

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

## 野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化

担当責任者 佐々木 頤 総合研究大学院大学 教授

### 研究要旨

日本ではポリオワクチン接種が高率に維持されてきたことにより、野生ポリオの流行は長期にわたって押さえられている。しかし近年イスラエルで実際に起こった事態で明らかのように、高い不活ワクチン接種率のもとでも、野生型ポリオウイルスの再侵入による全国規模の流行のリスクは否定できない。特に、生ワクチンと違って、接種者の非感染率をゼロにはできない不活ワクチン接種に近年切り替えた日本において、野生ポリオ侵入時の生ワクチン・不活ワクチンの追加接種の効果を事前に定量的に評価することは、対策のために十分な量のワクチン備蓄が必要であることを考えると、その必要性は極めて高いと言えよう。ここでは、野生ポリオ侵入後の生ワクチンと不活ワクチンの追加接種の流行抑制効果を評価するための数理モデルを提案し、解析した。生ワクチン・不活ワクチンの流行抑制効果を評価する上で、備蓄コストに関するコスト効果解析や、流行停止後に残存する生ワクチン株に起因する強毒復帰株再流行のリスクの評価が重要であることが示された。

### A. 研究目的

世界保健機構(WHO)は天然痘に続く伝染病根絶のターゲットとしてポリオを指定し、ワクチン接種による2013年までの全世界的根絶を目指した。その目標は達成されていないが、日本を含む先進国で野生型の流行は長期に渡って押さえられている。

ポリオを制圧するために、国と時代の違いに応じて、生ワクチンあるいは不活化ワクチンが用いられてきた。日本では新生児に対する生ワクチン接種によってポリオに

対する集団免疫を保ってきたが、数年前から、新規接種は不活化ワクチンに切り替わった。不活化ワクチンは、ポリオに感染した場合の症状を緩和し、二次感染率を下げる効果はあるが、野生型ポリオウイルスの感染自体を防ぐことはできない。一方、生ワクチンの接種は、感染率をほぼゼロにすることができるが、体内で増殖する生ワクチン株から強毒復帰突然変異株が出現する危険がある。生ワクチンと不活化ワクチンのどちらを用いるべきかの政策決定には、

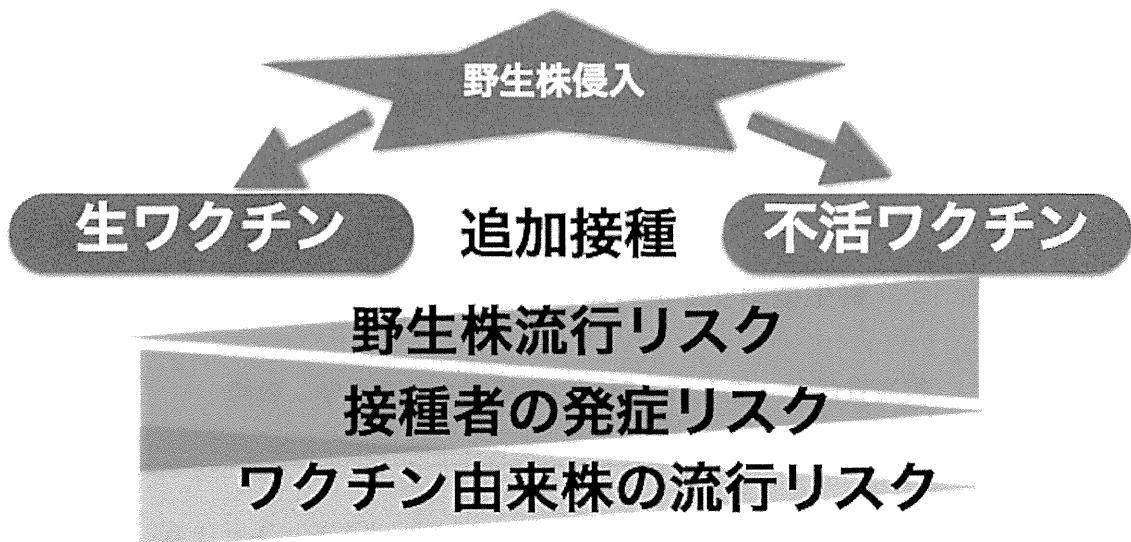


図 1 生ワクチン、不活ワクチン追加接種のリスク要因。

免疫効率と強毒復帰株出現・ポリオ発症のリスクの相反する要因のどちらを重視するかによって変わる。

欧米の先進国では比較的古くから不活化ワクチンによってポリオ流行が押さえられてきたが、不活化ワクチンのウイルス感染率低下効率が完全ではないため、野生型ポリオの国外からの流入に起因する野生型流行という潜在リスクを抱えている。たとえば、2013年には、不活化ワクチン接種政策を長年続けていたイスラエルで野生型ポリオの感染例が報告され、感染危険地域への不活化ワクチン追加接種が実施されたが、目立った効果を挙げられず、全国的に流行が拡大する事態となり、最終的に生ワクチンの追加接種が低年齢層に実施されて、ようやく流行が終息したことが報告されている (Shulman et al. 2014, JID 210 S304)。

不活化ワクチンに転換された日本においても、同様の野生型ポリオ流行のリスクは、当然存在する。ここでは、いったん感染例が広がり始めた場合に、生ワクチンと不活化ワクチンをどのように追加接種をするのが有効であるかを、それぞれのリスク（生

ワクチンには接種者の発症リスクとワクチン由来株の流行のリスクがあり、不活ワクチンには野生株流行を抑えられないリスクがある：図1）と、それぞれの備蓄コストを考慮して理論的に考察する。

## B. 研究方法

野生型侵入後の疫学動態をコンパートメントモデルで表現し、生ワクチン追加接種率  $p$ 、不活ワクチン追加接種率  $q$  の関数として（図2）、野生株感染者の累積数  $\phi$ 、およびワクチン由来株感染者の累積数  $\psi$  の期待値を評価する。

疫学コンパートメントモデルでは宿主集団のうち、感染を経験していない個体を感受性個体  $X_0$ 、不活ワクチン接種個体  $X_1$  のコンパートメントに分割し、それぞれの状態から生ワクチン接種あるいは生ワクチン株のサイレントサーキュレーションにより生ワクチン株保有状態になった個体を  $X_{0a}$  と  $X_{1a}$ 、野生型ポリオウイルスの感染により感染状態となった個体をそれぞれ  $X_{0w}$ 、 $X_{1w}$  とする。最後に、生ワクチン株あるいは野生株の排出期間が終わり、免疫を持った状態を  $Z$  とする。それぞれのコンパー

