

数理モデルを利用した小児の結核リスクの検討

文責 香港大学 西浦博

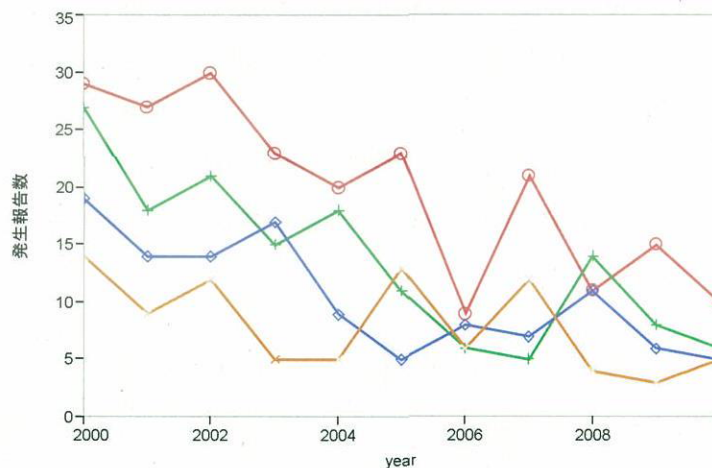
2012年7月21日

1. はじめに

本稿の目的は、ワクチン（BCG）接種を完了する乳幼児期年齢が小児結核のリスクにどのように影響するかを定量的に明らかにすることである。わが国において2000年から2010年までに報告された小児結核データと、2005年（平成17年）以降に接種年齢の前倒しが行われた背景を基に、小児結核発生の動向とBCGの関係をモデル化する。

2. データと想定

以下の図は小児結核の発生報告数（実数）を年別にみた結果である。実数は漸減する傾向にある。BCG接種が前倒しされる以前から減少傾向が明らかである（傾向検定をすると年齢別でも乳幼児全体でも $p < 0.05$ ）。



以上より、数理モデルでは下記の想定を施す。

(1) 日本全国レベルでの小児結核の報告実数の少なさを考えると、乳幼児の結核は乳幼児の集団内における2次感染によって起こっているのではなく、感染性を獲得した大人から乳幼児への伝播に代表されるような外的なハザード (external force of infection) によって感染が起こっているものと考えることが妥当である。

(2) 感染ハザードは時刻と年齢に依存し、乳幼児集団内の報告実数に対して独立とする。

3. モデル

時刻 t および年齢 a における結核ハザードを $\lambda(a,t)$ と書く。また、BCG接種によって感受性を消失する率を μ とする。小児結核の発生は時刻 t および年齢 a の感受性宿主割合 $S(a,t)$ の消失ダイナミクスによって描写される。ワクチンの有効性は74% ($\epsilon = 0.74$) とする。

$$\left(\frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t}\right)S(a,t) = -(\lambda(a,t) + \varepsilon\mu_t)S(a,t) \quad (1)$$

ここで $1/\mu_t$ は BCG の平均接種年齢を与える。これは 2005 年を境に変化するものとし、接種完了年齢の目安を利用して以下のような階段関数として扱う。

$$\mu_t = \begin{cases} 1.771547 & \text{for } t < 2005 \\ 8.853311 & \text{for } t \geq 2005 \end{cases} \quad (2)$$

これらの計算根拠は BCG 接種率調査に基づく、5 ヶ月齢までの接種率 p が前倒し前の 2004 年で 52.2%、接種前倒し後の 2005–2007 年で概ね 97.5%であった。これらを利用して

$$1 - \exp\left(-\frac{5}{12}\mu_t\right) = p$$

から μ を逆計算した。

また、ハザードは時刻と年齢の成分に分解可能と想定する。

$$\lambda(a,t) = f(a)g(t) \quad (3)$$

時刻と共に減少するハザードは、日本全国の結核の減少に比例していることが期待されるため、それは $g(t) = b_0 \exp(-bt)$ のような指数減少する関数と想定する（ただし、 b_0 および b は不明であり観察データを基に推定する）。時刻 t および年齢 a における罹患確率は

$$j(a,t) = f(a)g(t)S(a,t) \quad (4)$$

で与えられる。ここで年齢 0 においてすべての未接種者が感受性を有するとすると、 $S(a,t)$ は

$$S(a,t) = \exp\left(-\int_0^a \lambda(t-s,s) + \varepsilon\mu_{t-s} ds\right) \quad (5)$$

