

3. 数理モデルを用いたジカウイルス感染の小頭症発生リスクと 地域伝播リスクの推定

西浦 博, 松山 亮太, 浅井 雄介

北海道大学大学院医学研究科 社会医学講座

はじめに

2015年後半, ジカウイルス感染と小頭症の因果関係が否定できないことが認識されて以降, 同ウイルス感染症の疫学研究が猛スピードで進展した. 代表的な研究課題は因果推論やリスク評価が占めており, それには(i)感染時の小頭症の発症リスク(確率)はどれくらいか, だとか, (ii)ある国で2016年中に流行が起こるリスクはどの程度か, 等が含まれた. 筆者の研究グループでは数理モデルを活用してジカウイルスの疫学研究を実施し, その成果をリアルタイムで発表した¹⁾. 本稿では, これまでに発表された主要な研究成果を紹介する.

小頭症の発症リスク推定モデル

これまでの感染症疫学研究において, 数理モデルを活用することによって, 妊娠初期の風疹ウイルス感染による先天性風疹症候群(Congenital rubella syndrome; 以下, CRS)の発生リスクが検討されたことがある. 妊娠3-15週の妊婦が風疹ウイルスに感染した際のCRSの発生確率はおおよそ60-90%と推定されており, 風疹の流行曲線さえあればCRSの発生数を予測することが可能である. 同様の理論的な枠組みは, ジカウイルスの流行地ブラジルでも理論上はそのまま適用可能である. しかし, ジカ熱はデング熱やチクングニア熱と症状が似ており, 特に2015

年上半期の流行時にはまだジカ熱の流行が認知されていない頃もあった. そのため, 妥当な妊婦中の感染者数の推定値を得ることが困難であった. そこで, 我々は複数の疫学データを駆使して, 妊娠中のジカウイルス感染による小頭症の発生リスクを推定し, ジカ熱流行データを基に小頭症の発生を予測することにした.

ジカ熱の流行データは不明であるが, ブラジルでは症候群ベースで“デング様疾患”と呼ばれる患者数データ c_t を全国で毎週(t)収集している. さらに, デング様疾患患者の一部に関して, デング熱の血清学的診断が行われており, 陽性者の割合 p_t が週別で既知である. 2015年の上半期, デング様疾患の患者数のピーク付近ではデングウイルス抗体陰性(以下, 血清陰性)の患者が増える傾向を認め, それは2015年末に小頭症が多数報告されることとなったブラジル北東部で顕著であった. また, デング様疾患のピークと小頭症発生のピークとの時間差は約33週であった. これは同地域においてジカ熱の感染が水面下で増加していたことを示唆している(図1). デング様疾患の流行ピーク周辺で妊婦が感染した可能性が高い. 分娩週数の密度関数を f_s とし, 感染妊娠週の密度関数を g_a とする. 2015年の週 t における小頭症の新規発生数 m_t は血清陰性のデング様疾患と分娩までの必要週数 (a_1 週) に小頭症発生リスク π をかけた畳み込みの結果として記述される.

$$m_t = \pi \frac{zb}{r} \sum_{s=1}^{\infty} \sum_{a=0}^{a_1} (1 - p_{t-s+a}) c_{t-s+a} g_a f_s$$

連絡先

〒060-8638

北海道札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科 社会医学講座

TEL: 011-706-5066

FAX: 011-706-7819

E-mail: nishiurah@med.hokudai.ac.jp

ここで z は血清陰性のうちジカウイルス感染者の割合, b は感染者中の妊婦の割合, r は小頭症患者の妥当性に関する調整比率(ブラジルの全報告の約1/3の診断のみ妥当だとするもの)である. このモデルを利用して, 仮に血清陰性のサンプル全てがジカウイルス感染である場合, 妊娠初期のジカウイルス感染に伴う小頭症の発生リスクは14.0%と推定された²⁾. また, 2015年のジカ熱の流行は上

