

令和元年6月17日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2016～2018

課題番号：16KT0130

研究課題名(和文) 新興感染症の流行を先取りしたリアルタイム推定研究の実装

研究課題名(英文) Implementing real time estimation studies of emerging infectious disease epidemics

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：感染症流行の数理モデル研究は、流行途中の分析や予測を実施するリアルタイム研究では先進諸国を中心に実装面で成功を収めつつある。本研究は、数理モデルを流行前から準備するという意味でプレモデリングと称する計画であり、リアルタイム流行分析に特化した数理モデルの構築と観察データの収集、統計学的分析に関して方法論的基盤・数理的研究手法を確立することを目的に実施した。マダガスカルにおける肺ペスト流行やイエメンでのコレラ流行、バングラデシュにおけるジフテリア流行など、突発的流行を通じた研究機会に恵まれた。プレモデリング体制が徐々に確立することを受けて、流行発生時の観察データの分析成果を創出することに注力した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の一番の特徴は、研究計画に至る着想の時点からオペレーショナルな発想に基づいて詳細の予定が練られている点にある。そのため、研究成果が真に公衆衛生上で社会からの要求及び応用数理科学からの期待に応えることができるよう工夫されており、コミュニティ単位での感染症対策に貢献することが期待される。また、数理科学との協働に基づく実践的研究であるため、実効再生産数を利用した新たな流行対策の構築や致死率の定義など新しい数理的法則の発見やデータ収集方法の抜本的改善に繋がることも本研究の強みである。

研究成果の概要(英文)：Infectious disease modeling has been successfully used in analyzing the epidemic data in real time and offering short term forecast. The present study aimed to establish a preparatory research response even in advance of an epidemic, focusing on methodological foundations including model building and feedback to empirical data collection. We had numerous chance to apply quantitative models to emerging and reemerging infectious disease epidemics including pneumonic plague in Madagascar, cholera in Yemen and diphtheria outbreak in Bangladesh. Building up the premodeling research response system, we excelled into case studies involving an analysis of various types of epidemic data.

研究分野：理論疫学、感染症疫学、生物統計学

キーワード：数理モデル 感染症 疫学 危機管理

### 1. 研究開始当初の背景

感染症流行の数理モデル研究は、数理的な諸手法が実践的問題に最も数多く適用されたことのある歴史の深い研究分野である。マクロレベルの流行動態を取り扱うため、いまだ人口レベルの全てを捉えることに成功した包括的モデルの実装には至っていないが、流行途中の分析や予測を実施するリアルタイム研究では先進諸国を中心に実装面で成功を収めつつある。特に、エボラ出血熱などの研究を契機として、リアルタイム研究レスポンスを中心に同学問が発展する兆しが認められつつある。特に、感染性や毒力(重症度)を推定するための数理モデルの定式化と統計学的推定手法の構築において顕著な研究実績が認められている。研究代表者も本課題の申請前の時点からそれらを1つの研究課題として掲げ、これまでに国内専門家を牽引しつつ日本での研究成果を代表して報告してきた。

日本からの研究発信を研究グループ単位で実施する一方、アジア地域を含む諸外国では感染症数理モデルの研究拠点が都市部に形成される傾向が目立つ。米国の国立衛生研究所(NIH)では年間15億円超規模のMIDAS(Models of Infectious Disease Agent Study)プロジェクトが長期的に展開されリアルタイム研究の促進に貢献している。欧州ではFP7(第7次欧州研究開発フレームワーク計画)でPREDEMICSと呼ばれる人獣共通感染症の学際的研究コンソーシアムがリアルタイム研究を推進している。アジアでも香港・シンガポールの拠点が研究をリードしており、例えば2015年の韓国における中東呼吸器症候群(MERS)研究では、香港大学が疫学的分析のリアルタイム研究成果の第一報を報告した。こういった流行途中の研究は、観察データが収集されてから数日~数週の時間単位で研究競争が行われる。急速に進むリアルタイム研究のインフラ整備の中、日本での新興感染症流行の有事の際に備えて専門性を発揮することが専門家に求められる。

本研究は、数理モデルを流行前から準備するという意味でプレモデリング(PREMODELLING)と称する計画である。その研究開始当初の目的は、感染症流行時に、日本独自のリアルタイム研究体制に基づく研究レスポンスを達成するために、リアルタイム流行分析に特化した数理モデルの構築と観察データの収集、統計学的分析に関して方法論的基盤・数理的な研究手法を確立することとした。

