

東京におけるデング熱流行の分析

業務責任者 西浦 博 東京大学 准教授

研究要旨

2014年8月以降、代々木公園における暴露を中心とするデング熱の流行を認めた。流行はデングウイルスI型によって引き起こされたものであり、国内におけるデング熱流行は実に70年振りとなった。最初に診断がされた者の蚊咬傷の暴露歴から代々木公園における暴露が疑われ、公園内での蚊の駆除に始まり、数日後には公園の閉鎖が実施された。我々は、デング熱の伝播能力および代々木公園の閉鎖の効果を検証するために数理モデルを用いて観察データの分析を実施した。流行当初におけるデング熱の再生産数は途上国で報告されているそれと近いものであったが、公園の閉鎖後には再生産数はすでに1を下回った。そのため、当然ながら代々木公園の閉鎖は同地における暴露を減らしめるに十分であった。しかし、一方で感染者が地理的に拡散し、その後の2次感染イベントが国内の各地で報告された。

A. 研究目的

2014年8月以降、代々木公園における暴露を中心とするデング熱の流行を認めた。流行はデングウイルスI型によって引き起こされたものであり、国内におけるデング熱流行は実に70年振りとなった。最初に診断がされた者の蚊咬傷の暴露歴から代々木公園における暴露が疑われ、公園内での蚊の駆除に始まり、数日後には公園の閉鎖が実施された。

B. 研究方法

我々は、デング熱の伝播能力および

代々木公園の閉鎖の効果を検証するために数理モデルを用いて観察データの分析を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は公開2次データ（図1）に基づく研究である。

C. 研究結果

流行当初におけるデング熱の再生産数は途上国で報告されているそれと近いものであったが、公園の閉鎖後には再生産数はすでに1を下回った。そのため、当然ながら代々木公園の閉鎖は同地におけ

る暴露を減らしめるに十分であった。しかし、一方で感染者が地理的に拡散し、その後の 2 次感染イベントが国内の各地で報告された。

D. 考察

デング熱の流行対策は主に暴露が判明した国立公園における成虫と幼虫の駆除および公園の閉鎖であった。同夏は終盤を迎えていたが、今後は初夏以前から流行が拡大する可能性がある。その際の対策などを事前に数理モデルで検討し、有効性について行政と共有することが望ましい。

E. 結論

流行当初におけるデング熱の再生産数は途上国で報告されているそれと近いものであったが、公園の閉鎖後には再生産数はすでに 1 を下回った。そのため、当然ながら代々木公園の閉鎖は同地における暴露を減らしめるに十分であった。

F. 健康危険情報

なし（統括が別記）。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

特になし

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

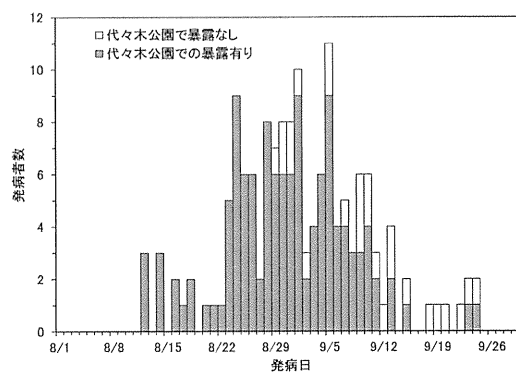


図 1. デング熱の流行曲線

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

担当責任者 廣瀬 英雄 九州工業大学 教授

研究要旨

感染症の拡大予測方法には、SIR モデル、エージェントモデル、統計的モデルなど、使われる目的に応じてそれぞれ実際に使われている。ここでは全く別の手法からの予測を試みる。感染症の拡大には季節性を伴うものも多い。この性質を、年のトレンドと季節（週など）のトレンドとの組み合わせだと考えると一つのマトリクスを構成することができる。当該年のトレンドを早期にとらえることができたなら、過去の季節性のトレンドの情報を利用して当該年の感染拡大を予測できる可能性がある。このことを実現しているモデルが推薦システムに使われているマトリクス分解法である。

そこで、ここではマトリクス分解法によって季節性の感染症の拡大予測の可能性について検討することとした。これまで、このようにマトリクス分解法を季節性の感染症拡大予測に適用した例は見あたらない。

ここでは、まずノロウイルスによって引き起こされた感染性胃腸炎感染者の予測に疑似シリンダーマトリクスにおけるマトリクス分解法を適用し、早期時期での感染規模予測を行った結果について述べた。更に、デング熱感染拡大の予測についても適用の可能性を検討した。予測結果を季節性感染拡大予測に一般的に用いられている時系列解析結果との比較を行った結果、提案法では従来法よりも良い予測結果が得られている。

この結果により、季節性感染症拡大予測にマトリクス分解法を用いることができる可能性を示した。この方法はインフルエンザ感染拡大予測にも適用できる可能性があり、その簡便性から様々なフィールドに適用することが出来ることを示唆した。

A. 研究目的

感染症の拡大予測方法には、SIR モデル、エージェントモデル、統計的モデルなど、使われる目的に応じてそれぞれ実際に使われている。

ここでは全く別の手法からの予測を試みる。感染症の拡大には季節性を伴うものも多い（図 1）。この性質を、年のトレンドと季節（週など）のトレンドとの組み合わせだと考えると一つのマトリクスを

構成することができる (図 2). 当該年のトレンドを早期にとらえることができたなら, 過去の季節性のトレンドの情報を利用して当該年の感染拡大を予測できる可能性がある. このことを実現しているモデルが推薦システムに使われているマトリクス分解法である.

そこで, ここではマトリクス分解法によって季節性の感染症の拡大予測の可能性について検討することとした. これまで, このようにマトリクス分解法を季節性の感染症拡大予測に適用した例は見当たらない.

