

閾値を用いた感染症モデルに関する研究

東京理科大学 工学部 神田 卓郎

1. はじめに

1.1 研究背景

2009年現在、感染症の一つである新型インフルエンザが猛威を振るっており、人々の生活に様々な支障をきたしている。感染症は1929年に初の抗生物質であるペニシリンが発明されるまでは人々にとって大きな災害と捉えられてきた。しかし医学の進歩により今では様々な治療や予防ができるようになった。それでもなお世界の死因の4分の1は未だに感染症であるという。感染症の流行は、医学的・疫学的問題であるとともに、人間の接触のあり方、生活の仕方、人口動態等に依存する社会的現象であるため、実験室的観察だけでは現象を扱うことができない。感染がどのようにして発生し広がっていくのか、予防のためにどのような行為が有効であるかを知るためにも、定量的に数理モデルを用いて分析する必要がある。

普及現象を表すモデルとしては、「感染モデル」「閾値モデル」という2つのモデルが主に知られている。(各モデルの詳細については次章で説明する)感染モデルは常微分方程式によって人々の間での直接伝播を表したモデルであり、集団の構成員の同一性を仮定している。それに対し、閾値モデルは集団の構成員が持つ選好の分布に注目したところに特徴がある。これは前者と違い、各個人の異質性を考慮しており、採用のしやすさに違いを出することができる。病気のかかり易さが人によって違うのは明らかであるため、同一性を仮定している感染モデルは合理的で無いように思われる。そこで閾値モデルを用いて感染症を表すモデルを作り、検証してみる。

1.2 研究目的

閾値モデルで感染現象を表す新しいモデル(感染の閾値モデル:Epidemic Threshold Model 以下ETモデルという)を作り、既存の感染モデルとの比較検討を行う。また、モデルを感度分析することで、感染現象の特徴を掴む。

2. モデル概要

2.1 感染モデル

一般的に感染現象を表すのに用いられている感染モデルの基礎となっているものは、Kermack と McKendrick が第一論文^[1]に提起したものであり、3つの状態S(感染する可能性のある人口)、I(感染させる能力のある人口)、R(回復もしくは死亡した人口)の間での状態遷移を常微分方程式で表したものである。右式はSIR型モデルに潜伏期間の状態E(感染しているが、感染させる能力の無い人口)を導入したSEIR型モデルである。ここで β は潜伏期間に入る確率、 ϵ は感染力を得る確率、 γ は回復率や死亡率であり、また ϵ^{-1} は潜伏期間の平均値であり、 γ^{-1} は感染期間の平均値である。

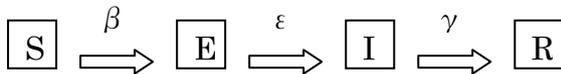


図1:SEIR型感染モデルの状態遷移図

2.2 閾値モデル

閾値モデルはGranovetter^[2]が提案した流行を表す数理モデルであり、次のようなアルゴリズムになっている。

●モデルが想定する人間は、未採用のままか採用に転ずるか2通りの行動オプションを持つ。

($\sigma=0,1$ の2値表現)

$$\frac{dS(t)}{dT} = -\beta S(t)I(t) \quad (1.1)$$

$$\frac{dE(t)}{dT} = \beta S(t)I(t) - \epsilon E(t) \quad (1.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dT} = \epsilon E(t) - \gamma I(t) \quad (1.3)$$

