

Modeling Dengue Haemorrhagic Fever, Mosquitoes and Vaccine

デング出血熱とその媒介蚊、ワクチンに関するモデル構築

大阪大学医学研究科博士課程 長尾吉郎(Yoshiro Nagao)

Osaka University Graduate School of Medicine

大阪大学大学院基礎工学研究科 統計数理講座 坂本亘(Wataru Sakamoto)

Division of Mathematical Science, Dept. of Systems Innovation

Graduate School of Engineering Science, Osaka University

摘要

蚊が媒介するデングには4つの血清型が存在する。1つの血清型ウィルスに対して抗体を持つ人が他の血清型に感染すると、危険なデング出血熱(Dengue Hemorrhagic Fever, DHF)を発症する危険性が増大する。このように複雑なメカニズムを呈するため、DHF 流行の周期や規模がどのように決定されているかは解明困難であった。筆者らのグループは、DHF 流行動態を説明するための数学モデル、Individual Based Modelなどを提案してきた。これらのモデルによれば、伝播強度の高い地域において蚊の駆除のみを行えば DHF 罹患率が増加すること、しかし開発中のワクチンの接種実施と併行して蚊の駆除を行えばもっとも効果的に DHF 罹患率を減少させられることなどが予測された。筆者らはさらに、これらの流行メカニズムを説明するモデル(mechanical model)を現実データに最も適合させる係数を発見するため、統計モデル(statistical model)構築を試みた。本稿では、この mechanico-statistical な研究アプローチを紹介する。

背景

デング・ウィルスは、昆虫が媒介するウィルスとしては最も普遍的なもので、世界で年間約五千万人以上が感染すると推定される(1)。東南アジアでこのウィルスに感染する日本人も多く、「新興・再興感染症」の一つとして高い関心が寄せられている。

デング・ウィルスによる感染は、ほとんどが、致死率の低いデング熱(Dengue Fever)か、あるいは軽い症状ですむ。しかし、デング・ウィルス感染がデング出血熱(Dengue Hemorrhagic Fever、以下 DHF)を発症することが稀にある。DHF は、無治療では数%以上が死亡する、非常に危険な病気である。デング熱として発症するか、DHF として発症するかを分ける因子として最も重要なのはデング・ウィルスに対する抗体の有無である(2)。この点、次節に詳述する。

デング・ウィルスには1型から4型まで、4つの型(血清型、serotype)が存在する。i 型

$[i=1,2,3,4]$ に一度感染すると終生、 i 型には感染しない。これを同型免疫(homotypic immunity)と呼ぶ。しかし i 型に感染しても j 型($i \neq j$)には感染しうる。 i 型へ感染した人が j 型へ感染した場合、これら異なる型への感染が

(I) 短期間内に連続しておこる場合、 i 型への抗体が j 型への感染を抑制し、症状は非常に軽くてすむ、

(II) ある期間以上経っておこる場合、 i 型への抗体が j 型への感染を促進し、DHFを発症する危険度が約20倍程度に増加する。

(I)の抗体を交差保護抗体(cross-protective antibody)、(II)の抗体を感染促進抗体(enhancing antibody)と呼ぶ。(II)に述べた奇妙な抗体依存促進現象(Antibody Dependent Enhancement)は、 i 型への抗体濃度がある程度低くなると、 j 型ウィルス粒子とヒト細胞の間の親和性を高めるためと考えられている。また、(I)と(II)を分ける「期間」(交差保護期間、cross-protective period)は、おおむね半年か1年程度としてイメージされているが、実証的なデータは存在しない。

