

1. 目的

昨年から今年にかけて日本国内における流行を引き起こした風疹の感染性を定量化すること。それにより、実効再生産数を人為的に閾値よりも下回らせることによって、集団免疫を達成することで大規模流行を予防するために最低限必要な人口中のワクチン免疫者割合(数)を推定すること。特に、年齢別・性別の免疫保持者割合の状況に基づく分析を施すこと。

※本報告書は数値的参考のために作成した暫定版であり、以下にあるように風疹の基本再生産数を文献値から引用して計算した結果である。また、本報告書は本年6月20日時点での流行状況をもとに、流行を収束させるために必要なワクチン接種者数を推定したものであり、流行がない状況において、今後流行をおこさないための接種者数を推計したものでないことに留意いただきたい。

2. 分析対象データ

(1) 2012-2013年の風疹流行データ（感染症発生動向調査：2013年6月20日時点）

昨年からの流行を規定する年齢別感受性の推定に利用する。

ベースラインの実効再生産数・基本再生産数を推定する（この点は現時点で未完）。

(2) 2012年の感染症流行予測事業結果

性・年齢別の抗体保有者割合（1：32以上を免疫保持者と判定）に利用。

都道府県別など地理別の計算はデータ不足の理由で本件では達成できておらず。

(3) 平成25年5月1日現在の5歳階級人口の推定値（統計局）

(4) 文献値：基本再生産数と年齢別接触行列

基本再生産数は理想は日本のデータのみから推定することだが、現時点で達成できておらず。Kanaan & Farrington (2005) などの明示的な推定で英国における基本再生産数が6.1(信頼区間 4.3-9.2)とあり、他文献も同様の値。ベースラインのR0を6とし、感度分析の目的で4および8も検討。また、5歳階級の年齢別接触行列を Mossong et al. (PLoS Med, 2008)の英国データから抽出し、日本人口の年齢分布調整の上で使用。

3. 方法

性年齢群間・群内において、(ワクチン未接種下で)1人の感染者が生み出す2次感染者数の平均値を正方行列である次世代行列 \mathbf{k} で表す。抗体保有者調査に基づき、免疫を保持しない者の割合をベクトル \mathbf{s} で表す（年齢・性別の感受性宿主割合のベクトル）。現行のワ

ワクチン接種下における実効再生産数は以下で与えられる：

$$R = \rho(\mathbf{sk}) \quad (1)$$

ここで $\rho(\cdot)$ は最大固有値をあらわす。

ワクチン未接種下人口の次世代行列は以下で記述されるものとする：

$$\mathbf{k} = q\alpha\mathbf{c} \quad (2)$$

ここで α は性・年齢別感受性、 \mathbf{c} は年齢群別の接触頻度、 q はスケーリングの定数(スカラー量)である。つまり、基本再生産数を R_0 とすると次世代行列 \mathbf{k} は

$$R_0 = \rho(\mathbf{k}) \quad (3)$$

を満たす。数値計算では、 α は現在の流行初期データから推定し、 \mathbf{c} は Mossong et al. の文献値から引用し、その上で、 R_0 がベースライン 6 (感度分析 4-8) となるよう q を調整した。

