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

Title	感染性接触の点過程によるモデル化
Sub Title	A point process modeling of infectious contacts
Author	南, 就将(Minami, Nariyuki)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2023
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 (The Hiyoshi review of natural science). No.70 (2023. 9) ,p.23- 37
JaLC DOI	
Abstract	Assuming that the time series of contacts made by a typical individual with other individuals in a population costitutes a Poisson point process, we construct a stochastic model describing the infectivity and contact frequency which change with time elapsed since infection. Based on this model, we first consider the meaning of effective reproduction number in a changing epidemic situation. Secondly, assuming that new cases increase according to a branching process, we deduce the well-known formula which relates the exponential growth rate and reproduction number through the moment generating function of a probability distribution. In the rare contact limit, this distribution may be interpreted as that of generation intervals.
Notes	原著論文
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20230930-0023

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. 70, 23–37（2023）

感染性接触の点過程によるモデル化

南　就将*

A Point Process Modeling of Infectious Contacts

Nariyuki Minami

Summary——Assuming that the time series of contacts made by a typical individual with other individuals in a population costitutes a Poisson point process, we construct a stochastic model describing the infectivity and contact frequency which change with time elapsed since infection. Based on this model, we first consider the meaning of effective reproduction number in a changing epidemic situation. Secondly, assuming that new cases increase according to a branching process, we deduce the well-known formula which relates the exponential growth rate and reproduction number through the moment generating function of a probability distribution. In the rare contact limit, this distribution may be interpreted as that of generation intervals.

1　序：研究の背景

1.1　感染症疫学の用語と概念

感染症の数理疫学においては，人口集団中の個体を，当該の感染症について次のいずれかの状態に分類する。

- 感受性状態 S（Susceptible）：感染していなくて，かつ免疫を持たない状態。
- 感染状態 I（Infective）：感染していて，他者への感染性を有する状態。
- 回復状態 R（Recovered and immune）：回復して免疫を獲得した状態。

これらの他に，感染潜伏状態，つまり感染しているが未だ他者への感染性を持つに至ってい

* 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）：Keio University School of Medicine, Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223–8521, Japan

この著作物は著作権法によって保護されています／This content is protected by the Japanese Copyright Act

ない状態 E（Exposed but not infective）を考えることもある。

集団中の個体が感受性状態 S から出発して上記の状態間を時間の経過とともに移行すると考えると，病態変化の種々のモデルが考えられる。たとえば，一度感染したら回復しない感染症を表す SI モデル，回復後に免疫がつかず，感受性状態に戻る感染症を表す SIS モデル，回復後に持続的な免疫を残す感染症を表す SIR，あるいは SEIR モデル，一時的に獲得された免疫が時間とともに減退して感受性状態に戻ってしまう感染症を表す SIRS, SEIRS モデル，など。感染症の典型的な病態変化をこのように S，E，I，R などの状態間の移行として記述するモデルをコンパートメンタル・モデル（compartmental model）と呼ぶ。

人口集団における人と人との接触で，片方が状態 I に，もう一方が状態 S にあるときに感染が成立するようなものを有効な接触（effective contact）と呼ぶ。また，すべての個体が状態 S にあるような大きな集団に，感染性の 1 個体 X が導入されたときに，X から生じる 2 次感染者の平均数を基本再生産数（basic reproduction number）と呼び，通常 R_0 という記号で表す。集団が十分に大きく，人と人の接触がランダムで，同じ人どうしの接触が偶然に 2 回以上繰り返される確率を無視できるとすると，基本再生産数 R_0 と有効な接触の定義から

$$R_0 = \text{Xが感染性を保持する間に行う有効な接触の平均回数} \tag{1}$$

と定義し直すことができる。R_0 は病原体の性質に基づく感染の様態（接触感染，空気感染など）や集団中での個体の典型的な行動様式等によって決まる。基本再生産数 R_0 が大きいことでよく知られた感染症は空気感染によって伝播する麻疹であり，その R_0 は 12 から 18 と見積もられている。一般に，集団中のすべての個体が感受性であるとすると，X が産み出す平均 R_0 だけの 2 次感染者のそれぞれは互いに独立に平均 R_0 だけの 3 次感染者を産む。このように感染の世代を追うごとに新たに産み出される感染者数は R_0 倍される。したがって $R_0 > 1$ ならば流行は拡大していくことになる。一方，麻疹のように古くからあって，回復後に永続的な免疫が残り，かつワクチン接種が広く行われている感染症の場合は，人口集団のすべての成員が感受性ということはない。そこで，集団中に占める感受性者の割合を s とすると，感染者 X がランダムに行う有効な接触の相手が感受性者である確率は s だから，(1) 式より 1 人の感染者 X から生じる 2 次感染者の平均数は $R = sR_0$ となる。これを実効再生産数（effective reproduction number または net reproduction number）と呼ぶ。麻疹のような感染症の大流行を予防するためには，ワクチン接種を広く行うことによって集団中の感受性者の割合を減らし，$R = sR_0 < 1$ となる状況を実現する必要がある。

感染症には，疫学的な意義を持つ固有な時間間隔がいくつか考えられる。

- 潜伏期間（incubation period）：感受性者が感染を受けてから発症するまでの経過時間。
- 感染潜伏期間（latent period）：感受性者が感染を受けてから他者への感染性を獲得するまでの経過時間。
- 感染期間（infective period）：感染者が他者への感染性を保持している期間。

