

Title	数理モデルに基づく風疹流行の考察
Sub Title	Consideration on rubella epidemic based on mathematical models.
Author	南, 就将(Minami, Nariyuki) 北川, 清宏(Kitagawa, Kiyohiro) 鈴木, 瞭介(Suzuki, Ryosuke)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2014
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 (The Hiyoshi review of natural science). No.56 (2014. 9) ,p.35- 60
JaLC DOI	
Abstract	Based on mathematical modeling, we consider the rubella epidemic from the following three aspects; (1) we give a full mathematical account of the formula for the period of epidemic, which is 5 years in the case of rubella, of an acute endemic infectious disease when no vaccination program was introduced, (2) assuming that the everyday contact of adult men and women is assortative (with-like) rather than uniform, we argue that the condition was ready for 2013 epidemic of rubella in Japan, (3) we explain that insufficient vaccination coverage can lead to increase of susceptible adults, which might have been a background of 2013 rubella epidemic in Japan.
Notes	研究ノート
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20140930-0035">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20140930-0035</a>

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.

## 数理モデルに基づく風疹流行の考察

南 就将\*・北川清宏\*\*・鈴木瞭介\*\*

Consideration on Rubella Epidemic Based on Mathematical Models.

Nariyuki MINAMI, Kiyohiro KITAGAWA and Ryosuke SUZUKI

Summary—Based on mathematical modeling, we consider the rubella epidemic from the following three aspects; (1) we give a full mathematical account of the formula for the period of epidemic, which is 5 years in the case of rubella, of an acute endemic infectious disease when no vaccination program was introduced, (2) assuming that the everyday contact of adult men and women is assortative (with-like) rather than uniform, we argue that the condition was ready for 2013 epidemic of rubella in Japan, (3) we explain that insufficient vaccination coverage can lead to increase of susceptible adults, which might have been a background of 2013 rubella epidemic in Japan.

### 1. 序論

#### 1-1. 疾病としての風疹<sup>3,4)</sup>

風疹 (rubella) は風疹ウイルス (rubella virus) 感染によって引き起こされる発疹性の伝染性疾患であって、リンパ節腫脹, 発疹, 発熱を主な症状とする。一般には軽症であるが, 妊婦の風疹感染は胎児に先天性奇形を起こす (先天性風疹症候群, congenital rubella syndrome: CRS)。風疹を予防することの第一の意義は, この CRS の予防にあるとってよい。

風疹ウイルスの自然宿主はヒトであり, 主に飛沫感染によってヒトからヒトへと伝染してゆく。ヒトが感染してから他のヒトへの感染性を獲得するまでの期間 (感染潜伏期間) はおよそ 10 日間, ヒトへの感染性を保有する期間 (感染期間) はおよそ 11 日間と見積もられている<sup>1)</sup>。

---

\* 慶應義塾大学医学部数学教室 (〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1) : School of medicine, Keio University, Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa 223-8521, Japan.

\*\* 慶應義塾大学医学部医学科 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地) : School of medicine, Keio University, Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan. [Received March 31, 2014]

## 1-2. 基本再生産数 $R_0$ および実効再生産数 $R$

人口集団における流行の観点から感染症を特徴づける重要なパラメータに、基本再生産数 (basic reproduction number)  $R_0$  がある。 $R_0$  は「全員が感受性者—その感染症に対する免疫を持たないこと—であるような人口集団に 1 人の感染者  $X$  が導入された場合に、 $X$  の感染期間中に  $X$  から直接感染を受ける個体 (2 次感染者) の平均数」と定義される。麻疹、風疹、水痘など「通常の」感染症については全員が感受性である人口集団など実際には存在しないであろうが、出現が懸念されている新型インフルエンザなどの場合には現実的である。本稿で考察する風疹については  $R_0 = 6 \sim 7$  とする推定<sup>1,7)</sup> と  $R_0 = 7 \sim 9$  とする推定<sup>8)</sup> が行われている。本稿では  $R_0 = 7$  として考察を進める。

たとえば近い距離で会話をする、という日常的な軽いものも含めたヒトとヒトの接触のうち、一方が感染者でもう一方が感受性者であった場合に病原体の伝染が成立するようなものを「有効な接触 (effective contact)」と呼ぶ。この概念を用いると、ある感染症の基本再生産数  $R_0$  の定義を「一個体が人口集団において、その感染症の感染期間に相当する期間内に行う有効な接触の平均回数」と述べなおすことができる。

さて、感受性者人口の集団全体に占める割合が  $s$  ( $0 \leq s \leq 1$ ) であるような人口集団に、一人の感染者が導入された場合を想定しよう。この感染者  $X$  は感染期間の終了までに平均  $R_0$  人と有効な接触を行うが、これらの接触のうち感受性者を相手とするものは、接触の相手が集団中から等しい確率で選ばれるとすれば、 $R_0 s$  である。したがって、この人口集団中に  $X$  が産み出す 2 次感染者の平均数は  $R = R_0 s$  と考えられる。この  $R$  を実効再生産数 (effective reproduction number または net reproduction number) と呼ぶ。仮に人口集団が十分大きくて感受性者が汲み尽くされることがなく、またヒトとヒトは一様に混合しながらランダムな接触を行うとすれば、同じ相手と複数回接触する確率は無視されるであろう。この想定の下では  $R$  人の 2 次感染者のそれぞれが再び  $R$  人の 3 次感染者を生み出すこととなり、合計  $R^2$  人の 3 次感染者が出現するであろう。以下同様に第  $n$  世代には  $R^{n-1}$  人の  $n$  次感染者が出現し、 $R > 1$  ならばこれは  $n$  とともに増大してゆく、すなわち流行が起きる。逆に  $R < 1$  ならば感染の世代を追うごとに新たな感染者の数は減少し、流行には至らない。したがって、ある感染症の基本再生産数  $R_0$  が 1 より大きいとしても、集団構成員へのワクチン接種や過去の感染歴によって人口集団中の感受性者の割合  $s$  が  $s < 1/R_0$  を満たしているならばその感染症は流行に至らないし、逆に感受性者が増加して  $s > 1/R_0$  を満たすようになると、流行の起きる素地ができる。この意味で、人口集団中に占める感受性者割合の臨界値  $s_0 = 1/R_0$  を「流行閾値 (epidemic threshold)」と呼ぶ。風疹の場合に基本再生産数の値  $R_0 = 7$  を採用すると  $s_0 \approx 0.14$  である。

## 1-3. 日本における風疹の流行状況

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みられていた<sup>1)</sup>。わが国でも、1994 年以降から男女の小児 (12 ~ 90 カ月) に対するワ

ワクチン接種が行われるようになったが、それまではほぼ5年ごとに大流行が起きていた<sup>3, 4)</sup>。第2章で解説するように、回復後に免疫ができる急性の感染症は、ワクチン接種などの介入が行われない人口集団においては一般に周期的な流行を起こし、その周期  $T$  は次の公式で与えられる<sup>6, 9, 10)</sup>。

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

ただし、 $L$  はその人口集団における平均寿命、 $D'$  は平均感染潜伏期間、 $D$  は平均感染期間、 $R_0$  は基本再生産数である。 $L = 80$  (年)、 $D' = 10$  (日)、 $D = 11$  (日)、 $R_0 = 7$  として (1) の右辺を計算すると、

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{80 \times 365 \times (10 + 11)}{7 - 1}} \simeq 2008 \text{日} \simeq 5.5 \text{年}$$

となり、おおむね観測と一致する。

前述したように、風疹予防の第一の目的は先天性風疹症候群 (CRS) を防ぐことにある。このことから風疹ワクチンの接種対象を10代前半の女子のみとするイギリス式の施策が考えられた。しかし、この方法では風疹の流行そのものを抑えることができず、結果として CRS の発生を防げなかったため、イギリス式の施策を採用した国はその後広く男女の小児を対象にワクチン接種を行い、風疹の流行そのものを抑えようとするアメリカ式の施策に変更している<sup>4)</sup>。わが国においても1977年に女子中学生のみを対象とする風疹ワクチン接種が開始されたが、周期的な流行が続いたため、1994年に男女の小児全員へのワクチン接種を行うようになったのは上述のとおりである。

小児全体を対象とする予防接種を行うことによって、感染症の大流行を防ぐことができるが、その一方で接種率が低い状態を放置していると、高い年齢層に感受性者が蓄積されるという負の効果が見れる。このことの理論的な根拠については第4章で述べるが、2013年にわが国で成人の間に風疹が近年になく流行したことの背景になっていた可能性がある。

#### 1-4. 2013年の風疹流行について

報道により周知のように、2013年に日本で近年になく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件にのぼった<sup>11)</sup>。また不幸にして CRS も32件報告されている<sup>12)</sup>。

