

201447016A

厚生労働科学研究委託費

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(委託業務題目) 感染症対策における政策判断の
ための数理モデル研究基盤の構築と発展

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 西浦 博

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）による委託業務として、西浦博が実施した平成26年度「厚生労働科学研究委託費（感染症実用化研究事業）（契約書第1条で定めた委託業務題目）」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 研究班構成	2
II. 委託業務成果報告（総括）	
感染症対策における政策判断のための数理モデル研究基盤の構築と発展に関する研究	5
西浦 博 東京大学大学院医学系研究科国際社会医学講座 准教授	
III. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 内田 満夫 信州大学 講師	
◆平成 26 年度：感染症数理モデル（第 1 グループ課題）に関する研究	13
2. 西浦 博 東京大学大学院医学系研究科 准教授	
◆平成 26 年度：抗体検査を伴う風疹ワクチン接種の検討	18
3. 西浦 博 東京大学大学院医学系研究科 准教授	
◆平成 26 年度：隔離の有効性に関する研究	24
4. 筒井 俊之（独）農研機構動物衛生研究所 ウイルス・疫学研究領域長	
◆平成 26 年度：数理モデル構築と予測に関する研究	27
5. 梯 正之 広島大学 教授	
◆平成 26 年度：人材育成を通じた研究事例	34
6. 西浦 博 東京大学大学院医学系研究科 准教授	
◆平成 26 年度：東京におけるデング熱流行の分析	39
7. 廣瀬 英雄 九州工業大学 教授	
◆平成 26 年度：マトリクス分解法を用いた周期性感染拡大予測に関する研究討	41
8. 水本 憲治 東京大学 特任准教授	
◆平成 26 年度：2 次感染による重症化と流行動態の研究デザイン	46
9. 中岡 慎治 東京大学 助教	
◆平成 26 年度：感染症数理モデル（第 2 グループ課題）に関する研究	51
10. 岩見 真吾 九州大学 准教授	
◆平成 26 年度：多剤耐性結核の併用療法のモデル化	54
11. 佐々木 顕 総合研究大学院大学 教授	
◆平成 26 年度：野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化	59
12. 斎藤 正也 統計数理研究所 特任助教	
◆平成 26 年度：感染症数理モデル（第 3 グループ課題）に関する研究	64
13. 斎藤 正也 統計数理研究所 特任助教	
◆平成 26 年度：感染症介入政策提案のためのシミュレーションモデル開発	66
IV. 学会等発表実績	73
V. 研究成果の刊行物・別刷	88

I 章

I. 研究班構成

業務責任者	西浦 博	東京大学大学院医学系研究科 准教授
担当責任者	佐々木 顕	総合研究大学院大学・先導科学研究科 教授
	合原 一幸	東京大学生産技術研究所 教授
	筒井 俊之	農研機構・動物衛生研究所・ウイルス疫学研究領域 領域長
	廣瀬 英雄	九州工業大学大学院情報工学研究院 教授
	梯 正之	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授
	江島 伸興	大分大学医学部 数学・統計学講座 教授
	中谷 友樹	立命館大学文学部 教授
	稲葉 寿	東京大学大学院数理科学研究科 教授
	伊藤 公人	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 教授
	蒔田 浩平	酪農学園大学大学院獣医学研究科 准教授
	内田 満夫	信州大学総合健康安全センター 講師
	水本 憲治	東京大学大学院総合文化研究科 特任准教授
	梶原 毅	岡山大学大学院環境生命科学研究科 教授
	竹内 康博	青山学院大学理工学部 物理・数理学科・応用数学 教授
	佐々木 徹	岡山大学大学院環境生命科学研究科 准教授
	佐藤 一憲	静岡大学大学院工学研究科 准教授
	岩見 真吾	九州大学理学研究院生物科学部門 准教授
	井深 陽子	東北大学大学院経済学研究科 准教授
	中岡 慎治	東京大学大学院医学系研究科 助教
	佐藤 佳	京都大学ウイルス研究所ウイルス病態研究領域 助教
原田 耕治	豊橋技術科学大学院工学研究科 助教	
中澤 港	神戸大学大学院保健学研究科国際保健学領域 教授	
竹内 昌平	宮崎大学医学部社会医学講座公衆衛生学分野 助教	
斎藤 正也	統計数理研究所 データ同化研究開発センター 特任助教	
業務協力者	古屋 博行	東海大学医学部基盤診療学系公衆衛生学 准教授
	田中 剛平	東京大学大学院工学系研究科 特任准教授
	占部 千由	東京大学生産技術研究所 特任助教
	小泉 吉輝	金沢大学医薬保健学域・医学類 学生
	長尾 吉郎	大阪厚生年金病院 医員
	江島 啓介	アラバマ大学バーミングム校 博士研究員
	藤原 直哉	FIRST 合原最先端数理モデルプロジェクト 研究員
	鈴木 清樹	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 博士研究員

