

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：62603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25730181

研究課題名(和文) 感染伝達ダイナミクスを重視したインフルエンザ予報システムの開発

研究課題名(英文) Influenza epidemic prediction using a dynamical model

## 研究代表者

齋藤 正也 (SAITO, Masaya)

統計数理研究所・大学共同利用機関等の部局等・特任准教授

研究者番号：00470047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、伝染の作用機序を取り入れた予測モデルにより、インフルエンザの国内流行を予測するシステムの開発に取り組んだ。複数の地域間での同期した感染者数のピークが観察されることから、都道府県毎のSIRモデルを結合したモデルを検討した。都道府県間の相互作用は都道府県間流動表を参照してデータに適合するようにMCMCにより改良する。独立SIRと比較して、感染者数の信頼区間は縮小できるものの、その平均値には大きな違いは見られなかったため、当初想定の方法で予測性能を向上することは難しいと結論づけられた。当初の目的ではないが風疹への適用を結検討し、2012-13年の国内流行を再現できることを確認した。

研究成果の概要(英文)：This research attempted to develop an influenza epidemic prediction model in which transmission dynamics is incorporated aiming at improving the operated alert system based on statistical model. Our system is based on coupled SIR model where each component corresponds to each prefecture of Japan. Although the coupled model outperforms a set of independent SIR models in the sense that the confidence interval is narrowed, there is no significant difference in the mean. Therefore I have concluded that the planned approach may not contribute to the improvement of prediction. We also have tried to apply our approach to another disease, rubella, and showed that 2012/13 minor epidemic is reproduced.

研究分野：データ同化，天体力学

キーワード：感染症数理モデル データ同化 インフルエンザ流行予測

## 1. 研究開始当初の背景

新型インフルエンザ, エボラウイルス病, 中東呼吸器症候群など新たなウイルスの出現によって引き起こされる, いわゆる新興感染症の脅威が継続的に存在する. 効果的な介入策を打ち出すには, シミュレーションによって事前に候補策の効果を評価することが重要である. 介入政策には, 抗ウイルス剤の投与, ワクチンの接種, 学級閉鎖, 交通封鎖などがある. 最初の2つは感染力保持者との接触時の被感染確率を下げることで, 残り2つは接触自体を回避することでそれぞれ感染の拡大を防ぐものである. ウイルスが弱毒性の場合は, 前者の方法を主に用い, 社会活動を維持しながら地域全体の罹患率をどこまで下げられるかが課題となる. 他方, 強毒性の場合は社会活動のある程度を犠牲にしても, 早期に感染伝達路を死滅させることが要求される. 達成可能な罹患率や感染の死滅に必要な直接的介入の規模を明らかにするのが, 感染症シミュレーションのねらいである.

これまで感染症シミュレーションでは SIR モデルをはじめとする伝染機序の力学的に記述したモデルが用いられてきた. これは感受性者, 感染者, 免疫獲得者に対象集団を分割して, その人口の時間変化を記述するものである. 伝染の素過程である人と人の接触には年齢, 性別, 職業によって違いがあるため, これらの属性によってさらに集団を分割することで詳細化されたモデルが用いられることが多い. また, デング熱のような媒介動物が存在する感染症では媒介動物の個体数, 媒介動物と人との接触のダイナミクスがモデルに取り入れられる. 感染症数理モデルの出発点である SIR は常微分方程式(年齢構造を入れる場合には偏微分方程式)として定義されるが, 感染者が少数の場合には伝染成立の確率性が感染動向の記述に不可欠になるので, 確率モデル化したものが使われる. さらに, 近

年は高速な計算機が安価利用できるため, 究極の確率モデルとも云える, 個人の行動をエージェントとして計算機上にそのまま実現したエージェント・シミュレーション・モデルが利用されることもある.

