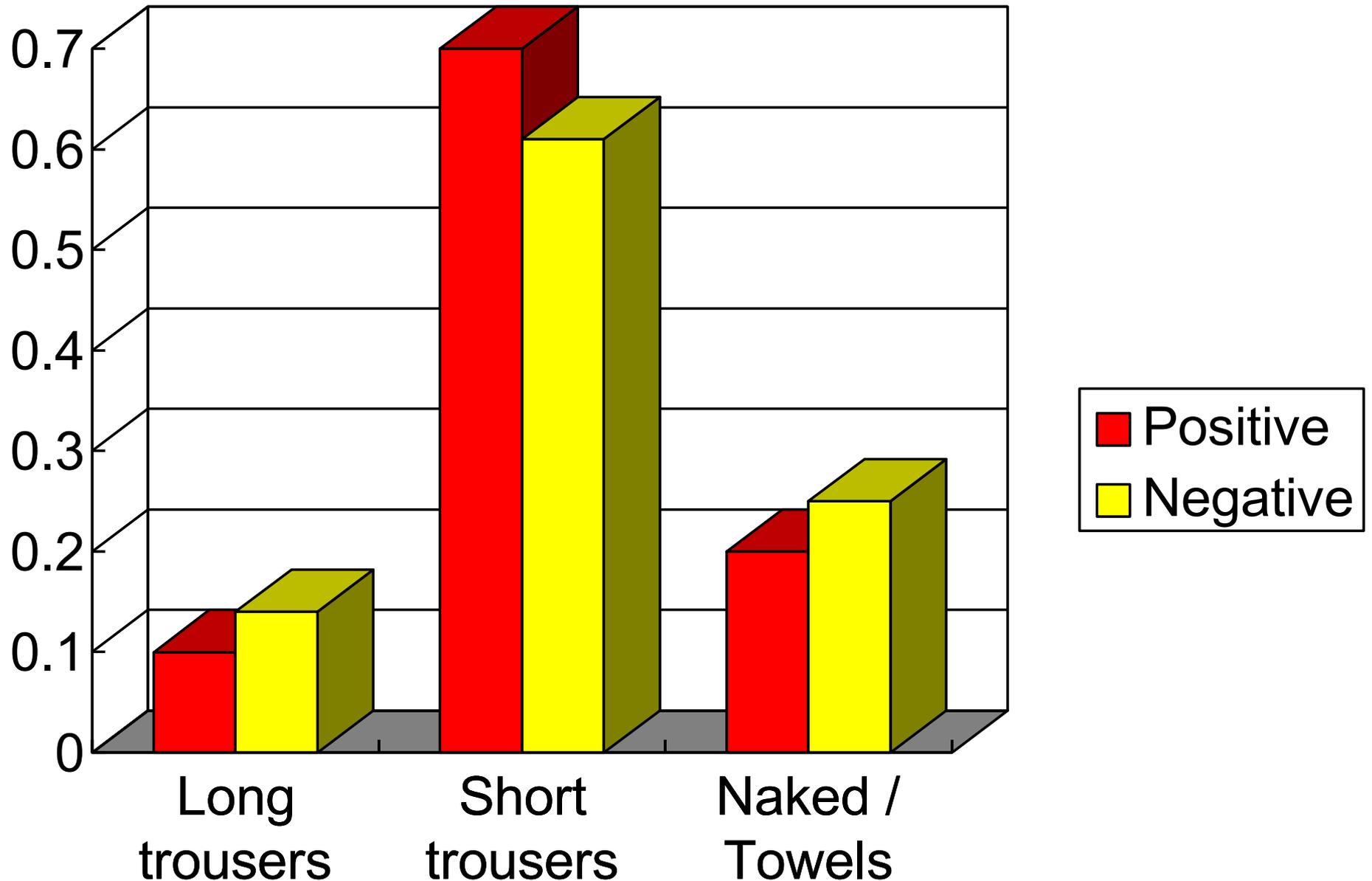


衣類は毎日変わる

Kinds of clothes



マラリア陽性／陰性で3週間の衣類に統計的有意差があった



行動変化によるマラリア感染への影響を予測する

- シミュレーションモデルを使う
- 差分方程式を使う
 - 蚊の集団について SEI, ヒトの集団について SEIR を用いて組み合わせる
- ヒトの行動における確率的な変動を SEIR に組み込む

