

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15356

研究課題名(和文)感染症流行の終息判定手法の開発

研究課題名(英文)Developing a method to ascertain the end of an epidemic

研究代表者

西浦 博(Nishiura, Hiroshi)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：70432987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの国内外における感染症流行終息の判定は、必ずしも科学的な判断根拠に基づいて実施されてこなかった。本研究の目的は感染症の流行終息を客観的かつ定量的に判定する手段を構築することである。1人の感染者あたりが生み出す2次感染者数分布や感染源の発病から2次感染者の発病までの時間間隔などを駆使して、数理モデルを構築しエボラ出血熱と中東呼吸器症候群(MERS)の終息判定を題材にして検討を研究を実施した。注目度の高い感染症流行の終息を客観化し、妥当な政策判断のための数理的ツールを明示的に提供する挑戦的プロジェクトを展開し、国際学会での口頭発表や原著論文の創出を行うことができた。

研究成果の概要(英文)：The end of an epidemic has not necessarily been ascertained by science-based methods. The purpose of the present study was to develop an objective and quantitative method to verify the end of an epidemic. I used offspring distribution that describes the number of secondary cases generated by a single primary case and also the serial interval distribution to develop a mathematical model. The proposed model was applied to Middle East respiratory syndrome (MERS) and Ebola virus disease epidemic data. This challenging project was tackled through applications to socially important diseases and the mathematical tool for valid policy making was polished through oral presentations in international conference and also submissions of original research articles.

研究分野：疫学

キーワード：疫学 臨床統計学 予防医学 感染症流行 統計モデル

1. 研究開始当初の背景

エボラ出血熱や中東呼吸器症候群 (MERS) など、新興再興感染症の国際的な流行拡大が報告されている。1つの流行が発生すると、継続的に伝播が持続しない限り、必ず流行が終わる時が訪れる。2015年、西アフリカ・リベリア国では最後のエボラ出血熱患者の発病後42日間を待って世界保健機関 (WHO) によって流行終息が宣言された。2015年5-7月に韓国で発生した MERS 流行では、検疫対象者が発病しなかったことを理由に、7月下旬に韓国政府によって流行の実質的終息が発表された。「流行の終わり」が明らかにされると、感染に対する警戒度が引き下げられることに繋がる。それに伴い、医療従事者の感染者対応シフトを日常へ戻すこともできるし、渡航を含むリスク行動の制限を緩和することも可能になる。また、典型的な社会経済的側面での変化として、旅行者の危険回避行動が軽減されることにより、観光客誘致が改善されることが挙げられる。

しかし、厳密な意味で、直接伝播する感染症の流行終了を客観的に判定する仕組みが提案されたことはない。これまでの国内外における感染症流行終息の判定は、必ずしも科学的な判断根拠に基づいて実施されてこなかった。食中毒など暴露時刻が1時点のみの場合の流行終息の判定手法は提案されたことがあるが、2次感染が存在する場合に関しては理論的に妥当な枠組みが議論されたことはない。また、WHOによるエボラ出血熱の流行終息判定があるが、それは最近の発病者の発病時刻から潜伏期間の最大観察値である21日の2倍に相当する42日間が経過したところで流行の終息としているが、その際に「なぜ潜伏期間 (感染から発病までの時刻)」を利用して「なぜ2倍」の値を取るのかという点について十分に妥当な理論的根拠は与えられていない。韓国での MERS 流行においても WHO によって潜伏期間14日の2倍に相当する28日間を待つよう勧めがあったが、観光状態の改善なども期して政府は独自の根拠を集めて1週間以上も早く終息の宣言を行った。

研究代表者はこれまでに検疫期間の決定と有効性の検討など、警戒の解除に関わる判定手法の開発に取り組んできた。本研究は、挑戦的萌芽研究の枠組の中で、過去の経験を発展的に活かしつつ、感染症流行の終息を判定する上で客観的かつ定量的なアプローチを持ち込むものとして設計した。