このような伝染機序を数式やプログラムとしてあらわした感染症数理モデルは, 定性的なシナリオ分析が主な利用形態で, インフルエンザ警報・注意報のような流行中の感染動向をもとに短期予測をするような場面では統計モデルが使われている. 力学的なモデルを採用することで, 予測力の向上やワクチン接種や学級閉鎖などの介入を行った場合のシナリオ分析を行うことが本研究の関心である.

## 2. 研究の目的

本研究の目的は都道府県間の相互作用を取り入れることにより, インフルエンザ感染者数の予測力を向上させるかどうかを調べることである. 直接的な応用として警報・注意報への組み込みを考えている. 感染機序の記述として SIR モデルを採用し, 3 節で定期化するように都道府県間の相互作用を取り入れた. 都道府県別のインフルエンザ定点報告の1年間の時系列を見ると, おおよその動向は SIR モデルの解で捕捉できるが, いくつかの県で連動した急峻な増減が存在する. また流行のピークにはずれが存在し, モデルの構成のために参照する 2009/10 年シーズンでは約1か月間の幅を持つ. このような特徴から都道府県間に相互作用が存在すると考えられ, 県ごとの動向を記述する SIR を接続することを検討した.

## 3. 研究の方法

都道府県別 ( $i=1, \dots, 47$ ) の感染動向を SIR モデルで表現し, それらを結合定数  $\varepsilon_{ij}$  を用いて連結したモデルによって全国の感染動向を表現する.  $i$  県での  $t$  週目の感受性者を  $S_{i,t}$ , 感染者を  $I_{i,t}$  とすると,

$$\begin{aligned}
S_{i,t} &= S_{i,t-1} - \lambda_i (I_i + \sum_{j \in A(i)} \epsilon_{ij} I_j) S_i \\
I_{i,t} &= I_{i,t-1} + \lambda_i (I_i + \sum_{j \in A(i)} \epsilon_{ij} I_j) S_i - \gamma I_i \\
\epsilon_{ij}(t) &\sim N(0.4\bar{\epsilon}_{ij}, \bar{\epsilon}_{ij}^2)
\end{aligned} \tag{1}$$

に従って  $S_{i,t}$ ,  $I_{i,t}$  が変化する. 結合定数  $\epsilon_{ij}$  は正規分布に従って確率的に変動すると仮定している. 伝染力を制御する  $\lambda_{ij}$  と結合定数  $\bar{\epsilon}_{ij}$  をマルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) を用いて推定する. 都道府県間の結合を解除したモデル(上の式で  $\bar{\epsilon}_{ij} = 0$  の場合に当たる)も同様に推定し, それぞれのモデルによる予測を比較することで, 都道府県間の結合の効果を調べる.

推定に用いるデータとして, 国立感染症研究所のウェブサイトで公開されている 2009/2010 年シーズン都道府県  $i$  ( $i=1, \dots, 47$ ) の 1 週間毎の定点観測点で確認された新規感染者数  $J_i^{\text{obs}}$  および国土交通省が公開している都道府県間流動表を参照する.  $t$  週目に発生する新規感染者数は

$$J_{i,t} = \lambda S_{i,t-1} I_{i,t-1}$$

と見積もられる. 実際の感染者の発生にはばらつきがあるので, 観測データとの対応を

$$J_{i,t}^{\text{obs}} = J_{i,t} + w_t, \quad w_t \sim N(0, 1^2) \tag{3}$$

と取る. 式(1),(3)は状態空間モデル, 特に正規ノイズが加法的に印加されるものになっているので, 拡張カルマンフィルタを使って状態推定, 尤度計算を行うことができる.

推定の手順は以下のとおりである.

- (1) 都道府県間流動表に比例するように結合定数  $\bar{\epsilon}_{ij}$  を決める.
- (2) 都道府県別に独立 SIR モデルで最尤推定を行い  $\lambda_i$ ,  $\gamma_i$  を決定する. このとき SIR モデルの解析的な関係式を利用し, データからピーク値, 流行開始・終了時の傾きから  $\lambda_i$ ,  $\gamma_i$  の初期推量を求める.
- (3) MCMC のループ内で以下の手順を繰り返す
  - a) 結合定数  $\bar{\epsilon}_{ij} \neq 0$  にした場合で都道府県毎に, 他県は独立 SIR モデルの解

を仮定して,  $\lambda_i$ ,  $\gamma_i$  を修正する.

