

伝染病流行の数理モデル¹

稲葉 寿 (東京大学大学院数理科学研究科)²

1 はじめに

伝染病の数理モデルは長い研究の伝統があり、18世紀におけるベルヌーイの研究に遡ると言われる (Anderson 1991) が、日本ではこれまであまり省みられないことがない研究分野であった。その基礎は今世紀初頭のロス卿によるマラリア流行に関する閾値定理の発見とケルマック-マッケンドリック (Kermack and McKendrick) による一連の仕事によって1920-30年代に築かれた。本報告では伝染病流行の数理モデルの基本的考え方と最近におけるケルマック-マッケンドリックモデルの発展について述べ、最後に時事的なトピックスとしてエイズの流行モデルについて紹介する。

2 前期ケルマック-マッケンドリック

Kermack and McKendrick (1927) による古典的な伝染病流行モデルは、局地的な人口におけるペストなどの急速かつ短期的な流行に関するモデリングであった。病気の流行期間が短いため宿主人口の人口動態は無視できると考える。 $S(t), I(t), R(t)$ をそれぞれ感受性人口、感染人口、隔離された人口 (回復による免疫保持者ないし死亡者) とする。このとき Kermack and McKendrick model (SIR モデル) は以下のように表される:

$$\begin{cases} S'(t) = -\lambda S(t)I(t) \\ I'(t) = \lambda S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ R'(t) = \gamma I(t) \end{cases} \quad (1)$$

ここで λ は感染率、 γ は隔離率 (場合によっては病気による死亡率) である。今全体が感受性人口からなる集団 (サイズ N) を考えると線形化方程式

$$I'(t) = \lambda NI(t) - \gamma I(t) \quad (2)$$

より病気が集団に侵入可能となる条件 (閾値条件) は

$$R_0 = \frac{\lambda N}{\gamma} > 1 \quad (3)$$

となることがわかる。すなわち臨界的な人口密度 $N_{cr} = \frac{\gamma}{\lambda}$ が存在して、これ以下の密度では流行は発生しない。この R_0 は基本再生産数 (basic reproduction number) と呼ばれるが、全体が感受性である人口集団において典型的な一人の感染者が再生産する二次感染者の平均数に他ならない (Diekmann, et al. 1990)。従って $R_0 > 1$ であれば初期の感染者数は指数関数的に増大するが、 $R_0 < 1$ であれば流行は発生しない (閾値現象)。Kermack and McKendrick model は閾値条件が満たされていれば一回のピークをもつ流行がおこるが、やがて自然に終息し、しかも一定の感受性人口が全く感染せずに残るという挙動を示す。これは何故伝染病流行が自然に終息するのか、という当時の疑問に対する一つの解答を与えるものであり、インドにおけるペストの局地的流行のデータによく一致させることができた。今日では Kermack and McKendrick model としては上記のような単純化されたものだけが言及されることが多いが、彼らは初めから感染者の感染年齢 (感染してからの経過時間: disease-age) による感染力 (infectivity) の変動や感受性人口における感受性 (susceptibility) の変化等を考慮した複雑な構造化モデリングをおこなっていたことは注目に値する。

¹東大海洋研シンポジウム 2000年12月7-8日「個体群管理の最前線」

²E-mail: inaba@ms.u-tokyo.ac.jp

子供の流行病（はしか、水疱瘡、おたふく風邪等）のように長期的に人口のなかに定着している病気を表現するためには、ホスト人口の動態率を考慮する必要がある。いま b をホスト人口の出生率、 μ を自然死亡率とすれば Kermack and McKendrick model は以下のように拡張される：

$$\begin{cases} S'(t) = b - \mu S(t) - \lambda S(t)I(t) \\ I'(t) = \lambda S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ R'(t) = -\mu R(t) + \gamma I(t) \end{cases} \quad (4)$$

