

疫学理論で使われる再生方程式と削減対策の効果について

- 発症前の感染と無症状感染者を考慮した場合 -

13, May, 2020

1 概要

疫学理論で用いられる再生方程式 (Renewal Equation) の解説を行い、それに基づき、接触削減、感染者の発見と隔離、接触追跡などの対策の効果を評価した。COVID-19 に関して知られている平均的なパラメータを用いて計算し、発症前から感染能力を持つことや、無症状者 (不顕性感染者) も僅かであるが感染能力があることなどを考慮すると、この感染症の対策の難しさが明らかとなった。接触削減を全く行わない場合、有症者の発見と接触追跡だけでは、爆発を止めることは非常に困難であることが分かる。一方、接触率を 6 割削減した場合でも、有症者とその濃厚接触者の追跡がともに 3 割以上成功すれば、爆発は止めることが可能であり、さらに接触追跡の成功率が 8 割あれば、接触削減が 6 割でも実効再生産数は 0.5 まで小さくできることが計算から推定され、複数の対策を組み合わせることが効果的であることが分かった。

2 再生過程の方程式

ここでは、感染ダイナミクスを簡略化した SIR モデルではなく、疫学理論で使われている再生方程式 (Renewal Equation) の解説とそれに基づいて、対策の効果を評価することを試みる。

再生方程式は、再生過程を記述する方程式の一種であり、疫病の広がりや人口の再生産、待ち行列の解析や機械部品の故障解析などに用いられる方程式である。疫学の問題では、時刻 t における新規感染者数 $I(t)$ は、 τ 日前の過去の新規感染者数を $I(t-\tau)$ を用いて、次の式で表される。

$$I(t) = \int_0^{\infty} \beta(\tau) I(t-\tau) d\tau \quad (1)$$

ここで、 $\beta(\tau)$ は、一人の感染者が時刻 0 で感染した場合、その τ 時間後に平均的に感染させる人数を表しており、Serial Interval (2 次感染までの期間) と呼ばれる。一般に時間が経てば感染力はなくなると仮定して良いので、 $\beta(\tau)$ は、 $\tau \rightarrow \infty$ で 0 になる関数である。一人の人が感染させる合計人数の平均は、基本再生産数 R_0 と呼ばれるが、定義から $\beta(t)$ を全時間にわたって積分すれば R_0 に等しい。

$$R_0 = \int_0^{\infty} \beta(\tau) d\tau \quad (2)$$

上の (1) 式は、疫病の感染を表す SIR (または SI) 方程式と部分的に似ているが、SIR 方程式は微分方程式なのに対して、再生過程方程式は積分方程式になっている。 $\beta(\tau)$ は潜伏期も含めて、感染者の発症から回

復までの感染能力の時間変化を表すことができるので、感染の増幅期に関してはより実際的な方程式といえることができる。疫学モデルで再生方程式を用いる場合は、 $I(t)$ が指数関数的に増加している場合を考える。 $I(t) = I_0 e^{\lambda t}$ とおいて (1) 式に代入すると、

$$I_0 e^{\lambda t} = \int_0^{\infty} I_0 e^{\lambda(t-\tau)} \beta(\tau) d\tau = I_0 e^{\lambda t} \int_0^{\infty} e^{-\lambda\tau} \beta(\tau) d\tau \quad (3)$$

より、両辺を $I_0 e^{\lambda t}$ で割って、以下の式を得る。

$$1 = \int_0^{\infty} e^{-\lambda\tau} \beta(\tau) d\tau = R_0 \int_0^{\infty} e^{-\lambda\tau} w(\tau) d\tau \quad (4)$$

ここで、 $w(\tau)$ は積分が 1 になるように $\beta(\tau)$ を規格化した関数であり、次の関係がある。

$$1 = \int_0^{\infty} w(\tau) d\tau, \quad \text{ただし、} \quad R_0 w(\tau) = \beta(\tau) \quad (5)$$

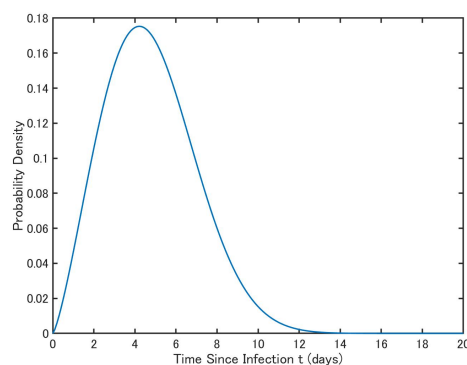
(4) 式は、 $\beta(\tau)$ が (1) 式の解として指数 r の指数関数的成長をもたらすのであれば、 $\beta(\tau)$ に指数関数的に減衰する関数 $e^{-\lambda\tau}$ の重みを掛けて平均すれば互いに打ち消して 1 になるべきことを意味している。

