

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K04990

研究課題名(和文) デング熱・デング出血熱再興予測モデルの展開と流行抑制戦略シミュレーション

研究課題名(英文) Development of mathematical model for dengue transmission and strategical simulations for the control against dengue outbreak

研究代表者

石川 洋文 (ISHIKAWA, Hirofumi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：00108101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：2014年夏東京の代々木公園を中心としたデング熱のアウトブレイクが起こり160名のデング熱発症者が確認され70年ぶりの大規模な国内感染が発生となった。ヒトとヒトスジシマカからなるデングウイルスの感染環を通してデング熱は拡大する。感染環は季節要因により影響される。代々木公園とその周辺での感染拡大に焦点を当て確率論的数理モデルに基づく確率シミュレーションによりどのような経過をたどり感染拡大が進行したのかを推定しその再現を行った。今後もデング熱のアウトブレイク発生が危惧される。2020年夏オリンピックが開催される東京を対象として、数理モデルによる国内感染の発生に関するリスクアセスメントを行った。

研究成果の概要(英文)：The first outbreak of autochthonous dengue fever in Japan since 1945 was occurred in Yoyogi Park and its vicinity, Tokyo in the summer of 2014, and a total of 160 dengue cases were confirmed. Dengue viruses circulate between humans and *Aedes albopictus*, which is highly influenced by seasonal factors.

We investigated how the dengue fever outbreak in Yoyogi Park and its vicinity progressed through stochastic simulations on the basis of a mathematical model for transmission of dengue virus. It is necessary for prevention from a large-scale outbreak to detect asymptomatic cases at early stage and reduce the survival rate of *Ae. albopictus*.

We have misgivings about recurrence of dengue autochthonous infections in near future. In addition, Olympic Games will be held in Tokyo in summer of 2020. This study carried out a risk assessment of autochthonous dengue fever in Tokyo, Japan on the basis of a mathematical model incorporating with seasonal factors.

研究分野：感染症数理モデル

キーワード：デング熱 感染症数理モデル ヒトスジシマカ アウトブレイク リスクアセスメント 東京 不顕性感染 東京オリンピック

### 1. 研究開始当初の背景

(1) デング熱 (DF) の発症者は、熱帯亜熱帯地方を中心として年間5千万人を超え1億人に達することもあると推定され、また50万人が重症化したデング出血熱 (DHF) に移行し、そのうちデングショック症候群 (DSS) により2万人余が死亡している[1,2]。デング熱症の清浄地とみられていた日本において、2014年夏東京都心代々木公園を起源とする流行が発生し、2014年9月30日時点で150人余のDF発症者が報告され、感染場所は新宿中央公園など東京都内5ヶ所、千葉市内1ヶ所に拡散した[3]。また、海外でデング熱に感染し帰国する旅行者も増加傾向にあり、2007-9には100名弱であったものが、2010、2012には220名余となっている[4,5]。過去には1942-45年に、大阪、神戸、広島、長崎、佐世保において数万人規模の流行があった[6,7]。

(2) デング熱症 (DF/DHF) は、デングウイルス (DENV) を病原体とする。DENV は、ヒトと媒介蚊の間で循環して伝播し、ヒトからヒトへの直接感染は起きない。媒介蚊は、熱帯亜熱帯では DENV の伝播能の高いネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) である[2]。一方日本では主としてヒトスジシマカ (*Ae. albopictus*) が担っている。この蚊は、北海道、青森県を除く日本全国に生息している[7]。DENV は、DENV-1 ~ DENV-4 の血清型があり、東南アジアではこれら4種のDENVが交代しながら流行を繰り返している[8]。異なる血清型間には免疫は成立せず、2回目以降の感染で重症化しDHF/DSSとなる危険が高まる。DENV に対するワクチンはいまだ開発段階で有効な治療法はなく、DF/DHF の治療は対症療法にとどまっている[9]。

