

日本熱帯医学会雑誌

第31巻 第4号 平成15年12月

内 容

原 著

- バンクロフト糸状虫感染率が、尿を検体とする IgG4 ELISA の結果と比較して異常な高値を示した ICT テスト：タイ国において経験した ICT テスト偽陽性例の検討
木村 英作, M. T. Anantaphruti, D. Limrat, S. Thammapalo,
伊藤 誠, P. Singhasivanon, J. Waikagul217

短 報

- 血小板上の血清特異的 IgG は輸入 Dengue 二次感染患者の急性期に特異的である
大石 和徳, 井上 真吾, 倉本 剛史, 鬼塚正三郎, 齊藤麻理子, 長谷部 太,
森田 公一, 永武 毅223

第27回日本熱帯医学会九州支部大会報告

シンポジウム2 熱帯感染症の疫学とモデル構築の意義

- 特集の解説
嶋田 雅暁227
解題：熱帯感染症の疫学とモデル構築の意義
嶋田 雅暁, 浜田 芳樹, 安高 雄治, 門司 和彦229
三日熱マラリアモデルの構築とコントロール・プロジェクトへの応用
石川 洋文233
空間疫学アプローチは疾病対策にどのように役立つか
谷村 晋237
フィールドオブザバージョンからのモデル構築
中澤 港243
数理生態学者からの短いコメント
山内 淳247

会報・記録

- 2003年度（平成15年度）日本熱帯医学会役員名簿（2003年12月1日現在）249
日本熱帯医学会雑誌編集委員名簿251
投稿規定253
著作権複写に関する注意254

31巻総目次



UNEXPECTEDLY HIGH PREVALENCE OF *WUCHERERIA BANCROFTI* INFECTION OBTAINED BY ICT CARD TESTS IN COMPARISON WITH THAT DETERMINED BY IgG4 ELISA USING URINE SAMPLES: A POSSIBILITY OF FALSE POSITIVE REACTIONS WITH ICT CARD TESTS IN A STUDY IN THAILAND

E. KIMURA¹, M.T. ANANTAPHRUTI², D. LIMRAT³, S. THAMMAPALO⁴,
M. ITOH¹, P. SINGHASIVANON⁵ and J. WAIKAGUL²

Accepted 19, November, 2003

Abstract: With the purposes of studying the recent prevalence of *Wuchereria bancrofti* infection in Thai-Myanmar border areas, and evaluating the usefulness of a new ELISA, which uses urine as samples (urine ELISA), 519 people in Sangkhla Buri and 84 people in Suan Phung were examined by ICT card test for filarial antigen and by urine ELISA for filaria-specific IgG4. In the former area, positive rates by ICT test and the ELISA were 16.8% and 21.2%, respectively; in the latter area, the respective rates were 10.7% and 7.1%. These figures were unexpected, because the urine ELISA used to give much higher prevalence than antigenemia tests in our previous studies. In addition, only 37 of 96 ICT positives (38.5%) were urine ELISA positive. Our previous studies showed that the sensitivity of urine ELISA among the microfilaria and/or antigen positive individuals was more than 90%. Diethylcarbamazine treatment given to the known ICT positives at 300 mg/day for 12 days reduced antigenemia rate from 100% to 32.8%, which was determined 2 months after treatment by Og4C3 ELISA. The reduction of 67.2% seemed to be unusually high. These conflicting results could be explained by possible false positive reactions produced by ICT test.

INTRODUCTION

There are two species of lymphatic filaria in Thailand, *Wuchereria bancrofti* and *Brugia malayi*. *W. bancrofti* is endemic in Thai-Myanmar border provinces of Kanchanaburi, Tak and Mae Hong Son (Khamboonruang *et al.*, 1987; Phantana *et al.*, 1995; Swaddiwudhipong *et al.*, 1996). Most of the microfilaria carriers are Karen migrants from Myanmar (Swaddiwudhipong *et al.*, 1996). In early reports, *B. malayi* was endemic in 6 provinces of the eastern coast of the peninsula of South Thailand (Guptavanij *et al.*, 1977; Harinasuta and Sucharit, 1977). It is now restricted to 2 provinces, Surat Thani and Narathiwat (Annual Report 2000, Filariasis Division, Ministry of Public Health, Thailand). The increasing number of migrant workers from Myanmar could influence the distribution and endemicity level of filariasis especially in the Thai-Myanmar border,

but the information is not sufficient.

Meanwhile, immunodiagnostic methods to detect filarial infection have become popular in field surveys. In Thailand, ICT card tests and Og4C3 ELISA, both of which detect *W. bancrofti* circulating antigens, were reported to be very satisfactory (Phantana *et al.*, 1999; Bhumiratana *et al.*, 1999). Itoh *et al.* (2001) developed an ELISA that could detect filaria-specific urinary IgG4 without concentration of sample urine (urine ELISA). The ELISA showed the sensitivity of 95.6% when tested with 91 antigen and/or microfilaria positive Sri Lankans, and the specificity of 99.0% with 298 non-endemic controls in Thailand, Laos and Japan.

In the present study, we applied ICT tests and the urine ELISA in two *W. bancrofti* endemic areas in Thailand in order to study the recent situation of filarial infection, and to assess the usefulness of the ELISA. Detected ICT positives were treated with diethylcarbamazine (DEC), and the ef-

¹ Department of Parasitology, Aichi Medical University School of Medicine, Japan;

² Department of Helminthology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand;

³ Office of Vector-borne Diseases Control Region 5, Ministry of Public Health, Thailand;

⁴ Filariasis Division, Department of Communicable Diseases Control, Ministry of Public Health, Thailand;

⁵ Department of Tropical Hygiene, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand

fects were evaluated with Og4C3 and urine ELISAs. In the course of the study, we noticed unaccountable relations between ICT and urine ELISA results, and an unusually sharp decrease in antigen positive rate after DEC treatment. Possible reasons for these findings are discussed.

MATERIALS AND METHODS

In Sangkhla Buri, Kanchanaburi Province, 519 people (401 ethnic Karens and 118 Thais) were examined by ICT card test (ICT Filariasis, AMRAD, Australia; imported to Japan from Binax Inc., Portland, ME, USA in mid February, 2001) and by urine ELISA. Sample collection was made in 24-26 March, 2001 by house-to-house visit along main roads. The ICT test was carried out following indications provided by the manufacturer. Urine samples were mixed with sodium azide at 0.1% for preservation. They were transferred to Aichi Medical University, Japan, and tested for IgG4 within 4 months after collection. It was shown that the time of urine collection did not influence IgG4 titers (Itoh *et al.*, 2001), and the samples can be kept for at least 14 months at 4°C without deterioration (unpublished data). Adult *Brugia pahangi* extract was used as antigen for the ELISA. The levels of urinary IgG4 were expressed as antibody units (U) that were calculated based on a standard curve constructed for each ELISA plate using diluted positive sera. The cut-off value, determined with non-filarial control population in Thailand and Laos as the geometric mean of (antibody units +1) +3S.D., was 54.7U. The technical details on urine ELISA were described elsewhere (Itoh *et al.*, 2001). In Suan Phung, Ratchaburi Province, 84 people (62 Karens and 22 Thais) were examined by the same methods. They were outpatients who visited the malaria clinic of Rajanagarindra Tropical Disease International Centre (RTIC) in 21 March-30 April, 2001.

In early April, all known ICT positive people in Sangkhla Buri were treated with DEC at 300 mg/day for 12 days. About two months after treatment, in 4-8 June, 67 of them were re-examined by Og4C3 and urine ELISAs. The whole blood collected on a filter paper was used for the Og4C3 ELISA as described by Itoh *et al.* (1998). The efficacy of this ELISA is equivalent to an ELISA using ordinary serum samples.

For statistical analysis, χ^2 test or Fisher's exact test was used to compare positive rates, and one-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare IgG4 levels after converting antibody units to log values. The *P* value of < 0.05 was considered significant.

The study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, and carried out following the guidelines.

RESULTS

The prevalence of filarial infection in Sangkhla Buri and Suan Phung by means of ICT card test and urine ELISA is shown in Table 1. The ICT test resulted in the positive rates of 16.8% and 10.7% in Sangkhla Buri and Suan Phung, respectively (*P*>0.1), while the urine ELISA gave 21.2% and 7.1% (*P*<0.003) (Table 1-a). In each area, the positive rates compared between ICT test and the ELISA were not different (Sangkhla Buri, *P*>0.06; Suan Phung, *P*>0.4). Both with ICT test and urine ELISA, Thais and Karens did not show any differences in the positive rates (Sangkhla Buri, *P*>0.6; Suan Phung, *P*>0.2) (Table 1-b). Comparing the two immunological methods, only 35 of 87 ICT positives (40.2%) were ELISA positive in Sangkhla Buri, and 2 out of 9 (22.2%) were positive in Suan Phung. These results indicate that the urine ELISA showed a very

Table 1. Prevalence of filarial infection in Sangkhla Buri and Suan Phung
a) prevalence compared by diagnostic method and locality

Method	Sangkhla Buri		Suan Phung	
	No. exam.	No. positive (%)	No. exam.	No. positive (%)
ICT test	519	87 (16.8)	84	9 (10.7)
Urine ELISA	519	110 (21.2)	84	6 (7.1)

b) prevalence (%) compared between ethnic Thai and Karen people

Method	Sangkhla Buri		Suan Phung	
	Karen (N=401)	Thai (N=118)	Karen (N=62)	Thai (N=22)
ICT test	16.5	17.8	12.9	4.5
Urine ELISA	20.7	22.9	8.1	4.5

Table 2. Comparison of ICT test and urine ELISA, and the sensitivity of the ELISA
a) ICT test vs. urine ELISA: the positivity and negativity by locality

		Urine ELISA		
		Positive	Negative	Total
ICT test	Positive	35	52	87
	Negative	75	357	432
	Total	110	409	519

Suan Phung

		Urine ELISA		
		Positive	Negative	Total
ICT test	Positive	2	7	9
	Negative	4	71	75
	Total	6	78	84

b) Sensitivity of urine ELISA regarding the present ICT test results as a gold standard

	Sangkhla Buri	Suan Phung	Total
No. ICT test positive	87	9	96
No. urine ELISA positive	35	2	37
Sensitivity of urine ELISA	40.2%	22.2%	38.5%

Table 3. Prevalence in Sangkhla Buri determined by ICT test, analyzed by sex and age

Age	Male		Female		Total	
	No. exam.	No. positive (%)	No. exam.	No. positive (%)	No. exam.	No. positive (%)
-10	37	6 (16.2)	38	3 (7.9)	75	9 (12.0)
11-20	50	6 (12.0)	66	7 (10.6)	116	13 (11.2)
21-30	50	9 (18.0)	64	9 (14.1)	114	18 (15.8)
31-40	46	12 (26.1)	50	9 (18.0)	96	21 (21.9)
41-50	29	10 (34.5)	34	6 (17.6)	63	16 (25.4)
51-	36	8 (22.2)	19	2 (10.5)	55	10 (18.2)
Total	248	51 (20.6)	271	36 (13.3)	519	87 (16.8)

Table 4. Prevalence in Sangkhla Buri determined by urine ELISA, analyzed by sex and age

Age	Male		Female		Total	
	No. exam.	No. positive (%)	No. exam.	No. positive (%)	No. exam.	No. positive (%)
-10	37	1 (2.7)	38	1 (2.6)	75	2 (2.7)
11-20	50	6 (12.0)	66	8 (12.1)	116	14 (12.1)
21-30	50	11 (22.0)	64	11 (17.2)	114	22 (19.3)
31-40	46	17 (37.0)	50	11 (22.0)	96	28 (29.2)
41-50	29	14 (48.3)	34	9 (26.5)	63	23 (36.5)
51-	36	16 (44.4)	19	5 (26.3)	55	21 (38.2)
Total	248	65 (26.2)	271	45 (16.6)	519	110 (21.2)

low sensitivity against the ICT test positives (Table 2).

The prevalence rates by ICT test (Table 3) and urine ELISA (Table 4) are analyzed by age and sex for Sangkhla Buri. Two familiar findings were obtained: a higher prevalence in males ($P < 0.03$ for ICT; $P < 0.008$ for the ELISA) and a higher prevalence in older ages ($P < 0.001$ for the ELISA). With ICT tests, the age group 0-20 years had a lower prevalence than the age group 31 years and above (P

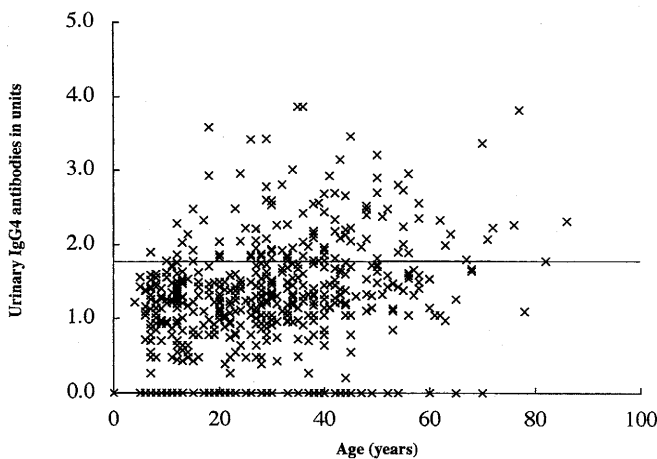


Fig. 1 Filariasis-specific urinary IgG4 antibodies according to age (Note) The horizontal line indicates the cut-off level. Antibody units are converted to log (unit+1) to accommodate zero units.

Table 5. Prevalence in the first (pre-treatment) and second (post-treatment) examinations, including 67 ICT positives examined twice

Method	1st exam. (24-26 March)		2nd exam. (4-8 June)	
	No. ICT positive	67 (100)	No. Og4C3 positive	22 (32.8)
Antigen assays	negative	0 (0.0)	negative	45 (67.2)
	No. IgG4 positive	25 (37.3)	No. IgG4 positive	24 (35.8)
Urine ELISA	negative	42 (62.7)	negative	43 (64.2)

() Percentage of the 67 ICT positives

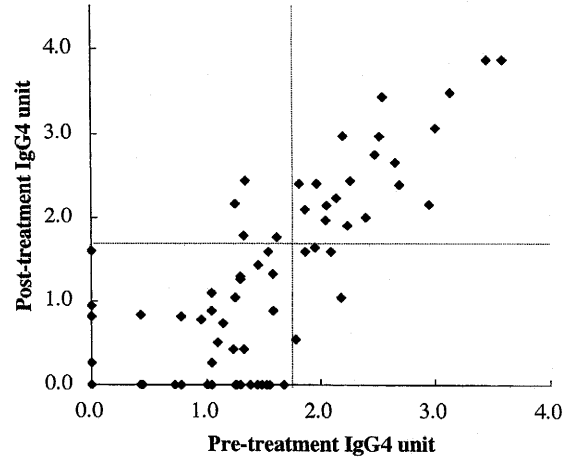


Fig. 2 Correlation of urinary IgG4 antibodies before and after treatment (Note) Two dotted lines (horizontal and vertical) indicate the cut-off level. Antibody units are converted to log (unit+1).

