



HOKKAIDO UNIVERSITY
Graduate School of Medicine

参考資料1

新型インフルエンザの 流行シナリオ作成について

厚生労働省
September 2016

西浦 博

北海道大学
nishiurah@med.hokudai.ac.jp

これまでの日本の被害想定の特特殊性

アジアインフルエンザ・スペインインフルエンザを具体的に明記して米国CDC作成の数理モデルFluAiD等を利用して被害規模を算出

=>

- 被害想定のご的は、被害規模の算出に留まらない目的として「医療体制の整備」, 「抗インフルエンザウイルス薬」の備蓄量の検討するための資料
- 未知のイベントを予測する科学的妥当性を担保して、パラメータの不確実性に対処したモデリングに基づいて議論が行われてこなかった

数理モデルデザインの観点から見た 被害想定 of 課題

1. 特定の流行規模や死亡リスクの1つの組み合わせのみが強調されており、**パラメーターの不確実性 = uncertainty への対処が必要**
2. 未知のイベントの仮想であり、**科学的妥当性を担保することが困難**. インフルエンザ**専門家の意見**を十分に反映したシナリオでなかった.
3. インフルエンザ研究は日進月歩で、**最新知見への対応**が必要
4. 米国CDC数理モデルFluAid/FluSurgeを用いたが、流行ピーク時の患者数等、現行の数理モデル技術からすると妥当性に乏しい面もあるため、**定量性を担保できる妥当で新しい技術**が必要.

