

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 佐藤国雄

---

近年、口蹄疫や人獣共通感染症が世界的規模で発生し、感染症の疫学が重要性を増している。疫学は集団 (populations) を対象として疾病の頻度や分布の情報から、そのリスク要因を明らかにする学問なので、集団を性、年齢、居住地、食習慣 (餌)、行動などの特性で分類し、それらと疾病との関連を統計モデルに基づき要約し分析することになる。また感染症では感染個体そのものが伝播のリスク要因となり、直接ならびに間接的経路で感受性個体に病原体を伝播させる。このような感染症の特徴を踏まえて、集団での感染症の動態を数学的にモデル化することにより、将来の状況の予測やワクチン接種などの流行抑止対策を評価することが可能である。獣医領域の感染症疫学における数理・統計モデルの有用性の一端を明らかにするため、「馬インフルエンザ」、「豚 E 型肝炎ウイルス感染症」、「馬日本脳炎」の 3 つの家畜ウイルス感染症に数理・統計モデルを応用して、伝播能力とワクチンの集団免疫での閾値 (臨界的ワクチン接種割合) を求める基礎となる基本再生産数 ( $R_0$ ; すべてが感受性個体群の中で 1 頭の感染個体が感染期間の終了までに生産する 2 次感染個体の総数) の推定や感染を防がない不完全なワクチンの評価を行った。

3 つの感染症を研究対象としたのは以下の理由による。「馬インフルエンザ」では、日本に馬インフルエンザウイルスが 1971 年に日本に初めて侵入し、侵入前にはすべての馬が感受性の状態であると想定され、集団個体数と最終発生規模 (Final attack rate) が 8 か所の競馬施設で記録されていたからである。しかし、単にこの 2 つの数を知っただけでは、モデルがないと最終発生規模から伝播動態を解析することはできない。そこで、数理疫学モデルの基本である SIR モデルを確率過程の計数過程で解釈し、マルチンゲールを構成し、最終発生規模とモデルから伝播能力を示す基本再生産数  $R_0$  とその標準偏差を求めた。確率過程をモデルとして使う利点は  $R_0$  が 1 以上であっても、デモグラフィックな偶然性によって感染症が小規模な発生で終わってしまうことを考慮することでき、標準偏差が容易に求められるからである。

次に「豚 E 型肝炎ウイルス感染症」は、馬インフルエンザが流行 (epidemic) のデータを与えられたときの  $R_0$  の推定問題であったのに対し、日本に常在化 (endemic) している感染症の伝播能力の推定問題だからである。常在化した感染症データを扱う場合、時刻に依存するデータを無視できるので、血清抗体調査などの横断研究から伝播能力を示す感染力、すなわち「感受性宿主が年齢ごとに感染を受ける率」が推定でき、感染力から  $R_0$  が求められるからである。豚 E 型肝炎ウイルス感染症では数理疫学モデルの先行する論文がなかったので、オリジナルなモデルを作成し、血清抗体調査成績からは直感的に導出できない年齢別の累積感染豚数や新規感染豚数を推測した。

3 つめの感染症としては、「馬日本脳炎」を取り上げた。最近、日本では馬やヒトで日本

脳炎の発生が激減していて、定期的なワクチン接種の中止が議論されているので、ワクチン接種実施の有用性を疫学的に証明することはヒトや馬において極めて重要なことであると考えた。前述した 2 疾病でもワクチンの臨界的接種割合を論じたが、このときのワクチンは感染そのものを防ぐ完全なワクチンとして推論した。しかし、日本脳炎不活化ワクチンは感染を防がない不完全なワクチンである。このワクチンにも症候期間を短縮させる部分的効果があるのではないかと仮定して、過去の馬日本脳炎発症例の分析を行った。

第 1 章では、「馬インフルエンザ」で、8 カ所の競馬関連施設で記録されていた最終発生規模から確率モデルの計数過程とマルチンゲール法を用いて  $R_0$  を推定した。 $R_0$  は 2 から 5 であり、従来の研究の 10.18 より小さい値であった。

第 2 章の「豚 E 型肝炎ウイルス感染症」では、触媒モデルにより感染力を推定した。北海道、本州、九州で、それぞれ平均 3.45、2.68、 $3.11 \times 10^{-2}$ /日であった。感染力から求めた平均感染日齢は 59.0~67.3 日であった。平均感染日齢から  $R_0$  を求めるとその値は 4.02~5.17 であった。

第 3 章の「馬日本脳炎」では 1953 年から 60 年の発症例の記録を使い、統計モデルの単変量解析や多変量解析を用いて日本脳炎不活化ワクチンには発症馬の死亡割合を減らし、また生存馬の症候期間を短縮するという部分的効果があることを初めて証明した。

以上本論文は、家畜を個体でなく集団と捉えたとき、獣医学領域の感染症疫学において数理・統計モデルを応用した解析が、ワクチンの有効性や接種率の評価に有用であることを示したもので、学術上、応用上貢献することが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)論文として価値あるものと認めた。