家庭内での二次感染を考慮したノロウイルス 感染症伝播モデルの構築

三浦 郁修¹・渡部 徹²・渡辺 幸三³・福士 謙介⁴

¹学生会員 東京大学学生 工学部都市工学科 (〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1)
E-mail:miurafuminari0815@gmail.com

²正会員 山形大学准教授 農学部食料生命環境学科 (〒997-8555 山形県鶴岡市若葉町1-23)
E-mail:to-ru@tds1.tr.yamagata-u.ac.jp

³正会員 愛媛大学准教授 工学部環境建設工学科 (〒790-8577 愛媛県松山市文京町3番)
E-mail:watanabe_kozo@cee.ehime-u.ac.jp

⁴正会員 東京大学教授 国際高等研究所サステイナビリティ学連携研究機構 (〒113-8654 東京都文京区本郷7-3-1)
E-mail:fukushi@ir3s.u-tokyo.ac.jp

本研究では、家庭内二次感染を考慮したノロウイルス感染症伝播モデルの構築、対象地域でのモデルシミュレーションの実行、およびそのシミュレーション結果と疫学データの比較を通じた本モデルの有用性を検討した。その結果、流行のピークまでに要する時間は、考察した4種類の不確実性が高いパラメーターのうち、NVを含む食品の摂取期間に敏感に反応することがわかった。加えて、家族構成に応じて、家庭内二次感染リスクは一次感染リスクよりも大きくなることが定量的に示された。特に、総員4人以上で幼児が存在する家庭では家庭内二次感染リスクは一次感染リスクの10倍以上になった。最後に、上記のパラメーターに対するピーク時点の反応を利用し、疫学データとの比較を通じた実際の流行に対するアプローチの一例を示した。

Key Words : *secondary infection, infectious disease, quantitative microbial risk assessment, infection model, Norovirus*

1. 序論

世界保健機関(WHO)によると、下痢症が毎年180万人の死亡要因となっている¹⁾。このような感染症の問題は発展途上国のみならず、日本を含む先進国でもいまだ残る大きい課題として挙げられる²⁾。

感染を大きく2つに区分すると、河川水などの環境水や食品等からの曝露により感染する一次感染と、ヒトが排出した微生物に曝露することで感染する二次感染とに分類できる。ノロウイルス(Norovirus; NV)は、その流行事例から、一次感染同様に二次感染についても重要な感染形態であると考えられる。しかしながら下痢症の場合、一次感染の曝露経路に対する定量的な評価^{3),4)}は多くなされている一方で、二次感染の曝露経路に対する定量的な評価はあまり行われていない。二次感染では、想定しうる感染経路が無限にあることや、微量な病原微生物を摂取することでも感染する可能性があり、その全てに対して微生物の定量検出が困難であることが、その主たる

理由である。

そこで本研究では、二次感染の生じる系として家庭に注目し、家庭内二次感染についてのモデル構築、および感染流行シミュレーションの実行を目的とした。具体的には、定量的微生物リスク評価手法⁵⁾(Quantitative Microbial Risk Assessment: QMRA)を用いることで、モデル構築を行った。QMRAを用いることの利点として、感染経路を明確に追跡したモデルを構築できることが挙げられる。すなわち、様々な微生物移動に対する対応策の効果を評価することが可能になる。

モデル構築およびシミュレーションの実行は以下のように行った。第一に家庭内二次感染を考慮に入れた下痢症の家庭内伝播モデルを構築した。続いて、その家庭内伝播モデルを対象地域(モデル地域)の全世帯に実行し、それを地域内の感染流行シミュレーションとした。ここから、家庭内二次感染が地域内の感染流行にどの程度影響を与えているか評価を行った。さらに、構築したモデルで予測される流行と同地域の疫学データ(実際の患者

報告数)とを比較することで、モデルの有用性を検討した。

なお、本研究では、構築したモデルを用いて、現時点で入手可能なデータにもとづくシミュレーション例を示すことを目的としており、曝露シナリオや感染者の行動等に関しては一部で不確実な設定を行っている。よって、本研究の結果が現実の感染流行をそのまま表していないことに注意願いたい。

2. 方法

(1) 家庭内伝播モデルの構築方法

a) 構築方法の概要

本研究では、糞便中の病原微生物が手と手の接触によりヒトからヒトへ移動し、感染拡大が生じる現象の再現を意図してモデル構築を行った。家庭を境界（つまり、家庭外での手と手の接触は考えない）として、境界外部となる環境中から摂取した病原微生物による感染を一次感染、家庭に所属する人の糞便由来の病原微生物による感染を家庭内二次感染と定義した。ここでいう“家庭”とは、人々が共生している1つの住居を指している。家庭内二次感染では、感染者の嘔吐も主要な感染源となるが、本研究では糞口経路での二次感染のみに着目して解析を行う。

b) 家庭内構成員の定義

1つの住居を構成している構成員のうち“父”“母”“子”“幼児”の4属性に区分した。この属性区分に該当しない人員（例えば祖父母や同居している親類等）についてはモデルから除外した。ここで、幼児はおむつをしている乳幼児（3歳未満）、子はおむつのとれた児童・青年（3歳以上18歳未満）として定義した。

c) 属性毎の感染判定方法

前項で述べた属性毎に、1日単位で感染判定を行った。まず、次節で設定を行なう感染経路と曝露量算出方法に基づき、1日あたりの病原微生物への曝露量を算出した。その曝露量からdose-response式に基づき感染確率（リスク）を算出し、そのリスクと発生させた乱数と比較することによって感染判定を行った（すなわち、モンテカルロシミュレーションを実行した）。これを属性毎に1日単位で行い、それをシミュレーション期間（365日）だけ繰り返した。1日あたりの感染者数をカウントする際には、発症した初日のみ1人とカウントし、2日目以降は感染者数としてカウントしないものとした。加えて、シミュレーション開始の日付を2012年11月1日とし、このときの感染者数は地域内の全家庭において0とした。