図1に概略図を示す。リアルタイム研究では、感染性と毒力・重症度の推定を実施することにより、流行中の感染症の感染特性を明らかにすることに集中することとした。特に、(i)数理モデルの構築においてはフィールド調査専門家が収集するヒト行動や個体レベルの異質性に関する情報を加味し、感染症専門家との協働を図り、(ii)リアルタイム研究のために必須の収集データを明らかにするなど観察デザインを抜本的に改善し、(iii)統計学的分析では分析コードのパッケージ化を実施して社会実装を達成すべく各分析に取り組んだ。実践面で真に社会に役立てられる研究の方法論的枠組みを確固たるものにするため、事前のコード化を含む抜本的な対応の改善を見込んで本研究に着手することとした。

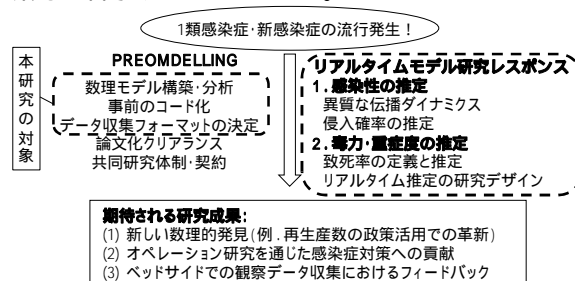


図1. プレモデリング(PREMODELLING)プロジェクトの構想図

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、リアルタイムの数理モデル研究レスポンスを実施するための研究方法論的基盤構築を達成することである。ただし、実装による社会還元にもウェイトを置く課題であるため、研究対象を特異的な感染症に限定することで数理的な手法が発散することを防ぐよう工夫し、以下のように分析対象や内容などに関して焦点を絞って研究計画を構築した。

#### (1) 研究対象とする感染症の限定

本研究は、感染症法で指定される1類感染症(エボラ出血熱を含む)と新感染症、新型インフルエンザに分析対象を絞り、リアルタイム研究が必要となる場面に特化した分析を取り行った。

#### (2) 数理モデル研究の対象範囲

感染性(および伝播の異質性)と重症度の2点を明らかにすることに集中的に取り組んだ(図2)。それらを明らかにするための研究手法の開発と実装、データ収集の改善までを取り扱うこととした。

#### (3) 目標地点の明確化

研究手法の確立に徹底的に取り組む一方、3年間を通しての最終目標は、研究プロジェクトを通じた感染症流行データ分析の社会実装とした。方法論的研究を発表することはもちろん、具体的な新興感染症の分析事例を論文化して報告する作業を怠らないよう努力した。また、研

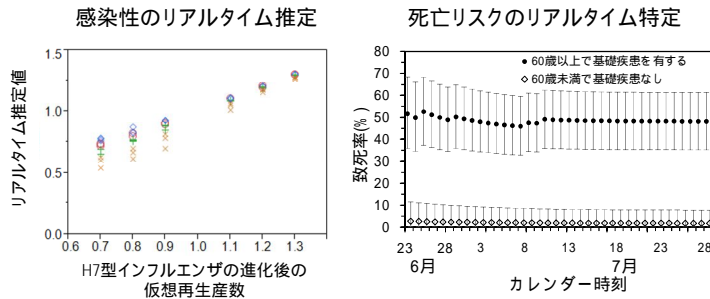


図 2 . 本研究の対象とする 2 つのリアルタイム研究課題 ( 感染性と重症度の推定 )

究手法の開発に伴い、統計学的分析・推定コードのパッケージ化を予定しており、具体的にはソフトウェア論文として、本研究の取り組みを通じて得られた推定コードの公開に取り組んだ ( 論文の付録 ) 。分析内容が同研究分野でより一般化されることに繋がり、それによって観察研究のデザイン ( 入手すべきデータ ) の特定にもつながり、また、オペレーションの面では臨床医や野外調査専門の疫学者を交えた議論及び訓練も視野に入れて作業に取り掛かった。方法論確立を通じて目的を達成できるよう工夫した。

(4) 数学へのフィードバック

ゲノム情報や血清データなど、新たなリアルタイム研究手法の開発は新しい数理的法則の発見へと導くことが期待される。数理モデルと感染症対策の協働を活性化する一番の契機とすべく様々な試みに取り組んだ。

