



平成26年度九州大学IMI共同利用研究・研究集会 (I)

# 感染症数理モデルの実用化と 産業及び政策での活用のための新たな展開

編集：西浦 博

九州大学マス・フォア・インダストリ研究所

平成26年度九州大学 IMI 共同利用研究・研究集会 (I)  
感染症数理モデルの実用化と  
産業及び政策での活用のための新たな展開

編集：西浦 博

## About MI Lecture Note Series

The Math-for-Industry (MI) Lecture Note Series is the successor to the COE Lecture Notes, which were published for the 21st COE Program “Development of Dynamic Mathematics with High Functionality,” sponsored by Japan’s Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) from 2003 to 2007. The MI Lecture Note Series has published the notes of lectures organized under the following two programs: “Training Program for Ph.D. and New Master’s Degree in Mathematics as Required by Industry,” adopted as a Support Program for Improving Graduate School Education by MEXT from 2007 to 2009; and “Education-and-Research Hub for Mathematics-for-Industry,” adopted as a Global COE Program by MEXT from 2008 to 2012.

In accordance with the establishment of the Institute of Mathematics for Industry (IMI) in April 2011 and the authorization of IMI’s Joint Research Center for Advanced and Fundamental Mathematics-for-Industry as a MEXT Joint Usage / Research Center in April 2013, hereafter the MI Lecture Notes Series will publish lecture notes and proceedings by worldwide researchers of MI to contribute to the development of MI.

October 2014

Yasuhide Fukumoto

Director

Institute of Mathematics for Industry

## 序文

九州大学マス・フォア・インダストリ（IMI）研究所の共同利用・共同研究拠点プログラムの研究集会(I)として「感染症数理モデルの実用化と産業及び政策での活用のための新たな展開」を2014年10月1日から10月3日の3日間に渡って開催しました。無事に所定の日程を終えられましたことにつきまして、九州大学 IMI の皆さまとご講演と運営協力をお引き受けくださいました皆さまに厚く御礼申し上げます。この講究録は、全21講演の各講演者から寄せられた論文あるいは要旨をまとめることによって完成するに至りました。各講演者には開催前からの講究録原稿の提出にご協力いただきました。

感染症の数理モデルの妥当性が未だに十分でない背景がある一方、モデル対象は複雑性を増す傾向に拍車がかかっており、ニーズが細分化・高度化しています。この研究集会は、現状を打破して真に有用な感染症数理モデルの産業界・政策現場での活用を目指すという野心的なスローガンを抱えて開催しました。特に、問題解決のためには、これまでにない目的志向型の（object-oriented）モデル構築・選択を客観的に実施することを目指しました。例えば、検疫や隔離のような特定の公衆衛生現場における課題について、どのような社会構造を想定したモデルでどのような入力情報・計算量で対応するのか、モデル化の方法論を統合し、各専門家・各産業界の代表が知恵をふり絞ることによって最適なモデリングアプローチを提案していくことが求められます。本研究集会では、この目的志向型の感染症数理モデリングを達成することを念頭に、モデル選択や問題解決型のモデル構築と解析のあり方に焦点を当てて議論を展開しました。

中でも、若手研究者のオペレーショナルな研究を推進するために「当たって砕けろトライアル」や「御意見吸収スポンジトーク」と名付けたアメリカンスタイルの議論を交えつつの発表を数多くの大学院生や博士研究員の方に実施していただきました。これらセッションの間は、運営責任者4名と感染症の数理モデルを専門にする教授陣に最前列に陣取っていただき、どんどんと発表者に質問を押し付けながら議論を展開することができました。中には、とても破壊的なものや極めて建設的な意見を含むものもあり、本研究集会では最も盛り上がった企画になったかと思います。

日本では、未だ感染症関連の数理モデル研究は全般的に弱小です。この研究集会の研究内容の記録を本誌にまとめることを通じて、再度原著研究を振り返り、個々の研究について更なる飛躍を遂げる契機にしたいと思います。現状をこのまま放置すると理論家や計



算機科学者は結構な蚊帳の外に居続けることになり、データ採取の現場は海外研究者の都合の良いフィールドに成り下がります。状況を改善するためには互いの壁を完全に撤廃して、皆さんで協力して高めあうしかありません。このワークショップのような広い相手を対象とする研究教育機会ばかりは個としての研究グループの研究を度外視し、少しでも理論研究・実用研究の活性化に貢献できるよう、できるだけの機会を提案します。今後も若手研究者の育成を目指して、研究集会を企画して参りますし、研究道に入られる方は可能な限りにお手伝いしたいと思います。皆さま、変わらぬご支援と継続的な議論をお願いいたします。

2014年10月吉日

運営責任者 東京大学大学院医学系研究科  
西浦博

平成26年度 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 共同利用研究集会

# 感染症数理モデルの 実用化と 産業及び政策での活用 のための新たな展開

日時▶ 2014年 **10月1日(水)～3日(金)**

会場▶ JR博多シティ会議場 (10階大会議室)

## 講演予定

海外招待講演 Ying-Hen Hsieh (中国医薬大学・教授、台湾)  
Hsien-Ho Lin (国立台湾大学・助理教授、台湾)

特別招待講演 浦島充佳 (東京慈恵会医科大学・教授)  
佐々木貴宏 (Sony CSL・リサーチャ)

基調講演 稲葉 寿 (東京大学・教授)

他にも招待講演を予定



〒812-0012  
福岡市博多区博多駅前中央街1番1号  
JR博多シティ会議室10階

## 公 募

### 一 般 演 題

#### 「当たって砕けろ！ 未完成研究紹介トライアル」

完成していない研究について、未熟性など気にせずに元気に紹介。

#### 「ご意見吸収！ スポンジトーク」

未完の研究あるいは今後の発展性を知りたい研究について議論する。

■申し込み▶ 下記のWebsiteから一般演題登録と参加申し込みが可能です。  
<https://sites.google.com/site/modelinfection/2014conference>

■運営責任者▶ 西浦博(東京大学・准教授)

組 織 委 員▶ 伊藤公人(北海道大学)  
岩見真吾(九州大学)  
斉藤正也(統計数理研究所)

■運営に関する問い合わせ先 ▶ E-mail: [idmodelconference@excite.co.jp](mailto:idmodelconference@excite.co.jp)

■問い合わせ先▶九州大学マス・フォア・インダストリ研究所  
TEL: 092-802-4408 E-mail: [kyodo\\_riyou@imi.kyushu-u.ac.jp](mailto:kyodo_riyou@imi.kyushu-u.ac.jp)

平成 26 年度九州大学 IMI 共同利用研究・研究集会 (I)

「感染症数理モデルの実用化と  
産業及び政策での活用のための新たな展開」

日時： 2014年10月1日（水） - 10月3日（金）

場所： JR 博多シティ会議場 10 階 大会議場

10月1日(水)

13:00-13:10 ごあいさつ, 主旨説明 (組織委員)

13:10-14:00 Plenary talk: Professor Ying Hen Hsieh (中国医薬大学)  
Quantification of Bird-to-Bird and Bird-to-Human Infections during 2013 Novel  
H7N9 Avian Influenza Outbreak in China

14:00-14:50 Plenary talk: Professor Mitsuyoshi Urashima (東京慈恵医科大学)  
SARS and Ebola: Clinical and epidemiological point of view

15:00-15:40 教育講演： 岩見真吾 (九州大学)  
数理モデルによる抗ウイルス薬の薬効評価系の確立

15:40-16:40 当って砕けろトライアル：

15:40-16:10 門脇弾 (酪農学園大学)

Assessment of current rabies prevention act in Japan through infectious  
disease modelling

16:10-16:40 野口和久 (九州工業大学)

確率微分方程式を用いた SIR 解法とその応用

10月2日(木)

9:10-10:00 Plenary talk: Professor Hsien-Ho Lin (国立台湾大学)

The Use of Mathematical Models to Evaluate Tuberculosis Control Interventions

10:10-11:10 御意見吸収スポンジトーク：

10:10-10:40 八島健太 (総合研究大学院大学)

Efficient disease control strategy in metropolitan area based on sensitivity analysis of basic reproduction ratio  $R_0$

10:40-11:10 池田裕宜 (九州大学)

Modeling and prediction for antiviral efficacy of IFN on HIV-1 infection in cell culture

11:10-12:10 一般講演 :

11:10-11:40 豊泉洋 (早稲田大学)

ソーシャルネットワークでの広告情報拡散とそのコントロール

11:40-12:10 原田耕治 (豊橋技術科学大学)

変異原と抗 HIV 薬の併用によるエイズ治療効果に関する数理的考察

13:30-14:20 Plenary talk: 稲葉寿 (東京大学)

Rivisiting the Late Kermack--McKendrick Epidemic Model

14:20-15:00 教育講演 : 西浦博 (東京大学)

Modelling Ebola virus disease epidemic and estimation of the effectiveness of case isolation

15:10-16:10 当って砕けるトライアル :

15:10-15:40 南就将 (慶應義塾大学)

数理モデルに基づく風疹流行の考察

15:40-16:10 金基縁 (北海道大学)

Inferring the population structure of Influenza A viruses with Tajima's  $D$  and its application to surveillance

16:20-17:00 教育講演 : 伊藤公人 (北海道大学)

Predicting antigenic changes of influenza viruses through data assimilation

17:00-18:00 御意見吸収スポンジトーク+当って砕けるトライアル :

17:00-17:30 國谷紀良 (神戸大学) 御意見吸収

空間拡散を含む年齢構造化感染症モデルにおけるエンデミックな平衡解の存在について

17:30-18:00 柿添友輔 (九州大学) 御意見吸収

免疫細胞の運動動態を解析する: 個体ベースモデルによるシミュレーターの開発

(終了後懇親会を予定)

10月3日(金)

9:10-10:00 Plenary talk: Dr. Takahiro Sasaki (ソニー研究所)  
Agent-Based Simulation of Evolution of Pathogen and its Implication of  
Long-term Strategy against Infectious Diseases

10:00-10:30 教育講演: 齊藤正也 (統計数理研究所)  
連結SIRモデルを使った日本のインフルエンザ流行における地域間相互作用の推定

10:45-11:45 一般講演:

10:45-11:15 井深陽子 (東北大学)

日本における会話を通じた接触パターンとモデリングへの応用

11:15-11:45 小柳祐貴 (九州工業大学)

Prediction on Predictions

11:45-12:15 当って砕けろトライアル:

11:45-12:15 水本憲治 (東京大学)

Optimal amount and length of Oseltamivir stockpiling against pandemic  
influenza

# Contents

## October 1, 2014

Quantification of Bird-to-Bird and Bird-to-Human Infections during 2013 Novel H7N9 Avian Influenza Outbreak in China .....	1
Ying-Hen Hsieh	
SARS and Ebola: Clinical and epidemiological point of view .....	3
浦島充佳	
数理モデルによる抗ウイルス薬の薬効評価系の確立 .....	6
岩見真吾	
Assessment of current rabies prevention act in Japan through infectious disease modelling .....	11
Hazumu Kadowaki	
確率微分方程式を用いた SIR 解法とその応用 .....	15
野口和久	

## October 2, 2014

The Use of Mathematical Models to Evaluate Tuberculosis Control Interventions .....	20
Hsien-Ho Lin	
基本増殖率 $R_0$ の感受性解析に基づく、大都市圏における効率的な 防除政策の提案 .....	22
八島健太	
数理生物学的手法による HIV に対する IFN 駆動型宿主防御機構の 定量的解析 .....	30
池田裕宜	
ソーシャルメディア上の口コミによるマーケティングの疫学的 伝搬モデル .....	34
豊泉 洋	
変異原と抗 HIV 薬の併用によるエイズ治療効果に関する数理的考察 .....	40
原田耕治	
Rivisiting the Late Kermack-McKendrick Epidemic Model .....	50
Inaba Hisashi	

Modelling Ebola virus disease epidemic and estimation of the effectiveness of case isolation .....	59
Hiroshi Nishiura	
Consideration on Rubella Epidemic Based on Mathematical Modeling .....	63
南 就将	
Inferring the population structure of Influenza A viruses with Tajima's D and its application to surveillance .....	73
Kiyoon Kim	
Predicting antigenic changes of influenza viruses through data assimilation .....	80
Kimihiro Ito	
空間拡散を含む年齢構造化感染症モデルにおけるエンデミックな平衡解の存在について .....	85
國谷紀良	
免疫細胞の運動動態解析のためのコンピュータシミュレーション .....	90
柿添友輔	

## October 3, 2014

Agent-Based Simulation of Evolution of Pathogen and its Implication of Long-term Strategy against Infectious Diseases .....	94
佐々木貴宏	
日本における会話を通じた接触パターンとモデリングへの応用 .....	101
井深陽子	
PoP な予測 .....	106
小柳祐貴	
予防内服用抗インフルエンザウイルス薬の備蓄政策に対する費用効果分析 .....	114
水本憲治	



## Quantification of Bird-to-Bird and Bird-to-Human Infections during 2013 Novel H7N9 Avian Influenza Outbreak in China

中国医薬大学 公衆衛生学 感染症教育研究センター	Ying-Hen Hsieh
ヨーク大学 数学統計研究科、疫学モデリングセンター	Jianhong Wu
ヨーク大学 数学統計研究科、疫学モデリングセンター	Jian Fang
ハルビン工科大学 数学科	
ヨーク大学 数学統計研究科、疫学モデリングセンター	Yong Yang
上海大学 数学科	Jie Lou

### 概要

During February-May 2013, 132 human avian influenza H7N9 cases were identified in China resulting in 37 deaths. We develop a novel but simple compartmental modelling framework for transmissions among (wild and domestic) birds as well as from birds to human, to infer important epidemiological quantifiers (i.e., basic reproduction number for bird epidemic, bird-to-human infection rate, and turning points of the epidemics) for the bird and human epidemic via human H7N9 case onset data in order to acquire useful information regarding the bird-to-human transmission dynamics. Assuming no human transmission of the disease had occurred, we obtain the basic reproduction number for infections among birds and the mean daily number of human infections per infected bird from data fitting. The turning point of 2013 H7N9 epidemic is pinpointed at April 16 for bird epidemic and at April 9 for bird-to-human transmissions. Our result reveals very low level of bird-to-human infections, thus indicating minimal risk of widespread bird-to-human infections of H7N9 virus during the outbreak. Moreover, the turning point of the human epidemic, pinpointed at shortly after the implementation of full-scale control and intervention measures initiated in early April, further highlights the impact of timely actions on ending the outbreak.

## **Ying-Hen Hsieh**

Professor

Department of Public Health

China Medical University

Taichung, Taiwan 404



### **Academic Degrees:**

- B.S. (magna cum laude), Mathematics, 1976, Baldwin-Wallace College.
- M.S., Mathematics, 1978, Carnegie-Mellon University.
- Ph.D., Applied Mathematics, 1982, Carnegie-Mellon University.

### **Professional Appointments:**

- 1982-87: Associate Professor, Department of Applied Mathematics, National Chung Hsing University.
- 1987-2007: Professor, Department of Applied Mathematics, National Chung Hsing University.
- 1995-97: Chairman and Professor, Department of Applied Mathematics, National Chung Hsing University.
- 2007-present: Professor, Department of Public Health, China Medical University.

### **RESEARCH INTERESTS:**

Mathematical Biology, Modeling and Analysis of Infectious Diseases Epidemiology, Ordinary Differential Equations, Population Dynamics, Mathematical Ecology

## SARS and Ebola: Clinical and epidemiological point of view

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子疫学研究室	浦島充佳	Mitsuyoshi Urashima
----------------------------------	------	------------------------

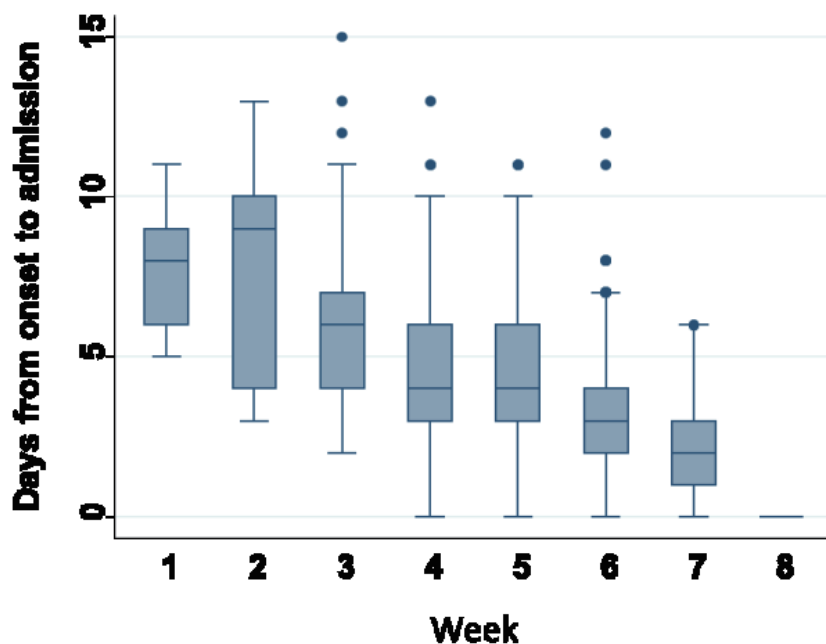
### 概要

#### 1. 序論

1,122 人の SARS 患者のデータを分析し、行っている封じ込めが機能しているか評価した。

#### 2. 本論

図をみる限り、週数が進むに従って発症から入院（隔離）までの日数が短くなっているのがよく判る。しかし、本当に対策がうまく機能しているか否かを判断するためには、「発症から隔離までの期間が短くなれば発症者数は減るのか？」という疑問に答えなくてはならない。「週間の発症から隔離までの平均日数」を曝露因子とし、潜伏期間を考慮して「翌週の患者発生数」を結果として相関をとってみたいと思います。潜伏期間が 7 日として、発症—隔離（日）と翌週の SARS 新規発症者数の関係をみてみた。



### 3. 結論

週	発症—隔離	新規発症数
1	8	7
2	9	11
3	6	71
4	4	164
5	4	234
6	3	429
7	2	205
8	0	1

発症—隔離期間の中央値が4日以上ときは翌週の患者発生数は増える一方だが、3日以内では急速に患者発生数が減少している。よって、発症—隔離日数の中央値を3日以内にする（=患者の半分を3日以内に隔離する）ことでSARSを封じ込めることができると結論付けられる。

## Speaker's biography

うらしま みつよし

浦島 充佳



所属： 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子疫学研究室

職位： 教授

連絡用メール： [urashima@jikei.ac.jp](mailto:urashima@jikei.ac.jp)

電話： 03-3433-1111

出身地： 東京（生まれは愛知県 安城）

趣味： マラソン、筋トレ、剣道

バックグラウンド： 小児科臨床医、腫瘍学、疫学

主な研究手法：分子疫学

現在興味のある課題： 食物アレルギーの予防試験

何かひとこと：

小学生のとき広島原爆の記録映画を観、その後白血病が増えたことを知り、小児癌を専門とする小児科医になる。世界で初めて子どもの白血病に抗がん剤を使い、寛解導入に成功したダナファーマー癌研究所に3年間留学。日本に帰国するも、癌は予防するのが一番という信念から、再度留学を志す。ハーバード大学大学院にて疫学手法を学ぶ。そのとき、感染症数理モデルにはじめて触れる。911 米国同時多発テロに強い衝撃を受け、医師として大勢の尊い命を守るべく危機管理などの方面で活動するようになる。最近では学生 **Global health** のゼミも担当している。

# 数理モデルによる抗ウイルス薬の薬効評価系の確立

## Mathematical modeling of combination drug effects

金沢大学医薬保健学域・医学類 小泉吉輝 (Yoshiki Koizumi)  
九州大学大学院理学研究院生物科学部門 岩見真吾 (Shingo Iwami)

### 概要

HCV に対するさまざまな治療薬が臨床開発されているが、多くの場合単剤では長期的なウイルス排除は望めないため、多剤併用療法が求められる。今後さまざまな系統の抗 HCV 剤が利用可能になると期待されることから、最適な多剤併用設計の理論基盤の構築が重要となる。本研究の目的は、数理モデルを基軸とした数理生物学的手法を駆使して、抗ウイルス薬の薬効を定量的に検証・評価し、同時に、最適な投薬戦略をデザインするための理論を構築する事である。

### Summary

The combination of drugs is a common practice for enhancing the efficiency of drug treatment and reducing the risk of emergence of drug resistance. However, selection of the optimal combination and the optimal doses remain poorly understood. Here we tried to find an optimal drug combination among four kinds of anti-HCV drugs (IFN- $\alpha$ , telaprevir, cyclosporine, and halopemide) based on mathematical model which describes HCV replication in Huh-7 cells.

### 1. 序論

C型肝炎ウイルス (HCV) やヒト免疫不全ウイルス (HIV) 等の治療において、副作用・治療費・耐性ウイルス出現リスクの軽減や治療効果の増大を目的とし、積極的に多剤併用療法が行われている。従って、開発された新規の抗ウイルス薬 A の薬効を評価する時、培養細胞を用いて既存の抗ウイルス薬 B と併用する事で、それらの抗ウイルス効果が相乗的、相加的、相反的のうちどのよう働くのかを調べる事が重要になっている。

多剤併用療法は、単剤投与に比べて多くの要素の相互作用によりその抗ウイルス効果が規定される極めて複雑な治療法である。しかしながら、現在行われている併剤時の薬効評価法は、各薬剤 A・B の投与量組み合わせを多数用意し、実験で用いた薬剤投与量と測定した抗ウイルス効果を「薬効評価式」に代入する事で薬剤 A & B の組合せが相乗的、相加的、相反的であるかを判定

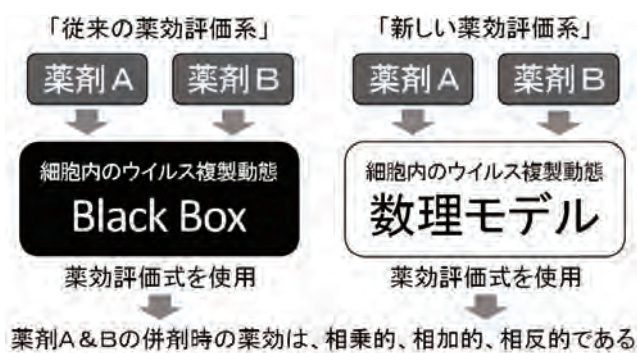


図1. 従来 (Traditional) の薬効評価系と新しい (New) 薬効評価系の違い

する、という Black Box 的な方法である (図1:左)。この Black Box 的な方法では、薬効を網羅的に解析する必要があるため、労力・時間・資金がかかる上、薬剤A&Bが相乗的、相加的、相反的になるメカニズムを明らかにすることはできない。今、国内外を問わず殆ど行われていないが、数理工学的手法による薬効評価の定量的予測、理論的基盤に関する基礎研究が希求されている。

本研究では、2つの薬剤を用いた実験結果を再現する「細胞“内”のウイルス複製動態を記述した数理モデル」を開発する。次に、開発した数理モデルの力学的構造を調べる事で2つの薬剤が併剤時に示す薬効のメカニズムを明らかにする (図1:右)。このような“数理工学”と“ウイルス学・薬学”の融合研究により新規薬効評価系が提案され、最適な投与戦略や効果的な治療薬の開発が理論研究に基づいて行われるようになれば、創薬産業への参入を見据えた新たな研究分野の開拓が期待できる。

## 2. 本論

### (1) HCV の細胞内複製動態を記述する数理モデルの開発

HCV の細胞内複製動態を正確に再現し、計算機内で抗ウイルス薬の薬効評価を定量的に実施できる数理モデルを開発する。HCV 感染細胞では、まず、リボソーム:  $R_{ibo}$  と +鎖 RNA:  $R_+(t)$  が形成する翻訳複合体:  $T(t)$  からポリタンパク質:  $P(t)$  が翻訳される。ここで、ポリタンパク質はプロテアーゼによる切断を受け、非構造タンパク質:  $N(t)$  と構造タンパク質:  $S(t)$  を産生する。その後、非構造タンパク質が +鎖 RNA と -鎖 RNA:  $R_-(t)$  と反応する事で ±鎖 RNA の複製が進む。そして、構造タンパク質と +鎖 RNA が集合する事でウイルス粒子を形成し、細胞外に感染性ウイルス:  $V(t)$  が放出される (図2)。

反応速度論を用いてこれらのウイルス複製動態を記述すれば、以下のような数理モデルが得られる。

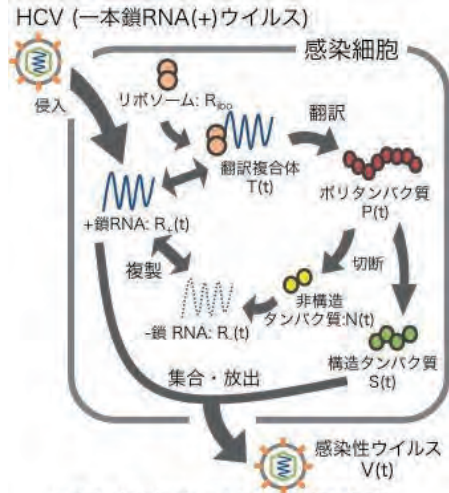


図2.細胞内のHCV複製動態

$$\frac{dR_+(t)}{dt} = \alpha_{R_+} N(t) R_-(t) + \alpha_P T(t) - \alpha_T R_{ibo} R_+(t) - \alpha_V S(t) R_+(t) - \delta_{R_+} R_+(t),$$

$$\frac{dR_-(t)}{dt} = \alpha_{R_-} N(t) R_+(t) - \delta_{R_-} R_-(t),$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \alpha_T R_{ibo} R_+(t) - \alpha_B T(t) - \delta_T T(t),$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = \alpha_P T(t) - \alpha_S P(t) - \delta_P P(t),$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = \alpha_S P(t) - \alpha_V S(t) R_+(t) - \delta_S S(t),$$

(1)



$$\frac{dN(t)}{dt} = \alpha_N P(t) - (\alpha_{R_+} R_-(t) + \alpha_{R_-} R_+(t)) N(t) - \delta_N N(t),$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = \alpha_v S(t) R_+(t).$$

また、数理モデル(1)を用いて、感染実験により測定される感染性ウイルスの感染力価 $I(t)$ は、以下の式であらわされる。

$$I(t) = \int_0^t \frac{dV(s)}{ds} \exp(-\delta_V(t-s)) ds. \quad (2)$$

### (2) 抗ウイルス薬剤を用いた HCV 感染実験

HCV 感染培養系を用いて、各薬剤の抗 HCV 効果を調べた。具体的には RNA 分解を促進する peg-IFNa の他に、プロセッシングを阻害するプロテアーゼ阻害剤 telaprevir、RNA 複製を阻害するシクロフィリン阻害剤 cyclosporin A、粒子放出を阻害する halopemide を用い、これらの 2 剤併用時及びそれぞれ単剤使用時の抗 HCV 効果を測定した。

### (3) 数理モデルによる薬効評価実験データの再現

抗 HCV 薬の IFNa と halopemide による薬効評価実験のデータを数理モデル(1)により再現できるか確認する。ここで、数理モデル(1)及び式(2)で使われているパラメータの値は、先行研究[1]で提案されている値を使用する。IFNa は RNA 分解を促進する事より、投与量依存的な薬効がヒル式に従うと仮定すれば、薬効 $\varepsilon_{IFN}$ は、次のように表される；

$$\varepsilon_{IFN}(c) = \frac{E_{IFN}^{max} c^{h_{IFN}}}{c^{h_{IFN}} + a_{IFN}^{h_{IFN}}}. \quad (3)$$

ここで、 $E_{IFN}^{max}$ は薬効最大値、 $a_{IFN}$ は 50%の薬効最大値を実現するための投与量、 $h_{IFN}$ はヒル係数、 $c$ は薬剤投与量を表している。IFNa 単剤使用時の実験データより、これらの薬効パラメータは  $E_{IFN}^{max} = 18000$ 、 $a_{IFN} = 10$ 、 $h_{IFN} = 1.8$ であると推定されている。また、halopemide はビリオン粒子放出を阻害する事が知られている事より、同様に投与量依存的な薬効がヒル式に従うと仮定すれば、薬効 $\varepsilon_{halo}$ は、次のように表される；

$$\varepsilon_{halo}(c) = \frac{E_{halo}^{max} c^{h_{halo}}}{c^{h_{halo}} + a_{halo}^{h_{halo}}}. \quad (4)$$

$E_{halo}^{max}$ は薬効最大値、 $a_{halo}$ は 50%の薬効最大値を実現するための投与量、 $h_{halo}$ はヒル係数を表している。halopemide 単剤使用時の実験データより、これらの薬効パラメータは  $E_{halo}^{max} = 1$ 、

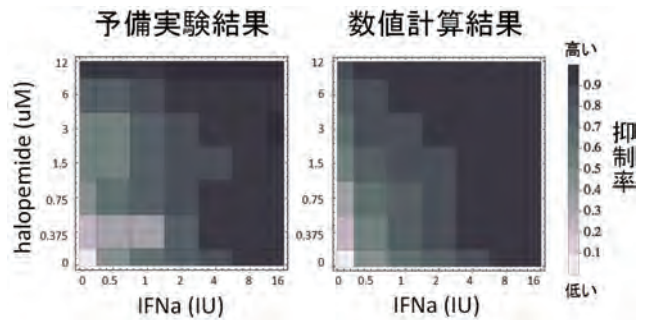


図3. 数理モデルによる2剤併用時の薬効評価実験の再現

$\alpha_{halo}=1.34$ 、 $h_{halo}=0.89$ であると推定されている。

数理モデル(1)と式(3)(4)を用いて IFNa と halopemide の抗ウイルス効果を記述する数理モデルは以下で与えられる；

$$\begin{aligned}\frac{dR_+(t)}{dt} &= \alpha_{R_+}N(t)R_-(t) + \alpha_P T(t) - \alpha_T R_{ibo}R_+(t) - \alpha_v S(t)R_+(t) - \delta_{R_+}(1 + \varepsilon_{IFN})R_+(t), \\ \frac{dR_-(t)}{dt} &= \alpha_{R_-}N(t)R_+(t) - (1 + \varepsilon_{IFN})\delta_{R_-}R_-(t), \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \alpha_T R_{ibo}R_+(t) - \alpha_B T(t) - \delta_T T(t), \\ \frac{dP(t)}{dt} &= \alpha_P T(t) - \alpha_S P(t) - \delta_P P(t), \\ \frac{dS(t)}{dt} &= \alpha_S P(t) - \alpha_v S(t)R_+(t) - \delta_S S(t), \\ \frac{dN(t)}{dt} &= \alpha_N P(t) - (\alpha_{R_+}R_-(t) + \alpha_{R_-}R_+(t))N(t) - \delta_N N(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= \alpha_v(1 - \varepsilon_{halo})S(t)R_+(t).\end{aligned}\tag{5}$$

式(2)で表された感染力価と同様に、IFNa と halopemide 使用時の数理モデル(5)における感染力価を $I_{com}(t)$ と定義すれば、感染実験から測定される IFNa と halopemide の抗 HCV 効果は

$$D_{com}(t) = \frac{I(t) - I_{com}(t)}{I(t)}\tag{6}$$

となる。図3は、 $t = 72$ 時間後に測定された薬効評価実験の結果と式(6)による数値計算結果である。開発した数理モデルは、薬効評価実験を良く再現できている事が分かる ( $R^2 = 0.80$ )。

#### (4) 今後の展望

今後は、数理モデルから得られる数値計算予測と実験から得られる実際のデータを統計的に比較検討する事で数理モデルの妥当性を評価し、数理モデルを軸に抗ウイルス薬の開発を加速させるような理論体系を構築して行く。実験にかかる労力・時間・資金の削減のため単剤時の薬効評価実験のデータのみから併剤時の薬効評価実験の結果を予測できるのであれば、極めて興味深い。また、数理モデルの数値計算結果と薬効評価式[2]による計算結果を比較する事で、薬効が相乗・相加・相反的に働く組合せや投与量範囲を特定する事も可能になると考えられる。

### 3. 結論

本稿では、ウイルス培養系を用いて測定した様々な作用機序を持つ薬剤の抗ウイルス効果を数理工学的に解析する事により、計算機内で抗ウイルス薬の薬効評価を定量的に検証・評価するための融合研究を紹介した。これらの新規薬効評価法と、薬剤副作用、耐性ウイルス出現リスクや薬剤コスト削減のための使用量制限などに関する最適化問題を結びつければ、最小限の投与量で

最大限の抗ウイルス効果を得るための投与戦略や耐性ウイルスの出現頻度を著しく低下させる投与戦略の開発も可能になっていく。我々が提案する「新しい薬効評価系」は、新たな薬剤開発のプラットフォームの基盤となっていく。

#### 4. 参考文献

1. Dahari H, Ribeiro RM, Rice CM, Perelson AS (2007) Mathematical modeling of subgenomic hepatitis C virus replication in Huh-7 cells. *J Virol* 81: 750-760.
2. Fitzgerald JB, Schoeberl B, Nielsen UB, Sorger PK (2006) Systems biology and combination therapy in the quest for clinical efficacy. *Nat Chem Biol* 2: 458-466.

## Assessment of current rabies prevention act in Japan through infectious disease modelling

酪農学園大学	Hazumu Kadowaki
酪農学園大学	Kohei Makita
酪農学園大学	Katsuro Hagiwara
グラスゴー大学	Katie Hampson
グラスゴー大学	Sunny Townsend
グラスゴー大学	Sarah Cleaveland
東京大学	Akio Yamada

### 概要

In Japan, rabies had been eradicated in 1956 and Japan has been one of the rabies free countries since then. The success of rabies eradication depended heavily on the control measure, the Act of Rabies Prevention, which includes vaccination for dogs, registration of dogs, elimination of stray dogs and quarantine of animals. However, being free from rabies for a long time made Japanese public interest in prophylaxes weakened, and it is said that the number of registered dog is largely different from the actual number and that vaccination coverage is below 40%. Moreover, the risk of transmission of rabies in Japan might be different from the past because of the change of social situation such as relationship between dogs and humans, and urbanized environment. Under such circumstances, a study on the review of current rabies prevention measure in Japan was granted by the Japan Ministry of Health, Labor and Welfares.

The purposes of our study are prediction of the rabies transmission dynamics in present situation, given the disease is introduced in Japan, and the assessment of cost and efficacy of different options of preventive measures.

## 1. 序論

狂犬病は発症すればほぼ 100%死亡する人獣共通感染症であり、世界中で年間約 55,000 人が死亡している[1]。我が国では 1956 年神奈川県での発生を最後に、その後の人での輸入症例を除いて報告のない清浄国である。これは 1950 年に施行された狂犬病予防法による畜犬登録、ワクチン接種や放浪犬排除の徹底と検疫制度によるところが大きいと考えられる。しかし、長期間の狂犬病清浄性は狂犬病予防対策に対し国民の理解と関心を希薄化させた。畜犬登録数とワクチン接種率は実数と大きく乖離しているとされ、特にワクチン接種率は WHO が推奨する目標を大きく下回り約 40%とも言われている[2,3]。また都市化や人とペットの関係といった社会情勢も変化している。こうした状況を踏まえ、本研究では施行後約 60 年経過した狂犬病予防法が現代の日本における狂犬病対策として適切であるか検証することを目的としている。本研究では、我が国に狂犬病が侵入した際どのように拡大していくかを評価し、シミュレーションにより考えられ得る予防対策案の効果と費用を比較する。また、新たな狂犬病対策の有効性も検証する。

## 2. 本論

過去の狂犬病発生の疫学解析について、大正 3 年から昭和 8 年にかけて大阪府において発生した人および動物の狂犬病に関するデータベースを過去の記録から作成した。作成に当たっては大阪府とその近隣県である京都府、兵庫県、和歌山県、滋賀県、奈良県、三重県の告示の内容とその補足として新聞（大阪時事新報、大阪朝日新聞）の内容を用いた。

また、犬における世代間隔を推定するために ArcMap10.1 を用いた。まず感染個体による伝達範囲を 1km として、発端症例を含む区町村界の境界から 1km の範囲に一部でも含まれる区町村による地理学的クラスターを設定し、発端症例と二次症例の発症日の差を指数分布に当てはめて推定した。地理データは国土交通省により公開されている大正 8 年度の国土数値情報行政区域データを用いた[4]。更に基本再生産数について、推定された世代間隔と流行曲線から算出した成長率を用いて推定した。また、過去の大阪府における狂犬病発生ではピークが二度あったため、それぞれ基本再生産数を推定した。今後は、東京での狂犬病発生のデータベースを過去の記録から作成する。東京は狂犬病対策を担っていた厚生労働省や警察庁があったため、より詳細な記録が残っており、疫学的パラメータに関して新たな知見が得られることが予想される。

また、現在の日本における狂犬病拡散のモデル構築に関して、統計局により公開されている平成 22 年度国勢調査の統計データと境界データならびに国土地理院により公開されている基盤地図情報を利用した。飼育頭数、飼育状況、放浪犬の数およびワクチン接種率に関しては、厚生労働省、環境省、日本ペットフード協会より得られたデータを用いた。

狂犬病の拡大には各個体と飼主の行動が関連しており、その拡大パターンの空間的・時間的な特徴を捉えることが重要である。そのため本研究では Individual based model を用いる[5]。更に、地理情報システムを用いて地理学的情報や人口統計学的情報ならびに社会学的情報といった空間

的特性も考慮する。

まず一次感染個体が生み出す二次感染個体の数に関して、推定された基本再生産数を平均とし、負の二項分布を用いて決定する。更に決定された基本再生産数を基準として、発端症例を含む地域の犬の密度、飼育犬と放浪犬のワクチン接種率、飼育状況ならびに散歩などによる接触回数を加味して調整された基本再生産数を算出する。犬の密度の増加により、感染個体の接触回数が増加し二次症例が増加すると考えられる。ワクチン接種は、発端症例による二次症例の数を減少させる。飼育状況について、室内と室外での飼育を考慮し室内での飼育は感染個体との接触の機会が減少し、結果二次症例の数が減少すると考えられる。接触回数に関して、一日あたりの散歩の回数や一回の散歩で犬と遭遇する機会が増加すると、結果二次症例が増加すると考えられる。それぞれの二次感染個体は推定された世代間隔の分布を用いて発症するまでの期間が決定される。次に、二次感染個体の移動に関して短距離と長距離の移動を考える。短距離移動について、確率的に方向と移動距離が決定される。その際、地理学的情報である川の位置や傾斜が加味される。長距離の移動に関しては、飼主の行動に関連した飼犬を伴う引越しや旅行ならびにドッグランの利用を想定する。狂犬病対策は、放浪犬の処分や臨時のワクチン接種ならびに繋留命令を考え、これらは次の世代で生み出される感染個体の数に関連する。また、感度分析を行うことでワクチン接種や狂犬病対策の有効性を評価する。

現在の日本における狂犬病拡散モデルを構築するにあたり、日本全国のデータを用いて拡散モデルの構築行うのはデータ入力に費やす時間と作業量を鑑みた場合、困難であると思われた。そこで狂犬病拡散に関わるリスク因子を列挙し、ランク付けを行うことで狂犬病拡散に関してリスクの高いと考えられる 2 県を 47 都道府県から選択した。モデル化の対象となる 2 県の選択にあたっては、全てのリスク因子のランクの平均に基づいた選択基準に加え、現在各都道府県で公開されている放浪犬の数やワクチン接種率に関するデータの詳しさなどを考慮して選択を行った。

### 3. 結論

これまでに基礎的なモデルの構築が完了しており、今後は川や傾斜といった空間的情報を加味したモデルに更新していく。よりよい予測のために、市町村レベルやより詳細なレベルでのワクチン接種率や放浪犬の詳細な分布が必要であると考えられる。また東京における狂犬病発生の過去の記録のデータベースを作成し、Epidemic tree を構築することで移動距離や地理学的情報に関連したパラメータが推定可能であると予想される。更に狂犬病対策の内容について県庁を訪問し詳細な対策内容を尋ね、それらをモデルに反映することが課題であると考えられる。

## 参考文献

1. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fevre EM, Meltzer MI, et al. 2005. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*. 83: 360-368.
2. 厚生労働省 2012. 都道府県別の犬の登録頭数と予防注射頭数等（平成 19 年度～平成 24 年度）. (2014 年 8 月アクセス)  
(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou10/01.html>)
3. ペットフード協会 2012. 平成 24 年 全国犬猫飼育実態調査. (2014 年 8 月アクセス)  
(<http://www.petfood.or.jp/data/chart2012/index.html>)
4. 黒澤愛子, 唐仁原景昭, 蒔田浩平. 2014. 大正及び昭和初期の大阪府における狂犬病発生の疫学解析. *獣医疫学雑誌*. 18: 40-41
5. Steven F. Railsback, Volker Grimm. 2011. *Agent-based and Individual-based Modeling: A Practical Introduction*.



確率微分方程式を用いた SIR 解法とその応用  
Solving the SIR Equations via the Stochastic Differential Equations with Some Applications

九州工業大学大学院情報工学府      野口和久 (Kazuhisa Noguchi)  
九州工業大学大学院情報工学研究院   廣瀬英雄 (Hideo Hirose)

概 要

The conventional SIR models given by the ordinary differential equations can be solved as an initial value problem. The solution may be obtained deterministically if the initial values are appropriately provided. However, disease spread phenomena show randomness. It would be more natural to deal with such equations incorporating stochastic terms. In this note, we discuss the modeling for such stochastic differential equations adapted to the SIR models

1 はじめに

今日、感染症の拡大モデルやその終息値を予測する研究は数多い。代表的なものは、1) 生物成長系を基礎としたダイナミックスの常微分方程式形である SIR モデル [1, 2], 2) エージェントを基礎としたモデル [3], それらを組み合わせたモデル [12], 3) インターネットや SNS を利用したモデルなどがある [4, 5, 6]. 通常の SIR モデルは常微分方程式で与えられ、初期値が定められると解が確定的に定められる。しかし、一般にランダムな動きを仮定する方が自然であり、SIR モデルに確率微分方程式を用いることが考えられる。ここでは、SARS などのような実例を参考にしながら、確率微分方程式としてどのようなモデルがふさわしいか議論したい。

2 SIR モデル

感染拡大の推移を推定するために SIR モデルを用いる。感染系に属する総人口を  $N$  とするとき

$$N = S(t) + I(t) + R(t) \tag{2.1}$$

と表現される。今、時刻  $t$  のパンデミックにおける感染者数を  $S(t)$ 、感受性者数を  $I(t)$ 、除外者数(または回復者数という)を  $R(t)$  とするとき、以下の連立微分方程式で表現される。

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) \end{aligned} \tag{2.2}$$

ここで  $\beta$  は感染率、 $\gamma$  は回復率(除外率)を表すパラメータである。これらのパラメータは観測値を用いて差分法などを用いることで終息値までの推移を求めることができる。

これらのパラメータを推定するには前進差分，後退差分などが用いられる．例えば，後退差分は以下で与えられる．

$$\beta(t) = \frac{S(t-1) - S(t)}{S(t) I(t)} \quad (2.3)$$

$$\gamma(t) = \frac{R(t) - R(t-1)}{I(t)} \quad (2.4)$$

これをある区間で平均化することで比較的安定した  $\hat{\beta}(t)$ ,  $\hat{\gamma}(t)$  を求めることができる．

### 3 確率微分方程式

時刻  $t_i$  における確率過程  $X = X(t_i)$  について確率微分方程式は以下の式で表される [8]．

$$dX(t_i) = \mu(t_i, X(t_i))dt_i + \sigma(t_i, X(t_i))dW(t_i) \quad (3.1)$$

ただし， $\mu(t_i, X(t_i))dt_i$  はドリフト項， $\sigma(t_i, X(t_i)) dW(t_i)$  は拡散項とし， $W(t_i)$  は1次ウィーナー過程である．このとき  $dW(t_i)$  は時間増加量を  $\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$  としたとき

$$dW(t_i) \sim Z(t_i)\sqrt{\Delta t_i} \quad (3.2)$$

となり平均0，分散  $\Delta t_i$  の正規分布に従う．

Skiadas[7] は，成長方程式の典型例であるロジスティック分布に対する確率微分方程式の解を与えている．確率微分方程式の解はこのように正確に記述できる場合と数値的なシミュレーションで解を求める場合があるが，ここではSIRに対しては後者を考える．

### 4 確率微分方程式型のSIRモデル

SIRモデル， $S(t), I(t), R(t)$  の3式に確率項を導入した確率微分方程式型のSIRモデルにはいくつか考えられる．例えば，

$$\begin{aligned} dS(t_i) &= -\beta S(t_i)I(t_i)dt_i + \sigma_S dW_S(t_i) \\ dI(t_i) &= \beta S(t_i)I(t_i)dt_i - \gamma I(t_i)dt_i + \sigma_I dW_I(t_i) \\ dR(t_i) &= \gamma I(t_i)dt_i + \sigma_R dW_R(t_i) \end{aligned} \quad (4.1)$$

$$\begin{aligned} dS(t_i) &= -\beta S(t_i)I(t_i)dt_i + \sigma_S dW_S(t_i) \\ dI(t_i) &= N - S(t_i) - R(t_i) \\ dR(t_i) &= \gamma I(t_i)dt_i + \sigma_R dW_R(t_i) \end{aligned} \quad (4.2)$$

$$\begin{aligned} dS(t_i) &= -\beta S(t_i)I(t_i)dt_i + \sigma_S dW_S(t_i) \\ dI(t_i) &= \beta S(t_i)I(t_i)dt_i - \gamma I(t_i)dt_i + \sigma_I dW_I(t_i) \\ dR(t_i) &= N - S(t_i) - I(t_i) \end{aligned} \quad (4.3)$$

$$\begin{aligned} dS(t_i) &= -\beta N - I(t_i) - R(t_i) \\ dI(t_i) &= \beta S(t_i)I(t_i)dt_i - \gamma I(t_i)dt_i + \sigma_I dW_I(t_i) \\ dR(t_i) &= \gamma I(t_i)dt_i + \sigma_R dW_R(t_i) \end{aligned} \quad (4.4)$$

である [10]. あるいは,

$$\begin{aligned} dS(t_i) &= -\beta I(t_i)S(t_i)dt_i + \sigma_S dW(t_i) \\ dI(t_i) &= \{\beta S(t_i) - \gamma\}I(t_i)dt_i + \sigma_I dW(t_i) \\ dR(t_i) &= \gamma I(t_i)dt_i + \sigma_R dW(t_i) \end{aligned} \quad (4.5)$$

以下, この最後のモデルについて議論する.