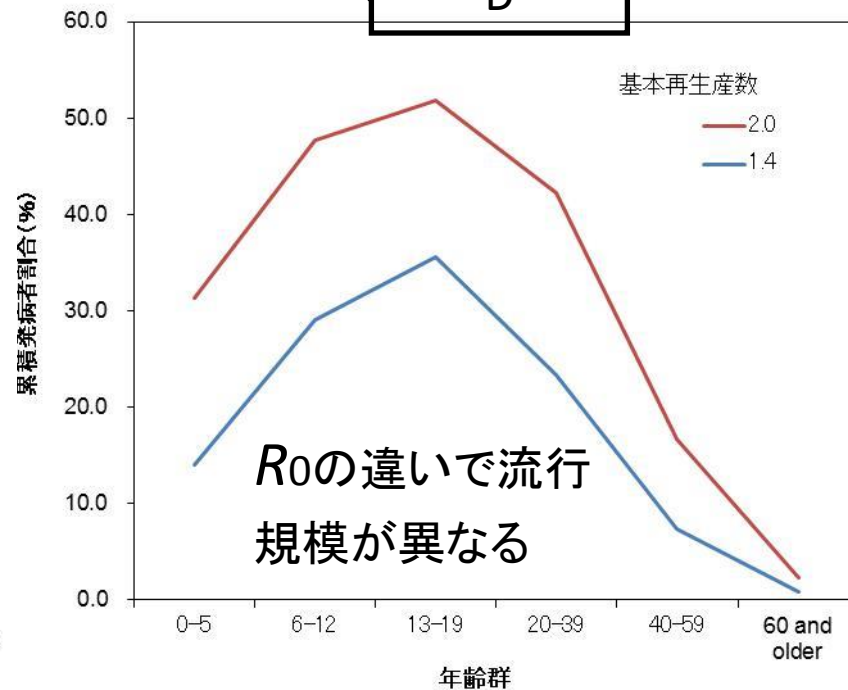
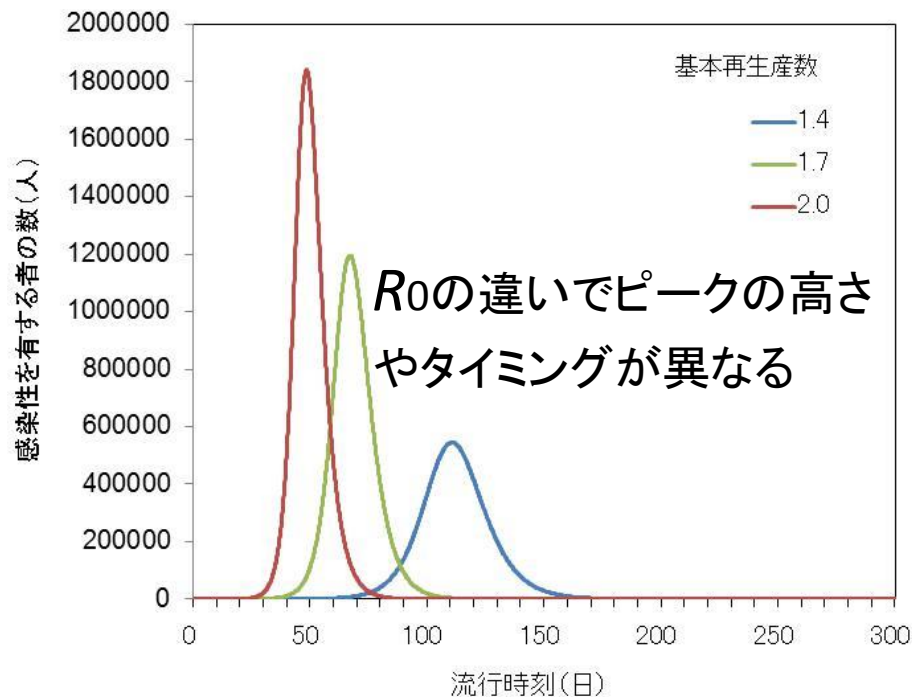
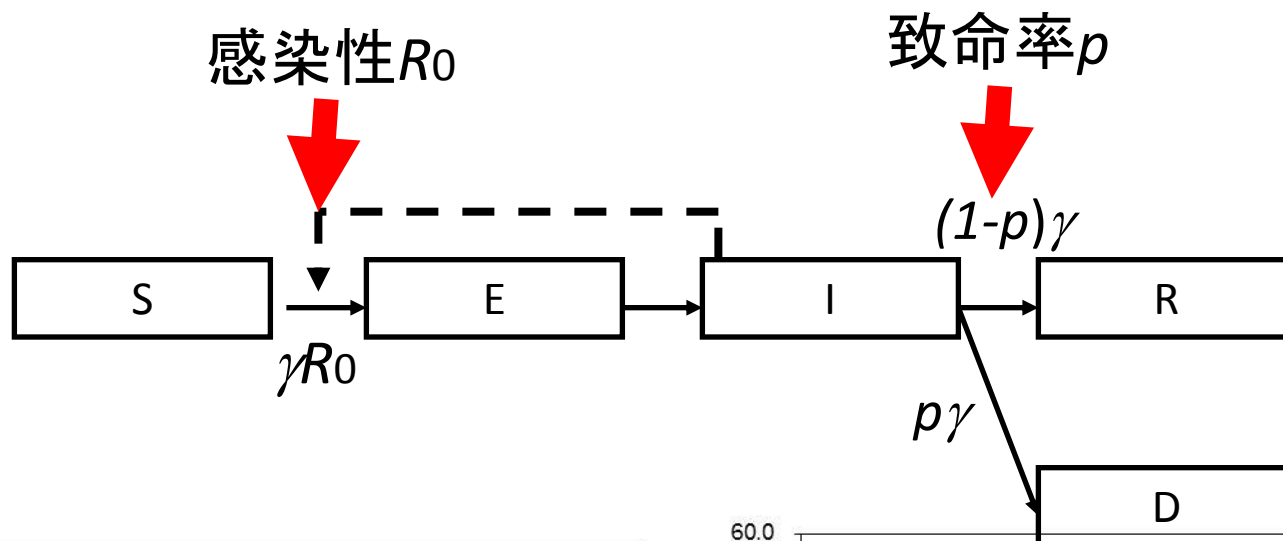
数理モデルによる流行分析の提案

1. 呼称を「被害想定」⇒「**流行シナリオ**」に変更し、**複数シナリオを提示**.
2. 各シナリオは**インフルエンザ専門家の知識と創造**に基づく.
3. パラメータを「**現実に想定される**」と専門家が考える範囲で抽出.
4. シナリオ分析の一環で、**医療機関**における受診・入院の負荷について、これまでの**研究知見を最大限に活用**して計算.
5. 流行シナリオと観察現象との対応を明確化.
6. 一定の科学的妥当性を担保. 異なる専門家が**再現可能な数式上で記述**.

流行シナリオの鍵となる入力情報： パラメータ(疫学的な指標)

