

ウイルス感染症と免疫(抗体)

- 抗体レベル
 - * 感染予防レベル(抗体の有意上昇なし)
 - * 感染するが発症予防レベル(抗体はブースター)
 - * 発症するが軽症発症レベル(修飾感染)
 - * 発症し通常経過レベル(通常感染、抗体陰性)
- 抗体に期待するもの
 - * 感染予防か?
 - * 発症予防か?
 - * 通常感染予防か?

@人はヘテロな集団であり、感染防御に種々の免疫機構が働くので、100%の人の発症を予防する抗体レベルを維持することは実際的ではなく、多くの人の発症を予防するレベルで維持する。

図 30

RSV感染に対するパリビズマブの入院抑制効果

対象	入院率(%)		減少率(%)	P値
	プラセボ群	投与群		
早産児				
全体	10.6	4.8	54.8	<0.001
BPD罹患児	12.8	7.9	38.8	0.038
早産児(BPDなし)	8.1	1.8	77.8	<0.001
在胎期間<32週	11.0	5.8	47.3	0.003
在胎期間32~35週	9.8	2.0	79.6	<0.001
先天性心疾患*				
全体	9.7	5.3	45.4	0.003
非テアノーゼ型	11.8	5.0	57.6	0.003
テアノーゼ型	7.9	5.6	29.1	0.238

*血行動態的に異常のある先天性心疾患
@高い血中抗体価は局所性ウイルス感染症を軽症化する

図 32

とんどプロテクトできないということになります。移行抗体消失後、罹患するあるいはワクチンを受けることによって抗体が上がります。上がった抗体は大体半減期 30 ヶ月で落ちていきます。低下してきた時に接触する度に抗体は上昇します。ただあまり下がり過ぎた時に曝露されると軽く発症するのがナチュラルコースです。

それで、抗体レベルを見ていきますと(図 30)、抗体レベルには感染を予防するレベル、感染するが発症を予防するレベル、発症するが軽症で終わるレベル、通常感染するレベルという、4段階あることが分かってきました。感染予防か、発症予防か、通常感染予防か、これによっても当然、追加免疫をする目的が変わってきます。

問題なのは、人はヘテロな集団ですから、この抗体レベルはクリアカットに線が引けません。そこで、どの辺りのレベルで満足するかということになる訳です。

全身性ウイルス感染症ならば感染して症状が出るまでにブースティングがかかりますから感染予防レベルと発症予防レベルは非常に差が大きいです(図 31)。一方、局所性ウイルス感染症、例えばインフルエン

麻疹抗体の感染防御レベル(理論上)

NT(2 ⁿ)	mIU/ml	EIA価	mIU/ml*	麻疹曝露後
8	10,000			感染なし
7	5,000	128	5,800	感染なし
6	2,500	64	2,900	感染なし
5	1,250	32	1,450	感染なし/ブースター 800
4	613	16	720	抗体ブースター
3	300	8	360	抗体ブースター
2	150	4	180	抗体ブースター/SVF 120
1	75	2	90	再感染(SVF)
<1	<75	1	<90	通常感染

*日本小児科学会誌109:1102, 2005

図 33

ザの場合は、ブーストがかかるまでに症状が出ますから、感染予防レベルと発症予防レベルが大体同じレベルです。実際に HA 抗体が 40 倍ですと有効率が 50%、160 倍ですと 90%になります。

局所性ウイルス感染症でも血中抗体価が高いと発症予防や軽症化を示す第二の例が RS ウイルスに対するパリビズマブの効果です(図 32)。RS ウイルスにかかると重症化し入院するリスクが高い小児に、1 ヶ月に 1 回定期投与しますと、RS ウイルス感染による入院が約半数に抑制されています。

麻疹は(図 33)、感染しないレベル、抗体がブー

前抗体 麻疹mNT(2 ^o)	後抗体			合計
	不変	1管上昇	有意上昇	
8	1			1
7	4	4		8
6	16	16	2	34
5	10	33	13	56
4		10	27	37
3			18	18
2			3	3
1			2	2
0			3	3
合計	31	63	68	162

図 34

前抗体 風疹HI(2 ^o)	後抗体			合計
	不変	1管上昇	有意上昇	
9	7			7
8	11	3		14
7	27	10	1	38
6	11	28	11	50
5	1	8	22	31
4		1	8	9
3			7	7
2			6	6
合計	24	73	65	162

風疹HI抗体8倍(2³)=15IU(WHO)

図 35

	麻疹 mNT(2 ^o)	風疹 HI(2 ^o)	水痘 IAHA(2 ^o)
感染予防レベル (抗体ブースターがかからない)	5	6	5?†
発症予防レベル (軽症感染予防)	2	3?	2?†
通常感染レベル	<1	<2.4(10IU)*	<1

*:WHOの風疹抗体価基準
†:麻疹、風疹抗体価からの推定値

図 36

	局所性(粘膜)感染症	全身性感染症
潜伏期間	2~5日	10~18日
症状出現	局所粘膜で増えて	全身で増えて*
免疫	IgA抗体、IgG抗体	IgG抗体、CMI
免疫の初期化	おこる	おこる
免疫の記憶	強い	強い
免疫持続期間	短い	長い†
免疫力	弱い	強い†
ウイルス	インフルエンザV、RSV、 コロナV、ライノV、ロタV、 ノロV	麻疹V、風疹V、VZV、 ムンプスV、バルボV、HBV、 HAV、日本脳炎V

CMI:細胞性免疫、V:ウイルス、VZV:水痘帯状疱疹ウイルス、HBV:B型肝炎ウイルス、HAV:A型肝炎ウイルス
*:ウイルス血症により全身にウイルスが散布される
†:再感染すると免疫のブースターが起こり、ウイルス増殖が抑制される

図 37

ストがかかるレベル、発症しないレベルが良く調べられています。その他の風疹や水痘などはあまり調べられていません。

麻疹では中和で4倍あれば、ほとんどの人は発症しません。しかし、4倍のうちの若干名は発症してSVF(二次性ワクチン不全)となるでしょう。中和で2⁵ありましたら、免疫のブースターはほとんどかかりません。感染予防の目安を、ほとんどの人が発症しないレベルとするのか、ほとんどの人が感染しないレベル(ブースターがかからないレベル)とするのか、また100%発症しないレベルとするのかにより、感染対策が異なってきます。

この図は(図34、35)麻疹と風疹のワクチンを受けた人にMRワクチンを追加接種した後の抗体反応を示しました。

抗体価の有意上昇といいますのは、ウイルスが確実に身体で増えている状態です。1管上昇というのは誤差範囲ですけど、増えているだろうと思われる状態です。先程麻疹では中和抗体価が2⁵のレベルが感染予防レベルだと言いましたが、このレベルを破線で示しています(図34)。抗体価が2⁴以下だと

ほとんどの人はブースターがかかります。しかし、全ての人が感染しないレベルだと、2⁷になってしまいます。2⁷以上の人は162人中9人しかおりません。100%感染しないレベルとすると、余りにも非現実的な数字になりますし、このレベルをキープしようと思うと、毎年麻疹ワクチンを打たないとキープできないという話になります。

風疹の場合は(図35)、一般的にHI抗体価が2⁶のレベルならば感染を予防し、ブースターがかかるのは2⁵以下と言われています。図35も同じ結果です。全ての人が感染しないレベルだと、2⁸になります。そういう人は162人中21人になります。これもまた非現実的な話です。

麻疹や風疹では、100%レベルの感染予防対策を図るのは非現実的です。9割方大丈夫だという発症予防レベルは、麻疹では中和で2²倍ですし、風疹ではHIで2³倍です(図36)。水痘ではIAHAで2²倍と推定されています。

全身性ウイルス感染症では、発症予防レベルは比較的よく調べられていますが、局所性ウイルス感染症では、発症予防レベルは十分に調べられていません。一般的に、局所性ウイルス感染症では感染予防

代表的な感染症の集団免疫率		
感染症	基本再生産数(R_0)	集団免疫率(H)
麻疹	12~18	83~94
風疹	6~7	83~85
ムンプス	4~7(10)*	75~86(90)*
水痘*	10?	90?
ポリオ	5~7	80~86
天然痘	5~7	80~85
百日咳	12~17	92~94
ジフテリア	6~7	85
インフルエンザ*	3~4	75?
SARS*	2~3	50~67

$H=(1-1/R) \times 100$, Fine PEM: Epidem Rev 15;263,1993(改変)

図 38

レベルと発症予防レベルとの差が小さいため、免疫持続期間が短く、免疫力が弱いと考えられています。高い血中IgG抗体を有していると、発症予防または軽症化に働いています(図37)。

最後ですが(図38)、結局は流行があるから、抗体価が何倍でないと発症が予防できない、何倍の人は発症する、院内感染を予防するためには何倍の人にワクチンを打たないといけない、などの発想が出てきます。麻疹、風疹、ムンプス、水痘などの人から人に感染する感染症は、集団免疫率を維持することによって流行を止めることができる感染症です。

実際、我々は天然痘を無くしましたし、日本からはポリオは無くなっています。ジフテリアもほとんど経験なくなっています。

こういう状態にすれば、院内感染予防のために抗体価が何倍の人はワクチンを打たなくてはいけない、何倍の人はワクチンを打たなくても良いという、ディスカッションをしなくても済むのではないかと思います。やはりMRワクチンの2回接種をしっかりと行って、まず麻疹と風疹を日本からなくすというコンセプトが大事だと思います。

どうもご静聴ありがとうございました。

質疑応答

神谷 庵原先生ありがとうございました。非常にクリアカットに抗体のお話をして頂きましたので、会場の皆さんも良くお分かり頂いたと思いますが、少し時間を残して頂きましたので、ご質問を受け付けたいと思います。いらっしゃいませんか？

要するに今のお話は感染のメカニズムから話をし、どうい抗体測定法を実際にお選ぶかということで、臨床的には目的によって測るものを変えるということになります。よく行くのはワクチンを打たなくてはいけなどうかというところで抗体の測定をされる場合もよくあると思いますし、病気にかかったかどうかを決める場合にも、抗体の測定がある訳ですけれども、その辺について日頃のお考えと、今大体一致しましたでしょうか？

庵原先生、私から伺いますけど、今のブースターがかかるということと発症をするということは別で、感染はするけど発症はしないというレベルが先程の下の方の線のところという考え方で良いんですね？

