

離散時間モデルによる感染症伝染ダイナミクスにおける感染個体再生産数

Reproduction Numbers of Infectives for A Time-Discrete Epidemic Population Dynamics Model

瀬野裕美

広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻

Hiromi SENO

Department of Mathematical and Life Sciences, Graduate School of Science,
Hiroshima University, Higashi-hiroshima 739-8526 JAPAN
seno @ math. sci. hiroshima-u. ac. jp

In this paper, we present a time-discrete model of epidemic population dynamics, making use of Royama's framework for a mathematical modelling of population dynamics [5–10], which is sometimes called the 'first-principle' modelling. In our modelling, we assume an epidemic population dynamics of nonfatal disease transmission, the total population being kept constant, say N , according to the epidemic time scale. We introduce the probability $P(i)$ that the number of contacts to other individuals by an individual is i per day, and the probability $(1-\beta)^j$ ($0 < \beta < 1$) that the individual who contacts in j times to some infectives successfully escapes from the infection. With a Poisson distribution of $\{P(i)\}$, our time-discrete model system can be regarded to correspond to Kermack–McKendrick model of a system of ordinary differential equations. For our time-discrete model, we can define the general total reproduction number per infective with its mathematical formula. We show some fundamental mathematical results about it, giving some advanced/extended theoretical problems around them.

1 緒言

多元系, すなわち, 相互作用する複数種の生物個体群動態に対する数理モデルに関しては, もっぱら, 非線形微分方程式系による連続時間モデルが適用され, 実際の個体群動態の理解において成功を収めてきた。感染症の伝染ダイナミクスに関する数理モデルによる理論的研究も例外ではない。ところが, 生物個体群動態はもちろん, 疫学における観測データは, 例外なく離散的な時系列として得られる。また, 生物個体群の繁殖活動, 感染症の感染サイクルは, 多くの場合, 毎日の生活サイクルに埋め込まれていると考えられる。すなわち, ある感染症への感染機会は, 時刻や状況に関係ない任意の時点で起こり得るものではなく, 特定の時間帯や状況下のみにおいて起こるものである。また, 離散的な時系列データに対する連続時間モデルの適用においては, データ値を与える時点間を数理的 (近似的) に補完し, 個体群動態を時間連続的な過程としてながめているという見方ができる。このように, 感染症の伝染ダイナミクスに対しても, 差分方程式系による離散時間モデルの適用が自然である場合も少なくないと考えられるのに, 連続時間モデルの適用による理論的研究が主流である。

感染症の伝染ダイナミクスに関しては, 近年になって, 基本的な離散時間モデルの数学的な性質に関する研究が進んでいる (たとえば, 文献 [2] およびその参考文献) が, 伝染ダイナミクスの数理モデリングについては, 離散時間モデルの合理的構造に関する研究は未だ希有である。離散時間モデルの構築については, 個体間相互作用に関する仮定の詳細を数理モデリングに導入しやすい手法として, Royama (1992) [5] によって提出された, 個体群内の個体群ダイナミクスの確率性を導入する確率過程に平均場近似を適用して導出される差分方程式系による離散時間モデルの構成法 (「第一原理」によるモデリングと称される場合もある) やこの構成法から発展したと考えることのできる site-based モデル (たとえば, 文献 [1] 参照) を応用することができる。

本論文では, ある個体群における致死性の無視できる感染症の伝染ダイナミクスとして, 非感染で感染症に感受性をもつ (病気が感染しうる) 個体の数 S_k , 感染個体数 I_k , 免疫保有個体数 R_k の日変動を与える差分方程式系による基本的な数理モデルについて, 特に, 自然に定義される感染個体の期待再生産数に関

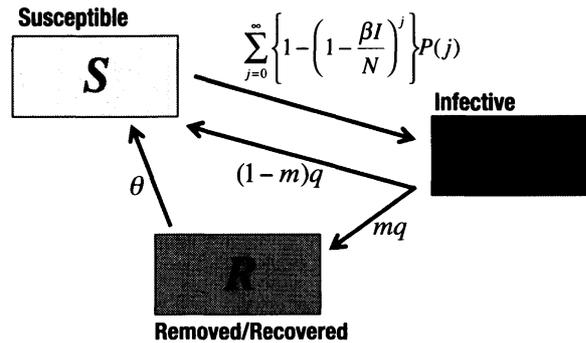


図 1: 離散時間モデル (1) における個体の状態遷移図

する基本的な結果をまとめる。感染症伝染の社会的重篤度を計る重要な指標として疫学で扱われてきた基本再生産数 (basic reproduction number) については、これまで、連続時間ダイナミクスモデルに関して数多くの数理的な研究がなされてきた (文献 [3] 参照) が、離散時間ダイナミクスモデルに関しての研究は多くない。本稿で記す一般的な再生産数の定義は、離散時間ダイナミクスモデルこそその論理的明確さを有しており、その再生産数の数理的特性をより詳細に調べることにより、感染症伝染ダイナミクスの特性を巧く反映できる指標を得ることが期待される。そのような指標に着目することにより、感染症の伝染ダイナミクスの進行に伴うどの時点でどのような対策が感染症伝染の沈静化により効果的・効率的であるかについての理論的な議論も可能ははずである。本稿の内容から、今後の理論研究の重要な課題が発展することを期待したい。