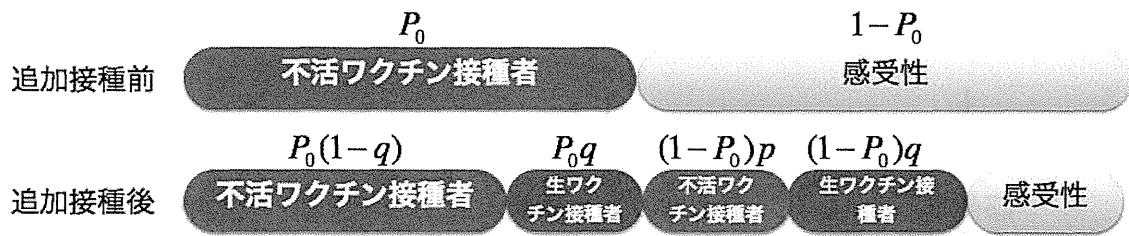


図 2 野生株ポリオウイルス感染後の追加接種前後の不活ワクチン接種者、生ワクチン接種者、感受性個体の割合の変化。 $P_0$ は追加接種前の不活ワクチン接種率、 $p$ と $q$ は不活ワクチンと生ワクチンの追加接種率。

トメントと同じ記号で、その個体数密度を表すとすると、疫学動態は

$$\begin{aligned} dX_i / dt &= u(1 - P_i) - \sum_j \Lambda_j X_i - uX_i, \\ dY_{ij} / dt &= \Lambda_j X_i - (u + \gamma_{ij}) Y_{ij}, \\ dZ / dt &= \sum_{i,j} \gamma_{ij} Y_{ij} - uZ \end{aligned}$$

で表せる( $i = 0, 1$  および  $j = a, w$ )。ここで

$$\Lambda_j = \beta_{0j} Y_{0j} + \beta_{1j} Y_{1j}$$

は生ワクチン株( $\neq a$ )と野生株( $\neq w$ )の感染力価、 $\beta_{ij}$ と $\gamma_{ij}$ は状態  $i$  の感受性宿主が感染ウイルス株  $j$  に感染した場合の感染力と回復率を表す。また、 $u$  は宿主の自然出生・死亡率で  $P_0$  は新生児の不活ワクチン接種率である( $P_1 = 1 - P_0$ )。このモデルにおいて、ある時刻に野生株感染者が少数導入され、それに続いて、集団中の  $p, q$  の割合で不活ワクチンと生ワクチンを追加接種するとして(図 2)、対応する初期条件をもとに流行曲線と最終流行規模を求めて、それが追加接種率  $p, q$  にどう依存するかを解析する。

不活ワクチンの接種によって感染そのものを防ぐことはできないが、不活ワクチン接種者からの感染率は未接種者からの感染率より低いこと( $\beta_{1j} < \beta_{0j}$ )、また、不活ワクチン接種者が感染した場合のウイルス排出期間は未接種者の場合の 40%に短縮されること( $\gamma_{0j} = 0.4 \gamma_{1j}$ ) が知られている

(Murdin et al. 1996, Vaccine 14: 735; Henry et al. 1966, J. Hygiene (London) 64: 105)ので、この条件の範囲で、結果の疫学パラメータ依存性も検討する。また、不活ワクチンと生ワクチンの備蓄コストに基づき、コスト効果解析を行う。

一方、生ワクチンの追加接種は、野生株流行が終息したのちに、集団中にサイレントサーチュレーションで保有されている生ワクチン株から、強毒復帰株が出現し流行がおこる可能性をうむ。この強毒復帰株流行リスクの解析について Sasaki et al. (2011, Frontier in Microbiology 3:178) の理論に基づき解析する。

#### (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、個人情報を扱う倫理面への配慮を必要としない。

### C. 研究結果

野生株侵入時の最終流行規模と不活ワクチンと生ワクチン追加接種の効果についての解析は現在進行中である。

野生株流行後の生ワクチン株からの強毒復帰突然変異株の出現と流行のリスクモデル(図 3)の解析結果を以下に示す。

図 4 に病原性復帰突然変異を考慮した生ワクチン接種停止後の強毒株流行に関する確率論的モデルのシミュレーション結果を

示した。シミュレーションでは生ワクチントサーキュレーションにより、集団からの

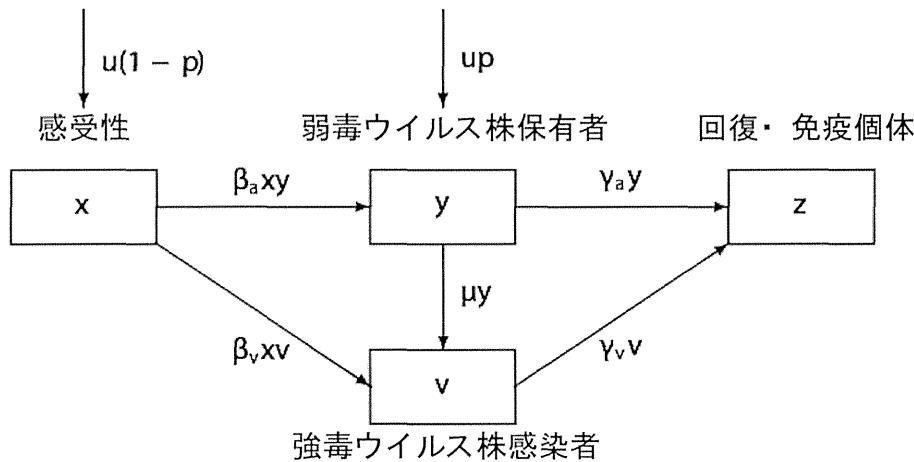


図 3 強毒復帰突然変異株流行リスク解析モデルの構造

株から一定の割合で病原性復帰株が生じる過程を取り入れて、どのようなワクチン接種計画がウイルス根絶確率を最大にするかを予測するために、確率過程モデルで解析した。生ワクチン接種停止後の生ワクチン株のサイレントサーキュレーション下のワクチン株保有者の推移と新生児加入による免疫保持者数の変化を数理モデルで追うと、経口接種によるポリオウイルス弱毒株保持者が十分減少するまえに、感受性個体が増加して流行の閾値を越え、強毒株が再流行する確率が無視できないことが示される。たとえば図4に示した例では、生ワクチン接種停止後150週あたりで100回のうち61回のモンテカルロシミュレーションで生ワクチン株は根絶されるが、残りの39回で強毒復帰株が出現し、ポリオの大流行が起きている。

