

インフルエンザの流行に対する学級閉鎖の効果の 数理モデルによる検証

平成 11 年度進学

g92020 竹内昌平

人類生態学教室 大塚柳太郎教授

本文	7136 字
図	4 枚
表	7 枚
文献	13 件

抄録

冬になるとインフルエンザの流行により学級閉鎖が行われることがあるが、学級閉鎖はその決定をする際の欠席人数、及び継続期間に明確な基準がない。本研究は、数理モデルにより学級閉鎖の効果がもっとも高まるのは何人が休んだときに学級閉鎖を決定し、その継続期間を何日と設定すればよいかを検討した。その結果、インフルエンザの流行にもっとも影響を与えるのはインフルエンザ自体の感染率であり、次いで学級閉鎖を決定する欠席人数であった。学級閉鎖の期間はその流行にほとんど寄与しないことがわかった。つまり、インフルエンザの流行を妨げ、のべ欠席人数を減らすためには、学級閉鎖をなるべく欠席人数が少ない段階で行うべきであることが示唆された。

緒言

毎年、冬になるとインフルエンザの流行が、特に小児や老人の健康に様々な問題を引き起こしている。毎年流行するのは小さな変異が蓄積しながら、免疫をかわしていくからであり、大きな変異が起これば世界的な大流行を起こしうる疾患として WHO 等も対策を続けている (Claas, 1998)。しかし、その一方で我が国におけるインフルエンザワクチンの年間の接種量や、製造量は定量的に減少している (Medical Tribune, 1998)。その理由は、1987 年よりインフルエンザワクチンの接種は親の判断で受けるかどうかを決めるようになり、さらに 1994 年の予防接種法の改正により任意の接種になったことがあげられる。

もともとインフルエンザワクチンは集団免疫を高めるためにある。現在のように、ほとんどの人が予防接種を受けない状況では、学校などの人のふれあう機会の多い場所では感染力を持つ人と感受性の状態にある人 (以下、感受性の人と呼ぶ) の接触が増え、インフルエンザの流行が起こりやすくなる。対策の 1 つとして学級閉鎖があるが、学級閉鎖の 1 番の目的は児童の授業の進度を平等にするものである (井上、2000)。しかし、感染を抑える効果と、患者が寝込むことはない弱毒型しか広まらないようにする効果が大きいとも考えられている (Ewald, 1994)。

現在の学級閉鎖は、学校の責任者の判断で行われている。1999 年度の文京区における幼稚園 (8 施設)、小学校 (24 校)、中学校 (10 校)、高校 (1 校) での冬季の学級閉鎖の実態を示す表 1 から、期間も欠席者の人数の割合も特に定められているわけではない。

[表 1]

そして、現在の学級閉鎖のほとんどがインフルエンザ様疾患によるものであるにもかかわ

らず、学級閉鎖の効果に対する研究は行われていない。また、どの自治体も学級閉鎖の実施数を調べているが、その前後のインフルエンザ様疾患の感染者数をも調査している自治体は文京区など少ししかない。何人が休んだときに始め何日間継続すると学級閉鎖の効果をもっとも高まるかを考えるためには、数理モデルの適用が有効である (Anderson and May, 1991)。よって、本研究はインフルエンザ様疾患に対する学級閉鎖の効果を検証することを目的とした。

対象と方法

毎年のように流行する A 型インフルエンザに焦点を絞り、実際に 2~3 の型が毎年流行することから、2 つの型の同時流行をモデル化することにした。少人数で偶然変動の効果を検証するために、シミュレーションモデルを扱うこととした。モデルの基本構造を図 1 に示す。

[図 1]

感染過程は必ず潜伏期（感染力もなく無症状）から軽症、重症化を経て回復へと進むこととする。ここで、軽症とは発症して感染可能であるが学校を休むことはない状態、重症とはこの状態で学校が始まる時刻になると学校を欠席する状態を示すものと定義する。インフルエンザは毎年冬に流行し春には流行が終わるので、一冬の流行だけを考えることとし、一度獲得した免疫を失うことは考えない。当然のことながら、片方の型に感染した後でも、他方の型に感染することはある。