SEIR モデルで考えると，コンパートメント E から I への移行時間が感染潜伏期間，I から R への移行時間が感染期間である。一方，S から E への移行の速さは集団における感染症の蔓延状況に依存する。感染による集団中の感受性者数の相対的な減少率，あるいは 1 人の感受性者が感染を受ける単位時間当たりの確率 $\lambda=-\frac{1}{S}\frac{dS}{dt}$ を感染力（force of infection）と呼ぶ。一方，感染者の他者への感染させやすさを感染性（infectivity）と呼んで区別する。基本再生産数 R_0 の大きさは「感染力」ではなく「感染性」の強さを表す。

以上に紹介した用語については文献 1），2），3）も合わせて参照されたい。

1.2　世代間隔（generation time）

ある感染症の平均感染期間を D とし，典型的な感染者が集団中の他の成員と行う有効な接触の単位時間当たりの平均回数を c とすると，R_0 の定義（1）より $R_0=cD$ であり，集団において感受性者が占める割合を s とすると $R=scD$ である。前述したように，基本再生産数 R_0 と実効再生産数 R は世代を追うごとの感染者数の増大度を表している。しかし，同じ再生産数を持つ感染症であっても，D が短く c が大きければ世代の進みが速いため，実時間に沿った感染者数の増大度は大きいと考えられる。免疫保持者が存在しないと考えられる新興感染症が出現したとき，その流行状況を分析・予測する上で基本再生産数 R_0 は重要な指標だから，ある地域で観測された流行のデータから推定されることが望ましいが，実時間に沿った（例えば 1 日ごとの）新規感染者数の観測データだけでは足りず，別の知見と組み合わせる必要がある。Wallinga と Lipsitch（文献 4））は流行初期における新規感染者数の指数増大度と，後述する世代間隔（generation time または generation interval）の確率分布を用いて再生産数を表す公式を導いた。この公式は感染症疫学者の間に広く普及しているが，その理論には以下に述べるように問題が多いのである。

世代間隔の「言葉による」定義の例を 2 つ引用しておく。

1. 1 次感染者が感染した時点から 2 次感染者が感染した時点までの平均経過時間（the mean duration between time of infection of a secondary infectee and the time of infection of its primary infector.）（文献 4））
2. 引き続く新規患者の感染期間の開始時刻の平均時間間隔（the average time between the start of the infectious period for successive cases.）（文献 5））

2 つの定義は感染潜伏期間だけずれた時点どうしの間隔を世代間隔の定義としている。また，引き続く新規患者が発症した時点の平均時間間隔（the average time between the onset of clinical symptoms for successive cases）である serial interval を考えることもある。

1.3　研究の動機

1.3.1　新規感染者数の指数増大度と再生産数の関係（Wallinga-Lipsitch の理論の要約）

新興感染症の流行初期には新規感染者数は時間 t とともに e^{rt} のように指数関数的に増大すると考えられる。一方，世代ごとの新規感染者数の増大度を表す（基本または実効）再生産数を R とするとき Wallinga と Lipsitch（文献 4)）は R と r の間に

$$\frac{1}{R}=\int_0^\infty e^{-ra}g(a)\,da=M(-r) \tag{2}$$

という関係が成り立つことを示した。ただし $g(a)da$ は確率変数としての世代間隔の分布，$M(t)$ はそのモーメント母関数であり，

$$M(t)=\int_0^\infty e^{ta}g(a)\,da \tag{3}$$

で定義される。

Wallinga と Lipsitch は人口理論とのアナロジーにより次のように論じている。$n(a)$ を感染齢（感染からの経過時間）a の感染者から単位時間あたり生み出される 2 次感染者の平均数，$b(t)$ を時刻 t における単位時間あたりの新規感染者数の平均とすると，まず

$$R=\int_0^\infty n(a)\,da \tag{4}$$

である。また時刻 t における新規感染者数は，ある $a>0$ に対して時刻 $t-a$ に産まれた $b(t-a)$ 人の感染者のうち，感染齢 a において感染性を保持している者から生じる 2 次感染者だからその数はすべての a に渡る総和として

$$b(t)=\int_0^\infty b(t-a)n(a)\,da \tag{5}$$

という関係式を満たす。一方，集団中の患者発生数が指数的に増大すると仮定すると

$$b(t-a)=b(t)e^{-ra} \tag{6}$$

となるはずである。これを（5）式に代入すると

$$b(t)=b(t)\int_0^\infty e^{-ra}n(a)\,da\ ,$$

すなわち

$$1=\int_0^\infty e^{-ra}n(a)\,da \tag{7}$$

となる。ここで

$$g(a)=\frac{n(a)}{\displaystyle\int_0^\infty n(a)\,da}=\frac{1}{R}n(a) \tag{8}$$

とおくと（4）より $\displaystyle\int_0^\infty g(a)\,da=1$，すなわち $g(a)$ は区間 $0<a<\infty$ 上の確率密度関数になる。（7）式の両辺を R で割れば（2）式が得られる。