- b) 任意の  $(i, j)$  の組 ( $i \neq j$ ) に対して,  $\bar{\epsilon}_{ij} = 0$  と  $\bar{\epsilon}_{ij} \neq 0$  の間で入れ替える.  $\bar{\epsilon}_{ij} \neq 0$  の場合は流動表による設定値とする.

#### 4. 研究成果

図 1 に独立 SIR モデルと連結 SIR モデルでそれぞれパラメータの設定値として最尤推定値を与えたときの 7 週目(図中の垂直な黒い線)までのデータで条件付けたときの予測分布と観測データの比較を 6 つの県を代表として示す. 青い点がデータ  $J_i^{\text{obs}}$ , 赤い実線が予測分布の平均値, 赤い破線が予測分布の分散である. 独立モデルに比べて, 連結モデルでは予測分散が小さいことがわかる. しかし, 平均値はふたつのモデルの間で大きな違いがなく, 地区 4 などでは 8 週目に見られる急激な例数の増加は連結モデルでも説明できないことが確認できる. したがって, 当初想定した地域間の相互作用を取り入れることで, 予測性能を向上することは難しいと結論づけられる.

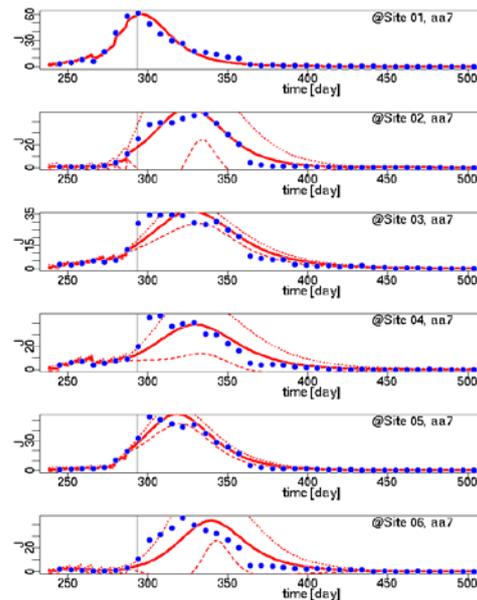


図 1(a) 独立 SIR モデルによる予測

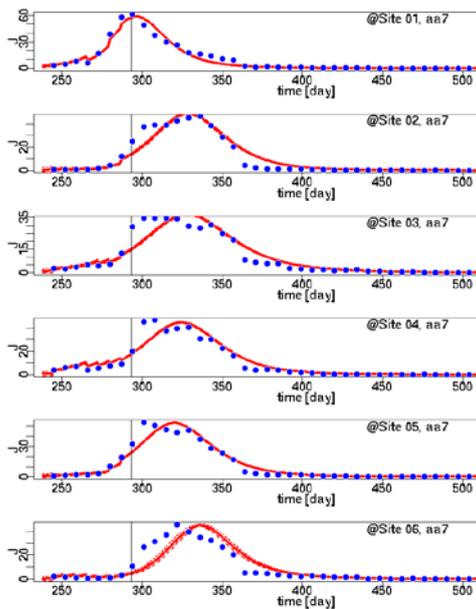


図 1(b) 連結 SIR モデルによる予測

週例報告のピーク時期は都道府県によって異なり全国で約 1 か月のずれが観察されることから全国に時間を掛けて広がってゆくという想定のもと連結 SIR モデルでのデータの説明をねらった。しかし、専門家からインフルエンザは伝染が速く、データから空間的な拡散を読み取るのは困難だと考えられ、本研究のようなアプローチは風疹のほうが適切ではないかという助言を専門家からいただいた。風疹はインフルエンザよりも伝染力が強いが(一人の感染者が完全な感受性を持つ集団内で生み出しうる新規感染者数－基礎再生産数－はインフルエンザが 1.3 に対し、風疹は 6)、風疹ウイルスに対しては一度感染すると終生免疫が持続するため、集団免疫のために実効的な伝染力はずっと小さいという特徴があり、空間的な拡散がより捕捉しやすいと考えられている。

