

# 政 策

## インフルエンザの流行状況把握システム

大日康史

OHKUSA Yasushi/国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官

インフルエンザ流行状況の把握は、例年のインフルエンザ対策として、また近年ではパンデミック対策の準備あるいは予行演習として、その重要性が急速に増加している。本稿では、近年日本において実際に運用されている全国レベルでの流行状況把握システムを紹介し、その特徴をまとめる。対象とするシステムは、①感染症発生动向調査、②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)、③インフルエンザ関連死亡迅速把握システム、④超過死亡「感染研」モデル、⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベース、⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)、⑦病原微生物検出情報の7種類を取り上げる。それらの評価軸として、実施主体、対象、インフルエンザ流行の定義、情報収集や還元の頻度、迅速性、正確性、還元方法、システムから還元されている付随的な情報やサービスによって分類、整理する。また、より迅速にインフルエンザ流行を把握する次世代のサーベイランス・システムとして、情報収集のタイミングを受診や欠席よりもOTC(一般用医薬品)購入時まで前倒しして、その売り上げの動向をモニターするシステムを紹介する。

### KEY WORDS

■流行把握システム

■迅速性

■正確性

■外来患者数

■死亡者数

### はじめに

インフルエンザは、2002/2003 シーズンには1,450万人、2003/2004 シーズンには923万人の罹患者(外来患者)を出したと推定され、また、2002/2003 シーズンには約11,000人、2003/2004 シーズンには2,000人程度の超過死亡(もしインフルエンザ流行がなければ生じなかったであろう死亡)を出すほどの、現代においても重要な感染症であることはいうまでもない。また、近年

の鳥インフルエンザの世界的あるいは国内での流行、またヒトへの感染をみるにつれ、パンデミックへのタイムリミットへ刻一刻と近づきつつある今日において、パンデミック対策の準備あるいは予行演習としての毎年のインフルエンザ対策の重要性が最近急速に増している。

その対策の重要な柱として位置づけられるのは、流行の迅速な把握である。それによって、公衆衛生的な対応をとるための時間的な余裕を行政においても、あるいは医療機関においても、ま

表1 各システムの特徴

| システム名        | 感染症発生動向調査                | インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)                              | インフルエンザ関連死亡迅速把握システム                             | 超過死亡「感染研」モデル           | MLインフルエンザ流行前線情報データベース   | インフルエンザ様疾患患者報告(学校欠席者報告)       | 病原微生物検出情報  |
|--------------|--------------------------|---|---|------------------------|---|-------------------------------|--|
| 実施主体         | 厚生労働省結核感染症課              | 厚生労働科学補助金<br>厚生労働省結核感染症課が通知                               | 厚生労働省結核感染症課                                     | 総務省                    | 自発的な小児科医のメーリングリスト(国立感染症研究所感染症情報センター<br>砂川富正主任研究官、滋賀県守山市小児科医西藤なるを医師)                 | 国立感染症研究所感染症情報センター、厚生労働省結核感染症課 | 国立感染症研究所感染症情報センター、厚生労働省結核感染症課                        |
| 解析、情報還元の実施主体 |                          | 国立感染症研究所感染症情報センター   | 国立感染症研究所感染症情報センター                               | 国立感染症研究所感染症情報センター      | 西藤なるを医師   |                               | 国立感染症研究所感染症情報センター                                    |
| 対象           | 外来患者数                    | 外来患者数   | インフルエンザ関連死亡                                     | 総死亡数                   | 外来患者数   | 小中学校の欠席者                      | インフルエンザウイルス分離数                                       |
| 報告基準         | 臨床的診断                    | 臨床的診断   | 14大都市における肺炎あるいはインフルエンザが、死亡届にある複数の死因にいずれかに該当する人数 | 全国を対象で死因を問わない          | 迅速診断キット陽性   |                               | インフルエンザ分離の結果   |
| 迅速性          | データの収集は週単位、公表は2週間程度遅れる   | 毎日のデータをリアルタイムに収集し、その日の夜間に集計                               | データの収集は週単位、公表には2週間程度遅れる                         | データの収集は月単位、公表は4、5ヵ月遅れる | 毎日のデータをリアルタイムに収集、その日の夜間に集計  | データの週単位で収集、公表には2週間程度遅れる       | データの日単位で収集、公表には2週間程度遅れる                              |
| 正確性          | インフルエンザ定点約5000医療機関から情報収集 | インフルエンザ定点のうち約500の医療機関から情報を収集                              | 全数把握  | 全数把握                   | 参加基準や範囲は明示的ではない   |                               | インフルエンザ定点医療機関に受診する外来患者のおおよそ1割から検体を採取し、地方衛生研究所でウイルス分離 |
| 還元方法         | 国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ | 国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ                                  | 国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ                        |                        | 情報入力と同じホームページ   | 国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ      | 国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ                             |
| 付加的情報        | 警報・注意報                   | 休日の補正済みの外来患者数、外来患者数に占めるインフルエンザ様疾患患者数の割合、迅速診断キット施行者に占める陽性率 |   |                        | 患者の年齢分布、性別、治療薬剤、診断に用いられたキット、予防接種率、ウイルス分離の結果、予防接種の有無と年齢(A、B、不明)、ウイルスの分離状況、年齢区分ごとの処方薬 | ウイルスの分離状況                     | 都道府県別、亜型別、週別の分離数が地図上で示される                            |

た医薬品、医療機器の流通においても与えることができる。本小文では、国あるいは地方自治体において、あるいはボランティアに基づく医師のネットワークも含めて、最近の数年間で日本で行われ、活用されている流行状況把握システムを可能な限り網羅的に紹介し、その長所短所を含めて整理する。それらシステムの複合的な活用によってより有用な情報が、診療や公衆衛生の現場で活かされれば本小文にとって望外の喜びである。

近年日本において実際に運用されている全国レベルでの流行状況把握システムは、国立感染症研究所感染症情報センターの把握している範囲で、①感染症発生動向調査、②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)<sup>1)</sup>、③インフルエンザ関連死亡迅速把握システム<sup>2)</sup>、④超過死亡「感染研」モデル<sup>3,4)</sup>、⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベース、⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)、⑦病原微生物検出情報の7種類である。これ以外にも地域を限定したシステムとして岐阜市(<http://www.city.gifu.med.or.jp/kansen/infr/infl2004.html>)、茨城県([http://www.ratoc.co.jp/kenkomap/ibaraki/influenza/map\\_output.asp](http://www.ratoc.co.jp/kenkomap/ibaraki/influenza/map_output.asp))、石川県(<http://www.ishikawa.med.or.jp/influ2003/>)があるが、それらはほぼ⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベースと共通した特徴を有しているので、それらを代表して⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベースを紹介することとする。これを、実施主体、対象、インフルエンザ流行の定義、

情報収集や還元の頻度、迅速性、正確性、還元方法、システムから還元されている付属的な情報やサービスによって分類、整理してみよう。その概要は表1にまとめられている。

## 1 実施主体

まず、実施主体については、調査と解析・情報還元とに分けて整理してみよう。①感染症発生動向調査と⑦病原微生物検出情報は感染症法に基づく事業であるので実施主体は厚生労働省結核感染症課である。また、③インフルエンザ関連死亡迅速把握システムと⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)も厚生労働省結核感染症課の通知に基づく事業である。②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)は、厚生労働科学補助金の研究の一環として行われているが、厚生労働省結核感染症課から通知が出され、協力が呼びかけられている。④超過死亡「感染研」モデルは後述するように人口動態調査の公表データを用いているので、人口動態調査の実施主体は総務省である。⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベースは、小児科医のメーリングリストを活用して調査が実施されている。このシステムは、国立感染症研究所感染症情報センターの砂川富正主任研究官によって発案、滋賀県守山市の小児科医西藤なるを医師によってWebの開発、という有志2名によって運営、管理されている(もっともボランティアの有志による報告システムなので、報告される一

人一人によって運営されているという表現のほうが正確であろう)。

他方で解析・情報還元の実施主体は、①感染症発生動向調査、③インフルエンザ関連死亡迅速把握システム、②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)、⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)、⑦病原微生物検出情報は、国立感染症研究所感染症情報センターである。⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベースの解析、情報還元は、西藤なるを医師によって行われている。

## 2 対象

次に、インフルエンザ流行をはかる対象であるが、大きく分けて、①感染症発生動向調査、②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)、⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベースが外来患者数、⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)は小中学校の欠席者、③インフルエンザ関連死亡迅速把握システム、④超過死亡「感染研」モデルが死亡数を対象としている。さらに、⑦病原微生物検出情報では、インフルエンザウイルスの分離数から定義される。同じ外来患者数でも、①感染症発生動向調査と②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)では臨床的診断に基づいて報告されており、他方、⑤ML インフルエンザ流行前線情報データベースは原則的に迅速診断キットの結果をもって疾患定義がされている。原則の例外としては、家庭内

流行のように強い疫学的リンクが確信される場合である。したがって、前者は後者よりもより広い疾患定義であるが、迅速診断キットの感度、特異度は十分に高いとはいえ、完全ではないので、完全な包含関係にはない。むしろ、インフルエンザを含むインフルエンザ様疾患と、迅速診断キットによって定義されたインフルエンザという別の疾患を捉えていると考えるべきであろう。たとえば、流行が認知される以前のSARSや天然痘、炭疽菌の患者が大量に発生した場合、インフルエンザ様疾患患者としては分類されるものの、迅速診断キットによって定義されたインフルエンザには該当しない。また、小中学校の欠席者におけるインフルエンザはやはりインフルエンザ様疾患患者として定義されていると考えるべきであろうが、診断は必要ないので受診者数ですらない。

③インフルエンザ関連死亡迅速把握システムと④超過死亡「感染研」モデルは死亡数から流行を定義しているが、前者が14大都市(政令市および東京特別区)における肺炎あるいはインフルエンザが、死亡届にある複数の死因のいずれかに該当する人数を用いているのに対して、後者は全国が対象でまた死因を問わない。これは、前者が死亡票の再集計という形でより正確に肺炎あるいはインフルエンザ流行を把握するシステムであるのに対して、後者は公表データである人口動態調査に基づいていることによる。人口動態調査での死因分類は原死因、つまり、死亡に至る最も根底にある疾患で分類されているために、肺炎あるいはインフルエン

