

インフルエンザ流行－数理モデル

稲葉 寿 (東京大学大学院数理科学研究科助教授)

2003年 8月 4日

Hisashi Inaba

Influenza Epidemics - Mathematical Modelling

Abstract

本稿ではまず伝染病数理モデルの一般的構造と問題意識を、古典的な微分方程式モデルを題材として紹介する。ついで抗原ドリフト効果を考慮にいれたA型インフルエンザ流行モデルの最近の発展について述べる。

1 はじめに

人間集団における伝染病の流行は、医学的・疫学的問題であるとともに、人々の接触のあり方、生活の仕方、人口動態等にすぐれて依存する社会的現象でもある。従って実験室的観察だけでこれを扱うことはできないから、どのように流行が発生し、予防のためにどのような介入行為が有効であるか等を知るためには、これを定量的に数理モデルを用いて分析する必要がある。伝染病の流行過程の数理的研究は長い研究の伝統があり、その端緒は18世紀のベルヌーイの研究に遡ると言われるが、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やケルマックとマッケンドリックによる1920年代から30年代にかけての一連の業績によってその基礎が与えられた。1980年代以降、エイズのような新興感染症や、薬剤耐性などによるマラリアや結核などの旧来からある感染症の再興によって、伝染病の制御に関する楽観論は後退してその社会的影響の大きさが再認識されてきている。過去20年間、伝染病流行の予測と効果的な予防や治療を評価するための数理モデル研究は、欧米の数理生物学、応用数学の研究者によって非常に注目されるようになり、急速に発達しつつあるが、残念ながらこれまでこの分野における我が国からの貢献は非常に少ないままであり、医学・疫学研究者との連携も十分ではない(本邦における研究例としては[15], [10], [14], [9]等を参照)。

本稿ではインフルエンザの流行を取り上げて、数理モデルによるアプローチを紹介する。いうまでもなく、インフルエンザ(ここではもっぱらA型を想定する)は今日もっとも影響力があり、かつ根絶の難しい伝染病の一つである。乳幼児や高齢者を中心としてそれによる死亡率の上昇は無視できる水準ではない。第一次世界大戦末期に発生したスペイン風邪(H1N1ウイルスによる)は全世界で約6億人が感染し、2300万人が死亡したといわれる。日本においてもこのとき全人口の40パーセントが感染して38万人の死者を出した。A型インフルエンザのコントロールが困難である理由は、ウイルスの変異の存在である。A型ウイルスは連続的な抗原ドリフト(遺伝子配列の小変異)によって抗原性を変化させて、免疫システムによる認識を逃れたり、その効果を減衰させたりしていると考えられる。ドリフトは同一のサブタイプによる数年単位での周期的小流行の要因であると考えられるが、一方、A型ウイルスは数十年単位でより大きな遺

伝的変異（抗原シフト）を起こして、既存の免疫系を無効化することで大流行を引き起こす。このようなインフルエンザ流行の進化的機構は伝統的な伝染病モデル（力学系モデル）ではなかなかとらえがたいものであって、ウィルス変異を考慮に入れたインフルエンザモデルの研究はまだ始まったばかりである。以下ではまず伝染病数理モデルの一般的構造と問題意識を、古典的なモデルを題材として紹介する。その後、ドリフト効果を考慮にいれたインフルエンザモデルの最近の発展について述べる。

2 伝染病流行の数理モデルの考え方

伝染病流行モデルの基本的考え方は、ケルマックとマッケンドリックの最も有名な第一論文[11]においてほぼ今日的な形態で定式化されたと考えられる。そこで提起された伝染病流行モデルは、局地的な封鎖人口における伝染病の急速かつ短期的な流行に関する微分方程式モデルであった。これは今日コンパートメントモデルとよばれる一連のモデルの原型をなす。いま病気の流行期間が短いと仮定して、ホスト人口の出生、死亡等の人口動態は無視できると考え、ホスト人口のサイズは連続体モデルが有効である程度に大きいものと仮定する。ホスト人口を分割して、 $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ をそれぞれ感受性人口、感染人口（感染しているかつ感染力のある人口）、隔離された人口（病気からの回復による免疫保持者ないし隔離者・死亡者）の時刻 t における密度とする。このときケルマック-マッケンドリックの提起した最も単純なモデルは以下のような常微分方程式システムによって表される：

