

# 新型インフルエンザ対策のための数理モデル構築

合原 一幸（東京大学 生産技術研究所 教授）

鈴木 秀幸（東京大学 生産技術研究所 准教授）

2009年7月10日

東京大学 生産技術研究所 定例記者会見

## 概要

### (1) 感染症流行の数理モデルによるインフルエンザワクチン製造の資源配分の最適化

（『生産研究』，2009年61巻4号，東京大学で発表予定）。

#### 【論文要旨】

新型インフルエンザ流行が世界的に拡大している。大規模な再流行に備えてワクチン製造が必要だが、製造可能なワクチン総数には上限がある。また、同時に季節性インフルエンザのワクチン製造も求められる。本研究は、ワクチン製造資源を最も合理的に新型インフルエンザに配分する数理的手法を提案するものである。新型インフルエンザ単独の流行閾値条件に近いワクチン接種割合（あるいはそれ以上）を達成できるとき、全資源を新型インフルエンザに費やすことは最適でない。本研究のモデル想定とパラメータ推定値が再流行を十分に記述できると仮定すると、来年度以降のワクチンの年間最大製造量5000万人分の82.2%を新型インフルエンザに配分することで全死者数が最少に抑えられるものと考えられる。2009年度は、製造可能な新型インフルエンザのワクチン総数に上限があるが、新型インフルエンザの再生産数が季節性のその0.9倍以上ならば、年度内に残る製造資源の全てを新型インフルエンザに費やすことが適切と考えられる。

#### 【公衆衛生的な意義】

【1】わが国では、いまだ全人口に対する新型インフルエンザ（H1N1）の確定診断者総数は小規模だが、北半球ではインフルエンザの季節性の特徴などから今秋以降の大規模な再流行が危惧されている。新型インフルエンザ対策には大きくわけて、(1) 検疫・隔離や学校閉鎖など非特異的な対策（non-pharmaceutical interventions）と(2) 抗ウイルス薬やワクチンを利用した特異的な医学的介入（pharmaceutical interventions）がある。前者の効果は専門家間で議論の最中にある。また、後者のうち抗ウイルス薬に関しては、既に薬剤耐性ウイルスの出現が報告されている。そのため、詳細なワクチン接種計画は、新型インフルエンザの大規模な再流行に対する介入手段のうちで、最も重要な対策の1つとして位置づけられる。しかし、一定期間のワクチン製造能には上限があ

り、新型だけでなく季節性インフルエンザのワクチン製造も必要である。このことから、新型インフルエンザウイルスのワクチン製造計画に関する最も適切な考え方を科学的に明らかにすることが求められる。本研究は、新型と季節性インフルエンザの疫学的特徴の差異（感染性および毒性の違い）を加味することによって、ワクチン製造能を合理的に配分するための数理的研究手法を開発した。

**【2】** 季節性インフルエンザと新型インフルエンザへの最適なワクチン製造資源の配分は、「どれくらい感染しやすいか」を意味する感染性指標である再生産数と、「発病するとどれくらい死亡するのか」を意味する毒性指標の致命割合、の 2 つの情報を有効に利用して考えるべきである（専門用語は下記参照）。つまり、これら 2 つの違いを季節性と新型の間で理論的に比較しつつ、最適な製造計画を考えることが有用である。2009 年度の本邦の場合、約 4000 万人分の季節性インフルエンザワクチンの製造が現時点ではほぼ完了に近づいており、7 月中旬以降のワクチン製造資源のほとんどを利用することによって 1400～1700 万人分の新型インフルエンザワクチンを年内に、来年 2 月までであれば 2300～3000 万人分の同ワクチンを製造することが可能とされている。現在までに世界各国で得られた感染性および毒性の推定値を利用して数理モデルを分析した結果、既に 4000 万人分の季節性インフルエンザワクチンが製造されているならば、7 月以降に製造計画のほとんどを新型インフルエンザに切り替えることによって総インフルエンザ死亡者数が最少に留められると考えられた。このことから、ワクチン製造能の切り替えに関する政策判断は適切と考えられた。

**【3】** また、来年度以降は製造資源の約 8 割を新型インフルエンザに配分することが最適と考えられた。現在、「最も優先的に新型インフルエンザワクチン接種を実施すべき属性（年齢、職業や基礎疾患など）」および再感染の可能性などの現実的要素をさらに取り込むことによって、数理モデルを東大・生産技術研究所の田中剛平助教も加わって発展させており、近日中には最適なワクチン接種計画を明らかにした研究成果も公表する予定である。

#### [専門用語に関する説明付記]

再生産数…1 人の感染者が生み出す 2 次感染者数の平均値を意味し、病原体の感染性の指標（どれくらい感染しやすいのか）に用いられる。季節性および新型インフルエンザの再生産数の期待値は 1.3 および 1.5～1.6 程度と考えられている。

致命割合…発病者のうちで死亡する者の割合を意味し、病原体の毒性の指標（どれくらい致命的になりやすいのか）に用いられる。季節性インフルエンザでは約 0.1%、新型インフルエンザでは最大で約 0.4%と推定されている。

## (2) 人の流れの高精度時空間データを駆使した新型インフルエンザの東京都市圏解析システム

東大・生産技術研究所の鈴木秀幸准教授、関本義秀特任講師、柴崎亮介教授、合原一幸教授らのグループは、東京都市圏における新型インフルエンザ感染拡大状況をシミュレーションする解析システムを開発した。本シミュレータは、東京都市圏における人の流れの高精度時空間データをインフルエンザ感染拡大モデルと組み合わせることにより、現実の感染拡大に近いシミュレーションを可能とするものである。本解析システムを用いることにより、外出規制やワクチン接種などの各種対応策の効果をより定量的に評価することが可能となる。

連絡先

合原 一幸

TEL 03-5452-6691

FAX 03-5452-6692

電子メールアドレス aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp

# 感染症流行の数理モデルによるインフルエンザワクチン製造の資源配分の最適化

Optimizing resource allocation for vaccine production against seasonal and pandemic influenza by means of epidemic modeling

