

表 1 生物兵器禁止条約強化のための 5 つの分野

- | |
|--|
| (1) 条約の禁止事項を実施するための国内措置（刑罰法規の策定を含む） |
| (2) 病原菌・毒素の安全管理・監視体制を確立・維持するための国内措置 |
| (3) 生物兵器の使用の疑惑および疑義のある疾病の発生に対処し，調査・被害の緩和を行うための国際的対応能力の強化 |
| (4) 感染症の監視・探知・診断に対処するための国内・国際的 efforts の強化 |
| (5) 科学者のための行動規範 |

持等の許可（二種：改正法第 56 条の 6），所持等の届出（三種：改正法第 56 条の 16），施設・保管・使用・運搬・滅菌等の基準の遵守（四種）が規制されている。ただし，医薬品等であって，ヒトを発病させるおそれがほとんどないものとして厚生労働大臣が指定する病原体等は，適応除外となっている（改正法第 6 条の 19～22）。

また，法改正の趣旨から，意図的に特定病原体等を感染させた実験動物等については，規制の対象となるもの¹⁾，直接生物テロに使用される可能性が低い臨床検体や，入院，消毒などの措置が適用される感染症の患者ならびに自然動物は適応除外となっている。しかしながら，その臨床検体を増菌培養等によって分離・同定された病原体等（カルチャー）は，盗取，所在不明，災害などにより，生物テロや施設外への曝露・汚染事故につながる可能性があることから，規制の対象となる²⁾。

1. 一種病原体等(表 2)

現在のところ一類病原体等は，南米出血熱，ラッサ熱，エボラ出血熱，痘そう（天然痘），クリミア・コンゴ出血熱，マールブルグ病の原因病原体で，すべてがウイルス（計 12 種類）であるが，上記以外に同程度の病原性を有し，国民の生命および健康にきわめて重大な影響を与えるおそれのある病原体等として政令で定めるものも含まれるとされている（改正法第 6 条の 19）。

一種病原体等は，その所持が禁止されており，改正法第 56 条の 3 において「何人も，一種病原体等を所持してはならないものとする」とされている。ただし，厚生労働大臣が指定する者に限っ

て政令で定めたものを試験研究のために所持できるとしており，その一種病原体等を「特定一種病原体等」，厚生労働大臣から指定された者を「特定一種病原体等所持者」と規定している（改正法第 56 条の 3 の 1 項の 1 号）。したがって全世界的な取り組みとして米国とロシアの 2 カ国のみで保管されている「痘瘡ウイルス」は，特定一種病原体等のなかに含まれていない。

さらに，一種病原体等の滅菌譲渡をしなければならない者（以下，一種種滅菌譲渡義務者という）が，滅菌譲渡までの間所持する場合や（同項の 2 号），運搬を委託された者が所持する場合等（同項の 3 号と 4 号）についても，適応除外となっている。

また，一種病原体等は，その輸入が禁止されているが，厚生労働大臣が外国から調達することが必要であると指定するものを輸入する場合には，特定第一種病原体等所持者が輸入できる（改正法第 56 条の 4）。

さらに一種病原体等は，譲渡し・譲受が禁止されているが，特定一種病原体等所持者が厚生労働大臣の承認を受けた場合や，滅菌・譲渡のために譲り渡す場合には適応除外となっている（改正法第 56 条の 5）。

ただし，特定一種病原体等を取り扱うためには，最も高いバイオセーフティレベルである BSL4 の研究施設が必要であるとされているが，現在，日本ではそれが稼働できていない状況が続いており，今後とも国民への情報公開などを通じて，さらなる理解の普及に努めていく必要がある。

表2 一種および二種病原体等の種類・BSL分類と感染症・類型との対照表

種別	病原体等			感染症	
	属	病原体等の名称	BSL	感染症名	類型
一 種 病 原 体 等	アレナウイルス属	ガナリトウイルス	4	南米出血熱	一
		サビアウイルス	4	〃	一
		フニンウイルス	4	〃	一
	エボラウイルス属	マチュポウイルス	4	〃	一
		ラッサウイルス	4	ラッサ熱	一
		アイボリーコーストエボラウイルス	4	エボラ出血熱	一
		ザールウイルス	4	〃	一
		スーダンエボラウイルス	4	〃	一
		レストンエボラウイルス	4	〃	一
	オルソポックスウイルス属	バリオラウイルス (痘そうウイルス)	4	痘そう	一
	ナイロウイルス属	クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	4	クリミア・コンゴ出血熱	一
	マールブルグウイルス属	レイクビクトリアマールブルグウイルス	4	マールブルグ病	一
	二 種 病 原 体 等	エルシニア属	ペステリス (別名 ペスト菌)	3	ペスト
クロストリジウム属		ボツリヌム (別名 ボツリヌス菌)	2	ボツリヌス症	四
コロナウイルス属		SARS コロナウイルス	3	SARS	二
バシラス属		アントラシス (別名 炭疽菌)	3	炭疽	四
フランシセラ属		ツラレンシス (別名 野兎菌) (亜種ツラレンシスおよびホルアークティカ)	3	野兎病	四
ボツリヌス毒素			2	ボツリヌス症	四

2. 二種病原体等(表2)

