

Hiroshi Nishiura M.D., Ph.D., D.T.M.&H.

PRESTO Researcher
 Innovative Model of Biological
 Processes and Its Development
 Japan Science and Technology Agency

Theoretical Epidemiology
 University of Utrecht
 Yalelaan 7, Utrecht
 3584 CL, The Netherlands
 Tel: +31-(0)30-253-4097
 Fax: +31-(0)30-252-1887
 E-mail: h.nishiura@uu.nl
 nishiurah@gmail.com

科学の動向

新型インフルエンザの国境検疫(水際対策)の効果に関する理論疫学的分析

西浦 博・にしうら ひろし
 エトレヒト大学(理論疫学)
<http://plaza.uu.nl/~infep/>

2009年4月下旬の新型インフルエンザ流行の公表当初から、日本は国境で感染者を発見することで、この感染症が国内に侵入するのを阻止すべく努力してきた。しかし、5月中旬に国内での集団発生が認知され、その後も国内での感染者が報告された。水際対策の有効性を疑う意見が多くなり、その是非は国会で議論されるまでに発展した。本稿では、検疫・水際対策の効果がどのように分類・分析され、どの程度の有効性が期待できるのか、理論的に明らかにする。

検疫と入国検査

そもそも、検疫とは、感染した可能性のある人を通常生活から一定期間だけ分離することである。国境検疫(水際対策)は、国際的な貿易や人の移動を伴う空港・海港における感染症の侵入予防のことを指す。それは主に、入国検査(entry screening)、停留および健康監視の3つからなる⁽¹⁾。入国検査は、入国者の感染の有無を検査するもので、検疫官が航空機や船舶に乗り込んで検査する機内(臨船)検疫や、健康調査票の回収、発熱症状などの自己申告を含む。停留とは、感染者と接触した疑いが濃厚な者をホテルなどの個室で一定期間だけ経過観察することである。健康監視とは、停留

の対象者以外のすべての者に自宅などで外出自粛を要請し経過観察するものである。健康監視による行動制限が十分に厳格でないとき、水際対策による感染者の侵入防止効果は入国検査に大きく依存する。

水際対策の効果とは

感染症や疫学の専門家を含め、水際対策の効果が各所で議論されてきたが、一部を除いて「検疫の効果は何か」という基本的認識を欠くものが多かった。主な効果は以下の4つに分類される⁽²⁾：

- A. 発病者の侵入を抑止する効果。
- B. (発病しない者を含む)すべての感染者侵入を抑止する効果⁽³⁾。
- C. 国内において流行が発生する確率を減らしめる効果*1。
- D. 流行が開始する時刻を遅らせる効果。

AおよびBは入国検査による感染者の発見効率に依存し、Bの帰結としてCおよびDの疫学的効果が決定される。BとDは国会でも言及された。インフルエンザ流行を水際で阻止する実行可能性を議論するならCも重要である。これら効果の別が言及されたことはあるが、「どのくらい」効果的かという点に関して明らかにされていない。各効果が定量的に明らかでなければ、水際対策を

*1 ここで、流行とは、通常では見られない異常かつ大規模な感染者数の増加(major epidemic)を指し、それは、感受性宿主の減少や劇的な流行対策が行われない限り、確率的に終息しない。流行の発生確率とは、入国する特定の感染者総数が与えられたときに、major epidemicが起る確率のことである。