(3) DENV の感染環は、媒介蚊とヒトに跨っているため、疫学のみでは流行の把握は困難であったため、数理モデルによるDF/DHF 流行解析の試みがなされてきた。DF 感染伝播の数理モデルはシンプルな Esteva & Vargas の1-serotype モデルを嚆矢とする[10]。大半のモデルは、熱帯亜熱帯の流行地を対象にしたもの、または基本再生産数などについて理論的な展開を試みたものである[11]。石川は、4-serotypes の DENV 感染および交差免疫、タイ国の流行地における *Ae. aegypti* の動態を組み込んだモデルを発表し、同国における DENV Principal serotype の交代について明らかにしている[12]。

### 2. 研究の目的

(1) デング熱症の清浄地とみられていた日本において、2014年夏東京都心を起源とする70年ぶりの流行が発生した。今後も海外渡航者、外国人旅行者の増加と地球温暖化の影響も相まって、再びデング熱症の発生、その頻度の増加が危惧される。

(2) 本研究は、2種宿主 (媒介蚊およびヒト集団) にわたるデングウイルス伝播数理モデル

の精密化を図り、シミュレーションを通して、媒介蚊対策、ヒト感染源対策、住民に対する感染予防処置等の効果、地域的な感染拡大予測などの事項について調べ、今後のデング熱再興時に向けての施策立案に関する判断材料を提供する。

### 3. 研究の方法

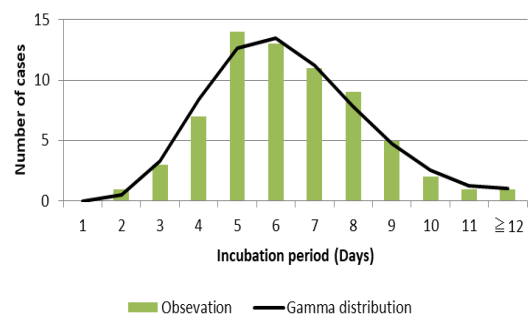
DENV 感染伝播に関する確率数理モデルを構成し、モデルに基づく確率シミュレーションを通してデング熱症 (DF/DHF) の国内感染に関するリスクアセスメントを実施する。

- (1) 研究対象地は、首都であり、2020年オリンピックの開催地である東京とした。
- (2) 2014年に発生した代々木公園を中心とする国内感染に関する疫学情報として、「デング熱の国内感染症例について (第十二報)」[3]を用いた。
- (3) 輸入感染者に関する疫学情報として、全国状況については感染症発生動向調査[15]を、東京における状況についてはデング熱の流行状況[16]によるものとした。
- (4) 東京における気温については気象庁の観測値、媒介蚊であるヒトスジシマカの捕獲状況については「蚊が媒介する感染症サーベイランス調査結果」[17]によるものとした。
- (5) DF/DHF の重要な疫学パラメータとして2014年アウトブレイクにおける潜伏期間分布について検討をおこなう。
- (6) モデルで用いるパラメータのうち、媒介蚊日生存率、日刺咬数、ヒト嗜好率など環境により大きく左右されるもの及び気象状況、年間輸入感染者数など外部要因についてはそれぞれ高位、中位、低位の3段階の水準を設け、これらの組み合わせによる多くのシナリオについてシミュレーションを実施する

### 4. 研究成果

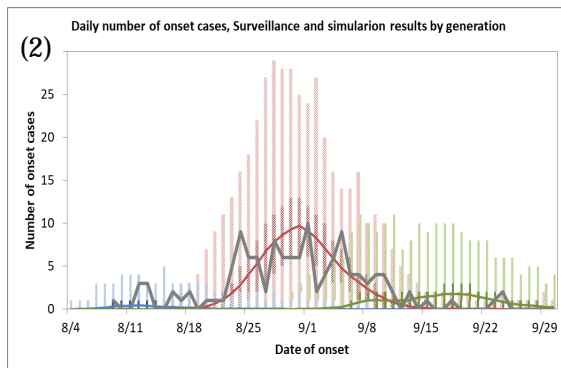
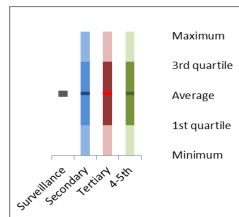
(1) デング熱の非流行地で発生した2014年のアウトブレイクは、DF/DHF の潜伏期間の推定に可能なデータを提供している。感染日が確実に推定できる67例について分析すると潜伏期間の平均は6.34日、標準偏差2.03日であり形状パラメータ = 9.80、尺度パラメータ