現在のところ二種病原体等は、ウイルス、細菌、毒素の計6種類であり、重症急性呼吸器症候群(SARS)、ペスト、炭疽、野兎病、ボツリヌス症の計5種類の原因病原体等(ボツリヌス症は細菌と毒素)となっているが、上記以外に同程度の病原性を有し、国民の生命および健康にきわめて重大な影響を与えるおそれのある病原体等として政令で定めるものも含まれるとされている(改正法第6条の20)。

これらの病原体等を所持しようとする者は、厚生労働大臣の許可を受けなければならないとされ、許可された者は「二種病原体等許可所持者」と規定される(改正法第56条の6の1項)。ただし、二種病原体等の滅菌譲渡をしなければならない者(以下、二種滅菌譲渡義務者という)が、滅菌譲渡までの間所持する場合や(同項の1号)、運搬を委託された者が所持する場合等(同項の2号と3号)は、適応除外となっている。

許可を受けるためには、(1)氏名又は名称及び

住所並びに法人にあつては、その代表者の氏名、(2)二種病原体等の種類(毒素にあつては、種類及び数量)、(3)所持の目的及び方法、(4)二種病原体等の保管、使用及び滅菌等をする施設(二種病原体等取扱施設)の位置、構造及び設備、を記載した申請書を、添付書類とともに厚生労働大臣に提出しなければならない(改正法第56条の6の2項)。

審査の結果、二種病原体等の所持を許可された場合には、厚生労働大臣から許可証が交付される(改正法第56条の10)。

■病原体等所持者等の義務・罰則など

特定一種病原体等所持者および二種病原体等許可所持者(以下、所持者等)は、次の義務を有する。

1. 感染症発生予防規程の作成

所持者等は、それぞれの病原体等の所持開始前に、感染症発生予防規程を作成し、厚生労働大臣

に届け出なければならない。また、規程を変更した場合には30日以内に厚生労働大臣へ届け出なければならない(改正法第56条の18)。

この感染症発生予防規程には、(1)病原体等取扱主任者その他の従事者の職務及び組織に関すること、(2)管理区域の立ち入り制限に関すること、(3)施設内での感染症の発生予防及び蔓延の防止に関すること、(4)施設の維持・管理に関すること、(5)病原体等の保管、使用、運搬、滅菌譲渡に関すること、(6)病原体等の受け入り、払い出し、移動の制限に関すること、(7)教育・訓練に関すること、(8)病原体等への曝露後の必要な措置等に関すること、(9)改正法に基づく記帳、保存に関すること、(10)情報管理に関すること、(11)病原体等の盗取、所在不明、その他の事故発生時の措置に関すること、(12)災害時の応急措置に関すること、(13)その他、感染症の発生予防及びまん延防止に関し必要な事項、について定めなければならない(改正施行規則31条の21)。

2. 病原体等取扱主任の選任

所持者等は、特定病原体等の取扱に関して十分に知識と経験を持つ者で、感染症の発生の予防および蔓延防止について監督を行う者(医師、獣医師、歯科医師、薬剤師、臨床検査技師など)を選任しなければならない(改正法第6条の19および健康局長通知)。必ずしも事業所ごとに選任とする必要はないとされているが(結核感染症課長通知)、選任後30日以内に厚生労働大臣に届け出なければならない。また、解任したときも同様である。

特定一種病原体等の保管、使用および滅菌等をする施設や二種病原体等取扱施設に立ち入る者は、病原体等取扱主任の指示に従わなければならない(改正法第56条の20)。

3. 教育訓練

所持者等は、感染症発生予防規程の周知を図るほか、病原体等の性質、病原体等の管理、病原体

等による感染症の発生の予防及びまん延の防止に関する法令などの必要な教育訓練を施さなければならない(改正法第56条の21、改正施行規則31条の24)。

4. 滅菌等

所持者等が一種または二種病原体等を所持することを要しなくなった場合、厚生労働大臣による指定もしくは許可が取り消された場合、病院・診療所・検査施設が業務に伴い一種または二種病原体等を所持することになった場合などには、病原体等を滅菌・無害化をし、または譲渡しなければならない。また、それぞれの場合ごとに滅菌譲渡を行う者は、厚生労働大臣に届出を行わなければならない(改正法第56条の22)。

届出の内容は、(1)氏名又は名称及び住所並びに法人にあっては、その代表者の氏名、(2)毒素の場合は、その数量、(3)滅菌譲渡の予定日、(4)譲渡する場合は、譲り受ける事業所の名称及び所在地、となっている(改正法施行規則第31条の25)。

5. 記帳義務

所持者等は、帳簿を備え、当該病原体等の保管、使用及び滅菌等に関する事項、その他感染症の予防及びまん延防止に関し必要な事項を記載しなければならない(改正法第56条の23)。

6. 施設基準

所持者等は、特定病原体等の保管、使用又は滅菌等をする施設の位置、構造および設備を厚生労働省令で定める技術上の基準に適合するように維持しなければならない(改正法第56条の24、一種病原体等取扱施設の基準：改正施行規則第31条の27、二種病原体等取扱施設の基準：改正施行規則第31条の28)。

7. 保管等の基準

所持者等および運搬を委託された者は、特定病

原体等の保管、使用、運搬、滅菌を行う場合に、厚生労働省令で定める技術上の基準に従って、感染症の発生の予防及びまん延の防止のために必要な措置を講じなければならない(改正法第 56 条の 25、一種病原体等の基準：改正施行規則第 31 条の 31、二種病原体等の基準：改正施行規則第 31 条の 32)。

