

感染症疫学

- 感染症についてのさまざまな視点
 - 環境保健学では……生物学的環境
 - 生態学では……寄生(種間競争の1つ)
 - 進化生物学・進化医学(Darwinian Medicine)
…… Host-parasite(agent) coevolution
 - 疫学…… epidemic curve と感染環を把握し対策
- 感染症疫学のフレームワーク
- 感染症対策法制

Darwinian Medicine 的解釈

(Source: Nesse and Williams, 1998)

妊娠時や
食中毒で
吐き気等

昆虫媒介
だと病原
性は強く
でも拡散

直接感染では
患者が寝込む
と広まらない

細菌など

BC2000 からある脅威＝
事故, 飢餓, 被食, 感染症

感染力が
強い病気

感染力が
弱い病気

防御反応

病原性の進化

多くは他の
生物との
conflict

トレードオフと進化的制約

虫垂とか

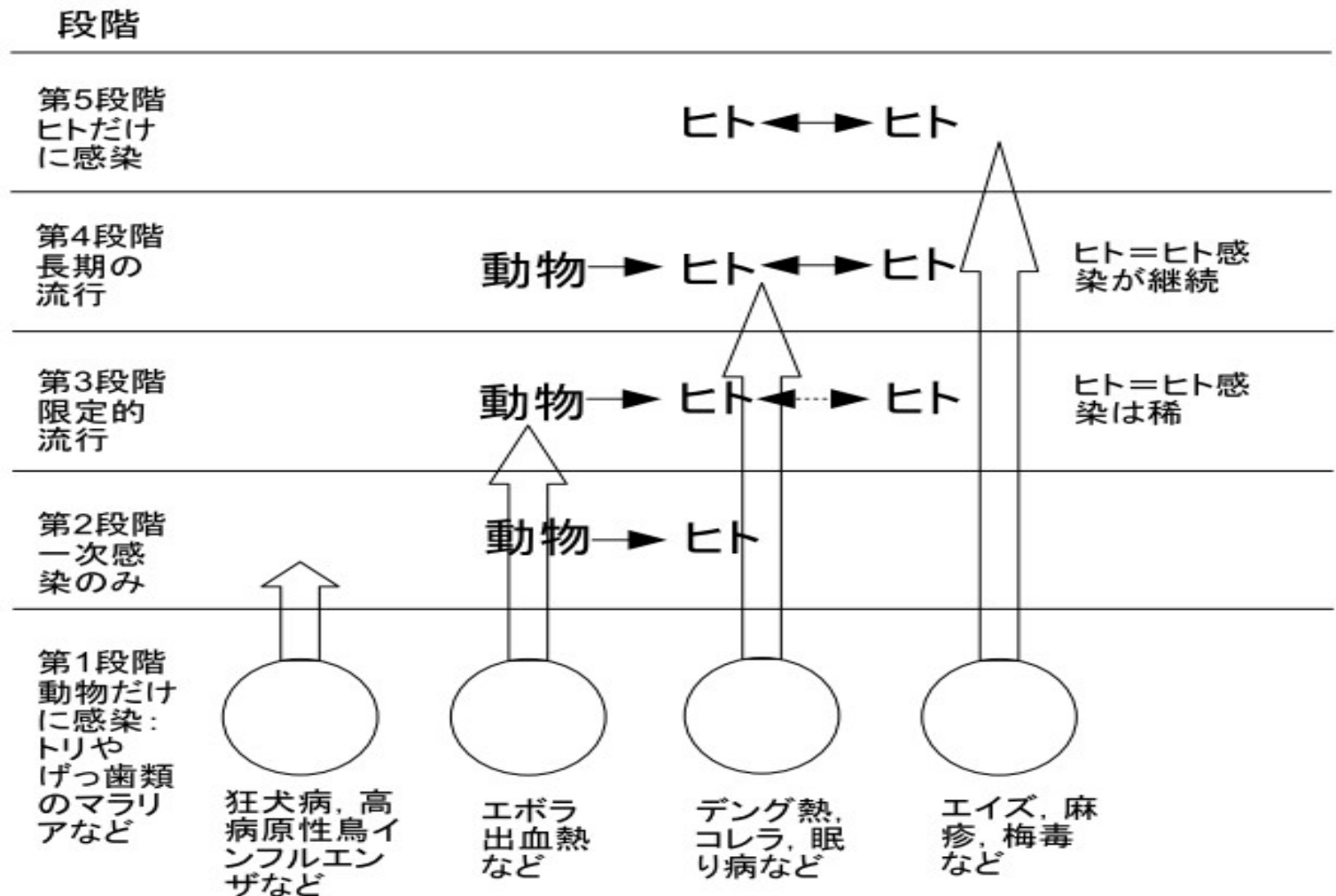
ハンバーガーの多
食

技術的に進んだ社会に共
通する現代の脅威＝
心筋梗塞, 癌, 他の慢性疾
患, NIDDM, 肥満

現代の脅威
は新しい環
境への適応
不全

ヒトの主な感染症の起源

- ホスト = エージェント共進化
- 5つの段階



感染症の歴史的変遷

表1. 人類集団の継代, 人口集中, 及び文化特性と疾患との関係

1985年以前の年数	世代数	文化特性	コミュニティの規模	存在する疾患	存在しない疾患
