

Mathematical Epidemiology of SARS

- Strategy of model building with parameters based on field observations -

広島大学大学院保健学研究科・ロンドン大学インペリアルカレッジ 西浦博 (Hiroshi Nishiura)

Graduate School of Health Sciences, Hiroshima University

Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London

要約 (Resume)

1. 背景と目的

2002 年 11 月に中国広東省で最初の症例が確認されて以来、私たちは SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) の汎世界的流行を経験した。未知の新興感染症が出現した場合、世界が反応すべき最も優先度の高い研究課題として、①病原体の特定と検査方法の確立、②臨床情報の一般化と治療方法の確立・評価、③流行の拡大や持続に影響を与える疫学情報の特定と主要なパラメータ推定、が公に推奨されている。SARS の流行では、上の 3 者に関して何れも素早く正確に情報が提供されてきた。中でも従来のフィールド調査に基づく感染症疫学 (数理統計学的な推定も含む) と数理生態学を起源とする数理疫学の考え方を援用した数々の優れた研究が実施された。実際の観察されたデータ (life data) が疫学的妥当性を保って有効に分析され、統計学的欠陥を認めない効果的再生産数 (effective reproduction number) の推定や個人ベースモデル (individual based model) に MCMC (Markov Chain Monte Carlo) sampling を応用した新しい realization の手法確立など、様々な技術的発展も認められた。再生産数の直接的な推定や検疫・隔離等の公衆衛生学的対策に関する理論的評価は十分に実施されたものの、一方で「未知の感染症に対する恐怖」に基づく人々の個人レベルの行動変容がもたらす集団レベルの流行に対する影響は未だ十分な理解が得られていなかった。そのため、本研究では迅速な個人予防策が功を奏したと評価されるベトナム共和国ハノイにおける SARS 流行に関して、人々の行動変容をフィールド疫学の症例対照研究を通じて詳細に調査した。そこで得られた知見に基づいて個人ベースモデルを構築し、行動の直接的な疫学的趨勢に対する影響を検討した。

2. 概要

(1) Case-control study

ベトナム・ハノイフレンチ病院に於いて retrospective な疫学調査を実施した。ハノイフレンチ病院における確定例 38 名中 29 名の case、98 名の control を対象として、時間に依存した個人予防策の使用割合・効果に関する推定を行った。対象には主に医師・ナース・看護助手・その他のコメディカル・患者家族が含まれた。時間は人為的に 3 つの Stage に分類し、Stage1 (index case 入院から 2 次感染者発症まで)、Stage2 (伝染病流行を病院が認知し、対策が推奨されて以降)、Stage3 (国・病院を挙げての強固な隔離政策) と分けて分析した。予防策のうちでも標準予防策 (standard precaution) として推奨される行動 (マスク着用、手洗い、手袋着用、ガウン着用)

に関して検討した。また、交絡因子の除去を考慮して、demographic factor (性・年齢・職業等) と感染の関係を検討した。

## (2) Stochastic simulations

症例対照研究で得られた個別の予防効果を基に、基本再生産数及び効果的再生産数の推定を実施し、個々の現実的シナリオに基づく流行状況の分析を行った。また、対象者の個人レベルの流行認識 (awareness) ・行動と絶滅の関係をシミュレーションに基づいて描写した。シミュレーションは古典的な closed population における SEIR タイプの個体群動態に関する離散時間モデルを利用した。感染には 1 日当たりの調査に基づく接触回数・個人予防策の予防効果を用い、潜伏期間・症候性期間には香港の調査で得られた確率密度関数を更に離散化した分布を利用した。

## (3) 結果と考察

多変量解析の結果から、今回の setting ではサージカルマスクが有意に感染を防止することが明らかとなった (オッズ比=0.3,  $p=0.01$ )。対象者の中でも医師および看護師の個人予防策の実施割合は Stage1 と 2 の間 (流行の認知前後) で有意に変化した ( $p=0.043$ )。症例対照研究はマスクの着用率 (coverage) にバイアスを認めることが多いために、妥当性を検討する目的で感度分析を実施したが、仮に全ての者がマスクを着用しても再生産数は 1 を下回らず流行は終焉を迎えなかった。Stage1 における効果的再生産数は 4.1 (95% Confidence Interval: 1.9, 6.4) と推定され、基本再生産数は 6.0 と推定された。また、人々の行動変容が早ければ早いほど絶滅の確率は高値となった。予防策の時間に依存した効果は、検疫・隔離他の様々な交絡因子に影響を受けることから方法論的改善も必要であるが、ハノイフレンチ病院における強固な隔離および確実な個人予防は賞賛に足るものであることが確認された。

## 3. 謝辞

本研究の多くは American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Nishiura H, et al. Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. 2004; 72: In Press.) に発表された。共同研究者の Profs. Roy Anderson, Tadatoshi Kuratsuji, ハノイの皆さんに深謝したい。また、Profs. Klaus Dietz, Masayuki Kakehashi, Minato Nakazawa から earlier draft に批判的意見をいただき、Prof. Hisashi Inaba からは本発表機会をいただいたことに感謝したい。

## 4. 主な参考文献

- 1) Anderson RM, et al. *Phil Trans R Soc Lond B* 2004; 359: 1091-1105., 2) Donnelly CA, et al. *Lancet Inf Dis* 2004; 4: 672-683., 3) Donnelly CA, et al. *Lancet* 2003; 361: 1761-1766., 4) Fraser C, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6146-6151., 5) 西浦博. *科学* 2004; 74: 965-969., 6) Nishiura H, et al. *J Epidemiol Commun Health* 2004; 58: 186-191., 7) Riley S, et al. *Science* 2003; 300: 1961-1966.