本モデルにおいては、前日の構成員の感染状態に応じて、逐次的に糞便由来の曝露量に変遷していき、さらにその曝露量に応じて次の感染判定が実行される。この365日分のシミュレーションを1回として、1万回繰り返しを

行なうことで精度を向上させた。

また、シミュレーションはR言語を用いて実行した。

d) 感染者の病状等に関する仮定

感染者は、その感染の有無に関わらず、健康状態と同様の行動を継続してとるものとした。よって、二次感染に関わる諸々のパラメーター（NVを含む糞便の排出期間や糞便中のNV濃度など）については、すべての感染者で同一とした。ここから、本シミュレーションでは感染者と発症者は同一のものとみなした。

また、感染している状態で重複して感染することはなく、NVには多様な遺伝子型が存在することが知られているため、一度感染しても他の遺伝子型のウイルスに感染する可能性を考慮して、期間中に2回以上感染し得るものと設定した。重複して感染しないことから、自分の糞便からは感染し得ないものとした。なお、表-2中に示すdose-response式は血液型抗原の分泌型（Se+）を対象にしているが、対象地域の住民のうちこの型の割合が不明なため、シミュレーションにおいては対象地域の全住民を分泌型と仮定している。

NVを含む糞便の排出期間や病状継続期間は表-2にまとめてある。ここで述べた通り、病状継続期間・免疫の獲得・不顕性確率は考慮していない。

(2) 地域内での感染流行シミュレーション

前述した家庭内伝播モデルのシミュレーションを地域内の世帯数分行うことで地域内の感染者数・感染流行のシミュレーションとした。このとき、各家庭内に存在する各属性の人員数と家庭内に存在する人員数に応じて異なるシミュレーションが実行されるが、各属性の人員数に応じたこれらの区分を“家庭タイプ”として定義した。例えば、父1母1子2幼児1で構成される世帯はtype1121として区分した。

地域へ拡張したシミュレーションの実行に際して、対象地域の自治体を実施された統計データ（2011年度）に基づき家庭タイプごとの世帯数を推定した。推定した世帯数分だけその家庭タイプ別のシミュレーションを行い、それらの和をとることで対象地域における感染者数とした。また、ある家庭から異なる家庭への感染の拡大はないものと仮定した。

(3) 対象地域と微生物、疫学データについて

モデル適用の対象地域は東北地方のA町とし、対象病原微生物はノロウイルス(NV)とした。

また、疫学データとしては、対象地域内の医療機関で収集されたNV患者のデータ（標本数=38、週あたりの患者数、調査期間は2012年11月1日から1年間）を利用した。

(4) 一次感染の感染経路と曝露評価

a) 感染経路

一次感染は、NVの流行期が冬季であり環境水への曝露は小さいと考えられること、対象のA町は二枚貝の主要生産地であり、二枚貝はNVの主要な一次感染源として認知されている⁶⁾ことといった理由から、二枚貝の生食による経路のみを一次感染の感染経路と仮定した。

b) 曝露評価

1日あたりの一次感染曝露量は以下の式で算出した。

$$D_1 = C_1 \times V_1 \times F_1 \quad (\text{式1})$$

D_1 : 二枚貝からのNV摂取量[NV copies/日]

C_1 : 二枚貝中のNV濃度[NV copies/g]

V_1 : 1流行期間中の一回あたりの二枚貝摂取量[g/回]

F_1 : 1日あたりの二枚貝摂取回数[回/日]

(5) 二次感染の感染経路と曝露評価

a) 感染経路

二次感染のモデル構築を行うに際して、(病原微生物を含む糞便を排出する)感染者Oの糞便が、その糞便を処理した人物O'の手に付着し、被曝露者Pが経口摂取するまでの感染経路を想定した。感染者Oの属性が父・母・子のいずれかのときは、自分の糞便は自分で処理できるので、処理者O'は感染者Oと同一人物となる。一方、感染者Oの属性が幼児のときには、O'はそれを処理した異なる人物(父・母・子のいずれか)とした。自分の糞便からは感染しないとし、感染者Oと被曝露者Pは常に異なる人物とした。

感染者、処理者、被曝露者の間での病原微生物の移動の機会とそのときの微生物移動量の計算方法については、移動aからgとして表-1に示した。移動aからgをもとに以下の5経路での曝露シナリオに対して曝露評価を行った。