#### D. 考察

野生ポリオ侵入後の対策として、流行を押さえる効果の強い生ワクチンの追加接種を行う必要が生じるが、いったん生ワクチン株を宿主集団中に導入すると、サイレン

弱毒株の一掃には数年を要することもある。その間に感受性の宿主の割合は増加し、ある時期に流行のための閾値を超える。このときに、まだワクチン由来弱毒株の保有者が残っていれば、強毒復帰株流行が起きる可能性がある。野生株の流行を押さえる効果だけではなく、このリスクの評価を正確に行い、政策決定を行うことが重要であろう。

#### E. 結論

野生ポリオ侵入後の生ワクチンと不活ワクチンの追加接種を評価するための数理モデルを構築し、解析方法を提案した。生ワクチンと不活ワクチンの流行抑制効果を評価する上で、備蓄コストに関するコスト効果解析や、流行停止後に残存する生ワクチン株に起因する強毒復帰株再流行のリスクの評価が重要であることが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

## 1. 論文発表

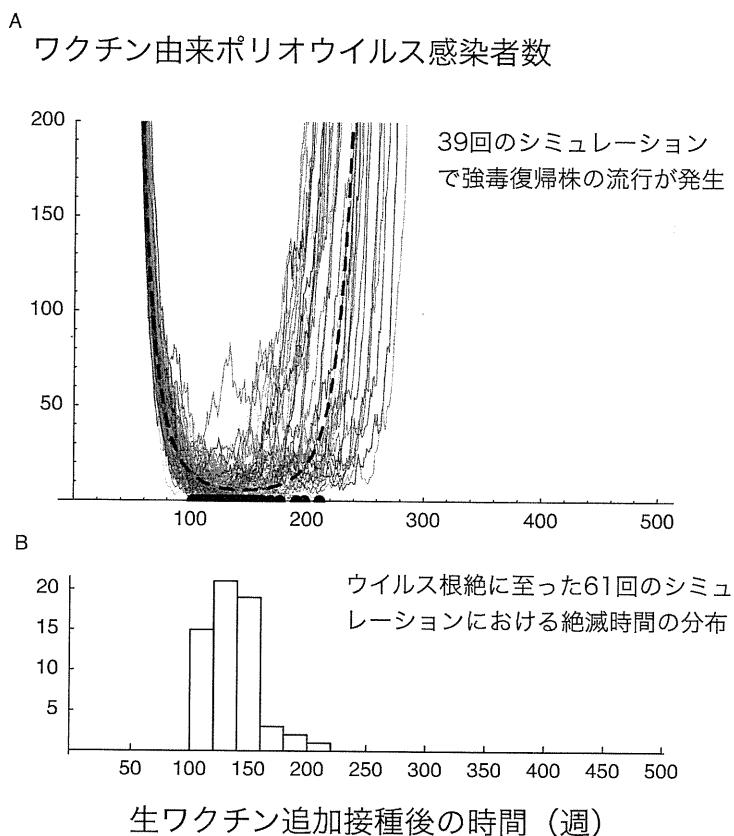


図 4 ポリオワクチン接種を停止してから後の、ワクチン由来ウイルス保持者数の時間変化。生ワクチン接種停止後 150 週のあたりで 100 回のうち 61 回のモンテカルロシミュレーションでポリオは根絶されるが、残りの 39 回で強毒復帰株が出現し、ポリオの大流行が起きた。ウイルス保持者の割合の期待値（点線）はワクチン投与停止によって減少するが、感受性個体の増加によってある時点で増加に転じる。ここで、異なる色の線は、100 回のモンテカルロシミュレーションによるワクチン由来株保持者の時間変化を表す。Sasaki, Haraguchi, and Yoshida (2012; Frontiers in Microbiology 3, 178) 参照。

なし（本分担研究は初年度である）

## 2. 実用新案登録

なし

## 2. 学会発表

なし（本分担研究は初年度である）

## 3. その他

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

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

感染症数理モデル（第3グループ課題）に関する研究

分担責任者 斎藤 正也 統計数理研究所 特任助教

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3グループのテーマである「感染症流行の大規模シミュレーションとビッグデータ解析に基づく感染症対策研究」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。

A. 研究目的、方法

第1グループでは、感染症の流行予測や介入政策評価などに利用できるシミュレーションモデルの開発を目的としている。この目的を達成するには、想定する感染症・流行地域のもとで、評価対象の政策を適切に記述できる数理モデルが必要となる。同時に、採用したモデルパラメータの疫学的知見による裏付けが必要である。

B. 結果、考察

班会議では、どの感染症を開発するモデルで対象とするかが議論され、世界的流行による脅威が大きいインフルエンザと気候変動や経済活動の変化により日本でも大規模流行のリスクが高まりつつあるデング熱が選ばれた。インフルエンザ

に関しては、接触行動に関する調査研究の文献調査、エボラ熱に関しては不顕性感染者の存在がシミュレーションの信頼性のボトルネックになることから、ソロモン諸島東タシンボコ地区の村落で調査を行い、不顕性感染者割合を推定することが取り決められた。数理モデルの候補としては、柔軟性の高い個人ベースシミュレーションと個体間接触パターンの複雑性をある程度反映しながら、数理的解析が可能であるという利点を持つメタ個体群ネットワークを検討することが取り決められた。班会議終了後の各構成員活動により、(1)日本における年齢別接触頻度行列として宮崎県での調査が利用できること、(2)WHO基準を緩和しても捕捉できないデング熱感染者が存在し、積極的疫学調査が望まれること、(3)メタ個

