



図1 2つの医療機関での対応の比較

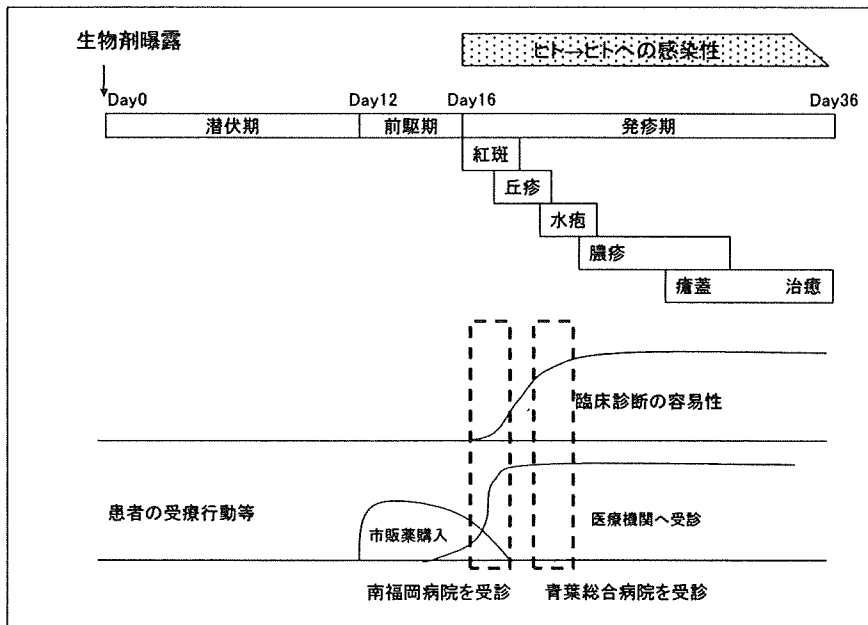


図2 天然痘患者の臨床経過と受療行動など(推定)

天然痘(晩期出血型)の皮膚所見



入院当初から天然痘患者として対応

天然痘(早期出血型)の皮膚所見
典型的な発疹出現前に皮膚・粘膜から出血し、死亡する。



入院当初は不明熱患者として対応

天然痘(扁平型)の皮膚所見



図3 天然痘の特殊型

(出典:WHO)

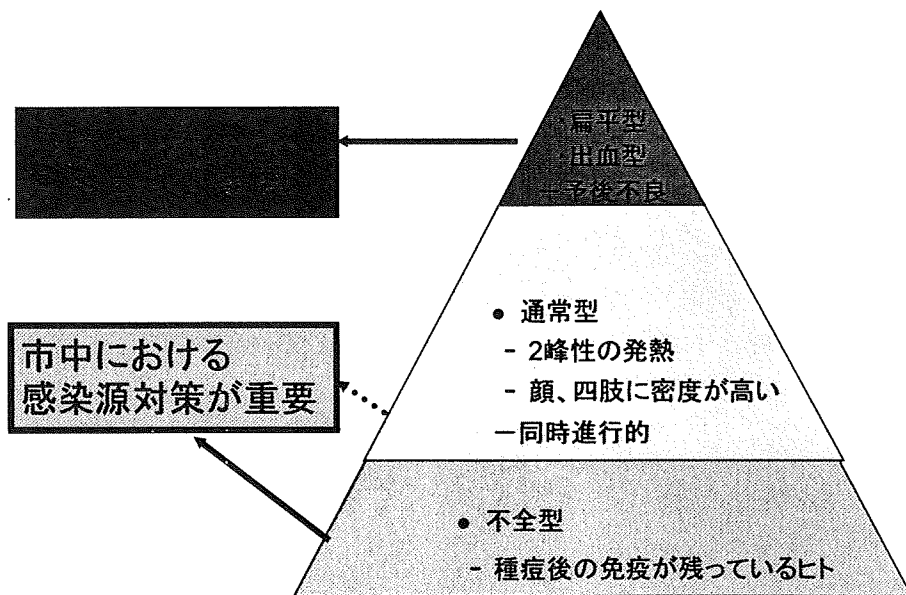


図4 臨床症状の型(WHO分類)

表2 「隔離予防策のためのガイドライン：医療現場における感染性病原体の伝播予防2007」による勧告

要素	勧告	
手指衛生	<ul style="list-style-type: none"> ○体液等に触れた後 ○手袋をはずした直後 ○患者と患者のケアの間 	
個人防護具	手袋	○体液等との接触に対して
	ガウン	○衣服や露出した皮膚に体液等が接触することが予測される手技及び患者ケアに際して
	マスク 目の防護 (ゴーグルなど)	○吸引や気管支内相関の際など、体液等の跳ねやしぶきが発生する可能性のある主義及び患者のケアに際して
汚れた患者のケア器具	<ul style="list-style-type: none"> ○他者および環境への微生物の伝播を防ぐように扱う ○目に見える汚れがある場合は手袋を装着する、手指衛生を実施する 	
環境の感染制御	○環境表面、特に患者ケア区域の接触頻度の高い表面の日常的な手入れ、清掃、消毒に関する手順を作成	
布・繊維製品と洗濯物	○他者または環境への微生物の伝播を防ぐように扱う	
針、その他の鋭利物	<ul style="list-style-type: none"> ○使用済みの針をリキャップする、曲げる、折る、手で扱うといった行為を行わない ○リキャップの必要がある場合は、片手ですくう手技のみを用い、利用可能な場合には安全器材を用いる ○使用済みの鋭利物は、耐貫通性容器に入れる 	
患者の蘇生術	○口および口腔の分泌物との接触を避けるために、マウスピース、蘇生バッグ、その他の人工換気用の器材を用いる	
患者配置（次のような状況の患者では個室を優先する）	<ul style="list-style-type: none"> ○伝播のリスクが高い場合 ○環境を汚染する可能性がある場合 ○適切な衛生を維持できない場合 ○感染のリスクが高い、あるいは感染後に不運な結果を招く危険性が高い場合 	
呼吸器衛生／咳エチケット	<ul style="list-style-type: none"> ○咳やくしゃみをする時には口や鼻を覆う ○ティッシュを用い、使い捨てる ○手指衛生を実施する ○他の人から空間的距離(少なくとも1m*1)をおく 	
安全な注射手技	<ul style="list-style-type: none"> ○滅菌された注射器具の汚染を防ぐために、無菌技術を適用する ○針やカニューレを交換しても、1本の注射器から複数の患者に薬剤を投与しない ○針・カニューレ・注射器は単回使用であり、他の患者に再使用しない ○非経口の薬物療法には、可能ならば常に単回量バイアル製剤を用いる ○単回量バイアルから複数の患者に薬剤を投与しない、後で使用するために残液を統合しない ○複数回量バイアルを使用せざるを得ない場合、針・カニューレ・注射器はすべて滅菌されていなければならない ○複数回量バイアルを患者治療の周辺区域に置かない、製造元の奨励に従って保管する、無菌状態が疑わしい場合には廃棄する ○注射用溶液のバッグやボトルを複数の患者への共通の供給源として用いない 	
特殊な腰椎穿刺手技時の感染制御策	○ミエログラフィー、腰椎穿刺、脊椎麻酔、硬膜外麻酔等の脊柱管や硬膜外スペースにカテーテルを留置又は注射をする際、従事者はサージカルマスクを着用する	