## 5 確率微分方程式型の SIR モデルのパラメータ推定

### 5.1 拡散項のパラメータ推定

拡散係数  $\sigma_S, \sigma_I$  について, パラメータ推定の計算を行う. まず  $\sigma_S$  について

$$dS(t_i) = -\beta I(t_i)S(t_i)dt_i + \sigma_S dW(t_i)$$

の両辺を 2 乗する.

$$\begin{aligned} \{dS(t_i)\}^2 &= \{-\beta I(t_i)S(t_i)dt_i + \sigma_S dW(t_i)\}^2 \\ &= \{\beta I(t_i)S(t_i)\}^2 (dt_i)^2 + \{2\beta I(t_i)S(t_i)\sigma_S\} dt_i dW(t_i) + \sigma_S^2 \{dW(t_i)\}^2 \end{aligned}$$

ここで伊藤の公式

$$dW(t_i)dt_i = dt_i dW(t_i) = (dt_i)^2 = 0 \quad (5.1)$$

$$\{dW(t_i)\}^2 = dt_i \quad (5.2)$$

より次の関係式が導かれる.

$$\begin{aligned} \{dS(t_i)\}^2 &= \sigma_S^2 \{dW(t_i)\}^2 \\ &= \sigma_S^2 dt_i \end{aligned}$$

$dS(t_i) \cong S(t_{i+1}) - S(t_i)$ ,  $dt_i \cong t_{i+1} - t_i$  と近似できると仮定すると拡散係数  $\sigma_S(t_i)$  は

$$\sigma_S(t_i) \cong \frac{S(t_{i+1}) - S(t_i)}{\sqrt{t_{i+1} - t_i}} \quad (5.3)$$

と算出される. この式に期待値を取ると拡散係数  $\sigma_S$  の最尤推定値  $\hat{\sigma}_S$  は以下のように得られる.

$$\hat{\sigma}_S = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{S(t_{i+1}) - S(t_i)}{\sqrt{t_{i+1} - t_i}} \quad (5.4)$$

同様の計算で拡散係数  $\sigma_I, \sigma_R$  の最尤推定値  $\hat{\sigma}_I, \hat{\sigma}_R$  も得られる.

$$\hat{\sigma}_I = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{I(t_{i+1}) - I(t_i)}{\sqrt{t_{i+1} - t_i}} \quad (5.5)$$

$$\hat{\sigma}_R = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{R(t_{i+1}) - R(t_i)}{\sqrt{t_{i+1} - t_i}} \quad (5.6)$$

$S(t_i) + I(t_i) + R(t_i) = N$  より拡散係数の最尤推定値  $\hat{\sigma}_I, \hat{\sigma}_I, \hat{\sigma}_R$  の総和は 0 になる.

## 5.2 ドリフト項のパラメータ推定

次にドリフト項に存在する  $\beta, \gamma$  のパラメータ推定方法について述べる. これらのパラメータを推定するには通常の SIR モデルと同様に後退差分を用いる.

$$\beta(t_i) = \frac{S(t_{i-1}) - S(t_i) - \sigma_S dW(t_i)}{S(t_i)I(t_i)dt_i} \quad (5.7)$$

$$\gamma(t_i) = \frac{R(t_i) - R(t_{i-1}) - \sigma_R dW(t_i)}{I(t_i)dt_i} \quad (5.8)$$

より  $\beta(t_i), \gamma(t_i)$  の最尤推定値  $\hat{\beta}(t_i), \hat{\gamma}(t_i)$  はこれらの式の期待値をとることで得られる. このとき,  $dW(t_i)$  は平均 0, 分散  $\Delta t$  の正規分布に従うことから

$$E[dW(t_i)] = 0 \quad (5.9)$$

$dt_i \cong t_{i+1} - t_i$  と近似すると

$$\begin{aligned} \hat{\beta}(t_i) &= E[\beta(t_i)] \\ &\cong \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{S(t_{i-1}) - S(t_i)}{S(t_i)I(t_i)(t_{i+1} - t_i)} \end{aligned} \quad (5.10)$$

$$\begin{aligned} \hat{\gamma}(t_i) &= E[\gamma(t_i)] \\ &\cong \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{R(t_i) - R(t_{i-1})}{I(t_i)(t_{i+1} - t_i)} \end{aligned} \quad (5.11)$$

## 5.3 オイラー・丸山法

確率微分方程式の数値計算の手法としてオイラー・丸山法 [9] を使用する. なお,  $dW_t$  は正規疑似乱数により再現する. 平均 0, 分散  $\Delta t_i$  の正規分布に従うとする.  $\Delta t_i$  は時間増加量である.

$$X(t_{i+1}) = X(t_i) + \mu(t_i, X(t_i))\Delta t_i + \sigma(t_i, X(t_i))Z(t_i)\sqrt{\Delta t_i} \quad (5.12)$$

本モデルの更新式は以下のように表される.

$$\begin{aligned} S(t_{i+1}) &= S(t_i) - \hat{\beta}(t_i)I(t_i)S(t_i)\Delta t_i + \hat{\sigma}_S(t_i)Z(t_i)\sqrt{\Delta t_i} \\ I(t_{i+1}) &= I(t_i) + \{\hat{\beta}(t_i)S(t_i) - \hat{\gamma}(t_i)\}I(t_i)\Delta t_i + \hat{\sigma}_I(t_i)Z(t_i)\sqrt{\Delta t_i} \\ R(t_{i+1}) &= R(t_i) + \hat{\gamma}(t_i)I(t_i)\Delta t_i + \hat{\sigma}_R(t_i)Z(t_i)\sqrt{\Delta t_i} \end{aligned} \quad (5.13)$$

## 6 議論

パンデミック予測を目的として, SIR モデルに確率微分方程式型の数値解法を組み合わせたモデリングについて議論した. 今後は, 適切なモデル選定に加え各パラメータを適切に決定法する方法を組み立てていき, 数値シミュレーションなどを通して適用性や妥当性について検討しながら, パンデミックの実例にも適用させていきたい.

## 参考文献

- [1] Kermack, W. O., McKendrick, A. G., 1933. Contributions to the mathematical theory of epidemics-iii. further studies of the problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society* 141A, 94-122.
- [2] R. Anderson and R. May, *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*, Oxford University Press, 1991.
- [3] S. Eubank, Scalable, efficient epidemiological simulation, *Proceedings of the 2002 ACM symposium on Applied computing*, (2002) 139-145.
- [4] J. Ginsberg, et.al., “Detecting influenza epidemics using search engine query data,” *Nature* 457, 1012-1014, 2009.
- [5] A. Culotta, “Detecting influenza outbreaks by analyzing Twitter messages,” *Science*, 16, Issue: May, 1-11, 2010.
- [6] Hideo Hirose, Liangliang Wang, ”Prediction of Infectious Disease Spread using Twitter: A Case of Influenza,” the 5th International Symposium on Parallel Architectures, Algorithms and Programming (PAAP’12), pp.100-105, 2012.
- [7] Skiadas, C.H.: *Exact Solution of Differential Equation: Gompertz and Generalized Logistic*, Methodology and Computing in Applied Probability, Vol.12 (2009), pp.261-270.
- [8] Øksendal, B.: *Stochastic Differential Equations*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1998). (谷口 説男 訳: 確率微分方程式, シュプリンガー・ジャパン株式会社 (2009)) .
- [9] Y. Saito, The Modified Heun Method for Stochastic Differential Equations, *Transaction on JSIAM*, vol.21, no.4, pp.323-333, 2011.
- [10] 廣瀬, 牧, SIR 確率微分方程式によるパンデミック解析, 日本応用数理学会 2011 年度年会, 14p-G3-3, p.121-122 (2011)
- [11] 廣瀬英雄, パンデミックの予測と統計学, 数学セミナー増刊 統計学ガイドンス, 2014.8.
- [12] H. Hirose, Pandemic Simulations by MADE: A combination of Multi-agent and Differential Equations, with Novel Influenza A(H1N1) , *Information*, Vol.16, No.7B, pp.5365-5390 (2013)
- [13] Yoshihiro Maki, Hideo Hirose, ”Infectious Disease Spread Analysis Using Stochastic Differential Equations for SIR Model,” the 4th International Conference on Intelligent Systems, Modelling and Simulation (ISMS 2013), pp.152-156, 2013.
- [14] WHO(World Health Organization), Cumulative Number of Reported Probable Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS),  
<http://www.who.int/csr/sars/country/en/index.html>

# The Use of Mathematical Models to Evaluate Tuberculosis Control Interventions

National Taiwan University

Hsien-Ho Lin

## 概要

Tuberculosis (TB) remains a major infectious disease in the world, with estimated eight million incident cases every year. In the past few decades, dynamic transmission models of infectious diseases have been used increasingly to inform policy making in TB control. In this talk I will give some examples on the application of infectious disease models in TB control.

**1. New TB diagnostics.** In the past few years, a number of new diagnostic tools and strategies have been endorsed by WHO, including the automated machine Xpert MTB/RIF. At the same time, decision makers in national TB programs are faced with the challenge of choosing the appropriate diagnostic option that is most suitable for the country-specific epidemiologic situation and available resources. We developed an integrated modeling approach to assess the impact of a new diagnostic tool at the patient level, health system level, and the population level. Using the integrated model, we collaborated with the Tanzania National Tuberculosis Program to evaluate the potential impacts of several diagnostic options that are being considered by the program.

**2. Evaluate national TB control policy.** In China, the challenge of TB control is to maintain the decline of TB while dealing with the high prevalence of MDR-TB. The TB program needs to decide on whether to invest on the expensive MDR-TB diagnosis and treatment at the national level. At the same time, the task of TB control was complicated by the ongoing shift in treatment from TB dispensaries (using directly-observed therapy, short-course [DOTS] treatment) to designated hospitals. Our modeling analysis of different TB control measures in China suggested that maintaining and strengthening DOTS would have the greatest impact on both drug susceptible TB and MDR-TB. We also found that the ongoing shift in treatment from TB dispensaries to designated hospitals could have a negative impact on TB control if the hospitals cannot maintain a high cure rate as in the dispensaries.

---

---

**Hsien-Ho Lin, M.D., M.P.H., Sc.D.**

Institute of Epidemiology and Preventive Medicine  
College of Public Health, National Taiwan University  
No. 17, Xu-Zhou Rd., Taipei 100, Taiwan  
Phone No.: 02-33668023  
Fax No.: 02-33668023  
E-mail: hsienho@ntu.edu.tw



---

---

**Education**

1994-2001	M.D., National Taiwan University, Taiwan
2002-2003	M.P.H., International Health, Harvard University, U.S.A.
2005-2009	Sc.D., Epidemiology, Harvard University, U.S.A.

**Professional Appointments**

2001-2005	Resident, Mennonite Christian Hospital, Taiwan
2009-2009	Postdoctoral Fellow, Brigham and Women's Hospital, U.S.A.
2010	Attending Physician, Mennonite Christian Hospital, Taiwan
2010~	Assistant Professor, Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, National Taiwan University, Taiwan

**Research Interests**

Dr. Lin's research interest involves using epidemiological studies to assist control and prevention of tuberculosis. He has used epidemic models to assess the potential impact of tuberculosis interventions that are being considered by policy makers, including new diagnostics (e.g., LED microscopy, Gene Xpert MTB/RIF) in developing countries and tuberculosis control programs in China and Taiwan. He has been studying risk factors of tuberculosis, including active smoking and passive smoking, indoor and ambient air pollution, alcohol use, and diabetes, using population-based cohort studies and meta-analysis. Building on evidence from these epidemiological studies and epidemic theory of infectious diseases, he is investigating population-level impact of changing risk factors on future tuberculosis epidemiology, the interaction between chronic disease epidemiology and tuberculosis epidemiology, and methodological issues when conducting such studies.



基本増殖率  $R_0$  の感受性解析に基づく、大都市圏における効率的な防除政策の提案  
Efficient disease control strategy in metropolitan area based on sensitivity analysis of basic reproduction ratio  $R_0$

総合研究大学院大学 先導科学研究科 八島健太 (Yashima Kenta)  
総合研究大学院大学 先導科学研究科 佐々木顕 (Sasaki Akira)

**概要** 感染症流行に対し効率的かつ有効な防除政策を立案するためには、重点的に疫病対策を施すべき危険箇所の特定が重要となる。感染症への対抗資源(ワクチン, 抗ウイルス薬等)が限られていることや、隔離政策の経済的影響(工場, 事務所等の閉鎖)を最小限に抑える必要性から、流行を抑え被害を低減させる上で、疫学上危険な箇所から対策を施す必要がある。このことから本研究においては、実際の東京都市圏における交通流動データを用いて(大都市交通センサスを使用)、大都市圏における疫学上危険箇所のランク付けを、基本増殖率  $R_0$  の感受性解析を用いて行い、その有効性を示した。

東京都市圏における感染症流行モデルは、各駅(約 1,500 駅)間を通勤・通学者(センサス・データに基づく 150,000 人)が通勤・通学に伴い往復するとしたメタ・ポピュレーションモデルにより定式化を行った。インフルエンザを想定した感染動態として、各個人の疫学状態として、感受性状態(S), 感染状態(I), 回復状態(R)からなる SIR モデルを用いた。このモデルに対し次世代行列を定式化し基本増殖率  $R_0$  を求めた。

感受性人口を変化させた際の(ワクチン接種, 隔離等に相当)基本増殖率  $R_0$  の変化を感受性解析により求め、すべての居住駅および通勤通学経路を、疫学上の危険度合いに応じてランク付けすることが出来た。これに基づき、3種類の防除政策を比較した。疫病対策を行う際に、危険度ランキングの(1)高い箇所から実施,(2)低い箇所から実施,(3)ランキングとは無関係にランダムに実施。結果、感受性解析に基づいたランキングは非常に有効であることが確認出来た。

**Abstract** Identification of high-risk community is essential for a policymaking of efficient and effective disease intervention strategies. Under the limited resources for countermeasures (e.g. stocks of vaccine and anti-viral drugs) and need to minimize the economic effect of quarantine (e.g. shut down of factories and offices), it is inevitable to apply intervention strategies from higher risk areas, in order to prevent a disease invasion and to reduce the prevalence in case of pandemic. In this study we show that the sensitivity analysis of basic reproduction ratio  $R_0$  is useful for determining the degree of risk for each area within a metropolitan area. Here we have used the actual commuter flow of Tokyo metropolitan area as an example (commuting data is acquired from the Urban Transportation Census).

The model of contagious disease spread in the Tokyo metropolitan area is formulated as a meta-population model, where each node corresponds to each local station (about 1,500 stations) and recurrent movements of commuters (about 150,000 individuals in census sample) interconnect the nodes. For an infection dynamics we assume influenza like diseases and set epidemiological state of each individual to one of Susceptible, Infectious and Recovered state (SIR model). Using this model we calculate the basic reproduction ratio  $R_0$  using the next generation matrix method.

By applying a sensitivity analysis to  $R_0$  and calculate the effect of changing the susceptible population structure (i.e. corresponding to vaccination or isolation), we are able to rank all residential stations and commuting pathways according to its epidemiological risk. From this we compare three strategies: applying countermeasures from the top ranking, low ranking and randomly regardless of ranking. The results show that this epidemiological risk ranking according to the sensitivity analysis is very effective in preventing the spread of infectious disease.

## 1 はじめに

感染症流行に対する防除政策を立案、評価する際に、数理モデルに基づいた解析 [1, 2] が有効であることが知られている。実際に、東南アジアにおける新興インフルエンザの封じ込め政策 [3, 4] や、アメリカ、イギリスなどにおけるインフルエンザ流行時の被害低減政策 [5, 6, 7] が、現実の人口構成、移動データ等を反映させた詳細な数理モデルをもとに議論されてきた。日本国内においても、東京都市圏を対象とした同様の研究 [8, 9, 10, 11, 12] が行われており、ワクチン接種率、実施タイミング等の評価が行われている。このことから我々も、東京都市圏における実際の交通流動を国土交通省が行っている大都市交通センサス・データ [13] により把握し、個体ベース・モデルによるシミュレーションおよび理論モデルを用いた解析 (分岐過程解析, 常微分方程式モデル) を行い、感染率および回復率の疫学パラメータ, 初期感染者の所在地が, 感染症の流行確率, 流行ピーク日時, 最終規模, 各駅への到着時刻等へ及ぼす影響を調べた [14]。

大都市における交通流動の利用者数分布は、裾が重いベキ分布となることが知られており [15, 16], 実際に東京都市圏においても同様の分布が確認されている ([14] Fig. 1(B) 参照)。このようなベキ分布はスケール・フリー・ネットワークの特徴であり [17], ネットワーク上における感染症流行動態に大きな影響を及ぼすことが知られている [16]。インターネット上におけるコンピュータ・ウイルス感染などの個体間の接触ネットワークがスケール・フリー性を有する場合, 感染症の侵入閾値が低くなり感染力が弱い場合でも侵入を許してしまう [18, 19, 20, 21]。このような場合, ワクチン接種をランダムに実施しても効果が小さく, ワクチン接種を選択的に行うことで感染症侵入を効果的に防げることが知られている [22, 23, 24]。また, メタ・ポピュレーション・ネットワークにおいても, サイズ分布が裾の重いネットワークにおいては侵入閾値が低くなり [25, 26], 選択的なワクチン接種がランダムなワクチン接種と比較して, 感染症侵入を防ぐのに有効であることが知られている [27]。

大都市圏の交通ネットワークなどにおいて通勤・通学に伴う交通流動は, 居住地と通勤・就学地間を往復する移動パターンとなるが, このような往復移動パターンが (メタ・ポピュレーション間のランダムな人の動きと比較して) 感染症の流行パターンに大きな影響を及ぼすことが知られている [28, 29, 30, 31]。われわれの知る限りにおいて, このような通勤・通学ネットワークの特徴である往復的な交通流動を考慮したうえで, 系統的に危険箇所の同定を行った研究は存在しない。このことから本研究においては, 東京都市圏における実際の通勤・通学ネットワークを対象として, 基本増殖率の感受性解析を用いて各駅および各通勤・通学経路の疫学的な危険度合いを見積もり, それに基づいた防除政策の有効性について議論する。

## 2 本論

**交通流動データ** 東京都市圏における交通流動データは大都市交通センサス・データ [13] より取得した。これは, 公共交通機関の利用実態を把握し, 公共交通政策の基礎資料として用いるために国土交通省が行っているアンケート形式の調査データであり, これにより 139,841 名 (東京都市圏人口の約 0.4%) の日常的な通勤・通学に伴った動きを追跡出来, 東京都市圏内に存在する 1,435 駅間の通勤・通学に伴う交通流動を把握することが出来る。用いた交通流動データの詳細は, Yashima and Sasaki [14] を参照されたい。

各々の駅が居住地および勤務・就学地を有していると仮定すると, 交通ネットワークは二部グラフ (居住地および勤務・就学地) で形成されるメタポピュレーション・モデルとして表せる。ここで, 各駅の居住地は通勤・通学者により別の駅の勤務・就学地と繋がり, 逆に各駅の勤務・就学地は別の駅の居住地と繋がっている。この際, 居住地同士および勤務・就学地同士の直接的繋が

りは存在しないものとする。また、通勤・通学者は、昼間は各々の勤務・就学地で過ごし、夜間は各々の居住地で過ごすものと仮定した。  $i$  駅の居住地と  $j$  駅の勤務・就学地間を移動する通勤・通学者人数を  $N_{ij}^C$  とすると、居住地毎の人数は  $N_i^H = \sum_{j=1}^M N_{ij}^C$ 、勤務・就学地毎の人数は  $N_j^W = \sum_{i=1}^M N_{ij}^C$  ( $M = 1,434$ : 全駅数) で表すことが出来る (全通勤・通学者数は  $N^C = \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^M N_{ij}^C$ )。通勤・通学者のサイズ分布は裾が重い分布となっており、居住地および勤務・就学地ともにハブとなる駅が存在している。ここで、最大の居住地は 1,000 人以下 (大泉学園駅の居住者 853 人) なのに対し最大の勤務・就学地は 5,000 人以上 (新宿駅の通勤・通学者人口 5,412 人) となった。なお、この人数は大都市交通センサス・データに基づくもので、実際の人数はこれよりも多いが、簡単のため、大都市交通センサス・データにおける人数を用いて議論する。

大都市交通センサス・データには通勤・通学者のみ集計されており、主婦や未就学児などの通勤・通学しない人 (非通勤・非通学者) は含まれていない。このことから、非通勤・非通学者の影響を考慮するために、 $i$  駅における非通勤・非通学者数  $N_i^R$  は、その駅に居住する通勤・通学者数に比例するものと仮定した ( $N_i^R = rN_i^H$ ,  $r$ : 非通勤・非通学者数と通勤・通学者数の比)。簡単のため、 $r$  はすべての駅において同じものとする、全非通勤・非通学者数は  $N^R = \sum_{i=1}^M N_i^R = rN^C$  となる。

疫学モデル 通勤・通学者および非通勤・非通学者の集団構造が与えられたので、東京都市圏における感染症伝搬は以下のようにモデル化することが出来る。まず、インフルエンザを想定していることから、各個人の疫学状態として感受性状態 (S), 感染状態 (I), 回復状態 (R) からなる SIR モデルを用いた [1, 2]。これより、 $i$  駅における非通勤・非通学者数を  $N_i^R = S_i^R(t) + I_i^R(t) + R_i^R(t)$  ( $S_i^R(t)$ : 感受性状態,  $I_i^R(t)$ : 感染状態,  $R_i^R(t)$ : 回復状態) に分割し、 $i$  駅の居住地から  $j$  駅の勤務・就学地への通勤・通学者数を  $N_{ij}^C = S_{ij}^C(t) + I_{ij}^C(t) + R_{ij}^C(t)$  ( $S_{ij}^C(t)$ : 感受性状態,  $I_{ij}^C(t)$ : 感染状態,  $R_{ij}^C(t)$ : 回復状態) と分割する。感染は居住地内および勤務・就学地内でのみ生じると仮定し、簡単のため通勤・通学時の電車内での感染は無いものとする、疫学モデルは以下の連立常微分方程式により表される。

$$\frac{dS_i^R(t)}{dt} = -\beta \left( 2I_i^R(t) + \sum_k I_{ik}^C(t) \right) S_i^R(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dS_{ij}^C(t)}{dt} = -\beta \left( I_i^R(t) + \sum_k I_{ik}^C(t) + \sum_k I_{kj}^C(t) \right) S_{ij}^C(t) \quad (2.2)$$

$$\frac{dI_i^R(t)}{dt} = \beta \left( 2I_i^R(t) + \sum_k I_{ik}^C(t) \right) S_i^R(t) - \gamma I_i^R(t) \quad (2.3)$$

$$\frac{dI_{ij}^C(t)}{dt} = \beta \left( I_i^R(t) + \sum_k I_{ik}^C(t) + \sum_k I_{kj}^C(t) \right) S_{ij}^C(t) - \gamma I_{ij}^C(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dR_i^R(t)}{dt} = \gamma I_i^R(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{dR_{ij}^C(t)}{dt} = \gamma I_{ij}^C(t) \quad (2.6)$$

$\beta$  は感染率,  $\gamma$  は回復率を表し、簡単のためすべての駅で同じ値を有すると仮定した。ここでは、通勤・通学者は昼間を勤務・就学地で過ごし夜間を居住地で過ごすものとし、対して非通勤・非通学者は昼間夜間ともに居住地で過ごすものとした。(2.1)-(2.4) 式の左辺括弧内における 1 番目および 2 番目の項は、それぞれ居住地における非通勤・非通学者および通勤・通学者からの感染を表し (非通勤・非通学者は昼間夜間ともに居住地で過ごすことから (2.1), (2.3) 式では 2 が付く), 3 番目の項は、勤務・就学地における通勤・通学者からの感染を表す。感染状態からの回復は、(2.5), (2.6) 式の左辺により表されている。

基本増殖率  $R_0$  感染症の侵入条件を表す基本増殖率  $R_0$  は、完全に感受性な集団中において 1 人の 1 次感染者がその感染期間中に感染させる 2 次感染者数の期待値として定義されている [1, 32, 33]. この定義に基づく、感染症の侵入条件は  $R_0 > 1$  と表すことが出来る、つまり  $R_0 > 1$  のとき  $\Psi > 0$  で感染症流行が生じ、 $R_0 < 1$  のとき  $\Psi = 0$  で感染症の初期絶滅が生じる ( $\Psi$ : 感染症流行の最終規模). 集団構造が存在しないと仮定するシングル・ポピュレーション中においては、基本増殖率  $R_0$  は [感染率]×[感受性人口数]/[回復率] により与えられるが、大都市圏などの集団構造が存在するマルチ・ポピュレーション中においては、基本増殖率  $R_0$  は感染症の次世代行列  $\mathbf{L}$  の最大固有値として定義されている [34, 35]. このことから、東京都市圏における基本増殖率  $R_0$  を計算するためには、まずは感染症の次世代行列  $\mathbf{L}$  を導出することから始める.

積分方程式に変形した (2.3)-(2.4) 式にたいして、線形近似  $S_i^R(t) \cong N_i^R$ ,  $S_{ij}^C(t) \cong N_{ij}^C$  を行うことで以下の再生方程式が得られる.

$$I_i^R(t) = \beta \int_0^t \exp(-\gamma\tau) [2I_i^R(t-\tau) + I_i^H(t-\tau)] N_i^R d\tau \quad (2.7)$$

$$I_{ij}^C(t) = \beta \int_0^t \exp(-\gamma\tau) [I_i^R(t-\tau) + I_i^H(t-\tau) + I_j^W(t-\tau)] N_{ij}^C d\tau \quad (2.8)$$

$I_i^H(t) \equiv \sum_k I_{ik}^C(t)$  と  $I_j^W(t) \equiv \sum_k I_{kj}^C(t)$  は、通勤・通学者のうち  $i$  駅の居住地にいる感染者数および  $j$  駅の勤務・就学地にいる感染者数を表す. (2.8) 式を  $i$  および  $j$  に関して各々足し合わせ、ベクトル表記  $\mathbf{I}^R(t) \equiv {}^t (I_1^R(t), I_2^R(t), \dots, I_M^R(t))$ ,  $\mathbf{I}^H(t) \equiv {}^t (I_1^H(t), I_2^H(t), \dots, I_M^H(t))$ ,  $\mathbf{I}^W(t) \equiv {}^t (I_1^W(t), I_2^W(t), \dots, I_M^W(t))$  を導入すると、(2.7)-(2.8) 式は、以下の  $3 \times 3$  ブロック行列を用いて表せる.

$$\begin{bmatrix} \mathbf{I}^R(t) \\ \mathbf{I}^H(t) \\ \mathbf{I}^W(t) \end{bmatrix} = \beta \int_0^t \exp(-\gamma\tau) \begin{bmatrix} \mathbf{T}_{RR} & \mathbf{T}_{RH} & \mathbf{0} \\ \mathbf{T}_{HR} & \mathbf{T}_{HH} & \mathbf{T}_{HW} \\ \mathbf{T}_{WR} & \mathbf{T}_{WH} & \mathbf{T}_{WW} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{I}^R(t-\tau) \\ \mathbf{I}^H(t-\tau) \\ \mathbf{I}^W(t-\tau) \end{bmatrix} d\tau. \quad (2.9)$$

ブロック行列の成分  $\mathbf{T}_{mn}$  は  $M \times M$  の行列で、タイプ  $n$  の集団からタイプ  $m$  の集団への感染を表している ( $m, n \in \{R, H, W\}$ ,  $R$ : 居住地における非通勤・非通学者集団,  $H$ : 居住地における通勤・通学者集団,  $W$ : 勤務・就学地における通勤・通学者集団). また、その成分は、 $[\mathbf{T}_{RR}]_{ik} \equiv 2N_i^R \delta_{ik}$ ,  $[\mathbf{T}_{RH}]_{ik} \equiv N_i^R \delta_{ik}$ ,  $[\mathbf{T}_{HR}]_{ik} \equiv N_i^H \delta_{ik}$ ,  $[\mathbf{T}_{HH}]_{ik} \equiv N_i^H \delta_{ik}$ ,  $[\mathbf{T}_{HW}]_{ik} \equiv N_{ik}$ ,  $[\mathbf{T}_{WR}]_{ik} \equiv N_{ki}$ ,  $[\mathbf{T}_{WH}]_{ik} \equiv N_{ki}$  and  $[\mathbf{T}_{WW}]_{ik} \equiv N_i^W \delta_{ik}$  ( $\mathbf{0}$ :  $M \times M$  零行列) となり、集団構造の情報のみを有しており、疫学パラメータ ( $\beta, \gamma$ ) を含んでいない. ここで、 $\beta \int_0^t \exp(-\gamma\tau) \mathbf{T}_{mn} \mathbf{I}^n(t-\tau) d\tau$  は、時刻  $t$  におけるタイプ  $n$  の集団からタイプ  $m$  の集団への感染者数を表していることから、指数増殖期における集団サイズ間の漸近的な比率は  $\beta \int_0^\infty \exp(-\gamma\tau) \mathbf{T}_{mn} d\tau = \beta/\gamma \mathbf{T}_{mn}$  となる. これより、感染症の次世代行列  $\mathbf{L}$  は、以下の  $3 \times 3$  ブロック行列により与えられる.

$$\mathbf{L} = \beta \int_0^\infty \exp(-\gamma\tau) \begin{bmatrix} \mathbf{T}_{RR} & \mathbf{T}_{RH} & \mathbf{0} \\ \mathbf{T}_{HR} & \mathbf{T}_{HH} & \mathbf{T}_{HW} \\ \mathbf{T}_{WR} & \mathbf{T}_{WH} & \mathbf{T}_{WW} \end{bmatrix} d\tau = \frac{\beta}{\gamma} \begin{bmatrix} \mathbf{T}_{RR} & \mathbf{T}_{RH} & \mathbf{0} \\ \mathbf{T}_{HR} & \mathbf{T}_{HH} & \mathbf{T}_{HW} \\ \mathbf{T}_{WR} & \mathbf{T}_{WH} & \mathbf{T}_{WW} \end{bmatrix}. \quad (2.10)$$

この感染症の次世代行列  $\mathbf{L}$  の最大固有値として基本増殖率  $R_0 = \rho(\mathbf{L})$  ( $\rho(\dots)$ : スペクトル半径) が与えられる. ここで、 $\mathbf{L}$  が疫学パラメータ  $\beta/\gamma$  と集団構造を表す後半のブロック行列に分けられることから、 $\beta/\gamma = 1$  とした次世代行列の最大固有値  $\lambda$  を計算することで、任意の  $\beta/\gamma$  に対する基本増殖率  $R_0$  が以下のように計算出来る.

$$\lambda \equiv \rho \left( \begin{bmatrix} \mathbf{T}_{RR} & \mathbf{T}_{RH} & \mathbf{0} \\ \mathbf{T}_{HR} & \mathbf{T}_{HH} & \mathbf{T}_{HW} \\ \mathbf{T}_{WR} & \mathbf{T}_{WH} & \mathbf{T}_{WW} \end{bmatrix} \right) \implies R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \lambda \quad (2.11)$$

行列固有値問題 (2.11) 式は、ベキ乗法を用いて数値的に解くことが出来る. また、感染症が侵入する感染率  $\beta$  の閾値  $\beta_c$  は (2.11) 式より、 $\beta_c = \gamma/\lambda$  (i.e.  $R_0 = \beta_c \lambda/\gamma = 1$ ) と計算できる.

基本増殖率  $R_0$  の感受性解析 基本増殖率  $R_0$  の感受性解析 [36] により, 各居住駅および各通勤・通学経路の疫学的な危険性を見積もることが出来, 防除政策を立案するさいの理論的な指針を与えることが可能となる. このために, 次世代行列  $\mathbf{L}$  を少しだけ変化  $\delta\mathbf{L}$  させたときの基本増殖率  $R_0$  の変化  $\delta R_0$  を求める. 次世代行列  $\mathbf{L}$  の最大固有値に相当する左固有ベクトルを  $\mathbf{v} \equiv {}^t(\mathbf{v}^R, \mathbf{v}^H, \mathbf{v}^W)$ , 右固有ベクトルを  $\mathbf{w} \equiv {}^t(\mathbf{w}^R, \mathbf{w}^H, \mathbf{w}^W)$  とすると, 固有方程式はブロック行列を用いて以下のように表される.

$$\frac{\beta}{\gamma} \begin{bmatrix} \mathbf{T}_{RR} & \mathbf{T}_{RH} & \mathbf{0} \\ \mathbf{T}_{HR} & \mathbf{T}_{HH} & \mathbf{T}_{HW} \\ \mathbf{T}_{WR} & \mathbf{T}_{WH} & \mathbf{T}_{WW} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{w}^R \\ \mathbf{w}^H \\ \mathbf{w}^W \end{bmatrix} = R_0 \begin{bmatrix} \mathbf{w}^R \\ \mathbf{w}^H \\ \mathbf{w}^W \end{bmatrix}, \quad (2.12)$$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{v}^R & \mathbf{v}^H & \mathbf{v}^W \end{bmatrix} \frac{\beta}{\gamma} \begin{bmatrix} \mathbf{T}_{RR} & \mathbf{T}_{RH} & \mathbf{0} \\ \mathbf{T}_{HR} & \mathbf{T}_{HH} & \mathbf{T}_{HW} \\ \mathbf{T}_{WR} & \mathbf{T}_{WH} & \mathbf{T}_{WW} \end{bmatrix} = R_0 \begin{bmatrix} \mathbf{v}^R & \mathbf{v}^H & \mathbf{v}^W \end{bmatrix}. \quad (2.13)$$

左固有ベクトルの成分 ( $\mathbf{v}^R \equiv {}^t(v_1^R, v_2^R, \dots, v_M^R)$ ,  $\mathbf{v}^H \equiv {}^t(v_1^H, v_2^H, \dots, v_M^H)$ ,  $\mathbf{v}^W \equiv {}^t(v_1^W, v_2^W, \dots, v_M^W)$ ) は各集団の繁殖価に相当し, 右固有ベクトルの成分 ( $\mathbf{w}^R \equiv {}^t(w_1^R, w_2^R, \dots, w_M^R)$ ,  $\mathbf{w}^H \equiv {}^t(w_1^H, w_2^H, \dots, w_M^H)$ ,  $\mathbf{w}^W \equiv {}^t(w_1^W, w_2^W, \dots, w_M^W)$ ) は指数増殖期における各集団間の感染者数の比を表す [36]. (2.12), (2.13) 式は, まとめて  ${}^t\mathbf{v}\mathbf{L}\mathbf{w} = R_0{}^t\mathbf{v}\mathbf{w}$  と表すことが出来るが, 同様に少し変化させた次世代行列  $\mathbf{L} + \delta\mathbf{L}$  に対しても, 以下のように表すことが出来る.

$${}^t(\mathbf{v} + \delta\mathbf{v})(\mathbf{L} + \delta\mathbf{L})(\mathbf{w} + \delta\mathbf{w}) = (R_0 + \delta R_0){}^t(\mathbf{v} + \delta\mathbf{v})(\mathbf{w} + \delta\mathbf{w}) \quad (2.14)$$

$\delta\mathbf{v}$  および  $\delta\mathbf{w}$  は, それぞれ次世代行列  $\delta\mathbf{L}$  を変化させたことによる左固有ベクトルおよび右固有ベクトルの変化分である. また, 最大固有値つまり基本増殖率  $R_0$  の変化分  $\delta R_0$  は, (2.14) 式より 1 次近似のもとで

$$\delta R_0 = \frac{{}^t\mathbf{v}\delta\mathbf{L}\mathbf{w}}{{}^t\mathbf{v}\mathbf{w}} \quad (2.15)$$

となる. この (2.15) 式を用いることで, ワクチン接種や隔離政策等により感受性人口が減少し, 次世代行列が変化したさいの ( $\mathbf{L} \implies \mathbf{L} + \delta\mathbf{L}$ ) の基本増殖率  $R_0$  の変化  $\delta R_0$  を計算することが出来る. これを用いて, 各居住駅および各通勤経路において, 感受性状態にある 1 人に対しワクチン接種や隔離などを行うことにより, 基本増殖率  $R_0$  がどの程度減少するかを計算する. この基本増殖率  $R_0$  の減少が大きいほど防除対策の効果が大きいことになり, 逆に考えれば疫学的な危険性が高いことを意味する.

この方法で, 東京都市圏にある 1,435 駅の居住地およびそれらの駅間の通勤・通学経路を疫学的な危険度合いに応じてランキングすることが出来た. 東京都市圏に防除対策を行うさいに, この危険度ランキングを用いて (1) 危険度の高い箇所から実施, (2) 危険度の低い箇所から実施, (3) ランキングとは無関係に実施, を比較した. 結果, (1) の防除政策が感染症侵入を防ぐ上で有効であることが確認出来た. 結果のより詳細に関しては別稿において報告する予定である [37].

### 3 結論

本研究においては, 東京都市圏における通勤・通学ネットワークにのった感染症流行を, 実際の交通流動データを用いることでモデル化し, 侵入条件を記述する基本増殖率  $R_0$  を導出した. さらに, それに対して感受性解析を行うことで, 各駅および各通勤・通学経路毎の疫学的な危険度ランキングを作成し, それに基づいた防除対策が感染症の侵入を防ぐうえで有効であることを示した.



今回用いたモデルにおいては、各駅における居住地および勤務・就学地を単位としたメタ・ポピュレーション・モデルとして定式化した。この結果、勤務・就学地内において学校、会社、工場等の違いが反映されていない、しかしながら、学校閉鎖が大きな影響を及ぼすことが知られている [38]。また、通勤・通学途中の電車内における感染が考慮されていないが、現実の通勤・通学電車内の混雑を考えると考慮する必要があると思われ、実際に公共交通機関内における感染の重要性に言及した研究も存在する [39]。今後は、これらの効果を含んだモデル化を行い、より現実的な解析を行って行きたい。

## 参考文献

- [1] Anderson and May: "Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control", Oxford university press (1992).
- [2] Keeling and Rohani: "Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals", Princeton university press (2008).
- [3] Longini et al.: "Containing pandemic influenza at the source", *Science* **309** (2005), 1083.
- [4] Ferguson et al.: "Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia", *Nature* **437** (2005), 209.
- [5] Longini et al.: "Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents", *American Journal of Epidemiology* **159** (2004), 623.
- [6] Ferguson et al.: "Strategies for mitigating an influenza pandemic", *Nature* **442** (2006), 448.
- [7] Germann et al.: "Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **103** (2006), 5935.
- [8] Ohkusa and Sugawara: "Application of an individual-based model with real data for transportation mode and location to pandemic influenza", *Journal of infection and chemotherapy* **13** (2007), 380.
- [9] Ohkusa and Sugawara: "Simulation model of pandemic influenza in the whole of Japan", *Japanese journal of infectious diseases* **62** (2009), 98.
- [10] Yasuda et al.: "Preparedness for the spread of influenza: prohibition of traffic, school closure, and vaccination of children in the commuter towns of Tokyo", *Journal of urban health* **85** (2008), 619.
- [11] Yasuda et al.: "Measures against transmission of pandemic H1N1 influenza in Japan in 2009: simulation model", *Euro Surveill* **14** (2009), 1.
- [12] Saito et al.: "Enhancement of collective immunity in Tokyo metropolitan area by selective vaccination against an emerging influenza pandemic", *PloS one* **8** (2013), e72866.
- [13] Ministry of Land Infrastructure Transport Tourism: "The 10th Urban Transportation Census Report (in Japanese)", Technical report (2007).
- [14] Yashima and Sasaki: "Epidemic Process over the Commute Network in a Metropolitan Area", *PloS one* **9** (2014), e98518.

- [15] Chowell et al.: "Scaling laws for the movement of people between locations in a large city", *Physical Review E* **68** (2003), 066102.
- [16] Barrat et al.: "Dynamical Processes on Complex Networks", Cambridge university press (2008).
- [17] Newman: "Networks An Introduction", Oxford university press (2009).
- [18] Postor-Satorras and Vespignani: "Epidemic Spreading in Scale-Free Networks", *Physical Review Letters* **86** (2001), 3200.
- [19] Postor-Satorras and Vespignani: "Epidemic dynamics and endemic states in complex networks" *Physical Review E* **63** (2001), 066117.
- [20] May and Lloyd: "Infection dynamics on scale-free networks", *Physical Review Letters* **64** (2001), 066112.
- [21] Moreno et al.: "Epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks", *The European Physical Journal B* **26** (2002), 521.
- [22] Postor-Satorras and Vespignani: "Immunization of complex networks", *Physical Review E* **65** (2002), 036104.
- [23] Cohen et al.: "Efficient Immunization Strategies for Computer Networks and Populations", *Physical Review Letters* **91** (2003), 247901.
- [24] Madar et al.: "Immunization and epidemic dynamics in complex networks", *The European Physical Journal B* **38** (2004), 269.
- [25] Colizza and Vespignani: "Invasion threshold in heterogeneous metapopulation networks", *Physical Review Letters* **99** (2007), 148701.
- [26] Colizza and Vespignani: "Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern: Theory and simulations", *Journal of Theoretical Biology* **251** (2008), 450.
- [27] Tanaka et al.: "Random and Targeted Interventions for Epidemic Control in Metapopulation Models", *Scientific Reports* **4** (2014), 5522.
- [28] Keeling et al.: "Individual identity and movement networks for disease metapopulations", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107** (2010), 8866.
- [29] Balcan and Vespignani: "Phase transitions in contagion processes mediated by recurrent mobility patterns", *Nature physics* **7** (2011), 581.
- [30] Balcan and Vespignani: "Invasion threshold in structured populations with recurrent mobility patterns", *Journal of Theoretical Biology* **293** (2012), 87.
- [31] Belik et al.: "Natural Human Mobility Patterns and Spatial Spread of Infectious Diseases", *Physical Review X* **1** (2011), 011001.
- [32] Murray: "Mathematical Biology: I. An Introduction (Interdisciplinary Applied Mathematics)", Springer (2002).

- [33] Britton: "Essential Mathematical Biology (Springer Undergraduate Mathematics Series)", Springer (2005).
- [34] Daley and Gani: "Epidemic Modeling: An Introduction", Cambridge university press (1999).
- [35] Diekmann et al.: "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations", *Journal of Mathematical Biology* **28** (1990), 365.
- [36] Ellner et al.: "Dynamic Models in Biology", Princeton university press (2011).
- [37] Yashima and Sasaki: manuscript in preparation.
- [38] Chowell et al.: "Characterizing the epidemiology of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Mexico", *PLoS medicine* **8** (2011), e1000436.
- [39] Cooley et al.: "The role of subway travel in an influenza epidemic: a New York City simulation", *Journal of urban health: bulletin of the New York Academy of Medicine* **88** (2011), 982.



## 数理生物学的手法による HIV に対する IFN 駆動型宿主防御機構の定量的解析

Modeling and prediction for antiviral efficacy of IFN on HIV-1 infection in cell culture

九州大学システム生命学府

池田裕宜 (Hiroki Ikeda)

九州大学大学院理学研究院生物科学部門

岩見真吾 (Shingo Iwami)

### 概要

I型インターフェロン(IFN) 産生は何百ものIFN誘導遺伝子(ISGs)を誘導する病原菌に対する初期の宿主反応の1つであり、これらの発現がウイルス複製を阻害する“防御状態の誘導”に関連している事が広く知られている。HIV-1 感染症に対しても IFN は様々なウイルス複製過程を阻害するが、主要な抗ウイルス効果は未だ明らかにされていない。本稿では、実験科学のおよび数理科学的な融合解析を通して、IFN の主要な抗 HIV-1 効果を定量的に予測して行く。

### Summary

Type-I interferons (IFNs) induce the expression of hundreds of cellular genes, some of which have direct antiviral activities. Although IFNs restrict different steps of HIV replication cycle, their dominant antiviral effect remains unclear. By combining experimental and mathematical analyses, we quantitatively demonstrate that IFN mainly inhibits de novo infection, rather than virus production.