(1) The distribution of 67 known incubation periods in the 2014 outbreak and the gamma distribution

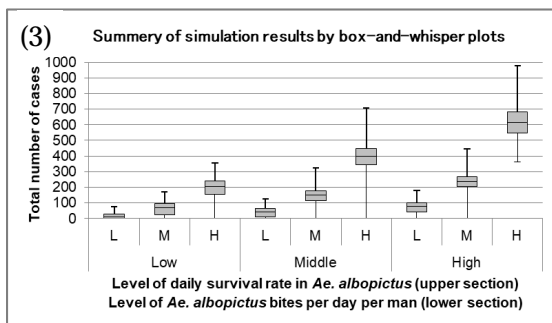


タ = 0.647 のガンマ分布が適合するとの結果を得た[18](図 1)。

(2) 2014 年アウトブレイク解析のために行った確率シミュレーションの結果によると、中位水準の想定によるものは、実際の発症者日別推移と千回のトライアルの平均値との相関は 0.73 であり、そのうち約 87% の日が第 1-第 3 四分位の間に、すべての日が最大値-最小値の間に包含されていた。これはシミュレーション・トライアルとしてアウトブレイクが再現される可能性を示している。また、シミュレーションは感染世代ごとの発症者の推移を明らかにしている。今回のアウトブレイクは、第 2 次感染の規模は小さく、第 3 次感染でピークを迎え、第 4-5 次感染を経て終息に向かったことが示された[18](図 2)。

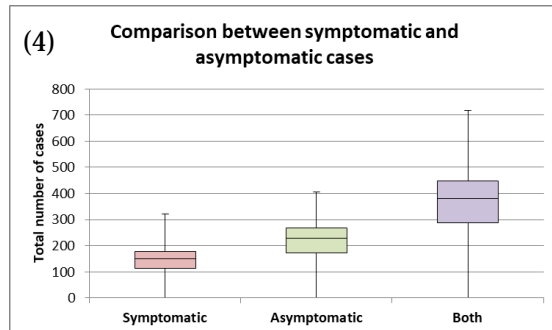


(3) 2014 年アウトブレイクについて、各種の要因の影響を、高位、中位、低位各水準の平均の総感染者数に対する線形モデルを用いて調べた結果、媒介蚊の日生存率がアウトブレイクの規模に最も大きな影響を与えていた[18](図 3)。



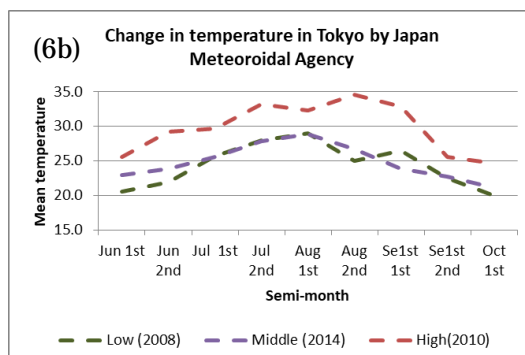
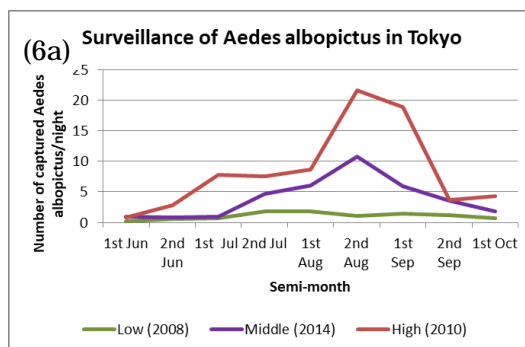
(4) 本研究の数理モデルでは、デング熱感染拡大に大きな影響を及ぼす不顕性感染者の状況を調べることが可能である。不顕性感染者は、DENV 感染を自覚せず、医療機関を受診することがないため、積極的疫学調査による他把握することはできない。図 4 は顕性感染

