

輸入感染症のリスク予測システムの開発と実装研究

代表研究者 西 浦 博 北海道大学大学院医学研究院 教授

1 研究の目的

エボラウイルス病や中東呼吸器症候群 (MERS)、デング熱、ジカウイルス感染症など新興再興感染症の拡大が世界における公衆衛生上の脅威となっている [1-5]。2014 年には日本国内でデング熱が流行したことは記憶に新しく、またジカウイルス感染症も 2016 年 10 月末の時点でこれまでに 12 例の輸入例が報告されている。海外で流行するこのような感染症の患者が日本に帰国して診断されたものを「輸入感染症」と呼び、日本全国ではマラリアが年間 60-80 例、腸チフスが年間 50-60 例、デング熱が年間約 300 例など比較的稀だが放置すると死亡するリスクが高い感染症ばかりである。これらの疾患は、主に途上国で診断・治療されているため、病態や治療など十分に解明されていない点が残っている。

本研究の目的は、国内外の感染症患者診断に関する情報と航空機を利用したヒトの移動情報を用いて輸入感染症のリスクを予測するシステムを開発し、関連する情報を活用してリスク評価のモニタリングを可能にすることである。ジカ熱、デング熱および MERS という 3 つの疾患に焦点を絞り、アジア・アフリカ・南米での流行情報と航空機を利用したヒト移動の近接性に関する情報を利用して、統計モデルによる輸入感染症患者の発生リスク予測を実施する。ヒト移動ネットワークデータだけでなく海外渡航情報を利用することで滞在時間に関する情報が得られるため、海外渡航者の渡航先や年齢などを基に異なる感染リスクを個体レベルで予測することが可能になると期待される。これまで、海外渡航者の 1 人ひとりに関して、渡航先や滞在日数の別などで感染リスクが推定されることはなかったが、本研究の実装を達成することによってテラーモードの感染症診断の予測を行い、また、それを積分することで感染者数の予測を実現すべく本研究に取り組んだ。

2 研究の方法

まず研究動機について詳しく記述しておく。

感染症の流行をモデル化あるいは予測する際、そのデータソースとして国の事業で実施している感染症サーベイランスに基づく観察情報に頼ってしまいがちな傾向が否めない。同サーベイランスは感染症法の下で患者を診断した医師が届け出をすることで成り立っている。そのため、普段から日本で見られない感染症である輸入感染症の患者は医師が見慣れておらず、必ずしも全てが適切に診断・届け出されていない。そのため、輸入リスクの実態は明らかでないし、輸入感染症と言え、とかく島国としては「如何に侵入を防ぐか」という議論ばかりが起る傾向がある。物事の本質を捉えて輸入感染症の対策を考えるには、侵入防止の議論をする前に輸入リスクがどの程度であって、また、どのような特徴を共有したヒトにおいて感染者が多いのかを把握することが不可欠である。

そのような発想の下、最近までに自身が展開する研究プロジェクトを通じて、ヒトの航空機を利用した移動ネットワークデータを利用すると輸入感染症のリスクを国単位で推定することが可能となった。ネットワークから実効距離と呼ばれる推移確率と経路の長さに関する物理指標を算出し、それを輸入のハザード関数の一部として利用すれば国単位での予測が確実に実施可能であり、申請者はこれまでに MERS とジカ熱に関して国単位のリスク予測を実施した。加えて、まだ利用していない情報としてヒトの旅行者の統計情報が得られる。アジア・アフリカ・南米において日本人渡航者がどこにどの日数だけ滞在したのかを情報として集積すれば、国単位でなくテラーモードのリスクの推定が可能になると期待される。輸入感染症の観察データは感染症専門の臨床医の協力の下で登録システムが改善される傾向にあり、全数を把握することはできない一方で、どの地域を訪れた者にマラリアが多いかだとか何日以上滞在したら危ないか、といった情報パターンを把握する基礎資料となるデータは徐々に得られつつある。以上より、これまでの研究経験を通じた輸入リスク推定と追加となる渡航情報を組み合わせることにより、移動に伴う個々の感染症のリスクを推定し、それを個体レベルのリスク予測に繋げられる確信を得たため、本研究の提案に至った。