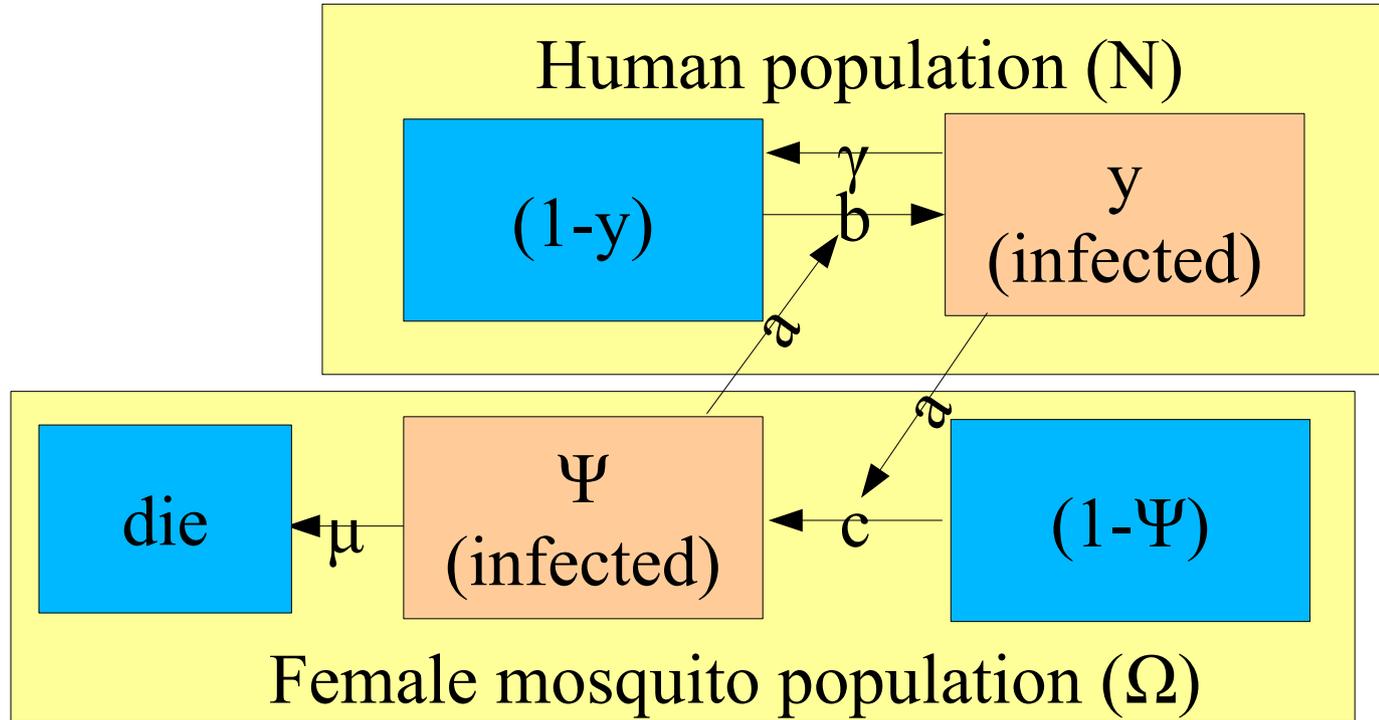
数理モデルの価値

- 流行予測
- 効果的な対策ターゲットの発見
- 介入効果の予測
 - (例1) 学校閉鎖／学級閉鎖のタイミングのインフルエンザ流行への影響（フランスのデータからシミュレーションした結果、1人でも患者が出たら閉鎖するのが最も有効とわかった）
 - (例2) バイオテロや患者1人が侵入したときのリングワクチネーションの効率予測
 - (例3) Covid-19で薬剤がないので社会的距離をおくなど公衆衛生的介入策を抑え込みレベルで実施する場合と感染拡大緩和のために緩く実施する場合で感染拡大予測をした英国インパリアルカレッジグループの個人ベースシミュレーション（1-3ヶ月の抑え込みを何度も繰り返す以外の方法では医療崩壊が起ると予測）

