

天然痘ワクチン免疫の効果と持続期間に関する数理統計学的推定と Agent-based simulations

広島大学大学院保健学研究科・チュービンゲン大学 西浦博 (Hiroshi Nishiura)

Graduate School of Health Sciences, Hiroshima University, Japan

Institut für Medizinische Biometrie, Universität Tübingen, Germany

要約 (Resume)

1. 背景と目的

天然痘は人類が唯一根絶に成功した感染症であり、ワクチン接種を中心とした公衆衛生対策について最も誇るべきサクセスストーリーの1つである。1970年代に世界的な根絶が報告されたことから、1970年代後半以降は天然痘ワクチンの集団予防接種は実施されなくなった。しかし、免疫を保持する者が少なくなってきたことを逆手に取って、天然痘ウイルスがバイオテロに利用される可能性が危惧されている。実際に、ウイルスが隠し持たれている可能性に関する調査が実施されており、日本を含む複数の先進諸国では医療従事者・軍隊のワクチン接種再開やワクチン再生産、ワクチンストックが開始されている。

一部の特殊な職種を除けば、現代の一般人口のほとんどは最近に天然痘ワクチン接種を経験していない。特に30歳未満の若者のほとんどはワクチンを接種されておらず、天然痘バイオテロの際には最も重篤な症状を呈することが危惧されている。では、過去にワクチン接種を経験したことのある30歳以上の成人に関する免疫はどうかと言えば、詳しくは知られていない。天然痘は1970年代までに根絶された一方で、当時の疫学研究手法が未熟であったために「ワクチン効果」、「ワクチン免疫持続期間」、「年齢別に異なる免疫状態における天然痘の拡大」などについて妥当な結果を提示した研究は少ない。本研究の目的は、数千編の歴史統計を Statistical review する作業を通じて得られた年齢別・予防接種歴別の天然痘症例数を基に数理統計学的に妥当なワクチン免疫持続期間を推定することである。また、得られた推定値を利用した個人ベースモデルによって、天然痘ワクチンの様々な生物学的効果の残存を考慮した天然痘流行をシミュレーションに基づいて検討することである。本稿では前者の持続期間推定についてまとめた。

2. 方法の概要

(1) データと想定

歴史統計では信頼できる人口学的情報が得難いため、症例数のみを根拠に免疫持続期間を推定しなければならない。また、年齢別・予防接種歴別の天然痘症例数を提示する資料の中でも次の条件を満たすものを対象にした；(1) 乳児期における1回接種のみが実施されていた時期(2回接種や曝露後接種を除外)、(2) ワクチン接種率が大きく異なる時期、(3) ワクチンの種類が時系列で大きく異なる時期、(4) 小-中規模都市レベルのもの(国家レベルの統計の除外：感染力が接種者と未接種者の間で大きく異なるいと想定するため)、(5) 症例報告に関する信頼

度が比較的高いもの。以上より、London (1870s), Sheffield (1887-8), London (1893), Liverpool (1902-3), Dewsbury (1904), London (1929-30)の6つの流行が選定された(以上、()内は流行年を表わす)。London (1893), Liverpool (1902-3), Dewsbury (1904)における統計は、さらに重症度を層別化しており、これはワクチンの部分的効果の持続期間推定に用いた。

### (2) 2変量ポアソンを想定した最尤推定

観察されたワクチン接種者・未接種者の年齢階級中央値  $a$  における症例数を  $n_v(a)$  および  $n_u(a)$  とする。このとき、年齢階級別の接種者・未接種者を観察する確率は、期待値  $m_v(a)$  および  $m_u(a)$  に年齢階級中央値  $a$  依存する確率を含むポアソンサンプリングで与えられる:

$$P_v(n_v(a)) = \frac{m_v(a)^{n_v(a)} e^{-m_v(a)}}{n_v(a)!} \quad P_u(n_u(a)) = \frac{m_u(a)^{n_u(a)} e^{-m_u(a)}}{n_u(a)!} \quad (1)$$

ワクチン接種は生後3ヶ月以内に実施されている。ブースター効果はワクチン未接種者の感染力と同等に生じており、ブースター効果を得たワクチン接種者は生涯免疫を獲得すると想定する。ワクチン接種のオッズを  $V$ , Gompertz's 則に従うと想定したワクチン免疫消失関数を  $f(a)$  とすると、期待値の間には以下の関係が得られる:

$$m_v(a) = m_u(a)V\{1 - f(a)\}. \quad (2)$$

感染力がワクチン接種者と未接種者で同じの場合、条件付き独立性により2変量ポアソンは以下で与えられる:

$$P(a) = P(n_u(a), n_v(a)) = \exp(-m_u(a) - m_v(a)) \frac{m_u(a)^{n_u(a)} m_v(a)^{n_v(a)}}{n_u(a)! n_v(a)!} \quad (3)$$