国立感染症研究所の病原微生物検出情報<sup>2)</sup>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、男性の抗体保有率は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なすと考えてみよう。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、

$$N = N_m + N_f, \quad s = \frac{s_m N_m + s_f N_f}{N} \quad (2)$$

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、 $N$ 、 $s$  などの数値を次の根拠で算出してみた。まず文献<sup>2)</sup>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<sup>13)</sup>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

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

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

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

である。以上により

$$s_m = \frac{1}{N_m} \sum_{i=1}^4 s_m^i N_m^i \simeq 0.19 \quad (3)$$

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なすとすると風疹が流行する素地は十分整っていたことになる。しかるに  $s_f = 0.025$  を用いて男女を合わせた感受性者割合を求めると、

$$s = \frac{1}{N} (s_m N_m + s_f N_f) \simeq 0.11 < \frac{1}{R_0} \quad (4)$$

だから、成人男女が日常的に様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様な混合ではなく、社会全体で平均するとある程度の棲み分けができていない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なすことになり、そこで流行した風疹がときおり女性感受性者に伝染していたと考えられる。第3章で考察するように、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つくと、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うることが予測できる。

## 2. 流行の周期

本章では感染症流行の周期を与える公式 (1) を考察する。ただし簡単のため人口集団中には性別などの個体差がなく、また集団中の任意の2つの個体は単位時間あたり一定の等しい確率  $\beta$  で有効な接触を行うと仮定する。後に述べた条件は、一様混合条件 (condition of uniform mixing) と呼ばれる。

注1 第1章に述べたようにわが国では女子中学生のみにワクチン接種を施した時期が十数年に及んでいた。その間にも以前と変わらずほぼ5年周期で流行が起きていたことの原因は別のモデルに基づいて考察する必要があるが、その議論は別の機会に譲りたい。

### 2-1. 出生（人口流入）と自然死のある SEIR モデル

ある感染症（ここでは風疹）に対して感受性 (susceptible) である状態を  $S$ 、感染を受けたが他者に対する感染性を持つに至っていない状態（感染潜伏状態）を  $E$  (exposed)、他者に対する感染性を持つ状態を  $I$  (infectious)、回復して免疫を獲得した状態を  $R$  (recovered) で表すことにする。また、総人口  $N$  の集団中での感受性者、感染潜伏者、感染者、回復者の数をやはり同じ文字  $S, E, I, R$  で表すと  $S + E + I + R = N$  が成り立つ。病原体に対して感受性を持つ個体が感染し、回復するまでに  $S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R$  という経過をたどると考えるモデルを SEIR モデルと呼ぶ。さて、 $S \rightarrow E, E \rightarrow I, I \rightarrow R$  という推移が起こる単位時間あたりの確率をそれぞれ  $\lambda, \theta, \alpha$  で表すと、これらの推移による  $S, E, I$  の微小時間  $dt$  における変化は、

$$dS = -\lambda S dt, \quad dE = -\theta E dt, \quad dI = -\alpha I dt \quad (5)$$

と表される。特に  $\lambda$  は「感染力 (force of infection)」と呼ばれている。また、問題となっている感染症以外の原因によって死亡が起こる単位時間あたりの確率 (死亡率, あるいは死亡力) を  $\mu$  とすると, 一般的な死亡による  $S, E, I, R$  の微小時間  $dt$  における変化は,

$$dS = -\mu S dt, \quad dE = -\mu E dt, \quad dI = -\mu I dt, \quad dR = -\mu R dt \quad (6)$$

である。以下,  $\theta, \alpha, \mu$  は定数であると仮定する。このことは  $E \rightarrow I, I \rightarrow R$  の推移および一般的な死亡が, その時刻までの経過によらずまったくランダムに起こることを意味する。特に固体の寿命 (生存時間)  $X$ , 感染潜伏期間 (latent period)  $T_l$ , 感染期間 (infectious period)  $T_i$  は確率変数としてそれぞれ  $\mu, \theta, \alpha$  をパラメータとする指数分布に従う, すなわち,  $P(*)$  は事象  $*$  の確率を表すものとして, 任意の  $t \geq 0$  に対して

$$P(X > t) = e^{-\mu t}, \quad P(T_l > t) = e^{-\theta t}, \quad P(T_i > t) = e^{-\alpha t} \quad (7)$$

が成り立つ。さらに, ある固体が年齢  $a$  まで生存したという条件の下で, それ以降の余命  $X - a$  もまた同じ指数分布に従う (この性質を指数分布の無記憶性という)。

$$P(X - a > t | X > a) = \frac{P(X > a + t)}{P(X > a)} = \frac{e^{-\mu(t+a)}}{e^{-\mu a}} = e^{-\mu t} \quad (8)$$

一方, 推移  $S \rightarrow E$  は感受性者と感染者との接触により起こるものであるから, その推移率  $\lambda$  は推移が起こる時刻  $t$  における感染者の数  $I = I(t)$  に依存する。1 人の感受性者が単位時間に行う有効な接触の回数を  $c$  とすると, 一様混合の条件が成り立つとき  $c = \beta N$  ( $N$  は総人口) である。また有効な接触があったときに実際に感染が成立する確率を  $p$  とする (有効な接触の語義からいえば  $p = 1$  であるが, 接触の外見的な様態と実際の感染の成立を区別すれば  $0 < p < 1$  と考えることもできる)。一様混合の条件の下では, 接触の相手が感染者である確率は  $I/N$  であるから, 時刻  $t$  において  $S \rightarrow E$  の推移が起こる単位時間あたりの確率  $\lambda = \lambda(t)$  は,

$$\lambda = \lambda(t) = cp \frac{I(t)}{N} = \beta p I(t) \quad (9)$$

で与えられる。最後に, この人口集団における単位時間あたりの出生数を  $B$  として, 新生児は必ず感受性であるとする, 式 (5), (6), (9) によりこの SEIR モデルにおける感受性者数, 感染潜伏者数, 感染者数, 回復者数  $S, E, I, R$  の時間変化は次の微分方程式系により定まることになる。

$$\frac{dS}{dt} = B - \frac{cp}{N} IS - \mu S \quad (10)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{cp}{N} IS - \theta E - \mu E \quad (11)$$

$$\frac{dI}{dt} = \theta E - \alpha I - \mu I \tag{12}$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I - \mu R \tag{13}$$

これらを辺々加えると、 $S + E + I + R = N$ より

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu N \tag{14}$$

を得る。出生と死亡が平衡して総人口  $N$  が一定になっている状況では  $B = \mu N$  が成り立っている。以下、これを仮定する。

### 2-2. 基本再生産数 $R_0$ の表式

感染症が前節に述べたモデルに従って人口集団中に伝播してゆくときの基本再生産数  $R_0$  の表式をここで求めておこう。1-2 節に述べた定義から、感染者が他者に対する感染性を保持する期間を  $\Delta T$ 、その平均値を  $d$  とすると、 $R_0 = cpd = cpE[\Delta T]$  である。ただし一般に  $E[\cdot]$  は確率変数  $\cdot$  の期待値を表す。さて、 $\Delta T$  は一人の感受性者が生存中に感染性を得てから回復または死亡するまでの期間であるから、

$$\Delta T = \min\{X, T_i + T_j\} - \min\{X, T_j\} \tag{15}$$

により与えられる。特に  $X \leq T_i$  ならば  $\Delta T = 0$  である。したがって事象  $A$  が起きたという条件の下での期待値を  $E[\cdot | A]$  という記号で表すとき、

$$E[\Delta T] = P(X > T_i) E[\Delta T | X > T_i] \tag{16}$$

となる。 $X$  と  $T_i$  の独立性から

$$P(X > T_i) = E[e^{-\mu T_i}] = \int_0^\infty e^{-\mu t} \theta e^{-\theta t} dt = \frac{\theta}{\mu + \theta} \tag{17}$$

である。また、 $X > T_i$  のとき式 (15) より

$$\Delta T = \min\{X - T_i, T_j\} \tag{18}$$

となり、指数分布の無記憶性から、条件  $X > T_i$  の下で  $X - T_i$  は再びパラメータ  $\mu$  の指数分布に従う。さらに  $X, T_i$  と  $T_j$  は独立であるから、任意の  $t \geq 0$  に対して

$$\begin{aligned} P(\Delta T > t | X > T_i) &= P(X - T_i > t, T_j > t | X > T_i) \\ &= P(X - T_i > t | X > T_i) \cdot P(T_j > t) \\ &= e^{-\mu t} e^{-\alpha t} \end{aligned} \tag{19}$$

一般に正の確率変数  $Z$  に対して

$$E[Z] = \int_0^{\infty} P(Z > t) dt \quad (20)$$

が成り立つから (19) より

$$E[\Delta T | X > T_l] = \int_0^{\infty} e^{-(\mu + \alpha)t} dt = \frac{1}{\mu + \alpha} \quad (21)$$