$$\frac{dR(t)}{dT} = \gamma I(t) \quad (1.4)$$

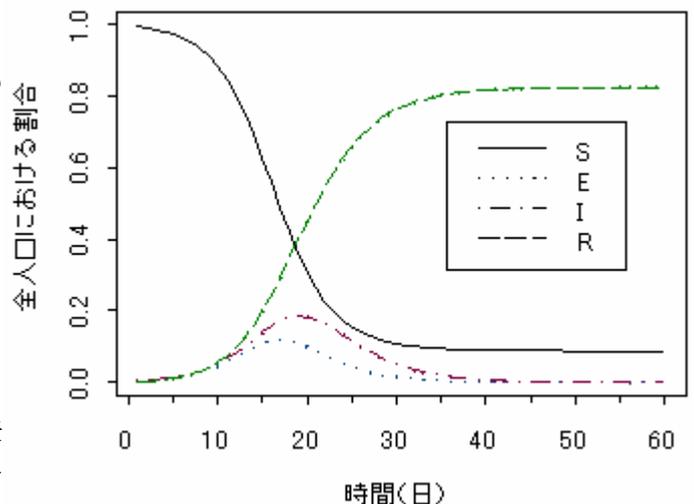


図2: 感染症流行のシミュレーション.
式(1.1)~(1.4)のSEIR型に基づく.
パラメータはインフルエンザを参考
($\beta=0.0048$, $\epsilon^{-1}=2.0$, $\gamma^{-1}=3.5$)

●各人が固有の閾値を持ち、採用している総人数が自らの閾値以上になると不採用から採用に転ずる。

●時刻 t での採用人数を x_t とし、 x_t 以下の閾値を持つ構成員の総数を $f(x_t)$ とすると、次の時刻 $t+1$ における新たな採用人数 x_{t+1} は次の通りである。

$$x_{t+1} = f(x_t) \quad (2.1)$$

●最終的な普及率を求めるには、 $t \rightarrow \infty$ として次の方程式を解けばよい。

$$x_{\infty} = f(x_{\infty}) \Rightarrow x_{final} = x_{\infty} \quad (2.2)$$

また、閾値モデルが適応できるとされているのは、各個人の採り得る選択肢が2つであり、そのコストと便益が他人の選択状況に依存している場合である。このとき以下の3つの仮定の下で普及現象をモデル化することができる。

(仮定 1)各個人は固有の閾値を持っており、採用率が閾値以上になったとき採用に転ずる。

(仮定 2)各個人の閾値は集団全体である確率分布を持っている。

(仮定 3)各個人の閾値は時間的に一定である。

以上の条件により、閾値モデルは他人の選択状況を観察し、自身で合理的に判断して採択を行う場合（流行の髪型にすること、暴動への参加など）にのみ用いられ、感染症の流行には用いられてこなかったのである。しかし、感染症においても選択肢は感染「している」か「していない」かの2つであり、隣人の多くが感染していたら自身も感染し易いのは明らかである。よって(仮定 1)は十分に仮定できる。また、閾値は人の性別や年齢、過去の病歴や体質等個人の特徴によって決まるものであり、体調の変化等で左右することがあるとはいえ、基本的には個人特有の値である。よって(仮定 2)(仮定 3)も仮定することができると考えられる。以上のことより、閾値モデルを使って感染現象を表せる可能性は十分にあると思われる。

3 ET モデル (提案モデル)

3. 1 ET モデルの概要

ET モデルは閾値を用いて流行を表した石井のモデル^[3]や中井のモデル^[4]を参考に、感染症を表せるように改良したものである。今回は感染症の中でも現在注目されているインフルエンザに適応できるように設定したモデルを提案する。以後この論文では感染症の例としてインフルエンザのパラメータや特徴を用いる。ET モデルの簡単なアルゴリズムは以下のようになっている。(詳しくは付録のプログラム参照)

閾値、隣人数というパラメータを持つ人々が

①前の日に接触した人々(隣人)の感染率を観察し、自身の閾値より高い場合は潜伏期間に転ずる。

②一定の潜伏期間が経過すると発症し、感染者となる。

③さらに一定の感染期間が経過すると感染から回復する。(一度感染した者は二度と感染しない)

④各人は小さい確率でグループ内の感染率に関わらず急に感染に転ずる。(突然変異)

という行動を繰り返すことによって流行を発生させる。

隣人内での感染率のみを参照しているのは、感染経路として周囲からの飛沫感染(咳やくしゃみなどによって空気中に散布したウイルスによる感染)を想定しているからである。なお、突然変異とは飛沫感染以外の感染経路や体調不良による免疫力の低下など、その他の発症可能性を全てまとめたものである。

変更できるパラメータは以下のようになっており、閾値や日々の隣人数には確率分布を用いることが出来る。(接触する隣人数、隣人の種類は毎日変化できる)

N : 全体の人数 K : 隣人数 T : 閾値 S_n : 初期採用者数 I : 感染期間 E : 潜伏期間 μ : 突然変異率

3.2 シミュレーション

ET モデルを用いてシミュレーションをしてみると図 3 のように既存の感染モデルと同じような形の曲線を得ることができた。ここでのパラメータは適当に設定しているが、全体人数 N 、初期採用者数 S_n 、感染期間 I 、潜伏期間 E は SEIR 型のモデルと同じ数値に設定している。なお、

隣人数 K と閾値 T の範囲は簡単のため一様分布にしている. このように既存のモデルに非常に近い動きを示していることから, このモデルにはある程度の妥当性があるように思われる.