ただしここで $R(t)$ は免疫保持者であり、免疫は生涯持続すると想定する。垂直感染はなく、病気による死亡率の増加も無視できると仮定する。このとき総人口 $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ は $N(0) = \frac{b}{\mu}$ であれば常に一定である。そこで初めから全人口は一定値 $N = \frac{b}{\mu}$ であると仮定すれば

$$R_0 = \frac{\lambda N}{\gamma + \mu} \quad (5)$$

となることはすぐにわかるが、さらに $R_0 \leq 1$ であれば、定常状態としては病気がない定常状態 (disease-free steady state: DFSS) $(S^*, I^*) = (\frac{b}{\mu}, 0)$ だけが存在して大域的に漸近安定であり、また $R_0 > 1$ であれば、DFSS は不安定化して、病気がホスト人口に定着した定常状態 (endemic steady state: ESS) が唯一つ出現して大域的に漸近安定になることが示される。すなわちこの場合閾値条件 $R_0 > 1$ は流行が発生するだけでなく、定常状態の分岐とその安定性の変化を引き起こす条件になっている。

一般に麻疹や水疱瘡は長期的に大規模人口集団に定着して周期的に流行することが知られている。上記の SIR モデルでは長期的な共存状態の周囲での減衰振動はあるものの、持続的周期解は存在しない。そこで周期的流行現象を反映するような改良の試みが行われた。感染率の季節変動が周期解を導くことはよく知られている (梯 1990)。また潜伏期間の存在や感染相互作用項の強い非線形性によっても周期性が現れる。インフルエンザのようにウィルスの変異がホストの既存の免疫力の効果を低下させてしまうというような機構も周期的流行の要因と考えられる (Pease 1987, Inaba 1998)。一方、ホスト人口の構造、特に年齢によって感染率は大きく異なると考えられ、年齢構造の導入は周期解を導くと期待されたため、年齢構造化モデルへの拡張が行われた (Anderson and May 1991, Iannelli 1995, Inaba 1990 等を参照)。しかしながら年齢構造化 SIR モデルが持続的な周期解を導くかどうかは未だにわかっていない。

3 後期ケルマック・マッケンドリック

一般にこれまでケルマック・マッケンドリックモデルといえば、彼らの 1927 年の論文に現れたものだけが専ら取り上げられ、彼らが 1930 年代に提起したより一般的なモデル (後期ケルマック・マッケンドリックモデル) はこれまで十分に解析されないまま、ほとんど省みられることがなかった。しかしながらこの後期ケルマック・マッケンドリックモデルは、感受性人口の感受性の変動を考慮している点で、伝染病流行の本質的な側面を捉えた重要なモデルである。例えばウィルス変異による既存の免疫力の無効化という側面を取り入れたピーズのインフルエンザモデル (Pease 1987) は後期ケルマック・マッケンドリックモデルの一種であると考えることができる。

いま $s(t, \tau)$ は時刻 t 、持続時間 (感受性状態に入ってから経過時間) τ における感受性人口の密度関数、 $i(t, \tau)$ は時刻 t 、持続時間 (感染時間) τ における感染人口の密度関数、 $r(t, \tau)$ は時刻 t 、持続時間 (最近の感染から回復してからの経過時間) τ における回復して部分的に免疫化された人口の密度とする。 m と μ は夫々粗出生率、粗死亡率とし、 $\gamma(\tau)$ は感染時間 τ における回復率、 $\beta_1(\tau)\beta_2(\sigma)$ は感染時間 σ の感染者から持続時間 τ における感受性個体への感染率とする。この感染率に関しては以下のように仮定しよう： $\gamma, \beta_j \in L^{\infty}_{+}(\mathbf{R}_{+})$, ($j = 1, 2$) であり、 $\beta_1(\tau)$ は単調増加とする。感染時間 σ の感染者から全く感染経験のない感受性人口への感染率は $\beta_1(\infty)\beta_2(\sigma)$ で与えられる。ただし、 $\beta_1(\infty) := \sup_{\tau \geq 0} \beta_1(\tau)$ である。すなわち $\beta_2(\tau)$ は感染個体にお