ここで Wallinga と Lipsitch は $g(a)da$ について，それが $n(a)da$ を規格化して得られたものだから，2 次感染者を産みだす感染齢の分布，すなわち世代間隔の分布なのだ，と述べている。しかしこの解釈はあまりに直観的で論理的に飛躍していないだろうか。実際，$n(a)da$ は感染齢 a の感染者が産みだす 2 次感染者の平均数であるが，これらの 2 次感染者はこの感染者が初めて産みだすものとは限らない。したがって $n(a)$ を規格化しても，それが引き続いて起こる感染事象の時間間隔を表すとは限らないはずである。Wallinga-Lipsitch はさらに計算例として，感染期間の分布が指数分布 $\gamma e^{-\gamma a}da$ である SIR モデルでは $M(-r)=\frac{\gamma}{r+\gamma}$ により $R=1+\frac{r}{\gamma}$ となること，また指数分布 $\theta e^{-\theta a}da$ に従う感染潜伏期間の後に指数分布 $\gamma e^{-\gamma a}da$ に従う感染期間が続く SEIR モデルに対しては $M(-r)=\frac{\theta}{r+\theta}\frac{\gamma}{r+\gamma}$ であり，これによって $R=(1+\frac{r}{\theta})(1+\frac{r}{\gamma})$ となることを述べているが，これらの事例の考察において，感染期間などと世代間隔とが混同されている。総じて彼らの理論においては確率分布 $g(a)da$ の解釈が多義的かつ場当たり的であるように思われる。このような事態は，(2) 式に至る考察において，確率論的な直観に導かれながらも初めから決定論的な定式化をしてしまうことから生じたものと考えられる。2 次感染者を産む接触そのものを確率論的にモデル化して議論をやり直すべきである。

本稿では 1 人の感染者と集団の他の個体との接触を時間軸上の点過程（ランダムな時系列）としてモデル化する。似た趣旨の先行研究として Svensson によるものと Ping Yan によるもの（文献 6)，7)）があるが，数学的な設定をより一般化して考える。

1.3.2　変化する流行状況における実効再生産数

新興感染症の流行初期において，対策がまだ十分に行われず，人々の行動様式も従前のままであるとき，再生産数と世代間隔は不変であるため，新規感染者数は時間とともに指数関数的に増大する。一方，様々な感染対策が採られて人々の行動様式が時間とともに変わる状況において，その時々の実効再生産数を評価できれば，それを流行の激しさ，あるいは対策の効果の指標とすることができよう。COVID-19 の流行時には日々の実効再生産数が報道されていたが，その算出の根拠となる理論は C. Fraser によるもの（文献 8)）であった。

Fraser は「τ 時間以前に感染した個体が時刻 t において他者を感染させる単位時間あたりの確率」を $\beta(t,\tau)$ とし，この $\beta(t,\tau)$ を用いて時刻 t における 2 種の再生産数を定義した。なお，「確率」を「期待値」に置き換えて，$\beta(t,\tau)$ の定義を「τ 時間以前に感染した個体が時刻 t において単位時間あたりに産み出す 2 次感染者数の期待値」と言い換えた方が適切である。この定義を含む文章を Fraser の原文から引用すると

> ...Mathematically, transmission is defined by a Poisson infection process such that the probability (mean number) that, between time t and $t+\delta$, someone infected a time τ ago successfully infects someone else is $\beta(t,\tau)\delta$ ...

であるが，これより数学的に明確ではないものの，Fraser が接触過程を Poisson 点過程とし

てイメージしていることが窺える。

Fraser はこの $\beta(t, \tau)$ を用いて次の 2 種の再生産数を定義した。

1. *case reproduction number* $Rc(t)$ ：時刻 t において感染した個体が，時刻 t 以降に感染させる個体数の期待値（the average number of people someone infected at time t can expect to infect（from time t onwards)),

$$R_c(t)=\int_0^\infty \beta(t+\tau, \tau)\,d\tau\,. \tag{9}$$

2. *instantaneous reproduction number* $R(t)$ ：時刻 t において感染した個体が，諸条件がその時点以降不変であるとした場合に感染させるであろう個体数の期待値（the average number of people someone infected at time t could expect to infect should conditions remain unchanged),

$$R(t)=\int_0^\infty \beta(t, \tau)\,d\tau\,. \tag{10}$$

2　確率モデルの構成

2.1　日常的な接触に対する仮定

我々は仮想的な人口集団における典型的な 1 個体 η に着目し，η と集団の他の成員はランダムな時刻

$$\cdots<t_{-2}<t_{-1}<0\leq t_0<t_1<t_2<\cdots$$

において有効な接触を行うものとする。このランダムな時刻の列について次を仮定する。

仮定 1　$\{t_n\}$ は強度関数（intensity function）$m(t)$ の Poisson 点過程とする。すなわち次の 2 つの条件が成り立つとする。

(i)　任意の区間 $I\subset \mathbf{R}$ に対して，I に含まれる時点 t_n の個数 $N(I)$ は $m(I)=\int_I m(t)\,dt$ を平均値とする Poisson 分布に従う確率変数である。すなわち $k=0, 1, 2, \ldots$ に対して

$$P(N(I)=k)=e^{-m(I)}\,\frac{m(I)^k}{k!}$$

となる。このとき $N(I)$ の期待値は $E[N(I)]=m(I)$ である。

(ii)　$I_1, I_2, \ldots$ が互いに重ならない時間区間ならば $N(I_1), N(I_2), \ldots$ は互いに独立な確率変数である。

$m(t)$ は時刻 t において η が行う接触の単位時間あたりの平均回数と解釈される。$m(t)$ の時間依存性は，日常的な接触頻度の季節変動や政策的な「人流の抑制」等を表すと考える。特

