



# 感染症の数理モデル

北海道大学大学院医学研究院医学統計学教室

よこ た いさお  
横 田 勲

Isao YOKOTA

## はじめに

人類は有史以降、様々な感染症を経験してきた。疫学 (epidemiology) といえば、伝染病の研究を連想させる場合があるように、多くの感染症に対して、公衆衛生的な対策が大きな役割を果たしてきた。現代においては、公衆衛生学だけでなく、微生物学、免疫学、病理学などの基盤医学と、感染症数理学、行動医学のような社会医学、獣医学、栄養学、情報学、工学など様々な学問が分野横断的に組み合わせられ、感染症対策はなされる。サーベイランスによって感染症の拡大が監視され、特に新興感染症であれば、病原体やその伝播方法、病原性の強さなどの特定が行われ、対策が議論される。主にヒトからヒトへ伝播する感染症においては、基本再生産数 (basic reproduction number)、潜伏期間、発症期間などの知見を組み合わせ、感染症数理モデルを構築することで、感染症の流行に関する将来予測を行うことができる。対策の効果について、ランダム化試験による評価が難しい場合には、感染症数理モデルに基づき仮想的に対策を行わなかった場合と比較することが有用となりうる。

感染症数理モデルの定義の一つは、感染に関する状態間の遷移 (transmission) を数式で表現し、疾病の進行を推測することである<sup>1)</sup>。こういった疫学の文脈における数理モデルは、18 世紀には Bernoulli による議論がみられる。20 世紀に入ると、Kermack と McKendrick<sup>2)</sup> は先駆的な数理モデルの開発によって、感受性のある (susceptible) 人々が一定以上集まった場合に、爆発的流行 (outbreak) が起こりうることを示した<sup>3)</sup>。以降、コンパートメントモデルに基づく、現代の感染症数理モデルの基礎が築かれた。本稿では、感染症疫学に登場する基本的な

用語を解説した後、感染症数理モデルのなかでも代表的な決定論的 (deterministic) コンパートメントモデルを紹介する。

## I. 感染症疫学

### 1. 基本再生産数と実効再生産数 (effective reproduction number)

基本再生産数は病原体そのものの伝染力を表す指標である。周囲が全員、感受性がある場合に、一人の感染者から平均的に何人感染させるか、が定義である。自然状態、これは、何も対策を講じない状態で、かつ周囲に免疫を獲得した者がいない場合に、どのくらい新規感染者が発生するかを表す。初期値、すなわち時点ゼロにおける再生産数という意味を込めて、 $R_0$  と表されることが多い。そのため、パンデミック初期の丁寧な追跡調査による観察から、基本再生産数を計算することができるかもしれない。しかし実際には、index case である証明が困難である場合や、変異によって基本再生産数が増加する場合には単純に計算することはできず、何らかの仮定の下において推定することになる。いくつかの病原体に関する基本再生産数を挙げると、麻疹は 12 から 18、百日咳は 12 から 17、風疹や天然痘は 6 から 7、ポリオは 5 から 7、おたふくかぜは 4 から 7、SARS-CoV-2 (野生株) は 2 から 6、エボラは 1.5 から 2.5、インフルエンザは 1.5 から 1.8 である<sup>4)</sup>。

ワクチンや治療薬がなくとも、隔離や感染が生じやすい行動を避けるといった行動変容によって、伝染しやすさは変化する。気温や湿度の変化によって人々が何もしなくても伝染しやすさは変化するかもしれない。理由はさておき、再生産数は時間とともに変化するため、時点  $t$  における再生産数  $R_t$  と表し、

これを実効再生産数と呼ぶ。実効再生産数が1を上回れば、感染者数が増加することを表し、実効再生産数が1を下回れば、感染者数が減少傾向にあり、収束に向かっていることを表す。そのため、パンデミック期において、実効再生産数をモニタリングすることにより、対策の効果や必要性を評価することが基本的なアプローチとなる。

実効再生産数の最も正確な計算方法は、各感染者の感染経路を完全に追跡できれば、1人から何人の感染が発生したかを数え上げることで求められる。感染が拡大し、追跡調査が完全に行えない場合、ある感染者の感染成立から伝染して次の感染が成立するまでの時間である世代時間の確率分布を基に、集団で観測されたデータから推定する。中でも粗い近似的な計算方法は、過去の感染者数を、平均感染期間ごとに区切り、直前とそのひとつ前を比較すればよい。例えば、パンデミック初期のSARS-CoV-2では、平均感染期間は5～7日前後といわれたため、休日は検査がやや減る特徴を考慮し、ある週の合計感染者数を、その前の週の合計感染者数で除した比をもって、簡易的に実効再生産数とみなすことができた。なお、オミクロン株以降、平均感染期間が短縮されたと考えることから、この計算方法では実効再生産数を1から離れた値で評価してしまうため解釈することができない。

