

# 感染症の数理

東京大学大学院数理科学研究科 稲葉 寿

平成 20 年度年第 7 回例会「医療とアクチュアリー」講演

2009 年 3 月 18 日 駒場エミナス

## 1 はじめに

ただいま、ご紹介にあずかりました稲葉です。本日はまたこのような話す機会を与えていただきまして、どうもありがとうございました。ご紹介にありましたように、昨年、年会でお話しさせていただく機会を得たのですけれども、ものすごく見込み違いをいたしまして、スライドをたくさん作り過ぎまして、感染症の話については最後ほとんどできなかったのですが、大変申しわけなく思っていたのですけれども、そうしましたら、またもう 1 回やれというお話をいただきまして、大変ありがたく思っております。

今日は感染症の数理ということで話をさせていただきたいと思うのですが、感染症ということに関しましては、最近が高病原性鳥インフルエンザの人間への適応ということが非常に大きなリスクとして日々報道されておりますし、少し前、最近はちょっと忘れられている気がしますけれども、エイズの問題とか、非常に大きな社会的な問題になっていることはよくご存じかと思えます。それで、感染症の流行、これはいろいろなレベルで問題にもちろんできるわけで、医学的に、あるいは生物学的に細胞レベルでどうかという話もちろんあるわけですが、ここでいう感染症の数理といっているものは、もちろんそのような方面にも応用できるのですけれども、一般に人口のレベル、ポピュレーション・レベルで感染症というものがどのようにして広がっていくのか、あるいはそれを制御するためにはどのように介入をしたらいいのかということ、数理モデルを使って考えていこうと、そのような学問ですね。その起源というのは 18 世紀に、数学者のダニエル・ベルヌーイがおこなった、天然痘死亡率が人間の寿命に対してどのような影響を及ぼすのかという研究に遡ります。この研究は今でいうコンパートメントモデルの端緒です。後でお話ししますが、人間が未感染から感染、それから回復という各状態を遷移をしながら加齢して死んでいくというプロセス、そのようなものをモデルにすることによって、例えば天然

痘による死亡リスクというものがなくなった場合に寿命はどう延びるかを考えているわけです。これはいくつかの競合する死因がある場合に、そのうちの一つが取り除かれたら寿命がどの程度延びるか、という競合リスクモデルのような話の起源ですが、そのようなことをやった。それが一つの初めであります。

この感染症数理モデルというのは、今では欧米で非常に厚い研究の蓄積がありまして、実際にワクチン政策などを考えるときに、その基礎になる理論になっているわけです。ただし、これは人口問題と同じでして、日本での研究体制は極めて不備でありまして、ごく最近、次第に研究する人が出てきましたけれども、ほとんどこれまで実績がない。日本に関しては、数えるほどしか研究者がいないというような状況でした。若い方が少し最近出てきましたけれども、特に医学分野、公衆衛生学分野と数理科学の連携が必要なわけですが、ご存じのように医学関係での数学的な教育というのは大変まだ不十分でありまして、公衆衛生学会の中でも小さな数理モデル部会があるそうですけれども、なかなか日本独自の貢献がまだできていないという感じがあります。この分野では、例えば厚生労働省の流行対策で、感染症流行シミュレーションの結果などが話題になったりするようになってきていますが、十分に科学的な検討を経た上でいろいろな政策が出ているのかというと、いささか心もとないところがありますね。まだ欧米での研究を追っているところがあるかと思えます。わたし自身はあまりそれほど実践的なものにかかわっていたわけではなくて、人口問題研究所におりましたときにはエイズ疫学研究班の末端にいたこともありますが、もっぱら理論的な研究をおこなってきていますので、今日はモデルの原理的な側面、それをインフルエンザとエイズを例にしてお示ししたいと思います。

それで、まず現状ですけれども、感染症というのはいまだに社会での最大のリスク要因の一つとっていいと思います。パンデミック・インフルエンザとして、ペイン風邪の例がよく出ますが、これは4,000万以上の死者が世界で出たわけですが、現在では例えばHIVの感染者というのは3,000万以上いまして、毎年200万以上の死者が出るという、そのような状況ですね。それから、われわれ温帯地域にいる人間にはあまりぴんとこないのですけれども、まずマラリアですね。この被害はものすごく大きくて、エイズより大きいわけです。毎年これは150万から270万の死者、億単位の患者がいて、これだけの死者が出る。ただし、その9割が熱帯アフリカ地方なので、われわれはあまりシリアスにとらえていないかもしれませんが、温暖化などが進みますと、このような感染・流行地域が広がってくるということもありますし、実際昔はマラリアはニューヨークやロンドンでもあったわけですから、日本の本州あたりで流行してもおかしくはないのです。それから、ほかにもSARSとかBSEとか、クロイツフェルトヤコブ病とか、そのような新しい新興感染症というのがここ21世紀に入ってまた出てきた。

それから、再興感染症ですね。再興感染症といいますのは、かつては流行していたけれどもいったんは克服されたと思われていた結核とか、エイズ以外の性的感染症ですね、かつては死亡率と寿命に大きな影響を与えていた感染症も、1950年代ぐらいに疫学的転換 (epidemiological transition) が起こって主要な死因ではなくなり、大部分は克服されたか克服されるであろうというように思われていましたが、しかし、実際にはそうではなくて、薬剤耐性が進化したり、あるいはエイズとの日和見感染とかでさらに再度広まるというようなことが起こったわけですね。大体1980年代ぐらいまでは社会の近代化・成熟化と平行して感染症というのは撲滅できるという楽観論がかなりを占めていたわけですね。実際に1980年に天然痘の撲滅があって、非常に象徴的でありました。このころの時期までに、研究体制でいえば感染症などというのは流行おくれになってしましまして、がん、心臓病、脳血管疾患などの主要死因である非感染性の病気のほうに研究が皆行ってしまっていて、あるいは分子生物学 (molecular biology) とかへ行ってしまっていて、感染症をやる人など医学関係ではいなくなってしまうのですけれども、ところが、その背後で、エイズがひそやかに広がってくるということがあって、エイズパンデミックの後は完全にその楽観論は消滅して、非常にまた厳しい状況だということが再認識されてきたというように思います。これはますます人口がふえて、それがさらに都市部に集中すると、非常に高い密度の人口があって、それから環境破壊ですね、これはそれまで接触のなかった野生生物や環境と人間が接触する、曝露する機会が非常にふえた。実際エイズなども中央アフリカに潜在していたというようにいわれていますが、それがあつた時期に中央アフリカ縦貫道とかできて都市部と接触することで新しい感染症が出てくる、そのようなことがあつたというように思います。ですから、今後ますます感染症の世界的流行リスクは高まるというように思っているのだからかと思ひます。

