代々木公園ではどのように 2014 年デング熱 アウトブレイクが進展したのか？ —数理モデルによる解析—

石川 洋文^{*1}, 下河原理江子^{*1}, 笛田 薫^{*2}

^{*1} 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科国際環境寄生虫病学

^{*2} 岡山大学大学院環境生命科学研究科人間生態学

How Did the Dengue Fever Outbreak Progress in Yoyogi Park, Tokyo, in 2014? —Evaluation Based on a Mathematical Model—

Hirofumi ISHIKAWA^{*1}, Rieko SHIMOGAWARA^{*1} and Kaoru FUEDA^{*2}

^{*1}Department of Environmental Parasitology, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

^{*2}Department of Human Ecology, Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University

Abstract **Objectives:** In the summer of 2014, an outbreak of autochthonous dengue fever occurred in Yoyogi Park and its vicinity, Tokyo, Japan. In this study, we investigated how the dengue fever outbreak progressed in Yoyogi Park using a mathematical model.

Methods: This study was limited to the transmission of the dengue virus in Yoyogi Park and its vicinity. We estimated the distributions of the intrinsic incubation period and infection dates on the basis of epidemiological information on the dengue outbreak in 2014. We searched for an assumption that satisfactorily explains the outbreak in 2014 using rough estimates of secondary and tertiary infection cases. We constructed a mathematical model for the transmission of the dengue virus between humans and *Aedes albopictus*.

Results: We carried out 1,000-trial stochastic simulations for all combinations of three kinds of assumption about *Ae. albopictus* and asymptomatic infection with each of three levels. Simulation results showed that the scale of the outbreak was markedly affected by the daily survival rate of *Ae. albopictus*. The outbreak involved a small number of secondary infection cases, reached a peak at tertiary infection, and transformed to termination at the fourth infection. Under some assumptions, the daily progress of onset cases was within a range between the 1st–3rd quartiles of 1,000 trials for 87% of dates and within a range between the minimum and maximum for all dates.

Conclusions: It is important to execute plans to detect asymptomatic cases and reduce the survival rate of *Ae. albopictus* to prevent the spread of tertiary infections unless an outbreak is suppressed at the secondary infection stage.

Key words: dengue fever (デング熱), mathematical model (数理モデル), outbreak (アウトブレイク), intrinsic incubation period (潜伏期間), *Aedes albopictus* (ヒトスジシマカ), Yoyogi Park, Tokyo (東京代々木公園)

緒 言

受付 2016 年 5 月 2 日, 受理 2016 年 8 月 29 日

Reprint requests to: Hirofumi ISHIKAWA

Department of Environmental Parasitology, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

FAX: +81(3)5684-2849

E-mail: ishivip@tmd.ac.jp

2014 年 8–9 月代々木公園（東京都渋谷区）及びその周辺を中心にデング熱のアウトブレイクが起り、デング熱症を発症した感染者 160 名が確認された (1)。感染が報告された地域は、東京都内の新宿中央公園、外濠公園、上野公園、墨田公園等や、千葉市、兵庫県西宮市等

に拡散し、これらはデングウイルス (DENV) 塩基配列の構造遺伝子領域での相同性から代々木公園アウトブレイク起源であると推定された (2, 3)。2013 年国内での感染が疑われるドイツ人の発症例 1 例の報告はあるが (4)、今回のアウトブレイクは第 2 次世界大戦後の 1945 年以来約 70 年ぶりの大規模な国内感染の出現となった (5)。

DENV の主要な媒介蚊は、ネッタイシマカ (*Aedes aegypti*)、ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) が知られているが、日本では本州以南に広く分布する *Ae. albopictus* が DENV の感染を担っている。2014 年のアウトブレイクでは、代々木公園及びその周辺で行われた媒介蚊調査により、DENV 陽性の *Ae. albopictus* が確認された (6, 7)。

デング熱を含む感染症の流行解析では、感染伝播に関する数理モデルによる研究がその役割の一端を担ってきた (8-11)。本論では、ヒト-媒介蚊感染環に関する確率論的数理モデルを構成する。2014 年に経験したデング熱の国内感染は、どのような経過を辿り感染拡大が進行したのであろうか。本論では、代々木公園及びその周辺での感染拡大に焦点を当て、確率論的数理モデルに基づく確率シミュレーションによりデング熱感染拡大様式を推定し、その再現を試みる。

日本では、毎年 100-200 例程度の輸入感染例が報告されている (12)。地球温暖化が危惧される昨今、DENV の媒介蚊である *Ae. albopictus* は、その生息域を広げまたその活動を活発化する可能性があり、今後再び国内でデング熱のアウトブレイクが発生する可能性は否定できない。このようなときに備えて、2014 年デング熱アウトブレイクの進展の様子を解明することは今後のデング熱対策に資するものと考ええる。また、DENV と媒介蚊を同じくするジカウイルスに起因するジカ熱が 2015 年

り 2016 年オリンピック開催地であるブラジルで流行の拡大を見せている (13)。このため多くの渡航者により国内へのジカウイルスの持ち込みが危惧され (14, 15)、万一の国内流行に備えた対策が望まれる。本研究はこの一助となり得よう。

