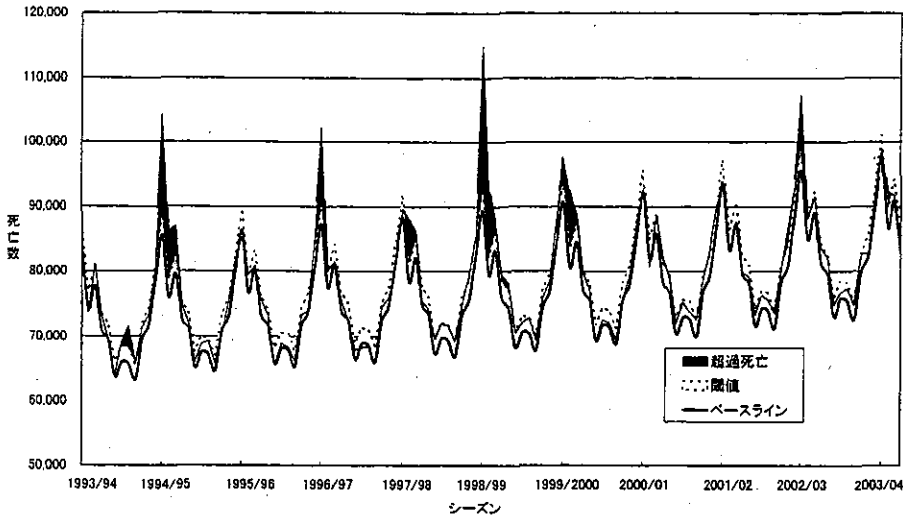


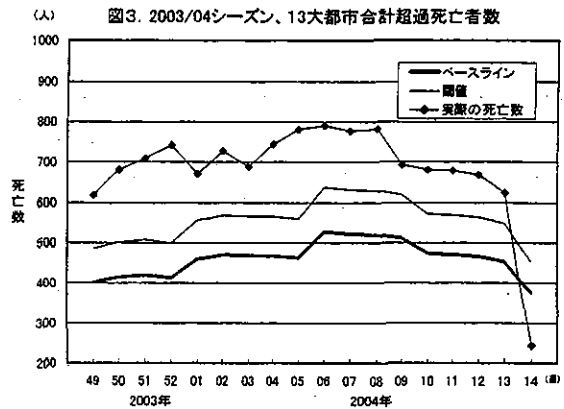
図2. インフルエンザによる超過死亡数(総死亡数)
Stochastic Frontier Estimationによる推計



超過死亡数の推定を図2に示したが、2003/04シーズンは2004年2月だけに認められ2,400人と、11,000人の2002/03シーズンに比べ非常に少なかった(図2)。

他方で、「インフルエンザ疾患関連死亡者数迅速把握」事業は、厚生労働省健康局結核感染症課によって、1999年度より当初全国を対象とし、2000/01シーズンより13大都市(政令指定都市および東京特別区)が参加して、インフルエンザ・肺炎死亡数の把握のために実施されている。前2シーズンは報告遅れも多く、シーズン終了後に事後的解析を行っており、シーズン中の対策に生かせるような超過死亡数の推定は困難であった。新たに、2003/04シーズンからさいたま市を加え14大都市における「インフルエンザ・肺炎死亡」による超過死亡数の迅速な把握と、情報還元が行われるようになった。この事業における週単位の迅速な報告を生かし、解析を平行して行うことで、2003/04シーズンからシーズン中の超過死亡数の情報還元を可能にした。ただし、2003/04シーズンから参加したさいたま市は報告を行っているが、新たな参加であるために統計的解析に必要な過去の情報を利用することができない。したがって、残念ながらさいたま市はこのシーズンでの解析の対象には含まれていない。この問題も2004/05シーズンには解消される予定である。実際には、参加都市からの死亡数の報告より約2週間遅れで超過死亡数を「インフルエンザ関連死亡迅速把握システム(<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/inf-rpd/index-rpd.html>)」において提供した(図3)。この図の解釈において、若干注意を必要とする点は、「感染研」モデルを用いた超過死亡が、人口動態統計に報告された月単位の全死亡データを解析しているのに対し、この事業では週単位で各都市から死亡届に基づいて報告されたインフルエンザ・肺炎死亡を解析していることである。さらに、そのインフルエンザ・肺炎死亡の定義は、国の人口動態調査よりも広がっている。

図3. 2003/04シーズン、13大都市合計超過死亡者数



つまり、人口動態調査は原死因による統計であるが、この事業では原死因であるか否かを問わず、死因のいずれかにインフルエンザあるいは肺炎が含まれていれば報告されている。したがって、この二つの超過死亡の概念は異なっており、直接的に比較することはできない。現在、2004/05シーズンに向けて、より精度の高い14大都市の超過死亡の推定方法を検討中である。

文献

- 1) 大日康史「インフルエンザの流行状況把握システム」季刊インフルエンザ2004年10月号
- 2) 大日康史, 他, 病原微生物検出情報 24(11): 288-289, 2003

国立感染症研究所・感染症情報センター
大日康史 重松美加 谷口清州

<特集関連情報>

平成14/15年(2002/03年)インフルエンザ脳症全国調査について

インフルエンザ脳症の疫学などについては、これまでも「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究班(インフルエン

「厚生 の 指標」 抜 刷

財団法人 厚生統計協会

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—

オオクサ ヤスシ キクチ ヒロユキ
大日 康史*1 菊池 宏幸*2

目的 本研究では、2003年5月における台湾人医師の国内移動に伴う患者発生の可能性を、確率数理モデルを用いて検証し、公衆衛生的対応が感染抑制にどの程度貢献していたかを検討する。

方法 人口を一定とした確率モデルを用い、自然史や感染性 R_0 は先行研究による。また、その対応として公衆衛生当局による接触者の捕捉をパラメーターとして用いて、国内での患者発生の可能性を評価する。また、公衆衛生当局が行うのは接触者の把握、健康状態の把握、前駆期、症状期の入院隔離までで、それ以上の、例えば未発症の接触者の隔離等を行わない。感応性分析として、接触者捕捉率を変化させる。なお、把握された接触者が前駆期に入った場合、および未把握の接触者が症状期に入って十分に期間が経過した場合の入院隔離率は100%とする。

結果 接触者捕捉率を日率50%、 R_0 を3としたときの推定国内患者発生数は2,948人である。感応性分析の結果、接触者捕捉率が0%であれば3人以上の患者が発生していたであろう確率は90%以上であるが、接触者捕捉率が100%であればその確率は約10%未満まで低下する。

考察 SARSによる国内患者の発生数を0にすることはできない。これは初期段階の遅れによるところが大きい。つまり台湾人医師により国内で感染患者が発生しなかったのは、適切な公衆衛生対応の結果というよりは、むしろ偶然の産物である可能性のほうが強いと示唆される。

キーワード 感染症対策, SARS, 確率数理モデル, 政策評価

I 緒 言

2003年3月12日、WHOによるGlobal Alertが出され、その後、世界各国で発生した重症急性呼吸器症候群(以下、SARS)は最終的に29か国に伝播し、8,000人以上の患者が発生した。感染地域として最も多くの感染者を抱える地域はアジアである。特に東アジアが中心で、同年9月26日のWHOの最終的な報告¹⁾では、2002年11月1日から2003年7月31日までの患者数は中国が5,327人と最も多く、次いで香港(1,755人)、台湾(346人)、カナダ(251人)、シンガポール(238人)となっており、アジアだけでその数は全世界の9割以上となった。

一方、わが国では7月15日までに疑い例52件、可能性例16件の報告²⁾があるものの、このような深刻なアジア内での爆発的感染が起こったにもかかわらず、SARS感染が確定した患者の報告は存在しない。しかしながら、2003年5月8日から13日にかけて、台湾人医師がSARS症状を呈したまま国内を観光し、帰国後隔離治療を受けるという事例³⁾が発生した。2次感染の危険性が存在するまま国内を移動したことで、観光として訪れた各場所で不特定多数が曝露を受けた可能性がある。この台湾人医師による国内のSARS感染は起こらなかったとされている。これについて、公衆衛生的対応が適切であったから感染を防止できたのか、あるいは、単に彼の行動が抑

* 1 国立感染症研究所主任研究官 * 2 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻博士課程

制的であり、幸運にも感染を免れたのか、のいずれであるかを、この1度の経験から推論することはできない。そこで、本研究では、台湾人医師の国内移動に伴う患者発生の可能性を確率数理モデルを用いて検証し、当時とられた公衆衛生的対応が感染防止にどの程度貢献していたかを検討する。さらに、SARSをはじめ、より広義での輸入感染症あるいは人為的な病原体曝露に対する公衆衛生政策を広く政策評価する分析手法を提示することも目標としている。

II 台湾人医師の行動と日本国内での対応

台湾人医師本人の国内外での行動と、本事例に関する日本国内の対応を経時的にまとめる。

(表記の日付はすべて2003年)

