

マラリア流行の数理モデル：データ解析への応用を目指して

布野 孝明, 岩見 真吾

九州大学理学部, 九州大学大学院理学研究院生物学科部門

Takaaki Funo, Shingo Iwami

Department of Biology, Kyushu University

ABSTRACT

マラリアは原因となる原虫を蚊が媒介することによって伝播する感染症である。従って、マラリアの流行を記述するためには、ヒト集団と蚊集団の両方の感染動態、また原因となる原虫の生態を考慮する必要がある。この様な複雑な感染動態を考える必要があるため、他の感染症と比較してマラリア流行の数理モデルは複雑である。本研究ではマラリア感染を記述する古典的なモデルである Ross モデルを改良した数理モデルを用いて、南アフリカにおけるマラリア感染者の報告件数データを解析するための数理モデルを構築した。また、次世代行列理論を用いて基本再生産数を計算し、オイラー・ロトカ方程式によりマルサス係数と基本再生産数の関係式を導出した。

1. はじめに

感染症マラリアは *Plasmodium* 属の原虫に寄生されることにより発症する。原因となるマラリア原虫の生活環は以下のように説明できる[8]。マラリアに感染した蚊がヒトの血液を吸うと、唾液とともにマラリア原虫がヒトの体内に侵入する。ヒト体内に侵入した原虫はその後肝臓において無性的に増殖し、一定以上に増殖するとやがて赤血球へと移動する。さらに赤血球内で一定以上に増殖すると赤血球を破壊して血中へと放出される。このとき発熱や貧血といった症状が観測される。そして、血中に放出された原虫の内一部がガメトサイトと呼ばれる生殖母体となり、それを含む血液を新たな蚊が吸うことで蚊に伝播する。生殖母体は蚊の直腸内で接合したのち、上皮細胞内に侵入しやがてオーシストとなりその中に多数のスポロゾイトが形成され唾液腺に集合する。これが吸血の際にヒト生体内に移動することで新たな感染が起こる。以上の様にマラリアの感染を記述するには、ヒト及び蚊といった複数の宿主をまたぐ原虫の伝播動態を考える必要がある。

ここで 1911 年に Ross により開発されたマラリア流行を最も簡略的に表現し

た古典的な数理モデルを説明する[7]：

$$\frac{dI_h}{dt} = abmI_m(1 - I_h) - \gamma I_h, \quad \frac{dI_m}{dt} = acI_h(1 - I_m) - \mu_2 I_m. \quad (1)$$

Ross モデル(1)では I_h は時刻 t におけるヒト集団内の感染者の割合、 I_m は蚊集団における感染蚊の割合を示している。式(1)ではヒト集団も蚊集団もサイズが一定であるような状況を考えている。 a は単位時間あたりの蚊の刺咬回数、 b は単位刺咬あたりの感染蚊からヒトへマラリアが感染する割合、 c は単位刺咬あたりの未感染蚊がマラリアを感染者から伝播される割合、 m はヒト一人あたりの雌蚊の個体数、 γ はヒトのマラリアからの平均回復速度、 μ_2 は蚊の死亡速度を表している。Ross モデル(1)では未感染個体は潜伏期間を経ることなく感染性を獲得することを暗に仮定している。また、実際のマラリア感染者数と報告件数との間には乖離があることにも注意すべきである。

本研究ではこれらの点に注意し、南アフリカのリンポポ州のマラリアステーションにおいて「マラリア感染者」として診断された報告件数を解析することを目的とした数理モデルを開発し、流行を特徴付けるさまざまな指標を導出する。