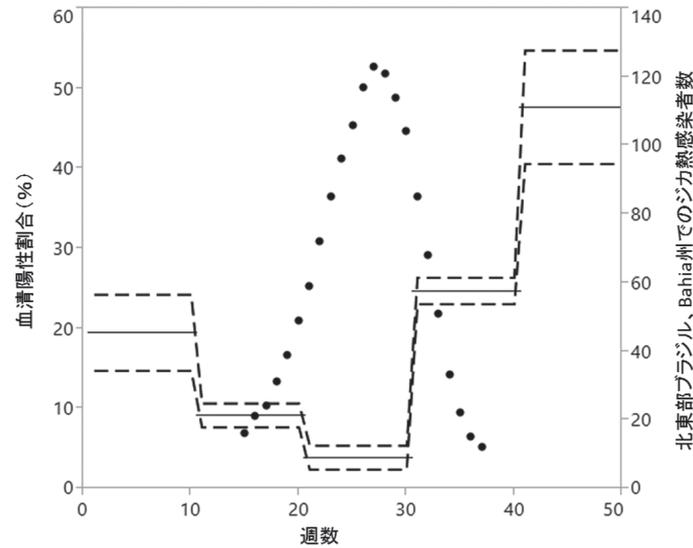


図1 ブラジルにおける2015年のジカウイルス流行

階段状関数はブラジル北東部におけるデング様疾患の患者血清の陽性割合。点は北東部のBahia州におけるジカウイルス感染者数の推定値。デング様疾患のピークであった20-30週において血清陽性者割合は最低となり、その頃に北東部の一部州ではジカウイルス感染のピークを迎えていた。

半期の間に下火になったことを踏まえると、2016年前半の小頭症の報告数は近い将来に著減するものと予測され、実際に小頭症の新規発生は一旦下火となった。ただし、2016年3-5月もジカウイルスの流行を再度認めたため、11月後半以降に再び小頭症の新規発生数が増えるものと予測される。

血清データに頼らないブラジルの小頭症リスク推定

より単純な議論で小頭症リスクを推定しよう。ジカウイルス感染有の場合の小頭症発生リスクを ρ_z とし、感染無の小頭症発生リスクを ρ_0 と記述する。2015年の妊婦感染者の割合を q とすると、妊婦集団全体での小頭症リスクは当然 $\rho_0 + q\rho_z$ と記述される。2015年における小頭症リスクと、それより前の年の小頭症リスクとの比 x をとると $x = 1 + q\rho_z/\rho_0$ である。これを ρ_z について解くと

$$\rho_z = (x-1) \rho_0 / q$$

を得る。

2010-14年における小頭症の報告数は概ね50人足らずで、平均42.8人/年であった。一方、2015年は2781人/年であった。2015年の小頭症報告のうち2/3が過剰報告だったとしても、2015年は約900人/年という非常に高い小頭症の累積罹患率となる。ジカウイルス感染なしの小頭症発生リスクが $\rho_0 = 2/10000$ だとすると、ジカウイルス感染に伴う小頭症の超過リスクは図2のように計算される。妊婦感染者割合 q が30%以上だと ρ_z は1.5%未満でありフランス領ポリネシアでの推定値に近い値となる³⁾。

一方、 q が10%未満だと ρ_z はより大きく推定される。妊娠初期における妊婦の感染規模を精密に理解することが ρ_z 推定の鍵となりそうである。

国際的伝播の予測

2015年4月以降、ブラジルを起点に南米地域での流行が始まり、航空機を中心とするヒトの移動によりアメリカ大陸以外も含めて世界各地で感染が確認された。これまでにジカウイルスの流行リスクを地理的に議論した研究は、媒介蚊の生態に関して気象データなどを基に精密に予測したGIS(地理情報システム)上での定量が中心であった⁴⁾。しかし、実際の輸入リスクや国内伝播リスクはヒトの移動やウイルスの定着しやすさに依存するため、媒介蚊の咬傷に頼りすぎずに、輸入・国内伝播やヒトの移動の実測値を加味した研究アプローチによって国単位でのリスクを予測することも求められる。我々は国単位で輸入リスクと国内伝播リスクの推定と予測を行った。

数多くの国際感染症研究の経験に基づき、航空機を利用したヒト移動ネットワークデータを用いた数理モデルによる予測を実施すると、各国の伝染病の輸入リスクを確実に推定できることが知られている⁵⁾。同知見を活用して、我々は航空ネットワークデータを用いてブラジルから世界各国までの実効距離をそれぞれ計算し、国固有のジカウイルス輸入リスクを統計モデルによって推定した。また、国レベルでの2次感染リスクの評価のために、同じシマカ属の蚊を共有して伝播するデングウイルスとチクングニアウイルス

