

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：84407

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K24219

研究課題名（和文）RSウイルス感染症の発生動向変動要因の探索と発生動向予測に関する疫学的研究

研究課題名（英文）Epidemiological study for seasonality change of respiratory syncytial virus epidemics: risk factor analysis and mathematical modeling

研究代表者

三山 豪士（MIYAMA, Takeshi）

地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所・公衆衛生部・研究員

研究者番号：30846241

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：呼吸器感染症の流行を早期探知・予測することは計画的な予防薬投与や的確な診断のために重要である。本研究では、RSV感染症について感染症流行の早期探知を目的に、流行動態の把握（実効再生産数のモニタリング）と流行開始基準値の設定を行った。また、新型コロナウイルス感染症パンデミック下における感染症対策がRSV感染症の流行動態に及ぼした影響を、数理モデルを用いて捉え、2022、2023年の流行規模について予測した。感染症流行時期は、感受性（免疫を持たない）宿主数と感染リスクの影響を受けて変動することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られたRSV感染症流行の流行開始基準値を用いて流行期を周知することで、感染リスクのある集団の感染予防の意識を高め、重症化リスクの高い集団は予防薬（流行期において月1回の投与が必要）を計画的に投与することができる。また、流行規模の予測は、医療体制にとって有用な情報となり得る。効率的な感染症の予防及び医療体制の整備は、重症例数の抑制に貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Detecting respiratory infectious disease epidemics as early as possible is crucial for implementing planned administration of preventive medication and ensuring accurate diagnosis. In this research, our objective was to gain a comprehensive understanding of infection dynamics by monitoring the effective reproduction number and establishing a reference value for the onset of the epidemic period. Additionally, we investigated the impact of COVID-19 countermeasures on the dynamics of RSV infections using a mathematical model, and projected the potential size of the epidemic in 2022 and 2023. The study indicated that the timing and magnitude of epidemic can be influenced by the number of individuals susceptible to infection and the risk of infection.

研究分野：感染症疫学

キーワード：RSウイルス感染症 感染症疫学 新型コロナウイルス感染症 早期探知 実効再生産数 流行期判定 流行予測

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

Respiratory syncytial virus(RSV)感染症は新生児、乳幼児、免疫不全や先天性心疾患等を有するハイリスク群で重症化しやすい。また、成人、特に基礎疾患を有する高齢者で重症化が認められている。全国的な本感染症の流行は、ここ数年は流行時期が大きく変動し、2016年は秋に、2017、2018年は夏に最盛期を迎えており、年末が最盛期であった2015年以前と大きく異なる。本感染症は、温帯地域では秋から冬季に、熱帯・亜熱帯地域では雨季を中心に流行する。これまで日本では2014年までに一部の地域において夏季の流行が増加し、気候変動との関連性が指摘されている。しかし、大阪府における流行期の顕著な変動は2016年以降であり、RSV感染症発生動向の要因は明らかにされていない。本感染症に対するワクチンはない(研究開始当初)が、ハイリスク児を対象にRSV感染の重症化予防のため、ヒト化抗RSV-F蛋白単クローン抗体パリビズマブの適応が認められており、これはRSV感染症の流行が本格化する前の投与が望ましいとされている。本研究の対象地域である大阪府は、都道府県別では全国第3の880万人を有する人口が集中する地域であり、徹底した感染症の管理が求められる。よって感染流行時期に影響する要因の探索とその予測は、最大限の予防及び費用対効果を得る上で重要となるが、大阪府における近年の本感染症の流行時期変動の要因は明らかにされておらず、流行時期の把握は困難な状況にある。

2. 研究の目的

本研究は、大阪府の発生動向調査データを用いてRSV感染症の流行動態を疫学的に分析することで、将来的な流行の予測とエビデンスに基づいた計画的な予防薬投与や的確な診断に貢献することを目的に実施する。これは、(a)RSV感染症流行動態の時系列及び空間的な視覚化とRSV感染症流行に関連する因子の探索、(b)RSV感染症流行期を早期に検出・予測するモデルの作成、(c)RSV感染症の感染伝播性(基本再生産数など)の推定と、流行期の違いが感染伝播性に及ぼす影響の評価等にて行う。

3. 研究の方法

(1) RSV感染症の季節性変動の検証：日本におけるRSV感染症は、秋・冬の流行が一般的であったが、近年は夏に流行が認められている。本感染症の予防には、流行時期の把握は重要となる。本研究では、流行時期の変動が統計学的に有意かを検証した。

(2) RSV感染症報告者数に関連する要因探索：RSV感染症報告者数に影響する要因を探索するため、これまで関連が示唆されている気候(降水量・相対湿度)とRSV感染症報告者数との関連性について解析した。さらに、海外から日本への渡航者数(渡航者数)は2012-2019年に急増しており、海外からのRSV侵入も危惧されることから、渡航者数とRSV感染症報告者数との関係についても解析した。