庵原 要するにブースターがかかるということはウイルスが身体の中に入って増殖するから、免疫の認識が起こって、抗体が上がるのです。ですから感染予防レベルというのが高いところで、発症予防レベルが低いところだということです。

神谷 そうですね。ブースターがかかってもいいから感染予防レベルを保つということは、具体的に言えば、ワクチンを追加で打つ、打たないという理論につながるというお話を最後の方でされましたが、先生の見解としては、下のレベルつまりはブースターがかかるレベルで止めておけば良いということなのでしょうか。

庵原 院内感染を予防したいという職員の検診などで行う、ワクチンを打ちましょうというような時には、発症予防レベルで十分ではないかと思います。

感染予防レベルまで持っていくと、多分測定した人の半分から6割にワクチンを打たなければいけないということになりますので、発症予防レベルで十分だろうということになると思います。

神谷 はい、ありがとうございます。よろしいですか、他に。

先程も少しお話に出てきましたが、プログラムの中にどういう方法を使って測るかという一つの例と

ORIGINAL ARTICLE

Yasushi Ohkusa · Tamie Sugawara

Application of an individual-based model with real data for transportation mode and location to pandemic influenza

Received: April 23, 2007 / Accepted: August 9, 2007

Abstract Currently, an individual-based model is a basic tool for creating a plan to prepare for the outbreak of pandemic influenza. However, even if we can construct the model as finely as possible, it cannot mimic the real world precisely. Therefore, we should use real data for transportation modes and locations, and simulate the diffusion of an infectious disease into that real data. In the present study, we obtained data on the transportation modes and locations of 0.88 million persons a day in the Tokyo metropolitan area. First, we defined the location of all individuals in the data set every 6 min. Second, we determined how many people they came in contact with in their household, in each area, and on the train, and then we assumed that a certain percentage of those contacted would become infected and transmit the disease. Data for natural history and other parameters were taken from previous research. The average number of contacts in each area was 51 748 (95% confidence intervals [CI], 46 846–56 650), at home it was 246 (95% CI, 232–260), and on the train it was 91 (95% CI, 81–101). The number of newly infected people was estimated to be 3032 on day 7 and 126 951 on day 10. The geographic diffusion on day 7, the day when the earliest response would have started, expanded to the whole of the Tokyo metropolitan area. We were able to realize the speed and geographic spread of infection with the highest reality. Therefore, we can use this model for making preparedness plans.

Key words Mathematical model · Pandemic influenza · Simulation

Introduction

Currently, individual-based models are basic tools used in creating plans to prepare for the outbreak of pandemic

influenza^{1–6} or a bioterrorism attack.⁷ For example, the studies of Ferguson et al.¹ and Longini et al.,² two very famous studies which have been cited in the WHO containment strategy and the pandemic plan of the United States, both use such models. However, even if we can construct the model as finely as possible, it is just a model, not real, and it cannot mimic the real world precisely. Moreover, it cannot model the risk of infection when people commute by train, especially when trains are very crowded, as they can be in Tokyo and other large cities in Asia. Germann et al.⁴ and Ferguson et al.⁵ constructed a model for the United States and one for the United Kingdom, but they ignored the possible risk inherent in commuting. Therefore, we need to create a new model from the viewpoint of urban engineering, i.e., we should use real data for transportation modes and locations, and simulate the diffusion of an infectious disease into that real data.

Using a real data set and an individual-based model, we can trace the diffusion of disease from one arbitrarily chosen person to the whole of the metropolitan area day by day. We can construct a mathematical model for pandemic influenza so as to evaluate the effectiveness of school or workplace closure and the risk of commuting on crowded trains, or to measure the necessary distance for area quarantine. For example, we can measure the distribution of diffusion when we find clusters in a small area. We call this model a real individual-based model (hereafter, Ribm) and we propose that this is the best mathematical model for planning to prepare for pandemic influenza at this time.

Similar studies have already been performed. For example, Eubank et al.⁸ confirmed the small worldness using actual location data in Portland, a city which has a population of 1.6 million, and their group applied this to a bioterrorist attack of smallpox.⁹ However, they ignored contact within transportation devices, including trains. Conversely, in Japan, another study only used data about contact in commuter trains,¹⁰ but it ignored contact in other places, e.g., households, schools, and workplaces. Therefore, data which include both location and transportation seem to be the most important and useful, but such data have not been used so far. Differences among households, schools, work-

Y. Ohkusa (✉) · T. Sugawara
Infectious Disease Surveillance Center, National Institution of Infectious Disease, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan
Tel. +81-3-5285-1111 (ext.2057); Fax +81-3-5285-1129
e-mail: ohkusa@nih.go.jp

places, and trains are also important in the sense of frequency and closeness of contact. In this research, we were permitted to use the Person-Trip data of the Tokyo metropolitan area (hereafter, PT data) so as to make a preparedness plan for pandemic influenza and/or bioterrorism. We focus especially on how pandemic influenza would diffuse through the Tokyo metropolitan area when the first case is introduced to Japan.

Methods

The PT data¹⁰ were collected in 1998 and included data on all transportation modes, such as cars, trains, buses, bicycles, and walking, and the locations of 0.88 million persons a day in the Tokyo metropolitan area (which has a population of 33 million). In other words, about 2.7% of the population was randomly chosen and their actual behavior was surveyed for urban planning. This set of data includes, all transportation modes and locations in 1 day for all family members over 5 years old. The types of places were defined as household, school, workplace, and others. We were able to identify the area where these people are in terms of 1648 zones, each of which is 1 km² on average. Moreover, we know the name of the station where the people get the train and where they get off, and the timing.

At first, we defined the location of all individuals in the PT data every 6 min. Location was defined as at home, the zone they are in, and train which they take. Second, we determined how many people they came in contact with in their household, in each area, and on the train. Then, we examined whether the distribution of contact in the household, area, and train were scale-free. Namely, we estimated the exponential distribution as $P(k) = ak^{-b}$, where k is the number of contacts, and $P(k)$ is the probability. If b is significantly positive, it means that it is scale-free. To estimate b , we adopted two methods.

One procedure was regression log transformation of the cumulative distribution: $C(k) = ak^{1-b}/(1-b)$, $\log C(k) = \log(a/(1-b)) + (1-b)\log k$ on $\log k$, and 1 minus the estimated coefficient of $\log k$, is the estimator of b . Another procedure was a regression log transformation of the probability density function: $\log P(k) = \log a - b \log k$ on $\log k$ and minus the estimated coefficient of $\log k$ is the estimator of b . The probability density function is estimated by the slope of the cumulative distribution function, which is observable.

So as to see the small worldness visually, we also performed a simulation of pandemic influenza on the PT data by assuming that a certain percentage of those contacted would become infected and transmit the disease. In this simulation, 0.88 million persons behave as the data states and come in contact with each other every day. The probability of infection, of course, depends on the type of place, such as household, school, workplace, and train, based on how close the proximity of the people in that area is.

Transmission in each area or on the train is assumed to occur in a 1-m circle. As the area is defined by zones which

are 1 km² on average, contact in the area is estimated to be $n \times 3.14 \times 37.0/1000^2$, where n is the number of people in the same area at the same time in the PT data and 37.0 is the reciprocal number of the sampling rate, 2.7%. Similarly, contact in the train is defined as $n \times 3.14 \times 37.0/1200$, where n is the number of people on the same train at the same time in the PT data and 1200 indicates the total area of the train, assuming a carriage has an area of 4 m \times 30 m and each train has 10 carriages. Because there have been no studies of transmission in crowded trains, though infection in airplanes has been studied,¹¹ we had to assume the probability of transmission; it was assumed to be 100% if someone was around a symptomatic patient for more than 1 h within a distance of less than 1 m, where α is infectiousness at home or in that area. If the person stayed for less than 1 h, the probability was assumed to decline proportionally according to the duration. For example, if someone were to stay

