

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16428

研究課題名（和文）数理モデルを用いたインフルエンザの流行と治療法の評価

研究課題名（英文）Prediction of Influenza Epidemics and Assessment of Treatment using Mathematics Models

研究代表者

地寄 悠吾（Chisaki, Yugo）

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：30781356

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：インフルエンザは周期的な流行が発生する疾患の一種であり、流行過程に基づいたSIRモデルが提案されている。本研究では、インフルエンザの流行に影響する気象に関する因子を評価すること、SIRモデルを用いて流行予測のモデルを作成することを目的とした。定点当たり報告数と平均気温度には負の相関関係があることが示された。母集団解析を行い、モデル構築を検討したが、収束性が十分ではなかった。様々なモデルを検討することで、一部の条件下では予測性の高いモデル構築ができたが、当初の想定よりもデータ量が少ないこともあり、妥当性の高いモデル構築は十分ではなかった。今後データを集積し、臨床に還元する情報の発信に努める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果として、定点当たり報告数と平均気温度には負の相関関係があることが示された。平均気温と平均蒸気圧に強い相関がみられることから、Finalモデルとして平均気温のみのモデルとなったことは妥当であると考えられる。母集団解析によるSIRモデルを検討することで一部の条件下では予測性の高いモデル構築ができたが、当初の想定よりもデータ量が少ないこともあり、妥当性の高いモデル構築は十分ではなかった。より詳細なインフルエンザ件数の報告を収集することでより良いモデル構築ができる可能性が示唆された。本研究結果は今後のSIRモデルによる流行予測の一助となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Influenza is a type of disease that causes periodic epidemics, and SIR models based on epidemic processes have been proposed. The objectives of this study were to evaluate factors related to weather that affect influenza epidemics and to develop a model for predicting epidemics using the SIR model. It was shown that there is a negative correlation between the number of reports per fixed point and the average temperature. Population analysis was conducted and model building was examined, but convergence was not sufficient. By examining various models, we were able to construct a model with predictability under some conditions, however the model construction with validity was not sufficient, partly because the amount of data was smaller than initially expected. We will accumulate more data in the future and strive to disseminate information that can be returned to clinical practice.

研究分野：医療薬学

キーワード：インフルエンザ 流行予測 数理モデル SIRモデル NONMEM

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

近年、定量的評価が可能な現象に対して数式による数理モデルを用いて将来を予測する研究が行われている。モデルやシミュレーションを用いることの利点は、実際に行われていない状況を仮定して評価が行える点である。そのため、様々な薬剤に関して効果や副作用に関する数理モデルの構築及び将来の予測や評価が行われている。医薬品評価のため、効果、副作用、経済性を総合的にモデル化し、治療経過を予測・評価することが必要とされている。

インフルエンザ（influenza）は、インフルエンザウイルスを病原とする気道感染症であり、周期的な流行が発生する疾患の一種である。このような感染症の流行モデルに関しては流行過程に基づいた SIR モデルがすでに提案されており、その後も改良が重ねられている。既に作成されているモデルをより発展させ、予測性を高めることは、インフルエンザの流行を阻止するために重要である。インフルエンザは、周期的な流行が観測されており、数理モデルによる予測が期待されているが、十分に予測できていない部分が存在する。加えて複数のインフルエンザ治療薬が存在するが、十分なエビデンスに基づいた治療薬の選択が行われていない。

2．研究の目的

インフルエンザの流行に影響する要因は様々であるが、気温などの気象条件が関与する可能性が示唆されている。本研究では SIR を用いた数理モデルによる検討を行う前に、気象によるインフルエンザの流行に影響を与える因子を評価することを行った。さらに、SIR モデルを用いて京都におけるインフルエンザの流行予測を行うことを目的とし、各シーズンのインフルエンザの流行予測と各シーズンを統合してインフルエンザの流行予測を行った。

3．研究の方法

(1) インフルエンザの流行と気象情報の関係性に関する検討

国立感染症研究所の感染症発生動向調査を用いて、2007 年から 2017 年の京都府における週ごとのインフルエンザの【定点当たり報告数】データを収集した。【定点当たり報告数】は一般的にインフルエンザの流行度合いを判断するために用いられる。本検討では、京都府におけるインフルエンザ【定点当たり報告数】データを収集し、解析に用いた。インフルエンザの定点当たり報告数は 1 月の 1 週目を第 1 週とし、第 52 週あるいは第 53 週目まで週ごとに報告されている。また、その年の第 36 週目～次の年の第 35 週目までを 1 シーズンとする。国土交通省気象庁から、2007 年から 2017 年の京都府における 7 日間平均気温、7 日間の降水量、7 日間の日照時間、7 日間平均風速、7 日間平均蒸気圧のデータを収集し、週ごとの気象データとした。京都府には 25 地点の観測地点があるため、平均値をとり、京都府の気象データとした。また、週と観測地点によっては適切に観測されていない場合もあり、そのような場合はデータを除外した。インフルエンザ定点当たり報告数と気象データに関して指数モデルを用いた重回帰分析を行った。有意水準を 0.05 とした。全ての解析には解析ソフトウェア R Ver.3.5.3 及び SPSSVer3.20 を用いた。

