

Numerical modeling for comprehensive human
exposure and infection control assessment based
on fluid engineering and statistical physics

久我, 一喜

<https://hdl.handle.net/2324/4110545>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (工学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 久我 一喜

論 文 名 : Numerical modeling for comprehensive human exposure and infection control assessment based on fluid engineering and statistical physics
(流体工学と統計物理学に基づいた包括的な人体暴露と感染制御評価のための数値解析モデル開発に関する研究)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

Thesis Summary

本研究では、流体工学に基づいた包括的な人体暴露リスク評価のための数値人体モデルの開発と統計物理学に基づいた感染症制御評価のための数理モデル開発に取り組むものである。各章の内容を以下に要約する。

第1章では、序論として、生活環境に潜む暴露現象に関する研究背景と本研究の目的を明らかにしている。特に、本研究では、①経気道・経皮暴露リスク評価を可能とする室内環境解析用の数値人体モデルの開発、②数理疫学モデルとマルチエージェントシミュレーションによる感染症流行予測とワクチン接種シレンマの解明、③被験者実験手法による人体二酸化炭素発生量の予測モデルの開発の3つの個別課題に取り組むことを示し、本研究の重要性、必要性、学術的新規性を明確にしている。

毒性試験のための哺乳類サロゲートモデルを対象とした *in vivo* 研究は、動物愛護や倫理的な問題から様々な制約がある。一方で、数値解析モデルによる、所謂 *in silico* モデルは、経気道内の熱・物質輸送現象の理解に貢献する大きなポテンシャルをもっており、*in vivo* や *in vitro* 試験の代替手法となり得る。第2章では、ラット、イヌ、サル、人体の上気道を対象とした数値気道モデルを CT データを基に作成するとともに、流体力学 CFD に適応させることで、各上気道モデルにおける熱・物質輸送現象を解析している。呼吸量に対応した対流熱伝達率を算出し、各種の無次元数で整理している。イヌの上気道の熱輸送効率、人体の上気道における熱輸送効率とおおよそ一致すること、その一方で、ラットとサルに関しては、人体と有意に差異があることを確認している。これらのラット、イヌ、サル、人体の上気道における対流熱輸送の基礎的な状態量の同定は、異種間での熱・物質輸送効率の定量的な差異を議論する上で、重要な知見となる。

第3章では、室内環境での高濃度短期暴露現象の代表例である主流煙、副流煙を含む環境煙草煙の問題に着目し、電子煙草使用による1次・2次暴露に対するリスク評価を可能にする数理モデル・数値解析手法を開発している。電子煙草は、燃焼過程がないため、従来の紙巻きたばこより危険性が少ないとされ、近年、使用者が増加している。しかし、電子煙草は、蒸気の成分によって危険物質を放出するポテンシャルを持っており、これまでに十分な疫学調査が行われ、電子煙草使用による健康影響が示されている。その一方、電子タバコ使用者の呼出によって放出される汚染物質が、室内空気質、非喫煙者への2次暴露に対する影響に関する議論が欠落していた。本章では、第2章で触れた人体の上気道モデルを細気管支第4分岐を含めた下気道まで拡張し、人体幾何形状を再現した数値人体

モデルと統合した新たな数値人体モデルを開発している。局所的な組織へ汚染物質の吸収メカニズムを検討するため、呼吸器系を介した経気道(吸入)暴露と皮膚表面からの経皮暴露を再現する生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを新たに開発している。これらのモデルを開発した数値人体モデルに統合し、電子煙草使用時の非定常呼吸を再現した上で、電子煙草使用者の吸入による1次暴露から呼出により室内環境中に分散した汚染物質を非喫煙者が吸入もしくは経皮吸収することによる2次暴露までの詳細な数値シミュレーションを実施した。その結果、1次曝露量は対象とする汚染物質、喫煙方法に強く依存すること、その結果として、吸入空気中に含有する汚染物質質量が変化し、室内空気質と非喫煙者の2次曝露量に与える影響が変化すること、を定量的に評価している。

これまでワクチン接種ゲームのモデル化と解析は、アプリオリな局所ルールを bottom-up 原理に基づき集積するだけで柔軟にダイナミクス予測が出来る確率論的な Multi Agent Simulation (MAS) が採用されてきた。しかし、確率論的手法であるがために、十分な試行回数が必要であり、解析には非常に時間がかかる。この問題に対して、第4章では、初期値が決定しさえすれば、解が一意に求まる閉じた常微分方程式による数理疫学モデルの開発を行っている。これまでの先行研究からあらゆるネットワーク上での感染伝播現象を捉える数理モデルをレビューし、更に、最終的な感染割合から感染パラメータを決定している。加えて、これらの数理モデルにワクチン接種の効果を取り入れるとともに、ワクチン接種に伴う免疫獲得の確率性とマスク使用など防御行動による感染確率の減少を加味した数理モデルを開発している。さらに、異なる時間スケールを持つ感染伝播ダイナミクスと予防接種意志決定ダイナミクスとを統合することで、ワクチン接種ゲームの枠組みに適応させている。これらの開発した数理モデルの予測精度は、対応した MAS の結果との比較により検証されている。

第5章では、第4章で開発した数理モデルを適用し、予防接種の公的補助スキームの最適デザインに関する応用研究を展開している。疾病コスト、接種コスト、社会成員すべてに賦課される税負担の全てを加味した社会総コストを最小化するためには、いかなる対象者にどのような補助金ポリシーを導入すべきなのか、4つの予防接種の公的補助スキームを想定し、検討している。さらに、この数理モデルにより、ワクチン接種に伴う免疫獲得の確率性が予防接種の公的補助スキームの効果に与える影響を定量的に評価している。また、MAS により、ネットワークトポロジーの違いによる影響も検討されている。

第6章では、数値人体モデルの生理・代謝モデルの高精度化の観点で、呼吸系でのガス交換に着目し、特に人体からの二酸化炭素発生量に対する室内の二酸化炭素濃度や室温の影響を、デンマーク工科大学内にある小型チャンバーを用いて被験者実験を行うことで、検討している。被験者実験のため、6人の男性被験者を募集し、それぞれ 1.7 m³ の小型チャンバーで軽度のオフィスワークをしてもらっている。室内環境条件による影響を検討するため、2つの温度レベル、3つの二酸化炭素濃度レベルを持つ異なる5つ環境条件を準備している。二酸化炭素濃度は、換気量を維持した上で、CO₂ ガスを供給することで、もしくは、換気量を変化させることで、調整している。また、二酸化炭素濃度をモニタリングし、マスバランス式により二酸化炭素発生量を算出している。二酸化炭素濃度に加えて、呼吸数や呼気終末二酸化炭素分圧 ETICO₂ などの生理量も同時に測定している。結果として、二酸化炭素発生量は、室温が高いときに上昇し、二酸化炭素濃度が高いときに減少している。これらの結果は、正確な必要換気量設計と二酸化炭素暴露による生理反応を理解する上で重要な知見となる。

第7章では、本論文全体で得られた結果を総括し、学術的・工学的な貢献に関して言及すると共に、今後の課題を整理している。