8. 運搬の届出

所持者等および一種・二種滅菌譲渡義務者、ならびにこれらの者から運搬を委託された者は、その特定病原体等を事業所の外において運搬する場合には、国家公安委員会規則の定めるところにより、その旨を都道府県公安委員会に届け出て、届け出を証明する文書（運搬証明書）の交付を受けなければならない。交付を受けた者は、運搬証明書を携帯し、記載された内容に従って運搬しなければならない(改正法第 56 条の 27、改正施行規則第 31 条の 36)。

9. 事故届出

所持者等および一種・二種滅菌譲渡義務者は、その所持する特定病原体等について盗取、所在不明その他の事故が生じたときには、遅滞なく、その旨を警察官又は海上保安官に届け出なければならない(改正法第 56 条の 28)。

10. 災害時の応急措置

所持者等および一種・二種滅菌譲渡義務者は、

地震、火災その他の災害により、当該特定病原体等による感染症が発生し、若しくはまん延した場合には、直ちに厚生労働省令で定めるところにより応急の措置を施すとともに、事態を発見した場合には直ちに、警察官又は海上保安官に通報しなければならない。また、厚生労働省令で定めるところにより、遅滞なく、その旨を厚生労働大臣に届け出なければならない(改正法第 56 条の 29、改正施行規則第 31 条の 38)。

要約

本稿では、一種および二種病原体等に関する法的事項について概説した。しかしながら、WHO や米国疾病対策予防センター (CDC) などの世界的な生物テロ対策の基準をみると、改正法で規定される病原体等のほかに、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B、植物毒 (リシン、T-2 マイコトキシン、アフラトキシン)、動物毒 (テトロドトキシン等) が含まれている。改正法の趣旨を考慮すると、省庁横断的かつ包括的な体制の整備が必要ではないだろうか。

文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知：感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律等の施行に伴う留意事項について、健感発第 0601002 号，平成 19 年 6 月 1 日
- 2) 厚生労働省ホームページ：病原体等管理業務に関する Q & A (項目別)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou17/03.html>, (2008.3.1 現在)

* * *

Medical Practice

2008 vol. 25 no. 5

実地医家のためのワクチンの使いかた

加來浩器

東京 文光堂 本郷

実地医家のためのワクチンの使いかた

加來浩器

東北大学大学院 医学系研究科 感染制御・検査診断学分野/かく・こうき

はじめに●

近年、ワクチンの安全性の問題から日本脳炎ワクチンの接種を積極的に勧奨することを差し控えるよう厚生労働省から通知がでたり、本来小児の疾患である麻疹や百日咳が高校・大学などで集団発生したりするなど、ワクチンをめぐるさまざまな問題が多く取り上げられている。特に、2007年の春～夏にかけて発生した全国規模での麻疹アウトブレイクでは、大学や専門学校が休校となる、若年の医療スタッフによる院内感染事例が発生する、検査試薬やワクチンが枯渇し入手しづらくなるなどと社会問題となった。

一方で、2004年からB型肝炎の曝露事故時における労災の適応が拡大されたり、2007年にはインフルエンザ菌b型(Hib)に対するワクチンが導入されたり、小児に対する肺炎球菌ワクチンの承認申請が行われたりと、新たな動きがでてきている。そこで本稿では、予防接種に関する基本的な知識と最近のワクチンをめぐる問題となる事項を中心に概説することにした。

不活化ワクチン・トキソイドと生ワクチン●

1. 不活化ワクチン・トキソイド

不活化ワクチンは、ウイルス粒子や細菌の菌体を加熱やホルマリンなどで処理し病原性を不活化し抗原蛋白を精製したものや、抗原蛋白を組み換え遺伝子技術により酵母や動物細胞などを用いて作成したものである。トキソイドは、病原体が産生する毒素を免疫原性を失わずに無毒化したものである。これらの抗原蛋白を水酸化アルミニウムなどのアルミニウムゲルに吸着させ、ワクチン溶液内で抗原蛋白同士の凝集を阻止することで、製剤を安定化させると同時に免疫効果を増強させることがある。これを沈降ワクチンといい、ジフテリア・百日咳・破傷風ワクチン(DPT)、ジフ

表1 ワクチンの種類と分類

分類	細菌	ウイルス
不活化ワクチン	ジフテリア・百日咳・破傷風(DPT) 肺炎球菌、インフルエンザ菌b型(Hib) ウイルス病・秋病み・コレラ	日本脳炎、インフルエンザ、狂犬病 A型肝炎、B型肝炎
トキソイド	ジフテリア・破傷風(DT)、破傷風(DT)、ジフテリア(D)	
生ワクチン	BCG	ポリオ、麻疹、風しん、おたふくかぜ 水痘、麻疹・風しん混合 黄熱

テリア・破傷風トキソイド(DT)、破傷風トキソイド(T)などがある。これに比べて日本脳炎ワクチンやインフルエンザHAワクチンなどの液状ワクチンは、蛋白同士が凝集し不安定となることがあるために安定剤が添加されている(表1)。

不活化ワクチンやトキソイドは、複数回接種することで、免疫を付与させることができる。免疫応答が弱い乳幼児に対しては、DPT I期初回のように3回(20～56日の間隔をあけて)接種することがある。最初の接種で得られた免疫力が時間の経過とともに減少してしまうために、抗体価が消失してしまう前に2回目の接種で増強させ、さらに3回目の接種で維持させるのである。これをワクチンのブースター効果という(図1)。

