

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17368

研究課題名（和文）数理・統計・疫学モデルを利用したRSウイルス感染症流行の時空間異質性の解明

研究課題名（英文）Spatial variability in the death risk of Respiratory Syncytial Virus in Japan

研究代表者

水本 憲治（MIZUMOTO, Kenji）

京都大学・総合生存学館・特定助教

研究者番号：90730218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：RSウイルス感染症による死亡割合について、都道府県別・シーズン/週別・年齢群別に推定し、その時空間的異質性をもたらす要因について研究結果を得られ、これら研究成果は国際学術誌に投稿中である。一方、研究期間中に発生した新興・再興感染症の大規模流行についても、感染力・死亡リスクなどのリスク推定を実施した。RSウイルス感染症による死亡リスク等については時空間的異質性が存在する他、2020年に世界的流行となった新型コロナウイルス感染症、2019年にコンゴ民主共和国で流行したエボラ出血熱の地域間感染力、沖縄県で2018年に流行した麻疹のタイプ別（修飾麻疹）の感染力推定等も明らかにしている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RSウイルス感染症の死亡リスク等についての空間的異質性の存在の他、その他の新興・再興感染症（新型コロナウイルス感染症、エボラ出血熱、麻しん）についても、時空間的異質性にも焦点を当てて、その死亡リスク・感染力等について、本研究を通じて、明らかにしている。これらの指標は、公衆衛生的・医学的介入を実施する際に、適切な介入方法・介入タイミング・期間等を選択する重要な根拠となり、被害規模の減少につながる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to reveal a spatial variability in the death risk of Respiratory Syncytial Virus in Japan. In addition, spatial and temporal variabilities in the reproduction number and the death risk of Ebola virus disease in Democratic Republic of the Congo (2019), modified measles in Japan (2018) and COVID-19 (2020) were also examined during the study period.

研究分野：感染症疫学

キーワード：数理モデル 統計モデル 感染症流行 RSV

## 1. 研究開始当初の背景

公衆衛生対策上、感染症の疾病負荷を測る重要な指標である死亡リスク及び感染伝播力について、都道府県別・シーズン/週別・年齢別に推定し、時空間的な異質性に寄与する定量的指標の推定、その異質性に寄与する要因についての詳細な分析は、その甚大な疾病負荷の低減を可能にする。例えば、現在、日本においては、RS ウイルス感染症は小児が罹患し、時に重症化が見られるが、「死なない」「疾病負荷が低い」疾患という位置づけであり、迅速診断検査も小児の重症化/入院時に実施される程度である。本研究を通じて、RS ウイルス感染症の特徴および疫学的効果が明らかになれば、迅速診断検査の適応拡大・将来の予防接種の導入及び優先接種対象の明確化など、効果的な感染症対策実施につながる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、日本独自の環境要因等を考慮しながら、時空間ダイナミクスのモデル化を通じて、RS ウイルス感染症による感染時致命割合・感染伝播力を、都道府県別・シーズン/週別・年齢群別に推定し、さらに時空間的異質性をもたらず要因を解明すると共に、効果的な疫学的介入方法を同定し、一連の過程を通して感染症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。

## 3. 研究の方法

研究当初に予定していた研究方法は以下の通り。

### 1. 初年度：2018 年度

初年度の目標は、感染伝播動態の描写に加えて、インフルエンザについてはデータ分析・モデル適合による、流行を規定するパラメータの初期推定値を得るまで実施する。

(1)(2)インフルエンザ・RS ウイルス感染症の感染伝播動態の定式化

### 2. 次年度-最終年度：2019-2020 年度

当該期間中の目標は、感染伝播動態への長期学校休暇等の影響の組み込み及びパラメータ推定である。モデル適合では、最尤推定法に加え、データ同化(逐次モンテカルロ法)の活用を試みる。

(3)感染症サーベイランスデータ及び環境要因等のデータの定量的分析とモデル適合

(4) 疫学効果及び費用対効果の推定

## 4. 研究成果

RS ウイルス感染症による死亡割合について、都道府県別・シーズン/週別・年齢群別に推定し、その時空間的異質性をもたらず要因について研究結果を得られ、これら研究成果は国際学術誌に投稿中であるなど、研究は順調に進んだ。一方、研究期間中に発生した新興・再興感染症の大規模流行についても、感染力・死亡リスクなどのリスク推定を実施した。

