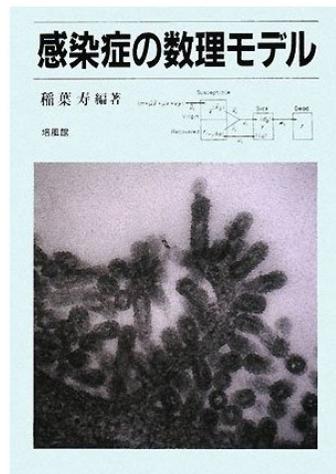


感染症の数理



稲葉 寿

(東京大学大学院数理科学研究科)

2009年3月18日

日本アクチュアリー会平成20年度第7回例会

研究集会「医療とアクチュアリー」

駒場エミナス

感染症の数理モデル

- 数理疫学の起源は18世紀のダニエル・ベルヌーイによる天然痘死亡率の寿命への影響に関する研究に遡る。
- 数理モデルによる流行現象の解明と制御方策の研究は、理論的に興味深いだけでなく、社会的意義も大きい。欧米では非常に厚い研究の蓄積があるが、日本の研究体制は非常に遅れているのが現状。



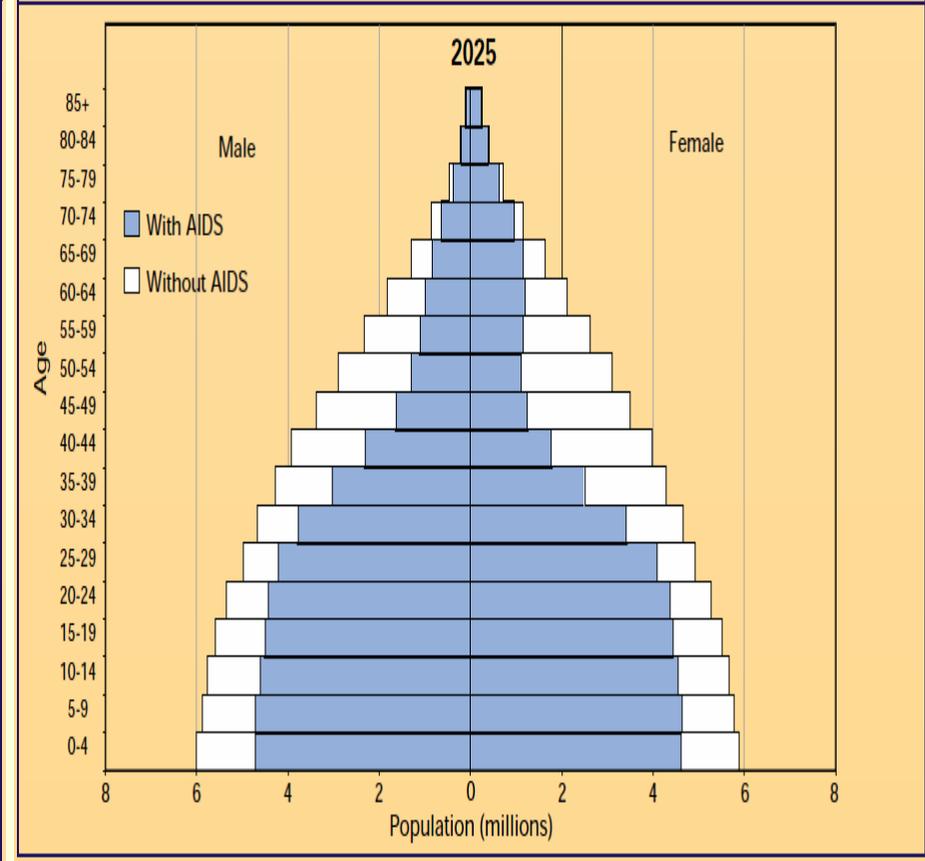
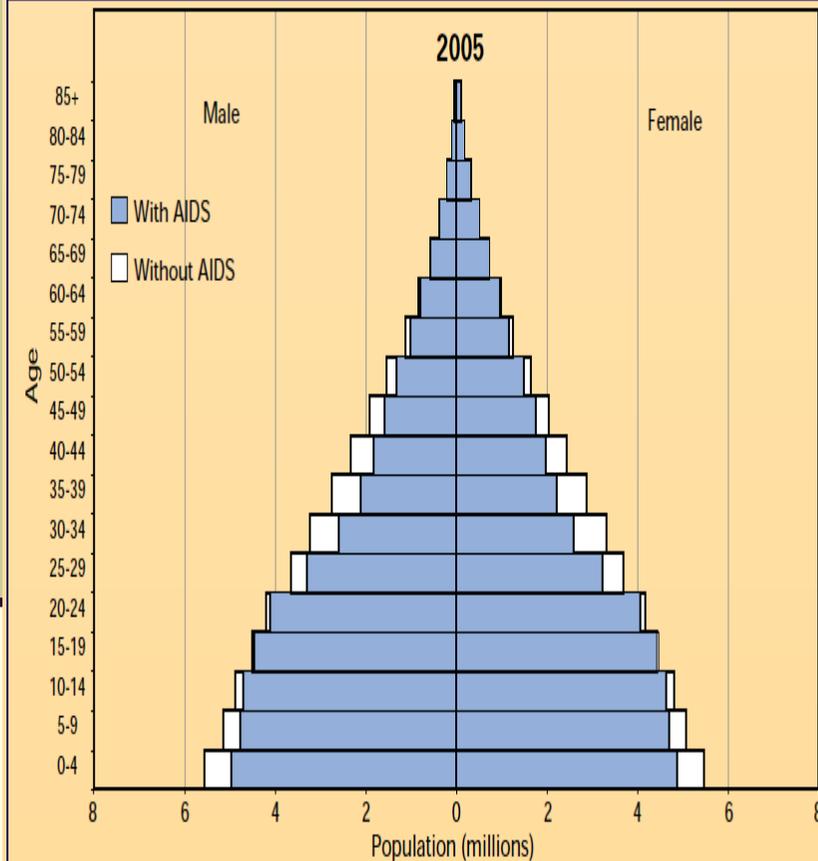
感染症の流行

—現代社会最大のリスク要因—

- 1918年のパンデミックインフルエンザ(スペイン風邪)は4000万以上の死者
- 2007年のHIV感染者は3320万、新規感染者250万、エイズによる死者210万
- マラリアは、全世界で年間に3億~5億人の患者、150万人~270万人の死者(90%はアフリカ熱帯地方)
- 新興感染症(SARS, BSE(vCJD), 高病原性鳥インフルエンザなど)、再興感染症(結核、性的感染症、薬剤耐性の進化 etc.)などによって、感染症撲滅に関する1980年代までの楽観論は消滅。人口増加、都市集中、環境破壊などによって、感染症流行リスクはますます増大。

死亡率の増加(不幸な人口レギュレーション) 最もエイズの影響を受けている7ヶ国の人口

Population in 2005 and 2025 according to the medium variant (with AIDS)
and the No-AIDS scenario, by sex and age group, seven most affected countries



http://www.un.org/esa/population/publications/WPP2004/World_Population_2004_chart.pdf

感染症の流行は感染人口の Nonlinear Population Dynamics

- 感染人口の再生産過程は人口学的モデルでよく記述される。ただし、初期侵入相を過ぎると変動する感受性人口との接触という非線形現象が効果を現す。
- 一般の人口問題とは異なり、介入（ワクチン接種、隔離、接触制限など）によって「感染性」人口を絶滅させる（感染源にならないようにする）ことが目標になる。

感染症数理疫学的基本的問題

- 侵入条件：感受性集団に感染者が発生した場合に、流行（感染人口の持続的拡大）が始まるか否か。
- 最終規模：初期人口のどれくらいの割合が罹患するか。
- 常在性条件：感受性人口の補充がある場合、流行が定着するか否か。
- 根絶条件：ワクチン、隔離、接触制限などの政策によって根絶するにはどうすればよいか。

基本再生産数 R_0

- なんらかの病原体(ウイルスや細菌など)に対してすべてが感受性(susceptible)を有する個体からなる宿主(宿主)人口(個体群)集団において典型的な1人の感染者が、その全感染期間において再生産する2次感染者の期待数を基本再生産数(basic reproduction number)とよび、 R_0 で表す。
- 感染人口を世代毎にみて、1次(初期)感染者(primary cases)、2次感染者(secondary cases)、3次感染者等を継続的に考えた場合、 R_0 は等比級数的に変化する各世代の感染者サイズの公比である。

R₀の推定値例

表1 R₀ 推定値

感染症	Nokes 他の推定	Fine の推定
麻疹	16 ~ 21	12 ~ 18
おたふく風邪	11 ~ 14	4 ~ 7
風疹	7 ~ 9	6 ~ 7
百日咳	16 ~ 21	12 ~ 17
ジフテリア	—	6 ~ 7
ポリオ	—	5 ~ 7
天然痘	—	5 ~ 7
水痘	—	8 ~ 10

閾値原理：侵入条件と常在性

- ある時点での感染者の人口は重なり合う疫学的な世代の和であるが、 $R_0 > 1$ であれば感染者人口の成長率は正になり、流行は拡大していくが、 $R_0 < 1$ であれば感染者人口の成長率は負であって流行は自然に消滅すると予期される。
- 閾値原理 (Threshold Principle):
 - 「 $R_0 > 1$ であれば流行(感染者数の拡大再生産)がおきるが、 $R_0 < 1$ であれば流行はおきない。」
 - 「感受性人口の補充があれば、 $R_0 > 1$ のとき、エンデミックな定常状態がある。」

SIRモデル(Kermack-McKendrick model)による例題

- S:感受性人口、I:感染(性)人口、R:回復・隔離人口、 β :伝達係数、 γ :回復・隔離率($1/\gamma$ =平均感染性期間)

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

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

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

侵入のモデル(線形化)

- 感染人口の初期成長(マルサス法則):

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\beta S_0 - \gamma)I(t)$$

$$I(t) = e^{\lambda_0 t} I(0)$$

- 感染人口の初期成長率:

$$\lambda_0 = \beta S_0 - \gamma$$

- 世代時間 T (二次感染までの平均待機時間):

