

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：27301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K11541

研究課題名（和文）定点観測と血清調査による季節性インフルエンザ感染者総数の推定

研究課題名（英文）Estimation of the total number of seasonal influenza infections by fixed-point observation and serological survey

研究代表者

齋藤 正也（Masaya, Saito）

長崎県立大学・情報システム学部・准教授

研究者番号：00470047

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：5類感染症である季節性インフルエンザは定点医療機関による標本調査によって動態が把握されている。本疾患の社会負荷を測るには、感染者総数の推定が必要である。本研究では流行動態の力学、すなわち感染者が感受性者との接触により次の感染者を生み出すという過程を考慮することで、捕捉率をどの程度捕捉できるかを検討した。その結果、理想的な状況では再現可能であることが数値シミュレーションにより確認されたが、一方2009年流行のデータを用いた解析では捕捉率のおおよその年齢依存性は例えば血清データによるものと整合的であるものの、細部には妥当でない推定値が表れており、参照している接触行動行列の再考などが課題と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今般の新型コロナウイルス流行のような極めて社会インパクトが大きい場合を除き、感染者の実数が直接把握できることは稀であり、標本調査からの復元手法の開発は重要である。しかしながら、一部の年齢群では適切でない推定値が得られるなど（例えば人口比が負数になる）、実データに適用する上での課題が残された。仮定する伝染プロセスとデータ生成機構の両面から見直す必要があると考えられる。本研究では、接触行動のモデリングにおいて、年齢群間の有効接触の頻度として先行調査の結果を所与としたが、状況や当該感染症の特徴によって変わらざるものであり、実データを解析する上でその補正方法などが今後検討すべき課題であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Seasonal influenza, classified as category 5 infectious diseases, is monitored through sentinel surveillance conducted by designated medical institutions. To assess the societal burden of this disease, estimating the total number of infected individuals is essential. In this study, we examined how well the reported rate of the surveillance can be captured by considering the dynamics of the epidemic, specifically the process where infected individuals generate subsequent infections through contact with susceptible individuals. The results confirmed that under ideal conditions, reproducibility is achievable through numerical simulations. However, when analyzing real epidemic data of the 2009 outbreak, while the approximate age dependence of the capture rate aligns with serum data, certain estimated values take unphysical ones. Investigation of the effect of an inconsistent contact matrix is one of the issues to be considered.

研究分野：時系列解析および力学系の数値解析

キーワード：インフルエンザ 総感染者数の推定 機構モデル SIRモデル 定点報告

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザの1年間(1シーズン)の総感染者数は医療資源の備蓄・配分計画を立てる上で重要な情報である。年間罹患者数は人口の20-40%に達すると考えられており、定点医療機関による標本調査による推定が現実的である。また、新型コロナウイルス流行のように特別のリスクがない限り、全数把握はなされることがなく、実際5類以降後は定点観測に移行した。これまで定点医療機関が国内の全医療機関からランダムに選択されていると仮定して、標本調査(定点報告数)から総感染者数を復元する方法が取られてきた。

2. 研究の目的

本研究では、感染力保持者が感受性者と接触することで次の世代の感染者が生まれるという力学的過程を考慮することにより、妥当な捕捉率を推定し、背景に示したインフルエンザの1年間の感染者総数を見積もることを検討した。

3. 研究の方法

感染症の流行動態の記述に広く用いられている SIR モデルにより年齢群ごとの流行を力学的に記述し、観測データである定点報告数と比較することで年齢群毎の捕捉率を推定する。このとき前提として、年齢群間の濃厚接触の頻度をあらかず接触行列が信頼できるものとする。推定手法の構成は

- 年齢構造を考慮した流行動態の記述モデルの導入
- 観測量である定点報告数と直接対応する方程式系への帰着からなる。以下、そのそれぞれについて詳述する。

年齢構造化 SIR モデル

集団が n 個のグループに分かれていて、その中である病原体が流行する状況を考える。本研究ではそれぞれのグループは年齢範囲で層別化されたサブ集団である。流行を記述する微分方程式として、グループ i ($i = 1, \dots, n$) においてある時刻における当該病原体に対する感受性者の割合を $s_i(t)$ 、感染者の割合を $l_i(t)$ 、回復により免疫を獲得した者の割合を $r_i(t)$ として

$$\Delta_i = s_i \sum_j \epsilon_{ij} l_j$$

$$\frac{ds_i}{dt} = -\Delta_i, \quad \frac{dl_i}{dt} = \Delta_i - \gamma l_i, \quad \frac{dr_i}{dt} = \gamma l_i \quad (1)$$