RS ウイルス感染症による死亡リスク・感染伝播力については、(1)に記述している。また、新型コロナウイルス感染症にかかる研究については、(2-4)に記述し、2019年にコンゴ民主共和国で流行したエボラ出血熱の地域内・間別の感染力推定については(5)に、沖縄県で2018年に流行した麻疹のタイプ別(修飾麻疹)の感染力推定については、(6)に記述している。

### (1) RS ウイルス感染症による死亡リスク・感染伝播力等に係る研究

超過死亡数推定研究については、その被害規模の甚大さから、インフルエンザとRS ウイルス感染症を中心に、世界的に実施されてきており、その推定手法については、観察値の季節性変動にサインカーブ(正弦波)等をモデル適合させる Sefling method という手法が用いられてきている。申請者も当該手法を用い、学術誌に報告してきた。しかし、同手法は、分析対象となる観察値における季節性変動が一定にみられることを前提としていることから、季節性変動の影響が少ない時期・地域では適用できない場合がある。また、新型コロナウイルス感染症についても、その適用については検証を重ねる必要がある。

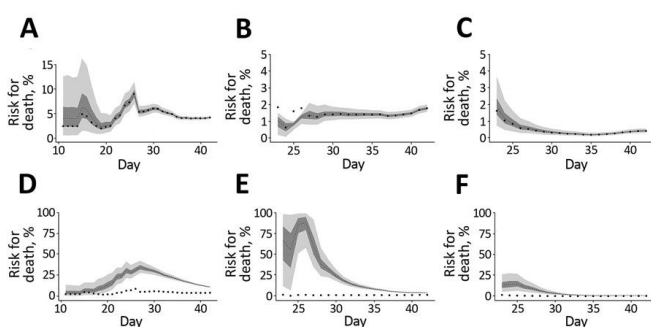
当該課題を解決する手法としては、その変動を他の手法で捕捉する等の手法がある。申請者らは、同手法を改良し、毎年流行し、日本全体で2-4千万が罹患するといわれる呼吸器感染症のインフルエンザ・RS ウイルス感染症について、日本における超過死亡数は0.5万人/年、1万

人/年とその被害規模は甚大で、インフルエンザ同様、RS ウイルス感染症においても、死亡者の大半は小児ではなく高齢者、特に後期高齢者、であるという研究結果を報告し、現在、学術誌に投稿中である。また、新型コロナウイルス感染症流行期間中における超過死亡数推定研究も、メキシコの事例をもとに、国際学術誌に受理済みである。

Dahal S, Banda JM, Bento AI, Mizumoto K, Chowell G.: Characterizing all-cause excess mortality patterns during COVID-19 pandemic in Mexico. BMC Infect Dis. 2021;21:432. (doi:10.1186/s12879-021-06122-7)

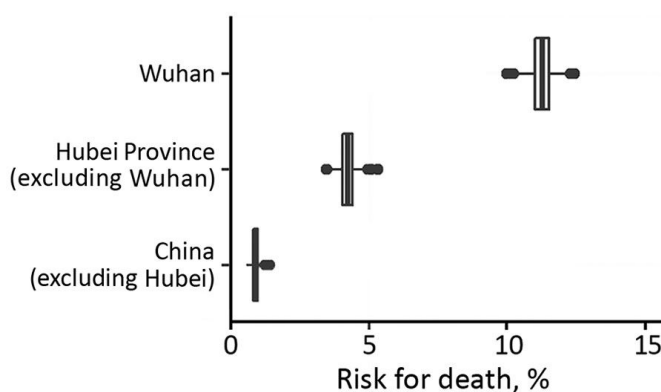
(2) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患時の死亡リスク推定、中国、2020年1月-2月