ける感染力の変化を表し、 $\beta_1(\tau)$ は感受性個体における感受性の変動を表し、それが単調増大であるということとは感受性個体の免疫性が時間とともに減衰することを意味している。ここでは感染力と感受性の変動は独立であると仮定しているから、感染率は両者の積で表されている。このときケルマック・マッケンドリックのモデル（感受性変動モデル）は以下のように定式化することができる：

$$\begin{cases} \frac{\partial s(t,\tau)}{\partial t} + \frac{\partial s(t,\tau)}{\partial \tau} = -\mu s(t,\tau) - s(t,\tau)\beta_1(\infty) \int_0^\infty \beta_2(\sigma)i(t,\sigma)d\sigma, \\ \frac{\partial i(t,\tau)}{\partial t} + \frac{\partial i(t,\tau)}{\partial \tau} = -(\mu + \gamma(\tau))i(t,\tau), \\ \frac{\partial r(t,\tau)}{\partial t} + \frac{\partial r(t,\tau)}{\partial \tau} = -\mu r(t,\tau) - r(t,\tau)\beta_1(\tau) \int_0^\infty \beta_2(\sigma)i(t,\sigma)d\sigma, \\ s(t,0) = m \int_0^\infty (s(t,\tau) + i(t,\tau) + r(t,\tau))d\tau, \\ i(t,0) = \int_0^\infty \{\beta_1(\infty)s(t,\tau) + \beta_1(\tau)r(t,\tau)\}d\tau \int_0^\infty \beta_2(\tau)i(t,\tau)d\tau, \\ r(t,0) = \int_0^\infty \gamma(\tau)i(t,\tau)d\tau, \\ s(0,a) = s_0(a), \quad i(0,a) = i_0(a), \quad r(0,a) = r_0(a), \end{cases} \quad (6)$$

ここで (s_0, i_0, r_0) は初期データを表す。総人口を N とすればこのモデルの基本再生産数は

$$R_0 = N\beta_1(\infty) \int_0^\infty \beta_2(\zeta)e^{-\mu\zeta - \int_0^\zeta \gamma(\sigma)d\sigma} d\zeta. \quad (7)$$

与えられ、 $R_0 \geq 1$ であれば流行は自然消滅するが、 $R_0 > 1$ ではエンデミックな定常状態が存在して、定常状態における有病率が小さい場合には局所安定であることが示される (Inaba 2000b)。それ以上の性質はまだよくわかっていないが、またこのモデルで完全な感受性のクラス $s(t,\tau)$ を無視すると、ピーズのインフルエンザモデルが得られ、それは周期解を持ちうるということが最近明らかにされた (Yang 2000)。

4 エイズの流行モデルについて

エイズは HIV (ヒト免疫不全ウイルス) の感染によっておこる症候群であるが、その感染から発病に至るまでに平均的には 10 年近い時間がかかるとされる。しかもその潜伏期間においてはほとんど自覚症状はないものの、感染者の感染力は大きく変化していると考えられている。また感染経路は体液交換を伴うような行為 (性交渉、輸血、出産、注射針の共有等) に限られているが、リスク集団によって感染メカニズムは異なり、一律なモデル化になじまない。従ってエイズ流行のモデル化においては長期動態を問題にする必要があり、感染年令を構造パラメータとする必要があること、死亡率が高いためにホスト人口の変動との相互作用が無視できないこと、感染経路に応じた感染力の形態をどのように考慮するかということ等がポイントとなる。もっとも単純な場合、例えば同質的な同性愛者の集団におけるランダムな mating による HIV 流行を想定すると、上記の Kermack-McKendrick model をもとに以下のように書ける：

$$\begin{cases} S'(t) = b - (\mu + \lambda(t))S(t) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) i(t,\tau) = -(\mu + \gamma(\tau))i(t,\tau) \\ i(t,0) = \lambda(t)S(t) \\ \lambda(t) = \frac{C(P(t))}{P(t)} \int_0^\infty \beta(\tau)i(t,\tau)d\tau \end{cases} \quad (8)$$