台湾人医師は台北市内の病院で5月4日、5日、SARS患者の治療を行った。8日、台湾から空路にて日本に入国し、ホテルに宿泊。この時点ではまだ発熱などの自覚症状はなかった。

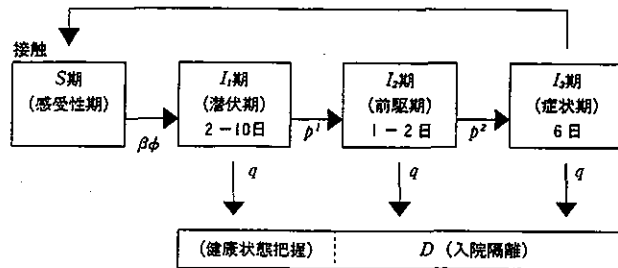
9日に入り発熱。医師本人は感冒と判断し、旅行に同行した。その日、貸切バスと地下鉄を利用しながら大規模テーマパークを訪れた。10日～12日も同様に国内を観光した。その際、貸切バスのほか、20～30人乗りのケーブルカーも利用する。なお、発熱には市販薬で対応していた。

13日、バス移動後、午後から空港に移動。空路、帰国した。帰国時の体温は平熱であったが、15日、台湾国内でSARS疑いの症状が発現し、病院にて隔離治療が開始された。

日本国内の各感染症対策部局には、16日午前9時ごろ、民間の医師から台湾人医師の情報が第1報として大阪府に伝えられた。大阪府は午前10時までに厚生労働省に連絡するが、午後4時になって同省の回答があり、それを受け午後9時に知事を本部長とする「感染症対策本部」が設置された。

翌日の17日から濃厚接触者への健康調査の継続実施、管理指導および宿泊者と接触可能性の

図1 数理モデルの概要



ある人に対する追跡調査を柱とした対策を実施。その1週間後の23日、台湾人医師問題に関しての国内安全宣言が発表された。

III 数理モデル

数理モデルは、インフルエンザのパンデミック・プランニング⁴⁾やバイオテロ⁵⁾、あるいは予防接種の効果⁶⁾の検討に適している。SARS対策においても同様で、既に欧米を中心に研究が進められている⁷⁾。

従来のSARSにおける数理モデルでは確定的なモデルが採用されてきたが、これは、インフルエンザや麻疹等、人口において大流行する疾患には適しているものの、SARSや天然痘のように、初発患者が1人あるいはごく少数の場合には、厳密な意味では適用できない。このような状況では、感染伝播の人数の推移ではなく、感染確率の推移をモデル化する確率モデル⁸⁾で描写することがより適切となる。天然痘やSARSの数理モデルに確率モデルを適用するのは本研究が最初である。

まず、SARSの自然史として、大きく分けて次の4つの段階を想定する(図1)。すべての人口は感受性者であるとする。この状態を数式上ではSと表記する。曝露を受け、感染が成立してから前駆の症状が発現するまでの期間が潜伏期である。前駆期は発熱を主として、発熱および乾性咳嗽が発現する期間である。症状期はSARSの典型的な発熱と咳などの症状に加え肺炎症状が進行する時期である。本来であれば、症状期から死亡、あるいは回復という段階があり、回復した場合には免疫獲得者として社会に戻るとい

う過程があるわけであるが、前述したように、本研究の目的が輸入例に対するごく初期の公衆衛生的対応への評価であるために、また、死亡率が若年者、高齢者間で大きな差¹⁰があり、予後が感染者の年齢分布に強く影響されるために、予後に関してはあえてモデル化しない。さらに、免疫獲得者の社会への復帰も考慮しないが、人口の圧倒的大多数が感受性者である場合には、この仮定の社会全体への影響は大きくない。

各段階から次の段階への移行は次のようにモデル化される。まず、感染性は一定の確率分布 ϕ に従っているとす。感染性を有しない患者における ϕ は0である。その上で1人の感受性者が患者と接触した場合、感染が成立する確率は、感染力 R_0 と感染性分布 ϕ との積によって計算される。ここで R_0 とは基本再生産数(basic reproduction number)で、周囲が完全に感受性者である場合における1人の感染者から起こる平均的な二次感染者数を示し、感染力を表す指標として用いられる。ただし感染力は、 R_0 のみならずその自然史の長さ(端的には感染から感染性を有するまでの期間)にも強く依存することに留意が必要である。確率モデルでは、実際には特定の個人の状態が確率分布として与えられるので、その個人が感染したか否かは、感染した状態の確率の総和として定義される。したがって、その感受性者の感染は0か1ではなく、0~1の範囲の確率として与えられる。潜伏期から前駆期、前駆期から症状期へは、ある期間は遷移しないことも含めた一定の遷移確率に従って移行する。なお、前述したように、症状期から回復期への移行は不明なので、症状期は一定期間のみを想定する。

公衆衛生的対応としては、現実にとられた対応に即して、接触者の把握、健康状態の確認、前駆的症状が出た場合には直ちに入院隔離とする。つまり、症状のない接触者は自宅隔離されることはない。接触者は大阪の事案でも示されているように多数にのぼるので、その捕捉には1日当たり一定の捕捉率でのみ捕捉されるとする。逆に、健康状態の把握、入院隔離には時間を要せず、つまり、捕捉されている者が発症し

た場合には100%の確率で入院隔離されるとする。換言すれば、公衆衛生的対応は捕捉率のみに集約される。

また、大阪の事例では感染が発覚したのが離日後であり、それに伴い対応も遅れた。そうした時間的な遅れも実際に即してモデル化する。なお、入院隔離後の院内感染による医療従事者への感染は考慮しない。以上をまとめると、公衆衛生的対応がとられるまでの時間的遅れと、接触者の捕捉率が十分に高くない場合にのみ、捕捉漏れした感染者が感染力を有し、SARSの市中感染をひき起こすことになる。

そのためにモデル上では、未接触者と、捕捉の有無別の非感染接触者、捕捉の有無別の各段階の患者が区別される。捕捉され隔離された患者は仮定によりそれ以上感染をひき起こさない、一括して D と表記する。前述したように、感染していても潜伏期は隔離されない。しかし、潜伏期は感染性もなく、また、前駆的症状が出れば直ちに入院隔離されるとしている、 D にこれを加えても推定患者数の計算には全く影響しない。

市中の未把握潜伏期患者を I_1 、市中の未把握前駆期患者を I_2 、市中の未把握症状期患者を I_3 とする。 R_0 を β とし、 p_1 は I_1 と I_2 間の、 p_2 は I_2 と I_3 間の遷移確率とする。 q は隔離される確率を指し、隔離された D は市中において新たな感染を起こすことはない。 q が一定であるのは非現実的かもしれない。実際には、症状の程度あるいは患者数によって異なりうると考えられる。しかし、それに対する知見もないのでここでは一定とする。 N_1, N_2, N_3 はそれぞれ I_1, I_2, I_3 での最大の日数とする。特に N_3 は6日とする。つまり、症状期の7日目には、接触者追跡調査で把握されていなかった場合も100%の確率で入院隔離されるとする(図1)。

以上のモデルを数式で示したものを付録に示す。また、記号や変数も表2にまとめておく。各式の意味を簡単に述べると、まず(1)式で、感受性者が感染者と接触したが、感染が成立せず感受性者であり続ける確率を示している。逆に、感染が成立する確率は(3)式である。ここで感染

表1 基本モデルの設定

変数など	設定	出典
R_0 (基本再生産数)	3	7)
感染確率の分布	症状期のみ一様分布	12)
潜伏期の分布	2-10日(1日当たり一定の確率で移行)	同上
前駆期の分布	1-2日(1日当たり一定の確率で移行)	同上
症状期の分布	最大6日	同上
初発患者数	1(ただし発熱後5日目に帰国)	3)
感受性人口	2万人	仮定
対象期間	30日	仮定
対策	発熱後9日目から接触者の把握・健康状態の確認, 発熱などの前駆的症状が発症した者の入院隔離	3)
接触者捕捉率	0.5	5)

表2 パラメーターと変数の設定

パラメーターと変数	概要
S	非接触感受性者
D	隔離患者
I_1	市中未把握潜伏期感染者
I_2	市中未把握前駆期感染者
I_3	市中未把握症状期感染者
β	R_0 /総人口
p_1	潜伏期から前駆期への遷移確率
p_2	前駆期から症状期への遷移確率
q	隔離される確率
ϕ	感染性の分布

が成立する時期は感染者(新たな感染を起こしうる患者)は症状期だけに限定している。(2)式は捕捉される確率で、それは前日までに捕捉されている確率と、今日捕捉される確率、今日未捕捉のまま症状期の最後 N_3 を迎える確率の合計である。(4)式は未捕捉で潜伏期にいる患者が捕捉もされず市中の潜伏期にとどまり続ける確率、(5)式は前駆期に進展する確率を示している。(6)式は未捕捉で前駆期にいる患者が未捕捉で前駆期にとどまり続ける確率、(7)式は未捕捉で症状期に進展する確率、(8)式は未捕捉で症状期にいる患者が未捕捉でい続ける確率をそれぞれ示している。

