

今週の話題：

<H1N1 型パンデミックの数学的モデル化、2009 年>

* WHO による統合した非公式ネットワークの背景と目的：

数学的な計算モデルは、流行の非直線的な伝播動態を解明すること、疫学データを分析すること、可能な介入方法の効果を調べることに有用な手段である。リアルタイムの数学的モデル化は 2003 年の重症呼吸器症候群 (SARS) 流行中に、その戦略と規制措置の情報を貴重な洞察として与えた。

メキシコと米国での新型インフルエンザ A (H1N1) の出現は“国際的懸念の公衆衛生緊急事態”を表すと WHO によって公表された直後、以下の目標で WHO は数学的モデル作成者の別の非公式ネットワークを招集した。(a) 2009 年 H1N1 パンデミックの影響と行動を予測し、異なる環境において提案された薬剤介入と非薬剤介入との可能な結果を示すこと、(b) 技術者、政策者、一般人を含む様々な観衆に適する形式でこれらの分析を提示すること、(c) 資源の少ない国にそのモデルを適用できるように、先進国の経験をモデルと適合し説明すること。

数学的モデルネットワーク化は 2009 年 7 月初旬にジュネーブで始まった。今回の報告は会議でおこなわれた議論を要約し、2009 年 H1N1 パンデミックの進行中であるモデル化のいくつかの予想結果を提示する。

* モデル化ネットワークの公衆衛生的優先事項：

WHO と公衆衛生大臣らが協議を行い、公衆衛生的優先事項を以下のように決定した。

・ 様々な環境においてパンデミックウイルスの伝播動態をよりよく理解し、北・南半球での流行増大への季節性の影響の理解を深める。

・ 個体レベルと集団レベルでの重症度を明らかにする。

・ 異なる環境において伝播と重症度に与える薬剤介入 (ワクチンや抗ウイルス剤など) と薬剤介入なし (学校閉鎖やマスク着用など) の影響を評価する。

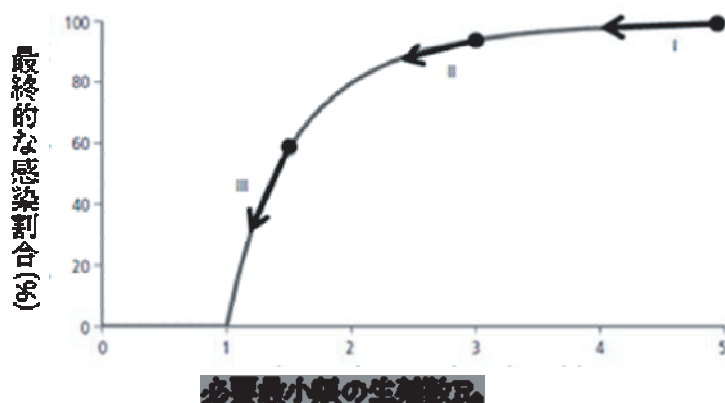
* 2009 年 H1N1 パンデミックの伝播動態：

必要最小限の生殖数 (R_0^1)、二次性の発病率、潜伏期間²、世代期間³の予備推定値を提供し、パンデミックウイルスの伝播動態を明らかにした。ヨーロッパと米国のデータ分析の多くは、特有の状況において高い推定値で R_0 は 1.2-1.7 である可能性が高いと示唆する。 R_0 の差はどの程度の介入が流行を抑え得るのかについて深く影響するかもしれない。

英国と米国のグループは、2009 年 H1N1 パンデミックの平均世代時間は 2.5-3 日間であるというかなり一致した世代期間の推定値を提示した。平均潜伏期間に関してのデータはほとんど得られなかったが、潜伏期間は 1.4 日間 (95%CI、1.0-1.8) との推定値が示唆された。これらの推定値は伝播要素の推定、公衆衛生に影響する。

香港、イタリア、メキシコ、英国、米国における家族性二次性の発病率の分析は 18-30% で一致した。日本の学校における発病率は 1-5.3% 未満の範囲で低かった。伝播動態に与える季節性の影響は不明なところが多いとみなされたが、ネットワークにとって重要な課題となった。2009 年 H1N1 パンデミックの伝播の差を明らかにするために、流行の増大と家族間の発病率についての正確なデータを集めることが重要である。

図 1：伝播限界が必要最小限の生殖数 R_0 に依存する介入の効果



最終的な感染割合は R_0 の関数として描かれる。矢印は R_0 を減少させる介入の効果を強調している。状況 I では R_0 は 5、介入は約 1%、II では R_0 は 3、介入は 6%、III では R_0 は 1.5、介入は 27% まで発病率を減少させる。

*** 特徴的な重症度：**

パンデミックウイルスの重症度は感染した個体と集団レベルでの2つの観点から評価される。個人からの観点はウイルスの病原性と重症度疾患に発展するリスク(喘息・妊娠・肥満等)をもつかどうかといった宿主決定因子に関連する。また、適切な治療法を利用できるかどうかに関わる。集団重症度は個体の病原性と臨床的発病率に相関する。

個体からの観点での重症度は死亡率(CFR)と入院率で最も一般的に測定される。しかし、調査が重症例に焦点を合わせるならば無症状あるいは無症候性の症例は見逃されるので、分母(症例数)が過小評価されるかもしれない。入院とCFRの評価を誇張させるという問題がある。さらに正確な退院診断が遅れるかもしれない。パンデミック重症度についての集団からの観点は臨床的発病率の評価を必要とする。 R_0 の正確な評価が利用できるならば、モデルは発病率上限を示すことができるが、そのようなモデルは臨床症状を表す感染者の割合というよりも血清学的発病率(集団感染)の推定を提示する。リアルタイムでのすべての感染症状を示す割合を測定することは不可能である。パンデミック A(H1N1) インフルエンザウイルスのヒト感染に鋭敏で特異的な血清学テストはまだ開発中であり、どんなに有効な血清学テストでも流行のピーク後にのみ有用な結果が得られるであろう。最初に感染した人々に焦点をあてた地域発生の調査によって、これらの症例が研究室で理想的に裏付けられるべきであるという見解が示されるかもしれない。重症度の概要基準は潜在的に重要な異質性を隠すかもしれない。

