

2023年5月27日
福岡工業大学第152回土曜談話会

COVID-19の 究極の感染症モデル

小田垣 孝
九州大学、科学教育総合研究所

- “New compartment model for COVID-19”, Scientific Reports **13**, 5409 (2023)
- “Estimation of the onset rate and the number of asymptomatic patients of COVID-19 from the proportion of untraceable patients“, Epidemiology and Public Health Research **2**(1), 1-5 (2022)
- “Classification of the infection status of COVID-19 in 190 countries“
(with R. Suda), Journal of Clinical Trials **11**, 472 (2021)
"Supplementary Materials" (Journal of Clinical Trials **11**, 472, 2021)
- “Self-organization of oscillation in an epidemic model for COVID-19“, Physica A **573**, 125925 (2021)
- “Self-organized wavy infection curve of COVID-19“, Scientific Reports, **11**, 1936 (2021)
- “Exact Properties of SIQR model for COVID-19“, Physica A **564**, 125564 (2021)
- “新型コロナウイルスの第3波に備える”「コロナ世を生き抜く技とは? サイエンスの立場から」福工大土曜談話会編 (花書房, 2020年9月) p. 100-103
- “Analysis of the outbreak of COVID-19 in Japan by SIQR model“, Infectious Disease Modelling, **5**, 691-698 (2020)
- “新型コロナウイルスの蔓延に関する一考察”, 物性研究(電子版), **8**(2), 082101(2020)

目次

1. 感染症の歴史とコンパートメントモデル
2. COVID-19の特徴
3. 新しいコンパートメントモデル(1)SIQRモデル
4. 新しいコンパートメントモデル(2)SPAQRモデル
5. ほかの話題

感染状態の分類

感染曲線の振動

日本の政策の検証

1.感染症の歴史と コンパートメントモデル

古代から続く様々な感染症

感染症	原因	初見	
ペスト	ペスト菌	542~	黒死病(14世紀)
ハンセン病	らい菌	2400BC(エジプト)	
梅毒	梅毒トレポネーマ	??(ハイチ?)	
はしか	麻疹ウイルス	~3000BC(中近東)	
天然痘	天然痘ウイルス	1350BC(エジプト)	1980年根絶
コレラ	コレラ菌	1817(インド)	
発疹チフス	リケッチア		
腸チフスやパラチフス	チフス菌	16c(イタリア)	
結核	結核菌	7000BC	ミイラや人骨で確認
インフルエンザ	インフルエンザウイルス	412BC(ギリシャ)	1918スペイン風邪 5億人感染
ポリオ	ポリオウイルス	1840(ドイツ)	
マラリア	マラリア原虫	先史時代(アフリカ)	約3000万年前の古第三紀 の琥珀中の蚊
ナイル熱・日本脳炎	日本脳炎ウイルス	323BC(メソポタミア)	
日本住血吸虫症	日本住血吸虫	1904(日本)	

新興感染症

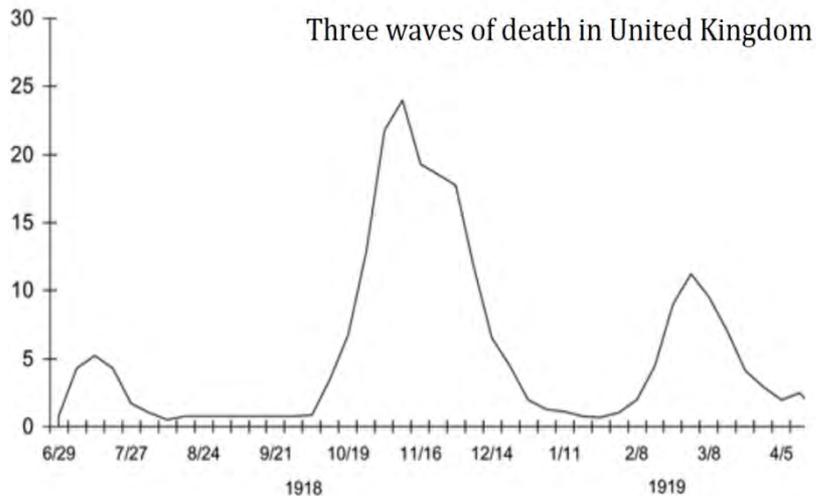
新興感染症	原因	初見	
プリオン病	プリオン	1920? ()	異常なプリオン蛋白
マールブルグ病	マールブルグウイルス	1967(ドイツ)	アフリカから
エボラ出血熱	エボラウイルス	1976(スーダン)	
エイズ	ヒト免疫不全ウイルス	1983(フランス)	一本鎖RNAウイルス
高病原性鳥インフルエンザ	A型インフルエンザウイルス	1997(香港)	H5N1亜型
SARS	SARS-CoV	2002(中国)	一本鎖プラス鎖RNAウイルス
MERS	MERS-CoV	2012(サウジアラビア)	
COVID-19	SARS-CoV2	2019(中国)	7.669億人報告693.6万人死亡(2023/5/24)

