

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659106

研究課題名（和文） 流行地の地理情報を考慮した統一的伝播モデルによるマラリアコントロールの革命

研究課題名（英文） A novel approach of malaria control using general geospatial models

研究代表者 砂原 俊彦 (SUNAHARA TOSHIHIKO)

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：50264156

研究成果の概要（和文）：

マラリア流行地において比較的少数の住民が高い感染率を維持し、彼らが流行地全体へのマラリア原虫の感染源になっていることは以前から指摘されており、このような高リスク集団に焦点を当てることによってマラリアコントロールの効率は劇的に改善すると期待されるが、そのためには高リスク集団を容易に特定する必要がある。本研究はこのためのモデルを開発し、各地のマラリア流行値における実際のデータによってその検証を試み、一定の成果を得た。

研究成果の概要（英文）：

Within malaria endemic areas, small proportion of the people tend to suffer from high malaria burden. Efficiency of malaria control would be greatly improved if we can target correctly the high risk group within endemic areas. This is possible only if the target can be easily identified. The present study developed predictive models to identify the high risk group and test the models with empirical data in the malaria endemic areas.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	0	1,300,000
2010 年度	900,000	0	900,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	270,000	3,370,000

研究分野：衛生動物学・疫学

科研費の分科・細目：寄生虫学（含衛生動物学）

キーワード：マラリア、蚊、数理モデル、ベトナム、ラオス、バングラデシュ、ケニア

1. 研究開始当初の背景

マラリアが蚊によって伝播されることがロナルド・ロスによって発見されてからすでに 100 年以上が経ったが、人類はその脅威を未だ取り除くことができず、毎年 100 万もの命をマラリアに奪われている。国際機関によるマラリアコントロールの努力は近年増大

しており、早期診断・治療や妊婦への予防的投薬とともに、殺虫剤処理蚊帳による媒介蚊対策も現在精力的に行なわれている。しかし、コントロールの努力によってマラリアのある程度の減少は見られるものの、なかなか根絶には至らない。マラリアコントロールの効率を上昇させる技術が求められている。

100年前のロスの功績は蚊による伝播を明らかにしたことだけでなく、マラリア流行の動態に関与する要因を的確に見抜いた点にもある。それは後に MacDonald によって定式化され、Ross-MacDonald モデルとして知られることになった。Ross-MacDonald モデルの重要なポイントは一人当たりの蚊の数、すなわち人と蚊の密度の比によってマラリアの基本増殖率や平衡状態での感染者割合が決まる点にある。このことは「人の数が同じなら蚊の数が多ければマラリアは流行しやすい」あるいは「蚊の数が同じなら人の数が少ないほどマラリアは流行しやすい」ことを意味する。前者はよく知られているが、後者はこれまでの100年間、ほとんど忘れられていた。

私はベトナムでのマラリア媒介蚊調査によって、主な媒介蚊である *Anopheles dirus* は村の縁に近い、他から孤立した家で多く取れる傾向があることを発見した。この発見は、マラリアコントロールにおいて非常に重要な意味を持つ。それは、ひとつの村の中という非常に小さな空間スケールでの局所的な宿主密度の違いが感染リスクのばらつきをもたらすことを示唆するからである。感染リスクの高い家を容易に特定出来ればそれをコントロールの重点ターゲットとすることでマラリアコントロールの効率は飛躍的に上昇すると考えられる。

局所的に人家がまばらな場所にすむ人には多くのマラリア媒介蚊が集中することは媒介蚊の行動を考えるとときわめて一般的に起こりうる現象であると考えられるが、世界各地のマラリア流行地で実際に普遍的にみられるかは不明であった。また、媒介蚊の種類によっては海岸近くの汽水の湿地や水田、緩やかな流れの小川など、幼虫生息場所の選好性がはっきりして村の中でも媒介蚊の分布が局在している場合もある。このような場合に村の中のどの場所を高リスク地域と見なすかを判断するのは容易ではなかった。