材料と方法

1. 研究対象地

代々木公園は、東京都渋谷区に位置し、面積約 54 ha、森林公園地区、野外ステージなどを備え、常時入園が可能であり、日々のジョギング等の利用や、多くの国際色豊かなイベントが開催され様々な人々が全国から参加している。公園に隣接して明治神宮、研修宿泊施設である国立オリンピック青少年総合センターが位置している。今回のデング熱感染者が全国的広がりを見せているのは、イベント参加者や宿泊者が地元に戻り発症が確認されたためである (1)。本研究では、疫学情報として「デング熱国内感染患者 現時点での疫学情報のまとめ」(1)より代々木公園及びその周辺での感染が確認された 128 例を用いた。128 例の日別発症者数の推移を Fig. 1 に示した。2014 年 8 月 26 日同公園が感染地と推定される感染症例が報告された。8 月 28 日、9 月 5, 12, 18, 26 日には蚊の駆除のための薬剤散布が行われ、また 9 月 4 日から 10 月末まで同公園は閉鎖され立ち入りが禁止された (6)。

2. 潜伏期間と感染日推定

デング熱の非流行地で起こった 2014 年のアウトブレイクは、デング熱症の潜伏期間 (Intrinsic incubation period, IIP) の推定に可能なデータを提供している。代々

Fig. 1 Estimation of the transition of the daily number of exposed cases with dengue by 1,000 trials in the Monte Carlo method based on the assumption that the distribution of intrinsic incubation periods of 61 cases with an unknown exposure day is governed by the gamma distribution with shape parameter $\alpha=9.80$ and scale parameter $\beta=0.647$. Thin and dark grey bands show the ranges between the maximum and minimum and between the first and third quartiles, respectively. The black line shows the transition of the medium number. On the other hand, the red bars show the transition of the daily number of observed onset cases.

Fig. 2 The distribution of 67 known intrinsic incubation periods of dengue infection in Yoyogi Park and its vicinity in the 2014 outbreak, and the gamma distribution with shape parameter $\alpha=9.80$ and scale parameter $\beta=0.647$ applied to the above actual distribution, which are shown by the grey bars and the black line, respectively.

木公園及びその周辺での感染が確認された 128 例のうち、潜伏期間推定には、同地へ訪れた日が 1 日であるなど感染日が確実に推定できる 67 例を用いた。感染症の潜伏期間を扱う確率分布としては、ガンマ分布がよく適合すると考えられている (16, 17)。67 例の潜伏期間 (IIP) は平均 6.34 日、標準偏差 2.03 日であり、これらに基づき形状パラメータ $\alpha=9.80$ および尺度パラメータ $\beta=0.647$ のガンマ分布を当てはめると χ^2 統計量=1.257 (自由度 9)、 p -値=0.9986 となり、極めてよく当てはまるとの結果を得た (Fig. 2)。

次に、感染日が未詳の 61 例について、発症日より逆算して感染日の推定を行う。これらの症例は、上記のガンマ分布に従う潜伏期間 (IIP) を持つものとして 1,000 回のモンテカルロ・トライアルを実施した。なお、疫学情報 (1) により感染日が特定の数日間に限定される症例については、その限定される日に相当する潜伏期間 (IIP) に対応するガンマ分布の密度分布に従って全確率 1 を按分し、各潜伏期間 (IIP) の出現確率とした。Fig. 1 に、1,000 回のトライアルによる日別推定感染者数 (最大-最小感染者数、第 1-3 四分位数、中央値) の推移と (1) で報告された日別発症数の推移を示す。これによると最初の第 2 次感染は 8 月 4 日前後に起こったと推定される。DENV の媒介蚊における外部潜伏期間 (Extrinsic incubation period, 以下 EIP) 10 日前後 (18-20) を考慮すると、インデックス患者により DENV は代々木公園に 7 月 25 日前後に持ち込まれたものと推定される。

3. 感染者数の概略見積りと想定

代々木公園およびその周辺の人々 (以下、対象者) が同地に滞在するに際して媒介蚊に刺咬される数、また DENV に感染した人が同公園において媒介蚊への DENV 感染源となるか否かは、対象者の公園または周辺の利用

形態により大きく異なる。そこで対象者をほぼ終日公園に滞留している「滞留者」、毎日あるいは毎週数日公園を利用する「高頻度利用者」、1 回ないし数回の公園、宿泊施設の利用にとどまる「一時利用者」、公園周辺を通行するのみの「通行人」に区分する (以下、属性)。実際の利用実態は不明のため、本論で用いる公園及びその周辺の感染者の属性割合 (Ratio of attributions) は、実際の感染発生状況を反映している発症者データ (1) を利用し推定することとした。これによれば、公園内と周辺における発症者比率はおおむね 2 : 1 であり、また園内における発症者の約半数が 1 日のみの利用者であった。推定される属性割合は Table 1 Ratio of attributions の項に示した。これらの属性のうち、媒介蚊への DENV 感染源となりうるのは、「滞留者」、「高頻度利用者」のみとする。デング熱発症者の公園および周辺への外出は可能性が極めて低く、媒介蚊への DENV の感染源とはなりにくい。DENV 感染は、初感染ではかなりの割合で発症せず、不顕性感染に終わることが多く、不顕性感染者が媒介蚊への感染源となっている (21, 22)。本論では、上記の 2 属性を持つ不顕性感染者のみが *Ae. albopictus* への感染源となるものとする。

