

感染症の数理モデルと対策

要旨

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) のような新興感染症の流行下においては, 感染症数理モデルを用いた流行データ分析やシナリオ分析が政策判断の核をなす重要なエビデンスとなる. 日本ではこれまで広く取り上げられることが少ない領域であったが, COVID-19の世界的な流行により注目の集まる研究分野である. 本稿では, COVID-19の疫学的な知見に加えて, 感染症数理モデルの基礎的な考え方について述べる.

[日内会誌 109 : 2276~2280, 2020]



鈴木 絢子



西浦 博

Key words 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), 感染症数理モデル, 基本再生産数

はじめに

感染症数理モデルは, ある集団における感染症の拡がりを数式を利用して記述したものである. 感染症数理疫学は18世紀に遡る歴史の長い研究分野であるが, 近年は計算機の処理能力や計算統計学の発展に伴って, その社会実装のための研究手法が飛躍的に進歩している¹⁾. これまでも感染症数理モデルは, 欧州を中心に保健医療政策の形成過程で重要な研究手法として活用されてきたが, 新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の世界的な流行により, さらに注目を集めてきた. 本稿では, COVID-19の疫学的知見について紹介しつつ, 感染症数理モデルの基礎的な考え方について解説する.

1. 感染症数理モデルの基礎

1) SIRモデル

人から人へ直接伝搬する感染症の流行動態を捉えた基本的な数理モデルはSIRモデルと呼ばれる. SIRのそれぞれの文字は英語の頭文字を取ったものであり, 人口集団を感染のステージにより, 感受性(susceptible), 感染性(infectious)ならびに隔離や回復 (removed/recovered) の3つのコンパートメントに分け, 感染に係る状態の時間的な変化をボトムアップ式にモデル化したものである²⁾. SIRモデルの模式図を図1に示す. 最も単純なSIRモデルは系(1)で示す常微分方程式系で記述される.

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻環境衛生学分野

COVID-19. Topics : IV. Mathematical modeling and control of infectious diseases.

Ayako Suzuki and Hiroshi Nishiura : School of Public Health and Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan.

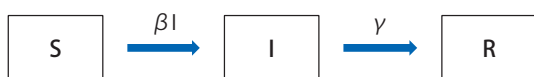


図1 SIRモデルの模式図

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \quad (1) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t)\end{aligned}$$

ここで、 $S(t)$ 、 $I(t)$ 、 $R(t)$ は集団のなかである時刻における感受性者、感染者ならびに回復/隔離者の割合を表している。 β は単位時間あたりの感染率を表す係数であるが、 $\beta I(t)$ は時刻 t における感染力 (force of infection) を与える。つまり、人口が一定である場合、ハザードである感染力は集団内の感染者数に比例することがわかる。 γ は単位時間あたりの回復や隔離による除去率であり、この逆数 γ^{-1} は感染から回復もしくは隔離されるまでの平均感染性期間を与える。ここで、式(1)の第2式を変形すると次の式(2)が得られる。

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\beta S(t) - \gamma)I(t) \quad (2)$$

新規感染者が増加している場合は $\beta S(t) - \gamma > 0$ となり、これが感染症流行の条件となる。さらに、この式は $\frac{\beta S(t)}{\gamma} > 1$ と変形することができる。時刻0においては集団の全員が感受性人口であるため、 $S(0)=1$ と置くことができ、 $\frac{\beta}{\gamma}$ が感染症流行の閾値となる。この値は、基本再生産数 (basic reproduction number: R_0) と呼ばれている。

2) 基本再生産数と実効再生産数

基本再生産数 (R_0) は、感染症疫学で最も基本となる感染性の指標であり、ある感染症に対して全員が感受性を持つ集団のなかで、典型的な1人の感染者が感染性を有する期間に再生産する二次感染者数の平均値と解釈される²⁾。基本再生産数が1より大きい場合は大規模な流行が発生し得るが、1より小さい場合には流行は自然消滅する。基本再生産数の値は、人口密度や社会構造、個体間の接触様式に関係しているため、分析を行う地域の状況により推定値に変動があるが、COVID-19の基本再生産数は中国の流行初期のデータから1.5~3.5と推定されている³⁾。

