

最近のユニークなデング熱感染モデル:A survey

tax_free

2022/11/21

概要

デング熱は蚊の生息数が多い熱帯地域を中心に蔓延している病気である。現在は、有効なワクチンが十分普及していないので、対症療法が主になっている。流行国にとってデング熱は非常に重要な健康的課題で、各国が対処に追われている。デング熱の流行を阻止するには、デング熱の感染モデルを理解することが重要である。このサーベイ論文は、2021 年以降に発行された最近の論文の中でも、3 つのユニークなモデルを比較し、デング熱の流行と気候の関係性、治療薬と予防薬、教育等によるデング熱の感染抑制効果を確認した。

1 Introduction

Background

デング熱は世界各地で大きな健康上の課題となっている。WHO によると、デング熱は、1970 年代まではわずかな国の間でのみ流行していたが、それ以降は急速に拡大を続けており 100 を超える国で確認されている [1]。その中でも特にアジアが占める割合は高く、全体の 70% はアジアで発生している [4]。

デング熱には 4 つの serotype が存在していると考えられていて、一度感染した serotype にある程度の免疫が生じると考えられている [2]。しかし、その他の serotype への交叉防御免疫は数ヶ月で消失し、他の serotype に感染する可能性が生じる。加えて、この感染時に重症化することが多いと言われている [3]。

デング熱は vector-borne disease に分類され、その主な vector は *Aedes aegypti* と *Ae. albopictus* である。デング熱の流行を防ぐための最も基本的な手段は、vector-control(vector の数を抑制すること)で、流行している国や地域ではよく行われてる。例えばシンガポールでは、蚊が繁殖する場所が多い建設現場に対して十分な抑制策を取るように義務付けている [5]。

Importance of Early Warning System

デング熱の感染対策の手段は、vector-control だけではない。政府が感染症に関する対策を決定するために、正確で迅速なデング熱の発生件数や発生場所を追跡するシステムが必要である。これらの追跡シ

ステムの運用方法はいくつかあり、これらは Early Warning System(EWS) として機能している。EWS は政府の意思決定に使われるだけでなく、一般市民のデング熱への危機意識を高めることにも大きな影響を与える。実際、シンガポールでは、デング熱対策の一環として、政府が提供するスマートフォンアプリから直近のデング熱の発生件数と発生したクラスターの位置を確認することができるように整備している。

Need to Survey

現実にはデング熱の予測システムが EWS に組み込まれることは、EWS の効果をより高めることができる。しかし、デング熱の予測システム・感染モデルは多くの手法と多くの解釈が存在している。これは、デング熱の流行が気候や社会学的な要因等の影響を受けるからである。そこで、地域や条件を絞ってデング熱の感染モデルをサーベイする。これは、非常に価値のあり、効果的なデング熱対策に繋ることである。

2 Materials and Methods

予測モデルは表 1 に従って選別した。ジャーナルや引用数は考慮しなかった。

その結果、87 件の論文が見つかり、その中で検索ワードとの関連性が高い順で 3 本選んだ。

3 Results

選択した論文

今回選んだ論文は次の 3 つである。

表 1 サーベイ対象の検索方法

調べ方	Google Scholar
時期	2021 年以降
検索ワード	dengue, model, serotype, SIR, Singapore

表 2 選択された論文の概要

Title	First Author	Journal
Prediction of dengue fever outbreaks using climate variability and Markov chain Monte Carlo techniques in a stochastic susceptible-infected-removed model[6]	Tarun Kumar Martheswaran	Scientific Reports
Case-area targeted interventions (CATI) for reactive dengue control: Modelling effectiveness of vector control and prophylactic drugs in Singapore[7]	Oliver J. Brady	PLoS Neglected Tropical Diseases
Application of Optimal Controls on Dengue Dynamics-A Mathematical Study[8]	Ananya Dwivedi	Springer Proceedings in Mathematics & Statistics