に $m(t)=c=$定数のとき Poisson 点過程 $\{t_n\}$ は定常であるという。

以下，点過程の実現 $\{t_n\}$ を実数直線 $\mathbf{R}$ 上の点測度

$$\xi(dx)=\sum_{n\in\mathbf{Z}}\delta_{t_n}(dx) \tag{11}$$

で表す。ここで $\delta_a(dx)$ は点 a に集中した Dirac 測度，つまり集合 $A\subset\mathbf{R}$ に対して $a\in A$ ならば $\delta_a(A)=1$，$a\notin A$ ならば $\delta_a(A)=0$ を対応させるものとする。したがって（11）式で定義される ξ は，任意の区間 I に対して $t_n\in I$ となる t_n の個数，すなわち $N(I)$ を対応させる。また $\mathbf{R}$ 上の関数 $f(x)$ の測度 ξ に関する積分は

$$\xi(f)=\int_{\mathbf{R}}f(x)\xi(dx)=\sum_n f(t_n) \tag{12}$$

により定義される。

一般の点過程 ξ については，時刻 t において接触があった，という条件の下での ξ の条件付き分布（Palm 分布）は ξ の元の分布と異なるが，Poisson 点過程の場合その Palm 分布は $\delta_t(dx)+\xi(dx)$ の条件なしでの分布に等しい，すなわち

$$\lim_{h\to+0}P(\xi\in\bullet\,|\,\xi(t-h,\,t+h)>0)=P(\delta_t+\xi\in\bullet) \tag{13}$$

が成り立つ。つまり，特定の時刻 t に η と集団の成員との接触があったとしても，その結果 η が感染しなければ t 以後の接触は従前と同じ Poisson 点過程に従う。

2.2　感染を受けてからの接触のモデル化

時刻 t に接触があって，個体 η が感染したとする。日常的な接触のランダム性に加えて，感染者 η の個体差と，感受性者との接触における感染成立の偶然性を考慮して，η の感染以降の接触様態と他者への感染性の変化を以下のようにモデル化する。

［1］$(H,\,P)$ を感染に対する反応の個体差を表す確率空間とする。ただし H は個体 η の空間，P は H 上の確率分布である。さらに確率空間 $(H,\,P)$ 上で定義された 2 つのランダム関数 $\kappa(\eta;\,t,\,\tau)\geq 0$ と $0\leq p(\eta;\,t,\,\tau)\leq 1$ を考える。ただし $\eta\in H$ であり，$t\in\mathbf{R}$ は実時間（カレンダー上の時間），$\tau\geq 0$ は感染齢である。$\kappa(\eta;\,t,\,\tau)$ は時刻 t において感染した個体 η の，感染齢 τ での行動変容を表す。κ の t 依存性は例えば発病者の隔離政策の変化から生じる。また $p(\eta;\,t,\,\tau)$ は同じく時刻 t において感染した個体 η の，感染齢 τ での他者への感染性，すなわち感受性者との接触があったときに感染が成立する確率である。p の t 依存性は例えば集団接種の進展やウィルス株の変異から生じる。

［2］Ξ を $(0,\,\infty)$ 上の点測度の空間とする。典型的な $\xi\in\Xi$ を

$$\xi(d\tau)=\sum_{n\geq 1}\delta_{T_n(\xi)}(d\tau)\ ;\ 0<T_1(\xi)<T_2(\xi)<\cdots \tag{14}$$

と表す。

仮定 2　各々の $t\in\mathbf{R}$ と $\eta\in H$ に対して，Ξ 上の確率分布 $Q_{t,\eta}$ が対応して，$Q_{t,\eta}$ の下で $\xi(d\tau)$ は強度関数

$$\kappa(\eta;\, t,\, \tau)m(t+\tau)\quad(\tau>0) \tag{15}$$

の Poisson 点過程である。

この設定は η が感染することによって，時刻 t 以後に日常的な接触過程（強度関数 $m(t)$ の Poisson 点過程）が変容することを表す。例えば体調が悪くなって寝込み，人と会わなくなれば $\kappa(\eta;\, t,\, \tau)<1$ であり，逆に咳やくしゃみなどの症状により有効な接触が増えれば $\kappa(\eta;\, t,\, \tau)>1$ である。

［3］　$\Omega=\{0,\, 1\}^{\mathrm{N}}=\{\omega=(\omega_n)_{n\geq 1}\,|\,\omega_n=0,\, 1\}$ を 0 と 1 から成る無限列全体の集合とする。$\omega_n=1$, 0 は n 回目の接触における感染の成立・不成立を表す。

仮定 3　各々の $t\in\mathbf{R}$，$\eta\in H$，および $\xi\in\Xi$ に対して Ω 上の確率分布 $P_{t,\eta,\xi}$ が対応して，$P_{t,\eta,\xi}$ の下で $(\omega_n)_n$ は独立確率変数列となり，$P_{t,\eta,\xi}(\omega_n=1)=p(\eta;\, t,\, T_n(\xi))$ である。

この仮定は，感染の成立・不成立が，接触が行われるごとに独立であること，n 回目の接触が行われる感染齢 $T_n(\xi)$ に対応する p の値が感染成立の確率であることを述べている。

以上の設定の下に，各々の $t\in\mathbf{R}$，$\eta\in H$ に対して直積空間 $\Xi\times\Omega$ 上の確率分布 $(QP)_{t,\eta}$ を

$$(QP)_{t,\eta}(A\times B)=\int_A Q_{t,\eta}(d\xi)P_{t,\eta,\xi}(B) \tag{16}$$

により定める。ただし $A\subset\Xi$，$B\subset\Omega$ とする。また $(\xi,\, \omega)\in\Xi\times\Omega$ に対して

$$v_{\xi,\omega}(d\tau)=\sum_{n\geq 1}\omega_n\delta_{T_n(\xi)}(d\tau) \tag{17}$$

