



2021年7月26放送

「新型コロナの疫学を理解する基礎知識」

東京大学大学院 数理科学研究科教授 稲葉 寿

はじめに

私の専門は人口学や感染症疫学における個体群ダイナミクスの数学的研究ですが、本日は「新型コロナの疫学を理解する基礎知識」ということで、感染症の数理モデルと、それに基礎づけられたいくつかの指標についてご紹介したいと思います。

感染症の数理モデル

はじめに、感染症の数理モデルとは何か、という話をさせていただきたいと思います。今回の新型コロナ流行は、感染の規模からすれば、100年前のスペイン・インフルエンザを凌駕するパンデミックとなりそうですが、100年前との大きな違いは、科学的な対抗策の進歩です。スペイン・インフルエンザ流行当時においては、「感染」による流行という事実がわかっているにもかかわらず、感染因子の特定も困難であり、ワクチン開発などは全くできなかったのですから、今日までの医学的対処法の著しい進歩はいうまでもありません。一方、都市封鎖や社会的距離拡大、マスク着用などの非薬剂的な流行制御手段は古くから知られていたわけですが、その点においても、当時は感染ダイナミクスを定量的に記述する理論がなかったために、集団レベルでの合理的対応策を検証することができませんでした。そこに現れた革新的アイデアが「感染症数理モデル」です。

1927年に英国のケルマックとマッケンドリックは微分方程式によって、封鎖人口集団における一回の感染症流行を記述するモデルをはじめて定式化して、今日ではSIRモデルとして知られています。

その後、このような数学的な感染症研究は、1970年代末にから活発に行われるようになり、とくに1990年代におけるエイズパンデミックをきっかけに、理論的に急激な進歩をとげて、感染症流行対策に利用されるようになってきました。

基本再生産数

さて、感染症数理モデルにおいて最も重要な概念は「基本再生産数」です。基本再生産数は、今回の新型コロナ流行で急に注目を浴びました。基本再生産数は、記号で R_0 (アールゼロ) と書かれますが、アールノートと発音されることもあります。これは、「すべてが感受性であるようなホスト個体群に、少数の感染者が発生した場合に、感染者一人が、その全感染性期間に再生産する二次感染者の平均数」を意味しています。

そこで、基本再生産数が 1 より大きければ、感染者数の持続的拡大という意味で、流行が起きるけれども、 R_0 が 1 より小さければ流行がおこらない、というのが有名な感染症疫学の「閾値原理」です。

この R_0 は、物理定数とは異なり、人の平均的な他者との接触数という社会的な変数に依存していますので、状況に応じてばらつきがあります。それでも自然状態では感染症ごとにある範囲で、だいたいしまっていると考えられています。

一方、実際にニュースに良く出てくる数値は、「基本再生産数」ではなく、「実効再生産数」です。実効再生産数は、ホスト個体群が自然状態ではなく、部分的に免疫化されていたり、社会的な介入行為が存在するもとの二次感染者の再生産数という意味で使われます。したがって、実効再生産数は時間的に変化するパラメータで、人々の抑制行動を反映しています。実効再生産数は日々計算されて、流行の拡大や縮小の動向をモニターするために使われていることは、皆様もよくご存じのことと思います。

R_0 の推定値例

現在では、従来のように数字の分母はすべておぼろしく、分子の数字まで追加される、生物的にきまる感染確率・感染性期間と環境によって決まる接触頻度の積なので、数学的定義はともかく、実際の流行への応用に際して、非常に解釈が難しい数字でもある。

感染症	Location and time period	R_0
麻疹	England and Wales, 1947-50	13-14
	Ghana, 1960-68	14-15
おたふく風邪	England and Wales, 1960-80	11-14
	Netherlands, 1970-80	11-14
風疹	England and Wales, 1960-70	6-7
	Poland, 1970-77	11-12
	Gambia, 1976	15-16
百日咳	England and Wales, 1944-78	16-18
	USA, 1943	16-17
ポリオ	Netherlands, 1960	6-7
天然痘	West Africa, 1968-73	3-5
HIV	Uganda, 1985-87	10-11

出典：Modelling Epidemics, P. Farrington, The Open University 2008.