3. 3 感度分析

ここではさらにパラメータを変化させ, 感染現象の動態を観察し, そこから読み取れることを述べていく. 図 4~6 は閾値 T の範囲, 感染期間 I , 突然変異率 μ をそれぞれ変化させたものである. なお, 変化させたパラメータ以外は図 3 と同様のパラメータとしている.

図 4 より閾値が高いほど感染の拡大が起こりにくいことが分かる. よってワクチンの予防接種や薬の予防投与などの閾値を上げる試みは非常に有効であると考えられる. 図 5 からは感染期間が長いほど大きな流行になることが読み取れる. つまり感染期間には外出を控えたり, マスクを着用したりするなどしてウイルスを散布しないように心がければ, 感染の拡大が抑えられるということである. また, 図 6 からは突然変異率が高いほど大きな流行になることが分かる. これは大流行しているときには隣人以外からの影響も大きく受けているということである. よって満員電車などで他人と密集する機会の多い首都圏では感染が拡大し易いといえるので注意が必要である. このように ET モデルからは実際に現実世界で言われているような対応策を導き出すことができた. よって, モデルの妥当性はさらに増したといえる.

また, 図 6 からは突然変異率が大きいほど, 早く感染が収まっていることが分かる. このように, 基本的には流行が大きくなればなるほど縮小するのも早いのである. これは感染者が早く増えると, 回復して二度と感染しなくなる隔離者も早く増えていくので, 感染者数が単調に減少していくからである. (ちなみに図 5 は感染者である期間が長いので感染の縮小は遅くならない.) この感染者の増加, 減少についての詳しい考察は次節で行う.

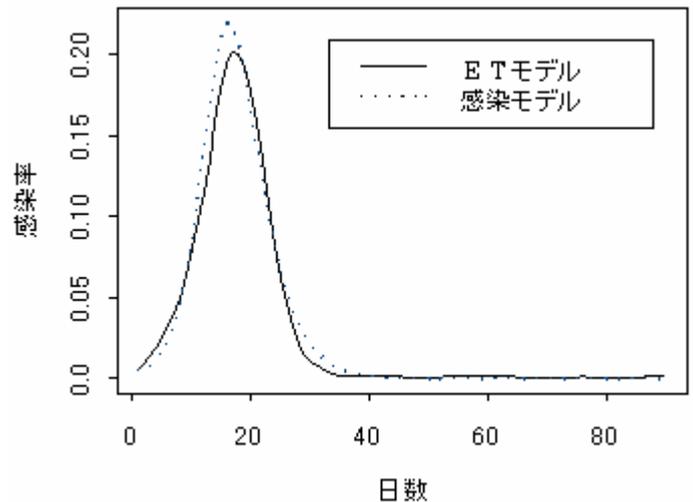


図 3 : 図 1 の SEIR 型モデルと ET モデルの重ね合わせ. ($N=200, K=1\sim 5, T=0.25\sim 0.6, S_0=1, I=3.5, E=2, \mu=0.0045$, シミュレーションは 100 回繰り返し)