II 章

厚生労働科学研究委託費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）

委託業務成果報告（総括項目）

代表研究報告書

感染症対策における政策判断のための数理モデル研究基盤の構築と発展に関する研究

業務主任者 西浦 博 東京大学 准教授

研究要旨

感染症の数理モデルは、発生動向を理解することや、感染症対策の政策判断や評価などの公衆衛生ツールとして利用されている。近年、モデル妥当性が格段に増し、観察データへの適合技術が飛躍的に発展した。欧米を中心とする諸外国では、感染症数理モデルの専門家が独立セクションを構えて雇用され、その専門性が十分に尊重され、公衆衛生専門家や感染症専門家との共同作業体制が整備されている。それらの国では、数理モデルを活用した研究が感染症対策の現場で既に必須の研究手段として定着している。他方、日本においては、感染症行政および予防接種に資する数理モデルの応用研究は質・量ともに十分でない。本研究の目的は、日本における感染症行政および予防接種行政に資する数理モデルの応用研究を実施するために、多施設の同課題に関する専門家を結集して若手研究者の教育を共同で実施しつつ共同研究体制を構築し、数理モデルを用いて、統計学的推定やシステム分析、数値計算などの研究を展開し、政策活用を行うことである。また、感染症対策において、数理的・理論的見解を要する政策決断プロセスを通じて、数理モデルを活用した知見のニーズに対応できる学術的基盤を確立し、専門家としての意見聴取に対応可能な基礎的状态を築く。予防接種政策の計画時に、「どの程度の数のワクチンが誰を対象に必要か」という政策立案者の問いに回答を寄せ、その計算プロセスを公表しつつ、複雑な流行動態をわかり易く解説することで、政策見解をサポートする基盤を構築する。初年度は、研究班を専門的研究アプローチによって3つに分けて分業体制を築いた。全体の実務及び事務の連絡が円滑に進むよう各チームでハブとなる連絡担当者を設置し、責任と実務内容を能率的に分配した。具体的な研究成果として、西アフリカのエボラウイルス病流行のリアルタイム分析を実施し、その成果（再生産数の推定結果と必要とされる隔離の努力量について）を原著論文として出版・報告した。

分担研究者：	
佐々木 顕	総合研究大学院大学 先導科学研究科
合原 一幸	東京大学生産技術研究所
筒井 俊之	農研機構・動物衛生研究所
廣瀬 英雄	九州工業大学大学院 情報工学研究院
梯 正之	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院
中谷 友樹	立命館大学文学部
稲葉 寿	東京大学大学院 数理科学研究科
伊藤 公人	北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター
蒔田 浩平	酪農学園大学
内田 満夫	信州大学
水本 憲治	東京大学大学院 総合文化研究科
梶原 毅	岡山大学大学院 環境生命科学研究科
竹内 康博	青山学院大学理工学部
佐々木 徹	岡山大学大学院 環境生命科学研究科
佐藤 一憲	静岡大学大学院工学研究科
岩見 真吾	九州大学理学研究院
井深 陽子	東北大学大学院経済学研究科
中岡 慎治	東京大学大学院医学系研究科
佐藤 佳	京都大学ウイルス研究所
原田 耕治	豊橋技術科学大学院
中澤 港	神戸大学大学院保健学研究院
竹内 昌平	宮崎大学医学部
斎藤 正也	統計数理研究所

A. 研究目的

欧米では感染症数理モデルの専門家が独立セクションを構えて雇用され、その専門性が十分に尊重され、公衆衛生専門家や感染症専門家との共同作業体制が整備されている。日本では同課題の実用研究がまだまだ発展途上にある。本研究の目的は、日本における感染症行政および予防接種行政に資する数理モデルの応用研究を実施するために、多施設の同課題に関する専門家を結集して若手研究者の教育を共同で実施しつつ共同研究体制を構築し、統計学的推定やシステム分析、数値計算などの研究結果を政策に役立てることである。

