

小児科診療 UP-to-DATE

2020年9月15日放送

インフルエンザの数理モデルを利用した流行予想

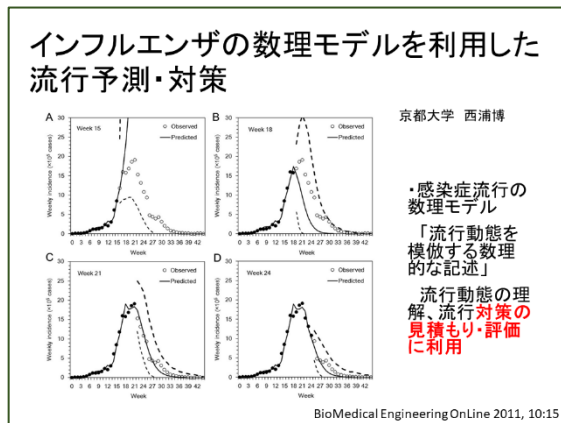
京都大学大学院 医学研究科
教授 西浦 博

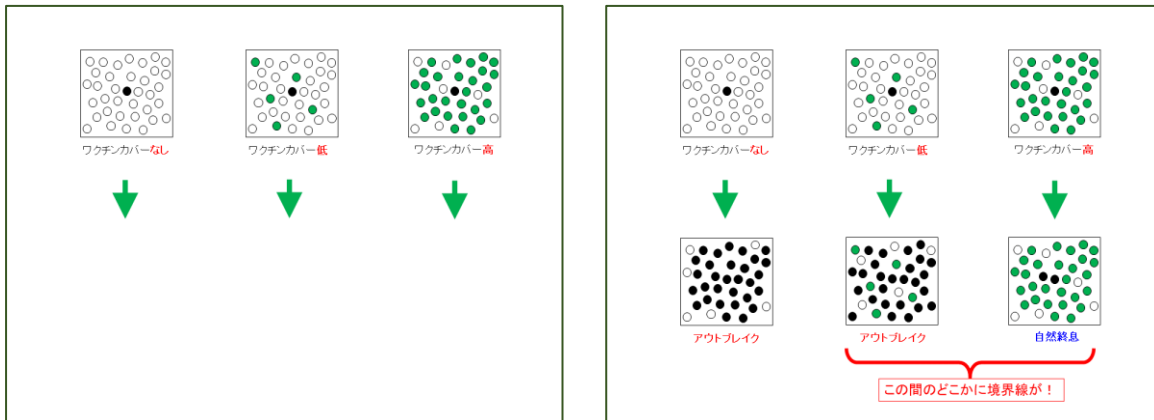
私は数理モデルを利用した感染症流行のモデリング研究に取り組んでいます。今日は、感染症数理モデルがどのようにインフルエンザの流行対策に役立てられているのかをご紹介します。特に最近になって社会で大きくインフルエンザの予防接種が変わりつつあることについて触れつつ、お話ししていきたいと思います。

私は2009年の新型インフルエンザ H1N1-2009 の時に、流行予測をリアルタイムで実施してきました。得られたデータをもとに時々刻々と流行予測は変わってきますが、どんどん流行が前に進むたびに未来のデータが捉えられるようになってきます。それがリアルタイム予測です。

感染症の流行モデルとは、流行のメカニズムそのものを数式で記述した文字通りのモデル、つまり模倣で、理論上あるいはコンピュータ上で感染症の流行を再現したものです。複雑さは様々で、数式で書ききれないものからコンピュータのプログラム言語でしか書ききれないものまで様々です。

最も典型的で先駆的な使用例として、予防接種のデザインに関する研究が挙げられます。中でも、集団免疫の概念を利用した予防接種戦略が有名です。集団免疫、というのはヒト個人個人の免疫のことでなくて、あるコミュニティで予防接





種を実施したり、自然感染をする人が増えると、多くの接触者が既に免疫を持つ人になるので、集団全体で感染を防ぐことができる、というものです。

例えば、予防接種率で考えた時に、3つの異なる状態があります。予防接種が全くない状態、予防接種を実施しているが接種率が低い場合、予防接種を実施していて高い接種率を達成している状態です。そのような3つの異なる集団があったときに、インフルエンザの感染者がある日1人訪れたら、どのような違いで流行が起こるのでしょうか。

予防接種をしないときと接種率が低いとき、アウトブレイクが起こります。しかし、予防接種率が高くして集団全体で防いでいる状態を達成しているとアウトブレイクが起こらないときがあります。接種率によってどうしてこのような違いが起こるのでしょうか。これは集団免疫の閾値で説明が可能であることが知られています。

感染症の数理モデルを活用する上で最も重要な感染性の指標として基本再生産数というものがあります。基本再生産数は、集団において1人の感染者が生み出す2次感染者数の平均値のことを指します。例えば、インフルエンザでは1.5から2くらいだとか、麻疹だと10から20、などと推定されています。