1000000	50000	狩猟採集	100人未満の散在する遊動性のバンド社会	人畜共通ウイルス疾患, 水痘, 狂犬病, 結核, 単純ヘルペス	すべてのヒト特異的ウイルス疾患, コレラ, チフス
10000	500	農耕の開発	300人未満のやや定住性をもった村	上に加えて, 腸管細菌感染, 呼吸器系感染症	麻疹, 天然痘, 風疹
5500	220	灌漑農耕の発達	人口10万の都市がごく少数あり, 大半の村は人口300人未満	ヒトからヒトに直接感染するすべての疾患	麻疹, 天然痘, 風疹
250	10	蒸気機関の導入	いくつかの50万都市; 多くの10万都市; 多くの1000人規模の村	麻疹, 風疹, すべての性病	対策により消滅した疾患
130	6	衛生状態の改善	--		
0	--		いくつかの500万都市; 多くの50万都市; 少数の1000人規模の村		

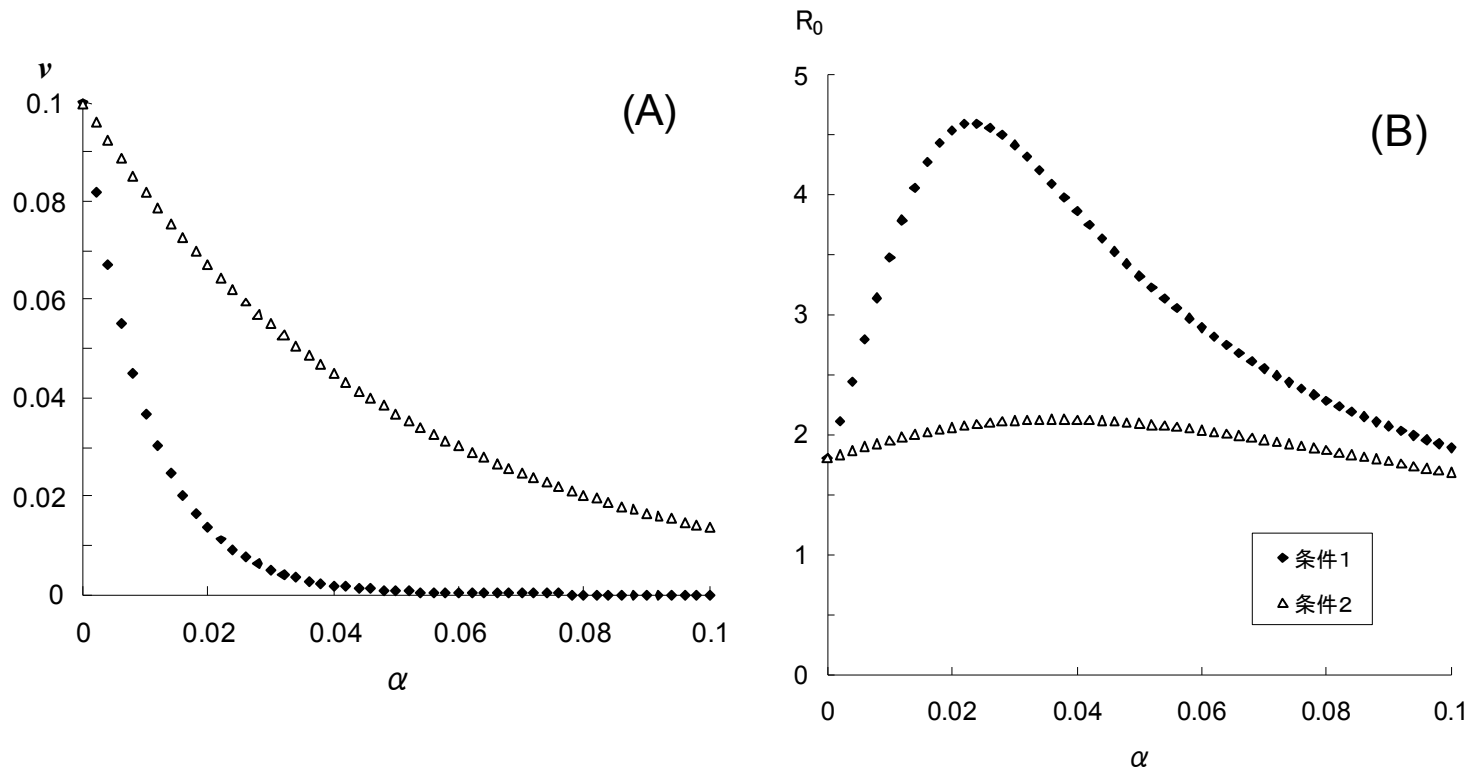
感染症の流行に影響を与える要素

- 宿主側の条件：人口（規模，密度，年齢構成），遺伝子（抵抗性，感受性），栄養状態，社会的要因（ネットワーク，行動）
- 環境条件：気温，湿度，媒介動物
- 相互作用：感染力 (infectiousness) 及び病原性 (virulence) (Ebert and Herre, 1996)
- Darwinian Medicine 流に考えれば時間が経てば弱毒化するはず。ただし，Ewald (1994) によると，vector borne ならそうとも限らない

