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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14088
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78293
Type	doctoral thesis
File Information	Yuko_Hamaguchi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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)

2020 年 3 月

北　海　道　大　学

濱　口　由　子

学　位　論　文

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)

2020 年 3 月

北　海　道　大　学

濱　口　由　子

目　次

発表論文目録および学会発表目録　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　1頁
要旨　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　2頁
略語表　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　6頁
緒言　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　7頁
第1章 日本における結核年間感染危険率の推定
1.1　緒言　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　9頁
1.2　方法　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　11頁
1.3　結果　・・・・・・・・・・・　・・・・・・・・・・・・・・・・　30頁
1.4　考察　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　49頁
1.5　結論　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　52頁
第2章　一般人口とハイリスク人口の結核年間感染リスク
2.1　緒言　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　54頁
2.2　方法　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　55頁
2.3　結果　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　58頁
2.4　考察　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　67頁
2.5　結論　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　69頁
謝辞　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　71頁
利益相反　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　71頁
引用文献　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　71頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Yuko Hamaguchi, Takayuki Hamaguchi, Hiroshi Nishiura
   Estimating the annual risk of tuberculosis infection in Japan from interferon-gamma release assay data.
   Journal of Theoretical Biology, 460 号・125-133 ページ, (2019)

2. Yuko Hamaguchi, Hiroshi Nishiura
   Estimate of the annual risk of tuberculosis infection in a general population of Japan.
   Journal of Theoretical Biology, 472 号・1-3 ページ, (2019)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Yuko Hamaguchi, Hiroshi Nishiura
   Estimating the annual risk of TB infection with sero-prevalence survey of interferon gamma release assay
   学会名（Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data 2017）, 2017 年 10 月・統計数理研究所

2. Yuko Hamaguchi, Hiroshi Nishiura
   The annual risk of TB infection with sero-prevalence survey of interferon gamma release assay
   学会名（第 27 回日本数理生物学会年会）, 2017 年 10 月・北海道大学

要　旨

1.　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。

ARI の推定手法としては，1969 年に考案された初感染結核のメカニズムを考えた数理モデルによる手法が最も古くから用いられ，広く知られている。BCG 接種制度が導入される以前の先進諸国においては，ツ反の観察データが ARI 推定に用いられていたが，それ以降は，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,1971 年に行われた沖縄での ARI 推定が唯一の研究となっている。

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。

2.　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。

3. 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。

4. 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。

5. 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，ハイリスク人口の ARI（0.45%，95%CI：0.21， 0.31）は，その 5.6 倍高かった。
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，1969 年の数理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。Stýblo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。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AIC	Akaike's information criterion
ARI	annual risk of infection
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
CI	confidence interval
FOI	force of infection
IGRA	interferon-γ release assay
INF-γ	interferon-γ
L-BFGS-B	Limited-memory, Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno algorithm, box constraints
MLE	maximum likelihood estimation
PPD	purified protein derivative

緒　言

結核年間感染危険率（annual risk of infection；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のことを意味する。患者情報の直接的な集積では感染頻度を推し量ることができない中，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やインターフェロンγ遊離試験（interferon-γ release assay；以下 IGRA）が広く用いられている。

ツベルクリン反応検査（結核抗原 PPD 皮内注射反応）とは，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 により感作されたメモリー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。その刺激信号によってツベルクリンの注射部位にもたらされる皮膚の発赤・硬結等の反応，いわゆるツベルクリン反応により結核感染の診断を行う。そのため，仮にツベルクリン反応が陽性であっても結核感染によるものか，BCG 接種によるものか，判定ができない状況に陥ってしまう。

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。結核菌抗原特異的エフェクターT 細胞の活性化により放出されるインターフェロン-γ（INF-γ）の産生量を定量化することで，結核感染および活動性結核の有無を客観的に判定する。しかしながら，細胞性免疫反応であるにも関わらず 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)。

Stýblo ら（1969a）は，一度結核に感染したらツベルクリン反応の検査結果が生涯陽性であると仮定の上，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た。それは結核の新規感染状況を監視する上で，公衆衛生領域で極めて有用であるものと評価された。その後，BCG 接種制度が導入された先進諸国においては，ツベルクリン反応検査陽性率の代用として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 の推定も提案された。オランダやイギリスなどのヨーロッパ諸国は，小児結核性髄膜炎のデータを用いて ARI を推定し，結核感染リスクが時刻とともに減少傾向にあることを実証している（Stýblo et al., 1969b；Sutherland et al., 1983；Sjogren & Sutherland, 1975；de March-Ayuela, 1994；Vynnycky & Fine, 1997）。しかし，こうした既存のデータは結核の標準治療法が普及していない 1900 年代中頃に報告されものが多く，今日では日本を含めて小児結核性髄膜炎の患者数は ARI 推定が可能なほど存在しない。このような状況の中，日本では森（1971）による沖縄（占領地時代のため BCG 未接種）での ARI の推定を最後に，明示的な推定が行われることはなく，今日に至った。いま、「日本の新規感染頻度がどれくらいで

あるのか」という問いに明示的に答えるべく，全国民およびリスク集団別で推定することは，結核の現状を理解する上で欠かせない。しかし，本研究以前にはそれが半世紀以上なかったのである。

そこで，第 1 章では，保健所の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 免疫反応の減衰を加味した新たな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推定を実施し，3)モデルの応用可能性を検討した。ただし，IGRA は接触者健診で慣習的に利用されているため，接触者健診で結核患者に暴露を受けた者が多く，そこから推定される ARI は暴露を経験しない他の者（低リスク集団）の ARI よりも過大評価に陥ってしまう可能性が高い。そのため，第 2 章では，保健所の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て分析を実施した。第 1 章で構築した数理モデルを適用して，一般人口における近似値として推定し，また，高リスク集団の感染リスクに関して得られた推定値と比較した。

第１章 日本における結核年間感染危険率の推定

1.1 緒言

結核年間感染危険率（annual risk of infection；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し，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。結核の自然史は初感染に伴うものだけでなく，再燃や再感染に伴うものが多いことから，結核患者の情報だけを分析していても集団レベルで結核の制御がうまくいっているのか否かの評価が困難である。そのため，集団全体で免疫反応を検討することによって，結核の新規感染がどれくらい起こっているのかを直接的に把握することが極めて有効であり，その指標として ARI が利用される。ARI は，以下の関数$\gamma(t)$で定義される。

$$\gamma(\mathrm{t}) = \frac{S(t) - S(t+1)}{S(t)} \tag{1}$$

$S(t)$はある時点t年における感受性者数である。ある時点t年に結核感染の有無を検査し未感染者と診断された人の数$S(t)$を 1 年後の$t+1$年の再検査における感受性者$S(t+1)$との差を$S(t)$で除すことにより得られる。つまり、ARI は 1 年間の感受性者の減少率を表しており，毎年新たに結核に感染する者の割合を示す。ここには既感染者の再感染などを含まない。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やインターフェロンγ遊離試験（interferon-γ release assay；以下 IGRA）が広く用いられている。

ツベルクリン反応検査（結核抗原 PPD 皮内注射反応）とは，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 により感作されたメモリー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。その刺激信号によってツベルクリンの注射部位にもたらされる皮膚の発赤・硬結等の反応，いわゆるツベルクリン反応により結核感染の診断を行う。そのため，仮にツベルクリン反応が陽性であっても結核感染によるものか，BCG 接種によるものか，判定ができない状況に陥ってしまう。

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。結核菌抗原特異的エフェクターT 細胞の活性化により放出されるインターフェロン-γ（INF-γ）の産生量を定量化することで，結核感染および活動性結核の有無を客観的に判定する。しかしながら，細胞性免疫反

応であるにも関わらず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)。

ARIの推定手法には，上記のツベルクリン反応検査やIGRAを用いて直接推定する手法と，数理モデルを用いて間接的に推定する2つの手法がある。直接的な手法では，サンプル集団のツベルクリン反応やIGRAの陽性率をそのまま人口全体の感染リスクを反映したデータと考え，(1)の定義によりARIを算出するもので，統計学的にはノンパラメトリックなARIの推定手法とも捉えられる。しかしながら，どんなに検査の精度が高くても，感染自体の頻度が著しく低かったり，感染が一部のハイリスク集団に偏っていたりすると，観察データから直接的に人口全体のARIを推定することは難しい。仮に，ある結核低蔓延国における人口のARIを0.1%とすると，感度93%以上，特異度97%以上のIGRAを用いた場合の陽性的中率はわずか3%を下回るからである（豊田・吉山，2009）。従って，結核罹患率の低い人口のARI推定では，数理モデルを用いた手法を考案して観察可能なより豊富な情報量を基に推定に対峙することが望ましい。

Stýbloら（1969a）は，一度結核に感染したらツベルクリン反応の検査結果が生涯陽性であると仮定の上，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た。それは結核の新規感染状況を監視する上で，公衆衛生領域で極めて有用であるものと評価された。その後，BCG接種制度が導入された先進諸国においては，ツベルクリン反応検査陽性率の代用として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の推定も提案された。オランダやイギリスなどのヨーロッパ諸国は，小児結核性髄膜炎患者のデータを用いてARIを推定し，結核感染リスクが時刻とともに減少傾向にあることを実証した（Stýblo et al., 1969b; Sutherland et al., 1983; Sjogren & Sutherland, 1975; de March-Ayuela, 1994; Vynnycky & Fine, 1997）。しかし，こうした既存のデータは結核の標準治療法が普及していない1900年代中頃に報告されものが多く，今日の日本を含む先進諸国では十分な数の小児結核性髄膜炎患者がいない。日本では森（1971）による沖縄（米国植民地であったために当時は唯一BCG未接種）でのARI推定研究を最後に，明示的な推定が行われないままであった。

他方，細胞性免疫反応を捉えるIGRA陽性者割合をARI推定に用いることは未だ考案されてこなかった。IGRAは感染後に減衰を認めることが知られているが，既存のStýbloらの手法では，免疫反応減衰のあるIGRAをARIの推定に用いることができない。第1章での研究の目的は，1)IGRA免疫反応の減衰を考慮した新たな数理モデルを構築し，2)IGRA陽性率の観察データを用いて現代の日本のARIとIGRA免疫減衰率の同時推定を実施し，3)モデルの応用可能性を検討することである。

1.2 方法

1.2.1　データ収集

1.2.1.1　年齢別 IGRA 陽性割合の観察データ

2005 年から 2015 年にかけて 13 の都道府県保健所および保健所設置市（区）から報告された，結核接触者健診の年齢別 IGAR 陽性割合の観察データを合計 18 収集した（大屋 et al.，2007；末永 et al.，2008；宮野 et al.，2010；築地 et al.，2011；上條 et al.，2010；上杉 et al.，2014；井上，2011；吉川，2012；木村 et al.，2012；佐藤 et al.，2012；福島 et al.，2013；福島 et al.，2014；福島 et al.，2015；福島 al.，2016；瀬戸 & 阿彦，2014；山田，2017；牧島 et al.，2016；木村，2016）。これらは埼玉県から 4 年分，広島市から 3 年分の同地域からの報告を含む。また，大阪府，京都府，奈良県，滋賀県，兵庫県，和歌山県，三重県に関しては，近畿地方としてまとめて集計されたもののみがアクセス可能であった。調査年および年齢階級が 2－5 年の複数年に及ぶ場合があったが，これら区間のデータは中点（mid-point）の年の値における観察値として以下の分析に使用した。

1.2.1.2　IGRA 免疫反応減衰の観察データ

IGRA 免疫反応の減衰を記録した観察研究は研究実施時点で 2 件しか出版されていなかった（Adefifa et al.，2010；Adefifa et al.，2013）。これらはガンビア共和国における感染者の追跡調査研究である。結核初感染直後の対象者を 12 ヶ月間追跡し，IGRA（in-house ELISPOT）によって結核菌抗原特異的エフェクターT 細胞の応答を定量評価した二重盲検ランダム化比較試験の結果を本研究の推定に用いる観察データの一部として使用した。

1.2.2　数理モデルの構築

1.2.2.1 コンパートメント型数理モデルと感染ハザード

感染症の流行動態を表すモデルには，多状態モデル（multistate model）として観察現象に対比させると考えやすいこともあり，コンパートメント型数理モデルが用いられる（Kermack & McKendrick,1927）。人口を感染や免疫獲得などのイベントに係るいくつかの状態に区画としてわけ、その状態間の時間当たりあるいは年齢あたりの

遷移などを記述するモデルである。コンパートメント型数理モデルでは，感染が広がる速度は、単位時間あたりの感受性人口が感染する率を意味する感染ハザード(force of infection; FOI)で表される。感染ハザードは，最も古典的には次の触媒モデル（catalytic model）と呼ばれるモデルを基に発生した概念である（Muench, 1959）。時刻t感の受性人口（susceptible)の割合を$S(t)$，感染人口と免疫保持人口（infected and immuned）の割合を$I(t)$として，図 1 のような状態間の遷移を考える。

ここで，λは感染ハザードである。このモデルは，時刻tにおいて感受性者がλの率で感染し，$S(t)$コンパートメントから$I(t)$コンパートメントに遷移することを表す。

コンパートメント型数理モデルの遷移は，以下の常微分方程式によって記述可能であり，それを時間発展と呼ぶ。

$$\frac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{dt}} = -\lambda S(t)$$

$$\frac{\mathrm{d}I(t)}{\mathrm{dt}} = \lambda S(t)$$

初期条件;

$$S(0) = 1, I(0) = 0$$

この常微分方程式では，$S(t)$の微分，つまり，変化率が$S(t)$に比例しているとしており，その比例定数が感染ハザードである。この常微分方程式は変数分離形なので，$S(t)$を解析的に求めることができる。

$$\left(\frac{d}{dt}S(t)\right)\frac{1}{S(t)} = -\lambda$$

$$\int_0^t \left(\frac{d}{dt}S(x)\right)\frac{1}{S(x)}dx = -\int_0^t \lambda\, dx$$

$$\ln S(t) - \ln S(0) = -\lambda t$$

$$\ln\frac{S(t)}{S(0)} = -\lambda t$$

$$S(t) = S(0)e^{-\lambda t} = e^{-\lambda t}$$

$I(t)$については，

$$\frac{d}{dt}(S(t)+I(t))=0$$

となり，$S(t)+I(t)=S(0)+I(0)=1$であるので，

$$I(t)=1-S(t)=1-e^{-\lambda t}$$

が得られる。

ここで実践的に重要なことは，感染して免疫を保持するものを意味する$I(t)$が血清疫学調査などに基づく抗体検査の結果（既感染者割合）に相当するものであり，それはハザードに暴露された期間t（例．出生後の年齢）と感染ハザードλによって記述されるということである。言い換えるならば，感染ハザードλは特定の年齢や時刻までの感染リスクを与える極めて重要な疫学的指標となる。

より複雑な感染の動態を考える場合，例えば，感染者と免疫保持者を分けて考慮する場合や，感染しても感染性のない状態を考慮する場合などでは，コンパートメントを増やし，コンパートメント間の遷移を考えることで定式化される。また，以下§1.2.2.2では感染ハザードλの時間変化を考えるため，感染ハザードは定数ではなく時刻の関数$\lambda(t)$となる。時刻の関数$\lambda(t)$を考えなければならないのは，結核の流行動態は時々刻々と変化しているからであり（結核罹患率が長期的に減少しており），その状況をモデルで捉えるために必要な想定となる。

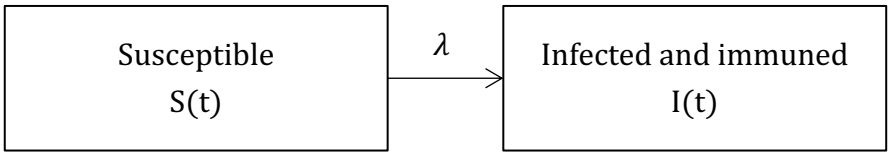

図 1. コンパートメント型数理モデル

1.2.2.2 偏微分方程式による結核の数理モデル

結核のように，流行期間が長期にわたり複雑な感染・発病様式を持つ感染症は，年齢や，感染時刻に依存して状態が変化する。実際に，Sutherland（1968）は，結核感染後の時間経過によって発病リスクが変動すること，Marais ら(2004)は，感染後 5 年以内の発病リスクに関して初感染時の年齢に依存することを，それぞれ指摘した。このような感染様式を持つ感染症の流行動態をモデル化するには，年齢と感染時刻の 2 つの関数として変化する感受性者数や感染者数を考慮する必要があり，それを数理的に記述するには偏微分方程式が用いられる（Kermack & McKendrick, 1932）。

IGRA で問題となるのは，感染後に時刻とともにその免疫反応が減衰することである。そして感染ハザードは時間とともに変化する。IGRA の免疫反応減衰と時刻に依存する感染ハザードを加味した定式化を実施するには，年齢，時間，感染時刻による構造を持った偏微分方程式を用いる必要がある。

本研究では、結核の新規感染と免疫反応に関するデータ生成の過程に対応する状態をコンパートメントとしてモデル化する。図 2 のコンパートメント型モデルは，全人口は生まれたとき全て感受性者であり，結核に初感染すると IGRA 陽性となり，その後時刻とともに，IGRA が陰転する動態を表している。