表-1. 感染者から被曝露者までの病原微生物の移動の種類とそのときの曝露量の決定式。

移動の種類	決定する式	係数の意味
a. おむつからおむつ処理者への糞便移動量[g/日]	$A_d(i) = V_d \times F_d(i)$	V_d : おむつ処理1回あたりに手に付着する糞便量[g/回] $F_d(i)$: 人物iが1日に行うおむつ処理の回数[回/日]
b. 糞便から排泄者自身の手への糞便移動量[g/日]	$A_e(i) = V_e \times F_e$	V_e : 排便処理1回あたりに手に付着する糞便量[g/回] F_e : 1日あたりの下痢頻度[回/日]
c. 人物iの手から人物jの手への糞便移動割合[-]	$T_{hh}(i) = t_{hh} \times f_{hh}(i-j)$	t_{hh} : 接触1回あたり手-手間の微生物移動割合[1/回] $f_{hh}(i-j)$: 人物iとjの接触回数[回]
d. 人物iの手から食品への糞便移動割合[-]	$T_{hf}(i) = t_{hf} \times f_{hf}(i)$	t_{hf} : 接触1回あたり手-食品間の微生物移動割合[1/回] $f_{hf}(i)$ は以下の4種類。 $f_{d,i}(i)$: 人物iが行う1日あたりの調理回数[回] $f_{e,i}(i)$: 人物iが行う1日あたりの素手での食事回数[回] $f_{s,i}(i)$: 人物iが行う1日あたりの素手での間食回数[回] $f_{t,i}(i)$: 人物iが1日あたり幼児に食事を与える回数[回]
e. 食品から人物iの口への糞便移動割合[-]	$T_{fm}(i) = t_{fm} \times f_{fm}(i)$	t_{fm} : 接触1回あたり食品-口間の微生物移動割合[1/回] $f_{fm}(i)$ は以下の3種類。 $f_{m,i}(i)$: 人物iの1日あたりの食事回数[回] $f_{s,i}(i)$: 人物iが行う1日あたりの素手での間食回数[回] $f_{t,i}(i)$: 人物iが1日あたり幼児に食事を与える回数[回]
f. 人物iの手から人物iの口への糞便移動割合[-]	$T_{im}(i) = t_{im} \times f_{im}(i)$ ただし $f_{im}(i) = m_{im}(i) \times h_{im}(i)$	t_{im} : 接触1回あたり手-口間の微生物移動割合[1/回] $f_{im}(f,m,c)$: 成人の1日あたりの口を触る頻度[回] $f_{im}(b)$: 幼児の1日あたりの口を触る頻度[回] $m_{im}(f,m,c)$: 成人の1時間あたりの口を触る頻度[回/時間] $m_{im}(b)$: 幼児の1時間あたりの口を触る頻度[回/時間] $h_{im}(f,m,c)$: 成人の1日あたりの行動時間[時間] $h_{im}(f,m,c)$: 幼児の1日あたりの行動時間[時間]
g. 手洗浄による減少後の残存割合[-]	$T_w(i) = (t_{ww} \times p_{ws}(i) + t_{ws} \times p_{ss}(i) + t_{wn} \times p_{sn}(i)) \times f_w(i)$	t_w : 各手洗浄1回あたりの微生物減少後の残存割合[1/回] ※ t_w は水洗浄 t_{ww} 、石鹸洗浄 t_{ws} 、無洗浄 t_{wn} の3種類 $f_w(i)$: 6タイミング(おむつ処理後、排便後、食事前、間食前、調理前、幼児に食事を与える前)での手洗い頻度は、順にそれぞれ以下の値を代入する。 $F_d(i)$: 人物iが1日に行うおむつ処理の回数[回] F_e : 1日あたりの下痢頻度[回] $f_{m,i}(i)$: 人物iの1日あたりの食事回数[回] $f_{s,i}(i)$: 人物iが行う1日あたりの素手での間食回数[回] $f_{d,i}(i)$: 人物iが行う1日あたりの調理回数[回] $f_{t,i}(i)$: 人物iが1日あたり幼児に食事を与える回数[回] $p_{s,i}(i)$: 6つの各タイミングにおける、手洗浄の種類別の割合

経路1: 感染者Oの糞便処理者O' が被曝露者Pに接触し、汚染した手でIが調理を行った食品を自身で摂取するもしくは素手で食事を行うことで経口摂取する経路

経路2: 感染者Oの糞便処理者O' が被曝露者Iに接触し、汚染した手でPが無意識に口を触り、経口摂取する経路

経路3: 感染者Oの糞便処理者O' が調理を行い、その食品を摂取することで経口感染する経路

経路4: 感染者Oの糞便の処理を被曝露者Pが行い、汚染した手でIが調理を行った食品を自身で摂取するもしくは素手で食事を行うことで経口摂取する経路

経路5: 感染者Oの糞便の処理を被曝露者Pが行い、汚染した手でPが無意識に口を触り、経口摂取する経路

この5経路に、表-1のように6種類に分類したタイミングの手洗いによる手に付着した微生物数の減少を考慮して、全属性・全経路の組み合わせについて計算を行った。

b) 曝露評価

上記の5つの経路で1日当たりに曝露される病原微生物量は、以下の式で算出した。

$$D_2 = C_2 \times A \times T \quad (\text{式2})$$

D_2 : 感染者の糞便からのNV摂取量[NV copies/日]

C_2 : 糞便中のNV濃度[NV copies/g]

A : 糞便処理者O'の手につく糞便量[g/日]

T : 微生物の移動割合[-]

ここで、 T は表-1のように算出を行なったが、例えば $T_{hh} \times T_{hf}$ のように一つの経路の中で複数種類の T を乗じて計算を実行することに注意されたい。

(6) パラメーターの決定に必要なデータ

モデル構築に必要なパラメーターの決定のために、既存の実験・観測データの収集、および現地調査・アンケート調査を実行した。その詳細を表-2、表-4、表-5にまとめた。本来、モンテカルロシミュレーションにおいてはパラメーターの分布型を加味することが望ましい。しかし、本研究で参考にした多くの文献データの分布型が不明であることや、アンケート結果に信頼できる分布形をあてはめるのが困難であったことから、本研究では平均値での算出にとどめた。

また、糞便中のNV濃度は不顕性感染の場合と顕性感染の場合で異なることや、感染からの経過時間により異なることが予想されるが、ここでは杉枝ら⁷⁾の調査結果の最頻値である 10^7 [NV copies/g] を代表値として用いた。これは、Ozawa et al.⁸⁾の調査結果の算術平均値とも整合している。また、ウイルス排出期間については西尾ら⁹⁾が7～30日間と報告していることから、まず最短の7日間を設定し、その後30日間まで段階的に延長したケースでもシミュレーションを実行した。

表-2. 文献値によるパラメーター一覧.

