

連続状態変数に基づく感染症のタイプ別再生産数とその応用

The type-reproduction number based on continuous state variables and its applications

東京大学大学院数理科学研究科 稲葉 寿 (Hisashi INABA)

Graduate School of Mathematical Sciences, University of Tokyo

多状態の感染個体群において、特定の状態（種類）のホストによる二次感染者再生産に着目した場合の再生産数をタイプ別再生産数 (type reproduction number) と呼ぶ ([9], [4], [6])。すなわち、タイプ別再生産数 T は、特定の種（ターゲットホスト）の感染個体とその感染状態の全期間に再生産する同種（同状態）の 2 次感染個体の平均数に他ならない。ただし、注意せねばならないのは、再生産過程は世代毎に考えられているので、別の状態や種を経由する迂回的な再生産をすべて考慮して、中間段階でターゲット個体群を経由することなく、はじめて同種の感染個体が再生産される場合をすべてカウントする必要がある。タイプ別再生産数は特定集団へのワクチン導入によって流行を根絶するための閾値（臨界免疫化割合）計算に欠かせない重要な概念である。

これまでの研究では、ホスト集団が離散的な状態数 $n = 1, 2, 3, \dots$ で分類されるような多種系である場合に関して、タイプ別再生産数が定式化されてきた。本報告では感染ホストの状態変数が連続的である場合におけるタイプ別再生産数を定義して、それによって、非ターゲット感染個体群の再生産条件が劣臨界的である場合に、全ホスト個体群の閾値条件を定式化できることを示す。このような連続状態モデルは、年齢構造をもつ個体群におけるワクチン接種や隔離による根絶条件を導くために応用できる。

1 状態空間が有限次元の場合

1.1 実時間モデル: R_0 とマルサスパラメータ

ホストが N 種（状態）からなる感染症流行モデルにおいて、感染者のいない平衡状態における線型化方程式は一般に以下の形式を持つ：

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) = (M + Q)x(t), \quad (1.1)$$

ここで $A = M + Q$, M は非負行列で、二次感染の発生率を要素とし、 Q は本質的非負行列（対角要素以外の要素が非負である行列）であり、その非対角要素は状態間遷移強度をあらわし、対角要素は状態からの離脱率を表す。一般にそのスペクトル上限 (spectral bound) は負であると仮定できる：

$$s(Q) := \sup\{\Re \lambda : \lambda \in \sigma(Q)\} < 0.$$

(1.1) に対応する次世代行列は

$$K = M(-Q)^{-1},$$

であり、そのスペクトル半径が基本再生産数である：

$$R_0 = r(K), \quad (1.2)$$

Diekmann and Heesterbeek (2000 [2]), van den Driessche and Watmough (2002 [12]) は以下の主張を示した：

$$\text{sign}(R_0 - 1) = \text{sign}(r_0), \quad (1.3)$$

ここで、 r_0 は生成素 A の dominant eigenvalue であり、同時に流れ $T(t) = e^{tA}$ の成長上限 (growth bound) である：

$$\begin{aligned} \omega(A) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\log \|T(t)\|}{t}, \\ r_0 &= s(A) = \omega(A). \end{aligned} \quad (1.4)$$

したがって、閾値定理は以下の主張に還元される： M は正値、 Q は本質的非負、 $A = M + Q$ でかつ $s(Q) < 0$ のとき、

$$\text{sign}(r(M(-Q)^{-1} - 1)) = \text{sign}(s(A)). \quad (1.5)$$

稲葉 (2008 [6]) は K が分解不能という仮定の下で (1.4) を示している。そのさいに、モデル (1.1) が定数変化法によって再生方程式に変形されることを利用した。実際、 $v(t) = Mx(t)$ とすれば

$$v(t) = Me^{tQ}x_0 + \int_0^t Me^{sQ}v(t-s)ds, \quad (1.6)$$

という再生方程式を得る。このとき次世代行列は再生核の積分

$$K = \int_0^\infty Me^{sQ}ds = M(-Q)^{-1},$$

として定義される。 K は世代別にみた累積感染発生数ベクトルを次世代のベクトルに写す作用を表現していることがわかる。

最近、Diekmann, Heesterbeek and Roberts (2009 [3]) は一般に K や $M + Q$ が分解不能でなくとも (1.4) が成り立つ事を示している。Thieme (2009 [11]) は同様な主張を無限次元の状態空間の場合へ拡張しているが、そこでも、はや分解不能性などは必要ではない。

