

蚊 (*Anopheles* 属) の媒介とマラリア感染症の理論疫学について

On the theoretical epidemiology of mosquito's (*Anopheles*) mediation and malaria.

白川 康一

京都大学大学院医学研究科医学専攻病原細菌学

Koichi Shirakawa

Department of Pathogenic Microbiology,

Graduate school of Medicine, Kyoto University

k.shirakawa@mb.med.kyoto-u.ac.jp

1. はじめに

蚊は昆虫類の中でもよく知られているが、一般に知られているものは病気の媒介に関与する一部の種類であり、蚊科として分類した場合には、世界の各地には約3200種生息している(Miyagi 2000)。ハマダラカ(*Anopheles*)属は動物地理区分で見た場合、東南アジア地域の東洋区と中南米地域の新熱帯区に多く分布している。次にマラリアは、HIV や結核と並ぶ三大感染症のひとつで、世界全体でマラリア罹患は年間約3億人、年間90万人程度死亡していると推定されている。アフリカ、インド亜大陸、東南アジア、オセアニア、中南米が主な流行地域で、日本においても一時期流行が見られた。疫学的にもマラリアの流行は改善どころか悪化している面が大きく、特に熱帯熱マラリアでの薬剤耐性は重要な問題である。

マラリア原虫の感染は、先述のハマダラカの吸血によって起こるため、マラリアに対する対策には疫学的な手法に加えて、蚊の生態や行動の把握が重要である。

マラリアの理論疫学的研究において、古くから数理モデルが使用されており、特にロスによるマラリアの定量的な理解を試みた研究をはじめ、ロトカやマクドナルド(1957)らによるモデルの考案が有名である。しかし、過去に構築された多くの数理モデルは、ヒトと蚊の動態変化を捉えたものが中心であり、蚊の種類やマラリア原虫の種類、地域性などは考慮していない。

数理モデルを用いたマラリアコントロールは医療政策上意義があると考えられるが、その有用性をさらに高めるには、既存の数理モデルを参照し、従来考慮されていなか蚊の生態と原虫に関するパラメータの設定を厳密に行う必要がある。

2. マラリア感染モデル

次の(1)と(2)式は、マラリアに感染したヒトの割合 y とマラリア原虫をもつ蚊の割合 m の変化を示したものである。

$$\frac{dy}{dt} = \frac{abM}{N}(1-y)m - ry, \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = acy(1-m) - \mu m. \quad (2)$$

N は人口、M は媒介蚊 (雌蚊) の個体数、a は蚊がヒトを刺す (刺咬) 割合、b は刺した後に原虫が感染する割合、c は吸血によって感染蚊になる割合、r は感染して発症したヒトの回復する速度、 μ は蚊の死亡速度である。古典的なマクドナルド-ロスモデルでは、蚊に刺される個体がマラリア原虫の生活環 (図1) のうち、どの段階の個体に感染しているか、また、蚊に感染する原虫の段階についての記述がされていない。これらの点を考慮してヒトと蚊の個体動態の変化を示す基本モデルを構築した (図2)。

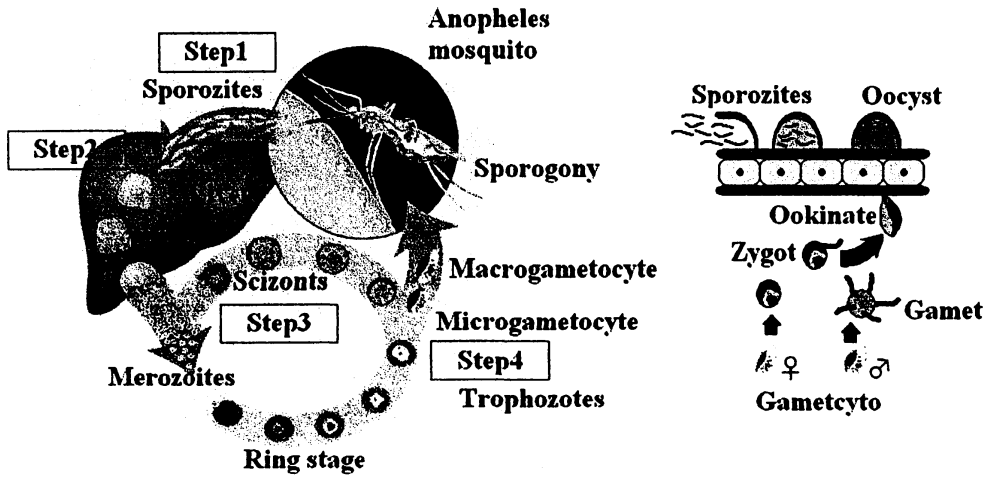


図 1

図 1 マラリア原虫の生活環

マラリア原虫 (Sporozites) は蚊の吸血を通じてヒトの体内に侵入する。肝臓の間細胞で増殖した Merozoites は血中で赤血球へ侵入し、その一部は Gametocyte の状態で、吸血によって蚊の体内へ移行する。