(4) 式から、 R_0 は次のように表すことができる。

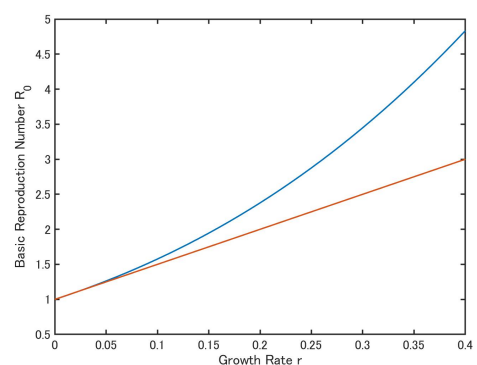
$$R_0 = 1 / \int_0^{\infty} e^{-\lambda\tau} w(\tau) d\tau = 1 / M(-\lambda) \quad (6)$$

ここで、 $M(-\lambda)$ は $w(\tau)$ のラプラス変換（あるいはモーメント母関数） $M(s)$ の $s = -\lambda$ における値を表す。

COVID-19 の Serial Interval として、西浦氏等の論文 (1) にある平均 4.8 日、分散 2.3 日の Weibull 分布（およそ $\eta = 4.78, p = 2.21$ の Weibull 分布に相当する）を採用することにする（図 1 [a]）。(6) 式に基づき、増加指数 λ と基本再生産数 R_0 の関係を青線でプロットしたのが、図 1 [b] である。参考のために、SIR モデルの場合の関係式 $R_0 = 1 + \lambda/\gamma$ で $\gamma = 0.2$ と置いた場合を赤線で示している。 λ の値が大きいほど、再生方程式の方が SIR モデルよりも R_0 の値が大きくなっていることがわかる。



[a] 感染時間分布：平均 4.8 日、分散 2.3 日
(Weibull 分布、 $\eta = 4.78, p = 2.21$)



[b] 増加指数と基本再生産数 R_0
(青：再生過程方程式、赤：SIR 方程式)

図 1 Serial Interval と基本再生産数、指数関数的増大率の関係

3 感染対策の効果について

以下では、感染防止のための対策の効果について、再生方程式を用いて考えてみよう。(2) および (6) 式における R_0 を、感染者の一日あたりの接触率を c 、接触する可能性のある未感染者の数を S とおき、2つの積として $\beta(t) = cSw(\tau)$ と書くと、次のようになる。

$$R_0 = cS \int_0^{\infty} w(\tau) d\tau \quad (7)$$

すると (1) 式は次のように表される。

$$I(t) = cS \int_0^{\infty} w(\tau) I(t - \tau) d\tau \quad (8)$$

接触回数の削減率を r ($0 < r < 1$) とおき、さらに、感染者を発見し隔離する確率を q とおくと、対策の効果は次のように表すことができる。

$$I(t) = rcS \int_0^{\infty} w(\tau)(1 - qs(\tau)) I(t - \tau) d\tau \quad (9)$$

ここで $s(\tau)$ は、時刻 τ までに症状が出た感染者の累積数である（最大を 1 に規格化してあることに注意）。すなわち (9) 式は、発症したの人のうち、 q だけの割合で市中感染者が隔離され、他に感染させないため、 $qs(\tau)I(t - \tau)$ を (8) 式の右辺から差し引いていることに相当している。簡単な場合で説明すると、もし感染者を全員発見し（つまり、 $q = 1$ ）、かつ全員が潜伏期間を過ぎていれば ($s(\tau) = 1$)、 $1 - qs(\tau) = 0$ となり、次の時刻には新規感染者数がゼロとなることを意味している。

実効再生産数 R_t を対策後の実質的な再生産数と考えると、このモデルでは次のように表せる。

$$R_t = rcS \int_0^{\infty} w(\tau)(1 - qs(\tau)) d\tau = rR_0(1 - q\theta) \quad (10)$$

ただし、

$$\theta = \int_0^{\infty} \beta(\tau)s(\tau) d\tau / \int_0^{\infty} \beta(\tau) d\tau \quad (11)$$

