

ネットワーク構造を考慮した感染症拡散モデルの構築と効果的なワクチン接種の検討

Mathematical Models for the Spatial Spread of Influenza Transmission and Vaccination Programs

Depending on the Social Network in Osaka

白川 康一¹・香川 幸太郎³・今村 (滝川) 寿子²・落合 洋文⁴

¹京都大学大学院医学研究科医学専攻病原細菌学分野、⁴名古屋大学大学院情報科学研究科複雑系科学専攻

²京都大学大学院医学研究科付属ゲノム医学センター疾患ゲノム疫学解析分野

³東邦大学理学部生物学科理論生態学研究室

Koichi SHIRAKAWA¹, Koutarou KAGAWA³, Hisako TAKIGAWA-IMAMURA², and Hirofumi OCHIAI⁴

¹*Department of Pathogenic Microbiology, Medicine major,*

Kyoto University Graduate School of Medicine Kyoto, 606-8501 JAPAN

²*Unit of Human Disease Genomics, Center for Genomic Medicine, Kyoto University*

Graduate School of Medicine, Kyoto, 606-8501 JAPAN

³*Theoretical Ecology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Science,*

Toho University, Chiba, 274-8510, JAPAN

⁴*Department of Complex Systems Science, Graduate School of Information Science,*

Nagoya University, Aichi, 464-8601, JAPAN

¹ *k.shirakawa@mb.med.kyoto-u.ac.jp* ² *hisaima@genome.med.kyoto-u.ac.jp*

³ *5206026k@nc.toho-u.ac.jp* ⁴ *ochiai@alife.cs.is.nagoya-u.ac.jp*

Mathematical models of infectious diseases facilitate the understanding of infectious disease transmission, and therefore help to plan a reasonable and effective vaccination program. Influenza is the most common infectious disease, and its epidemics give the severe influence to society. In the present study, we examined how demographics and the flow of people affect on the dynamics of influenza spread. We constructed a network model based on the actual demography and the train routes in Osaka prefecture. The concept of SIR (susceptible-infected-recovered) model and stochastic disease transmission are incorporated for intraregional and interregional transmission in the network, respectively. Further, we extended the model by using SEIR (susceptible-exposed-infected-recovered) model in order to investigate the effect of the presence of infected without symptom and to explain the actual dynamics of disease spread. Computer simulations showed the patterns reminiscent of the report of the number of infected people released from Infectious Disease Surveillance Center. Our results demonstrated that consideration of social network structure and the presence of infected without symptom is essential for the prediction of the dynamics of influenza spread.

1 緒言

インフルエンザは急な発熱を特徴とする呼吸器感染症である¹⁾。インフルエンザウイルスは比較的限定された空間内において飛沫感染や飛沫核感染する。流行に関わるウイルスにはA型ウイルスとB型ウイルスが存在するが、特に大規模な流行にはA型が関与する。A型ウイルスはソ連型と香港型の2種類のサブタイプがあり、これらの系統から分化したクレードが流行を引き起こす²⁾。これらのウイルスは僅かな変異を繰り返してヒトの免疫系から逃れるため、予防

接種に利用するインフルエンザワクチンは、麻疹や結核などとは異なり、一生を通じた免疫を獲得することができない。さらに、免疫力の弱い乳幼児や高齢者では、脳症や急性肺炎の合併により死亡することもある。近年では抗インフルエンザ薬の副作用について頻繁に議論が重ねられるなど、社会的関心が最も高い感染症の一つであり、流行予防への医学的、政策的貢献に対する要請も強い。

インフルエンザの蔓延を抑制するには、ワクチン接種による防疫が効果的とされているが、効果が十分ではないことが疫学的に指摘されており³⁾、費用およびリスク対効果の点でも検討されるべきである。

感染拡大の防止方法を評価し効果的に実施するためには、流行の広がり方を理解する必要がある。感染症数理モデルは、感染症の拡大を数学的に表現することで、流行の空間的・時間的な広がりを定量的に分析することができ、対策の有効性評価をするうえでも有用である⁴⁾。ヒト集団における伝染病の伝播過程は人口動態および集団活動と移動の仕方に大きく依存している⁵⁾。一方でこれまでの感染症数理モデルは、仮想的な都市と生活パターンの仮定やインフルエンザに対するパラメータを臨床的な見地をもとに考慮していない点などから具体的な施策につながらない。本研究では、人口のながれのネットワーク構造に依存した伝播過程を解析するために、集団のサイズと移動を考慮した感染症モデルを構築する。SIRモデルに基づき、大阪府内の代表的な地域について、交通網を参考に構築したネットワーク構造を組み込んだモデルを作成する。伝播様式の解析結果をもとに、ワクチンの効果を評価し、いかにして経済的かつ効率的にワクチンの使用ができるかについても検討する。