このモデルでは、感受性の人を S、潜伏期間の人を E、発症して感染力はあるが軽症の人を I、重症の人を A、回復した人を R と表す。モデルで定義した全て的人是にあげたいずれかの状態に属するとする。感染症の伝播を表す数理モデルとしては SEIR モデルがよく知られており、それを改変してマラリア (Nakazawa, 1998) や、AIDS (Leslie, 1989) に適用するシミュレーションが行われてきた。本研究では学校を休む人の定義が困難なため、I の状態を 2 つにわけ A という状態を作ることで学校を休む人を定義した。各状態から次の状態へ遷移するアルゴリズムは、各遷移確率と閉区間 $[0, 1]$ に発生させた一様乱数と比較し、乱数の方が確率よりも小さくなったときに遷移するものとした。これを各状態のひとりひとりについて繰り返すことにより、すべての人の状態の変化を表現した。感受性の個人が感染力のある個人と出会うことで、感受性の状態から潜伏期間にある状態に移る確率を感染率(a)、潜伏期間にある状態から軽症に至る確率を発症率(b)、軽症から重

症に移る確率を進行率(c)、重症から回復する確率(d)を回復率とし（表 2）、これらの遷移確率を変えることで、さまざまな流行状態をシミュレートすることにした。

[表 2]

各状態の遷移速度は以下の微分方程式により定めた。

$$dS / dt = -aIS$$

$$dE / dt = aIS - bE$$

$$dI / dt = bE - cI$$

$$dA / dt = cI - dA$$

$$dR / dt = dA$$

感染、発症を微視的にみるため、単位時間を 1 時間として差分化し、C 言語のプログラムとして実装し、12 月から 2 月の 3 ヶ月間を想定した 2160 時間のシミュレーションを行った。シミュレーションの際、乱数の発生アルゴリズムはメルセンヌツイスター法を用いた (Matsumoto, 1998)。このモデルは、小学校の中学年を対象としており、1 クラスを 40 人として、学校外の行動はすべて一緒のものと想定し塾に行くことなどは考えないこととした。一方、寝込んでいるときも家族と接することがあるので、定量的に感染する可能性を組み込んだ (表 3)。

[表 3]

型ごとに別々の状態遷移確率を設定することも可能であるが、本研究では 2 つの型に差はないものとした。以上の基本設定の上で、欠席人数がある基準を超えると学級閉鎖を実施することにし、この基準を学級閉鎖を決定する欠席人数として定義した。この学級閉鎖を決定する欠席人数を変えることで、有効な学級閉鎖の基準を得ることができる。シミュレーションモデルは生成したデータを使いやすい形で出力することも大きな利点の 1 つなので、評価するのにもっとも適していると思われる、学校を欠席することになった人数の合計の平均を出力することにした。

結果として評価する指標は、重症で学校を欠席することになった合計人数の平均とした。学級閉鎖の時の欠席人数は、重症者の数とした。こののべ欠席人数の平均を従属変数とし、上記 3 つのパラメータを独立変数として重回帰分析を行い、各パラメータの効果を検討した。統計解析には、JMP 4.0 と SAS 6.12 (ともに SAS Inst) を使用した。

モデルの妥当性の検証は、文京保健所保健予防課から提供を受けた、文京区立小学校のインフルエンザ様疾患の罹患率の推移 (表 4) をシミュレーションの結果と比べることによって行った。

[表 4]

なお、文京区のデータにおけるインフルエンザの実際の確定数は、医師が検査を行い、明らかに陽性となった者のみを数えている。しかしながら、この人数ではインフルエンザの真の発症数に対し過小評価になってしまうので、インフルエンザ様疾患とされたものもすべて評価の対象に含めた。

学級閉鎖の期間を 2-5 日間 (4 ケース)、学級閉鎖を決定する欠席人数を 3-20 人 (18 ケース)、感染率を 0.00025~0.002 (8 ケース) に設定し (表 5)、乱数の seed を変えて 50 回ずつシミュレーションした。

[表 5]

結果

まず、3 条件のある組み合わせ (期間: 3 日間、人数: 5 人、感染率: 0.001) における、1 回のシミュレーションにより得られた感染状況の推移を図 2 に示す。乱数によりこの様子は変化するので、以下の分析では全て 50 回の試行平均と標準偏差で各パラメータを代表させることにした。

[図 2]

図 3 に妥当性の検証の結果を示す。

[図 3]

50 回の試行の平均±標準偏差の範囲に表 4 の実際のデータが全て含まれるようにした場合、感染率 0.00125、学級閉鎖を決定する欠席人数 10 人、期間 4 日が該当した。

[表 4]

次に感度分析の結果を図 4 に示す。

[図 4]

