慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	異なる接触頻度を持つ個体からなる人口集団における感染症流行のモデル化について
Sub Title	Modelling infectious disease epidemic in a population consisting of individuals with different contact rates
Author	南, 就将(Minami, Nariyuki) 水野, 洸太(Mizuno, Kota) 南, 隆二(Minami, Ryuji)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2013
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 (The Hiyoshi review of the natural science). No.53 (2013. 3) ,p.23- 44
JaLC DOI	
Abstract	We formulate and analyze some mathematical models which describe infectious disease epidemic in a population containing a small sub-population of individuals with higher contact rate.
Notes	研究ノート
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20130331-0023

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Hiyoshi Review of Natural Science
Keio University No. 53, 23-44（2013）

異なる接触頻度を持つ個体からなる人口集団における感染症流行のモデル化について

南　就将*・水野洸太**・南　隆二**

Modelling Infectious Disease Epidemic in a Population Consisting of Individuals with Different Contact Rates

Nariyuki Minami, Kota Mizuno and Ryuji Minami

Summary――We formulate and analyze some mathematical models which describe infectious disease epidemic in a population containing a small sub-population of individuals with higher contact rate.

1．序論

1−1．Compartmental models

誰もが知っているように感染症は，病原体に感染した（infected）後に，体内で増殖した病原体を排出することにより感染性を持つ（Infectious）に至った個体が，その病原体に対する免疫を持たない――いいかえると感受性を持つ（Susceptible）――個体を感染させることにより人口集団の中に広がってゆく。一方，病気が致死的でない場合，感染者は一定期間の後に自然に，または治療により回復して（i）麻疹，水痘などのように免疫を獲得する（Recovered and immune）かまたは（ii）一般的な風邪または淋病などの性感染症のように再び感受性者にもどる。

このように感染症の流行をモデル化するには，まず人口集団を構成する各個体を，考察している感染症に関する状態の違いにより分類することが出発点となる。通常は人口集団をS（感

*　慶應義塾大学医学部数学教室（〒223-8521　横浜市港北区日吉4-1-1）：School of medicine, Keio University, Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223-8521, Japan
**　慶應義塾大学医学部医学科（〒160-8582　新宿区信濃町35番地）：School of medicine, Keio University, Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan [Received Sep. 25, 2012]

受性者），I（感染者）およびR（回復者あるいは除去者）の3つのカテゴリー（compartment）に分ける。さらに，感染しているがまだ他者への感染性を持つに至らない状態E（exposed）を加えることもある。そして各個体が感染症の進行に伴って，これらの分類カテゴリーをどのように移っていくかを規定することにより，様々なモデルを考えることができる。例えば上記（i）のように，回復後に免疫が獲得される感染症は$S \to I \to R$の順に状態が変わっていくから，いわゆるSIRモデルにより記述され，（ii）のような感染症はSISモデルにより記述される。その他，回復を考慮しない場合はSIモデル，またある期間の後に免疫が失われる感染症の記述にはSIRSモデルが用いられる。これらのモデルはcompartmental modelsと総称されている（Farrington［9］）。

1－2. 基本再生産数R_0

数理モデルの詳しい考察に入る前に，流行の観点から感染症を特徴づける重要なパラメータである基本再生産数（basic reproduction number）R_0について述べておく。R_0は「全員が感受性者である人口集団に一人の感染者Xが導入された場合に，Xの感染性持続期間内にXから直接感染を受ける個体（2次感染者）の数の平均値」と定義される。この定義が仮想的なものであることは，例えば麻疹についていえば全員が感受性者である人口集団など現実には存在しないことからもわかる（［9］）。またR_0の値は，感染者が排出する病原体の量，感染を受けた感受性者の体内での病原体の増殖の速さなど病気の性質により規定される一方で，人と人との接触の様式など，社会的要因の影響も受けることは明らかである。したがって，物理法則に現れる物質定数のような精度でR_0を測定することは望むべくもないが，その重要性から，特定の時期と地域における疫学データに基づいてR_0の値が見積もられている。例えば麻疹のR_0は1947–50年のイングランドとウェールズでは13から14，1960–68年のガーナでは14から15，1960–68年の東ナイジェリアでは16から17と推定されている（［9］）。

R_0の定義から明らかなように，全員が感受性である人口集団に少数の感染者が導入された場合，$R_0 > 1$なら流行が起こり，$R_0 < 1$ならば起こらない。実際，感受性者の集団が十分に大きいとすると，2次感染者のそれぞれが感染期間の終了までに平均R_0人の3次感染者を産み，以下同様にn次感染者の各々が平均R_0人の$n+1$次感染者を産むと考えられるから，第n次（第n世代）感染者数の平均はR_0^nとなるであろう。$R_0 < 1$であれば$R_0^n \to 0\ (n \to \infty)$となり流行は起こらない（あるいは急速に終息する）が，$R_0 > 1$ならば，感受性者が補充される限り平均感染者数は世代数nとともに指数関数的に増大し，大流行に至るであろう。R_0のこの性質を用いると，ワクチン接種率の目標値を決定することができる（ギセック［6］第10章）。すなわち，人口集団中に占める免疫保有者の割合が$p\,(0 < p < 1)$であるとすると，感受性者の割合は$1-p$であるから，この感染症にとっては基本再生産数が$(1-p)R_0$で置き換えられたのと同じことになる。したがって流行が起こらないためには

$$(1-p)R_0 < 1 \quad \text{あるいは} \quad p > 1 - \frac{1}{R_0}$$

でなければならないことになる。例えば麻疹の場合に $R_0=15$とすると，人口の約94％以上に免疫を与えなければ大流行は防げないことになる。

このような実用上の意義に加えて，R_0は第２節以下に見るように，数理モデルを特徴づける様々なパラメータと密接な関係を持っており，R_0と１との大小関係によりモデルの数学的な性質が大きく変わる。

1－3. 確率論的モデルと決定論的モデル

感染症の数理モデルには大きく分けて，１人の感染者から生じる２次感染者の数を確率変数とみなす確率論的モデル（stochastic model）と，人口集団中の感受性者数 S，感染者数 I 等の時間変化を微分方程式で表す決定論的モデル（deterministic model）とがある。個体レベルで考えると，人と人との接触による感染の成立は統計的現象だから，小集団（家庭，教室，事務所など）における感染症の流行を記述するには確率論的モデルが必要である。一方大きな人口集団での大規模な流行を考える際には，確率論的モデルが複雑になる一方で，感染者数の細かな統計的揺らぎよりは大局的な動きが問題になるため，少なくとも第１近似として決定論的モデルがふさわしい。しかしこの場合でも，数理モデルの定式化と解釈には集団を構成する各個体の挙動を統計的に理解することが重要であり，その際感受性者と感染者が集団の中で一様に混合していること（homogeneous mixing）が仮定される。このような単純化は極端で非現実的，という批判は当然あるのだが（ギセック［６］第10章），第１近似としての一様混合の仮定から出発して，より現実に近いモデルを構築することは可能であるし，単純なモデルの観察から得られる概念は複雑な現象を理解するためにしばしば有用である。また全寮制学校のように，よく似た活動的な個体だけからなる，境界の明確な集団においては一様混合の条件が近似的に成り立っていると考えられ，決定論的モデルによって，例えば日にちを追ってのインフルエンザの発生件数データがよく説明される（Murray［15］Figure 10.3）。感染症対策の大きな部分が予防と制御に存することを考えれば，数理モデルによる感染症流行の予測という方法はわが国においても今後もっと普及していくことが望ましい。

感染症の数理モデルに関する概説書やモノグラフは数多く出版されているが，ここでは日本語で読める稲葉（［１］，［２］），および Daley-Gani（［７］）および Diekmann-Heesterbeek（［８］）を挙げるにとどめる。

1－4. 分枝過程（branching process）

次節以下では専ら決定論的モデルのみを扱うが，ここで最も単純な確率論的モデルである分枝過程（あるいは Galton-Watson 過程）について触れておこう。

基本再生産数 R_0の定義におけるように，感受性者のみから成る集団に１人の感染者が導入された状況を考える。集団は十分に大きく，流行の進行にともなう感受性者の減少効果は無視されるものとする。また，一様混合の条件が成り立っているとすると，上記のことから感染者が接触する相手は常に感受性者であると仮定されるであろう。

初めに導入された感染者（1次感染者）が産み出す2次感染者の数をZ_2としよう。Z_2は確率変数であって，定義によりその期待値がR_0である。詳しく言うと，$Z_2=k$である確率を$p_k(k=0,1,2,\ldots)$とおくとき，$R_0=\sum_{k=1}^{\infty}kp_k$である。また$t$を実変数として$g(t)=\sum_{k=0}^{\infty}p_kt^k$により確率分布$\{p_k\}$の母関数$g(t)$を定義する。

さて，2次感染者のそれぞれが感受性者と接触することにより，Z_2と同じ確率分布に従って，互いに独立に，新たな感染者が産まれる。それらの合計が3次感染者であって，その数をZ_3とする。以下同様にZ_n人のn次感染者が産み出す新しい感染者の合計Z_{n+1}が$n+1$次感染者である。初等確率論を用いた考察により（Harris［11］，Diekmann-Heesterbeek［8］）Z_nの確率分布の母関数を$g_n(t)$とすると，$g_n(t)$は関数$g(t)$を$n-1$回合成したものになる。すなわち

$$g_2(t)=g(t),\ g_3(t)=g(g(t)),\ldots,\ g_n(t)=g(g(\cdots(g(t))\cdots)\,(n-1\text{回})\ldots \tag{1}$$

したがって$Z_n=0$となる確率をq_nとおくとき，

$$q_{n+1}=g_{n+1}(0)=g(g_n(0))=g(q_n) \tag{2}$$

が成り立つ。数列$\{q_n\}$はその意味から明らかに単調非減少で，その極限$q:=\lim_{n\to\infty}q_n$は第1次感染者の導入による感染の連鎖が最終的に途絶する確率を表す。（2）において$n\to\infty$とすればわかるように，この確率qは関係式$q=g(q)$を満たす。関数$g(t)$が単調増加かつ下に凸，$g(1)=1$，$g'(1)=\sum_{k=1}^{\infty}kp_k=R_0$であることを考慮すると，$R_0\leq 1$のとき$q=g(q)$を満たす$q$（$0\leq q\leq 1$）は$q=1$のみであることがわかる。すなわち$R_0\leq 1$なる限り感染の連鎖は確率1で途絶し，大流行には至らない。一方$R_0>1$ならば$q=g(q)$を満たすq（$0\leq q<1$）が存在するから，正の確率$1-q$で感染の連鎖は無限に進行する。このような現象は人口集団の有限性と矛盾するので現実的ではないが，$R_0\leq 1$なる分枝過程には，免疫保有率の高い集団における小規模で散発的な流行を記述するモデルとして応用の可能性がある（例えば［10］）。特に$R_0=1$の場合（臨界的という）には，最終的な感染者数$Z=1+Z_2+Z_3+\cdots$の確率分布は，初めに与えられた確率分布$\{p_k\}$の詳細に依らないベキ乗法則

$$P(\mathrm{Z}=N)\sim\mathrm{const.}N^{-3/2}\ \ (N\to\infty)$$

に従うことが知られている（Otter［16］）。孤島にある集落のように，外界との人口の出入りが少ない環境においては，麻疹の流行規模の分布が上記のようなベキ乗法則に従うことが知られているが，このことは出生による感受性者の補充と，過去の感染経験による成人間での免疫保有率の高さがバランスして，R_0が1の近くに自然調整されることから説明される（Jansen, Stollenwerk［13］）。

2．基本的な決定論的モデルの例

2−1．モデルを構成する基礎的なパラメータ

一様混合の仮定の下では，感染症流行の条件は次の 3 つの量でほぼ規定される。

(i)　接触頻度（contact rate）c；

(ii)　感染確率（transmission risk）p；

(iii)　感染持続期間（infectious period）D.

c は集団中の 1 つの個体が単位時間あたりに他の個体と接触を行う平均回数である。ここで「接触」とは，片方が感染者でもう片方が感受性者である場合に感染が成立するための最低限の強度を持つものであって，詳しくは「有効な接触（effective contact)」と呼ばれる。大きな集団における一様混合の条件の下では，特定の 2 個体が短い時間内に繰り返し接触する可能性は無視されるから，ある微小時間内に 1 つの個体が行った接触の回数と，接触の相手の数とは同一視される。p は感染者と感受性者の間に有効な接触があった場合に，実際に感染が成立する確率である。また D は個々の感染者が感染性を持つ期間 T の平均値である。以上により

$$R_0 = cpD \tag{3}$$

を得る。

感染齢 t の感染者の回復率 $\alpha(t)$ は「感染を受けてから t 単位時間経過した感染者が次の微小時間の間に感染性を失う（回復する）単位時間あたりの確率」と定義される。すなわち，感染持続期間 T を用いて表すと

$$\alpha(t)dt = P(t < T < t + dt \mid T > t). \tag{4}$$

ここで $q(t) = P(T > t)$ とおくと，上の式は

$$\alpha(t)dt = \frac{P(t < T < t + dt)}{P(T > t)} = \frac{q(t) - q(t + dt)}{q(t)} = -\frac{q'(t)}{q(t)}dt \tag{5}$$

となる。初等的なモデルでは簡単のため $\alpha(t) = \alpha$（定数）とおくことが多い。このとき $q(0) = P(T > 0) = 1$ および

$$q'(t) = -\alpha(t)q(t) = -\alpha q(t) \tag{6}$$

より $q(t) = P(T > t) = e^{-\alpha t}$，すなわち感染持続期間 T はパラメータ α の指数分布に従う確率変数となり，このとき $D = E[T] = 1/\alpha$，したがって $R_0 = cp/\alpha$ である。

$-q'(t)/q(t) = \alpha =$ 定数という条件は「無記憶性」と呼ばれるが，このことは感染を受けてからの経過時間の長短に関わらず，全くランダムに感染性が失われることを表している。一様混合条件が成り立っているとき，時刻 t における集団中の感染者数を $I(t)$ で表すと，無記憶性を考慮すれば，時間の原点の選び方によらず

$$\alpha dt = \frac{I(t) - I(t+dt)}{I(t)} = -\frac{I'(t)}{I(t)}dt \tag{7}$$

と考えられる。すなわち新規の感染による増加を別にすると，感染者数は単位時間あたり $-\alpha I(t)$ の率で減少してゆく。

感染力 $\lambda(t)$（force of infection）とは「時刻 t において感受性者であった個体が，続く微小時間に感染を受ける単位時間あたりの確率」と定義される。すなわち $\lambda(t)dt$ は，ある個体が時刻 t において感受性者であるという条件の下で，t から $t+dt$ の間に感染を受ける確率であるから，一様混合条件の下では，集団の総人口を N（定数），感受性者数を $S=S(t)$ として

$$\lambda(t)dt = \frac{(S(t) - S(t+dt))/N}{S(t)/N} = -\frac{S'(t)}{S(t)}dt \tag{8}$$

という関係が成り立つ。

さて，1 人の感受性者が他の個体と接触を行うとき，確率 $I(t)/N$ でその相手は感染者であり，さらにその条件の下に確率 p で感染が成立する。dt 時間内に接触する相手の数は cdt であるから，感染力の定義より

$$\lambda(t)dt = cp\frac{I(t)}{N}dt \tag{9}$$

となり，（8）と合わせると新規の感染による感受性者数 S の減少率に関する次の関係式が得られる：

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{cp}{N}SI\,. \tag{10}$$

以上の準備の下に，代表的な決定論的モデルのいくつかを定式化し，その基本的な性質を紹介する。

2−2. SIS モデル

SIS モデルにおいては，感染者は回復と同時に感受性者に戻るから，大きさ N の集団中の感受性者と感染者の数をそれぞれ $S=S(t)$，$I=I(t)$ とすると，つねに $S(t)+I(t)=N$ が成り立っている。N は定数だから $dS/dt=-dI/dt$。また回復率を α（定数）とすると（10）と合わせて

$$\frac{dI}{dt} = \frac{cp}{N}SI - \alpha I \tag{11}$$

という方程式が得られる。$S=N-I$ により S を消去すればこれは

$$\frac{dI}{dt} = I\{(cp-\alpha) - \frac{cp}{N}I\} \tag{12}$$

となる。この方程式は変数分離により容易に解くことができる。$R_0=cp/\alpha$ だから $R_0 \leq 1$ のとき $cp-\alpha \leq 0$ であり，$I(t) > 0$ なる限り $I(t)$ は減少し続け，最終的に $\lim_{t\to\infty} I(t) = 0$ となり，流行は起こらない。また $I=0$ は安定な平衡状態である。一方 $R_0 > 1$ のときは $cp-\alpha > 0$ で

あり，方程式はいわゆるロジスティック方程式と同形である。この場合 $I=0$ は不安定な平衡状態で，$I(0)>0$ から出発すると

$$\lim_{t\to\infty} I(t) = \frac{cp-\alpha}{cp/N} = N\left(1-\frac{1}{R_0}\right) =: \tilde{I} \tag{13}$$

となる。今度は $\tilde{I}>0$ が安定な平衡状態となるが，これはエンデミックな状態（endemic steady state）と呼ばれる。すなわち $R_0>1$ の場合は流行の結果，集団中につねに一定の割合で感染者が存在する状態に落ち着く。

なお，エンデミックな状態における感受性者数は $\tilde{S}=N/R_0$，すなわち $R_0\frac{\tilde{S}}{N}=1$ を満たす。今 R_0の解釈を少し変えて「1人の感染者が感染の持続期間中に行う有効な接触の平均回数」と考えれば，$\tilde{S}/N$ はその接触の相手が感受性者である確率だから，エンデミックな平衡が保たれるためには $R_0\frac{\tilde{S}}{N}=1$ でなければならない（Farrington［9］）。この関係式はモデルの詳細によらず，エンデミックな平衡状態において普遍的に成り立つべきものである。

2−3. SIR モデル

このモデルでは，感染者は回復と同時に免疫を獲得する。集団中の免疫獲得者の数を $R=R(t)$ で表すと，つねに $S+I+R=N$ が成り立っている。S，I，R が満たすべき微分方程式は，2−1節での考察より

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\frac{cp}{N}SI \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{cp}{N}SI - \alpha I \\ \frac{dR}{dt} &= \alpha I \end{aligned} \tag{14}$$

となる。このモデルは Kermack と McKendrick［14］が1927年に提唱して以来，感染症の数理モデルの中では最もよく知られている。

連立方程式（14）の第1式と第3式から，あるいは端的に $S\to I\to R$ という移行から明らかなように，時間 t とともに S は減少し，R は増加する。また（14）の第2式は

$$\frac{dI}{dt} = \alpha I\left(R_0\frac{S}{N}-1\right) \tag{15}$$

と書き換えられるから，$R_0\leq 1$ ならば $I(t)>0$ なる限り $I(t)$ は t とともに減少し，流行は起こらない。一方 $R_0>1$ ならば $I(t)$ が小さく $S(t)>N/R_0$である限りは $I(t)$ は増加し続けるが，$S=N/R_0$まで感受性者が減少した時点で $I(t)$ は最大となって，以後減少に転ずる。この減少傾向は $0<I(t)<N(1-1/R_0)$ である限り続くから，$\lim_{t\to\infty}I(t)=0$ である。

SIS モデルと異なり，$R_0>1$ の場合の $S=N/R_0$という状態は平衡状態ではない。SIR モデルにおいて流行の規模（最終規模）は「最終的に感染を免れた個体数の全人口に占める割合 s」と定義される。s が小さいほど流行は激しかったことになる。それを求めるために，まず流行は無限の過去 $t=-\infty$から始まり，無限の未来 $t=+\infty$に至るものと考えて，$S(-\infty)=N$, $I(-\infty)$

$=I(+\infty)=0$，$R(-\infty)=0$ と仮定する。すると $R(+\infty)=N-S(+\infty)$ である。(14) の第 1 式および $R_0=pc/\alpha$ から

$$\int_{-\infty}^{\infty}\frac{1}{S}\frac{dS}{dt}dt=\log\frac{S(+\infty)}{N}=-\frac{R_0}{N}\alpha\int_{-\infty}^{\infty}I(t)dt\,. \tag{16}$$

したがって（14）の第 3 式より

$$\log\frac{S(+\infty)}{N}=-\frac{R_0}{N}(N-S(+\infty))\ . \tag{17}$$

したがって最終規模 $s:=S(+\infty)/N$ は方程式

$$\log s=R_0(s-1) \tag{18}$$

あるいは

$$s=e^{R_0(s-1)} \tag{19}$$

を満たすことがわかる。(19) は最終規模方程式（final size equation）と呼ばれている。Lagrange の逆公式（5 節参照）を用いてこれを解くと

$$s=\frac{1}{R_0}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{n^{n-1}}{n!}(R_0e^{-R_0})^n \tag{20}$$

という無限級数表示が得られる。

2−4. 人口流入と自然死のある SIR モデル

今度は人口集団が閉じていなくて，出生による感受性者の増加と自然死による総人口の減少が動的平衡状態を保っている状況を考えよう。単位時間あたりの出生数を B とし，死亡率を μ とすると，感染症が存在しない状況では，感受性者数の時間変化は

$$\frac{dS}{dt}=B-\mu S \tag{21}$$

に従う。ここで死亡率を μ=定数としていることは，自然死による寿命 L がパラメータ μ の指数分布に従うことを示す。(21) より，全人口が $N=B/\mu$ ならば，感染症が不在のとき人口は平衡状態にある。以下これを仮定して，この集団に感染症が導入されたとすると，S，I が満たすべき方程式は

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt}&=B-\frac{cp}{N}SI-\mu S\\ \frac{dI}{dt}&=\frac{cp}{N}SI-\mu I-\alpha I\end{aligned} \tag{22}$$

である。この 2 式から $I(t)$ が求められれば，免疫保持者の数 R は

$$\frac{dR}{dt}=-\mu R+\alpha I \tag{23}$$

により定まる。さて，このモデルにおいて感染性の持続期間は，自然死を考慮すれば $\min\{T,\ L\}$ であり，これは T と L の独立性を仮定すればパラメータ $\alpha+\mu$ の指数分布に従う。このことから

$$R_0 = \frac{cp}{\alpha+\mu} \tag{24}$$

であることに注意する。連立方程式（22）の右辺を 0 とおいて得られる平衡状態は $R_0<1$ のときは疾病のない状態（$S,\ I)=(N,\ 0$）のみであるが，$R_0>1$ のときは新たにエンデミックな平衡状態（$S,\ I)=(\tilde{S},\ \tilde{I}$）が出現する。ただし

$$\tilde{S} = \frac{N}{R_0}, \quad \tilde{I} = \frac{N\mu}{cp}(R_0-1) \tag{25}$$

である。$R_0>1$ のときは疾病のない平衡状態は不安定であり，エンデミックな平衡状態（$\tilde{S},\tilde{I}$）が安定となる。関係式 $R_0\frac{\tilde{S}}{N}=1$ が成り立つことは SIS モデルの場合と同様であるが，$S(t)$ は時間 t について単調ではなく，$\tilde{S}$ の前後に減衰振動しながら $\tilde{S}$ に近づく。その振動の周期は近似的に $2\pi/\sqrt{\mu\alpha(R_0-1)}$ で与えられる。これは政策的なワクチン接種が行われる以前に西欧および米国においてほぼ 2 年周期で麻疹の大流行が観測されたことをある程度説明している。詳しくは Diekmann-Heesterbeek［8］第 3 章を見られたい。

3．異なる接触頻度を持つ個体が混在する集団のモデル化

3−1．問題の定式化

ギセック（［6］，pp.187–188）は性感染症の流行に与える人間の行動様式の影響に関連して次のように述べている。

> パートナー交換率という概念が非常に問題の多いものであるとしても，性感染症の疫学ではしばしば，その概念が使用される。……最初の例では，同じ程度のパートナー交換率を持つ人同士が接触を持った場合を想定してみよう。高いパートナー交換率を持つ人は高いパートナー交換率を持つ人と関係を持ち，低いパートナー交換率を持つ人は低いパートナー交換率を持つ人と関係を持つという状況である。こうした接触パターンは，選別的交流と呼ばれる。性感染症がこうした接触パターンを有する集団に持ち込まれたとすれば，その感染症は高いパートナー交換率を持つ人たちの集団では一気に流行するが，他の集団では流行を維持できないということになっても不思議はない……第 2 の接触構造について見てみよう。第 2 の種類の接触構造下では，パートナー交換率は相手の選択に何ら影響を与えないと仮定しよう。こうした接触パターンを，ランダムな交流という。こうした接触構造下では，感染者の多くは低いパートナー交換率の人となるため，初期の流行は緩やかである。しかし最終的な流行状況は，上記の選別的交流の場合より大きくなる。

ギセックは最後の３行に述べたことについて特に根拠を示してはいない。常識的に考えれば，ランダムな交流が行われる場合は，高いパートナー交換率を持つ小集団（コア・グループ）が触媒のような働きをして，低いパートナー交換率を持つ集団にも感染症を流行させる一方で，高いパートナー交換率を持つ個体が触媒として使われる分だけ，コア・グループ内の流行が穏やかになるのであろう。しかし，パートナー交換率を第２節で述べた接触頻度（effective contact rate）と理解すれば，ギセックがいうところの選別的交流とランダムな交流を表す数理モデルを定義することは可能であり，そうすることによって２つの交流様式の感染症流行に与える影響を定量的に比較することができるであろう。本節と次節においてこれを試みる。なお，我々は一般の感染症を考えることとし，個体の性別をモデルの中に変数として導入せず，単に大きさ N の人口集団が，異なる接触頻度 c_1，c_2を持つ，それぞれタイプ１，２と呼ばれる人々から成る大きさ N_1，N_2の部分集団に分れることのみを仮定する。また接触頻度の違いは感染確率（transmission risk）p および感染持続期間 $D=1/\alpha$ には影響を与えないとする。またタイプ i の感受性者，感染者，免疫保持者の数をそれぞれ S_i，I_i，R_i で表す（$i=1$，２）。

第２節で見たように，一様混合条件の下で感染症流行のモデルを定式化するには，感染力（force of infection）を c_i，N_i，p，S_i，I_i 等により表現することが必要である。選別的交流の場合には部分集団 N_1，N_2の中だけで一様混合条件が成り立ち，２つの部分集団の間には交流がないから，2−2，2−3，2−4節で述べたのと全く同じモデルをそれぞれの部分集団の中で考えるだけのことになる。一方，ランダムな交流の場合は，N_1と N_2とを合わせた集団において一様混合が成り立つと考える。その際，混合の一様性を「タイプ i の個体が有効な接触を行うときに，その相手がタイプ j である確率 q_{ij} が

$$q_{ij} = \frac{c_j N_j}{c_1 N_1 + c_2 N_2} \tag{26}$$

で与えられること」と定義する。これは「出会う確率」がそれぞれのタイプの個体数 N_i よりは，単位時間当たりの接触の総数 $c_i N_i$ に比例すると考えられるからである（Diekmann-Heesterbeek［８］第２章）。

以上の考察に基づいて，ランダムな交流の場合にタイプ i の感染者の感染力 $\lambda_i(t)$ を求めよう。第２節と同様，$\lambda_i(t)dt$ は「タイプ i の感受性者が時刻 t と $t+dt$ の間に感染を受ける確率」と定義されるから，まず

$$\lambda_i(t)dt = -\frac{1}{S_i(t)}\frac{dS_i}{dt} \tag{27}$$

である。一方 dt 時間の間にタイプ i の感受性者が行う接触の平均回数は $c_i dt$，その接触の相手がタイプ j である確率は q_{ij}，さらにそれが感染者である確率は I_j/N_j である。感受性者と感染者の間に有効な接触が成立したという条件の下では確率 p で感染が成立するから

$$\lambda_i(t)dt = pc_i\left(q_{i1}\frac{I_1}{N_1} + q_{i2}\frac{I_2}{N_2}\right)dt = pc_i\left(\frac{c_1 I_1 + c_2 I_2}{c_1 N_1 + c_2 N_2}\right)dt \tag{28}$$

となる。

3−2. R_0について

第２節で見たように，基本再生産数R_0は人口集団中における感染症流行の強さを簡明に要約している。また種々の数理モデルにおいてパラメータの値を$R_0<1$が成り立つように選ぶか$R_0>1$が成り立つように選ぶかに応じて，モデルは異なる挙動を示す。しかしながら，感受性者と感染者にタイプの違いがある状況では，1−2節に述べたR_0の定義をそのまま適用することはできない。そこでR_0を「世代の経過にともなう感染者数の指数関数的増大度を表すパラメータ」と理解して，Diekmann-Heesterbeek（[８] 第５章）に従って以下のように定義する：3−1節と同様にタイプjの個体がdt時間の間にタイプiの個体と有効な接触を行う平均回数は$c_j q_{ji} dt$である。したがって，感受性者ばかりから成る集団にタイプjの感染者が１人導入されたとき，平均$D=1/\alpha$の感染性持続期間に産み出すタイプiの２次感染者の平均数k_{ij}は

$$k_{ij} = \frac{pc_j}{\alpha} q_{ji} = \frac{pc_j}{\alpha} \cdot \frac{c_i N_i}{c_1 N_1 + c_2 N_2} \tag{29}$$

である。このことから，感受性者ばかりの集団にタイプ１，２の感染者がそれぞれϕ_1人，ϕ_2人導入されたとすると，タイプ１，２の２次感染者の平均数ϕ'_1，ϕ'_2はそれぞれ

$$\phi'_1 = k_{11}\phi_1 + k_{12}\phi_2 \,; \quad \phi'_2 = k_{21}\phi_1 + k_{22}\phi_2 \,, \tag{30}$$

すなわち

$$\begin{bmatrix} \phi'_1 \\ \phi'_2 \end{bmatrix} = K \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \end{bmatrix} \,; \tag{31}$$

ただし

$$K = \begin{bmatrix} k_{11} & k_{12} \\ k_{21} & k_{22} \end{bmatrix} = \frac{p}{\alpha} \cdot \frac{1}{c_1 N_1 + c_2 N_2} \begin{bmatrix} c_1^2 N_1 & c_1 c_2 N_1 \\ c_1 c_2 N_2 & c_2^2 N_2 \end{bmatrix} \tag{32}$$

で与えられる。この意味で行列Kを次世代行列（next generation matrix）と呼ぶ。集団が十分大きくて，感受性者が使い尽くされることはないとすると，(31) を繰り返して，タイプ別のn次感染者数の平均$\phi_1^{(n)}$，$\phi_2^{(n)}$は

$$\begin{bmatrix} \phi_1^{(n)} \\ \phi_2^{(n)} \end{bmatrix} = K^n \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \end{bmatrix} \tag{33}$$

となる。

一般にm次正方行列$A=[a_{ij}]$の成分がすべて正（すなわち$a_{ij}>0$）ならば（より一般には，Aのあるベキ乗の成分がすべて正ならば），Aは絶対値最大の正の固有値$\mu>0$を持ち，他のすべての固有値（一般には複素数）λは$|\lambda|<\mu$を満たす。(μはいわゆるPerron-Frobenius固有値である。詳しくは例えば，カーリン（[４] 付録）を参照されたい。）我々の2×2次世代行列Kに対しては，上記のことは初等的に直接確かめられる。特にKの２つの固有値

$\lambda<\mu(|\lambda|<\mu)$ はともに実で，互いに異なるから，K は実数の範囲で対角化可能である。このことから直ちにわかるように，$\mu<1$ ならば任意のベクトル ${}^t[\phi_1,\ \phi_2]$ から出発して $\phi_i^{(n)}\to 0\ (n\to\infty,\ i=1,\ 2)$ となり，流行は起こらない。一方，$\mu>1$ ならばベクトル ${}^t[\phi_1,\ \phi_2]$ が固有値 λ に対する固有ベクトルでない限り $\phi_1^{(n)}$，$\phi_2^{(n)}$ の少なくとも一方は $n\to\infty$ とするとき μ^n の程度で増大する。すなわち流行が起こる。そこで，次世代行列 K の Perron-Frobenius 固有値として R_0 を定義する。

今考えているランダムな交流モデルの場合は，rank $K=1$ であるから，K の固有値は $\lambda=0$ および

$$\mu=R_0=k_{11}+k_{22}=\frac{p}{\alpha}\cdot\frac{c_1^2N_1+c_2^2N_2}{c_1N_1+c_2N_2} \tag{34}$$

である。ただし自然死を考慮する場合は，感染性持続期間が $1/(\alpha+\mu)$ となるのに応じて

$$R_0=\frac{p}{\alpha+\mu}\cdot\frac{c_1^2N_1+c_2^2N_2}{c_1N_1+c_2N_2} \tag{35}$$

と考える。

ここまではタイプ 1，2，を対等に扱ってきたが，以後 $c_1>c_2$，$N_1<N_2$ を仮定する。すると明らかに

$$R_0^{(2)}:=\frac{pc_2}{\alpha}<R_0<\frac{pc_1}{\alpha}=:R_0^{(1)} \tag{36}$$

である。右辺は選別的交流の場合のコア・グループにおける基本再生産数だから，世代ベースで考えた場合に，ランダムな交流の場合の方が初期の感染者数の増大は確かに緩やかになる。

次にギセックがいうところの「最終的な流行状況」を比較するために，2−2，2−3，2−4節のモデルをランダムな交流の場合に拡張して定式化する。

3−3. ランダムな交流モデル

感染力 $\lambda_i(t)$ はすでに3−1節において定式化されているから，あとは compartmental model としての型を指定すればモデルは直ちに数式化される。

(i) SIS モデル：タイプ i の感染者は単位時間あたり α の確率で回復し，再びタイプ i の感受性者になるから，$i=1,\ 2$ に対して

$$\frac{dS_i}{dt}=-pc_i\left(\frac{c_1I_1+c_2I_2}{c_1N_1+c_2N_2}\right)S_i+\alpha I_i\ . \tag{37}$$

$S_i=N_i-I_i$ により S_i を消去すると

$$\frac{dI_i}{dt}=pc_i\left(\frac{c_1I_1+c_2I_2}{c_1N_1+c_2N_2}\right)(N_i-I_i)-\alpha I_i\quad(i=1,2) \tag{38}$$

という連立微分方程式を得る。$(I_1,I_2)=(0,\ 0)$ は当然この微分方程式系の平衡状態であるが，この他に $(I_1,\ I_2)=(\bar{I}_1,\ \bar{I}_2)$ $(0<I_i<N_i,\ i=1,\ 2)$ という平衡状態が存在するとき，感

染症はエンデミックとなる。このエンデミックな平衡状態を「最終的な流行状況」と考え，選別的交流の場合と比較すればよいであろう。

(ii) SIR モデル：タイプ i の感染者が回復すると免疫を獲得するから，次の連立微分方程式を得る：

$$\begin{aligned} \frac{dS_i}{dt} &= -pc_i \frac{c_1 I_1 + c_2 I_2}{c_1 N_1 + c_2 N_2} S_i \,; \\ \frac{dI_i}{dt} &= pc_i \frac{c_1 I_1 + c_2 I_2}{c_1 N_1 + c_2 N_2} - \alpha I_i \,; \\ \frac{dR_i}{dt} &= \alpha I_i \,. \end{aligned} \tag{39}$$

2−3節と同様に t とともに $S_i(t)$ は減少し，$R_i(t)$ は増加する。したがって $t \to +\infty$ での極限 $I_i(+\infty) = N_i - S_i(+\infty) - R_i(+\infty)$ が存在するが，$I_1(+\infty) = I_2(+\infty) = 0$ である。なぜならば $(S_i,\ I_i,\ R_i) = (S_i(+\infty),\ I_i(+\infty),\ R_i(+\infty))\ (i = 1,\ 2)$ はこの微分方程式系の平衡状態だから (39) の右辺をそれぞれ 0 にするはずである。特に第 3 式の右辺が 0 になることより $I_1(+\infty) = I_2(+\infty) = 0$ とならなければならない。このモデルにおける最終的な流行状況とは，最終的に感染を免れた感受性者の数 $S_i(+\infty)$，あるいはその部分集団に占める割合 $s_i := S_i(+\infty)/N_i$，すなわち最終規模と考えればよく，これらを選別的交流の場合の最終規模と比較すればよいであろう。

ここで最終規模 s_1，s_2 を求める，あるいは評価するために s_1，s_2 が満たすべき最終規模方程式を導いておこう。(32) を用いて (39) の第 1 式を書き換えると

$$\frac{1}{S_i}\frac{dS_i}{dt} = -\alpha \sum_{j=1}^{2} k_{ji} \frac{I_j}{N_j} \,. \tag{40}$$

この両辺を t について $-\infty$ から $+\infty$ まで積分し，$S_i(-\infty) = 0$ と仮定すると，

$$\log \frac{S_i(+\infty)}{N_i} = \log s_i = -\sum_{j=1}^{2} k_{ji} \frac{1}{N_j} \int_{-\infty}^{+\infty} \alpha I_j(t)\,dt \tag{41}$$

となるが，第 3 式および $R_i(-\infty) = 0$，$R_i(+\infty) = N_i - S_i(+\infty) = N_i(1 - s_i)$ に注意すると

$$\log s_i = -\sum_{j=1}^{2} k_{ji}(1 - s_j) \quad (i = 1, 2) \tag{42}$$

あるいは

$$s_i = \exp\left(\sum_{j=1}^{2} (s_j - 1) k_{ji}\right) \quad (i = 1, 2) \tag{43}$$

が得られる。

(iii) 人口流入と自然死がある SIR モデル：タイプ i の感受性者数の単位時間あたりの増加を B_i とし，またタイプによらない死亡率を μ とすると，2−4節と同様に $i = 1,\ 2$ に対して微分方程式系

$$\begin{aligned}\frac{dS_i}{dt} &= B_i - \mu S_i - pc_i\frac{c_1I_1 + c_2I_2}{c_1N_1 + c_2N_2}S_i \\ \frac{dI_i}{dt} &= -\mu I_i - \alpha I_i + pc_i\frac{c_1I_1 + c_2I_2}{c_1N_1 + c_2N_2}S_i\end{aligned} \tag{44}$$

を得る。ただし感染者がいないときの人口のつり合い条件として $B_i=\mu N_i$ を仮定する。SIS モデルの場合と同様にエンデミックな定常状態を最終的な流行状況と考えて，選別的交流の場合と比較すればよいであろう。

4．最終的な流行状況の比較

本節では3－3節で定式化した３つのモデルによって，ランダムな交流と選別的な交流について最終的な流行状況を比較する。

(i)　SIS モデル：方程式（38）の右辺を $f_i(I_1,\ I_2)\,(i=1,\ 2)$ とおくと

$$\frac{1}{\alpha}f_1(I_1, I_2) = (k_{11}-1)\,I_1 + k_{12}I_2 - \frac{k_{11}}{N_1}I_1^2 - \frac{k_{12}}{N_1}I_1I_2\,; \tag{45}$$

$$\frac{1}{\alpha}f_2(I_1, I_2) = k_{21}I_1 + (k_{22}-1)\,I_2 - \frac{k_{22}}{N_2}I_2^2 - \frac{k_{21}}{N_2}I_1I_2 \tag{46}$$

となる。ただし

$$\frac{k_{12}}{N_1} = \frac{k_{21}}{N_2} = \frac{pc_1c_2}{c_1N_1 + c_2N_2}$$

に注意する。

$f_1=0$，$f_2=0$ で表される２つの図形はともに I_1I_2 平面における双曲線であって，その概形は次に述べるとおりである。

(i)　双曲線 $f_1=0$ の２つの漸近線は，直線 $I_1=N_1$ および直線 $I_2=-(k_{11}/k_{12})I_1-(N_1/k_{12})$ であり，その交点（すなわち双曲線の中心）の座標は $(N_1, -N_1(k_{11}+1)/k_{12})$。この双曲線を構成する２つの曲線のうち，漸近線 $I_1=N_1$ の左側にある部分だけが我々の問題に関係するので，それを Γ_1 で表すとその方程式は

$$\Gamma_1:\ I_2 = \frac{k_{11}I_1(I_1 - N_1\frac{k_{11}-1}{k_{11}})}{k_{12}(N_1 - I_1)} \quad (I_1 < N_1) \tag{47}$$

だから Γ_1 は下に凸で，I_1 軸とは $I_1=0$ および $I_1=N_1\frac{k_{11}-1}{k_{11}}$ において交わる。この曲線の上側の領域は $f_1>0$ で表され，下側の領域は $f_1<0$ で表される。（ただしいずれも $I_1<N_1$ において考える。）

(ii)　双曲線 $f_2=0$ の２つの漸近線は，直線 $I_2=N_2$ および直線 $I_1=-(k_{22}/k_{21})I_2-(N_2/k_{21})$ であり，その交点（すなわち双曲線の中心）の座標は $(-N_2(k_{22}+1)/k_{21},\ N_2)$。この双曲線を構

成する２つの曲線のうち，漸近線 $I_2=N_2$ の下側にある部分だけが我々の問題に関係するので，それを Γ_2 で表すとその方程式は

$$\Gamma_2:\ I_1=\frac{k_{22}I_2(I_2-N_2\frac{k_{22}-1}{k_{22}})}{k_{21}(N_2-I_2)}\quad (I_2<N_2) \tag{48}$$

だから Γ_2 は左に凸で，I_2 軸とは $I_2=0$ および $I_2=N_2\frac{k_{22}-1}{k_{22}}$ において交わる。この曲線の右側の領域は $f_2>0$ で表され，左側の領域は $f_2<0$ で表される。（ただしいずれも $I_2<N_2$ において考える。）

以上に基づいて I_1I_2 平面に曲線 Γ_1，Γ_2 の概形を描いてみればわかるように，この２曲線は原点以外にもう一つの交点（$\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$）（$\bar{I}_1<N_1$，$\bar{I}_2<N_2$）を有する。$\bar{I}_1>0$，$\bar{I}_2>0$ の場合にこの交点はエンデミックな定常状態を表す。曲線の凸性などから，このような交点が存在するための必要十分条件は，Γ_1，Γ_2 の原点における接線の傾きをそれぞれ α_1，α_2 とするとき，$\alpha_1<\alpha_2$ であることがわかる。具体的には

$$\alpha_1=\frac{1-k_{11}}{k_{12}},\quad \alpha_2=\frac{k_{21}}{1-k_{22}} \tag{49}$$

であるから，条件 $\alpha_1<\alpha_2$ は $k_{11}+k_{22}>1$ と同値である。（ここで $k_{11}k_{22}-k_{12}k_{21}=0$ を用いた。）よってエンデミックな定常状態が存在するための条件は $R_0>1$ であることがわかった。また２曲線 Γ_1，Γ_2 は微分方程式系（38）のいわゆるアイソクライン（isocline）であって，f_1，f_2 の符号を調べることにより $R_0>1$ のときにエンデミックな平衡状態（$\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$）が安定であることがわかる（巌佐［３］）。

平衡状態（$\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$）を求めるには，連立方程式 $f_1=f_2=0$ を解く必要がある。次にその方針を述べるが，実際の計算はかなり繁雑であり，（$\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$）を与える一般的な公式を得るには至らなかった。

まず $f_1=f_2=0$ を書き直すと

$$\begin{aligned}\left((k_{11}-1)-k_{11}\frac{I_1}{N_1}\right)I_1+k_{12}\left(1-\frac{I_1}{N_1}\right)I_2 &= 0\\ k_{21}\left(1-\frac{I_2}{N_2}\right)I_1+\left((k_{22}-1)-k_{22}\frac{I_2}{N_2}\right)I_2 &= 0\end{aligned} \tag{50}$$

となる。括弧の中の I_i と外の I_i にそれぞれ係数，未知数の役割を与えると，（50）は I_1，I_2 に関する連立１次方程式とみなされる。$(I_1,\ I_2)\neq(0,\ 0)$ なる解が存在するための条件は

$$\det\begin{bmatrix}(k_{11}-1)-k_{11}\frac{I_1}{N_1} & k_{12}\left(1-\frac{I_1}{N_1}\right)\\ k_{21}\left(1-\frac{I_2}{N_2}\right) & (k_{22}-1)-k_{22}\frac{I_2}{N_2}\end{bmatrix}=0 \tag{51}$$

であるが，$k_{11}k_{22}-k_{12}k_{21}=0$ を用いてこれを変形すると

$$\frac{k_{11}}{N_1}I_1+\frac{k_{22}}{N_2}I_2=R_0-1 \tag{52}$$

が得られる。この関係式を I_1 または I_2 について解いて，$f_1=0$ または $f_2=0$ に代入すれば2次方程式が得られ，それを解けば $\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$ が得られるはずなのであるが，上述したように計算の見通しはかなり悪い。よく整理された公式，あるいは典型的な状況で成り立つ簡便な近似式を得ることは今後の課題としたい。

なお，タイプ i の感受性者が部分集団に占める割合を $s_i:=S_i/N_i=1-(I_i/N_i)$ とすると，(51) は，E を単位行列として

$$\det\left\{\begin{bmatrix} s_1 & 0 \\ 0 & s_2 \end{bmatrix} K - E\right\} = 0 \tag{53}$$

と書かれる。これは一様な集団がエンデミックな状態にあるときになりたつ関係式 $R_0\frac{S}{N}=1$ の一般化といえよう。

さて，選別的交流のモデルは，タイプ1，2の集団にそれぞれ2−2節の SIS モデルを設定するだけであるから，部分集団に対する基本再生産数 $R_0^{(i)}:=pc_i/\alpha$ が1より小であるか大であるかに応じて，安定な平衡状態は $\tilde{I}_i=0$ となるかまたはエンデミックな状態 $\tilde{I}_i=Ni(1-1/R_0^{(i)})$ となる。

いま $R_0^{(i)}>1$ ($i=1$，2）となる場合を考えると，当然ランダムな交流モデルでも $R_0>1$ となる。計算により

$$f_1(\tilde{I}_1,\ \tilde{I}_2)<0,\quad f_2(\tilde{I}_1,\ \tilde{I}_2)>0$$

および

$$\frac{k_{11}}{N}\tilde{I}_1+\frac{k_{22}}{N}\tilde{I}_2=R_0-1$$

が導かれるが，これにより I_1I_2 平面における2点（$\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$）と（$\tilde{I}_1$，$\tilde{I}_2$）の位置関係を比較すると，$\bar{I}_1<\tilde{I}_1$，$\bar{I}_2>\tilde{I}_2$ であることがわかる。また $R_0^{(2)}=pc_2/\alpha<1$，$1<R_0<pc_1/\alpha=:R_0^{(1)}$ である場合は $\bar{I}_2>0=\tilde{I}_2$。いずれにしても低いパートナー交換率の集団 N_2 内での流行状況はランダムな交流の場合の方が大きくなる。$\bar{I}_1+\bar{I}_2>\tilde{I}_1+\tilde{I}_2$ であるかどうかを一般的に確かめることはできなかったが，$c_1>>c_2$，$N_1<<N_2$ ならば，コア・グループ N_1 を触媒として $\bar{I}_2>\tilde{I}_2$ となる効果が大きいと予想される。パラメータに具体的な値を代入して数値計算を行い，次の結果を得た。すなわち $p=1$，$1/\alpha=1$（年）として，

(a) $N_1=10^4$，$c_1=100$，$N_2=10^6$，$c_2=0.5$；
(b) $N_1=10^4$，$c_1=100$，$N_2=10^6$，$c_2=10$；
(c) $N_1=10^4$，$c_1=2$，$N_2=10^5$，$c_2=0.5$；

の3つの場合を考えて次の結果を得た（ただし c_i の単位は回/年）：

case	$R_0^{(1)}$	$R_0^{(2)}$	R_0	$\tilde{I}_1$	$\tilde{I}_2$	$\bar{I}_1$	$\bar{I}_2$
(a)	100	0.5	66.8	9,900	0	9,868	272,376
(b)	100	10	18.2	9,900	900,000	9,891	900,883
(c)	2	0.5	0.929	5,000	0	0	0

典型的な（a）においては集団N_1の触媒効果により，それ自体では流行が維持されない集団N_2においても27％が感染する。一方N_1における流行の規模はそれほど小さくなっていない。（b）の場合は接触頻度の低い集団だけでも90％の有病率で流行が起こり，ランダムな交流があってもその状況は大きく変わらない。（c）においてはタイプ1の個体の接触頻度がそれほど高くないため，ランダムな交流においては，それよりさらに接触頻度の低い集団N_2に吸収されてしまい，集団全体では$R_0<1$となって流行が維持できなくなる。

(ii) SIR モデル：3－3節で導いた最終規模方程式（43）は

$$s_1 = e^{-R_0^{(1)}+k_{21}s_2}e^{k_{11}s_1} \tag{54}$$

$$s_2 = e^{-R_0^{(2)}+k_{12}s_1}e^{k_{22}s_2} \tag{55}$$

と書くことができる。その解$\bar{s}_1$，$\bar{s}_2$はランダムな交流の下での，部分集団Niそれぞれにおける流行の最終規模を表す。また（54），（55）をそれぞれ$s_1=s_2$と連立させると$s_i=e^{R_0^{(i)}(s_i-1)}$（$i=1$，2）となり，その解$\tilde{s}_i$は選別的交流の下での，部分集団N_iそれぞれにおける流行の最終規模である。

（54），（55）をそれぞれs_1，s_2について解いて得られる，s_1s_2平面の曲線をそれぞれ

$$C_1 : s_1=\sigma(s_2)\ (0\le s_2\le 1),\quad C_2 : s_2=\tau(s_1)\ (0\le s_1\le 1) \tag{56}$$

とすると，$\tilde{s}_1$，$\tilde{s}_2$はそれぞれC_1，C_2と直線$s_1=s_2$との交点の座標であり，$\bar{s}_1$，$\bar{s}_2$は曲線C_1とC_2の交点のそれぞれ第1座標，第2座標である。

Lagrange の逆公式を用いるとσ，τはそれぞれ

$$\sigma(s_2) = \frac{1}{k_{11}}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{n^{n-1}}{n!}\left(k_{11}e^{-R_0^{(1)}+k_{21}s_2}\right)^n ; \tag{57}$$

$$\tau(s_1) = \frac{1}{k_{22}}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{n^{n-1}}{n!}\left(k_{22}e^{-R_0^{(2)}+k_{12}s_1}\right)^n \tag{58}$$

と表示される。項別に微分して

$$\sigma'(s_2)>0,\quad \sigma''(s_2)>0\quad (0\le s_2<1)$$

$$\tau'(s_1)>0,\quad \tau''(s_1)>0\quad (0\le s_1<1)$$

がわかるから$\sigma(s_2)$，$\tau(s_1)$はそれぞれs_2，s_1の関数として単調増加かつ凸である。また5節（72）式の後の注意から，$k_{11}\le 1$［または$k_{22}\le 1$］ならば$\sigma(1)=1$［または$\tau(1)=1$］であり，$k_{11}>1$［または$k_{22}>1$］ならば$\sigma(1)<1$［または$\tau(1)<1$］となる。したがって

$$k_{11}\le 1,\ k_{22}\le 1 \text{ かつ } \sigma'(1)\,\tau'(1)\le 1 \tag{59}$$

のとき，曲線C_1，C_2は点（1，1）のみを共有し，それ以外の場合には$\bar{s}_1<1$，$\bar{s}_2<1$なる交点（$\bar{s}_1$，$\bar{s}_2$）が存在する。ところが（54），（55）を点（1，1）で微分することにより（59）は

$$k_{11} < 1,\ k_{22} < 1 \text{ かつ } \frac{k_{12}}{1-k_{11}}\frac{k_{12}}{1-k_{22}} \leq 1 \tag{60}$$

と同値であることが示される。$k_{11}k_{22}-k_{12}k_{21}=0$ に注意すると条件（60）はさらに $k_{11}+k_{22}=R_0 \leq 1$ と同等である。以上により最終規模方程式（43）が $\bar{s}_1<1$，$\bar{s}_2<1$ なる解（$\bar{s}_1$，$\bar{s}_2$）を持つためには $R_0>1$ が必要十分である。典型的なケースとして $R_0>1$，$R_0^{(2)}<1$ を仮定すると $k_{12}+k_{22}=R_0^{(2)}<1$ より $\tau(1)=1$，$\tau'(1)=k_{12}/(1-k_{22})<1$ となる。s_1s_2平面に曲線 C_1，C_2の概形を描けば $\bar{s}_2<1=\tilde{s}_2$，$\bar{s}_1>\tilde{s}_1$がわかる。すなわちランダムな交流の下では，接触頻度の高い集団の触媒効果により，接触頻度の低い集団において流行が起こる。

(iii) 人口流入と自然死のある SIR モデル：微分方程式系（44）の右辺を 0 とおいて平衡状態を求める。$i=1$，2 に対して

$$\mu N_i - \mu S_i - pc_i\frac{c_1I_1+c_2I_2}{c_1N_1+c_2N_2}S_i = 0 \tag{61}$$

$$-\mu I_i - \alpha I_i + pc_i\frac{c_1I_1+c_2I_2}{c_1N_1+c_2N_2}S_i = 0 \tag{62}$$

であるが，2 式を加えると

$$(\mu N_i - \mu I_i - \alpha I_i) - \mu S_i = 0 \quad (i=1,2)$$

すなわち

$$S_i = N_i - \frac{\mu+\alpha}{\mu}I_i \quad (i=1,2) \tag{63}$$

が得られる。これを用いて（62）から S_i を消去すると

$$pc_i\frac{c_1I_1+c_2I_2}{c_1N_1+c_2N_2}\left(N_i - \frac{\mu+\alpha}{\mu}I_i\right) - (\mu+\alpha)I_i = 0 \quad (i=1,2) \tag{64}$$

となる。ここで $N_i':=(\mu/(\mu+\alpha))N_i$，$p'=(\mu/(\mu+\alpha))p$ とおくと（64）は

$$p'c_i\frac{c_1I_1+c_2I_2}{c_1N_1'+c_2N_2'}(N_i'-I_i) - \mu I_i = 0 \quad (i=1,2) \tag{65}$$

と書き換えられるが，この式は SIS モデル（38）の右辺を 0 とおいて得られる式と全く同形である。したがって先の考察をそのまま適用すると（I_1，I_2）=（0，0）以外に $\bar{I}_1>0$，$\bar{I}_2>0$ なる平衡状態（endemic steady state）（$\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$）が存在するための必要十分条件として

$$R_0' := \frac{p'}{\alpha}\frac{c_1^2N_1'+c_2^2N_2'}{c_1N_1'+c_2N_2'} > 1 \tag{66}$$

を得る。p'，N_i'の定義より，これは

$$\frac{p}{\mu+\alpha}\frac{c_1^2N_1+c_2^2N_2}{c_1N_1+c_2N_2} = R_0 > 1 \tag{67}$$

と同等である。感染症の持続期間 $D=\alpha^{-1}$を 1 年以下とすれば，それは平均寿命 μ^{-1}にくらべ

て小さいから（すなわち $\mu << \alpha$ だから）上記 R_0 は SIS モデルの R_0 とほぼ等しい。したがって c_i，N_i 等に（i）の例と同じ数値を与えれば，今の場合にも $\bar{I}_1$，$\bar{I}_2$ に対する同様の数値計算結果が得られるであろう。

5．Lagrange 逆公式による最終規模方程式の解

$\phi(x)$ は原点において解析的な関数で，$\phi(0) \neq 0$ とする。このとき $w=0$ において解析的な関数 $x(w)$，$x(0)=0$ が存在して $w=x/\phi(x)$，すなわち $x(w)=w\phi(x(w))$ をみたす。x を w の整級数として $x=\sum_{n=1}^{\infty}\gamma_n w^n$ と表すとき，係数 γ_n を与える公式

$$\gamma_n = \frac{1}{n}\phi(x)^n\Big|_{x^{n-1}} \tag{68}$$

は Lagrange 逆公式（Lagrange inversion，または Lagrange-Bürmann の公式）と呼ばれている。ただし一般に原点において解析的な関数 $\psi(x)$ に対して $\psi(x)|_{x^k}$ はその整級数展開における x^k の係数を表すものとする。Lagrange 逆公式の簡潔な証明は Hofbauer［12］により与えられている。以下でも用いられる例として，x に関する方程式

$$x=we^x \tag{69}$$

を考える。関数 xe^{-x} のグラフの形状からわかるように，$0<w<e^{-1}$ に対して（69）は解を 2 つ持つ。一方，$\phi(x)=e^x$ は解析的で，$\phi(0)=1\neq 0$ を満たすから，Lagrange 逆公式より

$$x=x(w)=\sum_{n=1}^{\infty}\frac{n^{n-1}}{n!}w^n \tag{70}$$

は（69）の解である。この整級数の収束半径は $r=e^{-1}$ であり，$0<w<e^{-1}$ に対し，（70）は（69）の 2 つの解のうち絶対値の小さい方を表している。また $w=e^{-1}$ に対する（69）の解は $x=1$ である。一方 Stirling の公式より

$$\frac{n^{n-1}}{n!}e^{-n} \sim \frac{n^{n-1}e^{-n}}{\sqrt{2\pi}n^{n+1/2}e^{-n}} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}n^{-3/2} \quad (n\to\infty)$$

だから整級数（70）は $w=\pm e^{-1}$ に対しても絶対収束する。したがって（69）において $w\nearrow e^{-1}$ とすると，Abel の定理（例えば高木［5］参照）より

$$\sum_{n=1}^{\infty}\frac{n^{n-1}}{n!}e^{-n}=1 \tag{71}$$

となる。

一様な人口集団において感染症の流行が SIR モデルに従って進行するとき，その最終規模 $0<s\leq 1$ は方程式 $s=e^{R_0(s-1)}$ の正の最小解である。したがって $x:=R_0 s$ は $x=(R_0e^{-R_0})e^x$ の正の最小解となるから，最終規模 s は

$$s=\frac{x}{R_0}=\frac{1}{R_0}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{n^{n-1}}{n!}(R_0e^{-R_0})^n \tag{72}$$

で与えられる。任意の $R_0>0$ に対して $R_0e^{-R_0}\leq e^{-1}$ だから（72）の級数は収束し，（72）の右辺は $R_0\leq 1$ のとき 1 に等しく，$R_0>1$ のとき 1 より小さい。

次に（54），（55）を

$$k_{11}=(k_{11}e^{-R_0^{(1)}+k_{21}s_2})e^{k_{11}s_1}$$

$$k_{22}=(k_{22}e^{-R_0^{(2)}+k_{12}s_1})e^{k_{22}s_2}$$

と書き直せば，（70）を用いて $\sigma(s_2)$，$\tau(s_1)$ の無限級数表示（57），（58）が得られる。また $0\leq s_i<1$，$i=1$，2 なる限り

$$0<\mathrm{k}_{11}e^{-R_0^{(1)}+k_{21}s_2}<k_{11}e^{-k_{11}}\leq e^{-1}\ , \tag{73}$$

$$0<\mathrm{k}_{22}e^{-R_0^{(2)}+k_{12}s_1}<k_{22}e^{-k_{22}}\leq e^{-1}\ , \tag{74}$$

だから $\tau(s_1)$，$\sigma(s_2)$ は確かに項別微分可能である。

さて，連立方程式（54），（55）を近似的に解くために，次の変換をおこなう。$\mathbf{a}=[a_1,\ a_2]$，$\mathbf{b}=[b_1,\ b_2]$ をそれぞれ次世代行列 K の固有値 R_0，0 に対する左固有ベクトルとする：

$$\mathbf{a}K=R_0\mathbf{a};\quad \mathbf{b}K=0\ . \tag{75}$$

$\mathrm{s}=[s_1,\ s_2]$ を $\mathbf{a}$，$\mathbf{b}$ の線形結合として $\mathrm{s}=t\mathbf{a}+u\mathbf{b}$ と表すと，最終規模方程式は

$$[\log s_1,\log s_2]=[s_1,s_2]K-[R_0^{(1)},R_0^{(2)}]=R_0t\boldsymbol{a}-[R_0^{(1)},R_0^{(2)}]\ , \tag{76}$$

すなわち

$$s_1=ta_1+ub_1=e^{-R_0^{(1)}}e^{R_0a_1t} \tag{77}$$

$$s_2=ta_2+ub_2=e^{-R_0^{(2)}}e^{R_0a_2t} \tag{78}$$

と書き換えられる。固有ベクトルとしては $\mathbf{a}=[c_1,\ c_2]$，$\mathbf{b}=[c_2N_2,\ -c_1N_1]$ を取ることができるから，（77），（78）から u を消去すれば t だけの方程式

$$t=\frac{1}{c_1^2N_1+c_2^2N_2}\left(c_1N_1e^{-R_0^{(1)}}e^{c_1R_0t}+c_2N_2e^{-R_0^{(2)}}e^{c_2R_0t}\right)\ , \tag{79}$$

あるいは

$$t=\frac{1}{R_0}\phi(t) \tag{80}$$

が得られる。ただし

$$\phi(t)=\frac{1}{c_1N_1+c_2N_2}\left(c_1N_1e^{-R_0^{(1)}}e^{c_1R_0t}+c_2N_2e^{-R_0^{(2)}}e^{c_2R_0t}\right) \tag{81}$$

とおいた。$\phi(t)$ は解析的で $\phi(0)\neq 0$ だから再び Lagrange 逆公式より t の無限級数表示

$$t=\sum_{n=1}^{\infty}\gamma_n\left(\frac{1}{R_0}\right)^n;\quad \gamma_n=\frac{1}{n}\phi(t)^n\Big|_{t^{n-1}} \tag{82}$$

を得る。先に考察した

$$p=\alpha=1,\ c_1=100,\ N_1=10^4,\ c_2=0.5,\ N_2=10^6$$

の場合にこの級数の最初の数項を計算して，近似解 $t=0.0031$ が得られ，これを（77），（78）に代入すれば，ランダムな交流の場合の最終規模は近似的に

$$s_1=0,\quad s_2=0.34$$

と求められる。選別的交流の場合は $R_0^{(2)}=0.5<1$ だから集団 N_2 には流行が起こらないが，ランダムな交流により N_2 における有病率は60％以上に拡大することになる。

後記

本稿は慶應義塾大学医学部４年次に設定されている授業『自主学習』における著者等の研究に基づいて執筆しました。また感染症の数理モデル全般についての全般的なご教示を東京大学大学院数理科学研究科の稲葉寿氏にいただきました。ここに厚く御礼申し上げます。

参考文献

［１］稲葉寿『数理人口学』東京大学出版会，2002。
［２］稲葉寿（編著）『感染症の数理モデル』培風館，2008。
［３］巌佐庸『数理生物学入門』共立出版，1998。
［４］S. カーリン（佐藤健一・佐藤由美子訳）『確率過程講義』産業図書，1974。
［５］高木貞治『解析概論』岩波書店。
［６］ヨハン・ギセック（山本太郎・門司和彦訳）『感染症疫学』昭和堂，2006。
［７］D.J. Daley, J. Gani: Epidemic Modelling. Cambridge University Press, 1999.
［８］O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek: Mathematical Epidemiology of Infectious Disease. John Wiley & Sons, 2000.
［９］C.P. Farrington: Modelling Epidemics. Open University, 2003.
［10］C.P. Farrington, A.D. Grant: The distribution of time to extinction in subcritical branching processes: applications to outbreaks of infectious disease. J. Appl. Prob. **36** (1999) 771–779.
［11］T.E. Harris: The Theory of Branching Processes. Dover, 1989.
［12］J. Hofbauer: Lagrange Inversion. Séminaire Lotharingien de Combinatoire **6** (1982) B06a. *available at* http://www.emis.de/journals/SLC/
［13］V.A.A. Jansen, N. Stollenwerk: Modelling measles outbreak, *in* “Branching Processes: Variation, Growth, and Extinction of Population” by P. Haccou, P. Jagers, and V.A. Vatutin. Cambridge University Press, 2005.

[14] W.O. Kermack, A.G. McKendrick: Contributions to the mathematical theory of epidemics I. Proc. Roy. Soc. **115A** (1927) 700–721.

[15] J.D. Murray: Mathmatical Biology I: An Introduction. 3rd ed. Springer, 2002.

[16] R. Otter: The multiplicative processes. Ann. Math. Stat.. **20** (1949) 206–224.