パンデミックリスク のマネジメント ーロ蹄疫の事例からー

京都大学グローバルCOE 「アジア・メガシティの人間安全保障工学拠点」 特定助教 吉田 護

2010年 宮崎県の事例

1月7日 ソウルで乳牛6頭が口蹄疫感染

4月20日 宮崎県で牛3頭が口蹄疫に対して陽性反応

4月25日 7例目発症により、と殺対象数が1000頭を超える

4月28日 国内初の豚への感染確認

5月19日 国内初のワクチン接種決定(10km制限区域内)

5月20日 と殺処分決定が農林水産大臣の判断で可能に

5月24日 種牛49頭の殺処分が決定、ヤギの感染確認

5月25日 感染していない種牛を離島へ避難

6月30日 約27万6000頭の殺処分完了

7月5日 牛 | 頭の口蹄疫感染確認/移動制限区域等解除延期

7月27日 移動制限・搬出制限区域完全解除

8月27日 県による口蹄疫終息宣言(見込み)

流行病とは

- エンデミック(地域流行)
 - 。一定の地域に一定の罹患率で、または一定の季節的周期で繰り返される常在的な状況、予測可能、特定の地域に強く限定される場合、「風土病」と呼ばれる。
- エピデミック(流行)
 - 一定の地域に通常の期待値を超えて罹患する、またはこれまでは流行がなかった地域に感染症がみられる予期せぬ状況。一定の期間に限られた現象。予測困難。
- パンデミック(汎発流行)
 - ある感染症(特に伝染病)が、顕著な感染や死亡被害が著しい事態を想定した世界的な感染の流行を表す用語.
 - 語源はギリシャ語のπανδημία (pandemia) .
 - παν (pan,全て) + δήμος (demos,人々)

パンデミックリスク

- ■新型インフルエンザ
- ■高病原性鳥インフルエンザ
- SARS

(重症急性呼吸器症候群)

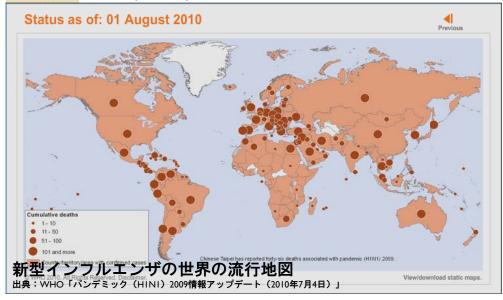


WHOによる「世界インフルエンザ事前対 策計画(WHO global influenza preparedness plan)」における警報フェーズ

	1				
フェーズ		状況			
1	パンデミック期間	ヒト感染のリスクは低い			
2	動物間に新しい亜型ウイルスが存在するが、 ヒト感染はない	ヒト感染のリスクはより高い			
3		ヒトーヒト感染は無いか、ま たは極めて限定されている			
4	パンデミックアラート期	ヒトーヒト感染が増加して いることの証拠がある			
5		かなりの数のヒト―ヒト感染 があることの証拠がある			
6	パンデミック期	効率よく持続した ヒトヒト感染が確立			

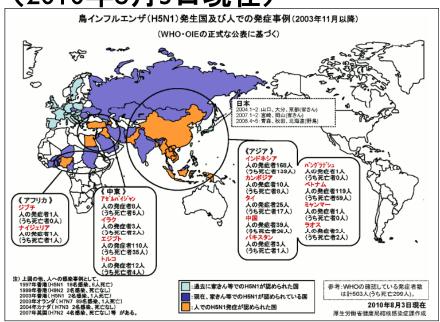
新型インフルエンザ(H1N1)

- 豚インフルエンザ (2009年流行)
- WHO:フェーズ6
- 1,206,078人以上が感染、9933人が死亡



鳥インフルエンザ(H5N1)

503人が感染、299人が死亡 (2010年8月3日現在)



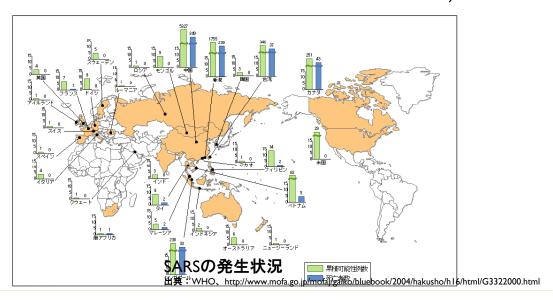
鳥インフルエンザ(H5N1)発生国及び人での発症事例

出典:厚生労働省 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou02/index.html

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)

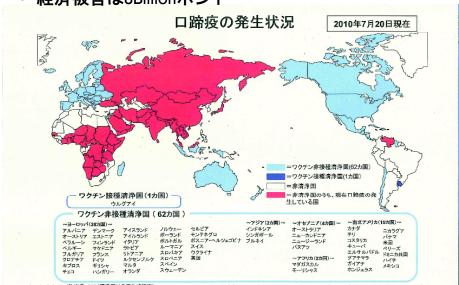
- •重症急性呼吸器症候群
- •8,098人が感染・774人死亡

(2003年新型肺炎制圧宣言, 2004年WHO終息宣言)



口蹄疫

- 台湾(1997):約380万頭の豚の殺処分
 - · 経済被害は約70億USD
- UK(2001):殺処分された家畜約650万頭
 - 経済被害は8Billionポンド



Wilson T.M. & Tuszynsk M.S. (1997) ≝ 作的生活性制度 States Animal Health Association, October 18-24, Louisville. USAHA, Richmond, Virginia, pp.114-124.

パンデミックリスクの特徴

- 時間
 - ∘ 時間ピークのあるリスク
 - 潜伏期間
 - ∘対策の時間遅れ
- 空間
 - 。リスクの空間制御
- ・リスクの感染性と感受性
 - ◦相互依存リスク
 - 。感染性と感受性

時間

- ピークのあるリスク
 - 。リスクポテンシャルが時系列的に変化
- 潜伏期間
- ・時間遅れ

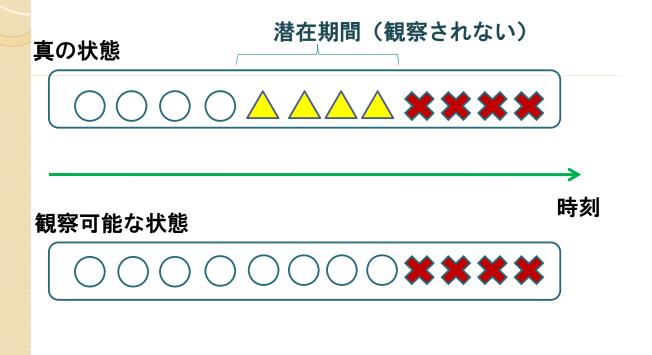
ウィルスの潜伏期間

病名	感染経路	潜伏期間	無症候性キャリアの有無
A型肝炎	主として便からの感染	2~6週間	
B型肝炎	主として血液感染	1~6カ月	0
HIV	接触感染	2か月~数年	0
SARS(重症急性呼吸器症候群)	主に飛沫感染	2~10日	
咽頭結膜熱(プール熱)	飛沫感染・便からの感染	5~6日	
インフルエンザ	飛沫感染・空気感染	1~2日	
ウエストナイル脳炎	蚊・鳥・ダニなどの虫媒感染	3~15日	
黄熱	虫媒感染	3~6日	
オウム病	病鳥の便からの感染	1~2週間	
おたふくかぜ(流行性耳下腺炎)	飛沫感染	14~24日	0
狂犬病	接触感染・飛沫感染	1~2カ月	
ケジラミ	接触感染	1~2日	0
結核	飛沫感染	数カ月~数十年	
口蹄疫	接触感染・経口感染・空気感染	牛、豚、めん羊で それぞれ6.2日、10.6日、9.0日	0
コレラ	経口感染	1日	
細菌性赤痢	接触感染・便からの感染	1~3日	
サルモネラ感染症	経口感染	12時間~4日	
性器クラジミア感染症	接触感染	1~3週間	0
性器ヘルペス	接触感染	2日~数年	0
腸管出血性大腸菌感染症	飲食物や便からの感染	4~8日	0

ウィルスの潜伏期間

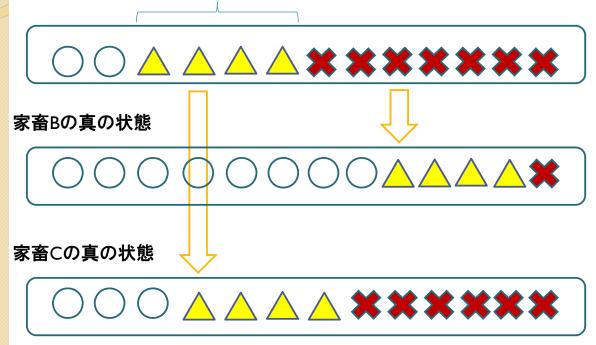
病名	感染経路	潜伏期間	無症候性キャリアの有無		
手足口病	飛沫感染・便からの感染	2~7日			
天然痘	飛沫感染	7~16日			
とびひ(伝染性膿痂疹)	接触感染	2~10日			
トリコモナス感染症	接触感染	1~2日	0		
日本脳炎	虫媒感染	6~16日			
ノロウイルス感染症	飛沫感染・便からの感染	数時間~数日	0		
梅毒	接触感染	3週間~3カ月	0		
はしか(麻疹)	空気感染	10~12日			
風疹	飛沫感染	14~21日	0		
豚コレラ	接触感染・経口感染	2~4日			
ヘルパンギーナ	飛沫感染・便からの感染	2~7日			
マラリア	虫媒感染	10日~4週間			
みずいぼ(伝染性軟属腫)	主に接触感染	不定			
水ぼうそう(水痘)	飛沫感染・空気感染	11~20日			
溶連菌感染症(溶連菌性咽頭炎)	飛沫感染・飲食物感染もあり	主に2~4日	0		
流行性嘔吐下痢症	主として便からの感染、 飛沫感染の可能性もあり	1~3日			
流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)	接触感染・飛沫感染	2~3週間	0		
りんご病(伝染性紅斑)	飛沫感染	17~18日	0		
淋病	接触感染	2~10日	0		

潜伏期間の感染リスク

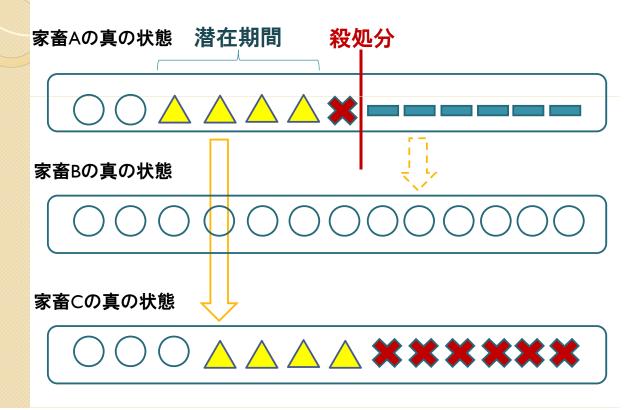


潜伏期間と感染リスク

家畜Aの真の状態 潜在期間



対策の時間遅れ



空間

- 飛沫感染 空気感染のウィルス
 - インフルエンザ・SARS等は飛沫感染
 - 。口蹄疫は空気感染・飛沫感染
- 感染性人口の開放性
- 面やネットワークに基づくリスクマネジ メント
 - 。空間的リスク制御
 - 。リング・ワクチネーション

リング・ワクチネーション

●ワクチンの投与に関して●

(移動制限区域)

発生地を中心とした半径10kmの区域

- ■生きた偶蹄類家畜の移動禁止
- ■発生地および近隣農場で搾乳された生乳・家畜管理道具・排泄物・家畜の死体の移動禁止
- <mark>■飼養場所</mark>への畜産関係者の出入りの自粛及び入出場時の消毒

(搬出制限区域)

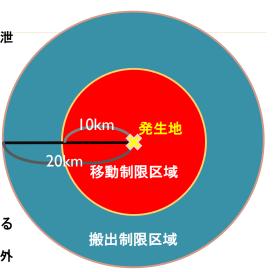
発生地を中心とした半径10km~20kmの区域

- ■生きた偶蹄類家畜の区域外への移動禁止
- ■飼養場所への畜産関係者の出入りの自粛及び入出場時の 消毒の励行

(ワクチン)

- ■殺処分と移動制限による方法のみではまん延防止が困難であると判断された場合にワクチン投与の使用を検討する
- ■原則として投与対象区域(移動制限区域+搬出制限区域)の外側から発生地側に向けて投与を実施する
- ■ワクチン投与した家畜は殺処分対象となる

出典:農林水産省 「口蹄疫に関する特定家畜伝染病防疫指針」平成16年12月1日



リスクの感染性と感受性

- 相互依存リスク(Interdependent Risk)
 - 。リスクは他の動物の状態に依存
 - ∞ある個体のリスク対策の外部性
- 同一主体の感染性と感受性
 - ある個体は、ウィルスを感受する主体にもリスクを感染させる主体にもなりうる
- →公共の役割
- →適切な制度設計の必要性

研究の方針

- パンデミックリスクの特徴を踏まえた リスクマネジメント施策の構築
 - 。リスクの評価システムの開発
 - 。マネジメントシステムの開発
 - ○口蹄疫を事例として

感染症の数理

Kermack-Mckendrick のSIRモデル(1927)

N:総人口 S(t):感受性人口 I(t):感染人口 R(t):回復・隔離人口

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta S(t)I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

β: 伝達係数

γ:回復率·隔離率

eta I(t): 感染力(感受性人口の単位時間

当たり、単位人口当たりの感染率)

SIRモデル

$$S_0 = S(0) = N$$
 とおくと $I(t) = e^{(\beta S_0 - \gamma)t} I(0)$

基本再生算数:
$$R_0 = 1 + \frac{\beta S_0 - \gamma}{\gamma}$$



基本再生算数Ro>lのとき流行

$$I_{\max} := \max_{t} I(t) = S(0) + I(0) - \frac{\gamma}{\beta} + \frac{\gamma}{\beta} \log \frac{\gamma}{\beta S(0)}$$



流行のピーク時刻や感染人口 を期待値で予測可能

SIRモデルの発展

- SEIRモデル(潜伏期の考慮)
- ベクター媒介生物感染モデル
- 無症候性感染モデル
- 年齢依存SIRモデル



空間特性を表すことは困難 各感受性個体のリスク管理の相互作用を表すことは困難

- 空間特性を明示的に考慮した確率伝播モデル
- 各個体レベルでのリスク管理(→全体の脆弱性に影響)を明示的に考慮したモデル
- →より具体的な政策提言が可能に

マルコフ決定過程を用いた口蹄疫の リスクマネジメントシステムの開発

農場の数: N (i=I, • • •,N)

時刻tの農場iの状態:

1:家畜が全て未感染な状態

 $s_i(t) = egin{cases} 2: 未感染でワクチンが接種された状態 \\ 3: 家畜の感染が確認された状態 \\ 4: 家畜が全て殺処分された状態$

t期の農場全体の状態(システム状態) $\hat{S}_h=(\hat{h}_1,\cdots,\hat{h}_N)$ t+1期の農場全体の状態 $\hat{S}_g=(\hat{g}_1,\cdots,\hat{g}_N)$ t+1システム状態

半順序 $\hat{h_i} \leq \hat{g}_i$ が成立

非感染農家から感染農家への推移確率

 $\hat{S}_h = (\hat{h}_1, \dots, \hat{h}_N)$ を所与とするとき,

農場iが非感染農家から感染農家に遷移する確率:

$$\rho_i(S_h) = 1 - \exp\left[-\zeta m_i \sum_{j \in J(S_h)} \eta K(d_{ij})\right]$$
感染農家の集合/(Sh)

$$q_i(S_h) = 1 - \rho_i(S_h)$$

η: 感染性パラメータ $K(d_{ij})$: 農場 $_{i,j}$ 間の距離に 依存したカーネル

 ζ : 感受性パラメータ $K'(\cdot) < 0$

政府の政策

 $\hat{\delta}_i^h = egin{cases} 0: 殺処分を実施しない \ 1: 殺処分を実施(予防的殺処分含む) \end{cases}$

 $\hat{\iota}_i^h = egin{cases} 0: \mathtt{ワクチンを投与しない} \\ 1: \mathtt{ワクチンを投与する} \end{cases} \qquad \mathcal{\zeta} o \underline{\zeta}$

一ある時刻に二つの戦略を $\hat{\mathcal{S}}_i^h$ ・ $\hat{l}_i^h=0$

一ある時刻に殺処分可能な $\sum_{i=1}^{N} \hat{\delta}_i^h$ ・ $m_i \leq L$

システム状態 \hat{S}_h を与件とした場合の政府の戦略: $\hat{\xi}^h = \left\{ (\hat{\delta}_1^h, \hat{\iota}_1^h), \cdots, (\hat{\delta}_N^h, \hat{\iota}_N^h) \right\}$

$$\hat{\xi}^h = \left\{ (\hat{\delta}^h_1, \hat{\imath}^h_1), \cdots, (\hat{\delta}^h_N, \hat{\imath}^h_N) \right\}$$

システム状態の発生確率と その推移確率

 $\hat{\xi}^h = \left\{ (\hat{\delta}^h_1, \hat{\iota}^h_1), \cdots, (\hat{\delta}^h_N, \hat{\iota}^h_N) \right\}$ を任意に与える

農家に(ミクロ状態)の状態推移確率:

システム状態の発生確率と その推移確率(空間的分解)

システム全体の推移確率: $\Pi_{hg}^{\hat{\xi}_h}(\hat{S}_h) = \prod_{i=1}^N \hat{\pi}_{h_ig_i}^{\hat{\xi}_h}(\hat{S}_h)$

t+I期のシステム状態の発生確率:

$$p_{i}^{s_{i}^{g}\xi^{h}}(t+1) = \sum_{k=1}^{K} \sum_{g \in \omega_{i}^{s_{i}}} \prod_{hg}^{\xi^{h}} P_{h}^{\xi^{h}}(t)$$

$$P_{g}^{\hat{\xi}}(t+1) = \prod_{i=1}^{N} p_{i}^{s_{i}^{g}\xi^{h}}(t+1)$$

システム状態 $\hat{S}_h = (\hat{h}_1, \dots, \hat{h}_N)$



システム全体の推移確率と t+l期のシステム状態の発生確率を導出可能

期待被害額の最小化

$$V^{\xi} = \sum_{t=1}^{T} \sum_{k=1}^{K} \sum_{s=1}^{4} \sum_{g=\omega_{i}^{s}}^{T} \left[\frac{1}{(1+r)^{t}} \hat{\Pi}_{kg}^{\hat{\xi}^{k}} (\hat{S}_{k}) \hat{P}_{k}^{\hat{\xi}^{k}} (t) \cdot \sum_{i=1}^{N} \left\{ (\delta_{i}^{k} + \gamma_{i}^{k}) (c+v) m_{i} + \hat{t}_{i}^{h} w m_{i} \right\} \right]$$

期待被害額を最小化する政府の戦略 $\hat{\xi}_h^*$ の導出

例えば,

戦略1:t期においてt+lに無感染農場iが感染農場に推移する確率が値X以上ならば、予防的殺処分を実施、t期のさっ処分数の上限に達している場合はワクチン投与

戦略2:感染農場の外周半径R以内の無感染農場にワクチンを全 頭投与

戦略3:Y期後の口蹄疫の終息確率がある値Z以上ならば、ワクチン投与は行わず、殺処分のみで対応

今後の課題

- ロ蹄疫のリスクマネジメントシステム
 - 。家畜の種類の考慮
 - ワクチンの効果期間の考慮
 - 。ウィルスの潜伏期間の考慮(隠れマルコ フ)
 - 。 殺処分という戦略
- 新型インフルエンザ
 - 。学級閉鎖
 - 。水際対策と公共交通機関対策

ご清聴有難うございました。

口蹄疫の説明 1

(感染対象動物)

牛、豚、山羊、鹿など、蹄が2つに割れている動物 (人獣共通伝染病に分類されるが、人にはほぼ感染しない)



高熱、食欲不振、多量のよだれ、口や蹄や乳頭における水泡 → 衰弱死

■感染は年齢・性別を問わず成立する。感染動物は水疱形成前からウイルスを排出し、

接触感染で容易に周囲の感受性動物に感染する。

■牛は口蹄疫ウイルスに感受性が高く、豚は牛に比べて低いが、感染後のウイルス排泄

量は牛の100~2000倍といわれる。緬山羊では症状が明瞭でなく、本病の伝播に重要な

役割を果たしている。

出典:村上洋介、「総説 口蹄疫ウイルスと口蹄疫の病性について」、 山口獣医学雑誌. 24, p.1-26(1997) / 日獣会誌. 53, p.257-277(2000)

口蹄疫の説明2

(口蹄疫ウイルスの特性)

- ■ピコルナウイルス科 (*Picornaviridae*)、アフトウイルス属(Aphthovirus)、Foot-and-mouth disease virus。ウイルスゲノムは一本鎖(+)RNAで、約8500塩基対。
- ■ウイルス粒子はpH6.0以下あるいは9.0以上では速やかに感染性を失う(酸性・アルカリ性に弱い ⇒ 防疫措置として石灰散布)。
- ■相互にワクチン効果の得られない7つの血清型(O,A,C,Asia I,SATI,SAT2,およびSAT3)が存在する。また、多様な抗原性を示し、同一血清型でも抗原性に差が認められる
- ■伝播が速く、畜産のみならず経済全体に及ぼす影響が大きいことから、OIEにより最も重要な 家畜の伝染病(リストA疾病)に指定されている。
 - ✔OIEリストA疾病:伝播が速く、国境を越えて流行し、社会的・経済的及び公衆衛生上特に深刻な事態を招くと同時に、家畜・畜産物の国際防疫にとっても重要な疾病
 - ✔OIEリストB疾病:国内的に社会的・経済的及び公衆衛生上重要で、かつ家畜・畜産物の国際 防疫にとって重要な疾病

出典:①村上洋介、「総説 口蹄疫ウイルスと口蹄疫の病性について」、 山口獣医学雑誌. 24, p.1-26(1997) / 日獣会誌. 53, p.257-277(2000)

②清水悠紀臣、明石博臣、小沼操、菅野康則、澤田拓士、辻本元、山本孝史、「動物の感染症, Infectious Diseases of Animals」、近代出版、2002、p96-97

口蹄疫の説明3

(感染経路)

動物同士の接触・感染動物と人や物の接触・輸入した麦わら・ネズミや ハエ等

(潜伏期間)

牛の場合:6.2日、豚の場合:10.6日、めん羊の場合:9.0日

(対策)

極めて感染力が強いため、感染した家畜は全てと殺する ワクチンも存在するが、投与しても症状の進行を抑えるのみであるため、 ワクチンを投与した家畜も全てと殺対象となる

(畜産業への影響)

1997年台湾において、約380万頭の豚がと殺 → 約70億USドルの損害 2001年イギリスにおいて、約650万頭の家畜がと殺 → 約80億ポンドの 損害

2010年宮崎県において、約28万頭の家畜がと殺(2010年7月1日現在)

写真



口内の水ぶくれ



よだれ



鼻の水ぶくれ



諦部の水ぶくれの破れ

出典:宮崎県「大切な家畜を口蹄疫から守るために」



石灰散布:入り口に消毒用の石灰をまき、 関係者以外の立ち入りを禁止する厳戒態勢をとる鹿児島県肉用牛改良研究所 (2010年5月18日17時43分 読売新聞 電子版)

ワクチンに関して

<用語の意味>

- ■不活化ワクチン: ワクチン製造過程で、不活化された病原体全体または、その一部の成分あるいは不活化された毒素を用いたもの
- ■生ワクチン:病原体を不活化せずに製造したもの。自然界に存在する弱毒病原体 か人為的に弱毒化した病原体を用いるため、不活化ワクチンと違って動物体内で の増殖能を有する。
- ■アジュバンド:アジュバントは、抗原性補強剤とも呼ばれ、抗原と一緒に注射され、その抗原性を増強するために用いる試薬
 - ①抗原を不溶化することで組織に長くとどめ、抗原を長期間遊離させる。
 - ②投与局所に炎症を起こし、マクロファージが集まり抗原が貪食(食作用)されや すくなり、抗原提示が効果的に行われる。
 - ③投与局所や所属するリンパ節の、T細胞やB細胞の活性化を強める。
- ■受動免疫:個体から他の個体へと既存の抗体の形で活性液性免疫を導入すること。 自然条件下では受動免疫は母体抗体を胎盤(あるいは初乳)を介して胎子への移 行する時に認められる。特定の病原体や毒素を持つ生物の抗体を非免疫個体へと 導入することで受動免疫は人為的に誘導することが可能である。
- ■迷入病原体:体内に病原体が入り込むこと。

出典:①小沼操、小野寺節、山内一也編集 「動物の免疫学」、文永動出版、2001年

35/

口蹄疫清浄国への復帰条件

- ■口蹄疫清浄国に口蹄疫が発生した場合、口蹄疫の 清浄国に復帰するための要件
- ①ワクチン接種を実施しない場合 スタンピング・アウト(発生農場の家畜全頭の殺 処分)および血清学的サーベイランスが実施され た場合には、最終発生から3カ月が経過すること。
- ②ワクチン接種を実施した場合 スタンピング・アウトおよび血清学的サーベイラ ンスが実施された場合には、全てのワクチン接種 動物を殺処分してから3カ月が経過すること、また はワクチン接種中止および、最終発生から12カ月 が経過すること。

ワクチンに関して1

		不活化ワクチン	生ワクチン
	体内増殖	ない	ある
特徴	アジュバント	必要	不要
	投与量	多い	少ない
	主に活性化される免疫	液性免疫	細胞性および液性免疫
有効性	免疫の持続	短い	長い
	受動免疫による影響	小さい	大きい
	病原性の復帰	ない	可能性ある
安全性	過敏症の発現	ある	ほとんどない
	迷入病原体	ない	可能性ある
47 : + h4	開発コスト	低い	高い
経済性	製造コスト	高い	低い

口蹄疫に用いるワクチンは不活化ワクチンである。

出典:小沼操、小野寺節、山内一也編集 「動物の免疫学」 文永動出版、2001年, p178

日本における家畜防疫体制

- ■国は、都道府県、動物衛生研究所等と連携し、国内の家畜防疫に関する規格、調整、指導等を実施するとともに、動物検疫所を設置し、国際機関とも連携して輸出入権益を実施する。
- ■都道府県は、家畜防疫の第一線の機関として家畜保健衛生所を設置し、防疫対策を実施する。
- ■全国、地方段階で家畜畜産物衛生指導協会等の自衛防疫団体が組織され、予防接種等生産者の自主 的な取り組みを推進する。