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

ここで β 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。 $\beta I(t)$ は感染力であり、感受性人口の単位時間あたりの感染率を表しているが、これが感染人口規模に比例しているというのがモデルの根本的な仮定である。このように人口を3つのコンパートメントにわけた伝染病モデルを SIR モデルという。もし感染しても感染性のない状態 (latent period/exposed) や感染後症状の発症しない状態 (潜伏期間: incubation period) などを考慮すれば I -状態はさらに分割されるし、免疫性の獲得が恒久的なものでなければ R から S への状態変化が可能となる等様々なモデルのヴァリエーションが考えられる。またホスト人口の性、年齢、感染持続時間などを取り入れれば、より現実的であるが複雑な構造化モデル（偏微分方程式モデル）を得る。

今全体が感受性人口からなる集団（サイズ N ）を考えて、ごく少数の感染者が発生した状況を考えて (1) において $S(t) \approx N$ とおけるから、 $dI(t)/dt = (\beta N - \gamma)I(t)$ という線形化方程式が成り立つ。したがって流行初期においては感染者人口は $I(t) = I(0)e^{(\beta N - \gamma)t}$ という指数関数的成長法則に従うであろう。すなわち病気が集団に侵入可能となる条件（閾値条件）はこの成長率（マルサス径数）が正になる条件 $\beta N - \gamma > 0$ にほかならず、これは $R_0 = \beta N / \gamma > 1$ と書き直せる。あるいは臨界的な人口密度 $N_{cr} = \gamma / \beta$ が存在して、これ以下の密度では流行は発生しないとみえる。この R_0 は基本再生産数（比）(basic reproduction number/ratio) 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。したがって直感的にいえば、 $R_0 > 1$ であれば流行 (outbreak) が発生して感染者人口は初期には指数関数的に増大するが、 $R_0 < 1$ であれば流行はおこらず感染者人口は自然に減衰すると考えられる。このような現象を閾値現象 (threshold phenomena) とよぶ。

ケルマック-マッケンドリックモデルにおいては閾値条件 $R_0 > 1$ 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とが示される。初期の感受性人口のうち、最終的に罹患するものの割合（流行強度） p は、以下の方程式（最終規模方程式）の正根として得られる：

$$1 - p = e^{-pR_0} \quad (2)$$

すなわち伝染病流行は感染者人口の消滅によって終息するのであって感受性人口の消滅によってではない。このモデルから得られる $R(t)$ の曲線（流行曲線）は20世紀初頭の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（[5], [9]）。

上記のモデル(1)で、感染者人口が消滅するのは、感受性人口の補充がないためである。子供によく見られる伝染病（はしか、水疱瘡、おたふく風邪等）のように生涯免疫を誘導して、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（出生、死亡、移動等）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モデル(1)は以下のように修正される：

$$\begin{cases} dS(t)/dt = b - \mu S(t) - \beta S(t)I(t) \\ dI(t)/dt = \beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ dR(t)/dt = -\mu R(t) + \gamma I(t) \end{cases} \quad (3)$$

ただしこの場合 $R(t)$ は免疫保持者であり、一度得た免疫は生涯持続すると想定している。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 b/μ を安定な平衡値としているから、初めから全人口は一定値 $N = b/\mu$ であると仮定すれば、このホスト人口の基本再生産数は $R_0 = \beta N/(\gamma + \mu)$ となることはすぐにわかるが、このとき $R_0 \leq 1$ であれば、定常状態としては自明な定常状態（病気のない定常状態） $(S^*, I^*) = (b/\mu, 0)$ だけが存在して大域的に漸近安定である。また $R_0 > 1$ であれば、自明な定常解は不安定化して、病気と共存する定常状態（endemic steady state）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、病気は人口に定着することになる。この例は、基本再生産数が感受性人口集団への伝染病の侵入条件を与えるだけでなく、長期的な人口と伝染病の共存（風土病化）のための条件をも与えている場合があることを示している。

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(3)では長期的な共存状態が攪乱されると減衰振動が起こるが、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ている。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[10]。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。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、人口動態も年齢依存であるから、年齢構造の導入はモデルをより現実的なものにして、ワクチン接種計画の評価などの応用的課題を考えていく場合には不可欠な視点である。また周期解などのより豊かな解の構造をを導くと期待されている[9]。

モデルが複雑になれば基本再生産数 R_0 を決定することは一般に必ずしも容易ではない。伝染病モデルの研究動機の一つは、流行を防ぐ方策の有効性を検討することであるが、流行を防止するということは R_0 を1以下に抑制するようにパラメータを制御するという他にないから、 R_0 の計算方法を見いだすこと、およびそれへのパラメータ変化の影響やワクチン政策導入の効果を調べることは、伝染病の数理モデル研究において最も重要であり、まず最初に行われるべきことである。

