

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20936

研究課題名(和文) 数理モデル・疫学的分析を用いたデング熱等の蚊媒介疾患流行リスクの推定

研究課題名(英文) Estimating risks of importation and local transmission of vector-borne diseases

研究代表者

水本 憲治 (Mizumoto, Kenji)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：90730218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中に、研究課題と同じく蚊媒介疾患に分類されるジカ熱の世界的流行が見られたことから、ジカ熱に主に焦点を当て、研究に取り組んだ。当該研究において、日本における流行発生リスクについての分析も実施している。感染伝播力(Transmission potential)のほか、感染した妊婦における小頭症乳児の発生リスクの定量的評価、及び輸入リスク・国内での流行リスクの定量的評価を実施した。さらに、米国フロリダ州において発生しているジカ熱の輸入症例・国内症例(2次感染)の流行に対して、国際共同研究を実施し、流行予測を行った。

研究成果の概要(英文)：As Zika virus has spread internationally through countries in the South Pacific and Americas, I mainly focused on the ZIKV infection, one of the vector-borne diseases. A)The transmissibility of Zika virus infection appears to be comparable to those of dengue and chikungunya viruses. Considering that Aedes species are a shared vector, this finding indicates that Zika virus replication within the vector is perhaps comparable to dengue and chikungunya. B)The time interval between peaks of reported dengue-like illness and microcephaly was consistent with cause-outcome relationship. Our modeling framework predicts that the incidence of microcephaly is expected to steadily decline in early 2016, Brazil. C) Considering that the public health concerns over ZIKV infection stems from microcephaly, it is more important to focus on the risk of local and widespread transmission that could involve pregnant women.

研究分野：感染症疫学

キーワード：感染症疫学 数理モデル 統計 アウトブレイク リスク推定

1. 研究開始当初の背景

2014年夏、50年ぶりに、懸念されていた Dengue 熱の流行が代々木公園を中心に発生した。公園閉鎖・消毒等の感染対策がとられたが、推定感染場所は他の公園等、広範囲に及んでいる。

日本は、Dengue 熱の媒介昆虫であるヒトスジシマカの生息域を多く抱え、また Dengue 熱のエンデミック地域を含め海外旅行者が多く訪問することから、来年度以降も Dengue 熱の発生・流行が危惧される。

2014年夏の Dengue 熱流行に関しては、公園の消毒・閉鎖等の公衆衛生的対策のほか、住民の蚊よけスプレー等の個人レベルでの感染予防リスク回避行動等の影響もあり、流行は収束に向いつつあるが、近い将来、今後は同じヒトスジシマカ (*A. (Stegomyia) albopictus*) を媒介昆虫とする Chikungunya 熱の流行も現実のものとして危惧される。また、マラリアを媒介するハマダラカ (*Anopheles Meigen*) が日本には生息することから、マラリア流行の可能性、さらに、地球温暖化に伴い、将来、黄熱病を媒介するネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) が日本に土着することも予期され、これら他の蚊媒介疾患の流行の可能性をほぼ否定できない状況にある。

都市部では蚊の発生源となる場所が限定的で、今回の報告でも推定感染場所のほとんどが公園であるという報告からも、都市部住民は公園に近づかない等のほか、蚊よけスプレーの塗布など、流行分析をするうえでは、都市部における特殊な感染リスク回避行動を考慮する必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Dengue 熱流行に対する東京等の都市部における住民の蚊媒介疾患に対する感染リスク回避行動の提言、2014年夏の Dengue 熱患者数の推定及び、公衆衛生的対策・個人の感染リスク回避行動が感染伝播に与える影響を推定し、さらに、特定数の Dengue 熱等の蚊媒介疾患の輸入感染症例が渡来したときの流行発生リスクを明確に示し、一連の過程を通して感染予防対策に関する政策意思決定に資する根拠を数値として提供することである。本研究では最初に Dengue 熱に焦点を当てて研究に取り組み、その後、他の Chikungunya 熱・マラリア・黄熱病等の蚊媒介疾患についても同様に流行発生リスクについて定量的指標を用いて示していく。