この式を (16), (17) と合わせて表式

$$R_0 = cp \frac{\theta}{\mu + \theta} \frac{1}{\mu + \alpha} \quad (22)$$

を得る。

### 2-3. 平衡状態とその周りでの線形化

$S, E, I$  の時間変化を記述する微分方程式 (10), (11), (12) の右辺をそれぞれ  $f(S, E, I)$ ,  $g(S, E, I)$ ,  $h(S, E, I)$  とおく (式 (13) を除いた (10), (11), (12) の3つだけで閉じた方程式系をなしていることに注意)。状態  $(S_0, E_0, I_0)$  が

$$f(S_0, E_0, I_0) = g(S_0, E_0, I_0) = h(S_0, E_0, I_0) = 0 \quad (23)$$

を満たすならば、時間  $t$  について一定の関数  $S(t) = S_0, E(t) = E_0, I(t) = I_0$  は明らかに (10) ~ (12) の解である。すなわち  $(S_0, E_0, I_0)$  は微分方程式系 (10) ~ (12) の平衡状態である。(23) を形式的に解いて平衡状態を求めると、

$$(S_0, E_0, I_0) = (N, 0, 0), (\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}) \quad (24)$$

の2つであることがわかる。ただし、

$$\bar{S} = \frac{N}{R_0}, \bar{I} = \frac{\mu N}{cp} (R_0 - 1), \bar{E} = \frac{\alpha + \mu}{\theta} \bar{I} \quad (25)$$

とおいた。また  $R_0$  は (22) で与えられる。

$(N, 0, 0)$  は集団中に感染症がまったく存在しない状態 (disease free state) であり、 $0 \leq R_0 \leq 1$  のとき  $I_0 \geq 0$  を満たす平衡状態はこれだけである。 $R_0 > 1$  のときは disease free state  $(N, 0, 0)$  に加えて endemic state と呼ばれる平衡状態  $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$ ,  $(\bar{I} > 0)$  が現れる。この状態では集団中につねに一定の割合で感染者が存在する。また感受性者数が集団中に占める割合  $\bar{S}/N = 1/R_0$  は流行閾値に等しい。

$S, E, I$  がそれぞれ  $S_0, E_0, I_0$  に近いとき、

$$f(S, E, I) \simeq \frac{\partial f}{\partial S}(S_0, E_0, I_0) (S - S_0) + \frac{\partial f}{\partial E}(S_0, E_0, I_0) (E - E_0) + \frac{\partial f}{\partial I}(S_0, E_0, I_0) (I - I_0) \quad (26)$$

という近似が成り立つ。 $g(S, E, I)$ ,  $h(S, E, I)$  についても同様だから、方程式系 (10) ~ (12) は平衡状態  $(S_0, E_0, I_0)$  の近傍で次の線形微分方程式により近似される。

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} S - S_0 \\ E - E_0 \\ I - I_0 \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} S - S_0 \\ E - E_0 \\ I - I_0 \end{bmatrix} \quad (27)$$

ただし、行列  $M$  は

$$\begin{aligned} M &= \begin{bmatrix} (\partial f / \partial S)(S_0, E_0, I_0) & (\partial f / \partial E)(S_0, E_0, I_0) & (\partial f / \partial I)(S_0, E_0, I_0) \\ (\partial g / \partial S)(S_0, E_0, I_0) & (\partial g / \partial E)(S_0, E_0, I_0) & (\partial g / \partial I)(S_0, E_0, I_0) \\ (\partial h / \partial S)(S_0, E_0, I_0) & (\partial h / \partial E)(S_0, E_0, I_0) & (\partial h / \partial I)(S_0, E_0, I_0) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\frac{cp}{N}I_0 - \mu & 0 & -\frac{cp}{N}S_0 \\ \frac{cp}{N}I_0 & -(\theta + \mu) & \frac{cp}{N}S_0 \\ 0 & \theta & -(\alpha + \mu) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (28)$$

で定義される。

$(S_0, E_0, I_0) = (N, 0, 0)$  のときは

$$M = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -cp \\ 0 & -(\theta + \mu) & cp \\ 0 & \theta & -(\alpha + \mu) \end{bmatrix} \quad (29)$$

であり、 $M$  の固有値は計算により

$$\lambda_0 = -\mu, \quad \lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[ -(\theta + \alpha + 2\mu) \pm \sqrt{(\theta - \alpha)^2 + 4\theta cp} \right] \quad (30)$$

の3つであることがわかる。 $0 < R_0 < 1$ 、すなわち  $cp\theta < (\mu + \theta)(\mu + \alpha)$  (式 (22) 参照) ならば、

$$0 < (\theta - \alpha)^2 + 4cp\theta = (\theta + \alpha + 2\mu)^2 - 4\{(\mu + \theta)(\mu + \alpha) - cp\theta\} < (\theta + \alpha + 2\mu)^2 \quad (31)$$

だから  $\lambda_{\pm} < 0$  である。 $M$  の固有値  $\lambda_0, \lambda_+, \lambda_-$  に属する固有ベクトルを  $\mathbf{v}_0, \mathbf{v}_+, \mathbf{v}_-$  とすると  $\lambda_0, \lambda_+, \lambda_-$  は互いに異なると考えてよいから (下記, 注2 参照)  $\mathbf{v}_0, \mathbf{v}_+, \mathbf{v}_-$  は線形独立であり、式 (27) の初期条件を表す任意のベクトル  $\mathbf{x}_1 = {}^t[S_1 - S_0, E_1 - E_0, I_1 - I_0]$  は定数  $k_0, k_+, k_-$  を用いて

$$\mathbf{x}_1 = k_0\mathbf{v}_0 + k_+\mathbf{v}_+ + k_-\mathbf{v}_- \quad (32)$$

の形に表される。線形微分方程式 (27) の解は  $e^{tM}\mathbf{x}_1$  で与えられ、行列  $e^{tM}$  の固有値、固有ベクトルはそれぞれ  $e^{t\lambda_0}, e^{t\lambda_+}, e^{t\lambda_-}$  および  $\mathbf{v}_0, \mathbf{v}_+, \mathbf{v}_-$  である。したがって、式 (27) の解は

$$\mathbf{x}(t) = \begin{bmatrix} S(t) - S_0 \\ E(t) - E_0 \\ I(t) - I_0 \end{bmatrix} = k_0e^{\lambda_0 t}\mathbf{v}_0 + k_+e^{\lambda_+ t}\mathbf{v}_+ + k_-e^{\lambda_- t}\mathbf{v}_- \quad (33)$$

と表される。 $\lambda_0 = -\mu < 0, \lambda_{\pm} < 0$  だから  $t \rightarrow \infty$  とするとき  $\mathbf{x}(t) \rightarrow \mathbf{0}$ 、すなわち

$$S(t) \rightarrow S_0 = N, \quad E(t) \rightarrow E_0 = 0, \quad I(t) \rightarrow I_0 = 0 \quad (34)$$

となり, 感染者は人口集団から消滅する。このことは  $R_0$  の意味に合致している。逆に  $R_0 > 1$  とすると, 式 (31) と同様に考えて  $\lambda_- < 0 < \lambda_+$  がわかる。初期時刻  $t=0$  において

$$S - S_0 = S - N < 0, \quad E - E_0 = E > 0, \quad I - I_0 = I > 0 \quad (35)$$

とすると式 (32) における  $k_+ \neq 0$  だから (下記, 注 3 参照),  $|X(t)| \rightarrow \infty (t \rightarrow \infty)$  となる。特に disease free state  $(S_0, E_0, I_0) = (N, 0, 0)$  は不安定である。これも  $R_0$  の意味に合致している。

注 2 行列  $M$  の形から, その固有方程式は  $(x + \mu)\varphi(x)$  の形である。ただし,

$$\begin{aligned} \varphi(x) &= \det \begin{bmatrix} x + (\theta + \mu) & -cp \\ -\theta & x + (\alpha + \mu) \end{bmatrix} \\ &= x^2 + (\theta + \alpha + 2\mu)x + (\mu + \alpha)(\mu + \theta) - cp\theta \end{aligned} \quad (36)$$

である。このことから  $M$  の固有値は  $\lambda_0 = -\mu$ , および 2 次方程式  $\varphi(x) = 0$  の 2 根  $\lambda_+$ ,  $\lambda_-$  である。明らかに  $\lambda_+ \neq \lambda_-$  であるが, いま仮に  $\lambda_0 = -\mu$  が  $\lambda_+$ ,  $\lambda_-$  のいずれかに等しいとすると,

$$\varphi(-\mu) = \mu^2 - (\theta + \alpha + 2\mu)\mu + (\mu + \alpha)(\mu + \theta) - cp\theta = \theta(\alpha - cp) = 0 \quad (37)$$

