

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

(委託業務題目) 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

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 西浦 博

平成27(2015)年 3月

目 次

・ 研究班構成-----	2
・ 委託業務成果報告（総括）	
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--5	
西浦 博 東京大学大学院医学系研究科国際社会医学講座 准教授	
・ 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 内田 満夫 信州大学 講師	
平成 26 年度：感染症数理モデル（第 1 グループ課題）に関する研究-----	13
2. 西浦 博 東京大学大学院医学系研究科 准教授	
平成 26 年度：抗体検査を伴う風疹ワクチン接種の検討-----	18
3. 西浦 博 東京大学大学院医学系研究科 准教授	
平成 26 年度：隔離の有効性に関する研究-----	24
4. 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	
平成 26 年度：数理モデル構築と予測に関する研究-----	27
5. 梯 正之 広島大学 教授	
平成 26 年度：人材育成を通じた研究事例-----	34
6. 西浦 博 東京大学大学院医学系研究科 准教授	
平成 26 年度：東京におけるデング熱流行の分析-----	39
7. 廣瀬 英雄 九州工業大学 教授	
平成 26 年度：マトリクス分解法を用いた周期性感染拡大予測に関する研究討-	41
8. 水本 憲治 東京大学 特任准教授	
平成 26 年度：2 次感染による重症化と流行動態の研究デザイン-----	46
9. 中岡 慎治 東京大学 助教	
平成 26 年度：感染症数理モデル（第 2 グループ課題）に関する研究-----	51
10. 岩見 真吾 九州大学 准教授	
平成 26 年度：多剤耐性結核の併用療法のモデル化-----	54
11. 佐々木 顕 総合研究大学院大学 教授	
平成 26 年度：野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化-----	59
12. 斎藤 正也 統計数理研究所 特任助教	
平成 26 年度：感染症数理モデル（第 3 グループ課題）に関する研究-----	64
13. 斎藤 正也 統計数理研究所 特任助教	
平成 26 年度：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--	66
・ 学会等発表実績-----	73
・ 研究成果の刊行物・別刷-----	88

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院
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、主にモデルのみでの研究か公開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-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。

感染症数理モデル（第1グループ課題）に関する研究

担当責任者 内田満夫 信州大学 講師

研究要旨

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本研究班ではその目的の達成のため、班員を3つのグループに分け、それぞれの分野の専門家を集約して研究内容を分業することとした。本業務報告書では、その第1グループのテーマである「感染症の流行動態の定量化を通じた客観的な保健政策の決断手法の構築」についての第1回班会議で報告した進捗状況について記載した。第1グループでは、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している。この目的を達成するためには、いまだ新興再興感染症の多くがコントロール下に置くことができない現状では多くの種類の感染症がその評価対象となるが、まずわが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の課題を対象として数理モデル研究を開始することとなった。百日咳ワクチンの思春期接種、H7 インフルエンザのリアルタイム評価、HPV ワクチン接種導入後の影響評価、PCV (pneumococcal conjugate vaccine) 13 価の接種による血清型置換、その他、メンバーのこれまでの経験を踏まえた、新たな提案として -1 風疹ワクチンの接種の地域差と流行への影響、-2HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討。これらの課題に対して、第1回班会議では、それぞれ研究代表者を1名選任してサブグループ化し、他のメンバーにはそれぞれのグループに属して研究を進めることとした。メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を整えることとした。

A. 研究目的

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目

的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本研究班ではその目的の達成のため、班員を3つのグループに分

け、それぞれの分野の専門家を集約して研究内容を分業することとした。本業務報告書では、その第1グループのテーマである「感染症の流行動態の定量化を通じた客観的な保健政策の決断手法の構築」についての第1回班会議で報告した進捗状況について記載した。

近年の感染症サーベイランス手法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症イベントを推測し、より真実に近い感染症の流行動態を推定することが可能となった。したがって、感染伝播動態のモデルを構築し、このモデルに観察データを落とし込み、各種の流行対策の有効性を推定し、厚生労働政策に役立てることが求められている。第1グループでは、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した。

この目的を達成するためには、いまだ新興再興感染症の多くがコントロール下に置くことができない現状では多くの種類の感染症がその評価対象となるが、わが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の課題を対象として研究を開始することとなった。

百日咳ワクチンの思春期接種

H7 インフルエンザのリアルタイム評価

HPV ワクチン接種導入後の影響評価

PCV (pneumococcal conjugate vaccine)

13 価の接種による血清型置換

その他、メンバーのこれまでの経験を踏まえた、新たな提案として以下の2点

・風疹ワクチンの接種の地域差と、流行への影響

・HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討

B. 研究方法

各課題における現状の課題と、本年度の実施内容について以下に示す。

百日咳ワクチンの思春期接種

わが国では、現在 DPT を小児期に4回定期接種している。以降、ブースターを目的として DT を接種するが、百日咳抗原が欠落している。一方、欧米諸国では百日咳抗原を含む Tdap を思春期以降に接種している。本邦では百日咳の感染割合が全体的に低下する傾向にあるが、患者の成人の割合は増加している。したがって、思春期以降に Tdap または DPT を導入する必要性の是非について議論がある。本課題では数理モデルにより Tdap 等の追加接種を導入した際の長期的な感染流行動態について検証することを目的とした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

H7 インフルエンザのリアルタイム評価

2013年にH7インフルが中国で発生したが、当初公開されたサーベイランス情報は極めて限定的であり、その中でわが国における感染拡大の可能性について判断しなければならなかった。しかし迅速にリアルタイム評価を行い、数理モデルによる検証の結果パンデミックの危険性が低いことを提言することができた。本課題では、アウトブレイク初期における少数のサンプルにより、流行拡大の有無について評価し、またインフルエンザタイプの病原性や基本再生

産数等の特徴に応じた各種対策を提案し、どのように行政の政策と結びつけることができるか検討することとした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

HPV ワクチン接種導入後の影響評価

2013 年度から、予防接種法に基づく HPV ワクチンの定期接種が開始された。しかし、わが国における予防接種後の長期的な子宮頸がん罹患患者数および死亡者数の推移は不明であり、予防接種の効果の推定が求められている。また、現在の計画では標準的な接種回数を合計 3 回としているが、2014 年には WHO が 2 回接種の勧奨を行った。よって 3 回を 2 回に変更したことによる免疫の持続性や予防接種政策への影響を推定することが必要である。本課題では、数理モデルを用いて、HPV ワクチンの長期的な有効性、また 3 回接種を 2 回接種にした場合の影響について検証することを目的とした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

PCV (pneumococcal conjugate vaccine)

13 価の接種による血清型置換

肺炎球菌ワクチンが 2013 年に 7 価から 13 価に変更となった。それに伴い、今後 7 価の接種者と 13 価の接種者の血清型の分布がどのように変化して罹患者が減少していくかは不明である。また、7 価を接種した成人に 13 価の PCV を接種することは、費用対効果を考慮したときに意味があるか検証することが必要である。よって本課題では、PCV の 7 価から 13 価に変更となった結果、どのように血清型が変化するか推

定し、さらに未接種者成人に対する追加接種の費用対効果を検証することが求められる。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

その他

-1 風疹ワクチンの接種の地域差と、流行への影響

現在、児童を対象に実施される風疹ワクチン接種事業により、全国的に高いワクチンの接種率が達成されつつある。しかし、過去の予防接種制度変更期を中心に、年齢別にみるとワクチン接種には大きな地域差がある。感染症の流行動態と対策を考えるにあたって、ワクチン接種率のような地域的な異質性と、地域間の流行の相互作用関係をどのように考えるべきかは、利用可能な情報の制限もあって、複雑な課題である。2008 年以降、風疹については全数報告疾患の対象となり、また予防接種事業によるワクチン接種率の地域別統計も比較的整備されている。そこで、これらの情報に基づいて、近年の風疹流行の地域性をモデル化し、将来の流行ならびにワクチン接種政策について議論するための方法論を構築することにした。初年度は文献構築と、利用可能な資料の確認を実施した。

-2 HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討

HTLV-1 の主な感染経路は母子感染と性感染であり、母子感染では男児が女児より感染しやすく、性感染では女性の感染が男性よりおよそ 4 倍高いことが分かっている。性感染の研究は、sex worker や性感染症で通院している個人に関する

研究が主で、男女間およびハイリスク群と健常群の感染比較である。しかし、大きな母集団での性感染リスクの研究はない。HTLV-I または II 感染の被験者（男性 7 名、女性 23 名）とその非感染の性的配偶者に対する前向き研究で、男性から女性への感染率は 100 人年 (person-years) に対し 1.2 感染 (95%CI: 0.1--4.3) と推定された。本課題では大分県の 1995 - 98 年度献血データを用いた性感染率を推定した。以前の研究発表では性感染を婚姻関係に限定した数理モデルを用いたが、本年は性感染を同年齢群での男女の関係に基づくモデルで解析した。その結果、20 代での男性から女性への感染率は 100 人年あたり 4.88 感染 (95%CI: 2.15--7.60) であり、従来の推定値より、およそ 4 倍高いことが示された。この解析では 10 代（正確には 16 歳から 19 歳）は、男児が女児より感染比率が高いことを用いた。男児の感染比率の推定値は過大であると考えられたが、4 年間のデータ全てで、男児が女児より感染比率が高く、標本に大きな偏りがあるとは考え難い。また、リスクの高い行動をする人が献血を控えるのではないかという議論も存在する。10 代の献血者数は女性が男性に対して 4 割ぐらい多いので、女性の感染比率が過小値とは考え難い。逆に、20 歳以上では女性の献血者数が男性より少なく、この点では成人女性の感染比率が過小評価されている可能性もある。本報告の解析では男女の感染比率の未成年と成人での逆転が大きければ、性感染率のより大きな推定値が得られる。しかし、上の献血者数に関する男女比較の議論から、性感染率の推定値は控えめな値と思われた。このたびの研究では献

血者母集団の解析結果を与えたが、HTLV-1 性感染の危険性を広く注意喚起する必要があると考えられた。今後これらの結論を本研究班のテーマに反映させ、厚生労働政策につながるさらなる研究を行う予定である。

（倫理面への配慮）

本研究班で実施する研究では、全て 2 次データを取扱い、さらに数理モデルを利用した理論疫学研究であるため、個人情報扱う倫理面への配慮は必要ないと判断された。ただし、ヒトを対象とした疫学調査に基づくデータ収集により数理モデルを構築する場合は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて研究計画を立て、個人情報の保護やインフォームドコンセントの手続きを適切に経て、さらに所属組織における倫理審査委員会の審査を受けて研究に取り組む予定である。

C . 研究結果

本研究班の第 1 グループでは、上記課題に対して、それぞれ研究代表者を 1 名選任してサブグループ化し、他のメンバーにはそれぞれのグループに属して研究を進めることとした。メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を整えることとした。しかし本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。

D . 考察

本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。したがって報告書に記載する

べき考察はない。

E . 結論

本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。したがって報告書に記載すべき結論はない。

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）

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

抗体検査を伴う風疹ワクチン接種の検討

業務責任者 西浦 博 東京大学 准教授

研究要旨

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討してきた。本分担研究は、わが国で 2012-13 年に大流行を発生させた風疹に対し、そのワクチン接種方法の妥当性に関する評価が充分でない点に注目した。このたびの研究では、ワクチン接種政策の有効性を評価する手段に数理モデルを用いて、検査後接種政策の集団レベルにおける効果と便益対費用を分析することを目的とした。風疹ワクチンの接種方法は、ランダム接種と検査後接種の 2 種類を検討した。これらの比較のため、“累積罹患率”と“便益対費用比”の 2 種類の尺度を、数理モデルを用いて評価した。この結果、風疹流行前の予防接種率が低い場合は両者とも同様の高い累積罹患率を示したが、流行前の予防接種割合が上昇すると、ランダム接種より検査後接種の方が累積罹患率が低くなる、つまり流行が抑制されることが分かった。便益対費用の評価の結果、流行前の接種率が高いとランダム接種の便益対費用比は 1 に近づくため効果的とはいえないが、流行前の接種率が低い場合は高い便益対費用比が得られた。一方で、検査後接種は流行前の接種率に関わらず便益対費用比は著しく低く、医療経済的には有効とはいえなかった。わが国において風疹の流行を抑えるには、ランダム接種よりも、抗体陰性者を特定する検査後接種政策の方が効率的に集団免疫の能力を高めることができることが分かった。しかし、接種対象人口が多くなる場合は、検査コストの上昇が影響するため、ランダム接種の方が便益対費用比が相対的に高くなることも明らかとなった。医療経済を考慮した場合、抗体検査費用は無視することができない要素であるため、その時々状況によってはランダム接種も検討する価値があると考えられた。

A. 研究目的

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本分担研究は、わが国で 2012-13 年に大流行を発生させた風疹に対し、そのワクチン接種方法の妥当性に

関する評価が充分でない点に注目した。

風疹は、亜型を持たない一本鎖 RNA である風疹ウイルスによる感染症であり、飛沫を介して感染が伝播するが、症状は軽度であることがほとんどである。この風疹感染における最大の課題は、女性が妊娠初期に感染することで発生する「先

天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome: CRS)」であり、流産や、先天性の難聴・白内障・心疾患などを引き起こし、胎児に深刻な影響を与えることが知られている。この CRS には特異的な治療法がないため、ワクチンにより免疫を獲得して、未然に発症を予防することが最善の方策である。

風疹ワクチンには MMR ワクチンまたは MR ワクチンがあり、乳児期から学童期にかけて定期接種が実施されてきた。しかし 2012-2013 年にはわが国で風疹が流行し、CRS が 27 例生じた。これは、1979 年から 1987 年に生まれた人は、予防接種制度の変遷時期と重なるため、集団予防接種を受けていない対象が多かったためと考えられている。したがって、わが国ではこの時期に成人に対するワクチン接種が強く奨励された。ところがこのワクチン接種勧奨により、一時的にワクチン不足が懸念されたため、全ての接種希望者に抗体検査を推奨し、原則として抗体陰性者のみにワクチン接種を行うことになった。しかしこの抗体陰性者のみに対するワクチン接種政策は、希望者全員にランダムにワクチン接種する方策と比較してどの程度効果を認めるか、その評価は不十分である。