ベースケースとしては、接触者の1日当たり捕捉率は、天然痘における研究⁷⁾から仮想的に50%とする。当然のことながら、公衆衛生的対応がとられる前は捕捉率は0%である。 R_0 を3に固定してシミュレーションを行った。

シミュレーション期間は30日間とし、人口は2万人とする。つまり、人口2万人の集団に対し、台湾人医師1人から感染を起こし、最終的に30日後に発生するであろう患者数を推定する。ただし、この仮定は感受性人口が2万人であり、30日間で感染が終息することを意味しているわけではない。時間単位は1日であり、2万人1か月のシミュレーションには、60万×状態数の行列を必要とするために、計算能力の限界に近い。しかし今回の設定は、本研究の目的である感染の初期段階での公衆衛生的対応の評価という側面においては大きな問題ではない。さらに、感受性人口も限定的でなく、実際にはそれ以上

であったとしても推定患者数には影響しない。その他のパラメーターに関する設定は表1にまとめてある。

さらに感度分析として R_0 を3を中心に1から5までの三角分布(最小最大で確率が0、中心で確率が最大となる三角の形状をした分布)に従わせた。

IV 結果

ベースケース、つまり R_0 が3、捕捉率50%での推定患者数は2,498人である。つまり30日後には約2.5人の患者が発生していることとなる。これは多数の者がわずかずつの確率で感染する可能性を有しており、その合計が2,498であるという意味である。もし、同様の事例が無数に生じた場合には、0人である場合、1人である場合、……10人である場合、……があり得るがその期待値が2,498人である。

感応性分析として、まず R_0 を3に固定して捕捉率が0%の場合は9,027人と約3倍になる。つまり、50%の捕捉によって約1/3に患者数を抑制できる。逆に完全な捕捉、つまり100%であれば2,331人まで低下する。捕捉率をベースケースからさらに上げることによって、0.6人下げられる。これは20%の患者数の削減を意味する。

さて、 R_0 を三角分布に従って分布させ、接触者捕捉率ごとにみたものが図2である。この図は、各線(右上から、2, 3, 4, 5, 7, 11, 15, 20人以上)で示された患者数が、30日目に発生していたであろう確率が示されている。つまり、接触者捕捉率が0であれば3人以上の患

者が発生していたであろう確率（右上2本目の線）は90%以上であるが、接触者捕捉率が100%であればその確率は10%未満まで低下する。また、4人以上の患者が発生する確率は、接触者捕捉率が32%以上であれば0%になる。これは十分な人員が初期の公衆衛生的対応に配置された場合には、ほぼ確実に4人以上の患者発生を防げることを意味している。

V 考 察

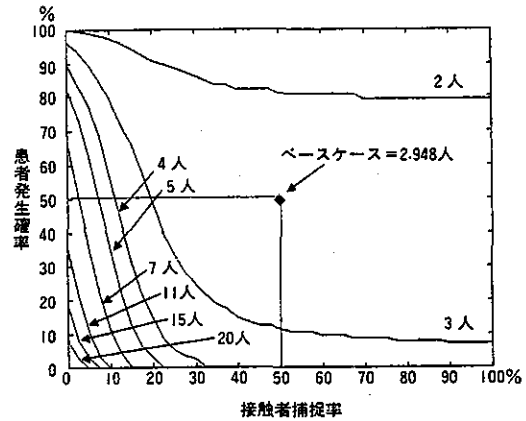
国内患者発生を1人以下に抑えるのは、結果として不可能である。仮に接触者捕捉率が100%であったとしても、国内患者発生数は約2.3人である。これは初期段階における数日間の対応の遅れによるものと推測される。しかしながら、今回のシミュレーションによって国内患者の発生が存在しえたという結果が得られたことは重要である。つまり、今回、日本国内で台湾人医師の日本国内観光による患者が発生していないことは、本研究による検討の結果のみを解釈するならば、公衆衛生的対応が適切であったと評価するよりも、偶然の産物である可能性のほうが強いと示唆される。

そのほかに、SARSに関する病態について、徐々に明らかになってきた点として、発症初期（前駆期）の感染性が、本事例におけるいわゆる症状期とは著しく異なる点も勘案しつつ、今後、検証を重ねていく必要がある。すなわち、シンガポールからのデータをみると、疾病発症後5日以内に症状のある症例が隔離された場合、ほとんど二次感染者が出ていない、とされる¹¹⁾。

計算能力の限界から期間を30日としたが、それは流行期間が30日であることを意味しない。したがって、終息するまでの期間、あるいは累積患者数の分析も別途必要であろう。

本稿の限界として、接触者捕捉率は天然痘におけるアメリカでの前例を用いているため、実際に日本でのSARSにおける捕捉率がどの程度になるかは明らかでない、という点を指摘できる。仮に捕捉率が今回のベースケースよりも高い場合、推定患者数はより小さくなりうる。大阪の

図2 患者数の分布



事例はそれを考える上での適切な資料となりうるので、その検証、評価が望まれる。

謝辞

本研究は、2003年度日本公衆衛生学会、感染症学会中日本地方会、臨床経済学研究会で報告された。各学会の参加者による有意義な議論に感謝します。特に、九州大学医学研究科徳永章二助手、京都大学経済学研究科西村周三教授に感謝します。大阪府八尾保健所本多智佳保健師から貴重な情報を提供していただいたことに感謝します。また、国立感染症研究所感染症情報センターの谷口清州室長、砂川富正加主任研究官、重松美加主任研究官、増田和貴FETP研究員に指導していただいたことを感謝します。最後に、松本和子さんから研究補助をいただいたことに感謝します。

文 献

- 1) Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July, 2003. www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/ (accessed on November. 11th, 2003)
- 2) 厚生労働省 我が国における「重症急性性呼吸器症候群 (SARS)」の疑い例等の報告状況 www.mhlw.go.jp/topics/2003/03/tp0318-1c.html (accessed on November. 11th, 2003)
- 3) 厚生労働省 台湾人医師日本国内行程表および接触

- 調査の状況 www.mhlw.go.jp/topics/2003/03/dl/tp0318-1j2.pdf (accessed on November. 11th, 2003)
- 4) Marianne L. L. van Genugten, Marie - Louise A. Heijnen, and Johannes C. Jager Pandemic Influenza and Healthcare Demand in the Neitherlands : Scenario Analysis Emerging Infectious Diseases 9, 2003 ; 531-38.
 - 5) Metlzer, M. I., Damon, I., LeDuc, J. W., and Miller. J. D Modeling potential response to smallpox as a bioterrorist weapon, Emerging Infectious Diseases 7, 2003 ; 959-69.
 - 6) Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost - effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. JAMA 1994 ; 271 : 375-81.
 - 7) Marc Lipsitch, Ted Cohen, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome, Science, 300 (5627), 2003 ; 1884-5.
 - 8) John A. Jacques, Carl P. Simon The Stochastic SI Model with Recruitment and Deaths I. Comparison with Closed SIS model Mathematical Biosciences 117 : 1993 ; 77-125.
 - 9) James S. Koopman, Stephen E Chick, Carl P. Simon, et al. Stochastic effects on endemic infection levels of disseminating versus local contacts. Mathematical Biosciences 180 : 2002 ; 49-71.
 - 10) C. A. Donnelly, A. C. Ghani, G. M. Leung, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 361 ; 1761-66.
 - 11) Gay N, Ma S. Presentation on the modelling of data from Singapore, Global Meeting on the Epidemiology of SARS World Health Organization, Geneva, Switzerland, 16-7 May. 2003.
 - 12) West Pacific Regional Office (WPRO) Multi Country Outbreaks www.wpro.who.int/sars/wpro_presentation/default.asp (accessed on November 11th, 2003)

付録 数理モデル

確率モデルでは、感染者との接触、感染が連鎖的に生じていると考えている⁸⁾⁹⁾。つまり、総人口に番号が振られており、第 $c(j)$ 個人が第 j 個人と $T(c(j)) - 1$ 期に接触するとしてモデルが構成される。なお、 $c(j)$ は、第 j 個人と接触した個人を示す集合である。以下の数式における添字 s は状態を示す引数である。各パラメーターの設定を表 2 に示す。

感染不成立の確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(T(c(j))) = S] = 1 - \beta \sum_{s=1}^{N_3} \phi(s) \text{Prob}[x_j((T(c(j)))) - 1 = I_3(s)] \quad (1)$$

隔離される確率

$$\begin{aligned} \text{Prob}[x_{c(j)}(t) = D] = & q \left(\sum_{s=1}^{N_1} \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_1(s)] + \sum_{s=1}^{N_2} \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_2(s)] \right. \\ & \left. + \sum_{s=1}^{N_3} \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_3(s)] \right) + \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = D] + \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_3(N_3)] \\ & (t = T(c(j)) + 1, T(c(j)) + 2, \dots) \quad (2) \end{aligned}$$