3. 研究の方法

実施計画としては、(1)インターネットを用いた個人レベルでの感染リスク回避行動についての質問紙票調査、(2)数理モデルを利用した流行発生リスクの記述、(3)質問紙票調査から得られたデータ、メタデータおよびサーベイランスデータの定量的分析とモ

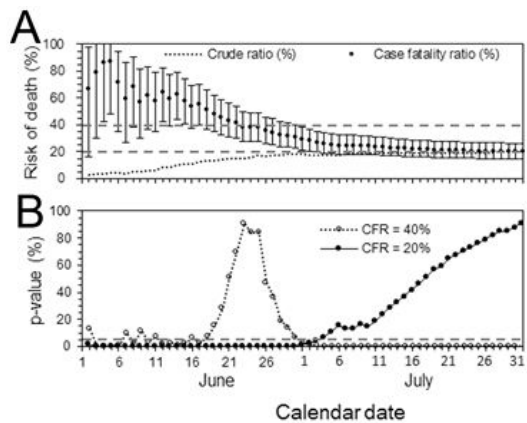
デル適合、(4)他の蚊媒介疾患の流行発生リスクの記述及びメタデータの定量的分析とモデル適合を利用予定。

4. 研究成果

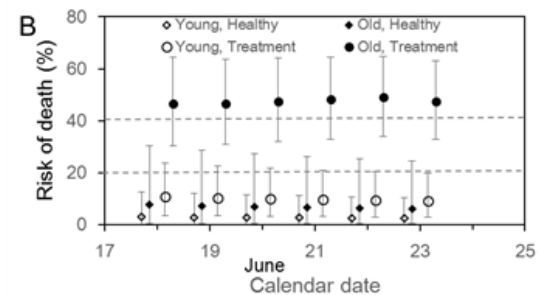
2015年度に実施した研究としては、主に中東呼吸器症候群 (Middle East Respiratory Syndrome、以下、MERS)、があり年度後半以降は、ジカ熱に関するリアルタイムスタディの他、季節性インフルエンザの疾病負荷に関する研究を実施した。

公衆衛生上のインパクトが高い新興・再興感染症等については、早期に公衆衛生上のインパクト、特に感染した際の死亡リスク (Case fatality risk) と、感染伝播力 (Transmission potential) を解明することが、感染対策を講じる上で最重要課題の一つとなっている。リアルタイムスタディとは、流行途中にデータ分析を行い、これらの指標の推定を実施するものであるが、報告バイアス等の影響の補正等に統計・数理モデルを用い、これらの社会的課題にリアルタイムで応えるものである。

MERS については、本研究で推定を計画していた流行発生リスク、感染伝播リスクの他、感染した際の死亡リスク (Case fatality risk) について、時間依存も加味し、推定を行った。さらには、死亡リスクの高い要因についても同定している。



