

科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム

「感染症対策における数理モデルを活用した

政策形成プロセスの実現」

研究開発成果報告書（特別枠）

（研究開発期間 平成 26 年 10 月～平成 29 年 9 月）

研究代表者：西浦 博（北海道大学 教授）

1. 設定した課題と目標

予防接種を含む感染症対策の政策形成過程において、根拠に基づく公衆衛生政策の必要性が叫ばれてから久しい。本プロジェクトの目的は、**感染症対策の政策形成過程に日常的に数理モデルを持ち込み、政策判断を客観化し、同時に理論的かつ定量的に最良と考えられる方法を取ることで、科学的な妥当性を最大限に担保した判断過程を適用すること**である。

その革新的な政策形成プロセスを確立するために、以下の 3 点を具体的なターゲットに据えて研究活動に取り組んだ：

1. 感染症対策の政策判断において、**数理モデルによる研究成果が常に参照可能な革新的体制**を築く。
2. 実装すべき政策研究内容が容易に国に受け入れられない場合を含め、数理モデルを利用して得られた**客観的政策判断を実装するための具体的手段を系統立てて整理**しながら、戦略として確立すること。
3. 上記の目標を達成するための若手研究者を育成する。博士研究員レベル以上の実装研究の教育にとどまらず、**政策研究のための数理モデル専門家の育成**に着手する。

日常的な数理モデル研究成果の参照体制の創出を目標に据えて研究発表に取り組み、保健医療関係の行政には私たち自らが参考人として出席し、実務者に数理モデルを日常的に紹介することで、常在化するまでの関わりを形成すべく取り組んだ。

。

2. プロジェクトの成果

感染症対策は多岐に渡るため、(i) 感染症の発生動向、(ii) 予防接種、(iii) 新興感染症に絞って段階的にモデル化研究に取り組んだ。成果実装の主な担い手は保健医療政策に関わる政府機関・行政機関であり、勉強会やヒアリングを含む機会を通じて数理モデルを利用した重要な政策案件に関する紹介を積極的に行い、また、新聞などマスメディアでの情報提供を積極的に実施した。

(1) 風疹および麻疹に関する予防接種政策の再検討

- 風疹予防接種の集団免疫割合の算出と予防接種ターゲットを数理的に特定し、日本人口においてどの性別・年齢群を対象にワクチンを接種すべきか明らかにした。成人への予防接種戦略について、AMED 研究班会議などに協力者として参加して提案する機会を得た。
- 麻疹の感受性人口に関する数理的評価を行い、数年ごとに麻疹のアウトブレイクが散発することを実証した。世界保健機関（WHO）の麻疹排除認定が既に行われた下で、日本が麻疹に対してどの程度の流行リスクを有するのかを客観的に示すことに繋がる重要な知見を提示できた。

(2) 新興・再興感染症のリアルタイム研究成果の政策還元

- 中東呼吸器症候群（MERS）、ジカ熱、コレラ、肺ペストなどのリアルタイム推定に積極的に取り組み、成果発表前の時点から保健医療行政の担当者へ必ずリアルタイムで研究成果を伝達し、その内部参照を促すことのできる研究体制を構築した。
- デング熱の流行対策に資する数理モデル研究においては、気象変数を考慮したデング熱の流行リスクマップを構築して一般に広く公開した。高い地理的精度で危険地帯を特定した。

(3) 新型インフルエンザの発生動向分析

- 新型インフルエンザの被害想定について国の審議会等に所属するインフルエンザ専門家の Delphi 調査を実施し、被害想定 of 客観化に向けたパンデミックシナリオ構築のためのパラメータ抽出を行った。
- 数理モデルを利用してシナリオ分析に基づいた複数の被害想定が提示可能となり、本研究結果は抗インフルエンザウイルス薬の備蓄や医療体制の整備を計画する上で重要な根拠となる予定である。

