

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

Art is the lie that enables us to realize the truth.

--- Pablo Picasso

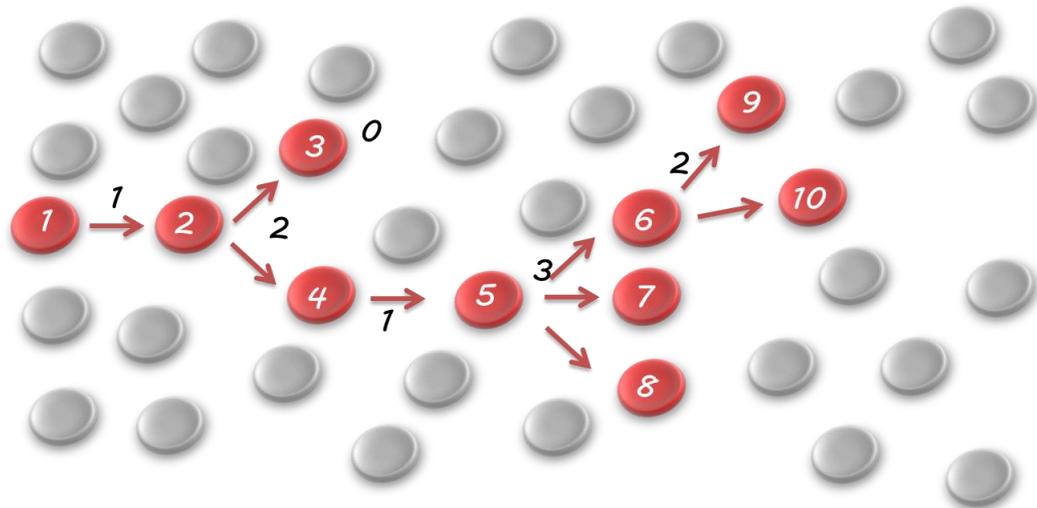
第二次世界大戦において多くの人々が死亡した。しかし世界史において民族の移動に伴う風土病の方が大きな影響を持っていたことは以外に知られていない。500年前、ヨーロッパ人が南北アメリカ大陸に移住、その際天然痘と麻疹も運んだのである。このためカリフォルニア、メキシコ、南米の人口は100年で50分の1に減ったと推測されている。逆にヨーロッパ人は彼らから結核と梅毒をもらうはめになってしまった。マラリアはアフリカから広がった風土病だが、皆がマラリアにかかっていると大きな問題にはならない。その結果マラリアがアフリカを外敵から守ってきたともいえる。1918年スペイン風邪（悪名高き新型インフルエンザ）で2—3千万人が死亡したと推定されている。しかもほとんどの死亡患者は65歳以下であり、平均寿命が10年短縮した。大都市に人口が集中する現代において、新興感染症は再び多くの死者を出し得るのだろうか？ここでは感染症流行を予測する簡単なモデルを紹介する。

R_0 。資料ファイル **PDF 1・感染症数理モデル基礎** を最初に読むこと。

まずは感染が広がる様子を最も単純なモデルで説明する。ある新興感染症に罹患した生徒が、その感染症に全く免疫を持たない小学生クラスに入ってきたとしよう。このように、ある感染症に対して免疫をもたず感染・発症し得る人を *susceptible (S)* と呼び、図ではグレーで表現した。この感染症は熱を伴い、発熱している期間だけ感染させることができると仮定する。感染症を他者(S)に感染させ得る状態を *infectious (I)* と呼ぶ。図では赤で示した。よってこの単純モデルでは患者=感染者=*infectious* と設定している。そして解熱したら感染させないし、免疫をもつので感染させられることもないと仮定した。このような状態を *resistant (R)* と呼び、黒で表わす。

最初の患者: *index case (patient 1)* は隣の席の生徒1人(*pat. 2*)にうつした。こ

の生徒はさらに 2 人に感染させた。そのうち 1 人(pat・3)は誰にも感染させていないが、もう 1 人(pat・4)は別の 1 人(pat・5)に感染をうつしている。そして感染は 1 週間のうちに図のように広がった。



39 人中 10 人が感染しているので**発症率: incidence** は 25.6%だ。次に、個々の感染者が平均で何人に感染させたかを計算する。患者 7~10 はまだ発症したばかりで、この先、何人に感染させたかは判らない。そうすると、感染の機会は全部で 6 回。それぞれの機会に何人に感染させたかを数えて合計する。

$$(1+2+0+1+3+2)/6=1.5$$

この 1.5 は**基本再生産数: Basic Reproductive Number (R_0 : アール・ノウと発音)**と呼ばれる。この R_0 を定義すると以下だ。

R_0 is the average number of individuals directly infected by an infectious case during

his or her entire infectious period, when he or she enters a totally susceptible population・ある感染者がその感染症に免疫を全く持たない(*S*)集団に入ったとき、感染性期間に直接感染させる平均の人数。