2 基本モデル

仮定

インフルエンザの感染は主に、感染個体と同じ空間で生活するといった間接的な接触により起きる。特に職場や学校といった場所では多数の人と長時間にわたって接触するため感染が広がりやすい。通勤、通学によって混雑する公共の交通機関では、換気頻度の少ない限られた空間に高密度に人が集まるためリスクが高い。今回我々は、集団的な社会生活を介した感染伝播の広がり方に着目し、個体の移動をネットワークとして記述することで感染症数理モデルに組み込んだ。ここでは本研究で扱うモデルの基本的枠組みを述べる。

まず地理的な関係をネットワークで表現した(図 1a)。モデルが扱う地理的範囲内の各地域をノードとし、個体の移動が起きる地域間をリンクで結合した。例えば後述する大阪府モデルにおいては、扱う領域を大阪府、ノードを府内各市とし、交通網を参考にリンクを張った(図 3)。

感染の伝播は2種類の異なる表現で記述する。ノード内での伝播は、SIRモデルに基づきノード内の感染者数の変動が起きる(図2)。一度罹患し回復した個体は2度目の感染はしないと仮定する(図2)。これに対して、ノード間での伝播は、リンクで結合されたノード間でのみ起きる確率過程とした(図1b)。

最初の感染は任意のノードにおいて確率的に発生し、ランダムに決定された割合の人口が感染者となる。これはモデルが扱う地理的範囲外からの感染伝播を表す。

ノード間の感染伝播

リンクにより結合されるノード*i*からノード*j*への感染伝播は確率で起こる。はノード*ij*間の移動速度を表す。我々のモデルでははとの積とした。伝播が生じた場合、ランダムに決定された割合の人口だけ感染者が増加する。

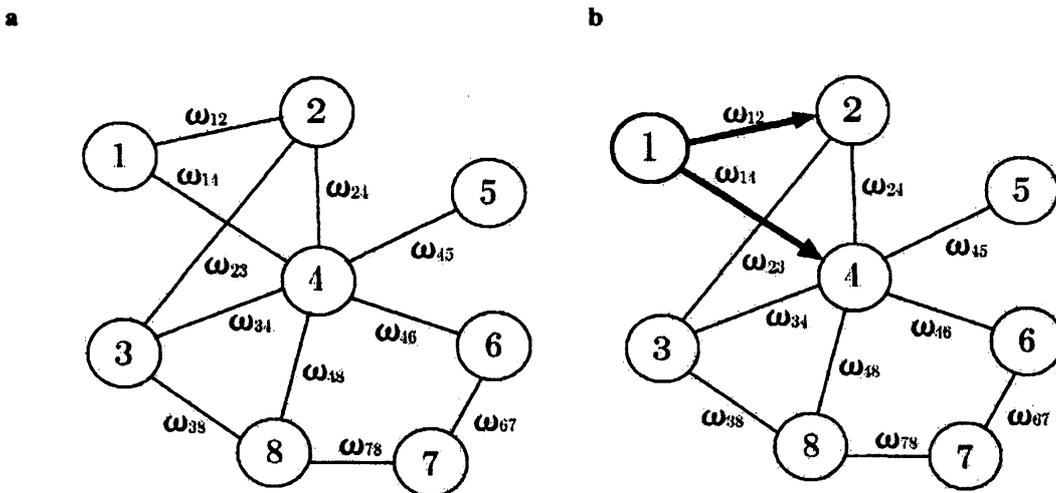


図1 ネットワークの様式およびノード間の感染伝播モデル

a) 地理的関係のネットワークによる表現方法。各地域をノードとし、個体の移動が起きる地域間をリンクで結合する。さらに、リンクの移動速度に応じた値 ω でリンクに重み付けする。

b) ネットワーク上での感染伝播の様式。図はノード1から感染が伝播する場合。この例ではノード1と結合しているノード2へ、リンクの重み ω_{12} とノード1内の感染率 $I_1(t)$ に依存した確率 $q_{12}(\omega_{12}, I_1(t))$ で感染の伝播が起きる。ノード4も同様である。

ノード内の感染伝播と回復

SIRモデルに基づき、ノード内の感染伝播と回復を以下のように表す。

$$\begin{aligned}\frac{dS_i}{dt} &= -\beta S_i I_i \\ \frac{dI_i}{dt} &= \beta S_i I_i - \gamma I_i \\ \frac{dR_i}{dt} &= \gamma I_i\end{aligned}$$

ここで i はノードを表し、 S_i 、 I_i 、 R_i はそれぞれノード i における感受性個体数、感染個体数、回復個体数とする。 β は感染率、 γ は回復率のパラメータである。 $S_i + I_i + R_i$ はノード i における個体数 (i 市の人口) で定数とする。