2 離散時間 SIRS モデル

本節では、Royama (1992) [5] による数理モデリングと同じ考え方に沿って構成された、ある個体群における致死性の無視できる感染症の伝染ダイナミクスの離散時間数理モデルを示す [8]。考える伝染ダイナミクスの時間スケールでは、総個体群サイズの (感染症に起因する以外の繁殖・死亡・移出入による) 増減は無視できるものとし、考えている個体群のサイズ (個体数) を N (定数) とする。第 k 日目 (の開始時点) の感受性個体数を S_k 、感染 (伝染力保有) 個体数を I_k と表す。

基本モデル

ある個体が 1 日に他個体と i 回接触する確率を $P(i)$ で与える。1 日あたりに他個体と接触する回数の期待値 $\langle \pi \rangle$ は、 $\langle \pi \rangle = \sum_{i=0}^{\infty} iP(i)$ で与えられる。考えている個体群に感染症が出現して第 k 日目の 1 日の間に他個体と i 回接触した場合、(完全混合 complete mixing の仮定の下では) その内、 I_k/N の割合が感染個体との接触であると期待されるので、第 k 日目に感染個体と接触する回数の期待値は、 $\sum_{i=0}^{\infty} (I_k/N) iP(i) = (I_k/N)\langle \pi \rangle$ で与えられる。一般には、確率 $P(i)$ は、個体群構造、つまり、感受性個体数 (頻度) や感染個体数 (頻度) にも依存して定まるだろう。また、1 日の間に、感染個体と j 回だけ接触した感受性個体が感染から免れる確率を $(1-\beta)^j$ で与える ($0 < \beta < 1$)。パラメータ β は、感受性個体が感染個体と 1 回接触した際に感染症に感染する確率に相当し、感染症の感染力の強さを表す。

さらに、感染個体が 1 日の内に回復し、感染力を失う確率を q で与える。ただし、回復した個体に対して、免疫獲得確率を m ($0 \leq m \leq 1$) で導入する。 $m = 0$ の場合には、回復した個体は全て感受性個体に再加入する。 $m \neq 0$ の場合には、回復した個体の内、割合 m が免疫を獲得すると期待できる。免疫を獲得

した個体は、感受性個体群 S には再加入せず、免疫獲得個体群 R に属することになる。第 k 日目における免疫獲得個体数を R_k と表す。また、一般化のために、免疫獲得個体が1日の内に免疫を失い、感受性個体に戻る免疫失活確率を θ ($0 \leq \theta < 1$) で導入しておく。このような数理モデリングは、考えている感染症の伝染ダイナミクスが、いわゆる **SIRS モデル** と呼ばれるものに属することを意味している。免疫失活確率が0、すなわち、 $\theta = 0$ の場合には、獲得された免疫は永久免疫に相当し、伝染ダイナミクスは、**SIR モデル** と呼ばれるものに属し、一方、 $m = 0$ ならば、感染から回復した個体は全て感受性個体となるので、免疫獲得個体は存在せず、もちろん、 $R_k \equiv 0$ であり、この場合には、伝染ダイナミクスは、**SIS モデル** と呼ばれるものに属する。

以上の仮定と設定により、感受性個体数 S_k 、感染個体数 I_k 、免疫保有個体数 R_k の日変動を次の差分方程式系による数理モデルで与えることができる [8] (図1参照) :

$$\begin{aligned} S_{k+1} &= \sum_{j=0}^{\infty} \left(1 - \beta \frac{I_k}{N}\right)^j P(j) S_k + (1-m)qI_k + \theta R_k \\ I_{k+1} &= \sum_{j=0}^{\infty} \left\{1 - \left(1 - \beta \frac{I_k}{N}\right)^j\right\} P(j) S_k + (1-q)I_k \\ R_{k+1} &= mqI_k + (1-\theta)R_k \end{aligned} \quad (1)$$

任意の k について $S_k + I_k + R_k = N$ である。

この数理モデルでは、第 k 日目に感染した個体は、翌日、第 $k+1$ 日目にならないと感染個体としては振る舞わない。この意味で、ここでの数理モデリングでは、潜伏期間は1日と仮定されている。また、感染個体は1日の内に確率 q で回復すると仮定されているが、第 k 日目に感染から回復した個体は、第 k 日目には感染個体として振る舞うと仮定されていることに注意する。つまり、第 k 日目に感染から回復した個体が「感染力を失う」のは第 $k+1$ 日目である。よって、第 n 日目に感染した個体について、第 $n+1$ 日目に回復する確率は q 、第 $n+2$ 日目に回復する確率は、第 $n+1$ 日目は感染力を維持していなければならないので、 $(1-q)q$ となる。同様にして、第 $n+k$ 日目に回復する確率は、 $(1-q)^{k-1}q$ となる。上記により、第 n 日目に感染し、第 $n+k$ 日目に回復した個体は、第 $n+1$ 日目から第 $n+k$ 日目まで感染個体として振る舞うので、発症期間は k 日間であったことになる。したがって、考えている感染症を特徴づける期待(平均)発症期間は、

