

MERS（中東呼吸器症候群）の致死率および死亡リスク要因をリアルタイムで推定する統計学的手法を開発～患者数が少なくても推定可能に～

1. 発表者： 西浦 博（東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学分野 准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆2015年5-7月に韓国で流行した **MERS（中東急性呼吸器症候群）の致死率と死亡リスク要因を流行中にリアルタイムで推定する統計学的手法を開発し、全患者中の致死率を約20%と推定**しました。また、**60歳以上で基礎疾患を持つ患者の致死率を48.2%**と推定しました。
- ◆**流行途中に死亡のリスク要因を特定する統計学的手法を開発**しました。特に、**患者数が少ない中にも関わらず推定が可能な統計学的手法の実装に成功**しました。
- ◆**基礎疾患を持つ高齢者が集中する医療施設・介護施設・デイケアなどでの感染対策が極めて重要**であることが示唆されました。**今後、同様の新興感染症が流行したとき、流行のできるだけ早期の段階から提案した推定モデルを利用して致死率を推定し、死亡のリスク要因（例、高齢者・基礎疾患保持者）を特定することが**できるものと期待されます。

3. 発表概要：

2015年5-7月、韓国の複数医療機関においてMERSの流行を認めました。従来、他の感染症で大規模な流行が認められた場合、生存解析（注1）などの統計学的手法を用いることで、致死率（注2）と死亡リスク要因のリアルタイム（注3）での（流行途中での）推定が実施されてきました。ただし、従来の手法では分析のために千人超の患者数が必要でした。韓国のMERS流行では確定患者数が185人と少なく、従来の手法ではリアルタイム推定が困難でした。東京大学大学院医学系研究科の西浦准教授らは、患者数が少ない場合でも致死率と死亡リスク要因をリアルタイムで推定する統計学的手法を世界に先駆けて提案し、韓国における185人の患者情報をリアルタイムで分析しました。その結果、韓国におけるMERSの致死率が全確定患者中で約20%であること、60歳以上で基礎疾患（注4）を有する患者の致死率は48.2%と高いことを明らかにしました（文末の図参照）。それ以外の者の致死率は15%未満でした。今後、日本では、高齢者の多い医療施設・介護施設・デイケアなどでMERSの感染が拡大せぬよう流行対策を実施することが極めて重要と考えられました。また、MERSに限らず、何らかの新興感染症が未来に流行を引き起こしたとき、流行のできるだけ早期から提案した推定モデルを利用して致死率を推定し、死亡リスク要因を特定することが可能になるものと期待されます。

4. 発表内容：

● 研究の背景

MERS（中東急性呼吸器症候群）は中東地域でラクダからヒトへ伝播することで発生する新興感染症です。ひとたびヒトが感染すると、医療機関を中心にヒトからヒトへ直接伝播することがあります。2015年5-7月、韓国の複数医療機関においてMERSの流行を認めました。MERSの患者がどの程度の頻度で死亡するのか（致死率）を推定するということは、同感染症の毒力（virulence）を理解する上で欠かせません。

- これまでの課題・問題提起

これまで大規模な流行を認めた場合には、生存解析などの従来の統計学的手法を用いることで、致死率と死亡リスク要因のリアルタイムでの（流行途中での）推定が可能でした。例えば、2002-03年に香港を基点に世界中に流行が拡大した重症急性呼吸器症候群（SARS）の研究で数千人の感染者データをノンパラメトリック（注5）な生存解析手法を用いて分析することにより、致死率がどの程度であり、死亡リスクの高い者がどのような者なのかが明らかにされてきました。ただし、韓国のMERS流行では確定患者は185人（中国の1人を除く）と少なく、従来の手法ではリアルタイム推定が実質的に困難でした。

- 今回の成果

東京大学大学院医学系研究科の西浦准教授らは、患者数が少ない場合でも致死率と死亡リスク要因をリアルタイムで推定・特定する手段を考案し、致死率が全確定患者中で約20%であること、60歳以上で基礎疾患を持つ患者の致死率は48.2%と高いことを明らかにしました(図)。