すなわち  $\alpha = cp$  が成り立たなければならない。いまは風疹, 麻疹などの急性感染症を考察の対象にしているから, 感染潜伏期間  $D' = 1/\theta$  と感染期間  $D = 1/\alpha$  はともに数日の程度である。一方, 平均寿命  $L = 1/\mu$  は数十年の程度だから  $\mu$  は  $\theta$ ,  $\alpha$  に比べてきわめて小さいと考えてよい。したがって,  $\alpha = cp$  ならば式 (22) より

$$R_0 = cp \frac{\theta}{\mu + \theta} \frac{1}{\alpha + \mu} \simeq \frac{cp}{\alpha} = 1$$

となり, このような臨界的な場合を除いて考える限りは  $\lambda_0$ ,  $\lambda_+$ ,  $\lambda_-$  は互いに異なるとしてよいのである。

注 3  $M$  の固有値  $\lambda_0 = -\mu$  に属する固有ベクトルとして明らかに  $\mathbf{v}_0 = {}^t[1, 0, 0]$  を採ることができる。一方, 固有値  $\lambda_+$ ,  $\lambda_-$  に対する固有ベクトルを  $\mathbf{v}_\pm = {}^t[x_\pm, y_\pm, z_\pm]$  とおくと

$$x_\pm = -\frac{1}{\mu}(cp + \lambda_\pm)z_\pm, \quad y_\pm = \frac{1}{\theta}(\alpha + \mu + \lambda_\pm)z_\pm \quad (38)$$

である。 $\alpha + \mu + \lambda_+ > 0$  であり, また式 (30) より

$$\alpha + \mu + \lambda_- = \frac{1}{2} \left[ (\alpha - \theta) - \sqrt{(\alpha - \theta)^2 + 4cp\theta} \right] < 0 \quad (39)$$

だから  $y_+$  と  $z_+$  は同符号,  $y_-$  と  $z_-$  は異符号である。したがって, 仮に式 (32) において  $k_+ = 0$  とすると,

$$\mathbf{x}_1 = {}^t[k_0 + k_-x_-, k_-y_-, k_-z_-]$$

となるから、式 (35) のように第 2, 第 3 成分がともに正である初期条件を表すことは不可能である。

次に  $R_0 > 1$  として endemic state  $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$  の近傍での線形化近似を考える。このとき、対応する行列  $M$  は式 (28), (25) より

$$\begin{aligned} M &= \begin{bmatrix} -\left(\frac{cp}{N}\bar{I} + \mu\right) & 0 & -\frac{cp}{N}\bar{S} \\ \frac{cp}{N}\bar{I} & -(\theta + \mu) & \frac{cp}{N}\bar{S} \\ 0 & \theta & -(\alpha + \mu) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -\mu R_0 & 0 & -cp/R_0 \\ \mu(R_0 - 1) & -(\theta + \mu) & cp/R_0 \\ 0 & \theta & -(\alpha + \mu) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (40)$$

で定義される。次節に示すように、 $M$  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  $\theta, \alpha$  に比べてきわめて小さく、 $\mu/\theta, \mu R_0/\theta, \mu/\alpha, \mu R_0/\alpha$  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

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

で与えられる。

前と同様に固有値  $\lambda_0, \lambda_+, \lambda_-$  に属する  $M$  の固有ベクトルを  $\mathbf{v}_0, \mathbf{v}_+, \mathbf{v}_-$  とすると ( $\mathbf{v}_{\pm}$  の成分は複素数である), 方程式 (27) の解は (33) と同じ形に書かれる。上記の定理より  $|\lambda_{\pm}| \ll |\lambda_0|$  だから  $e^{\lambda_0 t}$  は  $t \rightarrow \infty$  とするとき急速に減衰する。したがって、

$$\lambda_{\pm} = -\frac{B}{2} \pm i\sqrt{C} \quad (41)$$

とおくと、ある程度時間が経過したあとでは

$$\mathbf{x}(t) = \begin{bmatrix} S - \bar{S} \\ E - \bar{E} \\ I - \bar{I} \end{bmatrix} \simeq e^{-(B/2)t} [k_+ e^{it\sqrt{C}} \mathbf{v}_+ + k_- e^{-it\sqrt{C}} \mathbf{v}_-] \quad (42)$$

となる。 $B > 0$  だから  $t \rightarrow \infty$  とするとき  $\mathbf{x}(t)$  は振動しながら  $\mathbf{0}$  に近づく。すなわち, endemic state  $(\bar{S}, \bar{E}, \bar{I})$  は安定である。また集団中の感染者の数  $I(t)$  は  $\bar{I}$  の上下に震動しながら  $\bar{I}$  に収束する。その振動の周期  $T$  は  $T\sqrt{C} = 2\pi$  から次のように求められる。

$$T = \frac{2\pi}{\sqrt{C}} = 2\pi \sqrt{\frac{1}{\mu(R_0 - 1)} \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\theta}\right)} = 2\pi \sqrt{\frac{L(D' + D)}{R_0 - 1}} \quad (43)$$

この式が、ワクチン接種などの介入を行わない場合の感染症流行の周期を表している。

## 2-4. 定理の証明

$R_0$  の表式 (22) を用いると, (40) の行列  $M$  の固有多項式は

$$\begin{aligned} f(x) &= \det(x - M) \\ &= x^3 + (\alpha + \theta + 2\mu + \mu R_0)x^2 + \mu R_0(\alpha + \theta + 2\mu)x + \mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu) \end{aligned} \quad (44)$$

である。これを

$$f(x) = x^3 + ax^2 + bx + c \quad (45)$$

$$a = \alpha + \theta + 2\mu + \mu R_0, \quad b = \mu R_0(\alpha + \theta + 2\mu), \quad c = \mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu) \quad (46)$$

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

$$\beta_{\pm} = \frac{1}{3} \left\{ -a \pm a \left( 1 - \frac{3b}{a^2} \right)^{1/2} \right\} \quad (47)$$

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

$$\beta_{\pm} \simeq \frac{1}{3} \left\{ -a \pm a \left( 1 - \frac{3b}{2a^2} \right) \right\} \quad (48)$$

が成り立つ, すなわち

$$\beta_- \simeq -\frac{2}{3}a + \frac{b}{2a}, \quad \beta_+ \simeq -\frac{b}{2a} \quad (49)$$

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

$$\begin{aligned} f(-(\theta + \alpha + 2\mu)) &= f\left(-\frac{b}{\mu R_0}\right) \\ &= -\left(\frac{b}{\mu R_0}\right)^3 + \left(\frac{b}{\mu R_0} + \mu R_0\right)\left(\frac{b}{\mu R_0}\right)^2 - b\frac{b}{\mu R_0} + c \\ &= c > 0 \end{aligned} \quad (50)$$

$$\begin{aligned} f(-(\theta + \alpha + 2\mu + \mu R_0)) &= f(-a) = -a^3 + a^3 - ba + c \\ &= -\mu R_0(\theta + \alpha + 2\mu)(\theta + \alpha + 2\mu + R_0) + \mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu) \\ &= \mu R_0 \{ -((\theta + \mu) + (\alpha + \mu))((\theta + \mu) + (\alpha + \mu) + R_0) + (\theta + \mu)(\alpha + \mu) \} \\ &\quad - \mu(\theta + \mu)(\alpha + \mu) \\ &< 0 \end{aligned} \quad (51)$$

かつ  $-a < \beta_-$ ,  $-b/\mu R_0 < \beta_-$  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

$$-(\theta + \alpha + 2\mu + \mu R_0) < -l < -(\theta + \alpha + 2\mu) \quad (52)$$

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

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

$$f(x) = (x+l)\{x^2 + (a-l)x + (l^2 - al + b)\} =: (x+l)P(x) \quad (53)$$

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

$$\begin{aligned} l^2 - al + b &= \frac{l^3 - al^2 + bl}{l} = \frac{c}{l} = \frac{\mu(R_0 - 1)(\theta + \mu)(\alpha + \mu)}{l} \\ &\simeq \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha \theta}{\alpha + \theta} \end{aligned} \quad (54)$$

が成り立つ。この右辺を  $\gamma$  とおく。次に

$$\begin{aligned} a - l &= \frac{al^2 - l^3}{l^2} = \frac{bl - c}{l^2} = \frac{b}{l} - \frac{c}{l^2} \\ &\simeq \mu R_0 - \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha \theta}{(\alpha + \theta)^2} \end{aligned} \quad (55)$$

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

$$0 < \frac{\delta^2}{\gamma} < \frac{(\mu R_0)^2}{\mu(R_0 - 1)} \left( \frac{1}{\theta} + \frac{1}{\alpha} \right) = \frac{R_0}{R_0 - 1} \left( \frac{\mu R_0}{\theta} + \frac{\mu R_0}{\alpha} \right) \ll 1 \quad (56)$$

