

基本再生産数・タイプ別再生産数・状態別再生産数

The basic reproduction number, the type-reproduction number and the state-reproduction number

東京大学大学院数理科学研究科 稲葉 寿 (Hisashi INABA)
Graduate School of Mathematical Sciences, University of Tokyo

1 はじめに

感染症の数理モデルにおける最も基礎的な認識関心は、それまで感染者が存在しなかった人口ないし生物集団に感染者が発生した場合に、それが感染者数の持続的な拡大（流行あるいは侵入）を引き起こすのか否か、長期的に感染者が常在するような定常状態や周期的な流行がどのような条件でおきるのか、流行を根絶するためにはどのような介入行為が有効であるか、等の問題である。こうした問題を考えていく上でもっとも基本となる概念は、基本再生産数 (basic reproduction number) である。本稿では、基本再生産数とそこから派生したタイプ別再生産数、状態別再生産数の概念とその応用に関して、簡単な例題を用いて説明したい。

2 基本再生産数

なんらかの病原体（ウイルスや細菌など）に対してすべてが感受性 (susceptible) を有する個体からなるホスト（宿主）人口集団において典型的な 1 人の感染者が、その全感染期間において再生産する 2 次感染者の期待数を基本再生産数とよび、 R_0 で表す。ここで、「典型的な」という言葉を用いる理由は、感染者が同質的ではなく、なんらかの分布を持っている場合に、基本再生産数は個体の平均的な再生産数を意味するからである。感染人口を世代毎にみて、1 次（初期）感染者 (primary cases)、2 次感染者 (secondary cases)、3 次感染者等を継続的に考えた場合、 R_0 は等比級数的に変化する各世代の感染者サイズの公比である。基本再生産数の概念は、19 世紀頃から考えられていた ([2], [6], [7]) が、多状態ホストに関する一般的な定義が与えられたのは Diekmann, Heesterbeek and Metz による 1990 年の論文 ([1]) においてである。

基本再生産数は流行の基本的性格を決めている。実際、ある時点での感染者の人口は重なり合う疫学的な世代の和であるが、 $R_0 > 1$ であれば感染者人口の成長率は正になり、流行は拡大していくが、 $R_0 < 1$ であれば感染者人口の成長率は負であって流行は自然に消滅すると予期される。すなわち、感染症疫学における閾値原理 (Threshold Principle) は、「 $R_0 > 1$ であれば流行がおきるが、 $R_0 < 1$ であれば流行はおきない」と述べることができる。感染流行を感染者集団の個体群ダイナミクスと考えて、感受性人口と感染人口の相互作用を力学系として見るならば、 $R_0 > 1$ という条件は、感染症のない感受性ホスト人口の定常状態が不安定であり、侵入した少数の初期感染人口の指数関数的成長率（マルサスパラメータ）が正となる条件 (Invasion Threshold) に他ならない。

もし出生や移民による感受性人口の補充がなければ、流行が進行するに従って感受性人口は減少し、新たな

感染者の発生も少なくなり、感染者 1 人あたり再生産する 2 次感染者数も減少していつやがて流行は終息すると予想されるが、感受性人口の補充がある人口において 1 よりおおきな基本再生産数を持って流行が始まった場合、感染者 1 人あたり再生産する 2 次感染者数はやはりしだいに減少していくが、ちょうど 1 になる点で均衡が達成される可能性がある。このような均衡は、ちょうど 1 人の感染者が平均的に 1 人の 2 次感染者を再生産して、長期的に感染者人口サイズが一定に維持されている状況であり、「エンデミック (endemic) な定常状態」とよばれる。したがって、感受性人口の補充のある場合は、「 $R_0 > 1$ であればエンデミック (endemic) な定常状態がある」という感染症の常在性に関する閾値条件 (Endemic Threshold) も予想される。

