

第 11 回生物数学の理論とその応用
Theory of Biomathematics and Its Applications XI
RIMS 研究集会報告集

2014 年 9 月 16 日～9 月 19 日
研究代表者 今 隆助 (Ryusuke Kon)

目 次

1. 無限の分配的な遅れを持つ複数株モデルのリアプノフ汎関数	----- 1
岡山大学・環境学 (Okayama U.)	應谷 洋二 (Yoji Otani)
岡山大学・環境生命科学 (Okayama U.)	梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)
〃	佐々木 徹 (Toru Sasaki)
2. 免疫年齢構造モデルのリアプノフ汎関数について	----- 10
岡山大学・環境生命科学 (Okayama U.)	梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)
岡山大学・環境学 (Okayama U.)	應谷 洋二 (Yoji Otani)
岡山大学・環境生命科学 (Okayama U.)	佐々木 徹 (Toru Sasaki)
3. 空間構造と年齢構造を含む感染症モデルにおける非自明平衡解の存在	----- 19
神戸大学・システム情報学 (Kobe U.)	國谷 紀良 (Toshikazu Kuniya)
4. Some Integral Equations Related to A Branching Model	----- 25
埼玉大学・教育 (Saitama U.)	道工 勇 (Isamu Dôku)
5. VISUALISATION OF STABILITY REGIONS FOR LOGISTIC DIFFERENCE EQUATIONS WITH MULTIPLE DELAYS	----- 32
東大・数理科学 (U. Tokyo)	中田 行彦 (Yukihiko Nakata)
東京理大・理学 (Tokyo U. Sci.)	谷津田 直之 (Naoyuki Yatsuda)
東京理大・理 (Tokyo U. Sci.)	石渡 恵美子 (Emiko Ishiwata)
6. 捕食者の休眠を伴う prey-predator 系に現れる Turing 不安定性について	----- 42
神戸大学・人間発達環境学 (Kobe U.)	桑村 雅隆 (Masataka Kuwamura)
7. 積分条件付反応拡散方程式の定常解の大域的構造について	----- 48
宮崎大学・工学教育 (U. Miyazaki)	辻川 亨 (Tohru Tsujikawa)
8. 連続的に蓄積する遺伝的不和合性と側所的種分化	----- 56
九大・システム生命科学 (Kyushu U.)	山口 諒 (Ryo Yamaguchi)
九大・理 (Kyushu U.)	巖佐 庸 (Yoh Iwasa)
9. 変動環境下における最適採餌行動	----- 64
静岡大学・創造科学技術 (Shizuoka U.)	伊東 啓 (Hiromu Ito)

1 0.	複数パッチ環境下における個体群存続に対する閾パッチ数問題 -----	68
	東北大・情報科学 (Tohoku U.)	瀬野 裕美 (Hiromi Seno)
1 1.	生息地の細分化の程度と種間競争 -----	81
	東北工業大・工 (Tohoku Inst. Tech.)	穴澤 正宏 (Masahiro Anazawa)
1 2.	植物での病原体伝播モデルの解析 -----	89
	北大・環境科学 (Hokkaido U.)	酒井 佑槇 (Yuma Sakai)
1 3.	最適な漁船数配分問題に関する考察 -----	96
	東京海洋大・海洋科学 (Tokyo U. Marine Sci. Tech.)	岩田 繁英 (Shigehide Iwata)
1 4.	パレート系統樹を有する海産魚介類集団のダイナミクス -----	101
	水産総合研究センター (FRA)	丹羽 洋智 (Hiro-Sato Niwa)
1 5.	結腸陰窩における細胞増殖分化の三次元数理モデル構築 -----	109
	早大・先進理工学 (Waseda U.)	村野 享正 (Takamasa Murano)
	早大・ナノ理工学 (Waseda U.)	加川 友己 (Yuki Kagawa)
	早大・先進理工学 (Waseda U.)	常田 聡 (Satoshi Tsuneda)
1 6.	肝小葉内の類洞と毛細胆管の形態形成数理モデル -----	112
	京都府立医大 (Kyoto Pref. U. Med.)	昌子 浩登 (Hiroto Shoji)
1 7.	魚の再生ウロコにおけるコラーゲン分子の積層過程に対する 偏微分方程式モデル -----	120
	東京医科歯科大 (Tokyo Med. Dent. U.)	中口 悦史 (Etsushi Nakaguchi)
1 8.	核内クロマチンパターン形成におけるフェーズフィールド法の応用 -----	128
	広島大・理学 (Hiroshima U.)	李 聖林 (S. Seirin Lee)
	〃	小林 亮 (Ryo Kobayashi)
1 9.	懸濁液界面における分裂する穴のダイナミクス -----	134
	千葉大・理学 (Chiba U.)	江端 宏之 (Hiroyuki Ebata)
	東大・理学系 (U. Tokyo)	佐野 雅己 (Masaki Sano)
2 0.	可視化技術としての反応拡散系 -----	142
	明治大・先端数理科学 (Meiji U.)	鈴野 浩大 (Kohta Suzuno)
2 1.	線形安定性解析によるスパイラルカオスの性質区別と defect 検出の実装方法 --	149
	お茶の水女子大・人間文化創成科学 (Ochanomizu U.)	杉村 佳織 (Kaori Sugimura)
	〃	郡 宏 (Hiroshi Kori)