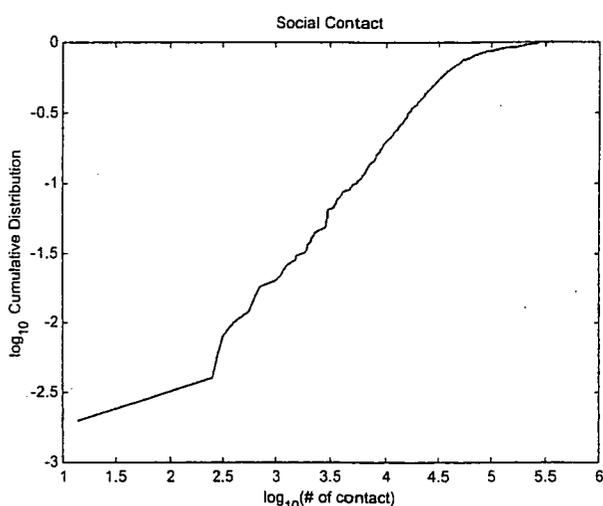


Fig. 1. Cumulative distribution function of contact in the area

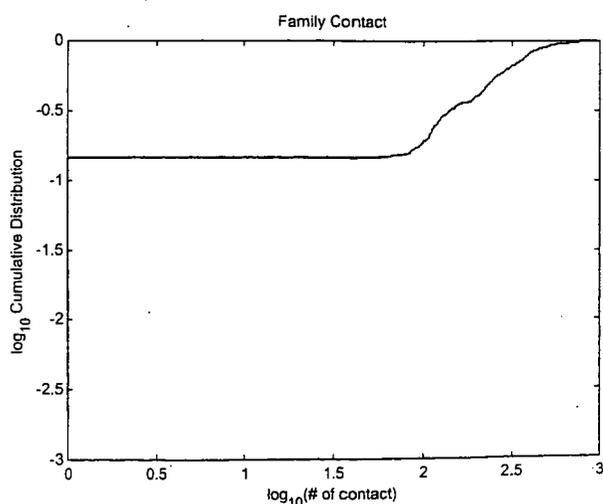


Fig. 2. Cumulative distribution function of contact at home

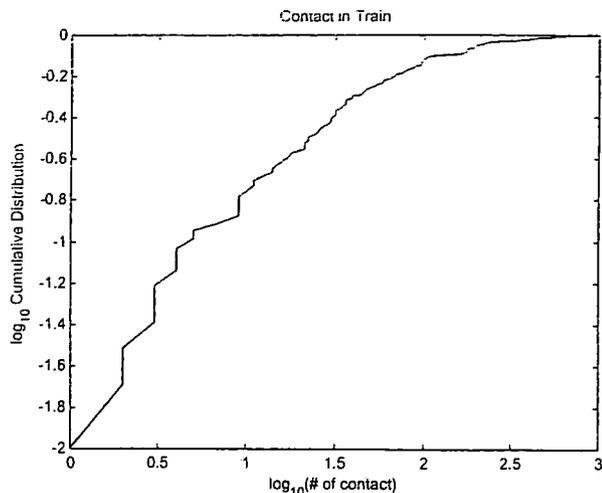


Fig. 3. Cumulative distribution function of contact on the train

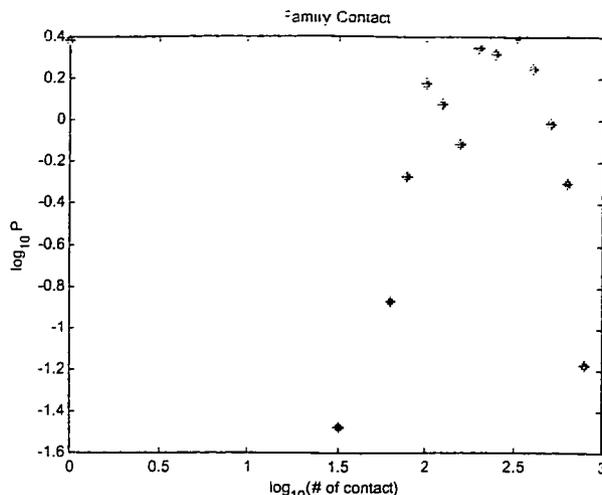


Fig. 5. Histogram of contact at home

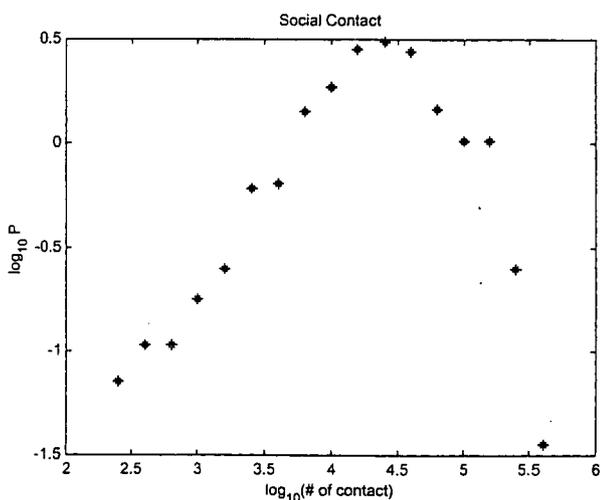


Fig. 4. Histogram of contact in the area

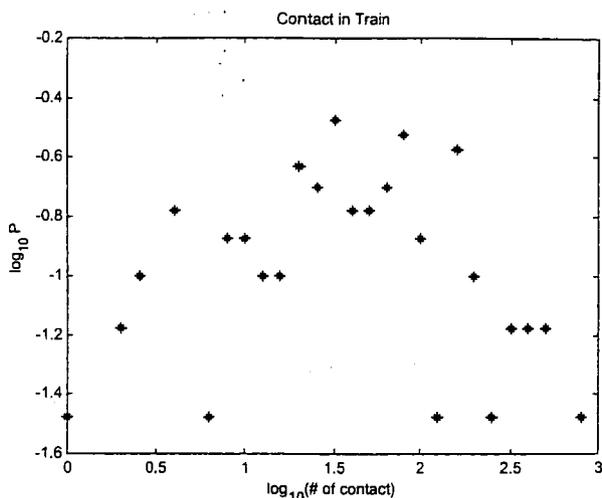


Fig. 6. Histogram of contact on the train

around a patient for 6min, the probability of infection was assumed to be 10 α %.

Data for the natural history of the disease, the period when the patient is infectious, and the incidence and infectiousness of asymptomatic patients, as well as the withdraw rate were taken from previous research.^{3,4} The α value was determined by these parameters, and thus the basic reproduction number (R_0) at home or in the area was the same as that in the previous research, in which R_0 was assumed to be 1.6–2.4. In other words, this model assumes a higher R_0 than the previous research, due to taking infection in crowded trains into consideration.

A simulation was performed with the following scenario: the initial patient was infected in an affected area outside

Japan on day 1, then s/he came back to Japan on day 3, and s/he infected her/his family at Hachioji. Her/his workplace was proposed to be at Marunouchi and so s/he commuted by train on day 4 when s/he was exhibiting symptoms. On day 5, s/he visited a doctor. The doctor suspected H5N1 from her/his travel history and ordered tests from the local public laboratory. At least 1 day is necessary to obtain the test results, and thus any response to contain the spread of the disease would start on day 6 if decisions were made as soon as possible.

Finally, so as to evaluate countermeasures, we used voluntary staying at home as one example of a countermeasure. In this countermeasure, we assumed that the person would reduce 40% of their commute by train and

30% of other activities, including school or shopping, and this would start on day 6 or 7.

Results

We estimated the number of contacts using 638 individuals who were randomly chosen from the whole of the PT data. This number of examined individuals was chosen because of limitations in computer resources. The average number of contacts in each area was 51 748 (95% confidence intervals [CI], 46 846–56 650), at home it was 246 (95% CI, 232–260), and on the train it was 91 (95% CI, 81–101). Figures 1 through 3 show the cumulative distribution of the number

of contacts in the area, at home, and on the train, respectively. Figures 4 through 6 show the probability density function from the histograms, while Figs. 7 through 9 show the probability density function from the slope of the cumulative distribution.

Table 1 summarizes the estimation results from the cumulative distribution function, and the estimation results from the probability density function through the slope of cumulative distribution are shown in Table 2. All estimates for b , which is the power parameter, were significantly positive in all areas, households, and trains. The estimated coefficients were 0.25, 0.57, and 0.33, respectively, (Table 1), and 0.75, 0.69, and 0.83, respectively (Table 2).

Figures 10–17 show the data from day 3, when the initial patient came back to Japan, to day 10, when the computational burden exceeded our computer resources. The maps in these Figs. were made by ArcGIS with map information

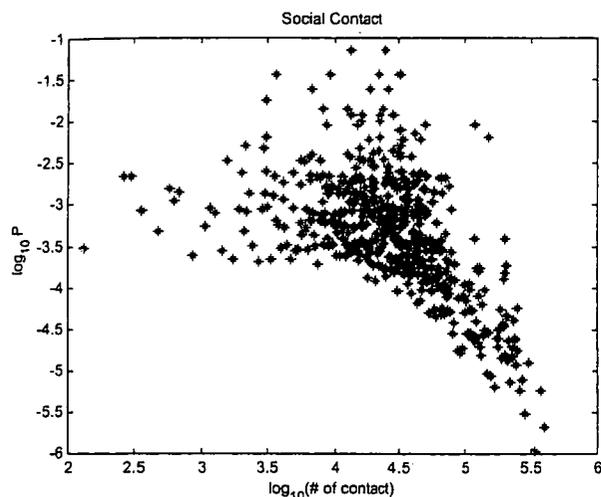


Fig. 7. Probability density function of contact in the area

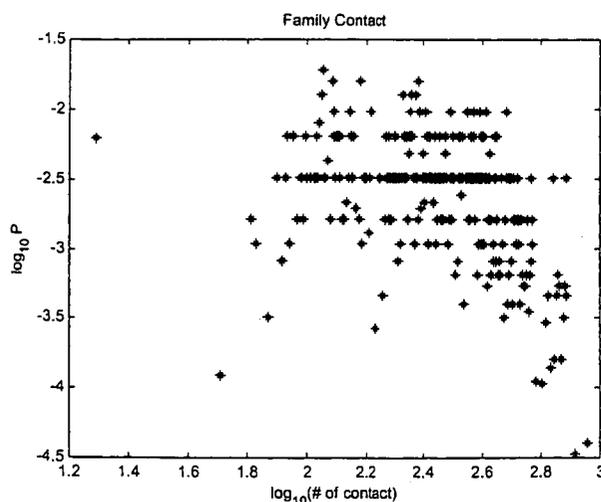


Fig. 8. Probability density function of contact at home

Table 1. Estimation results from the cumulative distribution function

Contact place	Estimated coefficient	<i>P</i> value*	Estimated coefficient of b
Area	0.7498115	0.000	0.25
Household	0.4348235	0.000	0.57
Train	0.6774273	0.000	0.33

* *P* value for the null hypothesis that $b = 0$

Table 2. Estimation results from the probability density function

Contact place	Estimated coefficient	<i>P</i> value*	Estimated coefficient of b
Area	-0.7528538	0.000	0.75
Household	-0.6857427	0.000	0.69
Train	-0.8329078	0.000	0.83