基本再生産数が応用上重要な意義をもつのは、それが集団免疫を誘導するためのワクチン接種に関する臨界免疫化割合を決定するからである。多くの場合、基本再生産数は感受性人口サイズに比例するから、そのうちの割合 e がワクチンによって免疫化されたとすれば、部分的に免疫化された集団の再生産数 (実効再生産数) は $(1 - e)R_0$ となる。これが劣臨界となるためには $(1 - e)R_0 < 1$ 、すなわち

$$e > 1 - \frac{1}{R_0}$$

となればよい。このとき $1 - 1/R_0$ が臨界免疫化割合である。

3 タイプ別再生産数と状態別再生産数

多状態の感染個体群において、特定の状態 (種類) のホストの再生産に着目した場合の再生産数をタイプ別再生産数 (type reproduction number) と呼ぶ ([8], [3], [5])。すなわち、タイプ別再生産数 T は、特定の種 (状態) の感染個体とその感染状態の全期間に再生産する同種 (同状態) の 2 次感染個体の平均数に他ならない。ただし、注意せねばならないのは、再生産過程は世代毎に考えられているので、この 2 次感染個体の再生産にどの程度実時間がかかるかは問題ではない。すなわち、別の状態や種を経由してどれだけ迂回的に再生産されてもよいから、はじめて同種の感染個体が再生産される場合をすべてカウントする必要がある。タイプ別再生産数は特定集団へのワクチン導入によって流行を根絶するための閾値 (臨界免疫化割合) 計算に欠かせない重要な概念である。

ホスト集団が離散的な状態数 $n = 1, 2, 3, \dots$ で分類されるような多種系である場合、あらたな感染者が出現しうる状態を出生状態 (birth state) とよぶ。 k_{ij} を状態 j の一次感染者が直接生産する二次感染者数としよう。状態 $1 \leq i, j \leq N$ がすべて出生状態である場合、 $N \times N$ 行列 $K = (k_{ij})_{1 \leq i, j \leq N}$ を次世代行列 (next generation matrix) とよぶ。次世代行列のスペクトル半径 (正固有値) $r(K)$ が、この多種系の基本再生産数を与える。実際、 X_n を n 世代目の感染者人口の状態ベクトルとすれば、 $X_{n+1} = K^n X_1$ であり、漸近的に X_n のサイズは $r(K)$ で幾何級数的に成長することが証明されるからである。

$K = (k_{ij})_{1 \leq i, j \leq N}$ を N 次の次世代行列としよう。 K は分解不能で原始的であると仮定する。番号 1 の状態の感染人口のタイプ別再生産数を考えるために $e_1 = (1, 0, \dots, 0)^T$ を第 1 要素が 1 で他の要素がすべてゼロである N 次縦ベクトルとする。また P を (1, 1) 要素が 1 で、他の要素がすべてゼロである射影行列とする。このとき行列 PK は K の 1 行目だけ残して他の行をゼロにしたものであり、 $(I - P)K$ は K の 1 行目だけをゼロにして他をそのまま残したものになる。

$(I - P)Ke_1$ は第 1 種のホストが直接再生産した第 2 種以下のホストの感染者数ベクトルを与える。 $[(I - P)K]^2 e_1$ は第 1 種のホストが再生産した第 2 種以下のホストが再生産した 2 から N までのホスト感染者数、すなわち初期の第 1 種ホストの孫世代の他種ホスト感染者数に他ならない。そこで $\sum_{n=1}^{\infty} [(I - P)K]^n e_1$ は第 1 種ホストを経由することなく再生産された、第 1 種のホストの子孫に相当する他種ホスト感染者数ベク

トルの総和である。

いま K の $N-1$ 次の首座行列 $K_{22} = (k_{ij})_{2 \leq i, j \leq N}$ を考えると、これは番号 2 から N までのホストの次世代行列に他ならない。このとき $r(K_{22}) = r((I-P)K)$ が成り立つ。そこで、番号 2 から N までのホストだけでは感染は拡大しないと仮定しよう。すなわち $r(K_{22}) = r((I-P)K) < 1$ である。

このとき、第 1 種ホストによって直接再生されたか、または第 2 種以下の子孫感染者を通じて間接的に再生産された第 1 種ホストの数は、

$$\langle e_1, PKe_1 \rangle + \langle e_1, PK \sum_{n=1}^{\infty} [(I-P)K]^n e_1 \rangle = \langle e_1, PK \sum_{n=0}^{\infty} [(I-P)K]^n e_1 \rangle$$

