

## 感染症の検疫期間の決定手法の開発とその疫学的効果の推定

西浦 博  
ユトレヒト大学

(受理 2008年 12月 24日; 再受理 2009年 04月 19日)

**和文概要** 本稿は感染症の検疫期間の決定手法を提案するとともに、検疫による予防効果の考え方の理論的基礎を構築する。感染した可能性のある人に対して通常の生活から一定期間だけ分離あるいは生活行動制限をする検疫は、国内に常在しない感染症の侵入を防ぐボーダーコントロールに欠かせない感染症対策である。これまでに検疫時の医学的検査や法制度に関する議論が行なわれてきたが、具体的な検疫期間の決定手法や特定の検疫期間が与えられたときの流行拡大を防ぐ疫学的効果は詳しく検討されてこなかった。

感染症流行の数理モデルを用いて、検疫が感染者侵入を防止する効果を理論的に明らかにする。まず、異なる疫学的指標によって様々な検疫の効果を検疫期間の関数として定義し、それぞれの効果の違いと必要な疫学的情報を明らかにする。これまでの検疫期間は潜伏期間のみを用いて議論されてきたが、感染しても症状を呈さない不顕性感染者を明示的に考慮することによって、より豊富な検疫期間の検討が可能であることを示す。また、様々な検疫の直接的効果を提示するだけでなく、感染者が検疫の網の目を潜り抜けて侵入した場合の流行動態も検疫期間の関数で考えることにより、検疫が侵入先に及ぼす疫学的効果を明らかにする。特に、侵入者によって流行が発生する確率と検疫による流行の遅れをモデル化する。具体的事例として新型インフルエンザを想定した数値計算例を提示し、本稿の手法が様々な感染症の検疫に関する意思決定に役立つことを示す。

キーワード: 数理モデル, 保健, 検疫, 感染症, 流行, 疫学

### 1. はじめに

21世紀に入って以降、感染症に関する話題が後を絶たない。重症急性呼吸器症候群(SARS)の流行や、天然痘ウイルスや炭疽菌を利用したバイオテロ、さらには新型インフルエンザの汎世界的流行(パンデミック)などが身近な話題として取り上げられ、われわれは感染症に対する備えや病原体との共生のあり方について日々問われ続けている。もしも、ある新たな感染症(新興感染症)が私たちの所属する社会(コミュニティ)に侵入しようとしている場合、あるいは侵入してしまったとき、国・自治体およびコミュニティ全体で感染症対策を実施する必要に迫られる。新興感染症はワクチンや治療薬など特異的な予防・治療手段が限られている場合が多いため、隔離と検疫、さらには地域間の交通を止める社会封鎖など、疾病に非特異的な公衆衛生対策を駆使する必要がある。

隔離と検疫は最も重要な非特異的対策である。隔離は、他者に感染させる可能性のある者(多くは発症者)を感染させる能力(感染性)がなくなるまで通常生活から分離し、監視することであり[2]、病院などの施設で行なわれる。検疫は、感染した可能性がある人に対して、本当に感染したか不確実である、あるいは未だ発病していないとき、通常的生活から一定期間だけ分離あるいは生活行動制限をするものである[2, 40]。どちらも医療資源が限られた環境下の感染症対策として極めて重要だが[39]、本稿は検疫について集中的に議論する。

検疫(quarantine)は13世紀の欧州における貨物船の入港管理における感染症対策、中でもペストと天然痘の予防、に由来する[47]。海外から船が入港した際に感染症が容易に持

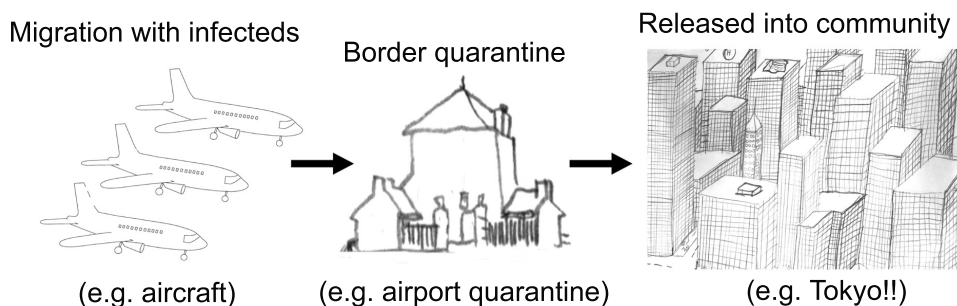


図 1: 感染症のボーダーコントロールとしての検疫の概略図。移入者に感染者を含む可能性が高いとき、感染あるいは非感染を確認できるまで一定期間の行動制限あるいは監視を行なうことによって感染者の侵入を防止する。

ち込まれないよう、40日間（イタリア語で *quaranti giorni*）の船舶の停泊と乗員の健康状態監視をするものであった。今日の社会では、国際的な貿易や旅行者の移動を伴う空港と海港に検疫所が設置されており、感染症の侵入を防ぐ業務を遂行している。現在で言う検疫は港に限られておらず、上述の通り、感染した可能性がある者の行動制限全般を指す。ただし、本稿は議論をわかりやすくするよう国境における感染者侵入の抑制（ボーダーコントロール）を取り上げる。図 1 は国境における検疫の概略図である。ボーダーコントロールは、入国検査（*entry screening*）の際に国境検疫（*border quarantine*）を実施することによって感染者の侵入を効果的に防止することを目指した感染症対策である。

SARS 流行や新型インフルエンザ対応計画の策定を契機に、ボーダーコントロールとしての検疫に関して活発な議論が行なわれてきた [23, 44, 45, 48]。例えば、国境で感染者の発見効率を高めるために何らかの診断技術（迅速診断検査やサーモグラフィー）を導入するよう提案され、行政ではその効果を継続して検討してきた。また、検疫は行動の自由を奪うことから、行動制限の適用範囲に関する法的小よび倫理的な検討をしたり、実際に法整備をしたり等、制度面での改善も行なわれている [8, 20]。しかし、具体的な検疫期間の決定手法は非常に乏しく、さらに、特定の検疫期間が与えられたときに、検疫が流行拡大を防ぐ疫学的効果を推定する手法は提案されていない。例えば、新型インフルエンザ対策では、検疫の詳細が検討されたにも関わらず、ガイドラインは具体的な検疫期間に言及していない [28]。

本研究の目的は、感染症流行の数理モデルを用いて検疫期間の決定手法を提案し、検疫の予防効果を理論的に明らかにすることである。定量的分析の事例は他文献を参照されたい [43]。まず、第 2 節で従来の検疫期間の決定手法を紹介し、関連する問題点をまとめる。

## 2. これまでの検疫期間の決定論拠と問題点

### 2.1. クラシックな検疫期間の決定手法とコンセプト

従来の潜伏期間を利用した検疫期間の議論を簡単に振り返る。潜伏期間とは、感染から発病までに要する期間を意味する [4, 36]。例えば、図 2A は天然痘の潜伏期間の確率密度  $f(t)$  であり、症状の発現（例．発熱）の感染後時刻に対する相対的頻度で与えられる [35]。図 2A は  $f(t)$  に対数正規分布を想定している。

潜伏期間の精密な推定値は感染症の検疫期間を考える上で最も重要視されてきた。何故なら、検疫によって感染者を発見するために「発病するかどうか」を見極められる期間だけ行

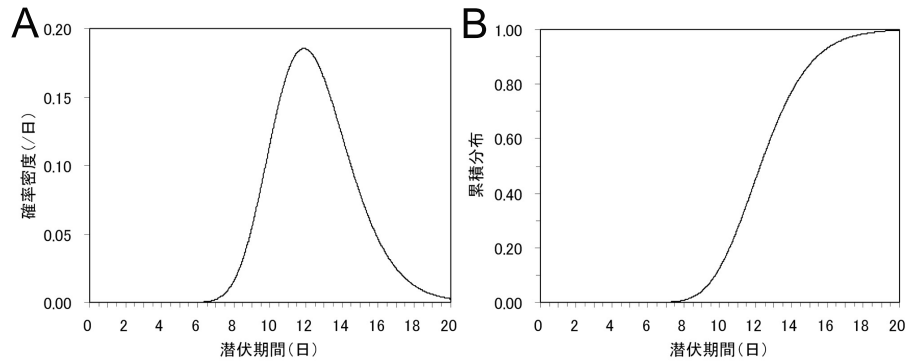


図 2: 天然痘の潜伏期間と検疫の関係．天然痘の潜伏期間の (A) 確率密度と (B) 累積分布．全ての感染者が発症する場合，検疫の効果は累積分布によって直接与えられる [35]．