3 インフルエンザモデル

A型インフルエンザにおいては、一つのサブタイプが支配している期間においても、ウィルスの抗原性はアミノ酸置換（抗原ドリフト）によって連続的に変化しており、しかも変化が累積するとともに、過去の抗原によって誘導された免疫しかもたないホストは再感染しやすくなることが知られている。したがって、過去のインフルエンザ罹患からの経過時間によってホスト人口を分類すると、それは一種の年齢構造を形成していて、再感染によるブーストがないと「高齢化」する。すなわち各時点で流行しているウィルスタイプに対して感受性がより強い（過去の罹患からの経過時間の長い）個体が集団内に増えてくることになる。一方、もし再感染すれば、その「年齢」はゼロにリセットされて、もっとも強力な免疫（最も弱い感受性）を得たことになる。こうした循環的構造が毎年の再帰的流行の要因となっていると予想されるが、このようなメカニズムをモデルに取り入れるために、各個体の感受性の変動を表すパラメータ（あるいは感受性状態での滞在時間）によってホスト人口を構造化する必要がある。ドリフト効果を取り入れたモデルの研究としては、Pease [17], Andreasen, *et al.* [2], Inaba [6], [7], [8], Thieme and Yang [18], Andreasen [4] 等があるが、以下ではこれら一連の研究を触発したピースの基本モデルを紹介しよう。

ピース [17] はA型インフルエンザの流行モデルとして以下のようなモデルを提案した：

$$\begin{cases} \frac{\partial S(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial kS(t,a)}{\partial a} = -\beta(a)S(t,a)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + I(t) \int_0^\infty \beta(a)S(t,a)da, \\ kS(t,0) = \gamma I(t), \end{cases} \quad (4)$$

ここで $S(t,a)$ は感染経験のある感受性人口密度であり、パラメータ a はホスト個体が最後に感染したインフルエンザウィルスと時刻 t において流行しているウィルスの抗原としての差異をアミノ酸置換量を基準にして測ったものである。アミノ酸置換速度 k は一定であると仮定しているため、 a は単位を変えれば前回の罹患からの経過時間（感受性状態での滞在時間）と考えてもよい。 $\beta(a)$ は再感染率、 γ は回復率である。前回からの罹患からの時間が経過しているほど、自己の持つ免疫を誘導したウィルスのタイプと現時点で流行しているウィルスのタイプの差は開いていくから、再感染しやすくなる。すなわち $\beta(a)$ は単調増大で上に有界な関数であると考えられる。モデル(4)では、ホスト人口の動態は無視されており、総人口 $N = \int_0^\infty S(t,a)da + I(t)$ は保存される。人口学的タイムスケールに比べて短期的な流行期間を考える限りこれらは妥当な仮定であろう。

ピースモデルの特徴はウィルスの変異をホスト人口の感受性の相対的变化として読み直す点にある。またピースモデルの仮定では、全てホスト人口に感染経験があり、各人が感染した経験のあるウィルスタイプと現存するウィルスの差異は抗原ドリフトによって常に拡大していくから、感染者のいない定常解が存在しない。すなわち新たな感染からの回復による免疫力のブーストがない限り、ホスト人口の「感染経験」は常に古びてゆき、その感受性分布構造は変化しつづける。したがって通常の意味における固定した基本再生産数も定義できないが、そのかわりに時間に依存する基本再生産数 $R_0(t)$ が定義される：

$$R_0(t) = \frac{1}{\gamma} \int_{kt}^\infty \beta(a)S_0(a-kt)da = \frac{1}{\gamma} \int_0^\infty \beta(a+kt)S_0(a)da \quad (5)$$

$R_0(t)$ は仮定から単調増大であるから、初期には流行が不可能 ($R_0(0) < 1$) であっても $R_0(\infty) > 1$ であれば有限時間のうちに侵入条件が満たされて再び流行が可能になる。さらに $R_0(\infty) > 1$ であれば少なくとも一つのエンデミックな定常状態が存在することが示される ([8], [9])。

ピーズはこのの定常解の摂動が減衰振動を導くことを指摘して、インフルエンザのドリフトによる再帰的流行のメカニズムを示唆するものと考えたが、一般に再帰的流行は必ずしも減衰しないから、持続的な周期解が存在するかどうかに興味あるところである。周期解の存在は未だ証明されていないが、この定常状態は有病率が50パーセントを超えると安定であることが示され、逆に一般に大規模な人口における小流行のように低い有病率においては、必ずしも安定ではないことがわかる。したがってパラメータの変化に伴って安定な定常解が不安定化して、周期解が出現する機構（ホップ分岐）によって、再帰的流行が抗原ドリフトによって引き起こされうるといふ考えが支持されると思われる。最近、Andreasen [4] は感受性人口を感染経験によって離散的に分類したベクトル型のケルマック-マッケンドリックモデル(1)を考え、流行の最終状態が次期の流行の初期状態となるような離散写像を構成することによって流行の全体を記述するハイブリッドモデルを考察して、周期的な流行が可能であることを示している。