$$\sum_{k=1}^{\infty} k \cdot (1-q)^{k-1} q = \frac{1}{q} \quad (2)$$

によって、回復確率 q の逆数で与えられる。

他個体との接触が Poisson 過程の場合

他個体との接触が Poisson 過程で与えられる場合、接触確率分布 $\{P(i)\}$ は Poisson 分布

$$P(j) = \frac{\gamma^j e^{-\gamma}}{j!}$$

である。このとき、感受性個体1個体が1日あたりに他個体と接触する回数の期待値 $\langle \pi \rangle$ は、 $\langle \pi \rangle = \gamma$ である。そして、数理モデル (1) は、次の差分方程式系となる (図2参照) [8, 9] :

$$\begin{aligned} S_{k+1} &= S_k e^{-\beta \gamma I_k / N} + (1-m)qI_k + \theta R_k \\ I_{k+1} &= S_k (1 - e^{-\beta \gamma I_k / N}) + (1-q)I_k \\ R_{k+1} &= mqI_k + (1-\theta)R_k \end{aligned} \quad (3)$$

3 時間ステップ無限小極限における連続時間モデル

接触確率分布 $\{P(i)\}$ が Poisson 分布で与えられる場合の差分方程式系 (3) について、時間ステップを、一般的に、適当に短い h とするならば、自然な拡張として、次のような一般化差分方程式系を導出することができる (図 2 参照) [8-10]:

$$\begin{aligned} S(t+h) &= S(t)e^{-\beta\gamma h \cdot I(t)/N} + (1-m)qh \cdot I(t) + \theta h \cdot R(t) \\ I(t+h) &= S(t)\{1 - e^{-\beta\gamma h \cdot I(t)/N}\} + (1-qh)I(t) \\ R(t+h) &= mqh \cdot I(t) + (1-\theta h)R(t) \end{aligned} \quad (4)$$

ここで、(3) を (4) に一般化するにあたって、変換 $\gamma \rightarrow \gamma h$, $q \rightarrow qh$, $\theta \rightarrow \theta h$ を用いている。したがって、特に、(3) における回復確率 q や免疫失活確率 θ ($0 \leq \theta < 1$) が qh , θh に一般化されているため、(4) におけるパラメータ q や θ は確率を表すものではなく (すなわち、回復「確率」、免疫失活「確率」ではなく)、回復率 (係数)、免疫失活率 (係数) と呼ぶべきものである。そして、 qh および θh が確率を表していることより、 q と θ は $0 \leq q \leq 1/h$, $0 \leq \theta < 1/h$ を満たす正定数 (1 を越えても構わない) として定義される。また、 γh は、時間 h における感受性個体あたりの他個体との接触回数の期待値であり、 γ は、単位時間における感受性個体あたりの他個体との接触回数の期待値の意味をもつ。

容易に、(4) の $h \rightarrow 0$ の極限において、次の微分方程式系を導出することができる (図 2 参照) [8-10]:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta \frac{I(t)}{N} \gamma S(t) + (1-m)qI(t) + \theta R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta \frac{I(t)}{N} \gamma S(t) - qI(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= mqI(t) - \theta R(t) \end{aligned} \quad (5)$$

一方、一般的な Kermack-McKendrick モデルを個体群サイズに関する常微分方程式系として表現すると、

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta \frac{I(t)}{N} cNS(t) + (1-m)qI(t) + \theta R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta \frac{I(t)}{N} cNS(t) - qI(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= mqI(t) - \theta R(t) \end{aligned} \quad (6)$$

となる [7-9]。すなわち、Kermack-McKendrick モデル (6) においては、時間 h における接触率が、総個体群サイズ N に比例するものとして与えられている (cNh) と解釈されるのに対して、前記の (3) によって与えられる離散時間ダイナミクスの数理モデリングから明白な通り、系 (5) においては、Kermack-McKendrick モデル (6) とは異なり、時間 h における接触率の総個体群サイズ N への依存性は仮定されていない (γh)。

系 (3) によって与えられる離散時間ダイナミクスの数理モデリングにおいて、第 k 日目に感受性個体 1 個体が他個体と接触する回数の期待値 $\langle \pi \rangle$ が総個体数に比例する場合、

$$\langle \pi \rangle = \gamma = cN \quad (c: \text{正定数})$$

を考えてみれば、前記と同様にして、差分方程式系 (3) について、時間ステップを、一般的に、十分に短い $h \ll 1$ とした場合の、 $h \rightarrow 0$ の極限において導出される微分方程式系モデルは、まさに、(6) である。よって、数理モデリングの観点からは、Kermack-McKendrick モデル (6) は、系 (3) が与える離散時間ダイナミクスについて、第 k 日目に感受性個体 1 個体が他個体に接触する回数の期待値 $\langle \pi \rangle$ が総個体数に比例する場合に限定されたものであることがわかる [7, 8]。