動制限をすれば良く，通常の潜伏期間よりも長い期間を経ても発病しない者は「感染していない」と断定できるからである．そのため，これまでの感染症対策（例．天然痘根絶プログラム）では，過去に観察された潜伏期間の最大値を検疫期間にするよう提案されたことがある [35, 40]．しかし，潜伏期間の最大値を利用することに 2 つの技術的問題がある．1 つ目として，法的小および倫理的な理由から，ヒトの行動を拘束・制限する場合は，理論的根拠に基づく最適かつ最短の検疫期間を提案する必要がある [8, 20]．もう 1 つは，最大値の観察問題である．潜伏期間の観察数（サンプル数）が大きいと，過去の最大値より長い潜伏期間を発見する確率が高い．

サンプル数が少ないデータの最大値問題を解決する一手段として，最尤推定法を利用して図 2A のように少数のパラメータの分布を適合する手段が用いられる．幸いにして，感染から発症・回復までが早い感染症の潜伏期間の多くは対数正規分布に従う傾向があることが経験的に知られている [36]．しかし，パラメトリックモデルを用いた場合，右裾の最大値は  $t = \infty$  であり，「全ての感染者が発症する」ような有限の最大値が得られない．

そこで，潜伏期間の分位点を詳しく検討するのが，これまでの検疫期間の決定手法であった [11, 15, 35]．100%点を与える  $t$  は  $\infty$  であるが，95%点あるいは 99%点は有限である．未だ発症していない被検疫者が「この時点までに 95%あるいは 99%の確率で既に発症していたはず（だから行動制限を解いても良い）」と言える潜伏期間を検疫期間とすれば良い．このとき，潜伏期間の累積分布（図 2B）が直接的に検疫の効果を与える．95%点あるいは 99%点を与える潜伏期間  $t$  を丸めて繰り上げた整数が実質的な検疫期間となる．図 2B の例では， $F(t_{95}) = 0.95$  および  $F(t_{99}) = 0.99$  を与える天然痘の潜伏期間はそれぞれ  $t_{95} = 16.4$  日および  $t_{99} = 18.6$  日であり，各々 17 日間および 19 日間を検疫期間に利用することとなる．以上の方法の暗黙の想定として，(A) 対象とする感染症には明確に定義できる（well-defined な）潜伏期間があること，(B) 潜伏期間は，生物学的に年齢や基礎疾患，暴露量など様々な要因に影響を受ける可能性があるが，観察数が限られている場合は，全ての感染者が 1 つの潜伏期間分布に従うとすること，が挙げられる．

実践的な話題であるが，入国検査で検疫を実施するとき， $t$  は国境検疫の開始時刻からカウントしており，感染時刻からカウントしたものでない．感染現象は直視下で観察することができないので，「全ての移入者が国境検疫に訪れる直前の時刻 0 に感染した」という最悪の事態を想定することで「検疫期間＝潜伏期間（発症までの感染後時刻）」としている [43]．移入者が国境検疫より随分前に感染していたとすると（例えば出発地を出る前に感染して

表 1: 新型インフルエンザを仮定した検疫モデルのパラメータ値

パラメータ	説明	値 (単位)
$T_f$	平均潜伏期間	1.5 (日)
$T_g$	平均世代時間	3.3 (日)
$\alpha$	感染時に症状を発現する確率	66.7 (%)
$R_s$	顕性感染者による再生産数	2.0
$R_a$	不顕性感染者による再生産数	1.0
$t_d$	倍化時間	3.4 (日)

いたとすると),  $t_{95}$  日間および  $t_{99}$  日間の検疫によって, 検疫期間後に未だ発症しない移入者は「明らかに」95%や99%よりも高い確率で発症しないと期待できる. 本稿では検疫の効果を感染者侵入などの「リスク」の相対的減少として表す. 検疫期間を  $t$  とし, その効果を  $\epsilon(t)$  と書く. 検疫実施下のリスクを  $r_1(t)$  とし, 未実施下のリスクを  $r_0(t)$  とし,  $\epsilon(t)$  を

$$\epsilon(t) = 1 - \frac{r_1(t)}{r_0(t)} \tag{2.1}$$

と定義する. 上述した従来の方法を書き換えると「リスク」は「発症する者が新たなコミュニティに侵入する確率」と解釈される. 検疫下は  $r_1(t) = 1 - F(t)$  で, 検疫のない下では全ての発病者が侵入するので  $r_0(t) = 1$  である. よって

$$\epsilon_1(t) = F(t) \tag{2.2}$$

が得られる. 累積分布のみに基づく方法は発病者の侵入確率の相対的減少と解釈される.

## 2.2. クラシックな検疫期間の決定手法の問題点

従来手法によって, これまで複数の新興感染症の検疫期間が議論されてきた. 例えば, SARS の潜伏期間の 95%点は暴露から 16-17 日程度であり [6, 11, 14, 15, 33], 18 日間の検疫が推奨されてきた. ただし, 従来手法の理論的問題として以下が挙げられる:

- (1) 分位点の選択が恣意的である (統計学的検定における  $p$  値の決定と類似)
- (2) 「感染して発症した者が侵入するリスク」を相対的に減少させたことに付随する効果が明確でない. つまり, 疫学的な流行予防の効果が解釈できない.

(3) 感染しても発症せずに他者を感染させ得る不顕性感染者がいる場合に不向きである. 特に, (3) は重要であり, 感染者の 100%が発病する感染症は現実には存在しない. 例えば, インフルエンザの場合, 感染者の  $100\alpha = 66.7\%$  は潜伏期間の後に症状を呈するが, 残りの 33.3%の者は発病しない [7]. 多くの不顕性感染者がいるために, 従来手法を利用するだけではインフルエンザの国境検疫の効率が悪いことが指摘されている [44]. また, (2) の解釈は理論的に極めて重要で, 実は, 検疫の明示的な評価指標が未だ存在しない. 歴史統計を利用して 1918-19 年に流行した新型インフルエンザ (スペインかぜ) の検疫効果が議論されたことがあるが [3, 32], 本質的には客観的な評価指標をこれまで欠いてきた [23, 27].

理論的に, 不顕性感染は感染症の制圧可能性を左右する最重要の因子である [17, 26]. 不顕性感染者が全感染者の多数を占める場合, 症状のみに基づく水際対策を成功させることが難しい. しかし, 仮に新型インフルエンザの流行が海外で発生したとき, 旅行者による地理的拡大の防止が必ずと言って良いほど検疫に求められるだろう [5]. そこで, 次節では不顕性感染に対応できる検疫期間の決定手法を考える.