西浦 博\*・合原 一幸\*\*

Hiroshi NISHIURA and Kazuyuki AIHARA



## 1. はじめに

2009年4月以降、新型インフルエンザ(H1N1)の流行が世界的に拡大している<sup>1)</sup>。わが国では、いまだ全人口に対する確定診断者総数は小規模だが、日本を含む北半球では、インフルエンザの季節性の特徴から、今冬および来年度以降に大規模な再流行が危惧されている<sup>2)</sup>。その予防策の1つとして、新型インフルエンザに対するワクチンの早急な製造計画と実際の生産が進められている。

しかし、1年間で製造可能なワクチン総数には上限があり、それは5000万人分程度(あるいはそれより若干多い)と言われている。つまり、日本の総人口を1億2800万人とすると、その39.1%に対してのみ接種することが可能である。また、同じ設備を利用して季節性インフルエンザのワクチンを製造することも求められる。2009年度の場合、約4000万人分の季節性インフルエンザワクチンの製造後、ほとんどの製造資源を新型インフルエンザワクチンに費やすことによって2500万人分を年度内に確保することが計画されている<sup>3,4)</sup>。他方で、どれだけワクチン製造資源を新型インフルエンザに配分すれば良いのか、という課題に関して、客観的かつ科学的な意思決定手法がまだ提案されていない。新型と季節性インフルエンザの疫学的な違いは主にそれらの伝播能力と毒性(重症化頻度)の差異に認められるので、この課題は「どのようなワクチン製造資源の配分をすれば、インフルエンザの総死者数を最少に抑制できるのか」という理論疫学の問題として置き換えられ、数理的アプローチが可能である。すなわち、オペレーションズ・リサーチで議論される一種の資源配分問題となる。

本研究は、限られたワクチン製造資源を最も合理的に新型および季節性インフルエンザに配分するための数理的手法を提案するものである。課題の緊急性を考慮して、本稿では最も単純な感染症流行の数理モデルを利用してワクチン製造の資源配分の最適化を行う。

## 2. 感染症流行の数理モデル

### 2.1. 数理モデル構造

本研究では直接伝播する感染症の流行モデル(ケルマック・マッケンドリック型モデル)を用いる<sup>5)</sup>。他地域との出入りがない閉鎖人口において、新型インフルエンザと季節性インフルエンザが同時に流行する様相を数理モデル化する。図1に数理モデル構造を示す。同時流行(double epidemic)モデルでは、2つの異なる病原体によって感受性宿主の奪い合いが起こる。感受性宿主 $S(t)$ は感染力 $\lambda_s$ および $\lambda_p$ の率で季節性および新型インフルエンザに罹患する。それぞれの感染性宿主 $I_s(t)$ および $I_p(t)$ は、平均世代時間 $1/\gamma_s$ 日および $1/\gamma_p$ 日の後に感染性を失い、回復するものとする。流行期間がヒトの出生や死亡と比較して十分に短いため、背景にある人口動態を無視できるとする。このとき、感受性人口と感染性宿主の接触による感染症流行の時間発展は以下の微分方程式系で記述できる：

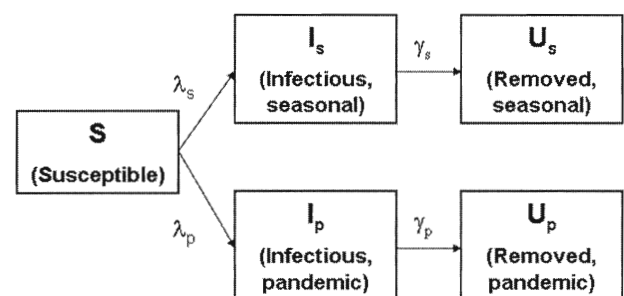


Figure 1. Double transmission dynamics of seasonal and pandemic influenza.

$S$ ,  $I_s$ ,  $U_s$ ,  $I_p$  and  $U_p$  represent the number of susceptible, infectious and removed seasonal influenza cases, and infectious and removed pandemic influenza cases, respectively. Susceptible individuals experience seasonal and pandemic influenza infections at the rates  $\lambda_s$  and  $\lambda_p$ , respectively. Infectious individuals of seasonal and pandemic influenza lose their capability of secondary transmissions at the rates  $\gamma_s$  and  $\gamma_p$ , respectively.

\*ユトレヒト大学理論疫学

\*\*東京大学生産技術研究所 情報エレクトロニクス系部門

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -(\lambda_s + \lambda_p)S, \\ \frac{dI_s}{dt} &= \lambda_s S - \gamma_s I_s, \quad \frac{dI_p}{dt} = \lambda_p S - \gamma_p I_p, \\ \frac{dU_s}{dt} &= \gamma_s I_s, \quad \frac{dU_p}{dt} = \gamma_p I_p. \end{aligned} \quad \dots\dots\dots (1)$$

ここで  $U_s(t)$  および  $U_p(t)$  は時刻  $t$  における季節性および新型インフルエンザの回復者数である (隔離者や死亡者を含む)。感染力  $\lambda_s$  および  $\lambda_p$  の時刻  $t$  に対する依存は当該時刻の感染性宿主数によって特徴付けられるが、それらは

$$\begin{aligned} \lambda_s &= \gamma_s R_s \frac{I_s}{N}, \\ \lambda_p &= \gamma_p R_p \frac{I_p}{N} \end{aligned} \quad \dots\dots\dots (2)$$

として記述される。ここで  $R_s$  および  $R_p$  は季節性および新型インフルエンザの再生産数であり、それぞれの感染で1人の感染者が生み出す2次感染者数の平均値である。同時流行の再生産数  $R$  は  $R_s + R_p$  で与えられる。 $N$  は全人口であり、 $N=S+I_s+U_s+I_p+U_p$  (定数) とする ( $N$  は日本の総人口で1億2800万人とする)。季節性あるいは新型インフルエンザのいずれかから回復した個体は、1つの同じ流行シーズンのうちに再感染せず、また、2つの病原体の混合感染も起こらないものと想定する。通常、1つのウイルス亜型の感染を経験した集団は休養や隔離などによって一時的に著しく感染機会を失うため、同時期に別の亜型による流行がその集団で拡大する機会が極端に少ない。

