

疫学モデルを用いた病害の動態解析と防除対策

九州大学・総合研究大学院大学 ^{すず} 鈴 ^き 木 ^{さや} 清 ^き 樹

はじめに

疫学 (epidemiology) とは、時空間的な病気の広がり、それに関連する要因を調べることであり、感染者が宿主集団内にどのように侵入し、流行を引き起こすのかを個体群動態としてとらえる分野である。医学においては公衆衛生の観点より、早くから疫学の重要性が認識され、統計解析や理論疫学とともに発展した。農学においても統計学的手法で病虫害と暴露要因の相関を調べることはごく普通に行われていることであり、データ解析の際のモデル選択やソフトウェアに関する解説も豊富である (山村, 2009)。一方で理論疫学となると、植物に関しては日本国内においてほとんど普及していないのが現状である。その原因としては、植物病害の場合、気象や土壌などの環境要因が主要な発生機序として起因しており、またそれを防除するための施肥や薬剤投与、品種改良に注力することで人為的に解決できる余地が大きかった点がある。しかしながら、無反省な薬剤や抵抗性品種の濫用は、多剤耐性菌やスーパーレースの出現を助長させる問題を引き起こしており、もはや単一の防除法では立ち行かなくなっている。そこで、このように単純な感染生理学や統計解析では推し量れない問題の整理を行い、病害のリスクや持続的な防除戦略の妥協点を模索する学問として、理論疫学によるアプローチに期待が寄せられている。本稿では、そもそも疫学モデルとは何かについて、ごく基本的なモデルの解説と、それに関連したいくつかの試みについて紹介する。

I 疫学モデルの基礎知識

伝染病の流行は宿主集団中の感染者頻度が増加する現象であり、一細胞や一個体レベルでの感染生理学的な特性だけでは決定しない。なぜなら、そこには人口学的な感受性と抵抗性の個体数の割合、作付けシーズン内の環境変動、越冬・越夏のボトルネック効果、病原体の進化、宿主・非宿主の空間的な分布等の様々な疫学的プロセスが存在するからである。GILLIGAN (2008) はこれら疫学的プロセスに注目したうえで、疫学動態や防除法の

配備を行う重要性を述べている。一般に理論疫学では、統計的推測のためのデータ解析とは異なり、個々の疫学的プロセスに対応した疫学モデルを構築し、そのモデルが示す動態そのものに焦点を当てる。そこで、疫学の基本的な概念とモデルの拡張について、KERMACK and MCKENDRICK (1927) が示した SIR モデルを基に説明する。

宿主集団を病気の状態に応じて、感受性 (未感染) の S、感染中の I、そして免疫状態の R の三つのコンパートメントに振り分ける。SIR それぞれに死亡率や繁殖率があり、S と I の接触によって感染率 β で感染し、I は回復率 γ によって隔離される。ちなみに、植物は動物のような免疫記憶は有していないので、状態 R は recovered ではなく removed を意味することが多い。さらに、人為的に植え付けが行われる栽培条件下では、1 シーズンだけを想定するならば宿主の繁殖率を考慮する必要はない。そこで図-1 のようなモデルを考えてみよう。

ここでは、病原体のレースが 1 系統、宿主作物の品種が感受性個体 S と抵抗性個体 R の 2 系統を作付けた圃場の 1 シーズン内での病害の広がりを想定する。R 系統と区別するため、S 系統の枯死体は D とする。簡単にするために、病害以外による枯死は省略し、R 系統には全く感染が起こらないとする。この場合、宿主の状態は感受性個体の感染と枯死の 2 過程のみを考慮した非常にシンプルなモデルとなる。R は導入した抵抗性品種や農薬投与された個体と考えればよい。図-1 のようなフローチャートを描いた時点で、モデルの骨子はほぼ完成している。

すなわち、伝染病の動態を見るには以下の 2 点で十分

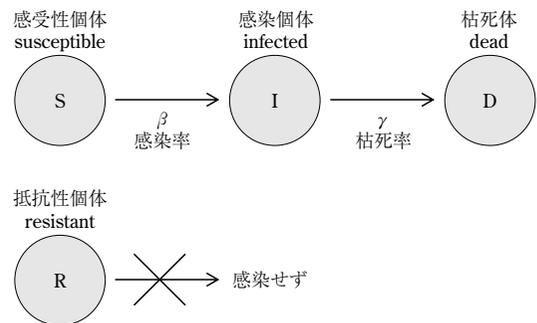


図-1 SIR モデルにおけるフローチャートの一例

Population Dynamics and Control Measures Based on Epidemiological Models. By Sayaki SUZUKI