研究班は計 33 人（研究代表者 1 人、分担者 24 人、協力者 8 人）で構成し、これまでに個別に展開してきた研究者の横の繋がりを強化し、若手研究者の育成を共同で行ないつつ、政策フィードバックが可能な研究体制を整備する。研究は 3 つの研究課題の大項目で分類し、①定量化研究（統計学的推定研究）、②伝播動態研究（感染ダイナミクス）、③大規模シミュレーション、として研究手法別に課題を分担する。個々が扱う実践的課題は大項目間で重なることを許し、複数の研究を行なう。

厚生労働行政の政策形成過程においては、「どれくらいのワクチン・予算が必要か」に代表される政策立案者の問いに明示的に回答を寄せつつ、そのプロセスを明確にして、複雑な流行動態をわかりやすく解説することで、モデルが必須となる政策見解に対応可能な体制を築く。長期的には、感染症行政・予防接種行政で常に参考としていただけるような理論的見解の創出を担う数理モデル専門家の学術的基盤を築き、数理モデルを活用した知見のニーズに対応する研究インフラを整備し、専門家意見聴取に対する連絡体制を構築する。

B. 研究方法

研究課題①では、流行動態を捉えた数理モデルに統計学的手法を駆使し、観察データを分析できるよう、感染伝播の仕組みと流行対策の有効性の推定を行ない、同結果を厚生労働政策に役立てることを目的とする。具体的研究課題として、高病原性鳥インフルエンザのヒト感染能の文献調査に基づく再生産数の推定・定量的リスク評価、に着手している。観察データの改善と統計

学的手法の発展に伴い、直視下で観察できない感染イベントについて定量的に推測することが可能になった。初年度の具体的研究テーマとして、基本再生産数や感染自然史、伝播動態の統計学的推定とそれらの政策反映(文献調査による高病原性鳥インフルエンザのヒト感染データ収集と再生産数の推定)に取り組みはじめた。

研究課題②では、感染症流行動態の多様な要素(宿主の年齢構成・接触ネットワーク・居住と活動の空間パターン・免疫履歴、さらに病原体の遺伝的多様性と急速な進化)を捉えることで、公衆衛生対策の構築に欠かせない政策提言を目指す。例として、空間的拡大のモデル(例:メタ個体群・ネットワークモデル)とワクチン接種の最適化研究を予定している。初年度の具体的課題として、流行規模・ピークや持続期間など流行対策の対象を目的関数とした流行対策の最適化に着手した。

研究課題③では、数値的定量性を担保した感染症流行の大規模シミュレーションを開発し、蓄積されてきた様々なビッグデータも利用して、シミュレーション技術の発展とそれに基づく感染症対策の研究を目指す。例として、個人レベルの移動・接触データに基づく感染動態の高解像度シミュレーションの実現と流行対策の有効性の検討を実施している。特に、電車など公共交通機関を利用した流行拡大についてもシミュレーションを実施した。

研究環境:統計数理研究所や東京大学生産技術研究所、北海道大学など計算環境を要する研究機関においてスーパーコンピュータあるいはクラスターが他プロジェ

クトにより整えられている。感染症数理モデル研究を共通項とする研究者が実学研究を通じて一同に会する機会を最大限活用し、Face-to-faceで研究を進められるよう国内での班会議を年に2度開催した。

研究デザイン:理論疫学研究で特定研究デザインに属さない。細目課題に応じて、他研究データの再分析や追加データの収集を実施する。

観察データ:本研究中は政策研究の基盤作りに位置づけており、フィールド研究を兼ねた小課題を除き、主にモデルのみの研究か公開2次データの分析を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究班の原著研究は特別な理由がない限り2次データの分析に基づいており、それらデータは匿名化済みである。

C. 研究結果

・チーム1:定量化研究 研究分担者(水本,伊藤,稲葉,梯,内田,中谷,廣瀬,蒔田,筒井,江島,西浦)

(1)百日咳ワクチンのブースター接種を思春期で実施した場合の効果検討

研究代表者(西浦博)および分担者(水本憲治)が担当し、年齢群別血清抗体価別のデータから、感染直後から血清抗体価が減衰していく事象を考慮し、年齢群別の患者の新規発生数を推定した。