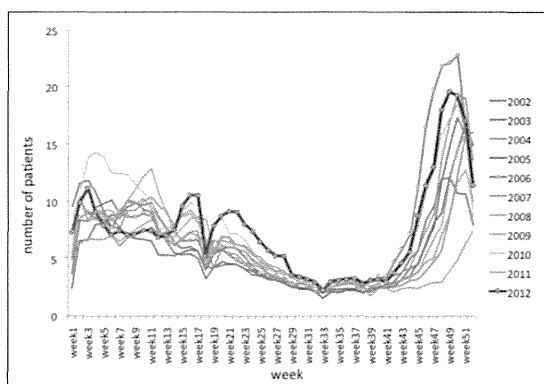


図 1. 感染症の拡大例 (ノロウイルス)

	1週目	2週目	3週目	...	46週目	47週目	...	52週目
2002	4.99	6.22	6.75	...	8.3	9.64	...	7.99
...
2009	4.98	10.23	8.24	...	2.68	2.86	...	7.39
2010	8.63	10.53	13.87	...	10.68	12.74	...	8.65
2011	7.98	8.49	9.16	...	4.7	5.09	...	9.97
2012	7.33	9.87	11.21	...	11.39	データがまだ存在しない	...	

図 2. 年のトレンドと季節 (週など) のトレンドを組み合わせたマトリクス

B. 研究方法

マトリクス分解法は, 推薦システムによく用いられている. 図 3 は映画推薦の例である. ユーザが映画を評価し, 評価値がマトリクスの対応する要素の値で示されている (通常, 1-5 の離散評価値). 全ての映画を評価している訳ではないため不完全なマトリクスとなっている. そこ

で, 評価済みの要素の値を用いて未評価な要素の値を予測する.

不完全マトリクスでの未評価要素を埋めるためにいろいろな方法が提案されている. 最も有望な方法の一つはマトリクス分解法を用いることである. マトリクス分解法は基本的には特異値分解 (SVD) の方法を踏襲している.

マトリクス分解法では, 観測値マトリクス A を U と V の 2 つのマトリクスに分解する. U と V の深さを表す指数は潜在要因数と呼ばれている. U と V の未知要素は最小 2 乗法により求めることができる. 実際には観測値と予測値の間の 2 乗誤差の合計に正則化項を加えたものを最小化することにより行う. この際に使う方法は確率的勾配法である. 確率的勾配法では, 観測値と予測値の間の誤差を計算しながら, 誤差最小になるように最適値の方向に向かって勾配を下りながら U と V を繰り返して求めている. このとき, 勾配方向は確率的に決定されている.

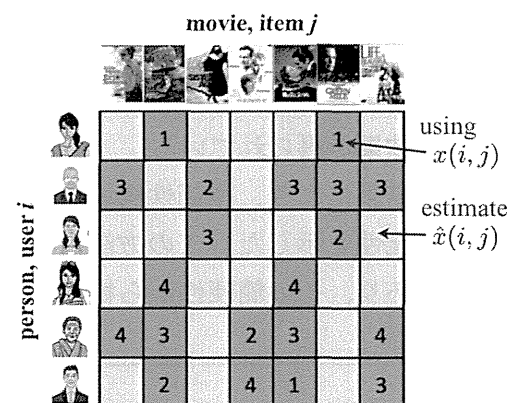


図 3. 映画推薦の例

C. 研究結果

C-1 ノロウイルスの場合

図 4 に 2012 年ノロウイルス感染症拡大予測結果を示す. 2002 年から 2011 年ま

でのデータと2012年の1週目から5週目までのデータを用いて2012年の6週目から52週目までの予測された結果を、2012年の観測データと併せて示す。図から、かなり早期であっても感染拡大が最も広がった2006年のケースに類似した予測ができていていることが分かる。

提案したマトリクス分解による感染性胃腸炎の予測が正確であるかどうかを判別するために、他の方法を用いた予測結果と比較した。ここでの比較には季節性時系列解析によく用いられるニューラルネットワークやARIMAを用いた手法によった。比較法としては平均2乗誤差の平方根を用いる。提案法により、2011年の1-5週までのデータをトレーニングデータに使い、6週目以降をテストデータとして予測した結果、マトリクス分解法では季節性が反映された良好な予測結果になっていることが分かる。

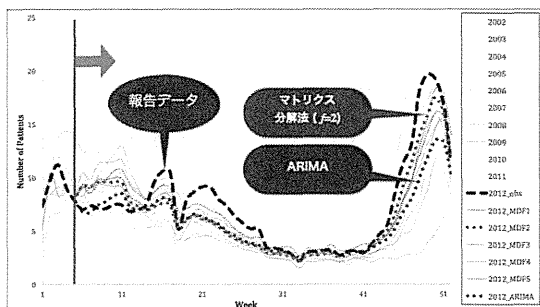


図4. 2012年のノロウイルス感染拡大予測 (2012年5週目までのデータで6週目以降を予測)

C-2 デング熱の場合

2014年、突如として日本に出現したデング熱。季節性を持つが日本には過去のデータが極めて少ない。このような場合、単純に過去のデータをトレーニングデータとして考えることはできないかもしれ

ない。しかし、考えられるあらゆる方法を試みて予兆段階で最終の予測を早期に行うことが極めて重要である。

植物の植生分布に注目したケッペンの気候区分によると、日本と台湾はほぼ同一の温暖湿潤気候と区分されている。そこで、台湾の過去のデング熱感染データを用いることにした(図5)。

マトリクス分解法を用いて予測した結果を図6に示す。観測データの大きさがピークの時点では、観測データよりも少し高めの前測結果になっているが、予防対策の安全性のためには低めに予測されるよりもよいと考えられる。

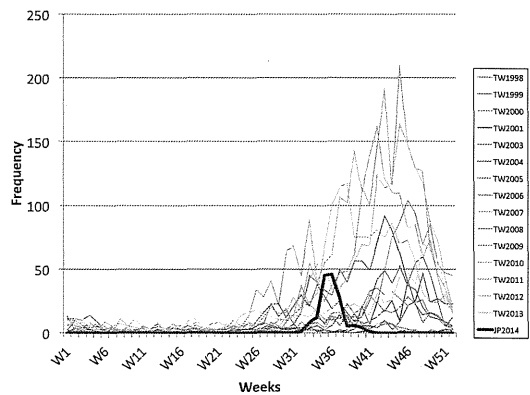


図5. 台湾の過去のデング熱感染データと2014年日本のデング熱データ

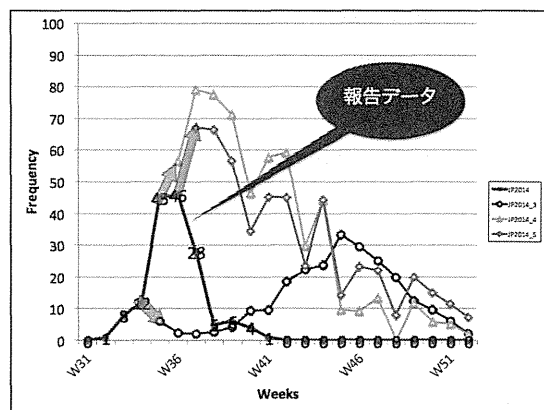


図6. 台湾の過去のデング熱感染データと2014年日本のデング熱データから予測され

た感染拡大

D. 考察

デング熱のデータはまだ日本には少ないため、今回のような手法では予測の精度はよくないと考えられる。この精度を向上させるには、流行のトレンドの時期の微調整を統計的に合理的に行うなどの工夫が必要になると思われる。今後はこのような工夫も加えていきたい。