### 1. 序論

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症は、世界的に流行している最も重要な感染症の一つであり、極めて長い経過をたどる慢性感染症である。この特性のために、HIV 感染症の拡大阻止には、長期効果を有するワクチンの開発が求められている。しかし 1983 年の HIV の単離からすでに 30 年たった今でも、効果的なワクチン・完璧な治療法は開発されていない。これらの開発が困難であった一因として“宿主がどのようにウイルス感染に応答しているか?”という事について完全に、特に、定量的に分かっていない事があげられる。例えば、アカゲザルはサル免疫不全ウイルス(SIV)の感染には抵抗性を示さないが HIV 感染には抵抗性を示す複数の因子を発現している。従って、アカゲザル生体内において SIV は効率よく複製する事が出来るが、HIV は複製できない。これは、TRIM5 や APOBEC3 に代表される宿主因子と呼ばれるアカゲザル由来のタンパク質が感染細胞内での HIV 複製を阻害している事が原因であると近年になり明らかになった。また、つい最近、培養細胞を用いた実験より、I 型インターフェロン(IFN)により駆動される SIV/HIV に対する宿主の防御機構が報告された。IFN 産生は何百もの IFN 誘導遺伝子(ISGs)を誘導する病原菌に対する初期の宿主反応の1つであり、これらの発現がウイルス複製を阻害する“防御状態の誘導”に関連している事が広く知られている。すなわち、IFN により誘導される未発見の抗ウイルス因子の存在が示唆されたのである。今後、分子生物学的手法を用いた詳細な研究の結果、例えば、この宿主因子が発見されその機能が少しずつ明らかになる可能性はある。しかし、既存の手法では、

この因子が生体内のウイルス感染動態にどの程度影響を及ぼすのかという事を定量的に理解する事は困難を極める。本稿では、培養細胞を用いた感染実験と数理モデルを用いたデータ解析の融合により IFN の主要な抗 HIV-1 効果がウイルス複製過程のどの部分であるかを定量的に予測した。

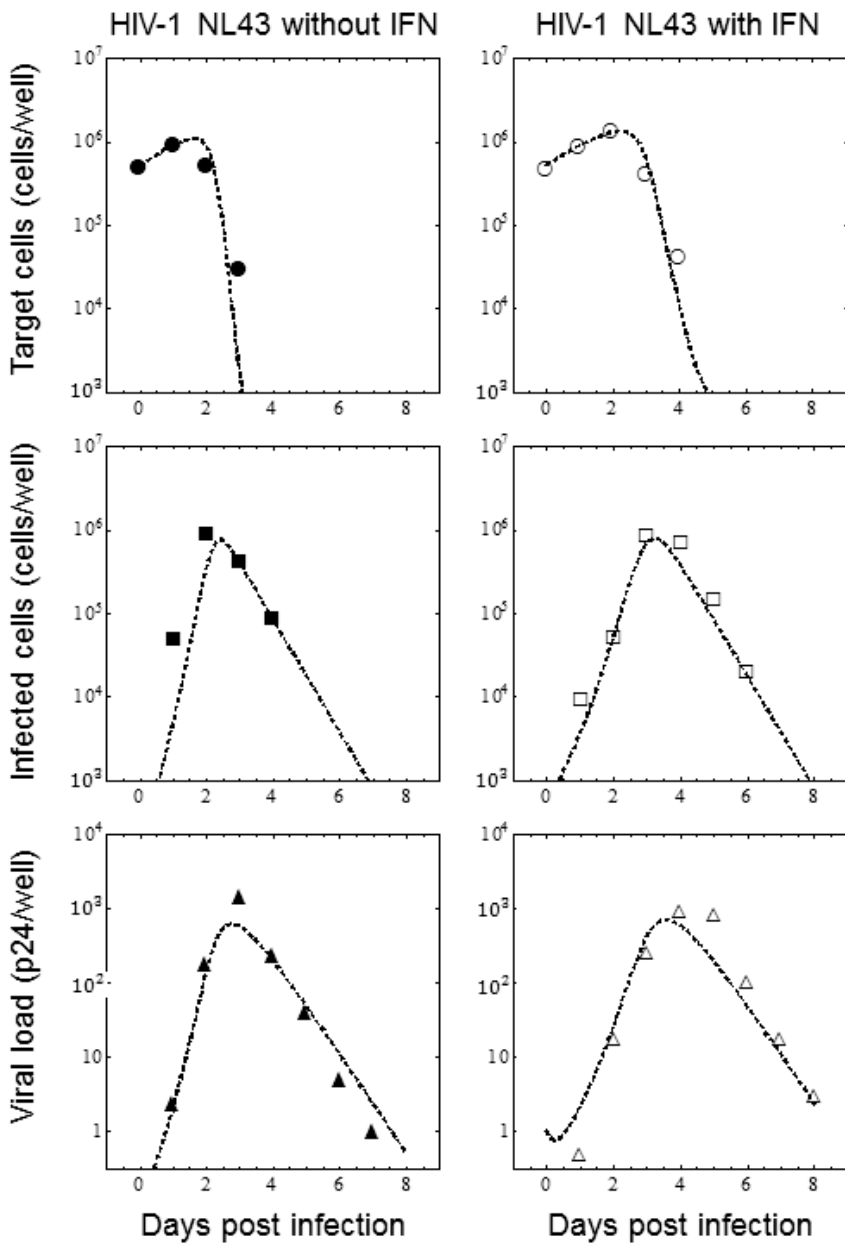


図 1 IFN 存在・非存在下における HIV-1 感染動態

## 2. 本論

現在までの研究により、IFN は HIV-1 感染において、細胞侵入から新規ウイルスの合成に至るまでウイルス複製過程を多段階的に阻害する事が報告されてきた（上述した APOBEC3 も ISGs である）。また、IFN は、非治療の HIV-1 患者では血中のウイルス量をわずかではあるが有意に減少させる事に加え、治療中の患者では抗ウイルス薬服用中止後のウイルス量のリバウンドを遅らせる働きがある事が知られている。しかしながら、IFN の数ある抗ウイルス効果の中で最も主要な阻害プロセスは未だに良く分かっていない。本研究では、まず IFN により“ウイルスの新規感染”と“ウイルスの産生”のどちらが優先的に阻害されるのかを予測する事にした。すなわち、HIV-1 感染を記述する以下の数理モデルにおいて、

$$\frac{dT(t)}{dt} = gT(t) \left( 1 - \frac{T(t) + I(t)}{T_{max}} \right) - (1 - \eta)\beta T(t)V(t),$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = (1 - \eta)\beta T(t)V(t) - \delta I(t),$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = (1 - \varepsilon)pI(t) - cV(t),$$

IFN による新規感染の阻害率である  $\eta$  とウイルス産生の阻害率である  $\varepsilon$  の内、どちらが大きいかを定量的に調べた。

解析の結果（図 1）、HIV-1 の細胞指向性に関わらず（すなわち、X4 ウイルス及び R5 ウイルスに関わらず）IFN はウイルスの新規感染を支配的に阻害している事（ $\eta > \varepsilon$ ）が明らかになった（表 1）。この事は、IFN を投与した患者の臨床データを数理モデルで解析した先行研究による予測と一致している事に加え（Neumann et al., 2007）、共同研究者が行っている IFN 存在下における HIV-1 のエスケープ変異体を用いた解析の結果とも一致している。IFN の C 型肝炎ウイルス（HCV）に対する主な阻害箇所がウイルス産生過程であった事を考えると、数理モデルがウイルス依存的に IFN の抗ウイルス効果を予測できる点は極めて興味深い。

## 3. 結論

我々の研究によって、IFN は HIV-1 複製において新規感染を支配的に阻害している事が予測された。今後は、ウイルスの侵入プロセスや侵入後の前期プロセスを詳細に解析する事で IFN による HIV-1 感染に対する防御状態の誘導が解き明かされる。さらに、IFN による抗ウイルス効果が既存の抗ウイルス薬と相補的に働くのであれば、新たな治療戦略の確立にも繋がっていくと考えられる。

## 4. 参考文献

Neumann, A., Polis, M., Rozenberg, L., Jackson, J., Reitano, K., McLaughlin, M., Koratich, C., Dewar, R., Masur, H., Haagmans, B., Kottlil, S., 2007. Differential antiviral effect of PEG-interferon-alpha-2b on HIV and HCV in the treatment of HIV/HCV co-infected patients. *Aids* 21, 1855-65, doi:10.1097/QAD.0b013e32825eaba7.

Table 1. 実験科学のおよび数理科学的な融合研究から推定されたパラメータ

Parameter Name	Symbol	Unit	HIV-1 NL43	HIV-1 NL43 with IFN	NL43	HIV-1 NLAD8	HIV-1 NLAD8 with IFN	
Parameters obtained from simultaneous fit to full <i>in vitro</i> dataset								
Rate constant for infection	$\beta$	(RNA/well $\cdot$ day) <sup>-1</sup>	<sup>a</sup> (8.76 $\pm$ 3.74) $\times 10^{-3}$				(6.73 $\pm$ 2.00) $\times 10^{-3}$	
Death rate of infected cells	$\delta$	day <sup>-1</sup>	1.80 $\pm$ 0.19				1.56 $\pm$ 0.16	
Production rate of total virus	$p$	RNA $\cdot$ day <sup>-1</sup>	(3.92 $\pm$ 1.19) $\times 10^{-3}$				(2.55 $\pm$ 0.68) $\times 10^{-3}$	
Antiviral effect of IFN on <i>de novo</i> infection	$\eta$	—	No inhibition	0.33 $\pm$ 0.10		No inhibition	0.47 $\pm$ 0.06	
Antiviral effect of IFN on virus production	$\varepsilon$	—	No inhibition	0.15 $\pm$ 0.11		No inhibition	0.06 $\pm$ 0.09	
Initial amount of virus inoculation	$V(0)$	RNA/well	2.24 $\pm$ 1.70	1.23 $\pm$ 0.29		0.79 $\pm$ 0.57	2.03 $\pm$ 1.07	

ソーシャルメディア上の口コミによるマーケティングの疫学的伝搬モデル  
(Epidemic Models for Word-of-Mouse Marketing on Social Networks)

早稲田大学 会計研究科 および 応用数理学科 豊泉 洋 (TOYOIZUMI Hiroshi)

**Abstract** ソーシャルメディア上では、様々な情報が流通している。特に、企業のマーケティング活動では、ソーシャルメディアにおける口コミによる広告の重要性が増している。本研究では、感染症数理モデルである SIR モデルを使って、ソーシャルメディアにおける口コミ広告の拡散の効果を分析する。

## 1 はじめに

Facebook、Twitter、Google+に代表されるソーシャルネットワークは、既に人々の暮らし、交流とは切っても切れない存在となりつつある。企業は、既存の広告チャンネルに加えて、ソーシャルネットワーク上での広告活動を活発化し、その効果の定量化を始めている [1, 2, 3, 4]。以下では、特に「いいね」「シェア」「リツイート」に代表されるように、ソーシャルネットワークに参加している人々の活動／友人関係を通して、口コミ (Word of Mouth: WOM) の形で広まって行く情報をモデル化する。疫病伝搬モデルとして広く使われている SIR モデル [5, 6, 7, 8] を改良し、WOM 広告による情報の伝搬をモデル化し、広告効果を分析する。さらにランダムネットワークでの伝搬モデル [9] とも比較し、効率的な WOM 広告の伝搬方法も分析する。

## 2 WOM (口コミ) 広告情報の拡散

マーケティングのターゲットとなるソーシャルネットワーク上の  $n$  人の集団に、WOM 広告情報が広まって行く様子をモデル化する。各個人の集団内での活動レベルには差があり、個人  $i$  の活動度を  $k_i$ 、情報への感度を  $w_i$  とする。 $k_i$  は、 $i$  が WOM 広告情報に反応し「いいね」をクリックした時に、その情報がネットワーク内に放出される数 (例えば  $i$  の友人数) を表し、 $w_i$  はネットワーク内に放出された情報が  $i$  に吸収 (受信) される確率に相当する。例えば、感度が個人の活動度に比例する場合には、吸収される確率は  $w_i = ak_i$  となり、ネットワーク全体に一律な場合には、 $w_i = a/n$  となる。いずれの場合も、 $1 - \sum_{i=1}^n w_i$  が WOM が吸収されない確率を表す。WOM 広告情報は、この活動度  $k_i$ 、感度  $w_i$  に応じてソーシャルネットワークを通じて拡散する。

個人  $i$  の時刻  $t$  での状態  $X_i(t)$  は、WOM 広告情報を受け取っていない状態 ( $S$ : Susceptible) から始まり、自分の周りの友人から情報を吸収 (「いいね」をクリック) すると、友人に情報を伝搬する状態 ( $I$ : Infected、「いいね」が友人に表示される) に変化し、ある時間が経過すると情報の発信をしない状態 ( $R$ : Recovered、「いいね」がタイムラインの過去ログに埋没) に変化する (図 1)。以下では、 $S_i(t) = P\{X_i(t) = S\}$ 、 $I_i(t) = P\{X_i(t) = I\}$ 、 $R_i(t) = P\{X_i(t) = R\}$  が、周囲の友人からの影響により変化し、次のような連立微分方程式系に従うと仮定する。

$$\begin{aligned}\frac{dS_i(t)}{dt} &= -\lambda \left( \sum_{j=1}^n k_j I_j(t) \right) w_i S_i(t), \\ \frac{dI_i(t)}{dt} &= \lambda \left( \sum_{j=1}^n k_j I_j(t) \right) w_i S_i(t) - \mu I_i(t), \\ \frac{dR_i(t)}{dt} &= \mu I_i(t).\end{aligned}\tag{2.1}$$

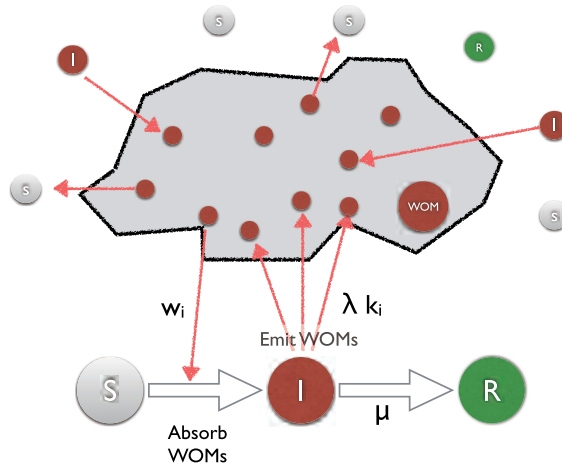


図 1: SIR モデルによる WOM 広告情報拡散

ここで、 $\lambda$  は友人に情報が伝達する速度、 $\mu$  は個人が  $I$  から  $R$  の状態に変化する速度を表す。 $S_i(t) + I_i(t) + R_i(t) = 1$  が成立するので、以下では、 $S$  と  $I$  の状態変化のみに着目する。 $i$  について和を取り、 $S(t) = \sum_{i=1}^n S_i(t)$  のように表せば、 $S(t), I(t), R(t)$  は、各状態にいる個人の数の期待値となる ( $S(t) + I(t) + R(t) = n$ )。

WOM 広告の時刻  $t$  での広がり、 $n - S(t) = I(t) + R(t)$  によって評価できる。また、 $t \rightarrow \infty$  の極限を考えると  $\mu > 0$  ならば  $I(\infty) = 0$  なので、最終的な情報の広がり  $R(\infty)$  を WOM 広告の情報伝達力と呼ぶ。

友人関係がランダムに接続されているネットワーク (Configuration Model Network、スケールフリーネットワークもこれに含まれる) の場合には、個人  $i$  と個人  $j$  が友人である確率が  $k_i k_j / \sum_{s=1}^n k_s$  である。この場合、 $w_i = k_i / \sum_{s=1}^n k_s$  とすることにより、(2.1) は、[8, Chapter 17] の Configuration Model Network 上での SIR モデルに一致する。

### 3 WOM 広告情報拡散モデルの数値解

Configuration Model Network 上での SIR モデル [8] の考え方を拡張すると、 $S_i(t), I_i(t), R_i(t)$  に関する多次元連立微分方程式 (2.1) は、次の  $v(t)$  に関する単一の微分方程式に帰着することがわかる (図 2(a) 参照)。

$$\begin{aligned} \frac{dv(t)}{dt} &= -\lambda u \left\{ 1 - s_0 g_1(v(t)) + \frac{\mu}{\lambda} \log(v(t)) \right\}, \\ v(0) &= 1 \end{aligned} \quad (3.1)$$

を用いる。ここで、

$$g_1(x) = \frac{\sum_{j=1}^n k_j x^{(\sum_{i=1}^n k_i) w_j}}{\sum_{i=1}^n k_i} \quad (3.2)$$

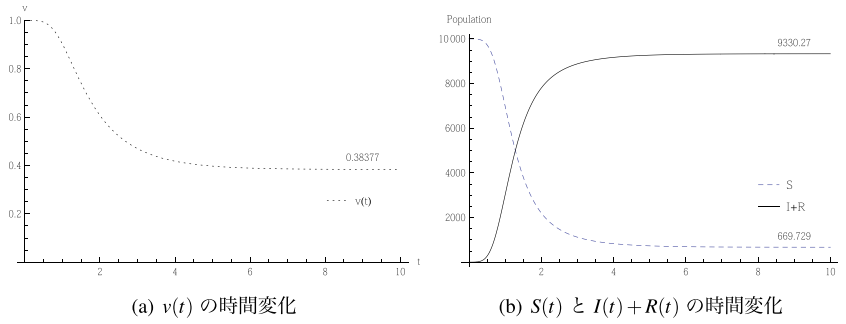


図 2:  $v(t)$  と WOM 広告の拡散プロセスの例 ( $n = 10,000, \lambda = \mu = 1, k_i = w_i$  がともに次数 2 の Pareto 分布の場合)

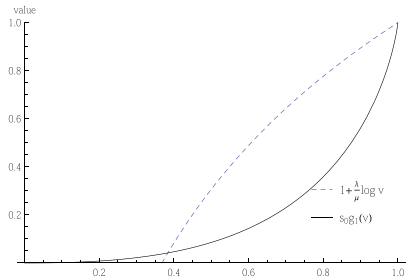


図 3:  $v_\infty$  の満たす超越方程式 (3.4)、 $v_\infty = 0.383611$

である。これにより、WOM 広告伝搬の時間変化の様子は、

$$S(t) = s_0 \sum_{i=1}^n \{v(t)\}^{(\sum_{i=1}^n k_i)w_j} \quad (3.3)$$

より分析することができる (図 2(b) 参照)。

また (3.1) で、 $t \rightarrow \infty$  で定常状態に落ち着くことを仮定すると、 $v_\infty = v(\infty) \in [0, 1]$  は次の超越方程式を満たすことがわかる。

$$1 + \frac{\mu}{\lambda} \log(v) = s_0 g_1(v). \quad (3.4)$$

$s_0 = 1$  の時を考えると、両辺とも、 $v$  について単調に増加し、 $v = 1$  では等しい。この場合、左辺の  $v = 1$  での微係数を比較することで、

$$1 < \frac{\lambda}{\mu} \sum_{j=1}^n k_j w_j = R_0 \quad (3.5)$$

の時に、(3.1) は、 $0 < v_\infty < 1$  に解を持つことがわかる (図 3 参照)。ここで、 $R_0$  は、この拡張された SIR モデルの基本再生産数 (basic reproduction number) に相当し、WOM 広告を吸収し  $I$  の状態になった個人が 2 次的に拡散させる WOM 広告の数の期待値を表す。この  $v_\infty$  を使うと WOM 広

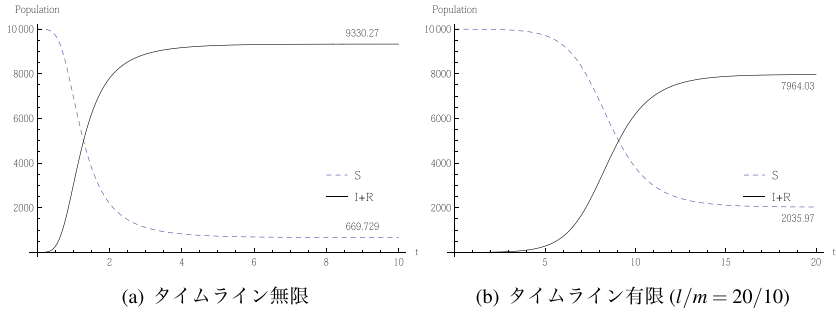


図 4:  $n = 10,000, \lambda = \mu = 1, k_i$  Pareto with  $E[K] = 4$

告の情報伝達力  $R(\infty)$  が

$$\begin{aligned}
 R(\infty) &= n - S(\infty) = n - s_0 \sum_{j=1}^n u(\infty)^{w_j} \\
 &= n - s_0 \sum_{j=1}^n v_{\infty}^{(\sum_{i=1}^n k_i) w_j}, \tag{3.6}
 \end{aligned}$$

によって求めることができる。 $R_0 \leq 1$ であれば、情報拡散は起こらず、 $v_{\infty} \approx 1$ で  $R(\infty) \approx n(1 - s_0) = I(0)$  となる。

#### 4 タイムラインと感度

タイムライン上に現れる情報が有限 ( $l$  以下) の場合を考える。ある個人から発信された広告を運ぶ WOM は、個人  $j$  へ、その活動度 (友人数) に比例する  $k_j / \sum_{s=1}^n k_s$  の確率で届くとする。したがって、活動度が高ければ、それだけ多くの WOM がその個人に集中してしまい、情報の拡散は阻害される [9]。しかし、タイムラインが有限な場合には、活動度に比例して個人  $j$  に到達する背景雑音 WOM に、情報の拡散が邪魔されるので、活動度の効果がキャンセルされる。したがって、背景雑音の量 (アクティブなトピックの数) を  $m$  とすると、個人  $j$  の感度は、

$$w_j = \frac{l}{m n E[K]}$$

となる。タイムラインが無限と有限の場合の WOM の拡散の様子を図 4 に示す。

#### 5 DA 広告との効果の比較

ネットワークの各個人に対して、直接広告情報を届ける場合 (Direct Access: DA 広告) を考える。ここでは、届けられた情報は口コミでは広がらないと仮定し、各個人は、 $S$  の状態から  $R$  の状態に直接変化し、以下の微分方程式を満たすとする。

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_i(t)}{dt} &= -\frac{\sigma}{n} S_i(t), \\
 \frac{dR_i(t)}{dt} &= \frac{\sigma}{n} S_i(t). \tag{5.1}
 \end{aligned}$$



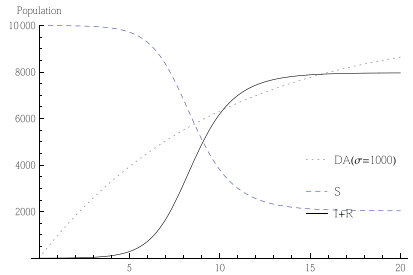


図 5:  $n = 10,000, \lambda = \mu = 1$ , Timeline ( $l/m = 20/10$ )

ここで、 $\sigma$  は、1 企業から DA 広告が発信される速度を表し、 $\sigma/n$  で個人が DA 広告を受け取る速度を表す。初期条件  $S_i(0) = 1, R_i(0) = 0$  を使って、(5.1) を解けば、

$$\begin{aligned} S_i(t) &= e^{-(\sigma/n)t}, \\ R_i(t) &= 1 - e^{-(\sigma/n)t}. \end{aligned} \quad (5.2)$$

したがって、広告の広がりを表す  $R(t)$  は、

$$R(t) = n \left\{ 1 - e^{-(\sigma/n)t} \right\} \quad (5.3)$$

と書ける。図 5 に DA 広告と WOM 広告の拡散の違いを図示した。WOM 広告は個人の口コミを基礎としているので、DA 広告に比べ立ち上がりは鈍いが、その後の威力は凄まじく、DA 広告の速度を 1 万倍（ネットワークサイズ  $n$  と同等）にして、ようやく、対等な拡散具合になっていることがわかる。但し、最終的な広告の情報伝達力  $R(\infty)$  については、DA 広告が  $n$  であるのに対して、WOM 広告は  $n$  より小さくなる。

## 参考文献

- [1] D. L. Hoffman and M. Fodor, “Can you measure the roi of your social media marketing,” *MIT Sloan Management Review*, vol. 52, no. 1, pp. 41–49, 2010.
- [2] D. Kempe, J. Kleinberg, and E. Tardos, “Maximizing the spread of influence through a social network,” in *Proceedings of the Ninth ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, KDD '03, (New York, NY, USA), pp. 137–146, ACM, 2003.
- [3] D. G. TAYLOR, J. E. LEWIN, and D. STRUTTON, “Friends, fans, and followers: Do ads work on social networks?,” *Journal of Advertising Research*, vol. 51, pp. 258–275, 03 2011.
- [4] M. Trusov, R. E. Bucklin, and K. Pauwels, “Effects of word-of-mouth versus traditional marketing: Findings from an internet social networking site,” *Journal of Marketing*, vol. 73, pp. 90–102, 2014/02/17 2009.
- [5] H. Hethcote, “The mathematics of infectious diseases,” *SIAM Review*, vol. 42, no. 4, pp. 599–653, 2000.

- [6] V. Isham, J. Kaczmarska, and M. Nekovee, "Spread of information and infection on finite random networks," *Phys. Rev. E*, vol. 83, p. 046128, Apr 2011.
- [7] R. Pastor-Satorras and A. Vespignani, "Epidemic dynamics in finite size scale-free networks," *Phys. Rev. E*, vol. 65, p. 035108, Mar 2002.
- [8] M. Newman, *Networks: an introduction*. Oxford University Press, 2010.
- [9] H. Toyozumi, S. Tani, N. Miyoshi, and Y. Okamoto, "Reverse preferential spread in complex networks," *Phys. Rev. E*, vol. 86, p. 021103, Aug 2012.
- [10] E. Volz, "Sir dynamics in random networks with heterogeneous connectivity," vol. 56, no. 3, pp. 293–310, 2008.

# 変異原と抗 HIV 薬の併用によるエイズ治療効果に関する数理的考察 (A Mathematical Analysis of the Combined Effects of Anti-HIV Drugs and a Mutagen)

豊橋技術科学大学大学院工学研究科 原田耕治 (Harada Kouji)

**概要** The multidrug therapy for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is efficacious in suppressing viral production, whereby it can delay drug-resistant HIV strains emerging. However even this powerful therapy cannot completely eradicate HIV-1 population from infected individuals. The ultimate goal of antiretroviral therapy is to establish a treatment method to recover fully from AIDS. The lethal mutagenesis approach is a promising treatment method for complete cure from AIDS, and it plunges viral activities into chaos by inducing excess mutations by mutagenic activity in the HIV RNA genome. The study [1] discussed availability of a lethal mutagenesis treatment and established a theoretical basis for the treatment works successfully. However concurrently mathematical analyses revealed the treatment became successful only when virulence of a virus was relatively low. To develop a new treatment to tackle HIV having high virus virulence, this study examines combination effects of a mutagenic agent and existing anti-HIV drugs such as a reverse transcriptase inhibitor, a protease inhibitor, and proves the combinational drug treatments with a mutagen are superior to by use of a mutagen on a handling capacity of high virus virulence and treatment duration.

## 1 はじめに

エイズとは、その原因ウイルスである HIV により、CD4 陽性細胞が破壊されることによって免疫系が機能不全に陥り、それに伴い日和見感染症などの様々な合併症を発症した状態を指す。現在のエイズ治療は、3 種以上の抗 HIV 薬を組み合わせた多剤併用療法が主である。多剤併用療法はウイルス産生を抑制することで、薬剤耐性株の出現を遅らせることが可能である。しかしながら、ウイルスを体内から完全に排除することは難しく、一生涯の服用を必要とし、特に薬剤に対して強い副作用を呈する治療困難患者に対しては、最適な治療法とは言いがたい。このような背景から、完治を目指したエイズ治療法の開発が望まれている。

完治を目指した治療法の一つに“変異原”による突然変異生成の考えを応用したものがある。これは、変異原によりウイルスの補償能力を超えた過剰な変異をウイルスゲノムに起こすことによりウイルスの感染能力を奪い、体内のウイルス集団を崩壊へ導こうとするものである。変異原としてよく使用される化学物質は、ヌクレオシド類似物であり、ウイルスゲノム合成時にこれら類似物がゲノムに取り込まれる結果、複製のたびにウイルスゲノムに変異が積み上がることになる。

抗 HIV 戦略としての突然変異生成の有用性は、*in vitro* でのいくつかの実験結果によって支持されている。Lobe らは、変異原としてデオキシシチジン類似物を使用し、この変異原存在下で HIV-1 を CEM 細胞に感染させる継代実験において、9 から 24 継代の間に HIV-1 が感染能力を失い自壊に至ることを示した [2]。また同様の結果が、HIV 以外の RNA ウイルス（例えば、ポリオウイルス [3]、口蹄疫ウイルス [4]、ハンタウイルス [5]）でも確認されている。

これら *in vitro* 実験での成功を受けて、この抗 HIV 戦略の有用性を *in vivo* で確認するために、ヌクレオシド類似物である KP1212 とそのプロドラックである KP1461 が開発された [6]。現在、第一相試験 [7] が終了し、第二相試験の結果が報告され始めている。第二相試験では、エイズ患者に対して 1 日 2 回 1600mg の KP1461 を 124 日にわたって投与を続けたが、これまでに得られた結果は否定的なものである [8]。具体的には、血漿中のウイルス量は低下せず、全体的な突然変異のレベルは上昇しなかった。ただし、HIV ゲノム中の突然変異のスペクトルには統計的に有意な変化

が観測された。なぜ *in vitro* での結果と異なり *in vivo* では成功しなかったのか、その理由はいまもはっきりしていない。

我々は、突然変異生成によるエイズ治療がなぜ *in vivo* で成功しないのかを理解する糸口を探るために、この治療法の適用限界が存在するのか、数理的に明らかにする必要があると考え、本論でいくつかの具体的検討を行った。その結果、変異原を利用した治療には対応可能なウイルス毒性に限界があることを指摘し、さらにその限界を乗り越えるために、変異原と二種の抗 HIV 薬の併用によるウイルス抑制効果について解析した。その結果、各薬剤を単剤として使用した場合と比較して、二剤を併用することでウイルス抑制に関して相乗効果が期待できることを明らかにした。

## 2 変異原の作用を考慮した HIV-1 複製モデル

本節では変異原作用下における HIV の感染・複製過程を数理モデル化する。提案モデルは、Perelson[9] および Wei[10] のモデルを参考にしている。

### 2.1 表現型

HIV-1 の形質として感染能力の有無とウイルス産生率の高低を考慮する。感染能力がありウイルス産生率の高い (低い) HIV-1 を  $V$  ( $v$ ) とし、感染能力が欠如しているがウイルス産生率の高い (低い) HIV-1 を  $D$  ( $d$ ) と表す。つまり HIV-1 の表現型は、 $V, v, D, d$  の 4 つであり、 $V$  を野生型とする。野生型を除くその他の表現型は、突然変異により HIV-1 の機能タンパク質を不活性化することで生まれる。例えば、HIV プロテアーゼの活性部位コード領域：Asp25-Thr26-Gly27 [11] に変異が起これば、HIV 粒子は感染能力を失いその結果、 $V$  ( $v$ ) は感染能力が欠如した  $D$  ( $d$ ) となる。また HIV Tat は転写活性の調整に関与していることから [12]、その活性部位のコード領域に変異が起こればウイルスゲノムの産生率が落ち、ひいてはウイルス粒子の産生率が下がる。つまり  $V$  ( $D$ ) は  $v$  ( $d$ ) となる。

### 2.2 HIV-1 感染・変異・複製過程と数理モデル

図 1 は、HIV-1 が宿主細胞に感染後、変異、複製される過程を示している。未感染状態にあるフリーな HIV-1 は、その表現型によらず一定の割合  $c$  で除去されるとする。一方、まだ HIV-1 が感染していない未感染細胞 ( $T$ ) は、一定の割合  $\lambda$  で骨髄から供給され、一定の割合  $d$  で死んでいくとする。 $V(v)$  のフリーなウイルス粒子は、感染率  $k$  で未感染細胞  $T$  に吸着し、侵入する。細胞内に侵入したウイルスは、自身のゲノムである RNA(+) を放出し、逆転写酵素により DNA へと変換される。しかしながら、この変換は逆転写酵素の複製忠実度が低いいため、正確には行われない。提案モデルではこのことを考慮し、ウイルス  $V$  の RNA ゲノム (+) は、変異率  $p_v, p_D$  で  $v$  または  $D$  のウイルス DNA に変換され、一方、ウイルス  $v$  の RNA ゲノム (+) は、変異率  $q_v, q_d$  で  $V$  または  $d$  のウイルス DNA に変換されるとする。変換されたウイルス DNA は、宿主細胞の DNA に組み込まれプロウイルスとなる。一方、フリーなウイルス  $D, d$  は、感染能力を持たないため、今述べた感染と変異の過程を考慮する必要はない。 $V(D)$  のプロウイルスを抱えた感染細胞は、寿命  $1/\delta$  を迎えるまでの間に  $R$  個のウイルス粒子を放出するとし、また  $v(d)$  のプロウイルスを抱えた感染細胞は、 $R$  より少ない  $r$  個のウイルスを放出するとする。

以上の設定において、HIV-1 の感染・変異・複製過程を数理モデル化した。未感染  $T$  細胞数を

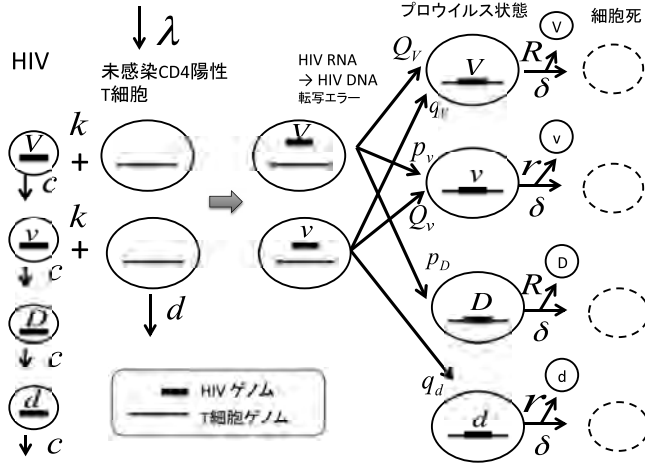


図 1: HIV-1 の感染複製過程

$P_T$  で表すと、その時間変化は次の方程式 (2.1) で記述できる.

$$\frac{dP_T}{dt} = \lambda - dP_T - k(P_V + P_v)P_T, \quad (2.1)$$

一方,  $V, v, D, d$  のプロウイルスが組み込まれた感染細胞数をそれぞれ,  $P_V, P_v, P_D, P_d$  で表すと、それらの時間変化は次の 4 つの方程式 (2.2-2.5) で記述できる.

$$\frac{dP_{T_V}}{dt} = Q_V k P_V P_T + q_v k P_v P_T - \delta P_{T_V}, \quad (2.2)$$

$$\frac{dP_{T_v}}{dt} = p_v k P_V P_T + Q_v k P_v P_T - \delta P_{T_v}, \quad (2.3)$$

$$\frac{dP_{T_D}}{dt} = p_D k P_V P_T - \delta P_{T_D}, \quad (2.4)$$

$$\frac{dP_{T_d}}{dt} = q_d k P_v P_T - \delta P_{T_d}, \quad (2.5)$$

ここで,  $Q_V, Q_v$  は HIV-1  $V, v$  の複製忠実度を表し、それぞれ式 (2.6), (2.7) で定義される.

$$Q_V \equiv 1 - (p_v + p_D), \quad (2.6)$$

$$Q_v \equiv 1 - (q_v + q_d). \quad (2.7)$$

同様に,  $V, v, D, d$  のフリーウイルス量をそれぞれ,  $P_V, P_v, P_D, P_d$  と表すと、その時間変化はそれぞれ方程式 (2.8-2.11) で記述できる.

$$\frac{dP_V}{dt} = R\delta P_{T_V} - kP_V P_T - cP_V, \quad (2.8)$$

$$\frac{dP_v}{dt} = r\delta P_{T_v} - kP_v P_T - cP_v, \quad (2.9)$$

$$\frac{dP_D}{dt} = R\delta P_{T_D} - cP_D, \quad (2.10)$$

$$\frac{dP_d}{dt} = r\delta P_{T_d} - cP_d. \quad (2.11)$$

最後に、変異原  $M$  の効用を表すパラメータ  $\varepsilon_M (0 \leq \varepsilon_M \leq 1)$  をモデルに導入する。  $\varepsilon$  は変異原の投与量を反映したパラメータである。変異原  $M$  は、変異率を線形的に高めると仮定し、先の変異率、  $p_v$ ,  $p_D$ ,  $q_V$ ,  $q_d$  を  $\varepsilon_M$  の関数として次の式 (2.12-2.15) で再定義する。

$$p_v(\varepsilon_M) = p_v^0 + \varepsilon_M \Delta p_v, \quad (2.12)$$

$$p_D(\varepsilon_M) = p_D^0 + \varepsilon_M \Delta p_D, \quad (2.13)$$

$$q_V(\varepsilon_M) = q_V^0 + \varepsilon_M \Delta q_V, \quad (2.14)$$

$$q_d(\varepsilon_M) = q_d^0 + \varepsilon_M \Delta q_d, \quad (2.15)$$

ここで、  $p_v^0$ ,  $p_D^0$ ,  $q_V^0$ ,  $q_d^0$  は自然な変異率である。

次の節の数値シミュレーションで使用したパラメータ値を以下にまとめた。ここで変異率の値は、文献 [13]、その他のモデルパラメータの値は、文献 [14] を参考に決定した。  $\lambda = 2 \times 10^4 \text{ cells} \cdot \text{day}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $d = 0.01 \text{ day}^{-1}$ ,  $\delta = 0.7 \text{ day}^{-1}$ ,  $k = 10^{-7} \text{ copies}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ,  $R = 100$ ,  $r = 10$ ,  $c = 13 \text{ day}^{-1}$ ,  $p_v^0 = 0.05 \text{ day}^{-1}$ ,  $p_D^0 = 0.01 \text{ day}^{-1}$ ,  $q_V^0 = 0.01 \text{ day}^{-1}$ ,  $q_d^0 = 0.01 \text{ day}^{-1}$ ,  $\Delta p_v = 0.15 \text{ day}^{-1}$ ,  $\Delta p_D = 0.3 \text{ day}^{-1}$ ,  $\Delta q_V = 0.01 \text{ day}^{-1}$ ,  $\Delta q_d = 0.3 \text{ day}^{-1}$ 。

### 3 変異生成アプローチによるエイズ治療の有効性を判断する数理的条件の導出

#### 3.1 完治のための数理的条件

まず状態変数  $\mathbf{P}$  を次のように定める。

$$\mathbf{P} = (P_T, P_{T_V}, P_{T_V}, P_{T_D}, P_{T_d}, P_V, P_v, P_D, P_d), \quad (3.1)$$

また完治状態  $\mathbf{P}^*$  は式 (3.2) として定める。この状態は、ウイルスおよびウイルス感染細胞が消滅した状態を示している。

$$\mathbf{P}^* = \left( \frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right). \quad (3.2)$$

なお、この完治状態  $\mathbf{P}^*$  は、常微分方程式 (2.1)-(2.11) の固定点でもある。またシミュレーション実験では、HIV-1 の野生型  $V$  が感染した細胞  $T_V$  が 1 個存在する状態  $\mathbf{P}_0$  を初期値とした。つまり、

$$\mathbf{P}_0 = \left( \frac{\lambda}{d}, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right). \quad (3.3)$$

完治状態  $\mathbf{P}^*$  において漸近安定性解析 [15] を行うことで、完治状態が安定化するための力学的条件 ( $\mathbf{P}^*$  が漸近安定) が次の不等式 (3.4) として得られる。

$$h(\varepsilon_M, R) < g_M, \quad (3.4)$$

ここで関数  $h(\varepsilon_M, R)$  と定数  $g_M$  はそれぞれ式 (3.5) と (3.6) で定義される。

$$h(\varepsilon_M, R) \equiv \frac{1}{2} \{ h_+(\varepsilon_M) + \sqrt{h_-(\varepsilon_M)^2 + 4rRq_V(\varepsilon_M)p_v(\varepsilon_M)} \}, \quad (3.5)$$

$$g_M \equiv 1 + \frac{cd}{k\lambda}. \quad (3.6)$$

なお、関数 (3.5) の中の関数  $h_+(\varepsilon_M)$  と  $h_-(\varepsilon_M)$  はそれぞれ式 (3.7) と (3.8) として与えられる。

$$h_+(\varepsilon_M) \equiv rQ_V(\varepsilon_M) + RQ_V(\varepsilon_M), \quad (3.7)$$

$$h_-(\varepsilon_M) \equiv rQ_V(\varepsilon_M) - RQ_V(\varepsilon_M). \quad (3.8)$$

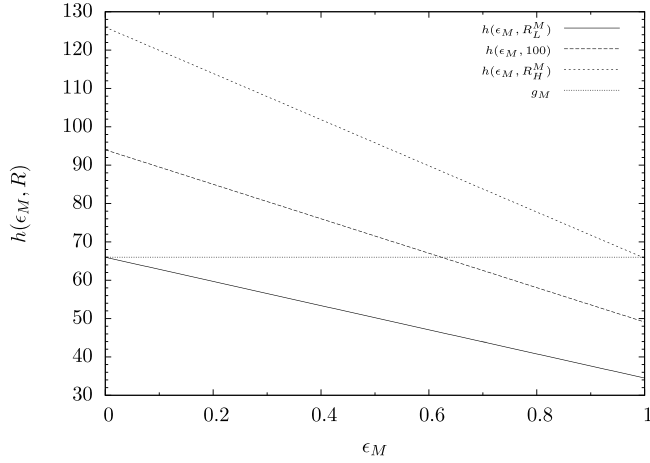


図 2: 変異誘導によるエイズ治療の限界: ウイルス産生率  $R$  を 70.2, 100, 134 としたときの関数  $h(\varepsilon_M, R)$  と  $g_M$  を描画したもの. ここで  $R_L^M$  と  $R_H^M$  はそれぞれ 70.2 と 134 である. 条件式 (3.4) より, ウイルス産生率  $R$  が  $R_H^M$  以下のとき変異誘導により治療が成功する.

### 3.2 変異誘導によるエイズ治療の限界

図 2 は, ウイルス産生率  $R$  を変化させたときの関数  $h(\varepsilon_M, R)$  と  $g_M$  を描画したものである. ここで  $h(0, R) = g_M$  となる  $R$  を  $R_L^M$  とし, 同様に  $h(1, R) = g_M$  となる  $R$  を  $R_H^M$  とすると, それらは次式 (3.9) と (3.10) で与えられる.

$$R_L^M = \frac{g_M(g_M - rQ_v(0))}{r(q_v(0)p_v(0) - Q_v(0)Q_v(0)) + g_MQ_v(0)}, \quad (3.9)$$

$$R_H^M = \frac{g_M(g_M - rQ_v(1))}{r(q_v(1)p_v(1) - Q_v(1)Q_v(1)) + g_MQ_v(1)}. \quad (3.10)$$

関数  $h(\varepsilon_M, R)$  は  $\varepsilon_M$  に対して単調に減少するので, 完治状態とウイルス産生率  $R$  の関係はつぎのようにまとめられる.

- ウイルス産生率  $R$  が  $R_L^M$  未満のとき, 変異原の効用  $\varepsilon_M$  の値によらずウイルス集団は消滅する.
- ウイルス産生率  $R$  が  $R_L^M$  以上で  $R_H^M$  未満のとき, 変異原の効用  $\varepsilon_M$  の値に応じてウイルス集団を排除できる.
- ウイルス産生率  $R$  が  $R_H^M$  以上のとき, 変異原の効用のみではウイルス集団を排除できない.

このことから, ウイルス産生率  $R_H^M$  は変異誘導によるエイズ治療の限界を示唆していると言える.

### 4 変異原と抗 HIV 薬の併用における効用についての検討

前節では, 変異原のみによるエイズ治療に限界があることを示した. そこで本節では, 変異原とその他の抗 HIV 薬の併用によるエイズ治療効果について検討する. ここで検討する抗 HIV 薬は, 逆転写酵素阻害剤 (RTI) とプロテアーゼ阻害剤 (PI) である. そして両薬剤を同時併用することで相乗的な治療効果が期待できることを示す.

