

感染症疫学

Epidemiology of Infectious diseases

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

--- Pablo Picasso

QUESTION

「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？私達は何に気をつけたらよいのでしょうか？」

THEORY

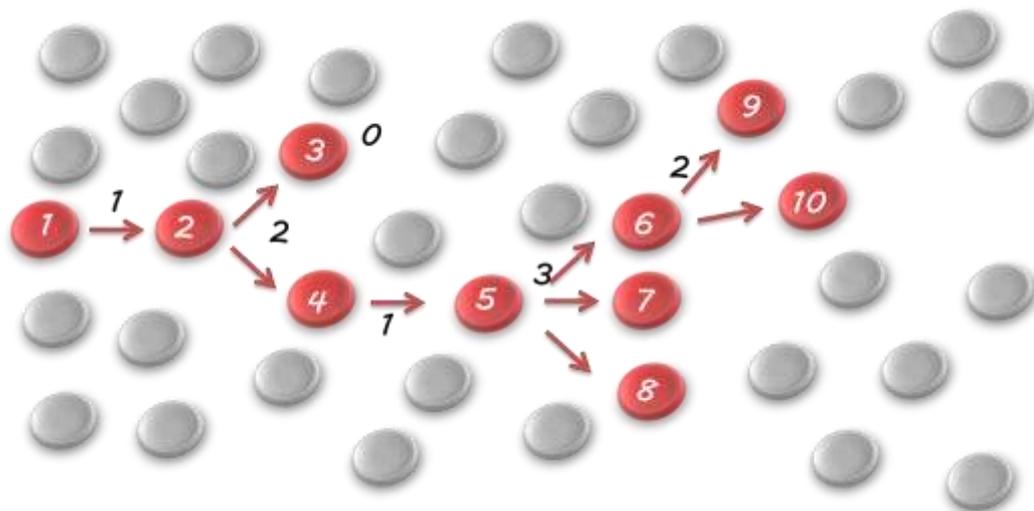
第二次世界大戦において多くの人々が死亡した。しかし世界史において民族の移動に伴う風土病の方が大きな影響を持っていたことは以外に知られていない。500 年前、ヨーロッパ人が南北アメリカ大陸に移住、その際天然痘と麻疹も運んだのである。このためカリフォルニア、メキシコ、南米の人口は 100 年で 50 分の 1 に減ったと推測されている。逆にヨーロッパ人は彼らから結核と梅毒をもらうはめになってしまった。マラリアはアフリカから広がった風土病だが、皆がマラリアにかかっていると大きな問題にはならない。その結果マラリアがアフリカを外敵から守ってきたともいえる。1918 年スペイン風邪（悪名高き新型インフルエンザ）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 年短縮したとされている。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

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、まだ何

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。

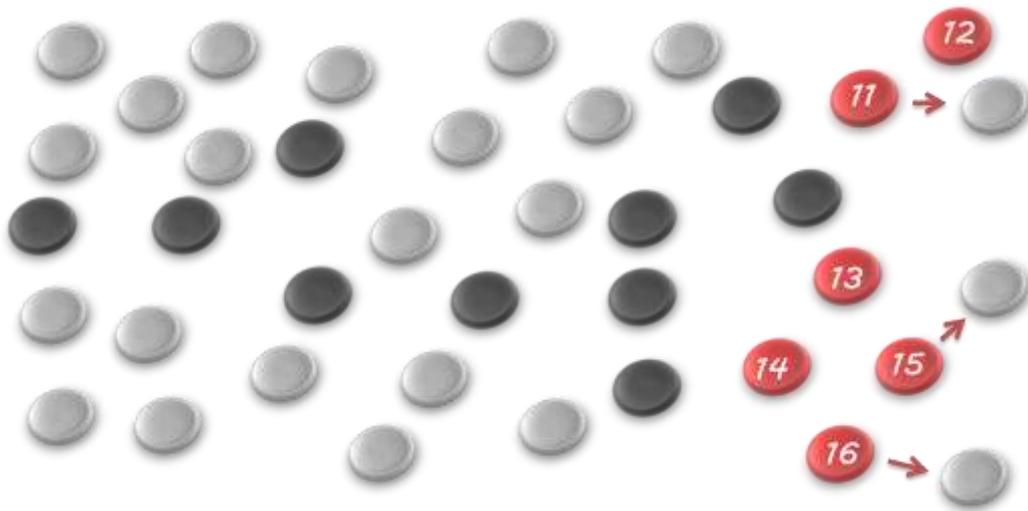
R_0 が大きければ感染性は強い。麻疹、百日咳などでの R_0 は 10~20 を超える。風疹、水痘、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）では 5~10。一方、influenza, SARS, Ebola などでは 2~3 程度。しかしながら、 R_0 は、「。。。その感染症に免疫を全く持たない集団に入ったとき。。。」なので、その推定は難しい。

