

天性風疹症候群（congenital rubella syndrome: CRS）」であり、流産や、先天性の難聴・白内障・心疾患などを引き起こし、胎児に深刻な影響を与えることが知られている。この CRS には特異的な治療法がないため、ワクチンにより免疫を獲得して、未然に発症を予防することが最善の方策である。

風疹ワクチンには MMR ワクチンまたは MR ワクチンがあり、乳児期から学童期にかけて定期接種が実施されてきた。しかし 2012-2013 年にはわが国で風疹が流行し、CRS が 27 例生じた。これは、1979 年から 1987 年に生まれた人は、予防接種制度の変遷時期と重なるため、集団予防接種を受けていない対象が多かったためと考えられている。したがって、わが国ではこの時期に成人に対するワクチン接種が強く奨励された。ところがこのワクチン接種勧奨により、一時的にワクチン不足が懸念されたため、全ての接種希望者に抗体検査を推奨し、原則として抗体陰性者のみにワクチン接種を行うことになった。しかしこの抗体陰性者のみに対するワクチン接種政策は、希望者全員にランダムにワクチン接種する方策と比較してどの程度効果を認めるか、その評価は不十分である。

以上より、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。

## B. 研究方法

### B-1 評価方法の検討

風疹ワクチンの①ランダム接種と②検

査後接種の 2 種類の施策を比較する場合に、以下の 2 種類のモデルを構築して評価することが可能である。

#### I 累積罹患率の観点より

①ランダム接種と②検査後接種政策を比較する場合、最終的な感染経験者数の割合を比較することで、ワクチンの効果を評価することが可能である。

#### II 経済評価の観点より

①ランダム接種と②検査後接種政策を、便益対費用の指標を構築することで、その効果を評価することができる。本研究では、「CRS の減少」を便益の指標とした。

### B-2 免疫のない人口の割合の算出

免疫状態により、以下の 2 つのパラメータを指定した。

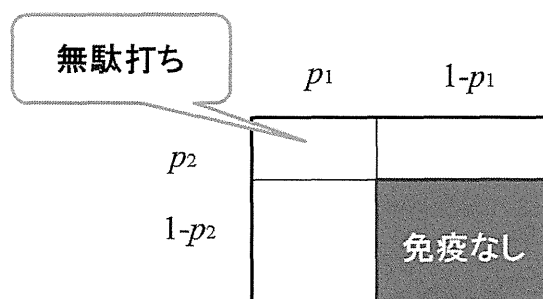
$p_1$  : 事前に免疫がある人口の割合

$p_2$  : 2013 年の接種割合

この場合、①ランダム接種と②検査後接種それぞれの免疫のない人口の割合は以下のように示すことができる。

#### ①ランダム接種

$$(1-p_1)(1-p_2)$$



②検査後接種

$$(1 - p_1 - p_2)$$

$$p_1 \quad 1 - p_1$$

|  |       |
|--|-------|
|  | $p_2$ |
|  | 免疫なし  |

ただし、②を検討する場合、抗体検査は不完全であるため、感度と特異度を考慮しなければならない。この過程を経たワクチン接種者とワクチンが有効な対象を示すと以下の通りである。

$s^*$  : ワクチン接種時の感受性人口の割合  
( $=1 - p_1$ )

$\alpha$  : 感度 (検査 (-) & 免疫なし)

$\beta$  : 特異度 (検査 (+) & 免疫あり)

(ここでの感度と特異度は、モデルを説明するため、通常とは逆になっているため注意が必要である)

|    |   |                        |                   |           |
|----|---|------------------------|-------------------|-----------|
|    |   | 免疫                     |                   |           |
|    |   | あり                     | なし                |           |
| 検査 | + | $\beta(1 - s^*)$       | $(1 - \alpha)s^*$ | ワクチン接種の対象 |
|    | - | $(1 - \beta)(1 - s^*)$ | $\alpha s^*$      | ワクチンが有効   |

以上より、累積罹患率 ( $z$ ) は以下の式で与えられる。

$$z = 1 - \left[ \underbrace{s_u(0)}_{\text{抗体なし}} \exp(-zR_0) + \underbrace{s_v(0)}_{\text{抗体あり}} \exp(-z(1 - \varepsilon)R_0) \right]$$

ワクチンの効果

B-3 モデルの説明

I 累積罹患率の算出

この累積罹患率 ( $z$ ) は、以下の条件でそれぞれ次のように表すことができる。

①接種なし

$$(s_u(0), s_v(0)) = (1 - p_1, p_1)$$

①ランダム接種

$$(s_u(0), s_v(0)) = ((1 - p_1)(1 - p_2), p_1 + (1 - p_1)p_2)$$

②検査後接種

$$(s_u(0), s_v(0)) = \left( 1 - p_1 - \frac{\alpha(1 - p_1)}{\alpha(1 - p_1) + (1 - \beta)p_1} p_2, p_1 + \frac{\alpha(1 - p_1)}{\alpha(1 - p_1) + (1 - \beta)p_1} p_2 \right)$$

II 費用対便益分析

ワクチン接種による便益を CRS の減少と考えた場合、便益と費用は以下の式で示すことができる。

便益 :

$$\begin{aligned} & (\text{ワクチンにより減少する CRS の数}) \\ & \times (\text{CRS 発生時にかかる費用}(c_1)) \end{aligned}$$

費用 :

$$\begin{aligned} & (\text{検査対象人口}(qN)) \times (\text{検査費用}(c_2)) \\ & + (\text{ワクチン接種人口}(p_2N)) \times (\text{ワクチン費用}(c_3)) \end{aligned}$$

ここで  $c_1$  と  $c_2$  は、既存の報告を参考にし、以下の費用が掛かると判断した。

$$c_1 = 5,000,000 \text{ JPY/CRS}$$

$$c_2 = 5,000 \text{ JPY/test}$$

$$c_3 = 3000 \text{ JPY/dose}$$

上記より、便益対費用の比を算出し、その比が 1 を超えるとその政策は科学的に

肯定できると考えられる。

便益対費用比：

$$\text{便益} / \text{費用} > 1$$

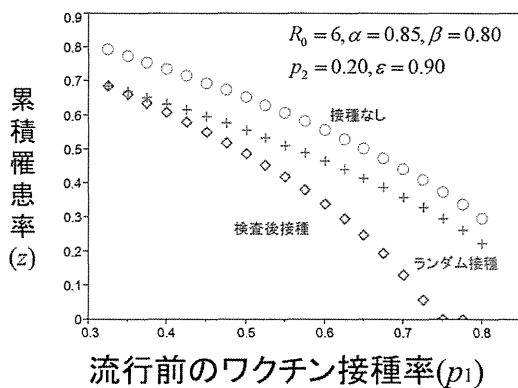
(倫理面への配慮)