Proposition 1.1 (Thieme 2009 [11]) X は正規 (normal)、再生的 (reproducing, generating) な閉凸錐 X_+ をもつ順序バナッハ空間とする。 B は X のレゾルベント正値作用素で、 $s(B) < 0$ とする。その正摂動 (C は正作用素) $A = B + C$ は再びレゾルベント正値で、

$$\text{sign}(s(A)) = \text{sign}(\rho(C(-B)^{-1}) - 1)$$

が成り立つ。

1.2 世代モデル: R_0 と状態別 (タイプ別) 再生産数

初期感染個体群からみて n 世代目の新規感染個体群サイズは

$$v_n(t) = \int_0^t Me^{sQ}v_n(t-s)ds, \quad v_0(t) = Me^{tQ}x_0,$$

で与えられるから、 n 世代目の累積感染総数を $V_n = \int_0^\infty v_n(t)dt$ とおけば、世代ごとにみた感染個体群サイズの変動は以下の差分方程式で表される：

$$V_{n+1} = KV_n. \quad (1.7)$$

K の状態集合 $\Omega = \{1, 2, \dots, N\}$ を分割して、 $\Omega = \Omega_1 \cup \Omega_2$ とする。 Ω_1 はターゲットの状態変数の集合、 Ω_2 は非ターゲットの状態集合とする。一般性を失うことなく $\Omega_1 = \{1, 2, \dots, \ell\}$, $\Omega_2 = \{\ell+1, \dots, N\}$ とおける。 K をブロック行列で表す。 K_{11} は $\ell \times \ell$ 行列で、ターゲット集団の自己再生産を示す：

$$K = \begin{pmatrix} K_{11} & K_{12} \\ K_{21} & K_{22} \end{pmatrix}.$$

P をターゲット状態への射影作用素とする：

$$P := \begin{pmatrix} I_{11} & O_{12} \\ O_{21} & O_{22} \end{pmatrix},$$

このとき以下のように分解される：

$$K = PK + (I - P)K = K_1 + K_2,$$

そこで、 $r(K_2) < 1$ という仮定の下で、状態 1 の状態別（タイプ別）再生産行列 M_1 を

$$M_1 = K_1(I - K_2)^{-1}, \quad (1.8)$$

と定義する。このとき M_1 は

$$M_1 = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} \\ O_{21} & O_{22} \end{pmatrix},$$

という形をしているから、 $r(M_1) = r(M_{11})$ である。もし M_{11} が分解不能であれば $T_1 := r(M_1) = r(M_{11}) > 0$ である。

もしも状態空間 Ω が非出生状態（新規感染者が発生しない状態）を含む場合、 K は次世代行列ではなく、状態 1 が出生状態、状態 2 を非出生状態と分割した場合、 M_{11} が次世代行列になり、 $r(M_{11}) = r(M_1)$ が基本再生産数になる。

T_1 が状態 1 の状態別（タイプ別）再生産数であり、Roberts and Heesterbeek (2003) の主張は、 $r(K_2) < 1$ であれば、

$$\text{sign}(R_0 - 1) = \text{sign}(T_1 - 1), \quad (1.9)$$

ということである。Inaba and Nishura (2008) は K と M_{11} が分解不能という仮定のもとで上記を示したが、それらは以下の Li and Schneider (2002 [7]) の定理に含まれる：