2-1 デング熱の輸入感染者数の推定システムの開発

(1) 東南アジア渡航者のデング熱の輸入に関するデータ整理

日本国内の輸入感染症の代表格としてデング熱に関するデータ分析と観察データの収集を開始した。その際、インドを除けばほとんどが東南アジアにおける日本人旅行者が帰国後に発症していることが明らかであったため、その点に注力してデータを収集し、その現象を注力して分析することを決定した。インドネシアが第1位、フィリピンが2位などと続く実体を把握した(図1)。

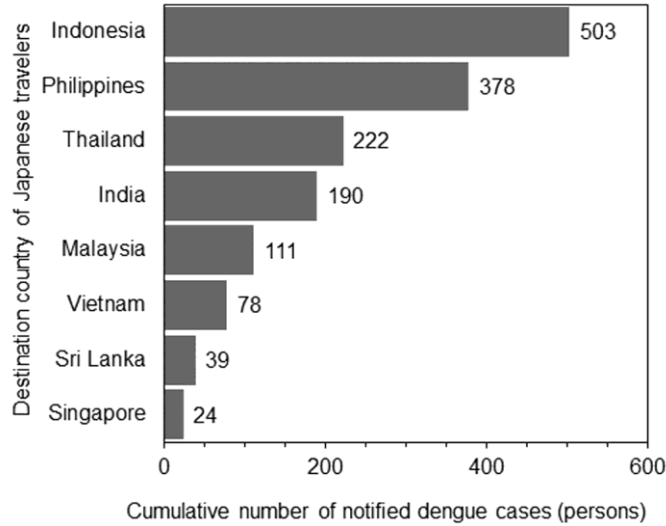


図1. 日本人旅行者における輸入デング熱患者の渡航先別数

(2) 国別の輸入感染リスクの推定モデルの定式化

上記に基づいて数理モデルの定式化を実施した。各国で異なる感染ハザード λ で感染が起こっているとすると、年齢 a 歳での抗体保有者割合は

$$i(a) = 1 - \exp(-\lambda a). \quad (1)$$

で与えられる。1年で k 国に N_k 人の日本人旅行者が渡航し、平均 D_k 日だけ滞在する場合、

$$E(i_k) = N_k \left[1 - \exp\left(-\lambda_k \frac{D_k}{365}\right) \right]. \quad (2)$$

で与えられる期待値の感染者数 i_k が認められる。しかし、デングウイルス感染は必ずしも診断に至らないことから比率 α_k だけが診断されるとすると

$$E(c_k) = \alpha_k N_k \left[1 - \exp\left(-\lambda_k \frac{D_k}{365}\right) \right]. \quad (3)$$

の感染者が実際に輸入感染者として報告されるものと考えられる。他方、感染ハザードは流行国における血清学的調査を基に推定が可能である。感染ハザードと診断比率を推定する尤度方程式は以下で与えられる:

$$L(\lambda_k, \alpha_k; A_k^a, B_k^a, c_k^t) \propto \prod_a i_k(a; \lambda_k)^{A_k^a} (1 - i_k(a; \lambda_k))^{B_k^a} \prod_t \frac{E(c_k; \lambda_k, \alpha_k)^{c_k^t} \exp(-E(c_k; \lambda_k, \alpha_k))}{c_k^t!} \quad (4)$$

ここで A_a や B_a というのは年齢群 a における抗体陽性の方の数、抗体陰性の方の数である。パラメータの最尤推定値は上記の尤度の負の対数を取り、それを最小化するパラメータをコンピュータ上で探索することで推定される。

2-2 ジカ熱の輸入リスクの予測システムの開発

感染症情報として以下の1と2、渡航者情報として3と4を用いる。既に2や3の情報は研究計画段階から申請者がデータベース化してきた。1のデータを感染症医師から共同研究名目でアクセスを得る手続きはできており、加えて、4を解析に利用可能な状態にする作業が必要なため、研究計画の中でこれら作業を予定している。

1. 日本における輸入感染者情報（診断時刻、年齢、渡航先、滞在期間）
2. 世界各国の感染症サーベイランス情報
3. ヒトの移動ネットワークデータ（オープンアクセスのフライト数データを用いる）
4. 旅行者統計（法務省の出入国者数統計及びJNTO観光統計を活用）

