

## 研究報告書

### 「歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 21 年 10 月～平成 25 年 3 月

研究者: 西浦 博

#### 1. 研究のねらい

20 世紀以降、世界中の先進国で感染症による死亡者数に激減を認めてきた。その背景要因には、衛生状態や栄養状態の改善や医療の充実が挙げられることが多い。また、より頻繁に言及される理由として、ワクチンや抗菌薬の開発など病原体に特異的な予防・治療法の発展が挙げられる。天然痘根絶計画やポリオ根絶活動・麻疹撲滅運動に代表されるように、予防接種はそれが対象とする感染症の罹患リスクを劇的に減らしめることが知られている。特異的な感染症対策に万全を期すため、これまでに様々な疫学的研究を通じてワクチン効果が推定され、さらに、数理モデルを利用した最適な予防接種計画の構築が行われてきた。また、予防接種に関連する数々の理論的問題の数理的定式化は、これまでに感染症数理モデルが広く公衆衛生の現場で活用される素地を形成することに役立てられた。

予防接種のような特異的対策に関する実用的な理論研究が充実を極める一方、非特異的な感染症対策（検疫や隔離などの公衆衛生対策）については未解決の理論的課題が山積している。例えば、ワクチンは「どの程度、効くのか」について数値で回答することが可能である案件が多いが、こと隔離について考えたとき、特定の条件下で「隔離がどれくらいの 2 次感染を防げるのか」という点について全く定量的に明らかにされてこなかった。予防接種は感染症対策の核の 1 つではあるが、これまでに見られたことのない新たな感染症の流行拡大を防ぐためには、検疫や隔離、接触者を追跡する疫学的調査などといった非特異的な（非医学的な）公衆衛生対策を駆使することが求められる。そこで、本研究は、過去の膨大な感染症流行の統計資料を利用して、個々の非特異的対策の有効性を定量的に明らかにすることを第一の目的として実施された。観察されたデータの疫学的生成過程に基づいて数理的定式化を行いつつモデルを構築し、予防効果の統計学的推定はもちろんのこと、推定作業や流行予測に必要な観察データの種類と特性（データギャップを含む）について分析・研究を行ってきた。また、インフルエンザパンデミック（H1N1-2009）が研究途中で大規模に拡大したため、そのリアルタイム研究もさきがけ研究の一環で実施した。

#### 2. 研究成果

##### (1) 概要

数理モデルを利用した非特異的対策の効果推定のために、研究を次の 3 点に段階的に分けて検討した。1 つ目は研究手法にこだわらず、目の前にある観察データの統計学的分析を行ない、データ生成過程を捉えたモデリングをする時のパラメータ推定値を提供する段階である。この際、単純な確率過程や推定モデルだけでなく、発見的な（heuristic な）モデル構築に基づくシミュレーションによって、特定の流行対策（例、渡航禁止によるパンデミックの地理的拡大防止）の効果検討を行なった。2 つ目は、家庭内伝播や集

団災害など特別な伝播条件に着目した数理モデリング及び非特異的対策の効果を検討する段階である。ある個体の感染症のリスクはその個体が所属する集団の他の個体のリスクに依存しており、伝播に強い異質性を認めるときはヒト集団全体のリスクの統計学的分布を定量化することに困難を伴う。そのため、初感染者の侵入に条件付けした上で感染リスクを検討することができる家庭内データなどは非常に特異的であり、様々な統計学的分析が可能となることを実践的研究を通じて示した。3つ目は、非特異的対策の評価を目的とする数理モデルを利用した研究デザインの最適化および最小サンプルサイズの推定を行なう段階である。確率モデルを用いることにより、集団全体で1つの流行を通じて感染するリスクの分布および実験動物における伝播実験での感染リスクの分布を解析的に明らかにし、それを基に伝播能力（基本再生産数）の比較のために必要なサンプルサイズの推定の枠組みを提案した。再生産数の差の仮説検定が可能なサンプルサイズは、非特異的対策によって2次感染者数がどの程度だけ相対的に減少したのかを明示的に推定することに役立てることができる。