E. 結論

マトリクス分解法は推薦システムに用いられる最も強力な解法の 1 つである。マトリクス分解法を用いることにより、ユーザの評価値を使って未評価な部分がどう評価されるかを予測することができる。この方法は、映画推薦、音楽推薦、書籍推薦などいろいろな推薦システムに適用されているが、ここでは、まずノロウイルスによって引き起こされた感染性胃腸炎感染者の予測に疑似シリンダーマトリクスにおけるマトリクス分解法を適用し、早期時期での感染規模予測を行った結果について述べた。更に、デング熱感染拡大の予測についても適用の可能性を検討した。

予測結果を季節性感染拡大予測に一般的に用いられている時系列解析結果との比較を行った結果、提案法では従来法よりも良い予測結果が得られている。

この結果により、季節性感染症拡大予測にマトリクス分解法を用いることができる可能性を示した。この方法はインフルエンザ感染拡大予測にも適用できる可能性があり、その簡便性から様々なフィールドに適用することが出来ることを示唆した。

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)

2. 学会発表

H. Hirose, M. Tokunaga, T. Sakumura, J. Sulaiman, and H. Darwis, "Matrix Approach for the Seasonal Infectious Disease Spread Prediction," 6th Asia-Pacific International Symposium on Advanced Reliability and Maintenance Modeling (APARM 2014), pp.137-144, August 21-23, 2014, Sapporo, Japan (2014)

H. Hirose, "A seasonal infectious disease spread prediction method by using the singular-value decomposition," The First BMIRC International Symposium on Frontiers in Computational Systems Biology and Bioengineering, February 28 - March 1, 2013, Fukuoka, Japan.

H. Hirose, "Some Methods to Predict Risks Earlier," Ishigaki International Conference on Modern Statistics Theories, Practices, and Education in the 21st Century, page 7, November 9 - 10, 2013, Okinawa, Japan. Invited

H. Hirose, T. Nakazono, M. Tokunaga,

T. Sakumura, S.M. Sumi, J. Sulaiman,
“ Seasonal Infectious Disease Spread
Prediction Using Matrix Decomposition
Method,” the 4th International
Conference on Intelligent Systems,
Modelling and Simulation (ISMS 2013),
pp.121-126, January 29-31, 2013,
Bangkok, Thailand.

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

2 次感染による重症化と流行動態の研究デザイン

担当責任者 水本憲治 東京大学 特任准教授

研究要旨

異なる血清型への再感染時にデング熱は重症化しやすいことが、観察的疫学研究から判明しているが、その疫学的機構・感染増強が疫学的ダイナミクスへ影響を与える機序は未解明の状況である。本研究では、デング熱の感染増強機序の解明を目的とし、1) 系統的レビュー・メタアナリシスを用いて重症化リスクを定量化するとともに、2) 数理モデルを用いたシナリオ分析を行った。特に、交差免疫の持続期間及び流行間隔についての感度分析を実施した。評価項目には、Relative Risk（相対危険度）を用い、再感染時の重症化割合と、初感染時の重症化割合を比較した。メタアナリシスでは、デング熱ウイルス再感染時における有症状の相対危険度は、9.4 (95%信頼区間: 6.1, 14.4)、重症化の相対危険度は、23.7 (95% 信頼区間: 15.3, 36.9) という結果を得た。モデル分析では、初感染後に感受性が增強しても再感染時の相対危険度（重症化）は増加せず、観察研究とは異なる知見が得られた。交差免疫期間が、相対危険度（重症化）の時間的変化に大きく影響を与えるため、観察的疫学研究を実施する場合、適切な研究デザインが重要であり、交差免疫期間を統計的に推定すること、感染増強が再感染時の疫学的ダイナミクスに与える影響を明確にすることが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

異なる血清型への再感染時にデング熱は重症化しやすいことが、観察的疫学研究から判明している。しかしその疫学的機構・感染増強が疫学的ダイナミクスへ影響を与える機序は未解明の状況である。

本研究の目的は次の二つである。

- 1) 系統的レビュー・メタアナリシスを用いた重症化リスクの定量化
- 2) 数理モデル・シナリオ分析を通じた

感染増強機序の理解

B. 研究方法

分析手法としては、系統的レビュー・メタアナリシス及び数理モデル・シナリオ分析を用いた。特に、交差免疫の持続期間及び流行間隔についての感度分析を実施した。

B-1. 系統的レビュー・メタアナリシス

PubMed 及び Web of Science

electronic database を用いて 2013 年 3 月 1 日に検索した。Search term は以下のとおり。検索対象論文は、長期間のデングに関するコホートスタディが最初に実施された 1984 年以降に公開された論文に限定した。

- #1: 'dengue'
- #2: 'enhancement' OR 'secondary infection'
- #3: 'cohort' OR 'prospective study'
- #4: #1 AND #2 AND #3

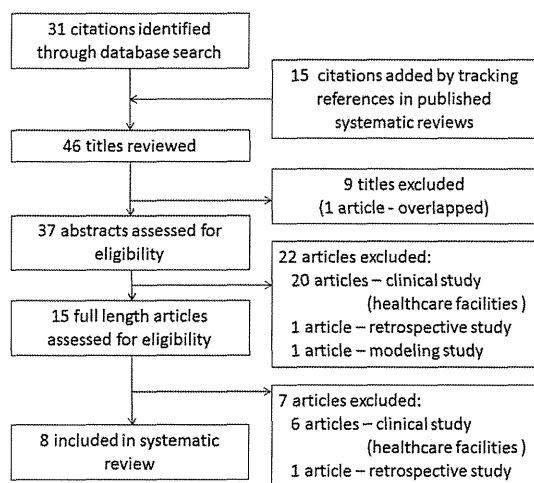


図 1. 対象論文選定の流れ

最初に入手した 46 論文のうち、37 論文についてその要約を精査し、22 論文を除外した。15 論文について論文全体を精読し、最終的に 8 論文を研究対象とした。