(2)HPVワクチン接種導入後の影響

分担者(梯正之)が中心となりHPVワクチン接種導入の影響を、子宮頸がん検診の実施も考慮して分析するための基礎となる数理モデルを構築した。接種回数の変更の効果の検討を予定している。

・チーム 2: 伝播動態研究 研究分担者 (佐々木, 梶原, 竹内, 佐々木, 佐藤, 岩見, 井深, 中岡, 佐藤, 原田)

(1) 野生型ポリオの流行時の予防接種に関するモデル化

分担者 (佐々木顕) が担当し, 野生型ポリオウイルスが検出された際の対応の数理的検討に着手した。強毒復帰株の流行を許さないための臨界的なワクチン接種率を検討した。

(2) 多剤耐性結核の併用療法のモデル化 分担者 (岩見真吾) が中心となり多剤併用時における薬効を評価する理論式を活用し, 結核における多剤併用療法の影響を定量的に評価できる数理モデルの構築に着手し始めた。

・チーム 3: 大規模シミュレーション研究 研究分担者 (合原, 中澤, 竹内, 齋藤, 田中)

(1) 人の移動を考慮した感染症数理モデルの理論的解析と流行予測

分担者 (合原一幸) と協力者 (田中剛平) が担当し, 異種の交通網を通じた移動手段を考慮して, 人の移動性が感染規模や流行閾値に与える影響を解析した。効果的な交通網のつながりの制御方法について検討した。また, 分担者 (齋藤正也) が中心となり, 逐次データ同化手法を用いた, 都道府県別インフルエンザの同化を実施した。

(2) デング熱流行予測モデルの R への実装と流行予測

分担者 (中澤港) が中心となり微視的な感染動態と広域での流行予測を目的とするモデルの実装を行った。

D. 考察

研究班内を専門的研究アプローチによって 3 つに分けて分業体制を築くこととした。全体の実務及び事務の連絡が円滑に進むよう各チームでハブとなる連絡担当者 (内田満夫, 中岡慎治, 齋藤正也) を設置し, 責任と実務内容を能率的に分配した。初年度は実質的には年度後半からの研究開始であったが, プロジェクト概要の把握徹底と分業体制の確立のために, 2 度の班会議を開催した (第 1 回: 平成 26 年 10 月 3 日, 第 2 回: 12 月 8 日)。

初年度で達成できた具体的な成果物として, 西アフリカのエボラウイルス病流行のリアルタイム分析を実施し, その成果 (再生産数の推定結果と必要とされる隔離の努力量について) を原著論文として出版・報告した。また, 感染症行政におけるニーズの把握と数理モデルの活用のため, 平成 26 年 7 月 18 日に厚生労働省の健康局結核感染症課で勉強会を開催し, 同機会を通じて研究課題の選定を図った。研究課題毎にリード研究者を個別に定め, 臨床あるいは公衆衛生での各疾病のコンタクトへの相談を順次開始しようと計画している。また, エボラウイルス病のリアルタイム研究及び流行予測について引き続き至急の研究を続けており, また, 2013 年夏のデング熱の流行動態の分析結果も完成し, 投稿段階までのプロセスを完了した。

今年度の成果を踏まえ, 次年度には下記 (a)-(f) の具体的課題について引き続き検討を続け, 平成 27 年度中には主に, モデルの観察データへの適合と妥当性の検証を実施し, テーマ別に臨床・微生物学を含む専門家へのモデル紹介を順次開始する。そのた

め、他の研究班での参考人・オブザーバとしての出席および共同研究開始を視野に入れた会議を予定している。

(a) 百日咳ワクチン, (b) HPV ワクチン, (c) ポリオ, (d) 結核, (e) デング熱, (f) エボラウイルス病

(2) 昨年度 7 月の厚生労働省における勉強会を踏まえ、下記の課題に関する数理モデル研究について平成 27 年度中に定式化を完成することで予定している。上記同様、感染症専門家からのフィードバックを得る予定である。

(a) H7N9 インフルエンザのヒト-ヒト感染能のリアルタイム分析と評価の行政フィードバック, (b) PCV13 の接種による血清型置換の検討, (c) 季節性インフルエンザの流行予測システムの政策現場での実装