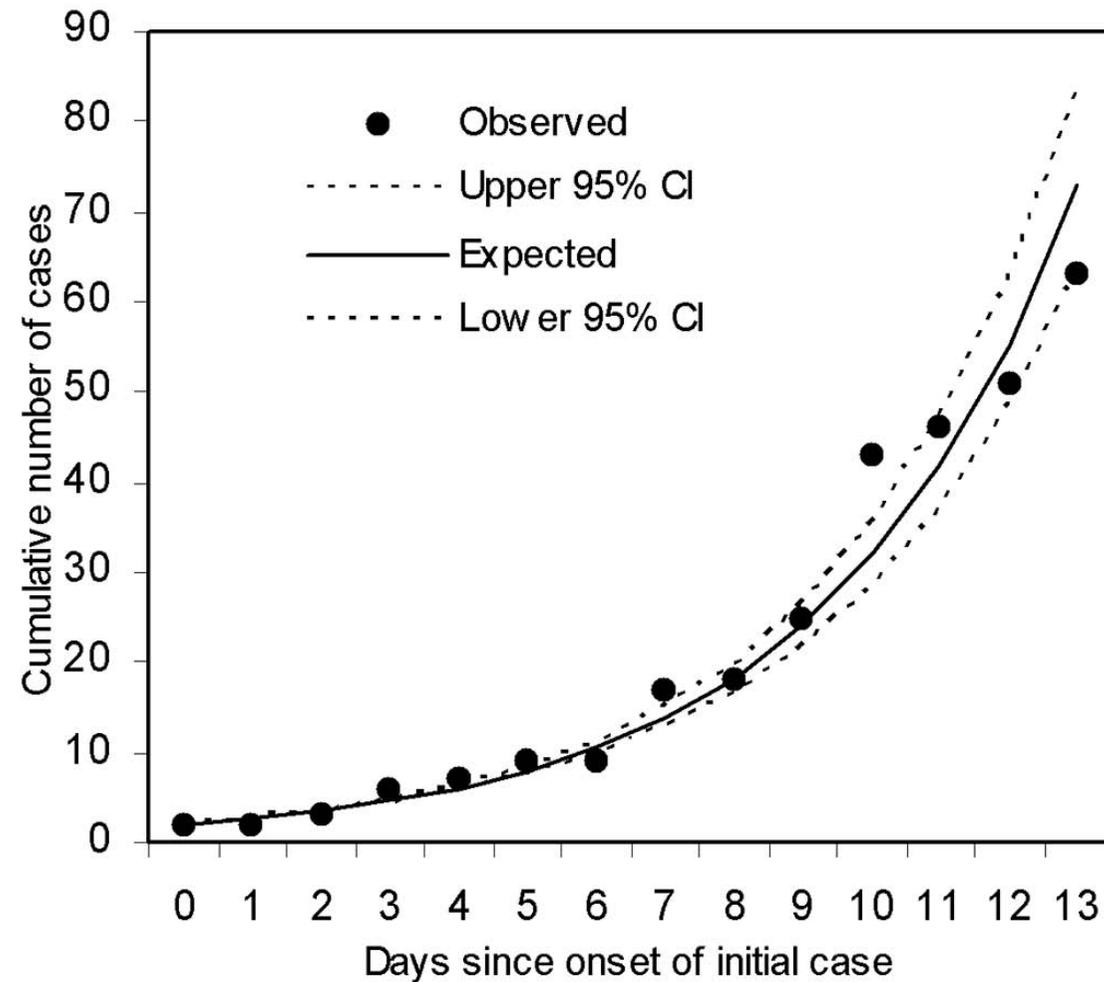
$$1/\gamma = \int_0^\infty \tau \gamma e^{-\gamma \tau} d\tau$$

- 侵入条件(invasion threshold)

$$\frac{\beta S_0}{\gamma} > 1$$

$$R_0 = 1 + \lambda_0 T$$

流行初期の感染人口のマルサスの成長の例1 : (Spanish influenza in Maryland, 1918)



流行曲線 (dR/dtの曲線) の例1 :

ボンベイ(現ムンバイ)のペスト 1905-06

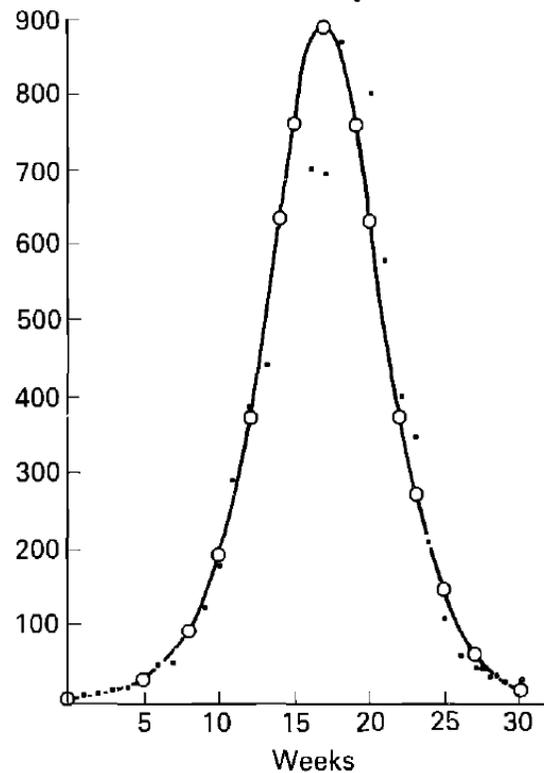


Figure 1. Deaths from plague in the island of Bombay over the period 17 December 1905 to 21 July 1906. The ordinate represents the number of deaths per week, and the abscissa denotes the time in weeks. As at least 80–90% of the cases reported terminate fatally, the ordinate may be taken as approximately representing dz/dt as a function of t . The calculated curve is drawn from the formula:

$$y = \frac{dz}{dt} = 890 \operatorname{sech}^2(0.2t - 3.4).$$

流行曲線 (SとI) の例2:

ある寄宿学校のインフルエンザ in 1978

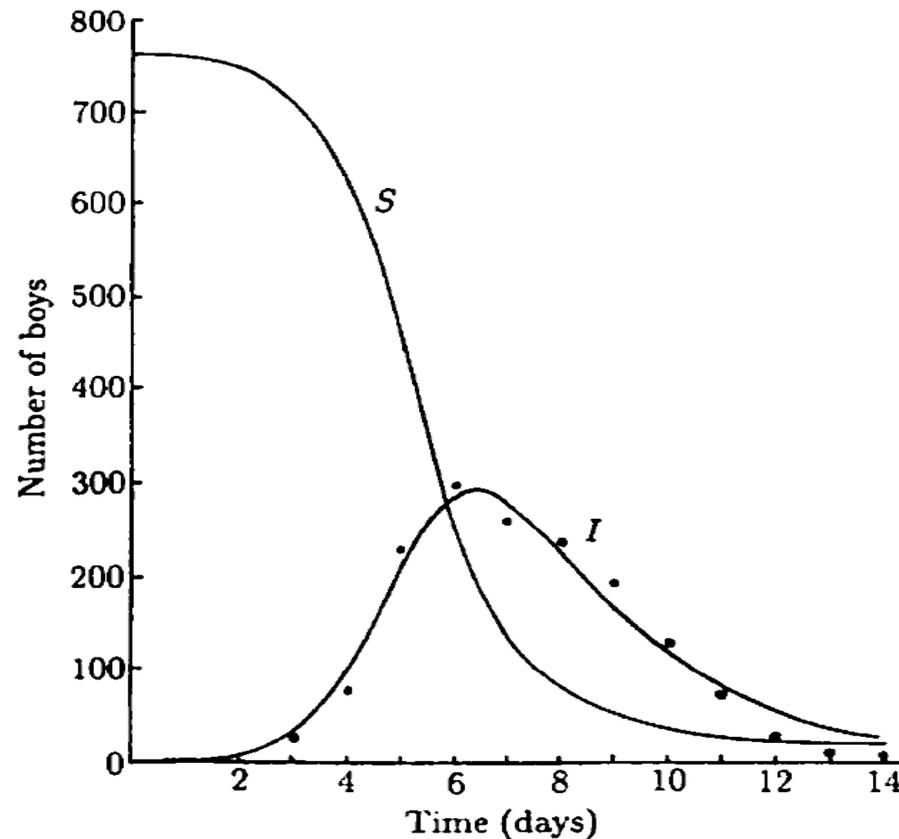


Figure 10.3. Influenza epidemic data (●) for a boys' boarding school as reported in the British medical journal, *The Lancet*, 4th March 1978. The continuous curves for the infectives (I) and susceptibles (S) were obtained from a best fit numerical solution of the SIR system (10.1)–(10.3): parameter values $N = 763$, $S_0 = 762$, $I = 1$, $\rho = 202$, $r = 2.18 \times 10^{-3}/\text{day}$. The conditions for an epidemic to occur, namely, $S_0 > \rho$, are clearly satisfied and the epidemic is severe since R/ρ is not small.