ウイルス217種 細菌538種 菌類307種 原虫66種 寄生虫287種
(2001現在ワシントン大学:石弘之「感染症の世界史」より)

スペイン風邪1918-1920

ウイルス株	H1N1
最初の報告	アメリカ合衆国
場所	全世界
確定症例数	5億人(推計)
死者数	1億人以上(推計)

大英帝国の死亡者数の推移



日本の死亡者数の推移

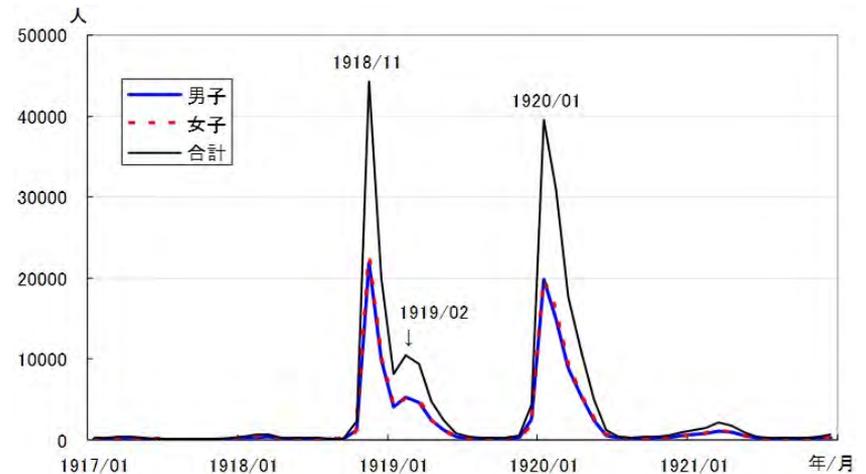


図1. インフルエンザによる死亡者数の月別推移

池田一夫, 藤谷和正, 灘岡陽子, 神谷信行, 広門雅子, 柳川義勢
 日本におけるスペインかぜの精密分析
 東京健安研七周年Ann.Rep.TokyoMetr.Inst.P.H.,56, 369-374, 2005

インフルエンザの感染

From He X et al (2020)
Nature Med 26, 672

Seasonal influenza

Estimated incubation period: 2 days
Estimated serial interval: 2-4 days

Incubation period

Primary case



Start: -2 days before onset
Peak: -1 day after onset
End: 6-8 days after onset

Symptomatic period

感染症のコンパートメント（区画）モデル

SIR モデル

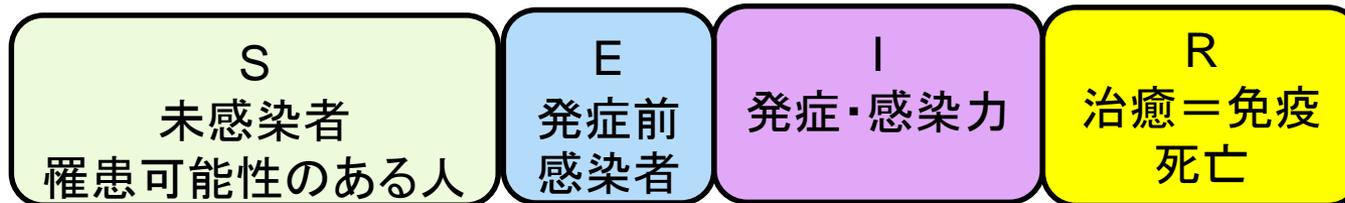
W. O. Kermack and A. G. McKendrick,
"A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics"
Proc. Roy. Soc. A115, 700-721 (1927).