仮に、ワクチン接種によって、割合 \mathbf{v} (ベクトル量) の者が性・年齢別で新たに免疫を持つに至った場合、ワクチン接種下の次世代行列は

$$\mathbf{k}_v = (1 - \mathbf{v})\mathbf{sk} \quad (4)$$

として記述される。風疹の流行が閾値を下回り、下火に至るための実効再生産数 R_v は

$$R_v = \rho((1 - \mathbf{v})\mathbf{sk}) < 1 \quad (5)$$

を満たす必要がある。条件(5)を満たすためのワクチン接種割合 \mathbf{v} について以下検討した。

4. 結果

まず、男性と女性が同年代 (5 歳階級) においてランダムに接触を経験している (2 次感染頻度は感染源の感染性に依存する) と想定すると、実効再生産数は

$$R = R_m + R_f \quad (6)$$

と記述されることを以下利用した。

表 1 に昨年から今年にかけての日本国内の流行における実効再生産数の推定結果を示す。それぞれ、基本再生産数の文献値をベースにして計算し、その他の要素を観察データから定量化することによって計算した。全てのシナリオで実効再生産数は 1 を上回り、大規模流行が起きた状況を反映していることが伺える。特に、基本再生産数 4 における実効再生産数は 1.08 であり、臨時のワクチン接種が実施されない環境下でも非常に閾値に近い。これは 2012 年の夏から秋にかけて流行が一部人口で指数関数的上昇に至らず、ダラダラと下火の状況が持続していた状況と合致する。また、女性の実効再生産数が男性のそれよりも低い。男性の免疫非保持者が相対的に多いことを反映した結果である。

表 1. 日本国内の風疹流行の実効再生産数推定値

基本再生産数 (想定)	日本における男性の実効再生産数 (推定結果)	日本における女性の実効再生産数 (推定結果)	日本総人口の実効再生産数 (推定結果)
4	0.95	0.13	1.08
5	1.19	0.16	1.35
6	1.42	0.20	1.62
7	1.66	0.23	1.89
8	1.89	0.26	2.61

次に、表 2 に流行を制御するために必須となるワクチン接種割合（接種率）を示す。昨年からの風疹流行の性・年齢別の異質性が明らかたため、様々なワクチン接種戦略が考え得るが、ここでは代表的なものについて提示する。示している値は対象とする人口の接種割合であって、同じ割合でも列によって接種数が大きくことなることに注意する必要がある（接種数は表 3 参照）。年齢・性に関係なく、特段のルールなく全人口を接種（当然、再接種も含む）する場合、 $R_0=4$ で 7.4%、 $R_0=6$ で 38.3%の接種（全人口あたり）が必要である。しかし、同じ $R_0=4$ および 6 でも男性人口の全ての年齢で均等に 8.4%あるいは 43.5%の接種で同目的が達成可能である。ただし、これは男性人口について小児などの一部の者を接種するのではなく、小児から成人・高齢者までを満遍なく均等に（ランダムに）接種するシナリオであることに注意する必要がある。女性のみ均等接種の対象にすると、 R_0 が 5 以上であるとその接種だけで流行を制御することが難しい（流行は主に男性の感受性保持者を中心起こっており、女性が 2 次感染に貢献する相対的重要性が低い）。接種対象を成人男性 20-40 歳代に限った場合、 $R_0=4$ であれば 16 %程度の接種率で済むが、 $R_0=6$ では 83%の接種が必要であり、 $R_0=8$ となると同年齢群の接種だけでは流行制御が難しい。

表 2. 実効再生産数が 1 未満を達成するために必要な最小ワクチン接種割合

基本再生産数 (想定値)	ランダムな全人口の接種	男性のみの均等接種	女性のみの均等接種	成人男性 20-40 歳代のみの均等接種	成人男女 20-40 歳代の均等接種
4	7.4%	8.4%	61.1%	16.0%	12.9%
5	25.9%	29.5%	制御不可能	51.9%	46.0%
6	38.3%	43.5%	制御不可能	83.0%	70.8%
7	47.1%	53.6%	制御不可能	制御ほぼ不能	90%以上
8	53.7%	61.1%	制御不可能	制御ほぼ不能	制御ほぼ不能

※接種割合は対象とする人口（Sub-population の場合を含む）の接種割合である。

表 3 は表 2 に対応する必要接種数（絶対数）である。ここでワクチン接種の個体別の効

果はほぼ 100%としている（実際には 9 割台後半なので接種数に多少の上乗せが必要となる）。注目すべきは、男性のみの（全年齢群を対象とした）均等接種をすることによって、ランダムな全人口の接種よりも大幅にワクチン必要数を節約することができる点である。また、同様の節約は、接種対象を 20-40 歳代の男性に均等に接種するようなシナリオでも認められる。男女両方の同年齢群（20-40 歳代）の均等接種も検討したが、女性は伝播に貢献する度合いが男性のそれよりも低いため（女性は対象年齢群の免疫保持者割合が男性のそれよりも低いことを反映して伝播が盛んに起こっていないため）、男女の接種によって得られるワクチン接種割合は男性だけの同年齢群を対象にした場合と余り変わらず（表 2）、結果としてワクチン総数としては余分に多くが必要となる（表 3）。ただし、ここでは出産可能年齢の女性の接種をすることによって先天性風疹症候群が予防されるという個人予防効果を代表として、全ての疾病負荷を反映した検討結果ではないことに注意が必要である（あくまで集団免疫の達成に注力した場合の検討結果である）。