#### 4.1 変異原と逆転写酵素阻害剤を併用した場合

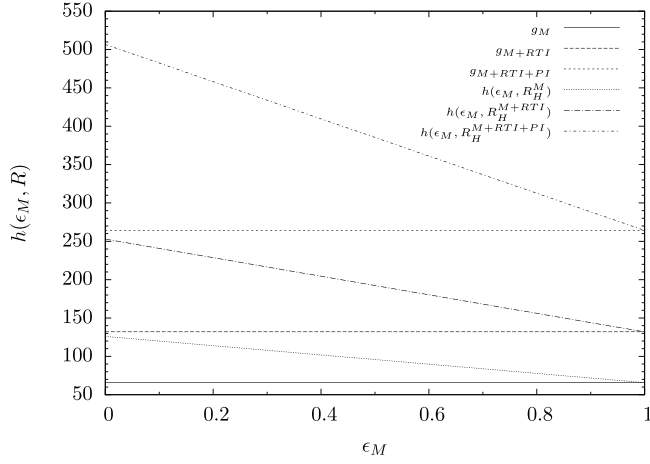


図3: 変異原と抗 HIV 薬の併用によるエイズ治療の限界: 変異原の効用  $\epsilon_M$  が最大 (=1) のとき, 変異原単独による治療では, ウイルス産生率  $R$  が  $R_H^M$  (= 134) 以上のウイルスを抑制できないが, 変異原に 2 種類の抗 HIV 薬を併用した場合,  $R_H^M$  以上のウイルスを抑制可能である. この場合の限界は  $R_H^{M+RTI+PI}$  (=539) である.

逆転写酵素阻害剤は, HIV 逆転写酵素を標的としそのポリメラーゼ活性を抑制する. その結果, ウイルス DNA の合成率が低下しウイルス感染細胞の産生が抑制される. ここでは, 逆転写酵素阻害剤の効用を表すパラメータ  $\epsilon_{RTI}$  ( $0 \leq \epsilon_{RTI} \leq 1$ ) を新たに導入する. パラメータ  $\epsilon_{RTI}$  をモデルに導入するため, 時間発展方程式 (2.1) から (2.5) を更新する必要がある. 未感染 CD4<sup>+</sup>T 細胞の時間発展方程式 (2.1) は, 方程式 (4.1) のように更新される.

$$\frac{dP_T}{dt} = \lambda - dP_T - k(P_V + P_V)P_T + \epsilon_{RTI}kP_V P_T + \epsilon_{RTI}kP_V P_T, \quad (4.1)$$

一方, ウイルス感染細胞に関する時間発展方程式 (2.2) から (2.5) は, それぞれ (4.2) から (4.5) に更新される.

$$\frac{dP_{T_V}}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})Q_V(\epsilon_M)kP_V P_T + (1 - \epsilon_{RTI})q_V(\epsilon_M)kP_V P_T - \delta P_{T_V}, \quad (4.2)$$

$$\frac{dP_{T_V}}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})P_V(\epsilon_M)kP_V P_T + (1 - \epsilon_{RTI})Q_V(\epsilon_M)kP_V P_T - \delta P_{T_V}, \quad (4.3)$$

$$\frac{dP_{T_D}}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})P_D(\epsilon_M)kP_V P_T - \delta P_{T_D}, \quad (4.4)$$

$$\frac{dP_{T_d}}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})q_d(\epsilon_M)kP_V P_T - \delta P_{T_d}, \quad (4.5)$$

ここで HIV の表現型変化は, 逆転写酵素阻害剤の阻害効果が十分でなく逆転写酵素の活性化に伴い副次的に起こることを考えると, 表現型変化を表すすべての項に項  $(1 - \epsilon_{RTI})$  を乗じる必要がある.

漸近安定性解析 [15] により, 完治状態  $\mathbf{P}^*$  が力学的に安定になる条件は式 (4.6) と (4.7) で与えられることが明らかとなった.



$$h(\varepsilon_M, R) < g_{M+RTI}, \quad (4.6)$$

そこで,

$$g_{M+RTI} \equiv 1 + \frac{g_M}{1 - \varepsilon_{RTI}} \approx \frac{g_M}{1 - \varepsilon_{RTI}} \quad (4.7)$$

図3によれば、逆転写酵素阻害剤がウイルス抑制に有効なとき ( $\varepsilon_{RTI} > 0$ ),  $g_{M+RTI}$  の値は  $g_M$  の値より2倍以上大きくなる。よって、逆転写酵素阻害剤と変異原の併用で抑制可能なウイルス産生率の上限値である  $R_H^{M+RTI}$  ( $h(1, R) = g_{M+RTI}$  を満足する  $R$ ) は、変異原単独で抑制可能なウイルス産生率の上限値  $R_H$  より大きくなる。したがって、逆転写酵素阻害剤と変異原の併用による治療は、変異原単独では完治を望めない産生率の高い(毒性の強い)ウイルスを体内から排除することを可能とする。実際、Tapiaらは、逆転写酵素阻害剤 AZT 単独、または AZT と変異原 (5-OHdC) の存在下で、HIV-1 をヒト末梢血単核球 (PBMC) に感染させ連続継代したとき、AZT 単独ではウイルス量が低下しないが、AZT と 5-OHdC を併用使用した場合、数継代でウイルス量がゼロとなることを示している [16].

## 4.2 変異原とプロテアーゼ阻害剤を併用した場合

HIV プロテアーゼは、HIV-1 のポリタンパク質上にある Tyr/Phe-Pro 配列 (この配列は、Gag p17 と p24 間、pol p6 とプロテアーゼ遺伝子間、およびプロテアーゼと逆転写酵素の遺伝子間にある) を認識し、その位置でポリタンパク質を切断し、ウイルス成熟に必要なウイルスタンパク質を作り出す。それゆえこの切断プロセスは、感染性のある孫ウイルス粒子を生成するために欠かすことができない。一方 HIV プロテアーゼ阻害剤は、プロテアーゼの活性部位に結合し、この切断活性を阻害することでウイルス成熟を抑制し、孫ウイルスから感染能力を奪う。

ここでプロテアーゼ阻害剤の効用  $\varepsilon_{PI}$  ( $0 \leq \varepsilon_{PI} \leq 1$ ) を元のモデル (2.1-2.15) に導入する。  $\varepsilon_{PI}$  により感染性ウイルス  $V$  と  $v$  のウイルス産生率  $R$  と  $r$  は  $\varepsilon_{PI}$  だけ低減する。したがって、時間発展方程式 (2.8-2.11) は、それぞれ式 (4.8-4.11) に更新される。

$$\frac{dP_V}{dt} = (1 - \varepsilon_{PI})R\delta P_{TV} - kP_V P_T - cP_V, \quad (4.8)$$

$$\frac{dP_v}{dt} = (1 - \varepsilon_{PI})r\delta P_{Tv} - kP_v P_T - cP_v, \quad (4.9)$$

$$\frac{dP_D}{dt} = R\delta P_{TD} + \varepsilon_{PI}R\delta P_{TV} - cP_D, \quad (4.10)$$

$$\frac{dP_d}{dt} = r\delta P_{Td} + \varepsilon_{PI}r\delta P_{Tv} - cP_d. \quad (4.11)$$

ここで式 (4.10) と (4.11) の第2項は、プロテアーゼ阻害剤活性によって孫ウイルスが感染能力を奪われたことを表している。

漸近安定性解析 [15] の結果、変異原  $M$  とプロテアーゼ阻害剤  $PI$  の併用により完治状態  $\mathbf{P}^*$  が力学的に安定になる条件は、不等式 (4.12) となるのがわかる。

$$h(\varepsilon_M, R) < g_{M+PI}, \quad (4.12)$$

そこで

$$g_{M+PI} \equiv \frac{g_M}{1 - \varepsilon_{PI}}. \quad (4.13)$$

興味深いことに、式 (4.13) は逆転写酵素阻害剤の場合の式 (4.7) と近似的に同形である。よって、完治状態  $\mathbf{P}^*$  を安定化させる効果に関して、プロテアーゼ阻害剤と逆転写酵素阻害剤の間にほぼ違いは無い。

### 4.3 変異原, 逆転写酵素阻害剤, プロテアーゼ阻害剤を併用した場合

変異原, 逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の併用効果を調べるため, それらすべての作用を考慮した数理モデル ((4.1 - 4.5) および (4.8 - 4.11)) を検討する. このモデルに対して漸近安定性解析を実行し, 完治状態  $\mathbf{P}^*$  が安定となる条件式 (4.14) を導出した.

$$h(\varepsilon_M, R) < g_{M+RTI+PI}, \quad (4.14)$$

そこで

$$g_{M+RTI+PI} \equiv \frac{1}{(1-\varepsilon_{PI})} \left( 1 + \frac{g_M}{(1-\varepsilon_{RTI})} \right) \approx \frac{g_M}{(1-\varepsilon_{RTI})(1-\varepsilon_{PI})}. \quad (4.15)$$

式 (4.15) の分母は, 変異原と 2 種類の抗 HIV 剤の併用がウイルス抑制に関して相乗効果を生み出すことを意味している.

### 4.4 治療期間

図 4 は, 薬剤の組み合わせが異なる 4 種類の治療法 (変異原のみ, 変異原+逆転写酵素阻害剤 (またはプロテアーゼ阻害剤), 変異原+逆転写酵素阻害剤+プロテアーゼ阻害剤) を感染が成立した状態に適用した時のウイルス量 ( $P_V$ ) 変化を示している. 変異原のみを使用した場合, 完治までにおよそ 30 日かかるが, 変異原および 2 剤ではおよそ 10 日で完治する. このことから, 治療期間に関して後者の治療法が前者より優れており, また毒性が強いウイルスへの対応能力からも後者の治療法が優れていると結論できる.

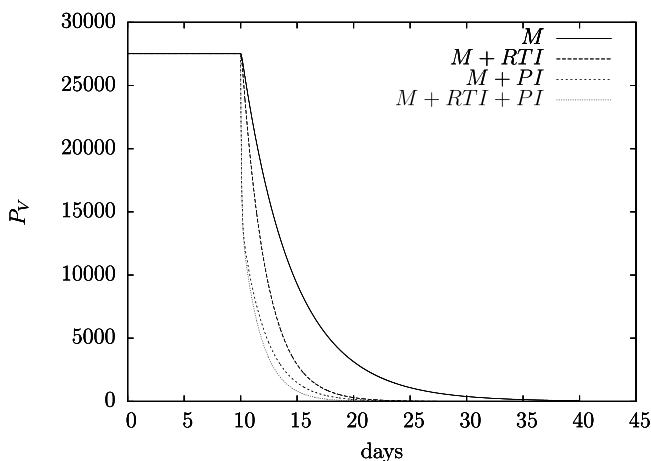


図 4: 治療期間: 薬剤と変異原の組み合わせが異なる 4 種類の治療法 (変異原のみ, 変異原+RTI (または PI), 変異原+RTI+PI) を感染状態に適用したときのウイルス量 ( $P_V$ ) 変化. 変異原及び薬剤の効用パラメータ ( $\varepsilon_M, \varepsilon_{RTI}, \varepsilon_{PI}$ ) の値はすべて 0.5)

### 参考文献

- [1] Kouji Harada. Self-destruction dynamics of HIV-1 quasi-species population in the presence of mutagenic activities. *Procedia Computer Science*, Vol. 22, pp. 12591265, 2013.

- [2] Lawrence A. Loeb, John M. Essigmann, Farhad Kazazi, Jue Zhang, Karl D. Rose, and James I. Mullins. Lethal mutagenesis of HIV with mutagenic nucleoside analogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 96, No. 4, pp. 14921497, 1999.
- [3] Shane Crotty, Craig E. Cameron, and Raul Andino. RNA virus error catastrophe: Direct molecular test by using ribavirin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 98, No. 12, p. 68956900, 2001.
- [4] Saleta Sierra, Mercedes Dvila, Pedro R. Lowenstein, and Esteban Domingo. Response of foot- and-mouth disease virus to increased mutagenesis: Influence of viral load and fitness in loss of infectivity. *Journal of Virology*, Vol. 74, No. 18, p. 83168323, 2000.
- [5] William E. Severson, Connie S. Schmaljohn, Ali Javadian, and Colleen B. Jonsson. Ribavirin causes error catastrophe during hantaan virus replication. *Journal of Virology*, Vol. 77, No. 1, pp. 481488, 2003.
- [6] Kevin S. Harris, William Brabant, Sheila Styrchak, Alexander Gall, and Richard Daifuku. KP-1212/1461, a nucleoside designed for the treatment of HIV by viral mutagenesis. *Antiviral Research*, Vol. 67, No. 1, pp. 19, 2005.
- [7] Patrick G Clay and Marypeace McRae and Jean-Pierre Laurent. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of KP-1461 in phase I clinical studies: A single oral dose study in non-HIV-infected adults, and a 14-day dose-escalating study in highly antiretroviral-experienced HIV-infected adults. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, Vol. 10, No. 4, pp. 232238, 2011.
- [8] James I. Mullins, Laura Heath, James P. Hughes, Jessica Kicha, Sheila Styrchak, Kim G. Wong, Ushnal Rao, Alexis Hansen, Kevin S. Harris, Jean-Pierre Laurent, Deyu Li, Jeffrey H. Simpson, John M. Essigmann, Lawrence A. Loeb, and Jeffrey Parkins. Mutation of HIV-1 genomes in a clinical population treated with the mutagenic nucleoside KP1461. *PLoS One*, Vol. 6, No. 1, p. e15135, 2011.
- [9] Alan S. Perelson, Avidan U. Neumann, Martin Markowitz, John M. Leonard, and David D. Ho. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, Vol. 271, No. 5255, pp. 15821586, 1996.
- [10] Xiplng Wei, Sajal K. Ghosh, Maria E. Taylor, Victoria A. Johnson, Emiio A. Emini, Paul Deutsch, Jeffrey D. Lifson, Sebastian Bonhoeffer, Martin A. Nowak, Beatrice H. Hahn, Michael S. Saag, and George M Shaw. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, Vol. 373, No. 6510, pp. 117122, 1995
- [11] Peter P. Mager. The active site of HIV-1 protease. *Medicinal Research Reviews*, Vol. 21, No. 4, pp. 348353, 2001.
- [12] Jonathan Karn. Tackling tat. *Journal of Molecular Biology*, Vol. 293, No. 2, pp. 235254, 1999.
- [13] L M Mansky and H M Temin. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *Journal of Virology*, Vol. 69, No. 8, pp. 50875094, 1995.

- [14] DUNCAN S. Callaway and ALAN S. Perelson. HIV-1 infection and low steady state viral loads. *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 64, No. 1, pp. 2964, 2002.
- [15] Kathleen T. Alligood, Tim D. Sauer, and James A. Yorke. *Chaos: An Introduction to Dynamical Systems*. Springer-Verlag, New York, 2000.
- [16] Natalia Tapiaa, Guerau Fernndeza, Mariona Pareraa, Gemma Gmez-Marianob, Bonaventura Cloteta, Miguel Quiones-Mateuc, Esteban Domingob, and Miguel Angel Martnez. Combination of a mutagenic agent with a reverse transcriptase inhibitor results in systematic inhibition of HIV-1 infection. *Virology*, Vol. 338, No. 1, pp. 18, 2005.

# Rivisiting the Late Kermack–McKendrick Epidemic Model

東京大学大学院数理科学研究科 稲葉寿 (INABA Hisashi)

**概要** In a series of papers published at 1930s, Kermack and McKendrick have proposed infection-age structured endemic models, which take into account the demography of host population, the waning immunity (variable susceptibility) and reinfection of recovered individuals. The aim of this short note is to show the wide applicability of the late Kermack–McKendrick model and its variations, and to discuss the reinfection threshold phenomena.

## 1 Introduction

In a series of papers published during 1930s, although they have been paid less attention in contrast with the famous outbreak model in 1927 ([8]), Kermack and McKendrick have proposed infection-age structured *endemic* models, which take into account the demography of host population, the waning immunity (variable susceptibility) and reinfection of recovered individuals ([9], [10]). The total population is decomposed into three compartments, the never infected (full susceptible), infectious and recovered (partially susceptible) populations. The host population is structured by duration variable in each status, while the chronological age is neglected. The susceptibility of recovered individuals depends on the duration since the last recovery.

The idea of reinfection becomes more and more important to understand emerging and reemerging infectious diseases, since it makes the control of infectious diseases difficult, and the waning immunity is widely observed if there is no (natural or artificial) boosting. In fact, there exist at least two main reasons that the host immunity will decay and the recovered individuals will become susceptibles again as time passes, one possibility is that there is a natural decay of host immunity, another reason is the genetic change in virus.

As was pointed out by Gomes, et al. ([2]), we can introduce the *reinfection threshold* of  $R_0$  at which qualitative change in the epidemiological implication occurs for the prevalence and controllability in the reinfection model. The aim of this short note is to show the possible applicability of the late Kermack–McKendrick model and its variations, and to discuss its reinfection threshold phenomena.

## 2 The Late Kermack–McKendrick Model

First we formulate the late Kermack–McKendrick model from the modern point of view. Let  $s(t, \tau)$  be the density of susceptible population who have never been infected (*virgin* population in the terminology of Kermack and McKendrick) at time  $t$  and duration (the time elapsed from entry into the  $s$ -state)  $\tau$ , which can be interpreted as the chronological age when the entry into  $s$ -state is birth. Let  $i(t, \tau)$  be the density of infected and infectious population at time  $t$  and infection-age (the time elapsed from infection)  $\tau$  and let  $r(t, \tau)$  be the density of recovered population (partially susceptible population) at time  $t$  and duration  $\tau$  (the time elapsed from the last recovery). Let  $m$  and  $\mu$  denote the birth (or immigration) rate and the death rate,  $\gamma(\tau)$  the recovery rate at infection-age  $\tau$ .

We assume that the force of infection applied to the full susceptible population (*virgin* population) is given by

$$\lambda(t) = \int_0^{\infty} \beta(\sigma) i(t, \sigma) d\sigma, \quad (2.1)$$

where  $\beta(\tau)$  denotes the infectivity to the virgin population at infection-age  $\tau$ . The force of (re)infection applied to the recovered population at duration  $\tau$  is assumed to be given by  $\theta(\tau)\lambda(t)$ , where  $\theta(\tau)$  is the relative susceptibility schedule of recovered individuals at time since recovery  $\tau$ . It is assumed that  $\theta \leq 1$  if there is no enhancement of susceptibility due to infection, and  $\theta$  is a monotone non-decreasing function if it reflects the natural decay of immunity level of recovered individuals.

Then the late Kermack–McKendrick model is formulated as follows:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial s(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial s(t, \tau)}{\partial \tau} &= -\mu s(t, \tau) - \lambda(t)s(t, \tau), \\
\frac{\partial i(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, \tau)}{\partial \tau} &= -(\mu + \gamma(\tau))i(t, \tau), \\
\frac{\partial r(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial r(t, \tau)}{\partial \tau} &= -\mu r(t, \tau) - \theta(\tau)\lambda(t)r(t, \tau), \\
s(t, 0) &= m \int_0^\infty (s(t, \tau) + i(t, \tau) + r(t, \tau))d\tau, \\
i(t, 0) &= \lambda(t) \int_0^\infty (s(t, \tau) + \theta(\tau)r(t, \tau))d\tau, \\
r(t, 0) &= \int_0^\infty \gamma(\tau)i(t, \tau)d\tau,
\end{aligned} \tag{2.2}$$

with an initial data

$$s(0, \tau) = s_0(\tau), \quad i(0, \tau) = i_0(\tau), \quad r(0, \tau) = r_0(\tau).$$

The model (2.2) can be rewritten as the Gurtin–MacCamy model for age-dependent population, its mathematical well-posedness has been established ([5]). If  $\theta \equiv 0$ , (2.2) becomes the SIR model with permanent immunity, and if  $\theta \equiv 1$ , the recovered population can be identified with the virgin population, so (2.2) is reduced to the duration-dependent SIS epidemic model.

Let  $N(t)$  be the total size of host population given by

$$N(t) := \int_0^\infty (s(t, \tau) + i(t, \tau) + r(t, \tau))d\tau.$$

Then it is easy to see that if  $m = \mu$ , the total size of the host population is constant. In the following we consider the case of constant total population size, denoted by  $N$ , so the boundary condition of  $s(t, a)$  is replaced by  $s(t, 0) = \mu N$ . Then the linearized equation at the disease-free steady state is given by

$$\begin{aligned}
\frac{\partial i(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, \tau)}{\partial \tau} &= -(\mu + \gamma(\tau))i(t, \tau), \\
i(t, 0) &= \lambda(t)N,
\end{aligned} \tag{2.3}$$

so it is easy to see that the basic reproduction number for the basic model (2.2) is given by

$$R_0 = N \int_0^\infty e^{-\mu\tau} \beta(\tau) \Gamma(\tau) d\tau, \tag{2.4}$$

where  $\Gamma(\tau) := \exp(-\int_0^\tau \gamma(x)dx)$ . Then it holds that

**Proposition 2.1 ([5])** *If  $R_0 < 1$ , the disease-free steady state is globally asymptotically stable. If  $R_0 > 1$ , the disease-free steady state is unstable and there exists a unique endemic steady state, which is locally asymptotically stable as long as the prevalence is small enough.*

Here we sketch an alternative integral equation formulation. For simplicity, instead of the initial value problem, we assume that the epidemic starts at  $t = -\infty$ . Then the partial differential equations in (2.2) can be replaced by the following set of equations:

$$\begin{aligned} s(t, \tau) &= \mu N e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\sigma)d\sigma}, \\ i(t, \tau) &= b_1(t-\tau)e^{-\mu\tau}\Gamma(\tau), \\ r(t, \tau) &= b_2(t-\tau)e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\sigma)\theta(\sigma)d\sigma}, \end{aligned} \quad (2.5)$$

where  $b_1(t) := i(t, 0)$  and  $b_2(t) := r(t, 0)$ . Inserting the above equations into the boundary conditions, we obtain a set of integral equations:

$$\begin{aligned} b_1(t) &= \lambda(t) \left[ \int_0^\infty \mu N e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\sigma)d\sigma} d\tau + \int_0^\infty \theta(\tau) b_2(t-\tau) e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\sigma)\theta(\sigma)d\sigma} d\tau \right], \\ b_2(t) &= \int_0^\infty b_1(t-\tau) e^{-\mu\tau} \gamma(\tau) \Gamma(\tau) d\tau, \end{aligned} \quad (2.6)$$

where

$$\lambda(t) = \int_0^\infty e^{-\mu\tau} \beta(\tau) \Gamma(\tau) b_1(t-\tau) d\tau. \quad (2.7)$$

Inserting the expression of  $b_2$  into the equation for  $b_1$  in (2.6) and changing the order of integrals, we obtain

$$b_1(t) = \lambda(t) \int_0^\infty S(t, \tau) d\tau, \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} S(t, \tau) &:= \mu N e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\sigma)d\sigma} \\ &+ b_1(t-\tau) e^{-\mu\tau} \int_0^\tau \theta(\sigma) e^{-\int_0^\sigma \lambda(t-\tau+\sigma+\zeta)d\zeta} \gamma(\tau-\sigma) \Gamma(\tau-\sigma) d\sigma. \end{aligned} \quad (2.9)$$

where  $\int_0^\infty S(t, \tau) d\tau$  is the *effective size of susceptibles*. The expression (2.8) implies a simple fact that the new incidence at time  $t$  is given by the force of infection times the size of effective susceptibles.

From (2.8) and (2.9), we obtain a linear renewal equation for  $b_1$  if we see the force of infection  $\lambda$  as a given function, so by solving the linear renewal equation formally, we have an expression of  $b_1$  with unknown  $\lambda$ . Inserting this solution into (2.7), we arrive at a nonlinear ‘‘scalar’’ renewal equation for  $\lambda$ . Alternatively, eliminating  $\lambda$  from (2.7), (2.8) and (2.9), we can again get a nonlinear scalar integral equation for  $b_1$ .

### 3 The reinfection threshold

Using the late Kermack–McKendrick model, let us consider the effect of vaccination (host immunization). In fact, it is intuitively clear that the reinfection phenomena would make the disease control more difficult, so we need an index to capture the difficulty. One of important effects of the vaccination policy is to reduce the effective size of susceptible population (*S-control*), so we are naturally led to the idea of the *reinfection threshold*.

Suppose that newborns or immigrants in the virgin population are mass vaccinated with the coverage  $\varepsilon \in [0, 1]$  and the immunological status of newly vaccinated individuals can be identical with the newly recovered individuals. Then the boundary condition in (2.2) is replaced as follows:

$$\begin{aligned} s(t, 0) &= (1 - \varepsilon)\mu N, \\ i(t, 0) &= \lambda(t) \int_0^\infty (s(t, \tau) + \theta(\tau)r(t, \tau)) d\tau, \\ r(t, 0) &= \varepsilon\mu N + \int_0^\infty \gamma(\tau)i(t, \tau) d\tau. \end{aligned} \quad (3.1)$$

In particular, if  $\varepsilon \rightarrow 1$ , the virgin population is eradicated, we obtain the limiting IR system as

$$\begin{aligned}\frac{\partial i(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, \tau)}{\partial \tau} &= -(\mu + \gamma(\tau))i(t, \tau), \\ \frac{\partial r(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial r(t, \tau)}{\partial \tau} &= -\mu r(t, \tau) - \theta(\tau)\lambda(t)r(t, \tau), \\ i(t, 0) &= \lambda(t) \int_0^\infty \theta(\tau)r(t, \tau)d\tau, \\ r(t, 0) &= \mu N + \int_0^\infty \gamma(\tau)i(t, \tau)d\tau.\end{aligned}\tag{3.2}$$

This new system (3.2) can be seen as a duration-dependent SIS model again if we see the recovered class as a new susceptible class. Then (3.2) has a disease-free steady state  $(i^*, r^*) = (0, \mu N e^{-\mu\tau})$ , the linearized system at the disease free steady state is given as follows:

$$\begin{aligned}\frac{\partial i(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, \tau)}{\partial \tau} &= -(\mu + \gamma(\tau))i(t, \tau), \\ i(t, 0) &= \int_0^\infty \theta(\tau)r^*(\tau)d\tau \int_0^\infty \beta(\tau)i(t, \tau)d\tau\end{aligned}\tag{3.3}$$

Therefore we can calculate the effective reproduction number for the limiting system (3.2) as

$$R_e = R_0 \int_0^\infty \theta(\tau)\mu e^{-\mu\tau}d\tau.\tag{3.4}$$

If  $\theta(\tau) \leq 1$  for all  $\tau$ , that is, there is no enhancement of susceptibility by infection, we have  $R_e \leq R_0$ . Let

$$\theta^* := \frac{R_e}{R_0} = \int_0^\infty \theta(\tau)\mu e^{-\mu\tau}d\tau.\tag{3.5}$$

Then if  $1 < R_e = \theta^* R_0$ , the disease is uncontrollable by the vaccination, because the fully vaccinated population can be invaded by the disease. On the other hand, if  $\theta^* > 1$ , that is, there is enhancement of susceptibility due to infection, the backward bifurcation of the endemic steady state can occur ([13]).

Since the qualitative change in the epidemiological implication occurs for the prevalence and controllability at  $R_0 = 1/\theta^*$ , Gomes *et al.* ([2], [3]) called  $1/\theta^*$  the *reinfection threshold* of  $R_0$ . As is seen above, the reinfection threshold value of  $R_0$  corresponds to the fact that  $\theta^* R_0$  is the effective reproduction number of the limiting system (3.2), that is,  $R_0 = 1/\theta^*$  does not imply a bifurcation point of the basic system (2.2), but it is a threshold of the limiting system (3.2).

If the epidemic time scale is much shorter than the time scale of the host demography, we can neglect the birth and death rates;  $\mu = 0$ . Moreover, if  $\beta$  and  $\gamma$  are assumed to be constant, the late Kermack–McKendrick model (3.2) can be formulated as follows:

$$\begin{aligned}\frac{dU(t)}{dt} &= -\beta I(t)U(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -\gamma I(t) + \beta I(t) \left( U(t) + \int_0^\infty \theta(\tau)r(t, \tau)d\tau \right), \\ \frac{\partial r(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial r(t, \tau)}{\partial \tau} &= -\beta\theta(\tau)r(t, \tau)I(t), \\ r(t, 0) &= \gamma I(t),\end{aligned}\tag{3.6}$$

where  $U(t) := \int_0^\infty s(t, \tau)d\tau$  and  $I(t) := \int_0^\infty i(t, \tau)d\tau$ . In this case, it is easy to see that  $R_0 = \beta N/\gamma$ , and the following endemic threshold property holds:



**Proposition 3.1** Suppose that  $\theta(\tau)$  is monotone non-decreasing function and there exists a limit  $\theta(\infty) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \theta(\tau)$ . If  $R_0\theta(\infty) \leq 1$ , there is no endemic steady state. If  $R_0\theta(\infty) > 1$ , there exists a unique endemic steady state.

**Proof.** Let  $(U^*, I^*, r^*(\tau))$  be an endemic steady state. Then we have  $U^* = 0$  and

$$N = I^* + \int_0^\infty r^*(\tau) d\tau = I^* + \gamma I^* \int_0^\infty e^{-\beta I^* \int_0^\tau \theta(x) dx} d\tau. \quad (3.7)$$

By changing the variables, we obtain

$$I^* \int_0^\infty e^{-\beta I^* \int_0^\tau \theta(x) dx} d\tau = \int_0^\infty e^{-\beta \int_0^\tau \theta(\frac{x}{I^*}) dx} d\tau.$$

Therefore the right hand side of (3.7) is a monotone increasing function of  $I^* \in [0, N]$ . If  $I^* \rightarrow 0$ , the right hand side of (3.7) goes to  $\gamma/\beta\theta(\infty)$ , so it has a unique positive root  $I^*$  if and only if  $R_0\theta(\infty) > 1$ .  $\square$

Therefore, if  $\theta(\infty) < 1$  and  $1 < R_0 < \theta(\infty)^{-1}$ , the disease can invade into the completely susceptible host population (that is, outbreak occurs), but the disease will be naturally eradicated and there is no endemic steady state. That is, different from the classical SIR model, the invasion threshold does not equal the endemic threshold. This phenomena have been observed by Thieme and Yang ([14]) and Katriel ([7]).

Note that the subset  $\Omega_0 := \{0\} \times \mathbb{R}_+ \times L^1(\mathbb{R}_+)$  of the state space of (3.6) is positively invariant, and the system (3.6) on  $\Omega_0$  is described by the following IR system on  $\mathbb{R}_+ \times L^1(\mathbb{R}_+)$ :

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} &= -\gamma I(t) + \beta I(t) \int_0^\infty \theta(\tau) r(t, \tau) d\tau, \\ \frac{\partial r(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial r(t, \tau)}{\partial \tau} &= -\beta \theta(\tau) I(t) r(t, \tau), \\ r(t, 0) &= \gamma I(t), \end{aligned} \quad (3.8)$$

which is known as the Pease model for type A influenza ([12]).

For the Pease model, as was shown by Inaba ([4], [6]), the prevalence of disease is related to the stability of the endemic steady state, that is, if the prevalence at the endemic steady state is grater than fifty percent, the endemic steady state is locally asymptotically stable. Since the prevalence in the real world may be small, the fifty percent prevalence rule would not cover the domain of realistic parameter values for type A influenza epidemic. For the type A influenza epidemic, between pandemics we can observe recurrent small outbreaks caused by antigenic drift of a dominant virus. Therefore it is a most interesting question whether the Pease model could allow sustained periodic solutions for parameter values escaping from the fifty percent prevalence rule. A possible mechanism to create a periodic solution is a Hopf bifurcation of an equilibrium, which occurs if a pair of complex conjugate characteristic root crosses the imaginary axis transversally from the left half plain to the right half plain. In such a case, the destabilization of the endemic steady state will lead a periodic solution. This aspect is studied by Magal and Ruan ([11]).

#### 4 The two-stage model

Finally note that the late Kermack–McKendrick reinfection model can be also formulated as an age-structured *two-stage* model ([1]). Now we divide the host population into two subpopulations, susceptibles  $s(t, \tau)$  and infecteds  $i(t, \tau)$ , where susceptibles mean never infected individuals, and the infecteds

imply individuals who have been once infected, no matter whether they have recovered or not. Then we can rewrite the basic model (2.2) as follows:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial s(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial s(t, \tau)}{\partial \tau} &= -\mu s(t, \tau) - \lambda(t)s(t, \tau), \\
\frac{\partial i(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, \tau)}{\partial \tau} &= -(\mu + \lambda(t)\theta(\tau))i(t, \tau), \\
s(t, 0) &= \mu N, \\
i(t, 0) &= \lambda(t) \int_0^\infty (s(t, \tau) + \theta(\tau)i(t, \tau)) d\tau,
\end{aligned} \tag{4.1}$$

where the force of infection is given by

$$\lambda(t) = \int_0^\infty \beta(\tau)i(t, \tau) d\tau. \tag{4.2}$$

The key idea of the two-stage formulation (4.1) is the assumption that the infectivity and the susceptibility of once infected individuals can be expressed by functions  $\beta(\tau)$  and  $\theta(\tau)$  of the infection-age (the time elapsed from the last infection)  $\tau$  (the “one clock” model, [1]). In the late Kermack–McKendrick model, we have used two “clocks” for infected and recovered individuals, the reduction of susceptibility is a function of the time (since recovery) shown by the second clock. Since the recovery is expressed by the loss of infectivity and the acquired immunity, the waning immunity is expressed by the growth of susceptibility, it is reasonable to assume that there exist numbers  $0 < \tau_1 \leq \tau_2$  such that  $\beta(\tau) = 0$  for  $\tau > \tau_1$  and  $\theta(\tau) = 0$  for  $\tau < \tau_2$ , so the interval  $[\tau_1, \tau_2]$  is the complete immune period. Then the basic reproduction number is given by

$$R_0 = N \int_0^\infty \beta(\tau)e^{-\mu\tau} d\tau. \tag{4.3}$$

If we omit the initial data (by assuming that the initial time is  $t = -\infty$ ), the model (4.1) is reduced to a system of renewal equations:

$$\begin{aligned}
\lambda(t) &= \int_0^\infty \beta(\tau)e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\zeta)\theta(\zeta)d\zeta} b(t-\tau) d\tau, \\
b(t) &= \lambda(t) \int_0^\infty \left[ \mu N e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\zeta)d\zeta} + \theta(\tau)e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \lambda(t-\tau+\zeta)\theta(\zeta)d\zeta} b(t-\tau) \right] d\tau,
\end{aligned} \tag{4.4}$$

where  $b(t) := i(t, 0)$  is the density of newly infected individuals.

Again we obtain a scalar nonlinear renewal equation for  $\lambda$  if we insert the expression of  $b(t)$  in (4.4) into the first equation for  $\lambda(t)$ . This point is first stressed by Breda, et al. ([1]).

One of problems for the two-stage model is how to introduce a vaccinated population. A simple solution is to introduce a vaccinated class  $v(t, \tau)$  with a time  $\tau$  elapsed from vaccination and a relative susceptibility schedule  $\tilde{\theta}(\tau)$ , which may be different from  $\theta$ . Then the limiting system (the fully vaccinated model) is formulated as

$$\begin{aligned}
\frac{\partial v(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial v(t, \tau)}{\partial \tau} &= -(\mu + \lambda(t)\tilde{\theta}(\tau))v(t, \tau), \\
\frac{\partial i(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, \tau)}{\partial \tau} &= -(\mu + \lambda(t)\theta(\tau))i(t, \tau), \\
v(t, 0) &= \mu N, \\
i(t, 0) &= \lambda(t) \int_0^\infty (\tilde{\theta}(\tau)v(t, \tau) + \theta(\tau)i(t, \tau)) d\tau.
\end{aligned} \tag{4.5}$$

Note that in the model (4.5), we can interpret  $v(t, \tau)$  as a virgin population with variable susceptibility. In fact, even among never infected individuals, their susceptibility is not necessarily constant (for example, due to the maternal antibody).

Then it is easy to see that the effective reproduction number is given by

$$R_e = R_0 \int_0^{\infty} \tilde{\theta}(\tau) \mu e^{-\mu\tau} d\tau, \quad (4.6)$$

so the reinfection threshold  $R_0/R_e$  is given by the reciprocal of the average susceptibility of vaccinated individuals. If  $R_e > 1$ , the fully vaccinated host can be invaded by the disease:

**Proposition 4.1** *If  $R_e > 1$ , there exists at least one endemic steady state for (4.5).*

**Proof.** Let  $\lambda^*$  be the force of infection at the steady state. Then the steady state is calculated as

$$\begin{aligned} v^*(\tau) &= \mu N e^{-\mu\tau - \lambda^* \int_0^{\tau} \tilde{\theta}(\sigma) d\sigma}, \\ i^*(\tau) &= i^*(0) e^{-\mu\tau - \lambda^* \int_0^{\tau} \theta(\sigma) d\sigma}. \end{aligned}$$

Inserting the above expressions into the boundary condition and use the relation,

$$\lambda^* = i^*(0) \int_0^{\infty} \beta(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* \int_0^{\tau} \theta(\sigma) d\sigma} d\tau,$$

we have

$$\begin{aligned} 1 &= \lambda^* \int_0^{\infty} \theta(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* \int_0^{\tau} \theta(\sigma) d\sigma} d\tau \\ &\quad + \mu N \int_0^{\infty} \tilde{\theta}(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* \int_0^{\tau} \tilde{\theta}(\sigma) d\sigma} d\tau \int_0^{\infty} \beta(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* \int_0^{\tau} \theta(\sigma) d\sigma} d\tau =: f(\lambda^*). \end{aligned} \quad (4.7)$$

Then  $f(0) = R_e$  and  $f(\infty) = 0$ , so  $f(\lambda^*) = 1$  has at least one positive root if  $R_e > 1$ , which root gives the force of infection at the endemic steady state.  $\square$

The equation (4.7) suggests that a backward bifurcation of endemic steady states could occur, at least if  $R_e > R_0$ , that is, there is the enhancement of susceptibility.

Finally, let us extend the two-stage model (4.1) to an (chronological-)age-structured model, which is an essential extension to consider the real world applications.

$$\begin{aligned} \frac{\partial s(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial s(t, a)}{\partial \tau} &= -(\mu(a) + \lambda(t))s(t, a), \\ \frac{\partial i(t, \tau; a)}{\partial t} + \frac{\partial i(t, \tau; a)}{\partial \tau} &= -\mu(a + \tau)i(t, \tau; a) - \lambda(t)\theta(\tau)i(t, \tau; a), \\ s(t, 0) &= \int_0^{\infty} m(a) \left( s(t, a) + \int_0^a i(t, \tau; a - \tau) d\tau \right) da, \\ i(t, 0; a) &= \lambda(t) \left( s(t, a) + \int_0^a \theta(\tau)i(t, \tau; a - \tau) d\tau \right), \end{aligned} \quad (4.8)$$

where  $m$  is the age-specific birth rate and the force of infection is given by

$$\lambda(t) = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} \beta(\tau) i(t, \tau; a) d\tau da, \quad (4.9)$$

the variable  $a$  denotes the chronological age, and  $i(t, \tau; a)$  denotes the density of infecteds with infection-age  $\tau$  who are infected at age  $a$ .

If we assume that the host population is in the demographic steady state, the boundary condition of  $s(t, 0)$  is replaced as  $s(t, 0) = b = 1 / \int_0^\infty \ell(x) dx$ , where  $b$  is the crude birth rate and  $\ell(a) = \exp(-\int_0^a \mu(\sigma) d\sigma)$  is the demographic survival rate.

By integrating along the characteristic line, we have

$$\begin{aligned} s(t, a) &= b\ell(a)e^{-\int_0^a \lambda(t-a+\sigma) d\sigma}, \\ i(t, \tau; a) &= i(t - \tau, 0; a) \frac{\ell(a + \tau)}{\ell(a)} e^{-\int_0^\tau \theta(\sigma) \lambda(t - \tau + \sigma) d\sigma}. \end{aligned} \quad (4.10)$$

Let  $B(t, a) := i(t, 0; a)$  be the density of newly infecteds. Then we have

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(\tau) B(t - \tau, a) \frac{\ell(a + \tau)}{\ell(a)} d\tau da, \\ B(t, a) &= \lambda(t) \left( b\ell(a) e^{-\int_0^a \lambda(t-a+\sigma) d\sigma} + \int_0^a \theta(\tau) \frac{\ell(a)}{\ell(a - \tau)} e^{-\int_0^\tau \theta(\sigma) \lambda(t - \tau + \sigma) d\sigma} B(t - \tau, a - \tau) d\tau \right), \end{aligned} \quad (4.11)$$

from which we can induce a nonlinear scalar renewal equation for  $B$  or  $\lambda$ .

In the invasion phase, the age density of newly infecteds satisfies the renewal equation:

$$B(t, a) = N(a) \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(\tau) \frac{\ell(\tau + \eta)}{\ell(\eta)} B(t - \tau, \eta) d\eta d\tau, \quad (4.12)$$

where  $N(a) := b\ell(a)$  is the host steady state population.

Then it is easy to see that the next generation operator  $K$  is given by

$$(Kf)(a) = N(a) \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(\tau) \frac{\ell(\tau + \eta)}{\ell(\eta)} f(\eta) d\eta d\tau, \quad f \in L^1(\mathbb{R}_+), \quad (4.13)$$

so the basic reproduction number is calculated as follows:

$$R_0 = \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(\tau) \frac{\ell(\eta + \tau)}{\ell(\eta)} N(\eta) d\eta d\tau. \quad (4.14)$$

Although detailed analysis for the age-dependent reinfection model is an open problem, it suggests that to incorporate individual epidemiological history with host population dynamics is an important point of view to develop more realistic epidemic models. In fact, the functions  $\beta$  and  $\theta$  could be understood as a result of virus (or parasite) dynamics in vivo, that is, they express the continuous process of the developments of infectivity and immunity. It is an interesting challenge to link within-host and between-host dynamics for infections diseases.

## 参考文献

- [1] D. Breda, O. Diekmann, W. F. de Graaf, A. Pugliese and R. Vermiglio (2012), On the formulation of epidemic models (an appraisal of Kermack and McKendrick), *J. Biol. Dyn.*, Vol.6, Suppl. 2: 103-117.
- [2] M. G. Gomes, L. J. White and G. F. Medley (2004), Infection, reinfection, and vaccination under suboptimal immune protection: epidemiological perspectives, *J. Theor. Biol.* 228: 539-549.

- [3] M. G. Gomes, L. J. White and G. F. Medley (2005), The reinfection threshold, *J. Theor. Biol.* 236: 111-113.
- [4] H. Inaba (1998), 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.
- [5] H. Inaba (2001), Kermack and McKendrick revisited: The variable susceptibility model for infectious diseases, *Japan J. Indust. Appl. Math.* 18(2): 273-292.
- [6] H. Inaba (2002), Endemic threshold and stability in an evolutionary epidemic model, In *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases*, C. Castillo-Chaves, et al. (ed.), The IMA Volumes in Mathematics and its Applications 126, Springer: 337-359.
- [7] G. Katriel (2010), Epidemics with partial immunity to reinfection, *Math. Biosci.* 228: 153-159.
- [8] 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)
- [9] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1932), Contributions to the mathematical theory of epidemics II. The problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 138A: 55-83. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 57-87, 1991)
- [10] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1933), Contributions to the mathematical theory of epidemics III. Further studies of the problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 141A: 94-122. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 89-118, 1991)
- [11] P. Magal and S. Ruan (2010), Sustained oscillations in an evolutionary epidemiological model of influenza A drift, *Proc. Roy. Soc. A* 466: 965-992.
- [12] C. M. Pease (1987), An evolutionary epidemiological mechanism, with applications to type A influenza, *Theor. Poul. Biol.* 31: 422-452.
- [13] M. Safan, H. Heesterbeek and K. Dietz (2006), The minimum effort required to eradicate infections in models with backward bifurcation, *J. Math. Biol.* 53: 703-718.
- [14] H. R. Thieme and J. Yang (2002), An endemic model with variable re-infection rate and applications to influenza, *Math. Biosci.* 180: 207-235.

# エボラウイルス病の流行モデルと隔離の効果推定

## Modelling Ebola virus disease epidemic and estimation of the effectiveness of case isolation

東京大学大学院医学系研究科

西浦博 (Hiroshi Nishiura)

### 概要

2014年西アフリカ地域を中心にエボラウイルスの流行が生じた。本研究ではリアルタイム研究の一環として、ヒト感染者1人あたりが生み出すヒト2次感染者数を意味する実効再生産数を時刻および国別で推定した。リベリアとシエラレオネの国別の実効再生産数は6月以降に継続的に1を上回っていた。全流行が制御できていないことを反映しているものと考えられた。

エボラウイルス病の流行動態研究では、ヒト感染者の隔離の有効性が鍵となる。今回、統計モデルを用いてウイルス感染個体における病期に対する相対的感染性を定量的に明らかにするとともに、感染症の隔離の効果を定量的に推定した。隔離は2次感染を部分的に防ぐことに役立つものと推定された。また、観察された発病間隔は隔離のために実際の発病間隔よりも短くなる傾向が明らかにされた。病期に対する相対的二次感染頻度の推定手法を確立することは、多くの新興感染症に関する隔離ガイドライン策定の根拠を与える礎となることが期待される。

### Abstract

We estimated the effective reproduction number of Ebola virus disease, i.e. average number of secondary cases produced by a single primary case at calendar time  $t$  ( $R_t$ ), for the ongoing epidemic in West Africa from March to August 2014. Estimates of  $R_t$  for the Guinea, Sierra Leone and Liberia, countries that are experiencing sustained community transmission were consistently above 1.0 since June 2014. Country-specific estimates of  $R_t$  for Liberia and Sierra Leone lied between 1.0 and 2.0, reflecting continuous growth of cases in these countries.  $R_t$  below 2 indicate that control could be attained by preventing over half of the secondary transmissions per primary case (e.g. by means of effective case isolation and contact tracing).