ザの死亡への影響を捉えきれない。そうした事情で、人口動態調査を用いた解析では死因に関係なくすべての死亡者数の変動からインフルエンザの流行を定義している。

### 3 迅速性

次に、情報収集や還元頻度で整理してみると、まず、②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)と⑤MLインフルエンザ流行前線情報データベースは、毎日のデータをリアルタイムにあるいはその日の夜間に集計を行い還元している。その意味で両者は高度に自動化されたシステムといえよう。次に、①感染症発生動向調査と③インフルエンザ関連死亡迅速把握システム、⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)、⑦病原微生物検出情報はデータの収集は週単位であるが、公表には2週間程度遅れる(⑦病原微生物検出情報はやや短い)。その意味で迅速性はやや劣る。しかしながら、⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)は小中学校の欠席者を反映しているために、それが外来受診する以前の時点での情報を捉えているので、流行の初期の立ち上がり捉えるには有効な指標であろう。反面、③インフルエンザ関連死亡迅速把握システムは死亡者を捉えているので、1人の患者の罹患、発症、外来受診から比べるとかなり遅れた段階を捉えており、その意味で流行把握の迅速性はかなり劣る。④超過死亡「感染研」モデルに至っては、公表され

た人口動態調査を用いているために月単位の情報で、しかも4、5ヵ月遅れでしかデータが公表されないために、その間解析報告を行えない。つまり、インフルエンザ流行期の情報還元を行えない。その意味で迅速性は全くない。

### 4 正確性

他方で正確性という観点から評価してみると、迅速性のほぼ裏返しとなる。正確性を担保するためには、情報収集を行う施設数とその対象や報告基準が問題となる。施設数が多い順では決してないが、①感染症発生動向調査は全内科・小児科医療機関の約1割に相当する医療機関をカバーしているインフルエンザ定点約5,000医療機関(小児科3,000、内科2,000)から情報が収集されているのに対して、②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)ではさらにその1割弱、つまり全体の1%弱に相当する約300の医療機関から情報が収集されている。その意味で②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)の正確性は、①感染症発生動向調査より劣る。また、⑦病原微生物検出情報はインフルエンザ定点医療機関の約1割の病原体定点に受診した外来患者のなかから任意に検体を採取し、地方衛生研究所でウイルス分離が行われている。2003/2004シーズンは約5,000のウイルス分離が行われた。

一方で、⑤MLインフルエンザ流行前線情報データベースは前述したよう

にボランティアベースなので、参加基準や範囲は明示的ではない。また、小児科医のメーリングリストをそのベースとしているために、内科は排除されていないものの、小児科に偏るおそれが懸念される。また、流行が立ち上がる時期には感度が高く、逆に一山を越え終息に向かう過程では関心が薄れ参加医療機関数も減少すると懸念される。いずれにしても、②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)や⑤MLインフルエンザ流行前線情報データベースにおいては、事後的に①感染症発生動向調査との相関を常にチェックすることが必要不可欠であるが、両者はかなり高い相関を有していることがすでに確認されている(図1, 図2, 図3)。さらに、⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)は、学級閉鎖の情報としては正確であるが、それが全体の外来患者数を反映しているかについては疑問が残る。小中学生は密接な集団生活を送っているので、流行を加速させる人口集団であると考えられているので、そのモニターは流行把握にとって有効であるが、それが流行そのものであるかどうかは、特に高齢化の進展や核家族化を背景として常に吟味が必要であろう。

他方で、死亡を対象とする③インフルエンザ関連死亡迅速把握システムと④超過死亡「感染研」モデルでは、該当する死亡者すべてが対象となるために、当該地域(全国あるいは14大都市)における全数把握である。ただし、前述したように、④超過死亡「感染研」モデルは全国全死因であるのに対して、③インフルエンザ関連死亡迅速

把握システムは14大都市インフルエンザ関連死亡のみを捉えている。その意味で、14大都市以外でのインフルエンザ関連死亡や、あるいは死因の記載が漏れたがなおインフルエンザに関連した死亡を取りこぼしているおそれは否定できないので、正確性はやや劣

るといえよう。また、入力が必ずしも自動的に行われているわけではないので、報告の遅れや未報告あるいは数値の改訂が頻繁に生じるので、正確性には一定の留保がつく。

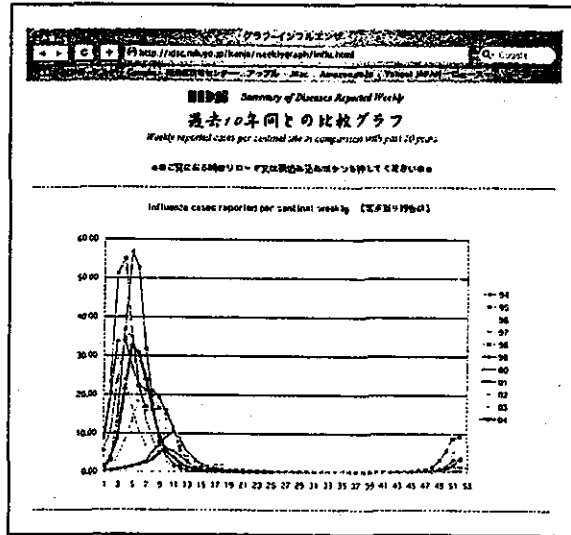


図1 発生動向調査

<http://idsc.nih.go.jp/kanja/weeklygraph/influ.html>

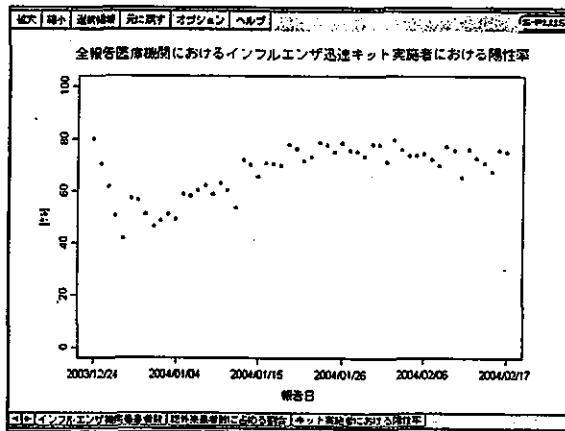


図2 インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)

<http://www.flu.msi.co.jp/graph>

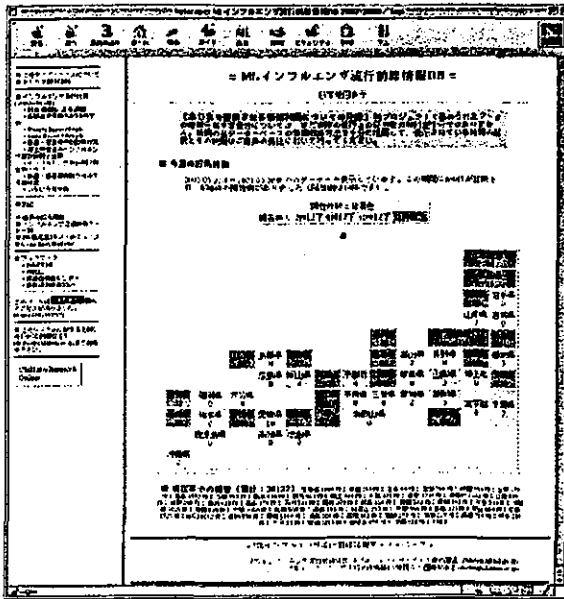


図3 MLインフルエンザ流行前線情報データベース  
<http://research.children.jp/flu2004/index.php>

ンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告), ⑤MLインフルエンザ流行前線情報データベースでは基本的には外来患者数であるが, 付随的な情報やサービスを提供している。たとえば, ①感染症発生動向調査は警報・注意報が国立感染症研究所感染症情報センターのホームページで公開されている (<http://idsc.nih.go.jp/others/topics/inf-keiho/index.html>)。ただし, 警報・注意報の定義が保健所管轄ごとの定点あたり患者数が10を越えれば注意報, 30を越えれば警報, というかなりアバウトな設定となっており, その妥当性も含めて今後検討が必要であろう。具体的には, この10年の①感染症発生動向調査による外来患者数の変動は図1 (<http://idsc.nih.go.jp/kanja/weeklygraph/Influ.html>)にあるし, また2004年第7週(2月9日~2月15日)での警報・注意報は図4の形で提供されている。

## 5 還元方法

次に還元方法について比較してみよう。①感染症発生動向調査, ②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告), ③インフルエンザ関連死亡迅速把握システム, ⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告), ⑦病原微生物検出情報は, 国立感染症研究所感染症情報センターのホームページで公開されている。また, ⑤MLインフルエンザ流行前線情報データベースは, 情報入力と同じHPで公開されている。他方で, ④超過死亡「感染研」モデルは, 病原微生物情報月報のインフルエンザ特集号の一部として公表されている。⑦病原微生物検出情報はWHOのFluNet (<http://rhone.b3e.jussieu.fr/fluNet/www/>)

にも公開されている。

## 6 還元内容

システムから還元されている情報は, ①感染症発生動向調査, ②インフルエ

②インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)では, 休日の補正済みの外来患者数, 外来患者数

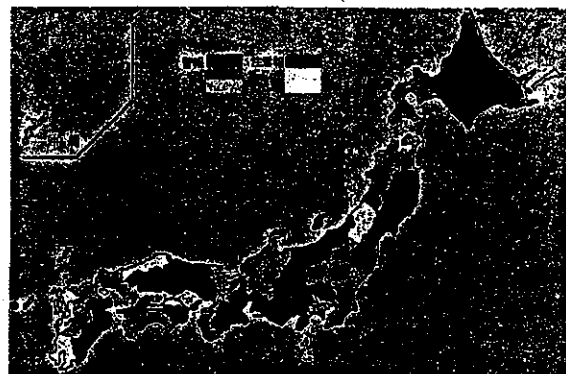


図4 警報・注意報  
<http://idsc.nih.go.jp/others/topics/inf-keiho/index.html>

に占めるインフルエンザ様疾患患者数の割合、インフルエンザ様疾患患者数に占める陽性率などが図2(<http://www.flu.msi.co.jp/graph>)の形で、同じ国立感染症研究所感染症情報センターのホームページで公開されている。⑤MLインフルエンザ流行前線情報データベースでは、まず全国では患者の年齢分布、性別、治療薬剤、診断に用いられたキット、予防接種率、ウイルス分離の結果、予防接種の有無と年齢、亜型(A, B, 不明)、ウイルスの分離状況、年齢区分ごとの処方薬剤が示されている(図3:<http://research.children.jp/flu2004/index.php>)。それに加えて、よりローカルな市町村単位での報告総数、患者の年齢、性別、治療薬剤、発症日、診断日も提供されている。さらに特記すべきは、これらの分析が報告者ごとに、個別に提供される「My Data」機能である(図5)。こうした医療機関単位での情報集約、解析は、ほかのシステムでは例がなく非常に有益であることはいうまでもない。

