

エボラ出血熱・ジカ熱医療政策シミュレーション

A Health Policy Simulation of Ebola Haemorrhagic Fever and Zika Fever

倉橋節也*

Setsuya KURAHASHI

筑波大学大学院ビジネス科学研究科

Graduate School of Business Sciences, University of Tsukuba

Abstract: This study proposes a simulation model of a new type of infectious disease based on Ebola haemorrhagic fever and Zika fever. SIR (Susceptible, Infected, Recovered) model has been widely used to analyse infectious diseases such as influenza, smallpox, bioterrorism, to name a few. On the other hand, Agent-based model begins to spread in recent years. The model enables to represent behaviour of each person in the computer. It also reveals the spread of an infection by simulation of the contact process among people in the model. The study designs a model based on Epstein's model in which several health policies are decided such as vaccine stocks, antiviral medicine stocks, the number of medical staff to infection control measures and so on. Furthermore, infectious simulation of Ebola haemorrhagic fever and Zika fever, which have not yet any effective vaccine, is also implemented in the model. As results of experiments using the model, it has been found that preventive vaccine, antiviral medicine stocks and the number of medical staff are crucial factors to prevent the spread. In addition, a modern city is vulnerable to Zika fever due to commuting by train.

1 はじめに

2014年に西アフリカで発生したエボラ出血熱の流行は、2016年1月時点で28,616人の感染者が確認され、11,310人の死亡者を出した。2016年1月9日に、WTOはエボラ出血熱の終息宣言を出したが、2016年3月と4月にはギニアで複数の感染例が確認されており、今回の流行が完全に終息したかどうかは予断を許さない状況である [1]。

一方、ジカ熱が南米で猛威を奮っている。2015年5月、WHOはブラジルでのジカ熱ウイルスを確認したことを公表した [2]。妊娠中の母親がジカ熱に感染すると、ジカ熱ウイルスは母親から胎児に感染し、小頭症を発症させる場合があることが確認され、深刻な問題となっている。2016年5月には、アフリカ東海岸でのジカ熱感染が確認され、7月にはアメリカのフロリダでの感染が報告された。海を超えて世界中にジカ熱ウイルスが広がる懸念がある。

感染症のモデルは以前から研究がなされており、数理モデルをベースとした SIR モデルが広く用いられて

きた。SARSの発生直後に、最初の SIR モデルが発表されており、流行の評価が行われている。また新型インフルエンザの発生時には、直ちに SIR モデルのパラメータを推定する取り組みが米を中心に計画されている。しかしこのモデルは、感染の度合いをひとつのパラメータで表現するなど、モデルが単純であるため、どのような対策が有効であるのかを分析することが困難であった。例えば、インフルエンザが広く蔓延した時にしばしば行われる学級閉鎖が、その程度の効果があるかはこのモデルでは測定が難しい。

この問題を克服するために、近年エージェントベースモデル (ABM) あるいは Individual based model が普及して始めている [3, 4, 5, 6]。このモデルでは、一人ひとりの行動をコンピュータ上で表現することが可能であり、これらのデータを用いて人々の接触過程をシミュレーションすることから、感染症の広がりを表現することができる。

2 本研究の目的と意義

本研究では、これらのエージェントベースモデリング手法を用いた感染症モデルをベースに、エボラ出血

*連絡先：筑波大学大学院ビジネス科学研究科
〒112-0012 東京都文京区大塚 3-29-1
E-mail: kurahashi.setsuya.gf@u.tsukuba.ac.jp

熱とジカ熱を対象としたシミュレーションモデルを構築した。しかし、人の移動が広範囲・高頻度で発生する現代社会において、感染症の流行を食い止め、人的・経済的損失を最小にする有効な医療政策決定が必須である [7]。そこで、本モデルでは、医療政策として重要なワクチン備蓄量・抗ウイルス薬備蓄量・感染症対策を行なう医療スタッフ数などの機能を追加した。また、東京や大阪などの大都市では、電車や地下鉄などの公共交通機関が日常の移動手段として使われていることから、鉄道モデルを追加した。これらを用いて、備蓄ワクチン数に加えて、感染症対策に従事する医療スタッフの人数がどの程度必要となるのかを検証する。また、ジカ熱は蚊がウイルスを媒介することから、蚊の発生場所を様々に変化させることで、発生場所を抑制する対策の有効性を検証する。これらを共通に検証できるモデルを提供することにより、さまざまな感染症のリスクに対して、迅速に有効な医療政策を立案し、その効果を推測することができるようになる。本研究の意義は、大規模で精密な予測ではなく、様々な感染症医療政策のアイデアを、共通プラットフォームにより迅速に試行錯誤することで、政策立案と効果予測の速度と効率性および透明性を高めることにある。