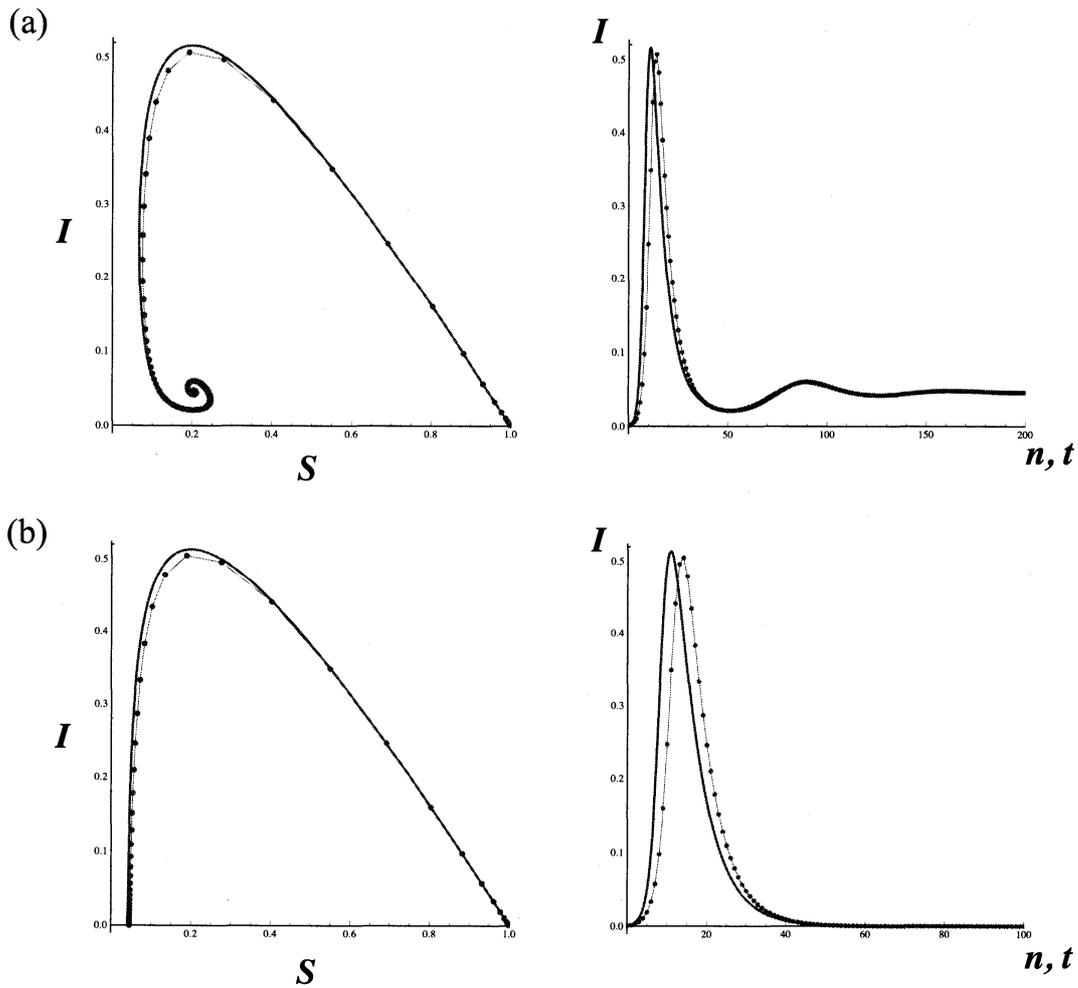


図 2: 離散時間 SIRS モデル (4) と連続時間 SIRS モデル (5) による個体群サイズ変動。接触確率分布 $\{P(i)\}$ が Poisson 分布で与えられる場合の数値計算。(a) 感染症定着平衡点に漸近収束する場合, $\theta = 0.01$; (b) 感染症消滅平衡点に漸近収束する場合, $\theta = 0.0$ 。 $S(0) = 0.999$; $I(0) = 0.001$; $R(0) = 0.0$; $q = 0.2$; $m = 0.8$; $\beta = 0.01$; $\gamma = 100.0$; $N = 1.0$; $h = 1.0$; $\mathfrak{R}_0 = 1.8$; $\beta\gamma/q = 5.0$ 。

4 基本再生産比

個体群への感染症の侵入が成功する条件を考える。 $I_0 \ll N$, $S_0 \approx N$, $R_0 = 0$ とすると, (1) により,

$$\begin{aligned} I_1 &= \sum_{j=0}^{\infty} \left\{ 1 - \left(1 - \beta \frac{I_0}{N} \right)^j \right\} P(j) S_0 + (1-q) I_0 \\ &\approx \sum_{j=0}^{\infty} j \beta I_0 P(j) + (1-q) I_0 \\ &= \left\{ \beta \sum_{j=0}^{\infty} j P(j) + (1-q) \right\} I_0 \\ &= \{ \beta \langle \pi \rangle + (1-q) \} I_0 \end{aligned}$$

である。したがって, 侵入が成功する条件, $I_1 > I_0$ であるための条件は, 次のように, 感染症の侵入初期における**基本再生産比** (basic reproduction ratio at the invasion stage) $\mathfrak{R}_0 = I_1/I_0$ について,

$$\mathfrak{R}_0 = \beta \langle \pi \rangle + 1 - q > 1 \quad (7)$$

である。条件 (7) が成り立てば, 感染個体数は感染症発生後に増加する (感染流行が勃発)。感染症発生時における感染力が十分に強い場合 (β 大), あるいは, 感染状態が十分に長く持続する感染症の場合 (q 小), 個体群における個体の移動性が高く, 接触性が高い場合 ($\langle \pi \rangle$ 大) にあてはまる [8, 9]。

