

感染症疫学のための データ分析入門

Introduction to Analysis of
Infectious Disease Data

編著 西浦 博
Hiroshi Nishiura

執筆者一覧（章別執筆順）

編著

西浦 博 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野 教授

共著

鈴木絢子 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野
特定助教

ナタリー・リントン 北海道大学大学院博士課程大学院生

安齋麻美 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野 博士
課程大学院生

三山豪士 大阪健康安全基盤研究所 研究員

茅野大志 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野 特定
助教

木下 諒 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野 特定
研究員

林 克磨 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野 特定
助教

小林鉄郎 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野 特定
助教

スンモク・ジョン 日本学術振興会特別研究員

まえがき

「感染症の予防医学は、公衆衛生学の中で最も長い歴史と実績を誇る」

これは事実である。疾病を予防するという概念は18世紀の天然痘に関する死亡統計やその後の予防接種評価において飛躍的に発展し、数ある近代の戦争の中でも感染症の予防は兵力の保持に必須であった。そのため、20世紀前半までの疫学や公衆衛生の教科書を開くと、中身のほとんどは感染症（伝染病）の制御に関するものである。私たちはその歴史に支えられており、また、その期間のおかげで感染症疫学の理論的基盤も豊富に蓄積されてきた。

しかし、20世紀後半、日本を中心に、どこかで時計が止まったかのように、ぱったりと学問の発展が停滞してしまった。高度経済成長の社会の中で多くの感染症が次第に制御され、それは専門性として尊重されなくなってきたのかも知れない。日本の近代疫学の祖である平山 雄（1923～1995）の処女作「疫学」（續文堂、1958）の中身は、ほとんど氏がジョンズ・ホプキンス大学公衆衛生大学院で学んだ感染症疫学に関するものであり、その中では数理モデルにさえ詳細に触れられている。しかし、そんな平山氏でさえ1950年代の肺がんと喫煙の研究以降、癌や循環器疾患のような慢性疾患に戦いの場を移してしまった。日本の疫学の萌芽期を支えた他の書を紐解いてみても、金光正次、岡田 博、甲野礼作、重松逸造、平山 雄「疫学とその応用」（南山堂、1966）や阪本州弘「疫学と疫学モデル」（金芳堂、1985）の中でふんだんに感染症疫学の議論がされてきたが、脆弱な疫学研究基盤で皆が興味の対象を一気に慢性疾患へシフトし、理論に力点を置いた感染症疫学の系譜は1970年代までに確実に途絶えてしまった。

気づけば、日本では感染症の疫学は絶滅の危機にあった。1990年代や2000年代に感染症流行がなかったわけではない。HIV/AIDSの流行に続き、大阪府堺市での病原性大腸菌O-157集団発生やウシ海綿状脳症（いわゆる狂牛病）、重症急性呼吸器症候群（SARS）、高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）、インフルエンザH1N1-2009パンデミック、ジカ熱、エボラ出血熱流行など、いくつもの流行発生の度に突発的な専門性に対するニーズが生じ、感染症疫学の見直しを迫るチャンスが多数あった。しかし、日本はそれをみすみす見逃してきた。新型

コロナウイルス感染症（COVID-19）流行で社会がぐらついてからやっと、感染症疫学の基礎知識を有するものが極めて限られていることを肌で感じさせられた。国家として感染症の危機管理を直視することができず、また、残念ながら感染症疫学者の育成不足という国策の誤りのツケを払わされることになった。

本書はそういう国内の長期間に渡る過程を深く理解していない若手研究者も含めて研究指導を行いつつ、海外で感染症疫学を学んだ西浦 博が自らの修練と教育経験に基づく入門マテリアルを書籍として纏めたものである。COVID-19が流行した時に、感染症疫学を専門とする者として国に対峙し、その領域研究者の中で最も理論的基盤を大切に作る人間としては、復興から勃興に向かわせる取り組みに着手する以外に選択肢が残されていなかった。

それを受けて COVID-19の流行中から西浦研が総力をあげて分担執筆をしたものがこの本書である。本書は京都大学大学院医学研究科の社会健康医学系専攻において専門職大学院課程（School of Public Health）コア科目「感染症疫学」の教育内容に準拠して執筆した入門書である。入門書は感染症流行データの見方を養うものであり、専門家を志す者には応用編となる数理モデルの入門書もぜひ手に取っていただきたい。

その「感染症疫学」の到達目標は以下の通りである：

1. 感染症が他の疾患と比べて特別である特徴を説明することができる
2. 無症候性感染の公衆衛生的意義について述べるができる
3. 感染および死亡の疫学的リスクについて分類し、記述することができる
4. 集団免疫のコンセプトと疫学的検討におけるその重要性について記述できる
5. 仮説検定の意味で流行の早期探知のコンセプトを述べるができる
6. 予防接種の効果について分類し、記述することができる
7. アウトブレイク調査やサーベイランスの目的と実践について記述可能である

この教育マテリアルは西浦が過去10年を通じて毎年更新しながらきめ細やかに作成・更新を続けてきたものである。そのため、専門家の登竜門を潜った若手研究者にとっては執筆する中で西浦の相手をするのが面倒だったかも知れないが、全ての章は西浦が共著とさせてもらい、細かなところまでを西浦が書き換えつつ原稿を作成した。前提知識を一切想定しない読者諸氏らとこの基盤