B-2. 数理モデル

コンパートメントモデルを用いた (図 2)。各コンパートメントにおける 1 つ目と 2 つ目の文字は、それぞれ、血清型 1 と血清型 2 に対する感染状態を示す。S は感受性がある状態、I は感染している状態、R は感染から回復し免疫がある状態、W は交差免疫によりその他の血清型には感染しない状態を示す。λ_i は血清型 i の感染ハザードを示す。1/γ、1/δ は平均感染性期間、平均交差免疫期間をそれぞれ示

す。η はデング感染時に重症化する条件付ハザードである。α₁, 1/α₂, κ は、初感染時と比較した再感染時における、相対感受性、相対感染性期間、相対重症化ハザードであり、この 3 つのパラメーターについて検討している。

評価項目には、Relative Risk (相対危険度) を用い、再感染時の重症化割合と、初感染時の重症化割合を比較した。

$$\frac{\text{再感染時の重症化割合}}{\text{初感染時の重症化割合}} = \frac{\frac{\text{再感染時の重症患者数}}{\text{再感染者数}}}{\frac{\text{初感染時の重症患者数}}{\text{初感染者数}}}$$

式 1. 相対危険度の計算方法(1) 重症化割合

$$r(T) = \frac{\frac{X_2(T)}{RI(T) + IR(T) + RR(T)}}{\frac{X_1(T)}{N - SS(T)}}$$

式 2. 相対危険度の計算方法(2) 重症化割合

(倫理面への配慮)

本研究は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

C-1. 系統的レビュー・メタアナリシス

図 3 にデング熱ウイルス再感染時における、有症状・重症化の相対リスクをそれぞれ示す。各データの両端は、95%信頼区間を示す。有症状の相対危険度は、9.4 (95%信頼区間: 6.1, 14.4)、重症化の相対危険度は、23.7 (95% 信頼区間: 15.3, 36.9) という結果を得られた。

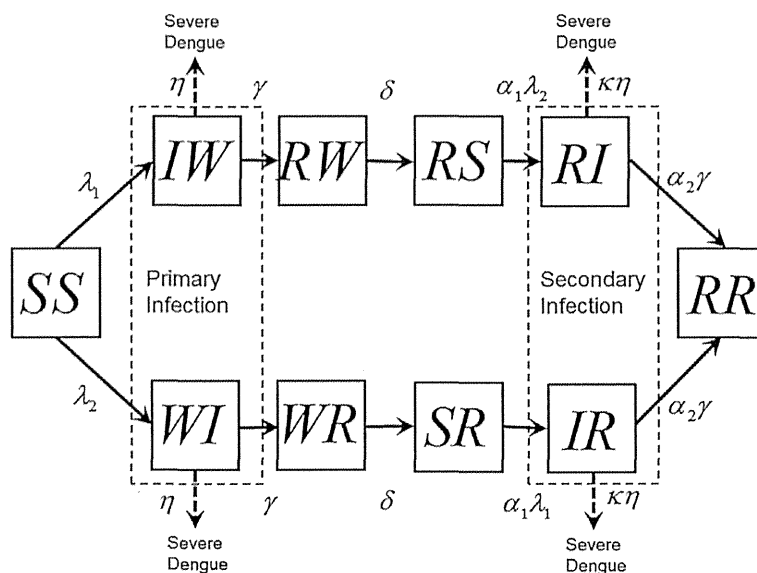


図2. コンパートメントモデルの概略図

各コンパートメントにおける1つ目と2つ目の文字は、それぞれ血清型1と血清型2に対する感染状態を示す。Sは感受性がある状態、Iは感染している状態、Rは感染から回復し免疫がある状態、Wは交差免疫によりその他の血清型には感染しない状態を示す。λ_iは血清型*i*の感染ハザードを示す。1/γ、1/δは平均感染性期間、平均交差免疫期間をそれぞれ示す。ηはデング感染時に重症化する条件付ハザード。