5 感染個体再生産数

定義

第 n 日目に非感染感受性個体から感染個体になった個体が感染力を失うまでに感染させる感受性個体数の期待値を考える。この期待値をここでは, 「第 n 日目に感染した個体の**総再生産数** (total reproduction number)」として, \mathcal{R}_n と表す。ただし, 第 n 日目において新たに感染個体になった個体は, 翌日, 第 $n+1$ 日目から感染が可能になるものとしている (系 (1) 参照)。

また, 系 (1) の数理モデリングにおいては, 感染個体がいつ感染した個体であるかに依らず, すべての感染個体は同等であると仮定しているので, ある日において「感染力を有する感染個体」がその日以降に感染力を失うまでに感染させる感受性個体数の期待値は, その日において「感染力を有する感染個体」すべてについて等しい。そこで, 「第 n 日目において感染力を有する感染個体が第 n 日以降に感染力を失うまでに感染させる感受性個体数の期待値」を \mathcal{R}_n で表し, ここでは, 「第 n 日目における感染個体の**特殊再生産数** (specific reproduction number)」と呼ぶことにする。第 n 日目において「感染力を有する感染個体」がその日以降に感染力を失うまでに感染させる感受性個体数の期待値は, その日において「感染力を有する感染個体」すべてについて等しく, 前日, 第 $n-1$ 日目に非感染感受性個体から感染個体になった感染個体は, 第 n 日目の「感染力を有する感染個体」であるから, $\mathcal{R}_n = \mathcal{R}_{n-1}$ が任意の自然数 n について成り立つ。ここで述べたことは, 数理モデル (1) による感染症伝染ダイナミクスにおける感染個体の感染力が永遠に続くことを意味するものではない。既述の通り, 回復確率 q を用いた数理モデリングにより, 考えている感染症伝染ダイナミクスにおいては, 感染症を特徴づける期待 (平均) 発症期間は, (2) により, $1/q$ で与えられている。

一般に, 疫学では, 「一人の感染個体から感染して発症する二次感染個体数の期待値 (あるいは平均値)」として**基本再生産数** (basic reproduction number) が定義される。この定義により, (狭義の用法とされることもあるが) 一般的に, 基本再生産数は, 感染症の出現時における感染源個体の総再生産数に等しい。本

表 1: 感染症の伝染ダイナミクスにおける感染個体の再生産性を特徴づける指数。定義は本文参照。

表記	指数名
\mathcal{R}_0	基本再生産比 (basic reproduction ratio at the invasion stage)
\mathcal{R}_n	総再生産数 (total reproduction number)
\mathcal{R}_n	特殊再生産数 (specific reproduction number)
\mathcal{R}_0	基本再生産数 (basic reproduction number)

論文においては、感染源が如何なるものであったかは問わず、第 0 日目における（感染力を有する）感染個体が感染源個体であるとしているので、基本再生産数は、 \mathcal{R}_0 によって与えられる[‡]。

本稿では、このように、感染症の伝染ダイナミクスにおける感染個体の再生産性を特徴づける指数を複数扱うので、混乱のないように、表 1 にまとめておく。

離散時間モデルにおける再生産数

第 k 日目において感染する感受性個体の期待数は、2 節で述べた数理モデリングで示されたように、

$$\sum_{j=0}^{\infty} \left\{ 1 - \left(1 - \beta \frac{I_k}{N} \right)^j \right\} P(j) S_k$$

である。既述のように、今、感染個体がいつ感染した個体であるかに依らず、すべての感染個体は同等であると仮定している。したがって、第 k 日目において、感染力をもつ 1 感染個体が感染させる感受性個体の期待数 ρ_k を次のように与えることができる：

$$\rho_k = \frac{1}{I_k} \sum_{j=0}^{\infty} \left\{ 1 - \left(1 - \beta \frac{I_k}{N} \right)^j \right\} P(j) S_k = \frac{S_k}{I_k} \left\{ 1 - \sum_{j=0}^{\infty} \left(1 - \beta \frac{I_k}{N} \right)^j P(j) \right\} \quad (8)$$

接触確率分布 $\{P(i)\}$ が Poisson 分布で与えられる場合には、

$$\rho_k = \frac{S_k}{I_k} \left(1 - e^{-\beta \gamma I_k / N} \right) \quad (9)$$

である。

ここでは、日毎の感染事象は、独立と仮定されているので、(8) により、第 n 日目に感染した個体が第 $n+k$ 日目以前に回復しなければ、第 $n+k$ 日目までに感染させた感受性個体の期待数は、 $\sum_{i=n+1}^{n+k} \rho_i$ で与えられる。

前記のとおり、第 n 日目に感染した個体が第 $n+k$ 日目に回復する確率は、 $(1-q)^{k-1}q$ で与えられるので、結局、第 n 日目に感染した個体の総再生産数 \mathcal{R}_n は次のように導かれる：

$$\mathcal{R}_n = \sum_{k=1}^{\infty} \left\{ (1-q)^{k-1} q \sum_{i=n+1}^{n+k} \rho_i \right\} \quad (10)$$

同様の議論により、基本再生産数 \mathcal{R}_0 は、

$$\mathcal{R}_0 = \sum_{k=0}^{\infty} \left\{ (1-q)^k q \sum_{i=0}^k \rho_i \right\} \quad (11)$$

[‡] \mathcal{R}_0 ではないことに注意 ($\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_1$)。定義により、 \mathcal{R}_0 は、第 0 日目の感染源個体によって第 0 日目に感染させられた二次感染個体についての総再生産数である。第 0 日目に感染した二次感染個体は第 1 日目から感染力を有すると仮定している。

