

# 微分方程式と感染症数理疫学

稲葉 寿

## 1. はじめに

微分方程式は物理学や工学などにおいてはありふれた道具であり、かつ理論の定式化に不可欠なものと思われている。それとは対照的に、生物学や農学、医学などの生命系諸科学においては、微分方程式はもとより、数学の利用自体が長い間、学の発展にとって必ずしも必須なものとは見なされてこなかった。生命現象は、非常に異質的で多数の素子が複雑な非線形相互作用をおこなった結果であり、そうした現象を記述・解析・計算する数学的・技術的ツールが発達してきたのはようやく過去30年くらいのことである。特に近年、計算能力や観測手段の高度化によって大量のデータが得られるようになったことは、数学的モデルによる理解や情報の整理の必要性をますます増大させている。

生命現象は分子レベル、細胞レベルから始めて、組織、個体ないし個体群、コミュニティ、メタ個体群に至るまで様々なレベルで研究されているが、それに対応して数学的なライフサイエンスの研究領域は現在では非常に広範である。生命系科学における数学利用をリードしてきた数理生物学・理論生物学は、伝統的に比較的少数のパラメータを用いて、微分方程式、差分方程式、積分方程式等として定式化される数理モデルによって抽象化された現象の本質的・原理的側面を理解しようとする傾向が強く、現象の方程式を定性的、

数学的に研究する応用数学との関連が深い。一方、コンピュータパワーの飛躍的増加に依拠して多数のパラメータを含む複雑な生命システムをそのまま再現・理解しようとするシステム生物学やバイオインフォマティクスなどの新たな研究領域が急激に進歩しつつあるが、そうした新たな分野においてもモデルの定式化には微分方程式が活用されている。

本稿では、応用数学として興味深く、かつ社会的な要請という実践的観点からも近年ますます重要になってきている数理疫学 (mathematical epidemiology) における感染症流行モデルを取り上げて、微分方程式の使われ方について紹介する<sup>\*\*</sup>。以下で重要なポイントは、感染症理論疫学の基本的概念が数学的定式化を本質的に必要としている点である。

## 2. ケルマック-マッケンドリックモデルと閾値定理

現代的な意味での感染症流行モデルを創始したといつてよいケルマックとマッケンドリックによる1927年の第一論文<sup>10)</sup>において提起された感染症流行モデルは、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モデリングであつ

<sup>\*\*</sup>) この分野の代表的なテキストとして Anderson and May<sup>1)</sup>, Diekmann and Heesterbeek<sup>3)</sup> がある。また邦語では拙著<sup>7)</sup> およびティーム<sup>14)</sup> を参照していただきたい。

た。病気の流行期間が短い場合ホスト人口の出生、死亡等の人口動態は無視できると考えよう。これは人口学的な変動を無視できるようなタイムスケールを想定しているということに他ならない。 $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $R(t)$  をそれぞれ感受性人口 (susceptibles: 感染する可能性のある人口)、感染人口 (infectives: 感染していつか感染させる能力のある人口)、隔離された人口 (recovered/removed: 病気からの回復による免疫保持者ないし隔離者・死亡者) 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モデルは、その最も単純なケースにおいては、以下のような常微分方程式システムによって表される:

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

ここで  $\beta$  は感染率、 $\gamma$  は隔離率である。 $\beta I(t)$  は感染力 (force of infection) であり、単位時間あたり単位人口当たりの感受性人口感染率を表す。一般にこのように人口を病気の状態に従って三つのコンパートメントにわけた感染症モデルを SIR モデルという。感染しても感染性のない状態 (latent period / exposed class) や感染後症状の発症しない状態 (潜伏期間: incubation period) などを考慮する場合には、感染状態はさらに分割されて、4つの部分人口からなるモデル (SEIR モデル) を得る。免疫性の獲得が恒久的なものであれば  $R \rightarrow S$  という状態変化が可能となり、そうした場合は SIRS モデルなどと呼ばれる\*†)。