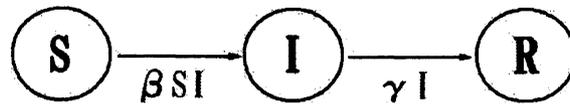


図2 SIRモデル

S は感受性個体 (susceptible) の、I は感染個体 (I: infected) の、R は回復個体 (recovered) の人口に対する割合を示す。感受性個体は β の確率で感染し、感染個体となる。感染個体は γ の確率で回復する。

ネットワークの構築方法

具体的な地域として大阪府を再現したネットワークを構築した。人口が集中している地域を 25 個のノードで表し、人の移動が頻繁にある地域同士をリンクで結合した。さらに公道、鉄道を基に移動率を推定しリンクに重み付けをした。このようにして構築したネットワークを図 3 に示す。

結果と考察

図 4 がシミュレーションの結果である。各ノードから感染が始まった場合における全ノードでの総感染率の推移を表している。感染者数が増加したあと減少する山型のグラフとなった。

ここで、それぞれのノードをネットワーク上の特徴によって以下のように分類する。

- ・ 中心地域：リンクが多く移動率が高いノード
- ・ 地方地域：リンクが少なく移動率が低いノード
- ・ 間接地域：中心地域と地方地域を連結するノード

感染が地方地域で発生した場合と中心地域で発生した場合を比較すると、急激な感染拡大が生じるタイミングおよび総感染率の最大値がともに大きく異なっていることが分かる。また、感染の急激な拡大が生じるときには、複数の地域において同時に感染者の増加が起こっていた。このパターンは、国立感染症研究所により報告された感染者数推移の観測データ（図5）⁶⁾でも確認できる。モデルの計算機シミュレーションにより、実際のデータと類似する感染個体率パターンが得られたことから、我々のモデルがネットワーク上の感染を再現できていると考えられる。

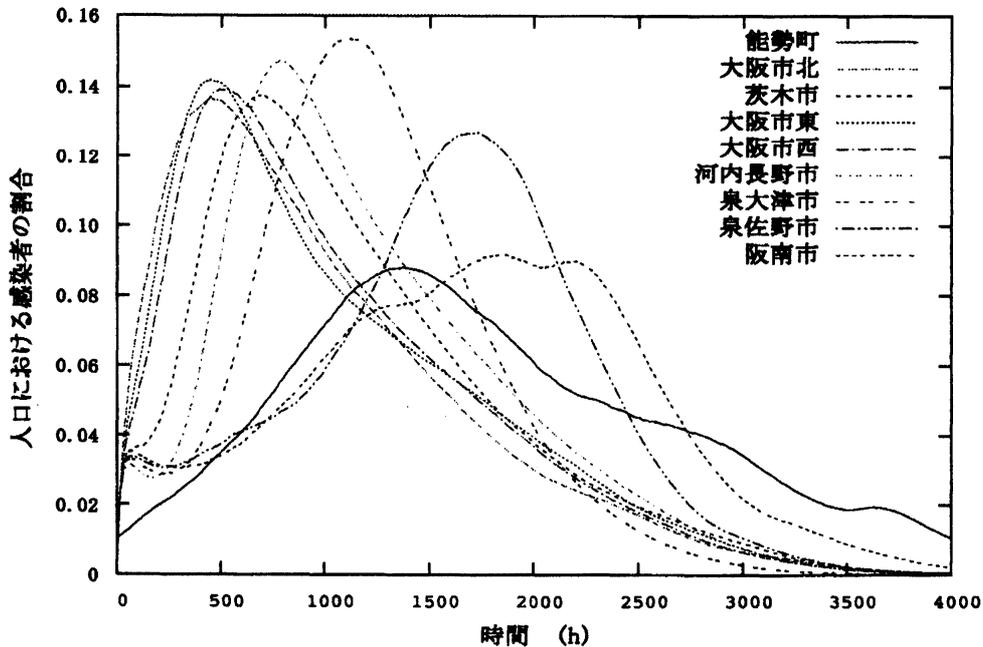


図5 大阪府モデルのシミュレーション結果

各ノードから感染が始まった場合における全ノードでの総感染率の4000ステップ目までの推移（100回の実験での平均値）を表している。中心のノードである大阪市西、大阪市北、大阪市東から感染が開始した場合には、速やかで大規模な感染が確認できる。しかし、中心のノードと端のノードとの接続点に当たる泉大津市から感染が開始した場合には総感染率は最も大きくなった。一方、能勢市、阪南市などの端のノードから感染が開始した場合には感染の拡大が比較的穏やかであり、総感染率のピークも小さい値となった。 $\beta(t) = 0.13306 \cdot t^{0.3}$ 、 $\gamma = 0.48$ 。なお、 $\beta(t)$ は参考文献7に掲載の式を用いた。

感染が地方地域で発生した場合と中心地域で発生した場合では結果が大きく異なっていた。このシミュレーション結果から、ネットワークの特性が感染拡大のパターンに大きく影響することが分かる。したがって、より正確な予測を行うために、モデルにネットワークを導入することが有効であると考えられる。