本研究は 2 次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

## C. 研究結果

### I 累積罹患率の比較の結果

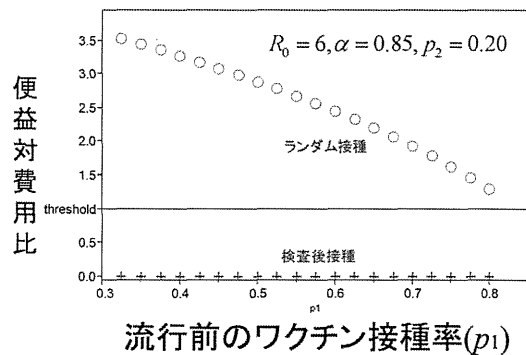
モデルより、X 軸に流行前のワクチン接種率、Y 軸に累積罹患率 (z) を与えて図示すると以下ようになる。前述の通り、①接種なし、①ランダム接種、②検査後接種を実施した場合に分けてシミュレートを行った結果、①と②のいずれも、流行前の接種率が 0.3 付近では累積罹患率は 0.7 を示したが、流行前のワクチン接種率が上昇すると、検査後接種割合の方が累積罹患率は低くなる傾向を示した。



### II 便益対費用分析の結果

同様に、モデルより X 軸に流行前のワ

クチン接種率、Y 軸に便益対費用比を与えて図示した。①ランダム接種は流行前接種率が高いほど、その便益対費用比が 1 に近づくが、逆に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。例えば、流行前の接種率が 0.3 であれば便益対費用効果比は 3.5 となるが、接種率が 0.8 の場合その比は約 1.2 まで低下した。一方、検査後接種の場合は検査費用が影響するため、流行前のワクチン接種率に関わらず便益対費用比は常に 1 を下回り、極めて低い値を示した。



## D. 考察

本研究では、数理モデルを用いて、風疹ワクチンのランダム接種と検査後接種の評価を行った。その結果、風疹の流行を抑えるためには検査後接種の方が優れ、一方で流行前のワクチン接種率が低い場合はランダム接種の方が便益対費用比が高く医療経済的には有用であることが示された。

現在、わが国の予防接種行政では、幼児期から学童期の風疹ワクチンは義務化されているため、その接種率は高い。したがって、この高い接種率を維持する限りは、風疹の流行は起きないと考えられる。引き続き、わが国における風疹の流行の予防のためには、永続的な風疹ワク

チンの接種政策が求められる。しかしこの維持状態が崩れたのが、わが国における 2012-13 年の風疹の大流行であった。過去に、短期間であっても予防接種割合の低下している世代があると、永続的な流行の抑制は期待できない。風疹の予防接種政策は、流行の抑制を第一の目的とすることに異論はなく、一度開始すると途中で中断することは危険である。これはギリシアの例にもあるように、一度中断すると、感染者の平均年齢が上昇することと CRS の増加という社会的問題を引き起こすことになる。

この問題に対して、わが国では成人への予防接種に取組み、免疫率の増加を図った。そこで本研究では、流行時におけるワクチン接種の方法について数理モデルを用いて評価することとした。わが国の予防接種割合が少し低い世代に対しては、流行抑制という観点では、検査後接種が適切であることが示された。これはワクチンの無駄打ちを防ぎ、薬品や労力などの医療資源の節約に貢献することが期待される。わが国の現状に照らし合わせ、風疹の流行がもし発生した際は、このたびの施策と同じく検査後接種を推進することが望ましい。しかし諸外国においてはこれまでの風疹ワクチンの実施割合がわが国と同じく高い水準で維持されているとは限らない。便益対費用比を確認した結果、明らかに流行前の予防接種割合が低く、かつワクチンの確保が十分可能な場合は、ランダム接種を推し進めることが適切であると考えられた。つまり検査費用などのトータルの医療経済を考慮した場合において、ランダム接種が妥当であることが示された。

## E. 結論

本研究の結果、風疹に対するワクチン接種政策を数理モデルを用いて評価することができた。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。これは、ワクチンの無駄打ちを防ぎ、必要とされる対象を選択して効率的に免疫を与えることができるためと考えられた。わが国で風疹の流行が発生した際は、今後も検査後接種が効果的であることが示された。しかし一方で、諸外国のように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。以上より、本研究の結果が、わが国だけでなく世界規模で、風疹に対するワクチン接種政策の一助となることが期待される。

## 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

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（業務項目）

分担研究報告書

## 隔離の有効性に関する研究

業務責任者 西浦 博 東京大学 准教授

### 研究要旨

これまでの感染症の数理的研究において、ワクチン接種の効果はさまざまな方法で推定されてきたが、一方で隔離や接触者追跡調査のような接触行動に介入する非医学的対策の効果は十分に定量化されてこなかった。本研究では、偏微分方程式で記述される感染年齢依存モデルから導出された再生方程式を利用して感染ネットワークを分析し、隔離の有効性を最尤法を用いて推定する。本研究の足掛かりとして天然痘データの流行データを分析し、またエボラ出血熱の観察データを通じた隔離の有効性検討を実施した。

### A. 研究目的

感染症に罹患した生物個体は、感受性を有する次の宿主に病原体を伝播する。感染現象は病原体存続のために最も重要な役割を担っており、宿主の間で感染サイクルが継続的に成立しなければ流行は持続しない。感染サイクルが成立する条件の理論的尺度として、一感染個体当たりが生み出す二次感染個体数の平均値を意味する基本再生産数 ( $R_0$ ) がこれまでに広く用いられてきた。 $R_0$  が 1 を上回れば流行は持続する（逆に  $R_0 < 1$  であれば絶滅に至る）ことから、 $R_0$  は流行存続の閾値条件を与える最も重要な数理的指標と考えられている。しかし、 $R_0$  は無次元数であり、感染後の経過時刻である病期に対する二次感染の相対頻度を反映していない。現実的には、病期や病

原体、個体差によって二次感染パターンが大きく異なり、 $R_0$  のみに頼った閾値に関する議論の限界がこれまでに指摘されてきた。特に、時系列の流行データを定量的に分析するためには、病期に対する相対的二次感染頻度を明らかにすることは不可欠である。例えば、エイズのように HIV 感染から発症までに 10 年前後を要する感染症と、インフルエンザのように 1 週間以内に回復する感染症では時系列流行データの数理的理解が大きく異なる。また、本課題の解明は実践的な感染症対策に重要な示唆を与える。例えば、はしか（麻疹）について考えた場合、一人の感染者が生み出す二次感染者総数のうち、発疹の前後で二次感染がどれだけ起こっていたかを明らかにすることは麻疹対策において極めて重要である。仮にほとん