(3) 新型コロナウイルス感染症の流行予測研究：RSV感染症の流行を予測する数理モデルを作成すること、また、モデルの予測精度を検証することは本研究課題の目的の一つである。2020年度において、社会的に重要な課題である新型コロナウイルス感染症が流行したこと、また、新型コロナウイルス感染症対策等の影響により大阪府においてRSV感染症が流行しなかったことから、中華人民共和国の初期の新型コロナウイルス感染症発生情報を対象として、4つのモデル(2つの現象的モデル及び都市封鎖の効果を考慮した2つの機構的モデル)を作成し流行予測を行い、各モデルの予測精度を比較検証した。

(4) 新型コロナウイルス感染症の実効再生産数推定：2020年度新型コロナウイルス感染症パンデミック発生当初において、流行拡大期を早期に検出し、感染状況を把握する目的で、大阪府における新型コロナウイルス感染症の実効再生産数を推定した。また、対策効果と実効再生産数の関係を定性的に評価した。

(5) 新型コロナウイルス感染症の二次感染者数分布の経時的変動：感染症の伝播性について評価するため、新型コロナウイルス感染症の感染者一人当たりが産み出す二次感染者数の分布、及び年齢別感受性を解析した。

(6) RSV感染症についての流行状況の把握、早期探知、また、感染伝播性を評価することを本研究課題の目的としている。

RSV感染症の実効再生産数の推定：流行を早期探知するため、RSV感染症の実効再生産数をモニターした。

RSV感染症流行期判定の検討：感染症発生動向調査に用いられる定点当たり報告者数を用いて流行期判定基準について検討した。

(7) RSV感染症流行の予測：新型コロナウイルス感染症の対策の影響により、2020年はRSV感染症の報告数が低かった一方、2021年は大規模な流行が認められた。本研究では、数理モデルを用いて感受性個体数を再構築することにより、その流行動態の機構を捉え、さらに2022年、2023年の流行規模の予測を行った。

4. 研究成果

- (1) RSV 感染症の季節性変動の検証：2012-2015 年シーズンは、それぞれ 37-51、38-52、44-52、41-翌年 1 週に RSV 感染症の集積が認められ、2016-2019 年シーズンは、それぞれ 36-49、31-43、31-41、31-42 週に集積が認められた。集積時期は年により異なり($p < 0.001$)、2016-2019 年シーズンは 2012-2015 年シーズンより早い時期に集積が認められた($p < 0.001$)。これまで、日本において RSV 感染症の季節性の変動は指摘されていたが、本研究ではそれを統計学的に初めて示した。コロナ禍以前において、国外における季節性の変動に関する報告研究は少なく、新型コロナウイルス感染症流行対策以前にも流行期の変動が起きていたことを示した研究である。
- (2) RSV 感染症報告者数に関連する要因探索：降水量と RSV 感染症報告者数間には負の相関(対数化係数：-0.13、95%信頼区間：-0.19--0.06)が認められ、渡航者数と RSV 感染症報告者数間には正の相関(0.27、0.09-0.45)が認められた。相対湿度と RSV 感染症報告者数には有意な関係は認められなかった。本研究は、RSV 感染症報告者数との関連性を解析したものであり、流行期変動の原因の解明には、流行拡大機構を考慮したモデルを用いるなどさらなる検証が必要となる。また、感受性個体数は報告者数に大きく影響するが、通常、感受性個体は観測できず、本解析ではその影響について検討していない。
- (3) 新型コロナウイルス感染症の流行予測研究：中華人民共和国における新型コロナウイルス感染症の報告数を用いて現象的モデル(Richards モデルと SIR 近似解モデル)及び都市封鎖の効果を考慮した機構的モデル(指数関数モデルと SIR モデル)を作成し、各モデルの予測精度を比較検証した。現象的モデルは流行の仕組みを考慮できず、一方、機構的モデルは介入の効果等のメカニズムを反映させられるモデルである。予測精度の指標として予測値と観測値の誤差を示す二乗平均平方根誤差(RMSE)を用いた。本研究では、都市封鎖の効果のみを考慮した単純な機構的モデルであったが、現象的モデルに比べ予測精度が高い(RMSE が低い)傾向にあった。機構的モデルは発生動向の仕組みを理解するのに有効であり、かつ高い予測精度を持つことが示された。流行初期という情報が限られた状況でも積極的に機構的モデルを利用することが重要であり、今後新興感染症が流行した際に有用な知見と言える。
- (4) 新型コロナウイルス感染症の実効再生産数推定：大阪府の公表する届出日別・発症日別の新規報告者数をそれぞれ用いて実効再生産数を推定した。実効再生産数が 1 を超えると報告者数は増加し、1 を下回ると減少する。感染症対策等の対策実施後に実効再生産数の減少が認められた。特に緊急事態宣言直後は実効再生産数が 1 を大きく下回り、対策の有効性が示唆された。
- (5) 新型コロナウイルス感染症の二次感染者数分布の経時的変動：日本における第 2 波および第 4 波の濃厚接触者調査情報を用いて、感染者一人当たりが産み出す二次感染者数の分布を解析し、そのばらつき(分散)を推定した。このばらつきが大きいほど、接触者調査や、感染リスクの高いグループへの介入効果が高いとされている。第 4 波において、二次感染者数分布のばらつきが小さくなっていた。ばらつきの経時的な変動を評価することで、感染症対策方法の選択に役立つと考えられる。
- (6) RSV 感染症の実効再生産数の推定：感染拡大の早期探知のため、大阪府における RSV 感染症の実効再生産数のモニタリングを行った。2020 年は流行が認められなかったが、2021 年第 2 週頃より実効再生産数 95%信頼区間の下限値が 1 を上回り、三峰性の流行曲線を示した。実効再生産数は、感染拡大状況を早期に把握できるため、そのモニタリングは有用であった。