人をいくつかの区画に分け、感染症がどのように広がり、どのように収束するのかを明らかにする



SEIR モデル

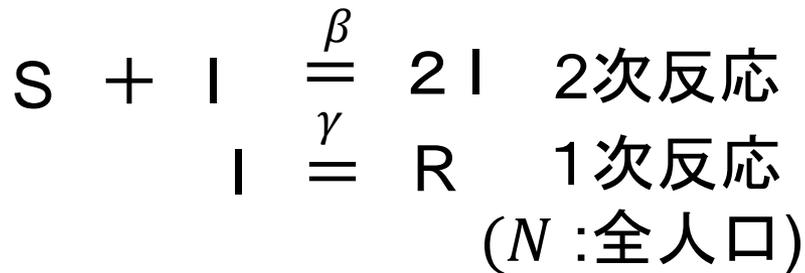
潜伏期間の人を別の区画にする



感染率の変化としてSIRモデルに取り込める

SIR モデルによる感染曲線など

“化学反応”方程式



$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI/N$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI/N - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

$\beta SI/N - \gamma I = (\beta S/N - \gamma)I$ だけ I は変化する

$\beta S/N > \gamma$ なら増加 $\beta S/N < \gamma$ なら減少

通常は、 γ^{-1} を時間の単位に取り、実効再生産数 $R = \frac{\beta S/N}{\gamma}$ を定義し、

$R > 1$ または $R < 1$ で傾向を表す

感染初期は

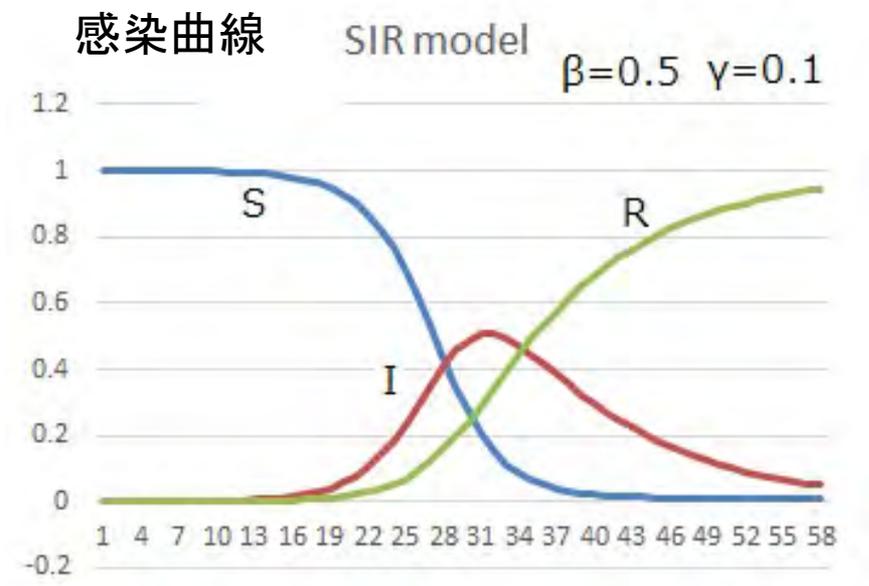
$$S = N \text{ (全人口)} \quad I, R \ll 1$$

β ウイルスの特徴
市民の行動による

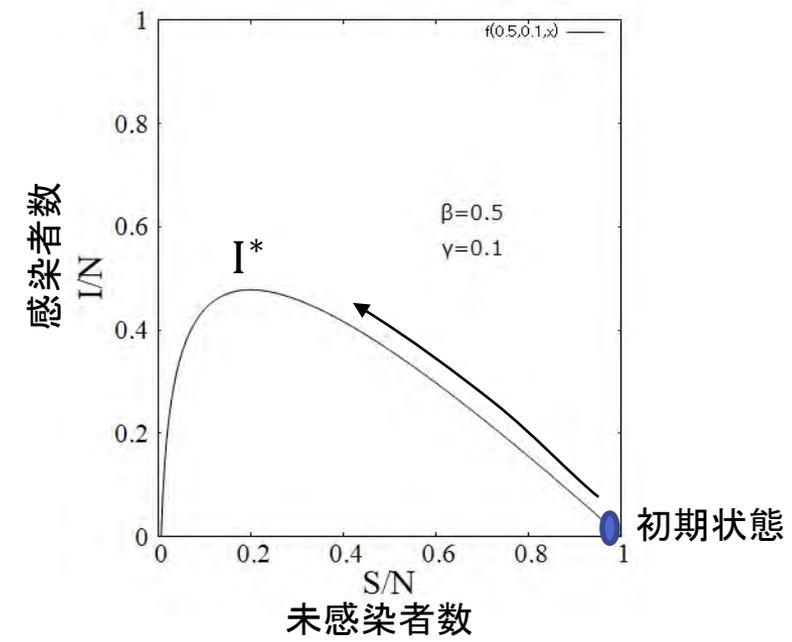
$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \quad \text{基本再生産数}$$