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

$$\begin{aligned} \lambda_{\pm} &\simeq \frac{1}{2} \left\{ -\delta \pm i\sqrt{4\gamma - \delta^2} \right\} = \frac{1}{2} \left\{ -\delta \pm 2i\sqrt{\gamma} \left( 1 - \frac{\delta^2}{4\gamma} \right)^{1/2} \right\} \\ &\simeq \frac{1}{2} \left\{ -\delta \pm 2i\sqrt{\gamma} \right\} \\ &= -\frac{1}{2} \left( \mu R_0 - \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha \theta}{(\alpha + \theta)^2} \right) \pm i \sqrt{\frac{\mu(R_0 - 1) \alpha \theta}{\alpha + \theta}} \end{aligned} \quad (57)$$

これが  $P(x) = 0$  の求める近似解である。

注4 Anderson-May (文献10の付録C) および Dieckmann-Heesterbeek (文献9の練習問題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

$$x^3 + (\alpha + \theta) \left\{ x^2 + \mu R_0 x + \mu(R_0 - 1) \frac{\alpha \theta}{\alpha + \theta} \right\} = 0 \quad (58)$$

と書き換えるとき,  $f(x) = 0$  の  $\lambda_0 \simeq -(\alpha + \theta)$  以外の 2 根  $\lambda_{\pm}$  は式 (58) 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。その指示に従って実際に  $\lambda_{\pm}$  を求めてみると,

$$\lambda_{\pm} = -\frac{1}{2}\mu R_0 \pm i\sqrt{\mu(R_0 - 1)\frac{\alpha\theta}{\alpha + \theta} - \frac{1}{4}(\mu R_0)^2} \quad (59)$$

となる。右辺の虚部は式 (57) 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, (57) と (59) の実部どうしには最大で 1/4 程度に達する相対誤差  $(1 - 1/R_0)\alpha\theta/(\alpha + \theta)^2$  があり,  $\lambda_{\pm}$  が式 (58) の  $\{ \}$  内の 2 次式の根で近似されるという Anderson, May ら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。

### 3. 層別化された人口集団

#### 3-1. 2 層化された人口集団における感染症の流行

第 2 章では感染症流行の長期的な様相を見るために, 出生と死亡による人口の流出入と, 感染潜伏期間にある状態  $E$  を考慮したモデルを考察したが, その一方で人口集団の構成員はすべて同じ個性を持ち, 全体が一様に混ざり合うと仮定した。場合によってはこのように単純化しすぎたモデルでは現象を説明することができず, 構成員の特性に従って人口集団をいくつかのグループに層別化することにより, 集団の異方性 (heterogeneity) を取り入れたモデルが必要になる。本節では集団を 2 つのグループ 1, 2 に分けた場合の感染力, 基本再生産数などの定式化について述べる。なお, 文献 5 の解説も参照されたい。

グループ  $j$  ( $j=1, 2$ ) の人口を  $N_j$  とし, 総人口を  $N = N_1 + N_2$  とおく。またグループ  $j$  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 (添え字の付き方に注意)。2 次の正方行列  $[g_{ij}]$  を混合行列 (mixing matrix) と呼ぶ。さらに, グループ  $i$  の感染者とグループ  $j$  の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を  $p_{ij}$  とおくと式 (9) を得た考え方と同様にして, グループ  $j$  の感受性者の時刻  $t$  での感染力  $\lambda_j(t)$  を

$$\lambda_j(t) = c_j \left\{ g_{1j} \frac{I_1(t)}{N_1} p_{1j} + g_{2j} \frac{I_2(t)}{N_2} p_{2j} \right\} \quad (60)$$

とおくことができる。

このように 2 層化された人口集団における基本再生産数  $R_0$  は, 一様な集団の場合にそうしたように「全員が感受性者である集団に, 一人の感染者が導入された場合に, その感染者が生み出す 2 次感染者の平均数」と単純に定義することはできない。そこで  $R_0$  を, 引き続き 2 つの感染世代の漸近的なサイズ比と考えて次のように定義する<sup>1,5,9)</sup>。いま, 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生み出す 2 次感染者のうち, グループ  $i$  に属するものの平均数を  $R_{ij}$  とし,

次の行列

$$K = [R_{ij}] = \begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} \\ R_{21} & R_{22} \end{bmatrix} \quad (61)$$

を次世代行列 (next generation matrix) と呼び、 $K$  の最大固有値をこの感染症流行モデルの基本再生産数  $R_0$  とするのである。 $K$  の固有多項式は

$$\varphi(x) = x^2 - (R_{11} + R_{22})x + (R_{11}R_{22} - R_{12}R_{21}) \quad (62)$$

であり、 $K$  の固有値はその2根として

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \{ (R_{11} + R_{22}) \pm \sqrt{\Delta} \} \quad (63)$$

で与えられる。ただし、 $\Delta$  は  $\varphi(x)$  の判別式で

$$\Delta = (R_{11} + R_{22})^2 - 4(R_{11}R_{22} - R_{12}R_{21}) = (R_{11} - R_{22})^2 + 4R_{12}R_{21} \quad (64)$$

により必ず正である。したがって式 (63) より  $R_0 = \lambda_+$  も必ず正の実数である。

さて、混合行列の成分  $g_{ij}$  の間には次の関係が成り立つ。

$$g_{1j} + g_{2j} = 1 \quad (j = 1, 2) \quad (65)$$

$$c_1 g_{21} N_1 = c_2 g_{12} N_2 \quad (66)$$

式 (65) は確率としての  $g_{ij}$  の意味から明らかであり、式 (66) 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<sup>1)</sup>。ここで、グループどうしの棲み分けの度合いを表す指標  $Q$  を

$$Q = g_{11} + g_{22} - 1 \quad (67)$$

により定義する。(65) により

$$Q = g_{11}g_{22} - g_{12}g_{21} = \det[g_{ij}] \quad (68)$$

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<sup>1,14,15)</sup>。個体間の接触が同じグループの人どうし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どうし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

$$g_{i1} = g_{i2} \quad (i = 1, 2) \quad (69)$$

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

$$-1 \leq Q \leq 1 \quad (70)$$

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。

式 (65)~(68) を用いると、 $[g_{ij}]$  を  $c_j$ ,  $N_j$ ,  $Q$  により表すことができる。

$$[g_{ij}] = \begin{bmatrix} g_{11} & g_{12} \\ g_{21} & g_{22} \end{bmatrix} = \frac{1}{c_m} \begin{bmatrix} c_1 n_1 + c_2 n_2 Q & c_1 n_1 (1 - Q) \\ c_2 n_2 (1 - Q) & c_1 n_1 Q + c_2 n_2 \end{bmatrix} \quad (71)$$

ただし、

$$n_j = \frac{N_j}{N_1 + N_2}; \quad c_m = n_1 c_1 + n_2 c_2 \quad (72)$$

とおいた。特に  $Q = 0$  のとき

$$g_{i1} = g_{i2} = \frac{N_i c_i}{N_1 c_1 + N_2 c_2} \quad (73)$$

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を proportionate mixing と呼ぶ<sup>1)</sup>。

### 3-2. 男女の棲み分けを考慮した風疹流行の 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なすと考えた場合に、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、その一方で簡単のために次のことを仮定する。

- (i) ここではたかだか 1 ~ 2 年の流行の様相を問題とするため、出生・死亡による人口の流入・流出はないとする。したがって、感染対自然死というリスクの競合はなく、また流行が起きかどうかのみを問題にするので、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ほうがやや多い）。
- (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（すなわち  $p = 1$ ）とする。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。

最後の仮定 (iii) より、次世代行列  $K$  の成分は

$$R_{ij} = \frac{c}{\alpha} g_{ij} \quad (74)$$

で与えられる。したがって、基本再生産数  $R_0$  は  $K$  の最大固有値として

$$\begin{aligned} R_0 &= \frac{1}{2} \left\{ (R_{11} + R_{22}) + \sqrt{(R_{11} + R_{22})^2 - 4(R_{11}R_{22} - R_{12}R_{21})} \right\} \\ &= \frac{1}{2} \left\{ \frac{c}{\alpha} (g_{11} + g_{22}) + \sqrt{\frac{c^2}{\alpha^2} \{ (g_{11} + g_{22})^2 - 4(g_{11}g_{22} - g_{12}g_{21}) \}} \right\} \\ &= \frac{1}{2} \left\{ \frac{c}{\alpha} (1 + Q) + \sqrt{\frac{c^2}{\alpha^2} \{ (1 + Q)^2 - 4Q \}} \right\} = \frac{c}{\alpha} \end{aligned} \quad (75)$$

となり、 $Q$  に依存しなくなる。また男性、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) および式 (60) から男性、女性の感染力は

$$\lambda_j(t) = \alpha R_0 \left[ g_{1j} \frac{I_1(t)}{N_1} + g_{2j} \frac{I_2(t)}{N_2} \right] \quad (76)$$

