

鳥インフルエンザのリスク評価
第6班 永井義朝, 仲里英晃, 永村建索
指導教官：金野秀敏

1. 研究の背景と目的

2005年東南アジアで猛威を振るった鳥インフルエンザはヨーロッパでも相次いで確認され世界的な危機が高まっている[2]。世界保健機構の統計によると、2005年11月時点で東南アジア各国ではインドネシア、ベトナム、タイ、カンボジアで117人が感染し62人が鳥インフルエンザにより死亡した[3]。

上記の発生状況に加え、鳥インフルエンザが近年注目を集めるきっかけになったものとしてアメリカの科学雑誌Natureに掲載された米国陸軍病理学研究所の研究者の論文がある。論文は1918年のスペイン風邪患者の遺体標本からウイルスを単離しアミノ酸配列を調べた結果、鳥インフルエンザウイルスと非常によく似ているというものであった[6]。

現代における人、物の流通量、流通の速さはともに比較にならないほど高まっている。人・物が集積する東京のような大都市に人から人へ感染する鳥インフルエンザウイルスが入り込んだ場合、感染が一気に広がる可能性がある。しかし、どれほどの感染がどれほどの期間で広がるのかということに関しては不明確な部分が多い。そこで本研究ではモデルを用いて感染の広がりを予測し、鳥インフルエンザに対する認識を高めるとともに、感染防止に有用な方策を探ることを目的にする。

2. インフルエンザ

2.1. 鳥インフルエンザ

鳥インフルエンザとは、A型インフルエンザが鳥類に感染して起きる鳥類の感染症であり、中でもニワトリなどの家禽類に感染して、宿主を死に至らしめる高病原性鳥イン

フルエンザ(Highly Pathogenic Avian Influenza, 家禽ペスト)

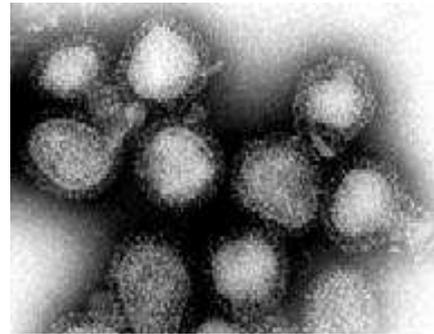


図-1 鳥インフルエンザウイルス

をさすことが多い。人のインフルエンザの原因になるウイルス(ヒトインフルエンザウイルス)と、鳥インフルエンザウイルスの原因となるウイルス(トリインフルエンザウイルス)では感染対象となる動物、すなわち宿主が異なるため、一般的には鳥インフルエンザウイルスが人に感染する能力は低く、また感染しても人から人への伝染は起こりにくいと考えられている[5]。ヒトインフルエンザウイルス自体が水鳥のトリインフルエンザウイルスが何らかの過程で変異したものだと考えられている。そのため、これら東南アジアで確認されている鳥インフルエンザによる死亡者に関しては鳥から人への感染のみが確認されており、人から人への感染は確認されていない。しかし人から人に感染可能な鳥インフルエンザウイルスが突然変異によって生まれる可能性は今後高いと言われている。

過去のインフルエンザ

2.2.1. スペイン風邪

表-1 過去に大流行したインフルエンザ

	スペイン風邪	アジア風邪	香港風邪	ソ連風邪
時期	1918-1919	1957	1968	1977-
死亡者数(日本)	2000-6000万(39万)	200万人以上(8000人)	5万人以上(2000人)	
感染者数(日本)	6億人(5500万人)	(300万人)	50万人(14万人)	
発生源	米国シカゴ付近	中国南西部	中国	中国/ロシア
病原体	A型インフルエンザ	A型インフルエンザ	A型インフルエンザ	A型インフルエンザ
亜型	H1N1	H2N2	H3N2	H1N1

1918年5月末、マルセイユで風邪が流行し始め、15日間で西部戦線の両軍兵士の間で蔓延した。この風邪がインフルエンザであることは明らかだが、非常に症状が重かったことが特色で、世界総人口が12億人であった当時、全世界で4000~5000万人が死亡したとされている。この風邪はスペイン風邪と呼ばれ、ウイルスは米国の農村地帯から発生したと考えられている[4]。