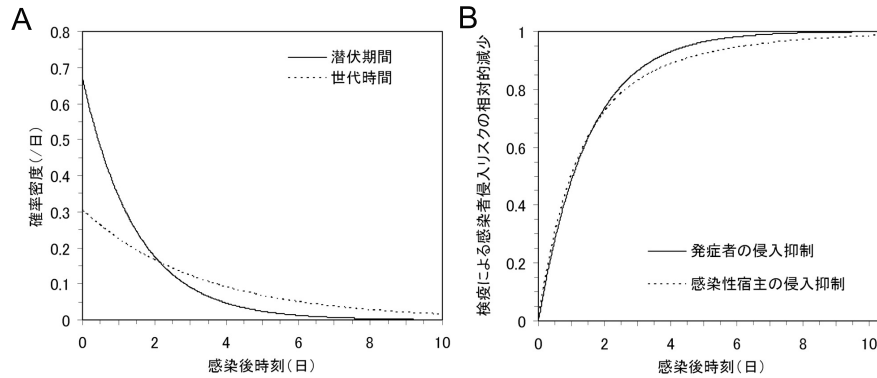


図 3: 不顕性感染者が存在する場合の検疫効果の考え方．A．インフルエンザの潜伏期間と世代時間の確率密度．それぞれ平均は 1.5 日と 3.3 日．B．感染性を有する者の侵入阻止効果．潜伏期間のみを基に発症者の侵入を抑制するよりも（実線），感染性を有する者の侵入を阻止するほうが長い検疫期間を要する．

### 3. 不顕性感染者を考慮した検疫期間の決定

#### 3.1. 感染性宿主の侵入を防止する効果

潜伏期間に 4 つの疫学的情報を追加する．1 つ目は，1 人の感染者の感染時刻からその 2 次感染者の感染時刻までの期間を意味する世代時間である [1, 49]．本稿における世代時間の密度関数は，感染後時刻  $t$  で感染性が消失する頻度である（より適切な世代時間の定義は付録を参照）．感染後時刻  $t$  の世代時間の累積分布を  $G(t)$  と書く．2 つ目は感染が与えられたときに発病する条件付き確率  $\alpha$  である．3 つ目は発病した顕性感染者 (symptomatic infecteds) の 1 人当たりが生み出す 2 次感染者数の平均値（再生産数）で，これを  $R_s$  と書く．4 つ目は感染しても発病しない不顕性感染者 (asymptomatic infecteds) の 1 人当たりが生み出す 2 次感染者数の平均値で，これを  $R_a$  と書く．

表 1 は新型インフルエンザを想定したパラメータ値である．新型インフルエンザは未出現のため，当然ながら詳しい事前情報を得られない．しかし，再生産数と致命割合（感染者のうち死亡者数の割合）以外は，普段から観察される季節性インフルエンザと大きく異ならないと考えられている [7, 16, 31]．潜伏期間と世代時間の平均値は文献の推定値を利用する [7, 17, 31, 34, 36]．次節以降の理論的簡便性の目的で，これらは指数分布に従うとする (図 3A)．同様の理由で，世代時間は顕性感染者と不顕性感染者で異ならないと仮定する． $\alpha$  は約 66.7% とする [7]．再生産数は文献の想定値に従って  $R_s = 2.0$  および  $R_a = 1.0$  とする [31]．

式 (2.1) にあったリスクの相対的減少に関する議論を発展させる．前節のリスクは「感染して発症する者がコミュニティに侵入する確率」であったが，発病だけでは不十分なので「感染性を有する者がコミュニティに侵入するリスク」に置き換えて考える．この場合も式 (2.1) 右辺の  $r_0(t)$ （検疫のない下の侵入リスク）は定数 1 とする．世代時間は 2 次感染の感染後時刻に対する相対的頻度のため，感染性を有するか否かは世代時間の生存関数  $1 - G(t)$  で与えられる．顕性感染者は潜伏期間の後に症状を発見されるので，潜伏期間と世代時間が独立と仮定すると，侵入リスクは  $(1 - F(t))(1 - G(t))$  で与えられる．不顕性感染者は症状が出ないので，侵入リスクは  $(1 - G(t))$  である．故に

$$r_1(t) = \alpha(1 - F(t))(1 - G(t)) + (1 - \alpha)(1 - G(t)) \quad (3.1)$$

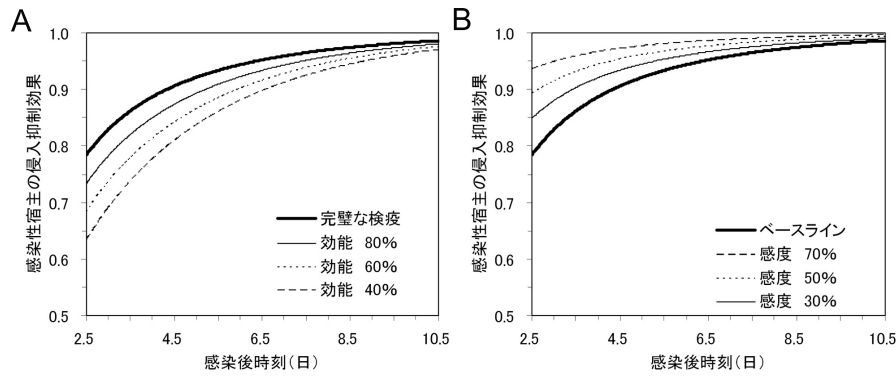


図 4: 顕性感染者の発見が不完全な検疫と診断補助がある場合の検疫 . A . 顕性感染者の発見が不完全な場合の感染性宿主の侵入抑止効果 . 効能は確実に診断される顕性感染者の割合 . B . 顕性感染者の完全な発見に加えて診断補助がある場合の感染性宿主の侵入抑止効果 . 感度 ( 検査陽性者のうち真の陽性者の比率 ) の高い検査ほど検疫効果が増す .

であり, 感染性を有する者の侵入リスクの相対的減少  $\epsilon_2(t)$  は

$$\epsilon_2(t) = 1 - [\alpha(1 - F(t))(1 - G(t)) + (1 - \alpha)(1 - G(t))] \quad (3.2)$$

で与えられる .

図 3B は新型インフルエンザを想定して式 (2.2) と (3.2) を比較したものである . 縦軸の相対的減少に異なる指標を用いていることに注意されたい . 発症者の侵入のみを抑制する場合は潜伏期間だけで良く, 95%点と 99%点はそれぞれ 4.5 日と 6.9 日である . しかし, 感染性宿主の侵入を抑制する場合は世代時間と発病確率も加味せねばならず, そのため 95%点と 99%点は 6.4 日と 11.6 日と推定される . 感染性宿主の侵入を阻止するほうが長い検疫期間を要する . リスクの相対的減少の考え方を発展するだけで不顕性感染者の検疫に対応できる .

### 3.2. 不完全な検疫と診断補助がある場合の検疫の効果

式 (3.2) は顕性感染者の全てが確実に診断されることを暗に想定している . つまり, 検疫の効能 ( efficacy ) と呼べる顕性感染者の発見確率が  $100k = 100\%$  と仮定している . 実際には  $k < 1$  であることが多く, 例えば, 一般的にインフルエンザ様症状 ( 発熱・悪寒など ) は非特異的で発見が容易でない . その場合,

$$\epsilon_3(t) = 1 - [\alpha(1 - kF(t))(1 - G(t)) + (1 - \alpha)(1 - G(t))] \quad (3.3)$$

によって不完全な検疫に対応できる .  $k$  が 0.4, 0.6 および 0.8 の場合の感染性宿主の侵入抑制効果を図 4A に示す . 顕性感染者の発見が不完全なとき, どれだけ長い検疫を実施しても  $(1 - k)$  の発症者は検疫中に発見されない . しかし, 検疫期間が長いと感染性を失うため, 検疫期間が長くなるにつれ効果は増大する .  $k$  が 0.4, 0.6 および 0.8 のとき, 95%点は 8.9 日, 8.2 日および 7.4 日である . 99%点は 14.2 日, 13.5 日, 12.7 日である .

