

## 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 齋藤 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とを行った。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で、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繰り返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。

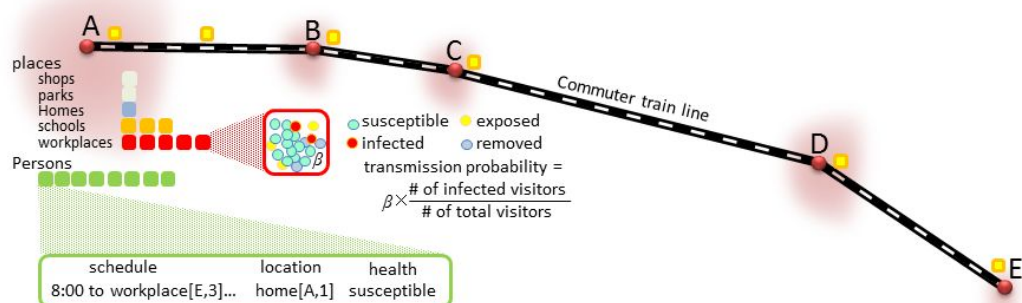


図 1 考察の対象とする個人ベースシミュレーションモデルの模式図

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がある程

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。

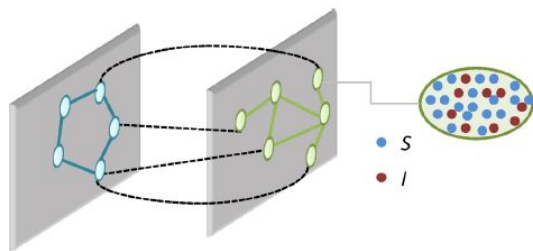


図 2: 2つの相互接続したメタ個体群ネットワークの例

デング熱ウイ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  $\mu$ 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。

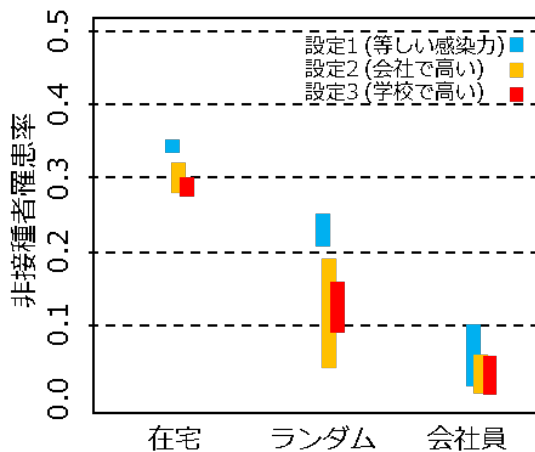


図 3 経過日数 180 日目における非接種者にしめる感染者の割合。選択的投与の効果を見るために、接種者を在宅者から、全住民からランダムに、会社員から、それぞれ選択した場合の結果を示している

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。

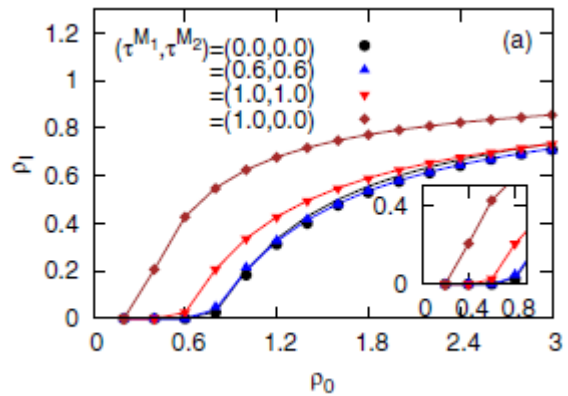


図 4 流行規模(  $\rho_I$  )の人口密度(  $\rho_0$  )依存性。移動率(  $\tau$  )により、異なるカーブが得られる

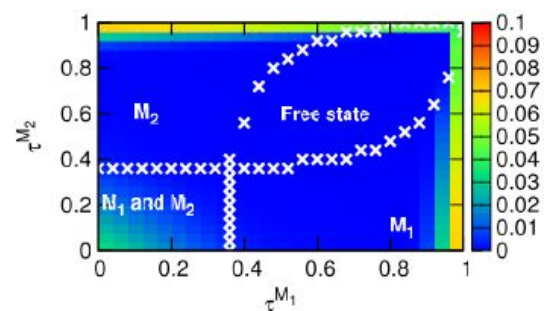


図 5 移動率に依存して、感染が広がらない(Free state)、片方のネットワークのみ広がる(M1, M2)、両方のネットワークで広がる(M1 and M2)、という異なる状態が生じる

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。

接触をした 当人の世代	接触の対象となる相手の世代										合計
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-	
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 Dengue 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。Dengue ウイルスは陽性が 1 名、± 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ため測定失敗であった）。蚊帳は 64 名が毎晩使用していた。Dengue 熱陽性者 1 名と ± のうち 4 名は蚊帳を使用しており、Dengue 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 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、発熱を感じていても 36 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、後者が平均 36.4、 $p=0.28$ ）。

± を含めた Dengue 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 Dengue 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 以上だった人が 1 名しかいなかったため、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 Dengue 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 Dengue ウイルスが検出されなかったが、2 名が ± であった。

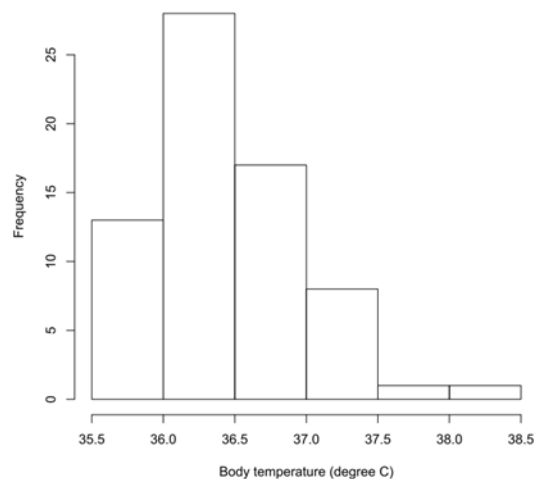


図 6 赤外線体温計で計測した体温分布

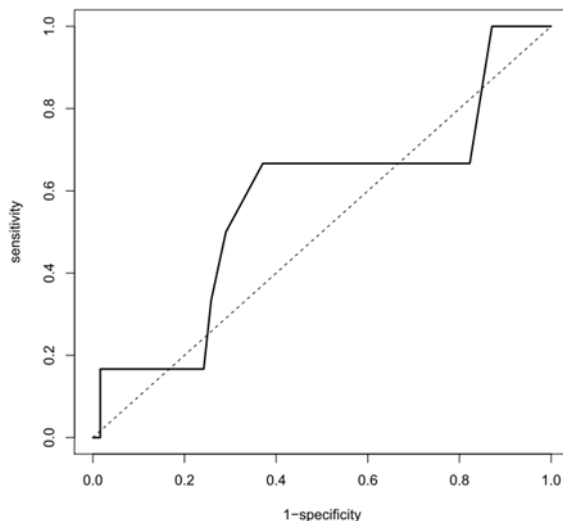


図7 デングウイルス陽性をアウトカムする体温による ROC 分析結果

## 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ため、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、 $1/68 \sim 6/59$ 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ことを計画している。

## 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