

感染性の測定

感染症を考える上で最も重要な「どれくらい感染性があるか？」について考えてみたいと思います。微生物の量と免疫は重要な要素であります、不顕性感染も忘れてはいけません。

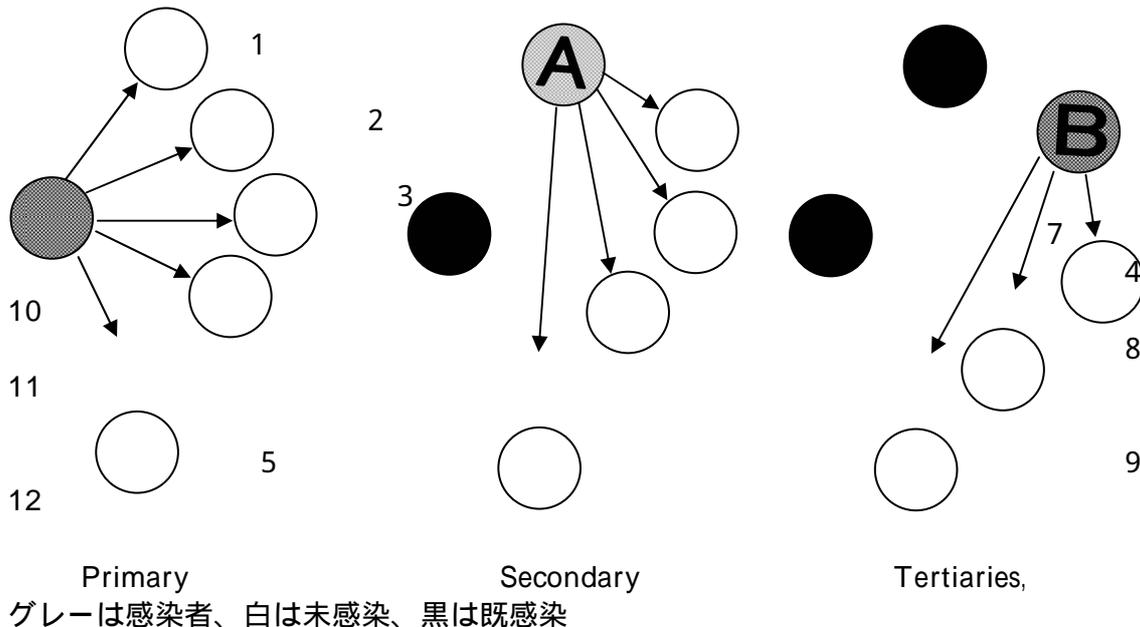
感染性を考えることは重要ですが、測定することは非常に難しいです。そもそも感染性自体の定義が曖昧であり、さらに自分の免疫状態と外部の諸々の条件によって左右されるからです。まず自分がインフルエンザにかかる可能性について考えてみましょう。

1. 自分がインフルエンザに感染している人と会う可能性、これはインフルエンザに罹患中の人がどれくらい多いかと、私が人々とどれくらい接触するかによります。
2. 自分がインフルエンザに感染している人からウイルスをもらう確率は接触の程度に左右されます。

もう1つは自分が次期流行するインフルエンザの型に対して免疫をもつかどうかも重要な要素ですが、ここではこれは考えないことにします。

家族内(兄弟間)感染

上の2が感染力(infectivity, attack rate)に相当します。Hope Simpson は諸々の条件を一定にするために家族内感染を用いて感染力(麻疹、水痘、流行性耳下腺炎)を測定しています(Hope Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps). Lancet 2:549-54,1952.)。例えば2人の兄弟で1人が罹患してもう1人が罹患する確率は容易に計算できます。しかし下図のような6人兄弟ではどうでしょうか？



最終的に5人中3人が感染していますから単純な家族内感染率は60%であり、Simpsonの定める susceptible exposure attack rate は $2/12 = 16.7\%$ となります。この方法によ