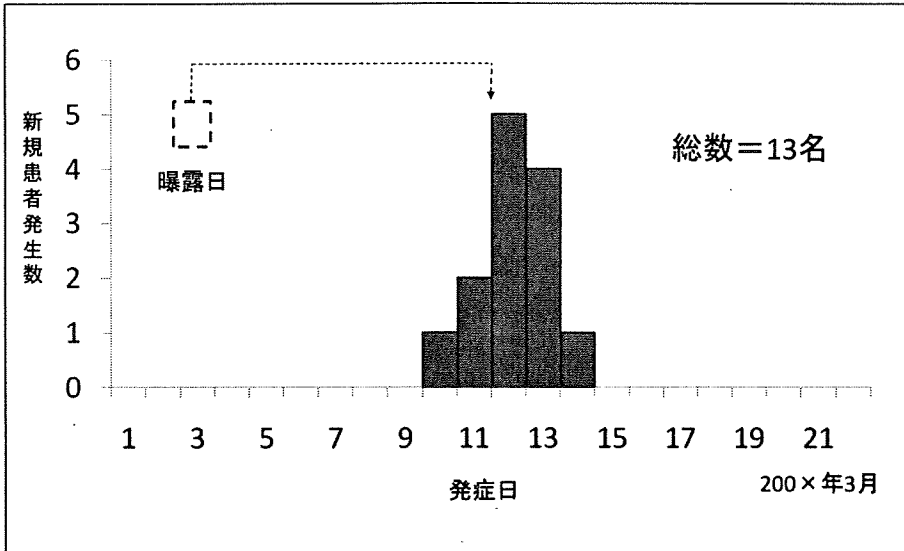


図5 曝露日から発症日を推定

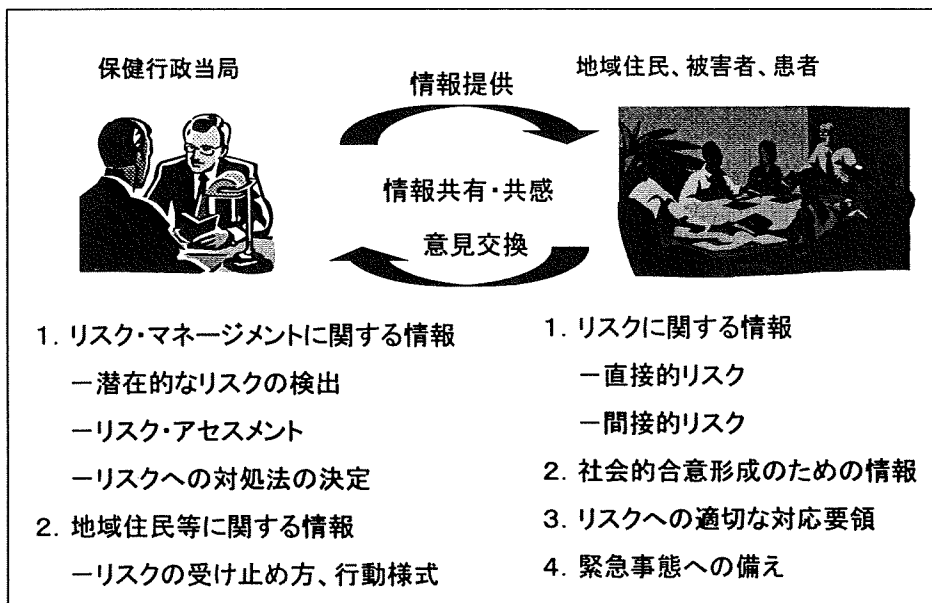


図6 リスクコミュニケーションにおける情報の共有・共感

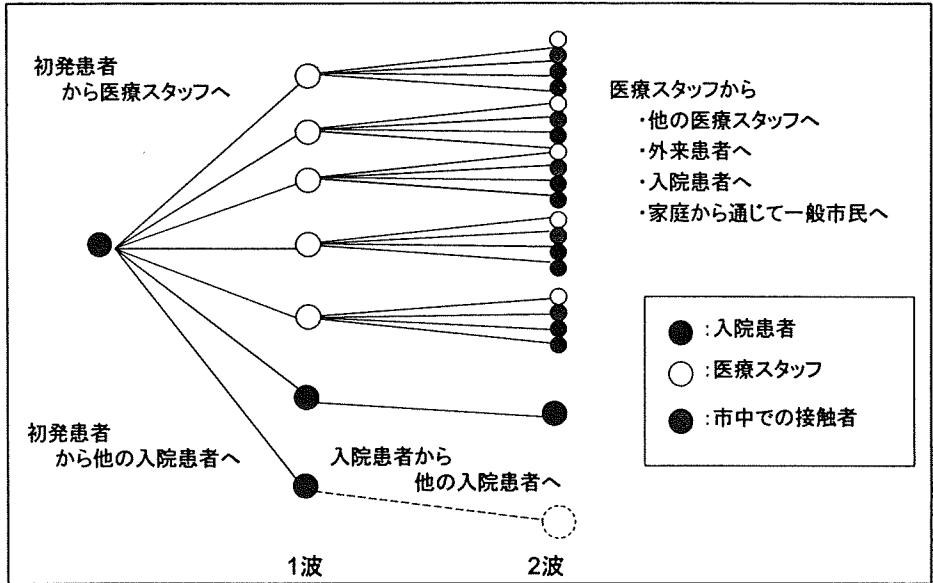


図7 病院内における天然痘の数理モデル

バイオテロ対策に関する教育効果

【テロの蓋然性について】

問1 あなたは、日常生活の中で国内でテロが起こる可能性があると感じていますか？

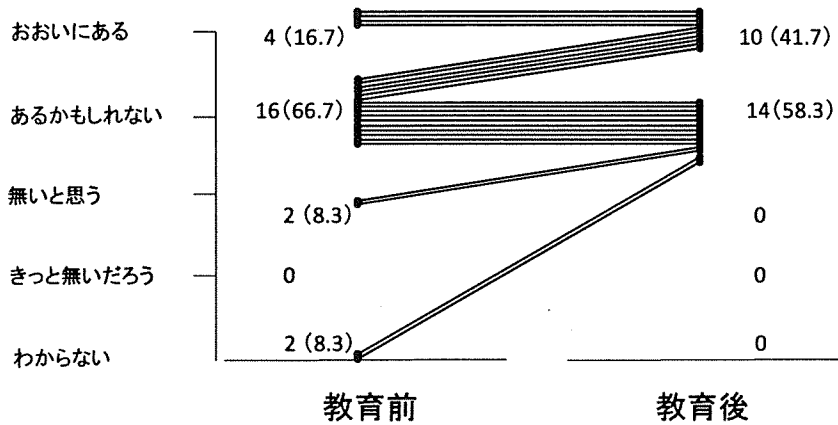


図8 アンケート回答結果(問1)

問2 国内で秘匿的な生物テロが行われた場合、どのようにしてその存在を知ることになると思いますか？

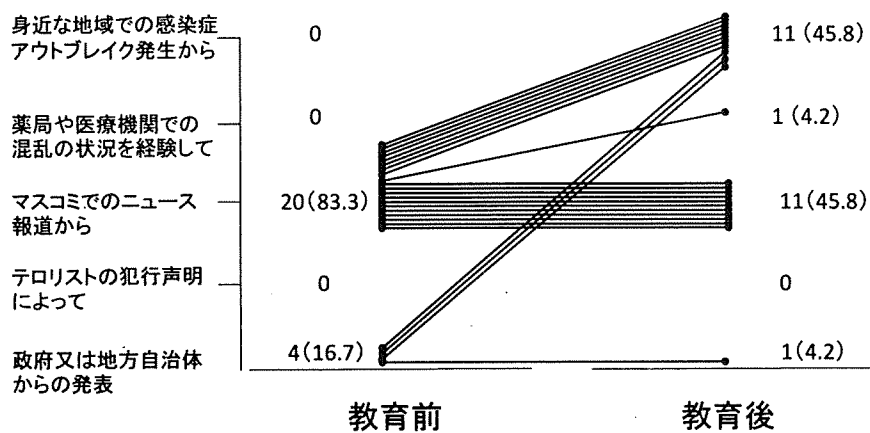


図9 アンケート回答結果(問2)