(4) HIV 感染者推定モデルの実装

- HIV 感染者の診断率・報告率は時刻と共に変動しているため、時系列で報告される HIV 感染者数と AIDS 患者数の観察情報を駆使することによって、新規感染者数と診断率を結合推定しつつ HIV 感染者数の推定値を得ることができた。本研究では同推定を日本における観察データを参照して実施した。
- 診断率を具体的な数値として得た。また、それらの診断率が HIV/AIDS の test-and-treat 戦略を日本で実施する上で問題になり得ることを明らかにした。全感染者に占める診断者の割合の推定値は UNAIDS の 90-90-90 戦略、すなわち診断に基づく治療による HIV 感染症の制御の指標として用いられる予定である。

3. 各成果の概要

3-1. 風疹および麻疹に関する予防接種政策の再検討

日本では 2012-13 年にかけて大規模な風疹流行を認めた。日本国内で集団免疫度の達成が不十分であることが原因であると考えられたため、その実態を把握すべく患者情報および年齢別の風疹抗体保有状況を分析した。その結果、30-50 歳代の成人男性の一部で免疫保持者が少ないことを特定し、また、2013 年の流行後も同年齢群をはじめとして抗体保有率に上昇が認められないことを報告した。現時点での研究成果は、BMJ Open 誌および International Journal of Infectious Diseases 誌にて英文原著論文の形でウェブ上から第三者にも閲覧可能である。その後、「日本人口においてどの性別・年齢群を対象にワクチン接種を実施すれば良いのか」を数理モデルを利用して明らかにするために国立感染症研究所と共同で研究を行なった。研究代表者(西浦)は、感染症研究所疫学センターの大石和徳センター長が研究開発代表者を務める AMED 研究班の研究協力者として数理モデル研究成果を発表させていただく機会を得て、風疹予防接種政策に関する研究知見を共有する体制を築いた。

同様に、麻疹の一般人口における感受性についても数理モデルを用いて検討を行った。未だ麻疹の集団免疫は十分に達成されておらず、流行リスクの定量化と拡散防止のための接触者追跡調査が継続的に必要であることを明らかにした。また、外国からの輸入が続くために、麻疹の散発的な集団発生が今後 10 年以上継続する見込みであることを実証した。得られた結果は世界保健機関 (WHO) の麻疹排除認定が既に行われた下で、日本が麻疹に対してどの程度の流行リスクを有するのかを客観的に示すことに繋がる重要な知見であり、国立感染症研究所はもちろん、研究成果を Vaccine 誌にて英文原著論文の形でウェブ上から第三者にも閲覧可能にした。

我が国における麻疹・風疹の流行に関しては国際的に批判を浴びることも多い。現状の集団免疫度とこれまでの予防接種政策を評価可能な数理モデルの実装が進められたことは、今後の予防接種政策を中長期的に考えた場合も意義深い成果と考える。

3-2. 新興・再興感染症のリアルタイム研究成果の政策還元

中東呼吸器症候群 (MERS)、ジカ熱、コレラ、肺ペストなどの流行期間中におけるリアルタイム推定に積極的に取り組み、成果発表前の時点から保健医療行政の担当者へ必ずリアルタイムで研究成果を伝達することで、その内部参照を促すことのできる研究体制を構築した。関連する機会を通じて、国の感染症制御に関係する行政担当者と数理モデル研究成果のフィードバックを円滑に行うための意見交換会を開催した。新興感染症に限らず、常に研究対象課題とその成果の概要に関する情報を交換する仕

組みを研究室レベルで構築させていただくことを提案し、感染症流行発生時に行政担当者と速やかに研究成果を共有することをこれまでに実現している。

2015年には、韓国で大規模な流行を認めた中東呼吸器症候群（MERS）の研究に集中的に取り組んだ。その過程で、未来の継続的な共同研究を見据えて国立国際医療研究センターを含む感染症専門家らと MERS に関する共同研究成果を出版し、数理モデルを活用した研究実装についての障壁や考えについて自由に討論する機会を得た。これを通じて、新興感染症の発生時における必須データ情報シートの共有を現実的に目指すこととし、収集データに基づく分析の事前コード化を進めているところである。また、ジカ熱の大規模流行が続いたため、国際的な流行拡大予測の実装に取り組んだ。MERS の国内流行リスクの分析結果発表においては厚生労働省で参考人として意見聴取に応じ、また、ジカ熱研究発表においてはマスメディアに広く本プロジェクトの数理モデルの社会実装を含む取り組みについて紹介させていただく機会を得た。