について共有するためにはどうしても必要なプロセスだった。

すでに本邦では入門本と銘打つ感染症疫学の書が存在する。その違いを最初に述べておく。「感染症疫学ハンドブック」(谷口清州著、医学書院、2015)は国立感染症研究所実地疫学専門家養成コースの参加者などが協力して仕上げた専門書であり、疫学の基礎から調査の実際までを学ぶための書である。特に地方自治体などで感染症発生に対応する者などに有用であり、本書が重視する理論的基盤と比較して実践面に重きを置いている。また、訳書として「CDCのフィールド疫学マニュアル」(岩田健太郎ら訳、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2020)や「感染症疫学」(ヨハン・ギセック著、昭和堂、2021)がある。前者はフィールド疫学の書であり、後者はコンセプトを含めて広く学ぶ入門書である。本書が訳書と異なるのは、感染症疫学の大学院教育に専門家として特別なエフォートを割き続けてきた西浦が、これまでの履修者の理解度を観察しつつ何度も工夫して改訂を繰り返し、誰も理論的基盤の学修に取りこぼしがないように工夫して作成をしている点である。だから冗長的すぎると感じる部分もあるかも知れない。しかし、読者諸氏にとって、感染症データとの向かい合い方を根幹から変える書を目指している。

編集にあたっては、流行の真ただ中で西浦も睡眠時間のない状態で執筆活動をしたため、金芳堂の担当者の浅井健一郎氏には特別な忍耐を要する職務を強いてしまった。新しい扉を開くためにお付き合いいただいた氏の忍耐に感謝したい。妻の知子、長男、長女、二女には、COVID-19を通じて父の留守が重なった上に社会での喧騒で不安な思いをさせてしまった。帰宅の遅い日が続いているが、喧騒の1つの解決になるものと信じて本書を世に送り出すことができるのは家族の協力のおかげである。本書が、新しい日本の土台を築くことになることを願ってやまない。

2021年9月

西浦 博

目次 CONTENTS

まえがき … iii

chapter 1 感染と感染症のメカニズムと疫学的指標 ————— 1

1. 感染症疫学の特徴	1
2. 感染症疫学の基礎	3
(1) 感染と感染症 (infection and infectious disease)	3
(2) コッホの条件 (Koch's Postulates)	5
(3) 疫学三角 (epidemiologic triad)	6
(4) 飛沫感染と空気感染	10
(5) 感染症の根絶・排除の条件	10
(6) 感染症の重症度 (severity)	11
3. 感染症疫学で使われるその他の用語	12
(1) インデックス・ケース (index case)	12
(2) 1次/2次/3次感染者 (primary/secondary/tertiary case)	12
(3) 感染症の発生頻度	13
章末確認問題	15

chapter 2 感染症の自然史 ————— 16

1. はじめに	16
2. 自然史と感染症サーベイランスのデータ：診断バイアスの問題	18
(1) 不顕性感染の事例検討	19
(2) 不顕性感染と致命リスク	20
3. 自然史の時間経過	22
4. 潜伏期間の有用性	24
(1) 重症度の予測因子となる潜伏期間	25
(2) 潜伏期間と感染症の季節性の関係	26
(3) 単一曝露流行における曝露時刻の推定	28
(4) 潜伏期間による感染時点の逆計算	29
(5) 検疫期間の決定	29
(6) 隔離と接触者追跡で制御できるのか	30
5. さいごに	31
章末確認問題	33

chapter 3 感染性と重篤度の評価 ————— 35

1. 感染性の評価	35
(1) 2次感染リスク	35
(2) 基本再生産数 (basic reproduction number: R_0)	38
2. 重症度の評価	45

章末確認問題	49
--------	----

chapter4 アウトブレイク調査：能動的サーベイランス ————— 50

1. 能動的サーベイランス	50
2. 症例定義	52
(1) 症例定義 (case definition) とは	52
(2) 症例定義の評価	54
3. 記述疫学	57
(1) 時 (time)、場所 (place)、人 (person)	57
(2) 流行曲線 epidemic curve (エピカーブ epi curve)	58
(3) 感染パターン別の流行曲線	59
(4) 流行曲線の作成方法	62
4. 仮説の検証	63
(1) 症例対照研究 (case control study)	63
(2) 因果関係 (causation)	64
章末確認問題	66

chapter5 感染者割合の推定 ————— 68

1. 感染者割合の分析	68
2. 診断検査データを活用した感染者割合の推定	70
3. 逆計算法を利用した感染者割合の推定	72
(1) 逆計算の基本的構造 (basic concept of back-calculation)	73
(2) 逆計算法の応用 (application of back-calculation method)	76
(3) HIV/AIDS の流行制御の難しさ (challenges to control HIV/AIDS epidemic)	77
(4) ネットワーク構造と感染症疫学	78
4. 捕獲再捕獲法を利用した感染者割合の推定	80
(1) Petersen 法 (Petersen method)	80
(2) 疫学分野での応用と課題 (application and challenges in epidemiology)	83
5. 血清疫学調査の活用	83
(1) 累積罹患率 (cumulative incidence)	84
(2) 重症度の推定 (estimation of severity)	85
6. おわりに	87
章末確認問題	89

chapter6 予防接種の評価 ————— 91

1. 感染症と免疫	91
-----------	----

(1) 感染症における従属性現象	92
(2) 免疫の種類	93
(3) 自然感染による免疫の持続性	93
(4) 予防接種の種類	94
2. 予防接種の集団レベルの評価	94
(1) 相対危険による評価	94
(2) 私たちの従来型の常識を取り除いて考えよう	97
3. 予防接種の個人レベルの評価	99
(1) 2次感染リスク	99
(2) インフルエンザの個人レベルのリスク	100
4. 予防接種の政策評価	103
5. まとめ	106
章末確認問題	107