問3 天然痘の感染経路に関する知識の正解率の変化

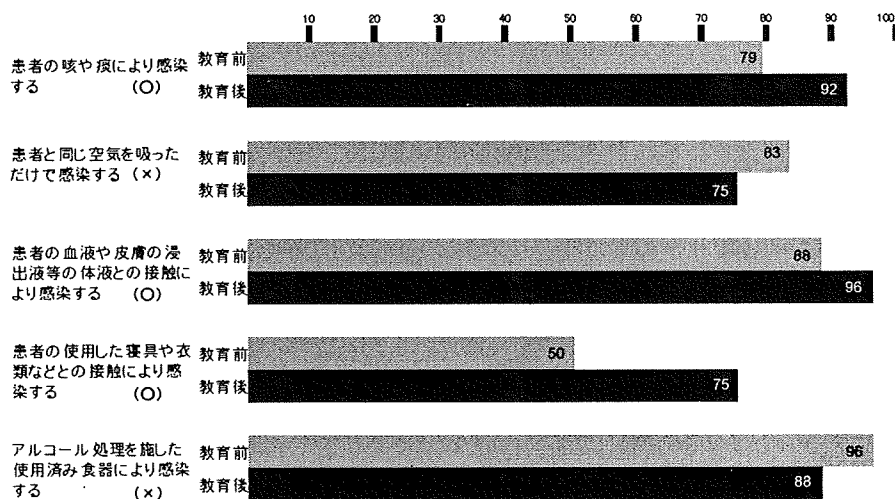


図10 アンケート回答結果(問3)

問4 国内のどこかで天然痘が発生したと報道された時、社会機能維持者であるあなたの行動は？

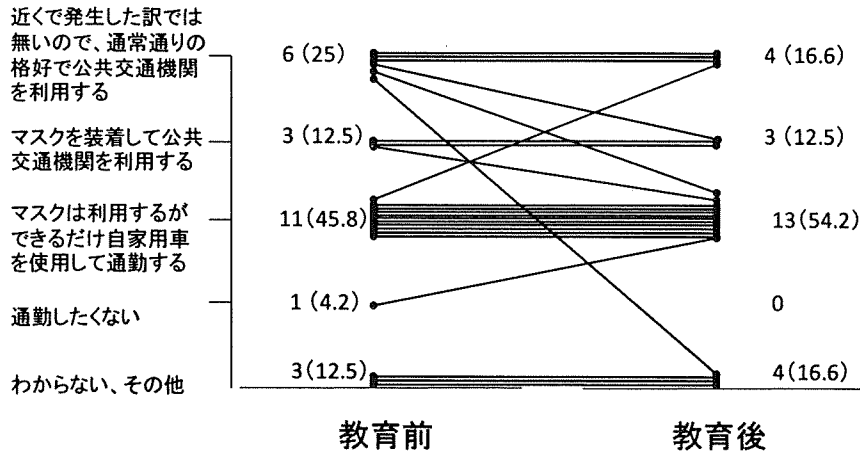


図11 アンケート回答結果(問4)

問5 天然痘患者(テロ被害者)に対する医療のあり方

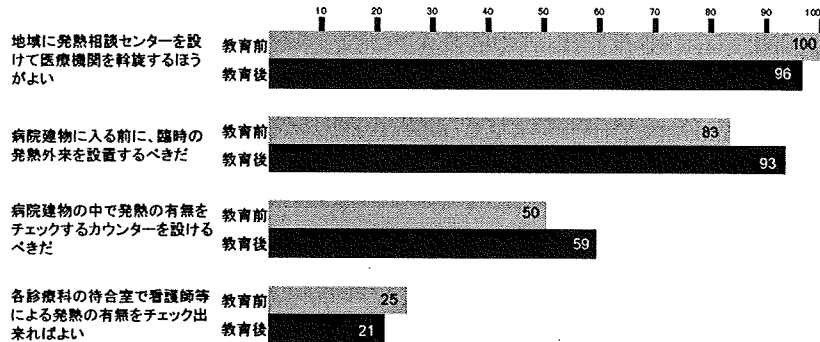


図12 アンケート回答結果(問5)

問6 国内での天然痘患者(テロ被害者)の受け入れ病院は？

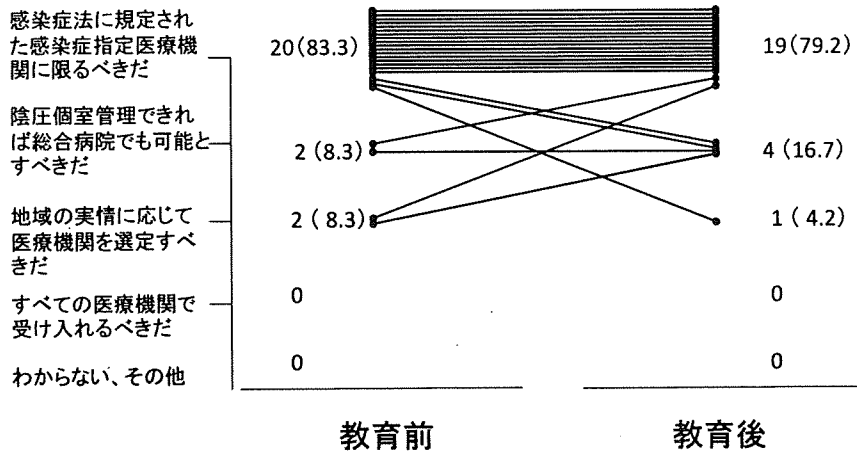


図13 アンケート回答結果(問6)

問7 海外で天然痘テロが発生し、国内では未発生段階での痘瘡ワクチン(LC16m8)の接種範囲は、どれが適切か？

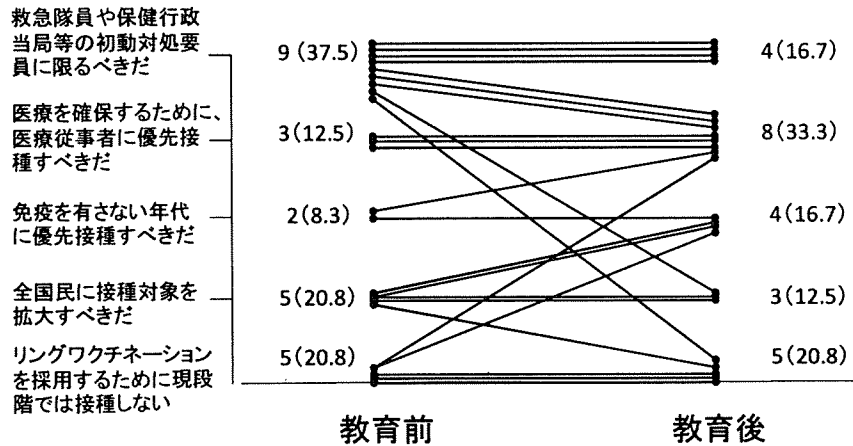


図14 アンケート回答結果(問7)

問8 国内で天然痘患者が確認された段階での痘瘡ワクチン (LC16m8) の接種範囲は、どれが適切か？

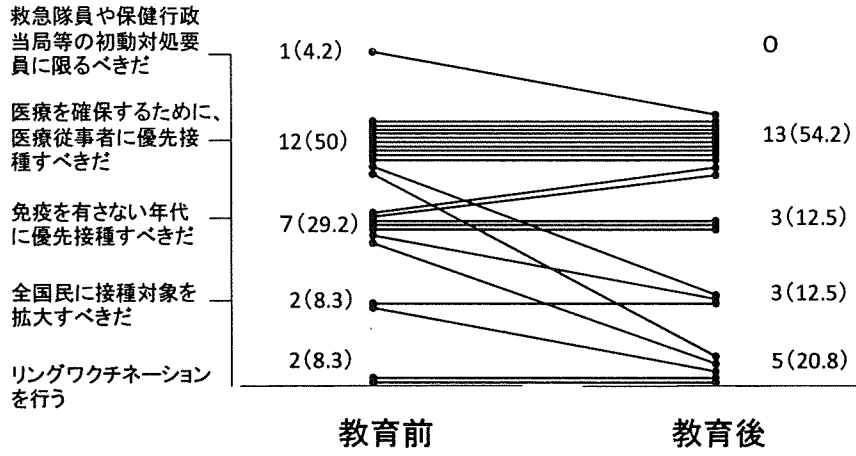


図15 アンケート回答結果(問8)