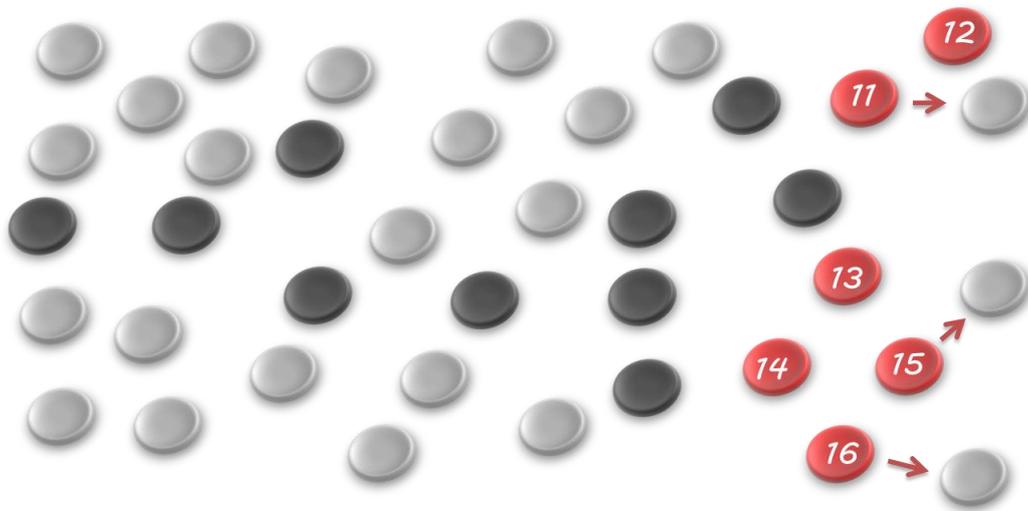
R_0 が大きければ感染性は強い。麻疹、百日咳などでの R_0 は $10\sim 20$ を超える。風疹、水痘、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）では $5\sim 10$ 。一方、*influenza, SARS, Ebola* などでは $2\sim 3$ 程度。しかしながら、 R_0 は、「。。。その感染症に免疫を全く持たない集団に入ったとき。。。」なので、その推定は難しい。

$R_0 < 1$: その感染症は最終的に消滅するであろう。

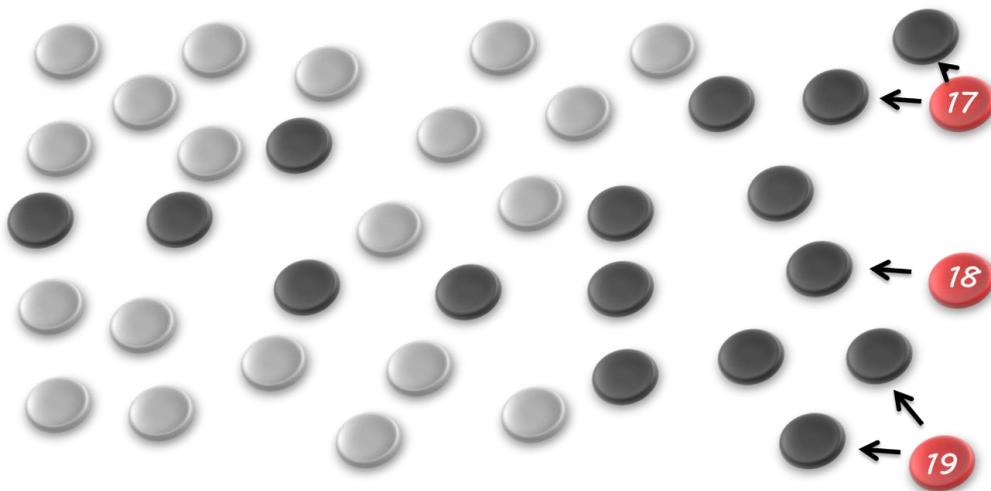
$R_0 = 1$: その感染症はその地域に留まり風土病（地方病）となるであろう。

$R_0 > 1$: その感染症は流行するであろう。

$R_0 = 1.5$ なので感染は拡大するはずだ。では、翌週以降のクラスがどうなったかをみてみよう。

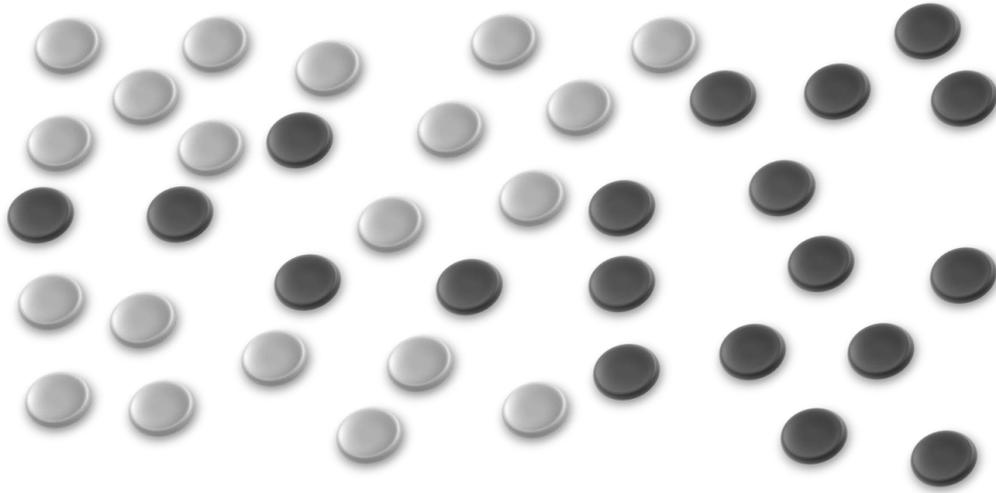


第 2 週、さらに 6 人の患者が発生した。



第 3 週にはさらに 3 人が発症した。しかし、この 3 人は誰にも感染させなかったため

この感染症は終息した。まだ S は残っているが、 R が I に対してあたかも壁のように立ちはだかり感染をブロックしているかのように見える。これを集団免疫: *herd immunity* という。