このように DHF 発症のメカニズムは複雑であり、流行動態に影響していると考えられる。これについては筆者らのグループのもの(3)を含め、いくつか数学モデルが構築されている。筆者らは、交差保護抗体が存在している状態で、これまで感染したことのない血清型に感染すると、DHFを発症することはないものの新たな血清型に対する抗体は獲得できると想定した。この想定は免疫学的には至極妥当であるが、従来の数学モデルでは交差保護免疫下での免疫獲得を想定していなかった。我々の想定のもとでは、DHF罹患率と伝播強度の関係は非単調なものとなる。すなわち、ある伝播強度以上では、DHF罹患率と伝播強度は負の相関を示す。このため、伝播強度の高い地域で蚊の駆除を行うと、DHF罹患率は増加する。事実、バンコクなど東南アジアの都市部で近年 DHF 罹患率が急増している理由としては、蚊の駆除等による伝播強度減少が寄与しているものと推測される(4)。

さらに筆者らは、この数学モデルと等価な Individual Based Model も構築し、デング・ワクチンの効果についても考察を行った(5)。その結果、現在臨床治験中の4価弱毒化ワクチン(6)を実施すると DHF 罹患率が減少すること、その減少幅はワクチン自体が生み出す感染促進抗体によって発症する DHF の罹患率を大きく上回ることが予測された。さらにワクチン接種実施のもとで伝播強度を減少させると、DHF 罹患率がさらに減少することが示唆された。このことと前節の予測から次の教訓が得られる。(i) 高度流行地域で蚊の駆除だけを始めてはならない、(ii) なんらかのワクチンの接種を速やかに実施する必要がある、(iii) ワクチン接種実施と併行してのみ蚊の駆除は有益であり、ワクチン接種と相乗的効果を発揮できる。

また、DHF の年間罹患率は、2-5年間程度の周期で振動することが知られている。この

周期が集団免疫状態の振動によって決定されているのか(7, 8)、あるいは気象条件の変動などに左右されているのか(9)、は他の急性感染症と同様、議論の分かれるところである。流行の動的メカニズム解明は単に学術的に興味深いだけでなく、公衆衛生的にも重要である。例えば東南アジアでは、1990年代後半以降、DHF罹患率が急増している。これが集団免疫状態の一過性の振動によるのか、あるいは長期的な増加傾向のあらわれなのか、そして後者の場合は、その原因は何であるのかが解明され然るべき対応がとられなければならない。このような意味において、以下のような趣旨で研究を行った。

研究目的

DHF罹患率(Incidence)を決めている要因を、内的因子としての集団免疫状態と、外的因子としての伝播強度に分解する。

なお、伝播強度(Transmission intensity)として漠然と表現されるものは、感染症数理モデルでは、Basic Reproductive Number (R_0)やTransmission rate(β)として数量化される。 R_0 は、病原体に感染したある人が、感染性を失うまでに何人に病気をうつせるかという量である。一方、 β は、この人が一定時間中に何人にうつせるかという量である。蚊媒介性感染症においては、 R_0 なり β は、蚊の密度や、蚊の内部での病原体増幅速度、などに正の相関を示すと理解されている。

モデル構築

DHFの発症メカニズムを、図1の状態遷移図で表現した(5)。この病気の生物学的に基づくモデル(mechanical model)を、実際のデータにあてはめる統計モデル(statistical model)は、概略すると以下のとおりである。

統計解析

まず、実データとしてはタイ保健省からいただいた、バンコクにおける月ごとのDHF罹患数を用いた。これに、主要病院から得られた血清型比率(10)を掛け算し、月ごと血清型別罹患数として推定した。また、伝播強度の負の指標として(7)、バンコクにおけるDHF症例の平均年齢を(4)の方法で求めた。

DHF-predisposedな集団は過去の流行によって生み出されるという状況を次式[1]のとおり表現した。

$$S_t^{(s)} = \sum_{s' \neq s} \sum_{i=1}^m K_i \times V_{t-i}^{(s')} \quad [1]$$

ここで、 $S_t^{(s)}$ は時点 t において、血清型 s に感染した場合DHFを発症する危険のある(すなわちpredisposedな)人の数である。 $V_{t-1}^{(s')}$ は、その前月に血清型 s' のウィルスが血液中に流れ