\*†) 以下では単純な常微分方程式システムだけを考えるが、1927年の論文における本来のケルマック-マッケンドリックモデルは年齢構造をもち、常微分方程式と非線形境界条件をもつ偏微分方程式の連立システムで表現される。その数学的構造は長い間必ずしも十分理解されなかったが、1970年代末に至って Diekmann, Metz, Thieme 等によって詳しく再検討されてようやくその全貌が明らかとなった。ケルマック-マッケンドリックは、その後1930年代に4つの続編を書いているが、さらに複雑な状況のもとで感染年齢依存モデルを考察している。それらのモデルも、現在に至っても必ずしも十分に検討され尽くしたとは言い難い<sup>6)</sup>。

さて、感染症流行モデルの解析の最初のステップは、ホストの人口に感染者が少数発生した場合に、流行 (感染人口の持続的増大) が発生する条件 (侵入条件) を明らかにすることである。モデル (1) において初期の感受性人口のサイズを  $S(0)$  とする。そこに少数の感染者が発生したとすると、流行初期においては感染人口の成長は以下の線形化方程式で記述される:

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\beta S(0) - \gamma)I(t) \quad (2)$$

したがって流行初期においては感染者人口は  $I(t) = I(0)e^{(\beta S(0) - \gamma)t}$  というマルサス法則に従って増加する。すなわち病気が集団に侵入可能となる条件はこのマルサス径数 (成長率) が正になる条件  $\beta S(0) - \gamma > 0$  にほかならず、これは

$$R_0 = \frac{\beta S(0)}{\gamma} > 1 \quad (3)$$

と書き直せる。もしも  $R_0 < 1$  であれば、感染人口は自然に消滅する。このパラメータ  $R_0$  は基本再生産数 (basic reproduction number) と呼ばれる。 $\beta S(0)$  はサイズ  $S(0)$  の感受性人口集団において1人の初期感染者が単位時間あたり生産する2次感染者数であり、 $1/\gamma$  は感染者の感染状態にある平均滞在時間であるから、 $R_0$  は感受性人口集団に侵入した感染者が、その全感染期間の間に1人あたり生産する2次感染者の総数に他ならない。したがって直観的にいえば、 $R_0 > 1$  であれば病気の流行が連鎖的に拡大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。このようにパラメータの値によって、解の定性的挙動が変化する現象を閾値現象 (threshold phenomena) とよぶ。基本再生産数は感染症数理モデルにおけるもっとも基本的で、重要なキーパラメータの一つであり、様々なケースにおける計算の方法が考えられてきている<sup>2)4)5)</sup>。上記のケースでは  $R_0$  の算出法は自明であるが、一般には必ずしも容易ではない。

次に流行が進行していった先の最終的な状態がどうなるかを考えよう。(1) においては全人口を  $N(t) =$

$S(t) + I(t) + R(t)$  とおけば、 $dN(t)/dt = 0$  であるから、全人口サイズは保存されている。よってそのダイナミクスは  $(S, I)$  の 2 次元力学系によって完全に決定される。相平面  $(S, I)$  の第一象限  $\Omega = \{(S, I) : S \geq 0, I \geq 0\}$  内の点を初期条件とする解軌道は  $-\infty < t < \infty$  で存在して、 $\Omega$  内にとどまる。 $S$  軸上の点はすべて平衡点である。 $S(t)$  は単調減少で、非負であるから非負の極限  $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S(+\infty)$  が存在する。一方、 $I(t)$  も  $S < S_{cr} = \gamma/\beta$  という領域では単調減少で、非負の極限が存在するが、そのような極限は平衡点でなければならないから、 $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$  である。 $S_{cr}$  はそれ以下では流行がおきない感受性人口の臨界サイズである。一方、時間を反転させて考えれば  $t \rightarrow -\infty$  においてやはり解は平衡点 ( $S$  軸) に近づいていく。すなわち  $-\infty < t < \infty$  での解軌道は横軸上の 2 つの平衡点を結ぶような軌道になっている。(1) の方程式を辺辺割り算すれば、

