

2009 42015 B

平成19-21年度厚生労働科学研究費補助金

健康安全・危機管理対策総合研究事業

バイオテロの曝露状況の推定、
被害予測・公衆衛生的対応の効果評価のため
の数理モデルを利用した天然痘ワクチンの
備蓄及び使用計画に関する研究

総合報告書

H19 - テロ - 一般 - 003

研究代表者

岡部 信彦

平成22(2010)年3月

平成 19-21 年度厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業
バイオテロの曝露状況の推定、被害予測・公衆衛生的対応の効果評価のための数理モデルを利用した
天然痘ワクチンの備蓄及び使用計画に関する研究
(H19-テロ一般-003)

目次

I 総合研究報告書	-----	1
(資料) 首都圏における天然痘シミュレーションと必要なワクチン本数の推定	-----	17
(資料) 曝露地点推定アルゴリズムの検討	-----	29
(資料) 天然痘バイオテロの発生時の効率的な緊急ワクチン接種に関する研究 —天然痘バイオテロ対策における地方衛生研究所の役割と課題：痘瘡ワクチンの接種歴 と抗体保有状況の検討—	-----	35
(資料) 天然痘(痘瘡)対策における水痘対策の重要性	-----	51
(資料) 天然痘テロによる被害者を受け入れた医療機関における感染制御上の問題点と 課題の検討	-----	61
II 研究成果の刊行に関する一覧表		
III 研究成果の刊行物・別刷		

I 総合研究報告書

平成 19-21 年度厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業
バイオテロの曝露状況の推定、被害予測・公衆衛生的対応の効果評価のための数理モデルを利用
した天然痘ワクチンの備蓄及び使用計画に関する研究
総合研究報告書

研究代表者 国立感染症研究所情報センター 岡部信彦

要 約

【目的】 早期探知システムからの情報提供を受けてバイオテロが発生した場合の曝露状況(場所、規模、時間)を推定する統計学的モデル、またその曝露状況からの被害予測、公衆衛生的対応の効果の評価する。

【方法】 シミュレーション開発、曝露状況の推定アルゴリズム開発、天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討、医療施設内での 2 次感染拡大防止、住民の天然痘に関する知識のアンケート調査、痘瘡抗体価調査を行った。

【結果】 シミュレーションから交通ハブの場合には 700 人が曝露・発症すると推測された。屋内大規模集客施設では 52226 人が、空中散布では 38185 人が曝露・発症すると推測された。最終的な患者数は、交通ハブでは接種なしで 1732 人、集団接種で 1387 人、追跡接種で 1522 人と推測された。屋内大規模集客施設では接種なしで 108210 人、集団接種で 100412 人、追跡接種で 108125 人となった。空中散布では接種なしで 68399 人、集団接種で 64162 人、追跡接種で 68079 人となった。必要なワクチン本数は集団接種では定義上常に 1692.9 万人であるが、追跡接種では交通ハブの場合には 6 万人分、屋内大規模集客施設の場合には 423 万人分、空中散布の場合には 254 万人分であった。血清疫学調査より年代別の痘瘡抗体の保有率は未接種世代の 20 歳代で 0%、接種世代の 30 歳代で 77%、40 歳代で 86%、50 歳代で 95%であった。

【考察】 追跡接種は集団接種よりもはるかに少ない接種本数で済むが、効果が限定的である。特に、一時的な曝露・発症者が多いとその効果は非常に限定的とならざるを得ず、集団接種の方が有利になる。天然痘バイオテロ対策における地方衛生研究所の役割では、天然痘の鑑別診断およびワクチン緊急接種の対象者の選択において免疫保有状態を評価することが重要と考えられた。

分担研究者

一戸貞人 千葉県市原健康福祉センター
庵原俊昭 国立病院機構三重病院院長
加來浩器 防衛医科大学国際感染症学講座
大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター

状況(場所、規模、時間)を推定する統計学的モデル、またその曝露状況からの被害予測、公衆衛生的対応の効果の評価する。こうした技術の確立、普及によって、バイオテロ発生時に対応しなければならない、保健所、都道府県、自衛隊等において、あるいはそれを指揮する国において、とるべき対策、必要な資源をあきらかにし、より適切な健康危機管理を行うことができる。また被害予測の情報はリスクコミュニケーションのための基礎的な情報となる。このことによって、発生時の国民のパニック、行政の混乱、公衆衛生的対応の遅れ、被害の拡大を防止することができる。

B. 方法

1. シミュレーション開発

首都圏における天然痘におけるバイオテロの被害のシミュレーションを行った。散布状況のシナリオとしては、交通ハブ、屋内大規模集客施設、空中散布の 3 種類を想定した。交通ハブは、地

A. 研究目的

2001 年の同時多発テロ、炭疽菌事件以降、特に北朝鮮による核実験以降、日本におけるバイオテロの危険性は一段と高まっていると言えよう。諸外国では、そうしたバイオテロに対しての早期探知システム、また大規模な数理モデルを用いたの流行予測、公衆衛生的対応の評価システムに膨大な予算と研究者、資源が投入され、実際に実用化されている。しかしながら日本でのこの分野での対策は、早期探知システムを含めて基礎的な知見の蓄積の段階にある。本研究では、その中でも特に、早期探知システムからの情報提供を受けてバイオテロが発生した場合の曝露

下鉄丸ノ内新宿駅で8時から1時間散布されたとした。屋内大規模集客施設では東京ドームでのコンサートを想定し、観客全員が30歳未満と想定した。空中散布は2008年12月12日13時25分、都庁付近高さ1mから風速1mの北風で散布され3時間汚染されるとした。感染拡大は主に家族内や院内感染としてR0は3と想定した。

対応としては、ワクチン接種は10日目から行われることとした。ワクチンの接種方法としては、集団接種と追跡接種の2種類を検討した。集団接種の場合には、人口分布に基づく1692.9万人に対して一日あたり55万人計31日間で接種完了するというシナリオとした。また、平均的な接触者は50名で、接触者調査・接種は一日あたり20名の新規発症者に対応できるがそれ以上は後日に積み残されるとする。

さらに、そのシミュレーション結果を用いて東京都が構築する症候群サーベイランスの精度を評価する。

2. 曝露状況の推定アルゴリズム開発

バイオテロによる患者が発生し、その状況が把握されている状況に関して、サーベイランスの情報のみが利用可能、つまり患者自宅のみが既知の場合、学校や職場等の目的地も既知の場合、さらに積極的疫学調査の結果一定期間の自宅、目的地、出発・到着時刻、経路、立ち寄り先が既知の場合、の3つの状況を設定する。

3. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

(1)天然痘と水痘の臨床像の検討

Red Book2006など感染症の文献を参考にし、天然痘と水痘の臨床像の違いを検討した。

(2)米国と日本の水痘対策

水痘対策が進んでいる米国の水痘ワクチン接種と水痘流行の関係についてレビューし、また、本邦の水痘対策の現状について解析した。

(3)日本の水痘ワクチンの有効性の検討

水痘が流行した一保育園の保護者79人を対象に、水痘流行後に流行前の水痘ワクチン歴、今回流行時の発症の有無、休園日数について調査した。調査にあたっては、疫学的研究ガイドラインに従って行った。なお、ワクチンの有効率は、(未接種者の発症率－接種者の発症率)÷(未接種者の発症率)×100で算出した。

(4)水痘ワクチン接種後の自然水痘例の病態の検討

対象は、保育園や幼稚園で水痘が流行したときに、水痘に特異的な皮疹を認めた、水痘ワクチン歴がある小児31例(2.9±1.3歳;0.77±0.96病日、vaccine failure (VF)群)と水痘ワクチン歴がない小児14例(2.5±1.5歳;0.29±0.61病日、初感染群)、合計45例である。ウイルス学的検討として、初診時に血清水痘IgM抗体およびIgG抗体を酵素免疫法(EIA法)で測定し、同時に水疱からのウイルス分離を行った。臨床的特徴としては、発熱、chest boxの発疹の数、水疱形成の有無について検討を行った。

統計学的検討は、Mann Whitney検定、 χ^2 検定、t検定を用いて行った。

(5)水痘ワクチン接種料金補助制度がおよぼす水痘ワクチン接種率と水痘流行への効果

2008年4月から水痘ワクチン接種料金補助制度を行っているK市の水痘ワクチン接種率は、K市のワクチン担当部署の協力により調査した。2008年度の1歳児の水痘ワクチン接種率は、水痘ワクチン接種時に補助料金制度を利用した1歳児の数を2008年度に1歳になる人の数で割って求めた。

K市O小児科は三重県S保健所管内の感染症サーベイランス6定点の1つであり、毎年水痘、突発性発疹などの指定された感染症の患者数を報告している。2005年から2007年までの3年間、および2009年4月から9月までの6ヶ月間のO小児科を含めたS保健所管内の水痘および突発性発疹報告患者数を調査した。

統計学的検討は、 χ^2 検定を用いて行った。

(6)バイオテロ発生時の緊急種痘接種体制

新型インフルエンザウイルス対策のワクチン接種対策を経験し、その結果からバイオテロ発生時の緊急ワクチン接種体制を考察した。

4. 医療施設内での2次感染拡大防止

DVDを作成し東北大学HPから申し込めるようにし、普及啓発に努めた。

北里大学看護キャリア開発・研究センターで行っている認定感染看護師養成コースの受講生(24名)に対して、天然痘テロに関するアンケートを実施し、それぞれの項目を解析した。

5. 住民の天然痘に関する知識のアンケート調査

市原市の20歳代から50歳代の小・中学校教職員に対して、教育委員会の了解および本人の同意を得た上で、アンケート調査および血液検

体の採取を行った。

6. 痘瘡抗体価調査

伊藤らの方法により痘瘡ワクチン(乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16・チバ)に用いられているワクシニアウイルス株を抗原として ELISA 法により抗体を測定した。抗体の保有を検討するに当り、伊藤らの報告の中和抗体との回帰直線より、ELISA 法による抗体価 0.18(中和抗体価 4 倍)を抗体の保有レベル、抗体価 0.80(中和抗体価 32 倍)を抗体の防御レベルとした。また、痘瘡ワクチンは 1976 年に中止され、それまでの接種率は 70～80%で推移していることから、今回の調査では 20 歳代はワクチン未接種世代とし、30 歳代以上はワクチン中止の境界時期である 30 歳代前半は 1 人だけであったのでこれらをワクチン接種世代とした。

◆倫理的配慮

数理モデルの開発に関してはすべて仮想的なデータを用いるために倫理上の問題は生じない。

水痘のウイルス学的検討では、臨床上保護者の口頭同意を得ることで国立病院機構三重病院での倫理審査委員会に図り、承認されている。

千葉でのアンケート調査および血液検体の採取に関しては千葉県衛生研究所疫学倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. シミュレーション開発

交通ハブの場合には 700 人が曝露・発症すると推測された。屋内大規模集客施設では 52226 人が、空中散布では 38185 人が曝露・発症すると推測された。最終的な患者数は、交通ハブでは接種なしで 1732 人、集団接種で 1387 人、追跡接種で 1522 人と推測された。屋内大規模集客施設では接種なしで 108210 人、集団接種で 100412 人、追跡接種で 108125 人となった。空中散布では接種なしで 68399 人、集団接種で 64162 人、追跡接種で 68079 人となった。必要なワクチン本数は集団接種では定義上常に 1692.9 万人であるが、追跡接種では交通ハブの場合には 6 万人分、屋内大規模集客施設の場合には 423 万人分、空中散布の場合には 254 万人分であった。

東京都の症候群サーベイランスに対する評価

では、低度の異常は 95%程度の確率で探知されるが、高度な異常の探知確率は 30%弱まで低下した。また迅速性については、発症者が発生する初日に探知される確率が最も高かった。

2. 曝露状況の推定アルゴリズム開発

自宅のみが既知の場合には次の 3 種類の推定を行う。まず最も単純には患者住所の平均的位置(単純重心)で、これは世界的な水準であるが、非可住地域を排除できない。また、患者住所で囲まれる区域での人口分布の重心(人口重心)はより精度が高いが非可住地域を排除できない。最も精度が高いのは各メッシュごとの患者数と方向の積の和が最小となる可住地域を探索する方法(人口モーメント最小化)で、これは非可住地域を排除できる。

目的地も既知の場合には、時間は未設定で経路案内サービスを利用して移動経路の検索を行い、得られた経路情報は手入力によりシステム登録し、患者が最接近する地点を探索する方法をもちいる。一定期間の自宅、目的地、出発・到着時刻、経路、立ち寄り先が既知の場合には、経路案内サービスに時間、場所の情報を入力して移動経路の検索を行い、患者が最接近する地点・日時を探索する。

3. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

(1)天然痘と水痘の臨床像の検討

天然痘はポックスウイルスによる感染症であり、水痘は水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)による感染症である。両者とも全身に水疱が出現する疾患であるが、水疱の特徴として、天然痘は硬い水疱であり、水痘では柔らかい水疱である。また、周囲への感染期間は、天然痘では痂皮がはがれるまでと、長期間感染リスクはあるが、水痘では痂皮が形成されると感染力が消失する。両者とも曝露後 3 日以内にワクチンを接種すれば、発症予防が可能である。

(2)米国と日本の水痘対策

米国では、1996 年から水痘ワクチンの接種勧奨が始まり、1999 年からは学校保健法による指定ワクチンとなった。結果として水痘ワクチン接種率が 80%以上に上昇し、水痘発症患者数は 71～84%に減少し、水痘による入院患者数も 1/3 に減少した。しかし、水痘ワクチン接種後数年してから水痘に罹患する児(免疫減衰による二次性ワクチン不全)の割合が増加してきたため、2007

年から米国では水痘ワクチンの2回接種が開始された。

一方、本邦では水痘ワクチンは任意接種であり、接種率は20～30%である。このため水痘患者数の減少は認めず、毎年春先から夏にかけての流行が続いている。

(3)日本の水痘ワクチンの有効性の検討

回答があった79人中流行前に47人(59.5%)が水痘ワクチンの接種を受けていた。ワクチン歴なし群の発症率は32人中26人(81.3%)であったのに対し、ワクチン歴あり群の発症率は47人中17人(36.2%)であり、水痘ワクチンの有効率は55.5%($P<0.0001$)と、有効であった。

4日以上のお休みを認めたのは、ワクチン歴なし群では発症者16人中13人(81.3%)であったのに対し、ワクチン歴あり群では23人中3人(13.0%)と有意に低率であった。お休み日数が3日以内の児を軽症例としたとき、中等度以上症状出現予防効果は87.7%であった。

(4)水痘ワクチン接種後の自然水痘例の病態の検討

ワクチン歴の有無により発症早期のIgM抗体の陽性率を比較したところ、VF群では31例中陰性26例、同等(±)2例、陽性3例と、83.9%がIgM抗体陰性であったのに対し、初感染群でも陰性11例、陽性3例と、78.6%がIgM抗体陰性であり、IgM抗体陰性率には有意な差を認めなかった($P=0.5928$)。

発症早期のIgG抗体では、VF群では同等5例、陽性26例と83.8%が陽性であり、しかも19例(61.3%)は32EIA価以上の中等度以上の陽性であった。一方、初感染群では14例中陰性11例、同等1例、陽性2例と、抗体陰性率が有意に高率であった($P<0.0001$)。

水疱からのウイルス分離結果では、VF群では19例全例からのウイルス分離は陰性であったが、初感染群では13例中12例から水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)が分離された($P<0.0001$)。

VF群29例、初感染群12例を対象に臨床像の特徴について検討を行った。Chest boxの発疹数では、VF群19.1±14.2個に対し初感染群36.3±20.6個とVF群は有意に少なく($P=0.0038$)、水疱形成率ではVF群29例中13例(44.8%)であったのに対し、初感染群100%と、VF群の水疱形成率は有意に低かった($P=0.0007$)。発熱率もVF群25例中7例(28.0%)に対し、初感染群12例中10例(83.3%)とVF群の発熱率は有意に低率であった($P=0.0021$)。

(5)水痘ワクチン接種率と水痘流行状況

2008年度の補助料金制度を利用した水痘ワ

クチン接種率は73.3%と高率であった。

2005年から2007年までの3年間のS保健所管内の水痘患者報告数は2439人であり、うちO小児科からの報告者数は584人(23.9%)を占めていた。一方、2009年4月からの6ヶ月間では、S保健所管内水痘患者報告数は408人であったが、O小児科からの報告者数は62人(15.2%)と有意に低下していた($P<0.0001$)。今回の検討から求められる水痘患者の減少率($(1-OR) \times 100$)は、ORは0.569であったことから43.1%であった。

(6)突発性発疹報告者数

ワクチン接種率により患者発生数が影響を受ける水痘患者数のコントロールとして、ワクチンが開発されていない突発性発疹患者の報告数について検討を行った。2005年からの3年間のO小児科からの報告数は、986人中224人(22.7%)であったのに対し、2009年4月からの半年間のO小児科からの報告数は174人中35人(20.1%)と有意な差を認めなかった($P=0.44714$)。

なお、2005年から3年間のS保健所管内のO小児科からの水痘報告患者数と突発性発疹報告患者数の割合(それぞれ23.9%、22.7%)には、有意な差は認められなかった($P=0.44101$)。

(7)天然痘バイオテロ時の種痘接種体制

天然痘ワクチンは国家備蓄しているワクチンであり、新型インフルエンザウイルスワクチンと同じ国家管理のワクチンであるが、新型インフルエンザワクチンと異なり、曝露後の接種により発症予防が可能なワクチンである。この結果、バイオテロを受けた地域に短期間に、集団接種で天然痘ワクチン接種を行えば、感染拡大の予防ができると推察された。

4. 医療施設内での2次感染拡大防止

「地域に発熱相談センターを設けるべきだ」は教育前後で100%、96%と、保健行政当局の担う役割に期待が高まっている。「病院建物の外に臨時の発熱外来を設置すべき」は、教育前後にかかわらず高く(83%、93%)、多くのものがトリアージ診療を導入すべきとしている。「建物内では発熱カウンターを設けるべき」については、それぞれ50%、59%と意見が別れたが、「各診療科の待合室で看護師による発熱のチェックだけでよい」とする意見にはそれぞれ25%、21%しか賛同する者がいなかった。

患者を収容する医療機関は、「感染症法に規定された感染症指定医療機関に限るべきだ」という意見が圧倒的に多かった(教育前:83.3%、教育後:79.2%)が、教育後に「陰圧個室管理で

できれば総合病院でも可能とすべきだ」が 16.7%、「地域の実情に応じて医療機関を選定すべきだ」が 4.2%で、「すべての医療機関で受け入れるべきだ」と答えた者はいなかった。

政府が備蓄している痘瘡ワクチンの接種対象者の範囲を、海外で天然痘テロが発生し国内では未発生の段階、国内で天然痘患者が確認された段階、に分けて質問した。教育では、リングワクチネーションの概要、1972年2月のユーゴスラビアでの輸入天然痘事例での大規模ワクチンキャンペーンによる封じ込め、LC16m8 ワクチンの接種要領、高い有用性、効果発現までに要する期間、副反応の可能性(Lister 株による)などについて説明した。