り Simpson は家族内 attack rate を麻疹：0.80、水痘：0.72、流行性耳下腺炎：0.38 と算出しています。麻疹は感受性がある人に感染すればまず発症しますが、水痘の極一部、流行性耳下腺炎では相当数がウイルスの感染を受けても発症しません(不顕性感染)。このような不顕性感染が分母に含まれると attack rate は過小評価されます。また上図で A と B が同時に感染していれば、susceptible exposure attack rate は $2/8 = 25.0\%$ となります。しかも Simpson のモデルはウイルス間の比較はできませんが、あくまで家族内という条件のみにおいて適応することができ、一般化することはできません。また Simpson 自体が指摘している通り、母親の記憶に頼っており recall bias は misclassification につながります。また問診に頼る場合、カタル症状の始まりよりは、発疹の始まり、更に発疹のピークの方がより正確に把握できると思われます。Simpson は家族内の primary-secondary peak の差をとり、その潜伏期を麻疹では 6 日、水痘では 7 日、流行性耳下腺炎では 10 日と計算しています。これは incubation period でなく latent period が重要であることを示唆しています。つまり、症状発現前からウイルスが周囲に放出されれば primary と secondary の間は短縮するからです。Simpson はある集団に各ウイルス感染症が発生した際の流行期間を下記のように測定しています。

	first	second	tertiaries	quaternaries
麻疹	1-6	7-18	19-30	31-42
水痘	1-7	8-21	22-35	36-49
流行性耳下腺炎	1-10	11-30	31-50	51-70

(Day)

現代はワクチンなど複雑な要素が介在するため、かならずしもこのような明確な傾向はないかもしれませんが、考え方は重要です。麻疹は 7 月をピークに 5 月から 9 月に流行する傾向があります。

似たような家族内感染例の論文があります Ward JI, et al. hemophilus influenzae meningitis. A national study of secondary spread in household contacts. N Eng J Med 301:122-26,1979)。筆者らはアメリカで 18 ヶ月間に発生した H. Influenzae による髄膜炎の小児 1403 人中 1147 人に対して合計 4,311 人の兄弟接触 (1,687 人は 6 歳以下) について調査しました。インフルエンザ菌への暴露に対する病気の発生をみているので、一種の prospective cohort design といえます。結局 3 歳以下の幼児 9 人にインフルエンザ菌による髄膜炎の発症をみえています。しかしながら、この研究では兄弟感染をインフルエンザ菌に絞っているため、attack rate を過小評価してしまっています。もし attack rate をみるのであれば、中耳炎、咽頭炎なども含めなくてはなりません。

Sexually transmitted infections (STD)

インフルエンザ等では、1 回の接触の強弱をなかなか数値にして表しにくいのですが、STD では数値として把握し比較しやすいのが特徴です。スエーデンで、家族計画のために受診した 6000 人の若い女性のうち、無症候性でしたが 425 人にクラミジアを検出しました (Ramstedt K et al. Epidemiological characteristics of two different populations of women with Chlamydia trachomatis infection and their male partners. Sex Transm Dis 18:46-51,1991.)。そのうちパートナーと性交渉のあった 309 人のうち 24% にクラミジアを検出できました。しかし、その男性がパートナーから感染されたかどうか不明ですし、陰性だった男性が何らかの理由で抗生剤を服用していたかもし

れません。また仮に女性から男性への attack rate が 24%であったとしても、逆も真であるとは限りません。通常の STD における attack rate は 1 人の感染者が何人と性交渉を持って何人に発症したかのケースレポートに基いて計算されます。

1970 年代海軍が太平洋を洋行している間、淋病の検査を施行し、治療により全員が陰性となったことを確認しました。ある港に寄ったところ 537 人中 54 人が淋病に罹患しました。よって attack rate は 10%であると報告しています(Hooper RR, et al. Cohort study of venereal disease. I: The risk of gonorrhoea transmission from infected women to men. Am J Epidemiol 108:136-45,1978.)。しかし、これは性交渉を持っていない水兵もいれば、何回かしている水兵もいると考えられ、ナンセンスな結論だといえます。しかし、寄港したその日に 8000 人の売春婦 511 人がクリニックを受診し、90 人、すなわち 17.6%(prevalence)が淋病感染していたことがわかっています。もしも水兵全員がこの 511 人と 1 対 1 で性交渉を持ったとしますと、 $10\%/17.6\% = 57\%$ の attack rate といえます。

感染者と未感染者の性交渉の数が増えれば増える程、感染率も上昇します。仮に attack rate 25%としますと、4 回性交渉をもったら 100%感染してしまうのでしょうか？これは間違いです。リスクはそのように加えることはできません。4 回の性交渉で感染しない確率は $(0.75)^4 = 0.32$ です。4 回のうち(1 回でも)感染する確率は $1 - 0.32 = 0.68$ (68%) です。