【モデル】

3のネットワークデータより実効距離を計算する。国*i*から*j*へ移動する確率を*P_{ij}*とし、国1から国*L*まで*L*回の経路（stop over）がある場合、実効距離は以下の式が最小となるルートで与えられる。

$$L - \log \prod_{k=1}^{L-1} P_{n_{k+1}n_k}, \quad (5)$$

これにより例えばジカ熱がブラジルで流行した場合に、世界各国のブラジルからの距離が算出される。実効距離は到達時刻と比例関係にあることが知られているため、国*i*の輸入のハザード λ_i は実効距離の逆数で与えられる。このとき、国*j*が時刻*t*において未だ輸入していない確率は以下となる。

$$S_{j,t} = S_{j,0} \prod_{k=0}^{t-1} (1 - \lambda_{j,k}). \quad (6)$$

これを1及び2で得られた観察データのデータ生成過程に合わせて発展させて定式化を実施すると、それら流行情報にモデルを適合することができる。以上のプロセスより、輸入リスクを国単位で予測するハザード関数が得られる。

上記の(5)と(6)だけでは航空機を利用したヒトの移動データのみに基づく国単位での輸入リスクしかわからない。しかし、最近までの研究で航空機ネットワークデータに基づく実効距離のみではジカ熱の予測が十分にできないことが知られている。そこで、本研究では追加情報を集積して予測因子になり得るものがないか社会経済的変数から国連統計で活用可能な保健医療に関する指標までを含めて検討した。

2-3 その他の研究

研究は計画通りに進捗し、上記の2-1と2-2で予定していた研究が期待以上に早くに完了したため、余裕のある時間を利用してブラジルで流行した黄熱病の輸出リスクに関する分析と鳥インフルエンザの国際的な伝播に関する検討もあわせて実施した。

3 結果

3-1 デング熱の輸入感染者数の推定システムの開発

図2および図3に記す8つの東南アジア諸国を対象に推定を実施し、具体的な渡航者の輸入感染リスクを規定する数理モデルのパラメータ推定値を得ることができた。

これまでに日本で毎年最大で数百人のデング熱患者が報告されてきたが、それが氷山の一角にすぎず、全感染者のうち0.6-4.3%のみが報告されている、という現状を明確に示すことができた。これは、多くの感染者が気付かずに入国しており、2014年東京都の代々木公園でみられたようなデング熱の国内流行リスクは思ったよりも高い可能性が高いことを明らかにできた。また、日本人がこれから東南アジアへ渡航する際に具体的にどれくらいの感染リスクを覚悟すべきか（実際には1%未満で過度に心配する必要はない）ということを示すことができた。