2. 研究の目的

本研究は、マラリア流行地における人家と媒介蚊の発生源の位置情報からコントロールにおいて重点をおくべき家を特定する数理モデルを開発し、媒介蚊の種組成とその発生場所、人の分布および生活様式の異なる地域において、それを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 人の密度から媒介蚊飛来数およびマラリア感染率を予測するモデル

最も単純な仮定では媒介蚊は村全域に均一に分布しているとして、村の各家への媒介蚊の飛来数は局所的な家の密度の逆数に比

例すると考える。

$$Nm = aM / H$$

Nm は家への媒介蚊の飛来数、 H は該当の家の近所のある範囲にある人家の数、 M はその範囲に生息する媒介蚊の全数、 a は比例定数である。ここで重要なのは局所的な家の密度をどの範囲と定義するかである。実際の流行地における家の分布情報と媒介蚊の採集データから密度を定義する範囲を様々に変えながらモデルの当てはまりを比較し、最もあてはまりがよい範囲を選ぶ。

媒介蚊の飛来数が多いほどマラリア感染率が高いと仮定すれば、ロジスティック式を用いてこのモデルをマラリア感染の予測モデルに拡張することが出来る。

$$\log\{P/(1-P)\} = b_0 + b_1/H$$

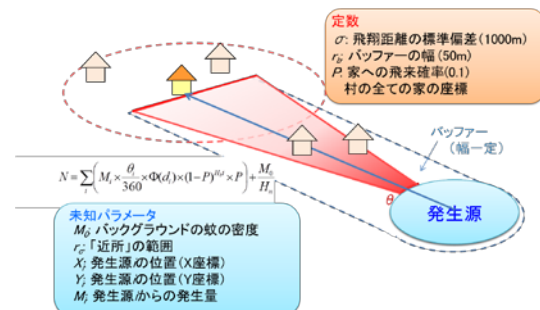
P はマラリア感染率、 b_0 および b_1 は係数である。このモデルでも同様に家の密度を定義する範囲を変えながらモデルの当てはまりを比べることによって、考慮すべき範囲を決定できる。

(2) 媒介蚊発生源が局在する場合

上記モデルは単純だが、媒介蚊の分布が均一に近い場合に限って有効であると考えられる。不均一な媒介蚊の分布をモデルに組み込むために3つの異なるアプローチを検討した。①媒介蚊の分散過程の考慮したメカニスティックアプローチ、②媒介蚊の密度を空間的自己相関を持つ未知のランダム変数とするベイズ統計的アプローチ、③地形データから間接的に発生源の分布を推定する地形的アプローチである。

① メカニスティックアプローチ

観察された成虫飛来数の分布に最も合う発生源の位置と規模を最尤推定



本モデルは生物学的メカニズムを重視し、発生源から媒介蚊が拡散していく過程で遭遇した人家にある確率で飛来するとしたものである。発生源の位置 (X,Y座標) およびその規模 (蚊の発生数) を未知パラメータとして一部の家で実際に得られた蚊の飛来数