で与えられる。当然ながら、これらの総再生産数 \mathcal{R}_n 、基本再生産数 \mathcal{R}_0 は、感受性個体数、感染個体数の日変動の履歴に依存しており、本質的に、(1) で与えられる伝染ダイナミクスによって定まるものである。

これら (10), (11) により、容易に、関係式

$$\mathcal{R}_0 = (1 - q)\mathcal{R}_0 + \rho_0 \quad (12)$$

が得られる。感染源個体は第 0 日目において (確率 $1 - q$ で) 回復しなければ、第 1 日目においては、第 0 日目において (二次) 感染した個体と同等であり、第 1 日目以降についての同じ特殊再生産数 \mathcal{R}_1 をもち、前出の関係式により、 $\mathcal{R}_1 = \mathcal{R}_0$ である。よって、感染源個体の総再生産数 \mathcal{R}_0 は、第 1 日目における特殊再生産数 $\mathcal{R}_1 = \mathcal{R}_0$ と、第 0 日目における二次感染個体数の期待値 ρ_0 によって上記のように定まる。

接触確率分布 $\{P(i)\}$ が Poisson 分布で与えられる場合、

$$\rho_0 = \frac{S_0}{I_0} \left(1 - e^{-\beta\gamma I_0/N}\right) \quad (13)$$

となる。ここで、基本再生産比の定義の場合と同様に、 $I_0 \ll N$, $S_0 \approx N$, $R_0 = 0$ とすると、 $\rho_0 \approx \beta\gamma$ であり、(13) から、

$$\mathcal{R}_0 \approx (1 - q)\mathcal{R}_0 + \beta\gamma$$

となる。すなわち、感染源個体によって感染症発生時である第 0 日目に感染した二次感染個体の (第 1 日目以降の感染個体としての振る舞いによる) 総再生産数 \mathcal{R}_0 は、基本再生産数 \mathcal{R}_0 を用いて、

$$\mathcal{R}_0 \approx \frac{\mathcal{R}_0 - \beta\gamma}{1 - q} \quad (14)$$

と表される。

定常状態における再生産数

十分な時間経過後に、(1) で与えられる伝染ダイナミクスがある定常状態に至った場合について考える。すなわち、 $S_i \rightarrow S^*$, $I_i \rightarrow I^*$ の場合を考える。このような定常状態における総再生産数 \mathcal{R}_* は、感染個体がいつ感染したかに依らずに等しくなるので、(10) により、

$$\mathcal{R}_* = \frac{\rho_*}{q} \quad (15)$$

と得られる。ただし、

$$\rho_* := \frac{S^*}{I^*} \left\{ 1 - \sum_{j=0}^{\infty} \left(1 - \beta \frac{I^*}{N}\right)^j P(j) \right\}$$

である。感染個体が感染してから感染力を失うまでの日数の期待値が、(2) により、 $1/q$ で与えられること、定常状態における感染個体が 1 日で感染させる感受性個体の期待数が、(8) から、上記の ρ_* で与えられることより、この結果 (15) は自然に理解できる (図 3 参照)。

定常状態において、 $S^* < N$ であり、 $I^* > 0$ であれば、感染症が個体群に定着 (風土病化) していることを意味する。この場合、 $I_i \rightarrow I^* > 0$ であるから、定常状態においては、感染個体数が一定でなければならない。したがって、感染症定着定常状態においては、 $\mathcal{R}_* = 1$ でなければならない (図 3(a) 参照)。すなわち、このような感染症定着定常状態については、(15) により、 $\rho_* = q$ 、すなわち、

$$S^* = qI^* \left\{ 1 - \sum_{j=0}^{\infty} \left(1 - \beta \frac{I^*}{N}\right)^j P(j) \right\}^{-1} \quad (16)$$

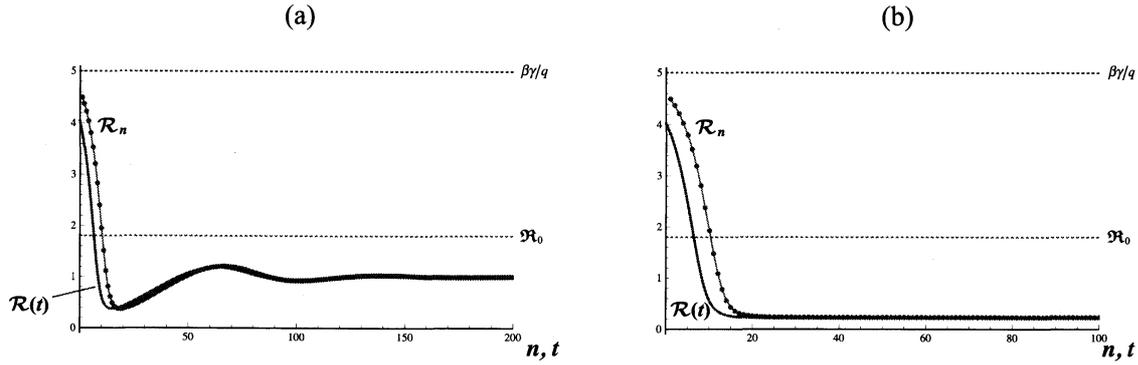


図 3: 離散時間 SIRS モデル (4) と連続時間 SIRS モデル (5) による再生産数 \mathcal{R}_n と $\mathcal{R}(t)$ の時間変動。接触確率分布 $\{P(i)\}$ が Poisson 分布で与えられる場合について, (9), (10), (22) を用いた数値計算。(a) 感染症定着平衡点に漸近収束する場合, $\theta = 0.01$; (b) 感染症消滅平衡点に漸近収束する場合, $\theta = 0.0$ 。パラメータの値は図 2 の場合と同一。

