

# 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

# 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

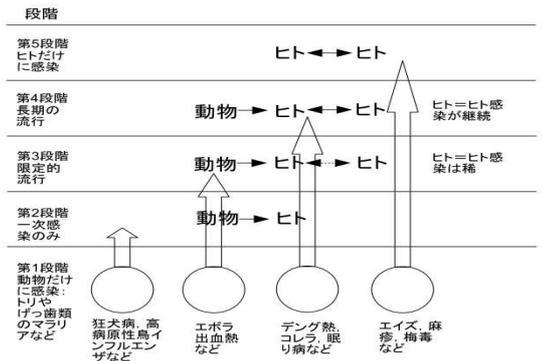


図. ヒトの感染症の起源と進化[Wolfe et al., 2007より改変]

# 感染症の歴史的変遷

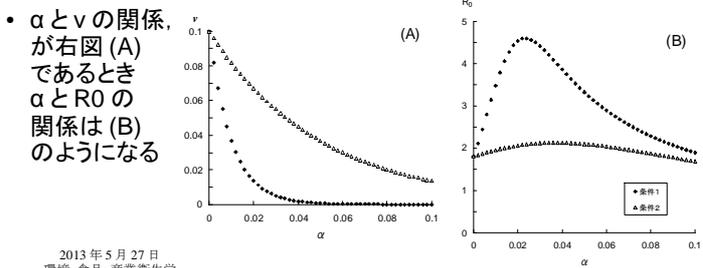
1985年以前の年数	世代数	文化特性	コミュニティの規模	存在する疾患	存在しない疾患
1000000	50000	狩猟採集	100人未満の散在する遊動性のバンド社会	人畜共通ウイルス疾患, 水痘, 狂犬病, 結核, 単純ヘルペス	すべてのヒト特異的ウイルス疾患, コレラ, チフス
10000	500	農耕の開発	300人未満のやや定住性をもった村	上に加えて, 腸管細菌感染, 呼吸器系感染症	麻疹, 天然痘, 風疹
5500	220	灌漑農耕の発達	人口10万の都市がごく少数あり, 大半の村は人口300人未満	ヒトからヒトに直接感染するすべての疾患	麻疹, 天然痘, 風疹
250	10	蒸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

# 感染症の流行に影響を与える要素

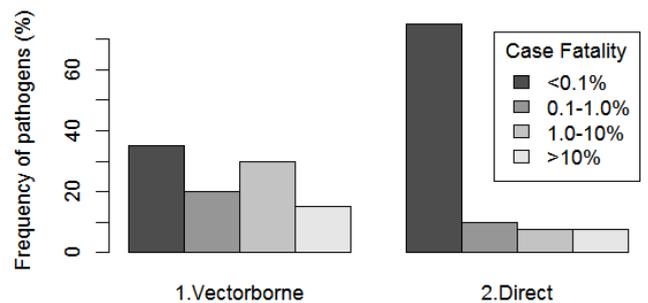
- 宿主側の条件: 人口(規模, 密度, 年齢構成), 遺伝子(抵抗性, 感受性), 栄養状態, 社会的要因(ネットワーク, 行動)
- 環境条件: 気温, 湿度, 媒介動物
- 相互作用: 感染力(infectiousness)及び病原性(virulence) (Ebert and Herre, 1996)
- Darwinian Medicine 流に考えれば時間が経てば弱毒化するはず。ただし, Ewald PW (1994)によると, vector borne ならそうとも限らない

# 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  $\mu$ , 感染によって起こる死亡の増分(つまり病原性)  $\alpha$ , 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)



# 動物媒介感染症 vs 直接感染する感染症



出典: Ewald PW (1994) Evolution of infectious disease. Oxford Univ. Press [pp.38, Figure 3.1]

# 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

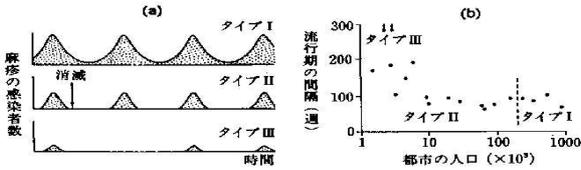


図 8.1 麻疹の流行のダイナミクスと人口の関係  
イギリスの都市で発生した麻疹の流行は3つのタイプに分けられる。(a)タイプIは流行が周期的に訪れ、合間でも少数の発病者がある場合。タイプIIは流行が周期的に訪れ、合間では発病者がまったく見られない場合。タイプIIIはときどき不規則に小さな流行が起こる場合。(b)流行のタイプと人口の関係(Bartlett, 1957より Cliff *et al.*, 1981が書き直したもの)。