以上より、このたびの研究では、ワクチン接種政策の有効性を評価する手段に数理モデルを用いて、検査後接種政策の集団レベルにおける効果と便益対費用を分析することを目的とした。

B . 研究方法

B-1 評価方法の検討

風疹ワクチンの ランダム接種と 検

査後接種の 2 種類の施策を比較する場合に、以下の 2 種類のモデルを構築して評価することが可能である。

累積罹患率の観点より

ランダム接種と 検査後接種政策を比較する場合、最終的な感染経験者数の割合を比較することで、ワクチンの効果を評価することが可能である。

経済評価の観点より

ランダム接種と 検査後接種政策を、便益対費用の指標を構築することで、その効果を評価することができる。本研究では「CRS の減少」を便益の指標とした。

B-2 免疫のない人口の割合の算出

免疫状態により、以下の 2 つのパラメータを指定した。

p_1 : 事前に免疫がある人口の割合

p_2 : 2013 年の接種割合

この場合、ランダム接種と 検査後接種それぞれの免疫のない人口の割合は以下のように示すことができる。

ランダム接種

$$(1 - p_1)(1 - p_2)$$

	p_1	$1-p_1$
p_2	無駄打ち	
$1-p_2$		免疫なし

検査後接種

$$(1 - p_1 - p_2)$$

$$p_1 \quad 1-p_1$$

	p_2
	免疫なし

ただし, を検討する場合, 抗体検査は不完全であるため, 感度と特異度を考慮しなければならない。この過程を経たワクチン接種者とワクチンが有効な対象を示すと以下の通りである。

s^* : ワクチン接種時の感受性人口の割合 ($=1 - p_1$)

: 感度 (検査 (-) & 免疫なし)

: 特異度 (検査 (+) & 免疫あり)

(ここでの感度と特異度は, モデルを説明するため, 通常とは逆になっているため注意が必要である)

		免疫		
		あり	なし	
検査	+	$\beta(1-s^*)$	$(1-\alpha)s^*$	ワクチン接種の対象
	-	$(1-\beta)(1-s^*)$	αs^*	ワクチンが有効

以上より, 累積罹患率 (z) は以下の式で与えられる。

$$z = 1 - \left[\underbrace{s_u(0)}_{\text{抗体なし}} \exp(-zR_0) + \underbrace{s_v(0)}_{\text{抗体あり}} \exp(-z(1-\varepsilon)R_0) \right]$$

抗体なし 抗体あり ワクチンの効果

B-3 モデルの説明

累積罹患率の算出

この累積罹患率 (z) は, 以下の条件でそれぞれ次のように表すことができる。

①接種なし

$$(s_u(0), s_v(0)) = (1 - p_1, p_1)$$

ランダム接種

$$(s_u(0), s_v(0)) = ((1 - p_1)(1 - p_2), p_1 + (1 - p_1)p_2)$$

検査後接種

$$(s_u(0), s_v(0)) = \left(1 - p_1 - \frac{\alpha(1 - p_1)}{\alpha(1 - p_1) + (1 - \beta)p_1} p_2, p_1 + \frac{\alpha(1 - p_1)}{\alpha(1 - p_1) + (1 - \beta)p_1} p_2 \right)$$

費用対便益分析

ワクチン接種による便益を CRS の減少と考えた場合, 便益と費用は以下の式で示すことができる。

便益:

$$\begin{aligned} & (\text{ワクチンにより減少する CRS の数}) \\ & \times (\text{CRS 発生時にかかる費用}(c_1)) \end{aligned}$$

費用:

$$\begin{aligned} & (\text{検査対象人口}(qN)) \times (\text{検査費用}(c_2)) \\ & + (\text{ワクチン接種人口}(p_2N)) \times (\text{ワクチン費用}(c_3)) \end{aligned}$$

ここで c_1 と c_2 は, 既存の報告を参考にし て以下の費用が掛かると判断した。

$$c_1 = 5,000,000 \text{ JPY/CRS}$$

$$c_2 = 5,000 \text{ JPY/test}$$

$$c_3 = 3000 \text{ JPY/dose}$$

上記より, 便益対費用の比を算出し, その比が 1 を超えるとその政策は科学的に

肯定できると考えられる。

便益対費用比：

便益 / 費用 > 1

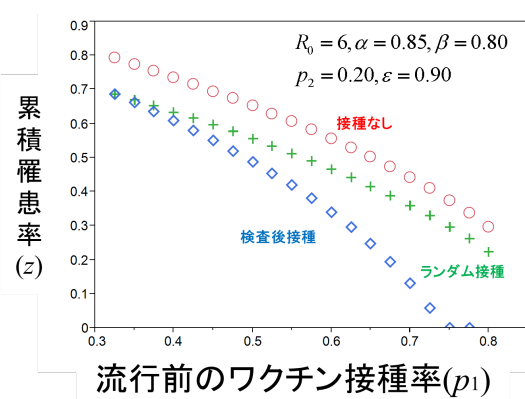
(倫理面への配慮)

本研究は 2 次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり，個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

C . 研究結果

累積罹患率の比較の結果

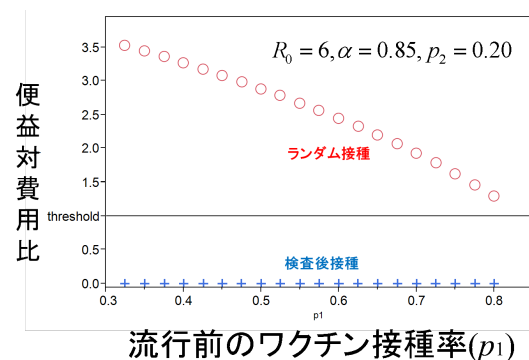
モデルより，X 軸に流行前のワクチン接種率，Y 軸に累積罹患率 (z) を与えて図示すると以下ようになる。前述の通り，①接種なし，②ランダム接種，③検査後接種を実施した場合に分けてシミュレートを行った結果，と のいずれも，流行前の接種率が 0.3 付近では累積罹患率は 0.7 を示したが，流行前のワクチン接種率が上昇すると，検査後接種割合の方が累積罹患率は低くなる傾向を示した。



便益対費用分析の結果

同様に，モデルより X 軸に流行前のワ

クチン接種率，Y 軸に便益対費用比を与えて図示した。ランダム接種は流行前接種率が高いほど，その便益対費用比が 1 に近づくが，逆に流行前の接種率が低い場合は，高い便益対費用比が得られた。例えば，流行前の接種率が 0.3 であれば便益対費用効果比は 3.5 となるが，接種率が 0.8 の場合その比は約 1.2 まで低下した。一方，検査後接種の場合は検査費用が影響するため，流行前のワクチン接種率に関わらず便益対費用比は常に 1 を下回り，極めて低い値を示した。



D . 考察

本研究では，数理モデルを用いて，風疹ワクチンのランダム接種と検査後接種の評価を行った。その結果，風疹の流行を抑えるためには検査後接種の方が優れ，一方で流行前のワクチン接種率が低い場合はランダム接種の方が便益対費用比が高く医療経済的には有用であることが示された。

現在，わが国の予防接種行政では，幼児期から学童期の風疹ワクチンは義務化されているため，その接種率は高い。したがって，この高い接種率を維持する限りは，風疹の流行は起きないと考えられる。引き続き，わが国における風疹の流行の予防のためには，永続的な風疹ワク

チンの接種政策が求められる。しかしこの維持状態が崩れたのが、わが国における 2012-13 年の風疹の大流行であった。過去に、短期間であっても予防接種割合の低下している世代があると、永続的な流行の抑制は期待できない。風疹の予防接種政策は、流行の抑制を第一の目的とすることに異論はなく、一度開始すると途中で中断することは危険である。これはギリシアの例にもあるように、一度中断すると、感染者の平均年齢が上昇することと CRS の増加という社会的問題を引き起こすことになる。

この問題に対して、わが国では成人への予防接種に取組み、免疫率の増加を図った。そこで本研究では、流行時におけるワクチン接種の方法について数理モデルを用いて評価することとした。わが国の予防接種割合が少し低い世代に対しては、流行抑制という観点では、検査後接種が適切であることが示された。これはワクチンの無駄打ちを防ぎ、薬品や労力などの医療資源の節約に貢献することが期待される。わが国の現状に照らし合わせ、風疹の流行がもし発生した際は、このたびの施策と同じく検査後接種を推進することが望ましい。しかし諸外国においてはこれまでの風疹ワクチンの実施割合がわが国と同じく高い水準で維持されているとは限らない。便益対費用比を確認した結果、明らかに流行前の予防接種割合が低く、かつワクチンの確保が十分可能な場合は、ランダム接種を推し進めることが適切であると考えられた。つまり検査費用などのトータルの医療経済を考慮した場合において、ランダム接種が妥当であることが示された。

E . 結論

本研究の結果、風疹に対するワクチン接種政策を数理モデルを用いて評価することができた。わが国において風疹の流行を抑えるには、ランダム接種よりも、抗体陰性者を特定する検査後接種政策の方が効率的に集団免疫の能力を高めることができることが分かった。これは、ワクチンの無駄打ちを防ぎ、必要とされる対象を選択して効率的に免疫を与えることができるためと考えられた。わが国で風疹の流行が発生した際は、今後も検査後接種が効果的であることが示された。しかし一方で、諸外国のように接種対象人口が多くなる場合は、検査コストの上昇が影響するため、ランダム接種の方が便益対費用比が相対的に高くなることも明らかとなった。医療経済を考慮した場合、抗体検査費用は無視することができない要素であるため、その時々状況によってはランダム接種も検討する価値があると考えられた。以上より、本研究の結果が、わが国だけでなく世界規模で、風疹に対するワクチン接種政策の一助となることが期待される。

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)

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

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（業務項目）

分担研究報告書

隔離の有効性に関する研究

業務責任者 西浦 博 東京大学 准教授

研究要旨

これまでの感染症の数理的研究において、ワクチン接種の効果はさまざまな方法で推定されてきたが、一方で隔離や接触者追跡調査のような接触行動に介入する非医学的対策の効果は十分に定量化されてこなかった。本研究では、偏微分方程式で記述される感染年齢依存モデルから導出された再生方程式を利用して感染ネットワークを分析し、隔離の有効性を最尤法を用いて推定する。本研究の足掛かりとして天然痘データの流行データを分析し、またエボラ出血熱の観察データを通じた隔離の有効性検討を実施した。

A. 研究目的

感染症に罹患した生物個体は、感受性を有する次の宿主に病原体を伝播する。感染現象は病原体存続のために最も重要な役割を担っており、宿主の間で感染サイクルが継続的に成立しなければ流行は持続しない。感染サイクルが成立する条件の理論的尺度として、一感染個体当たりが生み出す二次感染個体数の平均値を意味する基本再生産数(R_0)がこれまでに広く用いられてきた。 R_0 が 1 を上回れば流行は持続する（逆に $R_0 < 1$ であれば絶滅に至る）ことから、 R_0 は流行存続の閾値条件を与える最も重要な数理的指標と考えられている。しかし、 R_0 は無次元数であり、感染後の経過時刻である病期に対する二次感染の相対頻度を反映していない。現実的には、病期や病

原体、個体差によって二次感染パターンが大きく異なり、 R_0 のみに頼った閾値に関する議論の限界がこれまでに指摘されてきた。特に、時系列の流行データを定量的に分析するためには、病期に対する相対的二次感染頻度を明らかにすることは不可欠である。例えば、エイズのように HIV 感染から発症までに 10 年前後を要する感染症と、インフルエンザのように 1 週間以内に回復する感染症では時系列流行データの数理的理解が大きく異なる。また、本課題の解明は実践的な感染症対策に重要な示唆を与える。例えば、はしか(麻疹)について考えた場合、一人の感染者が生み出す二次感染者総数のうち、発疹の前後で二次感染がどれだけ起こっていたかを明らかにすることは麻疹対策において極めて重要である。仮にほとん

どの二次感染が発症前に起こるとすると、それは発症後に感染者を隔離しても予防効果が限られていることを意味するためである（予防接種など他の対策の必要性が高まる）。相対的な感染性を知ることは、隔離がどの程度有効であるのかを定量的に推定するチャンスでもある。これまで、予防接種に関してはワクチン接種者が未接種者と比較してどの程度防がれているのかが定量的に明らかにされてきたが、隔離の効果は未だ推定されたことがない。

B．研究方法

本研究の目的は、ウイルス感染個体における病期に対する相対的感染性を定性的および定量的に明らかにするとともに、感染症の隔離の効果を定量的に推定することである。短期的な流行データを分析する際、ほとんどの先行研究では（解析的な簡便性の理由で）相対的感染性が単一パラメータで決定される分布に従うと、非現実的に想定される傾向があった。本研究では生物学的な現実性を反映した複雑な二次感染の相対頻度がどのように流行閾値と流行動態に影響を与えるのかに関して数理的に解明する。（倫理面への配慮）

2次データに基づく研究を実施した。

C．研究結果

オランダ Tilburg における 1951 年の流行データの分析により、隔離は 2 次感染の 97% 以上を防ぐことに役立ったと推定された。また、観察された発病間隔は隔離のために実際の発病間隔よりも短くなる傾向が明らかにされた。同様に 2014 年流行のエボラ出血熱の観察データ分析を実施した。

D．考察

病期に対する相対的二次感染頻度の推定手法を確立することは、多くの新興感染症に関する隔離ガイドライン策定の根拠を与える礎となることが期待される。他疾患への更なる応用は従来の感染症流行予測や予防施策を訂正する可能性が高く、社会的に大きなインパクトを与えるものと期待される。また、感染症流行の閾値に関する議論において、個体レベルの二次感染頻度を取り込むことによって妥当性・精度の高い推定値と解釈を提供する基礎理論が構築される。

E．結論

これまでの感染症の数値的研究において、ワクチン接種の効果はさまざまな方法で推定されてきたが、一方で隔離や接触者追跡調査のような接触行動に介入する非医学的対策の効果は十分に定量化されてこなかった。本研究では、偏微分方程式で記述される感染年齢依存モデルから導出された再生方程式を利用して感染ネットワークを分析し、隔離の有効性を最尤法を用いて推定する。本研究の足掛かりとして天然痘データの流行データを分析し、またエボラ出血熱の観察データを通じた隔離の有効性検討を実施した。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1．論文発表