Whereas numerous methods have been proposed for estimating the efficacy and effectiveness of vaccination against infectious diseases, little has been made to assess the protective effect of non-pharmaceutical interventions such as quarantine, case

isolation and contact tracing. The present study focused on case isolation, aiming to offer a novel method to estimate its effectiveness based on epidemiological data. We define the protective effect of isolation as the reduction in the number of secondary transmission events (i.e. the relative reduction in the reproduction number). Two learning points were gained from this statistical exercise. First, the effectiveness of case isolation is quantifiable given that who-acquired-infection-from-whom network is empirically available. Second, observed serial interval estimates in literature are likely underestimated when the effectiveness of isolation is substantial. Other datasets that might permit similar estimation is household transmission data the analytical method of which will be briefly presented.

## **1. Background**

The largest and first regional outbreak of Ebola virus disease (EVD) has been unfolding in West Africa since approximately December 2013. The outbreak was not recognised until March 2014, which facilitated the spread to neighbouring Sierra Leone and Liberia through porous borders as well as Nigeria via a commercial airplane on 20 July. The World Health Organization (WHO) declared this EVD epidemic a Public Health Emergency of International Concern on 8 August 2014. The effective reproduction number,  $R_t$ , which measures the average number of secondary cases generated by a typical primary case at a given calendar time, can be helpful to understand the EVD transmission dynamics over time in affected countries as well as gauge the effect of control interventions. Values of  $R_t < 1$  indicate that the epidemic is in a downward trend. By contrast, an epidemic is in an increasing trend if  $R_t > 1$ . In this study, we estimated  $R_t$ , in real time in order to assess the current status of the evolving outbreak across countries affected in 2014.

## **2. Methods**

We analysed the cumulative case counts reported by the WHO as of 26 August 2014. Case counts are classified into three categories, i.e. confirmed, probable and suspected case according to diagnostic criteria of WHO. Two different sets of grouped data were analysed, i.e. (i) confirmed plus probable cases and (ii) the total number of reported cases (i.e. confirmed, probable and suspected cases). To estimate the  $R_t$ , we employed a mathematical model together with time- and country-specific incidence data. Using the

so-called “next generation matrix”, we estimated the average number of secondary cases produced by a primary case at time  $t$  within single country and between two countries. We also computed the  $R_t$  for all countries (hereafter referred to as the ‘global’ estimate of the reproduction number) by further analyzing the matrix.

### **3. Results**

Our estimates of the  $R_t$  for all countries reached levels below unity in April and May, but has appeared to be continuously above 1 since early June. Estimates of  $R_t$  using total case reports from June to July 2014, a period during which exponential growth of cases has been observed in Sierra Leone and Liberia, ranged from 1.4 to 1.7, respectively. Estimates of  $R_t$  in Sierra Leone and Liberia appeared to be consistently above 1.0. The estimates of  $R_t$  in Liberia reaching values up to 2.0 indicate that the outbreak could only be brought under control if more than half of secondary transmissions per primary case were prevented. The transnational spread per person appears to have been reduced over time, but our most recent model estimates still suggest a non-negligible number of secondary cases arising from transnational spread.

### **4. Discussion**

Our statistical analysis of the reproduction number of EVD in West Africa has demonstrated that the continuous growth of cases from June to August 2014 signalled a major epidemic, which is in line with estimates of the  $R_t$  above 1.0. Our estimated reproduction numbers, broadly ranging from 1 to 2, are consistent with published estimates from prior outbreaks in Central Africa (e.g. the reproduction number for EVD has been estimated at 1.83 for an outbreak in Congo in 1995 and 1.34 in Uganda in 2000 prior to the implementation of control intervention). Our estimates of  $R_t$  below 2 indicate that the outbreak could be brought under control if more than half of secondary transmissions per primary case are prevented. Uncontrolled cross-border transmission could fuel a major epidemic to take off in new geographical areas (e.g. as seen in Liberia). Close monitoring of this evolving epidemic should continue in order to assess the status of the outbreak in real time and guide control interventions in the region.

### **4. 参考文献**

1. Nishiura H, Chowell G. Early transmission dynamics of Ebola virus disease (EVD),



West Africa, March to August 2014. Euro Surveill. 2014;19(36):pii=20894.

2. Nishiura H, Chowell G. Feedback from modelling to surveillance of Ebola virus disease. Euro Surveill 2014;19(37):pii=20908.

## 6. 用語解説：

**実効再生産数**…ある時刻  $t$  において 1 人の感染者が生み出す 2 次感染者数の平均値を意味する。1 より低ければ感染者数は次第に減衰していくことを意味するが、 $R > 1$  は新規感染者数が次第に増えている（流行が拡大傾向である）ことを意味する。

実効再生産数を  $R$  と書き、仮に  $R > 1$  であるとする。ここで全ての接触のうち比率  $p$  だけが隔離などによって防がれたとすると、残りの  $(1-p)$  の間だけで伝播が起こるので隔離下の再生産数は  $(1-p)R$  となる。これが 1 を下回れば感染者数を減少せしめられる。その条件を  $p$  について解くと、 $p > 1 - 1/R$  となる。例えば  $R = 2$  であれば、 $p > 0.5$  以上の感染性を持つ接触が防がれれば感染者数を減らしめることが可能である。

## 謝辞

本研究は、JSPS 科研費 26700028, 厚生労働科学研究委託費 (H26-新興実用化-一般-016) および公益財団法人住友電工グループ社会貢献基金 2013 年度学術・研究助成の助成を受けて行なわれました。ここに深謝いたします。

# Consideration on Rubella Epidemic Based on Mathematical Modeling

慶應義塾大学医学部 南 就将 (MINAMI Nariyuki)

**概要** A major outbreak of rubella occurred in 2013 in Japan. This may be attributed to Japanese public rubella vaccination policy which was in force during the years 1977- 1993, which targeted only junior high school girls, and which resulted in accumulation of susceptibles in the population of male adults. According to the statistics of 2012, nearly 19% were susceptible to rubella among male adults of 30-49 years old, while only 2-3% were so among females of the same age group. On the other hand, if we assume that male and female adults mix randomly in their everyday life, then the overall proportion of susceptibles is smaller than the epidemic threshold  $R_0 \approx 0.14$ , where  $R_0$  is the basic reproduction number of rubella which is roughly estimated to be 7. In this note, I argue that if everyday contact of adult men and women is assortative (with-like) rather than random (proportionate), then the condition should have been ready for 2013 rubella epidemic in Japan. In the appendix of this note, a detailed mathematical account is given to the formula giving the period of epidemic. The contents of this note is based on the manuscript [1].

## 1 序論

### 1.1 ワクチン接種以前の風疹の周期的流行

風疹に対する予防接種が行われる以前の米国 (1928~1979) では, 約5年の周期で風疹の流行が起きていた ([2]). 一般に, 回復後に生涯免疫ができる急性感染症の流行の周期  $T$  は公式

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{L(D' + D)}{R_0 - 1}}. \quad (1.1)$$

で近似的に与えられる. ただし  $L$  は平均寿命,  $D'$  は平均感染潜伏期間 (latent period),  $D$  は平均感染期間 (infectious period),  $R_0$  は基本再生産数である. 風疹の場合は  $D' = 10$  (日),  $D = 11$  (日),  $R_0 = 7$  と見積もられている ([2]).  $L = 70$  (年) と仮定してこれらの数値を (1.1) に代入すれば, 流行の周期は

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{70 \times 365 \times (10 + 11)}{7 - 1}} \approx 1878 \text{ 日} \approx 5.1 \text{ 年}$$

となり, 概ね観測と一致する. ( $L = 80$  (年) と仮定すれば  $T \approx 5.5$  (年) となる.) 公式 (1.1) は出生と自然死を考慮した SEIR モデルを endemic な平衡状態のまわりで線形近似することにより得られる. (1.1) はよく用いられる公式らしく, [2], [5] 等には数学的な説明なしに照会されている. 公式 (1.1) の導出については本稿の付録において述べる.

風疹はそれ自体では軽度の感染症であるが, 妊婦が感染すると胎児に先天性風疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome: CRS) を起こす. 風疹予防の第一の目的はこの CRS を防ぐことにある. 広く男女の小児を対象とするワクチン接種を行って風疹の流行そのものを抑えようとする米国式の施策に対し, 我国では将来妊娠の可能性のある女子中学生のみをワクチン接種の対象とする英国式の施策が 1977 年以降採られていたが, 5 年周期の流行が続いたため 1994 年に男女の小児 (12~90ヶ月) 全員を対象とする米国式の施策に変更された ([3], [4]). 女子中学生のみにワクチン接種を施したことが流行の周期に影響を与えていないように見えることの理由は適切な数理モデルにより別途考察すべきことかもしれない.

## 1.2 2013年の風疹流行

報道により周知のように、2013年に日本で近年にない大きな風疹の流行が起こった。流行は2012年の後半から徐々に始まり、累積報告数は2009年、2010年、2011年がそれぞれ147件、87件、378件であったのに対して、2012年は2392件、2013年には14,357件に昇った ([6])。また不幸にしてCRSも32件報告されている ([7])。

国立感染症研究所の病原微生物検出情報 ([8]) によると、2013年4月までの累積で風疹患者の90%を成人が占めていた。また、2012年に5094人の健常者について風疹に対する抗体保有状況を調べたところ、30～40歳代女性の97～98%が抗体を保有していた一方で、男性の交代保有率は30歳代前半で84%、30歳代後半で73%、40歳代前半で86%、40歳代後半で81%であった。30～40歳代の年齢層において男女間にこのような抗体保有率の顕著な差がみられるのは、1977～1993年まで女子中学生のみにワクチン接種が施されていたことによるのであろう。これに対して20歳代の抗体保有率（男性90%、女性95%）および50歳以上の抗体保有率（男性88%、女性89%）に男女間の大きな差がないのは、20歳代については男女ともに幼児期にワクチン接種を受けていること、50歳以上では逆に男女ともにワクチン接種を受けず、自然感染により抗体を獲得したことによると思われる。

以上のデータを見ると、2013年の風疹流行は感受性者割合の高い成人集団における流行だったと考えられる。そこでこの流行をモデル化するに際して、30～49歳の成人が「中堅社会人」として一つの閉鎖人口集団を成すと考えてみよう。この集団の総人口を $N$ 、男性人口と女性人口をそれぞれ $N_m$ 、 $N_f$ とする。また集団全体における感受性者割合を $s$ 、男性および女性人口における感受性者割合をそれぞれ $s_m$ 、 $s_f$ とすると

$$N = N_m + N_f, \quad s = \frac{s_m N_m + s_f N_f}{N} \quad (1.2)$$

が成り立つ。2012年においてその翌年の風疹流行のための条件ができていたかどうかを見るために、 $N$ 、 $s$ 等の数値を次の根拠で算出してみた。まず文献 [8] による前述のデータに基づいて $s_f = (100 - 97.5)\% = 0.025$ と仮定する。さらに30～34歳、35～39歳、40～44歳、45～49歳の男性集団における感受性者割合をそれぞれ $s_m^i$  ( $i = 1, 2, 3, 4$ ) とおいて、上記のデータにより

$$\begin{aligned} s_m^1 &= (100 - 84)\% = 0.16, & s_m^2 &= (100 - 73)\% = 0.27, \\ s_m^3 &= (100 - 86)\% = 0.14, & s_m^4 &= (100 - 81)\% = 0.19 \end{aligned}$$

と仮定する。次に総務省統計局による2011年（平成23年）の人口データ ([9]) を用いて、2011年の29歳から48歳の各年齢人口がそのまま2012年の30歳から49歳人口に移行したと仮定して30～34歳、35～39歳、40～44歳、45～49歳の男性人口 $N_m^i$  ( $i = 1, 2, 3, 4$ ) および女性人口 $N_f^i$  ( $i = 1, 2, 3, 4$ ) をそれぞれ

$$\begin{aligned} N_m^1 &= 3,985,000 \text{ 人}, & N_f^1 &= 3,872,000 \text{ 人}, \\ N_m^2 &= 4,790,000 \text{ 人}, & N_f^2 &= 4,653,000 \text{ 人}, \\ N_m^3 &= 4,799,000 \text{ 人}, & N_f^3 &= 4,692,000 \text{ 人}, \\ N_m^4 &= 4,141,000 \text{ 人}, & N_f^4 &= 4,088,000 \text{ 人} \end{aligned}$$

と算出した。特に

$$N_m = \sum_{i=1}^4 N_m^i = 17,715,000 \text{ 人}, \quad N_f = \sum_{i=1}^4 N_f^i = 17,305,000 \text{ 人},$$

$$N = N_m + N_f = 35,020,000 \text{ 人}$$

である。以上により

$$s_m = \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^4 s_m^i N_m^i \approx 0.19 \quad (1.3)$$

を得て、 $0.19 > 0.14 = 1/R_0$  であるから 30~49 歳の男性が一つの閉鎖人口集団を成すとする風疹が流行する素地は十分整っていたことになる。然るに  $s_f = 0.025$  を用いて男女を合わせた感受性者割合を求めると

$$s = \frac{1}{N} (s_m N_m + s_f N_f) \approx 0.11 < \frac{1}{R_0} \quad (1.4)$$

だから、成人男女が日常的に一樣に混合すると仮定する場合は流行の起きる状況ではなかったことになる。しかし現実には成人男女の接触は一樣な混合ではなく、社会全体で平均するとある程度の棲み分けができていたのではないだろうか。そうすると成人男性は近似的に閉鎖集団を成すことになり、そこで流行した風疹が時折女性感受性者に伝染していたと考えられる。次節で考察するように、人口集団を2つのグループ（ここでは成人の男性と女性）に分けて考えたとき、この2グループ間の棲み分け、あるいは選別的な交流の度合いを表すパラメータ  $Q$  を用いて感染症流行のモデルを作ると、2グループのうち的一方のみで感受性者割合が流行閾値  $1/R_0$  を超えている場合であっても集団全体に流行が維持され得ることが予測できる。

## 2 男女の棲み分けを考慮した風疹流行のモデル

### 2.1 2層化された人口集団

総数  $N$  の人口集団がそれぞれ人口  $N_1, N_2$  ( $N_1 + N_2 = N$ ) の2つのグループ（例えば男性と女性）に分れて互いに接触を行うとする。グループ  $j$  に属する個体が単位時間に行う有効な接触の平均回数を  $c_j$  とし、接触においてグループ  $j$  の個体がグループ  $i$  の個体を選ぶ確率を  $g_{ij}$  とおく。行列  $[g_{ij}]$  を混合行列 (mixing matrix) と呼ぶ。成分  $g_{ij}$  の間には次の関係が成り立つ：

$$g_{1j} + g_{2j} = 1 \quad (j = 1, 2), \quad (2.1)$$

$$c_1 g_{21} N_1 = c_2 g_{12} N_2. \quad (2.2)$$

(2.1) 式は確率としての  $g_{ij}$  の意味から明らかであり、(2.2) 式はグループ1の人が単位時間あたりに選ぶグループ2の人の総数は、グループ2の人が同じ単位時間あたりに選ぶグループ1の人の総数に等しくなければならないことから導かれる ([2])。ここで、グループ同士の棲み分けの度合いを表す指標  $Q$  を

$$Q = g_{11} + g_{22} - 1 \quad (2.3)$$

により定義する。(2.1) により

$$Q = g_{11} g_{22} - g_{12} g_{21} = \det[g_{ij}] \quad (2.4)$$

が成り立つ。 $Q$  はもともと性感染症の疫学的研究において、性的活発度の異なる社会的グループ間の棲み分け、あるいは交流の度合いを表現するために導入されたものである ([10], [11], [2])。個体間の接触が同じグループの人同士に限られている場合は  $g_{11} = g_{22} = 1$  より  $Q = 1$ 、逆に異グループの人同士に限られている場合は  $g_{11} = g_{22} = 0$  より  $Q = -1$  である。また接触の相手の選び方が自分の属するグループに依らない場合、すなわち

$$g_{i1} = g_{i2} \quad (i = 1, 2) \quad (2.5)$$

である場合は  $Q = g_{11} + g_{22} - 1 = g_{11} + g_{21} - 1 = 0$  となる。一般には

$$-1 \leq Q \leq 1 \quad (2.6)$$

であり、 $Q > 0$  かつ  $Q$  が 1 に近いときに 2 グループ間の棲み分けの度合いが強いと考えられる。

(2.1)-(2.4) 式を用いると、 $[g_{ij}]$  を  $c_j, N_j, Q$  により表すことができる：

$$[g_{ij}] = \begin{bmatrix} g_{11} & g_{12} \\ g_{21} & g_{22} \end{bmatrix} = \frac{1}{c_m} \begin{bmatrix} c_1 n_1 + c_2 n_2 Q & c_1 n_1 (1 - Q) \\ c_2 n_2 (1 - Q) & c_1 n_1 Q + c_2 n_2 \end{bmatrix}, \quad (2.7)$$

ただし

$$n_j = \frac{N_j}{N_1 + N_2}; \quad c_m = n_1 c_1 + n_2 c_2 \quad (2.8)$$

とおいた。特に  $Q = 0$  のとき

$$g_{i1} = g_{i2} = \frac{N_i c_i}{N_1 c_1 + N_2 c_2} \quad (2.9)$$

となり、グループ  $i$  の個体は、グループ  $i$  が全体として単位時間あたりに行う接触の回数に比例する確率で選ばれることになる。この意味で  $Q = 0$  のときの交流パターンは proportionate mixing と呼ばれている。

## 2.2 男女の棲み分けを考慮した SIR モデル

序論に述べたように、2013 年の風疹流行が成人を中心とするものだったことを踏まえて、30~49 歳の成人が「中堅社会人」として一つの閉鎖人口集団を成すと考えた場合に、男女が一樣に混ざり合うとすると集団中の感受性者割合は流行閾値  $1/R_0$  を下回り、流行は起きないことになる。そこで本節では成人人口集団を男性 ( $i = 1$ ) と女性 ( $i = 2$ ) の 2 つのグループに層別化し、さらに簡単のために次のことを仮定する：

- (i) ここでは高々 1~2 年の流行の様相を問題とするため、出生と死亡による人口の流入は無いとする。したがって、感染対自然死というリスクの競合はなく、また流行が起きるかどうかのみに問題にするので、感染潜伏状態  $E$  は考慮せず、流行は SIR モデルに従うとする。
- (ii) 集団の総人口を  $N$  とし、男性人口  $N_1$  と女性人口  $N_2$  は等しいとする。（実際はよく知られているように男性人口の方がやや多い。）
- (iii) 1 人の感受性者が単位時間あたりに行う有効な接触の平均回数  $c$  には性差、年齢差がなく一定とする。また感染者と感受性者の間に有効な接触があれば必ず感染が成立すると仮定する。また感染者が回復する単位時間あたりの確率を  $\alpha$  とすると平均感染期間は  $D = 1/\alpha$  である。

このように 2 層化された集団の全員が感受性者であるとして、そこにグループ  $j$  に属する感染者が加入したとしよう。この感染者が感染期間内に産み出す 2 時感染者のうち、グループ  $i$  に属するものの平均数を  $R_{ij}$  とすると上記の仮定 (iii) より、

$$R_{ij} = \frac{c}{\alpha} g_{ij} \quad (2.10)$$

となる。2層化された人口集団における基本再生産数  $R_0$  はいわゆる次世代行列  $K = [R_{ij}]$  の最大固有値として定義される ([12], [13], [2]) が, (2.10) より

$$\begin{aligned} R_0 &= \frac{1}{2} \left\{ (R_{11} + R_{22}) + \sqrt{(R_{11} + R_{22})^2 - 4(R_{11}R_{22} - R_{12}R_{21})} \right\} \\ &= \frac{1}{2} \left\{ \frac{c}{\alpha} (g_{11} + g_{22}) + \sqrt{\frac{c^2}{\alpha^2} \{(g_{11} + g_{22})^2 - 4(g_{11}g_{22} - g_{12}g_{21})\}} \right\} \\ &= \frac{1}{2} \left\{ \frac{c}{\alpha} (1 + Q) + \sqrt{\frac{c^2}{\alpha^2} \{(1 + Q)^2 - 4Q\}} \right\} = \frac{c}{\alpha} \end{aligned} \quad (2.11)$$

となり,  $R_0$  は  $Q$  に依存しない。考察の現段階では集団を形式的に男女のグループに分けただけで, 実質的には一様な集団と何も変わらないのだから, このことは当然といえる。男性, 女性の感受性者数, 感染者数をそれぞれ  $S_1, S_2, I_1, I_2$  とすると仮定 (iii) から男性, 女性の感染力は

$$\lambda_j(t) = \alpha R_0 \left\{ g_{1j} \frac{I_1(t)}{N_1} + g_{2j} \frac{I_2(t)}{N_2} \right\} \quad (2.12)$$

で与えられる。ただし  $c = \alpha R_0$  を用いた。これを用いると出生と自然死を考慮しない SIR モデルは次の微分方程式系で記述される:

$$\frac{dS_j}{dt} = -\alpha R_0 \left( g_{1j} \frac{I_1}{N_1} + g_{2j} \frac{I_2}{N_2} \right) S_j, \quad j = 1, 2 \quad (2.13)$$

$$\frac{dI_j}{dt} = \alpha R_0 \left( g_{1j} \frac{I_1}{N_1} + g_{2j} \frac{I_2}{N_2} \right) S_j - \alpha I_j, \quad j = 1, 2. \quad (2.14)$$

時刻  $t = 0$  における男性, 女性の感受性者割合をそれぞれ

$$s_1^0 := \frac{S_1(0)}{N_1} \approx 0.19, \quad s_2^0 := \frac{S_2(0)}{N_2} \approx 0.025 \quad (2.15)$$

とおくと, 流行の初期においては (2.14) において  $S_j \approx N_j s_j^0$  としてよいから,  $N_1 = N_2$  に注意して, 男女の感染者数は次の線形微分方程式を満たす:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \end{bmatrix} = \alpha \begin{bmatrix} R_0 g_{11} s_1^0 - 1 & R_0 g_{21} s_2^0 \\ R_0 g_{12} s_1^0 & R_0 g_{22} s_2^0 - 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \end{bmatrix} = \Lambda \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \end{bmatrix}. \quad (2.16)$$

ただし

$$\Lambda = \alpha \begin{bmatrix} R_0 g_{11} s_1^0 - 1 & R_0 g_{21} s_2^0 \\ R_0 g_{12} s_1^0 & R_0 g_{22} s_2^0 - 1 \end{bmatrix} \quad (2.17)$$

とおいた。(2.7) より  $g_{11} = g_{22} = \frac{1}{2}(1 + Q)$ ,  $g_{12} = g_{21} = \frac{1}{2}(1 - Q)$  である。また §1.4 のデータより

$$R_0 s_1^0 = 7 \times 0.19 = 1.33, \quad R_0 s_2^0 = 7 \times 0.025 = 0.175 \quad (2.18)$$

である。行列  $\Lambda$  の固有値を  $\lambda_1, \lambda_2$  ( $\lambda_1 \leq \lambda_2$ ) とすると  $-1 \leq Q \leq 1$  により

$$\lambda_1 + \lambda_2 = \text{Tr} \Lambda = \alpha \left\{ \frac{1}{2} (1 + Q) (R_0 s_1^0 + R_0 s_2^0) - 2 \right\} \leq \alpha (R_0 s_1^0 + R_0 s_2^0 - 2) < 0. \quad (2.19)$$

また  $g_{11}g_{22} - g_{12}g_{21} = Q$  に注意して

$$\begin{aligned} \lambda_1 \lambda_2 &= \det \Lambda \\ &= \alpha^2 \left\{ (g_{11} R_0 s_1^0 - 1)(g_{22} R_0 s_2^0 - 1) - g_{12} g_{21} (R_0 s_1^0)(R_0 s_2^0) \right\} \\ &= \alpha^2 \left\{ Q (R_0 s_1^0)(R_0 s_2^0) - \frac{1}{2} (1 + Q) (R_0 s_1^0 + R_0 s_2^0) + 1 \right\} \\ &= \alpha^2 (-0.51975Q + 0.2475) \end{aligned} \quad (2.20)$$

を得るが

$$Q > \frac{0.2475}{0.51975} = 0.476 \quad (2.21)$$

であれば (2.19) により  $\lambda_1, \lambda_2$  はともに実数で  $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$  となる. また固有値  $\lambda_1, \lambda_2$  に属する固有ベクトルをそれぞれ  $\mathbf{x} = {}^t[x_1, x_2], \mathbf{y} = {}^t[y_1, y_2]$  とするとき  $x_1$  と  $x_2$  は必ず異符号,  $y_1$  と  $y_2$  は必ず同符号である. したがって初期時刻の感染者数を表すベクトル  $I(0) = {}^t[I_1(0), I_2(0)]$  は  $I_1(0) \geq 0, I_2(0) \geq 0, I_1(0) + I_2(0) > 0$  により必ず  $\mathbf{y}$  方向の成分を持つから, 線形微分方程式 (2.16) の解は  $e^{\lambda_2 t}$  程度の指数増大をする. すなわち流行が起きる.

条件 (2.21) は  $g_{11} + g_{22} > 1.476$  と同等である. つまり社会全体で平均するとき, 成人男女の日常的な接触の相手の 7~8 割は同性であるということであるが, これは我々の生活感覚にほぼ一致するように思われる.

この集団における風疹の実効再生産数 (net reproduction number)  $R_n$  は行列

$$K_n = \begin{bmatrix} s_1^0 R_{11} & s_1^0 R_{12} \\ s_2^0 R_{21} & s_2^0 R_{22} \end{bmatrix} = R_0 \begin{bmatrix} s_1^0 g_{11} & s_1^0 g_{12} \\ s_2^0 g_{21} & s_2^0 g_{22} \end{bmatrix} = \frac{R_0}{2} \begin{bmatrix} s_1^0(1+Q) & s_1^0(1-Q) \\ s_2^0(1-Q) & s_2^0(1+Q) \end{bmatrix} \quad (2.22)$$

の最大固有値として定義される ([2]).  $Q$  に対する条件 (2.21) は  $R_n > 1$  と同等であることを計算により確かめることができる.

### 3 付録：流行の周期の公式について

流行の周期を与える公式 (1.1) は出生と死亡のある SEIR モデルを記述する微分方程式系

$$\frac{dS}{dt} = bN - \frac{cp}{N}IS - \mu S \quad (3.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{cp}{N}IS - \theta E - \mu E \quad (3.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \theta E - \alpha I - \mu I \quad (3.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I - \mu R. \quad (3.4)$$

から得られる. ただし  $N$  は総人口,  $S, E, I, R$  はそれぞれ集団中での感受性者数, 感染潜伏者数, 感染者数, および免疫保持者数を表す.  $b$  および  $\mu$  は 1 人当たりの出生率と死亡率であり, 総人口が一定の状況を考えるため  $b = \mu$  と仮定する. また  $c$  は各個体が単位時間あたりに行う有効な接触の平均回数,  $p$  は感受性者と感染者の間に有効な接触が行われた場合に感染が成立する確率,  $\theta$  および  $\mu$  はそれぞれ状態  $E$  から  $I$ , および  $I$  から  $R$  への移行率である. これらのパラメータを用いると基本再生産数は  $R_0 = cp\theta/(\mu + \theta)(\mu + \alpha)$  で与えられる ([12]) が,  $R_0 > 1$  であるとき endemic な平衡状態

$$\bar{S} = \frac{N}{R_0}, \quad \bar{I} = \frac{\mu N}{cp}(R_0 - 1), \quad \bar{E} = \frac{\alpha + \mu}{\theta}\bar{I} \quad (3.5)$$

が存在する.  $(S, E, I)$  に対する微分方程式系をこの平衡状態  $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$  のまわりで線形化するとき, その Jacobi 行列は

$$J = \begin{bmatrix} -\mu R_0 & 0 & -(\mu + \theta)(\mu + \alpha)/\theta \\ \mu(R_0 - 1) & -(\theta + \mu) & (\mu + \theta)(\mu + \alpha)/\theta \\ 0 & \theta & -(\alpha + \mu) \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

である.  $J$  の固有値について次の定理が成り立つ.

定理  $\mu$  および  $\mu R_0$  が  $\theta, \alpha$  に比べて極めて小さく,  $\mu/\theta, \mu R_0/\theta, \mu/\alpha, \mu R_0/\alpha$  を無視できるならば, 行列  $M$  の3つの固有値  $\lambda_0, \lambda_+, \lambda_-$  は近似的に

$$\begin{aligned}\lambda_0 &\approx -(\theta + \alpha), \\ \lambda_{\pm} &\approx -\frac{1}{2}\mu R_0 \left(1 - \frac{R_0 - 1}{R_0} \frac{\theta\alpha}{(\theta + \alpha)^2}\right) \pm i\sqrt{\frac{\mu(R_0 - 1)\theta\alpha}{\theta + \alpha}}\end{aligned}$$

で与えられる。

固有値  $\lambda_0, \lambda_+, \lambda_-$  に属する  $M$  の固有ベクトルを  $\mathbf{v}_0, \mathbf{v}_+, \mathbf{v}_-$  とすると線形化方程式系の解は  $e^{\lambda_0 t} \mathbf{v}_0$  および  $e^{\lambda_{\pm} t} \mathbf{v}_{\pm}$  の重ね合わせで表されるが,  $e^{\lambda_0 t}$  の項は  $t$  が大きくなると急速に減衰するから, ある程度時間が経過した後では線形化方程式系の解は endemic 平衡状態のまわりで  $e^{\lambda_{\pm} t} \mathbf{v}_{\pm}$  で表される減衰振動を行う。その振動の周期は  $\lambda_{\pm}$  の虚部を用いて

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{1}{\mu(R_0 - 1)} \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\theta}\right)} = 2\pi \sqrt{\frac{L(D' + D)}{R_0 - 1}}. \quad (3.7)$$

と求められる。

定理の証明: Jacobi 行列  $J$  の固有多項式は

$$\begin{aligned}f(x) &= \det(x - J) \\ &= x^3 + (\alpha + \theta + 2\mu + \mu R_0)x^2 + \mu R_0(\alpha + \theta + 2\mu)x \\ &\quad + \mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu)\end{aligned} \quad (3.8)$$

である。これを

$$f(x) = x^3 + ax^2 + bx + c, \quad (3.9)$$

$$a = \alpha + \theta + 2\mu + \mu R_0, \quad b = \mu R_0(\alpha + \theta + 2\mu), \quad c = \mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu) \quad (3.10)$$

と書く。定理の仮定の下に3次方程式  $f(x) = 0$  の根を近似的に求める。まず  $f'(x) = 3x^2 + 2ax + b = 0$  の2つの根を  $\beta_+, \beta_-$  とする, すなわち

$$\beta_{\pm} = \frac{1}{3} \left\{ -a \pm a \left(1 - \frac{3b}{a^2}\right)^{1/2} \right\} \quad (3.11)$$

とする。  $3b/a^2 \ll 1$  と考えてよいから  $\beta_{\pm}$  はともに実数であり, 近似的に

$$\beta_{\pm} \approx \frac{1}{3} \left\{ -a \pm a \left(1 - \frac{3b}{2a^2}\right) \right\} \quad (3.12)$$

が成り立つ, すなわち

$$\beta_- \approx -\frac{2}{3}a + \frac{b}{2a}, \quad \beta_+ \approx -\frac{b}{2a} \quad (3.13)$$

である。

区間  $(-\infty, \beta_-)$  において関数  $f(x)$  は単調増加である。また

$$\begin{aligned}f\left(-(\theta + \alpha + 2\mu)\right) &= f\left(-\frac{b}{\mu R_0}\right) \\ &= -\left(\frac{b}{\mu R_0}\right)^3 + \left(\frac{b}{\mu R_0} + \mu R_0\right)\left(\frac{b}{\mu R_0}\right)^2 - b \frac{b}{\mu R_0} + c \\ &= c > 0,\end{aligned} \quad (3.14)$$



$$\begin{aligned}
& f\left(-(\theta + \alpha + 2\mu + \mu R_0)\right) = f(-a) = -a^3 + a^3 - ba + c \\
& = -\mu R_0(\theta + \alpha + 2\mu)(\theta + \alpha + 2\mu + \mu R_0) + \mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu) \\
& = \mu R_0 \left\{ -\left((\theta + \mu) + (\alpha + \mu)\right) \left((\theta + \mu) + (\alpha + \mu) + R_0\right) + (\theta + \mu)(\alpha + \mu) \right\} \\
& \quad - \mu(\theta + \mu)(\alpha + \mu) \\
& < 0,
\end{aligned} \tag{3.15}$$

かつ条件より  $-a < \beta_-$ ,  $-b/\mu R_0 < \beta_-$  だから方程式  $f(x) = 0$  は区間  $(-\infty, \beta_-)$  においてただ1つの実根  $\lambda_0 =: -l$  を持ち, 不等式

$$-(\theta + \alpha + 2\mu + \mu R_0) < -l < -(\theta + \alpha + 2\mu) \tag{3.16}$$

が成り立つ. このことから定理の条件の下では  $l \approx \theta + \alpha$  である.

次に  $f(-l) = -l^3 + al^2 - bl + c = 0$  より

$$f(x) = (x + l)\{x^2 + (a - l)x + (l^2 - al + b)\} =: (x + l)P(x) \tag{3.17}$$

と書くことができる.  $f(x) = 0$  の他の2つの根  $\lambda_+$ ,  $\lambda_-$  は2次方程式  $P(x) = 0$  の根である. その近似値を求めるには, 2次式  $P(x)$  の係数を近似すればよい. まず

$$\begin{aligned}
l^2 - al + b &= \frac{l^3 - al^2 + bl}{l} = \frac{c}{l} = \frac{\mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu)}{l} \\
&\approx \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha\theta}{\alpha + \theta}
\end{aligned} \tag{3.18}$$

が成り立つ. この右辺を  $\gamma$  とおく. 次に

$$\begin{aligned}
a - l &= \frac{al^2 - l^3}{l^2} = \frac{bl - c}{l^2} = \frac{b}{l} - \frac{c}{l^2} \\
&\approx \mu R_0 - \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha\theta}{(\alpha + \theta)^2}
\end{aligned} \tag{3.19}$$

が成り立つが, この式の右辺を  $\delta$  とおくと  $0 < \alpha\theta/(\alpha + \theta)^2 \leq 1/4$  より  $0 < \delta < \mu R_0$  であって, 仮定より

$$0 < \frac{\delta^2}{\gamma} < \frac{(\mu R_0)^2}{\mu(R_0 - 1)} \left( \frac{1}{\theta} + \frac{1}{\alpha} \right) = \frac{R_0}{R_0 - 1} \left( \frac{\mu R_0}{\theta} + \frac{\mu R_0}{\alpha} \right) \ll 1 \tag{3.20}$$

を得る. 特に  $\delta^2 - 4\gamma < 0$  だから  $\lambda_{\pm}$  は虚数であって

$$\begin{aligned}
\lambda_{\pm} &\approx \frac{1}{2} \left\{ -\delta \pm i\sqrt{4\gamma - \delta^2} \right\} = \frac{1}{2} \left\{ -\delta \pm 2i\sqrt{\gamma} \left( 1 - \frac{\delta^2}{4\gamma} \right)^{1/2} \right\} \\
&\approx \frac{1}{2} \left\{ -\delta \pm 2i\sqrt{\gamma} \right\} \\
&= -\frac{1}{2} \left( \mu R_0 - \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha\theta}{(\alpha + \theta)^2} \right) \pm i\sqrt{\frac{\mu(R_0 - 1)\alpha\theta}{\alpha + \theta}}.
\end{aligned} \tag{3.21}$$

これが  $P(x) = 0$  の求める近似解である.

注: Anderson-May ([14]; Appendix C) および Dieckmann-Heesterbeek ([12]; Exercise 3.9) には,  $\mu$ ,  $\mu R_0 \ll \alpha$ ,  $\theta$  を用いて  $f(x) = 0$  を単純化した方程式

$$x^3 + (\alpha + \theta)x^2 + \mu R_0(\alpha + \theta)x + \mu(R_0 - 1)\alpha\theta = 0$$

をさらに

$$x^3 + (\alpha + \theta) \left\{ x^2 + \mu R_0 x + \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha\theta}{\alpha + \theta} \right\} = 0 \quad (3.22)$$

と書き換えるとき,  $f(x) = 0$  の  $\lambda_0 \approx -(\alpha + \theta)$  以外の 2 根  $\lambda_{\pm}$  は (3.22) 式の  $\{ \}$  内の 2 次式の 2 根で近似的に与えられる, と説明なしに述べられている. その指示にしたがって実際に  $\lambda_{\pm}$  を求めてみると

$$\lambda_{\pm} = -\frac{1}{2}\mu R_0 \pm i\sqrt{\mu(R_0 - 1)\frac{\alpha\theta}{\alpha + \theta} - \frac{1}{4}(\mu R_0)^2} \quad (3.23)$$

となる. 右辺の虚部は (3.21) の右辺を得たのと同じ理由により  $\sqrt{\mu(R_0 - 1)\alpha\theta/(\alpha + \theta)}$  で近似されるが, (3.21) と (3.23) の実部同士には最大で 1/4 程度に達する相対誤差  $(1 - 1/R_0)\alpha\theta/(\alpha + \theta)^2$  があり,  $\lambda_{\pm}$  が (3.22) 式の  $\{ \}$  内の 2 次式の根で近似されるという Anderson, May 等の主張は正当化されないと思われる. しかしながら  $\lambda_{\pm}$  の虚部の近似値はこの方法でも正しく求められているので, 流行の周期の公式には変更が生じないのである.

## 参考文献

- [1] 南 就将, 北川清宏, 鈴木瞭介: 数理モデルに基づく風疹流行の考察, 慶應義塾大学日吉紀要自然科学, 掲載予定
- [2] E. Vynnycky and R. White: An Introduction to Infectious Disease Modelling. Oxford University Press (2010).
- [3] 感染症事典 (感染症事典編集委員会編). オーム社 (2012)
- [4] 感染症 (竹田美文, 木村 哲編集). 朝倉書店 (2004)
- [5] C.P. Farrington: Modelling Epidemics. Open University, 2003
- [6] 国立感染症研究所風疹発生動向調査速報グラフ 2013 年第 52 週:  
[www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/diseases/rubella2013/rube13-52.pdf](http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/diseases/rubella2013/rube13-52.pdf)
- [7] 国立感染症研究所 先天性風しん症候群 (CRS) の報告 (2014 年 1 月 29 日現在):  
[www0.nih.go.jp/niid/rubella-m-111/2014-01-12-07-59-09/700-idsc/4352-rubella-crs-20140129.html](http://www0.nih.go.jp/niid/rubella-m-111/2014-01-12-07-59-09/700-idsc/4352-rubella-crs-20140129.html)
- [8] 国立感染症研究所: 病原体検出情報 Vol. 34, No. 4 (No. 398), 2013 年 4 月:  
[www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/34/398j.pdf](http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/34/398j.pdf)
- [9] 総務省統計局 日本の統計一第 2 章 人口・世帯: [www.stat.go.jp/data/nihon/pdf/n0200000.pdf](http://www.stat.go.jp/data/nihon/pdf/n0200000.pdf)
- [10] G.P. Garnett, et al: Sexual mixing patterns of patients attending sexually transmitted diseases clinics. Sexually Transmitted Diseases, Vol. 23, No. 3 (1996)
- [11] S. Gupta, R.M. Anderson and R. May: Networks of sexual contacts: implications for the pattern of spread of HIV. AIDS, Vol. 3 (1989) 807-817
- [12] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek: Mathematical Epidemiology of Infectious Disease. John Wiley & Sons, 2000

[13] 稲葉寿（編著）： 感染症の数理モデル. 培風館 2008

[14] R.M. Anderson and R. May: Infectious Diseases of Humans. Oxford University Press (1991)

## Inferring the population structure of Influenza A viruses with Tajima's D and its application to surveillance

北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター

Kiyeon KIM

北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター

Kimihito ITO

### 概要

Influenza A virus is a zoonotic pathogen which infects various hosts. Mallard is a natural host of influenza A viruses. If adapted to non-natural host, it could be highly pathogenic avian influenza virus in chicken or influenza pandemic in human. Thus, early detection a hidden outbreak in the new host species is important to control both avian and human influenza. So, we propose Tajima's D to detect viral demography in host. Influenza A viruses can be assumed to undergo neutral evolution in its natural host, and Tajima's D in this situation must be zero. But once the influenza A virus adapt to new host, Tajima's D values change to non-zero. By monitoring the value of Tajima's D on viral nucleotide sequences, we could detect hidden outbreak. By analyzing 1,347 nucleotide sequences from the 6 published research papers, we show that the mean values of Tajima's D are different depending on segments. Tajima's D of internal genes of influenza viruses isolated from wild mallard sample is close to zero, meaning that the population of Influenza A virus in wild mallard is stable. When more than two subtypes of HA, NA and NS gene segment included in dataset, the Tajima's D showed positive tendency.

### 1. 序論

Influenza A virus is a zoonotic pathogen that is origin from mallard. Totally, 16 serotype of hemagglutinin (HA) and 9 subtypes of neuraminidase (NA) are isolated from mallard (Webster, Bean, Gorman, Chambers, & Kawaoka, 1992). Influenza A viruses infect a various range of hosts with different serotype. Early detection of the hidden circulation of influenza A viruses in non-natural host is important to control human and animal influenza. When viral infection to hosts is asymptomatic, the detection of circulating virus is difficult and it might remains unrecognized for a long time. This unrevealed outbreak would lead to further spread of viruses to other hosts including humans. The immunological pressure affects the evolution of viral sequences. When hosts are exposed to viral pathogen for the first time, the hosts activate primary immune response and clear the viruses without selection pressure (Bean et al., 2013). And this results in neutral evolution. If the same virus infects the host more than one time, the host activates secondary immune response with immunological memory. However, if the primary immune response is too weak to activate adaptive immunity, then the same

viruses can infect to the hosts multiple times with neutral evolution of viruses (Kida, Yanagawa, & Matsuoka, 1980). Assuming that viral evolution is neutral, informs us viral demography. Based on coalescent theory, Tajima's D informs whether the observed variation is identical to the expected variation in given nucleotide sequences or not. The Tajima's D value (D value) should be zero when the viruses undergo neutral evolution in constant-size population. With the assumption of neutrality, if D value is negative, the population is inferred to be increasing or bottleneck situation with recent excessive mutations. If D value is positive, the population is declining or subdividing situation with of mutations in the past (Tajima, 1989b).

In this study, we introduce Tajima's D in detecting the viral demography in their hosts. Using public sequence data of influenza A viruses isolated from mallards, we analyze their D value. According to our hypothesis, Tajima's D value of sequence samples of pathogens gives us information whether the pathogen population is increasing or not, possibly contributing the early detection of the hidden outbreak of zoonotic pathogens.

## 2. 本論

Tajima's D is a statistic that can be used to test whether or not the population structure of target organisms would follow the Wright-Fisher model. Wright-Fisher model starts from two assumptions. First, the population of target organisms is assumed to be selectively neutral. Second, the population does not have demographic structure—the population is constant-size and is not subdivided. Using nucleotide sequence data from surveillance study, Tajima's D can test whether these assumptions holds with the population or not. Mathematically, Tajima's D is normalized difference between two mutation parameters—Watterson's estimator and Tajima's estimator. Tajima's D is derived by subtracting Watterson's estimator from Tajima's estimator and by normalizing its numerator (eq. 1) (Tajima, 1989a).

$$D = (\theta_T - \theta_W) / \text{Std}(\theta_T - \theta_W) \dots\dots\dots(1)$$

If there are less than four nucleotide sequences in sample, the denominator of Tajima's D becomes zero. Samples should have at least four sequences to calculate Tajima's D. We used public sequence dataset of influenza A viruses of wild mallard by screening research articles. To restrict each dataset to single population, we selected papers, which conducted surveillance in a same area. Totally, 6 surveillance papers for wild mallard were found to be satisfied with the conditions. From these studies, 1,347 viral sequences from wild mallard were collected from Influenza Virus Resource in National Center for Biotechnology Information (NCBI). Each dataset was divided into host and sampling area, then separated each group into 8 gene

segments. Then each segmented groups was aligned using MAFFT multiple sequence alignment program (version 7). Next, these aligned segment groups regrouped chronologically by year or season. If the gene segment group has subgroups or alleles, then it was subdivided into each subgroups or alleles for further analysis. Finally, D value was calculated for each time period in each research data. We also used bootstrap resampling analysis, 1500 replicates, to calculate 95% confidence interval of D value for each time period. Every classification of nucleotide sequences and computation of D value were programed by Perl 5 (v5.16.0).

D values were regrouped into each segment by hosts. Then, average and standard deviation value were computed for every segment in each host. To compare D value between hosts, box plot was drawn for each gene segments for each hosts. Additionally, mean value for the average of every segment in each host were calculated.

