

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ー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ー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)

・ 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ないエボラ出血熱 (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¹⁾。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²⁾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。

・ 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³⁾。

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⁴⁾。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 () 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 , $R_0 = 1 + T$ 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⁴⁾。ここで β は感染率 , γ は非感染性潜伏期から感染性期への遷移率 , δ は回復または隔離率である。 $R_0 = \beta / \delta$ であることから , eqs.1 に関する未知の parameter は , β , δ 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 , R_0 の推定値を得た。なお , 流行初期において , R_0 , β , δ 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。

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

・ 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 ($1/\delta$) はそれぞれ 10.0, 11.1, 13.8 日 , 平均非感染性潜伏期間 ($1/\beta$) 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)。

・ 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_0 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_0 | | number of deaths | | R_t | | number of deaths | |
| | | persons | percentage for the population (%) | persons | percentage for the population (%) | persons | percentage for the population (%) | persons | percentage for the population (%) |
| Guinea | 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 | | | | |

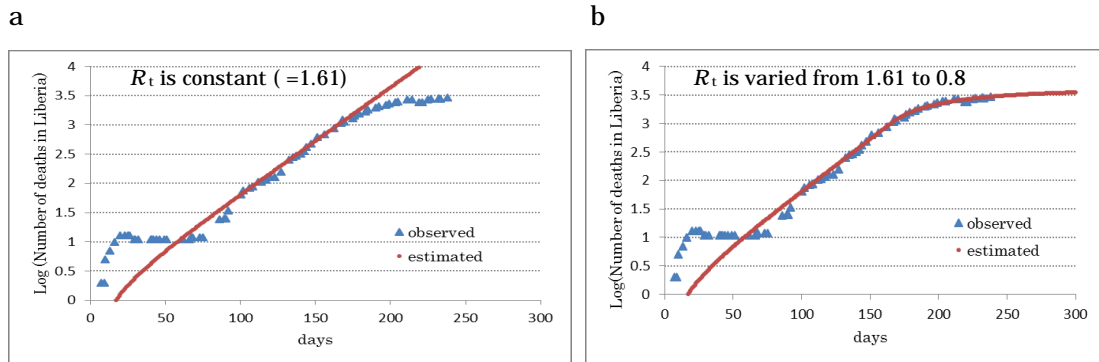


Fig.1a,1b A curve of estimated deaths fitted to the observed deaths trend regarding 2014 EVD pandemic in Liberia

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 β) 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 β 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。

結論

Guinea, 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) : 感染症の数値モデル, 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。