## （２）詳細

研究テーマ A 「非特異的対策の効果推定のための定量的データ分析とシミュレーション」

パンデミック 2009 流行途中に収集されたデータの統計学的分析を行なった。非特異的対策の対象として、検疫に含まれる国境検査（Border screening）を第 1 に検討した。日本では、機内検疫や停留をはじめ、パンデミック封じ込め期に国境での感染者探しとその対応が行なわれた。特に、発熱者のスクリーニングにサーモスキャナが用いられた。図 1 は成田空港検疫所によって収集された流行中の成田空港使用旅客者中の体温を検討した結果である（ $n=1049$ ）。発熱者を探知するためのサーモスキャナの感度と特異度は、それぞれ 50.8–70.4%および 63.6–81.7%と推定された。全旅客中の発熱患者が少ないため、サーモスキャナの発熱陽性的中率は 37.3–68.0%と低く推定された。結果として、サーモスキャナに依存した発熱スクリーニングのみによってインフルエンザ感染者の入国検査に効果を期待することが困難であることが示された（BMC Infect. Dis. に掲載）。

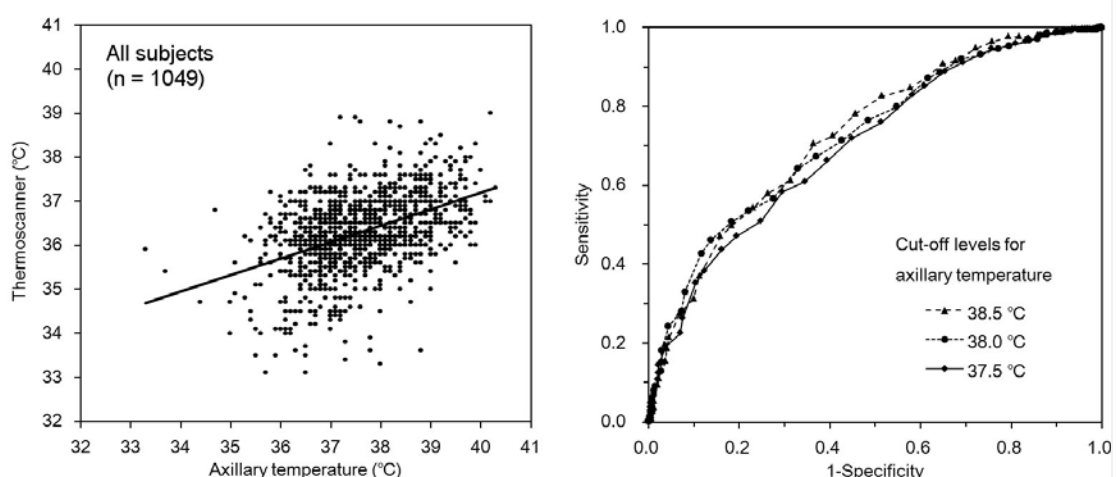


図 1 パンデミック 2009 中の成田空港使用旅客の体温. (左) 腋下体温とサーモスキャナ推定体温の比較, (右) サーモスキャナによる発熱予測の Receiver Operating Characteristic 曲線

同様の定量的研究を積み重ね、空間的な伝播の拡大に関する疫学的メカニズム詳細とそれに対応する個々の流行対策の効果を推定した。得られたパラメータ推定値を利用し、確率モデル（出生死亡過程）を利用した侵入モデルを構築し、それを基に渡航抑制の政策オプションについて期待される人口レベルの効果を描写した。図 2 に、渡航抑制の効果に関する研究成果の一部を示す。インフルエンザ流行を理由に渡航抑制（例、渡航禁止勧告）を実施するためにはその効果が明確であることが政策決定に必須である。これまでに渡航抑制によって流行の遅れ効果を期待するためには渡航者の 9 割 9 分以上を抑制することが必須であると知られてきた。しかし、同知見はランダムな接触を想定したモデルに基づく。インフルエンザの伝播は年齢に強く依存するため、伝播頻度の高い子どもの渡航を禁止した方が成人の渡航を禁止するよりも効果的であると期待される。そこで、多変量出生死亡過程を利用して、流行の遅れ効果をランダムな渡航抑制の場合と子どもを優先的に渡航抑制した場合とで比較した。子どもを優先的に抑制すると、数日だけランダムな場合より遅れ効果が長いと考えられたが、成人間の伝播頻度が無視できない限り流行抑止は期待できず、子どもの渡航を完全に抑制してもパンデミックは不可避であると考えられた。