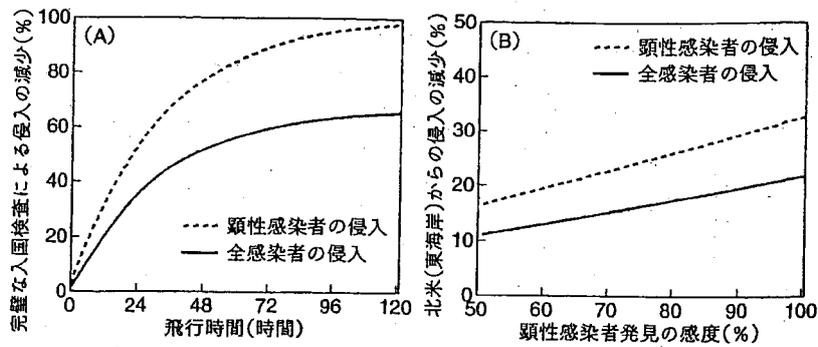


図1—入国検査による新型インフルエンザ侵入の抑止効果。(A)流行地から日本への飛行時間の別でみた、感染者が侵入するリスクの相対的減少。(B)飛行時間が12時間(概ね北米の東海岸からの飛行時間に相当)のときに、顕性感染者を発見する感度の別でみた、感染者侵入リスクの相対的減少。潜伏期間の平均値は1.4日間、感染時の発病の条件付き確率は66.7%と想定している。流行地は流行初期にあり、基本再生産数 $R_0=1.5$ (平均世代時間を2.8日とすると内的増殖率0.167/日)でマルサス増殖の期間にあるとする。

肯定・否定することは困難であり、再流行時の政策の是非を議論することも難しいだろう。

発病者および感染者の侵入抑止

まず、入国検査によって感染者侵入を防止する効果(前記AとBの定量化)を考える。この課題を理論的に明らかにするには4つの情報が必要である。それは、(1)入国者の感染時刻、(2)流行地から日本までに要する時間、(3)感染から発病までの時間(潜伏期間⁽⁴⁾)、(4)感染時の発病確率、である。流行地(アメリカやメキシコなど)が流行初期にある場合、入国者の感染時刻の統計学的分布は流行地における感染者の増殖率で特徴づけられる⁽³⁾⁽⁴⁾(いいかえれば、流行初期の入国者は、渡航直前に感染しやすい)。また、航空機を利用すれば、流行地から日本まで24時間以内に到着する。たとえば、メキシコシティ-成田間の直行便の飛行時間は約14時間であり、ニューヨーク-成田間では12時間半、東南アジア諸国やハワイから日本までは6時間程度である。新型インフルエンザの潜伏期間は平均が約1.4日間と知られている(最長の7日間が頻りに議論されるが、分布自体は他のインフルエンザと大きく異なるない)。また一般的に、全感染者の2/3程度のみが

発病する(この割合を α とする)と知られている。

図1(A)は飛行時間の別でみた感染者の侵入抑制効果である(方法は末尾の付録参照)。効果は、入国検査を行わなかった場合に比べて、実施時にどれほど感染者が侵入する確率が減るか、という侵入確率の相対的減少で表される。1人の感染者が生み出す2次感染者数の平均値(基本再生産数, R_0)を1.5とし⁽⁵⁾、入国者の感染齢(感染後の経過時刻)分布を計算した。全感染者の100 α %のみ発病するため、全感染者の侵入を防止する効果は、顕性感染者(感染者中で発病する者)のそれよりも α 倍小さい。飛行時間を6時間あるいは12時間とすると、顕性感染者の19.3%および32.5%が日本到着までに発病し、入国検査で発見されると期待される。同様に、全感染者侵入の12.9%および21.7%が入国検査で抑制される。

感染者の発見効率は100%でないことに注意したい(図1(B))。たとえば、サーモスキャナ(赤外線体温計)を利用してもすべての発熱者が捕捉できるわけではないし、迅速診断キットで発見されるのは感染者の約60~70%である。仮に、発見効率が60~70%で飛行時間が12時間とすると、顕性感染者の侵入抑止効果は19.5~22.8%、全感染者のそれは13.0~15.2%となる。残り7割以上の感染者は入国の時点では潜伏期間の途中