どの二次感染が発症前に起こるとすると、それは発症後に感染者を隔離しても予防効果が限られていることを意味するためである（予防接種など他の対策の必要性が高まる）。相対的な感染性を知ることは、隔離がどの程度有効であるのかを定量的に推定するチャンスでもある。これまで、予防接種に関してはワクチン接種者が未接種者と比較してどの程度防がれているのかが定量的に明らかにされてきたが、隔離の効果は未だ推定されたことがない。

## B. 研究方法

本研究の目的は、ウイルス感染個体における病期に対する相対的感染性を定性的および定量的に明らかにするとともに、感染症の隔離の効果を定量的に推定することである。短期的な流行データを分析する際、ほとんどの先行研究では（解析的な簡便性の理由で）相対的感染性が単一パラメータで決定される分布に従うと、非現実的に想定される傾向があった。本研究では生物学的な現実性を反映した複雑な二次感染の相対頻度がどのように流行閾値と流行動態に影響を与えるかに関して数理的に解明する。（倫理面への配慮）

2次データに基づく研究を実施した。

## C. 研究結果

オランダTilburgにおける1951年の流行データの分析により、隔離は2次感染の97%以上を防ぐことに役立ったと推定された。また、観察された発病間隔は隔離のために実際の発病間隔よりも短くなる傾向が明らかにされた。同様に2014年流行のエボラ出血熱の観察データ分析を実施した。

## D. 考察

病期に対する相対的二次感染頻度の推定手法を確立することは、多くの新興感染症に関する隔離ガイドライン策定の根拠を与える礎となることが期待される。他疾患への更なる応用は従来の感染症流行予測や予防施策を訂正する可能性が高く、社会的に大きなインパクトを与えるものと期待される。また、感染症流行の閾値に関する議論において、個体レベルの二次感染頻度を取り込むことによって妥当性・精度の高い推定値と解釈を提供する基礎理論が構築される。

## E. 結論

これまでの感染症の数理的研究において、ワクチン接種の効果はさまざまな方法で推定されてきたが、一方で隔離や接触者追跡調査のような接触行動に介入する非医学的対策の効果は十分に定量化されてこなかった。本研究では、偏微分方程式で記述される感染年齢依存モデルから導出された再生方程式を利用して感染ネットワークを分析し、隔離の有効性を最尤法を用いて推定する。本研究の足掛かりとして天然痘データの流行データを分析し、またエボラ出血熱の観察データを通じた隔離の有効性検討を実施した。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

提出中。

### 2. 学会発表

西浦博, 江島啓介, 感染ネットワークと  
発病情報を基にした隔離の効果推定, 日本  
応用数学会年会 2014年

## 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



## 数理モデル構築と予測に関する研究

担当責任者 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

### 研究要旨

感染症の集団内での動態を解析する手法の一つに数理モデルがあり、集団を感染ステージなどを考慮した小集団に区分し、時間経過に伴う集団間の個体の遷移を微分方程式などで表現することで解析する。本研究では、2014年から西アフリカ地域で大規模な流行を起こしたエボラ出血熱について、同病の特性を踏まえた数理モデルを構築し、感染拡大状況を予測するとともに、この結果を公表データと比較した。また、構築したモデルを用いて、感染者の隔離を例に、対策の有効性の評価を試みた。ギニア、リベリア、シエラレオネの3か国を均一な集団と仮定し、発生後の本病の感染拡大を再現したところ、公表されている感染者数及び死亡者数のデータとよく一致した。この結果、1人の感染者が一世代間に新たに感染させる感染者数を示す基本再生産数  $R_0$  は 1.32 と推定され、既報と同程度の値となった。また、現在の西アフリカ地域では、発症者の隔離までに約 5.2 日かかっていると推定された。構築した数理モデルから、 $R_0$  と隔離までの日数について検討したところ、隔離までの日数が 3.4 日未満であれば、大規模な感染拡大は起こらないと推定された。このことから、流行地域での医療体制の強化等により、現在の隔離までの日数を大きく短縮できれば、流行の沈静化が十分可能であることも示唆された。一方、モデルによる予測の結果は、最近の流行データに対しては過大な結果を示しており、最近の国際的な対策の強化により、流行地域での感染拡大が鈍化しつつあると考えられた。本研究の結果から、感染症の流行の解析に数理モデルが有効であること、モデルを用いた対策の検討など、広範な応用が可能であることが改めて確認された。今後、公衆衛生及び獣医衛生の様々な疾病に対して、本手法が応用できることが期待される。

## A. 研究目的

感染症の集団内における動態を解析する手法の一つとして、対象となる集団を感染ステージなどに応じて複数の小集団に分け、それらの小集団の間の個体の遷移率を数式で表現した数理モデルを用いる手法がある。実際に流行している伝染病に対する同手法の適用可能性の検証と、モデルから有用な情報を得るためのアプローチを検討するため、2014年当初から西アフリカ地域で感染が拡大しているエボラ出血熱について、数理モデルの構築と作成したモデルを用いた感染拡大及び対策の有効性の予測を試みた。

## B. 研究方法

### B-1. 流行状況に関するデータ

西アフリカ地域でのエボラ出血熱の流行状況については、各国・機関から報告されて数字などをとりまとめ、1～数日おきにインターネットで公表されている。今

回は WHO などの国際機関や各国の公表データを元に整理された Wikipedia の該当ページに掲載されている情報のうち、主要な流行国であるギニア、リベリア、シエラレオネの3か国における、感染者数及び死亡者数の数値を用いた。また、これらの国における人口は外務省の公表データを参照した。

### B-2. 数理モデル

今回のモデルでは、地域ごとの小集団を仮定せず、3か国全体を一つの集団と仮定した。ギニア、リベリア、シエラレオネにおける人口はそれぞれ 1,170 百万人、430 百万人、610 百万人であるので、総人口 2,210 百万人の地域で、エボラ出血熱の流行が起こったと仮定した。

感染ステージについては、潜伏期間経過後の感染者の多くが死亡することを考慮し、S (Susceptible、未感染)、E (Exposed、潜伏感染)、I (Infected、発症)、D (Died、死亡) 及び R (Recovered、