(3) 平成 28 年度の研究終了時までには政策提言を実施した具体的な事例成果を報告する予定である。

厚生労働行政の政策形成の過程における間接的な参考内容：予防接種政策に代表される課題において、感染ダイナミクスを明示的に分析し、「どれくらいのワクチン・予算が必要か」という政策立案者の問いに明示的に回答を寄せつつ、そのプロセスを明確にして、複雑な流行動態をわかり易く解説することで、モデルが必須となる政策見解に対応可能な体制を築く。

(1) いま日本で感受性宿主がどのように分布しているのか。

(2) いま日本のどの年齢、性、地域、その他の社会属性において感染症が拡大する傾向にあるのか。

(3) ワクチン接種の目的は何か？それぞれの目的に応じた最適な接種戦略は何か？

(4) 費用対効果に優れているか？どれくら

いのドーズが国全体で必要になる見込みか？

・実用化（ワクチン、診断薬、治療薬に開発等）への貢献の可能性

(1) H7N9 インフルエンザのヒト-ヒト感染能評価：早期ワクチン生産の判断システムの構築に繋がると期待される。

(2) 野生型ポリオの流行時のモデル化：理論的に最適な追加接種用のワクチンの生産・備蓄量の決定に繋がることが期待される。

・行政施策への貢献の可能性

(1) 百日咳ワクチンのブースター接種の検討：思春期の成人を対象に Tdap または DPT を導入する必要性を検討するための科学的根拠が提供されるものと期待される。

(2) 多剤耐性結核の併用療法のモデル化：結核治療ガイドライン改訂のための基礎資料となることが期待される。

(3) HPV ワクチン接種導入後の影響：根拠に基づく予防接種施策の実施を行う基礎資料になると期待される。

(4) ワクチン接種による肺炎球菌の血清型置換に関する客観的知見と予測を提供できるものと期待される。

(5) 地域別の流行シミュレーション・予測：必要とされる医療資源および予防接種の配分と整備に利用可能となる。

E. 結論

欧米では感染症数理モデルの専門家が独立セクションを構えて雇用され、その専門性が十分に尊重され、公衆衛生専門家や感染症専門家との共同作業体制が整備されている。日本では同課題の実用研究がまだまだ発展途上にある。本研究の目的は、日本における感染症行政および予

防接種行政に資する数理モデルの応用研究を実施するために、多施設の同課題に関する専門家を結集して若手研究者の教育を共同で実施しつつ共同研究体制を構築し、統計学的推定やシステム分析、数値計算などの研究結果を政策に役立てることである。無事、研究班の活動は初年度を終えた。

次年度以降、本研究開発計画は日本医療開発機構(AMED)に移行する。引き続き、厚生労働行政に資する数理モデル研究に取り組み、次年度からはより政策に直結する知見を提供できるよう努力する所存である。同努力を継続することにより、厚生労働行政の政策形成過程においては、「どれくらいのワクチン・予算が必要か」に代表される政策立案者の問いに明示的に回答を寄せつつ、そのプロセスを明確にして、複雑な流行動態をわかり易く解説することで、モデルが必須となる政策見解に対応可能な体制を築く。長期的には、感染症行政・予防接種行政で常に参考としていただけるような理論的見解の創出を担う数理モデル専門家の学術的基盤を築き、数理モデルを活用した知見のニーズに対応する研究インフラを整備し、専門家意見聴取に対する連絡体制を構築する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishiura H, Chowell G. Early transmission dynamics of Ebola virus disease (EVD), West Africa, March to

August 2014. *Eurosurveillance* 2014;19(36):pii=20894.

2. Nishiura H, Chowell G. Feedback from modelling to surveillance of Ebola virus disease. *Eurosurveillance* 2014;19(37):pii=20908.

3. Chowell G, Nishiura H. Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review. *BMC Medicine* 2014;12(1):196.

4. Nishiura H, Chowell G. Theoretical perspectives on the infectiousness of Ebola virus disease. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2014; in press.

5. Chowell G, Nishiura H. Characterizing the transmission dynamics and control of Ebola virus disease. *PLoS Biology* 2014; in press.

6. Mizumoto K, Ejima K, Yamamoto T, Nishiura H. On the risk of severe dengue during secondary infection: a systematic review coupled with mathematical modeling. *Journal of Vector Borne Diseases* 2014;51(3):153-64.