表 10.1: 主な国・地域の COVID-19 の基本再生産数 R_0 の推定値

国	基本再生産数 R_0	文献
アメリカ	4.02 (95%CI, 3.69-5.15)	[10]
アフリカ	2.37 (95%CI, 2.22-2.51)	[24]
EU	4.22 ± 1.69	[21]
イラン	2.7 (95%CI, 2.1-3.4)	[15]
インド	5.218 (95%CI, 4.56-5.81)	[25]
韓国	2.6 (95%CI, 2.3-2.9) or 3.2 (95%CI, 2.9-3.5)	[35]
中国	3.28	[23]
日本	1.954 (95%CI, 1.851-2.025)	[6]
日本	1.49 (95%CI, 1.30-1.70)	[16]
日本	2.86 (95%CI, 2.73-2.97)	[20]
日本	2.50 (95%CI, 2.43-2.55)	[31]
ブラジル	3.1 (95%CI, 2.4-5.5)	[29]
ロシア	4.234 (95%CI, 3.764-4.7)	[25]

感染症の数理モデル、箱数野(編著)、地学館、2020年、第10章

最も単純な SIR モデル

いまサイズ N の封鎖人口を想定して、 $I(t)$ を時刻 t の感染人口サイズとすれば、よく知られたように、

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

という SIR モデル (前期ケルマック・マッケンドリックモデル) が定式化できる。 β のかわりに N を外に出して β/N を用いる場合もあるが、 N は定数なので定性的な差はない。

ここで、 S は感受性人口サイズであり、 R は回復人口サイズ、 γ は回復率、 β は伝達係数である。 $N = S + I + R$ は定数で、 βN は感染 1 個体の単位時間における平均接触数と一回の接触あたりの感染成功確率の積であるので、単位時間に生産する二次感染者数を与える。

集団免疫閾値

基本再生産数は、感染ダイナミクスの基本的動向を決めています。その一つの応用は、ホスト個体群の「集団免疫閾値」をきめていることです。もしも感染からの回復が免疫性の獲得を意味していて、再感染がないのであれば、1からR0の逆数を引いたものが集団免疫の閾値になることが、SIRモデルからわかります。

たとえば、初期の新型コロナではR0=2.5と推定されましたから、閾値は60パーセントでした。つまり、6割の人が免疫を得れば流行は減少に向かうと予測されます。

現在、ワクチンによる集団免疫化が進められていますが、この集団免疫閾値が一つの目標になっています。しかしこの理屈にはいくつか注意すべき点があります。

[1] 実はこうした集団免疫の公式は、ホスト人口集団が、感染に関して「一様」であるという仮定に基づいています。個体差を考慮して集団免疫閾値を計算することは出来ませんが、それは個体の異質性が適切に定量化できなければなりません。これはかなり困難な課題で、たとえば新型コロナに関しては、いまのところ十分なデータは無いのではないのでしょうか。

[2] また、現在観測されているように、ウィルスが変異していけば、閾値もかわってきてしまいます。現在、懸念されるデルタ変異株では、従来株に対して1.8倍程度の感染性を持つと報道されています。もしデルタ株の基本再生産数が5であるとすれば、集団免疫閾値は80パーセントに上がってしまいます。

[3] さらに困ったことに、もしも回復した人が再感染する場合にも、集団免疫閾値は上昇します。いま一度感染して回復した人の感受性と、一度もかかったことの無い人の感受性の比（相対感受性）をxとしますと、再感染のある場合の集団免疫閾値は、先の公式で得た値の1/(1-x)倍に上昇することがわかります。例えば、20パーセントの免疫化人口が再感染するのであれば、集団免疫閾値は、25パーセント上昇します。

さらに相対感受性がR0の逆数以上になりますと、集団免疫閾値は100パ

臨界免疫化割合

$\epsilon \in [0, 1]$ を免疫化割合として、ワクチンによって、初期状態が $((1-\epsilon)N, 0, \epsilon N)$ に変化したとしよう。この部分免疫化された定常状態における線形化方程式は、

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

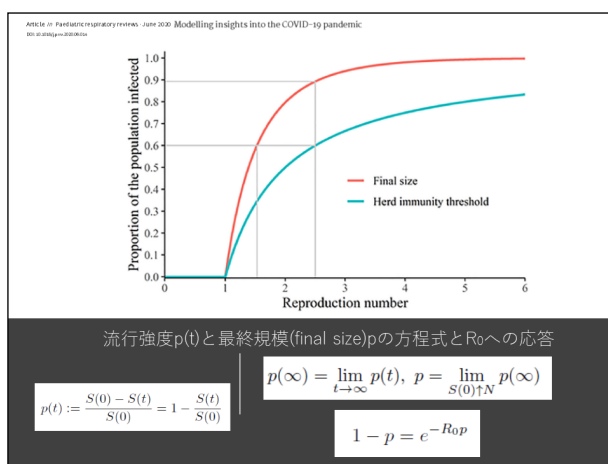
となるから、その実効再生産数（なんらかの介入行為がある場合の感染者再生産数）は、