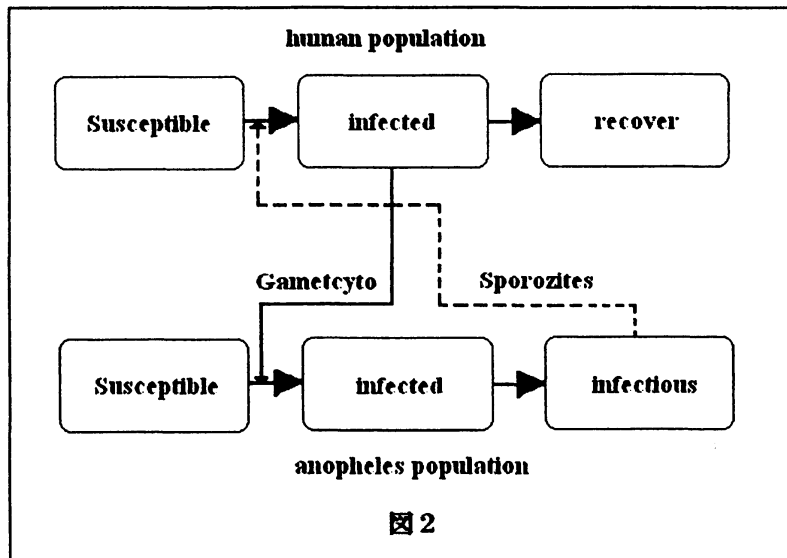


図 2

図 2 マラリア原虫の生活環を考慮した基本モデル

図2で示したモデルをもとに各個体群の動態を方程式で示した。

$$\begin{aligned}\frac{dhS}{dt} &= -abI(t), \\ \frac{dhI}{dt} &= abI(t) - cR(t), \\ \frac{dhR}{dt} &= cR(t).\end{aligned}\tag{3}$$

$$\begin{aligned}\frac{dmS}{dt} &= -efI(t), \\ \frac{dmI}{dt} &= efI(t) - sI_f(t), \\ \frac{dmI_f}{dt} &= sI_f(t).\end{aligned}\tag{4}$$

式(3)はヒト、式(4)は蚊の個体群動態の方程式である。aは蚊の刺咬割合、bは蚊からの原虫sporozitesの移行割合、cは投薬による治療の割合を示す。マラリアの場合、自然免疫による完全治癒は困難であると考えられ、原虫を寄生させた状態が持続する。このような個体では、再度蚊への原虫の移行が起こる可能性があるため、SIRI型のモデルになる。ここでは、薬剤によって体内に感染した原虫は完全に除去され、ヒトは回復した状態とした。eは感染したヒトとの接触割合、fは吸血によるgametocytoの移行割合、sはsporozitesへの移行割合を示す。ヒトと蚊の動態変化を同時に捉えた理論疫学モデル解析は、Koella, J.C., Antia R. (2003)が行っているが、本研究では、パラメータの設定が困難な点から、彼らが考慮したヒトにおけるマラリア原虫に対する免疫の形成や蚊の生体内における原虫に対する抵抗性(免疫)は考慮していない。

また、蚊は吸血によって体内にgametocytoを移行させるが、この個体には雌雄があり、蚊の体内で接合を行ってzygotを形成し、ookinateを経てoocyteを形成するようになる。(4)式のfはgametocytoの移行割合としたが、実際にはこの割合を計測するのは困難であるため、蚊の唾液腺に形成されるoocyteの形成割合をもとにしたパラメータの設定を行った。特に解析に必要なパラメータの設定には、Richard FL.P., Mawlouth D.ら(2004)の方法を用いて行った。これらを以下に示す。

$$s = \frac{p^n ax}{ax - \log_e p},\tag{5}$$

$$l = \frac{p^n}{-\log_e p},\tag{6}$$

$$p = \frac{1}{(n-m)} \sqrt{\frac{s}{s+z}}.\tag{7}$$

s: sporozoite の割合 a: ヒト刺咬割合 (0.33) l: 感染蚊の寿命 p: 生存確率
 z: zygote の割合 x: 感染性蚊を生産するヒト感染者の割合
 n,m: sporozoite とオーシスト各々の存在の識別に要する日数 (n=12, m=3)
 z: zygote の割合 (ookinate も可だが、実際には確認が難しい)