[図1]

例えば図1は国連が作ったエイズの影響下での人口予測ですけれども、不幸な人口レギュレーションの例です。一方で人口問題というのがあるわけですから、成長率が下がったほうがいいのではないかという議論があるわけですが、しかし死亡率が上がって成長率が下がるのは、これは困るわけですね。そのような形では下がってほしくないですが、実際には例えばこれは2025年の、一番エイズの影響を受けているアフリカ諸国、サブサハラ地域の国の予測ですけれども、エイズがなかったらこれぐらいの人口になっていたでしょうけれども、ここの白い部分はエイズによって失われるであろう人口に相当するわけですが、このような、国によっては人口成長率がマイナスになるぐらいの非常に大きな影響を

実際には与えているわけです。寿命も 10 年、20 年縮んでいますから、いわゆる 1970 年代までの近代化で達成した水準というのは全部すっ飛んでしまったというのが、サブサハラ地域のエイズの現状であろうかと思えます。

## 2 感染症数理モデルの基本課題

感染症の人口レベルでの流行というのは、要約すればこれはポピュレーション・ダイナミクスの問題なわけです。つまり、感染した人口というものがどのように再生産されているのかということ、それを記述したい。ただし、これは非線形のプロセスで、感染した人がまだ感染をしていなくて感受性がある、感染する可能性のある人に出会うことによってうつす、そのようなプロセスです。コンタクトする、接触するわけですから、これは必然的に非線形システムなわけですね。そのような非線形のポピュレーション・ダイナミクスを理解しようということに、簡単にいえばなるということです。ここでは、だから、人口問題では子供がたくさん生まれるので人口を抑制したいとか、あるいは日本の場合では少子化なので出生率を上げたいとか、こう思っているわけですがけれども、感染症のポピュレーション・ダイナミクスでは、何らかの介入行為ですね、ワクチンとか隔離、検疫などによって感染人口をとにかく増やさない、絶滅させることに関心があるわけです。

基本的な問題にどのような問題があるかということ、まず、侵入条件という問題があります。これは今まで感染者が全くいなかった感受性人口集団に、少数の感染者が発生した場合に、それが流行になる、つまり、感染者が持続的に拡大再生産されるかどうかということですね。これが第一の問題であります。それから、一たん流行が始まってしまったときに、最終的にはどれぐらいの割合の人が罹患するのかということですね。これはモデルの仮定によって、全員に罹患してしまう場合もあれば、ある程度の人必ず最後まで罹患しないで残るといふ、そのようなケースもあります。以上は 1 回で終息する流行に関してですけれども、もし外側から感受性人口が補充されてくると、ずっと感染が持続して流行が定着するというケース、これはエンデミック (endemic) といいますが、あるいは風土病化といっているのですが、そのようなこともおこります。この感染のモデルというのは一般に非線形のモデルとして消費者・資源モデルというものと非常によく似ていて、ある意味で感受性の人口というのはリソースに相当するわけですね。感染者がそれに出会ってうつして、自分たちが同類をふやしていくということですね。だから、リソースがなくなってしまうと流行はもちろん終わるわけです。だから、閉鎖集団であれば、何か 1 回の流行が起こっても最後はいずれはやむわけですね。だけれども、外側から燃料 (感受性人口) を補充してやると、ずっと燃え続ける (流行がつづく) ことになりますね。そのようなのが

エンデミックという状態です。それから、先ほど言いましたように、何か介入行為によってワクチンとか隔離とか接触制限とかをいたしまして根絶するにはどうしたらいいかという条件を考えていくということが実践的な課題です。

そのような問題を解いていくときに最も基本的な重要なアイデアというのは、基本再生産数 (basic reproduction number) というもので、これは  $R_0$  という普遍的な記号であらわされています。これはどのようなものかといいますと、何らかの病原体、ウイルスや細菌などの感染因子に対して感受性を持っている集団があるとして、すべてが感受性を有する個体から成っている個体群に対して感染が発生したときに、典型的な 1 人の感染者がその感染性期間、つまり自分が感染して相手にうつす可能性がある期間に再生産する 2 次感染者の期待数です。これは人口学でいえば純再生産率に相当するものですね。人口学における純再生産率というのは、女性が生涯に生む期待女兒数ですから、ちょうど女性が 1 人だけ娘を産むときには人口は単純再生産であって、1 人より多く産めば拡大再生産です。それと同じで、 $R_0$  は感染者が平均で何人にうつすかということですね。そのような数字です。そうしますと、直感的に考えて、初期の感染者が、二次感染、三次感染等々というものをだんだん世代的に再生産していくプロセスを考えますと、この  $R_0$  というのは世代的に見た感染者のサイズの公比に相当しているわけです。等比級数的に変化するわけです。ですから、感染人口の各世代のサイズは  $R_0$  倍して子孫がふえていくわけです。ただし、これはもちろん世代的に見た場合で、実際には人口というのは継続する世代が重なっていますので、そうすると人口成長率とどのような関係にあるのかというのは、すぐにはわからないのですけれども、一応  $R_0$  が 1 より大きかったら正の成長率で侵入してくるといことは、恐らくそうなるだろうというのは直感的には大体わかるかと思えます。

[表 1]

