



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

口蹄疫の流行および防疫措置に関する疫学解析と定量的評価

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2015-02-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 早山, 陽子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/50402

口蹄疫の流行および防疫措置に関する
疫学解析と定量的評価

2014 年

岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

早 山 陽 子

目次

緒言	1
第一章 2010年に発生した口蹄疫の近隣伝播のリスク要因に関する分析	8
序論.....	9
材料および方法.....	10
流行地域の農場データベースの作成.....	10
近隣区域の抽出.....	10
統計学的解析	12
記述的解析.....	12
多変量解析.....	12
結果.....	14
記述的解析.....	14
多変量解析.....	15
考察.....	16
小括.....	18
図表.....	19
第二章 2010年の口蹄疫流行データを用いた口蹄疫伝播モデルの構築	28
序論.....	29
材料および方法.....	30

農場間伝播率の推定	30
農場間伝播率	30
数学的定義	31
最尤推定法	33
伝播モデルの構築	35
結果	37
農場間伝播率の推定	37
伝播モデルを用いた感染拡大の推定値と流行データの比較	37
考察	38
小括	40
図表	41
第三章 口蹄疫伝播モデルを用いた防疫対策の評価	48
序論	49
材料および方法	50
ベースラインシナリオ	50
防疫措置シナリオ	50
結果	52
早期殺処分	53
予防的殺処分	53
ワクチン接種	53

初発農場の早期摘発	54
考察.....	55
小括.....	58
図表.....	59
総括	65
謝辞	68
引用文献.....	69

略語一覧

c_{ji} : 感染農場 j から未感染農場 i の動物種間の伝播係数

– c_{cc} : 牛感染農場から牛未感染農場への伝播係数

– c_{cp} : 牛感染農場から豚未感染農場への伝播係数

– c_{pc} : 豚感染農場から牛未感染農場への伝播係数

– c_{pp} : 豚感染農場から豚未感染農場への伝播係数

cull_24hr, cull_48hr, cull_72hr : 早期殺処分 (prompt culling) シナリオの略称

early_14d : 早期摘発 (early detection) シナリオの略称

eq. : equation, 数式

GIS : geographic information system, 地理情報システム

$h(r)$: 農場間伝播率のカーネル関数を表す数式

h_0, r_0, α : 農場間伝播率のカーネル関数に含まれる係数

IDW : inverse distance weighted, 逆距離加重法

N_i : 未感染農場 i の対数化した飼養頭数

N_j : 感染農場 j の対数化した飼養頭数

$P_{esc,m}(t)$: 発生農場 m が t 日目までに感染しなかった確率

$P_{esc,n}(\theta)$: 移動制限開始からワクチン接種開始前までの θ 日間で非発生農場 n が感染しなかった確率

$P_{inf,m}(t)$: 発生農場 m が t 日目に感染する確率

precul_0.5km, precul_1km : 予防的殺処分 (preemptive culling) シナリオの略称

TCID₅₀ : 50% of tissue culture infectious dose, 50%組織培養感染量

vac_7d3km, vac_28d3km, vac_7d10km, vac_28d10km : ワクチン接種 (vaccination) シナリオの略称

$\lambda_i(t)$: t 日目における未感染農場 i が受ける感染力

緒言

口蹄疫はピコルナウイルス科アフトウイルス属に属する口蹄疫ウイルスを病原体とする偶蹄類動物の急性伝染病である (46, 49)。家畜に感染した場合、子畜の死亡、成畜での発育障害、泌乳障害、運動障害などを引き起こし、発生農場に与える直接的な経済被害は甚大である。口蹄疫は伝播力が非常に強く、ひとたびまん延すると清浄化が難しいことから、口蹄疫が発生した場合、感染家畜の殺処分ならびに家畜および畜産物の移動制限といった防疫措置を実施することにより早期の清浄化を図る。口蹄疫による被害は、発生農場だけでなく、地域や国全体に及び、畜産業と畜産関連産業を中心に大きな影響を及ぼす。発生国は家畜や畜産物の輸出が制限されることから、国際流通上の影響も極めて大きい。これらのことから、口蹄疫は国際的に重要な家畜伝染病と位置づけられており、国内においては家畜伝染病予防法に規定される法定伝染病に定められている。

感染症を防御する場合、感染症成立のための3要素である病原体、宿主、伝播経路への対策が重要である。口蹄疫はこれら3要素に関して、防疫対策を講じる上で以下のよう重要な特徴を有している。1) 口蹄疫ウイルスは抗原性状が多様性に富んでいること。すなわち、口蹄疫ウイルスにはO, A, C, Asia1, SAT1, SAT2 および SAT3 の7つの血清型があり (52)、また、抗原変異を起こしやすく、同一血清型においても多様な抗原性を示すことから、血清型が異なればワクチン効果は得られず、また同じ血清型であっても株の違いによりワクチン効果が期待できない場合もある。2) 口蹄疫ウイルスに対する感受性宿主域が広いこと。すなわち、口蹄疫ウイルスは、牛、豚、羊、山羊といった家畜をはじめ、イノシシや鹿のような野生動物を含む偶蹄類動物において広く感受性である。ウイルス株の病原性や感受性動物への親和性によって程度の差はあるものの、口蹄疫ウイルスに感染した動物は、口腔、舌、鼻、蹄および乳房周辺の皮膚ならびに粘膜における水疱の形成を主徴とし、感染動物は病変形成以前よりウイルスを排泄する。特に豚は、高濃度のウイルスをエアロゾルの状態で気道から排泄する。その排泄量は牛の100~2,000倍といわれていることから、豚は非常に伝播力が強い増幅動物 (amplifier)

となる (1, 26, 71)。一方、牛は少量のウイルスで感染が成立し、口蹄疫ウイルスに対する感受性が高いことから検知動物 (detector) となる (1)。また、羊や山羊といった小反芻動物は感染しても症状が軽微であり、明確な症状を示さないまま感染を広げることがある (silent spreader) (48)。3) 口蹄疫の伝播には複数の伝播経路が存在する。すなわち、口蹄疫ウイルスは感染動物との接触により直接的に伝播するほか、ウイルスによって汚染された器具機材、車輛、人を介して機械的に伝播する (2, 14, 34, 69, 80)。また、口蹄疫ウイルスは、湿度や気温などの気象条件が揃えば、風によって長距離移動する可能性が指摘されおり、陸上では 50 km、海上では 250 km の距離を移動したという報告がある (25, 35, 36, 80)。また、伝播経路を特定できない、あるいは複数の伝播経路が存在する可能性がある状況下では、近距離の農場間で感染が拡大していくこともあり、このような感染の広がり方は「近隣伝播 (local spread)」と呼ばれている (21, 69)。近隣伝播は、口蹄疫流行時にしばしば発生し、地域での感染拡大に影響を与えていると考えられている (14, 33)。

口蹄疫清浄国において本病が発生した場合、畜産業や畜産関連産業のみならず、地域や国単位での経済・社会活動に大きな影響を及ぼす。2001 年の英国およびオランダにおける発生は、その被害の大きさと防疫対策の難しさから、社会的に大きな関心を引き起こした事例であった。英国の発生では、感染した羊が市場を介して全国に移動していたために、感染が全国的に広がり、発生件数は 2,000 件を越え、流行期間は約 7 ヶ月にも及んだ (3, 33)。殺処分された家畜は、感染農場や感染農場と関連があった農場の家畜のみならず、感染農場の周辺農場で予防的に殺処分された家畜、移動制限のため出荷できずに動物福祉上の理由で殺処分された家畜を含め、最終的に 650 万頭に上り、この流行に伴う経済的被害は、農家への補償額も含め農業および食品産業部門で 31 億ポンド (5,425 億円, 2001 年為替レート : 1 ポンド = 175 円換算)、観光産業で 27 億 ~ 32 億ポンド (4,725 億円 ~ 5,600 億円) に上ったと推定されている (74)。一方、英国に引き続いて発生がみられたオランダでは、山羊農場での初発事例の摘発から約 1 ヶ月間で乳牛を中心に 26 件の発生が確認された (14)。発生当初、感染農場の家畜の殺処分に加え、感

染農場の周辺農場で予防的殺処分が行われていたが、感染確認が相次ぎ、殺処分の処理能力が追いつかなくなったことから、発生から5日目に緊急ワクチン接種の実施が決定された。最終的には、感染農場やワクチン接種農場を含め、2,769戸、約27万頭の家畜が殺処分された。このように、英国やオランダでの口蹄疫の流行においては、感染農場の周辺農場やワクチン接種農場の家畜を殺処分の対象としたことに伴う被害の増加が課題になるとともに、防疫対応に必要な人員の確保、殺処分した家畜の処理方法、ワクチン接種を行う際の時期や範囲の判断など防疫遂行上の課題も浮き彫りとなった。大量の家畜を殺処分せざるを得なかったことに対しては、両国とも、畜産農家のみならず、一般国民からの抵抗も呼び起こす事態となり(59,67)、口蹄疫発生時の適切な防疫措置の選択が求められるようになった。

疫学は、「特定の集団における健康に関連する事象の頻度と分布、およびそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康に関する問題に対する有効な対策の立案に応用するための学問」と定義されている(54)。すなわち、口蹄疫のような家畜の感染症を対象にすれば、疫学は、家畜の集団内における感染の広がり、および感染拡大に与える要因を明らかにして、感染拡大を防止するための有効な対策の立案を目的としていると解釈することができる。疫学の研究手法は、「記述疫学」、「分析疫学」、「実験疫学」および「理論疫学」の大きく4種類に分類される(75)。「記述疫学」では、集団内での疾病の頻度と分布を宿主、場所、時間の面から記述することによって、疾病のパターンを明らかにし、疾病の発生要因に関する仮説を設定する。「分析疫学」では、推定あるいは仮定されている要因と疾病との関連性を検証し、疾病との因果関係を推定する。「実験疫学」では、疾病の発生との関連が推定された要因を意図的に変化させることにより、要因と疾病との関連性を実験的に検証を行い、因果関係を決定する。「理論疫学」では、疾病の発生メカニズムを説明するために数学的に記述したモデルの開発を行う。特に感染症の分野では、集団内における感染症の拡大を数学的に記述する感染症数理モデルを構築することによって、感染症流行の全体像の把握や、清浄化対策等の介入行為の評価が行われている。

上述したように、畜産業に大きな被害を与え、また社会からも大きな関心を引き起こした 2001 年の英国とオランダでの口蹄疫の発生以降、口蹄疫発生時の適切な防疫措置の選択に関する課題に取り組むために、疫学的なアプローチから口蹄疫の流行と防疫対策に関する研究が行われるようになった。口蹄疫に関する疫学研究では、まず、流行の経過と特徴を詳細に記述する記述疫学研究が行われた (14,34)。また、感染拡大に与える要因を解明する分析疫学研究については、例数は少ないものの、流行データを用いて流行と地理的要因に関する研究が行われてきた (10, 11)。

口蹄疫の疫学研究の中でも特徴的なのは、理論疫学分野の研究、すなわち、感染症数理モデルを用いた研究を家畜衛生分野に展開させたことにある。人の感染症の分野では、感染症数理モデルを用いた研究は古くから試みられており、その歴史は 18 世紀の Daniel Bernoulli による天然痘死亡率の寿命への影響に関する研究に遡り (22, 51)、20 世紀初頭における Ronald Ross 卿によるマラリア流行に関する数理疫学的研究 (51)や、Kermack と McKendrick (44)による集団内における感染症拡大を微分方程式で記述する感染症数理モデルの開発 (Kermack-McKendrick SIR model) によって、この分野の近代的基礎が与えられた。20 世紀の終盤になると、1980 年代に世界的に大流行を始めたエイズの流行予測と効果的な予防法の検証のため、数理モデルを用いた研究が盛んになり、感染症数理モデルは医療政策の検討のために広く用いられるようになった。医療政策分野における感染症数理モデルの利点は、感染症の流行予測だけでなく、予防や治療など介入行為の比較・評価が可能なことにあり、近年では、重症急性呼吸器症候群 (81)、新型インフルエンザ (28, 60)、天然痘ウイルスを利用したバイオテロ (31)など社会的に重要な感染症の予測や対策の評価に応用されている。

口蹄疫発生時に被害を最小限に抑えるための最適な防疫措置を検討するために、このような感染症数理モデルを用いた研究が口蹄疫にも応用された。Keeling ら (42, 43)と Ferguson ら (29, 30)は、2001 年の英国での口蹄疫流行データから農場間伝播率を推定し、英国全土を対象に農場間での感染拡大を再現する口蹄疫伝播の数理モデルを構築し、殺処分やワクチン接種などの防疫措置の効果の評価を行った。また、オランダでも同様に、

Boender らが、オランダでの口蹄疫流行データを基に英国の口蹄疫伝播モデルの手法を参考にして口蹄疫伝播モデルを構築し、全国的な感染拡大リスクの評価を行った (13)。また、Baker らは、農場内伝播と農場間伝播を組み合わせた伝播モデルを構築し、殺処分とワクチン接種の防疫対策の効果の評価に関する研究を実施した (5)。このような口蹄疫の伝播モデルを用いた研究を通じて、流行動態の分析や様々な防疫対策の効果を比較分析することができるようになり、効果的な防疫措置の選択および必要な人員、コストの算出など防疫戦略の立案に役立つ情報を提供することが可能となった。このような口蹄疫伝播モデルを用いた研究は、英国やオランダといった口蹄疫の発生を経験した国だけでなく、口蹄疫が発生していないニュージーランドやオーストラリア、米国においても行われている (8, 9, 38, 72)。これらの国では、口蹄疫が発生していないため、流行データを用いた伝播率の推定や実際の流行データを用いたモデルの検証を行うことはできないが、他国の口蹄疫流行データから推定した伝播率に加え、文献や専門家の意見を根拠とした伝播率を用いることによって、自国内での口蹄疫の発生を想定した伝播モデルを開発を行っている。口蹄疫の伝播モデルを用いることによって、感染拡大のリスクや防疫措置の効果を定量的に比較検討することが可能となることから、伝播モデルを用いた研究は口蹄疫発生に備えた危機管理整備を進める上で有用な手法として進められている。

2010年4月、日本において10年ぶりとなる口蹄疫の発生が宮崎県で確認された。分離されたウイルス株は、血清型O型で、Southeast Asia トポタイプに属する遺伝子型 Mya-98 のウイルス株と分類された。分離されたウイルス株の VP1 領域の塩基配列を分析した結果、このウイルス株は同時期に日本近隣の香港、ロシア、韓国、中国で分離されたウイルス株と極めて高い相同性を有していたことから、アジア地域で流行していたウイルスが人あるいはモノを介して国内に侵入したと推察されている (63)。

牛農場で初発事例が摘発されて以降、直ちに発生農場での家畜の殺処分と埋却、発生農場周辺の移動制限、家畜市場やと畜場の閉鎖、飼料運搬車など畜産関連車両の消毒といった防疫措置が実施された。しかし、感染は急激に拡大し、その拡大傾向を止められ

なかったことから、国内で初めてとなる口蹄疫の緊急ワクチン接種が実施された。最終的に同年7月の最終発生までの約3ヵ月間に292農場において感染が確認され、ワクチン接種家畜も含め約29万頭の家畜が殺処分された。

感染が拡大した要因として、川南町を中心とする流行地域は国内でも有数の畜産地帯であり、牛農場と豚農場の飼養密度が高い地域であったことが挙げられる。このような密集地域への疾病の侵入により、感染は急激に拡大した。感染の急激な拡大は、感染農場における家畜の殺処分と埋却作業に要する人員や器具機材の手配の遅延や、殺処分した家畜の埋却地の選定を困難にし、感染家畜の殺処分と埋却作業の遅れを引き起こした。埋却地の選定が困難であったことの背景には、発生地域が畜産農家の密集地帯であったことに加え、当該地域では地下水位が高く埋却作業が難しい地盤であったことも影響した。また、この流行では、初期感染の摘発が遅れ、移動制限開始時には既に10戸以上の農場で感染が広がっていたと推察されている(61)。初発農場の摘発が遅れたことは、感染の急激な拡大を引き起こす要因となっただけでなく、移動制限を実施する前に感染家畜が移動していたことによって、川南町から70km以上離れたえびの市での発生につながったと考えられている。その他、防疫対応が遅延した要因としては、農林水産省と宮崎県がそれぞれ設置した検証委員会の報告によれば、国と都道府県・市町村との役割分担が明確ではなく、連携が不足していたこと、獣医師会や生産者団体を含む関連団体との連携が不十分であったこと、民間獣医師が十分に活用されていなかったことも指摘されている(56, 64)。

2010年に宮崎県で発生した口蹄疫では、畜産業のみならず、地域の経済・社会活動にも大きな影響を及ぼし、その経済的影響は約2,350億円に上ると推定されている(55)。また、この口蹄疫流行下では、畜産農家、地域住民、防疫従事者等の関係者は大きな不安とストレスに晒されていたことや、家畜の殺処分や埋却といった過酷な作業を強いられた防疫従事者においては作業中の負傷事故の発生や精神的ストレスによる心身に対する影響があったことも報告されている(39, 58)。

このように2010年に宮崎県で発生した口蹄疫は、日本では経験したことがないほど

の大規模な流行となり、国あるいは地域レベルにおける口蹄疫の防疫対策のあり方に多くの教訓を残した。以上のことから、2010年に発生した口蹄疫流行の教訓を今後の我が国における防疫対策に活用するためには、当該口蹄疫の伝播の特徴ならびに防疫対策の有効性を検証しておくことが非常に重要である。そこで本研究では、口蹄疫の効果的な防疫対策の立案に資することを目的として、2010年に発生した口蹄疫の流行データを疫学的に解析することにより口蹄疫の伝播リスク要因を明らかにするとともに、流行データを基に口蹄疫の感染拡大を再現するシミュレーションモデルを構築することにより口蹄疫の流行動態を明らかにし、発生時に講じる防疫措置の有効性を評価した。

第一章では、2010年の口蹄疫の発生が畜産密集地域での発生だったことを踏まえ、口蹄疫の伝播経路の中でも近隣伝播に着目し、近隣伝播のリスク要因を統計学的手法を用いて解析した。

第二章では、口蹄疫流行データを用いて、移動制限後の農場間の口蹄疫の感染拡大をシミュレーションする口蹄疫伝播の数理モデルを構築した。

第三章では、第二章で構築した伝播モデルを用いて感染拡大のシミュレーションを行い、殺処分やワクチン接種など防疫措置の有効性を定量的に評価した。

第一章

2010年に発生した口蹄疫の近隣伝播のリスク要因に関する分析

序論

口蹄疫は、感染動物との接触による直接的な伝播、ウイルスに汚染された器具機材や車輛ならびに人を介することによって生じる機械的伝播、風による長距離の伝播など、様々な伝播経路の存在が疾病の流行パターンに大きな影響を与える (2, 69)。特に、近距離の農場間での感染が伝播する「近隣伝播」は、口蹄疫流行時にしばしば発生し、地域内での感染拡大に影響を与えており (21, 69)、2001 年の英国での口蹄疫流行時の伝播経路の多くは近隣伝播によるものだったという報告がなされている (33)。

2010 年 4 月に宮崎県で口蹄疫が発生してから終息までの経緯は以下のとおりである (57)。4 月 20 日の牛農場での初発事例の確認後、発生農場での家畜の殺処分と死体の埋却、発生農場周辺の移動制限などの防疫措置が直ちに実施された。しかし、同年 4 月下旬に豚農場で発生が確認されると、摘発農場が急激に増加し、5 月初旬～中旬には 1 日当たりの摘発戸数が 10 戸を超えた (図 1-1)。更に、この時期になると、感染の急激な拡大に伴い、摘発農場における感染家畜の殺処分と死体の埋却が滞りはじめた。このような状況から、流行のさらなる拡大を防止するため、同年 5 月 22 日～26 日には、移動制限下にある農場を対象に緊急ワクチン接種が実施された。その後、ワクチン接種の効果と効率的な殺処分の実施体制が整ったことが相まって発生件数は減少し、同年 7 月初旬の発生を最後に流行が終息した。最終的には、宮崎県の一部地域に流行を封じ込めることができたものの、292 例の感染農場が摘発され、ワクチン接種家畜を含め約 29 万頭の家畜が殺処分された (図 1-1, 図 1-2)。

