

確率論的モデルを用いた排除期における麻疹流行と予防接種効果
Vaccination against measles during the course of an outbreak in a highly vaccinated population

東京大学大学院・総合文化研究科 水本憲治

Kenji Mizumoto

Graduate School of Arts and Sciences,

The University of Tokyo¹

麻疹の予防接種割合は高いが、依然として相当数の輸入症例の報告がある。この原因には予防接種未接種者の存在の他、十分な免疫がない集団の存在の影響も考えられ、そのため散発的な小規模流行が日本では起こっていると考えられる。

本研究では、麻疹流行のダイナミクスの描写を通じ、予防接種割合が高い人口において麻疹流行が続いている状況における、追加予防接種実施の効果を検証する。

研究は二段階に分かれる。(1) 予防接種割合が高い集団における次世代行列の計算及びパラメーター推定。(2) 複数の評価指標を用いた追加予防接種戦略の評価である。

予防接種割合の高い集団における流行ダイナミクスの描写を目的に、次世代行列を用いた、予防接種歴から、人口を二つのサブグループに分類し、予防接種歴ありを"1"、なしを"0"で表現する。一人の初期感染者が生み出す二次感染者数の平均値は再生産数(Reproduction number)と定義され、 R で表現される。 R_j は、サブグループ j の一人の初期感染者が生み出すサブグループ i の二次感染者数の平均値を意味する。

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} R_{00} & R_{01} \\ R_{10} & R_{11} \end{pmatrix} \quad (1)$$

$$R_j = \rho(\mathbf{K}) = \frac{(R_{00} + R_{11}) + \sqrt{(R_{00} + R_{11})^2 - 4(R_{00}R_{11} - R_{01}R_{10})}}{2} \quad (2)$$

次に、感染伝播における異質性(heterogeneous pattern)を加味する。ここでは assortative mixing を考慮するため、preferred mixing assumption を採用した。異質性を含めた次世代行列の各要素は次式のようにパラメーター化できる。 θ は、グループ内での接触割合を、 n_i は、サブグループ i のサイズ割合を示した値になる。

$$R_{ij} \propto \begin{cases} (1-\theta)n_i & \text{for } i \neq j \\ \theta + (1-\theta)n_i & \text{for } i = j \end{cases} \quad (3)$$

以上から、次式のような再生式(renewal formula)を得られる。患者は、予防接種歴で層別化しており、 $X_{0,i}$ は第 i 世代における予防接種歴のない患者数を、 $X_{1,i}$ は第 i 世代における予防接種歴のある患者数を示している。 R_v, θ, v_1, v_f はパラメーターであり、 R_v は実効再生産数、 θ は Assortative coefficient、 v_1 はその段階での人口全体における予防接種割合(initial vaccination coverage)、 v_f は既接種者のうちの完全免疫(fully immune)の方の割合になる。 v_1 と v_f は文献値と経験からそれぞれ 80%と設定した。不明パラメータは、 R_v, θ となる。

$$E(X_{0,i}) = \frac{R_v}{\rho(Q)} \left((\theta + (1-\theta)(1-v_1)) X_{0,i-1} + ((1-\theta)(1-v_1)) X_{1,i-1} \right),$$

$$E(X_{1,i}) = \frac{R_v}{\rho(Q)} \left(((1-\theta)v_1(1-v_f)) X_{0,i-1} + (\theta + (1-\theta)v_1(1-v_f)) X_{1,i-1} \right),$$
(4)

$$\rho(Q) = \frac{1}{2} \left[\left((\theta + (1-\theta)(1-v_1)) + (\theta + (1-\theta)v_1(1-v_f)) \right) + \sqrt{\left((\theta + (1-\theta)(1-v_1)) + (\theta + (1-\theta)v_1(1-v_f)) \right)^2 - 4 \left((\theta + (1-\theta)(1-v_1))(\theta + (1-\theta)v_1(1-v_f)) \right)} \right]$$
(5)