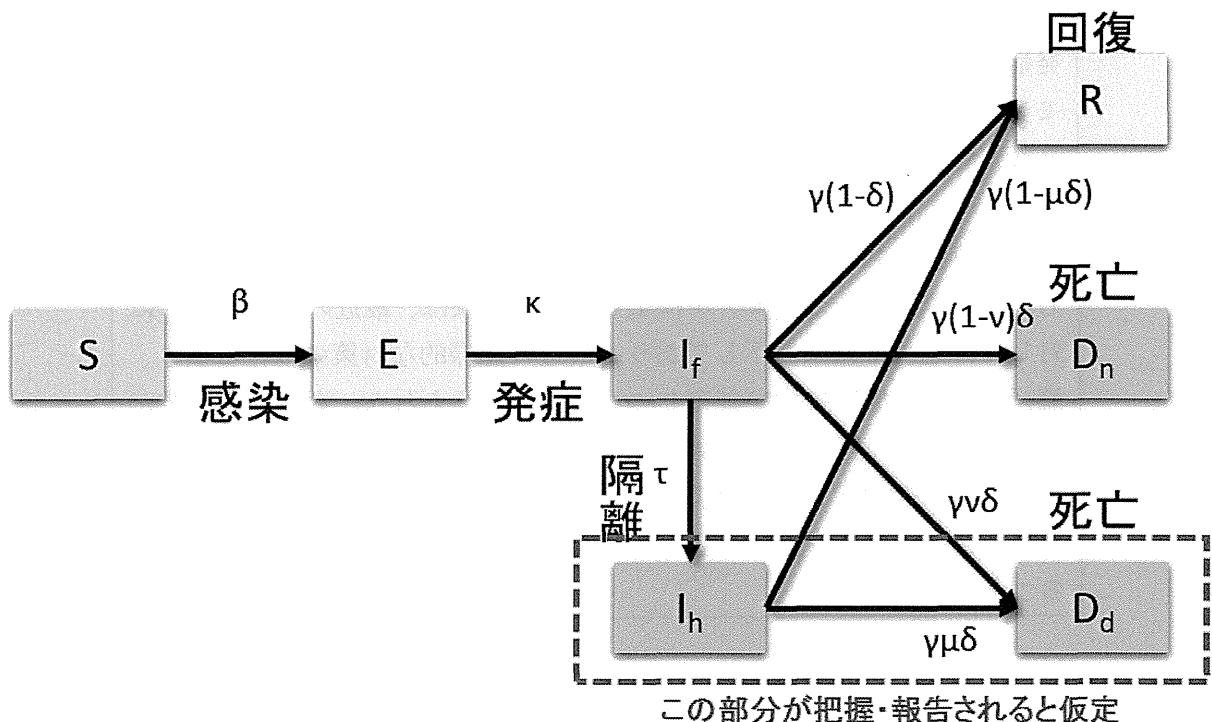


図 1. コンパートメントモデルの概要

回復)の5つの小集団(コンパートメント)に大きく分けた。さらに、発症後に隔離されれば、その感染者からの感染拡大が起こらないと仮定し、Iを $I_f$ (I free、非隔離発症者)と $I_h$ (I hospitalized、隔離発症者)に細分した。また、死亡者のうち、隔離されずに死亡した感染者は、公的機関等によって発見されず、統計数値に計上されないと仮定し、Dを $D_d$ (D detected、届出死亡者)と $D_n$ (D non-detected、非届出死亡者)に細分した。したがって、モデルにおける $D_d$ の頭数が公表データの死亡者数に、また、 $I_h$ と $D_d$ の合計頭数が公表データの感染者数に対応することとなる。

感染ステージ間の単位時間あたりの遷移率は、文献値がある場合にはその値を用い、ない場合には、モデルの結果が公表データに最もあてはまるようになる値を推定した(最尤推定)。例えば、SがEになる率(新たに未発症の感染者が生じる率)は、感染者1人と非感染者1人の接触で新たに生じる感染者数を $\beta$ と仮定すると、単位時間あたりにSからIに遷移する人数 $dS$ は、

$$dS = -\beta S \left( \frac{I_f}{S + E + I_f + R} \right)$$

で表すことができる。ここで、隔離後の感染者( $I_h$ )と死亡者( $D_n$ 、 $D_d$ )は感染源にも被感染者にもならないと仮定している。また、Eから $I_f$ への遷移率( $\kappa$ )は、潜伏期間の推定値が約11.4日(Chowell, 2014)とされていることから $1/11.4$ とし、 $I_f$ または $I_h$ から $D_d$ 、 $D_n$ またはRへの遷移率( $\gamma$ )は、感染性持続期間の推定値が約10.0日(Chowell, 2014)とされていることから、 $1/10.0$ とした。発症者は遷移率 $\tau$ で隔離されることとし

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta S \frac{I_f}{S + E + I_f + R} \\ \frac{dE}{dt} &= \beta S \frac{I_f}{S + E + I_f + R} - \kappa E \\ \frac{dI_f}{dt} &= \kappa E - \gamma I_f - \tau I_f \\ \frac{dI_h}{dt} &= \tau I_f - \gamma I_h \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma(1 - \delta)I_f + \gamma(1 - \mu\delta)I_h \\ \frac{dD_d}{dt} &= \gamma\delta\nu I_f + \gamma\mu\delta I_h \\ \frac{dD_n}{dt} &= \gamma\delta(1 - \nu)I_f \end{aligned}$$

図2. モデルに用いた微分方程式

た。適当な文献値はないが、死亡する患者の割合は隔離しない場合の0.5倍( $\mu=0.5$ )と仮定し、また、隔離されない場合であっても死亡した患者のうち6割( $\nu=0.6$ )は発見されて報告値に計上されることとした。モデルと遷移率のパラメータの関係の概要を図1に示し、モデルに用いた微分方程式を図2に示した。

### B-3. パラメータの値の推定

公表データでの最初の報告日は2014年3月25日(感染者86名、死亡者59名)であるが、最初の感染者が感染してから、86名の感染者が報告される程度に感染が拡大するまでには相当の時間がかかっていると考えられる。このため、流行の開始から最初の通報までの日数 $d$ も推定の対象とした。構築したモデルの結果と、実際のデータを比較することで、モデルのうちの未知のパラメータ( $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\tau$ 、 $d$ )に対する推定値を得た。具体的には、公表データから得られた時点 $t$ の感染者数と死亡者数を $k_t$ 、 $l_t$ とし、これに対応する、モデルで得られた感染者数と死亡者数を $m_t$ 、 $n_t$ とすると、ある値の $\beta$ 、 $\delta$ 、