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

出典: 重定南奈子 (1992) 侵入と伝播の数理生態学, 東京大学出版会

# 狩猟採集バンド社会での感染症

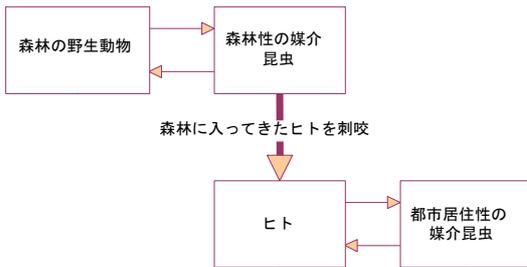
- 1) ヒト以外の宿主ももつ,
- 2) 休眠できる,
- 3) 免疫原性が弱かつ病原性が弱い,
- 4) 感染力が弱く治癒率が低かつ病原性が弱い,
- 5) 発病時期が遅い,

のいずれかの特性をもつものに限られる

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

# 新興／再興感染症の基本構造

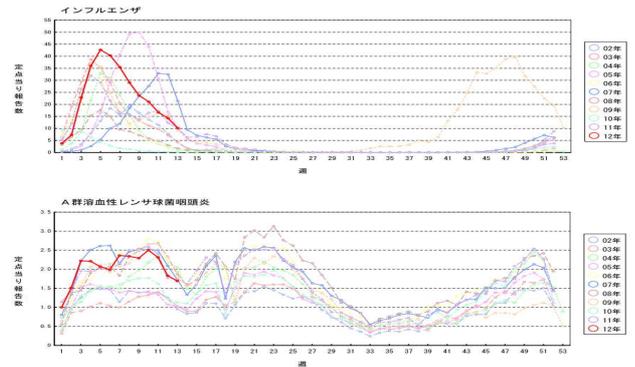
- ベクターの影響
- ヒト以外の宿主動物の影響
- ヒトの生活自体の変化による影響



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

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

# 感染症発生率の推移のいろいろ



(出典: <http://idsc.nih.gov/idwr/sokuho/201213/binder13.pdf>)  
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)  
2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

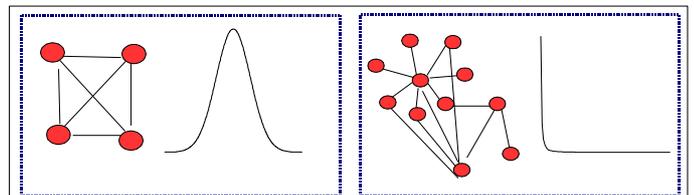
# 全体の感染環と遷移確率のモデル化

- 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

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

# 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

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

## モデルの骨格及びネットワーク・ポロジの推定

- 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・ポロジは、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場合、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生している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)

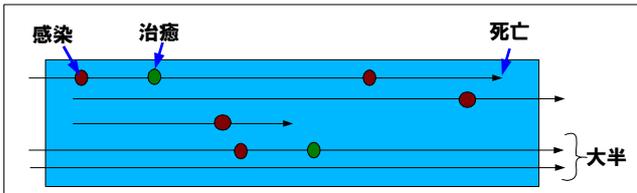
2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

## 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う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

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

## 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。
- 感染から発症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。

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

## 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。

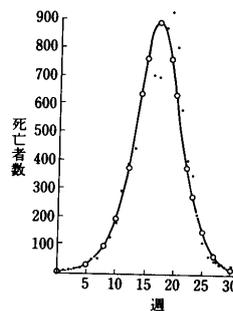
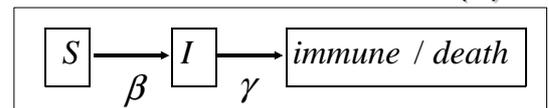
2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

## 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)、  $x > p$  なら事象を発生させない(状態を変えない)。つまり、  $f(p) = \text{True} (x < p)$ 、  $= \text{False} (x > p)$  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。

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

## 感染症の数学モデル (1)



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

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

図 8.4 ポンベイで起こったペストの流行  
1955年12月17日-1956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)。

2013年5月27日  
環境・食品・産業衛生学

出典: 重定南奈子 (1992) 侵入と伝播の数理生態学, 東京大学出版会

## 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%
溶リン菌感染症	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
	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期待される状態
	回復期	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
第四段階(小康期)	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(2001年開始, 段階的に緩和し, 2013年4月1日から検査義務が31ヶ月齢超に。補助金も7月から48ヶ月齢超に限定, 多くの自治体が停止予定)
  - 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(2009)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。