2. 研究の目的

本研究の目的は感染症の流行終息を客観的かつ定量的に判定する手段を構築することである。そのために数理モデルを用いることとし、これまでの恣意性が介入せざるを得なかった状況を打破して、真に客観的な基準で流行終息を判断できるよう、ある任意の時刻で流行が収束した確率あるいは未来に新

たな感染者が出現するリスクなどに関して定式化を実施して、それを応用するところまでを研究対象として扱った。それを実現するために、offspring distribution と呼ばれる1人の感染者あたりが生み出す2次感染者数分布を用いたり、また、感染源の発病から2次感染者の発病までの時間間隔 (発病間隔, serial interval と呼ぶ) の分布を観察データを基にして推定し、それらを用いた検討を実施した。構築した数理モデルは、エボラ出血熱と中東呼吸器症候群 (MERS) という注目度が高く、かつ実践的にも終息判定が物議を醸した感染症を対象として展開した。

具体的には、以下の3点に目的を絞りつつ研究を展開した。

【課題1】発見的モデルを利用した終息判定手法の開発

【課題2】確率過程モデルの適合による終息判定手法の開発

【課題3】それぞれの手法の妥当性、精度および信頼性の比較検討

モデル構築自体が大変挑戦的な試みであり、本研究は方法論の開発を最低限の達成目標に据え、加えて実践的な政策実装と社会実装の達成を段階的に計画し、進捗状況に応じて柔軟に最終着地点の再考案を行いつつ、研究を進めた。方法論開発では複数の数理モデルの定式化を行い、流行終息の判定基準を客観化すべく検討を行った。政策実装ではエボラ出血熱・MERSの観察データを利用して実際の終息判定を行うことで、疫学・公衆衛生学領域の他の研究者にも伝わりやすい研究成果の創出を心掛けた。つまり、きわめてオペレーショナルな研究が展開され、流行終息の宣言という政策判断に直結する研究の展開が期待される。また、公衆衛生上の意義が大きい点が特徴であり、「流行終息の確率」など定量的に説得力のある議論を展開できることを期して詳細を企画した。理論的に最も妥当と考えられる手法を用いて、現実に実施された政策評価を行うことにも繋がるものと期待し、個々の課題研究項目に取り組むこととした。

3. 研究の方法

本研究の最終到達目標は3つを設定した。それは次の通りである：(i) 感染症流行終息の判定方法を確立すること、(ii) エボラ出血熱や MERS など観察データ分析を通じて原著研究による政策実装を実施すること、(iii) 推定のための R 言語コードを利用して社会実装のための仕掛けを設定すること、である。研究期間が2年間に限られている一方、内容的に挑戦的なため、流行終息判定の方法論の確立が必ず達成できるよう工夫し、社会実装の仕掛けをすることは研究の成功の上で実施することとして時間計画を練ることとした。研究開始時、少なくとも最初の研究に関しては研究ノート上で完成済みの上で分析に取り掛かった。

研究の成功を効果的に期すために研究内容を2段階とし、それぞれ異なる数理的アプローチを利用して検討を行った。1つが発見的モデル (heuristic model) であり、流行終息のメカニズムを比較的単純で定量化可能な関数を利用することによって捉えることを意図したものである。もう一方が、確率過程モデルであり、研究代表者が研究経験を持つ非常出生死亡過程や年齢構造化分岐過程の使用を試みた。実際にはこれら2つのアプローチを合わせたものを1つとして使用したが、2つの異なるモデルを適用するのは、研究の成功を担保するだけでなく、他の理由として (i) 発見的モデルのほうが統計モデル内の個々の関数の役割を解釈しやすく、機構的な議論を展開できるため、(ii) 確率論的モデルを流行途中から適合することには恣意性を伴うため、(iii) それぞれのアプローチを利用することで実践的な問題点がより明確化できるため、などの理由から、定式化の段階ではより慎重を期して研究開発に取り組んだ。