発症人数も 15 人、6 人、3 人、0 人と減っていった。*Resistant (R)* が増えるにしたがって集団免疫が高まり、感染者数が減少するのだ。最終的にはかなりの数の S を残したまま、この感染症は終息した。別にウイルスの感染力が弱まったり、人々が手洗いうがい徹底したりしたから感染症が終息したわけではない。そのメカニズムをもう少し詳細にみていきたい。

R_0 は定義上「全てが S のときの感染力」である。よって第 2 週、*Resistant* が出現した時点でもはや *reproductive number* を R_0 とは呼べない。時間 t のときの R を $R_{(t)}$ と呼べば、 $R_{(t)} = R_0 \times S/N$ (N : 合計人数) で表される。何故なら、 I の感染性は未だ R_0 であるが、それは I が S と接触したときの話である。では、 I が S と接触する確

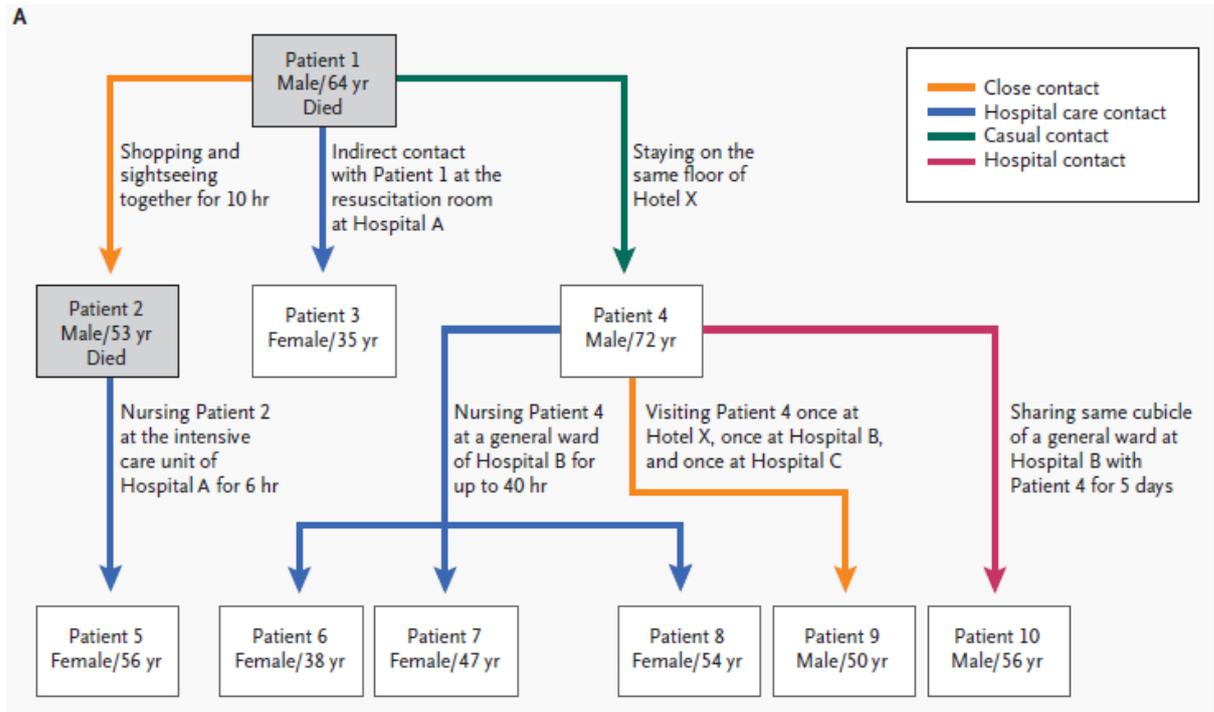
率は？それは S/N である。よって $R_{(t)}=R_0 \times S/N$ であり、ということは $R_0 > R_{(t)}$ となる。 R_0 が一番大きく、時間を追う毎に $R_{(t)}$ は小さくなり、やがて $R_{(t)} < 1$ となり感染症は終息するのだ。

第 2 週、 $N=39$, $S=23$ 、 $R_{(2)}=1.5 \times 23/39=0.88$ 、第 3 週、 $N=39$, $S=20$ 、 $R_{(3)}=1.5 \times 20/39=0.77$ 。 $R_{(t)}$ は 1 未満なので、やがて感染症は終息する。全員が感染せずに感染症が終息するのはこれが理由である。ウイルスの感染性が弱まったわけではない。

そのため、 R_0 は、流行の極初期、まだ免疫を獲得した生徒数を無視し得るほど少ない状況で測定できる（どのくらいまでを初期と呼ぶのかの定義もないが、患者数が指数関数的に増加する時期のデータをとることが多い）。つまり、 R_0 は推定値であって、初期であればある程、値がぶれる可能性があり、過信しない方がよい。しかし、迅速な対応をするためには、早期におよその R_0 を把握する必要がある。