2. 生ワクチン

生ワクチンは、ウイルスや細菌を継代培養により弱毒化させたものを接種して感染させるものである(表1)。ここで誘導される免疫は不活化ワクチンより強固であり、自然感染時と同様に一生持続するものと考えられていた。したがってかつて

- 原則として不活化ワクチンは複数回の接種が必要。
- 生ワクチンでも、複数回の接種が必要なことがある。
- 国は2012年までに麻疹を排除(elimination)するように計画している。

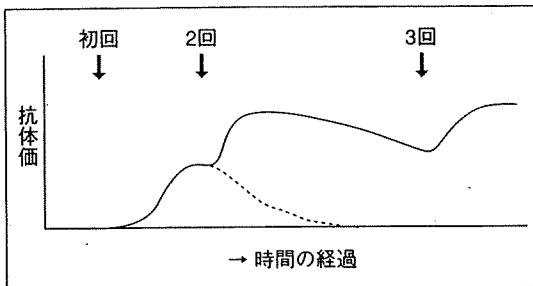


図1 不活化ワクチンのブースター効果

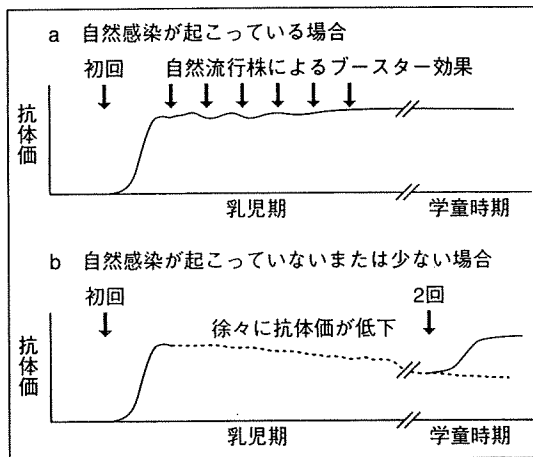


図2 生ワクチンによる免疫効果

わが国では、麻しんワクチンや風しんワクチンの接種回数は、生後12ヵ月以降の1回だけであった。しかし、最近では、生ワクチンの効果が持続しているのは、自然流行株によるブースター効果が持続していたからで、流行が起こらないまたは少なくなれば、ワクチンにより獲得された免疫が低下して発症してしまうのではないかと考えられるようになった。そこで、2006年4月1日から小学校就学前に2回目の接種を行うことになった(図2)。

定期接種と任意の予防接種などの最近の問題●

1. 定期接種

予防接種法では、市町村長が実施する定期接種の対象疾病を一類疾病と二類疾病に区分し接種対象者や接種時期を規定している(予防接種法第3条、表2)。ただし、冒頭で触れたように現行の日本脳炎ワクチンは、日本脳炎ウイルスをマウス脳に感染させて得られた乳剤を原料とした不活化ワクチンであるために、1991年から2007年に発生した5例の急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) 事例は、その副反応であることが否定できないとされ、よりリスクの少ないワクチンが開発されるまでの間、積極的な勧奨接種を控えるように厚生労働省から通知がでている¹⁾。ただし、保護者が日本脳炎の発症のリスクを考慮して希望した場合には、市町村は予防接種を実施しないことはできないとも通知している。2008年1月現在で、Vero細胞由来のワクチンは開発中であり、新しいワクチンの使用のめどは立っていない状態である。

麻疹と風疹に関しては、2012年までに国内から麻疹を排除(elimination)するために、2008年1月から感染症法の規定による五類定点把握感染症から五類全数把握感染症となり、国内のすべての医師は1週間以内に都道府県知事に届け出る義務が生じた。また5年間の措置として、2008年4月現在で小学3年生から高校3年生の学童を対象に、中学1年と高校3年の時期に2回目の接種が行われることになった。2006年度から開始されている小学校就学前の2回目接種と合わせると、2012年度までにすべての学童が2回目の接種が完了する(図3)。

BCGは、従来ツベルクリン反応が陰性であることを確認して接種することになっていたが、小児の結核罹患率が著しく低下していることから、

表2 予防接種法による疾病区分と対象者・回数

疾病	対象者	回数	
一類疾病	ジフテリア	第1期：生後3ヵ月から生後90ヵ月未満 第2期：11歳以上13歳未満	4回 1回
	破傷風	第1期：生後3ヵ月から生後90ヵ月未満 第2期：11歳以上13歳未満	4回 1回
	百日咳	生後3ヵ月から生後90ヵ月未満	4回
	ポリオ	生後3ヵ月から生後90ヵ月未満	2回
	麻疹	第1期：生後12ヵ月から生後24ヵ月に至る者 第2期：5歳以上7歳未満で小学校未就学の者	1回 1回
	風疹	第1期：生後12ヵ月から生後24ヵ月に至る者 第2期：5歳以上7歳未満で小学校未就学の者	1回 1回
	日本脳炎	第1期：生後3ヵ月から生後90ヵ月未満 第2期：9歳以上13歳未満	3回 1回
	結核(BCGの接種)	生後6ヵ月未満	1回
二類疾病	インフルエンザ	65歳以上の高齢者 60歳から65歳未満の慢性高度心・肺・腎機能・免疫機能等不全者	毎年 1回