* *P* value for the null hypothesis that $b = 0$

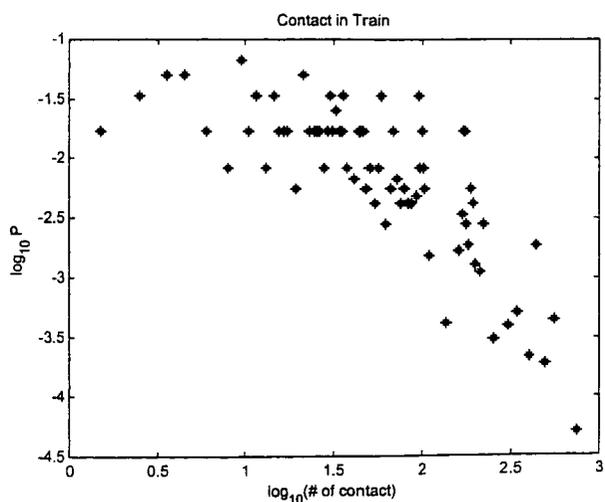
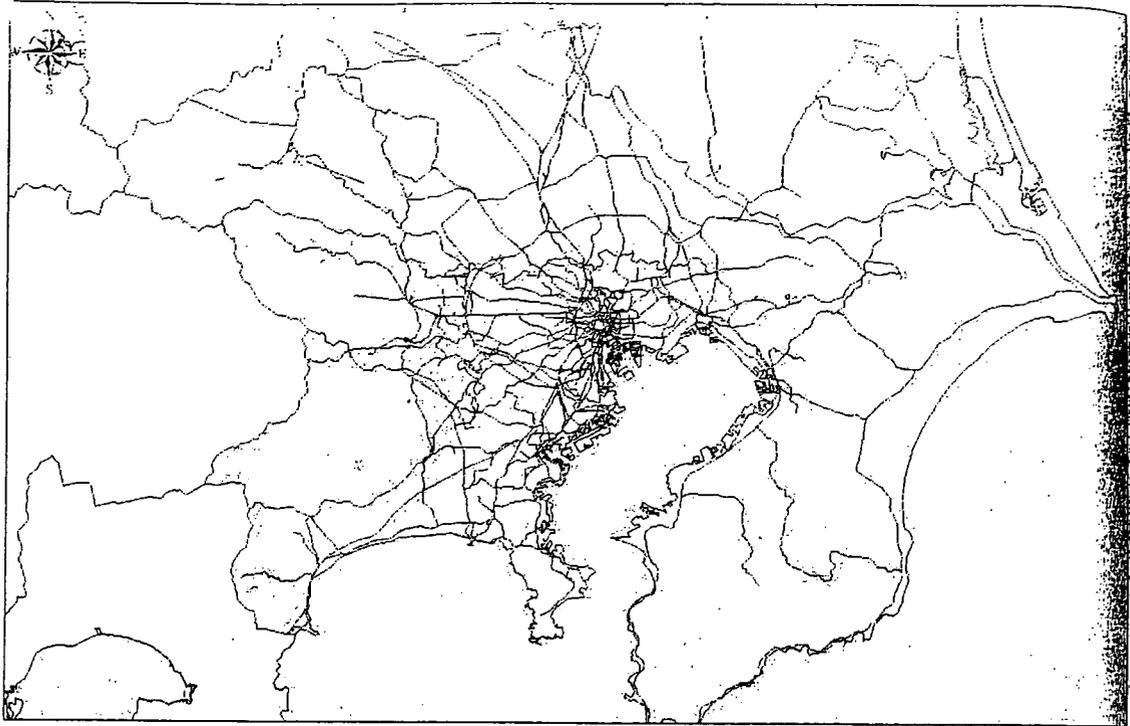


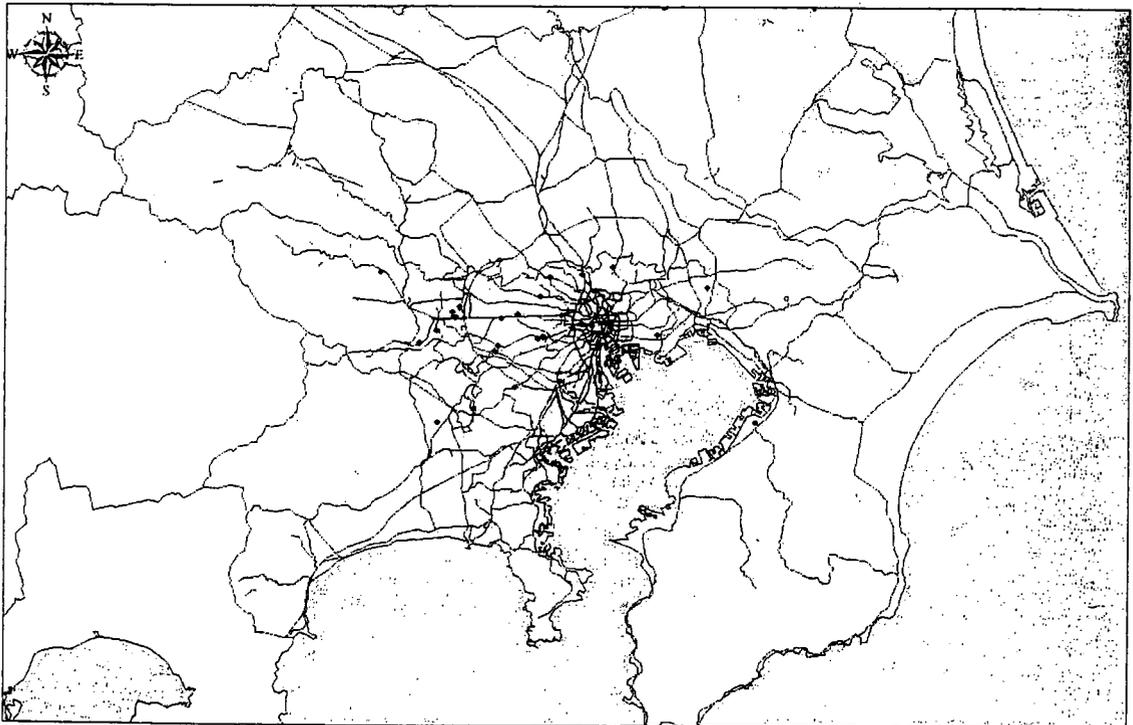
Fig. 9. Probability density function of contact on the train