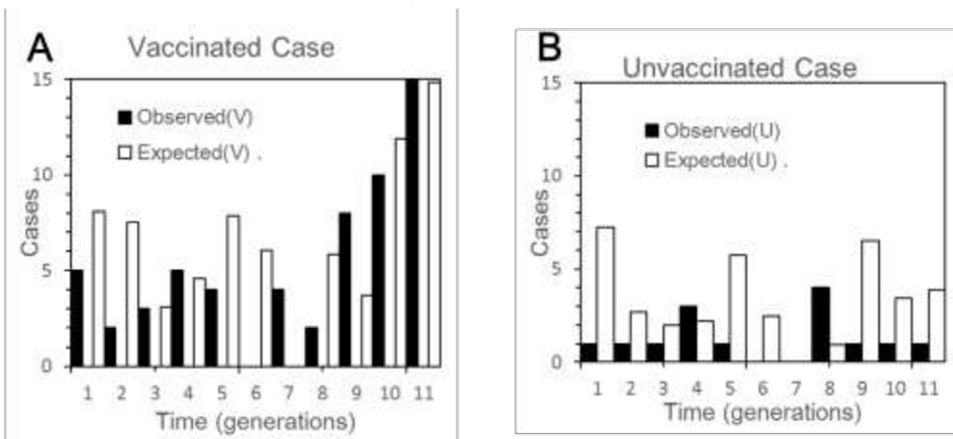
不明パラメーターを推定するために、2012 年における予防接種歴別の、週別の麻しん患者数データを使用した。これらのデータは、国立感染症研究所の週別の麻しん患者届出数から得た。

これらのデータセットがポワソン分布に従うと仮定すると、尤度関数としては次式のような二変数ポワソンモデル(bivariate Poisson model)が得られ、これらを用いて不明パラメーターである R_v, θ を推定した。

$$L(R_v, \theta) \propto \prod_i E(X_{0i})^{X_{0i}} E(X_{1i})^{X_{1i}} \exp\left(-\left(E(X_{0i}) + E(X_{1i})\right)\right)$$
(6)

以上のモデル想定と尤度関数を用い、最尤推定法から、 R_v は 1.08 (95%CI: 0.84, 1.35)、 θ は 0.45 (95%CI: 0.21, 0.73) という推定値を得た。

Fig.1 麻しんの感染伝播ダイナミクス(日本、2012年)



2012年 第4週から第14週までの予防接種歴別の麻しん患者数。パネル A, B はそれぞれ

れ、予防接種歴のある患者、予防接種歴のない患者を表す。
 観察値は黒い棒グラフ、期待値(conditional expected values)は白い棒グラフ。
 横軸は、世代で表されている (1 世代は約 14 日)

第二段階目として、第一段階目で得られた推定値と、確率過程モデルを用いて、追加予防接種戦略を評価した。ここでは、予防接種歴に関係なく、人口全体の v_2 の方に、追加予防接種を実施すると仮定した。また、過去の予防接種について、 v_f の方が完全免疫(fully immune)、 v_p の方が部分免疫(partly immune)とした。すると、Non-immune の方の割合は、 $(1-v_1)(1-v_2)$ 、部分免疫(partly immune)の方の割合は $v_1(1-v_f)$ で表現される。

ここでは、マルチタイプの確率論モデルを用いて、次の四つの効果指標をモデル化した。1) 大規模流行の閾値、2) 絶滅確率、3) 小規模流行を通じての患者数の期待値、4) 小規模流行の期間の期待値。

次に、流行閾値と予防接種の効果を検証するために、総患者数を得た。追加予防接種実施下における次世代行列は次式のように表される。

$$K_v = (1-v_2)K \quad (7)$$

また、第 i 世代における予防接種歴のない患者数は $n_{u,i}$ 、予防接種歴のある患者数は $n_{v,i}$ で表現される。

$$\begin{pmatrix} n_{u,i} \\ n_{v,i} \end{pmatrix} = K_v^i \begin{pmatrix} n_{u,0} \\ n_{v,0} \end{pmatrix} \quad (8)$$

流行期間全体における、予防接種歴のない患者の総数は N_u 、予防接種歴のある患者の総数は N_v で表現できる。

$$\begin{pmatrix} N_u \\ N_v \end{pmatrix} = \sum_{i=0}^{\infty} \begin{pmatrix} n_{u,i} \\ n_{v,i} \end{pmatrix} \quad (9)$$