(予防接種法及び予防接種法施行令より一部抜粋)

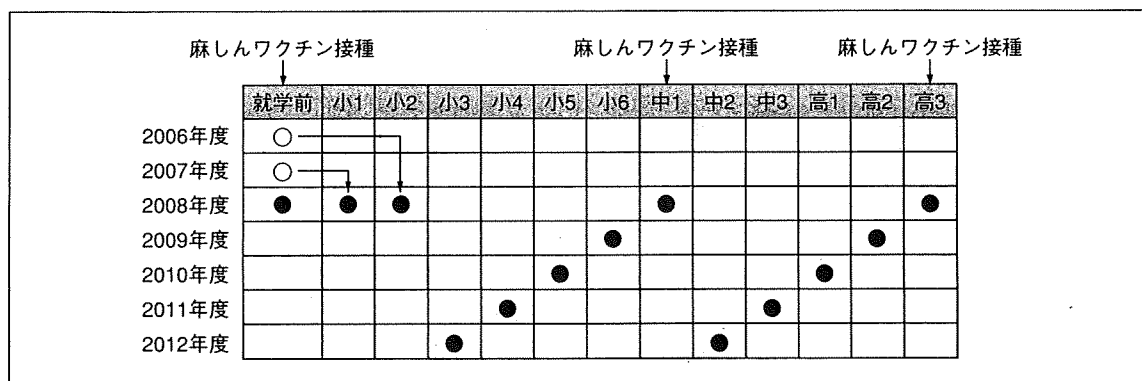


図3 2012年までの麻疹排除キャンペーン

2006年度から小学校就学前に2回目の予防接種が開始されているために、2008年度から中1と高3の学童を対象にワクチンを5年間接種すると、2012年度には全学童への接種が完了することになる。

(予防接種法施行令の一部を改正する政令 政令第35号(20.2.27))

2005年4月からツベルクリン反応を行うことなく接種することや小学校および中学校入学時での接種そのものも廃止された。万が一、結核に感染している者がBCGを受けるとコッホ現象と呼ば

れる接種部位の発疹、腫脹、化膿などの強い反応が出現する。また、先天性の免疫不全を有する場合には、全身性BCG感染症が副反応として発生することがある。接種の際には、結核の既往歴・

- 結核に感染している者に BCG を接種すると強い局所反応が起きる(コッホ現象)。
- インフルエンザワクチン接種には、定期予防接種(二類疾病)と任意接種がある。
- 黄熱ワクチンは、検疫所など一部の施設でしか、受けることはできない。

家族歴を聴取するとともに免疫機能の異常や免疫抑制をきたす治療を受けていないことを予診により確実にチェックする必要がある。2005年1月の予防接種実施要領の改正でも個別接種が原則となったこともあり、これからは集団接種から“かかりつけ医による個別接種”に移行していくことになるであろう。すなわち、実地医家としてワクチン接種に携わる頻度が増すのではないかとと思われる。

二類疾病としては、インフルエンザのみが、“65歳以上の者”および“60歳から65歳未満の者”であって、心臓、腎臓、呼吸器の機能に自己の身の日常生活行動が極度に制限される程度の障害を有する者およびヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常の生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者”を対象に規定されているが、2005年6月には厚生労働省通知により“インフルエンザワクチン接種により2日以内に発熱がみられた者とアレルギー反応がみられた者”は、二類疾病としては接種不相当者に変更となった²⁾。

2. 任意の予防接種など

任意の予防接種は、表3のように9種類のワクチンがあるが、定期接種のワクチンと同様、国立感染症研究所における国家検定に合格した物となっている。なお、黄熱ワクチンは、WHOが品質を管理したものを全国の検疫所および一部国内の施設において接種しているものであり、任意の予防接種と異なる。黄熱の流行地である中南米およびアフリカまたは入国に際して黄熱ワクチン接種証明書(イエローカード)を要求する国への渡航予定者で、生後9ヵ月以上の者が接種対象者となる。生ワクチンであり、発育鶏卵およびゼラチンを使用していることから、卵アレルギーやゼラチンアレルギーがある者への接種には注意が必要である。

肺炎球菌は、健常者が保菌していることもあるが、急性肺炎のほか、慢性気道感染症、咽頭炎、副鼻腔炎、中耳炎、敗血症、髄膜炎など多彩な病態の起炎菌となる。なかでも髄膜炎は、インフルエンザ菌b型に比して頻度は低いものの、重症化しやすいことが知られている。国内では感染症法によりペニシリン耐性肺炎球菌 *Penicillin Resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP)のサーベイランスが行われているが、さらにセフェム系、テトラサイクリン、ニューキノロン系などに対する耐性を獲得した多剤耐性肺炎球菌が問題となってきている。現在国内で分離される莢膜型菌株の約80%をカバーする23種類の莢膜ポリサッカライドを精製した不活化ワクチンが流通している。このワクチンの接種対象者は、2歳以上で肺炎球菌による重篤な疾患に罹患する可能性が高い者として、(1)脾臓摘出者、(2)肺炎球菌による感染症のリスクが高い鎌状赤血球、脾臓機能不全者、心臓・呼吸器の慢性疾患、腎疾患、肝機能障害、糖尿病、65歳以上の高齢者、免疫抑制療法予定者などがあげられる。なお、(1)の脾臓摘出者に対しては健康保険の適応となる。不活化ワクチンであるが、1回接種で5年間効果が持続することや再度接種による副反応が強いことを考慮し、国内では1回しか接種できないことになっている。肺炎球菌感染症に罹患した場合の重篤性と薬剤耐性菌の出現を考慮すると、広く接種することが望まれる。