最適病原性の進化

- 基本再生産数(1個体の感染宿主から平均して何個体の感染宿主が再生産されるか) R_0 , 非感染宿主の死亡率 μ , 感染によって起こる死亡の増分(つまり病原性) α , 治癒率(一般に病原性の関数となる) $v(\alpha)$, 伝播率(病原性が感染力と相関するので, それと宿主個体群の人口密度の関数となる) $\beta(\alpha, N)$ の間に,
$$R_0 = \beta(\alpha, N) / \{\mu + \alpha + v(\alpha)\}$$
という関係が一般に成り立つ (Anderson and May, 1992)

- 右図 (A) は α と v の関係,
(B) は α と R_0 の関係



動物媒介感染症 vs 直接感染する感染症

Ewald の本に載っている有名な棒グラフ

人口から感染症への影響

- 存続できる最小の人口規模とヒトの生活様式
- ヒトの遺伝的多様性と病気の発現
- 出生力が高い地域ほど病気が多様

麻疹の流行パターンと人口規模の関係
(たぶん出典は、重定さんの本)

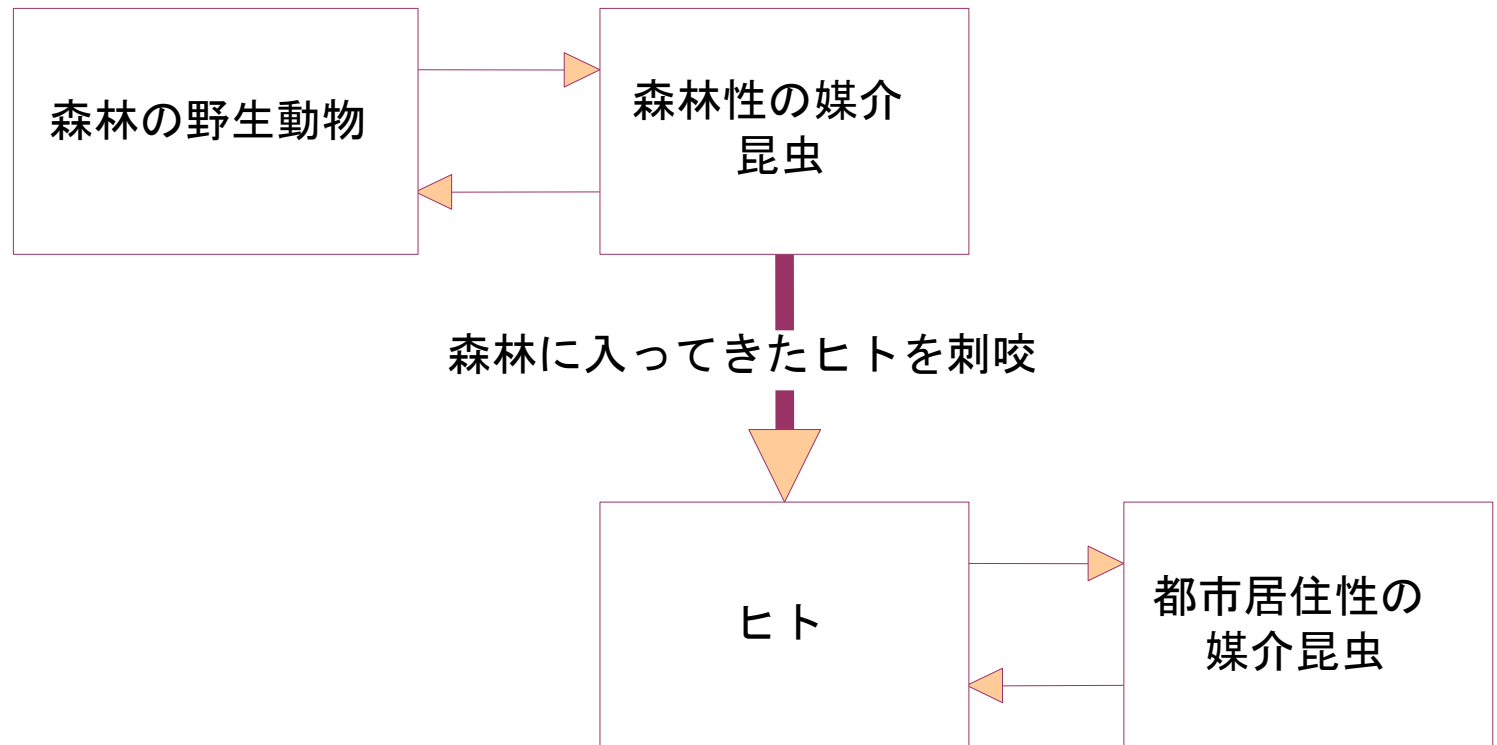
狩猟採集バンド社会での感染症

- 1) ヒト以外の宿主ももつ,
- 2) 休眠できる,
- 3) 免疫原性が弱くかつ病原性が弱い,
- 4) 感染力が弱く治癒率が低くかつ病原性が弱い,
- 5) 発病時期が遅い,

のいずれかの特性をもつものに限られる

新興／再興感染症の基本構造

- ベクターの影響
- ヒト以外の宿主動物の影響
- ヒトの生活自体の変化による影響



新興感染症（エボラ出血熱， マールブルグ病， エイズなど）， 再興感染症（黄熱病など）の基本構造：都市域だけで対策し， 一時的に発生率を下げてても， ヒトが環境開発や都市域の拡大のために森に入ると， あっという間に患者数が増える

感染症発生率の推移のいろいろ

さまざまな感染症の発生率年次変化パタンの
グラフ (Source: Anderson and May, 1992)

流行は規則的に見える→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)

感染パターンと基本再生産数

3つの感染パターンについてダイアグラムと R_0 の式提示

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 = モデルの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