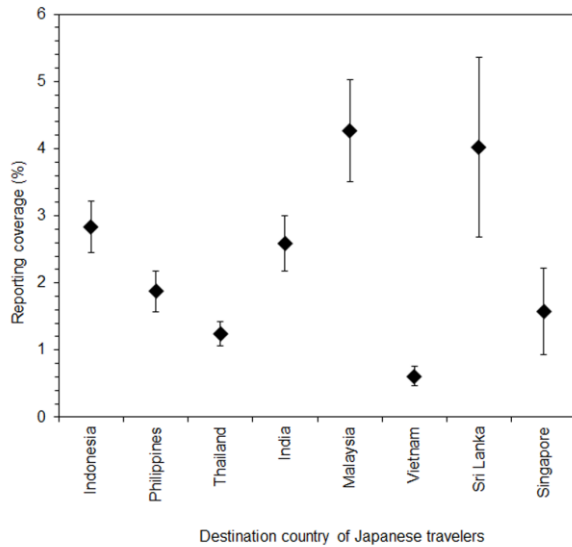


図 2. 報告されている感染者の比率

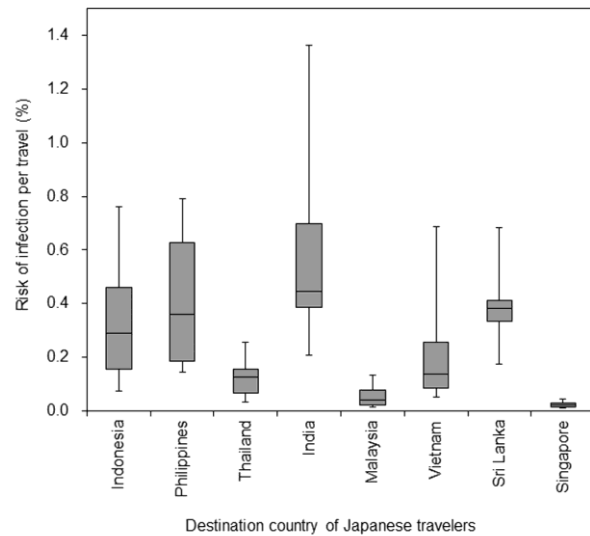


図 3. 渡航 1 回あたりの感染リスク

3-2 ジカ熱の輸入リスクの予測システムの開発

加えて、ジカ熱の国際的伝播リスクについてヒトが航空機を利用して移動するネットワークデータを用いた予測を実施した。既に航空機だけを利用したデータを基に実効距離 (effective distance) と呼ばれる物理的メトリックを算出し、ブラジルからの実効距離の逆数によって各国のジカ熱の輸入ハザードが決定することは既に本研究の開始前から実装してきたことである。研究期間中に実施した新しい研究では、そのネットワークデータのみではジカ熱の到着時刻が完全に予測可能なわけではないことを示し、追加情報として国別の GDP (gross domestic product) per capita や保健医療に投じる予算 (health expenditure) がジカ熱輸入の予測因子として機能することを実証した。これによって、従来は航空機を利用したヒト移動ネットワークに頼って予測していた国際的伝播について検査体制の国別の異質性や診断比率を反映する保健医療としての豊かさを捉えた上で予測モデルを実装することに成功した。

3-3 その他の研究

研究期間の途中、ちょうどブラジルで蚊が媒介する関連感染症として黄熱病が流行し、ブラジルから他国への輸出を認めた。そこで国籍別のブラジルでの黄熱病患者数を利用して国別リスクをモデル化した。その際、ブラジルの流行地におけるリゾート地域への訪問の有無が輸入リスクを大きく左右することを発見し、その成果を原著論文として報告した。

また、ヒトが移動することを直接に捉えた数理モデルはメタ個体群モデルと呼ばれ、感染症の時空間での流行拡大のモデル化に極めて有用であることが知られている。研究計画の進捗に余裕が得られたことから、2 年度目には野鳥のインフルエンザの時空間での拡大について同様の定式化を実施して適用し、北極圏におけるマガモのインフルエンザ感染リスクが高いことを実証することに成功した。

4 考察と展望

これまでに国内外を通じて、同様のアイデアで感染症の輸入や輸出に関わるリスクを直接的に推定した研究は行われたことがなかった。関連のある研究として、エボラ出血熱やジカ熱などの新興感染症の流行時に世界各国での流行リスクをモデル化した大規模シミュレーション研究が知られているが [1-5]、頑健な定式化を実施した上でリスクをモニタリング可能な体制にしたのは本研究が初例となる。米伊仏の研究者がヒトの国際移動を加味したネットワークモデルを用いて新型インフルエンザ 2009 の世界的な流行拡大に関する定量的予測を行ったことがあるが、本研究は統計モデルによる多様な情報の統合の威力を解析的アプローチを

通じて示すことができたことに大きな意義を有するものと考えられる[6-9].

本研究は、海外のデータはあくまでも参考情報として利用するだけであり、日本の旅行者情報と輸入感染者の診断情報に特化して研究に取り組む点で極めて特異的であった。特に、(1)診断されていない渡航者中での感染者数の推定を行える点と、(2)タイやフィリピンなど東南アジアおよびアフリカにおける流行状況は時間や空間に対する感染者数の異質性に関する情報を与える相対的頻度としての情報のみを与えるものであり、それらの国での流行規模さえ輸入感染者情報から推定してしまうことを想定している点は特徴的である。また、観察情報のみに頼ってきた従来の研究とは一線を画する。本プロジェクトの成果を基に、将来的には、時間および地理的局所性も加味した流行のリアルタイム予測の実用化を目指したいと考えている[10-21]。これは感染症サーベイランスなど国連機関や国のシステムに常時組み込まれることを想定しており、本研究はそれが実現するまでの学術的研究の蓄積とパイロット運用の役割を果たす。