注 潜伏期の状態では隔離はされないが、前駆期に入れば直ちに隔離されるために、モデル的には隔離されているのと同等であるので、潜伏期から隔離されているような定式化を行っている。

感染が成立する確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(T(c(j))) = I(1)] = \beta \sum_{s=1}^{N_3} \phi(s) \text{Prob}[x_j(T(c(j)) - 1) = I_3(s)] \quad (3)$$

未隔離で潜伏期にとどまる確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_1(s)] = (1-q)(1-p_1(s-1))\text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_1(s-1)]$$

$$(s=2, \dots, N_1; \quad t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (4)$$

未隔離で前駆期に移行する確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_2(1)] = (1-q) \sum_{s=1}^{N_1} p_1(s-1) \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_1(s)]$$

$$(t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (5)$$

未隔離で前駆期にとどまる確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_2(s)] = (1-q)(1-p_2(s-1))\text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_2(s-1)]$$

$$(s=2, \dots, N_2; \quad t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (6)$$

未隔離で症状期に移行する確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_3(1)] = (1-q) \sum_{s=1}^{N_2} p_2(s-1) \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_2(s)]$$

$$(t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (7)$$

未隔離で症状期にとどまる確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_3(s)] = (1-q) \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_3(s-1)]$$

$$(s=2, \dots, N_3; \quad t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (8)$$

注 本プログラムの詳細は著者まで問い合わせさせていただきたい（メールアドレスは ohkusa@nih.go.jp）。

全殺処分か、予防的ワクチンネーションか？

鳥インフルエンザ防疫策に関する数理モデルからの評価

大日康史

国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官

科学的根拠が求められている

今年年初の山口での鳥インフルエンザの発生以来、大分、京都と散発的に各地で鳥インフルエンザが発生し、四月中旬現在、日本では一旦終息したように思える。しかし、これで完全に終わりではなく、少なくとも国際的には、鳥インフルエンザの流行が散発的に起こりうるというのが大方の見方であろう。このような現状において、日本においては鳥に対する鳥インフルエンザワクチンの使用の是非に関して、活発な議論が交わされている。もちろん、重要な問題であるので、議論自体は大いに歓迎されるべきである。そして、そこにはしっかりと科学的根拠が求められる。

翻って、鳥に対する鳥インフルエンザワクチンの使用の是非を巡る科学的根拠は何であろうか。もちろん、ワクチンの有効性に関する情報は必要不可欠である。しかしそれだけでは十分ではない。つまり、鳥インフルエンザワクチンが、鳥におけるインフルエンザの流行を抑制することが可能であるかどうか、そしてそれ

が鳥インフルエンザワクチンとの代替的手段である殺処分よりも、より早期にあるいはより安価に抑制できるか、という点においての客観的、科学的根拠が求められる。

こうした科学的根拠の最も強力な根拠は、実験である。つまり、無作為にワクチン使用群と殺処分群を割り付けて、どちらが早期に感染制御できるか、あるいはその費用対効果的帰結を吟味すれば、答えは明白である。しかしながら、多くの感染症と同様に、この問題に対して野外実験を行うことはほぼ不可能である。ヒトにおける感染症ほどではないにせよ、そうした実験には万が一にも感染制御に失敗する多大なリスクが伴うし、費用も膨大になる。また、倫理的な問題も大きい。事実上、実験を行うことは不可能である。

過去の国内外の鳥インフルエンザ流行とその対応の事例から、学ぶことも重要であろう。幸い、というか不幸にも近年、オランダ、イタリア、ベトナム、タイ、中国、韓国、アメリカ、カナダそして日本と多くの事例が蓄積されている。いわば後ろ向き

の解析である。確かに、こうした事例は多くの示

唆を与えてくれることは間違いない。この場合の難点は、その地域、流行株、対策がさまざまであり、それら諸条件を揃えた上での評価が必要となる。具体的には、そのような諸条件をコントロールする統計学的な解析が必要である。例えば、ヒトのインフルエンザであれば情報量も豊富で、こうした後ろ向きの解析が有効であるが、鳥におけるインフルエンザの場合、解析に耐えられるほどの情報量が蓄積されていないと思われる。少なくともそうした解析は知られていない。

このような状況、つまり実験も過去の経験も乏しいという状況は、鳥におけるインフルエンザに特殊な状況ではなく、例えばヒトにおけるSARSやバイオテロ、あるいは新型インフルエンザなど、十分な知見がない(ないに越したことはない)のであるが、感染症における対策においては通常の状況なのである。

「数理モデル」とは何か？

通常、こうした状況での感染症対策の企画立案、そして準備にはその感染症の数理モデルが用いられる。

図1 予防接種+感染家畜殺処分

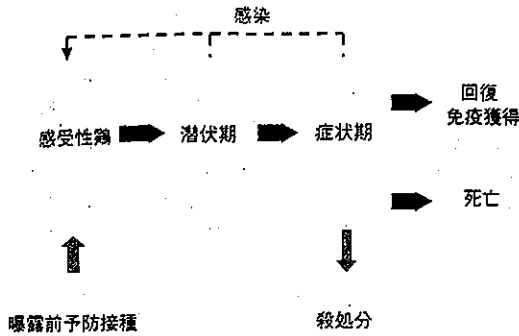


図2 感染家畜+周辺農場殺処分

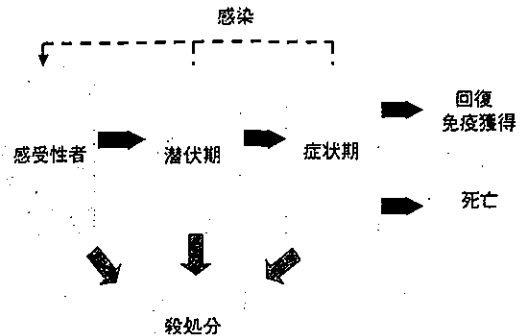
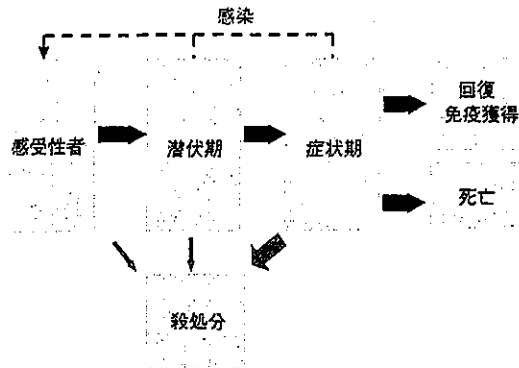


図3 日本での対応



これは、その感染症の伝播過程を数式で表現したもので、同時に隔離やワクチン接種、あるいは治療、家畜の場合には殺処分も含めて、公衆衛生および家畜衛生対策もモデル化することができ、最も単純な数理モデルを図示したのが図1である。

まず基本的な疾病の流行拡大のプロセスが上段に示されている。つまり、現在も過去も感染していない、将来感染し得る家畜(感受性家畜)に、病原体が感染し、潜伏期間を経て発症する。発症後はさまざまな病態を経て、感染症によっては死亡に至る場合もあるし、あるいは回復し

て免疫を獲得する場合もある。症状期あるいは感染症によっては潜伏期においても、病原体が排泄され感染性がある。感染性の強さは一定ではなく、その強さに応じて、新たな感受性家畜を感染させる。こうして感染が拡大していくわけである。このプロセスはいわば自然状態、つまり、何の対応もとらなかつた場合の流行拡大のプロセスを示しており、その感染症の自然史と呼ばれている。

しかしながら、ヒトでも家畜でも、感染症の拡大に何の対応もとらないことは考えにくい。その対応には、ヒトでは、HIVのような早期の検査、結核のような予防内服、ヒトのインフルエンザの場合のような予防接種、SARSの場合のような患者隔離、さらには接触者の把握や自宅隔離等々が考えられるが、それに加えて家畜では、例えば今回の鳥インフルエンザや口蹄疫の場合には広く殺処分が行われている。

接種によって感受性のある家畜の総量を減らしておき、流行時には、発症した家畜が出た農場のみを殺処分として、二次的な感染を低下させる施策であることが図示されている。

他方で別の対応として図2に、流行時に感染家畜の出た農場および一定の範囲の周辺農場の家畜の感染を認せずに殺処分という対応が示されている。これは、山口や京都などでとられた鳥インフルエンザへの対応とは異なる。日本では、移動制限の上、感染家畜が発生した農場のみでの殺処分であるので、図2の対応に類似しているが、いわば図3のように感受性のある家畜、および潜伏期での殺処分をごく小規模に行っていることに対応している。

数理モデルは、こうした自然史、あるいは家畜衛生的対応を、感染の強さや、あるいは潜伏期や症状期に移行する確率を具体的に与えて、コンピュータ上のシミュレーションとして、流行の感染の拡大パターンや、家畜衛生的対応の効果を評価するものである。もちろん、そうしたシミュレーションが現実の流行パターンを表現していなければならぬ。むしろそうなるように、感染の強さ等