Proposition 1.2 (Li-Schneider (JMB 2002)) K を分解不能 (irreducible) な非負正方行列とする。それが以下のように分解されると仮定する：

$$K = K_1 + K_2, \quad K_j \geq 0,$$

ここで $K_1 \neq 0$, $r(K_2) < 1$ である。このとき以下の非負行列が定義される：

$$M_1 := K_1(I - K_2)^{-1}.$$

$R_0 = r(K)$, $T_1 := r(M_1)$ とおけば以下が成り立つ：

$$T_1 > 0, \quad r\left(\frac{K_1}{T_1} + K_2\right) = 1. \quad (1.10)$$

また以下のいずれかが成り立つ：

$$R_0 = T_1 = 1, \quad 1 < R_0 < T_1, \quad 0 < T_1 < R_0 < 1. \quad (1.11)$$

上記の定理で K の分解不能性を仮定しない場合でも以下のいずれかが成り立つ：

$$R_0 = T_1 = 1, \quad 1 < R_0 \leq T_1, \quad 0 \leq T_1 \leq R_0 < 1. \quad (1.12)$$

ただし $T_1 > 0$ を仮定すれば、以下が成り立つ：

$$r\left(\frac{K_1}{T_1} + K_2\right) = 1. \quad (1.13)$$

Li and Schneider は上記の結果を離散時間の population dynamics

$$P_{n+1} = KP_n = (K_1 + K_2)P_n,$$

に適用した。 P_n は時刻 n での状態別個体群サイズであり、 K_1 は出生行列、 K_2 は死亡を含む状態間推移率の行列（生残率行列）である。その場合、 $r(K)$ は全個体群サイズの漸近的な幾何学的成長率であり、 $r(M_1)$ は離散時間モデルにおける基本再生産数に他ならない。

2 次世代作用素の分解と連続状態のタイプ別再生産数

2.1 基礎定理

Proposition 2.1 状態空間 E は total な正值錐 E_+ を持つと仮定する。次世代作用素 K は非負の irreducible (semi-nonsupporting) で、 K は以下のように分解 (splitting) されるとする：

$$K = K_1 + K_2, \quad K_j \geq 0,$$

ここで、 $r(K_2) < 1$ と仮定する。このとき以下の非負作用素が定義される：

$$M_1 := K_1(I - K_2)^{-1}.$$

$R_0 = r(K)$, $T_1 := r(M_1)$ とおき、 $T_1 > 0$ であると仮定する。このとき以下が成り立つ：

$$r\left(\frac{K_1}{T_1} + K_2\right) = 1. \quad (2.1)$$

また以下のいずれかが成り立つ：

$$R_0 = T_1 = 1, \quad 1 < R_0 < T_1, \quad 0 < T_1 < R_0 < 1. \quad (2.2)$$

Proof: Schaefer の定理によって、 T_1 は M_1 の固有値で、それに対応して非負の固有関数 $\phi \in E$ が存在する。このとき

$$M_1\phi = T_1\phi = K_1(I - K_2)^{-1}\phi.$$

そこで $\psi := (I - K_2)^{-1}\phi$ とすれば、 $\psi \in E_+ \setminus \{0\}$ であって、 $K_1\psi = T_1(I - K_2)\psi$ より、

$$K\psi = \left(\frac{K_1}{T_1} + K_2\right)\psi = \psi,$$

となる。すなわち ψ は K の固有値 1 に属する非負固有ベクトルになるが、 K は irreducible であるから、 $r(\frac{K_1}{T_1} + K_2) = 1$ でなければならない。 $T_1 = 1$ であれば、(2.1) から $R_0 = 1$ である。 $T_1 > 1$ であれば、

$$\frac{K_1}{T_1} + K_2 < K_1 + K_2 < K_1 + T_1 K_2,$$

で、 $K_1 + K_2$ は irreducible なので、irreducible な非負作用素の比較定理 ([8]) によって、

$$1 = r(\frac{K_1}{T_1} + K_2) < r(K) = R_0 < T_1 r(\frac{K_1}{T_1} + K_2) = T_1.$$

また $0 < T_1 < 1$ であれば

$$1 = r(\frac{K_1}{T_1} + K_2) > r(K) = R_0 > T_1 r(\frac{K_1}{T_1} + K_2) = T_1.$$

以上により (2.2) が示された。(end of proof)