マラリア伝播の数理モデル

- 最初の基本的定式化は "Ross-MacDonald"
- Dietz-Molineaux-Thomas (DMT) は治癒後の免疫獲得を考慮
- 他の拡張としては, 集団の不均質性, 介入, 薬剤耐性, 伝播阻止ワクチン, マルチストレーン効果に関する研究が多い
- ヒトや蚊の行動や遺伝的多様性のような宿主因子を含むモデルは比較的少ない(動物飼養による防御の研究はあるが)
- ソロモン諸島で開発した中澤のモデル (1998) はヒトの確率的行動を含んでいるのが新しかった

Ross-Macdonald Model



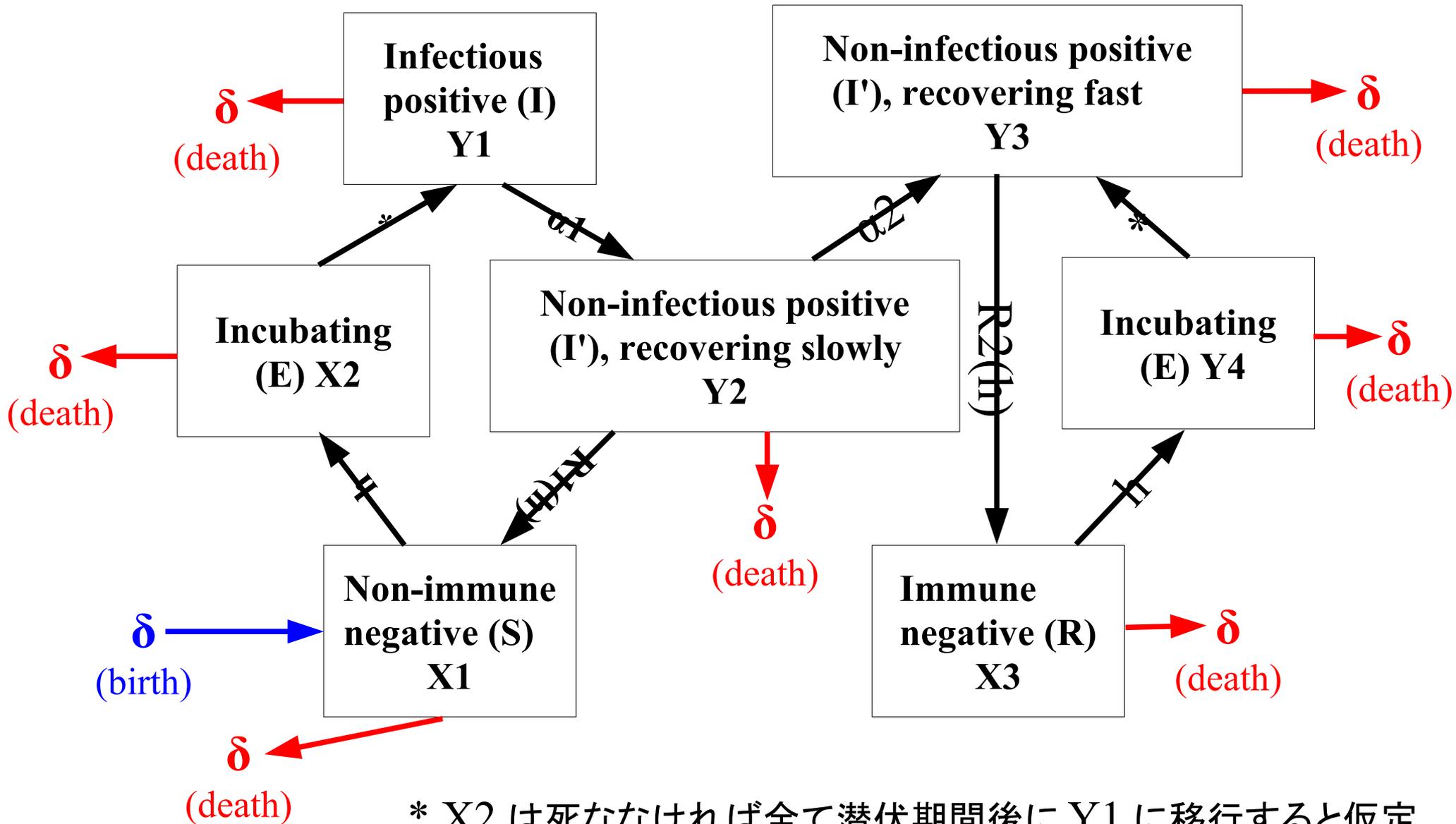
$$\frac{dy}{dt} = \frac{ab\Omega}{N} (1-y)\psi - \gamma y$$