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

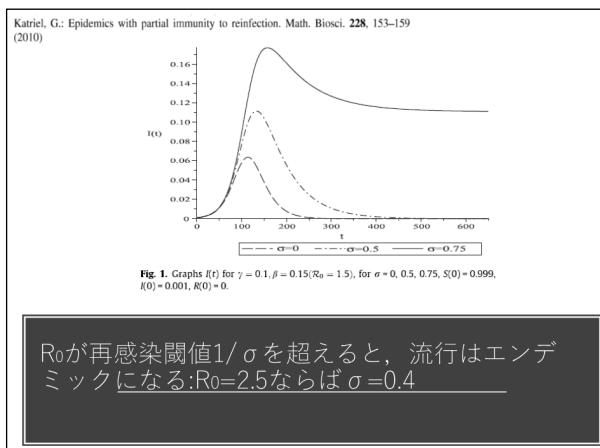
となる。したがって、 $R_e < 1$ となるように ϵ を選べば、感染流行の拡大は防ぐことができることになるから、

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

となればよい。このとき、 ϵ^* を臨界免疫化割合とよぶ。すなわち ϵ^* より大きな割合の感受性ホスト人口が免疫化されれば、流行はおきない。



一セントを超えます。すなわち、全員が一度罹患して免疫を得ても、再流行が起きることになります。例えば、 R_0 が2.5であれば、相対感受性が40パーセントになれば、再流行するでしょう。このような場合は、流行を防ぐという意味での集団免疫は存在しないわけです。そしてこのとき、流行は消滅しないで、感染症が人口の中に常在する「エンデミック」な状態になります。



[4] ウィルスが変異によって感染性を増して、既存の免疫を相対的に減衰させる場合や、ホストの側で免疫性が自然減衰する場合にも、一定の時間が経過すると、有効感受性サイズが臨界値をこえて、再流行が起きます。

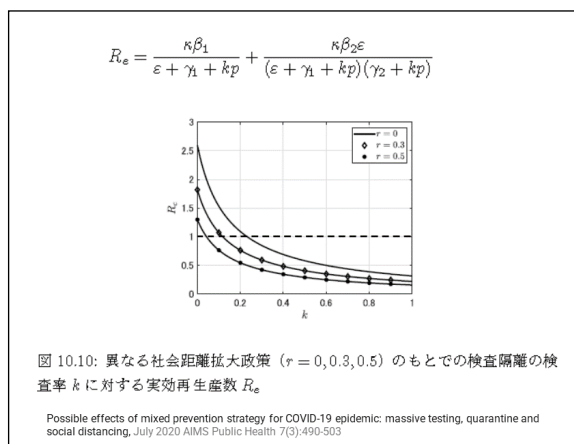
このように、集団免疫という概念は多様であって、感染症のタイプと感受性人口の構造によって変化しますから、単純な概念ではありません。

ワクチンによる免疫化と検査・隔離

ただし、集団的な効果とは別に、ワクチンによる免疫化は、個体にとっては症状を緩和したり、感染性を低下させるという利益があると考えられます。もし、集団免疫によって流行を防ぐことが出来ないとしても、重症化リスクが十分低下すれば、ワクチンには大きな意義があるといえます。

しかしながら、集団免疫に関する以上の観察を考えると、ワクチンは万能な解決策とは言えません。ワクチンによる免疫化をすりぬける変異株の出現に機会を与えないためには、流行を長引かせないで根絶する、あるいは少なくとも非常に低い罹患レベルに抑制していくことが必要でしょう。そのためには、集団的な検査と隔離が有効な手段です。

新型コロナでは無症候性感染割合が大きいことから、検査の重要性はいうまでもありませんが、大量検査の流行抑止手段としての有効性の研究に寄りますと、対象人口の2割程度をたえず検査することで、実効再生産数は1を下回ると考えられました。この検査頻度は、社会距離拡大政策やマスク着用による感染率低下を同時に行うことで、実用的な水準まで低くすることができます。



ここで大事な視点は、検査・隔離というルーチンを実装することで、動的なシステムとしての感染ダイナミクスにおける「感染のない望ましい定常状態」が安定化することです。

おわりに

これまで述べましたように、感染症疫学におけるキー概念は感染症の数理モデルによって裏付けられています。しかし、ホストの人口構造や個体の異質性は大変複雑であり、既存の数理モデルはそれを必ずしも十分に良くとらえているとは言えないでしょう。今後も数理と医学、疫学の共同作業によってよりリアルなモデルが開発されていくことが大事であると思います。