## 2. 集団免疫 (herd immunity)

基本再生産数から得られることに、感染が収束する段階 (endemic) に達するには、集団全体の何割が免疫を獲得すればよいか計算できることがある。この閾値は集団免疫閾値と呼ばれ、 $1 - 1/R_0$  という簡単な式で得られる。実効再生産数が1になるには、感受性のある対象者が集団全体の何割減った場合であるかを考えることにより得られる。例えば、 $R_0=5$ である感染症であれば、感受性を持つ対象者が集団の1/5になった場合、1人の感染者から1人の新規感染者だけ発生させる、 $R_t=1$ の状態となる。すなわち、 $1 - \frac{1}{5} = 80\%$ が集団免疫閾値となる。ここで、集団免疫閾値だけ感染すれば、新規感染がなくなるわけではないことに注意してほしい。集団免疫閾値に達したならば、何も対策をしない自然状態で放っておいても、新規感染者は減っていくことを意味するのであり、閾値達成後も新規感染は発生する。

## II. 流行動態に関する数理モデル

ある感染症に対して、それぞれのヒトは今後感染しうる (感受性のある; susceptible) 状態、感染している状態、回復した状態のようにいずれかの状態にある。一番簡単な例として、1度感染すれば生涯にわたる免疫を獲得し、もう二度と感染することはなく、感染期間中のみ他者へ感染させるような感染症を考えよう。ある集団について、この感染症がどのような流行動態を示すだろうか。図1に示すように、感受性 (Susceptible)、感染 (Infectious)、回復 (Recovered) の3通りのコンパートメントを置き、コンパートメント間はSからI、IからRの時間経過をたどるように表せるだろう。このモデルは各コンパートメントの頭文字をとってSIRモデル、もしくは提案者らの名前をとってKermack-McKendrickモデルと呼ばれる。ある時点 $t$ での感受性、感染、回復にある人数の集団全体に対する割合をそれぞれ $S(t)$ 、 $I(t)$ 、 $R(t)$ と書く。すべての $t$ について、 $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ が成立する。感染率 (ここでは1日あたり感染者1人から未感染者何人に移すか)を $\beta$  [単位: 1/time]と書けば、ある時点 $t$ では、 $S(t)$ と $I(t)$ の間で感染機会があるため、 $\beta S(t)I(t)$ が1日あたりの新規感染者割合と表される。同様に、回復する率を $\gamma$  [単位: 1/time]と書けば、ある時点 $t$ では、 $I(t)$ の回復しうる候補がいるため、 $\gamma I(t)$ が1日あたりの回復者数割合となる。この人数割合の変化をまとめると、以下のような常微分方程式の系で表すことができる。

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

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

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

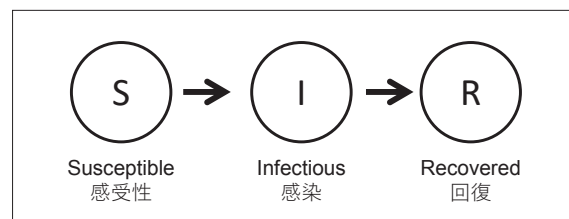


図1 SIR (susceptible-infectious-recovered) モデル

感染率、回復率は、それぞれ感受性、感染のコンパートメントに滞在する平均時間の逆数である。感染拡大初期においては  $S(0) = 1$  であるから、感染に関する常微分方程式に注目すると、

$$\frac{dI(0)}{dt} = [\beta - \gamma]I(0),$$

$$\frac{dI(0)}{dt} / I(0) = \beta - \gamma$$

と変形され、感染者は指数関数で増えることを意味する。そして、この感染拡大率は基本再生産数を反映した指標であり、 $R_0 = \beta/\gamma$  のような関係を持つ。

例えば、やや感染力の強いインフルエンザを想定し、基本再生産数が  $R_0 = 2$ 、感染期間が2日であるような感染症の流行を SIR モデルに基づき予測してみよう。感染期間2日より  $\gamma = \frac{1}{2} = 0.5$  であり、 $R_0 = \beta/\gamma$  から  $\beta = 1$  である。初めに未感染者が40人、感染者が1人という41人の集団において、平均的な各コンパートメントの人数予測を図2に示す。感染者数は8日目あたりで7名程度をとり、9日目あたりでおおよそ半分の人間が既感染となる。集団免疫の閾値 ( $1 - \frac{1}{2} = 0.5$ ) に達した後、感染者数は減り続け、最終的に33名程度が感染し、8名程度が未感染のままとなる。一方、同じ感染症でありながらも、20名が既にワクチン接種で免疫を獲得しており、初めに未感染者が20人、感染者が1人という41人の集団ではどうなるだろうか。この場合の平均的な各コンパートメントの人数予測を図3に示す。当初より集団免疫の閾値に達しているため、平均的に感染者は減り続け、最終的に5名程度が新規感染し、15名程度が未感染のままとなる。ワクチン