7. 西浦博. 日本の風疹大流行を解剖する. *数学セミナー* 2014;53(8):80-86.

8. 西浦博. 予防接種評価の落とし穴:疫学的干渉 *数学セミナー* 2014;53(10):72-78.

9. 西浦博. デング熱が到来した日本の未来. *数学セミナー* 2014;53(12):68-74.

10. 西浦博. 直接に観察できない感染イベント. *数学セミナー* 2015;54(2):in

press.

- ・研究分担者（原田耕治）

11. Harada K. A Mathematical Study of Combined Use of Anti-HIV Drugs and a Mutagen. *Procedia Computer Science*, 2014;35:1407–1415.

- ・研究分担者（合原一幸），研究協力者（田中剛平）

12. Wang B, Tanaka G, Suzuki H, Aihara K. Epidemic spread on interconnected metapopulation networks. *Physical Review E*, 2014;90:032806.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

III 章

感染症数理モデル（第1グループ課題）に関する研究

担当責任者 内田満夫 信州大学 講師

研究要旨

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本研究班ではその目的の達成のため、班員を3つのグループに分け、それぞれの分野の専門家を集約して研究内容を分業することとした。本業務報告書では、その第1グループのテーマである「感染症の流行動態の定量化を通じた客観的な保健政策の決断手法の構築」についての第1回班会議で報告した進捗状況について記載した。第1グループでは、流行動態を捉えた数理モデルに統計学的手法を駆使し、観察データを分析できるよう、感染伝播の仕組みと流行対策の有効性の推定を行ない、同結果を厚生労働政策に役立てることを目的としている。この目的を達成するためには、いまだ新興再興感染症の多くがコントロール下に置くことができない現状では多くの種類の感染症がその評価対象となるが、まずわが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の課題を対象として数理モデル研究を開始することとなった。①百日咳ワクチンの思春期接種、②H7 インフルエンザのリアルタイム評価、③HPV ワクチン接種導入後の影響評価、④PCV (pneumococcal conjugate vaccine) 13 価の接種による血清型置換、⑤その他、メンバーのこれまでの経験を踏まえた、新たな提案として⑤-1 風疹ワクチンの接種の地域差と流行への影響、⑤-2 HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討。これらの課題に対して、第1回班会議では、それぞれ研究代表者を1名選任してサブグループ化し、他のメンバーにはそれぞれのグループに属して研究を進めることとした。メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を整えることとした。

A. 研究目的

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目

的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本研究班ではその目的の達成のため、班員を3つのグループに分

け、それぞれの分野の専門家を集約して研究内容を分業することとした。本業務報告書では、その第1グループのテーマである「感染症の流行動態の定量化を通じた客観的な保健政策の決断手法の構築」についての第1回班会議で報告した進捗状況について記載した。

近年の感染症サーベイランス手法の改善と統計学的手法の発展に伴い、直視下で観察できない感染症イベントを推測し、より真実に近い感染症の流行動態を推定することが可能となった。したがって、感染伝播動態のモデルを構築し、このモデルに観察データを落とし込み、各種の流行対策の有効性を推定し、厚生労働政策に役立てることが求められている。第1グループでは、流行動態を捉えた数理モデルに統計学的手法を駆使し、観察データを分析できるよう、感染伝播の仕組みと流行対策の有効性の推定を行ない、同結果を厚生労働政策に役立てることを目的とした。

この目的を達成するためには、いまだ新興再興感染症の多くがコントロール下に置くことができない現状では多くの種類の感染症がその評価対象となるが、わが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の課題を対象として研究を開始することとなった。

- ①百日咳ワクチンの思春期接種
- ②H7 インフルエンザのリアルタイム評価
- ③HPV ワクチン接種導入後の影響評価
- ④PCV (pneumococcal conjugate vaccine) 13 価の接種による血清型置換
- ⑤その他、メンバーのこれまでの経験を踏まえた、新たな提案として以下の2点
 - ・風疹ワクチンの接種の地域差と、流行への影響

・HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討

B. 研究方法

各課題における現状の課題と、本年度の実施内容について以下に示す。

①百日咳ワクチンの思春期接種

わが国では、現在DPTを小児期に4回定期接種している。以降、ブースターを目的としてDTを接種するが、百日咳抗原が欠落している。一方、欧米諸国では百日咳抗原を含むTdapを思春期以降に接種している。本邦では百日咳の感染割合が全体的に低下する傾向にあるが、患者の成人の割合は増加している。したがって、思春期以降にTdapまたはDPTを導入する必要性の是非について議論がある。本課題では数理モデルによりTdap等の追加接種を導入した際の長期的な感染流行動態について検証することを目的とした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

②H7 インフルエンザのリアルタイム評価

2013年にH7インフルが中国で発生したが、当初公開されたサーベイランス情報は極めて限定的であり、その中でわが国における感染拡大の可能性について判断しなればならなかった。しかし迅速にリアルタイム評価を行い、数理モデルによる検証の結果パンデミックの危険性が低いことを提言することができた。本課題では、アウトブレイク初期における少数のサンプルにより、流行拡大の有無について評価し、またインフルエンザタイプの病原性や基本再生

産数等の特徴に応じた各種対策を提案し、どのように行政の政策と結びつけることができるか検討することとした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

③HPV ワクチン接種導入後の影響評価

2013 年度から、予防接種法に基づく HPV ワクチンの定期接種が開始された。しかし、わが国における予防接種後の長期的な子宮頸がん罹患患者数および死亡者数の推移は不明であり、予防接種の効果の推定が求められている。また、現在の計画では標準的な接種回数を合計 3 回としているが、2014 年には WHO が 2 回接種の勧奨を行った。よって 3 回を 2 回に変更したことによる免疫の持続性や予防接種政策への影響を推定することが必要である。本課題では、数理モデルを用いて、HPV ワクチンの長期的な有効性、また 3 回接種を 2 回接種にした場合の影響について検証することを目的とした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

④PCV (pneumococcal conjugate vaccine) 13 価の接種による血清型置換

肺炎球菌ワクチンが 2013 年に 7 価から 13 価に変更となった。それに伴い、今後 7 価の接種者と 13 価の接種者の血清型の分布がどのように変化して罹患者が減少していくかは不明である。また、7 価を接種した成人に 13 価の PCV を接種することは、費用対効果を考慮したときに意味があるか検証することが必要である。よって本課題では、PCV の 7 価から 13 価に変更となった結果、どのように血清型が変化するか推

定し、さらに未接種者成人に対する追加接種の費用対効果を検証することが求められる。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

⑤その他

⑤-1 風疹ワクチンの接種の地域差と、流行への影響

現在、児童を対象に実施される風疹ワクチン接種事業により、全国的に高いワクチンの接種率が達成されつつある。しかし、過去の予防接種制度変更期を中心に、年齢別にみるとワクチン接種には大きな地域差がある。感染症の流行動態と対策を考えるにあたって、ワクチン接種率のような地域的な異質性と、地域間の流行の相互作用関係をどのように考えるべきかは、利用可能な情報の制限もあって、複雑な課題である。2008 年以降、風疹については全数報告疾患の対象となり、また予防接種事業によるワクチン接種率の地域別統計も比較的整備されている。そこで、これらの情報に基づいて、近年の風疹流行の地域性をモデル化し、将来の流行ならびにワクチン接種政策について議論するための方法論を構築することにした。初年度は文献構築と、利用可能な資料の確認を実施した。

⑤-2 HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討

HTLV-1 の主な感染経路は母子感染と性感染であり、母子感染では男児が女児より感染しやすく、性感染では女性の感染が男性よりおよそ 4 倍高いことが分かっている。性感染の研究は、sex worker や性感染症で通院している個人に関する