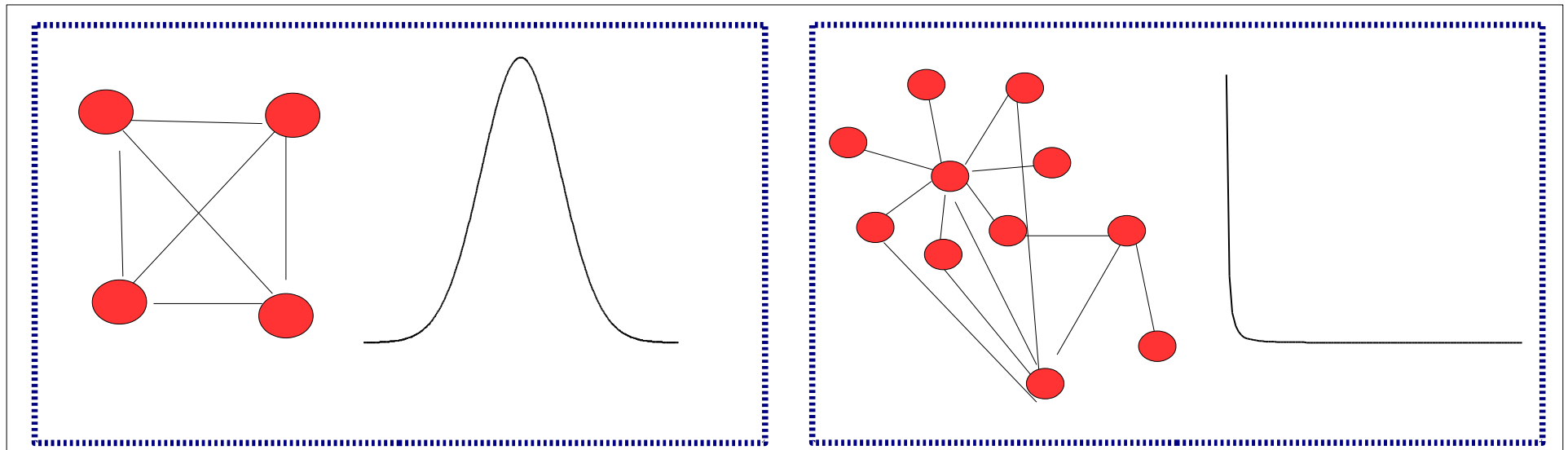
ネットワーク・トポロジー

- 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**

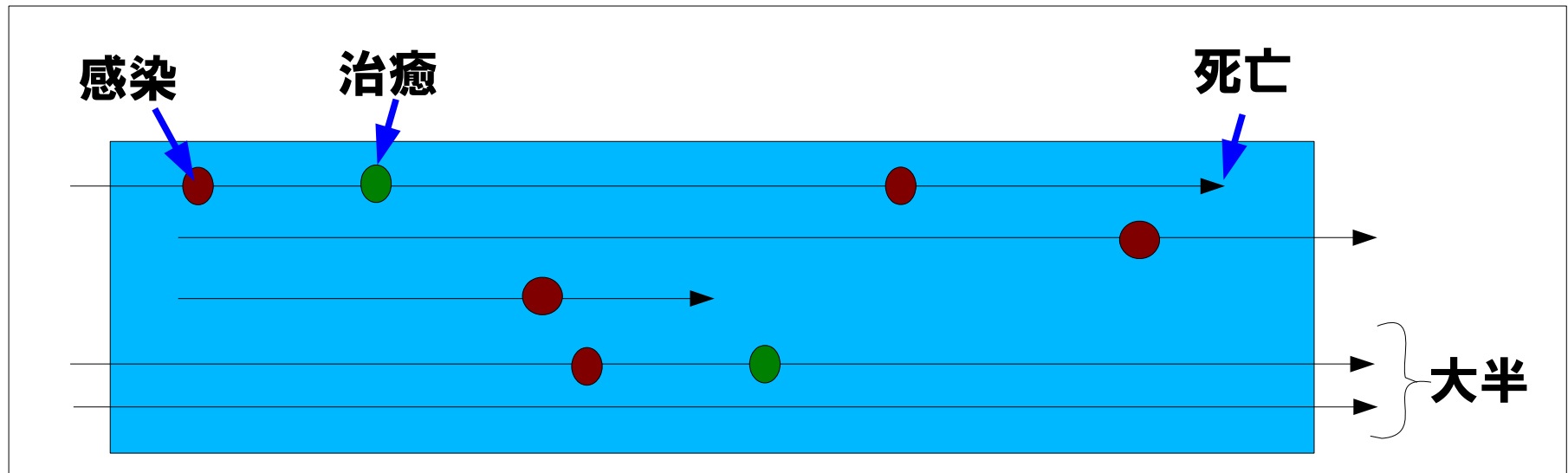
モデルの骨格及びネットワーク・トポロジーの推定

- 基本骨格は先行研究に基づくことが多いが、ベクターや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は、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・トポロジーは、聞き取りまたは観察によって感染頻度分布から推定するか、先行研究から宿主選好性の有無がわかっているならば、そこから推定。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、日本住血吸虫で漁師と小学生がハイリスク等）

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、食習慣等
- 観察データ
 - 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

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（Longitudinal cohort study）方が良い。

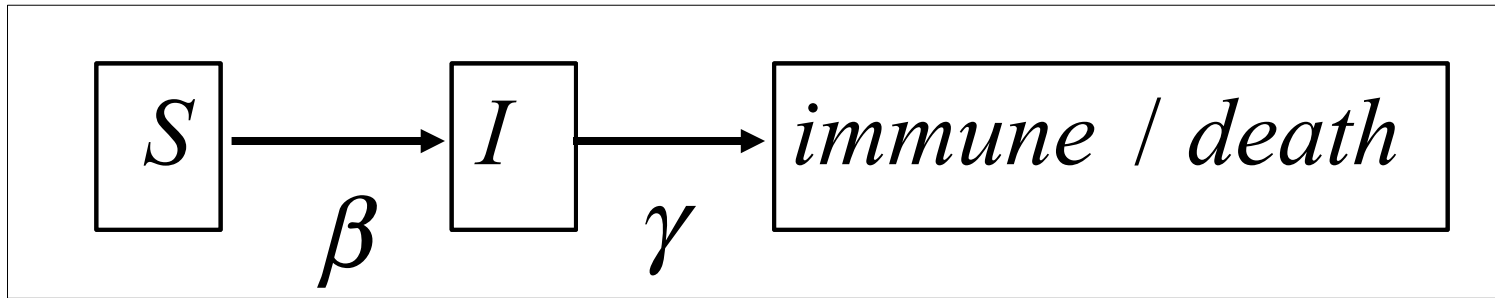
有病割合や発症数から感染確率を どうやって導くのか？