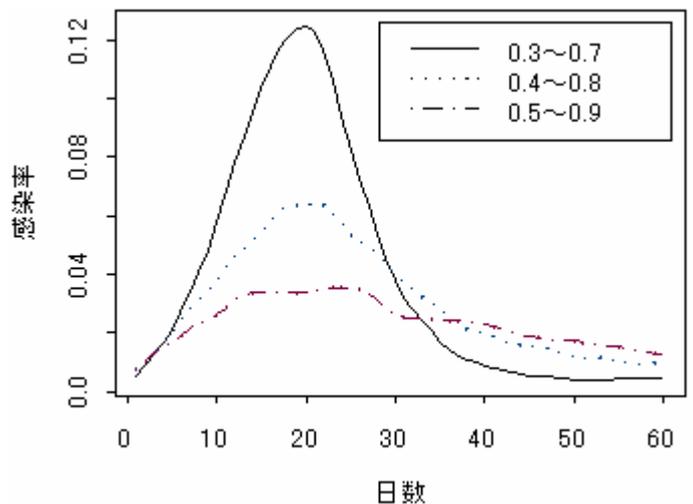


図 4 : 閾値 T を変化させたシミュレーション (T 以外のパラメータは図 3 と同じ)

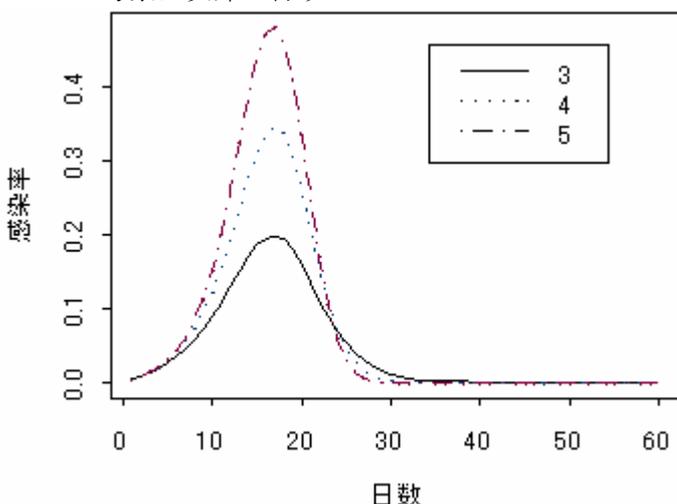


図 5 : 感染期間 I を変化させたシミュレーション (I 以外のパラメータは図 3 と同じ)

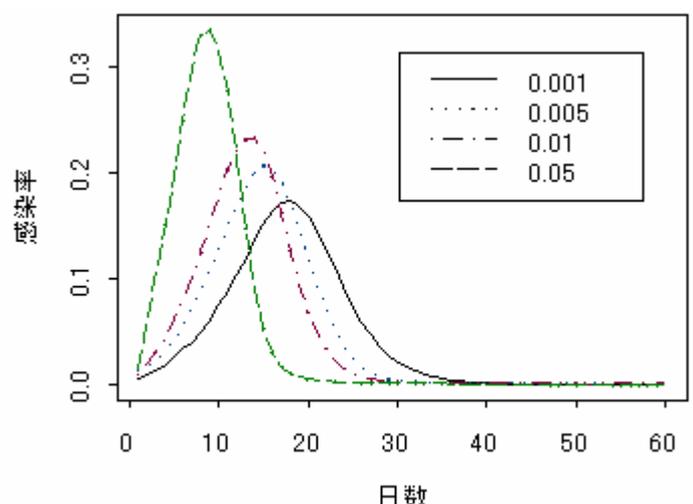


図 6 : 突然変異率 μ を変化させたシミュレーション (μ 以外のパラメータは図 3 と同じ)

3. 4 感染症の伝播能力に関する考察

前節で述べたように、感染者は一定数に達するとあとは単調に減少していく。つまり未感染者の減少速度も単調増加から単調減少に変わるのである。ここで SIR 型モデルには、 $\rho = \gamma/\beta$ の値よりも未感染者 S が小さくなるとその後の感染者 I が単調減少していくという特徴が知られている。極端に言えば、初期感染者が非常に多数であり、未感染者 S が少数であれば、あとは感染は縮小していくのみなのである。例えば、図 2 の条件では $\gamma/\beta = 59.52$ であるため、未感染者 S が 59 人で初期感染者が $200 - 59 = 141$ 人であれば初期から感染者 I は小さくなっていく。つまり、流行は発生しないのである。(厳密には図 2 は SEIR 型であるため少し異なる。) このとき、 $R_0 = S(t)/\rho$ を基本再生産数といい、次の不等式(3.1)を満たすときに感染者は増大していくといえる。

$$R_0 = \frac{S(t)}{\rho} > 1 \quad (3.1)$$

これは SIR 型モデルを表す右式のうちの(3.3)式と、感染が広がる条件 $\beta > \gamma$ から求めることができる。基本再生産数 R_0 は一人の感染者から何人が感染するかを示す値であり、感染が拡大するか縮小するかの基準となる重要な指標である。この指標は国立感染研究所や WHO(世界保健機構)などが感染症の流行を分析する際にも用いられている。