< 0.01). In Sangkhla Buri, there were 9 (12.0%) ICT positives and 2 (2.7%) ELISA positives in the age group ≤ 10 years (11 positives in total). In Suan Phung, the youngest positive was a 10-year-old girl both by ICT test and urine ELISA.

The levels of urinary IgG4 in Sangkhla Buri are shown in Fig. 1 according to age. Among antibody positives, there was no difference in the average antibody unit (geometric mean) between males (171.0U) and females (259.4U) ($P > 0.08$). The average units for age groups ≤ 20 years, 21-30 years, 31-40 years and > 40 years were, respectively, 141.6U, 192.8U, 182.0U and 254.1U, and there was no statistical difference between the groups ($P > 0.08$).

Of 87 ICT positives detected in March in Sangkhla Buri, 67 were treated with DEC and re-examined about 2 months later by Og4C3 and urine ELISAs. The prevalence before and after treatment is compared in Table 5. The antigen positive rate decreased sharply after treatment, from 100% to 32.8% ($P < 0.001$). On the other hand, IgG4 positive rate remained almost the same (37.3% and 35.8%) ($P > 0.8$). The pre-treatment average antibody unit for the 25 IgG4 positives was 246.0U, and the post-treatment average for 24 positives was 235.0U ($P > 0.9$). The antibody levels correlated well before and after treatment ($r = 0.75$, $P < 0.001$) (Fig. 2). Five IgG4 positives turned to negative and

4 negatives turned to positive after treatment. Of 22 Og4C3 positives after treatment, 18 (81.8%) were urine ELISA positive.

DISCUSSION

Two immunodiagnostic methods, ICT card test and urine ELISA, were applied simultaneously in two areas in the Thai-Myanmar border. For most people in the studied areas, urine collection was the first experience. Females often showed hesitation in the beginning, but almost all people accepted the urine test except a few females with menstruation. It has been shown that the urine-based method is easy and practical in Thailand.

The present study confirmed *W. bancrofti* infection in Suan Phung, Ratchaburi Province. The prevalence was 7-11% level by ICT test and urine ELISA. There was a 10-year-old positive girl, suggesting recent transmission. It seems to be necessary to conduct systematic surveys to uncover hidden endemic foci in order to facilitate planning and operation of filariasis elimination program in Thailand. Sangkhla Buri had much higher prevalence of 17-21%. Analyzed by age and sex, the prevalence showed a familiar pattern: a higher prevalence among males and adults. There were 11 positives in the age group ≤ 10 years by two immunological tests, indicating recent filarial transmission in this area also. Thai and Karen people showed very similar prevalence. This may suggest a possibility that the transmission is occurring inside Thailand. The urinary IgG4 levels among the antibody positives were variable, and there was no difference in the average antibody units between sexes or age groups. In Tanzania, with serum samples, filaria-specific IgG4 was reported to reach the maximum level in childhood (Simonsen *et al.*, 1996).

In this study, urinary IgG4 was evaluated for the first time before and after DEC treatment. The antibody prevalence and the level remained almost the same, indicating that the antibodies did not respond to the treatment in 2 months.

The study resulted in several unexpected observation and findings. First, we had many ICT samples that were difficult to judge positive or negative, necessitating repeated reading of ICT cards for decision. In fact, 5 of 9 ICT positives in Suan Phung and 28 of 87 positives in Sangkhla Buri were a part of such samples. We did not have this amount of reading problem in Sri Lanka where ICT tests were carried out under similar tropical conditions (Weerasooriya *et al.*, 2003). Second, the study result before treatment revealed that only 37 of 96 ICT positives (38.5%) were urine ELISA positive (Table 2). This is very different from our two separate experiments in Sri Lanka, where urine ELISA

detected 91.2% of ICT positives (Weerasooriya *et al.*, 2003) and 95.6% of Og4C3 positives (Itoh *et al.*, 2001). In this study, the post-treatment sensitivity of urine ELISA against the Og4C3 positives was 81.8%. As each urine ELISA plate has been controlled with positive standards, it is unlikely that the sensitivity reduces to a level of less than 40%. Third, the prevalence by ICT test was quite high in this study relative to that obtained by urine ELISA, that is, the ratios of ELISA positive rate/ICT positive rate were 1.2 in Sangkhla Buri and 0.7 in Suan Phung, whereas, in Matara, Sri Lanka, the ratio was 2.5 (Weerasooriya *et al.*, 2003). In another study in a very low endemic area in Sri Lanka, the urine ELISA/Og4C3 ELISA ratio was 7 (unpublished data). It is a common observation that antibody tests resulted in much higher prevalence than antigen tests (Chanteau *et al.*, 1995; Weil *et al.*, 1999). Fourth, the degree of reduction of antigenemia rate, from 100% (ICT test) to 32.8% (Og4C3 ELISA) 2 months after DEC treatment, is unusually big and rapid. Most studies reported the persistence of positive antigenemia even years after treatment (Zheng *et al.*, 1990; Eberhard *et al.*, 1997; Schuetz *et al.*, 2000). The present reduction does not seem to be caused by the difference in the method of antigen assay, because both ICT test and Og4C3 ELISA were reported to be very sensitive and specific and produced similar results (Weil *et al.*, 1997; Simonsen and Dunyo, 1999). Theoretically, as DEC multi-dose treatments could reduce the amount of antigen up to 49% in 1 year, as determined by Og4C3 ELISA (Eberhard *et al.*, 1997), the treatment will cause a big fall in antigen rate, if the majority of those treated are "borderline" positives. However, this is an unlikely possibility in the present study. Out of 45 Og4C3 negatives after treatment, 30 showed an antigen level of 0, indicating that they had been most probably negative before treatment.

In conclusion, these unexpected findings could be explained, if we suppose that ICT tests in this study produced false positive results. Rajgor *et al.* (2002) reported that ICT tests produced false positive results, when they were not read 10 minutes after blood application. Apparently, the ICT tests we used are different from theirs, and the product insert requested us to wait for 15 minutes before determining negative results. We read ICT results, in most cases, several hours after blood application. If we had, by chance, the lot of ICT tests with some defect was not known. It was not possible to reexamine the same population with another lot of ICT tests. The ICT test is a simple and most convenient format of immunodiagnosis. The simplicity, however, could be a weakness in the sense that there is no way of checking unusual events in a series of immune reactions occurring on the card, except for the endpoint product of control band. Our study did not directly show that ICT tests

produced false positive results, but the findings strongly suggested the possibility. The test has to be applied with caution especially when it is used alone. The latest version of ICT test (Binax Inc.) requires to be read at 10 minutes after blood application.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Prof. Sornchai Looareesuwan and Prof. Somei Kojima of the Asian Centre of International Parasite Control (ACIPAC) for the support and arrangement to conduct the present study. Thanks are also extended to Dr. Somsong Rukpoa, Director General of Communicable Diseases Control, Ministry of Public Health, Thailand, for the agreement in conducting this study. Mr. S. Yaemput, Ms. T. Yoonuan and Mr. Y. Samung worked hard and with remarkable efficiency in the field, for which the authors owe a great deal. E. Kimura worked as a short-term expert of Japan International Cooperation Agency (JICA). The study was supported in part by the grant of International Health Cooperation Research (11A-4), Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

REFERENCES

- 1) Bhumiratana, A., Koyadun, S., Suvannadabba, S., Karnjanopas, K., Rojanapremsuk, J., Buddhirakkul, P. and Tantiwattanasup, W.(1999): Field trial of the ICT Filariasis for diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infections in an endemic population of Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 30, 562-568
- 2) Chanteau, S., Glaziou, P., Plichart, C., Luquiaud, P., Moulia-Pelat, J. P., N'guyen, L. and Cartel, J. L. (1995): *Wuchereria bancrofti* filariasis in French Polynesia: age-specific patterns of microfilaremia, circulating antigen, and specific IgG and IgG4 responses according to transmission level. Int. J. Parasitol., 25, 81-85
- 3) Eberhard, M. L., Hightower, A. W., Addiss, D. G. and Lammie, P. J.(1997): Clearance of *Wuchereria bancrofti* antigen after treatment with diethylcarbamazine or ivermectin. Am. J. Trop. Med. Hyg., 57, 483-486
- 4) Guptavanij, P., Harinasuta, C., Surathin, K., Vutikes, S. and Deesin, T.(1977): Studies on the prevalence of malayan filariasis in South Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 8, 42-52
- 5) Harinasuta, C. and Sucharit, S.(1977): Observation on the reduction of the prevalence of malayan filariasis in Chumphon province of South Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 8, 179-184
- 6) Itoh, M., Gunawardena, N. K., Qiu, X.-G., Weerasooriya, M. V. and Kimura, E.(1998): The use of whole blood absorbed on filter paper to detect *Wuchereria bancrofti* circulating antigen. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 92, 513-515
- 7) Itoh, M., Weerasooriya, M. V., Qiu, X.-G., Gunawardena, N. K., Anantaphruti, M. T., Tesana, S., Rattanaxay, P., Fujimaki, Y. and Kimura, E.(2001): Sensitive and specific enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infection in urine samples. Am. J. Trop. Med. Hyg., 65, 362-365
- 8) Khamboonruang, C., Thitasut, P., Pan-In, S., Morakote, N., Choochote, W., Somboon, P. and Keha, P.(1987): Filariasis in Tak Province, Northwest Thailand: the presence of subperiodic variant *Wuchereria bancrofti*. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 18, 218-222
- 9) Phantana, S., Panart, P., Thammapalo, S. and Sensathein, S.(1995): The periodicity of *Wuchereria bancrofti* in Amphur Mae Sarieng, Mae Hong Son Province. Com. Dis. J., 21, 164-168
- 10) Phantana, S., Sensathein, S., Songtrus, J., Klagrathoke, S. and Phongnin, K.(1999): ICT Filariasis test: a new screening test for bancroftian filariasis. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 30, 47-51
- 11) Rajgor, D., Gogtay, N. J., Garg, B. S., Deshmukh, P. R. and Kshirsagar, N. A.(2002): Reading ICT filariasis rapid diagnostic card tests under field conditions and issues of good clinical practice in clinical trials. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 96, 574-575
- 12) Schuetz, A., Addiss, D. G., Eberhard, M. L. and Lammie, P. J.(2000): Evaluation of the whole blood filariasis ICT test for short-term monitoring after antifilarial treatment. Am. J. Trop. Med. Hyg., 62, 502-503
- 13) Simonsen, P. E., Lemnge, M. M., Msangeni, H. A., Jakobsen, P. H. and Bygbjerg, I. C.(1996): Bancroftian filariasis: the patterns of filarial-specific immunoglobulin G1 (IgG1), IgG4, and circulating antigens in an endemic community of northeastern Tanzania. Am. J. Trop. Med. Hyg., 55, 69-75
- 14) Simonsen, P. E. and Dunyo, S. K.(1999): Comparative evaluation of three new tools for diagnosis of bancroftian filariasis based on detection of specific circulating antigens. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 93, 278-282
- 15) Swaddiwudhipong, W., Tatip, Y., Meethong, M., Preecha, P. and Kobasa, T.(1996): Potential transmission of bancroftian filariasis in urban Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 27, 847-849
- 16) Weerasooriya, M. V., Itoh, M., Mudalige, M. P. S., Qiu, X.-G., Kimura, E., Gunawardena, N. K. and Fujimaki, Y.(2003): Human infection with *Wuchereria bancrofti* in Matara, Sri Lanka: the use, in parallel, of an ELISA to detect filaria-specific IgG4 in urine and of ICT card tests to detect filarial antigen in whole blood. Ann. Trop. Med. Parasitol., 97, 179-185
- 17) Weil, G. J., Lammie, P. J. and Weiss, N.(1997): The

- ICT Filariasis test: a rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. *Parasitol. Today*, 13, 401-404
- 18) Weil, G. J., Ramzy, R. M. R., El Setouhy, M., Kandil, A. M., Ahmed, E. S. and Faris, R. (1999): A longitudinal study of bancroftian filariasis in the Nile Delta of Egypt: Baseline data and one-year follow-up. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 61, 53-58
- 19) Zheng, H.-J., Tao, Z.-H., Cheng, W.-F., Xu, M., Fang, R.-L. and Piessens, W. F. (1990): Parasite antigenemia in untreated and treated lymphatic filarial infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 43, 481-488

ASSOCIATION OF DENGUE VIRUS TYPE-SPECIFIC IGG ON PLATELETS IS SPECIFIC FOR THE ACUTE PHASE IN AN IMPORTED JAPANESE PATIENT WITH SECONDARY DENGUE 2 VIRUS INFECTION

KAZUNORI OISHI¹⁾, SHINGO INOUE²⁾, TSUYOSHI KURAMOTO¹⁾, SHOZABURO ONIZUKA¹⁾, MARIKO SAITO¹⁾, FUTOSHI HASEBE²⁾, KOUICHI MORITA²⁾, and TSUYOSHI NAGATAKE¹⁾

Accepted 24, October, 2003

Abstract: The mechanism of thrombocytopenia in dengue virus infection remains unknown. We report herein an imported case of a 21-year-old male Japanese with dengue fever caused by secondary dengue 2 virus infection. The thrombocytopenia detected around the day of defervescence was associated with an increased level of platelet-associated IgG (PAIgG). The eluate from the platelets during the acute phase of this case contained an increased activity of anti-dengue virus 2 IgG, while the eluate from platelets during the convalescent phase contained a low level of anti-dengue 2 IgG. These findings suggest the transient formation of PAIgG involving anti-dengue 2 virus IgG during the acute phase of secondary dengue 2 virus infection.

Key words: Dengue virus infection, PAIgG, Dengue specific IgG, Thrombocytopenia

INTRODUCTION

The geographical distribution of the dengue viruses, a mosquito-borne human viral pathogen, has expanded greatly and the number of cases has dramatically increased over the past three decades (Igarashi, 1997). Two and a half billion people in more than one hundred countries are currently at risk of infection, with an estimated 50 million infections per year (Guzman and Kouri, 2002). The four serotypes of dengue virus induce a wide spectrum of clinical manifestations, which are frequently associated with thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis (Srichaikul and Nimmannitya, 2000). We recently demonstrated a correlation between increased platelet-associated IgG (PAIgG) and thrombocytopenia and the association of anti-dengue virus IgG on platelets from patients during the acute phase of secondary dengue infection. As a result of these findings, we propose that PAIgG formation involving anti-dengue virus IgG plays a pivotal role in the induction of transient thrombocytopenia (Oishi, 2003). However, the issue of

whether the association of anti-dengue virus IgG on the platelets is specific for the acute phase has not been determined. We demonstrate herein the acute phase-specific association of anti-dengue virus IgG on platelets from an imported case of dengue fever.