1 人のインデックス患者により、代々木公園に 7 月 25 日前後の 1 日に DENV が持ち込まれたものとして、およそその第 2 次感染者数、第 3 次感染者数を見積もり、2014 年アウトブレイクにおける報告 (1) と比較し、確率論的数理モデルに用いるのに適当なシナリオを検討する。DENV の *Ae. albopictus* の EIP およびヒトの潜伏期間 (IIP) より、第 2 次感染はおおよそ 8 月上旬中旬、第 3 次感染は 8 月下旬-9 月上旬に起こったと推定される。上記感染者数を支配する主な要因は、媒介蚊 *Ae. albopictus* 刺咬数/日/人 (対象者属性に依存する)、*Ae. albopictus* の日生存率及び感染者における不顕性感染者割合である。こ

Table 1 List of epidemiological and entomological parameters used in stochastic model of DENV transmission with probability distributions and their estimated or assumed parameter values

Probability distribution			Description		Parameters of probability distribution		
Gamma			Average		Variance	Range	
	Humans	Intrinsic incubation period (days)	6.34		4.11	2–12	
	<i>Ae. albopictus</i>	Extrinsic incubation period (days)	9.5		3.0	7–14	
Binomial			Probability of success rate				
			Low	Middle	High		
	Humans	Rate of asymptomatic infection	0.5	0.6	0.7		
	<i>Ae. albopictus</i>	Survival rate (/day)	0.75	0.8	0.85		
		Human bait index	—	0.8	—		
Normal			Average		Variance	Range	
		Attribution	Low	Middle	High		
	Human-	Mosquito bites	20	40	60	4 ²	
	<i>Ae. albopictus</i>	(/day/man)	40	60	80	4 ²	
		Lodger					
Experimental			Attribution				
			Passerby	Temporary user	Regular user	Lodger	Total
	Humans	Ratio of attributions (%)	34.0	54.7	8.8	2.6	100
Stable			Estimated value				
	Humans	Infectious period (days)	6				
	<i>Ae. albopictus</i>	Oviposition cycle (days)	2				

の見積りでは, *Ae. albopictus* の EIP [Eip], 産卵サイクル (oviposition cycle, [Ovc]), ヒト嗜好率 (human bait index, [Hbi]) 及び不顕性感染割合 (asymptomatic ratio, [Asr]) は一定とし, それぞれ 10 日 (18–20), 2 日 (23), 0.8 (24), 0.6 (25, 26) を用いた。一方, *Ae. albopictus* 刺咬数 / 日 / 人 (Biting density of *Ae. albopictus* per day per man, [Bda]) は, 対象者の属性, 環境条件等により大きく変動し正確に推定することは不可能である。今回のアウトブレイクにおいて *Ae. albopictus* に対する DENV 感染源とする不顕性感染者は, 顕性感染者に比べて顕著により高い感染性 (顕性感染者を基準としたとき, 蚊の感染成功率のオッズ比 10.05, 蚊が感染可能な DENV ウイルス量 (the 50%-mosquito infectious dose) は約 100 分の 1) を持つと報告されている (21)。本論では, DENV に感染し潜伏期間 (IIP) を経過した人を刺咬した蚊は必ず DENV 感染に移行するものとして Bda の値を設定することとし, 感染源となる「滞留者」, 「高頻度利用者」について下位, 中位, 上位 3 段階の想定をそれぞれ [40, 60, 80], [20, 40, 60] とする。なお, インデックス患者は「高頻度利用者」と同一の想定とした。また, *Ae. albopictus* の日生存率 (daily survival rate, [Dsr]) は, 温度等の影響を受けて変動するため, 0.8 を中心に上下 0.05 の 3 段階の想定を用いることとした。DENV 感染蚊の刺咬によるヒトへの感染可能性については, 過去 2 例の DENV 感染実験の結果によると 98 人中 80 人 (81%), 64 人中 47 人 (73%) がデング熱症を発症した (27–29)。不顕性感染者の存在を考慮すると感染成功率は極めて高いと推測される。そこで本論では DENV に感染し EIP

を経過した蚊に刺咬された人は, 必ず DENV 感染に移行するものとした。DENV 感染源一人が公園を一日利用することから生ずる次世代の感染者数は, 次の数式により計算した。

$$Bda \cdot Dsr^{Eip} \cdot (1 - Dsr^{Ovc})^{-1} \cdot Hbi$$

第 2 次感染者数の見積りを Table 2 に示す。これによると第 2 次感染による顕性感染者数は, 多くても 10 数名に留まり, 2014 年のアウトブレイクにおける多数の発症者の発生 (1) は公園およびその周辺において第 3 次感染へと進行したことを示唆している。

