

## 感染症数理モデル（第1グループ課題）に関する研究

担当責任者 内田満夫 信州大学 講師

### 研究要旨

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本研究班ではその目的の達成のため、班員を3つのグループに分け、それぞれの分野の専門家を集約して研究内容を分業することとした。本業務報告書では、その第1グループのテーマである「感染症の流行動態の定量化を通じた客観的な保健政策の決断手法の構築」についての第1回班会議で報告した進捗状況について記載した。第1グループでは、流行動態を捉えた数理モデルに統計学的手法を駆使し、観察データを分析できるよう、感染伝播の仕組みと流行対策の有効性の推定を行ない、同結果を厚生労働政策に役立てることを目的としている。この目的を達成するためには、いまだ新興再興感染症の多くがコントロール下に置くことができない現状では多くの種類の感染症がその評価対象となるが、まずわが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の課題を対象として数理モデル研究を開始することとなった。百日咳ワクチンの思春期接種、H7 インフルエンザのリアルタイム評価、HPV ワクチン接種導入後の影響評価、PCV (pneumococcal conjugate vaccine) 13 価の接種による血清型置換、その他、メンバーのこれまでの経験を踏まえた、新たな提案として -1 風疹ワクチンの接種の地域差と流行への影響、-2 HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討。これらの課題に対して、第1回班会議では、それぞれ研究代表者を1名選任してサブグループ化し、他のメンバーにはそれぞれのグループに属して研究を進めることとした。メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を整えることとした。

### A. 研究目的

本研究班では、新興再興感染症に対する各種の行政施策の開発を行うことを目

的に、数理モデルを用いてその対応策を検討している。本研究班ではその目的の達成のため、班員を3つのグループに分

け、それぞれの分野の専門家を集約して研究内容を分業することとした。本業務報告書では、その第1グループのテーマである「感染症の流行動態の定量化を通じた客観的な保健政策の決断手法の構築」についての第1回班会議で報告した進捗状況について記載した。

近年の感染症サーベイランス手法の改善と統計学的手法の発展に伴い、直視下で観察できない感染症イベントを推測し、より真実に近い感染症の流行動態を推定することが可能となった。したがって、感染伝播動態のモデルを構築し、このモデルに観察データを落とし込み、各種の流行対策の有効性を推定し、厚生労働政策に役立てることが求められている。第1グループでは、流行動態を捉えた数理モデルに統計学的手法を駆使し、観察データを分析できるよう、感染伝播の仕組みと流行対策の有効性の推定を行ない、同結果を厚生労働政策に役立てることを目的とした。

この目的を達成するためには、いまだ新興再興感染症の多くがコントロール下に置くことができない現状では多くの種類の感染症がその評価対象となるが、わが国における感染症対策行政において優先順位が高いとされている以下の課題を対象として研究を開始することとなった。

百日咳ワクチンの思春期接種

H7 インフルエンザのリアルタイム評価

HPV ワクチン接種導入後の影響評価

PCV (pneumococcal conjugate vaccine)

13 価の接種による血清型置換

その他、メンバーのこれまでの経験を踏まえた、新たな提案として以下の2点

・風疹ワクチンの接種の地域差と、流行への影響

・HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討

## B. 研究方法

各課題における現状の課題と、本年度の実施内容について以下に示す。

百日咳ワクチンの思春期接種

わが国では、現在 DPT を小児期に4回定期接種している。以降、ブースターを目的として DT を接種するが、百日咳抗原が欠落している。一方、欧米諸国では百日咳抗原を含む Tdap を思春期以降に接種している。本邦では百日咳の感染割合が全体的に低下する傾向にあるが、患者の成人の割合は増加している。したがって、思春期以降に Tdap または DPT を導入する必要性の是非について議論がある。本課題では数理モデルにより Tdap 等の追加接種を導入した際の長期的な感染流行動態について検証することを目的とした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

H7 インフルエンザのリアルタイム評価

2013年にH7インフルが中国で発生したが、当初公開されたサーベイランス情報は極めて限定的であり、その中でわが国における感染拡大の可能性について判断しなければならなかった。しかし迅速にリアルタイム評価を行い、数理モデルによる検証の結果パンデミックの危険性が低いことを提言することができた。本課題では、アウトブレイク初期における少数のサンプルにより、流行拡大の有無について評価し、またインフルエンザタイプの病原性や基本再生

産数等の特徴に応じた各種対策を提案し、どのように行政の政策と結びつけることができるか検討することとした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

#### HPV ワクチン接種導入後の影響評価

2013 年度から、予防接種法に基づく HPV ワクチンの定期接種が開始された。しかし、わが国における予防接種後の長期的な子宮頸がん罹患患者数および死亡者数の推移は不明であり、予防接種の効果の推定が求められている。また、現在の計画では標準的な接種回数を合計 3 回としているが、2014 年には WHO が 2 回接種の勧奨を行った。よって 3 回を 2 回に変更したことによる免疫の持続性や予防接種政策への影響を推定することが必要である。本課題では、数理モデルを用いて、HPV ワクチンの長期的な有効性、また 3 回接種を 2 回接種にした場合の影響について検証することを目的とした。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