ている(viremicな)人の数である。Kiは、ある血清型に感染した人のうちどれだけの割合がiヶ月後にDHF-predisposedとなるか、という関数(以下、Kappa関数)である。ここで、デング感染の大半は無症状かデング熱として終わるため、Vは実データとして得られない。よってVは罹患率Iに比例すると仮定し、以下のようにおいた。

$$V_i^{(s)} = I_i^{(s)} / r \quad [2]$$

この仮定は、シミュレーション(5)でも確かめられたので妥当と思われる。[1][2]式より、

$$\begin{aligned} I_{i+1}^{(s)} &= \beta_i^{(s)} \times (V_i^{(s)})^{\alpha^{(s)}} \times \left(\frac{S_i^{(s)}}{N_i} \right)^{\gamma^{(s)}} \times \varepsilon_i^{(s)} \\ &= \beta_i^{*(s)} \times (I_i^{(s)})^{\alpha^{(s)}} \times \left(\frac{S_i^{(s)}}{N_i} \right)^{\gamma^{(s)}} \times \varepsilon_i^{(s)} \end{aligned} \quad [3]$$

となる。ここで、Nは全人口、 β は真の伝播強度(あるいはTransmission Rate)であるが、先述のとおりデングにおいてはVが判らないため、罹患率(I)を用いて導いた β^* (見かけの伝播強度)で代用することとした。文献(11-13)の手法にしたがい、これを、季節に固有の成分 $\beta_{seasonal}$ と、そうでない(すなわち季節以外の要因で変動する)成分 $\beta_{longterm}$ に分解した：

$$\beta_i^{*(s)} = \beta_{longterm,i}^{*(s)} \times \beta_{seasonal,i}^{*(s)} \quad [4]$$

最後に、[1]式のKappa関数は

$$G(x; \theta, \lambda) = \int_0^x \frac{1}{\lambda^\theta \Gamma(\theta)} t^{\theta-1} \exp\left(-\frac{t}{\lambda}\right) dt$$

を用いて次のとおり表現した：

$$\begin{aligned} K_i &= \Pr(X_1 \leq \frac{1}{12} \leq X_2) \\ &= G(\frac{1}{12}; \mu_1/\lambda, \lambda) - G(\frac{1}{12}; \mu_2/\lambda, \lambda). \end{aligned} \quad [5]$$

数式[1]—[5]に含まれる係数を推定するにあたり、セミパラメトリック解析手法を用いた。詳細は http://www.vector-borne-diseases.org/dengue_semiparametric_analysis.html に載せた原稿(後述)を参照願いたい。ごく大まかに述べると、 $\beta_{longterm}$ をノンパラメトリックな、すなわち数式で表現できない、曲線として推定し、他の係数たとえば α 、 γ 、Kiをパラメトリックなものとして推定する、という混合的な手法である。この手法は、近年、感染症の動態解析に用いられはじめている(11-13)。

結果

DHF 罹患率は、図 2(a)のとおり推定された。また、図 2(b)は DHF 症例の平均年齢を示す。図 3 には式[1]—[5]で表されるセミパラメトリック解析モデルの係数の推定値を示す。まず図 3(a)の Kappa 関数は、(i)ある流行を引き起こしている DHF-predisposed 集団が、その約 3

年前の流行によって最も多く生み出されていること、(ii) 1 年前より最近の流行は DHF-predisposed 集団の生産に寄与しないこと（つまり交差保護期間は 1 年間程度であること）を意味すると考えられる。図 3(b)は、DHF-predisposed 集団が、どの血清型でも 1990 年代後半に減少しつつあったことを示す。図 3(c)は、伝播強度から季節成分を除いた長期的成分が 1990 年代はじめから 1998 年ごろまで増加傾向にあったことを示す。図 3(d)は、伝播強度の季節成分である。しかし、これらの解析結果は、以下のように重大な問題を抱えていることが判明した。