2020年1月-2月の、中国における新型コロナウイルス(COVID-19)による患者数と死亡者数のデータを用いた。推定にあたっては、被害規模の観点から、中国を、3地域、(1) 武漢市、(2)湖北省(武漢市を除く)、(3)中国全体(湖北省を除く)の3地域に区分し、時間遅れを調整した死亡リスクの推定を行った。時間遅れ調整後の死亡割合は、武漢市においては12%に達する一方で、他の地域では概ね1%程度と推定された。この高い死亡割合の原因としては、医療システムの崩壊等が考えられ、手洗い等の個人的な実践の他、社会的隔離や移動制限の重要性が示唆された。



粗死亡リスク (A-C) と時間遅れ調整後の死亡リスク (D-F)

武漢市 (A, D)、武漢市を除いた湖北省 (B, E)、湖北省を除いた中国全体 (C, F)



2月11日時点の、3地域における、時間遅れ調整後死亡リスク

Mizumoto K, Chowell G.: Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26(6):1251-1256.

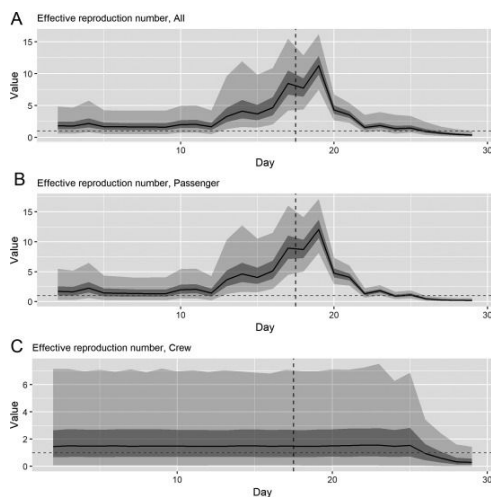
(3) 新型コロナウイルスの無症状患者割合の推定に係る研究

統計モデルを利用し、ダイヤモンドプリセス号の乗客・乗組員に対しての新型コロナウイルス感染の検査結果データを用い、無症状患者割合の推定を実施し、新型コロナウイルス感染症の無症状患者割合は、17.9% (95%信用区間: 15.5-20.2%)と推定した。検査時には無症状でも、後に症状を呈する患者がいるが、これらが報告に反映されておらず、無症状患者の割合が50%を超えるように受け取られるため、これを補正することが目的である。Nature news に Key findings として取り上げられ、引用数は1995 (Google scholar, 2021年6月14日時点)に達している。

Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G: Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise

(4) ダイヤモンドクルーズ号における新型コロナウイルス感染症の感染力に係る研究

2020年1月から2月の期間に、ダイヤモンドプリンセス号の乗客・乗組員の間で大流行した新型コロナウイルス感染症の感染力を、公開データおよび数理モデル手法を用いて、属性別に推定した。クルーズ船における感染力は、一時的には1.1にも及んだことが判明し、これはシンガポールや中国などの市中感染事例において報告されている1.1-7より高い値である。感染対策実施後は、疫学的閾値である1.0よりも下回っており、二次的な大規模流行が起こる可能性が低いことが示唆された。



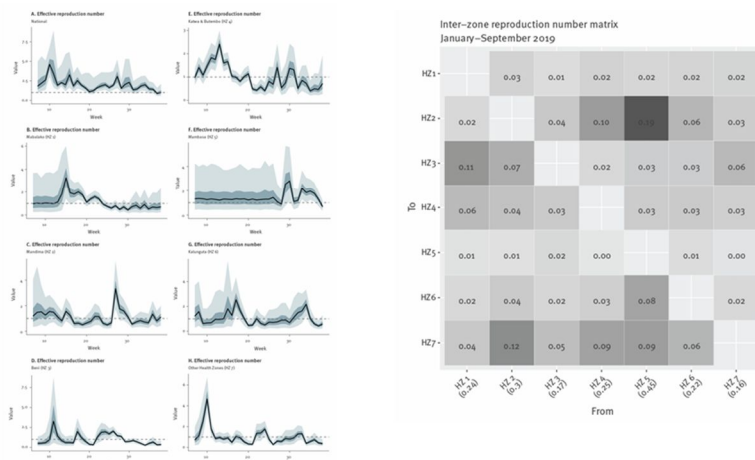
全体 (A) 属性別 (乗客 : B, 乗組員 C) の実行再生産数の推移

Mizumoto K, Chowell G: Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. Infect Dis Model. 2020;5:264-270. (doi:doi: 10.1016/j.idm.2020.02.003)

