

# 感染症疫学と数理モデル

中澤 港 <minato-nakazawa@umin.net>  
パブリックヘルス領域・教授  
(国際感染症論, 2020年5月25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.
- 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
- 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 2<sup>nd</sup> 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: どのような条件を満たすとその病気の患者と言えるか?
    - ヘンレ=コッホの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

# 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同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



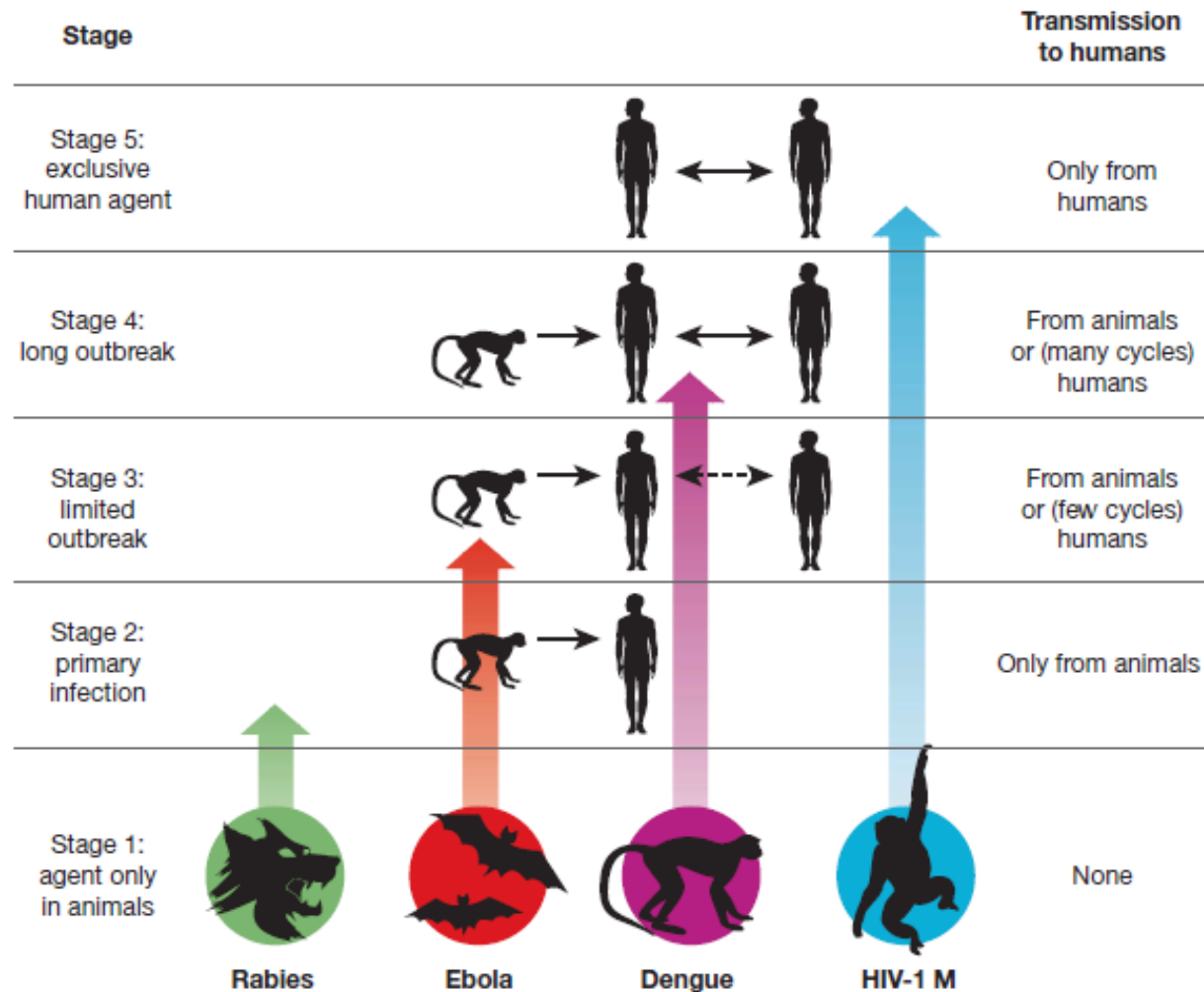
# 人類の生活と感染症の歴史

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=ヒト感染で広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>

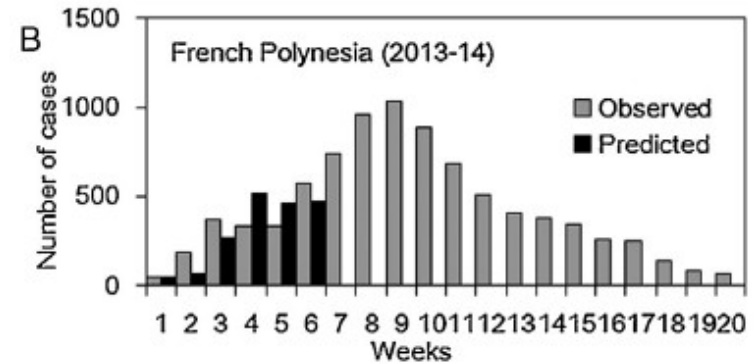
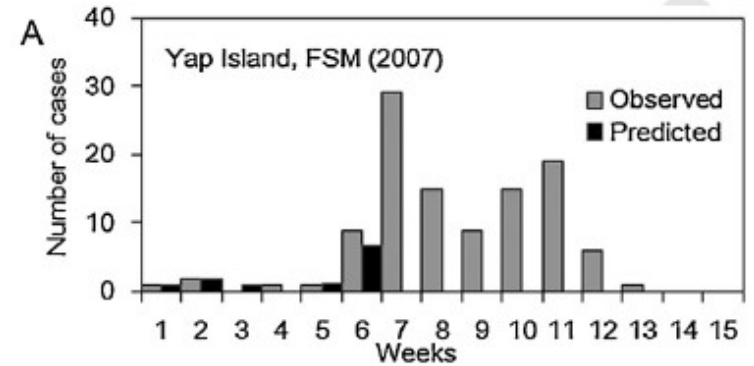


**Figure 1 | Illustration of the five stages through which pathogens of animals evolve to cause diseases confined to humans.** (See Box 1 for details.) The four agents depicted have reached different stages in the

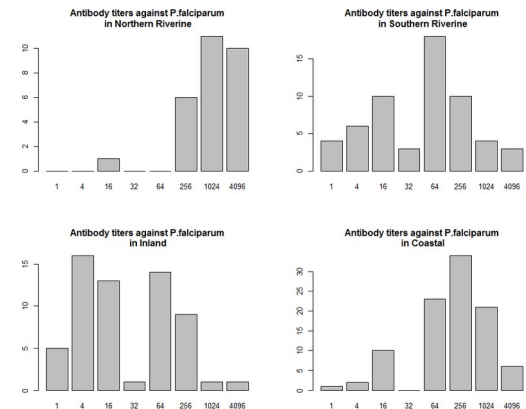
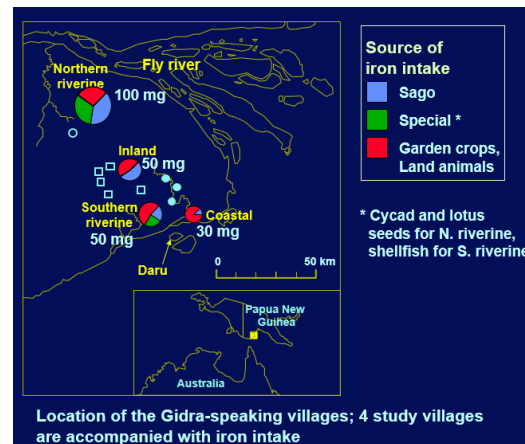
process, ranging from rabies (still acquired only from animals) to HIV-1 (now acquired only from humans).

# 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
  - 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



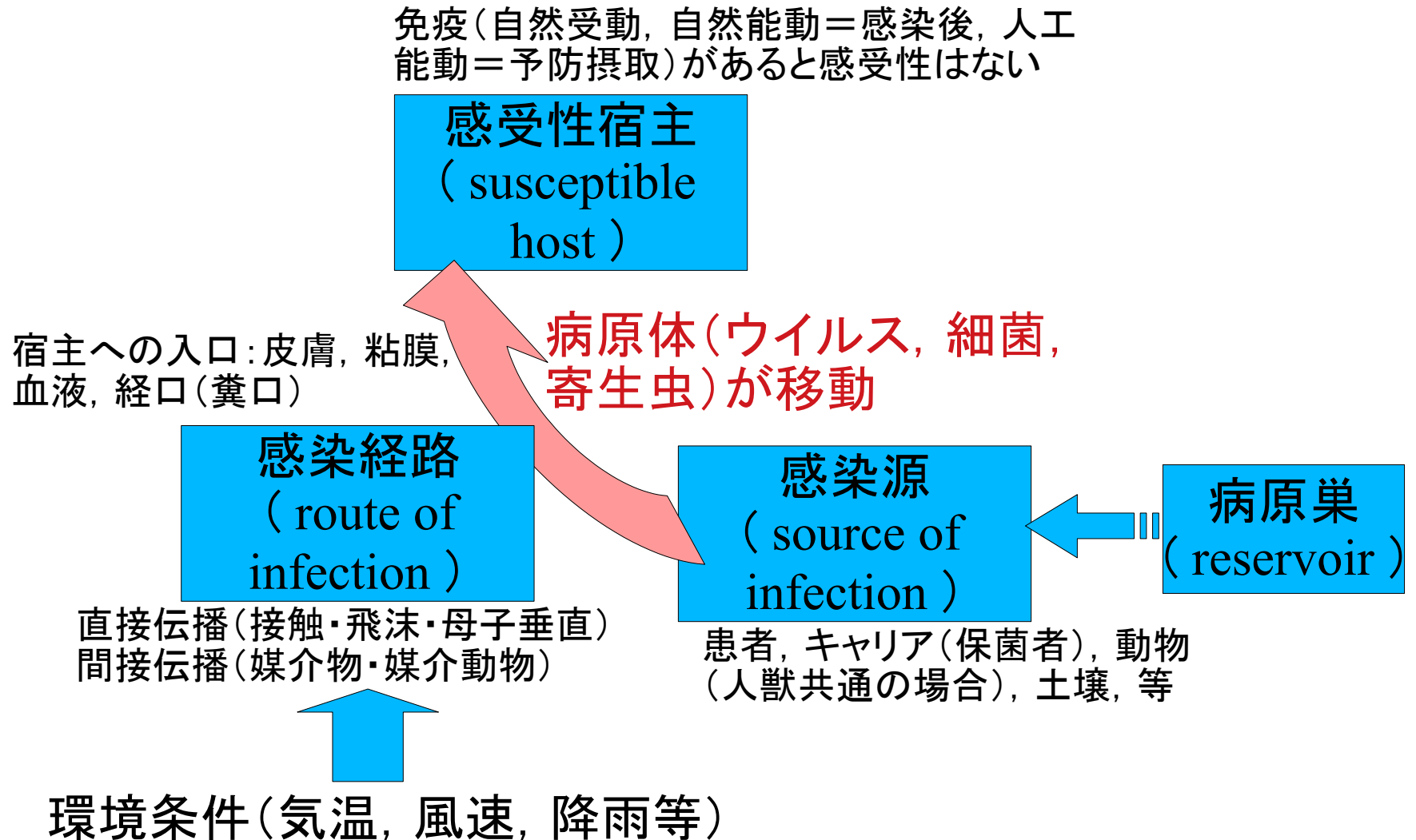
Please cite this article in press as: Nishiura H, et al. Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. *Int J Infect Dis* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.017>



# 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**, 感染力と病原性の相互作用に基づく最適病原性への進化( Ebert and Herre, 1996 )—直接伝播する病原体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 )

# 感染症成立の基本構造(3要因 + $\alpha$ )



# 感染経路ごとの特徴

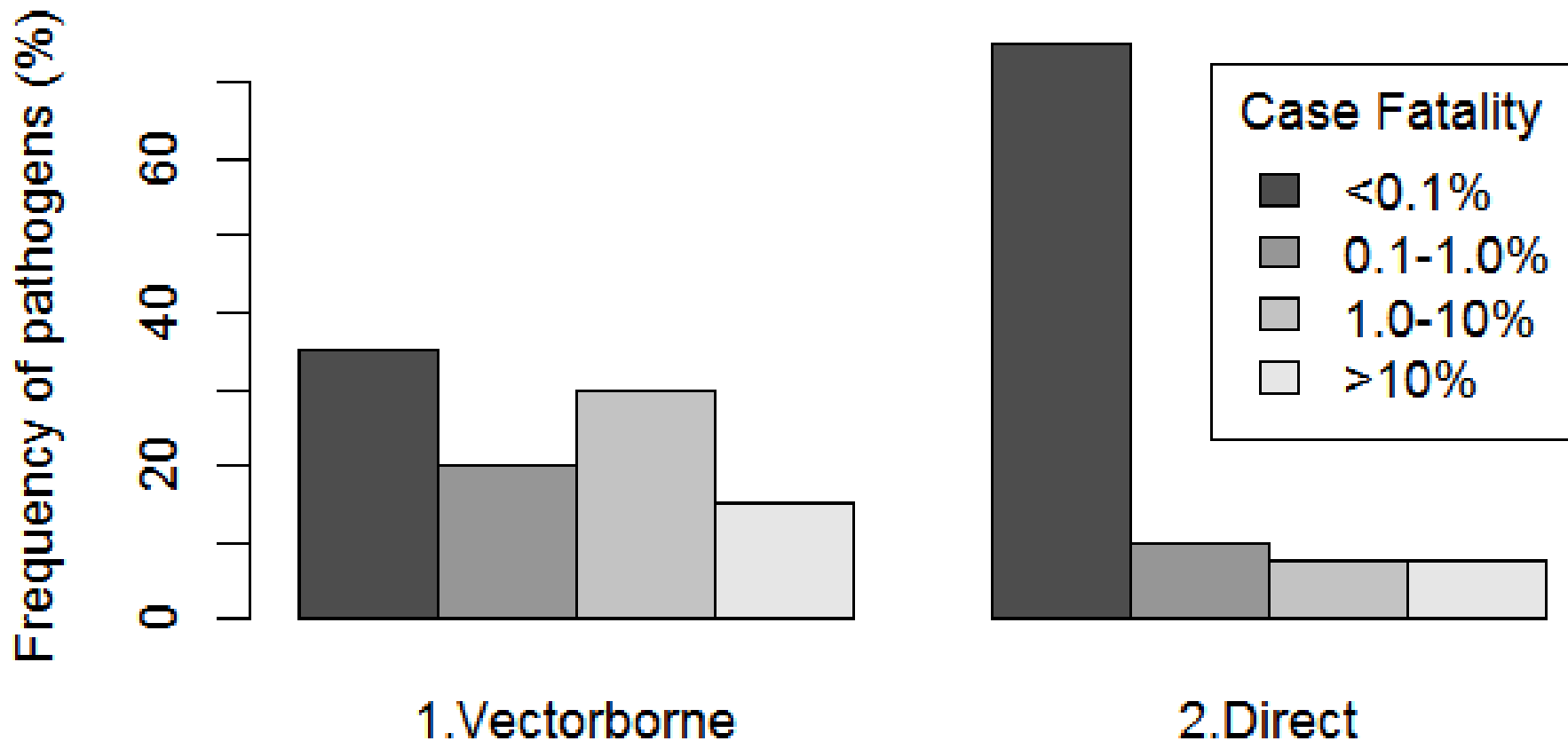
感染経路	特徴
接触	直接または間接の接触を要する * 間接 = 何らかの感染媒介物, 血液, 体液 * 直接 = 皮膚接触や性交渉を介して
食べ物または水経由	病原体で汚染された食べ物や水の摂取(アウトブレイクは大規模に散らばる。食べ物や水の分布による)
空気経由(飛沫, 飛沫核, マイクロ飛沫)	病原体で汚染された空気を呼吸 * 飛沫 = 咳による大きな飛沫 * 飛沫核 = 飛沫が乾燥した粒子 * マイクロ飛沫 = 発話で飛び空気中に滞留する微小飛沫
媒介動物経由	媒介動物(蚊, ダニ, 貝, 等々)の生物学に依存。その生物の感染性にも依存。
周産期	接触感染と同様だが, 母親と胎児の接触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