により $(0,\, \infty)$ 上の点測度 $v_{\xi,\omega}$ を定める。$v_{\xi,\omega}$ は η が感染以降に行う感受性者への接触の時点 $\{T_n\}$ から，感染が成立した時点だけを拾い上げたものである。このとき次が成立する。

定理　確率分布 $(QP)_{t,\eta}$ の下で，$v_{\xi,\omega}(d\tau)$ は Poisson 点過程となり，その強度関数は

$$\kappa(\eta;\, t,\, \tau)p(\eta;\, t,\, \tau)m(t+\tau)$$

である。（t と η を固定して $\tau>0$ の関数とみなす。）

証明　一般に $N(d\tau)$ が状態空間 E 上の点過程のとき，E 上の可測関数 $f\geq 0$ に

$$\mathcal{L}(f)=E\left[\exp\left(-\int_E f(\tau)N(d\tau)\right)\right] \tag{18}$$

を対応させる汎関数 $\mathcal{L}(\cdot)$ を点過程 $N(d\tau)$ に対する Laplace 汎関数と呼ぶ。$\mu(d\tau)$ を E 上の測度とするとき，N が μ を強度測度（intensity measure）とする Poisson 点過程であるためには，

$$\mathcal{L}(f)=\exp\left[-\int_E (1-e^{-f(\tau)})\mu(d\tau)\right] \tag{19}$$

であることが必要十分である（例えば文献 9）を参照)。この判定条件を $E=(0,\infty)$，$N(d\tau)=v_{\xi,\omega}(d\tau)$，$\mu(d\tau)=\kappa(\eta;\ t,\ \tau)p(\eta;\ t,\ \tau)m(t+\tau)d\tau$ に対して適用するために，$f\geq 0$ を $(0,\infty)$ 上の可測関数として，$(QP)_{t,\eta}$ に関する期待値

$$\mathcal{L}_{t,\eta}(f)=E_{(\mathrm{QP})t,\eta}\left[\exp\left\{-\int_{(0,\infty)} f(\tau)v_{\xi,\omega}(d\tau)\right\}\right] \tag{20}$$

を計算する。

$$\begin{aligned}\mathcal{L}_{t,\eta}(f)&=\int_\Xi Q_{t,\eta}(d\xi)\int_\Omega P_{t,\eta,\xi}(d\omega)\exp\left\{-\int_0^\infty f(\tau)\sum_{n=1}^\infty \omega_n\delta_{T_n(\xi)}(d\tau)\right\}\\&=\int_\Xi Q_{t,\eta}(d\xi)\int_\Omega P_{t,\eta,\xi}(d\omega)\exp\left\{-\sum_{n=1}^\infty \omega_n f(T_n(\xi))\right\}\\&=\int_\Xi Q_{t,\eta}(d\xi)\int_\Omega P_{t,\eta,\xi}(d\omega)\prod_{n\geq 1}e^{-\omega_n f(T_n(\xi))}\end{aligned}$$

であるが，$P_{t,\eta,\xi}$ の下での ω_n の独立性より

$$\begin{aligned}\mathcal{L}_{t,\eta}(f)&=\int_\Xi Q_{t,\eta}(d\xi)\prod_{n\geq 1}\int_\Omega P_{t,\eta,\xi}(d\omega)e^{-\omega_n f(T_n(\xi))}\\&=\int_\Xi Q_{t,\eta}(d\xi)\prod_{n\geq 1}\left\{p(\eta;\ t,\ T_n(\xi))e^{-f(T_n(\xi))}+(1-p(\eta;\ t,\ T_n(\xi))\right\}\\&=\int_\Xi Q_{t,\eta}(d\xi)\exp\left[\sum_{n\geq 1}\log\left\{1-p(\eta;\ t,\ T_n(\xi))\,(1-e^{-f(T_n(\xi))})\right\}\right]\end{aligned} \tag{21}$$

となる。ここで

$$g_\eta(\tau)=-\log\{1-p(\eta;\ t,\ \tau)\,(1-e^{-f(\tau)})\} \tag{22}$$

とおくと $g_\eta(x)\geq 0$ であり，

$$\mathcal{L}_{t,\eta}(f)=\int_\Xi Q_{t,\eta}(d\xi)\exp\left[-\int_0^\infty g_\eta(\tau)\xi(d\tau)\right] \tag{23}$$

と書ける。$Q_{t,\eta}$ の下で $\xi(d\tau)$ は $\kappa(\eta;\ t,\ \tau)m(t+\tau)$ を強度関数とする Poisson 点過程であるが，(23) 式の右辺はその Laplace 汎関数に $g_\eta(\cdot)$ を代入したものだから

$$\mathcal{L}_{t,\eta}(f)=\exp\left[-\int_0^\infty (1-e^{-g_\eta(\tau)})\kappa(\eta;\ t,\ x)m(t+\tau)d\tau\right] \tag{24}$$

となる。ところが

$$\begin{aligned}1-e^{-g_\eta(\tau)}&=1-\exp\left[\log\{1-p(\eta;\,t,\,\tau)\,(1-e^{-f(\tau)})\}\right]\\&=1-\{1-p(\eta;\,t,\,\tau)\,(1-e^{-f(\tau)})\}\\&=p(\eta;\,t,\,\tau)\,(1-e^{-f(\tau)})\end{aligned}\tag{25}$$