Proposition 2.2 (Thieme (2009 [11])) A は正值作用素とするば、 $B = A - I$ はレゾルベント正值で、 $s(B) = r(A) - 1$ となる。

Proposition 2.3 (Thieme (2009 [11])) E_+ は normal かつ generating とする。正作用素 $K_j : E \rightarrow E$ に関して $r(K_2) < 1$ とする。このとき

$$\text{sign}(r(K_1 + K_2) - 1) = \text{sign}(r(K_1(I - K_2)^{-1}) - 1). \quad (2.3)$$

(proof) $B = K_2 - I$, $A = B + K_1 = K_1 + K_2 - I$ とおく。前定理から $s(B) = r(K_2) - 1 < 0$, $s(A) = r(K_1 + K_2) - 1$. Proposition 1.1 から $s(A)$ は $r(K_1(-B)^{-1}) - 1 = r(K_1(I - K_2)^{-1}) - 1$ と同じ符号をもつ。(end of proof)

一般の連続状態での次世代作用素の分解は以下のように定式化できる。感染が発生する状態空間を二つに分解する： $\Omega_b = \cup_{j=1}^n \Omega_j$. ここで、 $\chi_j(\zeta)$ は部分集合 Ω_j の定義関数である：

$$\chi_j(\zeta) = \begin{cases} 1, & \zeta \in \Omega_j, \\ 0, & \zeta \in \Omega_b \setminus \Omega_j \end{cases}$$

各状態への射影作用素 P_j を、

$$(P_j u)(\zeta) = \chi_j(\zeta) u(\zeta), \quad u \in L^1(\Omega_b)$$

とすれば、分解された次世代作用素は

$$(P_j K u)(\zeta) = \chi_j(\zeta) S(\zeta) \int_{\Omega_b} \int_0^\infty A(\tau, \zeta, \eta) d\tau u(\eta) d\eta, \quad (2.4)$$

となる。

$r((I - P_j)K) < 1$ と仮定すれば、 $I - (I - P_j)K$ は非負逆転可能で、非負作用素

$$M_j := P_j K (I - (I - P_j)K)^{-1},$$

が定義できるが、これがターゲット状態 Ω_j に関するタイプ別次世代作用素であり、そのスペクトル半径 $T_j = r(M_j)$ がタイプ別再生産数になる。

2.2 応用例 1 : Critical proportion of immunization

$S(a) = B\ell(a)$ を定常的な感受性人口年齢分布とする。割合 e の個体が年齢 a_0 でワクチン接種されるとしよう。この政策のもとでの定常的な感受性人口

$$S_v(a) = (I - P)S(a) + (1 - e)PS(a), \quad (2.5)$$

ここで P は以下のような射影作用素である：

$$(Pu)(a) = \chi(a)u(a), \quad u \in L^1(\Omega_b),$$

ここで $\chi(a)$ はワクチン後の年齢階級の定義関数である：

$$\chi(a) = \begin{cases} 0, & a \in [0, a_0), \\ 1, & a \in [a_0, \infty). \end{cases}$$

上記の年齢（状態変数）分割にしたがって次世代作用素 K の分割が定義される：

$$\begin{aligned} (K_1u)(a) &:= ((I - P)Ku)(a) = \frac{S_1(a)}{N} \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(a, \tau + \zeta) \frac{\ell(\tau + \zeta)}{\ell(\zeta)} f(\tau) \Gamma(\tau) d\tau u(\zeta) d\zeta, \\ (K_2u)(a) &:= (PKu)(a) = \frac{S_2(a)}{N} \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(a, \tau + \zeta) \frac{\ell(\tau + \zeta)}{\ell(\zeta)} f(\tau) \Gamma(\tau) d\tau u(\zeta) d\zeta, \end{aligned}$$