- 病原体に対して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
- 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
  - Variety of transmission pathway evolution
    - Direct, person-to-person (communicable, contagious): measles (host is only human) viable only for 2-3 hours in droplets
    - Via transmitting animal (vector): malaria (from infected human with 5 types *Plasmodium* gametocytes to *Anopheles* mosquitoes, then sporozoites in salivary gland moves to another human by the next biting). Most vectors are arthropods
    - **Zoonoses** can spread animal reservoirs to humans
      - Vector-borne: Equine encephalitis, plague
      - Directly from animal to human: Toxoplasmosis (from cat), ebola virus (from bat), flu (hosts are human, birds, and pigs), rabies (hosts are all warm-blooded animals)
        - **CFR** (Number of death due to that disease divided by the number of diagnosed patients) of rabies is 100% if untreated (human is dead-end host), but the virus can survive within other animals than humans

伝播	経路	Examples
直接	空気経由	Anthrax (炭疽), chicken pox, common cold, influenza, measles, mumps, rubella, tuberculosis, whooping cough
	直接接触	Athlete's foot (水虫), impetigo (とびひ), warts (いぼ)
	糞口感染	Cholera, hepatitis A, rotavirus, salmonella (=typhoid fever)
	母体から胎児へ	Hepatitis B, syphilis
	性交渉	Chlamydia, gonorrhea, hepatitis B, herpes, syphilis, HPV
間接	中間宿主	Tapeworm (from eating inadequately cooked pork)
	媒介動物	Bubonic plague (by fleas), malaria (by <i>Anopheles</i> mosquitoes), typhus (by lice), West Nile encephalitis (by <i>Culex</i> mosquitoes), yellow fever (by <i>Culex</i> mosquitoes), dengue fever (by <i>Aedes</i> mosquitoes)

# 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）の頻度分布が違ふ



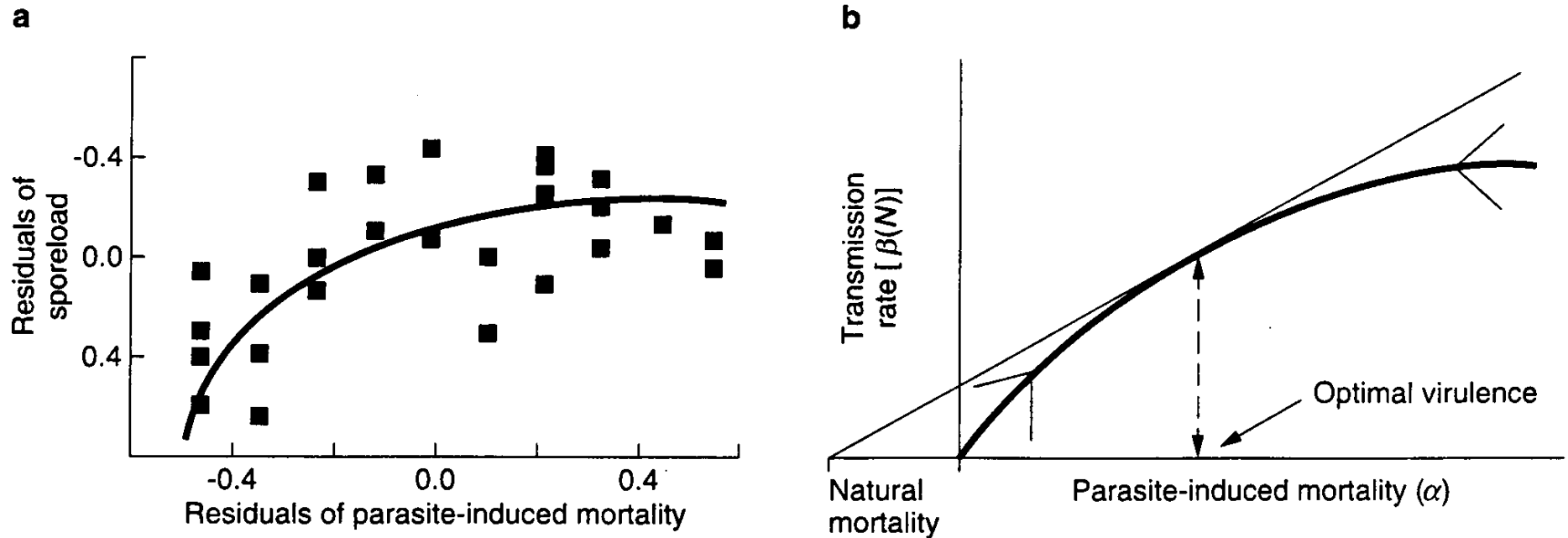
Source: Ewald (1994) [pp.38, Figure 3.1]



# The evolution of optimal virulence

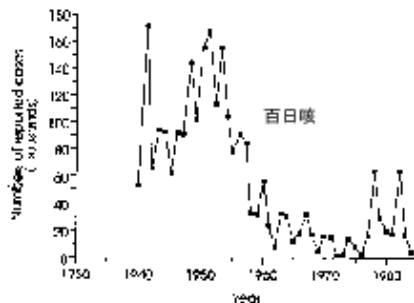
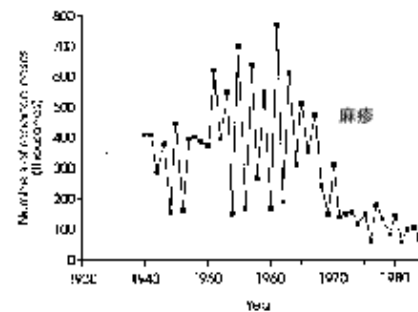
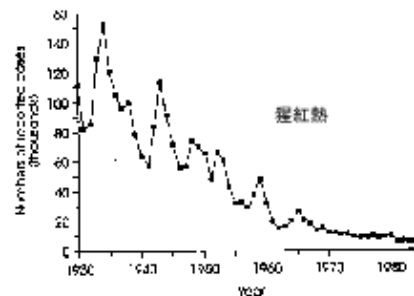
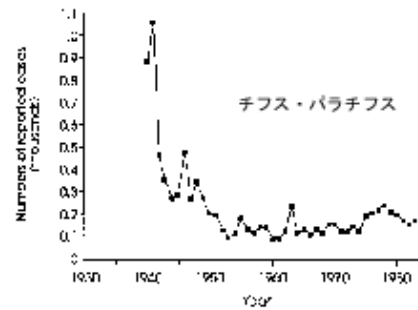
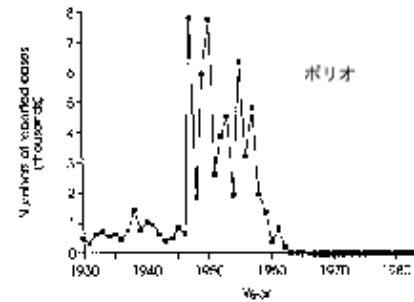
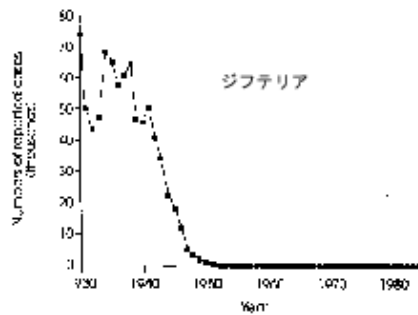
## Box 1. Genetic Correlations can Maintain Virulence

Consider a case in which parasites that kill their host quite quickly by reproducing rapidly within the host have an increased capacity to transmit to new hosts, relative to parasite strains that reproduce (and kill) more slowly. In the Fig., (a) gives an example from a microsporidian parasite in the planktonic crustacean *Daphnia magna*. The sporeload, which correlates well with transmission rate, of different strains of *Pleistophora intestinalis* is positively correlated with host mortality. The plot shows residuals after correcting for host clone effects. (Line fitted by eye; data from Ref. 9.) Part (b) shows a rate maximizing approach to find the level of virulence which would maximize  $R_0$  of the parasite. The approach refers to the mathematical model discussed in the text (Eqn 1). The thick line shows the relationship between transmission rate,  $\beta$  and virulence,  $\alpha$ . Using the marginal value theorem, the level of parasite-induced host mortality which maximizes parasite fitness is the point the tangent touches the functional constraint<sup>21</sup>. Box 2 discusses some limitations to this approach. Note that (a) does not give parameter estimates as rates, as they are used for the marginal value approach. Nevertheless, the estimates in part (a) correlate with transmission rate and parasite-induced host mortality rate.



Source: Ebert & Herre (1996)

# 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)

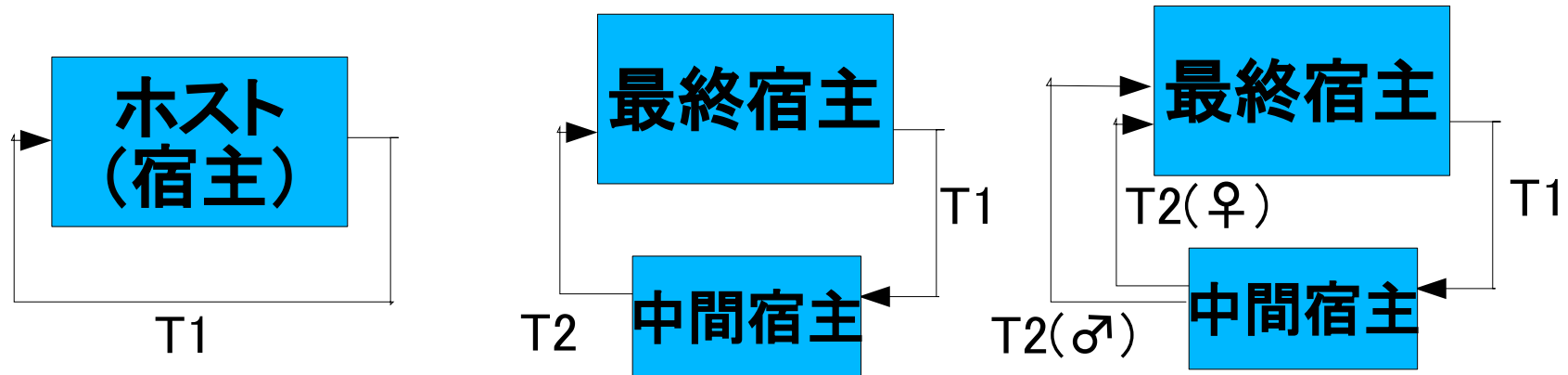
Fig. 3.5. Longitudinal records of the incidence (defined as reported cases of infection per annum) of various infectious diseases (diphtheria, poliomyelitis, typhoid and paratyphoid, scarlet fever, measles, and whooping cough (pertussis)) in England and Wales over the

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

# 感染パターンと 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 参照) → 疾病特異的

$R_0$  = 基本再生産数



(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)