このような助言を受けて、例年にくらべて規模の大きい流行が見られた 2012 年から 13 年の風疹確定例数をもとに流行を再現するモデルの構成を試みた。ここでも都道府県間の結び付きを都道府県間流動表をもとに取り入れる。ただし、結合定数を使うのではなく、確率的に都道府県間で人を移動させる方

式に切り替えた。2012～13 年の流行は、地域の規模により著しい流行規模の違いが見られることを特徴とする。例えば大阪府では最大約 250 人/週の報告を数えたが、30 県では 10 人/週を下回る。このような規模の対比を再現できることを確認した。今後このモデルを用いて、再び風疹が国内で流行した場合のシナリオ分析、介入政策評価を行いたい。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- (1) M. M. Saito, Seiya Imoto, Rui Yamaguchi, Masaharu Tsubokura, Masahiro Kami, Haruka Nakada, Hiroki Sato, Satoru Miyano, Tomoyuki Higuchi, Enhancement of Collective Immunity in Tokyo Metropolitan Area by Selective Vaccination against an Emerging Influenza Pandemic, PLoS ONE, 8(9), 2013: e72866. doi:10.1371/journal.pone.0072866

[学会発表] (計 8 件)

- (1) 斎藤 正也, 井元 清哉, 山口 類, 佐藤 弘樹, 中田 はる佳, 上 昌広, 坪倉 正治, 宮野 悟, 樋口 知之, 2009 年の日本におけるインフルエンザ動向における地域間相互作用の影響, 統計関連学会連合大会, 大阪, 2013 年 9 月 11 日
- (2) 斎藤正也, 井元清哉, 山口類, 宮野悟, 樋口知之, 連結 SIR モデルを使った日本のインフルエンザ流行における地域間相互作用の推定, 研究集会「感染症数理モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開」, 2014 年 10 月 1～3 日, JR 博多シティ会議場
- (3) 斎藤正也, 井元清哉, 山口類, 佐藤弘樹, 中田はる佳, 上昌広, 坪倉正治, 宮野 悟, 樋口知之, インフルエンザ流行対策への計算機シミュレーション活用へ向けての取り組み, 第 85 回日本衛生学会学術総会・若手プロジェクトシンポジウム

「感染症の数理モデル研究の紹介」,  
2015年3月28日, ホテルアバローム紀  
の国

- (4) M. M. Saito, S. Imoto, R. Yamaguchi, S. Miyano, T. Higuchi, Parameter estimation in multi-compartment SIR model, Proceedings of FUSION 2014, Salamanca.
- (5) M. M. Saito, S. Imoto, R. Yamaguchi, S. Miyano, T. Higuchi, Estimation of Abrupt Changes in Sentinel Observation Data of Influenza Epidemics in Japan, Proceedings of FUSION 2013, Istanbul.
- (6) M. M. Saito, Estimation of inter-regional effect in influenza epidemic in Japan, The 23rd South Taiwan Statistics Conference and 2014 Chinese Institute of Probability and Statistics Annual Meeting, 27-28 June, 2014, National Dong Hua University, Hualien, Taiwan.
- (7) M. M. Saito, Ryo Kinoshita, Hiroshi Nishiura, Spatial optimization of vaccine distribution against rubella: A case study in Japan Innovative Mathematical, Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data (IMAID2015), 29 October 2015, Sapporo
- (8) 斎藤 正也, 木下 諒, 西浦 博, 空間構造を考慮した風しん介入政策の評価, 複雑ネットワークウィンターセッション 2016, 水戸, 2016年3月8日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

斎藤 正也 (Masaya SAITO)

統計数理研究所

データ同化研究開発センター

特任准教授

研究者番号 : 00470047