ノードの特徴に注目すると、総感染率が最大値に達するまでの速度は中心地域が最も大きく、次いで間接地域、地方地域となった。一方、総感染率の最大値は間接地域で最大となり、次が中心地域、地方地域となっていた（表1）。

また、次数の高いノードに注目すると感染が地方地域で発生した場合においても、中心地域で発生した場合においても急激な感染拡大時には複数の高次数のノードで同調した感染が生じていた。このことから、次数の高いノードにおける流行がネットワーク全体での流行を引き起こしている可能性が示唆された。さらに、複数のノードで感染者の発生が起こる場合には総感染割合の急激な増加が伴うため、総感染割合の急激な増加を多くのノードでの流行の予兆と捉えることが出来るかもしれない。

地域	総感染割合の最大値	最大値時 (h)
中心地域		
4	0.136	460
9	0.142	450
10	0.139	495
11	0.142	444
関節地域		
3	0.151	586
16	0.156	593
17	0.156	821
18	0.154	1105
地方地域		
0	0.088	1379
1	0.115	1172
22	0.106	1601
23	0.092	1849

表1 ノードの特徴ごとの感染パターンの比較

最初の感染が生じるノードの特徴ごとに見た、総感染率の最大値および最大値に達するまでの時間。総感染率の最大値は、間接地域で最も大きくなり、次が中心地域、もっとも小さかったのは地方地域であった。また、総感染率が最大値に達するまでの時間は中心地域がもっとも短く、次が間接地域、地方地域の順である。

問題点と課題

今回の方法ではネットワークの構築が意図的であるため、交通量などに対する一次データの入手と、リンクの重みを定量的に決定する事が今後の課題である。

また、本研究では SIR モデルを参照してモデル構築を行ったが、使用したパラメータがインフルエンザの流行を観察したことで得られたものではないため、実際に SIR モデルを解析することで正確な流行の特徴の把握ができないことも本研究を通じて確認できた (図 6)。

インフルエンザのような一定期間の潜伏期をもって発症する感染症を扱う場合、SEIR モデルを利用することで、よりインフルエンザの疾病自然史や病態に近いモデルの構築が可能になると考えられる。さらに、人口を密度で扱っているためノード間での人口の違いによる効果は再現できない。ノード内での人口は地域の規模に相当し、感染症の伝播において、その特徴を把握するための重要な要素の1つとなるかもしれない。より正確な定量・定性的予測を行うために、ノードの人口を考慮したモデルへの拡張が望まれる。

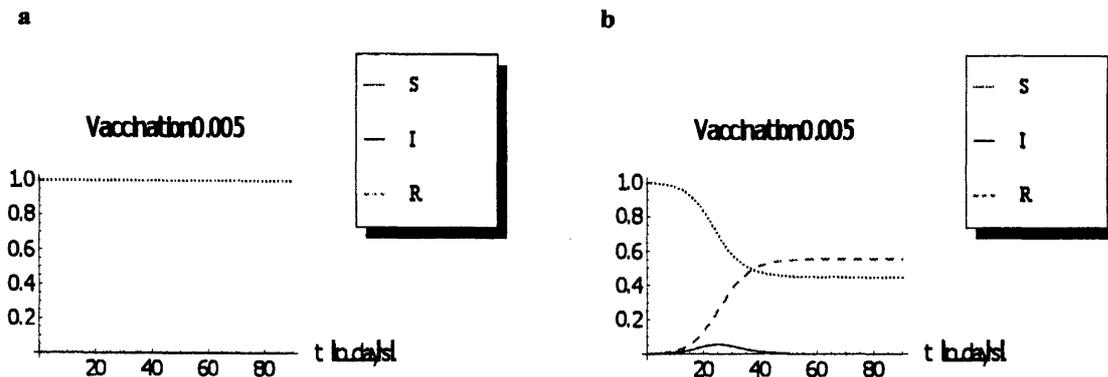


図 6 ワクチン接種率を考慮した SIR モデル

ワクチン接種率 0.005 とし、感染率 0.13306、回復率 0.48 (参考文献 7 より) の場合には感受性個体のみで感染者は出現しないことがわかる (a)。また、感染率を 0.7、回復率 0.48 とすると感受性個体が感染個体へ移行することがわかる。さらに回復者が約 10 日から出現しているが、これは臨床的にインフルエンザが約 7 日で回復することと近似しており、インフルエンザの疾病自然史を捉えるモデルとして有用であると考えられる。

3 進化モデル

基本モデルの枠組みを用いて、有効かつ経済的なワクチン投与施策の考案方法について検討した。ここでは、遺伝的アルゴリズムを用いたワクチンの分配方法を考案した。これにより、初期発生地域や感染規模が特定できなくても、インフルエンザの感染拡大を防ぐことが可能かどうか調べた。