(2) SIR モデルを用いたインフルエンザの流行予測の検討

国立感染症研究所の感染症発生動向調査を用いて、2007 年から 2017 年の京都府における週ごとのインフルエンザの【定点当たり報告数】データを収集した。厚生労働省が発表している

インフルエンザ罹患患者の推計方法を用いて、【インフルエンザ罹患患者 = 定点当たりインフルエンザ報告数×全医療施設の施設数×0.66】としてインフルエンザ罹患患者を推定した。その年の第 36 週目～次の年の第 35 週目までを 1 シーズンとし、各シーズンに SIR モデルをあてはめ、推定を行った。また、シーズン間誤差を含めたモデル解析も行った。SIR モデルは以下の微分方程式で示される。

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta' \cdot S(t) \cdot I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta' \cdot S(t) \cdot I(t) - rI(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = r \cdot I(t)$$

$$N = S(t) + I(t) + R(t)$$

$$\beta' = \frac{\beta}{N}$$

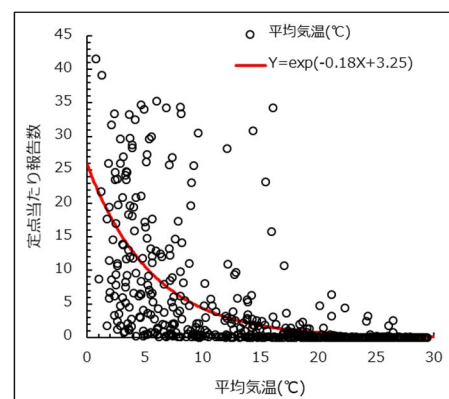
S(t)を 時刻 t における非感染者数、I(t)を Day t における感染者数、R(t)を時刻 t における回復者数とした。は単位時間当たりの感染率であり、は単位時間当たりの回復率である。これらのモデル解析は等比数列によるエクセルでのモデル解析と微分方程式を用いた NONMEM によるモデル解析で行った。

4 . 研究成果

(1) インフルエンザの流行と気象情報の関係性に関する検討

2007 年から 2017 年までの全ての週ごとのインフルエンザ定点報告数と、京都府の気象データを収集した。それぞれその年の第 36 週から次の年の第 35 週までを 1 シーズンとし、2007/2008 シーズンから 2016/2017 シーズンの 10 シーズン 522 週分のデータを解析対象とした。同様に気象データについても抽出を行った。2016/2017 シーズンの定点当たり報告数と週の関係性を示した。2016/2017 シーズンではシーズン第 22 週目で定点当たり報告数はシーズン内での最大値 32.488 を示した。これは、2017 年 1 月 30 日～2018 年 2 月 5 日の週を示す。気温が最も低下しているところに定点当たり報告数も上昇していた。定点当たり報告数、気象データの経時的变化をシーズン毎に示した。2009/2010 シーズンでは、新型インフルエンザ (A/H1N1) の流行があったため、ピーク時期が前倒しになっている。この傾向は全国のデータでも同様に観測されているものである。それ以外のシーズンでは若干の違いはあるが、概ね似たような形状を示している。気象データについてもそれぞれの気象データごとに例年似たような推移を示している。インフルエンザ定点当たり報告数を目的変数、気象データを説明変数として

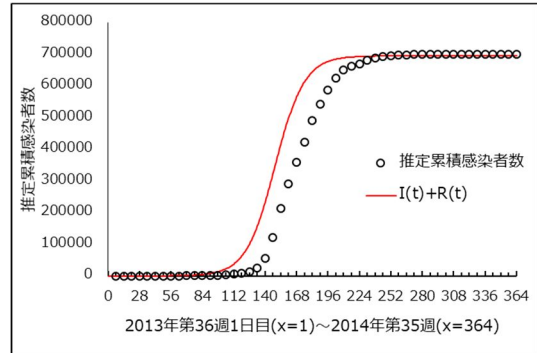
指数モデルによる重回帰分析を行った。全変数を用いた重回帰分析の結果を Table2 に示す。続けて統計学的に有意な因子となった平均気温 ()と平均蒸気圧 (hPa) を因子として重回帰分析を行ったところ平均蒸気圧 (hPa) が統計学的に有意ではなかった (p=0.09) ので、平均気温 ()のみを因子としたモデルを Final モデルとした。Final モデルとして、平均気温を含むモデルが選択され、定点当たり報告数と平均気温には負の相関関係があることが示された。平均気温と平均蒸気圧に強



い相関がみられることから、Final モデルとして平均気温のみのモデルとなったことは妥当であると考えられる。

(2) SIR モデルを用いたインフルエンザの流行予測の検討

Excel を用いて累積感染者数を推定するモデルを作成した。例えば 2013 年におけるモデル解析を行ったところ $\beta=0.50$, $\gamma=0.58$ で推定された。さらに、これらの推定結果から β を固定して γ を変更するモデル解析及び γ を固定して β を変動させるモデル解析を行った。微分方程式を用いた NONMEM による fitting も行ったが推定値が BOUNDARY となら、収束しなかった。この理由は一週間ごとの報告データしかないため、推定が困難だったことが考えられる。



これらの研究結果から、インフルエンザの流行と気温の関係性が示唆された。また、SIR モデルを用いた流行予測に関しては今後データを大きく増やす必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 地寄悠吾
2. 発表標題 インフルエンザの流行と気象情報の関係性に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会
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
---------	---------