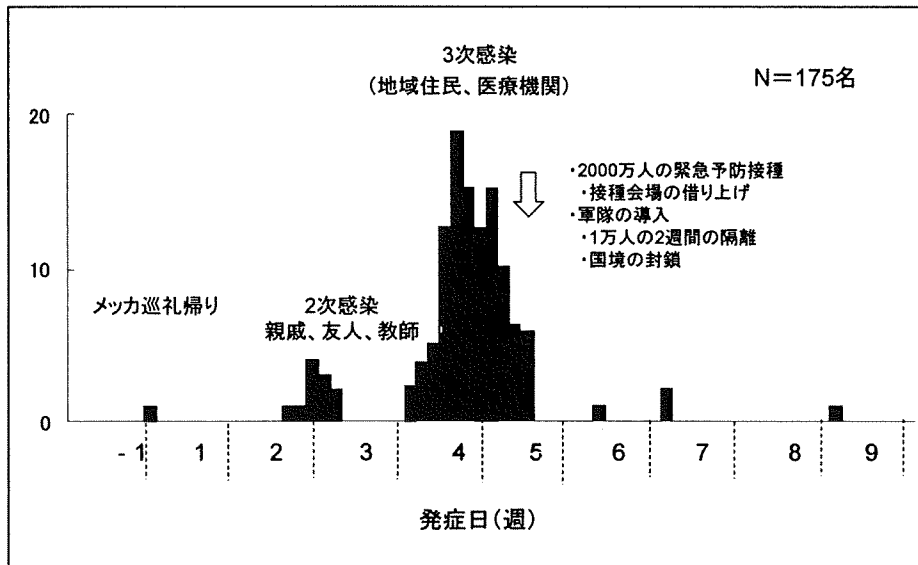


図16 1972年2月 ユーゴスラビアでの輸入天然痘事例とその封じ込め

問9 海外で天然痘テロが発生し、国内では未発生段階での日本の空海港における検疫強化のあり方について

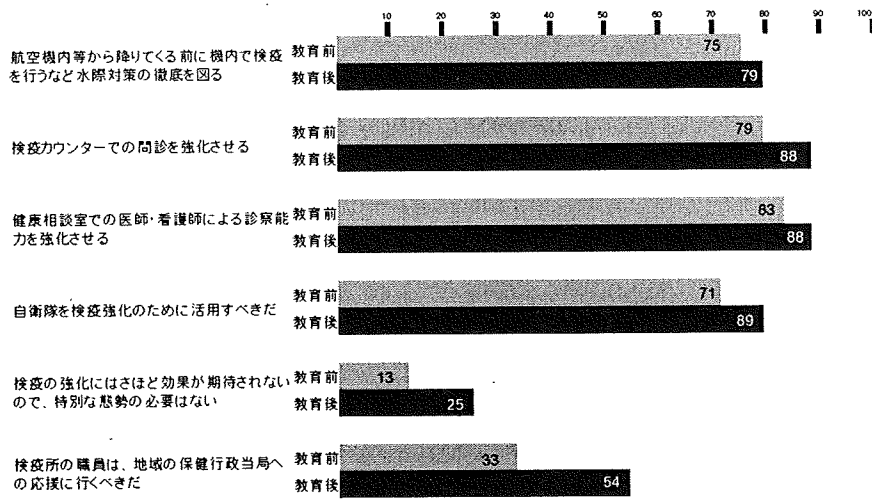


図17 アンケート回答結果(問9)

「天然痘テロとの闘い」アンケート

性別（ 男・ 女 ） 年齢（ 20代以下・30代・40代・50代・60代・70代以上 ）
住所（ 都・道・府・県 ）
職業（病院・薬局、保健行政、救急・消防、その他の医療機関、警察・公安、医療機関以外）

【テロの蓋然性について】

問1 あなたは、日常生活の中において国内でテロが起こる可能性があると感じていますか？

1つだけ選んでください。

ア 大いにある、イ あるかもしれない、ウ ないと思う、エ きっと無い、オ わからない

【生物テロの認知について】

問2 日本国内で秘匿的な生物テロが行われた場合、あなたはどのようにしてその存在を知ることになると
思いますか？1つだけ選んでください。

- ア 身近な地域での感染症のアウトブレイクの発生から
- イ 薬局や医療機関での混乱の状況を経験して
- ウ マスコミでのニュース報道から
- エ テロリストの犯行声明によって
- オ 政府又は地方自治体からの発表
- カ その他（ ）

【天然痘の感染経路について】

問3 天然痘の感染経路について、正しいのはどれですか？以下の文章について○、×で答えて下さい。

- ア 患者の咳や痰により感染する。(○・×)
- イ 患者と同じ空気を吸っただけで感染する（患者の呼気により感染する。）(○・×)
- ウ 患者の血液や皮膚の浸出液などの体液との接触により感染する。(○・×)
- エ 患者の使用した寝具や衣類などとの接触により感染する。(○・×)
- オ アルコール処理を施した使用済み食器により感染する。(○・×)

【国内テロ発生時の日常生活】

問4 国内のどこかで天然痘が発生したと報道された場合、あなたの行動は以下のどれになりますか？（あ
なたは、社会機能維持者であるとの想定をお願いします）1つだけ選んでください。

- ア 近くで発生したわけではないので、通常通りの格好で公共交通機関を利用する。
- イ マスクを装着して、公共交通機関を利用して通勤する
- ウ マスクは装着するが、できるだけ自家用車を使用して通勤する。
- エ 通勤したくない
- オ その他（ ）
- カ わからない

【天然痘患者の収容】

問5 天然痘が疑わしい患者への対応のために、医療機関等での態勢はどのようにあるべきですか。以下の文章について○、×で答えて下さい。

- ア 地域に発熱相談センターを設けて、医療機関を斡旋したほうがよい。(○・×)
- イ 病院建物に入る前に、臨時の発熱外来を設置するべきだ。(○・×)
- ウ 病院建物の中で発熱の有無をチェックするカウンターを設けるべきだ。(○・×)
- エ 各診療科の待合室で看護師等による発熱の有無をチェック出来ればよい。(○・×)

問6 国内で天然痘患者が確認された段階で、天然痘患者を受け入れる病院は

- ア 感染症法で規定された感染症指定医療機関(特定、第一種)に限るべきだ
- イ 陰圧個室管理ができれば、総合病院での可能とすべきだ。
- ウ 地域の実情に応じて医療機関を選定すべきだ
- エ すべての医療機関でいけ入れるべきだ。
- オ その他()
- カ わからない

【痘瘡ワクチン接種について】

問7 海外で天然痘テロが発生し、国内での天然痘患者は未発生の段階で、政府が備蓄している痘瘡ワクチン(LC16m8株)の接種範囲はどれがよいですか。1つだけ選んでください。

- ア 救急隊員や保健行政当局の職員など初動対処要員に限って接種するべきだ。
- イ 医療を確保するために、医療従事者に優先的に接種するべきだ。
- ウ 免疫を有さない年代に優先的に接種するべきだ。
- エ 全国民に接種するべきだ。(マスワクチネーション)
- オ 患者の接触者を調査して、接種対象者を限定すべきだ。(リングワクチネーション)
- カ その他()
- キ わからない

問8 国内で天然痘患者が確認された段階で、政府が備蓄している痘瘡ワクチン(LC16m8株)の接種範囲はどれがよいですか。1つだけ選んでください。

- ア 救急隊員や保健行政当局の職員など初動対処要員に限って接種するべきだ。
- イ 医療を確保するために、医療従事者に優先的に接種するべきだ。
- ウ 免疫を有さない年代に優先的に接種するべきだ。
- エ 全国民に接種するべきだ。(マスワクチネーション)
- オ 患者の接触者を調査して、接種対象者を限定すべきだ。(リングワクチネーション)
- カ その他()
- キ わからない