表 3. 最小ワクチン接種割合に必要とされる絶対接種数（単位：人）

基本再生産数 （想定）	ランダムな全人口の接種	男性のみの均等接種	成人男性 20-40 歳代 のみの均等接種	成人男女 20-40 歳代 の均等接種
4	944 万	522 万	389 万	623 万
5	3301 万	1826 万	1264 万	2205 万
6	4873 万	2696 万	2017 万	3403 万
7	5995 万	3318 万	制御ほぼ不可能	4314 万
8	6841 万	3786 万	制御ほぼ不可能	制御ほぼ不可能

※接種割合は対象とする人口（Sub-population の場合を含む）の接種割合である。

5. 考察

本稿では、必要接種数の参考資料として暫定版の計算結果を提示した。

本稿の結果から以下の 3 点について強調しつつ議論しておきたい。

1 点目： やみくもな接種よりも接種対象を限ったほうが効率的な予防が可能である。

特にワクチン総数が限られている環境下で集団免疫の達成を目標に据えるならば、その接種対象は全人口あるいは全成人などでなく、免疫保持者が目立って少なかったり、接種によって効果的に集団免疫の達成が期待できるような性・年齢群に集中したほうが能率的である。

2 点目： 本稿の理論では集団免疫の達成を第 1 の目的としている。

本研究成果は 2013 年 6 月までの流行動態を反映した観察データに基づく分析結果であり、それは風疹の流行が上昇中の時点でのデータ分析結果である。流行が下火になると（例えば、東京都内で流行が減少傾向に転じたことが明らかな場合、当該土地においては）、既に

集団免疫を自然に達成したこと又は季節性の変動の影響によって流行が下火になっているので、その後のワクチン接種の実施では流行抑止効果は流行上昇中と比較して限られたものに留まる。

風疹は特に先天性風疹症候群（CRS）の発生が問題視されており、集団免疫および個別予防のどちらの観点から考えても出産可能年齢の女性の接種が重要となる。特に集団免疫効果が十分でない場合には、個別予防の重要性の重みが増す。集団免疫の達成を第 1 の目的としない場合又は集団免疫を十分に達成することができない場合など一定の条件の下は、CRS の最小化など他の命題（目的関数）の下で接種戦略の最適化を計るべきである。

3 点目： 集団免疫の意味。

集団免疫を達成し、実効再生産数が 1 を下回るのは「大規模流行が起こらない」ことを科学的に保証する。しかし、それは小規模流行を防ぐものではなく、常に地理的な感受性ポケットが集中する場所など一定の条件の下で小規模集団発生は起こり得る。また、冒頭の留意事項の再掲となるが、本報告書は本年 6 月 20 日時点での流行状況をもとに、流行を収束させるために必要なワクチン接種者数を推定したものであることに注意を要する。

なお、本稿においては、産科診療ガイドラインに基づき、妊婦に求められている HI 抗体価である 1:32 以上を免疫保持者としたが、実際の発症予防や伝播予防にはこれより低い抗体価で集団免疫が達成できると考えられる。その場合、流行の制御に求められる接種数は更に上乘せになることに留意が必要である。

また、教科書的には風しん流行抑制の集団免疫は 85%程度であることが言われているが、これは、既感染者や既免疫保持者・人口密度、人口の流動性等を考慮せず、全人口が免疫を持たない状況で $R_0=6$ であることを前提に小児を対象とする定期接種を念頭に計算されたものである。流行途中に緊急的に接種を実施する場合や成人を対象に接種する場合は流行動態の状況に基づいて接種計画を練る必要がある。