である。ここで、文献 (2) (2) に従い、 R_0^{sy} を有症者の寄与、 R_0^{asy} を無症状者の寄与と考えて、 $R_0^{sy} = \int_0^{\infty} \beta(\tau)s(\tau) d\tau$ 、 $R_0^{asy} = \int_0^{\infty} \beta(\tau)(1 - s(\tau)) d\tau$ とおくと、 θ はこれらの比 $\theta = \frac{R_0^{sy}}{R_0^{sy} + R_0^{asy}}$ になっていることがわかる。

$s(\tau)$ の関数形は、観測データから計算すべきものであるが、現時点ではデータが取得できないので、WHO などで報告されている潜伏期間の平均値 5.1 日から、簡単のため、 $s(\tau) = 1 - e^{-\nu\tau}$ （ただし、 $\nu = 1/5.1$ ）と置いて、 θ を計算すると $\theta = 0.57$ という値が得られる。これを用いて、接触削減率 r と有症者に対する感染者発見率 q をパラメータとして実効再生産数をプロットしたものが図 2 である。この図より、接触削減を全く行わない場合は、発症者を即時に全員発見して隔離しても ($q = 1$)、 R_t は 1 以下にならず、爆発を止めることは不可能であり、感染追跡により、濃厚接触者を発症前に隔離する必要性が明らかとなる。

(10) 式から、仮に接触率の削減を全く行わず ($r = 1$)、有症の感染者の発見率 q が 1 とした場合に、実効再生産数を 1 以下にするための条件が得られる。 $R_t < 1$ の条件から、発症後の感染者の寄与である θ と R_0 の

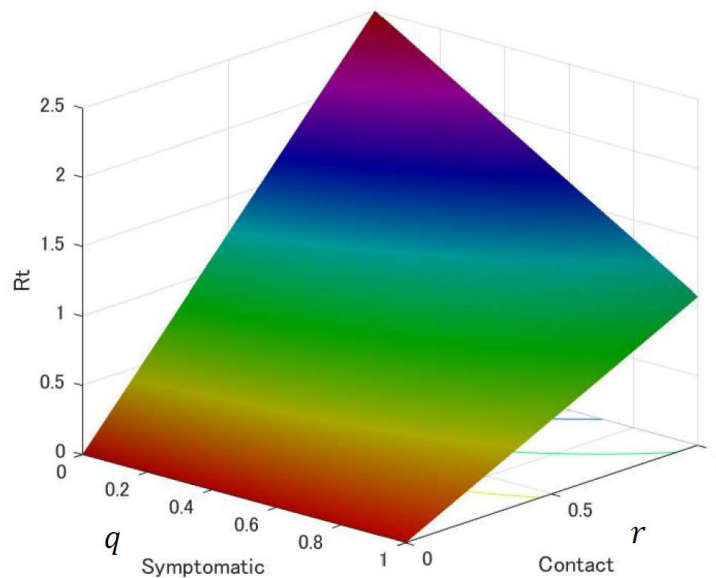


図2 感染者発見率と接触削減率に対する実効再生産数 (Renewal 方程式)

間に、 $\theta_c > 1 - 1/R_0$ の関係があり、 θ がこの値 θ_c 以下であると、有症となってから直ちに全ての感染者を隔離できたとしても、感染爆発が抑えられないことを意味している。 $R_0 = 2.5$ を代入すると、 $\theta_c = 0.6$ となり、上で求めた値 $\theta = 0.57$ から、有症の全ての感染者の隔離では不十分であり、感染者が接触した人を追跡して隔離するための、感染追跡が必要となることは上で述べたとおりである。逆に言えば、感染経路が不明の感染者が増えてしまい、全ての感染者およびその接触者を追跡できる割合が6割を超えてしまうと、感染爆発は止められず、接触率削減による対策が必要となるため、 θ_c は、ロックダウン等の発令や解除を行う際の一つの基準となり得る量である。

4 無症状者（不顕性感染者）と感染追跡を考慮した場合の効果

以上で述べた対策効果の評価では、無症状者（不顕性感染者）も有症者と同等の感染力を持つとして、削減効果が両者の比率 θ で決まるとしたため、有症者の発見だけではあまり大きな削減効果が得られなかった。しかし実際は、無症状者が感染させる確率は、有症者に比べて低いと考えられており、その効果を考慮する必要がある。また、有症者も発症の2日前程度から感染能力を持つことが分かっている。発症者と発症前の感染者は、発見方法も一般に異なるため、発症前の感染者と発症後の感染者を分けて考える方が便利である。さらに、スマホのアプリを使うと、感染経路追跡により、発症の2日前に接触した人も時間遅れなく、かつ発症前に隔離できる可能性があるため、その点も考慮する必要がある。