2 2 . Resume: Estimating the number of HIV-infected individuals in Japan using a mathematical model -----	154
東大・医学系 (U. Tokyo)	西浦 博 (Hiroshi Nishiura)
〃	江島 啓介 (Keisuke Ejima)
2 3 . 確率論的モデルを用いた排除期における麻疹流行と予防接種効果 -----	157
東大・総合文化 (U. Tokyo)	水本 憲治 (Kenji Mizumoto)
2 4 . 個体および集団ベースGillespie アルゴリズムの相互検証 -----	163
東大・医学系 (U. Tokyo)	中岡 慎治 (Shinji Nakaoka)
2 5 . Toward practical application of tumor-immune system analysis -----	171
LINFOPS Inc.	高瀬 光雄 (Mitsuo Takase)

Resume: Estimating the number of HIV-infected individuals in Japan using a mathematical model

Hiroshi Nishiura & Keisuke Ejima
Graduate School of Medicine
The University of Tokyo

Resume of forthcoming article

As the original study is expected to be printed elsewhere, here we provide a Resume of our presented study for this report.

Background

Although the increase in the number of AIDS cases among Japanese had been considered slowing, the numbers of HIV and AIDS cases had continue to be the largest ever recorded in the last decade. The number of people with HIV/AIDS in Japan is still believed to continue to grow, and the previous underestimates might originate from the analyses based on invalid mathematical & statistical estimations.

Methods to reconstruct past HIV infection patterns and project AIDS incidence have been primarily based on backcalculation applied to AIDS incidence data using information on the incubation period distribution and model for the epidemic curve of HIV. Further, dynamic model of the AIDS epidemic has helped in understanding the essential components of the epidemic, in the evaluation of control measures and so forth. However, there are several sources of uncertainty in the fitted models and estimates based on them, including uncertainty about the form of the epidemic curves of HIV infection and distribution of the incubation period (i.e., the effect of antiretroviral therapy) and uncertainty about the substantial delays in diagnosis and reporting.

This study was aimed to develop the estimation method, which can reasonably resolve the problems in uncertainties, based on a multistate model using the number of AIDS diagnosis (without information of previous diagnosis) and HIV detection data.

Method

Basic model structure

We applied a three-stage multistate model to HIV/AIDS surveillance data. Movements towards the right represent disease progression. Movement downwards represents the diagnosis (first positive test). Similar models have been applied to different conditions of statistical records elsewhere.

Available data

HIV/AIDS surveillance record in Japan: Bimonthly (1984 -2000) or quarterly (2001-present) numbers of HIV infection and AIDS diagnosis are obtained. Among AIDS diagnosis, information with regard to previous HIV diagnosis is not available. Reporting interval in surveillance system is revised due to the different law (AIDS Prevention Law 1989-1999 and the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases from Mar. 1999). Registration system of AIDS excluded those who were diagnosed as HIV-infected after the revision.

For simplicity, we assume the same diagnosis rates for different stages of infection. We obtained the maximum likelihood estimates of unknown parameters including the HIV incidence and the rate of diagnosis. Using covariance matrix and performing the simulations, we obtained the variation of the maximum likelihood estimates according to asymptotic theory. As in a parametric bootstrap, we used the resampled estimates to generate new predictions. This also enabled us to validate the uncertainties in the duration of incubation period.