3 感染症の事例：エボラ出血熱，ジカ熱

2013年12月にギニアで始まったエボラ出血熱の流行は、2014年2月には23名の死亡者を出し、ギニア、リベリア、シエラレオネ各国の当局は、国家非常事態委員会を立ち上げてエボラ対策を実施した。この中には、ギニア国境からの入国を無期限に停止する措置も含まれている。その後感染はナイジェリア、セネガルにも広がり、9月には国境なき医師団によって「世界に指導者たちはエボラ出血熱への対応に失敗しつつ有る」との見解を出された。医療支援に入った医師らから、アメリカやスペインにも感染が伝わり、複数名の死亡者を出した。先に述べたように、2016年1月にWHOは今回の流行の終息を宣言したが、その後も患者発生は僅かではあるが続いており、余談を許さない状況にある。

エボラ出血熱は、最強の感染性と毒性を持つエボラウイルスが原因であり、コウモリやサルなどの野生動物を食べることから感染したとの報告もあるが、明確な原因は不明である [8]。エボラウイルスの感染力は強いが、空気感染ではなく、感染者の体液（嘔吐物、血液、肉、唾液、粘液、排泄物、汗、涙、母乳、精液など）に接触したことで感染すると考えられている。咳やくしゃみの中にウイルスが含まれている危険性もあり、感染者への1メートル以内での感染リスクは高い。潜伏期間は通常7日間程度で、発病後に感染力が発現

する。感染の初期症状はインフルエンザと似ており、発熱、頭痛、筋肉痛が現れ、嘔吐、下痢、腹痛などを呈する。致死率は50%から90%と非常に高い。現在確認された有効な治療薬はなく、複数の治療薬が試験中である。回復した患者の血清が有効な治療方法との指針がWHOから出されている。

ジカ熱は、蚊によって媒介されるジカウイルスによる感染症である。ジカ熱は、2007年にはミクロネシア連邦のヤップ島での流行、2013年にはフランス領ポリネシアで約1万人の感染が報告され、2014年にはチリのイースター島、2015年にはブラジルおよびコロンビアを含む南アメリカ大陸での流行が発生した。WHOによると、2015年以降2016年第2週までに、中央および南アメリカ大陸、カリブ海地域などの国や地域から症例が報告されている。潜伏期間は3-12日であり、過去の流行では、発熱、発疹、関節痛、関節炎、結膜充血などの症状が認められていたが、ブラジルの流行では、妊婦がジカウイルスに感染することで胎児が感染し、小頭症児が多発している [9]。2016年には、米フロリダ州などでジカ熱の感染者が増加してきており、マイアミビーチなども感染地のひとつと特定された [10]。

4 関連研究

感染症のモデルは以前から研究がなされており、数理モデルをベースとしたSIRモデルが広く用いられてきた。SARSの発生直後に、最初のSIRモデルが発表されており、流行の評価が行われている。また新型インフルエンザの発生時には、直ちにSIRモデルのパラメータを推定する取り組みが米を中心に計画されている。しかしこのモデルは、感染の度合いをひとつのパラメータで表現するなど、モデルが単純であるため、どのような対策が有効であるのかを分析することが困難であった。

ネットワーク理論の枠組みの中で、感染症の伝播構造をモデル化したものとして、パーコレーション理論がある。このモデルは、インターネットウイルスの拡散や山火事、製剤における特性の推移などの研究にも応用されており、数理的に相転移をモデル化するものとして幅広く応用がされている [11]。

Epstein等は、1950-1971年のヨーロッパで起きた49の感染発生を元に天然痘のモデルを構築した [12] [13]。このモデルでは、二つの町にそれぞれ100家族が住んでいる。職場に通う親二人と、学校に通う子供二人の4人家族で合計800人の住民がいる。全ての大人は昼間は職場に通勤し、子どもたちは学校に通っている。ただし、大人の10%が隣の町に通っている。2つの町には共同病院が一つあり、それぞれ5人合計10名の医療従事者が病院で働いている。エージェントベースモデ