まず最初に分かるのは、感染率の増加に従って、明らかにグラフが上の方向へ動いていることである。

それぞれの感染率をわけてみたときは、学級閉鎖が起りやすい感染率の高い場合に、学級閉鎖を決定する欠席人数を少なくして学級閉鎖が起りやすくすると、のべ欠席人数を減らしていることがわかる。つまり、感染率が高ければ、学級閉鎖を決定する欠席人数も、のべ欠席人数にも影響を与えることがわかる。

重回帰分析の結果から、感染率がのべ欠席人数にもっとも強く影響を与え、次いで学級

閉鎖を決定する欠席人数の効果も 5%有意水準で有意に影響を与えていたが、学級閉鎖の期間の効果は有意でないことがわかった（表 6）。

[表 6]

感染率の効果が大きいため、感染率で層別して分析したところ（表 7）、感染率が 0.00125 以上のモデルで 5%水準で有意となり、かつ 0.0015 の場合を除けば、学級閉鎖を決定する欠席人数のみが 5%水準で有意であった。

[表 7]

考察

本研究は、インフルエンザの流行の数理モデルをたて学級閉鎖の効果を検証しようと試みた。妥当性の検証の結果、本研究で構築したモデルは現実に適用できる可能性があることが示された。今後、限られた誤差範囲内に入る試行割合としてブートストラップ確率を求めるようにプログラムを変更すれば、より定量的な妥当性検証が可能であろう。感度分析の結果、感染率がのべ欠席人数への効果をもっとも大きいことと、それをコントロールした場合、学級閉鎖を決定する欠席人数も正の寄与をしていることがわかった。感染率を人為的に変えることができないので、学級閉鎖はなるべく早い段階で行う方がのべ欠席人数を減らす効果が大きいとすることができる。

現実の学級閉鎖では、インフルエンザの流行の規模、タイミングにあわせた処置がなされる。たとえば、流行の終わりかけだと学級閉鎖の期間を短くしたり、流行始まりの時には、少し期間を長くとしている。さらに、欠席の多い日にはその日の午後から学級閉鎖をすることもある。しかし、多くの場合の判断は校医や保健委員会の経験によっており、明確な基準がないのが現状である。本研究で行ったシミュレーションにより、その判断の基準を提供できる可能性がある。学級閉鎖のこういった研究は少ないので、これからもより現実に生かせる形に近づける研究は必要と考える。

実際にシミュレーションした結果、のべ欠席人数に学級閉鎖の効果は現れている。感染症は、感染力を持つ人と感受性の方がより密に、接触して広がる。学級閉鎖は、強制的に感染力を持つ人と感受性の方の隔離をもたらすので当然のことである。しかし、本研究では常に学級閉鎖の効果が現れたわけではない。これは、40 人という小規模なサイズで検討したことが主な原因と思われる。プログラムを拡張し、全学級を対象とすることや、異なる学級の生徒間同士の相互作用をもモデルに組み込み、さらにはコミュニティーにおける

感染までも考慮できるようにすれば (Ackerman,1990)、学級閉鎖の効果をより詳細に検討できるであろう。

なお、本研究では学級閉鎖中の重症人数も欠席と同様にあつかったが、井上 (2000) が述べるように、授業の進度を平等にするために学級閉鎖が行われているならば、学級閉鎖は休日と同様に見なし、その間の欠席人数は 0 とすることも考慮すべきかもしれない。これは今後の課題である。

また、本研究でシミュレーションした学級閉鎖の期間は 2-5 日であるが、もっと長い期間の学級閉鎖を検討することも必要かもしれない。実際、2000 年 1 月の高崎市の学級閉鎖では 8 日間や 10 日間の長期閉鎖も行われていた (高崎市民新聞、2000)。

さらに、インフルエンザの流行には、ほかにもいろいろな要因がある。型によりウイルス自体の感染力も違うし、空気の乾燥度によって感染の状況は大きく違う。また、以前に流行したことがある型は、免疫が成立している人が多くなるので流行しにくくなることを考慮すべきである。今冬は北半球全域で流行のレベルが低く、日本の小学校の欠席人数も例年の 1/40 程度である。その原因として香港 A 型の 1997 年の流行以降に大きな変異が現れてないことが指摘されている (信濃毎日新聞、2001)。これらの要因はシミュレーションするにはあまりに複雑であるが、今後の課題としたい。

シミュレーションの方法論自体に関しては、本研究では人の行動を個人でなく、全体で定義することしかできなかつた。しかし、C 言語はうまく扱えば個人ごとの行動を定義し、検証することができる。このことも今後の検討課題である。