項目	記号	数値	参考文献	備考
糞便中 NV 濃度[NV copies/g]	C_2	10^7	杉枝ら, 2004 ⁷⁾	Ozawa et al. ⁸⁾ と整合
ウイルス排出期間[日]	-	7	西尾ら, 2005 ⁹⁾	-
病状継続期間[日]	-	考慮しない	-	-
免疫の獲得[-]	-	考慮しない	-	-
不顕性確率[-]	-	考慮しない	-	-
Dose-response 式	-	$P_{inf}(d) = 1 - \left(1 + \frac{d}{\beta}\right)^{-\alpha}$ $\alpha=0.631$, $\beta=6.50 \times 10^5$	Teunis et al., 2008 ¹⁰⁾	全員が Se+型と仮定
おむつから手[g]	V_d	0.1	Gibson et al., 2002 ¹¹⁾	-
成人の糞便から手[g]	V_e	0.01	橋本, 2011 ¹²⁾	-
手から口への微生物移動[-]	t_{im}	0.35	Mark and Daniel.B, 2008 ¹³⁾	Influenza A virus
手から手への微生物移動[-]	t_{ih}	0.16	Chen et al., 2011 ¹⁴⁾	Enterobacter
手から食品への微生物移動[-]	t_{if}	0.16	Chen et al., 2011 ¹⁴⁾	Enterobacter
食べ物から口への移動[-]	t_{fm}	1	-	-
Triclosan 洗浄の残存割合[-]	t_{ns}	0.13	Gibson et al., 2002 ¹¹⁾	E. coli
水洗浄の残存割合[-]	t_{nw}	0.32	Bloomfield et al., 2007 ¹⁵⁾	E. coli
洗わない場合の残存割合[-]	t_{nr}	1	-	-
下痢頻度[回/日]	F_e	6.5	Cheng et al., 2001 ¹⁶⁾	Norovirus
口を触る頻度(成人)[回/時間]	$m_{im}(f,m,c)$	8	Mark and Daniel.B, 2008 ¹³⁾	-
口を触る頻度(幼児)[回/時間]	$m_{im}(b)$	19	Xue et al., 2007 ¹⁷⁾	3ヶ月から6歳の相加平均
行動時間(成人)[時間/日]	$h_{im}(f,m,c)$	16	NIH, 2011 ¹⁸⁾	-
行動時間(幼児)[時間/日]	$h_{im}(b)$	8	NIH, 2011 ¹⁸⁾	-
調理頻度(父)[回/日]	$t_{if}(f)$	0.16	※2	※2 複数データ結合 ^{19), 20)}
調理頻度(母)[回/日]	$t_{if}(m)$	3	※3	※3 アンケート結果より
調理頻度(子)[回/日]	$t_{if}(c)$	0.31	※2	※2 複数データ結合
調理頻度(幼児)[回/日]	$t_{if}(b)$	0	-	-
食事の回数[回/日]	$f(f,m,c,b)$	3	-	-

(7) アンケート調査の方法

対象地域の人々の行動習慣データを収集するため、アンケート調査を実施した。属性区分に従ったデータを収集するため、対象として世帯構成員数が2人以上の世帯を想定し、単身世帯や二世帯住宅は対象から除外した。表-4、表-5に示した項目を含むアンケート票を作成し、対象地域500世帯に対してポスティングを実施した。500世帯の選別方法は、対象地域をメッシュ状(770m×500m)に10等分割し、各メッシュ内からランダムに50世帯ずつ抽出した。回収率は12.6%であった。

(8) 二枚貝摂取に関する仮定

上記のパラメーターに加え、①一次感染源となる食品(二枚貝)を摂取する期間と②食品から摂取するNV量を設定する必要がある。ここでは、幼児を除く各属性が対象の食品を摂取し、二枚貝のシーズン期間およびNV検査の検出限界値からの推定に基づく値の設定を行った。この際、食品に含まれる最高値(すなわち検出限界値)のNVを含んだ食品を摂取するものとして仮定した。その算

出した値および具体的な算出仮定を表-3にまとめた。

3. 結果および考察

(1) アンケート結果およびパラメーターの決定

アンケート結果は、500世帯分配布し、返送されたアンケートが62世帯分、うち未記入などを除いたデータとして有効なアンケートは58世帯分であった。アンケートの結果を集計し、パラメーターとして利用する値を表-4、表-5にまとめた。また、他の研究者による実験データ等、文献値にもとづいて決定したパラメーターについても前頁の表-2にまとめた。これらのうち、一次感染および家庭内二次感染のリスクに大きな影響を与える可能性があるが不確定性の高いパラメーターとして、NVを含む食品の摂取期間(1次曝露期間)、食品中のNV濃度(1次曝露量)、NVを含む糞便の排出期間(2次曝露期間)、糞便中のNV濃度(2次曝露量)を取り上げ、その流行拡大への影響についてそれぞれ(3)で詳細に評価を行った。

