

確率数理モデルを用いたSARS対策の評価

—大阪の事例の検討—

オオクサ ヤスシ キクチ ヒロユキ
大日 康史*¹ 菊池 宏幸*²

目的 本研究では、2003年5月における台湾人医師の国内移動に伴う患者発生の可能性を、確率数理モデルを用いて検証し、公衆衛生的対応が感染抑制にどの程度貢献していたかを検討する。

方法 人口を一定とした確率モデルを用い、自然史や感染性 R_0 は先行研究による。また、その対応として公衆衛生当局による接触者の捕捉をパラメーターとして用いて、国内での患者発生の可能性を評価する。また、公衆衛生当局が行うのは接触者の把握、健康状態の把握、前駆期、症状期の入院隔離までで、それ以上の、例えば未発症の接触者の隔離等は行わない。感応性分析として、接触者捕捉率を変化させる。なお、把握された接触者が前駆期に入った場合、および未把握の接触者が症状期に入って十分に期間が経過した場合の入院隔離率は100%とする。

結果 接触者捕捉率を日率50%、 R_0 を3としたときの推定国内患者発生数は2,948人である。感応性分析の結果、接触者捕捉率が0%であれば3人以上の患者が発生していたであろう確率は90%以上であるが、接触者捕捉率が100%であればその確率は約10%未満まで低下する。

考察 SARSによる国内患者の発生数を0にすることはできない。これは初期段階の遅れによるところが大きい。つまり台湾人医師により国内で感染患者が発生しなかったのは、適切な公衆衛生対応の結果というよりは、むしろ偶然の産物である可能性のほうが強いと示唆される。

キーワード 感染症対策, SARS, 確率数理モデル, 政策評価

I 緒 言

2003年3月12日、WHOによるGlobal Alertが出され、その後、世界各国で発生した重症急性呼吸器症候群(以下、SARS)は最終的に29か国に伝播し、8,000人以上の患者が発生した。感染地域として最も多くの感染者を抱える地域はアジアである。特に東アジアが中心で、同年9月26日のWHOの最終的な報告¹⁾では、2002年11月1日から2003年7月31日までの患者数は中国が5,327人と最も多く、次いで香港(1,755人)、台湾(346人)、カナダ(251人)、シンガポール(238人)となっており、アジアだけでその数は全世界の9割以上となった。

一方、わが国では7月15日までに疑い例52件、可能性例16件の報告²⁾があるものの、このような深刻なアジア内での爆発的感染が起こったにもかかわらず、SARS感染が確定した患者の報告は存在しない。しかしながら、2003年5月8日から13日にかけて、台湾人医師がSARS症状を呈したまま国内を観光し、帰国後隔離治療を受けるという事例³⁾が発生した。2次感染の危険性が存在するまま国内を移動したことで、観光として訪れた各場所で不特定多数が曝露を受けた可能性がある。この台湾人医師による国内のSARS感染は起こらなかったとされている。これについて、公衆衛生的対応が適切であったから感染を防止できたのか、あるいは、単に彼の行動が抑

* 1 国立感染症研究所主任研究官 * 2 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻博士課程

制的であり、幸運にも感染を免れたのか、のいずれであるかを、この1度の経験から推論することはできない。そこで、本研究では、台湾人医師の国内移動に伴う患者発生の可能性を確率数理モデルを用いて検証し、当時とられた公衆衛生的対応が感染防止にどの程度貢献していたかを検討する。さらに、SARSをはじめ、より広義での輸入感染症あるいは人為的な病原体曝露に対する公衆衛生政策を広く政策評価する分析手法を提示することも目標としている。

II 台湾人医師の行動と日本国内での対応

台湾人医師本人の国内外での行動と、本事例に関する日本国内の対応を経時的にまとめる。(表記の日付はすべて2003年)

台湾人医師は台北市内の病院で5月4日、5日、SARS患者の治療を行った。8日、台湾から空路にて日本に入国し、ホテルに宿泊。この時点ではまだ発熱などの自覚症状はなかった。