資料ファイル PDF 2・ SARS overview に目を通すこと。

設問 1. SARS アウトブレイク初期、香港における最初の患者は以下のように 9 人に感染させている。感染症封じ込めには初動が肝心である。この時点で R_0 はいくつと予想されるか？はたして高いのか、低いのか？



$(3 + 1 + 0 + 5)/4 = 2.25$

Vaccine and R_0

「 $R_0 = 4$ の感染症に対して免疫獲得率（ワクチン接種により感染症を防げる免疫を得られる割合）が 80% のワクチンが開発された。何%の人々がワクチン接種を受けると感染の広がりを抑えることができるか？」について考える。

最初考えやすいように免疫獲得率を 100% とする。感染者 1 人がまだワクチン接種をしていない集団に侵入したとしよう。 $R_0=4$ なので、この患者 1 人は 4 人にうつす。しかし、この時点で 25% がワクチン接種により免疫を獲得していたなら 4 人のうち 1 人は感染しないので、 3 人にしかうつらない。では 50% がワクチン接種を受け免疫を獲得していたらどうであろう。同様に考えて 2 人にしかうつらない。 75% では $4 \times (1-0.75) = 1$ で 1 人にしか感染しない。 76% であれば 1 人の感染者が平均 1 人未満に感染させる。すなわち $R_{(vaccine)} < 1$ だから、その感染症は減少するはず。よって 75% より多くの人々がワクチン接種を受けかつ免疫を獲得していれば、 $R_{(v)} < 1$ となり、この感染症はやがて消滅する。

全員がワクチン接種を受けるとも限らない。またワクチンを接種したからといって免疫を獲得するとは限らない。ワクチン接種率 (p) が 95% で、免疫獲得率 (α) が 80% ならワクチン接種による免疫獲得率は $0.95 \times 0.80 = 76\%$ となる。

先の説明に戻ろう。ここに $R_0=4$ の感染症に対して免疫獲得率 100% のワクチンを 75% より多い人々に接種すれば $R < 1$ となり、感染拡大を食い止められるという話をした。では免疫獲得率が 100% ではなく、 80% であったらどうだろうか？単

純に $0.75/0.8 = 0.9375$ として計算できる。つまり 94% の接種率が求められる。
公式にすると、 $R_{(v)} = R_0 \times (1 - \alpha p) = 4 \times (1 - p \cdot 0.80)$ で、これが 1 になる p を求めると $p = 0.9375$ となる。よって答えは 94% 以上の接種率となる。式で示すと以下だ。

$$\frac{1}{\alpha} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right] < p$$

100% ワクチン接種しなくても、エpidemick にならないのは集団免疫の原理である。

Mathematical model and R_0

R_0 は病原微生物の特徴、宿主（人）の免疫状態、基礎疾患など、人の行動に影響させる。では R_0 を **数理モデル: mathematical model** で考えるとどうなるだろうか？

1 回当たりの感染率 (β) \times 1 日 1 人が接触する人数 (κ) \times 感染日数 (D) の積で表す。

$$R_0 = \beta \cdot \kappa \cdot D$$

1 回当たりの感染率 (β) は病原体によっても異なるし、同じ病原体でも感染経路によって異なる。*HIV* 感染の場合、握手しただけでは感染しないし ($\beta=0$)、性行為でも $0.001 - 0.1$ と幅がある。男性間の性交の場合、肛門部にびらん・潰瘍をもつことが多く、感染率が男女間より高まる。輸血による感染率は 1.0 に近い。手を洗う、マスクをつ

けるといった対策は、この β を下げることにはならない。*HIV* 感染の R_0 が 1.2 であったときにコンドームが 25% に使われたとすれば、 $R=1.2 \cdot (1-0.25)=0.9 < 1$ となり感染は終息する。インフルエンザのように流行に季節性をもつものも多い。インフルエンザ・ウイルスの生存時間が冬の乾燥している時期に延びるという説がある。事実であれば冬に β が増加し、春以降これが低下する。よってインフルエンザは冬に流行する。

1日1人が接触する人数(κ)もやはり感染経路による。麻疹であれば、単純に1日1人が接触する人数であるが、性感染症であれば、月(あるいは年)間の新しい性交渉相手の数となる。インフルエンザであれば、 $1.5m$ など飛沫感染の距離に接近した人の数。患者を隔離すれば(κ)を下げるができる。都市では田舎に比べ(κ)は増え、 R_0 も大きくなる。また、空気感染であれば1人の患者さんが不特定多数と接触することになり k は著しく大きな数値になるだろう。接触感染でも、飛沫感染のように患者との接触を意識できない分、 k の値は大きい。

感染日数 (D) は微生物の種類に依存する。治療により D を短くできる。

以上のように考えると、どうやったら R_0 を小さくできるかが見えてくる。しかし、 β 、 κ 、 D を測定することはできない。ましてや新しい感染症ではこのやり方で R_0 を推定することは現実的ではない。

SIR model

本書は感染症数理モデルの解説が主目的ではないので、最も基本的なものだけ紹介する。出入りのない閉鎖系*集団で潜伏期間はゼロ、感染性期間と有症状期間は一致する

ものとする。集団の人数を N 。全員はその感染症に免疫をもたず、そこに感染者が 1 人入るという設定だ。この N 人の集団は以下の 3 つに分類される。*解放系：人口は出生と死亡という流れのもとに動態を保っており、この点を考慮に入れる。