一方で, 冒頭でも述べたように, 検疫施設に迅速診断検査やサーモグラフィーなどの診断補助がある場合も多い . 症状発見の努力のみで検疫を実施すると顕性感染者のみが診断されるのに対して, 迅速診断が可能だと不顕性感染者も診断できることもあるだろう . 但し, 迅速診断に完璧なものはない . 診断効率は検査の感度 ( 鋭敏度 ) と特異度に依存する . 感度は検査結果が陽性な者のうち真に陽性 ( 感染者 ) である者の比率であり, 特異度は検査結果が

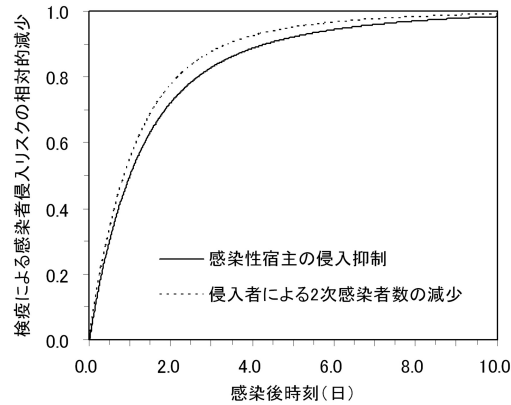


図 5: 検疫による感染性を有する者の侵入抑制効果と侵入者が生み出す 2 次感染者数の相対的減少効果の比較．検疫の網の目を潜り抜けて侵入した感染者によって生み出される 2 次感染者数の相対的減少の方が短い検疫期間を与える．

陰性な者のうちで真に陰性（非感染者）である者の比率である．国境検疫では検査結果が陽性の者を隔離に移行すれば良いので感度に注目する．インフルエンザの迅速診断の感度  $S_e$  は概ね  $100S_e = 69.0\%$  と報告されている [24]． $S_e$  は感染後時刻とともに変動するかも知れないが，ここでは十分なデータがないので  $t$  に独立とする．感染者のうち，検査結果が陰性の者  $(1 - S_e)$  がコミュニティに侵入するリスクを有するので，式 (3.2) を以下のように発展することによって検疫効果を記述できる：

$$\epsilon_4(t) = 1 - (1 - S_e) [\alpha(1 - F(t))(1 - G(t)) + (1 - \alpha)(1 - G(t))] \quad (3.4)$$

図 4B は  $S_e$  が 0.3, 0.5 および 0.7 の場合の感染性宿主の侵入抑制効果である．それぞれの 95%点は 5.3 日，4.3 日および 3.1 日であり，99%点は 10.4 日，9.3 日，7.6 日である．迅速診断が信頼に足る場合，検疫期間を大幅に短縮する効果が期待される．

### 3.3. 侵入者によって生じる 2 次感染者数の抑制効果

上述の発展は容易だが，「感染性宿主の侵入」を解釈することは容易でない．一方で，検疫が感染者の侵入を防ぐことから，「侵入者によって引き起こされる 2 次感染者数」でリスク  $r_0(t)$  と  $r_1(t)$  を置き換えると解釈が若干改善する．検疫のない下で，侵入者が引き起こす 2 次感染者数の平均値は  $r_0(t) = \alpha R_s + (1 - \alpha)R_a$  で， $t$  に独立とする．検疫を実施した場合，相対的な感染性は減弱するから顕性感染者による 2 次感染者数は  $\alpha R_s(1 - F(t))(1 - G(t))$  に減少し，不顕性感染者のそれも  $(1 - \alpha)R_a(1 - G(t))$  に減少する．よって「侵入者が生み出す 2 次感染者数の相対的減少」として与えられる効果  $\epsilon_5(t)$  は以下で記述できる：

$$\epsilon_5(t) = 1 - \frac{\alpha R_s(1 - F(t))(1 - G(t)) + (1 - \alpha)R_a(1 - G(t))}{\alpha R_s + (1 - \alpha)R_a} \quad (3.5)$$

図 5 は，式 (3.2) を利用して得られる感染性を有する者の侵入抑制効果と式 (3.5) から得られる侵入者によって生み出される 2 次感染者数の相対的減少効果を比較している．後者の 95%点は 5.0 日で，99%点は 9.9 日である．再生産数が顕性感染者と不顕性感染者で大きく異なる場合はどちらを利用していても近い結果が得られるが，顕性感染者の再生産数が不顕性感染者のそれと比較して極端に大きい場合は式 (3.5) のほうが短い検疫期間を与える．

相対的減少には解釈に限界がある．特に，100%の検疫効果を達成できないとき，数多くの感染者が渡来すると検疫の網の目を潜り抜ける侵入者が多くなる．検疫現場や政策判断をする者にとっては，検疫が侵入先のコミュニティで引き起こされる流行に対して与える疫学的な予防効果も知りたいだろう．

#### 4. 侵入者によって引き起こされる流行に対する検疫の疫学的効果

##### 4.1. 流行の絶滅確率を利用したモデル

検疫が全ての感染者を捉えることに失敗し，結果としてコミュニティで流行が起こったときを考える． $t$  日間の検疫後に，顕性感染者と不顕性感染者がそれぞれ確率  $q_s(t)$  と  $q_a(t)$  で感染性を有するままコミュニティに侵入したとする．式 (3.1) に従って，侵入確率  $q_s(t)$  と  $q_a(t)$  は

$$q_s(t) = \alpha(1 - F(t))(1 - G(t)) \quad (4.1)$$

$$q_a(t) = (1 - \alpha)(1 - G(t)) \quad (4.2)$$

で与えられる．感染性を有する顕性感染者および不顕性感染者の各々1人あたりが平均  $R_s(t)$  人および  $R_a(t)$  人の2次感染者を生み出すことから，式 (3.5) の考え方を利用して

$$R_s(t) = R_s(1 - F(t))(1 - G(t)) \quad (4.3)$$

$$R_a(t) = R_a(1 - G(t)) \quad (4.4)$$

で各々の2次感染者数の期待値が与えられる．

ここで  $n$  人の感染者が国境検疫に来たケースを考える．1つの旅客機に400人の乗客がいて  $n = 10$  とすると，それは出発地において（あるいは飛行機内の感染によって）感染者割合が2.5%の場合を指す．ある1人の感染者  $m$  によって生み出される2次感染者数を意味する  $R_m(t)$  はポアソン分布に従う [12]． $t$  日の検疫後に， $n$  人のうち  $k$  人が感染性を有する顕性感染者として侵入したときに  $i$  人の2次感染者を生み出す  $t$  の条件付き確率  $p_s(i | t)$  は

$$p_s(i | t) = \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} q_s(t)^k (1 - q_s(t))^{n-k} \frac{(kR_s(t))^i \exp(-kR_s(t))}{i!} \quad (4.5)$$

のように記述できる．同様に不顕性感染者が  $i$  人の2次感染者を生み出す確率  $p_a(i | t)$  は

$$p_a(i | t) = \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} q_a(t)^k (1 - q_a(t))^{n-k} \frac{(kR_a(t))^i \exp(-kR_a(t))}{i!} \quad (4.6)$$

で与えられる．図6Aおよび6Bは， $n = 10$  人の感染者が渡来したときに，(4.5) および (4.6) を利用して得られる2次感染者数の予測値である．6人以上の2次感染者の確率は省略している．検疫期間  $t$  が長くなるにつれ，2次感染者ゼロの確率が100%に近づく．

侵入者によって生み出された感染者数が少ない場合，人口学的確率性（感染者数が少ないために生じる2次感染頻度の確率的変動）によって流行が拡大せず自然に減衰すること（絶滅）がある．世代時間が指数分布に従う場合，絶滅確率は感染者1人あたりが生み出す2次感染者数の平均値を意味する基本再生産数  $R_0$  を利用して  $1/R_0$  で与えられる [12]．本モデルの  $R_0$  は顕性感染者と不顕性感染者の平均より  $R_0 = \alpha R_s + (1 - \alpha) R_a$  で与えられる．顕