を仮定する。 $d(s_i + l_i + r_i)/dt = 0$ がただちに分かり、割合の意味を持つように $s_i(t) + l_i(t) + r_i(t) =: n_i$, $\sum_i n_i = 1$ を仮定する。

結合係数行列 $\epsilon_{i,j}$ はグループ間の伝染の容易さを表し、感染期間 γ^{-1} は感染性を獲得してから失うまでの時間を表す。これらは時間に依らない定数として扱う。 Δ_i は単位時間当たりの「感受性」から「感染性」に状態が変わった人の割合、つまり新規感染者の割合である。その意味で Δ_i は感染報告と直接的な対応を持つ量といえる。しかし、先に述べたように感染報告はすべての感染者を捉えているわけではなく、しかもグループ(年齢群)によって捕捉率が異なることに注意が必要である。

結合定数は集団内で発生した人と人の接触頻度と対応付けられる。 $c_{i,j}$ を単位時間内に発生したグループ i のメンバーとグループ j のメンバー間に生じた有効な接触件数を集団の人口 N で除したものとす。また、そのような接触が感受性者と感染者の間で生じたときに、確率 π でその感受性者を感染者に変えると仮定する。この想定のもとでは単位時間あたりにグループ i に現れる新規感染者数は

$$\Delta_i N = \sum_j (N c_{i,j}) \cdot \frac{s_i}{n_i} \cdot \frac{l_j}{n_j} \cdot \pi \quad (2)$$

と書ける。したがって、式(1)での Δ_i の定義と比較して、

$$\epsilon_{ij} = \frac{\pi c_{i,j}}{n_i n_j}$$

と結ばれる。さらに、次世代行列を

$$R_{ij} = \lim_{l_j \rightarrow 0} \frac{\Delta_i}{l_j} \Big|_{l_1 = \dots = l_{j-1} = l_{j+1} = \dots = l_n = 0} \cdot \gamma^{-1} = \frac{n_i \epsilon_{ij}}{\gamma} = \frac{\pi c_{i,j}}{\gamma n_j} \quad (3)$$

で定義すると、その最大固有値として基本再生産数 R_0 が得られる。

観察データとの対応

新規感染者数は一部のみしか報告されず、その捕捉率もグループ依存である。すなわち、報告された新規感染者の時系列を $D_i(t)$ ($t \in T$)とすると、これと整合的な SIR モデルの解が与える新規感染者 Δ_i との間に

$$D_i(t) \approx p_i \Delta_i \quad (4)$$

なる関係が成立しており、 p_i が推定すべき年齢群 i における捕捉率である。

さらに、接触行動調査によって接触行列 $e_{i,j}$ が与えられているとする。本研究では Munasinghe et al. (2019)によるものを用いる。感染が成立する確率 π は一般には不明であるから、結合定数行列 $\epsilon_{i,j}$ は $e_{i,j}$ の定数倍だけ不確定であると仮定して、

$$\epsilon_{i,j} = \epsilon e_{i,j} \quad (5)$$

と置く。式(1), (4), (5)より未知パラメータ p_i と ϵ はその積としてのみ報告数 $D_i(t)$ と関係づけられ、個別に推定できないことがわかる。しかし、データと整合するために必要な感受性者の割合(感染者がいない初期においては人口比と等しい)と捕捉率 p_i は逆比例の関係があるため、人口比の制約から本来の捕捉率 p_i を復元できる。

観察データと直接対応する方程式系

推定には新規感染者数時系列の特にピーク近傍($\Delta_i(t) \approx 0$)での振る舞いを利用する。そのために、観察できない感染者割合 $l_i(t)$ が出現しない方程式系に書き換える。新しい変数 x_i, y_i を

$$x_i = \frac{\Delta_i}{s_i}, \quad y_i = \frac{\dot{\Delta}_i}{\Delta_i} = \frac{\dot{D}_i}{D_i}$$