従って、全ての観察における尤度は以下で与えられる:

$$L = \prod_a P(a). \quad (4)$$

以上から、 $V$  および  $f(a)$  のパラメータに関する最尤値およびプロファイル尤度に基づく95%信頼区間が得られた。

ワクチンの部分的効果に関する推定は、以上と同様の原理によって2項分布を想定した最尤推定によって得られた。いずれの場合も適合度は $\chi^2$ 検定によって検討した。ワクチン接種者・未接種者の間における感染力の異質性(Heterogeneity)が存在する場合は、上の想定をそのまま用いるとワクチン免疫持続期間を過大評価する可能性があるため、シンプルな定常状態を想定した数理モデルを利用して年齢別罹患患者数の数値解を得ることによって妥当性を評価した。同時にブースター効果の想定について感度分析を実施した。

### (3) 結果と考察

天然痘罹患に対するワクチン免疫持続期間の中央値に関する最尤推定値は11.7-28.4年であった。ワクチン免疫の消失関数はGompertz's 則で説明され、適合度検定では対象とした全ての流行で有意な偏差を認めなかった。一方で、部分効果(重症化回避効果)の持続期間を推定した3つの流行では、ワクチン接種から50年以上が経過しても50%以上のワクチン接種者は未だに部分

免疫を保持していた。

これらの推定値は2つの重要な現実的示唆を与える。第1に、これまで様々な免疫学的研究で、天然痘ワクチン免疫が現在も持続している可能性が高いと報告されてきた。それは、天然痘ウイルスに対する中和抗体が過去のワクチン接種者の中で高いレベルで認められたため<sup>1</sup>、或いはCD4+T細胞の反応が得られた為である<sup>2</sup>。しかし、与えられた反応と実際の免疫持続期間推定値の間に一義的な相関関係 (Correlation) が得られていないため、これまでに得られた報告は免疫学的・疫学的に解釈することが難しかった。今回の研究で得られた結果は、CD8+T細胞の半減期として報告された15-20年、およびその消失速度に良く対応する。最近の実験ウイルス免疫学で提案されているように、天然痘の場合はCD8+T細胞反応は発症に対する免疫 (All-or-none) を示唆するものであることが間接的に支持できると考えられ、一方で中和抗体やCD4+T細胞などによる液性免疫は部分的効果を示唆するものだと想定する1つの根拠になるものと思われる。

第2に公衆衛生学的な観点から、現在のワクチン接種者における免疫状態を大まかに推定することが出来る (ただし、20世紀後半のワクチンは異なるものであり、2回接種がWHO天然痘根絶計画で実施されていたため、直接的で明確な推定は困難である)。悲観的に推察すれば、集団接種の中止からは30年以上が経過しており、推定されたワクチン免疫は接種後30年程度で消失するのだから、現代社会においては過去にワクチン接種を受けていようとも接種者は天然痘発症から防がれていないと想定することが妥当である。一方で、接種者は高い確率で部分免疫を保持している可能性があり、発症した場合でも重症化・死亡の確率は未接種者と比較して著しく低いことが推測される。具体的な提言としては、ワクチンのストックが行き渡っていない地域で天然痘バイオテロが発生した場合、死亡者を最小限に抑えるためには病院や救急搬送など最前線で天然痘に対応する者について、過去のワクチン接種が明らかな者のみが任務に当たることが望ましい。つまり、成人の天然痘はワクチン未接種者において重症化する可能性が高いため、病院では接種から最も時期の浅い30-40歳代のワクチン接種歴が明確な者だけが緊急時に対応する政策を考慮する意義が高いと思われる。

### 3. 謝辞

本研究の多くは *Epidemiology* 2006;100:in press および *Infection* 2006;34:in press に発表された。共同研究者の Martin Eichner, Markus Schwehm 氏らに感謝したい。また、Klaus Dietz 氏からは原稿に意見をいただき、稲葉寿氏には発表機会をいただいたことに深謝したい。本研究は欧州連合 (EU) プロジェクト MODELREL および万有生命科学振興国際交流財団の研究補助を受けて実施された。

### 4. 主な参考文献

- 1) Hammarlund E, et al. *Nat Med* 2003;9:1131-1137, 2) Amara R, et al. *J Virol* 2004;78: 3811-3816, 3) Nishiura H, Schwehm M, Eichner M. *Epidemiology* 2006;100:in press, 4) Nishiura H, Eichner M. *Infection* 2006;34:in press, 5) Nishiura H, Dietz K, Eichner M. *J Theor Biol* 2006;in press, 6) Nishiura H, Schwehm M, Kakehashi M, Eichner M. *J Epidemiol Commun Health* 2006;60: in press.