$R_0 < 1$: その感染症は最終的に消滅するであろう。

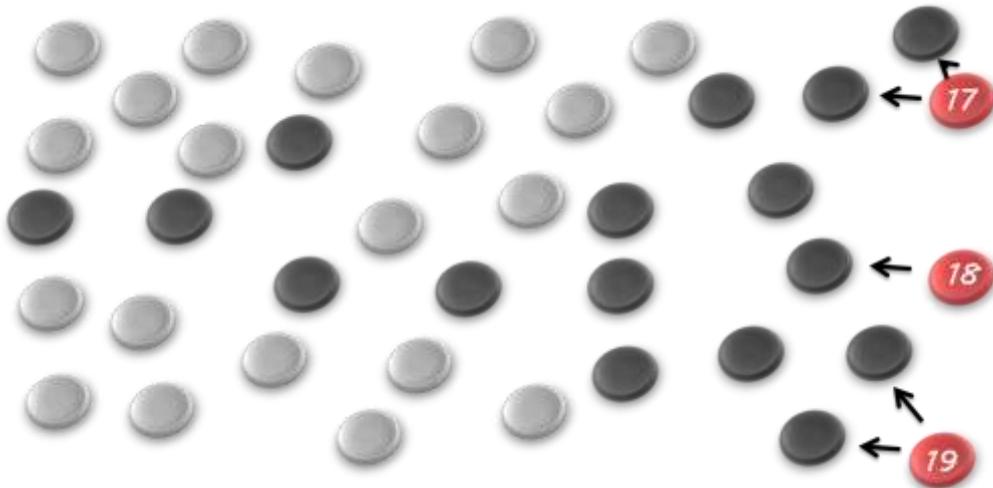
$R_0 = 1$: その感染症はその地域に留まり風土病（地方病）となるであろう。

$R_0 > 1$: 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、先のクラスがその後、どうなったかをみてみよう。

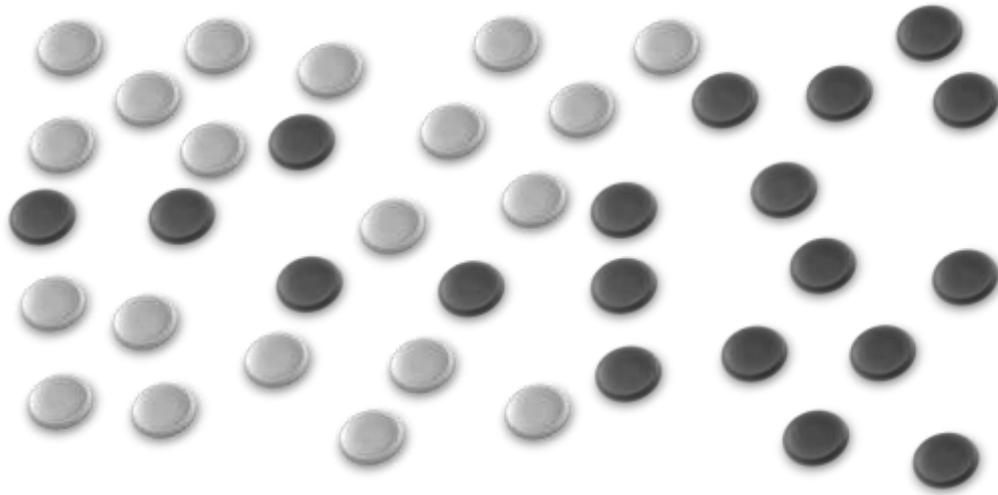


第2週、さらに6人の患者が発生した。



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ほ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、人々が手洗いがいを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。ということは $R_0 > R(t)$ となる。