者(発症者)、不顕性感染者および感染者の合計について千回のトライアルの分布を箱ヒゲ図で表示したものである。



(5) 2014 年アウトブレイクのシミュレーション解析によれば、今後のデング熱症のアウトブレイクを防止するためには、サーベイランス体制を整備し感染制圧可能な第 2 世代の感染段階での探知に努め、感染規模が大きくなる第 3 世代以降の感染を防止することが必要である。このためには、感染源となる不顕性感染者の積極的な探索や感染媒介蚊の生存率の低下を図る施策の整備が重要である[18]。

(6) 媒介蚊生息密度は DENV 感染環に大きな影響をもたらす。東京における媒介蚊 *Ae. albopictus* の捕獲調査[17]をもとに観測日数、観測地点数の差異を平準化し生息密度を推定した。生息密度は 6 月より上昇し、8 月にピークを迎えその後減少していた。また、年間の変動も大きく平均気温が高くなるにつれて生息密度も上昇する傾向が見られた(図 6a、図 6b は平均気温の推移)。



(7) 媒介蚊への DENV 感染進行については気温の影響が大きいことが知られている。

外部潜伏期間 (Extrinsic incubation period: EIP) については、媒介蚊に対する感染実験 [19,20] のデータに基づき *Ae. albopictus* に対する EIP の平均日数及び EIP の最低日数に関する実験式  $MeanEIP$  及び  $LowerEIP$  を得た。

$$MeanEIP(T) = 91.524 \exp(-0.073T)$$

$$(R^2 = 0.994)$$

$$LowerEIP(T) = 38.134 \exp(-0.07655T),$$

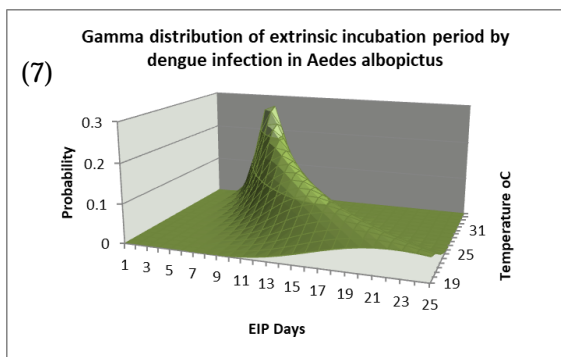
$$(R^2 = 0.8999)$$

ここで  $T$  は気温 を示す。

確率プロセスにおいて、気温  $T$  における EIP

は、平均  $MeanEIP(T)$ 、分散

$[(MeanEIP(T) - LowerEIP(T))/2]^2$   
のガンマ分布に従うものと仮定した (図 7)。



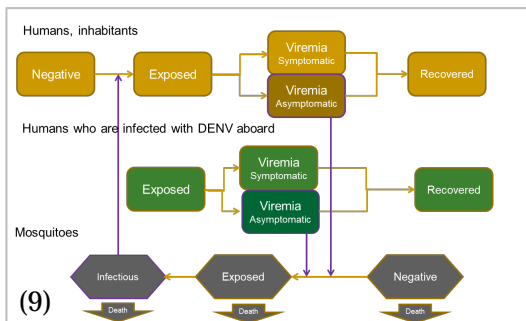
DENV に感染した蚊の唾液腺感染成功率についても温度依存性が報告されている [20]。感染実験に基づく *Ae. albopictus* に対する感染成功率の回帰式  $Inf(T)$  は次のように与えられる ( $R^2=0.9902$ )。