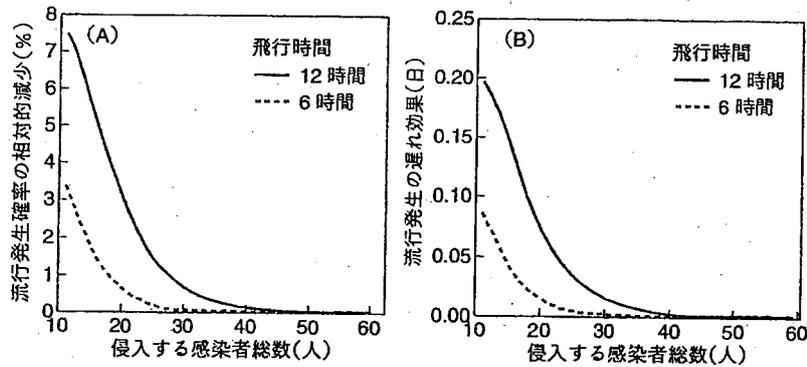


図2—入国検査による新型インフルエンザ流行の抑止効果。(A)渡来する感染者総数と日本までの飛行時間の別でみた、流行発生確率の相対的減少。(B)流行が発生するまでに遅れを及ぼす効果。潜伏期間および世代時間の平均値は1.4日間、2.8日間、感染時発症の条件付き確率は66.7%、1人の顕性感染者および不顕性感染者が引き起こす2次感染者数の平均値は $R_0=1.8$ 、 $R_0=0.9$ とし、基本再生産数 $R_0=1.5$ (内的増殖率0.167/日)である。流行地は流行初期のマルサス増殖の期間にあるとする。

にあるか発病しないまま、あるいは発見されないため、(周囲に発病者がいて接触者として停留されない限り)検査の網の目を潜り抜けて国内に侵入する。このことは流行前から知られており、入国検査による侵入抑制効果は完全ではないことが議論されてきた⁽⁶⁾。筆者は、流行前から停留期間の決定などを研究してきたが⁽²⁾⁽³⁾、すべての入国者を十分に長く(9日間以上)停留しない限り、水際対策だけで国内侵入を防ぐことは原理的に不可能なのである。

流行発生確率の減少効果および遅れ効果

3つの疫学的情報(1)入国する感染者総数、(2)顕性感染者と不顕性感染者の再生産数(それぞれ1人あたりの2次感染者数)、(3)1人の感染者が2次感染者を生み出すのに要する世代時間)を付加することで、前述のCとDの効果が推定される⁽²⁾。入国する感染者総数は時刻とともに増大するが、ここでは流行初期のみを考えて、10~60人の場合を考える。顕性感染者および不顕性感染者の再生産数 R_0 および R_0 は1.8、0.9とする($R_0=\alpha R_0+(1-\alpha)R_0$ および $R_0=2R_0$ の想定より⁽²⁾⁽⁷⁾)。また、新型インフルエンザの平均世代時間は2.8日間で、他のインフルエンザと大きく

異なる。

図2(A)に、入国検査による流行発生確率の減少効果を示す。効果は、入国検査の実施下の未実施下に対する流行発生確率の相対的減少で表される^{*2}。日本までの飛行時間が6時間のとき、侵入者総数が10人、20人であれば、流行発生確率は3.4%、0.5%だけ減少する。飛行時間が12時間のとき、同様の相対的減少は7.5%および2.7%である。入国検査によって減らしめられる流行発生確率の相対的減少は10%未満である。

図2(B)は、入国検査によってもたらされる流行開始の遅れ効果である。遅れ効果はほとんどなく、半日未満と推定される。このことから、今回の水際対策に関してなされた「侵入する感染者の発見は不完全だが、国内発生の報告までの時間を稼げた」という効果の議論は理論的には支持されない。

理論疫学的な検証と現実的問題

飛行時間を約12時間とすると、入国検査では(1)7割以上の感染者の侵入を防ぐことができず、

^{*2} 入国検査の実施下の流行発生確率を ϵ_1 、未実施下の同確率を ϵ_0 とすると、相対的減少は $(\epsilon_0-\epsilon_1)/\epsilon_0$ で与えられる。