第2週、 $N=39$, $S=23$, $R_{(2)}=1.5 \cdot 23/39=0.88$ 、第3週、 $N=39$, $S=20$, $R_{(2)}=1.5 \cdot 20/39=0.77$ 。
 $R(t)$ 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。

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 人しかうつらない。75%では $4 \times (1-0.75) = 1$ で 1 人にしか発症しない。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 $R_0 < 1$ だから、その感染症は減少するはず。

よって 75%より多くの人がワクチン接種を受けかつ免疫を獲得していれば、この感染症はやがて消滅する。

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。また全員がワクチン接種を受けるとも限らない。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 $R_0=4$ の感染症に罹患した人が免疫獲得率 80%の($=p$) ワクチンでその接種率 α の集団に侵入した際、 $R = R_0 \times (1 - p\alpha) = 4 \times (1 - p \times 0.80)$ 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) x 1 日 1 人が接触する人数(κ) x 感染日数 (D) の積で表される。 $R_0 = \beta \times \kappa \times D$

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 を下げることには他ならない。HIV 感染が 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、 $R=1.2*(1-0.25)=0.9 < 1$ 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)を下げることができる。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）

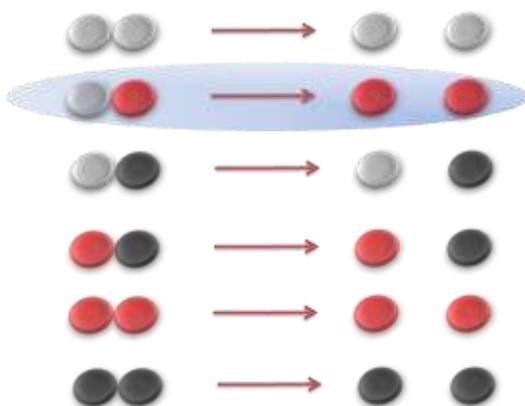
Infectious (I): 感染性を有する人

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 $\beta \kappa S I(t)/N$ 。例えば1週間などの短い時間に15人が発症すれば、翌週の $S_{(1)}$ は $39-15=24$ 人である。一方、 $I_{(1)}$ は15人、 $R_{(1)}$ は0人となる。第2週の間、6人が発症するので、 $S_{(2)}$ は $24-6=18$ 人で、 $I_{(2)}$ は6人、 $R_{(2)}$ は15人だ。 $S_{(3)}=18-3=15$ 、 $I_{(3)}=3$ 、 $R_{(3)}=15+6=21$ 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。

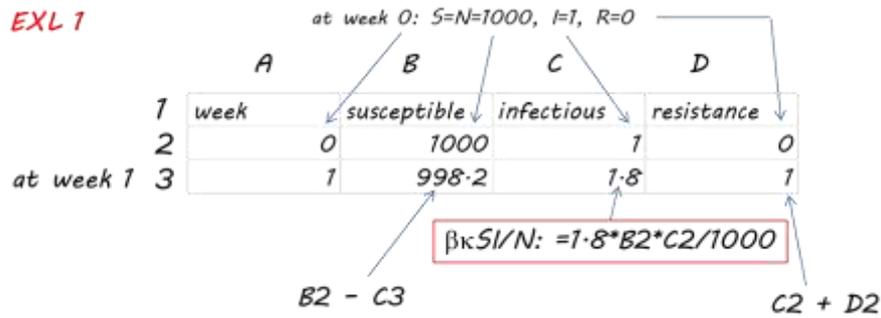
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta \kappa S I}{N} \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta \kappa S I}{N} - \frac{I}{D} \quad \frac{dR}{dt} = \frac{I}{D}$$

dS/dt : 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たない1,000人の集団があるとする： $N=S_{(0)}=1,000$ 。ここに感染者が1人入る： $I_{(0)}=1$ 。まだ誰も罹っていないので $R_{(0)}=0$ だ。この感染症の $\beta \cdot \kappa$ は1.8/week, 感染性期間Dは1/weekだとする。EXL