このような移動制限下であっても感染が拡大した背景としては、発生地域が日本でも有数の畜産地帯であり、牛農場と豚農場の戸数密度が非常に高かったことが挙げられ、このような密集地域では、近隣伝播が感染拡大に大きな役割を果たしたと考えられる。近隣伝播は伝播経路を特定できない、あるいは複数の伝播経路が存在する可能性がある状況下において、近距離の農場間で感染が拡大すると考えられているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。口蹄疫流行下において、近隣伝播は地域内で感染拡大を

起こす要素であり、地域における近隣伝播に伴う潜在的な感染拡大のリスクを評価することは、効果的な防疫対策を講じる上で重要である。

そこで本章では、地域における口蹄疫の効果的な防疫対策の立案に資することを目的として、2010年に宮崎県において発生した口蹄疫の流行データを疫学的手法を用いて詳細に分析し、近隣伝播のリスク要因を明らかにした。

材料および方法

1 流行地域の農場データベースの作成

口蹄疫の発生が集中したワクチン接種区域内を対象に感染農場（278戸）と非感染農場（932戸）のデータベースを作成した（表 1-1）。データベースには、動物種（牛・豚）、飼養頭数、位置情報（緯度・経度）を感染農場と非感染農場の共通項目として含めた。感染農場については、届出日と殺処分終了日、農場内の動物が感染し、発症したと推定される日（推定発症日）もデータベースの項目に追加した。発症日の推定は、届出時の立ち入り検査で撮影した発症牛の病変画像と飼養者からの報告内容、および抗体検査の結果に基づいて行った。病変画像を用いた発症日の推定には、病変形成にかかる日数に関する英国農務省の報告書を参考とした（2, 20, 46, 49）。抗体検査の結果は動物衛生研究所国際重要伝染病研究領域が液相競合エライザで実施した結果を用いた（32, 73）。抗体価がピークとなる 362 倍以上に達するまでには、発症から少なくとも 8 日間経過しているものとした（23）。また、同一農場内で抗体価の高い動物が複数頭確認された場合には農場内でウイルスがまん延していたと想定されることから、最初の発症から少なくとも 10～13 日間経過しているものとした。

2 近隣区域の抽出

近隣伝播のリスク要因を分析するにあたって、作成した農場データベースを用いて、感染農場を中心とした半径 0.5 km の区域（近隣区域）を抽出した。近隣区域の抽出に

は、以下の条件を仮定した。

- －「近隣伝播」は、感染農場から半径 0.5 km 以内にある周辺農場に起こる。この仮定は韓国において近隣伝播を想定して実施された発生農場周辺 0.5 km 以内を対象とした予防的殺処分の範囲を参照とした (82)。
- －「中心農場」は、近隣区域の中心にある感染農場であり、近隣区域に含まれる農場の中で推定発症日が最も早い農場。
- －「続発農場」は、近隣区域に含まれる周辺農場のうち、中心農場の推定発症日から 2 週間以内に発症した農場。
- －「非続発農場」は、近隣区域内に含まれる周辺農場のうち、流行期間中に感染しなかった農場。

次に、近隣区域の抽出は以下の手順で行った。

- －データベースの農場を GIS (geographic information system) ソフト ArcGIS (ESRI Inc., Redlands, California, USA) を用いてマッピングした。
- －推定発症日が早い順に感染農場を並び替えて、中心農場の候補を 1 つずつ選び、半径 0.5 km 以内に含まれる周辺農場の推定発症日を確認した。中心農場の候補の推定発症日の 2 日以内に周辺農場が発症した場合、これらの農場は同時期に感染した可能性が高いので、この感染農場は中心農場の候補から外した。また、推定発症日がワクチン接種以降の感染農場も、中心農場の候補から外した。
- －1 つの近隣区域を抽出した後、次の中心農場の候補に対して、同様の手順で近隣区域を選び出した。その際、2 つの中心農場からの影響を排除するために、周辺農場は複数の近隣区域に含まれないようにした。

以上の作業は GIS ソフト上で行い、抽出した近隣区域に含まれる中心農場および周辺農場の情報を分析に用いた。

3 統計学的解析

1) 記述的解析

近隣区域の特徴を把握するため、抽出した近隣区域に含まれる農場の記述的解析を行った。解析内容は、近隣区域内での続発農場数、中心農場から周辺農場への伝播に要した日数、中心農場における発症から届出までの日数と発症から殺処分終了までの日数、および中心農場から周辺農場までの距離とした。さらに、風による伝播の影響を調べるため、周辺農場が中心農場の風下にあった時間について分析した。風に関するデータは、気象庁が公表している1時間毎の風向データを用いた(45)。流行地域から最も近い観測地点である宮崎県高鍋市における2010年4~6月の1時間毎の風向データから、中心農場の発症後1週間の期間で周辺農場が中心農場からの風に暴露されていた時間を集計した。中心農場が発症後1週間以内に殺処分を終えた場合には、発症から殺処分終了までの期間を用いた。これらのデータに関する解析にはMann-Whitney U検定を用いた。

2) 多変量解析

近隣伝播のリスク要因の解析は、混合効果を入れたロジスティック回帰分析により行った。ロジスティック回帰分析は、1948年にアメリカのフラミンガムで開始された大規模な疫学研究において、冠状動脈疾患に関するリスク要因を解析するために開発された手法であり(77)、現在においても様々な疾患のリスク要因を解析するために多用されている統計解析手法である(18)。ロジスティック回帰分析では、ある事象の発生が2値の観察データで表せる時に(例えば、疾病の発生の有無)、「この事象が発生する確率」(被説明変数)を「発生と関連する要因」(説明変数)で説明しようとする場合、事象の発生確率をロジット変換したものを被説明変数として左辺に、「発生と関連する要因」を説明変数として右辺にした回帰モデル(いわゆる、 $y = a + bx$)を定義する。このモデル式を用いて、事象の発生に関する観察データを最もよく説明できるように、発生と関連する要因の係数を推定することにより、発生と要因の関連の強さを評価する。発生と要因の関連の強さの評価は、推定された要因の係数からオッズ比を算出することによ

て行う。

さらに、本研究における解析では、このロジスティック回帰を拡張し、混合効果を入れたモデル式を用いた (19)。混合効果とは、観察データに由来する個体差や場所差といった「データとして定量化されていないが、観察データのバラツキに影響を与える効果」のことである。混合効果を組み込むことで、観察データのバラツキをよりうまく表現できる統計モデルにすることが可能となり、本来推定したい「発生と関連する要因」の強さをより適切に推定できることが期待できる。

以上を踏まえ、今回の解析では以下のようなロジスティック回帰モデルを構築した。

$$\text{Logit}(P_i) = \ln\left(\frac{P_i}{1-P_i}\right) = \alpha + \sum \beta * x_i + \gamma_j + \varepsilon$$

近隣区域の周辺農場 i の発生の有無を 2 値変数 (0 : 発生なし, 1 : 発生あり) で表し、周辺農場 i が発生農場となる確率 P_i をロジット変換したものを被説明変数とした。 α はモデル式の切片である。 x は今回検討する近隣伝播のリスク要因であり、 β は各リスク要因の係数である。 γ は近隣区域による場所差の影響を混合効果項として表したものであり、周辺農場 i は近隣区域 j に属する。 ε は誤差項である。

検討するリスク要因 x は次の 6 項目とした。1) 中心農場の動物種と飼養規模、2) 周辺農場の動物種と飼養規模、3) 中心農場における発症から届出までの日数、4) 中心農場における発症から殺処分終了までの日数、5) 中心農場から周辺農場までの距離、および 6) 周辺農場が中心農場の風下にあった時間。これらのうち、1) 中心農場と 2) 周辺農場は、動物種と飼養規模別に 5 つのカテゴリカル変数、①牛小規模、②牛中規模、③牛大規模、④豚小規模、⑤豚大規模に分類した。これらの分類は発生地域の飼養規模を考慮し、牛農場に関しては、小規模な肉用繁殖農場と大規模な肉用肥育農場が混在していたことから、宮崎県内における肉用繁殖牛農場と肉用肥育牛農場の平均飼養頭数 (それぞれ 19.2 頭と 113.2 頭) を参考に (62), 20 頭以下を小規模農場, 20 頭超~100 頭以下を中規模農場, 100 頭超を大規模農場とした。豚農場に関しては、宮崎県内における豚農場の平均飼養頭数 (1,079.5 頭) を参考に (62), 1,000 頭以下を小規模農場, 1,000

頭超を大規模農場とした。

また、検討する要因のうち 3) から 6) は連続変数であることから、3)、4) および 6) については、中央値を基準として 2 区分のカテゴリカル変数に分類した。5) については、3 区分のカテゴリカル変数に分類し、各区分のデータ数が概ね等しくなるように 33.3 パーセントイル値と 66.6 パーセントイル値で区分した。

これら 6 項目と近隣区域の周辺農場の発生との関連について解析を行うため、はじめに、各項目について単変量のロジスティック解析分析を実施し、周辺農場の発生と関連がある変数の選別を行った。次に、周辺農場の発生と関連がある項目として、単変量解析で得られた p 値が 0.1 よりも小さい項目を多変量のロジスティック解析分析に用い、各項目の係数 β を推定した。観察データに対する統計モデルの適合度は、Hosmer-Lemeshow 検定で行った。多変量解析で推定された各項目の係数 β の有意性は Wald 検定で行い、有意な項目の係数 β からオッズ比とその 95%信頼区間を求めた。これらは、疫学分野の統計解析で実施されている解析手順に則って実施した (18)。統計解析には、R 2.11.1 (R Development Core Team, 2010) と lme4 package を用いた (7)。

結果

1 記述的解析

抽出した近隣区域は 38 カ所であり、中心農場 38 戸と周辺農場 136 戸（続発農場：52 戸、非続発農場 84 戸）が含まれていた（図 1-3、表 1-2）。これら 174 農場の飼養規模は、牛農場で中央値 32 頭（5th–95th パーセントイル値：3–720 頭）、豚農場で中央値 787 頭（120–7,209 頭）だった。中心農場における発症から届出までの日数は、中心農場が牛農場の場合は中央値 4 日（2.0–13.8 日）、豚農場の場合は中央値 5 日（1.6–8.8 日）であり、牛農場と豚農場の間で有意な差はなかった（Mann-Whitney U test, $p = 0.913$ ）。発症から殺処分終了までの日数は、中心農場が牛農場の場合は中央値 17 日（6.0–33.4 日）、豚農場の場合は中央値 14 日（10.4–20.6 日）であり、牛農場と豚農場の間で有意な差はなか

った (Mann-Whitney U test, $p = 0.45$)。

近隣区域に含まれる周辺農場数は、中心農場が牛農場の場合、周辺農場は中央値 3 戸 (1-8 戸)、中心農場が豚農場の場合、周辺農場は中央値 3 戸 (1-11 戸) であり、有意な差はなかった (Mann-Whitney U test, $p = 0.7632$)。しかし、中心農場が牛農場の場合、続発農場は中央値 1 戸 (0-3 戸) だったのに対し、中心農場が豚農場の場合、続発農場は中央値 2 戸 (1-6 戸) であり、中心農場が豚農場の時は続発農場数が有意に多かった (Mann-Whitney U test, $p = 0.034$)。図 1-4 は、中心農場から周辺農場への伝播に要した日数として、中心農場の発症からの周辺農場における続発農場の割合の推移を示しており、中心農場が豚農場だった場合、周辺農場で続発する経過が早く、中心農場の発症から 14 日経過すると、周辺農場の約 70%で続発していた。

図 1-5 は、中心農場から周辺農場までの距離と周辺農場が中心農場の風下にあった時間の関係を示している。中心農場から続発農場までは中央値 270 m (94-471 m)、中心農場から非続発農場までは中央値 265 m (45-456 m) であり、続発農場と非続発農場の間で有意な差はなかった (Mann-Whitney U test, $p = 0.368$)。周辺農場が中心農場の風下にあった時間は、続発農場で中央値 19 時間 (6-31 時間)、非続発農場で中央値 24 時間 (9-42 時間) であり、続発農場と非続発農場の間で有意な差はなかった (Mann-Whitney U test, $p = 0.106$)。

2 多変量解析

単変量解析の結果、 p 値が 0.1 よりも小さかった項目は、中心農場の動物種と飼養規模、周辺農場の動物種と飼養規模の 2 項目だった (表 1-3)。これら 2 項目を多変量解析に用いて分析した結果を表 1-4 に示す。Hosmer-Lemeshow 検定の結果は $p = 0.65$ となり、この多変量解析の統計モデル式は観察データから逸脱していないことが示された。中心農場については、牛の小規模農場を基準とした場合、豚小規模農場と豚大規模農場でオッズ比が大きく増加した。このことは、中心農場が豚農場だった場合、近隣伝播を起こすリスクが高かったことを示している。一方、周辺農場に関しては、牛の小規模農

場を基準とした場合、牛中規模農場と牛大規模農場でオッズ比が大きく増加した。このことは、周辺農場が牛中規模農場又は牛大規模農場だった場合、近隣伝播によって感染を受けるリスクが高ったことを示している。

考察

2010年に宮崎県において発生した口蹄疫流行データを用いて、口蹄疫の近隣伝播のリスク要因に関する分析を行ったところ、豚農場は牛農場に比べると近隣伝播を起こすリスクが高いことが示唆された。豚のウイルス排泄量は牛に比較して300倍～2,000倍多く、感染豚は高濃度のウイルスをエアロゾルの状態で気道から排泄し、感染豚1頭は1日に $10^6 \sim 10^8$ TCID₅₀ (50% of tissue culture infectious dose) のウイルスを排泄することが知られている(1, 26, 71)。したがって、豚農場で発生した場合には、農場内外でウイルス量が高まることで、エアロゾルによる周辺農場への伝播が起こりやすくなり、そのリスクは飼養規模が大規模であるほど大きくなるものと考えられた。

一方、中規模又は大規模の牛農場は、小規模の牛農場や豚農場と比べると、近隣伝播によって感染するリスクが高いことが示唆された。飼養規模の大きい牛農場が感染しやすいことは、今までの研究でも報告されており(40, 43)、今回の研究も同様の結果を示した。牛は口蹄疫ウイルスに対する感受性が高く、豚が6,000 TCID₅₀のウイルス量で感染するのに対し(1)、牛ははるかに少ないウイルス量(20 TCID₅₀)で感染すると報告されている(24)。したがって、感受性が高い牛が多く飼養されている中規模あるいは大規模の牛農場では、小規模の牛農場よりも感染のリスクがより高くなる可能性が考えられた。また、大規模農場の場合、動物が多く飼養されていることで、器具機材や車輛、人の出入りが小規模農場よりも頻繁に行われることから、ウイルスが農場に侵入するリスクが高くなることも反映している可能性が考えられた。一方、豚農場では、豚を感染させるためには牛よりも多い6,000 TCID₅₀のウイルス量が必要と報告されており、近隣伝播による感染リスクは牛農場よりも低いことが考えられた(1)。

本研究では「中心農場から周辺農場までの距離と周辺農場が中心農場の風下にあった時間」は、近隣伝播に関連する有意なリスク要因とはならなかった。今回の分析の結果、中心農場における発症から殺処分終了までの日数は、牛農場で17日(6-33.4日)、豚農場で14日(10.4-20.6日)であった。このことは、殺処分されずに残っている感染農場から長期間にわたりウイルスが排泄されていたことを示しており、流行地域では大量のウイルスがまん延していたと考えられる。したがって、ウイルス量が十分に多い状況下では、距離や風によるあきらかな影響がなくても、近隣伝播が起きやすかった可能性が考えられた。

近隣伝播は地域内での感染拡大に影響を与えていると考えられているが(21, 69)、そのメカニズムは十分に解明されておらず(21)、2001年に英国で発生した口蹄疫では、地域における家畜の飼養密度や、地理的・地形的要因が近隣伝播に影響を与えた可能性が指摘されている(10, 66, 70)。本研究で2010年に日本で発生した口蹄疫の流行データを用いて近隣伝播のリスク要因について分析を行ったところ、牛と豚による近隣伝播の役割の違いを検証することができた。本研究の結果、豚農場は近隣伝播を起こすリスクが高く、豚農場で感染した場合には、2週間以内に周辺0.5 km以内にある農場の約70%の農場が感染していた。このことから、豚農場に対しては、早期摘発と早期殺処分が周辺農場へのまん延を防ぐ際に非常に有効であることが示唆された。また、一般的にウイルスの侵入から摘発までにはタイムラグが生じることを考慮すると、周辺農場に感染を伝播させやすい豚農場で発生が認められた場合には、予防的殺処分やワクチン接種といった追加的な防疫措置の判断を迅速に行う必要がある。一方、飼養規模が大きい牛農場は感染を受けるリスクが高かった。中規模あるいは大規模な牛農場が多い地域では、牛農場における高い感染リスクや大量の家畜を殺処分するのに必要な時間を考慮すると、ワクチン接種の方が予防的殺処分よりも感染拡大を防ぐのに適した措置である可能性がある。

以上のことから、本研究により、口蹄疫流行時の近隣伝播のリスク要因を明らかにすることができた。本研究で得られた結果は、地域における近隣伝播に伴う潜在的な感染拡

大リスクの指標となり、防疫措置の優先順位付けといった効果的な防疫対策を立案する上で有益な知見になるものと考えられる。

小括

2010年に宮崎県で発生した口蹄疫は畜産密集地域での発生であったことから、本研究では、口蹄疫の伝播経路の中でも、近距離の農場間で感染が広がる近隣伝播に着目し、口蹄疫流行データを用いて近隣伝播のリスク要因を解析した。そこで、発生農場を中心とした半径 0.5 km の区域内にある周辺農場に近隣伝播が起こったと仮定し、周辺農場の感染リスクに関連する要因を調べた。その結果、発生農場が豚農場であった場合は近隣伝播を起こすリスクが高いこと、周辺農場が飼養規模の大きい牛農場であった場合は感染を受けるリスクが高いことが明らかになった。一方、発生農場における発症から届出までの日数、発生農場における発症から殺処分終了までの日数、発生農場と周辺農場の距離、および周辺農場が発生農場の風下にあった時間は、近隣伝播による周辺農場の感染の有無に有意な影響を与えなかった。

これらの結果から、今回の口蹄疫流行地域は、近隣伝播を起こすリスクが高い豚農場と感染を受けるリスクが高い牛農場が密集していたことを考慮すると、近隣伝播が起きるリスクが高い地域だったことが示唆された。本研究によって、口蹄疫流行時における口蹄疫の近隣伝播のリスク要因を明らかにしたことは、今後、効果的な防疫対策を立案する上で、有益な知見になるものと考えられる。

