HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本における結核年間感染危険率の統計学的推定［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	濱口, 由子
Description	配架番号：2554
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14088号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78292
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuko_Hamaguchi_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式９）

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　濱口　由子

学 位 論 文 題 名

日本における結核年間感染危険率の統計学的推定
(Statistical estimation of the annual risk of tuberculosis infection in Japan)

【背景と目的】結核年間感染危険率（以下 ARI）とは，結核に対して感受性を有する者が 1 年間に感染する割合を意味する。ARI は結核の疫学的評価において，結核の初感染頻度を理解することのできる唯一の指標である。結核感染の有無を判定する検査手法としては，ツベルクリン反応検査（以下ツ反）インターフェロンγ遊離試験（以下 IGRA）が広く用いられている。

ツ反は，抗原物質であるツベルクリンが，結核菌，非結核性抗酸菌または BCG により感作されるメモリーT 細胞と特異的に結合するメカニズムを利用した結核感染の検査手法である。そのため，陽性反応からは結核感染か BCG 接種によるものか判定ができない。

一方，近年広く用いられている IGRA は，BCG の影響を受けずに結核感染の有無を診断することができるのが利点である。しかしながら，IGRA で測定される免疫反応は感染後に時刻とともに減衰する可能性が指摘されている(Adefifa et al., 2010)。

Styblo ら（1969a）は，初感染結核のメカニズムを考えた数理モデルによって，ARI の推定手法を提案し，ツ反の観察データを用いて ARI を推定した。その後，BCG 接種制度が導入された先進諸国においては，ツ反の代わりに小児結核性髄膜炎の死亡率などの疫学データを用いた ARI の推定が提案された。しかし，こうした観察データは，結核の標準治療法が普及する以前の 1900 年代中頃に報告されたものであり，データの精度に関して問題がある。日本では、森（1971）による沖縄での ARI 推定研究が最後となっている。

そこで，第 1 章では，結核接触者健診における年齢別 IGRA 陽性割合の観察データを用い，1)IGRA 免疫反応の減衰を考慮した数理モデルを構築し，2)現代の日本の ARI を IGRA 免疫反応の減衰率と同時に推定を行うことで，3)モデルの応用可能性を検討した。さらに，第 2 章では，一般人口の ARI の代表値を得るために，結核接触者健診のうち結核感染の低リスク集団の観察データを用い，第 1 章で構築した数理モデルを適用して ARI を推定し，第 1 章の高リスク集団の ARI と比較した。

【対象と方法】第 1 章では，2005 年から 2015 年にかけて，日本国内の 13 の都道府県または保健所設置市において実施された結核接触者健診における年齢別 IGRA 陽性割合の観察データ（合計 18）を収集した。これらは，年齢階級別の IGRA 陽性者割合をまとめた情報であり，新規感染と IGRA 免疫反応減衰の両方を反映した陽性者割合に相当する。また，IGRA 免疫反応の感染後時刻における生存関数を観測値から予測するために，結核初感染者の追跡調査における IGRA 免疫応答割合の観察データを用いた。

次に，IGRA の観察データを用いて ARI を推定するために，結核の初感染と IGRA 免疫反応の減

衰が時刻と年齢の関数で変化するメカニズムを表すコンパートメントモデルを構築した。結核の単位時間あたりの初感染率（感染ハザード）については，時刻とともに指数減衰すると仮定し，また，観察データに従って地域や結核罹患率による異質性を加味した。また，IGRA 免疫反応の減衰率については，2 種類の異なる減衰関数（対数線形減衰・指数減衰モデル）を想定し，それは地域によらず同質であると仮定した。これらを利用して尤度関数を定義し，日本における年齢別 IGRA 陽性割合と追跡調査に基づく IGRA 陽性生存関数に対応する観察値に同時に数理モデルを適合させることで，感染ハザードと IGRA 免疫反応の減衰関数それぞれのパラメータを最尤推定法により推定し，感染ハザードから ARI を計算した。

第 2 章では，接触者検診における低リスク集団の観察データを用い，第 1 章と同様の方法で推定した ARI を一般人口の近似値とし，第 1 章のリスク人口と比較することで，異なる集団における感染リスクを比較評価した。