ここで τ は感染年令、 $P(t) = S(t) + \int_0^\infty i(t,\tau)d\tau$ はリスク集団のサイズであり、 $C(P)$ は単位時間あたりの接触数を表す増加関数である。 $C(x)/x$ が非増加であれば、 $R_0 < 1$ のとき自明な定常解 $(\frac{b}{\mu}, 0)$ は大域的に安定であり、 $R_0 > 1$ では非自明な定常解が現れるが、その不安定化とともに周期解が現れることが示唆されている (Thieme and Castillo-Chavez 1993)。ここで

$$R_0 = C\left(\frac{b}{\mu}\right) \int_0^\infty \beta(\tau)e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \gamma(\sigma)d\sigma} d\tau \quad (9)$$

である。このモデルはイタリアにおける薬物濫用者の集団におけるエイズ流行予測に用いられている (Iannelli, Loro, Milner, Pugliese and Rabbio 1992)。

エイズ流行の主要な経路は現在では異性間の性的接触と薬物濫用（注射針の共有）に限定されつつあるが、特に前者はほとんどすべての成人男女がリスク集団であるために最も重大な問題である。この場合モデルは両性の非線形モデル (pair formation model) になり、関連するパラメータは非常に多く解析は困難であるが、初期侵入状態においては線形化されたモデルを考えることによって R_0 を計算できる場合がある (Knolle 1990, Diekmann, et al. 1991, Inaba 1997)。この点を単純化したモデルで説明してみよう。いま性別による差異を無視して、感染個体の状態を「感染者とペアを形成している」、「シングル」、「未感染者とペアを形成している」の3状態に分類して、感染年令 τ において各状態に見いだされる確率をそれぞれ $l_1(a)$, $l_2(a)$, $l_3(a)$ としよう。さらに ρ , σ をペアの形成率と解消率、 μ を自然死亡率（あるいは隔離率）、 $\beta(a)$ を感染時間 a において一回の性交渉当たりの感染率、 η をペア内における単位時間当たりの性交頻度とする。 ρ , σ , μ , η は一定値であると仮定する。いまペア形成は性交渉によって開始される（すなわち非性的なペア形成を無視）と仮定して、さらに HIV 侵入初期のためにエイズの発症による隔離は無視できると想定する。このとき以下が成り立つ：

$$\begin{cases} \ell'_1(a) = -(2\mu + \sigma)\ell_1(a) + \rho\beta(a)\ell_2(a) + \beta(a)\eta\ell_3(a) \\ \ell'_2(a) = (\sigma + \mu)\ell_1(a) - (\rho + \mu)\ell_2(a) + (\sigma + \mu)\ell_3(a) \\ \ell'_3(a) = (1 - \beta(a))\rho\ell_2(a) - (\beta(a)\eta + \sigma + 2\mu)\ell_3(a) \end{cases} \quad (10)$$

新たな感染はペア形成の瞬間ないしはペア内での持続的交渉による感染によってのみ発生するから、初期データは $l_1(0) = 1, l_2(0) = l_3(0) = 0$ と選ぶ。このとき解析解が以下のように求まる：

$$l_2(a) = \frac{\sigma + \mu}{\sigma + \rho + \mu} e^{-\mu a} (1 - e^{-(\sigma + \rho + \mu)a}), \quad (11)$$

$$l_3(a) = \frac{\rho(\sigma + \mu)}{\sigma + \rho + \mu} \int_0^a e^{-\int_s^a (\beta(\zeta)\eta + \sigma + 2\mu)d\zeta} (1 - \beta(s)) e^{-\mu s} (1 - e^{-(\sigma + \rho + \mu)s}) ds \quad (12)$$