表 1 は  $R_0$  の具体的な数値例です。なかなか推定するのは難しいですけれども、これは代表的な推定の値です。麻疹とかおたふくかぜ、風疹とかありますけれども、割と大きな数字ですね。この数字が実際どのような意味を持つのかというのはもっとモデルをきちんと立てないとわからないのですけれども、今言葉で言ったことは大体、閾値原理とよばれているものを言っているわけで、それはどのようなことかといいますと、これは先ほど言いましたが、感染者というのは人口ですから、人口というのは世代の和なのです。そうすると、先ほど言いましたように、 $R_0$  が 1 より大きいと世代のサイズがだんだん拡大再生産していきますね。そのようなときには感染者人口の成長率が正になって流行が拡大していくけれども、逆に世代が的に縮小再生産している場合、 $R_0$  が 1 より小さかったらや

がて流行は自然に消滅するというように期待できる。ですから、この閾値原理は、 $R_0$  が 1 より大きければ流行が起きるけれども、1 より小さかったら流行は起きないのだということですね。さらにこれは感受性人口の外側からの補充というのがあれば、実はこの  $R_0$  が 1 より大きいとエンデミック (endemic) な定常状態があるということがいえることが多いです。エンデミック (endemic) な定常状態があるということは、常に人口の一部が感染しているような、そのような定常状態が存在し得るということですね。そのようなことが期待できます。

### 3 ケルマック・マッケンドリックの感染症流行モデル

そこでこうした仕組みを考えるために数理モデルの例をお示ししますが、以下の方程式が一番簡単なケルマック・マッケンドリックモデル (Kermack–McKendrick model) というものです：

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

ケルマック・マッケンドリックモデルは実はもっと複雑なものもあるのですが、その中の最も単純なものです。これは微分方程式のモデルですが、 $S(t)$  というのを時刻  $t$  での感受性人口 (susceptibles) のサイズといたします。 $I(t)$  は感染人口 (infecteds) のサイズ、 $R(t)$  は回復ないし隔離された人口 (recovered or removed class) といひまして、病気から回復した人、免疫を持ってもう感染しないという人が、あるいは隔離されてしまってもう感染する可能性がないとか、そのような人たちです。そうすると、これはしかも外側からの人口の補充とか、あるいは死亡とかの人口学的要因は全部無視しています。人口学的なタイムスケールに比べて、感染性の期間がそれほど長くない病気を想定しているわけですね。数週間とか一月とか、そのような短期間の流行に関するモデルです。そうすると、これはまず感受性の人口というのはとにかく減っていく一方なのです。外から補充がないですから。このモデルの基本的な特徴は、感染力 (感受性人口の単位時間あたり感染率) が感染人口サイズに比例しているということです。その比例係数が  $\beta$  です。感染したひとは一定の率  $\gamma$  で回復、ないし隔離されるという仮定です。

このモデルを考えていくときに、先ほどの閾値原理というのはどのように定式化できるかと申しますと、まず、流行の初期段階で感染人口がどのようにふえていくのかと考えて

いきます。初期においては感受性人口に対して感染人口は非常に少数なので、そのときに全感受性人口のサイズを  $S_0$  といたしますと、非線形効果がきいてこなくて、 $S(t)$  はほとんど  $S_0$  に近いので、以下のような方程式で感染人口  $I(t)$  が増加します：

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\beta S_0 - \gamma)I(t)$$

これは線形化という数学でいう手続を行ったことを意味しています。そうしますと、これはすぐ解けて、 $I(t) = e^{\lambda_0 t} I(0)$  というふうに、指数関数的に感染人口がふえるということがわかります。そのときの瞬間的成長率を  $\lambda_0$  としてありますが、それは  $\lambda_0 = \beta S_0 - \gamma$  ですから、これが初期成長率です。そうすると、初期成長率が正ということが、流行がおきる条件となりますが、この  $\lambda_0 > 0$  という条件を書き直せばあきらかなように、

$$\frac{\beta S_0}{\gamma} > 1$$

という条件と同値です。 $\beta S_0 / \gamma$  という量は何かということ、これがこの場合に  $R_0$  になります。なぜかといいますと、 $1/\gamma$  というのは、感染からの回復確率が指数分布しているときの平均待機時間ですので、つまり回復・隔離されるまでの間の平均的な感染性期間の長さになっているわけですね。周りに  $S_0$  の密度で感染させる相手がいるので、単位時間当たり  $\beta S_0$  で2次感染者を作り出しますね。ですから、自分が感染者でいる間に  $\beta S_0 / \gamma$  だけの2次感染者を作り出すわけです。それが1より大きいというのが成長率が正だという条件になっている。 $1/\gamma$  は2次感染までの平均待機時間ですから、それは世代時間 (generation time) といいます、それを  $T$  としますと、 $R_0 = 1 + \lambda_0 T$  として計算されます。

[図 2]

実際そのような指数関数的成長が見られるのかということ、それはデータを見ると実際そうなっていて、図 2 は 1918 年のスペイン風邪流行の際の、メリーランドというアメリカの都市での感染人口の成長ですけれども、これは指数関数的な成長をフィットさせたものです。日本のエイズのデータでも後でお見せしますが、初期の成長は指数関数的です。

ただし指数関数的成長は流行初期だけであって、やがて流行は終わるわけです。その流行の全プロセスはどうなっているかということ、図 3 はケルマック・マッケンドリックが最初の論文で出しているデータですけれども、これはボンベイ、今はムンバイといいます、そのペストでの死者数の曲線で、曲線は先ほどのモデルの  $dR/dt$  に相当していま

す。つまり、単位時間あたりに隔離される人の数ですね。当時はほとんど死んでしまうので、隔離される人というのは死者とほとんど同じです。黒点が実際のデータなので、理論曲線のフィットは全体として非常にいいわけです。単純なモデルですけれども、いいということですね。それから、図4はもっと最近で、イギリスのある寄宿学校でインフルエンザがはやったときのデータで、これは先ほどのモデルをやはり適用して、感受性人口が七百十人と最初に寄宿舎の生徒がいたのですけれども、それがどんどん減っていきます。その一方で感染した人がふえていくということですね。1回の山を持った流行が起きるといふ、このようなプロセスです。

[図3] [図4]