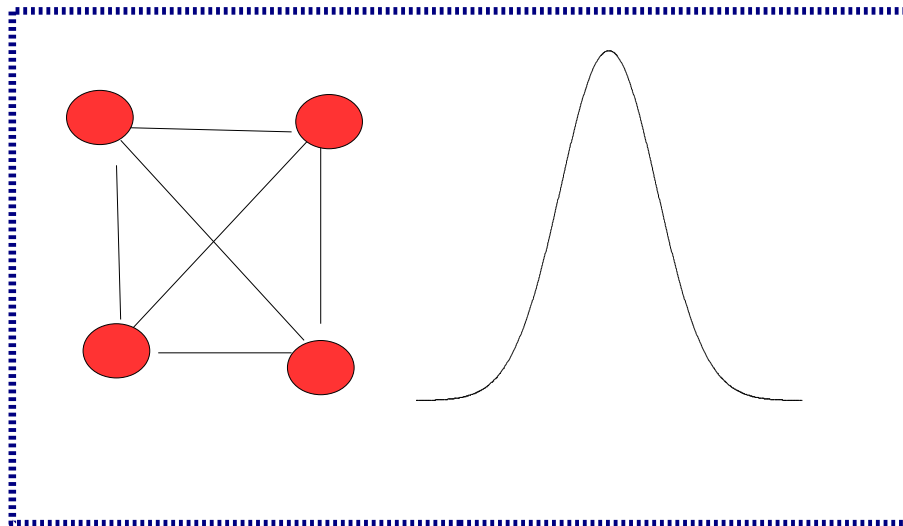
# 全体の感染環と遷移確率のモデル化

- 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

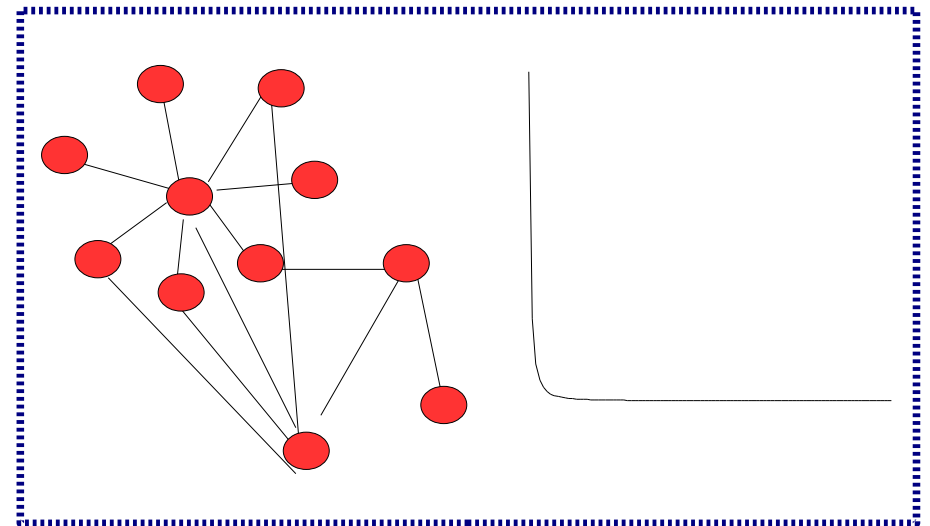
ランダムリンク

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

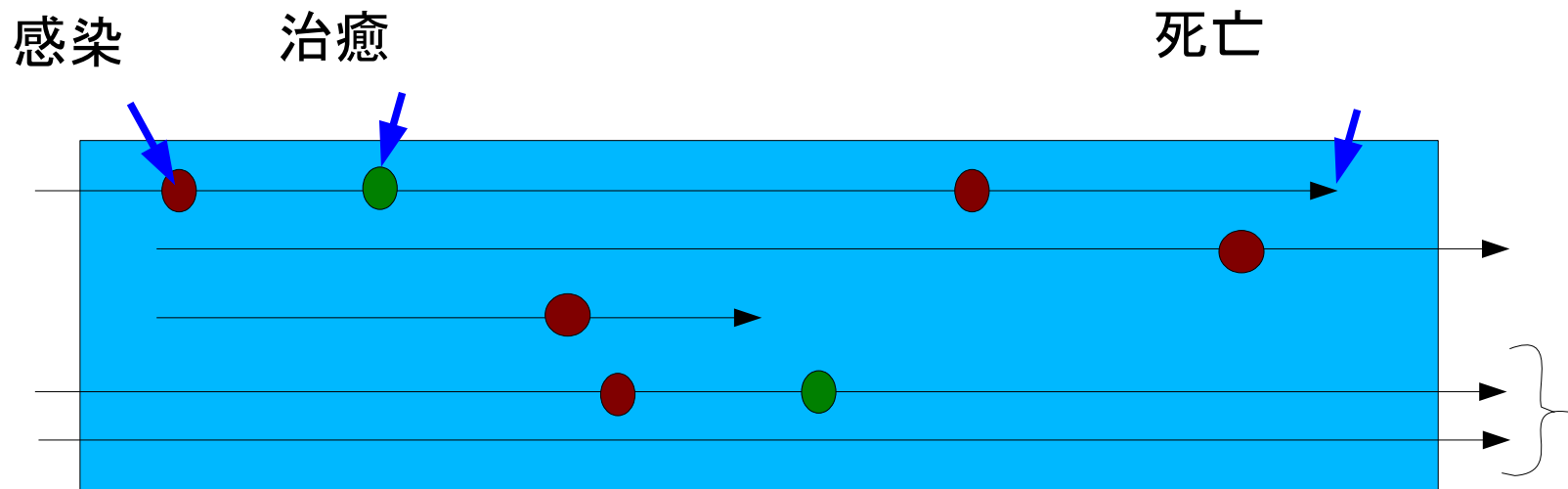
# 使うデータの種類

- 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
- 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

# 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。



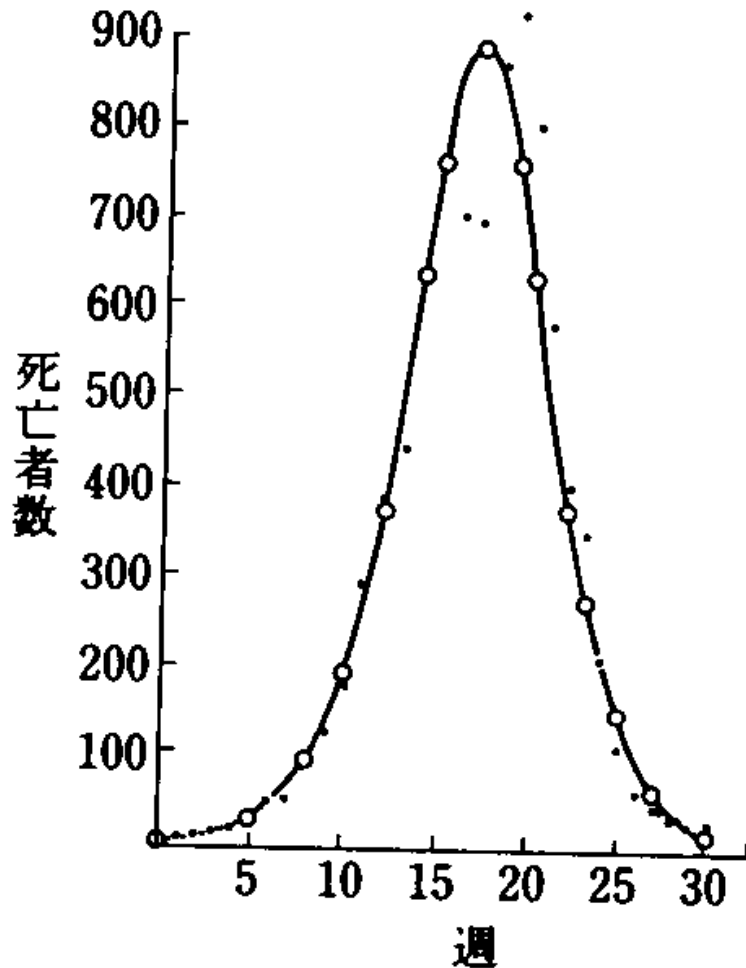
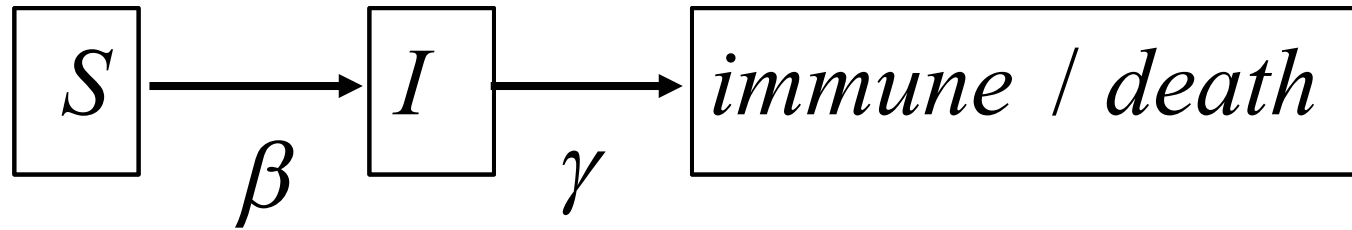
# 有病割合や発症数から感染確率をどうやって導くのか？

- 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
- 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

# 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

Susceptible ( $S$ ): 
$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \delta R$$

Exposed ( $E$ ): 
$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \lambda E$$

Infectious ( $I$ ): 
$$\frac{dI}{dt} = \lambda E - \gamma I$$

Recovered ( $R$ ): 
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R$$

# アウトブレイクへの SIR モデルの fitting

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

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

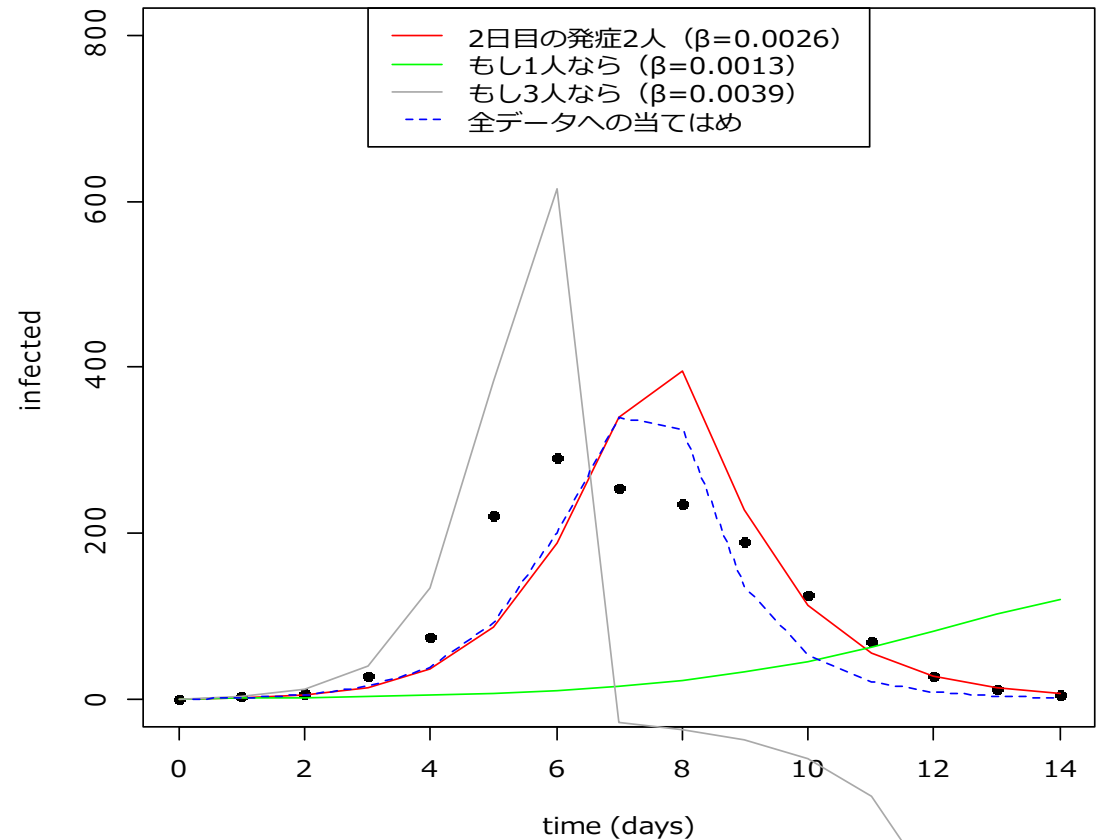
• 763 人の少年がいる全寮制の寄宿学校

• 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  
 $\rightarrow \gamma=0.5$

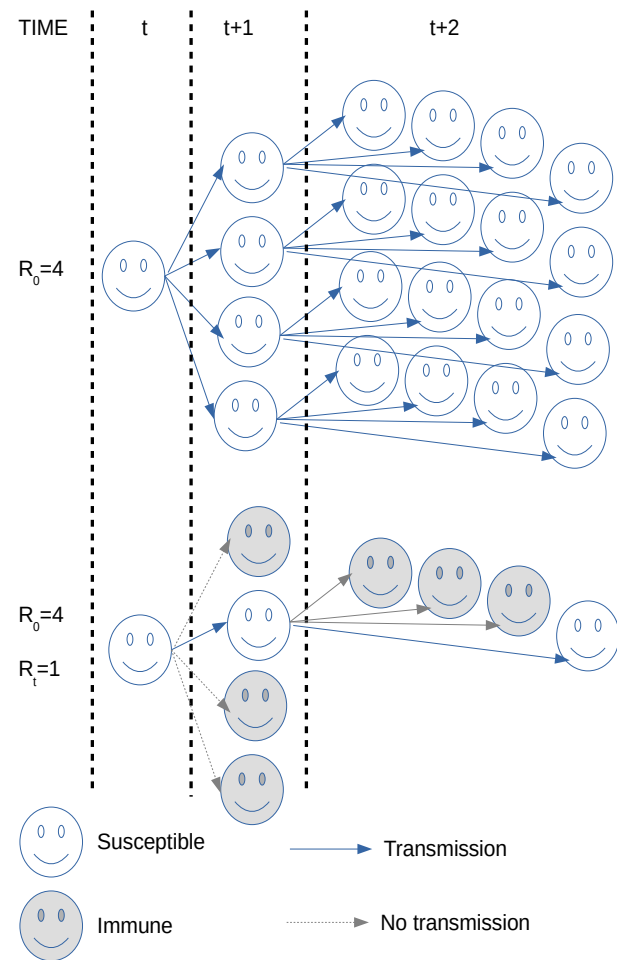
例: 1978 年に英国の全寮制寄宿学校で起こったインフルエンザ流行データへの当てはめ



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 ( $R_t$ )

- The relative proportions of immune and susceptible persons in a population can determine whether the infection will take hold in the community or die out quickly
- When substantial proportion is immune (**herd immunity** situation), an infected person will be less likely to spread the pathogen
- $R_0$  (basic reproduction number) is the average number of secondary cases that occur from a single index case in a susceptible population
  - If  $R_0 < 1$ , the outbreak will die out unless fueled by external re-infections
- $R_t$  (effective reproduction number) is the value of reproduction number that takes into account the mix of immunity and social interaction at any point in time as an outbreak progresses



Disease	Primary mode of transmission	$R_0$
Measles	Airborne	15
Pertussis (whooping cough)	Airborne droplet	15
Diphtheria	Saliva	6
Smallpox	Social contact	6
Polio	Fecal-oral	6
Rubella	Airborne droplet	6
Mumps	Airborne droplet	5
HIV/AIDS	Sexual contact	3
SARS	Airborne droplet	3
Ebola	Bodily fluids	2
1918 flu	Airborne droplet	2
2009 flu	Airborne droplet	1.5
COVID-19	Airborne droplet	1.4-3?

Note: If average  $R_0$  is same, control efficacy may largely differ by variance.

# $R_0$ と $R_t$ の性質

- The reproduction number reflects the biologic potential of the infectious agent and the social intercourse that leads to situations in which transmission might occur
  - If directly transmitted disease patient is too sick to move, there will be few contact with susceptible host, results in low reproductive number
- $R_0$  varies by population (due to behavioral difference by age and so on)
- Even if  $R_0$  is low, some social networks within a population may form a subset with rapid spread of infection. (eg. a few “**superspreaders**” such as needle-sharers transmitting a blood-borne infection can suffice to spark an outbreak)
- Superspreading is not always an attribute of person, sometimes a condition of the field setting (in the case of COVID-19).
- While  $R_t > 1$ , epidemic continues
- Eventually  $R_t$  becomes 1 or below, because the proportion of susceptible people decreases or control measures are implemented
- If  $R_t = 1$  (**endemic equilibrium**), the prevalence of infection remains level over time as new susceptibles are added to the population to balance those who acquire immunity
  - $R_t = 1 = R_0 \times p_s$ , where  $p_s$  is the proportion of the population susceptible to infection at equilibrium, thus  $R_0 = 1/p_s$
- Basic strategy to reduce transmission is isolation of infected persons.
- Related strategy is quarantine to restrict contacts among people who are not yet ill but already contacted with infected persons
- (For bioterrorism by smallpox, ring-vaccination is to be conducted to reduce  $R_t$ )
- In Japan, restriction of behavior to fill the conditions for superspreading events was taken to reduce  $R_t$  as a countermeasure against COVID-19 outbreak.

# 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) $\beta$ , 回復または隔離率を $\gamma$ 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増加し、 $I(t)=I(0)\exp\{(\beta S(0)-\gamma)t\}$
- 指数増加の係数から $\beta S(0)/\gamma = R_0$ とするのが最も単純( $R_0$ 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( $R_0$ 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、 $R_0$ パッケージを使った $R_0$ 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。
- "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)の方法
- Reproduction number estimate using Exponential Growth method.  
R : 8.914649[ 7.571172 , 10.51632 ]
- Reproduction number estimate using Maximum Likelihood method.  
R : 6.831492[ 6.100653 , 7.618425 ]
- Reproduction number estimate using Sequential Bayesian method.  
3.96 4.57 4.15 4.22 2.87 ...