提出中。

2．学会発表

西浦博・江島啓介・感染ネットワークと
発病情報を基にした隔離の効果推定・日本
応用数学会年会 2014年

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

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の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、

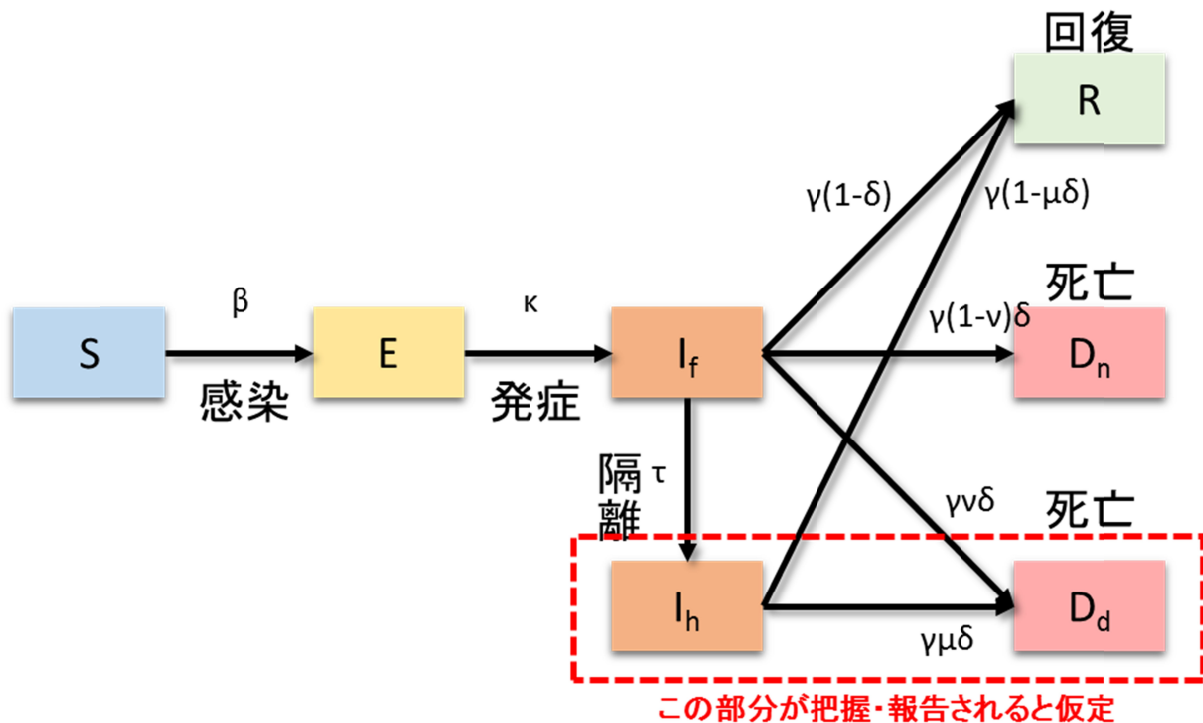


図 1. コンパートメントモデルの概要

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

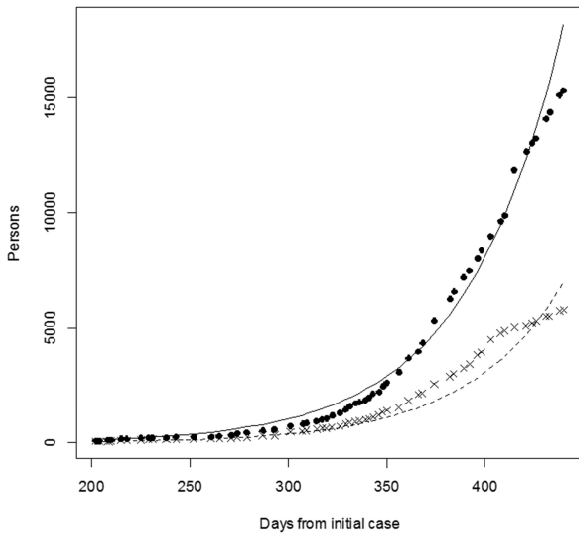


図 3. モデルによる推定値と観察データの比較 (●: 実際の感染者数、×: 実際の死亡者数、実線: 推定された感染者数、点線: 推定された死亡者数)

、 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

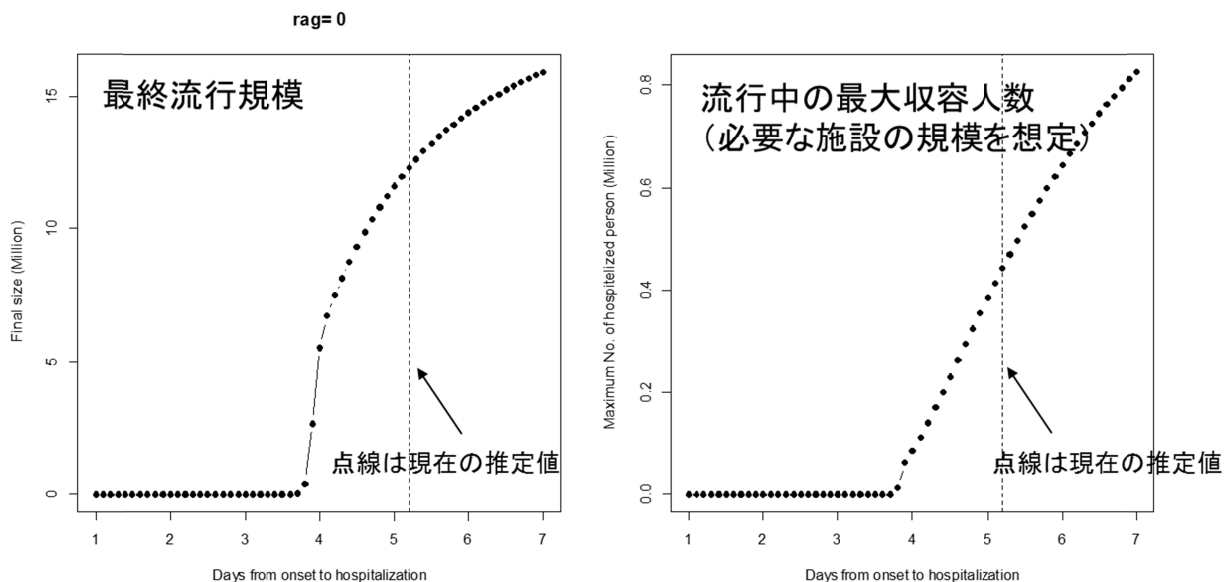


図 4. 発症から隔離までの日数 (横軸) と最終流行規模及び流行中の最大収容人数との関係

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

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の意味を理解し、データや知見からパラメータを推定すること、

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無いエボラ出血熱 (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 $R(t)$ 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			
		$R(t)$		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 (%)
Guinia	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				

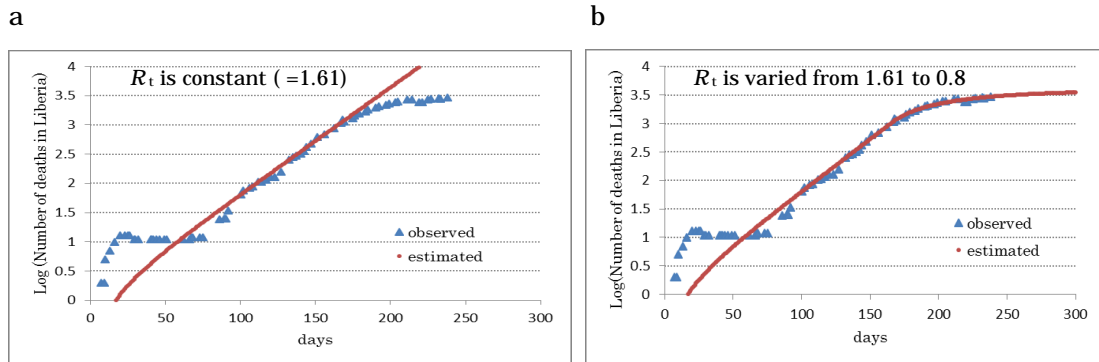


Fig.1a,1b A curve of estimated deaths fitted to the observed deaths trend regarding 2014 EVD pandemic in Liberia

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

Guinia, 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。

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（業務項目）

分担研究報告書

東京におけるデング熱流行の分析

業務責任者 西浦 博 東京大学 准教授

研究要旨

2014年8月以降、代々木公園における暴露を中心とするデング熱の流行を認めた。流行はデングウイルスI型によって引き起こされたものであり、国内におけるデング熱流行は実に70年振りとなった。最初に診断がされた者の蚊咬傷の暴露歴から代々木公園における暴露が疑われ、公園内での蚊の駆除に始まり、数日後には公園の閉鎖が実施された。我々は、デング熱の伝播能力および代々木公園の閉鎖の効果を検証するために数理モデルを用いて観察データの分析を実施した。流行当初におけるデング熱の再生産数は途上国で報告されているそれと近いものであったが、公園の閉鎖後には再生産数はすでに1を下回った。そのため、当然ながら代々木公園の閉鎖は同地における暴露を減らしめるに十分であった。しかし、一方で感染者が地理的に拡散し、その後の2次感染イベントが国内の各地で報告された。

A．研究目的

2014年8月以降、代々木公園における暴露を中心とするデング熱の流行を認めた。流行はデングウイルスI型によって引き起こされたものであり、国内におけるデング熱流行は実に70年振りとなった。最初に診断がされた者の蚊咬傷の暴露歴から代々木公園における暴露が疑われ、公園内での蚊の駆除に始まり、数日後には公園の閉鎖が実施された。

B．研究方法

我々は、デング熱の伝播能力および

代々木公園の閉鎖の効果を検証するために数理モデルを用いて観察データの分析を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は公開2次データ（図1）に基づく研究である。

C．研究結果

流行当初におけるデング熱の再生産数は途上国で報告されているそれと近いものであったが、公園の閉鎖後には再生産数はすでに1を下回った。そのため、当然ながら代々木公園の閉鎖は同地にお

る暴露を減らしめるに十分であった。しかし、一方で感染者が地理的に拡散し、その後の 2 次感染イベントが国内の各地で報告された。

D . 考察

デング熱の流行対策は主に暴露が判明した国立公園における成虫と幼虫の駆除および公園の閉鎖であった。同夏は終盤を迎えていたが、今後は初夏以前から流行が拡大する可能性がある。その際の対策などを事前に数理モデルで検討し、有効性について行政と共有することが望ましい。

E . 結論

流行当初におけるデング熱の再生産数は途上国で報告されているそれと近いものであったが、公園の閉鎖後には再生産数はすでに 1 を下回った。そのため、当然ながら代々木公園の閉鎖は同地における暴露を減らしめるに十分であった。

F . 健康危険情報

なし（統括が別記）。

G . 研究発表

1 . 論文発表

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.

2 . 学会発表

特になし

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

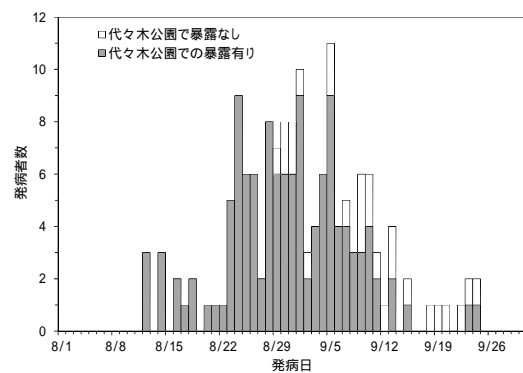


図 1 . デング熱の流行曲線

マトリクス分解法を用いた周期性感染拡大予測に関する研究

担当責任者 廣瀬 英雄 九州工業大学 教授

研究要旨

感染症の拡大予測方法には、SIR モデル、エージェントモデル、統計的モデルなど、使われる目的に応じてそれぞれ実際に使われている。ここでは全く別の手法からの予測を試みる。感染症の拡大には季節性を伴うものも多い。この性質を、年のトレンドと季節（週など）のトレンドとの組み合わせだと考えると一つのマトリクスを構成することができる。当該年のトレンドを早期にとらえることができたなら、過去の季節性のトレンドの情報を利用して当該年の感染拡大を予測できる可能性がある。このことを実現しているモデルが推薦システムに使われているマトリクス分解法である。

そこで、ここではマトリクス分解法によって季節性の感染症の拡大予測の可能性について検討することとした。これまで、このようにマトリクス分解法を季節性の感染症拡大予測に適用した例は見あたらない。

ここでは、まずノロウイルスによって引き起こされた感染性胃腸炎感染者の予測に疑似シリンドラマトリクスにおけるマトリクス分解法を適用し、早期時期での感染規模予測を行った結果について述べた。更に、デング熱感染拡大の予測についても適用の可能性を検討した。予測結果を季節性感染拡大予測に一般的に用いられている時系列解析結果との比較を行った結果、提案法では従来法よりも良い予測結果が得られている。

この結果により、季節性感染症拡大予測にマトリクス分解法を用いることができる可能性を示した。この方法はインフルエンザ感染拡大予測にも適用できる可能性があり、その簡便性から様々なフィールドに適用することが出来ることを示唆した。

A. 研究目的

感染症の拡大予測方法には、SIR モデル、エージェントモデル、統計的モデルなど、使われる目的に応じてそれぞれ実際に使われている。

ここでは全く別の手法からの予測を試みる。感染症の拡大には季節性を伴うものも多い（図1）。この性質を、年のトレンドと季節（週など）のトレンドとの組み合わせだと考えると一つのマトリクスを

構成することができる(図2)。当該年のトレンドを早期にとらえることができたなら、過去の季節性のトレンドの情報を利用して当該年の感染拡大を予測できる可能性がある。このことを実現しているモデルが推薦システムに使われているマトリクス分解法である。

そこで、ここではマトリクス分解法によって季節性の感染症の拡大予測の可能性について検討することとした。これまで、このようにマトリクス分解法を季節性の感染症拡大予測に適用した例は見あたらない。

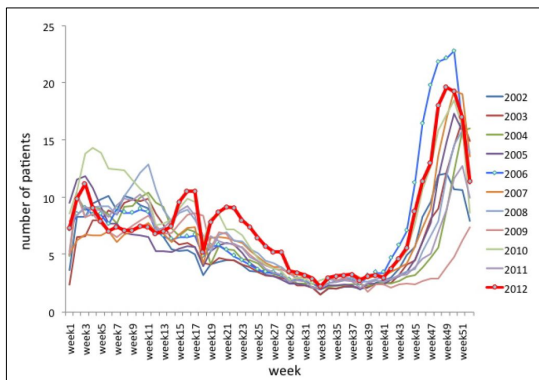


図1. 感染症の拡大例(ノロウイルス)

	1週目	2週目	3週目	...	46週目	47週目	...	52週目
2002	4.99	6.22	6.75	...	8.3	9.64	...	7.99
...
2009	4.98	10.23	8.24	...	2.68	2.86	...	7.39
2010	8.63	10.53	13.87	...	10.68	12.74	...	8.65
2011	7.98	8.49	9.16	...	4.7	5.09	...	9.97
2012	7.33	9.87	11.21	...	11.39	データがまだ存在しない	...	