仮定

基本モデルの枠組みにおいて、ワクチンの投与によって感染率 β を下げることができるとし、その方法は地域（ノード）ごとに割り当てた。あるノード内の感染率が閾値（ T_i ）を超えると、その時間以降は、決められた値（ V_i ）だけ実効感染率を減じるとした。

$$\frac{dS_i}{dt} = -(\beta - V_i)S_iI_i$$

T_i および V_i は後述の遺伝的アルゴリズムを用いた進化モデルにより決定した。

限られたワクチンの量（接種量）で感染拡大がどのくらい防げるのか調べるため、府内全体で投与が可能なワクチンの総量は人口の8%相当と設定した。

遺伝的アルゴリズム

ネットワークの T_i および V_i の値のセットを遺伝子と呼ぶ。まず、ランダムに T_i および V_i の値を定めた25個の遺伝子を用意した。感染伝播のシミュレーションを行い、各遺伝子を使った場合の感染規模を評価した。感染規模は、100回の感染拡大シミュレーションの結果から評価するとし、以下の式を用いた。

$$Spr = \sum_i \ln(a_i \cdot b_i + 1)$$

ここで a_i は $\sum_i I_i(t)$ 、 b_i は $I_i(t) > 0$ であるような地域の数について、それぞれ100回のシミュレーションの平均値である。

25個の遺伝子の中から Spr 値の高い5個を選択し、それぞれのコピーを5個ずつ作成し、次世代の25個の遺伝子とした。新しい遺伝子には、微少な値の変化を与えた。これを突然変異と呼ぶ。突然変異は0.5%の確率で起こるとし、 $\pm 0.01 \sim 0.001$ の範囲でランダムに選ばれた値が元の値に加わるものとした。

感染規模の評価と、新しい遺伝子の作成の1サイクルを1世代と呼ぶ。経代を繰り返すことで、感染防止に効果的な遺伝子（ワクチンの接種方法）が得られるか調べた。

結果と考察

進化圧

考察する過程で明らかになったのだが、感染規模による遺伝子の選択方法に誤りがあり、 Spr 値の高い5個を選択する方法では、感染規模を拡大させる方向に進化が進む設定となっていた。しかし、シミュレーションでは、感染をよりよく抑止する遺伝子が進化によって得られていた（詳細は後述する）。シミュレーションしてみると、 a は0~4の幅だったのに対し、 b は0

～25 の幅であり、進化圧は感染都市数を増やす力の方が強くなる。その結果として、ノードごとの感染のピークのずれと発生期間の幅の広がりが見られたものと思われる。ノードごとのピークをずらすことができれば、ワクチンを接種する猶予が生まれるため、全体の感染率を抑えることができたのではないかと考えられる。

遺伝子の進化

進化によって得られた遺伝子を用いた、感染拡大シミュレーションの結果の例を図 7 に示す。経代によって感染の広がり方に変化がみられ、経代が進むと感染の最大ピークが低くなることがわかった。

進化した遺伝子の特徴

図 8 に進化した遺伝子を示した。遺伝的アルゴリズムにより作成されたワクチン投与策では、中心近辺に位置する羽曳野市、中河内、富田林市からの初期発生に対して大量のワクチン投与を行う設定となっている。また、関節地域と地方地域である池田市、豊中市、茨木市、高石市では、 T_i および V_i ともに低い値であった。

I_i のピーク時でも 0.5 を超えるのは初期発生地域以外ではほとんど見られなかった（データは示していない）。つまり、閾値 0.5 以上である地域は、初期発生地域であった場合でのみワクチンが接種される。大阪市近辺の地域群(12、13、15)からの初期発生に対して大量のワクチン接種を行うよう対策が立てられている。