が成り立たなければならない。この S^* と I^* の関係式は、定常状態における伝染ダイナミクスについて、(1) の第 2 式から得られる関係式と同一である。

一方、十分な時間経過後に、(1) で与えられる伝染ダイナミクスが至る定常状態において感染症が消滅する場合 ($I_i \rightarrow 0$) には、感染個体数は通減していかなければならないので、十分大きな n に対して、 $\mathcal{R}_n < 1$ でなければならない。このような感染症消滅定常状態については、 $\theta > 0$ (獲得免疫が失活する可能性がある) ならば、(1) で与えられる伝染ダイナミクスより、 $S_i \rightarrow N$ でなければならないので、(15) の $S_i \rightarrow N$, $I_i \rightarrow 0$ における極限により、 $\mathcal{R}_* \rightarrow \beta\langle\pi\rangle/q$ であるから、

$$\frac{\beta\langle\pi\rangle}{q} \leq 1 \quad (17)$$

が必要であることがわかる。この必要条件は、(7) で与えられる基本再生産比 \mathfrak{R}_0 が 1 以下となる条件と同値である。一方、 $\theta = 0$ (獲得免疫が永久に持続する) ならば、 $I_i \rightarrow 0$ に伴って、 $S_i \rightarrow S^* = N - R^* < N$ でなければならない。このときは、(15) から、

$$\mathcal{R}_* \rightarrow \frac{\beta\langle\pi\rangle}{q} \cdot \frac{S^*}{N}$$

であり (図 3(b) 参照) ,

$$\frac{\beta\langle\pi\rangle}{q} \cdot \frac{S^*}{N} \leq 1 \quad (18)$$

が必要である。 $S^*/N < 1$ であるから、この条件 (18) は、条件 (17) より緩い。獲得免疫が永久免疫であることから、感染症がより消滅し易いということによると考えられる。なお、条件 (18) において $S^* = N$ とすれば、条件 (17) が得られることより、条件 (18) を、十分な時間経過後に、(1) で与えられる伝染ダイナミクスが至る定常状態において感染症が消滅するための必要条件であるとして一般性を失わない。

再生産数の時間変動

実は、(10) が定義する総再生産数 \mathcal{R}_n は次の関係式を満たすことが容易にわかる：

$$\mathcal{R}_n = (1 - q)\mathcal{R}_{n+1} + \rho_{n+1} \quad (19)$$

既に述べたように、第 n 日目に感染した個体は、翌日、第 $n+1$ 日目には感染個体として振る舞い、式 (19) の右辺第 2 項で与えられる感受性個体を感染させると期待される。そして、感染個体がいつ感染した個体であるかに依らず、すべての感染個体は同等であると仮定しているため、この感染個体が第 $n+2$ 日目以降に感染させる感受性個体数は、第 $n+1$ 日目に感染から回復すれば 0 であるが、回復しなければ、第 $n+1$ 日目に感染した個体と同じ \mathcal{R}_{n+1} で与えられると期待できる。第 $n+1$ 日目に感染から回復しない確率は $1-q$ であるから、この議論により、第 n 日目に感染個体が第 $n+2$ 日目以降に感染させる感受性個体の期待数は、式 (19) の右辺第 1 項で与えられる。

漸化式 (19) は、感染症の伝染ダイナミクスに伴う感染症罹患個体の個体群内構造を反映した再生産数の時間変動を与えるものである。しかしながら、総再生産数 \mathcal{R}_n を与える (10) から明らかなように、漸化式 (19) に対する初期条件として、 \mathcal{R}_0 を特定し、与えることはできない。ただし、(8) と (10) により、数値計算によって近似的な値を得ることは可能である (図 3 参照)。

連続時間モデルにおける瞬間再生産数

3 節で述べたように、接触確率分布 $\{P(i)\}$ が Poisson 分布で与えられる場合の差分方程式系 (3) について、時間ステップを、一般的に、適当に短い h として導入した一般化差分方程式系 (4) に対しても、同様に総再生産数が定義でき、(9) と (19) により、次の関係式が得られる：

$$\mathcal{R}(t) = (1 - qh)\mathcal{R}(t+h) + \frac{S(t+h)}{I(t+h)} \left\{ 1 - e^{-\beta\gamma h \cdot I(t+h)/N} \right\} \quad (20)$$

この関係式から、

$$\frac{\mathcal{R}(t+h) - \mathcal{R}(t)}{h} = q\mathcal{R}(t+h) - \frac{S(t+h)}{I(t+h)} \cdot \frac{1 - e^{-\beta\gamma h \cdot I(t+h)/N}}{h}$$