Results

Estimated numbers of HIV-infected in each stage were obtained. Total number of individuals who are living with HIV/AIDS as of April 2014 was estimated as the order of 25000. Prediction of the total number of new AIDS diagnoses is presented in graphical form. Incidence of AIDS is still expected to increase in Japan. As a visual confirmation of the goodness-of-fit, observed and expected cumulative numbers of HIV infections and AIDS cases are also validated.

Discussion

Without previous information of HIV-diagnosis, we obtained estimates based on surveillance based records. 95%CI was derived from Bootstrap method. Although the total number is rather small compared to other industrialized countries, the number of HIV/AIDS in Japan is still steadily increasing. Our proposed method requires smaller amount of input data and less unrealistic assumptions as compared to existing models, and the model has been flexibly time inhomogeneous.

Address for correspondence:

Department of Global Health Policy
Graduate School of Medicine

The University of Tokyo

Tokyo 113-0033

JAPAN

E-mail address: nishiurah@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学・大学院医学系研究科 西浦 博, 江島 啓介

うつる病を読み解くモノサシ

連載●第6回

西浦 博

◎東京大学大学院医学系研究科／JST CREST

直接に観察できない感染イベント

連載6回目は、社会実装に関連しますが、私がこの専門研究に入門以降、ずっとモデルを実用化したいと熱望してきた内容を取り上げます。それはHIV/AIDS研究です。HIV感染の発生動向を理解するための推定研究をご紹介します。時事的に緊急性があるわけではありません。しかし、AIDS（後天性免疫不全症候群）は1980年代から世界中で流行拡大を続けており、国内でも累積患者数を更新し続けています。

どれくらい感染者がいるのかわからない

HIVはヒト免疫不全ウイルスの略称です。HIVはヒトの免疫細胞に感染してそれを破壊し、免疫機構を破壊させるウイルスであることが知られています¹⁾。HIVが免疫細胞を破壊し続けるとヒトの免疫力（抵抗力）が極端に落ちてしまい、感染者はさまざまな感染症に対して脆弱になってしまいます。例えば、「風邪をこじら

¹⁾ HIVは、俗称でエイズウイルスと呼ばれることがありますが、それは正式な名称ではありません。

す」という語をよく耳にしますが、免疫機構が正常に機能しないと風邪が肺炎に発展し、場合によっては死亡してしまうことがあります。免疫不全を起こして他の感染症にかかってしまうようになった HIV 感染の状態を AIDS と呼びます。ですから、HIV に感染した者は感染者と呼ばれますが、AIDS を発病した者は AIDS 患者と呼ばれます。

HIV は血液や精液を介して伝播します。例えば、薬物中毒者は友人たちの間でいわゆる「まわし打ち」と呼ばれる注射器の再利用をすることがありますが、HIV 感染者が利用した後の注射器を再利用することで HIV の伝播が成立します。また、わが国の残念な歴史の 1 つとして、薬害エイズ事件があったことは記憶に新しいです。1970 年代後半から 1980 年代頃まで、血友病という止血機構に異常を来たす病気（出血すると血が凝固し難い病気）の患者に対し、止血ができる血液成分が入った薬を投与していたのですが、その薬は他のヒトから抽出したものであり、HIV が混入していました。また、HIV 感染者全体のうち、性行為による感染者が最も多いです。HIV は血液だけでなく、精液や膣分泌液などにも高い濃度で含まれており、コンドームを使用せずに同性間あるいは異性間の性交渉を行なうと感染が成立してしまうことがあります。

HIV/AIDS の流行は他の感染症に比べると密やかなものです。というのも、外見からは感染者とわからないし、感染したり発病したりすることが公然と話題にされることがないのです。そのため、一般的に性感染症はひそかに忍び寄り拡大します。症状が顕著に出ない特徴があるため、HIV 感染の疫学に関する全体像を明らかにすることは非常に難しいことです。