chapter 7

受動的サーベイランスと そのデータ分析

110

1. はじめに	110
2. サーベイランスの定義	111
3. サーベイランスに関わる用語	112
(1) 受動的サーベイランス (passive surveillance) と能動的サーベイ ランス (active surveillance)	112
(2) 全数サーベイランス (universal case reporting surveillance) と 定点サーベイランス (sentinel surveillance)	112
(3) 症候群サーベイランス	113
(4) 検査室ベースドサーベイランス	114
4. サーベイランスの構成要素	114
(1) 収集 (collection)	114
(2) 照合 (collation)	115
(3) 解析と解釈 (analysis and interpretation)	115
(4) 普及と利用 (dissemination and utilization)	115
5. サーベイランスの利用	116
(1) 流行の大きさを推定	116
(2) 感染分布と蔓延の把握	116
(3) 病気の自然史を理解する	118
(4) 仮説を立て研究を刺激する	118
(5) アウトブレイク発生の検出	118
(6) 管理・予防策の評価	118
6. 受動的サーベイランスの問題点	119
(1) 努力とリソースの重複	119
(2) アウトブレイクの特定と報告の遅れ	119
(3) 地域レベルの普及とフィードバックの不足	119
(4) 訓練とサーベイランス実務活動の統合の欠如	120

(5) プログラム評価が限定的	120
(6) 研究室の関与が不十分	120
7. まとめ	121
章末確認問題	122

chapter 8 アウトブレイクの早期検出 ————— 123

1. アウトブレイク検出のコンセプト	123
(1) 閾値と異常	124
2. アウトブレイクの定量的な定義問題	125
(1) アウトブレイクの数理的定義	125
(2) 報告の遅れの調整	127
(3) 系統的なばらつき	128
(4) 過去の異常による影響	129
(5) アウトブレイク検出システムの複雑さと堅牢性	129
3. 閾値決定の方法	130
(1) 回帰法	130
(2) 時系列分析	134
(3) 統計的プロセス制御法	136
(4) 地理情報を組み込んだ技法	138
4. アウトブレイク検出のためのサーベイランスの実際	139
5. まとめ	140
章末確認問題	142

chapter 9 感染症数理モデル入門 ————— 143

1. 短期的な感染症流行の特徴	143
2. コンパートメントモデル	144
3. アウトブレイクを起こす条件	149
4. アウトブレイク初期の感染拡大の速度	150
5. 集団免疫閾値	151
6. 最終規模 (累積罹患率または流行サイズ)	152
7. 人口の異質性	154
(1) 可視化による理解	154
(2) 行列による理解	155
(3) SIR モデルによる理解	156
数理モデル補論	
(1) 線形微分方程式の解	157
(2) 最終規模方程式の導出	158
(3) 次世代行列の使用	159
章末確認問題	162

chapter 10 流行のモニタリング ————— 163

1. 実効再生産数	163
(1) ある世代 t での R	164
(2) 2次感染の評価指数としての実効再生産数	166
2. 実効再生産数の種類とその推定	168
(1) 瞬間的再生産数 (instantaneous reproduction number)	168
(2) コホート再生産数 (cohort reproduction number)	169
(3) 2つの再生産数の使い分け	171
3. 実効再生産数の統計学的推定における注意点	172
(1) 報告の遅れの調整	173
(2) 感染日の関数として $R(t)$ を推定	175
(3) 適切な世代間隔の必要性	175
(4) 平均化ウィンドウ	177
(5) さらなるデータの問題点	177
4. R 言語を用いた推定	178
(1) データセットについて	179
(2) 分布について	179
(3) 逆計算の実施	180
(4) 遅れの補正を伴う再生産方程式	182

chapter 11 2次感染のバラつきと流行発生確率 ————— 189

1. 2次感染はバラつく	189
(1) スーパースプレディング	189
(2) スーパースプレディング現象による公衆衛生対策の示唆	190
2. 大規模流行の確率	191
(1) 分岐過程モデル	192
(2) 輸入感染者による流行確率	195
(3) 中国の移動制限による日本でのリスク低下	198
3. 流行収束	200
(1) 流行収束の判定	201
(2) 診断バイアスの問題	206
4. さいごに	207

章末確認問題 解答編 … 208

あとがきにかえて：COVID-19流行の教訓と次への道標 … 218

索引 … 220

著者略歴 … 228

感染と感染症の メカニズムと疫学的指標

本章の目的

感染症のデータを分析し、疫学的な対策を講じるために、関連する事象について正確なコミュニケーションを行うための共通言語を共有し、感染の基本的なメカニズムを理解する。

到達目標

- ✓ 感染症疫学が他の疾患を対象とした疫学と異なる特徴を説明できる
- ✓ 疫学三角の概念を理解し、感染症対策に応用して描写できる
- ✓ 感染症の伝播や頻度に関する疫学用語を説明できる