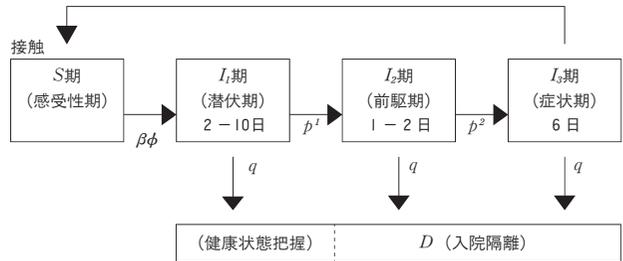
9日に入り発熱。医師本人は感冒と判断し、旅行に同行した。その日、貸切バスと地下鉄を利用しながら大規模テーマパークを訪れた。10日～12日も同様に国内を観光した。その際、貸切バスのほか、20～30人乗りのケーブルカーも利用する。なお、発熱には市販薬で対応していた。

13日、バス移動後、午後から空港に移動。空路、帰国した。帰国時の体温は平熱であったが、15日、台湾国内でSARS疑いの症状が発現し、病院にて隔離治療が開始された。

日本国内の各感染症対策部局には、16日午前9時ごろ、民間の医師から台湾人医師の情報が第1報として大阪府に伝えられた。大阪府は午前10時までには厚生労働省に連絡するが、午後4時になって同省の回答があり、それを受け午後9時に知事を本部長とする「感染症対策本部」が設置された。

翌日の17日から濃厚接触者への健康調査の継続実施、管理指導および宿泊者と接触可能性の

図1 数理モデルの概要



ある人に対する追跡調査を柱とした対策を実施。その1週間後の23日、台湾人医師問題に関しての国内安全宣言が発表された。

III 数理モデル

数理モデルは、インフルエンザのパンデミック・プランニング⁴⁾やバイオテロ⁵⁾、あるいは予防接種の効果⁶⁾の検討に適している。SARS対策においても同様で、既に欧米を中心に研究が進められている⁷⁾。

従来のSARSにおける数理モデルでは確定的なモデルが採用されてきたが、これは、インフルエンザや麻疹等、人口において大流行する疾患には適しているものの、SARSや天然痘のように、初発患者が1人あるいはごく少数の場合には、厳密な意味では適用できない。このような状況では、感染伝播の人数の推移ではなく、感染確率の推移をモデル化する確率モデル^{8) 9)}で描写することがより適切となる。天然痘やSARSの数理モデルに確率モデルを適用するのは本研究が最初である。

まず、SARSの自然史として、大きく分けて次の4つの段階を想定する(図1)。すべての人口は感受性者であるとする。この状態を数式上ではSと表記する。曝露を受け、感染が成立してから前駆的症状が発現するまでの期間が潜伏期である。前駆期は発熱を主として、発熱および乾性咳嗽が発現する期間である。症状期はSARSの典型的な発熱と咳などの症状に加え肺炎症状が進行する時期である。本来であれば、症状期から死亡、あるいは回復という段階があり、回復した場合には免疫獲得者として社会に戻るとい

う過程があるわけであるが、前述したように、本研究の目的が輸入例に対するごく初期の公衆衛生的対応への評価であるために、また、死亡率が若年者、高齢者間で大きな差¹⁰⁾があり、予後が感染者の年齢分布に強く影響されるために、予後に関してはあえてモデル化しない。さらに、免疫獲得者の社会への復帰も考慮しないが、人口の圧倒的多数が感受性者である場合には、この仮定の社会全体への影響は大きくない。