以下、それぞれの論文を表 2 の行の上から順に、study:1, study:2, study:3 と書く。

モデルについて

これらの論文が提案している感染モデルとモデルが扱う serotype について、表 3 にまとめた。

3 つの論文で提案されているモデルは SIR モデル^{*2}を基本として独自の要素を組み合わせている。

クラスの分類とパラメータ

3 つの論文で提案されているモデルは、いずれも SIR モデルを基本にしたものだが、クラスによってはクラス内でさらに分割しているモデルがある。クラス内の分割について、表 4 にまとめた。

表 5 は、それぞれのモデルで使用されたパラメータを関係する対象ごとにまとめた結果である。関係しているパラメータの個数は、それぞれの微分方程式の係数の個数を数えた。

Fitting について

それぞれの fitting で使用された実データについてまとめると表 6 となった。study:3 は、仮説と先行研究 [27][28][29] から初期パラメータを決定した。

それぞれの論文で提案されたモデルで最適化を行った手法について、表 7 にまとめた。

性能と課題について

3 つの論文で提案されたモデルの結果をそれぞれまとめた。

study:1

ランダムサンプリングベースの SIR モデルを用いて Susceptible に分類される割合を推定し、MCMC 法を用いて、2012 年から 2020 年の Singapore と Honduras の症例報告データにモデルを fitting することに成功した。fitting 後の seasonal モデルは、2020 年の Singapore, 2019 年の Honduras の大流行の分散の 98.5% と 92.8% を説明することができた。一方、fitting 後の climate モデルは、2020 年の Singapore, 2019 年の Honduras の大流行の分散の

^{*1} エルニーニョ・南方振動

^{*2} SIR モデルは、感染症の短期的な流行過程を記述する決定論的なモデルで、対象を S:Susceptible, I:Infected, I:Recovered の 3 つのクラスに分類する。対象になるのは、人間だけでなく、例えばデング熱ならば蚊にも適用する場合もある。

^{*3} maximum temperature, minimum temperature, average temperature, precipitation, average relative humidity, average wind, average dew, average visibility, average sea level pressure

^{*4} number of female aegypti caught per functional trap

表 3 概要

Study	Category	Characteristics	Serotype
study:1	SIR model	標準的な SIR モデルを拡張して、確率的なモデルにした。 seasonal モデルと climate モデルを比較した。 ENSO* ¹ とデング熱の流行の関係性を調べた。	Single
study:2	SIR model	CATI 戦略を評価するために単位エリアごとにモデルを構築した。 前処理で感染者数データからクラスターのマップを生成した。 薬の配布をモデルに組み込んだ。	Single
study:3	SIR model	薬の配布と教育の効果をモデルに組み込んだ。 Susceptible クラスを感染リスクの高低によって 2 つに分けている。	Single

表 4 クラスについて

Study	Susceptible	Infected	Recovered
study:1	1(人)	1(人)	1(人)
study:2	3(人, 蚊 (孵化前と後))	2(人, 蚊)	2(薬による免疫, 感染による免疫)
study:3	3(人 (感染リスクの大きさで分割), 蚊)	2(人, 蚊)	1(人)

表 5 モデルに含まれるパラメータの分類

Study	人間の数に関係	蚊の個体数に関係	その他 (気候等に関係)
study:1	5	0	5
study:2	4	4	7
study:3	11	6	0

表 6 使用している実際のデータ

Study	Epidemiological	Meteorological	Entomological	Population and Socioeconomic
study:1	Cases[14][15], Serotype [16][17][18][19]	ENSO, Some* ³ [20]	<i>Aedes mosquitos</i> の分布 [20]	Population[21][22]
study:2	Cases[23]	Not using	週次 GAI* ⁴ [24]	Population[25], Building-level data[26]
study:3	Not using	Not using	Not using	Not using

75.3% と 68.3% を説明することができた。また、気候モデルは大きな流行が発生してる時期は seasonal モデルよりも climate モデルの性能が高くなり、小さな流行が発生している時期はその逆となった。