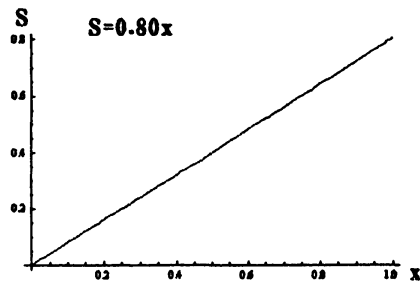


図3

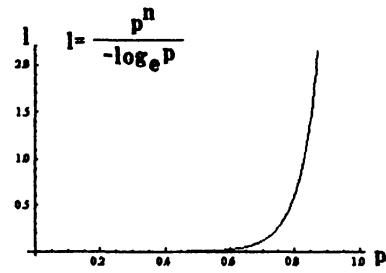


図4

図3は(6)、(7)式をもとにSの値の変動を求めた結果である。図4は感染した蚊の寿命を示す。pを直接計測するのは困難であるため、n=12 と蚊の平均的な寿命(30日)をもとにした。

2. モデル解析

ヒトと蚊の動態の変化を式(3)と式(4)に示した。図2ではヒトの動態に蚊の接触や刺咬を介すことで原虫が体内への侵入と蚊の体内への原虫の侵入を表した。しかし、各々の原虫がヒトと蚊の個体数に影響を与えるわけではないので、ヒトと蚊の体内に侵入する原虫については微分方程式中の係数として扱うこととした。各係数は任意で設定し、(3)と(4)式へ代入して解析を行った。(3)式ではbとcの値を一定にし、蚊の刺咬割合を変化させて解析を行った(図5)。また、(4)式では、各原虫の移行割合は一定とし、蚊とヒトの接触割合を変化させて解析を行った(図6)。さらに蚊とヒトが同一空間に存在し、ヒトへの sporozoites と蚊への Gametocyto の移行について、相互の動態に影響を与えることを考慮した解析を行った(図7)。この解析では、蚊の刺咬が原虫感染者への移行割合を増加させ、さらに薬剤を使用した治療割合が上昇した場合、どのような動態変化が見られるか確認した。

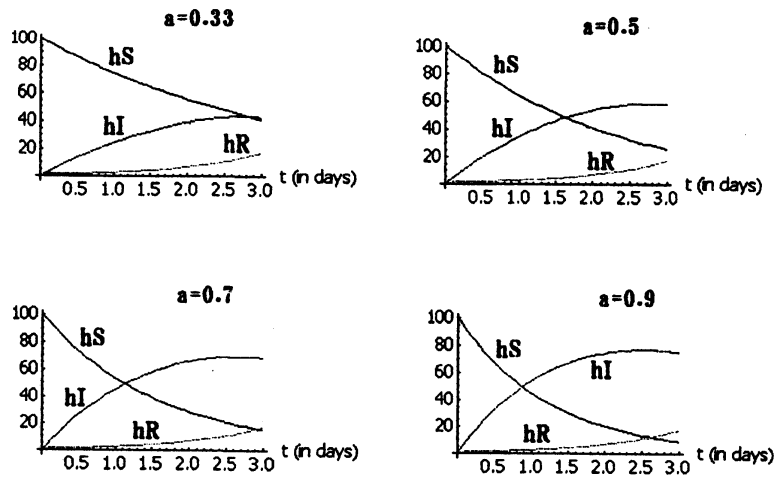


図5

図5 a:蚊の刺咬割合 b:原虫の移行割合(0.9) c:投薬による治療割合(0.95)