体群ネットワークモデルを使うことで、大局的流行を防ぐうえで、行動制限の有効性評価が可能のこと、がそれぞれ知見として得られた。

G. 研究発表

1. 論文発表

各論報告に別記。

2. 学会発表

各論報告に別記。

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。

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

## 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

業務責任者 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

### 研究要旨

感染症の伝播の予測には 1) 実際に経験しなくても事前の予測が可能であること 2) 介入の効果が予測できること 3) コンピュータの発達によりその正確性が向上したことから、数理モデルの利用が有効である。他方、数理モデルによる評価結果の信頼性を担保するには、調査にもとづくモデルパラメータの設定が不可欠である。研究初年度にあたる今年度は、候補モデルの構成およびその応用可能性の検討とヒトヒト接触行動調査とデング熱感染者調査を行った。その結果、1) メタ個体群ネットワークを用いることで対象領域への大域的侵入条件が算定でき、適切な移動制限により感染規模の抑制が可能であること、2) デング熱疑いのWHO基準よりも緩和した条件でも感染を捕捉できない事例が存在することが確認され、精確な有病率推定には積極的疫学調査(ACD)が必要であること、が明らかとなった。

### A. 研究目的

本研究班(感染症流行の大規模シミュレーションとビッグデータ解析に基づく感染症対策研究)では、感染症流行状況の把握、候補となる介入政策の評価、医療資源の適切な配分に役立てられるシミュレーションモデルの開発を数理的研究と調査研究の両面から取り組む。感染症伝播の数理モデルには、病態・年齢・地域毎の人数の変化を記述した微分方程式から個人の行動と確率的な伝染の成立とを計算機プログラムとして記述した個人ベース(エージェント)シミュレーションまで、さまざまな詳細さの水準があり、目的に応じて適切な複雑さのモデルを選択することが重要である。

高い記述力を持つモデルほど、多くのパラメータを持ち、その適切な設定は計算結果を信頼性あるものにする上で不可欠である。ヒトとヒトの接触行動を記述するパラメータはなかでも最も重要なパラメータであるが、対応する調査は依然不足しており、ヒトとヒトの接触の様子を調べること、またその様子を数理モデルに活かすことは、今後のインフルエンザの流行に関する対策を立てる上でも必須となる。また、これらのパラメータは過去の感染動向を再現するようにシミュレーションをキャリブレーションすることで推定されるが、そのためには感染例数から実際の感染規模を正しく復元することが重要になる。その際に障害となる

のが不顕性感染者の存在である。

このような背景から研究初年度である今年度は、個人ベースシミュレーションモデル(担当:統計数理研究所・斎藤正也)とメタ個体群モデル(東京大学・合原一幸・田中剛平)を候補モデルとして、感染症対策への応用可能性を評価した。また、シミュレーションモデルの設定に裏付けを与えるために、接触行動に関する基礎データの文献調査(宮崎大学・竹内昌平)、ソロモン諸島におけるデング熱ウィルス感染者調査を行った。

## B. 研究方法

個人ベースシミュレーションモデルは、計算負荷が高いが、特定の学校群での学級閉鎖のような個別的な介入の効果を自然に計算に取り入れることが可能という

特徴がある。我々は百万人規模の都市圏での感染症伝播を扱えるシミュレータを開発した。模式図(図1)に示すように鉄道による人の移動と接触が感染伝播の駆動力になっている状況を想定する。介入政策評価への利用可能性を示すために、インフルエンザを対象にワクチン接種対象者の選択によって集団免疫がどの程度変化するかを見積もった。一般に、流行に先立って接種者全員分のワクチンを備蓄することは不可能であり、優先接種対象者を決める必要がある。通常、医療従事者、高齢者などの高リスク者、その他一般の希望者という順序になっているが、集団免疫の強化、すなわち感染伝達を起こりにくくするという観点からは、接触頻度が大きい学生・会社員を優先するという考え方もある。

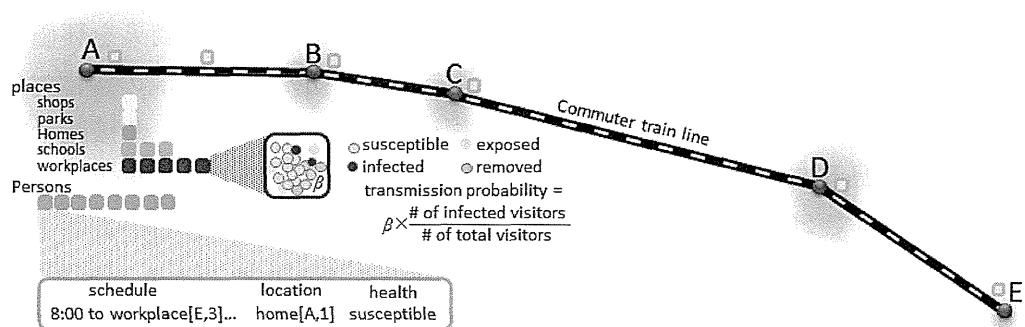


図1 考察の対象とする個人ベースシミュレーションモデルの模式図

感染症の伝播を記述する数理モデルには、個体レベルの感染状態を記述するエージェントベースモデルや、集団レベルの感染規模を記述するポピュレーションモデルなどがあるが、近年、部分集団レベルの感染伝播を記述するメタ個体群モデルが注目されている。メタ個体群モデルは、エージェントベースモデルのように個体間接触パターンの複雑性をある程

度反映しながら、ポピュレーションモデルのように数理的解析が可能であるという利点を持つ。これまで単一の交通網による個体の移動を考慮したメタ個体群モデルは広く研究されてきたが、人の移動手段は様々であり、実際には異種の交通網(航空網と列車網など)を考慮する必要がある。

そこで、相互接続された複数のメタ個

体群ネットワーク（図 2 参照）上の感染伝播モデルにおける流行規模や流行閾値の解析を行った。各個体は、感受性宿主と感染性宿主のいずれかの状態であると仮定した。すなわち、感染ダイナミクスはいわゆる SIS モデルを想定している。我々は、平均場近似を用いて、初期のわずかな感染者の流入によって大域的な感染流行が引き起こされる条件、すなわち大域的侵入条件を理論的に導出した。