表-3. 算出の際に必要な仮定

項目	数値	根拠
一次感染源となる食品の摂取期間	120[日]	二枚貝のシーズンが11-2月の4ヶ月であることによる
食品由来の1人1日あたりNV摂取量	10^2 [NV copies/日]	1人1日1個のカキを摂食、カキ1個あたりの中腸腺重量 ²⁰⁾ は1[g]、中腸腺のNV濃度を検出下限値である100[NV copies/g-中腸腺]と仮定して(すなわち一日あたりの消費量を100[NV copies/日]と仮定し)それを1, 14, 30, 120[日]摂食する、というシナリオとして設定。

表-4. アンケート調査結果(接触頻度、行動習慣)。

項目	属性	分類	記号	数値
手の接触頻度 [回/日]	父-母	-	$f_{hd}(f,m)$	1.2
		-	$f_{hd}(f,c)$	2.6
		-	$f_{hd}(f,b)$	5.2
	母-子	-	$f_{hd}(m,c)$	5.9
		-	$f_{hd}(m,b)$	8.4
	子-幼児	-	$f_{hd}(c,b)$	6.5
		-	$f_{hd}(c,c')$	3.5
手づかみ食事の頻度 [回/日]	父	食事	$f_s(f)$	0.9
		間食	$f_i(f)$	1.4
	母	食事	$f_s(m)$	1.0
		間食	$f_i(m)$	1.7
	子	食事	$f_s(c)$	1.6
		間食	$f_i(c)$	2.1
	幼児	食事	$f_s(b)$	0.0
		間食	$f_i(b)$	0.0
おむつ処理の頻度[回/日]	父	-	$F_d(f)$	0.8
	母	-	$F_d(m)$	5.8
	子	-	$F_d(c)$	0.0
	幼児	-	$F_d(b)$	0.0
幼児に食事を与える頻度 [回/日]	父	-	$f(f)$	1.0
	母	-	$f(m)$	3.0
	子	-	$f(c)$	0.0
	幼児	-	$f(b)$	0.0

(標本数N=58)

表-5. アンケート調査結果(手洗いの種類別頻度の割合)。

属性	分類	記号	しな	水洗	石
			い[-]	浄[-]	鹸[-]
父	排便後	$p_{en,ew,cs}(f)$	0.10	0.74	0.17
	食事前	$p_{ma,mw,ms}(f)$	0.29	0.38	0.33
	間食前	$p_{sa,sw,ss}(f)$	0.64	0.33	0.02
	調理前	$p_{ca,cw,cs}(f)$	0.04	0.57	0.39
	おむつ処理後	$p_{da,dw,ds}(f)$	0.50	0.00	0.50
	幼児に食事を与える前	$p_{fa,fw,fs}(f)$	0.00	1.00	0.00
母	排便後	$p_{en,ew,cs}(m)$	0.00	0.60	0.40
	食事前	$p_{ma,mw,ms}(m)$	0.13	0.51	0.36
	間食前	$p_{sa,sw,ss}(m)$	0.38	0.45	0.17
	調理前	$p_{ca,cw,cs}(m)$	0.02	0.38	0.60
	おむつ処理後	$p_{da,dw,ds}(m)$	0.00	0.40	0.60
	幼児に食事を与える前	$p_{fa,fw,fs}(m)$	0.00	1.00	0.00
子	排便後	$p_{en,ew,cs}(c)$	0.00	0.71	0.29
	食事前	$p_{ma,mw,ms}(c)$	0.13	0.38	0.50
	間食前	$p_{sa,sw,ss}(c)$	0.50	0.29	0.21
	調理前	$p_{ca,cw,cs}(c)$	0.00	0.33	0.67
	おむつ処理後	-	-	-	-
	幼児に食事を与える前	-	-	-	-

(2) 対象地域におけるシミュレーション結果

図-1より、シミュレーション結果の1日あたり感染者数が一人以下となる日があった。これは、モンテカルロ法を用いて、各家庭タイプ別に10,000世帯分シミュレーションを行った結果を対象地域の世帯数分に換算しているためである。

1日あたり感染者数は、1次曝露期間の120日目まで振動しながら増加し続け、その後単調減少に転じた。これは、1次曝露期間中は一定量の1次曝露を受けることに加え、感染者由来の2次曝露も受けることに起因しているものと考察できる。

また、図-1のとおり、365日後(1年後)まで感染者数が0にならない。この図に示した感染者数は、複数種類の家庭タイプにおける試行の結果を各タイプの世帯数分合算した期待値であり、0以上1未満となる場合もあった。以降の考察では、この期待値が1未満である場合には、感染拡大が終息したものと判断した。

(3) 各パラメーター値を変化させた結果

各パラメーターの影響を検証するために、対象地域ではなく、父1母1子1幼児1(type.1111)という家庭タイプ10,000世帯、すなわち総人口40,000人の存在を仮想して、(1)に記載した4つの主要パラメーターの値を変えながらシミュレーションを実行した。結果を図-2に示した。このとき選択した一つの主要パラ

図-1. 対象地域内の1日あたり感染者数の算出結果

図-2. 父1母1子1幼児1の4人世帯が10,000世帯(人口40,000人)存在する都市を仮想した場合の算出結果。ここで、左上(a)は1日あたりの食品由来NV摂取量(1次曝露量)、右上(b)はNVを含む食品を摂取する期間(1次曝露期間)、左下(c)は糞便中のNV濃度(2次曝露量)、右下(d)はNVを含む糞便の排出期間(2次曝露期間)を示している。