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \quad (3.3)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad (3.4)$$

ET モデルにおいても感染者数が増加から減少に変化する境界はあるが、その値を式として表すことはできていない。なお ET モデルにおいては既存の感染モデルと同様に初期感染者を増やして未感染者を減らしていても、感染縮小のみを行うような結果は得られない。なぜなら、このモデルでは初期感染者は感染期間を終えるまでは回復することがないので、最初の数日は必ず突然変異によって感染者が増加するのである。またその後は、初期感染者が一度に回復するので感染者が急激に減少し、初期感染者によって感染した人々が潜伏期間を終え感染者となるので感染者が急激に増える。というように滑らかでない大きな動きをしてしまう。そのため ET モデルはすでに蔓延しつつある感染症のデータを初期値として用いるのではなく、感染症が拡大する以前の初期段階(感染者の少ない時点)でのパラメータを初期値として用いるべきである。

4. まとめと今後の課題

ET モデルは既存のモデルに近い動きをすることや、ET モデルの感度分析から現実に行われているような対応策を導き出すことができたので、感染症を表すモデルとして十分用いることができるモデルであるように思われる。今後は、ET モデルのパラメータの変化から新しい発見をしていくことや、閾値の確率分布を探していかなければならない。なお、閾値を表すには年齢、性別など免疫力に影響を与えるパラメータを設定することが有効であるように思われる。また、既存の感染モデルでいう基本再生産数 R_0 のように、感染が拡大するか縮小するかの指標となる値を見つけることも重要である。これを見つけることができれば、ET モデルは感染症の予測にも使えるモデルであると言える。一つ重要な問題点としては、前章に述べたように初期感染者の値によってモデルが極端な動きを見せることが挙げられる。これは感染からの隔離が一定の感染期間 I に従っていることから起こっているので、 I を指数分布等に従わせて変化させることによって今後修正を行っていく。

主要参考資料

- [1]Kermack & McKendrick (1991), "Contributions to the mathematical theory of epidemics - I", Bulletin of Mathematical Biology
- [2]Granovetter M (1983), "Threshold Models of Collective Behavior". The Sociological Quarterly.
- [3]石井健一(1987), 世論過程の閾値モデル-沈黙の螺旋状過程のフォーマライゼーション-, 理論と方法.
- [4]中井豊(2004), 人工社会を用いた熱狂の発生メカニズムの考察, 理論と方法.
- [5]西浦博, 合原一幸(2009), 感染症流行の数理モデルによるインフルエンザワクチン製造の資源配分の最適化, 生産研究
- [6]西浦博, 稲葉寿(2006), 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, 数理統計.

付録1. SEIR 型モデルのスク립ト

```
#パラメータ設定
N=200 #全体の人数
Sn=1 #初期感染者数
Days=60 #シミュレーション期間
beta=0.0048 #潜伏期間に入る確率
epsilon=1/2 #感染力を得る確率
gamma=1/3.5 #回復率や死亡率
#初期値
S=N-Sn
E=0
I=Sn
R=0
#各状態の人数を表す行列の作成
matSEIR=matrix(1:(Days*4),nrow=4)
matSEIR[,1]=c(S,E,I,R)
#本文の式(1.1)~(1.4)を単位時間を動かしていくことで表し、
先ほど作った行列に格納する。
for(i in 1:(Days-1)){
  S=S-S*I*beta
  E=E+S*I*beta-E*epsilon
  I=I+E*epsilon-I*gamma
  R=R+I*gamma
  matSEIR[,i+1]=c(S,E,I,R)
}
```