【結果】偏微分方程式により年齢別 IGRA 陽性割合の解を求め，尤度関数を定義した。都道府県・保健所設置市別の ARI の推定値を得た。年齢別 IGRA 陽性割合の観察データの傾向をモデル予測値は概ね捉えていたが，データセットや年齢階級のサンプルサイズが小さくなるにつれ，信頼区間の範囲が広がり，サンプリングエラーに伴う不確実性が増大する傾向を認めた。また，最尤推定量から計算した AIC による基準に基づき
モデル適合度を評価したところ，地理的に異なる感染ハザードを仮定した場合に適合度が最も高いことが示された。同様に，IGRA 免疫反応は，指数減衰と比較すると対数線形で減衰する場合のほうが適合度が高いことが示された。

【考察】 第 1 章では，結核の新規感染と IGRA 免疫応答のメカニズムをモデル化し，年齢と感染時刻を加味した偏微分方程式モデルを解くことで定式化を行った。それにより，尤度方程式を導出して感染ハザードと IGRA 免疫反応の生存関数を規定するパラメータを同時推定することで，ARI が推定可能であることを示した。最尤推定の結果，現代の日本の ARI は，高い地理的異質性を伴うことが判明した。結核の初感染が 50%に達する平均年齢は，1940 年代と 2030 年代を比較すると，およそ 40 年から 50 年の初感染の遅れを認めた。さらに第 2 章で得た一般人口の ARI の近似値は，2020 年において年間 0.08%（95% CI：0.05， 0.11）と推定され，第 1 章の高リスク人口では 0.45%（95% CI：0.21， 0.31）と推定され，一般人口よりも 5.6 倍高いことがわかった。また，2030 年に結核の初感染が 50%に達する平均年齢について，一般人口（100 歳代）を高リスク人口（80 歳代）と比較すると，およそ 20 年から 30 年の遅れを認めた。IGRA 免疫反応減衰では，第 1 章と第 2 章で類似の推定値を得ており，対数線形減衰のほうがより適合度が高いが，感染 12 ヶ月以降の追跡を伴う観察データが存在しないため，妥当性の高いモデル化のためには長期的な追跡調査データが必要であると考えられた。

【結論】

研究全体から得られた新知見

第 1 章と第 2 章の研究より，以下のとおり新たな知見を得ることができた。

1） ツ反に代わり，IGRA 免疫反応データを用いた ARI の推定手法を世界で初めて考案した。
2） 日本の一般人口における 2020 年の ARI は年間 0.08%(95%CI: 0.05, 0.11)と推定され，ハイリスク人口はその 5 倍以上であった。

3） 結核の流行状況を反映して，結核の新規感染に高い地理的異質性を認めることを IGRA 反応からも明らかにした。

新知見の意義

これまで，BCG 接種率が高い人口では，ツ反を用いて ARI を推定することができず，結核の新規感染をモニタリングする術がほとんどなかった。また，IGRA を用いたとしても，免疫反応の減衰の可能性があり，従来の推定手法を適用することができなかった。今日に至るまで，日本では，半世紀近く前の沖縄におけるツ反の観察データにより推定された ARI が，現代に外挿されて使用され，感染リスクや結核対策の評価に広く用いられてきた。本研究の最も新規性が高い点は，Styblo（1969a）のモデルから約半世紀ぶりに，ツ反に変わる新技術として広く普及した IGRA データを用いた ARI の推定手法を提案することに成功した点にある。ARI のモニタリングが可能であるということを示した点は，今後の結核対策を評価する上でも有用であり，結核予防を通じた疫学・公衆衛生学の実践に貢献するものである。

今後の課題

結核罹患率が低くなってきた日本では，結核対策は人口全体のアプローチから，結核高蔓延地域の集団や外国人，経済的弱者，小児，高齢者などの特定のハイリスク層へのアプローチにシフトしている。地域のみならず，リスク属性に応じて ARI を評価することが望ましい。また，第 1 章同様，IGRA 免疫反応の減衰の予測値は，観察期間の 12 ヶ月の観測値に基づく推定値であり，その後の減衰が推定された通りの予測値に従う保証がない。Styblo のモデルにおいても示される通り，結核の感染ハザードは生まれてから生涯にわたり時間に依存すると仮定されるため，結核の長期にわたる感染動態を理解するためには，IGRA 免疫反応の初感染 12 ヶ月以降の減衰についても追跡調査が求められる。