A 21-year-old Japanese man visited to the Solomon islands between August 19 th and September 2 nd. Immediately after returning to Japan on September 4 th, he was admitted to Nagasaki University hospital on September 5 th, 2001 because of high fever that persisted for 2 days. His medical examination was unremarkable except for the fever (38.4°C) on admission. No bleeding diathesis was noted. A thick film of his blood sample, taken on September 5 th, was negative for the malaria parasite. A plasma sample, obtained on the day of admission, was found to be positive for dengue virus serotype 2, but negative for dengue virus serotypes 1, 3 and 4 by RT-PCR (Morita et al, 1991). IgM capture ELISA was negative on September 5 th, but became positive on September 14 th (Bundo et al, 1985). Parenteral fluid therapy (5% glucose in physiological saline) was

¹⁾ Department of Internal Medicine and ²⁾ Department of Virology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
Correspondence to: Kazunori Oishi, M.D.,
1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan
Tel: +81-95-849-7842, FAX+81-849-7843, e-mail: oishi-k@net.nagasaki-u.ac.jp

started on the day of admission. Acetaminphen (200 mg per dose) was orally given when his body temperature reached in excess of 39°C. The peripheral white blood count decreased on September 7 th and 9 th. More importantly, his peripheral platelet counts decreased on September 9 th and reached to a minimum ($49 \times 10^3/\text{ml}$). A small amount of epistaxis was noted on September 9 th and 11th. The day of defervescence was September 10 th. This case was diagnosed as dengue fever based on the WHO criteria because the hematocrit increase was less than 20% (WHO, 1997). Further HI tests using serum samples at the acute (September 8 th; 1: 40) and convalescent phase (September 19 th; 1: 5, 120) confirmed the existence of a secondary infection (WHO, 1997).

An increased level of PAIgG ($49.4 \text{ ng}/10^7$ platelets; the normal range is below $20 \text{ ng}/10^7$ platelets) was found on September 10 th when the peripheral platelet count was the lowest. The levels of fibrin degradation product and fibrinogen were $2.3 \text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ and $256 \text{ mg}/\text{dl}$, respectively. The prothrombin time ratio (divided by the normal value) was 1.14. Consequently, the total disseminated intravascular coagulation (DIC) score was determined to be 5, which is suggestive of a low probability of DIC (Nishiyama et al, 2000). Our recent paper demonstrated that PAIgG contains anti-dengue virus IgG during the acute phase of secondary dengue virus infection. We thus compared the levels of anti-dengue virus serotype 2 IgG in between the eluted sample from platelets on September 12 (acute phase; platelet count is $63 \times 10^3/\mu\text{l}$) and on October 23 th, 2001 (convalescent phase; platelet count is $241 \times 10^3/\mu\text{l}$). We also employed platelet samples from three healthy volunteers (platelet count ranges from 195 to $303 \times 10^3/\mu\text{l}$). The elution of IgG from platelet samples was carried out according to previously described procedures and the eluate was dialyzed against phosphate buffered saline (PBS) and concentrated to a final volume of 1ml with 1.5×10^9 platelets (Oishi et al, 2003). The eluates (1:5 diluted in PBS) were used in an indirect ELISA as previously described (Oishi et al, 2003). The optical density (OD at 405 nm; the values are the mean of three determinations) was measured. The OD at 405 nm of the anti-dengue 2 IgG in the eluates from the three healthy volunteers was 0.12 ± 0.07 . In contrast, an increased activity of anti-dengue virus 2 IgG (0.98 ± 0.06) in the eluate at the acute phase of the presented case was found. A decreased activity of anti-dengue 2 IgG (0.19 ± 0.01) was also found in the eluate at the convalescent phase of this patient.

The imported case of dengue fever presented in this study was a secondary infection and was due to a dengue 2 virus infection. A transient increase in anti-dengue virus IgG on the surface of platelets was found to be associated

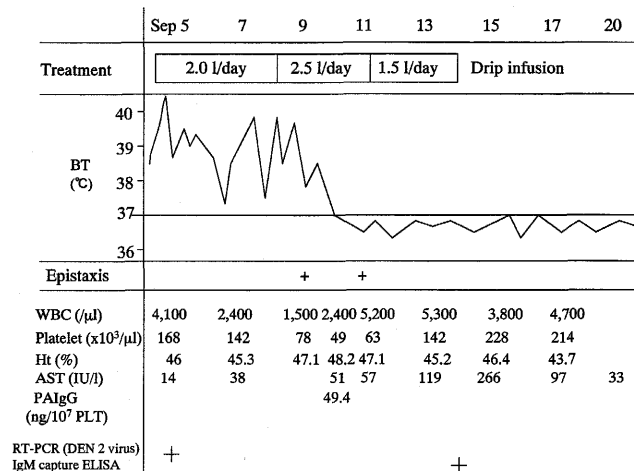


Figure 1. Clinical course of an imported case of dengue fever.

with an increased level of PAIgG during the acute phase of this case. These data support our hypothesis that the transient formation of PAIgG could be one of the important factors inducing thrombocytopenia during the acute phase of secondary infection. Furthermore, an *in vitro* study has reported that the dengue 2 virus binds to platelets in the presence of a virus specific antibody (Wang et al, 1995). The authors suggest that the Fc receptor is not involved in the antibody-dependent binding of the dengue 2 virus to platelets. The fact that plasma viremia emerges, peaks during the early phase and then disappears around the time of defervescence (Libraty et al, 2002), indicates the immune complexes could be formed on the platelet via the direct binding of a virus to the platelets in the present case of dengue fever.

REFERENCES

- 1) Bundo, K., Igarashi, A. (1985) Antibody-captured ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. *J. Virol. Methods.* 11, 15-22.
- 2) Guzman, M.G., Kouri, G. (2002) Dengue: an update. *Lancet. Infect. Dis.* 2, 33-42.
- 3) Igarashi, A. (1997) Impact of dengue virus infection and its control. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol.* 18, 291-300.
- 4) Libraty, D.H., Endy, T.P., Houg, H.H., Green, S., Kalayanaraj, S., Suntayakorn, S., Chansiriwongs, W., Vaughn, D.W., Nisalak, A., Ennis, F.A., Rothman, A.L. (2002) Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infection. *J. Infect. Dis.* 185, 1213-1221.
- 5) Morita, K., Tanaka, M., Igarashi, A. (1991) Rapid identification of dengue virus serotypes by using polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* 29, 2107-2110.

- 6) Nishiyama, T., Matsukawa, T., Hanaoka, K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? (2000) *Crit. Care. Med.* 28, 1419-422.
- 7) Oishi, K., Inoue, S., Cinco, M.T.D.D., Dimaano, E.M., Alera, M.T.P., Afron, J.A.R., Abanes, F., Cruz, D.J.M., Matias, R.R., Matsuura, H., Natividad, F.F., Nagatake, T. (2003) Correlation between increased platelet-associated IgG and thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. *J. Med. Virol.* 71, 259-264.
- 8) Srichaikul, T., Nimmannitya, S. (2000) Hematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Bailliere's Clinical. Haematology.* 2000, 13: 261-276.
- 9) Wang, S., He, R., Patarapotikul, J., Innis, B.L., Anderson, R. (1995) Antibody-enhanced binding of dengue-2 virus to human platelet. *Virology.* 213, 254-257.
- 10) World Health Organization. (1997) *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control.* 2 nd ed. Geneva.

特集 熱帯感染症の疫学とモデル構築の意義

特集の解説

嶋田雅暁

長崎大学熱帯医学研究所・熱帯感染症研究センター

本特集は、前号の特集「シンポジウム1：Prospective Community Study (PCS)の熱帯地域での展開」に続いて、第27回日本熱帯医学会九州支部大会、総合テーマ「熱帯地域でのフィールドエビデミオロジー」における「シンポジウム2：熱帯感染症の疫学とモデル構築の意義（座長：吉村健清：産業医科大学，嶋田雅暁：長崎大学）」の記録である。熱帯感染症の疫学を推進する上での数学モデルの構築の意義を中心的な課題に、実際の現場におけるデータ収集と得られたデータから構築する数学モデルによる発見について、活発な意見交換がなされた。

熱帯感染症の疫学研究は複雑な要因に支配されるフィールド（現場）を対象とした研究活動であり、前途は厳しい。この状況を打破するためには、現場におけるデータ収集の方法の再構築（例えばPCS）とデータを理解するための数学モデルの開発を、両輪として推し進める必要がある。どちらが欠けても研究の発展はあり得ないと考えている。

本特集では以下の内容を掲載する。

1. 嶋田雅暁，浜田芳樹，安高雄治，門司和彦（長崎大学・熱帯医学研究所）
「解題：熱帯感染症の疫学とモデル構築の意義」
2. 石川洋文（岡山大学・環境理工学部・環境数理科学）
「三日熱マalariaモデルの構築とコントロール・プロジェクトへの応用」
3. 谷村 晋（長崎大学・熱帯医学研究所）
「空間疫学アプローチは疾病対策にどのように役立つか」
4. 中澤 港（山口県立大学・看護学部・公衆衛生学・看護健康情報学）
「フィールドオブザベーションからのモデル構築」
5. 山内 淳（京都大学・生態学研究センター）
「数理生態学者からの短いコメント」

さてこの機会に、日本熱帯医学会九州支部大会において「熱帯地域でのフィールドエビデミオロジー」を取り上げた背景を簡単に説明しておきたい。

80年代のAIDS outbreakに引き続き、後に新興感染症と呼ばれることになる未知の感染症が毎年のように世界各地から報告されるようになった。またマalariaや結核などこれまでコントロールされていると信じられていた感染症までもが思いがけない流行を繰り返すようになった。この時代の流れの中で2001年4月長崎大学熱帯医学研究所に熱帯感染症研究センターが熱帯病資料情報センターを改組して開設された。従来の博物館機能と情報センター機能を引き継ぎながら、熱帯感染症の疫学的研究を強力に推し進めるセンターとして機能することが求められたわけである。幸いにも2002年春、新しいスタッフに人類生態学のバックグラウンドを持った門司和彦教授と安高雄治助手を得て実質的なスタートを切ることができた。

そのようなとき思いがけず2003年2月、センターが熱帯医学会九州支部大会を主催することになった。そこで我々はこの機会を利用して、熱帯感染症の疫学研究の今後の展開、その方向性、方法論を明確にするための討論の場を設けることにした。熱帯地の複雑な疫学的データの集積と分析にこれから取り込もうとするセンターの産声と新スタッフの意気込みを会員に報告すると共に、熱帯感染症の疫学研究の重要性と意義を会員と共有したい一心で、大会のテーマは「熱帯地域でのフィールドエビデミオロジー」とすることになった。

このように、第27回日本熱帯医学会九州支部大会はセンター出発に当たっての覚悟の表明の場となってしまったが、どうかご容赦願いたい。また、この意気込みに応えて参加していただいた諸氏には心から感謝申し上げる。振り返ってみると支部大会の内容は方法論にやや偏った感もあるが、前号、今号の特集が熱帯医学会会員にとって少しでもお役に立てば望外の喜びである。

1. 解題：熱帯感染症の疫学とモデル構築の意義

嶋田 雅暁, 浜田 芳樹, 安高 雄治, 門司 和彦

長崎大学熱帯医学研究所・熱帯感染症研究センター

1. 感染症の疫学

疫学とは、もっともシンプルな定義によれば、人々の健康に関する状態や出来事の分布とその決定因子を研究すること、さらにその成果を健康問題の解決に応用することである。そのため、疾病に関する宿主と決定因子と環境の3要因を観察しその関係を明らかにすることが基本的な方法論として確立されている。

感染症の疫学は、しかし疫学の中で、次の理由からやや特殊な疫学と理解されている。

1) 病原体という宿主以外にもうひとつの繁殖する(生物)集団が存在する。

その結果、感染症の疫学的研究においてはまず、扱う要素が非常に膨大となる。例えば、病原体はそれぞれ独自の生活史、免疫学、生態学、進化学、分子生物学などを持ち、これらが重要な決定因子となる可能性は否定できない。さらに熱帯感染症では多くの場合これに他の宿主、すなわち病原体を運ぶベクターが加わる。ベクターもまたそれぞれ独自の生物集団として振る舞うため、ベクターに関する要因も膨大なものである。従って感染症の疫学においては人間の健康状態のみならずしばしばこれらの因子を含む多数の因子を考慮しなければならない。(表1)

2) ある因子の状態は他の因子の状態に依存する。

感染症では因子の相互関係が非常に複雑である。感染症の疫学的研究においては、多数の因子はそれぞれ個別に理解されるだけでなく、複雑に絡み合った関係として理解されなくてはならない。ひとつの因子の変化は単に他の因子に影響を与えるだけでなく、巡りめぐってその因子そのものに影響することさえある。病原体の無制限の増殖が感受性を持つ宿主個体数を減少させ、翻って病原体そのものの増殖が抑えられる、あるいは宿主の感染抵抗性を誘導し病原体の進化を促すなどの例はよく知られている。また、ある宿主個体の感染状態は他の宿主の感染状態に依存する。感染症の疫学においては因子が多数であるだけでなく、それらの相互作用と複雑性が考慮されなければならない。

このように感染症の疫学は、宿主以外の繁殖する(生物)集団の存在と、それに伴う多数の因子の相互依存性の複雑な関係によって、扱う要素の著しい多様性と複雑性を持つ特殊な疫学と考えられている。さらに感染症の疫学には感染症そのものの理解に留まらず、宿主、病原体の生態学、進化学の側面からの追及も不可欠である。これらの特殊性が感染症疫学においてモデル構築とシミュレーションが特に重要な位置を占める大きな理由となる。

Table 1. Variables used in a Model of an Infectious Disease (An example of schistosomiasis, quoted from reference 1)