わが国では HIV/AIDS の統計情報を集計・検討するために、厚生労働省がエイズ動向委員会を組織しており、3 か月毎に HIV 感染の診断および AIDS 発症の報告がなされています。ただし、同委員会の報告に基づく HIV 感染者数および AIDS 患者数は両方とも日本における HIV/AIDS の全容を知るには不十分です。報告されている HIV 感染者とは自発的な血液検査や献血などの際に HIV 感染が発覚して報告されたもので、これはわが国におけるすべての HIV 感染者数を示しているわけではありません（全感染者のうち、一部の診断された者だけが報告されています）。また、AIDS 患者数に関して言えば、1999 年を境に AIDS 患者の報告制度が改訂され、AIDS 発病前に HIV 感染を診断された者の AIDS 発病の報告は任意となりました。つまり、現在報告されている AIDS 患者とは、AIDS 患者の全数でなく、発症前に HIV 感染の診断を受けたことがない者しか含んでいません。

そう言った観点から考えると、献血者中における HIV 感染者の割合に関するデータは、人口全体における HIV 感染者の割合を推し量るに十分なデータです。理論的には、図 1 に日本における献血者の全検査者数の間での HIV 感染者数の割合の推移を理解することができ、直接的に人口内の HIV 感染者数を推定することに役立てることが可能です。しかし、この論理で感染者推定を展開するには、データ生成の過程で異質性が影響した可能性が高い点に注意しなければなりません。特に、同性愛者を中心に HIV 感染を検査することを目的に献血に来る傾向があり、その割合が大きい場合は観察値は全人口中の感染者割合ではなく、リスクとして解釈することが困難なデータとなります（そうでない

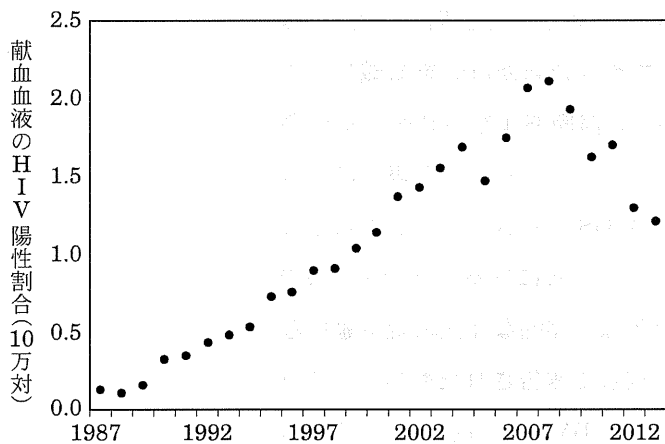


図 1: 日本における献血者中の HIV 検査陽性割合の推移. 年別の献血者中で見られる検査陽性の者の割合を受検者 10 万人対で示す. HIV 検査を目的とする献血者がいるとすれば、観察値はその傾向に強く影響を受ける。

と図 1 において、2008 年頃にピーク値を取ったこと（背景を説明することが困難です。） [1]. HIV 感染者数は数理モデルを利用して推定することが必要です。

逆計算の萌出

HIV 感染者数は何名か？ AIDS 患者数が全数報告されているとき、その推定問題を解決する手段として、逆計算法 (backcalculation method) と呼ばれる統計学的手法が利用されます [2, 3]. その原理を見ていきましょう. 図 2 に、HIV 感染から AIDS 発病までの感染自然史の模式図を提示します. 図 2A の如く、HIV 感染後、死亡する者を除けば、全員が感染後の経過時刻に依存するハザードによって AIDS を発病します. そのハザードは潜伏期間 (感染から発病までの時間) の確率密度関数 $\omega(\cdot)$ を利用して記述することができます.