である。データは 0–4 歳の結核であり、4 歳になるまでに罹患しない確率を考慮しなければならない。それは

$$H(t) = 1 - \int_0^4 j(s,t-s) ds \quad (6)$$

時刻 t 、年齢 a で診断された者の数を $n_{a,t}$ とする（ $n_{a,t}$ は小児結核の観察データである）。このとき、感染ハザードのパラメータを推定する尤度は以下で記述される。

$$L = \prod_{a,t} \left(\frac{j(a,t)}{H(t)}\right)^{n_{a,t}} \quad (7)$$

以上の過程により、報告された乳幼児結核の動向を描写する数理モデルが定量化される。

4. シナリオ分析

数理モデルによって感染ハザードが定量化されるため、BCG 接種年齢の変更の影響を検討できることとなる。未来の時刻 t 、年齢 a における罹患者数の期待値は以下で与えられる。

$$E[j(a,t)] = f(a)g(t) \exp\left(-\int_0^a \lambda(t-s,s) + \varepsilon\mu_{t-s} ds\right) \quad (8)$$

特に、本稿では感染ハザードの年齢特異性を区間定数、時刻依存性を指数分布とし、以下のようにモデル化した。

$$E[j(a,t)] = \lambda(a) \exp(-b(t-2000)) \exp\left(-\int_0^a \lambda(s) \exp(-b(t-s-2000)) + \varepsilon\mu_{t-s} ds\right) \quad (9)$$

5. 結果

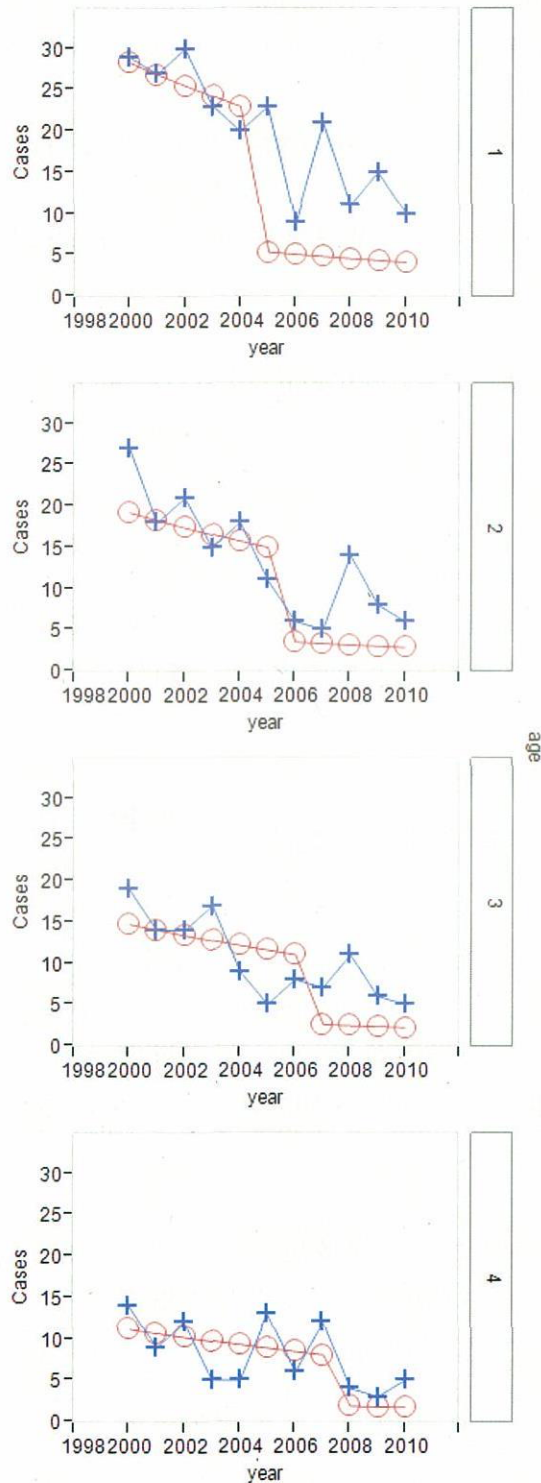
(1) 推定値と報告データへのフィット

パラメータ推定値を以下に示す。ハザードは年 5.2% の速さで減少傾向にあると推定された。また、0-1 歳児のリスクが最も高く、感染リスクは 4 歳までに漸減する傾向にあるものと考えられる。