第 3 次感染者数を見積もるために, 第 2 次感染者のうち感染源となりうる不顕性感染者の想定を行った。第 2 次感染者のうち不顕性感染者数は媒介蚊日生存率中位水準で 1–8 人程度, 高位水準でも 6–20 人程度 (Table 2) であり, そのうち感染源となりうる「滞留者, 高頻度利用者」の人数はその一割程度 (Table 1) であり, 高々 1–2 人と見積もられる。これより, 第 2 次感染者のうち感染源となりうる不顕性感染者の想定として可能な 5 類型 (想定 A 滞留者 2 人; 想定 B 高頻度利用者 1 人, 滞留者 1 人; 想定 C 滞留者 1 人; 想定 D 高頻度利用者 2 人; 想定 E 高頻度利用者 1 人) を検討した。「滞留者」については, 感染力保持期間 6 日 (30–32) の全日, 「高頻度利用者」についてはそのうちの 1 日公園で *Ae. albopictus* に対する DENV の感染源となるものと想定した。第 3 次感染者の見積りを Table 3 に示す。なお, 想定 C, E の第 3 次感染者の見積りはそれぞれ想定 A, D の見積もりの半数となるため数値の記載を省略した。

Table 2 Estimation of numbers of secondary infection cases

Level ^{a)}		Numbers of secondary infection cases		
Density of biting <i>Ae. albopictus</i> per day per man	Daily survival rate of <i>Ae. albopictus</i>	Symptomatic cases	Asymptomatic cases	Total ^{b)}
Low	Low	0.8	1.2	2.1
	Middle	1.9	2.9	4.8
	High	4.5	6.8	11.4
Middle	Low	1.6	2.5	4.1
	Middle	3.8	5.7	9.5
	High	9.1	13.6	22.7
High	Low	2.5	3.7	6.2
	Middle	5.7	8.6	14.3
	High	13.6	20.4	34.1

a) See text. b) Total does not show agreement with the sum of symptomatic and asymptomatic cases because of rounding off.

Table 3 Estimation of numbers of tertiary infection cases

Assumption ^{a)}	Level ^{a)}		Numbers of tertiary infected cases		
	Density of biting <i>Ae. albopictus</i> per day per man	Daily survival rate of <i>Ae. albopictus</i>	Symptomatic cases	Asymptomatic cases	Total ^{b)}
A	Low	Low	19.8	29.7	49.4
		Middle	45.8	68.7	114.5
		High	109.0	163.5	272.4
	Middle	Low	29.7	44.5	74.1
		Middle	68.7	103.1	171.8
		High	163.5	245.2	408.6
	High	Low	39.5	59.3	98.9
		Middle	91.6	137.4	229.1
		High	217.9	326.9	544.9
B	Low	Low	10.7	16.1	26.8
		Middle	24.8	37.2	62.0
		High	59.0	88.5	147.6
	Middle	Low	16.5	24.7	41.2
		Middle	38.2	57.3	95.4
		High	90.8	136.2	227.0
	High	Low	22.2	33.4	55.6
		Middle	51.5	77.3	128.8
		High	122.6	183.9	306.5
D	Low	Low	1.6	2.5	4.1
		Middle	3.8	5.7	9.5
		High	9.1	13.6	22.7
	Middle	Low	3.3	4.9	8.2
		Middle	7.6	11.5	19.1
		High	18.2	27.2	45.4
	High	Low	4.9	7.4	12.4
		Middle	11.5	17.2	28.6
		High	27.2	40.9	68.1
C	Half of “A” situation				
E	Half of “D” situation				

a) See text. b) Total does not show agreement with the sum of symptomatic and asymptomatic cases because of rounding off.

感染者数は A, B, C, D, E の順に低減している。これらより確率論的数理モデルのシナリオとして好適なものを検討する。9 月上旬までの公園および周辺で感染した

発症者の報告数 100 人余と各想定 of 顕性感染者数を比較すると、想定 D では最大でも 30 人程度と大幅に下回っている。想定 B, C では、*Ae. albopictus* 日生存率, *Ae.*

Fig. 3 Scheme of the stochastic model of DENV transmission between humans and mosquitoes (*Ae. albopictus*). Grey arrows show the progress of infection, onset, and recovery, and black arrows show infection between humans and *Ae. albopictus*.

albopictus 刺咬数 / 日 / 人を共に高位水準とした場合のみ見積りが報告数に達するのに対し、想定 A は、*Ae. albopictus* 刺咬数 / 日 / 人の各水準で報告数を概算値の範囲に含み各想定アウトブレイクへの影響を調べるのに適していることから、想定 A を本論の確率論的数理モデルのシナリオとして採用することとした。

4. デングウイルス伝播確率モデル

代々木公園の利用者及びその周辺の人々を対象として、ヒト-*Ae. albopictus* 間の DENV 感染伝播に関する確率論的数理モデルを構成する。ヒト集団は、属性ごとに Negative (未感染者), Exposed (感染者で潜伏期間 (IIP) にあるもの), Viremia & Symptomatic (媒介蚊に対する感染力を有するウイルス血症者で症状を有するもの), Viremia & Asymptomatic (媒介蚊に対する感染力を有するウイルス血症者で症状を有しないもの), Recovered (回復者) の 5 区分, *Ae. albopictus* 集団は、Negative (未感染蚊), Exposed (感染蚊で EIP にあるもの), Infectious (感染力を有する蚊) の 3 区分を設ける。本モデルのスキームを Fig. 3 に、またモデルの各種パラメータが従う確率分布型とその母数を Table 1 に掲げる。ヒトの DENV 感染事象 (属性ごとの感染者数) および *Ae. albopictus* の感染事象 (感染蚊数) と感染蚊の生存・死亡事象は 1 日ごとに Table 1 に示す確率分布に従って起こるものとし、潜伏期間 (IIP), 感染力保持期間, 顕性感染と不顕性感染の別は感染者毎に、感染蚊の EIP は感染蚊毎に Table 1 に示す確率分布に従うものとする。