$$Inf(T) = -0.00012917T^3 + 0.0057357T^2$$

$$+ 0.0089167T - 1.25258$$

(8) DENV に感染したヒトは、多くのものが発症せず不顕性感染で終わる。しかしながら不顕性感染者は媒介蚊に対する感染源となりうる。さらに不顕性感染者は顕性感染者に比べて顕著により高い対蚊感染性 (顕性感染者を基準としたとき、蚊の感染成功率のオッズ比 10.05、蚊が感染可能な DENV ウイルス量 (the 50%-mosquito infectious dose) は約 100 分の 1) を持つと報告されている [15,21]。一方、日本の衛生事情では DF/DHF を発症した患者が屋外で活動することはほとんど起こりえない。このため、本研究では不顕性感染者のみが媒介蚊に対する感染源となるものとした。

(9) デング熱国内感染のリスクアセスメントを行うための DENV 感染伝播確率モデルを構成した。住民は 5 つの Epidemiological クラス、輸入感染者は、4 クラス、媒介蚊は 3 クラスに分けた。図 9 にモデルスキームを掲げる。



感染事象や感染媒介蚊の死亡事象など各事象を進行させる確率プロセスとしての時間単位は 1 日を採用し、潜伏期間、感染力保持期間や感染者の行動属性などは個々の感染について確率分布に従い定めた。

(10) 確率モデルで用いる主要な疫学的及び昆虫学的パラメータが従う確率分布型及び母数はフィールド・データまたは感染実験などから推定した。

ガンマ分布に従うもの

ヒト: 潜伏期間 (Intrinsic incubation period)、感染力保持期間 (Infectious period)

*An. albopictus*: 外部潜伏期間 (Extrinsic incubation period)

二項分布に従うもの

ヒト: 顕性感染、不顕性感染の選択

*An. albopictus*: 日生存率 (Daily survival rate)、ヒト嗜好率 (Human bait index)、唾液腺感染成功率 (Success rate of infection in salivary gland)

ポワソン分布

*An. albopictus*- ヒト: 媒介蚊のヒト日刺咬数 (Number of mosquito bites per day per man)

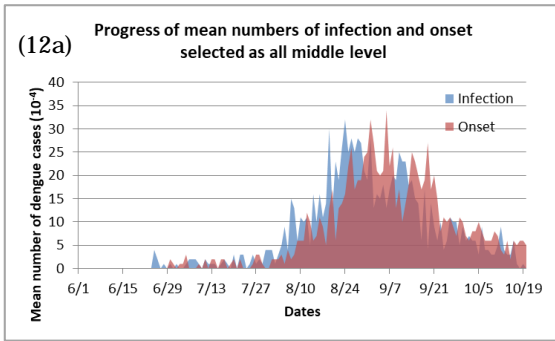
(いずれも母数は略)

(11) 東京における DF/DHF 国内感染の発生に関するリスクアセスメントでは、4 種の変動要因各 3 水準の組み合わせ、計 81 の想定シナリオについて各 1 万回の確率トライアルを実施した。

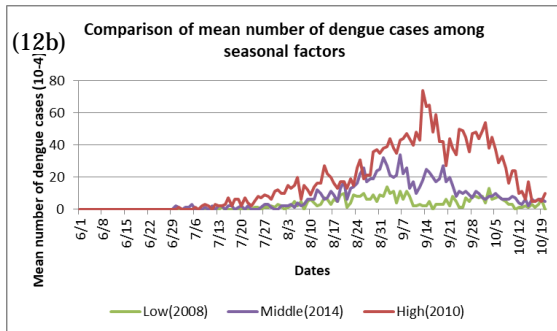
(12) 東京における DF/DHF 国内感染の発生に関するリスクアセスメントについてのシミュレーション結果を検討した。

日々の平均感染者数、発症者数の推移で見ると、6 月中はほとんど見られず、7 月下旬より上昇し始め、感染者は 8 月末、発症者は 9 月上旬ごろにピークを迎えその後徐々に減少する (図 12a)。