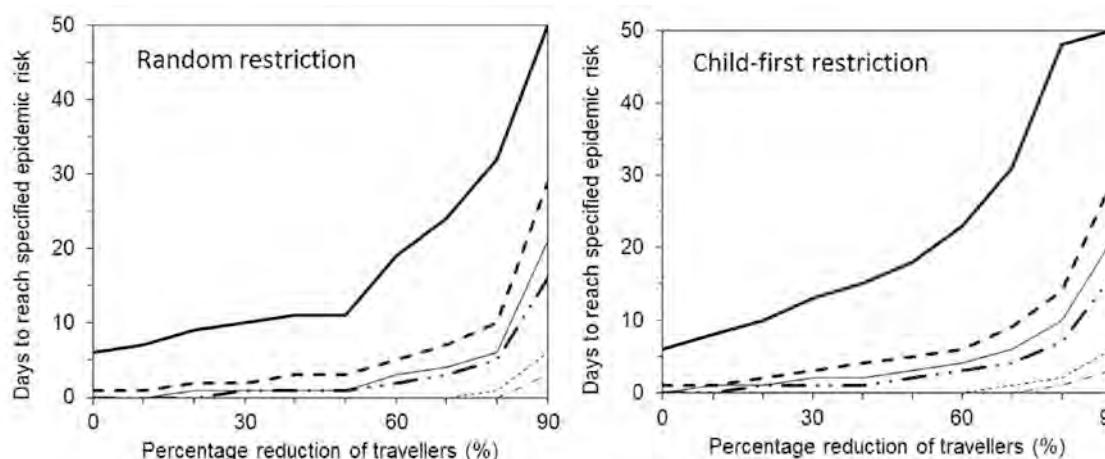


図 2 渡航抑制による流行発生の遅れ効果の比較. (左) ランダムな旅客の抑制, (右) 子どもの国際渡航の優先的な抑制.

研究テーマ B「家庭内や集団災害など特別な伝播条件を考慮した非特異的対策の分析と数理モデル化」

感染症流行データの観察には従属性現象の問題が付きまとうため、伝播に強い異質性を認める場合は大規模な集団のリスクを統計学的に描写することに困難を認める。そのため、集団全体の中で、家庭内伝播や学校内伝播およびコンサートやデモのような個体密集地域での伝播など、特定の伝播条件に注目して伝播動態を定量化し、ひいては、非特異的対策による伝播の相対的減少を分析することが可能である。家庭内伝播のデータは暴露に条件付けした感染リスクを議論することを可能にするため、ワクチン効果推定

など頻繁に統計学的推定に利用されてきた。

本研究プロジェクトにおける歴史統計のメタデータ収集と分析の一環として、インフルエンザの家庭内伝播に関するメタ分析を行なった（図3）。その結果、インフルエンザの家庭内2次感染割合の推定値は3–38%と広く分布し、相当の異質性を認めた。メタ回帰分析に基づく系統的な発見として、異質性の一部は年齢別の感受性の差異に特徴付けられ、さらに、診断バイアスと研究デザインの違いによっても推定値が左右することが明らかにされた（Epidemiologyに掲載）。

また、シミュレーションによって家庭内伝播のデータに基づく非特異的対策の疫学的評価を目的とする研究デザインの最適化およびサンプルサイズの推定研究を行なった。インフルエンザの非特異的対策の観察においては、家庭内で最初の感染者が診断されてから家族構成員を追跡する診断ベース方法(ascertainment based method)がコホート調査よりも少ないサンプルサイズと研究資金で観察が可能であることを示した。また、集団災害を想定した観察データの分析手法と非特異的対策のモデリングについて総説を報告した（BMC Medicineに掲載）。