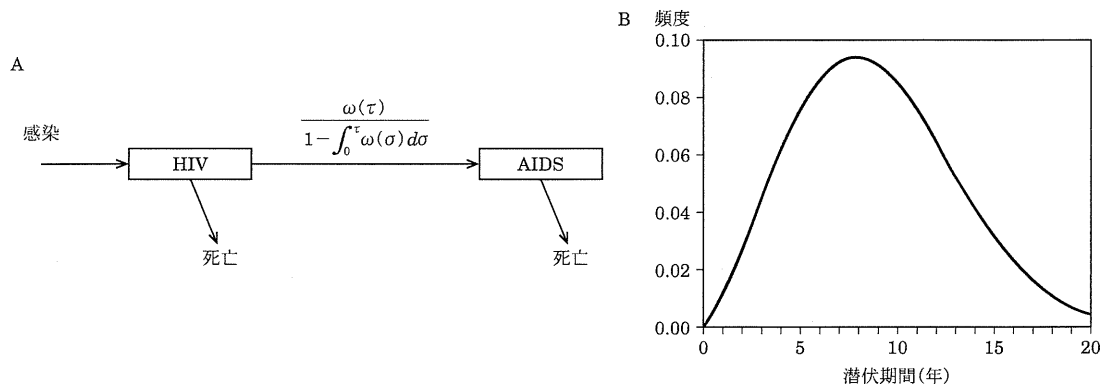


図 2: HIV 感染の自然史. A. HIV 感染から AIDS 発病までの模式図. HIV 感染後に AIDS を発病する危険率 (ハザード) は潜伏期間の確率密度関数 $\omega(\tau)$ を利用して記述できる. B. HIV 感染から AIDS 発病までの潜伏期間の確率密度 (ワイブル分布を外挿したもの). 平均的に約 10 年を要することが知られている [4].

図 2B の如く, AIDS の潜伏期間は平均 10 年程度です. 血友病患者など, 感染時期が明らかな一部の感染者の情報に基づき, 潜伏期間を推定する研究が多数実施されてきました [4].

簡単な数式で AIDS 患者数をモデル化してみましょう. 流行開始後 1 年間の AIDS 患者数を a_1 とし, 同様に流行開始後 t 年次の AIDS 患者数を a_t とします. また, 流行開始後 1 年以内の新規の HIV 感染者数を h_1 とし, 流行開始後 $t-1$ 年目から t 年目の間までの新規 HIV 感染者数を h_t とします. 流行が開始してから 1 年が経つまでの AIDS 患者数 a_1 は 1 年目の新規 HIV 感染者 h_1 を利用して

$$a_1 = h_1 \omega_0 \quad (1)$$

で与えられます. ω_0 がゼロだと誰も初年度に AIDS を発症しません. 次に, a_2 はたとえば, 1 年目の HIV 感

感染者 h_1 が確率 ω_1 で発症するか, 2 年目の新規 HIV 感染者 h_2 が確率 ω_0 で発症するか, で表されるので

$$a_2 = h_1\omega_1 + h_2\omega_0 \quad (2)$$

となります. 右辺の第 1 項目について言えば ω_1 は数パーセント程度ですので, h_1 が十分に大きければ何名か発症するかも知れません. 同じことを繰り返しましょう. a_3 は h_1 がさらに少し高い確率 ω_2 で発症するか, h_2 が確率 ω_1 で発症するか, あるいは 3 年目の新規感染者 h_3 が確率 ω_0 で発症するか, をすべて考えたものですから

$$a_3 = h_1\omega_2 + h_2\omega_1 + h_3\omega_0 \quad (3)$$

となります. 同様に

$$a_4 = h_1\omega_3 + h_2\omega_2 + h_3\omega_1 + h_4\omega_0 \quad (4)$$

となります. 潜伏期間を利用すれば, HIV 感染者数と AIDS 患者数の間には上述のような「入れ子」の関係が成り立ちます. 一般化すると

$$a_t = \sum_{\tau=1}^t h_{\tau}\omega_{t-\tau} \quad (5)$$

の畳み込み (convolution) で記述されます [5, 6].

畳み込みというオシャレな名称があるのに, 何故わざわざ逆計算法というような勉強したくなりそうな名前があるのでしょうか? その理由は推定する数値にヒントがあります. いま, モデルの原理を紹介しましたが, どの変数が既知 (観察される値) で, どれが不明な変数かを考えてください. 先進国では, エイズ患者が診断されると確実に報告されるとします. つまり, a_t は常に観察される値です. 潜伏期間 ω_{τ} は, 過去の研

究から既知の分布があると想定しやすいです [4]. むしろ、ここで推定したいのは各時間における全 HIV 感染者数を意味する h_t です. 要するに、上記の式は本来は AIDS 患者数を予測する式であるにも関わらず AIDS 患者数は観察データであり、むしろその右辺にある h_t を知りたいので、この式を「逆に解く」こととなります. その原理的特徴から、逆計算法という用語が頻用されることになったようです.

