

結核感染症モデル

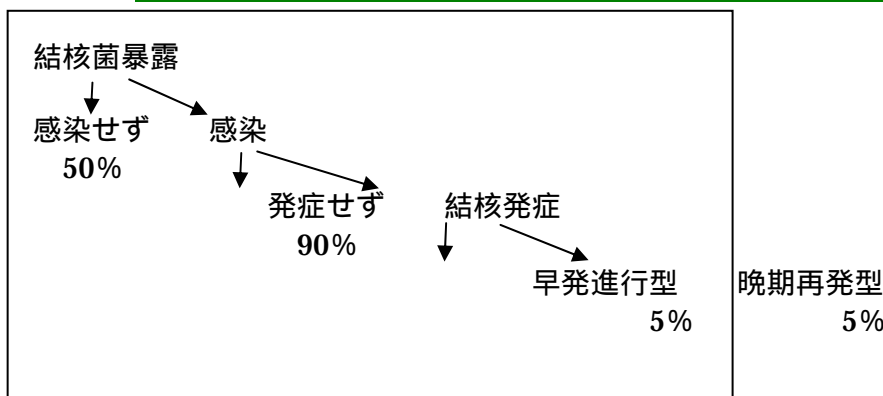
抗生剤の効かない時代

世界の人口は60億人を超えました。2040年には倍になるだろうと予測されています。中国の人口は1981年から1999年の間に26%増え、肉の消費は3倍以上になったと言われています。増え続ける世界人口を支えるには効率良く食料が大量生産されなくてはなりません。家畜や養殖魚への抗生剤使用は病気を減らし成長を促進するため広く使用されています。最近デンマークで抗生剤耐性サルモネラ菌による腸炎の流行と、死亡が報告されました。報告した著者は病気のコントロールが非常に難しかった点と原因菌が豚から検出された点を強調し、家畜への抗生剤の使用は即刻中止するべきであると警告しています。

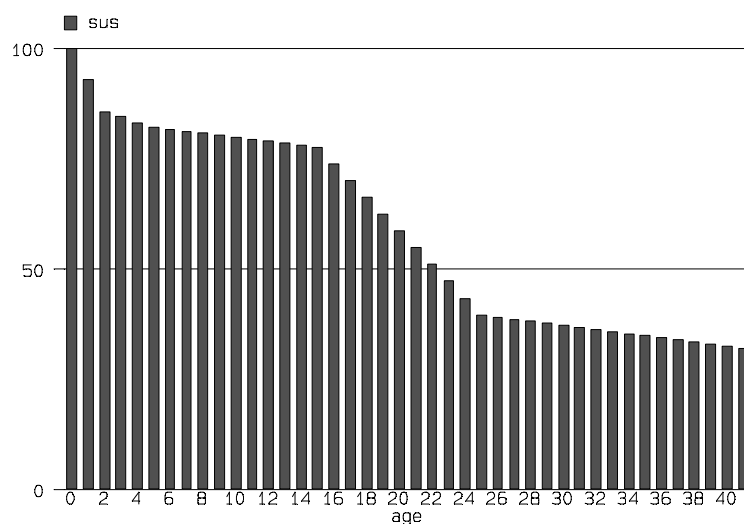
また不適切な抗生剤使用はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌等の院内感染を生んだばかりでなく、マラリアや結核の耐性菌をも発生させました。アメリカでは減少し続けていた結核が1986年以降増加に転じたのです。一般的に結核は感染しても感染症に進展するのは極一部であると考えられています。しかしエイズなど免疫抑制状態にあるとその率は50%まで増加します。アメリカにおける結核患者増加の主な要因としてエイズの患者さんに結核が蔓延したこともあります。多剤耐性結核菌が増えつつある事実も見逃せません。この多剤耐性結核菌は病原性が強く、宿主が弱くなくてもインフルエンザのように流行することがあります。ニューヨークでは3人に1人が多剤耐性と云われていますが、ロシアの囚人は100%多剤耐性結核菌を持つとみなされ、毎年30万人が出所しています。我々は近い将来抗生剤の無かった時代に逆戻りするかもしれません。BCGの有効利用を再考すべきなのではないでしょうか？