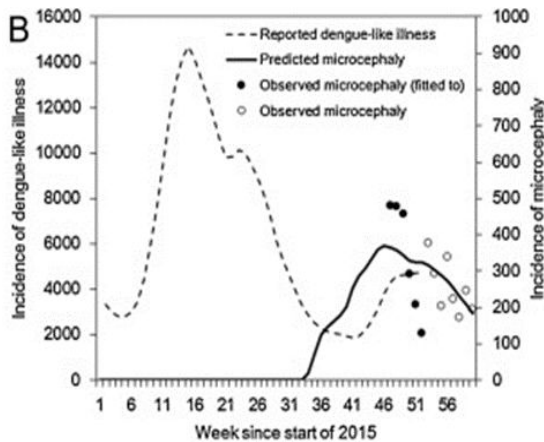
<図：時間遅れも補正した、時間依存性の死亡リスク>



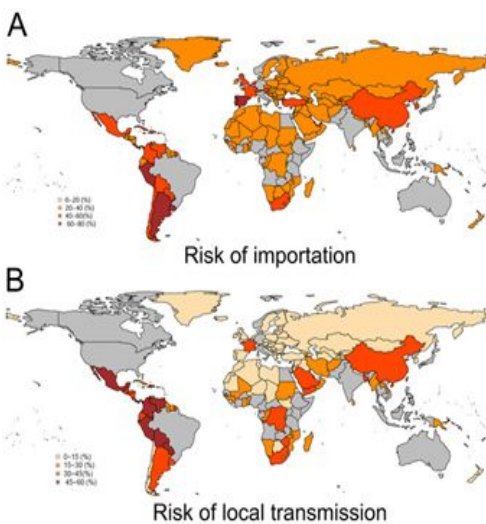
<図：集団別の、時間依存性死亡リスク>

基礎疾患を持つ高齢者における MERS の死亡リスクは約 40% 超と推定された一方で、その他の集団における死亡リスクは概ね 10% 以下と推定された。

特に、ジカ熱については、研究課題と同じく蚊媒介疾患に分類され、媒介蚊にも共通しており、当該研究において、日本における流行発生リスクについて分析を実施している。2016 年度以降に実施した研究成果としては、2015 年度に世界的な課題となった、蚊媒介疾患であるジカ熱の流行発生等のリスク推定の必要性が高まったことから、ジカ熱に焦点を当て研究に取り組んだ。具体的には、感染伝播力(Transmission potential)のほか、感染した妊婦における小頭症乳児の発生リスクの定量的評価、及び輸入リスク・国内での流行リスクの定量的評価を実施した他、米国フロリダ州において発生しているジカ熱の輸入症例・国内症例(2次感染)の流行に対して、国際共同研究を実施し、流行予測を実施した

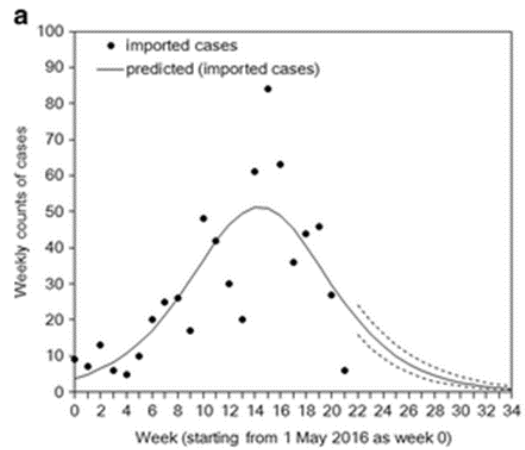


<図：小頭症乳児の発生リスク>  
ブラジル北部における、妊婦あたりの小頭症乳児発生リスクは 14%以上と推定された。

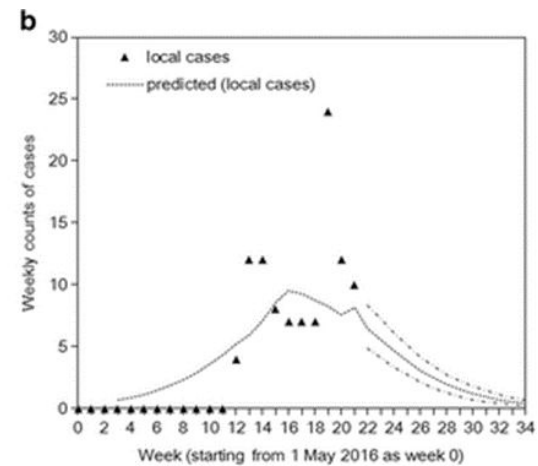


2016 年末までの、国別の、ジカ熱の輸入リスク (A) 及び二次感染伝播リスク (B)。日本において、2016 年中にジカ熱の国内伝播を認めるリスクは 16.6%と推定された。

その他、2016 年度以降に実施した研究成果としては、季節性インフルエンザの超過死亡数の推定であり、これは感染症サーベイランスデータに対する時系列分析を、複数の頑健な統計・数理モデルを組み合わせるものであり、例えば日本で蚊媒介疾患の伝播が生じた場合、同手法を適合することで、その流行を捕捉・予測することが可能になることが見込める。



<図：ジカ熱の輸入症例数推定>  
週別の、ジカ熱の観察数(輸入症例)と、推定値。



<図：ジカ熱の国内発生数推定>  
週別の、ジカ熱の観察数(二次感染者数)と、推定値。

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 12 件)  
Dahal S, Jenner M, Dinh L, Mizumoto K, Viboud C, Chowell G: Excess mortality patterns during 1918-1921 influenza pandemic in the state of Arizona, USA. *Annals of Epidemiology*. 2017;pii:S1047-2797:30682-8. (doi: 10.1016/j.annepidem.2017.12.005) 査