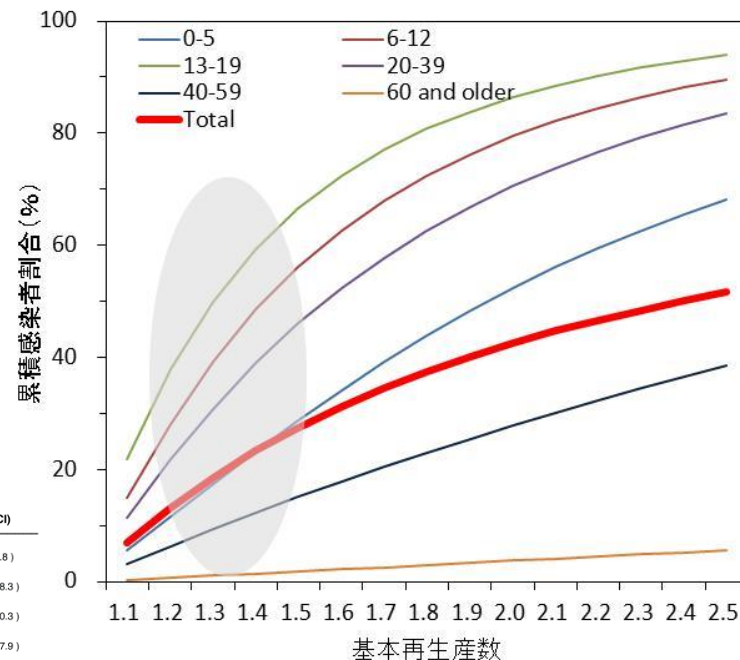
1. 年齢群内・群間の2次感染頻度(感染性)
(あるいは, 人口レベルでの累積感染リスク)
2. 年齢群別の重症度(感染時の重症化リスク)

流行規模を規定する二つのパラメータ



これまでの決め打ち

累積感染者割合が25%とした場合、
 年齢構造化モデルの**基本再生産数は1.44**に相当する。



	First author, Country	Age group	Sample size	CII (95% CI)
Overall	Waalén, Norway	All	541	1.5 (1.1, 1.8)
	Bandaranayake, New Zealand	1+	1147	21.3 (4.2, 38.3)
	Wu, Hong Kong	5-59	2913	12.3 (4.3, 20.3)
	Miller, England	All	275	11.1 (4.3, 17.9)
	Gilbert, Australia	All	1247	19.2 (4.4, 34.0)
Children	Dowse, Australia	1-19	262	40.5 (1.5, 79.4)
	Waalén, Norway	0-19	165	2.8 (1.9, 3.7)
	Bandaranayake, New Zealand	1-19	354	38.4 (1.8, 75.1)
	Tandale, India	0-19	2527	26.2 (3.6, 48.9)
	Wu, Hong Kong	5-19	602	35.8 (2.1, 69.6)
	Miller, England	0-14	61	38.6 (1.8, 75.5)
	Gilbert, Australia	0-17	553	21.7 (4.2, 39.3)
Adult	Waalén, Norway	20+	376	1.0 (0.8, 1.2)
	Chen, Singapore	24+	727	13.7 (4.4, 22.9)
	Bandaranayake, New Zealand	20+	793	14.9 (4.5, 25.2)
	Wu, Hong Kong	20+	2311	6.6 (3.3, 10.0)
	Miller, England	15+	214	5.2 (2.9, 7.5)
	Grills, Australia	18-64	381	11.3 (4.3, 18.3)
	Gilbert, Australia	18+	694	18.4 (4.4, 32.4)
	Mcvernon, Australia	16+	496	10.7 (4.2, 17.2)

2009年の血清学的調査:
 乳幼児 16-28%
 学童 34-43%
 成人 12-15%
 高齢者 2-3%
全人口 11-21%くらい

Nishiura et al. Theor Biol Med Model 2010;7:1
 Kelly et al. PLoS ONE 2011; 6(8): e21828.

pH1N1-2009の死亡リスク

香港におけるpH1N1第1波の感染時致命確率(IFR)

年齢	確定死亡	IFRc	(95% CI)	推定死亡者数	IFRe	(95% CI)
0-4	0	na		-8	na	
5-14	1	0.4	(0, 1.1)	-3	-1.1	(-6.1, 4.2)
15-29	4	1.7	(0.3, 3.8)	2	0.8	(-12.3, 14.6)
30-39	7	10.8	(3.6, 25.5)	2	3.1	(-40.1, 43.7)
40-49	6	12.5	(3.4, 51.4)	8	16.7	(-51.2, 119)
50-59	15	27.9	(14.6, 61.7)	1	1.9	(-59.2, 49.9)
60-69	7	164	(18, 741)	47	1,099	(176, 4,657)
≥70	14	na		184	na	