このモデルをできるだけ一般的に記述するならば，年齢，時間，感染時刻を構造に持つ偏微分方程式を用いて以下のように表される。

$$\left(\frac{\partial}{\partial a}+\frac{\partial}{\partial t}\right)s(a,t)=-\lambda(t)s(a,t) \tag{2}$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial a}+\frac{\partial}{\partial t}+\frac{\partial}{\partial \tau}\right)i(a,t,\tau)=-\delta(\tau)i(a,t,\tau) \tag{3}$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial a}+\frac{\partial}{\partial t}+\frac{\partial}{\partial \tau}\right)q(a,t,\tau)=\delta(\tau)i(a,t,\tau)$$

境界条件;

$$s(0,t)=1 \tag{4}$$

$$i(a,t,0)=\lambda(t)s(a,t) \tag{5}$$

ここで，a，t，τは，それぞれ，年齢，時刻，感染後の時刻（感染齢）を表す。コンパートメントの$s(a,t)$，$i(a,t,\tau)$，$q(a,t,\tau)$は，それぞれ割合を表し，接触者健診対象集団における感受性人口，IGRA 陽性の人口，IGRA 免疫反応減衰による IGRA 偽陰性（感染後に IGRA が陰転化した者）の人口である。$\lambda(t)$と$\delta(\tau)$は，コンパートメント間の遷移率であり，それぞれ，感染ハザード，IGRA 免疫反応の時間当たりの陰転化

率である。上記のうち，(3) の$i(a,t,\tau)$は，新規感染割合（結核初感染）を意味し，そこから IGRA 免疫反応減衰によって偽陰性となった割合を除いたものが，年齢別 IGRA 陽性割合の観察データに対応している。$s(a,t)$，$i(a,t,\tau)$の解を求めることで，観察データから最尤推定法を行うための尤度関数を定義することができる。

まず，接触者健診の対象人口のうち結核に感染していない感受性割合である$s(a,t)$の解を求める。時刻と年齢を一つ固定し，時刻$\tilde{t}$のときに$\tilde{a}$歳の感受性者の人口について考える。時間がh経過したときのその割合を関数$f(h)$とする。

$$f(h) = s(\tilde{a}+h, \tilde{t}+h) \tag{6}$$

$f(h)$を h について微分すると，

$$\begin{aligned}\frac{d}{dh}f(h) &= \frac{d}{dh}s(\tilde{a}+h, \tilde{t}+h) \\ &= \left(\frac{\partial}{\partial a}+\frac{\partial}{\partial t}\right)s(\tilde{a}+h, \tilde{t}+h)\end{aligned} \tag{7}$$

(2)に，$a = \tilde{a}+h$，$t = \tilde{t}+h$を代入すると，

$$\left(\frac{\partial}{\partial a}+\frac{\partial}{\partial t}\right)s(\tilde{a}+h, \tilde{t}+h) = -\lambda(\tilde{t}+h)s(\tilde{a}+h, \tilde{t}+h)$$

となるので，(6)および(7)より，以下の常微分方程式を得る。

$$\frac{d}{dh}f(h) = -\lambda(\tilde{t}+h)f(h)$$

これは，変数分離形なので，

$$\left(\frac{d}{dh}f(h)\right)\frac{1}{f(h)} = -\lambda(\tilde{t}+h)$$

$$\int_0^h \left(\frac{d}{dh}f(x)\right)\frac{1}{f(x)}\,dx = -\int_0^h \lambda(\tilde{t}+x)\,dx$$

$$\ln f(h) - \ln f(0) = -\int_0^h \lambda(\tilde{t}+x)\,dx$$

$$\ln\frac{f(h)}{f(0)} = -\int_0^h \lambda(\tilde{t}+x)\,dx$$

$$f(h) = f(0)e^{-\int_0^h \lambda(\tilde{t}+x)dx}$$

(6)より，

$$s(\tilde{a}+h,\tilde{t}+h) = s(\tilde{a},\tilde{t})e^{-\int_0^h \lambda(\tilde{t}+x)dx}$$

モデルをデータに適合させる際，時間tは西暦として扱うため，年齢aが時間tを超えることはないため，$a < t$ が成り立つ。この時，$h = a$ とすると，$a = \tilde{a}+h$，$t = \tilde{t}+h$ となるので，$\tilde{t}$と$\tilde{a}$を消去することができる。

$$s(a,t) = s(0,t-a)e^{-\int_0^a \lambda(t-a+x)dx}$$

(4)の$s(0,t) = 1$という境界条件は，接触者健診の対象者が，出生時，すなわち$a = 0$の時，全て感受性者である（全ての者が結核に感染し得る状態である）ことを意味している。上式の$s(0,t-a)$は，$s(0,t-a) = s(0,t) = 1$ となるので，　以下を得る。

$$s(a,t) = e^{-\int_0^a \lambda(t-a+x)dx} \tag{8}$$

同様に，接触者健診における対象者のうち，IGRA 免疫反応減衰により IGRA 偽陰性となる者を除く，IGRA 陽性割合である$i(a,t,\tau)$の解析解を求めるために，(3)について，時刻と年齢を一つ固定し、時刻$\tilde{t}$のときに$\tilde{a}$歳，感染時刻$\tilde{\tau}$の IGRA 陽性の人口$i(\tilde{a},\tilde{t},\tilde{\tau})$を考える。時間が$h$ 経過したときのその割合を関数$g(h)$とする。

$$g(h) = i(\tilde{a}+h,\tilde{t}+h,\tilde{\tau}+h) \tag{9}$$

$g(h)$を h で微分すると，

$$\frac{d}{dh}g(h) = \left(\frac{\partial}{\partial a}+\frac{\partial}{\partial t}+\frac{\partial}{\partial \tau}\right)i(\tilde{a}+h,\tilde{t}+h,\tilde{\tau}+h) \tag{10}$$

(3)に，$a = \tilde{a}+h$，$t = \tilde{t}+h, \tau = \tilde{\tau}+h$を代入すると，

$$\left(\frac{\partial}{\partial a}+\frac{\partial}{\partial t}+\frac{\partial}{\partial \tau}\right)i(\tilde{a}+h,\tilde{t}+h,\tilde{\tau}+h)=-\delta(\tilde{\tau}+h)i(\tilde{a}+h,\tilde{t}+h,\tilde{\tau}+h)$$

(9)および(10)より，

$$\frac{d}{dh}g(h)=-\delta(\tilde{\tau}+h)g(h)$$

これは，変数分離形なので，

$$g(h)=g(0)e^{-\int_0^h \delta(\tilde{\tau}+x)dx}$$

従って，(9)より，

$$i(\tilde{a}+h,\tilde{t}+h,\tilde{\tau}+h)=i(\tilde{a},\tilde{t},\tilde{\tau})e^{-\int_0^h \delta(\tilde{\tau}+x)dx}$$

感染後の時刻$\tilde{\tau}$が年齢a歳を超えることはないので，$a\geq\tau$ である。ここで，$h=\tau$とおくと，$a=\tilde{a}+h,\ t=\tilde{t}+h,\tau=\tilde{\tau}+h$ を使って，上式から$\tilde{t}$と$\tilde{a}$および$\tilde{t}$を消去する。

$$i(a,t,\tau)=i(a-t,0,t-\tau)e^{-\int_0^\tau \delta(x)dx}$$

(5)の境界条件により，$i(a-\tau,t-a,\ 0)=\lambda(t-\tau)s(a-t,t-\tau)$となるので，

$$i(a,t,\tau)=\lambda(t-\tau)s(a-t,t-\tau)e^{-\int_0^\tau \delta(x)dx}$$

(8)より，

$$i(a,t,\tau)=\lambda(t-\tau)e^{-\int_0^{a-t}\lambda(t-a+x)dx}e^{-\int_0^\tau \delta(x)dx}$$

接触者健診対象者について，全ての感染時刻τにおける IGRA 免疫反応減衰による偽陰性者を除く，年齢a歳の IGRA 陽性割合を$j(a,t)$とおく。$j(a,t)$は$i(a,t,\tau)$を感染時刻τについて感染直後（$\tau=0$）から接触者健診で IGRA を受検した年齢aまで積分することで得られる。従って，

$$j(a,t) = \int_0^a \lambda(t-\tau) \cdot e^{-\int_0^{a-t} \lambda(t-a+x)dx} \cdot e^{-\int_0^{\tau} \delta(x)dx} d\tau \tag{11}$$

（11）は，感染ハザード$\lambda(t)$と陰転化率$\delta(\tau)$によって記述される IGRA 陽性者の割合を意味し，観察データに対応している。つまり，接触者健診の観察データに対応する確率が得られるので，これを利用して尤度関数を定義すれば，最尤推定法で$\lambda(t)$と$\delta(\tau)$のパラメーター推定を行うことができる（§1.2.3 参照）。

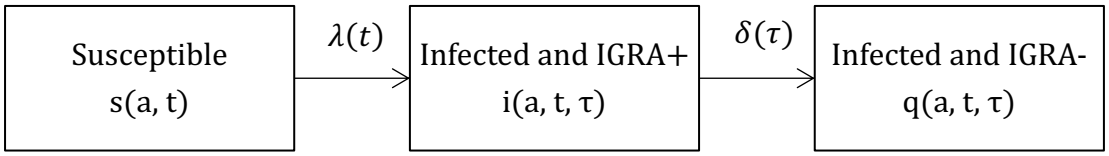

図 2. IGRA 免疫反応減衰を考慮した結核感染様式のコンパートメントモデル

1.2.2.3 IGRA 免疫反応の生存関数

IGRA 免疫反応は，年齢と時刻に依らず，個々の感染者の感染時刻τのみに依存する。したがって，以下のように，感染時刻τだけを考えて，結核の初感染直後に IGRA 陽性だった者が，感染時刻τに依存して IGRA 免疫反応が減衰し IGRA 偽陰性になる動態を表したコンパートメント型数理モデルを考える(図 2)。

$p(\tau)$，$q(\tau)$は，それぞれ感染後時刻τ における IGRA の陽性と偽陽性の者の割合を示し，その間の遷移は，感染後の時刻τに依存した減衰率$\delta(\tau)$で IGRA への免疫応答が陰転化し，$p(\tau)$から $q(\tau)$へ遷移していく。このとき，$p(\tau)$は，感染時刻 τ において感染者が「未だ」IGRA 陽性である確率，すなわち IGRA 陽性の生存関数(survival function)であるのに対し，$\delta(\tau)$は，その減衰速度（死亡速度）を表すハザード関数（hazard function）である。このコンパートメント型数理モデルは，以下のような感染時刻τによる常微分方程式で表される。

$$\frac{d}{d\tau}p(\tau) = -\delta(\tau)p(\tau) \tag{12}$$

$$p(0) = 1 \tag{13}$$

(12)は変数分離形なので，

$$\left(\frac{d}{d\tau}p(\tau)\right)\frac{1}{p(\tau)} = -\delta(\tau)$$

$$\frac{d}{d\tau}\ln p(\tau) = -\delta(\tau)$$

$$\ln p(\tau) - \ln p(0) = -\int_0^{\tau}\delta(x)dx$$

$$\ln\frac{p(\tau)}{p(0)} = -\int_0^{\tau}\delta(x)dx$$

$$\frac{p(\tau)}{p(0)} = e^{-\int_0^{\tau}\delta(x)dx}$$

(13)の初期条件より，以下の解を得る。

$$p(\tau) = e^{-\int_0^{\tau}\delta(x)dx} \tag{14}$$

(14)を用いると観察データに対応した(11)を，$p(\tau)$を用いて次のように書き換える。

$$j(a,t) = \int_0^a \lambda(t-\tau) \cdot e^{-\int_0^{a-t} \lambda(t-a+x)dx} \cdot p(\tau)\, d\tau \tag{15}$$

前述の観察データから得られる感染直後から感染時刻 12 ヶ月目までの IGRA の免疫応答の減衰割合は，生存関数$p(\tau)$に対応している。それは，生物学的な量反応関係や生体内での免疫反応などを反映した曲線であると考えられる。既存の観察データは 12 ヶ月以降を観測しておらず，それ以降については，$p(\tau)$に仮定をおく必要がある。どのような関数が真であるかは 12 ヶ月以降の観測値を確認する以外知る術はない。従って，いくつかのモデルを仮定し，観察された期間のみを最も妥当に記述可能な関数を特定するためのパラメーター推定を行うことで，その尤もらしさを比較検討することにした。$p(\tau)$として，S 字状曲線，指数関数，対数線形関数，および定数関数を外挿モデルとして検討したが，後述に述べる最尤推定法において，次の 2 つの関数だけが収束したためそれらを利用することとした。

ひとつ目は，「IGRA の免疫反応が生涯にわたり減衰を続ける」ことを仮定した対数線形関数である（以下対数線形減衰モデル）。

$$p(\tau) = -\zeta \ln(\xi\tau + 1) + 1 \tag{16}$$

ここで，ζ，ξはパラメータで，それぞれ，免疫反応の減衰の速さとその勾配を意味している。

二つ目は，「IGRA の免疫反応減衰はあるレベルに達すると一定となる」ことを仮定した以下の指数関数である（以下指数減衰モデル）。

$$p(\tau) = (1-\phi)e^{-\omega\tau} + \phi \tag{17}$$

ここで，パラメーターϕは免疫減衰が下げ止まり一定になる水準，ωは指数減衰の速度を意味する。すなわち，対数線形減衰モデルでは生涯持続的に IGRA への免疫応答が減衰していくのに対し，指数減衰モデルでは，感染後の時間経過とともに免疫応答はωの速さで指数減衰し，ϕの水準に達すると一定となる。

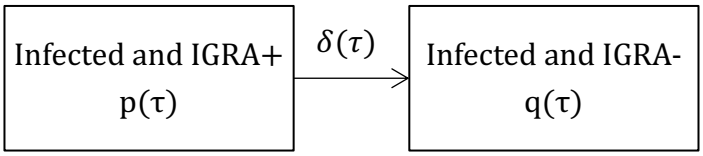

図 3. IGRA 免疫反応減衰の動態を示すコンパートメント型数理モデル

1.2.2.4 数理モデルからの ARI の導出

§1.2.2.1 の触媒モデルを用い，ARI を導出する。感染ハザードを時間に依存する関数$\lambda(t)$と定義し，感受性人口$S(t)$と感染人口$I(t)$の状態を表すコンパートメント型数理モデルを図 4 のように考え，時間tによる常微分方程式で定式化する。

$$\frac{d}{dt}S(t) = -\lambda(t)S(t)$$

$$\frac{d}{dt}I(t) = \lambda(t)S(t)$$

初期条件;

$$S(0) = 1, I(0) = 0$$

変数分離形なので，以下の$S(t)$を得る。

$$S(t) = e^{-\int_0^t \lambda(x)dx} \tag{18}$$

感染ハザード$\lambda(t)$は，時間tに依存して指数関数的に減衰する関数であると仮定する。

$$\lambda(t) = e^{-\alpha t+\beta} \tag{19}$$

ARI は$S(t)$を利用した定義に従って計算することができる。(1)に(18)を代入して，

$$\gamma(\mathrm{t}) = 1 - \frac{e^{-\int_0^{\mathrm{t}+1} \lambda(x)dx}}{e^{-\int_0^{\mathrm{t}} \lambda(x)dx}}$$

$$\gamma(t) = 1 - e^{-\int_0^{\mathrm{t}+1} \lambda(x)dx + \int_0^{\mathrm{t}} \lambda(x)dx}$$

$$\gamma(t) = 1 - e^{-\int_t^{\mathrm{t}+1} \lambda(x)dx} \tag{20}$$

となる。このようにして，推定した感染ハザード$\lambda(t)$から ARI を計算する。また，感染ハザード$\lambda(t)$が定数で十分小さい場合（例えば先進諸国の感染ハザードは非常に小さいと考えられる），以下のようにして ARI を感染ハザード$\lambda(t)$で近似できる。

$$\gamma(t) = 1 - e^{-\lambda(t)} \tag{21}$$

となるので，指数関数のマクローリン展開から，

$$e^{-\lambda(t)} = 1 - \frac{\lambda(t)}{1!} + \frac{\lambda(t)^2}{2!} - \frac{\lambda(t)^3}{3!} + \cdots$$

となる。感染ハザード$\lambda(t)$が十分小さいとしているので

$$e^{-\lambda(t)} \approx 1 - \lambda(t)$$

従って，(21)より，

$$\lambda(t) \approx 1 - e^{-\lambda(t)} = \gamma(t)$$

である。

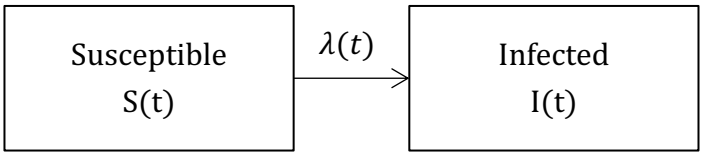

図 4. 結核感染の動態を表すコンパートメント型数理モデル

1.2.3　尤度関数と数理モデルの適合

1.2.3.1　地理的異質性についての仮定

(19)で定義した感染ハザード$\lambda(t)$については，地理的異質性を考え，次の 3 つを仮定する。

1）感染ハザードは日本全体で均質（no heterogeneity）
2）感染ハザードは結核罹患率によって異なる
3）感染ハザードは地域によって異なる

1)の仮定では，日本全体が同じ感染ハザード$\lambda(t)$に従うものとした。2)では，感染ハザード$\lambda(t)$を結核罹患率の分位によって低中高に分類した 3 つのグループによって違いがあると仮定した。つまり，λ_1, λ_2, λ_3のようにそれぞれのグループに対して異なる感染ハザードを定義した。(19)の感染ハザード$\lambda(t)$は，推定する未知パラメーターを 2 つ（α, β）含んでいるので，λ_1, λ_2, λ_3のように異なる感染ハザードに対して，合計 6 つのパラメーターを推定を実施した。同様に，3)の仮定では，報告された 12 の地域別で固有の感染ハザードがあるものとし，合計 26 のパラメーターを推定した。