本モデルでは、2014 年 8 月 28 日、9 月 5 日に実施された公園内の蚊の駆除及び 9 月 4 日から実施された公園

閉鎖の効果を以下のように加味した。公園閉鎖により *Ae. albopictus* への DENV 感染源は公園より除去され、新たな *Ae. albopictus* への感染は発生しないものとした。一方 DENV 感染 *Ae. albopictus* からの人への感染は公園内では発生せず、公園周辺を通行する「通行人」にのみ発生し、感染防護の掲示及び報道による刺咬防護対策の周知により「通行人」に対する刺咬割合を公園閉鎖以前の半分とした。また、薬剤散布による蚊の駆除の効果として、散布当日生存している感染蚊は、成功確率 0.5 の二項分布に従い約半数が死滅するものとした。

確率論的数理モデルは、Fortran95 を用いてプログラミングし、Mersenne Twister 法によりコンピュータで発生させた乱数を用いて確率シミュレーションを実行した。各事象を進行させる確率プロセスとしてのタイムステップは 1 日を採用した。

結 果

DENV 感染伝播確率論的数理モデルにより 1,000 回の確率シミュレーション・トライアルを実施した。シミュレーション期間は、2014 年 7 月 25 日よりほぼアウトブレイクが収束した 9 月 30 日までとした。*Ae. albopictus* の日生存率、感染源となる対象者毎の *Ae. albopictus* 日刺咬数、不顕性感染者割合についてはそれぞれ上位、中位、下位水準の 3 種の想定組み合わせ 27 通りについて調べた。Fig. 4 にシミュレーション結果の概要を示す。すなわち (a) では不顕性感染割合を中位水準とした場合の顕性感染者総数に関する結果を、(b) では不顕性感染者割合以外の想定を中位水準とし、不顕性感染者割合

Fig. 4 Summary of simulation results. (a) Total number of symptomatic cases (i.e. onset cases) during the outbreak on the assumption that the rate of asymptomatic infection is set for the middle level. (b) Each of the total number of symptomatic, asymptomatic and both cases during the outbreak on the assumption that the density of biting *Ae. albopictus* per day per man and the daily survival rate of *Ae. albopictus* are set for the middle level. In those box-and-whisker plots (a) & (b), the whisker, the box, and the horizontal line inside the box show the ranges between the maximum and minimum, between the first and third quartiles, and the median, respectively.

を上位，中位，下位水準とした場合の顕性および不顕性感染者総数の関する結果を 1,000 回のトライアルによる最大－最小値の範囲，第 1－3 四分位の範囲及び中央値について示す。顕性感染者総数に対する媒介蚊の日生存率，日刺咬数の影響を調べるため各水準の平均に線形モデル $\mu_{ij} = \mu_0 + dsr_i + bda_j$, $\sum_i dsr_i = \sum_j bda_j = 0$, ($i, j = L, M, H$) (L, M, H は，それぞれ下位，中位，上位水準を示す) を考え，分散分析を用いて，不顕性感染者割合が中位水準の場合について日生存率 (dsr_i)，日刺咬数 (bda_j) の各 3 水準 1,000 回のトライアルの顕性感染者総数 (μ) を分析した。この結果， $\mu_0 = 196.0$ ，日生存率については， $dsr_L = -153.7$ ， $dsr_M = -51.6$ ， $dsr_H = 205.2$ ，日刺咬数については， $bda_L = -107.0$ ， $bda_M = -3.9$ ， $bda_H = 110.9$ ，となり，日生存率が日刺咬数に比べて，アウトブレイクの規模に

より大きな影響を与えていた。一方不顕性感染者割合の選択は，総感染者数（顕性及び不顕性感染者の合計）に及ぼす影響は小さく，中央値で見ると下位，中位，上位水準に対して 346 人，380 人，404 人と推移し，また発症者数は，173 人，150 人，122 人と減少傾向を示している。Fig. 5 は，すべて中位水準を用いた場合のシミュレーション結果として，発症者の日別推移 (a)，感染世代ごとの発症者の日別推移 (b) およびその総数 (c) を示したものである。最初の発症者が確認された 2014 年 8 月 9 日から 9 月 30 日までのアウトブレイクにおける実際の発症者日別推移 (1) は，1,000 回トライアルの平均値との相関は 0.73 であり，そのうち約 87% の日が第 1－第 3 四分位間に，すべての日が最大値－最小値間に抱合されている。これは，シミュレーション・トライア

Fig. 5 Progress of DENV infection by 1,000-trial simulation on the assumption that the density of biting *Ae. albopictus* per day per man, daily survival rate of *Ae. albopictus*, and rate of asymptomatic infection are set for the middle level. (a) Daily number of onset cases. (b) Daily number of onset cases by generation of second, tertiary, and fourth–fifth infections. (c) Total number of onset cases by generation of the second, tertiary, and fourth–fifth infections. Thin and dark grey (a)/ colored (b) bands show the ranges between the maximum and minimum and between the first and third quartiles, respectively. In (b, c), the blue, red, and green color bands or lines show the secondary, tertiary and fourth–fifth infections, respectively. The grey and black lines in (a) show the average of the 1,000-trial simulation and the observed onset cases, respectively. Each of the lines in (b) shows the average of the 1,000-trial simulation. In the box-and-whisker plot (c), the whisker, the box, and the horizontal line inside the box show the ranges between the maximum and minimum, between the first and third quartiles, and the median of the 1,000-trial simulation, respectively.