ただし、先進国で逆計算法が適用されたとき、ほとんどの場合で推定だけでなく、エイズの短期将来予測が実施されてきました. 推定実施から 5 年後くらいまでの短期的な未来に AIDS 患者数がどの程度見込まれるのか、畳み込み式で予測が実施されます [3]. 将来予測は、以下の通りに実施することが可能です. 推定時刻から 1 年後の AIDS 患者数 a_{t+1} は

$$a_{t+1} = \sum_{\tau=1}^l h_{\tau} \omega_{t+1-\tau} + h_{t+1} \omega_0 \quad (6)$$

と与えられます. h_t も ω_t も時刻 t までは既に推定されているので、右辺の第 1 項目は既知の値ばかりです. 第 2 項目は $\omega_0 = 0$ の場合には無視できます. 2 年後 a_{t+2} は

$$a_{t+2} = \sum_{\tau=1}^l h_{\tau} \omega_{t+2-\tau} + h_{t+1} \omega_1 + h_{t+2} \omega_0 \quad (7)$$

となります. すなわち、上のような式で第 1 項目は (既に h_0 から h_t まで推定されているので) 既知であり、そのうちで未だ AIDS を発症せずにいる HIV 感染者数のプールを利用して将来予測が実施可能です. ただし、第 2 項目以降に関する情報はまったく欠けており、それらが無視できる範囲の未来までしか将来予測が実施できません. そのため、逆計算法は「短期的な」将来予

測のみに関して有効なのです。同様に、技術的問題として、逆計算法は最近の感染に関する情報が希薄なので、関連する計算は不確実性が高く脆弱であることを覚えておきましょう。

観察制度に対応するモデル化

しかし、現実の推定に逆計算が活用されたのは、主に HIV/AIDS の流行初期の時代（主に 20 世紀中）に限られてきました。というのも、潜伏期間が独立同一分布 (i.i.d.) に従うという想定に頼った式 (5) では観察現象を記述するのに十分でなくなったためです。逆計算を困難にした 1 つの重要な点として、1997 年から HIV 感染症の抗ウイルス療法 (ART) が世界中で拡大したことが挙げられます。潜伏期間は治療によって延長し、継続的に治療を実施すると AIDS をほとんど発病しないくらいまで ART は発展しました。また、日本では AIDS の報告制度に改訂が行われました。1999 年まで、サーベイランスでは病変報告と呼ばれる制度がありました。過去に HIV 感染状態の診断・報告を受けた者が後に AIDS を発病した際に「病状が変化した」として国に再度報告することになっていました。しかし、複数回の報告を要することに対して臨床医等から不満が寄せられ、1999 年以降に同制度が廃止されてしまいました。つまり、日本では 1999 年を境に経時的にすべての AIDS 患者数を把握できなくなり、式 (5) に頼った推定を実施することが原理的に不可能になったのです [7, 11].

現在、私はそのような制度変化に対応したモデル化をして推定問題に対応しようと企んでいます。図 3 に

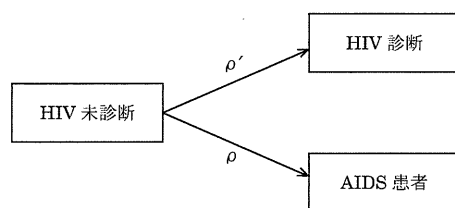


図 3: HIV 感染診断と AIDS 発病診断の競合. 現在の HIV/AIDS サーベイランスにおける観察データは HIV 感染の診断と AIDS 発病の診断が競合するリスクモデルとして記述可能である.

競合リスクモデルとして病変報告の問題に対応する方法を提示します. 競合リスクモデルは統計学の生存解析等で活用されますが, 関心のある主イベント (例. AIDS 発病) 以外の複数のイベント (例. HIV 診断) を同時に対象にするもので, 競合リスクが発生した人には主イベントが発生しない, という場合に利用されます²⁾. 図 3 では AIDS 発病に加えて HIV 感染の診断が競合すると考えれば, HIV 感染か AIDS 発病かいずれか 1 回しか報告されない現行制度に対応したモデル化が可能となります. それらハザードが図 3 のように記述され独立に分離できる加法ハザードモデルは

$$\frac{h(z)}{dz} = -(\rho' + \rho)h(z) \quad (8)$$

のように記述され, 感染後経過時刻 z の HIV 感染者 $h(z)$ のイベント発生リスクをモデル化できます. ここで, 感染から HIV 診断か AIDS 発病のいずれか早い方までの診断に要する時間を誘導期間 (induction period) と呼ぶことにします. 時刻ゼロから HIV 診断の報告が