メーター以外の値は表-2、表-3の値に固定してシミュレーションを行った。

シミュレーションの結果は、1日当たりの感染者数が最大値をとる時点をピーク、感染者数が1未満、すなわち0で定常状態になっている始まりの時点を終息とすると、表-6のようになった。ここで、本シミュレーションでは単一の家庭タイプから算出したため、結果は整数値となり、1未満の数は全て0となった。それぞれのパラメーターの影響は、以下の通りであった。

a) 1次曝露量を変化させた場合

ピークまでの所要時間は変わらず、終息までの所要時間は食品中NV濃度が高い順に大きくなった。ピークの位置が変わらない原因は、どのNV濃度の場合も二次感染経路および2次曝露量が最も多くなる時点が120日目(1次曝露期間終了日)付近に位置することによるものと考察できる。一方、食品中NV濃度の増加に伴い、終息までの所要時間が増加する理由は、ピーク時点での1日あたり感染者数が大きいためだと考えられる。ピーク以降、各家庭での感染者数の増減は家庭内に存在する感染者数に応じた確率で起こる。家庭あたりの感染者数が増加すれば家庭内二次感染を起こす確率が高くなる。家庭あたりの感染者数が増加しない場合には、感染者のいる家庭数が増加する。その場合、確率が等しいために、前日の感染者の存在する家庭数が多いほど、その翌日の感染者の存在する家庭数は増える。したがって、ピーク時点の感染者数が多いほど、その翌日以降の感染者数の期待値は大きくなり、終息までの所要時間は増加するものと考えられる。

b) 1次曝露期間を変化させた場合

ピークまでの所要時間、ピークから終息までの所要時間はともに増加した。

1次曝露期間中は一定量の1次曝露を受けることに加え、感染者由来の2次曝露も受けるために、感染者が増えるほど感染リスク(一次感染または二次感染する確率)は高まる。したがって、1次曝露期間の終了日にピークが来る結果となり、ピークまでの所要時間は1次曝露期間に依存すると考えられる。また、ピークから終息までの所要時間については曝露期間が長いほど、ピーク時の感染者数が多くなる結果となった。これは前項で述べた、ピーク時における感染者数の増加に起因しているものと考察できる。

c) 2次曝露量を変化させた場合

ピークまでの所要時間は変わらず、終息までの所要時間は糞便中NV濃度が高い順に大きい結果となった。

ピークまでの所要時間への影響要因については、a)と同じ要因が想定される。また、ピークから終息までの所要時間については、a)およびb)での傾向とほぼ同じであったが、 10^9 [NV copies/g]の感染者数がピークから減少しない

結果が得られた。これは、糞便中NV濃度が高くなる場合、1日あたりのNV摂取量が増加し、1に限りなく近い確率で家庭内二次感染を引き起こすことに起因していると考えられる。感染者数が全く減少しない結果は現実に反しているが、一方で2次曝露量が大きい場合には1年間を超えて2次感染者が残存する可能性があるといえる。このことを考慮すると、初期の感染者がいない仮定で行った今回のシミュレーションとは異なる結果が得られるであろう。

d) 2次曝露期間を変化させた場合

ピークまでの所要時間は変わらず、終息までの所要時間はNVを含む糞便の排出期間が長い順に大きい結果となった。ピークまでの所要時間への影響要因については、a)と同じ要因が想定される。ピークから終息までの所要時間の増加要因は、NVを含む糞便の排出期間が長くなるほど、感染者1人が新たな感染者を発生させる確率が高まることによるものと考察できる。c)と同様に、2次曝露期間が長いと想定される場合にも、前年度から2次感染者が残存者数を加味したシミュレーションが必要となる。

(4) 家庭タイプ別の比較

前述した4つのパラメーターの他に、家庭タイプが流行を左右する重要な要因である。家庭内で少なくとも一人二次感染するリスクと家庭内で少なくとも一人一次感染するリスクの比を取ることで、家庭タイプ別に二次感染リスクの比較を行った。(これをリスク比と定義する。)一般に、人員が多いほど一次感染リスク、家庭内二次感染リスクは共に増加すると考えられるが、このリスク比を用いることで、一次感染リスクを基準とした家庭内二次感染リスクの大きさを評価できる。次頁図-3を見ると、母子家庭 (type.1010) などを除き、多くの家庭タイプで家庭内二次感染リスクが一次感染リスクよりも大きい結果となった。構成員数の多い家庭、特に幼児が多く存在する家庭ほどリスク比は大きい結果となった。中でも総員4人以上でかつ幼児が存在する家庭は、リスク比が10以上となった。これには、幼児のおむつ処理、子供の接触が感染拡大に大きく寄与していると考えられる。また、幼児は二枚貝からの感染がない、すなわち一次感染リスクが0であることも、幼児が存在する家庭のリスク比を増加させる要因になっていると考えられる。

表-6. 各パラメーターを増加させた場合の所要時間の変化。

	1次 曝露量	1次 曝露期間	2次 曝露量	2次 曝露期間
開始から ピーク	変化なし	増加	変化なし	変化なし
ピーク から収束	増加	増加	増加	増加

図-3. 家庭タイプ別のリスク比の比較. ここでリスク比は, ”少なくとも1人家庭内二次感染するリスク”と”家庭内で少なくとも1人一次感染するリスク”の比を表している. また, 家庭タイプは, 例えば type. 1113 であれば父1母1子1幼児3を表している.