ルとしてアウトブレイクが再現される可能性を示している。今回のアウトブレイクでは、第 2 次感染の規模は小さく、第 3 次感染でピークを迎え、第 4-5 次感染を経て終息に向かったことが示された。

考 察

DENV の人における潜伏期間 (IIP) については、今日まで約 1,000 報の報告があり、その多くが 3-14 日と評価している。これらの報告より抽出可能な 169 人の個人データを集計した結果では平均 5.6 日、標準偏差 1.41 日であった (33)。また、過去に行われた 80 人に対する DENV1 感染実験では、平均 5.7 日、標準偏差 1.5 日との報告がある (27, 29)。2014 年アウトブレイクによる代々木公園及びその周辺の DENV 感染者 67 人の観測結果は、孤立した非流行地であるため潜伏期間分布の推定には有効であり、その結果 (平均 6.34 日、標準偏差 2.03 日) は従前の報告の日数とほぼ同水準であった。潜伏期間 (IIP) と感染性潜伏期間 (Latent period) との関係については発症に先立つ 6-18 時間前より、媒介蚊への感染が可能となるとの報告があるが (34)、本モデルでは感染源となる不顕性感染者の感染性潜伏期間は代々木公園及びその周辺に基づくデータから得られた潜伏期間 (IIP) 分布に従うものとしている。

Ae. albopictus に対して感染源となる DENV 感染者の代々木公園及びその周辺における利用時間中の蚊刺咬数を精密に推定することは不可能である。蚊刺咬数は、シミュレーション結果に影響をおよぼすため、本論では *Ae. albopictus* 刺咬数 / 日 / 人について公園利用状況による属性別にそれぞれ 3 種の水準を設けてシミュレーションを行った (Fig. 4a)。2014 年 9 月に代々木公園及びその周辺で実施された人囧採取法による *Ae. albopictus* 採取では、採取数は平均 7.13 / 人 / 8 分であり、標準偏差 11.80 と大きな変動が伴っている (35)。しかしながら、この採取数 / 人 / 8 分を単純に利用時間に比例して用いることはできない。蚊の刺咬は待ち伏せ型であり観測時間 30 分間のうち最初の 5 分間乃至 10 分間に集中する傾向があり (36, 37)、その割合を 56%, 68% 程度とすると (37)、観測時間 30 分間の刺咬数の平均は 8-14 回程度となる。また、本論では、DENV 感染者を刺咬した蚊は必ず感染に移行するとしていることから、*Ae. albopictus* の感染源たる DENV 不顕性感染者の刺咬は高い感染成功率 (21) を持つと考えられるが、本論で用いる刺咬数は、人囧法による観測結果から計算される刺咬数より低減される。最初に「高頻度利用者」に関する *Ae. albopictus* 刺咬数 / 日 / 人 (想定水準 [20, 40, 60] (Table 1)) について検討する。「デング熱国内感染症例の積極的疫学調査結果の報告」(38)によると、催し物等への参加が想定される公園利用が 1 日であった「一時利用者」症例 36 例の公園利用時間は、0.5 時間未満 14%, 0.5-1 時間 19%, 1-4 時間 39%, 4 時間以上 17%, 不明 11% であり、

利用時間が判明した症例の約 8 割が 4 時間以下であった。多くが散歩、ジョギング等のために公園を日常的に利用する「高頻度利用者」については 1 日当たりの利用時間は「一時利用者」よりも短いと推定され 1-3 時間程度を目途として想定を行えば十分と考えられる。さらに同報告 (38) によると公園利用者約 200 名の調査では 42.5% が昆虫忌避剤を使用し、48% が長ズボンを着用しており、これらの利用者に対する蚊刺咬数は人囧法による観測結果より低減する。上述のことより、「高頻度利用者」に対する *Ae. albopictus* 刺咬数 / 日 / 人の想定した 3 水準は十分な範囲を覆っているといえる。一方「滞留者」の *Ae. albopictus* 刺咬数 / 日 / 人の想定は概算見積もりで検討したようにアウトブレイクの規模に直接結び付く。「滞留者」の *Ae. albopictus* 刺咬数 / 日 / 人の想定として高位水準を採用したとき、1,000 回のトライアルによる発症者数は第 1 四分位でも 200 名余 (*Ae. albopictus* 日生存率中位水準) となり (Fig. 4a)、今回のアウトブレイクの総感染者数の規模を超えているため、高位水準以上の想定は適さず、考慮する必要はない。