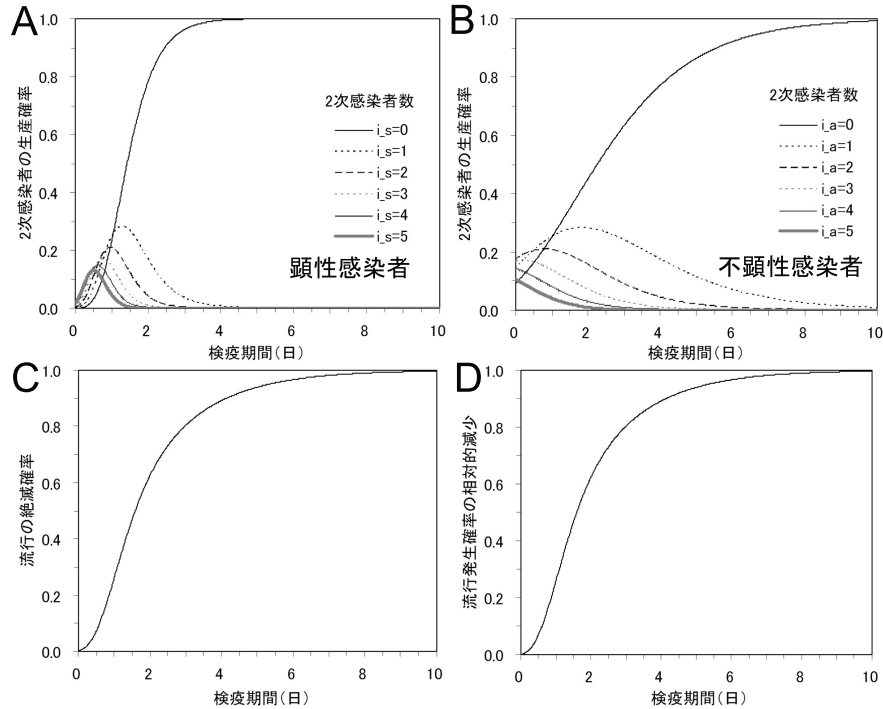


図 6: 検疫が及ぼす疫学的効果 . A . 10 人の感染者が渡来したとき , 顕性感染者が侵入することによって各 2 次感染者数を生み出す確率 . B . 10 人のうち不顕性感染者が侵入することによって各 2 次感染者数を生み出す確率 . 6 人以上の 2 次感染者数は割愛している . C . 10 人の感染者が渡来したときの , 検疫期間の違いによる流行の絶滅確率 . D . 10 人の感染者が渡来したときの , 検疫が及ぼす流行発生確率の相対的減少効果 .

性感染者および不顕性感染者のいずれが生み出した 2 次感染者もコミュニティにおいて流行を起こさない確率  $P_1(t)$  は以下のように記述できる :

$$\begin{aligned}
 P_1(t) &= \left( \sum_{i=0}^{\infty} p_s(i | t) R_0^{-i} \right) \left( \sum_{i=0}^{\infty} p_a(i | t) R_0^{-i} \right) \\
 &= \left( \sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_s(i | t)}{(\alpha R_s + (1 - \alpha) R_a)^i} \right) \left( \sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_a(i | t)}{(\alpha R_s + (1 - \alpha) R_a)^i} \right)
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

図 6C は式 (4.7) を利用して得られる絶滅確率である . 検疫期間が長くなるほど侵入者によって生み出される 2 次感染者数が減少するため , 絶滅確率は次第に 100% に近づく . 90% , 95% および 99% の絶滅確率を達成するために必要とされる検疫期間は , それぞれ 4.1 日 , 5.4 日 および 8.1 日である . いくら検疫の努力をしようとも感染者が網の目を潜り抜けて侵入することが明らかなきとき , 流行の絶滅確率を利用した検疫期間の決定が実践的で有用である .

#### 4.2. 侵入者によって流行が引き起こされる確率の相対的減少

式 (4.7) を発展させる . 第 2 節から相対的減少のコンセプトを導入することによって検疫の効果を考えてきたが , 検疫下だけでなく検疫がない下も考慮してリスクを検討してみよう . 検疫のない下で , 顕性感染者および不顕性感染者のいずれが生み出した 2 次感染者もコミュ

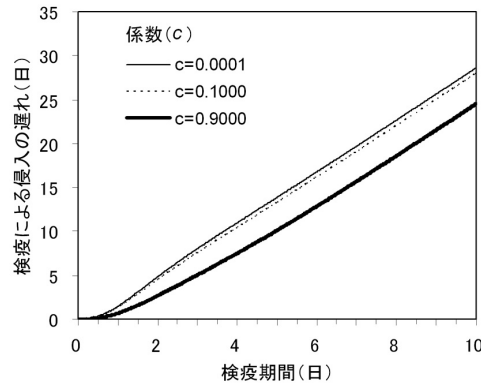


図 7: 検疫による流行の遅れの効果．一定期間の検疫によって，感染症の新たな土地への侵入時刻を遅らせる効果．

ニティにおいて流行を起こさない確率  $P_0(t)$  は

$$P_0(t) = \left( \sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_s(i | 0)}{(\alpha R_s + (1 - \alpha) R_a)^i} \right) \left( \sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_a(i | 0)}{(\alpha R_s + (1 - \alpha) R_a)^i} \right) \quad (4.8)$$

であり，式 (4.7) の検疫期間  $t$  をゼロと仮定した場合に等しい．

ここで，リスクを「流行が発生するリスク」として考え，それを流行発生の確率で置き換えると，検疫下では  $r_1(t) = 1 - P_1(t)$ ，検疫のない下では  $r_0(t) = 1 - P_0(t)$  のように，絶滅確率で単純に描写することができる．よって，「検疫による流行発生リスクの相対的減少」は検疫期間  $t$  の関数として

$$\epsilon_6(t) = 1 - \frac{1 - P_1(t)}{1 - P_0(t)} \quad (4.9)$$

で与えられる．図 6D は式 (4.9) を利用した新型インフルエンザ流行発生リスクの相対的減少である．図 6C と 6D の比較から明らかなように，検疫のない下の絶滅確率  $P_0(t)$  が小さいために  $\epsilon_6(t)$  は絶滅確率と類似する．95% および 99% の流行発生リスクの相対的減少に必要な検疫期間は，それぞれ 5.4 日および 8.1 日である．以上の手続きだけで，検疫が及ぼす明示的な疫学的効果を描写できる．しかし，仮に検疫が流行発生を予防できず，どれだけ厳格な検疫でも流行が起こってしまうとしたら絶滅確率の議論だけでは不十分だろう [44, 46]．現に SARS 流行のとき，検疫が流行そのものを防ぐことが難しいと考える否定的見解が報告された [19, 45, 48]．次節は絶滅でなく検疫が流行の遅れを及ぼす効果を考える．

### 5. 流行観察の遅れを及ぼす検疫の効果

ここで，コミュニティで流行が開始する場合について先行研究の侵入モデルを拡張して考える [46]．多くの旅行者中に稀に感染者がいるとき，ポアソン過程に従って感染症が侵入に成功すると考える．海外で流行は時刻と共に変化するので，ポアソン過程の強度は時刻  $s$  に依存する  $\lambda(s)$  とする（非定常ポアソン過程）．時刻  $s = 0$  は海外の流行開始時刻とする．

コミュニティを守るにあたっての最大関心事は，感染者がコミュニティ侵入に成功して流行を起こす時刻  $S$  である．最初の侵入時刻  $S$  の累積分布関数を  $H_0(s) = \Pr(S \leq s)$  で表

す．検疫がない下で，時刻  $s$  までに侵入が成功する確率は

$$H_0(s) = 1 - \exp\left(-\int_0^s \lambda(\sigma) d\sigma\right) \quad (5.1)$$

で与えられる．一方で， $t$  日間の検疫を実施すると，式 (4.9) の相対危険度  $(1 - \epsilon_6(t))$  分だけ侵入リスクが低くなる．このときの時刻  $S$  の累積分布関数  $H_1(s | t)$  は

$$H_1(s | t) = 1 - \exp\left(-(1 - \epsilon_6(t)) \int_0^s \lambda(\sigma) d\sigma\right) \quad (5.2)$$

である．前節の絶滅確率 (4.7) と (4.8) を利用して書き換えると，

$$H_1(s | t) = 1 - \exp\left(\frac{\left(\sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_s(i|t)}{(\alpha R_s + (1-\alpha)R_a)^i}\right) \left(\sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_a(i|t)}{(\alpha R_s + (1-\alpha)R_a)^i}\right) - 1}{1 - \left(\sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_s(i|0)}{(\alpha R_s + (1-\alpha)R_a)^i}\right) \left(\sum_{i=0}^{\infty} \frac{p_a(i|0)}{(\alpha R_s + (1-\alpha)R_a)^i}\right)} \int_0^s \lambda(\sigma) d\sigma\right) \quad (5.3)$$