問題点

まず目につく深刻な問題点としては図 3 (c)に見るとおり、 $\beta_{\text{long_term}}$ （伝播強度の長期的成分）が 1990 年代前半から 1998 年にいたるまで上昇していることである。しかし、図 2 (b)にあるように、DHF の平均年齢は、ほぼ一貫して上昇していることから、伝播強度は下降傾向であるはずである(7)。この矛盾は、Kappa関数が時間に対して安定であると仮定したためであった。詳述すると次のとおりである。図 2(a) に見られるように 1990 年から 1997 年にかけての罹患率が深い谷間となっているため、この谷間直後に急上昇する DHF 罹患率は、1990 年以前の流行から生じた DHF-predisposed 集団によるはずである。しかし、Kappa関数を固定的に考えため、我々のセミパラメトリック解析モデル内では、谷間直後の DHF 罹患率は、谷間期間中に生じた DHF-predisposed 集団によるものと解釈されてしまう。したがって、DHF-predisposed 集団(すなわち $S_t^{(w)}$)は不当に小さい値として入力され、その結果として $\beta_{\text{long_term}}$ は不当に高く推定された次第である。この不具合を解決するためには、Kappa関数を動的に表現する必要がある。しかし、時系列データが現状では 20 年間程度しかないことから、このように大規模な改変を行っても信頼にたれる解析結果を得ることはできないと判断し、研究継続を断念した。後述のシミュレーション結果 (http://www.vector-borne-diseases.org/dengue_semiparametric_analysis.html)は 250 年の時系列データであるので、今後、統計モデルを構築される方は、その検証に用いることができる。

別の問題点として、我々は β_{longterm} を血清型個別に設定したが、 β_{longterm} は全血清型共通とし、かわりに[2]式の r を血清型固有の $r^{(w)}$ とすべきだという指摘を Dr Katia Koelle よりいただいた。 β が蚊の密度など外的要因の指標として捉えられている以上、これは的確な指摘である。さらに、同じく Dr Katia Koelle より、[1]式に、同型免疫の効果を入れるべきとの指摘があった。

感想

筆者らは、急性感染症のメカニズムに基づく mechanical model の係数を、実データに基づく statistical model によって与えることを試みた。しかしながら、DHF は、病因が複雑すぎ、

また利用可能なデータ時系列も短すぎたようである。とはいえ、こういった *mechanico-statistical* なアプローチは、デングを疫学的に理解する上で避けて通れないもののように思われる。

例えば、「バンコクにおける1番目と2番目に大きな流行では3型の血清型が優勢であった、つまり3型の毒性が最も高い」というような議論がしばしばなされる(10)。しかし、流行の大きさは(大雑把に言って) DHF-predisposed人口と伝播強度の積で決定されるため、「これらの年に偶然、DHF-predisposed人口が3型に対してやや大きく、伝播強度もやや大きかった」というのが真相かもしれない。先述のとおり、[2]式の r を血清型固有とし、血清型 s の毒性を $r(s)$ として捉えれば、血清型間の毒性比較を客観的に行うことができよう。また、伝播強度の時間的変動を測定する手だては、コホート集団(例えば小学校の一学年まるごと)から数ヶ月から数年間隔で採血する必要がある(14)。しかしこの血清学的調査手法は膨大な手間を要し、調査地域が限定されるという以外に、被験者集団に健康利益をもたらさない調査だという意味で倫理的問題を抱えている。その点、本研究で紹介したセミパラメトリック解析手法は、保健衛生当局から入手可能なデータだけで伝播強度が推定できるという点で、大きな利点を有している。ただし、ワクチン接種が実施された後では、概念モデルを構築しなおさなくてはならない、という問題は抱えているが。

とは言うものの、ワクチンの効率評価にも、このような *mechanico-statistical* な取り組みは必要であろう。例えば、イギリスは、髄膜炎菌ワクチンなど、日本が実施もしていないワクチンを世界に先駆けて実施している。ワクチンだけについて言えば、最先進国といってよいと思われる。これらワクチンの効率評価、実施戦略策定などにおいても、*mechanico-statistical* な考え方が活用されている。