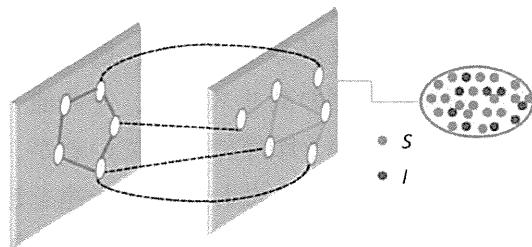


図 2: 2 つの相互接続したメタ個体群ネットワークの例

デング熱ウィルス感染者の調査地は、ソロモン諸島国ガダルカナル島、首都ホニアラから東に 50 km ほど離れた東タシンボコ地区の村である。筆者はこの地区でソロモン諸島国立健康訓練研究所（NHTRI）と共同で 2006 年から 2011 年まで半年ごとに健診を実施しており（当該研究は当時筆者が在籍していた群馬大学とソロモン諸島国保健省の疫学研究倫理審査委員会から許可を得ている）、住民は健診参加に慣れている。今回も、村運営委員会議長及びキリスト教教会関係者に調査目的を説明し、すぐに調査実施への同意を得ることができた。

調査項目は、(1) ガダルカナル州保健局職員により受け付けし、同意を得てから頭痛等の身体症状と蚊帳の使用状況を聞き取り、(2) 非接触式赤外線体温計により額から体温計測し、(3) 指先穿刺による血

液を使って塗抹標本を作製し、ギムザ染色後に NHTRI の検査技師がマラリア感染の有無を検鏡、(4) 同時にマイクロピペットにより 50~100  $\mu\text{L}$  の血液を採取し、Bio-Rad 社 Dengue NS1 Ag strip によりデングウイルス感染の有無を判定した。

なお、倫理面への配慮に関して、以前からマラリアの高度流行地であったため、NHTRI が指先穿刺によるマラリア検査をルーティンで行っており、今回の調査も NHTRI 及びガダルカナル州政府による健診に参加する形で実施したので、特別に倫理審査を受ける必要は無かった。もちろん、安全面と個人情報保護には特に注意し、マラリア陽性の人がいた場合にはガダルカナル州政府保健局が治療フォローアップをすることにしていた。

### C. 研究結果

個人ベースシミュレーションによって、ワクチンの優先接種の効果を評価した計算では、最初の 1 か月間の接種対象を学生・会社員とした場合、非接種者内での罹患率を半分以下に低下させられるのに対し、非勤労者（入院患者や高齢者をまとめた群）とした場合、ほとんど変化がない、つまり、ワクチンの恩恵は接種者のみに限定されるという結果が得られた。さらに前者の場合、高齢者死亡率も小さくなり、高リスク者を犠牲にせずに集団免疫を高めることができると考えられる。

図 3 は、人口の 16% に 1 ヶ月掛けてワクチンを接種した場合の、非接種群における感染者割合を示したもので、ランダムにワクチンを接種するのに比べて、会社員に集中配分することで感染者割合を低下させることができることを示している。感染数時系列によると、会社員への

集中配分により、ワクチン接種を実施しない場合の感染の爆発的な流行が抑えられていることの反映と考えられる。

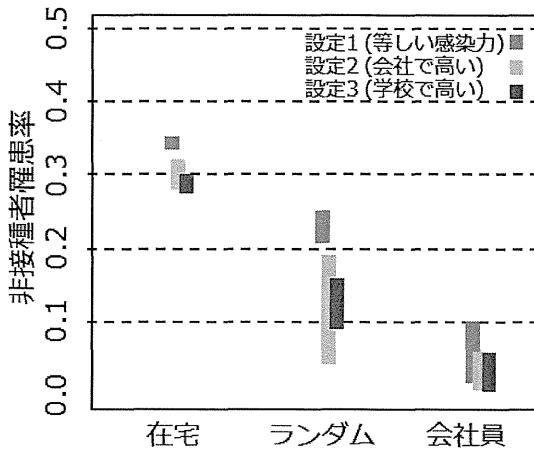


図3 経過日数180日目における非接種者にしめる感染者の割合。選択的投与の効果を見るために、接種者を在宅者から、全住民からランダムに、会社員から、それぞれ選択した場合の結果を示している

メタ個体群ネットワーク間の移動パターンと移動割合は共に流行規模や大域的流行閾値に影響を与えることが分かった。簡単のため、2つの相互接続したメタ個体群ネットワークを用いたシミュレーションを行い、移動パターンと移動率が感染規模にどのように影響するかを示し、理論結果を検証した(図4、図5)。その結果、非常に偏った移動パターンは大規模流行を引き起こすが、適切な移動制限を課すことで流行閾値が増加して、感染規模を抑えられることを明らかにした。

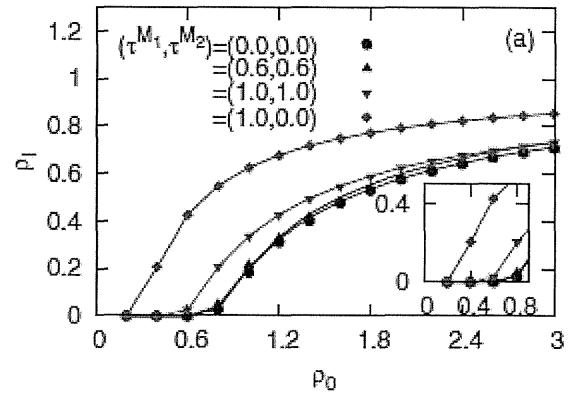


図4 流行規模( $\rho_1$ )の人口密度( $\rho_0$ )依存性。移動率( $\tau$ )により、異なるカーブが得られる

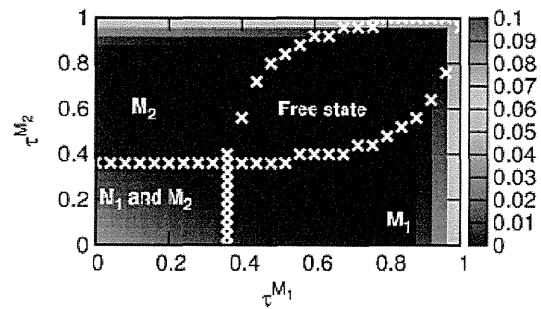


図5 移動率に依存して、感染が広がらない(Free state)、片方のネットワークでのみ広がる(M₁, M₂)、両方のネットワークで広がる(M₁ and M₂)、という異なる状態が生じる