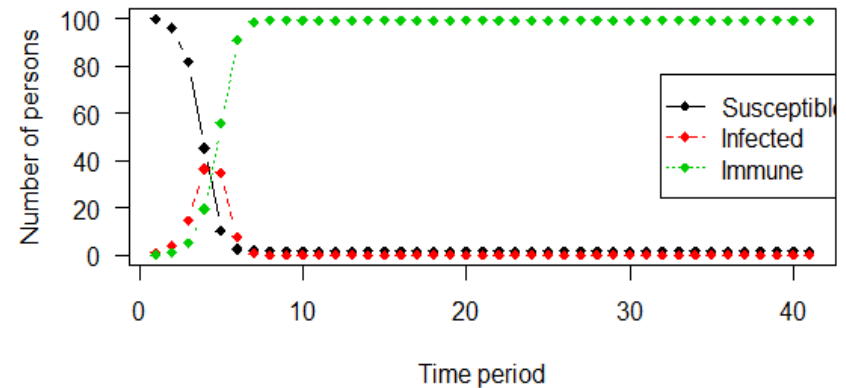
# SARS の例。もしワクチンが使えたら？

- The strategy of isolation and quarantine worked well against SARS
  - SARS nearly became pandemic in 2003, rapidly spread from China to 37 countries (infected more than 8000 people, CFR was almost 10%).
  - Canadian officials quarantined more than 23000 people who had been in contact with SARS cases, about 100 persons for every identified case of SARS. Movement of those under quarantine was restricted until 10 days after the last contact
  - SARS was emerging disease in 2003 and thus no vaccine existed
- If vaccine would be available,  $R_t$  depends on vaccine efficacy ( $V_e$ ) and coverage ( $V_c$ )
  - $R_t = R_0 (1 - V_e \times V_c) \leftrightarrow R_t/R_0 = 1 - V_e \times V_c \leftrightarrow V_c = (1 - R_t/R_0)/V_e$
  - $R_t < 1 \leftrightarrow V_c > (1 - 1/R_0)/V_e$
  - When  $R_0$  is large, to succeed in curtailing the epidemic, high efficacy and coverage are needed (If  $R_0$  is 10 and  $V_e$  is 95%,  $V_c$  has to be larger than 95% needed to reduce  $R_t$  below 1;  $(1 - 1/10)/0.95 = 0.947... \approx 0.95$ )
  - In the case of measles,  $R_0$  is 15. Even if  $V_e$  is 100%,  $V_c$  has to be larger than 93% to reduce  $R_t$  below 1;  $(1 - 1/15)/1 = 0.933... \approx 0.93$
  - If  $R_0$  is 2 and  $V_e$  is 95%,  $V_c$  needs to be larger than 53% to reduce  $R_t$  below 1;  $(1 - 1/2)/0.95 = 0.526... \approx 0.53$ .
- The same relationship may stand for not only vaccination but also naturally acquired immunity after infection. Vaccine efficacy corresponds to the proportion of immunized by single infection and coverage corresponds to the proportion of people ever infected and recovered (**herd immunity threshold**)

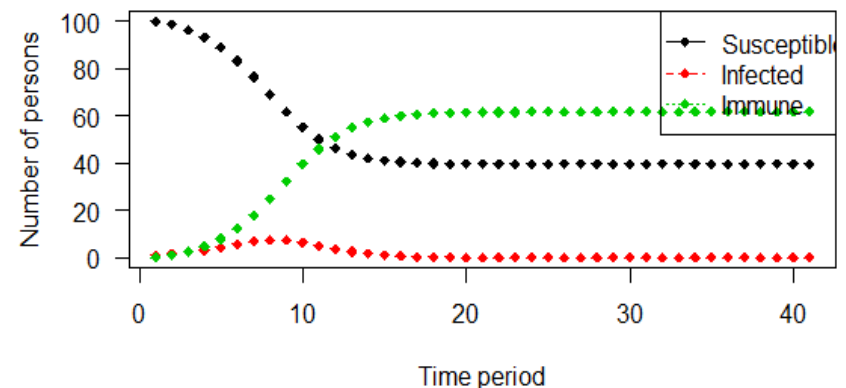
# REED-FROST モデル

- Assumptions
  - There is random mixing, with contact between infected people and susceptible people within the population during each time period
  - There is a uniform, fixed probability that a contact between an infected person and a susceptible person would result in transmission
  - An infection is always followed by immunity
  - The population is isolated from other populations
  - These conditions remain constant with time
- $C(t+1) = S(t) \{1 - (1 - p)^{C(t)}\}$ 
  - $C(t)$ : the number of newly infected people at time  $t$
  - $S(t)$ : the number of susceptible people at time  $t$
  - $p$ : the probability that within one time period an infected person will transmit the infection to a susceptible person with whom there is contact
- Reed-Frost projection of epidemic curve for infected, susceptible, and immune sub-populations among 100 people with one initial infected person and an effective contact probability of 4% (high  $R_0$  in upper panel) and 1.5% (low  $R_0$  in lower panel). The time scale is measured in generation times
- If  $R_0$  is small, susceptible people remain after the epidemic.

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>

Types of Evidence Needed for Controlling an Epidemic.	
Evidence Needed	Study Type
No. of cases, including milder ones	Syndromic surveillance plus targeted viral testing
Risk factors and timing of transmission	Household studies
Severity and attack rate	Community studies
Severity “pyramid”	Integration of multiple sources and data types
Risk factors for infection and severe outcomes, including death	Case–control studies
Infectiousness timing and intensity	Viral shedding studies

# 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(→他の動物?)→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

# 病原性について

- 致命割合 (CFR: Case Fatality Ratio または 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

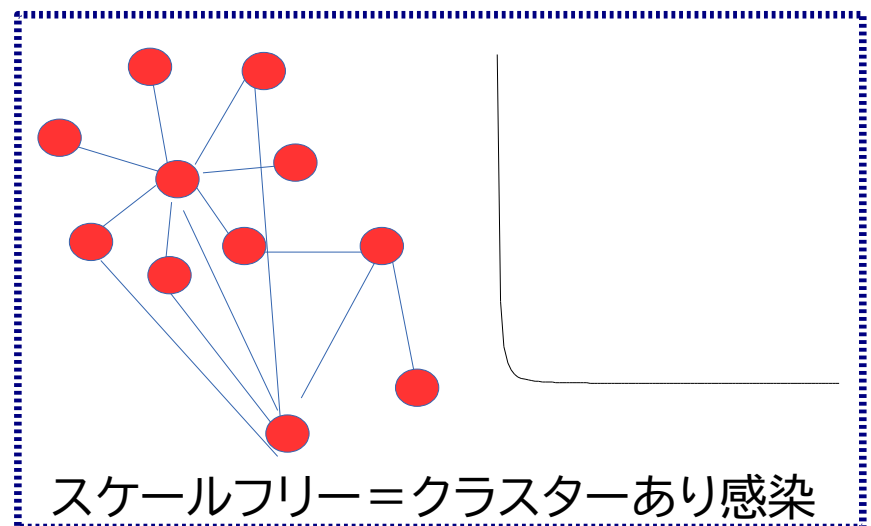
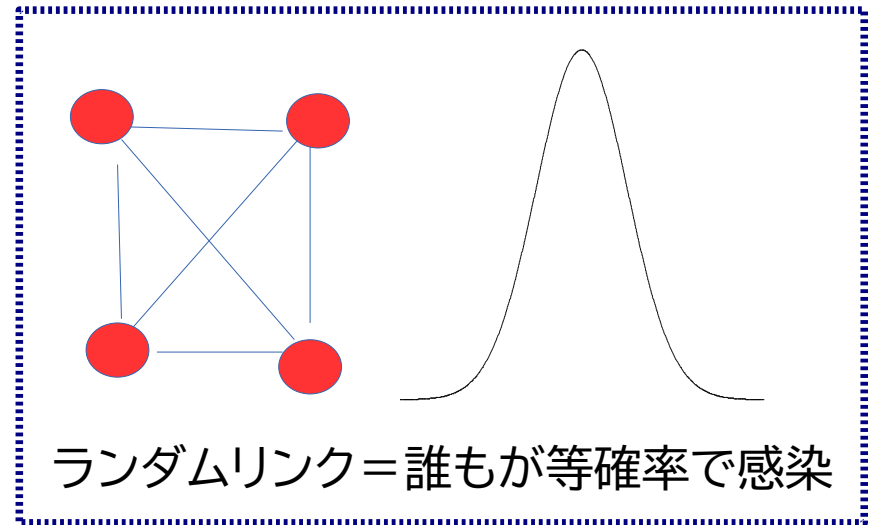
# 感染力

- 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](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ろいろ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

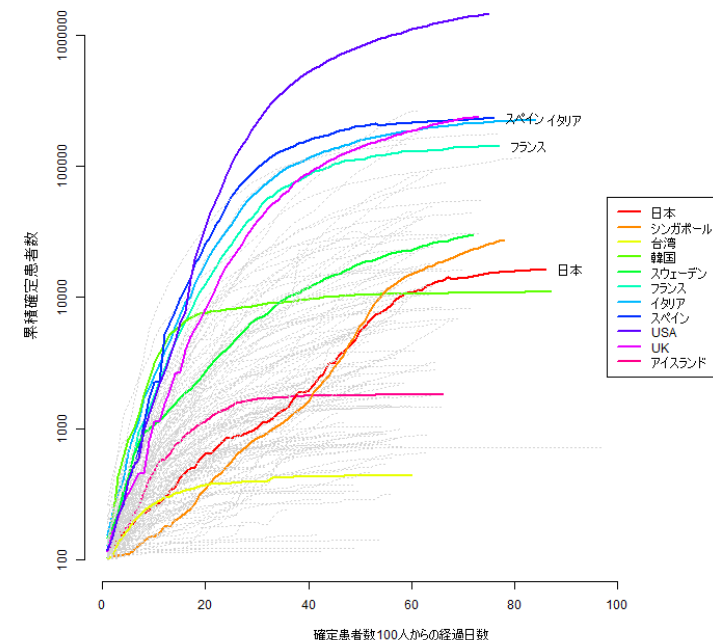


# 日本で検査数が欧米より少ないのは感染者が少なかったから

- 前提: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ないこと
- 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。欧米はもう無理。シンガポール,台湾はできた。日本は最近までほぼできていたし継続中)
  - (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,最近の米国も)

- 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
  - 片対数グラフで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、ゲッチンゲン大学フォルマー教授(Prof. Sebastian Vollmer)が世界の感染者検出率について推定している
- 方法は以下の通り
  - 各国から報告されている COVID-19 による死者数は正しいと仮定(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3月17日に3490人)
  - 各国の確定患者数(日本は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、**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3月31日の確定患者数(日本は1953人)を割れば、3月31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。
- ドイツの1つの市で500人の血液サンプルを分析した結果、抗体陽性が約14%だったというMITの記事(<https://www.technologyreview.com/2020/04/09/999015/blood-tests-show-15-of-people-are-now-immune-to-covid-19-in-one-town-in-germany/>)が出たが、このデータが意味するのは、未感染で感受性の人々が86%残っていることであり、現在の有病割合や検出率とは比較できない。

# 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 ( <https://www.cnbc.com/2020/03/27/coronavirus-surveillance-used-by-governments-to-fight-pandemic-privacy-concerns.html> )
  - 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个体と時間の情報 ( 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
- 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

# 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
- 実際にはスケールフリーなクラスター感染との混合分布
  - 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
- 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, 感染者数ある程度低く保っていた

# 3月末以降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3月末に感染者が急増した
- 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か
  - 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)
- 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慮することができるが(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
    - 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
- 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4月7日に緊急事態宣言を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

# いつまで続くのか = 最短でも1年以上 (4/20 では状況は改善しない)

- 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
  - 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
- 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,  $75 \text{ 億} \times 0.7 \times 0.01 = 5250 \text{ 万人死亡}$
- 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
  - 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

# 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？

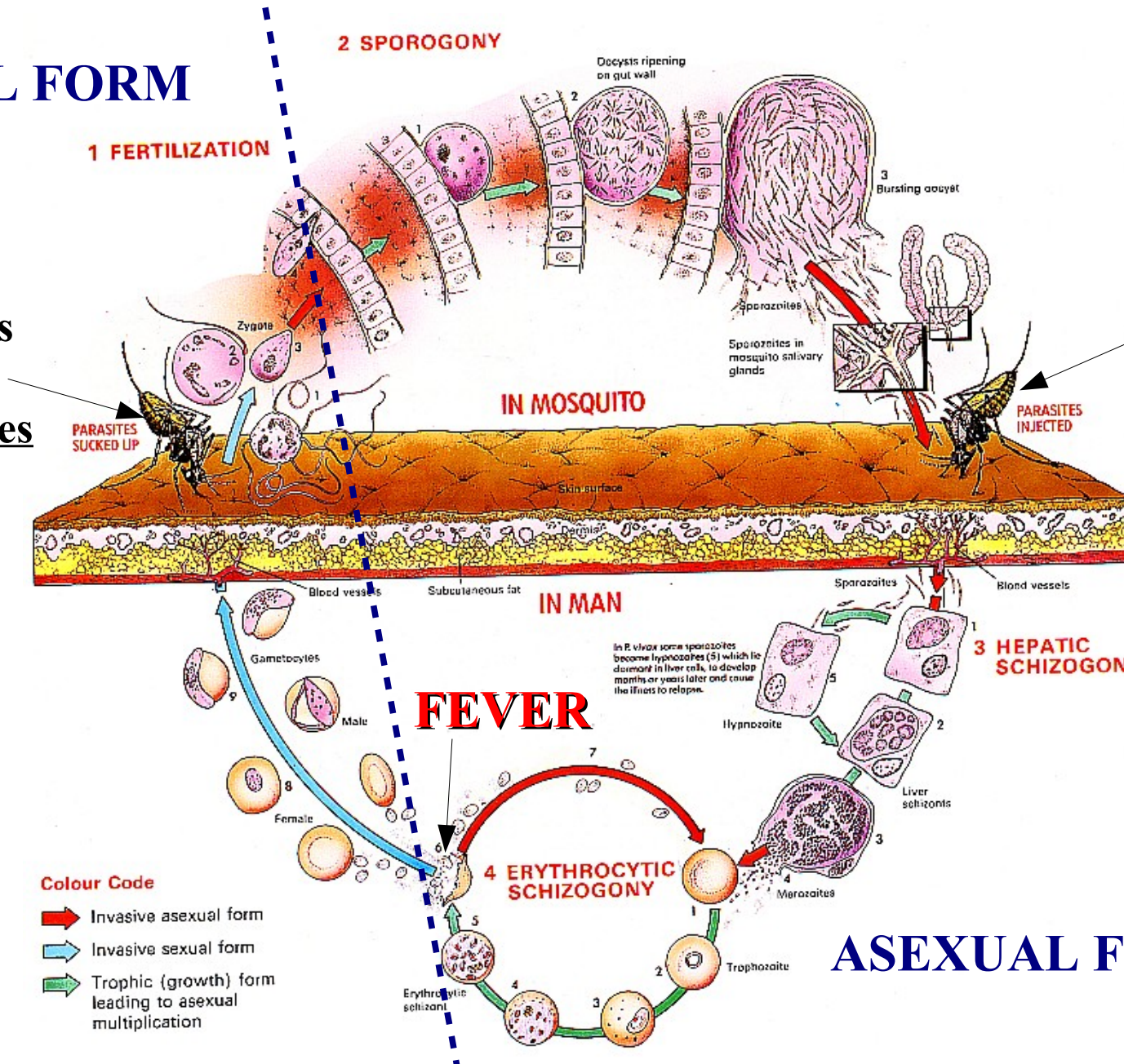
- マラリア原虫 (*Plasmodium* 属) の感染によって起こる病気
- 世界の年罹患率
  - 最近まで 9000 万～ 5 億人(推定法により異なる, WHO の 2006 年推定では 2 億 4700 万人), 年死亡率は 100 万～ 300 万人
  - 近年死亡は激減( 2016 年 WHO データでは, 罹患が 2 億 1600 万, 死亡は 44 万 5000 人)←治療薬と殺虫剤徐放蚊帳の寄与 (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>)
- ヒトに感染するマラリア原虫は 5 種
  - 熱帯熱マラリア原虫 *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