1. にあるように week 0, week 1 を作る。次に EXL 2 にあるように I がほとんど 0 になるまで計算させる。

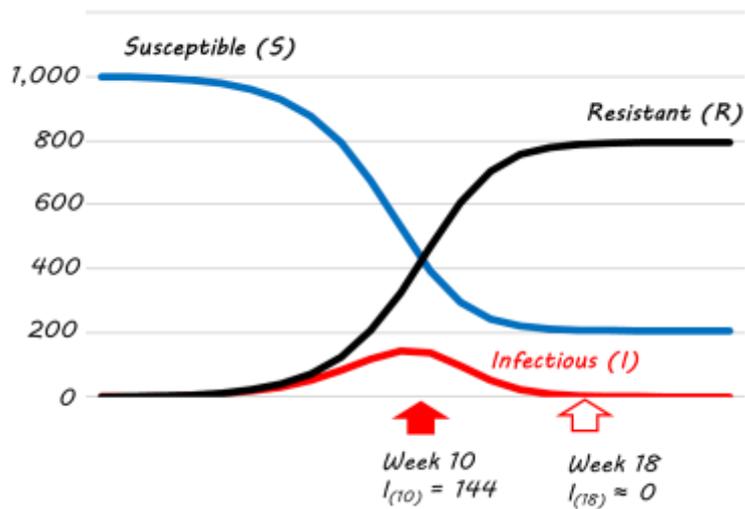
EXL 1



EXL 2

week	susceptible	infectious	resistance
0	1000	1	0
1	998.2	1.8	1
2	994.9658	3.234168	2.8
3	989.1736	5.792196	6.034168
4	978.8606	10.31308	11.82636
5	960.6894	18.17112	22.13944
6	929.2672	31.42224	40.31056

図にすると。。。



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 の原理に基づき、免疫者が増え（＝感受性者が減少し）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で、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。

しかし現実社会は SIR model のように単純ではない。私が感じる点を 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。

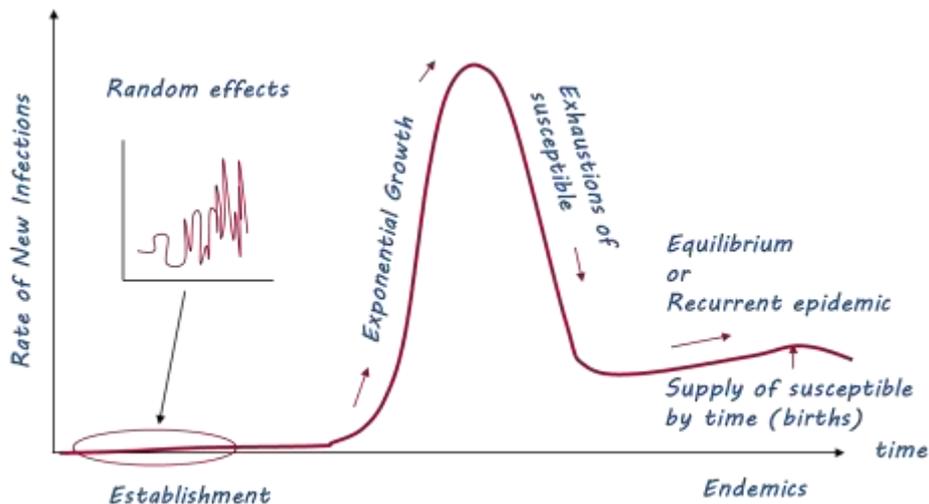
その 3：S あるいは N の初期設定が大まか過ぎる。例えば、人口の 1% にも満たないかもしれないが、週に 1 回は東京と九州を往復する、海外を頻繁に行き来する人がいる。また **susceptible** と思っけていても実は免疫をもっていてその感染症に罹り難いということもあるかもしれない。

Stochastic model

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、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。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して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し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。しかし感受性者が減るため、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どうか？常に新生児など免疫を持たない感受性者が提供される。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、一定の感受性者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 (Tg)**、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 $Tg=3days$ 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。

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

さらに下記公式にあてはめて $R_0 = 6$ という値を得る。

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

EXAMPLE AND EXERCISE

EXERCISE 1. SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

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？

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⁽¹⁾。この特徴から考えられる封じ込め対策は何か？

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うか？

A1.