さらに、実はこのモデルは非常に解析的に良い性質を持っていて、流行の規模が予測できる。予測できるということは、最初にいた人の何割がかかってしまうかというのが実は一義的にシステムでは決まってしまうのです。図5はいわゆる相空間というのですが、横軸に  $S$  をとって、縦軸に  $I$  をとって、2次元力学系としてケルマック・マッケンドリックモデルをみたときの軌道の様子を書いてやるのです。そうすると、流行が起こりますと、これは初期データを変えて軌道群を書いてありますが、だんだん感染人口  $I$  はふえますが、 $S$  が減っていきますから、左側に動いていって、最後に流行が終わる。そのとき軌道が  $t \rightarrow \infty$  で収束する先の  $S$  の座標がゼロになるのか、正の値なのかということが問題ですね。全員にかかってしまうのか、一定の人は罹患せずに済むのかということなのですが、これは実は正だということが証明できます。初期の感受性人口のなかで罹患する人の割合というのを最終規模 (final size) といいますが、それを  $p$  と置きますと、このような方程式

$$1 - p = e^{-R_0 p}$$

を満たすことがわかります。実はこれは極限方程式 (limiting equation) で、初期データを無限小にしたときの方程式です。一般の初期値問題では最終規模は初期データに依存しているわけですが、実際の状況では初期の感染人口サイズは全体の感受性人口サイズに対して非常に小さいので、初期感染規模をゼロにもっていった極限では、 $R_0$  を決めますと、この方程式の正の根として最終規模が一義的に決まって、予測可能だということですね。 $p$  を縦軸にして横軸に  $R_0$  を置きますとこのようなグラフ (図6) になるのですけれども、これを見ますと、実は  $R_0$  が5ぐらいになってしまうと、もう実際にはほとんどの人が罹患してしまうということがわかります。ですから、先ほど見た実際の感染症の例などでい



きますと、ほうっておけば事実上みんなかかってしまうというようなことになっているか  
と思います。

[図5] [図6]

## 4 多状態モデルと流行根絶条件: インフルエンザの例

ところが、上記のような単純なモデルは、もちろんそれはそれで役に立つわけですが、  
でも、実際はもっと複雑な状況にいろいろあるわけですね。現実には、人口も一様ではな  
くて、感染に対していろいろな異質性 (heterogeneity) があるわけですね。そうすると、  
感染に関して、多様な異なったパラメータを持つような人口に対して感染がどう起こる  
かと、そのようなことを考えていかないといけない。そこで、それは拡張の方法はいろい  
ろあるわけですが、状態数が有限であるような多状態人口システムというのを考える  
ことができます。それはどのようなことかといいますと、ある有限個の状態がありまし  
て、この状態  $j$  の感染者が状態  $i$  の感染者をどれだけ生産するか。そのような数字を  $k_{ij}$   
というように置きまして、そうすると、その状態数が  $N$  だったら  $N \times N$  の行列がで  
きますが、それを次世代行列 (next generation matrix) というようにいっていますが、それ  
は要するに状態別の新規の感染者人口のベクトルというものを次の世代の2次感染者の感  
染ベクトルに変換するような行列という意味です。

では、そのような場合に、 $R_0$  をどのように定義したらいいのかということなのですが、  
それは実はこの  $K$  のスペクトル半径として定義できます。スペクトル半径というのは固  
有値の絶対値の最大値ですが、 $K$  が非負行列であれば、それ自身が固有値になっているわ  
けで、そのような正の固有値を  $R_0$  にしなさいということです。なぜそれでいいのかとい  
いますと、それは例えばこのように考えればよくて、 $X_n$  というのを  $N$  世代目の感染者の  
ベクトルだとしますね。そうすると、 $K$  というのを順番に掛けてゆくと次の世代のベク  
トルが出てくる。行列  $K$  を  $n$  回かければ、 $n+1$  世代目のベクトルが作れるわけですね。  
そうすると、確率過程などではマルコフ行列をずっと掛けていくと定常確率分布に収束す  
るという定理がありますけれども、あれと同じ原理で、感染人口サイズは公比  $R_0$  で幾何  
級数的に成長しますが、分布のほうは正固有値  $R_0$  に対応する正固有ベクトルへ収束して  
しまいます。スペクトル半径が幾何学的な成長率で、世代ごとのサイズ比ですね。です  
から、これを  $R_0$  にすれば、先ほどと同じような議論ができるだろうということです。そ  
うすると、このときも  $R_0 > 1$  であれば持続的に感染者が増大しますが、 $R_0$  が1より小  
さければ流行は起きない。流行が起きないという意味は、もちろん若干の人は必ず罹患し

てしまうわけですが、持続的に拡大再生産するという意味での大流行は起きないというわけです。

そこで、この  $R_0$  を例えばワクチンによって流行を根絶するときはどう使えばいいのかということなのですが、例えば感受性の人口を一様に免疫化、ある割合に一様に投与して免疫化できるとしますと、そうすると、 $R_0$  というのは比例的にこれに対して変化いたします。というのは、多くの場合、感受性人口サイズに比例しているわけですね、 $R_0$  の大きさは。ですから、そこを一様に削減しますと、同じ割合で  $R_0$  は小さくなりますので、そうすると  $e$  の割合で免疫化したとしますと、新しい部分的に免疫化された人口における感染者の再生産数（実効再生産数）というのは、 $(1 - e)R_0$  になりますから、それが 1 より小さくなっていけばもう縮小再生産で自然に流行は消滅するわけですね。ですから、ちょうど感染者の単純再生産がおきる臨界的な免疫化割合というのは、 $(1 - e)R_0 = 1$  を解いて、 $e = 1 - 1/R_0$  と計算できます。免疫の効率が 100 パーセントであるとすれば、臨界割合以上の割合で免疫化をおこなえば、流行は抑えられるということになります。例えば、だから、麻疹などですと  $R_0$  が 10 ぐらいになってしまいますので、90 % 以上の人を免疫化しないと流行は抑えられない。実際には日本の場合は 90 % になっていないですね。だから、流行はいまだに起こってしまうわけで、先進国、ほかの国から非常に不評を買っているわけですね。日本がいまだに麻疹などの感染症を輸出しているということで。