(12a) 気候状況のデング熱国内感染に対する影響が明瞭にシミュレーション結果に表れた(図 12b)。

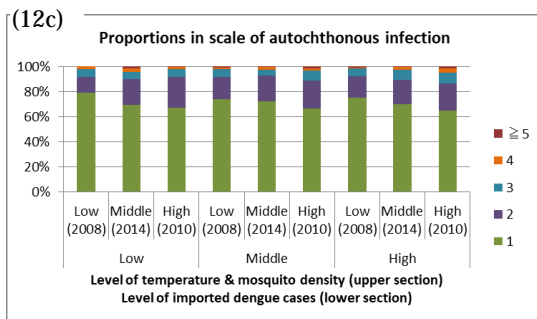


国内感染者発生危険率（一人以上の国内感染者が出現する率）で見ると気象状況要因レベル群間に有意水準 99% で有意差があった。

Situation of seasonal temperature & mosquito density	Infection risk (%)	Test statistic z-value	
		Low (2008)	Middle (2014)
Low (2008)	3.08%	-	-
Middle (2014)	7.51%	13.99	-
High (2010)	16.82%	20.14	32.46

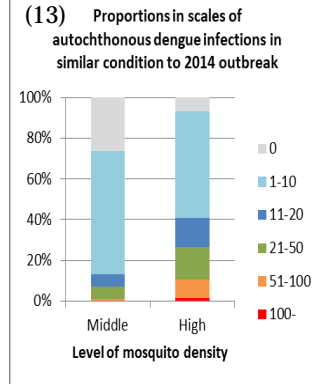
桃色枠：有意水準 99% で有意差あり

国内感染が発生したトライアルに限定すると、約 70% では国内感染者が 1 人、約 90% で 2 人以下であり、5 人以上の感染者が発生した割合は 1-2% に留まった(図 12c)。



(13) 2014 年に起こったデング熱のアウトブレイクは、媒介蚊への感染源となる公園滞留者の存在による特殊な条件の下で発生した [18]。この特殊条件に準拠してリスクアセス

メントを実施した。このような条件下では、国内感染者の規模が増大する可能性が高まり、媒介蚊密度が高い場合には 1-2% の確率ではあるが大規模はアウトブレイクに発展する可能性もある(図 13)。



(14) 輸入デング熱感染者による国内感染の発生予測によると、数例の国内感染者の発生の可能性は認められるものの、その規模は、最大で 18 例程度であり大規模なアウトブレイクに発展する可能性は低かった。国内感染の危険性は気温の影響を強く受け、時期としては 8 月 9 月が最も高くなる。また多数の媒介蚊への感染源となる感染者の存在という特殊な条件がそろってアウトブレイクへ発展する可能性が高くなる。とりわけ 2020 年東京オリンピックは感染可能性が高くなる 8 月に開催され、媒介蚊と接触しやすい屋外での活動が多くなる。デング熱症の国内感染防止の観点から、デング熱症の早期発見、野外に滞留する感染源の発見、媒介蚊対策の体制の整備が望まれる。

< 引用文献 >

WHO. Impact of Dengue, Geneva  
<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/>  
 WHO/TDR (2009) "Dengue" Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition 1-160. WHO/TDR  
 厚生労働省 (2014) デング熱の国内感染症例について (第二十二報) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekku-kansenshou19/dl/20140930-01.pdf>  
 Nakamura N, Arima Y, Shimada T et al. (2012) Incidence of dengue virus infection among Japanese travellers, 2006 to 2010. Western Pac Surveill Response J. 3:39-45.  
 国立感染症研究所 (2013) 感染症発生動向調査事業年報 2012 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/all-surveillance/2270-idwr/nenpou/4305-forward2012.html>  
 Oki M, Yamamoto T (2013) Simulation of the probable vector density that caused the Nagasaki dengue outbreak vectored by *Aedes albopictus* in 1942. Epidemiol Infect. 141: 2612-22  
 堀田進 (1988) デング熱媒介蚊に関する一考察：1942-1944 年の日本内地のデング熱流行におけるヒトスジシマカ *Aedes albopictus* およびネッタシマカ *Aedes aegypti* の意義について, 衛生動物, 49:

267-274

Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S et al. (2003) Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. *Am J Trop Med Hyg* 68: 191-202

名和 優 (2005) デング熱 *Modern Physician* 25: 579-83

Esteva L, Vargas C (1998) Analysis of a dengue disease transmission model. *Math Biosci* 150: 131-151.