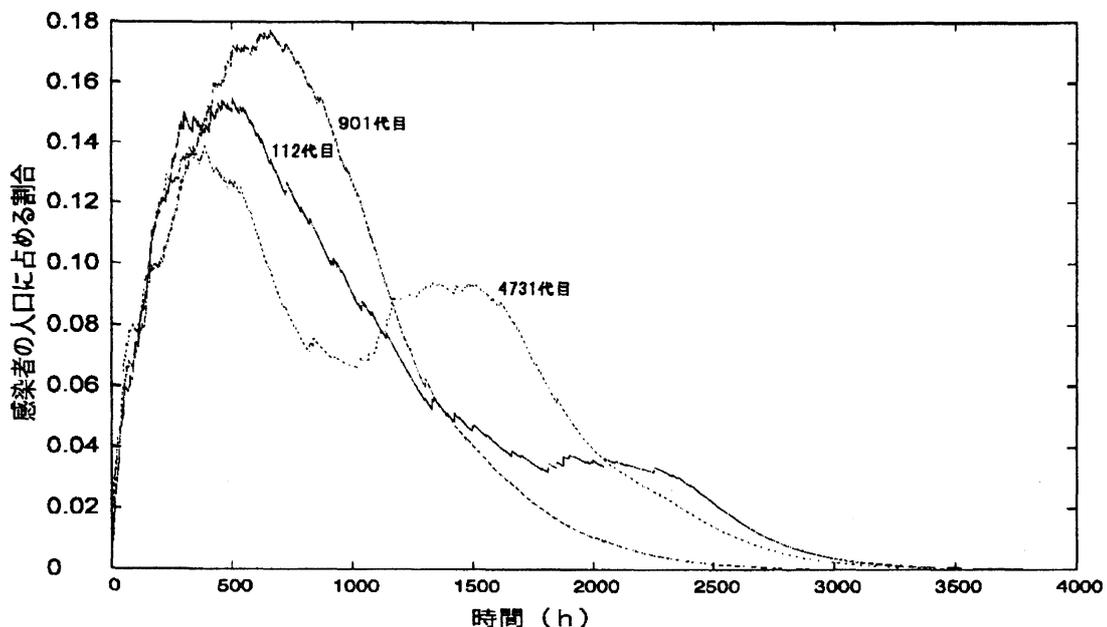


図 7 遺伝子の進化

T_i が0.3未満と低く、かつ V_i が0.5以上と多かったのは、中心地域である大阪市北、大阪市南、関西地域と地方地域の上に位置する岸和田市、大阪市に近い守口市であった。これらの地域で大量のワクチンが速やかに接種されることにより、中心地域内の初期発生からの感染拡大が抑えられ、また地方地域から中心地域への感染伝播も抑えることが可能となっていた。例えば、羽曳野市から発生した場合に、大阪市全体に感染が広がるまでの時間を比べると、ワクチン非接種の場合2時間、ワクチン均一接種の場合50時間であるのに対し、遺伝的アルゴリズムで決定したワクチン投与方法では103時間かかっており（データは示さない）、効果的に防疫できたことが分かった。

上記をまとめると、遺伝的アルゴリズムにより作成されたワクチン接種策の特徴として、中心地域近傍における初期発生時の大量ワクチン投与方法による中心地域群内への伝播抑制、中心地域における初期発生時の郡内および周辺への伝播抑制、関西地域における初期発生時の中心地域と地方地域への伝播抑制、地方地域での初期発生時には関西地域への伝播抑制を行う傾向があった。

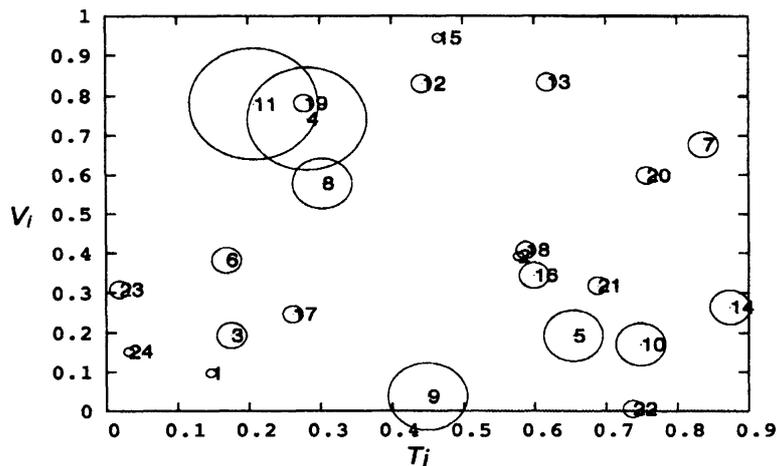


図8 4731代目の遺伝子の例

プロットした丸の大きさは総移動率を示す。0:能都町、1:池田市、2:豊能、3:豊中市、4:大阪市北、5:吹田市、6:茨木市、7:枚方市、8:守口市、9:大阪市東、10:大阪市西、11:大阪市南、12:羽曳野市、13:中河内、14:富田林市、15:河内長野市、16:堺市、17:高石市、18:泉大津市、19:岸和田市、20:貝塚市、21:泉佐野市、22:泉南市、23:阪南市、24:岬町。

ワクチン非接種、ワクチン均一接種、進化ワクチン接種の比較

進化した遺伝子のワクチン接種方法を用いた場合の感染拡大の様子と、ワクチン非接種の場合およびワクチンを全ノードに均一に与えた場合($V_i = 0.08$)の感染拡大の様子を比較した(図9, 図10)。ワクチン非接種とワクチン均一接種での結果の違いは、中期以降に現れ、堺市から岬町にかけての地域での感染時期がずれることだった。