Susceptible (S): 感染症に対して免疫を持たず感受性（感染発症する可能性のある人）

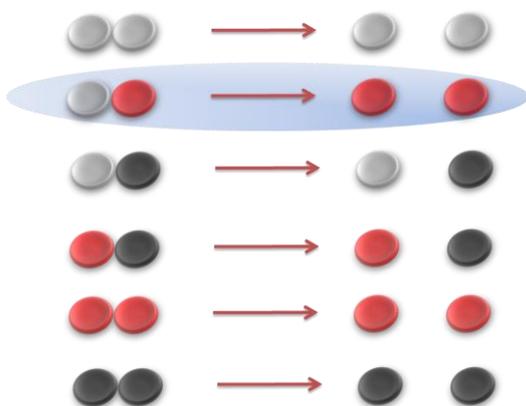
Infectious (I): 感染性を有する人

Resistant (R): 感染から回復し、免疫を持つ。その感染症には再度感染しない。

この基本となるモデルは *SIR* と呼ばれる。

初期状態では $S = N$ であり、 $I = 1$, $R = 0$ である。感染症が流行するに従って、 S は減少し、 R は増える。一方、 I は増え、やがて減少する。

集団の中には S , I , R の 3 種類の人が入り、これらの人がブラウン運動をしながらランダムに接触する様子を想像いただきたい。パターンとしては S - S など 6 通りある。感染は 6 のうち「 S と I が接触」したときだけに S が I に変化し発生する。



先の β (1 回当たりの感染率), κ (1 日 1 人が接触する人数) を使う。これを N 人の集

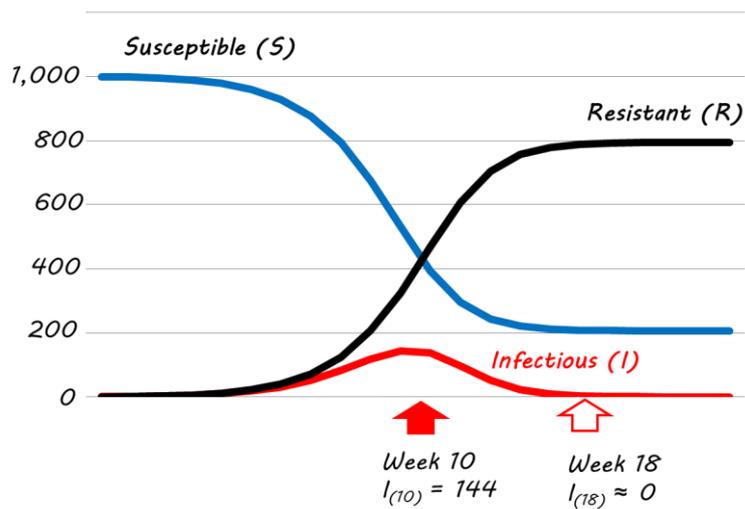
団でみれば、1日合計 κN 回の接触があることになる。例えば自分が感受性者(S)で、今日(時間 t のとき)誰かに会うとする。そのとき、その人が感染者である確率は、 $I(t)/N$ である[$I(t)$ は時間 t のときの感染者(I)の人数]。1日 k 人と接触するので、1日に感染者と接触する確率は $\kappa * I(t)/N$ 。これに1回当たりの感染率 β を掛け合わせてやれば、自分が今日(時間 t)、感染を受ける確率は $\lambda(t) = \beta \kappa I(t)/N$ で表される。しかしながら、 N が増えると密度が高まり接触回数も指数関数的に増えると想定すれば N が相殺されるので、式から N は消えると考える人もいる(こちらの考えはマイナー)。先の式は私という1人についてであった。私のような *susceptible* な人達は S 人いるので時間 t における新規発症者数は $\beta \kappa SI(t)/N$ 。

先に挙げた例に戻る。1週間などの短い時間に10人が発症すれば、翌週の $S_{(1)}$ は $39-10 = 29$ 人である。一方、 $I_{(1)}$ は10人だが、まだ回復して免疫を持った人はいないので、 $R_{(1)}$ は0人となる。第2週の間、6人が発症するので、 $S_{(2)}$ は $29-6 = 23$ 人で、 $I_{(2)}$ は6人、 $R_{(2)}$ は10人だ。 $S_{(3)}=23-3=20$, $I_{(3)}=3$, $R_{(3)}=10+6=16$ となる。それぞれの時間あたりの変化量として公式化すると以下になる。

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta \kappa SI}{N} \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta \kappa SI}{N} - \frac{I}{D} \quad \frac{dR}{dt} = \frac{I}{D}$$

dS/dt :1週間など、単位時間あたりどれくらい S (免疫を持たないものの数)が変化するか?新規発症者数分減少していく。 dI/dt :単位時間あたりどれくらい I (感染性をもつものの数)が変化するか?新規発症者数分増加していくが、回復期に入った患者分減る。 D は *infectious* の期間である。 dR/dt : 単位時間あたりどれくらい R (免疫をもつものの数)が変化するか?回復期に入った患者分増える。