- 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を行い、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するか、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 として、個体ごとに $(0,1)$ の一様乱数を1つ発生させ、この値を x としたときに $x < p$ なら事象を発生させ(状態を遷移させ)、 $x \geq p$ 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、 $\text{if } f(p)$ という形で事象の発生を制御する。
 - 一様乱数の発生は、物理乱数によるよりも、アルゴリズムによる擬似乱数によるのが普通。古典的には線型合同法が良く使われていたが、現在ではメルセンヌツイスターによるのが良い。
- 確率が離散値しかとらない場合、ルールセットとして場合分けをすることもある。

感染症の数学モデル (1)



重定さんの本に載っていた
Kermack-McKendrick モデルを
19 世紀末のボンベイの
ペスト流行曲線に当てはめる
事例の紹介

パラメータ推定は初期データ
に敏感なことが多いので、症
例定義や初期データの収集
を正しくすることが大事

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

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

感染症の疫学的特徴

- 感染症の特徴＝患者自身がリスク因子にもなる。即ち、患者から健康な人に（媒介動物を介する感染症もあるが）「うつる」
- 風土病であること（endemic）と流行（epidemic）
 - 流行：特定集団・地域で特定疾病発生の異常増
- 社会防衛の目的で、患者を隔離する等、自由を制限する場合がある
- 「誰でも感染症にかかる可能性があるため、感染者に対する偏見や差別は厳に慎まなくてはならない」（出典：新型インフルエンザ対策ガイドライン，新型インフルエンザ及び鳥インフルエンザに関する関係省庁対策会議，2009年2月17日）