IFRc: 確定診断報告に基づく死亡者数を利用したIFR, IFRe: 超過死亡者数を利用したIFR, 共に感染規模は血清学的調査結果による

シナリオ別累積死亡者数

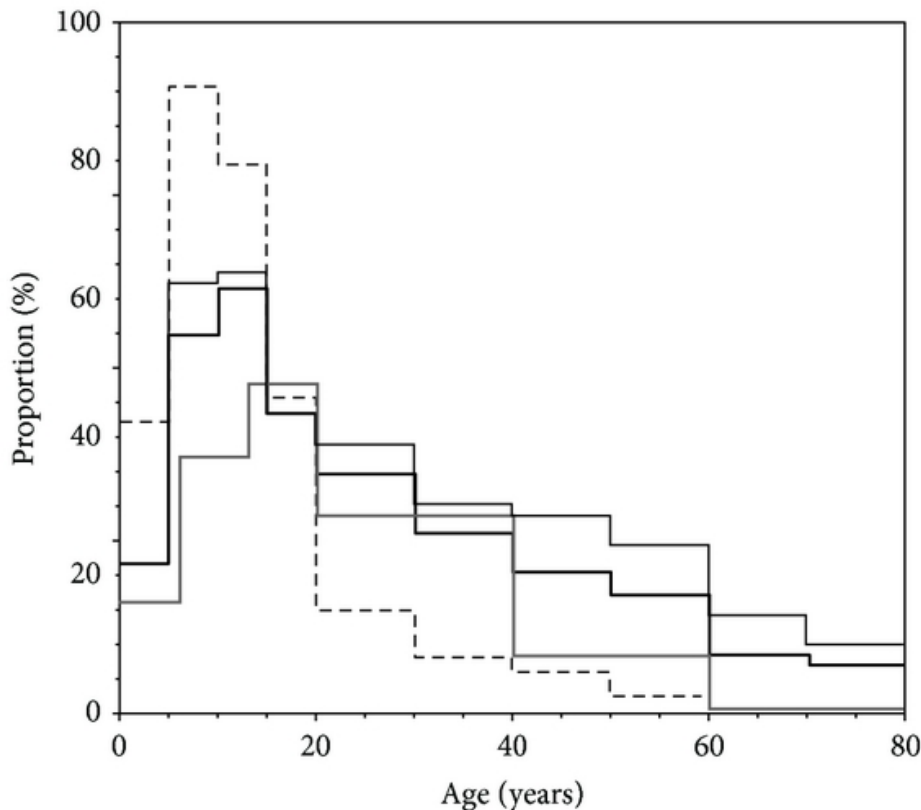
感染時致命確率 (Infection fatality risk, %)

基本再生産数

R	0.001	0.005	0.01	0.05	0.1	0.5	2.0
1.1	167	836	1672	8360	16721	27758	334419
1.2	341	1703	3406	17031	34062	56544	681240
1.3	514	2571	5142	25711	51423	85363	1028455
1.4	684	3422	6844	34220	68439	113611	1368784
1.5	849	4243	8486	42428	84856	140863	1697125
1.6	1005	5025	10050	50252	100503	166837	2010063
1.7	1153	5764	11527	57636	115271	191352	2305426
1.8	1291	6455	12910	64551	129103	214312	2582051
1.9	1420	7099	14198	70989	141978	235686	2839564
2.0	1539	7696	15391	76955	153910	255493	3078201
2.1	1649	8246	16493	82463	164926	273779	3298512
2.2	1751	8754	17507	87536	175071	290621	3501428
2.3	1844	9220	18440	92200	184399	306105	3687986