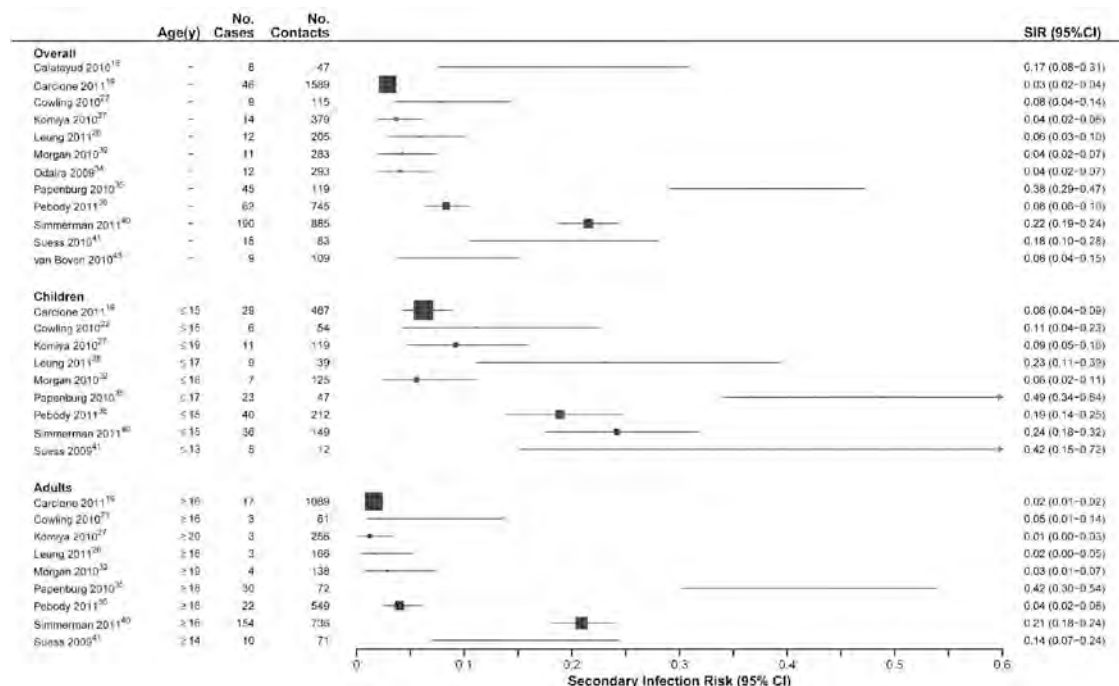


図3 インフルエンザH1N1-2009の家庭内伝播リスクに関するフォレストプロット  
(Epidemiologyの図を改変して使用)

研究テーマ C「非特異的対策評価を目的とする数理モデルを利用した研究デザイン及びサンプル数の推定」

観察データに基づいて非特異的対策の効果を推定する際、2つの観察問題に注意しなければならない。1つ目は、感染症を予防する上では感染というリスクを取り扱うことが不可避であるが、1人の個体における感染リスクが他の個体のリスクに依存しているという



ことである（従属性現象）。そのために、個体の属性や接触などを明らかにした上で伝播過程を正確に捉えた数理モデルが必要となる。2つ目は、同特徴があるために、感染リスク、或いは人口中の感染者割合の分布は従属性現象を明示的に加味したモデルによって与えられるということである。言い換えるならば、小規模な人口中の感染者割合は2項分布によって近似され難い。