# 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



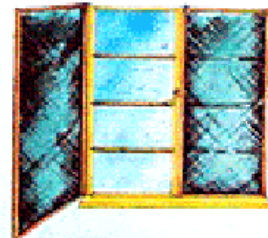
皮膚露出部に DEET などの  
昆虫忌避剤を塗布



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 →

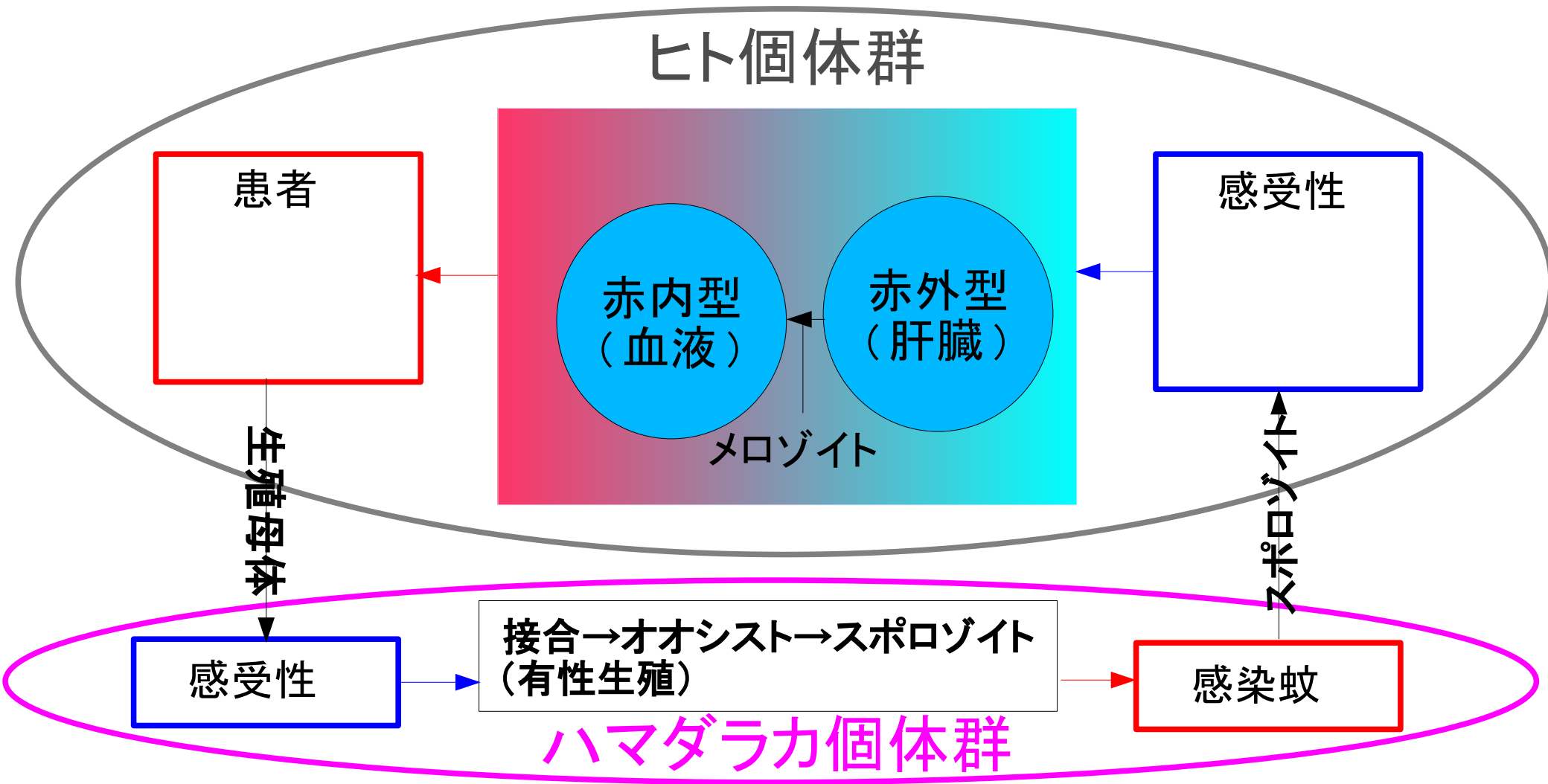
- ヴァヌアツ共和国アネイチュム島では MDA で根絶成功(大阪市立大・金子明教授 > <http://yumenavi.info/lecture.aspx?GNKCD=g004187> )

オリセットネット(住友化学) > 動画

[https://www.youtube.com/watch?v=d-aY\\_S7dSuM](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，...

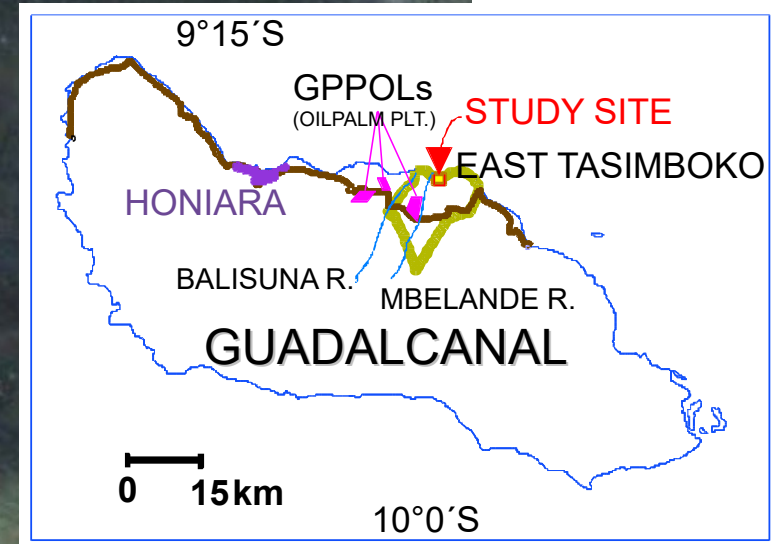
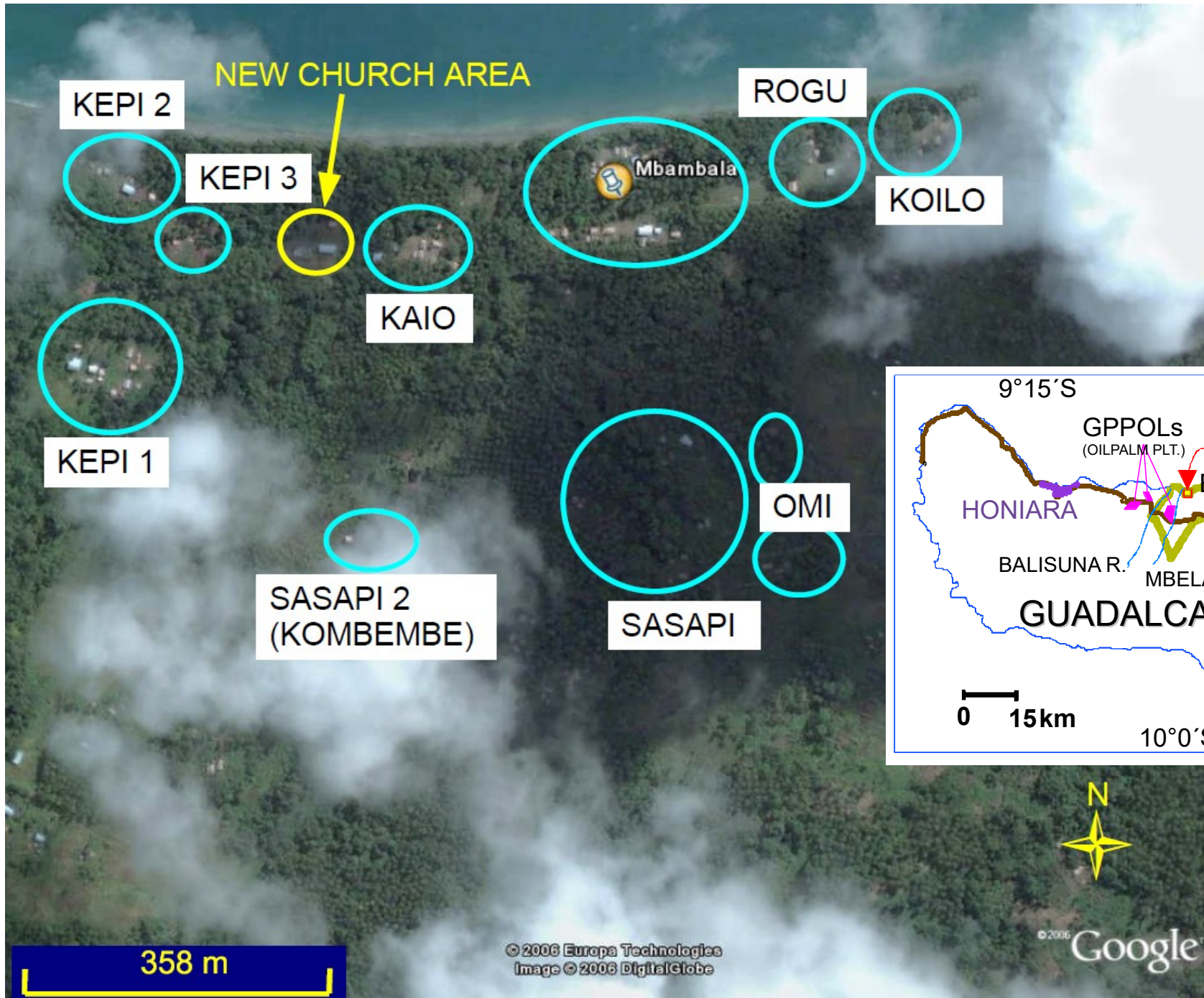
ヒトの体内：原虫個体群，分子論，...

蚊のライフサイクルに注目したモデル (by entomologists)

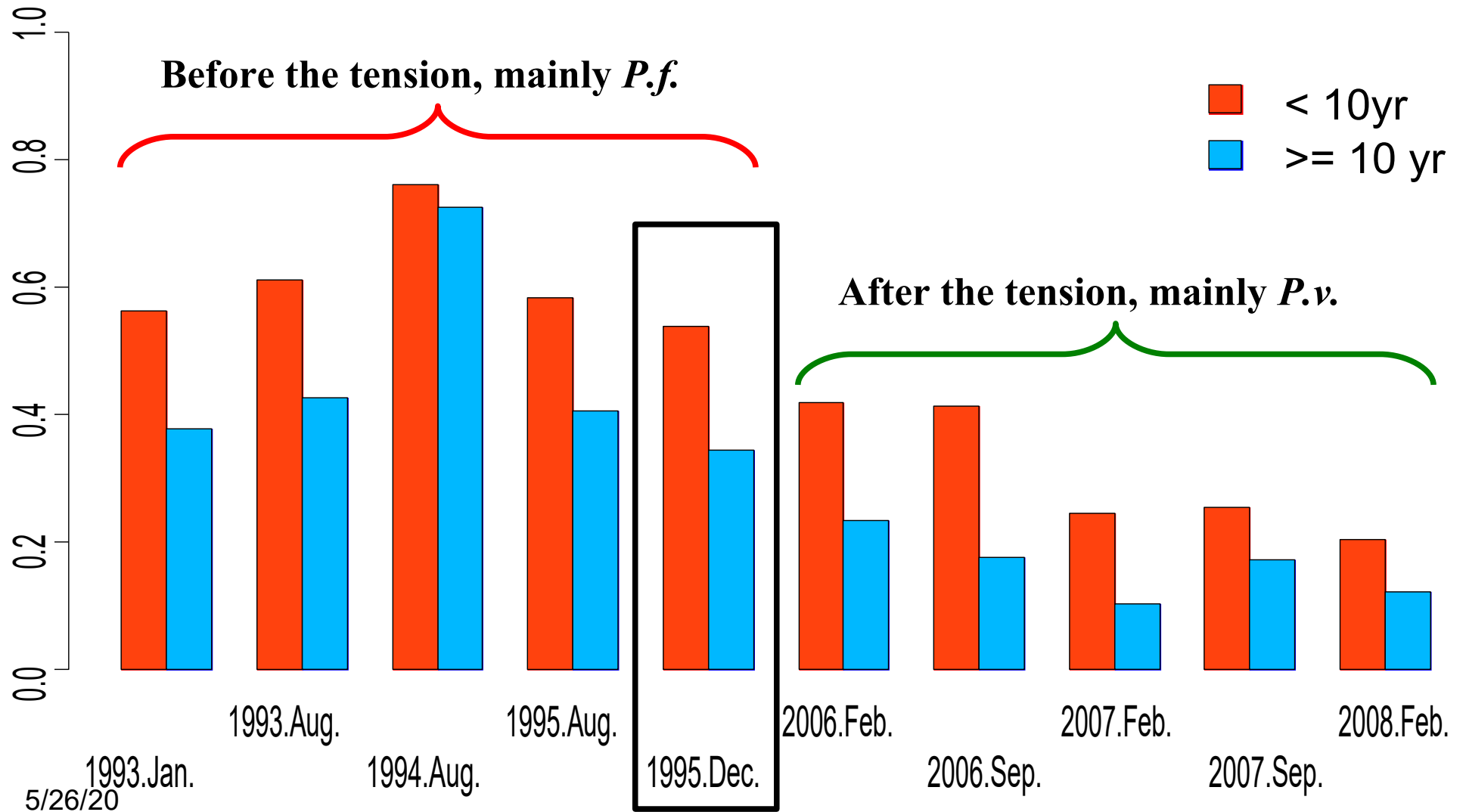
蚊とヒトの感染割合の変化を記述するモデル (by epidemiologists)