ン接種によって集団全体での流行が抑えられることがわかる。

図3では、感染者の数が1以下であった。人間は1人、2人、と小数以下をとることはないので、奇妙に思えるかもしれない。図3で示した人数は、「平均的な」結果を示している。よって、実際には2日目には4,5人が感染してしまうかもしれないし、誰にも移すことなく流行が終了してしまうかもしれない。集団で感染者が消滅する確率を簡易的にはあるが、Poisson 分布を用いて予測することができる。感染者1人が何人に伝染させるかは、引数が実効再生産数の Poisson 分布で近似するならば、実効再生産数が1の場合、誰にも移さない（感染症が消滅する）確率は36.8%、実効再生産数が2の場合、誰にも移さない（感染症が消滅する）確率は13.5%となる。もちろん、何人に伝染させるかに関して、より正確な確率分布が得られれば、計算結果は変化する。

コンパートメントモデルでは、集団に対して、対象者ははじめに定めた集団に限られ、時間経過につれて新たな対象者が参加することはない閉じた集団 (closed population) であること、集団内のヒトは均質 (homogeneous) であることを仮定する。また、初期状態とコンパートメント間の関係式、パラメータ値だけから将来が定まるという点から決定論的モデルと分類される。統計学者 George Box の格言に “All models are wrong, but some are useful (すべてのモデルは間違っている、しかし一部のモデルは有用だ)” がある。統計モデルに対して言われたものの、数理モデルに対しても同じことが言えよう。われわれは、検討する決定論的コンパートメントモデルに置いた仮定を十分に理解した上で議論を進め

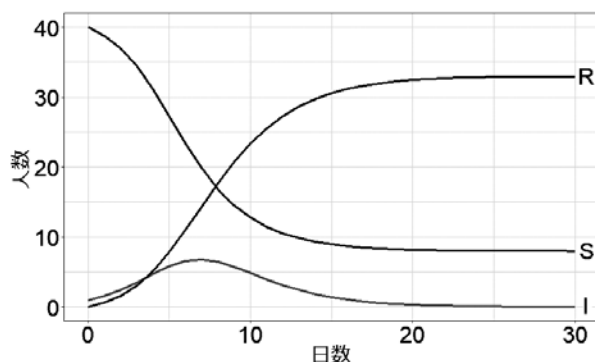


図2 SIRモデルに基づく感受性40名、感染1名から始まる流行動態

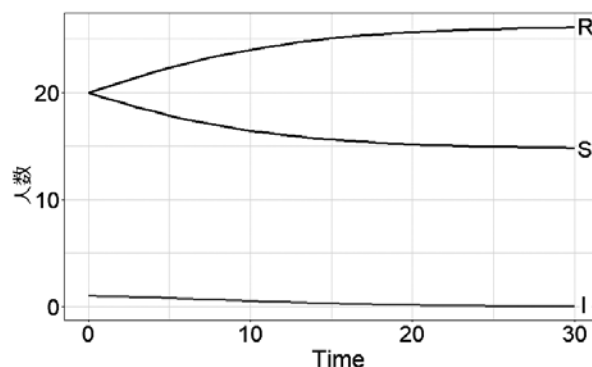


図3 SIRモデルに基づく感受性20名、回復20名、感染1名から始まる流行動態

ないと、“有用な一部のモデル”にすることができないのである。

ある地域に対しコンパートメントモデルを検討する状況で、上述の仮定の妥当性を考えてみよう。一つ目の閉じた集団である仮定は、転入や転出がないことばかりでなく、地域内で出生もないことを意味する。現実にはあり得ないが、だからといって即座に無意味なモデルとなってしまうわけではない。1シーズンだけ検討するため、その間の出入りの人数が、地域全体のごく一部に限られる場合であれば、モデルによって現実を十分近似できるだろう。二つ目の均質性の仮定は、接触機会や頻度が互いに等しいことを意味している。様々な特徴の人々が混ざる都市では厳しい仮定と言えるだろう。寄宿制の学校、航海船といった同一の閉じられた環境下で、複数の人間が生活を送るような状況では、かなり妥当な仮定になるかもしれない。比較的、接触機会の異質性を説明できる因子があるならば、コンパートメントを接触機会ごとのサブグループに分けるアプローチが考えられるだろう。他にも接触機会の異質性を考慮するための方法論は多く考えられている。