であるが、 $r((I-P)K) < 1$ という仮定の下では行列級数は収束して、

$$\sum_{n=0}^{\infty} [(I-P)K]^n = (I - (I-P)K)^{-1}$$

となるから、第 1 種のタイプ別再生産数 T は

$$T = \langle e_1, PK(I - (I-P)K)^{-1} e_1 \rangle$$

となる。 $T > 0$ の条件の下で $T > 1$ は $R_0 > 1$ の必要十分条件であることが示される。すなわち、ある種のホストのタイプ別再生産数は、その種を除いた多種ホスト系においては感染症の侵入が不可能であるという条件のもとで、有限な値として計算される。もしも当該の種を除いた多種系で侵入可能であれば、当該種のタイプ別再生産数は無限大に発散する。それは自己以外の種に感染させることで、他種感染者が無限に再生産されてしまうからである。

タイプ別再生産数 T が定義される場合、当該のホスト種の免疫化によって、多種系全体の流行を制御できる。上記の例で言えば、ワクチン接種による第一種の免疫化割合を e とすれば、免疫化によってそのタイプ別再生産数は $(1-e)T$ へ変化する。そこで、 $(1-e)T < 1$ 、すなわち

$$e > 1 - \frac{1}{T}$$

となれば流行は根絶される。このとき $1 - 1/T$ が考えているホストタイプの臨界免疫化割合である。

タイプ別再生産数の概念は、各状態が必ずしも出生状態ではない場合へ拡張できる ([5])。一般に、 k_{ij}^* を状態 j の 1 感染個体が、その感染性期間に再生産する状態 i の感染者数としよう。これは必ずしも新感染者の生産を意味せず、単に状態間の遷移の結果を含んでいる。非出生状態が混じった状態 $n = 1, 2, \dots$ に関して、再生産行列 (拡大次世代行列) $K^* = (k_{ij}^*)_{1 \leq i, j \leq N}$ は次世代行列ではなく、そのスペクトル半径は基本再生産数とは解釈されない。ただしそれが 1 より大きいかな否か、は基本再生産数が 1 より大きいかな否かと同値である。このとき、 K^* に基づいてタイプ別再生産数と同様に計算される (必ずしも出生状態ではない) 部分集団の再生産数を状態別再生産数 (state-reproduction number) と称する。特に、出生状態のみからなる部分集団を考えれば、そのような部分集団の状態別再生産数は基本再生産数に他ならない。明らかに、状態別再生産数は、必ずしも出生状態ではないような感染の中間的な状態に対する介入行為を評価するために有効である。たとえば、発症状態に対する臨界隔離割合は臨界免疫化割合と同様に計算できる。

4 例題

はじめに次世代行列 K の応用を考えよう。 K の要素推定には、各状態での最終的な感染規模のデータと最終規模方程式が用いられるが、一般に条件よりも未知数が多いために無条件では推定が困難である。推定のた

めには K の要素に対してなんらかの先験的な仮定を置く場合がおおい。

ここでは二次元の次世代行列 $K = (k_{ij})_{1 \leq i, j \leq 2}$ の要素 k_{ij} が推定されたと仮定しよう。 $k_{22} < 1$ であれば、第一状態のタイプ別再生産数 T_1 を前節の考え方で計算できて、

$$T_1 = k_{11} + \frac{k_{12}k_{21}}{1 - k_{22}}$$

を得る。 k_{ij} は感受性人口サイズ N_i に比例していると考えられる。 N_1 を免疫化して感受性人口サイズを $(1 - e)N_1$ にすれば、明らかに T_1 は $(1 - e)T_1$ へ変化するから、第一状態の人口の臨界免疫化割合が $1 - 1/T_1$ で与えられる。一方、 K は

$$K_e = \begin{pmatrix} (1 - e)k_{11} & (1 - e)k_{12} \\ k_{21} & k_{22} \end{pmatrix}$$

へと変化しているので、 $r(K_e) = 1$ となるような免疫化割合 e が臨界であるが、 $r(K_e)$ は K_e の特性方程式の根であり、 e との関係は簡単ではない。

しかし、さらに他の介入政策によって第一状態の再生産数に変化して、たとえば

$$K_{ef} = \begin{pmatrix} (1 - f)(1 - e)k_{11} & (1 - e)k_{12} \\ k_{21} & k_{22} \end{pmatrix}$$

等となった場合は、臨界条件は第一状態の実効タイプ別再生産数によって、

$$T_1^{ef} = (1 - e) \left[(1 - f)k_{11} + \frac{k_{12}k_{21}}{1 - k_{22}} \right] < 1$$

と定式化されるから、 (e, f) と T_1^{ef} は、もはや単純な関係ではない。

次に、タイプ別再生産数と状態別再生産数の違いを考察するために、以下のような短期的な流行を記述する 2 状態 SEIR モデルを考えよう：

$$\begin{aligned} \frac{dS_1(t)}{dt} &= -S_1(t)(\beta_{11}I_1(t) + \beta_{12}I_2(t)) \\ \frac{dE_1(t)}{dt} &= S_1(t)(\beta_{11}I_1(t) + \beta_{12}I_2(t)) - \epsilon E_1(t) \\ \frac{dI_1(t)}{dt} &= \epsilon E_1(t) - \gamma I_1(t) \\ \frac{dR_1(t)}{dt} &= \gamma I_1(t) \\ \frac{dS_2(t)}{dt} &= -S_2(t)(\beta_{21}I_1(t) + \beta_{22}I_2(t)) \\ \frac{dE_2(t)}{dt} &= S_2(t)(\beta_{21}I_1(t) + \beta_{22}I_2(t)) - \epsilon E_2(t) \\ \frac{dI_2(t)}{dt} &= \epsilon E_2(t) - \gamma I_2(t) \\ \frac{dR_2(t)}{dt} &= \gamma I_2(t) \end{aligned} \tag{4.1}$$

ここで E_i は潜伏期間にある感染人口密度であり、 $\epsilon > 0$ は感染性を獲得する率である。各状態はホスト人口の異質性に対応している。たとえば状態 1 は子供人口、状態 2 が大人の人口等である。この場合、出生状態は E_1, E_2 のみであるから、次世代行列は二次元である。ところが、感染性状態は E_1, E_2, I_1, I_2 の 4 つであり、 I_1, I_2 は非出生状態である。そこで上記のシステムの線形化方程式は、

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & \beta_{11}N_1 & \beta_{12}N_1 \\ 0 & -\epsilon & \beta_{21}N_2 & \beta_{22}N_2 \\ \epsilon & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & \epsilon & 0 & -\gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix} \quad (4.2)$$

となる。 N_i は各状態での初期の感受性人口サイズである。

ここで係数行列からできる出生行列 M と状態間遷移行列 Q を

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & N_1\beta_{11} & N_1\beta_{12} \\ 0 & 0 & N_2\beta_{21} & N_2\beta_{22} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad Q = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\epsilon & 0 & 0 \\ \epsilon & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & \epsilon & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

と定義すれば、拡大次世代行列は以下のように計算される ([4] 第一章参照) :

$$K^* = M(-Q)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{N_1\beta_{11}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{12}}{\gamma} & 0 & 0 \\ \frac{N_2\beta_{21}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{22}}{\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

このとき首座小行列

$$K = \begin{pmatrix} \frac{N_1\beta_{11}}{\gamma} & \frac{N_1\beta_{12}}{\gamma} \\ \frac{N_2\beta_{21}}{\gamma} & \frac{N_2\beta_{22}}{\gamma} \end{pmatrix}$$

が次世代行列を与えている。このことは、線形化方程式 (4.2) を積分方程式に変換して、出生状態に関する再生方程式を導くことによって確認される。この場合、行列の形から明らかに $R_0 = r(K) = r(K^*)$ である。

上記の処方線形化方程式から、次世代行列を導くためによく用いられるが、上記のように、一般には得られた行列 $K^* = M(-Q)^{-1}$ は次世代行列ではない、したがって $r(K^*)$ も基本再生産数ではないことに注意しよう。多くの場合、出生状態は非出生状態を経て迂回的に再生産されているから、微分方程式を見ただけでは、その次世代行列は明らかではない。しかし我々の概念でいえば、拡大次世代行列における、出生状態の状態別再生産数は常に R_0 を与えている。

P を出生状態 $i = 1, 2$ への射影行列とすれば、 $(I - P)K^* = 0$ であるから、 $r((I - P)K^*) < 1$ であり、出生状態の状態別再生産数 T^* が

$$T^* = r(PK^*(I - (I - P)K^*)^{-1}) = r(PK^*) = r(K) = R_0$$

として計算されるが、それは R_0 自身である。一方、非出生状態の状態別再生産数は明らかにゼロであるが、これは線形化方程式の係数行列の分解 $M + Q$ が意味しているように、潜伏期間から感染性期間への遷移はあらたな感染者の出現とは解釈されないからである。

しかし、ある感染状態への遷移をあらたな感染者の発生とみなすことが便利であるようなケースもある。上記の例で言えば、感染性の獲得をあらたな感染者の出現と解釈すれば、

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & N_1\beta_{11} & N_1\beta_{12} \\ 0 & 0 & N_2\beta_{21} & N_2\beta_{22} \\ \epsilon & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \epsilon & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad Q = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\epsilon & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

という分解が可能であり、異なった拡大次世代行列が得られる。この場合も $i = 1, 2$ に対する状態別再生産数はやはり R_0 を与えるが、非出生状態 $i = 3, 4$ に関する状態別再生産数はもはやゼロではない。

このような解釈が有効な例としては、感染者を未発症（状態1）と発症（状態2）に分けて、かつ未発症での感染がある場合がある ([5])。いま、1人の感染力を有する未発症感染者が直接再生産する未発症感染者数を R_1 、1人の感染力を有する発症感染者が直接再生産する未発症感染者数を R_2 、未発症者が最終的に発症する確率を α とおけば、以下のような拡大次世代行列が得られる：

$$K^* = \begin{pmatrix} R_1 & R_2 \\ \alpha & 0 \end{pmatrix}$$

このとき出生状態は未発症状態だけであり、次世代行列は一次元で R_0 に等しい。未発症者の状態別再生産数を計算すれば、それは R_0 を与えるはずであり、

$$K = R_0 = R_1 + \alpha R_2$$

となる。一方、発症状態の状態別再生産数 T_2 は、 $R_1 < 1$ という条件のもとで、

$$T_2 = \frac{\alpha R_2}{1 - R_1}$$

と計算される。それゆえ発症者隔離によって流行を防ごうとする場合の臨界的隔離割合は、

$$\epsilon^* = 1 - \frac{1}{T_2}$$

として計算される。実際、 $\epsilon > \epsilon^*$ の割合の発症者が二次感染を引き起こすことなく隔離されれば、実効再生産数は $R_1 + (1 - \epsilon)\alpha R_2 < 1$ となって、流行は根絶される。

参考文献

- [1] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and J. A. J. Metz (1990), On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28: 365-382.
- [2] J. A. P. Heesterbeek (2002), A brief history of R_0 and a recipe for its calculation, *Acta Biotheoretica* 50: 189-204.
- [3] J. A. P. Heesterbeek and M. G. Roberts (2007), The type-reproduction number T in models for infectious disease control, *Math. Biosci.* 206: 3-10.
- [4] 稲葉 寿 (編著) (2008a), 「感染症の数理モデル」, 培風館, 東京.
- [5] H. Inaba and H. Nishiura (2008b), The state-reproduction number for a multistate class age structured epidemic system and its application to the asymptomatic transmission model, *Math. Biosci.* 216: 77-89.
- [6] H. Nishiura, K. Dietz and M. Eichner (2006), The earliest notes on the reproduction number in relation to herd immunity: Theophil Lotz and smallpox vaccination, *J. Theor. Biol.* 241: 964-967.
- [7] H. Nishiura and H. Inaba (2007), Discussion: Emergence of the concept of the basic reproduction number from mathematical demography, *J. Theor. Biol.* 244: 357-364.
- [8] M. G. Roberts and J. A. P. Heesterbeek (2003), A new method for estimating the effort required to control an infectious disease, *Proc. R. Soc. Lond. B* 270: 1359-1364.