各段階から次の段階への移行は次のようにモデル化される。まず、感染性は一定の確率分布 ϕ に従っているとす。感染性を有しない患者における ϕ は0である。その上で1人の感受性者が患者と接触した場合、感染が成立する確率は、感染力 R_0 と感染性分布 ϕ との積によって計算される。ここで R_0 とは基本再生産数(basic reproduction number)で、周囲が完全に感受性者である場合における1人の感染者から起こる平均的な二次感染者数を示し、感染力を表す指標として用いられる。ただし感染力は、 R_0 のみならずその自然史の長さ(端的には感染から感染性を有するまでの期間)にも強く依存することに留意が必要である。確率モデルでは、実際には特定の個人の状態が確率分布として与えられるので、その個人が感染したか否かは、感染した状態の確率の総和として定義される。したがって、その感受性者の感染は0か1ではなく、0~1の範囲の確率として与えられる。潜伏期から前駆期、前駆期から症状期へは、ある期間は遷移しないことも含めた一定の遷移確率に従って移行する。なお、前述したように、症状期から回復期への移行は不明なので、症状期は一定期間のみを想定する。

公衆衛生的対応としては、現実にとられた対応に即して、接触者の把握、健康状態の確認、前駆の症状が出た場合には直ちに入院隔離とする。つまり、症状のない接触者は自宅隔離されることはない。接触者は大阪の事案でも示されているように多数にのぼるので、その捕捉には1日当たり一定の捕捉率でのみ捕捉されるとする。逆に、健康状態の把握、入院隔離には時間を要せず、つまり、捕捉されている者が発症し

た場合には100%の確率で入院隔離されるとする。換言すれば、公衆衛生的対応は捕捉率のみに集約される。

また、大阪の事例では感染が発覚したのが離日後であり、それに伴い対応も遅れた。そうした時間的な遅れも実際に即してモデル化する。なお、入院隔離後の院内感染による医療従事者への感染は考慮しない。以上をまとめると、公衆衛生的対応がとられるまでの時間的遅れと、接触者の捕捉率が十分に高くない場合にのみ、捕捉漏れした感染者が感染力を有し、SARSの市中感染をひき起こすことになる。

そのためにモデル上では、未接触者と、捕捉の有無別の非感染接触者、捕捉の有無別の各段階の患者が区別される。捕捉され隔離された患者は仮定によりそれ以上感染をひき起こさないで、一括して D と表記する。前述したように、感染していても潜伏期は隔離されない。しかし、潜伏期は感染性もなく、また、前駆的症状が出れば直ちに入院隔離されるとしているので、 D にこれを加えても推定患者数の計算には全く影響しない。

市中の未把握潜伏期患者を I_1 、市中の未把握前駆期患者を I_2 、市中の未把握症状期患者を I_3 とする。 R_0 を β とし、 p_1 は I_1 と I_2 間の、 p_2 は I_2 と I_3 間の遷移確率とする。 q は隔離される確率を指し、隔離された D は市中において新たな感染を起こすことはない。 q が一定であるのは非現実的かもしれない。実際には、症状の程度あるいは患者数によって異なりうると考えられる。しかし、それに対する知見もないのでここでは一定とする。 N_1 、 N_2 、 N_3 はそれぞれ I_1 、 I_2 、 I_3 での最大の日数とする。特に N_3 は6日とする。つまり、症状期の7日目には、接触者追跡調査で把握されていなかった場合も100%の確率で入院隔離されるとする(図1)。

以上のモデルを数式で示したものを付録に示す。また、記号や変数も表2にまとめておく。各式の意味を簡単に述べると、まず(1)式で、感受性者が感染者と接触したが、感染が成立せず感受性者であり続ける確率を示している。逆に、感染が成立する確率は(3)式である。ここで感染

表1 基本モデルの設定

変数など	設定	出典
R_0 (基本再生産数)	3	7)
感染確率の分布	症状期のみ一様分布	12)
潜伏期の分布	2-10日(1日当たり一定の確率で移行)	同上
前駆期の分布	1-2日(1日当たり一定の確率で移行)	同上
症状期の分布	最大6日	同上
初発患者数	1(ただし発熱後5日目に帰国)	3)
感受性人口	2万人	仮定
対象期間	30日	仮定
対策	発熱後9日目から接触者の把握・健康状態の確認、発熱などの前駆的症狀が発症した者の入院隔離	3)
接触者捕捉率	0.5	5)