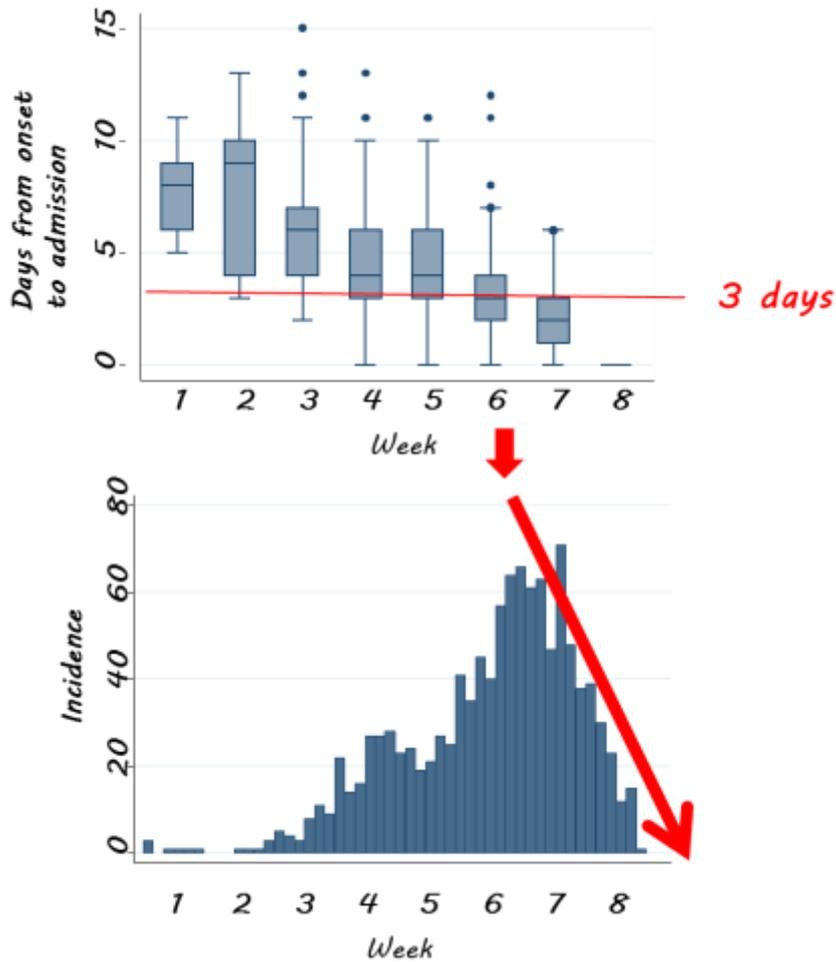
κ : コンタクトを減らす：隔離、検疫、社会対応（学校閉鎖等）⇒ 0 になり得る。

β : 感受性者数を減らす：ワクチン、薬剤の予防的投与

D : 感染強度および期間の減少：治療

A2. 患者さんが発症してから4日以内に隔離する。

以下、実際どうであったかを示す。

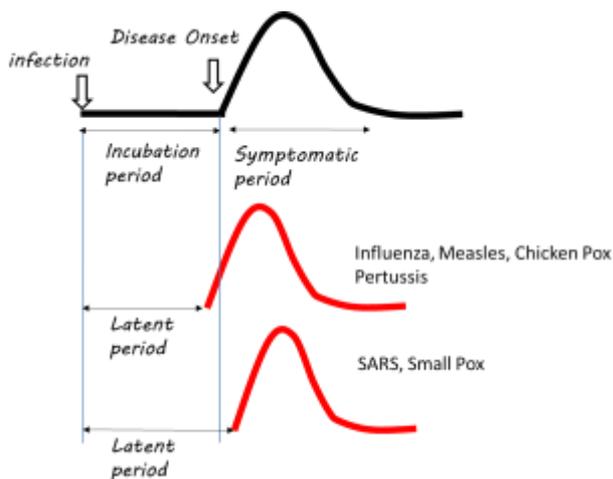


流行がはじまって第 6 週、発症から入院隔離までの期間が中央値 3 日、あるいは SARS 患者さんの 75% を 4 日以内に隔離できるようになった時点で、流行曲線（1 日当たりの発症人数）も下降に転じた。このことは発症後 5 日以降に 2 次感染者を多くだす SARS の特徴と矛盾しない。多くの患者さんを 4 日以内に隔離できれば、劇的に $R_{(t)}$ を下げることができるからだ。その結果 SARS 封じ込めに成功したのである。