一方、新しく感染した個体がひきおこす二次感染の総数は

$$R_0 = \int_0^\infty [\beta(a)\rho\ell_2(a) + \beta(a)\eta\ell_3(a)] da \quad (13)$$

であるから、以下のようにペア形成による HIV 流行の基本再生産数が計算される。

$$R_0 = \int_0^\infty S(a)\phi(a) da \quad (14)$$

ただしここで

$$S(a) := \beta(a) + (1 - \beta(a)) \int_a^\infty \beta(\tau)\eta e^{-\int_a^\tau (\beta(\zeta)\eta + \sigma + 2\mu)d\zeta} d\tau, \quad (15)$$

$$\phi(a) := \frac{\rho(\sigma + \mu)}{\mu(\sigma + \rho + 2\mu)} e^{-\mu a} (1 - e^{-(\sigma + \rho + \mu)a}) \quad (16)$$

であり、 $S(a)$ は感染年令 a で未感染者とペアを形成した場合のペア当たりの感染確率であり、 $\phi(a)$ は感染年令 a においてペアを形成する確率である。こうして計算された基本再生産数はパラメータ変化の影響や感染力変動の要因を考えていく上で重要な手がかりになる。以上のようなモデルは侵入初期の流行過程が一種のマルコフ過程によって表現されるであろうことを示唆しているが、この過程は流行の全体像を記述する非線形の基本モデルの線形化によって得られるのである。しかしながらペア形成による HIV 流行の非線形モデルをそのまま扱うのは非常に困難であり、流行の定着状態 (endemic state) の存在や安定性については理論的にはほとんどなにもわかっていない。シュミレーションによる研究については例えば Kakehashi (1998) がある。

HIV はヒトの体内において長期にわたって変異を繰り返しながら免疫系との闘争を生き延びて、最終的にエイズの発病に至ると考えられるが、こうした体内でのウィルスのダイナミクスに関する数理モデルも、

発病過程を理解して薬剤投与の効果を最適化するための手段として臨床的治療への応用が考えられてきている (Nowak and May 1991, Kirschner 1996)。また HIV 感染は感染者が抗体検査を受ける可能性は低いために感染規模を直接に知ることは困難である。従って実用的な問題としては HIV 感染者数の推定問題が重要となるが、これについては Brookmeyer and Gail (1994)、稲葉 (1994) 等を参照されたい。

5 おわりに

伝染病あるいは感染症は生命の起源や進化と不可分の現象であると考えられてきているが、人間の歴史においても大規模な伝染病の流行は、しばしば地域社会の運命を大きく左右する要因であった。第二次大戦以降、先進諸国においては保健医療体制の発展によって大規模な感染症流行は見られなくなり、寿命は著しく延長された。発展途上諸国においても天然痘の撲滅に代表されるように、先進諸国の後を追って順次感染症は制圧されるであろうという希望がもたれた。しかし 1980 年代から抗生物質耐性菌等の出現や、マラリア、結核等の従来からある感染症の再興、エイズやエボラ等の新興感染症の相次ぐ出現によって、感染症予防への楽観論は完全に影を潜めた。

伝染病流行モデルの発展においては、とりわけ 80 年代におけるエイズの世界流行が大きな役割を果たしたのは皮肉である。エイズ流行が欧米先進諸国の中枢を直撃したことが学界にも大きなインパクトを与え、感染症流行の予測と解析のための数理モデル研究が著しく促進されたのである。しかし世界的な警告と啓蒙にもかかわらず、エイズ流行は以前として進行しており、最も被害の深刻なサブサハラ地域では地域の人口構造に明確な大きな打撃を与えつつある。

ますます増大する地球人口とその活動は地球環境と生態系の破壊を進めているが、それは未知のウィルスとの接触をもたらし、人工的な薬剤の使用や高密度の住環境は既存ウィルスの適応と進化を促進するであろう。すなわち 21 世紀は人口問題の世紀であるとともに、感染症の世紀でもあると予測されるのである。ここに我々は伝染病の数理モデル研究の社会的動機を見出す。