γ 治癒率 + 死亡率

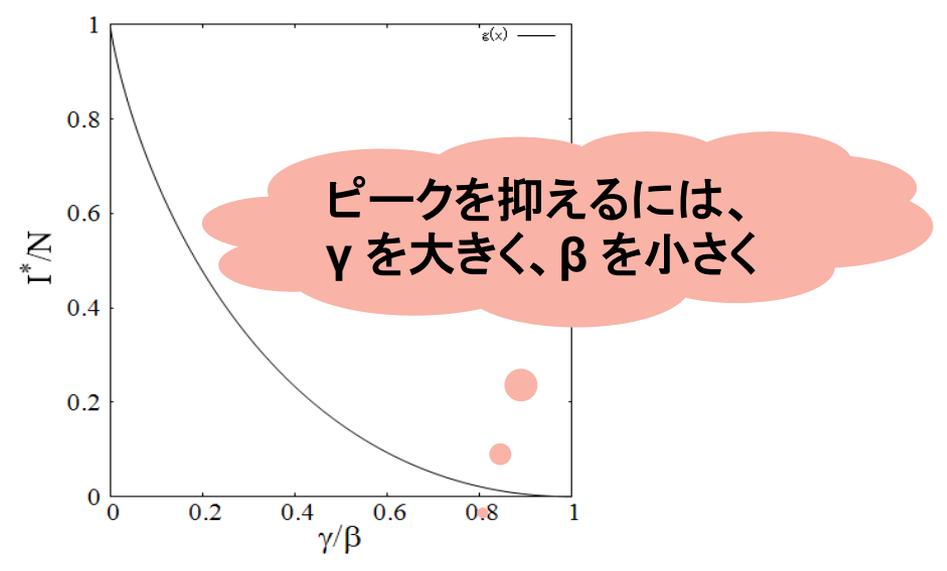
SIR モデルによる感染曲線など



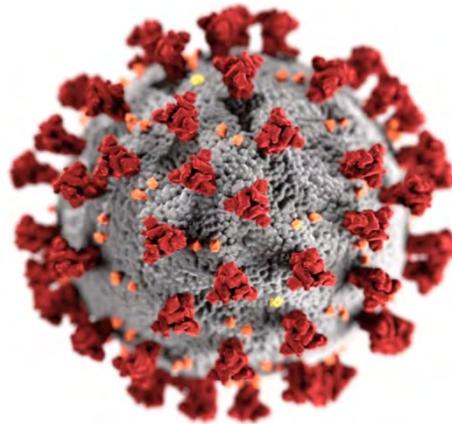
S-I 曲線



ピークは γ/β で決まる



