

## Appendix

Classification of population	Symbol
Non-contacted susceptible (unvaccinated)	$S(t)$
Non-contacted susceptible (vaccinated)	$S_v(t)$
Recovered or dead	$D(t)$
Non-infected contacts quarantined (vaccinated)	$S_{qv}(s,t)$
Non-infected contacts quarantined (unvaccinated)	$S_q(s,t)$
Non-infected contacts unquarantined (susceptible)	$S_n(s,t)$
Infected contacts unquarantined in incubation period	$I_{1n}(s,t)$
Infected contacts unquarantined in prodromal period	$I_{2n}(s,t)$
Infected contacts unquarantined in symptomatic period	$I_{3n}(s,t)$
Infected contacts quarantined in incubation period who are vaccinated	$I_{1qv}(s,t)$
Infected contacts quarantined in incubation period who are not vaccinated	$I_{1q}(s,t)$
Infected contacts isolated in prodromal period	$I_{2q}(s,t)$
Infected contacts isolated in symptomatic period	$I_{3q}(s,t)$
$R_0$ /population	$\beta$
Distribution of infectiousness in day $s$ of prodromal period	$p_{1s}(s)$
Distribution of infectiousness in day $s$ of symptomatic period	$p_{2s}(s)$
Probability of transition from day $s$ of incubation period to prodromal	$p_1(s)$
Probability of transition from day $s$ of prodromal period to symptomatic	$p_2(s)$
Probability of transition from day $s$ of symptomatic period to death or recovery	$p_3(s)$
Rate of ring vaccinations per day	$\nu$
Number of mass vaccinations per day per worker	$W$
Number of contacts per day	$C$
Rate of infected persons captured	$q$
Rate of contacts captured	$r$

Transition of non-contacted unvaccinated susceptible persons

$$S(t) = \left(1 - \sum_{s=1}^{N_1} p_{1s}(s)\beta I_{2n}(s,t-1)\right)S(t-1) - C \sum_{s=1}^{N_1} I_{2n}(s,t) \quad (1)$$

$$+ (1-r) \left(1 - \beta \left(\sum_{s=1}^{N_1} p_{1s}(s)I_{2n}(s,t-1) + \sum_{s=1}^{N_1} p_{1s}(s,t-1)\right)\right) S_n(N_1 + N_2,t) \\ + S_{qv}(N_1 + N_2,t-1) - W + S_q(N_1 + N_2,t-1) \quad (2)$$

Transition of those who recover or die

$$D(t) = D(t-1) + (1-r)(1-q) \sum_{s=1}^{N_1} p_3(s)I_{3n}(s,t-1) + \sum_{s=1}^{N_1} p_3(s)I_{3q}(s,t-1) \quad (3)$$

Transition of non-infected quarantined contacts who are vaccinated

$$S_{qv}(1,t) = \nu \sum_{s=1}^{N_1} r q (C - p_{1s}(s)\beta(S(t-1))) \quad (4)$$

$$+ \sum_{j=1}^{N_1+N_2} S_n(j,t-1) \left( I_{3n}(s,t-1) + r \sum_{s=1}^{N_1} S_n(s,t-1) \right) \quad (5)$$

$$S_{qv}(s,t) = S_{qv}(s-1,t-1) + e I_{1qv}(s-1,t-1) + \nu S_q(s-1,t-1) \quad (s=2, \dots, N_1) \quad (6)$$

(7)

Transition of non-infected unquarantined contacts who are susceptible

$$S_n(1,t) = \sum_{s=1}^{N_1} (1-rq) (C - p_{1s}(s)\beta(S(t-1))) + \sum_{i=1}^{N_1+N_2} S_n(i,t-1) \left( I_{3n}(s,t-1) \right) \quad (8)$$

$$S_n(s,t) = (1-r) \left(1 - \beta \left(\sum_{i=1}^{N_1} p_{1s}(i)I_{2n}(i,t-1) + \sum_{i=1}^{N_1} p_{1s}(i)I_{3n}(i,t-1)\right)\right) S_n(s-1,t-1) \quad (s=2, \dots, N_1) \quad (9)$$

Transition of infected contacts, quarantined in incubation period, who are vaccinated

$$I_{1qv}(1,t) = r q \nu \beta \left( S(t-1) + \sum_{i=1}^{N_1+N_2} S_n(i,t-1) \right) \sum_{i=1}^{N_1} p_{1s} I_{3n}(j,t-1) + r I_{1n}(1,t-1) \quad (10)$$

$$I_{1qv}(s,t) = (1-p_1(s-1))(1-e_0)I_{1qv}(s-1,t-1) + r I_{1n}(s-1,t-1) \\ + (1-p_1(s-1))\nu I_{1q}(s-1,t-1) \quad (s=2, \dots, N_1) \quad (11)$$

