

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、発症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、

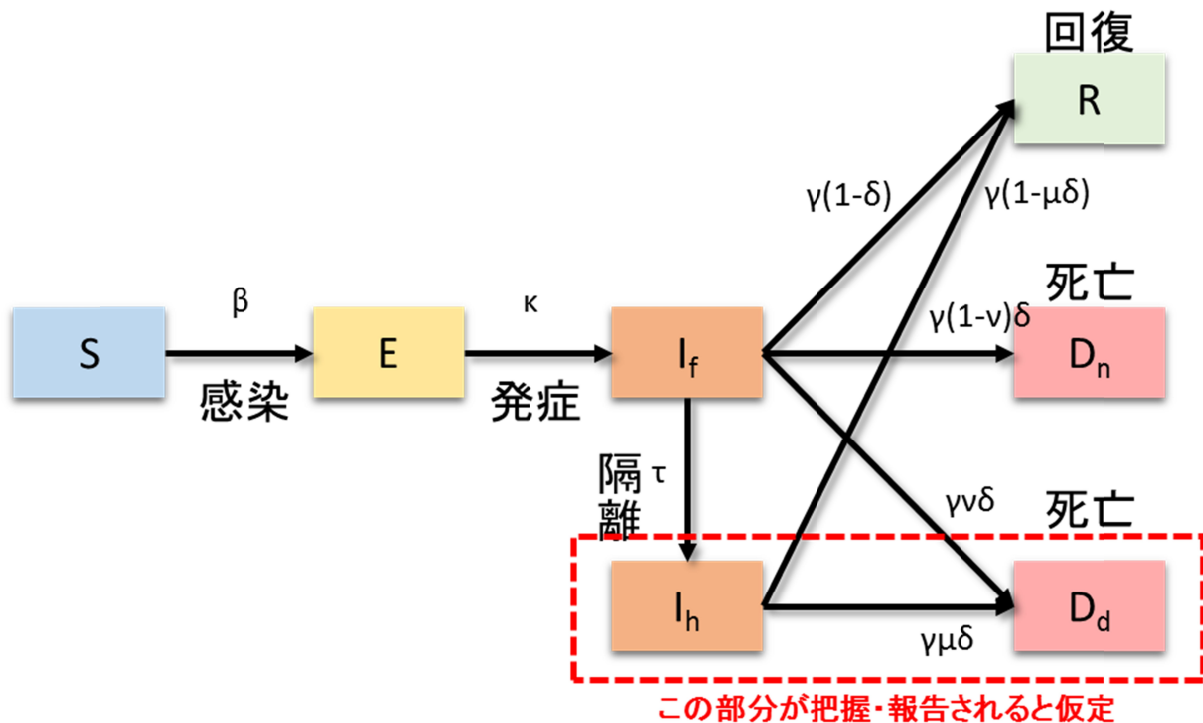


図 1. コンパートメントモデルの概要

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 βSI 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()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()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 τ 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(、 κ 、 τ 、 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、

Cases and Deaths of Ebola in 2014

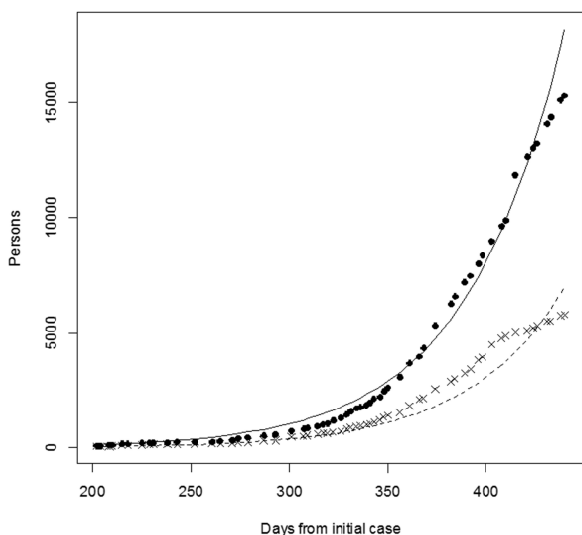


図 3. モデルによる推定値と観察データの比較 (●: 実際の感染者数、×: 実際の死亡者数、実線: 推定された感染者数、点線: 推定された死亡者数)

、 τ 、 d からなるパラメータセット θ 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 θ 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 Likelihood () の負の対数をとる (負の対数尤度、 L)、これを最小にする θ 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 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) を求めた。また、 R_0 と隔離までの日数 ($1/$) との関係について検討した。また、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 () は 0.39、発症から隔離までの日数 ($1/$) は 5.2 日、隔離されない場合の死亡率 () 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 Σ 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 β 、 τ 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 $q=1/$ であるので、 R_0 と q の関係を考えてとき、 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

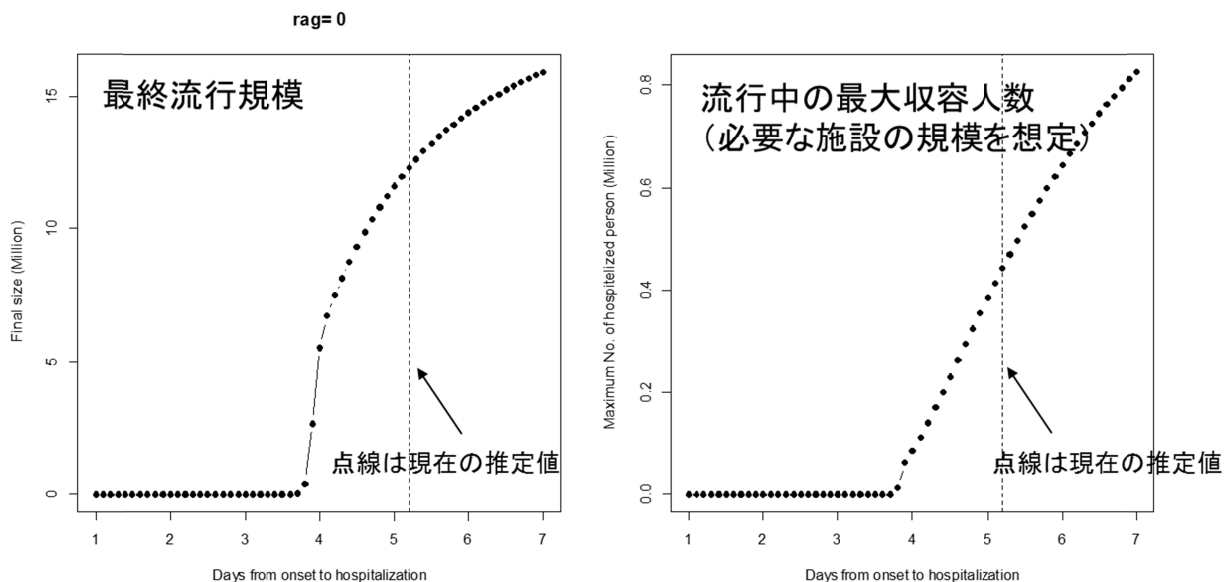


図 4. 発症から隔離までの日数 (横軸) と最終流行規模及び流行中の最大収容人数との関係

対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