から、主な発生源を最尤法により推定する。

② ベイズ統計的アプローチ

①のモデルが発生源の場所を決定論的に推定するものであったのに対し、発生源の分布は未知だが、空間的に自己相関を示すランダム変数と考える。

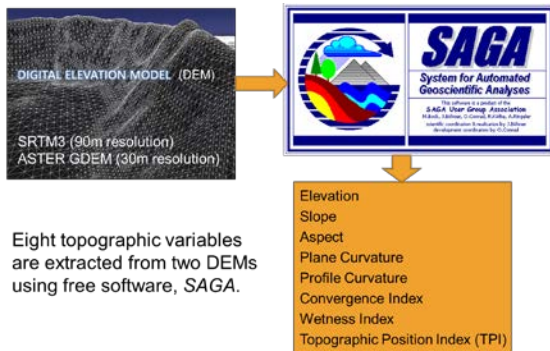
$$Nm = r / H$$

$$\log\{P/(1-P)\} = b_0 + b_1/H + r$$

という単純な数式で表すことが出来る点が優れている。

③ 地形的アプローチ

マラリア媒介蚊は種によって特有のタイプの水域を発生源としている。地表の水たまりの形成は地形によって強く影響されるので、地形データから発生源の分布をある程度推定できると期待される。近年地球のほぼ全陸域にわたって標高のグリッドデータがデジタル標高モデル (DEM) として公開されており、またこれを用いて水文学的解析を行うためのソフトウェア (SAGA GIS) も無料で公開されている。これらを利用して水の保持に関連する様々な指標を計算することができる。発生源の位置がわかっている地域のデータから水文学的指標と発生源との関係をモデル化する。



(3) モデルの検証

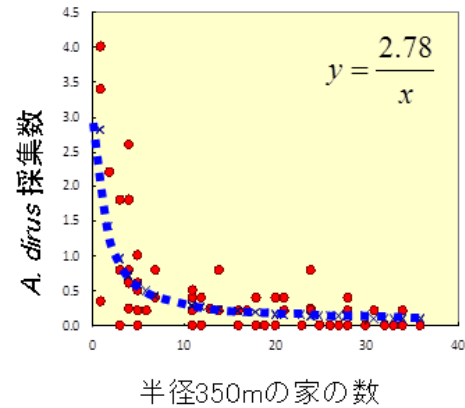
モデル 3(1)の検証にはベトナム南部ビンフック省のマラリア流行地の家屋における媒介蚊 *Anophels dirus* の採集数データ、バングラデシュ南東部チッタゴン丘陵地のマラリア感染データ、ラオス南東部サバンナケット県セボン郡のマラリア感染データを用いた。モデル 3(2)①および 3(2)②はベトナムでのマラリア媒介蚊のデータに適用した。モデル 3(2)③はケニア西部ビクトリア湖のルシंगा島のハマダラカ発生源調査データおよび、ラオスのハマダラカ潜在発生源調査結果を用いて検証を試みた。

4. 研究成果

(1) 媒介蚊飛来数のモデル化

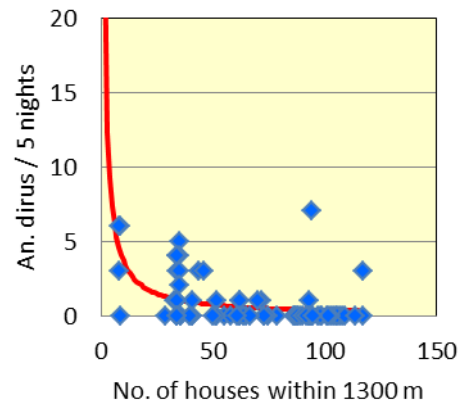
ベトナムの流行地で雨期に採集された *A. dirus* の数にモデル 3(1)を適用したところ、半径 350m 内の家の数が最もよく採集数を説明した。

一方、乾期のデータではもっとも当てはまりがよいのが半径を 1300m としたときだったが、その場合でもモデルの予測能力は低かった。これは雨期には発生源が豊富で蚊の分布が均一に近かったのに対して、乾期には発生源が局在したために単純なモデルの成