で導入すると式(1)は

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i y_i + x_i^2, \quad y_i = -x_i + \frac{1}{x_i} \sum_j \frac{\epsilon e_{ij} D_j}{p_j} - \gamma$$

に帰着できる。ここで x_i が潜在変数、 y_i がデータであることに注意する。

さらに感染のピークでの感染者数の対数が2次関数で近似できるとの仮定

$$\log D_i(t) \approx -\frac{1}{2} |a_i| (t - t_i^*)^2 + \log D_i^*$$

をおくと(ここで、年齢群 i は時刻 t_i^* で報告数が最大値を取ったとした)、 ϵp_i^{-1} ($i = 1, \dots, n$) を決定する非線形方程式を導くことができる。

4. 研究成果

理想的観察データに対する結果

3年齢群の場合で、疑似新規感染者数時系列を生成し、捕捉率を復元できるかを検討した。データ生成に用いた、モデルパラメータ、初期値、データ生成時の捕捉率は以下のとおり:

$$R_0 = 1.1, \quad \gamma = 0.3$$

$$\epsilon_{ij} = \begin{pmatrix} 1.49668568453 & 0.247642608772 & 0.0506237633506 \\ 0.247642608772 & 0.418367614124 & 0.151878161677 \\ 0.0506237633506 & 0.151878161677 & 0.33741089716 \end{pmatrix}$$

$$s_{1(0)} = 0.179572, \quad l_1(0) = 0.000179572, \quad r_{1(0)} = 0$$

$$s_{2(0)} = 0.507814, \quad l_2(0) = 0.000507814, \quad r_{2(0)} = 0$$

$$s_{3(0)} = 0.311614, \quad l_3(0) = 0.000311614, \quad r_{3(0)} = 0$$

$$p_1 \approx 15.4\%, \quad p_2 \approx 1.57\%, \quad p_3 \approx 1.81\%$$

その結果、人数が負になる解を除くと、決定方程式は3つ解を与え、最良のものは

$$\hat{p}_1 \approx 16.1\%, \quad \hat{p}_2 \approx 1.89\%, \quad \hat{p}_3 \approx 2.27\%$$

であった。その他の2解は人口比の整合性から排除できる。真の解とその再構成との比較を図1に示す。

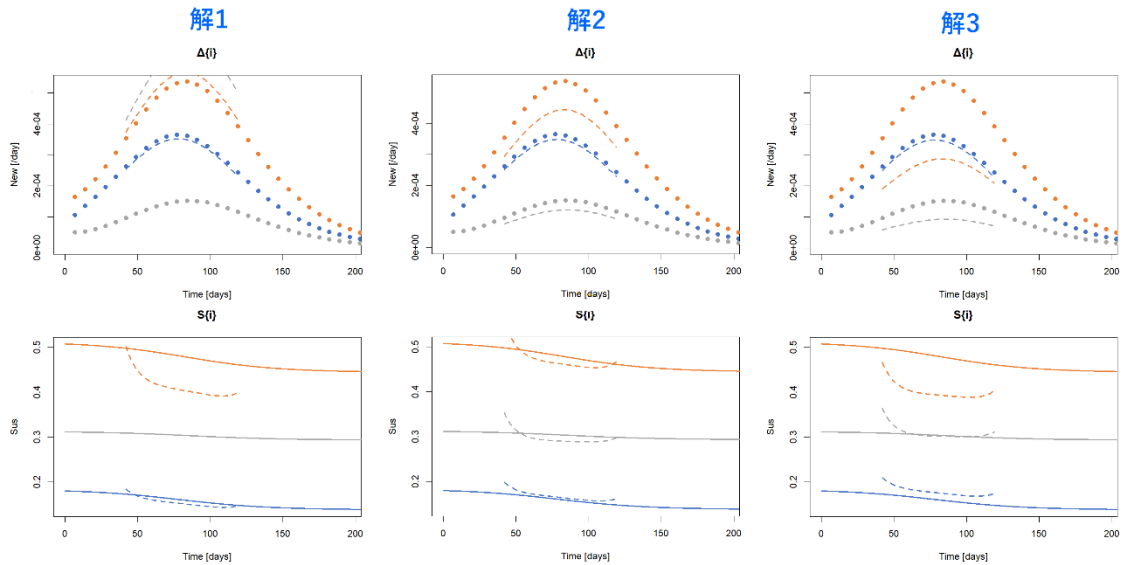


図1. 捕捉率未定の報告からの解の復元 (報告と整合的な3つの解のうち解2が人口比の点で整合的である) .