ワクチンによる免疫獲得は、感受性から回復（免疫獲得）のコンパートメントへ直接的に対象者を移すことと捉えられる。ワクチン接種が進むと、感染拡大が抑えられる理由は、感受性に含まれる対象者を減らすことができるからであると、コンパートメントモデルでは説明できる。ここで、免疫が失われ、再び感受性を持つならば、回復から感受性への遷移を有するコンパートメントモデルを考えればよい。回復後すぐに再感染しうる獲得免疫が見られない場合には、感染コンポーネント（I）から感受性コンポーネント（S）に直接戻る、SISモデル（図4）を考慮することもできる。

他にもコンパートメント自体の構造に関する拡張として、潜伏期間を考慮するため、曝露された（exposed）コンパートメントを感受性ありと発症の間に加えた、SEIRモデルは代表的である（図5）。潜伏期間中を曝露コンポーネント（E）で表し、他者へ感染させる期間を（I）で表しており、症状の有無や程度で定義するわけではないことに注意してほしい。

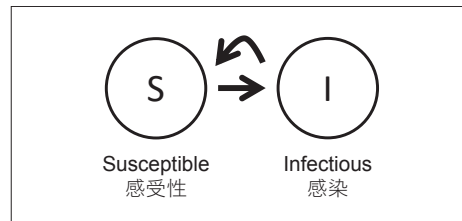


図4 SIS (susceptible-infectious-susceptible) モデル

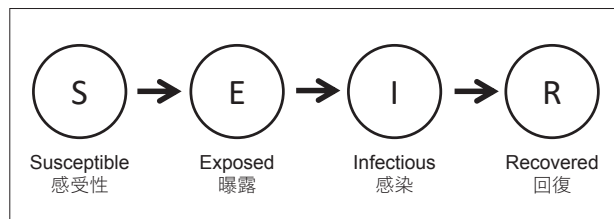


図5 SEIR (susceptible-exposed-infectious-recovered) モデル

## おわりに

COVID-19のパンデミックは、感染症数理モデル分野の方法論開発を加速させるきっかけになったと筆者は考える。コンパートメントモデルは、そのままでは柔軟性に欠ける部分が多い。感染率はウイルスの変異により、時間とともに変化があることが分かった。マスク着用や社会的距離によって接触機会の削減が図られたが、削減の程度や、そもそもの接触機会自体は人によって異なる。何より、接触機会を定量化することは困難であり、代わりの指標として、繁華街の人出や、SNSから得た情報など、様々な工夫が考えられた。こういった情報を組み合わせ、より現実性を持たせた、data-drivenなコンパートメントモデルへの拡張が進んだ<sup>4)</sup>。やや複雑なコンパートメントを設定し、それぞれの遷移を表現するパラメータを様々なデータからリアルタイムに予測したものであり、現在は提供終了したものの、google COVID-19 forecastはこれに該当する。

本稿では詳しくは扱わなかったが、agent-basedモデル<sup>4)</sup>が、計算機の性能向上により実用性が得られてきた。平たく言えば、ある地域の感染症数理モデルを作る際に、個人を乱数で発生させ、年齢や職業などの背景情報を加味して、互いの接触機会をコンピューターシミュレーション（マイクロシミュレーションともいう）するものである。行動変容の違いといった変化の効果をより現実的に予測することがで

きるかもしれない。ただし、1回のシミュレーションでは不十分であり、複数回（数百から数百万）の繰り返しを行い、平均的な挙動を確認するため、現在でもなお、計算負荷を減らす研究が欠かせない。

最後に、より詳しく感染症数理モデルを学ぶにあたって、いくつかの成書や論文を紹介する。稲葉寿先生の教科書<sup>5)</sup>や西浦博先生らの論文<sup>6)</sup>、書籍<sup>7)</sup>が和文で書かれている。洋書では、Anderson and May<sup>8)</sup>、Nelson and Williams<sup>9)</sup>、Kuhl<sup>4)</sup>などが、専門的に記述されている。

## 文 献

- 1) Krickeberg K, Hanh PTM, Trong PV. *Epidemiology. Key to Prevention*. New York: Springer; 2012.
- 2) Kermack W, McKendrick A. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc Lond Ser A*. 1927; **115**: 700-721.
- 3) Hethcote HW. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.* 2000; **42**(4): 599-653.
- 4) Kuhl E. *Computational Epidemiology. Data-Driven Modeling of COVID-19*. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2021.
- 5) 稲葉寿. 感染症の数理モデル 増補版. 東京: 培風館; 2020.
- 6) 西浦博, 稲葉寿. 感染症流行の予測: 感染症数理モデルにおける定量的課題. *統計数理*. 2006; **54**(2): 461-480.
- 7) 西浦博. 感染症疫学のためのデータ分析入門. 東京: 金芳堂; 2021.
- 8) Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. New York, NY: Oxford University Press; 1992.
- 9) Nelson KE, Williams CM. *Infectious Disease Epidemiology*. 3rd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Publishers, Inc; 2013.