(5) コンゴ民主共和国で流行したエボラ出血熱の感染力の空間的異質性に係る研究

1976年に発見されて以降、エボラ出血熱は、アフリカの複数の国々において、多くの流行を引き起こしてきた。2018年8月以降、コンゴ民主共和国で流行しているエボラ出血熱については、効果のある予防接種があるにもかかわらず、紛争地を中心に、流行が持続している。本研究では、数理モデル手法を用いて、その感染力を、地域内・間別に推定し、特定間における感染力が高いことを報告するとともに、短期間の流行予測を行った。

図2. 地域内・間別の感染力  
コンゴ民主共和国におけるエボラ出血熱、2019年1月-9月



地域別の実効再生産数の推移 (左図) 及び地域間の実行再生産数 (右図) が示され、特定の地域間における感染力が高いことがわかる。

**Mizumoto K**, Tariq A, Roosa K, Kong J, Yan P, Chowell G.: Spatial variability in the reproduction number of Ebola virus disease, Democratic Republic of the Congo, January-September 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900588.

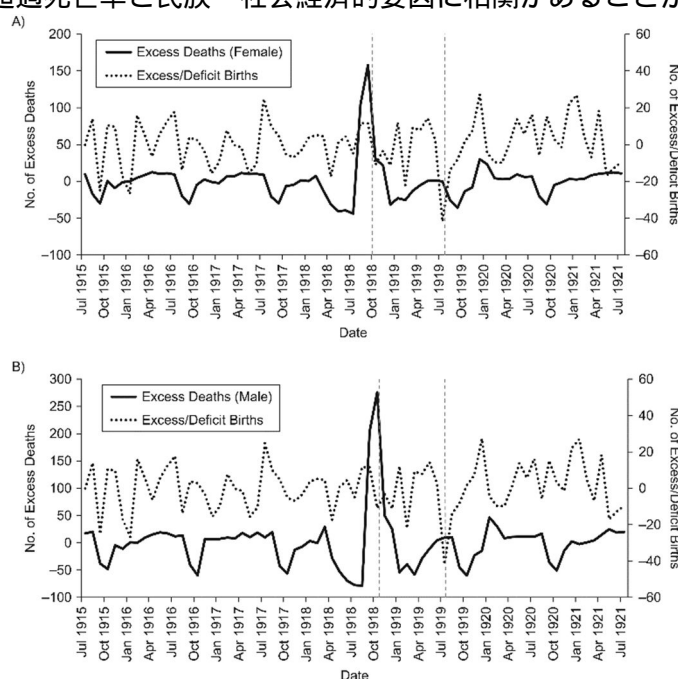
(6) 2018年に沖縄県で流行した修飾麻疹の感染力推定研究

従来、修飾麻疹においては、臨床医学分野では、感染力が非常に弱く、家庭内感染等についても否定的な見解が多かった。2018年に沖縄で流行した麻疹患者の時系列データについては、典型的な麻疹と修飾麻疹の区別があったことから、同データに数理モデル手法を応用し、ベイズ推定の実施を通じて、麻疹と修飾麻疹それぞれの感染力を報告し、修飾麻疹についても一定の感染力がある可能性を報告した。

**Mizumoto K**, Kobayashi T, Chowell G: Transmission potential of modified measles during an outbreak, Japan, March-May 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(24):pii=1800239. (doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.24.1800239)

(7) 1918年スペインかぜ流行と出生率に関する研究、米国アリゾナ州1918-1920年

1918年前後における、米国アリゾナ州における死亡データと出生データを用い、スペイン風邪流行前、流行中、流行後における超過死亡率と出生率について検証した。スペイン風邪流行の9-11か月後に、統計学的に有意な出生率の減少が認められることを発見した。アリゾナ州の北部の郡において、超過死亡率がより高いことを明らかにした。この地域には歴史的経緯から、ネイティブアメリカンが多く居住していたことが知られており、このことは、超過死亡率と民族・社会経済的要因に相関があることが示唆された。