感染環の把握

- 感染環： 患者⇒(寄生体)⇒感受性者→患者
- 感染症予防＝感染環を断ち切ること。
- 寄生体そのものや感染したときの病態についての研究が多い
- 「移動する」部分の研究(伝播過程)は比較的遅れている：寄生体，患者，健康な人，媒介生物を含んだ，「地域生態系」を対象とするため困難(出典：大塚柳太郎，中澤 港 (1998) 地域生態系とヒト-マラリア伝播過程を中心に．今日の感染症，17(3): 6-9)

感染症疫学の専門用語

- 感染：病原体が宿主の体内に侵入し生活環を形成し増殖すること
- 感染症：感染によって引き起こされるすべての疾病
- 潜伏期：宿主が病原体に曝露されてから発病まで
- 不顕性感染：感染しても発病しない状態
- 感染発症指数：感染者のうち発症する割合
- 発症（発病）：宿主に何らかの生体反応が発現すること
- 症状：宿主の明らかな生体反応

表5-1. 主な感染症の潜伏期間と感染発症指数

疾患	潜伏期間	感染発症指数
ポリオ	3~21日	0.1~1%
日本脳炎	7~20日	0.1~3%
溶レン菌感染症	2~5日	30~40%
風疹	14~21日	0.5
インフルエンザ	1~3日	0.6
流行性耳下腺炎	14~24日	60~70%
百日咳	7日以内	85~90%
水痘	2~3週間	95%以上
麻疹	約2週間	0.99
狂犬病	2~8週間	1

感染症成立の要件

- 3 要因: 感染源 (病因) + 感染経路 (環境) + 感受性宿主 (宿主)
- 感染源: 病原巣 (リザーバー) と感染源は異なることもある
 - リザーバー: 病原体が自然に増殖し生活している所
 - 感染源: 実際に起こった感染が直接由来する源
 - 異なる例は?
- 感染経路: 病原体の侵入経路 (病原巣 → 感受性宿主)
 - 直接伝播 (接触, 飛沫, 母子垂直) / 間接伝播 (媒介物, 媒介動物, 空気)
 - 皮膚, 粘膜, 血液, 経口 (糞口) 等 (宿主への入口から)
- 感受性宿主: 免疫がある (先天性 / 感染後 / 予防接種による) 等の理由で感受性がない宿主には感染できない
- 院内感染や避難所の感染症流行は3点すべての悪化による。
⇒ 具体的には?

感染症対策の原則

- 原則＝3要因への対応，段階的変化（下表は例）
 - 流行初期は，感染源の発見とその隔離・除去
 - 流行拡大阻止には一次予防＋二次予防

発生段階		状態	
前段階(未発生期)		新型インフルエンザが発生していない状態	
第一段階(海外発生期)		海外で新型インフルエンザが発生した状態	
第二段階(国内発生早期)		国内で新型インフルエンザが発生した状態	
第三段階	感染拡大期	国内で，患者の接触歴が疫学調査で追えなくなった事例が生じた状態	各都道府県において，入院措置等による感染拡大防止効果が期待される状態
	まん延期		各都道府県において，入院措置等による感染拡大防止効果が十分に得られなくなった状態
	回復期		各都道府県において，ピークを越えたと判断できる状態
第四段階(小康期)		患者の発生が減少し，低い水準でとどまっている状態	

感染症予防の留意点

- どんな対策も、社会システムの維持が前提
- 流行拡大防止に有効でも継続できない対策の例
 - BSE 対策での全頭検査
 - 新型インフルエンザ対策で、海外からの帰国者を成田空港周辺に10日間足止め
- 継続できない理由
 - 過大な対策コスト
 - 対策を担っている人への過負荷
- 新型インフルエンザ対策で、以下は正しかったか？
 - 救急外来を発熱外来にし、救急受付を停止
 - 関東一円の勤務医を成田空港に集めて検疫強化