A3. ① 「SARS を発症してから 5 日目以降、急に感染性を増す特性をもつ=発症してから 4 日以内は感染性が低いのでこの間に隔離すれば感染拡大を阻止できる」

症状があるときだけ感染性を有すると錯覚してしまいがちであるが、症候期と感染期は必ずしも一致しない。

微生物が体内に侵入、すなわち感染: *infection* を受けてから、これが体内で増えて病気を発症: *disease onset* するまでを *incubation period* と呼ぶ。AIDS では日和見感染するよりも前に HIV を血液検査により検知するが、そのような特別な場合を除き、多くの感染症では潜伏期間中に診断をすることはできない。したがって致死率、感染率が共に高く、公衆衛生的に大きな影響が懸念される感染症においては、潜伏期間中検疫する。よって検疫では、症状の無い人を隔離して行動の自由を奪うことになり、しかもその人が発症するかどうか判らない点で倫理的な問題を伴う。検疫はあくまで「お願いベース」とならざるを得ない。

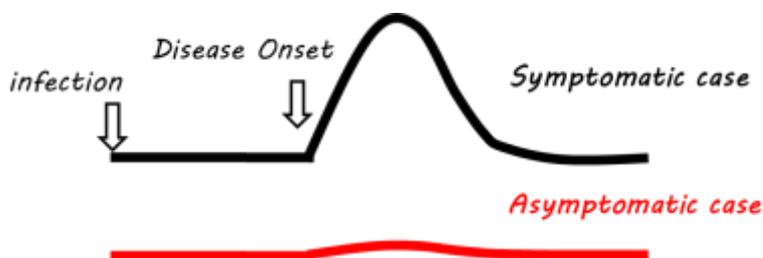


Incubation period に対して、感染から感染性を有するまでの期間を *latent period* と呼

ぶ。感染症の中には発症する前から感染性を帯びるものがある。つまり **Incubation period > latent period**。インフルエンザなどがそうだ。発熱前に 1 人以上に感染させると、いくら徹底的に発症者を発見してこれを隔離しても感染拡大を抑えることはできない。何故なら、隔離したときは既に複数人に感染させてしまっているからだ。

一方、ラッキーなことに **SARS** は **Incubation period < latent period** であった。すなわち、発症したばかりの頃、患者さんはまだ感染性をもっていない。そのため発症後すぐに隔離すれば、感染拡大をブロックできるのだ。

② 「**SARS** では不顕性感染あるいは無症候性感染例からの 2 次感染が無かった」



多くの感染症では症状の軽微なものから重症例まで存在する。重症例は医療機関を受診し、きちんと診断を受けることが多い。しかし、症状が軽いと医療機関を受診せず、患者さんは日常生活を継続する。基本的に症状が重い方が感染性は高いと考えられるが、軽微なものでも感染性があるとすると、重症例だけ隔離してもその感染症を封じ込めることはできない。

一方、**SARS** では不顕性感染: **asymptomatic** からの感染が無かったため、症状の有る人を隔離するだけで封じ込めに成功した。接触歴聴取: **contact trace** による検疫: **quarantine** も行ったが、上記理屈からは患者の早期隔離の方が封じ込めに与えた効果は大きかったであろう。

Q4. 人にしか感染しない、ワクチンがあった、WHO がリーダーシップを発揮し、世界が一丸となって封じ込めに成功した。これが一般的なみ方であろう。しかし、私は天然痘においては、SARS 同様 発症後より周囲への感染性を有するようになる点と、不顕性感染がない点、独特の症状、患者さんは倦怠感が強くそうそう外出できない点を付け加えたい。