2. マラリア流行の数理モデル

本研究で用いたデータ解析に焦点を当てた数理モデルを構築する。Figure.1 はマラリアの疾患進行に基づいた数理モデルの流れ図である。

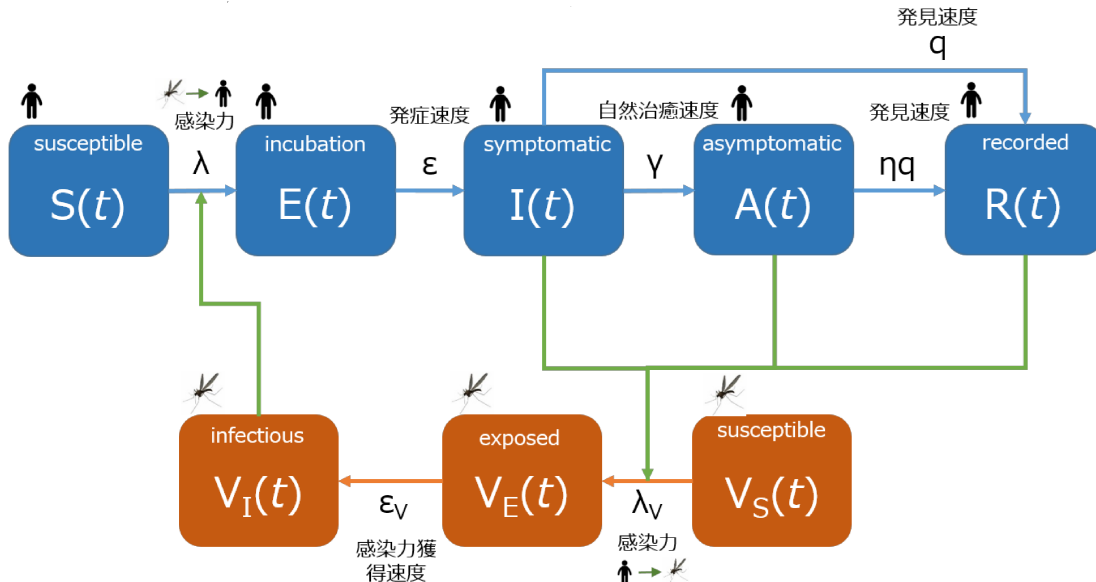


Figure.1 数理モデルの流れ図

ヒトの個体群は、感受性個体群 $S(t)$ 、マラリアに感染しているが感染力をもたない潜伏個体群 $E(t)$ 、臨床症状を示し感染力をもつ感染性個体群 $I(t)$ 、臨床症状は示さないが感染力をもつ無症状個体群 $A(t)$ 、「マラリア感染者」として報告され、適切な治療を受けた個体群 $R(t)$ の5つのコンパートメントに、雌蚊の個体群は感受性個体群 $V_S(t)$ 、潜伏個体群 $V_E(t)$ 、感染性個体群 $V_I(t)$ の3つのコンパートメントに分けて考えた。このときマラリア流行動態は以下の数理モデルによって記述される：

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(t)}{dt} &= dN(t) - dS(t) - \lambda(t)S(t), \\
 \frac{dE(t)}{dt} &= \lambda(t)S(t) - (\varepsilon + d)E(t), \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= \varepsilon E(t) - (r + q + d)I(t), \\
 \frac{dA(t)}{dt} &= rI(t) - (\eta q + d)A(t), \\
 \frac{dR(t)}{dt} &= qI(t) + \eta q A(t) - dR(t), \\
 \frac{dV_S(t)}{dt} &= g - \mu V_S(t) - \lambda_V(t)V_S(t), \\
 \frac{dV_E(t)}{dt} &= \lambda_V(t)V_S(t) - (\mu + \varepsilon_V)V_E(t), \\
 \frac{dV_I(t)}{dt} &= \varepsilon_V V_E(t) - \mu V_I(t).
 \end{aligned} \tag{2}$$

ここで、ヒト個体群において、 ε は潜伏期の個体が発症に至る率で、 r は臨床症状が消失する率である。また、 q はマラリア感染者が報告される速度であり、 η はその発見確率である。蚊個体群において、 ε_V は潜伏個体が感染性を獲得する率である。本数理モデルでは、ヒト個体群は速度 d で自然死亡し、同速度で出生すると仮定している。従って、ヒトの総個体数 $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + A(t) + R(t)$ は一定となる。蚊個体群は速度 g で増加し、速度 μ で減少するものとした。 $\lambda(t)$ と $\lambda_V(t)$ は、それぞれヒトおよび蚊の感受性個体に対する感染蚊および感染者がもつ感染力であり、次のように表すことができる：

$$\begin{aligned}
 \lambda(t) &= b \times \frac{N_V(t)}{N(t)} \times \frac{V_I(t)}{N_V(t)} \times \tilde{\beta} = \beta \frac{V_I(t)}{N(t)}, \\
 \lambda_V(t) &= b \times \frac{I(t) + \sigma A(t) + \theta R(t)}{N(t)} \times \tilde{\beta}_V = \beta_V \frac{I(t) + \sigma A(t) + \theta R(t)}{N(t)}.
 \end{aligned} \tag{3}$$

b は1匹の蚊が単位時間あたりにヒトを刺咬する回数、 $\tilde{\beta}$ はヒトが感染性を持つ蚊から1回の刺咬を受けたときに感染する率、 $\tilde{\beta}_V$ は感染していない蚊が感染性をもつヒトを刺咬したときに感染する率、 $N_V(t)$ は蚊集団の個体数を表している。(3)の σ と θ は、無症候個体と適切な治療を受けた個体が発症している個体と比較して血中のガメトサイト量が減少していることによる蚊への新規感染に寄与する割合である。