ルとして作成されたこの感染症モデルを用いてシミュレーションが実行された。

大日等は、Individual based model を用いて、天然痘対策の評価を行った [14]。このモデルでは、人口1万人の都市を管轄する保健所を想定し、ショッピングモールで天然痘の暴露を想定している。対策として、トレース接種と集団接種の成績比較をしている。シミュレーション結果から、初期暴露数が多く、要員が少ない場合はトレース接種の効果が激減する一方、集団接種の効果は大きくは変化しないことが判明した。これらから、迅速に集中的に集団接種をすることが求められるが、その場合、曝露量、曝露場所、曝露日時を迅速に推定する必要があり、これらの推定を行なう体制を構築することの必要性が明らかとなった。

これらの研究から、Agent-based model の有効性が明らかになったが、一方で、ワクチン・抗ウイルス薬備蓄数と感染症対策に従事する医療スタッフの人数の関係や、電車や地下鉄などの公共交通機関が日常の移動手段として使用されている都市での検証、そしてジカ熱に見られるような蚊が感染を媒介する感染症を考慮したモデルは、検証がなされていない。そこで、本研究では、これらを考慮したモデルを構築する。

5 感染症医療政策モデル

Epstein 等の天然痘モデルをベースに、エボラ出血熱およびジカ熱の両方に対応したモデルを感染ベースモデルとして構築した。モデルの実行画面を、図 1 に示す。

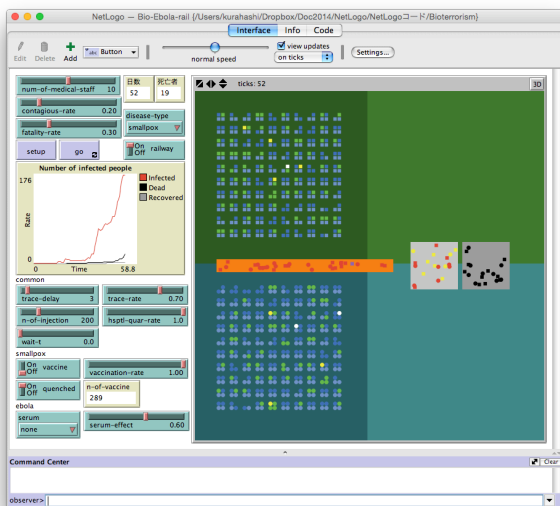


図 1: 感染モデル画面

5.1 天然痘感染モデル (ベースモデル)

感染後の病気の死亡率は 30% で、二つの町にそれぞれ 100 家族が住んでいる。職場に通う親二人と、学校に通う子供二人の 4 人家族で合計 800 人が全人口である。全員が昼間は職場か学校に通い、そのうち大人の 10% が隣の町に通う。共同病院が一つあり、それぞれ 5 人の合計 10 名が病院で働いている。各自は、家族・職場・学校でランダムに他の人と接触する。職場はいつも同じだが、席は日毎で異なるものとする。各ラウンドで、全エージェントはムーア近傍 (8 近傍) の隣人とランダムにインタラクションが発生する (1 ラウンドでムーア近傍の中の 1 人とインタラクションする)。1 回のインタラクションで職場・学校なら 0.3、家庭・病院なら 1.0 の確率でコンタクトが発生する。1 回のコンタクトで期間によって 0.2 あるいは 0.4 の確率で感染する。インタラクションあたりのコンタクトは家庭で 1.0、職場で 0.3、病院で 1.0 とする。

未感染者は青で、感染して 12 日間は症状が出ない潜伏期 (緑) となる。感染して 4 日目までにワクチンを打たないと、ワクチンの効き目はなく、感染者のトレース (誰に接触したか) が重要になる。12 日を過ぎると発熱症状が出て人に感染するが、発疹が出ないので天然痘かどうかは不明 (黄) である。発熱症状が出ると 1/2 は病院へ行き、1/2 は職場や学校には行かず家にとどまる。15 日の最後で発疹が出て、天然痘とわかる (赤)。この状態で 12 時間後に病院に搬送され、この後の 8 日間 (発症から 23 日) での死亡率が 30% である (黒)。生存者は回復して、免疫を獲得する (白)。職場までは自動車通勤と鉄道通勤の 2 種類が選択できる。医療政策として、集団ワクチン接種と接触者追跡接種の選択が可能である。