(キーワード: 理論疫学, 個体群動態, 空間生態学)

である。

①宿主の状態を変数としておく。

②各々の状態推移をパラメータとして設定する。

次に、図-1を以下の式(1a)のように微分方程式で書き下す。

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= -\beta[S][I] \\ \frac{d[I]}{dt} &= \beta[S][I] - \gamma[I] \\ \frac{d[D]}{dt} &= \gamma[D]\end{aligned}\quad (1a)$$

微分方程式とは、ある時刻における変数の増減(傾き)を表す。 $[S][I][R]$ は化学反応式と同様に各個体の頻度を示している。 $[R]$ のダイナミクスは増減プロセス自体がないので示す必要はない。ここで各個体の初期頻度を

$$[S]_0 = 1 - p, [R]_0 = p, [I]_0 \approx 0, [D]_0 = 0$$

とする。R系統の頻度を p とおいてSとRの割合を示している。言い換えると p は防除の導入率である。初期感染源のIはごく少数存在するので厳密には0ではない。初期頻度と微分方程式、そして任意のパラメータを与えれば、図-2のような時間変化が得られる。

モデルの構造としては、SIRより単純な回復状態のないSIモデルや、何度でも感染するSISモデルがある。また、4状態では免疫力が落ちて再び感染するSIRSや、SとIの間に潜伏期間Eを拡張したSIREなどがある。宿主の状態だけでなく病原体粒子の自由生活をモデルに組み込む必要がある場合も拡張の対象となり、SIR-Xなどが知られる。多系統の病原体を扱うときは宿主の表記を、どちらにも感受性(SS)、レース1に感受性(SR)、レース2に感受性(RS)といった具合に状態を増やし、感染率等のパラメータもレースごとに β_1, β_2 等と区別

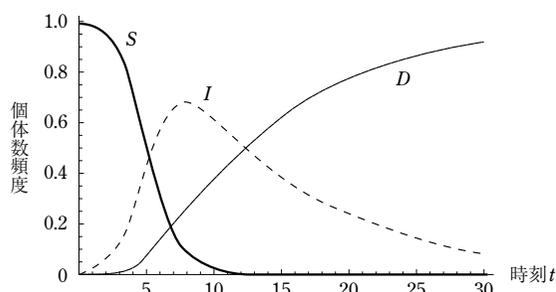


図-2 S, I, Dの個体数頻度の時間変化

パラメータと初期頻度は、 $\beta/\gamma = 10$, $[S]_0 = 0.99$, $[I]_0 = 0.01$, $[R]_0 = [D]_0 = 0$. この条件では感染個体Iが増加するとともに未感染個体Sは減少を続け、ほぼ全滅に至る。

することで式を書き足すだけでよい。状態推移に関しても、宿主の増殖に環境収容力を組み込んだロジスティック方程式や、感染の季節性を論じる場合は感染率 β を周期性のある関数として与えているモデルが多い。後述する空間構造や環境変動なども考慮すると、正にモデルの拡張は無数に存在する。ただし、モデルが複雑だと解析が困難となり定性的な理解が進まないで、まずは力学的な特性が見やすいシンプルな系からひも解く必要がある。

II 基本増殖率と閾値

前章のようなモデルの力学的特性の一つとして、感染個体の一般的な侵入条件(存続条件)が求まる場合がある。すなわち、式(1a)の微分方程式より

$$\frac{d[I]}{dt} = (\beta[S] - \gamma)[I] \quad (1b)$$

と変形し、 $[I]$ の係数である $\beta[S] - \gamma$ に注目する。これが正だと $[I]$ は増加し、負だと減少する。したがって、集団中の $[S]$ が γ/β の値を上回っていると $[I]$ の増加が起こり、病害流行のピークを迎えた後、 $[S]$ が γ/β の値を下回ることによって病害が収束する。つまり集団中に一定密度以上のSが保たれないと感染個体は存続できないのである。そのことから、人為的に γ/β の値を下回るような $[S]$ を実現させるためにR系統の導入率 p を決定すると、病害の流行は起きない。このように、解の挙動が『病害の流行が起きるか否か』という定性的な変化を表しており、その境界となるパラメータの値を“閾値密度”(threshold density)という。