宿主, 中間宿主, 寄生虫それぞれの集団に関する変数
Total density of snails
Density of susceptible and uninfected snails
Density of infected snails not yet shedding cercariae (=latent)
Density of infected and shedding snails
Density of snails that have recovered from infection
Prevalence of shedding snails
Prevalence of infected snails
Total density of humans
Mean worm burden in human host
Density of miracidia
Density of cercariae
中間宿主個体に関する変数
Per capita death rate of susceptible and latently infected snails
Per capita death rate of shedding snails
Per capita rate of recovery from infection
Average latent period (infected but not shedding)
Per capita force or rate of infection
寄生虫個体に関する変数
Per capita death rate of mature worms
Per capita rate at which cercariae establish within the human host
Per capita fecundity of mature female worms
Per capita rate at which miracidia establish within the snail host
Per capita death rate of miracidia
Per capita death rate of cercariae
Per capita rate if production of cercariae (per shedding snail)
Probability that a female worm is mated
Negative binomial aggregation parameter

2. フィールドワーク

熱帯感染症疫学におけるデータ収集はいうまでもなくフィールドワークによって行われる。フィールドワークにおける困難には、もちろん不向きなフィールドにおける観察という研究方法自体の困難も含まれるが、それはどのようなフィールドワークにも付きものの一般的な困難にすぎない。

熱帯感染症のフィールドワークで特に問題となるのは、観察して得られたデータの意義、重要性が熱帯感染症流行の中で簡単には理解しがたいことである。仮に観察すべきすべての因子(変数)に関するデータをフィールドワークの肉体的苦行を克服して収集したとしても、単にデータの蓄積だけでは変数の意義は明らかにはならない。すでに述

べたように、変数の意義は相互関係の中で初めて明らかとなるからである。変数間の相互関係が直感的に理解できる単純なものであれば問題はないが、感染症疫学においてその相互関係はしばしば非常に複雑である。モデルの構築は、フィールドで得られた多数の変数の相互依存的関係を明らかにし、個々の変数の意味付けを助けるために不可欠となる。

フィールドワークの現場においては、どの因子の観察がいかなる理由で特に重要であり、どの因子の観察は重要でないのか、どの因子の観察ではどの程度の精度が要求されるのか、どの因子の観察は手を抜いてよいのかなど、限られた資源の中で日々具体的な回答が求められる。しかも観察すべき重要な因子の欠落は避けなければならない。感染症疫学の現場であるフィールドワークによるデータ収集と、得られたデータに基づく理論構築という作業を結び手段としてモデル構築とシミュレーションが活躍する。

3. モデル

一般にモデルとは、実世界から、特定の目的のために、特定の視点から見て、関心のある対象だけを抽出し、何らかの形式で表現したものと定義される。より具体的には世界をシステムすなわち要素とその相互関係として理解し、システムへの（情報）入力、システムにおける（情報）処理、システムからの（情報）出力を期待するもので、物理的モデルと論理的モデルに分類される。

1) 物理的モデル

物理的モデルの卓近な例としてファッションモデルが挙げられる。肉体的な形や振る舞いに理想的な特徴を持つと多くの者が認める特別に訓練された女性（あるいは男性）の体を借用して、特定の衣服の型を人々の前に物理的に表現する。プラモデルなどの小型模型は物理的なモデルとしてはより理解しやすい。航空機や車の開発にはミニチュアモデルがよく利用されてきた。時にはその一部だけ例えば翼を風洞に置き、空気の流れ、翼の構造的強さ、揚力などを観察し、得られたデータが航空機の実物に適用された。

医学研究においても物理的モデルは頻繁に用いられている。生物医学の領域における *in vitro* 培養はその典型である。ある細胞や組織をヒト個体から取り出し、試験管内を人体システムの一部に見立てその細胞や組織の特徴的な機能を再現させるものであり、これもまた物理的モデルのひとつである。

2) 論理的モデル

ハードを用いる物理的モデルに対してソフト的にシステムを構成するのが論理的モデルである。論理的モデルの表現形式は物理的モデルに比し抽象的で、言語や記号や数式で表現される。言語によるモデルの極端な例として小説を挙げることができるかもしれない。小説すら世界を言語によってモデル化したものと考えられる。

数学モデルは典型的な論理的モデルである。数式や関係式でシステムを表現する。もちろん感染症の疫学で用いる

モデルは、感染症伝播、流行をシステムとして表現する数学モデルである。

4. シミュレーション

モデルを利用して何かを実行することが広義の意味でのシミュレーションである。

シミュレーションによって得られた結果に基づき、実世界で起きる出来事を理解することはごく普通に行われる。例えばいわゆる実験とは、物理的モデルを用いたシミュレーションである。*in vitro* 培養によって得られた結果は人体内で起こる出来事に置き換えて理解される。

論理的モデルである数学モデルを用いたシミュレーションは具体的にはコンピュータ上で表現される。高度に複雑なモデルの構築とシミュレーションを可能にしたのは、コンピュータ発達のおかげである。感染症疫学における数学モデルのシミュレーションは、感染症伝播、流行の理解や予測に応用される。

5. 観察と実験

研究には二つのタイプがある。

一つは実験ができるタイプのもの、すなわち物理的モデルの作成と実験が可能なものである。実験室内の研究の多くはこのタイプに属する。

今ひとつは物理的モデルの作成が困難で実験が不可能であり、もっぱら観察に頼らざるを得ないものである。例えば天文学は観察だけに頼らざるを得ない典型的な研究である。疫学におけるフィールドワークは医学・生物学の分野において観察だけに頼らざるを得ない領域のひとつと言えよう。疫学においても、まれなことではあるが現実人間集団に対する介入実験（コントロールや暴露）を行うことはある。しかし普通は一回性の実験にすぎない。現実生きている人間集団において物理的モデルを作成し実験することは事実上不可能である。

そこで、物理的モデルの作成と実験に対応して、実験が不可能で観察しかできない天文学や疫学においては論理的モデルの作成、実際には数学モデルの構築とシミュレーションの実行が主要な研究手段となる。数学モデルを使ったシミュレーションの利点の一つは、コンピュータ上でそれを繰り返し実行できることである。シミュレーションの繰り返しによってより詳細な予測が可能となり、生じる可能性のある倫理的問題を回避・解決することもできる。

6. 感染症の数学モデル

一般に数学モデルには次のような対照的なアプローチがある。

1) individual-based model と mean-field model

mean-field modelでは、宿主や病原体の個体は均一で一樣に分布していることや、相互作用は平等で観察される現

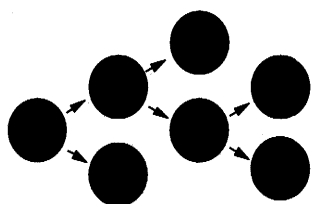
象が常に一定の頻度で起こることを前提としている。例えば住血吸虫症では、伝搬員の感染率、住民の虫卵陽性率、住民の平均虫卵排泄数など、率（ある集団中に起こるある現象の出現頻度の割合）や平均値、すなわち集団全体を表現するパラメーターを用いる。このモデルでは対応するデータのフィールドにおける収集は比較的容易だが、住血吸虫症伝播の現実を反映しているとは言い難い。

これに対して、1個体を単位としてモデルを作成する手法を Individual-based model (IBM) という。近年、コンピュータが発達し、宿主1個体ずつあるいは寄生虫1匹ずつを単位とした膨大な計算を繰り返すことが可能となったためシミュレーションに応用されることが多くなった。IBMは、単位個体に対して比較的単純な規則だけを与え、その規則に従ってそれぞれの個体が勝手に行動した結果として、その上位の次元（集団や体内等）でどのようなことが起こるかを見る方法である。個体はそれぞれがユニークで異質であり、分布は不均等で相互作用は局所的にしか起こらない。個体はシステム全体のパラメーターに直接的に影響を受けるのではなく、より直近の環境に対応しているという近年の行動生態学の成果を基礎としたものであり、これによって集団の行動や特性が良く説明できることが知られてきた。

2) stochastic model と deterministic model (図1)
deterministic modelとは、数理モデルにおける数式の複雑さに関わらず、シミュレーションの結果が常に一義的に決定されるものである。

これに対し、stochastic modelでは、プロセスに非決定論的確率過程が含まれるため結果が初期条件等に大きく影響を受けることがあり、必ずしも常に決まった結論が得られるわけではないが、リアリスティックな結果を示す点が特徴である。

Stochastic Approach (非決定論的)



Deterministic Approach (決定論的)

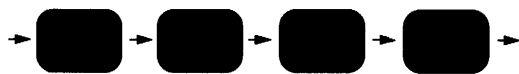


Figure 1. Stochastic Model and Deterministic Model

ここで比較する対照的なアプローチに必ずしも優劣を付けられるわけではないが、コンピュータの発達により複雑な individual-based model, stochastic model を可能にしており、今後はこれらのモデルの構築が試みられると考えられる。

6. 寄生虫症の数学モデル

病原体を個体として扱うことが可能な寄生虫症は individual-based model, stochastic model の適用にもっとも適した感染症である。

感染症の数理モデルの基礎を確立した Anderson and May (1991) はモデルを2つに分類した。宿主個体内で分裂増殖するウイルスや原虫（彼らの定義による microparasites）に対しては、病原体の個体数を決定する方法がないため、どの宿主が感染し、どの宿主が感染する危険があるかを宿主個体単位で推定し、集団内の感染者割合等を予測する。一方、宿主個体内で増殖しない多細胞生物である腸管寄生虫や住血吸虫などは macroparasites に分類され、寄生虫の1個体を単位としてモデルを作成することが可能であることが提案され、実際に住血吸虫症において数多くの変数(表1)を考慮したモデルの作成が試みられた。しかし作成されたモデルの多くは deterministic model であり現在までにより有効な individual-based stochastic model の例は報告されていない。

individual-based stochastic model 構築にはフィールドにおける長期の観察による詳細なデータの蓄積が不可欠である。さらにこれまでにない新しい視点から観察される因子の発見とデータの収集も要求されるであろう。我々はそのようにして得られたデータを基礎に、熱帯寄生虫病の中でも最も重要な住血吸虫症の individual-based stochastic model 作成を行うつもりである。この試みを通して同様の手法を他の熱帯感染症にも発展させる可能性を探り、それぞれの熱帯感染症の疫学的な全体像を明らかにしていくことがこれからの課題と考えている。

7. 終わりに

疫学研究においてモデルの構築とシミュレーションは、フィールドではできない実験を繰り返しおこなうことができる唯一の手段である。フィールドにおける観察から明らかになったさまざまな因子を統合したモデルをコンピュータの中の熱帯感染症流行地に作成し、シミュレーションを繰り返すことにより熱帯感染症の流行を総合的に理解し、重要な因子を見出し、ふたたびフィールドに戻っていく。熱帯感染症の疫学におけるモデル構築の意義はこの点にある。

世の中コンピュータ時代とはいえ、数学モデルに対してはまだしも、コンピュータシミュレーションに対する世間の眼差しは冷やかである。曰く、“コンピュータの世界は所詮バーチャルである”、“コンピュータから新しいものは何も生まれない”。しかし、バーチャルでない情報は元来存在しない。コンピュータどころか人間自身も何か新しいものを創造するわけではない。何かを発見するだけである。シミュレーションもまた何かを発見するひとつの方法と言うべきだろう。目で見たもの耳で聞いたもの触ってみたものだけがリアルな情報であって、それ以外はバーチャ

ルであるというナイーブな考えを今日一体誰が持つだろうか？

文 献

1. Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford University Press, 1991
2. Halloran ME. Concepts of Infectious Diseases Epidemiology. In Modern Epidemiology 2nd ed., Rothman KJ, Greenland S ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1998

Explanatory notes: Epidemiology of tropical infectious diseases and construction of models

MASAAKI SHIMADA, YOSHIKI HAMADA, YUJI ATAKA, KAZUHIKO MOJI

Research center for Tropical Infectious Diseases, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

2. 三日熱マラリアモデルの構築とコントロール・プロジェクトへの応用

石川 洋文

岡山大学 環境理工学部 環境数理科学

はじめに

三日熱マラリアの特徴の一つは、熱帯熱マラリアの場合と異なり、肝細胞内に留まる休眠体により再発の起こることである。このためマラリア・コントロール対策を策定する上で、三日熱マラリアについてはその感染の危険性のある期間がより長期間に渉ることを考慮する必要がある。我々は、この三日熱マラリアの特徴である休眠体による再発効果を組み入れた三日熱数理モデルを開発した。また、このモデルには選択的集団治療投薬と媒介蚊コントロールによるマラリア・コントロール対策の効果を組み入れ、コンピュータ・シミュレーションによりコントロール後のマラリア流行の推移を予測することを目指した。このためには、従来の多くのマラリアモデルのように定性的傾向を分析するものとは異なり、定量的にマラリアの流行を記述出来るものでなければならない。このようなモデルを開発するためには、その構造とともにモデルに組み入れられている多くの疫学的、昆虫学的パラメータを慎重に選ぶ必要がある。今回の研究では、ソロモン諸島ガダルカナル島における三日熱マラリア流行を対象として、同地におけるマラリア診断及び媒介蚊調査に基づきモデル・パラメータの決定を行った。

1. マラリア数理モデル

媒介蚊を介して伝播するマラリアの流行は、20世紀初頭において数理モデルを用いて解析する試みがなされた (Ross, 1911)。古典的なモデル研究の集大成として Ross-Macdonald のモデル (Macdonald, 1957) があげられる。しかしこれらのモデルは、基礎再生産率の構造や平衡点などの定性的な研究を行うものが多く、実際にフィールドで

行われるコントロール・プロジェクトの指針として役立つものは少なかった。マラリアモデルの研究の中心は、熱帯熱マラリアを対象としたものである。熱帯熱マラリアは、症状が激しくこれに関心が向くのも当然である。Dietz et al. (1974) は、媒介蚊へのマラリア感染に寄与する生殖母体を考慮し、定量的な結果を得ることの出来る熱帯熱マラリアについての新しいモデルを提案した。このモデルは、その後 Collett and Lye (1987) によりマレーシアにおけるコントロール対策の評価に用いられ、また、Ishikawa et al. (1996) は、このモデルを改良しバヌアツにおけるコントロール対策の評価を行っている。一方、三日熱マラリアに対する数理モデルの研究は少なく、伝播阻止自然免疫の研究を行った De Zoysa et al. (1991) などが主なものである。しかしながら三日熱マラリア流行地あるいは熱帯熱マラリアとの混合流行地は広く、三日熱マラリア流行をシミュレートすることは一つの課題であった。このたび、石川他は、肝臓休眠体再発効果を組み入れた三日熱マラリアモデルを構成した (Ishikawa et al., 2003)。本モデルは、マラリア・コントロール対策として、媒介蚊対策及び選択的集団治療投薬効果を組み込み、コントロール・プロジェクトの指針として役立つような定量的モデルを目指した。