パラメータ(全て単位は/年)	最尤推定値	95%信頼区間	
		下限	上限
0 歳ハザード	0.0449737822	0.0376212893	0.0534473771
1 歳ハザード	0.0319751534	0.026097198	0.0388533595
2 歳ハザード	0.0254292679	0.020341677	0.0314916319
3 歳ハザード	0.0199638511	0.0155678753	0.0252949976
ハザードの年毎減少度	0.0523305152	0.0224006673	0.0825498414

適合度

以下の図は過去のデータに関する観察値とモデル予測値を比較したものである（年齢別のグラフ、縦軸が報告実数、横軸が年）。赤丸が予測値、青十字が観察値を示す。観察数のサイズが小さいため、どうしても観察パターンの細かな部分を含む全てを捉えた適合を求めることは極めて困難である。しかし、(1) 全ての年齢を通じて時刻と共に罹患頻度が減少傾向にあること、(2) 年齢別で感染ハザードが異なること、(3) 2005 年を境に接種年齢の前倒しが起こり、その影響が年毎に次第に全ての年齢群に次第にゆっくりと拡大していくこと、の 3 点について数理的に描写することで、観察された定性的パターンの大部分が説明可能であることが本稿による（最尤推定法を利用した）フィッティングが提供する最も重要な結果の 1 つである。



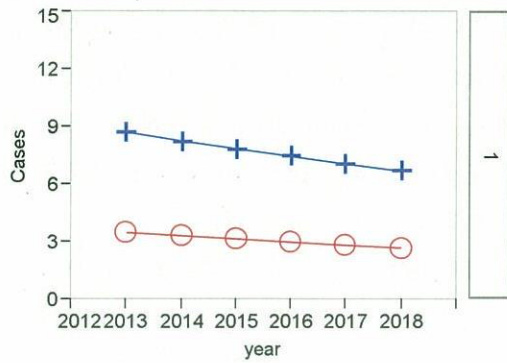
(2) シナリオ分析結果

以下の分析結果は「これまでに見られた結核罹患ハザードの減少傾向が今後も同様に続くと想定した場合」に、2012年以内にBCG接種の後倒し（ここで、後ろ倒しとは、現行制

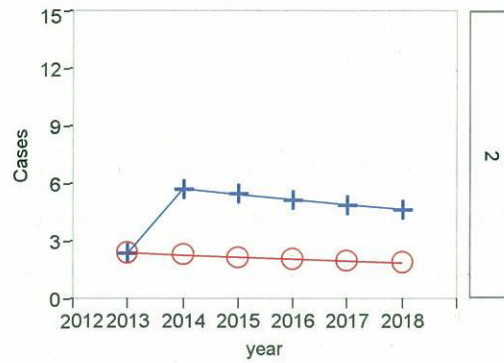
度の生後6ヶ月未満までの接種完了を1歳未満までの接種完了に変更することを意味する)をした場合としなかった場合の乳幼児結核の報告数についてシナリオを比較検討したものである。後ろ倒しのシナリオは6ヵ月齢までに84.2%が接種、12ヶ月齢までに97.5%が1回の接種を完了することとする。

以下の図は報告数の予測値、横軸が年、赤が接種制度について現状維持の場合、青が接種制度について2012年から後ろ倒しを実施した場合である。1歳未満で最大5人、1・2歳で最大4人程度の増加が起りうるものと考えられる。