で与えられる。ただし、 $c = \alpha R_0$  を用いた。

以上により、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。

$$\frac{dS_j}{dt} = -\alpha R_0 (g_{1j} \frac{I_1}{N_1} + g_{2j} \frac{I_2}{N_2}) S_j \quad (j=1, 2) \quad (77)$$

$$\frac{dI_j}{dt} = \alpha R_0 (g_{1j} \frac{I_1}{N_1} + g_{2j} \frac{I_2}{N_2}) S_j - \alpha I_j \quad (j=1, 2) \quad (78)$$

時刻  $t=0$  における男性、女性の感受性者割合をそれぞれ

$$s_1^0 := \frac{S_1(0)}{N_1} \simeq 0.19, \quad s_2^0 := \frac{S_2(0)}{N_2} \simeq 0.025 \quad (79)$$

とおくと、流行の初期においては方程式 (78) において  $S_j \simeq N_j s_j^0$  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。

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \end{bmatrix} = \alpha \begin{bmatrix} R_0 g_{11} s_1^0 - 1 & R_0 g_{21} s_2^0 \\ R_0 g_{12} s_1^0 & R_0 g_{22} s_2^0 - 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \end{bmatrix} = \Lambda \begin{bmatrix} I_1 \\ I_2 \end{bmatrix} \quad (80)$$

ただし、

$$\Lambda = \alpha \begin{bmatrix} R_0 g_{11} s_1^0 - 1 & R_0 g_{21} s_2^0 \\ R_0 g_{12} s_1^0 & R_0 g_{22} s_2^0 - 1 \end{bmatrix} \quad (81)$$

とおいた。式 (71) 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 節のデータより

$$R_0 s_1^0 = 7 \times 0.19 = 1.33, \quad R_0 s_2^0 = 7 \times 0.025 = 0.175 \quad (82)$$

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

$$\lambda_1 + \lambda_2 = \text{Tr} \Lambda = \alpha \left\{ \frac{1}{2} (1 + Q) (R_0 s_1^0 + R_0 s_2^0) - 2 \right\} \leq \alpha (R_0 s_1^0 + R_0 s_2^0 - 2) < 0 \quad (83)$$

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

$$\begin{aligned}
\lambda_1 \lambda_2 &= \det \Lambda \\
&= \alpha^2 \{ (g_{11} R_0 s_1^0 - 1) (g_{22} R_0 s_2^0 - 1) - g_{12} g_{21} (R_0 s_1^0) (R_0 s_2^0) \} \\
&= \alpha^2 \left\{ Q (R_0 s_1^0) (R_0 s_2^0) - \frac{1}{2} (1 + Q) (R_0 s_1^0 + R_0 s_2^0) + 1 \right\} \\
&= \alpha^2 (-0.51975Q + 0.2475)
\end{aligned} \tag{84}$$

を得るが,

$$Q > \frac{0.2475}{0.51975} = 0.476 \tag{85}$$

であれば式 (83) 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 (下記, 注 4 参照)。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 (80) 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 (85) 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, これは私たちの生活感覚にほぼ一致するように思われる。

注 4 一般に実数を成分とする 2 次の正方行列

$$A = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$$

において  $b > 0, c > 0$  とする (式 (81) の  $\Lambda$  はこの条件を満たしている)。A の固有多項式は

$$\varphi(x) = x^2 - (a+d)x + (ad-bc) \tag{86}$$

だから A の 2 つの固有値  $\lambda_- \leq \lambda_+$  は  $\varphi(x) = 0$  の 2 根として

$$\begin{aligned}
\lambda_{\pm} &= \frac{1}{2} \left\{ (a+d) \pm \sqrt{(a+d)^2 - 4(ad-bc)} \right\} \\
&= \frac{1}{2} \left\{ (a+d) \pm \sqrt{(a-d)^2 + 4bc} \right\}
\end{aligned} \tag{87}$$

と求められる。また,  $\lambda_{\pm}$  に属する固有ベクトルを  $\mathbf{x}_{\pm} = {}^t[s_{\pm}, t_{\pm}]$  とおくと  $A\mathbf{x}_{\pm} = \lambda_{\pm}\mathbf{x}_{\pm}$  より  $t_{\pm}$  と  $s_{\pm}$  の間には

$$t_{\pm} = \frac{1}{b} (\lambda_{\pm} - a)s_{\pm} \tag{88}$$

の関係がある。  $b > 0$  であり,

$$\lambda_{\pm} - a = \frac{1}{2} \left\{ (d-a) \pm \sqrt{(d-a)^2 + 4bc} \right\} \tag{89}$$

により  $\lambda_+ - a > 0, \lambda_- - a < 0$  だから  $t_+$  と  $s_+$  とは必ず同符号,  $t_-$  と  $s_-$  とは必ず異符号である。

#### 4. 予防接種が感受性人口の年齢分布に与える影響

よく知られているように、ワクチンにより予防できる感染症のうちのいくつかは、小児期に罹患すれば軽症で済むが、成人の感染は重大な結果をもたらす。妊婦の風疹感染を原因とする CRS もその一例である。

小児への一斉予防接種を行う場合、接種率の低い状態が続くと、高い年齢層で逆に感受性者が増える危険性のあることが理論的に示されていた<sup>17~19)</sup>。本章の前半ではこのことを文献1の第5章を補う形で、一様な集団の場合に解説する。後半では風疹を念頭に置いて、女子新生児だけに予防接種を施すモデルを検討する。

本章で考察するモデルは、過去の日本のワクチン接種状況を正確に表すものではないが、不十分なワクチン接種が長く続いたことにより、成人を中心とした2013年の風疹流行の素地がつけられた可能性を示唆するものである。

##### 4-1. 一様な集団の場合

ある人口集団の、時刻  $t$  における感受性者人口の年齢密度を  $S(t, a)$ 、感染者人口の年齢密度を  $I(t, a)$  とする。また出生率（単位時間あたりの出生数）を  $B$ 、新生児に対するワクチン接種率（割合、vaccination coverage）を  $\nu$  とし、感染からの回復率を  $\alpha$ 、感受性者と感染者が有効な接触を行ったときに感染が成立する確率を  $p$ 、1 個体が単位時間あたりに行う有効な接触の平均回数を  $c$  とする。最後に第2章と同様に、死亡率は年齢に依らない定数  $\mu$  であるとする。このとき、総人口  $N$  が時間によらず一定であるためには  $B = N\mu$  の条件が成り立っていないなければならない。

このように感染成立の機構が感染者と感受性者の年齢に依存しないと仮定すると、時刻  $t$  における感染力  $\lambda(t)$  は第2章と同様に

$$\lambda(t) = \frac{cp}{N} I(t) = \frac{cp}{N} \int_0^{\infty} I(t, a) da \quad (90)$$

で与えられる。

時刻  $t$  に  $a$  歳だった感受性者は、微小時間  $dt$  のあとに  $a + dt$  歳になる。その間に死亡と感染によりそれぞれ  $\mu\{S(t, a) da\}dt$  および  $\lambda(t)\{S(t, a) da\}dt$  だけの感受性者が失われるから

$$S(t + dt, a + dt) - S(t, a) = -(\lambda(t) + \mu)S(t, a) dt \quad (91)$$

の関係が成り立つ。両辺を  $dt$  で割れば  $S(t, a)$  に対する偏微分方程式

$$\left( \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} \right) S(t, a) = -(\lambda(t) + \mu)S(t, a) \quad (92)$$

が得られる（より一般的な方程式については文献16を参照）。また、 $B$ 、 $\nu$  の意味から

$$S(t, 0) = B(1 - \nu) = N\mu(1 - \nu) \quad (93)$$

である。 $I(t, a)$  についても  $S(t, a)$  と同様に考えて、方程式

$$\left( \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial t} \right) I(t, a) = \lambda(t)S(t, a) - (\mu + \alpha)I(t, a) \quad (94)$$

を得る。

時刻  $t$  での感受性者、感染者の総数を

$$S = S(t) = \int_0^\infty S(t, a) da, \quad I = I(t) = \int_0^\infty I(t, a) da \quad (95)$$

とする。式 (92), (94) を  $a$  について積分して、 $S(t, \infty) = 0$ ,  $I(t, \infty) = I(t, 0) = 0$  および式 (93) に注意すると、 $S = S(t)$  と  $I = I(t)$  に対する微分方程式系

$$\frac{d}{dt} S = N\mu(1 - \nu) - \frac{cp}{N} IS - \mu S \quad (96)$$

$$\frac{d}{dt} I = \frac{cp}{N} IS - (\mu + \alpha)I \quad (97)$$

が得られる。これは自然死を考慮した SIR モデルであるが、これに対する基本再生産数は、式 (22) において  $\theta \rightarrow \infty$  とした極限を考えればわかるように

$$R_0 = \frac{cp}{\mu + \alpha} \quad (98)$$

である。式 (96), (97) の右辺を 0 とおいて平衡状態  $(S_0, I_0)$  を求めると、実効再生産数  $R_0(1 - \nu) < 1$  の場合は、疾病のない状態

$$S_0 = N(1 - \nu), \quad I_0 = 0 \quad (99)$$

のみが安定な平衡状態として現れるが、 $R_0(1 - \nu) > 1$  あるいは  $0 \leq \nu < 1 - 1/R_0$  とすると、この  $(S_0, I_0)$  は不安定化し、安定なもう一つの平衡状態 (endemic state)

$$\tilde{S} = \frac{N}{R_0}, \quad \tilde{I} = \frac{N\mu}{cp} \{R_0(1 - \nu) - 1\} \quad (100)$$