だから

$$\mathcal{L}_{t,\eta}(f)=\exp\left[-\int_0^\infty(1-e^{-f(\tau)})p(\eta;\,t,\,\tau)\kappa(\eta;\,t,\,\tau)m(t+\tau)d\tau\right]\tag{26}$$

を得て定理の主張が示される。

ここで

$$Z_{\xi,\omega}=v_{\xi,\omega}((0,\infty))\tag{27}$$

と定義すると $Z_{\xi,\omega}$ は感染個体 η がその感染期間に産み出す 2 次感染者の総数を表す。$H\times\Xi\times\Omega$ 上の確率分布 π_t を

$$\pi_t(A\times B\times C)=\int_A P(d\eta)\int_B Q_{t,\eta}(d\xi)P_{t,\eta,\xi}(C)=\int_A P(d\eta)\,(QP)_{t,\eta}(B\times C)\tag{28}$$

により定義する（ただし $A\subset H,\,B\subset\Xi,\,C\subset\Omega$）。定理より $(QP)_{t,\eta}$ の下で $Z_{\xi,\omega}$ は平均

$$\lambda_{t,\eta}=E_{(QP)t,\eta}[Z]=\int_0^\infty p(\eta;\,t,\,\tau\,)\kappa(\eta;\,t,\,\tau\,)m(t+\tau)d\tau\tag{29}$$

の Poisson 分布に従う確率変数である。(29) 式と π_t の定義より

$$E_{\pi_t}[Z]=E_P[\lambda_{t,\eta}]=\int_0^\infty E_P[p(\eta;\,t,\,\tau)\kappa(\eta;\,t,\,\tau)]m(t+\tau)d\tau\tag{30}$$

となる。最後に次を仮定する。

仮定 4　任意の t に対して $E_{\pi_t}[Z]<\infty$ である。

このとき $\pi_t(Z<\infty)=1$，つまり 2 次感染者の総数は確率 1 で有限である。また

$$(QP)_{t,\eta}(Z=0)=e^{-\lambda_{t,\eta}}\tag{31}$$

だから

$$\pi_t(Z=0)=E_P\left[\exp\left(-\int_0^\infty p(\eta;\,t,\,\tau)\kappa(\eta;\,t,\,\tau)m(t+\tau)d\tau\right)\right]>0\tag{32}$$

となる。

3　Fraser の再生産数

2 節に述べた確率モデルと Fraser による case reproduction number の定義を照らし合わ

せると，$R_c(t)=E_{\pi_t}[Z]$ と解釈される。そこで

$$\beta(t,\tau)=E_P[p(\eta;t-\tau,\tau)\kappa(\eta;t-\tau,\tau)]m(t) \tag{33}$$

とおくと，$\beta(t,\tau)$ は Fraser のいうとおりの意味に解釈され（ただし“probability”を“mean number”と読みかえて），(30) 式より

$$R_c(t)=E_{\pi_t}[Z]=\int_0^\infty \beta(t+\tau,\tau)d\tau \tag{34}$$

と書くことができるが，これは Fraser が提示した (9) 式と一致する。一方，Fraser の言うように instantaneous reproduction number の式 (10) を書くと

$$R(t)=\int_0^\infty \beta(t,\tau)d\tau=\int_0^\infty E_P[p(\eta;t-\tau,\tau)\kappa(\eta;t-\tau,\tau)]m(t)d\tau \tag{35}$$

となるが，これには意味をつけ難い。(ただし次節で述べるように β が変数分離型の場合は意味付け可能である。)instantaneous reproduction number は，諸条件が時刻 t 以降不変であるという仮定の下で考えられた再生産数だから，日常的な接触頻度を表す関数 $m(\cdot)$ を時刻 t で「凍らせた」関数 $m(t\wedge\cdot)$ で置き換えた場合の case reproduction number と解釈して

$$R(t)=\left(\int_0^\infty E_P[p(\eta;t,\tau)\kappa(\eta;t,\tau)]d\tau\right)m(t) \tag{36}$$

と定義するのが妥当と考えられるが，変数分離型でない場合は (36) 式の右辺を β を用いて表すことができない。

4　β が変数分離型の場合

この節以降は p，κ が t に依存しない場合，すなわち

$$p(\eta;t,\tau)=p(\eta;\tau),\quad \kappa(\eta;t,\tau)=\kappa(\eta;\tau) \tag{37}$$

となっている場合を考える。このとき

$$\beta(t,\tau)=E_P[p(\eta;\tau)\kappa(\eta;\tau)]m(t)=\rho_0 m(t)w(\tau) \tag{38}$$

と書ける。ただし

$$\rho_0=\int_0^\infty E_P[p(\eta;\tau)\kappa(\eta;\tau)]d\tau\,, \tag{39}$$

$$w(\tau)=\frac{1}{\rho_0}E_P[p(\eta;\tau)\kappa(\eta;\tau)] \tag{40}$$

とおいた。この場合 (34) 式は

$$R_c(t)=\int_0^\infty \beta(t+\tau,\tau)d\tau=\rho_0\int_0^\infty w(\tau)m(t+\tau)d\tau \tag{41}$$

となる。また Fraser の式（10）によっても（36）式によっても

$$R(t)=\rho_0 m(t) \tag{42}$$

となる。これより，ρ_0 は日常的な接触の単位時間あたり平均回数を $m(t)=c=1$ と標準化した場合の再生産数であるといえる。また，このとき $R_c(t)=R(t)=\rho_0$ である。

$w(\tau)$ はその定義より $(0, \infty)$ 上の確率密度関数になっているが，Fraser は確率分布 $w(\tau)d\tau$ を「理想化された世代間隔分布」（idealized generation time distribution）と呼んでいる。