モデルはマラリアの自然流行の状況に適合させることが望ましい。今回の研究対象地ソロモン諸島ガダルカナル島において、石井明自治医大教授を中心とする医療協力チームが一連のコントロール・プロジェクト開始時に実施した住民に対する年齢層別マラリア原虫陽性率のデータに基づいて、モデルに含まれる疫学的パラメータに対する適切な値を探索した。表1には、ガダルカナル島北東海岸マラリア浸淫地である調査対象3村における熱帯熱マラリア及び三日熱マラリア原虫陽性率及び生殖母体陽性率を示した。

また、このモデルでは、媒介蚊の感染伝播に関わる部分

表1 Malarionetric surveys in the Solomon Islands in pre-control period (1993-94)

Villages	Year	No. of positive				No. of examined
		Pf [*] (%)	Pf [*] g [‡] (%)	Pv [†] (%)	Pv [†] g [‡] (%)	
A	1993	33	4	14	4	131
		25.2±3.8	3.1±1.5	10.7±2.7	3.1±1.5	
B	1993	42	4	13	4	157
		26.8±3.5	2.5±1.3	8.3±2.2	2.5±1.3	
C	1994	12	4	6	0	73
		16.4±4.3	5.5±2.7	8.2±3.2	0	
Total		87	12	33	8	361
		24.1±2.3	3.3±0.9	9.1±1.5	2.2±0.8	

^{*}Pf: *P. falciparum*, [†]Pv: *P. vivax*, [‡]g: gametocyte

は Vectorial Capacity (媒介蚊感染能, 以下 VC と略記する) を用いて表現している。理論的には, VC は媒介蚊の日生存率, 一人一日当たりの媒介蚊刺咬数, 媒介蚊ヒト嗜好性, スポロゾイト形成日数などから計算される。ガダルカナル島においては, 1991年, 1997年に Human bait catch 法により, 主要な媒介蚊である *An. farauti* について採取調査が行われ, さらに採取した蚊の解剖により経産回数分布が調べられた (Harada et al., 1998; Harada et al., 2000)。これらの調査データに基づき, 1991年水準 (プレ・コントロール期) で媒介蚊刺咬数 112/day man, 日生存率 0.80 と推定され, VC は 12, 同様に 1997年水準 (ポスト・コントロール期) で VC は 4.5 程度と推定された。

2. 肝臓休眠体と再発現象

三日熱マラリアおよび卵形マラリアでは, 感染蚊の刺咬

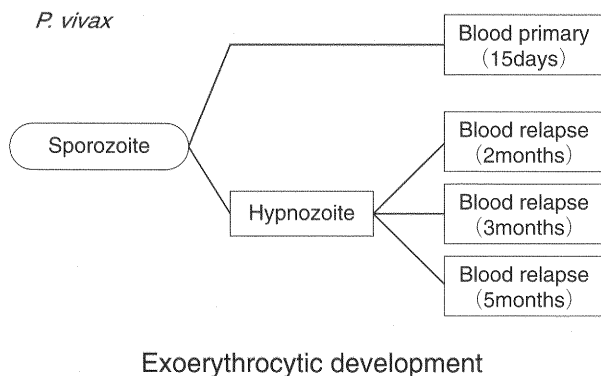


図 1. 三日熱マラリア再発パターン・モデル

休眠体の再発パターンは, 対数正規分布に従うものとした。図には, 感染後の経過日数 (プライマリ感染) と経過月数 (再発の中心及び標準偏差の範囲) を示す。

により体内に侵入したスポロゾイトで肝細胞内に休眠体ヒプノゾイトとして留まり休眠期に入るものが存在する。この休眠体は, 数ヶ月後に再発し, 患者血流内に再び原虫が見いだされるようになる。プライマリ感染後の再発パターンはストレインにより差異があり, トロピカル・タイプでは一ヶ月乃至七ヶ月間に起こると報告されている (Choatney and Getz, 1950)。三日熱マラリア原虫と熱帯熱マラリア原虫との生活環の違いが, 三日熱マラリアモデルを熱帯熱マラリアモデルに比べてより複雑なものにしている。三日熱マラリアモデルを構成するためには, 休眠体への移行割合, また再発のパターンを定めてモデルに組み込む必要がある。今回の研究対象地であるソロモン・ガダルカナル島における三日熱マラリア流行についてはこれらのデータが入手できなかったため, スリランカの非流行地であるメトロポリタン病院で行われた調査報告 (Fonseka and Mendis, 1987) に基づいてスポロゾイトの休眠体への移行率および再発パターンを定めた (図 1)。

3. 三日熱マラリアモデルの実装プログラム

三日熱マラリアモデルは, Fortran90によりコード化され, マイクロソフト社 Windows 上でシミュレーション実行が可能である。図 2 は, 入力設定用 Dialog 画面を示している。設定可能な項目としては次のようなものがある。

1. 選択的集団治療投薬について
 - (1) 実施の有無
 - (2) 薬剤の選択
 - (3) 実施回数及びその間隔
 - (4) 反復回数など実施方法の詳細
 - (5) 検診受診率
 - (6) G6PD 欠損率
2. 媒介蚊コントロール対策について
 - (1) 実施の有無

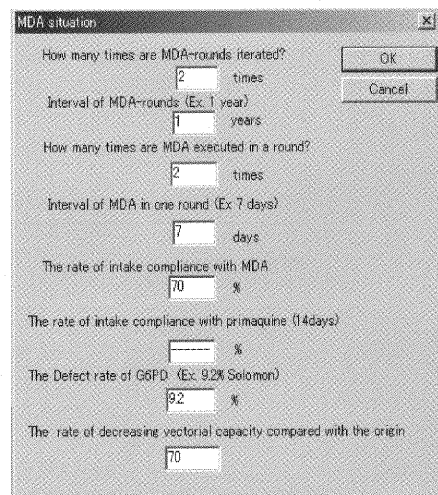
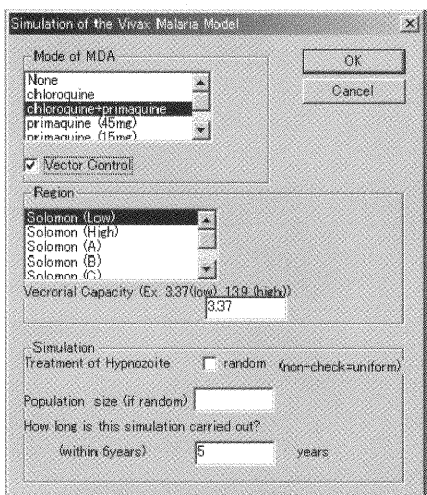


図 2 入力 Dialog 例
(左図) 基本設定画面, (右図) 詳細設定画面

(2) VC 低下率

3. シミュレーションについて

(1) VC の初期値

(2) シミュレーション期間

出力は、三日熱マラリア原虫、生殖母体の各陽性率、休眠体保有率の推移が描画される。また、対象地域の住民人口規模を定め、乱数を用いて、スポロゾイトの休眠体移行は二項分布に、再発パターンは対数正規分布に従うものとして、休眠体保有率の分布を調べることが出来るようにしてある (図3)。

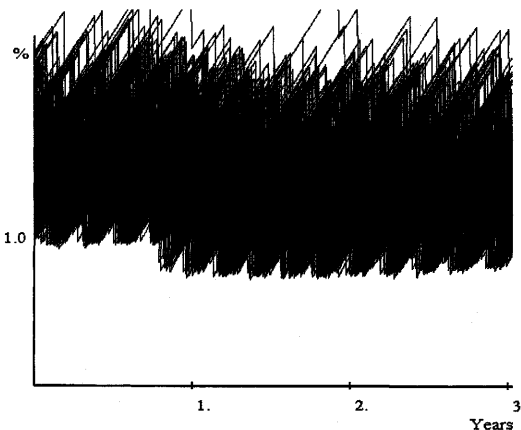


図3. 休眠体保有率

住民人口規模を200人、VCを3.37と設定した1,000回のシミュレーションを繰り返して得られた休眠体保有率の分布

4. コントロール・プロジェクトへの応用

マラリア・コントロール施策は、感染者に薬剤を投与するものと、媒介蚊対策に大別される。ガダルカナル島における1993-94年本邦医療協力事業では、集団検診後選択的集団治療投薬が推進され、同地が熱帯熱マラリア浸淫地であることから、クロロキン単独、又はクロロキン、プリマキンを併用した投与が行われた。クロロキンは三日熱マラリアに関して血中の無性生殖、有性生殖両段階の原虫に効果があり、またプリマキンは生殖母体及び休眠体に有効である。これらの薬効をモデル化し、三日熱マラリアモデルに組み込んである。プリマキン投与については、15mg、45mg投与の選択を可能とし、それぞれに休眠体に対する薬効率を設定した。なお、G6PD欠損者は、プリマキン投与により、溶血反応の副作用の恐れがあるため、G6PD欠損者の割合を入力し、これらの者を投与者から除外する扱いとしている。ガダルカナル島の調査では、G6PD欠損者は約9%であった (Ishikawa et al., 2003)。

熱帯熱マラリアと三日熱マラリアに対するシミュレーションの結果を比較すると、熱帯熱マラリアの場合には、クロロキン単独投与に比べてクロロキン、プリマキン併用投与は流行低減に有効であるのに対して、三日熱マラリアの場合には、流行低減への寄与についてほとんど差異が認

められなかった。

媒介蚊に関する対策としては、ガダルカナル島では、殺虫剤を浸漬した蚊帳の住民への配布が行われた。蚊帳の使用により対住民媒介蚊刺咬数が減少する。夜間に吸血行動のピークを迎える *An. punctulatus* などを主要な媒介蚊とする地域では大幅な減少が、また夕方吸血行動のピークを迎え、その後明け方まで吸血行動が続く *An. farauti* でもかなりの減少が期待できる。また、殺虫剤の浸漬により、蚊の生存率の低下がもたらされる。モデル・シミュレーション実行上は、これらの効果がVCの低下として反映される。媒介蚊コントロールによるVC低下の効果は、選択的集団治療投薬による感染防止効果が薬効持続期間である数日間に限られるのに対し、持続的である。しかしながら、選択的集団治療投薬による感染者の減少がかなり正確に把握できるのに対して、媒介蚊コントロールの効果については、蚊帳の使用の程度など住民の日常的な行動に左右される面も多く、見積り不確かさは免れない。殺虫剤浸漬蚊帳の配布によるVC低下率は概ね主要媒介蚊の吸血パターンに基づく蚊帳使用のカバー率で推定されるものの、精密な算定は困難である。そこで、このモデルでは、当初水準に比べたVCの低下率をシミュレーション実行時に入力設定する扱いとした。

モデル・シミュレーションを通してマラリア・コントロール施策である媒介蚊コントロールと選択的集団治療投薬実施による流行の予測をみる。図4aは、ソロモン諸島ガダルカナル島の医療協力対象地区の1998年三日熱マラリア流行水準 (原虫陽性率3.3%) を基準として、図4bは、1993年三日熱マラリア流行水準 (原虫陽性率8.4%) を基準として上記の施策を単独又は併施した場合の3年間の陽性率の推移を示したものである。最初に低い流行水準 (原虫陽性率3.3%) の場合をみると、媒介蚊コントロール単独の場合は、陽性率は緩やかに減少する傾向を示すものの、半減するまでに1年以上の長期間を要し、また一定水準以下には下降せず根絶には至らない。一方、選択的集団治療投薬単独実施の場合は、実施後直ちに原虫陽性率は0.5%程度に急落するが、その効果は持続せず、その直後より陽性率は回復に転じ、年々増加の割合は加速し3年後には当初水準の7割に達する。しかしながら、選択的集団治療投薬と媒介蚊コントロールを合わせて実施した場合は、原虫陽性率急落後、長期間低水準を維持し、3年の間には陽性率の大きな上昇はみられない。次に高い流行水準 (当初の原虫陽性率8.4%) の場合をみると、選択的集団治療投薬単独実施後の上昇傾向がより顕著に現れている。この流行水準では、VCの低下がまだ不十分でマラリア制圧のためには一層のVC低下施策が望まれる。以上のシミュレーションの結果を見ると、このように2種の方法を併施することは、コントロール開始時に流行率を大きく低減でき、流行率が低い場合にはその後の流行の再燃を長期間防止出来ることからマラリア・コントロールの有力な方法と考えられる。

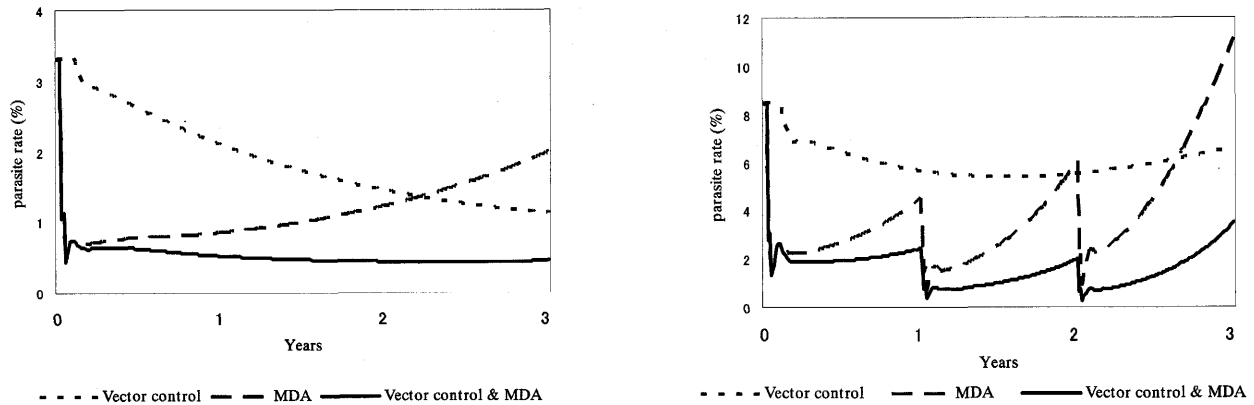


図4 a, b. マラリア・コントロール後の三日熱マラリア原虫陽性率の推移

ソロモン・ガダルカナル島を対象としたマラリア・コントロール後の三日熱マラリア原虫陽性率の推移シミュレーションを示す。aは当初流行率3.3%, bは、プレコントロール期で当初流行率を8.4%とする。点線、破線、実線は、それぞれ、媒介蚊コントロールによりVCが2割減少した場合、選択的集団治療投薬（クロロキン、プリマキン）を1週間間隔で2回（aでは最初の年1回のみ、bでは毎年1回）行った場合、及び上記2種の対策を併施した場合の3年間の原虫陽性率の推移を表す。