他のコロナウイルス感染症の類に漏れず、COVID-19では二次感染に係る異質性が高いことが知られており、1人の感染者が再生産する二次感染者の分布のばらつきが大きい。つまり、ほとんどの感染者は二次感染者を生み出しておらず、一部の感染者がスーパー・スプレッダーとなり、多くの二次感染者を生み出している。中国国外の疫学データを分析した研究では、感染者の80%は少数の感染者 (~10%) から発生していると推定されている⁴⁾。また、無症候者や軽症患者が多く、重症度にかかわらず、多数の二次感染者を発生させている⁵⁾ことが感染制御の難しい要因の1つである。一方で、二次感染者が多く発生する状況として、閉鎖空間に密集して集まるような環境が観察データから明らかになっており⁶⁾、このような環境を徹底して避けることで流行を抑えることが可能な感染症でもある。

対策実行下における再生産数は、実効再生産数 (effective reproduction number) と呼ばれ、実効再生産数を1以下にすることが感染症制御の目安となる。ここで基本再生産数と実効再生産数について数式を用いて考えてみよう。基本再生産数 (R_0) は数式(3)の右辺のように分解

して考えることが可能とされる⁷⁾。

$$R_0 = cbd \quad (3)$$

ここで、 c は1人が単位時間あたりに感染が成立するような有効な接触 (effective contact) を行う平均の回数 (率)、 b は有効な接触1回あたり感染者から感受性者への感染確率、 D は感染性期間の平均にあたる。マスク着用、手洗いや接触削減等の感染症対策による感染力の低下率を p とした場合、実効再生産数 (R) は以下の数式 (4) で表される。

$$R = (1 - p) R_0 \quad (4)$$

ワクチン接種による介入効果も同様に考えることが可能である。全体の集団人口を1、集団のワクチン接種比率を x と置く。ワクチン接種者を一様に免疫化できると仮定した場合に、実効再生産数 (R) は式 (4) の右辺 p を x に置き換えて表すことができる。感染症根絶のための条件は、実効再生産数 (R) が1を下回ることであり、 $(1 - x) R_0 < 1$ となる。この式を x について解いた場合の割合 $1 - 1/R_0$ は臨界免疫割合と呼ばれ、ワクチン接種率の目標値に用いられることが多い。

感染症流行下で実際に観察データを用いてリアルタイムで実効再生産数をモニタリングする場合、報告に関わるさまざまなバイアスを考慮する必要がある。代表的なものが感染から実際に検査が陽性となり感染者として報告されるまでの時間の遅れ (reporting delay) であり、現在観察されている感染者は実際の感染者より少なく報告されているため⁸⁾、統計的推定により報告遅れを調整し計算を行っている。

3) 世代時間

世代時間 (generation time) は、一次感染者の感染から二次感染者が感染するまでの期間を

表し、感染症の拡がりの特徴づける重要な指標である。実際の感染イベントは通常観測することが難しく、一次感染者の発症時刻から二次感染者の発症時刻の時間間隔を意味する発症間隔 (serial interval) で近似されることが多い。COVID-19では発症間隔が平均4.8日 (95%信用区間: 3.8, 6.1)、標準偏差は2.3日 (95%信用区間: 1.6, 3.5)⁹⁾と推定されている。COVID-19では、発症前から二次感染者を発生させていることが指摘されているが、発症間隔と感染から発症までの期間を表す潜伏期間 (incubation period) の関係を考えることで実証可能である。**図2**からわかるように、発症前から感染性を持つ場合、発症間隔は潜伏期間より短くなる。新型コロナウイルスの潜伏期間の推定値は平均5.6日¹⁰⁾であり、発症前から感染性を持つことが疫学モデルを用いた研究でも示されている。