最終年度は、イエメンのコレラ流行に関してリアルタイム予測の実装研究を実施した。患者数の報告の遅れを加味した数理モデルを用いることによって、分析した時点までに流行がピークに達していたことを実証した。その後の流行規模の予測に関しては、日本国内のメディアに取り上げていただいた。

今後のデング熱流行対策への貢献を目指して、日本の気象変数を含めた詳細な分析に取り組んだ。特に、気候変動の進行により 2014 年の代々木公園で発生した例と同様のデング熱の国内感染の発生が懸念されるため、日本国内のデング熱リスクマップの作製と公表を実施した（下図）。本プロジェクトの研究成果を用いれば、どの地域およびどの時期においてデング熱の国内感染が発生しやすいかを公衆衛生の政策意思決定者は容易に把握できるため、蚊の駆除などの対策を効率的に行える可能性がある。研究成果の主要部分は現在インターネットで公開されており、インタラクティブな特定の地理的範囲の拡大や、現在と将来のリスク分布比較が容易である。

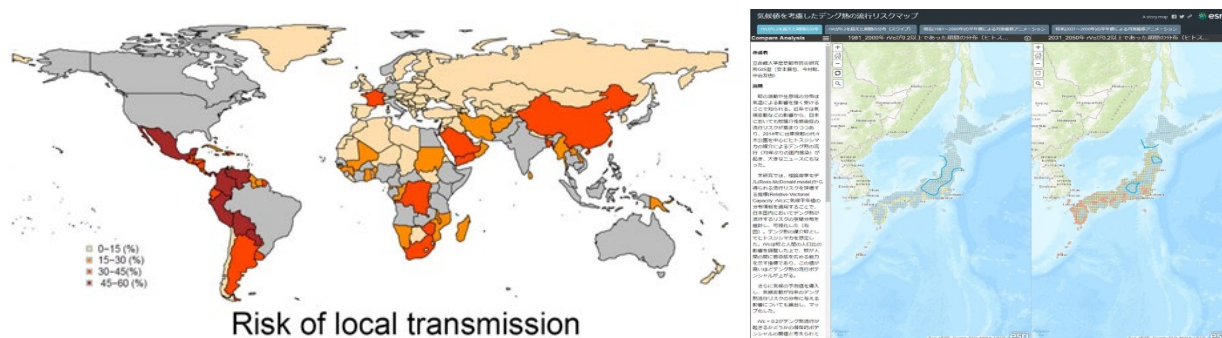


図. 蚊媒介感染症のリスク推定.

(左) ジカ熱の世界的流行リスク（西浦博による）、(右) デング熱リスクマップ（中谷友樹氏による）

3-3. 新型インフルエンザの発生動向分析

国では長年に渡って新型インフルエンザの被害想定を米国の旧式モデルに従って単一シナリオのみ提示してきたが、それを最新の知見に基づいて客観化し、複数提示することは少なかった。研究代表者は、新型インフルエンザの被害想定について国の審議会等に所属するインフルエンザ専門家の Delphi 調査を実施し、被害想定への客観化に向けたパンデミックシナリオ構築のためのパラメータ抽出を行った。数理モデルを利用したシナリオ分析に基づいた複数の被害想定が提示可能となり、本研究結果は抗インフルエンザウイルス薬の備蓄や医療体制の整備を計画する上で重要な根拠となる予定である。

3-4. HIV 感染者推定モデルの実装

日本では HIV 感染者数に関する国レベルでの公式の推定値はこれまで提示されてこなかった。HIV 感染者は必ずしも医療機関を受診するとは限らず、また、HIV 感染者の診断率・報告率は時刻と共に変動する。そのため、時系列で報告される HIV 感染者数と AIDS 患者数の観察情報を駆使することによって、新規感染者数と診断率を結合推定しつつ HIV 感染者数の推定値を得ることが求められていた。本研究では同推定を日本における観察データを参照して実施した。その暫定成果のアップデートは、エイズ動向委員会に招聘いただいて報告を行った。感染者数の推定やエイズ動向委員会への参画に留まら