数学と医学、あるいは統計学と医学の組み合わせは比較的多く見られるが、三者の結合は稀である。しかし、数学だけでは現実とのリンクが乏しく、統計学だけでは感染症流行のような動的過程を把握しきれないように感じられる。このような三位一体の研究を行うにあたっては、数学も統計学も修めた方が、医学の問題点についても深い関心を持たれることが必要である。先述の Dr Katia Koelle は、そうした一例であろう。

今後の方向性

研究集会で発表させていただいた内容のうち、DHF 数学モデルは(3)として発表した。Individual Based Model とデング・ワクチンについてのシミュレーションは(5)として発表し、そこで用いたシミュレーション・ソフトは、http://www.vector-borne-diseases.org/dhf_simulation_plos_one.html より入手可能である。そのシミュレーション結果と、セミパラメトリック解析に関する英文原稿(投稿を断念)を

http://www.vector-borne-diseases.org/dengue_semiparametric_analysis.html に載せた。この統計モデルをさらに改良される方はご利用いただければ幸いである。

参考文献

1. WHO Dengue and dengue hemorrhagic fever,
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
2. Halstead, S. B. (1988) *Science* **239**, 476-481.
3. Nagao, Y. & Koelle, K. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* in press.
4. Nagao, Y., Svasti, P., Tawatsin, A. & Thavara, U. (2007) *Epidemiol. Infect.*, 1-9.
5. Nagao, Y., Sakamoto, W., Rachmie, E. M., Padmidewi, M. M., Kuntariato. & Kawabata, M. (under review) *PLoS Neglected Tropical Diseases*.
6. Edelman, R., Wasserman, S. S., Bodison, S. A., Putnak, R. J., Eckels, K. H., Tang, D., Kanesa-Thanan, N., Vaughn, D. W., Innis, B. L. & Sun, W. (2003) *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **69**, 48-60.
7. Anderson, R. M. & May, R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control* (Oxford University Press, Oxford).
8. Hay, S. I., Myers, M. F., Burke, D. S., Vaughn, D. W., Endy, T., Ananda, N., Shanks, G. D., Snow, R. W. & Rogers, D. J. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 9335-9339.
9. Cazelles, B., Chavez, M., McMichael, A. J. & Hales, S. (2005) *PLoS Med* **2**, e106.
10. Nisalak, A., Endy, T. P., Nimmannitya, S., Kalayanaroj, S., Thisyakorn, U., Scott, R. M., Burke, D. S., Hoke, C. H., Innis, B. L. & Vaughn, D. W. (2003) *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **68**, 191-202.
11. Koelle, K., Rodo, X., Pascual, M., Yunus, M. & Mostafa, G. (2005) *Nature* **436**, 696-700.
12. Koelle, K. (2004) *Am Nat* **163**, 901-913.
13. Pascual, M., Cazelles, B., Bouma, M. J., Chaves, L. F. & Koelle, K. (2008) *Proc. Biol. Sci.* **275**, 123-132.
14. Phuong, H. L., de Vries, P. J., Nga, T. T., Giao, P. T., Hung le, Q., Binh, T. Q., Nam, N. V., Nagelkerke, N. & Kager, P. A. (2006) *BMC Infect Dis* **6**, 123.