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{S_{cr}}{S} \quad (4)$$

を得る。従って  $(S, I)$  システムは以下のような積分をもつ：

$$I(t) = I(0) + S(0) - S(t) + S_{cr} \log \frac{S(t)}{S(0)} \quad (5)$$

(5) において  $t \rightarrow \infty$  とすれば、

$$S(\infty) = S(0) + I(0) + S_{cr} \log \frac{S(\infty)}{S(0)} \quad (6)$$

を得る。ここでさらに

$$p(t) := \frac{S(0) - S(t)}{S(0)} = 1 - \frac{S(t)}{S(0)} \quad (7)$$

とおけば、指数  $p(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} p(t)$  はこの流行において初期の感受性人口  $S(0)$  から感染によって除去される人口の割合 (流行の強度あるいは最終規模) を示す。これをいれれば (6) は以下のように書きなおせる：

$$1 - p(\infty) = e^{-R_0 p(\infty) - \zeta} \quad (8)$$

ここで  $\zeta := \beta I(0)/\gamma$  は初期の感染人口から発生

する 2 次感染者の総数である。(8) は唯一つの正根をもち、それが初期条件に依存する流行強度である。この根は  $\zeta \rightarrow 0$  としたとき、 $R_0 > 1$  であれば、ある正の値に収束するが、 $R_0 \leq 1$  であればゼロへ収束する。 $p(\infty) < 1$  であることは、ここで考えている感染症の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とを示している。

多くの流行は、初期の感受性人口サイズに比べて非常に少数の感染者からスタートすると考えられるから、 $\zeta \rightarrow 0$  とした極限は現実的な意味がある。この極限の根は以下の最終規模方程式 (final size equation) の解として得られる：

$$1 - p(\infty) = e^{-R_0 p(\infty)} \quad (9)$$

この場合、極限的な流行強度は  $R_0$  の情報だけで計算できる。

$R_0$  が不明な感染症であれば、初期の感染者の成長率  $\lambda$  を観測すれば、(2) からそれは  $\gamma(R_0 - 1)$  に等しいから、 $R_0 = 1 + (\lambda/\gamma)$  という推定が可能である。またもし流行を生き延びた感受性人口の割合  $1 - p(\infty)$  が測定できれば、最終規模方程式から

$$R_0 = -\frac{\log(1 - p(\infty))}{p(\infty)} \quad (10)$$

として基本再生産数が推定できる。

ケルマック-マッケンドリックモデル (1) は非常に単純な力学系であるが、局地的で短期的な流行の様子を良く再現することが知られている (図 2 参照)。この場合、ワクチン接種や隔離によって感受性人口規模を臨界値  $\gamma/\beta$  以下にすれば流行は防げることになる。最終規模方程式は非常に頑健な関係式であって、感染症の中間段階を多数に分割したり、個体群の異質性を取り入れても変化しないことがわかっている。

[図 1 挿入]

### 3. 流行の定着：エンデミックモデル

多くの感染症の場合、閾値条件 (3) は、感染症流行が一時的な突発 (outbreak) でおわずに、長期的に人口に定着して風土病化する条件でもある。そうした長期的な感染症の定着状態 (endemic state) は、出生、移民によって、あるいは罹患経験のある人口の免疫力が加齢による自然減衰やウィルスの突然変異等によって失われたりすることによって、ホスト人口に新たな感受性人口が補充される場合に出現する。

出産や移民によって感受性人口の補充のある場合を考えてみよう。ケルマック-マッケンドリック (1) を修正して、ホスト人口の出生率  $b$ 、自然死亡率  $\mu$  を導入すれば、

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= b - \mu S(t) - \beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= -\mu R(t) + \gamma I(t)\end{aligned}\quad (11)$$

このとき総人口  $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$  は  $b/\mu$  を安定な平衡値としているから、一般性を失うことなく初めから全人口は一定値  $N := b/\mu$  であると仮定しておこう。そこで以下では 2 次元力学系

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= b - \mu S(t) - \beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t)\end{aligned}\quad (12)$$

を考えれば十分である。

有界閉集合  $\Omega := \{(S, I) : S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq N\}$  内の点を初期データとする 2 次元の力学系 (12) の解軌道はコンパクト集合  $\Omega$  のなかに閉じこめられている。初期侵入の状況においては  $S \approx N$  であり、線形化方程式は

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\gamma + \mu) \left[ \frac{\beta N}{\gamma + \mu} - 1 \right] I(t) \quad (13)$$

となるが、前節と同様な解釈によって、

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} = \frac{\beta b}{\mu(\gamma + \mu)} \quad (14)$$

と定義できる。さらに  $dS/dt = 0$ ,  $dI/dt = 0$  を

みたす点をさがせば、

$$E_1 := (N, 0), \quad E_2 := \left( \frac{N}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1) \right)$$

