

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 1日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22760407

研究課題名（和文） 水中の病原微生物による皮膚を介した感染症のリスク評価とその管理

研究課題名（英文） Risk assessment and management of infection with waterborne pathogens via skin route

研究代表者

渡部 徹 (WATANABE TORU)

山形大学・農学部・准教授

研究者番号：10302192

研究成果の概要（和文）：水中の病原微生物による皮膚を介した感染症の代表例として、レプトスピラ症に関する用量反応モデルを開発した。レプトスピラの血清型や株による感染力の違いや、実験動物の感受性に関する考察を行い、リスク評価と管理に利用できるモデルのセットを整備した。もう一つの代表例であるメコン住血吸虫症については、実用可能な評価モデルを整備することはできなかったが、同症のリスク評価に関するフレームワークが構築され、今後のモデル開発研究につながる成果を得た。

研究成果の概要（英文）：Dose-response models for leptospirosis, a typical infectious disease caused by waterborne pathogens via skin route, were developed. Dependencies of *Leptospira*'s infectivity on its serovars and strains and tested animals were discussed with the developed models. Through the discussion we could provide a set of dose-response models available for risk assessment and management of *Leptospira* infection via skin route. We also tried to develop the risk assessment model for schistosomiasis mekongi as another typical infectious disease. Although the model development did not complete, a framework for schistosomiasis risk assessment was established.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：土木工学・土木環境システム

キーワード：病原微生物，リスク評価，レプトスピラ症，住血吸虫症，用量一反応モデル

1. 研究開始当初の背景

メコン住血吸虫症の病原体はメコン住血吸虫であり、成虫が静脈内に寄生することで生じる疾病である。発熱，下痢等の急性期症状の他，寄生が長期化すると肝臓に致命的な

ダメージを与えることが知られている。メコン住血吸虫が生息する河川や湖沼などの淡水で，人間が活動することで皮膚を介して感染する疾病である。

一方，レプトスピラ症は，病原性レプトス

ピラに起因する人獣共通の細菌感染症である。病原性レプトスピラは保菌動物（ドブネズミ等）の腎臓に保菌され、尿中に排出される。人間は、保菌動物の尿で汚染された水や土壌から経皮的あるいは経口的に感染する。

我が国でも以前、日本住血吸虫症（メコン住血吸虫症に類似）とレプトスピラ症が流行していたが、上下水道や灌漑水路の整備等ともなう衛生環境の向上によって、今はほとんど患者が発生していない。両疾病とも有効な治療薬がすでに開発され実際に使用されているものの、投薬による対策は一時的に過ぎず、水利用にともなうリスクを低減しない限り、感染症の被害を根本的に解決することはできない。現在、定量的微生物リスク評価（QMRA）の研究は、下痢症を中心とする経口感染に関して盛んに行われているが、皮膚を介した感染症にも、QMRAの考え方が適用できるのではないか、という本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

上記の学術的背景のもと、本研究では、水中の病原微生物による皮膚を介した感染症のリスク評価モデルを開発することを第一の目的とする。モデル開発は、すでに流行が明らかになっているレプトスピラ症とメコン住血吸虫症を対象とする。

さらに、開発した評価モデルを用いて、水環境汚染の改善や水利用に関わる衛生教育などの対策シナリオのもとでリスク低減効果を算定し、有効なリスク管理手法を提案することを最終の目的とする。

3. 研究の方法

レプトスピラ症とメコン住血吸虫症のリスク評価を目的として、以下の研究項目について研究を実施する。

(1) 水中の微生物濃度と感染症の発生確率を記述する用量-反応モデルの開発：レプトスピラ症およびメコン住血吸虫症の感染に関する用量-反応モデルを開発する。用量-反応モデルとは、人間の体内に取り込んだ病原微生物の個数（用量）と、そのときに感染が成立する確率、あるいは具体的な症状を呈する確率（反応）の関係を記述する数学式である。モデル開発のために必要な、人間あるいは動物に対する感染実験のデータについては、過去に論文として発表されたデータを用いる。

(2) 現地における疾病の発生状況に関する調査：メコン住血吸虫症の流行地であるラオスとカンボジアの国境付近、レプトスピラ症の流行地であるタイ・コンケン市の周辺について、それぞれの疾病の発生状況を明らかにする。具体的には、両疾病の患者数とその季節

変化、流行地域の特定を行う。

(3) 現地における水利用と水環境汚染に関する調査：特定された流行地において、感染の原因となる水利用に着目し、アンケート調査等によって住民の水利用行動を明らかにする。それと並行して、疾病が流行する季節に両地域を訪問して、感染場所と考えられる水域で水のサンプルを採取し、水環境の汚染状況に関するデータも蓄積する。

(4) 水利用にともなう感染症リスク評価モデルの構築：(3)で収集した水利用の場所や頻度に関するデータおよびその場所の汚染状況に関するデータをもとに住民の病原体への曝露状況を解析し、さらに(1)で開発した用量-反応モデルを用いて住民の感染あるいは発病の確率を計算するためのリスク評価モデルを構築する。構築されたモデルについて、現在の疾病発生状況と照らし合わせることでモデルの検証を行う。