を得る．

式 (5.1)–(5.3) を利用して  $S$  の分布関数を考える．解析的な簡便性から分布の中央値つまり， $H_i(s) = 0.5$  を与える  $s$  を考える（平均値や最頻値を利用しても良いが，以下と同様の結果を得る）．強度の積分値を  $\Lambda(s)$  とし，中央値を認める時刻を  $\sigma_0$  とすると，検疫のない下では  $\Lambda(\sigma_0) = \ln(2)$  を得る．一方で，検疫下の中央値を時刻  $\sigma_1$  で認めるとすれば  $\Lambda(\sigma_1) = \ln(2)/(1 - \epsilon_6(t))$  である．検疫による流行の遅れは  $\sigma_1 - \sigma_0$  によって評価できる．

海外（侵入源）の流行が初期の場合，感染者侵入の強度およびその積分値は流行地の内的成長率（intrinsic growth rate）と呼ばれる感染者増殖度  $r_0$  を利用して  $\Lambda(s) = c(\exp(r_0 s) - 1)$  と書ける（ $c$  は定数）[37]． $r_0$  は感染者数がマルサス則に従って増殖する際の固有の成長率で，表 1 のように世代時間が指数分布に従う場合は  $R_0 = 1 + r_0 T_g$  を満たす（ $r_0 = 0.202/\text{日}$  である）[13, 25, 50]．また，この増殖期で感染者数が倍増するのに必要な期間を意味する倍加時間（doubling time） $t_d$  は  $t_d = \ln(2)/r_0$  で与えられる（ $t_d = 3.4$  日である）[13]．よって，検疫による流行の遅れは以下で記述される：

$$\sigma_1 - \sigma_0 = \ln\left(\frac{c(1 - \epsilon_6(t)) + \ln(2)}{c(1 - \epsilon_6(t)) + \ln(2)(1 - \epsilon_6(t))}\right) \frac{t_d}{\ln(2)} \quad (5.4)$$

右辺の  $\epsilon_6(t)$  は検疫による流行発生確率の相対的減少 (4.9) である．

図 7 に新型インフルエンザの検疫による流行の遅れ効果を示す．侵入の遅れと検疫期間の間にほぼ線形の関係性を認める． $c = 0.1$  のとき，検疫を 5 日間，7 日間および 10 日間だけ実施すると，流行開始に 13.3 日，19.1 日および 27.9 日の遅れを認める．流行の遅れは対策を実施する上で極めて重要である．2 週間から 1 ヶ月の遅れがあれば，感染症の情報収集ができるし，ワクチンや治療薬などの生産と供給に若干の余裕を持たせることもできるだろう．

## 6. 考察

本稿は感染症の検疫期間に関する複数の決定手法を提案し，検疫効果の考え方の理論的基礎を議論した．これまでの検疫期間の決定は潜伏期間の密度関数の右裾ばかりに注目していたが，検疫の真の目的は「感染して発病する者の発見」でなく「感染者の侵入を防ぐ」ことである．そのために，より適切なコンセプトをモデル化し，豊富な理論疫学的分析が可能

なことを示した。特に、不顕性感染者の多い感染症の検疫期間を議論できるよう検疫期間の決定手法を拡張できたことは実践面で意義が大きく、新型インフルエンザを含む様々な他の感染症の検疫期間に関して本手法を発展することができる。不顕性感染を明示的にモデル内で考慮するとともに、検疫実施下と未実施下のリスクの相対的減少によって検疫の効果を与え、さらに、検疫の網の目を潜り抜けて感染者が侵入したときを想定した疫学的効果も検疫期間の関数として考えた。従来の方法の問題点のうち、恣意性の問題を解決することは難しいが、提案した手法を利用すれば、疫学的効果の目標値を基準に検疫期間を決定できる。様々な検疫効果の考え方を示したが、具体的な政策決定には以下の基準を用いると良い。

(A) ほぼ全ての感染者が発病し、検疫によって侵入を防ぐことが期待できる場合：式 (2.2) の潜伏期間の累積分布関数を利用した従来の方法をとる。

(B) 感染者中の不顕性感染者の割合が無視できないが、検疫によって侵入を防ぐことが期待できる場合：式 (3.2) あるいは式 (3.5) によって、感染性宿主の侵入の相対的減少あるいは侵入した感染性宿主が生み出す 2 次感染者数の相対的減少を用いる。 $R_s \gg R_a$  であれば式 (3.5) のほうが、より短い検疫期間で済む。

(C) B の状況に加えて、検疫による発病者発見が不完全あるいは診断補助がある場合：式 (3.3) あるいは式 (3.4) を用いる。式 (3.5) も同様に拡張ができる。

(D) 感染者がコミュニティに侵入する可能性が高いが、検疫がほとんどの感染者侵入を抑制すると期待できる場合：式 (4.9) を利用した流行の発生確率の相対的減少を利用する。

(E) 感染者がコミュニティに侵入する可能性が高く、検疫は流行開始を遅らすことができるが流行発生を抑制できない場合：式 (3.2) あるいは式 (3.5) で検疫期間を決定し、式 (5.4) を利用して流行の遅れ効果を推定する。社会をパニックに陥れるような相当の脅威に対しては式 (5.4) の流行の遅れ効果のみを基に、十分な遅れが得られる検疫期間を選定する。

検疫に関わるいくつかの現実的問題を議論しておきたい。1 目として、上述の検疫期間の決定手法は検疫下で感染者が 2 次感染者を生み出さないと想定していることに注意したい。ある感染症の流行が発生したとき、移入者の数が膨大だと検疫を実施する停留場所と人材（マンパワー）の突発的需要が出現する。その場合、例えば国際空港の周辺に位置する宿泊施設などを貸し切ることによって大規模な検疫を実施するような政策判断が必要であり、さらに、2 次感染が生じないように被検疫者 1 人毎に部屋を割り当てて厳格な監視をしなければならない。旅行者を一定期間だけ自宅待機とする考え方もあるが、感染拡大の防止を目的とする上で自宅は常に 2 次感染の可能性がある。一般的に検疫は職務を遂行する難度が高く設備費用も高額であるため、検疫による予防効果と実行可能性を加味して政策判断が下されるべきである。

2 点目として、式 (4.9) の流行発生確率や式 (5.4) の流行の遅れをモデル化したがる、これらは移入者中の感染者数  $n$  に大きく依存する。感染者数が少なければ流行発生の確率は小さいし、多すぎる場合は検疫に侵入予防効果を期待することが難しくなるだろう。そのため、旅行者数の抑制（reduction of travel volumes）がボーダーコントロールの一手段として提案され、一定の効果が期待されている [10, 21, 22]。本稿のモデルは  $n$  を恣意的に決定する必要があるが、これを旅行者数の抑制と関連付けて改善することは今後の課題である。また、関連事項として、発生国によっては極めて多数の入国者が想定されるとき、旅行者数の抑制と検疫だけでは十分に感染者の侵入を減らしめることができない [18]。そのときは旅客機ごと

出発地に送り返すことが最も有効な感染症対策であり、現に新型インフルエンザの例では、世界保健機関による WHO 世界インフルエンザ事前対応計画によって、ヒト ヒト感染が頻繁に起こって集団発生が認められる時は国際空港自体の閉鎖が計画されている [51]。その場合、空港の閉鎖以前に入国した感染者の侵入だけを徹底的に予防すれば良い。新興感染症の多くで、仮に感染者が侵入し流行を引き起こしたとしても、劇的な接触頻度の減少や予防行動などヒトの能動的な反応によって流行が制圧される場合もある [29, 30, 42]。よって、情報通達にかかる時間に余裕を持たせるなど、多少の流行の遅れがあるだけで検疫の貢献度は非常に大きく、検疫効果が不完全であることを必要以上に悲観視する必要はない。

3点目は、新型インフルエンザに見られるように事前情報が限られていることである。本稿の理論は潜伏期間や世代時間を含め、少なくとも表 1 に列挙した情報を必要とする。絶滅確率 ( $1/R_0$ ) の簡便な導出など理論的理由から世代時間が指数分布に従うと想定したが、提案した検疫効果の数式から明らかなように潜伏期間と世代時間分布の右裾は検疫の効果推定に多大な影響を与える。よって、検疫期間を決定するときは疫学的情報を詳細に分析する必要がある。新型インフルエンザの場合、20 世紀中の 3 度のパンデミックを詳細に分析することによってインフルエンザに共通する特徴を理解したり大まかな感染能力を定量したりすることは可能かも知れないが [7, 9, 38, 41, 50]、他の新興感染症ではそうもいかない場合もある。疫学的観察の重要性は言うまでもないが、特に潜伏期間と世代時間が理論と現実を橋渡しする上で欠かせないことを強調しておきたい。