なお，IGRA 陽性生存関数$p(\tau)$は感染後の個体レベルの生物学的反応であり，集団レベルの異質性ほどの個体差が期待されないことから，年齢やサンプル集団に独立で，どの集団にも共通の 2 パラメータで与えられる関数とした。

1.2.3.2　尤度関数の定義

(15)で定義した年齢別 IGRA 陽性割合$j(a,t)$と(16)と(17)で定義した IGRA 免疫反応の生存関数$p(\tau)$はそれぞれ観察データの観察確率を与える。つまり，接触者検診の観察データは，年齢階級別の陽性者割合としてまとめられた情報であり，新規感染と IGRA 免疫反応減衰の両方を反映した結果として陽性者割合が与えられている。感染ハザード$\lambda(t)$と IGRA 免疫反応の生存関数$p(\tau)$が定まれば，$j(a,t)$が説明可能である。従って，感染ハザード$\lambda(t)$，IGRA 免疫反応における 2 つの生存関数$p(\tau)$のパラメーターについて，観察データにもとづく最尤推定法（maximum likelihood estimation; MLE）を用いた同時推定を行った。

年齢別 IGRA 陽性割合と IGRA 免疫反応減衰割合の観察データにモデルを適合させるために，以下に尤度関数を導出した。§1.2.3.1 で記した通り，感染ハザードの異質

性により，観察データをいくつかのデータセットに分割し，その数を D とおいた。分割されたデータセットに対して年齢別 IGRA 陽性割合の観測値の集合を$\mathrm{X_d}$とおいた。

$$\mathrm{X_d} = \{x_{d,i}, n_{d,i}, a_{d,i}, t_{d,i}\}_{i=1}^{N_d} \qquad (d = 1, 2, \cdots, D)$$

$\mathrm{X_d}$はN_d個の観測値よりなるデータセットで，$t_{d,i}$年において年齢$a_{d,i}$歳を迎えた$n_{d,i}$人のうち，IGRA 陽性として観測された$x_{d,i}$人の情報を含む集合である。i はN_d個のデータのうち i 番目でデータセットの ID を意味している。

推定すべきパラメーターは$\lambda_d(t)$のα_d，β_dおよび$p(\tau)$の，ζ，ξ（対数線形減衰モデル）またはϕ，ω（指数減衰モデル）である。これらの未知のパラメーターを母パラメータθと記述し，最尤推定を実施した。

モデルから計算する$j(a_{d,i}, t_{d,i})$を IGRA の受検者が陽性となる確率とすると，検査を受けた$n_{d,i}$人のうち，IGRA 陽性である人数が$x_{d,i}$となる確率は，二項分布で計算できる。

$$\binom{n_{d,i}}{x_{d,i}} j\left(a_{d,i}, t_{d,i}\right)^{x_{d,i}} \left(1 - j\left(a_{d,i}, t_{d,i}\right)\right)^{n_{d,i} - x_{d,i}}$$

従って，年齢別 IGRA 陽性割合の観察データについて，　次の尤度関数を定義する。

$$L_1(\theta) = \prod_{d=1}^{D} \prod_{i=1}^{N_d} \binom{n_{d,i}}{x_{d,i}} j\left(a_{d,i}, t_{d,i}\right)^{x_{d,i}} \left(1 - j\left(a_{d,i}, t_{d,i}\right)\right)^{n_{d,i} - x_{d,i}} \tag{22}$$

同様に，IGRA 免疫反応減衰のデータの観測値の集合Yを，

$$\mathrm{Y} = \{y_i, n_i, \tau_i\}_{i=1}^{\mathrm{M}}$$

とする。Y は，合計 M 個の観測値よりなるデータセットで，感染後の時刻τ_iにおいて，n_i人中y_i人が IGRA 陽性であったかを示す。$p(\tau_i)$を IGRA の受検者が陽性となる確率とすると，検査を受けたn_i人のうち，IGRA 陽性である人数がy_iとなる確率は，二項分布で計算できる。よって，IGRA 免疫反応減衰の観察データについて，次の尤度関数を定義する。

$$L_2(\theta) = \prod_{i=1}^{\mathrm{M}} \binom{n_i}{y_i} p\,(\tau_i)^{y_i} \left(1 - p\,(\tau_i)\right)^{n_i - y_i} \tag{23}$$

(22)と(23)に対応する集団レベルの IGRA 陽性率と感染後個体の感染後時刻τにおける IGRA 陽性率の 2 つを利用してパラメータ推定を実施する。感染ハザード$\lambda(t)$と IGRA 免疫減衰関数$p(\tau)$を同時推定するための次の尤度関数を得る。

$$L(\theta) = L_1(\theta) L_2(\theta) \tag{24}$$

1.2.3.3　最尤推定と信頼区間の計算方法

（24）の尤度関数$L(\theta)$について負の対数をとったもの（負の対数尤度関数）を最小化する時に与えられるパラメータが，最尤推定法による推定値となる。推定値を求めるアルゴリズムとしては準ニュートン法の一種である L-BFGS-B 法を用い，負の対数尤度関数の極値（偏微分が 0 となるところ）をとる値の近似値を求めている。

推定値を$\hat{\theta}$とおく。平均を$\hat{\theta}$，負の対数尤度関数の$\hat{\theta}$でのヘッセ行列の逆行列を共分散行列とする多変量正規分布を仮定し，パラメーターを 2000 回リサンプリングすることで，95%予測信頼区間を計算した（パラメトリックブートストラップ法）。これらの計算は，R 言語により実装した（R Development Core Team (2011)）。

1.2.3.4 モデル選択と AIC

モデルの適合度を異なるモデル間で比較検討するために，最尤推定量から以下の通り情報量基準 AIC（Akaike’s information criterion）を計算した(Akaike, 1973)。

$$\mathrm{AIC} = -2 \ln L\left(\hat{\theta}\right) + 2k$$

k はベクトルθの長さであり，自由パラメータの数を表す。IGRA 陽性生存関数$p(\tau)$について，AIC を用いて，その適合度を評価した。

1.3 結果

1.3.1　観察データの記述統計量

1.3.1.1 年齢別 IGRA 陽性割合の観察データ

2005 年から 2015 年までに 13 の地域から報告された年齢別 IGRA 陽性割合の報告データ 18 セットを図 5 に示す。そのうち神奈川県のデータを除く 12 の地域，17 のデータセットを対象とした。本研究の数理モデルは，時刻依存の感染ハザードを仮定し，生まれた年から生涯にわたり積み重なる感染リスクにより，IGRA 陽性割合は年齢とともに単調増加するとした。一方，神奈川県の IGRA 陽性割合の年齢別分布は，若年層で逆転傾向にあり，本モデルではその現象を捉えることができなかった。そのためパラメーターの解を得ることができず，解析対象から除外した。大阪府，京都府，奈良県，滋賀県，兵庫県，和歌山県，三重県の 2 府 5 県は近畿地方としてまとめて集計報告されているため，地域としては最も広域かつサンプルサイズが大きかった。続いて足立区，杉並区，埼玉県など首都圏のサンプルサイズが比較的大きかった。一方，西尾市はサンプルサイズが小さいため，不確実性を示す二項分布 95%信頼区間の幅が広いものを得た。それぞれの観測値は，それらが報告された 2005 年から 2015 年までの区間の中点（mid-point）である 2010 年の人口 10 万人対結核罹患率（結核研究所疫学情報センター，2019）から，第 1 から 2 四分位点（12.6 未満），第 2 から第 3 四分位点(12.6 以上 18.4 未満)，第 3 四分位点以上（18.4 以上）をそれぞれ低中高の結核蔓延度に分類した（図 5）。

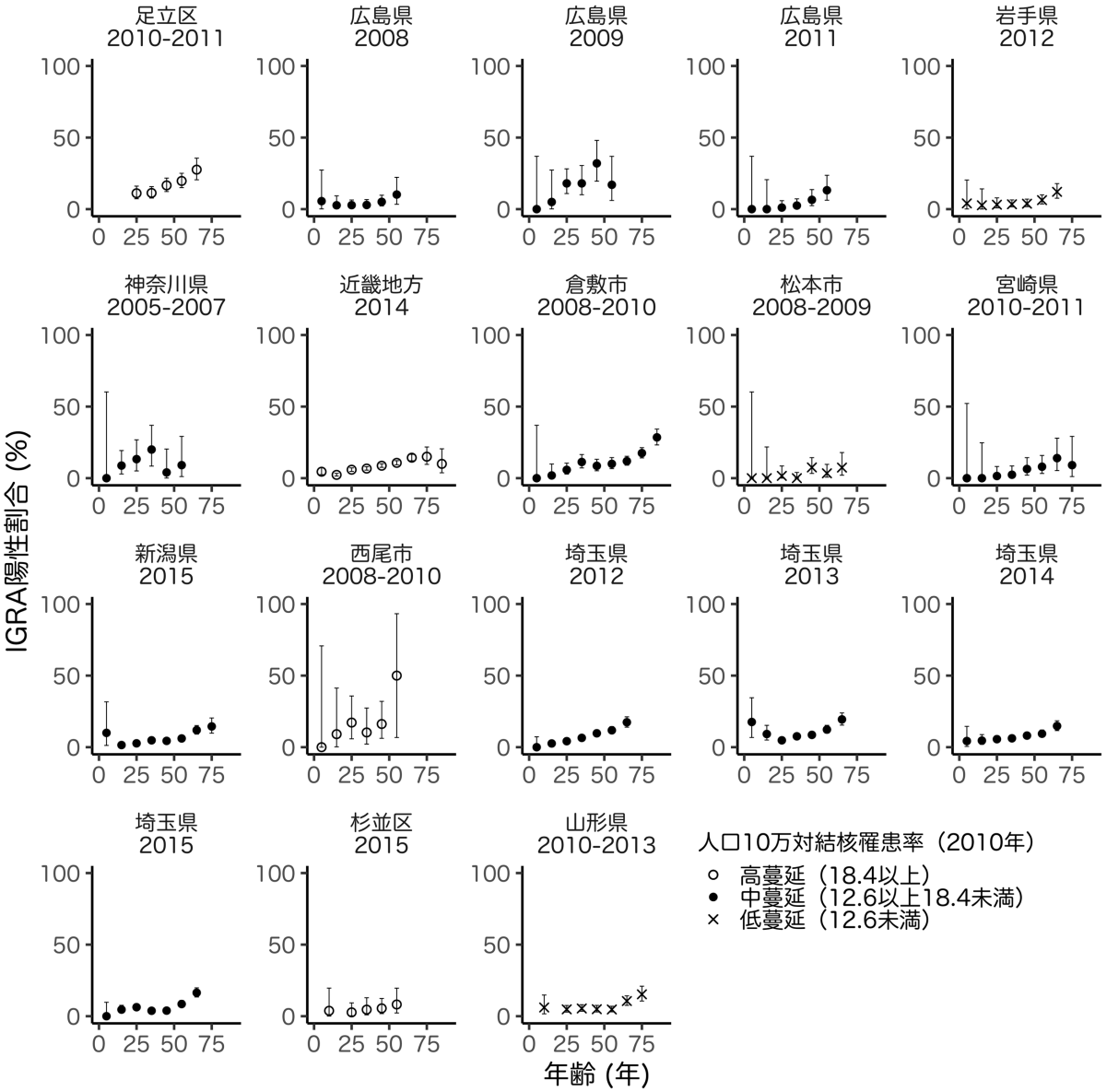

図 5.　2008 年から 2015 年の年齢別 IGRA 陽性割合

2008 年から 2015 年に 13 の都道府県および保健所設置市（区）より報告された 18 のデータセット。観測値のプロットは報告年の中央点となる 2010 年の結核罹患率の四分位点にもとづき，低中高の 3 つに分類されている。両端のひげ（whisker）は観測値の二項分布 95%信頼区間を示している。このうち神奈川県は解析対象から除外した。

1.3.1.2 IGRA 免疫反応減衰の観察データ

結核初感染による IGRA 免疫応答陽転直後（感染時刻 0）から 1 ヶ月，3 ヶ月，6 ヶ月，12 ヶ月後の観測値を図 6 に示した。結核感染スクリーニングの IGRA 受検者のうち，初感染結核で潜在性結核感染症（latent TB infection; LTBI）と診断された 211 人について，二重盲検法によりイソニアジド（INH）予防内服とプラセボの無作為割付けが行われ，その 2 群について 12 ヶ月間の IGRA 免疫反応の変化を追跡した。IGRA 免疫反応について INH 予防内服の有無による有意差はない。追跡期間中平均して 20%，12 ヶ月時点では約 25%が陰転化した。

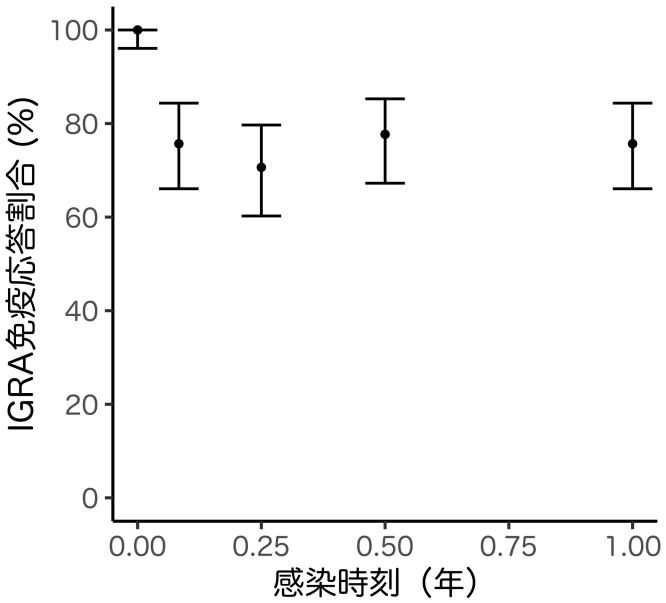

図 6. IGRA 免疫反応減衰の観察データ

結核初感染による IGRA 免疫応答陽転直後（感染時刻 0）から 1 ヶ月，3 ヶ月，6 ヶ月，12 ヶ月後の IGRA 免疫応答の割合を示す。両端のひげ（whisker）は二項分布による 95%信頼区間である。

1.3.2　数理モデルの適合

§2.1.3.1 において記した通り，感染ハザード$\lambda(t)$について，1)感染ハザードは日本全体で均質，2)感染ハザードは結核罹患率によって異なる，3)感染ハザードは地域によって異なる，の 3 つの仮定にもとづき， IGRA 免疫反応生存関数$p(\tau)$のパラメーターを最尤推定法により同時推定した（表 1）。§1.2.3.4 で説明した定義によりこの 3 つの仮定によるモデルの最尤推定量から AIC を計算した。AIC による基準で最も適合度が高いのは，3)の感染ハザードを地域によって異なるとした場合であり，IGRA 免疫反応生存関数$p(\tau)$の 2 つの関数，対数線形減衰モデルと指数減衰モデルを比較すると，前者の適合度が高かった（AIC はそれぞれ 828，884）。

一方，観察データのサンプルサイズは，仮定 1），2），3）の順で小さくなるため，二項分布による観測値のばらつきが大きくなる傾向にある（図 7，図 8，図 9）。仮定 3)の場合に$j(a,t)$として計算された年齢別 IGRA 陽性割合の 95%予測信頼区間は，他の仮定に比べて最も大きかった（図 9）。これはサブデータ分析としてのサンプルサイズが小さくなることにより，モデルの「不確かさ」が大きくなったためであると考えられた。

表 1. IGRA 免疫減衰の生存関数$p(\tau)$のパラメーター推定値と AIC

対数線形減衰モデル

仮定	パラメーター推定値						AIC
	ζ			ξ			
	MLE	95%信頼区間		MLE	95%信頼区間		
		下限	上限		下限	上限	
1)感染ハザードは均質	0.06	0.05	0.08	178.06	98.54	257.59	989
2)感染ハザードは結核罹患率によって異なる	0.08	0.08	0.08	97.25	97.01	97.48	910
3)感染ハザードは地域によって異なる	0.06	0.04	0.07	295.60	281.50	309.69	828

指数減衰モデル

仮定	パラメーター推定値						AIC
	ϕ			ω			
	MLE	95%信頼区間		MLE	95%信頼区間		
		下限	上限		下限	上限	
1)感染ハザードは均質	0.25	0.17	0.33	0.86	0.62	1.14	1039
2)感染ハザードは結核罹患率によって異なる	0.24	0.17	0.31	0.85	0.60	1.10	963
3)感染ハザードは地域によって異なる	0.28	0.20	0.36	0.92	0.65	1.19	884