3. 次世代行列理論による基本再生産数の導出

全ての個体が感受性である集団に1人の感染者が発生したとき、その感染者が全感染期間において再生産する二次感染者の数の期待値を基本再生産数と呼び R_0 と表す。本節では次世代行列理論を用いて基本再生産数を導出する[6]。数理モデル(2)を感染者が存在しない平衡点の近傍で線形化し、得られた線形化方程式の係数行列を「出生行列： F 」と「状態間遷移行列： V 」に分解する：

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \\ A \\ R \\ V_E \\ V_I \end{pmatrix} = (F - V) \begin{pmatrix} E \\ I \\ A \\ R \\ V_E \\ V_I \end{pmatrix}.$$

このとき、 F 及び V は以下の行列であり、

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_V m & \sigma \beta_V m & \theta \beta_V m & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} (\varepsilon + d) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\varepsilon & (r + q + d) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -r & (\eta q + d) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -q & -\eta q & d & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & (\mu + \varepsilon_V) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu \end{pmatrix},$$

次世代行列 FV^{-1} は次のように定義される：

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta \varepsilon_V}{\mu(\varepsilon_V + \mu)} & \frac{\beta}{\mu} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta m \varepsilon}{(d + \varepsilon)(d + q + r) + d(d + \varepsilon)\mu(\varepsilon_V + \mu)(d + \eta q)(d + q + r)} + \frac{\beta m \varepsilon d r(\varepsilon_V \eta + \mu^2 \sigma)}{d(d + \varepsilon)(d + \eta q)(d + q + r)} + \frac{\beta m \varepsilon q(d + \eta q + \eta)\theta}{d + q + r} + \frac{\beta m}{d(d + \varepsilon)(d + \eta q)(d + q + r)} + \frac{\beta m \sigma}{d + \eta q} + \frac{\beta m \sigma}{d(d + \eta q)(d + q + r)} + \frac{\beta m \sigma}{d + \eta q} + \frac{\beta \eta q \theta}{d(d + \eta q)} & \frac{\beta m \theta}{d} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

FV^{-1} の各要素は感染性を持つ期間にどれだけ新規感染者を再生産しているかということを表しており、基本再生産数 \tilde{R}_0 は次世代行列 FV^{-1} のスペクトル半径により定義され、以下のように与えられる：

$$\tilde{R}_0 = \sqrt{\frac{m \varepsilon_V \beta}{\mu(\mu + \varepsilon_V)} \frac{\beta_V \varepsilon \{d(d + q \eta) + \theta(q^2 \eta + q \gamma \eta + d q) + \sigma d \gamma\}}{d(d + q \eta)(d + q + \gamma)(d + \varepsilon)}}.$$

ここで \tilde{R}_0 は蚊からヒト、もしくはヒトから蚊への感染を1世代と考えた場合の基本再生産数であり、1人のヒト感染者から新たなヒトへの感染を1世代と考え

た場合、1人の感染者が再生産する新規感染者数は次の式で表される：

$$\widetilde{R}_0 \times \overline{R}_0 = \frac{m\varepsilon_V\beta}{\mu(\mu + \varepsilon_V)} \frac{\beta_V\varepsilon\{d(d + q\eta) + \theta(q^2\eta + q\gamma\eta + dq) + \sigma d\gamma\}}{d(d + q\eta)(d + q + \gamma)(d + \varepsilon)}.$$

4. マルサス係数と基本再生産数の関係

数理モデル(2)のマラリアに感染しているが感染力をもたない潜伏個体の増加を表す式、

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta \frac{V_I(t)}{N(t)} S(t) - (\varepsilon + d)E(t),$$

に注目する。流行初期において感受性人口 $S(t)$ とヒト総人口 $N(t)$ はほぼ等しいと仮定できるため、以下の近似式を得る：

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta V_I(t) - (\varepsilon + d)E(t).$$

定数変化法を用いて書き直せばコンパートメント $E(t)$ は以下の様になる：

$$E(t) = C e^{-(\varepsilon+d)t} + \int_0^t \beta V_I(s) e^{(\varepsilon+d)(s-t)} ds.$$