National Institute of Infectious Diseases

0 3.5 7 14 21 28
miles

Fig. 10. Simulation result of the infection on day 3



National Institute of Infectious Diseases

0 3.5 7 14 21 28
miles

Fig. 11. Simulation result of the infection on day 4

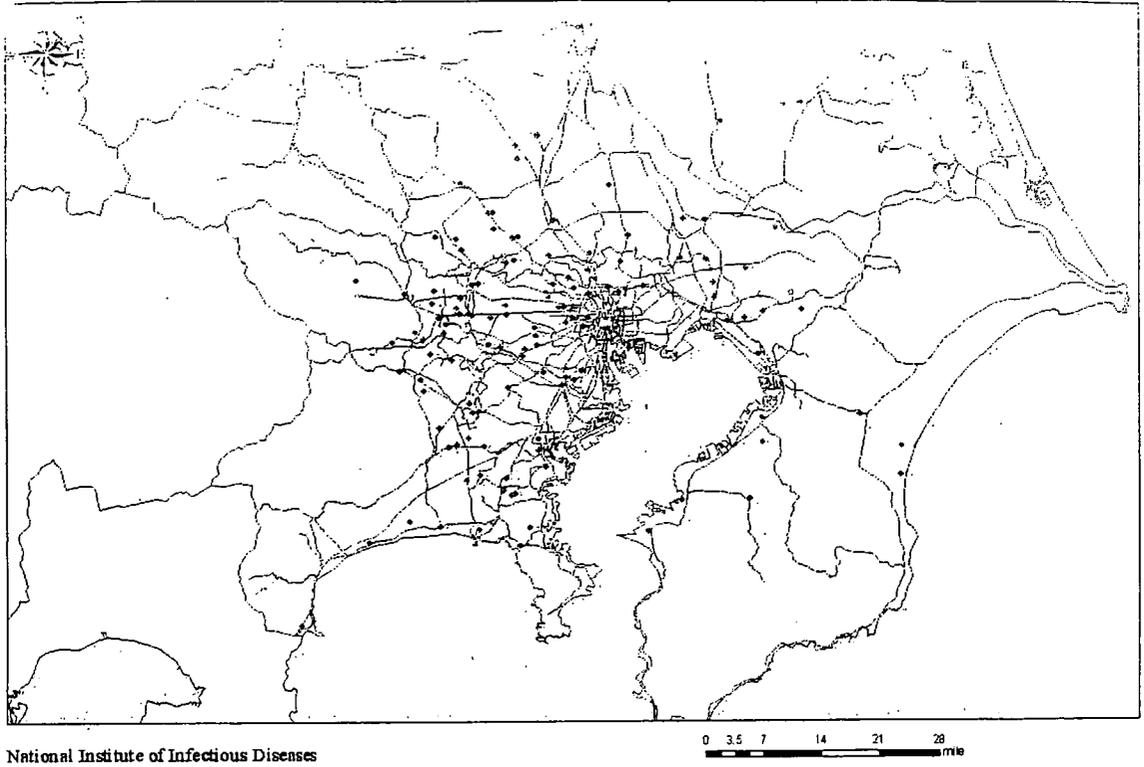


Fig. 12. Simulation result of the infection on day 5

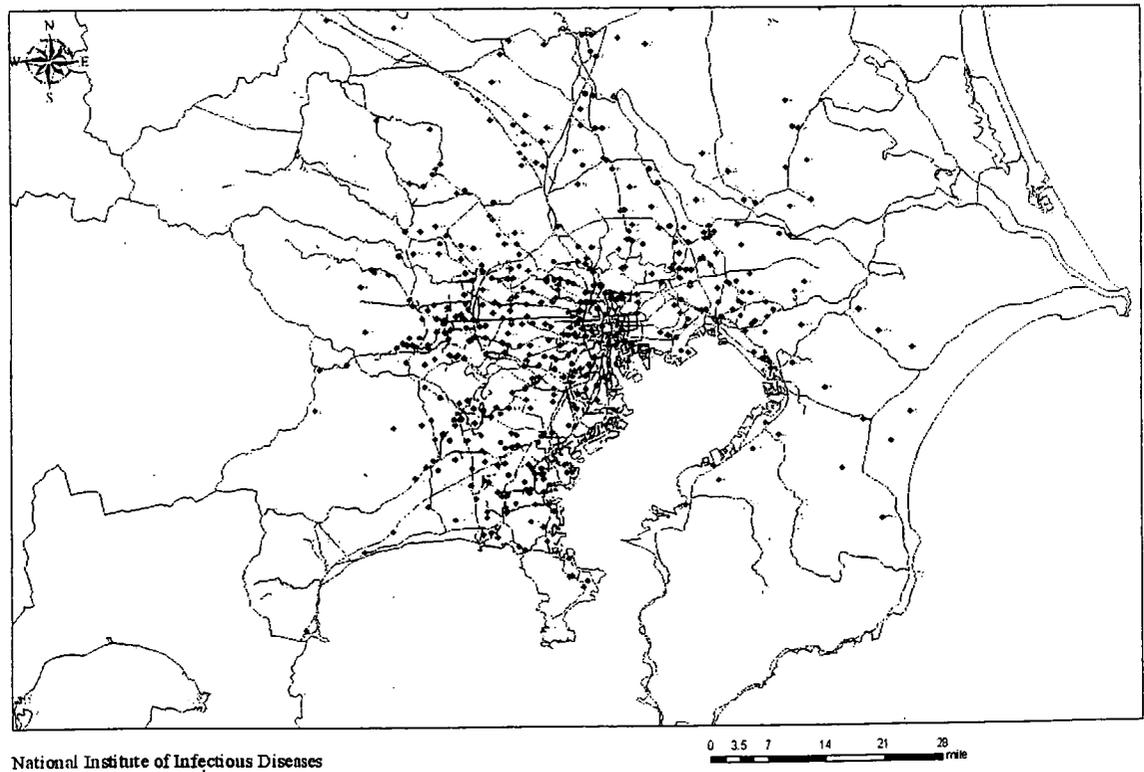


Fig. 13. Simulation result of the infection on day 6

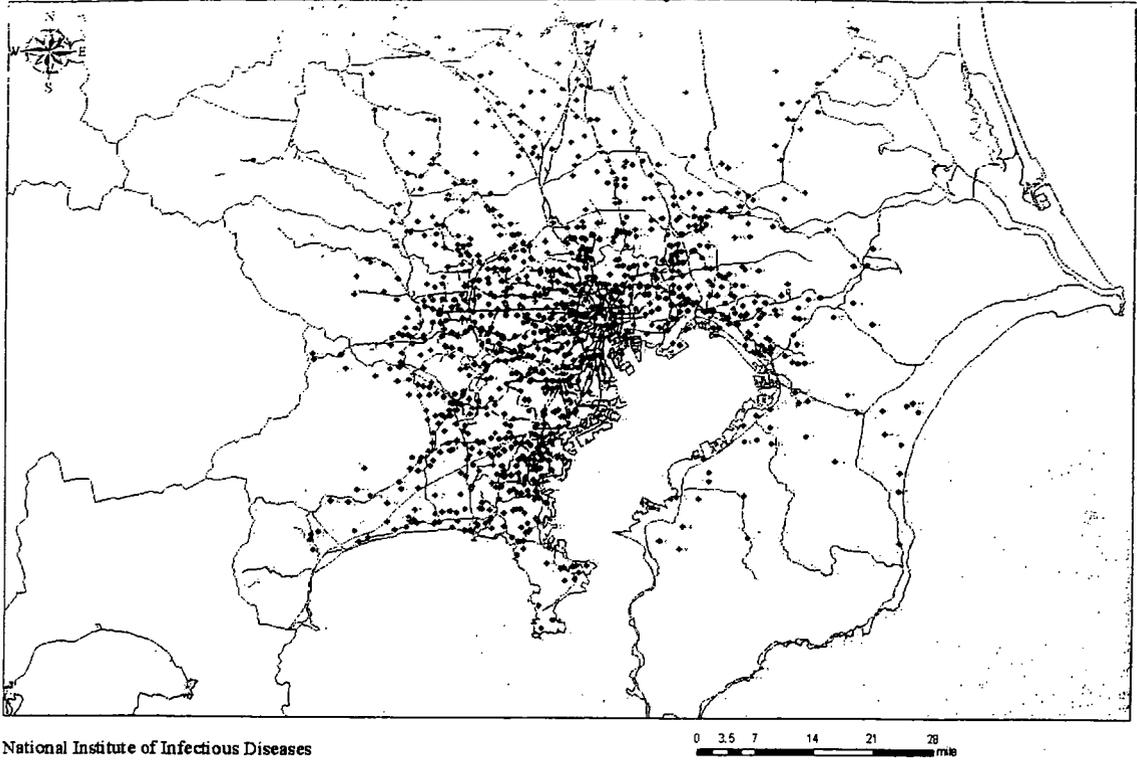


Fig. 14. Simulation result of the infection on day 7

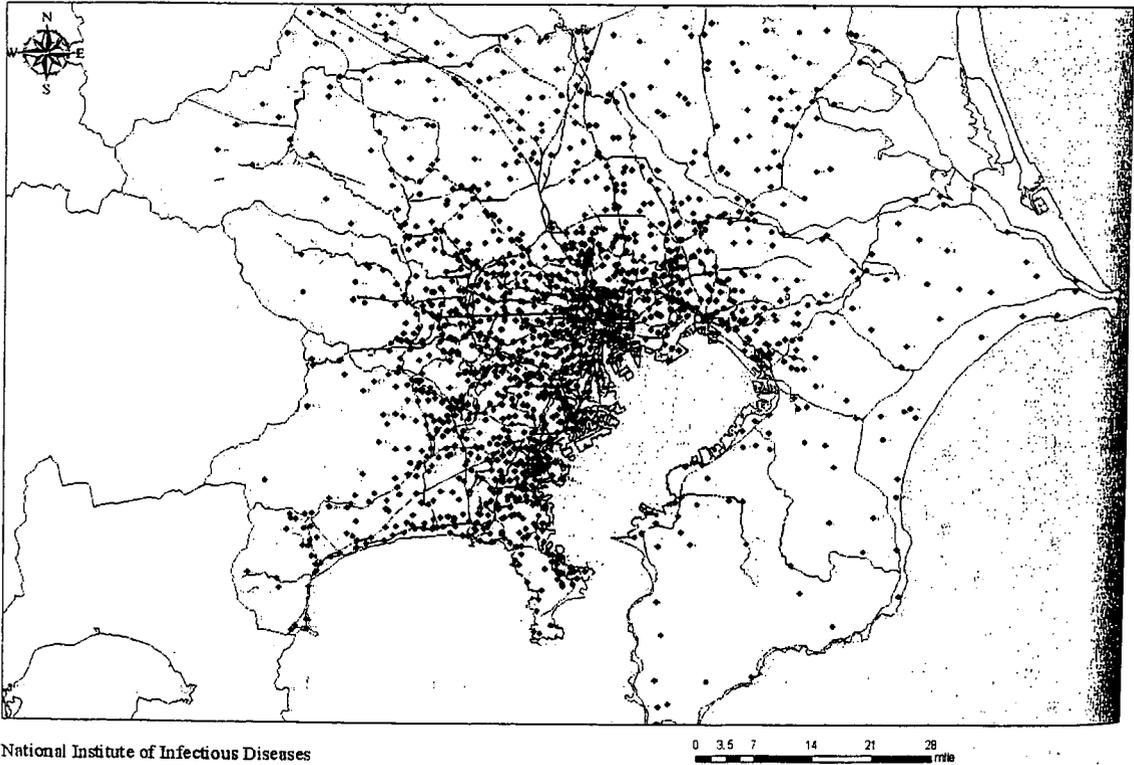


Fig. 15. Simulation result of the infection on day 8

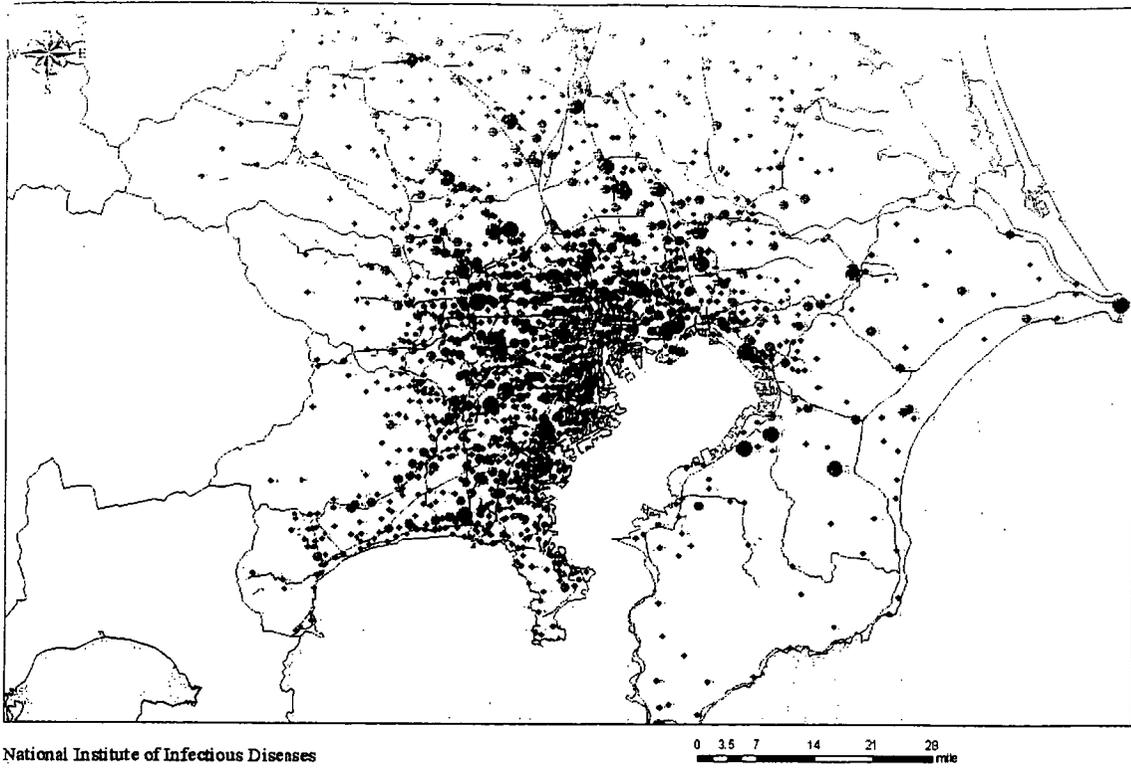


Fig. 16. Simulation result of the infection on day 9

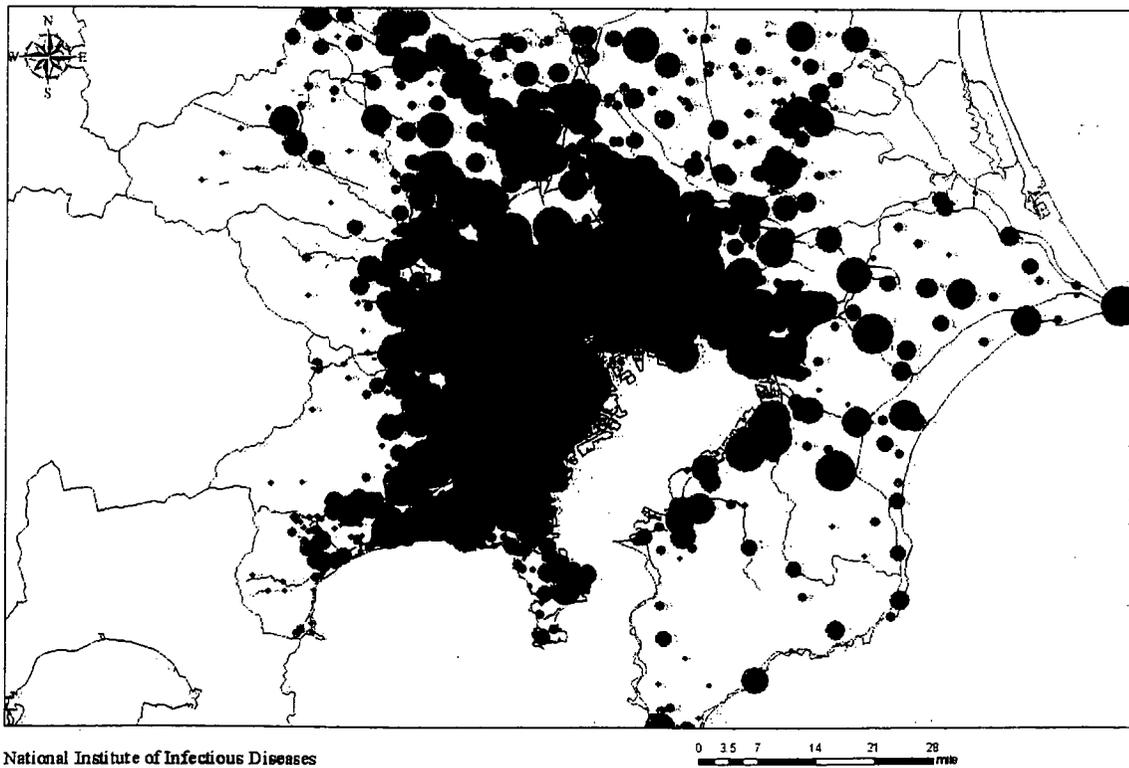


Fig. 17. Simulation result of the infection on day 10

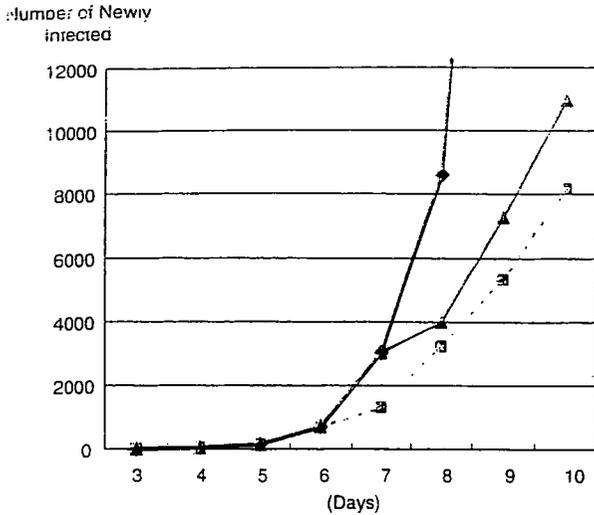


Fig. 18. Effect of voluntary staying at home. *Diamonds*, no intervention; *squares*, voluntary staying at home started day 6; *triangles*, voluntary staying at home started day 7

from numerical map 25000 produced by the Geographical Survey Institution, the Ministry of Land, Infrastructure and Transport, Japan, and map information by prefecture produced by ESRI Japan.

Circles in the figures indicate the newly infected people at their home address when they were infected. The sizes of the circles indicate the numbers of newly infected people. The number of newly infected people was estimated to be 3032 on day 7 and 126951 on day 10.

Figure 18 shows the epidemic curves of one “no intervention” subject (i.e., and two control subjects. For the no intervention subject the number of infected people was huge after day 7, so, these data are not shown.

Discussion

Because the actual number of contacts in Japan is not known, and this number is not well known outside Japan, our finding that social contact is scale-free with low power must be very valuable. Even though the two estimators, from the cumulative distribution and the probability density function through the slope of the cumulative distribution, were slightly different, they are lower than one and thus show low power. So far, the power of in an actual society is estimated as 1.9 to 3.5 in sexual partners or contact,^{12,13} but it has never been estimated for contact in areas, trains, or at home. Therefore our findings about lower but significant power in usual activity are quite important.

We proposed that the initial patient visited a doctor on day 5 and that the response started as soon as possible, on day 7. According to the geographic diffusion shown in Fig. 14, the infection had expanded to the whole of the Tokyo metropolitan area by day 7. Therefore area quarantine

would be difficult to perform, and 5- to 10-km radius area quarantine, which has been proposed in previous studies⁴ would fail to contain the disease.

The figures do not indicate any infections in the areas surrounding the Tokyo metropolitan area: such as Gunma, Tochigi, Yamanashi, and Shizuoka prefectures and the northern area of Ibaragi prefecture. However this does not mean that there are no infections in these areas. It is simply because the PT data we used do not cover these areas and thus our simulation model cannot predict any infections in these areas. For the same reason, our results do not show any infection in other large cities outside the Tokyo metropolitan area; such as Osaka, Nagoya, or Fukuoka. We can easily assume, however, that the situation would be almost the same in other large cities with a few days or even just a few hours of delay.

On the other hand, in local cities, transportation by train, especially commuting, is not as common as it is in the Tokyo metropolitan area, so disease transmission is slower in local cities than in the Tokyo metropolitan area. Therefore, we may have some chances to contain an outbreak using an area quarantine strategy in these local cities.

However, voluntary staying at home is more effective than a quarantine strategy. It can reduce the number of those infected to about 1/13 compared with the number infected without the implementation of such a policy. Moreover, its cost is estimated to be minimal. This policy is recommended by the preparedness plan.