²⁾ 競合リスクモデルは死因のモデルで頻用されます. 癌や心筋梗塞などが競合して人の命を奪い合う様相をモデル化するのに最適です

行われていたとすると、誘導期間は

$$F^*(x) = 1 - \exp(-(\rho' + \rho)t) \quad (9)$$

で与えられます。 $F^*(x)$ の報告期間毎の差分を f_d^* とすると

$$\mu_t = \sum_{\tau=1}^t h_{\tau} f_{t-\tau}^* \quad (10)$$

として畳み込み式が得られます [9]。ハザードの識別性に関する情報さえ得られれば、式 (5) と同様に式 (10) を利用して HIV 感染者数のノンパラメトリック推定を実施することが可能となります。

逆計算の他分野での拡張

逆計算法は次第に HIV/AIDS の疫学研究で用いられることが稀になりましたが、その構造を着実に発展させた畳み込みが他の感染症流行においても集団内の感染比率の推定や短期予測のために適用されました。最も高頻度で分析されたのが、異常プリオンタンパクの感染によって生じるウシ海綿状脳症 (BSE)³⁾ の流行動態の分析・予測と、感染牛の摂食に伴うヒトの異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) の感染者数の推定問題の研究でした。同流行は主に英国を中心とした欧州各国で拡大し、1980-90 年代の BSE の大規模流行の後にヒトの vCJD 患者を相当数引き起こしたことで知られています。BSE 研究では、いわゆる年齢依存型の逆計算が実施されました。ある時刻 t に日齢 a で発病する牛の頭数 $b(a, t)$ は以下のようにモデル化されました [10]。

$$b(a, t) = \int_{-\infty}^t \lambda(a - (t - u), u) f(t - u) du \quad (11)$$

³⁾ 巻では狂牛病とも呼ばれます。

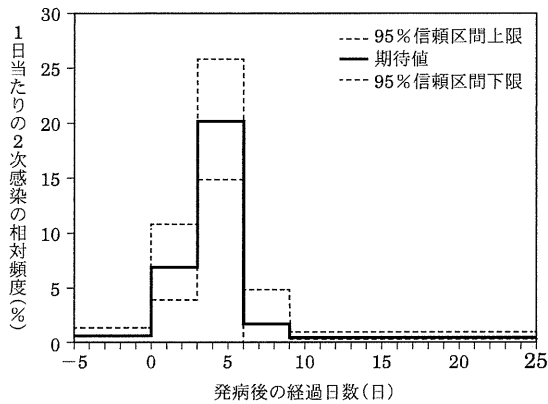


図 4: 天然痘患者の発病後時刻に対する 2 次感染発生
の相対的頻度 [11]. 横軸の時刻 0 は発熱した時刻を示
す. 縦軸はすべての 2 次感染のうち, 各発病後時刻で
何%の 2 次感染が起こっているのかを記述している.

ここで右辺の f は潜伏期間で, $\lambda(a, t)$ は推定したい時
刻 t , 日齢 a の感染頭数です. 推定研究によっては λ を
さらに t のみに依存する暴露頻度の分布と a のみに依
存する日齢に依存する暴露毎の感染リスク分布の積に
分解し, それぞれを推定する研究が英国を中心に報告
されてきました.

もう 1 つの発展型研究は, 各感染個体における発病
後時刻に対する相対的な感染性の推定研究です. ある
感染源の発病時刻から 2 次感染者の発病時刻までの時
間間隔を発病間隔 (serial interval) と呼び, その確率
密度が $s(t)$ であるとします. 発病と発病の間の時刻は,
(i) 感染源の発病から 2 次感染までの時刻と (ii) 2 次感
染者の感染から発病までの時刻の 2 つの和で与えられ
ます. 後者は潜伏期間 (f) にほかなりません. ここで,
 $\kappa(u)$ を個々の感染者が発病後時刻 u において生み出す
2 次感染の確率密度であるとして, 発病の x 日前か
ら感染性が獲得され, 感染源は 2 次感染を起こし得る