ここでの閾値 γ/β の逆数となる β/γ は“基本増殖率”(basic reproductive rate)といい、一般に R_0 で表記する(抵抗性個体のRとは全く無関係)。 R_0 は1個体の感染個体から生じる新たな二次感染個体数であり、 R_0 の数値が1を超えていれば感染が宿主集団中に存続できる。

$$R_0 = \frac{\beta[S]}{\gamma} > 1 \quad (2)$$

また、病原体の生活史パラメータは、この R_0 を最大化する方向に進化することが理論的研究により知られている(佐々木, 2004)。式(2)の場合では、 β が大きき、 γ は小さい形質が有利となる。ただし、 β, γ 間におけるトレードオフを考慮すると、病原体の伝播速度(β)や毒性(γ)は一方向に進化するとは限らない。また、作物の収量と病害の割合から R_0 を推定することも可能である(稲葉, 2008)。

III 感染伝播と空間構造

式(1a)のような微分方程式は解析的に病原体の侵入条

件を求めることができ便利である。しかし、感染力は集団全体の個体数頻度に依存している。このように本来個別の相互作用を集団全体の頻度として一体化して帰着させる手法を平均場近似 (mean field approximation) という。これは感染イベントがSとIの接触もしくは病原体粒子の拡散を通じて起こることを想定するうえで、理想気体のように混合された集団ではよく当てはまる。このように空間構造のないものを完全混合モデル (complete mixing model) という。一方宿主間の相互作用が局所的である場合、集団の空間構造を考慮する必要があり、特に移動しない植物の病害では注意が必要となる。

そこで空間構造を取り入れた最も一般的な手法として、格子モデル (lattice model) を紹介する。格子モデルではプログラムによる配列を用いて作付けサイトを設定することにより、宿主を図-3のような格子状の空間に配置する。状態推移のアルゴリズムは完全混合モデルと同様に式(3)のプロセスに従う。



ただし、式(3)の状態推移は疑似乱数を用いた確率論

として扱い、これをモンテカルロ・シミュレーションという。さらに、格子モデルの特徴として、おのおののサイトの状態変化は個別に起こり (これを個体ベースモデルという)、隣接するサイト数を k で表す。正方格子の場合 $k = 4$ であり、感染サイトは近傍の上下左右としか相互作用 (感染) しない。確率論なので実験データと同様に、複数回の試行を行い結果の平均値や頻度分布で評価する。

完全混合モデルはすべての個体が等しく相互作用をしており、宿主集団の空間スケールが伝播距離よりも十分に大きい広域伝播性の病害に適用できる。一方、格子モデルは、土壌病害のように隣接個体への感染伝播に限られたり、伝播距離に対して十分に大きな空間スケールで格子を区切った場合に向いている。さらに、個体ベースでのシミュレーションを用いているので、格子上で平均場的な広域伝搬と局所伝搬を混ぜ合せたスモールワールド性をもたせることも可能である。