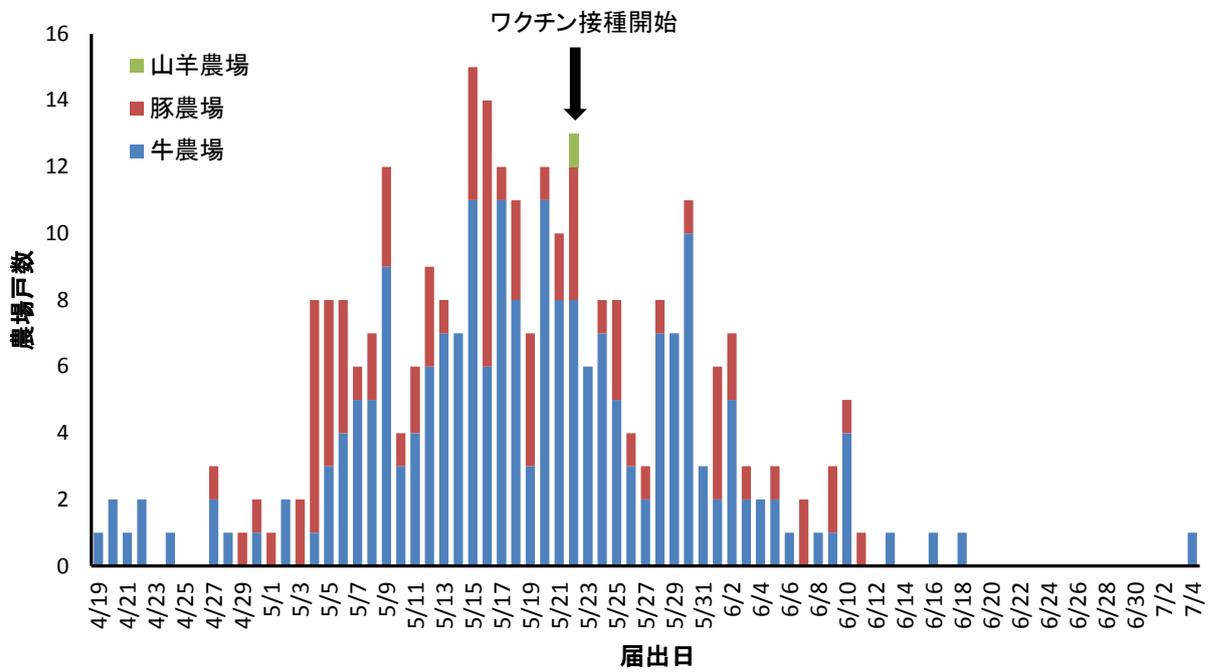


図 1-1 2010 年に発生した口蹄疫の摘発農場数の推移

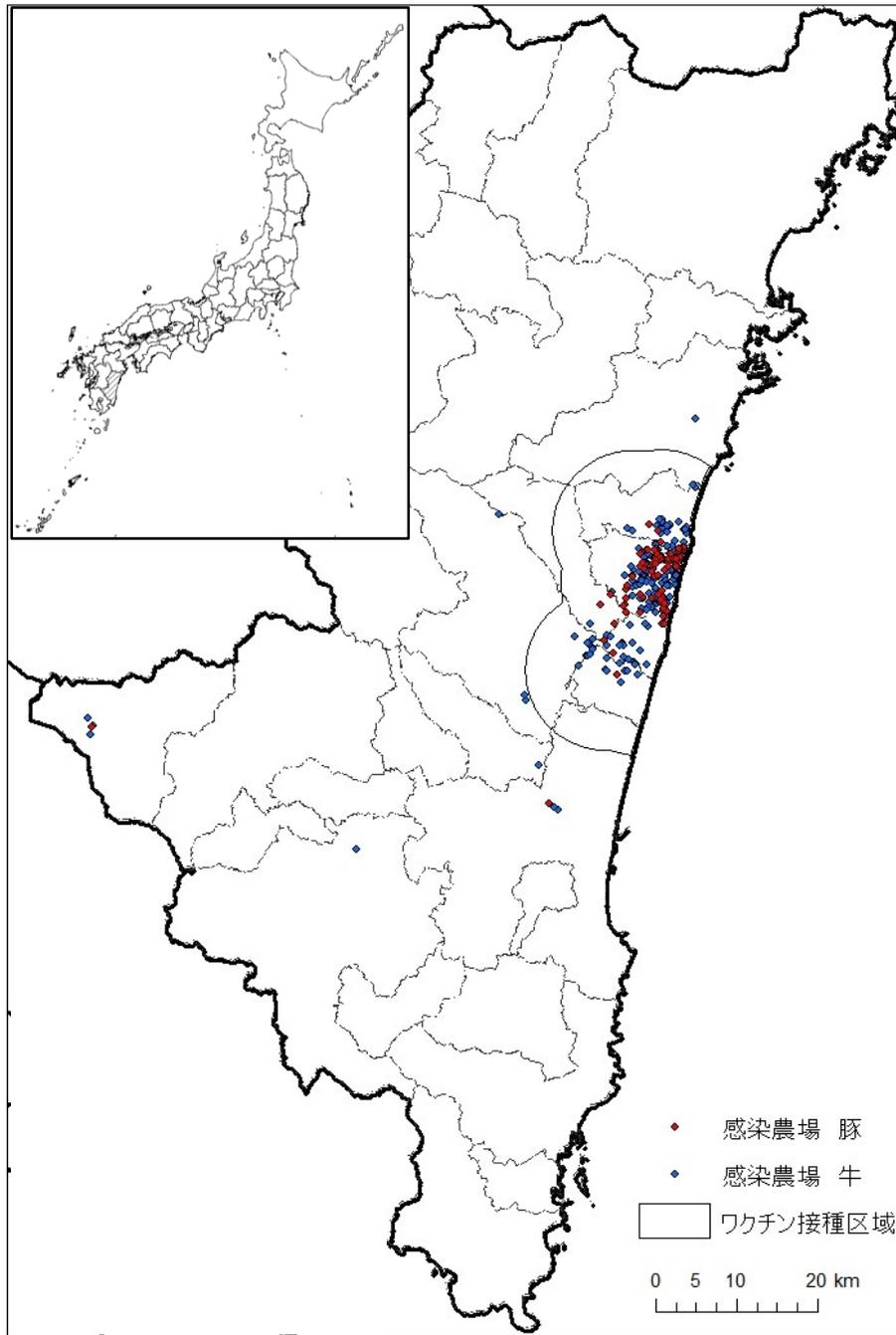


図 1-2 2010 年に発生した口蹄疫の感染農場の分布

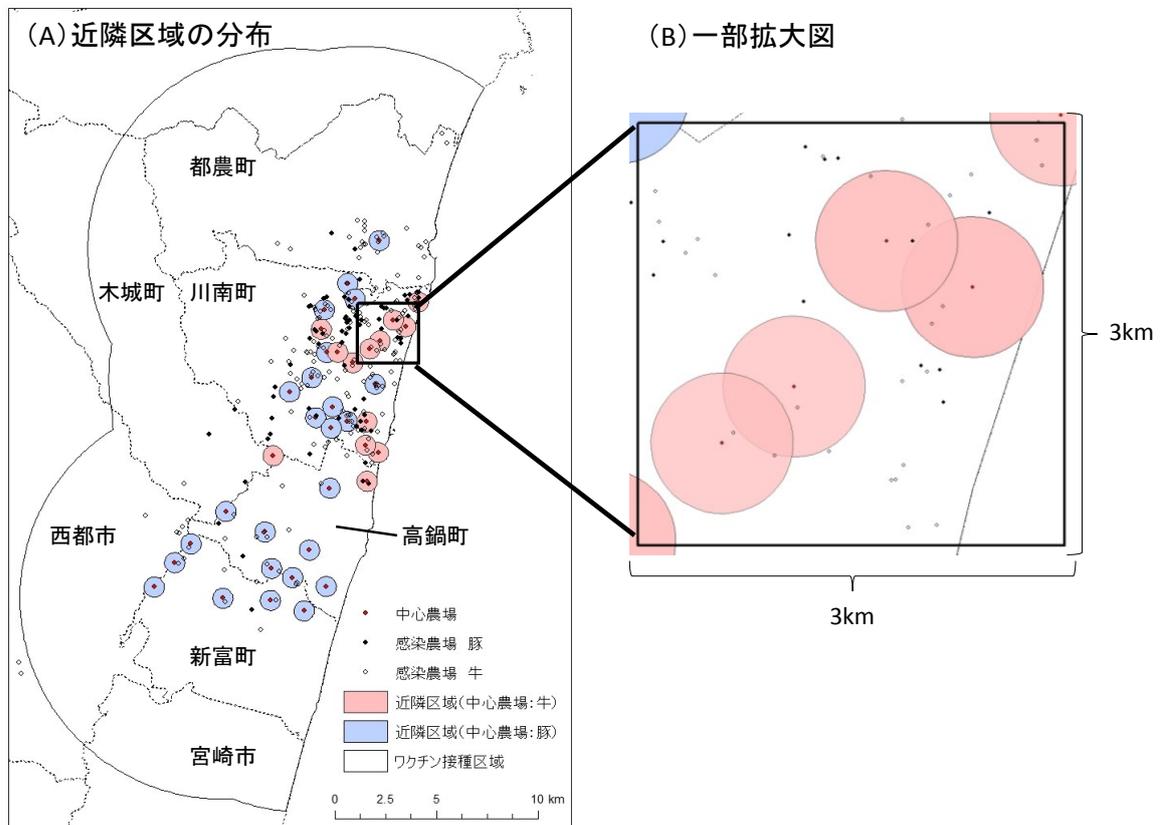


図 1-3 (A) 抽出した近隣区域の分布と (B) 一部拡大図。周辺農場は複数の近隣区域に含まれないように抽出した。

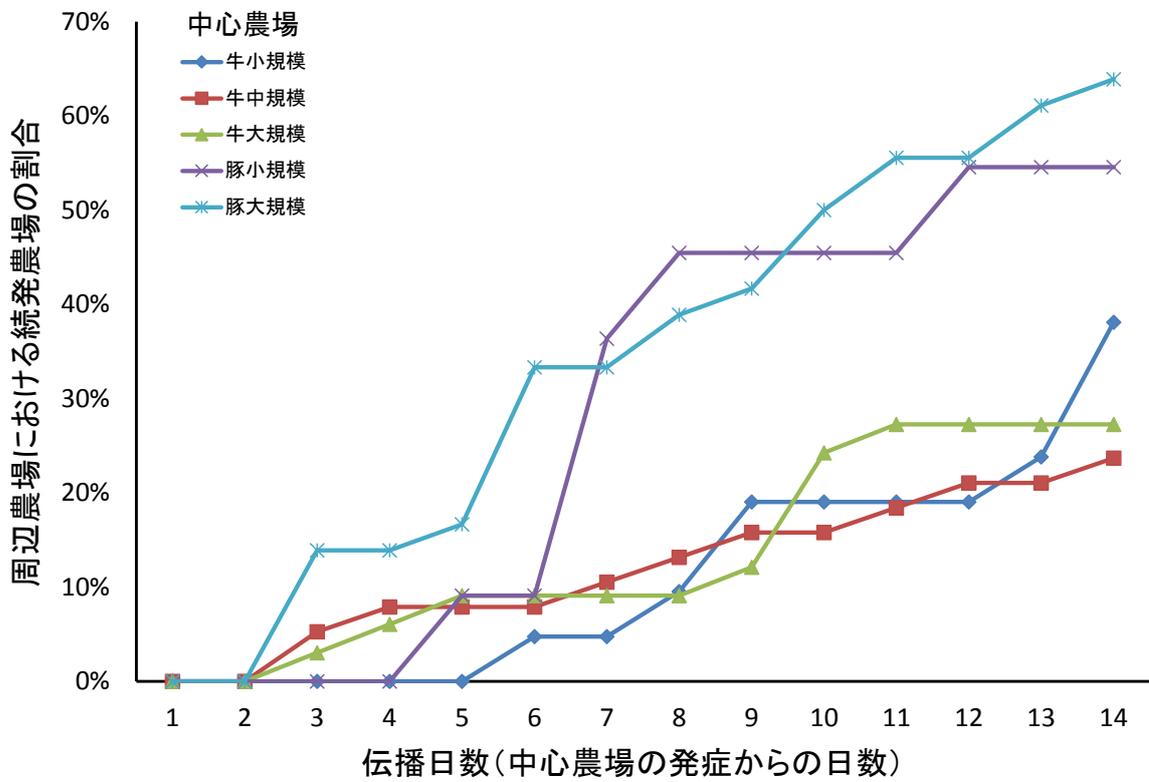


図 1-4 中心農場の発症後2週間における続発農場の推移

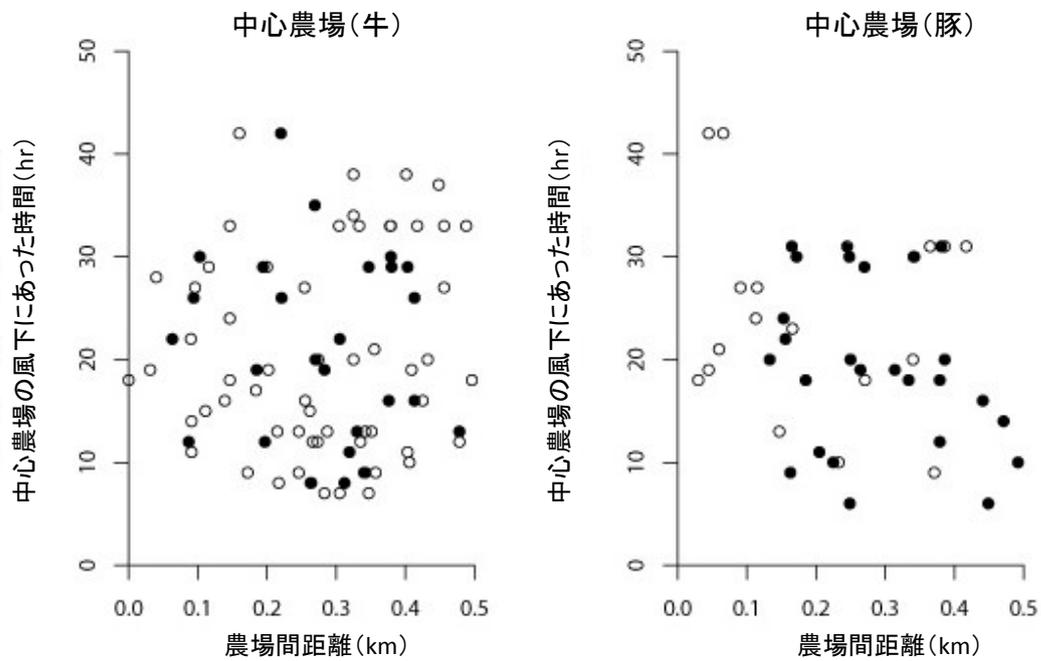


図 1-5 中心農場と周辺農場の距離および周辺農場が中心農場の風下にあった時間の関係

左図は中心農場が牛農場，右図は中心農場が豚農場の場合。

表 1-1 ワクチン接種区域内の農場戸数

市町村	発生農場			非発生農場			合計
	牛農場	豚農場	小計	牛農場	豚農場	小計	
川南町	126	70	196	121	20	141	337
都農町	28	2	30	158	6	164	194
新富町	16	1	17	151	7	158	175
高鍋町	20	5	25	60	3	63	88
木城町	1	4	5	58	8	66	71
西都市	5	0	5	178	4	182	187
宮崎市	0	0	0	91	0	91	91
日向市	0	0	0	67	0	67	67
合計	196	82	278	884	48	932	1,210

表 1-2 抽出した近隣区域に含まれる農場戸数

農場の区分	中心農場	周辺農場		合計
		続発農場	非続発農場	
牛小規模 (20 頭以下)	3	4	9	13
牛中規模 (20 頭超-100 頭)	5	5	6	11
牛大規模 (100 頭超)	17	17	51	68
豚小規模 (1,000 頭以下)	5	6	5	11
豚大規模 (1,000 頭超)	8	20	13	33
合計	38	52	84	136

表 1-3 近隣伝播のリスク要因に関する単変量解析の結果

変数	係数 β	係数 β の 標準偏差	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間		Wald検定の p-value
				下限値	上限値	
中心農場の区分						
牛小規模 (20頭以下)	—	—	1	—	—	—
牛中規模 (20頭超-100頭)	1.21	1.27	3.34	0.28	39.93	0.34
牛大規模 (100頭超)	0.18	1.06	1.19	0.15	9.44	0.87
豚小規模 (1,000頭以下)	1.95	1.28	7.05	0.58	86.19	0.13
豚大規模 (1,000頭超)	2.11	1.12	8.23	0.92	73.41	0.06 *
周辺農場の区分						
牛小規模 (20頭以下)	—	—	1	—	—	—
牛中規模 (20頭超-100頭)	2.47	0.61	11.81	3.60	38.75	0.00 *
牛大規模 (100頭超)	2.59	0.79	13.32	2.85	62.16	0.00 *
豚小規模 (1,000頭以下)	1.83	0.85	6.23	1.17	33.21	0.03 *
豚大規模 (1,000頭超)	1.07	1.03	2.92	0.39	21.83	0.30
中心農場の発症から殺処分終了までの日数						
早い (14日以内)	—	—	1	—	—	—
遅い (15日以上)	-0.91	0.58	0.40	0.13	1.27	0.12
中心農場の発症から届出までの日数						
早い (4日以内)	—	—	1	—	—	—
遅い (5日以上)	-0.05	0.59	0.96	0.30	3.02	0.94
周辺農場が中心農場の風下にあった時間						
短い (20時間以内)	—	—	1	—	—	—
長い (21時間以上)	-0.08	0.42	0.92	0.40	2.10	0.85
中心農場から周辺農場の距離						
近い (215m以内)	—	—	1	—	—	—
中等度 (216-335m)	0.53	0.51	1.69	0.62	4.60	0.30
遠い (335m-500m)	0.25	0.52	1.28	0.47	3.51	0.63

* p < 0.1

表 1-4 近隣伝播のリスク要因に関する多変量解析の結果

変数	係数β	係数βの 標準誤差	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間		Wald検定の p-value	
				下限値	上限値		
中心農場の区分							
牛小規模 (20頭以下)	—	—	1	—	—	—	
牛中規模 (20頭超-100頭)	0.97	1.53	2.63	0.13	53.16	0.53	
牛大規模 (100頭超)	-0.22	1.26	0.80	0.07	9.41	0.86	
豚小規模 (1,000頭以下)	2.82	1.55	16.87	0.81	349.61	0.068	
豚大規模 (1,000頭超)	2.82	1.39	16.73	1.09	257.37	0.043	*
周辺農場の区分							
牛小規模 (20頭以下)	—	—	1	—	—	—	
牛中規模 (20頭超-100頭)	2.75	0.70	15.65	3.98	61.48	<0.001	**
牛大規模 (100頭超)	3.24	0.86	25.52	4.70	138.61	<0.001	**
豚小規模 (1,000頭以下)	1.10	0.84	2.99	0.58	15.46	0.19	
豚大規模 (1,000頭超)	1.16	1.09	3.18	0.38	26.98	0.29	

* p < 0.05, ** p < 0.001

Hosmer-Lemeshow検定 p = 0.65

第二章

2010年の口蹄疫流行データを用いた口蹄疫伝播モデルの構築

序論

第一章では、2010年に宮崎県において発生した口蹄疫の流行データを疫学的に解析することによって、豚農場は近隣伝播を起こすリスクが高いこと、飼養規模が大きい牛農場は感染を受けるリスクが高いことを明らかにした。これらの結果から、牛農場と豚農場が密集していた今回の流行地域は、近隣伝播が起きるリスクが高い地域だったことが示唆され、このことが感染戸数 292 戸、殺処分頭数 29 万頭に及ぶ大規模な流行につながった可能性が考えられた。

家畜の密集地域への口蹄疫の侵入が大規模流行を引き起こした事例は、2001年の英国とオランダでの事例でも報告されている(14, 33)。両国の事例とも、牛と羊を主体とする国内でも有数の畜産地域に疾病が侵入したことが感染拡大につながったと考えられており、特に英国の場合は、感染羊が市場を介して全国に移動していたことにより、英国全土に及ぶ大流行の様相を呈した。

感染症の伝播モデルとは、感染の広がりを数理モデルなどでモデル化し、コンピューター上でシミュレーションすることである。伝播モデルを利用することによって、流行動態の分析や様々な防疫対策の効果を比較分析することが可能となる。数理モデルを用いた口蹄疫の解析は、1967-68年の英国での口蹄疫流行事例を用いて、1970年代から行われていた(53)。しかし、数理モデルを用いた口蹄疫の研究が政策への意思決定に本格的に試みられたのは、上述した英国とオランダで発生した口蹄疫が最初の事例となった(41, 50)。この口蹄疫発生事例を用いた数理疫学研究では、数理モデルを用いて当時の流行を再現することによって、流行の動態を把握するとともに、殺処分やワクチン接種といった防疫対策の有効性を定量的に評価し、適切な防疫対策を提示してきた(5, 13, 29, 30, 43)。2001年の英国での口蹄疫の発生を受けて、英国王立協会に設置された家畜疾病対策に関する科学委員の提言においても、モデルを用いた定量的な評価は、発生に備えた防疫戦略の構築と、発生時における流行予測や防疫対策の有効性の評価の両面において有益な手法であると述べられている(68)。