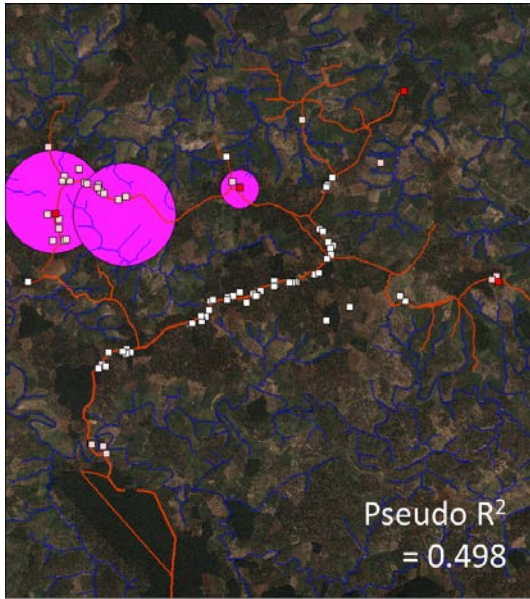


立条件から大きくはずれてしまったためと考えられる。

乾期のデータをうまく説明するモデルとして 3(2)①のメカニスティックモデルによる



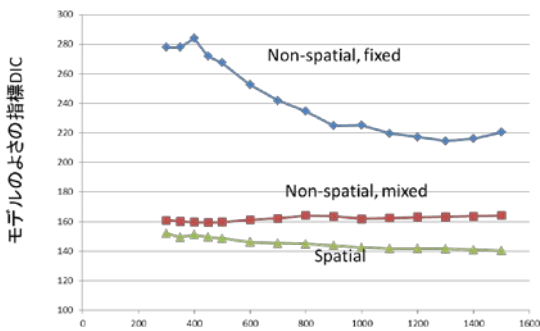
当てはめを試みた。発生源が均一である仮定、均一な発生源に加えて大きな発生源が 1 カ所から 3 カ所まで存在する場合を想定して、モデルの当てはまりを AIC で比較してみると、大規模な発生源を 3 カ所想定したモデルがもっとも低い AIC を示して選択された。このうち 2 カ所は隣接しており、実際に、*A. dirus* の幼虫が多く採集された沢の近くと推定された。



主要発生源を3カ所加えたモデル

本モデルは発生源の場所を推定するのに成功したといえるが、多くの未知パラメータを推定するには村の約半数の家で蚊の飛来数がわかっている必要があると思われる。このような条件は実用面では現実的でない。より単純なモデルで不均一な媒介蚊の発生源を表すものとして3(2)②のベイズ的モデルを検討した。

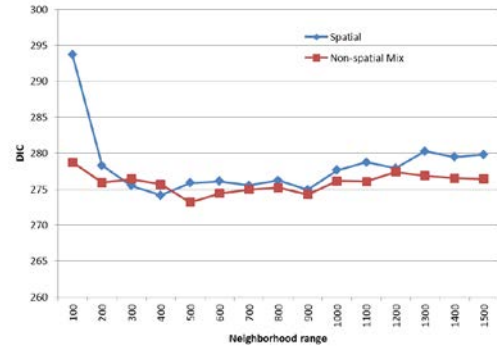
空間自己相関をもつランダム変数を導入することで乾期の分布データへの当てはまりは改善するか？



近所の範囲(m)

ベイズ統計におけるよいモデルの指標である DIC によると、空間的自己相関を考慮した Spatial モデルでは、ランダム効果なしの fixed モデルや自己相関を考慮しないランダム効果を加えた Non-spatial mixed モデルに比べて低い DIC を示しモデルとしては良好とされた。しかし DIC は局所的な家密度を定義する範囲にあまり依存しなかったものの、もっとも当てはまりがよいのは半径 1500m とおいた場合となった。2×3km 程度の範囲の村においてはこの指標はほとんど意味をなさない。この結果は場所に依存したランダム効果以上には媒介蚊の分布を説明するこ

とはできなかつたと解釈すべきである。このような場合モデルは、データを適用した調査地の内部の予測には役立つ可能性があるが、他の調査地へ適用できる一般モデルとしては期待できない。総採集個体数が比較的少なかったことも、ランダム効果を加えたモデルの適用の限界かもしれない。乾期の初期により広い範囲で蚊を採集したデータに同様のモデルを適用してみたところ、Spatial モデルでは家密度を 400m 以内で定義した場合に最も当てはまりがよかった。この数字が雨期のデータにモデル 3(1)を当てはめた場合の 350m に近いのは興味深い。



(2) マラリア感染のモデル化

バングラデシュ南東部チッタゴン丘陵地のマラリア感染は半径 2km 以内の家の密度と有意に関連しており、この範囲の家の数が 200 軒以下だとそれ以上に比べて有意にマラリアリスクが上昇していた。この解析では感染リスクに関連する他の要因として考慮した土地被覆の定義にあわせて 2km という範囲を選択したので、家の密度の効果が最も強く現れる条件とはいえないかもしれない。