Transition of infected contacts who are not quarantined in incubation period

$$I_{1n}(1,t) = (1-r)\beta \sum_{j=1}^{N_1} \left( \sum_{i=1}^{N_2} p I_2(i-1) I_{2n}(i-1, t-1) \right) + \sum_{i=1}^{N_1} p_{i_1}(i-1) I_{3n}(i-1, t-1) S_n(j, t-1) \\ + (1-qr) \sum_{j=1}^{N_2} p I_3(j) \beta \left( S(t-1) + \sum_{i=1}^{N_1+N_2} S_n(i, t-1) \right) I_{3n}(j, t-1) + \beta p_{i_1} I_{2n}(i, t-1) S(t-1) \quad (12)$$

$$I_{1n}(s,t) = (1-r)(1-p_1(s-1)) I_{1n}(s-1, t-1) \quad (s=2, \dots, N_1) \quad (13)$$

Transition of infected contacts who are not isolated in prodromal period

$$I_{2n}(1,t) = (1-r) \sum_{i=1}^{N_1} p_1(i) I_{1n}(i, t-1) \quad (14)$$

$$I_{2n}(2,t) = (1-r)(1-p_2(1)) I_{2n}(1, t-1) \quad (15)$$

Transition of infected contacts who are not isolated in symptomatic period

$$I_{3n}(1,t) = (1-r) \sum_{i=1}^{N_2} p_2(i) I_{2n}(i, t-1) \quad (16)$$

$$I_{3n}(s,t) = (1-r)(1-q)(1-p_3(s)) I_{3n}(s-1, t-1) \quad (s=2, \dots, N_3) \quad (17)$$

Transition of non-infected quarantined contacts who are not vaccinated

$$S_q(1,t) = (1-v)r q \sum_{i=1}^{N_1} \left( C - \beta p_{i_1}(i) (S(t-1) + \sum_{j=1}^{N_1+N_2} S_n(j, t-1)) \right) I_{3n}(j, t-1) \quad (18)$$

$$S_q(s,t) = (1-v) S_q(s-1, t-1) \quad (s=2, \dots, N_1) \quad (19)$$

Transition of infected contacts, quarantined in incubation period, who are not vaccinated

$$I_{1q}(1,t) = (1-v)r q \beta \sum_{i=1}^{N_1} p_{i_1}(i) \left( S(t-1) + \sum_{j=1}^{N_1+N_2} S_n(j, t-1) \right) I_{3n}(j, t-1) \quad (20)$$

$$I_{1q}(s,t) = (1-p_{i_1}(s))(1-v) I_{1q}(s-1, t-1) \quad (s=2, \dots, N_1) \quad (21)$$

Transition of infected contacts isolated in prodromal period

$$I_{2q}(1,t) = \sum_{s=1}^{N_1} p_{i_1}(s) (1-v) I_{1q}(s-1, t-1) \quad (22)$$

$$I_{2q}(2,t) = (1-p_{i_1}(s))(1-v) I_{2q}(1, t-1) \quad (23)$$

Transition of infected contacts isolated in symptomatic period

$$I_{3q}(1,t) = \sum_{i=1}^{N_2} p_2(i) I_{2q}(i, t-1) + r \sum_{i=1}^{N_2} p_2(i) I_{2n}(i, t-1) \quad (24)$$

$$I_{3q}(s,t) = (1-(1-r)(1-q)) I_{3n}(s-1, t-1) + (1-p_3(s-1)) I_{3q}(s-1, t-1) \quad (s=2, \dots, N_3) \quad (25)$$

Transition of non-contacted susceptible persons who are vaccinated in mass-vaccination scenario

$$S_v(t) = W + S_v(t-1) \quad (26)$$

# 政 策

## 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の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>10)</sup>。

ではインフルエンザではどうであろうか。毎年インフルエンザは、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%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 ヶ月で患者数は 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、死亡者が生じるのであろうか。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