教育後の結果では、海外で発生するも国内では未発生の段階において「救急隊員等の初動対処要員に限る」と「医療従事者に優先接種」が、それぞれ 16.7%、33.3%と合わせて半数を占めたが、国内発生時においては「医療従事者に優先接種」が 54.2%、「患者との接触歴を有する者に対してリングワクチネーションを行う」が 20.8%、「免疫を有さない年代に優先接種」と「全国民に接種対象を拡大すべき」が 12.5%となった。

5. 住民の天然痘に関する知識のアンケート調査

有効回収数は 278 で、①痘瘡ワクチンの接種歴は全体で「はい(接種した)」が 37%、「いいえ(接種してない)」が 18%、「分らない(不明)」が 44%で、②天然痘に関する知識について、それぞれについて知っているものの割合は全体で 52%~14%で、問 1「WHO は 1980 年に天然痘の根絶を宣言した」および問 6「天然痘は痘瘡ワクチンで予防できる」が 50%を超えて最も多く、問 9「天然痘バイオテロ発生時には痘瘡ワクチンの緊急接種が必要である」、問 3「天然痘は飛沫感染し、その潜伏期は7~17日である」が 20%に達せず最も少なかった。知っていると答えた場合の情報源は、全体の間 1~問 10 の総計では、テレビが圧倒的に多く、人の話、新聞がこれに次ぎ、雑誌、インターネット、パンフレットは少なかった。

特に天然痘バイオテロ発生時の痘瘡ワクチンの緊急接種の認知度は 20%に達せずほとんど知られていないことから、バイオテロ対策上も啓発が必要と思われ、これらの情報源で人の話はテレビ、新聞からの情報が伝えられたものと考えられるので、啓発の手段としてテレビ、新聞などのマスメディアの利用が効果的であることが再確認された。

6. 痘瘡抗体価調査

対象は健常成人 271 名で、①痘瘡ワクチンを接種したと答えたものが 24%、接種していないと答えたものが 17%、不明と答えたものが 59%であった。②痘瘡抗体の保有率は防御レベルで 25%、保有レベルで 69%であった。③年代別の痘瘡抗体の保有率は未接種世代の 20 歳代で 0%、接種世代の 30 歳代で 77%、40 歳代で 86%、50 歳代で 95%であった。ワクチン世代では抗体価が年代とともに上昇する傾向はこれまでも同様の報告があり、その理由は不明であるが接種率や自然感染の状況に加えて使用したワクチンやその回数の影響が考えられた。④接種歴別の保有レベル抗体の保有率は、接種したと答えたもので 86%、接種していないと答えたものでも 53%、また、不明と答えたものの 67%であった。⑤年代別、接種歴別の保有レベルの抗体保有率は、20 歳代では接種歴に係らず全員が抗体保有はなく、30 歳代では接種歴によって抗体保有率に差があり、40 歳代以上では接種歴による抗体保有率の差は見られなかった。従って、痘瘡ワクチンの接種歴は不確実で、接種世代でも ELISA 法による抗体陰性者が 5~24%存在した。このため痘瘡ワクチン接種者を選択するには抗体検査等による免疫保有状態を考慮することが必要と考えられた。

D. 考察

1. シミュレーション開発

追跡接種は集団接種よりもはるかに少ない接種本数で済むが、効果が限定的である。特に、一時的な曝露・発症者が多いとその効果は非常に限定的とならざるを得ず、集団接種の方が有利になる。

本来であれば 100 回以上の試行を行い、その信頼区間で議論すべきであるが、計算能力上今回は実施できておらず今後の課題である。

東京都の症候群サーベイランスは良好な精度を持つと判断された。

2. 曝露状況の推定アルゴリズム開発

バイオテロによる曝露状況の推定アルゴリズム開発に関しては、自宅のみが既知の場合の曝露地点の推定は非可住地域を排除できる人口モーメント最小化が最適だと考えられる。この方法

は地震の際の震源地推定の応用であり信頼性は高いと思われる。早期のシステム化が望まれる。目的も既知の場合には、経路案内サービスを利用するが、その運用に際しては自動化を進めるとその利用費用が高額になることが問題である。また逆に手入力等とすると、その入力負担、あるいはご入力の問題である。この方式はこうした経路案内サービスが普及している日本独自のシステムであり、比較優位があると思われるが、解決すべき課題は多い。

3. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

国内にバイオテロが持ち込まれたときの重要な対策は、早期診断による感染封じ込めと地域への感染拡大防止である。バイオテロのうち、感染力などのインパクトの強さから一番恐れられているのは天然痘である。初年度は天然痘と水痘の臨床像の違い、および米国の水痘対策について文献的な検討を行うとともに、本邦水痘ワクチンの有効性について検討を行った。

米国では、天然痘対策の一貫として、天然痘に臨床症状が類似している水痘の流行コントロールを行っており、2回の定期接種で水痘患者数が激減していた。

米国で使用されている水痘ワクチン株は、日本から提供された Oka 株であるが、米国メルク社で製造されたものである。しかし、本邦保育園での水痘流行時に水痘ワクチンの効果について検討したが、米国からの報告と一致する有効率であり、本邦でも水痘ワクチンの接種率を高めることで流行を抑制することが期待できると推察された。

次年度は水痘ワクチン接種後の自然水痘罹患例の病態について検討を行った。自然水痘例と VF 例の臨床像を比較すると、一般に VF 例は軽症であるが、発症時に発熱と水疱を認める例は自然水痘と同じ経過を示す危険性があり、アシクロピルの投与が推奨されると思われた。また、VF の診断には IgM 抗体と IgG 抗体の同時測定が必要であり、急性期の IgG 抗体が 32EIA 価以上を示すときは、二次免疫応答が始まっていることを示した。

最終年度は、市の接種料金補助制度により水痘ワクチン接種率が高まったとき、水痘流行に及ぼす効果について検討した。K 市という狭い地域ではあるが、水痘ワクチン接種に対する補助料金制度を導入すると、水痘ワクチン接種率が高まり、O 小児科からの水痘報告患者数が減少した

が、突発性発疹患者数の報告は減少せず、水痘患者報告数の減少は、受診する水痘患者数の減少と考えられた。

以上の結果から、帯状疱疹患者から感受性がある小児への VZV 感染により水痘発症の危険性はあるが、水痘においても集団免疫率により流行抑制が可能であることを示している。なお、水痘の集団免疫率は 90%であり、高い接種率を期待するには、定期接種の導入が必要と思われた。