### 3. 結論

Influenza A viruses isolated from wild mallard had Tajima's D with a mean of 0.563 and a standard deviation of 1.144. The mean values of Tajima's D in PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, MP, and NS gene segments were 0.037, 0.026, 0.203, 1.416, -0.081, 1.829, 0.002, and 0.637, respectively (Table 1).

D values of internal gene segments—PB2, PB1, PA, NP, MP, and NS—and gene segments of surface proteins—HA and NA—had different tendency (Fig 1A). D values of internal gene segment, except NS gene segment, had means and medians near zero with narrow interquartile range (IQR). The D values of PB2, PB1, PA, NP, MP genes had a mean of 0.036. These D values close to zero indicated that internal gene segments except NS had undergone neutral evolution in constant-size population in mallard. D value of NS gene segment showed similar mean value with other internal gene segments, but it had wide IQR with large standard deviation comparing to other seven gene segments (Fig 1A, Table 1). D value of HA and NA gene segment were clearly positive with narrow IQR. The mean of D value of HA and NA was significantly larger than that of internal gene segments ( $p < 0.05$ ). Assuming neutral evolution, this positive D value indicated that HA and NA segments evolved in a decreasing population or subdividing population.

Watkins et al. classified the detection methods of outbreak into descriptive, derived, epidemiological and simulation methods (Watkins, Eagleson, Hall, Dailey, & Plant, 2006). These methods were based on number of disease cases. In contrast, our approach can be applied by only nucleotide sequence data of viral pathogens to detect viral demography with assumption that each sampled influenza A virus represent the viral population in each host and

whole sampled influenza A virus represent whole viral population in host population. Our results supported that influenza A viruses in their natural host experienced neutral selection without immune pressure (van de Sandt, Kreijtz, & Rimmelzwaan, 2012). For primary infection, influenza A viruses are cleared by primary immune response without any selection. During this process, natural host does not show symptoms and viral infection activates low levels of inflammation. These weak reactions do not stimulate adaptive immunity and natural host could be re-infected by same strain. Thus the mutation is not prerequisite for virus to reinfect the same host and thus the viruses do not experience immune selection. Therefore we can assume that the viral population undergo neutral evolution in mallard. Based on this assumption, we could interpret the mean of D value in mallard. The mean of Tajima's D for PB2, PB1, PA, NP, MP were close to zero. Thus we could conclude that these genes have evolved in a constant-size viral population in mallard.

To figure out clearly about the host effect on Tajima's D, we need apply our method to various host, except present target host.

In conclusion, D value might be used to detect the change of pathogen population in the hosts with assumption that viral population follow neutral evolution. Using nucleotide sequence data of influenza A viruses isolated from natural and non-natural host, we showed D values are depending on hosts. Thus, once we get sequence samples of influenza A virus in target host, we can test whether the viral population is constant-size or not by calculating D values. So, if there is persistent surveillance of concerned pathogen in some area, D value, will give information about viral demography in the host. Knowing demography of viral population will help us to prepare or detect hidden outbreaks. We anticipate that this technique would be applicable to various zoonotic pathogens other than influenza A viruses.

**[Table 1] The mean and standard deviation value of calculated Tajima's D value for representative host.**

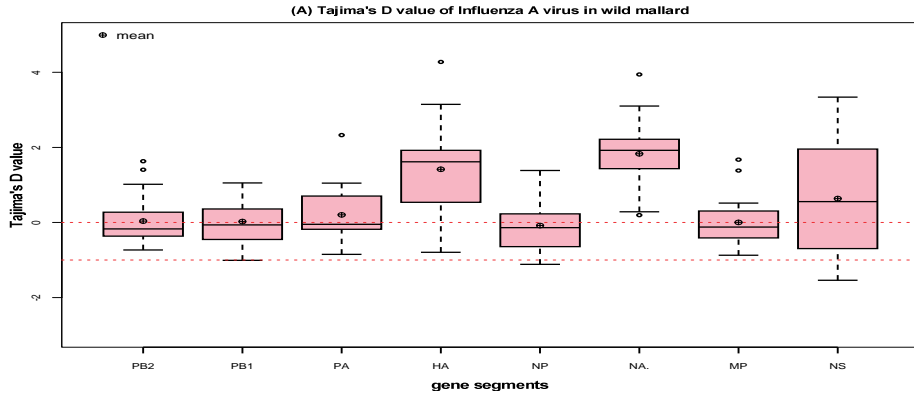
**a: compiled with 8 gene segments ( PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, MP, and NS)**

**b: compiled with 5 gene segments ( PB2, PB1, PA, , NP, and MP)**

**a: compiled with 3 gene segments HA, ,NA, and NS)**

		All <sup>a</sup>	PB2	PB1	PA	HA	NP	NA	MP	NS	mean of 5 <sup>b</sup>	mean of 3 <sup>c</sup>
Mallard	Number	1347	148	152	143	211	155	219	153	166	751	596
	Mean D	0.536	0.037	0.026	0.203	1.416	-0.081	1.829	0.002	0.637	0.036	1.302
	SD	1.144	0.655	0.591	0.776	1.188	0.711	0.857	0.628	1.539	0.664	1.291





**[Figure 1] Box plot of Tajima's D value for each gene segments sampled from natural host, mallard, and human. The median and mean of Tajima's D value for each gene segments in wild mallard is close to 0, except HA, NA and partially NS gene segment. In case of HA and Ns gene segment both showed low accuracy and low**

## References

- Bean, A. G. D., Baker, M. L., Stewart, C. R., Cowled, C., Deffrasnes, C., Wang, L.-F., & Lowenthal, J. W. (2013). Studying immunity to zoonotic diseases in the natural host - keeping it real. *Nature Reviews. Immunology*, *13*(12), 851–61. doi:10.1038/nri3551
- Kida, H., Yanagawa, R., & Matsuoka, Y. (1980). Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infection and Immunity*, *30*(2), 547–53. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=551346&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Tajima, F. (1989a). Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics*, *123*(3), 585–95. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1203831&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Tajima, F. (1989b). The effect of change in population size on DNA polymorphism. *Genetics*, *123*(3), 597–601. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1203832&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Van de Sandt, C. E., Kreijtz, J. H. C. M., & Rimmelzwaan, G. F. (2012). Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses. *Viruses*, *4*(9), 1438–76. doi:10.3390/v4091438
- Watkins, R. E., Eagleson, S., Hall, R. G., Dailey, L., & Plant, A. J. (2006). Approaches to the evaluation of outbreak detection methods. *BMC Public Health*, *6*(1), 263. doi:10.1186/1471-2458-6-263
- Webster, R. G., Bean, W. J., Gorman, O. T., Chambers, T. M., & Kawaoka, Y. (1992). Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*, *56*(1), 152–79. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=372859&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

## Predicting antigenic changes of influenza viruses through data assimilation

北海道大学

伊藤公人

Kimihito Ito

### Abstract

**Human influenza A viruses undergo antigenic changes with gradual accumulation of amino acid substitutions on the hemagglutinin molecule. Antigenic mismatch between vaccine and epidemic strains often requires the replacement of influenza vaccine strains. To establish a practical method enabling us to predict the future direction of the viral evolution, we are developing a new prediction method based on data assimilation. The timing when the dominant epidemic strains were replaced by other strains and the magnitude of outbreaks of seasonal influenza could be predicted by the method.**

### Introduction

The hemagglutinin (HA) molecule of influenza A viruses is the prime target of antibodies that neutralize viral infectivity. The strong immune pressure against HA in the human population selects a new variant every 2-5 years. Thus, influenza A viruses undergo antigenic changes with gradual accumulation of amino acid substitutions on HA. This antigenic change is one of the primary reasons why vaccination is not a perfect measure to control seasonal influenza. Influenza vaccine often requires replacement to avoid antigenic mismatch between vaccine and epidemic strains. The decision of vaccine replacement must be made several months before a minor strain become dominant strain. Therefore, the prediction of antigenic change of influenza A virus has been one of the major public health goals [1].

### Antigenic Variation of Influenza A Viruses

Every year, the World Health Organization (WHO) makes a recommendation on the vaccine strains of influenza viruses, based-on the antigenic characteristic of influenza virus isolates collected by its reference laboratories from around the world [2-16]. Current trivalent inactivated vaccine contain antigens of H1N1 and H3N2 influenza A viruses and influenza B viruses. Table 1 shows vaccine strains of H3N2 virus recommended by WHO and dominant virus strains found in the north hemisphere. During the period from 1997 and 2011, eight out of fourteen influenza seasons had mismatches between vaccine strains and dominantly-circulating strains. As can be seen in Table 1, WHO have recommended a dominant strain of the previous season as a vaccine strain of the next season. Therefore, the vaccine replacement has been usually delayed one to two years. To improve the efficacy of influenza vaccines, prediction methods for the antigenic change of influenza A virus has been required.

## Data Assimilation

Data assimilation is a statistical method by which actual observations are integrated into computer simulations. Ensemble Kalman filters [17, 18, 19] and particle filters [20] are

**Table 1. Vaccine strains of H3N2 virus recommended by WHO and dominant virus strains.**

Season	WHO Recommendation	Reported Dominant Strain
1997-1998	A/Wuhan/359/95-like	A/Sydney/5/97-like
1998-1999	A/Sydney/5/97-like	A/Sydney/5/97-like
1999-2000	A/Sydney/5/97-like	A/Moscow/10/99-like
2000-2001	A/Moscow/10/99-like	A/Moscow/10/99-like
2001-2002	A/Moscow/10/99-like	A/Moscow/10/99-like
2002-2003	A/Moscow/10/99-like	A/Moscow/10/99-like, A/Fujian/411/2002-like
2003-2004	A/Moscow/10/99-like	A/Fujian/411/2002-like
2004-2005	A/Fujian/411/2002-like	A/California/7/2004-like
2005-2006	A/California/7/2004-like	A/Wisconsin/67/2005-like
2006-2007	A/Wisconsin/67/2005-like	A/Wisconsin/67/2005-like
2007-2008	A/Wisconsin/67/2005-like	A/Brisbane/10/2007-like
2008-2009	A/Brisbane/10/2007-like	A/Brisbane/10/2007-like
2009-2010	A/Brisbane/10/2007-like	A/Perth/16/2009-like
2010-2011	A/Perth/16/2009-like	A/Perth/16/2009-like

innovative examples of data assimilation techniques. Sophisticated mathematical models and massively parallel computational resource are prerequisite for successful data assimilation. So far, data assimilation has been applied in meteorology, oceanography, engineering, and life science. Significant improvements in prediction accuracy have been reported, especially in weather forecast and hydrology [21].

Data assimilation is well represented by a system space model. For each time step  $t$ , let  $x_t$  be a vector of random variables of a system state, and let  $y_t$  be a vector of random variables of observations from the system. A system model can be represented by  $x_t = f(x_{t-1}, v_t)$ , where  $v_t$  is a process noise. Process noise is attributed from errors in the simulation model, and the  $v_t$  can absorb errors in the simulation model. An observation model can be represented by  $y_t = h(x_t, w_t)$ , where  $w_t$  is a measurement noise. Given a set of observations from time 1 to  $t$ , data assimilation infers the posterior distribution of both current system state  $P(x_t | y_{1:t})$  and the one-step-ahead system state  $P(x_{t+1} | y_{1:t})$ . Figure 1 shows sequential Monte Carlo algorithm called particle filter, which is a data assimilation method proposed by Kitagawa [20].

1. For each  $j=1, \dots, N$  generate a state vector  $x^{(j)}_0 \sim P(x_0)$
2. For each  $i=1, \dots, t$  do
3.     For each  $j=1, \dots, N$  do
4.         Generate a process noise  $v^{(j)}_i \sim Q$
5.         Calculate the next state  $x^{(j)}_i = f(x^{(j)}_{i-1}, v^{(j)}_i)$
6.         Calculate the likelihood  $\lambda^{(j)}_i = P(y_i | x^{(j)}_i)$
7.         Resample  $x^{(j)}_i$  with replacement according to their likelihood  $\lambda^{(j)}_i$

**Figure 1. The algorithm of particle filter  
State Space Model for Predicting Antigenic Changes of Influenza Viruses**

To establish a practical method enabling us to predict amino acid substitutions on the hemagglutinin molecule of influenza viruses, we consider a state space model of viral population, infections and herd immunity. Our aim here is to integrate actual observations of viral gene mutation into computer simulations, and infer current herd immunity and next mutations.

Let  $V_t$  be a matrix representing the proportion of amino acids in the HA of epidemic strains at time  $t$ . The globular head region of HA proteins of A Hong Kong H3N2 viruses consists of 328 amino acids. Each amino acid position can potentially have any of 20 amino acids. From this numbers,  $V_t$  is a  $328 \times 20$  matrix, and the element in the  $i$ -th row and  $j$ -th column of  $V_t$  represents the frequency of the  $i$ -th amino acids at the  $j$ -th position of HA proteins in the viral population. Let  $I_t$  be the number of infections at time  $t$ . Let  $H_t$  be a matrix representing the proportion of people having immunity against a particular HA of the virus. Then,  $H_t$  is a  $328 \times 20$  matrix, and the element in the  $i$ -th row and  $j$ -th column of  $V_t$  represents the frequency of people who has immunity to the virus having the  $i$ -th amino acids at the  $j$ -th position of HA proteins.

Here we consider the dynamics among  $V_t$ ,  $I_t$  and  $H_t$ . Assuming the number of viral strains at time  $t$  is equal to  $I_t$ , the multiplication of  $V_t$  and  $I_t$  represents the number of strains having a particular amino acid at a particular position. The increase of the herd immunity against a particular amino acid at a particular position would be correlated with the number of infections and viral population strains at time  $t$ . In other words, the increase of an element at  $(i, j)$  in  $H_t$  would be represented by a function of  $I_t$  and the element at  $(i, j)$  in  $V_t$ . The increase in the number of infections is attributed to the difference between amino acid distribution in herd

immunity against HA and that of currently circulating viral population. The increase of  $I_t$  would be represented by a function of  $I_t$ ,  $V_t$  and  $H_t$ . The dynamics of  $V_t$  involves the evolutionary dynamics of viral fitness. A straightforward way of modeling would be an extension of the quasi-species equation formulated by Manfred Eigen and Peter Schuster [22].

## Experiments

We have constructed a mathematical model of viral population, infection, and host immunity. Based on the developed model, actual viral evolution observed in past 42 years was analyzed by particle filters.

Nucleotide sequences for HA genes of H3N2 influenza A viruses isolated from humans were downloaded from the Influenza Virus Resource at the National Center for Biotechnology Information (NCBI). After eliminating sequences that contained ambiguous nucleotide codes, amino acid sequences of the HA1 domain were determined by translating the nucleotide sequences. All the amino acid sequences were 328 amino acids long.

Considering the amino acid sequences from NCBI as observations, computer experiments of data assimilation was performed and posterior probability of  $I_t$ ,  $V_t$  and  $H_t$  were inferred. Currently available results showed the data assimilation could have better potential to predict future amino acid substitutions on HA than our previous method [23]. In this presentation, I will introduce the newly developed data-assimilation-based system for the prediction of influenza virus evolution.

## References

- [1] Laver, W.G., Air, G.M. and Webster, R.G. (1981) Mechanism of antigenic drift in influenza virus : Amino acid sequence changes in an antigenically active region of Hong-Kong (H3N2) influenza virus hemagglutinin, *J Mol Biol*, 145, 339-361.
- [2] WHO. (1997). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1997-1998 season. *Wkly Epidemiol Rec*, 72(9), 57-61.
- [3] WHO. (1998). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1998-1999 season. *Wkly Epidemiol Rec*, 73(9), 56-61.
- [4] WHO. (1999). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 1999-2000 season. *Wkly Epidemiol Rec*, 74(8), 57-61.
- [5] WHO. (2000). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2000-2001 season. *Wkly Epidemiol Rec*, 75(8), 61-68.
- [6] WHO. (2001). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2001-2002 season. *Wkly Epidemiol Rec*, 76(8), 58-61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236648>
- [7] WHO. (2002). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2002-2003 season. *Wkly Epidemiol Rec*, 77(8), 62-6.

- [8] WHO. (2003). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2003-2004 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 78(9), 58–62.
- [9] WHO. (2004). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2004-2005 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 79(9), 88–92.
- [10] WHO. (2005). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2005-2006 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 80(8), 65–76.
- [11] WHO. (2006). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006-2007 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 81(9), 82–86.
- [12] WHO. (2007). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2007-2008 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 82(9), 69–74.
- [13] WHO. (2008). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008–2009 influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 83(9), 77–88.
- [14] WHO. (2009). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009–2010 influenza season (northern hemisphere winter). *Wkly Epidemiol Rec*, 84(9), 65–76.
- [15] WHO. (2010). Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 85(10), 81–92.
- [16] WHO. (2011). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*, 86(10), 86–90.
- [17] Evensen, G. (1994). Sequential data assimilation with a nonlinear quasi-geostrophic model using Monte Carlo methods to forecast error statistics. *Journal of Geophysical Research*, 99(C5), 10143.
- [18] Service, A. E. (1998). Data Assimilation Using an Ensemble Kalman Filter Technique, (1969), 796–812.
- [19] Hunt, B. R., Kostelich, E. J., & Szunyogh, I. (2007). Efficient data assimilation for spatiotemporal chaos: A local ensemble transform Kalman filter. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 230(1-2), 112–126.
- [20] Kitagawa, G. (1996). Monte Carlo Filter and Smoother for Non-Gaussian Nonlinear State Space Models. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 5(1), 1.
- [21] J.L. Anderson (2001) An ensemble adjustment Kalman filter for data assimilation, *Mon Weather Rev*, 129, 2884-2093.
- [22] Eigen, M., McCaskill, J., Schuster, P (1989) *The Molecular Quasi-species*. *Advances in Chemical Physics* 75: 149–263.
- [23] Ito, K et.al (2011) Gnarled-Trunk Evolutionary Model of Influenza A Virus Hemagglutinin, *PLoS ONE*, 6:10, e25953.

# 空間拡散を含む年齢構造化感染症モデルにおけるエンデミックな平衡解の存在について On the existence of an endemic equilibrium in an age-structured epidemic model with spatial diffusion

神戸大学大学院システム情報学研究科 國谷紀良 (KUNIYA Toshikazu)  
東京大学大学院数理科学研究科 大泉嶺 (OIZUMI Ryo)

## 概要

各個人の空間拡散の影響を考慮に入れた年齢構造化感染症モデルは、ある種の非線形拡散方程式システムと見なされる。そのようなモデルに対し、有名な疫学的閾値である基本再生産数  $R_0$  が、感染症の定着を意味するエンデミックな非自明平衡解の存在を左右する数学的閾値としての役割を担うか、という問題は、従来の積分作用素の理論に基づいた解析を行うことで効率的に取り組むことが可能になると考えられる。本研究では、確率論に現れるファインマン・カッツの公式を利用することで、期待値による感染人口密度の解の陽的な表現を得たのち、従来の積分作用素の理論を展開する。結果として、 $R_0 > 1$  の場合のエンデミックな平衡解の存在を、コンパクト作用素に対する不動点定理を用いることで証明する。

Age-structured epidemic models, in which the effect of spatial diffusion of individuals is taken into account, are constructed as a kind of nonlinear diffusion system. For such models, the problem whether the basic reproduction number  $R_0$  plays the role of a threshold value in a mathematical sense of determining the existence of a nontrivial endemic equilibrium is thought to be possible to be handled with the classical theory of integral operators. In this study, by making use of the Feynman-Kac formula in probability theory, we first obtain an explicit expression of the solution of infective population as an expected value and then, use the classical theory of integral operators. As a result, by using a fixed-point theorem for compact operators, we prove the existence of an endemic equilibrium for  $R_0 > 1$ .

## 1 はじめに

空間拡散と年齢構造を同時に考慮した個体群モデルの研究は、古くは Gurtin and MacCamy [2] より行われている。特に感染症モデルの研究としては、Langlais and Busenberg [6] が挙げられる。そこでは各係数が周期関数であるようなある SIS 感染症モデルの周期解の存在について議論されていたが、感染症が定着する状況に対応するエンデミックな非自明解の存在を左右する閾値条件は得られていなかった。近年は Thieme [7] や Inaba [4] に見られるように、異質的な環境における基本再生産数  $R_0$  の数学的な正当化が行われており、そこでの議論に従って導出される  $R_0$  が実際に具体的な各モデルのエンデミックな解の存在を左右する閾値条件となっているか、という点は自明ではなく、多くの未解決課題が残されている。本研究では、空間拡散と年齢構造を考慮した感染症モデルとして、上述の Langlais and Busenberg [6] の SIS 感染症モデルの特別な場合（各係数が時間に独立な自律系の場合）と見なされるモデルを考慮し、そのエンデミックな非自明平衡解の存在と、基本再生産数  $R_0$  との関係に焦点を当てる。その解析に際し、特に重要な概念として、確率論に現れるファインマン・カッツの公式（例えば Karatzas and Shreve [5] を参照）が挙げられる。その公式によって、放物型微分方程式の解を期待値による陽的な表現として得ることが出来るため、従来の年齢構造化感染症モデルに対する積分方程式の理論の枠組みに沿った解析を展開することが、本研究では可能となった。

本稿は次節が本論となる。2.1 節ではモデルの構築を、2.2 節では基本再生産数  $R_0$  の導出を、2.3 節では主結果の紹介を行う。



## 2 本論

### 2.1 モデル

$t \geq 0$  は時間,  $a \geq 0$  は年齢,  $x \in \mathbb{R}^n$  は空間を表す変数とする. 時間  $t$  において年齢  $a$  である個体の位置  $x$  における密度は  $P(t, a, x)$  で表されるとする.  $P$  は感受性人口  $S$  と感染人口  $I$  の二種類に区分される (すなわち,  $P(t, a, x) = S(t, a, x) + I(t, a, x)$  が成り立つ) とする. このとき, 本研究では以下の形状の SIS 感染症モデルに焦点を当てる.

$$\begin{cases} \left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) S(t, a, x) = \frac{1}{2} \Delta_x S(t, a, x) - \lambda(t, a, x) S(t, a, x) - \mu(a, x) S(t, a, x) + \gamma(a, x) I(t, a, x), \\ \left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) I(t, a, x) = \frac{1}{2} \Delta_x I(t, a, x) + \lambda(t, a, x) S(t, a, x) - \{\mu(a, x) + \gamma(a, x)\} I(t, a, x), \\ S(t, 0, x) = P(t, 0, x), I(t, 0, x) = 0, \quad t \geq 0, a \geq 0, x \in \mathbb{R}^n. \end{cases} \quad (2.1)$$

ここで  $\Delta_x$  は  $x$  についてのラプラス作用素,  $\lambda(t, a, x)$  は時間  $t$  において年齢  $a$  であり位置  $x$  にいる感受性個体に対する感染力で,

$$\lambda(t, a, x) = \int_0^{+\infty} \int_{\mathbb{R}^n} k(a, \sigma, x, y) I(t, \sigma, y) dy d\sigma$$

で与えられるものとする. 各変数に依存する係数として,  $\mu(a, x)$  は死亡率,  $\gamma(a, x)$  は回復率,  $k(a, \sigma, x, y)$  は感染の伝達係数を表す. それらには次の仮定が課される:

- (i)  $\mu, \gamma$  および  $k$  は非負, 可測, 連続かつ一様有界;
- (ii) 感染性の最大年齢  $a_+ \in (0, +\infty)$  が存在し,  $a > a_+$  または  $\sigma > a_+$  に対して  $k(a, \sigma, x, y) = 0$ ;
- (iii) ある  $L^1$ -関数  $\tilde{k} \in L^1(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n)$  が存在し,

$$k(a, \sigma, x, y) \leq \tilde{k}(a, x), \quad a, \sigma \geq 0, x, y \in \mathbb{R}^n.$$

特に本研究では, 人口学的な動態率に関する適切な仮定の下, 人口密度  $P(t, a, x)$  は初期時刻から人口学的定常状態  $P^*(a, x)$  に到達しているものとする. このとき  $S(t, a, x) = P^*(a, x) - I(t, a, x)$  であることから, モデル (2.1) は  $I$  に関する単一の方程式に書き換えられる:

$$\begin{cases} \left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) I(t, a, x) = \frac{1}{2} \Delta_x I(t, a, x) + \lambda(t, a, x) P^*(a, x) - \{\mu(a, x) + \gamma(a, x) + \lambda(t, a, x)\} I(t, a, x), \\ I(t, 0, x) = 0, \quad \lambda(t, a, x) = \int_0^{a_+} \int_{\mathbb{R}^n} k(a, \sigma, x, y) I(t, \sigma, y) dy d\sigma, \quad t \geq 0, a \geq 0, x \in \mathbb{R}^n. \end{cases} \quad (2.2)$$

以下ではモデル (2.2) に着目し, その基本再生産数  $R_0$  を導出したのち, エンデミックな非自明平衡解  $I^*$  の存在を調べる.

### 2.2 閾値

モデル (2.2) に対する基本再生産数  $R_0$  は, Diekmann *et al.* [1] の定義に従って, 自明平衡解の周りでの以下の線形方程式を考えることで得られる:

$$\begin{cases} \left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) I(t, a, x) = \frac{1}{2} \Delta_x I(t, a, x) + v(t, a, x) - \{\mu(a, x) + \gamma(a, x)\} I(t, a, x), \\ I(t, 0, x) = 0, \quad v(t, a, x) = P^*(a, x) \int_0^{+\infty} \int_{\mathbb{R}^n} k(a, \sigma, x, y) I(t, \sigma, y) dy d\sigma, \quad t \geq 0, a \geq 0, x \in \mathbb{R}^n. \end{cases} \quad (2.3)$$

ただし  $v := P^* \lambda$  は線形侵入相 (linear invasion phase) における新規感染人口密度を表す。ファイマン・カッツの公式 (例えば Karatzas and Shreve [5, Corollary 4.5 in Chapter 4] を参照) を用いながら特性線  $t - a = \text{定数}$  に沿った積分を行うことで, (2.3) の感染人口密度  $I$  に関する以下の陽的な表現が得られる:

$$I(t, a, x) = \begin{cases} \mathbb{E}_x \left[ \int_0^a v(t - a + \sigma, B_\sigma) e^{-\int_\sigma^a \{\mu(\rho, B_\rho) + \gamma(\rho, B_\rho)\} d\rho} d\sigma \right], & t - a > 0; \\ \mathbb{E}_x \left[ \int_0^t v(\sigma, a - t + \sigma, B_\sigma) e^{-\int_\sigma^t \{\mu(a - t + \rho, B_\rho) + \gamma(a - t + \rho, B_\rho)\} d\rho} d\sigma \right. \\ \left. + I_0(a - t, B_t) e^{-\int_0^a \{\mu(a - t + \rho, B_\rho) + \gamma(a - t + \rho, B_\rho)\} d\rho} \right], & a - t \geq 0. \end{cases} \quad (2.4)$$

ここで  $\mathbb{E}_x[\cdot]$  は固定された初期値  $x$  に対するウィーナー測度による期待値であり,  $\{B_a\}_{a \geq 0}$  は  $n$ -次元ブラウン運動である. (2.4) を (2.3) の  $v$  の式の右辺に代入し, 変数変換と積分順序の交換を行うことで, 最終的に  $v$  に関する以下の積分方程式が得られる:

$$v(t, a, x) = P^*(a, x) \int_{\mathbb{R}^n} \int_0^{a^\dagger} \mathbb{E}_y \left[ \int_\tau^{a^\dagger} k(a, \sigma, x, y) v(t - \tau, \sigma - \tau, B_{\sigma - \tau}) e^{-\int_{\sigma - \tau}^\sigma \{\mu(\eta, B_\eta) + \gamma(\eta, B_\eta)\} d\eta} d\sigma \right] d\tau dy.$$

ただし仮定 (ii) の下で,  $t > a^\dagger$  の場合のみを考慮した. Diekmann *et al.* [1] の定義に従えば, 次世代作用素は

$$K\varphi(a, x) := P^*(a, x) \int_{\mathbb{R}^n} \int_0^{a^\dagger} \mathbb{E}_y \left[ \int_\tau^{a^\dagger} k(a, \sigma, x, y) \varphi(\sigma - \tau, B_{\sigma - \tau}) e^{-\int_{\sigma - \tau}^\sigma \{\mu(\eta, B_\eta) + \gamma(\eta, B_\eta)\} d\eta} d\sigma \right] d\tau dy \quad (2.5)$$

で定義され, 基本再生産数  $R_0$  はそのスペクトル半径

$$R_0 := \rho(K) \quad (2.6)$$

で定義される. 本研究では, この  $R_0$  がモデル (2.2) のエンデミックな非自明平衡解の存在を左右する閾値として働くことを証明した.

## 2.3 主結果

モデル (2.2) のエンデミックな非自明平衡解  $I^*$  は, 次の方程式を満たすものである.

$$\begin{cases} \frac{d}{da} I^*(a, x) = \frac{1}{2} \Delta_x I^*(a, x) + \lambda^*(a, x) P^*(a, x) - \{\mu(a, x) + \gamma(a, x) + \lambda^*(a, x)\} I^*(a, x), \\ I^*(0, x) = 0, \quad \lambda^*(a, x) = \int_0^{a^\dagger} \int_{\mathbb{R}^n} k(a, \sigma, x, y) I^*(\sigma, y) dy d\sigma, \quad t \geq 0, a \geq 0, x \in \mathbb{R}^n. \end{cases} \quad (2.7)$$

再びファイマン・カッツの公式を用いることで, (2.7) を満たす  $I^*$  を以下のように陽的に表現することが出来る.

$$I^*(a, x) = \mathbb{E}_x \left[ \int_0^a \lambda^*(\sigma, B_\sigma) P^*(\sigma, B_\sigma) e^{-\int_\sigma^a \{\mu(\rho, B_\rho) + \gamma(\rho, B_\rho) + \lambda^*(\rho, B_\rho)\} d\rho} d\sigma \right]. \quad (2.8)$$

(2.8) を (2.7) の  $\lambda^*$  の式に代入することで次の積分方程式が得られる.

$$\lambda^*(a, x) = \int_0^{a^\dagger} \int_{\mathbb{R}^n} k(a, \sigma, x, y) \mathbb{E}_y \left[ \int_0^\sigma \lambda^*(\rho, B_\rho) P^*(\rho, B_\rho) e^{-\int_\rho^\sigma \{\mu(\eta, B_\eta) + \gamma(\eta, B_\eta) + \lambda^*(\eta, B_\eta)\} d\eta} d\eta \right] dy d\sigma. \quad (2.9)$$

したがって、 $Y := L^1([0, a_+], \mathbb{R}^n)$  上に次のような非線形積分作用素  $\Phi$  を定めたとき、その非自明な正の不動点  $\varphi^* = \Phi(\varphi^*) \in Y_+ \setminus \{0\}$  の存在を示せば  $\lambda^* \in Y_+ \setminus \{0\}$  の存在が示され、結果として (2.8) より  $I^* \in Y_+ \setminus \{0\}$  の存在が示されることになる：

$$\Phi(\varphi)(a, x) := \int_0^{a_+} \int_{\mathbb{R}^n} k(a, \sigma, x, y) \mathbb{E}_y \left[ \int_0^\sigma \varphi(\rho, B_\rho) P^*(\rho, B_\rho) e^{-\int_\rho^\sigma \{\mu(\eta, B_\eta) + \gamma(\eta, B_\eta) + \varphi(\eta, B_\eta)\} d\eta} d\rho \right] dy d\sigma, \varphi \in Y.$$

$\Phi$  の非自明な正の不動点の存在を示す上で、仮定 (i)-(iii) に加え、次の仮定が課される：

(iv)  $\sigma \in \mathbb{R}$  と  $y \in \mathbb{R}^n$  に関して一様に次が成り立つ。

$$\lim_{\|(\kappa, h)\| \rightarrow 0} \int_0^{a_+} \int_{\mathbb{R}^n} |k(a + \kappa, \sigma, x + h, y) - k(a, \sigma, x, y)| dx da = 0.$$

ただし  $\kappa \in \mathbb{R}$ ,  $h \in \mathbb{R}^n$  で、 $\|\cdot\|$  は通常のユークリッドノルムである；

(v) ある  $\alpha > 0$  と  $\varepsilon > 0$  が存在し、次が成り立つ。

$$k(a, \sigma, x, y) \geq \varepsilon \quad \forall a \in [0, a_+], \quad \sigma \in [a_+ - \alpha, a_+], \quad x, y \in \mathbb{R}^n.$$

このとき、次の命題が得られる：

**命題 1**  $\Phi$  の原点  $\varphi = 0$  におけるフレシェ微分を  $F := \Phi'[0]$  とする。このとき、次が成り立つ：

- (1)  $\rho(F) > 1$  であれば、 $\Phi$  は少なくとも一つ非自明な不動点  $\varphi^* \in Y_+ \setminus \{0\}$  を持つ；
- (2)  $\rho(F) \leq 1$  であれば、 $\Phi$  の不動点は自明なもの  $\varphi \equiv 0 \in Y_+$  のみである。

この証明には、 $\Phi$  のコンパクト性、 $F$  のコンパクト性およびノンサポーティング性に基づく、Inaba [3] の不動点定理が利用される。また、次の補題が示される：

**補題 1**  $\rho(F) = \rho(K) = R_0$ .

これは各作用素の形状を比べることで容易に確かめることが出来る。結果として、上述の議論と命題 1 および補題 1 より、本研究の主結果である次の定理を得ることが出来る：

**定理 1** (1)  $R_0 > 1$  であれば、モデル (2.2) には少なくとも一つエンデミックな非自明な平衡解  $I^*$  が存在する；

(2)  $R_0 \leq 1$  であれば、モデル (2.2) の平衡解は感染症流行の無い自明平衡解  $I \equiv 0 \in Y_+$  のみである。

## 参考文献

- [1] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, J.A.J. Metz: “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** (1990), 365–382.
- [2] M.E. Gurtin, R.C. MacCamy: “Diffusion models for age-structured populations”, Math. Biosci. **54** (1981), 49–59.
- [3] H. Inaba: “Threshold and stability results for an age-structured epidemic model”, J. Math. Biol. **28** (1990), 411–434.

- [4] H. Inaba: “On a new perspective of the basic reproduction number in heterogeneous environments”, *J. Math. Biol.* **65** (2012), 309–348.
- [5] I. Karatzas, S.E. Shreve: “Brownian Motion and Stochastic Calculus”, Springer, Berlin, 1998.
- [6] M. Langlais, S.N. Busenberg: “Global behaviour in age structured S.I.S. models with seasonal periodicities and vertical transmission”, *J. Math. Anal. Appl.* **213** (1997), 511–533.
- [7] H.R. Thieme: “Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity”, *SIAM J. Appl. Math.* **70** (2009), 188–211.

# 免疫細胞の運動動態解析のためのコンピュータシミュレーション Individual Based Simulations for Dynamic Behavior of Immune Cells In Vivo.

九州大学システム生命科学府

柿添友輔 (Yusuke Kakizoe)

九州大学大学院理学研究院生物科学部門

岩見真吾 (Shingo Iwami)

## 概要

近代免疫学で盛んに行われている研究手法の一つに、多光子顕微鏡を用いた解析が挙げられる。多光子顕微鏡を用いることにより従来の顕微鏡では不可能であった、生体内を非侵襲のまま観察かつ三次元空間+時間の4次元データを取得することができる。しかし、4次元データの持つ意味は複雑であり生のデータを直感的に解釈することは容易ではない。本研究では個体ベースモデルによるリンパ節内の免疫細胞運動のコンピュータシミュレーションを開発し、4次元データを再現する。さらに開発したシミュレーションから速度・方向性などの運動統計量を推定し、免疫細胞の運動動態を解析する。

## Abstract

Recently, two-photon microscopy (2pm) has been widely used in immunology and the 2pm analysis enables us directly to observe the dynamic behavior of cells *in vivo*. However, time-lapse imaging experiments are complicated to carry out, and the tracking of cell movement from the resulting videos is a laborious and error-prone process. To analyze these data correctly, we are trying to establish individual based simulation to mimic the cell behavior.

## 1. 序論

適応免疫は樹状細胞が T 細胞に抗原ペプチドを提示することにより誘導される。このような免疫細胞間の相互作用は主にリンパ節や脾臓などの二次リンパ組織と呼ばれる場所で行われる。従って、適応免疫の誘導を理解するためには、これら3次元的な構造を持つ二次リンパ組織内で行われる免疫細胞の運動動態を解析する事が重要である。しかしながら、リンパ組織における免疫細胞の運動は、細胞同士の相互作用も組み合わさっている事よりその動態を知ることは難しい。事実、適当な時刻に適当な場所に移動し、適当な相互作用を行わなければならない免疫細胞の運

動（細胞動態ネットワーク）は、極めて巧妙に制御されていて複雑である。しかし、生体内でのこのような免疫細胞の運動が、どのような仕組みにより制御され、正常な動きを行えているのかは不明な点が多い。その為近年の免疫学研究では多光子顕微鏡を用いて、このような複雑な免疫細胞の動態を捉えようとする研究が盛んになりつつある。多光子顕微鏡を用いることで、従来まで困難であった非侵襲のまま生体内を観察する事が可能になり、3次元（x-y-z 方向）+時間の4次元データを取得する事が可能となった。一方で、これらの4次元データから細胞運動動態を客観的に評価（定量化）することは容易ではない。昨今ではコンピュータシミュレーションを用いて4次元データを解析・定量化しようとする研究が行われ始めた([1],[2])。しかし、シミュレーションを通して4次元データを解析する研究は少数であり、こうした手法を用いた研究が強く期待されている。そうした現状から私達は、多光子顕微鏡より得られる4次元データ解析のためのコンピュータシミュレーションを開発し、リンパ組織内の免疫細胞の運動動態を定量化しようと試みた。

## 2. 本論

### (1)多光子顕微鏡によるヒト化マウスリンパ組織内の細胞運動動態の観察

京都大学ウイルス研究所の佐藤佳助教らと共同で、免疫不全マウス (NOG マウス) にヒト造血幹細胞を移植した「ヒト化マウス」のリンパ組織内 CD4T 細胞の運動を二光子顕微鏡により可視化している。具体的には、GFP（緑色蛍光タンパク質）でラベルした CD4T 細胞をヒト化マウス尾静脈より移入し、移入後 24 時間のリンパ組織中における CD4T 細胞（赤色および緑色）の運動を二光子顕微鏡により 4 次元実験データとして取得している。

### (2)リンパ組織内免疫細胞運動のコンピュータシミュレーション開発

まず、4次元データ解析のため、一つ一つの免疫細胞の運動を独立して計算する個体ベースモデル (IBM) を用いて、免疫細胞の運動をシミュレーションする。リンパ節内には免疫細胞が移動する足場となる繊維芽細胞が編目状に存在している事より、シミュレーションでは免疫細胞がランダムなファイバー上を移動するように設定する。ここでは、特に、CD4T 細胞及び樹状細胞の運動を考えて行く。リンパ組織内には様々な免疫細胞が存在するが、単純化のため適応免疫誘導において最も重要と考えられる CD4T 細胞と樹状細胞の相互作用にのみ焦点を当てる。また、シミュレーションの全過程で免疫細胞の流入と流出は考えない事にする。CD4T 細胞及び樹状細胞の運動は、運動の指向性や寿命の分布、速度分布などで特徴づけられる

と考える。シミュレーションでは(1)の実験データと同様に移入後24時間の免疫細胞の運動を計算する。そして、シミュレーションから各細胞の走査速度や自由行程、活性化時間等を定量する。

図1は、試作段階のシミュレーターによる細胞運動を表している。本シミュ

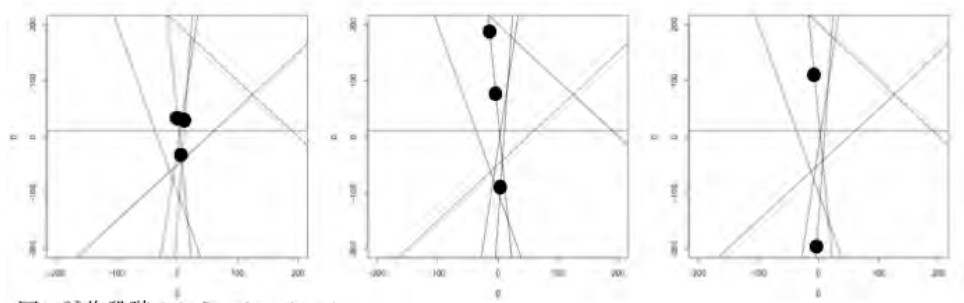


図1 試作段階のシミュレーション

レーションでは、足場（直線上）を免疫細胞が慣性をもったランダムウォーク、即ち、一度ある方向に動き始めればその方向に暫くの間動き続けると仮定している。また、現段階では1種の免疫細胞（CD4T細胞）のみしか想定されていないため、各細胞の相互作用を含んでいない。今後は、シミュレーションに多種の免疫細胞を採用し、各々の細胞間での相互作用を計算する個体ベースシミュレーション（IBM）を開発して行く。

### (3) 生体組織内部の細胞運動の定量化

画像解析ソフト Imaris を用いて可視化した細胞運動を4次元データにする。そして、細胞運動を定量的に扱うための運動統計量（細胞運動の速度・指向性・寿命など）を計算して行く。例えば、免疫細胞の平均二乗変異量を計算すれば、細胞運動がランダムであるか又は方向性を持っているのかを明らかにすることができる。加えて、(2)で開発したシミュレーションから同様

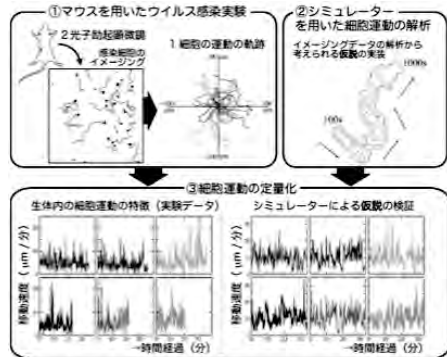


図2 生体内イメージングデータとシミュレーションによる解析

に定量化した運動統計量と比較(図2)して、ヒト化マウスのリンパ節内におけるCD4T細胞の運動動態を明らかにする。シミュレーションでは、細胞運動のルール（細胞の寿命分布や速度分布など）を自由に変えられるという利点を用いて、種々の仮

説の妥当性を確認することができる。これらの融合的な方法により、免疫細胞の接触頻度や僅かな運動の方向性の差異等、実験データのみでは知りうることのできない知見を得る事ができる。

#### **(4)今後の展望**

今後は、二光子顕微鏡を用いて HIV-1 感染ヒト化マウスのリンパ節における、未感染 CD4T 細胞と HIV-1 感染 CD4T 細胞の運動動態を観測・定量し、それらの質的な違いを明らかにする研究を展開する。特に、実験データから取得した運動統計量を基に HIV-1 感染 CD4T 細胞を考慮したシミュレーションを開発し、cell-to-cell 感染を含む細胞の接触到焦点を当てた解析を行っていく。生体内における cell-to-cell 感染の実態が明らかになれば新たな抗 HIV-1 治療の開発にもつながっていく。

### **3. 結論**

本稿では、二光子顕微鏡を用いた観察により生体内リンパ節における免疫細胞の 4 次元データの取得が可能となり、その解析にはコンピュータシミュレーションが有用であることを説明した。また、試作段階のシミュレーターによる細胞運動の動態を紹介した。本研究から得られる免疫細胞のリンパ組織における運動動態に関する知見は、抗ウイルス薬やワクチンの開発に応用でき、本研究の生物学・医学的意義は計り知れない。

### **4. 参考文献**

1. Gong C, Mattila JT, Miller M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner, DE. “Predicting lymph node output efficiency through systems biology.” *J. Theor. Biol.* 335: 69-184, 2013.
2. Beltman J.B., Marée A.F., Lynch J.N., Miller M.J. & De Boer R.J. “Lymph node topology dictates T cell migration behavior.” *J. Exp. Med.* 204: 771-780, 2007



# Agent-Based Simulation of Evolution of Pathogen and its Implication of Long-term Strategy against Infectious Diseases

ソニーコンピュータサイエンス研究所 佐々木 貴宏 (SASAKI Takahiro)

## 概要

While influenza is a quite common infectious disease, the pattern of its global circulation and evolutionary dynamics still pose many questions to be answered. “Limited diversity” observed in the viral evolution of seasonal influenza is the one that has not been fully investigated. Influenza viruses have single-stranded RNA, which lacks an error correction mechanism and thus results in the high mutation rate of the genome. Thus, while continual changes accumulate in the viruses as time passes, there is always a chance for a new genetic lineage to diverge, which could theoretically result in ever-increasing explosive diversity. However, in reality, the diversity of the existing viruses is relatively limited to a certain extent at the population level and at any particular point in time. In the first part of this paper, to understand this fundamental evolutionary behavior, we propose a multi-layered, agent-based simulation that combines three sub-models: 1) an epidemic model, which describes how viruses are circulated among a host population, 2) immunological model, which describes the interaction among hosts and pathogens, and 3) a viral evolution model, which describes how viruses change during a time course. In the last part of the paper, we focus the problem of infectious diseases from the point of view of co-evolutionary dynamics between hosts and pathogens, and discuss the possibility for symbiotic way of solution.