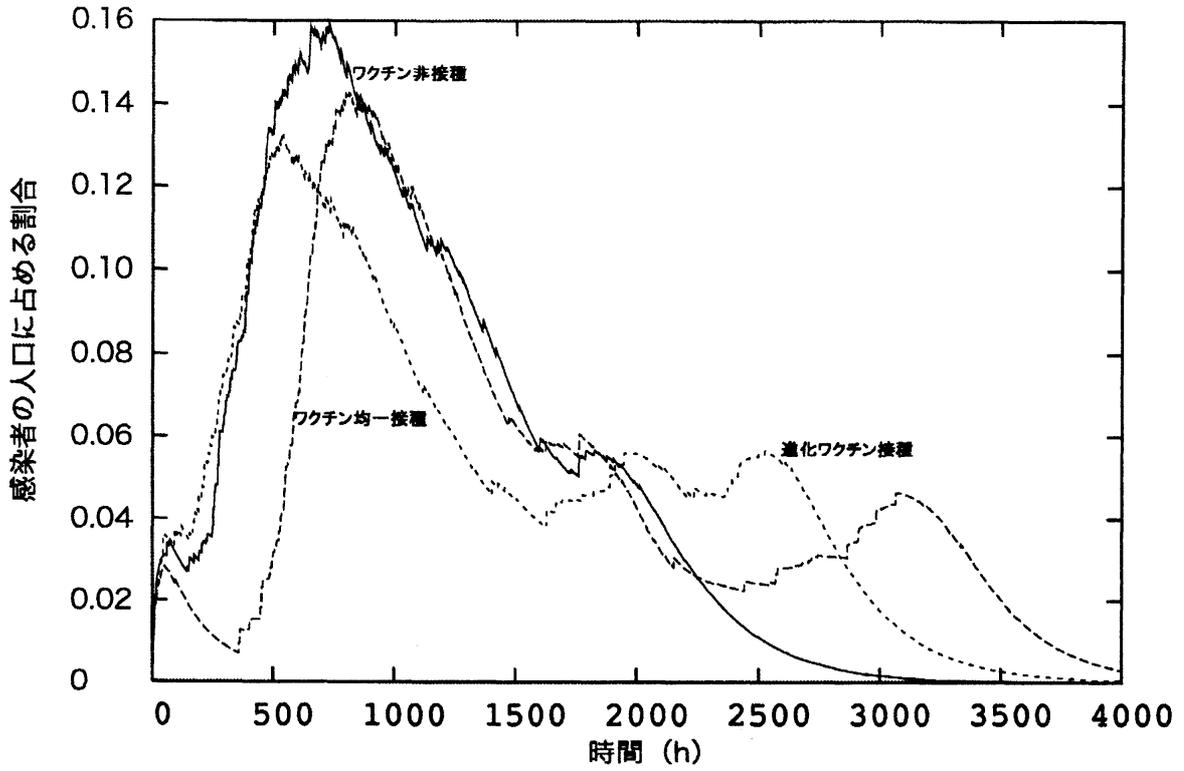


図 9 各ノードにおける感染率の最大値とその時期

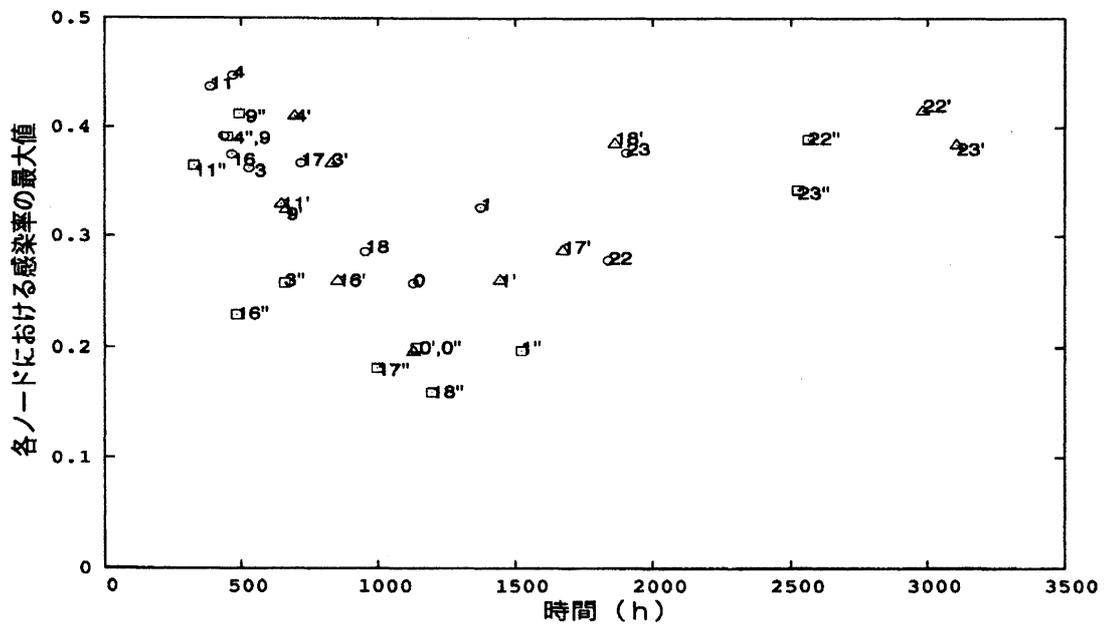


図 10 各ノードにおける感染率の最大値とその時期

ワクチン非投与の場合を○、均一投与の場合を△、進化ワクチン投与の場合を□で示した。数字はノード番号を示し、均一投与ではシングルクオート、進化ワクチン投与ではダブルクオートを付した。ノード番号と地域名の対応は図8の通り。