5.2 エボラ出血熱感染モデル

基本設定は天然痘モデルと同じであるが、症状に違いがある。感染して 7 日間は症状が出ない潜伏期であり感染力はない (緑)。感染した後に血清を打たないと発症してしまう。発症後 4~7 日で嘔吐・下痢の症状が現れ、エボラとわかる (赤)。この状態で翌日 (12 時間後) に病院に搬送されるが、発症後 7~10 日で末期症状になり、16~23 日の死亡率は 90% (黒) である。生存者は回復して、免疫を持ち自宅に帰ることができる (白)。

5.3 ジカ熱感染モデル

基本設定は天然痘モデルに加えて、症状の違いと、蚊を媒介に感染するモデルとした。蚊は、4 日に一回 (確

率 0.25/日) 近傍の人間の血を吸い、寿命は 30 日間である。蚊は感染して 10 日間は症状が出ない潜伏期であり感染力はない。10 日間を過ぎると、感染力を持ち、人間にウイルスを移すことが可能となる。人間の不顕性感染率は 80%だが、その期間でも感染力を持ち、感染率は 50%とした。蚊の生息地域は、街、オフィス、学校、駅の 4 箇所とし、それぞれに 200 匹が生息するとした。

5.4 感染対応策：集団ワクチン接種

事前の対策として、病院職員は 100 % ワクチン接種を受ける。第 1 感染者が発生後、住民にワクチン接種を行う。ワクチン接種率と、一日あたりの接種上限数、発疹が出た患者を病院で隔離する率が設定可能である。

5.5 感染対応策：追跡血清接種

事前の対策として、病院職員は 100 % ワクチン接種を受ける。感染者追跡が出来た人の中で、接触者に血清を投与する。1 日で投与できる血清の上限数と血清の効果を設定可能である。家庭での追跡率は 100 %，職場の追跡率，追跡の遅れ日数が設定可能である。

6 感染症モデルによるシミュレーション結果

6.1 天然痘ベースモデル

何ら対策を取らない感染過程では、一日あたり最大の感染者数は 263 名となり、最終的な死者数は 404 名となった。これは全住民のほぼ半数が死亡したことになる。この時のシミュレーション実行中の様子を図 2 に示す。感染者数、死亡者数、回復者数推移の関係は Epstein[13] の実験結果とほぼ同じであり、ベースモデルのダイナミクスは妥当であると考えられる。

6.2 エボラ出血熱モデル

政策なしベースモデル 何ら対策を取らない感染過程では、最初の感染者が発生後 224 日後に流行は終息したが、最終的な死亡者数は 715 名に達した。この感染者数、死亡者数の推移は、2013 年から 2015 年にかけての西アフリカの流行と比べて死亡者数は過大に評価しているものの（実際は懸命な治療により、地域によっては死亡率が約 50%となったが、モデルでは十分な治療が期待できない事態を想定し 90%に設定）、推移の形状はほぼ一致している（図 3）。

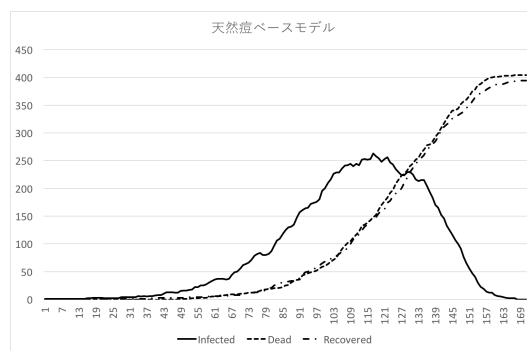


図 2: 天然痘ベースモデル結果

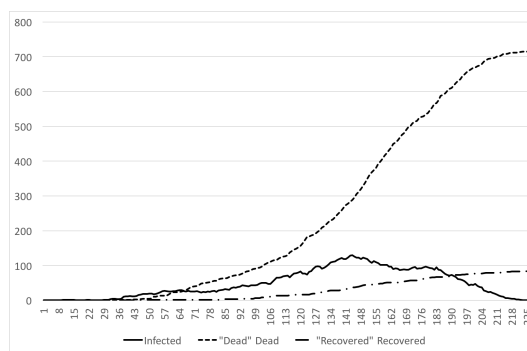


図 3: エボラ出血熱モデル（対策なし）結果

一方で、初期値を変えて実験を 100 回繰り返した結果の死亡者数を頻度グラフで表すと、図 4 のように、死亡者数の分布は決して正規分布ではない。このことは、感染の拡大に「想定外」はありえること、そして、死亡者数の期待値として、正規分布を仮定した平均や分散を安易に用いることの危険性を示している。よって、以降の実験評価では、平均や分散を用いずに、頻度を用いて評価する。