2007年9月には、5歳未満の乳幼児を対象とした7価肺炎球菌結合型ワクチンが厚生労働省へ承認申請が出されており、期待されている³⁾。

インフルエンザ菌b型 *Haemophilus influenzae* type b (Hib)は、細菌性髄膜炎の起炎菌の約40%を占めており、その多くは1歳未満である。Hibワクチンは、莢膜ポリサッカライドと破傷風トキ

- 肺炎球菌感染症は、重篤となるのでワクチン接種が望まれる。
- インフルエンザ菌 b 型による乳幼児髄膜炎予防のために、ワクチン接種が効果的である。
- 緊急性がない場合は、余裕をもった接種計画が必要である。

表3 任意の予防接種と黄熱ワクチンの対象者・回数

分類	対象者	回数	
任意の 予防 接種	インフルエンザ	13歳未満 13歳以上で二類疾病の対象者以外	2回 1~2回
	おたふくかぜ	1歳以上の未罹患者	1回
	水痘	1歳以上の未罹患者	1回
	A型肝炎	16歳以上(16歳未満は保護者へのインフォームド・コンセント医師の判断による)	3回
	B型肝炎	医療従事者などのハイリスク者	3回
		母親がB型肝炎のキャリアの場合(抗HBsヒト免疫グロブリン併用, 健康保険適用)	3回
		汚染事故の曝露後予防(労災認定, 健康保険適応)	2回
	肺炎球菌	2歳以上で脾臓摘出者(健康保険適応)	1回
		高齢者, 2歳以上の慢性心・肺・肝・腎疾患, 糖尿病などの患者	1回
		免疫抑制療法予定者	1回
インフルエンザ菌 b型(Hib)	接種開始齢生後2ヵ月以上7ヵ月未満	4回	
	接種開始齢生後7ヵ月以上12ヵ月未満	3回	
	接種開始齢1歳以上5歳未満	1回	
破傷風	外傷後などの曝露後発症予防 全年齢	1~3回	
狂犬病	曝露前予防接種 全年齢	3回	
	曝露後予防接種 全年齢	6回	
黄熱(国家検定なし)	生後9ヵ月以上で, 黄熱流行地またはイエローカード要求国への渡航予定者	1回	

(予防接種ガイドライン, 財団法人予防接種リサーチセンターを一部改正抜粋)

ソイドを結合した不活化ワクチンであり, わが国では, 2007年1月に厚生労働省による製造販売が承認された。接種時期は, Hib感染症の発症年齢を考慮して, 生後2ヵ月以上から7ヵ月未満に接種を開始するのが標準接種スケジュール(初回免疫3回および追加免疫1回の計4回)である。ただし, 接種開始が7ヵ月以上および12ヵ月未満であった場合には初回免疫2回および追加免疫1回の計3回, 接種開始が1歳以上5歳未満の場合は1回接種となる。

おわりに●

予防接種は, 疾病の予防のために行うものであるために, その副作用の発現を最大限に押さえ込

む努力を惜しんではならない。したがって, 治療上の緊急性がないのであれば, できるだけ体調が良いときに接種するだけの, 余裕を持つことが重要である。

文 献

- 1) 「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」厚労省健康局結核感染症課長通知, 健感発第0530001号, 平成17年5月30日
- 2) 「定期のインフルエンザ予防接種の実施について」厚労省健康局長通知, 健発第0616002号, 平成17年6月16日
- 3) ワイスホームページ: ワイス, 7価肺炎球菌結合型ワクチン「プレベナー®」を日本で承認申請, 2007年9月26日, <http://www.wyeth.jp/news/2007/0926.asp>

Assessing the Potential Effectiveness of Shutting Down Transportation Systems to Contain Pandemic Influenza in a Megacity Area

Yasushi OHKUSA

National Institute of Infectious Diseases, Japan

Hiroshi MAEDA

Department of Mathematical Informatics
Graduate School of Information Science and Technology
The University of Tokyo

Kazuyuki AIHARA

Institute of Industrial Science
The University of Tokyo, Japan
and
Aihara Complexity Modelling Project, ERATO, JST, Japan
aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp

April 15th, 2008

Abstract

This study was aimed at assessing the potential effectiveness of shutting down transportation systems against pandemic influenza and comparing this with the effectiveness of other measures, such as facility closure and area quarantine. An individual based model populated with 900,000 individuals was employed for this analysis. Shutting down the train system starting at a specified cumulative number of cases appeared to be 2.16% effective, but closing all facilities at the same threshold reduced the number of clinically apparent infections more efficiently. Moreover, if these measures are combined at an early stage of the epidemic, it was shown that the shutdown of transportation systems did not have particular influence on the number of cases. However, it was also demonstrated that the shutdown can increase the probability of successful containment by 20% if the transmission probability within trains is high compared to no transmission within trains.