オランダの Wallinga らは、呼吸器感染を起こす病原体の伝播に関して、ヒトの社会的接触が重要であると考え、Utrechtにおいて2106人にインタビューを行い、「1週間当たりの会話の回数を調査し、「1週間当たりの年齢グループ別接触割合」と地域の年齢構成によらない標準化された接触割合として、「年齢別標準化接触割合」を示している。これを感染伝播シミュレーション内で用いる次世代行列（大まかには、集団*i*のメンバーが平均的に集団*j*に生み出す新たな感染者の数を要素とする行列）を計算するに用いることはで

きる。しかし、接触行動には国や地域などさまざまな要因による多様性があり、この年齢別標準化接触割合を日本の研究に当てはめることは望ましくない。そこで、竹内らは宮崎県内のある町で同様の調査を行うことで、表 1 に示すような 10 歳階級の接触行動数を推定した。

接觸をした 当人の世代	接觸の対象となる相手の世代										合計
	0-9歳	10-19歳	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80-89歳	90歳+	
0-9歳	256	70	6	34	33	14	17	11	0	0	441
10-19歳	49	1122	73	67	226	75	26	29	2	0	1669
20-29歳	9	48	357	245	163	164	101	77	88	41	1293
30-39歳	114	26	176	166	126	130	117	33	26	14	928
40-49歳	75	189	130	297	278	186	117	67	34	0	1373
50-59歳	33	63	389	395	392	836	322	179	115	8	2732
60-69歳	19	71	189	214	233	399	370	144	66	18	1723
70-79歳	5	14	43	70	105	108	136	144	45	2	672
80-89歳	11	28	16	31	28	75	49	87	38	2	365
90歳+	0	0	0	0	3	6	4	5	2	0	20
合計	571	1631	1379	1519	1587	1993	1259	776	416	85	11216

表 1 宮崎県 A 町における 1 週間あたりの年代別接触行動数

ソロモン諸島東タシンボ地区におけるデング熱感染者調査の概況と不顕性感染割合の推定結果を以下に示す。クリスマス直前の調査であったため、住民約 200 人のうち、健診当日に在村していたのは半数に満たなかったと思われる。そのうち、子供から成人まで含めて 68 人が健診に参加した。バスで 30 分以上掛かる病院に行くほど体調を崩している人は含んでいない。

マラリア陽性の者は皆無であった。デングウイルスは陽性が 1 名、土が 5 名であった（ただし 9 名は陽性コントロールの反応線も見られなかったので測定失敗であった）。蚊帳は 64 名が毎晩使用していた。デング熱陽性者 1 名と土のうち 4 名は蚊帳を使用しており、デングウイルス感染と蚊帳使用は関係がなかった。

非接触式赤外線体温計で測った体温の分布を図 6 に示す。38°C 以上を示したの

は 1 人だけだったが、その 1 名を含む 8 名が発熱を感じていた。ただし、発熱を感じても 36°C 台の人が大半であった。発熱を感じている人と感じていない人の間で Welch の方法により体温の平均値を比較しても統計学的な有意差はなかった（前者が平均 36.8°C、後者が平均 36.4°C、 $p=0.28$ ）。

土を含めたデングウイルス陽性をアウトカムとして体温による ROC 分析をした結果を図 7 に示すが、最適カットオフを使っても感度、特異度ともに 0.6 程度であり、体温だけではデングウイルス感染状況を評価する役に立たないことが示された。

発熱以外の体感身体症状としては、頭痛が 14 名、眼窩の奥の痛みは 6 名、筋肉痛 7 名、関節痛 10 名、発疹 0 名、怠さ 2 名であった。WHO の基準のうち出血傾向と白血球減少についてはデータがないことと、測定結果で 38°C 以上だった人が 1 名しかいなかつたので、基準を緩めて、主観的発熱に加えて 1 つ以上の身体症状を呈した者を症状からデング熱疑い例と考えると、該当する者は 5 名のみであった。そのうち 3 名からはデングウイルスが検出されなかつたが、2 名が土であった。

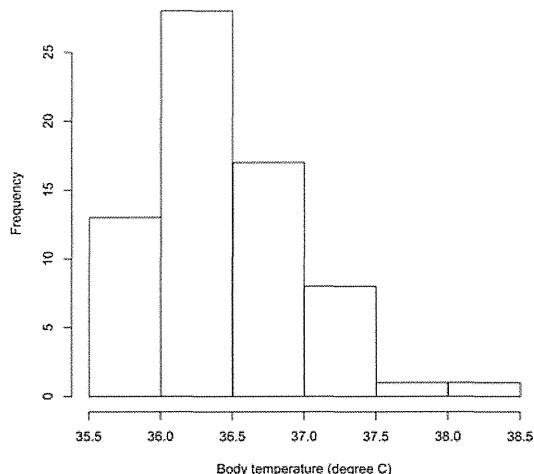


図 6 赤外線体温計で計測した体温分布

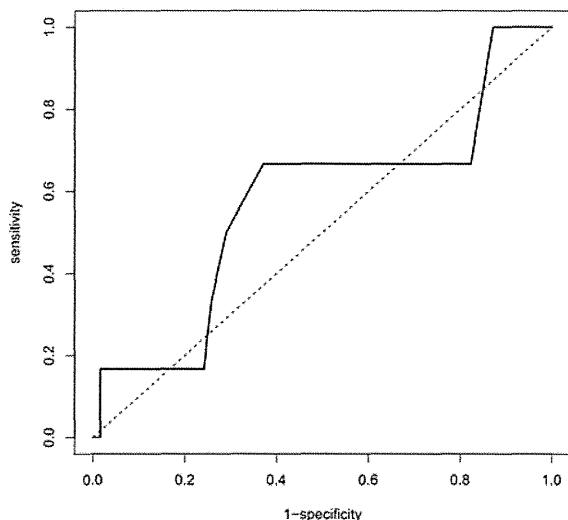


図 7 デングウイルス陽性をアウトカムする体温による ROC 分析結果

#### D. 考察

デングウイルス陽性の 1 名がこの疑い例に該当しなかったので、伝播モデルに用いる有病割合としては、今回用いた方法のように、症状が全くない人も含めて積極的疫学調査(ACD)を行う必要があると考えられた。

#### E. 結論

メタ個体群ネットワークを用いることで、大域的侵入条件を解析的に評価でき、その応用として移動制限により感染規模を緩和できることを明らかにした。ここで示した解析の枠組みは、異種の交通網を通じて移動する個体集団における感染伝播をより良く理解することを可能とし、人の移動パターン情報に基づいて長距離移動制限や交通流制御等の介入方法を検討する上で有用であると期待される。次年度以降、竹内らが行った接触行動データを取り込むことで、具体的に日本でのインフルエンザ等の流行状況を想定した算定に取り組みたい。