読有

Nishiura H, Mizumoto K, Asai Y: Assessing the transmission dynamics of measles in Japan, 2016. *Epidemics*. 2017;20:67-72. (doi: 10.1016/j.epidem.2017.03.005.) 査読有  
Dinh L, Chowell G, Mizumoto K, Nishiura H: Estimating the subcritical transmissibility of the Zika outbreak in the State of Florida, USA, 2016. *Theor Biol Med Model*. 2016;13:20. (doi: 10.1186/s12976-016-0046-1.) 査読有  
Nah K, Mizumoto K, Miyamatsu Y, Yasuda Y, Kinoshita R, Nishiura H: Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection. *PeerJ*. 2016;4:e1904. 査読有  
Nishiura H, Mizumoto K, Villamil-Gomez WE, Rodriguez-Morales AJ: Preliminary estimation of the basic reproduction number of Zika virus infection during Colombia epidemic, 2015-2016. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:274-6. (doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.016) 査読有  
Nishiura H, Mizumoto K, Rock KS, Yasuda Y, Kinoshita R, Miyamatsu Y: A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. *Epidemics*. 2016;15:66-70. (doi: 10.1016/j.epidem.2016.03.001.) 査読有  
Nishiura H, Kinoshita R, Mizumoto K, Yasuda Y, Nah K: Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. *Int J Infect Dis*. 2016;45:95-7. (doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.017.) 査読有  
Nishiura H, Endo A, Saitoh M, Kinoshita R, Ueno R, Nakaoka S, Miyamatsu Y, Dong Y, Chowell G, Mizumoto K: Identifying determinants of heterogeneous transmission dynamics of the Middle East respiratory syndrome (MERS) outbreak in the Republic of Korea, 2015: a retrospective epidemiological analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e009936. (doi: 10.1136/bmjopen-2015-009936.) 査読有  
Nishiura H, Miyamatsu Y, Mizumoto K: Objective Determination of End of MERS Outbreak, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:146-8. Letter (doi: 10.3201/eid2201.151383.) 査読有  
Mizumoto K, Endo A, Chowell G, Miyamatsu Y, Saitoh M, Nishiura H: Real-time characterization of risks of

death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015. *BMC Med*. 2015;13. (doi: 10.1186/s12916-015-0468-3.) 査読有  
Mizumoto K, Saitoh M, Chowell G, Miyamatsu Y, Nishiura H: Estimating the risk of Middle East respiratory syndrome (MERS) death during the course of the outbreak in the Republic of Korea, 2015. *Int J Infect Dis*. 2015;39. (doi: 10.1016/j.ijid.2015.08.005.) 査読有  
Nishiura H, Kinoshita R, Miyamatsu Y, Mizumoto K: Investigating the immunizing effect of the rubella epidemic in Japan, 2012-14. *Int J Infect Dis*. 2015;38. (doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.006.) 査読有

〔学会発表〕(計6件)

Mizumoto K, Estimating the heterogenous CFR of MERS in the Republic of Korea, 2015, The Conference on Mathematical Modeling and Control of Communicable Diseases, headquarter of Fundação Getulio Vargas, Rio de Janeiro, 11-14 January 2016

水本憲治, Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015, 2016年度日本計量生物学会年会, 統計数理研究所, 東京, 2016.

木下諒, Identifying determinants of heterogeneous transmission dynamics of the MERS outbreak in the Republic of Korea, 2015, 2016年度日本計量生物学会年会, 統計数理研究所, 東京, 2016.

西浦博, Objectively determining the end of MERS outbreak, South Korea, 2015, 2016年度日本計量生物学会年会, 統計数理研究所, 東京, 2016.

西浦博, Real-time characterization of the risk of death associated with MERS in the Republic of Korea, 第26回日本疫学会学術総会, 米子コンベンションセンター, 米子, 2016.

Mizumoto K, Estimating the MERS associated risk of death in the Republic of Korea, 2015, the International Conference on Emerging Infectious Diseases, Atlanta, August 2015

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水本 憲治 (MIZUMOTO, Kenji)  
北海道大学・大学院医学研究院・客員研究員  
研究者番号：90730218

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

( )