最後に、新型インフルエンザウイルスワクチンの接種体制の構築は、天然痘バイオテロ発生時の接種体制の構築方法を示唆すると思われ、天然痘とインフルエンザの病態の違い、各ワクチンの違いから接種体制について検討した。天然痘は新型インフルエンザウイルスと異なり、曝露後接種により発症抑制が可能であり、臨床症状が典型的で発症者の隔離が可能であり、隔離入院患者をケアするスタッフには種痘を行うことで、感染予防が期待される疾患である。しかし、備蓄されているワクチン量に限りがあり、新たなワクチン製造には時間がかかるため、備蓄しているワクチンを有効に使う必要がある。これらのことを考えると、バイオテロ発生地域に患者発生を封入する対策(封入対策)が必要であり、このためには短期間の集団接種が効果的と思われた。

4. 医療施設内での2次感染拡大防止

天然痘テロの被害者は、広域集団発生(Diffuse Outbreak)となることを考慮すると、現行法での対応には限界があることを保健行政当局へ訴えていく必要があろう。リングワクチネーションは天然痘根絶計画の中で行われた手法であって、感染爆発の封じ込めに必要な医療及び保健行政当局の人的能力を考慮すると、その効果が限定的となる可能性があることについて理解を深めさせなければならないと考えられた。

5. 住民の天然痘に関する知識のアンケート調査

天然痘に関する知識は十分ではなく、テレビ、新聞などを用いた啓発の強化が必要と考えられた

6. 痘瘡抗体価調査

痘瘡ワクチンの接種歴に関する情報は不確実で、ワクチン世代でも痘瘡抗体の陰性者がおり、

緊急ワクチン接種者の選択には免疫保有状況の評価が必要と考えられた。

E. 結論

1. シミュレーション開発

当然のことであるが、曝露の日時、場所、人数によって追跡接種を取るべきか集団接種を取るべきかの判断は変わる。したがって、本研究の一環として検討した「曝露状況の推定アルゴリズム開発」をシステム化し、さらにそれに基づいたシミュレーションを高速化した上で連結し、実際の発災状況に応じた予測、あるいは効果評価を行うシステム開発が必要である。そのためには「曝露状況の推定アルゴリズム開発」をシステム化ももちろんのことながら、シミュレーションの高速化といったまだまだ手つかずの分野も多く一層の基礎的な研究が不可欠である。また同時に、そうしたシステムを管理維持できる安定的な体制づくりも不可欠となる。

2. 曝露状況の推定アルゴリズム開発

バイオテロによる曝露状況の推定アルゴリズム開発に関しては、その予算的な制限からアルゴリズムの検討のみをおこない、システム化には至らなかったが、今後曝露地点、日時と同時に曝露量の推定アルゴリズムの開発も含めて今後行われる必要があると考えられた。

3. 天然痘対策としての水痘のウイルス学的検討

米国では水痘ワクチンの2回の定期接種により、水痘患者数は激減しているが、本邦では水痘ワクチンが任意接種のため、水痘流行が持続している。本邦水痘ワクチンの有効率は米国水痘ワクチンと同等であり、水痘ワクチンを定期接種とし、接種率を高めることで水痘流行の抑制が期待されることを示した。また、水痘VFの診断にはIgM抗体とIgG抗体の同時測定が必要であることも示した。なお、2009年度の新型インフルエンザウイルス対策から、天然痘バイオテロ発生時のワクチン接種体制は、地域を限った、短期間の集団接種が効果的と推察された。

4. 医療施設内での2次感染拡大防止

医療の現場における混乱を最小限にとどめる

必要がある。そのためには、冷静な対応がとれるための感染制御の基本手技等に加え、生物テロ(天然痘テロ)に関する継続した教育が重要となるであろう。様々な感染症に関する情報収集は、マスメディアによるところが大きいため、マスコミ関係者に対する質の高い教育の機会を増やすことも重要であり、リスクコミュニケーションの一環として取り組む必要があるだろう。

5. 住民の天然痘に関する知識のアンケート調査、及び痘瘡抗体価調査

天然痘バイオテロ対策における地方衛生研究所の役割では、天然痘の鑑別診断およびワクチン緊急接種の対象者の選択において免疫保有状態を評価することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

論文

1. 庵原俊昭,水痘の診断方法は?,末廣豊、宮地良樹「小児の皮膚トラブル FAQ」,診断と治療社,2008,pp.154-156
2. 落合 仁、庵原俊昭:亀山市一保育園における水痘流行時の水痘ワクチンの有効性の検討. 外来小児科 10:236,2007
3. 加來浩器、岡部信彦:生物剤とは:必携NBCテロ対処ハンドブック: p33-44、診断と治療社 2008.5
4. 加來浩器:バイオテロへの備え:総合臨床: Vol.57,No.11, p2615-2620,永井書店、2008
5. Y. Ohkusa, T. Sugawara.,Simulation Model of Pandemic Flu in the Whole of Japan, JJID, 62(2):98-106,2009..
6. Ohkusa Y., H.Maeda et al. Assessing the Potential Effectiveness of Shutting Down Transportation System to Contain Pandemic Influenza in a Megacity Area, Mathematical Engineering Technical Reports, 2008.4.
7. Maeda H, Y. Ohkusa and K. Aihara,Effect of facility closure in the SEIR epidemic model, Artificial Life and Robotics,12(1,2),pp.172-175,2008.

学会等での報告

1. 加來浩器:シンポジウム アウトブレイクへの対応 -いかに気づき、いかに対応すべき

- か-「リスクアセスメント」：日本環境感染学会、2009年2月28日
2. 加來浩器:教育講演 アウトブレイク発生時のサーベイランス:第79回ICD講習会、2009年2月28日
 3. 大日康史,「新型インフルエンザの予測と対策」第7回地方感染症情報センター担当者

情報交換会,2009.1.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

特になし

A. 研究目的

バイオテロ発生時に取るべきワクチン政策には主に集団接種と追跡接種があるがそのどちらを選択すべきかについては、多くの研究がなされているが一概には結論付けられていない¹⁴⁾。そこで本研究では、首都圏の人口構成や実際の移動パターンを考慮して散布方法やその規模毎に検討する。