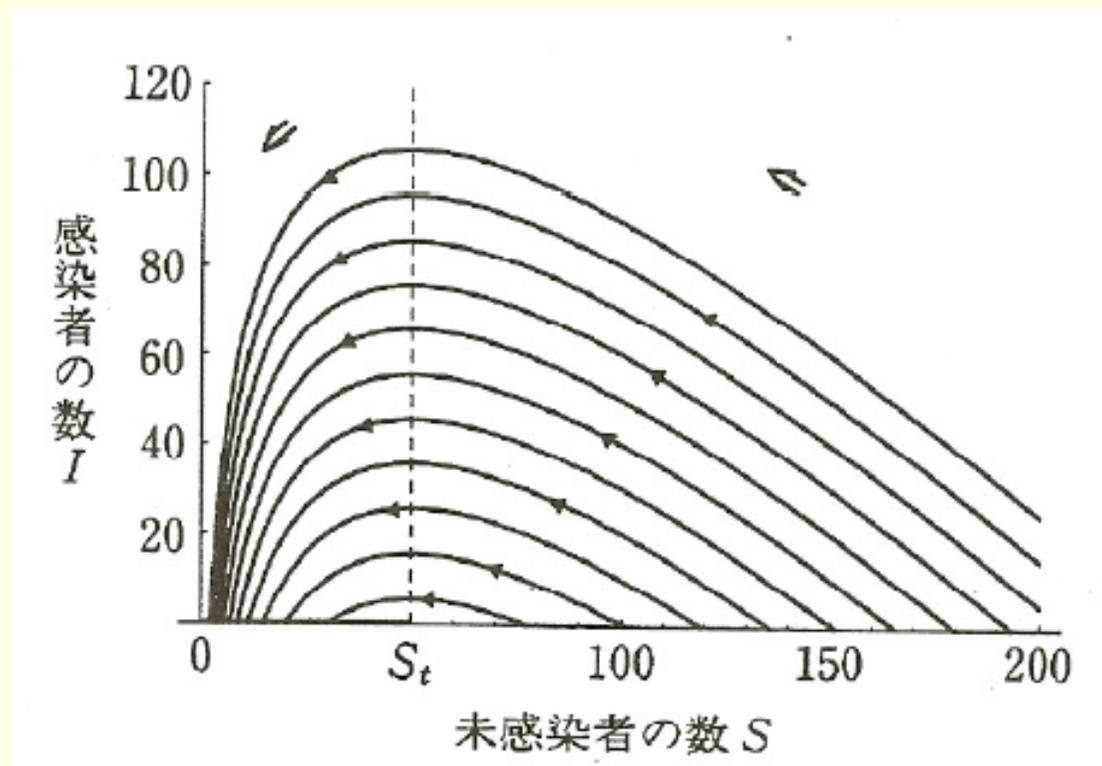
流行の終焉（最終規模方程式）

感受性人口の補充がなければ流行は自然に終わる

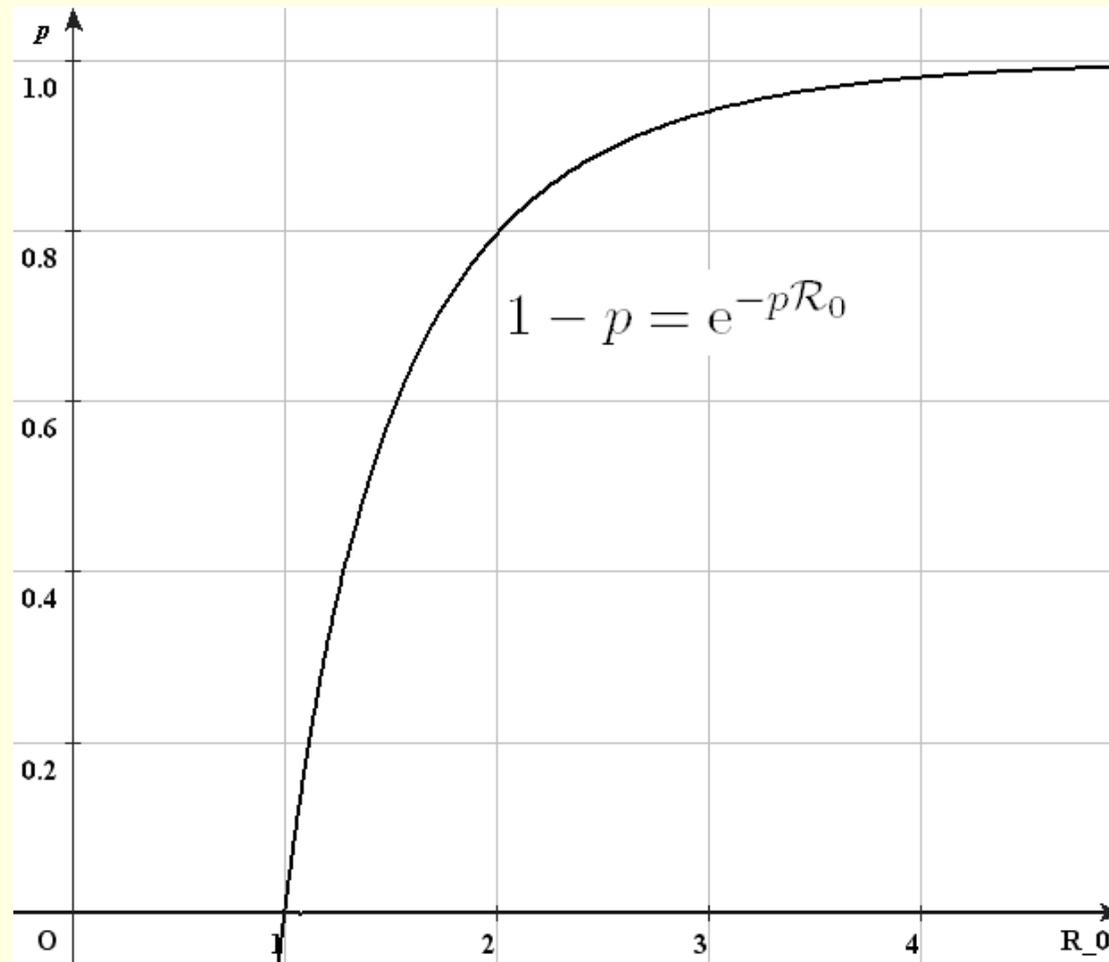
- Final size equation
- $p=p(\infty)$

$$1 - p = e^{-R_0 p}$$

$$p(t) := \frac{S(0) - S(t)}{S(0)} = 1 - \frac{S(t)}{S(0)}$$



流行強度(最終規模)の R_0 応答



多状態感染人口の R_0

- K_{ij} =j-状態(種)の新規感染者がその全感染性期間に生産するi-状態(種)の平均新規二次感染者数。
- 行列 $K=(K_{ij})$ の正固有値(スペクトル半径) $r(K)$ を基本再生産数 R_0 とする。
- $R_0 < 1$ ならば(大)流行はおきないし、多くの場合エンデミックな状態もない。
- すべての種の感受性人口を一様に免疫化できるのであれば、 e を免疫化割合とするときの根絶条件は、
$$(1 - e)R_0 < 1$$
- 臨界免疫化割合は $1 - 1/R_0$ で与えられるが、部分集団しか免疫化できない場合が現実的。

多状態モデルでは、 $R_0=r(K)$ となる

- X_n = n 世代目の感染者人口ベクトル
- K =次世代作用素(行列)
- $r(K)$ = K のスペクトル半径(正固有値)

$$X_{n+1} = K^n X_1,$$

$$r(K) = \lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt[n]{\|K^n\|}.$$

$$K^n \phi \sim r(K)^n \frac{\langle F_0, \phi \rangle}{\langle F_0, u_0 \rangle} u_0, \quad (t \rightarrow \infty).$$

多状態モデルの例題

2状態SEIR(インフルエンザ)モデル

- ホスト人口を、明らかに最終規模の異なる二つの集団(学童とそれ以外)に分割してSEIRモデルを適用
- 状態1 = 学童、
- 状態2 = それ以外
- 潜伏期間、感染性期間は同一と仮定

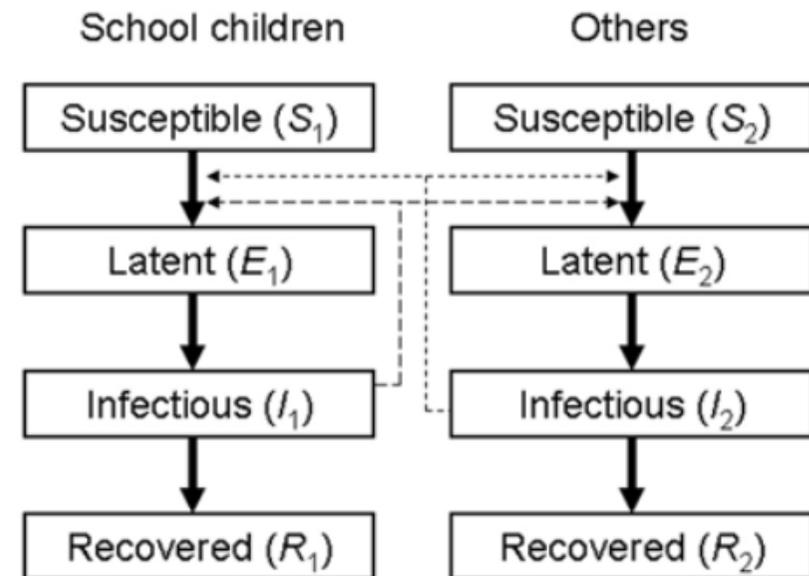


図1 異なる接触を経験する2つの個体群間におけるインフルエンザの流行動態

Fig. 1 The transmission dynamics of influenza in two heterogeneously mixing populations. S_a , E_a , I_a and R_a represent the number of susceptible, latent, infectious and removed individuals of group a , respectively. $a = 1$ stands for school children, while $a = 2$ denotes the remaining individuals. The dashed lines represent secondary transmission.

2状態SEIRモデル

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = -S_1(t)(\beta_{11}I_1(t) + \beta_{12}I_2(t))$$

$$\frac{dE_1(t)}{dt} = S_1(t)(\beta_{11}I_1(t) + \beta_{12}I_2(t)) - \epsilon E_1(t)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \epsilon E_1(t) - \gamma I_1(t)$$

$$\frac{dR_1(t)}{dt} = \gamma I_1(t)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = -S_2(t)(\beta_{21}I_1(t) + \beta_{22}I_2(t))$$

$$\frac{dE_2(t)}{dt} = S_2(t)(\beta_{21}I_1(t) + \beta_{22}I_2(t)) - \epsilon E_2(t)$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = \epsilon E_2(t) - \gamma I_2(t)$$

$$\frac{dR_2(t)}{dt} = \gamma I_2(t)$$

線形化から次世代行列へ

線形化システム

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & \beta_{11}N_1 & \beta_{12}N_1 \\ 0 & -\epsilon & \beta_{21}N_2 & \beta_{22}N_2 \\ \epsilon & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & \epsilon & 0 & -\gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix}$$

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & N_1\beta_{11} & N_1\beta_{12} \\ 0 & 0 & N_2\beta_{21} & N_2\beta_{22} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad Q = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\epsilon & 0 & 0 \\ \epsilon & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & \epsilon & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

$$K^* = M(-Q)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{N_1\beta_{11}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{12}}{\gamma} & 0 & 0 \\ \frac{N_2\beta_{21}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{22}}{\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

次世代行列(next generation matrix)

- k_{ij} = j 状態が発生した1感染者がその全感染性期間に生産する i 状態の二次感染者数
- β_{ij} = j 状態の感染者と i 状態感受性者の間の接触による感染成功率と接触頻度の積
- $1/\gamma$ =平均感染性期間
- 基本再生産数 $R_0=K$ の正固有値

$$K = \begin{pmatrix} k_{11} & k_{12} \\ k_{21} & k_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{N_1 \beta_{11}}{\gamma} & \frac{N_1 \beta_{12}}{\gamma} \\ \frac{N_2 \beta_{21}}{\gamma} & \frac{N_2 \beta_{22}}{\gamma} \end{pmatrix}$$

数値例 (西浦 2009)