図-4. 対象地域におけるシミュレーションによる1日あたりの感染者数と、疫学データによる週あたり感染者数の推移の比較. ここで、図上(a)は1次暴露期間を120日にしたシミュレーション値と疫学データの比較、図下(b)は1次暴露期間を30日にしたシミュレーション値と疫学データの比較を表している.

(5) 対象地域におけるシミュレーション結果と疫学データの比較

(2)で算出した対象地域でのシミュレーション結果を対象地域内の医療機関で収集された疫学データと図-4の

ように比較した. 図-4(a)に対象地域の感染者シミュレーション値を折れ線グラフで、疫学データを棒グラフで示した. なお、このシミュレーションには、家庭-家庭間の感染や不顕性感染、血液型抗原の非分泌型 (Se-型)

の住民の存在が考慮されていないため、感染者の絶対数を正確に定量しているとはいえない。同様に、疫学データも、対象地域のある病院からのノロウイルス胃腸炎の患者の報告にもとづいているため、症状のある感染者の一部を捉えているに過ぎない。このことから、この図で感染者の絶対数を比較することには意味がない。感染開始からピークまでの所要時間を比較すると、図-4(a)および図-4(b)から実際の感染流行が示す所要時間は、1次曝露期間を120日および30日に設定したシミュレーション結果での所要時間の間にあった。また、本シミュレーションで具体的にピーク時期を一致させることができなかったのは、モンテカルロ法により算出された感染者数が上下し、算出されるピーク時期が一定しなかったためである。このピーク時期についても、本モデルに加味されていない家庭-家庭間の感染や、シミュレーション開始時に存在する前年度からの感染者の存在など、1次曝露期間以外の条件によってもピーク時期は左右される可能性がある。

しかし、今後これらの様々なパラメーターを精査した上で、1次曝露期間を変更して疫学データとの比較検証を行うことができれば、本モデルは1次曝露期間の推定に対して有用なツールになるものと考えられる。

本研究では、二枚貝のウイルス濃度やそれを摂食する期間、感染者の糞便のウイルス濃度とその排出期間などのパラメーターに着目して、家庭での二次感染を考慮して地域内での感染流行のシミュレーションを行った。これらは、原因食品のもともとの汚染や、人間の体内でのウイルスの挙動に関するパラメーターであり、地域住民が日常生活の中で対策することはできない。一方で、手洗いの頻度や接触頻度については、個々人で対策が可能であり、モデルの手洗いや接触頻度などの各行為に関するパラメーター(表-4の f や表-5の p など)を変化させることにより、その効果を算定することができるであろう。二枚貝の汚染を低減するような対策だけでなく、住民の衛生意識の向上のようなソフトな対策により、ノロウイルス胃腸炎の流行をどれだけ食い止めることができるのか、は行政にとって価値のある情報である。この種の情報を提供できることが本モデルの利点であり、今後期待されるモデルの利用方法である。

4. 結論

本研究では、第1に、家庭内二次感染を考慮した家庭内伝播モデルを構築した。第2に、地域内の全世帯に対して家庭内伝播モデルを実行することで地域内の感染流行シミュレーションを行なった。第3に、対象地域におけるシミュレーション結果と疫学データを比較することで本モデルの有用性を示した。

その後、不確定性の高い4つのパラメーターの影響感度を検証し、ピークまでの所要時間は、4つの中では1次曝露期間(NVを含む食品の摂取期間)にのみ敏感に反応することがわかった。また、家族構成別に一次感染リスクと家庭内二次感染リスクを比較することで、ほとんどの家庭で一次感染リスクよりも家庭内二次感染リスクが大きいことを定量的に示した。特に、幼児や子供といった属性が存在する家庭構成であれば家庭内二次感染リスクが大きくなることを、リスク比を用いて示した。幼児が存在する4人以上の家庭では家庭内二次感染リスクは一次感染の10倍以上になった。最後に、上記の考察を利用し、対象地域におけるシミュレーションと疫学データとの比較を通じて、本シミュレーションが実際の流行における1次曝露期間を推定する有用なツールとなり得ることを示した。

今後の課題として、家庭内伝播モデルの完成度の向上のために、モノを介する感染や飛沫感染、嘔吐による感染拡大などといった経路を組み込むことが必要となる。これらの感染経路が反映されると、糞口経路のみを考慮した本研究でのシミュレーション結果に比べて、感染がより大規模に拡大していくものと考えられる。

また、それを地域内伝播モデルに拡張する際に、家庭-家庭間の感染、家庭外でのヒト-ヒト感染もモデルに組み込む必要がある。最後に、パラメーター値の信頼度の向上が望まれる。具体的には、NVの糞便中濃度やNVを含む糞便の排出期間などに関する知見、分布型を考慮したデータの集積である。それらを加味することができれば、本モデルの予測精度および有用性が高まり、ソフト、ハードの両面で種々の対応を講じた場合の効果について、精緻な定量的評価が可能となるであろう。

謝辞：本論文は、科学技術振興機構による戦略的創造研究推進事業研究(CREST)の「迅速・高精度・網羅的な病原微生物検出による水監視システムの開発」の研究成果である。なお、対象地域の疫学データは東北大学大学院医学系研究科押谷仁教授よりご提供賜った。ここに記して感謝の意を表する。