また、 $E(t) = 0$ である事に注意すれば、 $C = 0$ となる。ここで、コンパートメント $E(t)$ における待機時間の分布 $\phi_1(s) = e^{-(\varepsilon+d)s}$ を定義すれば、上式は2つの関数の畳み込みにより記述できる：

$$E(t) = \beta(V_I * \phi_1)(t).$$

同様に、他のコンパートメントにおける待機時間分布を以下の通り定義すれば、

$$\begin{aligned} \phi_2(s) &= e^{-(\mu+\varepsilon_V)s}, & \phi_3(s) &= e^{-(\gamma+q+d)s}, & \phi_4(s) &= e^{-(\eta q+d)s}, \\ \phi_5(s) &= e^{-ds}, & \phi_6(s) &= e^{-\mu s}. \end{aligned}$$

線形化方程式は次の積分方程式になる：

$$\begin{aligned} I(t) &= \varepsilon(E * \phi_3)(t), \\ A(t) &= \gamma(I * \phi_4)(t) = \gamma\varepsilon(E * \phi_4 * \phi_3)(t), \\ R(t) &= q\{(I + \eta A) * \phi_5\}(t) = \{q\varepsilon E * \phi_5 * (\phi_3 + \eta\gamma\phi_4 * \phi_3)\}(t), \\ V_I(t) &= \varepsilon_V(V_E * \phi_6)(t), \\ V_E(t) &= (N_V^* \phi_2 * \lambda_V)(t) = m\beta_V\{\phi_2 * (I + \sigma A + \theta R)\}(t). \end{aligned}$$

ここで、 N_V^* は感染者が存在しない平衡点における蚊の総個体数であり、 $m = N_V^*/N^*$ である。従って、コンパートメント $E(t)$ に関する再生方程式が得られる：

$$\begin{aligned} E(t) &= m\varepsilon_V\beta\beta_V\{\phi_1 * \phi_2 * \phi_6 * (I + \sigma A + \theta R)\}(t) \\ &= m\varepsilon\varepsilon_V\beta\beta_V E * \phi_1 * \phi_2 * \phi_6 * \{\phi_3 + \sigma\gamma\phi_4 * \phi_3 + \theta q\phi_5 * (\phi_3 + \eta\gamma\phi_4 * \phi_3)\}(t). \end{aligned}$$

この時、再生方程式の核は、以下で表される：

$$\Phi(x) = m\varepsilon\varepsilon_V\beta\beta_V * \phi_1 * \phi_2 * \phi_6 * \{\phi_3 + \sigma\gamma\phi_4 * \phi_3 + \theta q\phi_5 * (\phi_3 + \eta\gamma\phi_4 * \phi_3)\}(x).$$

さらに、合成積の積分は、それぞれの関数の積分の積になることより、再生核を積分する事で基本再生産数は次のように計算される[3] :

$$\begin{aligned} R_0 &= \int_0^{\infty} \Phi(s) ds \\ &= m\varepsilon\varepsilon_V\beta\beta_V \frac{1}{\varepsilon+d} \frac{1}{\mu} \frac{1}{\mu+\varepsilon_V} \frac{1}{\gamma+q+d} \left\{ 1 + \frac{\sigma\gamma}{\eta q+d} + \frac{\theta q}{d} \left(1 + \frac{\eta\gamma}{\eta q+d} \right) \right\} \\ &= \frac{m\varepsilon\varepsilon_V\beta\beta_V}{\mu(\varepsilon+d)(\mu+\varepsilon_V)(\gamma+q+d)} \frac{(\eta q+d)d + \sigma\gamma d + \theta q\{\eta(q+\gamma)+d\}}{(\eta q+d)d}. \end{aligned}$$

基本再生産数 R_0 は、ヒトからヒトへのマラリア伝播における $\widetilde{R}_0 \times \widetilde{R}_0$ と一致している(上述)。