Cases and Deaths of Ebola in 2014

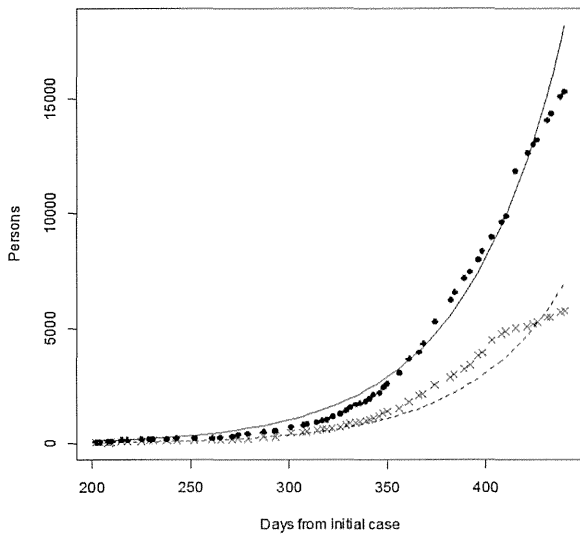


図 3. モデルによる推定値と観察データの比較 (●: 実際の感染者数、×: 実際の死亡者数、実線: 推定された感染者数、点線: 推定された死亡者数)

$\tau$ 、 $d$  からなるパラメータセット  $\theta$  が与えられたときに、観察データ  $k_t$ 、 $l_t$  が得られる確率は、

$$P(k_t, l_t | \theta) = (m_t)^{k_t} \exp(-m_t) \cdot (n_t)^{l_t} \exp(-n_t)$$

と算出することができ、これを用いて、全ての時点  $t$  のデータに基づく  $\theta$  の尤度は、

$$\text{Likelihood}(\theta) = \prod_t P(k_t, l_t | \theta)$$

と表される。計算を簡単にするために  $\text{Likelihood}(\theta)$  の負の対数を取り (負の対数尤度、 $L$ )、これを最小にする  $\theta$  の組み合わせを Nelder-Mead 法で求めた。全ての計算は R 3.1.2 を用いて行った。特に、コンパートメントモデルの数値計算には deSolve パッケージを用い、最尤推定法の実施には optim パッケージを用いた。

#### B-4. 隔離対策の有効性の検討

まず、モデルの感染ステージ間の遷移率を表した常微分方程式から、感染行列  $T$  と遷移行列  $\mathcal{L}$  を作成し、次世代行列 (Next

Generation Matrix、NGM) の公式

$$\text{NGM} = -T \Sigma^{-1}$$

を用いて NGM を算出し、さらに NGM の最大固有値として基本再生産数 ( $R_0$ ) 求めた。また、 $R_0$  と隔離までの日数 ( $1/\tau$ ) との関係について検討した。また、 $\tau$  の値を様々に変えてモデルから最大感染者数と流行期間中の最大収容人数を算出し、隔離が流行に与える影響を予測した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いたデータは全て公表データであり、また、個人を特定できる情報は含まれていない。

### C. 研究結果

#### C-1. パラメータの値の推定

最尤推定の結果、単位時間あたりの新規感染者の発生率 ( $\beta$ ) は 0.39、発症から隔離までの日数 ( $1/\tau$ ) は 5.2 日、隔離されない場合の死亡率 ( $\delta$ ) は 0.63、初発生からの経過日数 ( $d$ ) は 202 日とそれぞれ推定された。

これらの推定値を用いた感染拡大状況と公表されているデータを比較した結果を図 3 に示した。おおむね推定された結果とデータはよく一致しているが、データの終わりの方では、推定値が観察データを大きく上回っていた。

#### C-2. 対策の有効性の検討

モデルに用いた微分方程式から、感染初期 ( $S=N$ ) とすると、感染行列  $T$  と遷移行列  $\mathcal{L}$  はそれぞれ次のように算出された。

$$T = \begin{pmatrix} 0 & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} -\kappa & 0 & 0 \\ \kappa & -\gamma - \tau & 0 \\ 0 & \tau & -\gamma \end{pmatrix}$$

これらの値を用いると、NGMの最大固有値である基本再生産数  $R_0$  は、

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \tau}$$

と算出され、最尤推定の結果得られた  $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\tau$  のそれぞれの値を代入すると、 $R_0$  は 1.32 と推定された。 $R_0$  の特性として、 $R_0$  の値が 1 より小さければ、大規模な流行を起こす感染拡大は起こらず、伝染病の発生は収束する。隔離までの日数を  $q$  とすると  $q=1/\tau$  であるので、 $R_0$  と  $q$  の関係を考えたとき、 $q$  が小さくなるにつれて  $R_0$  の値も減少し、 $R_0$  が 1 より小さくなるためには、 $q < 3.4$  日となればよいと考えられた。

このことについて確認するため、隔離までの日数の値を 1 日から 7 日まで変化させて、それぞれの場合における最終流行規模と、流行期間中の最大収容人数を求めた (図 4)。この結果、最終流行規模

と最大収容人数は隔離までの日数が減少するにつれていずれも減少し、隔離までの日数が 3.4 日より少なければ、最終流行規模も最大収容人数もわずかになることが確認できた。

#### D. 考察

数理モデルを用いた手法では、感染症の感染拡大を感染ステージ間の状態遷移ととらえ、対象とする感染症の特徴を踏まえて単位時間あたりの遷移率を数式化することにより、興味のある感染症の感染拡大の予測や対策の効果の評価が可能となる。本研究では、発症前の感染者からの感染拡大が起こりにくいこと、有効な治療法がなく、感染者の隔離により感染拡大を抑制する必要があることなどのエボラ出血熱の特性を踏まえたモデルを作成することで、公表データが示す感染拡大状況を再現することができた。