ENSO に関する指標は、多変数モデルでは有意な影響が見られなかった。

このモデルでは週単位の気候データを用いていたが、長期的な感染トレンドを捉えるためには一年以

上のデータを使い、気候のトレンドを組み込む必要がある。

非熱帯地域では、わずかな気候の差が蚊の繁殖メカニズムに大きな影響を及ぼす可能性があるので、seasonal モデルが適していると考えられている。しかし、今後、地球温暖化が進行すると、climate モデルの方が有力なモデルになる可能性がある。

表 7 Fitting の手法

Study	Fitting Method
study:1	Markov chain Monte Carlo methods(MCMC) method
study:2	Monte Carlo approximate Bayesian computation(SMC ABC) method[12]
study:3	fourth-order Runge-Kutta forward(backward) method, ODE solver

study:2

CATI 戦略は、人口密度が低くかつ non-reactive な処置が行われているエリアで最も効果的に作用することが分かった。その他に分かったことを下にまとめた。

- 予防薬を使うことによって、感染を防ぐための限られた時間を延長することができる。
- CATI 戦略は長期的にも短期的にも効果があるが、その効果は一定ではなく、特に vector-control の効果は低い。
- CATI の半径を大きくすることによって、対策に対する反応の遅さや効果の低さを補うことができる。

このモデルは複数の serotype が同時に流行することをモデルに組み込んでいないので、さらにモデルを拡張して複数の serotype を扱えるようにする必要がある。また、実際にフィールドワークで対照実験を行なって検証して、予防薬の有効期間や投与頻度、クラスターの分布等をより現実にもっと制約にすることも要求される。

study:3

治療薬の使用と教育による予防効果の 2 つの要素を組み込んだ Dengue 熱感染モデルを構築し、固定点の存在を証明した。加えて、固定点周りの安定性を Routh - Hurwitz の安定判別法と Lyapunov 関数を用いて評価し、基本再生産数 R_0 が $(0 <) R_0 < 1$ を満たす時、固定点周りで安定であることを示した。このとき、少量の感染した人間と蚊が侵入してきても、大流行に発展することはない、時間経過で収束する。

また、表 8 のパラメータに関する感度解析を行った結果、 μ_H 以外のパラメータの増減と R_0 の増減は一致し、 μ_H の増減と R_0 の増減とは逆になることが分かった。

最適制御の理論に基づいて、治療薬の使用と教育

の効果とコストの関係を調べた結果、治療薬の使用によって感染者は減ることが分かった。また、これらのコストが安いほど、より効果が出ることが分かった。

非線形のコスト関数を最適化する時に、他の研究 [30] と同じように 2 次の項を使っているが、これ以外の項を用いることで新たな知見が得られる可能性がある。

4 Discussion

今回調べた 3 つの論文は、すべて SIR モデルを基本としたモデルであるが、独自に加えた変数や制約によって様々な知見を得ることに成功している。例えば、study:1 は ENSO のデータを加えて、その関係性について調べている。現実の Dengue 熱の感染システムを完全にモデルにすることは、その複雑性ゆえに非常に困難である。しかし、基本的な感染モデルに少しだけ工夫することによって、現実的に計算可能な範囲のまま現実社会にフィードバックする価値がある発見を生み出すことができるモデルにすることが示された。

今回のサーベイ対象には、COVID-19 との関係について詳しく解析した研究は含まれていなかったが、各国の感染者数データを見ると 2020 年以降は有意に減っている場合がほとんどである。今後、このパンデミックと Dengue 熱の関係性を説明するモデルが構築される可能性は高く、将来的な対策のために必要であると考えている。

Study Limitation

このサーベイ論文は英語の記事、かつ Google Scholar の検索結果に表示される論文から選択され作成された。一方で、Dengue 熱が流行している地域のほとんどが非英語圏の国々である。よって、現地の言葉で書かれた多くの論文を見落している可能性があることに注意する必要がある。