次はもう少し難しい例なのですが、例えば、だれでも一様につかまえてワクチンを投与できればいいのですが、場合によってはリソースが限られている。例えば今度のパンデミック・インフルエンザの場合ですが、全員に一様にワクチンを接種するということは今のところできないようですね。そうすると、ある種の部分集団に対して投与して果たして全体の流行を防ぐことができるのか。今は医療関係者などを優先してワクチン投与するとかいっていますけれども、それは治療機能の維持のためで、それによって流行を抑止できるというわけではない。そうではなくて、例えば子供の感染率が高いのであれば、子供に集中的に投与することで、感染の主要経路を絶つということが考えられますね。そうすると、そのようなことをやって実際の全体の流行は抑えられるのでしょうか。

一つの例として、人口を学童とそれ以外の大人とに分けた 2 状態のモデルを考えてみましょう。状態 1 が学童で、状態 2 はそれ以外とします。感染の伝達率は状態間で異なりますが、簡単のためほかのパラメーターは一様だと考えてみますと以下のようなシステムが

得られます :

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_1(t)}{dt} &= -S_1(t)(\beta_{11}I_1(t) + \beta_{12}I_2(t)) \\
 \frac{dE_1(t)}{dt} &= S_1(t)(\beta_{11}I_1(t) + \beta_{12}I_2(t)) - \epsilon E_1(t) \\
 \frac{dI_1(t)}{dt} &= \epsilon E_1(t) - \gamma I_1(t) \\
 \frac{dR_1(t)}{dt} &= \gamma I_1(t) \\
 \frac{dS_2(t)}{dt} &= -S_2(t)(\beta_{21}I_1(t) + \beta_{22}I_2(t)) \\
 \frac{dE_2(t)}{dt} &= S_2(t)(\beta_{21}I_1(t) + \beta_{22}I_2(t)) - \epsilon E_2(t) \\
 \frac{dI_2(t)}{dt} &= \epsilon E_2(t) - \gamma I_2(t) \\
 \frac{dR_2(t)}{dt} &= \gamma I_2(t)
 \end{aligned}$$

ここでは先に述べた SIR モデルと異なって、 $E(t)$  というカテゴリーが入っていますが、これは潜伏期間 (latent period) といって、要するに、感染したけれどもまだ感染性を持っていないという状態です。それで感染状態は潜伏期と感染性の2つのカテゴリーから成っていますから、伝達係数としては合計4つの係数  $\beta_{ij}$  が出ています。

さて、このようなモデルで先ほど言ったような話をどう進めるかということ、このモデルの線形化というのを行いますと、この辺は数学的な話なので省略いたしますが、非線形効果を見捨て、感染者が少数であるような感染初期の状態を記述する方程式を導くわけですが、そうしますと、このような4元の線形方程式を考えることになります :

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & \beta_{11}N_1 & \beta_{12}N_1 \\ 0 & -\epsilon & \beta_{21}N_2 & \beta_{22}N_2 \\ \epsilon & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & \epsilon & 0 & -\gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix}$$

ここで、 $N_i$  は初期の各状態の感受性人口サイズです。ここから、先ほど言った  $K$  のような、次世代行列のようなものを作るのですが、まず係数行列を二つの部分に分解いたします :

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & N_1\beta_{11} & N_1\beta_{12} \\ 0 & 0 & N_2\beta_{21} & N_2\beta_{22} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad Q = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\epsilon & 0 & 0 \\ \epsilon & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & \epsilon & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

行列  $M$  は、いわば出生に当たるところですね。  $Q$  は状態間の遷移に相当する行列です。そこでこのような出生行列  $M$  に状態間遷移行列  $-Q$  の逆行列を掛けるという操作をいた

しますと、左上隅に次世代行列を含むような行列が出てきます：

$$\tilde{K} = M(-Q)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{N_1\beta_{11}}{\gamma} & \frac{N_1\beta_{12}}{\gamma} & \frac{N_1\beta_{11}}{\gamma} & \frac{N_1\beta_{12}}{\gamma} \\ \frac{N_2\beta_{21}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{22}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{21}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{22}}{\gamma} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

逆行列をとるということは、何をやっているかということ、状態での平均待機時間を計算しているわけで、それに（新感染者の）発生率に相当する  $M$  を乗じていますから、結果として感染性である期間にどれくらい新感染者を生み出しているか、という数字がでてくるわけで、それが次世代行列の要素です。 $\tilde{K}$  は次世代行列そのものではないのですが、その左上隅の  $2 \times 2$  の部分行列が次世代行列になっています：

$$K = \begin{pmatrix} k_{11} & k_{12} \\ k_{21} & k_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{N_1\beta_{11}}{\gamma} & \frac{N_1\beta_{12}}{\gamma} \\ \frac{N_2\beta_{21}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{22}}{\gamma} \end{pmatrix}$$

これは、次世代行列が感染したばかりの感染者を再生産させるものだからで、新規感染者は潜伏期間のクラスにのみ現れるためです。ここで例えば、 $k_{11}$  は学童一人が二次感染させる学童の数になります。先ほど言ったように、 $K$  の最大の正固有値が基本再生産数なのですけれども、これをデータから推定するためには  $K$  の要素を推定する必要があります。詳細は略しますが、ここでも最終規模方程式を使います。実は過去の流行でどれくらい罹患したかというデータは結構あるわけですね。そこで子供と大人では最終的な罹患率（最終規模  $p_i$ ）は違うわけですが、それはデータとしてある。そうすると、学童と大人に関して、連立した最終規模方程式が2本出てきて、その中に未知のパラメーター  $k_{ij}$  が4つあるのです。そこから推定したいのですが、方程式が2本で四つのパラメーターではこれは推定できないので、普通は何らかの仮定をいたします。つまり、感染率というのが純粹に四つではなくて、何らかの関係によって二つに縮減されるような、そのような仮定を置きますと、そうすると、 $K$  が推定できて流行の様子がわかります。図7は何も対策をしないときの流行曲線です。

[図7]