ず、平成 28 年度には全 HIV 感染者中の診断者数の割合の推定にも取り組んだ。診断率は具体的な数値として得られ、それは HIV/AIDS の test-and-treat 戦略を日本で実施する上で問題になり得ることを明らかにした。全感染者に占める診断者の割合の推定値は UNAIDS の 90-90-90 戦略、すなわち診断に基づく治療による HIV 感染症の制御の指標として用いられる予定である。

4. その他の観点からの成果

4-1. 実験医学的情報を活用したモデル化と実装

薬剤の併用療法のモデル化における併用の方法論の確立に向けたモデリング研究に着手した。マイクロ情報を利用することによって、これまでに未知であった併用の理論的整合性を与えることで、治療および予防におけるガイドラインに革命を起こすことを目指すこととした。特に、具体的研究課題として、数学と実験の融合研究による C 型肝炎多剤併用療法の最適化に取り組んだ。同研究では、様々な薬剤を用いた C 型肝炎ウイルスの感染培養実験を実施し、得られた実験データをもとに数理モデルにより解析し、コンピュータシミュレーションを活用することで網羅的に薬剤組み合わせの特徴・薬効を評価した。現在治療に用いられている複数の薬剤の組み合わせによるウイルス抑制効果の強さを判定する手法を開発し、治療選択肢として有望な 3 剤組み合わせでは、現在日本で主流である 2 剤併用療法と比較して大幅に薬剤耐性ウイルスの出現リスクを下げられることが示唆された。同研究は国立感染症研究所との共同研究として実施され、今後の生体内での薬効評価の検討も含めた検討の素案となる予定である。

4-2. 人材育成やネットワーク拡大への貢献

若手研究者の育成に関しては、2015 年から毎年、統計数理研究所（東京都立川市）に会場を借りて、研究代表者（西浦）が感染症数理モデルを利用したデータ分析や政策実装に関する短期入門コース（連続 10 日間）を開催した。参加者は毎年 80-90 名であり、2016 年、2017 年は英語で開催し、日本国内だけでなく、アジアやヨーロッパからも多くの研究者が参加した。人材育成に係る具体的な目標として感染症数理モデルの実装に必要なブループリント（必須学習項目）の作成も行い、それを講師内で共有した。さらに、2017 年 2 月にはより政策実装のために必要とされる統計学的推定や政策へのフィードバックを念頭に置いた数理モデラーの養成講座、実装のための感染症数理モデルアドバンスドコース「リスクマップの社会実装」を開講した。