【テロ発生時の検疫のあり方について】

問9 海外で天然痘テロが発生し、国内での天然痘患者は未発生の段階で、日本の空海港における検疫のあり方としてどう思いますか? 以下の文章について○、×で答えて下さい。

- ア 航空機内等から降りる前に機内で検疫を行うなど水際対策の徹底を図る。(○・×)
- イ 検疫カウンターで問診を強化させる。(○・×)
- ウ 健康相談室での医師・看護師による診察能力を強化させる。(○・×)
- エ 自衛隊を検疫強化のために活用すべきだ。(○・×)
- オ 検疫の強化にはさほど効果が期待されないので、特別の態勢は必要ない。(○・×)
- カ 検疫所の職員は、地域の保健行政当局への応援に行くべきだ。(○・×)

II 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	東京	2008	154-156

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y. Ohkusa, T. Sugawara,...	Simulation Model of Pandemic Flu in the Whole of Japan,	JJID	62(2)	98-106	2009
加來浩器	バイオテロへの備え	総合臨床	Vol. 57, No. 11	2615-2620	2008
加來浩器	アウトブレイク発生時の基本的な対応	Infection Control	Vo. 17	24-28	2008
加來浩器	改正感染症法の基礎知識、病原体等の適切な管理、一種及び二種病原体等	臨床と微生物	Vol. 35	59-63	2008
加來浩器	実地医家のためのワクチンの使い方	Medical Practice	Vol. 25	887-891	2008
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
Maeda H Y. Ohkusa K. Aihara	Effect of facility closure in the SEIR epidemic model	Artificial Life and Robotics	12(1, 2)	pp. 172-175	2008
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	236-241	2007
加來浩器	感染症の疫学調査に対する考え方	アステラス「感染症」	Vol. 37, No. 5,	13-17, 39	2007

Ⅲ 研究成果の刊行物・別刷

42 水痘の診断法は？

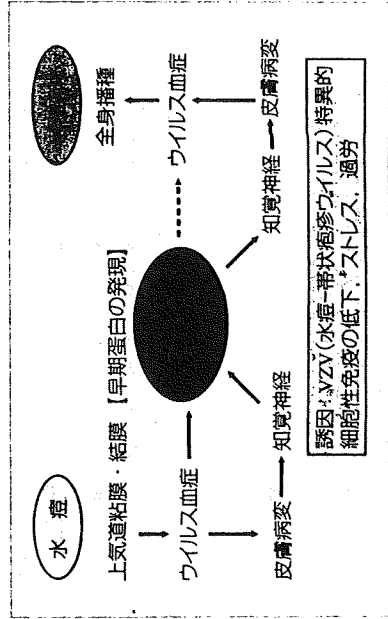
Commentary

水痘はなぜかかる？

水痘はヘルペスウイルス科α亜科に属する水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV)の初感染により発症する感染症である。感染後、NK細胞、抗体および特異的細胞性免疫などの働きで治癒する。VZVは初感染の間に、血行性または知覚神経を逆行して脊髄後根などの知覚神経節に到達し、神経節のサテライト細胞に潜伏する(図1)。VZVに対する特異的細胞性免疫が低下すると、潜伏していたVZVが再活性化する。VZVの再活性化による臨床像が帯状疱疹である。

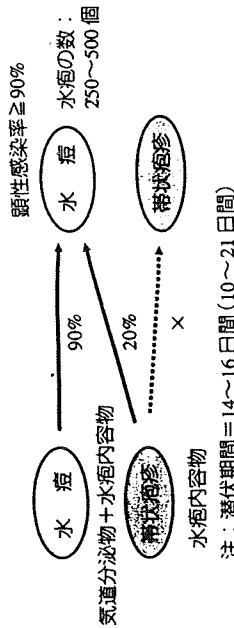
VZVは、水痘患者からは気道分泌物の空気感染、飛沫感染および水疱内容液の接触感染によりヒトからヒトに伝播し、帯状疱疹患者からは水疱内容液の接触感染により伝播する。最近、帯状疱疹患者の気道分泌物からも感染する可能性が指摘されている。

VZVは感染力が強い感染症で、水痘患者と同じ部屋で60分間一緒にいると感染は成立し、顔と顔を合わせた状態では5分間で感染が成立する(図2)。水痘において、上気道からの感染力が最も強い時期は水疱出現1~2日前から水疱出現直後であり、水疱からの感染期間は水疱が痂皮化するまでである(Pitfall)「帯状疱疹患者からの感染による水痘発症」参照)。一方、帯状疱疹における感染期間は、水疱が痂皮化するまでである。VZVの免疫がない者への家族内感染



■図1 水痘と帯状疱疹の発症病態

- 1 水痘：空気感染、飛沫感染：5日間
接触感染：痂皮化するまで
注：感染時間：同じ部屋で60分間(顔と顔を合わせては5分間)
- 2 帯状疱疹：接触感染



■図2 VZV(水痘-帯状疱疹ウイルス)の病態と家族内感染

率は、水痘患者からは90%、帯状疱疹患者からは20%である。

水痘は、母親から移行した免疫が消失する1歳頃から罹患することも増加する。1歳前にも罹患することはあるが、移行抗体が残存している時期に罹患すると軽症に経過する。水痘は一度自然罹患すると、二度がかりは極めてまれな疾患である。その理由として、日本では水痘は流行を繰り返しており、流行に遭遇することで低下していた免疫が強化されること(自然免疫賦活：ナチュラルブースター)、免疫が低下したときに潜伏していたVZVが帯状疱疹を発症させないレベルで再活性化し(不顕性再活性化)、免疫を強化すること、などが考えられている。なお、水痘ワクチン接種後の免疫力は自然感染(水痘)に罹患して獲得した免疫力よりも弱い。なお、水痘ワクチン接種後の免疫力は自然感染(水痘)に罹患して獲得した免疫力よりも弱い。なお、水痘ワクチン接種を受けたことものの10~30%が水痘を発症するが、多くは皮疹の数が少なく、水疱を形成しない皮疹などの特徴をもつ軽症の水痘(修飾水痘)である。

Pitfall

▶ 帯状疱疹患者からの感染による水痘発症
帯状疱疹患者から感染して水痘が発症するときは、帯状疱疹患者との接触後14~16日である。水痘流行がない時期に水痘を発症するので注意が必要である。家族の帯状疱疹発症を確認する。なお、帯状疱疹患者からの感染により帯状疱疹は発症しない。

水痘の診断は？

保育園や幼稚園、学校で水痘の流行があり、水痘に特徴的な皮疹を認めれば、

臨床症状から診断は容易である。水痘では全身にかゆみのある皮疹が出現するが、発赤、紅斑、紅疹、膿疱、痂皮などの様々な段階の皮疹が混在している。水痘の潜伏期間は、通常 14～16 日間である。水痘と鑑別を要する疾患としては、伝染性軟属腫(通称みずいぼ)、手足口病などがある。天然痘が流行していたときは、天然痘との鑑別が大切であった。パイオテロ(ウイルスや細菌などの生物兵器を用いたテロ)の病原体として一番リスクが高いのが天然痘ウイルスである。

ウイルス学的に診断する方法として、血清 IgM 抗体の検出(酵素免疫測定法<EIA 法>)、血清抗体の有意上昇(免疫付着赤血球凝集法<IAHA 法>)、水疱内液体からのウイルス分離、水疱内液体または擦過物、痂皮形成部位のかさぶたなどからの VZV 遺伝子検出(PCR 法など)、等がある。なお、水痘出現のごく早期では IgM 抗体が検出されないうきがあるので注意を要する。

水痘に対する免疫状態を確認する方法として血清抗体の測定と水痘皮内テストがある。血清抗体は液性免疫を、皮内テストは細胞性免疫を反映している。血清抗体では IAHA 法で 4 倍以上、EIA 法で 4.0EIA 単位以上あれば発症が予防される。また、水痘皮内テスト陽性の基準は、水痘皮内試験抗原皮内注射 24～48 時間後の発赤径 5 mm 以上である。