麻疹は急性感染症モデルとして最適でした。その逆をいくのが結核です。結核はツベルクリン反応（ツ反） 喀痰検査、胸部レントゲン写真など比較的安価なスクリーニングを行うことができます。これらを行なうことにより誰が既感染で誰が未感染であるか、そして latent period, infectious period, recovered period を推察することができます。

	Skin test	Sputum test	Chest x-ray
Susceptible (S)	-	-	-
Latent (E)	+	-	-
Infectious (I)	+	+	+
Immune ®	+	-	±



結核はペルーでは大きな問題です。ホプキンスのチームが年齢によるツ反の調査を行いました。BCG はリマの乳児の大多数に接種されますが、接種 1 – 2 年後 1/3 に 4 – 9 mm のツベルクリン反応をみる程度です。



ツ反 10mm 以上を陽性とし、BCG では 10mm 以上にならない、すなわち仮に BCG を施行していても 10mm を超えていれば結核の latent period であると考えます。リマでの未感染者の年齢による推移を示したグラフです。乳児期、青年期で未感染者が減少している、すなわち潜伏期に移行する患者が増えていることがわかります。特に乳児期の陽転率が最も高く、乳児では粟粒結核、髄膜炎が問題となります。我々はまず家庭訪問による intervention を行なわなくてはなりません。

結核モデル

以下に示すグラフは北米の人口動態を想定した SEIR モデルで、ツ反陽性者を T として新たなパラメーターを加えました ($T = E + I + R$)。基本的パラメーターは南インド Waler の data を基に計算してあります。

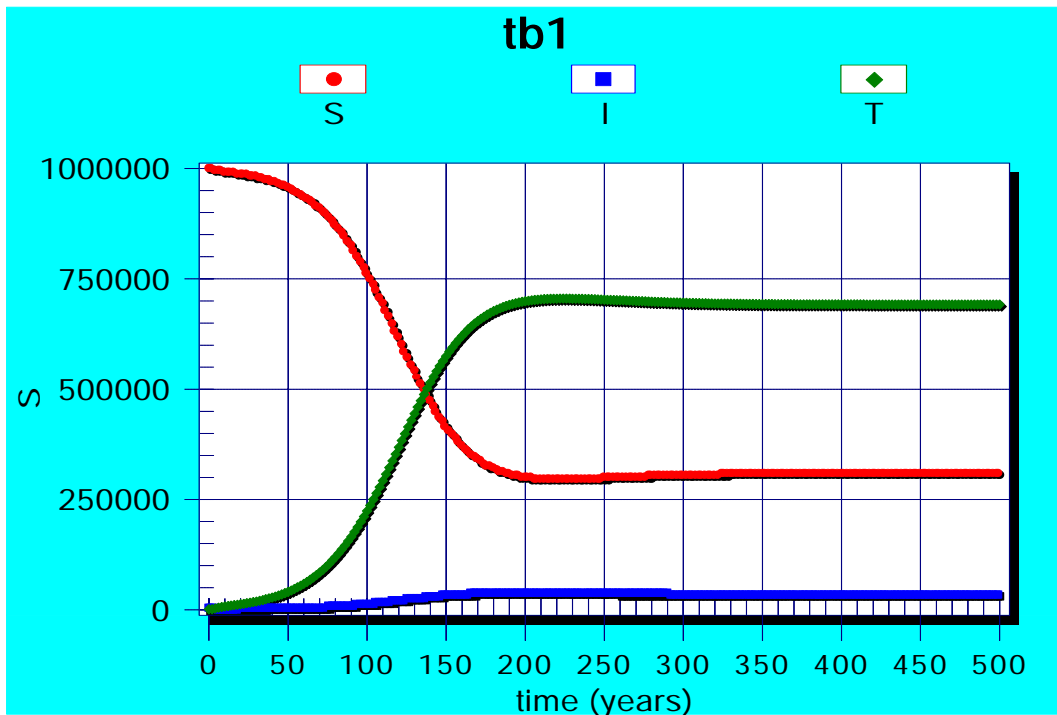
$N=1000,000$, $b = 0.00000125/\text{year}$, $m = 0.019/\text{year}$, $g = 0.0085/\text{year}$, $d = 0.1/\text{year}$