口蹄疫は感受性動物の種類によって感受性や伝播力が異なるので、地域における家畜の種類や飼養密度が口蹄疫の感染拡大に大きな影響を与える。2001年の英国とオランダの口蹄疫の事例は牛と羊を主体とした流行であり、牛と豚を主体とした2010年の日本の流行とは大きく異なる。したがって、口蹄疫の伝播モデルを用いて防疫対策の評価に関する研究を進めるためには、日本の畜産状況を反映した伝播モデルを構築する必要がある。そこで本研究では、2010年に宮崎県において発生した口蹄疫の流行動態を解明し、口蹄疫が発生した場合の効果的な防疫対策について検討するために、2010年の口蹄疫流行データを基に口蹄疫伝播の数理モデル(伝播モデル)を構築することとした。

材料および方法

口蹄疫の伝播モデルを構築するにあたり、はじめに、伝播モデルの構築に必要な農場間の伝播率を流行データから推定した。次に、推定した農場間伝播率を用いて、移動制限後の農場間での感染拡大をシミュレーションする口蹄疫の伝播モデルを構築し、シミュレーションの結果と流行データを比較することによって、伝播モデルの再現性を評価した。

1 農場間伝播率の推定

1) 農場間伝播率

農場間における口蹄疫の伝播をモデル化する場合、農場間で感染が伝播する確率を推定する必要がある。口蹄疫の伝播ルートには、感染動物との接触による直接的な伝播、ウイルスに汚染された器具機材や車輛、人を介することによって生じる機械的伝播、風による長距離の伝播、近距離の農場間での近隣伝播など様々な経路があるが、これらの伝播経路を個々にモデル化するためには、各伝播経路についてそれぞれ適切な伝播率を推定する必要があり、また、これらに加え、モデルの構造が非常に複雑なものとなる

(37)。そのため、口蹄疫の伝播モデルでは、あらゆる経路による農場間の伝播を農場間の距離を変数とする 1 つの関数で表現した **transmission kernel** と呼ばれる伝播率を用いたモデル化が行われている (16)。**transmission kernel** を用いることによって、様々な伝播ルートを個々にモデル化することなく、農場間の伝播メカニズムをシンプルにモデル化することが可能となるため、**transmission kernel** を用いた感染拡大のモデル化は、口蹄疫の他にも、鳥インフルエンザや豚コレラ、ブルータングなどの家畜伝染病にも応用されている (6, 12, 13, 16, 43, 76, 78)。本研究では、**transmission kernel** を用いて農場間の口蹄疫の感染拡大をモデル化することとし、まず 2010 年の口蹄疫流行データを用いて **transmission kernel** を推定した。以下、本研究では、**transmission kernel** と呼ばれる距離に応じた農場間の伝播率のことを「農場間伝播率」と表現する。

2) 数学的定義

距離に応じた農場間伝播率は、ウイルス排泄期間中の感染農場の感染動物 1 頭から未だ感染していない農場の動物 1 頭への 1 日当りの伝播率であり、これらの農場間の距離 r を含んだカーネル関数 $h(r)$ によって定義される。本研究では、口蹄疫の伝播モデルに関する先行研究 (13, 16) を参考に、農場間の伝播率が農場間の距離に応じて減衰すると仮定した以下の 4 つのカーネル関数 $h(r)$ (eq.1-4) を候補として、これらの中から流行データと最もよい当てはまりを示す関数を農場間伝播率として用いることにした。

$$\text{カーネル関数 1, } h(r) = \frac{h_0}{1 + \left(\frac{r}{r_0}\right)^\alpha}; \quad \text{eq. 1}$$

$$\text{カーネル関数 2, } h(r) = h_0 \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{r}{r_0}\right)^{-\alpha}\right) \right); \quad \text{eq. 2}$$

$$\text{カーネル関数 3, } h(r) = h_0 \exp\left(-\left(\frac{r}{r_0}\right)^\alpha\right); \quad \text{eq. 3}$$

$$\text{カーネル関数 4, } h(r) = h_0 \left(1 + \frac{r}{r_0}\right)^{-\alpha}; \quad \text{eq. 4}$$

上記関数の中で、 h_0 は距離 r が 0 の時の最大値を、 r_0 と α は関数 $h(r)$ の曲線の形状、すなわち伝播率の減衰の変化を決定するパラメーターであり、これらのパラメーターを流行データから推定した。

さらに、口蹄疫の農場間伝播を考えた場合、牛と豚では感受性と伝播力が異なること、第一章で明らかにしたように飼養規模によっても感受性と伝播力が異なることに留意する必要があることから、未感染農場 i と感染農場 j の動物種と飼養頭数を考慮することとし、未感染農場 i と感染農場 j の農場の動物種に応じて動物種間の伝播係数 c_{ji} を定義し、 $h(r)$ と併せて推定した。

口蹄疫の発生農場は、山羊農場の 1 戸を除き全て牛農場と豚農場であったことから、動物種間の伝播係数 c_{ji} は牛農場と豚農場の組み合わせによって次の 4 つを推定した； c_{cc} (牛農場から牛農場への伝播)、 c_{cp} (牛農場から豚農場への伝播)、 c_{pc} (豚農場から牛農場への伝播)、 c_{pp} (豚農場から豚農場への伝播)。

また、流行地域における平均飼養頭数は、豚農場で 1,651 頭、牛農場で 16 頭であり、豚農場は牛農場よりも大規模であったことから、農場間伝播率の推定の際に頭数による過大な影響を制御するため、農場の飼養頭数は対数変換したものをを用いることとし、対数変換した未感染農場 i と感染農場 j の飼養頭数をそれぞれ、 N_i , N_j とした。農場間伝播率の推定にあたっては、農場内の 1 頭の動物が感染した場合、農場内で直ちに感染が広がり、感染農場内では全ての動物が感染したと仮定した。

以上の前提条件を基に、感染農場 j から未感染農場 i への感染の伝播を次のように定義した。すなわち、感染農場 j の少なくとも 1 頭の動物から、未感染農場のある動物に

感染が伝播する確率は次の式 (eq. 5) で定義される :

$$1 - (1 - c_{ji} h(r_{ij}))^{N_j} \approx c_{ji} N_j h(r_{ij}) \quad \text{eq. 5}$$

同様に, 感染農場 j の少なくとも 1 頭の動物から, 未感染農場 i の少なくとも 1 頭の動物に感染が伝播する確率は, eq. 5 を用いて次の式 (eq. 6) で定義される :

$$1 - (1 - c_{ji} N_j h(r_{ij}))^{N_i} \approx c_{ji} N_i N_j h(r_{ij}) \quad \text{eq. 6}$$

流行期間中, 感染農場の数は日々変化する。そこで, 未感染農場 i は t 日目の時点で存在するウイルス排泄期間中 (infectious) の全ての感染農場から感染を受ける可能性がある。と仮定すると, t 日目における未感染農場 i が受ける感染力 $\lambda_i(t)$ は次の式 (eq. 7) で定義される :

$$\lambda_i(t) = \sum_{j \in \text{infectious}} c_{ji} N_i N_j h(r_{ij}) \quad \text{eq. 7}$$

3) 最尤推定法

口蹄疫発生時には, 初発農場が摘発されて以降, 家畜や畜産物の移動制限が行われたことから, 移動制限前と移動制限後では農場間の伝播率に違いが生じる可能性がある。ワクチン接種などの追加措置の有効性を検討するためには, 移動制限後の感染拡大が重要であることから, 本研究では移動制限後の感染拡大に着目して農場間伝播率を求めることとした。ただし, 2010 年の口蹄疫流行時には, 5 月 22 日に緊急ワクチン接種が実施され, ワクチン接種は農場間の伝播率に影響を与えたと考えられることから, 本研究では, 移動制限開始 (4 月 20 日, 0 日目) からワクチン接種実施前まで (5 月 21 日, 31 日目) の期間における農場間伝播率を推定することとした。

農場間伝播率の推定には、移動制限開始からワクチン接種前までの口蹄疫流行データを用いた。この流行データは第一章で作成した流行地域の農場データベースを基にしており、牛農場 1,080 戸、豚農場 130 戸のデータが含まれている。農場間伝播率を推定するにあたって、流行データに含まれる発生農場の感染状態を次のように仮定した。発生農場の潜伏期間は 4 日間。すなわち、発生農場は推定発症日の 4 日前に感染したとした。4 日間の潜伏期間のうち、感染から 2 日目まではウイルスを排泄しない非感染性期間、感染から 2 日目以降にウイルス排泄が始まり、感染性を有する感染性期間とし (17, 47, 65)、ウイルス排泄期間は当該農場で殺処分が終了するまで継続するものとした。

農場間伝播率は最尤推定法で推定した。最尤推定法は、観察データから未知のパラメーターを推定する手法である。最尤推定法では、パラメーターがある値をとった時に、観察データが得られる確率（これを「尤度 (likelihood)」という）をパラメーターを含んだ尤度関数と呼ばれる数式で定義し、尤度が高くなるようにパラメーターを推定する。つまり、尤度又は尤度を対数化した対数尤度を最大化したときのパラメーターの推定値が、観察データを最もよく説明できるパラメーターの値となる。

今回、農場間伝播率を最尤推定法で求めるにあたり、移動制限開始からワクチン接種前までの期間において各農場が感染した又は感染しなかった確率を定義することによって、流行データが得られる確率を以下の式 (eq.8) からなるの尤度関数 L で定義した：

$$L = \prod_m P_{esc,m}(t_{inf,m}) P_{inf,m}(t_{inf,m}) \prod_n P_{esc,n}(\theta) \quad eq. 8$$

この数式中で要素 m は流行期間中の発生農場のグループを示し、発生農場 m は $t_{inf,m}$ 日目に感染したことを意味している。 $P_{esc,m}(t_{inf,m})P_{inf,m}(t_{inf,m})$ は、発生農場 m が $t_{inf,m}$ 日目まで感染せず (escaped)、 $t_{inf,m}$ 日目に感染した (infected) 確率を示している。一方、要素 n は流行期間中の非発生農場のグループを示す。 $P_{esc,n}(\theta)$ は、移動制限開始からワクチン接種開始前までの θ 日間で非発生農場 n が感染しなかった確率を示している。

ここで、ある未感染農場がある日にウイルス排泄期間中の感染農場から受ける感染力 λ は eq. 7 で定義している。これを用いると、ある発生農場 m が t 日目までに感染しなかった確率 $P_{esc,m}(t)$ は次の式 (eq. 9) で定義される：

$$P_{esc,m}(t) = \exp\left(-\sum_{i=1}^{t-1} \lambda_m(t)\right) \quad eq. 9$$

そして、ある発生農場 m が t 日目に感染する確率 $P_{inf,m}(t)$ は次式 (eq. 10) になる：

$$P_{inf,m}(t) = 1 - \exp(-\lambda_m(t)) \quad eq. 10$$

感染力 λ の中には、動物種間の伝播係数 c_{ji} と農場間伝播率 $h(r)$ に含まれる h_0, r_0, α といった未知のパラメーターが含まれている。これらのパラメーターを eq. 8 で定義した尤度の対数が最大となるように最尤推定法で推定した。 $h(r)$ は eq. 1 から eq. 4 についてそれぞれ検討し、最尤推定法で得られた 4 つの対数尤度のうち、最も大きい対数尤度を有意していた $h(r)$ を口蹄疫伝播モデルの農場間伝播率として用いることとした。

2 伝播モデルの構築

1 で推定した農場間伝播率を用いて、農場間での感染拡大をシミュレーションする口蹄疫伝播モデルを構築した。この伝播モデルでは、各農場の感染状態を 1 日ごとに変化させた。未感染の農場が感染した場合、この感染農場は、「非感染性」の期間を経て、「ウイルス排泄」、「発症」、「摘発」、「殺処分終了」の状態に変化することとした (図 2-1)。感染農場は、ウイルス排泄から殺処分終了までの間は、他の農場を感染させる能力のある感染性期間とした。

この口蹄疫伝播モデルは、感染拡大という不確実な事象を確率論的に取り扱うようにするため、モンテカルロ・シミュレーション法による確率論的シミュレーションモデルで構築した。この手法では、確率分布に従う乱数を用いてシミュレーションを行うこと

により、不確実な事象が発生する過程を確率論的に扱う。今回の伝播モデルでは、ある未感染農場がある日に感染するかどうかを確率論的に定めた。すなわち、ある未感染農場がある日に感染する確率は、その日に存在するウイルス排泄期間中の感染性農場の数に依存し、推定した農場間伝播率、未感染農場と感染性農場の距離、およびこれらの農場の動物種と飼養規模によって、*eq.7* と *eq.10* で定義することができる。未感染農場で感染が成立する過程は、この感染確率を持つ二項分布に従うこととした。

感染農場の状態の移り変わりに関する日数のパラメーターを表 2-1 に示した。農場間伝播率の推定の際と同様に、感染農場は感染してからウイルス排泄までは 2 日間、ウイルス排泄から発症までは 2 日間かかるものとした。感染農場の発症から摘発までは 4 日間かかるものとした。これは流行データの分析結果、発生農場の推定発症日から摘発までの日数が中央値で 4 日間だったことに基づき定義した。

さらに、今回構築する伝播モデルは、当時の流行を再現するため、初発農場の摘発の遅れと摘発農場の殺処分の遅れを仮定した。具体的には、移動制限開始時には既に感染していたと推定された 11 戸（牛農場 9 戸、豚農場 2 戸）から感染拡大のシミュレーションを開始した。また、摘発から殺処分終了までに要する日数は、流行データの分析に基づき、摘発後に殺処分されずに残っていた戸数によって、3~16 日間で変化するものとした（表 2-1）。

以上により構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、モンテカルロ・シミュレーション法により感染拡大のシミュレーションを行った。感染拡大のシミュレーションは、第一章で作成した農場データベースに含まれるワクチン接種区域内の 1,210 戸（牛農場 1,080 戸、豚農場 130 戸）を対象とした。感染拡大は 1 日単位で 180 日間シミュレーションし、180 日間分の試行を 10,000 回行うことによって感染拡大の推定値（中央値および 5th -95th パーセンタイル値）を求めた。感染拡大の推定値として、感染農場戸数（牛農場と豚農場の合計値）と流行日数を求めた。また、感染の空間的な広がりについて確認するため、感染拡大推定地図を作成した。この地図の作成のため、各農場の感染率として、全 10,000 回の試行回数のうち何回の試行で感染したかを全ての農場について算出した。

感染する確率が高い地域や低い地域を視覚化できるように、算出した各農場の感染率を用いて逆距離加重法 (Inverse Distance Weighted: IDW) によって空間補完を行い、これを感染拡大推定地図とした。感染拡大推定地図の作成は、GIS ソフト ArcGIS (ESRI Inc., Redlands, California, USA) を用いた。農場間伝播率の推定および口蹄疫伝播モデルの構築とシミュレーションの実施に必要な全てのプログラミングは、R 2.15.2 (R Development Core Team, 2012) を用いて行った。

結果

1 農場間伝播率の推定

移動制限開始からワクチン接種前までの流行データを用いて推定した距離に応じた農場間伝播率の結果を図 2-2 に示す。農場間伝播率は距離を組み込んだ 4 種類のカーネル関数 (eq. 1-4) について検討した。いずれの関数においても、1 km 以内の近距離における伝播率が高く、農場間距離が離れるにつれて伝播率は減少した。最尤推定法で得られた対数尤度は、カーネル関数 1 で-1038.16、カーネル関数 2 で-1038.83、カーネル関数 3 で-1040.29、カーネル関数 4 で-1037.54 であった (表 2-2)。この結果、対数尤度が最も大きかったカーネル関数 4 が、これらの中で流行データと最もよい当てはまりを示したことから、カーネル関数 4 を口蹄疫伝播モデルの農場間伝播率として用いた。カーネル関数 4 に含まれるパラメーターは、 $r_0 = 0.58$ km, $h_0 = 0.00074$ day⁻¹, $\alpha = 2.47$ と推定された (表 2-2)。またこの時、農場間伝播率と併せて推定した動物種間の伝播係数の値は、牛農場から牛農場への伝播係数 (c_{cc}) を 1 とした場合、牛農場から豚農場の係数 (c_{cp}) が 0.77、豚農場から牛農場の係数 (c_{pc}) が 2.45、豚農場から豚農場の係数 (c_{pp}) が 3.01 と推定され、豚農場を起点とした場合の伝播係数が高かった (表 2-2)。

2 伝播モデルを用いた感染拡大の推定値と流行データの比較

推定した距離に応じた農場間伝播率と動物種間の伝播係数を用いて口蹄疫の伝播モデルを構築し、ワクチン接種区域内の農場を対象に移動制限開始 (0 日目) からワクチン

ン接種実施前（31 日目）までの感染拡大のシミュレーションを行った。図 2-3 は 1 日当りの感染戸数の推移を実際の流行データとシミュレーションの結果で比較したものである。流行データの 1 日当りの感染戸数は、シミュレーションで推定したの 5th–95thパーセンタイルの間に概ね収まっていた。ワクチン接種直前（31 日目）の累積感染戸数は、流行データが 233 戸に対し、シミュレーションでは 228 戸（5th–95thパーセンタイル: 138–298 戸）と推定された。

感染の空間的な広がりを確認するために作成した感染拡大推定地図を図 2-4 に示す。農場が 5%以上の確率で感染する可能性のあるエリアの長径は、移動制限開始 10 日後で 7 km, 20 日後で 10 km, 30 日後で 20 km に広がった。移動制限開始後 20 日目までは、この間に実際に感染した全ての感染戸数は感染確率 5%以上のエリアに含まれていた。しかし、ワクチン接種直前にあたる移動制限開始後 30 日目になると、実際の感染農場のほとんどが感染確率 5%以上のエリアに含まれていたものの、5 戸の感染農場が感染確率 5%未満のエリアにも確認された。

構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、移動制限開始から流行が終息するまでの最終的な流行規模の推定を行ったところ、感染戸数は 651 戸（605–689 戸）、流行期間は 120 日（106–138 日）に達すると推定された（図 2-5）。

考察

本章では、2010 年に発生した口蹄疫の流行動態の解明や口蹄疫の防疫対策の定量的評価に活用可能な口蹄疫伝播モデルを構築するため、2010 年の口蹄疫流行データから距離に応じた農場間の伝播率と動物種間の伝播係数を推定した。次に、推定した農場間伝播率と動物種間の伝播係数を用いて、移動制限後の農場間での感染拡大をシミュレーションする口蹄疫伝播モデルを構築し、シミュレーションの結果と実際の流行データを比較した。

移動制限開始からワクチン接種前までの流行データから農場間伝播率を最尤推定法

で推定したところ、近距離での伝播率が高く、農場間の距離が離れると伝播率は減少した。2001年の英国やオランダでの流行データを用いて推定した農場間伝播率においても、近距離での高い伝播率が示されている(13, 16, 29, 43)。これらの結果は、口蹄疫流行時における近隣伝播の重要性を示唆している。

口蹄疫の特徴として、牛と豚では感受性と伝播力が異なることが挙げられることから、本研究で口蹄疫伝播モデルを構築するにあたって、動物種間の伝播力の違いについても、農場間伝播率と併せて流行データから推定した。その結果、牛農場から牛農場への伝播係数(c_{cc})を1とした場合、牛農場から豚農場の係数(c_{cp})が0.77だったのに対し、豚農場から牛農場の係数(c_{pc})が2.45、豚農場から豚農場の係数(c_{pp})が3.01と推定され、豚農場からの伝播力は、牛農場からの伝播力より高くなることが推定された。このことは、ウイルス排泄量の多い豚が感染すると周辺に感染が広がりやすくなるというこれまでの研究結果と一致しており(1, 25, 71)、第一章の研究結果からも明らかになったように、2010年に発生した口蹄疫では豚農場が感染拡大に大きな役割を果たしたことを示唆している。