結論

インフルエンザの流行に対して学級閉鎖の効果は確認できたが、流行に一番影響を与えるのはインフルエンザ自体の感染率、次に学級閉鎖を決定する欠席人数であり、学級閉鎖の期間はほとんど寄与しないことがわかつた。すなわち、本研究から得られた示唆は、インフルエンザの感染率を人為的に変えることはできないので、学級閉鎖はなるべく早い段階で行う方がのべ欠席人数を減らす効果が大きいということである。

謝辞

本研究を実施するにあたって、ご協力をいただきました東京大学医学部 法橋尚宏先生、貴重なデータを提供して下さった文京区保健所のみなさま、ご指導いただきました国立

感染研究所のみなさまに深く感謝します。また、親身なご指導と高閲をいただきました大塚柳太郎先生、中澤港先生、そして大学院生の萩原潤さんをはじめ人類生態学教室のみなさまに心よりお礼申し上げます。

文献

Ackerman, E., Longini Jr., I. M., Seaholm, S. K., and Hedin, A. S. (1990) Simulation of mechanisms of viral interference in influenza. *International Journal of Epidemiology*, 19: 444-454.

Anderson, R. M., and May, R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford, Oxford University Press.

Claas, E. C. J., Osterhaus, A. D. M. E., Beek, R. V. Jong, J. C. D. Rimmelzwaan, G. F. Senne, D. A., Krauss, S., Shortridge, K. F., and Webster, R. G. (1998) Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus, *The Lancet*, 351: 472-477.

Ewald, P. (1994) *Evolution of Infectious Disease*, Oxford, Oxford University Press.

井上栄 (2000) 『感染症の時代・エイズ、O157、結核から麻薬まで』、講談社、東京.

Leslie, W. D., and Brunham, R. C. (1990) The dynamics of HIV spread: A computer simulation model, *Computer and Biomedical Research*, 23: 380-401.

Matsumoto, M., and Nishimura, T. (1998) Mersenne twister : A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudorandom number generator, *ACM Transaction on Modeling and Computer Simulation*, 8: 3-30.

Medical Tribune (1998) インフルエンザ対策の現状と課題、*Medical Tribune 感染症版*、1998年11月12日号、21-23.

中島捷久、中島節子、澤井仁 (1998) 『インフルエンザ・新型ウイルスはいかに出現するか』、PHP研究所、東京.

Nakazawa, M., Ohmae, H., Ishii, A., and Leafasia, J. (1998) Malaria infection and human behavioral factors: A stochastic model analysis for direct observation data in the Solomon Islands, *American Journal of Human Biology*, 10: 781-789.

重定南奈子 (1992) 『侵入と伝播の数理生態学』、東京大学出版会、東京.

信濃毎日新聞 (2001) 異常なまでのおとなしさーインフルエンザ、2001年1月29日号、
<http://www.shinmai.co.jp/news/2001/01/29/evening.htm>.

高崎市民新聞 (2000) インフルエンザが猛威／十日間で47学級が閉鎖、2000年1月27日、
<http://www.npogunma.or.jp/tcp/>.