- 研究手法

従来型の致死率のリアルタイム推定では、患者の発病から死亡までの時間の遅れを加味した生存解析モデルが利用されてきました。その際、死亡リスク要因の特定のためにノンパラメトリック推定手法が駆使されましたが、そのためには千人を超える多数の患者データが必要でした。本研究では、患者数が少ない場合に対応可能なモデルとして、生存解析モデルとロジスティックモデルのハイブリッド型モデル（注6）が使用可能であることを数理的に記述し、それを利用すれば韓国のような比較的小規模な流行でも死亡リスクが高い集団をリアルタイムで特定可能であることを明らかにしました。

- 研究結果

本研究グループは、60歳以上の高齢者は他と比べて9.3倍もMERSの死亡リスクが高く、基礎疾患を持つ者はそれ以外の者と比べて7.8倍もMERSの死亡リスクが高いことを明らかにしました。これまでの西浦 博准教授らの研究（注7）および本研究によってMERS患者全体の致死率は約20%であることは明らかにされていましたが、本研究により、60歳以上で基礎疾患を持つ者の致死率は48.2%と推定されました。それ以外の者の死亡リスクは15%未満でした(図)。また、流行当初の平均的な致死率は40%以上でしたが、2015年6月初旬以降から致死率がその約0.3倍に下降したものと推定され、それは接触者の追跡調査など感染者の診断率の上昇が寄与したと考えられます。

- 社会的意義・今後の予定

MERSは致死率が少なくとも20%程度と高い感染症ですが、基礎疾患を持たない青年（0歳-59歳）の死亡リスクは15%未満であり、高齢者および基礎疾患を持つ患者において特別に警戒が必要であることが示されました。高齢社会である日本では、特別に高齢者が集中している医療施設・介護施設・デイケアなどでの感染拡大時に被害が起こることが危惧されます。それら高齢者施設においてMERS感染が拡大せぬよう、流行対策を徹底することが極めて重要であることが示唆されました。またMERSに限らず、何らかの新興感染症が流行したとき、流行のできるだけ早期から提案した推定モデルを利用して致死率を推定し、死亡リスク要因を特定することが可能になるものと期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：BMC Medicine（オンライン版：2015年9月30日）

論文タイトル：Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015

著者：Kenji Mizumoto, Akira Endo, Gerardo Chowell, Yuichiro Miyamatsu, Masaya Saitoh, Hiroshi Nishiura*

著者所属：第 1, 2, 4, 5, 6 著者 東京大学大学院医学系研究科

第 1 著者 東京大学大学院総合文化研究科

第 3 著者 ジョージア州立大学

DOI：10.1186/s12916-015-0468-3

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学分野 准教授

西浦 博 (にしうら ひろし)

電話 03-5841-3688

携帯電話 080-7008-4605

メールアドレス nishiurah@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注 1) 生存解析：生存時間分析とも呼ばれます。ある時点から、注目する事象が起きるまでの時間を解析する統計学的手法です。致死率を分析する事例では、「ある時点」とは発病時刻のことを指し、「注目する事象」とは死亡という出来事を指します。リアルタイム研究では流行途中の推定が必要ですが、それは、観察データを特定の時刻までしか入手できないことを意味します。このようなことを打ち切りが生じた (censoring) と言いますが、生存解析は打ち切りを伴うデータを分析して死亡リスクを推定する上で最も有効な手法と言えます。

(注 2) 致死率：診断された患者の中で死亡するリスクのことを言います。ここで「患者」とは MERS の事例においては、185 人の確定患者を指します。その場合、致死率は確定患者の間での死亡リスクを確率として計算した結果に相当します。ここで注意しなければなりません、仮に確定患者以外に多数の (未診断の) 感染者がいる場合、確定患者のみの間の死亡リスクは感染者全体の死亡リスクと比較して大きい可能性があります。常に、どのような診断状態に基づいて死亡リスクを定量化しているのかを明らかにすることが欠かせません。今回の MERS 研究では確定患者中の死亡リスクについて常に言及していることにご注意下さい。