■ 比例混合モデル

$$\begin{pmatrix} 1.087 & 0.331 \\ 1.151 & 0.350 \end{pmatrix}$$

1.44

■ WAIFW行列

$$\begin{pmatrix} 1.281 & 0.195 \\ 0.680 & 0.680 \end{pmatrix}$$

1.45

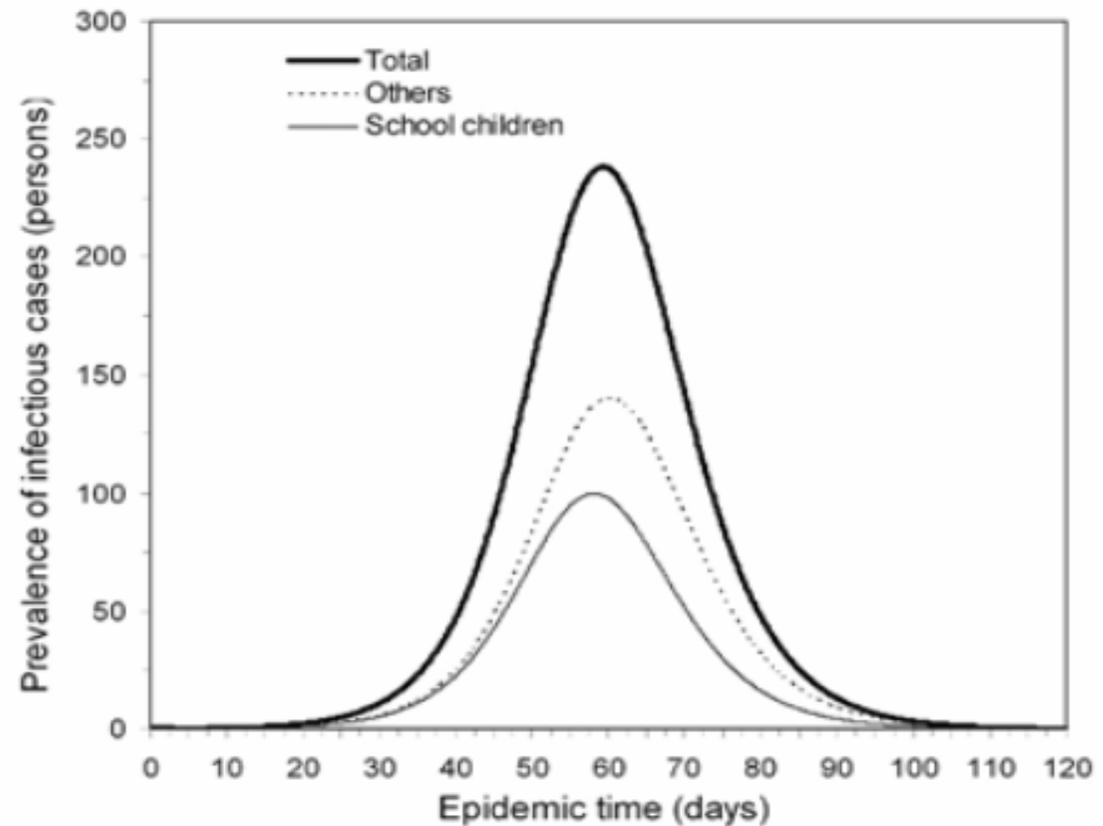


図 3 流行対策が何も施されない場合の新型インフルエンザの流行曲線 (ベースライン)

Fig. 3 The epidemic curve of the prevalent cases of pandemic influenza in the absence of public health interventions. School children and others are shown separately.

抗ウイルス薬による感染性制御 (I-コントロール)

- 学童以外の感染者は学童感染者なしでは自己再生産できない($k_{22} < 1$)。
- 感染学童だけに抗ウイルス薬を投与して、感染率を低下させ、回復率を上げることで流行を防げるはず。
- 抗ウイルス薬の投与による再生産数の低下効果を e とすれば、投与後の次世代行列は

$$K_e = \begin{pmatrix} (1-e)k_{11} & (1-e)k_{12} \\ k_{21} & k_{22} \end{pmatrix}$$

- K_w の正固有値が1より小さくなるように e をきめればよいが、 $r(K_e)$ と e の関係は一般に複雑。(2次元の場合は2次方程式を解けばいいが)

タイプ別(状態別)再生産数

- T =average number of secondary infection of a specific host type produced by a primary case of the same host type, during its entire period of infectiousness,
- 状態別(タイプ別)再生産数の計算では、直接再生産された同一状態二次感染者だけでなく、他状態を経由して(初めて)再生産された二次感染者をすべてカウントする。
- 考えている状態をはずした多状態系の再生産数が1より小さければ、 $T < \infty$ であり、 $R_0 < 1$ と $T < 1$ が同値になる。

タイプ別再生産数による根絶条件の定式化

- 投与前の学童(1状態)のタイプ別再生産数を T_1 とすれば、

$$T_1 = k_{11} + \frac{k_{12}k_{21}}{1 - k_{22}}$$

- 投与後の学童のタイプ別再生産数を T_1^w とすれば

$$T_1^w = (1 - w)T_1 < 1 \iff w > 1 - \frac{1}{T_1}$$

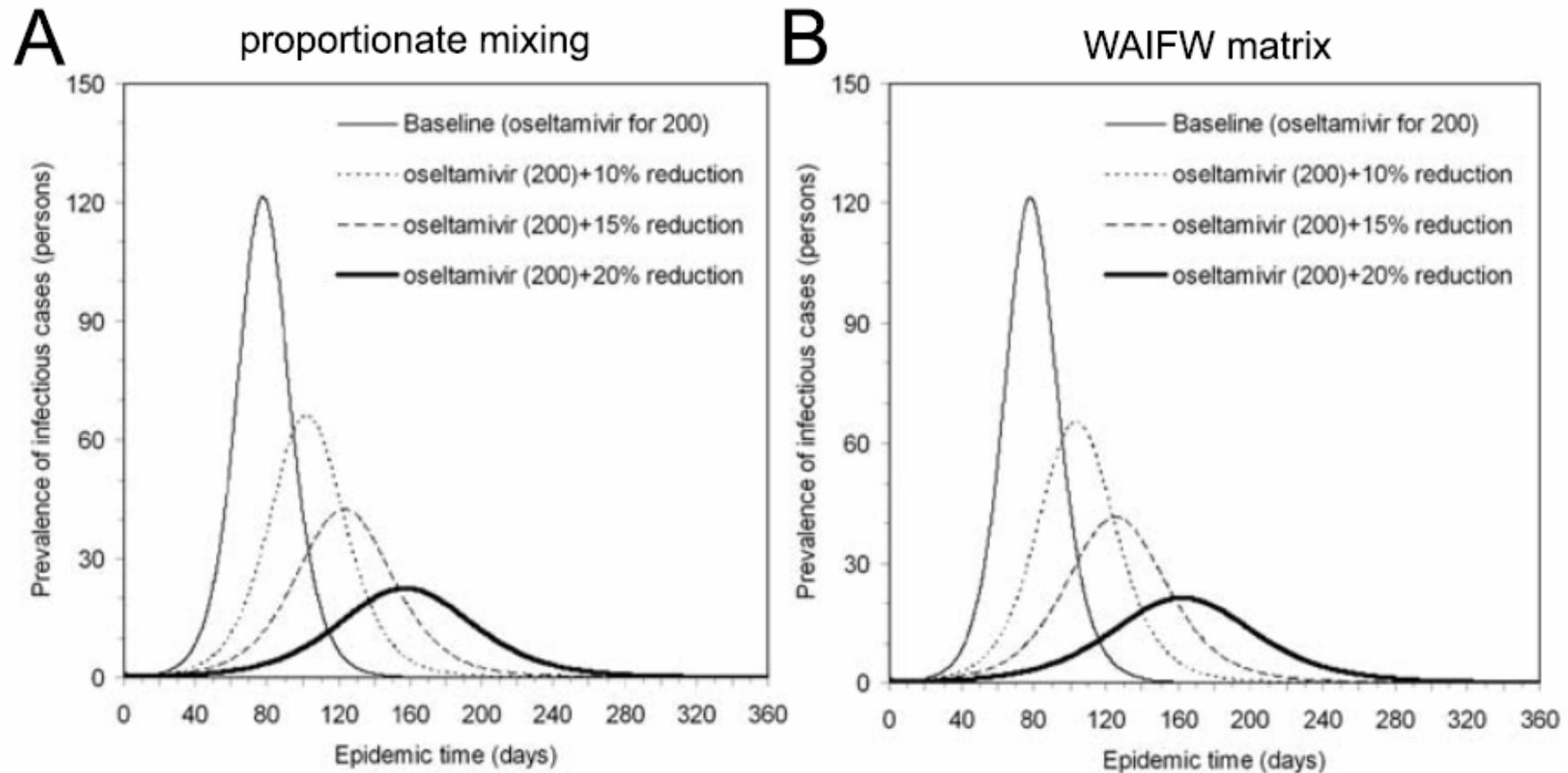


図 5 学童 200 人のリン酸オセルタミビル (抗インフルエンザウイルス薬) による治療に加えて、異なるレベルで学童間の伝播に対する感染対策 (例. 学校閉鎖) を行なったときの新型インフルエンザの流行曲線の比較

Fig. 5 Comparative epidemic dynamics of pandemic influenza under antiviral treatment with oseltamivir only for 200 school children with varying efforts of reducing the number of secondary transmissions between school children. The reduction stands for the efficacy of reducing the number of secondary transmissions occurring between school children.