表 8 感度解析を行ったパラメータ

パラメータ	説明
μ_H	人間の自然死亡率
k	持続的な蚊の新規発生数
α_m	蚊から人の感染確率
α_H	人から蚊の感染確率
β	単位時間あたりに蚊が (人間以外も含む) 生物を噛む確率

5 Conclusion

デング熱の感染モデルを構築し、検証して、その結果を考察をすることは、デング熱の流行抑制に関する取り組みとして大きな価値がある。さらに、その感染モデルが十分に現実の流行を説明することができていれば、実際の EWS に組み込んで使用することもできる。EWS の性能は、国や地方の感染追跡システムに大きく依存しているので、EWS を十分に機能させるには素早く正確な感染データを収集することが重要である。

デング熱の流行を抑えるためには、十分な追跡システムと教育、そしてワクチンの開発と普及が非常に重要であることが科学的に証明された。よって、政府はそのシステムの作成と運用により積極的になるべきであると筆者は考えている。

Appeal

slack

自己評価 : SS

秘密の記号列 :

3f3b84aa79530685c294096011309fb30ba8d33b

レポートの書き方に関する質問を中心に積極的に答えた。また、雑談チャンネルで積極的に発言した。あとがき

私が所属している iGEM TokyoTech では、2022 年と 2023 年にデング熱の感染抑制を目標とするプロジェクトを行っている。私は Dry(主に実験データの解析や合成生物学に必要なソフトウェアの開発する役割)を担当している、今年のプロジェクトでは Dry のリーダーをしている。昨年プロジェクトでは、シンガポールの時系列感染者データを ML で学習させて、デング熱の流行を予測するシステムを作成し

た。そこで、今年のプロジェクトでは、今回サーベイしたような感染数理モデルを拡張した系を扱って、より発展的で数学的な裏付けがあるシステムを作成し、運用する予定である。今回のサーベイは、非常にワクワクする内容で、プロジェクトに対するモチベーションが高まった。

参考文献

- [1] Baharom M, Ahmad N, Hod R, Abdul Manaf MR. Dengue Early Warning System as Outbreak Prediction Tool: A Systematic Review. Risk Manag Healthc Policy. 2022;15:871-886 <https://doi.org/10.2147/RMHP.S361106>
- [2] Forshey BM, Reiner RC, Olkowski S, Morrison AC, Espinoza A, Long KC, Vilcarromero S, Casanova W, Wearing HJ, Halsey ES, Kochel TJ, Scott TW, Stoddard ST. Incomplete Protection against Dengue Virus Type 2 Re-infection in Peru. PLoS Negl Trop Dis. 2016 Feb 5;10(2):e0004398. doi: 10.1371/journal.pntd.0004398. PMID: 26848841; PMCID: PMC4746126.
- [3] 高崎智彦. "デング熱とは". NIID 国立感染症研究所. 2014-10-14. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/encyclopedia/392-encyclopedia/238-dengue-info.html>
- [4] World Health Organization. Dengue and Severe Dengue; 2022. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue#:~:text=Global%20burden&text=One%20modelling%20estimate%20indicates%20390,with%20any%](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue#:~:text=Global%20burden&text=One%20modelling%20estimate%20indicates%20390,with%20any%20)