最尤推定法によるパラメーター推定値と AIC。95%信頼区間は推定値における負の対数尤度関数のヘッセ行列より導出した共分散行列によりそれぞれのパラメーターの漸近正規性を仮定して計算した。MLE, Maximum likelihood estimate; AIC, Akaike information criterion

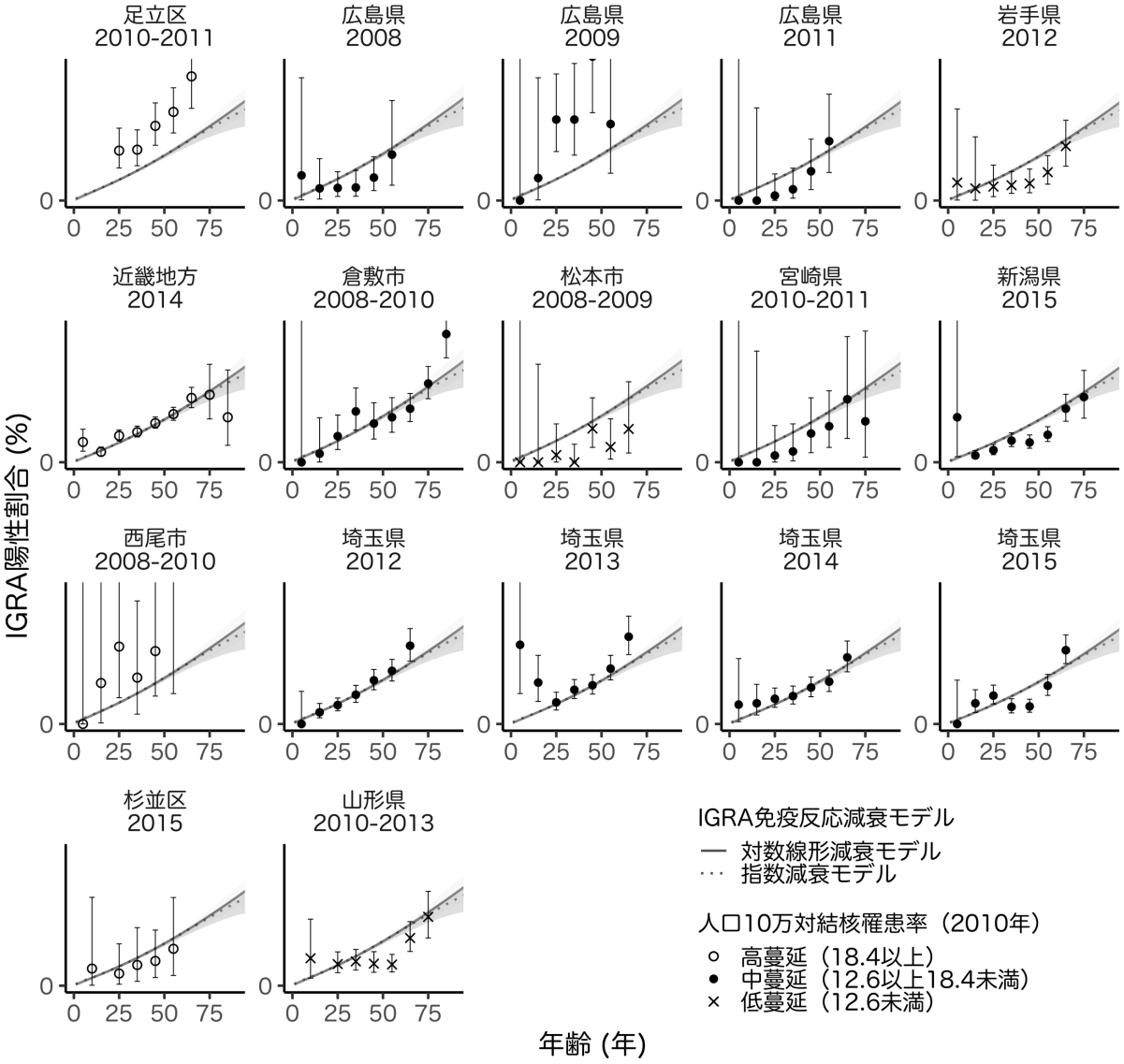

図 7. 年齢別 IGRA 陽性割合の観測データと予測値（感染ハザードは日本全体で均質と仮定）．観測値のプロットは報告年の中央点となる 2010 年の結核罹患率の四分位点にもとづき，低中高の 3 つに分類されている。両端のひげ（whisker）は観測値の二項分布 95%信頼区間を示している。モデルの予測値は実線と点線が IGRA 免疫反応の減衰に係るそれぞれのモデルの最尤推定結果であり、灰色の影はブートストラップ法によるモデル予測の 95%信頼区間である。

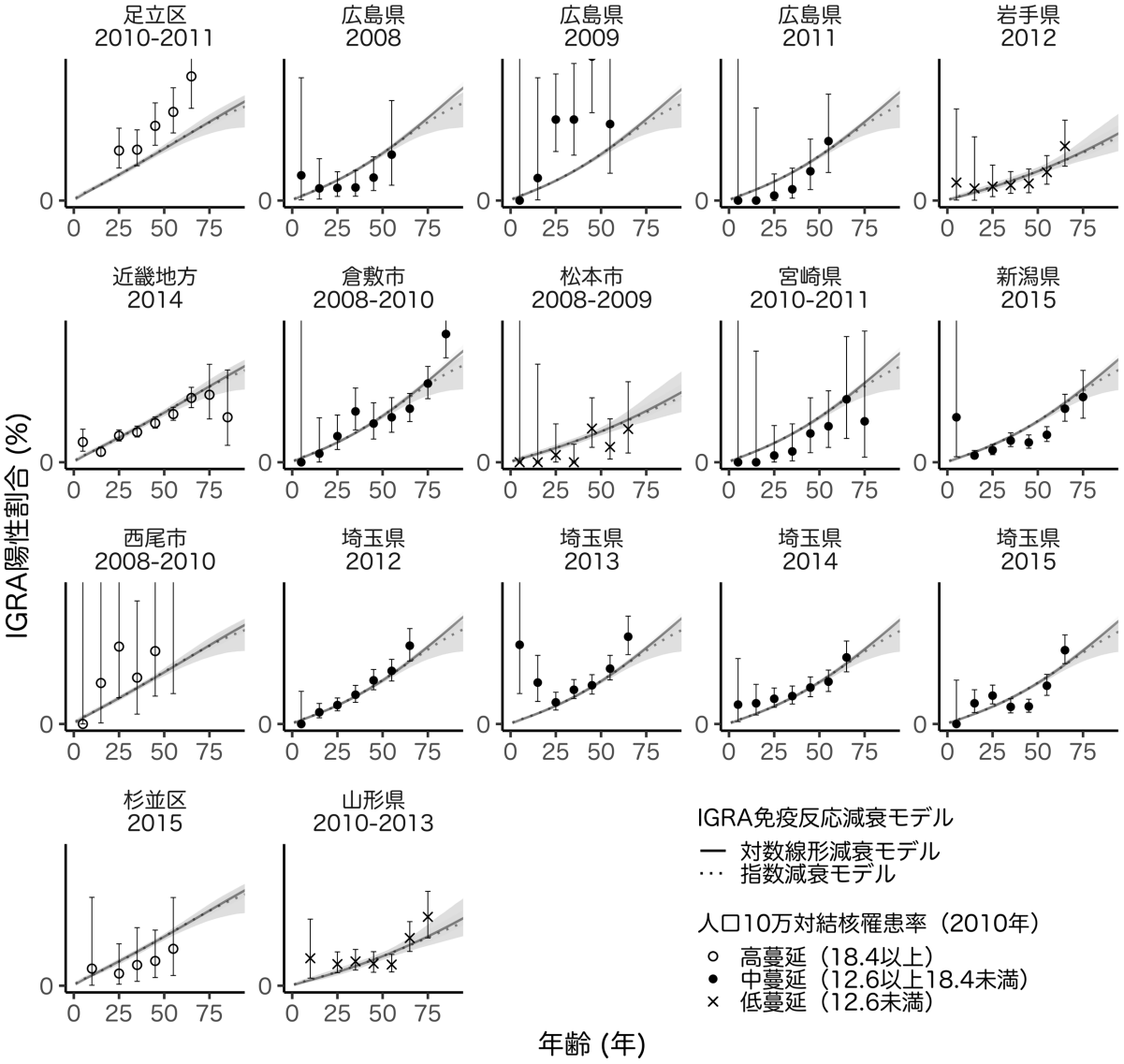

図 8. 年齢別 IGRA 陽性割合の観測データと予測値（感染ハザードは結核罹患率で異なると仮定）．観測値のプロットは報告年の中央点となる 2010 年の結核罹患率の四分位点にもとづき，低中高の 3 つに分類されている。両端のひげ（whisker）は観測値の二項分布 95%信頼区間を示している。モデルの予測値は実線と点線が IGRA 免疫反応の減衰に係るそれぞれのモデルの最尤推定結果であり、灰色の影はブートストラップ法によるモデル予測の 95%信頼区間である。

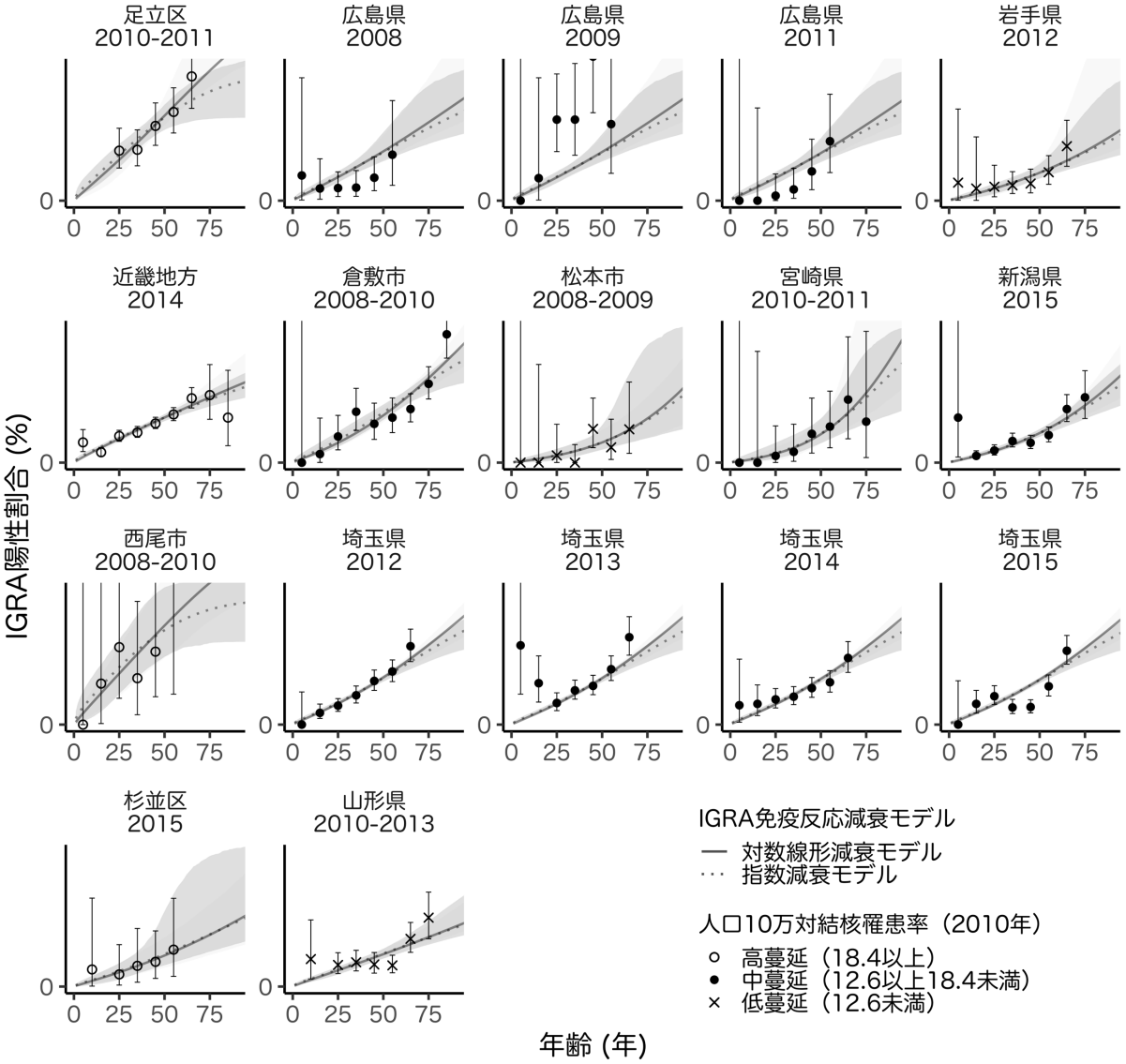

図 9. 年齢別 IGRA 陽性割合の観測データと予測値（感染ハザードは地域で異なると仮定）．観測値のプロットは報告年の中央点となる 2010 年の結核罹患率の四分位点にもとづき，低中高の 3 つに分類されている。両端のひげ（whisker）は観測値の二項分布 95%信頼区間を示している。モデルの予測値は実線と点線が IGRA 免疫反応の減衰に係るそれぞれのモデルの最尤推定結果であり、灰色の影はブートストラップ法によるモデル予測の 95%信頼区間である。

1.3.3　最尤推定による同時推定と予測値

1.3.3.1　IGRA 免疫反応の減衰について

表 1 のパラメーター推定により IGRA 免疫反応の減衰関数（IGRA 陽性生存関数）$p(\tau)$によって計算された IGRA 免疫応答の予測値を図 10 に示す。対数線形減衰モデルの場合，$p(\tau)$の予測値と 95%予測信頼区間は，観測値および 95%信頼区間を含んだ。観察期間である 12 ヶ月以降，24 ヶ月後の IGRA 免疫応答は，平均して 66%，ブートストラップ信頼区間で 60%から 80%の範囲まで減衰すると予測された。一方，指数減衰モデルの場合，観測値に対して，感染直後から 6 ヶ月を経過するまでの$p(\tau)$の減衰スピードは遅く，それ以降は速すぎるため，観察データを適切に説明できなかった。指数減衰モデルでは，IGRA 免疫応答について，結核初感染から 24 ヶ月後には平均して 39%，範囲にして 33%から 46%の区間まで減衰すると予測された。§1.2.2.3 に定義したとおり，パラメーターφは免疫減衰が下げ止まり一定になる水準であった。したがって，表 1 の仮定 3)による推定結果は，感染直後から減衰を続け，最終的には 28%に達し，以降一定になるものと記述された。

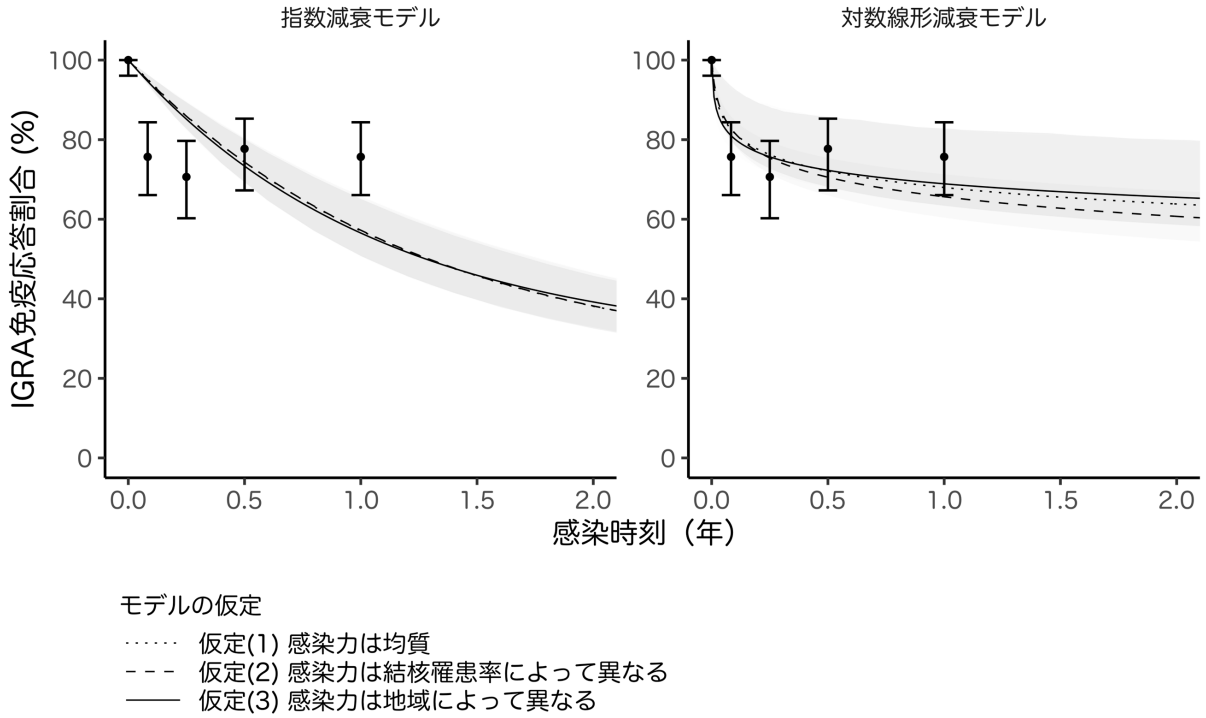

図 10. IGRA 免疫減衰の観察データと予測値（生存関数）
観察データの両端のひげ（whisker）は二項分布による観察値の 95%信頼区間を示す。右の図は対数線形減衰モデル，左の図は指数減衰モデルによる予測値である。灰色の影はブートストラップ法によるモデル予測値の 95%信頼区間を示す。