B. 研究方法

首都圏における天然痘におけるバイオテロの被害のシミュレーションを行った。散布状況のシナリオとしては、交通ハブ、屋内大規模集客施設、空中散布の3種類を想定した。交通ハブは、地下鉄丸ノ内新宿駅で8時から1時間散布されたとした。屋内大規模集客施設では東京ドームでのコンサートを想定し、観客全員が30歳未満と想定した。空中散布は2008年12月12日13時25分、都庁付近高さ1mから風速1mの北風で散布され3時間汚染されるとした。感染拡大は主に家族内や院内感染としてR0は3と想定した。家族内及び院内感染以外の感染力は、家族内及び院内感染の1/10とする。自然史⁵⁻⁸⁾および潜伏期間の分布はそれぞれ図1, 2とした。

対応としては、ワクチン接種は10日目から行われることとした。ワクチンの接種方法としては、集団接種と追跡接種の2種類を検討した。集団接種の場合には、年齢のみに基づいて実施されるとし、表1の種痘をほぼ受けていない40歳未満に限定して実施されるとする。平成20年度の首都圏(総人口3647.0万人)の人口分布に基づくと、1692.9万人になる。これに対して1日当たり55万人、計31日間で接種を完了するというシナリオとした。また、平均的な接触者は50名で、接触者調査・接種は1日当たり20名に対応できるがそれ以上は後日に積み残されるとする。

さらに、そのシミュレーション結果を用いて東京都が構築する症候群サーベイランスの精度を評価する。

◆倫理的配慮

数理モデルの開発に関してはすべて仮想的なデータを用いるために倫理上の問題は生じない。

C. 研究結果

交通ハブの場合には700人が曝露・発症すると推測された(図3)。屋内大規模集客施設では52226人が、空中散布では38185人が曝露・発症すると推測された。

最終的な患者数は、交通ハブでは接種なしで1732人、集団接種で1387人、追跡接種で1522人と推測された。屋内大規模集客施設では接種なしで108210人、集団接種で100412人、追跡接種で108125人となった。空中散布では接種なしで68399人、集団接種で64162人、追跡接種で68079人となった。それぞれの流行曲線が図3, 4, 5に示されている。

必要なワクチン本数は集団接種では定義上常に1692.9万人分であるが、追跡接種では交通ハブの場合には6万人分、屋内大規模集客施設の場合には423万人分、空中散布の場合には254万人分であった。

東京都の症候群サーベイランスに対する評価では、低度の異常は95%程度の確率で探知されるが、高度な異常の探知確率は30%弱まで低下した。また迅速性については、発症者が発生する初日に探知される確率が最も高かった。

D. 考察

追跡接種は集団接種よりもはるかに少ない接種本数で済むが、効果が限定的である。特に、一時的な曝露・発症者が多いとその効果は非常に限定的とならざるを得ず、集団接種の方が有利になる。

本来であれば100回以上の試行を行い、その信頼区間で議論すべきであるが、計算能力上今回は実施

できておらず今後の課題である。

また、探知の遅れや R0 の幅を持った検討、同時多発の検討、さらには地域的には首都圏に限定せず他の大都市圏も考慮することで首都圏以外への飛び火や首都圏以外での発生時のシミュレーションも不可欠であり今後の課題である。

さらには同様の手法を天然痘以外のバイオテロでの使用が想定される病原体についても実施しなければならない。

東京都の症候群サーベイランス⁹⁾は良好な精度を持つと判断された。

E. 結論

対応を考える最速である曝露後 10 日目にしても相当数の感染者が出るのは防げない。その意味で早期探知が重要であることが改めて明らかにされた。そのためには、洞爺湖サミット¹⁰⁾やオバマ大統領訪日時¹¹⁾に行われた強化サーベイランスが常時運用されることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Y. Ohkusa, T. Sugawara., Simulation Model of Pandemic Flu in the Whole of Japan, JJID, 62(2):98-106,2009..

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- [1] Ohkusa Y., K.Taniguchi, et al. "Prediction of Outbreak in Smallpox and Evaluation of Control Measure Policy in Japan, by using Mathematical Model," Journal of Infection and Chemotherapy, vol.11 no.2,pp.71-80, 2005
- [2] 大日康史「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」医療と社会, vol.16,no.3,pp.275-284.
- [3] Eubank, S. et. al. (2004) Modeling disease outbreaks in realistic urban social networks. Nature, 429, 180-184.
- [4] Barrett CL, Eubank SG and Smith JP (2005) "If Smallpox Strikes Portland..."Scientific American. 292(3):42-49.
- [5] Metzler,MI, Damon I,LeDuc JW, and Miller JD, Modeling potential response to smallpox as a bioterrorist weapon. Emerging of Infectious Disease, 2001;7:959-969.
- [6] Gani R, Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary population. Nature 2001;414:748-751.
- [7] Kaplan EH, Craft DL, Wein LM. Emergency response to a smallpox attack: The case for mass vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(7):4346-4351.
- [8] Halloran ME, Longini IM, Jr. A.Nizam N, Yang Y. Containing bioterrorist smallpox. Science 2002;298:1428-1432.
- [9] 阿保満,「東京都における救急搬送サーベイランスの本格実施に向けた進捗状況と課題」,平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業「地域での健康危機管理情報の早期探知、行政機関も含めた情報共有システムの実証的研究」分担研究報告書,2009.
- [10] 大日康史、山口亮、杉浦弘明、菅原民枝、吉田真紀子、島田智恵、堀成美、杉下由行、安井良則、砂川富正、松井珠乃、谷口清州、多田有希、多屋馨子、今村友明、岡部信彦:「北海道洞爺湖サミットにおける症候群サーベイランスの実施」.『感染症学雑誌』, 83(3):236-244, 2009.
- [11] 阿保満・大日康史・菅原民枝・増田和貴・灘岡陽子・神谷信行・谷口清州・岡部信彦,「オバマ大統領訪日におけるバイオテロ対策のための強化サーベイランス」平成 21 年度厚生労働科学研

究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究
事業「地域での健康危機管理情報の早期探知、
行政機関も含めた情報共有システムの実証的
研究」分担研究報告書,2010.