$$S' = mN - mS - bSI$$

$$E' = bSI - gE - mE$$

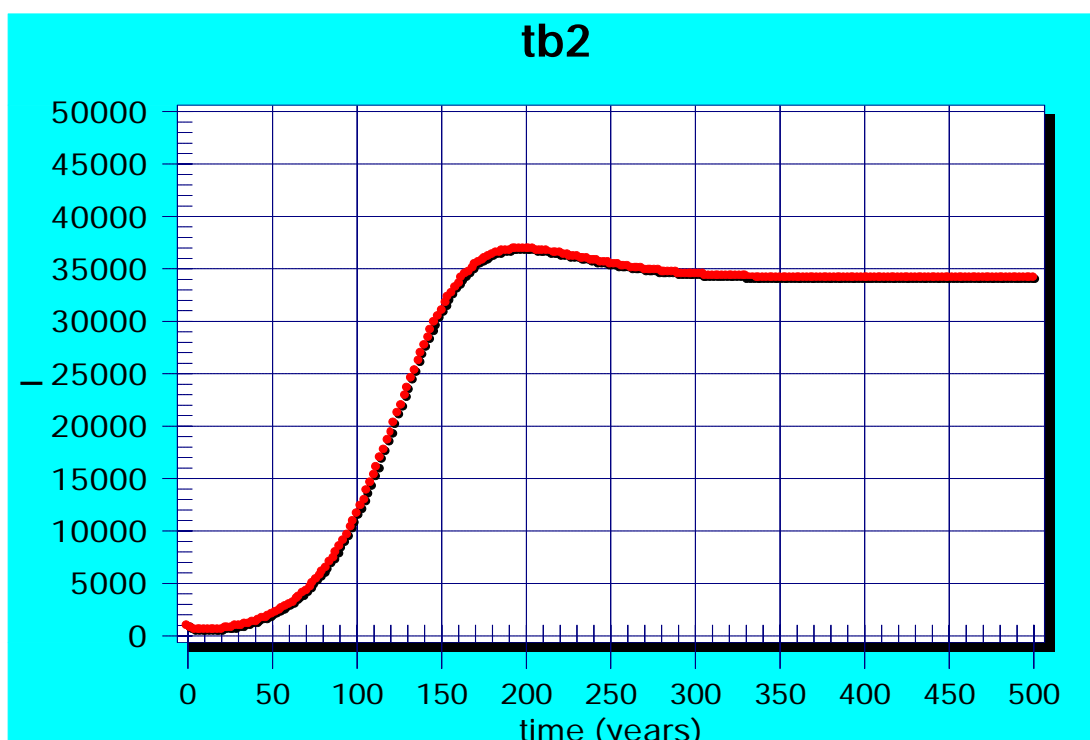
$$I' = gE - dI - mI$$

$$R' = dI - mR$$



麻疹と比較して上のグラフから結核がこの population に対して安定するまでにどれくらいかかっていますか？麻疹では1 2年で安定しましたが、結核では2世紀以上かかります。先に $I_d = bI$, $A = 1 / I_d$ を説明しました (I_d : incidence of disease, b : $\beta \times k$, A : average age of disease onset)。