のパラメーターを調整していくわけである。現実のデータを再現できるパラメーターを求めてから、今度は仮想的にさまざまな家畜衛生的対応をモデル上で表現し、その効果を測り、最も効果的な対応、あるいはより安い費用で一定の効果がある方策を検討するわけである。

今回のテーマは鳥インフルエンザである。しかもその予防接種政策(図1の対応)の評価が課題である。したがって、国内外の鳥インフルエンザの数理モデルを用いての分析を行い、それをここで紹介すれば本小文の目的を達することができる。しかし、少なくとも筆者の知る限り、残念ながらそうした鳥インフルエンザの数理モデルはまだ開発されていない。そこで以下では、イギリスにおける口蹄疫での数理モデルが開発されているので、それを紹介し、疾患の違いは承知の上で、その結論を鳥インフルエンザ、それも日本での状況に照らして解釈を試みてみよう。

望ましいA対策を検討

イギリスでの口蹄疫の研究は、M. J. Keeling, M. E. J. Woolhouse, et al.,

Modeling vaccination strategies against foot-and-mouth disease," Nature 2003, Vol. 421 pp. 136-142 から借用する。ここでは、予防接種と

流行時には感染家畜の殺処分という方策(図1)と、流行時に感染家畜および周辺農場(三キロメートル)の家畜の感染を確認せずに殺処分(図2)という二つの方策における効果を検討している。以下、前者を予防接種+感染家畜殺処分、後者を感染家畜+周辺農場殺処分、と呼ぶことにする。論文では、二〇〇一年イギリスにおける口蹄疫の流行規模を想定し、時間の経過にしたがって感染が拡がり、それが全国に拡大していく数理モデルを用いて、二つの方策を検討している。

論文での結果は、図4にまとめられる。図4では、横軸には予防接種率、縦軸に流行規模を感染率で示している。まず右下がりの線は、予防接種+感染家畜殺処分における、さまざまな予防接種率の場合での感染率を示している。当然のことながら、予防接種率が高いと、感染を抑えることができる。しかし、その効果は徐々に薄れ、予防接種率の高まりに伴って傾きが緩くなり、最後にはほ

水平になっている。

これに対して点線は、感染家畜+周辺農場殺処分での感染率である。当然のことながらこの場合には予防接種を実施しないので、予防接種率には依存せずに感染率が定まっております。図では水平の線で示される。二つの線から、予防接種率がかなり低いレベルにおいては、予防接種+感染家畜殺処分では感染を制御できず、高い感染率を示すことになる。

他方で、予防接種率がある水準(約二二%)を超えると、予防接種+感染家畜殺処分の方が感染家畜+周辺農場殺処分よりも感染を抑えることが可能となる。つまり、どちらの方策がより感染を抑えるかは、予防接種率が約二二%を超えているかどうかによって依存している。

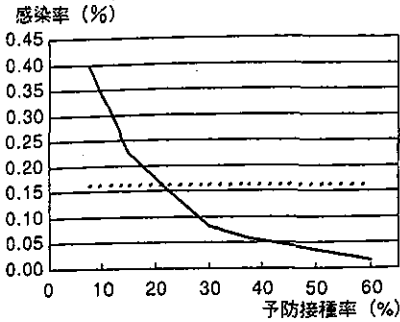
ここまでの議論がイギリスの口蹄疫からの借物である。ここではあくまでも、感染率を抑えるのに二つの方策のどちらが有効であるかを検討している。しかし、それには当然費用がかかる。予防接種にも当然費用がかかるし、また殺処分にも多くの人員、機材が必要なのは、山口や京都からも明らかであるから、感染拡大による経済的損失に加えて、そ

うした費用も勘案して、より安価な施策が、鳥インフルエンザ対策として望ましい。

ここで留意しなければならないのは、その費用負担が誰であるかである。費用負担者としては、養鶏業者のみと、それに加えて公的な部門を含む社会全体が想定し得る。例えば前者では公的に行われている殺処分に係る人員や機材の費用は勘案しないが、後者では養鶏業者の経済的損失や養鶏業者が負担する予防接種の費用も含めて勘案される。その費用は具体的には以下のように見積もることとする。

まず、予防接種の費用は、五ドースで一〇〜二〇円として、二〜五ドース接種されるので、最高が二〇円、最低では四円と見積もられる。他方で殺処分に関する費用であるが、例えば、山口の事例では一万九六五羽の殺処分に延べ六五五人が従事しており、仮に従事者の労働生産性を一日一万円とすると、一羽当たりの殺処分費用は三三三円となる。また、殺処分された鶏の価値は以下のように推定される。採卵用の鶏一羽が生産に出荷する鶏卵の金額は、約三〇〇〇〜五〇〇〇円と推測される。養

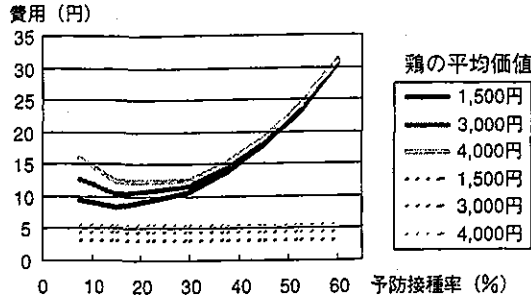
図4 予防接種率と感染率



実線：予防接種＋感染養鶏場の殺処分
点線：感染養鶏場＋周辺養鶏場の殺処分

図5 出荷1羽当たりの防疫費用

(1羽の予防接種費用＝20円、評価者：養鶏業者)



実線：予防接種＋感染養鶏場の殺処分
点線：感染養鶏場＋周辺養鶏場の殺処分

鶏場にいる鶏は平均的にはすでにその生涯を半分終えているので、現在殺処分されることによって失われる

価値はその半分となる。以下の分析では幅を持って一五〇〇円から幅を持たせて四〇〇〇円まで想定することとする。

図5の10に、さまざまな予防接種率に対応する、予防接種＋感染家畜殺処分の場合の防疫費用(実線)と、感染家畜＋周辺農場殺処分の防疫費用(点線)で示されている。ここでの費用は、出荷された鶏1羽当たりの費用として表示されている。「出荷された鶏1羽」は鶏肉用の鶏のみを指すだけでなく、採卵用の鶏においてもその生涯に出荷される卵の総量当たりをも意味している。

当然のことながら点線、つまり感染家畜＋周辺農場殺処分の防疫費用は、予防接種率に依存しないために水平線で示される。他方で実線、つまり予防接種＋感染家畜殺処分の場合の防疫費用は、全体的には予防接種率の増加に伴い予防接種費用がかさむために、右上がりである。しかし、予防接種率がごく低い場合には、予防接種率の向上による予防接種費用の増加分よりも、それに伴う感染拡大防止の効果による経済的損失の低下、つまり利益が大きく、予防接種率の改善に伴い防疫費用が低下、

つまり右下がりとなっている。また、実線と点線のそれぞれ三本の線は、1羽当たりの平均価値が一五〇〇円、三〇〇〇円、四五〇〇円に対応しており、当然のことながら鶏の価値が高い方が、その防疫費用が高く

この図から明らかのように、鶏の平均価値や予防接種率にかかわらず一貫して、実線が点線を上回っている。つまり、予防接種＋感染家畜殺処分の場合の防疫費用は、感染家畜＋周辺農場殺処分の防疫費用より高い。言い換えると、予防接種費用が二〇〇円であれば、養鶏業者の立場からは、感染家畜＋周辺農場殺処分の方が安上がりの施策と言うことができる。

感染鶏＋周辺農場殺処分

ちなみに養鶏業者のみではなく社会全体から評価しても、つまり殺処分の費用を防疫費用に加えても、感染家畜＋周辺農場殺処分の方が社会にとって安上がりの施策であるという結論は変化しない(図6)。予防接種費用を八円(図7、8)、四円(図9、10)にすると、さすがに実線と

点線は接近する。しかしながら、これらの範囲でも実線が点線を下回ることはなく、感染家畜＋周辺農場殺処分の方が養鶏業者にとっても社会にとっても安上がりであるという結論は変わらない。ここで検討した、鶏の平均価値や予防接種費用が妥当な範囲であるかどうかの議論は残るが、少なくともこの範囲では、常に、予防接種＋感染家畜殺処分よりも感染家畜＋周辺農場殺処分の方が安上がりであると結論づけられる。

この分野での予防接種を推進する根拠として、しばしば引用されるカプア氏の議論(例えば、Capua I and Marangon S. The use of vaccination as an options for the control of Avian Influenza, the 71st General session of the OIE, May 2003)は、ここで得られた結論から以下に評価されるであろう。カプア氏は、予防接種＋感染家畜殺処分によって流行を抑制できる可能性があることを指摘したが、たしかにそれは図4でも確認されており、予防接種率が約二二%以上であれば、予防接種＋感染家畜殺処分の方が、感染抑制の観点からは効果的である。その点ではカプア氏の主張と同じである。