1 感染症疫学の特徴

疫学 (epidemiology) は人の集団を対象とした健康や疾病に関する学問である。疫学辞典第5版によれば「特定の集団における健康に関連する状況あるいは事象の、分布あるいはリスクの**規定因子 (determinants)**に関する研究、さらには、そのような状況に影響を及ぼす規定因子の研究を含む。また、健康問題を制御するために疫学を応用すること」と定義されている¹⁾。疫学の始まりは1850年代に英国で発生したコレラ流行に関する英国医師の John Snow による研究が代表的であると言われている。当時はコレラ菌はまだ知られていなかったが、Snow 医師は患者発生地の地域集積性とその共通項を観察し、汚染された井戸水が病気の原因であるという仮説を立てた²⁾。彼の仮説が汚染された井戸水の水道ポンプ除去につながり、制御が困難だったコレラ流行を抑えたことは疫学の学習者であれば誰もが知る話である。

そのようにして疫学研究は当初は感染症から始まったが、近年は疾病構造の変化により慢性疾患が主な公衆衛生上の課題となり、幅広い健康問題に関する研究に疫学的研究手法が使われている²⁾。疾病が異なっても、記述疫学により仮説を立て、仮説にもとづき疾病と要因の因果性を推定する分析疫学を実施し、得られた知見にもとづき疾病予防のための対策を立てるという疫学の基本は変わらない。

しかし、感染症疫学では「感染源から2次感染者へ伝播する」という感染症の性質から、他の領域における疫学研究とは際立って異なる点がある。それを列挙すると以下のように整理できる³⁾。

- ・ **症例 (case) がリスク因子である**

肥満はあらゆる疾患のリスク因子となり得るが、肥満により何らかの健康問題を抱える患者は、他の者にとって肥満のリスク因子になることはない。しかし、感染症では感染者自身が他者に感染させるリスク因子となる。

- ・ **接触様式が重要な役割を果たす**

感染者がより多くの人と接触するほど感染は拡がりやすい。例えば人口密度の高い都会では感染症が拡大する可能性が高い。また、家族や友人のように、ともに過ごす時間が長ければ長いほど伝播が起こりやすい。このように接触頻度や強度などの接触様式が感染症の拡がりを決定づける重要な要因となる。

- ・ **感染や予防接種によって感染を免れる免疫機構がある**

人は感染症に対し生体防御機構である免疫を獲得することができる。麻疹や風疹は一度感染すれば再び感染することはまれである。また、ワクチン接種により病原体に対する免疫を活性化させることで、感染症に対する抵抗力をつけることができる。

- ・ **感染者が気づかないうちに他者のリスクとなることがある**

感染しても何ら症状を示さない感染者や、これから症状を発症する感染者が知らないうちに感染源となり他者に感染をさせることがある。

- ・ 緊急性を伴うことが多い

感染症以外の多くの疾病を対象とした疫学では、リスク要因と疾病の関係を探索し明らかにするために長い年月を必要とする場合が多い。感染症疫学では、緊急に状況を記述、分析し感染症の流行対策を講じる必要があることが多い。

- ・ 科学的根拠にもとづく対策が実施可能である

前述のように多くの疾病では、リスク要因と疾病の関係を明らかにすることが疫学研究の中心的なテーマとなるが、感染症では多くの場合、病因である感染源は既知であることが多く、どのように流行を制御するかということに重点を置いて研究が進められることが多い。

上記の点は古くから数々の感染症疫学の専門書で言及されてきたものをまとめたものであるが、それらの多くが2020年から世界中で流行した新型コロナウイルス感染症に当てはまることに気づくだろうか。他分野の疫学と大きく異なる状況を念頭に、本書でその詳細について学んでいきたい。

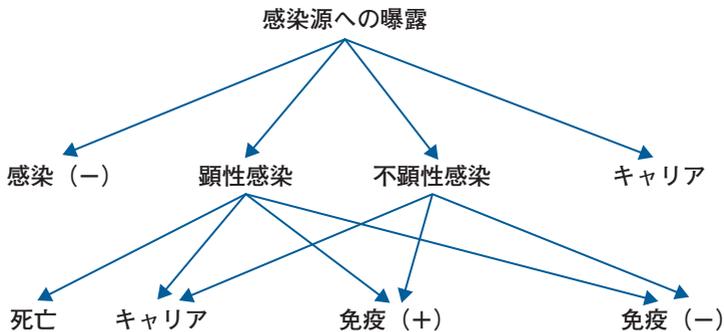
2 感染症疫学の基礎

感染症疫学をこれから学ぶ上で留意すべき点を挙げた。次に感染症疫学で重要な概念について解説する。生物学的なメカニズムを理解し、共通言語を利用することが求められる。

(1) 感染と感染症(infection and infectious disease)

感染 (infection) とは微生物 (microorganism) が宿主に侵入し、定着・増殖することと定義される。一般に微生物とは細菌 (bacteria)、ウイルス (virus)、真菌 (fungus)、原虫 (protozoa) などの肉眼的に観察することができない小さな生物を指す。微生物に感染しても必ずしも病気になるとは限らない。微生物の感染により臨床症状を引き起こした状態が**感染症 (infectious disease)** であり、人に障害を与える性質 (病気のなりやすさ) を病原性 (pathogenicity) と呼ぶ。感染源となる微生物に曝露された後に起こり得る状態を以下の図1に示す³⁾。

図1 微生物曝露後に起こり得る状態



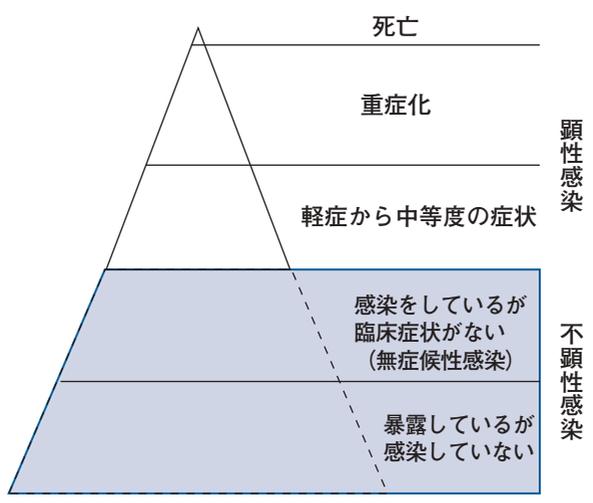
(文献3をもとに作成)

ここでいくつかの用語を覚えておこう。**不顕性感染(subclinical infection)**とは、検査により感染していることが示されるが他覚的な臨床症状を伴わない感染を指す。ほぼ同義で使用される用語に**無症候性感染(asymptomatic infection)**がある。感染が起ころうとも自覚的な臨床症状を示さない感染を指す³⁾。感染すればほとんどの症例で症状が現れるような感染症もあれば、無症候の症例が多い感染症もある。無症候性感染が多ければ多いほど、集団における感染症の全体像を捉えることは難しくなる。そのような感染症の特徴を示したのが氷山の一角と表現される概念 iceberg concept である。感染症における氷山の概念を図2に示す^{4~6)}。

キャリア(carrier)とは臨床症状を示さないが、病原体を保持しており他者に感染させることができる宿主を指す³⁾。

感染症と類似の用語に**伝染病(communicable disease)**や**伝播性疾患(transmissible disease)**がある。伝染病とはインフルエンザなど、感染者から非感染者へ(ヒトからヒトへ)直接的に伝播する感染症を指し、感染症と伝染病は同義語で使用されることも多い。伝播性疾患は人為的な経路により伝播する感染症を指し、例えば輸血により伝播したB型肝炎やC型肝炎や硬膜移植後のクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)がある。

図2 感染症における氷山の概念



(文献4をもとに作成)

(2) コッホの条件(Koch's Postulates)

ある感染症が特定の病原体によって引き起こされていることを示すための生物学的な因果関係の立証方法がコッホの条件である³⁾。19世紀にドイツの細菌学者 Robert Koch により、以下のように提唱された³⁾。

1. 病気の病変部に必ず特定の微生物が見出されなければならない。
2. その微生物が分離され、純培養 (pure culture) されなければならない。
3. 純培養された微生物を感受性のある実験動物に接種した場合、同じ病気が起こらなければならない。
4. 微生物を接種され病気になった動物から再び同じ微生物が分離されなければならない。

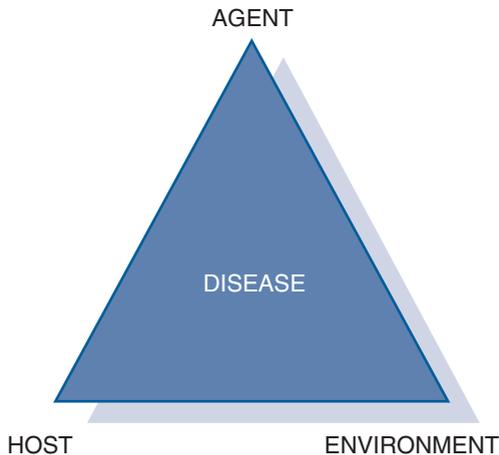
上記が満たされた場合、特定の病原体が当該疾病を起こしている、と判断可能であるとされる。古典的ではあるものの、微生物学領域では今でも大切に検

討されている頑健な基準である。

(3) 疫学三角(epidemiologic triad)

疾病の罹患は病因 (agent)、宿主 (host)、環境 (environment) の三要因の相互作用の結果と考えられる。その3者を頂点にとってコンセプトとして図示したものを疫学三角 (epidemiological triad) と呼ぶ (図3)。感染症ではそれぞれの頂点が感染源 (病原体)、宿主、環境 (伝播経路) に対応しており、1つの要因でも阻止することができれば感染症の伝播を防ぐことができる²⁾。以下それぞれの要因について詳しく考えていく。

図3 疫学三角 (epidemiological triad)



感染源の特徴

感染源となる病原体の最も重要な特徴が感染性 (infectivity)、病原性 (pathogenicity)、毒力 (virulence) であり、これらは宿主要因とも密接に関連している (表1)。以下にそれぞれの定義を示す^{2, 3)}。

表1 感染症成立の三要因とそれぞれの対策

要因	感染源 (病原体)	宿主	環境 (伝播経路)
特徴	感染性 病原性 毒力 免疫原性 抵抗性	年齢 性別 栄養状態 健康状態 行動様式 遺伝子型	気候 住居 地域 職業 大気汚染 食物
対応する 流行対策	感染源となる患者の隔離 学校閉鎖 検疫	ワクチン接種 健康増進	接触回避 媒介生物制御 消毒、滅菌

・感染性 (infectivity)

病原体の2次感染の容易さを表す (一般的には「感染力」と呼ばれるが、専門的には感染力は別のものを指す)。例えば、1人の感染者に曝露された者の間で実際に感染に至る者の割合を測って定量化される。感染性を明らかにすることは感染症疫学の重要な目的の1つであり、後の章で解説する2次感染率 secondary attack rate で評価されることが多い。

・病原性 (pathogenicity)

病原体による感染者の発症させやすさを表す。感染した人のうち臨床医学的な感染症を発症する人の割合で定量化される。

・毒力・毒性 (virulence)