デングウイルス感染者調査から、ソロ

モン諸島の村落において見かけ上健康に暮らしている人のデングウイルス有病割合（保有確率）は、1/68～6/59 の間であり、二項分布により 95%信頼区間を考えると、0.037%から 20.8%の間と考えられた。来年度は、不顕性感染割合としてこのパラメータを用い、ソロモン諸島で得られている統計データと合わせてデング熱伝播モデルを適用し、放置した場合と何種類かの介入を行った場合に予測される有病割合の分布を求める計画している。

#### 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

- 竹内昌平, 山内武紀, 黒田 嘉紀, 人口構造の変化が感染症の流行に与える影響, 民族衛生, 17-22, 80(1) (2014)
- B. Wang, G. Tanaka, H. Suzuki, and K. Aihara, Epidemic spread on interconnected metapopulation networks, Physical Review E (2014)

##### 2. 学会発表

- M. M. Saito, Estimation of outer-regional effect on 2009/2010 influenza epidemic in Japan, STSC23 · CPIS, 27-28 June 2014, Taiwan

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

# IV章

## 様式第19

## 学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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」

機関名 国立大学法人東京大学

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Quantifying spatio-temporal transmission dynamics of Ebolavirus	西浦博	日本疫学会	2015年1月	国内
Estimates of HIV-infected individuals with and without antiretroviral treatment in Japan(口頭)	Nishiura H, Nakaya T, Kakehashi M	日本公衆衛生学会	2014年11月	国内
Estimate of HIV prevalence in Japan(口頭)	Nishiura H	日本エイズ学会	2014年12月	国内
Estimating the protective effect of case isolation: a case study of smallpox(口頭)	Nishiura H	IMED	2014年11月	国外
数理モデルを利用した日本におけるHIV感染者数の推定(口頭)	西浦博, 江島啓介	生物数学の理論とその応用	2014年11月	国内
Transmission dynamics of vivax malaria in Korea: effectiveness of anti-malarial chemoprophylaxis	Endo A, Nishiura H	Challenges in Malaria Research 2014	2014年9月	国外
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(口頭)	西浦博, 江島啓介	日本応用数理学会	2014年9月	国内
感染症数理モデルを利用したパンデミックの予兆の探知(口頭)	西浦博	日本獣医学会	2014年10月	国内
Detecting an evolution of the reproduction number during the course of an epidemic(口頭)	Nishiura H	Society for Mathematical Biology	2014年7月	国内
Assessing test-and-vaccinate policy against rubella using an epidemic model(口頭)	Nishiura H, Ejima K	American Institute of Mathematical Sciences	2014年7月	国外
Probabilistic differential diagnosis of imported cases: A case study of	Nishiura H	European Conference for Mathematical and Theoretical Biology	2014年6月	国外
Epidemiological interference and causal inference of vaccine(ポスター)	Nishiura H	Atlantic Causal Inference Conference	2014年5月	国外

On the risk of severe dengue during secondary infection: Mathematical modelling coupled with a systematic review, 口頭	水本憲治, 江島啓介, 山本太郎, 西浦博	バンコク(タイ)(the 12th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious	2014年12月	国外
Vaccination and Clinical Severity: Is the Effectiveness of Contact Tracing and Case Isolation Hampered by Past	水本憲治, 江島啓介, 山本太郎, 西浦博	ヨーテボリ(スウェーデン)(the 9th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology)	2014年6月	国外
Identifying epidemic risk and size of measles outbreak attributable to imported cases in the Postelimination Era, 口頭	水本憲治, 西浦博	大阪(日本)(the Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for	2014年7月	国内
Optimal amount and length of Oseltamivir stockpiling against pandemic influenza,	水本憲治	九州大学マス・フォア・インダストリ研究所(日本)	2014年10月	国内
感染症の疫学-最近の話題から-(口頭)	山本健久, 筒井俊之	十勝家畜保健衛生所 獣医疫学講習会	2014年12月	国内
Microscopic and macroscopic models of infectious disease spread for data analysis	梯 正之, 河野梢子	大阪市(日米数理生物学合同学会)	2014年7月	国内
Fit and error of infectious disease model: the consideration of what could have happened by chance from the real data (口頭発表)	梯 正之, 河野梢子	名古屋市(日本疫学会)	2015年1月	国内
地理的加重回帰分析を用いた新型インフルエンザの流行パターン解析:茨城県における公立小中学校の閉鎖措置実施データを用	永田彰平・ 中谷友樹	地理情報システム学会第23回研究発表大会	2014年11月	国内
Visualising Emerging Trends of Clusters in a Space-Time Region Using Spatio-Temporal Kernel Regression (Oral)	Nakaya T, Haworth J, Cheng T	GIScience 2014	2014年9月	国外
Early Risk Detection Analysis using the PoP, Prediction on Predictions (oral)	Yuki, Koyanagi, Hideo Hirose	2nd International Symposium on Applied Engineering and Sciences (SAES2014), Big Data	December, 2014	国内
Seasonal Infectious Disease Spread Prediction via the Large Scale Matrix Approach (oral)	Takeru Kiyosue, Hideo Hirose	2nd International Symposium on Applied Engineering and Sciences (SAES2014), Big Data	December, 2014	国内