1.3.3.2　感染ハザード$\lambda(t)$と ARI について

感染ハザード$\lambda(t)$の異質性に関する 3 つの仮定のもとでパラメーターを最尤推定し(表 2)，§1.2.2.2 の(15)で定義した$j(a,t)$で計算された年齢別 IGRA 陽性割合は，図 7，図 8，図 8 に示す通りである。仮定 1)において，観察データが報告された全ての地域が同一の感染ハザードに従っているため，§1.2.2.4 の(19)に定義した$\lambda(t)$について，表 2 の通り 2 つのパラメーター（α, β）を最尤推定した。仮定 2)については，観察データを結核罹患率のレベルで地域を高蔓延，中蔓延，低蔓延の 3 つにグルーピングし，それぞれ固有の感染ハザード$\lambda(t)$について，合計 6 つのパラメーターを推定した。さらに仮定 3）については，観察データが報告された 12 の地域によって感染ハザード$\lambda(t)$が異なるので，12×2 で合計 24 のパラメーターを推定した。

図 11（C），図 12，図 13 にそれぞれ§1.2.3.1 で定義した仮定 1），2），3）において推定された感染ハザード$\lambda(t)$から計算した ARI の予測値と 95%予測信頼区間を示した。ARI は§1.2.2.4 の(20)の上の式により計算した。全ての仮定において，欧米諸国の研究と同様，ARI は時間とともに減少した。

仮定 1）の場合における ARI の 2020 年の予測値は，対数線形減衰モデルで 2020 年に 0.25%(95%CI：0.21-0.31)，指数減衰モデルで 0.49%（95%CI：0.38-0.62）であり，後者のほうが 1.9 倍高く予測された（図 11（C））。森（1971）による 1968 年の ARI 推定と比較すると，1968 年頃までは同様であるが，以降の予測値は高めであった。

次に，仮定 2）の場合における ARI の予測値を表 3 および図 12 に示した。指数減衰モデルは，対数線形減衰モデルに比べ，2 倍程度高く ARI を予測する傾向にあった。また，適合度の高い対数線形減衰モデルの ARI を比較すると，高蔓延地域では，0.33%，中蔓延地域では 0.21%，低蔓延地域では 0.18%と予測され，低蔓延と中蔓延の間にはそれほど ARI に差がないが，高蔓延地域と低蔓延地域の間には 10%ほどの差があり，その比は 1.8 倍であった。

最後に，仮定 3）の場合における地域別の ARI の予測値を図 13 に示す。推定された ARI の中央値は，0.38%，25 パーセント点および 75 パーセント点は，それぞれ 0.25%，0.68%であり，ARI の分布は 0.5%以下に集中している。表 4 の 2020 年における地域別の ARI の予測値を対数線形減衰モデルにより比較すると，西尾市，足立，近畿 2 府 5 県の順に高く，松本市，宮崎県，岩手県の順に低かった。最も高い ARI の地域（西尾市）は，最も低い ARI の地域（松本市）の約 9 倍であった。また，図 12 より，対数線形減衰モデルにおいて，比較的 ARI が低く予測された地域（岩手県，松本市，宮崎県，新潟県，杉並区など）は，森（1971）の予測値に近いことがわかった。

表 2. 感染ハザード$\lambda(t)$のパラメーター推定値

対数線形減衰モデル

仮定		パラメーター推定値					
		α			β		
		MLE	95%信頼区間		MLE	95%信頼区間	
			下限	上限		下限	上限
1)感染ハザードは均質	日本	0.0165	0.0088	0.0242	27.28	11.83	42.77
2)感染ハザードは結核罹患率によって異なる	高	0.0141	0.0140	0.0143	22.95	22.60	23.30
	中	0.0232	0.0232	0.0233	40.75	40.62	40.88
	低	0.0163	0.0163	0.0164	26.70	26.69	26.71
3)感染ハザードは地域によって異なる	足立区	0.0169	0.0014	0.0528	28.85	2.38	100.89
	広島市	0.0132	0.0015	0.0293	20.75	1.92	53.31
	岩手県	0.0173	0.0014	0.0629	28.26	2.46	119.89
	近畿	0.0054	0.0004	0.0185	5.26	0.57	32.47
	倉敷市	0.0213	0.0120	0.0306	36.80	18.57	55.03
	松本市	0.0288	0.0188	0.0389	50.74	31.05	70.43
	宮崎県	0.0369	0.0036	0.0902	67.07	6.19	172.97
	新潟県	0.0233	0.0124	0.0341	40.29	18.72	61.89
	西尾市	0.0141	0.0012	0.0455	23.37	1.95	86.73
	埼玉県	0.0174	0.0122	0.0225	29.03	18.92	39.15
	杉並区	0.0139	0.0044	0.0236	21.74	4.25	41.20
	山形県	0.0080	0.0008	0.0189	10.01	0.83	32.34

指数減衰モデル

仮定		パラメーター推定値					
		α			β		
		MLE	95%信頼区間		MLE	95%信頼区間	
			下限	上限		下限	上限
1)感染ハザードは均質	日本	0.0199	0.0147	0.0251	34.87	24.30	45.43
2)感染ハザードは結核罹患率によって異なる	高	0.0183	0.0079	0.0288	31.95	11.17	52.98
	中	0.0260	0.0193	0.0327	46.92	33.49	60.34
	低	0.0154	0.0020	0.0328	25.49	2.65	60.17
3)感染ハザードは地域によって異なる	足立区	0.0168	0.0015	0.0462	29.32	2.45	88.25
	広島市	0.0130	0.0011	0.0484	21.04	1.86	92.20
	岩手県	0.0171	0.0014	0.0548	28.56	2.37	104.09

近畿	0.0051	0.0004	0.0167	5.41	0.54	29.31
倉敷市	0.0213	0.0076	0.0350	37.45	11.00	64.70
松本市	0.0287	0.0024	0.0983	51.04	4.26	189.51
宮崎県	0.0367	0.0046	0.0798	67.44	7.58	152.82
新潟県	0.0233	0.0104	0.0362	40.95	15.50	66.58
西尾市	0.0138	0.0018	0.1114	23.73	3.51	218.73
埼玉県	0.0176	0.0090	0.0263	30.22	12.95	47.53
杉並区	0.0137	0.0015	0.0824	22.00	2.69	160.08
山形県	0.0077	0.0006	0.0279	10.22	0.97	51.05

最尤推定法によるパラメーター推定値。95%信頼区間はヘッセ行列より導出した共分散行列によりそれぞれのパラメーターの漸近正規性を仮定して計算した。AIC は表 1 の 1)2)3)の仮定と対応しているので省略。MLE, maximum likelihood estimate

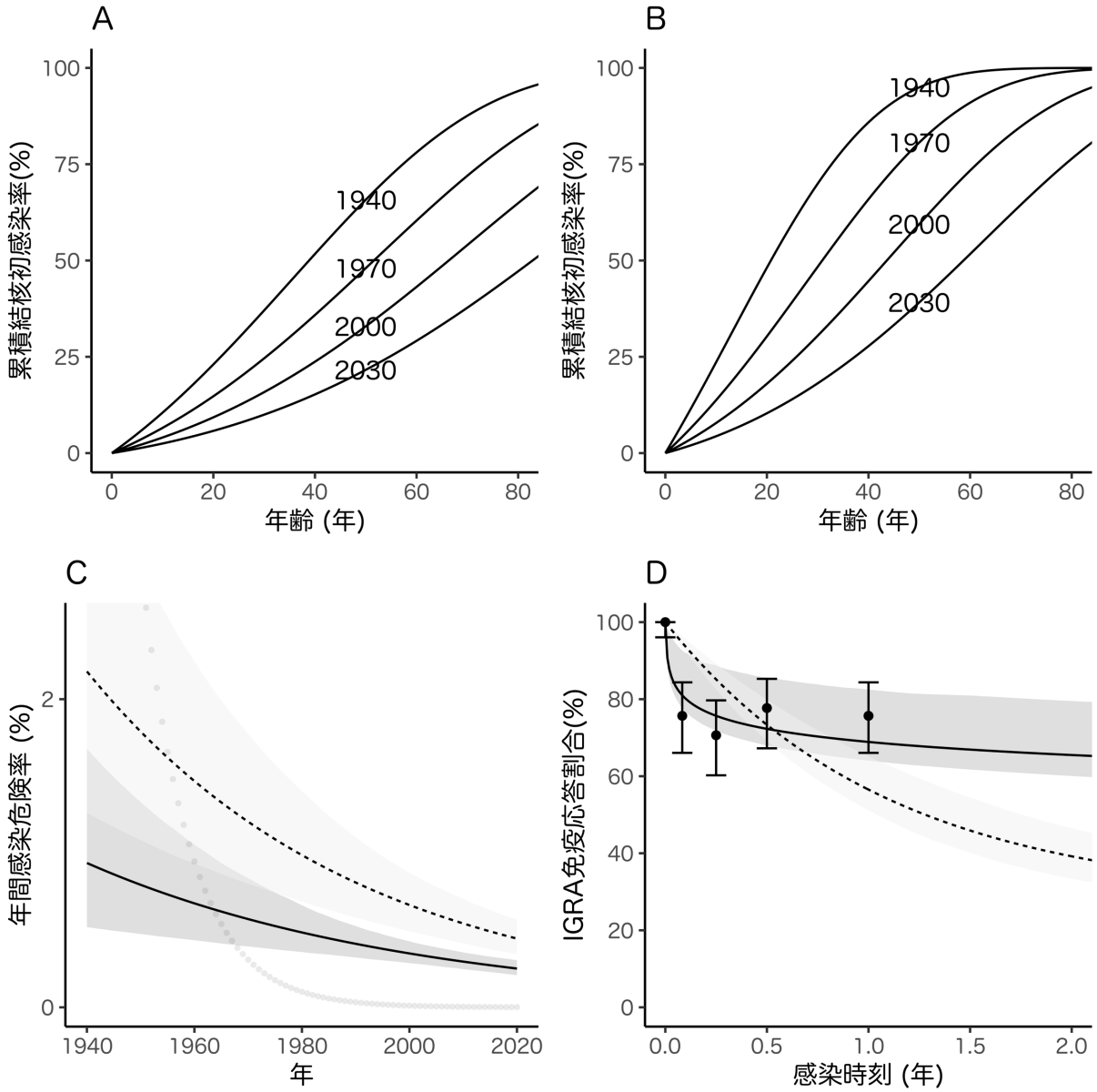

図 11. 累積結核初感染率，年間感染危険率(ARI)および IGRA 免疫応答割合

A. 対数線形減衰モデルで予測された年齢別の累積結核感染初感染率。

B. 指数減衰モデルで予測された年齢別の累積結核感染初感染率。

C. ARI の予測値と 95%予測信頼区間（実線，破線はそれぞれ対数線形減衰モデル，指数減衰モデル）。点によるプロットは，森（1971）により推定された ARI の予測値である。

D. 予測された IGRA 免疫反応の生存関数を 95%予測信頼区間（実線，破線はそれぞれ対数線形減衰モデル，指数減衰モデル）。

A，B，C は，仮定 1)で感染ハザードを均質とした場合の予測値。D は，AIC で最も適合度の高かった仮定 3)で感染ハザードを地域によって独立と仮定した場合の予測値。灰色の影はブートストラップ法に基づくモデル予測値の 95%信頼区間である。

表 3. 結核罹患率による ARI の予測値

IGRA 免疫減衰モデル	結核罹患率	年	ARI	95%予測信頼区間下限	95%予測信頼区間上限
対数線形	高	1968	0.83%	0.59%	1.17%
減衰		2000	0.47%	0.38%	0.57%
		2020	0.33%	0.26%	0.41%
	中	1968	0.77%	0.56%	1.07%
		2000	0.35%	0.28%	0.42%
		2020	0.21%	0.17%	0.26%
	低	1968	0.44%	0.32%	0.58%
		2000	0.26%	0.20%	0.34%
		2020	0.18%	0.13%	0.25%
指数減衰	高	1968	1.83%	0.94%	3.44%
		2000	0.95%	0.58%	1.60%
		2020	0.63%	0.38%	1.04%
	中	1968	1.59%	0.99%	2.61%
		2000	0.69%	0.50%	0.96%
		2020	0.41%	0.30%	0.56%
	低	1968	0.83%	0.34%	2.19%
		2000	0.50%	0.20%	1.26%
		2020	0.37%	0.13%	1.00%

ARI, annual risk of infection

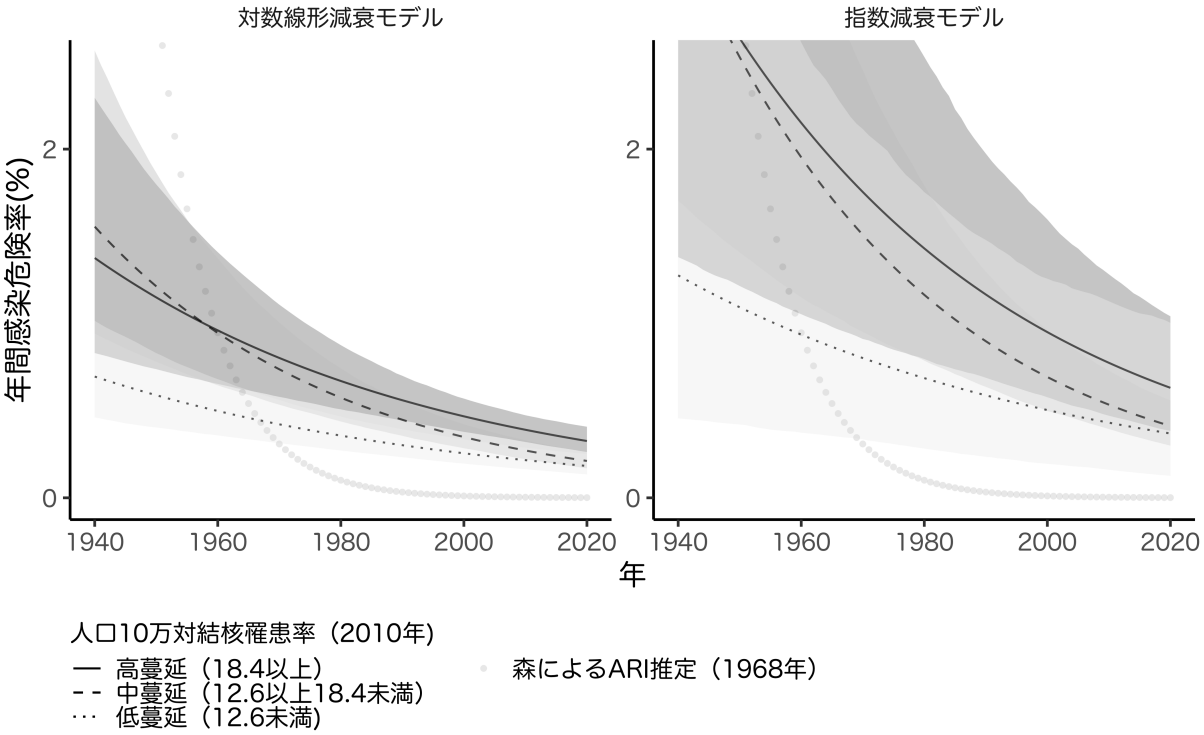

図 12. 仮定 2)感染ハザードは結核罹患率によって異なるとした場合の ARI の予測値
左は対数線形減衰モデル，右は指数減衰モデルである。灰色の影がブートストラップ法によるモデル予測値の 95%信頼区間を示す。点によるプロットは，森（1971）により推定された ARI の予測値である。

表 4. 2010 年における地域別の ARI の予測値

IGRA 免疫減衰モデル	報告地域	ARI	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
対数線形	足立区	0.55%	0.45%	0.91%
減衰	広島市	0.31%	0.22%	0.47%
	岩手県	0.12%	0.08%	0.27%
	近畿	0.37%	0.31%	0.46%
	倉敷市	0.24%	0.20%	0.45%
	松本市	0.06%	0.02%	0.21%
	宮崎県	0.08%	0.04%	0.29%
	新潟県	0.15%	0.15%	0.26%
	西尾市	0.74%	0.28%	1.28%
	埼玉県	0.28%	0.27%	0.41%
	杉並区	0.21%	0.10%	0.37%
	山形県	0.24%	0.17%	0.32%
指数減衰	足立区	1.32%	0.63%	2.36%
	広島市	0.63%	0.27%	0.95%
	岩手県	0.31%	0.11%	0.54%
	近畿	0.75%	0.57%	1.00%
	倉敷市	0.54%	0.32%	1.05%
	松本市	0.14%	0.02%	0.38%
	宮崎県	0.18%	0.04%	0.58%
	新潟県	0.31%	0.23%	0.47%
	西尾市	1.76%	0.23%	3.55%
	埼玉県	0.58%	0.47%	0.82%
	杉並区	0.42%	0.10%	0.71%
	山形県	0.48%	0.27%	0.68%