図2. 年のトレンドと季節(週など)のトレンドを組み合わせたマトリクス

B. 研究方法

マトリクス分解法は、推薦システムによく用いられている。図3は映画推薦の例である。ユーザが映画を評価し、評価値がマトリクスの対応する要素の値で示されている(通常、1-5の離散評価値)。全ての映画を評価している訳ではないため不完全なマトリクスとなっている。そこ

で、評価済みの要素の値を用いて未評価な要素の値を予測する。

不完全マトリクスでの未評価要素を埋めるためにいろいろな方法が提案されている。最も有望な方法の一つはマトリクス分解法を用いることである。マトリクス分解法は基本的には特異値分解(SVD)の方法を踏襲している。

マトリクス分解法では、観測値マトリクスAをUとVの2つのマトリクスに分解する。UとVの深さを表す指数は潜在要因数と呼ばれている。UとVの未知要素は最小2乗法により求めることができる。実際には観測値と予測値の間の2乗誤差の合計に正則化項を加えたものを最小化することにより行う。この際に使う方法は確率的勾配法である。確率的勾配法では、観測値と予測値の間の誤差を計算しながら、誤差最小になるように最適値の方向に向かって勾配を下りながらUとVを繰り返して求めている。このとき、勾配方向は確率的に決定されている。

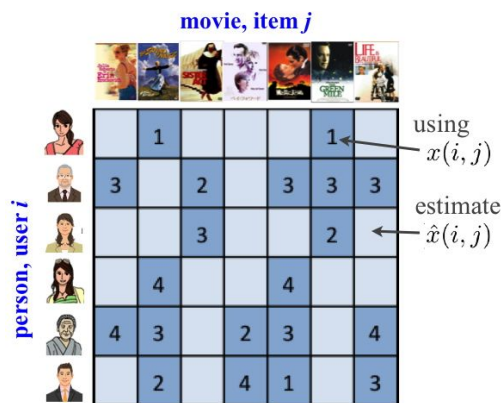


図3. 映画推薦の例

C. 研究結果

C-1 ノロウイルスの場合

図4に2012年ノロウイルス感染症拡大予測結果を示す。2002年から2011年ま

でのデータと2012年の1週目から5週目までのデータを用いて2012年の6週目から52週目までの予測された結果を、2012年の観測データと併せて示す。図から、かなり早期であっても感染拡大が最も広がった2006年のケースに類似した予測ができていることが分かる。

提案したマトリクス分解による感染性胃腸炎の予測が正確であるかどうかを判断するために、他の方法を用いた予測結果と比較した。ここでの比較には季節性時系列解析によく用いられるニューラルネットワークやARIMAを用いた手法によった。比較法としては平均2乗誤差の平方根を用いる。提案法により、2011年の1-5週までのデータをトレーニングデータに使い、6週目以降をテストデータとして予測した結果、マトリクス分解法では季節性が反映された良好な予測結果になっていることが分かる。

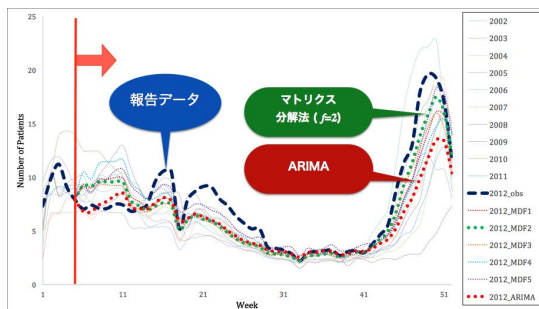


図4. 2012年のノロウイルス感染拡大予測 (2012年5週目までのデータで6週目以降を予測)

C-2 デング熱の場合

2014年、突如として日本に出現したデング熱。季節性を持つが日本には過去のデータが極めて少ない。このような場合、単純に過去のデータをトレーニングデータとして考えることはできないかもしれ

ない。しかし、考えられるあらゆる方法を試みて予兆段階で最終の予測を早期に行うことが極めて重要である。

植物の植生分布に注目したケッペンの気候区分によると、日本と台湾はほぼ同一の温暖湿潤気候と区分されている。そこで、台湾の過去のデング熱感染データを用いることにした(図5)。

マトリクス分解法を用いて予測した結果を図6に示す。観測データの大きさがピークの時点では、観測データよりも少し高めの前測結果になっているが、予防対策の安全性のためには低めに予測されるよりもよいと考えられる。

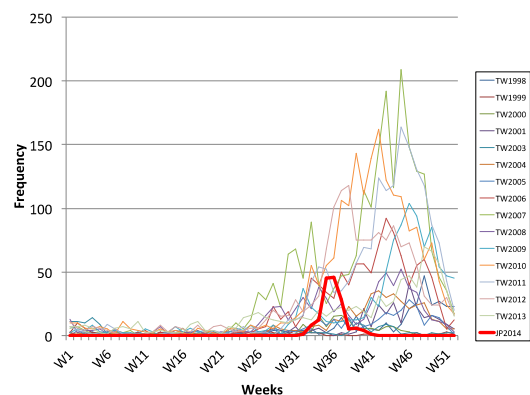


図5. 台湾の過去のデング熱感染データと2014年日本のデング熱データ

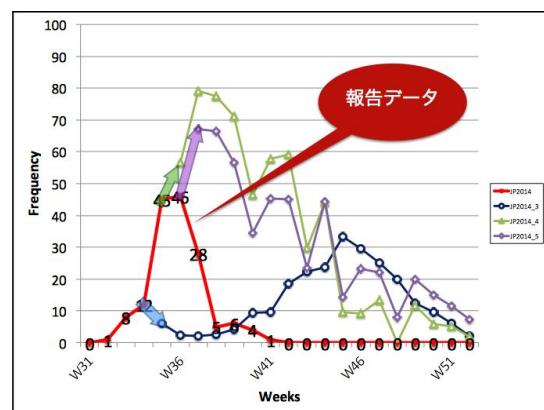


図6. 台湾の過去のデング熱感染データと2014年日本のデング熱データから予測され

た感染拡大

D . 考察

デング熱のデータはまだ日本には少ないため，今回のような手法では予測の精度はよくないと考えられる．この精度を向上させるには，流行のトレンドの時期の微調整を統計的に合理的に行うなどの工夫が必要になると思われる．今後はこのような工夫も加えていきたい．

E . 結論

マトリクス分解法は推薦システムに用いられる最も強力な解法の 1 つである．マトリクス分解法を用いることにより，ユーザの評価値を使って未評価な部分はどう評価されるかを予測することができる．この方法は，映画推薦，音楽推薦，書籍推薦などいろいろな推薦システムに適用されているが，ここでは，まずノロウイルスによって引き起こされた感染性胃腸炎感染者の予測に疑似シリンダーマトリクスにおけるマトリクス分解法を適用し，早期時期での感染規模予測を行った結果について述べた．更に，デング熱感染拡大の予測についても適用の可能性を検討した．

予測結果を季節性感染拡大予測に一般的に用いられている時系列解析結果との比較を行った結果，提案法では従来法よりも良い予測結果が得られている．

この結果により，季節性感染症拡大予測にマトリクス分解法を用いることができる可能性を示した．この方法はインフルエンザ感染拡大予測にも適用できる可能性があり，その簡便性から様々なフィールドに適用することが出来ることを示唆した．

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）

2 . 学会発表

H. Hirose, M. Tokunaga, T. Sakumura, J. Sulaiman, and H. Darwis, “Matrix Approach for the Seasonal Infectious Disease Spread Prediction,” 6th Asia-Pacific International Symposium on Advanced Reliability and Maintenance Modeling (APARM 2014), pp.137-144, August 21-23, 2014, Sapporo, Japan (2014)

H. Hirose, “A seasonal infectious disease spread prediction method by using the singular-value decomposition,” The First BMIRC International Symposium on Frontiers in Computational Systems Biology and Bioengineering, February 28 - March 1, 2013, Fukuoka, Japan.

H. Hirose, “Some Methods to Predict Risks Earlier,” Ishigaki International Conference on Modern Statistics Theories, Practices, and Education in the 21st Century, page 7, November 9 - 10, 2013, Okinawa, Japan. Invited

H. Hirose, T. Nakazono, M. Tokunaga,

T. Sakumura, S.M. Sumi, J. Sulaiman,
“ Seasonal Infectious Disease Spread
Prediction Using Matrix Decomposition
Method,” the 4th International
Conference on Intelligent Systems,
Modelling and Simulation (ISMS 2013),
pp.121-126, January 29-31, 2013,
Bangkok, Thailand.

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

2 次感染による重症化と流行動態の研究デザイン

担当責任者 水本憲治 東京大学 特任准教授

研究要旨

異なる血清型への再感染時に Dengue 熱は重症化しやすいことが、観察的疫学研究から判明しているが、その疫学的機構・感染増強が疫学的ダイナミクスへ影響を与える機序は未解明の状況である。本研究では、Dengue 熱の感染増強機序の解明を目的とし、1) 系統的レビュー・メタアナリシスを用いて重症化リスクを定量化するとともに、2) 数理モデルを用いたシナリオ分析を行った。特に、交差免疫の持続期間及び流行間隔についての感度分析を実施した。評価項目には、Relative Risk (相対危険度) を用い、再感染時の重症化割合と、初感染時の重症化割合を比較した。メタアナリシスでは、Dengue 熱ウイルス再感染時における有症状の相対危険度は、9.4 (95%信頼区間: 6.1, 14.4)、重症化の相対危険度は、23.7 (95% 信頼区間: 15.3, 36.9) という結果を得た。モデル分析では、初感染後に感受性が增強しても再感染時の相対危険度 (重症化) は増加せず、観察研究とは異なる知見が得られた。交差免疫期間が、相対危険度 (重症化) の時間的变化に大きく影響を与えるため、観察的疫学研究を実施する場合、適切な研究デザインが重要であり、交差免疫期間を統計的に推定すること、感染増強が再感染時の疫学的ダイナミクスに与える影響を明確にすることが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

異なる血清型への再感染時に Dengue 熱は重症化しやすいことが、観察的疫学研究から判明している。しかしその疫学的機構・感染増強が疫学的ダイナミクスへ影響を与える機序は未解明の状況である。

本研究の目的は次の二つである。

- 1) 系統的レビュー・メタアナリシスを用いた重症化リスクの定量化
- 2) 数理モデル・シナリオ分析を通じた

感染増強機序の理解

B. 研究方法

分析手法としては、系統的レビュー・メタアナリシス及び数理モデル・シナリオ分析を用いた。特に、交差免疫の持続期間及び流行間隔についての感度分析を実施した。

B-1. 系統的レビュー・メタアナリシス
PubMed 及び Web of Science

electronic database を用いて 2013 年 3 月 1 日に検索した . Search term は以下のとおり . 検索対象論文は、長期間のデングに関するコホートスタディが最初に実施された 1984 年以降に公開された論文に限定した .

- #1: 'dengue'
- #2: 'enhancement' OR 'secondary infection'
- #3: 'cohort' OR 'prospective study'
- #4: #1 AND #2 AND #3

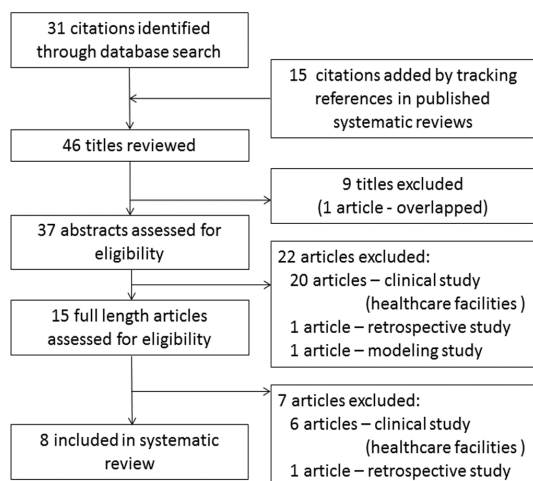


図 1 . 対象論文選定の流れ

最初に入手した 46 論文のうち、37 論文についてその要約を精査し、22 論文を除外した . 15 論文について論文全体を精読し、最終的に 8 論文を研究対象とした .

B-2. 数理モデル

コンパートメントモデルを用いた (図 2) . 各コンパートメントにおける 1 つ目と 2 つ目の文字は、それぞれ、血清型 1 と血清型 2 に対する感染状態を示す . S は感受性がある状態、 I は感染している状態、 R は感染から回復し免疫がある状態、 W は交差免疫によりその他の血清型には感染しない状態を示す . λ_i は血清型 i の感染ハザードを示す . $1/\gamma_i$ 、 $1/\delta$ は平均感染性期間、平均交差免疫期間をそれぞれ示

す . η はデング感染時に重症化する条件付ハザードである . α_1 、 $1/\alpha_2$ 、 κ は、初感染時と比較した再感染時における、相対感受性、相対感染性期間、相対重症化ハザードであり、この 3 つのパラメーターについて検討している .