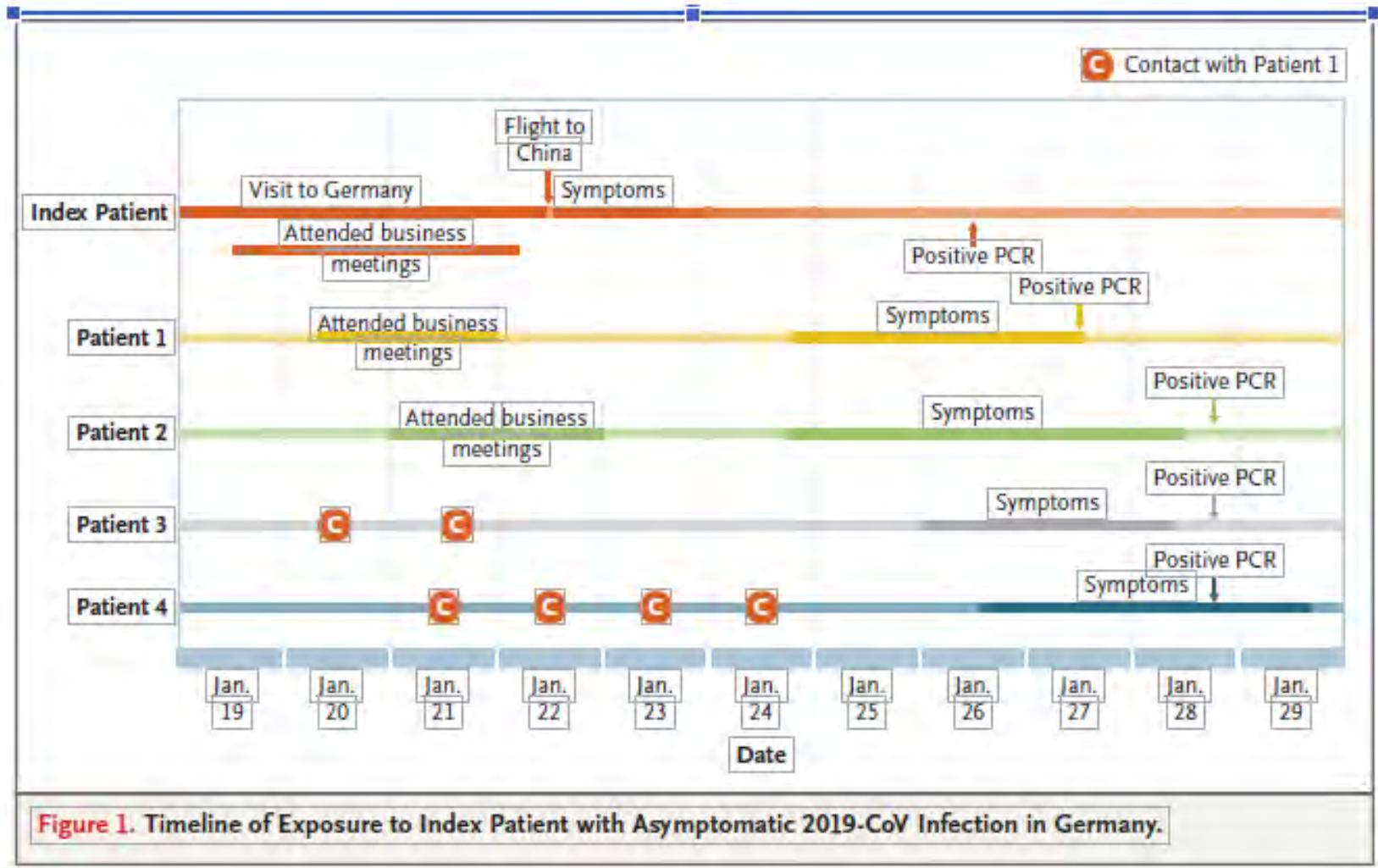
2. COVID-19の特徴



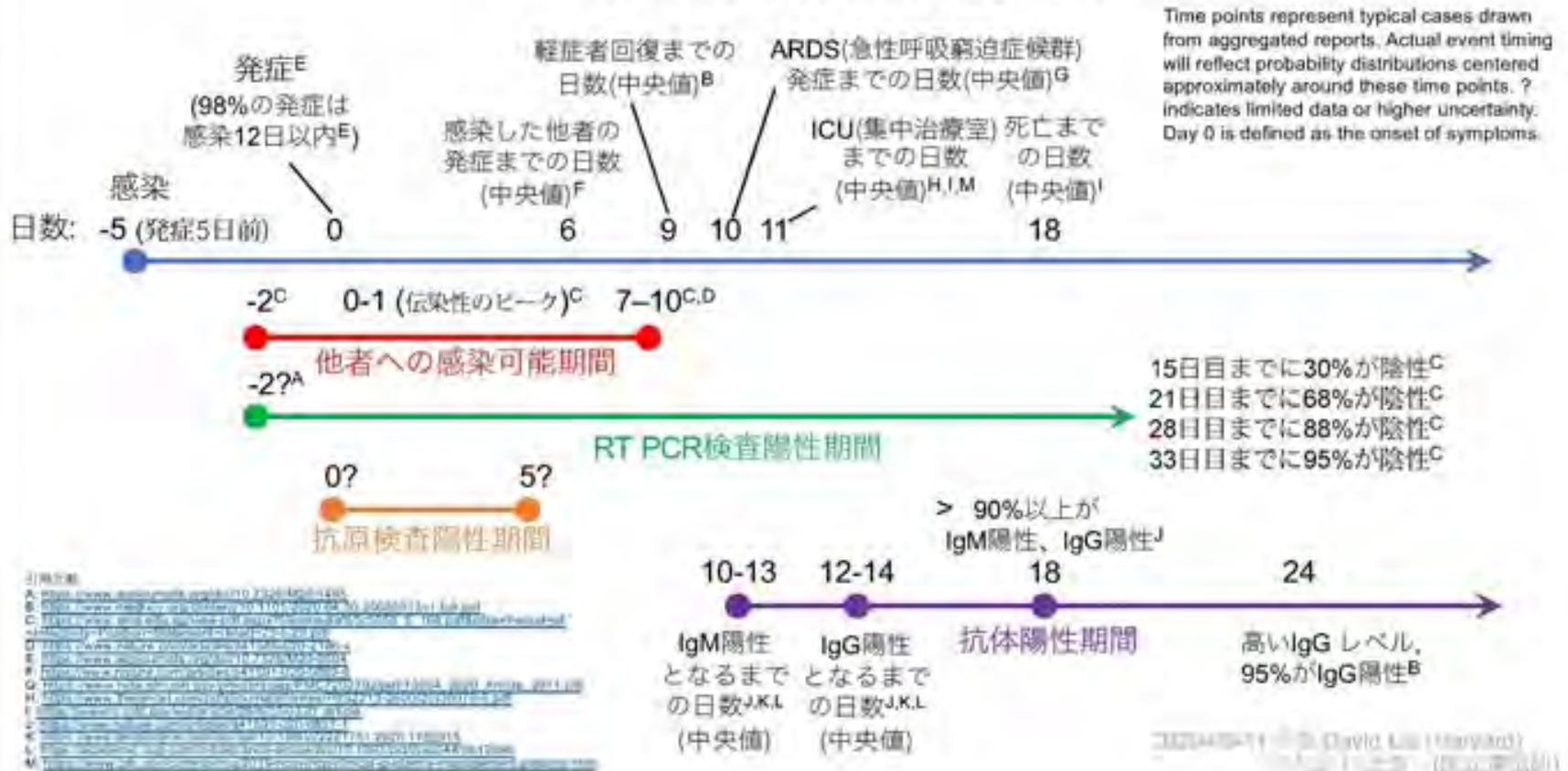
SARS-CoV2

無症状状態での感染の最初の例

C Rother et al, NEJM 382,970 (2020)