推定した距離に応じた農場間伝播率と動物種間の伝播係数を用いて口蹄疫の伝播モデルを構築した。伝播モデルは移動制限開始後からの農場間での感染の拡大をモデル化した。伝播モデルの構築にあたっては、当時の流行を再現するために、初発農場の摘発の遅れと摘発農場の殺処分の遅れを条件として付した。構築した伝播モデルを用いて、移動制限開始からワクチン接種実施前までの感染拡大のシミュレーションを行ったところ、本研究で構築した伝播モデルは、移動制限開始からワクチン接種実施前までの当時の時間的・空間的な感染の広がりを概ね再現できていた。さらに、構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、移動制限開始から流行が終息するまでの感染拡大のシミュレーションを行ったところ、最終的な流行規模は感染戸数651戸(605–689戸)、流行期間は120日(106–138日)と推定された(図2-5)。この結果は、口蹄疫流行時におけるワクチン接種区域における感染戸数278戸と流行期間68日より大幅に増加していた。このことは、ワクチン接種を行わず、当時の殺処分のペースで防疫対応を続けていた場合、今

回の流行地域では感染が更に拡大していた可能性を示唆しており、流行時に実施したワクチン接種が防疫上効果的だったことを定量的に明らかにすることができた。

本研究で構築した口蹄疫伝播モデルは、移動制限開始以降の当時の流行を再現できていたことから、この伝播モデルを基本として、殺処分やワクチン接種などの防疫措置に関する条件を追加することによって、防疫措置の有効性の比較や防疫措置の選択が可能になるものと考えられた。

小括

本章では、口蹄疫流行データを用いて、移動制限後の農場間の口蹄疫の感染拡大をシミュレーションする口蹄疫伝播モデルを構築した。口蹄疫伝播モデルの構築にあたって、農場間で感染が伝播する確率は、農場間の距離に応じた伝播率、動物種に応じた伝播係数および農場の飼養頭数によって定義した。これらのうち、農場間の距離に応じた伝播率と動物種に応じた伝播係数については、移動制限開始からワクチン接種前までの流行データを用いて最尤推定法で推定した値を用いた。シミュレーションはワクチン接種区域内の 1,210 戸を対象とした。構築した伝播モデルを用いて、移動制限開始からワクチン接種実施前までの感染拡大のシミュレーションを行ったところ、構築した伝播モデルは、当時の移動制限開始からワクチン接種前までの感染拡大を概ね再現していた。シミュレーションの結果、ワクチン接種を行わなければ、さらに感染が拡大し、最終的な感染戸数は中央値で 651 戸、流行日数は 120 日間に達すると推定された。

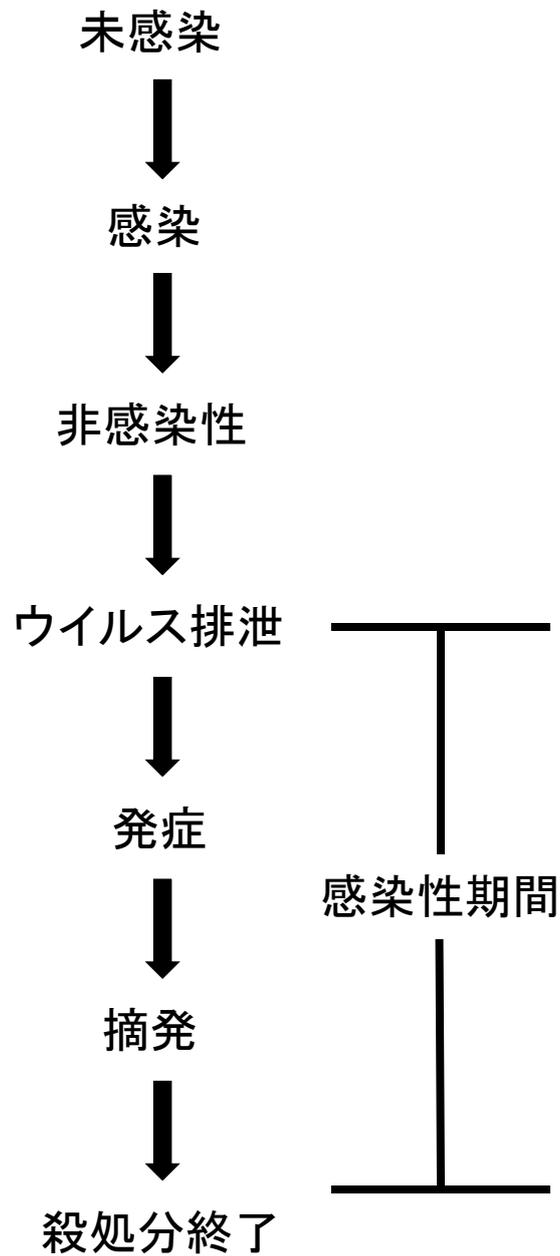


図 2-1 農場の感染状態の変化

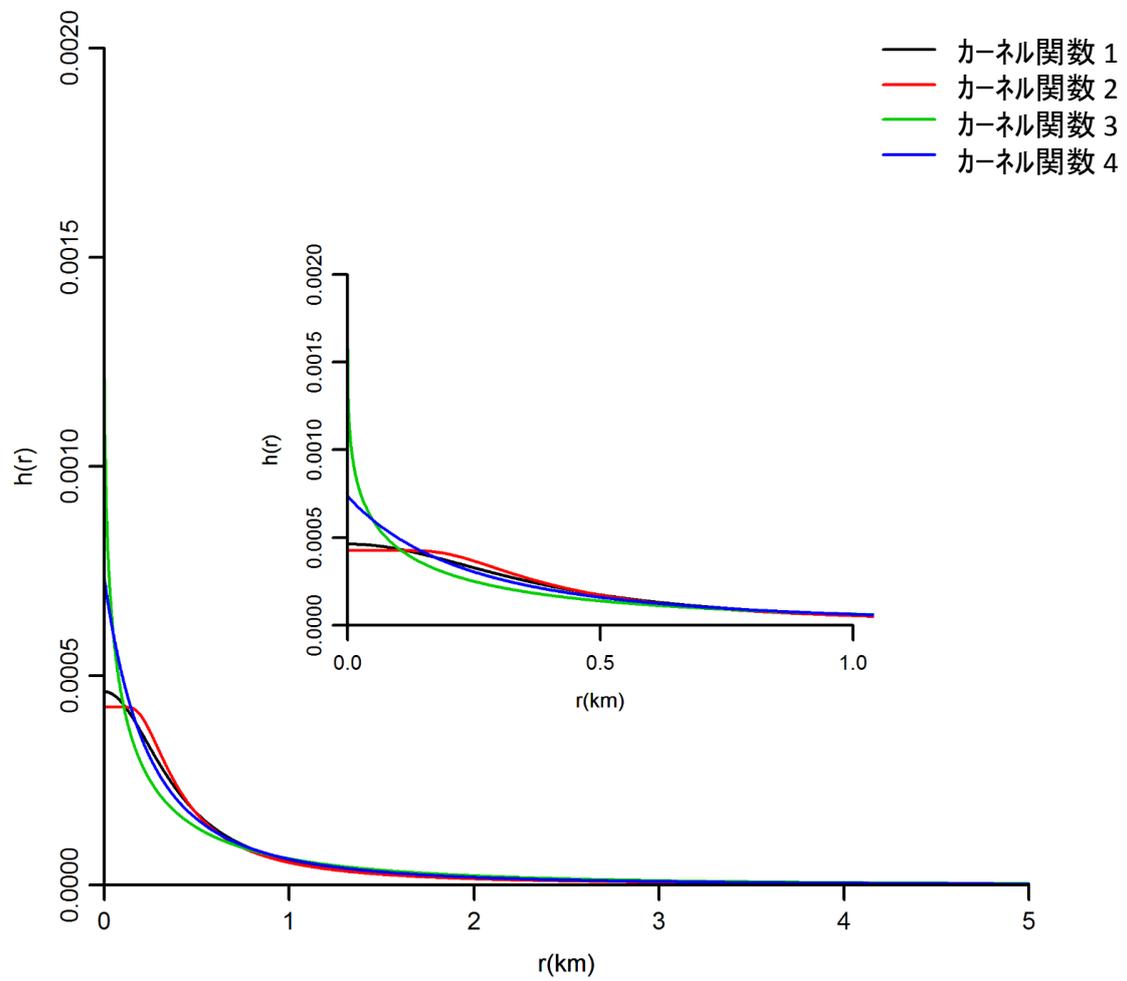


図 2-2 推定した農場間伝播率

農場間距離(r)が 0~1 km 以内の拡大図も併せて示す。

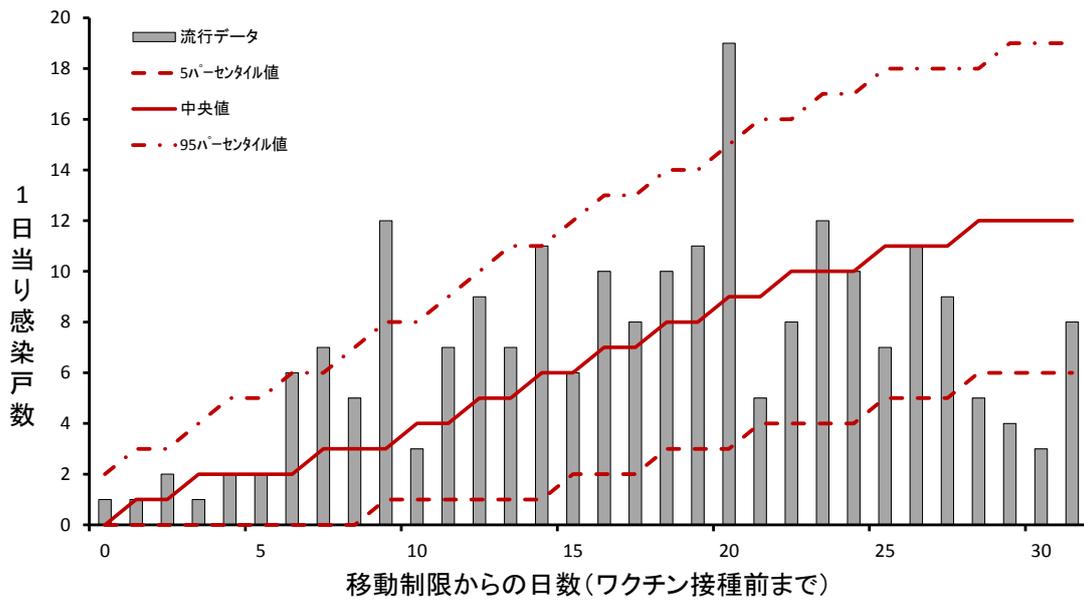


図 2-3 1 日当り感染戸数のシミュレーション結果と流行データの比較

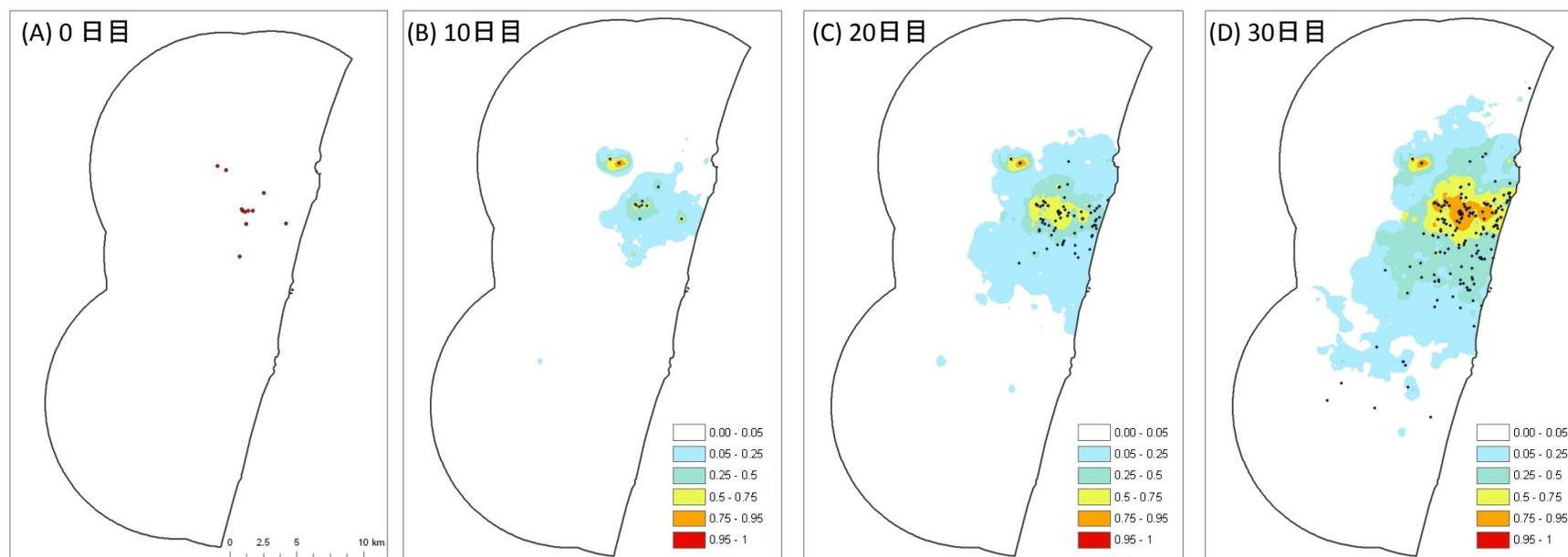


図 2-4 感染拡大推定地図

赤いエリアほど感染確率が高いことを示す。(A) 赤点は、移動制限開始時(0日目)で既に感染していた農場であり、これらの農場から感染拡大シミュレーションを開始した。(B)、(C)および(D)は移動制限開始から10日目、20日目及び30日目の感染拡大エリアを推定。黒点は当該時点における実際の感染農場を示す。

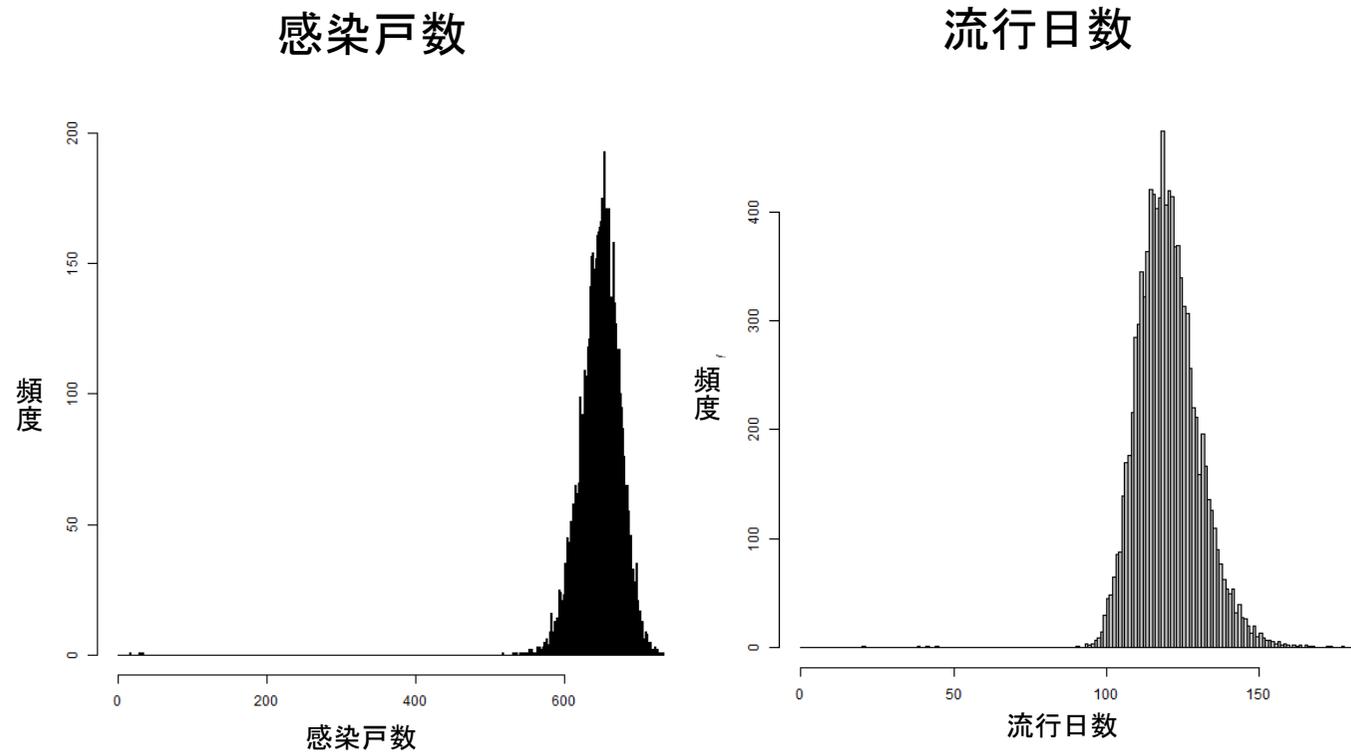


図 2-5 感染拡大シミュレーションの最終的な流行規模。感染戸数（左図）と流行期間（右図）の分布

表 2-1 口蹄疫伝播モデルに用いた農場の感染状態の推移に関する日数の条件

感染状態の推移	日数
感染からウイルス排泄	2 日間
ウイルス排泄から発症	2 日間
発症から摘発	4 日間
摘発から殺処分終了まで	
摘発時の殺処分待機戸数に応じて以下の条件で変化	
殺処分待機戸数 5 戸以下	3 日間
6-10 戸	6 日間
11-20 戸	7 日間
21-30 戸	9 日間
31-40 戸	10 日間
41-50 戸	12 日間
51-60 戸	12 日間
61-70 戸	13 日間
71-80 戸	13 日間
81-90 戸	14 日間
91 戸以上	16 日間

表 2-2 カーネル関数の係数と動物種間の伝播係数の最尤推定値

	対数尤度	カーネル関数の係数			動物種間の伝播係数			
		r_0	h_0	α	c_{cc}	c_{cp}	c_{pc}	c_{pp}
カーネル関数 1	-1038.16	0.39	0.00046	2.03	1.00	0.84	2.58	3.10
カーネル関数 2	-1038.83	0.35	0.00043	1.93	1.00	0.86	2.65	3.19
カーネル関数 3	-1040.29	0.05	0.00157	0.40	1.00	0.60	2.26	2.97
カーネル関数 4	-1037.54	0.58	0.00074	2.47	1.00	0.77	2.45	3.01

第三章

口蹄疫伝播モデルを用いた防疫対策の評価

序論

口蹄疫清浄国で本病が発生した場合、家畜・畜産物の移動制限や感染家畜の早期殺処分を基本とした防疫措置によって早期清浄化が図られる。しかし、感染が拡大した場合、感染農場の周辺にある農場も併せて殺処分する予防的殺処分や、感染農場周辺の緊急ワクチン接種といった追加的な防疫措置の実施についても検討する必要がある。例えば、2001年に発生した英国の口蹄疫では予防的殺処分が行われ(33)、また、同時期に発生したオランダでは予防的殺処分とワクチン接種が行われた(14)。一方、2010年に日本で発生した口蹄疫では、感染の急激な拡大とこれに伴う感染動物の殺処分の遅延から、国内で初めてとなる口蹄疫の緊急ワクチン接種が実施された(57)。