下図は上記グラフの infectious period にある人の部分を拡大したものです。ピーク時人数が 36,000、安定期 34,500 人としめすと、



ピーク時平均発症年齢は 22 歳、安定期でも 23 歳となります。このモデルでは北米であり $m=0.019$ と設定していますが、平均寿命を逆算してみてください。 m が 0.019 ということは 100 万人の人口が毎年 98.1% になると考えます。何年で人口が半分にまで減少しますか？

$$N \times (0.981)^x = N/2$$

$$X \log(0.982) = \log(0.5), x = 38.16 \text{ years old, 平均寿命} = 76 \text{ 歳}$$

このモデルでは $g=0.0085/\text{year}$ です。Latent period の平均はどれくらいになりますか？

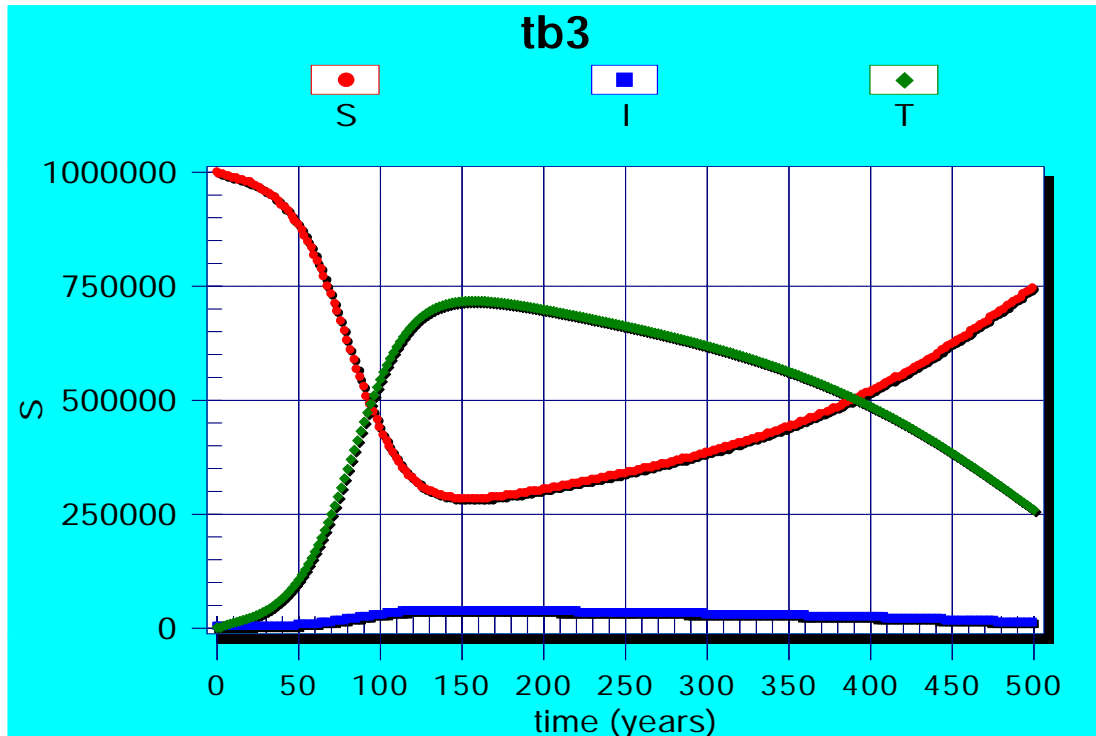
$$1 / 0.0085 = 118 \text{ years}$$

同様に infectious period は何年になりますか？

$$1 / 0/1 = 10 \text{ years}$$

平均寿命が 76 歳に対して結核の latent period が 118 年、infectious period 10 年とはどうということですか？多くの人々は結核に感染してもこれを発症することなく latent period のうちに死んでいくといえます。

レンジが数百年のレンジですから諸々のパラメータが変化する可能性があります。ここで結核の伝播(b)が徐々に減少すると仮定します。最初の $b_0=0.000002$ とし、 $b = b_0 \times (t_{\max} - 0.95\text{time})/t_{\max}$; $t_{\max} = 500$ とします。また寿命も年々改善すると仮定します。 $m = m_0 \times (t_{\max} - 0.48\text{time})/t_{\max}$



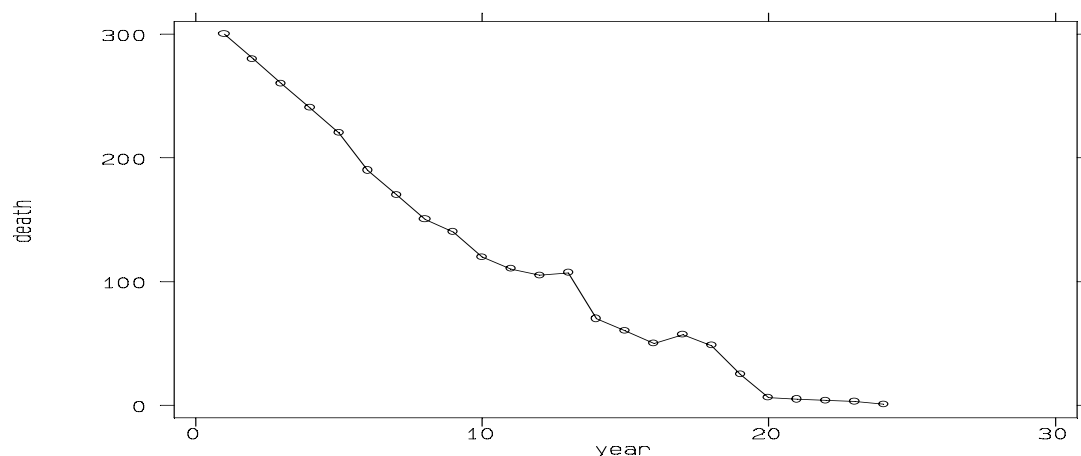
やがては結核を根絶できるかもしれませんが、millennium の単位で時間がかかりそうです。しかし近年 HIV 感染者が結核のモデルを少し変えました。AIDS 患者さんが結核に感染すると latent period は僅か 1 年以内で、infectious period は死亡するまで継続します。仮に latent period が無いと考え $g = 0$, infectious period は同じと考え $d=0.1$ とします。

$$R_0 = bN/(d + m) = 0.00000001 \times 1000000 \times P_{\text{HIV}} / (0.1 + 0.013) = 0.1 / 0.113 = 0.885 \times P_{\text{HIV}}$$

結局 AIDS の prevalence によりますが、それでも R_0 は 1 を超えないのでいずれは絶滅するはずですが、絶滅するまでにより長い時間がかかります。

結核のトレンド

イギリスにおける肺結核年間死亡率（10万人当たり）の推移



1880年代：結核菌の発見

1890年代：ツベルクリン反応

1940年代：BCG ワクチン

1940年代後半：化学療法

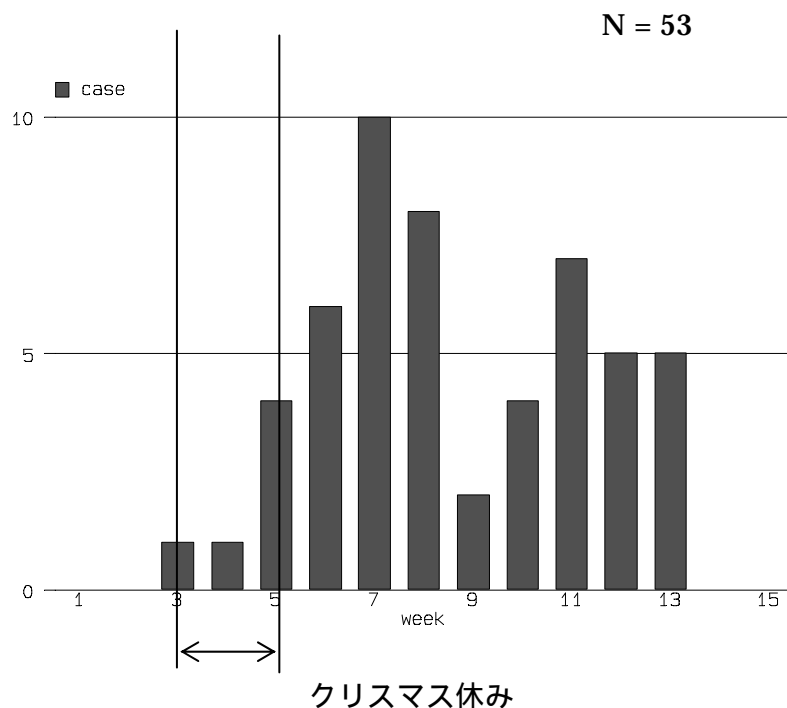
1986年：アメリカで結核増加に転ずる

BCGの有効性はいかに

BCGの有効性については未だ一定の傾向をみていません。しかし、多くの論文を統合してmeta-analysisを行なったところ、結核の発症を約50%、髄膜炎の発症を約60%、死亡を約70%防ぐという結果が報告されています(JAMA 1994;271:698-702)。

かつて抗結核剤が使用されていなかった時代、デンマークのある学校で一部の生徒にBCGを接種した直後に結核の流行がありました。しかもその後12年間経過観察したという貴重なデータがあります(by Alex Langmuir)。多剤耐性結核菌が増えつつある中、BCGの効果を考える上で貴重な情報を与えています。

1942年12月から翌年3月にかけてデンマーク、コペンハーゲンのある公立女子学校でインフルエンザと思われる急性熱性疾患の流行がありました。11週間で368人の生徒のうち53人がこの熱性疾患に罹患しています。時間的経緯は下に示す図の通りです。



流行の途中で結節性紅斑を認め、この流行がインフルエンザでなく肺結核によるものであることが判明したのです。ツベルクリン陰性であったものも含め、全ての生徒に対して胃液培養と胸部レントゲン撮影を行いました。

この学校では 1941 年 10 月 3 人の活動性肺結核患者が 1 つのクラスから発生しています。その後新しい結核はみえていませんが、ツベルクリン反応陰性の生徒 200 人の親に BCG 接種をすすめ、144 人が同意し 1942 年 2 月に BCG を受けています。BCG 接種部位の反応は 6-8 週持続し、ツベルクリン反応も陽転しました。

結核の流行する前、12 月 7 日、ツベルクリン反応の定期検査が行なわれていました。130 人は自然陽転、133 人は BCG 接種後陽転、105 人は陰性でした。しかし結核の流行後、1943 年 3 月陰性者に再度ツベルクリン反応を行なったところ 70 人が陽転していました。そのうち 53 人はインフルエンザ様症状を示した生徒で、残り 17 人は特別な症状を示していませんでした。

教員、職員に関しても調査を行なったところ、ある物理教員のレントゲン上両肺尖部に病変を認めました。この線維化、石灰化した病変は以前撮影したときと同じで非活動性と思われましたが、胃液培養を行なったところ結核菌 4 つのコロニーを認め、トモグラフにて直径 10 mm の空洞を認めています。胃液培養を行なった時点では無症状でしたが、他の教員の証言で 1942 年中旬、感冒症状を示していました。この女性教員は学校の 1 階にある物理と化学の教室で 9 つのクラスを受け持っていました。この教員の授業は 2 時間目からであり、1 つのクラスは同じ教室で他の教員から教わっていました。また学年によっては 1 階で授業を 1 つも受けないクラスもありました。1 階の教室は小

さく、特に 12 月の物理の教室は暗く、窓際には砂袋が置いてあり光を遮っていました。窓を開けることができず空気の置換を行なうことができず、いたるところで埃がつもりカビが生えていました。

1942 年 12 月ツベルクリン反応が陰性だった生徒で 1943 年 3 月に陽転した生徒と物理の教員との接点を下の表に示します。

	1942 年 12 月の 時点で陰性	1943 年 3 月の 時点で陽転	陽転率
A その教員に 1 階の教室で教えられていた	53	46	86.6
B その教員の授業の後 1 階の教室で授業を受けていた	41	24	58.5
C 1 階の教室をその教員の授業の前に授業を受けていた	6	0	0
D 1 階の教室で授業は受けていない	5	0	0
	105	70	66.7