$$\frac{d\psi}{dt} = acy(1-\psi) - \mu\psi$$

Ross R (1916) An application of the theory of probabilities to the study of *a priori* pathometry --- Part I. *Proceedings of the Royal Society of London: Ser A*, 92: 204-230. Macdonald G (1950) The analysis of infection rates in diseases in which superinfection occurs. *Tropical Diseases Bulletin*, 47(10): 907-915. Macdonald G (1955) The measurement of malaria transmission. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 48: 295-301.

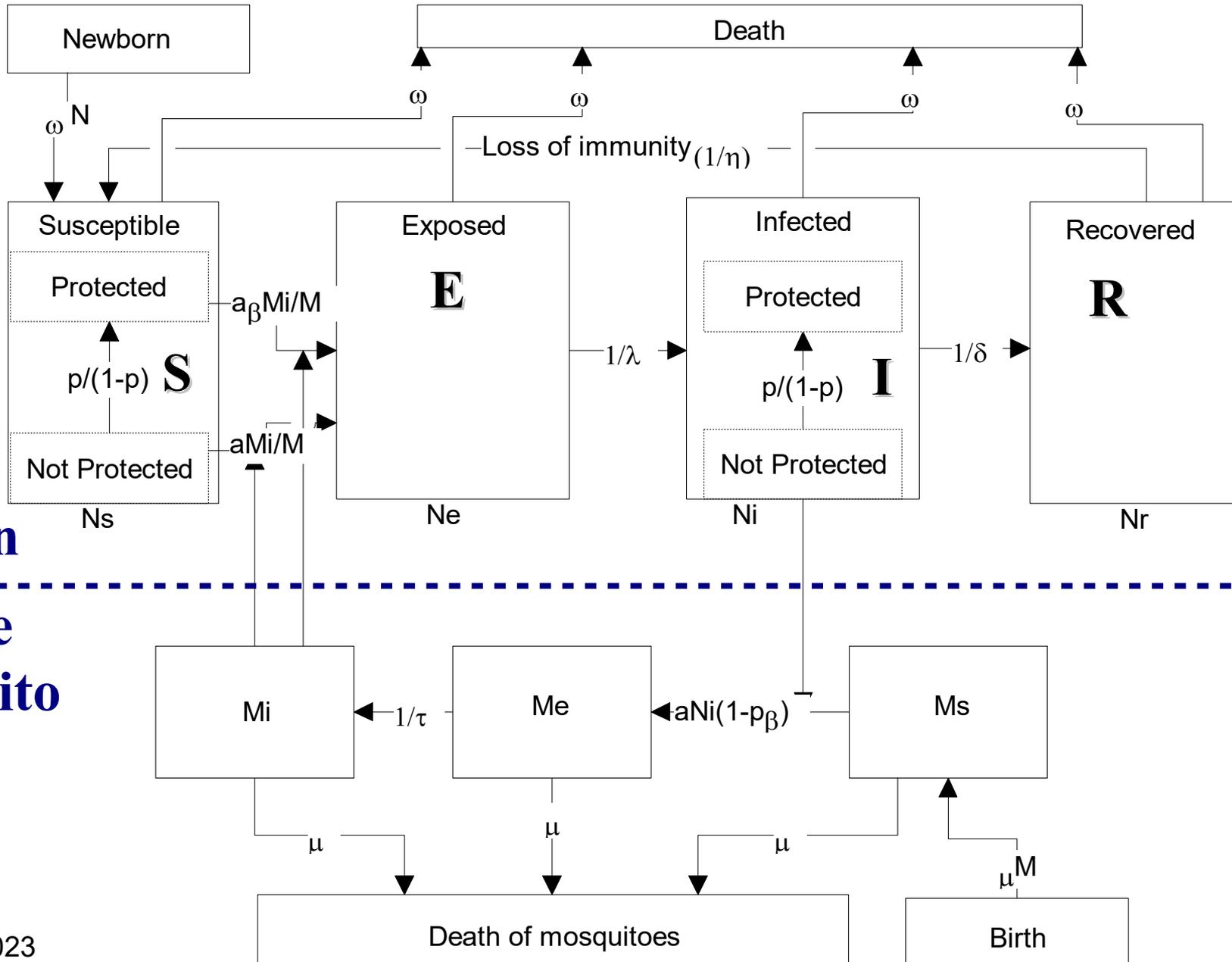
Dietz-Molineaux-Thomas model

Dietz K, Molineaux L, Thomas A (1974) A malaria model tested in the African savannah.
Bulletin of the World Health Organization, 50: 347-357.



確率的行動防衛を考慮した SEIR モデル

Nakazawa M, Ohmae H, Ishii A, Leafasia J (1998) Malaria infection and human behavioral factors: A stochastic model analysis for direct observation data in the Solomon Islands, *Am. J. Human Biol.*, 10: 781-789.



Human

Female
mosquito

行動防衛を考慮した SEIR モデル

$$\frac{dN_s}{dt} = -\frac{M_i}{M}\alpha B(N_s, 1 - p\beta) + \omega(N - N_s) + \frac{1}{\eta}N_r$$

$$\frac{dN_e}{dt} = \frac{M_i}{M}\alpha B(N_s, 1 - p\beta) - \frac{1}{\lambda}N_e - \omega N_e$$

$$\frac{dN_i}{dt} = \frac{1}{\lambda}N_e - \frac{1}{\delta}N_i - \omega N_i$$

$$\frac{dN_r}{dt} = \frac{1}{\delta}N_i - \frac{1}{\eta}N_r - \omega N_r$$

$$\frac{dM_s}{dt} = -\frac{\alpha}{M}B(N_i, 1 - p\beta)M_s + \mu(M - M_s)$$

$$\frac{dM_e}{dt} = \frac{\alpha}{M}B(N_i, 1 - p\beta)M_s - \frac{1}{\tau}M_e - \mu M_e$$