一方で、本研究のモデルは、ギニア、リベリア、シエラレオネの 3 か国を均質な集団と仮定していること、流行に伴う対

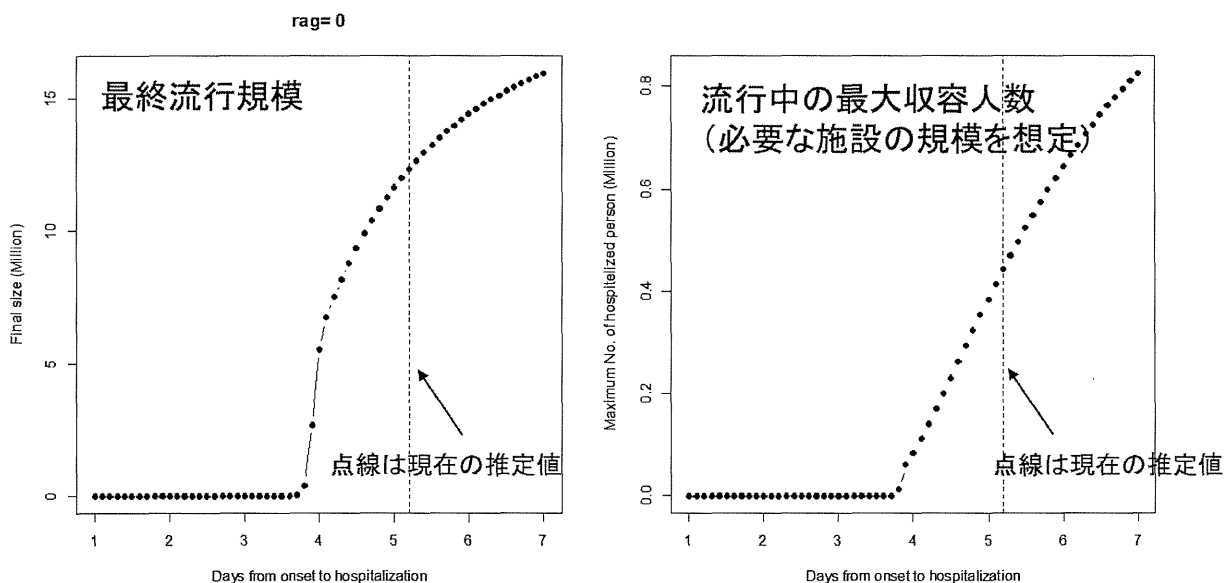


図 4. 発症から隔離までの日数 (横軸) と最終流行規模及び流行中の最大収容人数との関係

策の変化を考慮していないことによる制約があることに注意する必要がある。前者については、例えば、ギニアの 1 感染者が、同じ村に居住する非感染者と同じ確率で、遠く離れたシエラレオネの感染者を感染させると仮定していることになり、感染の指数増殖期には、非現実的な感染者を生んでしまう。また、本研究のモデルで得られた結果が、最近の公表データに対して過大な推定を与えたことは、最近の国際的な対策の強化による感染拡大の抑制を、モデルが適切に反映していないことによるものと考えられる。今後、流行地における対策はさらに強化されると考えられることから、適切なモデルを構築するためには、時間的推移に伴う対策の有効性の変化を反映できるモデルとする必要がある。

数理モデルによる手法の有効性の一つは、感染症の特性について、数値解析的に理解することが可能なことである。本研究では、モデルに用いられる微分方程式から、解析的に基本再生産数  $R_0$  を 1.32 と算出することができた。基本再生産数は、感染初期に感染者が一世代の間に感染させる平均二次感染者数を示しており、麻疹では 20 程度、風疹で 10 程度であるのに対し、エボラ出血熱では 2000 年のウガンダにおける、今回と同じザイール株の流行で 1.34 (Chowell, 2004)、今回の西アフリカの流行で 1.71-2.02 (WHO, 2014) とそれほど高くないことが知られている。今回の推定値もこれらの値と近いものとなった。 $R_0$  の重要性は、感染症の流行に対する対策の有効性についても、解析的に知ることができることである。本研究では、 $R_0$  と隔離までの日数  $k$  との関係式を得ることで、現状の西アフリカ地域で

5.2 日程度となっている隔離までの日数が 3.4 日以内であれば、大規模な流行は起きないと推定された。この結果は、一つには、感染者を発症から 3 日以内に隔離できる国・地域であれば、本病の流行が起きないことを示している。これまでの本病の流行では、発見された発症者への徹底した聞き取り調査などにより、発症前に潜在的な感染者を隔離してきており、こうした体制が整っていれば、本病が流行する懸念はないことになる。また、すでに流行が起きている西アフリカ地域においても、医療体制の整備や感染防止の重要性に関する啓蒙活動などにより、感染者の隔離までの日数を短縮できれば、本病は制圧可能であることが示唆される。

本研究は、非常に大胆な仮定に基づく、単純な数理モデルを応用した事例であるが、実際の感染データが示す感染拡大をよく再現できること、また、対策の有効性の検討も可能であることが示された。同様の手法は、公衆衛生及び獣医衛生における様々伝染病に応用可能であり、この結果を踏まえ、さらに多くの疾病を対象に、より複雑な事象も考慮した取り組みが求められる。

## E. 結論

西アフリカ地域の 3 か国を均一の集団ととられた数理モデル構築することで、実際のデータと整合性のある、感染拡大状況の予測が可能であった。構築したモデルから、本病の基本再生産数は 1.32 と推定され、この値から、感染者の発症から隔離までの日数が 3.4 日以内であれば、本病の流行は起こらないと考えられた。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

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

## 人材育成を通じた研究事例

担当責任者 梯 正之 広島大学 教授

### 研究要旨

感染症対策における政策判断において数理モデルを活用する基盤を構築し発展させてゆくにあたっては、感染症の数理モデルについての基本的な考え方を保健・医療の現場、地域社会に広く普及させることが望ましい。それは、政策決定における判断を行う際にも、また、その政策判断を受け入れる側にとっても、感染症の数理モデルの効能と限界を把握しておくことが重要と考えられるためである。そのために大学でできることとして、感染症の数理モデルについての研究ばかりでなく、その教育があげられる。今回、大学学部教育レベルで、卒業研究として感染症の数理モデルを使用した研究を行って、それを実施する機会を得たので、その経験を振り返り、感染症の数理モデルの考え方を社会的に普及させる上での留意点などについて整理した。

### A. 研究目的

感染症対策における政策判断において数理モデルを活用する基盤を構築し発展させてゆくため、大学学部教育レベルで卒業研究として感染症の数理モデルについての教育・研究を行い、感染症の数理モデルの考え方を社会的に普及させる上での留意点などについて整理することを目的とする。

### B. 研究方法

感染症の数理モデルの研究には、感染症流行の一般原理を明らかにする理論的な研究と、個別の事例に焦点を当てた具体的な研究があるが、ここでは、特定のアウトブ

レイクに関する研究を行った。焦点を当てた事例は、2014年度に大きく問題となった（そして、現時点でも問題でありつづけている）西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行である。

個別事例の分析にあたっては、流行データの入手、事例に適したモデルの選択、選択したモデルに含まれるパラメータの流行データなどの知見からの推測、モデルの流行データへの当てはめ、想定される対策をとった場合のパラメータへの反映と対策の効果推定といったステップで研究を行うことになる。その際、コンピュータを使用し、必要なソフトを使用するが、どのソフトウェアを使用するかについてはいくつかの選



択肢がある。以下、順に説明する。

まず、データの入手については、WHO（世界保健機関）がホームページで公開しているものを使用した。ギニア、リベリア、シエラレオネの3カ国について、ほぼ毎日の感染者数と死亡者数（いずれも累積）である。いろいろな制約のある中で収集されたものではあるが最も信頼のおけるデータと考えられる。それに応じてモデルは、感染症の代表的な数理モデルであるSEIRモデルを各国独立に時間間隔1日で差分化して使用することとした。このモデルは、未感染者（感受性保持者S）、潜伏期感染者（E）、感染者（I）、回復者（免疫保持者R）を区別して人数の推移を計算する方程式からなるモデルである。各国間の人的移動の重要性も指摘されているが、主要な流行はそれぞれの国内で独立していると考えても大きくは外れないものと判断した。シミュレーション計算に使用するソフトは、一般的な表計算ソフト（エクセルなど）から、シミュレーション専用のソフト（STELLA など）、柔軟なモデル構築のできる数学ソフト（Mathematica など）などが考えられるが、ここでは学生にもなじみがある（使い方をよく知っている）ということで表計算ソフトを使用することとした。また、モデルのパラメーターの推定にあたっては、潜伏期間に関する知見を利用するとともに基本再生産数（ $R_0$ ）の推定にはフリーの統計解析ソフトR（アール）を使用することとした。