評価項目には、Relative Risk (相対危険度)を用い、再感染時の重症化割合と、初感染時の重症化割合を比較した .

$$\frac{\text{再感染時の重症化割合}}{\text{初感染時の重症化割合}} = \frac{\frac{\text{再感染時の重症患者数}}{\text{再感染者数}}}{\frac{\text{初感染時の重症患者数}}{\text{初感染者数}}}$$

式 1 . 相対危険度の計算方法(1) 重症化割合

$$r(T) = \frac{\frac{X_2(T)}{RI(T) + IR(T) + RR(T)}}{\frac{X_1(T)}{N - SS(T)}}$$

式 2 . 相対危険度の計算方法(2) 重症化割合

(倫理面への配慮)

本研究は数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報に扱う倫理面への配慮を必要としない .

C . 研究結果

C-1. 系統的レビュー・メタアナリシス

図 3 にデング熱ウイルス再感染時における、有症状・重症化の相対リスクをそれぞれ示す . 各データの両端は、95%信頼区間を示す . 有症状の相対危険度は、9.4 (95%信頼区間: 6.1, 14.4)、重症化の相対危険度は、23.7 (95% 信頼区間: 15.3, 36.9)という結果を得られた .

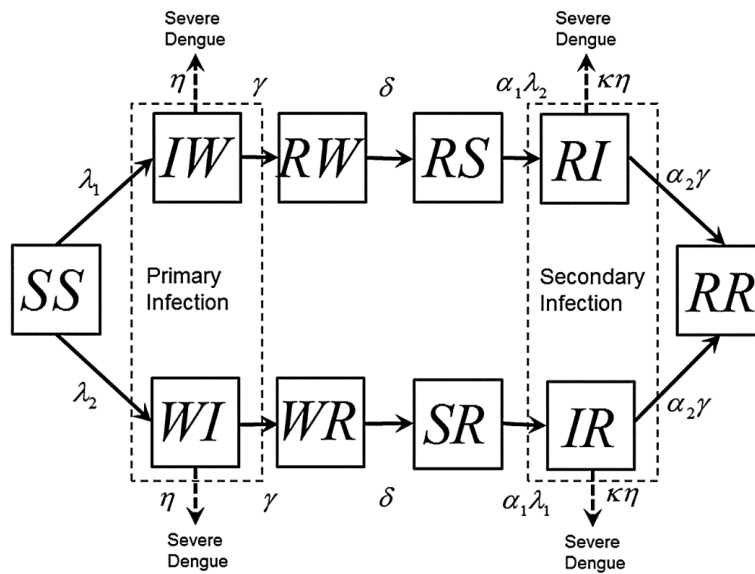


図2 . コンパートメントモデルの概略図

各コンパートメントにおける1つ目と2つ目の文字は、それぞれ血清型1と血清型2に対する感染状態を示す。Sは感受性がある状態、Iは感染している状態、Rは感染から回復し免疫がある状態、Wは交差免疫によりその他の血清型には感染しない状態を示す。 λ_i は血清型*i*の感染ハザードを示す。 $1/\gamma$ 、 $1/\delta$ は平均感染性期間、平均交差免疫期間をそれぞれ示す。 η はデング感染時に重症化する条件付ハザード。

α_1 、 $1/\alpha_2$ 、 κ は、初感染時と比較した再感染時における、相対感受性、相対感染性期間、相対重症化ハザードである。

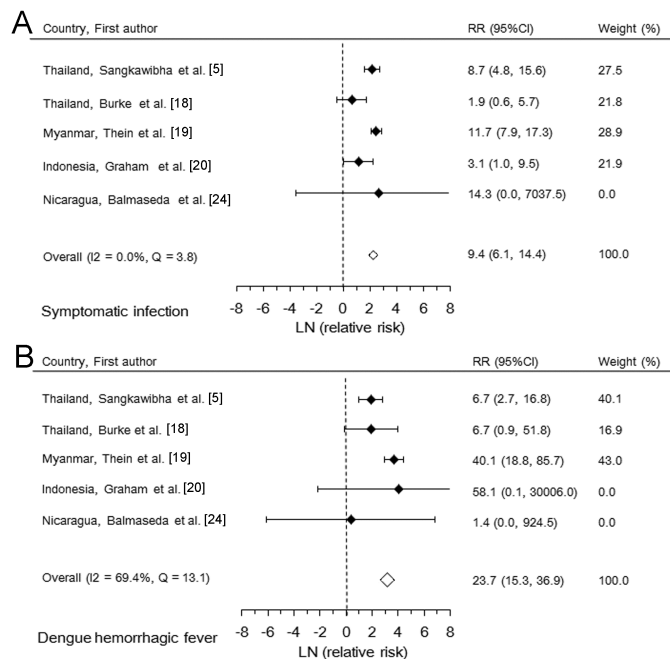


図3 . メタアナリシス結果

A, Bは再感染時における、有症状・重症化の相対リスクをそれぞれ示す。横軸は対数で示している。各データの両端は、95%信頼区間を示す。

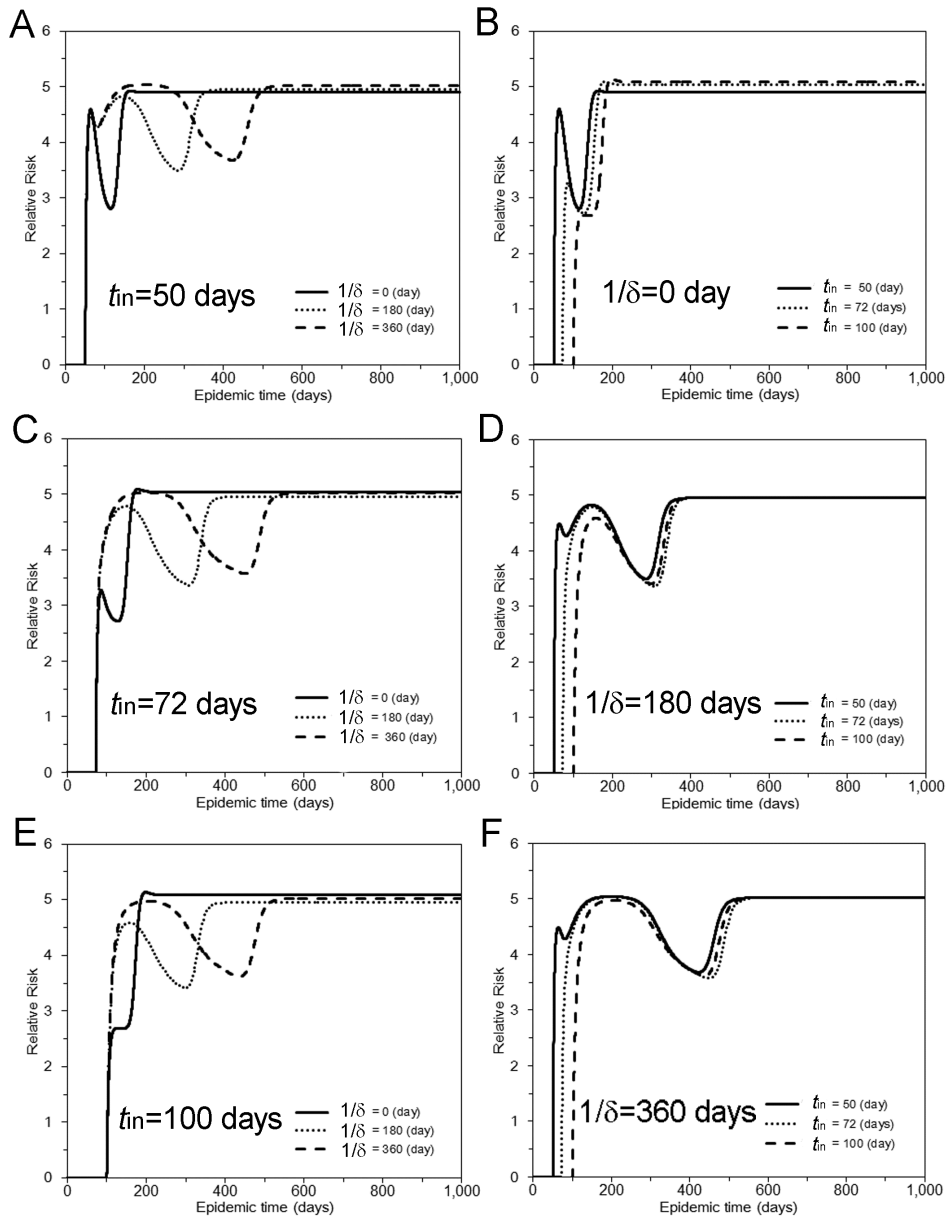


図4 . 流行時刻(日)と再感染時における重症化の相対危険度の関係について、流行間隔(t_{in})・交差免疫期間($1/\delta$)で感度分析を実施した図
 初感染を流行時刻 0 日として、再感染時までの期間を t_{in} 、初感染後の交差免疫期間を($1/\delta$)としている。図 A, C, E は、流行間隔 (t_{in}) を 50 日, 72 日, 100 日で固定し、交差免疫期間($1/\delta$)について、0 日, 180 日, 360 日で感度分析を実施。図 B, D, F は、交差免疫期間($1/\delta$)を 0 日, 180 日, 360 日で固定し、流行間隔 (t_{in}) について、50 日, 72 日, 100 日で感度分析を実施。

C-2. 数理モデル

図4は、流行時刻(日)と再感染時における重症化の相対危険度の関係について、流行間隔(t_{in})・交差免疫期間($1/\delta$)で感度分析結果を示したもので、流行時刻の経過とともに、相対危険度が変化する。安定した値にとどまるのは血清型1及び2の流行の収束後ということがわかる。図A, C, Eからは、流行間隔が相対危険度の時間変化に及ぼす影響は限定的であるが、図B, D, Fからは、交差免疫の持続期間が相対危険度の時間変化に及ぼす影響は大きいということもみとれる。

図5は、パラメーター係数の相対変化度(横軸)と相対危険度(縦軸)の関係を示したもので、こちらの図からは、感受性の相対変化度が変化しても、再感染時の重症化に関する相対危険度には影響を及ぼさないことがわかる。

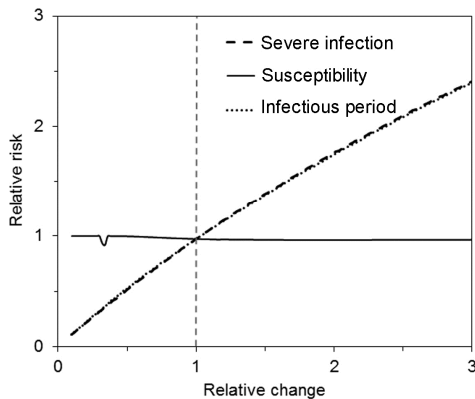


図5 .パラメーター係数の相対変化度(横軸)と相対危険度(縦軸)の関係図。3つのパラメーターのうち1つについて、他2つを固定した状態で、0から3まで変化させている。

D . 考察

E . 結論

モデル分析では、初感染後に感受性が増強しても再感染時の相対危険度(重症

化)は増加せず、観察研究とは異なる結果が得られた。交差免疫期間が、相対危険度(重症化)の時間的変化に大きく影響を与えるため、観察的疫学研究を実施する場合、適切な研究デザインが重要であり、交差免疫期間を統計的に推定すること、感染増強が再感染時の疫学的ダイナミクスに与える影響を明確にするのが意義が大きいことが示唆された。

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

Mizumoto K, Ejima K, Yamamoto T, Nishiura H. On the risk of severe dengue during secondary infection: a systematic review coupled with mathematical modeling. J Vector Borne Dis. 2014 Sep;51(3):153-64.

2 . 学会発表

Oral, Dec 2014, the 12th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, Bangkok, Thailand

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

感染症数理モデル（第2グループ課題）に関する研究

担当責任者 中岡 慎治 東京大学 助教

研究要旨

本研究班では、効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言を行うことを目的に研究を進めている。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数理モデルを解析して最適な流行対策に言及することで、感染症疫学の諸問題への対応策を検討している。本研究班では、目的の達成のために班員を2つのサブグループに分け、業務責任者をそれぞれの代表として班員が参加する形で研究内容を分業することとした。本業務報告書では、第2グループのテーマである「効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言」について、第1回班会議で報告した進捗状況についてまとめた内容を記載する。第2グループでは、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につなげることを目的としている。この目的を達成するためには、本来であれば多種類の感染症が検討対象となるが、わが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の2課題を対象として数理モデル研究を開始することとなった。多剤耐性結核の併用療法のモデル化、野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化 各課題は業務担当者をと連携サブメンバーを中心に進めるものの、メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を組織するようにした。

A. 研究目的

本研究班では、効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言を行うことを目的に研究を進めている。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数理

モデルを解析して最適な流行対策に言及することで、感染症疫学の諸問題への対応策を検討している。本研究班では、目的の達成のために班員を2つのサブグループに分け、業務責任者をそれぞれの代表として班員が参加する形で研究内容を分業すること

とした。本業務報告書では、第2グループのテーマである「効果的な公衆衛生対策デザインのための感染ダイナミクスの理論的解析と政策提言」について、第1回班会議で報告した進捗状況についてまとめた内容を記載する。

感染症の流行には、実に多様な要素（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）が影響するが、影響を直接観察できない場合も多い。このような場合、数理モデルを構築して多様な要素の影響が感染動態に及ぼす影響を計算し、観測データと併せて検討することで予想の妥当性や有用性を提供する必要が生じる。本研究班では、数理モデルを活用して他多様な要素が感染動態に及ぼす影響を推察した結果を元に、公衆衛生対策の構築に欠かせない政策提言につなげることを目的にしている。

本来であれば多種類の感染症が評価対象となるが、わが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の2課題を対象として数理モデル研究を開始することとなった。

多剤耐性結核の併用療法のモデル化

野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化

B . 研究方法

各課題における現状報告および本年度に実施した内容について示す。

多剤耐性結核の併用療法のモデル化

多剤耐性抗結核薬である新薬（デラマニド）承認がされた。今後使用にあたっては原則として四剤以上の併用を求めるが、コ

ンビネーションによって耐性菌の発生確率はどのように変化するかは不明である。そこで本研究課題では、多剤併用時における薬効を評価する理論式を応用し、結核における多剤併用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。初年度は代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化