α₁, 1/α₂, κは、初感染時と比較した再感染時における、相対感受性、相対感染性期間、相対重症化ハザードである。

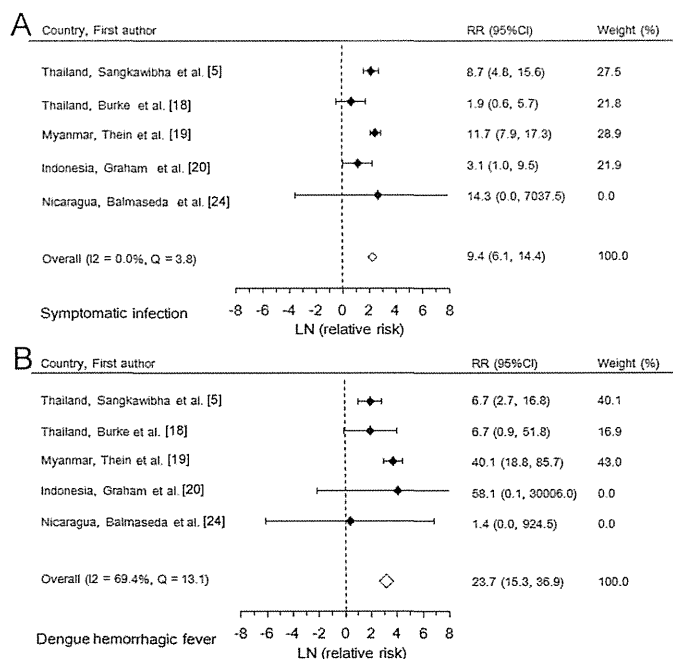


図3. メタアナリシス結果

A, Bは再感染時における、有症状・重症化の相対リスクをそれぞれ示す。横軸は対数で示している。各データの両端は、95%信頼区間を示す。

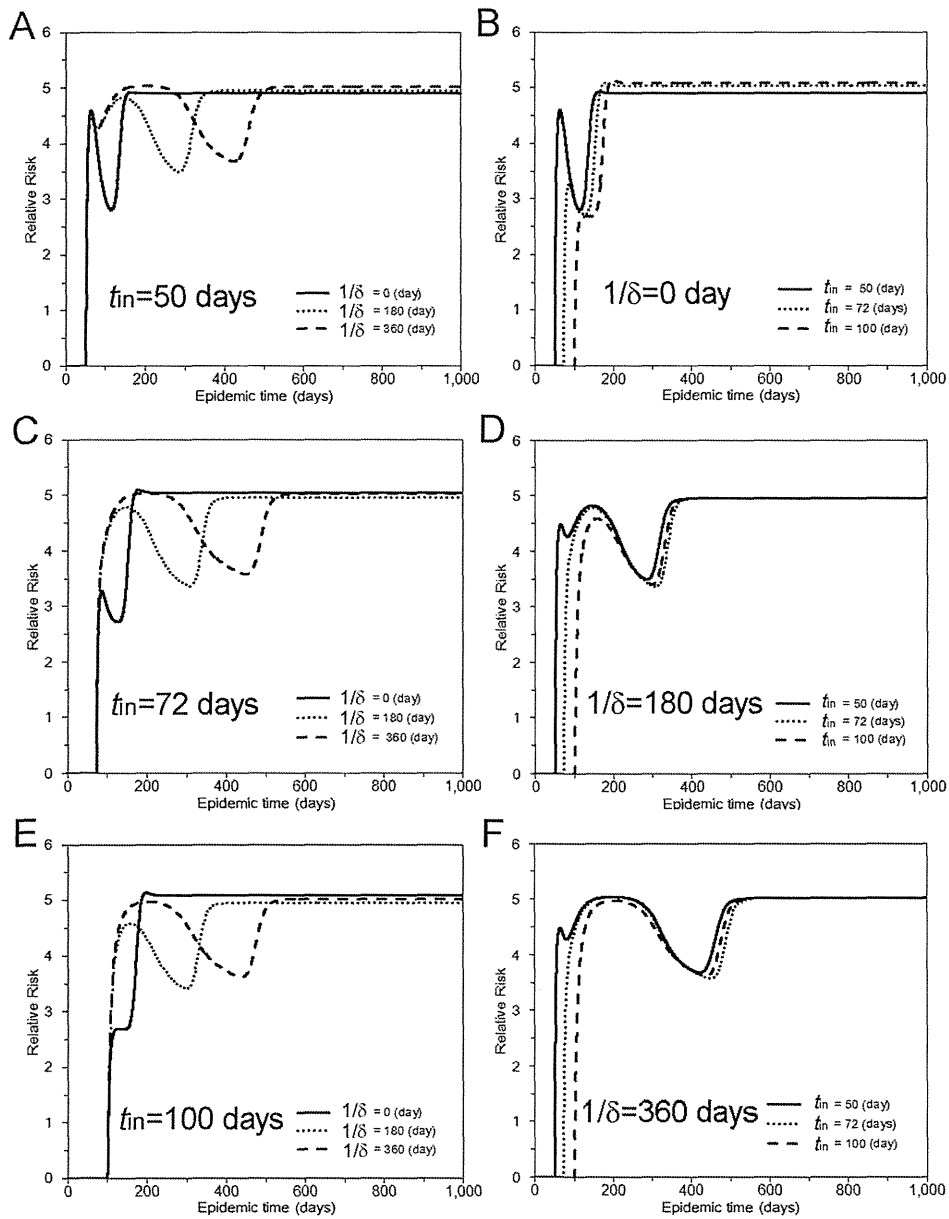


図4. 流行時刻(日)と再感染時における重症化の相対危険度の関係について、流行間隔(t_{in})・交差免疫期間($1/\delta$)で感度分析を実施した図

初感染を流行時刻0日として、再感染時までの期間を t_{in} 、初感染後の交差免疫期間を($1/\delta$)としている。図A, C, Eは、流行間隔(t_{in})を50日, 72日, 100日で固定し、交差免疫期間($1/\delta$)について、0日, 180日, 360日で感度分析を実施。図B, D, Fは、交差免疫期間($1/\delta$)を0日, 180日, 360日で固定し、流行間隔(t_{in})について、50日, 72日, 100日で感度分析を実施。

C-2. 数理モデル

図4は、流行時刻（日）と再感染時における重症化の相対危険度の関係について、流行間隔（ t_m ）・交差免疫期間（ $1/\delta$ ）で感度分析結果を示したもので、流行時刻の経過とともに、相対危険度が変化する。安定した値にとどまるのは血清型1及び2の流行の収束後ということがわかる。図A, C, Eからは、流行間隔が相対危険度の時間変化に及ぼす影響は限定的であるが、図B, D, Fからは、交差免疫の持続期間が相対危険度の時間変化に及ぼす影響は大きいということみてとれる。

図5は、パラメーター係数の相対変化度（横軸）と相対危険度（縦軸）の関係を示したもので、こちらの図からは、感受性の相対変化度が変化しても、再感染時の重症化に関する相対危険度には影響を及ぼさないことがわかる。

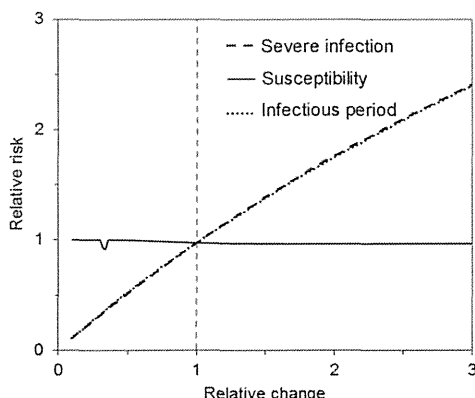


図5. パラメーター係数の相対変化度（横軸）と相対危険度（縦軸）の関係図。3つのパラメーターのうちの1つについて、他2つを固定した状態で、0から3まで変化させている。

D. 考察

E. 結論

モデル分析では、初感染後に感受性が増強しても再感染時の相対危険度（重症

化）は増加せず、観察研究とは異なる結果が得られた。交差免疫期間が、相対危険度（重症化）の時間的変化に大きく影響を与えるため、観察的疫学研究を実施する場合、適切な研究デザインが重要であり、交差免疫期間を統計的に推定すること、感染増強が再感染時の疫学的ダイナミクスに与える影響を明確にすることがの意義が大きいことが示唆された。