代々木公園及びその周辺で 2014 年に起こった DENV アウトブレイクに関する確率シミュレーションによると観測された 128 人の発症者総数が 1,000 回のトライアルにおける第 1-第 3 四分位の間に含まれる想定は *Ae. albopictus* の日生存率、日刺咬数ともに中位水準としたものであった。また、*Ae. albopictus* の日生存率、日刺咬数の想定を共に低水準、または高水準とした場合には、発症者総数が 1,000 回のトライアルにおける最大値を下回るか最小値が上回る結果 (Fig. 4) となり再現の可能性はほとんどなかった。

本研究における確率シミュレーションでは、感染者、感染蚊を 1 人、1 匹単位で扱うため、感染経過を明確にすることができる。2014 年アウトブレイクの再現可能性の高い 3 種すべての想定を中位水準とした場合のシミュレーション結果 (Fig. 5) によれば、第 2 次感染者数は少数に留まり、顕性感染者、不顕性感染者それぞれ 5 人程度 (中央値) であるのに対して、第 3 次感染者は、100 人を超える規模にまで増加している。これは、第 2 次感染者を感染源とする 1,000 匹余 (中央値) の感染蚊の出現に起因したものである。なお、第 4 次感染者の規模が第 3 次感染者より減じたのは、8 月下旬-9 月初旬に媒介蚊駆除対策がとられ第 4 次感染に寄与する感染蚊は 2000 匹弱 (中央値) 発生したものの人への感染に寄与したものが 120 匹程度に減少したためである。

再度のデング熱のアウトブレイクに加えて、南米で拡大するジカ熱 (13) の日本への侵入も危惧されている (14, 15)。ジカ熱については、性接触による感染事例の報告 (39) もあるが、媒介蚊と人との感染環がアウトブレイクにおける感染拡大の大宗を担うことになる (40)。*Ae. albopictus* が媒介蚊として機能し (41) また不顕性感染者の比率が高い (42) 等 DENV と類似した感染拡大様式を示している。これら感染症の今後のアウトブレイク

を防止するために、サーベイランス体制を整備しでき得れば感染制圧が可能な第 2 次感染の段階での探知に努め、感染の規模が増大する第 3 次感染者以降の感染拡大を防止することが必要であり、このために、感染源となる不顕性感染者の発見に努めるとともに感染蚊の生存率の低下に寄与する対策を合わせ行うことが重要である。

謝 辞

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（デング熱・デング出血熱再興予測モデルの展開と流行抑制戦略シミュレーション, No. 15K04990）の助成を受けて行った。東京医科歯科大学国際環境寄生病学小林大介氏には DENV 媒介蚊について多くの示唆をいただいたことを感謝する。

本論文は利益相反なしである。

文 献

- (1) 国立感染症研究所ウイルス第 1 部, 感染症疫学センター. デング熱国内感染患者 現時点での疫学情報のまとめ (平成 26 年 10 月 31 日 11:00 現在). 2014; <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10906000-Kenkoukyoku-Kekkakukansenshouka/0000063558.pdf> (2016/7/2)
- (2) 関なおみ, 岩下裕子, 本 涼子, 神谷信行, 栗田雅行, 田原なるみ, 長谷川道弥, 新開敬行, 林 志直, 貞升健志, 甲斐明美, 中島由紀子, 渡瀬博俊, 上田 隆, 前田秀雄, 小林一司, 石崎泰江, 広松恭子. 東京都におけるデング熱国内感染事例の発生について. 日本公衆衛生雑誌 2015;62:238–250.
- (3) 高崎智彦. デング熱. 医学のあゆみ 2015;253:69–74.
- (4) Schmidt-Chanasit J, Emmerich P, Tappe D, Günther S, Schmidt S, Wolff D, Hentschel K, Sagebiel D, Schöneberg I, Stark K, Frank C. Autochthonous dengue virus infection in Japan imported into Germany, September 2013. Euro Surveill 2014;19(3):pii=20681. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20681>.
- (5) 堀田 進. デング熱媒介蚊に関する一考察: 1942–1944 年の日本内地のデング熱流行におけるヒトシマカ *Aedes albopictus* およびネッタイシマカ *Aedes aegypti* の意義について. Med Entomol Zool 1998;49:267–274.
- (6) 東京都福祉保健局. 東京都蚊媒介感染症対策会議報告書 (平成 26 年 12 月 24 日). 2014.
- (7) 津田良夫. 代々木公園周辺で起きたデング熱流行時の媒介蚊調査に基づくデングウイルス感染リスクの評価. Med Entomol Zool 2015;60:211–217.
- (8) Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford and New York: Oxford University Press, 1991.
- (9) Chikaki E, Ishikawa H. A dengue transmission model in Thailand considering sequential infections with all four serotypes. J Infect Dev Ctries 2009;3:711–722.
- (10) Andraud M, Hens N, Marais C, Beutels P. Dynamic epidemiological models for dengue transmission: a systematic review of structural approaches. PLoS One 2012;7:e49085.
- (11) Morimoto T, Ishikawa H. Assessment of intervention strategies against a novel influenza epidemic using an individual-based model. Environ Health Prev Med 2010;15:151–161.
- (12) 国立感染症研究所. デング熱・デング出血熱 2011～2014 年. 病原微生物検出情報 2015;36:33–34.
- (13) Pan American Health Organization, World Health Organization. Epidemiological Update, Neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection. 17 Jan 2016. 2016; http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=7880&Itemid=41484&lang=en (2016/2/5)
- (14) 国立感染症研究所. ジカウイルス感染症 (ジカ熱) のリスクアセスメント. 16 Feb. 2016. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/2358-disease-based/sa/zika-fever/6227-zikara-160216.html> (2016/4/3)
- (15) 厚生労働省健康局結核感染症課. ジカ熱に関する情報提供及び協力依頼について (平成 28 年 1 月 21 日). <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000109908.htmlv> (2016/2/5)
- (16) Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, Abu-Raddad LJ, Ho LM, Thach TQ, Chau P, Chan KP, Lam TH, Tse LY, Tsang T, Liu SH, Kong JH, Lau EM, Ferguson NM, Anderson RM. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003;24;361(9371):1761–1766.
- (17) Fukutome A, Watashi K, Kawakami N, Ishikawa H. Mathematical modeling of severe acute respiratory syndrome nosocomial transmission in Japan: the dynamics of incident cases and prevalent cases. Microbiol Immunol 2007;51:823–832.
- (18) World Health Organization and Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Dengue: Guideline for diagnosis, treatment, prevention and control. France: World Health Organization, 2009.
- (19) Tomashek KM. Dengue fever. In: Brunette G, Kozarsky P (ed), CDC Health Information for International Travel 2012: The Yellow Book. New York; Oxford University Press USA, 2011, 156–161.
- (20) Tjaden NB, Thomas SM, Fischer D, Beierkuhnlein C. Extrinsic incubation period of dengue: Knowledge, backlog, and applications of temperature dependence. PLoS Negl Trop Dis 2013;7(6):e2207.
- (21) Duong V, Lambrechts L, Paul RE, Ly S, Lay RS, Long KC, Huy R, Tarantola A, Scott TW, Sakuntabhai A, Buchy P. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. Proc Natl Acad Sci USA 2015;112(47):14688–14693.
- (22) Grange L, Simon-Loriere E, Sakuntabhai A, Gresh L, Paul R, Harris E. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infections. Front Immunol 2014;5:280. doi: 10.3389/fimmu.2014.00280.