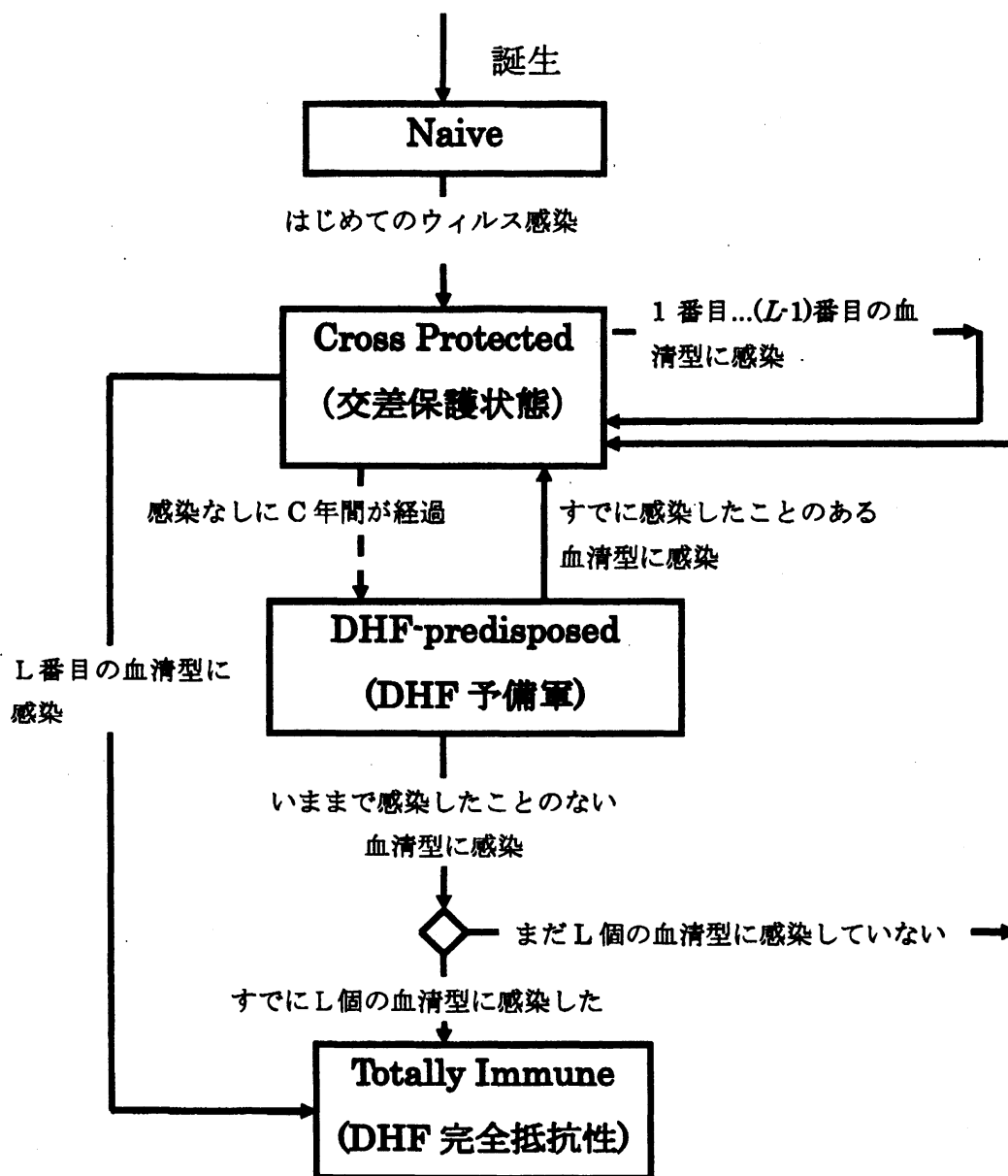


図1 デング感染による免疫状態の遷移

実線はウィルス感染による状態遷移、破線は時間経過によるそれを示す。Cは交差保護免疫の期間を示す。L種類($L=2,3,4$)の血清型に感染すると、別の血清型に感染してもDHFを発症しないものとして一般化する。