病原体が感染者を死に至らせる程度を表す。重症化の指標を死亡とした場合には致命リスク (case fatality risk) が用いられ、感染者のうち死亡者の割合で定量化される。

宿主

宿主要因には年齢、性別、栄養状態や健康状態が挙げられる。ある感染症に対し感受性 (susceptibility) をもつか否かということは、宿主の感染を大きく左右する。感受性とは、免疫をもたず、病原体への曝露により感染し得る性質の

ことを指す。例えば、感受性が高いというのは、同じ曝露を受けたとしても感染し得る可能性が高いことを指す。感受性をもつ宿主を**感受性宿主 (susceptible host)**と呼ぶ。

特異的免疫には病原体への自然感染により得られる獲得免疫とワクチン接種により得られる獲得免疫がある。麻疹、風疹のように一度感染をしたらほぼ終生免疫が得られ、多くは二度と感染しない感染症もあるが、風邪の原因となる季節性コロナウイルスのように終生免疫が得られず生涯にわたり何度も罹患する感染症もある。ワクチンにより誘導される免疫は病原体への感染後に得られる免疫ほど強い防御機構はないかもしれないが、発症や重症化を抑えることができるため、集団に広くワクチン接種をすることは最も有効な感染症対策の1つとなる³⁾。

感受性の話題からそれるが、ホストに関する宿主域について触れておこう。感染症の宿主はヒトだけでなく2つ以上の種が存在する 경우가多く、ヒトとその他の脊椎動物に共通する感染症は**人獣共通感染症 (zoonosis)**という。細菌性の人獣共通感染症 (zoonosis) にはカンピロバクター症、サルモネラ症、結核などがあり、ウイルス性の人獣共通感染症 (zoonosis) には狂犬病や日本脳炎、黄熱などが挙げられる。また、昆虫などの**媒介動物 (vector)**により病原体が感染している宿主から他の宿主に運ばれ感染する場合もある。媒介動物は節足動物 (arthropod) であることが多く、マラリアはハマダラカを媒介してヒトからヒトへ感染する³⁾。病原体を体内に保持し、集団内で伝播する役割を果たす動物は**自然宿主あるいは保有宿主 (reservoir)**と呼ばれる。例えば、重症急性呼吸器症候群 (Severe acute respiratory syndrome: SARS) を引き起こした SARS コロナウイルス (SARS-Cov) の自然宿主はコウモリであると言われている。

感染の伝播経路 (route/mode of transmission)

感染経路 / 伝播様式 (route/mode of transmission) は、以下のように直接的 (direct) と間接的 (indirect) な2つの経路³⁾に大別して考えるとわかりやすい。

A. 直接伝播

①接触感染 (contact infection)

皮膚同士の接触や粘膜同士の接触 (接吻や性交渉) により起こる感染である。

単純ヘルペス1型 (Herpes simplex -1: HSV-1) や性感染症が挙げられる。

②飛沫感染 (droplet infection)

くしゃみ、咳、会話等により生じる飛沫 (直径 $5\mu\text{m}$ 以上の水分を含んだ粒子) を直接吸い込むことで、飛沫に含まれる病原体により起こる感染であり、代表的な感染症としてインフルエンザ (influenza) が挙げられる。

③母子感染 (mother to child transmission)

母親から病原体が胎盤、産道、母乳を通じて、胎児または新生児への感染が起こることを指す。経胎盤的に感染するトキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) や、母乳を介して感染するヒトT細胞白血病ウイルス1型 (Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) がある。ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus: HIV) は胎内、産道、母乳のいずれからの感染も起こる可能性がある。

B. 間接伝播

①空気感染 (airborne transmission)

空気感染は飛沫核感染 (droplet-nuclei infection) とも呼ばれ、飛沫から水分が蒸発した直径 $5\mu\text{m}$ 未満の飛沫核 (エアロゾル) を介した感染である。エアロゾルが空中をしばらく滞留するため、到達距離が長い。麻疹、水痘、結核は空気感染が起こる代表的な三疾患である。

②媒介物感染 (vehicle-borne transmission)

媒介物感染は病原体で汚染された水 (water-borne) や食物 (food-borne) による感染が含まれ、その代表的な事例としてサルモネラ菌やノロウイルスによる食中毒が挙げられる。その他、医療従事者の針刺し事故や輸血など、血液を介した感染も媒介物感染に含まれる。

③節足動物媒介感染 (vector-borne transmission)

昆虫、ノミ、ダニなどの節足動物により媒介される感染症であり、蚊を介して感染するマラリアやデング熱は代表的な節足動物媒介感染である。

(4) 飛沫感染と空気感染

先に述べたように飛沫とは直径 $5\mu\text{m}$ 以上の水分を含んだ粒子でありその伝播距離は直径約 $1\sim 2\text{m}$ 以内程度だろうとされている。一方、空気感染を起こす飛沫核は微小であるため空气中を長時間浮遊することが可能であり、飛距離も長く感染者から 2m 以上遠く離れていても感染する^{2, 3)}。空気感染する麻疹、水痘、結核は主に飛沫感染するインフルエンザに比べても感染性が高く、一人の感染者からより多くの2次感染者を発生し得る感染症である。これらの分類がある一方、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) では伝播経路の分類において様々な議論が行われた。というのも、飛沫感染と空気感染の区分は 2m とされるが、実際の粒子の到達距離は連続的なものでありキレイに分断できるものではない。新型コロナウイルス感染症の多くが飛沫感染であったが、空気感染が一部の伝播イベントで確実視されたこともある。このように直接伝播と間接伝播の境界は必ずしも明確ではなく、間接伝播する感染症の多くは直接伝播する場合が多い³⁾。