Dose

感染する微生物の量(dose)も感染症を考える際重要です。この dose は接触のタイプと密接に関連します。しかし、1 回の接触でどれくらいの微生物が移動するかを測定するのは実用的ではありません。麻疹の子供が 1 回咳をしたとき、1 m 先に居た子供の鼻粘膜にはどれくらいのウイルスが付着するのでしょうか。昔の話になりますが、1950 年代 salmonella bareilly を 3 つの量に分けて 6 人ずつのボランティアに経口投与しました(McCullough NB et al. Experimental human salmonellosis. III. Pathogenicity of strains of Salmonella newport, Salmonella derby, and Salmonella bareilly obtained from spray-dried whole egg. J Infect Dis 89:209-13,1951.)。細菌の量が増えるに従って症状を呈する率も増え、1 回 100 万の菌を投与すると半数に病気を発生させることがわかりました。この量は ID_{50} と呼ばれます。しかし症状を呈さなかった参加者でもしばしば便中へのサルモネラ菌排泄が認められました。また無症状であっても抗体価の上昇を認めています。研究の中で Attack rate が使われているとき、臨床症状を呈さなかったものも感染者に含まれているのか、またそれはどのように判断されたのかを念頭に置く必要があります。

たとえば食中毒で、食べたものが残っていた場合、どれくらいの量を摂取すると発症するのかを知ることができます。1974 年アメリカのいくつかの州からカナダにかけてサルモネラ感染が流行しました。家族内で最初に感染した人とコントロールに対して電話インタビューにより聞きこみ調査を行なったところ、あるクリスマス用のチョコレート摂取率が発症者で 9 倍も高いことが判明しました。残っていたチョコレートボールを調べたところ 2.5/g のサルモネラ菌が同定されましたが、食べた量から考えるとサルモネラ菌 1,000 程度にしか相当しませんでした。このようなことはしばしば認められる現象です。細菌の状態が調査の時点と摂取した時点で同じであったかどうか問題になります。そのような場合、同じ食品を使用して患者さんの証言を基に、冷蔵庫で冷やしたり机の上に放置したりして再現実験を行ない、細菌がどの程度増えるか確認します。しかしチョコレートの中ではサルモネラ菌は安定です。

今までみてきたように場合によってどれくらいの微生物の量の感染が症状を引き起こすか推定することができますが、飛沫感染などでは不可能です。そのような場合、接触の程度、どれくらい近接してどれくらい長く接していたかなどで判断するしかありません。

免疫獲得

例えばある疾患が流行した後、病気を発症しなかった人の抗体価が上昇していたとしても、もともと感染の既往があったのか、不顕性感染だったのか判りません。1985年あるアメリカの大学寮で麻疹が流行しました (Chen RT, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. J Infect Dis 162:1036-42,1990.)。赤十字が大学に依頼して献血を募っていたのですが (1月31日から2月7日) ちょうどその時麻疹も流行し始めたのです (1月28日から3月20日まで)。139人の学生が献血しており、そのうち測定した抗体価のデータを示します。

	抗体価低い	抗体価高い(>1/120)	
麻疹	8	0	8
麻疹に罹患せず	1	71	72
	9	71	80

この結果から麻疹に免疫である (高い抗体価を持つ) と麻疹には罹患しないといえます ($p < 0.001$ by Fisher's exact test)。1人は抗体価が低いにもかかわらず、麻疹から逃れることができました。

その他の因子

感染はその他多くの因子に影響を受けます。例えば胃酸のpHはいくつかの感染症に対する重要な防御因子です。

Cohenらはストレスと感冒罹患の関係について検討しています (Cohen S, et al. Psychological stress and the susceptibility to common cold. N Eng J Med 325:606-12,1991.)。154人と266人の18から54歳のボランティア男女に対して最初に診察と精神状態特にストレスの程度を判定しました。その後5種類の感冒ウイルスあるいは生理食塩水を点鼻して感冒症状の出現と抗体価の推移を観察しました。ストレスが増える程、attack rateも上がることを示されました。

潜伏期(incubation period)

1846年ノルウエー西岸のフォロエ島で麻疹が流行しました (Panum PL. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. Reprinted in Buck D, Llopis A, Najera E, Terris M, editors: The Challenge of Epidemiology. Washington DC: Pan American Health Organization, Scientific Publication No. 505: 37-41,1989.)。Panumはこの閉ざされた島の住人たちから詳細に話を聞くことにより、ほとんど正確にいつ誰からどこで感染したかを推測することができました。そしてある村に鯨漁に来た10人の男性の中に麻疹罹患者がいたことを確認しました。その14日後その10人の男性のうち1人が麻疹に罹患しています。更にその12-16日後その村の多くが麻疹を発症しています。さらにその際罹患しなかった一部の村人も12-16日後に罹患しました。そこでPanumは麻疹ウイルスが侵入してから最初の症状が発現するまでに10-12日を要し、発疹までの間は14日であると結論しました。また麻疹による死亡が30-50歳で2.5倍、50-60歳で5倍に増加する