という二つの定常解が存在しうることがわかるが、 $E_1$  は常に存在する自明な定常解であり、感染者のいない定常状態 (disease-free steady state) である。 $E_2$  は閾値条件  $R_0 > 1$  が満たされる場合のみ正となって生物学的に意味のある定常解であり、感染症が人口に常在する (エンデミック) 定常状態 (endemic steady state) である。エンデミックな定常状態を  $(S^*, I^*)$  とおけば、

$$\frac{S^*}{N} = \frac{1}{R_0}, \quad \frac{I^*}{N} = \frac{\mu}{\mu + \gamma} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \quad (15)$$

である。すなわちエンデミックな状態における感受性人口比率と基本再生産数は逆数関係にあり、有病率 (prevalence)  $I^*/N$  は  $1 - 1/R_0$  に比例していて、その比例係数は、感染状態における平均滞在時間  $1/(\mu + \gamma)$  とホストの寿命  $1/\mu$  の比である。これらの式はエンデミックな感染症における  $R_0$  の推定式ともみなせる<sup>\*†</sup>。

このとき  $R_0 \leq 1$  であれば、 $S = 0$  という場合を除いて  $\Omega$  内のすべての解軌道を引き寄せるという意味で、自明な定常状態は大域的に漸近安定である。一方、 $R_0 > 1$  であれば、(13) が  $E_1$  における線形化方程式であるから、自明な定常解  $E_1$  は不安定化する。一方、ただ一つのエンデミックな定常解  $E_2$  は境界以外のすべての軌道を引き寄せる大域安定性をもつようになることが示される。この結果は基本再生産数  $R_0$  が、侵入条件のみならず、流行の大域的挙動を決定する閾値条件を与えている典型的な例である。

ただし、モデル (11) が表現するような生涯免疫を誘導する典型的な感染症である麻疹や水疱瘡などでは、流行発生データに周期性が観測されるが、(11) はエンデミックな定常解の近傍で減衰振動を示すが、周期解をもたない。周期的な流行現象を

\*†) このような単純な関係は年齢構造を無視した結果であり、より正確には年齢構造化モデルに依拠して、エンデミックな感染症の年齢別感受性人口 (感染未経験人口) のデータを用いて  $R_0$  を推定する必要がある。

説明するためには、パラメータの周期性やホストの年齢構造、感染過程における時間遅れなどの効果を考慮に入れる必要がある。

#### 4. 流行制御の可能性

モデル (11) にワクチン接種の効果を導入してみよう。ワクチンを受感性人口への流入人口に接種することによって接種された人口は免疫化されて回復人口へ移動すると想定すると、(11) は以下のように書き換えられる：

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= (1-v)b - \mu S(t) - \beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= vb - \mu R(t) + \gamma I(t) \end{aligned} \quad (16)$$

ここで  $v$  は新生児ないし感受性移民におけるワクチン接種割合である。このとき感染者のいない定常状態では、 $S^* = (1-v)b/\mu$  となっているから、そのような感受性人口への侵入した感染人口の増加は、線形化方程式

$$\frac{dI(t)}{dt} = (\beta S^* - (\mu + \gamma))I(t) \quad (17)$$

で記述される。したがって、 $v$  に依存する実効再生産数 (effective reproduction number)<sup>\*§</sup>は

$$R_v = \frac{(1-v)b\beta}{\mu(\mu + \gamma)} = (1-v)R_0 \quad (18)$$

と計算される。そこで、システム (16) に関しては、 $R_v \leq 1$  であれば感染人口は自然減衰して流行が消滅するが、 $R_v > 1$  であれば、常に感染者が存在するエンデミックな定常状態が大域的に安定になる。すなわち、 $R_v \leq 1$  が流行の根絶条件である。 $R_v \leq 1$  という条件はワクチン接種率の条件として書き直せば

$$v \geq 1 - \frac{1}{R_0} = H \quad (19)$$

\*§) ホスト人口全体が感受性である場合の感染人口の再生産数を基本再生産数と呼ぶのに対して、ホスト人口全体は必ずしも感受性ではない場合、実効再生産数とよぶ。

であるから、 $R_0$  が推定されれば、流行を根絶するために必要な最小のワクチン接種割合  $H$  が推定できる。これを集団免疫率という。たとえば、表 1 に見るように、麻疹 (measles) などでは基本再生産数は 10 から 20 程度になると推計されているから、根絶するためには 90~95 パーセント以上の免疫率が必要となる。根絶条件をクリアすることによって人口レベルで達成されるのが集団免疫 (herd immunity) である。