研究が主で、男女間およびハイリスク群と健常群の感染比較である。しかし、大きな母集団での性感染リスクの研究はない。HTLV-I または II 感染の被験者（男性 7 名、女性 23 名）とその非感染の性的配偶者に対する前向き研究で、男性から女性への感染率は 100 人年 (person-years) に対し 1.2 感染 (95%CI: 0.1-4.3) と推定された。本課題では大分県の 1995-98 年度献血データを用いた性感染率を推定した。以前の研究発表では性感染を婚姻関係に限定した数理モデルを用いたが、本年は性感染を同年齢群での男女の関係に基づくモデルで解析した。その結果、20 代での男性から女性への感染率は 100 人年あたり 4.88 感染 (95%CI: 2.15-7.60) であり、従来の推定値より、およそ 4 倍高いことが示された。この解析では 10 代（正確には 16 歳から 19 歳）は、男児が女児より感染比率が高いことを用いた。男児の感染比率の推定値は過大であると考えられたが、4 年間のデータ全てで、男児が女児より感染比率が高く、標本に大きな偏りがあるとは考え難い。また、リスクの高い行動をする人が献血を控えるのではないかという議論も存在する。10 代の献血者数は女性が男性に対して 4 割ぐらい多いので、女性の感染比率が過小値とは考え難い。逆に、20 歳以上では女性の献血者数が男性より少なく、この点では成人女性の感染比率が過小評価されている可能性もある。本報告の解析では男女の感染比率の未成年と成人での逆転が大きければ、性感染率のより大きな推定値が得られる。しかし、上の献血者数に関する男女比較の議論から、性感染率の推定値は控えめな値と思われた。このたびの研究では献

血者母集団の解析結果を与えたが、HTLV-1 性感染の危険性を広く注意喚起する必要があると考えられた。今後これらの結論を本研究班のテーマに反映させ、厚生労働政策につながるさらなる研究を行う予定である。

（倫理面への配慮）

本研究班で実施する研究では、全て 2 次データを取扱い、さらに数理モデルを利用した理論疫学研究であるため、個人情報扱う倫理面への配慮は必要ないと判断された。ただし、ヒトを対象とした疫学調査に基づくデータ収集により数理モデルを構築する場合は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて研究計画を立て、個人情報の保護やインフォームドコンセントの手続きを適切に経て、さらに所属組織における倫理審査委員会の審査を受けて研究に取り組む予定である。

C. 研究結果

本研究班の第 1 グループでは、上記課題に対して、それぞれ研究代表者を 1 名選任してサブグループ化し、他のメンバーにはそれぞれのグループに属して研究を進めることとした。メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を整えることとした。しかし本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。

D. 考察

本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。したがって報告書に記載する

べき考察はない。

E. 結論

本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。したがって報告書に記載すべき結論はない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（本分担研究は初年度である）

2. 学会発表

なし（本分担研究は初年度である）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

抗体検査を伴う風疹ワクチン接種の検討

業務責任者 西浦 博 東京大学 准教授

研究要旨

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討してきた。本分担研究は、わが国で 2012-13 年に大流行を発生させた風疹に対し、そのワクチン接種方法の妥当性に関する評価が充分でない点に注目した。このたびの研究では、ワクチン接種政策の有効性を評価する手段に数理モデルを用いて、検査後接種政策の集団レベルにおける効果と便益対費用を分析することを目的とした。風疹ワクチンの接種方法は、ランダム接種と検査後接種の 2 種類を検討した。これらの比較のため、“累積罹患率”と“便益対費用比”の 2 種類の尺度を、数理モデルを用いて評価した。この結果、風疹流行前の予防接種率が低い場合は両者とも同様の高い累積罹患率を示したが、流行前の予防接種割合が上昇すると、ランダム接種より検査後接種の方が累積罹患率が低くなる、つまり流行が抑制されることが分かった。便益対費用の評価の結果、流行前の接種率が高いとランダム接種の便益対費用比は 1 に近づくため効果的とはいえないが、流行前の接種率が低い場合は高い便益対費用比が得られた。一方で、検査後接種は流行前の接種率に関わらず便益対費用比は著しく低く、医療経済的には有効とはいえなかった。わが国において風疹の流行を抑えるには、ランダム接種よりも、抗体陰性者を特定する検査後接種政策の方が効率的に集団免疫の能力を高めることができることが分かった。しかし、接種対象人口が多くなる場合は、検査コストの上昇が影響するため、ランダム接種の方が便益対費用比が相対的に高くなることも明らかとなった。医療経済を考慮した場合、抗体検査費用は無視することができない要素であるため、その時々状況によってはランダム接種も検討する価値があると考えられた。

A. 研究目的

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本分担研究は、わが国で 2012-13 年に大流行を発生させた風疹に対し、そのワクチン接種方法の妥当性に

関する評価が充分でない点に注目した。

風疹は、亜型を持たない一本鎖 RNA である風疹ウイルスによる感染症であり、飛沫を介して感染が伝播するが、症状は軽度であることがほとんどである。この風疹感染における最大の課題は、女性が妊娠初期に感染することで発生する「先