## 1 背景

毎冬に流行を引き起こすインフルエンザは我々にとっても馴染みのある代表的な感染症であるが、病原体であるウイルスがグローバルに伝播していく背景やその進化的な挙動など、マクロな現象については未解明なことが多い [1]。例えば、温帯地域においてそれこそ冬期にだけインフルエンザが流行するのは何故か？ 季節性インフルエンザとしての A/H3N2 香港型、A/H1N1 ソ連型の主たる亜型に加え、A/H1N1 2009 と B 型のようにいくつかの種類インフルエンザがあるが、同時期に同じ場所で複数の異なる型が流行するケースは少ないと言われる。このような排他性が認められるのは何故なのか？ そして流行していない型のウイルスはその間どこに身を潜めているのか？ 数十年おきに新しい亜型のウイルスの登場によるパンデミックを我々は経験してきたが、常に新型のウイルスとの遭遇の機会に晒されていると言ってもよい状況の中、それほど頻繁にこれが起きるわけではないのは何故か？ また、パンデミックの前線で支配的な亜型がドラスティックに入れ替わるのは何故か？ これら経験的によく知られている事柄についての理由は必ずしも明確に理解されているわけではない。

季節性インフルエンザの進化に見られる「限定的多様性」も、その原因が完全には理解されていない現象の一つである。インフルエンザのゲノムを構成する RNA には複製時のエラーを訂正する機能が備わっていないため、その変異の蓄積は比較的速く、都度新しい系統が枝分かれしていく。したがって、同じ亜型にあっても多様性が見られるのが通常である。一方で、実際の季節性インフルエンザの進化の振る舞いを長期間にわたって観察すると、系統の枝分かれが指数関数的に進行することはなく、任意の時点において多様性が一定の限度内に留まっていることが分かる。そして、これらが遺伝的な近傍集団を形成しながら遺伝子型の相空間を移動していく [2] (図 1)。

本稿では、「限定的多様性」を主眼にシミュレーションモデルによる季節性インフルエンザの進化的な挙動の再現を試みる [3, 4]。また、その延長として、人類と感染症との関わり合いを病原体と宿主免疫系との相互作用に基づく共進化の視点から眺望し、感染症に対する長期的かつ本質的な対処のあり方について思弁する。

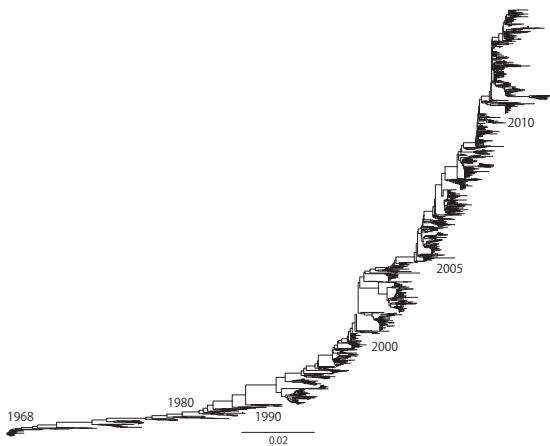


図 1: Phylogenetic tree of HA of Influenza A virus

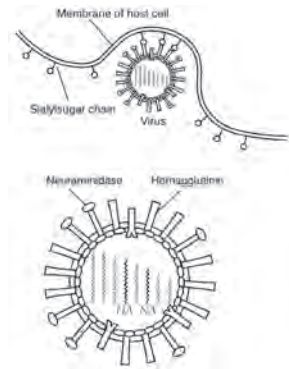


図 2: Genome of flu A virus

## 2 階層的なマルチエージェントモデル

集団内で伝播する感染症の振舞いを数理的に理解する代表的な方法は、集団を S (Susceptible, 感染予備群)、I (Infected, 感染群)、R (Recovered, 免疫保持群) に分け、それぞれの人口数の時間発展を微分方程式で記述するもので SIR モデルと呼ばれている [5]。ここでは、SIR モデルの考え方をベースにしつつも、宿主である人間の一人一人と個々の病原体をそれぞれ独立した主体と見なしたマルチエージェント型のモデルとして構築し直した。さらに、病原体が一種類で固定されたものではなく進化によって多様性を獲得していくプロセスを表現するため、病原体の内部には宿主免疫系との相互作用により変異し得る記号列で表現したゲノムを持たせた。また、宿主エージェントは過去に罹患した病原体ゲノムの記号列を蓄積する免疫記憶を有するようにモデルを拡張した。病原体ゲノムの記号列と宿主免疫記憶内の記号列とが照合され、その一致の度合いに応じて免疫応答の強度が確率的に決定されるものとした。つまり、回復した宿主は、シンプルな SIR モデルにおける R のように一様に病原体への抵抗力を有する状態ではなく、あくまでも過去に罹患したパターンと同じ（もしくは類似の病原体に対してのみ）抵抗力を有することになる。感染伝播は、それぞれの宿主エージェントが持つ免疫系による防御に抗いながらも病原体エージェントが宿主集団内にて複製拡散される過程として表現した。

しかし、単純にモデルとして病原体に進化し得るゲノムを持たせただけでは、季節性インフルエンザに見られる限定的な多様性を再現することが出来ないという困難が生じる。典型的には、病原体の変異とともに次々と系統が分岐し、多様性の指数関数的増大をもたらしてしまう。これを抑えるために、病原体の突然変異率を低めると病原体の進化が著しく遅くなり、宿主の免疫応答の強度を上げると進化は遅くならないものの多様性が著しく減少する。各種パラメータの調整を様々に試みても、実際のインフルエンザに見られるような「ある程度の多様性を保持しつつもその節度が保たれ爆発的に増えることはない」という状況を再現することが出来ない。これに関しては Ferguson らによる、抗原依存の長期的な免疫記憶と抗原非依存の短期的な交差免疫との組み合わせによりその理由の説明を試みた研究 [6] などがあるが、以下では前記のモデルの一部に改変を導入することで別のよりシンプルな説明の可能性を提示する。

### 3 モデルの改変：遺伝子分節の導入

ここでは、実際のインフルエンザウイルスの遺伝子構成について触れながら、モデルの改変内容について述べていく。

インフルエンザウイルスのゲノムは8つのRNA分節に分かれており、これらからウイルスを構成する構造タンパク質や複製の際に必要な各種酵素が合成される(図2) [1, 7]。これらのうち疫学的に特に重要なのは2つの遺伝子分節<sup>1</sup>で宿主の免疫応答の対象となるが、残りの6つは免疫からの直接的な攻撃を受けない。そこで、複数の遺伝子分節の存在と、それらの間の免疫応答に対する非対称性を考慮に入れるべく、モデルでは病原体エージェントのゲノムを単一の記号列ではなく、複数の記号列の組として構成されるものとした。ただしモデルを不要に複雑にするのを避けるため2つの記号列で一組とし、一方の記号列のみが宿主エージェントの免疫記憶と照合されるようにする。一致の度合いが大きいほど強い免疫応答を引き起こすことになるので、病原体の適応度は小さくなる。

ところで、インフルエンザウイルスの8つの遺伝子分節はそれぞれが独立した実体として存在するものの、それらの進化系統樹の形状の間には特有の相関が認められることが報告されている [8]。このことより、それぞれの遺伝子分節が他の存在とは無関係に変異できるわけではなく、それらの間に何らかの整合性制約が課せられた中で進化していくと仮定を置いてみる。この仮定を反映するために、モデルでは、病原体エージェントのゲノムの2つの記号列を照合し、その乖離の度合いが大きいほど病原体の適応度が小さくなるようにした。

改変後のモデルの概要は図3のとおりである。

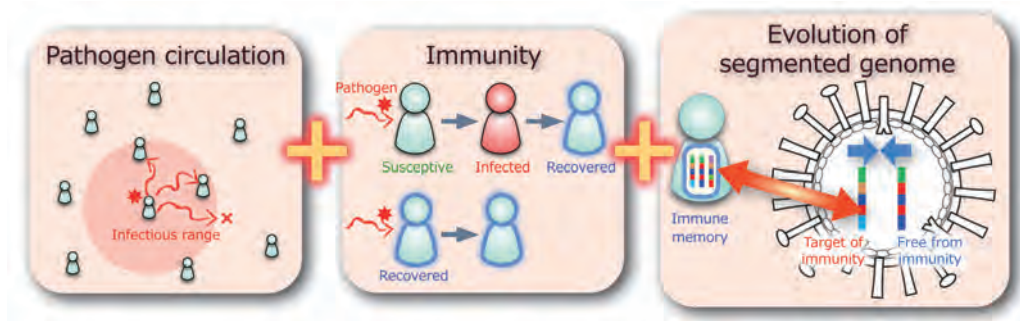


図3: Hierarchical model for simulating pathogenic evolution

### 4 二方向の進化の圧力：引力と斥力のトレードオフ

以上のようにモデルを改変した結果、実際の季節性インフルエンザの進化に見られるような変異の「限定的多様性」の現象をシミュレーション上で再現することが出来た。

ここで、改変したモデルがなぜ現象をうまく再現できるかについて考察する。ゲノムを複数の記号列の組として持つ病原体は、互いに向きが反対の二つの進化の圧力に晒されている。一方は、

<sup>1</sup> ウィルスの表面に突起状に生じるヘマグルチニン (HA) とノイラミニターゼ (NA) を規定するものが疫学的には特に重要である。HA はウイルスが宿主細胞表面のシアル糖鎖を認識して細胞内への侵入する際の鍵の役割を果たすタンパクであり、NA は細胞内で複製された娘ウイルスが細胞表面から飛び出していくのにあたって HA とシアル糖鎖の繋がりを切断する役割を持つタンパクである。HA と NA にはそれぞれ 16 種類と 9 種類の亜型があり、その組み合わせによって、H5N1 や H1N1 などと呼ばれる。

宿主免疫系との相互作用によるもので、宿主の免疫記憶内の記号列との一致の度合いが少ないほど自身の生存と複製に有利になることから、全体としては現状の記号列構成から逃避する方向に進化が誘導される。つまりここでの進化圧は斥力となる（図4左下の曲線）。もう一方は、遺伝子分節間に仮定した整合性制約によるもので、病原体ゲノムを構成する2つの記号列の間の一致の度合いが大きいほど自身の生存に有利になることから、現状の記号列構成を維持する方向に進化が誘導される。つまりここでの進化圧は引力となる（図4中下の曲線）。これらの互いに反対向きの進化圧が合成された結果として、病原体ゲノムにはベルカーブ状の進化圧が作用することになる（図4右下の曲線）。このベルカーブから見て取れるのは、病原体にとっては遺伝子型空間の中で「現状の記号列からは少し外れつつも、しかしあまり遠くに離れすぎることのない」限られた範囲に自身の適応度を最大化させる「進化の窓（window of evolution）」とでも呼ぶべき領域が存在することである。ここで注意すべきことは、この窓は静止しているわけではなく、宿主の免疫応答により常に遺伝子型空間を移動し続けることである。この「移動する窓」によって、経年変異しつつも多様性が限定された範囲内に保たれるという季節性インフルエンザに見られる進化的な振舞いが説明される。

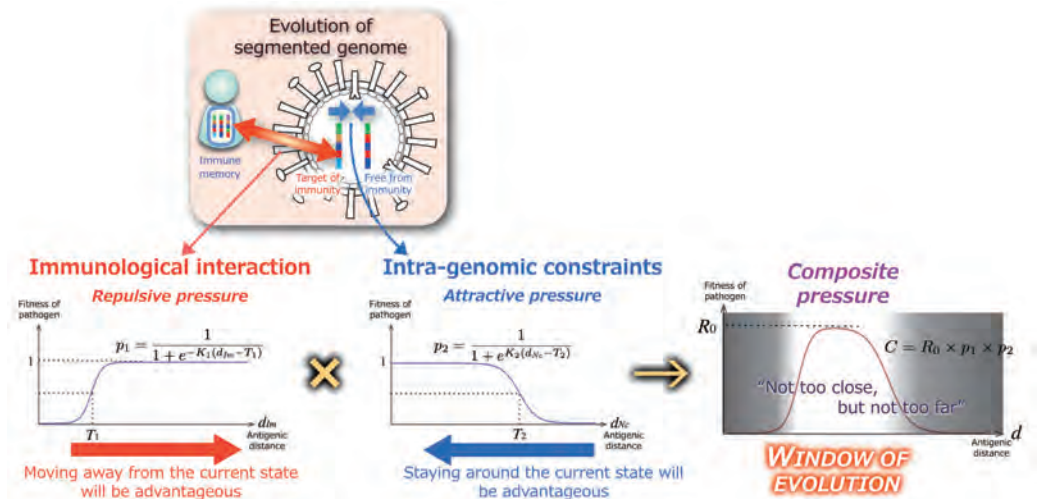


図4: Tradeoff between repulsive and attractive pressures of evolution

## 5 病原体と宿主との関係を共進化という時間軸で捉える：根絶か？共生か？

感染症数理に関する研究としては、例えば、疫病の宿主集団への侵入可能性、感染の（最終）規模、長時間経過後の疫病の宿主集団への定着の有無やその度合いなどを疫病的特性から評価することは盛んになされており、数理的な取り扱いのしやすいSIRモデルやその派生形が使われることが多い[9, 10]。また、特定の都市や地域を想定してモデル化し、マルチエージェント型のシミュレーションによって疫病が空間的に伝播していくパターンをよりリアルに捉えようという研究もある[11, 12, 13]。一方で著者の興味は、空間的な展開としての感染症の現象よりも時間的な発展としての現象、特に病原体と宿主との間の共進化のプロセスにある。季節性インフルエンザの進



化とそこに見られる「限定的多様性」はまさに、病原体であるインフルエンザウイルスと宿主であるヒト<sup>2</sup>との間の共進化として生じる現象である。

著者が特に病原体と宿主との間の共進化という視点に興味を持つのは、我々を苦しめる感染症への対処のあり方に新しい視座をもたらすかもしれないと考えているからである。インフルエンザに限らず我々がこれまでに経験してきた感染症の多くは、元々は他の動物種を自然宿主としていた病原体が何らかの切っ掛けでヒトの集団や社会に侵入してきたことでもたらされたものである。その初期の段階では、新しい宿主であるヒトへの適応が十分でないため、(ヒトからヒトへの)感染能力を十分に有しておらず、感染は小規模な流行に留まる。しばらくして病原体が新しい宿主間で伝染し合えるまでに適応が進むと、宿主側の集団には未知の病原体に対する免疫が行き渡っていないこともあり、感染の大流行 — パンデミック — が起こる。この段階では宿主に高い致死率をもたらすなど重篤な症状を引き起こすことが多いが、これは病原体の適応がいまだ十分でないことを反映している。というのは、宿主を死に至らしめたり、過度に傷つけたり、活動に制限をもたらすことは、病原体が自身の複製を流布させることを妨げ、結果として自身の存続に不利に働くからである。さらに時が経過すると病原体の毒性は弱まり、宿主の集団内で相対的に穏やかな感染症として定着する。この一連のプロセスは、例えば、くすぶっていた新型インフルエンザの危機がパンデミックとして顕在化し、その後穏やかな季節性インフルエンザとして定着していく様子にも見られ、感染能力と毒性とで定義される相空間を考えると、その進化の軌跡を図5内の矢印のように表現できる。

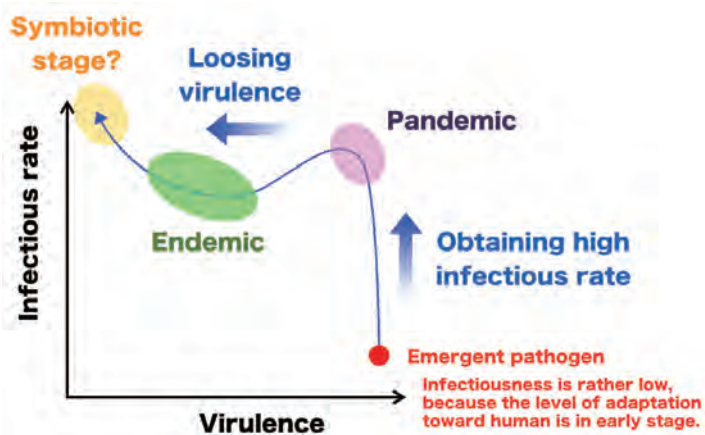


図 5: Invasion and adaptation of pathogen toward new hosts

ここで一つの極限として、もし仮に病原体と宿主との関係から成るシステムを図5の相空間の右上の領域に持つていくことが出来るとすれば、それは双方にとって都合の良い状態であると考えられる。なぜならば、病原体にとっては感染能力の最大化により自身の存続をより確実にする一方で、宿主にとっても毒性が最小化された病原体からは特段のデメリットを受けないからである。もし無毒化された病原体が生態学的ニッチを占有することで、新たなる脅威の侵入を退ける助けになっているのであれば、むしろメリットですらある。さらに、腸内細菌のように我々の食物の消化活動を助けるなどといった直接的なメリットをもたらす関係にまで達すれば、これは一種の共生状態であり、もはや病原体と呼ぶことが適切でなくなる。

<sup>2</sup>インフルエンザは代表的な人獣共通感染症で、そのウイルスはヒト以外にも野鳥、豚、馬、犬、猫、フェレットなど幅広い動物種に対して感染能力を持つ。自然宿主は野鳥であり、ヒトを含む他の動物種の集団内で流行するインフルエンザはその大元を辿ると野鳥が保有するウイルスに由来することが多い。

我々人類は感染症という脅威に対して、これを排除するという考えの下に解を求めてきた。しかし、天然痘の根絶という成功事例もあるものの、このアプローチは多くの場合、成功しないばかりか事態のより悪化に繋がっているように思える。例えば、1950年にWHOが主導したマラリア根絶計画では、クロロキンによるマラリア原虫の排除とともにこれを媒介するハマダラ蚊をDDTによって排除する試みが行なわれたが、逆にクロロキン耐性を持った原虫が現れアフリカの全域に拡大し、ハマダラ蚊もDDT耐性を獲得するに至った。結核に関しても、ストレプトマイシンによる治療開始に始まり、結核菌がその時々で利用されていた薬剤に対する耐性を獲得するたびに新しい薬剤が開発されるということを繰り返すことで、多剤耐性(MDR)結核や超多剤耐性(XDR)結核の登場に至っている<sup>3</sup>。ここで起きているのは、感染症の原因を根絶によって排除すべく行なってきた善意の努力が、その原因がより強悪なものへと変わることを不本意ながらも手助けしてしまっているということであり、そこには問題解決の手段が問題自身をより困難なものへと変えているという構造がある。と同時に、何か問題に直面したときに、これに対して完全で強力な解を用意して、問題をねじふせようという、20世紀型の傲慢な問題解決のアプローチの限界が露呈した象徴的な例に思えてならない。

そこで、そもそも完全解はあり得ない、という前提を受け入れた上で、「問題の完全消滅を目指すのではなく、問題と共生する」という解のアプローチを模索してみるのはどうだろうか。感染症という文脈において山本は自著の中で、「病原体の根絶は、将来起こる大きな被害の序章を準備するにすぎない。根絶は根本的な解決策とはなり得ない。病原体との共生が必要だ。たとえ、それが私たち人類にとって心地よいものでないとしても。」と述べている[14]。この考え方に強く共感する一方でこれをさらに一歩進めて、感染症との共生というのを妥協の産物と受動的に捉えるのではなく、むしろ能動的に共生に向けてシステムの状態を誘導していく、といったことを志向してもよいのではないかと考えている。そこで、このアプローチが本当に可能なのか？成功するための条件は何か？その限界はどこにあるのか？といったことを、より科学的な裏づけを与える形で探っていきたい。一方、「根絶か共生か？」という切り口で論を進めてきたが、これは「個を尊重するか、集団の利益を優先するか？」という話でもあり、また「当面の危機の回避を図るのか、長期的かつ本質的な解決を優先すべきか？」という話でもあり、普遍的でありながらも、答えを与えるのが本質的に難しい倫理上あるいは価値観上の問題でもある。むしろ唯一の正解はないとも言える。これに対して「科学的な議論をベースに、どこまで迫ることが出来るか？」というのは大きなチャレンジである。そのための思考のツールの一つとして、本稿で例示したシミュレーションの手法は有効であろうと考えている。

## 参考文献

- [1] Martha I Nelson and Edward C Holmes. The evolution of epidemic influenza. *Nature Reviews Genetics*, Vol. 8, No. 3, pp. 196–205, March 2007.
- [2] 伊藤公人. インフルエンザウイルスの変異予測. *感染・炎症・免疫*, Vol. 42, No. 4, pp. 54–56, 2013.
- [3] Takahiro Sasaki. Hierarchical Multi-Agent-Based Model for Simulating the Prevalence and Evolution of Influenza Virus. In *Spring Simulation Multi-Conference 2013*, pp. 62–69, April 2013.
- [4] Takahiro Sasaki. Simulating Limited Diversity in Evolution of Influenza. In *ECAL 2013: 12th European Conference on Artificial Life*, pp. 470–471, September 2013.

<sup>3</sup>1940年代に化学的療法が導入された時点では、英国での結核による死者は100万人あたり500人程度であった。これが今日では100万人あたり6人程度にまで減っているのが薬剤の効果は確かにあった。しかし、一方では、1840年代には100万人あたり4000人、結核菌が発見された1882年時点では100万人あたり2000人の死者があったことを考えると、それから化学療法が開始される1940年代までの死者の減少の絶対数は大きく、薬剤よりも栄養状態の改善や公共福祉的な政策の方の貢献の方がはるかに大きかったとも言える。

- [5] W O Kermack and A G McKendrick. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society*, Vol. 115A, No. 772, pp. 700–721, August 1927.
- [6] Neil M Ferguson, Alison P Galvani, and Robin M Bush. Ecological and Immunological determinants of Influenza evolution. *Nature*, Vol. 422, No. 6930, pp. 428–433, March 2003.
- [7] 瀬名秀明, 鈴木 康夫 (監修). インフルエンザ 21 世紀. 文藝春秋, 2009.
- [8] Andrew Rambaut, Oliver G Pybus, Martha I Nelson, Cecile Viboud, Jeffery K Taubenberger, and Edward C Holmes. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature*, Vol. 453, No. 7195, pp. 615–619, March 2008.
- [9] 稲葉寿 (編). 感染症の数理モデル. 培風館, 2008.
- [10] H Nishiura, C Castillo-Chavez, M Safan, and G Chowell. Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Eurosurveillance*, Vol. 14, No. 22, pp. 2–5, July 2009.
- [11] Stephen Eubank, Hasan Guclu, V S Anil Kumar, Marten, Aravind Srinivasan, Zoltán Toroczkai, and Nan Wang. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*, Vol. 429, pp. 180–184, May 2004.
- [12] Joshua M Epstein. Modelling to contain pandemics. *Nature*, Vol. 460, p. 687, August 2009.
- [13] Masaya M Saito, Seiya Imoto, Rui Yamaguchi, Satoru Miyano, and Tomoyuki Higuchi. Parallel Agent-based Simulator for Influenza Pandemic. In *Advanced Agent Technology; proceeding of workshop at AAMAS 2011, LNAI 7068*, pp. 361–370, 2012.
- [14] 山本太郎. 感染症と文明 — 共生への道. 岩波書店, 2011.
- [15] Mario Tokoro, editor. *Open Systems Science: From Understanding Principles to Solving Problems*. IOS Press, January 2010.

## Biography

Dr. Takahiro Sasaki is a Researcher at Sony Computer Science Laboratories, Inc. (Sony CSL). In 1999, he received his Ph.D. in Computer Science from Keio University, Japan. After graduation, he first worked as a strategic staff at the Sony Corporation headquarters and then as a staff for technological promotion at Sony CSL. While observing and experiencing various issues within the company and also society and the larger world as a whole during this period, he noticed that many unsolved problems are so complex that there could be no single-bullet solution to completely solve them. This led to an interest in the notion of ‘open systems science[15]’, and he returned to the world of academic research in 2008. His current research interests include the evolutionary theory, ecology, and co-evolution of multiple species, symbiotic systems, multi-agent simulation, and system-modeling.

## 日本における会話を通じた接触パターンとモデリングへの応用

東北大学大学院経済学研究科

井深 陽子

Yoko Ibuka

国立感染症研究所

大日 康史

Yasushi Ohkusa

菅原 民枝

Tamie Suagawara

イェール大学公衆衛生大学院

Alison Galvani

**概要** 本発表では、日本における会話を通じた接触のパターンに関して基礎的なデータを提示する。感染症対策立案へ有効な根拠を提示する感染症数理モデルの研究においては、接触パターンがどのように決定されるかに関する理解が重要であるにも関わらず、これまで日本での接触パターンに関する研究は限定的であった。とりわけ、飛沫感染や空気感染を通じて感染が拡大する疾病の研究において重要である、会話を通じた接触に関する基礎的なデータはこれまで存在しなかった。本発表では、日本で初の会話を通じた接触パターンのデータを提示するとともに、それらのデータのインフルエンザの数理感染モデルへの応用を議論する。

### 1. 序論

多くの感染症はヒトとヒトとの接触を通じて感染が拡大するため、感染症の有効なコントロールのためにはヒトとヒトとがどのように接触するかを把握することが重要である。また、疫学研究上、接触のパターンは、感染症拡大の予測シミュレーションに使用される数理疫学モデルにおいて、重要なパラメータともなる。数理疫学モデルによる予測の精度を高めるためには、接触パターンを把握することが必要不可欠である。

ヒトとヒトとの接触の種類は、身体が直接接触れる接触(physical contact)と身体が直接接触れることは無いが会話等を通じておこる接触(non-physical contact)、の二つに大きく分けることができる。前者は、性感染症、なかでも HIV の研究において、感染拡大のルートを把握することが公衆衛生政策上で必要不可欠であったことから、感染ルートを明らかにする目的で接触のパターンに関する研究が蓄積されてきた。一方で、インフルエンザをはじめとする飛沫感染や空気感染により感染拡大がおこる疾病の分析において重要である、会話等を通じた接触に関する接触パターンの調査は極めて限定的であった。そのため、これらの疾病に関する数理疫学モデルを用いた研究の多くは、最も単純化されたランダム・ミクシング(random mixing)の仮定を置く、もしくはノンランダム・ミクシングを仮定した上で接触パラメータを予測値がアウトカムデータに一致するようにパラメータを推定する、といういずれかの方法をとっていた。後者の場合、パラメータの識別のために、接触パターンに何らかの仮定をおく必要があり、その仮定の妥当性が手法に関する議論の対象となっていた。その後、Edmunds et al. (1997) [1]を皮切りとして、接触パターンを行動記録の調査を通じて明らかにするという新たな方向性へと研究が拡大してきた。近年の研究では、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国、ベトナムの一地方、南アメリカ共和国において、



会話を介した接触パターンが明らかにされている(表1)。とりわけ、ヨーロッパ諸国の接触パターンのデータは、8カ国で大規模に実施された調査を通じて得られたことから、Medlock and Galvani(2009) [2]をはじめとする多くの数理疫学モデルを用いた研究において、接触パターンのパラメータとして応用されている。

これまでの各国の会話を通じた接触に関する研究から、年齢群別の接触パターンに関して二つの特徴が明らかとなっている。第一に、年代を通じてほぼ普遍的に、会話を通じた接触は同年代同士で多い。第二に、接触は他の世代と比べ若年層、とりわけ学童期の小児においてより多く観察される。二つ目の事実、インフルエンザの感染拡大において小児が大きな役割を果たすという疫学上の事実を説明する要因の一つでもある。しかしながら、これらの接触パターンが諸外国と文化社会的背景の異なる日本においてあてはまるかどうかは純粋に実証的な課題であり、検証のためには実証データの収集が必要不可欠である。

本発表では、日本で行われた調査を通じて、日本における会話を通じた接触パターンの基礎的なデータを提示するとともに、得られた接触パターンの数理感染症モデルへの応用に関する議論を行う。

## 2. 本論

日本における会話を通じたヒトとヒトとの接触のパターンについて明らかにするために、2011年4月にインターネットと郵送を併用した調査を行った。調査では、調査回答者本人、またはあらかじめ定められた回答者の家族1人のどちらかに関して、会話相手の属性と会話の詳細を質問した。具体的には、調査日前日の午前0時から午後11時59分までの間に、2m以内で会話をした相手に関して、相手の年齢(0-2歳、3-5歳、6-11歳、12-14歳、15-19歳、20-29歳、30-39歳、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-79歳、80歳以上の12年齢群)、会話の場所(家、職場、学校、移動中、レストラン・飲食店、その他の場所)、会話の長さ(5分未満、5分-15分未満、15分-59分未満、1-4時間未満、4時間以上)に関して回答を求めた。会話相手の年齢については、正確な年齢が分からない場合には推測をするよう求めた。同一人物と複数回会話を行った場合には1人としてカウントし、会話時間は複数回の会話の合計の値を答えるように求めた。得られた回答から、接触者の数が調査対象者の属性とどのように関係するかを分析し、また年齢ごとの接触パターンを明らかにした。調査対象者の会話相手と会話の特徴を属性別に明らかにした後、年齢別の接触パターンに関して分析を行った。

分析の結果、調査対象者の属性として、年齢別では、29歳以下の個人は他の年齢群に比べて接触者数が多く、30歳以上の個人では年齢の上昇とともに接触者の数は減少することが明らかとなった。男女別では、接触者数に統計的に有意な違いは見られなかった。また、接触者の人数は、調査対象者の家族の数と子どもの数との間に統計的に有意な相関があった。年齢群別の接触パターンとしては、同じ年齢群ごとの接触者数が年代を通じて多いという傾向が得られた。得られた接触パターンをインフルエンザを想定したSEIR(Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered)モデルのパラメータとしてあてはめた上で、モデルを用いてインフルエンザ件数の予測シミュレーションを行った。シミュレーションにより求められた年齢群別のインフルエンザ件数は、データ

により観測された年齢群別のインフルエンザ件数を一定程度まで近似することを確認した。

### 3. 結論

本稿では、日本における会話を通じたヒトとヒトとの接触のパターンについて明らかにした。その結果、日本における会話を通じた年齢ごとの接触のパターンは欧州の先行研究で得られたパターンと類似した定性的傾向があることを確認した。また、得られた接触パターンのデータは、飛沫感染により拡大するインフルエンザの感染拡大の予測シミュレーションに使用される数理モデルのパラメータとして応用可能であることを確認した。

表 1. 接触パターンに関する研究

著者	発表年	研究対象国	調査対象者	N	分析対象疾病	データの収集方法
Edmunds et al. [1]	1997	イギリス	大学教職員及びその家族、20歳以上の個人	65	特になし、潜在的な応用可能性として麻疹・風疹	対面でのインタビュー
Wallinga et al. [3]	2006	オランダ	ユトレヒト居住者からの抽出、すべての年齢	1,813	麻疹及び1957インフルエンザパンデミック	対面でのインタビュー
Mossong et al. [4]	2008	ベルギー、デンマーク、フィンランド、イギリス、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、ポーランド	全国からの抽出、すべての年齢	7,290	仮想的な疾病	ダイアリー形式を使用した行動記録調査
Zagheni et al. [5]	2008	アメリカ合衆国	全国からの抽出、すべての年齢	記載なし	水痘	American Time Use Survey データを用いた推定
Horby et al. [6]	2011	ベトナム	ある農村の居住者から家族単位で抽出、すべての年齢	865	なし	ダイアリー形式を使用した行動記録調査
Johnstone-Robertson et al. [7]	2011	南アメリカ共和国	ある町の居住者からの抽出、すべての年齢	571	インフルエンザ	ダイアリー形式を使用した行動記録調査
van Hoek et al. [8]	2013	イギリス	全国からの抽出、12歳以下の小児及び乳幼児	115	百日咳への応用を示唆	ダイアリー形式を使用した行動記録調査

参考文献一覽

- [1] Edmunds WJ, O'Callaghan CJ, Nokes DJ (1997) Who mixes with whom? A method to determine the contact patterns of adults that may lead to the spread of airborne infections. *Proc Biol Sci* 264: 949–957.
- [2] Medlock J, Galvani AP (2009) Optimizing Influenza Vaccine Distribution. *Science* 325: 1705–1708.
- [3] Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M (2006) Using data on social contacts to estimate age-specific transmission parameters for respiratory-spread infectious agents. *Am J Epidemiol* 164: 936–944.
- [4] Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, et al. (2008) Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 5: e74.
- [5] Zagheni E, Billari FC, Manfredi P, Melegaro A, Mossong J, et al. (2008) Using time-use data to parameterize models for the spread of close-contact infectious diseases. *Am J Epidemiol* 168: 1082–1090.
- [6] Horby P, Pham QT, Hens N, Nguyen TTY, Le QM, et al. (2011) Social contact patterns in Vietnam and implications for the control of infectious diseases. *PLoS One* 6: e16965.
- [7] Johnstone-Robertson SP, Mark D, Morrow C, Middelkoop K, Chiswell M, et al. (2011) Social mixing patterns within a South African township community: implications for respiratory disease transmission and control. *Am J Epidemiol* 174: 1246–1255.
- [8] Van Hoek AJ, Andrews N, Campbell H, Amirthalingam G, Edmunds WJ, et al. (2013) The social life of infants in the context of infectious disease transmission; social contacts and mixing patterns of the very young. *PLoS One* 8: e76180.

# PoP な予測

## Prediction on Predictions

九州工業大学大学院 情報科学専攻 小柳 祐貴 (KOYANAGI Yuki)  
九州工業大学大学院 情報工学研究院 廣瀬 英雄 (HIROSE Hideo)

**概要** In observing the widely spread of patients caused by infectious diseases or the increase of the number of failures of equipments, it is crucial to predict the final number of infected patients or failures at earlier stages. To estimate the number of infected patients, the SIR model, the ordinary differential equation model, statistical truncated model are useful. The predicted value for the final number of patients using data until time  $T$  becomes a function (trend) of  $T$ , called L-plot. We here consider the use of the L-plot to predict the final number of patients, and we defined the decay function. Applying the multiple methodologies to the same data, we could expect the better predicted values. This is called the PoP, the prediction on predictions. One of the PoP methods, we also propose to use the ensemble method. By applying these methods to the real SARS case, we have found that these methods work well.

## 1 はじめに

感染症感染者や機械の故障など、個体間を伝搬していく事象が観測されているときには、できるだけ早い段階で最終規模を予測することは非常に重要である [15]-[21]。普通、より正確な予測を行うには、より精密なモデリングが必要不可欠であると考えられる。しかし、精密なモデルを記述するために必要な情報は、専門分野に携わる者以外には得るのが困難である場合が多い。さらに一般的には、予測したい事象について、観測データしか得られない状況も十分に考えられる。そのような場合に、一般によく知られた汎用的な予測モデルを複数用いて予測精度を向上させることができれば、その有用性は高いと考えられる。本研究はそのような発想を出発点としている [14][17]。ここでは、SARS の実データを対象として、複数の予測モデルを多角的に用いることで予測精度に変化が見られるのか試みる。

## 2 予測モデル

本研究では Primary な予測モデルとして、SIR モデル [4][10][13]、sODE モデル [3][7]、statistical truncated(統計的打ち切り) モデル [2][5][6][8][9] の 3 つを用いる。

### 2.1 SIR モデル

SIR モデルは、直接伝搬する感染症を簡単に表した決定論的なモデルである。このモデルは考える感染症の対象集団を **Susceptible** (これから感染する可能性のある集団)、**Infected** (感染し、他人への感染性を有している集団)、**Removed** (感染から回復し免疫を獲得、または死亡し、他人への感染性を有さない集団) の 3 状態に分割する。このとき感染率  $\lambda$ 、除外率  $\gamma$  を用いて、各集団の時間変化を以下の常微分方程式で与える。

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}S(t) &= -\lambda S(t)I(t), \\ \frac{d}{dt}I(t) &= \lambda S(t)I(t) - \gamma I(t), \\ \frac{d}{dt}R(t) &= \gamma I(t).\end{aligned}\tag{2.1}$$

感染の対象となる集団の総人口  $M$  は  $M = S(t) + I(t) + R(t)$  とする．つまり，対象となる集団に対して，考える感染症以外の要因による人口変化や人口異質性を仮定しない．パラメータ推定には微分方程式モデルに適用される Best-Backword Solution (BBS) 法 [3][7] を用いる．

## 2.2 sODE モデル

sODE モデルは前述の SIR モデルのような multiple ではなく，single な ODE モデルであることを意味している．時刻  $t$  における感染者数を  $G(t)$  としたとき，一般化ロジスティック分布関数に対応する微分方程式を以下のように作ることができる．

$$\frac{d}{dt}G(t) = \frac{\beta}{\sigma} \frac{\exp(-(t-\mu)/\sigma)}{1 + \exp(-(t-\mu)/\sigma)} G(t), \quad (2.2)$$

$$G(t; \mu, \sigma, \beta) = \frac{N}{\{1 + \exp(-(t-\mu)/\sigma)\}^\beta}. \quad (2.3)$$

ここでパラメータ  $\mu, \sigma, \beta$  はそれぞれ location, scale, shape を表すパラメータである．また， $N$  は最終感染者数である．パラメータの推定には，SIR モデルと同様に BBS 法 [3][7] を用いる．

## 2.3 statistical truncated モデル

打ち切り時刻を  $t_T$  とし，背後にある確率分布の分布関数として一般化ロジスティック分布関数  $F(t)$  を仮定する． $T_{i-1}$  から  $T_i$  の区間を grouped data として取り扱い，その区間での観測数を  $n_i$ ， $t_T$  までの group 数を  $r$  とすれば，対数尤度関数は以下のように表すことができる．

$$\log L(\theta) = \sum_{i=1}^r n_i \log \left\{ \frac{F(T_i; \theta) - F(T_{i-1}; \theta)}{F(t_T; \theta)} \right\}, \quad (2.4)$$

$$F(t; \mu, \sigma, \beta) = \frac{1}{\{1 + \exp(-(t-\mu)/\sigma)\}^\beta}. \quad (2.5)$$

最尤法により分布のパラメータが推定できれば，最終的な累積観測数  $\hat{N}_T$  は  $\hat{N}_T = (\sum_{i=1}^r n_i) / F(t_T; \hat{\theta})$  から求めることができる．

## 3 L-plot

対象とする感染症の観測データが報告される毎に，用いる予測モデルの分だけパラメータの推定を行う．図1は SARS 実データの打ち切り時間毎に推定した statistical truncated モデルによる予測値ラインを示している．この図から予測値の傾向を把握することは難しい．ここで本研究では，ある打ち切り時間  $T$  までの観測データから得られる予測終息値を時刻  $T$  上にプロットする L-plot を導入する．図2は，打ち切り時間  $T$  における L-plot を表しており，すべての打ち切り時間に対して L-plot したものが図3である．

## 4 Prediction on Predictions, PoP

現在一般に用いられている予測モデルは多く存在するが，それらの中から最も良い予測モデルを選択することは非常に難しい．例えば予測モデル A,B,C のうち，予測モデル C のみ上手く予測ができないケースも考えられる．あるいは予測モデル B よりも予測モデル A の方が精度の良い結

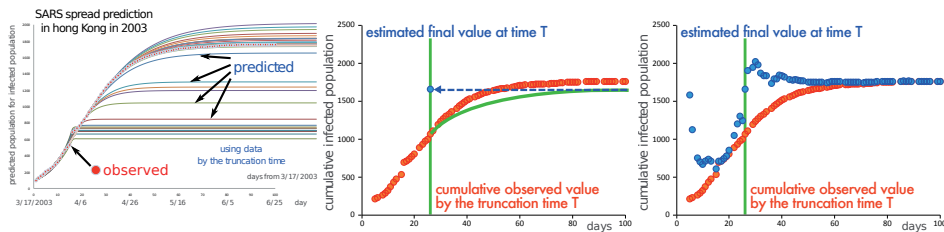


図 1: SARS 実データと  
打ち切り時間毎に算出される  
予測終息値

図 2: L-plot のコンセプト図  
(1つの打ち切り時間)

図 3: L-plot のコンセプト図  
(すべての打ち切り時間)

果が得られる一方で、別のケースでは予測モデル B の方が良い結果を算出する場合もある。ここで本研究では、L-plot を用いることで得られる、予測手法に対する新しい見方を提示する。それは、すでに算出している予測終息値を組み合わせることで新たな予測終息値を作るという発想である。本研究では組み合わせ方に関する二方向のアイデアを示す。まず一つ目は、同一の打ち切り時間において算出される複数モデルによる L-plot から、よりよい候補を選択することである。これには後述する ensemble method を使用する。そしてもう一つが、同一のモデルによる L-plot の傾向に対して指数関数をフィッティングさせ、今後得られるであろう L-plot 値を予測する Decay Function Fitting である。こちらも後述する。上記のように複数の予測値から新たな予測値を求めることを、Prediction on Predictions, PoP と呼んでいる。

#### 4.1 Ensemble Method

同じ成功率  $p$  を有する複数の事象から多数決を取ることで得られる  $P$  の値の式を (4.1) と定める。図 4 は  $p$  と  $P$  の関係を表した図であるが、この図より  $p > 0.5$  の時には  $P > p$  となることが分かる。ensemble method は、この多数決の原理と類似した発想であり、これは ensemble method の有効性を示している。

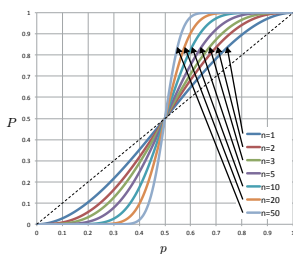


図 4:  $p$  と  $P$  の関係

$$P = \sum_{i=n+1}^{2n+1} \binom{2n+1}{i} p^i q^{2n+1-i}. \quad (4.1)$$

本研究では、SARS 実データに対し、先に示した 3つの手法を用いて打ち切り時間毎に予測終息値を算出している。図 5 はその L-plot の値である。ここで、3 の L-plot 値のうち近い値を算出した 2 値の平均値を多数決による値とする。例えば 800, 860, 1000 の値であれば、830 を ensemble の値とする。また 3つの値の平均値も、mean の値としてここでは考える。図 5 から ensemble および mean によって算出された値をプロットした図が図 6 である。

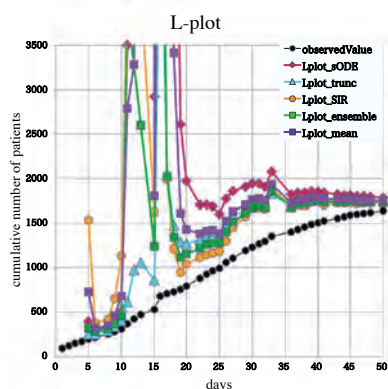
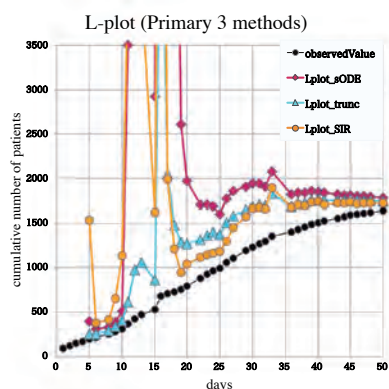


図 5: 3つの予測手法による L-plot 図 6: ensemble, mean を追加した L-plot

## 4.2 Decay Function Fitting

前掲の図 6 より，観測期間が長期になるにつれて，各手法の L-plot の値は実際の終息数の方へ集まっていく様子が見てとれる．これをトレンドと捉え，L-plot に対しカーブフィッティングを行うことで実際の終息値をより早期段階で得られるのではないかと考える．

フィッティングを行うための Decay Function を以下の式 (4.2) とする．ここで  $i$  は予測手法の ID を表し， $a, b, c$  は定数である．各手法による L-plot に対して，よりよくフィッティングするような  $a, b, c$  を探索する．その際に用いる評価関数が式 (4.3) である．ここで  $\hat{R}$  は L-plot 値， $\hat{R}$  は  $d_i$  の値を表す．つまりこの評価関数の値が最小となるような  $a, b, c$  を探索する．また，打ち切り時間から遠ざかるにつれて古い情報の影響力を小さくするために，式 (4.4) の形で重みを加味している．なお  $p = 0$  の場合は，重みの影響はなくなる．

$$d_i(t; a, b, c) = c_i - b_i \exp(-a_i t), \quad (4.2)$$

$$S_p = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_t w_t (\hat{R}(t) - \hat{R}(t))^2}, \quad (4.3)$$

$$w_t = \frac{(t/n)^p}{\sum^n (t/n)^p}. \quad (4.4)$$

図 7 に Decay Function Fitting の様子を示している．ある打ち切り時間  $T$  までに得られている L-plot を用いて，カーブフィッティングを行う．式 (4.2) より

$$\lim_{t \rightarrow \infty} d_i(t; a, b, c) \rightarrow c_i$$

となることから，Decay Function Fitting において  $c_i$  の値が予測手法  $i$  の L-plot を用いた際の予測終息値に対応する値となる．図 8 および図 9 は，図 6 に対して Decay Function Fitting を行って得られた予測終息値 L-plot である．なお，それぞれ重み  $p = 0, 1$  としている．