COVID-19 症状の時間経過



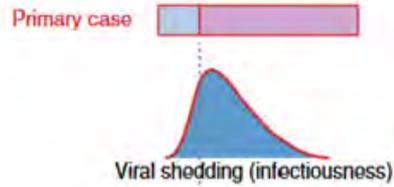
David R. Liu on Twitter

川上浩一(国立遺伝研) 訳

感染期間の比較

From He X et al (2020)
Nature Med 26, 672

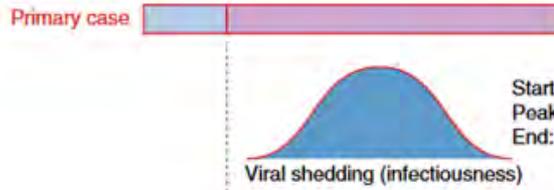
Seasonal influenza



Estimated incubation period: 2 days
Estimated serial interval: 2-4 days

Start: ~2 days before onset
Peak: ~1 day after onset
End: 6-8 days after onset

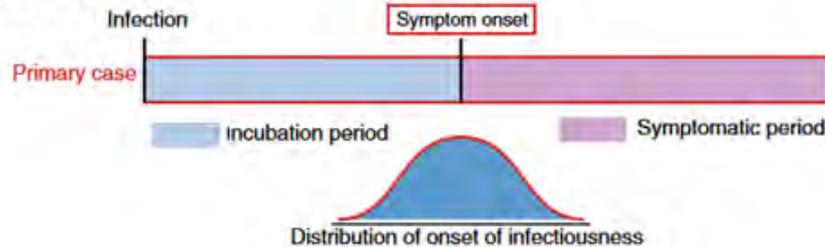
SARS 2003



Estimated incubation period: 4-5 days