が現れる。

本来は数学的な証明が必要なのだが、 $R_0(1 - \nu) > 1$  のときには  $t \rightarrow \infty$  とすると  $S(t, a)$  および  $I(t, a)$  が平衡密度関数  $\tilde{S}(a)$ ,  $\tilde{I}(a)$  に収束することをここで仮定しよう。式 (92)~(95) において  $t \rightarrow \infty$  とすると  $\tilde{S}(a)$ ,  $\tilde{I}(a)$  に対する方程式

$$\frac{d}{da} \tilde{S}(a) = - \left( \frac{cp}{N} \tilde{I} + \mu \right) \tilde{S}(a) \quad (101)$$

$$\tilde{S}(0) = N\mu(1 - \nu) \quad (102)$$

$$\frac{d}{da} \tilde{I}(a) = \frac{cp}{N} \tilde{I}(a) \tilde{S}(a) - (\mu + \alpha) \tilde{I}(a) \quad (103)$$

が得られる。式 (101), (102) を解いて endemic な平衡状態における感受性者の年齢密度

$$\tilde{S}(a) = N\mu(1 - \nu)e^{-\mu R_0(1 - \nu)a} \quad (104)$$

を得る。

人口集団がこの平衡状態にあるとき、感染を受ける平均年齢  $\bar{a}$  は次のようにして求められる。この平衡状態での感染力を  $\tilde{\lambda} = (cp/N)\tilde{I} = \mu\{R_0(1 - \nu) - 1\}$  とおくと、年齢  $a$  まで感受性者でいて、年齢  $a$  から  $a + da$  の間に感染を受ける確率は  $\tilde{\lambda}\tilde{S}(a) da$  に比例する。したがって

$$\bar{a} = \frac{\int_0^\infty a \tilde{\lambda} \tilde{S}(a) da}{\int_0^\infty \tilde{\lambda} \tilde{S}(a) da} = \frac{\int_0^\infty a e^{-\mu R_0(1 - \nu)a} da}{\int_0^\infty e^{-\mu R_0(1 - \nu)a} da} = \frac{1}{\mu R_0(1 - \nu)} \quad (105)$$

である。特にワクチン接種が行われない場合 ( $\nu = 0$ ) での風疹 ( $R_0 = 7$ ) の平均罹患年齢は、平均寿命を  $L = 1/\mu = 80$  (歳) とすれば、 $1/\mu R_0 \approx 11.43$  (歳) である。また式 (105) より、ワクチン接種率が上昇するとともに、平均罹患年齢も上昇することがわかる。もちろん  $\nu \rightarrow 1 - (1/R)$  とすれば  $\bar{a} \rightarrow 1/\mu$  となって感染は根絶されることになるのだが、 $\nu$  がたとえば 50% 近辺を低迷していると  $\bar{a}$  は 20 歳代半ばということになり、妊婦が危険にさらされる。

さて、式 (104) を  $\nu$  について偏微分すると

$$\frac{\partial \tilde{S}(a)}{\partial \nu} = N\mu\{\mu R_0 a - 1\} - \mu R_0 a \nu e^{-\mu R_0(1 - \nu)a} \quad (106)$$

だから  $a < 1/\mu R_0$  の低年齢層においてはつねに  $\partial \tilde{S}(a)/\partial \nu < 0$  となり、ワクチン接種率が上がれば感受性者数は減少する。これに対して  $a > 1/\mu R_0$  の高年齢層においては  $\tilde{S}(a)$  ははじめ  $\nu$  とともに増加し、 $\nu = 1 - 1/\mu R_0 a$  において最大となる。たとえばワクチン接種率  $\nu$  が 60% 程度の場合、30 歳前後の感受性者数は、ワクチン接種をまったく行わない場合の 2 倍程度まで増える。

Panagiotopoulos<sup>20)</sup> は、ギリシャ国内に散在する調査データを総合して、次のようにまとめている。

- (i) 男女 1 歳児に対する MMR (麻疹, 流行性耳下腺炎, 風疹 (measles, mumps, rubella)) ワクチン接種は 1975 年に開始されたが、それにもかかわらず 1960 年以降風疹は流行を繰り返している。特に 1983 年には最大の流行が起き、その後も 1993 年に大流行があった。
- (ii) ワクチン接種率は 1980 年代を通じて 50% 以下にとどまり、妊娠の可能性のある若い女性に重点的に予防接種を行う施策も採られなかった。
- (iii) 風疹に対する抗体を持たない (感受性の) 妊婦の割合は 11% (1980 年), 17% (1981 年), 24% (1984~9 年), 36% (1990~1 年) のように推移し、明らかに増加している。
- (iv) 風疹患者の平均年齢は 1960 年代前半には 8.5 歳だったと推定されるが、1993 年には

17歳に上昇しており、しかも15歳以上の患者が64%を占めていた。

(v) 1993年の大流行の6~7カ月後に25件の重篤なCRSが報告されている。これはギリシャでは1950年以降最大の報告件数である。

以上のことからPanagiotopoulosらは、本節に略述したような理論的リスクがギリシャで実現したと結論づけている。

#### 4-2. 女子新生児のみに予防接種を施す場合

男子、女子の時刻 $t$ における感受性者人口の年齢密度をそれぞれ $S_1(t, a)$ ,  $S_2(t, a)$ , 感染者人口の年齢密度をそれぞれ $I_1(t, a)$ ,  $I_2(t, a)$  とする。また男子と女子の、第3章に述べた意味でのmixing matrixを $[g_{ij}]$  とすると、時刻 $t$ での男子、女子の感染力は

$$\lambda_j(t) = cp \left\{ g_{1j} \frac{I_1(t)}{N_1(t)} + g_{2j} \frac{I_2(t)}{N_2(t)} \right\} \quad (j=1, 2) \quad (107)$$

で与えられる。ただし $N_1(t)$ ,  $N_2(t)$  は時刻 $t$ での男子、女子の総人口を表し、

$$I_j(t) = \int_0^\infty I_j(t, a) da, \quad S_j(t) = \int_0^\infty S_j(t, a) da \quad (j=1, 2) \quad (108)$$

である。さらに4-1節と同じく死亡率は年齢に依らない定数 $\mu$ であり、総人口 $N = N_1 + N_2$ も一定とする。男子、女子の出生率も簡単のため等しく $B_1 = B_2 = B/2$ であると仮定すると、

$$N_1(t) = N_2(t) = \frac{N}{2} = \frac{B}{2\mu} \quad (109)$$

の関係が成り立つ。第3章で用いた記号 $Q$ により

$$g_{11} = g_{22} = \frac{1}{2}(1+Q), \quad g_{12} = g_{21} = \frac{1}{2}(1-Q)$$

と表されるから、感染力の表式は

$$\lambda_1(t) = \frac{cp}{N} \{ (1+Q)I_1(t) + (1-Q)I_2(t) \} \quad (110)$$

$$\lambda_2(t) = \frac{cp}{N} \{ (1-Q)I_1(t) + (1+Q)I_2(t) \}$$

となる。4-1節と同様に考えると、 $S_j(t, a)$ ,  $I_j(t, a)$  は方程式

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) S_j(t, a) = -(\lambda_j(t) + \mu)S_j(t, a) \quad (j=1, 2) \quad (111)$$

$$S_1(t, 0) = \frac{B}{2} = \frac{N\mu}{2}, \quad S_2(t, 0) = \frac{B}{2}(1-\nu) = \frac{N\mu}{2}(1-\nu) \quad (112)$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) I_j(t, a) = \lambda_j(t)S_j(t, a) - (\mu+a)I_j(t, a) \quad (j=1, 2) \quad (113)$$

を満たすことがわかる。また式(111), (113)を $a$ について積分すると式(108)式で定義し

た男女の感受性者数  $S_j = S_j(t)$ , 感染者数  $I_j = I_j(t)$  に対する方程式系

$$\frac{d}{dt} S_j(t) = S_j(t, 0) - (\lambda_j(t) + \mu) S_j(t) \quad (j=1, 2) \quad (114)$$

$$\frac{d}{dt} I_j(t) = \lambda_j(t) S_j(t) - (\mu + \alpha) I_j(t) \quad (j=1, 2) \quad (115)$$