表2 パラメーターと変数の設定

パラメーターと変数	概要
S	非接触感受性者
D	隔離患者
I_1	市中未把握潜伏期感染者
I_2	市中未把握前駆期感染者
I_3	市中未把握症状期感染者
β	R_0 /総人口
p_1	潜伏期から前駆期への遷移確率
p_2	前駆期から症状期への遷移確率
q	隔離される確率
ϕ	感染性の分布

が成立する時期は感染者（新たな感染を起こしう患者）は症状期だけに限定している。(2)式は捕捉される確率で、それは前日までに捕捉されている確率と、今日捕捉される確率、今日未捕捉のまま症状期の最後 N_3 を迎える確率の合計である。(4)式は未捕捉で潜伏期にいる患者が捕捉もされず市中の潜伏期にとどまり続ける確率、(5)式は前駆期に進展する確率を示している。(6)式は未捕捉で前駆期にいる患者が未捕捉で前駆期にとどまり続ける確率、(7)式は未捕捉で症状期に進展する確率、(8)式は未捕捉で症状期にいる患者が未捕捉でい続ける確率をそれぞれ示している。

ベースケースとしては、接触者の1日当たり捕捉率は、天然痘における研究⁷⁾から仮想的に50%とする。当然のことながら、公衆衛生的対応がとられる前は捕捉率は0%である。 R_0 を3に固定してシミュレーションを行った。

シミュレーション期間は30日間とし、人口は2万人とする。つまり、人口2万人の集団に対し、台湾人医師1人から感染を起こし、最終的に30日後に発生するであろう患者数を推定する。ただし、この仮定は感受性人口が2万人であり、30日間で感染が終息することを意味しているわけではない。時間単位は1日であり、2万人1か月のシミュレーションには、60万×状態数の行列を必要とするために、計算能力の限界に近い。しかし今回の設定は、本研究の目的である感染の初期段階での公衆衛生的対応の評価という側面においては大きな問題ではない。さらに、感受性人口も限定的でなく、実際にはそれ以上

であったとしても推定患者数には影響しない。その他のパラメーターに関する設定は表1にまとめてある。

さらに感度分析として R_0 を3を中心に1から5までの三角分布（最小最大で確率が0、中心で確率が最大となる三角の形状をした分布）に従わせた。

IV 結果

ベースケース、つまり R_0 が3、捕捉率50%での推定患者数は2,498人である。つまり30日後には約2.5人の患者が発生していることとなる。これは多数の者がわずかずつの確率で感染する可能性を有しており、その合計が2,498であるという意味である。もし、同様の事例が無数に生じた場合には、0人である場合、1人である場合、……10人である場合、……があり得るがその期待値が2,498人である。

感応性分析として、まず R_0 を3に固定して捕捉率が0%の場合は9,027人と約3倍になる。つまり、50%の捕捉によって約1/3に患者数を抑制できる。逆に完全な捕捉、つまり100%であれば2,331人まで低下する。捕捉率をベースケースからさらに上げることによって、0.6人下げられる。これは20%の患者数の削減を意味する。

さて、 R_0 を三角分布に従って分布させ、接触者捕捉率ごとにみたものが図2である。この図は、各線（右上から、2、3、4、5、7、11、15、20人以上）で示された患者数が、30日目に発生していたであろう確率が示されている。つまり、接触者捕捉率が0であれば3人以上の患

者が発生していたであろう確率（右上2本目の線）は90%以上であるが、接触者捕捉率が100%であればその確率は10%未満まで低下する。また、4人以上の患者が発生する確率は、接触者捕捉率が32%以上であれば0%になる。これは十分な人員が初期の公衆衛生的対応に配置された場合には、ほぼ確実に4人以上の患者発生を防げることを意味している。