IV 閾値密度と防除

p を変えることによって感染流行が起こるか否かの境目である閾値が求まるが、それは“病害の流行を防ぐた

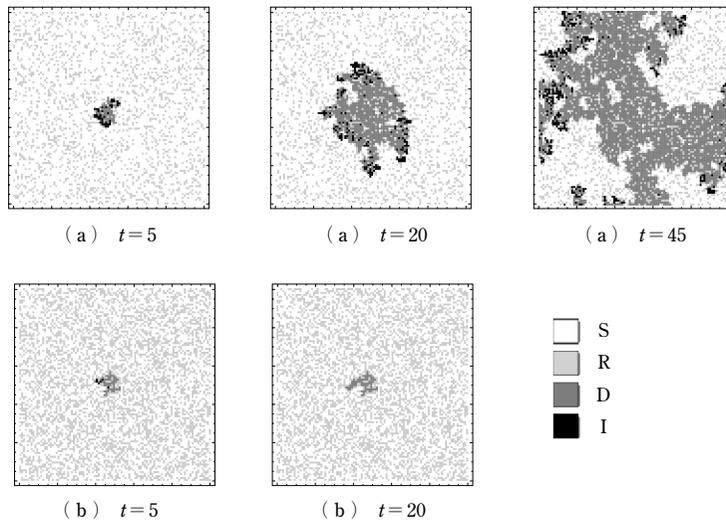


図-3 圃場中央の1サイトから感染個体を侵入させた格子シミュレーションの一例

100 × 100 の正方格子に病害が広がっていく様子がわかる。上段(a)ではR系統導入率 $p = 0.2$ 、下段(b)では $p = 0.4$ 。(a)、(b)共に $R_0 = 10$ であり、SとRの初期配置はランダム (無相関) となっている。(b)ではR系統の導入によって病害進展を局所的に封じ込めたが、(a)は圃場全体に感染が拡大しており、病害のクラスターが格子の端から端まで渡るパーコレーションが起きている。(b)では病害が伝播する以前に未感染宿主がパーコレートしていない。

めの最小の R 系統導入率”を意味している。まずは、完全混合モデルでのクリティカルな閾値 p_c^{MF} について考える。求め方は式(2)の病害の存続条件 $R_0 > 1$ より

$$[S] > \frac{\gamma}{\beta} \quad (4a)$$

となる。さらに式(4a)の[S]に $1 - p$ を代入することにより、病害が存続できない R 系統導入率の閾値：

$$p_c^{MF} = 1 - \frac{\gamma}{\beta} = 1 - \frac{1}{R_0} \quad (4b)$$

が得られる。この p_c^{MF} を R_0 の関数としてグラフに表したものが図-4の実線である。横軸の R_0 の強さに対して実線 p_c^{MF} の値よりも高い R 系統導入率を採用すれば、感染個体が侵入することはない。 p_c^{MF} の特徴として、感染個体の R_0 を無限大に近づけると、病害防除の閾値 p_c^{MF} は 1 に近づく。つまり感染力の非常に強い病原体に対しては、初期頻度のほとんどを R 系統で作付けなければ病害は防げない。

同じく格子シミュレーションでの最終状態における閾値を p_c^L とする。これは最終時点の感染の拡大が格子の端から端まで行き渡り始める閾値である。これをパーコレーション閾値 (percolation threshold) という。例えば図-3(a) $t = 45$ の状態は、感染が完全にパーコレートしている。通常パーコレーションというとき格子内への粒子 (本モデルでは S) の充填率を考える “静的パーコレーション” を指し示す場合が多く、本モデルでは S と R の初期配置で既に決定する。正方格子の場合、静的パ

ーコレーションの閾値は約 0.41 であることが知られており (STAUFFER and AHARONY, 1994), p がそれを下回ると S サイト同士が互いに繋がった巨大クラスターが出現する。しかし我々が解析するのは感染動態であるので, “静的にパーコレートした S サイトのクラスター” の上を, さらに感染・枯死プロセスを走らせる動的パーコレーションの解析となる。図-4の p_c^L は, 100×100 の格子の上に中央の一点から感染を開始させたときに感染個体がパーコレートする閾値について, 10,000 回試行したデータを基に有限サイズスケールング (STAUFFER and AHARONY, 1994) を用いて導いた。すなわち p_c^L は, 病害がパーコレートする確率が大きく変化する臨界点である。 p_c^L は感染・枯死のプロセスを経るので静的パーコレーション閾値よりも下回るが, R_0 が増加するにつれて p_c^L は静的パーコレーション閾値 ($p = 0.41$) に近づく。つまり, R_0 が増加すると防除に必要となる p の値も増加するが, それ伴って S サイトのクラスターが分断され, パーコレーション閾値を超えた辺りで S サイトの平均クラスターサイズが圃場内での有限サイズに押し込められることを意味する。パーコレーションを防ぎたいだけなら, 0.41 以上の R 系統導入率は必要ない。

ただし, p_c^{MF} と p_c^L の違いは空間構造の有無だけではない点にも留意する。 p_c^{MF} は感染個体の初期増加の正負で閾値の判定しているのに対し, p_c^L は最終時刻でのパーコレーションという甚大な病害規模に至るかどうかを基準にしている。想定する病害の特徴と防除のための経済学的な基準の適用の違いによって, 防除法の導入率である閾値も全く変わってくる。