では、例えばワクチンリソースに限りがあるので、子供たちに集中投与して流行を防ぐということが出来るか。あるいは、そのためにはどれくらいの割合の子供に投与しなければいけないかということが問題になります。推定の方法によって多少パラメーター値が違いますが、 $K$  の推定値を見ていただくと、これは子供から子供への再生産率  $k_{11}$

は1を超えているのですが、大人同士  $k_{22}$  は1以下なのですね。これは推定の仕方を変えてもその状況は変わらないので、このシステムでは大人の感染者というのは自己再生産できていないわけです。子供という媒介者を除いてやると、自分たちだけでは流行は続かないわけですね。だから、子供がキーになっているわけです。これはどちらの推定でもそうなのです。だから、このような場合には子供にワクチン集中投与すれば、流行を根絶できるはずなのですね。そのようなことを考えましてその臨界値を計算するということができます。

これはごく最近の研究の成果なのですが、このときに全体の感染人口のベクトルの再生産数を考えないで、ある状態が次に自分と同じ種類の状態をどれくらい作り出すかという再生産数を定義することができます。それはタイプ別の再生産数 (type-reproduction number) とか、あるいは状態別再生産数 (state-reproduction number) というわけですが、そのときに大事なのは、先ほどの  $k_{11}$  とかいうのは直接感染させた人同士の間での再生産数ですが、これをタイプ別で考えるときには迂回生産も全部込みで考えるわけです。ですから、学童のタイプ別再生産数ですと、直接的な子供同士の二次感染に加えて子供が大人を経由して次の子供に感染させるとかということも全部考えて計算をいたしますと、ちょうどそれが1より大きいかどうかというのは、 $R_0$  が1より大きいかどうかということ、同値な条件だということが証明できます。そうすると、それによって閾値の条件というのを定義することができます。例えばこの今のモデルでは学童のタイプ別の再生産数というのは、 $T_1$  と表しますと、

$$T_1 = k_{11} + \frac{k_{12}k_{21}}{1 - k_{22}}$$

と計算されます。これは直接生産した部分と、大人を経由して迂回的に2次感染者を生産した部分の二つの部分から成っています。これが1より大きいかどうか、 $R_0$  が1より大きいかどうかと同値なのです。

そこで先ほどのようにワクチンで行列要素を変化させると、そのときに免疫化割合  $e$  というものと固有値  $R_0$  がどのような関係になっているかというのは、これは一般には難しいわけですね。2行2列だったら2次方程式を解けばいいわけですがけれども、さらに次元が大きいと、これは非常に難しい。ところが、状態別再生産数  $T_1$  を上記のように計算をいたしますと、学童の免疫化割合に関して全く比例的に変化するわけです。一定の割合で感受性学童を削減いたしますと、 $k_{11}$  と  $k_{12}$  が同じ割合で減少しますから、 $T_1$  はそれに比例して変化します。ですから、非常に簡単に閾値が出てきます。先ほどの  $R_0$  による表現と同じで、 $1 - 1/T_1$  が学童のみにワクチン接種する場合の臨界免疫化割合になります。図8は一定の割合で学童の免疫化をおこなったときに流行がどうなるかを示していますが、

これはタミフルを処方したときですね。そのような場合には、流行の期間はただらと延びてしまうのですけれども、絶対数は非常に小さく抑えられていますね。そのようなことで、モデルを使って、どのような部分人口集団にどのぐらい政策的な介入を行えば流行が抑止できるのかということの評価できるだろうということですね。

[図8]

## 5 エイズの経験

インフルエンザで時間を大分使ってしまった、再び何か尻切れに終わりそうで恐縮なのですが、最後にエイズの経験というのをお話ししたいと思います。エイズというのは実は麻疹とかインフルエンザとかと全然違いまして、何が違うのかというと、ご存じのように、これは発症までの無症候性潜伏期間 (incubation period) が非常に長いわけですね。人口学的なタイムスケールと同じくらいに長い。つまり、10年とか10数年とかの潜伏期間がある。図9は血中のウイルス濃度とCD4とかの抗体のレベルをイラストにしたものですが、HIVに感染しますと、最初はウイルスの濃度はふえますが、その後、免疫系によって抑制されて、抗体は陽性だけれどもウイルス濃度は非常に低い状態が、これは10年ぐらい無症候期が続くわけです。やがてその免疫系が破壊されて、ウイルスが急激にふえてまいります。それによってエイズが発症するというような、そのようなシステムですね。そうすると、無症候期の間は感染性を持っているわけですが、無症候期ですから、自分で血液検査とか受けない限りは、感染しているかどうか分からない、それによって非常に流行の実態がつかみにくいし二次感染も防ぎにくい、そのようなことがあったわけですね。HIVの流行特性をまとめますと以下ようになります：

1. 潜伏期間が非常に長く、その間に感染性が時間的に大きく変動する。そこで感染年齢 (感染からの経過時間) の導入が必要。非線形効果のない流行初期は安定人口モデルが適用できる。
2. 症候期になると治療困難。日和見感染により高死亡率となる。
3. 長期の流行に関しては、超過死亡によるホストの人口学的構造変動を考慮する必要がある。
4. 感染は体液の交換によっておきる。感染経路によって異なる相互作用を考える必要がある。

[図 9]

非常に長期的に見ますと、先ほどのアフリカの例のように、超過死亡率が非常に大きくなるので、ホストの人口構造と相互作用を起こしますね。非線形の相互作用があって、非常に難しい問題です。図 10 は日本のエイズの、これはもうデータが古いのですけれども、1989 年からデータがとれるようになって、最初の 5、6 年の様子です。左図は HIV の感染者数の増加ですけれども、右図はエイズを発症してしまった人をログスケールで書いています。そうすると、ログスケールでこれは直線ですから、これはきれいに累積エイズ患者数というのは指数関数的な成長を示していたわけですね。ですから、あらたな感染の発生のほうも指数関数的にふえていたと想定することが自然です。まだ絶対数は日本は少ないように思われますが、依然どんどん拡大基調にあるという点では先進国の中では悪いケースですね。そのようなことになっています。その当時、流行初期に問題になりましたのは、やはり感染規模がわからないということなのですね。つまり発症した人というのは氷山の一角であって、その下に観測されない HIV 感染者が大量にいるという状況であったわけです。図 11 はサンフランシスコの同性愛集団におけるエイズを発症の様子なのですが、78 年ぐらいからコーホート観測をしていたらしいのですね。ここは黒点のところはエイズ発症の症例数です。ところが、この実線のほうは先ほどの感染発生数に相当する流行曲線のようなものです。これをみますと、ポツポツと発症が見えたころには流行のピークは過ぎて、大部分の人はもう感染してしまっていたという、そのような状況になっているのですね。

