

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670308

研究課題名(和文) 数理モデルを利用した予防接種の最適化研究

研究課題名(英文) Optimization research of immunization program using mathematical models

研究代表者

西浦 博 (NISHIURA, Hiroshi)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70432987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの日本における予防接種制度は、必ずしも客観的かつ科学的な根拠に基づいて策定されたものでなかった。本研究は予防接種の政策判断において最適な選択肢を科学的に同定する数理モデリングプロジェクトと位置付けて研究に取り組んだ。特に、定期予防接種の対象疾患の選択・除外方法、および風しん流行途中の緊急接種における必要接種数と対象者、に関して基礎的な解析手法を確立すべく分析を実施した。

研究成果の概要(英文)：Immunization program in Japan has not necessarily been science based policy. The present study aimed to offer optimal policy decision toward a few difficult questions in improving immunization program through mathematical modeling approach. Routine immunization policy and rubella vaccination were specifically analyzed.

研究分野：理論疫学

キーワード：予防接種 感染症 数理モデル 疫学 保健政策

1. 研究開始当初の背景

予防接種は感染症予防手段の中で最も重要な柱の1つである。感受性を個体レベルで減弱せしめることはもちろんのこと、集団レベルで感染機会を減らすことにもつながる。集団レベルでの高い接種率を支える法的根拠が予防接種法であり、国によって推進される予防接種が定期接種である。日本の予防接種は、予防接種法による定期・臨時接種と任意の個別接種のいずれかで実施されている。特に、前者の法制度下でスケジュールに従って小児を中心にワクチン接種が実施され、これまでに根絶された天然痘をはじめとする数多くの感染症流行の制御を可能にしてきた。しかし、これまでの予防接種制度は必ずしも客観的かつ科学的な根拠に基づいて策定されてきたものではなかった。多くの内容は米国や欧州の先進諸国に追随するものであり、日本独自の判断が施されることは極めて稀であった。

予防接種に関する独自の政策決定機構が十分でないことは、最近の接種関連の話題で再認識された。特に、(1)新しいワクチンの定期接種化や公費助成、(2)風疹やパンデミックなど流行途中の予防接種戦略、(3)定期接種化したヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの副反応報告による接種中断、が社会的問題としてニュースで報じられた。いずれの問題も数理的諸手法を用いて客観的に検討することが可能だが、その知見は未だ政策的枠組みに取り入れられていない。すなわち、本来的には、理論的枠組みによって接種の定期接種化や接種対象の選定、接種中断などに関する政策判断を客観化できるはずであるが、その仕組みが広く公衆衛生の研究業界では認知されておらず、それが予防接種行政の実践に活かされているとは言い難い状況にある。

研究代表者はこれまで予防接種を中心とする感染症疫学の研究、特に数理モデルを用いた理論疫学研究に取り組んできた。特に、観察データの生成過程に対応したモデル構築を実施し、モデルをデータに適合させてパラメータの統計学的推定を実施することにより、現実世界での数理モデルの挙動を理解し、具体的な個々の感染症の政策の是非を含めた議論を可能にする統計学的基盤を構築してきた。本研究は、その研究経験と知識・技術を活かして、予防接種の政策判断において最適な政策選択肢の科学的な同定方法を提供する数理モデルプロジェクトとして立ち上げた。具体的には、以下の3点に課題を絞って最良の政策判断を得るための基礎的手法を確立する。

【課題1】複数ワクチンの存在下で何を定期接種に加えるべきで、何が除外可能か？

【課題2】大規模流行が起こった際の緊急接種における最適な接種数と接種対象者の有り方は？

【課題3】副反応が多数報告された場合の定

期接種継続あるいは接種中止の判断基準は何か？

2. 研究の目的

これまでの日本における予防接種制度は、必ずしも客観的かつ科学的な根拠に基づいて策定されたものでなかった。本研究は予防接種の政策判断において最適な選択肢を科学的に同定する数理モデリングプロジェクトである。具体的には、定期予防接種の対象疾患の選択・除外方法、風しん流行途中の緊急接種における必要接種数と対象者、副反応が報告されたワクチンの定期接種の継続・中止の判断、の3点に課題を絞って基礎的な解析手法を確立する。これら3点は社会的に注目度も高く、数理モデルの実装の成功例を通じて、より広く社会の中で感染症数理モデルが力を発揮できる場面を認識してもらうことができるからである。風しんや子宮頸がんワクチンなど社会的関心の高い課題を対象に、オペレーショナルなモデル構築を通じて、現実の接種戦略で最も妥当な政策対応が何なのかを明らかにする。得られた結果に基づく政策提言を通じて、本課題は数理的諸手法を駆使して客観的に検討可能であることを強く主張する。