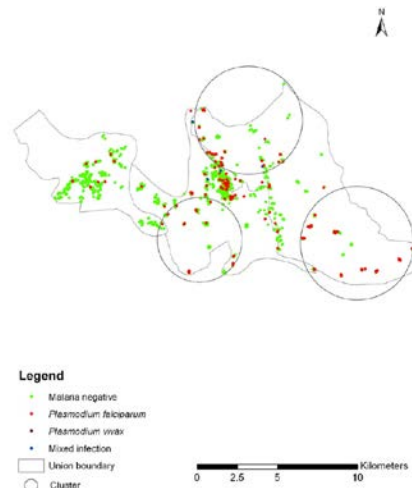
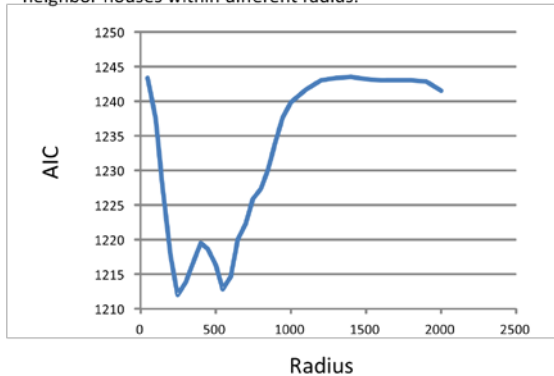


Figure 1. Spatial distribution of malaria prevalence in Rajasthan. doi:10.1371/journal.pone.0051905.g001

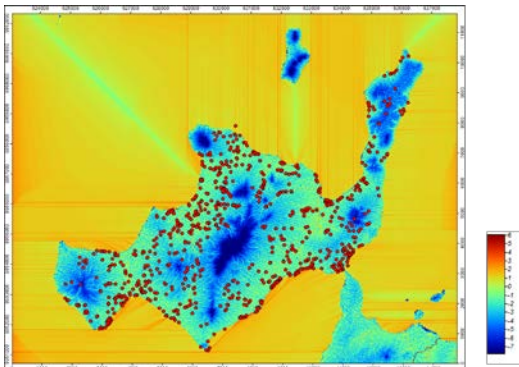
ラオス南東部サバンナケット県におけるマラリア感染データに対してモデル 3-1 を適用してみたところ、AIC が低くモデルの当てはまりがよいのは家の密度を半径約 500m 以内とした場合であった。

Example 2 (Lao PDR): Malaria infection vs. number of neighbor houses within different radius.



(3) 地形的アプローチ

ケニア西部のルシンガ島において記録された840の媒介蚊発生源をランダムに発生させた対照地点と対比させて地形学および水文学的指標により発生源を予測するモデルの決定を試みた。SRTMとASTERという2種の標高データで若干異なるもののAUC>7.5という比較的高い確度で発生源を予測できた。対岸の地域でモデルの当てはまりを試してもAUC>0.8と高い予測性を示した。



Variables	SRTM (AIC=3959.3)		ASTER (AIC=3965.7)	
	Coefficient	SE	Coefficient	SE
Intercept	5.023 ***	3.312	-3.312 ***	0.4808
Elevation	-0.00699 *	0.00278	--	--
Slope	-0.2255 ***	0.0371	-0.1834 ***	0.0249
Cos Aspect	--	--	--	--
Plane Curvature	-823.5 **	277.5	-410.5 **	151.6
Profile Curvature	-1143 ***	270.6	--	--
Convergence Index	--	--	0.01647 **	0.0056
Wetness Index	0.1455 **	0.05239	0.1762 ***	0.035
TP ₁₀₀	-1.043 ***	0.2743	-0.8251 ***	0.1463
TP ₁₀₀₀	0.3443 **	0.1047	--	--