図 10 から、大阪市北、東、南は試行初期で、非接種、進化接種の順でピーク時の感染割合が低くなっており、次いで 200 ステップほど後に均一投与の方法となっており、非接種と均一接種ではほぼ同時期に感染割合のピークが生じていることがわかる。関節地域では試行初期から中期にかけて、非接種、均一接種、進化接種の順でピーク時の感染割合が低くなっており、ピーク発生時期の分散した状態では非接種、進化接種、均一接種の順で広がっている。地方地域であるし能勢街、池田市、泉南市、阪南市は試行中期から後期にかけて、均一接種、進化接種、非接種の順で低くなっている。

シミュレーション結果の詳細を確認すると、中心地域での感染割合のピークは試行初期に集中して生じる傾向があるが、進化接種をした試行では他の 2 種類の試行に比べ、ピーク割合をやや低めに、かつ、ピーク時期をずらしていることが分かった。関節地域では初期から中期にかけて生じるピーク割合を低めに、かつ、ピーク時期をややずらしている。地方地域では中期から後期にかけて生じるピーク割合をやや低めに、かつ、ピーク時期をややずらしている（図 10）。

これらのことから、進化したワクチン接種の手法では、全時間の総和での感染個体と感染地域数は増えるものの、試行初期に集中して生じる傾向のある中心地域での感染時期をずらし、かつ、初期から中期にかけて生じる傾向のある関節地域のピーク割合を低く抑える効果があることがわかった。その結果として、初期に生じやすい感染爆発を未然に防ぎ、かつ、地方地域への伝播を遅らせることで地方地域での対策を検討する猶予を作り出していた。

遺伝子進化の飛躍

初期発生場所が全体である場合、遺伝子が進化しなかったが、部分的な飛躍が現れた。適応度の飛躍が確認できた世代の解析を行ったところ、初期発生場所によって中心地域、関節地域、地方地域への伝播を遅らせる対策が構築されており、中心地域群内においては同時発生を防いで感染時期をずらす効果があった。

しかし、その後の適応度が上昇せずに振動していたことから、上記の対策は特殊条件を満たす場合でのみ効果を発揮していたものと考えられる。

まとめ

進化アルゴリズムを用いた感染拡大防止策の検討では、感染規模による遺伝子の選択方法を誤り、通常の方法と逆の選択方法を行った中で、特殊条件を満たす場合でのみ感染爆発を抑制する対策が得られた。得られた特殊条件下での対策から、試行初期に集中感染する傾向のある中心地域での感染時期をずらし、かつ、初期から中期にかけて生じる傾向のある関節地域のピーク割合を低く抑える結果が得られた。そこから、初期に生じやすい感染爆発を未然に防ぎ、かつ、地方地域への伝播を遅らせることで地方地域での対策を検討する猶予を作り出すという感染爆発防止策の効果的な一例を示すことができた。

4 参考文献

1. Monto, A. S. and Ohmit, S. E. Seasonal influenza vaccines: evolutions and future trends (2009) *Expert review of vaccines* 8:383-389.
2. Khanna, M., Kumar, P., Choudhary, K., Kumar, B. and Vijayan, V. K. Emerging influenza virus: a global threat (2008) *Journal of biosciences* 33:475-482.
3. Cooper, N. J., Sutton, A. J., Abrams, K. R., Wailoo, A., Turner, D. and Nicholson, K. G. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials (2003) *BMJ* 326:1235.
4. Murray, J. D. (2002) Geographic Spread and Control of Epidemics. In *Mathematical Biology*, SS Antman, JE Marsden, L Sirovich and S Wiggins, eds, pp 437-483, Springer, Heidelberg.
5. Eubank, S. Network based models of infectious disease spread (2005) *Japanese journal of infectious diseases* 58:S9-13.
6. 国立感染症研究所・感染症情報センター <http://idsc.nih.go.jp/idwr/index.html>
7. 田口元寿、武末裕樹、塚本忠嗣 (2006) 航空ネットワークにおける感染症拡散リスクの評価 <http://www.risk.tsukuba.ac.jp/riskhp08/ext/group-study/2006/2006group-5-resume.pdf>