参考文献

- [1] R. M. Anderson (1991), Discussion: The Kermack-McKendrick epidemic threshold theorem, *Bull. Math. Biol.* 53(1/2): 3-32.
- [2] R. M. Anderson and R. M. May (1991), *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford UP, Oxford.
- [3] R. Brookmeyer and M. H. Gail (1994), *AIDS Epidemiology: A Quantitative Approach*, Oxford UP, New York Oxford.
- [4] 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.
- [5] O. Diekmann, K. Dietz and J. A. P. Heesterbeek (1991), The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases I. Theoretical considerations, *Math. Biosci.* 107: 325-339
- [6] M. Iannelli, R. Loro, F. Milner, A. Pugliese and G. Rabbio (1992), An AIDS model with distributed incubation and variable infectiousness: Applications to IV drug users in Latium, Italy, *Eur. J. Epidemiol.* 8(4): 585-593.
- [7] 稲葉寿 (1994), 日本のエイズの動向と HIV 感染者数の推定について, 人口問題研究 50(4), 31-44.

- [8] H. Inaba (1997), Calculating R_0 for HIV infection via pair formation, In *Advances in Mathematical Population Dynamics -Molecules, Cells and Man*, O. Arino, D. Axelrod and M. Kimmel (eds.), World Scientific, Singapore: 355-382.
- [9] H. Inaba (1998), Mathematical analysis for an evolutionary epidemic model, in *Mathematical Models in Medical and Health Sciences*, M. A. Horn, G. Simonett and G. F. Webb (eds.), Vanderbilt University Press, Nashville, pp.213-236.
- [10] H. Inaba (2000a), Endemic threshold and stability in an evolutionary epidemic model, to appear.
- [11] H. Inaba (2000b), Kermack and McKendrick Revisited: The Variable Susceptibility Model for Infectious Diseases, to appear in *JJIAM*.
- [12] 梯正之 (1990), 数理モデルによる麻疹予防接種の効果分析, *日本公衆衛生学雑誌* 7, 481-489.
- [13] M. Kakehashi (1998), A mathematical analysis of the spread of HIV/AIDS in Japan, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 15: 299-311.
- [14] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1927), Contributions to the mathematical theory of epidemics-I, *Proceedings of the Royal Society* 115A: 700-721. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 33-55, 1991)
- [15] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1932), Contributions to the mathematical theory of epidemics-II. The problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 138A: 55-83. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 57-87, 1991)
- [16] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1933), Contributions to the mathematical theory of epidemics-III. Further studies of the problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 141A: 94-122. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 89-118, 1991)
- [17] D. Kirschner (1996), Using mathematics to understand HIV immune dynamics, *Notices of the AMS*, 43(2): 191-202.
- [18] H. Knolle (1990), Age preference in sexual choice and the basic reproduction number of HIV/AIDS, *Biom. J.* 32(2): 243-256.
- [19] J. A. J. Metz (1978), The epidemic in a closed population with all susceptibles equally vulnerable; some results for large susceptible populations and small initial infections, *Acta Biotheoretica* 27, 1/2: 75-123.
- [20] M. A. Nowak and R. M. May (1991), Mathematical biology of HIV infections: Antigenic variation and diversity threshold, *Math. Biosci.* 106(1): 1-21.
- [21] C. M. Pease (1987), An evolutionary epidemiological mechanism, with applications to type A influenza, *Theor. Poul. Biol.* 31: 422-452.
- [22] 重定南々子 (1992), 「侵入と伝播の数理生態学」, 東京大学出版会.
- [23] H. R. Thieme and C. Castillo-Chavez (1993), How may infection-age-dependent infectivity affect the dynamics of HIV/AIDS ?, *SIAM J. Appl. Math.* 53(5): 1447-1479