V 考 察

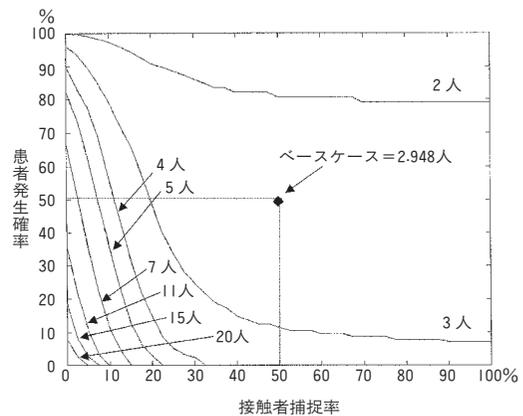
国内患者発生を1人以下に抑えるのは、結果として不可能である。仮に接触者捕捉率が100%であったとしても、国内患者発生数は約2.3人である。これは初期段階における数日間の対応の遅れによるものと推測される。しかしながら、今回のシミュレーションによって国内患者の発生が存在しえたという結果が得られたことは重要である。つまり、今回、日本国内で台湾人医師の日本国内観光による患者が発生していないことは、本研究による検討の結果のみを解釈するならば、公衆衛生的対応が適切であったと評価するよりも、偶然の産物である可能性のほうが強いと示唆される。

そのほかに、SARSに関する病態について、徐々に明らかになってきた点として、発症初期（前駆期）の感染性が、本事例におけるいわゆる症状期とは著しく異なる点も勘案しつつ、今後、検証を重ねていく必要がある。すなわち、シンガポールからのデータを見ると、疾病発症後5日以内に症状のある症例が隔離された場合、ほとんど二次感染者が出ていない、とされる¹¹⁾。

計算能力の限界から期間を30日としたが、それは流行期間が30日であることを意味しない。したがって、終息するまでの期間、あるいは累積患者数の分析も別途必要であろう。

本稿の限界として、接触者捕捉率は天然痘におけるアメリカでの前例を用いているため、実際に日本でのSARSにおける捕捉率がどの程度になるかは明らかでない、という点を指摘できる。仮に捕捉率が今回のベースケースよりも高い場合、推定患者数はより小さくなりうる。大阪の

図2 患者数の分布



事例はそれを考える上での適切な資料となりうるので、その検証、評価が望まれる。

謝辞

本研究は、2003年度日本公衆衛生学会、感染症学会中日本地方会、臨床経済学研究会で報告された。各学会の参加者による有意義な議論に感謝します。特に、九州大学医学研究科徳永章二助手、京都大学経済学研究科西村周三教授に感謝します。大阪府八尾保健所本多智佳保健師から貴重な情報を提供していただいたことに感謝します。また、国立感染症研究所感染症情報センターの谷口清州室長、砂川富正加主任研究官、重松美加主任研究官、増田和貴FETP研究員に指導していただいたことを感謝します。最後に、松本和子さんから研究補助をいただいたことに感謝します。

文 献

- 1) Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July, 2003. www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/ (accessed on November. 11th, 2003)
- 2) 厚生労働省 我が国における「重症急性呼吸器症候群 (SARS)」の疑い例等の報告状況 www.mhlw.go.jp/topics/2003/03/tp0318-1c.html (accessed on November. 11th, 2003)
- 3) 厚生労働省 台湾人医師日本国内行程表および接触

- 調査の状況 www.mhlw.go.jp/topics/2003/03/dl/tp0318-1j2.pdf (accessed on November. 11th, 2003)
- 4) Marianne L. L. van Genugten, Marie - Louise A. Heijnen, and Johannes C. Jager Pandemic Influenza and Healthcare Demand in the Neitherlands : Scenario Analysis Emerging Infectious Diseases 9, 2003 ; 531-38.
 - 5) Metlzer, M. I., Damon, I., LeDuc, J. W., and Miller. J. D Modeling potential response to smallpox as a bioterrorist weapon, Emerging Infectious Diseases 7, 2003 ; 959-69.
 - 6) Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost - effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. JAMA 1994 ; 271 : 375-81.
 - 7) Marc Lipsitch, Ted Cohen, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome, Science, 300 (5627), 2003 ; 1884-5.
 - 8) John A. Jacques, Carl P. Simon The Stochastic SI Model with Recruitment and Deaths I. Comparison with Closed SIS model Mathematical Biosciences 117 : 1993 ; 77-125.
 - 9) James S. Koopman, Stephen E Chick, Carl P. Simon, et al. Stochastic effects on endemic infection levels of disseminating versus local contacts. Mathematical Biosciences 180 : 2002 ; 49-71.
 - 10) C. A. Donnelly, A. C. Ghani, G. M. Leung, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 361 ; 1761-66.
 - 11) Gay N, Ma S. Presentation on the modelling of data from Singapore, Global Meeting on the Epidemiology of SARS World Health Organization, Geneva, Switzerland, 16-7 May. 2003.
 - 12) West Pacific Regional Office (WPRO) Multi Country Outbreaks www.wpro.who.int/sars/wpro_presentation/default.asp (accessed on November 11th, 2003)

付録 数理モデル

確率モデルでは、感染者との接触、感染が連鎖的に生じていると考えている⁸⁾⁹⁾。つまり、総人口に番号が振られており、第 $c(j)$ 個人が第 j 個人と $T(c(j)) - 1$ 期に接触するとしてモデルが構成される。なお、 $c(j)$ は、第 j 個人と接触した個人を示す集合である。以下の数式における添字 s は状態を示す引数である。各パラメーターの設定を表2に示す。

感染不成立の確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(T(c(j))) = S] = 1 - \beta \sum_{s=1}^{N_3} \phi(s) \text{Prob}[x_j((T(c(j))) - 1) = I_3(s)] \quad (1)$$

隔離される確率

$$\begin{aligned} \text{Prob}[x_{c(j)}(t) = D] = & q \left(\sum_{s=1}^{N_1} \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_1(s)] + \sum_{s=1}^{N_2} \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_2(s)] \right. \\ & \left. + \sum_{s=1}^{N_3} \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_3(s)] \right) + \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = D] + \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_3(N_3)] \\ & (t = T(c(j)) + 1, T(c(j)) + 2, \dots) \quad (2) \end{aligned}$$

注 潜伏期の状態では隔離はされないが、前駆期に入れば直ちに隔離されるために、モデル的には隔離されているのと同等であるので、潜伏期から隔離されているような定式化を行っている。

感染が成立する確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(T(c(j))) = I_1(1)] = \beta \sum_{s=1}^{N_3} \phi(s) \text{Prob}[x_j(T(c(j)) - 1) = I_3(s)] \quad (3)$$

未隔離で潜伏期にとどまる確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_1(s)] = (1-q)(1-p_1(s-1))\text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_1(s-1)]$$

$$(s=2, \dots, N_1; \quad t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (4)$$

未隔離で前駆期に移行する確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_2(1)] = (1-q) \sum_{s=1}^{N_1} p_1(s-1) \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_1(s)]$$

$$(t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (5)$$

未隔離で前駆期にとどまる確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_2(s)] = (1-q)(1-p_2(s-1))\text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_2(s-1)]$$

$$(s=2, \dots, N_2; \quad t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (6)$$

未隔離で症状期に移行する確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_3(1)] = (1-q) \sum_{s=1}^{N_2} p_2(s-1) \text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_2(s)]$$

$$(t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (7)$$

未隔離で症状期にとどまる確率

$$\text{Prob}[x_{c(j)}(t) = I_3(s)] = (1-q)\text{Prob}[x_{c(j)}(t-1) = I_3(s-1)]$$

$$(s=2, \dots, N_3; \quad t = T(c(j))+1, T(c(j))+2, \dots) \quad (8)$$

注 本プログラムの詳細は著者まで問い合わせていただきたい (メールアドレスは ohkusa@nih.go.jp)。