Ferretti 等の論文 (3) に従い、感染に寄与するいくつかの効果の基本再生産数 R_0 への寄与として分けて記述すると、次のようになる。

$$R_0 = R_a + R_p + R_s + R_e \quad (12)$$

ここで、 R_a は無症状者からの感染、 R_p は発症前の感染者からの感染、 R_s は発症者からの感染、 R_e は環境からの感染をそれぞれ表している。それぞれの効果を Serial Interval $\beta(t)$ への寄与として次のように書く。

(以下では、簡単のために、しばらくの間、 R_e を無視することにする。 R_e は上記の論文では、全体の 10% 程度の寄与と仮定されている。)

$$\beta(\tau) = (1 - P_s)\beta_a(\tau) + P_s(1 - s(\tau))\beta_p(\tau) + P_s s(\tau)\beta_s(\tau) \quad (13)$$

ここで、 P_s は有症者の割合を、 $\beta_a, \beta_p, \beta_s$ はそれぞれ、無症状者、発症前、発症後の感染者の Serial Interval を表す。以下では、 $\beta_a = x_a \beta_s$ と仮定する。つまり、無症状者の感染能力は、有症者に比べて x_a 倍だけ小さく関数形は同じと仮定する。また、 $\beta_p = \beta_s$ としてよい。Serial Interval が観測されているのは、有症者から 2 次感染して有症となった場合の感染 β_{ss} であると考えられるので、 $\beta_{ss}(\tau) \equiv P_s \beta_s(\tau)$ とおくと、次のようになる。

$$\beta(\tau) = \frac{(1 - P_s)}{P_s} x_a \beta_{ss}(\tau) + (1 - s(\tau))\beta_{ss}(\tau) + s(\tau)\beta_{ss}(\tau) \quad (14)$$

ここで、 $\beta_{ss}(\tau) = cS w(\tau)$ とおき、1 で用いた COVID-19 の Serial Interval を使うと、基本再生産数は次のように表せる。

$$R_0 = cS \int_0^{\infty} \left[\frac{1 - P_s}{P_s} x_a w(\tau) + (1 - s(\tau))w(\tau) + s(\tau)w(\tau) \right] d\tau \quad (15)$$

次に、接触の削減率を r 、有症者の発見率を q_s 、スマホアプリやマニュアルによる接触追跡により、二次感染者が発症する前に自宅待機される確率を q_p とおくと、実効再生産数は次のように書くことができる。

$$R_t = rcS \int_0^{\infty} \left[\frac{1 - P_s}{P_s} x_a w(\tau) + (1 - q_p)(1 - s(\tau))w(\tau) + (1 - q_s)s(\tau)w(\tau) \right] d\tau \quad (16)$$

これより最終的な結果として、

$$R_t = rR_0 \left\{ \frac{1 - P_s}{P_s} x_a + 1 - q_p(1 - \theta) - q_s\theta + P_e \right\} \quad (17)$$

が得られる。ただし、ここで P_e は環境由来の感染の効果を表すが、簡単のため R_0 の 10% を占めると仮定し、定数として追加している。

次に、無症状者の比率を知る必要がある。[オックスフォード大学のサイト](#)によれば、各国のデータによりその比率は、5% から 80% の間と大きくばらついており、5 月 11 日の時点では、大規模な抗体検査が行われないう限り、本当の数は分からないと言われている。そのため、ここでは中央値を取り、40% ($P_s = 0.6$) の値を用いることにする。文献 (3) で採用されている値、 $x_a = 0.1$ を用いて (17) 式から計算した結果が図 3 である。左上から [a] 削減率 0 ($r = 1.0$)、[b] 削減率 2 割 ($r = 0.8$)、[c] 削減率 4 割 ($r = 0.6$)、[d] 削減率 6 割 ($r = 0.4$) の場合について、有症者を発見する確率 (q_s) と発症前の感染者を追跡により発見する確率 (q_p) を変えて、有効再生産数 R_t を色で表したものである ($R_t = 1.0, 0.7, 0.5$ の等高線も表示している)。