図6 出荷1羽当たりの防疫費用
(1羽の予防接種費用=20円、評価者：社会全体)

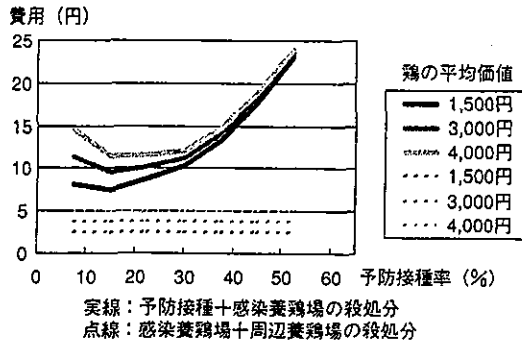


図7 出荷1羽当たりの防疫費用
(1羽の予防接種費用=8円、評価者：養鶏業者)

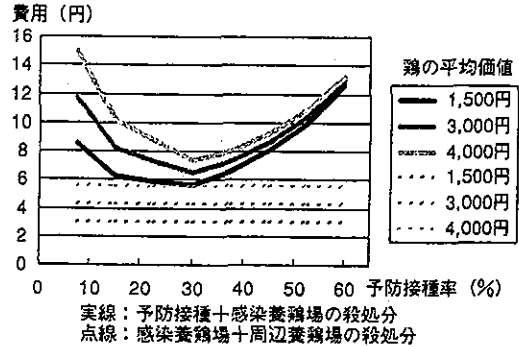


図8 出荷1羽当たりの防疫費用
(1羽の予防接種費用=8円、評価者：社会全体)

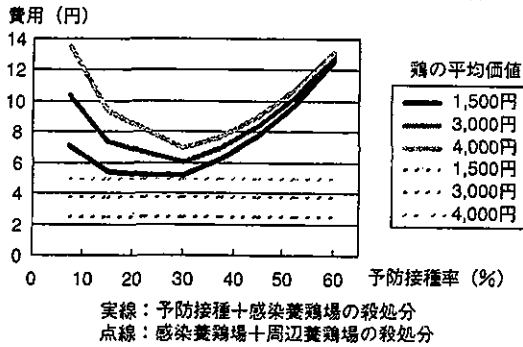


図9 出荷1羽当たりの防疫費用
(1羽の予防接種費用=4円、評価者：養鶏業者)

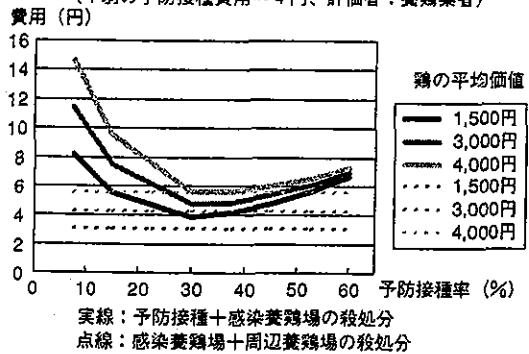
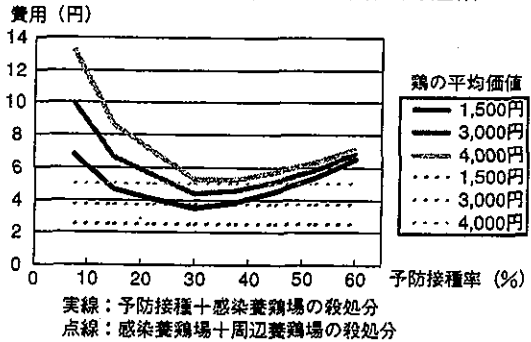


図10 出荷1羽当たりの防疫費用
(1羽の予防接種費用=4円、評価者：社会全体)



ただし、本小文では、感染家畜+周辺農場殺処分の方が流行抑制に効果的でない場合があるとしても、一般性を持つて感染家畜+周辺農場殺処分の方が、養鶏業者にとっても社会にとっても費用負担が軽い、ことを明らかにしている。つまり両者の結論の相違は、流行抑制の効果か、防疫費用の最小化という評価軸の違いに帰結する。

ではいづれが、家畜衛生的対応を考える際の基準として正しいであろうか。もし仮に膨大な費用をかけても、流行をかなりの確率で抑制でき

る(例えば養鶏を無菌室のような環境で行うといった)方法が存在したとしよう。カプア氏の議論では、費用は度外視してその方法を採用すべきと言うことになろう。しかし、本小文の立場では、流行による被害とそのための防疫費用を勘案して、安全な製品一羽を出荷するために必要な防疫費用を求めるものであり、その立場から先の無菌室での飼育などは絶対に支持されないだろう。その意味で、望ましい家畜衛生的対応を論じるためには、本小文の評価軸の方が望ましいことは明らかであろう。

また、カプア氏の議論は、確かに予防接種による流行抑制の可能性を指摘しているが、その際の予防接種はあくまでも流行時における緊急避難的な予防接種である。本小文でのような広範囲での流行前の予防接種とは異なる。この点も留意が必要であろう。

この小文は、現在得られている知見から、最適な鳥インフルエンザ対策について検討した。結論的には、養鶏業者の立場からも、社会全体の立場からも、予防接種+感染家畜殺処分よりも感染家畜+周辺農場殺処

分の方が安上がりであることを示した。この結果は、予防接種率や鶏一羽の平均価値、あるいは予防接種費用の妥当性があると思われる広い範囲で成り立っていることも確認した。したがって、感染家畜+周辺農場処分を家畜衛生的対応として採択することには科学的根拠があると結論づけられよう。

しかしながら、この結論はこの小文で用いられた設定が正しいという前提である。つまり、感染家畜+周辺農場処分が望ましいという結論にはそれら諸設定における限界を認識しなければならぬ。ざっと考えただけでも以下のような留意が必要であろう。

条件設定における留意点

●ここでの流行拡大の数理モデルはあくまでも口蹄疫のものであり、それと鳥インフルエンザが同じであるという前提で議論が進められている。両者がどの程度異なるのかについての知見は乏しいが、今後の検討が必要であろう。

●感染家畜+周辺農場処分は、鳥インフルエンザ対策としては、韓国

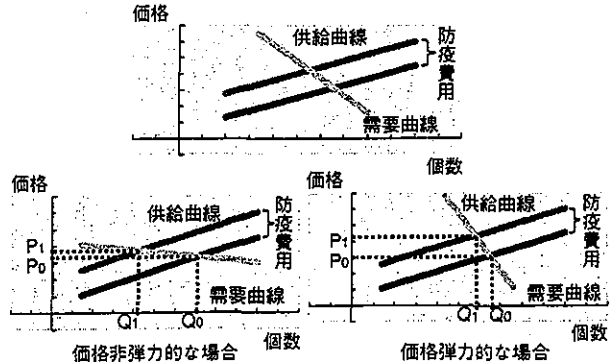
やオランダで実際に行われたが、日本では行われていない(図3)。したがって、図3のような不徹底な感染家畜+周辺農場処分が感染を抑制できるかどうかについては、今後の検討が必要であろう。それが、三キロメートル以内の周辺農場処分と同等に効果的であれば、日本の従来への対応は最も防疫費用を下げることは明らかであろう。しかし、流行抑制できないのであれば、防疫費用も膨大になろう。

●本小文では、殺処分された鶏や予防接種の費用負担を養鶏業者によるとした。しかし、それらは、何も養鶏業者そのものが負担するわけではない。少なくとも前者については、公的な補償が行われているので、そのすべてが養鶏業者の負担ではない。また予防接種も、家畜衛生的政策として実施される場合には一部公費負担されることは可能性としてはあり得る。この場合、同じ予防接種率を達成するのに養鶏業者が負担する防疫費用は軽減するので、結論に影響する。ただし、社会全体では、養鶏業者であれ、国であれ、最終的には国民が負担するので、そうした費用負担のあり方は結論に影響せず、感染家畜+周辺農場処分が望ましいという結論は変わらない。

●また、公的負担によらない養鶏業者の負担部分についても、その一部は卵や鶏肉に転嫁されて、消費者が負担することになる。その程度は図11のように、需要曲線と供給曲線との位置関係で決まる。養鶏業者が一時的に負担した費用は、出荷鶏当たりの生産費用の増加であるので、供給曲線がその防疫費用だけ上昇する。市場で決まる価格や数量は需要曲線と供給曲線との交点で決まるので、防疫費用の存在によって価格は P_0 から P_1 へ、取引される個数は Q_0 から Q_1 へ変化する。この際に、需要の価格弾力性(消費者が、その価格が上がったときに、どの程度それへの需要を減少させるか)によって結論が大きく異なる。