3 . 研究の方法

方法を目的指向にするため、それを目的に応じて分けて考えることとした。本研究の目的は、突発的な感染症の流行時に、その感染症の感染性と毒力 ( 重症度 ) を推定し、また、その異質性を特徴付けるために、リアルタイム研究レスポンスに特化した数理モデルの研究手法の基盤を構築することである。新しい数理的法則性の発見に繋げるための研究手法開発に重点的に取り組む一方、リアルタイム研究プロジェクトでは観察データ収集や研究デザインの抜本的改善を図り、統計学的分析におけるコード化を実施する。研究がオペレーショナルに社会実装されるまでの一連の日本独自の研究実装のプロセスを最終的な目標到達点に据えて検討を重ねた。

【研究フェーズの期分け】

研究期間が 3 年間と短い中で上記の野心的な目標を達成するために、研究計画は 3 つの大項目による段階的なプロセスに分けて計画した ( 図 3 概略図 ) 。

( 第 1 段階 ) 既知のリアルタイム研究手法を発展させる段階

本段階では既存の方法を一般化し、研究のスコープをより明らかにする。感染性の推定では、感染者数の増殖率や個体レベルの感染ネットワークあるいは小規模クラスタのサイズ情報などを利用した基本再生産数及び実効再生産数の推定手法をより一般化し、流行の発生前からそれらモデルを実装すべく研究に取り組んだ。重症度のモデリングでは発病から死亡までの遅れを加味した致死率の推定や死亡リスク要因の特定を行うモデルについて、統計学的手法の選択によらない一般化した記述を行う。焦らず同過程を着実に経ることで、考案すべき新規モデルの方向性を明らかにすべく努めた。

( 第 2 段階 ) 革新的なリアルタイム数理モデル研究を創出する段階

第 2 段階では研究手法としてリアルタイムで研究に取り込むべき鍵となる要素を加味したモデル定式化と尤度方程式の導出を行った。感染性推定研究では、病原体ゲノム情報、ミクロ地理情報および疫学情報以外の要素 ( 動物との接触情報 ) を加味した再生産数の導出と推定デザインの考案に取り組んだ。重症度研究では、人口レベルの血清学的調査および超過死亡者数のリアルタイム推定の枠組みを構築し、感染致命リスク ( infection fatality risk ) のリアルタイム推定を実現すべく研究作業を実施した。

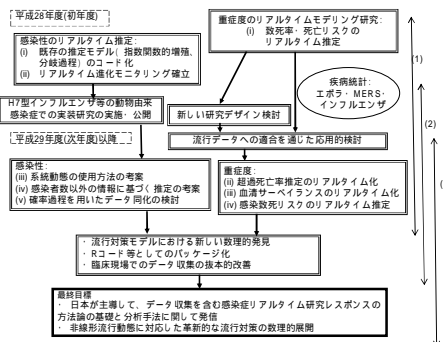


図 3 . 研究構想 . 段階 ( 研究フェーズ ) とタスクの流れ . 段階は右端に示す .

(第3段階)研究の実装(応用)と成果発表と平行して社会実装を実施する段階

第3段階では先の2段階を経て、流行前にプレモデリング体制が確立することを受け、新感染症あるいは1類感染症の発生時の観察データの分析を実施した。具体的にはペストおよびエボラ出血熱の海外事例を経験し、その既存のモデルが反復的に研究室で短い時間で実装可能となるよう努めた。

#### 4. 研究成果

研究はおおむね計画通りに進捗させることができた。年次計画として、概ね上記の第1段階と第2段階の導入部分に初年度(平成28年度)に取り掛かり、次年度以降は事例研究を増やす工夫をしつつ、第2段階の核となる革新的な方法論創出に取り組んだ。平成29年度の終了までに第3段階に取り組むとともに、成果取り纏めと補足的分析を行った。

##### (1)平成28年度(初年度)

まず既存の数理モデルの整理・一般化に取り組んだ。本研究では社会実装の産物にこだわるため、感染性および死亡プロセスのいずれの数理モデルも十分に一般化した上で定式化及び度数関数の導出を行った。既存の方法は統計パッケージRでコードを記述したものをパッケージ化する方針であり、その取り組みも初年度から部分的に開始した。特に、感染者数の指数関数的増殖度や診断者中の死亡者割合情報を利用した致死率の推定モデルの構築に取り組み、それら分析が流行前に実装されている状態を初年度終わりまでに達成した。第2段階の革新的感染性推定モデルにおいては、H7N9型鳥インフルエンザのヒト-ヒト感染能力をリアルタイムでモニタリングするための推定モデルを構築した。同モデルでは不確かな感染者の絶対数情報に頼らずに、感染者中において鳥接触歴を有する者の割合を用い、その変動を時系列でモデル化することによって変化点を探知する統計モデルと数理モデルの中間的役割を担うことのできる方法論の構築に取り組んだ。