図1：自然史

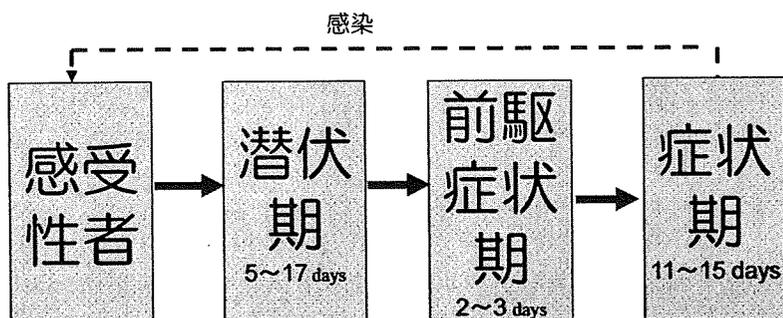


図2：潜伏期間の分布

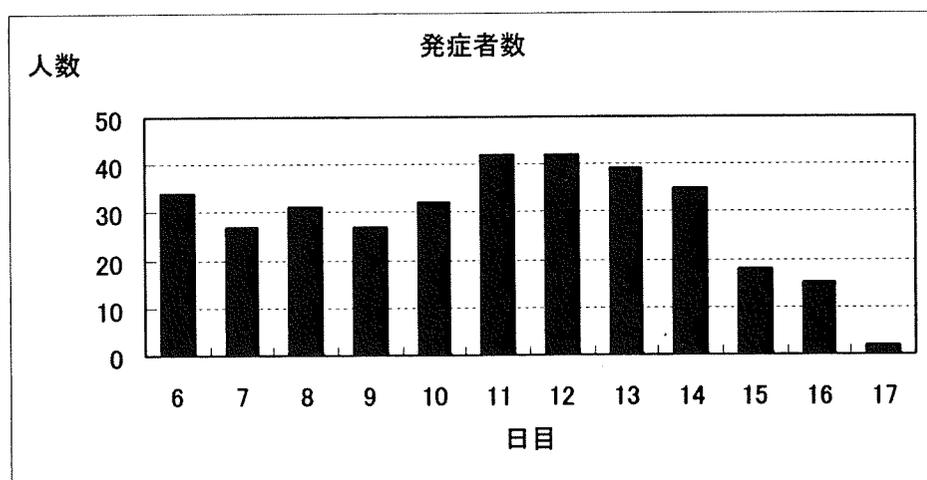


表1: 感受性者人口(万人)

Groups	Numbers	% of vaccination	Not vaccinated
A: born after 1976	3,740	0%	3,740
B: born between 1970-1975	1,330	61%	519
C: born between 1962-1969	1,142	69%	354
D: born before 1961	6,400	92%	512
Total	12,612		5,125

人口は平成16年当時

図3 交通ハブでの散布における流行曲線

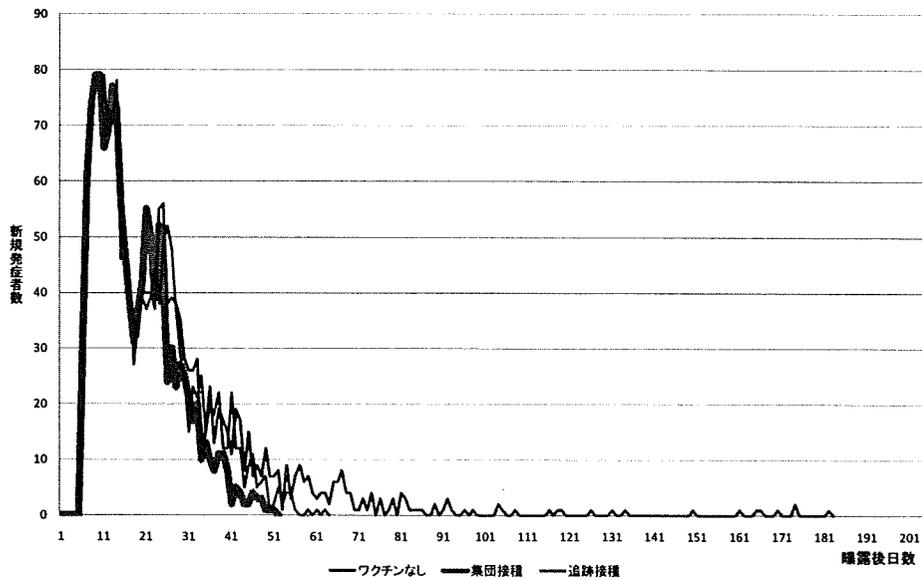


図4 屋内大規模集客施設での散布における流行曲線

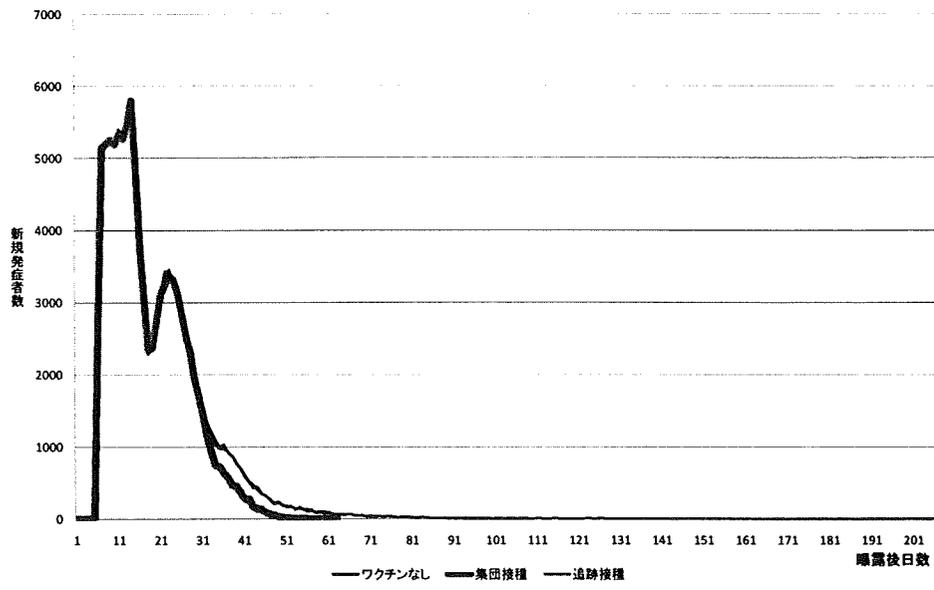
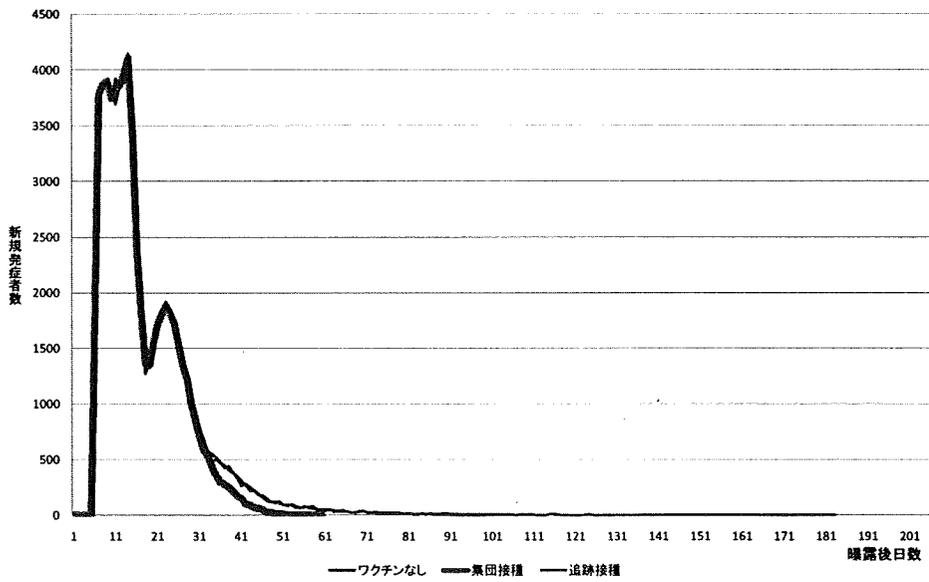