国内で野生型ポリオが発生した際、どの範囲まで臨時接種を行うか、行う場合、IPDかOPVのどちらを使うべきかが問題となる。1980年以降、我が国では野生株ポリオの発生はみられていないが、もし野生株が検出された際には、免疫を持たない集団を中心とした集団感染が発生する恐れがある。そこで本研究課題では、野生型/伝播型ワクチン由来ポリオウイルスが検出された後の対応について議論するため、数理モデルにもとづく検討に着手した。既存研究をベースに、強毒復帰株の流行を許さないためのOPV、すなわち停止前の有効ワクチン接種率閾値を計算した。理論計算により、強毒復帰株流行開始年の予測を提供する足がかりを作った。初年度は代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は2次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

C . 研究結果

本研究班（第2グループ）では、上記2課題に対して研究代表者をそれぞれ1名選

任してサブグループ化し、他のメンバーにはそれぞれのグループに属する形で研究を進めた。ただし、メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を組織するようにした。このような体制で研究を遂行しているが、本研究課題は初年度かつ第1回の班会議を終えた段階であるため、研究結果は得られていない。

3. その他

なし

D. 考察

本研究課題は初年度であるため、研究結果は得られていない。したがって報告書に記載すべき結論はない。

E. 結論

本研究課題は初年度であるため、研究結果は得られていない。したがって報告書に記載すべき結論はない。

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）

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

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（業務項目）

分担研究報告書

多剤耐性結核の併用療法のモデル化

担当責任者 岩見 真吾 九州大学 准教授

研究要旨

本年度は、約40年ぶりの肺結核に対する新薬として登場した「デラマニド」、あるいは、今後新たに認可される抗結核薬と、従来の抗結核薬をどのような組み合わせにて使用するべきかという重要問題に取り組むための理論的基盤を整備した。まず、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に対する抗ウイルス薬の評価に使用されている“Instantaneous Inhibitory Potential (IIP)”という2008年以降に登場した最新の概念が、他の感染症の薬剤治療においても定量可能かつ適応可能であるのか否かを、実験データを用いて調べた。例えば、IIPと古典的な薬剤組合せ理論(Loewe additivityやBliss independence)を融合させる事で併用治療の効果を定量的に調べられるようになる。今後、実際に結核菌を用いた抗菌実験を行い理想的な薬剤組合せを特定して行く必要がある。また、より詳細な併用治療をデザインするためには、結核菌の個体群動態を考慮に入れた理論の開発が必要になると考えられた。

A. 研究目的

日本の結核患者数は数万人にも及び先進諸国の中でも顕著に高い。特に、既存の薬に耐性である多剤耐性結核、あるいは、超多剤耐性結核に対する治療成績は依然低いままであり、新薬の登場が希求されてきた。近年、約40年ぶりの抗肺結核の新薬として登場した「デラマニド」は多剤耐性結核の標準治療と併用される事で、入院期間の短縮および死亡率の改善等、治療成績にブレイクスルーを起こす事が期待されている。

本年度は、このデラマニド、あるいは、今後新たに認可される抗結核薬と、従来の抗結核薬をどのような組み合わせにて使用するべきかという重要問題に取り組むための理論的基盤を整備した。結核菌は薬剤に耐性となりやすいため新薬に対する耐性菌出現を防ぐ必要があり、高度に制御された投薬計画により治療されるべきである。さもなければ、新たな薬剤耐性菌の出現を許し、これらの新規薬剤菌が流行した際には、遂に手に入れた結核菌に対抗する新たな手段を無効化させて

しまう恐れがある。剤耐性結核や超多剤耐性結核は、効果が不十分な治療や治療の中断により出現リスクが高まる。現在、特に、デラマニド使用における懸念として、以下の2点が考えられている：

1. デラマニドは多剤耐性結核の既存の他の二次薬との併用薬として申請されているが、今後複数の新しい抗結核薬が申請されており、それらの薬との併用の効果等が未知である。
2. デラマニドの適応症は多剤耐性結核に限定されているが、副作用のため標準的な抗結核薬を使用できない場合など、多剤耐性結核以外にも適応拡大される可能性がある。

今後、適切、かつ、効果的にデラマニドを使用するためには、抗結核効果を定量的に評価し、耐性菌の出現頻度を低くする薬剤組合せを探索する必要がある。すなわち、最適な結核治療を達成するためには、指針となる理論的な基盤が必要不可欠である。

本報告書では、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に対する抗ウイルス薬の評価に使用されている“Instantaneous Inhibitory Potential (IIP)”という2008年以降に登場した最新の概念が、他の感染症の薬剤治療においても定量可能かつ適応可能であるか否かを、実験データを用いて調べた結果を説明する。例えば、IIPと古典的な薬剤組合せ理論(Loewe additivityやBliss independence)を融合させる事で併用治療の効果を定量的に調べる事が可能になる。これらの方法を踏まえて、今後、結核治療を最適化して行く方針および必要な実験等についても

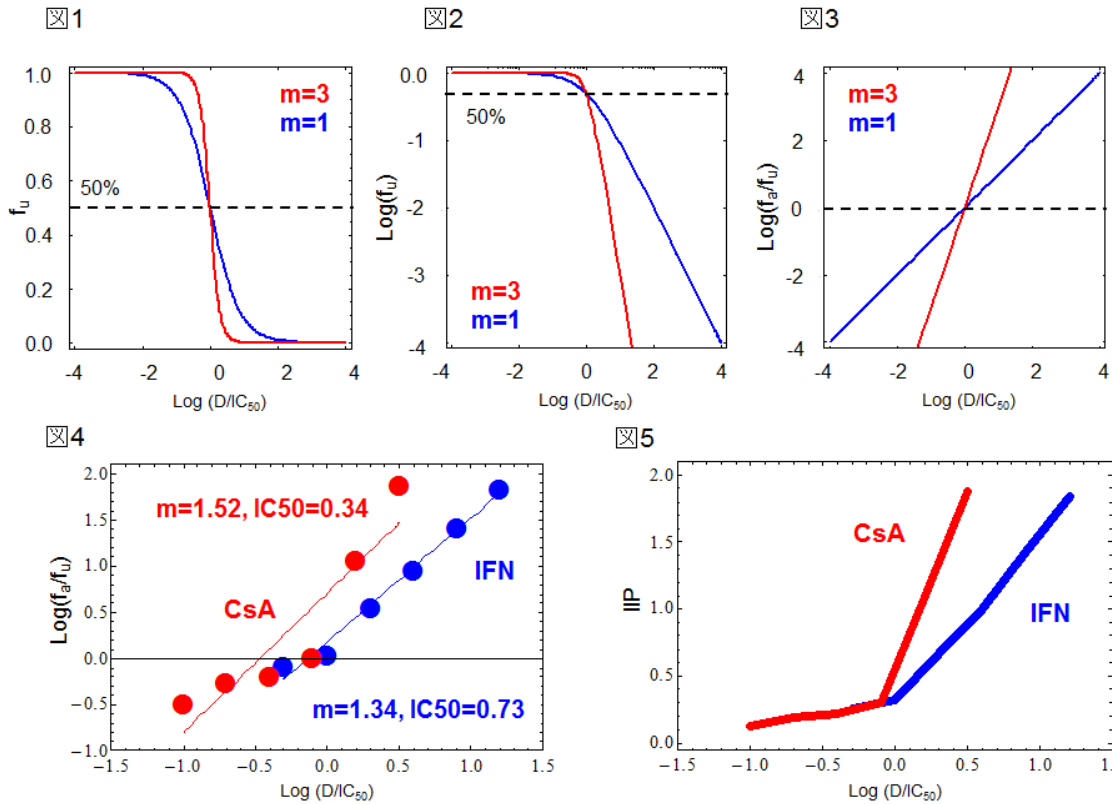
検討して行く。

B . 研究方法

現在、感染症やがんなどの治療において、複数の薬剤を組み合わせる「多剤併用治療」が積極的に行われている。これは、治療効果の増幅に加えて、薬剤耐性の出現リスクや副作用、治療費の軽減を目的としている。しかし、これまでの薬剤組み合わせは、実験や治験の成果などを基に、経験的に行われてきた。数理モデルを援用する事で、多剤併用治療の最適化を実現できる可能性が示唆されている。まずは、多剤併用治療の効果を定量的に取り扱うための理論を紹介する。

B - 1 . 薬剤反応曲線について

薬剤の濃度(D)と薬剤の効果(f_a)の関係を示した曲線は「薬剤反応曲線」などと呼ばれ、古典的にはヒル関数である $f_a = D^m / (IC_{50}^m + D^m)$ で記述できる(図1)。また、抗結核薬の場合、抗菌効果である f_a は「薬剤によって阻害された結核菌の増殖イベントの割合」(すなわち $1 - f_u = f_a$ は「薬剤からの阻害を逃れた結核菌の増殖イベントの割合」)として定義される。現在、薬剤反応曲線を調べる事は、薬剤の抗菌効果を理解するための基本的な手段となっている。特に、菌活性を50%阻害するための薬剤濃度は IC_{50} と呼ばれ、その効果の特徴づける指標として広く用いられてきた。しかし、 IC_{50} は薬剤反応曲線のただ1点の情報のみしか反映していない。例えば、図1に示している IC_{50} は同じであるがヒル係数 m が異なる薬剤反応曲線を比べてみる。 IC_{50} の周辺における2つの反応曲線の差は顕著であるが、薬剤濃度 D が十分に大きな領域では“一見して”



抗菌効果に違いは見られない。もちろんこの結論は間違いである。図2に示した様に $\log f_u = \log\{IC_{50}^m / (IC_{50}^m + D^m)\}$ を考えれば、薬剤濃度 D が大きくなるにつれてその差は広がっていく。HIV や HCV の様に日々約 10^{12} 個と極めて多くの子孫ウイルスを産生する疾患では、99%と99.9999%の阻害率の間には大きな違いがある。事実、臨床の場で使われる薬剤濃度は IC_{50} よりも十分に大きく、高い薬剤濃度での抗ウイルス効果を考える事が重要である。すなわち、 IC_{50} のみを指標として薬剤を評価する事では不十分であり、 m も考慮した薬剤反応曲線の全情報を利用する必要がある。

B - 2 . IIP について

上述したヒル関数を $f_c/f_u = (D/IC_{50})^m$ と書き直す。さらに、臨床的な薬剤濃度領域を強調するために $\log f_c/f_u = m \log D/IC_{50}$ と変形できる(図

3)。左辺 $\log f_a/f_u$ は Median Effect Plots と呼ばれ、薬剤評価実験の値を用いて描く事ができ、例えば線形回帰を用いれば右辺 $m \log D/IC_{50}$ のパラメータである IC_{50} と m を推定できる。これらの値を用いて「薬剤の抗菌効果により減少した結核菌の増殖イベント数の対数」である $IIP = \log 1/f_u = \log[1 + (D/IC_{50})^m]$ が定義できる。

(倫理面への配慮)

本研究は2次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

C . 研究結果

現在、臨床的な条件を再現した培養細胞実験により、薬剤の抗菌効果を比較測定する事が行われ、その結果を基にして新規薬剤や治療レジメンの開発が先導されている。しかし、多くの場合、薬剤反

応曲線のただ 1 点の情報を反映している IC_{50} や IQ (IC_{50} に対する血漿薬剤濃度) 等の指標のみが用いられている。Robert F Siliciano のグループを中心とした近年の一連の研究で、HIV の薬剤に対して IC_{50} による評価のみでは、十分に薬剤の抗ウイルス効果を判定できない事が報告されている。そこで、同グループが提案した、薬剤反応曲線の全情報を反映できる IIP (上述) という指標を使う事で、今後、多剤併用治療の至適化が希求される肺結核治療に応用するために、HIV 以外の感染症の薬剤治療においてもこれらの方法が定量可能かつ適応可能であるか否かを調べた。具体的には、HCV 感染培養系を用いて、RNA 分解を促進する IFN α と RNA 複製を阻害するシクロフィリン阻害剤 CsA の抗 HCV 効果を調べた実験データを解析し、IIP の汎用性を確認した。

図 4 は、IFN α と CsA の薬剤評価実験の値を Median Effect Plots し、線形回帰によりパラメータ IC_{50} と m を推定した例である。また、図 5 はこれらの実験データより計算した IIP を示している。高濃度領域では CsA の抗ウイルス効果が IFN α のそれに比べて十分に高い事が分かる。この事は同時に CsA を使用する場合、服薬遵守が重要である事も示している。この様に、IIP の興味深い点はその単位が“数”である事より、臨床的な状況下における異なる薬剤による(異なるウイルスに対する)抗ウイルス効果を単純に比較できる点である。

以上、結核治療を至適化して行くために IIP は極めて強力な理論的基盤を与える事が示唆された。今後は、結核菌と抗結核薬を用いた具体的な実験を行い、各抗結核薬の IIP を定量する事が望まれる。

D . 考察

抗結核薬の単剤の IIP を定量する事に加えて、多剤併用時の IIP を定量する必要がある。多剤併用時の IIP が計算できれば、どの薬剤組合せが最も効果的であるのかを選択できるからである。通常、複数の薬剤の併剤効果を評価する場合、Loewe additivity や Bliss independence の式が用いられる。これらの評価式を用いれば、単剤時の薬剤反応曲線から併剤時の薬剤反応曲線を予測する事ができる。しかし、抗 HIV 薬を併剤した場合、これらの評価式による予測と薬剤評価実験の結果に乖離がある事が報告されている。抗結核薬においても同じ傾向になる事が予測されるため、単剤の薬剤評価実験に加え、併剤の同実験も行い予測の妥当性を検討する必要がある。予測値と観測地が大きく異なる場合は、過去に報告されている DI (Degree of Independence) という指標を計算する事で併剤効果を評価する。また、現実的な臨床応用を考えた場合には、4 剤以上の多剤併用を想定する必要がある。しかし、抗結核薬の選択肢が多い場合、全ての組み合わせの評価実験を行う事は現実的でない。この点に対応するために、併剤時の予測値と DI を重みとして利用する事で多剤併剤時の薬効予測を実現する評価式の開発を行う事が可能である。

さらに、学術的にも新規性の高い研究を展開するために、結核菌の個体群動態を記述する力学系モデルを併用する事で、薬剤特異的な IIP が得られるメカニズムの解明にも着手する。この様な力学系モデルを用いた解析は国内外で報告されておらず、本研究の独創的な点である。ま