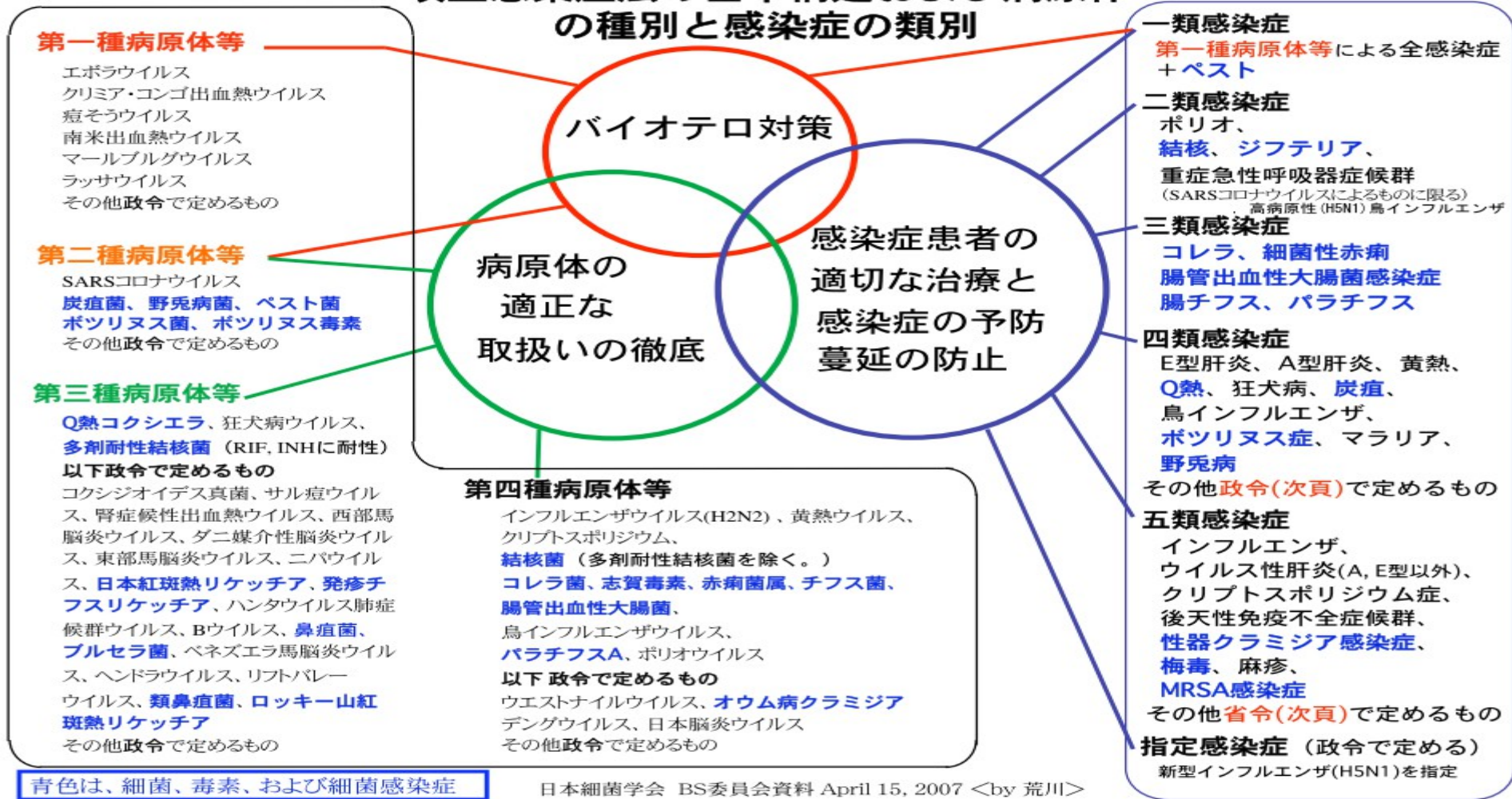
感染症予防法制

- 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H10/H10HO114.html>
- 予防接種法，検疫法，学校保健法，食品衛生法等も関連
- 歴史
 - 1897年伝染病予防法＋特別な感染症への個別対応の法律
 - 1983年トラホーム予防法廃止
 - 1994年寄生虫予防法廃止
 - 1996年らい予防法廃止
 - 1996年感染症法成立（←伝染病予防法＋性病予防法＋エイズ予防法），1999年施行
 - 2007年結核予防法も統合←2005年改正国際保健規則やGlobal Health（US Healthy People 2020）の影響もあり

感染症の区分

- 1類7疾患 / 2類5疾患 / 3類5疾患 / 4類 42 疾患 / 5類 43 疾患
(下図は <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsb/h19update/shubetsu.pdf> 改)

改正感染症法の基本構造および病原体の種別と感染症の類別



感染症の届出:「医師は」

- 直ちに全数届出: 1～4類+新型インフルエンザ
- 7日以内に全数届出: 5類の全数把握対象 16 疾患
- 定点機関のみ届出: 5類の定点把握対象 27 疾患
- 感染症法以外の届出規定
 - 食品衛生法: 食中毒は直ちに最寄りの保健所に届け出る
 - 学校保健安全法: 3群に分けられた学校感染症(第1種: 感染症法の1類+結核を除く2類/第2種: 飛沫感染を主な感染経路とする感染症/第3種: 主として糞口感染する感染症)⇒学校長に届け出る