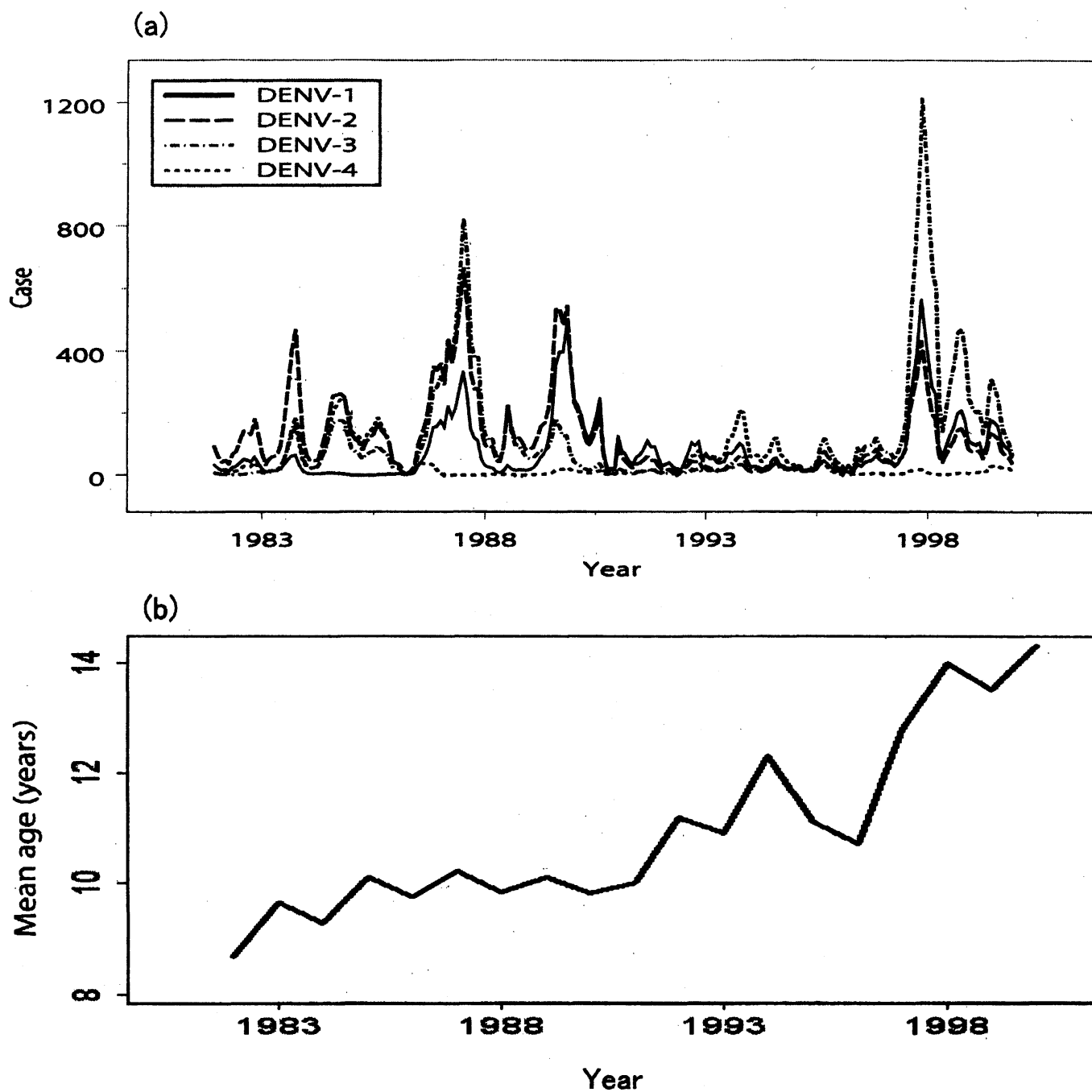


図2. バンコクにおけるデング出血熱(DHF)症例数と、DHF症例平均年齢の推移
(a)血清型別のDHF症例数の推定、(b)DHF症例の平均年齢。