時間的計画は3つの小項目による段階的プロセスに分けて計画した：

- (1) モデル定式化の段階
 - (2) 観察データ分析の段階
 - (3) モデルの比較検討から実装までの段階
- である。(1)では流行終息に対応するモデルの定式化を実施しその判定基準として流行終息の確率の導出あるいは目的関数の設定を行った。また、定式化を実施する途上、統計モデルを同問題に適合する際に生じる疫学のおよび数理的問題が明確化することで今後の研究作業のスコップをわかりやすいものにした。(2)ではエボラ出血熱やMERSをはじめ、感染しても発病し難いなど流行終息判定の難しいポリオなどの観察データを利用したデータ分析を実施し、事例研究を積み上げ、実際にエボラ出血熱を中心として世界を代表して本課題に関する研究成果を上げることができた。(3)では2つの研究アプローチを比較検討し、研究終了後の社会実装に向けてRコードを作成すべく作業をしており、研究報告時に同作業に取り掛かった段階にある。また、流行終息の判定に特定のモデルを適合する上での落とし穴や追加の観察データの必要性を明らかにすべく定式化に取り組んだ。

平成28年度(初年度)は主に(1)に集中し、少なくとも1つの方法論が十分に使用可能な状況を作り出した。また、分析対象の観察データ準備を実施した。平成29年度(次年度)は政策実装の一環として事例研究の成果発表を行う。成果の取り纏めでは原著論文の執筆・提出を実施することはもちろんのこと、積極的に国際学会における発表を行って統計モデル専門家や世界保健機関などの公衆衛生学の専門家から研究内容に対してできるだけ建設的なフィードバックが得られるよう努力した。

4. 研究成果

1人の感染者あたりが生み出す2次感染者数分布や感染源の発病から2次感染者の発病までの時間間隔などを駆使して、発見的モデルや確率過程モデルなど複数のアプローチで流行終息を判定し、比較検討すべく初年度研究に取り組んだ。例えば、図1は本研究の成果の1つとして従来の流行終息について検討した際に単一暴露の流行データを模式図で表したものである。観察データに特定の流行動態を捉えた分布を適合すると、それを基に流行終息の確率が得られることを明示した。

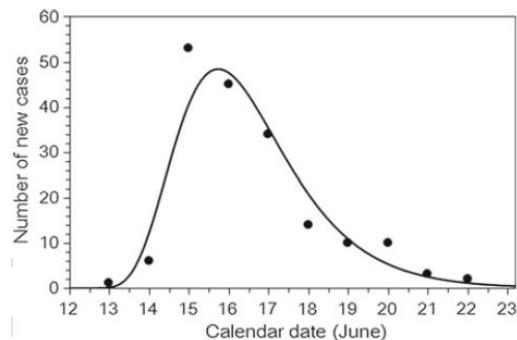


図1. 2003年岐阜県のサルモネラ症流行曲線に単一の対数正規分布を適合したもの

初年度は、特に数理的定式化と疫学の問題の明確化に着手した。発見的モデルには、感染源の発病から2次感染者の発病までの時間間隔を意味する発病間隔の累積分布関数 $F(t)$ を用いた。2次感染者が仮に1人の場合、最近の感染者の発病後時間 t が経過した際に