③インフルエンザ関連死亡迅速把握システム(図6:<http://idsc.nih.go.jp/others/topics/inf-rpd/index-rpd.html>)、④超過死亡「感染研」モデル(図7)では、それぞれ13大都市(およびその合計)と全国の超過死亡以外の情報は還元されていない。⑥インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)(図8:<http://idsc.nih.go.jp/kanja/infreport/report.html>)では、都道府県別の学級閉鎖の状況以外にはウイルスの分離状況の情報が提供されている。⑦病原微生物検出情報は、都道府県別、

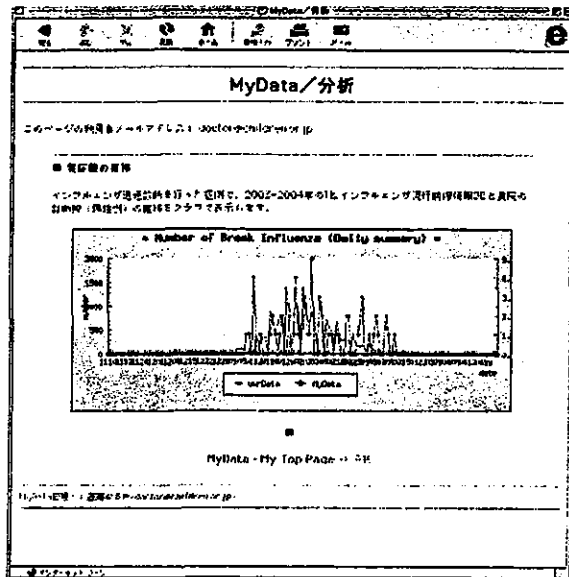


図5 「MyData」機能

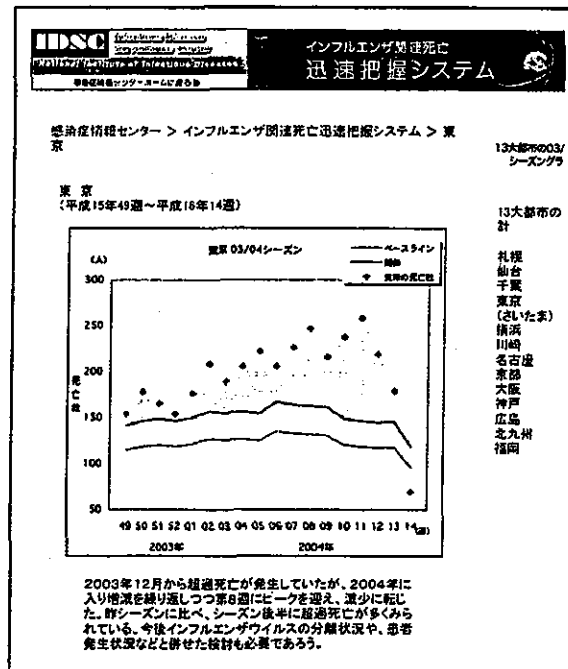


図6 インフルエンザ関連死亡迅速把握システム  
<http://idsc.nih.go.jp/others/topics/inf-rpd/index-rpd.html>

(最終報)  
インフルエンザ様疾患発生報告(第26報)

平成16年5月28日  
厚生労働省健康局結核感染症課

今週H16.5.9 - H16.5.22  
累計H15.11.2 - H16.5.22

| 都道府県 | 施設数 |        | 休校数 |     | 学年閉鎖学校数 |         | 学級閉鎖学校数 |        | 在籍者数      |         | 患者数    |         | うち欠席者数 |           | 初発年月日                  | ウイルス分離状況 |         |    |
|------|-----|--------|-----|-----|---------|---------|---------|--------|-----------|---------|--------|---------|--------|-----------|------------------------|----------|---------|----|
|      | 今週  | 累計     | 今週  | 累計  | 今週      | 累計      | 今週      | 累計     | 今週        | 累計      | 今週     | 累計      | 今週     | 累計        |                        | Aノズ      | A香港     | B型 |
| 北海道  | 3   | 1,129  | 74  | 2   | 360     | 1       | 695     | 75     | 85,028    | 51      | 51,424 | 25      | 18,914 | H15.10.17 |                        |          |         |    |
| 青森   | 0   | 104    | 22  | 53  | 29      | 11,086  | 5,243   | 2,280  | H15.12.10 |         |        |         |        | H16.2.12  |                        |          |         |    |
| 岩手   | 0   | 82     | 15  | 50  | 17      | 7,124   | 3,218   | 1,679  | H16.1.19  |         |        |         |        | H16.1.19  |                        |          |         |    |
| 宮城   | 0   | 44     | 5   | 19  | 20      | 3,121   | 1,523   | 710    | H16.1.13  |         |        |         |        | H16.1.13  |                        |          |         |    |
| 秋田   | 0   | 13     | 3   | 7   | 3       | 1,090   | 651     | 353    | H15.12.15 |         |        |         |        | H15.12.15 |                        |          |         |    |
| 山形   | 0   | 116    | 15  | 47  | 54      | 8,402   | 3,763   | 1,697  | H15.11.26 |         |        |         |        | H15.11.26 |                        |          |         |    |
| 福島   | 0   | 43     | 9   | 18  | 16      | 4,676   | 1,674   | 933    |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 茨城   | 0   | 91     | 2   | 36  | 53      | 5,781   | 3,157   | 1,674  | H15.12.15 |         |        |         |        | H15.12.22 |                        |          |         |    |
| 栃木   | 0   | 20     | 1   | 12  | 7       | 903     | 519     | 312    | H15.12.22 |         |        |         |        | H15.12.26 |                        |          |         |    |
| 群馬   | 0   | 116    | 0   | 26  | 90      | 5,754   | 2,695   | 1,607  | H15.11.19 |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 埼玉   | 0   | 449    | 2   | 84  | 363     | 23,898  | 12,389  | 6,625  |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 千葉   | 0   | 93     | 1   | 14  | 78      | 4,741   | 1,785   | 1,215  | H16.1.14  |         |        |         |        | H15.1.22  |                        |          |         |    |
| 東京   | 0   | 655    | 8   | 0   | 647     | ...     | 34,124  | 16,413 |           |         |        |         |        | H15.12.25 |                        |          |         |    |
| 神奈川  | 0   | 210    | 2   | 31  | 177     | 13,608  | 7,430   | 3,614  | H15.12.9  |         |        |         |        | H15.12.9  |                        |          |         |    |
| 新潟   | 0   | 224    | 9   | 63  | 152     | 12,995  | 6,734   | 3,710  | H16.1.13  |         |        |         |        | H16.1.13  |                        |          |         |    |
| 富山   | 0   | 20     | 0   | 10  | 10      | 959     | 525     | 332    | H16.1.19  |         |        |         |        | H16.1.20  |                        |          |         |    |
| 石川   | 0   | 47     | 1   | 24  | 22      | 3,181   | 1,743   | 795    |           |         |        |         |        | H15.1.13  |                        |          |         |    |
| 福井   | 0   | 37     | 1   | 22  | 14      | 2,021   | 1,200   | 583    |           |         |        |         |        |           |                        |          | 15.12.5 |    |
| 山梨   | 0   | 72     | 1   | 42  | 29      | 4,719   | 2,598   | 1,470  | H16.1.19  |         |        |         |        | H16.1.27  |                        |          |         |    |
| 長野   | 0   | 46     | 3   | 11  | 32      | 4,843   | 1,951   | 1,161  | H16.1.14  |         |        |         |        | H16.1.14  |                        |          |         |    |
| 岐阜   | 0   | 255    | 13  | 104 | 138     | 17,339  | 9,577   | 4,545  | H15.11.4  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 静岡   | 0   | 35     | 2   | 12  | 21      | 2,010   | 1,059   | 656    | H16.1.16  |         |        |         |        | H16.1.21  |                        |          |         |    |
| 愛知   | 0   | 142    | 3   | 28  | 110     | 7,396   | 4,174   | 2,238  | H15.11.27 |         |        |         |        | H16.1.19  |                        |          |         |    |
| 三重   | 0   | 352    | 12  | 143 | 197     | 22,890  | 12,636  | 5,761  | H15.11.27 |         |        |         |        | H15.12.22 |                        |          |         |    |
| 滋賀   | 0   | 287    | 4   | 66  | 217     | 18,285  | 9,507   | 4,799  |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 京都   | 0   | 180    | 2   | 78  | 100     | 9,377   | 5,068   | 2,529  | H16.1.19  |         |        |         |        | H16.1.20  |                        |          |         |    |
| 大阪   | 0   | 1,511  | 18  | 311 | 1,182   | 113,851 | 46,242  | 27,830 | H15.12.15 |         |        |         |        | H15.1.23  |                        |          |         |    |
| 兵庫   | 0   | 511    | 13  | 125 | 373     | 36,934  | 16,621  | 10,270 |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 奈良   | 0   | 286    | 10  | 41  | 235     | 13,819  | 6,969   | 3,934  | H15.1.13  |         |        |         |        | H15.1.13  |                        |          |         |    |
| 和歌山  | 0   | 291    | 10  | 82  | 199     | 10,202  | 6,204   | 3,185  | H15.12.8  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 鳥取   | 0   | 40     | 1   | 20  | 19      | 3,716   | 1,953   | 1,149  | H16.1.19  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 島根   | 0   | 172    | 8   | 82  | 72      | 12,587  | 6,299   | 3,091  |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 岡山   | 0   | 183    | 8   | 84  | 91      | 11,833  | 6,307   | 3,276  | H16.1.19  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 広島   | 0   | 127    | 9   | 65  | 53      | 7,958   | 4,097   | 2,374  | H15.12.15 |         |        |         |        | H15.12.19 |                        |          |         |    |
| 山口   | 0   | 113    | 9   | 49  | 55      | 6,338   | 3,331   | 1,728  | H16.1.14  |         |        |         |        | H16.1.16  |                        |          |         |    |
| 徳島   | 0   | 10     | 1   | 6   | 3       | 723     | 258     | 251    |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 香川   | 0   | 18     | 1   | 1   | 16      | 697     | 340     | 245    |           |         |        |         |        | H16.2.3   |                        |          |         |    |
| 愛媛   | 0   | 15     | 5   | 9   | 1       | 3,205   | 1,021   | 442    | H16.1.19  |         |        |         |        | H16.1.20  |                        |          |         |    |
| 高知   | 0   | 44     | 4   | 17  | 23      | 1,731   | 997     | 517    |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 福岡   | 0   | 196    | 3   | 70  | 123     | 12,559  | 6,538   | 3,598  | H16.1.19  |         |        |         |        | H16.1.20  |                        |          |         |    |
| 佐賀   | 0   | 10     | 1   | 4   | 5       | 545     | 364     | 190    | H16.1.19  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 長門   | 0   | 30     | 4   | 14  | 12      | 1,583   | 918     | 449    | H16.1.21  |         |        |         |        | H16.1.27  |                        |          |         |    |
| 熊本   | 0   | 57     | 0   | 21  | 36      | 2,453   | 1,496   | 808    | H16.1.19  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 大分   | 0   | 74     | 5   | 46  | 23      | 2,755   | 1,426   | 744    |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 宮崎   | 0   | 1      | 0   | 0   | 1       | 28      | 18      | 10     | H16.2.10  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 鹿児島  | 0   | 18     | 3   | 9   | 6       | 1,099   | 636     | 399    | H16.1.16  |         |        |         |        | H16.2.9   |                        |          |         |    |
| 沖縄   | 0   | 0      | 0   | 0   | 0       | 0       | 0       | 0      |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 計    | 3   | 8,569  | 0   | 333 | 2       | 2,417   | 1       | 5,819  | 75        | 525,834 | 51     | 298,442 | 25     | 151,305   |                        |          |         |    |
| 昨年同月 |     | 13,702 |     | 473 |         | 3,493   |         | 9,737  |           | 734,660 |        | 493,722 |        | 266,593   | (H14.11.10 - H15.5.10) |          |         |    |
| 再発   | 0   | 329    | 2   | 71  | 256     | 30,127  | 20,959  | 7,002  |           |         |        |         |        | H16.2.2   |                        |          |         |    |
| 仙台   | 0   | 11     | 0   | 2   | 9       | 656     | 247     | 222    |           |         |        |         |        | H16.2.3   |                        |          |         |    |
| さいたま | 0   | 80     | 0   | 5   | 75      | 5,678   | 2,784   | 1,506  |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 千葉   | 0   | 3      | 0   | 1   | 2       | 220     | 87      | 87     | H16.1.14  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 横浜   | 0   | 27     | 1   | 6   | 20      | 2,217   | 1,054   | 577    | H16.1.19  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 川崎   | 0   | 9      | 1   | 4   | 7       | 708     | 184     | 173    |           |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 名古屋  | 0   | 42     | 1   | 4   | 37      | 2,000   | 1,143   | 619    | H15.11.27 |         |        |         |        | H16.1.14  |                        |          |         |    |
| 京都   | 0   | 10     | 0   | 1   | 9       | 873     | 191     | 191    | H16.1.19  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 大阪   | 0   | 73     | 2   | 14  | 57      | 5,562   | 2,600   | 1,661  | H16.1.15  |         |        |         |        | H16.1.18  |                        |          |         |    |
| 神戸   | 0   | 116    | 4   | 30  | 82      | 8,992   | 4,974   | 2,507  | H16.1.19  |         |        |         |        | H16.1.19  |                        |          |         |    |
| 広島   | 0   | 14     | 0   | 1   | 13      | 601     | 361     | 233    | H16.1.22  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 北九州  | 0   | 33     | 0   | 11  | 22      | 2,028   | 1,125   | 579    | H16.1.19  |         |        |         |        |           |                        |          |         |    |
| 福岡   | 0   | 14     | 1   | 2   | 11      | 1,070   | 571     | 285    | H16.1.20  |         |        |         |        | H16.2.25  |                        |          |         |    |