が得られる。平衡状態を求めるために (114) と (115) の右辺を 0 とおいて (110), (112) に注意すると,

$$\frac{1}{2} N \mu - \left[ \frac{cp}{N} \{ (1+Q) I_1 + (1-Q) I_2 \} + \mu \right] S_1 = 0 \quad (116)$$

$$\frac{1-\nu}{2} N \mu - \left[ \frac{cp}{N} \{ (1-Q) I_1 + (1+Q) I_2 \} + \mu \right] S_2 = 0 \quad (117)$$

$$\frac{cp}{N} \{ (1+Q) I_1 + (1-Q) I_2 \} S_1 - (\mu + \alpha) I_1 = 0 \quad (118)$$

$$\frac{cp}{N} \{ (1-Q) I_1 + (1+Q) I_2 \} S_2 - (\mu + \alpha) I_2 = 0 \quad (119)$$

の 4 つの式を得る。この連立方程式の解として平衡状態  $\bar{S}_1, \bar{S}_2, \bar{I}_1, \bar{I}_2$  が得られるはずなのであるが、計算が繁雑なので、以下、 $Q=0$  の場合 (proportionate mixing) に話を限る。

このモデルの基本再生産数が  $R_0 = cp/(\mu + \alpha)$  で与えられることに注意して、 $Q=0$  の場合に式 (116)~(119) を書き直すと,

$$\left\{ \frac{cp}{N} (I_1 + I_2) + \mu \right\} S_1 = \frac{1}{2} N \mu \quad (120)$$

$$\left\{ \frac{cp}{N} (I_1 + I_2) + \mu \right\} S_2 = \frac{1-\nu}{2} N \mu \quad (121)$$

$$\left( R_0 \frac{S_1}{N} - 1 \right) I_1 + R_0 \frac{S_1}{N} I_2 = 0 \quad (122)$$

$$R_0 \frac{S_2}{N} I_1 + \left( R_0 \frac{S_2}{N} - 1 \right) I_2 = 0 \quad (123)$$

となる。式 (122), (123) を  $I_1, I_2$  に関する連立 1 次方程式とみなすと、 $(I_1, I_2) = (0, 0)$  であるか、または

$$\left( R_0 \frac{S_1}{N} - 1 \right) \left( R_0 \frac{S_2}{N} - 1 \right) - R_0^2 \frac{S_1}{N} \frac{S_2}{N} = 0 \quad (124)$$

すなわち

$$S_1 + S_2 = \frac{N}{R_0} \quad (125)$$

である。 $(I_1, I_2) = (0, 0)$  のときはさらに (120), (121) より

$$S_1 = \frac{1}{2}N, \quad S_2 = \frac{1-\nu}{2}N \quad (126)$$

となる。平衡状態  $(\bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{S}_1, \bar{S}_2) = (0, 0, N/2, (1-\nu)N/2)$  は人口集団の中に感染者がまったくいない状態である。

$(I_1, I_2) \neq (0, 0)$  なる平衡状態  $\tilde{S}_j, \tilde{I}_j$  を求めるために (120) と (121) を辺々加えて (125) を用いると

$$\tilde{I}_1 + \tilde{I}_2 = \frac{N\mu}{cp} \left\{ R_0 \left( 1 - \frac{\nu}{2} \right) - 1 \right\} \quad (127)$$

が得られる。感染者が常在する endemic な平衡状態では  $\tilde{I}_1 + \tilde{I}_2 > 0$  だから、このような平衡状態が存在するためには  $R_0(1-\nu/2) > 1$  が必要である。集団全体での感受性者割合は  $1-\nu/2$  だから、この条件は実効再生産数が 1 より大きいことを表している。(127) を (120), (121) に代入して

$$\tilde{S}_1 = \frac{N}{R_0(2-\nu)}, \quad \tilde{S}_2 = \frac{(1-\nu)N}{R_0(2-\nu)} \quad (128)$$

が得られ、これと (122) (または (123)) から

$$\tilde{I}_1 = \frac{N\mu}{(2-\nu)cp} \left\{ R_0 \left( 1 - \frac{\nu}{2} \right) - 1 \right\}, \quad \tilde{I}_2 = (1-\nu)\tilde{I}_1 \quad (129)$$

がわかる。

(111) と (113) に戻って、実効再生産数  $R_0(1-\nu/2) > 1$  であるときに  $t \rightarrow \infty$  の極限において  $S_j(t, a)$  および  $I_j(t, a)$  ( $j=1, 2$ ) が endemic な定常密度関数  $\tilde{S}_j(a), \tilde{I}_j(a)$  ( $j=1, 2$ ) に収束することを仮定する。 $Q=0$  のとき、これらは方程式

$$\frac{d}{da} \tilde{S}_j(a) = -\frac{cp}{N} (\tilde{I}_1 + \tilde{I}_2) \tilde{S}_j(a) - \mu \tilde{S}_j(a) \quad (j=1, 2) \quad (130)$$

$$\frac{d}{da} \tilde{I}_j(a) = \frac{cp}{N} (\tilde{I}_1 + \tilde{I}_2) \tilde{S}_j(a) - (\mu + \alpha) \tilde{I}_j(a) \quad (j=1, 2) \quad (131)$$

を満たす。 $a=0$  での境界条件は

$$\tilde{S}_1(0) = \frac{B}{2}, \quad \tilde{S}_2(0) = \frac{1-\nu}{2}B, \quad \tilde{I}_1(0) = \tilde{I}_2(0) = 0 \quad (132)$$

である。(129) を (130) に代入すれば、 $\tilde{S}_j(a)$  は容易に求められて

$$\tilde{S}_1(a) = \frac{B}{2} \exp \left\{ - \left( 1 - \frac{\nu}{2} \right) \mu R_0 a \right\} \quad (133)$$

$$\tilde{S}_2(a) = \frac{B}{2} (1-\nu) \exp \left\{ - \left( 1 - \frac{\nu}{2} \right) \mu R_0 a \right\} \quad (134)$$

となる。これにより女子新生児へのワクチン接種率  $\nu$  が増すと、男性ではすべての年齢層において感受性者が増えることになる。一方、女性については  $a < 2/\mu R_0$  の若年層では  $\nu$  の増加とともに感受性者が減少する一方で、 $a > 2/\mu R_0$  の高年齢層では  $0 < \nu < 1 - 2/\mu R_0 a$  の範囲

では感受性者は $\nu$ とともに増加し、 $\nu = 1 - 2/\mu R_0 a$ において最大に達したのち、減少に転ずる。

## 5. 謝辞

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」(2013年度)における著者ら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。

## 6. 参考文献

- 1) E. Vynnycky and R. White: An Introduction to Infectious Disease Modelling. Oxford University Press (2010)
- 2) 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)
- 3) 感染症事典編集委員会編：感染症事典, オーム社 (2012)
- 4) 竹田美文, 木村哲編：感染症, 朝倉書店 (2004)
- 5) 南就将, 水野洸太, 南隆二：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, 慶應義塾大学日吉紀要自然科学, No. 53, pp. 23-44 (2013)
- 6) C.P. Farrington: Modelling Epidemics. Open University (2003)
- 7) P.E.M. Fine: Herd immunity: History, theory, practice. *Epidemiologic Review*, Vol. 15, No. 2, pp. 265-302 (1993)
- 8) D.J. Nokes and R.M. Anderson: The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programs. *Epidemiology and Infection*, Vol. 101, No. 1, pp. 1-20 (1998)
- 9) O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek: Mathematical Epidemiology of Infectious Disease. John Wiley & Sons (2000)
- 10) R.M. Anderson and R. May: Infectious Diseases of Humans. Oxford University Press (1991)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 総務省統計局 日本の統計—第2章 人口・世帯：[www.stat.go.jp/data/nihon/pdf/](http://www.stat.go.jp/data/nihon/pdf/)

---

n0200000.pdf

- 14) G.P. Garnett, *et al*: Sexual mixing patterns of patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sexually Transmitted Diseases*, Vol. 23, No. 3, pp. 248–257 (1996)
- 15) S. Gupta, R.M. Anderson and R. May: Networks of sexual contacts: implications for the pattern of spread of HIV. *AIDS*, Vol. 3, pp. 807–817 (1989)
- 16) 稲葉寿編著：感染症の数理モデル，培風館（2008）
- 17) R.M. Anderson and R. May: Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J. Hyg. Camb.*, Vol. 90, pp. 259–325 (1983)
- 18) E.G. Knox: Strategy for rubella vaccination. *Int. J. Epidemiol.*, Vol. 9, No. 1, pp. 13–23 (1980)
- 19) E.G. Knox: Theoretical aspects of rubella vaccination strategies. *Reviews of Infectious Diseases*, Vol. 7, Supplement 1, S194–S197 (1985)
- 20) T. Panagiotopoulos, I. Antoniadou and E. Valassoi-Adam: Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ*, Vol. 319, pp. 1462–1466 (1999)