3. 研究の方法

本研究では、定期予防接種の対象疾患の選択、風しん流行途中の緊急接種の最適化、副反応を考慮したHPVワクチンの定期接種継続の判断、の3つの課題について各々異なる基礎データと数理モデルを用いて検討する。課題ではDALYs(障害調整生存年数)を用いてワクチン予防可能疾患の間で疾病負荷の比較を可能にし、定期接種を新たに追加した際の費用対効果を分析する。つまり、感染や死亡だけでなく、感染に関わる社会的不可を障害調整生存年数の損失として定量化し、複数の感染症の間で比較検討を可能にする。では社会的接触の調査と風疹の抗体調査結果及び年齢別感染者数を利用して年齢構造化モデルによる流行動態の再構築を行う。それにより2013年の任意の時刻におけるワクチン接種の効果についてシナリオ分析を実施し、最適接種戦略を同定する。年齢に加えて性別でも伝播動態が大きく異なることが知られているため、その点を加味した新しいモデリング手法の考案に取り組んだ。では総死亡者数と総コストを目的関数として非線形性を考慮した最小化問題を扱う。これはよりオペレーションズリサーチで使用されるような最適化問題として政策判断を試みるものであり、どのような条件下で接種中断を決断するのかを検討した。以上により、定期接種について追加・除外や継続を判断する科学的根拠を与える数理的アプローチを確立し、革新的な政策判断機構を創成する。

4. 研究成果

初年度タスクは ワクチン予防可能疾患の DALYs 基礎データ収集、社会的接触調査と年齢群別感受性の推定、HPV ワクチン接種時の副作用の系統的レビュー、とした。社会的接触の調査では、対応するデータが日本にないため、身体的接触と短文交換による社会的接触を定義して調査を行った。1 日の接触頻度が負の 2 項分布に従うとした時、20 歳未満の平均値が英国と比較して $\pm 5\%$ 異なることを検出力 80% で同変動係数の下で捕捉するには同年齢群 945 人の調査、即ち、全人口 4974 人の調査を必要とした。調査後、感染症流行予測事業による年齢別抗体陽性割合と 2012-13 年の年齢群別感染者数を利用して年齢群内・間の 2 次感染を記述する次世代行列を定量化する。以上で日本の風疹流行の感染動態が再構築された。

2 年度目は、定期接種の費用対効果分析、風疹ワクチンの緊急接種モデリング、副反応による定期接種の中止判断基準の考案、について取り組んだ。は若干時間が足りなかったが、特に について集中的に取り組むことができた。

新たな定期接種及び既存の定期接種の費用対効果分析：均一な接触を想定した決定論的モデルを用いて個々の新たな定期接種の導入による費用対効果を分析する。分析においては非定常状態の実効再生産数と新規感染者数の計算を通じて接種費用と疾病負荷の計算を行い、それに引き続いて ICER の計算を実施する。新たな接種だけでなく、既存の定期接種の疾患についても費用対効果が十分であるのか非定常状態の条件下で検討した。

風疹ワクチンの緊急接種モデリング：風疹ワクチン接種が 2013 年の任意の時刻に接種可能としたときに、(i) 年齢別・性別の優先的接種対象 (小児か成人かいずれを優先するか) (ii) 妊娠可能年齢の女性の接種を継続するか、そして (iii) 接種前に対象者の免疫状態を確認する血清検査を実施するか、について検討し、それぞれ考え得る政策オプションに関して費用対効果を検討し、最適な接種戦略の同定を行なった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

Kinoshita R, Nishiura H. Assessing herd immunity against rubella in Japan: a retrospective seroepidemiological analysis of age-dependent transmission dynamics. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009928. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009928.

Nishiura H, Kinoshita R, Miyamatsu Y,

Mizumoto K. Investigating the immunizing effect of the rubella epidemic in Japan, 2012-14. *International Journal of Infectious Diseases* 2015;38:16-8. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.006.

西浦博. 予防接種が「効く」ことの数理. 数学セミナー 2014;53(6):72-78.

西浦博. 日本の風疹大流行を解剖する. 数学セミナー 2014; 53(8):80-86.

西浦博. 予防接種評価の落とし穴：疫学的干渉. 数学セミナー 2014;53(10):72-78.

[学会発表](計 8 件)

Nishiura H. Detecting an evolution of the reproduction number during the course of an epidemic. Joint annual meeting of the Society for Mathematical Biology and Japanese Society for Mathematical Biology. 26 July 2014. Osaka.

Kinoshita R, Nishiura H. A seroepidemiological assessment towards herd immunity attainment of rubella in Japan. Conference on Mathematical Modeling and Control of Communicable Diseases. FGV, 11-14 January 2016, Rio de Janeiro.

Kinoshita R, Nishiura H. A seroepidemiological assessment of susceptible population against rubella in Japan. *Epidemics* 5, 3 December 2015, Florida USA.

Kinoshita R, Nishiura H. Mathematical epidemiology of the rubella epidemic in Japan. *Theory of Biomathematics and Its Applications XII*, Kyoto, 24-27 November 2015, Kyoto University.

Nishiura H, Ejima K. Assessing test-and-vaccinate policy against rubella using an epidemic model. *American Institute of Mathematical Sciences*, 14 July 2014, Madrid, Spain.

Nishiura H. Probabilistic differential diagnosis of imported cases: A case study of MERS. *European Conference for Mathematical and Theoretical Biology* 5 June 2014, Gothenburg, Sweden.

Nishiura H. Epidemiological interference and causal inference of vaccine. *Atlantic Causal Inference Conference*. 10 May 2014, Rhode Island, USA.

Nishiura H. Estimating the reproduction numbers of emerging infectious diseases: Case studies of Ebola and dengue. 東京大学大学院数理科学研究科談話会. 30 November 2014. 東京

〔図書〕(計 1 件)

西浦博(編). 感染症数理モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開. 九州大学マスフォアインダストリ研究所. 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西浦博(NISHIURA, Hiroshi)
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70432987