これらの式から、次式(10)が得られ、これは $R_v < 1$ の場合、式(11)に収束する。

$$\begin{pmatrix} N_u \\ N_v \end{pmatrix} = \frac{1 - ((1-v_2)R_v)^\infty}{1 - (1-v_2)R_v} \begin{pmatrix} n_{u,0} \\ n_{v,0} \end{pmatrix} \quad (10)$$

$$\begin{pmatrix} N_u \\ N_v \end{pmatrix} = \frac{1}{1 - (1-v_2)R_v} \begin{pmatrix} n_{u,0} \\ n_{v,0} \end{pmatrix} \quad (11)$$

次に、予防接種が絶滅確率に与える影響を考慮するために、マルチタイプの分岐過程を用いた(multi-type branching process approximation)。確率母関数は次式で表される。 $P_j(\mathbf{x})$ は、一人のタイプ j が次世代に産み出す、 x_0 人の予防接種歴のない患者と、 x_1 人の予防接種歴のある患者を生み出す確率であり、ここでは予防接種歴のない方を 0 で、予防接種歴のある方を 1 で表している。

$$F_j(s_0, s_1) = \sum_{\mathbf{x}} p_j(x_0, x_1) s_0^{x_0} s_1^{x_1}, j = 0, 1 \quad (12)$$

数学的に簡単にするために、感染性期間が指数分布に従うと仮定すると、マルチタイプの分岐過程モデルは多変量出生死滅過程で書き表せる。ここで S はダミー変数であり、 R は次世代行列の成分にあたる。

$$F_j(s) = \frac{1}{1 + R_{0j}(1-s_0) + R_{1j}(1-s_1)} \quad (13)$$

絶滅確率 π は t の極限とすることで (The probability of extinction, π can be obtained by taking the limit of t , which corresponding to)、次式で表される。 π_0 と π_1 は一人の予防接種歴のない患者、予防接種歴のある患者が与えられたときの絶滅確率をそれぞれ表す。

$$\pi = F(\pi) \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \pi_0 &= \frac{1}{1 + R_{00}(1-\pi_0) + R_{10}(1-\pi_1)} \\ \pi_1 &= \frac{1}{1 + R_{01}(1-\pi_0) + R_{11}(1-\pi_1)} \end{aligned} \quad (15)$$

乗法性 (multiplicative nature) を考慮すると、予防接種歴のない患者 a_0 人、ある患者 a_1 人が与えられたときの絶滅確率は次式(16)で与えられる。また流行期間の期待値は次式(17)で与えられる。

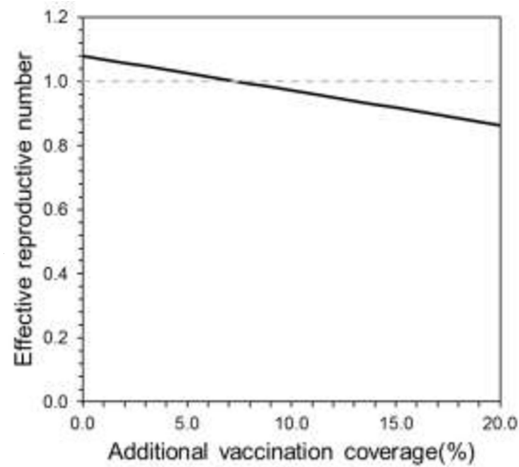
$$p(a) = \prod_{j=0}^1 (\pi_j)^{a_j} \quad (16)$$

$$E(T) = \sum_{t=0}^{\infty} \left\{ 1 - \prod_{j=0}^1 (\pi_j'(s))^{a_j} \right\} \quad (17)$$

【結果】

段階 1 から、 R_v は 1.08 と推定されていることから、追加予防接種割合が 8% になると、 R_v は 1 を下回り、大規模流行の起こる可能性は低くなることがわかる。