このような式をみると難しく感じてしまう。しかし、そんなことはない。**EXCEL(2・感染症疫学モデル)**を使って *SIR model* を作ってみよう。ある感染症に全く免疫を持



感染ピークは 10 週、ピーク時患者数は 144 人、最終的に 800 人が感染して感染は終息する。逆に、隔離など特別なことをしなくても 200 人は感染を免れたことになる。これは *herd immunity* (集団免疫) の原理に基づき、免疫者が増え (= 感受性者が減少) たことにより $S \cdot I$ が小さくなり、一定の感受性者を残して感染は終息したため、ウイルスの感染性が弱まったわけではない。要は、全体に対する感受性者の割合 (S/N) に比例して、 $R(t)$ は低下するということ。

1. 設問 2. 仮に $R=2$ の SARS に対して何の対策もとられなければ、また人々の行動も全く変容しなければ、人口の何%が感染すると流行は停止するか？ $R=3$ の場合どうか？ $R=4$ の場合はどうか？下記の公式を参考に考察せよ。平均死亡率 10%、シンガポールの人口を 400 万人として死者数も予測せよ。

S: Susceptible

N: Total population

S/N: Proportion of susceptible in the population

Thus, always $R_{(t)} < R_0$

Aiming $R_{(t)} < 1$

$S/N < 1/R_0$

e.g. $R_0 = 4$, then, when S/N reaches to 25%, the epidemic would stop.

R_0	人口に対する 予測患者割合 (%)	予測患者数 (万人)	予測死亡数 (万人)
2	50	200	20
3	67	267	26.7
4	75	300	30

しかし現実社会は *SIR model* のように単純ではない。私を感じる点を 3 つほど指摘したい。

その 1 : *SIR model* では人々は *Brown* 運動をしており、「集団における全ての人が等しくお互いに接触する」ことを前提としている。しかし、現実社会では、営業活動をしているビジネスマンやコンビニのレジ、都会における満員電車の乗客などは多くの人と接触するであろうし、医師は日々多くの患者と接触するので偏っているだろうし、一方、退職した高齢者や専業主婦、田舎で生活する車通勤の人は他者との接触は必ずしも多くない。感染症が流行していることが放送されれば人々の行動パターンは変化する：自宅に居たり、病院を受診したりで、患者の行動パターンは通常とは異なってくる。

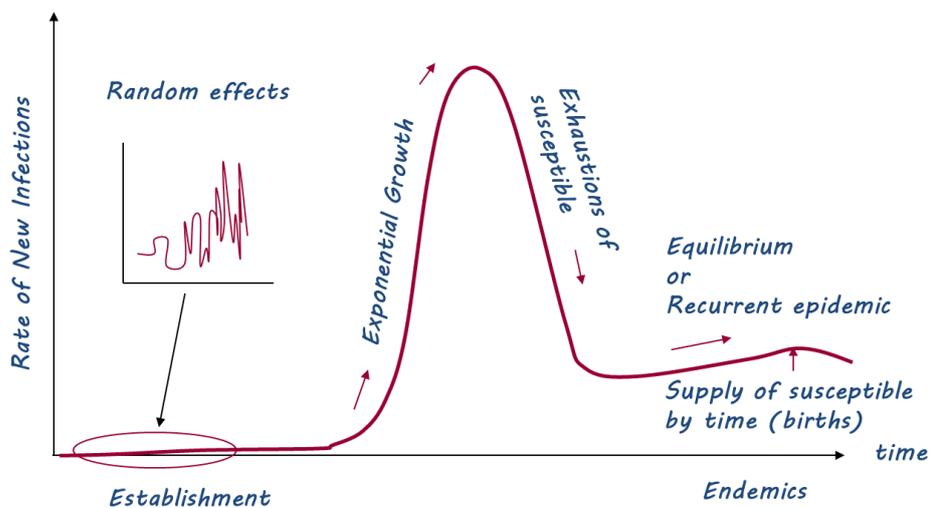
その 2 : 1 回の接触による感染確率 β を 1 つしか想定していない。同じ感染症でも、飛沫と嘔吐物や下痢から感染する場合には後者の方でウイルス量が多く、感染確率は高いかもしれない。エイズでは、異性間よりは同性間、あるいは麻薬常用者で針を共有する方が感染確率は高い。

その 3 : S あるいは N の初期設定が大まか過ぎる。例えば、人口の 1% にも満たないかもしれないが、週に 1 回は東京と九州を往復する、海外を頻繁に行き来する人がいる。また *susceptible* と思っけていても実は免疫をもっていてその感染症に罹り難いということもあるかもしれない。

Stochastic model 余力のある学生は **Optional 1・確率感染症モデル** を読んで理解を深めること。

今まで述べてきた *SIR* モデルは**決定モデル: deterministic model** と呼ばれるものだ。 N, β, κ, S, D などを決定すれば流行曲線を描くことができる。

例えばある島に麻疹の患者が訪れたとしよう。島民の多くは麻疹に免疫を持っていなかったとする。そこで決定モデルでやると、麻疹の R_0 は **10** 以上なので、必ず島で麻疹が流行することになる。しかし、実際には流行しないこともある。何故だろうか？偶然麻疹を持った旅行者が麻疹に対して免疫を持つ人とはしか接触しなければ、流行は不発で終わるからだ。このように特に感染が流行するかないかの初期においては偶然の影響は極めて大きい。この偶然という要素を取り入れたものが**確率モデル: stochastic model** である。コンピュータを使って何百回もシミュレーションして結果をだすわけだが、毎回モデルの流行曲線は違うことになる。