価格非弾力的な場合、つまり、消費者は少々の価格が上がったとしても、需要を大きくは減少させない場合、需要曲線はほぼ垂直になり、防疫費用のほとんどは価格に反映され、消費者の負担となる。もちろん養鶏業者も、売上げ個数の若干の減少と、価格の増加分が若干防疫費用を下回るという意味での負担を分担するが、その大部分は消費者が負担することになる。逆に、価格弾力的な場合、つまり、消費者が少々の価格上昇に対しても需要を大きく減少させる場合、需要曲線はほぼ水平になり、防疫費用のほとんどは価格に反映されず、消費者は防疫費用をほとんど負担しない。養鶏業者は、売上げ個数の大幅な減少と、価格がほとんど増加しないという意味で、防疫費用の大部分を分担することになる。

図11 消費者による防疫費用の負担



では、鶏肉や卵の需要は価格弾力的なのであるか。それを調べることは決して難しいことではないが、残念ながら現時点では資料を持ち合わせていない。これは想像の域を出ないが、主食でもなく、また牛乳や牛肉、豚肉、魚などの密接な代替関係にある食品が存在していることから、かなり弾力的であると思われる。その場合には、消費者の負担は限定的で、大部分の防疫費用は養鶏業者によつて負担されることになる。

●現在の制度上、接種後三十六週間の休養期間の設定からブロイラーには予防接種を行えない。現在、ブロイラーは、ある一時点をとれば約半分存在しているので、採卵用鶏すべてに予防接種を実施したとしても、最大五〇%までしか予防接種率を達成できない。しかもそれは、ブロイラーと採卵用が混在している場合である。実際には地域的にかなり偏っている。予防接種+感染家畜殺処分はブロイラー間での大流行を防げない。また、仮に採卵用鶏での予防接種が任意であり養鶏業者の判断に任されるのであれば、それが五〇%を切ると、日本全体では二五%を切ることになるので、防疫費用の観

点からは言うまでもなく、カプア氏が強調する流行抑制という観点からも、予防接種+感染家畜殺処分は望ましくない。

●ここまでの議論はすべて口蹄疫と同じ、つまりヒトへの感染は全くないという前提で、防疫費用という観点のみから話を進めた。しかし、鳥インフルエンザはヒトへ感染し得るし、さらにそこで遺伝子の再集合を通じて新型インフルエンザとしてパндеミックを引き起こす可能性がある。むしろ問題としてはこちらの方がより重要であろう。

例えば、国立感染症研究所の推計では、新型インフルエンザが、通常のヒトのインフルエンザ並みの感染性を有すれば、日本では八〇〇万人が罹患する。仮に死亡率が〇・三%であれば二四万人の死亡を誘発することになる。この被害は膨大である。例えば、死亡のすべてが六十五歳以上高齢者としても一人の死亡例による社会的損失は四〇〇〇万円に上り、総額では一〇兆円に達する。もし死亡がスペイン風邪のように高齢者同様に小児や二十代あるいは三十代でも高まれば、さらにその数倍に跳ね上がる。まさに桁違いの健康

被害である。この被害予想に基づけば、いかなる高価な、しかしほぼ確実に流行を抑制できる家畜衛生的対応も、安上がりであろう。例えば、すべての鶏を対象にするような徹底したサーベイランス、鶏舎の環境改善などにより費用をかけようが安易ように思える。

ただ若干の注意が必要なので、日本での新型インフルエンザの出現を防止できても、海外で出現し、それが国内に流入するリスクを減らすことはできないことである。また、そうした変異がいつ起こるか、今年か、来年か、あるいは十年後かについて不確実性が非常に強いことである。一年当たりに新型インフルエンザ対策として社会が許容できる負担は、その発生確率が仮に一万分の一(日本で新型インフルエンザが発生する確率×ある一年に新型インフルエンザが発生する確率)だとすると一〇億円となる。これは、出荷鶏一羽当たり一〇円程度であり、ほぼ図5-10では感染家畜+周辺農場殺処分の防疫費用に相当する。つまり、パндеミック対策としてもこの費用は社会が負担しうる。しかしながら、予防接種+感染家畜殺処分での防疫

費用はそれを超過しており、パндеミック対策としての社会全体での費用負担は根拠が乏しい。

あるいは、もしかするとこれが最適な家畜衛生的対応を考えると一番重要なものかもしれないが、予防接種によって感受性のある鶏を減少させることは流行抑制にとつては効果的であるが、ウイルスの方から見ると、淘汰圧となり変異を促進させる可能性はある。つまり、ヒトの間でも高頻度で観察されるように(Ferguson NM, Galvani AP and Bush RM. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. Nature 422, 428-433) ワクチンに耐性を持つウイルスの出現を促進させることとなる。

この場合、変異の方向性は予測不可能だし、変異してしまえばそれまでの予防接種は無効なので、いわば予防接種率がゼロとなり大流行を引き起こす。そうした危険性を考えれば、やはり感染家畜+周辺農場殺処分の方が予防接種+感染家畜殺処分よりも望ましい。

(筆者はおおくさやすし/国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官/経済学博士)

平成 16年 10月

Vol.10 No.11

調剤^{*℞ Info*}と情報

別 刷

発行：じほう

インフルエンザの最新動向

国立感染症研究所感染症情報センター第一室長 谷口 清州 [TANIGUCHI Kiyosu]

はじめに

インフルエンザの流行は、本質的に毎シーズンで異なっており、予めその流行の規模や性状を予測することはできません。

2002/03 シーズン (2002～2003年) のインフルエンザの流行規模は比較的大きく、2000/01, 2001/02 シーズンの流行が小さかったこともあり、社会的に大きく取り上げられました。これは主に、主流株であった A (H3N2) 株が、それまでの A/Panama/2007/99 類似株から、抗原性において HI 価で 4～8 倍変異していた A/Fujian/411/2002 類似株に変異したためと考えられます。

これに引き続く 2003/04 シーズンは、重症急性呼吸器症候群 (SARS) の再流行への危惧と、SARS とインフルエンザの混乱を避けるという意図から、世界的にインフルエンザワクチン接種が勧奨され、ワクチン接種希望者数が増加し、シーズン前にはワクチン不足がやはり世界中で報じられました。

本稿では、2003/04 シーズンの流行状況を概観するとともに、現在アジアを中心に起こっているトリ型インフルエンザと新型インフルエンザによるパンデミックの対策を考慮しつつ、来シーズンにおける対策について考えてみましょう。

2003/04 シーズンの流行状況について

インフルエンザは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)において 5 類感染症に指定されています。この法律に基づく感染症発生動向調査の一環として、全国で小児を主に診療する 3,000 施設の医療機関と、成人を主に診療す

る 2,000 施設の合計 5,000 施設に上る、予め指定された定点医療機関から、毎週インフルエンザ様疾患の患者数を報告してもらうことで動向を調査しています。しかし、このデータは国全体の罹患数を調査したものではないため、流行の程度を表す方法として、1つの医療機関に1週間でのどのくらいのインフルエンザ様疾患の患者がきたかという、定点あたり報告数として表現されています。

図1に、過去10シーズンの動向とともに、赤い線で2003/04シーズンの週別報告患者数の推移を示します。2003年暮れの第52週に、定点あたり患者数が1.0を超え、全国レベルで流行期に入ったと考えられました。その後、グラフは急激に立ち上がり、2004年1月の最後の週である第5週には、定点あたり患者数32.4でピークとなりました。これは、この1週間にインフルエンザ様患者が1つの医療機関に32.4人も受診した計算になります。その後は順調に低下し、3月の最後の週である第14週で1.0以下となり、流行はおおむね終息しました。

過去のデータと比較するとピークは中等度で、前シーズンより若干小さめの流行でした。シーズンを通して報告された全患者数をみても(図2)、756,598人(定点あたり159.8)と、前シーズンの1,205,309人(定点あたり255.5)に比べると約2/3であり、学校におけるインフルエンザ様疾患報告数においても、本シーズンは298,442人で、前シーズンの493,722人に比べて低い数字でした。

2003/04シーズンに流行したインフルエンザウイルスは、図3に示すようにそのほとんどがA/香港型(H3N2)で、流行後半には若干のB型が報告されました。最終的には、A/ソ連型(H1N1)1件、A/香港型(H3N2)4,769件、B型275件(2003年11月～2004年6月)の