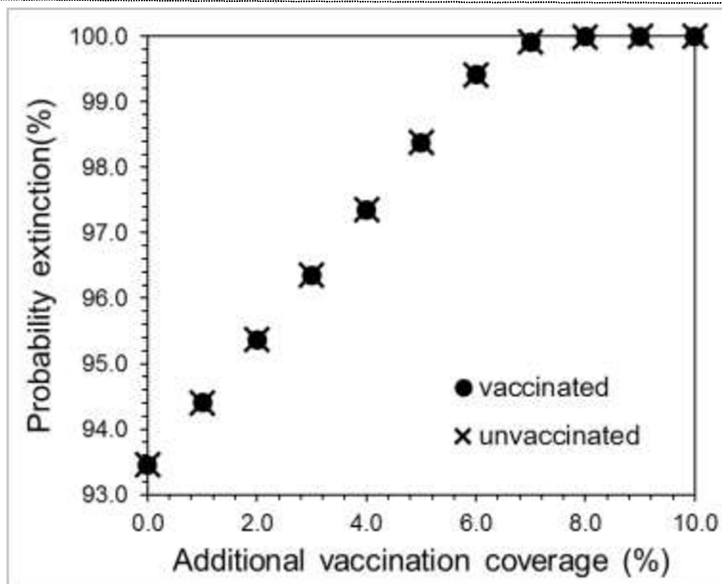
Fig.2 追加予防接種と流行閾値



追加予防接種の割合と実効再生産数の関係を示す。実効再生産数が1を上回る場合、大規模流行となるが、1を下回る場合は主に小規模流行となり大規模流行が起こる可能性は低くなる。

また、追加予防接種割合が8%より小さい場合においても、その割合の増加に従って、絶滅確率が凡そ直線的に増加していくことがわかり、追加予防接種割合を高めることに意義があることがわかる。

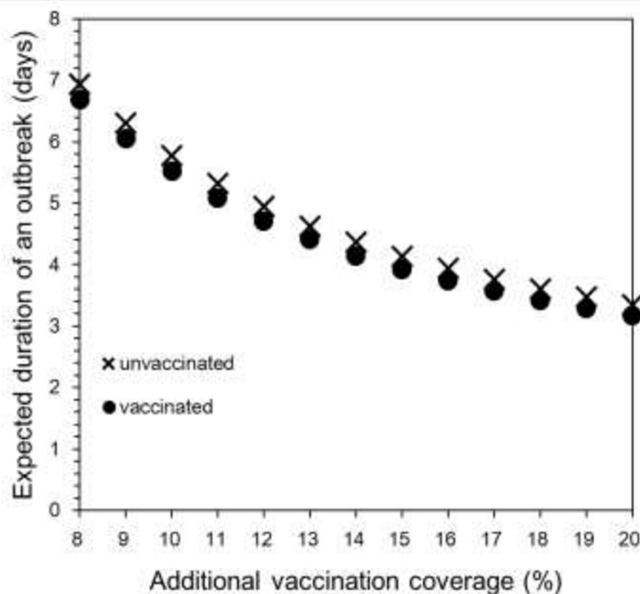
Fig.3 絶滅隔離と追加予防接種の効果



予防接種歴別の、絶滅確率と追加予防接種の効果の関係を示す。横軸は追加予防接種割合、縦軸は絶滅確率。

追加予防接種の割合と小規模流行の期待流行期間を示したものが次の図になる。期待される流行期間は全体的に7世代(98日)より短く、予防接種割合の増加に伴い徐々に短くなるのがわかる。

Fig.4 期待流行期間と追加予防接種の関係



予防接種歴別の、小規模流行の期待流行期間と追加予防接種の割合の関係を示す。横軸は追加予防接種割合、縦軸は期待流行期間。縦軸の単位は世代であり、麻疹の場合、1世代は14日にあたる。

【結論】

追加予防接種の割合との関係で、患者数、絶滅確率、小規模流行の流行期間を示すことができた。さらに、将来的に同様の流行が起こった場合でも、同様の手法を用いて、必要な予防接種割合を計算することができる。

参考文献

- [1] World Health Organization. 2010. *Global eradication of measles: report by the Secretariat*. <http://www.who.int/iris/handle/10665/2387>
- [2] Grabowsky M. 2014. The beginning of the end of measles and rubella. *JAMA Pediatr.* 168(2):108-109.
- [3] National Institute of Infectious Disease. 2014. *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)*. 35: 108-109
- [4] Mizumoto K, Ejima K, Yamamoto T, Nishiura H. , 2013. Vaccination and clinical severity: Is the effectiveness of contact tracing and case isolation hampered by past vaccination? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(3): 816-829