ピーズモデルにおいてももしもワクチン接種によってホスト人口の継続的な免疫化を実施したとすると、病気がない定常状態が現れる。いま最も単純なワクチン導入の仕方として、単位時間あたり一定の率 ϵ で感受性人口がワクチン接種によって免疫化したとして、新たに免疫化された人口は感染から回復した状態と区別しないとすれば、以下のようにシステム(4)を修正できる：

$$\begin{cases} \frac{\partial S(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial kS(t,a)}{\partial a} = -\epsilon S(t,a) - \beta(a)S(t,a)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + I(t) \int_0^\infty \beta(a)S(t,a)da, \\ kS(t,0) = \gamma I(t) + \epsilon \int_0^\infty S(t,a)da, \end{cases} \quad (6)$$

この場合は容易にわかるように、 $(S^*(a), I^*) = ((\epsilon N/k)e^{-\epsilon a/k}, 0)$ という感染者のいない自明な定常解が出現する。これは各時点において流行しているウィルスタイプに対応したワクチン接種によって一定率の感受性人口の免疫力が絶えずブーストされて、感受性人口における定常的な免疫力分布が維持されている場合に相当している。従ってこのような人口における基本再生産数は

$$R_0 = \frac{1}{\gamma} \int_0^\infty \beta(a)S^*(a)da = \frac{\epsilon N}{k\gamma} \int_0^\infty e^{-\frac{\epsilon}{k}a} \beta(a)da \quad (7)$$

であり、 $R_0 < 1$ であれば自明な定常解は局所安定であり、 $R_0 > 1$ であれば不安定になる [6]。すなわちインフルエンザはホスト人口に侵入できることになる。もし $\beta(0) = 0$ 、すなわちあるタイプのウィルスによる感染から回復した直後は同一タイプのウィルスによる感染はおこらないという一見妥当な仮定をすれば、十分におおきな免疫化率 ϵ に対して $R_0 < 1$ となるから、原理的にはワクチンによる流行抑止は可能になる。しかし R_0 は免疫化率 ϵ の単調減少関数ではないから、あるパラメータ領域においては免疫化率の増加は基本再生産数の減少をもたらさないことに注意すべきである。一方、現実においては変化しつつあるウィルスタイプにを正確に同定することが困難であることと、それ故にワクチンによって誘導された免疫力は非常に弱いか無効である可能性がある。その場合ワクチンを導入されている人口の再感染率を $\hat{\beta}(a)$ とすれば、これは実際に感染から回復した場合における再感染率 $\beta(a)$ よりも高く、 $\min \hat{\beta} = \hat{\beta}(0) > 0$ である可能性は小さくない。そうした場合には免疫化率 ϵ がどのように大きくとも、人口密度が十分に大きいと $R_0 \geq N\hat{\beta}(0)/\gamma$ となりうるから、そのような不完全なワクチンではウィルスの侵入を防ぐことはできないことになる。このことは、ウィルス変異を無視できるような感染症に比べて、インフルエンザをワクチンによって抑止することがずっと困難であることを示唆している。

4 これからの課題

以下では前節で示したインフルエンザモデルにおいて欠けている側面について考えておこう。ピーズモデルにおいてはウィルス変異はランダムドリフトによって発生して、その変化速度は一定であると想定されているが、もし遺伝子間の選択によって進化がおこるのであれば、変化速度は密度依存的となり非常に複雑なモデルになりうる。このような場合に関してはまったく未解明である。

またホスト人口の動態を考慮に入れた場合はどうなるであろうか。実はケルマックとマッケンドリックは1927年の第一論文以降、1939年までに5つの論文を伝染病数理モデルに関して著しているが、第二、第三論文では既に感受性の変動という観点を導入した一般的モデルを提起していたが、その観点はごく最近まで無視されてきた ([12], [13])。そのモデルは、現代的に定式化すれば、ピーズモデルにホスト人口の動態を取り入れたものと同値であることが示されている [7]。そうした一般モデルは非常に複雑であり、基本再生産数が1より大きくかつ1に近ければ、安定な定常解が存在しうることが示されるが、それ以上のことはわかっていない。年齢構造などのより現実的なファクターを取り入れることは今後の課題である。