### C. 研究結果

感染症の流行を分析するための基本的な枠組みであるSIRモデルやそれに含まれる基本的なパラメーターの意味を理解し、データや知見からパラメーターを推定すること、

対数グラフを使用する意味や、指数関数的に減少する変数では減少率を表す係数の逆数が平均持続期間に対応すると考えられること、感染者の増加率から基本再生産数を推定する方法、パラメーターの変化により結果がどの程度変わるかを見るセンシティブティの考え方など、学生は感染症の数理モデルの基本的な考え方を比較的容易に理解することができた。これらの理解ができれば、特定の予防施策をとった場合にどのような流行状況の変化（パラメーターの変化）を設定すればよいかは自ずと判断できるようになる。また、ここでは、手法的に簡便な方法を使用しているため、あわせて専門の研究者が行った世界的に最先端の取り組みにも触れさせるよう留意した。これらの取り組みにより、学生は、数理モデルが一定の仮定条件のもとに成り立っていること、その上で数理モデルの効能である定量的な予測やその誤差範囲の推定が行われていることを理解し、同時にその仮定条件から外れた場合には予測結果に修正が必要なことを理解する。いわば、数理モデルのリテラシーを身につけることができる。

### D. 考察

以上のように、感染という事象に対して基本的な理解があり（保健医療系の学生である）、統計的解析や表計算ソフトの使用に比較的抵抗を持たない学生であれば（授業でも学習している）、適切な指導や助言のもと、感染症の数理モデルを使用して、流行状況の分析や予防対策の効果評価などを適切に実施することが可能である。これは必ずしも学生に限らないと考えられる。感染症の数理モデルに関する日本語の解説書も増えているので、このような取り組みが広がり、様々な現場で活用されることが期

待される。しかし思わぬ誤解が生じる場合も起こりうるので、専門家との情報交換が可能であればさらに望ましいと考えられる。このような取り組みにより予防対策が適切な効果予測の下で行われるようになれば、社会的に質の高い政策判断の実施が普及することに寄与できると思われる。

なお、参考までに卒業研究の抄録を以下に掲載する。なお、論文の提出期限は2014年12月17日であったのでこの時期以降の知見は反映されていない。

#### E. 結論

感染という事象に対して基本的な理解があり、統計的解析や表計算ソフトの使用に比較的抵抗を持たない者であれば、適切な教育的機会を提供することにより、感染症の数理モデルのリテラシーを身につけることができると考えられた。その際、専門家との情報交換が可能であればさらに望ましいと考えられた。

#### 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）

ただし、参考までに広島大学医学部保健学科看護学専攻の卒業研究抄録集より該当する卒業研究の抄録を付録として掲載した。

##### 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

2014年エボラ出血熱（EVD）の流行に関する数理モデルの適用  
 —基本再生産数（ $R_0$ ）の推定および最終感染規模の予測—

B112198 相澤美香

指導教員 梯 正之

キーワード：Ebola virus disease (EVD), 数理モデル, 基本再生産数 ( $R_0$ )

I. 目的

2014年, 西アフリカは Guinea, Liberia および Sierraleone の3ヶ国を中心に, かつて経験したことの無いエボラ出血熱(以下 EVD)の脅威にさらされている。制圧に向けて, 2014年8月 1st IHR Emergency Committee が開催され, WHO などによる国際協力が行われているが, 9月以降も依然として流行拡大が続いている。10月末で累積感染者数は1.3万人を超え, 死亡者数が5000人に迫る勢いである<sup>1)</sup>。流行の収束には多額の資源が必要とされており, その重要な意思決定をサポートするため流行予測は非常に有用である。これまで, 西浦らによって EVD pandemic における実効再生産数 ( $R_t$ ) の推定<sup>2)</sup> に関する報告がなされているが, 基本再生産数 (以下  $R_0$ ) の評価および数理モデルを用いた simulation による EVD 流行予測については未だ報告がない。そこで本研究では, 西アフリカ3か国に対し  $R_0$  を推定し, さらに SEIR モデルを用いた parameter 推定により最終感染規模の予測評価を行った。

II. 方法

1. 感染者データ: Guinea, Liberia, Sierraleone について2014年3月22日から同年10月29日までの WHO 報告による EVD 累積感染者数 (confirmed/probable/suspected の合計) および死亡者数を用いた<sup>3)</sup>。

2.  $R_0$  の推定: 本研究では  $R_0$  の推定のために, Kermack-McKendrick の SIR モデルを用いた<sup>4)</sup>。経過日数に対する累積感染者数の対数plotについて線形回帰分析を実施し, 得られた回帰式の傾きから内的増殖率 ( $\lambda$ ) を得た。1次感染が成立してから2次感染するまでの平均期間を  $T$  とし,  $R_0 = 1 + \lambda T$  から  $R_0$  を算出した。

3. SEIR モデルに関する parameter 推定: 年齢構成を考えないホスト人口集団を susceptible, exposed, infectious, recovered/removed の4状態に分割し, それぞれの人口密度を  $S(t), E(t), I(t), R(t)$  とすると, 流行のダイナミクスは, eqs.1 に示す SEIR モデルで記述される<sup>4)</sup>。ここで  $\beta$  は感染率,  $\delta$  は非感染性潜伏期から感染性期への遷移率,  $\gamma$  は回復または隔離率である。 $\beta = R_0 \gamma / S_0$  であることから, eqs.1 に関する未知の parameter は,  $\delta, \gamma$  の2種類となる。これらの parameter は, 次に示す fitting simulation により推定された。すなわち,  $S(t), E(t), I(t), R(t)$  の計算は  $t=0$  において  $(S(t), E(t), I(t), R(t)) = (S(0), 0, 1, 0)$  とし,  $t=0$  から1日刻みの時間推移を Microsoft Excel による表計算で実施した。得られた  $R(t)$  に fatality rate を乗じて estimated deaths を半経験的に求め, この時間推移に対して, observed deaths の時間推移を重ね合わせることで  $\delta, \gamma$  の推定値を得た。なお, 流行初期において,  $R_0, \beta, \gamma$  はいずれも時間に独立な parameter として扱い, 対策など外的要因による影響を反映する場合にのみ, 当該 parameter に時間変化を与えた simulation を実施した。

$$\left. \begin{aligned} dS(t)/dt &= -\beta S(t)I(t) \\ dE(t)/dt &= \beta S(t)I(t) - \delta E(t) \\ dI(t)/dt &= \delta E(t) - \gamma I(t) \\ dR(t)/dt &= \gamma I(t) \end{aligned} \right\} \text{eqs.1}$$