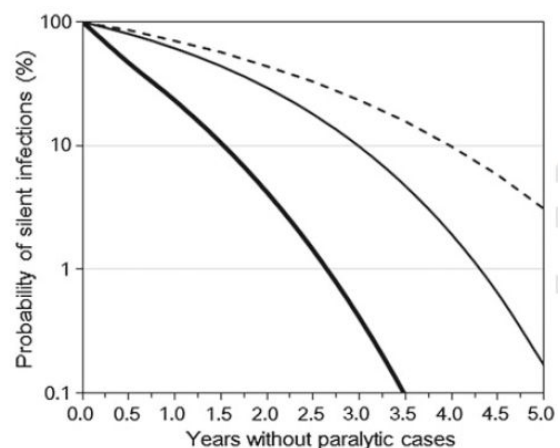


図2. ポリオによる急性灰白髄炎が見られない年数と感染者が未だ存在する確率の関係を確率過程で記述した結果

未だ2次感染者が発生する確率は $1-F(t)$ である。これに加えて1人あたりが生み出す2次

感染者数の分布を利用すると時刻 t 以降に 2 次感染者が発生する確率が計算される。これについて、観察問題に対応した定式化・疫学データへの適合上での数理的想定の問題を特定する作業を行った。例えば、上記の総説で取り組んだ際に取り扱った確率過程に基づくポリオの流行終息確率の模式図が以下の図 2 である。従来の既知の定式化の再現を行った。

2 年度目には (2) 観察データ分析と (3) モデルの比較検討から実装までの段階を取り扱った。(2) ではエボラ出血熱と MERS を分析対象に含め、追加で感染しても発病し難いポリオと流行時の疾病統計が豊富なインフルエンザ・SARS のいくつかを対象として事例研究の報告を行った。エボラ出血熱の応用研究では死亡者や回復者からの 2 次感染を加味し、また、感染者の全てが報告されない問題をモデル上で取り込む統計学的手法を検討した。(3) のモデル比較では、同じデータを複数のアプローチによって分析し、さらにランダムシミュレーションデータを通じた複数回流行の比較をすることにより、その妥当性・精度と信頼性を比較検討する。

研究成果は厚生労働省の当該感染症担当者を対象に研究成果をリアルタイムで提供すべく努力した(具体的には論文出版毎にその内容について担当者に報告を実施した)。公衆衛生学の専門家が集う学会での発表を複数回繰り返し、本研究が提案する数理的アプローチの重要性について強く主張して活動した。

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)

1. Matsuyama R, Akhmetzhanov AR, Endo A, Lee H, Yamaguchi T, Tsuzuki S, Nishiura H. Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproduction number of diphtheria: A case study of Rohingya refugee camp in Bangladesh, November-December 2017. PeerJ 2018;6:e4583. doi: 10.7717/peerj.4583. (査読有)
2. Saito MM, Ejima K, Kinoshita R, Nishiura H. Assessing the Effectiveness and Cost-Benefit of Test-and-Vaccinate Policy for Supplementary Vaccination against Rubella with Limited Doses. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(4):pii:E572. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040572>. (査読有)
3. Miura F, Matsuyama R, Nishiura H. Estimating the asymptomatic ratio of norovirus infection during foodborne outbreaks with laboratory testing in Japan. Journal of Epidemiology 2018; in press. (査読有)
4. Endo A, Ejima K, Nishiura H. Capturing the transmission dynamics of pandemic influenza H1N1-2009 in the presence of heterogeneous immunity. Annals of Epidemiology 2018;28(5):293-300(doi: 10.1016/j.annepidem.2018.02.011). (査読有)
5. Ejima K, Nishiura H. Real-time quantification of the next generation matrix and age-dependent forecasting of pandemic influenza H1N1 2009 in Japan. Annals of Epidemiology 2018; 28(5):301-308 (10.1016/j.annepidem.2018.02.010). (査読有)
6. Lee H, Nishiura H. Recrudescence of Ebola virus disease outbreak in West Africa, 2014-2016. International Journal of Infectious Diseases 2017; 64:90-92. doi: 10.1016/j.ijid.2017.09.013. (査読有)
7. 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)
8. Matsuyama R, Miura F, Nishiura H. The transmissibility of noroviruses: Statistical modeling of outbreak events with known route of transmission in Japan. PLoS ONE. 2017 Mar 15; 12(3): e0173996. (doi: 10.1371/journal.pone.0173996) (査読有)
9. Asai Y, Nishiura H. Joint estimation of the transmissibility and severity of Ebola virus disease in real time. Journal of Biological Systems 2017; 25(4):587-603. <https://doi.org/10.1142/S0218339017400022> (査読有)
10. Nishiura H, Miyamatsu Y, Mizumoto K. Objective Determination of End of MERS Outbreak, South Korea, 2015. Emerging Infectious Diseases. 2016;22(1):146-8. doi:

10.3201/eid2201.151383. (査読有)

11. Otsuki S, **Nishiura H**. Reduced Risk of Importing Ebola Virus Disease because of Travel Restrictions in 2014: A Retrospective Epidemiological Modeling Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163418. doi: 10.1371/journal.pone.0163418. (査読有)
12. 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(1):20. doi: 10.1186/s12976-016-0046-1 (査読有)

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Lee H, **Nishiura H**, Statistical estimation of the end of Ebola outbreak in the presence of sexual transmission. 27th Annual Meeting of Japanese Society for Mathematical Biology (国内学会), 北海道大学(北海道札幌市), 2017年10月6日
2. **Nishiura H**, Modeling the transmission dynamics of Middle East respiratory syndrome. 6th China India Japan Korea Mathematical Biology Colloquium Cum Conference (国際学会), Indian Institute of Technology, Kanpur (Kanpur, India), 2017年8月25日
3. **西浦博**, 日本における感染症死亡の時系列傾向の分析. 日本人口学会第69回大会(国内学会), 東北大学(宮城県仙台市), 2017年6月10日
4. **Nishiura H**, Determining the end of an epidemic: When was Ebola over? 2017 China-Canada International Conference on Disease Modeling (国際学会), Shanghai University (Shanghai, China), 2017年6月3日
5. **Nishiura H**, A method to determine the end of MERS epidemic. 第75回日本公衆衛生学会総会(国内学会), グランフロント大阪(大阪府大阪市), 2016年10月27日
6. **西浦博**, 世界におけるウイルス感染症の広がりを予測する. 日本ウイルス学会学術集会市民公開講座(国内学会), 北海道大学クラーク会館(北海道札幌市), 2016年10月22日
7. **Nishiura H**, Unifying epidemiological and genetic models of infectious disease transmission. Big Data and Information Analytics (国際学会), Changsha Hotel(Changsha, China), 2016年10月21日
8. **Nishiura H**, Real time forecasting of the global spread of Zika virus. International Zika conference and Workshop (国際学会), Hilton Dulles Airport (Washington DC, USA), 2016年9月28日
9. **Nishiura H**, Determining the end of an epidemic with human-to-human transmission. XXVIIIth International Biometric Conference (国際学会), Victoria Conference Centre, Victoria (Canada), 2016年7月12日
10. **Nishiura H**, Estimating risk of importation and local transmission of Zika virus infection. ISEE-ISES AC2016 (国際学会), 北海道大学クラーク会館(北海道札幌市), 2016年6月28日
11. **Nishiura H**, Vaccination for preventing future rubella epidemic in Japan. International Conference on Recent Advances in Pure and Applied Mathematics (国際学会), Bodrum Hotel (Bodrum-Mugla, Turkey), 2016年5月19日
12. **Nishiura H**, Disentangling the heterogeneous transmission dynamics of Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015. 13th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases (MEEGID XIII) (国際学会), Antwerp University (Antwerp, Belgium), 2016年5月11-13日

〔図書〕(計 2 件)

1. **Nishiura H**. Real-time estimation of the case fatality ratio and risk factors of death. In: *Disease Modelling and Public Health*. Edited by Rao ASR, Pyne S, Rao CR. Elsevier, 2017, pp.167-174
2. **Nishiura H**. Methods to determine the end of an infectious disease epidemic: A short review. In: *Mathematical and Statistical Modeling for Emerging and*

Re-emerging Infectious Diseases.
Edited by Chowell G, Hyman JM. Springer,
2016, pp.291-301.

〔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〕

<http://hygiene.med.hokudai.ac.jp/publications/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西浦博(NISHIURA, Hiroshi)
北海道大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：70432987