2. SEIRモデルを用いたシミュレーション

SEIRモデルとは、前項で紹介したSIRモデルに、感染してから感染性を持つまでの感染性待ち時間 (latent period) の状態 (exposed) を加えたモデルである。SEIRモデルは式 (5) で表される。

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \varepsilon E(t) \quad (5) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \varepsilon E(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) \end{aligned}$$

ここで、 ε は感染性待ち時間の逆数である。次にSEIRモデルを用いて感染症の拡がりとの介入の効果シミュレーションで考える。**図3**は基本再生産数が2.5とした場合に、4つの感染ステージの人口の時間変化を表した典型的なシミュ

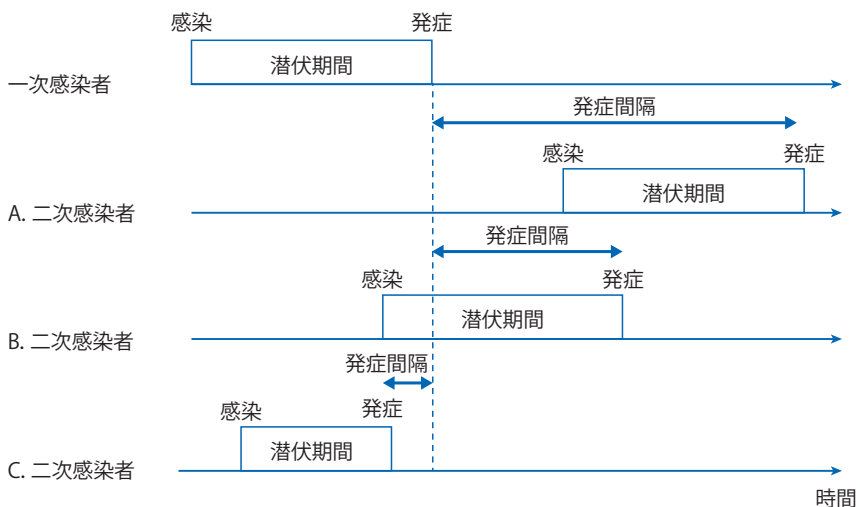


図2 発症間隔と潜伏期間の関係

A：発症時から感染性を持つ場合，発症間隔は潜伏期間より長くなる。
 B・C：発症前から感染性を持つ場合，発症間隔は潜伏期間より短くなる。

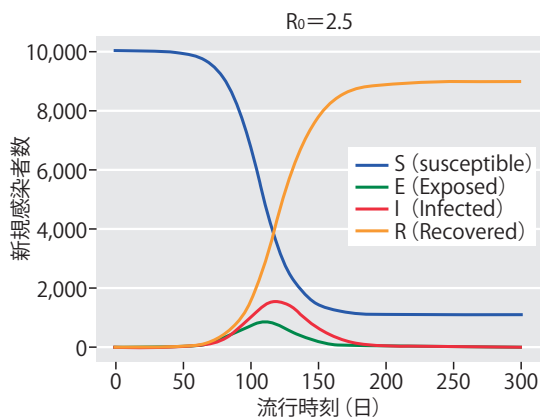


図3 SEIRモデルによるシミュレーション
 ($R_0=2.5, \gamma^{-1}=10$)

レーション結果である。このモデルでは人口の出入はないと考えており、定常状態になり感染は収束する。次に基本再生産数の違いによる新規感染者の数とスピードを比較する。図4に示したように、感染力が低いほど流行のピークは低く、且つ遅れることがわかる。さらに、基本再生産数が2.5とし、感染症流行開始から3カ月目に外出自粛の介入を行った場合を考えてみる