ピーズモデルにおいてはある時刻においては一種のタイプのウィルスのみが流行していると考えているが、実際には複数のタイプのウィルスが同時に存在している場合もあるであろう。そうした複雑な状況では、周期解やカオス的な解が出現することが予想される [3]。ピーズのモデルでは抗原性ドリフトの効果のみが考慮にいれられたが、抗原シフトのようなおおきな非連続的な変化を考えるためには、ウィルスの変異と進化（在来種の変異種による置き換え）をまともに取り上げねばならない。このことはインフルエンザのみならず、HIVやC型肝炎等のような慢性的で進行的な感染症の理解にとっては不可欠のことであろうが、自由度があらかじめ固定されている在来の力学系モデルでは、非常に扱うのが難しい側面である。あたらしい種の出現は力学系としての自由度が増加することであるから、自由度可変力学系の考え方が有効であろうが、そうした系に対してはシュミレーション研究は有効であるにしても、その性質を数学的に証明する伝統的な応用数学のアプローチは未発達である。

人間社会がかかわる現象に関しては、パラメータの不変性などは当てにすることはできず、しばしば定量的な同定も困難であるし、現象が複雑なために大胆な単純化が避けられないために、物理化学現象における数理モデルのような精度における定量的一致に達することは容易ではない。しかし計算機シミュレーション等を併用すれば、起こりえる事態に関する予測はある程度可能であって、防疫上の指針を策定する基礎となるであろう。また臨床的な観察が可能な体内のウィルスダイナミクスに関してはパラメータのコントロールもある程度可能であって、医学的研究との連携が進んできている [16]。

次々に現れる感染症に対してつねに「魔法のワクチン」の出現を期待することは必ずしもできないのであり、予防・防疫のための科学的政策の開発によって対抗することが不可欠である。その基礎となるのが数理モデル分析であり、広義の医学領域における数学的分析手法の充実と発展が期待される所以である。

参考文献

- [1] R. M. Anderson and R. M. May, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford UP, Oxford, 1991.
- [2] V. Andreasen, S. Levin and J. Lin, A model of influenza A drift evolution, *Z. angew. Math. Mech.* 76, S2: 421-424, 1996.
- [3] V. Andreasen, J. Lin and S. A. Levin, The dynamics of cocirculating influenza strains conferring partial cross-immunity, *J. Math. Biol.* 35: 825-842, 1997.
- [4] V. Andreasen, Dynamics of annual influenza A epidemics with immuno-selection, *Math. Biol.* 46: 504-536, 2003.
- [5] O. Diekmann and J. A. P. Heesterbeek, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*, Wiley, New York, 2000.
- [6] H. Inaba, 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 and London: 213-236, 1998.
- [7] H. Inaba, Kermack and McKendrick revisited: The variable susceptibility model for infectious diseases, *Japan J. Indust. Appl. Math.* 18(2): 273-292, 2001.
- [8] H. Inaba, Endemic threshold and stability in an evolutionary epidemic model, In *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods, and Theory*, The IMA Volumes in Mathematics and its Applications 126, Springer, 337-359, 2002.
- [9] 稲葉 寿, 数理人口学, 東京大学出版会, 東京, 2002.
- [10] 梯 正之, 数理モデルによる麻疹予防接種の効果分析, 日本公衛誌 7, 481-489, 1990.
- [11] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics-I, *Proceedings of the Royal Society* 115A: 700-721, 1927 (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 33-55, 1991).
- [12] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics-II. The problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 138A: 55-83, 1932 (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 57-87, 1991).
- [13] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics-III. Further studies of the problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 141A: 94-122, 1933 (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 89-118, 1991).
- [14] 小北 英輝、横山 聡、稲葉 寿、合原 一幸, C型慢性ウイルス性肝炎の数理モデル, 「電子情報通信学会論文誌」A, Vol.J 82-A No.3: 365-374, 1999.

- [15] 森尾真介, 熊谷富士男, 能勢隆之, インフルエンザ流行に対する予防接種効果のシステム科学的研究, 日本公衛誌 32(11): 667-674, 1985.
- [16] M. A. Nowak and R. M. May, *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*, Oxford UP, New York, 2000.
- [17] C. M. Pease, An evolutionary epidemiological mechanism, with applications to type A influenza, *Theor. Poul. Biol.* 31: 422-452, 1987.
- [18] H. R. Thieme and J. Yang, An endemic model with variable re-infection rate and applications to influenza, *Math. Biosci.* 180: 207-235, 2002.