このような口蹄疫の防疫対策を決定・実施する際には、感染とそれに伴う防疫措置による被害を抑えること、防疫対応に必要な人員や資材を確保すること、追加的な防疫を行う時期や範囲の判断を的確に行うことが課題となる。こうした課題に取り組むために、2001年に英国とオランダで発生した口蹄疫流行事例については、口蹄疫の伝播モデルを用いた感染拡大リスクの評価や防疫対策の定量的評価に関する研究が行われてきた(5, 13, 29, 30, 43)。

今後、国内において口蹄疫対策の充実を図り、口蹄疫発生時の被害を最小限に抑えるためには、2010年の流行の教訓を生かし、効果的な防疫対策を検討しておく必要がある。第二章では、2010年の口蹄疫流行データを基に、口蹄疫の感染拡大をシミュレーションする口蹄疫伝播モデルの構築し、当時の感染拡大を再現することが可能となった。そこで第三章では、今後の国内における口蹄疫の効果的な防疫対策の立案に資することを目的として、この口蹄疫伝播モデルを用いて、口蹄疫発生時に講じる防疫対策について殺処分やワクチン接種など複数の防疫措置シナリオを設定し、その有効性を定量的に評価した。

材料および方法

1 ベースラインシナリオ

第二章で構築した口蹄疫伝播モデルでは、当時の流行を再現するために、初発農場の摘発の遅れと摘発農場の殺処分の遅れを条件として付した。本章では、この条件による感染拡大をベースラインシナリオ (baseline) として設定し、様々な防疫措置を講じた場合の感染拡大シミュレーションの結果と比較するための基準とした。第二章の結果から、ベースラインシナリオでは、最終的な感染戸数は中央値 651 戸 (5th–95th パーセンタイル: 605–689 戸)、流行期間は中央値 120 日 (106–138 日) と推定した。

2 防疫措置シナリオ

防疫措置の有効性の評価は、構築した口蹄疫伝播モデルに防疫措置に関する条件を追加し、感染拡大シミュレーションを行うことで実施し、以下に述べる 4 区分 10 種類の防疫措置シナリオについて検討した (表 3-1)。

1) 早期殺処分シナリオ

口蹄疫清浄国では口蹄疫発生時には感染農場は摘発後 24 時間以内に早期に殺処分を実施することが基本方針となっている (4, 15, 27, 79)。そこで、早期殺処分 (prompt culling) のシナリオとして、感染農場において摘発から 24 時間以内に当該農場の全ての家畜を殺処分することによるまん延防止効果を評価した (cull_24hr)。また、摘発から殺処分終了までの時間を 24 時間から 48 時間 (cull_48hr) 又は 72 時間 (cull_72hr) に延長したシナリオについても併せて評価した。

2) 予防的殺処分シナリオ

予防的殺処分 (preemptive culling) のシナリオでは、感染農場の摘発後、摘発農場だけでなく、摘発農場の周辺農場も殺処分することによるまん延防止効果を評価した。こ

の防疫措置は英国、オランダ、韓国で実施されたが (14, 33, 82), 日本では行われていない。これら海外の事例を参考に、予防的処分の実施範囲は、摘発農場の半径 0.5 km 以内 (precul_0.5km) 又は 1 km 以内 (precul_0.5km) の農場とした。予防的殺処分の対象となった農場の殺処分は、48 時間以内に終了するものとした。

3) ワクチン接種シナリオ

ワクチン接種 (vaccination) のシナリオでは、移動制限開始 7 日目にワクチン接種を実施した場合と、移動制限開始 28 日目にワクチン接種を実施した場合のまん延防止効果を評価した。移動制限開始 7 日目のワクチン接種は、流行の初期段階でワクチン接種を判断し、実行した場合を想定した。移動制限 28 日目のワクチン接種は、流行の拡大状況を踏まえ、更なるまん延を防ぐために実施した場合を想定したもので、2010 年の口蹄疫流行時のワクチン接種時期を参考とした。ワクチン接種範囲は摘発農場周辺の半径 3 km (vac_7d3km, vac28d3km) 又は半径 10 km (vac_7d10km, vac28d10km) とした。摘発農場周辺 10 km のワクチン接種は、2010 年の口蹄疫流行時のワクチン接種範囲を参考とした。摘発農場周辺 3 km のワクチン接種は、10 km より狭い範囲でのワクチン接種の効果を評価するため、また、ワクチン接種の実行可能性を考慮して設定した。

さらに、本シナリオでは次の点について仮定を設定した。①ワクチン接種は設定した日に 1 回のみ実施することとし、ワクチン接種後に発生があっても追加接種しない。②ワクチン接種時に既に感染していた農場は、発症を防げないものとし、感染農場として他の農場に対して感染性を有する。③牛農場ではワクチン接種から 7 日後に、豚農場ではワクチン接種から 14 日後に、ワクチンによる防御効果が現れることとし、この日数を経過すればワクチン接種農場は感染から完全に防御される。

4) 初発農場の早期摘発シナリオ

初発農場の早期摘発 (early detection) のシナリオでは、初発農場をベースラインシナリオよりも 14 日間早く摘発した状況を想定した (early_14d)。具体的には、流行データ

の推定発症日を参考に、移動制限開始時の感染農場をベースラインの 11 戸から 3 戸に減らして、感染拡大のシミュレーションを行い、流行状況を評価した。

それぞれの防疫措置シナリオ条件下における感染拡大シミュレーションは、第 2 章と同様に、ワクチン接種区域内の 1,210 戸（牛農場 1,080 戸，豚農場 130 戸）を対象として、1 日単位で 180 日間シミュレーションし、180 日間分の試行を 10,000 回行うことによって感染拡大の推定値（中央値および 5th–95th パーセンタイル値）を求めた。感染拡大の推定値として、感染農場数、流行日数、および殺処分又はワクチン接種された農場の合計戸数を求めた。防疫作業に要する作業負荷の指標とするため、1 日当りの殺処分対象戸数を推定した。これらの推定値のうち、農家戸数に関する推定値は、牛農場と豚農場の合計値として求めた。また、空間的な感染の広がりについて確認するため、第二章と同様の手法で、各感染農場の感染確率として全 10,000 回の試行回数のうち何回の試行で感染したかを全ての農場について算出し、算出した各感染農場の感染率を IDW 法で空間補完することによって、感染拡大推定地図を作成した。感染拡大推定地図の作成は、GIS ソフトの ArcGIS（ESRI Inc., Redlands, California, USA）を用いた。口蹄疫伝播モデルに必要な全てのプログラミングは、R 2.15.2（R Development Core Team, 2012）を用いて行った。

結果

防疫措置シナリオのシミュレーションの結果を図 3-1、図 3-2、図 3-3、表 3-2、および表 3-3 に示す。図 3-1 はベースラインシナリオと防疫措置シナリオの累積感染戸数の推移を、図 3-2 はベースラインシナリオと防疫措置シナリオの感染拡大推定地図を、図 3-3 はベースラインシナリオと防疫措置シナリオの殺処分又はワクチン接種された戸数の合計をそれぞれ示した。表 3-2 はベースラインシナリオと防疫措置シナリオの感染戸数、総殺処分戸数、ワクチン接種戸数および流行日数の推定を整理した。表 3-3 は 1 日

当日殺処分対象戸数の最大値と殺処分対象戸数が 10 戸以上あった日数を示した。

1 早期殺処分

感染農場において摘発後 24 時間以内に早期殺処分を実施した場合 (cull_24hr), 感染戸数は 190 戸 (5th–95thパーセンタイル: 117–244 戸), 流行期間は 85 日 (59–124 日) と推定され, 感染戸数はベースラインシナリオの約 30%に減少した (図 3-1, 表 3-2)。感染確率が高い地域はベースラインシナリオよりも狭くなっていた (図 3-2)。殺処分までの時間が 48 時間 (cull_48hr) あるいは 72 時間 (cull_72hr) になった場合においても, 感染戸数はベースラインモデルの半分以下に抑えられた。

2 予防的殺処分

予防的殺処分を行なった場合, 早期殺処分よりも感染規模が小さくなり, 感染地域も限局していた (図 3-1, 図 3-2, 表 3-2)。予防的殺処分シナリオのうち, 摘発農場周辺 1 km の農場で 48 時間以内に予防的殺処分を実施したシナリオ (precull_1km) は, 今回比較したシナリオ中でまん延防止効果が最も高く, 感染戸数は 22 戸 (13–34 戸), 流行期間は 32 日 (20–52 日) と推定された。しかし, 予防的殺処分の場合, 総殺処分戸数は 24 時間以内の早期殺処分シナリオ (cull_24hr) よりも増加するとともに (表 3-2, 図 3-3), 1 日当りの殺処分対象戸数が大幅に増加した。1 日当りの殺処分対象戸数の最大値は, 24 時間以内の早期殺処分シナリオでは 4 戸 (3–9 戸) だったのに対し, 摘発農場周辺 1 km の農場を 48 時間以内に殺処分するシナリオ (precull_1km) では, 1 日当り殺処分対象農場数の最大値は, 中央値で 53 戸 (53–84 戸) となり, 殺処分対象戸数が 10 戸以上ある期間が 18 日 (6–39 日) となった (表 3-3)。

3 ワクチン接種

検討したワクチン接種シナリオのうち, 最もまん延防止の効果が高かったのは, 移動制限開始 7 日目に摘発農場周辺 10 km でワクチン接種したシナリオ (vac_7d10km) で

あった（図 3-1, 図 3-2, 表 3-2）。このシナリオでは、感染戸数 76 戸（43–115 戸）、流行期間 47 日（34–79 日）で流行が終息すると推定され、感染地域も狭い地域に抑えることができた。一方、同じく移動制限開始 7 日目にワクチン接種を行なったとしても、3 km ワクチン接種（vac_7d3km）の場合、10 km ワクチン接種シナリオほど十分なまん延防止効果は得られなかった。

移動制限開始後 28 日目に 10 km ワクチン接種（vac_28d10 km）を行なった場合、感染戸数をベースラインシナリオの約 40%減らすことができたが、24 時間以内の早期殺処分シナリオ（cull_24h）よりも感染戸数は多かった（表 3-2）。流行日数は、96 日（69–129 日）と推定され、ベースラインシナリオの約半分の期間で終息した。感染地域はベースラインよりも狭かったものの、移動制限 7 日目の 10 km ワクチン接種シナリオよりも広がっていた（図 3-2）。いずれのワクチン接種シナリオにおいても、殺処分戸数とワクチン接種戸数の合計は、早期殺処分シナリオや予防的殺処分シナリオでの総殺処分戸数を大きく上回っていた（図 3-3）。また、移動制限開始 7 日後の 3 km ワクチン接種シナリオを除くと、殺処分戸数とワクチン接種戸数の合計は、ベースラインシナリオの殺処分戸数よりも多かった。ワクチン接種戸数は、移動制限開始から 7 日目 10km ワクチン接種で 730 頭以上だったが、接種日が 28 日目になると接種戸数が 1,000 戸以上に増加した（表 3-2）。

4 初発農場の早期摘発

初発農場の摘発がベースラインシナリオよりも 14 日間早かったと想定した場合（early_14d）、感染戸数の中央値は 4 戸であり、流行期間も 16 日と短く、感染地域も限局していた（図 3-2, 表 3-2）。しかし、感染戸数の 95 パーセンタイル値は 674 戸で、ベースラインシナリオとほぼ同等の感染戸数に達しており（図 3-1, 表 3-2）、試行回数 10,000 回のうち 35%で感染戸数が 500 戸以上の大規模流行となった。

考察

第二章で口蹄疫流行データを基に構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、口蹄疫発生時に講じる防疫対策について複数の防疫措置シナリオを設定し、その有効性を定量的に評価した。その結果、感染農場における早期殺処分のシナリオは、口蹄疫のまん延を効果的かつ効率的に防ぐことができた。予防的殺処分のシナリオは、高いまん延防止効果を示したものの、1日当りの殺処分対象戸数が大幅に増加した。ワクチン接種シナリオも感染拡大を効果的に防ぐことができたが、ワクチン接種に伴う戸数が増加した。初発農場を早く摘発したシナリオでは、ほとんどの流行は小規模のまま終息したが、大規模な感染が起こる可能性も残された。

口蹄疫の清浄国では、万が一口蹄疫が発生した場合、感染農場における摘発後24時間以内の殺処分の実施を基本的な方針として定めている(4, 15, 27, 79)。本研究の結果、感染農場における摘発後24時間以内の早期殺処分は感染拡大を防ぐために有効であることが示された。2010年の口蹄疫の際には、流行初期に川南町から約70km離れたえびの市で4件の発生が確認され、また、ワクチン接種後にワクチン接種区域外の地域で8例の発生が確認されたが、いずれの事例も摘発から24時間以内に殺処分が終了しており(55)、迅速な防疫対応によって感染の封じ込めに成功した。一方、シミュレーションを行った川南町を中心とする流行地域は牛と豚の飼養密度が非常に高い地域であり、このような密集地域で口蹄疫が発生した場合、摘発後24時間以内の殺処분을継続的に実施することは困難な場合も想定され、実際の流行時には、摘発農場が増えるにつれて、殺処分が遅れる農場が増加した。本研究の結果では、摘発後の殺処分が24時間以内から48時間又は72時間に伸びた場合であっても、感染戸数をベースラインシナリオの約半分に減らすことができた。このことは、口蹄疫の感染拡大防止には、感染農場をできる限り速やかに殺処分することが重要であることを示している。

初発農場の早期摘発シナリオでは、ベースラインシナリオよりも2週間早く初発農場を摘発したことを想定し、3戸の農場から感染拡大をシミュレーションした。その結果、

感染戸数の中央値は4戸と推定され、多くの流行は小規模のまま終息した。したがって、初発農場の早期摘発は、口蹄疫の感染拡大を制御する重要な鍵になると考えられた。しかし、今回のシミュレーションの結果では、初発農場の早期摘発シナリオにおいても、10,000回の試行回数のうち約35%で、ベースラインシナリオとほぼ同規模の感染拡大が起きていたことに注意する必要がある。このことは、宮崎県の流行地域のように牛と豚の飼養密度が高い地域では、初発農場を早期に摘発した場合であっても、大規模流行が起り得る可能性があることを示している。

本研究で比較した防疫措置シナリオの中では、摘発農場周辺1 kmを対象とした予防的殺処分は、最も高いまん延防止効果を示した。一方で、予防的殺処分では1日当りの殺処分対象戸数がピーク時には50戸を超えるというデメリットもみられた。予防的殺処分の場合、このような過大な作業負担がかかることから、密集地域では予防的殺処分のために十分な人的・物的資源を確保することは現実的に困難となることが考えられる。また、最終的な殺処分戸数は、感染農場の24時間以内早期殺処分シナリオの結果とほぼ同じであったことから、対策に伴う作業負担と効果を考慮すると、予防的殺処分のために人的・物的資源を配置するよりも、感染農場の早期殺処分にこれらの資源を重点的に配置した方が適切な選択であると考えられた。

ワクチン接種によるまん延防止効果については、流行初期（移動制限開始時7日目）に摘発農場周辺10 kmのワクチン接種を行った場合、十分なまん延防止効果を得られた。したがって、シミュレーションを行った宮崎県の口蹄疫流行地域のように家畜の密集地域で口蹄疫が発生した場合には、流行初期の早期のワクチン接種は感染拡大を防ぐための有効な選択肢であると考えられた。しかし、同様に流行初期にワクチン接種を行った場合であっても、接種範囲が半径3 kmの場合は、半径10 km ワクチン接種ほどの十分なまん延防止効果は得られず、ワクチン接種範囲を超えて感染が広がっていた。ただし、流行初期にワクチン接種を迅速に行うためには、ワクチンの備蓄とワクチン接種に必要な人員や資材の整備をしておくことが事前に必要である。また、口蹄疫ウイルスには様々な型があり、変異しやすいため、ワクチン接種の有効性の確保する際には、流行株

とワクチン株のマッチングテストをあらかじめ実施する必要がある (73)。2010 年の口蹄疫の際には、流行株に対する備蓄していたワクチン株 (O1-Manisa 株) の有効性がマッチングテストにより確認され (63), ワクチン接種によるまん延防止効果が得られた。

流行初期に感染がどこまで広がっているか不確実なままワクチン接種の決定を下すことは、意思決定機関にとっては必ずしも容易でない。そのため、本研究では、口蹄疫の流行状況を踏まえてワクチン接種の実施を判断した状況を想定して、移動制限開始から 28 日目でワクチン接種を行うシナリオについても検討した。移動制限開始から 28 日目に摘発農場周辺の半径 10 km の範囲でワクチン接種を行った場合、流行日数が約 60 日と推定され、ベースラインシナリオの約半分に短縮された。このようにワクチン接種は流行を早く封じ込めることができるというメリットがある一方で、ワクチン接種に伴い防疫措置の対象となる戸数が増加するというデメリットもある。移動制限開始から 28 日目に摘発農場周辺の半径 10 km の範囲でワクチン接種を行った場合、ワクチン接種戸数が 1,000 戸を超えると推定された。ワクチン接種シナリオの場合、殺処分戸数とワクチン接種戸数の合計値が他の防疫措置シナリオよりも増加した。ワクチン接種後に接種した家畜を殺処分する方針 (vaccine-to-kill) を選択した場合、見かけ上健康な家畜を処分することが懸案となる。したがって、ワクチン接種を行う場合には、ワクチン接種によって得られる効果とそれに伴うコストを考慮した上で、ワクチン接種の実施を判断する必要がある。さらに、今後の口蹄疫対策立案のためには、ワクチン接種に伴う家畜の殺処分を減らすために、ワクチン接種した家畜を生かす方針 (vaccine-to-live) の実施の可能性についても検討しておく必要があると思われる。そのためには、vaccine-to-live によるコスト削減の効果だけでなく、ワクチン接種家畜や畜産物の管理、ワクチン接種家畜の不顕性感染のリスク、血清サーベイランスの実施方法などの課題についても併せて検討しておく必要がある。

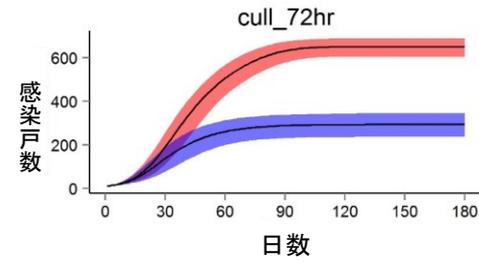
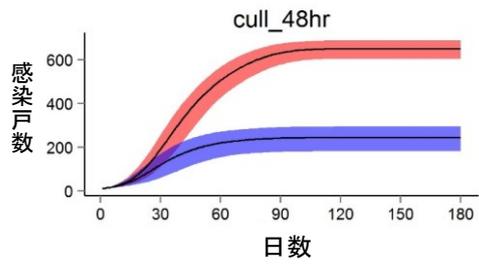
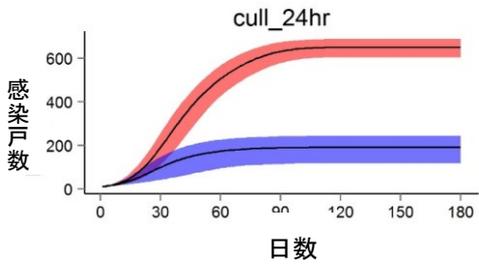
本研究では、口蹄疫の流行データを用いて構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、口蹄疫発生時にとり得る防疫対策の有効性について評価した。シミュレーションモデルを用いた定量的評価により、感染拡大規模や防疫対策の有効性、対策実施時の作業負担や必

要な資源を定量的に示すことが可能となった。このような取り組みによって、各防疫措置のシナリオのメリットとデメリットが明確になることから、シミュレーションモデルを用いた対策の評価は、今後、口蹄疫の防疫対策を立案する上で有益な情報を提供できると考えられた。