また, 格子モデルを解析的に近似する手法としてペア近似 (pair approximation) もよく用いられる。ペア頻度での動態解析を行い, 平均場近似と同様に微分方程式で表される。平均場近似との違いは, 感染個体に関連するペア頻度を近似することで, 空間構造を考慮した解析的な結果が得られる点がある (SATO et al., 1994)。

おわりに

前章までに述べたような内容が理論疫学の扱うオーソドックスな興味の対象である。基本増殖率や侵入条件といった言葉は, 生態学の分野ではごく普通に使われているが, 植物病理学の分野では馴染みが薄い。接種検定などのデータからはなかなか見えてこない現象ではあるが, GIBSON (1997) は尤度ベースとマルコフチェーン・モンテカルロ法 (MCMC) を用い, カンキツのトリステザウイルス病について, 果樹園内の感染木と未感染木の完全な統計調査をしている。もちろん, 疫学動態を測

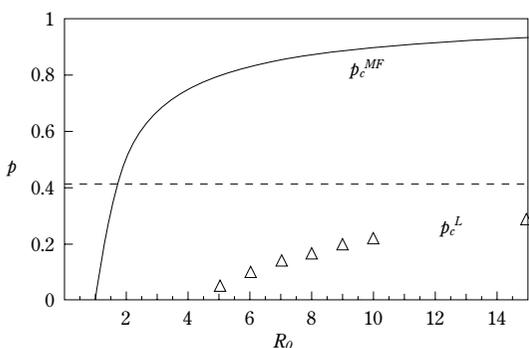


図-4 病害の基本増殖率 R_0 の関数としてみた病害を防ぐための R 系統導入率 p の閾値 p_c^{MF} (実線) は平均場近似での閾値, p_c^L (Δ) は 100×100 の正方格子上でのパーコレーション閾値を示す。それぞれのモデルにおいて, これら p_c よりも高頻度で R 系統を導入すれば病害の流行は防げる。また, p_c^L は R_0 を上げると静的パーコレーション閾値である約 0.41 (点線) に近づく。

るうえで最も難しい問題は実際の圃場データの抽出であるとも言われており、経時的に広大な空間を調査する労力と精度には課題がある。一方で、BAILEY et al. (2000) は寒天培地を格子状に設置して *R. solani* が菌糸を伸ばしてパーコレートする条件を探るマイクロコズムの実験を行っており、実験室レベルでも理論的観点を組み込んだ研究は十分扱える。

筆者らの研究グループでは、前述の格子 SIR モデルを中心に、S と R の初期配置について空間的な相関を調べたり、ペア近似と個体ベースモデルの結果についての比較検討している。また、本モデルを拡張して R 系統が S 系統の感染流行後にブレークダウンを起こし、再び第二波の流行が到来する gene for gene モデルの解析を行った (OHTSUKI and SASAKI, 2006)。こういった研究スタンスから、国内でのイネいもち病マルチライン計画およびレースの流行予測にも取り組んでいる。

このように、徐々に国内外で取り扱われている疫学モデルであるが、植物病害において疫学的アプローチを本格的に導入し始めたのは、1960 年代の VANDERPLANK et al. (1963) の研究がエポックであるといわれている (MADDE

et al., 2007)。そして最近になって、植物疫学についての体系的な総説や解説が出始めた (GILLIGAN, 2008; van den BOSCH and GILLIGAN, 2008)。これを機に、疫学モデルに興味をもっていただけたらと思う。