Introduction

Given the potentially devastating features of pandemic influenza [1], it is of outstanding importance to construct detailed control plans. Several industrialized countries have developed their own original plans of action, partly using mathematical and/or simulation methods [2-9]. For example, the original plans in the United States were published on November 3, 2005. These plans consider area quarantine as one of the possible control measures [10]. The World Health Organization (WHO) has also emphasized the potential effectiveness of area quarantine as one of their choices [11]. Among various studies on this issue to date [2-9], area quarantine was included in two seminal papers [2, 4]. These studies modeled potential pandemics in a community consisting of 500,000 and 85,000,000 individuals, respectively, the models of which realistically permitted them to go to schools, workplaces and so on. It is possible for these models to depict detailed features of the spread of disease since they are constructed on an explicitly structured realistic field that is often referred to as an individual based model (ibm) [12]. Consequently, it has been suggested that area quarantine within 5 km could contain pandemic influenza in rural areas at a very early stage. In a more recent study, a similar model was proposed to simulate the detailed contact patterns of the epidemic both at long and short distances, exploring the potential roles of facility closure, area quarantine and travel ban.

This study further facilitates our understanding of the effectiveness of preventive measures that are directed at reducing the (spatial) spread of disease. Specifically, we attempt to assess and compare the effectiveness of freezing human movement (e.g., shutting down trains, area quarantine and facility closure). This is

motivated by several characteristic features of the spread of influenza in urban settings (e.g., the spread of Asian flu through urban train networks [13]). Since both the pandemic plans for the US and the Tokyo Metropolitan Government state that instituting partial shutdowns of public transportation is likely, we feel that it is crucial to clarify the impact this will have on an epidemic. Thus, our study is aimed at examining two unclear points: (1) "Is it possible to contain the pandemic at an early stage in an urban area?" and (2) "what would be the most optimal conditions for area closure to contain outbreaks in urban areas?" For this purpose, the household structures (i.e., family members), spatial distribution of households and detailed transportation system used in our simulation model explicitly reflect those of Japan [14].

Method

We construct a model city using the ibm. It consists of 20 by 20 districts. One district includes 900 households. Since there are 400 districts in this city, it has 360,000 households. The width of each district is assumed to be 1km.

Each household consists of 1-6 agents. Each agent is classified into five types: two types of adults (A1, A2), two types of children (C1, C2), and the elderly (E). A1 commutes to work, A2 goes to a shopping mall, C1 goes to a school, C2 goes to a kindergarten, and E goes to a daycare facility.

This distribution of family structure is based on the actual family structure reported in the 2000 Population Census in Japan [14]. There are five types of households, i.e. "couple only", "couple and children", "couple, children, and

grandparents", "couple, children, and a grandparent", and "single".

On average, one household has about 2.49 agents. Since there are 360,000 households in the city, the population of the city is about 896,400.

A workplace is located in every district and A1 commutes to it. A1 is assigned to a workplace following a distribution of distances traveled to work. This is based on the distribution of commute time from the 2000 Population Census in Japan [14]. For the distribution of the distance traveled we assume that A1 can advance 5km in 30 minutes.

A part of A1's commute is by a crowded train. A1 rides in the train from the closest station to the home toward the workplace. The agent comes in contact with all other agents on the train. The railroad system is composed of 20 blocks, and is the length of 20 districts and width of 1 district. We set 20 stations, one in the center of each block. The closest station to a home or a workplace is set as the one in the same block as that home or workplace. We assume a straight railroad which connects all 20 stations. Trains run on this railway once per day. Passengers who are going in the same direction are assumed to ride on the same train. A1 commutes by the train if the distance from the home to the workplace is longer than the sum of the distance "from the home to the closest station" and "from the workplace to the closest station". A1 commutes on foot otherwise.

A shopping mall, a school, a kindergarten, and a daycare facility exist in every district and it is assumed that agents go to the nearest facility.

Basically, we apply similar intrinsic dynamics to those which were assumed in previous studies [3, 15]. We set transmission probabilities in this model based on the contact rate in a previous study [15]. We suppose that withdrawal means absence from work, school, etc. to visit a doctor. Thus withdrawal indicates clinical cases. Initially all agents are assumed to be susceptible and no vaccines are available.

We assume that agents contact each other in the following social groups: home, neighborhood, community, workplace, train, shopping mall, school, kindergarten, and daycare facility.

In a social group, an agent contacts all other agents in a unit time. The transmission probability in this study is defined as the probability that one susceptible agent becomes infected when it comes in contact with one infectious agent.

Since the transmission probability in the train is not very well known, we examined the sensitivity of epidemic trajectories with three probabilities, i.e. no transmission, moderate transmission, and high transmission. These cases seem to represent approximately non-crowded, moderately crowded, and highly crowded trains, respectively.

We suppose three counter measures for pandemic influenza, i.e. facility closure, shutdown of trains, and area quarantine. These three interventions were simulated as follows:

(1) The first measure is facility closure. It means that when the absentee rate of a facility exceeds a set criterion, we close the workplace, school, kindergarten, or daycare facility for three days. If the absentee rate is less than the set criterion for three days, the facility reopens. Facility closure means that there is no contact in the closed

facilities, and A1 who commutes to a closed workplace will have no contact in the train as well. We examined three criteria, i.e. no closure, closing at 5%, and closing at 1%.

(2) The second measure is the shutdown of trains when the clinical rate of the city exceeds a set criterion. If the clinical rate is less than the set criterion for three days, the shutdown is terminated. This policy means no contact on trains, and A1 who commutes by train cannot go to the workplace.