ARI, annual risk of infection

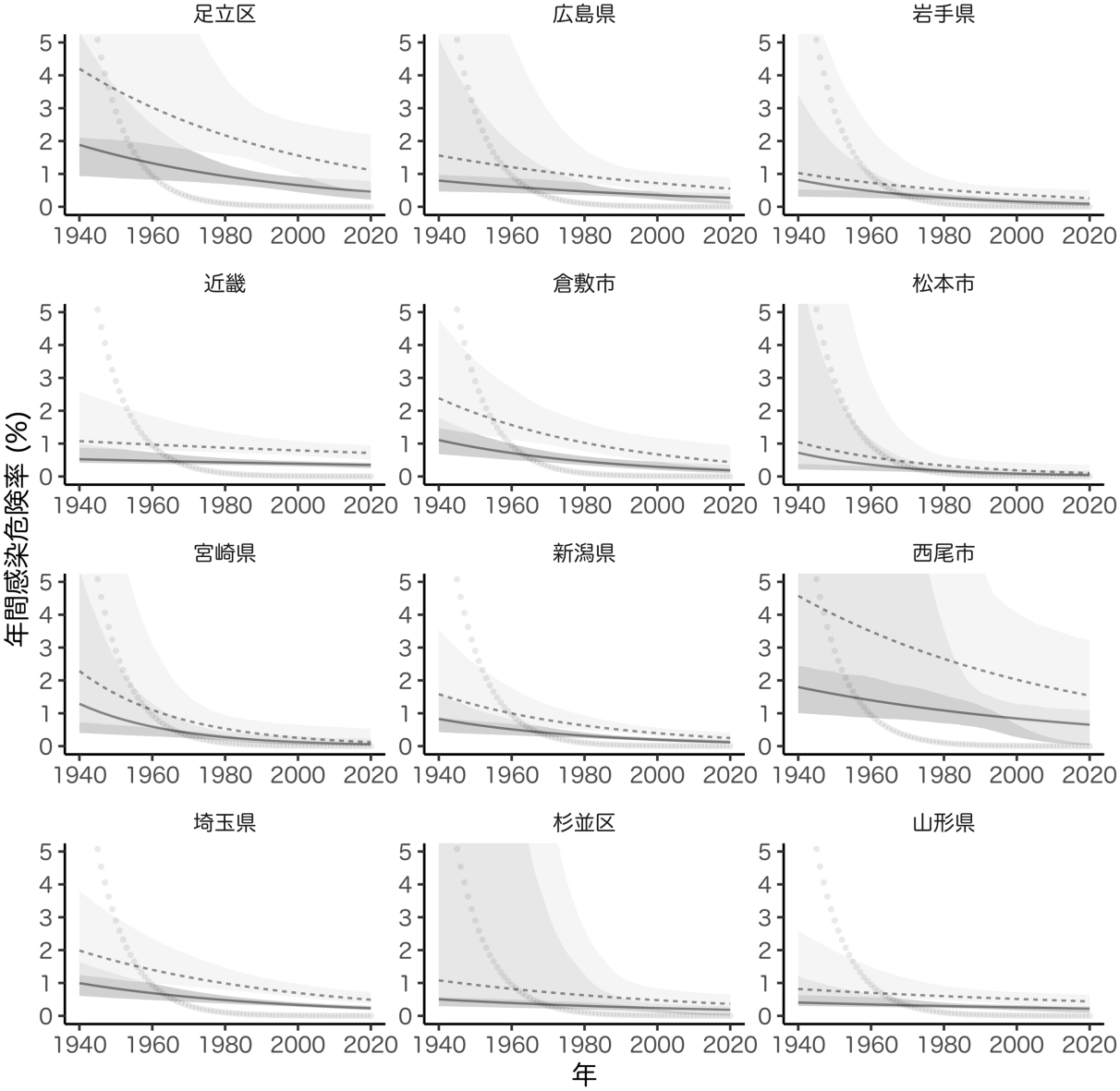

図 13.　仮定 3）感染ハザードは地域によって異なるとした場合の ARI の予測値
年齢別 IGRA 陽性割合の観察データが報告された 12 の地域によって ARI を予測した。灰色の影で示すモデル予測値の 95%信頼区間はブートストラップ法によって計算した。点によるプロットは，森（1971）により推定された ARI の予測値である。

1.4 考察

第 1 章では，日本全国の都道府県保健所および保健所設置市（区）から報告された結核接触者健診の年齢別 IGRA 陽性割合と IGRA 免疫反応減衰の観測データをもとに，ARI と IGRA 免疫減衰率の同時推定を実施した。結核の感染と IGRA 免疫応答のメカニズムをモデル化し，年齢と感染時刻を構造にもつ偏微分方程式によって定式化を行い，感染ハザード$\lambda(t)$と IGRA 陽性生存関数$p(\tau)$を同時推定することで，ARI により，現在の日本における結核初感染のリスクを定量化することができた。このモデルにより，過去から現代にかけての ARI の動態を知ることができた。1940 年代と 2030 年代を比較すると，結核の初感染が人口の 50%に達する平均年齢は，およそ 40 年から 50 年程度遅延している（後ろ倒しになっている）ことがわかった（図 11）。また，地域別に推定した ARI から，日本における感染リスクには地理的異質性が存在することを IGRA 免疫反応データを基にして示すことができた。

結核の年間感染危険率が IGRA の観測データから予測可能にしたことは，結核感染症対策を考えるにあたり，世界各国でサーベイランス上で IGRA データがあれば流行状況を監視できることを意味しており，疫学的に考えても社会実装度が高い貢献である。これまで，BCG 接種率が高い人口において，ツベルクリン反応検査を用いて ARI を推定することは困難を極めた。また，IGRA を用いたとしても，免疫反応の減衰の可能性があることから，従来のモデルをそのまま適応することができなかった。本章で構築した新しい数理モデルでは，IGRA の持つ免疫反応減衰のメカニズムを理解することで，ARI が時刻の関数で減少している（結核の新規感染が明確に減っている）現象を捉え，そこに地理的異質性があることを明らかにできた。50 年前の先行研究の対象地域は沖縄であり，占領地という特殊な状況下で推定された ARI が日本全体を代表するとは言い難い。しかしながら，当時の沖縄とあらゆる環境が大きく変化した現代に至るまで，その ARI が日本の感染リスクや結核感染症対策の評価に広く用いられてきた。本章の知見は，約半世紀の時を経て ARI を国際的にも受け入れうる手段を持って再評価できたという点で，今後の結核感染症対策に広く役立てられるものと考えられる。

もうひとつ重要な知見として，ARI の地理的異質性があげられる。多くの地域で ARI が 0.5%を下回っている点は，欧米諸国の先行研究と類似した結果であった(de March-Ayuela, 1994; Vynnycky & Fine, 1997)。また，非都市部において，ARI が比較的低い一方，一部の都市部において高い ARI が推定された。この背景として，失業による無保険者，非正規雇用者，高蔓延国生まれの外国人など，人口過密地域に特徴的な結核のハイリスク人口の存在が考えられる。一方，接触者健診は，積極的疫学調査における初発患者の接触者情報をもとに企画されるものであるが，足立区や西尾市

などのハイリスク人口の多い地域において行われる接触者健診では，結核のハイリスク者が紛れ込む可能性が高かったものと考えられた。事実，埼玉県や広島県の観察データを見ると，年によって若年層の陽性率に逆転傾向が見られることがある。これは，接触者健診でハイリスク人口を捕捉した可能性が高いと考えられた。従って，初発患者を中心に実施される接触者健診の観察データは，地域全体の感染リスクを反映しているものと考えられた。

一方，IGRA の免疫反応減衰については，注意深く考慮する必要がある。本モデルでは，IGRA 免疫反応について 2 つの仮定をもとにしている。結核の年齢別初感染率（図 10）の予測値は，この 2 つの仮定によって大きく異なる。このうち対数線形減衰を仮定した IGRA 陽性生存関数が，モデルとしての適合度が高く観察データを比較的良く説明できたていたとしても，それは観察期間の 12 ヶ月の観測値に対応しており，その後の検証はできない。Stýblo らのモデルにおいても示される通り，結核の長期にわたる感染動態を理解するためには，結核の感染ハザードが，生まれてから生涯にわたり時間に依存したものと仮定する必要性があるため，IGRA 免疫反応については，新規感染から 12 ヶ月以降の減衰についてさらなる追跡調査が必要である。

本章における研究には限界点がいくつかある。第一に，サンプルサイズの問題である。結核罹患率の低い非都市部での接触者健診は，対象者数も実施頻度も少ないため，報告地域によっては，サンプルサイズが非常に小さく，外的な影響（偶然ハイリスク人口が若年層に紛れ込んでしまうなど）に左右されやすい。そのため，最尤推定の不確実性に大きな影響を与える。第二に，接触者健診における対象者は，積極的疫学調査にもとづいて判断された接触度（濃厚か非濃厚か）により選定されること，保健所単位や個別の事情，技術的・人的なキャパシティに応じて判断基準が異なることなどから，選択バイアスを排除することができない。市区町村や保健所単位のデータをサンプリングしても，選択バイアスの影響がより強く反映される。したがって，日本全体の代表値を計算するために，特定の場所の詳細な観察データを集めるよりは，ある程度広域でまとまった集計データ（都道府県単位など），あるいは観察データをリスク人口によって層別化して ARI を推定する方が，より焦点が定まった感染リスクの評価につながると考える。第三に，保健所の接触者健診が，結核菌に暴露した者，すなわち感染リスクの高い者を対象とした結核スクリーニングを目的に設計されているため，推定した ARI は，一般人口より高い可能性がある。言い換えると，本章で推定された ARI は，感染性結核患者の濃厚接触者と初発感染者の感染源となる者を含む「接触者健診対象者」の代表値である。一方，低蔓延に移行しつつある現代の日本において，結核感染の機会は特定のハイリスク人口の者と接触機会を得ることで獲得される。つまり，そのような背景で感染機会を獲得した者を特定のクラスターとした「結核健診対象者」の ARI を，現代の日本，あるいは地域の代表値とする見方は，過

大評価であるとしても，公衆衛生学的な見地から，あるいは結核の制度を見直すにあたり，ある程度許容できる指標であると考える。第四に，IGRA の免疫反応減衰における結核再感染による IGRA のブースター効果である。結核再感染により感作されたメモリーT 細胞により，インターフェロンγの放出量が上昇し，IGRA は陽転する。観察データは，結核再感染の機会を得ることにより，陰転と陽転を繰り返し，免疫反応の減衰ではなく，単にその変動を捉えているという見方もある。しかし，森（1971）および本章における ARI は，直近では日本全体で概ね 0.3%以下，地理的異質性を考慮しても，そのほとんどが 0.5%以下に集中していた。つまり，平均的な日本人が初回の結核感染の機会を得る可能性がほとんどない状況において，2 回目以降の再感染の機会を得る可能性は，ゼロに近いといえる。従って，結核低蔓延下における IGRA の免疫反応の減衰については，再感染による外的影響を無視できるものと考える。

1.5 結論

1.5.1 本研究全体から得られた新知見

1) ツベルクリン反応に代わり，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) 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 反応から明らかにした。

1.5.2 新知見の意義

これまで，BCG 接種率が高い人口において，ツベルクリン反応検査を用いて 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。本研究の実施前，日本では，半世紀近く前の沖縄における BCG 未接種者中の観察データにより ARI が推定され，それ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。本章の研究の最も新規性が高い点は，Styblo ら（1969a）のモデルから 50 年の時を経て，ツベルクリン反応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 の推定手法を世界に先駆けて提案することに成功した点にある。ARI 推定値のモニタリングも可能な実装をできたことは，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。

1.5.3 本研究全体から得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

本章の研究で考案した ARI の推定手法は，国内外問わず，結核低蔓延の地域でも適用可能である。諸外国の年齢別 IGRA 陽性割合の既存データを分析することにより，ARI を推定して感染リスクを評価することが可能となるものと期待される。また，高蔓延地域では，再感染を考慮したモデルに発展させた研究が可能である。

1.5.4 今後の課題

一般に，保健所の接触者健診は，結核菌に暴露した者，すなわち感染リスクの高い者を対象とした結核スクリーニングを実施する。そのような観察データを基に ARI を実施しても，得られる感染リスクは一般人口のそれよりも高く見積もられてしまう。

言い換えれば，本章で推定されたARIは，感染性結核患者の濃厚接触者と初発感染者の感染源となる者を含む「接触者健診対象者」の代表値である。従って，感染リスクの低い集団を対象とした観測データによるARI推定によって，一般人口の近似値を得る必要がある。

IGRA免疫反応の減衰についての予測値は，観察期間の12ヶ月の観測値に対応しており，その後の保証はない。Stýbloのモデルにおいても示される通り，結核の長期にわたる感染動態を理解するためには，最もシンプルな数理モデルでは結核の感染ハザードが，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，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。

第 2 章 一般人口とハイリスク人口の結核感染リスク

2.1 緒言

第 1 章では，日本における結核の年間感染危険率（Annual risk of infection；以下 ARI）が 0.01%から 0.66%の範囲に分布し，地理的異質性があることを明らかにした。一方，§1.4 において述べたとおり，いくつかの研究の限界点が課題として残されている。そのうちインターフェロンγ遊離試験（interferon-γ release assay；以下 IGRA）について，接触者健診の対象にハイリスク人口が含まれるために，ARI が過大評価されているのではないか，つまり第 1 章で推定された ARI が日本全体を代表する指標値足りうるのかという疑問は，明らかにするべき重要な問題である。同研究を実施している間に，加藤ら（2017）は，結核の接触者健診のうち，濃厚接触者を除く非濃厚接触者を低リスク人口と考えることで，年齢別 IGRA 陽性割合の平均的な参考値を算出した。

第 2 章の研究目的は，第 1 章で提案した ARI 推定の間接的手法をもとに，その加藤ら（2017）の観察データを用いて一般人口の ARI を推定し，第 1 章の結果と比較することにより，異なる集団間の感染リスクを比較することである。

2.2 方法

2.2.1　データ収集

結核研究所で実施された490の保健所を対象とした全国調査で報告された年齢別IGRA陽性割合の観察データを用いた（加藤他，2017）。この観察データは，2013年5月から2015年10月にかけて保健所の接触者健診でIGRA免疫反応を受検した者のうち，初発患者および背景情報から，感染のリスクが低いと判断された20歳以上の非濃厚接触者および医療従事者を対象としている。そのうち204の保健所から報告された735事例の接触者健診データのうち，最終解析対象となった651事例を第2章での分析対象とした。IGRAの受検者の中で，感染リスクが低いと考えられた20歳以上の集団が対象とされており，そのうち次の2つが除外基準とされている；1) HIV/AIDS，副腎皮質ステロイド剤（プレドニゾロン換算で10 mg日以上）の使用，2) 生物製剤の使用などIGRAの感度に影響する免疫抑制状態にある者。加藤ら（2017）は，感染リスクが低い健診対象集団（一般人口）は以下のような方法で選定されている。

1) 初発患者が低感染性の場合（喀痰塗抹陰性で胸部画像所見で空洞なし）
   （ア）当該対象集団から発病者が発見されず，かつ50歳未満のIGRA陽性割合が15%未満の場合は全対象。
   （イ）最濃厚接触者から発病者が発見された場合，またはその中の50歳未満のIGRA陽性割合が15%以上の場合は，濃厚接触者で同様の検討を行い，発病者が発見されず，50歳未満のIGRA陽性割合が15%未満であったならば，当該対象集団に加え，さらに接触度の低い対象集団（非濃厚接触者）。
2) 初発患者が高感染性の場合（喀痰塗抹陽性または胸部画像所見で空洞あり）
   （ア）最濃厚接触者以外の濃厚接触者で発病者が発見されず，50歳未満のIGRA陽性率が15%未満の場合の対象集団。
   （イ）最濃厚接触者以外の濃厚接触者で発病者が発見された場合，または50歳未満のIGRA陽性率が15%以上であった場合は，さらに接触度の低い対象集団（非濃厚接触者）で同様の検討を行い，発病者が発見されず，50歳未満のIGRA陽性率が15%未満の場合の対象集団。

なお，同一集団におけるIGRA陽性割合15%のカットオフ値は，70代以上の高齢者の陽性割合15%に対し，それを下回る場合は最近の感染とするという考えに基づいている。なお，調査に用いられたIGRAの種類は，クォンティフェロン® TBゴールド（以下QFT-3G）およびT-スポット®.*TB*（以下T-SPOT）である。

また，IGRA 免疫反応減衰については，§1.2.1.2 の観察データと同一のものを用いた（Adefifa et al., 2010; Adefifa et al., 2013）。