(参考) 調査対象外でのウイルス分離状況

注: 日付は検体を採取した日である。

注: 累計は前週までの修正数を含む。"--"は「計数不明」を示す。

| (A) 香港型(BS)  |               |              | (B) 型        |              |              |
|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 長崎県 15.9.12  | 川崎市 15.12.13  | 大分県 15.12.25 | 富山県 16.1.7   | 沖縄県 15.9.4   | 岐阜県 16.1.26  |
| 京都市 15.10.28 | 静岡県 15.12.15  | 岩手県 15.12.25 | 松本市 16.1.7   | 愛知県 15.10.25 | 神戸市 16.1.30  |
| 大阪市 15.10.31 | 秋田県 15.12.15  | 山口県 15.12.27 | 広島市 16.1.9   | 滋賀県 15.11.17 | 山口県 16.1.30  |
| 山形県 15.11.12 | 兵庫県 15.12.15  | 徳島県 15.12.27 | 福岡市 16.1.9   | 福井県 15.11.26 | 山梨県 16.2.4   |
| 千葉県 15.11.13 | 東京都 15.12.15  | 鳥取県 15.12.30 | 島根県 16.1.13  | 静岡県 15.11.29 | 北海道 16.2.2   |
| 福井県 15.11.18 | 広島県 15.12.16  | 山梨県 15.12.31 | 愛知県 16.1.13  | 札幌市 15.12.19 | 岡山県 16.2.5   |
| 札幌市 15.11.20 | 仙台市 15.12.16  | 三重県 16.1.1   | 愛媛県 16.1.13  | 川崎市 15.12.24 | 鳥取県 16.2.5   |
| 宮崎県 15.11.21 | 神戸市 15.12.19  | 香川県 16.1.5   | 岐阜県 16.1.13  | 大阪市 16.1.2   | 秋田県 16.2.9   |
| 愛知県 15.11.27 | 神奈川県 15.12.19 | 高知県 16.1.5   | 岩手県 16.1.14  | 大分県 16.1.2   | 広島県 16.2.9   |
| 北海道 15.11.27 | 大阪市 15.12.20  | 熊本県 16.1.5   | 徳島県 16.1.14  | 千葉県 16.1.10  | 長崎県 16.2.9   |
| 埼玉県 15.11.28 | 沖縄県 15.12.20  | 岡山県 16.1.5   | 佐賀県 16.1.16  | 埼玉県 16.1.13  | 熊本県 16.2.9   |
| 福島県 15.12.1  | 新潟県 15.12.22  | 鹿児島県 16.1.6  | 徳島県 16.1.16  | 埼玉県 16.1.13  | 熊本県 16.2.9   |
| 新潟県 15.12.5  | 新潟県 15.12.22  | 福井県 16.1.6   | 和歌山県 16.1.17 | 新潟県 16.1.20  | 鹿児島県 16.2.12 |
| 福島県 15.12.5  | 新潟県 15.12.22  | 長野県 16.1.6   | 青森県 16.2.2   | 兵庫県 16.1.21  | 沖縄県 16.2.13  |
| 北九州府 15.12.3 | 滋賀県 15.12.24  | 新潟県 16.1.7   |              | 福岡県 16.1.21  | 島根県 16.2.16  |
| 奈良県 15.12.8  | 茨城県 15.12.24  |              |              | 福岡県 16.1.24  | 熊本県 16.2.16  |

図8 インフルエンザ様疾患発生報告(学校欠席者報告)

<http://idsc.nih.go.jp/kanja/infreport/report.html>



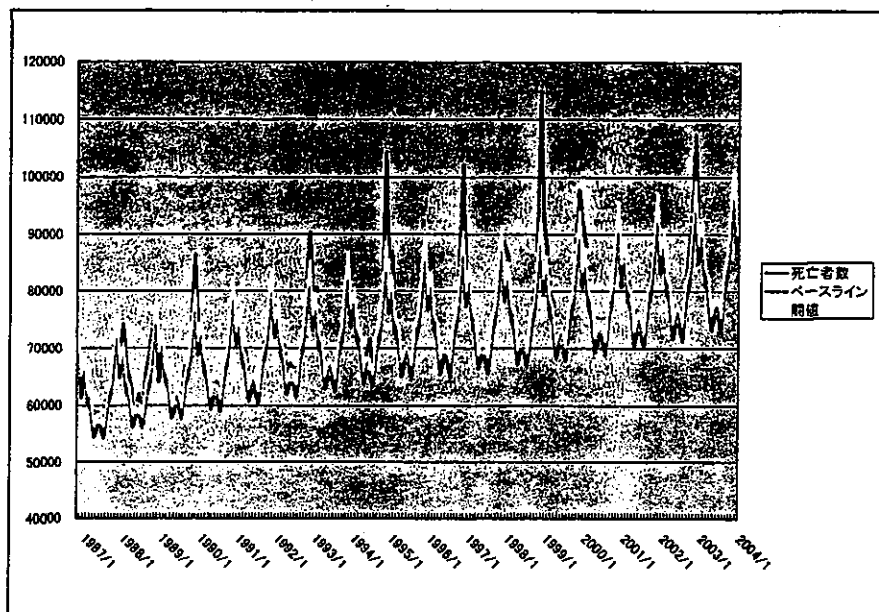


図7 超過死亡「感染研」モデル

れをさらに早めて、OTC(一般用医薬品)購入時まで前倒ししようとするものである。これを以下では、OTCサーベイランスと呼ぶ。

感染者の対応のパターンを考えると、症状が出てから、OTCを服用、それでも改善せず、欠席あるいは外来受診となるので、1人の感染者からみれば欠席あるいは外来受診の数日前にその動きを捉えることができる。さらに、流行のごく初期には外来受診者あるいは欠席者が少数にとどまるために、従来のサーベイランスでは感知できないが、OTCではそれを感知できる可能性がある。その場合には、従来のサーベイランスより数週間先行して流行を感知することが可能になるかも知れない。このOTCのサーベイランスは、症候群サーベイランスの一種としてアメリカでは実用化されている。症候群サーベイランスは、疾患を定義するのではなく症状から定義し(今の場合かぜ様症状)、その特異度は大きく減じるものの、感度と迅速性を高めている。それによって早期の感知、対応が最大の防衛策であるバイオテロ対策として運用されているが、平時にはインフルエンザの流行の早期把握にも利用できると考えられる。このようなOTCのサーベイランスは日本ではこれまで試みられたことすらないが、本年度から厚生労働科学研究補助金を用いて3年間計画で行われる。本年度はまずは過去のデータの振り返りで、その統計学上の性質を確認し、有効な感知システムの開発が主目的となる。来年度は、よりリアルタイムでの解析システムの確立、再来年度はその還元方法の開発が予定され