改善シナリオのための予備知識

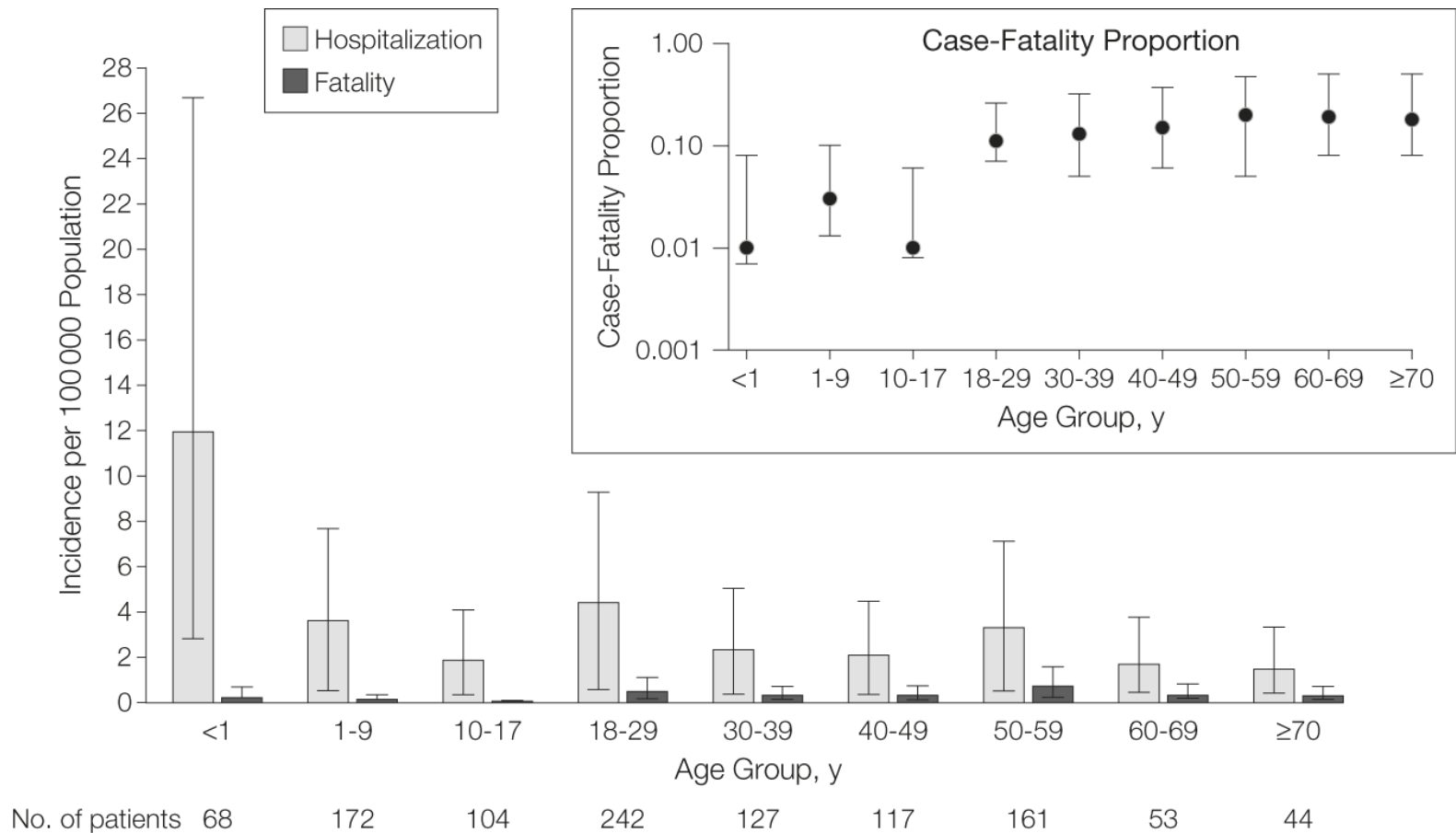
1. 年齢群内・群間の2次感染頻度(感染性)



不足しているもの：
シナリオ設定
(パラメータの不確実
性及び高位・低位)

改善シナリオのための予備知識

2. 年齢群別の重症度(感染時の重症化リスク)



起こったことのないイベントの予測手法