2つ目の問題に対処するために、2つの確率モデルを用いた研究を行なった。1つは、集団全体で1つの流行を通じて感染するリスク（最終規模）が従う分布を利用した最小サンプルサイズの推定である（図4）。例えば、特定の流行対策を実施した集団とそうでない集団の最終規模を比較するために、同推定手法を利用することが可能である。もう1つは、実験動物を利用した伝播実験に必要なサンプルサイズの推定である。特定の伝播能力の下で、1サンプルあるいは2サンプル実験において特定の基本再生産数よりも当該病原体のそれが大きいのか否かを仮説検定によって比較するためには確率モデルを解析的に解くことによって同問題に対処することが必要である。集団全体のサンプルサイズ推定をインフルエンザ H1N1-2009 に応用した結果、これまでに行なわれてきた血清疫学的調査に基づく研究の最終規模は95%信頼区間が相当に広く推定され、基本再生産数の精緻な比較ができないことを明らかにした。同様に、小規模流行のデータ生成過程を分岐過程を利用してモデル化し、クラスター分布に基づく再生産数の推定手法を提案した。同モデルを肺ペストの歴史統計に応用した結果、基本再生産数が他の手法を利用した推定値と同程度の1.1-1.4の範囲で推定されることを明らかにした（J. Theor. Biol.に掲載）。また、インフルエンザに特徴的な患者発見の診断バイアス（Ascertainment bias）と推定モデルの構築のあり方について、致命割合（case fatality）の推定問題を課題に議論した（Lancet Infect. Dis.に掲載）。

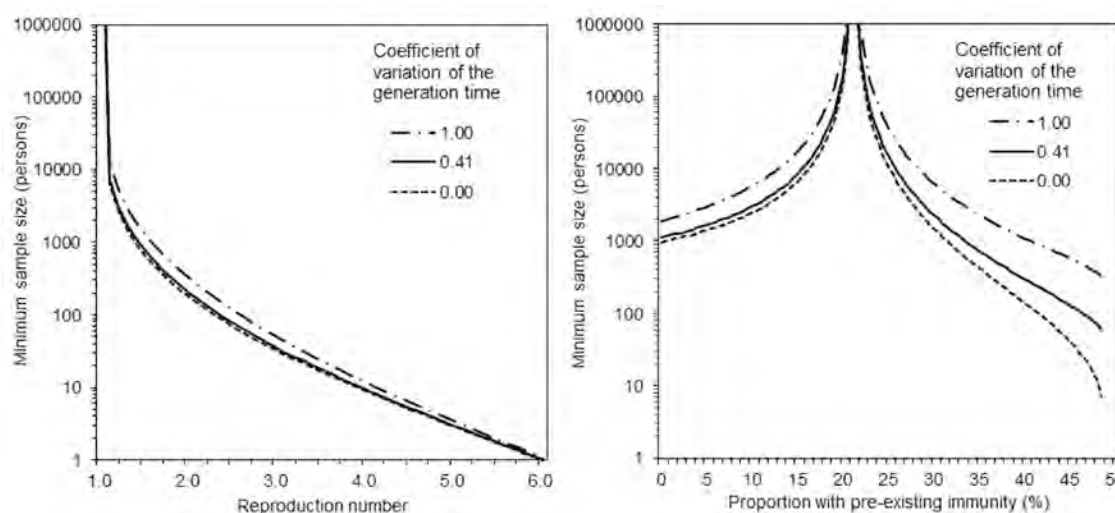


図4 血清疫学的調査によって伝播能力の有意差を示すために必須となる最小サンプルサイズ。（左）特定の基本再生産数との有意な差を証明するためのサンプルサイズ。（右）基本再生産数が1.4のときに流行前の免疫保持者の割合の関数として最小サンプルサイズを検討した結果。

### 3. 今後の展開

非特異的対策の範囲が膨大なため、研究期間中に予定していた(i) 隔離の効果を推定するモデルと(ii) 非特異的対策の数値モデリングの総説が完了しなかった。しかし、その他の課題はパンデミックの発生・対応にも関わらず概ね計画通りに論文として報告することができた。残った細目課題については一日も早く報告ができるよう優先項目として近未来に取り組む予定である。

また、私的には、データ生成過程に基づいた感染症流行データのモデリングと定量的研究について概説的にまとめた入門書をさきがけ研究期間中に出版する予定であったが、原著研究で多忙を極めたために教育的価値のある満足のいく書を期間中に出すことができなかった。これも喫緊の課題として研究修了後に検討しているところである。さらに、有用なデータで公開可能なものは今後公開データベースとして専門家間で共有することを予定している。