現実のデータに対する結果

2009年のインフルエンザ流行データに本手法を適用した．年齢群は0～4, 5～9, 10～14, 15～19, 20～29, 30～39, 40～49, 50～59, 60～69歳, 70歳以上の10階級である．推定された報告率を図2に示す．高年齢層ほど捕捉率が低いことは従前より知られており(Mizumoto et al., 2013), 推定結果はそのことと両立する．しかし, 年齢群によっては1を越える報告率や負の人口比が推定値となることがあり, 全体として整合性のある推定結果とはいえない．また, 直接データで比較できる報告数 $D_i(t)$ についても図3に示すように, 実データがもつ特徴を捉えられていない．ピーク付近の報告数の対数を2次関数に回帰したとき, 比例定数の値は年齢群によって差異があるが(最大2倍の開きがある), 再構成解ではほぼ共通である．

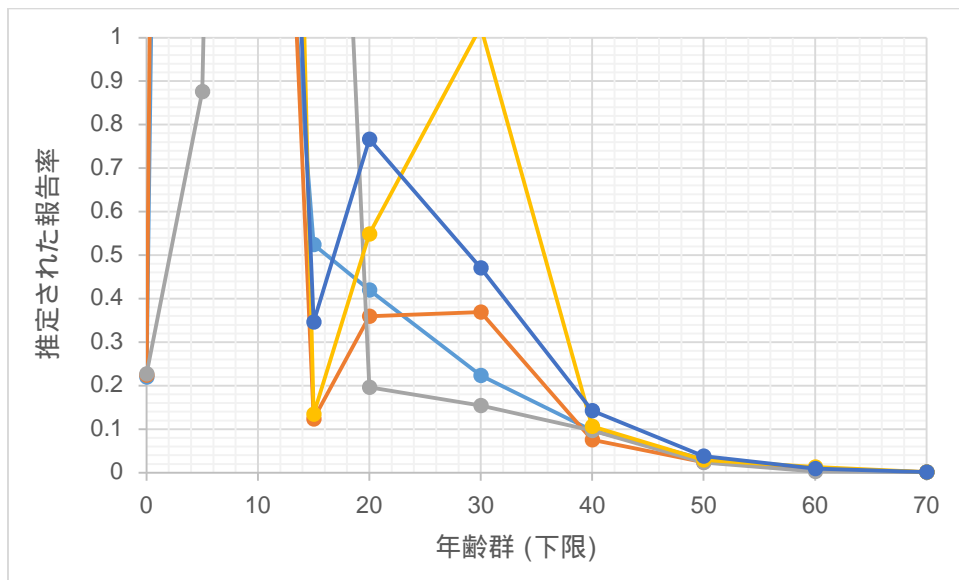


図2 2009年流行のインフルエンザ定点報告より推定した報告率

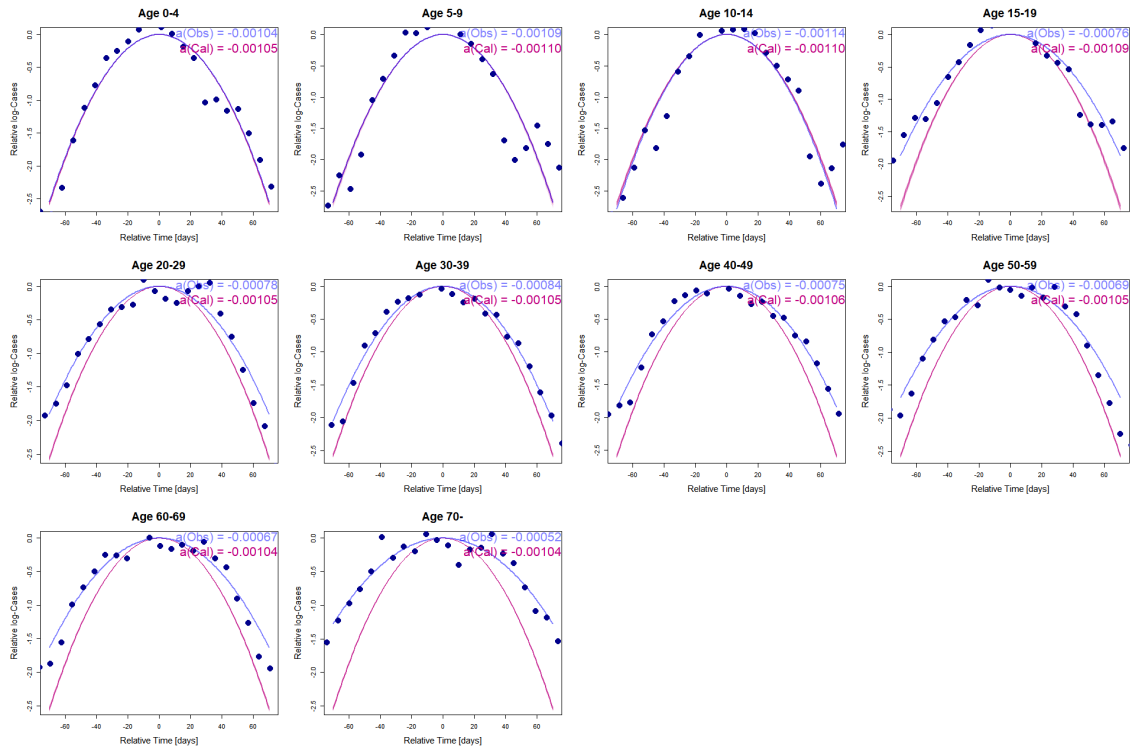


図 3. 2009 年流行のインフルエンザ定点報告の年齢群毎のピーク付近での報告数(対数値, 黒: データ, 青線: 2 次関数へのあてはめ)と再構成した解(赤線)の比較 .

原因として接触行列と分析したインフルエンザ流行とが整合しないことや, 接触時の伝染成立確率に年齢依存性があることが考えられる. 今後の課題として, 年齢群数を減らしての接触行列の改変の検討や接触行列にひずみがある場合の推定の悪化の分析が考えられる .

引用文献

- Munasinghe L, Asai Y, Nishiura H. Quantifying heterogeneous contact patterns in Japan: a social contact survey. *Theor Biol Med Model* **16** (6), 2019.
- Mizumoto K., Yamamoto Y., Nishiura H., Age-Dependent Estimates of the Epidemiological Impact of Pandemic Influenza (H1N1-2009) in Japan, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. Article ID 637064, 1-8, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 齋藤正也, 竹内昌平, 山内武紀, 内田満夫	4. 巻 70(1)
2. 論文標題 COVID-19流行動態の再構成によるメタ・ポピュレーションモデルの記述性能評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 統計数理	6. 最初と最後の頁 59-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Masaya M. Saito, Nobuo Hirotsu, Hiroka Hamada, Mio Takei, Keisuke Honda, Takamichi Baba, Takahiro Hasegawa, Yoshitake Kitanishi	4. 巻 18:7