(5) 疾病対策シナリオの比較評価：(4)で構築したリスク評価モデルをもとに、感染症流行の原因となる水利用や水環境汚染に対する各種対策によるリスク低減効果を算定する。

4. 研究成果

(1) レプトスピラ症に関する用量-反応モデルの開発

レプトスピラの実験動物への感染実験に関して過去に発表された論文を検索し、動物に接種した菌数（用量）とその動物が感染、発症または死亡する確率（反応）について、18種類のデータセットを収集した（表1）。

それぞれのデータセットに対して、以下の用量-反応モデルを最尤法によりフィッティングし、モデルのパラメータの推定を行った。

Exponential model: $P(d) = 1 - e^{-kd}$

Beta-Poisson model:

$$P(d) = 1 - \left[1 + \left(\frac{d}{N_{50}} \right) \cdot \left(2^{1/\alpha} - 1 \right) \right]^{-\alpha}$$

ここで、 $P(d)$ は、 d 個の病原微生物を体内に取り込んだ際の感染確率を示す。 k 、 α 、 N_{50} はモデルのパラメータである。

モデルフィッティングの結果を表1に示す。ここに示すように、通常は腸管系の感染症に利用されている2つのモデルによって、皮膚を介したレプトスピラの感染も表現できることが分かった。

次に、レプトスピラ感染に関する血清型、

菌株、実験動物、そして接種経路の影響を調べるために、複数のデータセットの間でプール解析を行った。表2には、プール可能と判定された5つの組み合わせを示す。まず、血清型 Autumnalis の感染力は、2つの菌株 (Saeki, Bonito) で同等であった。うち、Autumnalis-Bonito については、他の血清型である Copenhageni-1S6 ともプール可能であった。血清型 Pomona については、実験動物がモルモットからネズミに変わっても、同等の感染力を示した。さらに、ハムスターは、複数の血清型 (Copenhageni, Australis, Bataviae) に対して同等の感受性を示した。

これまでの報告によると、レプトスピラ症の流行を引き起こす菌の血清型は、年度や地域によって様々である。この表1および表2

に示す用量-反応モデルのセットを整備したことにより、流行が懸念される現場に即してモデル選択が可能となり、柔軟なリスク評価の体制を築くことができた。

(2) 用量-反応モデルを用いたレプトスピラ症のリスク評価①タイ東北部におけるレプトスピラ症のリスク評価

タイ王国の東北部は、レプトスピラ症の流行地域の一つである。当該地域の4県におけるレプトスピラ症の患者報告数をもとに、同疾病のリスクを評価した (表3)。

次に、表1に示した用量-反応モデルを利用して、上記の感染リスクから、同地域における農作業時のレプトスピラへの曝露量 (農業従事者の皮膚から侵入するレプトスピラ

表1. レプトスピラ症に関する用量-反応モデル

Data #	Taxonomic ID	Host	Route	Endpoint	Best-fit model	Parameters		
						k	α	N50
1	Icterohaemorrhagiae	Mouse	s.c.	Rise in AL titer	EXP	0.0443		
2	Autumnalis-Saeki	Mouse	s.c.	Rise in AL titer	EXP	0.552		
3	Pomona	Guinea pig	i.p.	Rise in BST	BP		3.1	301
4	Pomona	Hamster	i.p.	Rise in BST	EXP	0.00049		
5	Pomona	Mouse	i.p.	Rise in BST	BP		1.34	353
6	Copenhageni-L1-130	Rat	i.p.	Renal colonization	EXP	6.8E-05		
7	Copenhageni-L1-130	Hamster	i.p.	Terminal disease	BP		0.659	42
8	Copenhageni-1S6	Hamster	i.p.	Terminal disease	BP		0.172	22
9	Mankarso-R0181	Hamster	i.p.	Terminal disease	BP		0.201	78
10	Copenhageni-L1-130	Hamster	i.p.	Death	BP		0.409	225
11	Canicola-Kito	Hamster	i.p.	Death	BP		0.685	4.81
12	Australis-Hook	Hamster	i.p.	Death	BP		0.085	402000
13	Bataviae-Cascata	Hamster	i.p.	Death	BP		0.131	59500
14	Autumnalis-Bonito	Hamster	i.p.	Death	BP		0.379	10
15	Copenhageni-RJ15958	Guinea pig	i.p.	Death	EXP	4E-08		
16	Copenhageni-RJ16441	Guinea pig	i.p.	Death	EXP	2.8E-06		
17	Pyrogenes-Manilae-UP-MMC	Hamster	i.p.	Death	BP		0.098	1
18	Batavaia-1415	Hamster	i.p.	Death	EXP	0.199		

BP = Beta-Poisson model, EXP = Exponential model.

s.c. = subcutaneous route of inoculation, i.p. = intraperitoneal route of inoculation.

BST = Blood serum titer.