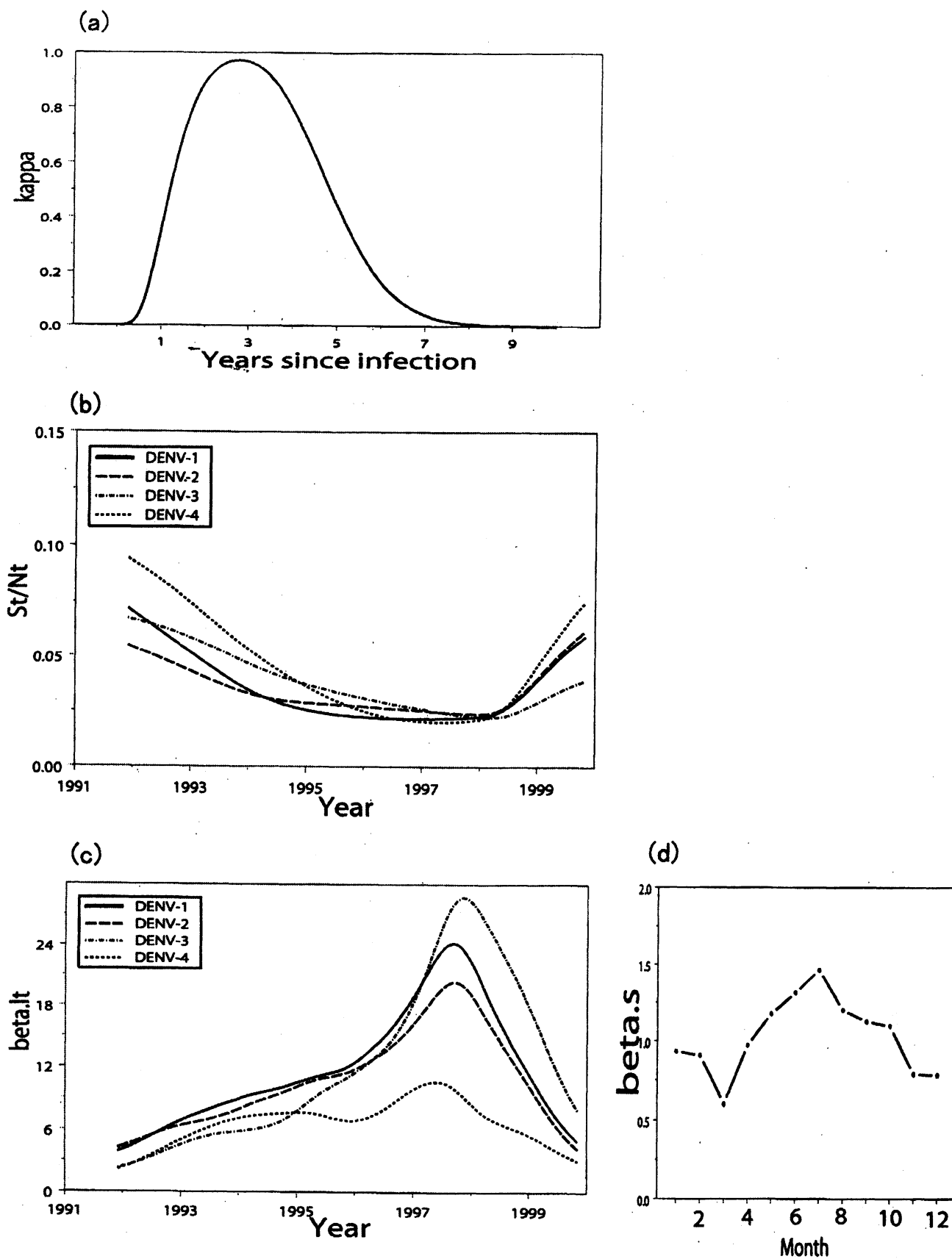


図3. デング出血熱に関するセミパラメトリック解析モデルの係数推定値
 (a) Kappa関数、(b) DHF-predisposed人口 (St/Nt)、(c) β longterm、(d) β seasonal。