(藤原俊昭)

Original Article

Simulation Model of Pandemic Influenza in the Whole of Japan

Yasushi Ohkusa and Tamie Sugawara

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan

(Received July 11, 2008. Accepted December 17, 2008)

SUMMARY: An influenza pandemic—an outbreak of a novel influenza virus that spreads around the world—is a real threat. To predict the spread of an influenza pandemic across the whole of Japan, this study applies a real individual-based model (ribm) to the whole of Japan and simulates how a single case of influenza could spark pandemic influenza throughout Japan. We used Person-Trip (PT) data for nine regions (the Tokyo metropolitan area, Kansai, Chukyo, Fukuoka, Sendai, Sapporo, Miyazaki, Okinawa, and northern Ibaragi). PT data were collected from randomly chosen persons and contain information on their locations and their uses of all transportation modes including trains, cars, buses, bicycles, and walking. In total, the nine regions have a population of about 72 million, of whom more than 2.20 million individuals participated in the PT surveys. Estimates on the probability of movement among the nine PT regions are based on the results of the Third National Survey for Movement in 2003. Disease transmission in each region or on a train is assumed to occur within a 1-m radius. The approximate numbers of new cases arising on day 14 after the arrival of the first infected person are estimated to be 322,000 in Tokyo, 25,000 in Kansai, 4,800 in Chukyo, 3,600 in Sapporo, 2,600 in Fukuoka, 600 in Sendai, 17 in Okinawa, and 300 in Miyazaki. The disease seems to spread more slowly in smaller cities such as Miyazaki and Okinawa than in big cities such as Tokyo and Kansai. Area quarantines may help to contain outbreaks in smaller cities, but probably not in larger cities. Because this study demonstrates that ribm is useful for simulating the spread of pandemic influenza in Japan, it is hoped that this modeling technique will be used in the creation of preparedness plans.

INTRODUCTION

An influenza pandemic is an epidemic of the influenza virus that spreads on a worldwide scale and infects a large proportion of the human population. Pandemic influenza begins when people become infected with or sick from a new influenza virus, or one that had not previously been harmful to people. Because the virus is new to everyone, no one is immune and everyone is at risk of contracting the disease. Thus this type of influenza spreads easily from person to person and can cause many people to become very ill or die.

Pandemic influenza may come and go in waves that can last for months at a time. In contrast to the regular seasonal epidemics of influenza, these pandemics occur irregularly and may cause high levels of mortality. Over the last 100 years, there have been three influenza pandemics, the most serious of which was the Spanish Flu of 1918. It caused the deaths of more than 40 million people worldwide. The most recent influenza pandemics were those of Asian Flu in 1957 and Hong Kong Flu in 1968.

It is not known when the next influenza pandemic will occur or how severe it will be. The World Health Organization (WHO) warns that there is a substantial risk of one within the next few years. Such an outbreak would cause a large number of people, including children and young adults, to fall ill and possibly die. It would also have a significant negative impact on society, possibly to include restricting travel, altering normal business operations, and dismissing students from schools to slow the spread of infection. Thus, in addition to its impact on human health, the possibility of pandemic

influenza presents a major threat to the world economy.

Research on this topic is therefore extremely urgent, and a considerable number of studies have already been conducted. Many of the recent studies on pandemic influenza and its spread have used the individual-based model (ibm) (1-8); two very well-known examples are the papers by Ferguson et al. (6) and Longini et al. (5), both of which are cited in the WHO containment strategy and in the United States' pandemic plan. No matter how finely we can construct such models, however, they are only models—they are only hypothetical, and they cannot mimic the real world precisely. Moreover, the models so far proposed do not take into account exposure among people commuting by train, which is a very popular and very crowded means of transportation in Tokyo and other large cities in Asia. Germann et al. (7) and Ferguson et al. (8) have constructed models for the United States and the United Kingdom, respectively, but both of these studies ignore commuting as a possible risk factor. In contrast, our new model, real individual-based model (ribm) (1), was designed from an urban-engineering perspective. It uses real data on transportation modes and locations, and simulates the diffusion of an infectious disease through human travel. Thus it has the potential to be the finest and most realistic mathematical model of the spread of infectious disease.

ribm has already been used in the formulation of preparedness plans for pandemic influenza or bio-terrorism attacks in the Tokyo metropolitan region (1). The present paper applies ribm to the whole of Japan. Specifically, it simulates how an initial case in Tokyo could spread to the other regions of Japan. We believe this information will be useful in creating a nationwide preparedness plan for pandemic influenza and/or bio-terrorism. For this purpose, we have been permitted to use Person-Trip (PT) data from the following nine regions: Tokyo metropolitan region, Kansai, Chukyo, Fukuoka, Sendai, Sapporo, Miyazaki, Okinawa, and northern Ibaragi. Since

*Corresponding author: Mailing address: Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan. Tel: +81-3-5285-1111, Fax: +81-3-5285-1129, E-mail: ohkusa@nih.go.jp

no previous studies have concentrated on the transmission of the influenza virus in crowded trains, though Mangili and Gendreau have reported on disease transmission in airplanes (2), this study focuses especially on how pandemic influenza may spread in trains. It is our goal that this study will help the government of Japan and policymakers to formulate a preparedness plan for all of Japan.

MATERIALS AND METHODS

The PT data for each region contain data on all transportation modes, including cars, trains, buses, bicycles, and walking, as well as on the locations of a number of randomly chosen persons in that region. For example, in the case of the Tokyo metropolitan region, which has a population of 33 million, about 0.88 million randomly chosen persons participated in this survey. In other words, the actual behavior of about 2.70% of the population was surveyed for urban planning purposes. The information gathered includes all of the transportation modes used and all of the locations occupied in one day by all family members over the age of 5 years. Each location is reported as one of 1,648 zones, each of which is 1 km² on average, and each place within each location is reported as either a household, school, workplace, or other. Moreover, if one or more family members rode a train that day, we know the name of the station where they boarded the train and where they deboarded, as well as their departure and arrival times.

In addition to the Tokyo metropolitan region, this study used PT data from Kansai, which has a population of 19.20 million; Chukyo, 9.54 million; Fukuoka, 4.80 million; Sendai, 1.55 million; Miyazaki, 0.50 million; Okinawa, 1.00 million; Sapporo, 2.30 million; and northern Ibaragi, 0.90 million. In total, these regions have a population of about 72 million. The survey year, survey items, and sampling rate were not the same among the regions, but they were similar enough that, in principle, the resulting data should be comparable to those obtained for the Tokyo metropolitan region. More than 2.20 million individuals participated in these surveys.

The survey results have allowed us to pinpoint the locations of all participating individuals every 6 min. Location is defined as the zone that a person occupies and/or the train that he or she takes. Using this information, we are able to determine how many other people each of these individuals comes into contact with, in their own households and in other locations including trains. Moreover, we assume movement among the nine PT regions using the probabilities reported by the third National Survey for Movement in 2003, conducted by the Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism. Assumptions about each patient's history, the time at which each patient is infected, the rate of infection among asymptomatic patients, and the typical withdrawal rate are borrowed from our own previous research (1). The basic reproduction number (R_0) at home or in a specific area is also assumed to be the same as in the previous research, namely, 1.60-2.40. Transmission in each location or train is assumed to occur within a 1-m radius. In the case of the Tokyo metropolitan region, which is divided into zones, contact in a particular zone is estimated to be $n \times 3.14 \times 37.00/1,000^2$, where n is the number of people in that zone at a given time, 37.00 is the reciprocal number of the sampling rate, which is 2.70% for the Tokyo metropolitan region, and 1,000² is the area of an average zone in square meters. Likewise, contact on a train is defined as $n \times 3.14 \times 37.00/1,200$, where n is

the number of people on that train at a given time, and 1,200 is the total area of the train, assuming each train car has an area of 4 m \times 30 m and that each train in a large city has 10 cars. In the case of smaller cities, we assume that each train has 2 cars rather than 10. We calculate the transmission probability in buses in the same way; the area of each bus is assumed to be 30 m². These calculations reflect assumptions about transport in the Tokyo metropolitan region. Our assumptions about the average zone size and the average number of cars in each train are adjusted to match the situation in each of the other eight regions for which PT data were available.