人口学的モデルの有効性： HIV／AIDSの経験

Time course of a HIV infection

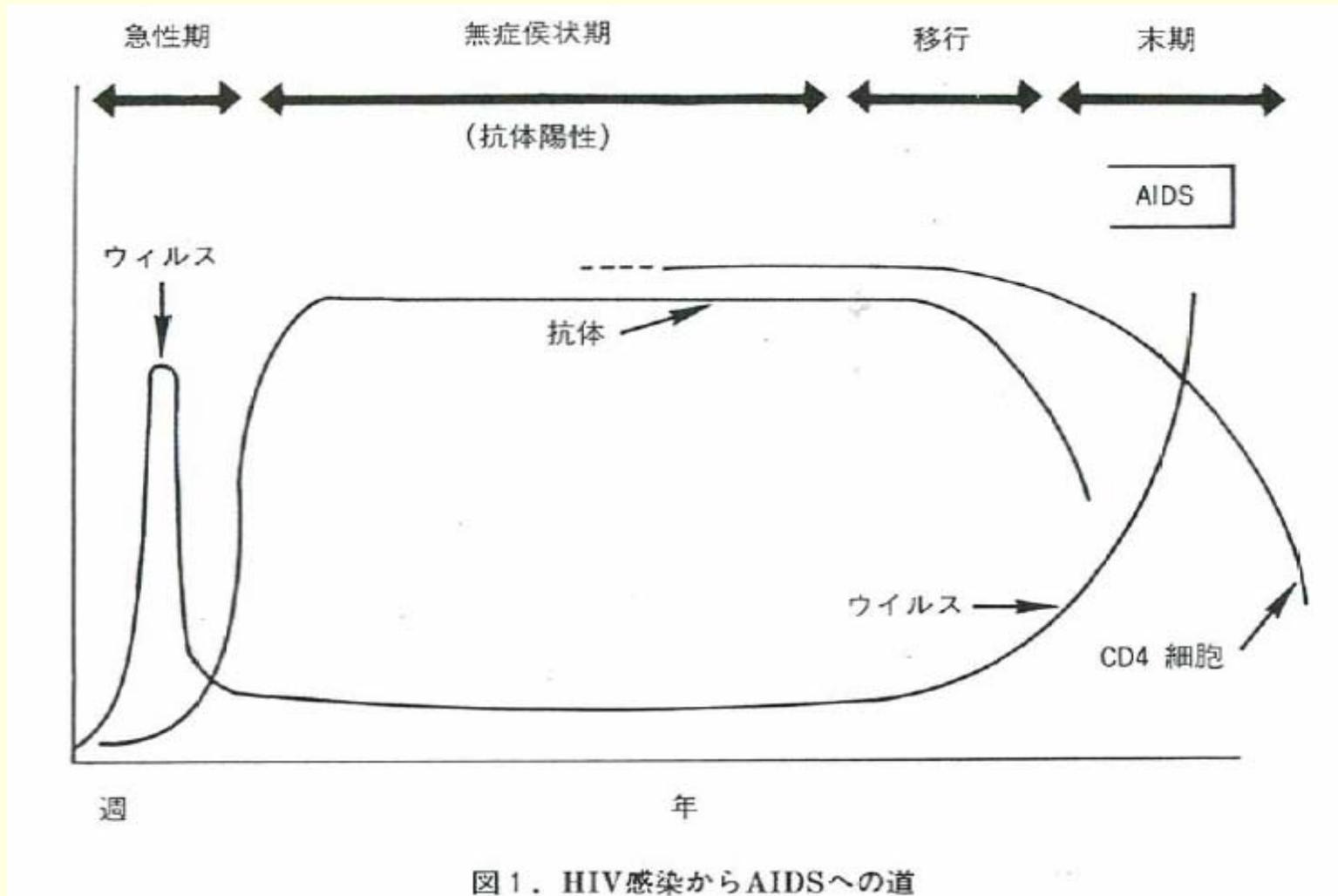


図1. HIV感染からAIDSへの道

HIV／AIDSの流行特性

- 潜伏期間が非常に長く、その間に感染性が時間的に大きく変動する。そこで感染齢(感染からの経過時間)の導入が必要。非線形効果のない流行初期は安定人口モデルが適用できる。
- 症候期になると治療困難。日和見感染により高死亡率となる。
- 長期の流行に関しては、超過死亡によるホストの人口学的構造変動を考慮する必要がある。
- 感染は体液の交換によっておきる。感染経路によって異なる相互作用を考える必要がある。

流行初期の感染人口のマルサスの成長の HIV in Japan, 1989-1994

Fig. 1: Cumulated reported HIV cases in Japan
(excluding about 1800 cases by contaminated blood products)

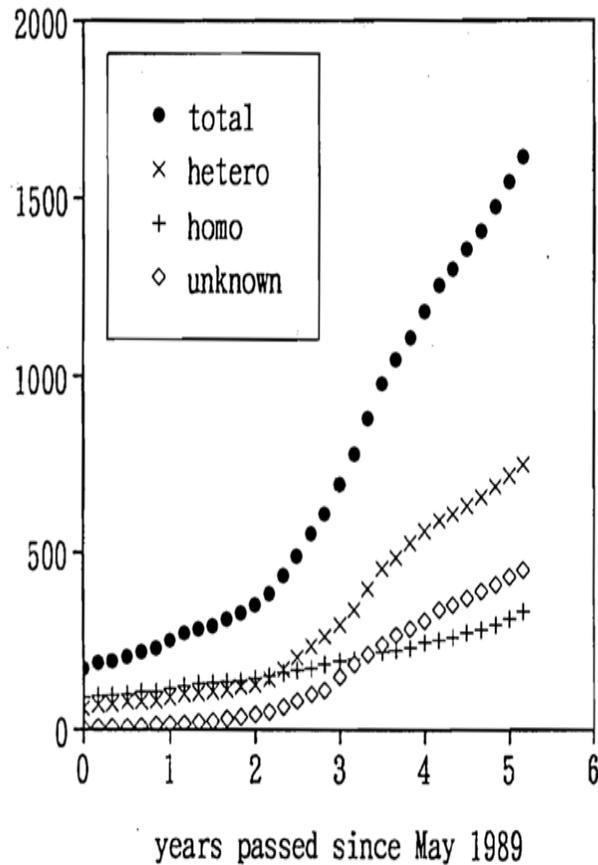
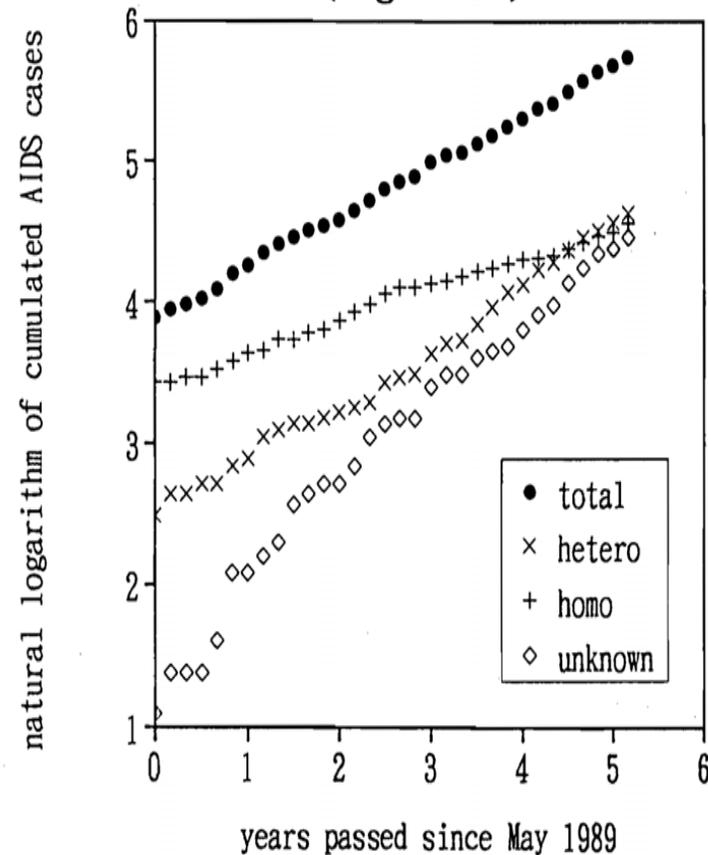


Fig. 2: Cumulated AIDS incidence in Japan
(Log scale)



日本のHIV/AIDS 2007

図1. HIV感染者及びAIDS患者報告数の年次推移

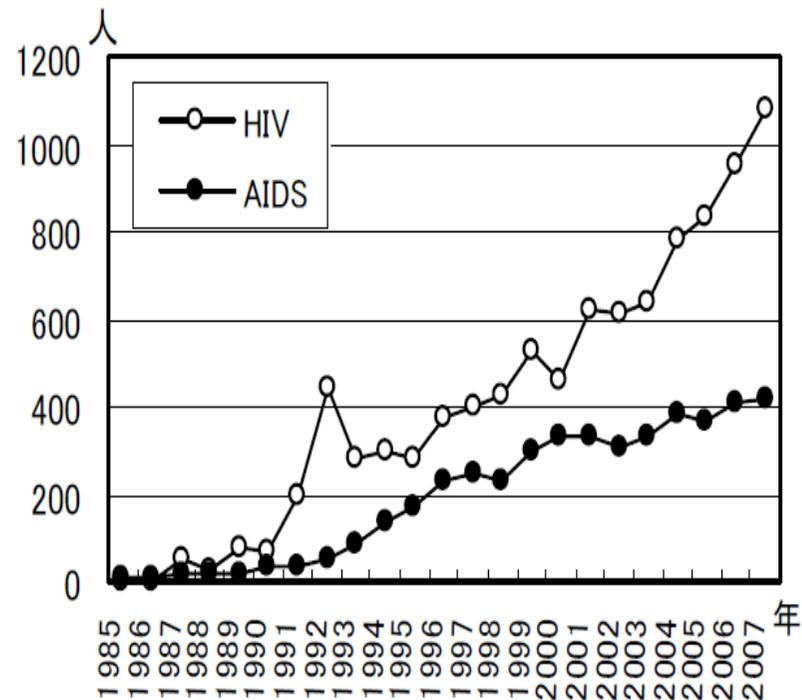
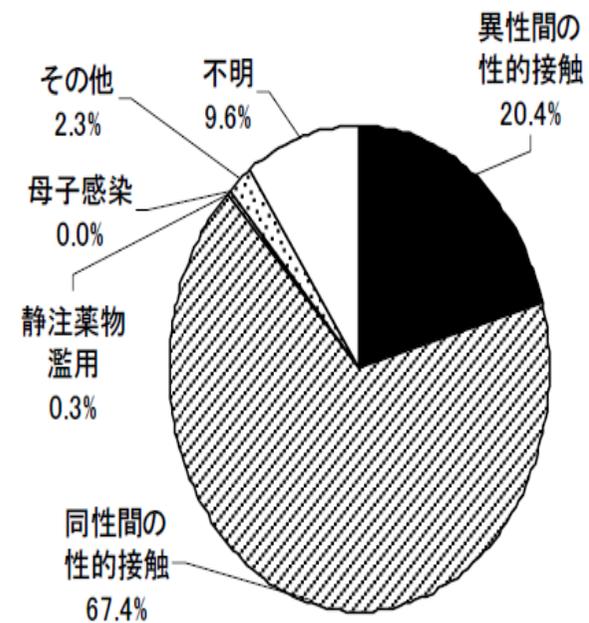


図2. HIV感染者の感染経路別内訳(本年度報告例)