## C型肝炎対策

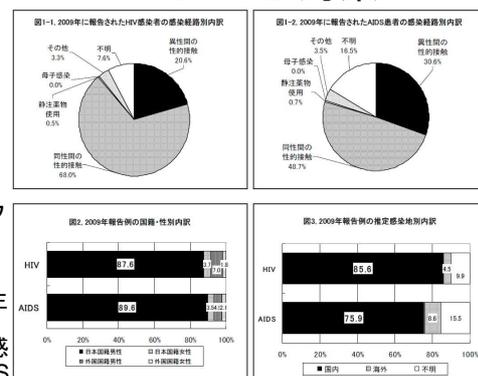
- 主に血液感染。放置すると肝硬変、肝がんへ進展しやすいが早期発見すればインターフェロンで治療できる。肝がん患者の70%はHCV抗体陽性
- 2002年老人保健法改正⇒40-70歳の基本健康診査でC型肝炎ウイルス抗体検査
- 2008年高齢者医療確保法の改訂で基本健康診査が廃止され、代わって導入された40-74歳の特定健康診査では対象外。しかし多くの市町村で無料で検査可
- 2009年12月4日に臨時国会で**肝炎対策基本法採択**
  - 血液製剤による薬害C型肝炎感染についての国の責任を認め、第2条で肝炎検査を受ける権利の保証と肝炎患者に対する肝炎医療の保証が明記されている
  - 平成22年度関連予算236億円(前年比31億円増)

## 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
  - 高齢者の陈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

- 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



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。

出典: <http://api-net.jfap.or.jp/status/2011/11nenpo/bunseki.pdf>

## SARS対策

- 2002年11月中旬中国広東省で初発→感染者305人、死者5人:非定型肺炎集団発生
- 公式報告は2003年2月11日WHOに届く。症例の約30%は医療従事者。
- 集団発生地では医療関係者とその濃厚接触者との間で急速に症例数増加→3月15日までに150例以上の症例がWHOに報告され、重症急性呼吸器症候群(SARS)と命名(広東省集団発生例の症例定義確認は2003年4月2日WHOチーム現地調査後)
- 2月21日に患者を治療して感染した1名の医師が香港のホテルに宿泊→数日後(潜伏期間は平均4~5日、最長10日前後)、そのホテルの9階の宿泊客らから、香港、ベトナム、シンガポールの医療機関で集団発生。航空機を介して世界中に拡散
- WHOは直ちに緊急旅行勧告「この疾患が健康に対する世界的な脅威である」として、各保健当局、医師、一般旅行者に警告→症例の迅速な検知、即時隔離、厳格な感染予防対策、徹底した接触者追跡調査ができ、それ以後新たな症例の発生が激減
- 累積総症例数:4月28日5,000例超、5月8日7,000例超。それ以降はほぼ中国のみ流行が残る(5月17日世界累積患者総数:可能性例7,761人、死亡例623人、うち5,209例の症例と282例の死亡例は中国本土で発生)。
- ワクチンも治療法もない。対策は検疫と隔離のみ。
- 致命割合(確定患者数のうち死亡した割合)が14~15%と高い。
- 2004年に北京などで再燃→2ヶ月余りに封じ込め完了。ただし原因が北京の国立ウイルス学研究所からの流出らしいとわかったので、WHOのバイオセーフティ基準が厳格化された。

\*2013年現在、新型コロナウイルス感染が問題化

## 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
- 国際的にはMDG4の乳幼児死亡低下に寄与。WHOも強力に推進 Expanded Programme on Immunization→Global Vaccine Action Plan
- 2009年新型インフルエンザ流行時の日本のワクチン接種戦略はどうだったか? 妥当だったか? 2012年秋から局所、2013年春には全国でoutbreakが起こっている風疹に対するワクチン戦略は?
- 予防接種法 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23HO068.html>)
  - 1994年大改訂:定期予防接種が義務から勧奨へ。
  - 2001年改訂(結核は2007年までは結核予防法によっていた)
    - 定期接種対象疾病として、集団予防のためのA類疾病(ジフテリア、百日咳、ポリオ、麻疹、風疹、日本脳炎、破傷風、結核、Hib感染症、小児の肺炎球菌感染症、HPV感染症+ヒトヒト感染または重篤化予防のために政令で定める疾病)に、個人予防のためのB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型肝炎等