(2)流行発生確率の減少効果は10%未満であり、(3)遅れ効果は半日以上も期待できない、と結論される。ただし、数理モデルは水際対策の効果を単純化した入国検査に限って議論したものであり、現実には以下の要素もある：(a)機内検疫・接触者の停留によって濃厚接触者の侵入防止が期待される(停留の効果)⁽⁶⁾。(b)心理的および間接的効果として流行の重要性を社会に知らせ、入国者が診療を求めたり自宅で待機したりする感染拡大の防止効果が期待される(健康監視の効果)。(c)流行地で出国検査(exit screening)が行われていないことから、日本渡航以前に発病した者も搭乗するため、発病者とその接触者を効率的に診断できる(入国検査と停留の効率を上げる)。しかし、新型インフルエンザの感染者侵入や流行発生を予防するうえでは入国検査の直接的効果が最も重要な役割を果たすことから、(a)～(c)による水際対策の効果向上はきわめて限定的と考えられる。

まず、2つの理論的見解をまとめたい。1つめは、(すべての入国者を停留できる特別な場合を除いて)水際対策によって流行を予防したり遅らせたりすることに多くを期待できないことである⁽²⁾⁽⁶⁾。一方、2つめとして、水際対策が「無意味だ・意義がない」あるいは「効果があった」という一国の観察のみにもとづく単純かつ結果論的な議論は生産的でない³。国内発生の事実だけから効果を疑問視することは簡単だが、効果はゼロでなく、科学的かつ客観的検討が議論に必須である。本稿で示した遅れ効果の定量は統計学的分析の重要性を示唆する。たとえば、日本で4月下旬に水際対策が開始されて以降、集団発生に関わった可能性がある最初の国内感染者の発病(5月5日)までの期間が短かったことから、Dの遅れ効果はほとんどなかったように感じられる。一方、日本と同様に水際対策を実施した香港では、最初の輸入感染者の発病から香港内の集団発生までに

³ これは単純な結果論的解釈を批判するもので、観察データの詳細な分析を批判するものではない。

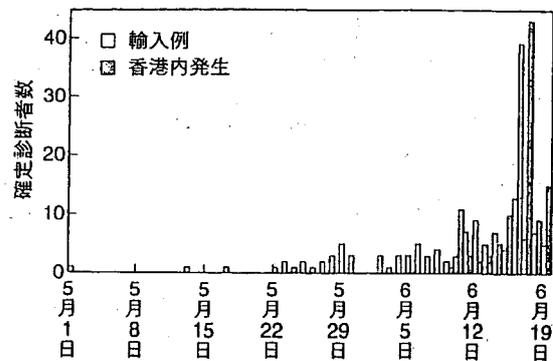


図3—2009年5～6月の香港における新型インフルエンザの流行。文献(9)より。白棒は海外からの輸入感染者、色棒は香港内の2次感染による。

1カ月以上を要した(図3)⁽⁹⁾。香港のデータを単独で見ると遅れ効果がある根拠のように感じられるが、本稿の分析結果を踏まえると、入国検査以外の影響(入国する感染者総数や診断頻度の違い)や確率的な遅れ(偶然の遅れや2次感染者数分布の違い)と解釈することが適切かもしれない。より詳しい点は今後の分析で明らかにしたい。

以上を踏まえて、水際対策の現実的および制度的側面を振り返りたい。最初に自省を込めて書くが、研究者から水際対策の効果に対して事前に十分な発信がなされなかったことを強調したい。「新型インフルエンザ対策ガイドライン」は科学的根拠をまとめて作られたものであるが、研究者による科学的知見の提供と、研究者の間でガイドラインに批判的吟味を加える姿勢やそれに要する専門性が十分でなかったことを反省する必要がある。これは、自身を含め、関連研究に従事する者から感染症予防に十分なフィードバックができなかったことを悔いるものである。とくに、日本には理論的・定量的な疫学的分析を専門にする研究者が極端に少なく、専門家の育成は最も重要な急務である。

批判の矢面に立たされた厚生労働省はどうだろうか。国内発生のなかった重症急性呼吸器症候群(SARS)以来、十分な定量的検証がないままで「水際対策」というものが新たに出現する新興感染症対策の用語となり、大臣は流行当初に「国内

侵入を阻止するため、「水際作戦の徹底をはかる」と強調することとなった。この宣伝が、水際対策に十分な侵入抑制効果があるという誤解を与え、これまでの批判的議論を誘導した可能性は否定できない。ただし、流行当初にメキシコで多くの死亡が観察され、感染時の重症化が恐れられたことを考えると、水際対策の限界を一部で理解しながらも対応に迫られた流行初期の行政を責めるのは酷であろう。