HIV感染規模の推定問題

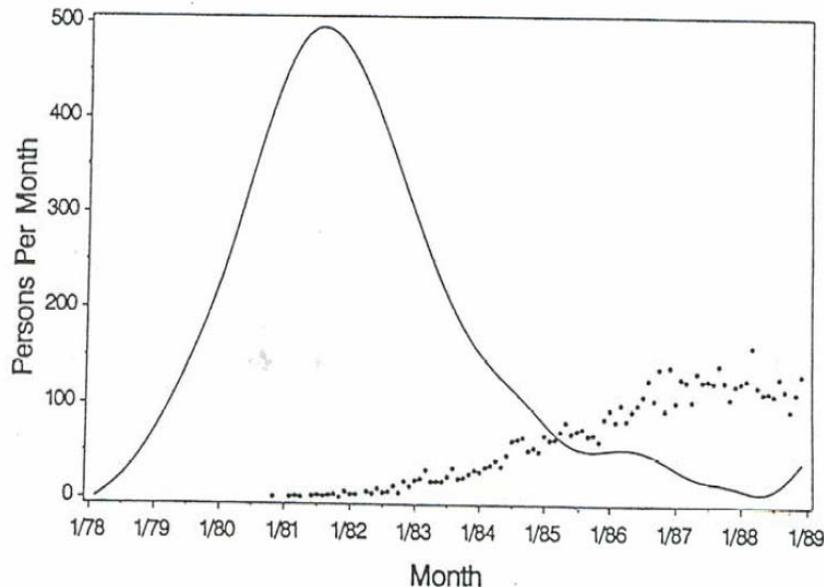
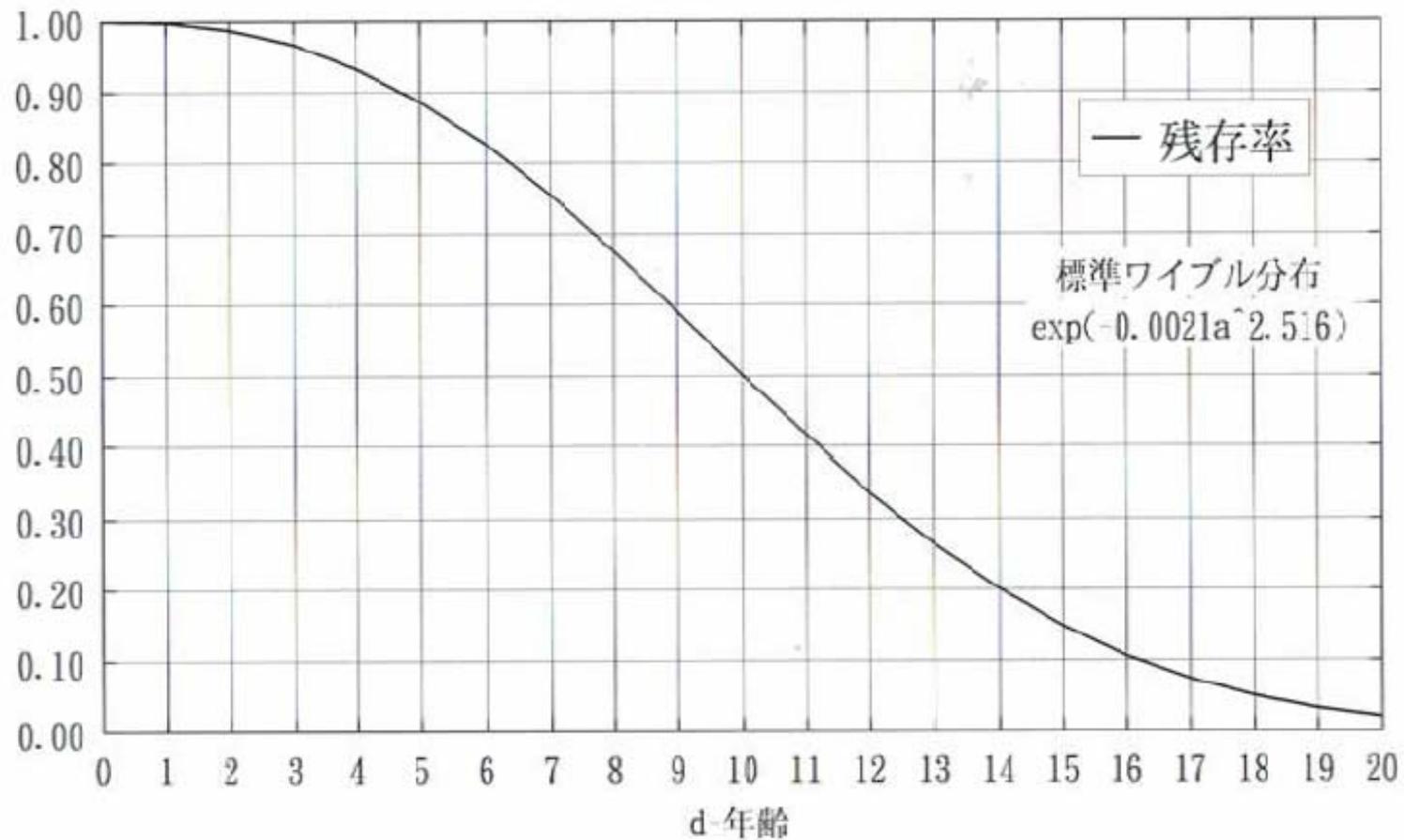


Figure 3. Summary of the HIV epidemic among gay men in San Francisco in the cohort born from October 1929 through September 1959. Monthly numbers of AIDS diagnoses (dots) are from adjusted AIDS surveillance data and monthly expected numbers of seroconversions (solid line) are from the seroconversion distribution estimated in Section 3. The expected number of seroconversions in month k is $N\theta_k$. The strategy in Section 4 is to find an incubation distribution that makes the two patterns compatible.

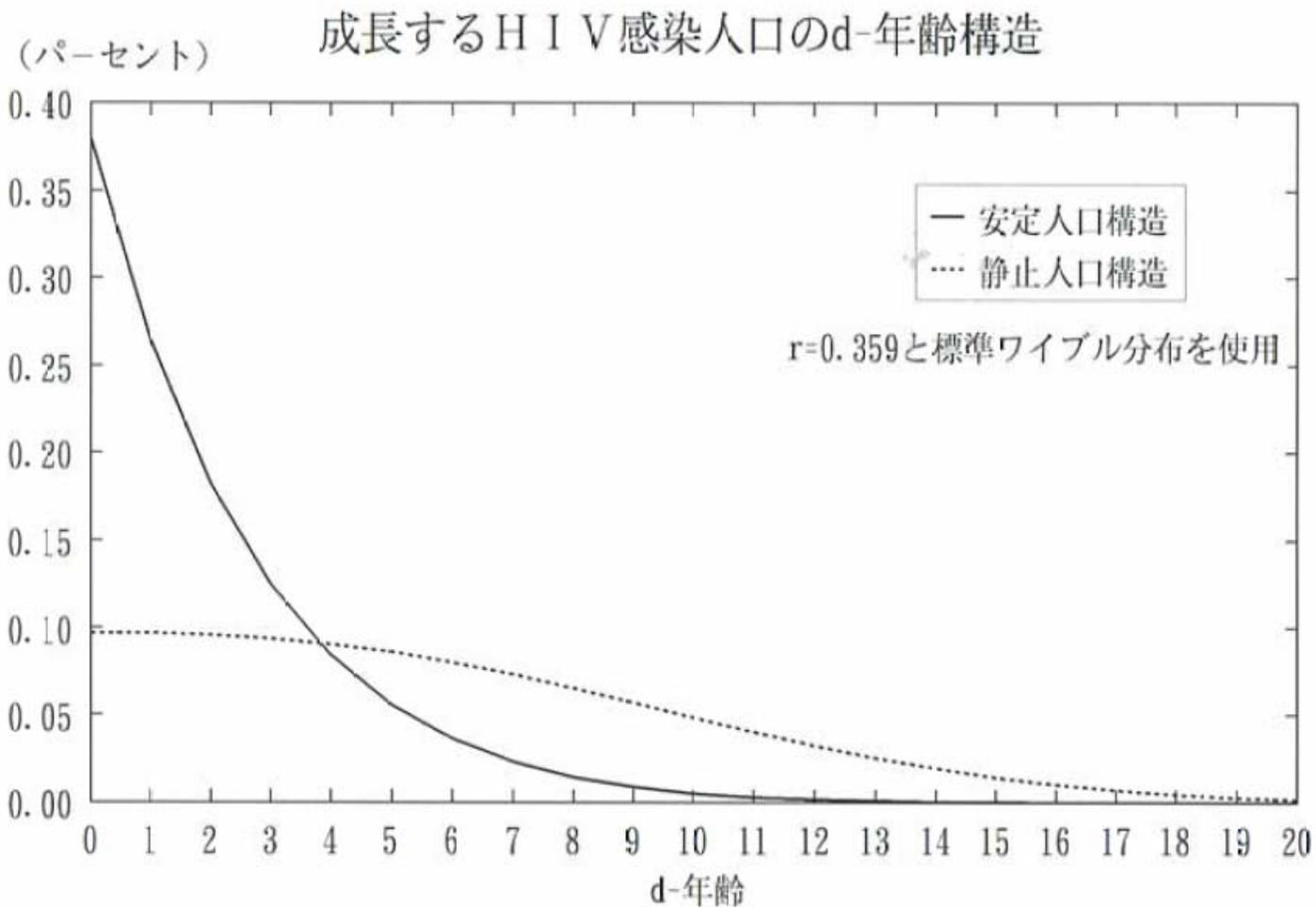
- 通常、感染者数は直接観測できない。観測されるのは発症者数。
- 感染期間が短い場合は、発症者数は感染者数に非常に近いが、HIVのように10年以上の潜伏期間があると、両者は全く違う。
- AIDS患者数から、HIV感染者数を推定する必要がある。
- AIDS発症は、感染齢が高い感染者に集中的に発生する。感染者集団の年齢構造が異なれば、エイズの粗発生率は全く異なりうる。