ここで $S_1 = (I - P)S$ 、 $S_2 = PS$ である。このときワクチン政策のもとでの実効次世代作用素は

$$K_e = K_1 + (1 - e)K_2.$$

$R_e = r(K_e) \geq r(K_1)$ であるから、 $r(K_1) \geq 1$ であれば一回のワクチンでは根絶できない。そこで、ワクチン年齢 a_0 として $r(K_1) < 1$ となる年齢が選べると仮定しよう。このときポストワクチン年齢 $[a_0, \infty)$ のタイプ別次世代作用素 M_2 は

$$M := K_2(I - K_1)^{-1}.$$

と定義される。

基礎定理から、 $R_e = r(K_e) = r(K_1 + (1 - e)K_2) < 1$ となるためには以下が必要かつ十分である：

$$r((1 - e)K_2(I - K_1)^{-1}) = r((1 - e)M) = (1 - e)r(M) < 1,$$

すなわち、年齢 a_0 における臨界ワクチン接種割合は

$$e^* = 1 - \frac{1}{r(M_2)}. \quad (2.6)$$

すなわち、 $e > e^*$ であれば $R_e < 1$ となり、流行は根絶される。特に $a_0 = 0$ である場合、 $K_1 = 0$ 、 $M_2 = K_2 = K$ であるから、新生児に対する集団ワクチンの臨界値として有名な *control relation* を得る：

$$e^* = 1 - \frac{1}{R_0},$$

分離混合 (separable mixing) を仮定すれば、作用素 K_j の値域は 1 次元になる：

$$(K_1u)(a) = \frac{S_1(a)}{N} \beta_1(a) \langle F_0, u \rangle, \quad (K_2u)(a) = \frac{S_2(a)}{N} \beta_1(a) \langle F_0, u \rangle,$$

ここで F_0 は以下のように定義される正汎関数である：

$$\langle F_0, u \rangle := \int_0^\infty \int_0^\infty \beta_2(\tau + \zeta) \frac{\ell(\tau + \zeta)}{\ell(\zeta)} f(\tau) \Gamma(\tau) d\tau u(\zeta) d\zeta.$$

したがって、

$$r(K_1) = \langle F_0, \frac{S_1}{N} \beta_1 \rangle,$$

$$((I - K_1)^{-1}u)(a) = u(a) + \frac{\langle F_0, u \rangle}{1 - r(K_1)} \frac{S_1(a)}{N} \beta_1(a).$$

この場合ワクチンクラスのタイプ別次世代作用素は

$$(M_2u)(a) = \frac{S_2(a)}{N} \beta_1(a) \left[\langle F_0, u \rangle + \frac{r(K_1) \langle F_0, u \rangle}{1 - r(K_1)} \right]$$

となり、タイプ別再生産数は

$$r(M_2) = r(K_2) + \frac{r(K_1)r(K_2)}{1 - r(K_1)} = \frac{r(K_2)}{1 - r(K_1)},$$

ここで $r(K_2) = \langle F_0, \frac{S_2}{N} \beta_1 \rangle$ である。

臨界ワクチン接種率は

$$e^* = 1 - \frac{1}{r(M_2)} = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \frac{1}{\xi},$$

である。ここで $R_0 = r(K_1) + r(K_2)$ であり、

$$\xi := \frac{r(K_2)}{R_0} = \frac{\int_{a_0}^\infty \int_0^\infty \beta_2(\tau + \zeta) \frac{\ell(\tau + \zeta)}{\ell(\zeta)} f(\tau) \Gamma(\tau) d\tau c_2(\zeta) \beta_1(\zeta) d\zeta}{\int_0^\infty \int_0^\infty \beta_2(\tau + \zeta) \frac{\ell(\tau + \zeta)}{\ell(\zeta)} f(\tau) \Gamma(\tau) d\tau c_2(\zeta) \beta_1(\zeta) d\zeta}.$$