[表 1 挿入]

一般に (19) のような根絶条件は麻疹やおたふく風邪のような一度罹患して回復すればほぼ生涯免疫を得られるような感染症に対しては有効であると考えられている。そのような感染症は必然的に生涯の早い時期に感染発生が集中するから、子どもの感染症と受け取られている。

しかし、ワクチンの接種の効果が自然減衰して必ずしも永続的な免疫を誘導しないか、そもそも部分的な免疫しか誘導しない場合、あるいはウィルス変異によって既存の免疫が無効化されるという状況では、ワクチンによるコントロールが常に可能であるとは限らない。たとえば以下のようなシステムを考えてみよう：

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= b(1-v) - \mu S(t) - \beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -(\mu + \gamma)I(t) + \beta(S(t) + \sigma R(t))I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= bv - \mu R(t) + \gamma I(t) - \beta\sigma R(t)I(t) \end{aligned} \quad (20)$$

ここで回復者ないしワクチン接種者は  $\sigma\beta$  という感染率で再感染する。すなわち  $\sigma \geq 0$  は再感染率の相対的な強さを示す尺度である。このとき感染者のいない定常状態は

$$(S^*, I^*, R^*) = \left( \frac{(1-v)b}{\mu}, 0, \frac{bv}{\mu} \right) \quad (21)$$

であるから、実効再生産数をワクチンの接種割合  $v$  の関数として書けば、

$$R(v) = \frac{\beta}{\mu + \gamma} \left( \frac{(1-v)b}{\mu} + \frac{\sigma bv}{\mu} \right) \quad (22)$$

である。 $R(v)$  は単調減少関数であり、 $R(0) = R_0$  であるから  $R(1) < 1 < R_0$  である場合は  $v > v^*$  とすればワクチンによる流行抑止が可能である。ただし  $v^*$  は  $R(v^*) = 1$ 、 $v^* \in (0, 1)$  となる根である。一方、もし  $R(1) > 1$  であれば、言い換えれば、 $R_0 > 1/\sigma$  であれば、乳幼児に対する一回の集団接種によっては根絶はできないことになる。

再感染のないモデル (11) では  $R_0 \leq 1$  であれば、また部分的免疫化にあるモデル (16) では根絶条件 (19) が満たされれば、感染のない平衡状態は大域安定であるから、どのような侵入も起こりえない。それは流行途中の実効再生産数

$$R_t = \frac{\beta S(t)}{\mu + \gamma} \quad (23)$$

が常に基本再生産数よりも小さいからである。しかしながら、マラリアやシャガス病のように感染を媒介する生物 (中間媒介者: ベクター) が存在する場合や、HIV/AIDS のように長大な潜伏期の故にホストの人口構造との相互作用が無視できない場合においては、感染による超過死亡率を考慮すると実効再生産数が基本再生産数を上回って、 $R_0 < 1$  であっても流行が発生する場合がある<sup>8)9)</sup>。そのような場合は、正の定常解が  $R_0 = 1$  を境に劣臨界 (後退) 分岐 (subcritical/backward bifurcation) を起こしている (図2 参照)<sup>\*¶)</sup>。そこで、 $R_0 < 1$  であれば、感染のないホスト人口は局所安定なので、少数の感染者による初期侵入は防げるが、既にエンデミックとなった感染症は  $R_0$  を 1 以下にコントロールしても根絶するには不十分である。あるいは、大量の感染者が一度に出現すれば、 $R_0 < 1$  でも、とつぜん大規模で安定なエンデミック状態を導いてしまう可能性がある。こうした分岐メカニズムは、ある種の感染症の制圧が困難である根拠であるかもしれない。

\*¶) 再感染モデル (21) においても、再感染率が感受性の感染率よりも大きく、 $\sigma > 1 + (\mu/\gamma)$  となる場合には後退分岐が起きる。ただしそのような状況はあまり現実的ではないであろう。