5. おわりに

三日熱マラリアと熱帯熱マラリアの混合感染地域では、熱帯熱マラリアの治療後、三日熱マラリアの感染が高い割合で再発により起こるとの報告があった（Looareesuwan et al., 1987）。三日熱マラリアについてのシミュレーションは、数回の選択的集団治療投薬の反復によっても、なお休眠体キャリアの残存を許し、流行の再燃の起こる可能性が指摘している。マラリア制圧計画には、この休眠体の再発現象を考慮する必要がある。このような考察を行う上で、三日熱マラリアモデルによるシミュレーションは一つの指針となると考えている。

参考文献

- 1) Coatney, G. R. and Getz, M. E.(1950): Primaquine and quinine as curative agent against sporozoite induced Chesson strain vivax malaria, *Bull. WHO*, **27**, 290-293
- 2) Collett, D. and Lye, M. S.(1987): Modelling the effect of intervention on the transmission of Malaria in East Malaysia, *Statist. Med.* **6**, 853-861
- 3) De Zoysa, A. P. K., Mendis, C., Gamage-Mendis, A. C., Weerasinghe, S., Herath, P. R. J. and Mendis, K. N. (1991): A mathematical model for *Plasmodium vivax* malaria transmission: estimation of the impact of transmission-blocking immunity in an endemic area, *Bull. WHO*, **69**, 725-734
- 4) Dietz, K., Molineaux, L. and Thomas, A.(1974): A malaria model tested in the African savannah, *Bull. WHO*, **50**, 347
- 5) Fonseka, J. and Mendis K. N.(1987): A metropolitan hospital in a non-endemic area provides a sampling pool for epidemiological studies on vivax malaria in Sri Lanka, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **81**, 360-364
- 6) Harada, M., Ikeshoji, T. and Suguri, S.(1998): Studies on vector control by "Mosquito Candle", In: A. Ishii, N. Nihei and M. Sasa (Eds.), *Malaria research in the Solomon Islands*, Inter Group Co., Tokyo, pp.120-125
- 7) Harada, M., Ishikawa, H., Matsuoka, H., Ishii, A. and Suguri, S.(2000): Estimation of the sporozoite rate of malaria vectors using the Polymerase chain reaction and a mathematical model, *Acta Med. Okayama*, **54**, 165-171
- 8) Ishikawa, H., Kaneko, A. and Ishii, A.(1996): Computer simulation of a malaria control trail in Vanuatu using a mathematical model with variable vectorial capacity, *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, **24**, 11-19
- 9) Ishikawa, H., Ishii, A., Nagai, N., Ohmae, H., Harada, M., Suguri, S. and Leafasia, J.(2003): A mathematical model for the transmission of *Plasmodium vivax* malaria, *Parasitology International*, **52**, 81-93
- 10) Looareesuwan, S, White, N. J., Chittamas, S., Bunnag, D. and Harinasuta, T.(1987): High rate of *Plasmodium vivax* relapse following treatment of falciparum malaria in Thailand, *Lancet*, **2**, 1052-1055
- 11) Macdonald, G.(1957): *The epidemiology and control of malaria*, Oxford Univ. Press, London
- 12) Ross, R.(1911): *The prevention of malaria*, (2nd edition) Murray, London

The construction of a model for the transmission of vivax malaria and the application to the evaluation of control projects

HIROFUMI ISHIKAWA

Department of Environmental and Mathematical Sciences, Faculty of Environmental Science and Technology, Okayama University

3. 空間疫学アプローチは疾病対策にどのように役立つか

谷村 晋

長崎大学熱帯医学研究所・社会環境分野

1 はじめに

疾病対策を立案するためには、予防と治療の両面から検討する必要がある。前者の予防対策の立案には、直接的または間接的な疾病の発生リスク要因を明らかにすることが必要であり、疾病と発生リスク要因との因果関係を発見・判定する疫学アプローチを用いることが不可欠である。一方、後者の医療による疾病対策においては、限られた医療資源がより広くまた公平にかつ効率的に供給されることが要求される。

これら対象疾患の疫学分析および医療資源配分分析を行う上で、対象疾患がどのように分布しているのかを知ることが重要である。そのため、疾病分布を把握するためにさまざまな努力が払われているが、どうすれば疾病分布をよりの確に把握することができるのかという課題が常につきまとう。

従来の疾病地図の作成方法は、地域ごとの罹患率や死亡率を計算し、階級を区分したのちに濃淡で色分けて作成する方法（コロプレス図）、または患者の位置を地図上に地点として記入する方法（ドットマップ）であり、それらを用いて行う地域集積性や流行動向の検討は、地図を注意深く観察する視覚的確認によるものであった。

Figure 1 (a), 1 (b), 1 (c)に例示されているような場合は、地域集積性が明らかであり従来の方法の問題がないが、Figure 1 (d), 1 (e), 1 (f)に示すような状況になるととたんに判断が困難になる。

この問題の解決策として、地理学的分析手法や統計学的手法の導入が有力であり、それらを取り入れて発展した空間疫学アプローチが有効な手段となる。

本稿では、空間疫学的手法の一部を紹介することにより空間疫学アプローチがどのように疾病対策に役立つかを示し、その課題と展望について考察する。

2 空間疫学

空間疫学とは、空間統計学的手法を採用する疫学であり、空間的分布を記述し、空間的位置関係を考慮しながら疾病とリスク要因の因果関係を発見する疫学である（谷村, 2001; Lawson, 2001）。疾病の地域集積性や動向を検出するには空間疫学が必要となる。

空間疫学で頻用される手法には、空間補間、確率地図、空間自己相関分析、点パターン分析、経験的ベイズ推定、ネットワーク解析などさまざまなものがあるが、本稿では空間補間、確率地図、空間自己相関分析のみを紹介する。

3 空間補間

空間補間とは、空間統計学的手法の応用により観測地点と観測地点の間を最適な形で補間する空間データ操作であり、その代表例としてクリギング (Kriging) がある (Chies and Delfiner, 1999; Carret and Valleron, 1992)。クリギングは空間自己共分散を用いた最適補間法であり、デジタル地図上の各地点の属性値からバリオグラム $\gamma(h)$ とよばれる距離 h と属性値の変化を表した関数を決定し、それによって各地点の間を補間する。

空間補間を行うことによって、疾病分布がより鮮明になり、疾病流行動向が把握できる場合もある。Figure 2 に応用例を示す。

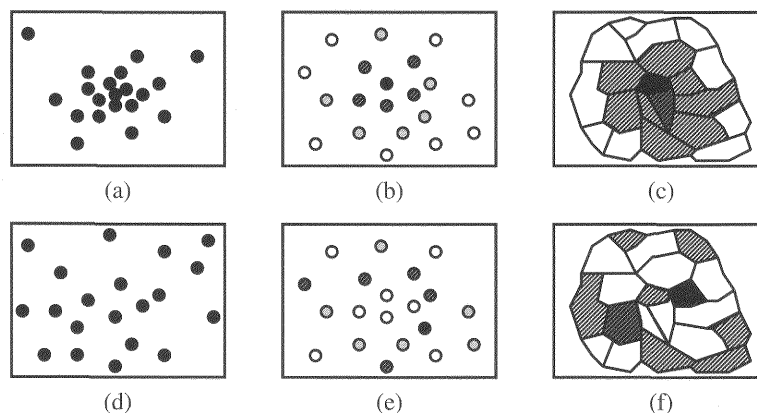


Figure1: Exemplified spatial patterns of dots (a) and (d), attribute values over points (b) and (e), and choropleth (c) and (f).

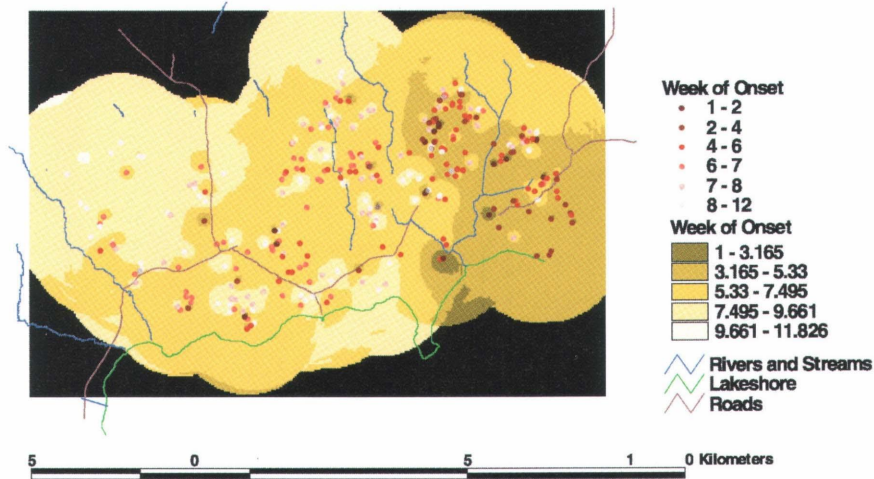


Figure 2: Cholera cases by week of onset in Kisumu, Kenya. Shaded points shows positions of cholera patients and the week of onset. Surfaces of five classes indicates a result of Kriging application for the point data. Data was provided by A. Hightower, J. Gimnig, and J. Brooks from unpublished CDC (Centers for Disease Control and Prevention) data.

Figure 2 の例では、点で示された地点属性データのみならず、注視すると、コレラ流行動向は判然としませんが、空間補間を行うことによってコレラの流行が図中の右下方から現れて左上方に移動していったことが明らかになった。このように、従来のドットマップでは視覚的確認が困難であったケースも、空間補間処理により視認性が飛躍的に向上する。

4 確率地図

疾病のコプロレス図を作成する最も単純な方法は、地域 i の観測ケース y_i を人口 n_i で除して粗率 r_i を計算する方法であるが、粗率による疾病地図ではリスクの高低の判定が困難である。そのため、対象地域全体の罹患率（または死亡率）が均一であると仮定した場合に予測される地域 i の観測値 y_i と期待値 $\hat{\mu}_i$ の比をとる相対的リスク (RR , Relative Risk) を用いる。 RR の導入によりリスクの高低の判定が可能になる。

$$\hat{\mu}_i = n_i \left(\frac{\sum y_i}{\sum n_i} \right) \quad (1)$$

$$RR = \frac{y_i}{\hat{\mu}_i} \quad (2)$$

RR を用いた疾病地図では、低頻度発生疾患の際に RR の変動が激しくなるという問題がある。例えば、観測患者数100人、期待患者数50人の地域Aと観測患者数3人、期待患者数1.5人の地域Bでは、どちらも $RR = 2$ と同じ値になる。ここで1人の患者が減った場合を考えると、地域Aの場合は観測患者数99人、期待患者数50人で $RR = 1.98$ であるが、一方、地域Bの場合は観測患者数2人、期待患者数1.5人で $RR = 1.33$ となり地域Aの場合に比べて変動が大きい。これは地域の人口サイズに大きな影響を受けているためであり、確率論を導入することで変動をこの影響

を回避できる。低頻度発生であるため Choynowski (1959) と同様にポアソンモデルの適用し、式(3)を用いて地域ごとの発生リスク確率を計算する。

$$p_i = \begin{cases} \frac{\hat{\mu}_i^x e^{-\hat{\mu}_i}}{x!} & y_i \geq \hat{\mu}_i \\ \frac{\hat{\mu}_i^x e^{-\hat{\mu}_i}}{x!} & y_i < \hat{\mu}_i \end{cases} \quad (3)$$

$\hat{\mu}_i$ は式(1)で定義される地域 i の期待値である。つまり、期待値 $\hat{\mu}_i$ を平均値と仮定したポアソン分布を用いて観測値 y_i が生じる確率を計算する。 p_i が小さい（例えば0.05以下）のとき、発生件数は有意に大きい、または小さい。Figure 3 に1992年ベトナム南部におけるコレラ死亡の粗率、 RR 、死亡確率を示す。ここでは人口規模によって地域表示サイズを拡大縮小したカルトグラムを用いた (Dorling, 1994)。Figure 3 (c)では、3 (a)、3 (b)では見過ごされたホーチミン市が、実は人口規模により過小評価されていたことが判明した。

5 空間的自己相関

5.1 空間的自己相関

空間的自己相関とは、属性データの類似性と近接性との間に相関関係が認められる状態であり、疾病の地域集積性を検出する最も重要な領域である。

空間自己相関には、類似した属性を持つもの同士が空間的に近接している「正の空間的自己相関」(Figure 4 (a))と、同質のものが互いに反発した位置関係にある「負の空間自己相関」(Figure 4 (b))、および類似性と近接性に関係がみられず空間的自己相関がない場合 (Figure 4 (c)) がある (野上ら, 2001)。

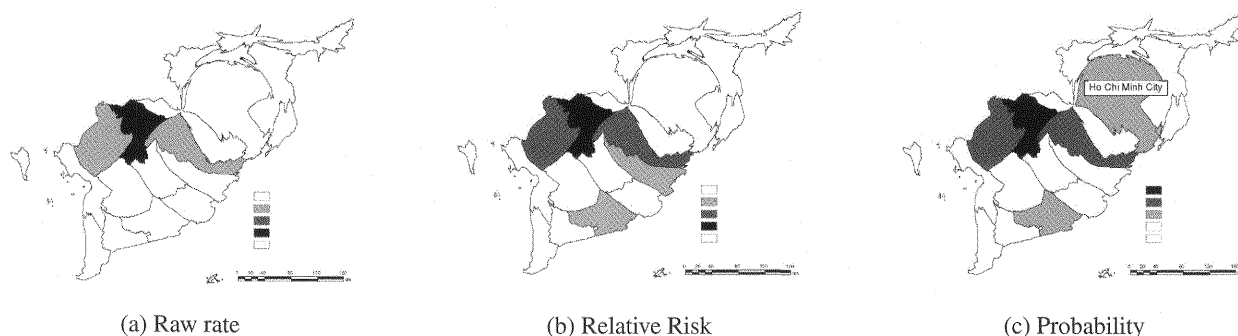


Figure 3: Mortality of cholera on cartogram of the southern Vietnam, 1992. (a) the number of local deaths simply divided by local population. (b) risk relatively adjusted by whole rate over areas. (c) probability computed with Pearson model. The intervals in classification on each map is equal portion. Mortality data was collected at Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, Vietnam.