*** 薬剤介入と非薬剤介入の影響：**

・非薬剤介入：

ワクチンや抗ウイルス剤などの薬剤介入は大多数の世界人口にとって現在のパンデミックにおいて重要な役割はないだろう。低資源環境に住む人々にとってそのような薬剤は不足し、パンデミックのピークの間に入手できず、広範囲の使用にはコストがかかりすぎる。パンデミックの影響を縮小する公衆衛生努力は、学校閉鎖、集団の集まりに対する規制、症状を有する個人が家に引きこもる、手洗い・マスク着用などの個人防衛手段などによる非薬剤介入を組み合わせた効果をあてにしなければならない集団の十分な数が集団免疫を獲得するために感染したときのみ、流行は止まるだろう。非薬剤介入が伝播を減少させるならば、それらが取り除かれた時伝播は再燃する。

香港と米国における2009年H1N1パンデミック初期の症例の年齢分布の比較により、幼稚園と小学校の閉鎖は伝播を減少させることによりかなりの効果があったかもしれないと示唆される。全体の発病率に最大効果を与えるために集団の1%が発病する前に学校を閉鎖しなければならない。発病率のピークの大幅な減少は学校閉鎖の比較的短い期間で成し遂げられるであろう。手洗い、マスク着用の有効性が証明されるならば、学校閉鎖と症候性の症例隔離と併せて重視されるべきであり、その結果、感染を真に避けることができる。

・予防接種：

パンデミックが広がり始める前にワクチンの大量備蓄ができるならば、罹患率と死亡率を減少させる最善の方法は伝播を減少させ、集団免疫を獲得することである。子供は成人よりも一般にインフルエンザがまん延する可能性があり、早期に予防接種の対象とすることは罹患率と死亡率を減少させるであろう。

国によって2009年H1N1パンデミックワクチンの所要量も異なり、国の人口構造、文化的習慣においてワクチンを配布するタイミングも異なる。伝播を有意に減少させるのに、対象である子供の50-70%が集団免疫を獲得する必要があることが予備結果によって示唆されている。子供を対象にした予防接種は2009年H1N1パンデミック感染からの重篤な合併症のリスクが最も高い人々を直接保護することと伝播の減少の両方の不安を解消する。ワクチンの免疫原性、子供と若い大人において完全な免疫に必要とされる投薬数、投薬間隔を含めて、2009年H1N1パンデミックワクチンに不確かさがある。しかし、ワクチンは感染しやすさ、感染力、重症度を減少させるかもしれない。

*** 抗ウイルス剤抵抗性：**

多くの国は封じ込めと緩和戦略の一部として抗ウイルス剤を備蓄してきた。抗ウイルス剤に対する抵抗性はパンデミック株と抵抗性のある季節性インフルエンザの循環株の間でパンデミック株の点変異あるいは遺伝子再集合により出現する。

2009年7月23日時点でオセルタミビル抵抗性がパンデミック A(H1N1) インフルエンザウイルスのヒト感染の6例で検出された。検出された抵抗性株の伝播性が野生株に相当するならば、オセルタミビル備蓄の予防的、治療的価値は大幅に減少するだろう。

表2：2009年パンデミックH1N1型のワクチン接種の時期(WER参照)

*** 議論：**

今後数ヶ月の間に2009年H1N1パンデミックは、どのように限られたワクチンと抗ウイルス剤の供給を最大限に活用するか、どのように健康管理資源への要求を取り扱うのか、どのように非薬剤介入が持つ有効な機能を判断するのか等の難題を世界中にもたらす。すべての国が死亡率と罹患率を最小限にす

ると同じ目標を持つが、医療能力、ワクチンや抗ウイルス剤の利用、パンデミックのタイミングにおける国家間での違いは、各国での対応の調整を必要とする。WHO のモデル化ネットワークにとって特に重要なことは先進国におけるパンデミック計画から学んだ経験と教訓を発展途上国や発展途上過渡期の国に適用することである。調査データの限界は少なくともパンデミックがピークに達するまでずっと、予測観点からのモデル化が提示する最近の動向限界の現状と短期間の外挿を理解させる。うまく設計された横断血清学的調査は様々な集団における感染の現実的な範囲を実証するのに必要である。コホート研究、監視調査、患者を対象にした症候群の調査は異なる国での流行を追跡すること、政策者に証拠に基づいた決定をさせるために必要とされる状況認識を提示することに寄与する。予防接種の優先順位 1 番は、医療従事者やパンデミック応答システムに欠かせないとみなされた者である。疫学データに基づき子供は予防接種の優先順位が高い。特に中程度のパンデミック状況では、社会への崩壊効果に対する異なる対策の限られたあるいは知られていない利益とのバランスは重要であり、特に発展途上国において重要である。ネットワークはモデル化と疫学分析での全世界の生産能力を拡張する長期に及ぶ価値を生み出すことができる。モデル化が決定と政策に影響を及ぼすためにモデル作成者は公衆衛生当局との長期におよぶ信頼と協力的な関係を築き上げることが必要不可欠である。

表 3：集団発生期間中の個人レベルの伝播の強度に関する不確かな情報に対する介入政策の決（WER 参照）

（小杉優佳、甘佐京子、松尾博哉）