感染症法の残りの要点

- 感染者の就業制限: 都道府県知事は1類～3類と新型インフルエンザ等の患者及びキャリアについてまん延防止のため就業制限できる(第18条)
- 入院勧告: 都道府県知事は1類感染症の患者について入院勧告できる(第19, 20条)
- 積極的疫学調査
 - 感染経路の可能性のある者に聞き取りできる(第15条)
 - 感染可能性のある者に健康診断を受けさせられる(第17条)
- 消毒等: 都道府県知事は患者／死者がいた場所の消毒(第27条)やネズミや昆虫の駆除(第28条)を命令できる
- バイオテロに備え, 所持や保管に適正な取り扱いが必要な病原体を特定病原体として第一種から第四種まで規定

検疫感染症

- 外来感染症：国内には常在しない病原体が国外から持ち込まれた場合のみ流行する疾病
- 検疫感染症：外来感染症のうち 11 疾患（感染症法 1 類 7 疾患＋マラリア，デング熱，鳥インフルエンザ，新型インフルエンザ等感染症）を指定（検疫法）
- 検疫 (quarantine)：外来感染症の国内侵入を防ぐために行う。空港や港での検疫により，国内に常在しない病原体が国外から持ち込まれることを水際で防ぐ目的
- 患者またはキャリアが見つかった場合，入国停止，隔離，停留，消毒などの措置＋入国後の対人監視
- 難点：米国やカナダからの入国者全員を成田に 10 日間停留させておくことが可能か？ 2009 年に行われたようにサーモグラフィで発熱している人だけでは潜伏期間のキャリアの入国は止められない

感染症の経路対策と宿主対策

- 感染経路対策
 - 学校・学級閉鎖，事業所の休業など。タイミングが問題
 - 経口感染については手洗いの励行など
 - 経気道感染についてはマスクやうがいの励行など
 - 媒介動物がいる感染症については，媒介動物の駆除等
- 宿主への対策
 - 非特異的防御
 - 予防接種による特異的防御
 - (抗マラリア薬など) 予防内服による特異的防御
 - 衛生教育・健康教育の普及など。

感染症サーベイランス事業

- 感染症発生動向調査事業（感染症サーベイランス）
 - 1981年開始。小児急性感染症流行防止＋早期の適切な対策が目的。
 - 1999年感染症法施行とともに抜本改正。感染症法第12条～第16条に基づき発生情報を収集、分析、公開。
 - 国立感染症研究所と厚生労働省から、感染症週報（IDWR）として集約された情報を公開。
- 感染症流行予測調査事業
 - ポリオ、インフルエンザ、麻疹、風疹、日本脳炎、百日咳、ジフテリアの7疾患について感染源と感受性調査（免疫状態を知るための血清疫学調査）と流行予測がなされている。

結核対策

- 1993年WHO非常事態宣言。
- 日本では1997年に新規感染者数が前年より増え、1999年厚生大臣が結核非常事態宣言。
 - BCG集団接種が乳児の9割で実施⇒乳幼児死亡率は低い
 - 高齢者の陳旧性結核の再燃による施設内集団感染が多。
 - 結核死亡率はフィリピンやタイよりずっと低いが欧米諸国より高い「中まん延国」
- 2005年結核予防法改正：国・地方自治体の責務規定と計画策定義務，定期健診見直し，乳幼児のツベルクリン反応検査廃止＋BCG直接接種化，ホームレスに対するDOTS（直接服薬確認療法）推進等
- 2007年感染症法へ統合：バイオテロ対策の観点から管理規制を強化すべき病原微生物の中に「多剤耐性結核菌」を含めたのが発端。全国保健所長会は反対「結核予防法の再改正を優先させるべき」

HIV/AIDS 対策

日本における感染状況のグラフ

対策:コンドーム利用促進等は当然として、
検査受診率を上げることが重要。

- 全世界の HIV 感染者数は 3,330 万人 (2009 年末, UNAIDS), 新規感染者数は 260 万人/年で減少傾向。ARV 治療中の陽性者は 520 万人
- 1人当たり GDP と平均寿命の正の相関関係から外れて寿命が短いアフリカ諸国は HIV 感染者や AIDS 患者が多い
- 日本では 2009 年末厚生労働省エイズ動向委員会が報告している HIV 感染者数 11,573 人, AIDS 患者数が 5,330 人 (まだ増加傾向)。新規感染者は日本人男性が大半

予防接種政策

- 目的:個人免疫 and/or 集団免疫
 - 目的により接種方法も異なる
- 量が限られているワクチンの接種戦略上重要
- 2009 年新型インフルエンザ流行時, ワクチン接種戦略はどうだったか? それは妥当だったか?
- 予防接種法
 - 1994 年大改訂:定期予防接種が義務から勧奨へ。
 - 2001 年改訂:定期接種対象疾病として, 集団予防のための1類疾病に, 個人予防のための2類疾病(高齢者対象のインフルエンザ)追加。任意接種として, インフルエンザ, 水痘, おたふくかぜ, B 型肝炎など。