スペイン風邪による日本の死亡者数の月別推移[9]からスペイン風邪による死亡者数のピークは1918年11月と1920年1月の2回あったことがわかる(図-2)(表-2)。この原因として、流行の初期と晩期とは原因ウイルスが変異したことによるものだといわれている。インフルエンザウイルスは始め家禽に特別変異で発生し、次にブタのウイルスと交配しあい、結果として新種のウイルスとなる。このウイルスが人間に感染すると考えられている。ウイルスの遺伝子は発生以来写像を繰り返すことで形を変える。

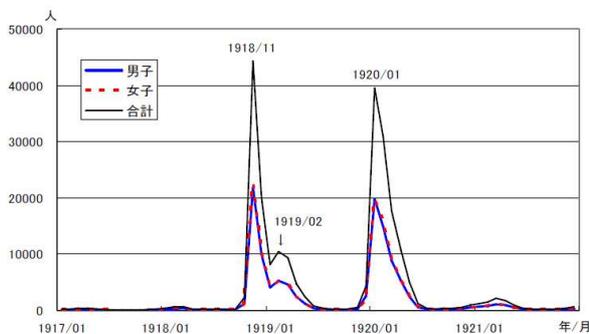


図-2 インフルエンザによる死亡者数の月別推移

2.2.2 その他のインフルエンザ

人類の歴史の中で最も大きな被害を出したのがスペイン風邪であったが、その後3度にわたりインフルエンザの大流行が発生している(表-1)。アジア風邪では世界で200万人以上が死亡し、日本でも約8000人が死亡した。その約10年後に発生した香港風邪では2000人が死亡している。

3. 分析手法

過去のインフルエンザとは異なるタイプの鳥インフルエンザが発生した場合の感染流行を予測するために、本研究では伝染病流行モデルの原型といわれるケルマック・マ

表-2 日本におけるスペイン風邪の流行状況

	流行期間	患者数	死亡者数*	人口1,000人当たりの死亡者数	患者100人当たりの死亡者数
第1回	1918年8月~1919年7月	21,168,398	257,363 (103,288)	4.50	1.22
第2回	1919年8月~1920年7月	2,412,097	127,666 (111,423)	2.20	5.29
第3回	1920年8月~1921年7月	224,178	3,698 (11,003)	0.06	1.65
計		23,804,673	388,727 (225,714)	6.76	1.63

参考文献6)の85ページおよび90ページより作成した。

*:かっこ内の数値は人口動態統計を用いて集計した死亡者数である。参考文献6)の死亡者数とは一致しない。

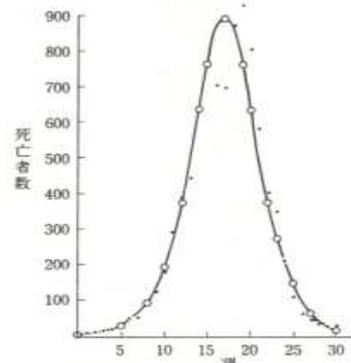


図-3 ボンベイのペスト大流行

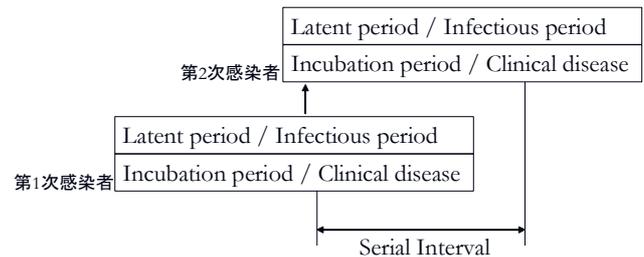


図-4 Serial Interval

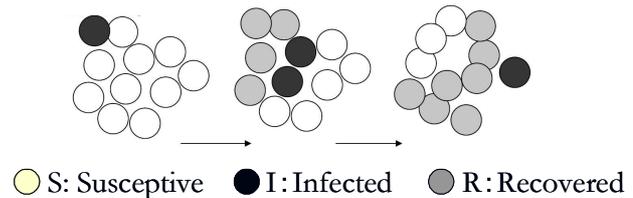


図-5 感染の流れ

ッケンドリックのコンパートメント型の数理モデル(SIRモデル)[1]を用いてシミュレーションを行う。SIRは1920年代から基礎が形作られたモデルであり、現在では一般的な感染症流行モデルとなっている。