## 5 SARS 実データに対して PoP を適用したときの予測結果の評価

本研究では，感染の早期段階で最終終息値を予測できるのか考えている．ここから予測終息値を定量的に比較する指標として rRMSE を導入する．そして，SARS 感染拡大期間 88 日間のうち，



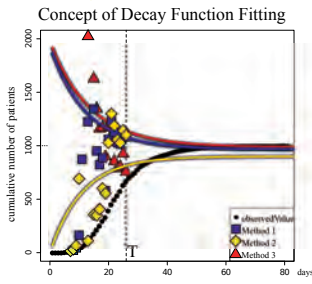


図 7: Decay Function Fitting のコンセプト

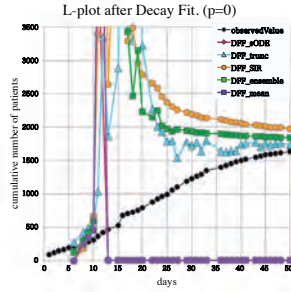


図 8: Decay Fitting 後の値による L-plot (重み 0)

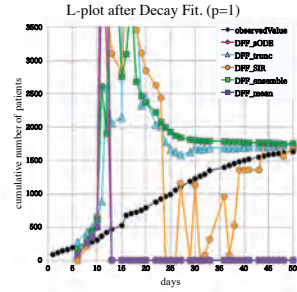


図 9: Decay Fitting 後の値による L-plot (重み 1)

初めの 20 日間に焦点を当てて比較を行う。

## 5.1 rRMSE

restricted RMSE の値は以下の式 (5.1) によって与えられる。

$$\text{rRMSE}(j) = \sqrt{\frac{1}{|\Delta_j|} \sum_{k \in \Delta_j} (\hat{W}_r(\infty|t_T = k) - W(\infty))^2}, \quad (5.1)$$

$$\hat{W}_r(\infty|t_T = k) = \min(\hat{W}(\infty|t_T = k), 2W(\infty)). \quad (5.2)$$

ここで  $\hat{W}(\infty|t_T = k)$  は、打ち切り時間  $k$  までのデータを使って算出した予測終息値であり、図 10 の上部に示すようにこの値が実際の最終終息値の 2 倍の値  $2W(\infty)$  を越えている場合には、算出値  $\hat{W}(\infty|t_T = k)$  の代わりに  $2W(\infty)$  を評価に使用することとしている。つまり、rRMSE の上限値を  $W(\infty)$  に制限している。また  $\Delta_j$  および  $|\Delta_j|$  は対象の期間とその日数を示している。

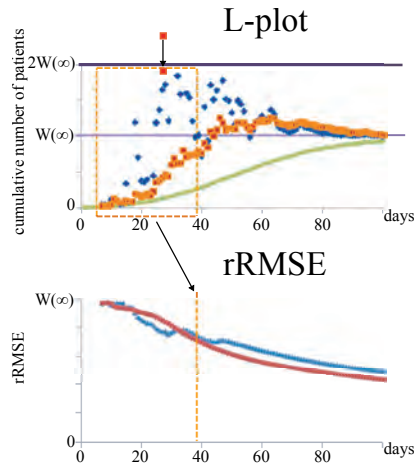


図 10: rRMSE の算出コンセプト図

## 5.2 予測結果の評価

上記の式より、各L-plotからrRMSEを算出する。図11がSIR, sODE, statistical truncated, ensembleとmeanによるL-plotから算出したrRMSE, 図12と図13が同じ5種のL-plotにそれぞれの重み付きDecay Function Fittingをして得られた予測終息値から算出したrRMSEである。本研究では、rRMSEの計算開始日を8日目としている。値が低ければ低いほど、実際の終息値に近い値を算出できていると判断できる。

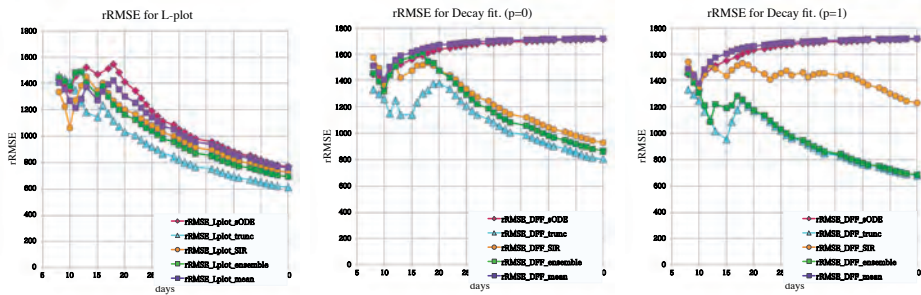


図 11: SIR, sODE, statistical truncated, ensemble, mean の rRMSE  
 図 12: SIR, sODE, statistical truncated, ensemble, mean の Decay fit 後の rRMSE (重み 0)  
 図 13: SIR, sODE, statistical truncated, ensemble, mean の Decay fit 後の rRMSE (重み 1)

図 11 から図 13 までの図を見ると、全体的に Decay Function Fitting の方が大きな値を算出している。これは Decay Function Fitting の性質として、打ち切り時間以前の予測結果を使用し続ける点に起因している。実際に sODE モデルでのパラメータ推定の際に、予測終息値として外れ値のような非常に大きな値を算出している日がある。通常の予測手法であれば以後の予測値算出に影響はないが、Decay Function Fitting の場合、それ以降も値をフィッティングに使用し続けるため、予測値算出に大きな影響が見られる結果となった。mean の Decay Fitting の結果も、mean の特性上外れ値を保持し続けるため、sODE の場合と同様の影響が見られた。

ここで、早期段階(観測開始日から 20 日目まで)に注目する。この期間では、手法によっては図 12 および図 13 の結果が図 11 の結果よりも rRMSE の値を低めに抑えられている傾向にあることが見てとれる。今回のケースでは、statistical truncated モデルによる予測は微分方程式モデルの予測に比べ予測値の傾向変化が少なかったため、Decay Function Fitting も良く適用できていたと考えられる。また ensemble においては多数決の原理により、ノイズのような予測値を排除できるため、mean のように外れ値の影響を受けにくい構造となっていることが分かった。

最後に、Decay Function Fitting の重みの効果について考察する。式(4.4)および式(4.3)より、重みの役割はより新しく算出された L-plot 値を重視するというものである。よって、重みによる予測値算出も元の L-plot の傾向変化の大小に依存すると言える。statistical truncated モデルや ensemble のように L-plot の傾向変化が少ないケースでは、重みを付加したほうが rRMSE の値を小さく抑えられるという結果が得られた。逆に SIR モデルや sODE モデル、mean など L-plot の傾向変化が大きめとなるケースでは、重みが原因で安定した Decay Function Fitting が行えないことも分かった。

## 6 結論

本研究は、感染症の罹患者数や機械の故障などのコンタクトモデルを対象に、できるだけ早い段階で最終規模を予測できるかについて考察した。このとき、より精度の良い予測を行うために詳細なモデリングを目指すのではなく、広く一般に知られている基本的な予測モデルを組み合わせることで予測精度向上に繋がるのかを考えた。まず、各予測手法に対してL-plotを行った。L-plotは、各打ち切り時間ごとに算出される予測終息値をその打ち切り時間上にプロットすることで、予測値の傾向を捉えやすくする表現方法である。本研究の表題ともなっている Prediction on Predictions, PoP は、このL-plotが基底となっている。

同一の打ち切り時間上には、用いる手法の数だけL-plotが存在する。ensemble methodはこれらのL-plotの多数決によって得られる値を新たなL-plotとして扱う方法である。ある手法によってまれに算出される外れ値のようなL-plotを排除できることが確認できた。

Decay Function Fittingは、同一の手法において見られるL-plotの時間傾向(トレンド)に着目した方法である。L-plotに対して指数関数をフィッティングすることで、一早く最終的な行き先(最終終息値)を捉えることを目標とした。フィッティングするL-plotのトレンドに結果は大きく左右されるが、ケースによってはrRMSEの値を小さく抑えられる可能性を示すことができた。

## 参考文献

- [1] R. Anderson and R. May, Infectious diseases of humans: Dynamics and control, Oxford University Press, 1991.
- [2] H. Hirose, The mixed truncated model with applications to SARS. Mathematics and Computers in Simulation, Vol.74, pp.443-453, 2007.
- [3] H. Hirose, Estimation of the number of failures in the Weibull model using the ordinary differential equation, European Journal of Operational Research, Vol.223, No.3, pp.722-731, 2012.
- [4] H. Hirose, Pandemic Simulations by MADE: A combination of Multi-agent and Differential Equations, with Novel Influenza A(H1N1), Information, Vol.16, No.7B, pp.5365-5390 (2013)
- [5] Hirose, H., 2005. The truncated model and its applications to lifetime analysis: unified censored and truncated models. IEEE Transactions on Reliability 54, 11-21.
- [6] Hirose, H., 2007. The mixed truncated model with applications to SARS. Mathematics and Computers in Simulation 74, 443-453.
- [7] Hirose, H., Matsukuma, K., Sakumura, T., 2010. Infectious disease spread prediction models and consideration. IPSJ SIG Technical Report 2010-MPS-81 15, 1-6.
- [8] H. Hirose: Estimation for the size of fragile population in the truncated and truncated models with application to the confidence interval for the case fatality ratio of SARS, Information, Vol.12, No.1, pp.33-50, 2009.
- [9] H. Hirose: The mixed truncated model with applications to SARS, Mathematics and Computers in Simulation, Vol.72, No.6, pp.443-453 2007.
- [10] Kermack, W. O., McKendrick, A. G., 1933. Contributions to the mathematical theory of epidemics-iii. further studies of the problem of endemicity. Proceedings of the Royal Society 141A, 94-122.

- [11] C.A. Donnelly, et. al., Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong, *The Lancet*, Volume 361, Issue 9371, pp.1761-1766, 2003.
- [12] Nelder, J. A., Mead, R., 1965. A simplex method for function minimization. *The Computer Journal* 7, 308-313.
- [13] Y. Toyosaka, H. Hirose: The consistency of the pandemic simulations between the SEIR model and the MAS model, *IEICE Transactions on Fundamentals*, Vol.E92-A, No.7, pp.1558-1562 (2009)
- [14] H.Hirose, Y.Koyanagi: Prediction on Predictions by Ensemble Method, *Proceedings of The International MultiConference of Engineers and Computer Scientists 2014*, pp.1204-1208, 2014.
- [15] 廣瀬英雄, パンデミックの予測と統計学, *数学セミナー増刊 統計学ガイド* 2014.8.
- [16] H. Hirose, M. Tokunaga, T. Sakumura, J. Sulaiman, H. Darwis, Matrix Approach for the Seasonal Infectious Disease Spread Prediction, *6th Asia-Pacific International Symposium on Advanced Reliability and Maintenance Modeling (APARM 2014)*, pp.137-144, 2014.
- [17] H. Hirose, "Some Methods to Predict Risks Earlier," *Ishigaki International Conference on Modern Statistics Theories, Practices, and Education in the 21st Century*, November 9 - 10, 2013.
- [18] 廣瀬, 豊坂, パンデミックシミュレーション, *日本信頼性学会誌*, Vol.33, No.6, pp.270-277 2009.
- [19] 廣瀬, 初期予兆データを用いた終息時の早期予測の可能性について, *久留米大学バイオ統計センター 10周年記念第 11 回久留米大学バイオ統計学フォーラム*, (平成 25.1.19)
- [20] 廣瀬, パンデミック解析と信頼性解析, *第 16 回情報・統計科学シンポジウム 特別講演*, (平成 23.12.9)
- [21] 廣瀬: パンデミックシミュレーションの信頼性, *日本信頼性学会フォーラム 2009 年度第 1 回フォーラム「医療の信頼性・安全性」- 安心につながる医療に向けて-* (2010.2.19)

## Optimal amount and length of Oseltamivir stockpiling against pandemic influenza

(邦題：予防内服用抗インフルエンザウイルス薬の備蓄政策に対する費用効果分析)

The University of Tokyo

水本 憲治

(Kenji Mizumoto)

### 概要

本原稿の概要は、膨大な費用を要する、政府の新型インフルエンザ対策の柱である予防内服用抗インフルエンザウイルス薬の備蓄対策について、過去の新型インフルエンザの疫学データ等を基に現実的な場面を想定し、流行規模が小さく備蓄量が足りる場合、流行規模が大きく備蓄量が不足する場合の二つのケースを想定し、致命割合の高い H5N1 型の鳥インフルエンザウイルスが小規模流行 ( $R_0 < 1$ ) を起こす場合に焦点を当てて、数理モデルを通じて、予防内服の効果を評価することである。目的指標には、直接的指標（死亡者数）及び間接的指標（医療経済的指標）を用いた。分析結果からは、閾値となる ICER(700 万円:灰色破線)を下回る備蓄量は存在するが、現時点でその量は人口サイズに対して相対的に少なく、しかしその量では大規模流行 ( $R_0 > 1$ ) には対応できないということが示唆された。

### Abstract:

The Japanese government sets a goal to stockpile the 40 percent of the entire population, and spend huge amounts of money for the stockpiling. The purpose of the present study is to evaluate the effectiveness of mass prophylaxis and the cost effectiveness of mass prophylaxis focusing on a potential influenza minor outbreak such as H5N1 in Japan (sub-critical case (i.e.,  $R_0 \leq 1$ )). Considering the epidemic size and the amount of appropriately delivered stock pile, we consider the following two scenarios: (1) the epidemic size does not exceed the amount of stockpile delivered and (2) the epidemic size exceed the amount of stockpile delivered. To measure the effectiveness of stockpile and prophylaxis, we compare the two outcome measures. (1) Absolute difference of deaths in two situations, i.e. with and without stockpile, in two scenarios, (2) Incremental cost-effectiveness ratio: ICER. In a sub-critical case, it is indicated that there exists cost-effective amount of stockpile, and that the amount is much smaller than the scheduled amount (45% of the entire population), but that this amount is not sufficient for the major outbreaks ( $R_0 > 1$ : critical case).

### 1. 序論

政府の新型インフルエンザ対策では、抗インフルエンザウイルス薬としてタミフルを中心に「国民の 45%に相当する量为目标」[1]としており、2014 年 3 月末までに、「行政備蓄用抗インフルエンザウイルス薬（タミフル・リレンザ）、約 6,737 万人分」が確保されている。[2]

購入費用については、1箱 2000円とすると、概算で 1347 億円となる。また、医薬品の保管には、品質確保の観点から、温度・湿度・遮光等の保管条件に留意する必要があり、保管費用がかかる。加えて、抗インフルエンザウイルス薬には薬剤としての有効期限があり、期限後には廃棄する必要があるため、廃棄費用が別途かかる他、廃棄分を補完するため追加購入する必要がある。

以上のように、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄に要する費用は膨大であり、実際、有効期限が迫っている抗インフルエンザウイルス薬の廃棄について、経済的損失を考慮して、厚生労働省は有効期限の延長を続けている状況にある。[3]

しかし、この備蓄目標及び、その備蓄対策の有効性については、実際に新型インフルエンザが発生した場合を想定した上で、直接的指標（患者数・死亡者数）及び間接的指標（医療経済的指標）を用いて、十分な分析・検証はなされていない。

[1] <http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/keikaku/pdf/koudou.pdf>

[2] <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/dl/jichitai20140416-01.pdf>

[3] <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2013/file/20130701-20.pdf>

本稿では、政府の新型インフルエンザ対策の主要政策であり、膨大な費用を要する予防内服を目的とした抗インフルエンザウイルス薬の備蓄対策について、近年の新型インフルエンザの発生状況や得られたデータ等の知見を基に、効果指標として直接的指標（死亡者数）及び間接的指標（医療経済的指標）を用い、致命割合の高い H5N1 型の鳥インフルエンザウイルスが小規模流行（ $R_0 < 1$ ）を起こす場合に焦点を当てて、予防内服の効果について検証することを目的に据える。

## 2. 本論

本稿では、タミフルの備蓄量と必要量に関して現実的な場合を設定し、二つのケースで数理モデルを構築し分析を実施する。一つは、1) 予防内服等に要する必要量が備蓄量を下回るときであり、流行規模が比較的小さい場合である。もう一つは、2) 必要量が備蓄量を上回るときであり、流行規模が比較的大きい場合である。

目的指標として直接的指標（死亡者数）及び間接的指標（医療経済的指標）を用いる。

抗インフルエンザウイルス薬の備蓄対策をしない場合の患者数は、最終規模方程式を用い、以下で与えられる。

$$z_0 = \frac{a}{1-R_0} \quad (1)$$

ケース 1) 及び 2) の場合の患者数はそれぞれ以下で与えられる。

$$z_1 = \frac{a_0}{1-R_0} + \frac{a_1}{1-R_p} \quad (2)$$

$$z_2 = \frac{a_0}{1-R_0} + \frac{a_1(1-R_p^n)}{1-R_0} + \frac{a_1(1-R_p^n)}{1-R_p} \quad (3)$$

同定された初期感染者数、同定されなかった初期感染者数はそれぞれ  $a_1$ ,  $a_0$  で与えられる。また、1 人の感染者がその感染期間を通じて生み出す二次感染者数の平均値は基本再生産数と呼ばれ、 $R_0$  で表現される。同定された初期感染者は治療を受けることからその再生産数は  $R_p$  になる。

死亡者数は、次式で与えられる。

$$D_j = \sum_{a=1}^3 z_j p_a f_a d, j = 0, 1, 2 \quad (4)$$

ここで  $p_a$ ,  $f_a$ ,  $d_a$  は各年齢階級  $a$  における、人口割合、H1N1-2009 に感染したときの致命割合、H1N1-2009 に感染した場合の致死割合を 1 とした場合の H5N1 の相対致死リスクをそれぞれ表す。年齢階級は、0-14 歳、15-64 歳、65 歳以上の三区分を用いている。

一方、医療経済的指標には、一年の生存年数を獲得するのに必要な費用を意味する増分費用対効果 (ICER) 等を用い、以下で与えられる。

$$Y_i = \frac{m}{L_0 - L_i}, i = 1, 2 \quad (5)$$

損失生存年数 (Years of Life Lost: YLL) は、以下で与えられ、各年齢階層における平均余命は  $l_a$ 、で表される。1 年の生存年数を得るため許容可能な閾値が存在し、ここでは仮に、その閾値として 700 万円/(生存年数) とする。

$$L_j = \sum_{a=1}^3 z_j d q, j = 0, 1, 2 \quad (6)$$

$$q = \sum_{a=1}^3 p_a f_a l_a$$

抗インフルエンザウイルス薬に係る費用は以下で与えられる。

$$m = \sum_{i=1}^3 g_i(s, t, t_p) \quad (7)$$

抗インフルエンザウイルス薬の購入費用は  $g_1$ 、保管費用は  $g_2$ 、廃棄費用は  $g_3$  で示される。また、タミフルの備蓄量は  $s$  で、タミフルの平均有効保存期間は  $t$  で、備蓄開始から新型インフルエンザの流行が起こるまでの期間は  $t_p$  で与えられる。

次に、ケース 1)、ケース 2) それぞれにおける購入費用を示す。ケース 1) における各費用は次式で表される。

$$g_1 = c_1 s,$$

$$g_2 = c_2 \left[ s t_p + \left( s - \frac{\beta a K}{1 - (1 - \alpha) R_0} \right) (t - t_p) \right], \quad (8)$$

$$g_3 = c_3 \left( s - \frac{\beta a K}{1 - (1 - \alpha) R_0} \right).$$

$$K = (k_i + b k_p) (1 + u) \quad (9)$$

ここで  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  はそれぞれ、一人当たりの抗インフルエンザウイルス薬の購入費用、保管費用 (/年)、廃棄費用になる。 $\beta$  は、同定された初期感染者の割合である。また、 $k_i$  は同定された初期感染者に治療目的で使用される抗インフルエンザウイルス薬量、 $b$  は同定された初期感染者と

の接触者で感染した方の数、 $k_p$ はそれらの方に予防内服・治療目的に使用された抗インフルエンザウイルス薬の量、 $u$ はそれらの方以外の方に使用された抗インフルエンザウイルス薬の割合を示す。つまり  $K$ は、同定された初期感染者一人当たりで使用された抗インフルエンザウイルス薬の量となる。

ケース2における各費用は次式で表される。

$$\begin{aligned} g_1 &= c_1 s, \\ g_2 &= c_2 s \left\{ t_p + (1-w)(t-t_p) \right\}, \\ g_3 &= c_3 s (1-w). \end{aligned} \tag{10}$$

ここでは  $w$ は、配達されずに残ってしまった抗インフルエンザウイルス薬の割合を示す。

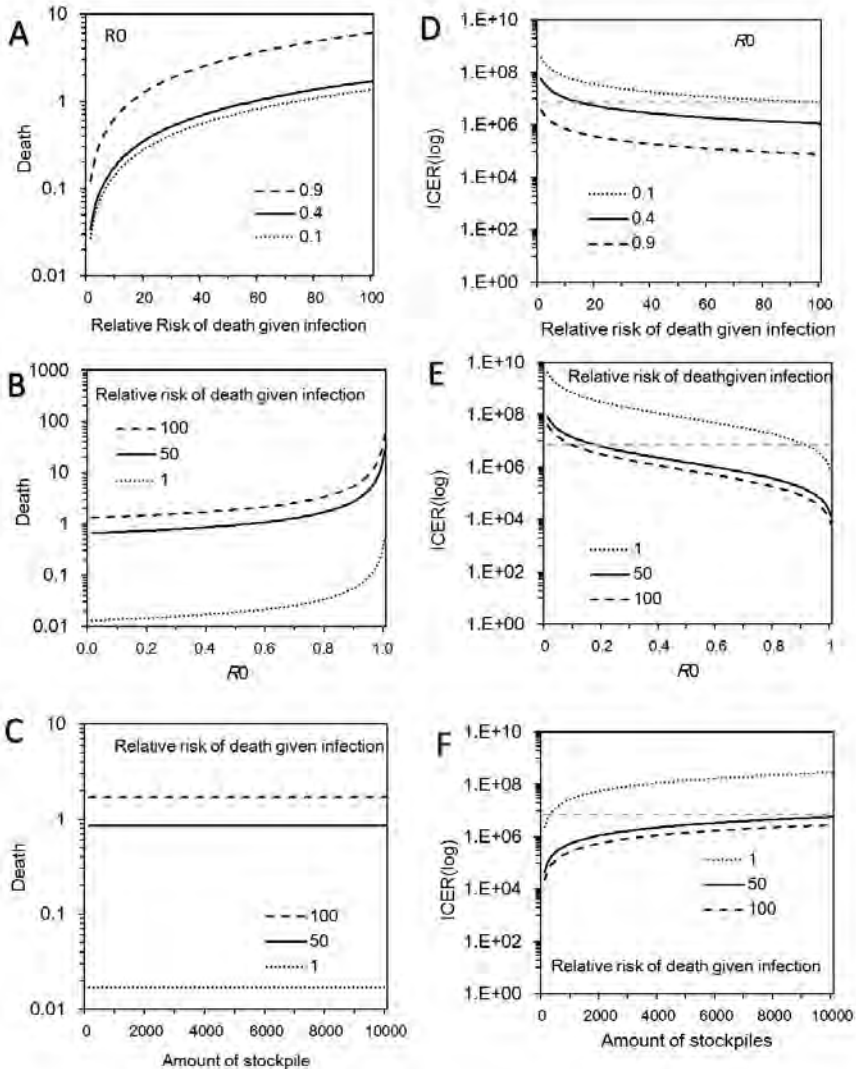
テーブル1 パラメーター設定

Parameter's interpretation	Notation	Baseline value
Reproduction number	$R_0$	0.4
Infection fatality risk of H1N1 (children, young adults, elderly)	$f_a$	1, 10, 500/100000
Relative risk of death given infection (H5N1)	$d$	100
Number of initial cases in case 1 and case 2	$a$	10, 50
Proportion of index cases identified	$\beta$	0.6
Mean duration of stockpiling storage	$t$	10
Years from stockpile prepared to pandemic	$t_p$	5
Population size	$N$	10000
Amount of stockpile	$s$	4000
Proportion of the stockpile delivered	$w$	0.8
Relative reduction of secondary infections with prophylaxis	$\alpha$	0.8
Total amount of stockpile used per identified initial case	$K$	100

次に結果を示す。ケース1(備蓄量が十分な場合)における死亡者数及び増分費用対効果を図1に示す。政府備蓄目標を人口の4割に設定している。今回の想定( $d=100$ ,  $R_0 < 1$ )では、 $R_0$ が約0.2より小さくなる場合以外には、増分費用対効果(ICER)は閾値となるICER(700万円:灰色破線)を下回ることがわかる。



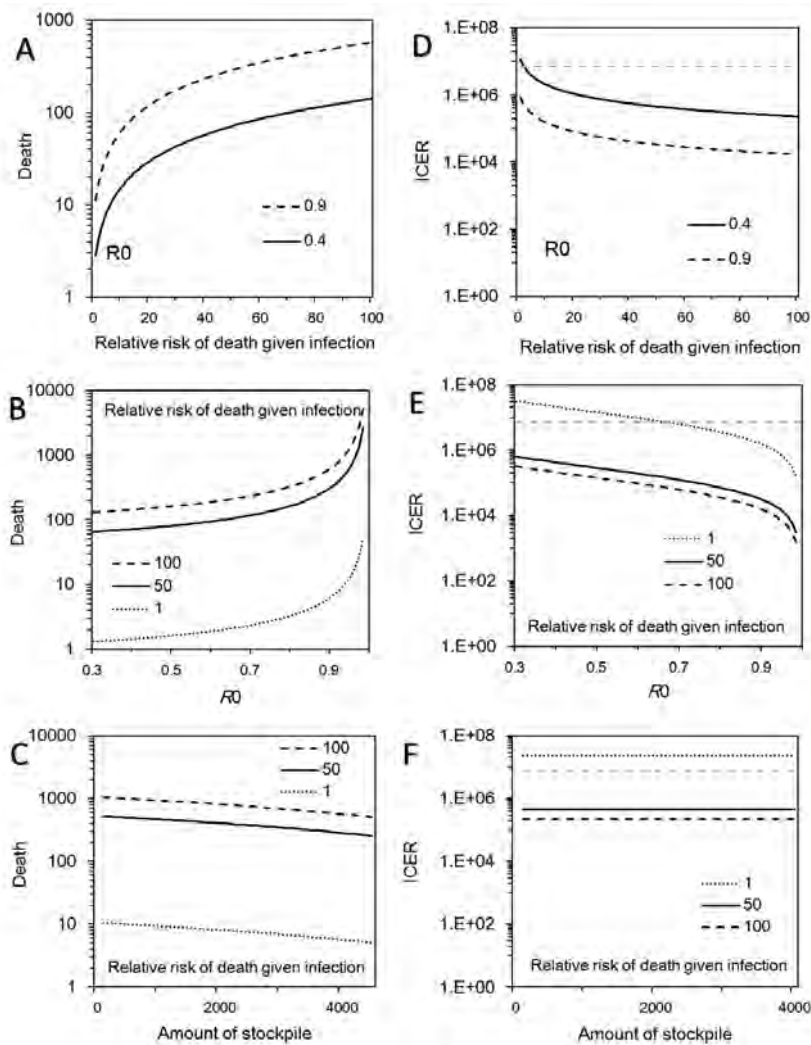
図1 備蓄量が十分な場合における死亡者数及び増分費用対効果



パネル A、B、C では、死亡者数の感度分析を、パネル D、E、F では ICER の感度分析を実施している。パネル A、B、D、E における Relative risk of death given infection については、2009 年の新型インフルエンザ (A/H1N1) を基準値 (=1) にしている。パネル D、E、F における灰色の破線は閾値を示す。パネル A、B、D、E では備蓄量を人口 (1 万人) の 4 割に当たる 4000 人分としている。

ケース 2 (備蓄量が不十分な場合) における死亡者数及び増分費用対効果を図 2 に示す。今回の想定 ( $d=100$ ,  $R_0 < 1$ ) では、増分費用対効果 (ICER) は閾値となる ICER (700 万円・灰色破線) を下回っていることがわかる。

図2 備蓄量が不十分な場合における死亡者数及び増分費用対効果

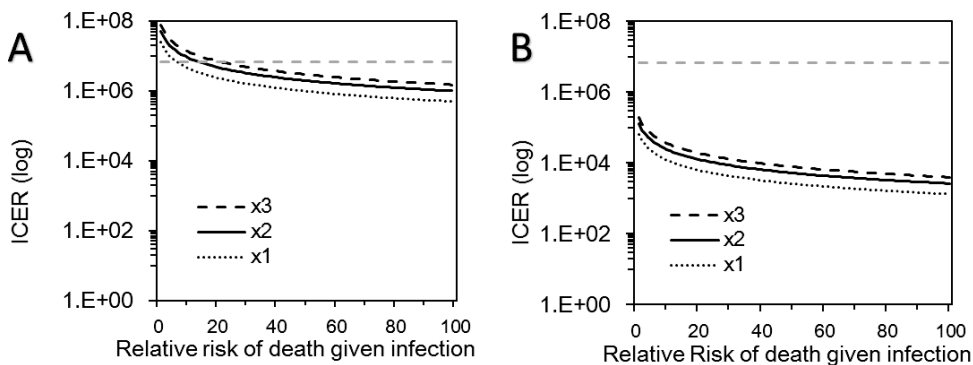


パネル A、B、C では、死亡者数の感度分析を、パネル D、E、F では ICER の感度分析を実施している。パネル A、B、D、E における Relative risk of death given infection については、2009 年の新型インフルエンザ(A/H1N1)を基準値(=1)にしている。パネル D、E、F における灰色の破線は、閾値を示す。パネル D、E、F における灰色の破線は閾値を示す。パネル A、B、D、E では備蓄量を人口 (1 万人) の 4 割に当たる 4000 人分としている。

次に廃棄が増分費用対効果に与える影響を図3に示す。Aは、ケース1) (備蓄量が十分な場合) の場合、Bはケース2) (備蓄量が不十分な場合) を示す。ケース1)の備蓄量が十分で、致命割合が H1N1-2009 の 20 倍程度までは、ICER は閾値となる ICER(700 万円:灰色破線)を上回るが、

それ以外のほとんどの場合においては下回ることがわかり、廃棄が増分費用効果に与える影響は限定的とわかる。

図3 廃棄が増分費用対効果に与える影響



Aは、備蓄量が必要量に対して十分な場合、Bは不十分な場合を示す。抗インフルエンザウイルス薬の有効期限は10年間と仮定し、5年後に流行が起こった場合(x1)、15年後に流行が起こった場合(x2)、25年後に流行が起こった場合(x3)を示している。15年後、25年後に流行が起こった場合では、それぞれ1回、2回の抗インフルエンザウイルス薬全量の廃棄を考慮している。

### 3. 結論

本稿では、膨大な費用を要する政府の新型インフルエンザ対策の主要政策である、予防内服を目的とした抗インフルエンザウイルス薬の備蓄対策について、近年の新型インフルエンザの発生状況や得られたデータ等の知見を基に、致命割合の高いH5N1型の鳥インフルエンザウイルスが小規模流行( $R_0 < 1$ )を起こす場合に焦点を当てて、予防内服の効果について検証した。研究の結果、閾値となるICER(700万円:灰色破線)を下回る備蓄量は存在するが、現時点でその量は人口サイズに対して相対的に少なく、しかしその量では大規模流行( $R_0 > 1$ )には対応できないということが示唆された。

## MI レクチャーノートシリーズ刊行にあたり

本レクチャーノートシリーズは、文部科学省 21 世紀 COE プログラム「機能数学の構築と展開」(H.15-19 年度)において作成した COE Lecture Notes の続刊であり、文部科学省大学院教育改革支援プログラム「産業界が求める数学博士と新修士養成」(H19-21 年度)および、同グローバル COE プログラム「マス・フォア・インダストリ教育研究拠点」(H.20-24 年度)において行われた講義の講義録として出版されてきた。平成 23 年 4 月のマス・フォア・インダストリ研究所 (IMI) 設立と平成 25 年 4 月の IMI の文部科学省共同利用・共同研究拠点として「産業数学の先進的・基礎的共同研究拠点」の認定を受け、今後、レクチャーノートは、マス・フォア・インダストリに関わる国内外の研究者による講義の講義録、会議録等として出版し、マス・フォア・インダストリの本格的な展開に資するものとする。

平成 26 年 10 月  
マス・フォア・インダストリ研究所  
所長 福本康秀

## 平成26年度九州大学 IMI 共同利用研究・研究集会 (I) 感染症数理モデルの実用化と 産業及び政策での活用のための新たな展開

発行 2014年11月28日  
編集 西浦 博  
発行 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所  
九州大学大学院数理学府  
〒819-0395 福岡市西区元岡744  
九州大学数理・IMI 事務室  
TEL 092-802-4402 FAX 092-802-4405  
URL <http://www.imi.kyushu-u.ac.jp/>

印刷 城島印刷株式会社  
〒810-0012 福岡市中央区白金 2 丁目 9 番 6 号  
TEL 092-531-7102 FAX 092-524-4411

## シリーズ既刊

Issue	Author/Editor	Title	Published
COE Lecture Note	Mitsuhiro T. NAKAO Kazuhiro YOKOYAMA	Computer Assisted Proofs - Numeric and Symbolic Approaches - 199pages	August 22, 2006
COE Lecture Note	M.J.Shai HARAN	Arithmetical Investigations - Representation theory, Orthogonal polynomials and Quantum interpolations- 174pages	August 22, 2006
COE Lecture Note Vol.3	Michal BENES Masato KIMURA Tatsuyuki NAKAKI	Proceedings of Czech-Japanese Seminar in Applied Mathematics 2005 155pages	October 13, 2006
COE Lecture Note Vol.4	宮田 健治	辺要素有限要素法による磁界解析 - 機能数理学特別講義 21pages	May 15, 2007
COE Lecture Note Vol.5	Francois APERY	Univariate Elimination Subresultants - Bezout formula, Laurent series and vanishing conditions - 89pages	September 25, 2007
COE Lecture Note Vol.6	Michal BENES Masato KIMURA Tatsuyuki NAKAKI	Proceedings of Czech-Japanese Seminar in Applied Mathematics 2006 209pages	October 12, 2007
COE Lecture Note Vol.7	若山 正人 中尾 充宏	九州大学産業技術数理研究センター キックオフミーティング 138pages	October 15, 2007
COE Lecture Note Vol.8	Alberto PARMEGGIANI	Introduction to the Spectral Theory of Non-Commutative Harmonic Oscillators 233pages	January 31, 2008
COE Lecture Note Vol.9	Michael I. TRIBELSKY	Introduction to Mathematical modeling 23pages	February 15, 2008
COE Lecture Note Vol.10	Jacques FARAUT	Infinite Dimensional Spherical Analysis 74pages	March 14, 2008
COE Lecture Note Vol.11	Gerrit van DIJK	Gelfand Pairs And Beyond 60pages	August 25, 2008
COE Lecture Note Vol.12	Faculty of Mathematics, Kyushu University	Consortium "MATH for INDUSTRY" First Forum 87pages	September 16, 2008
COE Lecture Note Vol.13	九州大学大学院 数理学研究院	プロシーディング「損保数理に現れる確率モデル」 — 日新火災・九州大学 共同研究 2008 年 11 月 研究会 — 82pages	February 6, 2009

## シリーズ既刊

Issue	Author/Editor	Title	Published
COE Lecture Note Vol.14	Michal Beneš, Tohru Tsujikawa Shigetoshi Yazaki	Proceedings of Czech-Japanese Seminar in Applied Mathematics 2008 77pages	February 12, 2009
COE Lecture Note Vol.15	Faculty of Mathematics, Kyushu University	International Workshop on Verified Computations and Related Topics 129pages	February 23, 2009
COE Lecture Note Vol.16	Alexander Samokhin	Volume Integral Equation Method in Problems of Mathematical Physics 50pages	February 24, 2009
COE Lecture Note Vol.17	矢嶋 徹 及川 正行 梶原 健司 辻 英一 福本 康秀	非線形波動の数理と物理 66pages	February 27, 2009
COE Lecture Note Vol.18	Tim Hoffmann	Discrete Differential Geometry of Curves and Surfaces 75pages	April 21, 2009
COE Lecture Note Vol.19	Ichiro Suzuki	The Pattern Formation Problem for Autonomous Mobile Robots —Special Lecture in Functional Mathematics— 23pages	April 30, 2009
COE Lecture Note Vol.20	Yasuhide Fukumoto Yasunori Maekawa	Math-for-Industry Tutorial: Spectral theories of non-Hermitian operators and their application 184pages	June 19, 2009
COE Lecture Note Vol.21	Faculty of Mathematics, Kyushu University	Forum "Math-for-Industry" Casimir Force, Casimir Operators and the Riemann Hypothesis 95pages	November 9, 2009
COE Lecture Note Vol.22	Masakazu Suzuki Hoon Hong Hirokazu Anai Chee Yap Yousuke Sato Hiroshi Yoshida	The Joint Conference of ASCM 2009 and MACIS 2009: Asian Symposium on Computer Mathematics Mathematical Aspects of Computer and Information Sciences 436pages	December 14, 2009
COE Lecture Note Vol.23	荒川 恒男 金子 昌信	多重ゼータ値入門 111pages	February 15, 2010
COE Lecture Note Vol.24	Fulton B.Gonzalez	Notes on Integral Geometry and Harmonic Analysis 125pages	March 12, 2010
COE Lecture Note Vol.25	Wayne Rossman	Discrete Constant Mean Curvature Surfaces via Conserved Quantities 130pages	May 31, 2010
COE Lecture Note Vol.26	Mihai Ciucu	Perfect Matchings and Applications 66pages	July 2, 2010

## シリーズ既刊

Issue	Author/Editor	Title	Published
COE Lecture Note Vol.27	九州大学大学院 数理学研究院	Forum “Math-for-Industry” and Study Group Workshop Information security, visualization, and inverse problems, on the basis of optimization techniques 100pages	October 21, 2010
COE Lecture Note Vol.28	ANDREAS LANGER	MODULAR FORMS, ELLIPTIC AND MODULAR CURVES LECTURES AT KYUSHU UNIVERSITY 2010 62pages	November 26, 2010
COE Lecture Note Vol.29	木田 雅成 原田 昌晃 横山 俊一	Magma で広がる数学の世界 157pages	December 27, 2010
COE Lecture Note Vol.30	原 隆 松井 卓 廣島 文生	Mathematical Quantum Field Theory and Renormalization Theory 201pages	January 31, 2011
COE Lecture Note Vol.31	若山 正人 福本 康秀 高木 剛 山本 昌宏	Study Group Workshop 2010 Lecture & Report 128pages	February 8, 2011
COE Lecture Note Vol.32	Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University	Forum “Math-for-Industry” 2011 “TSUNAMI-Mathematical Modelling” Using Mathematics for Natural Disaster Prediction, Recovery and Provision for the Future 90pages	September 30, 2011
COE Lecture Note Vol.33	若山 正人 福本 康秀 高木 剛 山本 昌宏	Study Group Workshop 2011 Lecture & Report 140pages	October 27, 2011
COE Lecture Note Vol.34	Adrian Muntean Vladimír Chalupecký	Homogenization Method and Multiscale Modeling 72pages	October 28, 2011
COE Lecture Note Vol.35	横山 俊一 夫 紀恵 林 卓也	計算機代数システムの進展 210pages	November 30, 2011
COE Lecture Note Vol.36	Michal Beneš Masato Kimura Shigetoshi Yazaki	Proceedings of Czech-Japanese Seminar in Applied Mathematics 2010 107pages	January 27, 2012
COE Lecture Note Vol.37	若山 正人 高木 剛 Kirill Morozov 平岡 裕章 木村 正人 白井 朋之 西井 龍映 柴 伸一郎 穴井 宏和 福本 康秀	平成 23 年度 数学・数理科学と諸科学・産業との連携研究ワーク ショップ 拡がっていく数学 ～期待される“見えない力”～ 154pages	February 20, 2012

## シリーズ既刊

Issue	Author/Editor	Title	Published
COE Lecture Note Vol.38	Fumio Hiroshima Itaru Sasaki Herbert Spohn Akito Suzuki	Enhanced Binding in Quantum Field Theory 204pages	March 12, 2012
COE Lecture Note Vol.39	Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University	Multiscale Mathematics: Hierarchy of collective phenomena and interrelations between hierarchical structures 180pages	March 13, 2012
COE Lecture Note Vol.40	井ノ口順一 太田 泰広 寛 三郎 梶原 健司 松浦 望	離散可積分系・離散微分幾何チュートリアル 2012 152pages	March 15, 2012
COE Lecture Note Vol.41	Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University	Forum “Math-for-Industry” 2012 “Information Recovery and Discovery” 91pages	October 22, 2012
COE Lecture Note Vol.42	佐伯 修 若山 正人 山本 昌宏	Study Group Workshop 2012 Abstract, Lecture & Report 178pages	November 19, 2012
COE Lecture Note Vol.43	Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University	Combinatorics and Numerical Analysis Joint Workshop 103pages	December 27, 2012
COE Lecture Note Vol.44	萩原 学	モダン符号理論からポストモダン符号理論への展望 107pages	January 30, 2013
COE Lecture Note Vol.45	金山 寛	Joint Research Workshop of Institute of Mathematics for Industry (IMI), Kyushu University “Propagation of Ultra-large-scale Computation by the Domain-decomposition-method for Industrial Problems (PUCDIP 2012)” 121pages	February 19, 2013
COE Lecture Note Vol.46	西井 龍映 栄 伸一郎 岡田 勘三 落合 啓之 小磯 深幸 斎藤 新悟 白井 朋之	科学・技術の研究課題への数学アプローチ —数学モデリングの基礎と展開— 325pages	February 28, 2013
COE Lecture Note Vol.47	SOO TECK LEE	BRANCHING RULES AND BRANCHING ALGEBRAS FOR THE COMPLEX CLASSICAL GROUPS 40pages	March 8, 2013
COE Lecture Note Vol.48	溝口 佳寛 脇 隼人 平坂 貢 谷口 哲至 鳥袋 修	博多ワークショップ「組み合わせとその応用」 124pages	March 28, 2013



## シリーズ既刊

Issue	Author/Editor	Title	Published
COE Lecture Note Vol.49	照井 章 小原 功任 濱田 龍義 横山 俊一 穴井 宏和 横田 博史	マス・フォア・インダストリ研究所 共同利用研究会 II 数式処理研究と産学連携の新たな発展 137pages	August 9, 2013
MI Lecture Note Vol.50	Ken Anjyo Hiroyuki Ochiai Yoshinori Dobashi Yoshihiro Mizoguchi Shizuo Kaji	Symposium MEIS2013: Mathematical Progress in Expressive Image Synthesis 154pages	October 21, 2013
MI Lecture Note Vol.51	Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University	Forum “Math-for-Industry” 2013 “The Impact of Applications on Mathematics” 97pages	October 30, 2013
MI Lecture Note Vol.52	佐伯 修 岡田 勘三 高木 剛 若山 正人 山本 昌宏	Study Group Workshop 2013 Abstract, Lecture & Report 142pages	November 15, 2013
MI Lecture Note Vol.53	四方 義啓 櫻井 幸一 安田 貴徳 Xavier Dahan	平成25年度 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 共同利用研究会 安全・安心社会基盤構築のための代数構造 ～サイバー社会の信頼性確保のための数理学～ 158pages	December 26, 2013
MI Lecture Note Vol.54	Takashi Takiguchi Hiroshi Fujiwara	Inverse problems for practice, the present and the future 93pages	January 30, 2014
MI Lecture Note Vol.55	栄 伸一郎 溝口 佳寛 脇 隼人 洪田 敬史	Study Group Workshop 2013 数学協働プログラム Lecture & Report 98pages	February 10, 2014
MI Lecture Note Vol.56	Yoshihiro Mizoguchi Hayato Waki Takafumi Shibuta Tetsuji Taniguchi Osamu Shimabukuro Makoto Tagami Hirotake Kurihara Shuya Chiba	Hakata Workshop 2014 ~ Discrete Mathematics and its Applications ~ 141pages	March 28, 2014
MI Lecture Note Vol.57	Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University	Forum “Math-for-Industry” 2014: “Applications + Practical Conceptualization + Mathematics = fruitful Innovation” 93pages	October 23, 2014
MI Lecture Note Vol.58	安生健一 落合啓之	Symposium MEIS2014: Mathematical Progress in Expressive Image Synthesis 135pages	November 12, 2014

## シリーズ既刊

Issue	Author/Editor	Title	Published
MI Lecture Note Vol.59	西井 龍映 岡田 勘三 梶原 健司 高木 剛 若山 正人 脇 隼人 山本 昌宏	Study Group Workshop 2014 数学協働プログラム Abstract, Lecture & Report 196pages	November 14, 2014





**Institute of Mathematics for Industry**  
Kyushu University

九州大学マス・フォア・インダストリ研究所  
九州大学大学院 数理学府

〒819-0395 福岡市西区元岡744 TEL 092-802-4402 FAX 092-802-4405  
URL <http://www.imi.kyushu-u.ac.jp/>