- (23) Delatte H, Gimonneau G, Triboire A, Fontenille D. Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean. *J Med Entomol* 2009;46:33–41.
- (24) 池庄司敏明. 蚊. 東京: 東京大学出版会, 1993, 35.
- (25) Yap G, Li C, Mitalib A, Lai YL, Ng LC. High rates of inapparent dengue in older adults in Singapore. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:1065–1069.
- (26) Wang T, Wang M, Shu B, Chen XQ, Luo L, Wang JY, Cen YZ, Anderson BD, Merrill MM, Merrill HR, Lu JH. Evaluation of inapparent dengue infections during an outbreak in Southern China. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003677. doi: 10.1371/journal.pntd.0003677.
- (27) Simmons JS, St. John JH, Reynolds FHK. Experimental studies of dengue. *Philippine J Sci* 1931;44:1–247.
- (28) Siler JF, Hall MW, Hitchens AP. Dengue: its history, epidemiology, mechanism of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity, and prevention. *Philippine J Sci* 1926;29:1–302.
- (29) Nishiura H, Halstead SB. Natural history of dengue virus (DENV)-1 and DENV-4 infections: reanalysis of classic studies. *J Infect Dis* 2007;195:1007–1013.
- (30) Sabin AB. Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg* 1952;1:30–50.
- (31) Noisakran S, Perng GC. Alternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) in dengue virus infection. *Exp Biol Med* 2008;233:401–408.
- (32) Sosothikul D, Seksarn P, Pongsewalak S, Thisyakorn U, Lusher J. Activation of endothelial cells, coagulation and fibrinolysis in children with Dengue virus infection. *Thromb Haemost* 2007;97:627–634.
- (33) Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90:882–891.
- (34) Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Rothman AL, Ennis FA, Nisalak A. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997;176:322–330.
- (35) Tsuda Y, Maekawa Y, Ogawa K, Itokawa K, Komagata O, Sasaki T, Isawa H, Tomita T, Sawabe K. Biting density and distribution of *Aedes albopictus* during the September 2014 outbreak of dengue fever in Yoyogi Park and the vicinity of Tokyo metropolis, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2016;69:1–5.
- (36) 津田良夫. 蚊の観察と生態調査. 東京: 北陸館, 2013, 359.
- (37) Mogi M, Yamamura N. Estimation of the attraction range of a human bait for *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) adults and its absolute density by a new removal method applicable to populations with immigrants. *Res Popul Ecol* 1981;23:328–343.
- (38) 国立感染症研究所. デング熱国内感染症例の積極的疫学調査結果の報告. 病原微生物検出情報 2015;36:137–140.
- (39) Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, Mead P. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission—Continental United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:215–216.
- (40) Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet* 2015;386(9990):243–244. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61273-9.
- (41) Rocklöv J, Quam MB, Sudre B, German M, Kraemer MU, Brady O, Bogoch II, Liu-Helmersson J, Wilder-Smith A, Semenza JC, Ong M, Aaslav KK, Khan K. Assessing seasonal risks for the introduction and mosquito-borne spread of Zika virus in Europe. *EBioMedicine*. 2016;9:250–256. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.009.
- (42) Dasti JI. Zika virus infections: An overview of current scenario. *Asian Pac J Trop Med* 2016;9:621–625.