$$\frac{dM_i}{dt} = \frac{1}{\tau}M_e - \mu M_i$$

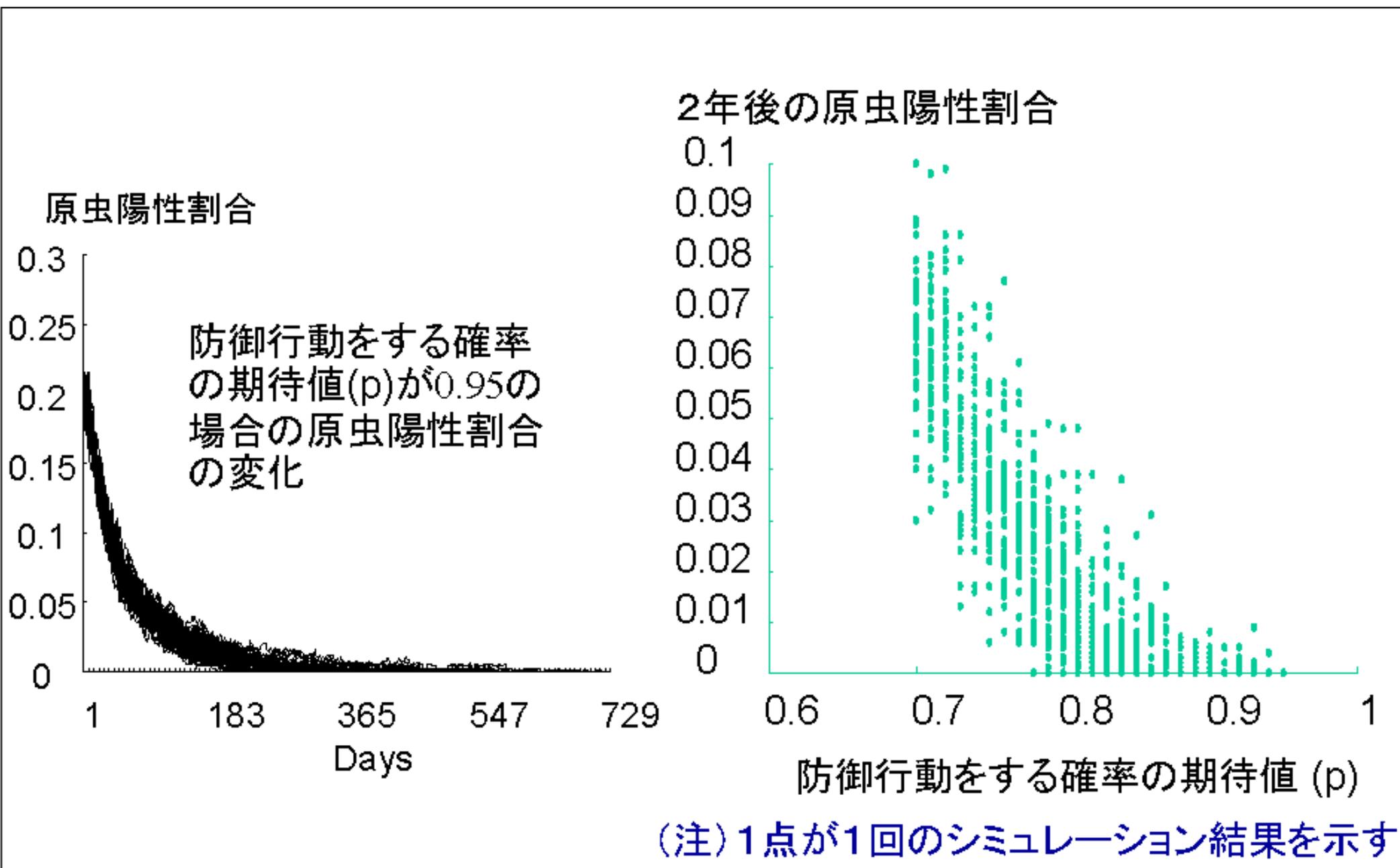
行動防衛を考慮するシミュレーションRコード

```
# http://minato.sip21c.org/tiid/malsim.R
Mer <- 0.016242; Mir <- 0.008238; maxdate <- 365*2; PI <- rep(0,maxdate)
a <- 5.0; delta <- 14.0; eta <- 14.0; r <- 5.0; omega <- 0.0001
mu <- 0.2; tau <- 10.0; phi <- 5.0; lambda <- 14.0

simexec <- function(px,beta) {
  ZI <- rep(0,maxdate)
  Ns <- 400; Ne <- 200; Ni <- 200; Nr <- 200
  N <- Ns+Ne+Ni+Nr
  M <- floor(N*(1-px*beta)*r*a*((1-mu)^phi)/mu)
  Me <- floor(M*Mer); Mi <- floor(M*Mir); Ms <- M - Me - Mi
  for (j in 1:(maxdate-1)) {
    ZI[j] <- Ni/N
    IB <- rbinom(1,rbinom(1,Ns,(1-px*beta)),a*Mi/M)
    if (!is.na(Ms)) { if (a*Ms/M < 1) {
      EB <- rbinom(1,rbinom(1,Ni,(1-px*beta)),a*Ms/M) } else {
      EB <- rbinom(1,Ni,(1-px*beta)) }} else { EB <- 0 }