Matrix Approach for the Seasonal Infectious Disease Spread Prediction (oral)	H. Hirose, M. Tokunaga, T. Sakumura, J. Sulaiman, H. Darwis	6th Asia-Pacific International Symposium on Advanced Reliability and Maintenance Modeling	August, 2014	国内
PoPな予測(Prediction on Predictions)(口頭)	小柳祐貴, 廣瀬英雄	平成26年度九州大学IMI共同利用研究・研究集会	2014年10月	国内
確率微分方程式を用いたSIR解法とその応用(Solving the SIR Equations via the Stochastic Differential Equations with Some Applications)(口頭)	野口和久, 廣瀬英雄	平成26年度九州大学IMI共同利用研究・研究集会	2014年10月	国内
新しい数理モデルの数学的基盤の構築に向けて	稻葉寿	リファレンス駅東ビル	2014年2月	国内
人口と感染症の数理	稻葉寿	第317回昭和大学学士会例会	2014年6月	国内
基本再生産数と閾値現象:原則と逸脱	稻葉寿	感染症流行の数理モデル 夏期短期(入門)コース	2014年8月	国内
Revisiting the late Kermack--McKendrick model	H. Inaba	九州大学マス・フォア・インダストリー研究所平成26年度研究集	2014年10月	国内
Recent developments of the basic reproduction number theory	H. Inaba	The 6th Conference on Mathematical Analysis in Economic Theory	January, 2015	国内
コンピューターでインフルエンザウイルスの変異を予測する(口頭発表)	伊藤公人	第157回日本獣医学会学術集会 特別企画「人獣共通感染症の先回り対策策定に向けた情報戦略」	2014年9月	国内
Predicting antigenic changes of influenza viruses through data assimilation(口頭発表)	伊藤公人	平成26年度九州大学マス・フォア・インダストリー研究所 共同利用研究集会、感染症数理モデルの実用化と産業および政策での活用一問題解決型の数理モデリング	2014年10月	国内
Predicting the evolution of influenza A viruses through data assimilation(口頭発表, 基調講演)	Kimihito Ito	International Workshop on Information Search, Integration & Personalization (ISIP)	2014年10月	国外
Prediction of amino acid substitutions on the hemagglutinin molecules of H3N2 seasonal influenza viruses using gamma distribution(口頭発表)	Kimihito Ito	The ARI conference in The U.S-Japan's Cooperative Medical Sciences Program	2015年1月	国外
Assessment of current rabies prevention act in Japan through infectious disease modelling(口頭)	門脇彈, 藤田浩平	九州大学マスフォーアインダストリー	2014年10月	国内

感染症モテリンクを用いた わが国に狂犬病が侵入した 場合の流行拡大の解析 (口頭)	門脇彈, 藤田浩平	獣医疫学会	2015年3月	国内
鹿児島県・宮崎県における 豚流行性下痢(PED)発生 拡大の時空間分析(口頭)	藤田浩平	獣医疫学会	2015年3月	国内
大正及び昭和初期の大坂 府における狂犬病発生の 疫学解析(口頭)	黒澤愛子, 藤田浩平	獣医学会	2014年9月	国内
地域におけるインフルエン ザ流行に対する感染症数 理モデルの活用(口頭)	内田満夫	第85回日本衛生学会 総会	2015年3月	国内
変異原と抗HIV薬の併用利 用に関する数理的解析(A mathematical study of combined use of anti-HIV drugs and a mutagen、口 頭)	原田耕治	Gdynia, Poland (KES2014)	2014年 9月	国外
自己負担率と受診行動:疾 病ごとの価格弾力性、口頭 発表	井深陽子、 庄司啓史	日本経済学会	2014年6月	国内
Healthcare subsidies and community-wide health outcomes: An Examination of Influenza Vaccination、 口頭発表	井深陽子、 別所俊一郎	台湾中央研究院經 濟研究所MMW 2014	2014年12月	国外
口頭 : Mechanism-based analysis of drug combination effects on HCV replication in Huh-7	Shingo Iwami	ECMTB2014	2015年6月	国外
口頭: Quantifying cell-to- cell and cell-free spread of HIV-1 on cell culture	Shingo Iwami	SMB&JSMB2014	2015年7月	国内
口頭: 数理モデルによる抗 ウイルス薬の薬効評価系 の確立	岩見真吾	平成26年度九州大学 IMI共同利用研究・研 究集会(I),	2015年10月	国内
口頭: タイムラグを持つ微 分方程式によるウイルス感 染動態の定量的解析	岩見真吾	日本数学会秋季総合 分科会	2015年9月	国内
口頭: 集団免疫が駆動す るインフルエンザの進化動 態_ハイブリッド力学系によ るアプローチ	岩見真吾	第62回日本生態學 会大会	2015年3月	国内
Construction of Lyapunov functionals for age- structured models of virology and epidemiology	T. Kajiwara	The Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka 2014	2014年7月	国内(国際學 会)
Mathematical modeling and simulation of tumor immune response (口頭発 表)	Shinji Nakaoka	AIMS 10th conference (Spain, Madrid)	2015年7月	国外

Stochastic cell fate determination of stem cell dynamics	Shinji Nakaoka	JSMB/SMB2014 (Japan, Osaka)	2015年7月	国内
Modeling of dynamic structural change of immune response during acute inflammation	Shinji Nakaoka	JSMB/SMB2014 (Japan, Osaka)	2015年7月	国内
癌の免疫療法に対する数理	中岡慎治	第11回「生物数学の理論とその応用」(京都大学数理解析研究会)	2015年9月	国内
Mathematical modeling of tumor elimination by cell-mediated and humoral immunity	Shinji Nakaoka	偏微分方程式岡山小研究集会	2015年12月	国内
Migratory dynamics of lymphocyte trafficking on a lymph node network	Shinji Nakaoka, Shingo Iwami and Kei Sato	Winter Q-bio 2015	2015年2月	国外
Coevolutionary dynamics of human antiviral protein APOBEC3G and its viral antagonist Vif(Invited talk)	Akira Sasaki	Symposium "Dynamic interplay between viruses and their hosts", Pacifico Yokohama, Yokohama, November 8-9, 2014	2014年11月9日	国内
Theories of arms race on complex genotype-phenotype mappings (Invited talk)	Akira Sasaki	JSMB/SMB 2014 Osaka. Minisymposium: "Dynamics of experimental evolution -- arms race and self-organization". Osaka.	2014年7月29日	国内
The coevolution of human antiviral protein APOBEC3G and HIV protein Vif: A theoretical study (Invited talk)	Akira Sasaki	The 11th Conference of European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB 2014), Gothenburg, Sweden, June 15-19, 2014	2014年6月16日	国外
Invasion threshold and evolution in spatially heterogeneous epidemic models (Invited talk)	Akira Sasaki	Workshop "Spatial evolutionary epidemiology", Le Hameau de l'Etoile, Montpellier, France, June 3-7, 2014	2014年6月5日	国外
Efficient disease control strategy in metropolitan area using sensitivity analysis of basic reproduction ratio R0, 口頭	Kenta Yashima, Akira Sasaki	Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology	2014年7月28日-8月1日	国内