1905年12月から1906年7月にボンベイで流行したペストによる死亡者数とSIRモデルによって計算された予測値を示したものが図-3である[10]。モデルの予測値と死亡数が近似していることがわかる。

3.1. SIRモデルの基礎概念

流行期間が短い病気の場合、ホスト人口の出生、死亡などの人口動態が無視できると仮定する。そして局所的閉鎖

状況の中でホスト人口を 3 つのコンパートメント S (susceptible: 感染する可能性のある人口), I (infected: 感染していてかつ感染させる能力のある人口), R (recovered/removed: 病気からの回復による免疫保持者ないし隔離者・死亡者) とする. このように最も単純なケースにおいて SIR モデルは以下のような常微分方程式によって表される[1].

$$\frac{d}{dt}S = -\beta SI \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt}I = \beta SI - \gamma I \quad (2)$$

$$\frac{d}{dt}R = \gamma I \quad (3)$$

β : 感染率 γ : 隔離率

βI : 感染力 (感受性人口の瞬間的感染率)

そして定常解としては

$$(S, I, R) = (N, 0, 0), (S, 0, R), (0, 0, N) \quad (4)$$

が考えられる. また, モデルにける制約条件として以下の 3 点が挙げられる.

1) 人口一定

モデルにおいては局所的閉鎖状況を仮定しているため, $N = S + I + R$ (5) とする.

2) Serial Interval:

感染した人が他人に感染させ得る期間と臨床症状を呈している期間は必ずしも一致しない (図-1).

3) 閾値の設定

流行初期においては, 感染者人口は $I(t) = I(0)e^{(\beta N - \gamma)t}$ という指数関数的成長法則に従う. すなわち, 病気が集団に侵入可能となる条件 (閾値条件) はこの成長率が正になる条件 $\beta N - \gamma > 0$ となり感染が集団の中で広がり続けるための状況を表す以下のような閾値 R_0 を設定する.

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$$

$R_0 > 1$ の状況下のみで感染は広がるものとし, $R_0 < 1$ であれば流行はおこらず感染者人口は自然に減衰すると考えられる (図-2).

3.2. 数値計算の流れ

3.2.1. SIR モデルの式変形

(1)式と(3)式で変数 I を消去すると,

$$\frac{d}{dt}S = -\frac{\beta}{\gamma}S \frac{d}{dt}R \quad (5)$$

自明な解(4)以外では $S > 0$ であるから(5)の両辺を S で割れば

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{\beta}{\gamma} \frac{d}{dt} R \quad (6)$$

(6)式を時間について積分すると

$$\log S(t) - \log S(0) = -\frac{\beta}{\gamma}(R(t) - R(0))$$

$$\therefore \log \frac{S(t)}{S(0)} = -\frac{\beta}{\gamma}(R(t) - r(0)) \quad (7)$$

$$\begin{cases} S(t) = S(0)e^{-\frac{\beta}{\gamma}R(t)} \\ R(0) = 0 \end{cases} \quad (8)$$

$$\quad (9)$$

が得られる. 総人口一定の制約条件(5)より

$$I = N - S - R \quad (10)$$

(10)を(3)に代入し(8)で $S(t)$ も消せば

$$\frac{d}{dt}R = \gamma(N - S(0)e^{-\frac{\beta}{\gamma}R(t)} - R(t)) \quad (11)$$

ただし, 初期条件は(9)である. (11)式を直接数値計算した結果を $R(t)$ とすると, (12)式に代入すれば $S(t)$ が求められ, (14)式に代入すれば $I(t)$ が求められることになる.

3.2.2. ルンゲ=クッタ法

数値解析において常微分方程式の近似解を求めるものがルンゲ=クッタ法である[7][8]. 一般的に用いられているルンゲ=クッタ法は 4 次のルンゲ=クッタ (RK4) であり, 初期値問題を次の様に設定する.

$$y' = f(t, y), y(t_0) = y_0$$

次に, RK4 では以下のような式を与える.