The probability of transmission is assumed to be $100 \times \alpha$ % for a person who is around a symptomatic patient for more than 1 h within a distance of 1 m, where α is infectiousness at home or in that area. The probability is assumed to decline in proportion to the length of time the person is around the patient: for example, if the person were to stay around the patient for 6 min, the probability of infection is assumed to be $10 \times \alpha$ %. Assumptions about each patient's history, the period when the patient is infectious, the rate and level of infectiousness of asymptomatic patients (2), and the withdrawal rate (3) are borrowed from previous studies. Because the value of α is determined by these parameters, the R_0 at home or in an area is the same as in those previous studies, namely, 1.6-2.4 (4-10). Yet because our model factors in the risk of infection in crowded trains, we assume a higher value of R_0 than the previous studies did.

We have performed a simulation assuming the following scenario: the initial case is infected in an affected area outside Japan on day 1, then returns to Japan on day 3. This person then infects her or his family (henceforth we assume this person is male) residing in Hachioji, one of the largest bedroom communities in the Tokyo region. His workplace is proposed to be at Marunouchi, one of the biggest business centers in Tokyo, which is more than 90 min from Hachioji by heavily crowded train. He commutes by train on day 4, when he is exhibiting symptoms. On day 5, he visits a doctor. The doctor suspects H5N1 based on his travel history and orders tests from the local public laboratory. At least 1 day will pass before the test results can be obtained, and thus any response aiming to contain the spread of the disease could start no sooner than day 6 even if such decisions are made as quickly as possible.

Some simulation results are shown in the maps below. These were generated using ArcGIS with map information from numerical map 25000, produced by the Geographical Survey Institution of the Japanese Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism, and with prefecture map information produced by ESRI Japan.

RESULTS AND DISCUSSION

Figure 1 shows the locations of the nine PT regions. Figure 2 indicates the location of the initial case at Hachioji. Figures 2 to 13 show the locations of cases newly infected on days 3 to 14 after the initial case was infected. The first new cases in Kansai, Chukyo, Fukuoka, Sendai, and Miyazaki appear on day 8, and those in Okinawa and Sapporo appear on day 9. The approximate numbers of new cases appearing on day 14 are estimated to be 322,000 in Tokyo, 25,000 in Kansai, 4,800 in Chukyo, 3,600 in Sapporo, 2,600 in Fukuoka, 600 in Sendai, 17 in Okinawa, and 300 in Miyazaki.

It has been proposed that the initial case visits a doctor on day 5 and that the response starts as soon as possible on day

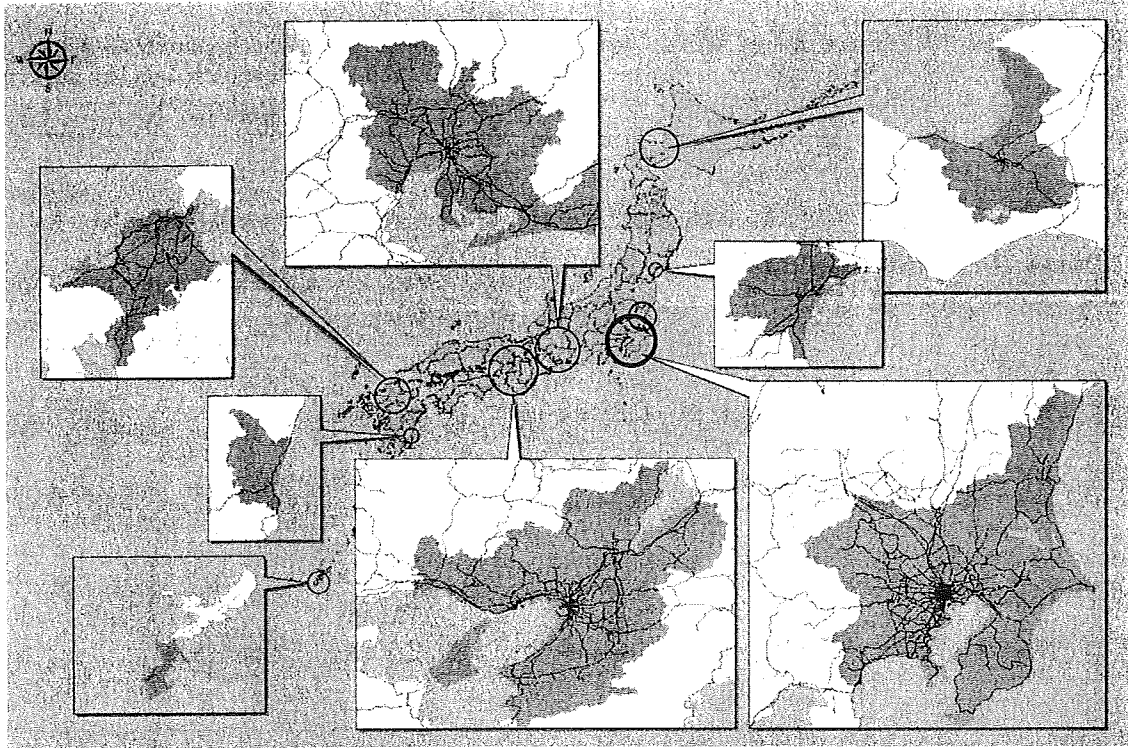


Fig. 1. The nine regions for which Person-Trip (PT) data were available. We used PT data from the regions of (clockwise from upper right) Sapporo, Sendai, Tokyo (along with northern Ibaragi), Kansai, Okinawa, Miyazaki, Fukuoka, and Chukyo.

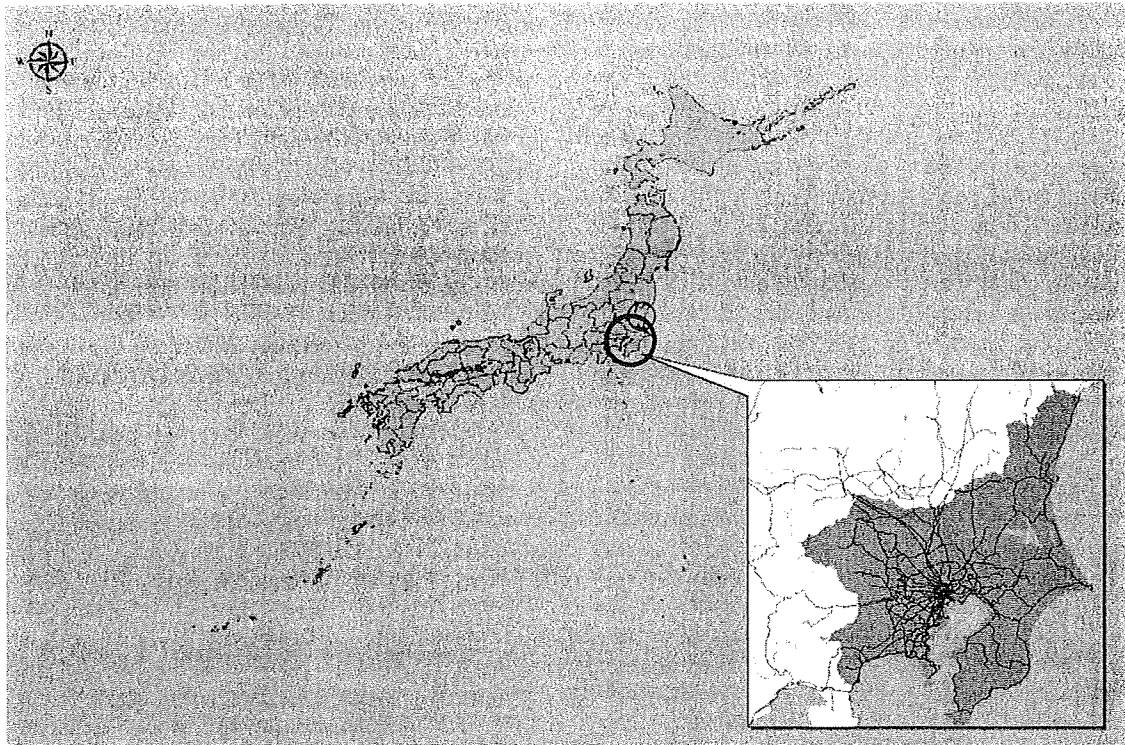


Fig. 2. Day 3 after initial case is infected. This figure and the following show the locations of new infection on the stated day as circles centered on their home addresses. The size of each circle indicates the number of newly infected people at that location. Figure 2 shows the locations of new infections 3 days after the initial case was infected.