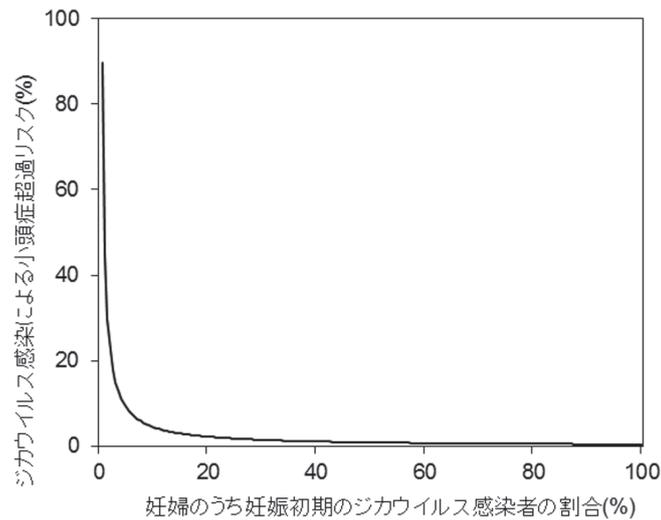


図2 妊婦の感染者割合と小頭症の超過リスクの関係

横軸は妊娠初期にジカウイルスに感染した妊婦の割合，縦軸は感染による小頭症発生の超過リスク推定値。



図3 2016年までのジカウイルスの国内伝播リスク

黒に近い色で示された国ほどリスクが高い国であることを表す。ブラジルでの流行以前にジカウイルスが確認された国は除外されており，それらは色抜き（純白）である。日本は南太平洋で感染した輸入感染者がブラジルからの輸入感染者の前に診断されたことがあるため，リスク推定では除外された。

スの疫学データ（これまでのデング熱あるいはチクングニア熱の流行の有無に関する情報）を用いて，輸入感染者が渡来した際の2次感染発生確率の予測モデルを構築し，国内伝播リスクを推定した。

その結果，輸入感染リスクは世界全体で一様に高く分布する傾向があり，現状に見られるようにヒトの国際移動に歯止めがかからない限り，ブラジルから実効距離の近い順に流行が起こるものと考えられた⁶⁾。一方，国内伝播リスクは過去にデング熱やチクングニア熱の流行を認めた熱帯・亜熱帯地域で高い傾向があり，デング熱の流行既往がある国は，ない国の7.7倍国内伝播リスクが高く，チクン

グニア熱の流行既往がある国は，ない国の22.9倍同リスクが高いと推定された（図3）。国内伝播リスクの高い国は媒介蚊対策を押し進める必要がある。他方，日本のように国内伝播リスクが他の熱帯・亜熱帯（例えば近隣だと中国南部や台湾）よりも十分に低い場所では過度の社会的不安を煽る必要はなく，渡航に伴う妊婦の感染を避けることに注力すると良いものと示唆された。

おわりに

上記のリスク議論には，今後注目の的となるリオデジャネイロ五輪の影響などが十分に加味されていない。精度の

高いリスク推定に基づいて五輪開催や観戦渡航の是非を判断したいところだが、未だ決着をつけられるような結果の提供に至っていない。今後、引き続き関連研究の成果還元に取り組むところであるが、旬の課題を含めて日本では重要疫学研究的の専門家を所望する若手研究者が絶対的に不足している。本研究室では研究期間や身分の種別を問わずトレーニングを受け入れており、リアルタイム研究に対応する研究プロジェクトを複数運営している (<http://epidemicmodeling.com/>)。疫学研究にご興味を持たれた読者からは是非ご連絡いただきたい。

謝 辞

本稿で紹介した研究は科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST および RISTEX 政策のための科学、日本医療研究開発機構のプロジェクト研究の一環で行われました。

引用文献

- 1) Nishiura H, Kinoshita R, Mizumoto K, Yasuda Y, Nah K: Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. *Int J Infect Dis* 45:95-97, 2016.
- 2) 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*, 15:66-70, 2016 (doi: 10.1016/j.epidem.2016.03.001)
- 3) Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al.: Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet*, in press, 2016 (doi: 10.1016/S0140-6736(16)00651-6)
- 4) Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MU, et al.: Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet* 387:335-336, 2016.
- 5) Brockmann D, Helbing D: The hidden geometry of complex, network-driven contagion phenomena. *Science* 342:1337-1342, 2013.
- 6) Nah K, Mizumoto K, Miyamatsu Y, Yasuda Y, Kinoshita R, Nishiura H: Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection. *PeerJ* 4:e1904, 2016.

本稿に関し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

Estimating risks of Zika virus associated microcephaly and local transmission using mathematical models

Hiroshi NISHIURA, Ryota MATSUYAMA, Yusuke ASAI

Graduate School of Medicine, Hokkaido University
Kita 15 Jo Nishi 7 Chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638 Japan
nishiurah@med.hokudai.ac.jp