

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科
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、定量化研究(統計学的推定研究)、伝播動態研究(感染ダイナミクス)、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 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 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。初年度は実質的にほぼ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ーヒト感染能評価：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。