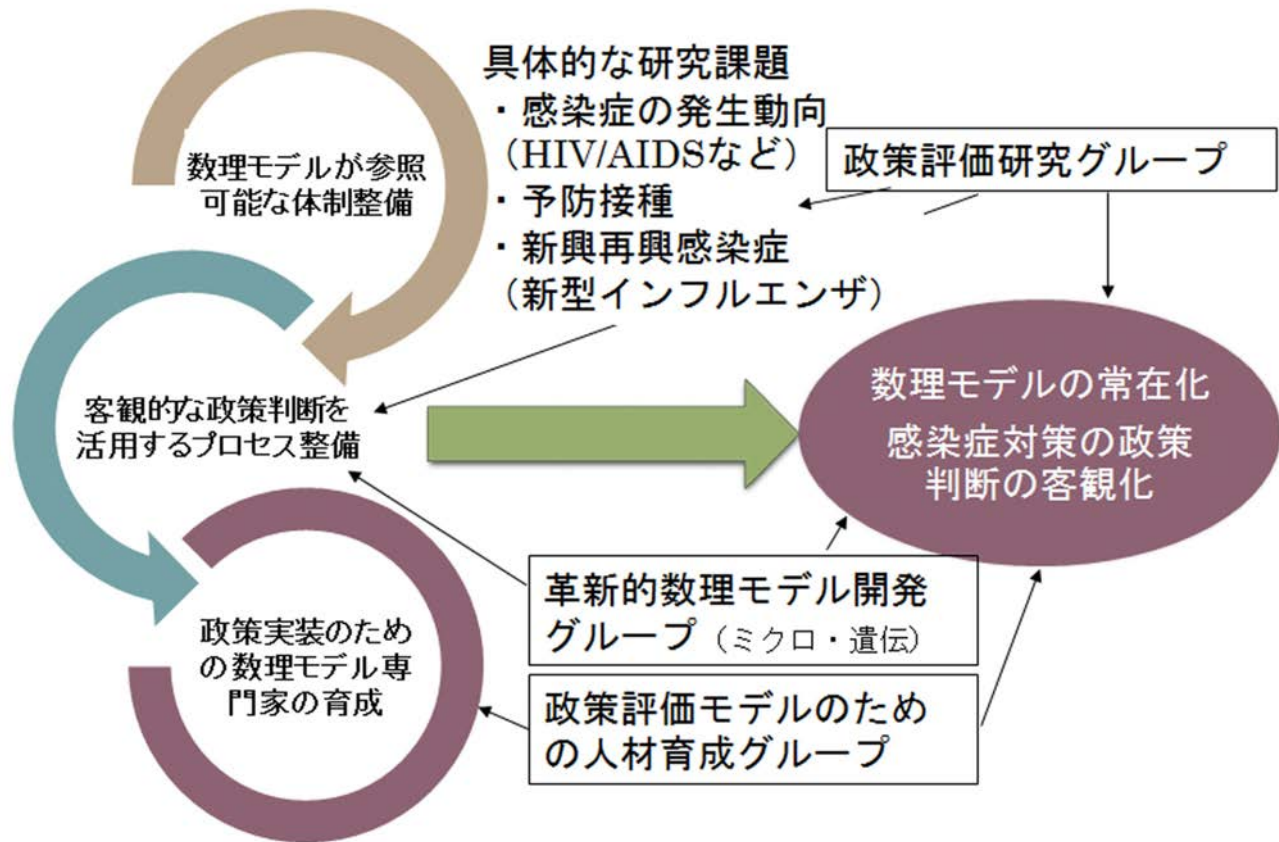
保健医療行政との間の人材交流も活発に進められた。2015 年以降、研究代表者の指導を受けている博士課程大学院生の医師 2 名が保健医療行政における医系技官として勤務する機会を得た。また、感染症行政で課長補佐の経験を経た医師が、新たな感染症数理モデルの専門家となり、研究代表者が教授を務める北海道大学の助教に就任するなど、学術領域と実践をつなぐ専門人材の相互交流を積極的に進めている。

5. 発展の可能性

当初設定した研究目標に関して概ね期待通りの進捗が得られた。細目の研究課題については感染症流行の状況に応じて臨機応変に課題を追加し、共同研究を新規に展開するなどして改善に努めた。予防接種政策における数理モデルの活用面においては、今後も国立感染症研究所疫学センターと共同研究として発展すべく連携を強化する予定であり、対象を他のワクチン予防疾患へ拡大しつつ、他の先進国との間に認める vaccine gap を解消するための一助となるべく、数理モデル研究による社会還元を努める所存である。加えて、新型インフルエンザの発生動向分析について、流行規模に関する季節性インフルエンザとの相互作用の検証を開始しており、それは保健医療行政における薬物備蓄量の見直しとしての意義も有する実践的貢献度の高いものにできる見込みである。インフルエンザウイルスの亜型間の相互作用を確認することはインフルエンザの長期的な疫学動態を理解する上でも有益であり、学術的にもさらなる発展が期待できる。加えて、本研究プロジェクトの成果物の一環として、Springer 社から感染症数理モデルの政策実装に関する理論と経験を題材とした英文専門書の出版に向けて、準備を進めているところである。多くの新興感染症の流行に対応したために編集時間を割くことができず、プロジェクト期

間中の出版が叶わなかったが編集活動を継続している。

6. 付録



7. 主な成果発表

【予防接種政策への貢献】

1. Kinoshita R, Nishiura H. Assessing herd immunity against rubella in Japan: a retrospective seroepidemiological analysis of age-dependent transmission dynamics. *BMJ Open*. 2016;6(1): e009928. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009928.
2. 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)
3. 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.

【新興感染症のリアルタイム分析】

4. 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.
5. 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.
6. Nah K, Otsuki S, Chowell G, Nishiura H. Predicting the international spread of Middle East respiratory syndrome (MERS). *BMC Infect Dis*. 2016 Jul 22; 16: 356. doi: 10.1186/s12879-016-1675-z.
7. 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.
8. 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.