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

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

2. 学会発表

Oral, Dec 2014, the 12th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, Bangkok, Thailand

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

感染症数理モデル（第2グループ課題）に関する研究

担当責任者 中岡 慎治 東京大学 助教

研究要旨

本研究班では、効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言を行うことを目的に研究を進めている。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数理モデルを解析して最適な流行対策に言及することで、感染症疫学の諸問題への対応策を検討している。本研究班では、目的の達成のために班員を2つのサブグループに分け、業務責任者をそれぞれの代表として班員が参加する形で研究内容を分業することとした。本業務報告書では、第2グループのテーマである「効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言」について、第1回班会議で報告した進捗状況についてまとめた内容を記載する。第2グループでは、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につなげることを目的としている。この目的を達成するためには、本来であれば多種類の感染症が検討対象となるが、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2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多剤耐性結核の併用療法のモデル化、②野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化 各課題は業務担当者をと連携サブメンバーを中心に進めるものの、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組織するようにした。

A. 研究目的

本研究班では、効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言を行うことを目的に研究を進めている。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数理

モデルを解析して最適な流行対策に言及することで、感染症疫学の諸問題への対応策を検討している。本研究班では、目的の達成のために班員を2つのサブグループに分け、業務責任者をそれぞれの代表として班員が参加する形で研究内容を分業すること

とした。本業務報告書では、第2グループのテーマである「効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言」について、第1回班会議で報告した進捗状況についてまとめた内容を記載する。

感染症の流行には、実に多様な要素（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）が影響するが、影響を直接観察できない場合も多い。このような場合、数理モデルを構築して多様な要素の影響が感染動態に及ぼす影響を計算し、観測データと併せて検討することで予想の妥当性や有用性を提供する必要が生じる。本研究班では、数理モデルを活用して他多様な要素が感染動態に及ぼす影響を推察した結果を元に、公衆衛生対策の構築に欠かせない政策提言につなげることを目的にしている。

本来であれば多種類の感染症が評価対象となるが、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2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多剤耐性結核の併用療法のモデル化
- ②野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化

B. 研究方法

各課題における現状報告および本年度に実施した内容について示す。

- ①多剤耐性結核の併用療法のモデル化

多剤耐性抗結核薬である新薬（デラマニド）承認がされた。今後使用にあたっては原則として四剤以上の併用を求めるが、コ

ンビネーションによって耐性菌の発生確率はどのように変化するかは不明である。そこで本研究課題では、多剤併用時における薬効を評価する理論式を応用し、結核における多剤併用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。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。

- ②野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化

国内で野生型ポリオが発生した際、どの範囲まで臨時接種を行うか、行う場合、IPDかOPVのどちらを使うべきかが問題となる。1980年以降、我が国では野生株ポリオの発生はみられていないが、もし野生株が検出された際には、免疫を持たない集団を中心とした集団感染が発生する恐れがある。そこで本研究課題では、野生型/伝播型ワクチン由来ポリオウイルスが検出された後の対応について議論するため、数理モデルにもとづく検討に着手した。既存研究をベースに、強毒復帰株の流行を許さないためのOPV、すなわち停止前の有効ワクチン接種率閾値を計算した。理論計算により、強毒復帰株流行開始年の予測を提供する足がかりを作った。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。

（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

本研究班（第2グループ）では、上記2課題に対して研究代表者をそれぞれ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する形で研究を進めた。ただし、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組織するようにした。このような体制で研究を遂行しているが、本研究課題は初年度かつ第1回の班会議を終えた段階であるため、研究結果は得られていない。

3. その他

なし

D. 考察

本研究課題は初年度であるため、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。

E. 結論

本研究課題は初年度であるため、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

多剤耐性結核の併用療法のモデル化

担当責任者 岩見 真吾 九州大学 准教授

研究要旨

本年度は、約40年ぶりの肺結核に対する新薬として登場した「デラマニド」、あるいは、今後新たに認可される抗結核薬と、従来の抗結核薬をどのような組み合わせにて使用するべきかという重要問題に取り組むための理論的基盤を整備した。まず、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に対する抗ウイルス薬の評価に使用されている“Instantaneous Inhibitory Potential (IIP)”という2008年以降に登場した最新の概念が、他の感染症の薬剤治療においても定量可能かつ適応可能であるのか否かを、実験データを用いて調べた。例えば、IIPと古典的な薬剤組合せ理論（Loewe additivity や Bliss independence）を融合させる事で併用治療の効果を定量的に調べられるようになる。今後、実際に結核菌を用いた抗菌実験を行い理想的な薬剤組合せを特定して行く必要がある。また、より詳細な併用治療をデザインするためには、結核菌の個体群動態を考慮に入れた理論の開発が必要になると考えられた。

A. 研究目的

日本の結核患者数は数万人にも及び先進諸国の中でも顕著に高い。特に、既存の薬に耐性である多剤耐性結核、あるいは、超多剤耐性結核に対する治療成績は依然低いままであり、新薬の登場が希求されてきた。近年、約40年ぶりの抗肺結核の新薬として登場した「デラマニド」は多剤耐性結核の標準治療と併用される事で、入院期間の短縮および死亡率の改善等、治療成績にブレイクスルーを起こす事が期待されている。

本年度は、このデラマニド、あるいは、今後新たに認可される抗結核薬と、従来の抗結核薬をどのような組み合わせにて使用するべきかという重要問題に取り組むための理論的基盤を整備した。結核菌は薬剤に耐性となりやすいため新薬に対する耐性菌出現を防ぐ必要があり、高度に制御された投薬計画により治療されるべきである。さもなければ、新たな薬剤耐性菌の出現を許し、これらの新規薬剤菌が流行した際には、遂に手に入れた結核菌に対抗する新たな手段を無効化させて

しまう恐れがある。剤耐性結核や超多剤耐性結核は、効果が不十分な治療や治療の中断により出現リスクが高まる。現在、特に、デラマニド使用における懸念として、以下の2点が考えられている：