今後もデータ生成過程に基づく研究アイデアの発掘とモデル構築、および数値モデルを利用した感染症流行データの定量的分析に取り組む予定である。感染症流行対策の政策決定に資する研究成果をリアルタイムで提供できるよう系統的な研究体制を日本国内に整えたい。

### 4. 自己評価

さきがけ研究の目的は、これまでに定量化されたことのない非特異的な感染症対策のモデル化を行い、歴史統計データを有用な資料として使用しつつ、個々の対策の効果を具体的な数値として記述し、それら過程を通じてデータギャップを特定しつつ今後の研究デザインに役立てるということであった。本研究内容には先行研究がほとんど存在しなかったため、研究手法・方法論を抜本的に自身だけで構築する段階から研究を開始した。特に、既存のデータや流行途中のパンデミック H1N1-2009 のデータとにらみ合いながら、データ生成過程と既存の数値モデルの間のギャップを何度も考え、明示的なものも発見的なものも含めて数値モデル・統計モデルを具体的に記述していく原始的な過程を繰り返す根気との戦いが研究時間の大半を占めた。特に、2009-11 年前半までの間は、毎夜インフルエンザ流行中のためにリアルタイムで分析結果を提供する必要に迫られ、眠れない夜中に入国検査 (entry screening) の効果について言語で描写・分類し、その後すぐにそれらを数式で置き換え、最後にシミュレーションや統計学的推定を施す、というような作業をルーチン化・確立し、繰り返してできたことは今後の人生の糧となる独自の研究スタイルの構築に役立てられたと考えている。原著論文の報告に多忙を極めたために、非特異的対策のモデリングに関する総説や定量的な感染症流行データの分析手法に関する入門書の執筆をさきがけ研究期間中に完了することができなかったが、今後それら作業を継続し、新たな研究フィールドとして開拓することによって感染症対策の核を成す政策判断の一助にする疫学的基礎を提供したいと考える。

### 5. 研究総括の見解

医学的知見にもとづく予防接種のような特異的感染症対策はその効果推定や政策策定が基本的に可能であるが、新興の感染症では検疫、隔離、接触者追跡等の非特異的な公衆衛生対

策に頼らざるを得ない場合が多い。そのような非特異的感染症対策の効果を定量的に推定するという、社会的にも極めて重要であるがほとんど先行研究のない課題に挑戦した。その手法として過去の膨大な感染症流行の歴史統計を利用することを発想し、そのため統計資料が豊富な欧州で研究を開始し、その後この分野の研究の世界的拠点である香港に移った。その過程で2009年の新型インフルエンザの世界的流行があり、リアルタイムの分析により政策判断への貢献も行いながら、さきがけ期間中に60件という膨大な論文を執筆刊行した実績は、驚異的な努力と集中力の証といえる。先行研究がなく自ら研究をデザインして、独自の研究スタイルを確立して成果を上げたことは高く評価できる。世界を対象に新たな研究分野を切り開こうという、日本の研究者に望まれているたくましさをもった研究者であり、一層の活躍が期待できる。

## 6. 主な研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

1. Nishiura H, Kamiya K. Fever screening during the influenza (H1N1-2009) pandemic at Narita International Airport, Japan. *BMC Infectious Diseases* 2011;11:111.
2. Nishiura H, Chowell G, Castillo-Chavez C. Did modeling overestimate the transmission potential of pandemic (H1N1-2009)? Sample size estimation for post-epidemic seroepidemiological studies. *PLoS One*. 2011;6(3):e17908.
3. Nishiura H, Yan P, Sleeman CK, Mode CJ. Estimating the transmission potential of supercritical processes based on the final size distribution of minor outbreaks. *Journal of Theoretical Biology* 2012;294:48-55.
4. Lau LL, Nishiura H, Kelly H, Ip DK, Leung GM, Cowling BJ. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1): a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2012;23(4):531-42.
5. Nishiura H, Yen HL, Cowling BJ. Sample size considerations for one-to-one animal transmission studies of the influenza A viruses. *PLoS One* 2013; in press.

### (2) 特許出願

研究期間累積件数:0件

### (3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

受賞

第21回 武見奨励賞(公益信託武見記念生存科学研究基金)