We note that there are many limitations in our simulation. First of all, many parameters, such as the width of the train or area of the zone, or infectiousness, were assumed. Thus, we may have overestimated or underestimated the number of patients. For example, though we assumed that the area of a zone was 1 km², the area where people are present is much smaller than the whole area of the zone. In this case, the amount of contact and thus the number of patients may have been underestimated. In general, such an uncertainty is fixed by wide sensitivity analysis. However, our model is too huge to perform sensitivity analysis and it would require a long time due to the limitation of computer resources. Therefore we cannot perform sensitivity analysis yet. Such a robustness check is the next challenge. As this model is stochastic, each simulation must have different results and the number of patients is assumed to have a broad distribution. However, even if the number of patients may be underestimated or overestimated, the speed of spread does not seem to be greatly affected by the set parameters of the estimated number of patients, because significant small worldness was confirmed, as shown in Tables 1 and 2. In this sense, estimation of the number of patients itself is not so important, and the speed of spread is more important for this model. As Figs. 10–17 show, the speed of spread may be much higher than that shown by our image so far because of its small worldness, and this finding is the most important message of this simulation.

Second, the data we used were for the behavior of 0.88 million persons, but only for 1 day. In general, we change our behavior slightly day by day. Typically, we behave in

different patterns on the weekend in comparison with weekdays. Therefore, the actual contact pattern and thus the numbers of contacted persons are not the same every day. However, this model does not incorporate such an obvious fact. This reduces the transmission efficiency of the model in diffusing pandemic influenza.

Third, we did not examine the effect of countermeasures such as antiviral prophylaxis, school closure, and/or vaccination. In principle, however, we can apply this model to the issue of countermeasures. This application is one of the next challenges.

Conclusion

In this study, we used actual data for transportation and location combined with an ibm, and applied the data to pandemic influenza. We were able to realize the speed and geographic spread of infection with the highest reality. Therefore, we can develop the Ribm as a useful model which we can use in making preparedness plans. So as to be more useful, we have to extend the Ribm to local cities with long-distance transportation by airplane or the bullet train, as well as the Tokyo metropolitan area. Unfortunately, an Ribm has not been adopted in the preparedness plan for pandemic influenza¹⁵ so far, but we hope to use an Ribm to improve the plan.

Acknowledgments We appreciate the Traffic Planning Council in the Tokyo Metropolitan Area for permission to use the data.

References

1. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meejay A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005;437:209–14.
2. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005;309:1083–7.
3. Ohkusa Y, Maeda H, Aihara K. Evaluation of pandemic plan using individual based model: the Joint Meeting of Japan and Korea Biological Mathematics at Fukuoka, 2006.
4. Germann TC, Kadau K, Longini IM Jr, Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;6:5935–40.
5. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006;103:5935–40.
6. Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE, Min HJ. Targeted social distancing designs for pandemic influenza. *Emerging Infection Diseases* 2006;12.
7. Ohkusa Y. An evaluation of counter measures for smallpox outbreak using an individual based model and taking into consideration the limitation of human resources of public health workers (in Japanese). *Medicine and Society* 2007;16:275–84.
8. Eubank S, et al. Modeling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature* 2004;429:180–4.
9. Barrett CL, Eubank SG, Smith JP. If smallpox strikes Portland. *Sci Am* 2005;292:42–9.
10. Guide for person-trip data in Tokyo metropolitan area. Tokyo: Tokyo Metropolitan Traffic Planning Council; 2004.
11. Mangili A, Gendreau MA. Transmission of infectious diseases during commercial air travel. *Lancet* 2005;365:989–96.
12. Newman MEJ. The structure and function of complex networks. *SIAM Review of Society of Applied Mathematic* 2003;45:167–256.
13. Albert R, Barabasi AL. Statistical mechanics of complex networks. *Review of Modern Physics* 2002;74:47–97.
14. Expert Advisory Meeting for Pandemic Influenza (2007 Guideline for pandemic influenza (after phase 4 version). March 26, 2007.

individual based model を用いての公衆衛生的 対応能力を明示的に考慮した天然痘対策の評価

国立感染症研究所感染症情報センター

大日 康史

医療と社会

2007年1月 Vol.16 No.3

財団法人 医療科学研究所

individual based model を用いての公衆衛生的対応能力を 明示的に考慮した天然痘対策の評価

大日 康史¹⁾

目 的：天然痘を用いたバイオテロに対する初期対応行動計画である天然痘対応指針を individual based model を用いて評価する。

材料と方法：人口1万人の都市を管轄する保健所を想定し、そこのショッピングモールにおいて、天然痘の曝露を想定する。初期曝露人数、対応開始のタイミングあるいは動員される要員数毎に、追跡接種と集団接種の成績を比較する。

結 果：シミュレーションの結果、初発曝露者数が増加すると、要員が少ない場合、追跡接種の効果が急激に低下し、要員が多い場合、追跡接種の効果は大きくは低下しない。他方で、集団接種の効果は初発曝露者数が増加しても、平均的には変化しないことが明らかにされた。

考 察：追跡接種は集団接種よりも効果的であるのは、対応開始が早く初発曝露者数が要員数の2倍程度までで、それ以上に初発曝露者数が増えると追跡接種は事実上効果的ではないと結論づけられる。この基準で、投入する要員数を決定することが重要となる。そのためには、迅速に曝露量を推定する統計学モデルが必要不可欠となる。