割合 ξ はワクチン接種後の年齢クラスで発生する二次感染の割合である。感染率 β が定数で、感染性期間が十分に短いのであれば、

$$\xi \approx \frac{1}{e_0} \int_{a_0}^\infty \ell(\zeta) d\zeta,$$

であり、これは定常人口において年齢 a_0 以上の人口が占める割合によって近似される。

上記の考えは多段階のワクチン接種過程に拡張できる。いま K_1 はワクチン接種以前の年齢における感染、 K_2 は一回目と二回目のワクチン接種の年齢階級で発生する感染、 K_3 は二回目のワクチン接種以降に発生する感染にそれぞれ対応する次世代作用素であるとしよう。一回目のワクチン接種割合を e_1 として、

$$r(K_1) < 1, \quad r(K_1 + (1 - e_1)(K_2 + K_3)) > 1,$$

と仮定する。すなわち 1 回目の割合 e_1 のワクチン接種では根絶ができない場合に、

$$r(K_1 + (1 - e_1)K_2) < 1,$$

の仮定の下で、2 回目の臨界免疫化割合 e_2^* は

$$(1 - e_2^*)(1 - e_1)r(K_3(I - (K_1 + (1 - e_1)K_2))^{-1}) = 1,$$

を解いて、

$$e_2^* = 1 - \frac{1}{(1 - e_1)r(K_3(I - (K_1 + (1 - e_1)K_2))^{-1})}.$$

2.3 応用例 2 : Critical proportion of isolation

症状の発症以前に感染性が獲得されるケースを考えよう。次世代作用素 K の分解において、 K_1 は未発症状態での感染 (asymptomatic transmission) に関する次世代作用素、 K_2 は発症状態での感染 (symptomatic transmission) に関する次世代作用素であるとする。このとき、 $\rho(K_1) < 1$ であれば、

$$M_2 = K_2(I - K_1)^{-1}$$

が発症状態に関するタイプ別次世代作用素である。発症者の臨界隔離割合は

$$e^* = 1 - \frac{1}{r(M_2)},$$

で与えられる。

$$(K_1\phi)(a) = S(a) \int_0^\infty \beta_1(a, \sigma) \int_0^\sigma \frac{\ell(\sigma)\Pi(\sigma)}{\ell(\zeta)\Pi(\zeta)} \phi(\zeta) d\zeta d\sigma,$$

$$(K_2\phi)(a) = S(a) \int_0^\infty \beta_1(a, \sigma) \int_0^\sigma \frac{\ell(\sigma)\Gamma(\sigma)}{\ell(\zeta)\Gamma(\zeta)} \int_0^\zeta \frac{\ell(\zeta)\Pi(\zeta)}{\ell(\eta)\Pi(\eta)} \phi(\eta) d\eta d\zeta d\sigma,$$

参考文献

- [1] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and J. A. J. Metz (1990), On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28: 365-382.
- [2] O. Diekmann and J. A. P. Heesterbeek (2000), *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, John Wiley and Sons, Chichester.
- [3] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and M. G. Roberts (2009), The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models, to appear in *Interface*.
- [4] J. A. P. Heesterbeek and M. G. Roberts (2007), The type-reproduction number T in models for infectious disease control, *Math. Biosci.* 206: 3-10.
- [5] 稲葉 寿 (編著) (2008a), 「感染症の数理モデル」, 培風館, 東京.
- [6] H. Inaba and H. Nishiura (2008b), The state-reproduction number for a multistate class age structured epidemic system and its application to the asymptomatic transmission model, *Math. Biosci.* 216: 77-89.
- [7] C. K. Li and H. Schneider (2002), Applications of Perron-Frobenius theory to population dynamics, *J. Math. Biol.* 44: 450-462.
- [8] I. Marek (1970), Frobenius theory of positive operators: Comparison theorems and applications, *SIAM J. Appl. Math.* 19: 607-628.
- [9] M. G. Roberts and J. A. P. Heesterbeek (2003), A new method for estimating the effort required to control an infectious disease, *Proc. R. Soc. Lond. B* 270: 1359-1364.

- [10] H. R. Thieme (1998), Remarks on resolvent positive operators and their perturbations, *Discrete and Continuous Dynamical Systems* 4(1): 73-90.
- [11] H. R. Thieme (2009), Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity, *SIAM J. Appl. Math.* 70(1): 188-211.
- [12] P. van den Driessche and J. Watmough (2002), Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosci* 180: 29-48.