参考文献

- 1) WHO: Water, Sanitation and Hygiene Links to Health, FACTS AND FIGURES, 2004.
- 2) 重茂浩美：ノロウイルスによる食中毒・感染症-我が国における発生状況とその対策について-、科学技術動向, No.88, 2008.
- 3) Mamadou B.C. Diallo, Alfredo J. Anceno, Benjawan Tawatsupa, Eric R. Houptb, Voranuch Wangsuphachart and Oleg V. Shipin: Infection risk assessment of diarrhea-related pathogens in a tropical canal network, *Science of the Total Environment*, Vol.407, pp.223-232, 2008.
- 4) J.A.E. ten Veldhuis, F.H.L.R. Clemens, G. Sterk and B.R. Ber-

- ends: Microbial risks associated with exposure to pathogens in contaminated urban flood water, *Water Research*, Vol.44, pp.2910-2918, 2010.
- 5) Haas, C.N., Rose, J.B. and Gerba, C.P.: Quantitative Microbial Risk Assessment, *John Wiley & Sons, Inc.*, 1998.
 - 6) European Food Safety Authority: Scientific Opinion on Norovirus (NoV) in oysters: methods, limits and control options, *EFSA Journal*, Vol.10, pp.2500, 2012.
 - 7) 杉枝正明, 新川奈緒美, 大瀬戸光明, 徳竹由美, 山口卓, 秋山美穂, 西尾治: Norovirus 感染により排泄されるウイルス量について, *臨床とウイルス*, Vol.32, No.3, pp.189-194, 2004.
 - 8) Kazuhiro Ozawa, Tomoichiro Oka, Naokazu Takeda and Grant S. Hansman: Norovirus Infections in Symptomatic and Asymptomatic Food Handlers in Japan, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol.45, pp.3996-4005, 2007
 - 9) 西尾治, 秋山美穂, 愛木智香子, 杉枝正明, 福田伸治, 西田知子, 植木洋, 入谷展弘, 篠原美千代, 木村博一: ノロウイルスによる食中毒について, *食衛誌*, Vol.46, No.6, pp.235-245, 2005.
 - 10) Peter F.M. Teunis, Christine L. Moe, Pengbo Liu, Sara E. Miller, Lisa Lindesmith, Ralph S. Baric, Jacques Le Pendu and Rebecca L. Calderon: Norwalk Virus: How Infectious is It? *Journal of Medical Virology*, Vol.80, pp.1468-1476, 2008.
 - 11) L.L. Gibson, J.B. Rose, C.N. Haas, C.P. Gerba and P.A. Rusin: Quantitative assessment of risk reduction from hand washing with antibacterial soaps, *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*, Vol.92, pp.136-140, 2002.
 - 12) 橋本佳奈: 定量的リスク評価手法を用いた洪水を原因とする水系感染症の数理モデル構築, 東京大学大学院工学系研究科修士論文, 2011
 - 13) Mark Nicas and Daniel Best: A Study Quantifying the Hand-to-Face Contact Rate and Its Potential Application to Predicting Respiratory Tract Infection, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, Vol.5, pp.347-352, 2008.
 - 14) Yuhuan Chen, Kristin M. Jackson, Fabiola P. Chea and Donald W. Schaffner: Quantification and Variability Analysis of Bacterial Cross-Contamination Rates in Common Food Service Tasks, *Journal of Food Protection*, Vol.64, No.1, pp.72-80, 2001.
 - 15) Bloomfield and Sally F.: Preventing infectious disease in the domestic setting: a risk-based approach, *American Journal of Infection Control*, Vol.29, pp.207-212, 2001.
 - 16) Wei-xia Cheng, Xin-hua Ye, Xue-mei Yang, Yu-ning Li, Miao Jin, Yu Jin and Zhao-jun Duan: Epidemiological study of human calicivirus infection in children with gastroenteritis in Lanzhou from 2001 to 2007, *Arch Virol*, Vol.155, pp.553-555, 2010.
 - 17) Jianping Xue, Valerie Zartarian, Jacqueline Moya, Natalie Freeman, Paloma Beamer, Kathy Black, Nicole Tulve and Stuart Shalat: A Meta-Analysis of Children's Hand-to-Mouth Frequency Data for Estimating Non dietary Ingestion Exposure, *Risk Analysis*, Vol.27, No.2, pp.411-420, 2007.
 - 18) US-NIH: Your guide to healthy sleep "How much sleep is enough?", pp.19-21, 2011.
 - 19) 内閣府食生推進室: 親子のための食育読本, pp.41-44, 2010.
 - 20) 日清オイリオ生活科学研究室: 生活科学情報ショートレポート no.13, pp.2, 2009.
 - 21) 広島県保健環境センター: 平成 15 年度赤潮・貝毒等被害防止対策事業(貝毒対策)報告書, pp.3, 2004

(2014. 5. 23 受付)

DEVELOPMENT OF TRANSMISSION MODEL FOR NOROVIRUS GASTROENTERITIS CONSIDERING SECONDARY INFECTION IN HOUSEHOLD

Fuminari MIURA, Toru WATANABE, Kozo WATANABE, Kensuke FUKUSHI

To predict transmission pattern of Norovirus gastroenteritis at regional scale, we've constructed an infectious disease transmission model that considers secondary infection in households. In the model, a household-scale sub-model that could simulate secondary infection within family members was independently and in parallel applied to all households in the modeled region. The result of simulation showed that the effect of the secondary infection on the spread of the Norovirus gastroenteritis was larger than the primary infection. In particular, households of more than four family members including infant(s) showed ten times higher infectious risk of the secondary infection. Based on comparisons with empirical epidemiological data in the modeled region, our approach demonstrated a high utility of the model in estimating the exposure time from the primary infection time.