**2.2. 数理モデルのパラメータ**

表1に日本人口を想定したパラメータ値を提示する。温帯地域の季節性インフルエンザに共通する推定値として  $R_s = 1.3$  が知られている<sup>6)</sup>。同推定値は人口の一部が季節性インフルエンザウイルスに対して部分的な免疫を有することを既にモデル内で想定した推定値であり、本研究の数理モデル (1) も人口の全てが時刻0で感受性を有すると想定しながらも、 $R_s=1.3$  によって季節性インフルエンザに対する部分的な免疫保持者割合の影響が等価的に調整されているものとする。新型インフルエンザの再生産数は、パラメータ  $\alpha_1$  を導入して  $R_p = \alpha_1 R_s$  と表す。2009年3-4月の流行初期におけるメキシコでの  $R_p$  推定値は1.4~1.6であるので<sup>7)</sup>、ベースライン検討では  $\alpha_1 = 1.2$  とする。しかし、高齢者を中心に新型インフルエンザウイルスに対して免疫を保持する者が存在する可能性が高いため<sup>8)</sup> (その傾向は季節性インフルエンザには見られない)、 $\alpha_1$  はいまだ1未満の可能性もある。また、わが国の  $R_p$  推定値にあるように<sup>9)</sup>、新型インフルエンザが非常に高い伝播能力を有する可能性もある。以上から、本研究では最適なワクチン配分条件の  $\alpha_1$  に対する感度を  $\alpha_1$  が0.8~1.4の範囲で検討する。また、平均世代時間はモデル (1) で  $1/\gamma_s$  と  $1/\gamma_p$  と区別し

Table 1. Parameter values for double epidemic dynamics of seasonal and pandemic influenza

Parameter	Descriptions	Estimate (range)
$R_s$	Reproduction number of seasonal strain	1.3
$R_p$	Reproduction number of pandemic strain	$\alpha_1 R_s$
$\alpha_1$	Ratio of $R_p$ to $R_s$	1.2 (0.8-1.4)
$h_s$	Case fatality ratio of seasonal influenza	0.001
$h_p$	Case fatality ratio of pandemic influenza	$\alpha_2 h_s$
$\alpha_2$	Ratio of $h_p$ to $h_s$	4 (2-8)
$1/\gamma_s, 1/\gamma_p$	Mean generation time	2.6 days
$\epsilon_s$	Vaccine efficacy against seasonal strain	0.8 (homologous) 0.6 (heterologous)
$\epsilon_p$	Vaccine efficacy against pandemic strain	0.8
$N$	Population size	$12800 \times 10^4$ persons
$M$	Maximum number of vaccine productions	$5000 \times 10^4$ persons

ているが、本研究では流行の時間発展自体を問題にしないため、世代時間の影響は  $R_s$  と  $R_p$  の両方に既に反映されているものと見なして良い。1つの流行が終息した後の最終的な感染者数 (最終規模) およびそれに基づく死者数のみを評価関数として検討することから、簡便性の目的で  $1/\gamma_s = 1/\gamma_p = 2.6$  日とする<sup>10)</sup>。また、世代時間が指数分布に従うことを想定しているが、(より現実的な世代時間分布を想定しようとも) 最終規模は再生産数のみに依存する<sup>11)</sup>。

流行終息後の時刻  $t \rightarrow \infty$  における季節性および新型インフルエンザの総感染者数はそれぞれ  $U_s(\infty)$  および  $U_p(\infty)$  で与えられる。それぞれの致命割合 (感染者中で死亡する者の割合) を  $h_s$  および  $h_p$  とすると、全死者数は  $h_s U_s(\infty) + h_p U_p(\infty)$  である。季節性インフルエンザの致命割合は約0.1%であるため<sup>12)</sup>、 $h_s = 0.001$  とする。新型インフルエンザの致命割合はパラメータ  $\alpha_2$  を導入して  $h_p = \alpha_2 h_s$  と表す。流行初期のメキシコにおける致命割合の推定値は約0.4%であるので<sup>7)</sup>、ベースライン検討では  $\alpha_2 = 4$  とする。しかし、致命割合を流行初期に推定するのは疫学的に難しい課題であり、 $\alpha_1$  と同様に最適なワクチン製造資源の配分について  $\alpha_2$  が2~8の範囲で感度分析を行う。 $\alpha_1$  と  $\alpha_2$  はそれぞれ季節性と新型インフルエンザの間の伝播能力および毒性の違いを表すものであり、パンデミック能 (pandemic potential) を決定する最も重要な疫

学的要素である。

ここで、総人口  $N$  のうち  $M$  人分のワクチンが流行前に生産され、それら全てを流行前に接種可能とする ( $M$  を 5000 万人とする)。1 人分の接種回数が新型と季節性インフルエンザで異なる場合もあるが、本稿の単純な数理モデルではこれを無視する (これは 2009 年度の被害規模予測には影響を与えない)。  $M$  は季節性および新型インフルエンザに  $q_s N$  および  $q_p N$  人分ずつ配分されるとする。即ち

$$q_s + q_p = \frac{M}{N} \dots\dots\dots (3)$$

を得る。従って、感受性宿主のうち  $(1-q_s)$  は流行前に季節性インフルエンザに感受性を有し、残りの  $q_s$  はワクチン効果  $\varepsilon_s$  で感染から防がれているとする。同様に感受性宿主の  $(1-q_p)$  は新型インフルエンザに感受性を有し、残りの  $q_p$  はワクチン効果  $\varepsilon_p$  で感染から防がれるとする。ワクチン効果は流行するウイルスとワクチン抗原の一致度によるが、その一致度が同等 (homologous) な場合は約 80% で、そうでない場合 (heterologous) は約 60% である<sup>13)</sup>。すなわち、インフルエンザワクチンは接種者を 100% の確率で感染から防ぐものでなく、ウイルスの抗原多様性のために不完全な防御効果 (leaky effect) のみを与える<sup>14)</sup>。よって、本研究では、これらワクチン効果の推定値を利用して、感染力を以下のように書き換える：

$$\lambda_{sv} = \gamma_s R_s [(1-q_s) + (1-\varepsilon_s)q_s] \frac{I_s}{N},$$

$$\lambda_{pv} = \gamma_p R_p [(1-q_p) + (1-\varepsilon_p)q_p] \frac{I_p}{N} \dots\dots\dots (4)$$