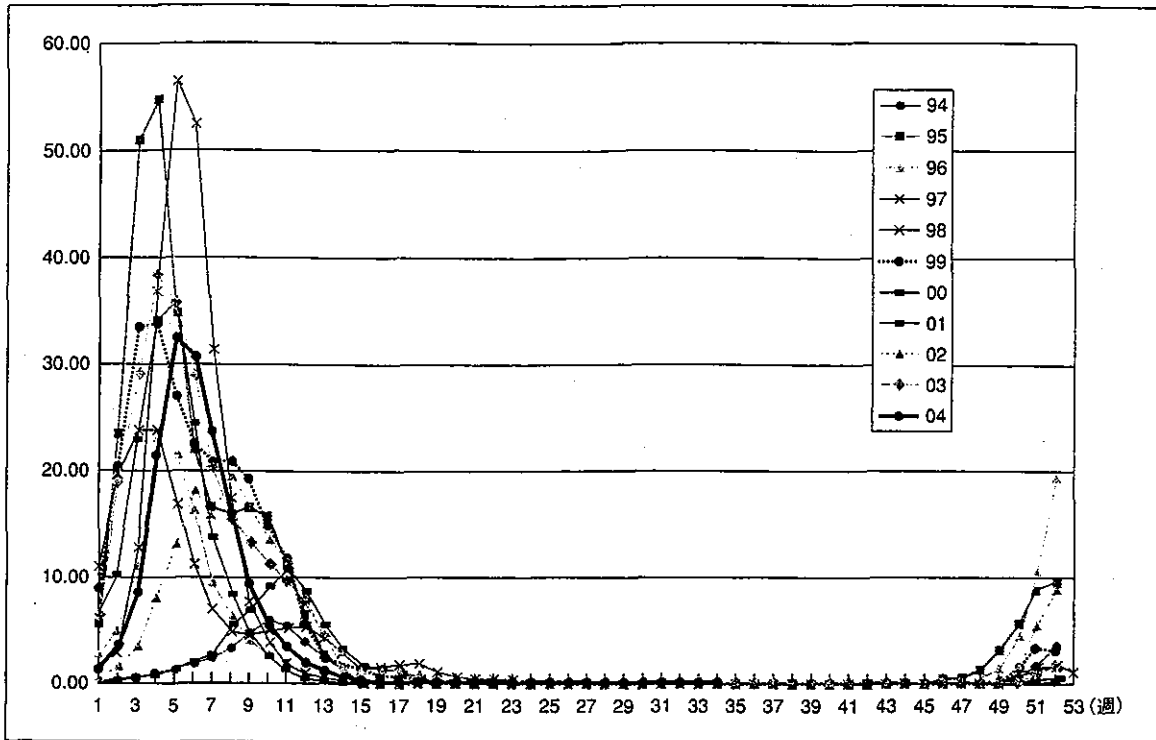


図1 週別定点当たり患者報告数(1994～2004)

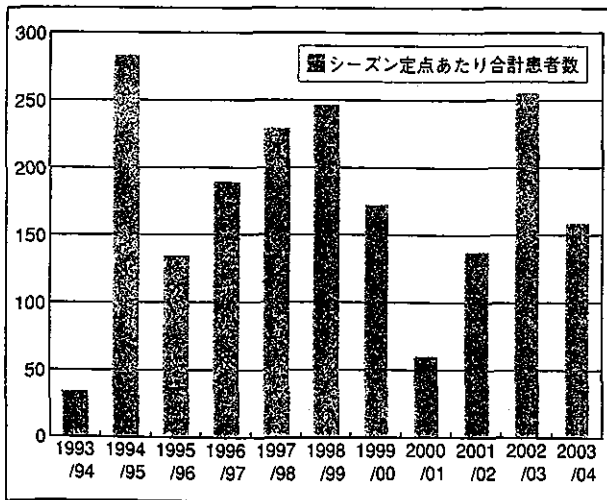


図2 シーズン別定点あたり合計報告数(1993/94～2003/04シーズン)

報告でした。分離株の抗原性は、A/香港型のほとんどは昨年度と同様、A/Fujian/411/2002類似株で、これは同シーズンのワクチン株であったA/Panama/2007/99株からは前述のごとく若干変異した株でした。

2003/04シーズンにこのA/Fujian/411/2002類似株が流行するであろうということは、世界保健機関(WHO)をはじめ、日本を含む世界中で予想されていたことです。毎シーズンのインフルエンザワクチンの製造株の選定は、毎年世界中のインフルエンザ専門家が、ジュネーブのWHO本部に集まって、世界中の知識を持ち寄って決定されます。しかし、予測がされていたにも関わらず、この株でワクチンを製造することができなかったのは、ワクチン製造に適した類似株が、世界中探しても存在しなかったということが理由として挙げられます。

最終的には、このA/Fujian/411/2002類似株は、A/Panama/2007/99株から変異がみられているものの、連続変異であり、A/Panama/2007/99株によって獲得された免疫は、十分に高い値であれば、A/Fujian/411/2002類似株に対しても効果があるとのデータがあり、A/Panama/2007/99株がワクチン株として採用されました。実際わが国では、2003/04シーズンはインフルエンザワクチン接種数が大幅に増加し、同じ株が流

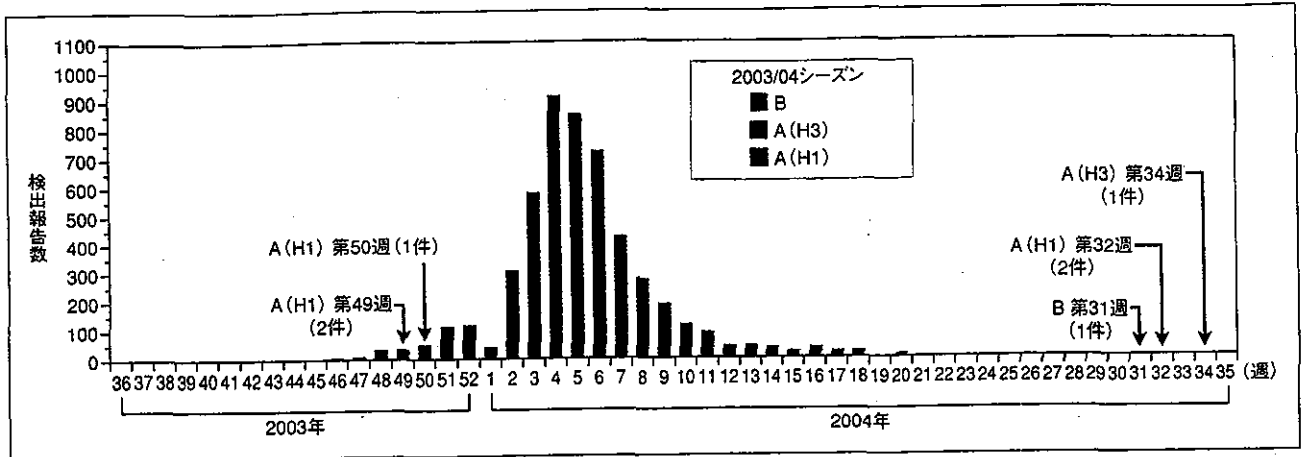


図3 週別インフルエンザウイルス報告数(2003/04シーズン)

(病原微生物検出情報：2004年8月26日現在報告数)

行した前シーズンよりも流行規模は小さいものでした。つまり、ワクチンの効果は多少なりともあったのではないかと考えられます。しかし、日本人にとってこのFujian株は2年目であったことも考慮しなければならず、実際にはワクチン効果の詳細な検討結果が待たれます。

パンデミックとは

インフルエンザの流行はシーズン毎に同じものではなく、毎年タイプが異なるものが流行します。過去1970年代、80年代はA/香港型とA/ソ連型、またB型などが交互に流行する傾向がありましたが、90年代に入ってからA/香港型の流行の頻度が高くなり、その抗原性も1997/98シーズン以来6シーズン連続で類似の抗原性を持つウイルスが主流でした。

また、2000/01、2001/02シーズンには過去あまりみられたことのない、A/香港型とA/ソ連型、B型の3種類が混合流行するなど、過去に例のない現象が起きています。このような現象が、既存のインフルエンザウイルスが長く続いて、人々の免疫学的圧力に抗しきれなくなってきたり、すなわち多くの人々が既存のインフルエンザウイルスに抵抗力を持ってきたことによるものかどうかはわかりませんが、1999/00シーズン以来、流行は小さめの規模でした。そしてまさに忘れた頃の、2002/03シーズンに、A/香

港型で7シーズンぶりに抗原性の小変異が起こり、大きな流行を引き起こしたのです。

2003/04シーズンは、幸いにも非常に大きな流行になった米国などに比べ、日本では小さめの規模でした。しかし、2004年はアジア各地でトリ型インフルエンザであるA/H5N1型の、家禽における流行に引き続き、ヒトへの感染もみられており、別の危機の到来が危惧されています。この別の危機とは、新型インフルエンザウイルスによるパンデミックのことです。

パンデミックとは、それまで人類が遭遇したことのない新しいタイプのA型インフルエンザウイルスが、その自然宿主である水禽から家禽を通じて人間界に導入され、それがヒト-ヒト間で効率よく伝播するようになって引き起こされる、インフルエンザの世界的流行のことです。

20世紀におけるインフルエンザパンデミックは、1918年のスペインかぜ、1957年のアジアかぜ、1968年の香港かぜが記録されており、スペインかぜでは全世界で2,000～4,000万人が死亡したと推測されており、当時の日本の統計でも人口5,000万人のうち、約2,500万人が罹患したとされています。1997年と1999年にそれぞれトリ型のインフルエンザである、A/H5N1型とA/H9N2型のインフルエンザのヒトにおけるアウトブレイクが香港で勃発し、世界中でパンデミックへの進展が危惧されましたが、このときに