1. 直観的手法: **デルファイ法**
2. 探索的手法: 傾向外挿法, 時系列等回帰分析法
経験関数法
3. 規範的手法: 関連樹木法
4. 総合化手法: シナリオ・ライティング

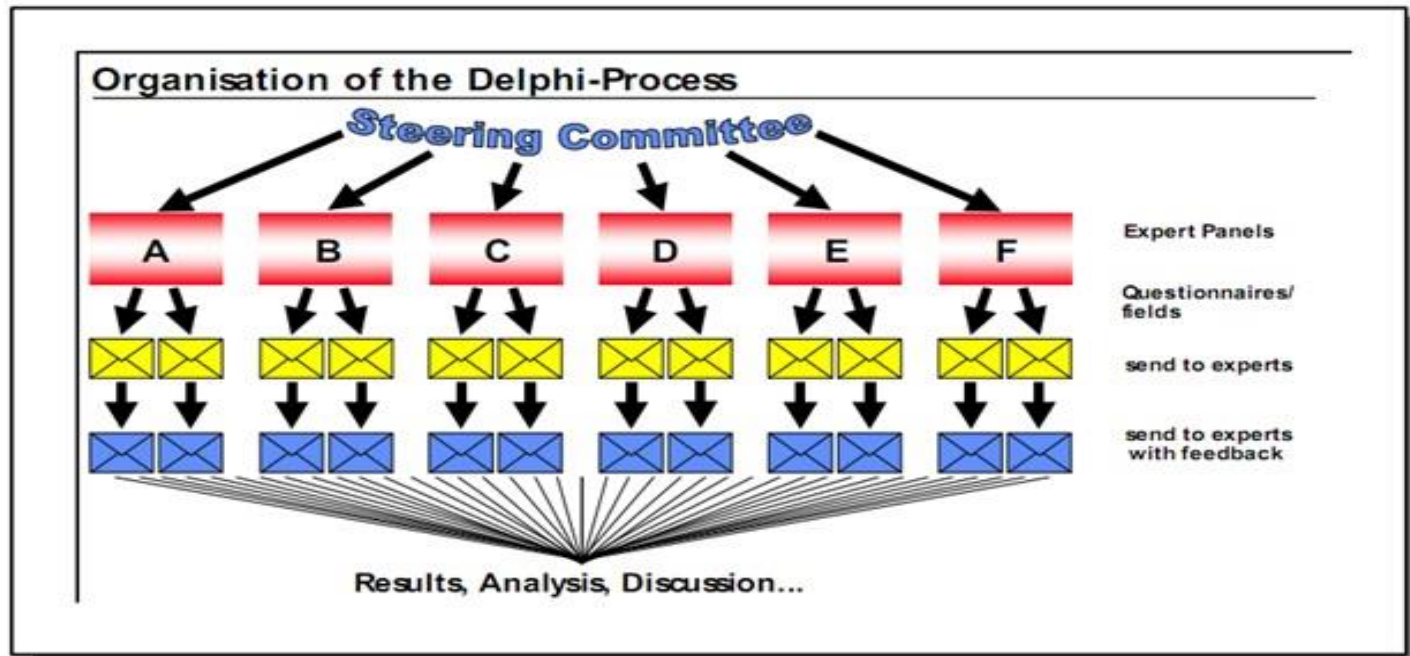
※1. デルファイ法は専門家の合意を得た上で
デルファイ・シナリオを作成することにも役立つ