た、本解析から明らかになったメカニズムを基に、様々な局面に対して最適な多剤併用治療を提案する事が期待できる。

E . 結論

多剤併用療法とは、複数の薬を同時に投与し治療を行う方法である。この方法により、薬同士の欠点を補ったり、あるいは、薬同士の効果を強めたりする事ができる。例えば、薬 A のみを服用していた場合、すぐに薬 A に対して耐性ができ、その効果がなくなってしまう状況であっても、薬 A と薬 B を同時に服用する事で、これらの薬に対する耐性ができにくくなり、その効果を維持できる場合がある。薬同士がどの様に作用しあい、どの様に効果を発揮しあうかを理解する事が極めて重要である事が分かる。しかし、現在、こういった薬の組み合わせを決めるための確固たる方法はなく、臨床的な治療試験の結果や今までの経験を基に手さぐりで薬剤治療の方針を決めている。本研究の最終的な目的は、数理モデルやコンピュータシミュレーションといった数学的な方法を駆使して、実験データや臨床データを基にする「最適な薬の組み合わせ理論」を構築し、その成果を治療の現場や厚生労働行政に還元して行く事である。

本年度は、特に、近年開発された IIP を活用する事によって、抗結核薬の併用時における効果を異なる薬剤組合せ同士で比較し、薬剤組合せの治療効果の最適化を達成する事が可能か否かを検討した。今後は、各々の抗結核薬の IIP を定量する事で、それらの特性を分析し、生体内での各薬剤の半減期等を考慮に入れた最も高い抗ウイルス効果を発揮できる薬剤組合せの候補を明らかにする事が求められ

ている。また、耐性菌に対しても高い抗菌効果を維持できる薬剤を IIP を基に特定する事も重要であると考えている。

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)

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

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（業務項目）

分担研究報告書

野生型ポリオ流行時の追加接種モデル化

担当責任者 佐々木 顕 総合研究大学院大学 教授

研究要旨

日本ではポリオワクチン接種が高率に維持されてきたことにより、野生ポリオの流行は長期にわたって押さえられている。しかし近年イスラエルで実際に起こった事態で明らかのように、高い不活ワクチン接種率のもとでも、野生型ポリオウイルスの再侵入による全国規模の流行のリスクは否定できない。特に、生ワクチンと違って、接種者の非感染率をゼロにはできない不活ワクチン接種に近年切り替えた日本において、野生ポリオ侵入時の生ワクチン・不活ワクチンの追加接種の効果を事前に定量的に評価することは、対策のために十分な量のワクチン備蓄が必要であることを考えると、その必要性は極めて高いと言えよう。ここでは、野生ポリオ侵入後の生ワクチンと不活ワクチンの追加接種の流行抑制効果を評価するための数理モデルを提案し、解析した。生ワクチン・不活ワクチンの流行抑制効果を評価する上で、備蓄コストに関するコスト効果解析や、流行停止後に残存する生ワクチン株に起因する強毒復帰株再流行のリスクの評価が重要であることが示された。

A . 研究目的

世界保健機構(WHO)は天然痘に続く伝染病根絶のターゲットとしてポリオを指定し、ワクチン接種による2013年までの全世界的根絶を目指した。その目標は達成されていないが、日本を含む先進国で野生型の流行は長期に渡って押さえられている。

ポリオを制圧するために、国と時代の違いに応じて、生ワクチンあるいは不活化ワクチンが用いられてきた。日本では新生児に対する生ワクチン接種によってポリオに

対する集団免疫を保ってきたが、数年前から、新規接種は不活化ワクチンに切り替わった。不活化ワクチンは、ポリオに感染した場合の症状を緩和し、二次感染率を下げる効果はあるが、野生型ポリオウイルスの感染自体を防ぐことはできない。一方、生ワクチンの接種は、感染率をほぼゼロにすることができるが、体内で増殖する生ワクチン株から強毒復帰突然変異株が出現する危険がある。生ワクチンと不活化ワクチンのどちらを用いるべきかの政策決定には、

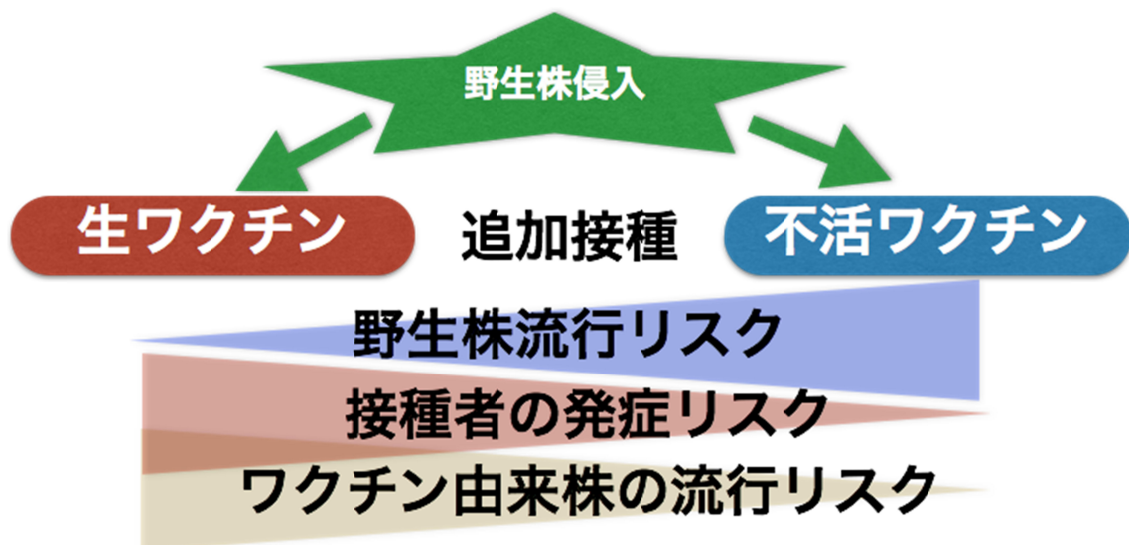


図 1 生ワクチン、不活ワクチン追加接種のリスク要因。

免疫効率と強毒復帰株出現・ポリオ発症のリスクの相反する要因のどちらを重視するかによって変わる。

欧米の先進国では比較的古くから不活化ワクチンによってポリオ流行が押さえられてきたが、不活化ワクチンのウイルス感染率低下効率が完全ではないため、野生型ポリオの国外からの流入に起因する野生型流行という潜在リスクを抱えている。たとえば、2013年には、不活化ワクチン接種政策を長年続けてきたイスラエルで野生型ポリオの感染例が報告され、感染危険地域への不活化ワクチン追加接種が実施されたが、目立った効果を挙げられず、全国的に流行が拡大する事態となり、最終的に生ワクチンの追加接種が低年齢層に実施されて、ようやく流行が終息したことが報告されている (Shulman et al. 2014, JID 210 S304)。

不活化ワクチンに転換された日本においても、同様の野生型ポリオ流行のリスクは、当然存在する。ここでは、いったん感染例が広がり始めた場合に、生ワクチンと不活化ワクチンをどのように追加接種をするのが有効であるかを、それぞれのリスク（生

ワクチンには接種者の発症リスクとワクチン由来株の流行のリスクがあり、不活ワクチンには野生株流行を抑えられないリスクがある：図1)と、それぞれの備蓄コストを考慮して理論的に考察する。

B. 研究方法

野生型侵入後の疫学動態をコンパートメントモデルで表現し、生ワクチン追加接種率 p 、不活ワクチン追加接種率 q の関数として (図2)、野生株感染者の累積数 ϕ 、およびワクチン由来株感染者の累積数 ψ の期待値を評価する。

疫学コンパートメントモデルでは宿主集団のうち、感染を経験していない個体を感受性個体 X_0 、不活ワクチン接種個体 X_1 のコンパートメントに分割し、それぞれの状態から生ワクチン接種あるいは生ワクチン株のサイレントサーキュレーションにより生ワクチン株保有状態になった個体を Y_{0a} と Y_{1a} 、野生型ポリオウイルスの感染により感染状態となった個体をそれぞれ Y_{0w} 、 Y_{1w} とする。最後に、生ワクチン株あるいは野生株の排出期間が終わり、免疫を持った状態を Z とする。それぞれのコンパー

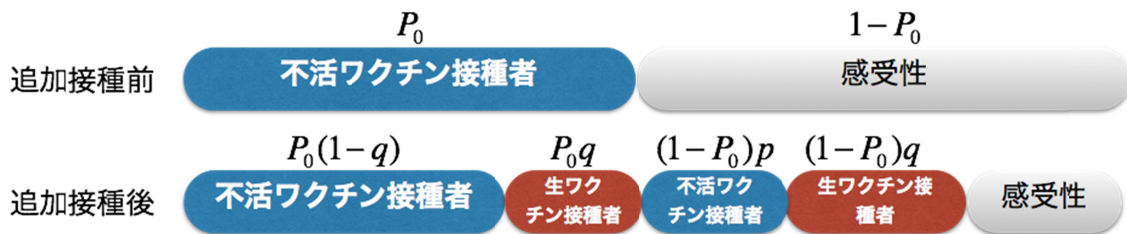


図 2 野生株ポリオウイルス感染後の追加接種前後の不活ワクチン接種者、生ワクチン接種者、感受性個体の割合の変化。 P_0 は追加接種前の不活ワクチン接種率、 p と q は不活ワクチンと生ワクチンの追加接種率。

トメントと同じ記号で、その個体数密度を表すとすると、疫学動態は

$$dX_i / dt = u(1 - P_i) - \sum_j \Lambda_j X_i - uX_i,$$

$$dY_{ij} / dt = \Lambda_j X_i - (u + \gamma_{ij}) Y_{ij},$$

$$dZ / dt = \sum_{i,j} \gamma_{ij} Y_{ij} - uZ$$

で表せる ($i = 0, 1$ および $j = a, w$)。ここで

$$\Lambda_j = \beta_{0j} Y_{0j} + \beta_{1j} Y_{1j}$$

は生ワクチン株 ($j=a$) と野生株 ($j=w$) の感染力価、 β_{ij} と γ_{ij} は状態 i の感受性宿主が感染ウイルス株 j に感染した場合の感染力と回復率を表す。また、 u は宿主の自然出生・死亡率で P_0 は新生児の不活ワクチン接種率である ($P_1 = 1 - P_0$)。このモデルにおいて、ある時刻に野生株感染者が少数導入され、それに続いて、集団中の p, q の割合で不活ワクチンと生ワクチンを追加接種するとし (図 2) 対応する初期条件をもとに流行曲線と最終流行規模を求めて、それが追加接種率 p, q にどう依存するかを解析する。

不活ワクチンの接種によって感染そのものを防ぐことはできないが、不活ワクチン接種者からの感染率は未接種者からの感染率より低いこと ($\beta_{1j} < \beta_{0j}$)、また、不活ワクチン接種者が感染した場合のウイルス排出期間は未接種者の場合の 40% に短縮されること ($\gamma_{0j} = 0.4 \gamma_{1j}$) が知られている

(Murdin et al. 1996, Vaccine 14: 735; Henry et al. 1966, J. Hygiene (London) 64: 105) ので、この条件の範囲で、結果の疫学パラメータ依存性も検討する。また、不活ワクチンと生ワクチンの備蓄コストに基づき、コスト効果解析を行う。

一方、生ワクチンの追加接種は、野生株流行が終息したのちに、集団中にサイレントサーキュレーションで保有されている生ワクチン株から、強毒復帰株が出現し流行がおこる可能性をうむ。この強毒復帰株流行リスクの解析について Sasaki et al. (2011, Frontier in Microbiology 3:178) の理論に基づき解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は 2 次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

C . 研究結果

野生株侵入時の最終流行規模と不活ワクチンと生ワクチン追加接種の効果についての解析は現在進行中である。

野生株流行後の生ワクチン株からの強毒復帰突然変化株の出現と流行のリスクモデル (図 3) の解析結果を以下に示す。

図 4 に病原性復帰突然変異を考慮した生ワクチン接種停止後の強毒株流行に関する確率論的モデルのシミュレーション結果を

示した。シミュレーションでは生ワクチン サークキュレーションにより、集団からの

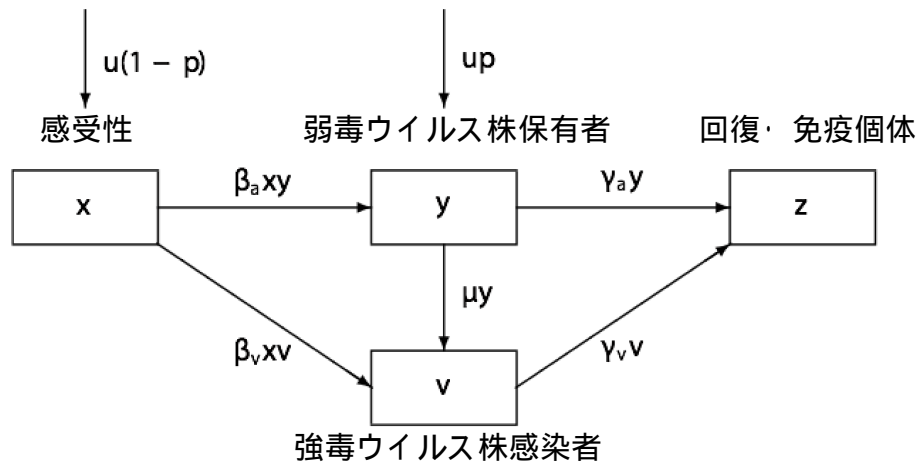


図 3 強毒復帰突然変異株流行リスク解析モデルの構造

株から一定の割合で病原性復帰株が生じる過程を取り入れて、どのようなワクチン接種計画がウイルス根絶確率を最大にするかを予測するために、確率過程モデルで解析した。生ワクチン接種停止後の生ワクチン株のサイレントサーキュレーション下のワクチン株保有者の推移と新生児加入による免疫保持者数の変化を数理モデルで追うと、経口接種によるポリオウイルス弱毒株保持者が十分減少するまえに、感受性個体が増加して流行の閾値を越え、強毒株が再流行する確率が無視できないことが示される。たとえば図 4 に示した例では、生ワクチン接種停止後 150 週あたりで 100 回のうち 61 回のモンテカルロシミュレーションで生ワクチン株は根絶されるが、残りの 39 回で強毒復帰株が出現し、ポリオの大流行が起きている。