Andraud M, Hens N, Marais C et al. (2012) Dynamic Epidemiological Models for Dengue Transmission: A Systematic Review of Structural Approaches. *PLoS ONE* 7: e49085.

Chikaki E, Ishikawa H (2009) A dengue transmission model in Thailand considering sequential infections with all four serotypes. *J Infect Dev Ctries*. 3:711-22.

Bitoh T, Fueda K, Ohmae H, Watanabe M, Ishikawa H (2011) Risk analysis of the re-emergence of *Plasmodium vivax* malaria in Japan using a stochastic transmission model. *Environ Health Prev Med*. 16: 171-7

Nakagawa Y, Ueki M, Fueda K, Ohmae H, Ishikawa H (2009) Risk assessment of re-emerging *Plasmodium falciparum* on Ishigaki Island using a stochastic transmission model. *Trop Med Health*. 37: 97-107

*IASR* (2015) 36:33-50

東京都感染情報センター(2017) デング熱の流行状況(東京都) <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp>

東京都健康安全研究センター蚊が媒介する感染症サーベイランス調査結果 <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp>

石川洋文、下河原理江子、笹田薫 (2017) 代々木公園ではどのように 2014 年デング熱アウトブレイクが進展したのか? 数理モデルによる解析. *日本衛生学雑誌*, 72: 55-63

Tjaden BN, Thomas SM, Fisher DD et al. (2013) Extrinsic Incubation Period of Dengue: knowledge, backlog and applications of temperature dependence. *PLOS NTD* 7. e2207

Xiao FZ, Zhang Y, Deng YQ et al. (2014) The effect of temperature on the extrinsic incubation period and infection rate of dengue virus serotype 2 infection in *Aedes albopictus*. *Arch Virol*. 159: 3053-7. doi: 10.1007/s00705-014-2051-1

④ Duong V, Lambrechts L, Paul RE et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 24;112(47):14688-14693

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

石川洋文、下河原理江子、笹田薫. 代々木公園ではどのように 2014 年デング熱アウトブレイクが進展したのか? 数理モデルによる解析. *日本衛生学雑誌*、査読有、72 巻、2017、55-63

<https://doi.org/10.1265/jjh.72.55>

[学会発表](計3件)

石川洋文、下河原理江子、小林大介、笹田薫. 2014 年東京代々木公園デング熱症アウトブレイクに関する数理モデル解析の試み. 第 56 回日本熱帯医学会大会. 2015/12/5-6. 大阪大学コンベンションセンター

Hirofumi Ishikawa, Rieko Shimogawara, Kaoru Fueda. Analysis of the dengue outbreak in Tokyo, Japan in 2014 based on a mathematical model. *Epidemics* 6, Sixth International Conference on Infectious Disease Dynamics. 2017/11/28-12/1. Meliá Sitges Hotel, Sitges, Spain] 国際学会

石川洋文、下河原理江子、デング熱症国内感染発生の危険性についての数理モデル解析 -東京を対象として. グローバルヘルス合同大会 2017、第 58 回日本熱帯医学会大会. 2017/11/24-26. 東京大学本郷キャンパス

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

石川 洋文 (ISHIKAWA, Hirofumi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

岡山大学・名誉教授

研究者番号: 00108101

(2)研究分担者

下河原 理江子 (SHIMOGAWARA, Rieko)

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号: 50146776

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

笹田 薫 (FUEDA, Kaori)

滋賀大学・データサイエンス学部・教授

小林 大介 (KOBAYASHI, Daisuke)

国立感染症研究所・昆虫医科学部・流動研究員