※2. パンデミックイベントは, 既出のパンデミック
流行曲線の模写以外に2や3が実施できない

デルファイ法とは

- 専門家グループなどが持つ直観的意見や経験的判断を、反復型サーベイを使って、組織的に意見を集約・洗練・収束したり、論点を明確にする方法。
- 技術革新や社会変動などに関する未知のイベントの予測のための研究手法の一つ。(※)

(※) 1964年のアメリカのランド社が開発し、科学技術の予測を行った。将来の科学技術の新製品がいつ頃出現し、産業構造や国民生活がどのように変わるかを予測する手法として用いられた。



事例:あるタスクの完了に要する 労働時間の意見聴取

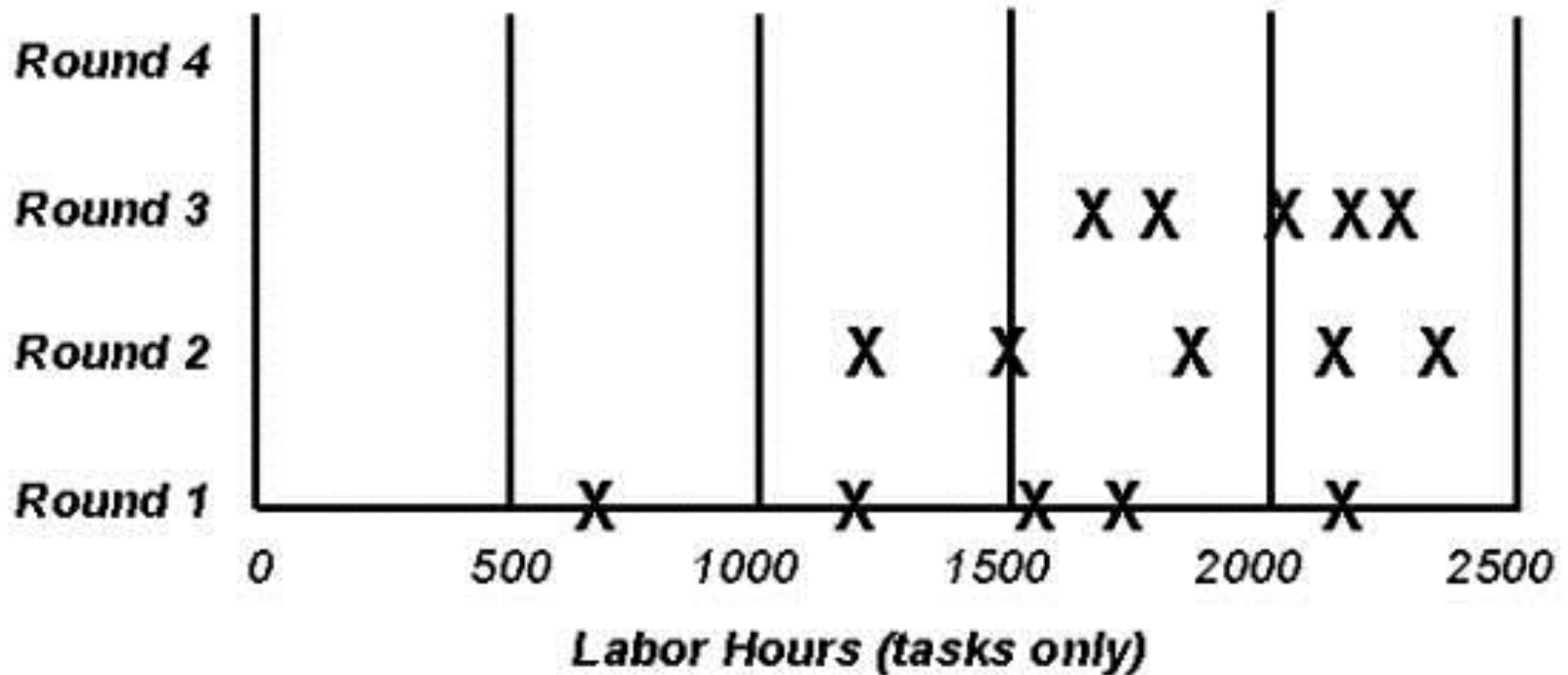
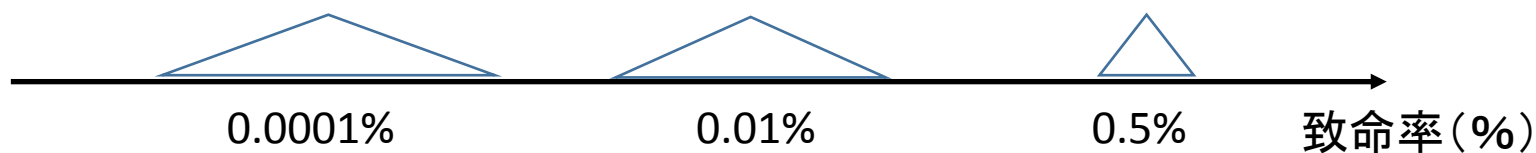
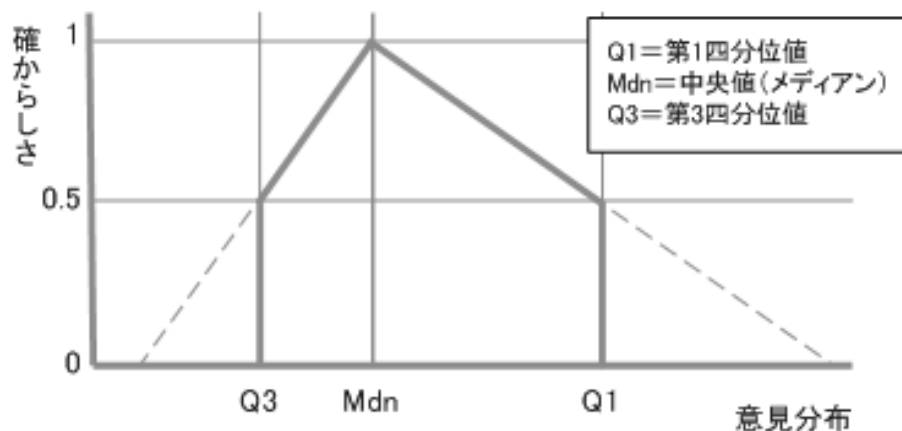


Figure 4. Estimation chart showing three rounds from a Wideband Delphi session.

専門家意見のデルファイ調査

- 感染性および致命率について、**低位**、**中位**、**高位****推計**を準備
- 各専門家に**デルファイ調査(アンケート)**を実施し、**低位・中位・高位**について意見を収集.



目的と対象

今後、出現が十分に想定される新型インフルエンザの感染性と感染時の重篤度に関する専門家意見をデルファイ法によって調査し、その結果を定量的予測に活かすこと

対象：下記の会議を構成する委員のうち、基礎医学・臨床医学・公衆衛生の専門家

- 新型インフルエンザ等対策有識者会議及び同医療・公衆衛生分科会
- 厚生科学審議会 感染症部会 新型インフルエンザ対策に関する小委員会及び3つの作業班（公衆衛生対策作業班、ワクチン作業班、医療・医薬品作業班）