1. デラマニドは多剤耐性結核の既存の他の二次薬との併用薬として申請されているが、今後複数の新しい抗結核薬が申請されており、それらの薬との併用の効果等が未知である。
2. デラマニドの適応症は多剤耐性結核に限定されているが、副作用のため標準的な抗結核薬を使用できない場合など、多剤耐性結核以外にも適応拡大される可能性がある。

今後、適切、かつ、効果的にデラマニドを使用するためには、抗結核効果を定量的に評価し、耐性菌の出現頻度を低くする薬剤組合せを探索する必要がある。すなわち、最適な結核治療を達成するためには、指針となる理論的な基盤が必要不可欠である。

本報告書では、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に対する抗ウイルス薬の評価に使用されている“Instantaneous Inhibitory Potential (IIP)”という2008年以降に登場した最新の概念が、他の感染症の薬剤治療においても定量可能かつ適応可能であるか否かを、実験データを用いて調べた結果を説明する。例えば、IIPと古典的な薬剤組合せ理論(Loewe additivityやBliss independence)を融合させる事で併用治療の効果を定量的に調べる事が可能になる。これらの方法を踏まえて、今後、結核治療を最適化して行く方針および必要な実験等についても

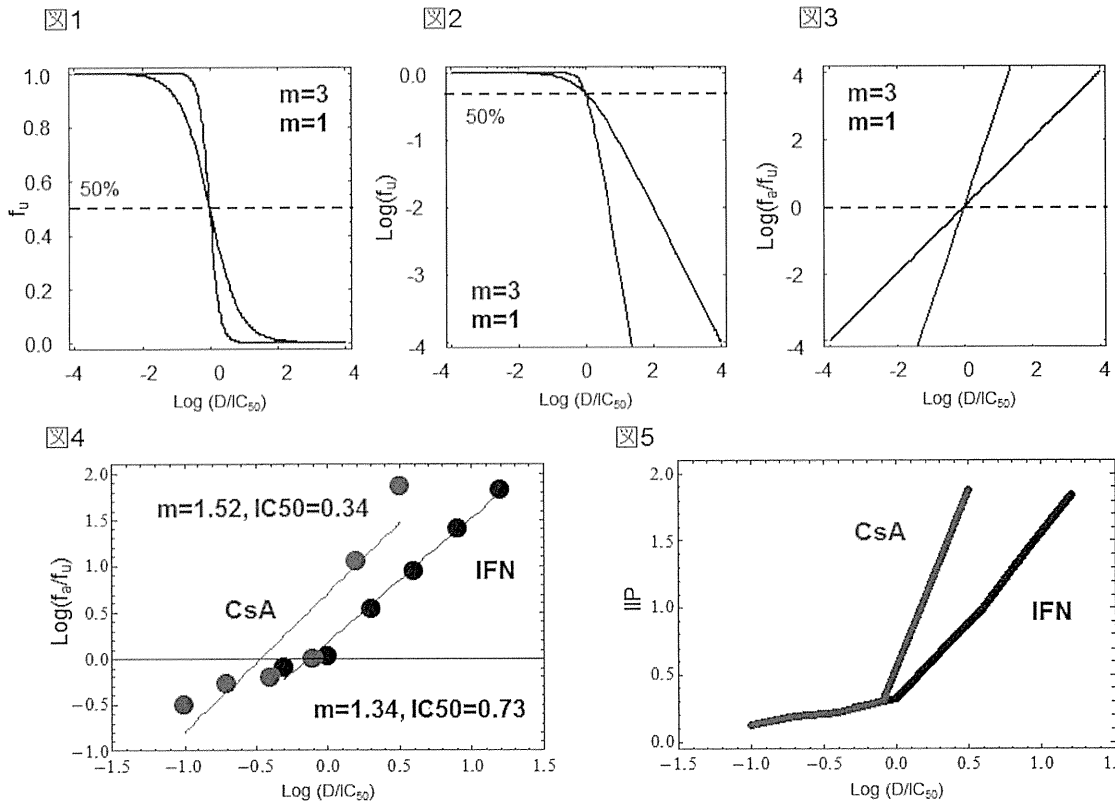
検討して行く。

B. 研究方法

現在、感染症やがんなどの治療において、複数の薬剤を組み合わせる「多剤併用治療」が積極的に行われている。これは、治療効果の増幅に加えて、薬剤耐性の出現リスクや副作用、治療費の軽減を目的としている。しかし、これまでの薬剤組み合わせは、実験や治験の成果などを基に、経験的に行われてきた。数理モデルを援用する事で、多剤併用治療の最適化を実現できる可能性が示唆されている。まずは、多剤併用治療の効果を定量的に取り扱うための理論を紹介する。

B-1. 薬剤反応曲線について

薬剤の濃度(D)と薬剤の効果(f_a)の関係を示した曲線は「薬剤反応曲線」などと呼ばれ、古典的にはヒル関数である $f_a = D^m / (IC_{50}^m + D^m)$ で記述できる(図1)。また、抗結核薬の場合、抗菌効果である f_a は「薬剤によって阻害された結核菌の増殖イベントの割合」(すなわち $1 - f_a = f_u$ は「薬剤からの阻害を逃れた結核菌の増殖イベントの割合」として定義される。現在、薬剤反応曲線を調べる事は、薬剤の抗菌効果を理解するための基本的な手段となっている。特に、菌活性を50%阻害するための薬剤濃度は IC_{50} と呼ばれ、その効果の特徴づける指標として広く用いられてきた。しかし、 IC_{50} は薬剤反応曲線のただ1点の情報のみしか反映していない。例えば、図1に示している IC_{50} は同じであるがヒル係数 m が異なる薬剤反応曲線を比べてみる。 IC_{50} の周辺における2つの反応曲線の差は顕著であるが、薬剤濃度 D が十分に大きな領域では“一見して”



抗菌効果に違いは見られない。もちろんこの結論は間違いである。図2に示した様に $\log f_u = \log \left[\frac{IC_{50}^m}{IC_{50}^m + D^m} \right]$ を考えれば、薬剤濃度 D が大きくなるにつれてその差は広がっていく。HIV や HCV の様に日々約 10^{10} 個と極めて多くの子孫ウイルスを産生する疾患では、99%と99.9999%の阻害率の間には大きな違いがある。事実、臨床の場で使われる薬剤濃度は IC_{50} よりも十分に大きく、高い薬剤濃度での抗ウイルス効果を考える事が重要である。すなわち、 IC_{50} のみを指標として薬剤を評価する事では不十分であり、 m も考慮した薬剤反応曲線の全情報を利用する必要がある。