5　世代間隔

本節以降はさらに日常的な接触が定常な Poisson 点過程である場合，すなわち $m(t)=c=$定数の場合を考える。世代間隔 G を，個体 η が感染を受けてから初めての 2 次感染者を産み出すまでの時間と考えて，次のような確率変数として定義する。

$$G=G(\eta, \xi, \omega)=\begin{cases} T_n(\xi)\ (\omega_n=1,\ \text{かつ}\ k<n\ \text{に対して}\ \omega_k=0) \\ \quad \infty\ (Z=0) \end{cases} \tag{43}$$

すなわち G は $Z=\nu((0, \infty))>0$ のときは点測度 ν の最初の点とし，$Z=0$，つまり η が誰にも感染させないときは∞とおくのである。世代間隔の分布とは，$G<\infty$ という条件，すなわち η が産み出す 2 次感染者が存在するというという条件の下での G の分布と考えられるから，その分布関数は

$$\begin{aligned} \pi_t(G\le t\,|\,G<\infty)&=\pi_t(\nu((0,\ t])>0\,|\,\nu((0,\infty))>0) \\ &=\frac{1-E_P[\exp(-c\int_0^t p(\eta;\ \tau)\kappa(\eta;\ \tau)d\tau)]}{1-E_P[\exp(-c\int_0^\infty p(\eta;\ \tau)\kappa(\eta;\ \tau)d\tau)]} \end{aligned} \tag{44}$$

で与えられる。ここで $c\to 0$ の極限を考えると

$$\pi_t(G\le t\,|\,G<\infty)\to\frac{E_P[\int_0^t p(\eta;\ \tau)\kappa(\eta;\ \tau)d\tau]}{E_P[\int_0^\infty p(\eta;\ \tau)\kappa(\eta;\ \tau)d\tau]}=\int_0^t w(\tau)d\tau \tag{45}$$

となる。したがって，日常的な接触頻度が限りなくゼロに近い極限状態においては，確率分布 $w(\tau)d\tau$ を「感染個体が初めて 2 次感染者を産み出すときの感染齢の分布」と解釈することができる。また接触頻度 c が小さければ 2 次感染者を 2 人以上産み出す確率は無視されるので，Wallinga-Lipsitch のように 2 次感染者を産みだす感染齢の分布を世代間隔の分布と理解しても差し支えないことになる。ただし，感染症の現実の流行において $c\to 0$ と考えてよいかどうかは別問題である。またこの極限状態が，Fraser のいう「理想化」に該当するのか不明である。

6　流行初期における感染者数の指数関数的増大

流行の初期においては，少数の感染者が周囲の感受性者に感染を拡げていく一方で，流行を抑えるための社会的な施策はまだ採られていない。このような状況において，感染者は時間的に一様な分枝過程（branching process）に従って増えると考えられる。以下，$m(t)=c$ および $R=c\rho_0>1$ を仮定する。

$0\le s<t$ に対して $J(s,\ t)$ を時刻 s において発生した 1 次感染者を始祖とするすべての感染者の時刻 t までの累積数と定義する。またその期待値を $j(s,\ t)=E[J(s,\ t)]$ とすると，時間的一様性より明らかに $j(s,\ t)=j(0,\ t-s)$ となるので，これを $u(t-s)$ とおく。また $J(s,\ s+0)=1$, $u(+0)=1$ である。

$J(0,\ t)$ は 2 次感染者の各々を始祖とする累積感染者数および 1 次感染者の数（すなわち 1）との和だから

$$J(0,\ t)=1+\sum_{k=1}^{\infty}\omega_k 1_{[0,t)}(T_k)J(T_k,\ t) \tag{46}$$

という関係が成り立つ。ただし $1_{[0,\ t)}(x)$ は $x\in[0,\ t)$ のとき 1，それ以外のとき 0 を値とする関数である。この式の両辺の期待値をとって計算すると

$$\begin{aligned}
u(t)&=1+E\left[\sum_{k=1}^{\infty}1_{[0,\ t)}(T_k(\xi))\omega_k E\left[J(T_k(\xi),\ t)\,\middle|\,\eta,\ \xi,\ \omega\right]\right]\\
&=1+E\left[\sum_{k=1}^{\infty}1_{[0,\ t)}(T_k(\xi))\omega_k u(t-T_k(\xi))\right]\\
&=1+E\left[\sum_{k=1}^{\infty}1_{[0,\ t)}(T_k(\xi))u(t-T_k(\xi))E_{P_{\eta,\xi}}[\omega_k]\right]\\
&=1+E\left[\sum_{k=1}^{\infty}1_{[0,\ t)}(T_k(\xi))u(t-T_k(\xi))p(\eta;\ Tk(\xi))\right]\\
&=1+E_P\left[E_{Q_\eta}\left[\int_0^t u(t-x)p(\eta;\ x)\xi(dx)\right]\right]\\
&=1+cE_P\left[\int_0^t u(t-x)p(\eta;\ x)\kappa(\eta;\ x)dx\right]
\end{aligned} \tag{47}$$

となる。ただし p と κ が t に依存しない場合を考えているので，$Q_{t,\eta}$ の代わりに Q_η と記した。よって（40）より $u(t)$ は再生方程式

$$u(t)=1+c\rho_0\int_0^t u(t-\tau)w(\tau)d\tau \tag{48}$$

の解である。この方程式の解の漸近挙動については次のことが知られている：条件

$$c\rho_0\int_0^\infty e^{-rt}w(t)dt=1 \tag{49}$$

を満たすように実数 r を定めると，ある定数 $b_0>0$ に対して $u(t) \sim b_0 e^{rt}(t \to \infty)$ となる。（例えば文献 10）参照。）