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

$$k_1 = hf'(x_n, y_n)$$

$$k_2 = hf'\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_1}{2}\right)$$

$$k_3 = hf'\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_2}{2}\right)$$

$$k_4 = hf'(x_n + h, y_n + k_3)$$

このようにして, 次のステップの値 (y_{n+1}) が, 現在の値 (y_n) とその間隔 (h) の積から見積もられた勾配から求められる. その勾配は重み付け平均である.

- k_1 は初期値における勾配である.
- k_2 は区間の中央における勾配であり, 勾配 k_1 を用いて $t_n + h/2$ における y の値をオイラー法により決定したものである.
- k_3 は区間の中央における勾配を再計算したものであり, k_2 の値から決められた y の値を用いる.
- k_4 は区間の最後における勾配であり, k_3 の値から決

められた γ の値を用いる.

4. モデルの実行

4.1. モデル実行例

上記の SIR モデルを最も単純な条件で実行した結果が以下のグラフになる.

1) $N=100$, $\beta=0.002$, $\gamma=1$

感染が広がらず 2 週間には未感染者 S, 感染者 I, 回復者 R ともに収束する. これは閾値 $R_0=\beta N/\gamma=0.2$ となり $R_0<1$ となるためである.

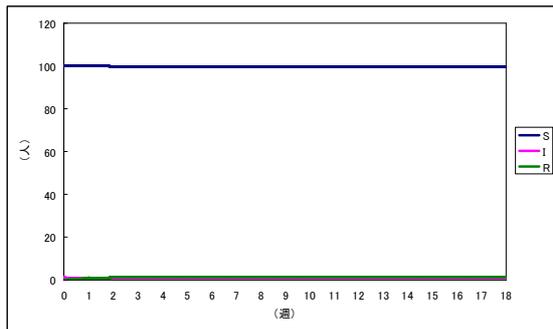


図-6 シミュレーション結果①

2) $N=1000$, $\beta=0.002$, $\gamma=1$

最初の感染者の発生から約 5 週で感染者が増加し, 約 11 週後に一時点での感染者 I がピークを迎える (約 110 人週). 一方で未感染者は 6~15 週にかけて減少を続ける. また, 回復者 R は約 5 週後から未感染者の減少に合わせて増え続ける. 約 23 週後に未感染者 S, 感染者 I, 回復者 R と共に収束する.

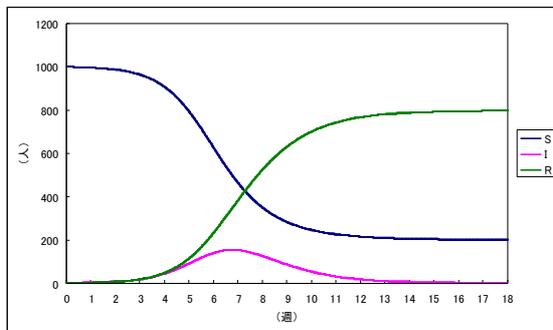


図-7 シミュレーション結果②

3) $N=10000$, $\beta=0.002$, $\gamma=1$

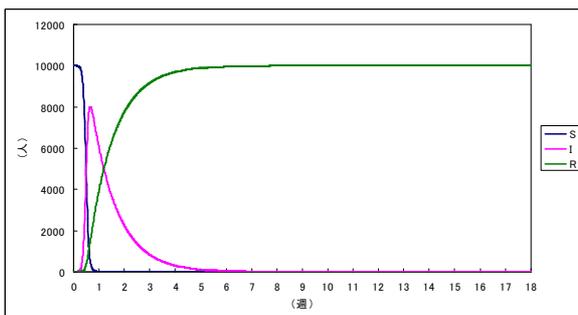


図-8 シミュレーション結果③

$N=1000$ の結果に比べ全体的に左方向にずれており, 1 週間後にはピークを迎えている. 同じ感染力を持っている病原体でも小さな集団内の伝播(2)と大きな集団内での伝播(3)は全く異なることが分かる. これは $R_0=\beta N/\gamma=2.0$ となり, (2) $N=100$ の際の $R_0=\beta N/\gamma=0.2$ に比べ伝播力が強いためである.

すなわち人口の単位が小さな部落に比べ, 人口の密集する大都市のほうが大流行を引き起こしやすいということができ, 東京のように人口が多く, かつ密集しがちな地域において急速に感染が広がることが予測できる.

4.2. 過去の実例との比較

上記の SIR モデルと過去のインフルエンザの実例とを比較し, モデルの有用性の検証とシミュレーションを行うためのパラメータを設定する.

一般的にスペイン風邪の感染力は R_0 は 1.5 から 3.5 程度といわれている[11]. 今回は 1.5, 2.5, 3.5 を採用しシミュレーションを行った. また実測値には 1918 年 8 月から 1919 年 7 月までの日本におけるスペイン風邪の流行のデータを使用した. なおパラメータは $N=56,000,000$, $\gamma=2$ としシミュレーションを行った (表-3).

表-3 シミュレーション結果

	実測値	$R_0=1.5$	$R_0=2.5$	$R_0=3.5$
総数	25,7363	24,9012	387,419.4	437,858.9
ピーク時	約 45,000	約 42,954	約 158,464	約 212,015

* すべて死亡者である

表-3 から $R_0=1.5$ のときは実測値と非常に近い値になった. このことから 1918 年 8 月から 1919 年 7 月までの日本におけるスペイン風邪の感染力は $R_0=1.5$ であると推定できる.

5. シミュレーションを使用した予測

5.1. 首都圏における感染者数

現代の世界において, スペイン風邪のような感染力が強い新型インフルエンザが出現した場合どの程度の被害が発生するのかモデルを使いシミュレーションし, 評価する. 今回は首都圏において行う. 首都圏は人口密度が大きく, ひとたび流行がおこると被害が甚大になる可能性があるためである.

平成 17 年 10 月, 現在の首都圏の人口は約 4200 万人である[12]. 新型インフルエンザの感染力をスペイン風邪級 ($R_0=1.5$) とそれ以上 ($R_0=3.5$) の 2 種類を仮定した. さらに死亡率をスペイン風邪の実例である 0.0122 と 0.0529 としシミュレーションを行った. (図-9)

シミュレーション結果から $R_0=1.5$ のとき感染者数は約 1530 万人, $R_0=3.5$ のときは約 2700 万人感染すると予測す

ることができる。これは首都圏総人口の 1/3 から 1/2 以上にあたる。膨大な人が感染することにより経済、社会に甚大な影響を与えると考えられる。

$R_0=1.5$ のとき

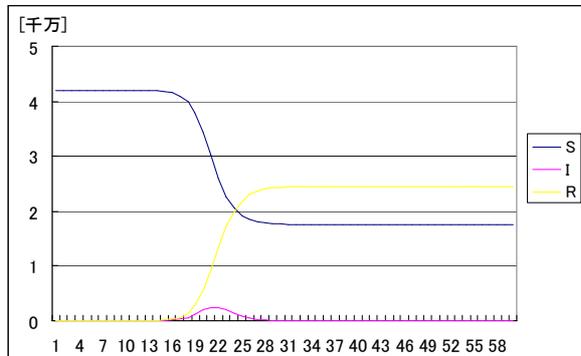


図-9 シミュレーション結果 ($\gamma=2$)

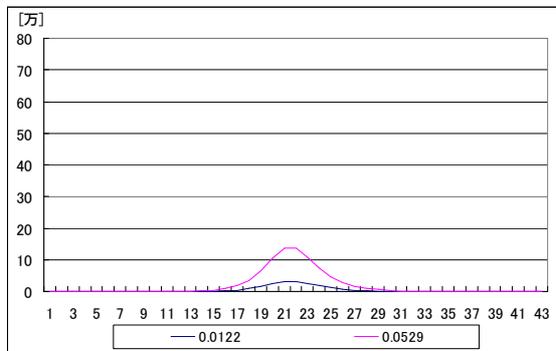


図-10 シミュレーション結果 (死亡者数)

$R_0=3.5$ のとき

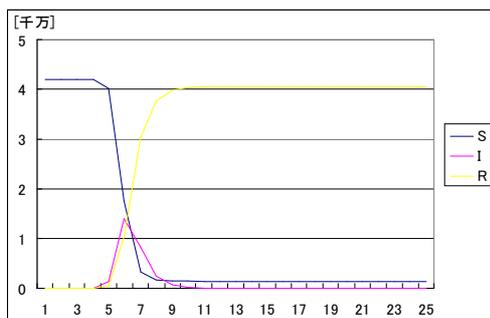


図-11 シミュレーション結果 ($\beta=1.25 \times 10^{-7}$)

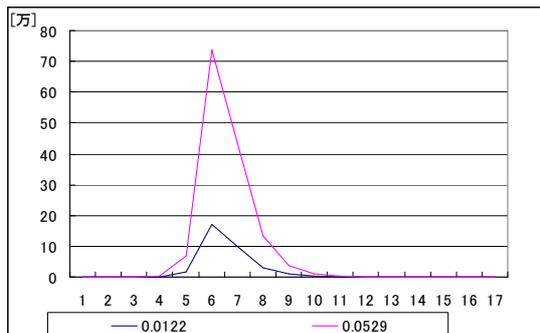


図-12 シミュレーション結果 (死亡者数)

5.2. 経済損失

上記のシミュレーション結果による新型インフルエンザの被害が実際の程度首都圏の経済に影響をあたえるか検討する。今回、経済全体を国家、企業、家計の3種類にわけ検討する。以下が各々の項目である。

● 国家

新型インフルエンザ感染者への医療費の負担をしなければならない。一般的なインフルエンザ患者の治療費は平均 15,000 円と言われている[13]。ここで、すべての感染者が受診するものと仮定と、感染者 1 人に対し、国家はその 7 割の 10,500 円の負担をすることになる。この方法により、国家の経済損失を国家が支払う治療費の合計として考える。

● 企業

1 人がインフルエンザに感染した場合、完治するまで企業はその分の労働力を失うことになる。首都圏における一人当たりの 1 日の平均所得は約 3500 円といわれている[14]。感染してから完治するまで 1 週間と仮定し死亡者の労働力の損失も 1 週間とすると、企業は 1 週間分の所得 24,500 円の労働力を失うことと考えられる。よって今回企業が損失する労働力を全感染者の平均所得の和とし、企業への経済損失として考える。

● 家計

インフルエンザに感染した場合、病院に行くなど治療を受けることにより、医療費を支払わなければならない。国家のとき同様、インフルエンザ治療費は 15,000 円かかる。患者はその 3 割の 4,500 円負担することになる。ここでインフルエンザ感染者全員が治療を受けるとし、家計の経済損失をインフルエンザ患者全員の医療費の合計として考える。

3 項目それぞれインフルエンザ感染者数を前節の 1530 万人 ($R_0=1.5$) と 2700 万人 ($R_0=3.5$) とし経済損失を算出した。

表-4 各々の経済損失

	$R_0=1.5$	$R_0=3.5$
国家	1,606 億 5 千	2,835 億
企業	3,748 億 5 千	6,615 億
家計	688 億円 5 千	1,215 億
合計	6,043 億円 5 千	10,655 億

(単位：万円)

それぞれ莫大な損失があることがわかる。よって、新型インフルエンザが首都圏に流行したら首都圏のみならず国家も莫大な財政的打撃をうけると考えられる。

5.3. 対策

前節により、インフルエンザの流行が起こると経済に多大なる影響を与える可能性があることが示された。したがって、流行させない対策が重要となる。しかし、一般的考

えられるワクチンはすでに存在しているインフルエンザには有効な対策だと考えられる。しかし、新型インフルエンザはワクチンに必要なインフルエンザウイルスが今まで存在していないので有効なワクチンは作れないと考えられる。また、インフルエンザの流行を防ぐタミフルという特効薬もあるが、これは新型インフルエンザの場合、それに適したタミフルを作るためには半年程度かかるもとと考えられている[3]。したがっていずれも有効な対策だとは言い切れないと考えられる。そこで、有効な対策として感染者を外出などなせないことにより、未感染者に感染させないことが考えられる。これは学級閉鎖などに代表とされる対策である。

では、上記の対策がどれだけ効果があるかシミュレーションして検討する。首都圏を対象として、 $R_0=1.5$ 、 $\gamma=4.0$ と $\gamma=6.0$ として検証する。

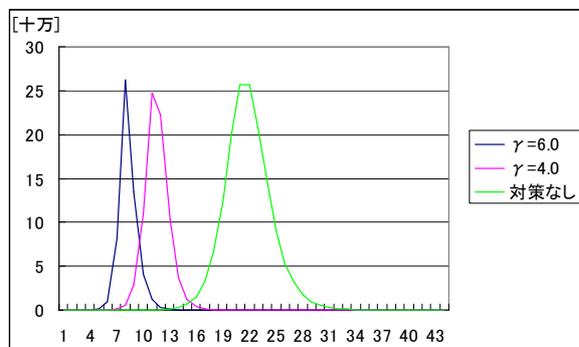


図-13 対策による被害の推移

- ・ 対策前 約 1530 万人
- ・ 対策($\gamma=4.0$) 約 773 万人
- ・ 対策($\gamma=6.0$) 約 550 万人

図-13のように、 γ （隔離率）上げると新型インフルエンザによる被害がかなり減少する。

6. 考察

今回、鳥インフルエンザの流行による被害予測と流行拡大対策による被害低減の効果を過去の事例とモデルを使用し検証した。

シミュレーション結果によって首都圏に鳥インフルエンザの流行が発生した場合、最悪のシナリオとして総人口の半分以上の人がインフルエンザに感染し、百万人以上の死者が出ることがわかった。また、首都圏の経済にも甚大な影響をあたえ、少なくとも数千億円の経済損失が発生することがわかった。

もし、鳥インフルエンザが人から人への感染するよう変異した場合、鳥インフルエンザの流行を防ぐ対策が早期に必要である。また、その対策がどの程度有効なのか検証する必要がある。今回対策として、学級閉鎖に代表とされる

感染者を出さないようにし、未感染者への感染を防ぐ「隔離」対策の有効性をモデルを使用し検証した。その結果、感染者が少しでも外出するのを控え、感染させないように心がければ、かなり流行は低減できる可能性があることがわかった。

今回シミュレーションのために使用した SIR モデル自体は人口閉鎖モデルあるためある地域への外部からの流入者については考慮する必要は無い。しかし、より精密なシミュレーションをするために感染に影響を及ぼしそうな人口密度や流出入を加味する必要であると考えられる。また、鳥インフルエンザ以外にも AIDS や SIRS などインフルエンザとは異なった感染症のシミュレーションもする必要があると考えられる。

参考文献：

- [1] 稲葉寿, 数理人口学, 東京大学出版会
- [2] 梅田悦生, 新型インフルエンザ アウトブレイク前夜, 時事通信社
- [3] 川岡義裕, インフルエンザ危機, 集英社新書
- [4] 菅谷憲夫, インフルエンザ 新型ウイルスの脅威, 丸善ライブラリー
- [5] 岡田晴恵, 鳥インフルエンザの脅威, 河田書房新社
- [6] Biotechnology Japan,
<http://biotech.nikkeibp.co.jp/fsn/kiji.jsp?kiji=495>
- [7] William H. Press, Brian P. Flannery, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, Numerical Recipes in C : The Art of Scientific Computing, Cambridge University Press
- [8] 金野秀敏, 工学のための微分方程式入門, コロナ社
- [9] 池田ほか, 日本におけるスペイン風邪の精密分析, 東京健安研七年報, Vol56, pp369-374(2005)
- [10] J.D.Murray, Mathematical Biology, Second, Correncted Edition, Springer-Verlag
- [11] Christina E. Mills, Modeling the Transmission of Pandemic Influenza to Estimate the Basic Reproductive Number, Harvard Medical School, HST, (2003)
- [12] 国土交通省, 平成 17 年度 首都圏整備に関する年次報告, 首都圏白書
- [13] 加地ほか, 外来インフルエンザ患者の医療費に関する検討, 感染症学雑誌, Vol.75, No.6, pp460-463(2001)
- [14] 経済企画庁経済研究所, 県民経済計算年報 平成 12 年度版, 大蔵省印刷局(2000)