## 7. まとめ

感染症の検疫期間の決定手法と検疫効果の考え方を議論した。潜伏期間に疫学的情報を追加することによって、不顕性感染者が存在する場合や発病者発見が不完全な場合、診断補助がある場合などに対応できるモデルを提案した。また、感染者が検疫の網の目を潜り抜けて侵入したときを想定して、流行発生の確率や流行の遅れ効果も検討した。各感染症の特徴と検疫に求められる社会的ニーズを考慮して最も有用な手法を選択すれば、本稿の手法が様々な感染症の検疫で意思決定に役立つだろう。今後、更に関連する理論の研究を進めるとともに、より具体的な応用を積み重ねたい。本研究は、2008 年度トヨタ財団アジア隣人ネットワークの補助を受けて行なわれた。

## 参考文献

- [1] R.M. Anderson and R.M. May: *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control* (Oxford University Press, Oxford, 1991).
- [2] J. Barbera, A. Macintyre, L. Gostin, T. Inglesby, T. O'Toole, C. DeAtley, K. Tonat and M. Layton: Large-scale quarantine following biological terrorism in the United States: scientific examination, logistic and legal limits, and possible consequences. *Journal of American Medical Association*, **286** (2001), 2711–2717.
- [3] D.M. Bell, World Health Organization Writing Group: Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerging Infectious Diseases*, **12** (2006), 81–87.
- [4] R. Brookmeyer: Incubation period of infectious diseases. P. Armitage and T. Colton (eds.): *Encyclopedia of Biostatistics* (Wiley, New York, 1998), 2011–2016.

- [5] J.S. Brownstein, C.J. Wolfe and K.D. Mandl: Empirical evidence for the effect of airline travel on inter-regional influenza spread in the United States. *PLoS Medicine*, **3** (2006), article no. e401.
- [6] Q.C. Cai, Q.F. Xu, J.M. Xu, Q. Guo, X. Cheng, G.M. Zhao, Q.W. Sun, J. Lu and Q.W. Jiang: Refined estimate of the incubation period of severe acute respiratory syndrome and related influencing factors. *American Journal of Epidemiology*, **163** (2006), 211–216.
- [7] F. Carrat, E. Vergu, N.M. Ferguson, M. Lemaître, S. Cauchemez, S. Leach and A.J. Valleron: Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *American Journal of Epidemiology*, **167** (2008), 775–785.
- [8] M. Cetron and J. Landwirth: Public health and ethical considerations in planning for quarantine. *Yale Journal of Biology and Medicine*, **78** (2005), 329–334.
- [9] G. Chowell and H. Nishiura: Quantifying the transmission potential of pandemic influenza. *Physics of Life Reviews*, **5** (2008), 50–77.
- [10] B.S. Cooper, R.J. Pitman, W.J. Edmunds and N.J. Gay: Delaying the international spread of pandemic influenza. *PLoS Medicine*, **3** (2006), article no. e212.
- [11] B.J. Cowling, M.P. Muller, I.O. Wong, L.M. Ho, M. Louie, A. McGeer and G.M. Leung: Alternative methods of estimating an incubation distribution: examples from severe acute respiratory syndrome. *Epidemiology*, **18** (2007), 253–259.
- [12] O. Diekmann and J.A.P. Heesterbeek: *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation* (Wiley, New York, 2000).
- [13] K. Dietz: The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical Methods in Medical Research*, **2** (1993), 23–41.
- [14] C.A. Donnelly, A.C. Ghani, G.M. Leung, A.J. Hedley, C. Fraser, S. Riley, L.J. Abu-Raddad, L.M. Ho, T.Q. Thach, P. Chau, K.P. Chan, T.H. Lam, L.Y. Tse, T. Tsang, S.H. Liu, J.H. Kong, E.M. Lau, N.M. Ferguson and R.M. Anderson: Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*, **361** (2003), 1761–1766 (Erratum in **361**, 1832).
- [15] V.T. Farewell, A.M. Herzberg, K.W. James, L.M. Ho and G.M. Leung: SARS incubation and quarantine times: when is an exposed individual known to be disease free?. *Statistics in Medicine*, **24** (2005), 3431–3445.
- [16] N.M. Ferguson, D.A. Cummings, C. Fraser, J.C. Cajka, P.C. Cooley and D.S. Burke: Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*, **442** (2006), 448–452.
- [17] C. Fraser, S. Riley, R.M. Anderson and N.M. Ferguson: Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.*, **101** (2004), 6146–6151.
- [18] 藤井紀男, 内田幸憲, 三宅邦明: H5N1 感染症の国内への侵入防止に対する検疫所の対応 (空港・海港における「水際対策」). 病原微生物検出情報, **29** (2008), 182–183.
- [19] K. Glass and N.G. Becker: Evaluation of measures to reduce international spread of SARS. *Epidemiology and Infection*, **134** (2006), 1092–1101.

- [20] L.O. Gostin, R. Bayer and A.L. Fairchild: Ethical and legal challenges posed by severe acute respiratory syndrome: implications for the control of severe infectious disease threats. *Journal of American Medical Association*, **290** (2003), 3229–3237.
- [21] T.D. Hollingsworth, N.M. Ferguson and R.M. Anderson: Will travel restrictions control the international spread of pandemic influenza?. *Nature Medicine*, **12** (2006), 497–499.
- [22] T.D. Hollingsworth, N.M. Ferguson and R.M. Anderson: Frequent travelers and rate of spread of epidemics. *Emerging Infectious Diseases*, **13** (2007), 1288–1294.
- [23] Y.H. Hsieh, C.C. King, C.W. Chen, M.S. Ho, S.B. Hsu and Y.C. Wu: Impact of quarantine on the 2003 SARS outbreak: a retrospective modeling study. *Journal of Theoretical Biology*, **244** (2007), 729–736.
- [24] A. Hurt, R. Alexander, J. Hibbert, N. Deed and I.G. Barr: Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *Journal of Clinical Virology*, **39** (2007), 132–135.
- [25] 稲葉寿: 基本再生産数  $R_0$  と閾値原理. 稲葉寿 (eds.): 感染症の数理モデル (培風館, 東京, 2008) 1–59.
- [26] H. Inaba and H. Nishiura: The state-reproduction number for a multistate class age structured epidemic system and its application to the asymptomatic transmission model. *Mathematical Biosciences*, **216** (2008), 77–89.
- [27] T. Jefferson, R. Foxlee, C. DelMar, L. Dooley, E. Ferroni, B. Hewak, A. Prabhala, S. Nair and A. Rivetti: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *British Medical Journal*, **336** (2008), 77–80.
- [28] 厚生労働省健康局: 第10回新型インフルエンザ専門家会議 (厚生労働省, 東京, 2008).
- [29] J.T. Lau, J.H. Kim, H.Y. Tsui and S. Griffiths: Anticipated and current preventive behaviors in response to an anticipated human-to-human H5N1 epidemic in the Hong Kong Chinese general population. *BMC Infectious Diseases*, **7** (2007), article no. 18.
- [30] J.T. Lau, X. Yang, H.Y. Tsui and E. Pang: SARS related preventive and risk behaviours practised by Hong Kong-mainland China cross border travellers during the outbreak of the SARS epidemic in Hong Kong. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **58** (2004), 988–996.
- [31] I.M. Longini, M.E. Halloran, A. Nizam and Y. Yang: Containing pandemic influenza with antiviral agents. *American Journal of Epidemiology*, **159** (2004), 623–633.
- [32] M.A. McLeod, M. Baker, N. Wilson, H. Kelly, T. Kiedrzyński and J.L. Kool: Protective effect of maritime quarantine in South Pacific jurisdictions, 1918-19 influenza pandemic. *Emerging Infectious Diseases*, **14** (2008), 468–470.
- [33] M.I. Meltzer: Multiple contact dates and SARS incubation periods. *Emerging Infectious Diseases*, **10** (2004), 207–209.
- [34] M.R. Moser, T.R. Bender, H.S. Margolis, G.R. Noble, A.P. Kendal and D.G. Ritter: An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *American Journal of Epidemiology*, **110** (1979), 1–6.
- [35] H. Nishiura: Determination of the appropriate quarantine period following smallpox exposure: An objective approach using the incubation period distribution. *International*