B-2. IIP について

上述したヒル関数を $f_a/f_u = (D/IC_{50})^m$ と書き直す。さらに、臨床的な薬剤濃度領域を強調するために $\log f_a/f_u = m \log D/IC_{50}$ と変形できる(図

3)。左辺 $\log f_a/f_u$ は Median Effect Plots と呼ばれ、薬剤評価実験の値を用いて描く事ができ、例えば線形回帰を用いれば右辺 $m \log D/IC_{50}$ のパラメータである IC_{50} と m を推定できる。これらの値を用いて「薬剤の抗菌効果により減少した結核菌の増殖イベント数の対数」である $IIP = \log 1/f_u = \log [1 + (D/IC_{50})^m]$ が定義できる。

(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

現在、臨床的な条件を再現した培養細胞実験により、薬剤の抗菌効果を比較測定する事が行われ、その結果を基にして新規薬剤や治療レジメンの開発が先導されている。しかし、多くの場合、薬剤反

応曲線のただ1点の情報を反映している IC_{50} や IQ (IC_{50} に対する血漿薬剤濃度) 等の指標のみが用いられている。Robert F Siliciano のグループを中心とした近年の一連の研究で、HIV の薬剤に対して IC_{50} による評価のみでは、十分に薬剤の抗ウイルス効果を判定できない事が報告されている。そこで、同グループが提案した、薬剤反応曲線の全情報を反映できる IIP (上述) という指標を使う事で、今後、多剤併用治療の至適化が希求される肺結核治療に応用するために、HIV 以外の感染症の薬剤治療においてもこれらの方法が定量可能かつ適応可能であるか否かを調べた。具体的には、HCV 感染培養系を用いて、RNA 分解を促進する $IFN\alpha$ と RNA 複製を阻害するシクロフィリン阻害剤 CsA の抗 HCV 効果を調べた実験データを解析し、IIP の汎用性を確認した。

図4は、 $IFN\alpha$ と CsA の薬剤評価実験の値を Median Effect Plots し、線形回帰によりパラメータ IC_{50} と m を推定した例である。また、図5はこれらの実験データより計算した IIP を示している。高濃度領域では CsA の抗ウイルス効果が $IFN\alpha$ のそれに比べて十分に高い事が分かる。この事は同時に CsA を使用する場合、服薬遵守が重要である事も示している。この様に、IIP の興味深い点はその単位が“数”である事より、臨床的な状況下における異なる薬剤による(異なるウイルスに対する)抗ウイルス効果を単純に比較できる点である。

以上、結核治療を至適化して行くために IIP は極めて強力な理論的基盤を与える事が示唆された。今後は、結核菌と抗結核薬を用いた具体的な実験を行い、各抗結核薬の IIP を定量する事が望まれる。

D. 考察

抗結核薬の単剤の IIP を定量する事に加えて、多剤併用時の IIP を定量する必要がある。多剤併用時の IIP が計算できれば、どの薬剤組合せが最も効果的であるのかを選択できるからである。通常、複数の薬剤の併剤効果を評価する場合、Loewe additivity や Bliss independence の式が用いられる。これらの評価式を用いれば、単剤時の薬剤反応曲線から併剤時の薬剤反応曲線を予測する事ができる。しかし、抗 HIV 薬を併剤した場合、これらの評価式による予測と薬剤評価実験の結果に乖離がある事が報告されている。抗結核薬においても同じ傾向になる事が予測されるため、単剤の薬剤評価実験に加え、併剤の同実験も行い予測の妥当性を検討する必要がある。予測値と観測地が大きく異なる場合は、過去に報告されている DI (Degree of Independence) という指標を計算する事で併剤効果を評価する。また、現実的な臨床応用を考えた場合には、4剤以上の多剤併用を想定する必要がある。しかし、抗結核薬の選択肢が多い場合、全ての組み合わせの評価実験を行う事は現実的でない。この点に対応するために、併剤時の予測値と DI を重みとして利用する事で多剤併剤時の薬効予測を実現する評価式の開発を行う事が可能である。

さらに、学術的にも新規性の高い研究を展開するために、結核菌の個体群動態を記述する力学系モデルを併用する事で、薬剤特異的な IIP が得られるメカニズムの解明にも着手する。この様な力学系モデルを用いた解析は国内外で報告されておらず、本研究の独創的な点である。ま

た、本解析から明らかになったメカニズムを基に、様々な局面に対して最適な多剤併用治療を提案する事が期待できる。

E. 結論

多剤併用療法とは、複数の薬を同時に投与し治療を行う方法である。この方法により、薬同士の欠点を補ったり、あるいは、薬同士の効果を強めたりする事ができる。例えば、薬Aのみを服用していた場合、すぐに薬Aに対して耐性ができ、その効果がなくなってしまう状況であっても、薬Aと薬Bを同時に服用する事で、これらの薬に対する耐性ができにくくなり、その効果を維持できる場合がある。薬同士がどの様に作用しあい、どの様に効果を発揮しあうかを理解する事が極めて重要である事が分かる。しかし、現在、こういった薬の組み合わせを決めるための確固たる方法はなく、臨床的な治療試験の結果や今までの経験を基に手さぐりで薬剤治療の方針を決めている。本研究の最終的な目的は、数理モデルやコンピュータシミュレーションといった数学的な方法を駆使して、実験データや臨床データを基にする「最適な薬の組み合わせ理論」を構築し、その成果を治療の現場や厚生労働行政に還元して行く事である。

本年度は、特に、近年開発されたIIPを活用する事によって、抗結核薬の併用時における効果を異なる薬剤組合せ同士で比較し、薬剤組合せの治療効果の至適化を達成する事が可能か否かを検討した。今後は、各々の抗結核薬のIIPを定量する事で、それらの特性を分析し、生体内での各薬剤の半減期等を考慮に入れた最も高い抗ウイルス効果を発揮できる薬剤組合せの候補を明らかにする事が求められ

ている。また、耐性菌に対しても高い抗菌効果を維持できる薬剤をIIPを基に特定する事も重要であると考えている。

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