これより言えることは、接触削減が全くない場合は、感染追跡がほぼ完璧でも爆発を止めることは非常に困難であることである。削減が 2 割の場合は、 q_s, q_p とも 85% 以上の確率で成功させないと爆発を止められない。また、削減が 4 割の場合は、 q_s, q_p とも 8 割の確率で成功させると $R_t = 0.7$ に下げることができる。さらに、接触率を 6 割削減した場合は、有症者とその濃厚接触者の追跡がともに 3 割以上成功すれば、爆発は止めることが可能であり、接触追跡の成功率が 8 割あれば、接触削減が 6 割でも実効再生産数は 0.5 まで小さくできることが計算から推定される。このことから、感染経路が不明の感染者の比率が十分低く (例えば 2 割以下であり)、スマホのアプリなどのデジタル技術の利用で接触追跡を迅速にすることで、迅速に感染者数を減らすのに役立つことが分かる。

なお、以上の解析において、先に (S-1) で述べた SIQR モデルに比べて、一部やや厳しい結果となっているのは、無症状者や発症前の感染者、環境の効果を分けて新たに考慮したためである。一方で、削減率があまり大きくなくとも、接触追跡や特にスマホのアプリなどと併用することで、 R_t の値を下げ、新規感染者数の減少を早めることが可能である。

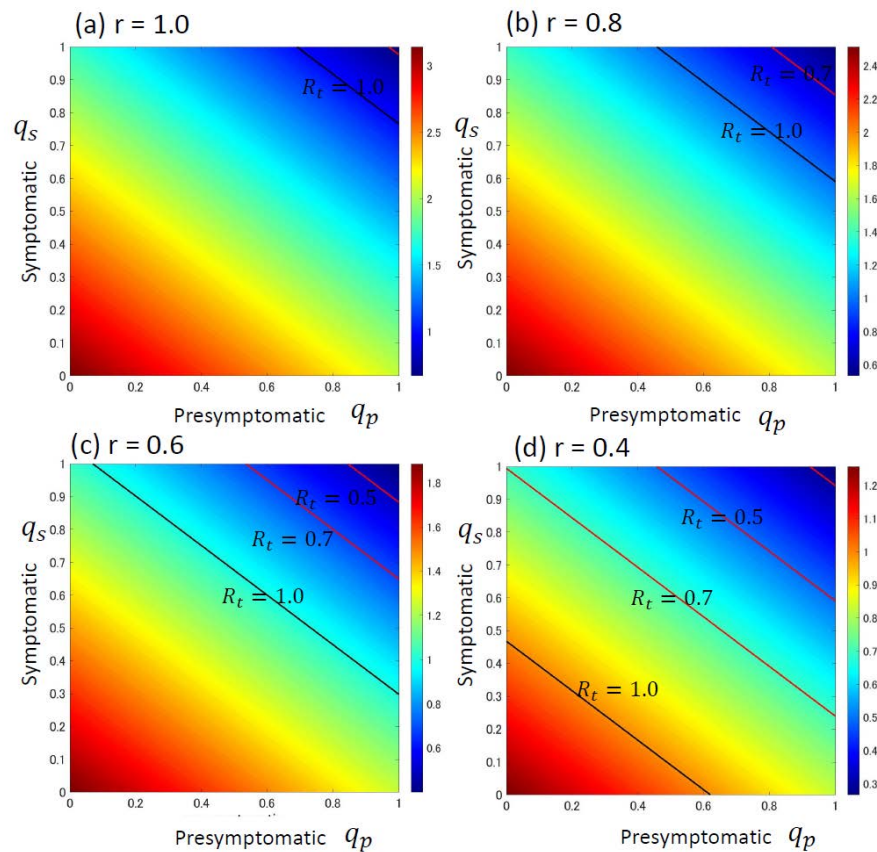


図3 感染追跡と接触削減率に対する実効再生産数 (Renewal 方程式) [a] 削減率 0 ($r=1.0$) [b] 削減率 2 割 ($r=0.8$) [c] 削減率 4 割 ($r=0.6$) [d] 削減率 6 割 ($r=0.4$)

参考文献

- [1] H. Nishiura et al., Int. J. Infectious Diseases 93 (2020) 284–286
- [2] C. Fraser et al., PNAS, 101, 6146 (2004).
- [3] L. Ferretti et al., Science 10.1126/science.abb6936 (2020).

佐野 雅己 (Masaki Sano)