(注 3) リアルタイム分析：流行の途中に時々刻々と患者数や死亡者数が変動する中で、日々推定結果を更新しつつ実施する研究です。今回、研究成果は 2015 年 9 月に公表されていますが、西浦博准教授らは流行途中から政府機関・国連機関にリアルタイムで情報提供をしてきました。

(注 4) 基礎疾患：いわゆる持病のことで、その人が元々から持っている慢性的な病気を指します。MERS の基礎疾患としては、呼吸器の慢性疾患、特に、肺気腫と喘息、慢性気管支炎といった病気が知られています。

(注 5) ノンパラメトリック推定：パラメータについて一切の前提を設けないものをいいます。ここでは、特に、発病から死亡までに要する時間について年齢や基礎疾患等の別で特定の関数を仮定しないことを指します。

(注 6) ハイブリッド型モデル：「ハイブリッド」とは複数の方式を組み合わせた状態を指します。今回の統計学的推定では生存解析の基本モデルにロジスティックモデルと呼ばれる死亡リスクの予測モデルをかけ合わせて（数学的に中身を合体させて）推定しましたので、その統計モデルをハイブリッド型モデルと呼んでいます。

(注 7) 致死率全体の推定結果：上記の研究以外にも、最近までに韓国の流行における MERS の致死率が約 20%であることを以下の論文でも報告しました。Mizumoto K, Saitoh M, Chowell G, Miyamatsu Y, Nishiura H. Estimating the risk of Middle East respiratory syndrome (MERS) death during the course of the outbreak in the Republic of Korea, 2015. International Journal of Infectious Diseases 2015; (doi: 10.1016/j.ijid.2015.08.005)

8. 添付資料：

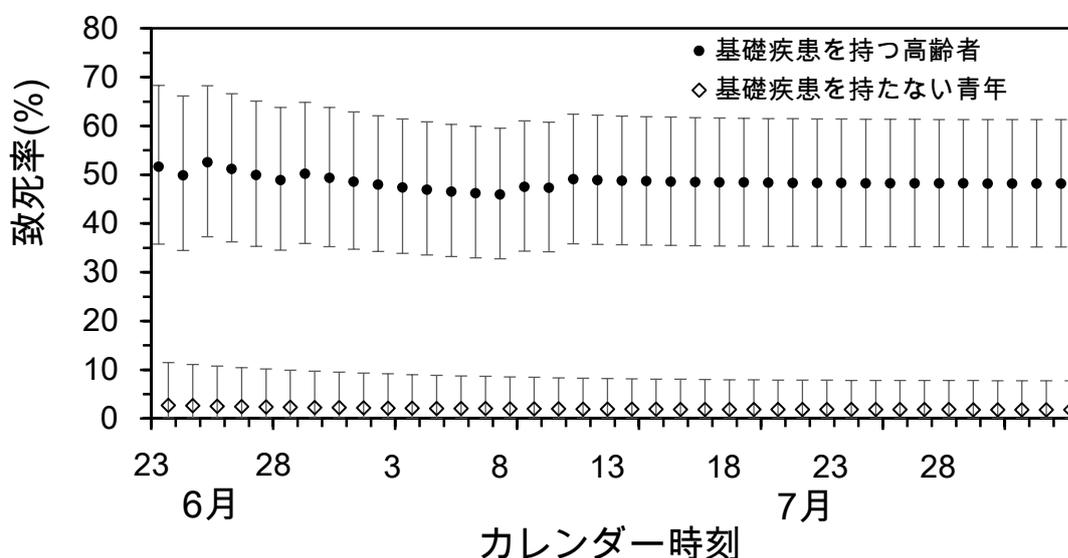


図. 患者の特性によって分けた MERS の致死率のリアルタイム推定結果。縦軸は確定患者が死亡するリスク（確率）を表す。それぞれ、印が各カレンダー日付における致死率の代表値（最尤推定値）であり、上下の「ひげ」は推定値の 95%信頼区間を表す。基礎疾患を持たない青年の死亡リスクは 10%未満であることが確実である一方、基礎疾患を持つ高齢者の死亡リスクが約 50%と高いことを流行途中に明らかにすることができる。