    dNe <- rbinom(1,Ne,omega); dNi <- rbinom(1,Ni,omega); dNr <- rbinom(1,Nr,omega)
    nNs <- dNe + dNi + dNr
    Fever <- rbinom(1,Ne,1/lambda)
    Recover <- rbinom(1,Ni,1/delta)
    LI <- rbinom(1,Nr,1/eta)
    Ns <- Ns - IB + nNs + LI
    Ne <- Ne + IB - dNe - Fever
    Ni <- Ni - dNi + Fever - Recover
    Nr <- Nr - dNr + Recover - LI
    GI <- rbinom(1,Me,1/tau)
    dMe <- rbinom(1,Me,mu); dMi <- rbinom(1,Mi,mu)
    nMs <- dMe + dMi
    Ms <- Ms - EB + nMs; Me <- Me + EB - GI - dMe; Mi <- Mi + GI - dMi
  }
  ZI[maxdate] <- Ni/N
  ZI
}

PI <- simexec(0.7,0.8)
plot(1:maxdate,PI,type="l",ylim=c(0,0.4),xlab="days",ylab="parasite rate",
  main="Change of parasite rates as the result of simulation\n [p=0.7, beta=0.8]")
for (i in 2:50) {
  PI <- simexec(0.7,0.8)
  lines(1:maxdate,PI)
}
```