- Journal of Hygiene and Environmental Health*, **212** (2009), 97–104.
- [36] H. Nishiura: Early efforts in modeling the incubation period of infectious diseases with an acute course of illness. *Emerging Themes in Epidemiology*, **4** (2007), article no. 2.
- [37] 西浦博: 感染症数理モデルのデータサイエンス. 稲葉寿 (eds.): 感染症の数理モデル (培風館, 東京, 2008) 60–111.
- [38] H. Nishiura: Time variations in the transmissibility of pandemic influenza in Prussia, Germany, from 1918–19. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **4** (2007), article no. 20.
- [39] 西浦博: 発病しにくいインフルエンザの検疫 (オランダ発パンデミック東方見聞録 第3回). *数学セミナー*, **48**(6) (2009), 90–91.
- [40] H. Nishiura, S.O. Brockmann and M. Eichner: Extracting key information from historical data to quantify the transmission dynamics of smallpox. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **5** (2008), article no. 20.
- [41] H. Nishiura and G. Chowell: Rurality and pandemic influenza: geographic heterogeneity in the risks of infection and death in Kanagawa, Japan (1918–1919). *New Zealand Medical Journal*, **121** (2008), 18–27.
- [42] H. Nishiura, T. Kuratsuji, T. Quy, N.C. Phi, V. Van Ban, L.E. Ha, H.T. Long, H. Yanai, N. Keicho, T. Kirikae, T. Sasazuki and R.M. Anderson: Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **73** (2005), 17–25.
- [43] H. Nishiura, N. Wilson and M.G. Baker: Quarantine for pandemic influenza control at the borders of small island nations. *BMC Infectious Diseases*, **9** (2009), article no. 27.
- [44] R.J. Pitman, B.S. Cooper, C.L. Trotter, N.J. Gay and W.J. Edmunds: Entry screening for severe acute respiratory syndrome (SARS) or influenza: policy evaluation. *British Medical Journal*, **331** (2005), 1242–1243.
- [45] G. Samaan, M. Patel, J. Spencer and L. Roberts: Border screening for SARS in Australia: what has been learnt? *The Medical Journal of Australia*, **180** (2004), 220–223.
- [46] G. Scalia-Tomba and J. Wallinga: A simple explanation for the low impact of border control as a countermeasure to the spread of an infectious disease. *Mathematical Biosciences*, **214** (2008), 70–72.
- [47] O.S. Schepin and W.V. Yermakov: *International Quarantine* (International Universities Press, Madison, 1991).
- [48] R.K. St John, A. King, D. de Jong, M. Bodie-Collins, S.G. Squires and T.W. Tam: Border screening for SARS. *Emerging Infectious Diseases*, **11** (2005), 6–10.
- [49] A. Svensson: A note on generation times in epidemic models. *Mathematical Biosciences*, **208** (2007), 300–311.
- [50] J. Wallinga and M. Lipsitch: How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, **274** (2007), 599–604.
- [51] World Health Organization: *WHO Global Influenza Preparedness Plan* (World Health Organization, Geneva, 2005).



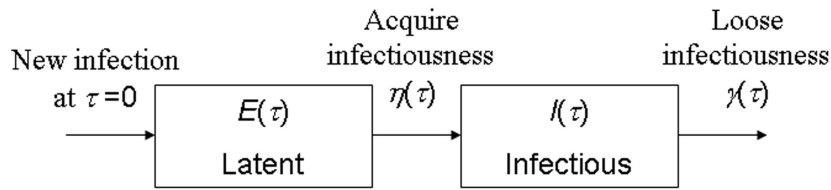


図 8: 感染性獲得と感染性消失の状態遷移．感染齢  $\tau$  は感染時刻を 0 とした感染後の経過時刻である．感染直後，感染者は感染性を有さない非感染性期間の状態にある ( $E(\tau)$ ) ．

#### 付録：感染性消失の考え方

検疫期間の決定に必要な世代時間について議論する．図 8 に，感染後時刻  $\tau$  に対する感染個体の状態遷移を示す．感染後しばらくの間，感染者は感染性を有さずに非感染性期間 (latent period) の状態  $E(\tau)$  にある．これらが率  $\eta(\tau)$  で感染性を獲得し，感染性期間 (infectious period) の状態  $I(\tau)$  に遷移する．感染性は率  $\gamma(\tau)$  で消失する．この過程をモデル化すると

$$\begin{aligned}\frac{dE(\tau)}{d\tau} &= -\eta(\tau)E(\tau) \\ \frac{dI(\tau)}{d\tau} &= \eta(\tau)E(\tau) - \gamma(\tau)I(\tau)\end{aligned}$$

で描写される ( $\tau = 0$  の初期値は全ての感染者が  $E(0)$ ) ．ここで，感染齢に対する感染性消失の頻度は  $\gamma(\tau)I(\tau)$  で与えられ，本稿で世代時間と称した密度関数は，それを正規化した

$$g_1(\tau) := \frac{\gamma(\tau)I(\tau)}{\int_0^\infty \gamma(s)I(s) ds} \quad (7.1)$$

で与えられる．本来，世代時間は 2 次感染発生の確率密度を感染齢の関数として記述したもので， $\beta(\tau)$  を感染齢  $\tau$  における感染率 (接触頻度と接触毎の感染確率の積) とすると

$$g_2(\tau) := \frac{\beta(\tau)I(\tau)}{\int_0^\infty \beta(s)I(s) ds} \quad (7.2)$$

で与えられる．ここで  $\beta(\tau)$  および  $\gamma(\tau)$  が感染齢  $\tau$  に独立な定数  $\beta$  および  $\gamma$  とすると

$$g_1(\tau) = g_2(\tau) \quad (7.3)$$

を得る．定数  $\beta$  は検疫下にいた感染者の感染率が感染齢に依存しないことを想定したものである．また，定数  $\gamma$  は感染性の消失率が指数分布に従うと想定している．厳密には検疫期間のモデルに必要な関数は上述  $g_1(\tau)$  であって  $g_2(\tau)$  でないことに注意されたい．

西浦博

ユトレヒト大学理論疫学

Theoretical Epidemiology, University of Utrecht

Yalelaan 7, 3584 CL, Utrecht, The Netherlands

## ABSTRACT

**METHODS FOR DETERMINING QUARANTINE PERIOD OF  
INFECTIOUS DISEASES: ESTIMATION OF THE EPIDEMIOLOGICAL  
RIPPLE EFFECTS**

Hiroshi Nishiura  
*University of Utrecht*

This study proposes a few different methods to determine the length of quarantine against infectious diseases and develops their theoretical foundation. Quarantine measure, which refers to compulsory physical separation, including restriction of movement, of healthy individuals who have been potentially exposed to an infectious disease, is one of the essential countermeasures as a border control against newly emerging infectious diseases. Although diagnostic tests and legal enforcement of quarantine have been discussed, little has been done on the determination of the optimal length.

Practical implications of the length of quarantine are clarified by means of mathematical modelling of infectious disease dynamics. Various effectiveness measures are defined as a function of quarantine period, identifying differences between different evaluation measures and specifying the required epidemiological information to attain the estimation. Although the optimal durations for quarantine period have previously been discussed using the incubation period alone, more useful determination is attainable, accounting for the presence of asymptomatic individuals. Moreover, the present study does not only suggest the direct effectiveness of quarantine, but also quantifies the impact of quarantine on the resulting epidemic dynamics. In particular, the probability of extinction and delay-effect of invasion are explicitly modelled. As an example, numerical illustrations are made for pandemic influenza control, demonstrating that the proposed methods would be useful for decision-making of quarantine period for many infectious diseases.