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

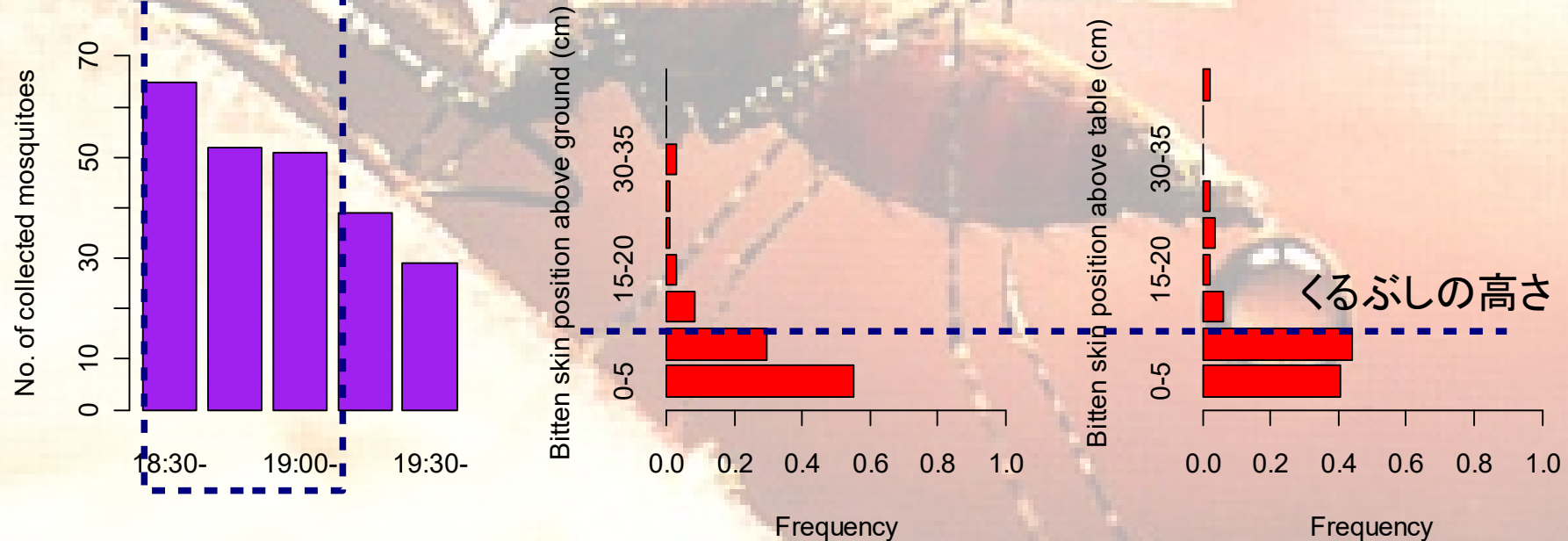




# *An. farauti* No.1 の性質

(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

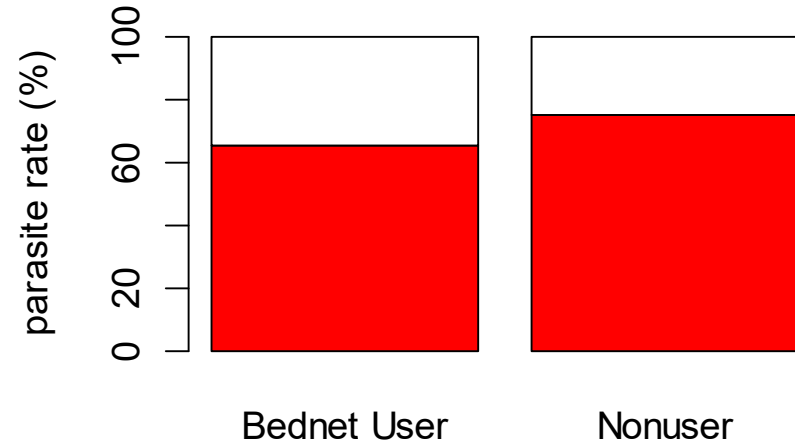
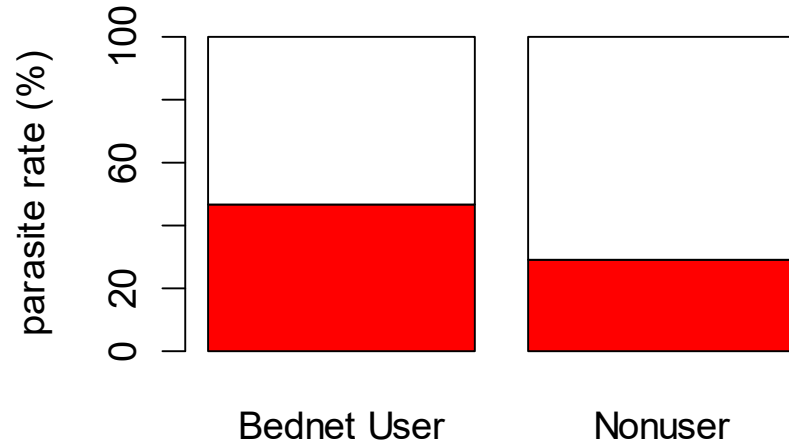
(2) 吸血後に屋内で休むことをしない

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

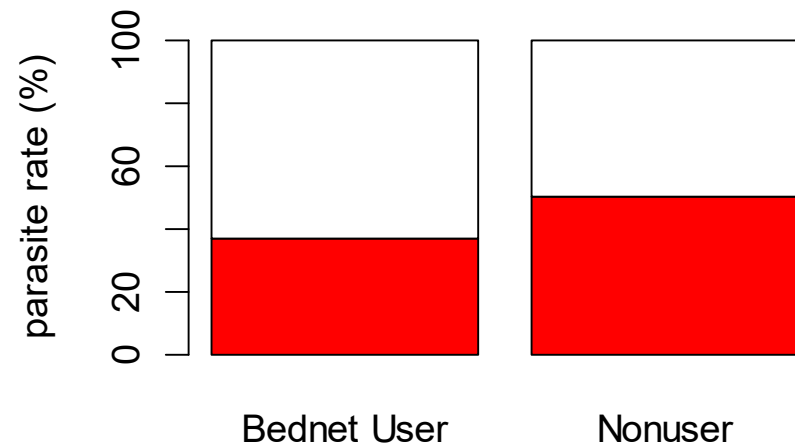
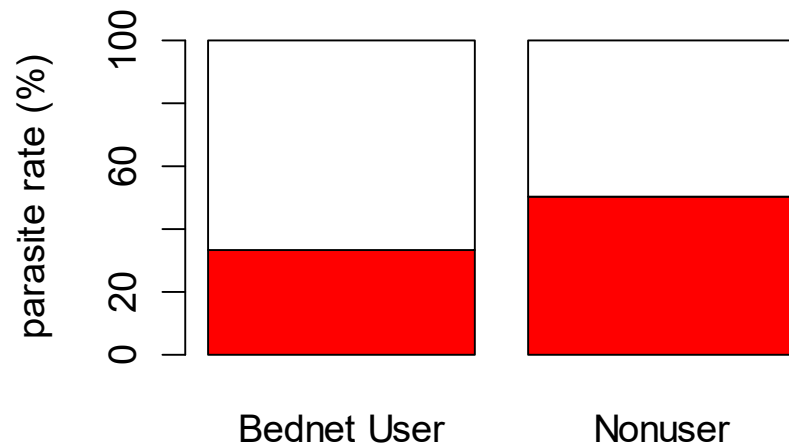


OR 0.46 [0.05,3.49]

OR 1.62 [0.20,15.5]

Aug. 1995

Dec. 1995



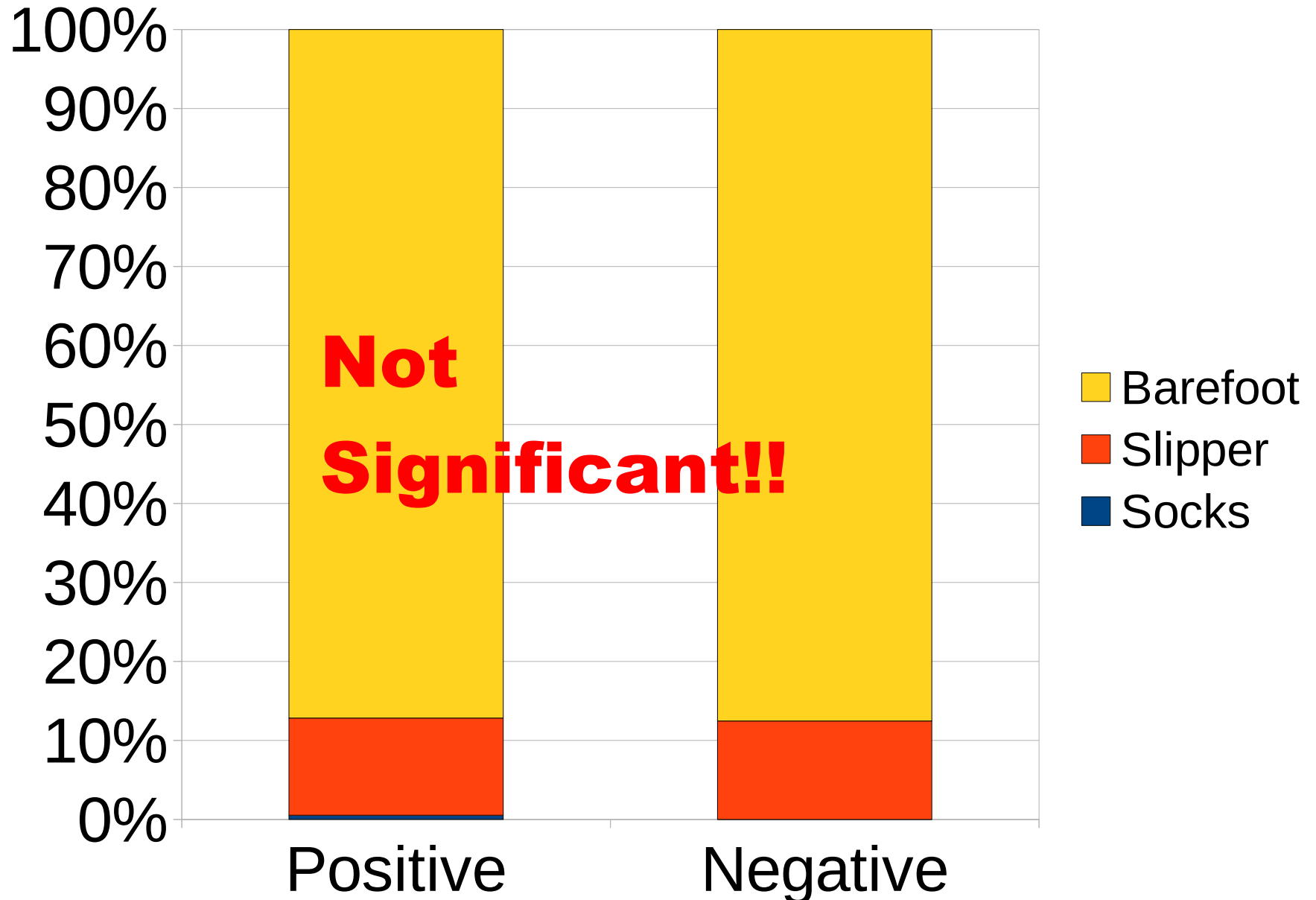
OR 2.00 [0.15-28.5]