日本は本質的に島国であるため、輸入感染症のリスクとなるとデング熱やジカ熱など、日本での患者が報告されるまでは無関心な傾向があり、ひとたび流行が起こるとそれに対する意識が急激に短期間のみ高まる、ということを繰り返してきた。本研究の実装が行われると、輸入感染症の流行リスクや感染リスクは極めて身近なものであって、世界が直に繋がった今日においては極めて身近なものであることを感じる機会となることが期待される。

本研究は病原体データや疫学データに基づく推定によって輸入感染症のリスクを予測し、その情報を実装・公開するところまでを念頭に置いたプロジェクトとして研究を展開してきた。そのため、得られた予測値は今後の渡航の判断や流行情報・患者情報の把握を含めて、感染症予防や流行対策に直結するものになったと自己評価している。研究論文として1編・実装内容が1点のシンプルな構成であるが、研究がもたらす公衆衛生上の意義が極めて大きいものとなった。

統計学的実証を通じて具体的な流行状況と共に説得力のある理論に基づく妥当な議論を達成するために、具体的な数値・推定値を利用して議論を展開できる点も本研究計画の長所であった。予測の妥当性は過去のトレーニングデータを利用して十分に実証済みであり、その利点を十分に活かして具体的な予測値が得られることを強く主張することに用いることができた。

従来、感染症リスクの予測課題は感染症情報に基づくサーベイランスデータの分析でなければ達成できないと考えられてきた。本研究を通じて、輸入感染者の観察情報はそれを置き換えるほどの価値があることを実証し、妥当性と精度の高い輸入感染者の発生リスクの予測を達成するための基礎理論が構築されるものと期待される。

この研究活動を通じて輸入リスクが身近になったところで、次は具体的に日本国内での流行リスクの予測に取り組むことを長期的に計画している。ひとたびジカ熱あるいはデング熱の患者が日本に渡来して媒介蚊に刺された場合の流行リスクを時間だけでなく空間的にも明らかにし、大規模な流行が長い時間スパンでどの程度起こり得ると考えられるのかを明らかにする。一連の過程を通じて、輸入感染症に立ち向かうためのリスク推定・予測と感染症情報の整理に関する抜本的な改善を成し遂げられるよう計画している。

【参考文献】

1. 西浦博、木下諒. 新興感染症の国際的伝播を予測する数理モデル(<特集>感染症の数理モデルと制御). システム／制御／情報 2015; 59(12): 446-451.
2. Otsuki S, Nishiura H. Reduced Risk of Importing Ebola Virus Disease because of Travel Restrictions in 2014: A Retrospective Epidemiological Modeling Study. PLoS One 2016;11(9):0163418
3. Nah K, Otsuki S, Chowell G, Nishiura H. Predicting the international spread of Middle East respiratory syndrome (MERS). BMC Infectious Diseases. 2016;16:356 (doi:10.1186/s12879-016-1675-z)
4. Nah K, Mizumoto K, Miyamatsu Y, Yasuda Y, Kinoshita R, Nishiura H. Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection. PeerJ. 2016;4:e1904. doi: 10.7717/peerj.1904.