図5 空中散布での流行曲線



曝露地点推定アルゴリズムの検討

A. 研究目的

バイオテロの散布が隠密に行われた場合、患者の発症によってはじめてその攻撃に気付くことになる。しかしながら、散布された地点、日時、量が不明であるために、その後十分な医療資源を投入できない、あるいは公衆衛生的対応を適切に実施できない、あるいは逆に過大な対応をせざるを得ないという懸念がある。

そこで初期の患者発生の状況から、曝露地点、曝露日時、曝露量を予測するアルゴリズムを開発する。それによって推定感染者の絞り込み、潜伏期間にある感染者の救命、最終的な発症者の推定、必要な医療資源の確保への時間的な余裕を与える。同種の研究はアメリカではすでに行われている¹⁾が、本研究はそれをより利便性を高め、システムとして構築するものである。

B. 研究方法

状況として次の3つの情報が利用可能な状況を想定する。

- 1) サーベイランスの情報のみが利用可能
- 2) 追加的な情報が利用可能
- 3) 積極的疫学調査の結果が利用可能

- 1) の場合には、自宅住所のみが既知となる。
- 2) の状況では特に学校や職場などの日常的な行動パターンにおける目的地も既知であると想定する。
- 3) の状況では、一定期間の自宅、目的地、出発・到着時刻、経路、立ち寄り先が既知とする。そうした状況での最適な曝露地点推定アルゴリズムを検討する。

C. 研究結果

- 1) サーベイランスの情報のみが利用可能

自宅の情報から次の3つの概念で曝露地点を推定することが考えられた。一つは単純に患者住所の平均的位置とする単純重心、もう一つは患者住所で囲まれる区域での人口分布の重心である人口重心、各メッシュごとの患者数と方向の積の和が最小となる可住地域を探す人口モーメント最小化、が考えられた。

単純重心は世界的な標準であるが、海などの非可住地域を推定することを排除できない。人口重心に

おいても単純重心よりは改善すると予想されるがやはり非可住地域を推定することを排除できない。人口モーメント最小化は、地震の震源地推定と同じ方法であり、非可住地域を推定することを排除できる。したがって、人口モーメント最小化が性質的には最も優れている。

計算例として、横浜市郊外、千葉市郊外、木更津で患者が発生した場合の単純重心、人口重心、人口モーメント最小地点をそれぞれ図1の赤枠、黄枠、青枠の位置で示す。単純重心と人口重心は東京湾を示しているのに対して、人口モーメント最小地点は幕張と推定している。

2) 追加的な情報が利用可能

患者住所に加えて、学校や職場などの目的地が既知であるので、時間は未設定として経路案内サービス

(<http://www.navitime.co.jp/pcstorage/html/help/navi01.html>)を利用して移動経路の検索を行う。得られた経路情報を登録することによって、患者が最接近する地点を探索する。

3) 積極的疫学調査の結果が利用可能

一定期間の自宅、目的地、出発・到着時刻、経路、立ち寄り先が既知であるので経路案内サービスに時間、場所の情報を入力して移動経路の検索を行う。得られた経路情報を登録することで、患者が最接近する地点・日時を探索する。

D. 考察

1) の状況における、つまり自宅のみが既知の場合のシステム化を進める。来年度内には追加的な情報が利用可能な場合のシステム化を行う。また、曝露地点、日時と同時に曝露量の推定アルゴリズムを開発し、システム化を完了する。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

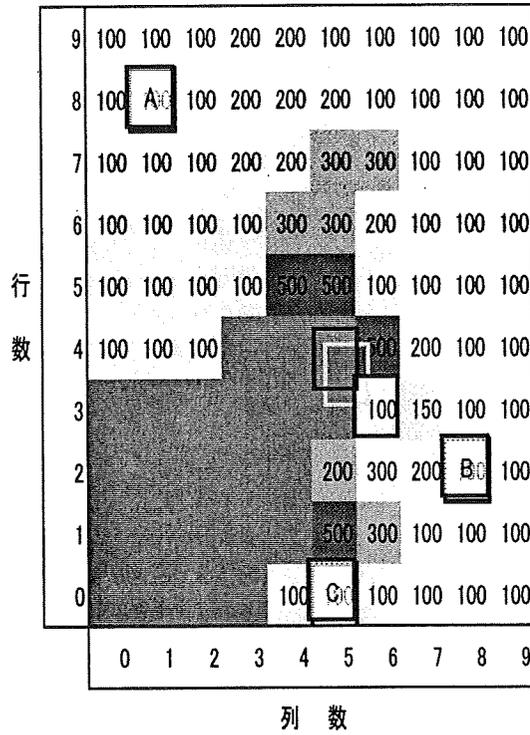
G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Walden J, Kaplan EH Estimating time and size of bioterror attack, *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1202-5

図 1. 計算例(横浜市郊外、千葉市郊外、木更津で患者発生した場合)



凡 例

- 人口500人(高密度市街地)
- 人口300人(中密度市街地)
- 人口200人(低密度市街地)
- 人口100人(郊外・農村)
- 人口0人(海浜等)

		行位置	列位置
患者位置	患者Aの位置	8	1
	患者Bの位置	2	8
	患者Cの位置	0	5
計算結果	単純重心	3.8333333333	5.1666666667
	人口重心	3.503546099	5.318439716
	最小モーメント(セル位置)	3	6

- 赤枠位置: 単純重心
- 黄枠位置: 人口重心
- 青枠位置: 人口モーメント最小地点