(図5)。60%以上接触を減少させることができた場合には、式(4)からわかるように、実効再生産数は1以下となり、感染の流行は速やかに収束に向かうことがわかる。

おわりに

感染症数理モデルの基礎となるSIRモデルと疫学的に重要となる感染性の指標を解説した。加えて、シミュレーションの1例を紹介した。本稿で紹介したモデルは、多様な感染症数理モデルのなかで最も簡単なモデルであるが、感染の拡がりや介入効果についてさまざまなシナリオを考えるために有用である。また、近年は数理モデルを観察データに適合する研究手法が一般的となり、リアルタイムでデータを分析し、感染症の流行状況の定量化や予測、介入効果の評価を行うことが可能であり、感染症対策には欠かせないツールとなっている。日本ではこれまで広く取り上げられることは少なかった専門分野で、理論疫学の研究者は限られている。理

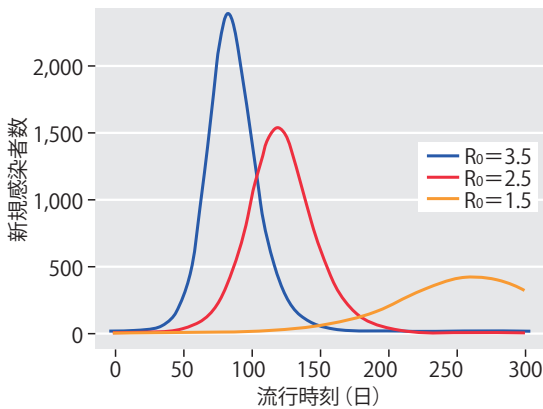


図4 基本再生産数を3.5, 2.5, 1.5とした場合のSEIRモデルによるシミュレーション

論疫学は、数学、統計学、医学、獣医学や公衆衛生学等複数の領域にまたがる学際的な学問分野であり、今後はさまざまな領域から研究者が増え、日本でも活発に研究が行われることが期待される。

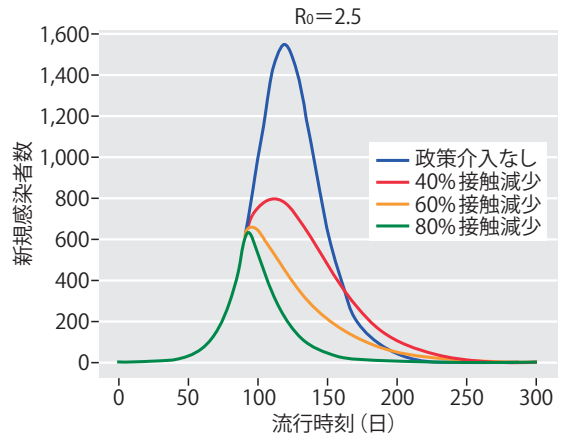


図5 政策介入による新規感染者数の動向 ($R_0=2.5$, $\gamma^{-1}=10$)

感染流行開始から3カ月後に政策介入を行った場合のSEIRモデルに基づくシミュレーション。60%以上接触を減少させることができた場合、感染の流行は速やかに収束に向かうことがわかる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Grassly NC, Fraser C : Mathematical models of infectious disease transmission. Nature Reviews Microbiology 6 : 477–487, 2008.
- 2) Anderson RM, May RM : Oxford University Press, New York. Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control. Oxford University Press, New York, 1991.
- 3) Imai N, et al : Report 3 : Transmissibility of 2019-nCoV. 2020. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-01-25-COVID19-Report-3.pdf> (accessed 2020.7.15)
- 4) Endo A, et al : Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China [version 3 ; peer review : 2 approved]. Wellcome Open Res 5 : 67, 2020.
- 5) Hao X, et al : Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. Nature 584 : 420–424, 2020. doi : 10.1038/s41586-020-2554-8.
- 6) Nishiura H, et al : Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. medRxiv, 2020.02.28.20029272.
- 7) Lipsitch M, et al : Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. Science 300 : 1966–1970, 2003.
- 8) Yan P, Chowell G : Quantitative Methods for Investigating Infectious Disease Outbreaks. Springer, 2019. ISBN 978-3-030-21923-9.
- 9) Nishiura H, et al : Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis 93 : 284–286, 2020.
- 10) Linton NM, et al : Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation : a statistical analysis of publicly available case data. J Clin Med 9 : 538, 2020. doi : 10.3390/jcm9020538.