引用文献

- 1) BAILEY, D. J. et al. (2000): *New Phytol.* **146**: 535 ~ 544.
- 2) van den BOSCH, F. and C. A. GILLIGAN (2008): *Annual Review of Phytopathology* **46**: 123 ~ 147.
- 3) GIBSON, G. J. (1997): *Appl. Stat.* **46**: 215 ~ 233.
- 4) GILLIGAN, C. A. (2008): *Phil. Trans. R. Soc. B* **363**: 741 ~ 759.
- 5) 稲葉 寿 (2008): *数理科学* **538**: 19 ~ 25.
- 6) KERMAK, W. O. and A. G. MCKENDRICK (1927): *Proc. R. Soc. Lond. A* **115**: 700 ~ 721.
- 7) MADDEEN, L. V. et al. (2007): *Phytopathological Society, St. Paul, Minnesota, U.S.A.*, p. 1 ~ 10.
- 8) OHTSUKI, A. and A. SASAKI (2006): *J. Theor. Biol.* **238**: 780 ~ 794.
- 9) 佐々木 顕 (2004): *応用数理* **14**: 40 ~ 54.
- 10) SATO, K. et al. (1994): *J. Math. Biol.* **32**: 251 ~ 268.
- 11) STAUFFER, D. and A. AHARONY (1994): *Introduction to PERCOLATION THEORY 2nd*, 小田垣孝 (訳) (2001): パーコレーションの基本原理解, 吉岡書店, 京都, 311 pp.
- 12) VANDERPLANK, J. F. et al. (1963): *Plant Disease: Epidemic and Control*, Academic Press, New York, U.S.A.
- 13) 山村光司 (2009): *植物防疫* **63**: 324 ~ 329.

新しく登録された農薬 (21.8.1 ~ 8.31)

掲載は、種類名、登録番号：商品名 (製造者又は輸入者) 登録年月日、有効成分：含有量、対象作物：対象病害虫：使用時期等。ただし、除草剤・植物成長調整剤については、適用作物、適用雑草等を記載。(登録番号：22425 ~ 22439) 下線付きは新規成分。

「殺虫剤」

●ペルメトリン乳剤

22431: MIC アディオオン乳剤 (三井化学アグロ) 09/08/05
 ペルメトリン: 20.0%
 なし: アブラムシ類, シンクイムシ類, ハマキムシ類, カメムシ類: 収穫前日まで
 もも: カメムシ類, シンクイムシ類, アブラムシ類, モモハモグリガ, ハマキムシ類: 収穫7日前まで
 ネクタリン: カメムシ類, シンクイムシ類, アブラムシ類, モモハモグリガ: 収穫7日前まで
 かき: カキノヘタムシガ, チャノキイロアザミウマ, カメムシ類, カキクダアザミウマ: 収穫7日前まで
 キウイフルーツ: キイロマイコガ, カメムシ類: 収穫7日前まで
 くり: クリタマバチ: 羽化脱出期但し収穫14日前まで
 くり: クリシギゾウムシ: 収穫14日前まで
 かんぎつ: ミカンハモグリガ, アブラムシ類, チャノキイロアザミウマ, カメムシ類: 収穫14日前まで
 いちじく: アザミウマ類, アブラムシ類, イチジクヒトリモドキ: 収穫前日まで
 はまなす (果実): シンクイムシ類 収穫7日前まで
 きゅうり: オンシツコナジラミ, アブラムシ類: 収穫前日まで

ズッキーニ: アブラムシ類, フキノメイガ: 収穫7日前まで
 にがうり: アブラムシ類, カメムシ類, タバコカスミカメ, ヨトウムシ類, フキノメイガ: 収穫前日まで
 すいか: アブラムシ類: 収穫前日まで
 メロン: アブラムシ類: 収穫前日まで
 かぼちゃ: アブラムシ類: 収穫前日まで
 いちご: アブラムシ類: 収穫前日まで
 ごぼう: アブラムシ類: 収穫7日前まで
 だいず: マメシンクイガ, ジャガイモヒゲナガアブラムシ: 収穫7日前まで
 だいず: マメシンクイガ, ジャガイモヒゲナガアブラムシ: 収穫7日前まで (無人ヘリコプターによる散布)
 うめ: アブラムシ類: 収穫前日まで
 ピーマン: アブラムシ類, タバコガ: 収穫前日まで
 キャベツ: アオムシ, コナガ, アブラムシ類, ヨトウムシ, タマナギンウワバ: 収穫3日前まで
 はくさい: アオムシ, コナガ, アブラムシ類, ヨトウムシ: 収穫7日前まで
 だいこん: アオムシ, コナガ, ヨトウムシ, ハイマダラノメイガ, アブラムシ類: 収穫30日前まで
 ブロッコリー: コナガ, アブラムシ類: 収穫3日前まで
 (19 ページに続く)