III. 結果

1.  $R_0$  の算出: Guinea, Liberia, Sierraleone において, EVD pandemic の  $R_0$  はそれぞれ 1.13 [1.12, 1.14], 1.61 [1.57, 1.64], 1.37 [1.34, 1.59] であった。([ ] は 95% 信頼区間)

2. SEIR モデルによる parameter 推定および感染規模に関する予測: SEIR モデルを用いた感染流行 simulation の結果, Guinea, Liberia, Sierraleone の平均感染期間 ( $1/\gamma$ ) はそれぞれ 10.0, 11.1, 13.8 日, 平均非感染性潜伏期間 ( $1/\delta$ ) は全て 2.0 日と見積もられた。Table 1 に EVD 流行拡大傾向が維持されている場合の感染規模に関する推定値を示す。特に Liberia は, days=165 付近で observed deaths の増加が鈍化傾向にある (Fig.1a)。そこで parameter に時間依存性を与えると observed と estimated がよく一致した (Fig.1b)。

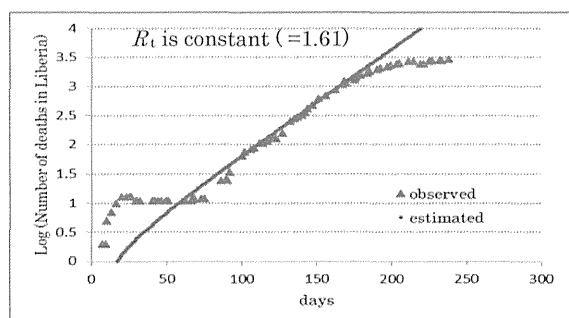
IV. 考察

Guinea, Liberia, Sierraleone の3か国について, EVD 流行初期においては, estimated deaths

Table 1  $R(\infty)$  and the number of deaths resulted in SEIR model simulation regarding EVD pandemic in the listed countries

|             | S(0)       | Reproduction number is constant |                                   |                  |                                   | Reproduction number is time dependent |                                   |                  |                                   |
|-------------|------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|
|             |            | $R(\infty)$                     |                                   | number of deaths |                                   | $R(\infty)$                           |                                   | number of deaths |                                   |
|             |            | persons                         | percentage for the population (%) | persons          | percentage for the population (%) | persons                               | percentage for the population (%) | persons          | percentage for the population (%) |
| Guinia      | 11,451,000 | 2,531,893                       | 22.1                              | 1,680,522        | 14.7                              | —                                     | —                                 | —                | —                                 |
| Liberia     | 4,190,000  | 2,716,818                       | 64.8                              | 1,536,373        | 36.7                              | 6,828                                 | 0.16                              | 3,861            | 0.09                              |
| Sierraleone | 5,979,000  | 2,852,623                       | 47.7                              | 1,084,952        | 18.1                              | —                                     | —                                 | —                | —                                 |

a



b

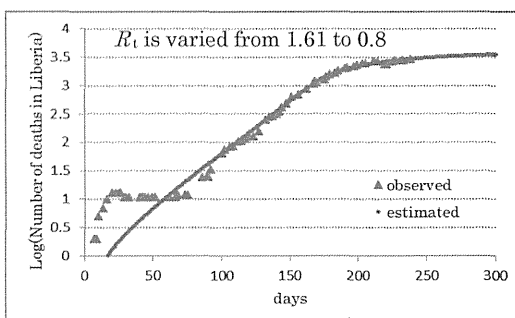


Fig.1a,1b A curve of estimated deaths fitted to the observed deaths trend regarding 2014 EVD pandemic in Liberia

と observed deaths の対数 plot がよく一致した。SEIR モデルが、流行初期のダイナミクスをよく記述していることを示している。しかしながら Liberia の場合、days=165 あたりから両者の値は乖離し始めている (Fig.1a)。この特異的な流行抑制は、派遣米軍によって治療センターの建設や医療関係者の訓練が開始された時期と重なる。Simulation 上は、days=165 以降に再生産数 (より正確には実効再生産数  $R_t$ ) が 1.61 から 0.8 になるよう感染率 (以下  $\beta$ ) を低く設定することで、observed deaths とよく一致した (Fig.1b)。米軍による介入が  $\beta$  の減少に寄与した可能性が示唆される。本研究では、時系列の流行曲線から容易に感染症流行の指標である  $R_0$  を推定し、簡単なモデルによって流行初期を再現したが、ある程度思い切った近似が介在していることは否めない。流行全期間で精度の高い推定を行うには、集団レベルの接触パターンなどに関する異質性に対応するなど、解析手法の工夫が必要と考える。

## V. 結論

Guinia, Liberia, Sierraleone の 3 か国について、2014 EVD pandemic の  $R_0$  は 1.1~1.6 の範囲にあった。  $2 > R_0 > 1$  であることから、感染拡大を定性的に説明していると同時に、1 人の感染者から再生産される 2 次感染者数が、流行初期に比べて半減すれば、高い確率で pandemic が収束に向かうことを示唆している。SEIR モデルを用いた simulation の結果、流行拡大のペースが一定であり続けた場合、推定最終死亡者数が Guinea, Liberia, Sierraleone でそれぞれ 168 万人、154 万人、108 万人と推測された。一方、感染が最も深刻な Liberia で 2014 年 9 月から流行拡大のペースが鈍化しており、その傾向を踏まえると推定最終死亡者数が 3861 人と推測された。得られた結果から、感染拡大防止対策の有効性が評価される。Liberia では 2014 年 11 月 6 日の時点で 2836 人の死者が報告されており、今後さらに 1000 人以上の死者が発生すると予測される。2014 年 11 月以降、Liberia 政府による非常事態宣言は解除されているが、引き続き警戒が必要と思われる。

## 文献

- 1) World Health Organization (WHO) : Fact sheets Ebola virus disease .Ebola virus disease. updated September 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>
- 2) H.Nishiura, G Chowell : Early transmission dynamics of Ebola virus disease (EVD), West Africa, March to August 2014.Euro.Surveill.2014;19(36):pii=20894.
- 3) World Health Organization (WHO) : Situation report. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/archive/en/>
- 4) 稲葉寿 (編) : 感染症の数理モデル, 培風館, 2008, 1-4, 77-79

※本抄録を掲載するにあたって、原文の一部を修正した。