[図 10] [図 11]

そうしますと、実際に信頼できるデータは発症者数しかないのに、では、どうやってその観測されざる感染者規模というのを推定するのかというのが最初の数学的な問題だったわけです。これは一般的に非常に知られた解答があります。図 12 は HIV の未発症残存率というべきもので、生命表の  $l_x$  曲線に相当するものです。感染してから経過時間を横軸にとりまして、各経過時間において未発症でいる割合を書いているわけですね。これは大体ワイブル分布が合うというようにアメリカのほうのデータでは出ているので、ここではワイブル分布で書いています。そうすると、これも人口問題にたとえていいますと、ある人口集団を観測して、死亡者数はわかるのだけれども、出生者数の統計はない。でも、生残率はわかっているような場合に人口のサイズを推定しなさいという問題に他なりません。

[図 1 2]

それは例えばこのように考えればいい。 $D(t)$  のを時刻  $t$  での累積なエイズ患者数とい  
たします。発症までの待機時間分布を  $F(\tau)$  としますと、 $F(\tau) = \alpha(1 - \ell^*(\tau))$  と書けて  
います。ここで  $\ell^*(\tau)$  というのは最終的に発症するひとの感染年齢  $\tau$  における未発症割合で  
す。エイズは全員が発症するとは限らないので、 $\alpha$  は一つの感染コホートにおいて最終  
的にエイズを発症する人の割合で、1 より小さい数字です。そうすると、 $B(t)$  というの  
を時刻  $t$  での単位時間あたりの新規 HIV の感染者発生数といたしますと、

$$D(t) = \int_0^{\infty} F(\tau)B(t - \tau)d\tau$$

となります。だから、この方程式において  $D(t)$  は観測データであって、それから  $F(\tau)$   
も観測されているのですが、 $B(t)$  がわからない。このようなときに  $B(t)$  を求めなさいと  
いう問題になりますが、これについては、逆計算 (back calculation) とよばれる統計的な  
手法が急速に開発されてきて、 $B(t)$  の値が推定できるようになりました。そうすれば、未  
発症残存率はわかっているので、感染人口の感染年齢別分布は  $(1 - F(\tau))B(t - \tau)$  とし  
て計算できますから、感染人口規模は

$$\int_0^{\infty} (1 - F(\tau))B(t - \tau)d\tau$$

として計算されます。

特に、先ほどの日本の HIV 感染人口のように、 $D(t)$  が指数関数であれば、 $B(t)$  も指  
数関数だと仮定するのは妥当で、そうであれば成長率は観測されているので、 $B(t)$  の推  
定は非常に簡単です。この場合、感染年齢別の人口分布というのは結局、人口学でいうとこ  
ろの安定年齢分布です。つまり、最初期の指数関数的に成長している感染人口というのは  
安定人口とみなしていいわけです。先ほどの標準のワイブル分布と、日本で観測された初  
期成長率、これは年率 35.9 % ですが、それで安定人口を書いてみますね。それが図 1 3  
です。この黒い線が安定年齢分布です。いわゆる人口ピラミッドを横にしたものですね。  
横軸が感染年齢で、縦がパーセント表示の感染年齢別人口数です。ですから、年齢構造を持っ  
ているわけですね、HIV 感染者というものは。このような指数的成長をしているときに  
は非常に鋭い、ほとんど指数関数的減衰するような年齢構造ですね。そこで、この非常に  
高齢層のところ、感染年齢が高い部分からもっばらエイズ患者が発生してくるわけです。



[図 1 3]

こうした感染人口集団の年齢構造というのは人口学者にはおなじみの主題ですが、未だに日本の疫学関係の方々にはあまりよく理解されているとは思えません。実は 1990 年代当時の日本の疫学では、観測できている、たまたま捕捉した HIV の感染者集団からのエイズの発生率（転症率）などから全体のサイズを推定するというようなことをやっていて、その推定結果は当時広く報道されたのですが、そうした方法には原理的にまずい点があります。なぜまずいかというと、対象集団の年齢構造が全然違うわけですね。サンプル集団と日本全体のもっと大きな母集団との感染年齢構造が同じである理由は何もないので、おそらく全然違うわけですね。そうすると、そのような感染年齢構造を考慮しない静態的な推定方法というのはダメでして、背後にこのようなポピュレーション・ダイナミクスがあるということをわからないと推定方法を開発できません。そうしたことは欧米の疫学者、生物統計学者はすぐにわかったわけで、私も問題を聞いたときすぐに考えたのは逆計算と同じ話だったのですが、それがなかなか日本の疫学や公衆衛生関係に受け入れられなかったわけで、HIV 疫学研究班で話をしても理解されませんでした。最近にいたるまで、日本だけが世界標準ではない根拠に乏しい方法でエイズ関係の推計をやっていたと思います。

ところで、実際はエイズというのはウイルスそのものをたたけないですから、なかなか制圧というのは難しく、これはむしろ発症遅延治療というのを抗エイズ薬で今やっているわけですね。そうすると、むしろ慢性病に近くなる。つまり、感染性期間が延びてしまうわけですね。感染者としての寿命が伸びるわけですね。感染率そのものが同時に下がればいいのですが、もしそこが下がらないとすると、むしろ  $R_0$  が大きくなってしまふような可能性もあるわけですね。もちろん行動パターンが変わらないといけないわけですが、しかもウイルスの変異速度というのは極めて速くて、なかなかワクチンの開発ができないということでもありますね。