これらの細目課題を概ねクリアするとともに、予定通りにPREMODELLINGのコンセプトに従って流行前の定式化とデータ収集を実施するという研究体制を整え、計画的な研究実装を遂行できる形を整えた。

##### (2)平成29年度

2年度目は第1段階を継続して、リアルタイム研究レスポンスを念頭に置いたコード化およびパッケージ化に取り組んだ。その一方、感染性の推定を実施するための個体レベルの伝播モデルの定式化においては、系統動態と疫学モデルの融合モデル分析に取り組み、その他の情報(接触率サーベイ等)を分析する方法論の妥当性についても検討した。重症度分析では超過死亡者数と血清学的に推定される感染者割合のリアルタイム推定についてそれぞれ別途に記述を行った。

マダガスカルにおける肺ペスト流行やイエメンでのコレラ流行、バングラデシュにおけるジフテリア流行など、突発的な流行を通じた研究機会に恵まれ、当初の予定以上にケーススタディーを積み重ねて報告することができた。

##### (3)平成30年度

3年度目は、上記に加え、感染性の分析では再生産方程式のような決定論的な積分方程式だけでなく、出生死亡過程を含む確率過程モデルを活用したダイナミクス分析も検討した。感染性を規定するパラメータ推定においては観測誤差だけでなく2次感染の人口学的確率性を加味した上で信頼区間を推定することが欠かせないため、その点を確率過程モデルで解決することも考慮した。また、前年度では別々に推定していた超過死亡者数と感染者割合のモデル化を統合し、感染致命リスク(IFR)のリアルタイム推定に関する新たな統計学的推定方法を創出すべく理論的方法にとらわれない観察データからの解決とその信頼性評価について検討した。それらを活用した数理モデル分析に加えて社会実装を徹底するため、Rのパッケージ化はもちろんのこと、そのソフトウェア論文紹介と観察データ収集フォーマットの作成に取り組んだ。

プレモデリング体制が徐々に確立することを受けて、流行発生時の観察データの分析成果を創出することに注力した。研究成果が真に公衆衛生上で社会からの要求および応用数理科学からの期待に応えることができるよう工夫し、地域レベルでの感染症流行状況の把握にも貢献できるよう成果の取り纏めを行った。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計24件)

1. Ponce L, Kinoshita R, **Nishiura H**. Exploring human-animal interface of Ebola virus disease outbreaks. *Mathematical Biosciences and Engineering* 2019; 16(4): 3130-3143. DOI:10.3934/mbe.2019155 (査読有)
2. Akhmetzhanov AR, Lee H, Jung SM, Kinoshita R, Shimizu K, Yoshii K, **Nishiura H**. Real time forecasting of measles using generation-dependent mathematical model in Japan, 2018. *PLoS Currents Outbreaks* 2018; 10. pii: ecurrents.outbreaks.3cc277d133e2d6078912800748dbb492. doi: 10.1371/currents.outbreaks.3cc277d133e2d6078912800748dbb492 (査読有)