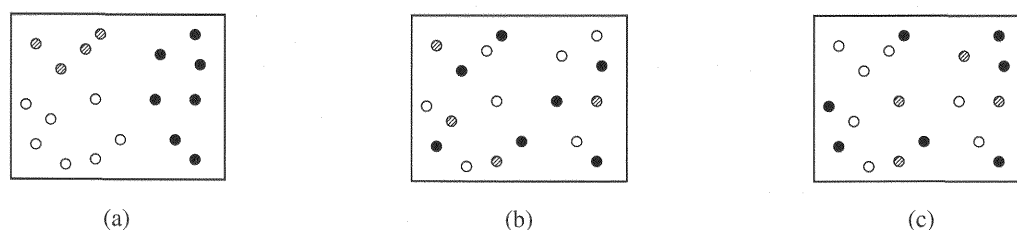


Figure 4: Types of spatial autocorrelation, (a) Positive spatial autocorrelation, (b) Negative spatial autocorrelation, (c) No spatial autocorrelation.

5.2 Moran I 統計量

これまで数多くの空間的自己相関を定量的に測定する方法が提案されている (Wakefield *et al.*, 2000) が, 最もよく知られているものに Moran の I 統計量がある (Moran, 1948)。Moran の I 統計量とは空間的自己共分散を標準化した統計量であり, 次の式で定義されている。ここでは n は区域数である。

$$I = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (4)$$

Moran の I 統計量の計算例を Figure 5 に示す。式(4)中の重み係数 w_{ij} の定義には, さまざまな方法が提案されているが (張, 2001), この計算例では, 区域間を隔てる距離と両区域が共有する境界線の長さから計算した一般化重み係数を使用した。Moran の I 統計量は, 古典的な相関係数に似せてあるため, 正の空間的自己相関がある場合 (Figure 5 (a)) に正の値を示し, 負の空間的自己相関がある場合 (Figure 5 (b)) には負の値を示している。さらに, 空間的自己相関がない場合 (Figure 5 (c)) では, Moran の I 統計量が 0 に近づく。空間的属性データのランダム性を仮定すると, I 統計量の標準化統計量 z が近似的に正規分布に従うため, 統計量 z を用いて統計的検定を行う。Figure 5 (a) と 5 (b) では統計的有意であったが, Figure 5 (c) は有意ではなく空間的自己相関が認められない場合である。

6 空間疫学アプローチの留意点

一般的な疫学研究上の留意点はここでは触れないが, それらに加えて空間疫学固有の留意点がある。

6.1 空間疫学アプローチの限界

中谷 (1996) が指摘している地理的分析上の限界と同様に, 空間疫学アプローチは, 個人単位の健康水準を規定する要因の推論には十分ではなく, あくまでも地域格差を論じることとどまる。有害物質汚染地域や高圧線沿い地域など地域格差を論じることがすなわち疾病と発生リスク要因の因果関係に直結するような場合はまれであり, 地域格差には複雑に絡み合った要因が存在することの方が通常である。そのため, 個人単位の厳密な確証的分析を行う疫学本来のアプローチも忘れてはならない。

6.2 報告バイアス (Reporting Bias)

疾病診断率は地理的に均一かどうかを検討する必要がある。なぜならば, 対象疾病が多いところでは疾病発見率が高くなり, 対象疾患がほとんどないところで疾病発見率が低くなる傾向が存在すれば, 対象疾患の地域集積性が強調されるからである (Elliott and Wakefield, 2000)。

6.3 ケースの分析位置

曝露から発症までの期間が長い疾病を取り扱う際に, 生

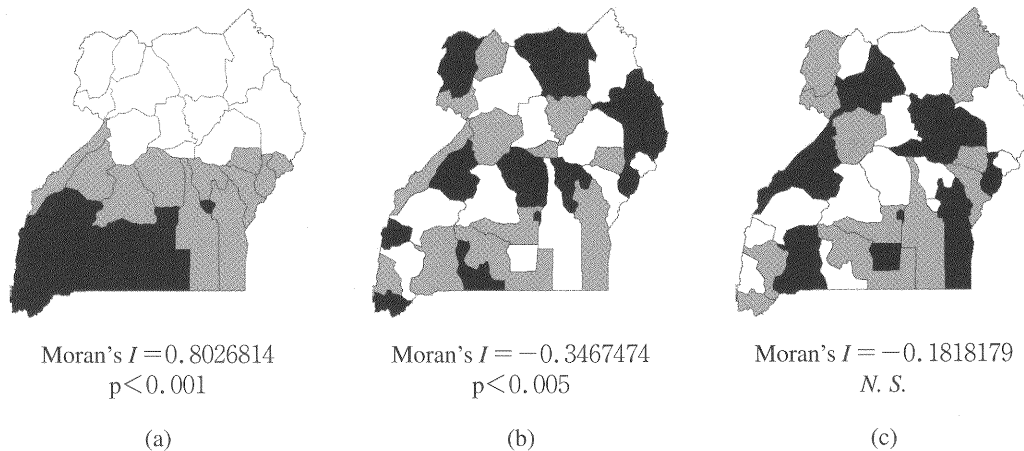


Figure 5: Moran's I with fictitious sample data. (a) Positive spatial autocorrelation, (b) Negative spatial autocorrelation, (c) No spatial autocorrelation. Moran's I were computed with generalized spatial weights matrix using `spdep` library in R statistic package, statistically testing under the assumption of randomization. The maps shows Uganda administrative boundaries, derived from the Digital Chart of World.

活習慣など場所への依存が小さい曝露の場合は問題ないが、場所への依存が大きい曝露の場合は注意が必要である。なぜならば、曝露が場所に大きく依存するにもかかわらず曝露場所と発症場所のずれが大きくなる場合には、その分析結果が歪められ、発生リスク要因と疾病の間の因果関係について正しい結論が導かれなからである。さらに、曝露場所と発症場所がほぼ同じ場所であっても、有病期間が長い疾患の場合には、患者の移動が予想され、その量が無視できないほど多い場合には、死亡率のみを論じることは避ける必要がある。従って、曝露場所、発症場所、現住所が同じであるかどうか常に注意を払う必要がある (Elliott and Wakefield, 2000)。

6.4 可変面域単位問題 (modifiable areal unit problem)

率を計算する際に用いる人口集団は常に流入・流出者による影響を受けており、流出が多い人口集団の場合には注意が必要である。さらに、人口流出量の影響は、県、郡、村など分析する地理的単位の大きさにより異なることが多い。どの程度の地理的単位の大きさが分析に適切なのかという課題は、一般に可変面域単位問題 (modifiable areal unit problem) として議論されており (Openshaw and Albanides, 1999), 赤池情報量基準を使う方法などが提案されている (中谷, 1996)。

7 おわりに

近年の空間情報科学 (GIS, Geographic Information Systems and Science) の目覚ましい発展に影響を受け、空間疫学の技術は日進月歩である。本稿では、空間疫学の一部を紹介したが、これらは空間疫学の多彩な方法論のごく一部であり、疾病分布を把握する上で重要なアプローチは他にも多くある。しかしながら、一方で応用上の制約や限界、解決

しなければならない課題も少なく、適用には十分な注意が必要とされる。

我が国の空間情報科学は世界随一のレベルにあるにもかかわらず、空間疫学分析技術を持つ専門家は、残念ながら我が国の中では皆無に近い。そのため、空間疫学に関連する文献や研修コースは、現在のところ欧米諸国に求める必要がある。今後は、疾病対策における空間疫学アプローチの有用性が認識され、我が国の疾病対策や熱帯医学研究に大いに応用され、人材が養成され実績が積み重なることを期待したい。

引用文献

- 1) Carrat, F. and Valleron, A.J.(1992): Epidemiological mapping using the Kriging method: application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am. J. Epidemiol.*, 135, 1293-1300
- 2) Chilés, J-P. and Delfiner, P.(1999): *Geostatistics : Modeling Spatial Uncertainty*, John Wiley & Sons, Inc., New York
- 3) 張長平 (2001) : 空間データ分析, 99-118, 古今書院, 東京
- 4) Choynowski, M.(1959): Maps based on probabilities. *J. Am. Stat. Assoc.*, 54, 385-388
- 5) Dorling D.(1994): Cartograms for visualising human geography. In: Hearnshaw, H.M. and Unwin, D.J.(eds) *Visualization in Geographic Information Systems*, 85-102, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester
- 6) Elliott, P. and Wakefield, J.C.(2000): Bias and confounding in spatial epidemiology. In: Elliott, P., Wakefield, J.C., Best, N.G. and Briggs, D.J. (eds) *Spatial Epidemiology*, 128-152, Oxford University Press, New York
- 7) Lawson A.B.(2001): *Statistical Methods in Spatial Epidemiology*, 3-20, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester
- 8) Moran, P.A.P.(1948): The interpretation of statistical maps. *J. R. Stat. Soc. Ser. B*, 10, 243-51

- 9) 中谷友樹 (1996) : 死亡率地図における空間単位の情報量統計学的評価—地理情報システムによる疾病地図解析システムの構築に向けて—, GIS—理論と応用, 4, 53-60
- 10) 野上道男, 岡部篤行, 貞広幸雄, 隈元崇, 西川治 (2001) : 地理情報学入門, 77-79, 東京大学出版会, 東京
- 11) Openshaw, S. and Alvanides, S.(1999): Applying geocomputation to the analysis of spatial distribution. In: Longley, P.A., Goodchild, M.F., Marguire, D.J. and Rhind, D.W. (eds) Geographical Information Systems, 273-274, John Wiley & Sons, Inc., New York
- 12) 谷村晋 (2001) : 熱帯感染症対策における空間疫学の役割と展望. 地理情報システム (GIS) の応用とともに—. In : 熱帯感染症対策に影響を及ぼす開発・環境・文化要因, 21-23, 長崎大学熱帯医学研究所, 長崎
- 13) Wakefield, J.C., Kelsall, J.E. and Morris, S.E.(2000): Clustering, cluster detection, and spatial variation in risk. In: Elliott, P., Wakefield, J.C., Best, N.G. and Briggs, D.J. (eds) Spatial Epidemiology, 128-152, Oxford University Press, New York

Advantages of Spatial Epidemiological Approach for Disease Control and Prevention.

SUSUMU TANIMURA

Department of Socio-environmental Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Abstract: Grasping disease distribution is fundamental to epidemiology and health research (e.g. medical resource allocation), both of which essentially contribute to disease control and prevention. Since classic disease mapping does not help to comprehend disease distribution in most cases, especially on the points of their geographical clustering and trends, spatial epidemiology integrated with spatial data analysis and spatial statistics has been developed. This paper describes spatial interpolation, probability mapping and spatial autocorrelation analysis as case studies of spatial epidemiological approaches for disease control and prevention; illustrating how much instrumental spatial epidemiology is in disease control and prevention. Spatial interpolation that interpolates attribute value among observed points with spatial statistically optimum value is an effective methods for clarification of disease epidemic trends. Probability mapping by applying Pearson model adjusts overestimated or underestimated epidemiological indicators in classic mapping. Autocorrelation analysis detects a disease cluster which is hardly detectable on a classic disease map. Demonstrative calculation of Moran's I statistic shows cases of positive and negative spatial autocorrelation, and none of spatial autocorrelation. The author indicates some important notice and limitation in the approaches, such as reporting bias, mismatching exposed, onset and present address, and modifiable areal unit problem.

4. フィールドオブザベーションからのモデル構築

中 澤 港
山口県立大学看護学部

1 確率論的モデル構築の意義

熱帯感染症のコントロールを目指した介入を行う際には、その結果を予測するためにモデル構築が必要とされる。熱帯感染症の多くが複雑な感染環をもつため、単純な線型予測は成り立たないと考えられ、さまざまなモデルが開発されてきた。

簡便さから決定論的なモデルが使われることが多いが、感染事象の確率性（偶然の影響の大きさ）に注目して確率論的なモデルを構築し、適用することは、(1)予測値の信頼区間が得られ、(2)根絶確率あるいはその閾値を推計できる、という利点をもつ。また、地域人口のサイズが小さいときには、ヒトについて個人ベースの確率論的な再生産モデルを適用することで、人口学的な事象の確率性を取り込むことができ、モデルの現実適用可能性が増すと考えられる。

確率論的なモデルを構築するためには、全体の感染環のモデル化と個々の遷移確率を決めなくてはならないが、モデルに現実的な意味をもたせるには、これらをフィールドオブザベーションに基づいて定める必要がある。

2 モデルの骨格とネットワークトポロジーの推定

まず、全体の感染環について考えてみる。これは、言い換えると、モデルの骨格と感染のネットワーク・トポロジーを構成することに相当する。モデルの骨格は、宿主、パラサイト、ベクターの組み合わせに特異的であり、また、想定する期間によって変わってくる。感染イベント自体のタイミング以外にも、宿主、パラサイト、ベクターの人口動態に影響を与えるイベントは多くある。例えば、短期的な流行のダイナミクスを検討するためのモデルなら宿主の人口再生産まで考える必要はないだろうが、宿主パラサイト共進化を扱うためには、宿主個体群の再生産をモデルに組み込むことは必然である。一般に、モデルの基本骨格は先行研究を踏襲する場合が多いが、ベクターやヒト以外の宿主を見落とさない注意が必要である。ベクターが存在する感染症の場合、ベクターの密度や行動と、ヒトがベクターと接触する場所や頻度が本質的に重要で、これらについては個別の調査が必要である。また、致死率が高い感染症の場合は、感染したことによる超過死亡をモデルに取り入れる必要があるが、その推計にはある程度継続的な観察データが必要である。

ネットワーク・トポロジーについては、グラフ理論を援用すれば（バラバシ，2003），大雑把に言って、宿主選好性があるスケールフリーネットワークか、ランダムな感

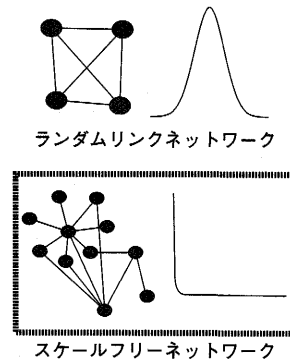


図1：ネットワークトポロジーと感染頻度分布

染から構成される機会均等なネットワークかに分けられる。これらを判別するためには、聞き取りまたは観察によって得たデータによって感染頻度分布を描いてみるのが一つの方法である（図1）。もちろん麻疹のように1度しかかからない感染症には使えない。その場合は世帯を単位として世帯人員1人あたりの感染数にするなど工夫可能かもしれない。正規分布型の中央にピークがある分布であれば、どの人についても感染確率は均等（ランダムにリンクが発生するネットワークである）と考えられるし、ベキ法則に従う分布であれば、少数の感染しやすい人（ネットワークのハブにあたるホスト）と多数のあまり感染しない人がいて、感染回数が多いほど感染確率がより高くなるようなホスト選好性があると考えられる。もちろん、先行研究などから、ホスト選好性があることが既知であったり、あるいはHIV/AIDSの場合のように性的にアクティブな人がハイリスクグループであり、かつ患者を再生産することへの寄与が大きいとわかっていれば、スケールフリーネットワークを構成している可能性が高いと判断される。逆にいえば、このような感染頻度分布が観察されたら、モデルにホスト選好性を仮定することが一つの方法である。