最後になりますが、すみません、ちょっと時間が過ぎましたが、実は先ほどから指数関数的成長というのが初期の感染人口成長の基本的法則であることを強調してきたわけですが、実はそれに反する現象がアメリカで観測されています。図 1 4 はアメリカでの初期の累積エイズ症例数のグラフですが、縦軸は症例数の 3 乗根でプロットしてあります。このグラフがほぼ直線ですから、アメリカでは累積症例数は時間の 3 乗に比例して増加したことになります。その原因ですが、それはこのデータが非常に異質な人口集団において発生したエイズ流行のデータを集計している点にあります。

[図 1 4]

どのような異質性かといいますと、性交頻度で人口を分類するということを考える。HIV感染に関しては性交渉というのはリスク行為でありますから、その頻度が高い人が感染しやすい。そうすると、図15左図にありますように、ログ・ログスケールで性交頻度別人口をプロットすると傾きがマイナス3の直線になっている。これはいわゆるベキ分布といわれているものですね。つまり、非常に性交頻度が高い人はごく少数いるわけですが、それは頻度の3乗に比例して減少します。大部分の一般の人はほとんどそれほどアクティブではないのですけれども。つまり性的活動性がベキ法則で分布しているというのがある、これのために、いわばリスクによって人口を分解してリスク空間の上に人口が分布していると考えますと、非常にハイリスクのところから始まって、ローリスクのほうに流行が伝搬していくというプロセスとして流行過程をモデル化できます。そのようなことをいたしますと、集計された症例数に関して先ほどの3乗法則が出てくるというのが、ロスアラモスの研究グループの結果でした。

[図15]

そこでおもしろいのは、最近よく話題になります複雑系の問題とかかかわっているのですが、スケールフリー・ネットワークという構造ですね。もし一般に、ランダムに人と人が接触しているのであれば、接触頻度の分布というものは平均的な接触頻度という中心があって、その周りに正規分布しているような、そのようなものとイメージされるわけですね。ところが、実際の人をつながり方というのは、スケールフリーであって、ベキ分布しているという話です。だから、中に非常にアクティブな人が若干いて、そうでない人が大部分というような、そのような形に分布をしているわけです。このようなネットワークで考えますと、実は先ほどの $R_0$ が極端に大きくなります。スケールフリー・ネットワークというのは、無限大までテールを考えますと分散が発散してしまいますから。その場合は $R_0$ は無敵大で、どのように小さな侵入でも拡散してしまうということですから、非常に侵入に対して脆弱な構造になっている。コンピュータネットワークなどもそうしたスケールフリー特性をもっていると言われますが、人間の性的な接触というのもどうもそうだとというのが一つの知見でありました。

## 6 おわりに

もう時間もありませんが、非常に簡単にいえば、感染人口の再生産数をどのようにして下げるかというのがこの感染症流行問題のときのキーとなる考え方ですね。そのときには、ワクチンによって感受性人口を減らすか感染力を下げる、あるいは隔離などによって感染性人口を減らす、あるいは接触頻度を減らすのか、そのネットワークを調査して少しずつ接触頻度を減らす、そのようなことをやっていって再生産数を1より下げるということが大事な問題であるわけです。一般には、今まで言ってきましたように、再生産数が1より小さければ流行は根絶できるのですが、実は数学的に考えますと、必ずしもこれは完全な十分条件になっていないというのがわかります。それは実はなぜかと申しますと、普通のかなり一般的な非線形モデルでは、この定常解の分岐現象というものを考えますと、図16左図のように、最初に基本再生産数が1より小さいときというのは、定常状態というのは病気がない状態しかないのです。それは大域安定です。そこから1を超えるとエンデミックな状態が分岐してくることになっております。ですから、このような状況であったら、 $R_0$ を1より小さく下げてしまえば、必ず大域安定な、感染のない定常状態にシステムは行き着いてしまうわけですね。

[図16]

ところが、ある種のより複雑な感染構造をもつ病気ですね、媒介生物がいるとか、エイズのようにいろいろな年齢構造とか、ホストの人口との相互作用があるということになりますと、図16の右図のような分岐をしている可能性があるのです。それはどのようなことかという、1より小さいところにも実はエンデミックで安定な定常状態があるわけです。ですから、このような場合には、完全に根絶しようと思ったら、 $R_0$ をかなり1より小さくグーッと押さえないとだめです。あるいは、逆に今まで侵入していなかったのに、 $R_0$ が1より小さく保たれているのに、そこで何か大きな摂動ですね、大量に何か感染者が一気に発生するとかになると、安定なエンデミック分岐解に引き寄せられる可能性があるわけですね。そうすると、いきなり大きな流行が起こることになりかねないわけです。そのようなことで、流行抑止政策を考えていく場合、直感的な対応は危険で、非線形効果といいますか、思わざる効果がありますので、力学系的な考え方によって感染症流行の問題をよく考えておく必要があります。

まとめですけれども、これまで述べましたように、疫学の基本概念というのは数理モデ

ル、あるいは人口動学 (population dynamics) というものを抜きにしては考えられないということが大事で、つまり普通の静態的な統計というものとちょっと違うわけですね。背後に必ずこの非線形の感染者ダイナミクスというのがある、そのようなことを注意しなければいけないのですね。それから、これは一般論ですけれども、実際にはウイルス性の感染症等は決定的な治療法とかはないですから、要するに流行を未然に防ぐ、あるいは発生しても小規模に終わらせるという、そのような社会的な介入とかそのようなことが非常に大事です。それは個体の治療ということとは非常に違った発想が必要で、場合によっては、相反することもあるわけです。先に述べたように個体の治療行為が流行を促進する可能性さえありますし、ある種の不完全なワクチンが薬剤耐性を進化させてより被害を広げる等ということもあります。そうした思わざる結果を予測したり、効果的な政策を立案したり評価したりするうえで数理モデルがぜひとも必要であるわけで、今後、数学、医学、疫学、生物学等が連携して、このような感染症数理研究というものを抜本的に強化していく必要があるかと思います。少し時間を過ぎてしまいましたが、このようなことで終わらせていただきます。ご静聴ありがとうございました。