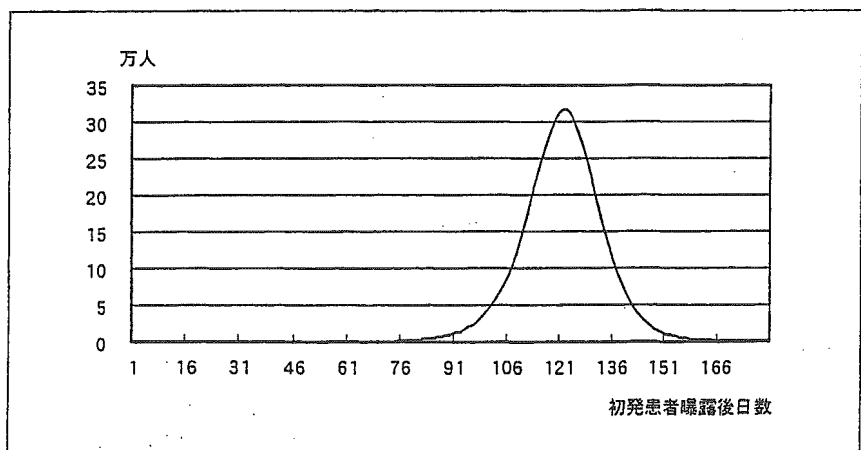


図 1 アジアかぜの  $R_0$  での患者発生予想(積極的な公衆衛生的対応がない場合)

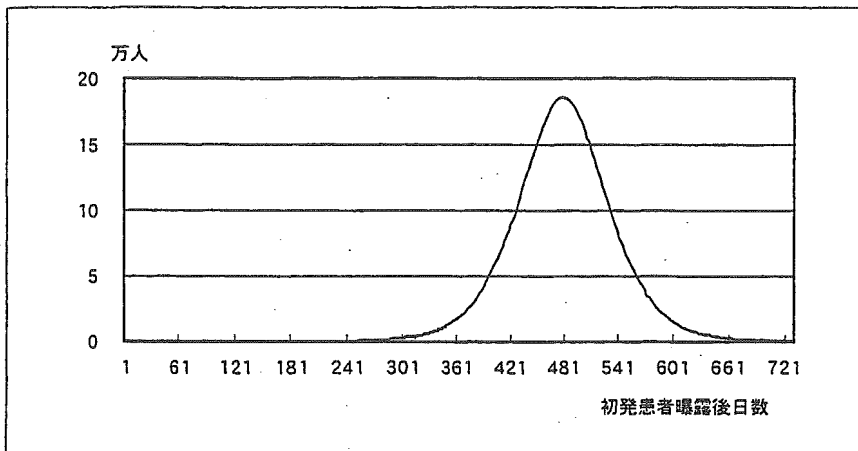


図2 2002/2003シーズンの福建株の $R_0$ での患者発生予想(積極的な公衆衛生的対応がない場合)

発生を追っている。図1から明らかなように $R_0=1.72$ 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。たとえばアジアカゼ(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。図から明らかなように、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。ただしこれはいづ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

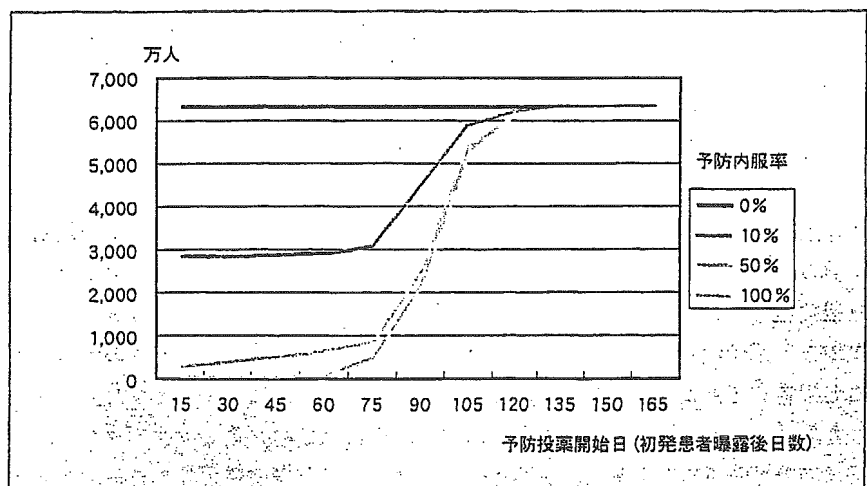


図3 アジアのR<sub>0</sub>で曝露後予防投薬の効果(最終的な患者総数)

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日目には感染性を持ちながら、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ままでのまではない。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、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、

アジアかぜ(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	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
アジアかぜ(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 Sustralia 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