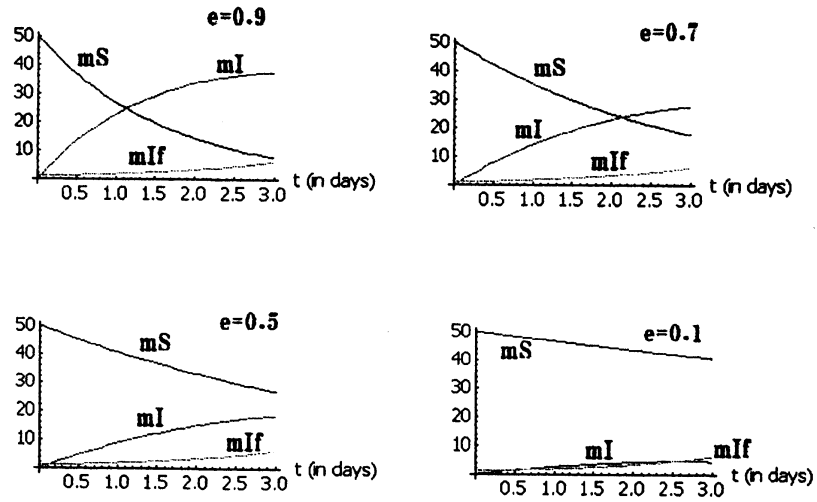


図6

図6 e: ヒトとの接触割合 f: gametocyto の移行割合 (0.7) g: sporozites の移行割合 (0.6)

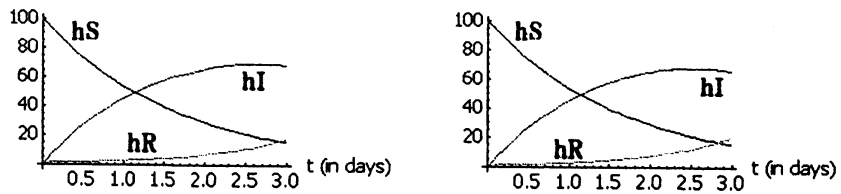


図7

図7 a=0.33 b=0.9 c=0.95 → a=0.33 b=1.9 c=1 蚊からの原虫の移行が上昇し、投薬による治療の割合が増加した場合

3. 結果

原虫の移行割合が高く設定されている場合、蚊の刺咬割合が高いほど感染者が発生する日数が早い時期に見られることがわかった。また、投薬による治療の割合を比較的高く設定したが、感染者の軽減に対しては大きな影響力はないことがわかった。また、蚊の動態変化については、感染したヒトとの接触割合が高いほど、蚊が吸血によってその体内に原虫を移行させる割合が上昇することがわかった。しかし、蚊の体内における原虫の移行割合が減少すると新たにヒトへ移行する原虫の割合が減少することがわかった。

4. 考察

本研究では、蚊とヒトの動態を別々に示したが、蚊の刺咬割合が上昇することでヒトのSからIへの移行割合の増加や、感染したヒトとの接触割合が上昇することで蚊への原虫の移行割合が上昇する点を考慮して解析を行った。原虫の移行割合や投薬による治療の割合を高く設定した解析では、原虫の移行割合が小さい場合にヒト体内での原虫の割合が減少するということが図5から考えられるが、実際にはヒトへの感染後、肝臓や赤血球中で異なったステージに移行する際に原虫の個体数の増加が起こるために、原虫の単純な増減は見られないと考えられる。また、蚊の体内においてもヒトと同様な現象が考えられ、感染したヒトから蚊の体内への原虫の移行後、蚊の体内においてどの程度原虫が増加するかは、蚊の寿命や蚊の生息する気温、降水量などの環境による影響を考慮する必要がある。さらに、本研究では、動態変化の観察日数を3日としたが、時間設定を1日(24時間)として、どの時間帯で蚊の刺咬行動が頻繁に行われるかという点をヒトの行動やヒトと蚊の密度を考慮しながら数理モデルを構築することでマラリアの感染予防や感染のコントロールへの指標となるのではないかと考える。

参考文献

- Smith, D.L., dushoff, J., et al. (2005). The entomological inoculation rate and *Plasmodium falciparum* infection in African children. *Nature*, 438, pp.492-495.
- Paul, R.EL., Diallo, M., Brey, P.T. (2004), Mosquitoes and transmission of malaria parasites-not just vectors. *Malaria Journal*, 3:39, pp.1-13.
- Koella, J.C., Antia R. (2003). Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance. *Malaria Journal*, 2:3, pp.1-11
- Miyagi I. and Toma T. (2000). Mosquitoes and mosquito-borne diseases. In. *The mosquitoes of Southeast Asia*. Academy of Sciences Malaysia pp.1-43