能力を得るものとします。このとき、以下の関係が得られます。

$$s(t) = \sum_i \sum_{k(i)} \int_{-x}^t \kappa(u) f(t_{k(i)} - (t_i + u)) du \quad (12)$$

ここで、 $k(i)$ とは i という感染源によって生み出された2次感染者のことを意味します。感染症流行中の接触者追跡調査等によって誰が誰に感染させたのかという情報が得られることがありますので、 $s(t)$ の分布に関する情報が得られます。 f が既知であれば、上式は逆計算による $\kappa(u)$ の推定問題に尤度関数として用いることが可能です。

図4に、私が天然痘（痘瘡）の発病間隔を分析することによって推定した天然痘患者の発病後時刻に対する2次感染の相対的頻度を示します [11]。発疹が出現する発病後4-6日目の感染性が最も高く、1日あたりで20.6%の2次感染を起こしていたものと推定されました。すなわち、天然痘患者は、発熱してすぐか発疹が出現した直後に完璧に隔離することができれば、理論的には少なくとも60%以上の2次感染を予防することができるものと期待されました。天然痘は1970年代までに世界から根絶されましたが、未だ世界のどこかで保持され、生物兵器として用いられる可能性が危惧されています。その際、30歳代未満の若い世代は予防接種をしたことがないので免疫がありません。そのため、上記のような隔離や接触者追跡調査が重視されますが、それら対策を考案する上で相対的感染性の統計学的推定値は政策を構築する上で鍵となる科学的根拠であり、その推定値が逆計算によって与えられることを指し示すことができました。

おわりに

以上にご紹介した研究に共通するのですが、感染症疫学に数理モデルが必須となる理由の1つとして、感染イベントが直接に観察できない事象を対象に推定問題を取り扱っていることにお気づきいただきたいと思います。AIDSの発病は見えますが、HIVに感染する「その時」はほとんどの場合において直接に見ることができません。ウシやヒトが異常プリオンに感染する場合も然り、咳や接触を通じた天然痘の2次感染も然りです。感染のほとんどは目で見えないから推定が面白いのですが、感染イベントと発病という観察可能なイベントの2者を繋ぎ合わせるのが潜伏期間であり、その分布を畳み込みで利用する推定が逆計算です。まだまだ理論は不完全であり、潜伏期間分布が独立同一でない場合（年齢や基礎疾患によって異なる場合）や何らかの感染現象と従属性がある場合、病原体の量反応関係を加味する必要がある場合など、1つひとつの重要な現実的側面に対応したモデル化とその実用化を行なっていかなければなりません。

次回以降も社会的あるいは時事的に重要視されている感染症を対象に、そのモデリング研究についてご紹介したいと思います。

謝辞 本稿における研究内容は、厚生労働科学研究費補助金(H26-エイズ-若手-004)、JSPS 科研費 26700028 および JST RISTEX「科学技術イノベーション政策のための科学」の助成を受けて行なわれました。ここに深謝いたします。

参考文献

- [1] Kihara M, Ono-Kihara M, Feldman MD, Ichikawa S, Hashimoto S, Eboshida A, Yamamoto T, Kamakura M. "HIV/AIDS surveillance in Japan, 1984-2000". *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(suppl 1):S55-62.
- [2] Brookmeyer R, Gail MH. "Minimum size of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic in the United States". *Lancet* 1986;12(8519):1320-2.
- [3] Gail MH, Brookmeyer R. "Methods for projecting course of acquired immunodeficiency syndrome epidemic". *J Natl Cancer Inst* 1989;80(12):900-11.
- [4] Tango T. "Estimation of haemophilia-associated AIDS incidence in Japan using individual dates of diagnosis". *Stat Med* 1989;8(12):1509-14.
- [5] Nishiura H, Yanai H, Yoshiyama T, Kakehashi M. "Simple approximate backcalculation method applied to estimate HIV prevalence in Japan". *Jpn J Infect Dis* 2004;57(3):133-5.
- [6] Becker NG, Watson LF, Carlin JB. "A method of non-parametric back-projection and its application to AIDS data". *Stat Med* 1991;10(10):1527-42.
- [7] Nemoto T. "HIV/AIDS surveillance and prevention studies in Japan: summary and recom-