(5) 感染症の根絶・排除の条件

これまでヒトの感染症で根絶 (eradication) された感染症は天然痘 (smallpox) のみである。その理由として、

- ・不顕性感染の頻度が少ないこと
- ・ヒト以外の宿主が存在しないこと
- ・有効なワクチンが存在したこと

の三条件を満たしたため、理論上根絶が可能であったと考えられる。天然痘はヒト以外に宿主が存在せず感染源の対策が可能であったし、不顕性感染がほとんどなく、感染すると特徴的な発疹が出現するために多くの症例が診断された。また、ジェンナーの牛痘に始まる歴史が示すように、20世紀までに有効なワクチンが開発されたことから根絶が可能であった。ポリオや麻疹は根絶の三条件をおおむね満たす感染症であり、一部の地域では排除 (elimination) に成功しているが根絶には至っていない。また、一度排除された地域においても、しばらくすればヒトの往来で輸入感染症として持ち込まれ流行が起こる可能性もある。多くの感染症では無症候の感染があることや、ヒト以外に宿主がいることから排除や根絶は難しく、ワクチン接種により集団の感受性を低下させることが最

も有効な感染症対策となる²⁾。

(6) 感染症の重症度(severity)

重症度の指標には死亡リスクが用いられる。死亡リスクの典型的な指標として致命リスク (case fatality risk: CFR) と感染時致命リスク (infection fatality risk: IFR) が挙げられる。感染症では感染しても無症候性の感染者がいることはすでに述べた。無症候の場合、感染していることに気がつかないため、検査を受けることがなければ感染者として報告されることはない。致命リスクは報告されている感染者中の死亡者の割合を表し、以下の式で計算可能である：

$$\text{致命リスク (CFR)} = \frac{\text{死亡者数}}{\text{診断された報告者数}}$$

一方、感染時致命リスクは無症候の感染者を含めた全ての感染者中の死亡者の割合を意味する：

$$\text{感染時致命リスク (IFR)} = \frac{\text{死亡者数}}{\text{全感染者数}}$$

上の2つの式を比較するとわかるように、無症候の感染者が多いほど致命リスクと感染時致命リスクの分母が解離し、致命リスクは死亡に係るリスクを過剰に評価する可能性がある。2009年に世界的に流行した新型インフルエンザpH1N1では、流行初期にメキシコの確定患者の観察データから推定された致命リスクが0.4%と推定され、重症化リスクの高いウイルスとされた⁵⁾。しかし、特に新興感染症の流行時には感染者の全体像をつかめていないことは珍しくなく、その後米国の観察データを利用し無症候性感染も考慮し推定された致命リスクは0.048%とされ、季節性インフルエンザと比較しても重症化リスクが非常に高い感染症ではないことが示された⁶⁾。

これまでに述べてきたように、無症候の感染者がいることは常に留意しておく必要がある。感染時致命リスクの計算で分母に必要な全感染者数は血清疫学調査のような積極的な感染規模の調査を必要とする。また、致命リスクと感染時致命リスクのそれぞれの分子にある死亡者数も、インフルエンザのように直接的死亡のデータが全死亡の一部しか捉えられていないような場合は、超

過死亡者数のような統計学的推定値を用いると良い。

3 感染症疫学で使われるその他の用語

感染症の伝播と流行に係る専門用語^{2, 3)}について紹介する。本書を通じて共通の用語を利用して流行を記述するために必須なので覚えていこう。

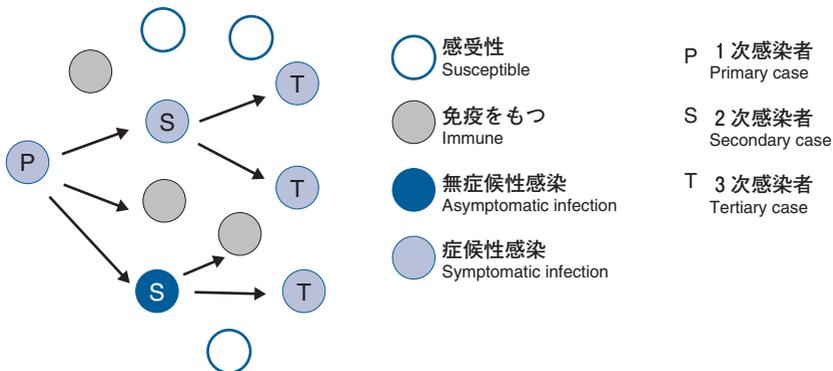
(1) インデックス・ケース(index case)

感染症流行において最初に特定された症例 (case) を指し、積極的疫学調査において鍵となる。特定が1番目になされた者がインデックス・ケースであり、本当の最初の感染者でなくても良い。

(2) 1次 / 2次 / 3次感染者(primary/secondary/tertiary case)

ある集団にある感染を持ち込んだ人を1次感染者と言いインデックス・ケースとは分けて考える。1次感染者のことは感染源とも呼ばれる。1次感染者から感染した症例は2次感染者といい、このような感染は2次感染と呼ばれる。2次感染者から感染した症例は3次感染者と呼ぶ。感染症伝播の模式図を示す (図4)。