一定数に感染が拡大すると、患者数は増える。しかし感受性が減るため、あるタイミングを境に患者数は減少に転ずる。先に述べたように、ウイルスの特性が変わったからでも対策が功を奏したからでもない。

感染症によっては免疫ができていくものがある。例えば性感染症だ。性感染症の場合、人々の行動が変わらなければ、定常状態に入る。一方、感染症を完全に封じ込めることができずにエンデミック状態になるということは、どういうメカニズムだろうか？常に新生児など免疫を持たない感受性が提供される。また、数年以内に免疫が落ちてくる感染症も多い。このような感染症では、一定の感受性のプールができることにより数年ごとに流行を繰り返すことになる。マイコプラズマ肺炎は昔 4 年に一度流行すると言われた（最近はその傾向が崩れている）。

Doubling time

集団感染: outbreak 初期、 R_0 を数えることができない場合がある。ある人が感染してから次の人に感染させるまでの患者発生間隔: **disease generation time (T_g)**、患者数倍加時間(**doubling time**) が判れば、これらから R_0 を概算することができる。

患者 B は患者 A から感染したのが判っている。患者 A が発症してから患者 B が発症するまで 3 日だった。よって $T_g = 3 \text{ days}$ である。X 月 1 日患者 6 人だったものが、X 月 4 日 227 人にまで増加した。下記公式により **doubling time** は 0.6 日と計算できる。

$$\text{Growth rate } (r) = \frac{1}{t_2 - t_1} \text{Ln} \left\{ \frac{I(t_2)}{I(t_1)} \right\} \quad \text{Doubling time} = \frac{\text{Ln}(2)}{r}$$

さらに下記公式にあてはめて $R_0 = 6$ という値を得る。

$$R_0 = \frac{Tg}{doubling\ time} + 1$$

設問・上記 *doubling time*, R_0 を自ら計算して確かめよ。 Tg が 4 日、5 日、6 日などにずらしたとき、 R_0 はどの程度影響を受けるだろうか？

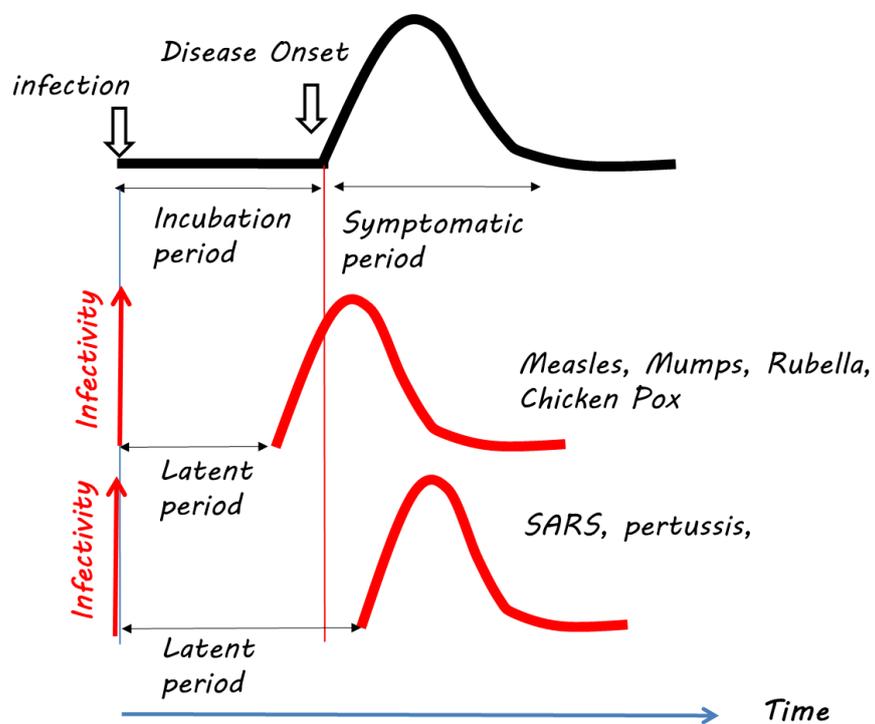
$$R_0 = 4/0.6 + 1 = 7.6$$

$$R_0 = 5/0.6 + 1 = 9.3$$

$$R_0 = 6/0.6 + 1 = 11.0$$

設問・ヒトからヒトに感染する致死的新興感染症がパンデミックになったとする。あなたは日本の厚労省感染対策を陣頭指揮することになった。感染症封じ込め対策が奏功しているか否かを評価するためには何を指標とすべきだと考えるか？

Incubation period と latent period



設問. 上図のように感染症によって、発症する前に感染力を持つ場合と、発症してから感染力をもつ場合がある。どちらの方が感染症を封じ込めやすいか？その理由は？

2002年11月広東省を訪れた中国人ビジネスマンにはじまった急性呼吸不全を主徴とする *SARS* は世界で 8,439 人を巻き込み、812 人の死者をだしたとされている。この新興感染症は、2003年7月までには、人々の努力により封じ込めに成功し、その後アウトブレイクをみていない。