*, P<0.05; **, P<0.01; ***, P<0.001

同様のアプローチをラオスのマラリア媒介蚊発生源となる爆撃跡の水たまりに対して検討してみたところ、AUCは0.7に満たなかったものの、ある程度の予測は可能であった。

(4) 結論

本研究はマラリア媒介蚊の集中やマラリア感染が半径300-500m程度の範囲の人家の密度に反比例するという一般的な現象を明ら

かにした。これはマラリアコントロールの重点ターゲットを選定する上で考慮すべき要因である。すなわち、他に情報がないならば、半径数百メートルの家の数がリスクの指標となる。これに加えて、環境条件が地形などの情報が利用可能な場合にはそれを加算させてより確度の高いリスク予測が可能となる。本研究の期間内にはそのような統合モデルを検証するには至らなかったが、モデル開発の基本指針としては、局所的な蚊の数を局所的な人の数で割ったものをリスクの指標とすべきであり、蚊の数については様々な環境因子を加えていく余地がある。

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1件)

① Ubydul Haque¹, Toshihiko Sunahara, Masahiro Hashizume, Timothy Shields, Taro Yamamoto, Rashidul Haque¹, Gregory E. Glass. Malaria Prevalence, Risk Factors and Spatial Distribution in a Hilly Forest Area of Bangladesh PLoS ONE 6(4): e18908. doi: 10.1371/journal.pone.0018908 2011年. 査読有

〔学会発表〕(計8件)

① 砂原俊彦. 蚊の分布解析におけるベイズ統計の応用 日本衛生動物学会第56回大会 2012年3月31日信州大学繊維学部(長野県上田市)

② Toshihiko Sunahara. *Anopheles dirus* breeding sites in Lao PDR and a role in zoonotic malaria. The 2nd International Symposium on Human and Monkey Malaria in Vietnam "Forest Malaria: from Monkey to Man" 2012年2月15日 Yasaka Hotel (Nha Trang, Vietnam)

③ Jephtha C Nmor, Toshihiko Sunahara, Kensuke Goto, Kyoko Futami, Gabriel Dida, George Sonye, Ulrike Fillinger and Noboru Minakawa. Locating Possible Breeding sites of Malaria Vectors using Potential and cost free Digital Elevation Models (DEMs): Implication for malaria control 第52回日本熱帯医学会大会 第26回日本国際保健医療学会学術大会合同大会 2011年11月4日東京大学駒場キャンパス(東京)

④ 砂原俊彦、東城文柄、小林繁男、T. Phongvongsa, S. Phrommala, B. Boupna, 門司和彦. *Anopheles dirus*の潜在的発生源

を地形データから推定する 日本衛生動物学会第 55 回大会 2011 年 4 月 16 日 学術総合センター（東京）

⑤砂原俊彦. *Anopheles dirus* の発生源を成虫の採集データから推定する 日本衛生動物学会第 55 回大会 2011 年 4 月 16 日 学術総合センター（東京）

⑥砂原俊彦、東城文柄、小林繁男、Tienkham Pongvongsa, Souraxay Phrommala, Boungnong Bouphe, 門司和彦. ラオス、サバンナケット県のマラリア流行地における主なハマダラカ属の蚊とその発生源について 第 51 回日本熱帯医学会大会 2010 年 12 月 3 日 仙台国際センター(仙台市)

⑦砂原俊彦、Ho Dinh Trung, Le Kahn Thuan, 中澤秀介、門司和彦、高木正洋、山本太郎. *Anopheles dirus* の人家への飛来数を村の地図から予測する 第 62 回日本衛生動物学会 2010 年 4 月 4 日 鹿児島大学多島圏研究センター（鹿児島市）

⑧砂原俊彦、山本太郎. 見えない水たまり：人家に飛来したマラリア媒介蚊の成虫の分布から幼虫の発生源の位置を推定する 日本生態学会第 57 回大会 2010 年 3 月 15 日 東京大学本郷キャンパス（東京）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

砂原 俊彦 (SUNAHARA TOSHIHIKO)
長崎大学・熱帯医学研究所・助教
研究者番号：50264156

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし