

結核高負担国における COVID-19 対策の結核への影響の推定：モデル分析

背景及び目的

COVID-19 の世界的な対策のおかげで、ここにきてウィルスの拡散は緩やかになったが、深刻な長期・短期の主要疾患対策の障害を引き起こしている。とりわけ結核に対しては社会封鎖により診断や届け出の深刻な間引き¹、薬剤の在庫切れの可能性²が示されている。そこで、モデル研究を行って以下の問題を検討した。

- 短期間の封鎖は結核高負担国において今後 5 年間のうちにその結核死亡率、罹患率にどのような影響を及ぼしうるか？
- 封鎖の後、各国はどのように結核対策を再強化したら、結核負担をもとのように抑え込むことができるか？

結核に関する Lancet 委員会の論文³に基づき、3つの結核高負担国（インド、ケニア、ウクライナ）の状況に対してモデル化を行った。これらの国々からの推定値は外挿して、COVID-19 対応の結核に対する全世界への影響の推定を行った。

方法

モデルによる検討の方法として、先に Lancet 論文⁴で記載したように、決定論型コンパートメント・モデルで結核の伝播の動態を記述し、3つの国ごとに細部の調整を施した。STB および USAID の専門家と相談して、結核診療の各段階（付表 1）に対する封鎖の可能な影響を反映すべく一連のシナリオを準備した。ここで扱う障害とは事実上 2 か月の封鎖にかかるもので、その後は 2 か月の復旧期間で正常の結核業務を復旧していくと仮定した。最悪のケースのシナリオとしては、3 か月の封鎖、その後 10 か月かかって復旧というモデルである。モデル結果の表示は 2020 年から 2025 年までの累積患者発生及び死亡として行った。感度分析は封鎖の期間と復旧期間に関して実施した。

分析は基本的にはインド、ケニア、ウクライナに焦点を当てたが、これら 3 か国の所見は次のような方式で全世界レベルに外挿した。インドモデルは高結核負担で私的セクターの影響の強い国、ケニアモデルは HIV が結核蔓延の原動力になっている国、そしてウクライナは薬剤耐性結核の多くまた病院中心の診療を行っている国、をそれぞれ代表するものとした。これらの類型に当てはまらない国については 3 か国モデルの平均を割りつけた。影響の推定は WHO 報告による結核患者発生・死亡の Cubic spline 予測に適用した。

これらの予測に関してはいくつかの不確実性があるが、3つの代表国への影響のモデル化は次の理由か

ら、過小評価となっている可能性がある。まず、封鎖がないとした場合、現行の対策はそのまま維持されると仮定されている。したがってモデルには、例えばインドにおける私的セクターの拡大傾向など、封鎖がなければ国の方針として、また 2018 年国連総会の目標⁵として実現するはずであった国の結核対策の拡大が考慮されていない。第 2 に、ケニアの場合、モデルは結核疫学像のなかの HIV の趨勢を扱っているものの COVID 対応の HIV への影響については考慮していないが、実際には結核と HIV 双方の対策の破綻の結果として、影響は両者に及ぶものと考えられる。

この分析については結核と SARS-CoV-2 の間の直接的な相互作用を考慮していないが、初期の証拠から結核感染は COVID-19 重症化の強いリスク要因であることが示唆されている⁶。しかも結核既往歴のある人は SARS-CoV-2 感染に際して一肺の損傷を介して一さらに重症化しやすいとされる⁷。このような病原体相互の反応の可能性、それらの結核発病・死亡に対する意義に関してさらなる研究が望まれる。このモデルはたとえば経済破綻による貧困の拡大といった社会経済的な変化による結核負担の増加の可能性についても考慮していない。しかしながらモデルは、結核伝播に対する物理的な距離の確保の影響については考慮している。

所見

短期間の封鎖が今後 5 年間の結核の発生と死亡に及ぼす影響はどれほどになるか？

図 1 は 2 か月の封鎖とその後 2 か月かけての復旧における結核患者発生と死亡の変化（赤い曲線）、さらに最悪のシナリオとして 3 か月の封鎖、10 か月の復旧の場合の変化を示している。表 1 はそれぞれの国の状況に対して結核負担の増加の推定値を示している。これらの結果は、結核負担が封鎖以前の水準に戻るためには何年もの時間がかかることを物語っている。患者発生や死亡の過剰という結果はそれぞれの国での結核終息に対するかなりのとん挫となるといえよう。

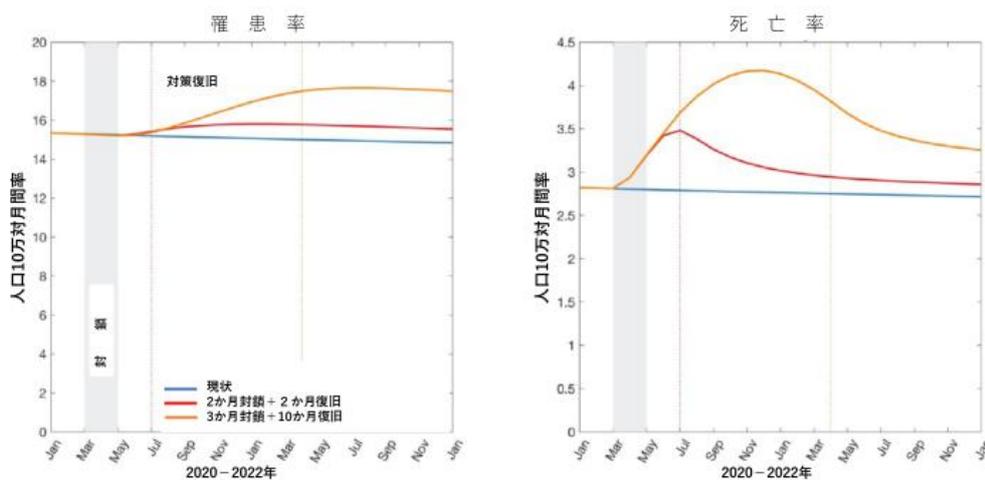


図 1. COVID-19 による封鎖による結核患者発生と死亡の動態をインドについて示した。灰色の部分封鎖の期間、縦の点線は正常の結核対策が取り戻された時点を示す。2020~2025 年にかけての全体的な影響は結核負担の累積値として表 1 に掲げた。

国	患者過剰発生 (2020-2025 年) (% 増加率)		過剰死亡 (2020-2025 年) (%増加率)	
	封鎖 2 か月 復旧 2 か月	封鎖 3 か月 復旧 10 か月	封鎖 2 か月 復旧 2 か月	封鎖 3 か月 復旧 10 か月
インド	514,370 (3.55%)	1,788,100 (12.32%)	151,120 (5.70%)	511,930 (19.31%)
ケニア	12,154 (1.51%)	40,992 (5.08%)	4,873 (2.15%)	15,800 (6.99%)
ウクライナ	2,348 (1.19%)	7,589 (3.86%)	455 (2.40%)	1,578 (8.31%)
世界	1,826,400 (3.1%)	6,331,100 (10.7%)	342,500 (4.0%)	1,367,300 (16.0%)

表 1. COVID-19 対策の結果として、それぞれの国で予想される結核患者発生・死亡の過剰のモデル推定。本文に記したように推定値は結核対策が封鎖以前と変わりなく進められたとした場合（現状水準）との相対値である。世界の（増加率の）推定値が基礎となる国の値よりも内輪になる場合があるが、これはモデルの国とはちがういろいろな国の異なる現状水準（動的コンパートメントモデルによる推定ではない、統計学的な推定によるもの）に基づくものだからである。

さらに、復旧のペースは復旧中期（2020～2025 年）の結核負担に対して重要な結果をもたらす。表 2 は封鎖期間、復旧期間の各月ごとの影響を見たものである。この表が強調するのは、COVID-19 対応時期の累積結核負担（患者発生、死亡いずれにせよ）は、その後最短 5 年間は結核対策の足を引っ張るということであり、これらの負の影響を最小化するためには迅速な結核対策の復旧が決定的に重要だということである。

	患者発生過剰 (2020-25 年)		死亡過剰 (2020-25 年)	
	封鎖 1 月当り	復旧 1 月当り	封鎖 1 月当り	復旧 1 月当り
インド	232,665	144,795	71,290	40,685
ケニア	3,980	3,133	1,747	1,157
ウクライナ	1,058	625	270	137
世界	608,400	420,400	126,100	83,200

表 2. 封鎖、復旧が 1 か月延長したときの結核負担の増加分の推定値

封鎖後、国の結核対策の復旧を急ぎ、結核負担をもとの制圧状態に戻す最善の方法は？

図 2A は対策の破綻によって結核負担が極度に障害された原因について示している。封鎖期間、診断や治療の機会が失われたことで未発見、未届けの結核患者の集団の急速な増大が起こったのである。通常の結核対策ではこの膨大した集団を急速に封鎖前の大きさに潰すことは不可能であり、その間にこの集団は感染伝播を続けてしまう。

それゆえ、平常期の結核対策の復旧に加えて、出来上がった結核集団を潰すことをめざした追加の方

策が必要になる。その方策とは、COVID-19 対策と変わらない結核対策の重要性の自覚に裏付けられた強力な地域の関与、および封鎖中に見逃した診断を取り返すための接触者追跡の強化を含めた積極的患者発見の強化、の組み合わせとなる。

平時の結核対策（一定期間の）の復旧と並行して「強化された復旧」とでも呼ぶべき追加の方策（2 か月間にわたる）の組み合わせ戦略を提唱する。図 2B は強化された復旧の図解例をインドについて示している。図ではこれらの追加の方策のもとでみられるはずの患者届け出の増加のピークを示している。このような指標は強化された復旧のための有用な達成目標にもなるだろう。例えば、平常の結核対策を取り戻すまでに 2 か月かかるというシナリオで、これに追加の方策を組み合わせると月間届け出率を人口 10 万対 18 まで引き上げる目標がたてられる。

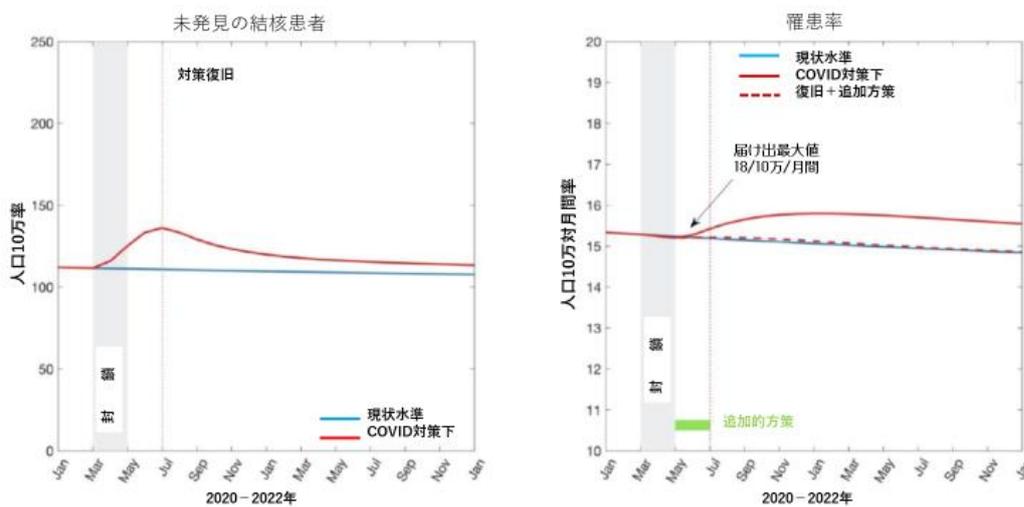


図 2. 封鎖によって起きた結核対策の遅れからの復旧の加速。左図は結核負担に対する封鎖と復旧の長期にわたる影響の機序を図示する。診断の機会を失ったことで、未発見感染性患者の集団が発生し増大する。通常の結核対策と並行して上記の問題に対応する追加的な方策が必要になる。右図はそのような方策の可能な影響を示し（点線）、それらが急速に結核対策を封鎖前の水準に復旧させ、さらにそれをしのぐ効果を発揮する可能性も示す。

要 約

- 厳格な COVID-19 対策が数か月続くだけで、結核高負担国の結核は、主として結核診断と治療を通して長期にわたる影響を受けることになるであろう。
- 世界的には、封鎖が 3 か月、復旧が 10 か月にわたるとした場合、2020～2025 年の間に結核患者は 630 万人多く発生し、また死亡は 140 万人増加するであろう。

Stop TB Partnership

- そのため、世界の結核罹患率および結核死亡率は、それぞれ 2013 年、2016 年の水準にまで増加、つまり COVID-19 パンデミックのために結核対策は 5 年～8 年逆戻りすることになる。
- 長期的に見た結果は短期間の復旧のペースによって強く影響される可能性がある。
- 結核医療のサービスが元に戻る期間の 1 か月あたりについて、2020～2025 年の期間に、インドでは 40685 人、ケニアでは 1,157 人、ウクライナでは 137 人が余計に死亡することになる。
- 結核に対するこの数年間の熱意と投資の強化による進捗を取り戻すためには、未発見患者の集団を潰すための追加の方策と資源とが重要である。そのような方策とは、結核を疑わせる症状に気づき対処することの重要性を忘れないために、強力な地域の関与と接触者追跡、同時に積極的 patient 発見の強化を含む。デジタル技術なども使われることになろう。個々の患者に対する品質の保証された治療薬とケアの絶え間ない、確実な提供は最重要である。患者届け出はそのような追加的な努力の達成度を図る有用な方法となる。

指標	影響の原因	インド	ケニア	ウクライナ
封鎖当初から				
感染の減少	人との距離の保持	10%低下	10%低下	10%低下
患者(受診)の遅れ	外出制限	50%増加	50%増加	30%増加
受診あたり診断確率	検査・医療職員不足	70%低下	70%低下	50%低下
一次薬治療成功率	職員による DOT 不	70%～低下	70%～低下	50%～低下
二次薬治療成功率	十分	25%～低下	25%～低下	25%～低下
封鎖から1か月経過				
耐性検査結果判明率	Xpert 等導入率	5%～低下	5%～低下	25%～低下
治療開始率	在庫・供給切れ	25%～低下	25%～低下	50%～低下
HIV 陽性者の IPT%	HIV 診療破綻	—	10%～低下	—

付表1：封鎖の影響の関する国別に見た仮定。本文に記した通り、これらの障害はそれぞれの国において封鎖の2か月間はフルに影響を発揮しており、結核サービスは続く2か月の「復旧期」のあとに徐々に正常レベルに戻る、と仮定した。最悪ケースのシナリオは、3か月の封鎖のあとに10か月の復旧期間、という仮定である。

References

1. Stop TB Partnership (2020) We did a rapid assessment: The TB response is heavily impacted by the COVID-19 pandemic. Available at: http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20_014.html.
2. Ravelo JL (2020) TB programs, trials pause as COVID-19 spreads. Devex News. Available at: <https://www.devex.com/news/tb-programs-trials-pause-as-covid-19-spreads-97049>.
3. Reid MJA, et al. (2019) Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *Lancet* 393(10178):1331–1384.
4. Vesga JF, et al. (2019) Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach. *Lancet Glob Heal*. doi:10.1016/S2214-109X(19)30037-3.
5. Liu Y, et al. (2020) Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. medRxiv. doi:10.1101/2020.03.10.20033795.
6. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP (2018) Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. doi:10.1183/16000617.0077-2017.
7. Stop TB Partnership (2019) The Paradigm Shift 2018 - 2022. Available at: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf.