

感染症数理モデルと COVID-19

稲葉 寿

Key words : COVID-19, 感染症数理モデル, 集団免疫, 基本再生産数, 検査と隔離

今回の新型コロナ流行 (COVID-19) は, 感染の規模とスピードからみれば, 100 年前のスペイン・インフルエンザに比肩すべきパンデミックであろうが, 100 年前との大きな違いは科学的な対抗策の進歩である。ワクチン開発や治療法のようなハード面での劇的な進歩はいうまでもないが, マスクや手洗い, 行動制限, 社会的距離拡大, ロックダウンなどの非薬剤的流行抑制政策は, 一見すると非常に原始的で 100 年前と変わらないようにみえるが, そうした政策の効果を測定, 検証することが, 経済的影響まで含めて数理・データ分析によって可能となってきたことは, 実は大きな進歩だったといえる。

スペイン・インフルエンザ流行当時においては, “感染” による流行という事実がわかっているが, 流行ダイナミクスを定量的に記述する数学的手段がなかったため, 行動変容, 防御処置によって変化する流行の行方を見通すことができなかった。そうした状況を打開する革新的アイデアが感染症数理モデルであった。ここで注目すべきは, “数理モデル” という言葉で意味しているものは, 静態的・記述統計的数理ではなく, “動的システム” (微分・差分方程式) による現象のモデル化にほかならないということである。以下では, 今回の COVID-19 において注目された 2 つの論点, すなわち集団免疫論の意義と検査・隔離政策

の有効性を, 最も単純な常微分方程式による SIR モデルを通じて論じてみたい。ただし, 数学的詳細については拙著^{1,2)}を参照していただきたい。

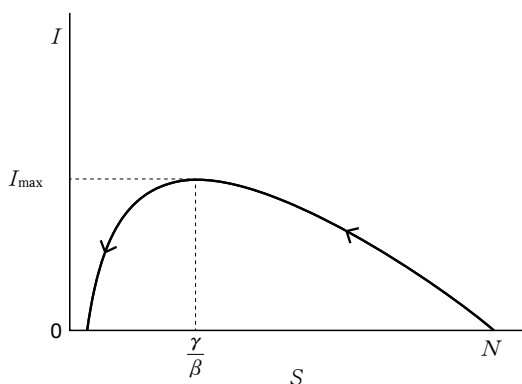
I. SIR モデルと集団免疫論

いま, サイズ N の封鎖人口を想定して, $S(t)$ を時刻 t における感受性人口サイズ, $I(t)$ を感染人口サイズ, $R(t)$ を感染から回復して免疫化された人口サイズとすれば, Kermack-McKendrick の SIR モデルは以下のように定式化される³⁾:

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

ここで, β は感染伝達係数, γ は回復率であり, タイムスケールが違うために人口学的な要素 (出生, 死亡, 移動) は無視している。 βN はサイズ $N=S+I+R$ の感受性個体群におかれた感染 1 個体の単位時間における平均接触数と 1 回の接触あたりの感染成功確率の積であり, 単位時間に生産する二次感染者数を与える。

このとき, 感染者や回復者のいない定常状態は $(S, I, R) = (N, 0, 0)$ であるが, そこでの線形化方程式は,

図 1 S - I 相平面における軌道

$$\frac{dy}{dt} = \beta Ny - \gamma y \quad (\text{式 } 2)$$

となる。 y は初期の感染人口サイズであり、基本再生産数は、

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma} \quad (\text{式 } 3)$$

として得られる。実際、 R_0 は 1 人の感染者がその全感染性期間のあいだに生産する二次感染者の平均数にほかならない⁴⁾。初期感染者の増加率は $r = \beta N - \gamma$ であるから、 $r = \gamma(R_0 - 1)$ となる。成長率の正負は $R_0 - 1$ の正負に対応している。すなわち、 $R_0 > 1$ であれば感染症のない平衡状態 $(N, 0, 0)$ は不安定になり流行の拡大が始まるが、 $R_0 < 1$ であれば安定であり、感染者数は自然減衰する。これが侵入の閾値原理にほかならない。

ワクチンによる感受性人口の免疫化の割合を $\epsilon \in [0, 1]$ としよう。このとき、部分免疫化されたホスト集団の平衡状態は $((1-\epsilon)N, 0, \epsilon N)$ となる。この定常状態における線形化方程式は、 $S \sim (1-\epsilon)N$ と置くことで、

$$\frac{dy}{dt} = \beta(1-\epsilon)Ny - \gamma y \quad (\text{式 } 4)$$

となるため、その実効再生産数(何らかの介入行為がある場合や、流行途中の二次感染者再生産数)は、

$$R_e = (1-\epsilon)\frac{\beta N}{\gamma} = (1-\epsilon)R_0 \quad (\text{式 } 5)$$

となる。したがって、 $R_e < 1$ となるように ϵ を選べば、感染症の侵入は防ぐことができることになるため、

$$\epsilon > \epsilon^* := 1 - \frac{1}{R_0} \quad (\text{式 } 6)$$

となればよい。このとき、 ϵ^* を臨界免疫化割合(集団免疫閾値)と呼ぶ。すなわち、 ϵ^* より大きな割合の感受性ホスト人口が免疫化されれば、流行は起きない。この閾値 ϵ^* は、社会的距離拡大政策によって、伝達係数 β が $(1-\epsilon)\beta$ に置き換えられたと想定する場合も同じである。

集団免疫閾値を流行における免疫獲得という側面からみてみよう。(式 1)において、 dI/dt を dS/dt で割れば、 (S, I) 相平面上の軌道方程式として、

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\gamma}{\beta S} \quad (\text{式 } 7)$$

が得られる。これは簡単に積分できて、 C を積分定数とすれば、

$$I = -S + \frac{\gamma}{\beta} \log S + C \quad (\text{式 } 8)$$

という軌道方程式を得る。いま、初期感染者がゼロとなる極限軌道として、 $(S, I) = (N, 0)$ を通る軌道を考えると、 $C = N - (\gamma/\beta) \log N$ であり、

$$\frac{I}{N} = 1 - \frac{S}{N} + \frac{1}{R_0} \log \frac{S}{N} \quad (\text{式 } 9)$$

を得る。これは、罹患割合 I/N を感受性人口割合 S/N の関数としてみた式にほかならない。この極限軌道は、 $R_0 > 1$ のとき $I=0$ となる N 以外の根 $S_\infty > 0$ を持つ。このとき、 $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty$ 、 $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ であるから、(式 9)において $t \rightarrow \infty$ とすれば、

$$\frac{S_\infty}{N} = 1 + \frac{1}{R_0} \log \frac{S_\infty}{N} \quad (\text{式 } 10)$$

となる。最終的に罹患した人の割合として、最終規模 p (final size/attack rate) を

$$p := \frac{N - S_\infty}{N} = 1 - \frac{S_\infty}{N} \quad (\text{式 } 11)$$

とすれば、(式 10) から、最終規模方程式

$$1 - p = e^{-R_0 p} \quad (\text{式 } 12)$$

を得る。この方程式から、 $R_0 > 1$ を与えたときの最終規模の下限が決定される。

また、 $R_0 > 1$ であれば、解軌道 $I = I(S)$ は時間と共に増加して、 $S^* = \gamma/\beta$ において最大値をとり、その後減少に転ずる(図 1)。この流行ピークにおいて感受性人口の割合は、

$$\frac{S^*}{N} = \frac{1}{R_0} \quad (\text{式 } 13)$$

になる。すなわち、全人口が感受性の状態から感受性人口割合が $1/R_0$ 以下になるということは、流行による獲得免疫割合が $1 - 1/R_0 = \epsilon^*$ 以上となることであり、そこまでくると流行は自然減衰に向かうことを意味している。

このピーク時点以降、残った感受性人口における感染者の再拡大はない。一方、非薬剤的制御によって β を低下させることにより、人為的に流行を収束させても、残された感受性人口割合が $1/R_0$ を超えているならば、感染因子の侵入によって流行の再燃が起きる。結局のところ、感受性人口が臨界サイズ以下になるまで、制御と再流行が反復することになる。

介入行為のない自然な流行軌道においては、ピーク時点で流行の拡大は止まるが、流行は減衰しながら持続するため、最終規模は集団免疫閾値よりはるかに大きい。例えば、COVID-19 において想定されたように、 $R_0 = 2.5$ であれば臨界免疫化割合は 60% であるが、最終規模は 90% である。そこで、仮にこのモデルを 1 億 2,600 万の日本人人口が感受性であるとして適用すれば、最終的な罹患規模は 1 億人を超え、その致命割合を 0.5% とすれば、50 万以上の死者が出ると概算されることになる。

以上が古典的な集団免疫論であるが、COVID-19 においては、2020 年春の段階で、獲得免疫による集団免疫化に関しては、観測された基本再生産数から (式 6) によって計算される古典的な集団免疫閾値よりも、ずっと低いところに閾値があるのではないかという議論が幾つかあらわれた^{5,6)}。これらの研究は、内的異質性を持つホスト集団における流行においては、高い感受性を持つ集団から選択的に流行が発生することで、より低い感受性集団が残されていき、一様な集団よりも低い累積感染者割合で閾値が達成されることを示唆している。このような想定は合理的であるが、現実の人口に対する定量的な評価が可能な状態ではなく、集団免疫論の基礎は意外に曖昧である。實際上、流行抑制の“最適政策”を構想し得るほどには、われわれは複雑大規模なホスト人口

の行動学的、免疫学的な異質性を理解しているとはいえない。

更に、免疫の減衰を考えれば、流行の様相は変わってくる。既に幾つか報告されているように、SARS-CoV-2 の感染から回復しても再感染があるようであるが、再感染がある場合、再感染感受性の程度によっては、流行がエンデミックとなることが数理モデルによって予想される^{7,8)}。

II. 大量検査と隔離

わが国の感染症対策における 1 つの重要な争点は、PCR 検査を一般人口に対して大量に実施して流行制御を行うかどうか、ということであった。中国、台湾、オーストラリア、ニュージーランドなどでは、流行の初期から大量検査 (massive testing) を導入して、流行の抑え込みに成功している。わが国では、接触者調査によるクラスター対策が当初から重視され、事前の有病率の低い人口に対する普遍的な大量検査は多くの偽陽性を生み出し、医療提供体制に対して過負荷となるとする否定的な議論によって補強されることで、当初から大量検査・隔離が流行抑制手段として選択されなかった⁹⁾。

しかしながら、動的モデルの立場からすれば、これはポイントを外した議論である。陽性者発見・隔離過程が実装されることによって、流行ダイナミクスにおける感染ゼロの平衡状態が安定化することが大事なのである。更に、実際には、中国やオーストラリアにおける大量 PCR 検査の結果から推定される検査特異度は、0.9999 以上という非常に高い値を示しており、検体汚染などのヒューマン・エラーなどが無い限り、PCR 検査の特異度は、おおむね 100% (偽陽性はおおむねゼロ) であるという指摘がなされてきている¹⁰⁾。そのような場合には、偽陽性者による過負荷の問題は起きない。

大量検査の流行抑止手段としての有効性に関しては、國谷・稲葉^{2,11)} が定常的な検査による隔離政策の効果を数理モデル (SEIR モデル) によって検討している。実効再生産数 R_e に対する検査率と社会的距離拡大政策の効果をみると、図 2 に示すように、検査率 k がおよそ 0.23 (平均的に

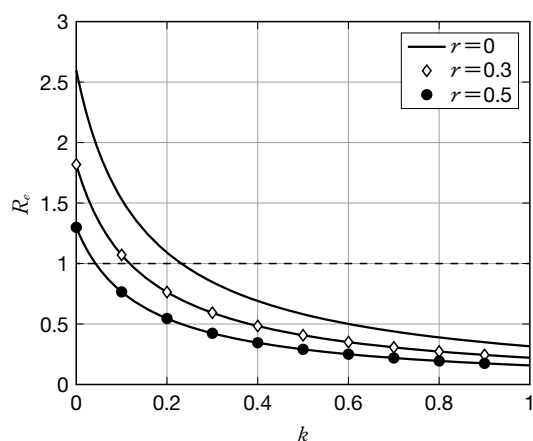


図 2 異なる社会距離拡大政策 ($r=0, 0.3, 0.5$) のもとでの検査隔離の検査率 k に対する実効再生産数 R_e 。²⁾

4-5 日に 1 回の頻度) 以上であれば, 検査・隔離のみで $R_e < 1$ であり, 流行の制御が可能と考えられる。特に, 検査率 k に対して R_e が下に凸で減少していることに注意すると, 検査率がもともと低い集団で検査率を高めることに大きな効果があるという示唆が得られる。更に, 社会距離拡大政策を同時に行うことで, 流行制御に必要な臨界的な検査頻度の値を実用的な水準まで低くすることができることに注目すべきである。したがって, 流行規模にかかわらず, 普遍的大量検査を行うことは, 非常に有効な制御手段であると考えられる。

おわりに

今回の緊急事態宣言やロックダウンのような非薬剂的制御手段は莫大な経済的コストが必要であり, 疫学的観点から適切な政策がかならずしも実行可能ではないし, 他の基準に照らして最適とも限らない。感染症数理モデルの社会経済変数との接合はこれまで用意されていなかったが, 現在ではようやく研究が進んできている¹²⁾。国家的規模の感染症流行のような非常事態において, 可能な社会的目標に対してどのように政策を組み合わせしていくべきかは, 社会経済的な戦略研究の問題であり, 従来の感染症数理モデルの問題意識を大きく超える課題であったといえる。

今回の新型コロナ問題を通じて, 感染症数理モデルは, 社会現象を制御する手段として認知されるという歴史的な地点に達したが, 現実の人口のあり方は複雑多様であり, とりわけ国家レベルの大規模なホスト人口が対象であれば, モデルと現実のギャップは大きい。現実を単純化した理論による最適制御が, かならずしも良い結果をもたらさないことも強調しておく必要がある¹³⁾。

しかしながら, これまで述べたように, 感染症数理モデルは流行を理解し, 合理的な対策を立案するために不可欠な思考の枠組みを提供していることはまちがいない。したがって, 現状におけるその限界を理解しながら利用していく科学的体制と, ユーザーのリテラシーを涵養していくことが重要であろう。とりわけ感染症疫学の教育と行政の現場においては, 数理モデル分析を標準的なツールとして定着させ, より現象に肉薄した実践的な方法論として鍛えていく必要があるだろう。

●文 献

- 1) Inaba H : Age-Structured Population Dynamics in Demography and Epidemiology, Springer, Singapore, 2017
- 2) 稲葉 寿 (編著) : 感染症の数理モデル 増補改訂版, 培風館, 東京, 2020
- 3) Kermack WO, McKendrick AG : *Proceedings of the Royal Society*. 115A : 700-721, 1927
- 4) Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JAJ : *J Math Biol*. 28 : 365-382, 1990
- 5) Britton T, Ball F, Trapman P : *Science*. 369 : 846-849, 2020
- 6) Gomes MGM, Corder RM, King JG et al : *medRxiv*. doi : 10.1101/2020.04.27.20081893. Preprint, 2020
- 7) 稲葉 寿 : 数学セミナー. 59 : 19-25, 2020
- 8) Kermack WO, McKendrick AG : *Proceedings of the Royal Society*. 138A : 55-83, 1932
- 9) アジア・パシフィック・イニシアティブ : 新型コロナ対応民間臨時調査会 調査・検証報告書, ディスカヴァー・トゥエンティワン, 東京, 2020
- 10) 小黒一正 : PCR 検査体制の拡充と偽陽性の問題, https://www.rieti.go.jp/jp/columns/a01_0611.html, 2020
- 11) Kuniya T, Inaba H : *AIMS Public Health*. 7 : 490-503, 2020
- 12) Fujii D, Nakata T : Covid-19 and Output in Japan, RIETI Discussion Paper Series 21-E-004, 2021
- 13) 稲葉 寿 : 科学. 90 : 0909-0914, 2020