#### PCV (pneumococcal conjugate vaccine)

##### 13 価の接種による血清型置換

肺炎球菌ワクチンが 2013 年に 7 価から 13 価に変更となった。それに伴い、今後 7 価の接種者と 13 価の接種者の血清型の分布がどのように変化して罹患者が減少していくかは不明である。また、7 価を接種した成人に 13 価の PCV を接種することは、費用対効果を考慮したときに意味があるか検証することが必要である。よって本課題では、PCV の 7 価から 13 価に変更となった結果、どのように血清型が変化するか推

定し、さらに未接種者成人に対する追加接種の費用対効果を検証することが求められる。初年度は、代表者とサブグループメンバーの決定、文献調査、メンバーによる方法論構築のための議論を行った。

#### その他

##### -1 風疹ワクチンの接種の地域差と、流行への影響

現在、児童を対象に実施される風疹ワクチン接種事業により、全国的に高いワクチンの接種率が達成されつつある。しかし、過去の予防接種制度変更期を中心に、年齢別にみるとワクチン接種には大きな地域差がある。感染症の流行動態と対策を考えるにあたって、ワクチン接種率のような地域的な異質性と、地域間の流行の相互作用関係をどのように考えるべきかは、利用可能な情報の制限もあって、複雑な課題である。2008 年以降、風疹については全数報告疾患の対象となり、また予防接種事業によるワクチン接種率の地域別統計も比較的整備されている。そこで、これらの情報に基づいて、近年の風疹流行の地域性をモデル化し、将来の流行ならびにワクチン接種政策について議論するための方法論を構築することにした。初年度は文献構築と、利用可能な資料の確認を実施した。

##### -2 HTLV-1 の動態に基づく性感染症の予防方法の検討

HTLV-1 の主な感染経路は母子感染と性感染であり、母子感染では男児が女児より感染しやすく、性感染では女性の感染が男性よりおよそ 4 倍高いことが分かっている。性感染の研究は、sex worker や性感染症で通院している個人に関する

研究が主で、男女間およびハイリスク群と健常群の感染比較である。しかし、大きな母集団での性感染リスクの研究はない。HTLV-I または II 感染の被験者（男性 7 名、女性 23 名）とその非感染の性的配偶者に対する前向き研究で、男性から女性への感染率は 100 人年 (person-years) に対し 1.2 感染 (95%CI: 0.1--4.3) と推定された。本課題では大分県の 1995 - 98 年度献血データを用いた性感染率を推定した。以前の研究発表では性感染を婚姻関係に限定した数理モデルを用いたが、本年は性感染を同年齢群での男女の関係に基づくモデルで解析した。その結果、20 代での男性から女性への感染率は 100 人年あたり 4.88 感染 (95%CI: 2.15--7.60) であり、従来の推定値より、およそ 4 倍高いことが示された。この解析では 10 代（正確には 16 歳から 19 歳）は、男児が女児より感染比率が高いことを用いた。男児の感染比率の推定値は過大であると考えられたが、4 年間のデータ全てで、男児が女児より感染比率が高く、標本に大きな偏りがあるとは考え難い。また、リスクの高い行動をする人が献血を控えるのではないかという議論も存在する。10 代の献血者数は女性が男性に対して 4 割ぐらい多いので、女性の感染比率が過小値とは考え難い。逆に、20 歳以上では女性の献血者数が男性より少なく、この点では成人女性の感染比率が過小評価されている可能性もある。本報告の解析では男女の感染比率の未成年と成人での逆転が大きければ、性感染率のより大きな推定値が得られる。しかし、上の献血者数に関する男女比較の議論から、性感染率の推定値は控えめな値と思われた。このたびの研究では献

血者母集団の解析結果を与えたが、HTLV-1 性感染の危険性を広く注意喚起する必要があると考えられた。今後これらの結論を本研究班のテーマに反映させ、厚生労働政策につながるさらなる研究を行う予定である。

#### （倫理面への配慮）

本研究班で実施する研究では、全て 2 次データを取扱い、さらに数理モデルを利用した理論疫学研究であるため、個人情報扱う倫理面への配慮は必要ないと判断された。ただし、ヒトを対象とした疫学調査に基づくデータ収集により数理モデルを構築する場合は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて研究計画を立て、個人情報の保護やインフォームドコンセントの手続きを適切に経て、さらに所属組織における倫理審査委員会の審査を受けて研究に取り組む予定である。

### C . 研究結果

本研究班の第 1 グループでは、上記課題に対して、それぞれ研究代表者を 1 名選任してサブグループ化し、他のメンバーにはそれぞれのグループに属して研究を進めることとした。メンバーの重複を可能とし、達成度に応じて柔軟に研究グループの体制を整えることとした。しかし本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。

### D . 考察

本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。したがって報告書に記載する

べき考察はない。

## **E . 結論**

本研究課題は初年度であり、また第 1 回の班会議であるため研究結果は得られていない。したがって報告書に記載すべき結論はない。

## **F . 健康危険情報**

なし

## **G . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

なし（本分担研究は初年度である）

### **2 . 学会発表**

なし（本分担研究は初年度である）

## **H . 知的財産権の出願・登録状況**

（予定を含む）

### **1 . 特許取得**

なし

### **2 . 実用新案登録**

なし

### **3 . その他**

なし