図4 感染症伝播の模式図



(3) 感染症の発生頻度

感染症の「流行」など発生頻度を表す指標についても、記述的な定義をここで整理しておきたい。後の章で流行の定義に触れるが、本質的には流行とは恣意的に定義されるものである(図5)。

エピデミック(流行) epidemic

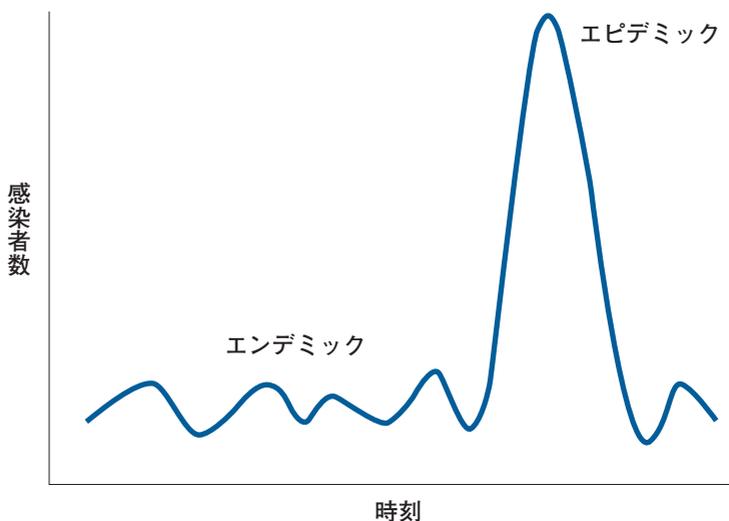
一定期間に同一の感染症が通常に比べて高い頻度で発生することを指す。

アウトブレイク(集団発生) outbreak

ほぼエピデミックと同義で良い。短期間に集中して感染者の発生が多発することを指す。

ここに示すように「通常」と思われる感染者数の状態と比較して、現在がどの程度であるかによって「流行である」のか否かが主観的に行われる。それを定義するためには時間的・空間的な発生動向のベースラインを要する。また、短期的な増加でなく常的な増加においては以下の用語が用いられる。

図5 エンデミックとエピデミック



エンデミック (風土病的流行) endemic

ある地域において同一の感染症が常在的に発生すること。

ハイパーエンデミック (Hyperendemic)

特定の地域や集団において持続的に高いレベルで同一の感染症が発生すること。

パンデミック (汎世界的流行) Pandemic

一定期間に国境をまたいで、世界的に広範囲で同一の感染症が流行すること。

参考文献

- 1) A Dictionary of Epidemiology 5th ed. Last JM, ed. Oxford University Press, 2008.
- 2) Gordis L. Epidemiology, 5th ed. Elsevier Saunders, 2014. pp.2-37.
- 3) Gieseck J. Modern Infectious Disease Epidemiology, 3rd ed. CRC Press, 2017, pp.1-15.
- 4) Kaslow RA, et al. Viral Infection of Humans. Epidemiology and Control 5th ed.
- 5) Fraser C, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science 2009; 324: 1557-1561.
- 6) Presanis AM, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. PLoS Med 2009; 6: e1000207.

(鈴木絢子、西浦 博)

著者略歴（章別執筆順）

西浦 博（にしうら ひろし）

京都大学教授（大学院医学研究科 社会健康医学系専攻）

1977年生まれ。2002年宮崎医科大学医学部卒業。英国やドイツ、オランダ、香港などで感染症数理モデルの研究に従事。2013年東京大学准教授、2016年北海道大学教授を経て、2020年から現職。2020年からは厚生労働省の新型コロナウイルス感染症対策本部においてクラスター対策班に参画。専門は感染症疫学、理論疫学。

鈴木絢子（すずき あやこ）

京都大学特定助教、2007年広島大学医学部卒業

ナタリー・リントン

北海道大学大学院博士課程大学院生、2015年オレゴン州立大学公衆衛生学修士課程修了、2018年オビエド大学修士課程修了

安齋麻美（あんざい あさみ）

京都大学大学院博士後期課程大学院生、2020年北海道大学大学院医学院医科学専攻修士課程（公衆衛生学コース）修了

三山豪士（みやま たけし）

大阪健康安全基盤研究所研究員、2020年酪農学園大学大学院獣医学博士課程修了

茅野大志（かやの たいし）

京都大学特定助教、2020年リバプール熱帯医学大学院修了

木下 諒（きのした りょう）

京都大学特定研究員、2020年北海道大学大学院医学研究科博士後期課程修了

林 克磨 (はやし かつま)

京都大学特定助教、2016年浜松医科大学医学部卒業

小林鉄郎 (こばやし てつろう)

京都大学特定助教、2008年北海道大学医学部卒業、2017年東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻(公衆衛生学修士課程)修了

スンモク・ジョン

日本学術振興会特別研究員、2018年ソウル国立大学公衆衛生修士課程修了

感染症疫学のためのデータ分析入門

2021年10月20日 第1版第1刷 ©

編 著 西浦 博 NISHIURA, Hiroshi
発 行 者 宇山閑文
発 行 所 株式会社金芳堂
〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町 34 番地
振替 01030-1-15605
電話 075-751-1111 (代)
<https://www.kinpodo-pub.co.jp/>
組版・印刷・製本 亜細亜印刷株式会社
組版デザイン・装丁 佐野佳菜 (SANOWATARU DESIGN OFFICE INC.)

落丁・乱丁本は直接小社へお送りください。お取替え致します。

Printed in Japan
ISBN978-4-7653-1882-2

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。