7. Nevertheless, the geographic diffusion of the influenza soon expands to the whole of the Tokyo metropolitan region, as shown in Figure 7. It would obviously be very difficult to prevent the spread of influenza outside Tokyo by enforcing a quarantine there. It would be nearly impossible to restrict the

movement of so many people, and the smaller quarantines proposed in previous studies (2-4), containing areas 5.00 to 20.00 km in radius, would fail to contain the disease. Moreover, starting on day 8, newly infected cases appear in other cities, and by day 9, newly infected cases appear in Sapporo

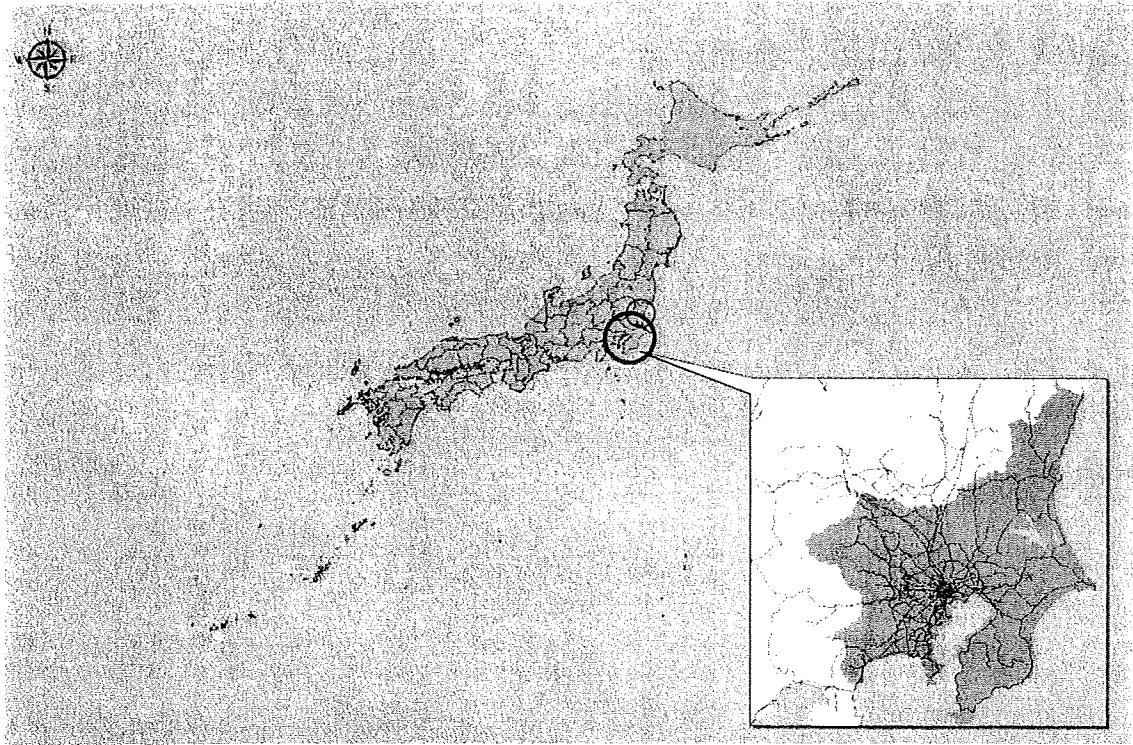


Fig. 3. Day 4 after initial case is infected. This figure shows the locations of new infections 4 days after the initial case was infected.

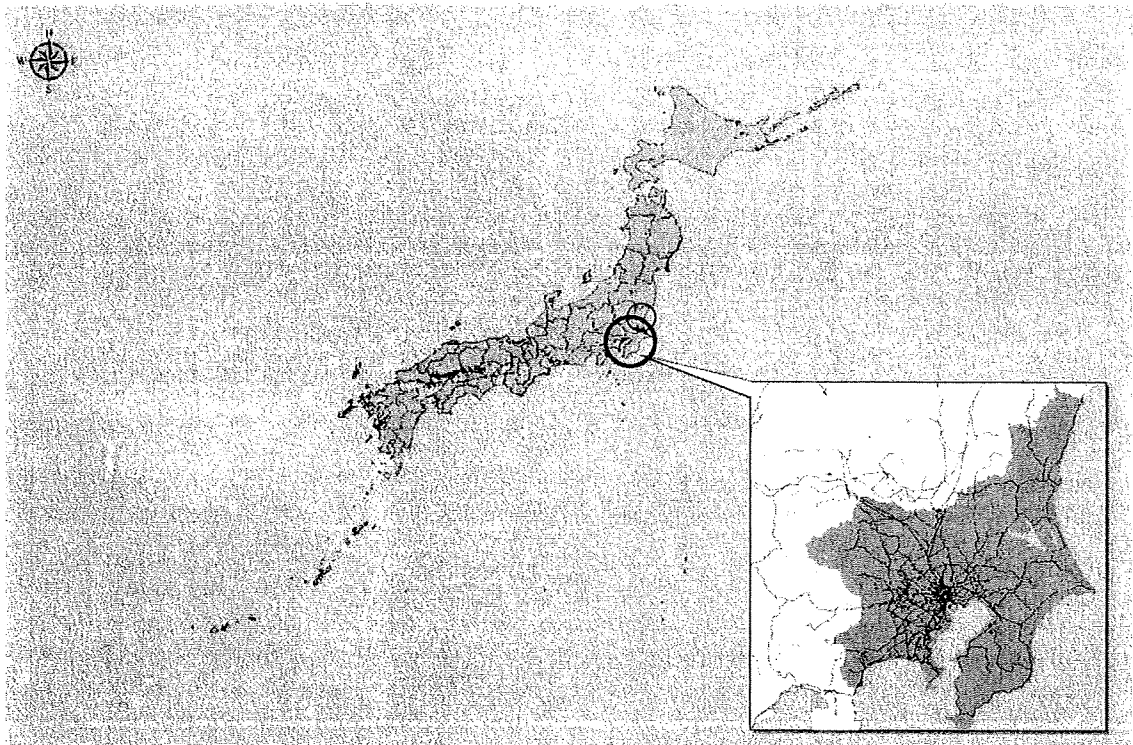


Fig. 4. Day 5 after initial case is infected. This figure shows the locations of new infections 5 days after the initial case was infected.

and Okinawa. Because the initial case is not detected until day 6, there is only 1 day between its detection and the appearance of the first cases in other cities, and this is not enough time to put a quarantine into effect. Thus it is probably not feasible to place a quarantine in Tokyo. Other regions, however, might benefit from a quarantine: in smaller cities like Miyazaki and Okinawa, the disease seems to spread more

slowly than it does in big cities such as Tokyo or Kansai. Quarantines in these regions may help to contain the local outbreaks.

This simulation has many limitations. First, due to the limits of our computational resources, we cannot simulate the whole course of an influenza pandemic. Though the early phase is regarded as the most important period to plan for, the entire