調査内容

新型インフルエンザ等感染症として想定すべき 感染性及び重篤度

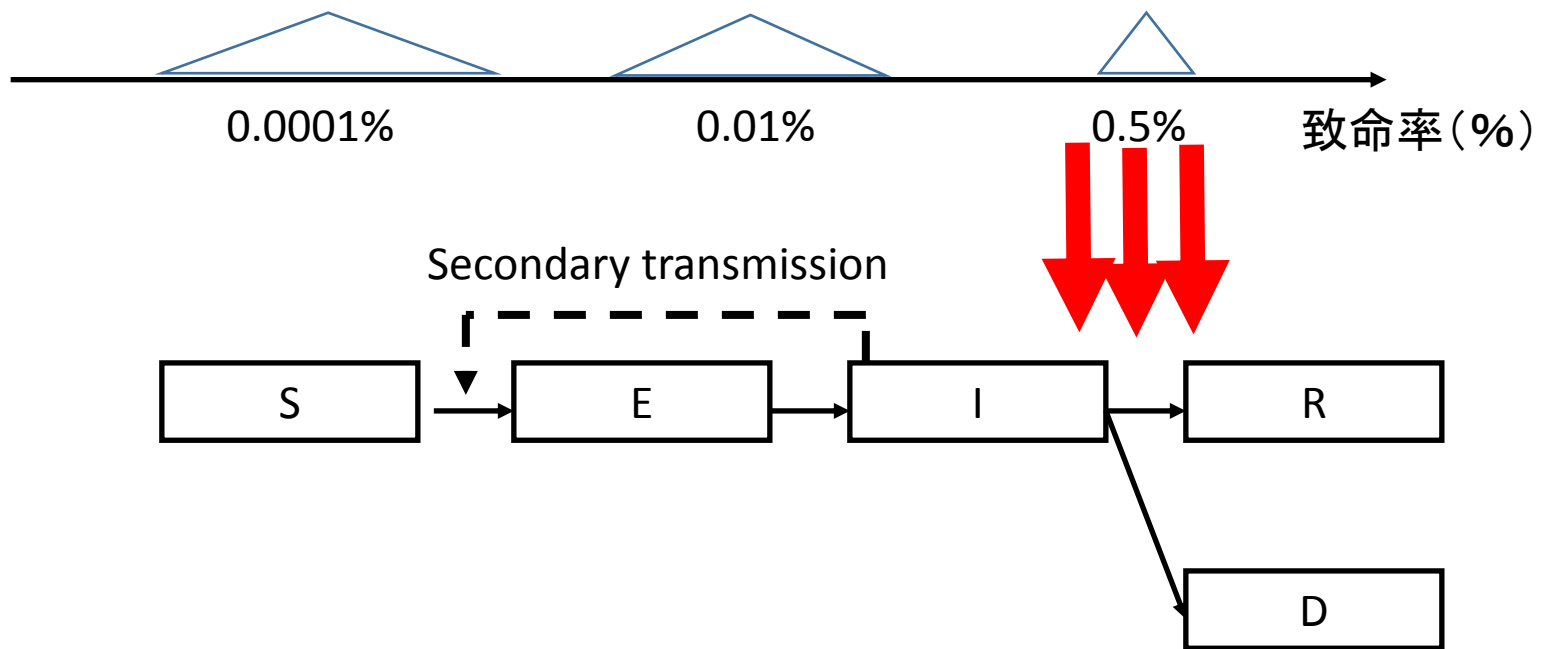
- ① 感染性は、2つのパラメータ(疫学的指標):
 - 1人あたりの感染者が生み出す2次感染者数の平均値: **基本再生産数**
 - 流行全体を通じて人口レベルで感染が起こる者の割合を表す **累積感染者割合**

- ② 重篤度は、全感染者のうちで死亡する者の割合を表す **感染時致命リスク** (infection fatality risk; IFR)

調査方法・時期

- 質問紙による聞き取り調査
(厚生労働省健康局結核感染症課を通じて実施)
- 調査は匿名で実施.
調査後の分析のために, 回答者の性, 年齢, 職域に関する情報を調査項目に含む.
- 質問紙調査時期: 2016年内を予定

デルファイ調査結果の使用予定



- 低位・中位・高位の別に，専門家意見を基にランダムサンプリングを実施してモデルの鍵となるパラメータ決定
- サンプリング1回につき，1シナリオ．低位・中位・高位のそれぞれで10000シナリオの作成=> 不確実性の幅を明示

医療体制整備のためのシナリオ調査 に基づくシミュレーション実験予定

- 流行シナリオ＋性・年齢・基礎疾患別の入院動態
⇒ 医療機関の受診および入院の負荷を計算
 - 時点受診者数
 - 時点入院者数・重症患者数(ICU・人工呼吸)
 - 時点死亡者数

※基礎疾患情報として、系統的レビューに基づく文献値やpH1N1-2009の入院患者サーベイランス等の情報収集成果を活用予定