

感染症の制御による癌リスク減少の評価手法

西浦 博^{1,2,3}・稲葉 寿⁴

(受付 2010 年 11 月 12 日; 改訂 2011 年 1 月 5 日; 採択 1 月 13 日)

要 旨

発癌性を有する病原体の感染を経た後に起こる癌は多い。癌罹患と因果関係を有する感染症に対して、ある予防あるいは治療手段が開発・適用されると、その感染症制御に引き続いて特定の癌リスクが減少する。癌と感染症の統計データを利用して感染症対策を評価したり、あるいは感染症対策による未来の癌リスクの減少効果を予測したりするためには、疫学的動態の深い理解に基づいて、感染症の制御が特定の癌リスクに及ぼすであろう影響を理論的に明らかにすることが欠かせない。本稿では、感染過程および発癌過程の両方を加味した数理モデルを構築・分析することにより、評価指標の定義およびその推定に必要とされる統計データの種類について議論する。感染症や癌のリスクの減少効果は長年に渡って時刻に依存すると考えられるため、ある時刻における時点リスクと年齢別の累積リスク、出生コホートにおける生涯リスクの 3 つの異なる指標を使い分ける必要がある。また、感染症制御の影響を明らかにするには、がん統計だけでなく、縦断的な血清学的調査などによって人口中の感染者割合を経時的に把握しておくことが望ましい。従来から疫学調査によって推定されることの多かった感染者の超過発癌リスクに加えて、感染者および未感染者の各々が発癌までに要する待機時間や、年齢に特異的な癌患者の超過死亡率など、感染から癌に至るまでの自然史について経験的データを基に十分に定量化することが必要である。

キーワード： 感染症，がん，疫学，効果，モデル，予防接種。

1. はじめに

多くの癌が発癌性を有する病原体の感染を通じて引き起こされる。世界保健機関(WHO)などの推定によると、全ての癌のうち最大 20% 程度が慢性感染症に続いて引き起こされるものと考えられている(Butel, 2000; Parkin, 2006)。また、ヒトの癌の 15% 程度は発展途上国におけるウイルス感染症の高い罹患頻度と関係があると言われている(Bergonzini et al., 2010)。20 世紀中、細菌感染症と癌の関係はウイルスのそれほど注目を集めなかったが、Marshall (1983) を代表とする胃組織からのヘリコバクター・ピロリ菌の分離の功績に対してノーベル医学生理学賞が授与されたように、細菌が発癌過程に及ぼす役割も近年までに大きな注目を集めてきた(Chang and Parsonnet, 2010)。また、タイ北東部やラオスの風土病であるタイ肝吸虫の感染が同地域における胆管癌の高い死亡率と密接に関わっているように、寄生虫疾患による発癌も無

¹ 科学技術振興機構 さきがけ：〒332-0012 埼玉県川口市本町 4-1-8；nishiurah@gmail.com

² School of Public Health, The University of Hong Kong, Cyberport 3, Hong Kong

³ Theoretical Epidemiology, University of Utrecht, Yalelaan 7, 3584 CL, Utrecht, The Netherlands

⁴ 東京大学大学院 数理学研究科：〒153-8914 東京都目黒区駒場 3-8-1

表 1. 国際癌研究機関の発癌性リスク一覧 Group 1 および 2A に含まれる感染症.

発癌性リスク	病原体	癌
Group 1 (発癌性有り)	アフラトキシン ¹	肝細胞癌
	エプスタイン・バーン (EB) ウイルス	バーキットリンパ腫
	ヘリコバクター・ピロリ	胃癌, MALT リンパ腫
	B 型肝炎ウイルス	肝細胞癌
	C 型肝炎ウイルス	肝細胞癌
	ヒト免疫不全ウイルス 1 型 ²	カポジ肉腫, 非ホジキンリンパ腫など
	ヒトパピローマウイルス 16 型, 18 型 ³	子宮頸癌
	ヒト T リンパ好性ウイルス 1 型 ⁴	成人 T 細胞白血病
	タイ肝吸虫	胆管癌
	ビルハルトツ住血吸虫	膀胱癌
Group 2A (おそらく 発癌性有り)	肝吸虫	胆管癌
	ヒトパピローマウイルス 31 型, 33 型 ³	子宮頸癌
	カポジ肉腫ヘルペスウイルス	カポジ肉腫

¹ アスベルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) などのカビにより生成されるカビ毒, ² ヒト免疫不全ウイルス 2 型は Group 2B (発癌性が疑われる) に分類されている, ³ ヒトパピローマウイルスの 16 型, 18 型, 31 型, 33 型以外は Group 2B に分類されている, ⁴ ヒト T リンパ好性ウイルス 2 型は Group 3 (発癌性は不明) に分類されている, ⁵ その他, 日本住血吸虫が Group 2B, D 型肝炎ウイルスやネコ肝吸虫, マンソン住血吸虫は Group 3 に分類されている.

視することはできない.

国際がん研究機関 (IARC; International Agency for Research on Cancer) は, 発癌メカニズムの解明や原因の特定を通じて世界中の発癌頻度を抑制するという目的の下, 病原体はもちろん, 化学物質や放射線などの 1 つひとつに対する曝露に関してヒトの発癌性を継続的に評価している. 感染症ではコッホの原則に基づいて病原体の感染と病気の実験的に証明することができる一方, 癌は生活習慣や環境因子, がん抑制遺伝子の変異の蓄積など複合的な要因によって発生することが多い. そのため, 発癌性の評価は疫学的研究を通じて種々の因子を分析・比較することによって, 発癌性が疑われる因子と癌 (結果) の因果関係を示すことによって実施される. 本稿では因果推論の詳細を議論しないが, IARC は疫学的調査や動物実験などの知見に基づいて『発癌性リスク一覧』を作成・公表している (International Agency for Research on Cancer, 2010). 表 1 に IARC の発癌性リスク一覧の中で, グループ 1 (発癌性があると考えられるもの) とグループ 2A (おそらく発癌性があると考えられるもの) に含まれる感染症を示す. もちろん, 発癌性が確定的と考えられている病原体は氷山の一角である可能性が高く, 他の感染症と癌の関係が今後新たに解明されるものと期待される.

疑う余地のないことだが, 病原体と癌の因果関係の解明は 20 世紀の癌研究における重大な発見の 1 つであった. なぜなら, ある癌が特定の感染症に引き続いて起こるという原因と結果の関係が明らかにされることによって癌の予防や診断, 治療が大幅に改善され, がん医療に多大な貢献をするためである. 従って, 癌罹患リスクに影響を与える感染症の予防あるいは治療手段が開発・適用されると, その感染症の制御に引き続いて特定の癌リスクが減少することになる. では, そのときに疫学データを利用して感染症対策の影響をどのように評価すべきかという点を考えると, その明示的な方法論は未だ十分に確立されていない. 個別の感染症研究において, 感染症の制御による癌リスクの減少効果を議論した数理的研究は数あるものの (例えば, Gershengorn and Blower, 2001; 西浦, 2008; Rupnow et al., 2000), 本課題に取り組む上で

の統計学および疫学的問題の基礎が包括的に議論されたことはこれまでになかった。また、ある特定の癌の患者のうち、感染症に起因すると考えられ、さらに感染症の排除によって予防されると考えられる者の割合を集団寄与割合 (population attributable fraction, 正確には超過寄与割合 (excess fraction) であり次節で説明する) と呼び、それは疫学的評価における1つの指標として用いられるが、野外の疫学的調査を基に推定される集団寄与割合は暴露(感染)から結果(癌)までに時間を要する場合にその定義と観察に様々な技術的問題を抱えていることが過去に議論されてきた (Greenland and Robins, 1988)。少なくとも、感染症制御を開始後しばらくの間は、集団寄与割合だけで癌の疫学的動態を十分に理解することが難しい。癌と感染症の統計データを利用して感染症対策を評価したり、あるいは、感染症対策に基づく将来の癌リスクの減少を予測したりするには、疫学的動態の深い理解に基づいて、感染症の制御が特定の癌の罹患率や死亡率などにどのように影響するのかを理論的に明らかにすることが欠かせない。特に、感染症は宿主から宿主へと伝播するため、予防・治療の対象者における直接的効果だけでなく、人口全体で感染リスクが減少することによって生じる予防・治療の対象者以外での間接的効果も期待され、結果として感染症制御と結果(癌リスク)との間に非線形の関係が生じる (Nishiura et al., 2009)。

本稿の目的は、感染と発癌の両方の過程を加味した一般的な数理モデルの分析を通じて、感染症制御が癌リスクに及ぼす影響の考え方を議論し、流行対策の評価に用いられる疫学的指標とその推定に必要とされる統計データについて考えることである。これまでに、国立がん研究センターなどの努力によって、日本における癌の部位別の死亡率・罹患率および生存率の疫学データが蓄積・公開されているが (国立がん研究センターがん対策情報センター, 2010)、特に感染症と癌の関係を分析する上で必要な追加情報とは何かを考える。また、感染と発癌のメカニズムの特徴によって、感染症対策下で各々のリスクがどのように時刻と共に変化するのかを議論する。まず次節では年齢構造を加味しない最も単純な数理モデルを利用して本課題について考える。第3節で評価指標について議論し、第4節では年齢構造を加味したモデルを利用してリスクの定義に関して考察する。数理モデルの解析解と数値解の両方を利用して疫学的な評価指標を考えることにより、今後の感染症および癌の疫学研究における基礎資料としたい。

2. 感染過程と発癌過程

本論に入る前に、感染症対策におけるリスクの考え方と本稿での取り扱いについて簡単に述べておきたい。何らかのリスクを r_{ij} と書き、 i はリスクの評価対象とする母集団における対策の状態とし (例. $i=0$ は未治療者, 1 は治療対象者), j は人口全体での対策の有無の状態 (例. $j=0$ はワクチン未接種人口, 1 はワクチン接種下の人口) を表すものとする。第1節で簡単に触れたが、感染症は宿主から宿主へ伝播する特徴を有するため、流行対策が施されると、予防や治療の対象者に見られる直接的効果だけでなく、集団全体の感染リスクが減少する。そのため、治療や予防の対象でない者においてもリスクが減少する間接的効果を認める。つまり、リスクの相対的減少には直接的効果 (direct effect) $1 - r_{11}/r_{01}$ だけでなく、間接的効果 (indirect effect) $1 - r_{01}/r_{00}$ を認める。また、 $1 - r_{11}/r_{00}$ で計算されるような、治療対象者のみを対象にした場合の直接的および間接的効果を併せた指標を総合的效果 (total effect) と呼ぶ。人口中の予防(あるいは治療)対象者の比率を f とすると、全体的効果 (overall effect) は $1 - (fr_{11} + (1 - f)r_{01})/r_{00}$ で計算される。本稿では、感染症対策に関係する感染症と癌の両方のリスクに焦点を絞るため、以降は集団免疫の詳細を扱わずに、上述の全体的効果のみを議論することとする。全体的効果に用いるリスク比の分子 ($fr_{11} + (1 - f)r_{01}$) は感染症対策下における全人口を対象にしたリスクの観察データに対応するため、異なる時刻に得られる感染の罹患率などの観察データを基に計

算することが可能であるからである。より詳細な感染症対策の効果の種類に関しては Halloran et al. (1997) による総説や Halloran et al. (2009) の入門書を参考にさせていただきたい。

2.1 生涯リスク計算のための数理モデル

感染症と癌の両方について疫学的なリスクの評価指標をまとめるために、感染過程と発癌過程の両方を加味した数理モデルを構築する。感染症を経て発癌する者と全く感染せずに発癌する者が混在するような癌の罹患率や死亡率を考えるためには、一生を通じて感染や発癌などのイベントを経験する確率を意味する生涯リスク (lifetime risk) をモデル化するとわかりやすい。最終的に生涯リスクをモデルから導出するために、まず単純な数理モデルの分析から開始して、順序立てて一般性を増していくこととする。図 1A に最も単純なモデルの区画 (compartment) を示す。感染症の数理モデルの構築に区画を用いることが便利なのは既に西浦・稲葉(2006)で触れたが、より詳細な基礎と応用は稲葉(2008)を参考にさせていただきたい。

時刻 t において未感染で未発癌の者の数を $S(t)$ とする。全ての出生者は未感染かつ未発癌で生まれるものとする。未感染者は感染力 $\lambda(t)$ のハザードで感染者 $I(t)$ の状態へと遷移する。未感染者 $S(t)$ は率 η で発癌するのに対し、感染者 $I(t)$ は $(\gamma + \eta)$ の率で発癌する。つまり γ は未感染者に対する感染者の超過発癌リスク、あるいは、感染者人口のみを対象にした場合の発癌に対する感染の寄与危険度と解釈されるものである。感染せずに発癌した者を $C_0(t)$ と書き、感染後に発癌した者を $C_1(t)$ と書く。全ての区画において単位時間当たり μ の率で、興味の対象である癌に起因する死亡を除く自然死亡が起こるものとする。発癌者は $(\delta + \mu)$ の率で死亡する。ここで δ は当該の癌に直接起因する死亡率 (超過死亡率) を表す。単純なモデル構造を保持するため、再感染や感染からの回復のような複雑な感染の自然史を考慮しないこととする。

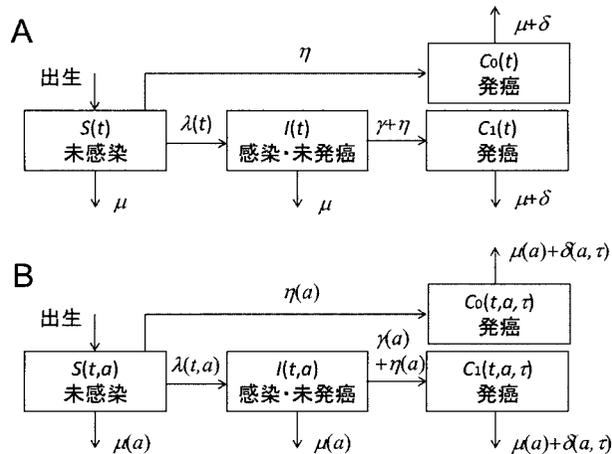


図 1. 病原体感染と発癌過程。感染発癌過程は感染と発癌の 2 つの状態遷移について時刻 (および年齢や発癌後の経過時刻) に対する遷移率を用いて描写できる。A は年齢構造を考慮しない場合、B は年齢構造と発癌後経過時刻を考慮した場合。新たな出生者は未感染であり、病原体に感受性を有する (感染し得る) 状態で生まれるものとする。感受性宿主 S は感染力 λ の率で感染を経験し、感染・未発癌状態 I となる。未感染者の発癌率は η であるのに対して、感染者は超過発癌率 γ だけ発癌しやすいものとする。未感染のまま発癌した者を C_0 、感染後に発癌した者を C_1 と書く。 μ は対象とする癌に由来する死亡を除く自然死亡率、 δ は癌患者の超過死亡率である。癌を引き起こす病原体の感染による超過死亡は無視できるものとする。 t は時刻、 a は年齢、 τ は発癌後の経過時刻 (病期齢; disease-age) を表す。

発癌性を有する感染症は不顕性あるいは軽症であると仮定し、感染に直接起因する死亡は無視できるものとする。また、興味の対象とする癌について、感染者の超過発癌率 γ や癌患者の超過死亡率 δ は他の要因による発癌や死亡とは独立であるものとする。その理由から、本稿では感染という単一の癌の原因のみを考慮するが、複数のリスクが存在する場合の癌に対する感染症の影響に関しては、少なくとも集団寄与割合について盛んに議論されており、それは Hanley (2001) や Rockhill et al. (1998) を参考にしていきたい。

ここで $\eta, \gamma, \delta, \mu$ といった率を定数としているが、これらの時間(出生あるいは感染から発癌までに要する待機時間や出生あるいは発癌から死亡までに要する時間)は指数分布に従うものと仮定している。このとき、各区画間の時間発展は以下の常微分方程式系で与えられる:

$$(2.1) \quad \begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= B - (\lambda(t) + \eta + \mu)S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \lambda(t)S(t) - (\gamma + \eta + \mu)I(t), \\ \frac{dC_0(t)}{dt} &= \eta S(t) - (\delta + \mu)C_0(t), \\ \frac{dC_1(t)}{dt} &= (\gamma + \eta)I(t) - (\delta + \mu)C_1(t). \end{aligned}$$

ここで B は単位時間当たりの出生数であり、数学的簡便性の目的で人口 $N = S + I + C_0 + C_1$ を一定とするために

$$(2.2) \quad B = \mu(S + I) + (\mu + \delta)(C_0 + C_1)$$

とする ($dN/dt = 0$)。発癌後も C_0 から C_1 への遷移が生じ得るが、癌患者は一般的に高齢で新規感染は少ないので本稿ではこの点を無視する。感染力 $\lambda(t)$ は人口中の感染者割合(あるいは人口が一定なら感染者数)に比例するものとし、

$$(2.3) \quad \lambda(t) = \beta(I + C_1)$$

で与えられるものとする。 β は伝達係数と呼ばれ、人口当たりの感染を引き起こし得る接触頻度や1回の接触当たりで感染が成立する確率を反映する。

系(2.1)における η の役割はきわめて重要である。なぜなら、発癌率 η と γ のバランスは、ある癌に関して興味の対象である感染症の集団寄与割合に影響を与えるからである (Parkin, 2006)。例えば、ヒトパピローマウイルス感染症は子宮頸癌と密接に関係しており、予防接種の公費助成制度の検討などを通じて社会的な関心の高い感染症である。子宮頸癌に対する感染の集団寄与割合は概ね 100% と考えられている。即ち、全ての子宮頸癌の患者において、発癌よりも前にヒトパピローマウイルス感染が起こるものと考えられている (Walboomers et al., 1999)。結果として、モデル上では $\eta = 0$ として差し支えない。一方、ヘリコバクター・ピロリ菌と胃癌も同様に因果関係が明らかであり、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染早期の間は除菌療法 (eradication therapy) が発癌予防に有効であることが知られている。日本では 2002 年以降に胃十二指腸潰瘍患者のうちヘリコバクター・ピロリ菌の感染者である者を対象に除菌療法が保険適用となり、2010 年からは胃 MALT リンパ腫および早期胃癌の内視鏡治療者まで除菌療法の保険適用範囲が拡大された。しかし、胃癌はヘリコバクター・ピロリ菌の感染のみを原因とするのではなく、その罹患リスクは塩分の摂取を代表とする食習慣など他の要因によって大きく左右されることが知られている (Tsugane, 2005)。よって、 $\eta > 0$ と想定することが適切である。

水を含む衛生環境の改善などによって感染の自然減を認めることもあるが(例、ヘリコバクター・ピロリ菌)、本稿では議論を単純化するために感染症対策を実施する以前は系(2.1)は以

下で与えられる平衡状態にあるものとする.

$$(2.4) \quad \begin{pmatrix} S^* \\ I^* \\ C_0^* \\ C_1^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{(\delta+\mu)(\gamma+\eta+\mu)}{\beta(\delta+\mu+\gamma+\eta)} \\ \frac{\beta N(\delta+\mu)(\delta+\mu+\gamma+\eta) - (\delta+\mu)(\delta+\eta+\mu)(\gamma+\eta+\mu)}{\beta(\delta+\mu+\gamma+\eta)^2} \\ \frac{\eta(\gamma+\eta+\mu)}{\beta(\delta+\mu+\gamma+\eta)} \\ \frac{\beta N(\gamma+\eta)(\delta+\mu+\gamma+\eta) - (\gamma+\eta)(\delta+\eta+\mu)(\gamma+\eta+\mu)}{\beta(\delta+\mu+\gamma+\eta)^2} \end{pmatrix}.$$

本稿では系(2.1)の安定性に関する議論を省くが, 安定性分析については稲葉(2008)や巖佐(1998)を参考にしていきたい.

2.2 パラメータ設定

上述のモデルにおいて静止状態の感染力 λ を感染症の観察データから推定することが可能である (Farrington et al., 2001; Satou and Nishiura, 2007). 図 2A に, 1974 年に日本で実施された横断的な血清学的調査に基づく年齢別のヘリコバクター・ピロリ菌の既感染者割合を示す (Fujisawa et al., 1999). 1970 年代を境に日本でのヘリコバクター・ピロリ菌の新規感染率は減少傾向に移行したが (西浦, 2008), 議論を単純化するために図 2A データの調査時は観察データがエンデミックな平衡状態を反映しているものとする. 系(2.1)の想定により, 平衡状態の年齢 a における感受性宿主の割合は

$$(2.5) \quad s(a) = \frac{S(0)}{N} \exp(-(\lambda + \eta)a)$$

である. $S(0)$ は出生時の感受性宿主割合であり, $S(0) = N$ とする. 未感染者の発癌率が稀であるのに比べて, ヘリコバクター・ピロリ感染は人口中に広く浸透しているため, $\lambda \gg \eta$ であるとすると

$$(2.6) \quad s(a) \approx \exp(-\lambda a)$$

の近似を得る. そのとき, 年齢 a における既感染者割合は

$$(2.7) \quad P(a) \approx 1 - \exp(-\lambda a)$$

である. もしも, 上述の近似が精密でない場合あるいは不適な場合は, η が既知ならば

$$(2.8) \quad P(a) = \frac{\lambda}{\lambda + \eta} (1 - \exp(-(\lambda + \eta)a))$$

を用いると良い. 血清学的調査において年齢 a の母集団において N_a 人が陽性(既感染者), M_a 人が陰性(未感染者)であった場合, 感染力 λ を推定するための尤度関数は以下で与えられる.

$$(2.9) \quad L(\lambda) = \prod_a P(a)^{N_a} (1 - P(a))^{M_a}.$$

図 2A データに (2.7) の近似的な $P(a)$ に基づく尤度を適用すると λ の最尤推定値 (とプロファイル尤度に基づく 95% 信頼区間) は 0.043 (0.037, 0.049) / 年と推定される. λ は (2.3) と (2.4) により, β の推定値に還元される.

図 1A に示したモデルの数値解を得るためには, その他のパラメータに関して文献データ等を基に推定するか, 想定を施す必要がある. このとき, パラメータ η, γ, δ が対象とする癌の種類によって異なることに注意しなければならない. 以降の議論では, 上述のヘリコバクター・ピロリ菌感染に引き続く胃癌を例に数値解を提示する. 胃癌を除く自然死亡率 μ は出生時平均寿命に近い 1/82 (/年) と仮定する. 胃癌患者の超過死亡率 δ は 5 年生存率 q を利用すれば

$$(2.10) \quad \hat{q} = \exp(-5(\delta + \hat{\mu}))$$

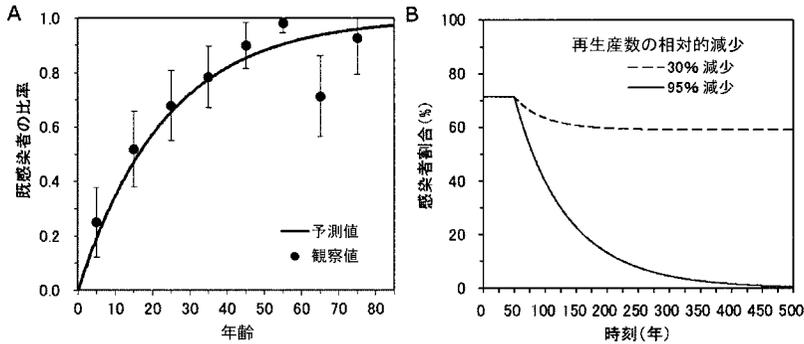


図 2. ヘリコバクター・ピロリ菌の感染過程データ. A. 横断的な血清学的調査によって得られた年齢別のヘリコバクター・ピロリ菌の既感染者割合 ($n=264$ 人). 調査年は 1974 年であり (Fujisawa et al., 1999), 調査当時の流行は平衡状態にあり, 時刻に独立な新規感染者数を認めていたものとする. B. 時刻 $t=50$ 年に流行対策が開始されるシナリオにおける人口中の未発癌の感染者割合. $t=50$ より前は流行は平衡状態にあったものと仮定している. 点線と実線の違いは感染症の流行対策が再生産数に及ぼす影響の差異による (それぞれ平衡状態に比べて再生産数に 30%, 95% の相対的減少を認めた場合とする).

であるから, $-\ln(\hat{q})/5 - \hat{\mu}$ を利用して δ を雑に見積もることができる. 胃癌の予後は臨床病期によって異なり, 胃癌取扱い規約による分類の I 期では $100q > 98\%$ であるがリンパ節転移や遠隔転移を認める IV 期では $100q < 10\%$ である. Tsukuma et al. (2006) によると男女を合わせた胃癌の 5 年相対生存率は 0.583 とされているので, これを指数分布で近似すると $\delta = 0.096$ (/年) である. 本稿は理論的な提示を主な目的とするので数学的簡便性の下で $1/\delta$ を自然数とし, 後の病期で見つかる者が多数を占めるようなシナリオとして $q = 0.178$ として $\delta = 1/3$ (/年) と仮定する (経験的な推定値を利用しなかった理由は以下の η や γ の単純な数値化をしたことが主な理由である). また, δ は医療の発展による生存率の改善や時刻に依存した癌患者の年齢分布の変化などによって変動するため, 本来は時刻 t の関数として扱うことがより適切である (Matsuda et al., 2011). 本稿では単純なモデルを提示する目的の下, 時刻依存性を無視する.

ヘリコバクター・ピロリ菌感染者の非感染者に対する胃癌の調整オッズ比は 3.2~8.0 (期待値は 5.1) と推定されている (Sasazuki et al., 2006). これは生涯リスクの調査に基づく推定値ではなく調査期間中の累積罹患率などを基に推定したものである. 調査期間は時刻 t から $t + \Delta t$ までであったとする. ランダムに調査対象者が選出されたと仮定したとき, 未発癌かつ暴露を受けた者 (既感染者) の発癌リスクは

$$(2.11) \quad u_1(t, t + \Delta t) = \frac{(\gamma + \eta) \int_t^{t+\Delta t} I(x) dx}{\int_t^{t+\Delta t} I(y) dy} = \gamma + \eta$$

である. 一方, 未発癌で暴露を受けなかった者 (未感染者) の発癌リスクは

$$(2.12) \quad u_0(t, t + \Delta t) = \frac{\eta \int_t^{t+\Delta t} S(x) dx}{\int_t^{t+\Delta t} S(y) dy} = \eta$$

である. よって, 癌罹患における感染のリスク比 RR は

$$(2.13) \quad RR(t, t + \Delta t) = \frac{u_1(t, t + \Delta t)}{u_0(t, t + \Delta t)} = \frac{\gamma + \eta}{\eta}$$

となる。本稿は上述のように発癌率の比を用いて $(\eta + \gamma)/\eta = 5$ と仮定し、かつ胃癌死亡者数が人口 $N = 1.3 \times 10^8$ 人の下で約 5 万人/年となるよう設定する。その結果、 $\eta = 1/10000$ (/年) および $\gamma = 1/2500$ (/年) と想定した。これら η と γ を用いると、静止状態の胃癌罹患率に関するヘリコバクター・ピロリ菌感染の集団寄与割合は $\gamma I^*/(\eta S^* + (\eta + \gamma)I^*) = 0.741$ と計算される(この計算方法に関しては本節で議論する式(2.18)周辺で説明する)。集団寄与割合 0.741 は Cole and MacMahon (1971) による推定量を利用してヘリコバクター・ピロリ菌感染者の非感染者に対する胃癌リスク比 5.0 を利用した場合と大きく矛盾しない(Parkin, 2006)。

上述のパラメータ設定に基づいて、図 2B に系(2.1)のうち $I(t)/N$ の数値解を示す。時刻 $t < 50$ 年までは平衡状態が続いており、 $t = 50$ 年において一定の効果が持続するような感染症対策が開始されるシナリオを考える。同シナリオにおける感染症対策の直接的な影響は、 $t \geq 50$ において(2.3)の β が $(1 - \alpha)\beta$ へ相対的に減弱されることで反映されるものとする ($0 \leq \alpha \leq 1$)。 $(1 - \alpha)$ はランダムな接触を経験する人口におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染の再生産数(reproduction number; 1 人の感染者が生み出す 2 次感染者数の平均値)の相対的減少度とも捉えられ(Nishiura et al., 2009)、そのとき、 α は人口内で予防(あるいは治療)の対象となった者の割合と個体レベルの予防の有効性(効能)の積に該当する。ここで、一定の減弱 α は治療あるいは予防の対象者割合の時刻に対する変化(例えば人口内のワクチン接種割合の上昇)を加味せず、人口内の感染症対策の対象者割合が一定で経過するような極端に単純化したシナリオであることに注意しておきたい。図 2B では再生産数の相対的減少 $(1 - \alpha)$ に関して 2 つの異なる想定を施している。1 つは $\alpha = 0.30$ であり、そのとき、想定したヘリコバクター・ピロリ菌の流行を人口内から排除することが難しく、対策開始後しばらく経過した後に、(2.4)の β を $(1 - \alpha)\beta$ で置き換えることで得られる平衡状態に移行する。一方、 $\alpha = 0.95$ のときは、長時間を経た後にヘリコバクター・ピロリ菌の感染が著減し、やがて人口内から排除される。これら 2 つの極端に異なるシナリオにおいて癌リスクがどのように振る舞うのかを以下で考える。ヘリコバクター・ピロリ菌感染後の除菌療法は、人口全体での感染リスク減弱だけでなく治療対象者における個体レベルの癌リスクを減弱させるため、 γ の減少も期待されるが、本稿では他の感染症を含めて予防・治療時における人口レベルでの疫学的動態への影響を単純なモデルで描写することに集中するため、この要素を省略することとする。

2.3 感染症と癌の統計に対応する指標

観察データに対応する疫学的指標(リスク)を系(2.1)から導出し、それを r_{kj} と書く。ここで k はリスクの種類で以下 $A \sim D$ の 4 つの異なる指標を考える。 j は上述と同様で、対象人口における対策の有無の状態(例. $j = 0$ は対策未実施, 1 は対策実施下の状態)を表すものとする。本稿のシナリオでは、感染症対策が未実施の状態では、系(2.1)は平衡状態にあり、(2.4)を基に以下のリスクの推定値が与えられるものとする。

感染症の疾病統計から明らかにしやすい情報は、図 2A にあるような人口中の(既)感染者割合、あるいは年齢別の既感染者割合の情報(λ の推定値)に基づく新規感染率である。モデルに対応する新規感染率は

$$(2.14) \quad r_{Aj}(t) = \frac{\lambda(t)S(t)}{N}$$

であり、感染者割合は

$$(2.15) \quad r_{Bj}(t) = \frac{I(t)}{N}$$

である。厳密には感染者割合は $r_{Bj} = (I(t) + C_1(t))/N$ であるが³、現実的なパラメータ設定下では $I(t) \gg C_1(t)$ かつ癌患者は野外調査の対象になり難いので、本稿では(2.15)が観察可能で

あるものと仮定する。また、本稿では感染症の新規感染(不顕性感染を含む)と癌の罹患を明確に区別するために、感染イベントの incidence を新規感染率と称することとする。同様に、人口中の感染者の割合(不顕性感染を含む)と癌の有病割合を明確に区別するために、感染イベントの prevalence を感染者割合と書くこととする。

癌の統計データから明らかにしやすい情報は、がん登録制度に基づく癌の罹患率および死因別統計に基づく癌の死因別死亡率である。モデルに対応する癌罹患率は

$$(2.16) \quad r_{Cj}(t) = \frac{\eta S(t) + (\eta + \gamma)I(t)}{N}$$

である。ヒトパピローマウイルス感染後に引き起こされる子宮頸癌のように、 $\eta = 0$ の特別な場合は $r_{Cj} = \gamma I(t)/N$ を得る。癌の死因別死亡率は

$$(2.17) \quad r_{Dj}(t) = \frac{(\delta + \mu)(C_0(t) + C_1(t))}{N}$$

で与えられる。次節では、上記の r_{kj} の間で、特に感染症と癌のリスクの間で各々の関係を解析的及び数値的に明らかにする。また、系(2.1)では人口を一定と想定しているため、次節の分析では N を無視して議論する。

本稿では上述のリスクの時刻に対する変化に焦点を絞るが、感染に引き続く癌を評価する上では当該感染症の癌罹患率あるいは癌有病割合における集団寄与割合の変化を知りたい場合も多いだろう。時間 $(t, t + \Delta t)$ の間の観察について、癌罹患率における感染症の集団寄与割合は

$$(2.18) \quad AF(t, t + \Delta t) = \frac{\gamma \int_t^{t+\Delta t} I(x) dx}{\int_t^{t+\Delta t} \eta S(y) + (\eta + \gamma)I(y) dy}$$

によって、時刻の関数で変化する(減少する)推定値を得ることが可能である。分子で γ のみを考慮していて η が含まれていないのは、式(2.18)が集団寄与割合の中でも超過寄与割合(excess fraction)のみを反映するためである(Greenland and Robins, 1988)。分子の γ を $(\eta + \gamma)$ で置き換えた場合は原因確率(probability of causation)あるいは原因割合(etiological fraction)と呼ばれ、超過寄与割合と明確に区別される。超過寄与割合は一般的に集団寄与割合として野外調査の観察データを基に推定されるリスク比を利用した計算に対応するものであり、また、これは集団寄与割合の公衆衛生学的な意義である「感染という暴露がなかったら発生しなかったと考えられる癌患者数の全患者数に対する割合」を反映する。一方で、原因確率は、感染を予防することで癌に罹患しない者だけでなく、感染した場合も感染しなかった場合も癌の罹患を認めたであろう者を分子に含む指標である。感染後の発癌のように、リスクと結果の間に長期間を要する場合の集団寄与割合には複数の定義が存在することに注意を要する。

3. 感染症と癌のリスクの関係

3.1 リスクの相対的な減少効果

系(2.1)で与えられるモデルを基に感染症対策の影響(効果; effectiveness)を考える。第2.3節で定義したリスクを基に、ここでは感染症対策の影響をリスクの相対的な減少効果 ϵ として考える。 ϵ はリスクの種類 $A \sim D$ に対応して、4つの異なる効果($\epsilon_A, \epsilon_B, \epsilon_C, \epsilon_D$)に分類することができ、前者2つは感染症のリスクの減少効果、後者2つは癌のリスクの減少効果を表す。4つのリスク k の全てについて、リスクの減少効果 ϵ_k は

$$(3.1) \quad \epsilon_k(t) = 1 - \frac{r_{k1}(t)}{r_{k0}(t)}$$

で与えられる。

ここで注意すべきなのは式(3.1)は両辺とも時刻 t に依存することである. 図 2B で見られるように, 感染症対策の開始以降, リスクは長期間に渡って時刻と共に変化する. 但し, 感染症対策を開始する以前のリスクが時刻に独立な平衡状態に基づく場合, 右辺の r_{k0} は(2.4)を利用して時刻に独立な推定値とすることは可能である. また, ある特定の時刻 t における感染症対策の効果でなく, 無限遠の時刻, つまり非常に遠い未来の感染症や癌のリスクを考えたい場合もあるだろう. その場合, 図 2B の $\alpha=0.30$ のシナリオで見られたように, 新たな平衡状態が未来に見つかるのであれば, r_{k1} に関しても式(2.4)の β を $(1-\alpha)\beta$ で置き換えることで時刻に独立な推定値を得ることができる. 但し, $\alpha=0.95$ のシナリオで見られたように感染症が人口から排除される場合には, 感染者のいない平衡状態

$$(3.2) \quad (S^*, I^*, C_0^*, C_1^*) = \left(\frac{(\delta + \mu)N}{\delta + \mu + \eta}, 0, \frac{\eta N}{\delta + \mu + \eta}, 0 \right)$$

を利用してリスクを考える必要がある(このとき, 感染症リスクの相対的な減少効果は 100% である).

r_{k1} が時刻に依存するときも, 異なる $\epsilon_k(t)$ の間における関係を解析的に導出することは可能である. 感染症と癌という異なるリスクの間関係が最も単純化されるのは, 上述のヒトパピローマウイルスと子宮頸癌の関係で触れたような $\eta=0$ の場合である. 何故なら, 全ての子宮頸癌が感染を経て起こるために $C_0(t)=0$ が得られ, 癌の罹患や死亡のリスクは感染症リスクに加えて発癌や癌死亡までに要する時間の遅れを考えるだけで描写できるためである. 具体的に考えてみよう. 人口中の感染者割合 $\epsilon_B(t)$ と癌の罹患率の減少効果 $\epsilon_C(t)$ はそれぞれ以下で与えられる.

$$(3.3) \quad \begin{aligned} \epsilon_B(t) &= 1 - \frac{I(t)}{I^*}, \\ \epsilon_C(t) &= 1 - \frac{\gamma I(t)}{\gamma I^*} = 1 - \frac{I(t)}{I^*}. \end{aligned}$$

即ち, $\eta=0$ の条件の下で $\epsilon_B(t)=\epsilon_C(t)$ となる. また癌の死因別死亡率の相対的な減少効果 $\epsilon_D(t)$ は

$$(3.4) \quad \epsilon_D(t) = 1 - \frac{(\mu + \delta)C_1(t)}{(\mu + \delta)C_1^*} = 1 - \frac{C_1(t)}{C_1^*}$$

で与えられるが, これも $\epsilon_B(t)$ との間で関係を導くことは困難ではない. 系(2.1)で $\eta=0$ により

$$(3.5) \quad \frac{dC_1(t)}{dt} = \gamma I(t) - (\delta + \mu)C_1(t).$$

これを定数変化法を用いて解くと

$$(3.6) \quad C_1(t) = C_1^* \exp(-(\delta + \mu)t) + \gamma \exp(-(\delta + \mu)t) \int_0^t I(s) \exp((\delta + \mu)s) ds$$

を得る. 平衡状態では $C_1^* = \gamma I^* / (\delta + \mu)$ であるから

$$(3.7) \quad \epsilon_D(t) = 1 - \frac{C_1(t)}{C_1^*} = 1 - \exp(-(\delta + \mu)t) - \frac{(\delta + \mu) \exp(-(\delta + \mu)t) \int_0^t I(s) \exp((\delta + \mu)s) ds}{I^*}.$$

ここで $I(t)/I^* = 1 - \epsilon_B(t)$ より

$$(3.8) \quad \epsilon_D(t) = 1 - (1 + \delta + \mu) \exp(-(\delta + \mu)t) \int_0^t (1 - \epsilon_B(s)) \exp((\delta + \mu)s) ds$$

を得る. つまり, 癌の死因別死亡率の相対的な減少効果 $\epsilon_D(t)$ は感染者割合の減少効果 $\epsilon_B(t)$ とパラメータ δ および μ を用いて説明されるが, 発癌から死亡にいたるまでの時間の遅れが

あり、それを(3.8)のように調整することで2者の関係が明らかにされるのである。 $\eta > 0$ では $\epsilon_k(t)$ が若干複雑になるが、上記と同様の手続きをとることで感染症と癌のリスクの間の関係を明らかにすることができる。但し、次節で議論する年齢構造を加味したモデルでは、異なる $\epsilon_k(t)$ の間の関係を明らかにするためには、パラメータ $\eta, \gamma, \delta, \mu$ の年齢依存性などを十分に定量化する必要がある。また、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染者割合 $I(t)$ が時刻と共に減少することによって胃癌の新規罹患患者中の感染の集団寄与割合が著減するのは式(2.18)より明らかである。

3.2 モデルの数値解

ヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃癌を想定した場合を例にして、図3Aに感染者割合と胃癌死亡率の時刻に対する変化を示す。上述の通り、 $t < 50$ では平衡状態にあり、 $t = 50$ 以降に再生産数に一定の相対的減少を認めるシナリオである。人口中の感染者割合の減少に対応して、胃癌の死亡率も $t \geq 50$ で時刻と共に減少を認める。時刻に独立な再生産数の相対的減少を決定する α が0.30の場合、感染者割合が新たな安定な状態に次第に至るのと同様、胃癌死亡率も新たな平衡状態に至る。一方、 α が0.95の場合、感染者割合は長い時間をかけて0に至るが、胃癌死亡率は感染者以外の発癌も含むため、(3.2)にある安定な状態へ至る。いずれの場合にも、変化に非常に長い年月を要していることに気付いていただきたい。 $\alpha = 0.30$ の場合のほうが感染者割合も胃癌死亡率も早くに平衡状態に至るが、それでも $t = 50$ から150年以上の長い経過時間を要する(あくまで第2節で描写した想定の下でのシナリオに基づく)。また、 $\alpha = 0.95$ のようにヘリコバクター・ピロリを人口から排除できる場合、最終的に排除は可能かもしれないが感染者割合が0に至るまでには400年以上の年月を要する。安定化までの経過時刻は非常に重要であり、それは疫学的に評価したいリスクの相対的減少が長年に渡って時刻に依存して変化することを意味する。

図3Bは感染症対策を開始してから十分に時間が経過した後ヘリコバクター・ピロリ菌の新規感染率と胃癌死亡率の $(1 - \alpha)$ に対する感度を分析した結果である。 α が0に近い範囲では $\lambda \gg \eta$ であるために新規感染率と胃癌死亡率との間で近似的に対応する変化を認めるが、 α が1に近くなるにつれ、感染が人口から排除されやすいため、胃癌死亡率は感染との関係について次第に独立性を増していく。

図3Cは $\alpha = 0.95$ の場合において、未感染者の発癌率 η の違いによって $t < 50$ をベースラインとした癌の死因別死亡率の相対的リスクを時刻の関数で考えたものである。前述の通り $\eta = 1/10000$ (/年)と想定すると、感染症が人口から排除されても未感染の発癌者が残るのに対し、仮に $\eta = 0$ であれば感染症の排除に対応して興味の対象とする癌も4~5世紀を経た後に社会から無くなることになる。当然ではあるが、 $\eta \approx 0$ であればあるほど感染症制御による癌リスク減少の効果が大きく、発癌の原因となる感染症の予防あるいは治療によって癌を将来的に無くすことをより期待しやすい。 $\alpha = 0.95$ の場合において、感染症対策を開始してから十分に時間が経過した後期待される癌の死因別死亡率を η の関数として図3Dに示す。 $\alpha = 0.95$ では無限遠の時刻においてヘリコバクター・ピロリ菌の感染が排除されているため、癌の死因別死亡率と η はほぼ線形の関係にある。このことは(3.2)の C_0^* が η に比例することからも明らかである。要するに、感染症に引き続いて起こる癌リスクの未来における減少は、感染症の制御を開始する以前に見られる感染症の当該癌に対する集団寄与割合に大きく依存しており、 η および γ の両方(あるいは少なくともどちらか一方と既感染者割合、つまり集団寄与割合)を精密に推定することは、感染症制御によって癌リスクの減弱を将来に期待できるか否かを考える上で最も重要な役割を果たす。

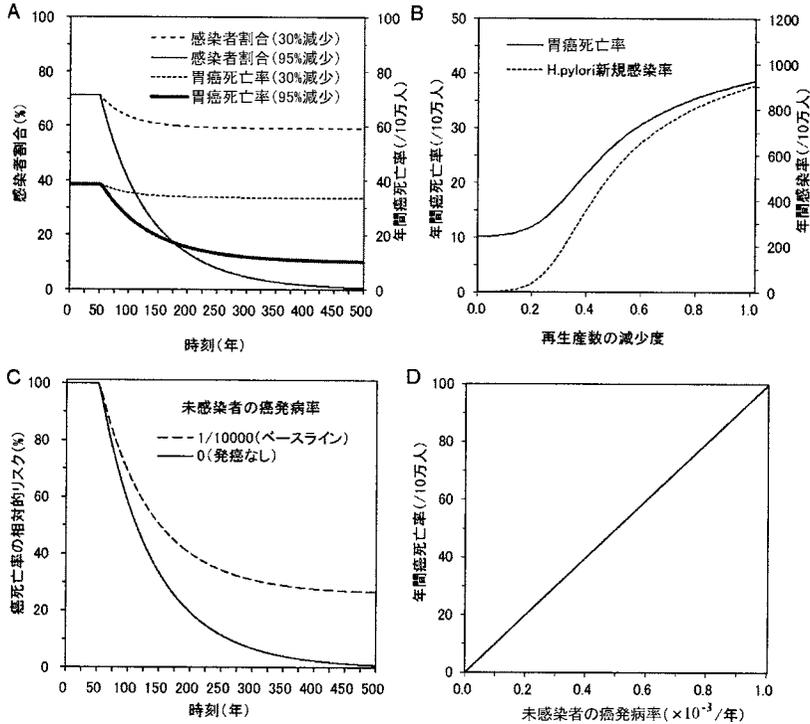


図3. ヘリコバクター・ピロリ菌感染の制御による胃癌リスクの変化に関するシナリオ分析。
 A. 感染者割合および胃癌死亡率の時刻に対する変化。時刻に独立な再生産数の相対的減少度 α を 0.30 および 0.95 としたときの2つの異なるシナリオを検討している。B. 無限遠の時刻における新規感染率および胃癌死亡率の再生産数の減少度に対する感度。 α が 0 に近い範囲(再生産数にほとんど減少が見られない範囲)では新規感染率と胃癌死亡率が対応して変化するが、 α が 1 に近づくにつれ胃癌死亡の多くが感染に起因しないものになるため、胃癌死亡は新規感染率に独立となる。C. 未感染者における発癌率 η の違いによる胃癌死亡の相対的リスクの変化。 $\eta > 0$ であれば感染症が排除されるにつれ胃癌死亡率も著減するが、感染症の集団寄与割合が低いほど感染症の制御後も癌死亡リスクが高いまま維持される。D. 胃癌死亡率の未感染者の発癌率 η に対する感度。無限遠の時刻で感染症が人口から排除されているとき、胃癌死亡率は η に比例する。

4. 時刻に依存するリスクの取り扱い

第3節で示したように、感染症の根絶には長い年月を要するし、根絶できない場合も新たな平衡状態に至るまでに長い時間を要する。また、感染から発癌までに要する時間も長いことから、たとえ感染者割合に極端な減少を認めたとしても、癌の発病に時間がかかるために癌の「潜伏期間」途中にある者を認める状態がしばらくの間は続くだろう。よって疫学的動態は長期間に渡って時刻に依存することとなり、時刻と共に変化するリスク指標を考慮する必要がある。その際、癌の罹患と死亡のリスクは年齢にも依存することが知られており(Wun et al., 1998)、感染症でも年齢構造が伝播動態を特徴付けることが多い(稲葉, 2008)、時刻だけでなく年齢構造を加味することが欠かせない。年齢に依存する癌の罹患・死亡リスクは日本の癌統計においても検討されてきた(加茂 他, 2005)。そこで本節では年齢構造を加味した感染発癌過程の一般的なモデルを構築し、そこから導かれる疫学的リスクの指標について考える。

4.1 年齢構造化モデル

図 1B に年齢構造を加味したモデルの区画 (compartment) を示す. 原則として図 1A と区画は異ならないが, 各状態変数や遷移率は年齢 a に依存するものとする. また, 癌患者 C_0 と C_1 における τ を病期齡 (disease-age) と呼び, 発癌後の経過時刻を表す. 癌患者の死亡リスクは病期齡に依存しやすく, 指数分布では十分に生存率を近似し難いことから τ を加味している. 基本的な考え方は系 (2.1) と異ならないが, ここでは時間発展だけでなく年齢や病期齡に対する変化も考慮しなければならないので偏微分方程式系が必要とされる:

$$(4.1) \quad \begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) S(t, a) &= -(\lambda(t, a) + \eta(a) + \mu(a))S(t, a), \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) I(t, a) &= \lambda(t, a)S(t, a) - (\gamma(a) + \eta(a) + \mu(a))I(t, a), \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) C_0(t, a, \tau) &= -(\delta(a, \tau) + \mu(a))C_0(t, a, \tau), \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) C_1(t, a, \tau) &= -(\delta(a, \tau) + \mu(a))C_1(t, a, \tau). \end{aligned}$$

出生や新たな癌罹患などのイベントは以下の境界条件として与えられる.

$$(4.2) \quad \begin{aligned} S(t, 0) &= B, \\ I(t, 0) &= 0, \\ C_0(t, a, 0) &= \eta(a)S(t, a), \\ C_1(t, a, 0) &= (\gamma(a) + \eta(a))I(t, a). \end{aligned}$$

ここで B は単位時間当たりの出生数である. 感染力 $\lambda(t, a)$ は時刻と年齢に依存し,

$$(4.3) \quad \lambda(t, a) = \frac{1}{N(t)} \left(\int_0^\infty \beta(a, s)I(t, s) ds + \int_0^\infty \beta(a, s) \int_0^s C_1(t, a, \tau) d\tau ds \right),$$

で計算される. ここで $\beta(a, s)$ は年齢 s の感染者から年齢 a の未感染者への伝達係数である. $N(t)$ は時刻 t における人口で, 時刻 t における年齢 a の人口 $P(t, a)$ は

$$(4.4) \quad P(t, a) = S(t, a) + I(t, a) + \int_0^a (C_0(t, a, \tau) + C_1(t, a, \tau)) d\tau,$$

で計算される. よって $N(t)$ は

$$(4.5) \quad N(t) = \int_0^\infty P(t, a) da,$$

である. 上記のモデルでは無視したが, 長期間の疫学的動態を検討しているので, 特に日本のように人口転換が速い条件の下では, 時刻に依存する人口動態を考慮することが望ましい. その場合は, 自然死亡率を $\mu(t, a)$, 出生数を $B(t)$ として時刻の関数として考えることで対応することが可能である.

年齢構造化モデルを利用して第 2.3 節で議論したリスク r_{kj} を考える. リスクは時刻 t と年齢 a の両方に依存するものと考え. モデルに対応する新規感染率は

$$(4.6) \quad r_{Aj}(t, a) = \frac{\lambda(t, a)S(t, a)}{P(t, a)}$$

であり、感染者割合は

$$(4.7) \quad r_{B_j}(t, a) = \frac{I(t, a)}{P(t, a)}$$

である。癌罹患率は

$$(4.8) \quad r_{C_j}(t, a) = \frac{\eta(a)S(t, a) + (\eta(a) + \gamma(a))I(t, a)}{P(t, a)}$$

である。 $\eta(a) = 0$ の特別な場合は $r_{C_j}(t, a) = \gamma(a)I(t, a)/P(t, a)$ である。癌の死因別死亡率は

$$(4.9) \quad r_{D_j}(t, a) = \frac{\int_0^a (\delta(a, \tau) + \mu(a))(C_0(t, a, \tau) + C_1(t, a, \tau)) d\tau}{P(t, a)}$$

で与えられる。上記の $r_{k_j}(t, a)$ を利用して、感染症と癌のリスクの更なる考え方について以下に議論する。

4.2 リスクの定義

さて、感染症と癌のリスクが時刻と共に変化する場合、評価しているリスクが厳密に何を指すのかということに常に注意しなければならない。というのも、感染症対策を開始した後のある時刻 t においてリスクを評価する上で、複数の異なるリスクを定義することが可能であり、計算されるリスクによって公衆衛生学上の意義が異なるからである。図 4A にこの問題を図示する。 $t = 50$ において感染症対策が一気に開始され、その後の任意の時刻(仮に $t = 100$ とする)でのリスクの疫学的評価を求められたときのことを考えたい。最も単純なのは $t = 100$ における瞬時的(instantaneous)な感染あるいは癌のリスクであり

$$(4.10) \quad r_{k_j, period}(t) = \int_0^\infty r_{k_j}(t, a) \frac{P(t, a)}{N(t)} da$$

のように各年齢におけるリスクを年齢別人口の重みをつけて積分することによって、人口全体での平均リスクを計算することが出来るだろう。図 4B は、系(2.1)の単純なモデルの数値解に基づいて癌罹患の時点リスクを検討した結果である。当然ながら、推定されるリスクは $t = 100$ における人口あたりの癌罹患率に等しい。 $r_{k_j, period}(t)$ は時点リスクと呼ぶことができ、まさに時刻 t において発生している感染あるいは癌の状況を直接に反映する時点指標である。

一方、癌の累積罹患リスクは当然ながら年齢によって異なる。リスクが時刻と共に変化を遂げているのだから、その年齢別の累積リスク自体も時刻に依存する。このとき $t = 100$ よりも a 年前から前向きにリスクを積分することによって

$$(4.11) \quad r_{k_j, age}(t) = \int_0^a r_{k_j}(t - a + s, s) \exp\left(-\int_0^s \mu(x) dx\right) ds$$

により年齢 a の者の累積リスクを考えることができる。指数項 $\exp(\cdot)$ は年齢 s までに発生した他の死因による死亡を加味するための生存関数である。 $r_{k_j, age}(t)$ は時刻 t の時点で各年齢の者がこれまでに蓄積してきたであろうリスクを意味する。図 4C は系(2.1)の数値解を利用して算出した $t = 100$ における各年齢での累積癌罹患リスクである。累積リスクは年齢と共に増加するが、その年齢に対する増加傾向は感染症対策の開始以前が最も急峻になるものと期待される。対策後の時間が経過すればするほど年齢を経ても累積リスクはより小さく済む。感染症対策に引き続く癌リスク減少の疫学的動態に長時間を要するために、世代によって癌リスクの格差が生じるのである。

世代別にリスクが異なる点を考慮するならば、世代別の格差を直接に考慮して出生コホート別に生涯リスクを計算することが最もわかりやすい指標となるだろう。図 4A にあるように

$t=100$ ならば同時刻の出生コホートを対象に前向きにリスクを積分することによって

$$(4.12) \quad r_{kj,cohort}(t) = \int_0^\infty r_{kj}(t+s, s) \exp\left(-\int_0^s \mu(x) dx\right) ds$$

で出生コホートの生涯リスクを計算することが可能である。計算の考え方は式(4.11)における累積感染リスクと同じであり、指数項 $\exp(\cdot)$ は上述同様に年齢 s 歳までの生存関数を意味する。 $r_{kj,cohort}(t)$ は文字通り時刻 t に出生した者が一生を通じて経験するであろう(感染症あるいは癌の)累積リスクを意味する。時刻 $t=100$ の出生コホートに関する生涯リスクは $t=100$ 時点では未来を予測をしなければわからないが、 $t=100$ の時点で $t=-100$ の出生コホートの生涯リスクを計算することは可能である。図 4D は系(2.1)の数値解を利用して算出した各時刻の出生コホートの生涯リスクである。時点リスクは図 4B にあるように感染症対策の開始に従って極端に低下するのに対し、生涯リスクは一生を通じたリスクを加味したものであるから、流行

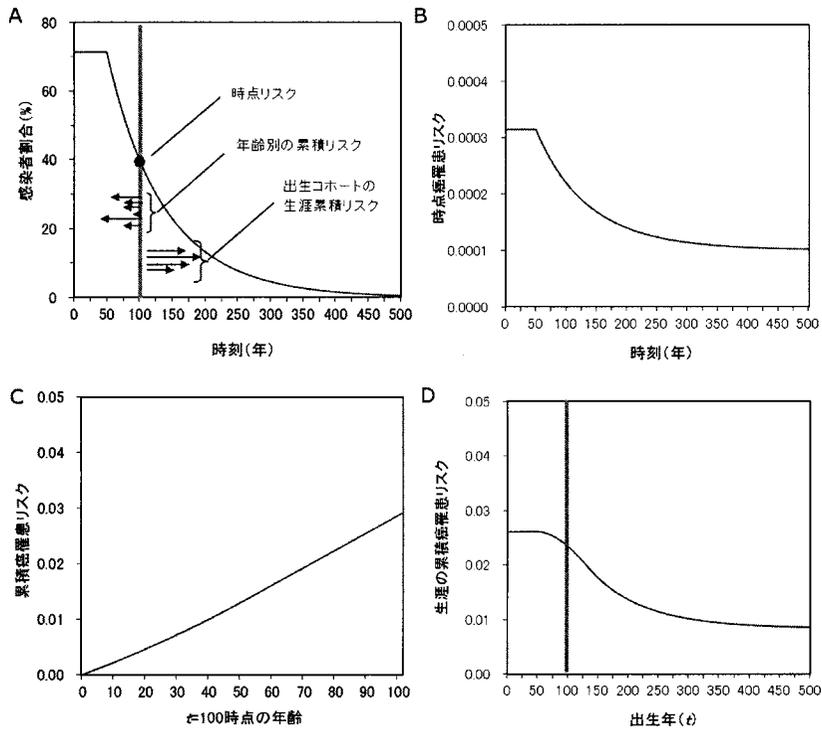


図 4. 感染症の制御開始後の任意の時刻における癌リスクの評価指標。A. 感染症対策が時刻 $t=50$ 年で開始した後のリスクの考え方。仮に $t=100$ における癌罹患リスクを検討するものとする。時点リスクは $t=100$ における人口あたりの癌罹患率に等しい。一方、時刻 $t=100$ において癌の累積罹患リスクは年齢によって異なるため、過去の罹患リスクを特定の年齢まで積分した値が年齢別の累積リスクを与える。時刻 $t=100$ における生涯リスクは時刻 $t=100$ で出生した者が生涯を通じて癌に罹患するリスクとする。この場合、 $t=100$ 以降に生涯を通じて罹患リスクを積分した値が出生コホートの生涯罹患リスクを与える。B. 癌罹患の時点リスク。各時刻における人口あたりの癌罹患率によって与えられる。C. 年齢別の累積罹患リスク。時刻 $t=100$ 以前の累積罹患リスクを各年齢について考えたもの。推定値は評価時刻に依存する。D. 生涯罹患リスク。横軸は出生年を表し、それぞれの出生コホートが一生を通じて癌に罹患するリスクが縦軸である。

対策開始後すぐに低下することがなく、若干緩やかに(平滑化されて)減少する。

リスクが時刻に依存する場合は上述の3つ(時点リスク, 年齢別累積リスク, 出生コホートの生涯リスク)をうまく使い分けことが望ましい。感染症対策の評価において時点リスクは時刻 t における対策の成功度合い(時刻 t における人口レベルでの感染症の影響の重大度)を直接に反映するので、観察データを利用した時刻 t での公衆衛生政策の評価に利用できるだろう。ただし、それは人口全体の平均リスクでしかなく、時刻と共に変化する疫学的動態の一部しか捉えることができていないため、加えて年齢別累積リスクを時刻と共に計算することによって、世代と共に移り変わる年齢別の癌リスクを理解することに役立つだろう。また、出生コホートにおける生涯リスクは世代別のリスクを反映するため、世代間のリスクの格差はもちろんのこと、感染症対策が癌リスクに及ぼした影響を経済的に評価することなどにも役立つだろう。

もちろん、上述3種類のリスク全てについて式(3.1)で定義されるリスクの減少効果 $\epsilon_k(t)$ を定義することが可能であり、それぞれのリスクの解釈とともに感染症対策による感染症あるいは癌のリスクの減少効果を評価する目的に用いることができる。また、異なる k ($A \sim D$) について $\epsilon_k(t)$ が定義されるが、モデル(4.1)における区画間の遷移を規定する関数 $\eta(a), \gamma(a), \delta(a, \tau), \mu(a)$ などが既知であれば、異なる $\epsilon_k(t)$ 間の関係を解析的に明らかにすることは難しくない(第3.1節で議論した関係が若干複雑になるだけである)。

癌罹患率あるいは癌有病割合に対する感染症の集団寄与割合も第2節と同様に計算可能である。時間 $(t, t + \Delta t)$ の間の観察について、癌罹患率における感染症の集団寄与割合は

$$(4.13) \quad AF(t, t + \Delta t) = \frac{\int_t^{t+\Delta t} \int_0^\infty \gamma(a) I(x, a) da dx}{\int_t^{t+\Delta t} \int_0^\infty \eta(a) S(y, a) da dy + \int_t^{t+\Delta t} \int_0^\infty (\eta(a) + \gamma(a)) I(y, a) da dy}$$

で計算することができる。式(2.18)と同様、これは超過寄与割合と呼ばれるものであり、感染暴露がない場合に予防される癌患者の全癌患者数に対する割合を意味する。

5. 考察

本稿では、感染過程と発癌過程の両方を加味した数理モデルによって感染と発癌との間に因果関係を認める場合について、その疫学的動態を考察した。モデルに基づいて、感染症の制御が癌疫学に及ぼす影響を分析する際に用いることのできる疫学的指標について議論した。これまで感染症に起因する癌の研究では、Cole and MacMahon (1971)による集団寄与割合の推定量を用いて、感染者の未感染者に対する発癌リスク比の推定値とある時刻での人口全体の感染者割合の2つの情報を基に集団寄与割合を単純計算することによって、当該癌に関して感染症に起因する者の割合がどの程度であるかという点に議論が集中しがちであった(Parkin, 2006)。単純計算が多い背景としては、発展途上国においてリスク比や感染者割合の推定値を経験的に得ることが困難を極めるという1つの観察問題があり、そのためか、感染症の制御に引き続く癌の疫学的動態に関する研究はこれまでに十分とは言えなかった。しかし、野外調査で得られる集団寄与割合は暴露(感染)から結果(癌)までに時間を要する場合にその定義と観察に技術的問題を抱えており(Greenland and Robins, 1988)、少なくとも長い時間をかけて経過する疫学的動態を超過寄与割合のみを用いて予測することが難しい。また、観察データが不足していようと、数理モデルを通じて理論的に疫学的動態を理解することなくしては、必要とされる統計データを特定することも困難であるし、疫学的な評価指標を考えることも難しいだろう。本稿は経験的データを利用した統計学的推定をほとんど扱わなかったが、今後の感染症および癌の疫学研究における基礎資料とする目的で単純な数理モデルに基づいて疫学的指標に関して解析的および数値的な議論を施した。

数値解析では、感染症の制御を開始した後に感染症および癌のリスクが非常に長い年月をか

けてゆっくり減少することを示した。その際、癌の罹患率や死亡率の減少度は未感染者の発癌率によって大きく左右されることを示し、それは癌罹患患者中の感染に起因する者の割合(集団寄与割合)が当該発癌率に依存して変化するためであることを議論した。また、時刻と共にリスクが変化するため、ある任意の時刻において疫学的評価を施すには、時点リスクと年齢別の累積リスクおよび出生コホートの生涯リスクという3つの異なる指標を使い分けることが望ましいことを示した。感染症と癌のリスク(あるいはリスクの減少効果)の間の関係を解析的に示すことが困難ではないことも示したが、ただし、そのためには図1にあるモデルの区画間の遷移率が既知であることが必要なことを述べた。

以上より、これまでに蓄積されているデータに加えて、必要と考えられる統計データのニーズを大きく分けて2つにまとめることができる。1つ目は、図1における区画間の遷移率に該当するような癌の自然史について、野外の観察に基づいて経験的な研究を積み重ねておく必要があることである。これまでの疫学的研究の多くでは、未感染者に対する感染者の発癌の相対的リスクを後ろ向き研究やコホート研究に基づいて推定することが多かった。もちろん、リスク比の推定は因果推論をする上でとても重要な役割を担っているし、現に推定値に基づいて癌罹患患者中における感染の集団寄与割合も推定されてきた。しかし、感染者の超過発癌リスクとその結果としての集団寄与割合だけでは、図1を十分に定量化することができず、むしろ、未感染者の出生から発癌までの待機時間や感染者における暴露から発癌までの待機時間のよう、発癌に要する時間の遅れなどを詳細に定量化しておく必要がある。言い換えるならば、それら発癌の自然史に関わる待機時間と感染者の未感染者に対する癌のリスク比が既知であれば、より精密に集団寄与割合を推定したり、集団寄与割合のコンセプト自体を改善したりすることも可能である。また、生命表を活用することによって癌の罹患・死亡に関する人口全体の年齢別累積リスクや生涯リスクの推定がこれまでに実施されてきたし(Wun et al., 1998; 加茂 他, 2005)、がん登録制度に基づいて部位別の癌の生存率が推定されてきたが(Matsuda et al., 2011; Tsukuma et al., 2006)、それに加えて $\delta(a, \tau)$ のような癌有病者を母集団とする年齢別の死亡リスクを十分に定量化しておくことは予測に欠かせない。