2.2.2　数理モデル

ARI の推定を行うために，§1.2.2 の数理モデルを用いる。まず，これまで同様，感染ハザード$\lambda(t)$は時刻tとともに減衰する関数とする。

$$\lambda(t) = e^{-\alpha t+\beta} \tag{19}$$

IGRA の免疫反応の減衰についても，次の 2 つの関数で記述される，対数線形減衰（対数線形減衰モデル）および指数減衰（指数減衰モデル）を仮定する。

$$p(\tau) = -\zeta \ln(\xi\tau + 1) + 1 \tag{16}$$
$$p(\tau) = (1-\phi)e^{-\omega\tau} + \phi \tag{17}$$

§1.2.2.2 のコンパートメントモデル（図 2）により，時刻tにおける年齢a歳の IGRA 陽性割合$j(a,t)$は，以下のとおりとなる。

$$j(a,t) = \int_0^a \lambda(t-\tau)\cdot e^{-\int_0^{a-t}\lambda(t-a+x)dx}\cdot p(\tau)\,d\tau \tag{15}$$

2.2.3　尤度関数と数理モデルの適合

2.2.3.1　地理的異質性についての仮定

観察データに地理的情報が含まれないため，(24)で定義した感染ハザード$\lambda(t)$については，第 1 章のような地理的異質性を考慮することができない。したがって，感染ハザード$\lambda(t)$は，日本全体で均質（no heterogeneity）と仮定する。(19)より，感染ハザード$\lambda(t)$については，未知パラメーターα，βを 2 つ推定する。また，IGRA 免疫応答の生存関数$p(\tau)$についても同様に，地域や年齢に依らず独立と考え，(16)（または(17)）のとおり，ζ，ξ（またはϕ，ω）の 2 つの未知パラメーターを推定する。

2.2.3.2　尤度関数の定義

(15)で定義した年齢別 IGRA 陽性割合$j(a,t)$と(16)と(17)で定義した IGRA 免疫反応の生存関数$p(\tau)$はそれぞれ観察データに対応している。感染ハザード$\lambda(t)$と IGRA 免疫反応の生存関数$p(\tau)$が定まれば，$j(a,t)$が計算できる。従って，感染ハザード$\lambda(t)$，IGRA 免疫反応における 2 つの生存関数$p(\tau)$のパラメーターについて，観察データにもとづく最尤推定法（maximum likelihood estimation; MLE）を用いた同時推定を行う。尤度関数の定義については，§1.2.3.2 と同様である。

2.2.3.3　最尤推定と信頼区間の計算方法

§1.2.3.3 参照。

2.2.3.4 モデル選択と AIC

§1.2.3.4 参照。

2.3.　結果

2.3.1.　観察データの記述統計量

2.3.1.1. 年齢別 IGRA 陽性割合の観察データ

2013 年 5 月から 2015 年 10 月までに報告された 651 事例の接触者健診受検者の年齢別 IGRA 陽性割合の分布を図 14 に示す。一般人口と医療従事者それぞれを IGRA の種別に比較すると，両者，種別共に有意差はないとされているので（加藤他，2017），両者は一般人口として統合可能であると判断し，結合したデータセットとして取り扱った。20 歳代から 90 歳代までの年代で層別化され報告されているので，各年代の中点の年齢をモデルに対応する年齢として計算に用いた。同様に，報告年の中点となる 2014.5 年を観測年とした。ひげ図（whisker）は二項分布から得られる観測値の 95%信頼区間を示している。60 代以上については，既感染率が高いとみなし，接触者健診から除外されるケースが増えるため，サンプル数が小さくなり，観察値の分布の高い不確実性を認めた（二項分布の 95%信頼区間が広がった）。

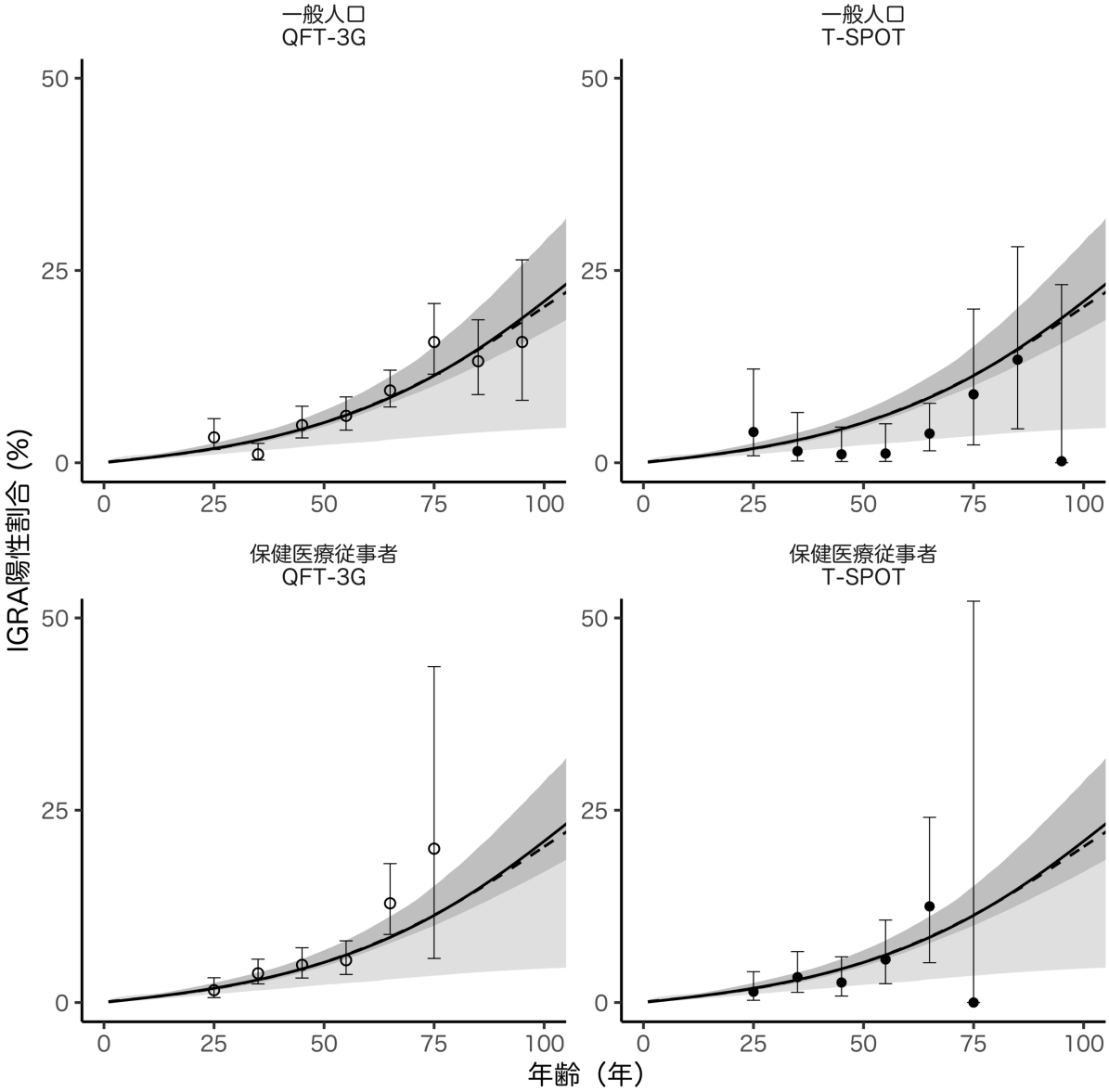

図 14. 一般人口と保健医療従事者の年齢別 IGRA 陽性割合の観察データと予測値
2013 年 5 月から 2015 年 10 月までに IGRA を受検した接触者健診対象者の中で，低感染リスクと判断された 20 歳以上の医療従事者および非医療従事者（一般人口）の観察データとモデル予測値の比較。観測値のプロットは報告年の中点となる 2014.5 年を観測年とした。同じく年齢群の中点を観測時の年齢として扱った。灰色の影はブートストラップ法に基づくモデル予測値の 95%信頼区間である。両端のひげ図（whisker）は観測値の二項分布 95%信頼区間を示している。

2.3.1.2. IGRA 免疫反応減衰の観察データ

§1.3.1.2 および図 6 を参照。

2.3.2. 数理モデルの適合

§2.2.2 の（19）において記した通り，感染ハザード$\lambda(t)$について日本全体で均質と仮定し，IGRA 免疫反応生存関数$p(\tau)$のパラメーターを最尤推定法により同時推定した（表 5）。また，§2.2.3.4 で説明した定義によりこの 2 つの免疫減衰を仮定したモデルの最尤推定量から AIC を計算した。対数線形減衰モデルと指数減衰モデルを比較すると，第 1 章同様，対数線形減衰モデルのほうがより適合度が得られた（AIC はそれぞれ 94.4，121.9）。

一方，観察データのサンプルサイズは，60 代以上の二項分布による観測値のばらつきが大きくなる傾向を認めた（図 14）。そのため，§2.2.2 の(15)に定義される$j(a,t)$として計算された年齢別 IGRA 陽性割合の 95%信頼区間が影響を受け，年代が上がるごとに「不確かさ」の範囲が大きくなった。一方，指数減衰モデルによる予測値は，対数線形減衰モデルによる予測値に比べ，広い信頼区間の範囲を認めた。また，指数減衰モデルは，第 1 章の仮定 1）の同モデルと比較した場合においても，範囲の広いモデルの不確実性を認めた。

表 5. IGRA 免疫減衰の生存関数$p(\tau)$のパラメーター推定値と AIC

モデル	パラメーター推定値						AIC
	ζ			ξ			
	MLE	95%信頼区間		MLE	95%信頼区間		
		下限	上限		下限	上限	
対数線形減衰モデル	0.06	0.03	0.09	205.01	17.80	568.87	94.36
モデル	パラメーター推定値						AIC
	ϕ			ω			
	MLE	95%信頼区間		MLE	95%信頼区間		
		下限	上限		下限	上限	
指数減衰モデル	0.32	0.04	0.67	1.00	0.29	1.74	121.85

最尤推定法によるパラメーター推定値と AIC。95%信頼区間はヘッセ行列より導出した共分散行列によりそれぞれのパラメーターの漸近正規性を仮定して計算した。MLE, maximum likelihood estimation; AIC, Akaike information criterion

2.3.3. 最尤推定による同時推定と予測値

2.3.3.1. IGRA 免疫反応の減衰について

表 5 のパラメーター推定により IGRA 免疫反応の減衰関数（生存関数）$p(\tau)$によって計算された IGRA 免疫応答の予測値を図 15(D)に示す。結果は，第 1 章と概ね同様であった。対数線形減衰モデルの場合，$p(\tau)$の予測値と 95%信頼区間は，観測値および 95%信頼区間と概ね重なった。24 ヶ月後の IGRA 免疫応答は，平均して 64%，ブートストラップ信頼区間で 59%から 80%の範囲まで減衰すると予測された。一方，指数減衰モデルの場合，観測値に対して，感染後 6 ヶ月の$p(\tau)$減衰スピードは遅く，それ以降は速すぎるため，観察データを適切に説明できなかった。指数減衰モデルでは，IGRA 免疫応答について，結核初感染から 24 ヶ月後には平均して 41%，範囲にして 33%から 69%の区間まで減衰すると予測された。§1.2.2.3 に定義したとおり，パラメーターϕは免疫減衰が下げ止まり一定になる水準であった。したがって，表 4 より，指数減衰を仮定した IGRA の免疫反応は，感染直後から減衰を続け，最終的には 32%に達し，以降一定になるということを意味しているものと考えられた。そしてその 95%信頼区間は，4%から 67%と大きな不確実性を認めた。

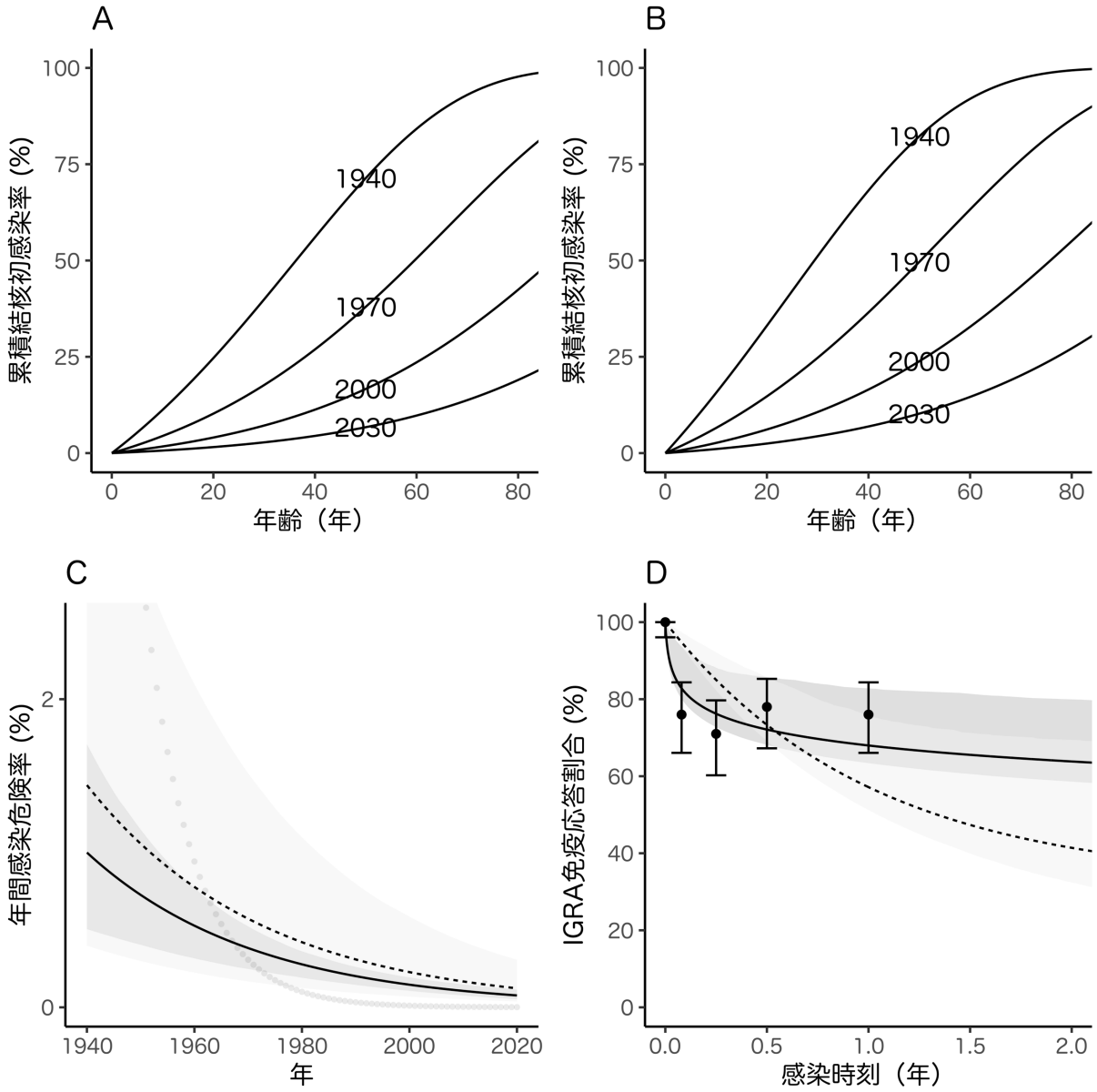

図 15. 累積結核初感染率，年間感染危険率(ARI)および IGRA 免疫応答割合

A. 対数線形減衰モデルで予測された年齢別の累積結核感染初感染率。

B. 指数減衰モデルで予測された年齢別の累積結核感染初感染率。

C. ARI の予測値と 95%予測信頼区間（実線，破線はそれぞれ対数線形減衰モデル，指数減衰モデル）。点によるプロットは，森（1971）により推定された ARI の予測値である。灰色の影はブートストラップ法に基づくモデル予測値の 95%信頼区間である。

D. 予測された IGRA 免疫反応の生存関数（実線，破線はそれぞれ対数線形減衰モデル，指数減衰モデル）。灰色の影はブートストラップ法に基づくモデル予測値の 95%信頼区間である。両端のひげ図（whisker）は観測値の二項分布 95%信頼区間を示している。

2.3.3.2. 感染ハザードλ(t)とARIについて

§2.2.2の(24)で定義した感染ハザード$\lambda(t)$のパラメータ，α, βを最尤推定した結果を表6に示す。また，表7と図15(C)に，上記表6の通り推定された感染ハザード$\lambda(t)$から計算したARIの予測値と95%信頼区間を示す。ARIは§1.2.2.4の(19)を利用して計算した。全ての仮定において，欧米諸国の研究と同様，ARIは時間とともに減少した。第1章同様，森（1971）による1968年のARI推定と比較すると，1968年頃までは同程度であるが，以降の森による予測値は我々のそれよりも低かった。

表7に第1章における対象集団を「ハイリスク人口」，本章における対象集団を「一般人口」とした場合のARIについて，1968年，2000年，2020年における予測値を示した。ARIの2020年の予測値は，対数線形減衰モデルで0.08%(95%CI: 0.05%，0.11%)，指数減衰モデルで0.12%（95%CI: 0.04%，0.31%）であり，第1章の結果と同様，後者のほうが1.5倍高く予測された。また，AICでモデル適合度の高い対数線形減衰モデルにおいて予測された2020年のARIを，一般人口とハイリスク人口を比較すると，それぞれ0.12%，0.45%となり，ハイリスク人口のARIは一般人口と比べて，5.6倍であった。