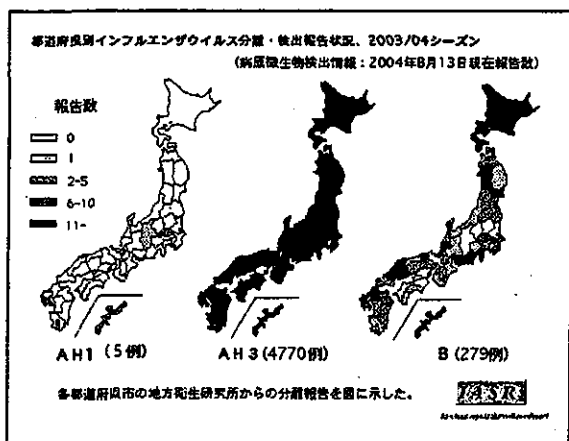


図9 病原微生物検出情報  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/prompt/graph-kj.html>

亜型別、週別の分離数が地図上で示されている(図9: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/prompt/graph-kj.html>)。)

## 7 次世代のサーベイランスシステム

以上、これまでは全国単位で運用さ

れ、これまでの運用実績も高く評価も定まっているサーベイランスを概観してきた。最後にこれらとは大きく異なる試験的なサーベイランスを紹介して本小文を締めることとしよう。つまり、先に紹介したのは少なくとも外来受診時あるいは欠席時の動向を把握するものであった。今度の新しい試みは、そ

ている。順調に行けば、パンデミック対策にも活用できる有力な手段を手にすることができる、期待される。

## References

- 1) 大日康史, 重松美加, 谷口清州, 岡部信彦: 平成15年度インフルエンザの流行期における患者数の迅速把握事業解析結果報告. 2004年度日本ワクチン学会報告論文
- 2) 大日康史, 重松美加, 谷口清州, 岡部信彦: インフルエンザ関連死亡迅速把握システム報告の解析. 2004年度日本感染症学会報告論文
- 3) 大日康史, 重松美加, 谷口清州, 岡部信彦: インフルエンザ超過死亡「感染研モデル」2002/2003報告. 病原微生物情報 vol.24, No.11, pp.8-9, 2003
- 4) 進藤奈邦子, 大日康史, 谷口清州, 岡部信彦: インフルエンザ流行に伴う超過死亡について. 病原微生物情報 vol.21, pp.265-267, 2001

## パンデミックプランニングの最先端 — 数学的モデルの政策への応用

大日康史

OHKUSA Yasushi/国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官

各国の従来のパンデミックプランニングで用いられている静学的数理モデルでは、公衆衛生的対応がとられたとしても、患者数や死亡者数は変わらないという前提に立っており、公衆衛生的対応の効果を評価することができない。それを可能とするのが動学的数理モデルである。本小文では、その概要を紹介し、その具体的例としてオセルタミビルの予防投薬とオセルタミビル耐性ウイルス出現の影響を検討する。また、後者ではオセルタミビルの使用優先順位についても検討する。現時点では、国家の策定するパンデミックプランニングに動学的数理モデルが利用されているのはオランダ一国であるが、今後は急速に広まると予想され、日本での基礎的研究およびパンデミックプランニングへの応用が急務である。

### KEY WORDS

■ パンデミックプランニング

■ 数理モデル

■ 動学的モデル

■ オセルタミビル

■ 使用優先順位

### はじめに

2003年からのベトナムやタイ、そして日本など世界各地でのH5N1インフルエンザウイルスのニワトリでの大流行とヒトへの感染を受けて、ヒトでの新型インフルエンザの出現、パンデミックへの対応が、国際的にも急ピッチで行われている。たとえば、WHOにおいては、1999年に方向性が示され<sup>1)</sup>、それ以降2002年10月ジュネーブでWHO Consultation on Guidelines for the Use of Vaccine and Antivirals

during Influenza Pandemic, 2004年3月ジュネーブでWHO Consultation on Priority Public Health Interventions Before and During an Influenza Pandemic, 6月にはクアラルンプールでInformal Consultation on Influenza Pandemic Preparedness for Countries with Limited Resourcesが開催され、議論が積み重ねられてきている。また、各国においてもすでにオーストラリア<sup>2)</sup>、イギリス<sup>3)</sup>、カナダ<sup>4)</sup>、オランダ<sup>5)</sup>、アメリカ<sup>6)</sup>が策定し、公開されている。国内では、1997年初めて新型インフルエンザ対策

委員会が組織され、報告書がまとめられた。また、2003年10月から大阪市立大学医学研究科廣田良夫教授を座長として新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会が開催され、報告書がまとめられている<sup>7)</sup>。

## 1 数理モデル

パンデミックプランニングには、その健康被害や経済的インパクトの予測はもちろんのこと、検疫や入院・自宅隔離、集会・移動制限といった公衆衛生的対応、ワクチンや抗インフルエンザウイルス薬の使用法、リスクコミュニケーションのあり方、果ては葬儀のあり方といった対策が盛り込まれる。こうした対策は当然のことながら流行の抑制や遅延を目的として行われるが、その結果として当然ながら、そうした対策がとられなかった場合よりも患者数や死亡者数が抑制されることが期待されている。したがって、準備すべき医療資源や公衆衛生資源を節約でき、予算的にも圧縮でき、より積極的な対策をとる余裕を政府に与えることができる。

実はこのような自明のことが、現時点での世界のパンデミックプランニングではほとんど反映されていない。つまり、現時点では、これらの対策がとられなかった場合の患者数や死亡者数に基づいており、対策がとられた場合の患者数や死亡者数は評価されていない。これは何も政策立案者が怠慢しているわけではなく、政策立案者が政策を企画、評価する際に必要な情

報を提供するモデルそのものに問題があったためである。

このようなモデルは大きくは数理モデルと呼ばれている。これは、病原体の感染性や病原性、あるいは自然史を数学的に表現するもので、今日では感染症の理解、また対策立案、評価のためには不可欠なツールとなっている。たとえば、予防接種政策の評価<sup>8)9)</sup>、SARSなどの未知の感染症<sup>10)11)</sup>、あるいは天然痘によるバイオテロ<sup>12)~16)</sup>に応用されている。

## 2 静学的モデル

その数理モデルのなかにあっても、これまでのパンデミックプランニングが依拠している静学的モデルと呼ばれ、流行の伝播過程が表現できない。そのために、単純にアタック率に応じて患者数や死亡数が推定されるだけで、対策によって患者数や死亡数がどの程度減るかは評価されていない。

その代表は、Meltzer モデル<sup>17)</sup>である。これはアメリカにおける受療記録から、外来受診や入院の確率を求め、また超過死亡の推定から死亡率を求めている。また、その地域の人口規模や人口構成に応じて患者数や死亡者数を計算するソフト *flu aid* を開発、HP 上で配布している。こうした Meltzer モデルは 1999 年の時点で公開されており、その先進性は高く評価されるべきである。したがって、比較的に初期のオーストラリアやカナダのパンデミックプランニングが準拠したとしても、それはむしろ賞賛されるべきであろう。

## 3 動学的モデル

しかしながらそれから約 5 年間を経過して、モデルのほうが大きく進歩した。感染症の感染性や自然史を数学的にモデル化し、多くは一日単位で、必要があれば 1 時間単位で、感染の伝播を表現することができる。逆にいえば、たとえば隔離や予防接種といった公衆衛生上の対応をあるタイミングでとったとすると、その効果をモデル上で表現でき、感染者数や死亡者数の変化としてその公衆衛生的対応を評価することができる。場合によっては、適切にとられた公衆衛生的対応によって、流行そのものを抑制することも可能である。このようなモデルは動学的モデルと呼ばれ、静学的モデルとは大きく異なる。

動学的モデルはごく簡単には以下のような構造をもつ。まず、来期に何人が感染するかは、その病原体や社会に固有な感染性 ( $R_0$ : Basic Reproductive Number)、市中にいる感染力を有する感染者数、人口に占める感受性者の比率の積によって決まる。人口に占める感受性者の比率が低いと、感染者が接触する集団における感染が成立する免疫を有しない人の割合が低くなるので、来期の感染者数は低く抑制される。逆にいえば、 $R_0$  は、1 人の感染者が、全人口が感受性者である場合に感染させる次の世代の感染者の総数を意味する。これは、病原体の性質もさることながら、社会の密集度、あるいは体調不良時の対応(たとえば、自宅で休養するのか、多少無理してでも日常

生活を継続するのか、どのタイミングで受診するのか)によって規定される。

この論理でいくと、感染が拡大し流行が引き起こされると、徐々に感受性者が減少する。それによって、来期に新たに感染する人数も低下する。そうこうしている間に  $R_0$  と人口に占める感受性者の比率の積が1を下回ると、市中にいる感染力を有する1人の感染者が新たに感染させる人数が平均的に1人を下回り、流行が終息する。つまり、感染症は自然終息するメカニズムが内包されている。また、流行の拡大過程で、たとえば隔離や予防接種などの公衆衛生的対応がとられると、いわば社会のシステムが変化することを意味するので、 $R_0$  が元の状態から低下して  $R_v$  (Effective Reproductive Number) となる。先の自然終息と同様に、 $R_v$  と人口に占める感受性者の比率の積が1を下回ると、流行が終息する。つまり、適切な公衆衛生的対応によって流行が制御されたわけである。

#### 4 $R_0$

$R_0$  を知ることは公衆衛生的対応のタイミングや強度を考えるうえで最も重要な要素となる。現在では、多くの疾患で  $R_0$  は広く知られている。たとえば、麻疹で12~18、ムンプスで4~7、百日咳12~17、風疹6~7、水痘8~10とされている<sup>18)</sup>。

ではインフルエンザではどうであろうか。毎年のインフルエンザは、ウイルスの変異が連続的なので感受性者の推定が非常に難しく、また亜型間での

混合流行もあるので、多くは知られていない。それでも最近の大きな変異である2002/2003シーズンでの福建株では、日本では1.7150と推定されている。他方で、パンデミック株では、日本での流行ではアジアかぜ(インフルエンザ)(H2N2(1957/1958シーズン:日本))で、1.1682~1.1918、香港かぜ(インフルエンザ)(H3N2(1968/1969シーズン:日本))で1.1830とされている。また、オランダでの研究ではスペインかぜ(インフルエンザ)(1918)の際には1.5とされている。