本研究は、ワクチン接種によって総死亡者数を最少にするための  $q_s$  と  $q_p$  の最適な分配比率を考える。そのため、まず各ウイルスに起因する総感染者数が必要であるため、ワクチン接種下の人口中で流行終息までに季節性および新型インフルエンザの感染を経験した感染者の割合 (最終規模) を考える。それぞれの最終規模を  $z_s = U_s(\infty) / N$  および  $z_p = U_p(\infty) / N$  と書く。数理モデル (1) から、解析的に、最終規模と伝播能力の関係が、以下のように与えられる：

$$\ln(1-z_s-z_p) = -z_s R_s [(1-q_s) + (1-\varepsilon_s)q_s] - z_p R_p [(1-q_p) + (1-\varepsilon_p)q_p] \dots\dots\dots (5)$$

2.3. 数理モデル化における想定

本研究では、数理モデル化に際して以下を想定した。

- [A] 各個体は均質な接触パターンを経験する。
- [B] 1 つの流行を通じて 2 度以上のインフルエンザウイルス感染は稀なため、これを無視する。混合感染も起こらない。
- [C] ワクチンは不完全な防御効果のみを与える。
- [D] 季節性インフルエンザでは、2 種以上のウイルス亜型が同時に流行することがあるが、理論的簡便性の目的で、1 種のみが流行を引き起こす場合を考える。

[E] ワクチン接種の対象者属性は新型と季節性インフルエンザで異なるものとする。

これらの想定 of 妥当性に関しては第 4 節で議論する。

3. 最適化問題

3.1. 目的関数

上述の通り、インフルエンザの疫学的な被害規模を最も適切に表現するのは総死亡者数である。季節性および新型インフルエンザの致命割合  $h_s$  および  $h_p$  を利用して、総死亡者数の全人口に対する割合は

$$f(q_s, q_p) = h_s z_s + h_p z_p \dots\dots\dots (6)$$

で与えられる。他のパラメータを既知としたとき、式 (6) がワクチン接種によって最小化すべき目的関数である。整理すると、

$$\begin{aligned} \min f(q_s, q_p) &= h_s z_s + h_p z_p \\ \text{st } \ln(1-z_s-z_p) &= -z_s R_s [(1-q_s) + (1-\varepsilon_s)q_s] \\ &\quad - z_p R_p [(1-q_p) + (1-\varepsilon_p)q_p], \\ q_s + q_p &= \frac{M}{N} \dots\dots\dots (7) \end{aligned}$$

によって、最適なワクチン製造資源の配分を決定することができる。式 (3) より  $q_p$  を決定すると  $q_s$  が求まるため、本問題を解くには 1 パラメータ  $q_p$  の変動の影響のみを検討すればよい。しかし、制約条件である最終規模方程式は 1 つの式であるにも関わらず、 $z_s$  および  $z_p$  という 2 つの未知の変数を含む。このことから、式 (7) を明示的に解くことができない。そこで、数値的にモデル (1) および (4) を解くことによって、目的関数 (6) を最小化する  $q_p$  を求める。

3.2. ベースライン推定

まず、来年度以降の製造資源の配分を考える。図 2A にモデル (1) に基づく流行の時間発展を示す。図 2A は、時刻 0 で季節性および新型インフルエンザの感染者が 1 名ずつ日本に侵入したときの流行動態であり、ワクチン接種が実施されない場合を想定したものである。表 1 のパラメータを利用した場合、日本全国で新型インフルエンザに 7927 万人、季節性インフルエンザに 3.7 万人が罹患すると予想される。よって、同時流行の条件下では新型インフルエンザによって 31.7 万人が死亡し、季節性インフルエンザでは 37 人のみ死亡すると予想される。ただし、数理モデル (1) は均質な接触を想定しており、定量的な予測性 (推定される死亡者数の実数など) には改善を要する。図 2B に、再生産数  $R_p$  と  $R_s$  の比 ( $\alpha_1$ ) の変化に伴う、季節性および新型インフルエンザの総死亡者数の変化を示す。  $\alpha_1$  が 1.0 だとすると、それぞれの感染者総数は 2707 万人と同値であり、新型インフルエンザで 10.8 万人が、季節性インフルエンザで 2.7 万人が死亡すると予想される。しかし、  $\alpha_1$



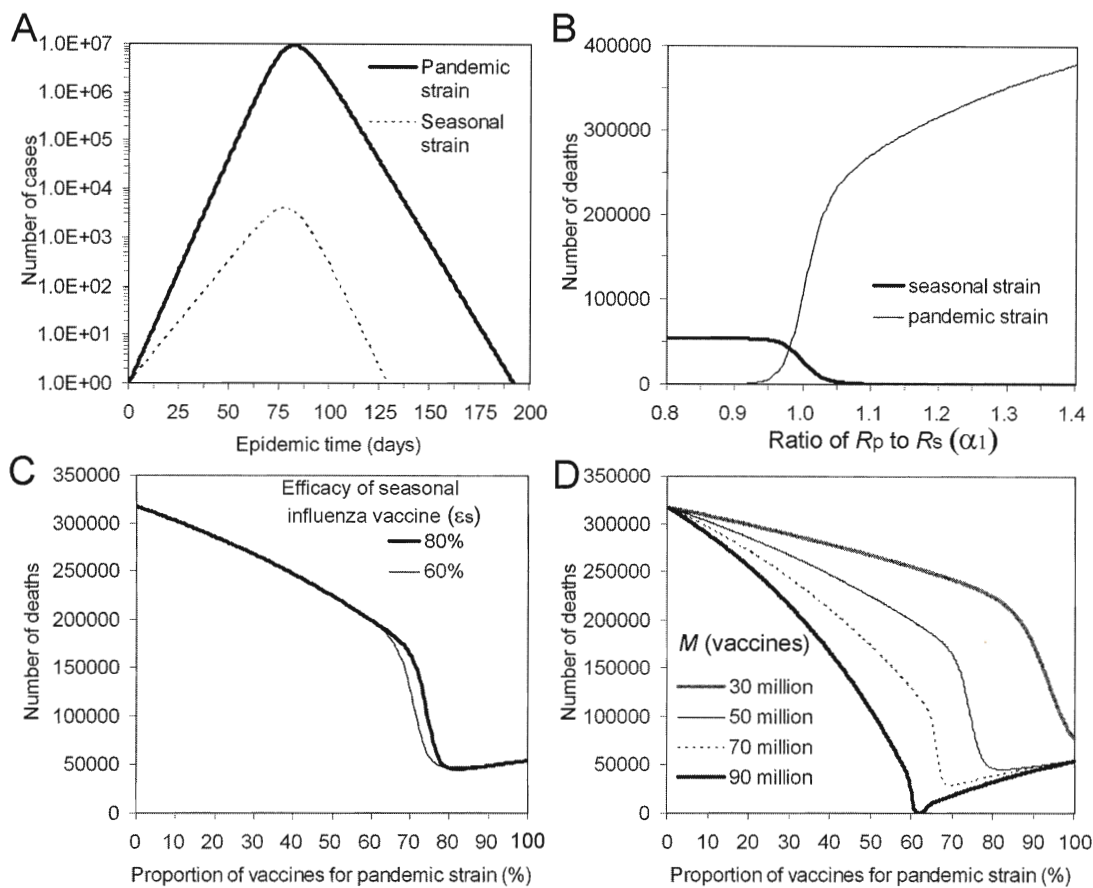


Figure 2. The baseline epidemic dynamics of influenza. A. The temporal dynamics of infectious individuals (i.e. prevalence) of seasonal and pandemic influenza as a function of time. B. Expected numbers of deaths due to seasonal and pandemic influenza as a function of  $\alpha_1$ , or the ratio of  $R_p$  to  $R_s$ . C. Expected total numbers of deaths as a function of the proportion of vaccine productions spent for pandemic strain. D. Expected total numbers of deaths by different numbers of vaccines,  $M$ , as a function of the proportion of vaccine productions spent for pandemic strain. In panels A and B, the model assumes that no vaccination takes place. In panel C, vaccine efficacy of seasonal influenza,  $\epsilon_s$ , is assumed as 80% (homologous) or 60% (heterologous), while panel D adopts only  $\epsilon_s = 80\%$ . Vaccine efficacy of pandemic influenza,  $\epsilon_p$ , is assumed as 80%.

が 1.0 よりも高値であるとき、新型インフルエンザによる死亡者が急激に増大する。例えば、 $\alpha_1=1.1$  のとき、新型と季節性インフルエンザの死亡者数は 27.1 万人と 477 人と予想される。同時流行では新型と季節性インフルエンザの 2 つが感受性宿主を奪いあうため、ベースライン値の想定下では多くの死亡者が新型インフルエンザに起因する。

図 2C はベースラインの設定において、累積死亡者数を新型インフルエンザワクチンの全ワクチンに対する割合  $q_p / (q_s + q_p)$  の関数として表したものである。新型インフルエンザの再生産数  $R_p$  と致命割合  $h_p$  の両方が季節性インフルエンザのそれら ( $R_s$  と  $h_s$ ) よりも十分に高値である場合、当然のことであるが、新型インフルエンザにより多くのワクチン製造資源を配分したほうが小さな被害規模で済む。しかし、新型インフルエンザのワクチン接種割合  $q_p$  とその効果  $\epsilon_p$  が

$$R_p \left[ (1 - q_p) + (1 - \epsilon_p) q_p \right] < 1 \quad \dots \quad (8)$$

を満たすことが可能ならば、(新型インフルエンザ単独の流行閾値条件より) その流行自体が抑えられる。つまり、ベースラインの  $R_p$  は 1.56 で  $\epsilon_p$  は 0.8 であることから、式 (8) を  $q_p$  について解くと

$$q_p > \frac{1}{\epsilon_p} \left( 1 - \frac{1}{R_p} \right) = 0.4487 \quad \dots \quad (9)$$

の条件を満たせば、少なくとも理論的には新型インフルエンザによる死亡者数が 0 となる。しかし、5000 万人分のワクチン  $M$  では冒頭で述べた通り、全人口の 39.1% 程度に接種することしかできない。

ただし、同時流行では季節性と新型インフルエンザの間で感受性宿主の奪い合いが起きているため、閾値条件 (9) が緩和される。そのため、図 2C で死亡者数を最少にする割合  $100q_p / (q_s + q_p)$  は 100% ではない。  $\epsilon_s$  が 0.8 のとき

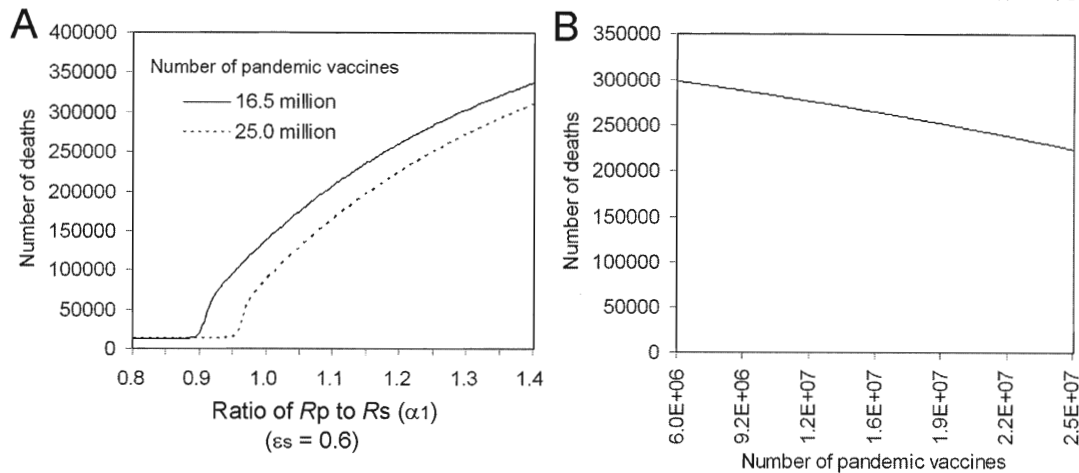


Figure 3. Expected disaster size in 2009 with the limited number of pandemic vaccines.

A. Expected numbers of influenza deaths as a function of  $\alpha_1$ , or the ratio of  $R_p$  to  $R_s$ . Continuous and dashed lines, respectively, represent the expected total numbers of influenza deaths when 16.5 and 25.0 million individuals are vaccinated sufficiently in advance of the pandemic. Vaccine efficacy of seasonal influenza,  $\epsilon_s$ , is assumed as 60%. B. Expected numbers of deaths as a function of the number of successfully immunized individuals with the pandemic vaccine in advance of the pandemic.  $\alpha_1$  is fixed at 1.2 (baseline value).

$100q_p / (q_s + q_p) = 82.2\%$ ,  $\epsilon_s$  が 0.6 のとき 80.8% が総死亡者数を最少にする。これらは、モデル想定とベースラインのパラメータ推定値が真としたときの、ワクチン製造資源の新型インフルエンザへの最適な配分比率である。それぞれの場合で、総死亡者数は 45515 人、47335 人と最少に抑えられる。図 2D にワクチン総数  $M$  の別による最適解の変動を示す。仮にワクチン総数  $M$  について 5000 万人を達成できず 3000 万人の場合、全ての製造資源を新型インフルエンザに費やすことが最適である。 $M$  が 5000 万人よりも高値の 7000 万人および 9000 万人のとき、ワクチン接種で新型インフルエンザ流行を十分に抑制できることから、それぞれ 69.4% および 62.0% を新型インフルエンザに配分することで総死亡者数を 28323 人、325 人に抑制することができる。

2009 年度の場合、冒頭で述べた通り  $q_s N = 4000$  万人、 $q_p N = 2500$  万人である<sup>3,4)</sup>。つまり、 $q_s N = 4000$  万人分の季節性インフルエンザワクチン製造を完了した後に新型インフルエンザのワクチン製造を 2009 年 7 月以降に開始するため、年度内に製造可能な新型インフルエンザのワクチン総数  $q_p N$  の上限値が 2500 万人である。図 3A に、再生産数  $R_p$  と  $R_s$  の比 ( $\alpha_1$ ) および  $q_p N$  の変化に伴う、推定される総死亡者数の変化を示す。ベースライン値 ( $\alpha_1 = 1.2$ ) の想定の下では、流行前に 1650 万人あるいは 2500 万人が新型インフルエンザワクチンを接種していれば、それぞれ 26.1 万人、22.4 万人の死亡者の発生が推定される。総死亡者数は  $\alpha_1$  に対する感度が高いことに注意が必要である。仮に  $\alpha_1$  が 0.9 未満の場合、 $q_p N = 2500$  万人によって新型インフルエンザ自体の流行を抑制できるため、季節性インフルエンザによる死亡者 1.3 万人のみが観察される。しかし、 $\alpha_1 > 0.9$  の範囲では可能な限り多くの新型インフル

エンザワクチンの製造（できるだけ 2500 万人に近い数か、それ以上）を達成することが、総死亡者数を最も少なくするために重要な対策となる。図 3B に、流行前に接種可能な新型インフルエンザワクチンの接種者の実数に対する総死亡者数の感度を示す ( $\alpha_1$  は 1.2)。製造可能上限の  $q_p N = 2500$  万人は、（ベースライン想定の下で）新型インフルエンザ単独の流行閾値よりも十分に小さいことから、できるだけ 2500 万人分に近い新型インフルエンザワクチンを確保することによって総死亡者数が最少に抑えられる。流行前までに 600 万人のみ新型インフルエンザのワクチン接種が行われたとすると 29.9 万人の死亡者数が予想されるが、2500 万人分のワクチン接種によって死亡者数は 22.4 万人まで抑制される。

### 3.3. 感度分析

ベースライン値の中でも、 $R_p$  と  $h_p$  が季節性と新型インフルエンザの流行の相互関係と被害規模に大きな影響を与えるため、われわれの数値モデルを利用した配分計画はそれらの不確実性を考慮しなければならない。

図 4 は  $R_p$  と  $R_s$  の比である  $\alpha_1$  に対して、総死亡者数の感度を分析したものである。 $\alpha_1 = 0.8$  とは、新型インフルエンザの伝播能力が季節性のそれに比して小さい場合であり（例えば、日本の成人人口に新型インフルエンザに対する免疫保持者が相当数いる場合）、 $\epsilon_s$  が 0.8 および 0.6 の両方の場合で半分以上のワクチン製造資源を季節性インフルエンザに費やすことが最適と結論される。一方、 $\alpha_1 = 1.4$  のように、明らかに新型インフルエンザの伝播能力が季節性のそれよりも高い場合（例えば、日本の  $R_p$  がメキシコのそれよりも高く推定されたように<sup>7,9)</sup>、 $R_p$  が  $R_s$  よりも十分に大きい場合）、全てのワクチン製造資源を新型インフルエンザに費やすことが最適である（例えば、日本の未成年を中



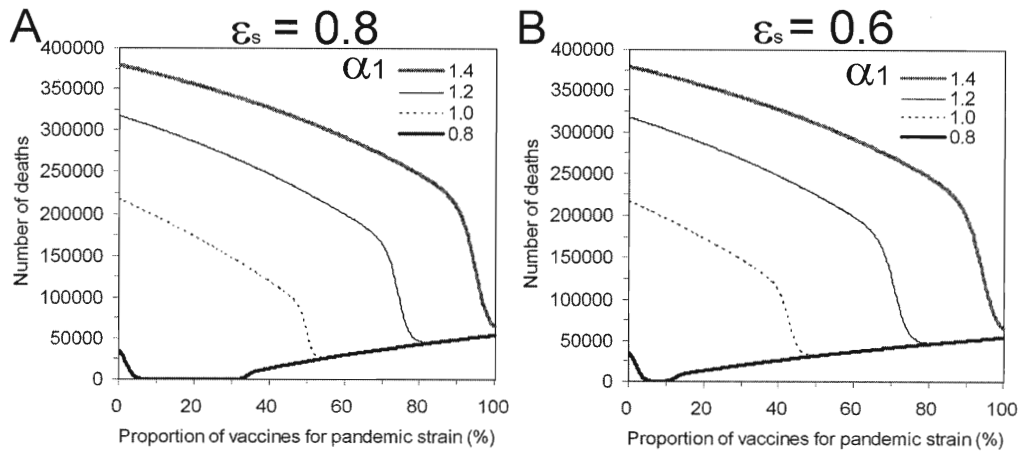


Figure 4. Sensitivity of the number of deaths to the different reproduction numbers of pandemic strain as a function of the proportion of vaccine productions spent for the pandemic strain.

Panels A and B show the estimates when the epidemic strain of seasonal influenza is homologous and heterologous to the vaccine strain, respectively.  $\alpha_1$  is the ratio of the reproduction number of the pandemic strain to that of the seasonal strain. The parameters other than  $\epsilon_s$  and  $\alpha_1$  are fixed at their baseline values. If  $\alpha_1$  is smaller than 1.4, we observe an optimal proportion of vaccine productions spent for pandemic strain (i.e. yielding the minimum number of deaths) at  $100q_p / (q_s + q_p)$  being smaller than 100%.

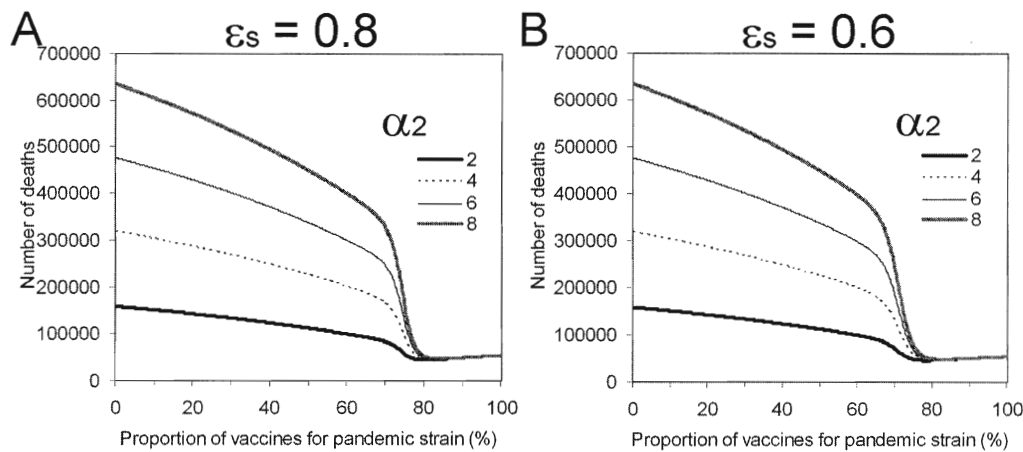


Figure 5. Sensitivity of the number of deaths to the different case fatality ratios of the pandemic strain as a function of the proportion of vaccine productions spent for the pandemic strain.

Panels A and B show the estimates when the epidemic strain of seasonal influenza is homologous and heterologous to the vaccine strain, respectively.  $\alpha_2$  is the ratio of the case fatality of the pandemic strain to that of the seasonal strain. The parameters other than  $\epsilon_s$  and  $\alpha_2$  are fixed at their baseline values.

心とした流行に基づく推定値  $R_p=2.3$  が、全人口における大規模流行でも正しい場合に該当する)。即ち、 $R_p$  が  $R_s$  よりも十分に高値かつ  $h_p > h_s$  の条件下では、 $q_p / (q_s + q_p)$  の増大に対して総死亡者数は単調に減少する。

図5は  $h_p$  と  $h_s$  の比である  $\alpha_2$  に対して、総死亡者数の感度を分析したものである。本研究手法の目的関数が総死亡者数であるにも関わらず、最適なワクチン配分率に基づく最少死亡者数は新型インフルエンザ毒性の大小に対して感度が低いことがわかる。 $\epsilon_s$  が 0.8 および 0.6 の両方において、想定される  $\alpha_2$  の範囲 (2~8) では、最適な新型インフルエンザへのワクチン製造資源の配分はほとんどかわらない (最適な  $q_p / (q_s + q_p)$  は 80% 前後である)。これは主に、[1] 致命割合が目的関数の重みとしてだけ機能してい

ること、[2]  $\alpha_2 > 1$  である疫学的な蓋然性が高い想定範囲内だけを検討していること (新型インフルエンザのほうが季節性インフルエンザよりも毒力が強い)、の2つの理由による。 $\alpha_2$  が想定範囲内であることが真ならば、最適な資源配分は感染時の死亡確率よりも伝播能力の差異によって、より強く特徴付けられる。

#### 4. ま と め

本研究は感染症流行の数理モデルを利用して、限られたインフルエンザワクチン製造資源の最適な配分を計画するための基礎的手法を提案し、数値的検討によってそれを現実的問題に応用した。数理モデル想定と現時点における流行初期の疫学的調査に基づく新型インフルエンザのパラ

メータ推定値が再流行時の状況を十分に記述できると仮定すると、来年度以降のワクチンの年間最大製造量が5000万人分であれば、季節性インフルエンザに対するワクチン効果 $\varepsilon_s$ が80%ならば82.2%の資源を、60%ならば80.8%の製造資源を新型インフルエンザに配分することが最適であり、それによって全死亡者数が最少に抑制されることが明らかとなった。2009年度の場合、製造可能な新型インフルエンザのワクチン総数には上限の制約があるが、新型インフルエンザの再生産数が季節性のその0.9倍以上ならば、年度内に残る製造資源の全てを新型インフルエンザに費やすことで総死亡者数を最少に抑えられる。このことから、2009年7月にインフルエンザワクチンの製造を季節性から新型インフルエンザに切り替える判断は適切と考えられる。本研究は、ワクチン製造の資源配分に関する緊急の意思決定の一助となることを目的とする初の数理モデル研究である。

また、われわれの目的関数である「いずれかのインフルエンザに起因する総死亡者数」は新型インフルエンザの基本再生産数および致命割合、すなわちパンデミック能に大きく左右されるため、最適な資源配分のパンデミック能に対する感度を検討した。仮に $R_p$ が $R_s$ よりも十分に大きい場合( $\alpha_1=1.4$ のとき)、全てのワクチン製造資源を新型インフルエンザに配分することが最適と結論される。しかし、 $R_p$ が $R_s$ よりもわずかにのみ大きい場合( $\alpha_1$ が1.0~1.4の範囲)、式(9)の新型インフルエンザの流行閾値が季節性インフルエンザによって緩和される影響を受けるために、新型インフルエンザへの最適な資源配分割合が100%未満となる。特に、新型インフルエンザに対するワクチン接種割合 $q_p$ が $(1-1/R_p)/\varepsilon_p$ に近い値を達成できる場合(あるいはそれよりも高値の場合)、全ての資源を新型インフルエンザに費やすことが最適でない。以上のように、最適な配分は新型インフルエンザの基本再生産数に対する感度が高いことから、高齢者を中心とした免疫保持者割合を早急に調査することは重要かつ緊急の研究課題である。さらに、致命割合の大小関係は最適なワクチン製造資源の配分に軽微な影響のみを与えることも明らかになった。

なお、第2.3節の想定には改善の余地が残る。まず、伝播の異質性(heterogeneity)の影響を検討するために数理モデルを拡張することは最も重要な課題である。特に、年齢と感染機会(コミュニティ、家庭および学校・職場)に関連した異質性に対処することで、より現実的な最適化問題が議論できる。これは、季節性および新型インフルエンザの各々について優先的なワクチン接種対象者を詳細に検討することにも役立つと思われる。また、新型インフルエンザ感染後に季節性インフルエンザの再感染(あるいは逆の順序の再感染)が頻繁に起こる場合、モデル構造は改善を要する。2つの病原体の間に交叉免疫がなければ再感染の可能性があり<sup>15,16)</sup>、新型および季節性インフルエンザ

間の伝播に対する相互作用が影響を受ける。一方、数ヶ月レベルの交叉免疫を支持する報告もある<sup>17)</sup>。ワクチン作用の異なるモデル化を含め、シナリオ分析として異なる数理モデル構造を比較しながら最適解を検討する必要がある。さらに、H3N2型とH1N1型の季節性インフルエンザ双方が1つの流行期間中に共存することや、新型インフルエンザ流行が早期に認知・対処されるためにその大規模流行が起こらない可能性など、生物学および疫学的な妥当性を考慮することも欠かせない。本稿は緊急性を伴う課題に対して単純な数理的手法を提案する目的の下で詳細な要素を無視したが、さらなる研究でより現実を捉えた数理モデルを利用した分析手法を提案していきたい。

## 謝 辞

本研究の一部は財団法人医療科学研究所の助成を受けて行われた。

(2009年6月19日受理)

## 参 考 文 献

- 1) 西浦博. 数学セミナー. 574, 40-46 (2009).
- 2) Miller, M.A., Viboud, C., Balinska, M., Simonsen, L., *New England Journal of Medicine*. 360, 2595-2598 (2009).
- 3) “ワクチン製造7月中旬から 新型インフルで、厚労省”, 共同通信 (2009-06-19).
- 4) “インフルワクチン製造「新型」7月から”, 読売新聞 (2009-06-19).
- 5) 稲葉寿(編). 感染症の数理モデル. (培風館, 2008).
- 6) Chowell, G., Miller, M.A., Viboud, C., *Epidemiology and Infection* **136**, 852-864 (2008).
- 7) Fraser, C., Donnelly, C.A., Cauchemez, S., *et al.*, *Science*. in press (2009)(doi: 10.1126/science.1176062).
- 8) Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **58**, 521-524 (2009).
- 9) Nishiura, H., Castillo-Chavez, C., Safan, M., Chowell, G., *Eurosurveillance* **14**, pii: 19227 (2009).
- 10) Carrat, F., Vergu, E., Ferguson, N.M., *et al.*, *American Journal of Epidemiology* **167**, 775-785 (2008).
- 11) Ma, J., Earn, D.J., *Bulletin of Mathematical Biology* **68**, 679-702 (2006).
- 12) Lipsitch, M., Riley, S., Cauchemez, S., Ghani, A.C., Ferguson, N.M., *New England Journal of Medicine*. in press (2009) (doi: 10.1056/NEJMp0904380).
- 13) Basta, N.E., Halloran, M.E., Matrajt, L., Longini, I.M., *American Journal of Epidemiology* **168**, 1343-1352 (2008).
- 14) Nishiura, H., Kakehashi M., Inaba H., In: *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (Edited by Chowell, G., Hyman, J.M., Bettencourt, L.M.A., Castillo-Chavez, C.) pp. 53-87 (Springer, 2009).
- 15) Anonymous. *Lancet* **2** (8503), 372-374 (1986).
- 16) Smith, C.B., Cox, N.J., Subbarao, K., Taber, L.H., Glezen, W.P. *Journal of Infectious Diseases* **185**, 980-985 (2002).
- 17) Ferguson, N. M., Galvani, A. P., Bush, R. M. *Nature* **422**, 428-433 (2003).