インフルエンザによる超過死亡率と出生率の関係を表した図。

A) 男性、B) 女性

Dahal S, **Mizumoto K**, Bolin B, Viboud C, Chowell G.: Natality decline and Spatial Variation in Excess Death Rates During the 1918-1920 Influenza Pandemic in Arizona, USA. *Am J Epidemiol.* 2018;187:2577-2584. (doi:10.1093/aje/kwy146)

(8)

その他、以下の研究を実施し、国際学術誌に受理されている。

Tariq A, Roosa K, **Mizumoto K**, Chowell G.: Assessing reporting delays and the effective reproduction number: The 2018-19 Ebola epidemic in DRC, May 2018-January 2019. *Epidemics.* 2019;26:128-133. (doi: 10.1016/j.epidem.2019.01.003.)[doi]

Suzuki A, **Mizumoto K**, Akhmetzhanov AR, Nishiura H.: Interaction Among Influenza Viruses A/H1N1, A/H3N2, and B in Japan. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21). (doi: 10.3390/ijerph16214179.)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 12件/うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G	4. 巻 25
2. 論文標題 Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Euro Surveill	6. 最初と最後の頁 2000180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2807/1560-7917.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Mizumoto K, Chowell G	4. 巻 29
2. 論文標題 Transmission Potential of the Novel Coronavirus (COVID-19) Onboard the Diamond Princess Cruises Ship, 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infect Dis Model	6. 最初と最後の頁 264-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idm.2020.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Chowell G, Mizumoto K, Banda JM, Poccia S, Perrings C.	4. 巻 374
2. 論文標題 Assessing the Potential Impact of Vector-Borne Disease Transmission Following Heavy Rainfall Events: A Mathematical Framework	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci	6. 最初と最後の頁 20180272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2018.0272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Chowell G, Mizumoto K	4. 巻 395
2. 論文標題 The COVID-19 Pandemic in the USA: What Might We Expect?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lancet	6. 最初と最後の頁 1093-1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(20)30743-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Omori R, Mizumoto K, Chowell G.	4. 巻 94
2. 論文標題 Changes in Testing Rates Could Mask the Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Growth Rate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 116-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.04.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shim E, Mizumoto K, Choi W, Chowell G	4. 巻 9
2. 論文標題 Estimating the Risk of COVID-19 Death During the Course of the Outbreak in Korea, February-May 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 E1641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9061641	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizumoto K, Chowell G.	4. 巻 26
2. 論文標題 Estimating Risk for Death From Coronavirus Disease, China, January-February 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Emerg Infect Dis	6. 最初と最後の頁 1251-1256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2606.200233	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizumoto K, Chowell G.	4. 巻 26
2. 論文標題 Temporary Fertility Decline After Large Rubella Outbreak, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Emerg Infect Dis	6. 最初と最後の頁 1122-1129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2606.181718.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G.	4. 巻 NA
2. 論文標題 Effect of the Wet Market on the Coronavirus Disease (COVID-19) Transmission Dynamics in China, 2019-2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.05.091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tariq A, Roosa K, Mizumoto K, Chowell G	4. 巻 26
2. 論文標題 Assessing reporting delays and the effective reproduction number: The 2018-19 Ebola epidemic in DRC, May 2018-January 2019	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EPIDEMICS	6. 最初と最後の頁 128-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epidem.2019.01.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Dahal S, Mizumoto K, Bolin B, Viboud C, Chowell G	4. 巻 187
2. 論文標題 Natality Decline and Spatial Variation in Excess Death Rates During the 1918-1920 Influenza Pandemic in Arizona, United States.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 2577-2584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/aje/kwy146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizumoto K, Kobayashi T, Chowell G	4. 巻 23
2. 論文標題 Transmission potential of modified measles during an outbreak, Japan, March-May, 2018	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eurosurveillance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.24.1800239.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する



〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水本憲治
2. 発表標題 コロナ肺炎にそれぞれが向き合うために
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------