読者は意外に低いことに驚かれるであろう。人口の数十%の人がかかる強い感染性をもつ新型インフルエンザが、麻疹や風疹といった感染性は確かに強いがインフルエンザほどには患者が出ない疾患よりも感染性が低い、というのは受け入れがたいかも知れない。しかし、インフルエンザの感染力の強さは、感染してからウイルスを排出し、周囲の人に感染させるまでの期間が短いという点にある。たとえば、 $R_0 =$

1.16としても、感染性を獲得するまでの期間が2日であれば、1ヵ月で患者数は10倍になる。 $R_0 = 1.72$ であれば、1週間で患者数は10倍近くに達する。つまり、一世代の期間の短さこそがインフルエンザの強い感染力の源泉であるといえよう。また、パンデミックに関しては全人口が感受性者であるという点も強い感染力の原因である。麻疹や風疹の場合には確かに  $R_0$  は高いが、ある程度の予防接種率があるので、感染し得る感受性者に会うことは難しい。そのために容易に自然終息する。しかし、パンデミックインフルエンザであれば、全人口が感受性者であるので、感受性者に会うことは非常に容易で、効率的に流行を拡大することができる。

さて、ではこのような  $R_0$  の場合に、一体どれぐらい患者が発生し、どの程度の重症患者、死亡者が生じるのだろうか。まず、患者発生については、図1、2のようになる。図では、1人の患者が日本に入国した後、毎日の患者

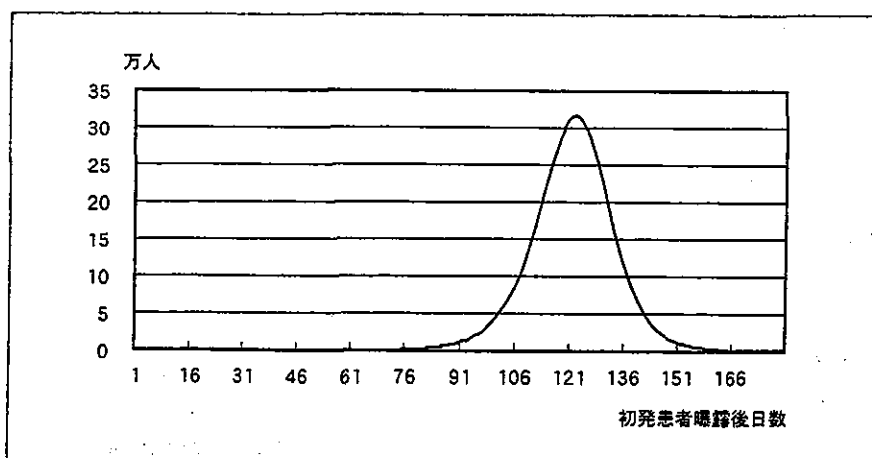


図1 アジアかぜの  $R_0$  での患者発生予想(積極的な公衆衛生的対応がない場合)

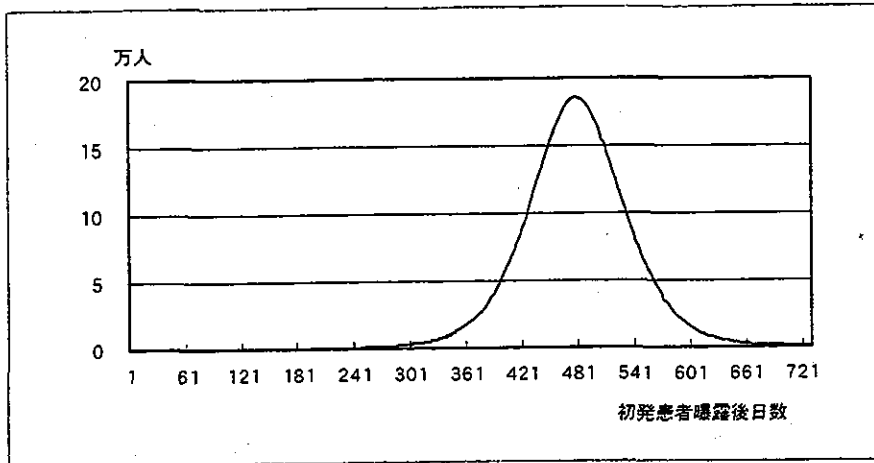


図2 2002/2003シーズンの福建株の $R_0$ での患者発生予想(積極的な公衆衛生的対応がない場合)

発生を追っている。図1から明らかのように $R_0=1.72$ であれば最初の患者が曝露を受けてから90日目から顕著な流行が起こり、それから2ヵ月間で約75%の国民が罹患する。他方で、 $R_0=1.16$ の場合(図2)には、250日目から流行が起こり、約1年間続き、その間の感染者数は国民の25%にも達する。このような罹患率が25%で、1年にも及ぶ流行期間は、過去のパンデミックの経験と符合している<sup>19)</sup>。

## 5 致死率

死亡者数の推定はさらに困難である。それには、 $R_0$ にも増して、病原性が決定的に重要である。たとえば、2002/2003シーズンでは、日本全体で1,450万人外来患者が発生し、超過死亡(インフルエンザの流行がなければ生じなかったであろう死亡者数)が11,200人発生したと推定されている。つまり、

致死率は0.08%である。パンデミックの場合は、すべての国民が初感染であるのでこれよりも高い致死率になることは間違いない。たとえばアジアかぜ(インフルエンザ)の際の致死率は約10倍の0.79%であったとされている<sup>19)</sup>。

他方で、鳥インフルエンザH5N1の高病原性がそのまま人間社会に進入すると、事態は一層深刻になる。ベトナム、タイでの鳥インフルエンザは死亡者は2003年9月までで28人にのぼっている。しかしながら、致死率(=死亡者数/罹患患者数)は分母になる罹患患者数のすべて把握されているわけではないので、厳密には測定できない。しかし、他方で軽症のインフルエンザ様疾患患者が巷にあふれているという報道もないので、致死率はかなりの程度高いであろうことは間違いないが、具体的な数値は提示されていない。

したがって以下の分析では、死亡率として0.08%と0.79%の両方の数字を用いることとするが、それよりはる

かに高い致死率におそわれる危険性があることも、忘れてはならない<sup>20)</sup>。

## 6 公衆衛生的対応の評価

さて、こうした感染者や死亡者の動きはあくまで、何の対策もとられずに放置された場合であるが、多くの国々でパンデミックプランニングが行われているように、この未曾有の大惨事になるかも知れない事態を看過しているわけではない。何らかのときには積極的な対応がとられる。こうした公衆衛生的な対応にはいくつか考えられ、単に列記するだけでも患者入院隔離、接触者自宅隔離、抗ウイルス剤、特にオセルタミビル予防投薬、あるいは治療投薬における優先順位づけ等々があげられよう。もちろん新型インフルエンザ用のワクチンが利用可能になれば、その優先順位づけも当然、重要な公衆衛生的対応となるであろう。こうした公衆衛生的対応は、感染者や死亡者を減らす目的で行われるので、当然、先に示した感染者や死亡者の経路は影響を受ける。換言すれば、そうした公衆衛生的対応がどの程度、感染者や死亡者の経路を変更させ、最終的な感染者数や死亡者数を抑制するかで評価されることになる。逆にいえば、たとえ一般的な公衆衛生的対応であろうとも、こうした数理モデルにおける評価を経ずしてはその有効性が保証されない。

## 7 具体例

### 1. オセルタミビルの曝露後予防投薬

ここでは筆者がWHOの会議で報告してきた2つの計算をその具体例として紹介しよう。1つは2004年3月ジュネーブでのWHO Consultation on Priority Public Health Interventions Before and During an Influenza Pandemicで報告された、オセルタミビルの予防投薬、それも感染者と接触して曝露を受けた後に予防投薬する曝露後予防投薬を取りあげよう。ここで重要となる前提は、オセルタミビルは十分量備蓄されているというものである。逆にいえば、動学的なモデルを用いて感染抑制の可能性、つまり患者数を抑制できる可能性を考慮しながら、備蓄量を決定しなければならない。曝露後予防内服は現時点では一般には承認されていないので、パンデミックの場合にはただちに予防投薬を行うことができず、遅れて承認、使用されることになる。その遅れも、最終的な患者数に大きな影響を及ぼし得る。

現行の添付書類でのオセルタミビルの用法用量は、治療目的での1コースは1日2カプセル5日間(10ドース)、予防内服での1コースは1日1カプセル10日間(10ドース)とされている。パンデミック時にはそれが変更される可能性は高いが、ここではどのように変更されるかが不確定なので、変更されないとしよう。

図3は、横軸で示されている遅れて曝露後予防投薬が承認され開始された場合に、予防内服率(曝露を受けた者

のうち、予防内服した者の割合)が0%(つまり予防内服せず)、10%、50%、100%(つまり、曝露を受けた者全員)ごとに、パンデミック終了時の最終的な患者数を示している。図から明らかのように、予防投薬の開始が初発患者曝露の3ヵ月以内であれば、10%の予防内服でも患者数を半減させる効果がある。50%以上であればほぼ制圧できる。他方、予防投薬の開始が遅ればそうした効果は急速に薄れ、初発患者曝露後4ヵ月ではたとえ予防内服率が50%であったとしても最終的な患者数はほとんど削減できない。

このように早期の予防内服の開始はパンデミックそのものを押さえ込むことが可能である。ただしそれには2つの大きな留保がつく。1つは、必要なオセルタミビルの備蓄量である。その量を計算すると、10%の予防内服率で最大約36億ドース(3.6億人分、つまり平均3回曝露を受ける計算)に達する。これは、日本での政策目標とされ

ている2.5億ドース(2,500万人分)の14倍にも達する。予防内服率50%で最大約30億ドース(3億人分)、予防内服率100%でも最大約15億ドース(1.5億人分)にも達する。ただし、これによって死亡を激減することが可能であれば、その費用は決して高価ではなく、かけたオセルタミビルの費用よりも最大15倍(予防内服率10%)、最低でも約3倍(予防内服率100%)の便益を享受できる。ただしこれはいずれも予防投薬の開始が3ヵ月以内で、それ以降では費用のほうが便益を上回る。

もう1つの問題は、ロジスティックである。これだけの巨大な量のオセルタミビルを備蓄していたとしても、どのように曝露を受けた者を識別し、オセルタミビルを配布するかという問題である。それが初発患者曝露数ヵ月以内のごく初期であれば、それも可能かもしれない。しかし、患者数が数千万人に達すると、医療現場はパニックに陥り、曝露を結果的には受けていない

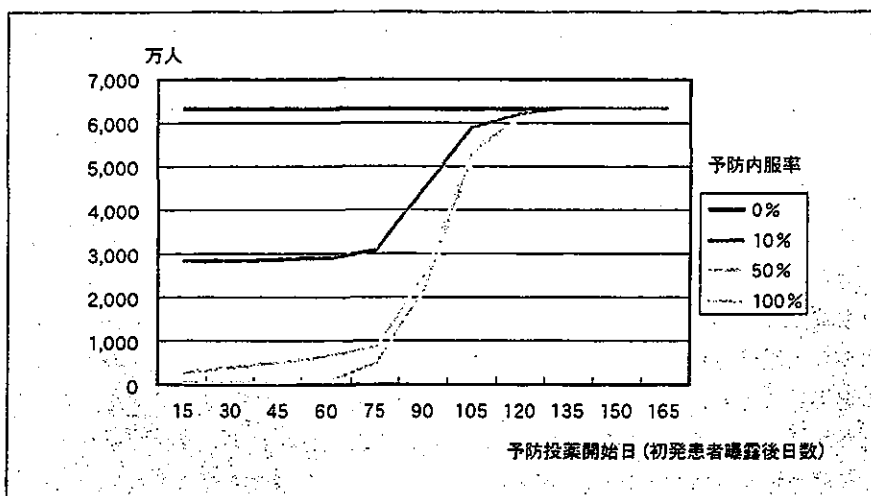


図3 アジアカぜの  $R_0$  で曝露後予防投薬の効果(最終的な患者総数)

者、あるいはすでに感染して免疫を獲得している者への投与も少なからず生じるであろう。最悪の場合にはオセルタミビルを巡っての暴動にも発展しかねない。そのような場合には、この予測は楽観的すぎるかもしれない。

## 2. オセルタミビル耐性ウイルスの影響

もう1つの具体例として、2004年6月にはクアラルンプールで Informal Consultation on Influenza Pandemic Preparedness for Countries with Limited Resources で報告した、治療時におけるオセルタミビルの効果、およびその優先順位設定の影響を検討してみよう。この際に重要になるのはオセルタミビルに関する最新の知見<sup>21)</sup>であるオセルタミビル耐性ウイルスの出現である。その内容は本号にも納められている(であろう)から、詳細は割愛するが、18%の患者で耐性ウイルスが出現するという点である。他方でこれらの患者においても早期に解熱しているため、ウイルス排出が続いている時期に日常活動に復帰する、という効果が発生する。そのため、オセルタミビル服薬によって逆に感染性が増すという可能性がある。もちろん、解熱後も安静にするように医師の指示がなされるであろうが、そのコンプライアンスは乏しいであろう。ここでは、仮に解熱後ただちに日常生活に復帰、つまり発症後4、5日目には感染性をもちながら、感受性者を含む社会活動に戻ると想定してみよう。さらには、こうした耐性ウイルスが、耐性を有したまま感染性を獲得し蔓延し、感受性のあるウイルスを駆逐する可能性も否定

できない。もしそうになると、18%という数値は、パンデミック以前の現時点での数値ということになる。パンデミック時で多くの罹患者が出てオセルタミビルを服用し、さらにそれが感染性を獲得した場合には、耐性率が跳ね上がる可能性すら危惧される。しかし、そうした耐性ウイルスの感染性は全く知られていない<sup>21)</sup>ので、本稿では耐性ウイルスが感染性を有し蔓延する可能性を無視し18%で維持されるとしよう。

もちろん、オセルタミビルにはインフルエンザの症状を劇的に軽快させる効果があることはいうまでもない。ここで検討しているのは先の予防投薬ではないので、感染者数を耐性ウイルス出現によって増やすことはあっても減らすことはできないが、重症化特に、死亡症例を劇的に減らす可能性がある。残念ながらそうしたオセルタミビルの重症化阻止の程度に関する広範な研究はなされておらず、唯一、少数の専門家の意見を集約したエキスパートオピニオンに基づく分析がなされているにすぎない。特にここでは、オセルタミビル服用によって死亡症例を半減させられる、と仮定することにする。

つまり、ここで紹介するのは、オセルタミビルの劇的な死亡症例削減という効果と同時に、耐性ウイルスによる感染拡大の可能性、という正負両面を捉えている。従来の、パンデミックプランニングにおけるオセルタミビルの検討での、オセルタミビルの弊害はその費用面だけに集中してきた。もちろんその点はパンデミックプランニングにとって非常に重要であるが、本稿のように医学上の負の側面の検討は国際

的にも行われていない。

また、オセルタミビルの使用優先順位について以下の戦略を検討してみよう。まずは、一切使わない無使用戦略、次に全受診者に処方する全使用戦略が考えられる。無使用戦略は、使わない場合の感染者、死亡者を示すわけで以下の評価の基準を与える。また、全使用戦略は、費用的な、あるいは備蓄量の制限を一切考慮しない場合に相当するので、逆の極端な状況であるといえよう。

実際には備蓄量が制限され、不足状況を想定しなければならない。ここでは2.5億ドース、2,500万人(コース)分が備蓄されているとしよう。これは、新型インフルエンザ委員会での具体的な目標である。そうした有限の備蓄量に対してどのグループに優先的にオセルタミビルを使用するかに関する戦略として、早い者順、高齢者優先、ハイリスクグループ優先、健康成人優先が考えられよう。早い者順戦略は、現在の治療方針を示しており、早く来た者から順に処方していくという方法で、パンデミックの際には流行途中での枯渇が危惧される。高齢者あるいはハイリスクグループへの優先使用は、死亡抑制を目標に即しては首肯されよう。最後の健康成人は、より具体的には医療従事者への優先使用の効果を捉えている。つまり、健康成人の一定割合が医療従事者と考え、その罹患あるいは死亡によって医療従事者のマンパワーが低下し、それに比例して受診者数が減少し、オセルタミビルの処方が遅れる影響を評価することができる。

モデルの結果は表1にまとめられて



いる。表は左から、無使用戦略、全使用戦略、3列目からはオセルタミビルの備蓄量が制限的である場合で、戦略としては3列目が早い者順、4列目が高齢者優先、5列目がハイリスクグループ優先、6列目が健康成人を優先する戦略における患者数、死亡者数、必要オセルタミビル量が $R_0$ ごと、また致死率別に示されている。

表から明らかなように、先ず $R_0=1.7150$ で約6,000万人、 $1.1682$ で約3,000万人の感染者が出る。後者は、全人口での比率では約25%であり、これまでのパンデミックにおける感染率と符合している。他方で、死亡者数は2002/2003シーズン並みの致死率の場合には2~5万人程度にとどまるが、

アジアカゼ(インフルエンザ)並みの致死率が想定されると、24万人、48万人にも上る。

また、感染者数はオセルタミビルを全く使用しない場合よりも、使用したほうが多くなる。これは、オセルタミビル耐性ウイルス出現によって感染性を有したまま早期に解熱し社会活動を再開するために、結果として感染性が高まった影響である。その程度は10~20%である。他方で、死亡者数は、オセルタミビルを全く使用しない場合よりも、使用したほうが死亡者数が激減する。その程度は、半分弱である。オセルタミビルの死亡抑制効果を50%としているが、感染者数を増加させるために無使用の場合と比べて半減まで

はさせない。他方で全使用の場合に必要なオセルタミビル量は、 $R_0=1.7150$ で6.5億ドース(6,500万人分)、 $1.1682$ で3.6億ドース(3,600万人分)と現在の厚生省の目標としている2.5億ドース(2,500万人分)を上回る。したがって、オセルタミビルの枯渇を考慮すると、感染者数はそれぞれ300,200万人減少するが、死亡者数は最悪で16万人増加する。

さて、そうしたオセルタミビルの不足を念頭に置いて、パンデミック開始時から優先的使用を行ったとすると、高齢者優先が最も死亡を抑制させ、優先順位を策定しない場合よりも最大で約10万人もの死亡数を下げることができる。次いでハイリスクグループで

表1 オセルタミビル使用戦略ごとのアウトカム

| $R_0$               | 無使用     | 全使用     | 早い者勝ち            | オセルタミビルが限定的な場合 |         |         |
|---------------------|---------|---------|------------------|----------------|---------|---------|
|                     |         |         |                  | 高齢者優先          | ハイリスク   | 健康成人    |
| 2002/2003シーズン並み致死率  |         |         |                  |                |         |         |
|                     |         |         | 感染者(万人)          |                |         |         |
| 1.7150              | 6061.38 | 6505.57 | 6220.87          | 6505.57        | 6505.57 | 6259.98 |
| 1.1682              | 3001.30 | 3613.34 | 3440.01          | 3613.34        | 3613.34 | 3526.61 |
|                     |         |         | 死亡者(万人)          |                |         |         |
| 1.7150              | 4.83    | 2.59    | 4.18             | 3.18           | 3.52    | 4.92    |
| 1.1682              | 2.39    | 1.44    | 1.79             | 1.76           | 1.95    | 2.74    |
|                     |         |         | 必要オセルタミビル量(億ドース) |                |         |         |
| 1.7150              | 0       | 6.5065  | 2.5000           | 0.8758         | 0.5797  | 2.5000  |
| 1.1682              | 0       | 3.6133  | 2.5000           | 0.4864         | 0.3220  | 2.5000  |
| アジアカゼ(インフルエンザ)並み致死率 |         |         |                  |                |         |         |
|                     |         |         | 感染者(万人)          |                |         |         |
| 1.7150              | 6061.38 | 6505.57 | 6220.87          | 6505.57        | 6505.57 | 6259.98 |
| 1.1682              | 3001.30 | 3613.34 | 3440.01          | 3613.34        | 3613.34 | 3526.61 |
|                     |         |         | 死亡者(万人)          |                |         |         |
| 1.7150              | 47.88   | 25.70   | 41.47            | 31.51          | 34.87   | 48.85   |
| 1.1682              | 23.71   | 14.27   | 17.79            | 17.50          | 19.37   | 27.13   |
|                     |         |         | 必要オセルタミビル量(億ドース) |                |         |         |
| 1.7150              | 0       | 6.5056  | 2.5000           | 0.8758         | 0.5797  | 2.5000  |
| 1.1682              | 0       | 3.6133  | 2.5000           | 0.4864         | 0.3220  | 2.5000  |