AIDS発症までの生存率

未発症生存率の例



$$\psi(a) := \frac{e^{-r_0 a} l(a)}{\int_0^{\omega} e^{-r_0 a} l(a) da},$$



Back-calculationの原理

- $D(t)$:= 累積AIDS患者数
- $F(t)$:= 発症待機時間の分布関数
- $B(t)$:= 新規HIV感染者数
- $A(t)$:= AIDS発症者数

$$F(\tau) = \alpha(1 - \ell^*(\tau)).$$

$$D(t) = \int_0^{\infty} F(\tau)B(t - \tau)d\tau,$$

$$A(t) = \frac{dD(t)}{dt} = \int_0^{\infty} F'(\tau)B(t - \tau)d\tau.$$

HIV／AIDS制圧の難しさ

- 抗エイズ治療は有効になってきたが、発症遅延治療が容易に行われるようになると、致命的病から慢性病に近くなり、 R_0 は大きくなる可能性がある。
- いまのところワクチンがない。ウィルス変異が急速で薬剤耐性も急速に進化しやすい。
- 無症候感染が大部分で、症候性患者隔離は、流行抑止にほとんど役立たない。
- 性的接触構造がスケールフリーネットワークに近く、基本再生産数 R_0 が大きくなりやすい。

アメリカ合衆国でのエイズ初期流行： 異質性の高い人口(べき分布)の例

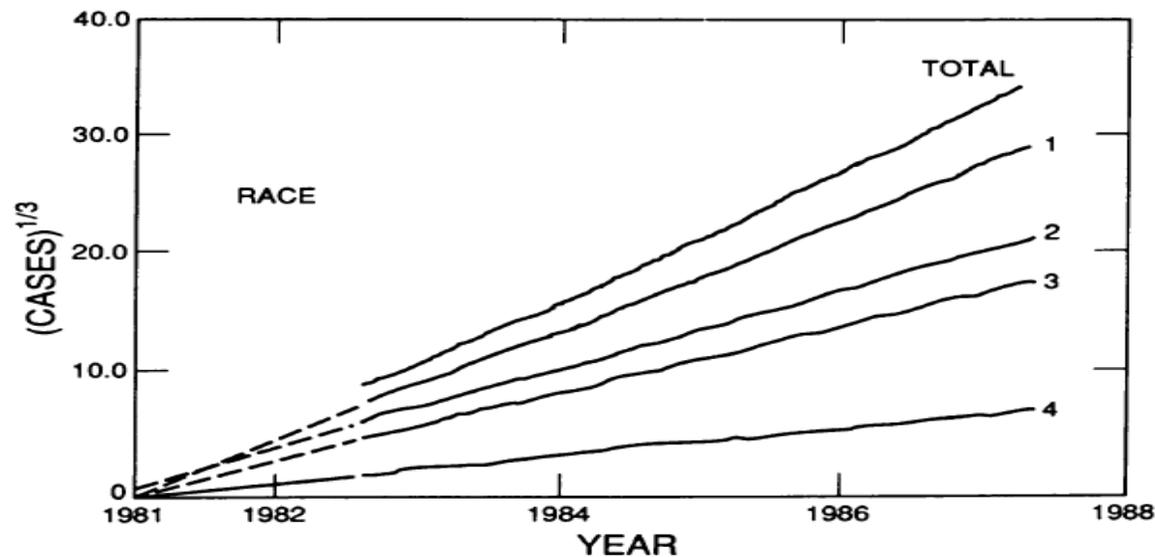


FIG. 1. Cumulative AIDS cases plotted as the cube root versus time as reported by the CDC (date in years). Data for years prior to 1982.5 are statistically unreliable and, therefore, not shown. The data are adjusted to account for increased reporting delays in 1987. The best fit, $A = 174.6(t - 1981.2)^3 + 340$, shows that AIDS cases grew as a cubic polynomial between 1982.5 and 1987.5. Also shown are the cumulative data broken down into subgroups according to race and plotted as the cube root versus time: 1, White; 2, Black; 3, Hispanic; and 4, unknown. The dotted lines are an extrapolation of the cubic slope, indicating that the various sexual preference groups were seeded within a 6-month window. This implies that at least one individual in each of the four sexual preference groups was a member of the original high-risk group ($t_d = 6$ months). Four racial categories as well as the standard metropolitan statistical areas also reveal the same cubic behavior.

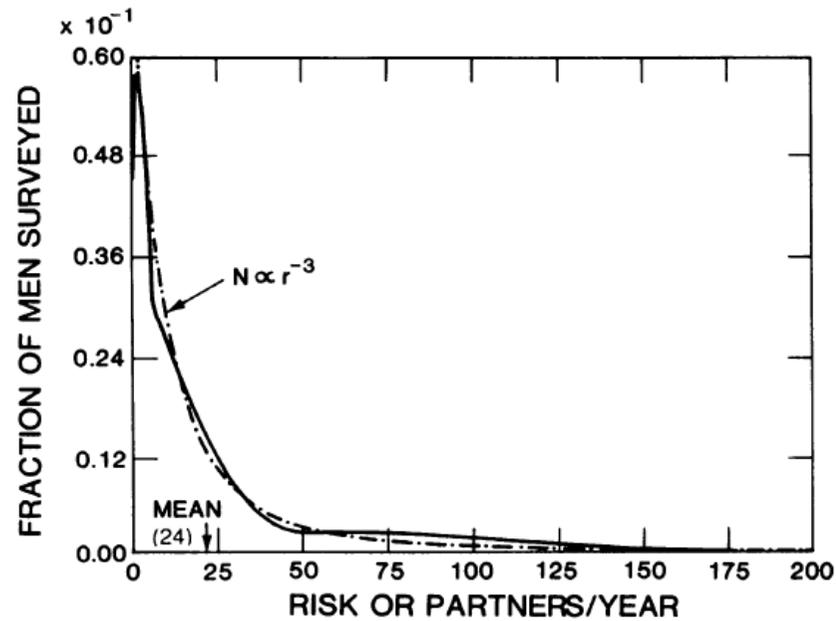


FIG. 2. Distribution of new-partner rate for homosexual men attending sexually transmitted disease clinics in London. The graph is generated by combining the data of T. McManus (partners per year) and C. A. Carne and I. V. Waller (partners per month) (6). The broken line shows the inverse cubic slope with the same mean as the data, $2 \langle p \rangle^3 / [\langle p \rangle + p]^3$. These two studies are biased toward high-activity men. Other randomly chosen samples (14, 15) have the same $p^{-\beta}$ behavior for large p , but with a larger fraction of the sample at low p . The variance of the distribution, $\sigma / \langle p \rangle \approx 12$ for the raw data, is well approximated when $\beta = 3$. If $\beta = 4$, $\sigma / \langle p \rangle = 4$, which is a poorer fit.

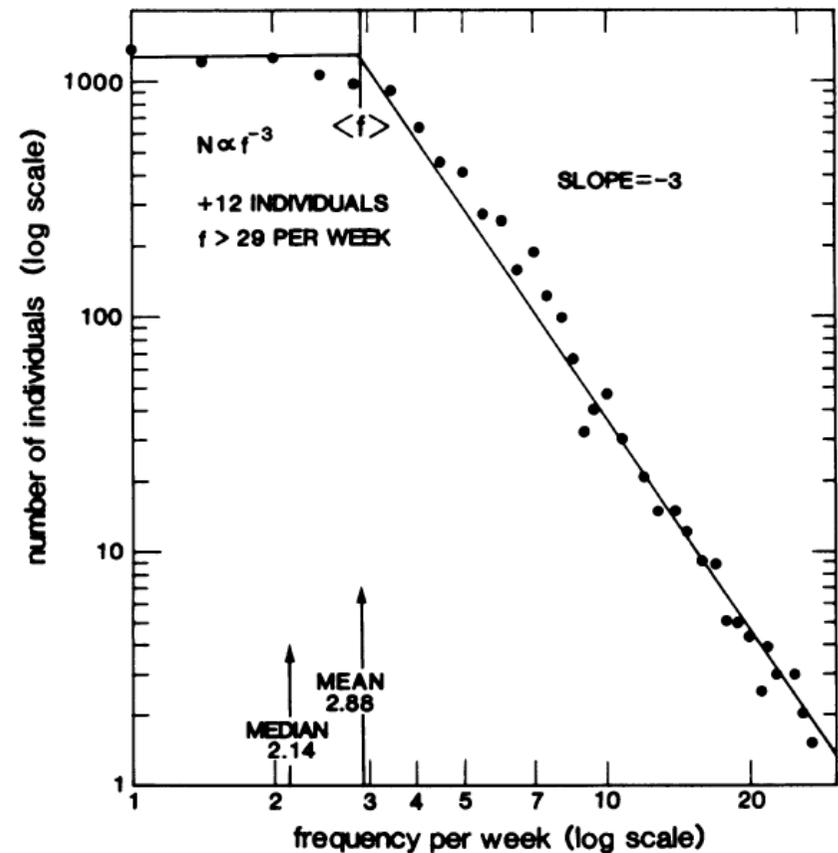


FIG. 3. The distribution of males (adolescent to 30) versus sexual outlet frequency. Data are plotted as the number of individuals versus frequency per week, f , on a log scale. A line with a negative slope = -3 is a reasonably good fit to the data above the mean, $\langle f \rangle$, demonstrating that the distribution above the mean is inverse cubic. The data are from Kinsey *et al.* (17).