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**

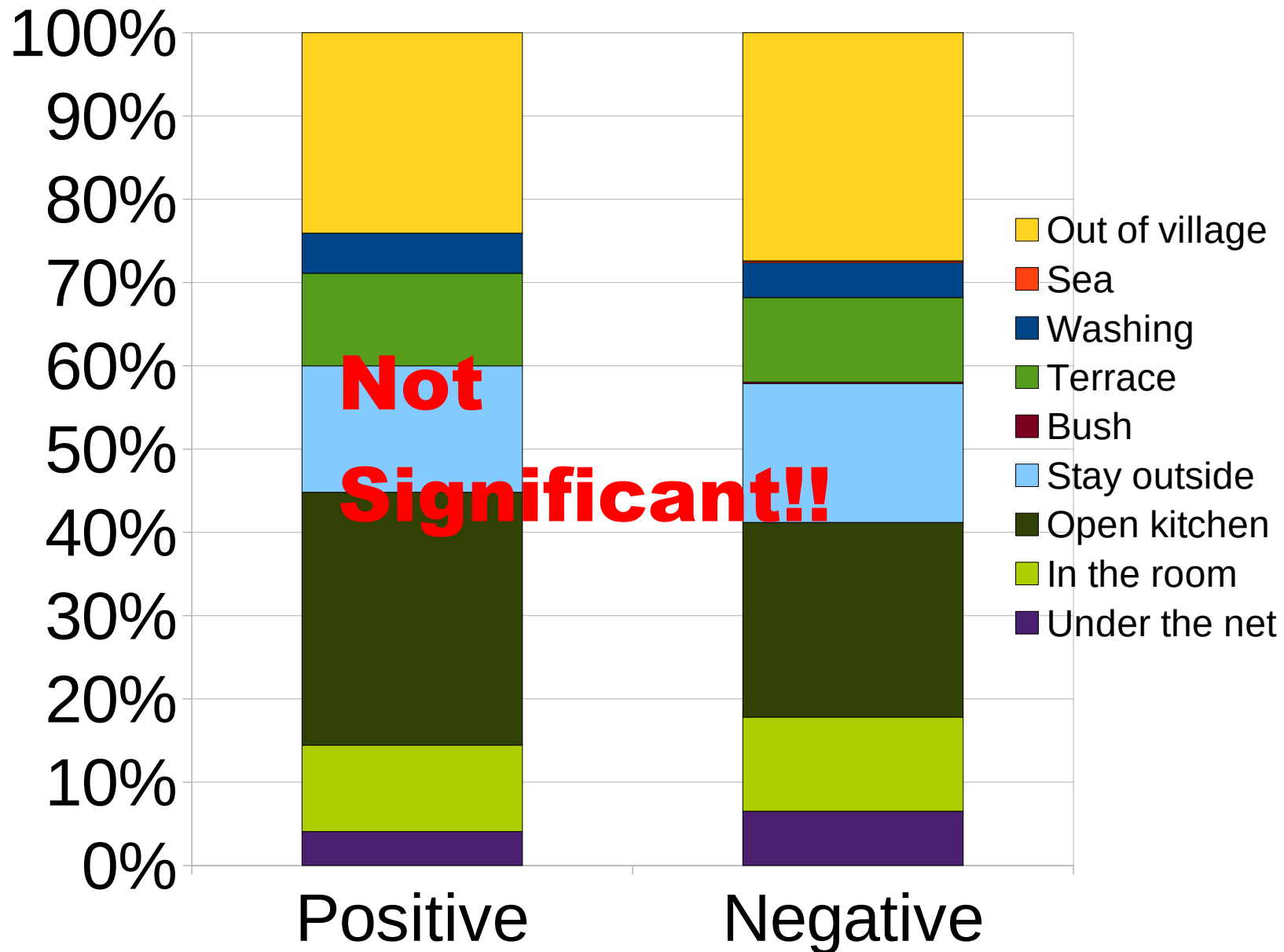


**Children dancing outside**



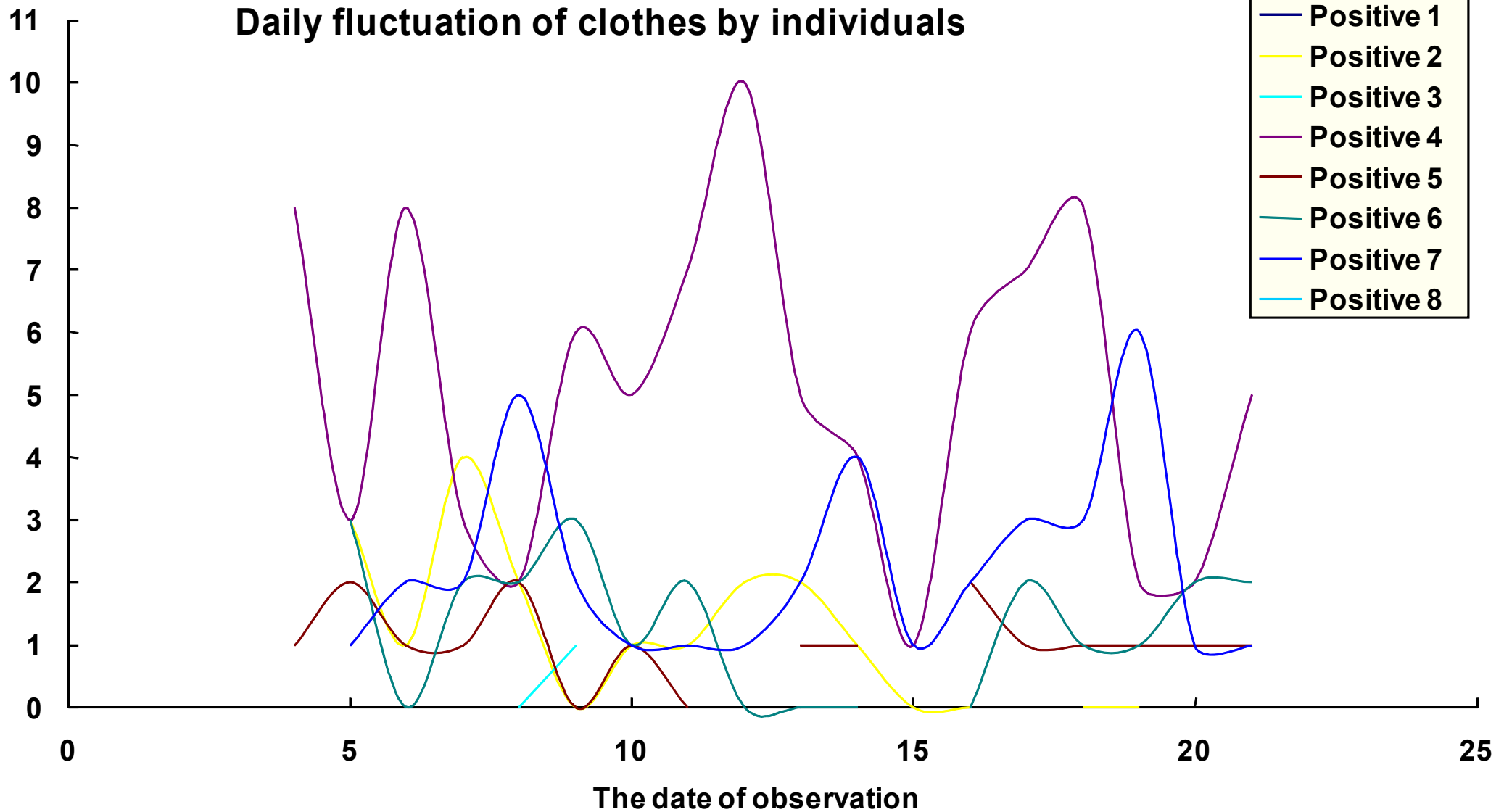
**Bare foot**

# マラリア陽性／陰性別の居場所

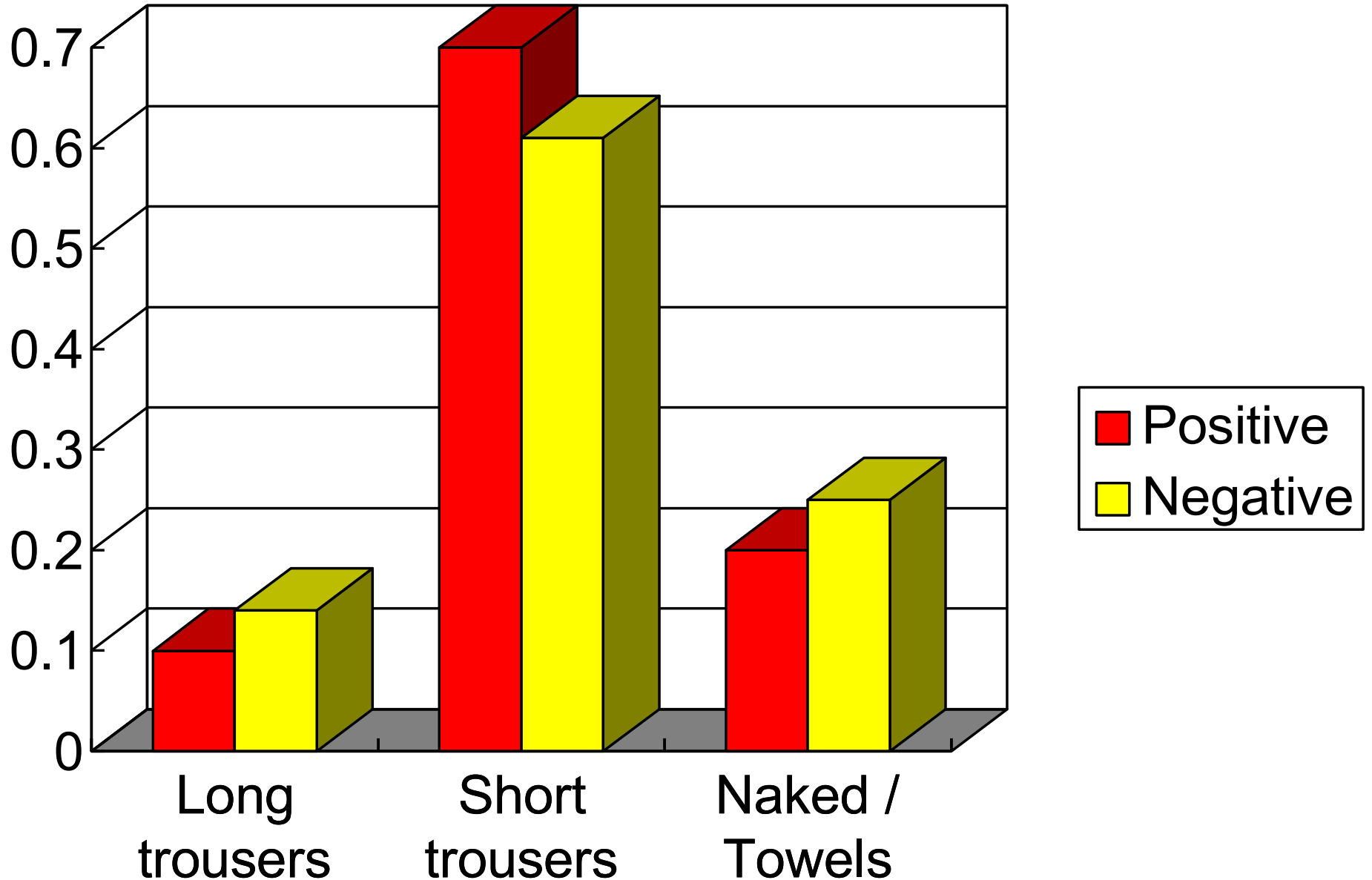


# 衣類は毎日変わる

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

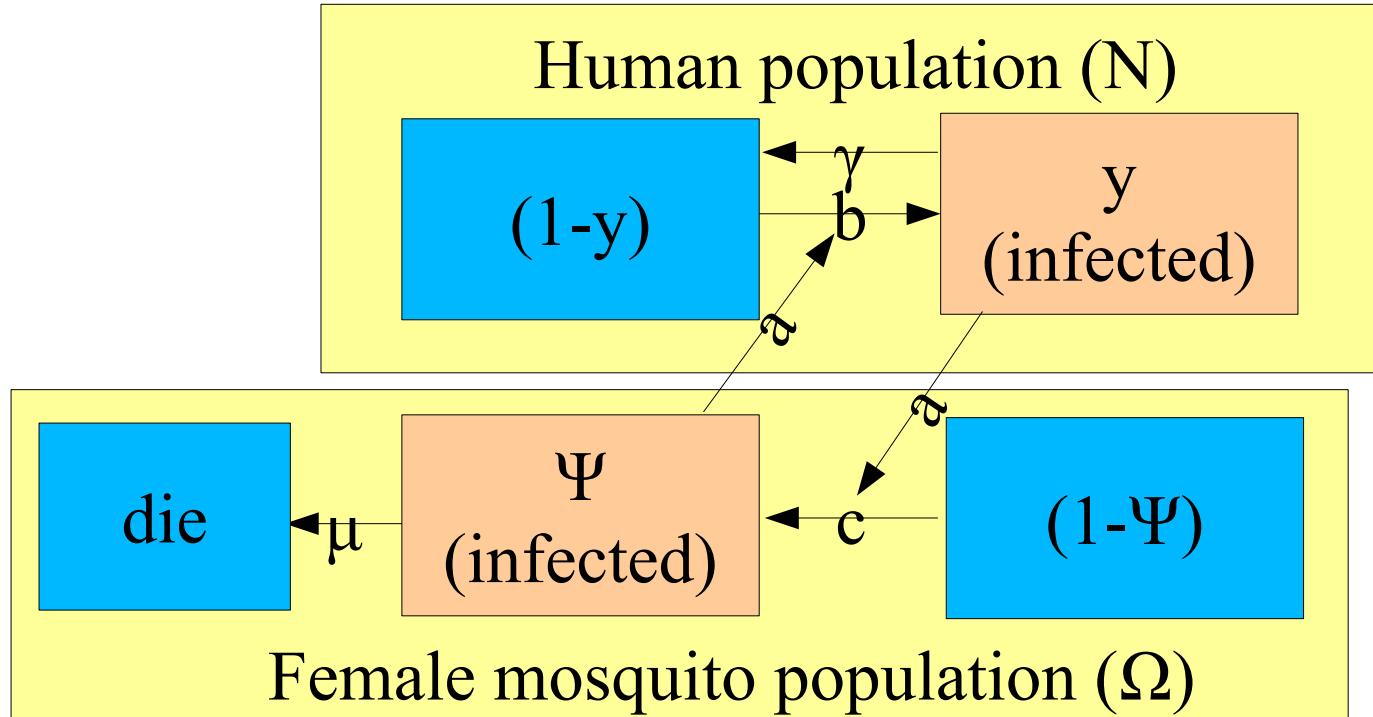
# 数理モデルの価値

- 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



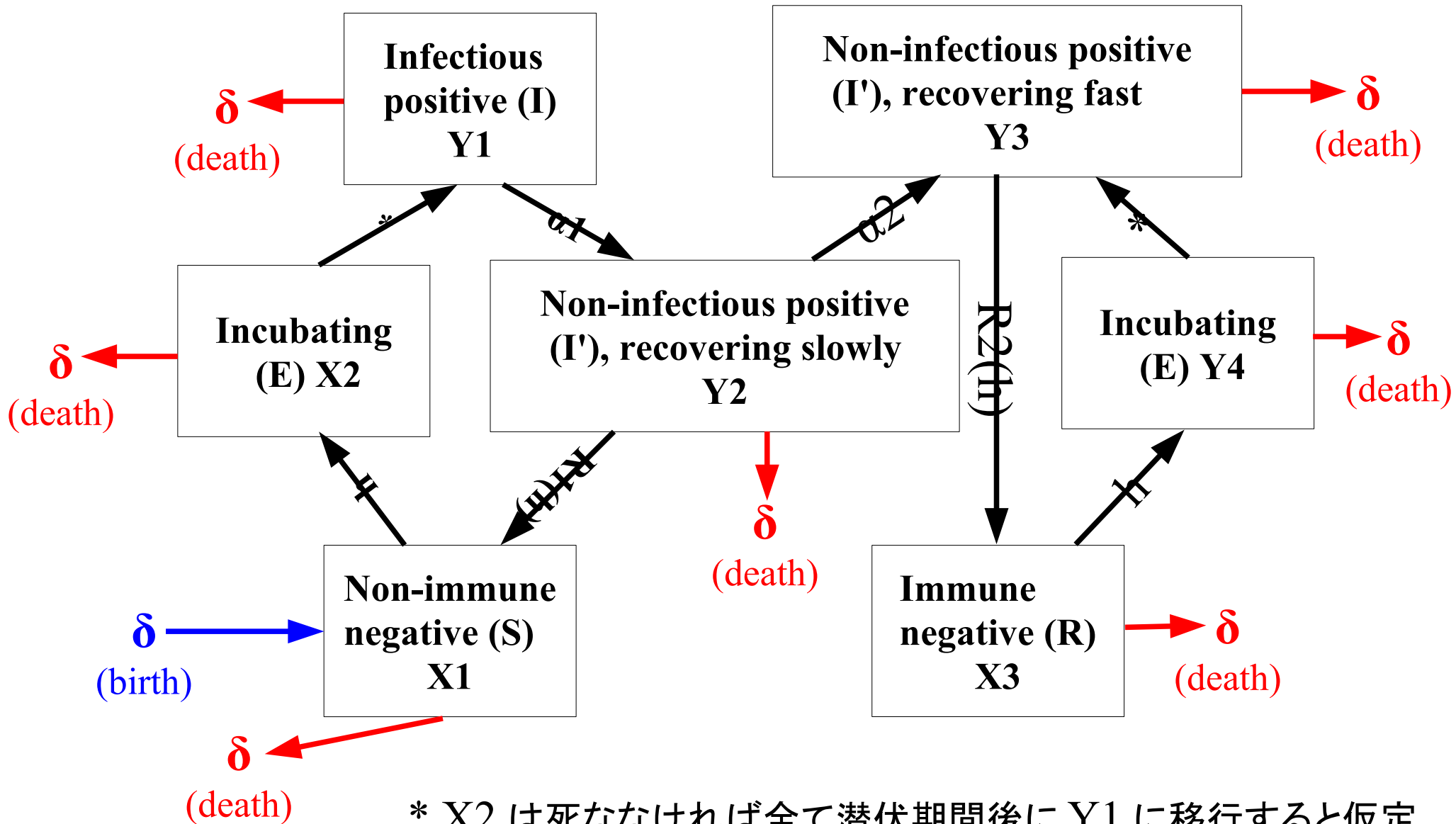
$$\frac{dy}{dt} = \frac{ab\Omega}{N} (1-y)\psi - \gamma y$$

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

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.