が導かれるので、 $h \rightarrow 0$ の極限において、次の微分方程式系が得られる：

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{R}(t)}{dt} &= q\mathcal{R}(t) - \frac{S(t)}{I(t)} \cdot \beta\gamma \frac{I(t)}{N} \\ &= q\mathcal{R}(t) - \beta\gamma \frac{S(t)}{N} \end{aligned} \quad (21)$$

この微分方程式は、連続時間モデル (5) に関する時刻 t における**瞬間再生産数** $\mathcal{R}(t)$ を与えるものと考えることができる。

微分方程式 (21) から、瞬間再生産数 $\mathcal{R}(t)$ が、形式的に、次のように与えられることがわかる (図 3 参照)：

$$\begin{aligned} \mathcal{R}(t) &= e^{qt} \left\{ \int_t^\infty \beta\gamma \frac{S(\tau)}{N} e^{-q\tau} d\tau \right\} \\ &= \int_0^\infty \beta\gamma \frac{S(\tau+t)}{N} e^{-q\tau} d\tau \end{aligned} \quad (22)$$

ただし、 $\lim_{t \rightarrow \infty} \mathcal{R}(t) < \infty$ であることを用いた。瞬間再生産数 $\mathcal{R}(t)$ は、時刻 t における感染個体が時刻 t 以後に感染力を失うまでに感染させる感受性個体数の期待値にあたる。連続時間モデル (5) から明らかなように、 $e^{-q\tau}$ は、感染個体が時刻 t から (少なくとも) 時間 τ が経過するまで感染力を保持する確率である [6, 2.1.2 節]。よって、連続時間モデル (5) についての基本再生産数 \mathcal{R}_0 は、

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}(0) = \int_0^\infty \beta\gamma \frac{S(\tau)}{N} e^{-q\tau} d\tau \quad (23)$$

で与えられる。

6 結語

本稿に記した感染症伝染ダイナミクスに関する離散時間モデル (1), 特に, 他個体との接触について Poisson 過程を仮定した (3) によって, これまで主流として研究されてきた連続時間モデルによる感染症伝染ダイナミクスの研究結果を再検討できることには意義がある。そもそも, 現実の感染症の伝染ダイナミクスは, 離散時間ステップにおける過程として扱われる方がより合理的であると考えられる場合が多いことを鑑みると, そのような再検討によって, 従来, 連続時間ダイナミクスモデルの研究によって得られてきた理論的結果では見落とされてきた重要な論点を見いだせる可能性があるからである。

とりわけ本稿で焦点を当てた再生産数の時間変動は, 感染症の伝染ダイナミクスの特性の時間変動を特徴づける重要な指標になりうる。再生産数が大きき時期は伝染ダイナミクスが「活発」な時期であると解釈でき, 感染症対策をその時期に集中することによって, より効率的な伝染抑制が達成できるかもしれない。この意味でも, 感染症伝染ダイナミクス (1) や (3) における再生産数の時間変動を記述する漸化式 (19) についてのより詳細な数理的な研究は基礎理論の研究として有意義であろう。その研究の成果については, 別途発表の予定である。

系 (1) で与えられる, より一般的な仮定に基づく離散時間ダイナミクスの数理モデリングの合理的な変更によって導出される応用・発展モデルの研究により, これまであまり議論されてこなかった, 様々な連続時間ダイナミクスモデルの数理モデリングとしての合理性の検討ができるばかりでなく, 合理的な数理モデリングに従って新しい伝染ダイナミクスモデルを構築し, 感染症の伝染ダイナミクスに関する新しい論点を見いだすことのできる可能性にも期待したい。

参考文献

- [1] Å. Brännström and D.J.T. Sumpter. The role of competition and clustering in population dynamics. *Proc. R. Soc. B*, Vol. 272, pp. 2065–2072, 2005.
- [2] J.E. Franke and A.-A. Yakubu. Disease-induced mortality in density-dependent discrete-time S-I-S epidemic models. *J. Math. Biol.*, Vol. 57, pp. 755–790, 2008.
- [3] 稲葉 寿. 基本再生産数 R_0 の数学. 日本数理生物学会ニュースレター, Vol. 64, pp. 1–7, 2011.
- [4] A.J. Nicholson and V.A. Bailey. The balance of animal populations. Part I. *Proc. Zool. Soc. Lond.*, Vol. 1935, No. 3, pp. 551–598, 1935.
- [5] T. Royama. *Analytical Population Dynamics*. Chapman & Hall, London, 1992.
- [6] 瀬野裕美. 数理生物学：個体群動態の数理モデリング入門. 共立出版, 東京, 2007.
- [7] 瀬野裕美. 個体群動態の数理モデリング序論, シリーズ 数理生物学要論 巻1 「『数』の数理生物学」 (日本数理生物学会 編, 瀬野裕美 責任編集), p.1–p.43, 共立出版, 東京, 2008.
- [8] 瀬野裕美. 感染症個体群動態に関する時間離散モデルについての考察. 京都大学数理解析研究所講究録, Vol. 1663, pp. 20–29, 2009.
- [9] 瀬野裕美. 離散型と連続型の SIRS モデルの Dynamical Consistency. 京都大学数理解析研究所講究録, Vol. 1751, pp. 63–74, 2011.
- [10] 瀬野裕美. 離散型 Kermack–McKendrick SIR モデルの特性. 京都大学数理解析研究所講究録, Vol. 1757, pp. 37–43, 2011.