キーワード 天然痘, バイオテロ, 公衆衛生的対応, 数理モデル, individual based model

1. 目的

2001年9月11日のアメリカにおける同時多発テロ、炭疽菌事件以降、バイオテロによる脅威が現実化しており、公衆衛生当局による準備が進められている。その際に最も重要となるのは、より早期にバイオテロの発生を感知するシステムの構築である。このためにアメリカや台湾などでは既に様々な新しいサーベイランスシステムが構築され、実際に運用され、また評価されている。それらはいずれも、診断された疾患に基づくサーベイランスではなく、自覚症状に関するサーベイランスで

あり、症候群サーベイランスと呼ばれている。その対象は多岐にわたり、一般用医薬品、救急外来、救急車要請、健康電話相談で実際に運用されている (Henning, 2004 ; Buehler *et al.*, 2003)。日本においても、一般用医薬品の売り上げ、外来受診時あるいは救急車搬送時の症状のサーベイランスに向けての基礎的な研究が2004年度から始まっている (大日, 2006 ; 大日 他, 2006)。

早期探知の次に重要なのは、初期対応である。日本における具体的な公衆衛生的対応のガイドライン「天然痘対応指針 (第5版)」(厚労省, 2005)によると、各保健所で(1)疫学調査班：6名以上、(2)検体採取・輸送班：4名以上、(3)消毒班：4名以上、(4)患者移送班：8名以上、(5)予防接種班：10名以上、(6)感染症動向調査班：2名程度、の要

¹⁾ 国立感染症研究所感染症情報センター

員の確保が指示されている。本稿では、こうした要因計画の下で、初期曝露人数、対応開始のタイミングあるいは動員される要員数毎に、追跡接種と集団接種のいずれが被害抑制に効果的であるかについて、数理モデルを検討する。

これまでも天然痘における数理モデルは、多くは SIR モデルを用いて、追跡接種と集団接種のいずれが被害抑制に効果的であるかについて、主に議論されてきた (Meltzer *et al.*, 2001; Gani and Leach, 2001; Kaplan, Craft and Wein, 2003; Halloran *et al.*, 2002; Ohkusa, Taniguchi and Okubo, 2005)。残念ながらまだ確定的な結論にはいたっておらず、集団接種の方が有効であるとする研究 (Kaplan, Craft and Wein, 2003) と、追跡接種の方が有効であるとする研究 (Halloran *et al.*, 2002; Ohkusa, Taniguchi and Okubo, 2005) が混在している。日本においても (Ohkusa, Taniguchi and Okubo, 2005) SIR モデルを用いて、さらに明示的な公衆衛生資源の制約をかけて、追跡接種と集団接種の有効性を検討されている。

SIR モデルは、感染症の流行過程を数本の非線形微分方程式体形で表現するもので、感染症の数理モデルとして非常に長い歴史、また幅広い応用例を有している極めて標準的な手法である (Anderson and May, 1991)。また、そこでのキーとなる変数、基本的再生産数 R_0 (全員が感受性者 (免疫を持たない者) である場合に 1 人の感染者が感染させる人数を示す) やそれに公衆衛生的対応や治療や種々の対策によって感染性を減じた実効的再生産数 R_v は、単に数理モデル上の重要な概念だけではなく、実際の公衆衛生的対応の現場においても、感染症対策の基本的な概念として定着している。

しかし SIR モデルは集団での感染拡大の描写には適切であっても、一人一人の行動や生活様式を表現できない。しかしながら、初期対応が重要となる感染者がごく少数である時点での実際の行

動計画を現実的な生活空間で評価するためには、集団ではなく一人一人の活動を描写が必要となる。このようなモデルは individual based model (以下, ibm) と呼ばれ、最新の感染症数理モデルであり、各国においてその開発にしのぎが削られている。例えば新型インフルエンザ対策では、8,500万人のタイ及びその周辺国のモデル化 (Ferguson *et al.*, 2005)、タイの農村部でのモデル化 (Longini *et al.*, 2005) がなされ、実際それが WHO のガイドライン (WHO, 2006) やアメリカのパンデミック・プラン (U.S. Department of Health and Human Services, 2005) に反映されている。またその後人口 3 億のアメリカあるいはイギリスのモデルも報告されている (Ferguson *et al.*, 2006)。また日本においても通勤電車停止の効果が ibm を用いて検討されている (Ohkusa, Maeda and Aihara, 2006)。こうした ibm で検討する能力は、新型インフルエンザ対策のみならず、バイオテロにおいても重要となる。

特に、本稿では対応計画を評価するために、ひとつの保健所に限定して、その保健所管轄の空間的広がりや、要員の人的資源の制約を明示的に考慮に入れながら初期対応を評価することが重要である。例えば、SIR モデルの多くでは接触者の捕捉率や予防接種率等を一定の割合としてモデル化されているが、大規模流行時には捕捉率や予防接種率等が低下することが容易に考えられる。したがって、そうした割合ではなく、要員 1 人あたりの能力で初期対応を定義し、また現実的に家族、職場や学校、地域といった接触する場所によって捕捉率に差をつけたモデルが初期対応の評価には必要である。

天然痘における ibm は本稿が初めてではない。アメリカでは 160 万人をモデル化した ibm が試みられている (Barrett, Eubank and Smith, 2005)。本稿では、日本の生活パターンや人口密度を反映した ibm を構築し、現行の日本における初動対

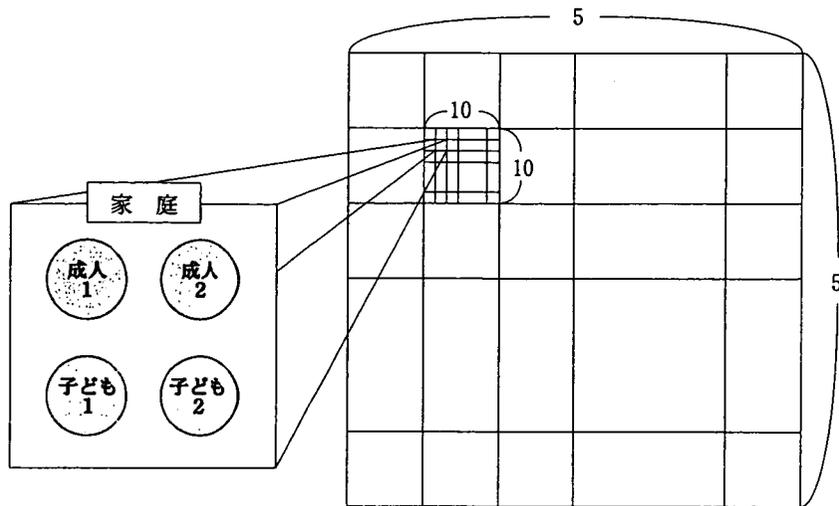


図1 都市の構造

応を評価する。

2. 材料と方法

1) 都市の設定

モデル上に1つの都市を作る。まず、一辺の長さが10の2次元正方格子を考える。ここで、1つの格子が1世帯に対応する。この2次元正方格子を校区と呼ぶ。つまり、1つの校区には100世帯が存在する。このような校区を縦5個、横5個並べたものを都市とする。つまり、都市には2,500世帯が存在する。都市の概略図を図1に示す。

1世帯は4人とし、成人1、成人2、子ども1、子ども2の4種類とする。成人1が主に家庭の外で働く成人、成人2が主に家庭で働く成人、子ども1が学校に通う子ども、子ども2が幼稚園に通う子どもである。都市には2,500世帯が存在するから、都合、人口は1万人となる。

2) 接触過程

接触する場所として、家庭、近所、地域、職場、ショッピングセンター、学校、幼稚園、を想定する。ここで、近所とはある世帯の周囲1世帯の世帯員である。地域とはある世帯の周囲10世帯以内

の世帯の世帯員とする。

職場は各校区に1つずつ存在し、成人1が通勤する。勤務先は都市全体において無作為に割り当てる。ショッピングセンターは各校区に1つずつ存在し、その校区の成人2が集う。学校は各校区に1つずつ存在し、その校区の子ども1が通学する。幼稚園も各校区に1つずつ存在し、その校区の子ども2が通園する。その全体像を図2に示す。

それらの場所において接触確率は先行研究 (Elveback *et al.*, 1976) による。つまり、家族内では成人間では0.04、成人と子ども0.03、子ども同士0.08、近所 10^{-5} 、地域 5×10^{-6} 、企業 5×10^{-4} 、ショッピングモール 5×10^{-5} 、小学校0.005、幼稚園0.05としている。

3) 自然史等の仮定

自然史を図3に示す。各状態での期間に幅があるが、そこでの遷移確率は先行研究 (Meltzer *et al.*, 2001) による。また、基本的再生産数 R_0 も先行研究 (Meltzer *et al.*, 2001) から1.5とする。具体的には先の接触確率に一定の感染効率 (接触確率単位に対して感染が成立する割合) を乗じて、全員が感受性者で対応がとられない場合に R_0 が1.5となるように調整する。接触確率に感染効率