5. Nishiura H, Miyamatsu Y, Chowell G, Saitoh M. Assessing the risk of observing multiple generations of Middle East respiratory syndrome (MERS) cases given an imported case. *Eurosurveillance* 2015;20(27):pii=21181.
6. Nishiura H, Mizumoto K, Rock KS, Yasuda Y, Kinoshita R, Miyamatsu Y. A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. *Epidemics* 2016; 15:66-70
7. Nishiura H, Mizumoto K, Villamil-Gomez WE, Rodriguez-Morales AJ. Preliminary estimation of the basic reproduction number of Zika virus infection during Colombia epidemic, 2015-2016. *Travel Medicine and Infectious Diseases*. 2016; in press (doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.016)
8. Dinh L, Chowell G, Mizumoto K, Nishiura H. Estimating the subcritical transmissibility of the Zika outbreak in the State of Florida, USA, 2016. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2016;13:20 (doi: 10.1186/s12976-016-0046-1)
9. Nishiura H, Kinoshita R, Mizumoto K, Yasuda Y, Nah K. Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45:95-7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.017.
10. Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1203.
11. Nishiura H, Endo A, Saitoh M, Kinoshita R, Ueno R, Nakaoka S, Miyamatsu Y, Dong Y, Chowell G, Mizumoto K. Identifying determinants of heterogeneous transmission dynamics of the Middle East respiratory syndrome (MERS) outbreak in the Republic of Korea, 2015: a retrospective epidemiological analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009936. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009936.
12. Kinoshita R, Nishiura H. Assessing herd immunity against rubella in Japan: a retrospective seroepidemiological analysis of age-dependent transmission dynamics. *BMJ Open*. 2016 Jan 27;6(1):e009928. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009928.
13. Nishiura H, Miyamatsu Y, Mizumoto K. Objective Determination of End of MERS Outbreak, South Korea, 2015. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(1):146-8. doi: 10.3201/eid2201.151383.
14. Asai Y, Nishiura H. Joint estimation of the transmissibility and severity of Ebola virus disease in real time. *Journal of Biological Systems* 2017; 25(4): 587-603. <https://doi.org/10.1142/S0218339017400022>
15. Kinoshita R, Nishiura H. Assessing age-dependent susceptibility to measles in Japan. *Vaccine*. 2017;35(25):3309-3317. (doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.011)
16. Nishiura H, Mizumoto K, Asai Y. Assessing the transmission dynamics of measles in Japan, 2016. *Epidemics*. 2017;20:67-72. doi: 10.1016/j.epidem.2017.03.005.
17. Matsuyama R, Miura F, Nishiura H. The transmissibility of noroviruses: Statistical modeling of outbreak events with known route of transmission in Japan. *PLoS ONE*. 2017 Mar 15; 12(3): e0173996. (doi: 10.1371/journal.pone.0173996)
18. Nishiura H, Tsuzuki S, Yuan B, Yamaguchi T, Asai Y. Transmission dynamics of cholera in Yemen, 2017: a real time forecasting. *Theor Biol Med Model*. 2017;14(1):14. doi: 10.1186/s12976-017-0061-x.
19. Yoshii K, Kojima R, Nishiura H. Unrecognized Subclinical Infection with Tick-Borne Encephalitis Virus, Japan. *Emerging Infectious Diseases* 2017;23(10):1753-1754. doi: 10.3201/eid2310.170918
20. Miura F, Matsuyama R, Nishiura H. Estimating the asymptomatic ratio of norovirus infection during foodborne outbreaks with laboratory testing in Japan. *Journal of Epidemiology* 2017; 28(9):382-387. doi: 10.2188/jea.JE20170040
21. Nah K, Nishiura H, Tsuchiya N, Asai Y, Imamura A. Test-and-treat approach to HIV/AIDS: A primer for mathematical modeling. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2017;14(1):16 (doi: 10.1186/s12976-017-0062-9).

〈発 表 資 料〉

題 名	掲載誌・学会名等	発表年月
Estimating the actual importation risk of dengue virus infection among Japanese travelers.	PLoS ONE 2018; 13(6):e0198734.	2018 年 10 月
Exploring the mechanisms behind the country-specific time of Zika virus importation.	Mathematical Biosciences and Engineering	2019 年 3 月
Modeling the elevated risk of yellow fever among travelers visiting Brazil, 2018.	Theoretical Biology and Medical Modelling	2018 年 10 月
The role of migration in maintaining the transmission of avian influenza in waterfowl: a multi-site multi-species transmission model along East Asian-Australian Flyway.	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology	2018 年 9 月
Real time forecasting of measles using generation-dependent mathematical model in Japan, 2018.	PLOS Currents Outbreaks	2018 年 10 月
The impact of pneumococcal vaccination on pneumonia mortality among the elderly in Japan: A difference-in-difference study.	PeerJ	2018 年 12 月
Time dependent risk of cytomegalovirus infection in Japan.	Mathematical Biosciences and Engineering	2019 年 5 月
Quantifying heterogeneous contact patterns in Japan: A social contact survey.	Theoretical Biology and Medical Modelling	2019 年 3 月
Predicting the epidemiological dynamics of lung cancer in Japan.	Journal of Clinical Medicine	2019 年 3 月
Assessing the Effectiveness and Cost-Benefit of Test-and-Vaccinate Policy for Supplementary Vaccination against Rubella with Limited Doses.	International Journal of Environmental Research and Public Health.	2018 年 6 月