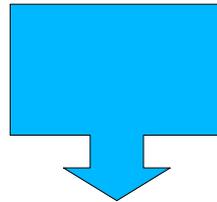
主なシミュレーション結果



2006 年以降の変化



- 乳児が屋外で寝かされているときソックスをはいている
- 半年ごとにスクリーニング検査して陽性者を ACT 治療



- 全体としては感染率が低下し *P.f.* より *P.v.* が優占
- しかし特定の地理的場所では感染を繰り返す人が残る

マラリアの空間疫学

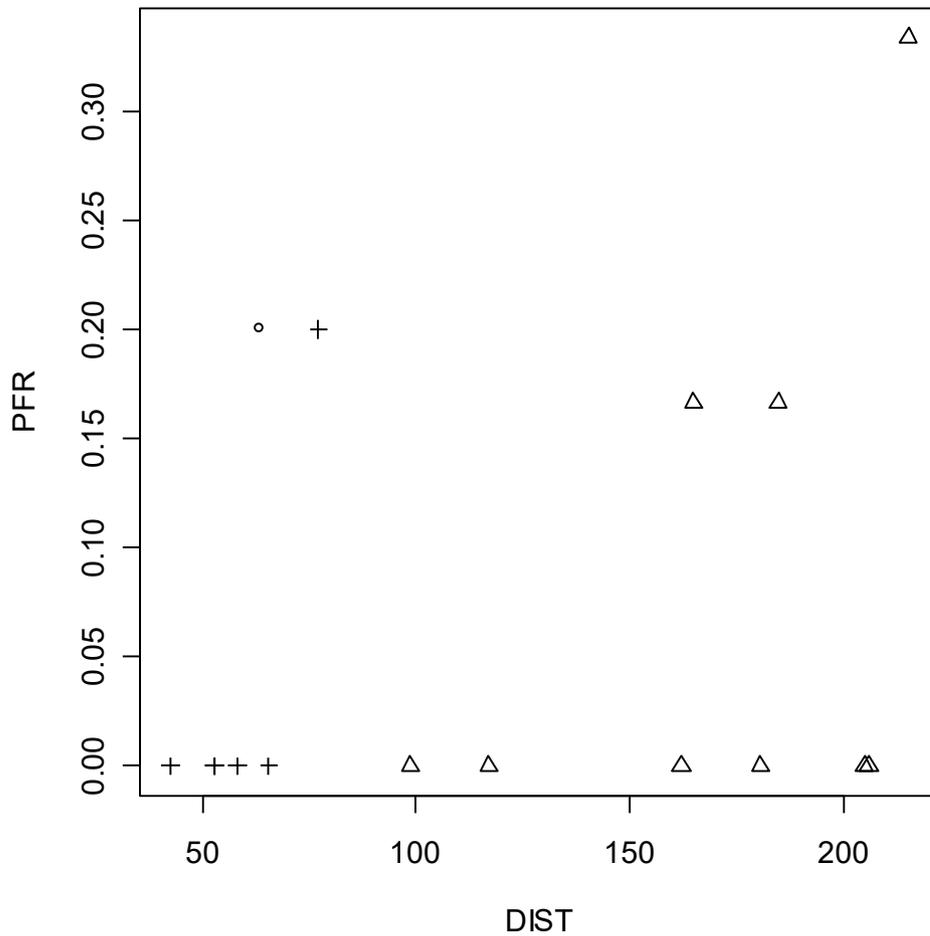
世帯当たり感染リスク～水場への距離～蚊の密度



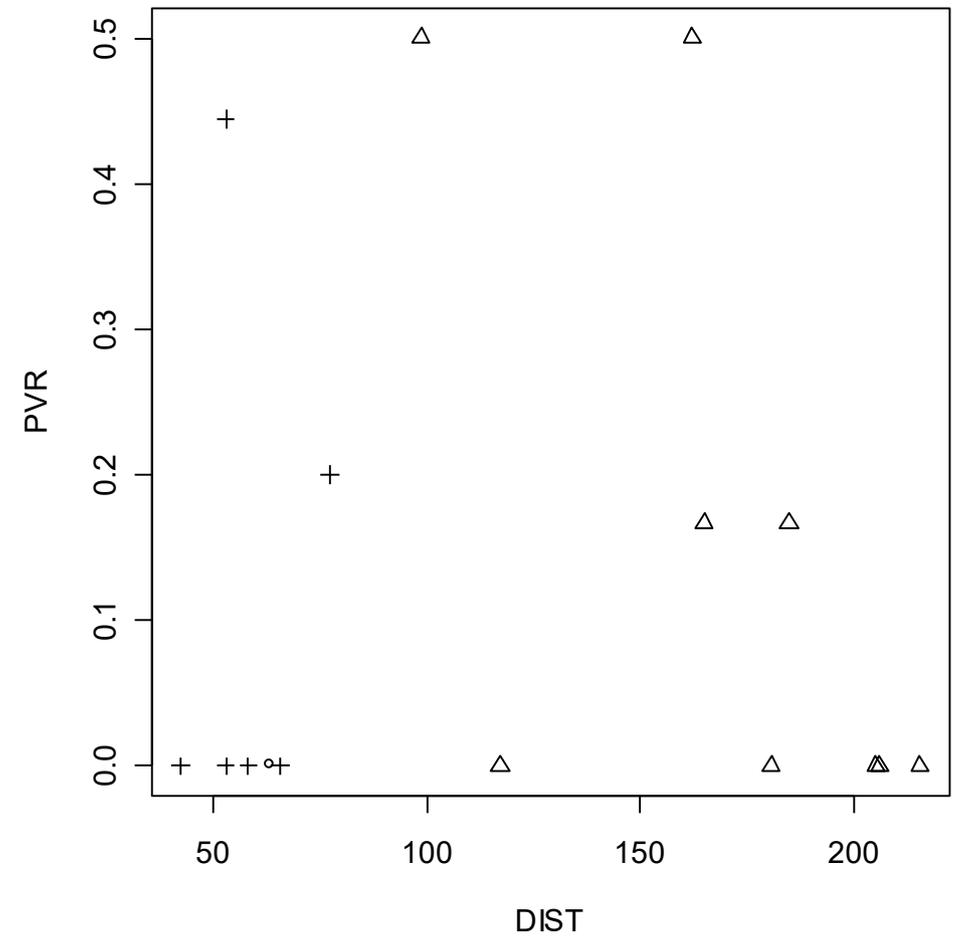
小川

小川からの距離と世帯当たり感染リスク

Distance from the creek and P.f. positivity by house



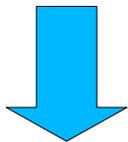
Distance from the creek and P.v. positivity by house



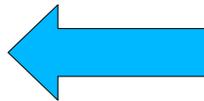


台湾の援助で作られた水田
(ただし既にウンカにより壊滅した)

アブラヤシプランテーション
"GPPOL"s



ハマダラカの新し
い生息環境？



+ 市場経済に依存していく生活,
行動タブー消失, ……