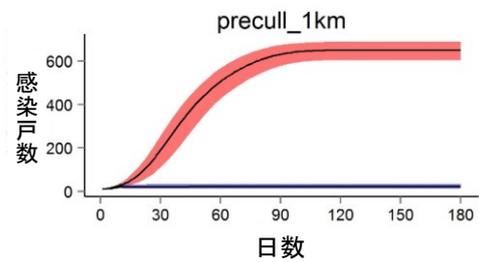
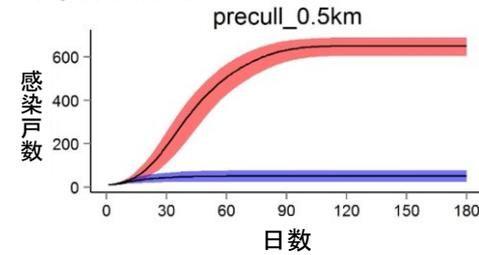
小括

口蹄疫流行データを基に構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、宮崎県の口蹄疫流行地域を対象に、口蹄疫発生時に講じる防疫対策の有効性を定量的に評価した。感染農場における早期殺処分の実施と初発農場の早期摘発は、感染拡大を効果的・効率的に防ぐための有効な対策であることが示された。ただし、牛と豚が密集していた宮崎県の口蹄疫流行地域では、初発農場を早期に摘発した場合であっても、大規模流行が起こる可能性が残されていた。また、予防的殺処分やワクチン接種といった追加的措置を行った場合、感染戸数の大幅な減少が確認されたが、1日当たりの殺処分戸数の増加やワクチン接種に伴う防疫対象戸数の増加など、これらの措置を実行する際に解決すべき課題を有していた。口蹄疫伝播モデルを用いた防疫対策の評価は、感染拡大の規模や防疫対策の有効性を定量的に示すことができ、各防疫措置シナリオの有効性を比較検討することが可能となることから、今後口蹄疫の防疫対策を立案する上で有益な情報を提供できると考えられた。

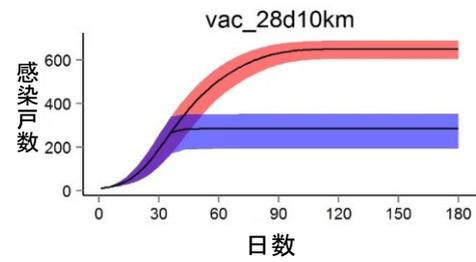
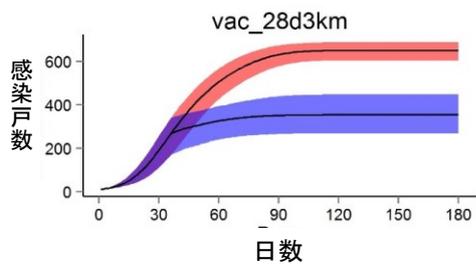
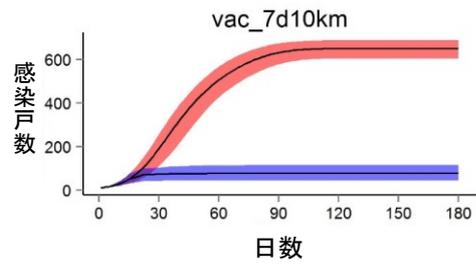
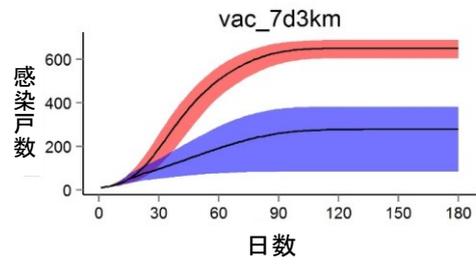
早期殺処分



予防的殺処分



ワクチン接種



早期摘発

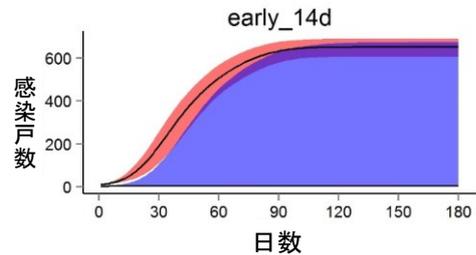


図 3-1 ベースラインシナリオ（赤）と防疫措置シナリオ（青）の累積感染戸数

各グラフは 5th-95th パーセンタイル値の幅を示し、黒線は中央値を示す。
 防疫措置シナリオの略称は表 3-1 に記載。

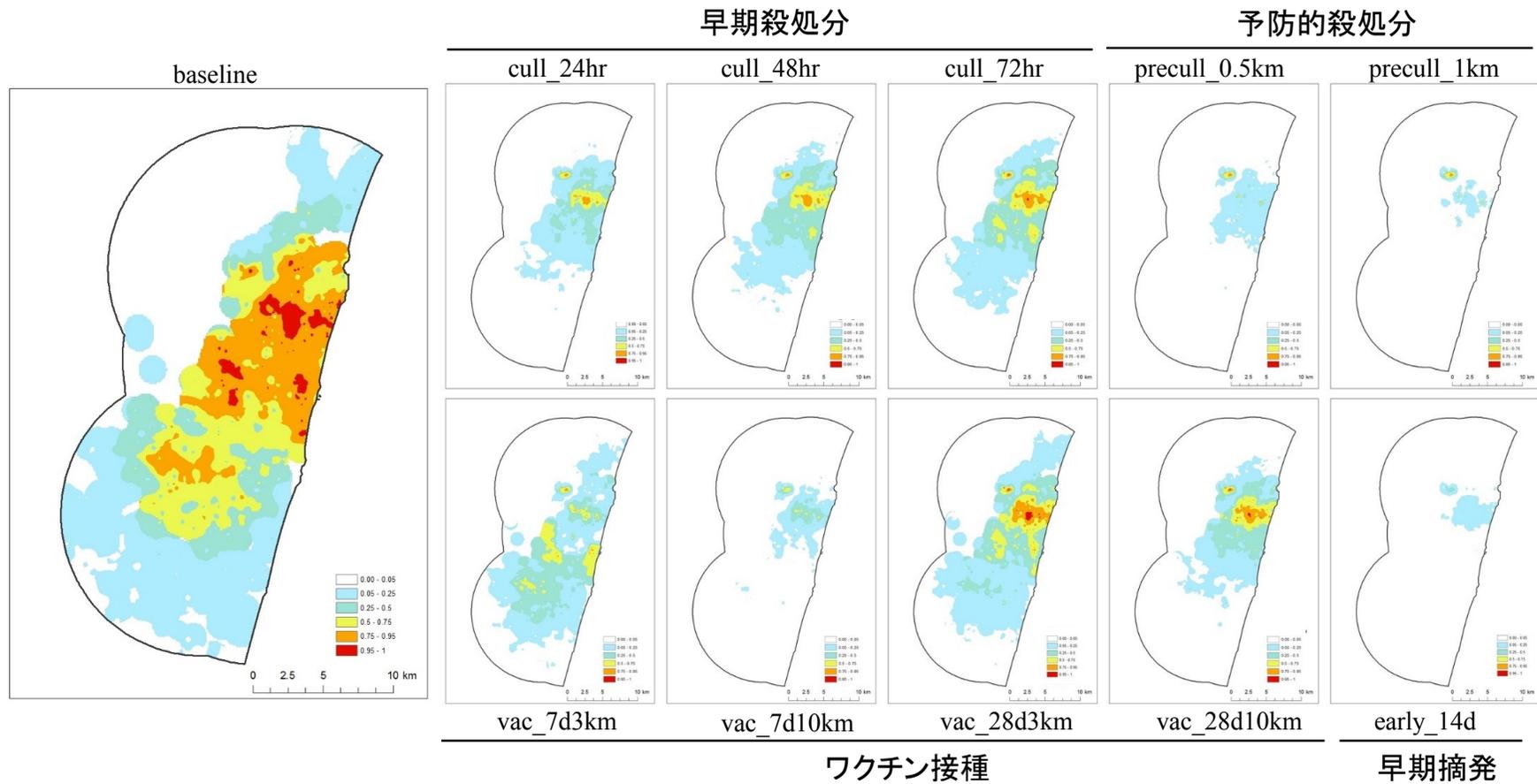


図 3-2 感染拡大推定地図の比較

赤いエリアほど感染確率が高いことを示す。防疫措置シナリオの略称は表 3-1 に記載。

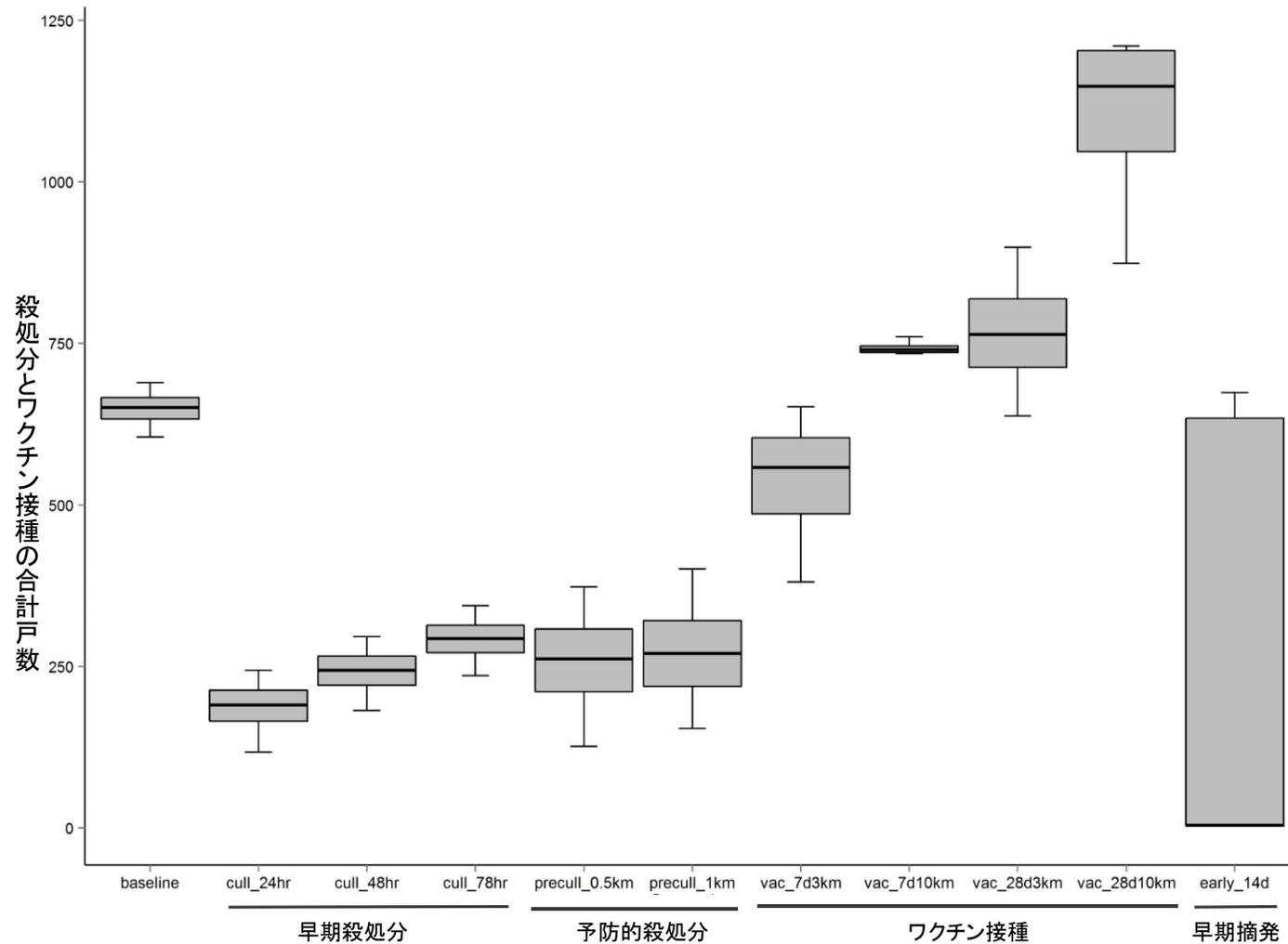


図 3-3 殺処分とワクチン接種の合計戸数の比較（箱ひげ図，Box-and-Whisker plot）
 箱（Box）の真ん中が中央値，箱の上下が 75thと 25thパーセンタイル値，ひげ（Whisker）の上下が 5thと 95thパーセンタイル値を示す。防疫措置シナリオの略称は表 3-1 に記載。

表 3-1 防疫措置シナリオのシミュレーション条件（ベースラインシナリオからの変更点を下線で示す）

防疫措置シナリオ	略称	移動制限開始時の 感染戸数	摘発から殺処分終了までに 要する日数	周辺農場への追加措置
ベースラインシナリオ				
ベースラインシナリオ	baseline	11戸	摘発時の殺処分待機戸数 に応じて3～16日間で変化*	
早期殺処分				
摘発後24時間以内	cull_24hr	11戸	<u>摘発後24時間以内</u>	
48時間以内	cull_48hr	11戸	<u>摘発後48時間以内</u>	
72時間以内	cull_72hr	11戸	<u>摘発後72時間以内</u>	
予防的殺処分				
摘発農場周辺 0.5km	precul_0.5km	11戸	ベースラインシナリオと同様	<u>感染農場周辺半径0.5km以内の殺処分を摘発後48時間以内</u> に実施
1km	precul_1km	11戸	ベースラインシナリオと同様	<u>感染農場周辺半径1km以内の殺処分を摘発後48時間以内</u> に実施
ワクチン接種				
7日目 周辺3km	vac_7d3km	11戸	ベースラインシナリオと同様	<u>移動制限開始7日目に、摘発農場周辺半径3kmのワクチン接種</u> を実施
周辺10km	vac_7d10km	11戸	ベースラインシナリオと同様	<u>移動制限開始7日目に、摘発農場周辺半径10kmのワクチン接種</u> を実施
28日目 周辺3km	vac_28d3km	11戸	ベースラインシナリオと同様	<u>移動制限開始28日目に、摘発農場周辺半径3kmのワクチン接種</u> を実施
周辺10km	vac_28d10km	11戸	ベースラインシナリオと同様	<u>移動制限開始28日目に、摘発農場周辺半径10kmのワクチン接種</u> を実施
初発農場の早期摘発				
14日 早く摘発	early_14d	<u>3戸</u>	ベースラインシナリオと同様	

*ベースラインシナリオの摘発から殺処分終了までに要する日数については、第2章の表2-1参照。

表 3-2 防疫措置シナリオのシミュレーションの結果

防疫措置シナリオ	農場数*						流行日数*	
	感染		殺処分**		ワクチン接種			
ベースラインシナリオ	651	(605-689)	651	(605-689)	0	(0-0)	120	(106-138)
早期殺処分								
摘発後 24 時間以内	190	(117-244)	190	(117-244)	0	(0-0)	85	(59-124)
48 時間以内	244	(182-296)	244	(182-296)	0	(0-0)	95	(70-134)
72 時間以内	293	(236-344)	293	(236-344)	0	(0-0)	102	(78-145)
予防的殺処分								
摘発農場周辺 0.5km	51	(24-78)	262	(126-373)	0	(0-0)	52	(32-81)
1km	22	(13-34)	270	(154-401)	0	(0-0)	32	(20-52)
ワクチン接種								
7 日目 周辺 3km	278	(84-382)	278	(84-382)	339	(339-339)	118	(75-147)
周辺 10km	76	(43-115)	76	(43-115)	730	(730-730)	47	(34-79)
28 日目 周辺 3km	354	(268-447)	354	(268-447)	657	(459-849)	96	(69-129)
周辺 10km	284	(193-352)	284	(193-352)	1125	(836-1192)	58	(57-77)
初発農場の早期摘発								
14 日早く摘発	4	(3-674)	4	(3-674)	0	(0-0)	16	(8-157)

* 中央値 (5th-95th パーセンタイル値)

** ワクチン接種農場は含まない

表 3-3 1 日当り殺処分対象戸数の最大値と 1 日当り殺処分対象戸数が 10 戸以上の日数

防疫措置シナリオ	1 日当り殺処分対象 戸数の最大値*	1 日当り殺処分対象戸数が 10 戸以上の日数*
ベースラインシナリオ	12 (9-15)	27 (23-39)
早期殺処分		
摘発後 24 時間以内	4 (3-9)	0 (0-0)
48 時間以内	10 (4-18)	14 (0-28)
72 時間以内	19 (10-30)	38 (6-48)
予防的殺処分		
摘発農場周辺 0.5km	22 (18-55)	27 (4-55)
1km	53 (53-84)	18 (6-39)

* 中央値 (5th-95th パーセンタイル値)

総括

2010年4月、国内で10年ぶりとなる口蹄疫が宮崎県で確認された。この口蹄疫の流行では、感染が確認された農場数が292戸に及び、宮崎県の一部地域に流行を封じ込めることができたものの、終息までの約3ヵ月間にワクチン接種家畜を含め約29万頭の家畜が殺処分された。このような大規模な家畜の殺処分はこれまで日本が経験したことがないものであり、本事例は、殺処分が実施された農場だけでなく、畜産業をはじめとする地域産業や地域経済にも大きな影響を与えた。

本研究では、今後の口蹄疫の防疫対策の立案に資することを目的として、2010年に発生した口蹄疫の流行データを疫学的に解析することで口蹄疫の伝播リスク要因を明らかにするとともに、流行データを基に口蹄疫の感染拡大を再現するシミュレーションモデルを構築することにより、口蹄疫の流行動態を明らかにし、発生時に講じる防疫措置の有効性を評価した。

第一章では、口蹄疫の伝播経路の中でも、近距離の農場間で感染が広がる近隣伝播に着目し、2010年の口蹄疫流行データを用いて、近隣伝播のリスク要因を解析した。その結果、発生農場が豚農場であった場合は近隣伝播を起こすリスクが高いこと、周辺農場が飼養規模の大きい牛農場であった場合は感染を受けるリスクが高いことを明らかにした。一方、発生農場における発症から届出までの日数、発生農場における発症から殺処分終了までの日数、発生農場と周辺農場の距離、および周辺農場が発生農場の風下にあった時間は、近隣伝播による周辺農場の感染の有無に有意な影響を与えなかった。これらの結果から、近隣伝播を起こすリスクが高い豚農場と感染を受けるリスクが高い牛農場が密集していた今回の流行地域は近隣伝播が起きるリスクが高い地域だったことを示した。

第二章では、口蹄疫の防疫対策の効果を評価するために、口蹄疫の伝播モデルを構築

し、定量的評価を試みた。その結果、構築した伝播モデルは、当時の移動制限開始からワクチン接種前までの感染拡大を概ね再現できた。さらに、流行が終息するまでの感染拡大をシミュレーションした結果、最終的な流行規模は中央値で感染戸数 651 戸、流行期間 120 日に達すると推定された。これらの結果は、ワクチン接種区域内での実際の感染戸数 278 戸と流行期間 68 日より大幅に増加しており、ワクチン接種などの防疫措置の介入を行なわなかった場合、流行地域では感染が更に拡大していた可能性を示した。

第三章では、第二章で構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、口蹄疫流行地域を対象に、口蹄疫発生時に講じる防疫対策の有効性を定量的に評価し、感染農場における早期殺処分の実施と初発農場の早期摘発は、感染拡大を効果的・効率的に防ぐための有効な対策であることを示した。また、予防的殺処分やワクチン接種といった追加的措置を行った場合、感染戸数の大幅な減少が確認されたが、これらの措置は 1 日当たりの殺処分戸数の増加やワクチン接種に伴う防疫対象戸数の増加など実行する際に解決すべき課題を有することを示した。

日本の周辺国では依然として口蹄疫の発生が続いており、日本は常に口蹄疫が侵入する脅威に晒されていることから、国内では口蹄疫対策のより一層の充実が求められている。万が一の口蹄疫の発生時には、国レベルでは、正確な情報収集と状況判断に基づいて、的確かつ迅速に防疫に関する意思決定を行うことが求められており、そのためには、口蹄疫に対する防疫戦略を確立しておく必要がある。本研究では、このような口蹄疫の防疫対策の立案に資することを目的として、2010 年に発生した口蹄疫の伝播の特徴を明らかにするとともに、発生時に講じる防疫対策の有効性を評価した。本研究により、口蹄疫の伝播リスクの要因を明らかにすることができたことは、今後、効果的な防疫対策を立案する上で、有益な知見になるものと考えられた。また、流行データに基づく口蹄疫伝播モデルの構築と伝播モデルを用いた防疫対策の定量的評価は、感染拡大の規模や防疫対策の有効性を定量的に示すことができ、各防疫措置シナリオの有効性を比較検