2. 論文標題 Reconstructing the household transmission of influenza in the suburbs of Tokyo based on clinical cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theoretical Biology and Medical Modelling	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12976-021-00138-x.	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齋藤正也
2. 発表標題 HERSYSによる長崎県のCOVID19流行動態
3. 学会等名 統計数理研究所公開シンポジウム「COVID-19とデータ科学」
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齋藤正也
2. 発表標題 感染症にかかわる統計的モデリングのための流行動態の記述: オミクロン株国内流入の事例より
3. 学会等名 第16回日本統計学会春季集会・企画セッション「モデリング研究の展開と実践」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaya Saito, Hiroshi Nishiura
2. 発表標題 Estimation of the burden of influenza using surveillance and epidemiological data
3. 学会等名 Computational and Mathematical Population Dynamics 5
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤正也・西浦博
2. 発表標題 ピーク近傍の流行動態を用いた年令別定点報の捕捉率の推定
3. 学会等名 応用数理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤正也・西浦博
2. 発表標題 第77回日本公衆衛生学会総会
3. 学会等名 血清調査データを用いたインフルエンザ報告率の推定
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaya M. Saito, Hiroshi Nishiura
2. 発表標題 Estimation of the burden of influenza using surveillance and epidemiological data
3. 学会等名 Fifth Conference on Computational and Mathematical Population Dynamics
4. 発表年 2019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
---------	---------