ランダムリンクネットワークによって感染環が構成されている場合は、ある程度のノードを取り除いたときに（つまり感染防御のカバー率がある閾値を超えたときに）ネットワークは崩壊するが、スケールフリーネットワークによって感染環が構成されている場合は、この閾値が存在せず、ランダムに感染防御してもあまり効果はない。しかし、スケールフリーネットワークであれば、選択的にハブホストを防御することによって、比較的簡単にネットワークを分断し、感染環を断ち切ることができる可能性がある。

3 遷移確率の推定

遷移確率には、何らかの確率分布を仮定するか、部分集団あるいは個人ごとの確率をフィールドオブザーベーションから推定する必要がある。元にするデータには、大別して(1)文献資料、(2)アンケートあるいは聞き取りによるデータ、(3)直接観察データ、がある。文献値は、そのホスト=パラサイト系の特徴として、どこでも変わらないと考えられる確率ならば使っていいだろう。また、直接調査するにはコストがかかりすぎるようなデータも、文献値で済ませざるを得ないだろう。例えば、マラリア伝播モデルでは、マラリア原虫スポロゾイトを唾液腺にもっている蚊に1回吸血されたときにヒトの肝臓に原虫が定着する確率といった値は文献値を利用するのが普通である(もちろん、ホストの遺伝的多様性による感受性の違いや伝播阻止ワクチンの効果など、その確率がキーポイントになるモデルならば安易に文献値は使えない)。しかし、対象集団に特徴的と考えられるか、または集団の内部構造によって差があると考えられる値については、調査をする必要がある。長期に渡ってあまり記憶が失われないと考えられるデータや、あまり精度を要しないデータは、アンケートや聞き取りで得るのが普通である。例えば、過去数年間の出生率、死亡率、感染頻度、食習慣といったデータが該当する。アンケートや聞き取りを熱帯のいわゆる途上国で行う場合、(1)聞き取り意図を正しく伝えるのが難しい、(2)概念が一致しているかどうかの保証がない、(3)回答を正しく理解できないかもしれない、(4)そもそも回答不能かもしれない、といった理由により、データの信頼性を高めるのは困難であり、可能な場合はクロスチェックした方がよい。

変わりやすいデータや精度を要するデータは、直接観察や測定によって得る必要がある。直接観察の場合は、1回だけの観察で済むことは稀であり、通常、縦断的な調査を必要とするので、非常に手間と時間がかかる。しかし、通常は意識されないデータや、精度を要するデータであれば、縦断的な観察をせざるを得ない。例えば、場所によってベクターとの接触確率が異なると予想される疾患では、感染リスクを厳密に扱うためには、少なくとも数週間に渡ってヒトの行動場所をトレースする必要があるだろう。もっとも、例えば男性研究者は女性が水浴びをするときは観察できないなど、文化的制約があるので、完全な観察をするのは難しく、観察のポイントを予め決めておく必要がある。

4 感染確率の推定

調査によって得られるデータは、通常、断面研究ならば有病割合だし、コホート研究でも発症数に過ぎない。感染から死亡までの期間が短い疾病の場合、有病割合では見落としが多くなる。感染から発症までの期間(潜伏期間)が長い疾病の場合、この無症状感染状態を検出する方法が問題になる。さらに、個人ベースモデルでは、これらのデータを使って、どうやって risk とか hazard を推計するかが

問題になる。感受性ホストが感染する可能性がある期間すべての平均(または時間の関数となるような)感染リスクを推定しなければならない。発症数だけではなく、発症までの期間データを使って生存時間解析をすることで推定する方法もある。

シミュレーションの特性を生かすことを考えれば、未知の値である個人単位の感染確率に対し、仮の値を与えてシミュレーションし、得られる有病割合や発症数を観察値と比較して仮の感染確率を調整し、再びシミュレーションを行う、という手順を繰り返すことで最適な感染確率を求める方法もある。

5 確率的事象をシミュレーションモデルに組み込む方法

個人単位の確率事象をシミュレーションに組み込む基本は、単位時間当たり、ある個人にある事象が発生する確率を p とすれば、個人ごとに区間 $(0, 1)$ の一様乱数を1つ発生させ、この値を x としたときに、 $x < p$ なら事象を発生させ(状態を遷移させ)、そうでなければ事象を発生させない(状態を変えない)、とすることである。つまり、 $f(p) = (x < p)$ となるランダム関数 $f(p)$ を定義すれば、if $f(p)$ という形で事象の発生を制御することができる。

シミュレーションに用いる一様乱数の発生には、物理乱数よりもアルゴリズムによって発生させる擬似乱数列を用いるのが普通である。古典的には線形合同法が良く使われてきたが、現在ではメルセンヌツイスターを用いるのが妥当である。

6 シミュレーション結果をどう見るか?

シミュレーションを行う場合は、その結果をどう解釈するかが重要である。まず考えられるのは、乱数の初期値だけ変えて、シミュレーションを1000回あるいは1万回実行し、(1)一定時間後の有病割合の平均値と95%信頼区間を求める、(2)一定時間後に有病割合がゼロになる確率(根絶に至った試行の割合)を求める、(3)有病割合の経時的变化を観察することで、その感染症の安定性を評価する(有効な介入のタイミングを探ることを含む)、といったことである。

パラメータやモデルの構造を変えることで、介入の効果を見ることもできる。例えば、スケールフリーネットワークからハブホストを除去するとネットワークが崩壊することはグラフ理論から明らかだが、介入としてみた場合に本当にハブホストへの重点的対策が有効なのかということは、モデルごとに定量的に確かめる価値があると思われる。

7 ソロモン諸島のマラリア感染についての行動防御モデル

ソロモン諸島ガダルカナル島の主なマラリア媒介蚊は *Anopheles farauti* No.1 であり、日没後2時間に最も活発に吸血することが知られている。しかも、ほとんど踝より下

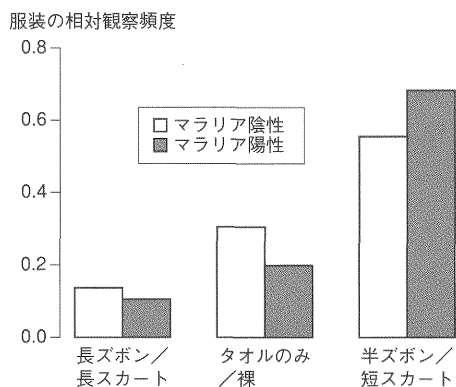


図2：マラリア罹患者と非罹患者での行動プロファイルの比較

しか吸血しないという特徴をもっているため、厚手の靴下を履けばほぼ完璧に防御できるという報告もある。

そこで、日没後2時間の蚊帳の使用と服装を各個人について3週間調査したオブザーベーションと、その後の塗沫標本の検鏡から得られた感染割合のデータを使って、蚊帳の使用や服装が日々確率的に変動することを状態遷移確率として実装したシミュレーションモデルを立てた（この研究について、より詳細には Nakazawa et al. (1998) を参照されたい）。

マラリア罹患者と非罹患者の間で行動プロファイルを比較したところ、場所や履物には違いがなかったが、衣服の違いが見られた（図2）。このことから、長ズボンを履いている日には感染リスクが低下すると考えた。どんな服装をするかということは日々変動するので、ランダム関数によって日々の服装を選ぶようにモデルを構成し、防御行動の有効性が30%の場合と80%の場合について、防御行動をとる確率の期待値を変えて、感染者割合の変化をシミュレーションした。結果として、有効性が30%の場合は平均95%以上の人が防御行動を取らないと感染者割合の低下に結びつかないことと、有効性が80%の場合なら平均95%の人が防御行動をとれば2年以内に100%マラリアが根絶できることが示された。このような観察データに基づいたシミュレーションモデル構築は、今後ますます重要になると思われる。

8 引用文献

1. アルトゥーロ・ラズロ・バラバシ (2003) 「新ネットワーク思考」NHK 出版
2. Nakazawa, M., H. Ohmae, A. Ishii and J. Leafasia (1998) Malaria infection and human behavioral factors: A stochastic model analysis for direct observation data in the Solomon Islands, *American Journal of Human Biology*, 10: 781-789.

Modeling infectious diseases based on the field observation

MINATO NAKAZAWA

Yamaguchi Prefectural University, School of Nursing

5. 数理生態学者からの短いコメント

山内 淳

京都大学生態学研究センター

予測モデルと解析モデル

事象の制御を課題とする応用科学においては、一般に理論モデルに期待されるのは動態の量的予測である。量的な予測を可能とする「予測モデル」を構築するためには、現象の動態に影響を与える様々な要因を可能な限り取り込み、パラメータの値をできるだけ実際の値に近づけることが重要となる。そうした「予測モデル」に対し、現象を可能な限り単純化して、知りたいことを説明するのに必要最小限の要因のみで理論モデルを構築するアプローチが存在する。そのようにして作られるモデルを「解析モデル」と呼ぶ。多くの場合「解析モデル」の目的は現象の量的予測ではなく、そのシステムの定性的な性質の解析、いうなれば一般的な法則性の把握にある。

病気の蔓延の予測とその防除を主要な目的とする疫学においては、当然、量的予測を可能とする「予測モデル」の構築こそが重要な課題である。事実、本シンポジウムで紹介された発表の多くも、そのような「予測モデル」に関する研究であった。それに対して、「解析モデル」による「システムの定性的な性質の把握」は、現実の疾病の防除を旨とする疫学においては役割を持ちえないのだろうか？

多くのパラメータを含む予測モデルでは、微妙なパラメータの変化によってその挙動が大きく変わってしまうことも少なくない。すなわち、その結果は必ずしも「頑健」ではない。そのため、「解析モデル」によってどのパラメータがシステムにどのような影響を及ぼしうるのかを十分把握しておくことは、予測モデルを構築する上でも重要な意味があるはずである。また、実際の病気の動態が何らかの特徴的な挙動（例えば周期性など）を示す時、それがどのような要因の影響を強く受けており、その要因を変化させることで挙動がどのように変わる可能性があるのかといったことは、多くの要因を含む複雑なモデルよりも単純な「解析モデル」の方が見通しの良い一般的な知見を与えてくれるだろう。

それ以外にも「予測モデル」には組み込みにくい要因がある。それは病原体の性質の変化、すなわち病原体の「進化」である。

病原体の進化と解析モデル

疫学が問題とする時間スケールでは「進化」などは重要な要因とはなりえない、と思われるかもしれない。しかしながら、一般に病原体は宿主となる生物よりもはるかに世代時間が短く、しかも免疫など宿主の対抗によって常

に強い淘汰にさらされている。そのため短い時間で「進化」が起きることも十分にありうるのだ。例えば、抗生物質の乱用による薬剤耐性菌の出現や HIV の抗原性の急速な変化などが典型的な例である。（もしかすると「薬剤耐性の出現は『進化』などではない」という方もおられるかもしれない。それは「進化」という言葉のイメージに基づく誤解である。進化とは本質的に、遺伝子頻度の変化に基づく生物集団の性質の変化のことである）。また、病原体の変化が目の前で起こらなくても、病原体の性質自体が進化によって形成されてきたことを考えれば、進化的な視点で病気を考えることはその特性を理解する上で有効であろう。

疫学の理論的基礎の整備に伴って、近年、そうした病原体の「進化的」性質と疫学が結び付けて論じられるようになってきた。具体的には、例えば2002年には進化と疫学に関連した以下の2冊の書籍が出版されている。

Immunology and Evolution of Infectious Diseases. By Frank, A. F. Princeton University Press, 2002.

Adaptive Dynamics of Infectious Diseases. Edited by Dieckmann, U., Metz, J. A. J., Sabelis, M. W. and Sigmund, K. Cambridge University Press, 2002.

（これらの書籍については Trends in Ecology and Evolution, 2003, 18: 68-79にも書評が掲載されている）

また2003年には、生態学および進化学のレビュー誌である Trends in Ecology and Evolution 誌に、

Day, T. 2003. Virulence evolution and the timing of disease life-history events. Trends in Ecology and Evolution, 18: 113-118.

Galvani, A. 2003. Epidemiology meets evolutionary ecology. Trends in Ecology and Evolution, 18: 132-139.

と題された2本の論文が掲載されている。前者は病原性の進化と病原体の生活史を扱う理論的基盤を、後者は病原体の性質に影響を与えるさまざまな要因を議論している。さらに国内においても、2003年8月に福岡で開催された日本進化学会では「病原細菌の適応戦略」や「パラサイト・エスケープ 病原体の進化と分子疫学」と題したシンポジウムが持たれ、病原体の進化や、その進化と疫学との関わりが議論されている。

今後、疫学において有効な「予測モデル」が開発されるには、進化的な視点を取り入れた「解析モデル」による病原体の一般的性質の理解が重要なキーの一つとなるかもしれない。

A short comment from a mathematical ecologist

ATSUSHI YAMAUCHI

Center for Ecological Research, Kyoto University

JAPANESE JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE

VOL.31 No.4 DECEMBER 2003

CONTENTS

Original article

- Kimura, E., Anantaphruti, M. T., Limrat, D., Thammapalo, S., Itoh, M., Singhasivanon, P., and Waikagul, J.
Unexpectedly high prevalence of *Wuchereria bancrofti* Infection obtained by ICT card tests in comparison with that determined by IgG4 ELISA using urine samples: A possibility of false positive reactions with ICT card tests in a study in Thailand217

Short Communication

- Oishi, K., Inoue, S., Kuramoto, T., Onizuka, S., Saito, M., Hasebe, F., Morita, K., Nagatake, T.
Association of dengue virus type-specific IgG on platelets is specific for the acute phase in an imported Japanese patient with secondary dengue 2 virus infection223

Proceedings of the 27th Kyushu Symposium of Japanese Society of Tropical Medicine (Kyushu Branch) (in Japanese)

Symposium 2: Epidemiology of tropical infectious diseases and construction of models

- Shimada, M
Introduction to models of infectious diseases227
- Shimada, M., Hamada, Y., Ataka, Y., Moji, K
Explanatory notes: Epidemiology of tropical infectious diseases and construction of models229
- Ishikawa, H.
The construction of a model for the transmission of vivax malaria and application to the evaluation of control projects233
- Tanimura, S.
Advantages of Spatial Epidemiological Approach for Disease Control and Prevention237
- Nakazawa, M.
Modeling infectious diseases based on the field observation243
- Yamauchi, A.
A short comment from a mathematical ecologist247