[図2 挿入]

## 5. おわりに

本稿では、簡単な常微分方程式モデルを用いて数理疫学の基本的概念・考え方を紹介した。感染症疫学の基本的概念は数理モデルを抜きにして明確に定式化することは困難であり、数学的表現がアイデアの発達そのものにとって非常に本質的である。

ここでは定性的性質のみをのべたが、より実践的には、基本再生産数、初期成長率、実効再生産数などを観測可能なデータからの確に計算して、感染状況を把握するとともに、公衆衛生的な介入行為 (ワクチン接種、隔離、接触履歴調査等) が感染症制圧にどの程度効果的かを定量的に評価できるような理論的モデルが求められている<sup>13)</sup>。

また本稿で紹介したモデルでは、感染因子の伝達は人口のランダムな出会いによると想定されているが、エイズやコンピュータウイルス等は特異な伝達のネットワーク構造が、その流行を理解する鍵であることがわかっている<sup>11)</sup>。さらに、感受性人口を正常細胞、感染人口を感染細胞とみなすと、感染症流行モデルの諸概念は体内におけるウイルスダイナミクスの方程式に利用できる。それによってウイルス増殖を制御する適切な薬剤投与計画などの分析やウイルス進化の理論的研究等がおこなわれている<sup>12)</sup>。

理論・数理疫学は、欧米においては生命系の数理科学として長い伝統をもち、優れた研究者を引き寄せる魅力的な研究分野と見なされている。問題の社会的重要性はいうまでもない。にもかかわらず、これまでのところ我が国からの貢献は非常に少ないことは残念なことである。21 世紀においては生命系科学の社会的影響力はかつてないほど高まると考えられているが、その際、数学の利用は非常に本質的な役割を果たすであろう。

参考文献

- 1) R. M. Anderson and R. M. May (1991), *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford UP, Oxford.
- 2) 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.
- 3) O. Diekmann and J. A. P. Heesterbeek (2000), *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, John Wiley and Sons, Chichester.
- 4) K. Dietz (1993), The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases, *Statistical Methods in Medical Research* 2: 23-41.
- 5) J. A. P. Heesterbeek (2002), A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation, *Acta Biotheoretica* 50: 189-204.
- 6) H. Inaba (2001), Kermack and McKendrick revisited: The variable susceptibility model for infectious diseases, *Japan J. Indust. Appl. Math.* 18(2): 273-292.
- 7) 稲葉 寿 (2002), 「数理人口学」, 東京大学出版会, 東京.
- 8) H. Inaba and H. Sekine (2004), A mathematical model for Chagas disease with infection-age-dependent infectivity, *Math. Biosci.* 190: 39-69
- 9) H. Inaba (2006), Endemic threshold results for age-duration-structured population model for HIV infection, *Math. Biosci.* 201: 15-47.
- 10) 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)
- 11) R. M. May and A. L. Lloyd (2001), Infection dynamics on scale-free network, *Physical Review E* 64 066112.
- 12) M. A. Nowak and R. M. May (2000), *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*, Oxford University Press, Oxford.
- 13) 西浦 博・稲葉 寿 (2006), 感染症の流行: 感染症数理モデルにおける定量的課題, 「統計数理」, 第 54 巻第 2 号: 461-480.
- 14) H. R. Thieme (2003), *Mathematics in Population Biology*, Princeton University Press, Princeton and Oxford. [邦訳 ホルスト・R・ティーム著「生物集団の数学(上)人口学、生態学、疫学へのアプローチ」日本評論社 2006]

表 1 主な感染症の  $R_0$

出典: 感染症・予防接種レター (第 20 号)  
「小児保健研究」63(4): 461-462 (2004)

感染症	Nokes 他の推定	Fine の推定
麻疹	16 ~ 21	12 ~ 18
おたふく風邪	11 ~ 14	4 ~ 7
風疹	7 ~ 9	6 ~ 7
百日咳	16 ~ 21	12 ~ 17
ジフテリア	-	6 ~ 7
ポリオ	-	5 ~ 7
天然痘	-	5 ~ 7
水痘	-	8 ~ 10

(いなば ひさし, 東京大学大学院数理科学研究科)