RSV 感染症流行期判定の検討：実効再生産数 95%信頼区間の下限値が 1 を超えてから、その時の定点当報告数を下回るまでの期間を流行期と定義し、流行期判定基準となる定点あたり報告者数を算出した。大阪府において、流行期判定の感度と特異度の和を最大にする定点あたり報告者数は 0.38 であった。流行時期を事前に予測することは難しいが、流行期を早期に判定し周知することは RSV 予防薬の計画投与を実施するのに重要となる。実効再生産数を用いて流行期を定義し、流行期判定基準値を設定する研究は、国内外において見られず、感染症流行の早期探知の観点から重要な知見と考える。
- (7) RSV 感染症流行の予測：コロナ禍における大阪府の RSV 感染症の流行規模を予測した。2020 年は流行が認められず、2021 年は大規模に流行し、かつ報告者の年齢分布に大きな変動が認められた。これは新型コロナウイルス感染症対策により感染を免れた感受性個体数が翌年に持ち越されたためと考えられた。2023 年には大阪府の RSV 感染症の流行規模はコロナ禍前程度と予測された。流行の認められなかった 2020 年は、RSV 感染リスクの著しい低下が認められた。コロナ禍における RSV 感染症の流行動態を、感受性個体数を基に年齢別に捕捉した研究は限られている。本研究のモデルを用いることで、継続的な流行規模の予測が可能である。RSV 感染症の流行時期の変動は、感受性個体数と感染リスク等の感染効率の影響を受けることが、本研究によって示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Miyama T, Jung SM, Hayashi K, Anzai A, Kinoshita R, Kobayashi T, Linton NM, Suzuki A, Yang Y, Yuan B, Kayano T, Akhmetzhanov AR, Nishiura H	4. 巻 19
2. 論文標題 Phenomenological and mechanistic models for predicting early transmission data of COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mathematical Biosciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 2043 ~ 2055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/mbe.2022096	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 -
1. 著者名 Miyama Takeshi, Iritani Nobuhiro, Nishio Takayuki, Ukai Tomohiko, Satsuki Yuka, Miyata Hiromi, Shintani Ayumi, Hiroi Satoshi, Motomura Kazushi, Kobayashi Kazuo	4. 巻 149
2. 論文標題 Seasonal shift in epidemics of respiratory syncytial virus infection in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epidemiology and Infection	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) 10.1017/S0950268821000340	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 -
1. 著者名 Miyama Takeshi, Kakimoto Kensaku, Iritani Nobuhiro, Nishio Takayuki, Ukai Tomohiko, Satsuki Yuka, Yamanaka Yasutaka, Nishida Yoko, Shintani Ayumi, Motomura Kazushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Exploring the threshold for the start of respiratory syncytial virus infection epidemic season using sentinel surveillance data in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Public Health	6. 最初と最後の頁 1062726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpubh.2023.1062726	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 -
1. 著者名 Miyama Takeshi, Jung Sung-mok, Nishiura Hiroshi	4. 巻 150
2. 論文標題 Decrease in overdispersed secondary transmission of COVID-19 over time in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epidemiology and Infection	6. 最初と最後の頁 e197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0950268822001789	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 三山豪士, Sung-mok Jung, 西浦博
2. 発表標題 COVID-19の2次感染者数分布の変動
3. 学会等名 第31回日本数理生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyama Takeshi, Hayashi Katsuma, Jung Sung-mok, Anzai Asami, Kinoshita Ryo, Kobayashi Tetsuro, Linton M. Natalie, Suzuki Ayako, Kayano Taishi, Akhmetzhanov R. Andrei, Nishiura Hiroshi
2. 発表標題 Phenomenological and mechanistic model comparison for the forecast of an epidemic using COVID-19 reported data in China
3. 学会等名 COVID-19 Dynamics & Evolution (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三山豪士、柿本健作、入谷展弘、西尾孝之、鶴飼友彦、梶月由香、山中靖貴、西田陽子、新谷歩、本村和嗣
2. 発表標題 定点あたり報告数を用いた大阪府におけるRSウイルス感染症の流行開始基準値の検討
3. 学会等名 第36回公衆衛生情報協議会研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三山豪士、本村和嗣
2. 発表標題 RSウイルス感染症の流行開始基準値の検討
3. 学会等名 第97回日本感染症学会学術講演会
4. 発表年 2023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
---------	---------