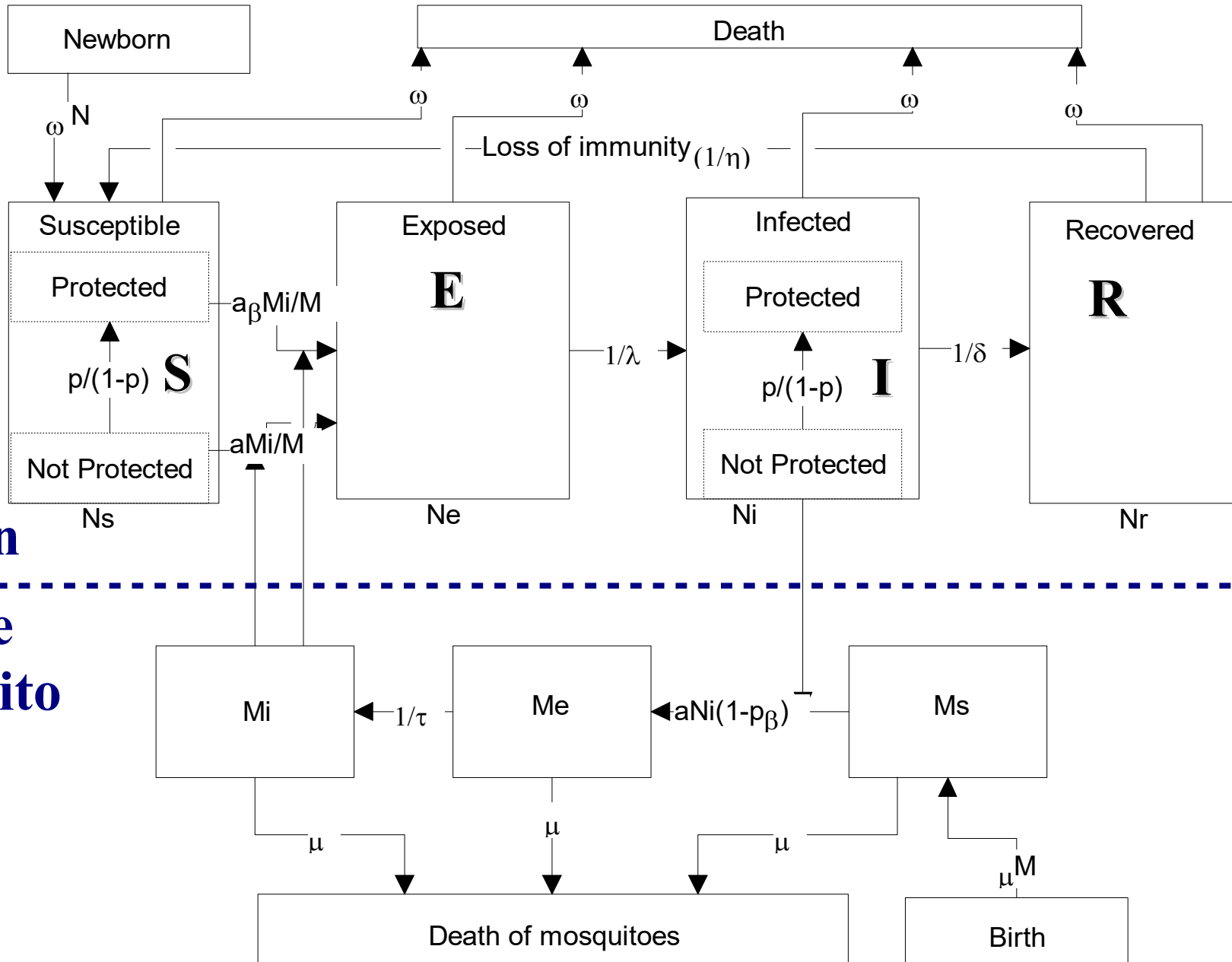
# Dietz-Molineaux-Thomas model

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

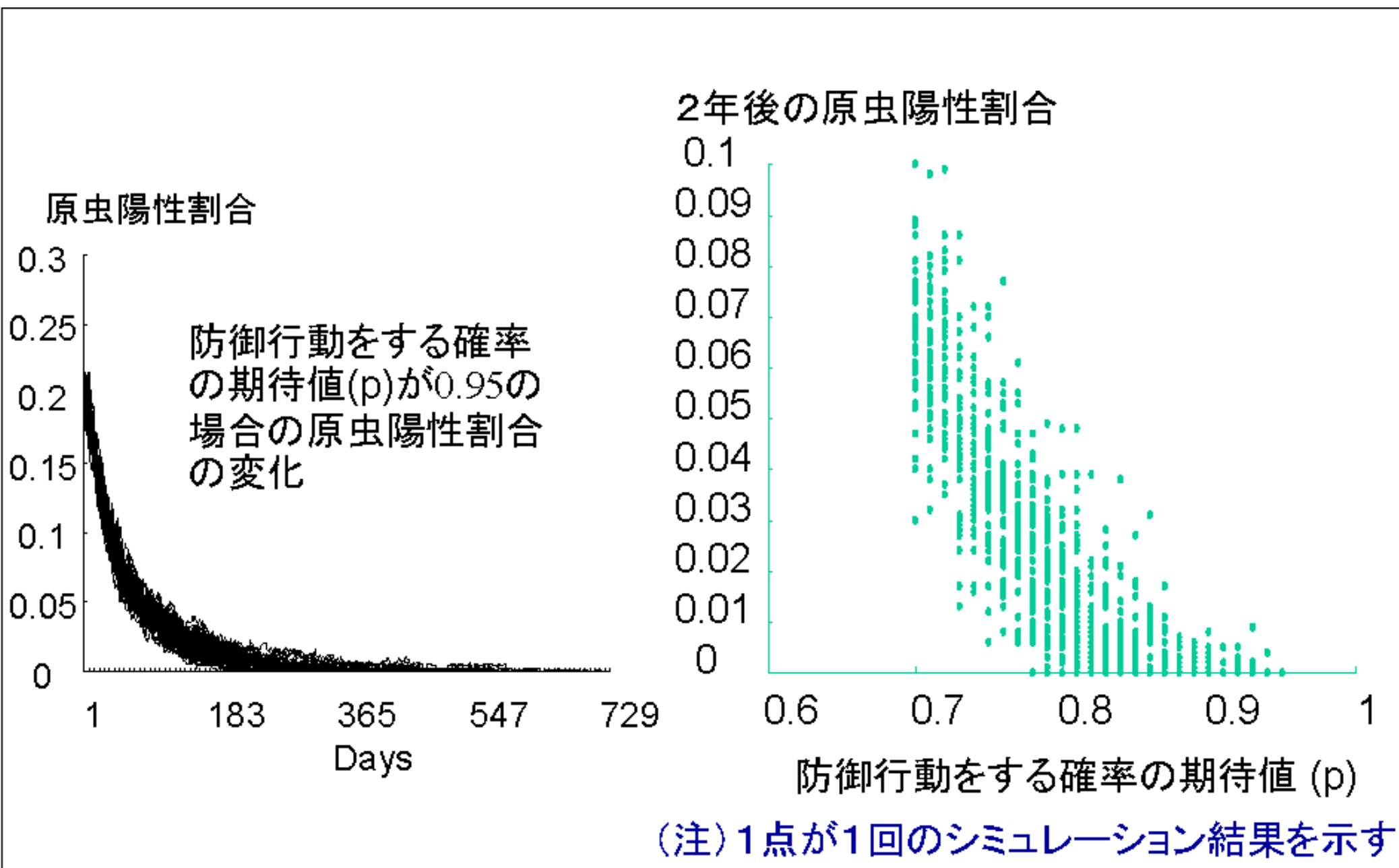
```
# http://minato.sip21c.org/tiid/malsim.R
Mer <- 0.016242; Mir <- 0.008238; maxdate <- 365*2; PI <- rep(0,maxdate)
a <- 5.0; delta <- 14.0; eta <- 14.0; r <- 5.0; omega <- 0.0001
mu <- 0.2; tau <- 10.0; phi <- 5.0; lambda <- 14.0

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

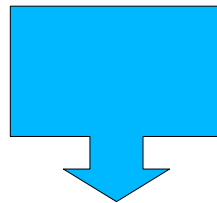


(注) 1点が1回のシミュレーション結果を示す

# 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

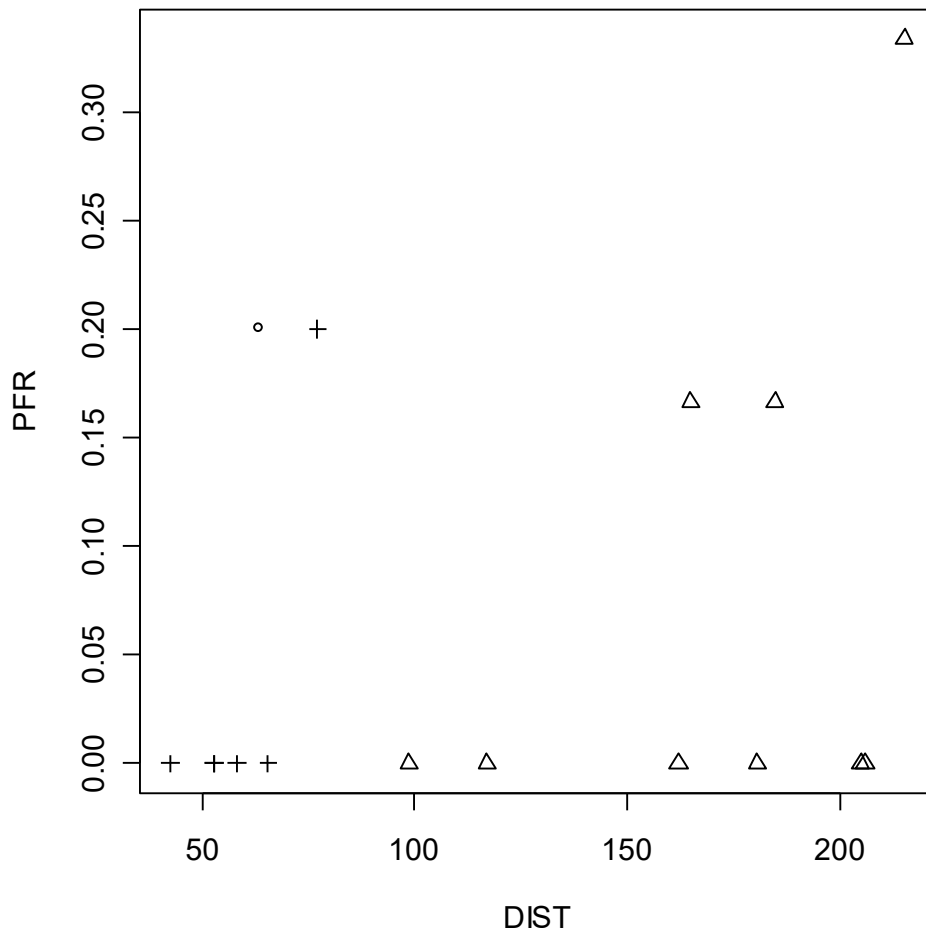
## 世帯当たり感染リスク～水場への距離～蚊の密度



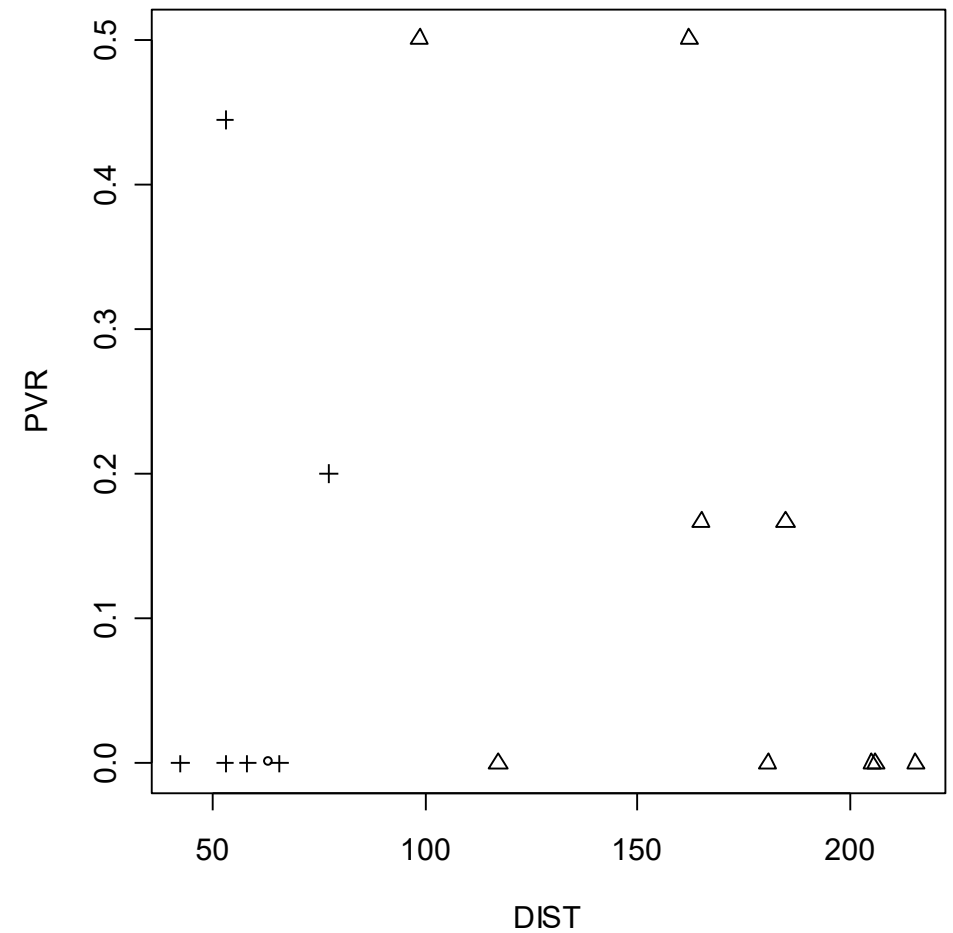
小川

# 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



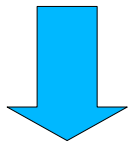
Distance from the creek and P.v. positivity by house



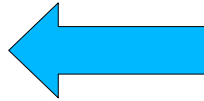


台湾の援助で作られた水田  
(ただし既にウンカにより壊滅した)

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, ……