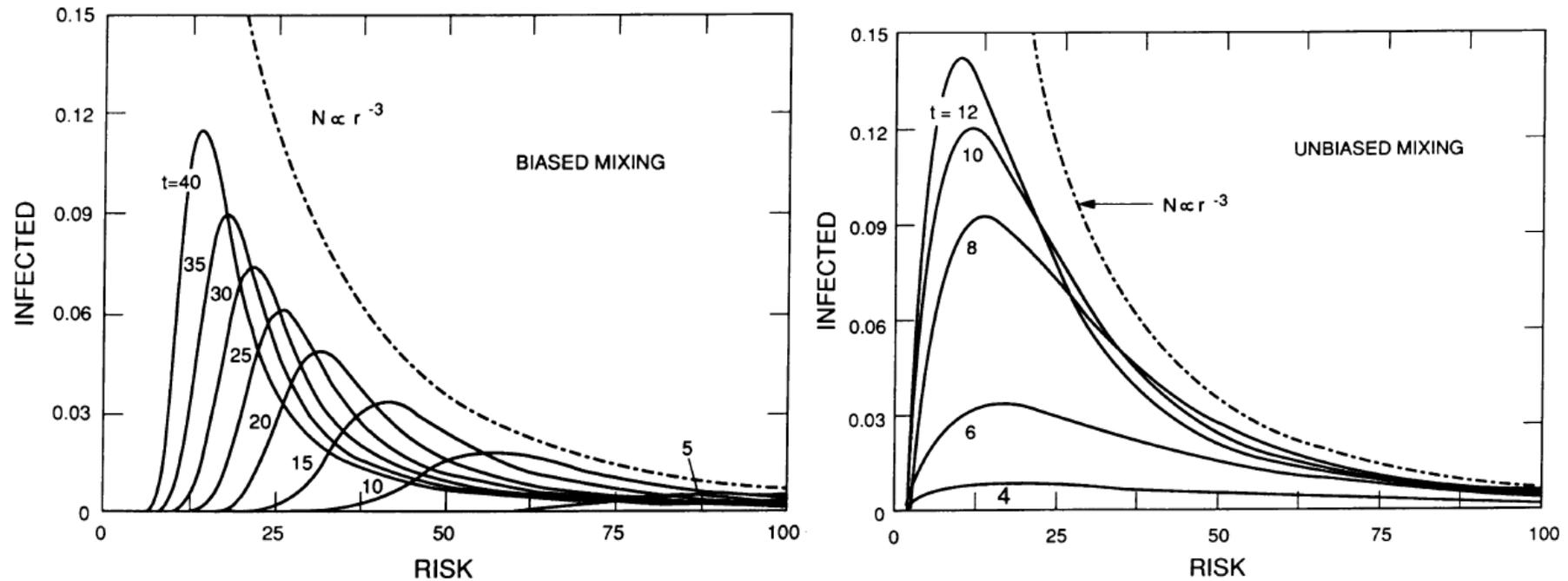
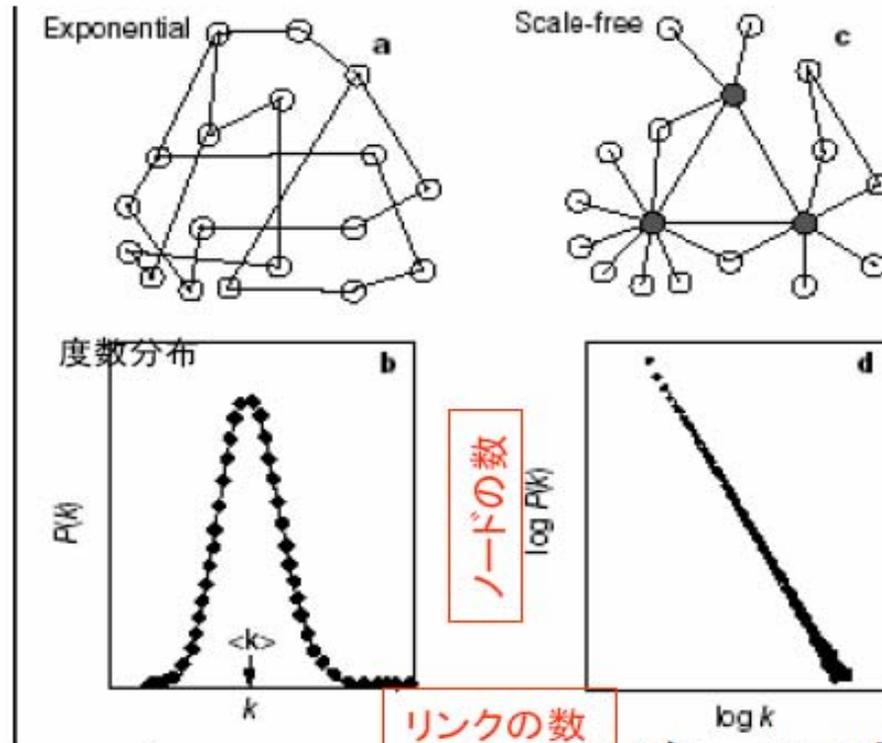


FIG. 4. (Left) Calculation of the fraction infected versus risk behavior at various times ($t = 10, 15, 20 \dots, 40$ in arbitrary units) when mixing is biased. After the individual with the highest risk behavior ($r = 174$) is infected at $t = 0$, the infection grows to saturation in the highest risk groups and moves progressively to lower risk groups. The distribution in risk behavior among the population, $N(r)$, decreases as r^{-3} (broken line). The sum of all those infected grows as t^2 . These numerical results were generated by using our general model. The out-of-group mixing fraction, F , was modeled by a Gaussian curve, whose full width at half maximum was 40% of the risk behavior r . The fraction infected is always below the broken line because individuals with AIDS are removed from the fraction infected. (Right) Numerical results of the model with homogeneous mixing ($F = 1$). Again, the earliest infected individuals are in the highest risk group. In contrast to biased mixing, however, the fastest growth of infection occurs in the average risk behavior group, contrary to CDC observations. Early growth is nearly exponential and the number infected at any time is larger than the biased-mixing case, because a smaller fraction is saturated.

Scale-free network



ランダム

(平均的リンク数
という尺度あり;
ポアソン分布等)

$$f(x) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!}$$

スケールフリー

(尺度なし、少ないノード
が多く多くのリンクを持つ;
べき乗則 $k^{-\tau}$)

Barabasiらの研究

NATURE, VOL 407, 5
OCTOBER 2000

実効再生産数Rと介入方法

- ホストのすべては感受性とは限らない場合、あるいは感受性ホストが定常状態ではない場合の特定の時刻における平均的な1感染者が、その全感染性期間に再生産する2次感染者総数を実効再生産数(effective reproduction number)とよぶ(control reproduction numberという呼び方もある)。 $R < 1$ が制御目標
- 集団ワクチン → 感受性人口(S)の減少政策
- 隔離 → 感染性人口(I)の減少政策
- 接触履歴調査 → 感染経路の解明と抑制

R < 1は根絶の十分条件か？

- No！ 劣臨界 $R < 1$ においても感染人口が定着する可能性はある。後退分岐の場合、少数例の侵入は $R < 1$ によって防いでも安定共存解 (endemic steady state)がある。
- その場合、一度流行がエンデミックになっていると、 $R < 1$ とただだけでは根絶できない。
- 後退分岐は実効再生産数が流行の進展とともに単調には減少しない場合におきる (HIV/AIDS, ベクター感染など)。

エンデミック定常解の分岐図

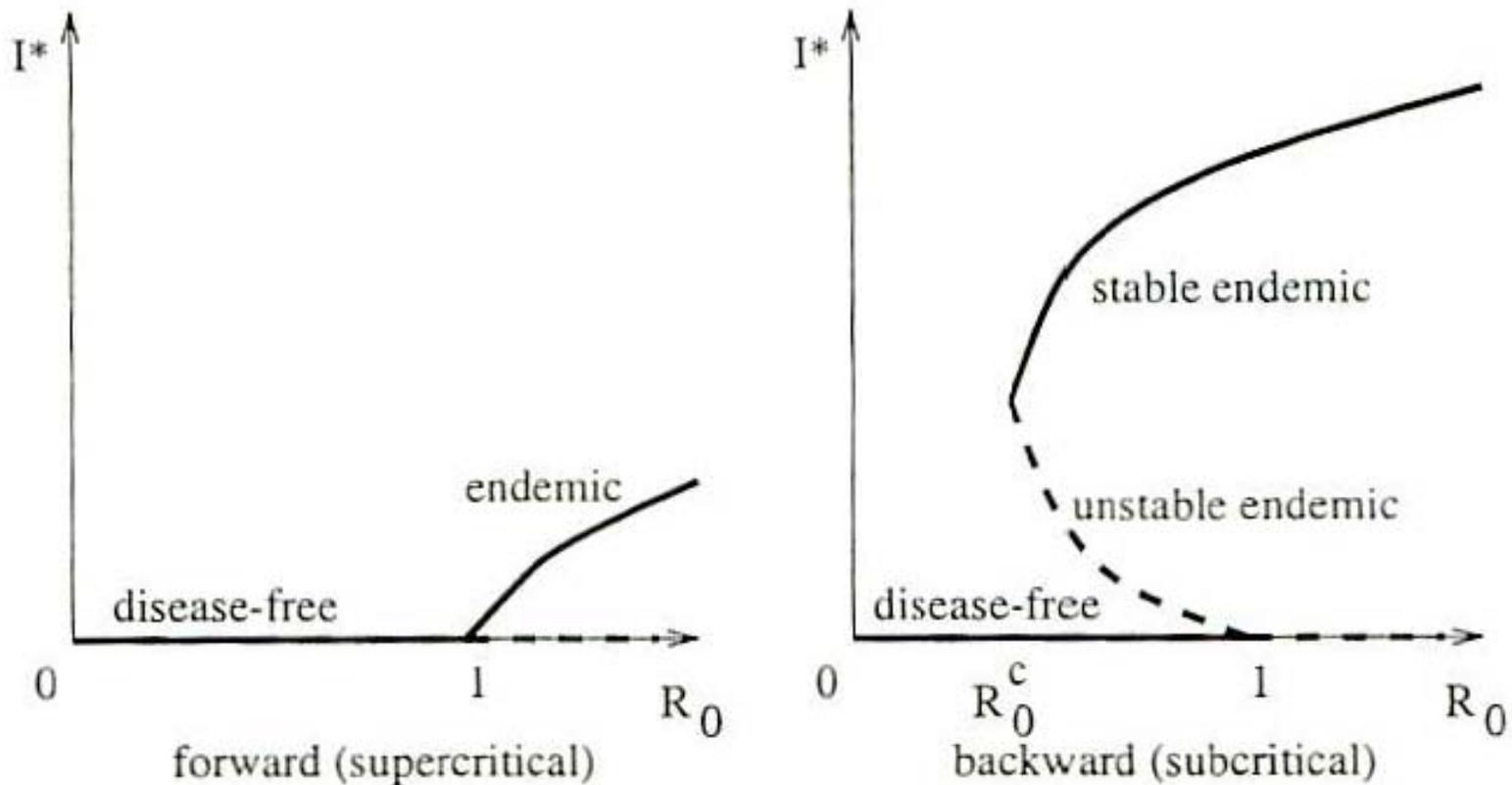


FIG. 1. Bifurcation diagrams for simple (a) forward and (b) backward bifurcations at $R_0 = 1$.

おわりに

- 疫学における基本的概念は数理モデルを抜きにしては理解できない。感染者動態というものが Nonlinear Population Dynamics に従っていて、単なる静的・統計的対象ではないからである。
- 感染症に関しては、いまだにワクチンや有効な治療方法が無いものも多く、数理モデルによって様々な介入行為の評価をおこなって、社会的に防御することが重要。
- 実践的な防疫体制とともに、数学・医学・生物学との連携のもとで、感染症疫学の教育・研究体制を根本的に強化する必要がある。