その集団で予防接種が比率 p について実施されたとき、接種下人口の再生産数は $(1-p) \times R_0$ です。これが1を下回れば予防接種だけで流行が起こりません。ですの $(1-p) \times R_0 < 1$ は流行抑止の条件とも言えます。その不等式を p について解くと、集団免疫閾値が出てきます。

例えばインフルエンザは2.0ですから、HITは50%と考えられます。それ以上の接種率で実施されると大規模流行が予防できるのです。

集団免疫 (HIT = Herd Immunity)

アウトブレイク予防のワクチン最低カバー率

R_0 : 基本再生産数、 p : 予防接種率

流行抑止の条件 $(1-p)R_0 < 1 \Rightarrow p > 1 - 1/R_0$

$$HIT = 1 - \frac{1}{R_0}$$

例:

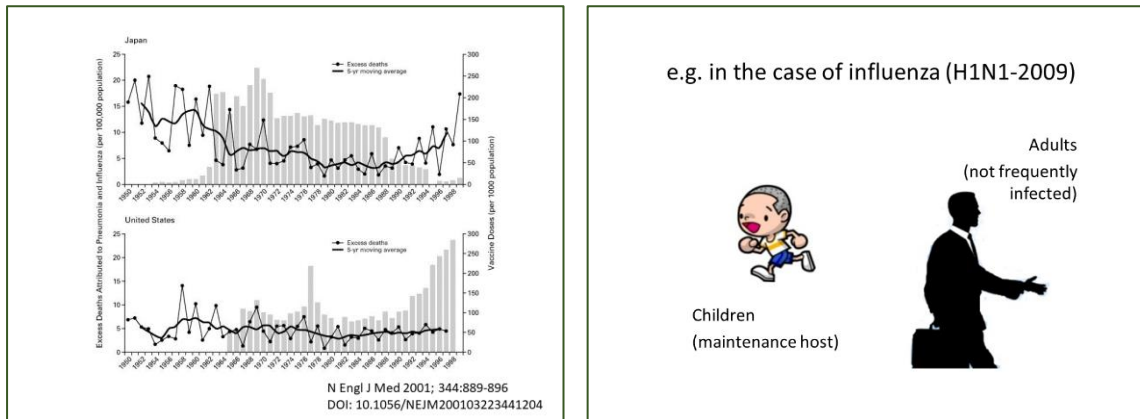
インフル($R_0 = 2$)

$HIT = 1 - \frac{1}{2} = 50\%$

世界においてインフルエンザに対する集団免疫が存在することのエビデンスを与えているのは皮肉なことに日本です。日本では1990年代に学童の集団接種が実施されていましたが、効果を

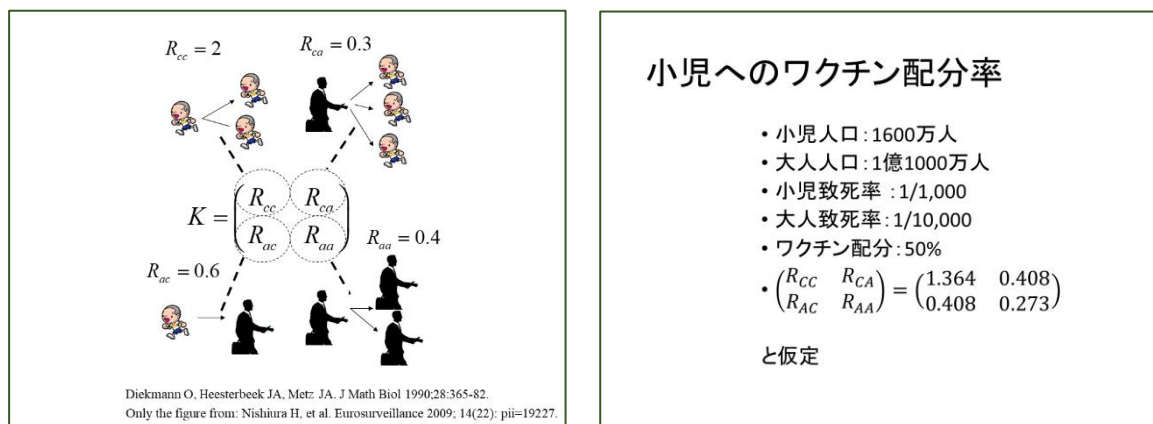
疑う声も強く、一時それが廃止されました。その時に超過死亡率がどのように変動したのかとことが、米国の学術誌 *NEJM* に出ています。予防接種率が低くなると同時に超過死亡率が増え始めたことが日本の時系列のデータから疑われます。その超過死亡率は子どもはもちろん、高齢者も増えていました。集団全体の免疫のレベルが落ちたことによるものだと考えられています。

では、どのような接種をすると、今後インフルエンザは防がれるのでしょうか。そのためには

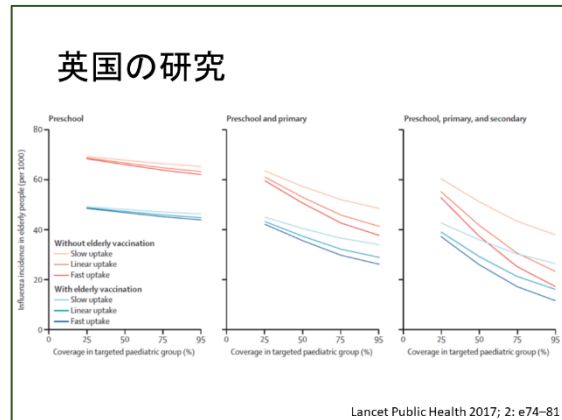
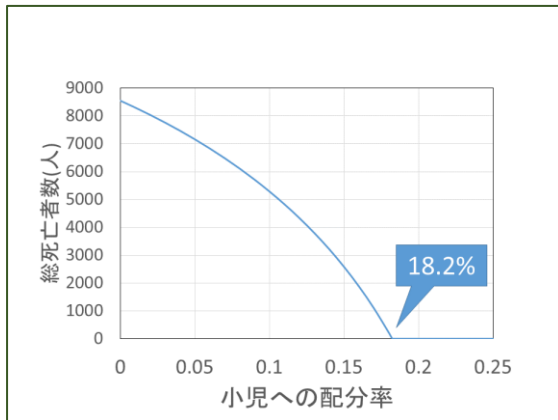


現実的なインフルエンザの伝播パターンを捉えることが必要で、特に年齢に伴う異質性を加味することが求められます。例えば、2009年の新型インフルエンザ流行だけでなく、季節性のインフルエンザの流行でも、子どもたちの間で伝播は頻繁に起こる一方、成人では2次感染が比較的稀であることが知られてきました。このことを通じてインフルエンザの予防を考えてみましょう。

そのような異質性を捉えるには、再生産数の行列を使うと良いでしょう。人口に子どもと大人という2つのタイプがいるのですから、伝播は子どもから子ども、大人から子ども、子どもから大人、大人から大人、という4つの伝播パターンに分けられます。このうち、小学校のような現場で伝播が頻繁に起こる、ということは子どもから子どもの伝播が多いわけです。



例えば、日本人口を子どもと大人に分けて、シミュレーションをすることが感染症の数理モデルでは可能です。ワクチンが人口の50%分あるような事態を考えましょう。数理モデルを利用すると、その50%分のワクチンをどれくらい小児に分配すれば流行が防げるのか、人口全体のうち総死亡者数が小児へのワクチン配分率に従ってどのように変わるかが分かります。そのシミュレーションを最も単純なもので実施してみると、子どもへの配分率が18%程度を超えると理論上



では感染者はゼロになる。つまり、流行そのものが防がれる可能性が高いということが分かります。

こういった知見は少しずつ政策に取り入れられてきています。英国において小学生や中学生、幼稚園児を横軸でしめすような予防接種率で接種した際に、どうすれば高齢者のインフルエンザ罹患率が最小限にとどまるのか研究をしています。小学生のみの場合、あるいは小学生と幼稚園児のみの場合、あるいは中学生も加えた場合、それぞれで接種率を変えながら数理モデルを解いて高齢者のインフルエンザ罹患率を調べると、高い接種率をいずれの群でも達成すると集団免疫が達成されて、結果として高齢者の感染者数も減らしめる、そして人口全体の死亡者数を最小限にとどめることができるというのが分かっています。

この取り組みは英国で小児の **Universal vaccination program** と呼ばれており、予防効果の実績が出つつあり、注目を集めています。これに引き続いて香港では公費による助成が開始し、希望する小児は実質的に無料で接種が可能になりました。日本が追随することの多いアメリカでも実証研究がはじまろうとしています。

法律による接種対象がエビデンスの比較的乏しい高齢者だけである日本のことを思うと、集団免疫を狙ったインフルエンザ予防接種は日本が最も不得手な課題なのかも知れません。今後、異質性を捉えた現実的な数理モデルを用いて観察情報のエッセンスをとらえることができれば、最も妥当な予測が得られますし、最も効率的で効果的なインフルエンザ予防接種政策の方向性を明示できるものと期待されます。

実際に小児に重点を置いたインフルエンザの予防接種プログラム

- England and Wales:
公的資金による小児ワクチンプログラム (2013)
Universal vaccination program
- 香港:
6か月～6歳のワクチン代負担
“Subsidy” for child vaccination
- アメリカ:
Affordable Care Act

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>