ことを見出しました。一方 65 歳以降では麻疹の発生が全く認められなかったのです。調査すると、前回の島における麻疹の流行は 1781 年であり、65 歳以上の人は免疫を持っていると推論されました。逆に麻疹に一度罹患すると生涯免疫になることが、この調査で示されたのです。

自然歴(natural history)

感染症の典型的な症状を呈すれば、診断は比較的簡単です。しばしば、典型的な症状を呈さなかったり、症状が極軽度であり医療機関を受診しなかったり、本人さえも気が付かない程度の症状か、全く症状の無いものまでは調査の対象に入れることができません。特にポリオは不顕性感染が多く、100 人に 1 人の発症しかみません。またコレラも症状を呈するのは極一部です。このような場合、病原体の検出や血清学的診断を加えないと自然歴の調査をすることができません。また病院に入院している患者さんの病歴をもってその感染症を論ずると、全体像を見落としてしまいます。

1989 年、ベネゼーラで出血熱が流行しました(Salas R, et al. Venezuelan haemorrhagic fever. Lancet 338:1033-36,1991.)。最初はデング熱と考えられていましたが、1 年後死亡例から新しいウイルス(Guanarito virus)が検出されました。1991 年 4 月 14 人の入院患者さんがこのウイルスに侵されていることが確認されました。年齢は 6 54 歳で多くは若年者にみられ、発熱、衰弱、関節痛、頭痛を示し、14 人中 13 人は 1 つ以上の出血症状を呈し、14 人中 9 人が入院後 1 6 日で死亡するという極めて危険な感染症でした。Case fatality rate は $9/14 = 0.64$ でした。しかし数が少ないのでどれくらい正確でしょうか。

$$95\% \text{ CI} = \{0.64 \times (1 - 0.36)\} / 14 = 0.128$$

$$0.64 \pm 2 \times 0.128 = (0.38, 0.90)$$

すなわち case fatality rate (CFR) は 38% から 90% となります。数が少ないので、95% CI の幅はどうしても広がってしまいます。

この CFR はラッサ熱やアルゼンチン出血熱でも発見当初高めに設定されましたが、入院しない軽症例も多いことが後にわかり、CRF は低く修正されました。

セレガルで人口 24,000 人、30 の村からなる地域がありました。ここの村の中には 100 人を超えるものもありましたが、平均 14 人でした。個々の村には幾つかの家庭があり、平均 8 人で構成されていました。家庭内では皆一緒に食事をしますが、それぞれ幾つかのハットに別れて寝ていました。麻疹の診断は親の訴えと医師の診断に基き、血清診断は行なわれませんでした。1983 年から 1986 年、1500 人が麻疹に罹患し、6 週以内に死亡したものは 98 人であり、よって CFR は 6.5% でした。CFR は年齢により 6 ヶ月から 3 歳の麻疹の CFR は 10% であり、10 歳以降の CFR は 0% でした。

年齢	麻疹	麻疹による死亡	CFR
4 - 41 ヶ月	735	87	12
42 ヶ月以降	765	11	1.4

最初にこの地域で診断された cases を primary, 6 16 日後に発症する麻疹を secondary とします。6 16 日の幅に関しては、現実問題、大きな不確定性を含んでいるからです。またいくつかの primary case が secondary case を引き起こしたとすると、secondary case は家族内など近くに生活する primary case から感染したと考えます。麻疹の 190 例はどこで感染したか不明でしたが、402 例は primary, 908 例は secondary とカンが得られました。それぞれの secondary case に primary case を当てはめて考えることができました。

暴露の場所	麻疹	死亡	CFR(%)
Secondary in:			
家族外	203	11	5.4(1.0)
家族内	310	22	7.1(1.3)
同一ハット	395	39	9.9(1.8)

このようにみると、同一ハット内での感染、家族内での感染、家族外での感染の順に死亡率が高いことがわかります。すなわち濃厚な感染の機会によりウイルス量が多いと、死亡率の上がるのではないかと考えました。しかし、年齢の小さい乳幼児は外で遊びまわること少なく同一ハット内にいる傾向が強い、年齢が小さい程 CFR が高いとしますと、年齢が confounder である可能性があります。実際 41 ヶ月で区切ってみたところ年齢が confounder であり、補正後 1.3 が 1.2 に、1.8 が 1.7 に低下しました。