集団ワクチン接種 上記のモデルに対して、集団ワクチン接種を行った結果を表 1 に示す。感染者が発生した時点で、3 日後に住民に対して無差別にワクチン投与をするモデルでの感染過程を確認した。一日あたりのワクチン投与数が 600（住民の 3/4）で、感染の拡大を防ぐことに成功している。一方ワクチン投与数が 400（住民の 1/2）では感染拡大を防止できていない。このように、ワクチン投与数が感染防止の分岐点となっている。

接触者追跡血清接種モデル 接触者追跡血清接種を行った結果を表 2 に示す。接触者追跡血清接種では、一日

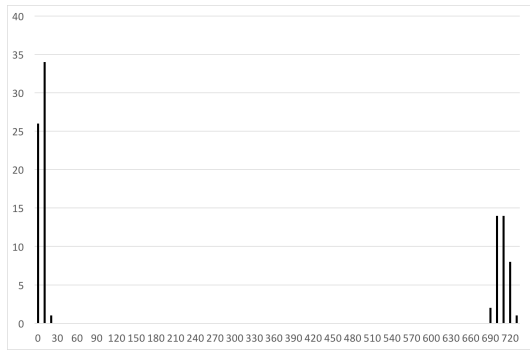


図 4: エボラ出血熱モデル, 死亡者数頻度グラフ (100 回実行)

あたりの血清投与数が 50 以上あれば, ほぼ感染拡大を防止できている.

鉄道通勤モデル 公共交通機関として鉄道を利用して通勤する場合の結果を表 3 に示す. 大人が鉄道による通勤を行なうモデルの場合, 結果が大きく異なっている. 血清投与数が 600 でも感染拡大を防止できず, 接触者追跡血清接種でも, 最大で 240 名の死亡者を出してしまう場合が発生している. 主に自動車通勤を用いる都市では接触者追跡血清接種は有効な政策であるが, 多くの人々が通勤に鉄道を利用する場合は, ワクチンや血清接種だけでは感染拡大を防ぐことが困難であることを示している.

表 1: エボラ出血熱集団ワクチン接種

接種	なし	集団	集団
接種上限数/日	-	400	600
死亡 0-20 名	59 回	84 回	99 回
死亡 690-730 名	39 回	14 回	0 回

表 2: エボラ出血熱追跡血清接種 (接触者全員)

接種上限数/日	50	100
死亡 0-20 名	94 回	98 回
死亡 200-240 名	3 回	0 回

6.3 ジカ熱モデル

ジカ熱は蚊を媒介に人に感染することが知られている. そこで, 蚊の生息場所がどのように感染に影響するのかの実験を行った. 図 5 にモデルの実行画面を示す.

表 3: エボラ出血熱鉄道利用

接種	なし	集団	集団	追跡
接種上限数/日	-	400	600	100
死亡 0-20 名	11 回	18 回	34 回	14 回
死亡 760-800 名	89 回	83 回	66 回	
死亡 120-240 名				86 回

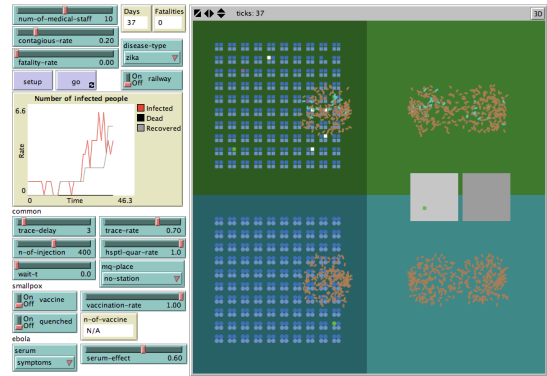


図 5: ジカ熱モデル実行画面

生息場所を住宅地周辺, オフィス周辺, 学校周辺, 鉄道駅周辺の 4 種類 7 箇所として, それぞれの場所で蚊を発生させる実験を行い, 感染者数の比較を行った (表 4). その結果, 鉄道利用モデルの場合, すべての場所で蚊を発生させると最大で 127 人に感染が拡大した. 個々の生息場所の感染者数は駅が最大となり, ここだけで 34 名の感染者を出した. 駅での蚊の発生を防止すると, 最大で 61 人と約半分にまで感染者を減少させることができ, 他の生息場所を除去した場合よりも減少幅が最大であった.