表2. 複数のデータセット間でのプール解析の結果 (プール可能な組み合わせだけ抜粋)

Species-serogroups-strains	Pooled datasets	Host	Route	Endpoint	Best-fit model	Parameters		
						k	α	N50
Autumnalis-Saeki & Autumnalis-Bonito	2 14	Mouse	s.c. & i.p.	Rise in titer & Death	EXP	0.53		
Copenhageni-1S6 & Autumnalis-Bonito	8 14	Hamster	i.p.	Term. disease & Death	BP		0.206	15.7
Pomona & Pomona	3 5	Guinea pig & Mouse	i.p.	Rise in BST	BP		1.614	323.3
Copenhageni-L1-130 & Copenhageni-L1-130	7 10	Hamster	i.p.	Term. disease & Death	BP		0.813	48.1
Copenhageni-L1-130, Copenhageni-L1-130, Australis-Hook & Bataviae-Cascata	7 10 12 13	Hamster	i.p.	Term. disease & Death	BP		0.494	30.9

の菌数)を推定した。

表3. タイ東北部におけるレプトスピラ症の感染リスク
(人口10万人あたり)

	6月	7月	8月	9月	10月	11月
Buriram	28	55	63	84	200	120
Surin	11	28	44	71	74	51
Khon Kaen	22	68	65	64	78	35
Kalasin	9.5	46	87	53	39	16

表4. タイ東北部における農作業時に侵入するレプトスピラ
の菌数(10万回の作業での侵入菌数の期待値)

	6月	7月	8月	9月	10月	11月
Buriram	1.7	3.2	3.7	5.1	12	7.2
Surin	0.66	1.6	2.6	4.3	4.3	3.1
Khon Kaen	1.3	4.0	3.8	3.9	4.6	2.1
Kalasin	0.3	2.7	5.1	3.2	2.3	0.97

表4の侵入菌数は、比較的感染力の大きい血清型(表1の#2)を想定して推定した。同様の推定を、感染力の小さい血清型(表1の#1)について行くと、侵入菌数は表4の12.5倍となる。いずれにしても、農作業10万回に対して侵入菌数の期待値は高々100個程度にすぎないことが分かった。

(3)用量-反応モデルを用いたレプトスピラ症のリスク評価②大規模洪水時のレプトスピラ症のリスク評価

タイのチャオプラヤ川の流域において2011年に発生した大規模洪水時に、レプトスピラ症のリスク評価を行うために、バンコクおよび周辺地域で氾濫水を採水した。PCR法によりレプトスピラ菌の検出を行ったが、すべてのサンプルで陰性であった。

(4)メコン住血吸虫症に関する研究成果

ラオス国立公衆衛生研究所等の協力により、同国南部におけるメコン住血吸虫症の発生状況に関するデータを収集した。同疾病に関しては、主に報告データの不足のために、実用に耐えうる用量-反応モデルの開発ができなかった。しかしながら、感染者の糞便→河川等の水域→中間宿主としての巻き貝→(水利用)→ヒトに感染、という住血吸虫の生活環にもとづいた、リスク評価のフレームワークは構築した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Toru Watanabe, Timothy A. Bartrand, Tatsuo Omura, Charles N. Haas. Dose-response assessment for influenza A virus based on datasets of infection with its live attenuated reassortants, Risk Analysis, 査読有,

Vol. 32, 2012, 555-565

- ② So Kazama, Toshiki Aizawa, Toru Watanabe, Priyantha Ranjan, Luminda Gunawardhana, Ayako Amano. A quantitative risk assessment of waterborne infectious disease in the inundation area of a tropical monsoon region, Sustainability Science, 査読有, Vol. 7, 2011, 45-54
- ③ ホアンティーマイ, 渡部徹, 福士謙介, 小野あをい, 中島典之, 山本和夫, 発展途上国都市における洪水を原因とする水系大腸菌感染症のリスク評価, 水環境学会誌, 査読有, 34巻, 2011, 153-159
- ④ 石橋良信, 渡部徹, 上原鳴夫, 農作業にともなうレプトスピラ症の感染リスクと接触機会の推定, 日本国際保健医療学会雑誌, 査読有, 25巻, 2010, 143-153

[学会発表] (計4件)

- ① Toru Watanabe, Modeling and simulation of infectious diseases for quantitative microbial risk assessment (QMRA), International Conference on Sustainability Science in Asia 2012 2012年1月11-13日, インドネシア・バリ
- ② Toru Watanabe, Risk of infectious diseases during flood and drought. Water Environment Partnership in Asia (WEPA) 2nd International Symposium, 2011年2月23日, 東京(芝パークホテル)
- ③ Toru Watanabe, Dose-response assessment of infection with Leptospira via skin route, 2010 Annual Meeting of Society for Risk Analysis, 2010年12月5-8日, 米国ソルトレイクシティ
- ④ Toru Watanabe, Dose-response model for Leptospira infection via skin route, Water and Environment Technology Conference, 2010年6月26日, 横浜(横浜国立大学)

[図書] (計1件)

- ① 渡部徹, 福士謙介, 大村達夫, 第5章 アジアの水資源-環境を管理する, サステイナビリティ学⑤ 持続可能なアジアの展望(小宮山宏, 武内和彦, 住明正, 花木啓祐, 三村信男編), 東京大学出版会, pp. 131-161, 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 徹 (WATANABE TORU)
山形大学・農学部・准教授
研究者番号: 10302192