MARS: Middle East respiratory syndrome coronavirus

最初の患者: Index case ⁽²⁾

2012 年 6 月 13 日、60 歳男性が 7 日間の発熱と咳嗽、痰、呼吸促迫があり Saudi Arabia の Jeddah にある民間病院に入院した。Jeddah は Makkah 巡礼の中継地として有名である。入院第 11 病日に進行性の肺炎と腎不全で死亡した。その 3 カ月後、Saudi Arabia 旅行歴のある患者が発生。しかし、両者の接点はない。

2012 年 9 月、WHO はこの感染症を Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) と名付けた。

MERS は院内感染⁽³⁾、家族内感染⁽⁴⁾、ラクダからの感染⁽⁵⁾が中心である。4 人に 1 人は症状が無いか軽微であり⁽⁶⁾無症候性感染があると考えられた。医療関係者は 5 人に 1 人でみられた。

Summary

1. 人から人に広がる感染症では数理モデルが適応できる。

2. R_0 は、「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」である。
3. R を 1 未満にすると感染症は終息する。
4. R を 1 未満にするためのワクチン接種率は以下の公式で求められる。

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

5. $R_0 = \beta * \kappa * D$ で示されるが、患者隔離により κ を 0 にできるので、 R を減らすためには最も有効である。
6. SARS は発症してしばらくしてから感染性を増す特性をもっていた。感染性を増す前に隔離すれば封じ込めできることを学んだ。

MY THOUGHTS

感染症数理モデル: **Mathematical model of infectious diseases** は我々に真実に気付かせてくれる「嘘」である。臨床医からみるとかなり無理な前提もあるが、**outbreak** 初期、数理モデル的な考え方でアプローチすることにより、どの対策が最も有効かが見えてくる。

ANSER TO THE QUESTION

MERS は SARS と同じコロナウイルスです。そのため症状、感染様式など共通点も多くあります。ですから SARS の教訓を思い出すことが重要だと思います。SARS 流行初期、**super spreader** と呼ばれる 1 人で 10 人以上に感染させる患者さんがいました。誰も SARS という病気自体を知らなかったため、SARS 患者さんは個室に隔離されることなく大部屋に入院していました。SARS は発症後 5 日以降より突然感染力を増し

ます。その結果発症 5 日以降で大部屋に入院していた SARS 患者さんは、同じ病棟の他の患者さん、医療関係者、見舞人など多くの人々に 2 次感染させてしまったのです。韓国で集団発生した MERS でも、最初の患者さんが 2 番目の病院で入院中、これはちょうど発症してから 4, 5 日目にあたりますが、大勢の入院中の患者さん、医療関係者、見舞人に感染させてしまいました。「MERS の感染力は発症してから 3 日間は弱い。しかし、4, 5 日目より感染力を増す。最初の患者さんを 4, 5 日目以降も病院の大部屋で治療したため、30 人近い二次感染者をだしてしまった」これが理由です。これは SARS 流行初期と同じ状況です。

では、SARS をどうやって封じ込めることができたのでしょうか。SARS が「発症 3 ~4 日以内は感染性が弱い、発症後 5 日以降は急に感染性を増す点」に着目すれば答えは簡単です。SARS 患者さんを発症 4 日以内に入院させ、個室に隔離し、病院内での感染防護策を採れば、 $R(t)$ を 0 に近づける、言い換えれば 2 次感染をゼロに近づけることができます。

韓国の場合、患者隔離ならびに防護策が手ぬるかったために、3 次感染までいってしまった（医療関係者に 4 次感染がみられた）ことが、患者数を増やしてしまった最大の原因です。1 次感染で終われば MERS 感染患者数は 1 人、2 次感染で止まればせいぜい数十人、3 次感染までいくと数百人規模、4 次感染では数千人規模に達します。

REFERENCES

1. Lipsitch M, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. Science. 2003;300:1966-70.
2. Zaki AM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367:1814-20.
3. Assiri A, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome

coronavirus. N Engl J Med. 2013;369:407-16.

4. Drosten C, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. N Engl J Med. 2014;371:828-35.
5. Azhar EI, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. N Engl J Med. 2014;370:2499-505.
6. Oboho IK, et al. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah--a link to health care facilities. N Engl J Med. 2015;372:846-54.