1943 年 3 月 70 人の陽転生徒に対して追加の胸部レントゲン写真と胃液培養を行ないました。両方陰性であった生徒は 29 人、両方陽性であった生徒は 32 人、胃液培養のみが陽性であった生徒は 5 人、逆にレントゲンのみが陽性であった生徒は 4 人でした。また 1942 年 12 月ツベルクリン反応が陽性であった生徒 263 人(自然陽転 130 人、BCG による陽転 133 人)についてレントゲンを施行していますが、肺に活動性の病変をみつけることはできませんでした。

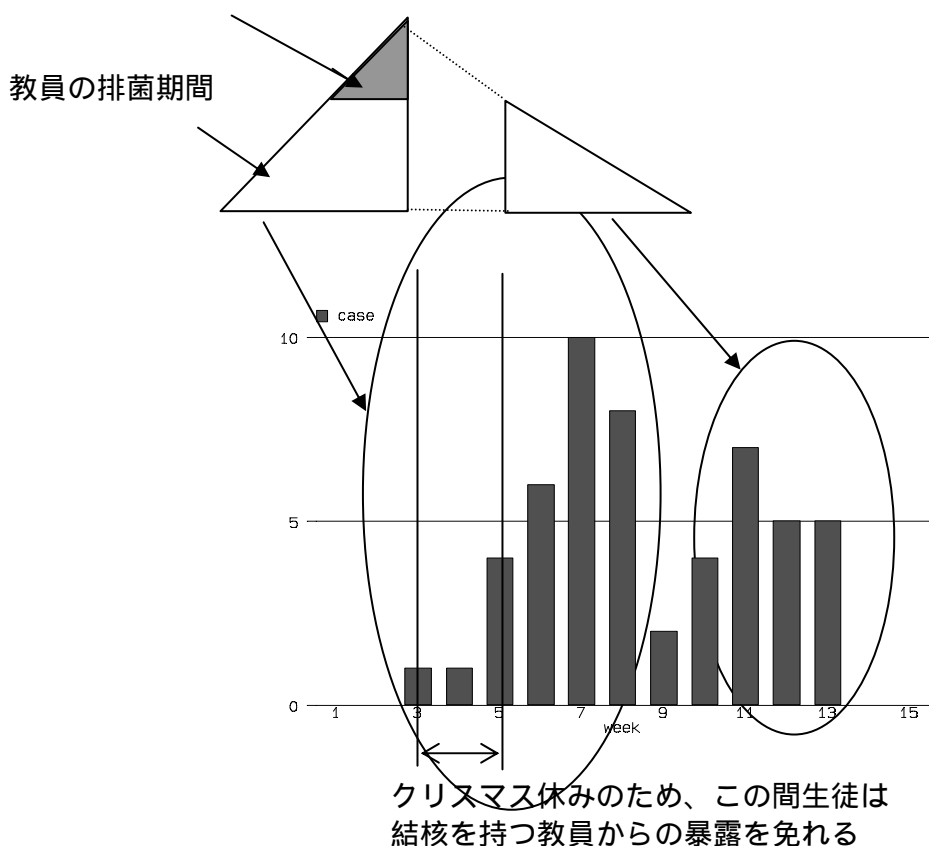
この 368 人の生徒を定期的に 12 年間追跡調査した表を示します。

	生徒数	3 年以内に肺結核症 状を示した	12 年以内に肺結核 症状を示した
1942 年 12 月の時点で自然陽転していた生徒	130	4	9
1942 年 2 月 BCG 接種をうけ陽転した生徒	133	3	3
1942 年 12 月から 1943 年 3 月の間に陽転した生徒	70	6	14
1943 年 3 月の時点で陰性だった生徒	35	0	0
合計	368	13	26

臨床症状を示した肺結核の内訳は肺上葉実質に浸潤ありが 9 例、空洞で人工的気胸をつくったものが 9 例でした。さらに 10 例は初感染後 3 - 9 ヶ月の間に胸膜炎を合併しています。1 人は結核病変が全身に広がり死亡しています。

結核菌が感染してから初感染巣ができるまでの潜伏期間は通常結核菌暴露時期が不明であったり初感染巣ができたときの症状が曖昧であるため明らかにされていません。しかしこのデンマークの例はその点明確です。この図で、結核初感染の症状は2層性を示しています。興味深いことにインフルエンザ症状を示した生徒が少なかった時期の約1ヶ月前クリスマス休みとなっています。このことより初感染巣ができるまでの潜伏期間は最短1ヶ月前後なのではないかと想像されます。動物実験では潜伏期間は1-3ヶ月とされています。

教員のインフルエンザ様症状



この流行に関して飛沫感染が原因だと云えますか？上の表からいくつかのデータを組み合わせて新しい表を作ってみました。

原因と疑われる物理の先生に直接 1 階の教室で教えられた生徒とそうでない生徒で陽転の割合を比べてみましょう。その先生のクラスをとっていると 1.9 倍にツベルクリン反応陽転率が上がります。

Taught by suspect teacher			
	Exposed	Not	total
Converted	46	24	70
Not	7	28	35
Total	53	52	105
Risk	0.87	0.46	Risk Ratio 1.9

その先生は 1 階の教室でしか授業を行なっていません。よって exposed の欄には全員少なくとも 1 回は 1 階で物理の授業を受けた生徒ですが、not の欄には 1 階で授業を受けていない生徒も含まれます。1 階で授業を受けることが原因ではないのでしょうか？もし 1 階で授業を受けることが原因であれば、1 階で授業を受けた生徒のみに対象を絞って、その先生のクラスをとっていたかどうかで比較すればどうでしょうか。もし先生が原因でなく 1 階の教室に問題があれば、その先生の授業を受けている受けていないにかかわらず陽転率は同じになるはずです。

Taught by suspect teacher in the basement classroom			
	Exposed	Not	total
Converted	46	24	70
Not	7	23	30
Total	53	47	100
Risk	0.87	0.51	Risk Ratio 1.7

最初の表と大きな変わりはありません。それでは物理の先生の授業の前に授業を 1 階で受けた生徒と 1 階で授業を受けていない生徒の陽転率を比べてみます。

Taught in the basement classroom			
	Exposed	Not	total
Converted	0	0	70
Not	6	5	30
Total	6	5	100
Risk	0.083	0.1	Risk Ratio 0.83

ほとんど変わりません。その先生が 1 階の教室を使用する前と後で比べてみましょう。Risk ratio を計算する際、0 が含まれていると計算できないので 0.5 として計算しました。

Taught by suspect teacher in the basement classroom			
	Exposed	Not the same day	total
Converted	46	0	46
Not	7	6	13
Total	53	6	59
Risk	0.87	0.083	Risk Ratio 10.5

相当大きな差があります。1階を使用しても、その物理の先生が使用してから時間が経っていると大丈夫そうです。以上の結果よりその先生の授業中の飛沫感染が最も考えられます。

12年間の経過観察の表は私達に非常に興味深い情報を与えていますが、比較方法として正当なものと云えますか？

私の答えは NO です。1つは自然陽転者はいつ陽転したか判らないため、12年間の経過観察といってもひょっとすると22年かもしれません。観察期間が長ければ結核発症者も多いかもしれません。もう1つの理由として、結核は感染していても生涯進行結核に至る人はわずか10%と云われています。このことは何を意味しますか？先に述べた通り、結核菌が感染してから進行結核に至るまでの潜伏期間は人の一生より長いと考えるべきなのです。しかし10%くらいは一生を終える前に結核を発症します。ですから結核を論じるには12年という観察期間は短いと考えるべきです。そうは言っても、このデータは私達に貴重な教訓を与えているのは間違いありません。

薬剤耐性結核菌が今後増えると仮定して、あなたはBCG接種を推進しますか？