表 4: ジカ熱, 蚊の発生場所比較 (100 回)

鉄道	生息地	感染抑制頻度	最大感染者数
なし	すべて	88 回	21 人
あり	すべて	77 回	127 人
あり	駅	92 回	34 人
あり	学校	91 回	21 人
あり	住宅地	92 回	14 人
あり	職場	97 回	3 人
あり	駅のみ	92 回	34 人
あり	駅以外	83 回	61 人

7 結論と今後の課題

本研究では, エボラ出血熱およびジカ熱による感染シミュレーションと, 医療政策の有効性について検証

した。医療政策として、ワクチン備蓄量・抗ウイルス薬備蓄量・感染症対策を行なう医療スタッフ数などモデル化した。これらの実験から、集中ワクチン接種では、一日あたりのワクチン接種数が、感染症の広がりを抑制するためにクリティカルな要因となっていることが見出された。一方、追跡血清接種では、接種能力が住民の10%程度あれば、十分感染を防止できることが判明した。しかし、主に自動車通勤を用いる都市では強力な政策であるが、多くの人が通勤に鉄道を利用する場合は、いずれも有効ではないことが示された。また、ジカ熱感染のモデルを構築し、蚊の発生場所の除去効果を検証した。その結果、駅周辺の蚊の発生を抑制することが、効果的であることが示された。

今後の実験として、これらのシミュレーションモデルをベースに、シリアスゲームとして感染対策を行なう医療政策決定ゲームを複数のプレイヤーで実行し、ワクチン備蓄量など決定に加えて、外出自粛や地域封鎖、相手国への医療支援などの効果の検証を行なう予定である。また、職場や学校内での接触到ネットワークモデルを適用し、感染者の多様性をモデル化する予定である。

参考文献

- [1] World Health Organization: Situation Report, Ebola Virus Disease, 10 June (2016)
- [2] World Health Organization: Second Emergency Committee on Zika virus and potential complications, 8 March (2015)
- [3] Burke, Donald S., et al.: Individual based Computational Modeling of Smallpox Epidemic Control Strategies. *Academic Emergency Medicine*, vol. 13, no. 11, pp. 1142–1149(2006)
- [4] Longini Jr, Ira M., et al.: Containing a large bioterrorist smallpox attack: a computer simulation approach. *International Journal of Infectious Diseases* vol. 11, no. 2, pp. : 98–108 (2007)
- [5] Gilbert, Nigel. *Agent-based models*. No. 153. Sage, (2008)
- [6] Easley, D., and Kleinberg, J.: *Networks, crowds, and markets: Reasoning about a highly connected world*. Cambridge University Press (2010)
- [7] Okabe, N.: Risk and Benefit of Immunisation : Infectious Disease Prevention with Immunization. *Iryo to Shakai*, vol. 21, no. 1, pp. 33–40 (2011)
- [8] 国立感染症研究所: 感染症情報, エボラ出血熱とは (2014)
- [9] 国立感染症研究所: 感染症情報, ジカウイルス感染症とは (2016)
- [10] 朝日新聞: 米マイアミビーチがジカ熱感染地と特定、人気の観光地 = 報道 2016/8/16 (2016)
- [11] Leuenberger, H.: 「パーコレーション理論と Quality by Design」, *Pharm Tech Japan*, 107, 2877-2811 (2012)
- [12] Epstein, Joshua M., et al.: Toward a containment strategy for smallpox bioterror: an individual-based computational approach. (2002).
- [13] Epstein, Joshua M.: *Generative social science: Studies in agent-based computational modeling*. Princeton University Press, 2006.
- [14] Ohkusa, Y.: An Evaluation of Counter Measures for Smallpox Outbreak using an individual based model and Taking into Consideration the Limitation of Human Resources of Public Health Workers. *Iryo to Shakai*, vol. 16, no. 3, pp. 295–284 (2007)