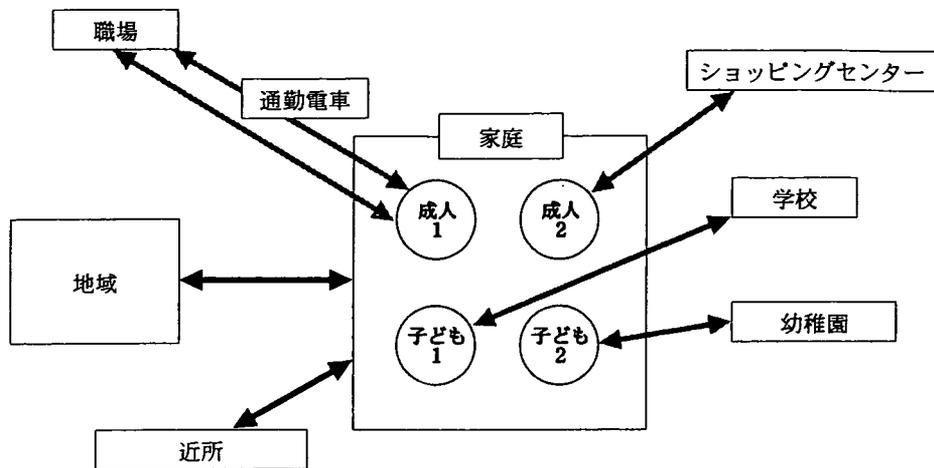


図2 接触過程

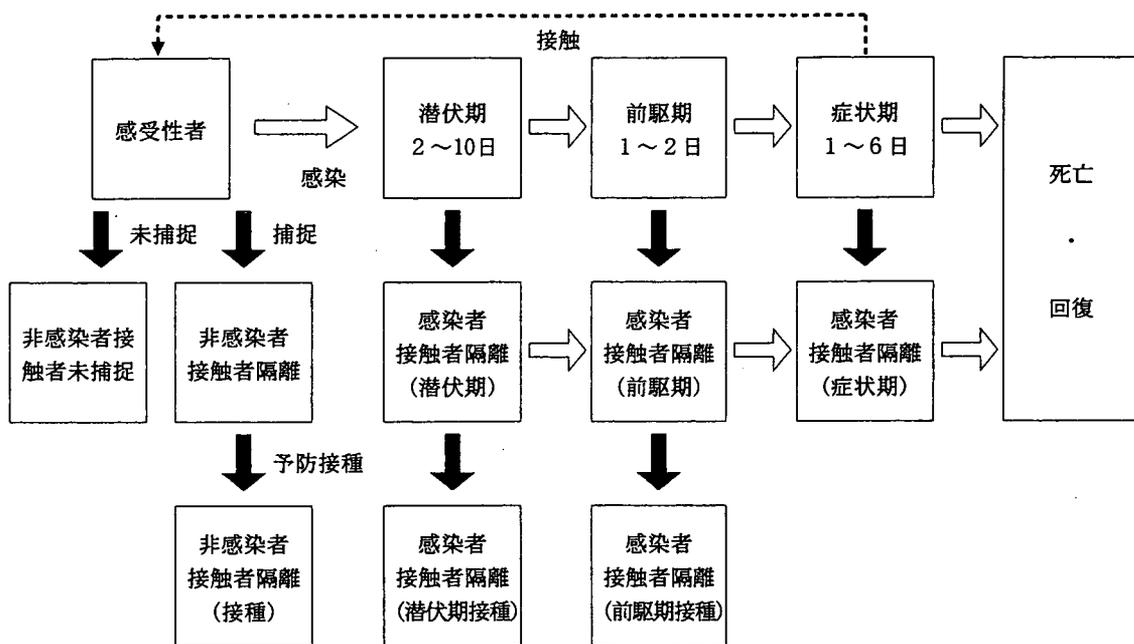


図3 自然史と追跡接種

を乗じたものが感染確率となる。以下の分析では初期状態での感受性者は成人の1/3と子どもとする。

4) 公衆衛生的対応

都市に1つの保健所を想定し、その保健所のみで初期対応を行うとし、他の地域からの応援はな

いとす。大量に患者が発生した場合に応援もなく、このまま維持されるとは考えにくい、天然痘対応指針はそのような状況を想定していないので、その範囲で検討を行う。対応として追跡接種と集団接種の2種類を考える。その併用は考慮しない。追跡接種は接触者調査を行い、接触者の隔離、健康管理、予防接種を以下の仮定に基づいて

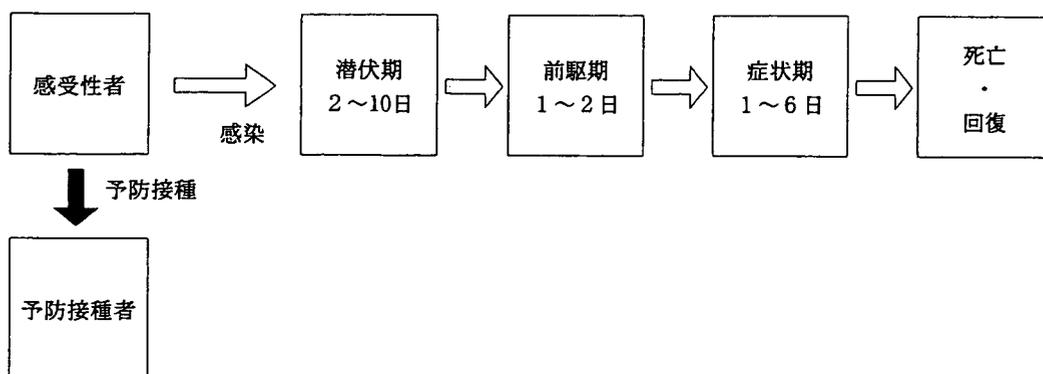


図4 集団接種

行われる（図3参照）。要員1人あたり患者を1人/日、接触者を10人/日捕捉できるとする。つまり、捕捉可能人数を超える患者あるいは接触者が生じると未捕捉の患者あるいは接触者が生じることになる。ただし、接触者が家族の場合には5%/日、家族以外の場合には10%/日の捕捉漏れが生じるとする。

他方で集団接種は、未発症のものを対象に接触の有無とは無関係に予防接種が行われる（図4参照）。要員1人あたり100人/日の未発症者の接種を行うと仮定する。

要員は一定数として、それが追跡接種の場合には、接触者を捕捉、接種を行う。集団接種の場合には全ての要員が予防接種に従事する。先の応援がないとする仮定から患者数、接触者数が増加すると一定の要員数では対応できない部分が出てくる。そうした取りこぼしは、翌日への積み残しとなる。なお、年齢、予防接種歴の有無に係わらず、追跡接種の場合にはすべての接触者に、また、集団接種の場合は地域住民全員に対して行うとする。

5) シミュレーション

シミュレーションは都市の中央の校区のショッピングモールで成人2人が曝露を受け、その日から100日間の感染拡大を計算する。同じ公衆衛生的対応、要員数、初期曝露者数、対応開始日で、確

率的な環境が異なるシミュレーションを100回繰り返す、その平均値で対策の効果を評価する。対策の効果は、初期曝露患者数、対応開始日毎に、追跡接種の場合と集団接種の場合で、介入を行わなかった場合における患者数に対する削減率で表記する。

保健所の要員数として10、20、30名を想定する。ショッピングモールでの初期曝露者数は10~100名まで10名刻みで検討する。対応開始日として初期曝露から20、30、40日目に対応が開始されるとする。

6) 倫理的配慮

本研究はすべてコンピューターシミュレーション上で行われるので倫理的配慮は必要ない。

3. 結果

結果は表1にまとめられている。表では縦方向に要員数と対応開始日（初期曝露からの日数）、横方向に初期曝露者数毎の患者削減率をまとめている。表から初発曝露者数が増加すると、要員が少ない場合、追跡接種の効果が急激に低下する。例えば、要員数10名で対応開始日が20日、初発曝露者数が10名であれば約4%の患者数を削減できるが、初発曝露者数が30名になると1%の患者数

表1 対応による効果 (%)

対応開始日	要員数	初期曝露者数									
		10名		20名		30名		40名		50名	
		追跡	集団	追跡	集団	追跡	集団	追跡	集団	追跡	集団
20	10	-4.21	-0.52	-0.15	-0.60	-0.08	-0.62	-0.01	-0.99	-0.02	-0.76
30	10	-0.63	0.00	0.00	-0.02	-0.08	-0.03	-0.01	0.00	-0.02	-0.02
40	10	-0.17	0.00	-0.02	0.00	-0.09	-0.01	-0.01	0.00	-0.02	0.00
20	20	-8.04	-0.75	-7.51	-0.81	-2.13	-0.77	-0.17	-1.31	-0.12	-0.99
30	20	-1.89	0.00	-1.58	-0.02	-0.34	-0.06	-0.14	-0.01	-0.12	-0.02
40	20	-0.17	0.00	-0.06	0.00	-0.21	-0.01	-0.11	0.00	-0.12	0.00
20	30	-9.74	-0.91	-12.38	-1.12	-11.86	-0.94	-10.88	-1.57	-6.57	-1.20
30	30	-2.40	0.00	-2.88	-0.02	-2.13	-0.06	-1.50	-0.03	-0.77	-0.03
40	30	-0.26	0.00	-0.23	0.00	-0.23	-0.01	-0.19	0.00	-0.33	0.00

対応開始日	要員数	初期曝露者数									
		60名		70名		80名		90名		100名	
		追跡	集団	追跡	集団	追跡	集団	追跡	集団	追跡	集団
20	10	-0.01	-0.93	-0.01	-0.69	0.00	-0.84	-0.01	-0.82	0.00	-0.89
30	10	-0.01	-0.04	-0.01	-0.06	0.00	-0.05	-0.01	-0.02	0.00	-0.05
40	10	-0.01	0.00	-0.01	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01	0.00	0.00
20	20	-0.08	-1.18	-0.04	-0.88	-0.01	-1.02	-0.02	-1.05	-0.01	-1.12
30	20	-0.08	-0.04	-0.04	-0.09	-0.01	-0.06	-0.02	-0.04	-0.01	-0.06
40	20	-0.09	-0.01	-0.04	-0.01	-0.01	0.00	-0.02	-0.01	-0.01	-0.01
20	30	-2.31	-1.42	-0.36	-1.02	-0.16	-1.21	-0.08	-1.23	-0.15	-1.34
30	30	-0.30	-0.05	-0.31	-0.10	-0.15	-0.06	-0.08	-0.04	-0.15	-0.07
40	30	-0.27	-0.01	-0.25	-0.02	-0.18	0.00	-0.08	-0.01	-0.16	-0.01

注：対応による効果は患者削減率 (%) で示されている。これは、(追跡あるいは集団接種での患者数 - 未対応の患者数) / 未対応の患者数の%表示である。

も削減できない。要員が30名となると、対応開始日が20日、初発曝露者数が10名であれば約10%の患者数を削減できるが、その後初発曝露者数が20名では若干増加し、初発曝露者数60名でも1%の患者数を削減できる。他方で、集団接種の場合には総じて1%内外の患者削減率であるが、初発曝露者数の多少に大きな影響を受けていない。

いずれの対応であっても対応開始日が遅れるとその影響は大きい。特に集団接種ではたとえ要員数が30名であっても効果はほぼ0である。反面、

追跡接種も対応開始日が遅れるとその効果は著しく減じるが、ほぼ0までは低下はしない。

追跡接種か、集団接種かのいずれが効果的かについては、対応開始日が20人であれば、要員数が10名であれば初発曝露者数が10名までは追跡接種の方が効果的である。要員数が20名になれば初発曝露者数が30名までは追跡接種の方が効果的である。要員数が30名になれば60名までは追跡接種の方が効果的である。

対応開始日が30日、40日と遅れると集団接種の