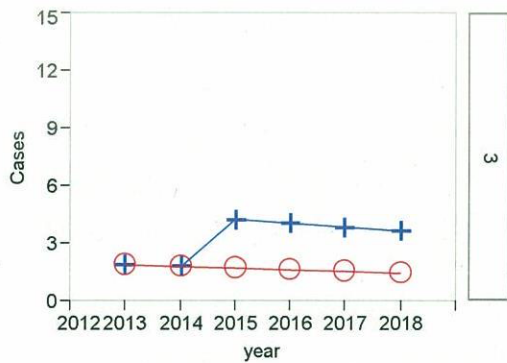
Overlay Plot age=1



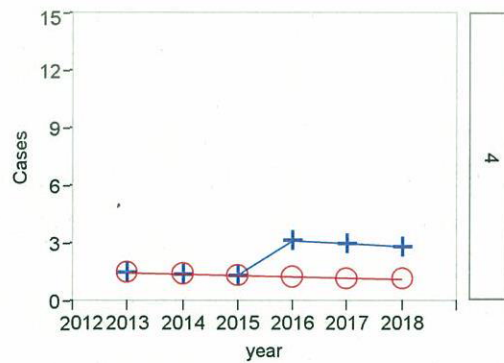
age=2



Overlay Plot age=3



age=4



現状維持の場合の予測値

年齢	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1	3.51	3.33	3.16	3.00	2.85	2.70
2	2.44	2.32	2.20	2.09	1.99	1.89
3	1.90	1.81	1.72	1.64	1.56	1.48
4	1.47	1.40	1.33	1.27	1.21	1.15

接種後倒しの場合の予測値

年齢	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1	8.73	8.28	7.86	7.46	7.08	6.72
2	2.44	5.76	5.47	5.20	4.94	4.69
3	1.90	1.81	4.28	4.07	3.87	3.68
4	1.47	1.40	1.33	3.15	3.00	2.85

6. 考察と注意点

ワクチン接種後倒しにより、一過性の報告数の増加が認められる可能性がある。その増加は後倒しの決定後 1-3 年程度の時間をかけて次第に顕著になる可能性がある。接種年齢の後倒しが大なり小なり乳幼児結核の発生動向に影響が「ある」と疫学的に想定される限り、後倒しによる患者数「漸増」の結果は必ず得られる。現に 2005-2007 年の観察値に前倒しの影響と思わしき変化（患者数の減少）が見受けられるため、接種の前倒しは小児結核の感染者数自体を減少せしめることに効果的であったであろうと考えられる。

しかし、結核罹患ハザードには明らかな減少傾向を認め、報告数の実数は 10-20 年単位で顕著な減少を認めることが期待される。ただし、感染リスクの年毎の減少は、結核のとても遅い時間変動 (Slow dynamics) を反映しているため、本当に無視できるくらいの感染リスクの減少には 20-30 年レベルで変化を経過観察する必要があるものと考えられる。

予測された感染者数者数の漸増が政策に与える影響をより厳密に理解するために、より精密な政策判断の材料として追加分析等を施す必要性も考えられる。例えば、骨炎等の副作用の発生数（あるいはそのコスト）を患者数の漸増と天秤にかけることでコスト及び社会的負荷の大小を比較検討することが理想的である。また、結果論として、後倒しによる漸増が受容できる増加か否かは、社会的関心度も加味した上で考察すべきものかも知れない。これらの点についてはデータ等アクセスに限界があるため、本稿の分析では検討できていない。

技術的な問題について 1 点だけ強調しておく必要がある。本モデルは数理的に描写される中身が「妥当である」とした上で得られる予測である。しかし、単純な数式で記述可能な数理モデルが社会における現実の全ての現象を捉えられるはずがなく、必ず限界があることを熟知した上で結果を解釈することが必要である。例えば、Page 4 の図 2 に過去の観察値との適合度を提示しているが、そこで 1 歳未満の者の現行制度下における適合度が他年齢ほど良くはなく、BCG 接種前倒しの影響が若干強めにモデル内に反映されている可能性が否めない。その結果として、後倒しシナリオにおける患者数予測値が若干だけ大めに見積もられてた可能性が残っている。より詳細に検討したモデリングも可能なため、今後も政策実施に対応して引き続きデータ分析と検討が必要な課題である。