2つ目のデータニーズとして、感染症制御の影響を明らかにするには、がん統計だけでなく、縦断的な血清学的調査などによって人口中の感染者割合を継続的に把握しておくことが望ましいことが挙げられる。感染症と癌のリスクに関していずれか一方が観察データから明らかであれば、感染症と癌の両方の自然史を加味したモデルによってもう一方のリスクを間接的に推定することは可能ではある。しかし、これは感染症の観察データが不要であることを意味せず、主に2つの理由で感染症の流行データを把握しておく意義が大きい。1つは、感染症は発癌に先行して起こるものであるから、癌の将来予測を実施する場合のように疫学的動態を明示的かつ時刻に先取りして理解するには感染症の観察データを常に保有していることが望ましい。特に感染力の時刻に対する変化に伴って新規感染率や感染者割合が変化する場合は、同観察データを保有していることが最も威力を発揮するであろうと期待される。もう1つの理由は、年齢別の既感染者割合が経時的に明らかであれば、図1にある感染力 $\lambda(t, a)$ を観察データから直接に推定することが可能である点が挙げられる(単純な統計モデルのみで推定が可能である)。本来、人口中の感染者割合に比例する $\lambda(t, a)$ の中身は、感染症数理モデルにおける非線形性を生み出す原因になるために理論的には複雑化する傾向が強いのだが、 $\lambda(t, a)$ を観察データから推定して予め数値化してしまうことは定量的モデリングの戦略として大変都合が良い。つまり、 $\lambda(t, a)$ の定量化は、自然史の解明に加えて癌罹患の将来予測を容易にする重要な鍵となる。

感染と発癌に関する自然史には未だ不明点が多いため、明示的なモデルを基に感染症制御が癌の疫学に及ぼす影響を定量的に明らかにするには多くの課題が山積している。しかし、医学研究によって新たな予防接種や感染症の治療手段が有効であることが明らかにされると(特に

個体レベルの予後を改善することが明らかにされると), 長い時間をかけて調査することが必要であろう感染及び癌の自然史の解明を待たずに, その感染症の対策が世に広められることになる(医療と公衆衛生対策は方法論や観察の発展を待ってこない). 感染症制御の影響を統計学的に推定したり, あるいは未来の癌を予測したりするためには, できるだけ早く経験的データを蓄積することを通じて感染から癌に至るまでの疫学的動態を十分に定量化することが必要である.

謝 辞

本研究は科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業さきがけの一環として実施した.

参 考 文 献

- Bergonzini, V., Salata, C., Calistri, A., Parolin, C. and Palu, G. (2010). View and review on viral oncology research, *Infectious Agents and Cancer*, **5**, 11.
- Butel, J. S. (2000). Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease, *Carcinogenesis*, **21**, 405–426.
- Chang, A. H. and Parsonnet, J. (2010). Role of bacteria in oncogenesis, *Clinical Microbiology Reviews*, **23**, 837–857.
- Cole, P. and MacMahon, B. (1971). Attributable risk percent in case-control studies, *British Journal of Preventive and Social Medicine*, **25**, 242–244.
- Farrington, C. P., Kanaan, M. N. and Gay, N. J. (2001). Estimation of the basic reproduction number for infectious diseases from age-stratified serological survey data, *Journal of the Royal Statistical Society, Series C*, **50**, 251–292.
- Fujisawa, T., Kumagai, T., Akamatsu, T., Kiyosawa, K. and Matsunaga, Y. (1999). Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan, *American Journal of Gastroenterology*, **94**, 2094–2099.
- Gershengorn, H. B. and Blower, S. M. (2001). Modeling cancer as an infectious disease: The epidemiology of *Helicobacter pylori*, *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases* (eds. C. Castillo-Chavez et al.), 325–339, Springer, New York.
- Greenland, S. and Robins, J. M. (1988). Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions, *American Journal of Epidemiology*, **128**, 1185–1197.
- Halloran, M. E., Struchiner, C. J. and Longini, I. M. (1997). Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines, *American Journal of Epidemiology*, **146**, 789–803.
- Halloran, M. E., Longini, I. M. and Struchiner, C. J. (2009). *Design and Analysis of Vaccine Studies (Statistics for Biology and Health)*, Springer, New York.
- Hanley, J. A. (2001). A heuristic approach to the formulas for population attributable fraction, *Journal of Epidemiology and Community Health*, **55**, 508–514.
- 稲葉 寿(編) (2008). 『感染症の数理モデル』, 培風館, 東京.
- International Agency for Research on Cancer (2010). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of Classifications*, International Agency for Research on Cancer, Lyon (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 巖佐 庸(1998). 『数理生物学入門—生物社会のダイナミクスを探る』, 共立出版, 東京.
- 加茂憲一, 金子 聡, 吉村公雄, 祖父江友孝(2005). 日本におけるがん生涯リスク評価, 厚生学の指標, **52**, 21–26.

- 国立がん研究センターがん対策情報センター(2010). がん情報サービス. 統計, 国立がん研究センターがん対策情報センター, 東京, available at: <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html> (last accessed on 8 November 2010).
- Marshall, B. J. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis, *Lancet*, **1**, 1273–1275.
- Matsuda, T., Ajiki, W., Marugame, T., Ioka, A., Tsukuma, H., Sobue, T. and Research Group of Population-Based Cancer Registries of Japan (2011). Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: A chronological and international comparative study, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, in press (doi:10.1093/jjco/hyq167).
- 西浦 博(2008). *Helicobacter pylori* 感染とその除菌療法を加味した胃癌の将来予測—感染症数理モデルを用いた感染発癌過程の分析—, 未病と抗老化, **17**, 121–130.
- 西浦 博, 稲葉 寿(2006). 感染症流行の予測: 感染症数理モデルにおける定量的課題, *統計数理*, **54**, 461–480.
- Nishiura, H., Kakehashi, M. and Inaba, H. (2009). Two critical issues in quantitative modeling of communicable diseases: Inference of unobservables and dependent happening, *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (eds. G. Chowell, J. M. Hayman, L. M. A. Bettencourt and C. Castillo-Chavez), 53–87, Springer, New York.
- Parkin, D. M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002, *International Journal of Cancer*, **118**, 3030–3044.
- Rockhill, B., Newman, B. and Weinberg, C. (1998). Use and misuse of population attributable fractions, *American Journal of Public Health*, **88**, 15–19.
- Rupnow, M. F., Shachter, R. D., Owens, D. K. and Parsonnet, J. (2000). A dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States, *Emerging Infectious Diseases*, **6**, 228–237.
- Sasazuki, S., Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Yamamoto, S., Ikeda, S., Hanaoka, T., Tsugane, S. and Japan Public Health Center Study Group (2006). Effect of *Helicobacter pylori* infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: A nested case-control study, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, **15**, 1341–1347.
- Satou, K. and Nishiura, H. (2007). Transmission dynamics of hepatitis E among swine: Potential impact upon human infection, *BMC Veterinary Research*, **3**, 9.
- Tsugane, S. (2005). Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: Epidemiologic evidence, *Cancer Science*, **96**, 1–6.
- Tsukuma, H., Ajiki, W., Ioka, A., Oshima, A. and Research Group of Population-based Cancer Registries of Japan (2006). Survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1996: A collaborative study of population-based cancer registries in Japan, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **36**, 602–607.
- Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., Snijders, P. J., Peto, J., Meijer, C. J. and Munoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, *Journal of Pathology*, **189**, 12–19.
- Wun, L. M., Merrill, R. M. and Feuer, E. J. (1998). Estimating lifetime and age-conditional probabilities of developing cancer, *Lifetime Data Analysis*, **4**, 169–186.

Measuring Reduction in Cancer Risk Following Successful Control of an Infectious Disease

Hiroshi Nishiura¹ and Hisashi Inaba²

¹PRESTO, Japan Science and Technology Agency;
School of Public Health, The University of Hong Kong;
Theoretical Epidemiology, University of Utrecht

²Department of Mathematical Sciences, The University of Tokyo

Many cancers are caused by infection with carcinogenic microorganisms. Once an effective preventive or therapeutic measure against an infectious disease is invented and put into practice, the associated cancer risks also decline following successful control of the infectious disease. To evaluate countermeasures against infectious diseases using statistical records of cancer and infectious diseases, and to predict a likely impact of infectious disease control on future risks of cancer, it is essential to explicitly clarify the epidemiological dynamics of both infection and carcinogenesis processes. The present study discusses several different epidemiological measurements of disease control effort, analyzing a mathematical model and clarifying requirements of empirical data for relevant assessments. Since the risks of both infection and cancer tend to depend on calendar time over a long time period, the evaluation of countermeasures should account for both period and cohort measurements of the risks. Moreover, bridging a gap between infectious disease control and statistical assessment of cancer risks requires us to collect longitudinal data of infection dynamics. In addition to existing studies of causal association between infection and cancer, the natural history of infection-carcinogenesis-process, most notably, the time required for infected and non-infected individuals to develop cancer and age-dependency of cancer mortality, needs to be systematically quantified.