3. Sakamoto Y, Yamaguchi T, Yamamoto N, **Nishiura H**. Modeling the elevated risk of yellow fever among travelers visiting Brazil, 2018. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2018; 15(1):9. doi: 10.1186/s12976-018-0081-1. ( 査読有 )
4. Shimizu K, Kinoshita R, Yoshii K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Lee H, **Nishiura H**. An investigation of a measles outbreak in Japan and Taiwan, China, March-May 2018. *Western Pacific Surveillance and Response Journal* 2018;9(3).doi: 10.5365/wpsar.2018.9.2.00 ( 査読有 )
5. 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 )
6. 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 )
7. Matsuyama R, Miura F, Tsuzuki S, **Nishiura H**. Household transmission of acute gastroenteritis during winter season in Japan. *Journal of International Medical Research* 2018; 46(7):2866-2874. <https://doi.org/10.1177/0300060518776451> ( 査読有 )
8. Kinoshita R, Shimizu K, **Nishiura H**. Measles control in a measles-eliminated country, Japan. *Travel Medicine and Infectious Diseases* 2018; 25:8-9. doi:10.1016/j.tmaid.2018.08.006 ( 査読有 )
9. Endo A, **Nishiura H**. The role of migration in maintaining the transmission of avian influenza in waterfowl: a multi-site multi-species transmission model along East Asian-Australian Flyway. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2018; Article ID: 3420535. <https://doi.org/10.1155/2018/3420535> ( 査読有 )
10. 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 )
11. 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 )
12. 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 )
13. Miura F, Matsuyama R, **Nishiura H**. Estimating the asymptomatic ratio of norovirus infection during foodborne outbreaks with laboratory testing in Japan. *Journal of Epidemiology* 2017; 28(9):382-387. doi: 10.2188/jea.JE20170040 ( 査読有 )
14. 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 )
15. Nah K, **Nishiura H**, Tsuchiya N, Asai Y, Imamura A. Test-and-treat approach to HIV/AIDS: A primer for mathematical modeling. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2017;14(1):16 (doi: 10.1186/s12976-017-0062-9). ( 査読有 )
16. **Nishiura H**, Lee H, Yuan B, Endo A, Akhmetzhanov AR, Chowell G. Infectious disease risks among refugees from North Korea. *International Journal of Infectious Diseases* 2018;66:22-25. doi: 10.1016/j.ijid.2017.10.021. ( 査読有 )
17. Yoshii K, Kojima R, **Nishiura H**. Unrecognized Subclinical Infection with Tick-Borne Encephalitis Virus, Japan. *Emerging Infectious Diseases* 2017;23(10):1753-1754. doi: 10.3201/eid2310.170918. ( 査読有 )
18. **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 )
19. 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 )
20. Tsuzuki S, Lee H, Miura F, Chan YH, Jung S, Akhmetzhanov AR, **Nishiura H**. Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar, August to October 2017. *Eurosurveillance* 2017;22(46):pii=17-00710. (DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00710) ( 査読有 )
21. **Nishiura H**, Tsuzuki S, Asai Y. Forecasting the size and peak of cholera epidemic in Yemen, 2017. *Future Microbiology* 2017;13(4):399-402. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0244> ( 査読有 )
22. **Nishiura H**, Tsuzuki S, Yuan B, Yamaguchi T, Asai Y. Transmission dynamics of cholera in Yemen, 2017: a real time forecasting. *Theor Biol Med Model*. 2017;14(1):14. doi:

10.1186/s12976-017-0061-x. ( 査読有 )

23. Matsuyama R, **Nishiura H**, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2016;16(1):1203. (DOI: 10.1186/s12889-016-3881-4) ( 査読有 )
24. 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 7 件)

1. **Nishiura H**. Metapopulation epidemic model fitted to spatiotemporal spread of rubella in Japan 2012-13. The Society for Mathematical Biology & the Japanese Society for Mathematical Biology, 2018, University of Sydney, Sydney.
2. **Nishiura H**. Ascertaining the end of Ebola virus. The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems Differential Equations and Applications, 2018, National Taiwan University, Taipei.
3. **西浦博**. 2つの方法を利用した風疹ワクチン接種の優先的接種のモデル化. RIMS 研究集会第13回「生物数学の理論とその応用」, 2016年11月15日、京都大学数理解析研究所.
4. **西浦博**. Real time modeling: two studies. 日本公衆衛生学会総会 自由集会: 子欧州衛生学と感染症数理モデルに関する研究会, 2016年10月28日、大阪市.
5. **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市民公開講座(招待講演), 2016年10月22日、北海道大学クラーク会館.
6. **西浦博**. ジカウイルスの国際伝播に関する予測モデルの開発. 日本応用数学会学術総会2016年会, 2016年9月13日、北九州会議場.
7. **Nishiura H**. Mathematical modeling of MERS using epidemiological and genomic data. Japanese Society for Mathematical Biology, 2016年9月9日、九州大学伊都キャンパス.

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

1. TOP RESEARCHERS (ホームページ)  
<http://top-researchers.com/?p=1194>  
疫学データの解析で、感染症予防にマクロ視点から取り組む～西浦博・北海道大学教授  
2017年12月19日
2. 久米宏 ラジオなんですけど (TBS ラジオ)  
<https://www.tbsradio.jp/353087>  
数理モデルで感染症対策 西浦博さん (北海道大学大学院教授)  
2019年3月23日
3. NEC (ホームページ)  
<https://wisdom.nec.com/ja/business/2018032001/index.html>  
ビッグデータが高度化する感染症研究  
2018年03月15日
4. 東洋経済オンライン  
<https://toyokeizai.net/articles/-/232714>  
近未来の感染症流行を予測できる数式の衝撃  
2018年08月10日

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究代表者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。