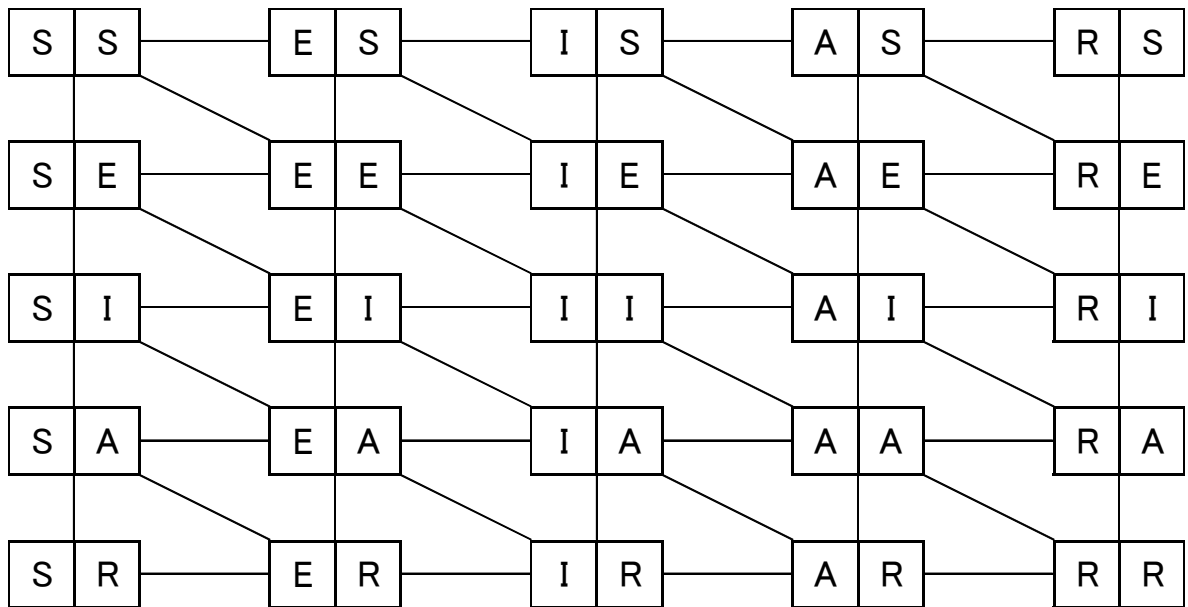


図 1. Sは感受性、Eは潜伏期間、Iは軽症、Aは重症、Rは回復を示す。2つの型の状態を図のように組み合わせ、全ての状態を決める。

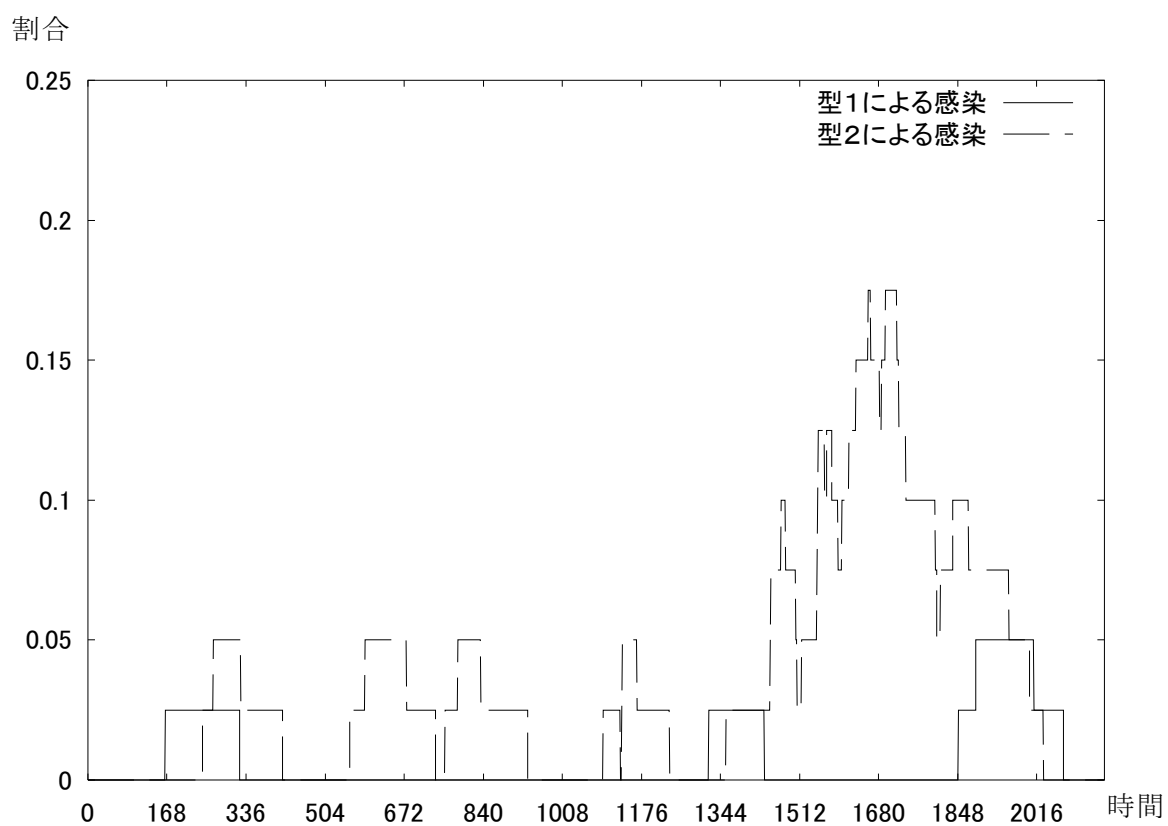


図 2. 