付録2. ET モデル (提案モデル) のスク립ト

```
#パラメータ設定
N=200 #全体の人数
Sn=1 #初期感染者数
minTh=0.3 #閾値の最小値
maxTh=0.6 #閾値の最大値
Mu=0.0045 #突然変異率
K=5 #最大隣人数
Idays=3.5 #感染期間
Edays=2 #潜伏期間
Times=50 #シミュレーション試行回数
Days=60 #シミュレーション期間
#後で使用する行列やベクトルの作成
#感染率を格納する行列
matIP=matrix(1:(Times*Days),nrow=Days)
#累積感染者数を格納する行列
matAIN=matrix(1:(Times*Days),nrow=Days)
感染率=rep(0,c(Days))
累積感染者数=rep(0,c(Days))
#合計感染期間を表すベクトル
Ribyou=rep(0,c(N))
#以下を試行回数分繰り返す
for(k in 1:Times){
  #Step1
  #一様分布に従った閾値 Th の決定
  Th=runif(N,min=minTh,max=maxTh)
  #初期の感染の有無を並べて Step に格納
  Step=rep(1:0,c(Sn,N-Sn))
  #初期感染者の感染期間を増加する
  Ribyou=Ribyou+Step
  #Step1 の感染率の算出
  IP=sum(Step)/N
  #閾値と Step を並べて行列にする
  matSimu=cbind(Th,Step)
  AIN=Sn #Step1 の累積感染者数
  #Step2 以降
  for(i in 1:(Days-1)){
    #初期感染者によって感染した者の潜伏期間
    if(i-Edays<=0){
```

```
#前日の状態を受け継ぎ、かつ突然変異によって感染者が増す
  Step=matSimu[,i+1]+(runif(N)<=Mu)
  }else{
    #初期感染者によって感染した者の潜伏期間終了後
    #隣人の感染率設定
    NIP=rep(0,c(N)) #隣人内の感染率
  }
  for(j in 1:N){
    #隣人数の決定
    Neibor=trunc(runif(1,min=1,max=K))
    #決定した隣人数だけ全体の中から参照し、感染率を求める
    NIP[j]=sum(sample(matSimu[,i-S+1],Neibor))/Neibor
    #前日の状態を受け継ぎ、隣人内の感染率が閾値を越えた者は
    #感染し、かつ突然変異により感染者が増す
    Step=matSimu[,i+1]+(NIP>=Th)+(runif(N)<=Mu)
  }
  #Step の値は 1 以上でも 1 にする
  Step=Step>=1
  #感染者の感染期間を増加する
  Ribyou=Ribyou+Step
  #感染期間が Idays を過ぎると感染しなくなる
  Step=Step*(Ribyou<=Idays)
  newIP=sum(Step)/N #感染率の算出
  #累積感染者数の算出
  newAIN=sum(Ribyou>=1)
  #閾値と Step を並べて行列にする
  matSimu=cbind(matSimu,Step)
  #感染率のベクトルを並べる
  IP=c(IP,newIP)
  #累積感染者数のベクトルを並べる
  AIN=c(AIN,newAIN)
}
#最初に用意した行列に感染率、累積感染者数を格納していく
matIP[,k]=IP
matAIN[,k]=AIN
}
#感染率と累積感染者数の試行回数での平均値を算出
for(i in 1:Days){
  感染率[i]=sum(matIP[,i])/Times
  累積感染者数[i]=sum(matAIN[,i])/Times
}
```

S-PLUS について

提案モデルについては、別の言語でモデルを作ったときには for 文を用いて各個人について採否判定を行っていたが、S 言語はベクトルや行列の計算が容易であったために、列単位で計算できる部分が多く、スク립トを簡略化することができた。また、行列への代入やベクトルの合成が容易であったためにシミュレーションの結果を次々に行列に格納することで結果を簡単に図表に表すことができた。

S 言語を用いていて最も感動した点は、ベクトルとして TF の 2 値表現を持てることであり、計算では 1,0 として表されるため、2 値表現で感染を表す ET モデルは大いに活躍した。他にも「Ribyou が Idays を越えると感染から回復する」といったような場合に、「Step=Step*(Ribyou<=Idays)」のように TF の値を掛けることで、F の掛かる値を 0(非感染)とするような使い方ができたところが非常に助かった。

このように S 言語は統計解析だけではなくシミュレーションを行う上でも非常に有効な言語であると感じた。