一方，森（1971）は，1968年のARIを0.3%前後と推定しているので，これと表7の対数線形減衰モデルによる一般人口のARIの予測値（0.41%）を比較すると，95%予測信頼区間の0.26%から0.57%と森（1971）による推定値（0.3%）が重なりあうことから，両者の予測するARIは類似していると考えられた。

表 6. 感染ハザード$\lambda(t)$のパラメーター推定値

モデル	パラメーター推定値						AIC
	α			β			
	MLE	95%信頼区間		MLE	95%信頼区間		
		下限	上限		下限	上限	
対数線形減衰モデル	0.0321	0.0222	0.0421	57.694	37.805	77.583	94.36
指数減衰モデル	0.0408	0.0286	0.0331	55.521	50.158	60.884	121.85

最尤推定法によるパラメーター推定値。95%信頼区間はヘッセ行列より導出した共分散行列によりそれぞれのパラメーターの漸近正規性を仮定して計算した。なお，AIC は表 4 の IGRA 免疫減衰モデルと対応している。MLE, maximum likelihood estimation; AIC, Akaike information criterion

表 7. 一般人口とハイリスク人口における ARI の予測値の比較

一般人口				
IGRA 免疫減衰モデル	年	ARI	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限
対数線形減衰モデル	1968	0.41%	0.26%	0.57%
	2000	0.15%	0.11%	0.19%
	2020	0.08%	0.05%	0.11%
指数減衰モデル	1968	0.61%	0.18%	1.62%
	2000	0.23%	0.07%	0.59%
	2020	0.12%	0.04%	0.31%
ハイリスク人口				
IGRA 免疫減衰モデル	年	ARI	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限
対数線形減衰モデル	1968	0.59%	0.40%	0.88%
	2000	0.35%	0.29%	0.43%
	2020	0.25%	0.21%	0.31%
指数減衰モデル	1968	1.25%	0.83%	1.86%
	2000	0.66%	0.49%	0.87%
	2020	0.45%	0.35%	0.57%

共分散行列を元にしたパラメーターのリサンプリング（ブートストラップ法）による 2000 個のパラメーターセットについてそれぞれ計算した ARI の分布から，下限 2.5%，上限 97.5%を 95%予測信頼区間としている。ARI，annual risk of infection

2.4. 考察

第1章では，日本における結核の年間感染危険率（ARI）が0.01%から0.66%の範囲に分布し，地域によって異質性があることを明らかにした。一方，インターフェロンγ遊離試験（interferon-γ release assay；以下IGRA）の観察データにおいては，接触者健診の対象として，濃厚接触者，すなわち結核のハイリスク者が含まれるために，日本人口のARIを推定するという目的においては代表性の問題があった。そこで，本章では，第1章で提案したARIの推定手法を利用して，加藤ら（2017）によって実施された低リスク人口のIGRA観察データを用い，一般人口のARIを再評価した。第1章の結果と比較することにより，異なる人口間の感染リスクの違いを明らかにした。また，対数線形減衰モデルを減衰データに用いたとき，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，前者ではおよそ30歳代であるのに対し，後者では，100歳代を超え，60年から70年の遅延が生じたことがわかった（図15）。

一般人口と比較すると，接触者健診対象者に代表されるハイリスク集団のARIが高いことは，公衆衛生では経験的に自明であったが，IGRAの観察データと数理モデルによるARIの推定手法を用いて，異なるリスク集団のARIの違いを定量化した研究は，本研究が初例である。一般人口と比較して，接触者健診を受けたハイリスク者のARIが5.6倍高いという知見は，感染性結核における感染源対策（隔離など）や，スクリーニングなどの有用性を検討することにも用いることができることから，公衆衛生的にも，また結核数理モデルの発展の上でも，実践的な意義が大きい。

一方，§1.4で述べた結核の再感染のメカニズムについても，第1章の数理モデルをもとに偏微分方程式による定式化を行い，解析的に「年齢別IGRA陽性割合」の解を求めることで検討した。しかしながら，ARIが非常に小さく，その影響はゼロに近いため，日本，或いはそれよりARIの低い国については，結核の再感染の影響はほぼないに等しく，モデルとしての有用性に乏しいため，提示しなかった。

本章の限界点として，次にあげるいくつかの点が考えられた。第一に，第1章と同様，サンプリングバイアスの問題である。加藤ら（2017）も指摘しているとおり，厳しい基準に従って，濃厚接触者をサンプル集団から除外したとしても，積極的疫学調査による情報不足，または，濃厚接触がなくても感染した可能性がある者の混入は完全には防げない。第二に，測定バイアスの可能性である。保健所によって，異なるIGRAの判定基準を設けており， 特に，「判定保留」についての扱いが異なる。初発患者の感染性，対象集団内でのIGRA陽性率によって，判定保留を陽性とするか陰性とするか，保健所によって異なる基準により左右される。第三に，選択バイアスの問題がある。接触者健診は，積極的疫学調査に基づいて企画・運営されるが，調査者の

技術力不足や経験不足，或いは保健所のマンパワーによるキャパシティによって，濃厚・非濃厚の区分が変わってくる。管内で結核発生届の多い地域の保健所とそうでない保健所では，技術力や経験に差が出てしまうため，積極的疫学調査の精度に大きく影響するものと考えられる。また，接触者健診の企画においては，対象事例が多い保健所ほど，業務の効率化を図るためできるだけ接触者を高感染リスクの者に集中させるインセンティブが働くため，ARI は日本の全人口にとっては過大評価となる傾向がある。一方，対象事例が少ない地域では，対象の選定に慎重になり過ぎ，低感染リスクの対象者を多く拾ってしまうことによって ARI を過小評価してしまう可能性が否定できない。第四に，ARI の異質性の存在が本章では考慮されていない。本章で用いた疫学データは，地理情報を含まないため，第 1 章のような地域別の ARI の推定は実現できなかった。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，または小児，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。

接触者健診の観察データのバイアスは，その存在意義が結核発病のハイリスク者のスクリーニングを目的としているという点から，完全に排除することは難しい。したがって，一般人口の真の IGRA 陽性率や ARI の予測値を得るには，適正な対象集団（健常人における調査）を設定し，検査をすることが望ましい。しかしながら，調査に要する莫大なコストや倫理的な側面から，容易に実施することができない。一方，対策評価をするためには，一般人口とハイリスク人口の明確な ARI の参照値が必要である。接触者健診の基準やスクリーニングアルゴリズムを理解し，加藤ら（2014）のように適当なリスク集団を考えることで，既存の観察データから，ARI のような感染リスクについて公衆衛生的に許容しうる参考値を得ることは可能である。第 1 章と本章において扱った IGRA の観察データは，どちらも保健所における接触者健診の結果であるが，前者がハイリスク集団であるのに対し，後者が一般人口に近似できる低リスク集団であることは自明である。したがって，現代の日本における一般人口とハイリスク人口の ARI，すなわち感染リスクの違いについて，本章の研究で提示できたと考える。

近年では，結核の罹患率が低下している一方で，潜在性結核および多剤耐性結核への対応に加え，社会情勢の変化により，今後の結核対策の柱は，外国人，経済的弱者，小児結核における BCG 接種制度見直しにおける体制整備へとシフトしていく。しかし，社会で定着している制度を評価するために，介入研究による手法を持ち込むのは非現実的である。倫理的にも現実的にも実現できないが，観測するべき事象を，科学的で数理的なアプローチで具現化し，疫学的に意義のある知見を創造することがで

きるという点で，第 1 章，第 2 章のような感染症数理モデルの果たす役割は大きいと考える。

2.5.　結論

2.5.1 本研究全体から得られた新知見

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，ハイリスク人口の ARI（0.45%，95%CI：0.21，　0.31）は，その 5.6 倍高かった。

2.5.2 新知見の意義

一般人口の真の IGRA 陽性率や ARI の予測値を得るには，適正な対象集団を設定し，検査をすることが望ましいが，調査に要する莫大なコストや倫理的な側面から，容易に実施することができない。しかしながら，対策評価をするためには，一般人口とハイリスク人口の明確な ARI の参照値が必要である。第 1 章と本章において扱った IGRA の観察データは，どちらも保健所における接触者健診の結果であるが，前者がハイリスク集団であるのに対し，後者が一般人口に近似できる低リスク集団であることは自明である。したがって，一般人口に対しハイリスク人口の ARI が 5.6 倍高いという知見は，感染性結核における感染源対策（隔離など）や，スクリーニングなどの有用性を検討することにも用いることができることから，公衆衛生的にも，また結核数理モデルの発展の上でも，実践的な意義が大きい。

2.5.3 本研究全体から得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

今後の結核対策の柱のひとつである，外国出生者の結核について，出生国の ARI を考慮したモデルによる入国時前結核スクリーニングの評価，また，小児の BCG 接種制度見直しについて，選択的接種の対象人口を判断する基準としての ARI の比較，或いは制度見直しによる小児結核の将来予測など，一般人口の ARI を考慮した結核対策の評価研究が期待される。

2.5.4 今後の課題

本章で用いた疫学データは，地理情報を含まないため，第 1 章のような地域別の ARI の推定は実現できなかった。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，または小児，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。

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，結核の長期にわたる感染動態を理解するためには，最もシンプルな数理モデルでは結核の感染ハザードが，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，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。

謝辞

本研究の一部は，指導教員である西浦博教授の日本医療研究開発機構（AMED）「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」（JP18fk0108050），科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業（CREST），科学研究費助成事業（16KT0130, 17H0580808, 17H04701, 18H0489508）による助成を受けたものである。指導教員をはじめ，本研究の基礎となる数学的手法に関して技術的にご支援を頂いた教員の山口崇幸氏，ならびに衛生学教室の皆様に，心より感謝の意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

Adetifa, I., Ota, M., Walther, B., Hammond, A.S. (2010). Decay kinetics of an inter- feron gamma release assay with anti-tuberculosis therapy in newly diagnosed tuberculosis cases. PLoS One 1, e12502.

Adetifa, I.M., Ota, M.O., Jeffries, D.J. (2013). Interferon-γ ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection: a clinical trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 187, 439-445.

Akaike, H. (1973). Information theory and the maximum likelihood principle in 2nd International Symposium on Information Theory. B.N. Petrov and F. Cs ä ki, eds. (Budapest: Akademiai Ki à do).

Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character, 115, 700-721.

Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1932). Contributions to the mathematical theory of epidemics. II.—The problem of endemicity. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, containing papers of a mathematical and physical character, 138, 55-83.

Marais, B.J., Gie, R.P., Schaaf, H.S., Hesseling, A.C., Obihara, C.C., Starke, J.J., Enarson, D.A., Donald, P.R. and Beyers, N. (2004). The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of

literature from the pre-chemotherapy era. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 8, 392-402.
Muench, H. (1959). Catalytic models in epidemiology. (Cambridge,MA: Harvard University Press).
R Development Core Team. (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. http://www.R-project.org (accecced 21 November 2019).
Sjögren, I., Sutherland, I. (1975). The risk of tuberculous infection in Sweden. Tubercle 56, 97-112.
Stýblo, K., Meijer, J., Sutherland, I. (1969a). The transmission of tubercle bacilli: its trend in a human population. Bull. World Health Organ. 42, 5-104.
Stýblo, K., Meijer, J., Sutherland, I. (1969b). The transmission of tubercle bacilli: its trend in a human population. Bull. World Health Organ. 41, 137-178.
Sutherland, I., Bleiker, M.A., Meijer, J., Stýblo, K. (1983). The risk of tuberculous infec- tion in the Netherlands from 1967 to 1979. Tubercle 64, 241-253.
Sutherland, I. (1968). The ten-year incidence of clinical tuberculosis following conversion in 2550 individuals aged 14 to 19 at the time of conversion. The Hague: KNCV. TSRU progress report.
Vynnycky, E., Fine, P.E. (1997). The annual risk of infection with Mycobacterium tu- berculosis in England and Wales since 1901. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1, 389-396.
de March-Ayuela, P. (1994). Trend in tuberculous meningitis in Barcelona in children aged 0-4 years: correlation with the annual risk of tuberculous infection. Tuber. Lung Dis. 75, 423-428.
井上武夫. (2011). 愛知県西尾保健所における3年間のQFT接触者健診の実態. Kekkaku, 86, 709-715.
稲葉 寿. (2002). 数理人口学. (東京：東京大学出版会).
上杉里枝, 河口勝憲, 黒川幸徳, 小橋吉博, 通山薫. (2014). 結核菌特異的インターフェロン-γ 遊離試験クォンティフェロン (QFT) 検査の実施状況と結果解析. 医学検査 63, 497-503.

疫学情報センター．都道府県別罹患率推移.
https://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent_material/ （2017 年 6 月 1 日アクセス）.
大屋日登美，岡崎則男，高橋智恵子，渡辺祐子，尾上洋一，新川隆康，今井光信.（2007）．結核接触者健診における新しい感染診断法クォンティフェロン®TB-2G の利用について．神奈川県衛生研究所研究報告 37，6-8.
加藤誠也，太田正樹，末永麻由美，平山隆則，吉山崇.（2017）．日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討．Kekkaku 92，365-370.
上條敦子，中野美奈子，近藤亜希実，石田史織，市川政恵，大口和枝，寺井直樹.（2010）．QFT 検査を用いた結核接触者健診の一考察．信州公衆衛生雑誌 5，36-37.
木村ひろみ，迫田智美，園田千草，中森愛，兼行孝典，宮内睦朗，三笠美恵子，山田典子，須藤章，京樂由佳，伊東芳郎.（2012）．結核接触者健診における QFT 検査の高齢者に対する有用性の検討．（宮崎市：宮崎市保健所）.
木村有紀，猪又明日香，川瀬雅雄，細谷美佳子，紫竹美和子.(2016)．結核接触者健康診断における QFT 検査実施状況（第 2 報）．新潟県保健環境科学研究所年報 31,83-86.
佐藤直人，森田晴美，高橋雅輝，岩渕香織，斎藤幸一．（2012）．QFT の実施状況（平成 24 年度）．岩手県環境保健研究センター年報 12，74-75.
末永朱美，国寄勝也，毛利好江，石村勝之，笠間良雄．（2008）．結核患者接触者健診における QFT-TB2G 法による検査状況．広島市衛生研究所年報 27，45-45.
瀬戸順次，阿彦忠之.（2014）．接触者健康診断における高齢者に対するインター フェロン-γ 遊離試験の有用性の検討．Kekkaku，89，503-508.
豊田誠，吉山崇.（2009）．結核感染の実態に迫る．Kekkaku 84，31.
牧島満利子，幡野るみ，古川百合香，伊藤智，山﨑匠子，加藤夕紀子，阿部敦子.（2016）．平成 27 年度クォンティフェロンを用いた結核感染診断の実施状況．杉並衛生試験所年報 34，32-33.
山田全啓.結核接触者健診における IGRA を用いた潜在性結核感染症（LTBI）診断の現状と精度管理について-近畿保健所 IGRA データ分析-． http://www.naramed-u.ac.jp/~hpm/pdf/summerseminar/2015/03_2015summer_yamada.pdf （2017 年 6 月 1 日アクセス）.
築地裕美，田内敦子，末永朱美，花木陽子，国井悦子，宮野高光，佐藤真帆，坂本綾，京塚明美，伊籐文明，橋本和久，笠間良雄．（2011）．平成 22 年度結核患者接触者健診における QFT-TB Gold 法による検査状況．広島市衛生研究所年報 30，95-96.

福島浩一，嶋田直美，青木敦子，岸本剛．(2013)．埼玉県における QFT 検査の実施状況(2012 年)及びクォンティフェロン®TB ゴールドにおける判定保留者に対する再検査後の結果変動について．埼玉衛生研究所報 47，29-31.
福島浩一，飯田陽子，嶋田直美，青木敦子，岸本剛，本多麻夫．(2015)．埼玉県における Interferon-Gamma Release Assays(IGRA)検査の実施状況と結果の検討(2014 年).埼玉衛生研究所報 49，31-36.
福島浩一，飯田陽子，嶋田直美，青木敦子，岸本剛．(2014)．埼玉県におけるクォンティフェロン検査の実施状況．埼玉衛生研究所報 48，51-53.
福島浩一，濱本紀子，嶋田直美，青木敦子．(2016)．埼玉県における IGRA 検査の実施状況(2015 年).埼玉衛生研究所報 50，31-36.
宮野高光，田中寛子，末永朱美，国井悦子，花木陽子，毛利好江，石村勝之，池田義文，笠間良雄．（2010）．平成 21 年度結核患者接触者健診における QFT-TB2G 法による検査状況．広島市衛生研究所年報 29，101-102.
吉川秀夫．(2012)．QFT-3G 検査における結核既感染者の結核菌再曝露 によるブースター効果の可能性．Kekkaku，87，557-564.
森亨．(1971)．沖縄における結核の疫学的分析（１）Styblo のモデルよりみた感染の様相．Kekkaku 46，357-364.