感染率 0.001、学級閉鎖を決定する欠席人数 5 人、期間 3 日と設定した 1 回のシミュレーションで得られた、罹患率の推移。

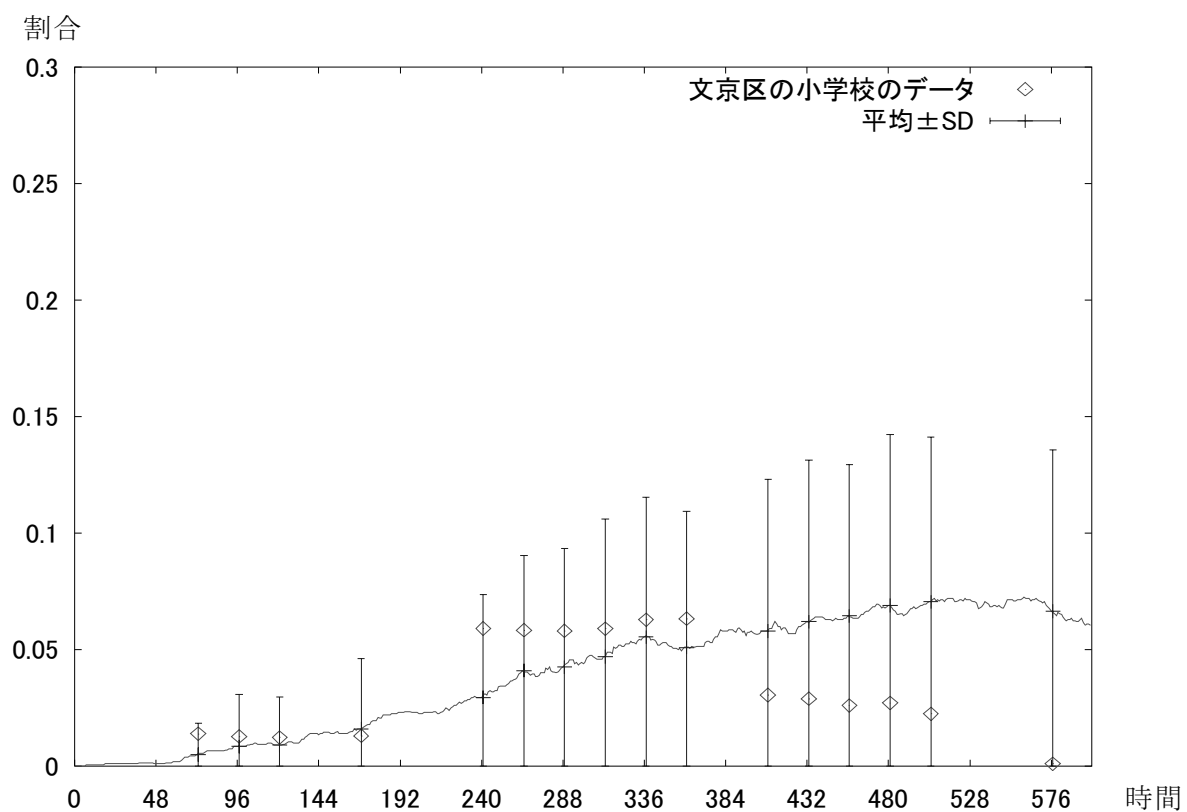


図 3. 感染率 0.00125、学級閉鎖を決定する欠席人数 10 人、学級閉鎖の期間 4 日の場合における、50 回のシミュレーションによる罹患率の平均の推移と、文京区の小学校における実データ。