Q1・ 感染性は 1 回の接触での感染率 β 、単位期間あたり何回接触するか κ 、感染性を有する期間 D の積である： $R_0 = \beta * \kappa * D$ 。それぞれのパラメータは、どのような対策で減らすことができるか？また 0 になりうるパラメータはどれか？最も効果的な対策は何か？

Q2・ *SARS outbreak* 初期、1 人が 10 人以上に感染させるスーパースプレッダーと呼ばれる患者が存在した。ウイルス自体の感染力は変わらないとして数理モデルから、どのようなメカニズムが考えられるか？

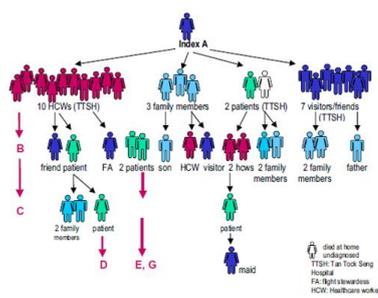


Fig. 1. Chain of transmission of index case A (imported case), Tan Tock Seng Hospital (TTSH).

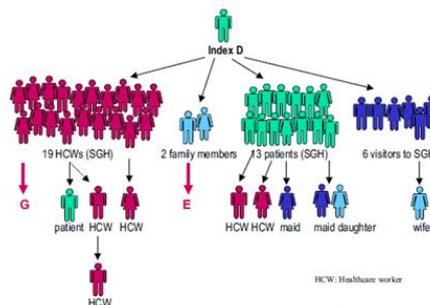
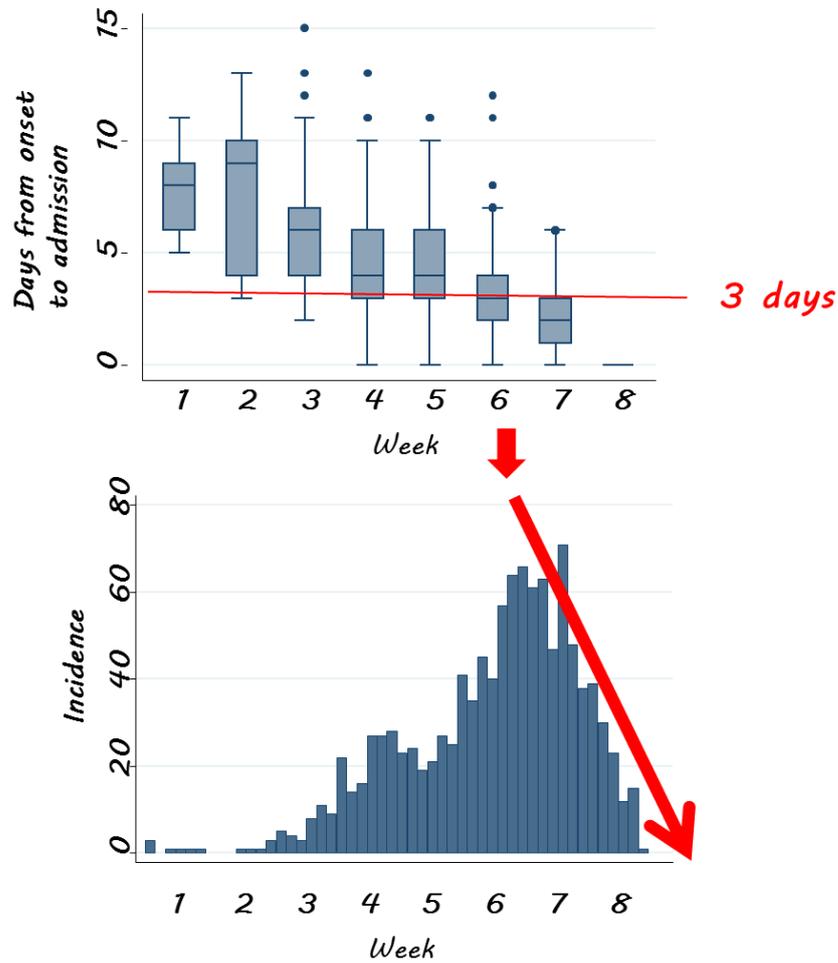


Fig. 4. Chain of transmission of index case D, Singapore General Hospital (SGH).

Q2・ *SIR model* では *infectious* な期間、感染性は $\beta * \kappa$ という定数を用いた。しかし、*SARS* においては発症してから 4 日間は二次感染が少なく、5 日目以降に 10 倍程度に急増する（参照：*Optional 2・ SARS Lipstch*）。この特徴から考えられる封じ込め対策は何か？

ヒント：*SARS* 患者発症から入院隔離までの日数中央値が 3 日を切った時点より患者発生数(*incidence*)は減少に転じている。



Q3・何故 SARS を封じ込めることが可能であったか？封じ込める側にとって有利であった条件は何か？

Q4・人類は天然痘を封じ込めることができた。その理由は何だと思ふか？

設問 あなたは取材を以下の取材を受けた。「先生、韓国での MERS outbreak のニュースをみました。MERS は感染力が弱いとされていますが、それなのに何故最初の患者さんは 30 人近い二次感染をだしてしまったのでしょうか？韓国に行くのは控えるべきでしょうか？」