あるが、この場合には  $R_0$  が低いと死亡者数を逆に増加させる場合があることに留意が必要である。これらの2種類の人口集団に優先使用する場合には、オセルタミビルは1億ドース(1,000万人分)も必要ではなく、オセルタミビル備蓄量そのものを低く設定できる。最後に健康成人を優先させる場合には、オセルタミビルを使用しない場合よりもむしろ死亡者数が多くなる。また、必要となるオセルタミビル量も現在の厚生省の目標を大きく上回る。したがって、医療従事者をはじめとする健康成人への優先使用に関しては、この分析の範囲においては支持されない。

## まとめ

本小文では、現在世界各国で検討されている動学的数理モデルを用いたパンデミックプランニングの立案、評価を紹介した。現時点では、国家の策定するパンデミックプランニングに動学的数理モデルが利用されているのはオランダ一国であるが、今後は急速に広まると予想される。

また、その具体例としてオセルタミビル耐性ウイルスが出現する可能性を最新の研究から引用し、動学的数理モデルに活用した。ここでは、耐性ウイルスは感染力を有しないと仮定しているが、もし有するとなると耐性ウイルスの出現率が大幅に増加することが危惧されるが、その効果は考慮していない。また、医療従事者を含めた健康成人への優先使用も検討したが、そこでは医療従事者が曝露を受けるリスクが

高いこと、また院内感染という形でのハイリスクグループや高齢者への感染源になる危険性が高いこと、といった固有の効果を評価していない。そうした医療従事者固有の役割とリスクをより陽表的に考慮した数理モデルの策定が望まれる。

また、優先順位策定に際しては、それが国民に受け入れられる必要がある。逆に、民意と異なる優先順位は、パンデミックにおける社会不安を増長させる恐れがある。本小文での議論はあくまでも、感染者数やあるいは死亡者数を抑制するという目的で、以下に優先順位を設定すべきかという、いわば効率性の議論に終始していた。しかしそれが国民に受け入れられる保証はない。パンデミックが発生する前の新型インフルエンザ対策として、優先順位設定に対する十分な情報提供と同時に、民意をモニターしておくことが重要となるであろう。いずれにしても、日本においては、具体的なプランニングを確立することと、そのための基礎的な研究の蓄積が急務であることは間違いない。

## References

- 1) WHO, Influenza Pandemic Plan : The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning, 1999
- 2) Influenza Pandemic Planning Committee of the Communicable Diseases Network Australia New Zealand, A Framework for an Australian Influenza Pandemic Plan, 1999
- 3) PHLS Respiratory Viruses-Influenza Forum, The PHLS Plan for

- Pandemic Influenza, 2001
- 4) Pandemic Influenza Committee : Canadian Pandemic Influenza Plan, 2004
- 5) Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding, Operationeel draaiboek 3. Influenzapandemie, 2004
- 6) Department of Health and Human Science, Pandemic Influenza Preparedness and Response Plan, 2004, <http://www.hhs.gov/nvpo/pandemicplan/>
- 7) 新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会, 新型インフルエンザ対策検討小委員会報告書, 2004
- 8) Lieu, T. A., Cochi, S. L., Black, S. B. et al. : Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 271 : 375-381, 1994
- 9) Brisson, M., Edmunds, W. J. : Economic evaluation of vaccination programs : the impact of herd-immunity. *Med. Decis. Making* 23 : 76-82, 2003
- 10) Lipsitch, M., Cohen, T., Cooper, B. et al. : Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* 300 : 1884-1885, 2003
- 11) 大日康史, 菊池宏幸 : 確率数理モデルを用いた SARS 対策の評価, 大阪の事例の検討. 厚生指針, 近刊
- 12) Metzler, M. I., Damon, I., LeDuc, J. W., Miller, J. D. : Modeling potential response to smallpox as a bioterrorist weapon. *Emerg. Infect. Dis.* 7 : 959-969, 2001
- 13) Gani, R., Leach, S. : Transmission potential of smallpox in contemporary population. *Nature* 414 : 748-751, 2001
- 14) Kaplan, E. H., Craft, D. L., Wein, L. M. : Emergency response to a smallpox attack : The case for

- mass vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 : 10935-10940, 2002
- 15) Halloran, M. E., Longini, I. M. Jr., Nizam, A., Yang, Y. : Containing bioterrorist smallpox. *Science* 298 : 1428-1432, 2002
- 16) Ohkusa, Y., Taniguchi, K. et al. : Prediction of outbreak in smallpox and evaluation of control measure policy in Japan by using mathematical model. manuscript
- 17) Meltzer, M. I., Cox, N. J., Fukuda, K. : The economics impact of pandemic influenza in the United States : priorities for intervention. *Emerg. Infect. Dis.* 5 : 659-671, 1999
- 18) Plotkin, S. A., Orenstein, W. A. : Vaccine fourth edition, Saunders : 2004
- 19) 日本公衆衛生協会 : アジア風邪流行史. 1960
- 20) 岡田晴恵, 田代真人 : 感染症と戦う—インフルエンザと SARS—. 岩波新書, 2003
- 21) Kiso, M., Mitamura, K., Sakai-Tagawa, Y. et al. : Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir : descriptive study. *Lancet* 364 : 759-765, 2004

Wyoming/3/2003で代表される群と、南半球のワクチン株であるA/Wellington/1/2004で代表される群に細分されるが、2003/04シーズンの分離株の大半は後者に分類された。しかし、これら2つの群の抗原性に大きな差は見られなかった。さらに、TH群の中にはA/H1N1の変異株で見られたK140Eアミノ酸置換を持つ株 [A/Hiroshima-C(広島市)/14/2004] が含まれ、これと同様の置換をもつ株は台湾や米国でも分離されている。

3) B型ウイルス: B型ウイルスは系統樹上からも、前述したように、Victoria系統と山形系統に大別される(前ページ図4)。2003/04シーズンの主流となった山形系統株は、B/Johannesburg/5/99, B/Sichuan(四川)/379/99で代表される群とワクチン株B/Shanghai/361/2002で代表される2群に分かれ、これらは抗原的にも大きく異なっている。当該シーズンの分離株のすべてはB/Shanghai/361/2002群に入り、その傾向は前シーズンから見られていた。

一方、Victoria系統はB/Hong Kong/330/2001で代表される群と2002/03シーズンのワクチン株B/Shandong/7/97(前ページ図4の□部分)やB/Brisbane/32/2002で代表される群に分かれるが、2003/04シーズンの分離株は後者に分類された(前ページ図4)。

本研究は「厚生労働省感染症発生動向調査に基づくインフルエンザサーベイランス」事業として全国74地研と感染研ウイルス第3部第1室(インフルエンザウイルス室)との共同研究として行われた。また、本稿に掲載した成績は全解析成績の中から抜粋したものであり、残りの成績は既にWISH-NETで各地研に還元された。また、本稿は上記研究事業の遂行にあたり、地方衛生研究所全国協議会と国立感染症研究所との合意事項に基づく情報還元である。

国立感染症研究所ウイルス第3部第1室  
・WHOインフルエンザ協力センター

<特集関連情報>

2003/04シーズンのインフルエンザ流行のインパクト

2003/04シーズンのインフルエンザは、最近10シーズンの中でも、中規模の流行に留まった。これには、2002/03シーズンが比較的大きな流行であったこと(本月報 Vol. 24, 281-282参照)、A/H3N2型が中心の流行でしかも前シーズンと同じ流行株であったこと、予防接種率も前年より上昇したことなど、流行の規模を抑制し得る幾つかの理由が考えられる。しかし前シーズンの2/3の規模とはいえ、感染症発生動向調査から推定した全国患者数は923万人(2002/03シーズン1,450万人, 2001/02シーズン787万人)と1,000万人近くがインフルエンザ様疾患で外来受診したことになる。

感染症発生動向調査は週単位であり、さらにそのシステム上2週間は報告が遅れることから、インフルエンザ流行期にその拡大やピークを把握するには残念ながら適していない。そこで1999年度より流行初期の情報を補うことを目的として、インフルエンザ定点(5,000定点)のうち約1割を対象に、インターネットを利用して「インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)」を実施している(図1)。患者の発生を初診日で報告するために、曜日効果が非常に強くみられ、図はその補正を行っている。2月2日に患者受診のピークがみられる。また、有志の医師による報告システムである「MLインフルエンザ流行前線情報データベース」による流行曲線も、比較のために図1に示している。このデータベースは初診日ではなく、発症日を基準としており、患者発生ピークは2月1日である。両者の違いについては別途詳しく記述してある<sup>1)</sup>。

インフルエンザ流行の社会へのインパクトの評価には超過死亡(インフルエンザ流行に関連して生じたであろう死亡)数を用いる。「感染研」モデル<sup>2)</sup>による

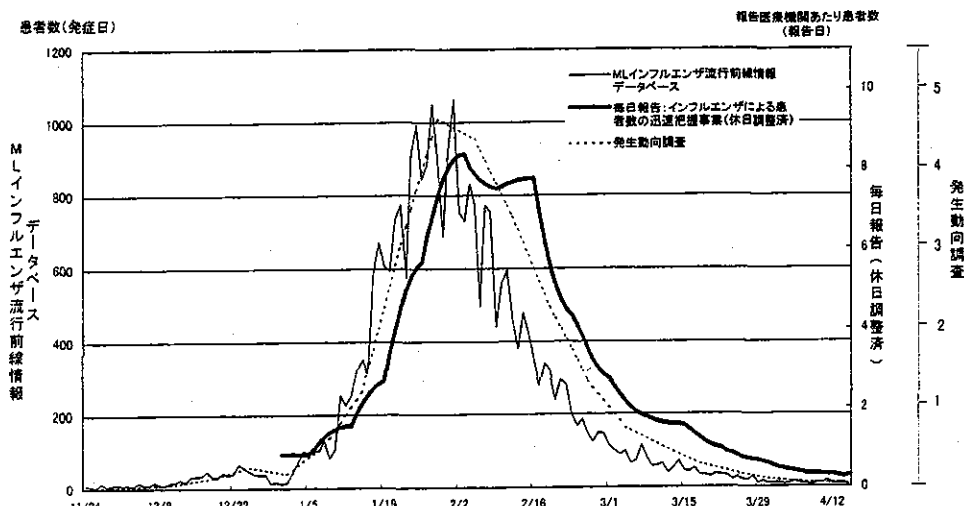


図1. インフルエンザによる患者数の迅速把握事業(毎日患者報告)、MLインフルエンザ流行前線情報データベースと発生動向調査からの患者報告