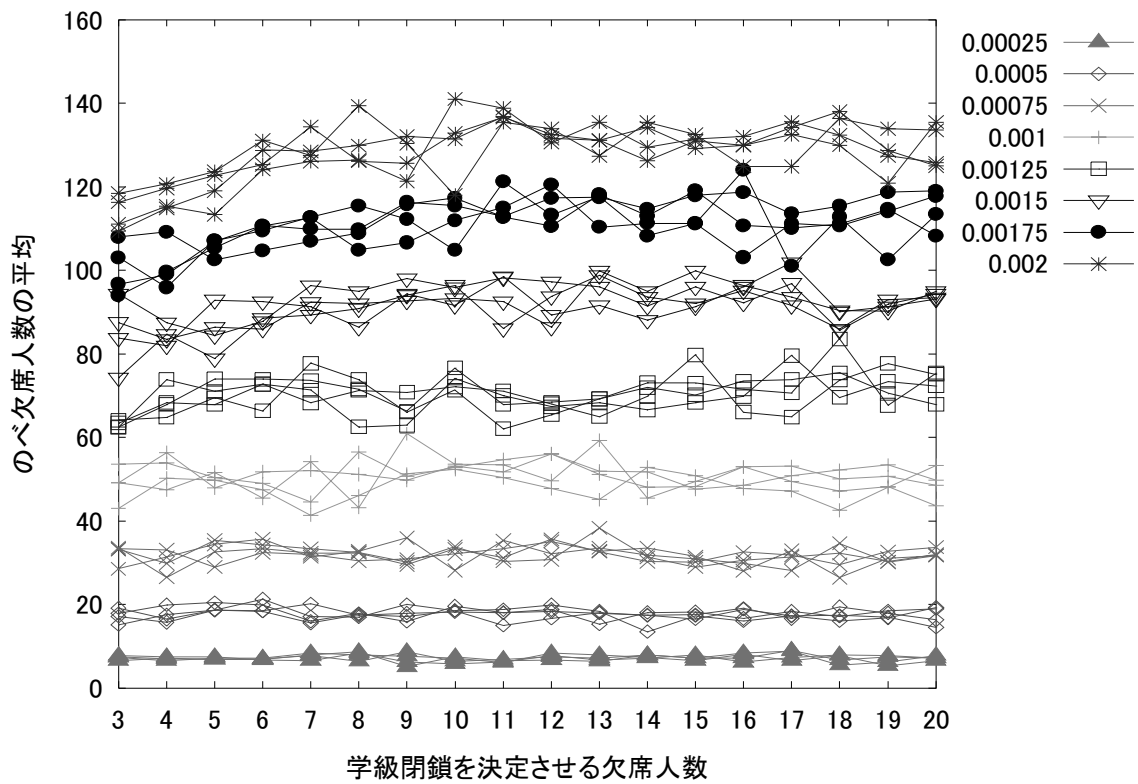


図 4. 学級閉鎖を決定させる欠席人数に対するのべ欠席人数の平均値の推移。

表 1. 1999 年度における文京区の学級閉鎖の実態

開始日	期間 (日数)	在籍人数	欠席人数	欠席割合	開始日	期間 (日数)	在籍人数	欠席人数	欠席割合
1月16日	1	28	8	28.6	2月4日	2.5	31	11	35.5
1月14日	2	24	4	16.7	2月9日	2.7	32	9	28.1
1月14日	2	23	3	13.0	2月9日	2.7	32	7	21.9
1月21日	2	29	9	31.0	2月5日	0.7	28	12	42.9
1月26日	2	36	8	22.2	2月18日	2.5	43	8	18.6
1月26日	2	29	9	31.0	2月20日	1	30	8	26.7
1月26日	2	30	7	23.3	2月20日	1	39	11	28.2
1月26日	2	30	8	26.7	2月19日	2	44	16	36.4
1月28日	2	35	19	54.3	2月15日	4.5	41	9	22.0
1月28日	2	37	12	32.4	2月16日	4	40	12	30.0
1月28日	2	36	13	36.1	2月19日	2	42	10	23.8
1月28日	3	14	9	64.3	2月16日	3	42	12	28.6
1月28日	3.5	39	10	25.6	2月22日	2.5	42	7	16.7
2月2日	2	29	7	24.1	2月22日	2.5	42	9	21.4
2月2日	3.5	39	7	17.9	2月22日	2.5	43	7	16.3
2月2日	4.5	39	9	23.1	2月22日	2.5	43	9	20.9
2月3日	2	30	13	43.3	2月22日	2.5	42	11	26.2
2月3日	2	32	12	37.5	2月23日	2	32	12	37.5
2月4日	2	23	9	39.1	2月23日	2	32	10	31.3
2月4日	2	18	9	50.0	2月23日	2	13	8	61.5
2月4日	1	24	7	29.2	2月23日	2.8	43	7	16.3
2月4日	1	18	5	27.8	2月23日	2.8	43	8	18.6
2月4日	1	38	12	31.6	2月24日	1	30	9	30.0
2月4日	2	40	10	25.0	2月24日	2	37	8	21.6
2月4日	2	40	13	32.5	2月26日	2	42	9	21.4
2月5日	1.5	35	12	34.3	2月26日	2	43	8	18.6
2月6日	0.5	36	13	36.1	2月26日	2	43	4	9.3
2月9日	2	29	8	27.6	2月26日	2	43	8	18.6
2月17日	2	36	12	33.3	2月26日	1	35	9	25.7
2月17日	2	25	13	52.0	3月1日	1	30	8	26.7
2月15日	2	40	3	7.5	2月27日	1.5	46	11	23.9
2月15日	2	40	8	20.0	2月25日	2	48	11	22.9
2月17日	2	32	6	18.8	2月25日	3	49	13	26.5
2月15日	3	32	8	25.0	3月2日	2	35	7	20.0
2月17日	2	32	8	25.0	3月3日	2	23	7	30.4
2月15日	3	32	8	25.0	3月3日	2	19	7	36.8
2月18日	2	25	11	44.0	3月20日	1	18	8	44.4
2月18日	2.5	29	9	31.0	3月20日	1	21	6	28.6
2月19日	1.5	33	7	21.2					

表 2. パラメーター一覧表

a	感染率	1人の感染力のある人と感受性の人とが接触したときに感染が起こる確率
b	発症率	潜伏期間の逆数
c	進行率	重症になるまでの期間の逆数
d	回復率	回復するまでの期間の逆数

表 3. 学校以外での感染率の変化

学校外での感染率	土日の感染率	重症で学校を休んでいるとき の感染率	学級閉鎖中の感染率
$a * 0.1$	$a * 0.1$	$a * 0.01$	$a * 0.1$

表 4. 2000 年 12 月における文京区内の小学校*のインフルエンザ様疾患の推移

第 1 週	12月4日	12月5日	12月6日	12月7日	12月8日
在籍数	5776	5776	5776	5776	5776
患者数	80	74	65	71	75
罹患率	1.39	1.28	1.13	1.23	1.30

第 2 週	12月11日	12月12日	12月13日	12月14日	12月15日	12月16日
在籍数	6561	6561	6561	6561	6547	6556
患者数	388	383	381	387	412	415
罹患率	5.91	5.84	5.81	5.90	6.29	6.33

第 3 週	12月18日	12月19日	12月20日	12月21日	12月22日	12月25日
在籍数	6566	6566	6566	6566	6566	6566
患者数	200	190	171	178	148	7
罹患率	3.05	2.89	2.60	2.71	2.25	0.11

*第 1 週は 19 校、第 2 週と第 3 週は 20 校の合計である。

表 5. 変数の値の範囲

	感染率	学級閉鎖を決定する	
		欠席人数	期間
シミュレーションに	0.00025	3	2
投入した変数の値	0.0005	4	3
	0.00075	5	4
	0.001	6	5
	0.00125	7	
	0.0015	8	
	0.00175	9	
	0.002	10	
		11	
		12	
		13	
		14	
		15	
		16	
		17	
		18	
		19	
		20	
パラメータ数*	8	18	4

*合計すると $8 \times 18 \times 4 = 576$ 通りの組み合わせ。

表 6. のべ欠席人数に対する各パラメータの効果

	自由度	F 値	有意確率	標準化偏回帰係数
学級閉鎖を決定する欠席人数	1	28.4951	<.0001	0.0293
感染率	1	32688.69	0.0000	0.9909
期間	1	1.4690	0.2260	-0.0066

R²=0.98

表 7. 感染率により層別したときの各パラメータののべ欠席人数への効果

感染率と R ²	パラメータ	自由度	F 値	有意確率
0.00025	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	0.0223	0.8816
R ² =0.002	学級閉鎖の期間	1	0.1478	0.7018
0.0005	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	2.2409	0.1390
R ² =0.040	学級閉鎖の期間	1	0.6344	0.4285
0.00075	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	1.7935	0.1849
R ² =0.025	学級閉鎖の期間	1	0.0030	0.9568
0.001	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	0.1590	0.6913
R ² =0.040	学級閉鎖の期間	1	2.7396	0.1024
0.00125	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	9.7987	0.0026
R ² =0.124	学級閉鎖の期間	1	0.0025	0.9600
0.0015	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	17.5842	<.0001
R ² =0.244	学級閉鎖の期間	1	4.6942	0.0337
0.00175	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	23.5071	<.0001
R ² =0.257	学級閉鎖の期間	1	0.4018	0.5283
0.002	学級閉鎖を決定する欠席人数	1	27.7263	<.0001
R ² =0.292	学級閉鎖の期間	1	0.7769	0.3811