D . 考察

野生ポリオ侵入後の対策として、流行を押しさえる効果の強い生ワクチンの追加接種を行う必要が生じるが、いったん生ワクチン株を宿主集団中に導入すると、サイレン

弱毒株の一掃には数年を要することもある。その間に感受性の宿主の割合は増加し、ある時期に流行のための閾値を超える。このときに、まだワクチン由来弱毒株の保有者が残っていれば、強毒復帰株流行が起きる可能性がある。野生株の流行を押しさえる効果だけではなく、このリスクの評価を正確に行い、政策決定を行うことが重要であろう。

E . 結論

野生ポリオ侵入後の生ワクチンと不活ワクチンの追加接種を評価するための数理モデルを構築し、解析方法を提案した。生ワクチンと不活ワクチンの流行抑制効果を評価する上で、備蓄コストに関するコスト効果解析や、流行停止後に残存する生ワクチン株に起因する強毒復帰株再流行のリスクの評価が重要であることが示された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

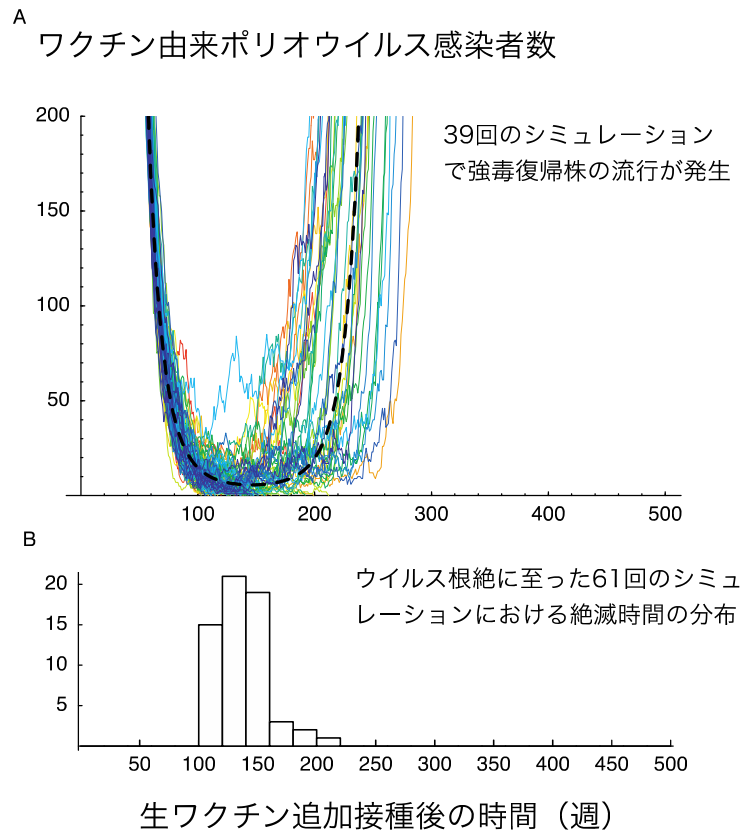


図 4 ポリオワクチン接種を停止してから後の、ワクチン由来ウイルス保持者数の時間変化。生ワクチン接種停止後 150 週のあたりで 100 回のうち 61 回のモンテカルロシミュレーションでポリオは根絶されるが、残りの 39 回で強毒復帰株が出現し、ポリオの大流行が起きる。ウイルス保持者の割合の期待値（点線）はワクチン投与停止によって減少するが、感受性個体の増加によってある時点で増加に転じる。ここで、異なる色の線は、100 回のモンテカルロシミュレーションによるワクチン由来株保持者の時間変化を表す。Sasaki, Haraguchi, and Yoshida (2012; *Frontiers in Microbiology* 3, 178)参照。

なし（本分担研究は初年度である）

2. 実用新案登録

なし

2. 学会発表

なし（本分担研究は初年度である）

3. その他

なし

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

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（業務項目）

分担研究報告書

感染症数理モデル（第3グループ課題）に関する研究

分担責任者 齋藤 正也 統計数理研究所 特任助教

研究要旨

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本研究班ではその目的の達成のため、班員を3つのグループに分け、それぞれの分野の専門家を集約して研究内容を分業することとした。本業務報告書では、その第3グループのテーマである「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」についての第1回班会議で報告した進捗状況について記載した。

A . 研究目的、方法

第1グループでは、感染症の流行予測や介入政策評価などに利用できるシミュレーションモデルの開発を目的としている。この目的を達成するには、想定する感染症・流行地域のもとで、評価対象の政策を適切に記述できる数理モデルが必要となる。同時に、採用したモデルパラメータの疫学的知見による裏付けが必要である。

B . 結果、考察

班会議では、どの感染症を開発するモデルで対象とするかが議論され、世界的流行による脅威が大きいインフルエンザと気候変動や経済活動の変化により日本でも大規模流行のリスクが高まりつつあるデング熱が選ばれた。インフルエンザ

に関しては、接触行動に関する調査研究の文献調査、エボラ熱に関しては不顕性感染者の存在がシミュレーションの信頼性のボトルネックになることから、ソロモン諸島東タシンボコ地区の村落で調査を行い、不顕性感染者割合を推定することが取り決められた。数理モデルの候補としては、柔軟性の高い個人ベースシミュレーションと個体間接触パターンの複雑性のある程度反映しながら、数理的解析が可能であるという利点を持つメタ個体群ネットワークを検討することが取り決められた。班会議終了後の各構成員活動により、(1)日本における年齢別接触頻度行列として宮崎県での調査が利用できること、(2)WHO 基準を緩和しても捕捉できないデング熱感染者が存在し、積極的疫学調査が望まれること、(3)メタ個

体群ネットワークモデルを使うことで、大局的流行を防ぐうえで、行動制限の有効性評価が可能なこと、がそれぞれ知見として得られた。

G . 研究発表

1 . 論文発表

各論報告に別記。

2 . 学会発表

各論報告に別記。

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。

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起こ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。

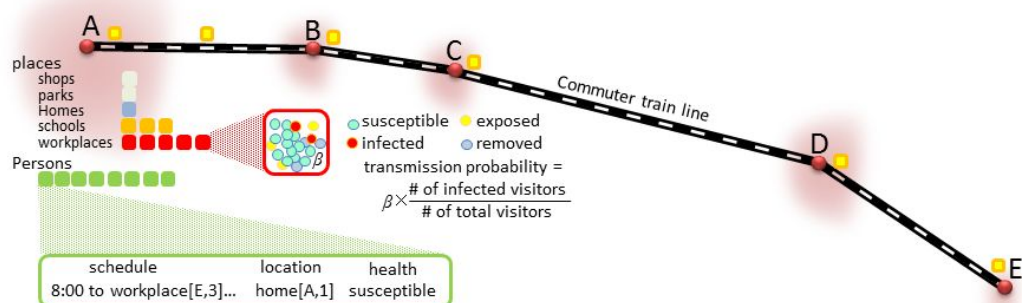


図 1 考察の対象とする個人ベースシミュレーションモデルの模式図

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。

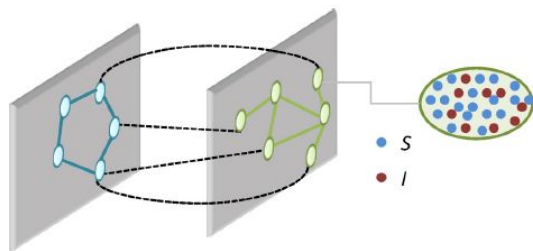


図 2: 2つの相互接続したメタ個体群ネットワークの例

デング熱ウィ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 μ 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。

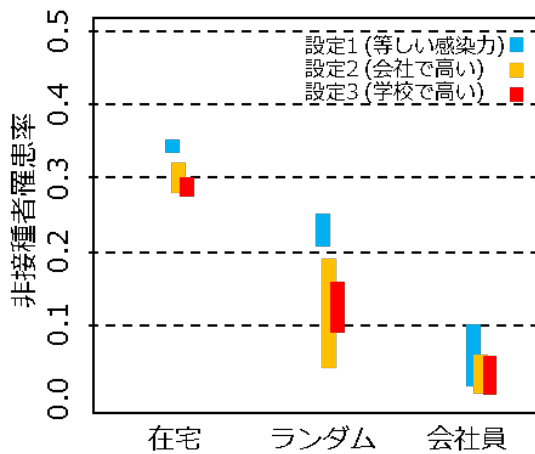


図 3 経過日数 180 日目における非接種者にしめる感染者の割合。選択的投与の効果を見るために、接種者を在宅者から、全住民からランダムに、会社員から、それぞれ選択した場合の結果を示している

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。

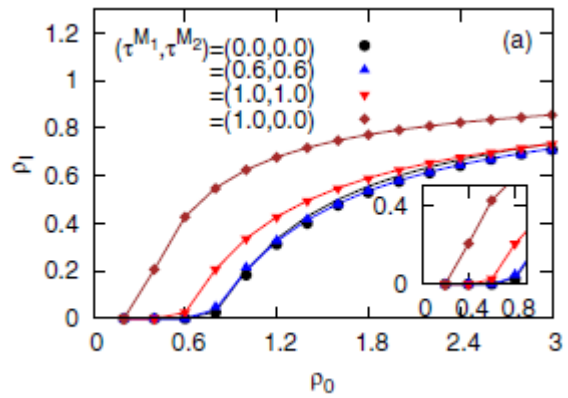


図 4 流行規模(ρ_I)の人口密度(ρ_0)依存性。移動率(τ)により、異なるカーブが得られる

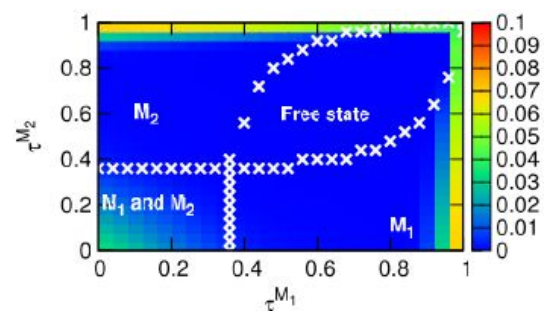


図 5 移動率に依存して、感染が広がらない(Free state)、片方のネットワークでのみ広がる(M1, M2)、両方のネットワークで広がる(M1 and M2)、という異なる状態が生じる

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。

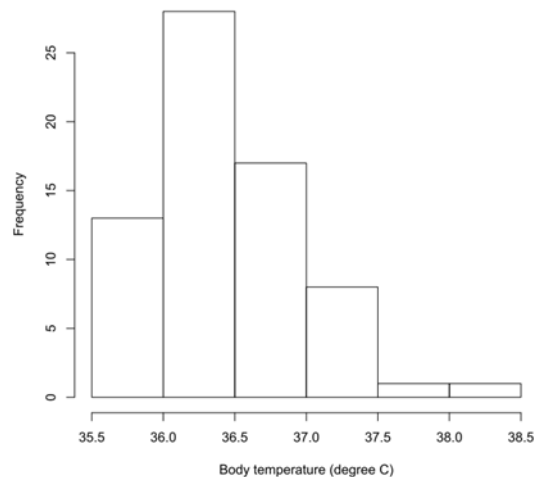


図 6 赤外線体温計で計測した体温分布

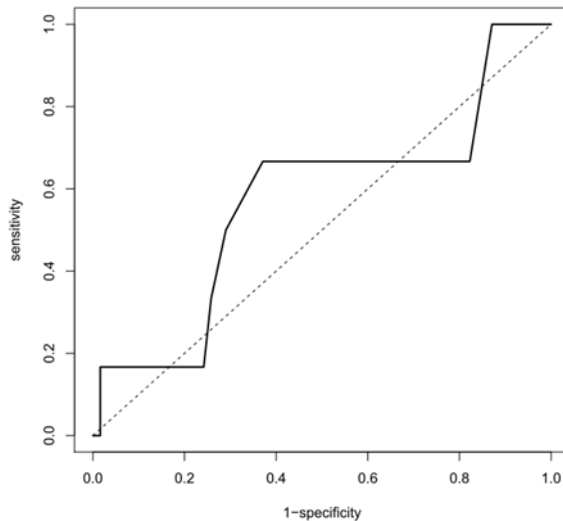


図7 デングウイルス陽性をアウトカムする体温による ROC 分析結果

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

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名 国立大学法人東京大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Quantifying spatio-temporal transmission dynamics of Ebolavirus	西浦博	日本疫学会	2015年1月	国内
Estimates of HIV-infected individuals with and without antiretroviral treatment in Japan(口頭)	Nishiura H, Nakaya T, Kakehashi M	日本公衆衛生学会	2014年11月	国内
Estimate of HIV prevalence in Japan(口頭)	Nishiura H	日本エイズ学会	2014年12月	国内
Estimating the protective effect of case isolation: a case study of smallpox(口頭)	Nishiura H	IMED	2014年11月	国外
数理モデルを利用した日本におけるHIV感染者数の推定(口頭)	西浦博, 江島啓介	生物数学の理論とその応用	2014年11月	国内
Transmission dynamics of vivax malaria in Korea: effectiveness of anti-malarial chemoprophylaxis	Endo A, Nishiura H	Challenges in Malaria Research 2014	2014年9月	国外
感染ネットワークと発病情報を基にした隔離の効果推定(口頭)	西浦博, 江島啓介	日本応用数理学会	2014年9月	国内
感染症数理モデルを利用したパンデミックの予兆の探知(口頭)	西浦博	日本獣医学会	2014年10月	国内
Detecting an evolution of the reproduction number during the course of an epidemic(口頭)	Nishiura H	Society for Mathematical Biology	2014年7月	国内
Assessing test-and-vaccinate policy against rubella using an epidemic model(口頭)	Nishiura H, Ejima K	American Institute of Mathematical Sciences	2014年7月	国外
Probabilistic differential diagnosis of imported cases: A case study of	Nishiura H	European Conference for Mathematical and Theoretical Biology	2014年6月	国外
Epidemiological interference and causal inference of vaccine(ポスター)	Nishiura H	Atlantic Causal Inference Conference	2014年5月	国外