- 20severity%20of%20disease. Accessed January 12, 2022.
- [5] National Environment Agency Singapore. Dengue Stop Work Orders. <https://www.nea.gov.sg/dengue-zika/dengue/stop-work-orders>
- [6] Martheswaran, T.K., Hamdi, H., Al-Barty, A. et al. Prediction of dengue fever outbreaks using climate variability and Markov chain Monte Carlo techniques in a stochastic susceptible-infected-removed model. *Sci Rep* 12, 5459 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09489-y>
- [7] Case-area targeted interventions (CATI) for reactive dengue control: Modelling effectiveness of vector control and prophylactic drugs in Singapore Brady OJ, Kucharski AJ, Funk S, Jafari Y, Looock MV, et al. (2021) Case-area targeted interventions (CATI) for reactive dengue control: Modelling effectiveness of vector control and prophylactic drugs in Singapore. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 15(8): e0009562. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009562>
- [8] Dwivedi, A., Baniya, V., Keval, R. (2021). Application of Optimal Controls on Dengue Dynamics—A Mathematical Study. In: Balasubramaniam, P., Ratnavelu, K., Rajchakit, G., Nagamani, G. (eds) *Mathematical Modelling and Computational Intelligence Techniques*. ICMCMCIT 2021. Springer Proceedings in Mathematics & Statistics, vol 376. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-6018-4_1
- [9] Srivastav, A.K., Ghosh, M.: Assessing the impact of treatment on dynamics of dengue fever: a case study of India. *Appl. Math. Comput.* 362, 124533 (2019)
- [10] Mishra, A., Ambrosio, B., Gakkhar, S., Aziz-Alaoui, M.: A network model for control of dengue epidemic using sterile insect technique. *Math. Boisci.* 15, 441 - 460 (2018)
- [11] Ghosh, I., Tiwari P.K., Chattopadhyay, J.: Effect of active case finding on dengue control: implication from a mathematical model. *J. Theor. Biol.* 464, 50 - 62 (2019)
- [12] Toni T, Welch D, Strelkowa N, Ipsen A, Stumpf MPH. Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *J R Soc Interface.* 2009; 6: 187 - 202. <https://doi.org/10.1098/rsif.2008.0172> PMID: 19205079
- [13] Kar, T.K., Jana, S.: A theoretical study on mathematical modelling of an infectious disease with application of optimal control. *Biosystems* 111, 37 - 50 (2013)
- [14] Ministry of Health Infectious Disease Bulletin of Singapore 2020
- [15] Pan American Health Organization (Pan American Health Organization 2020)
- [16] National Environment Agency, Singapore
- [17] SEARO
- [18] PAHO, WHO
- [19] Tipayamongkhogul, M., Fang, C.T., Klinchan, S., Liu, C.M. & King, C.C. Effects of the El Niño-Southern Oscillation on dengue epidemics in Thailand, 1996 - 2005. *BMC Public Health* 9, 1 - 15 (2009).
- [20] CustomWeather involved in the World Meteorological Association (WMA) network
- [21] Singapore's Department of Statistics (Statistics Singapore—Latest Data—Births & Deaths, 2013)
- [22] Instituto Nacional de Estadística (INE), Honduras (Instituto Nacional De Estadística 2020)
- [23] National Environment Agency. "Dengue Clusters". <https://www.nea.gov.sg/dengue-zika/dengue/dengue-clusters>
- [24] Ong J, Chong C-S, Yap G, Lee C, Abdul Razak MA, Chiang S, et al. Gravitrap deployment for adult *Aedes aegypti* surveillance and its impact on dengue cases. *Aldridge*

- RL, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14: e0008528. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008528> PMID: 32764763
- [25] Department of Statistics Singapore. Population Trends, 2020. Singapore; 2020. 2591 - 8028
- [26] OpenStreet. www.openstreetmap.org
- [27] Srivastav,A.K.,Ghosh,M.:Assessing the impact of treatment on dynamics of dengue fever:a case study of India. Appl. Math. Comput. 362, 124533 (2019)
- [28] Mishra, A., Ambrosio, B., Gakkhar, S., Aziz-Alaoui, M.: A network model for control of dengue epidemic using sterile insect technique. Math. Boisci. 15, 441 - 460 (2018)
- [29] Ghosh, I., Tiwari P.K., Chattopadhyay, J.: Effect of active case finding on dengue control: implication from a mathematical model. J. Theor. Biol. 464, 50 - 62 (2019)
- [30] Ndi, M.Z., Mage, A.R., Messakh, J.J., Djahi, S.D.: Optimal vaccination strategy for dengue transmission in Kupang city. Heliyon 6, e05345 (2020)