（49）式を書き換えると

$$\int_0^\infty e^{-ra} w(a)\, da = \frac{1}{c\rho_0} = \frac{1}{R} \tag{50}$$

となるが，この $w(a)$ が Wallinga-Lipsitch の公式（2）における $g(a)$ に該当する。

7　$w(\tau)$ の計算例

最後に，特殊なモデルについて $w(\tau)$ を求めてみよう。

7.1　SIR モデル

このモデルでは状態 S，I，R が明確に区別され，感染と同時に感染期間が始まり，免疫を得て回復し，他者への感染性を失う。感染による行動様式の変化はないと考える。このとき

$$p(\eta;\tau) = p1_{[0,\, D(\eta))}(\tau),\quad \kappa(\eta;\tau) = 1 \tag{51}$$

とおくことができる。ただし $D(\eta)$ は個体 η の感染期間の長さを表す確率変数であり，$0< p \leq 1$ は接触が行われたときに感染が成立する確率である。このモデルでは

$$\rho_0 = E_P\left[\int_0^\infty p(\eta;\tau)\, d\tau\right] = pE_P[D]\,, \tag{52}$$

$$w(\tau) = \frac{1}{\rho_0} E_P[p(\eta;\tau)] = \frac{P(D>\tau)}{E_P[D]}\,, \tag{53}$$

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{E_P[D]} \int_0^\infty e^{-ra} P(D>a)\, da \tag{54}$$

となる。特に $w(\tau)d\tau$ は感染期間の分布とは一般に異なる。ただし D がパラメータ γ の指数分布に従うときは

$$w(t) = \gamma e^{-\gamma t} = D\text{の確率密度} \tag{55}$$

となるが，これは指数分布の特殊性である。この場合には $R=1+\dfrac{r}{\gamma}$ となって Wallinga-Lipsitch の主張と一致する。

7.2　SEIR モデル

感染潜伏期間 $L(\eta)$ に感染期間 $D(\eta)$ が続き，その後免疫を得て回復するというモデルである。§ 7.1 での考察と同様にして $0<p \leq 1$ として

$$p(\eta;\tau) = p1_{[L,L+D)}(\tau),\quad \kappa(\eta;\tau) = 1 \tag{56}$$

とおくことができる。(52) 式と同様に $\rho_0 = pE_P[D]$ であるが，$w(\tau)$ については

$$\rho_0 w(\tau) = E_P[p(\eta;\tau)] = pP(L<\tau\leq L+D) = p\{P(L+D>\tau) - P(L>\tau)\} \tag{57}$$

が成り立つ。一般に非負確率変数 Y の分布の Laplace 変換を $\mathcal{L}_Y(\lambda)$ で表すと (57) より

$$M(-\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda t} w(t)\,dt = \frac{1}{E_P[D]} \frac{\mathcal{L}_L(\lambda) - \mathcal{L}_{L+D}(\lambda)}{\lambda} \tag{58}$$

となる。さらに L と D が独立ならば，$\mathcal{L}_{L+D}(\lambda) = \mathcal{L}_L(\lambda)\mathcal{L}_D(\lambda)$ だから

$$M(-\lambda) = \frac{1}{E_P[D]} \mathcal{L}_L(\lambda) \frac{1-\mathcal{L}_D(\lambda)}{\lambda} \tag{59}$$

であり，さらに L，D がそれぞれパラメータ θ，γ の指数分布に従うならば

$$M(-\lambda) = \frac{\theta}{\theta+\lambda} \frac{\gamma}{\gamma+\lambda} = \mathcal{L}_{L+D}(\lambda) \tag{60}$$

となって，$w(a)da$ は $L+D$ の分布と一致するが，これも指数分布の特殊性によるものである。

参考文献

1) 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. 53，23–44（2013）
2) 南就将，北川清宏，鈴木瞭介：数理モデルに基づく風疹流行の考察。慶應義塾大学日吉紀要自然科学 No. 56，35–60（2014）
3) 南就将：感染症流行の数理モデル―大学初年次で学ぶ数学の応用例―。慶應義塾大学日吉紀要自然科学 No. 58, 33–51（2015）
4) J. Wallinga, M. Lipsitch: How Generation Intervals Shape the Relationship Between Growth Rates and Reproductive Numbers. Proc. R. Soc. B, Vol. 274, 594–604（2007）
5) O. Diekmann, J. Heesterbeek, T. Britton: Mathmatical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics. Princeton (2012)
6) Å. Svensson: A Note on Generation Times in Epidemic Models. Math. Biosci. Vol. 208, 300–311（2007）
7) Ping Yan: Separate Roles of the Latent and Infectious Periods in Shaping the Relation Between the Basic Reproduction Number and the Intrinsic Growth Rate of Infectious Disease Outbreaks. J. Theor. Biol. Vol. 251, 238–252（2008）
8) C. Fraser: Estimating Individual and Household Reproduction Numbers in an Emerging Epidemic. PLoS ONE, Aug. 2007, Issue 8, e 758.
9) J. Nveu: Processus Ponctuels. *Lecture Notes in Mathematics* Vol. 598, 249–445（1976）
10) ミンモ・イアネリ，稲葉寿，國谷紀良：人口と感染症の数理．東京大学出版会（2014）