国際機関(世界保健機関, WHO)はどうだろうか。流行直前、ガイドラインにおいて、非発生国が「フェーズ5~6では国際空港での入国検査を考慮することを薦める」とあったが⁽¹⁰⁾、流行発生後のWHOは「入国検査を薦めない。出国および入国時の検査がインフルエンザの拡大を減らしめるとは考えない」と、突然に(十分な説明なく)入国検査に対する姿勢を極端に変えた。また、流行初期の渡航制限も推奨しなかった。ウイルスの毒力にもよるであろうが、メキシコで多数の死亡者が報告された初期には、強い立場で国際的拡大を予防するための実質的な強権発動(旅行者数の抑制)をしてもよかったかもしれない。感染性と毒力が十分にわからない時期には、詳細が判明するまでの短期間だけでも、不測の事態に備えた厳格な対応をすることは非難されるものではないからである。WHOの方針転換が水際対策の理解を混乱させた可能性は否定できず、また、国境で何の対策も薦めない、というのは各国に入り込む感染症を放置するかのように受け取られても仕方がない。

今後、どうするべきか

国境検査の有効性を厳しく検証することは、この対策に関する理解を深めたり、今後のあり方を考えるうえで有用である。今後のために重要な事項として、「再流行時に検査を実施すべきか」と「国内発生が起こった際、いつ積極的な水際対策

をやめるべきか」の2つを明らかにしなければならない。

本稿では、機内検査を含む入国検査は、潜伏期間途中の者や不顕性感染者を捉えることができないことから、検査の網の目を潜り抜けて侵入する感染者がいるのは当然であることを示し、流行発生確率や流行開始時刻に対して大きな影響を与えないことを明らかにした。入国者のほとんどを対象にした大規模な停留措置や旅行者数抑制を現実的に考慮するような機会がない限り、国境検査で国内発生を十分に予防することができない。流行を引き起こすウイルスの毒力が現在と同等のままならば、再流行時に機内検査を実施する必要はなく、必要に応じて健康調査票の回収と自己申告者の検査をすればよい¹⁴。しかし、仮にウイルスが極端に強毒化した場合やH5N1型のヒト-ヒト間感染による流行が生じた場合、可能な限り侵入を抑制するためには、(入国検査に加えて)国際協調の下で大規模な停留か旅行者数抑制を計画する必要性が生じるかもしれない。

水際対策の中止時期だが、入国検査による感染者の侵入抑制効果がきわめて限られている以上、侵入抑制効果のほとんどが入国検査に依存するような対策をとっている場合は、いつ中止しようともその影響は軽微である。しかし、大規模な停留や旅行者数の抑制を伴う場合(侵入抑制効果が期待できる場合)、国内の小規模な集団発生をもって水際対策の中止に直結させるべきでない。今回の流行で兵庫県と大阪府ではほぼ流行鎮圧に成功したように、感染者によるほとんどの接触を追跡可能な時点では、(加えて、大規模停留によって感染者の入国が効果的に抑制できる特別な条件下にあれば)いまだ国内の流行拡大が制御可能かもし

¹⁴ 入国検査の侵入抑制効果が不完全と理解しつつも、明らかな有症状者をスクリーニングすることが望ましいと考えられる場合。注意しておきたいが、本稿の分析結果は入国検査の実施自体を否定するものではない(現に効果はゼロでない)。入国検査の内容が相当な人的および物的資源を必要としないのであれば、少しでも効果があるならばそれを実行することは間違いではない。