次に、基本再生産数 R_0 とマルサス係数 λ との関係を導出する。マルサス係数は、感染初期における感染症の伝播速度(すなわち、適応度)であり、オイラー・ロトカ方程式の実根である[3] :

$$\widehat{\Phi}(\lambda) = \int_0^{\infty} e^{-\lambda s} \Phi(s) ds = 1.$$

左辺の $\widehat{\Phi}(\lambda)$ は $\Phi(\lambda)$ のラプラス変換を表しており、2つの関数の合成積のラプラス変換はそれぞれのラプラス変換の積になる。従って、オイラー・ロトカ方程式は以下の通り書き換えられる :

$$\widehat{\Phi}(\lambda) = m\varepsilon\varepsilon_V\beta\beta_V \widehat{\phi}_1(\lambda) \widehat{\phi}_2(\lambda) \widehat{\phi}_3(\lambda) \widehat{\phi}_6(\lambda) \left\{ 1 + \sigma\gamma \widehat{\phi}_4(\lambda) + \theta q \widehat{\phi}_5(\lambda) \left(1 + \eta\gamma \widehat{\phi}_4(\lambda) \right) \right\} = 1.$$

ここで、各コンパートメントにおける平均待機時間を次の様に定義すれば、

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= \frac{1}{\varepsilon+d}, & \Delta_2 &= \frac{1}{\mu+\varepsilon_V}, & \Delta_3 &= \frac{1}{\gamma+q+d}, \\ \Delta_4 &= \frac{1}{\eta q+d}, & \Delta_5 &= \frac{1}{d}, & \Delta_6 &= \frac{1}{\mu}. \end{aligned}$$

それぞれのラプラス変換が以下の様に計算できる :

$$\begin{aligned} \widehat{\phi}_1(\lambda) &= \frac{1}{\lambda+\varepsilon+d} = \frac{\Delta_1}{1+\lambda\Delta_1}, \\ \widehat{\phi}_2(\lambda) &= \frac{1}{\lambda+\mu+\varepsilon_V} = \frac{\Delta_2}{1+\lambda\Delta_2}, \\ \widehat{\phi}_3(\lambda) &= \frac{1}{\lambda+\gamma+q+d} = \frac{\Delta_3}{1+\lambda\Delta_3}, \\ \widehat{\phi}_4(\lambda) &= \frac{1}{\lambda+\eta q+d} = \frac{\Delta_4}{1+\lambda\Delta_4}, \\ \widehat{\phi}_5(\lambda) &= \frac{1}{\lambda+d} = \frac{\Delta_5}{1+\lambda\Delta_5}, \end{aligned}$$

$$\widehat{\phi}_6(\lambda) = \frac{1}{\lambda + \mu} = \frac{\Delta_6}{1 + \lambda\Delta_6}.$$

従って、 λ に関する6次方程式の最大実根がマルサス係数を与える。さらに、適切な治療により個体の血中ガメトサイト量が十分に減少すると仮定すれば、蚊への新規感染が起らなくなり $\theta = 0$ となる。この時、オイラー・ロトカ方程式より以下の関係が導出される：

$$R_0 = (1 + \lambda\Delta_1)(1 + \lambda\Delta_2)(1 + \lambda\Delta_3)(1 + \lambda\Delta_4)(1 + \lambda\Delta_6) \frac{1 + \sigma\gamma\Delta_4}{1 + \lambda\Delta_4 + \sigma\gamma\Delta_4}.$$

すなわち、感染初期におけるマルサス係数を推定する事で基本再生産数を計算する事が可能になる。マラリア感染者報告件数のデータからマルサス係数を推定する方法については今後の課題である。

6. まとめ及び今後の展望

本研究では「マラリア感染者」として報告されるデータを解析する事を目的とした数理モデルを構築し、基本再生産数の理論値および、マルサス係数との関係性を定式化した。興味深い事に、マラリアの伝播において重要な役割を担う蚊の個体数は気温や降雨量といった複数の気候要因に影響を受ける。従って、気候変動とマラリア流行の関係を明らかにする事がこの感染症をコントロールする上で重要となっている。今後は、年度毎の基本再生産数を推定し、マルサス係数の推定と合わせて考察する事で、気候変動との影響を議論していく。

参考文献

- [1] 稲葉寿 (2008), 感染症の数理モデル, 培風館
- [2] 稲葉寿 (2014), 人口と感染症の数理, 東京大学出版会
- [3] 稲葉寿 (2002), 数理人口学, 東京大学出版会
- [4] Nienke A. Hartemink, Ridderprint (2009), Vector-borne diseases: the basic reproduction number R_0 and risk maps, Ph.D Thesis.
- [5] 池庄司敏明(2015), 蚊(第2版), 東京大学出版会
- [6] P. van den Driessche, James Watmough, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical Biosciences* 180 (2002) 29–48
- [7] Roy M Anderson, Robert M May (1991), *Infectious diseases of humans*, Oxford University press
- [8] Nicholas J White et al (2014), *Malaria*, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0), 383: 723–35