討することが可能となることから、今後、口蹄疫の防疫対策を立案する際に有益な情報を提供できると考えられた。

謝辞

本論文を作成するにあたり、ご指導とご校閲を賜りました岩手大学農学部共同獣医学科獣医微生物学研究室の村上賢二教授、帯広畜産大学臨床獣医学研究部門の猪熊壽教授、岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室の古濱和久教授、東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センターの水谷哲也教授、岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科応用獣医学講座食品環境衛生学研究室の猪島康雄准教授に深甚の謝意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、日頃から親切なご指導とご助言を賜りました独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所ウイルス・疫学研究領域の筒井俊之博士、山本健久博士をはじめとする諸先輩および同僚諸氏に謹んで感謝の意を表します。

最後に、本研究の実施に必要な疫学情報をご提供いただいた農林水産省および宮崎県の関係者各位に深謝いたしますとともに、2010年に発生した口蹄疫の被害に遭われた生産者の方々の一日も早い復興をお祈りいたします。

引用文献

- 1) Alexandersen, S. and Donaldson, A. I. (2002). Further studies to quantify the dose of natural aerosols of foot-and-mouth disease virus for pigs. *Epidemiol. Infect.* 128, 313-323.
- 2) Alexandersen, S., Zhang, Z., Donaldson, A. I. and Garland, A. J. (2003). The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *J. Comp. Pathol.* 129, 1-36.
- 3) Anderson, I. (2002). *Foot and Mouth Disease 2001: Lessons to be learned Inquiry Report.* The Stationary Office. London.
- 4) Animal Health Australia (2012). *Australian Veterinary Emergency Plan AUSVETPLAN, Disease Strategy Foot-and-mouth disease Version 3.3, 2012.* <http://www.animalhealthaustralia.com.au/wp-content/uploads/2011/04/FMD-19-FINAL29Oct12.pdf>.
- 5) Backer, J. A., Engel, B., Dekker, A. and van Roermund, H. J. (2012). Vaccination against foot-and-mouth disease II: Regaining FMD-free status. *Prev. Vet. Med.* 107, 41-50.
- 6) Backer, J. A., Hagenaars, T. J., van Roermund H. J. and de Jong M. C. (2009). Modelling the effectiveness and risks of vaccination strategies to control classical swine fever epidemics. *J. R. Soc. Interface* 6, 849-861.
- 7) Bates, D., Maechler, M., Bolker, B. and Walker, S. (2013). *lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4.* R package version 1.0-4. <http://CRAN.R-project.org/package=lme4>.
- 8) Bates, T. W., Thurmond, M. C. and Carpenter, T. E. (2003). Description of an

- epidemic simulation model for use in evaluating strategies to control an outbreak of foot-and-mouth disease. *Am. J. Vet. Res.* 64, 195-204.
- 9) Beckett, S. and Garner, M. G. (2007). Simulating disease spread within a geographic information system environment. *Vet. Ital.* 43, 595-604.
 - 10) Bessell, P. R., Shaw, D. J., Savill, N. J. and Woolhouse, M. E. (2008). Geographic and topographic determinants of local FMD transmission applied to the 2001 UK FMD epidemic. *BMC Vet. Res.* 4, 40.
 - 11) Bessell, P. R., Shaw, D. J., Savill, N. J. and Woolhouse, M. E. (2010). Statistical modeling of holding level susceptibility to infection during the 2001 foot and mouth disease epidemic in Great Britain. *Int. J. Infect. Dis.* 14, e210-215.
 - 12) Boender, G. J., Meester, R., Gies, E. and de Jong, M. C. (2007). The local threshold for geographical spread of infectious diseases between farms. *Prev. Vet. Med.* 82, 90-101.
 - 13) Boender, G. J., van Roermund, H. J., de Jong, M. C. and Hagenaars, T. J. (2010). Transmission risks and control of foot-and-mouth disease in The Netherlands: spatial patterns. *Epidemics* 2, 36-47.
 - 14) Bouma, A., Elbers, A. R., Dekker, A., de Koeijer, A., Bartels, C., Vellema, P., van, der Wal, P., van Rooij, E. M., Pluimers, F. H. and de Jong, M. C. (2003). The foot-and-mouth disease epidemic in The Netherlands in 2001. *Prev. Vet. Med.* 57, 155-166.
 - 15) Canadian Food Inspection Agency (CFIA). (2011). Foot-and-Mouth Disease Hazard Specific Plan. <http://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/diseases/reportable/foot-and-mouth-disease/plan/eng/1332174353793/1332174430101>.

- 16) Chis Ster, I. and Ferguson N. M. (2007). Transmission parameters of the 2001 foot and mouth epidemic in Great Britain. *PLoS One* 2, e502.
- 17) Cox, S. J., Voyce, C., Parida, S., Reid, S. M., Hamblin, P. A., Paton, D. J. and Barnett, P. V. (2005). Protection against direct-contact challenge following emergency FMD vaccination of cattle and the effect on virus excretion from the oropharynx. *Vaccine* 23, 1106-1113.
- 18) Dahoo, I., Martine, W. and Stryhn, H. (2012). Logistic regression. *In: Methods in Epidemiologic Research*. pp. 429-460, VER Inc., Charlottetown.
- 19) Dahoo, I., Martine, W. and Stryhn, H. (2012). Mixed models for discrete data. *In: Methods in Epidemiologic Research*. pp. 615-643, VER Inc., Charlottetown.
- 20) Department for Environment, Food and Rural Affairs (Defra). (2005). Foot and Mouth Disease Ageing of Lesions.
<http://archive.defra.gov.uk/foodfarm/farmanimal/diseases/atoz/fmd/documents/ag eing-lesions.pdf>.
- 21) Department for Environment, Food and Rural Affairs (Defra). (2007). Recovery of FMD country free status- United Kingdom Report to the World Organisation for Animal Health (OIE) to recover country freedom from FMD without vaccination.
http://archive.defra.gov.uk/foodfarm/farmanimal/diseases/atoz/fmd/documents/fm d_freestatus.pdf.
- 22) Dietz, K. and Heesterbeek, J. A. (2002). Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Math. Biosci.* 180, 1-21.
- 23) Doel, T. R. (1996). Natural and vaccine-induced immunity to foot and mouth disease: the prospects for improved vaccines. *Rev. Sci. Tech.* 15, 883-911.

- 24) Donaldson, A. I., Gibson, C. F., Oliver, R., Hamblin, C. and Kitching, R. P. (1987). Infection of cattle by airborne foot-and-mouth disease virus: minimal doses with O1 and SAT 2 strains. *Res. Vet. Sci.* 43, 339-346.
- 25) Donaldson, A. I., Gloster, J., Harvey, L. D. and Deans, D. H. (1982). Use of prediction models to forecast and analyse airborne spread during the foot-and-mouth disease outbreaks in Brittany, Jersey and the Isle of Wight in 1981. *Vet. Rec.* 110, 53-57.
- 26) Donaldson, A. I., Herniman, K. A., Parker, J. and Sellers, R. F. (1970). Further investigations on the airborne excretion of foot-and-mouth disease virus. *J. Hyg. (Lond)*. 68, 557-564.
- 27) European Union (EU). (2003). Council Directive 2003/85/EC of 29 September 2003 on Community measures for the control of foot-and-mouth disease repealing Directive 85/511/EEC and Decisions 89/531/EEC and 91/665/EEC and amending Directive 92/46/EEC (Text with EEA relevance). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG.2003L0085.20110628.EN:PDF>.
- 28) Ferguson, N. M., Cummings, D. A., Fraser, C., Cajka, J. C., Cooley, P. C. and Burke, D. S. (2006). Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 442, 448-452.
- 29) Ferguson, N. M., Donnelly, C. A. and Anderson, R. M. (2001). Transmission intensity and impact of control policies on the foot and mouth epidemic in Great Britain. *Nature* 413, 542-548.
- 30) Ferguson, N. M., Donnelly, C. A. and Anderson, R. M. (2001). The foot-and-mouth epidemic in Great Britain: pattern of spread and impact of interventions.

Science 292, 1155-1160.

- 31) Ferguson, N. M., Keeling, M. J., Edmunds, W. J., Gani, R., Grenfell, B. T., Anderson, R. M. and Leach, S. (2003). Planning for smallpox outbreaks. *Nature* 425, 681-685.
- 32) Fukai, K., Morioka, K. and Yoshida, K. (2011). An experimental infection in pigs using a foot-and-mouth disease virus isolated from the 2010 epidemic in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 73, 1207-1210.
- 33) Gibbens, J. C., Sharpe, C. E., Wilesmith, J. W., Mansley, L. M., Michalopoulou, E., Ryan, J. B. and Hudson, M. (2001). Descriptive epidemiology of the 2001 foot-and-mouth disease epidemic in Great Britain: the first five months. *Vet. Rec.* 149, 729-743.
- 34) Gibbens, J. C. and Wilesmith, J. W. (2002). Temporal and geographical distribution of cases of foot-and-mouth disease during the early weeks of the 2001 epidemic in Great Britain. *Vet. Rec.* 151, 407-412.
- 35) Gloster, J. (1982). Risk of airborne spread of foot-and-mouth disease from the continent to England. *Vet. Rec.* 111, 290-295.
- 36) Gloster, J., Williams, P., Doel, C., Esteves, I., Coe, H. and Valarcher, J. F. (2007). Foot-and-mouth disease - quantification and size distribution of airborne particles emitted by healthy and infected pigs. *Vet. J.* 174, 42-53.
- 37) Hagenaars, T. J., Dekker, A., de Jong, M. C. and Eble, P. L. (2011). Estimation of foot and mouth disease transmission parameters, using outbreak data and transmission experiments. *Rev. Sci. Tech.* 30, 467-477.
- 38) Harvey, N., Reeves, A., Schoenbaum, M. A., Zagmutt-Vergara, F. J., Dube, C., Hill, A. E., Corso, B. A., McNab, W. B., Cartwright, C. I. and Salman, M. D.

- (2007). The North American Animal Disease Spread Model: a simulation model to assist decision making in evaluating animal disease incursions. *Prev. Vet. Med.* 82, 176-197.
- 39) 日比珠莉, 黒沢愛子, 渡部卓人, 門脇弾, 蒔田浩平 (2014). 2010年に宮崎県で発生した口蹄疫で宮崎県外から派遣された防疫従事者の心的外傷後ストレス障害 (PTSD) . pp.16-17. 第38回獣医疫学学術集会講演要旨集, 東京
- 40) Hugh-Jones, M. E. (1976). Epidemiological studies on the 1967-1968 foot-and-mouth disease epidemic: the reporting of suspected disease. *J. Hyg. (Lond)*. 77, 299-306.
- 41) Keeling, M. J. (2005). Models of foot-and-mouth disease. *Proc. Biol. Sci.* 272, 1195-1202.
- 42) Keeling, M. J., Woolhouse, M. E., May, R. M., Davies, G. and Grenfell, B. T. (2003). Modelling vaccination strategies against foot-and-mouth disease. *Nature* 421, 136-142.
- 43) Keeling, M. J., Woolhouse, M. E., Shaw, D. J., Matthews, L., Chase-Topping, M., Haydon, D. T., Cornell, S. J., Kappey, J., Wilesmith, J. and Grenfell, B. T. (2001). Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic: stochastic dispersal in a heterogeneous landscape. *Science* 294, 813-817.
- 44) Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1991). Contributions to the mathematical theory of epidemics--I. 1927. *Bull. Math. Biol.* 53, 33-55.
- 45) 気象庁 (2010). 過去の気象データ・ダウンロード.
<http://www.data.jma.go.jp/gmd/risk/obsdl/index.php>
- 46) Kitching, R. P. (2002). Clinical variation in foot and mouth disease: cattle. *Rev. Sci. Tech.* 21, 499-504.

- 47) Kitching, R.P. and Alexandersen, S. (2002). Clinical variation in foot and mouth disease: pigs. *Rev. Sci. Tech.* 21, 513-518.
- 48) Kitching, R. P. and Hughes, G. J. (2002). Clinical variation in foot and mouth disease: sheep and goats. *Rev. Sci. Tech.* 21, 505-512.
- 49) Kitching, R. P., Hutber, A. M. and Thrusfield, M. V. (2005). A review of foot-and-mouth disease with special consideration for the clinical and epidemiological factors relevant to predictive modelling of the disease. *Vet. J.* 169, 197-209.
- 50) Kitching, R. P., Thrusfield, M. V. and Taylor, N. M. (2006). Use and abuse of mathematical models: an illustration from the 2001 foot and mouth disease epidemic in the United Kingdom. *Rev. Sci. Tech.* 25, 293-311.
- 51) Kretzschmar, M. and Wallinga, J. (2010). Mathematical models in Infectious disease epidemiology. *In: Krämer, A., Kretzschmar, M. and Krickeberg, K. [eds] Modern infectious disease epidemiology.* pp.209-221. Springer, New York.
- 52) Mahy, B. W. J. (2005). Introduction and History of Foot-and-Mouth Disease Virus. *In: Mahy, B. W. J. [ed] Foot-and-Mouth Disease Virus,* pp.1-8. Springer, Berlin.
- 53) Miller, W. (1976). A state-transition model of epidemic foot and mouth disease. *In: New Techniques in Veterinary Epidemiology and Economics. Proceedings of an International Symposium, Reading, UK, July 12th – 15th* pp. 56-72.
- 54) Miquel, P. (2008). A dictionary of epidemiology (Fifth Edition). p. 81. Oxford University Press, New York.
- 55) 宮崎県 (2012). 平成22年に宮崎県で発生した口蹄疫に関する防疫と再生・復興の記録.
<http://www.pref.miyazaki.lg.jp/contents/org/nosei/chikusan/koteieiki/page00053.ht>

ml

- 56) 宮崎県口蹄疫対策検証委員会 (2011). 2010年に宮崎県で発生した口蹄疫の対策に関する調査報告書. <http://www.pref.miyazaki.lg.jp/parts/000151738.pdf>
- 57) Muroga, N., Hayama, Y., Yamamoto, T., Kurogi, A., Tsuda, T. and Tsutsui, T. (2012). The foot-and-mouth disease epidemic in Japan, 2010. *J. Vet. Med. Sci.* 74, 399-404.
- 58) 室賀紀彦, 山本健久, 小林創太, 早山陽子, 肥田野新, 筒井俊之 (2014). 口蹄疫発生時の防疫作業における怪我等の発生について. pp.18-19. 第38回獣医学学術集会講演要旨集, 東京
- 59) National Audit Office (2003). Identifying and tracking livestock in England. Report by the Comptroller and Auditor General. The Stationery Office, London.
- 60) Nishiura, H., Ejima, K., Mizumoto, K., Nakaoka, S., Inaba, H., Imoto, S., Yamaguchi, R. and Saito, M. M. (2014). Cost-effective length and timing of school closure during an influenza pandemic depend on the severity. *Theor. Biol. Med. Model.* 11, 5.
- 61) 農林水産省 (2010). 口蹄疫の疫学調査に係る中間取りまとめ - 侵入経路と伝播経路を中心に - . http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_fmd/pdf/ekigaku_matome.pdf
- 62) 農林水産省 (2011). 第57次宮崎県農林水産統計年報 (平成21年～平成22年) . http://www.maff.go.jp/kyusyu/toukei/hensyu/pdf/05_45_57_00all1.pdf
- 63) 農林水産省口蹄疫疫学調査チーム (2013). 「口蹄疫の疫学調査に関わる中間とりまとめ」に関する補完報告. http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_fmd/pdf/hokan-houkoku.pdf

- 64) 農林水産省口蹄疫対策検証委員会 (2010). 口蹄疫対策検証委員会報告書.
http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_fmd/pdf/kensyo_hokoku_sho.pdf
- 65) Orsel, K., de Jong, M. C., Bouma, A., Stegeman, J. A. and Dekker, A. (2007).
Foot and mouth disease virus transmission among vaccinated pigs after exposure to virus shedding pigs. *Vaccine* 25, 6381-6391.
- 66) Picado, A., Guitian, F. J. and Pfeiffer, D. U. (2007). Space-time interaction as an indicator of local spread during the 2001 FMD outbreak in the UK. *Prev. Vet. Med.* 79, 3-19.
- 67) Pluimers, F. H., Akkerman, A. M., van der Wal, P., Dekker, A. and Bianchi, A. (2002). Lessons from the foot and mouth disease outbreak in The Netherlands in 2001. *Rev. Sci. Tech.* 21, 711-721.
- 68) Royal Society (2002). *Infectious disease in livestock*. The Royal Society, London.
- 69) Sanson, R. L. (1994). The epidemiology of foot-and-mouth disease: implications for New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 42, 41-53.
- 70) Savill, N. J., Shaw, D. J., Deardon, R., Tildesley, M. J., Keeling, M. J., Woolhouse, M. E., Brooks, S. P. and Grenfell, B. T. (2006). Topographic determinants of foot and mouth disease transmission in the UK 2001 epidemic. *BMC Vet. Res.* 2, 3.
- 71) Sellers, R.F. and Parker, J. (1969). Airborne excretion of foot-and-mouth disease virus. *J. Hyg. (Lond).* 67, 671-677.
- 72) Stevenson, M. A., Sanson, R. L., Stern, M. W., O'Leary, B. D., Sujau, M., Moles-Benfell, N. and Morris, R. S. (2013). InterSpread Plus: a spatial and stochastic simulation model of disease in animal populations. *Prev. Vet. Med.* 109, 10-24.

- 73) The World Organisation for Animal Health (OIE). (2012). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>.
- 74) Thompson, D., Muriel, P., Russell, D., Osborne, P., Bromley, A., Rowland, M., Creigh-Tyte, S. and Brown, C. (2002). Economic costs of the foot and mouth disease outbreak in the United Kingdom in 2001. *Rev. Sci. Tech.* 21, 675-687.
- 75) Thrusfield, M. (2007). The scope of epidemiology. *In: Veterinary epidemiology* (Third edition). pp.22-33. Wiley-Blackwell Ltd, Oxford.
- 76) Tildesley, M. J., Savill, N. J., Shaw, D. J., Deardon, R., Brooks, S. P., Woolhouse, M. E., Grenfell, B. T. and Keeling, M. J. (2006). Optimal reactive vaccination strategies for a foot-and-mouth outbreak in the UK. *Nature* 440, 83-86.
- 77) Truett, J., Cornfield, J. and Kannel, W. (1967). A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J. Chronic. Dis.* 20, 511-524.
- 78) Truscott, J., Garske, T., Chis Ster, I., Guitian, J., Pfeiffer, D., Snow, L., Wilesmith, J., Ferguson, N. M. and Ghani, A. C. (2007). Control of a highly pathogenic H5N1 avian influenza outbreak in the GB poultry flock. *Proc. Biol. Sci.* 274, 2287-2295.
- 79) United States Department of Agriculture Animal and Plant Health Inspection Service (USDA-APHIS). (2010). Foot-and-mouth disease response plan the red book.
http://www.aphis.usda.gov/animal_health/acah/downloads/documents/FMD_Response_Plan_November_2010_FINAL.pdf.
- 80) United States Department of Agriculture Animal and Plant Health Inspection Service Veterinary Services (USDA-APHIS-VS). (1994). Foot-and-mouth

disease: sources of outbreaks and hazard categorization of modes of virus transmission.

- 81) Wallinga, J. and Teunis, P. (2004). Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am. J. Epidemiol.* 160, 509-516.
- 82) Yoon, H., Yoon, S. S., Wee, S. H., Kim, Y. J. and Kim, B. (2012). Clinical manifestations of foot-and-mouth disease during the 2010/2011 epidemic in the Republic of Korea. *Transbound. Emerg. Dis.* 59, 517-525.