れないからである。

今回の新型インフルエンザ流行の第一の教訓は、(日本国内で行われたような)相当に資源を伴う効果的な対策が流行早期に行われないうえ、一国内での地域内封じ込めが困難であることがはっきりしたことである⁽¹¹⁾。つまり、短期間の間に、感染者は容易に国境を越えて新たな土地に侵入してしまう。そのような条件の下で、国際的な流行拡大および国内での流行発生防止について、不完全な水際対策にのみ、過度の期待を寄せることは難しく、その事実や政策判断の根拠は誤解なきよう国民と共有されるべきである。今後、より過激な国境検疫が求められる可能性も含め、期待される予防効果や毒力などの疫学的特性、必要とされる人的資源と物的資源などを十分に吟味したうえで個々の施策の実施は判断される必要がある。そのためにも、感染症対策の有効性に関する科学的な分析と議論がさらに求められている。

付録

流行地(メキシコやアメリカ)の出発後時刻を t とし、時刻 $t=0$ の感染齢の密度関数を $\phi(\tau)$ とする(τ は各感染個体の感染後の経過時刻⁽⁴⁾)。流行地が流行の初期の場合、 $\phi(\tau)$ は

$$\phi(\tau) = \frac{\exp(-r\tau)\Gamma(\tau)}{\int_0^{\infty} \exp(-ra)\Gamma(a)da} \quad (1)$$

で与えられる。 r は内的増殖率と呼ばれ、世代時間が平均 $T_g=2.8$ 日で指数分布に従うとすると、基本再生産数 R_0 を利用して $r=(R_0-1)/T_g$ で与えられる($R_0=1.5$ では $r=0.167^{(5)}$)。 $\Gamma(\tau)$ は未発病者の生存関数で、感染から発病までに要する潜伏期間の分布関数 $F(\tau)$ を利用して $1-F(\tau)$ で与えられる。潜伏期間の密度関数を $f(\tau)$ とすると、出国後時刻 t の発病者密度は

$$g(t) = \int_0^{\infty} \frac{f(t+\tau)}{\Gamma(\tau)} \phi(\tau) d\tau \quad (2)$$

である⁽³⁾。潜伏期間は平均 1.4 日間の指数分布に

従うとする。入国検査による発病者の侵入防止効果は、 t を飛行時間とした場合の $g(t)$ の分布関数 $G(t)$ に等しい⁽²⁾。感染時の発病の条件付き確率を α とすると、感染者の侵入を防止する効果は $\alpha G(t)$ である(図 1)。同様の感染齢構造を用いて、拙著理論⁽²⁾を発展することにより、流行発生確率の減少効果および流行開始の遅れ効果を推定した(図 2)。その際、世代時間も発症密度(式(2))と同様に、年齢構造について流行地の内的増殖率を調整した。

文献

- (1) 藤井紀男・他: 病原微生物検出情報, 29, 182(2008)
- (2) 西浦博: 日本オペレーションズ・リサーチ学会和文論文誌, 52, 20(2009)
- (3) H. Nishiura et al.: BMC Infect. Dis., 9, 27(2009)
- (4) 西浦博: in '感染症の数理モデル', 稲葉寿編, 培風館(2008)pp. 60~111
- (5) C. Fraser et al.: Science, 324, 1557(2009)
- (6) R. J. Pitman et al.: BMJ., 331, 1242(2005)
- (7) I. M. Longini et al.: Am. J. Epidemiol., 159, 623(2004)
- (8) G. Scalia Tomba & J. Wallinga: Math. Biosci., 214, 70(2008)
- (9) The Government of the Hong Kong Special Administrative Region: Update on human swine influenza (2009年7月13日)
- (10) World Health Organization: Pandemic Influenza Preparedness and Response, WHO(2009)pp. 38~44
- (11) 西浦博: 数学セミナー, 48(7), 40(2009)

科学ニュース
新たな宇宙誌・地球誌・人類誌を提示する試み「鉄—137億年の宇宙誌」展
 宮本英昭 みやもと ひであき
 東京大学総合研究博物館

東京大学総合研究博物館では、7月24日より特別展示「鉄—137億年の宇宙誌」展を開催している*1。この展示会は鉄という元素を、さまざまな学問領域から見直し、鉄を基軸とした新たな宇宙誌や地球誌、人類誌を提示しようとする試み

*1 会期は2009年7月24日(金)~2009年10月31日(土)。開館時間・交通アクセス等の基本情報は <http://www.um.u-tokyo.ac.jp/information/date.html>。