(3) The third measure is area quarantine. Since we did not model the entire nation, but only one city, our model could not exactly realize area quarantine as in a previous study [2]. Instead of that, we measure the maximum radius where the infected agents are located when the number of infected clinical cases reaches 20. This is the same timing of area quarantine in the previous research. This radius represents the necessary distance for area quarantine in order to contain an outbreak.

As an initial case, we released one A1 on the first day of the incubation period into the center of the city. As state transitions are decided stochastically, we examined the behavior for 360 days, repeated the simulation 50 times, and took an average of the outbreak cases from these 50 simulations.

Results

During 50 simulation runs, there were 38 runs in which the disease declined to extinction and there was no transmission on the train. Thus, in the following, the extinct runs were excluded.

Figure 1 shows the epidemic curve without facility closure and transmission on the train. The number of new clinical cases reaches the maximum number on the 117th

day and about 16% of the population is clinically diagnosed (refer to Figure 2).

Figure 2 shows the impact of facility closure and shutdown of trains. When facility closure is not assumed, moderate transmission in the train hastens the peak by 30 days and high transmission hastens it by 79 days. Closing facilities at 1% criterion delays the peak of the epidemic by 42 days when transmission in the train is not assumed. However, no counter measure delays the peak in the case of high transmission.

When transmission in the train is assumed to be moderate, closing facilities at 1% criterion reduces the cumulative attack rate by about 4.8% and shutting down trains reduces it by about 0.4%. The combination of closing facilities at 1% criterion and shutting down trains at 1% criterion has about the same effectiveness as facility closure alone.

Figure 3 shows the diffusion of infections. Moderate transmission in the train decreases the probability of successfully containing the epidemic within 10km by about 80% and with high transmission containment fails within 10km.

The effectiveness of facility closure and the shutdown of trains is shown in Table 2. Facility closure at 1% criterion appears to be about 25% effective regardless of transmission in the train. Shutdown of trains at 1% criterion appears to be about 2% effective, which is less effective than facility closure.

Discussion

This paper evaluated the risks for a megacity where we assumed transmission in the train. If the transmission probability in the train was high, the shutdown of the

transportation system was 2.16% effective in reducing the clinical attack rate. However, if facilities were closed with a 1% criterion, most effects caused by the shutdown of trains seemed to disappear. It is important to note that facility closure is more effective here than the shutdown of trains. So far, in previous research the possibility of transmission on a commuter train or bus has been ignored. This may be appropriate in the US or UK where cars are the main mode of transportation, but it seems inappropriate for megacities in Asia such as Tokyo, Seoul, or Shanghai.

Transmission probabilities and natural history were mainly based on previous studies [3, 15]. The previous study by Germann et al. [6] suggests that the illness attack rate is 43.5% with no intervention and 29.3% with school closure for $R_0=1.9$. Therefore, the effectiveness of school closure is $(43.5-29.3)/43.5*100=32.6\%$. This effectiveness is roughly the same as the effectiveness in our study even though we could not make a simple comparison because of the difference in closure criterion. The initial seeding is one individual in our study. However, the number of initial seeding seems to affect only the frequency of outbreaks. The necessary distance for containment at a probability of 90% in our model city is 11km without transmission in the train and 13km-14km with transmission in the train. However, the previous study by Ferguson et al. [2] indicates that a 5km ring policy can contain a pandemic in Thailand.

Our findings suggest that school or workplace closure at a very early stage can mitigate the transmission, but late closure may not affect transmission at all. At the very least, schools and workplaces should be closed at 1% criterion. On the other hand, the effectiveness of the shutdown of trains may be limited. The simultaneous use of both mitigation policies, especially when started at a very early stage, is strongly suggested for preparation planning for pandemic flu. Conversely, area quarantine seems to be

impossible to perform in Japan.

The most important limitation in this research is reality. Even though this paper models a hypothetical city based on the actual distribution of family structure, commuting time and so on, it is not real. Individual based models, including this paper and the previous research thus far use only distribution, and have no base in actual data of movement and location at the individual level. Therefore, these models cannot evaluate the risks for specific areas or policies; they can only suggest the general propensity of diffusion or efficacy of a policy. On the other hand, we know of research which uses actual data of movement and location at the individual level [16], so the next step is to move towards a hybrid of the ibm and this actual data.

Acknowledgments

We used the Information Technology Center at the University of Tokyo for computer simulations.

References

- [1] Fauci AS. Pandemic influenza threat and preparedness. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:73-7.
- [2] Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meechai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature.* 2005;437:209-14.
- [3] Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol.* 2004;159:623-33.
- [4] Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science.* 2005;309:1083-7.
- [5] Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature.* 2006;442:448-52.
- [6] Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:5935-40.
- [7] Flahault A, Vergu E, Coudeville L, Grais RF. Strategies for containing a global influenza pandemic. *Vaccine.* 2006;24:6751-55.
- [8] Wu JT, Riley S, Fraser C, Leung GM. Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions. *PLoS Med.* 2006;3:e361.
- [9] Arino J, Brauer F, van den Driessche P, Watmough J, Wu J. Simple models for containment of a pandemic. *J R Soc Interface.* 2006;3:453-7.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services, HHS Pandemic Influenza Plan, November 2005.
- [11] Government of Japan and World Health Organization, SUMMARY: JAPAN-WHO