Estimated serial interval: 10-11 days

Start: after symptom onset
Peak: ~10 days after onset
End: weeks after onset

COVID-19

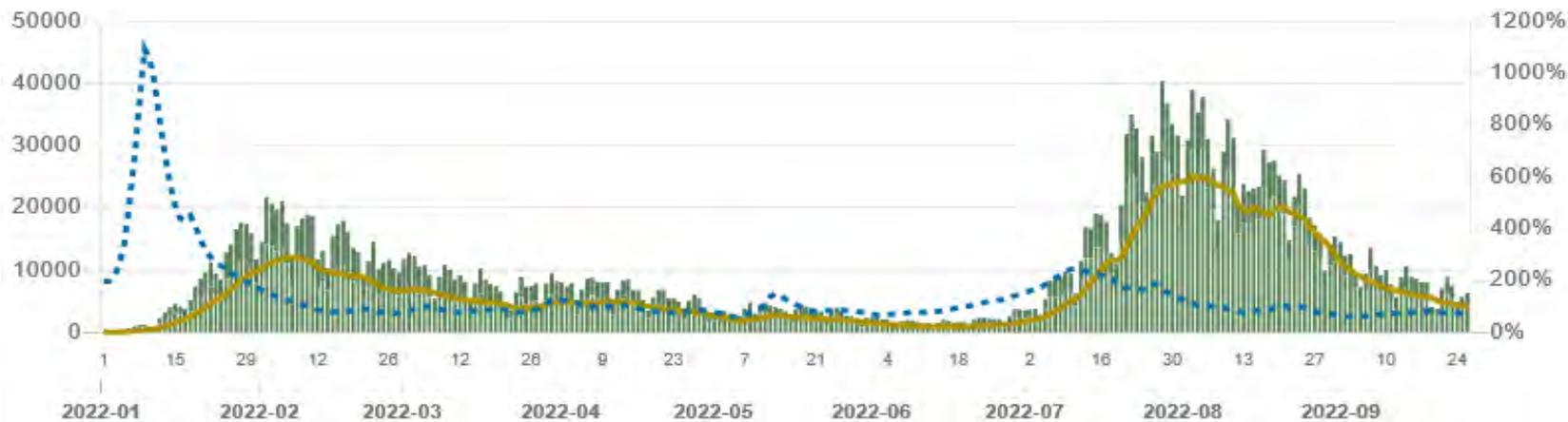


Oxford University

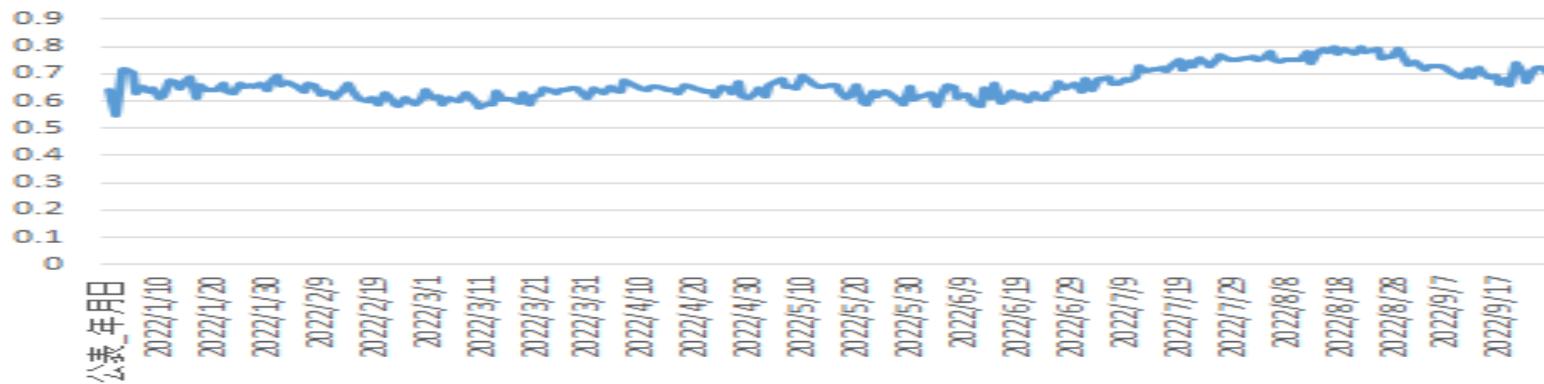
Presymptomatic	46%
Symptomatic	38%
Asymptomatic	10%
Other	6%

From Ferretti L et al (2020)
Science 368,6491

感染経路判明者/不明者数 東京都(2022/1/1~9/26)



経路不明者率



考慮すべきCOVID-19の性質

- PCR検査により感染者を特定できる
- 潜伏期間が長く、発症前に感染力を持つ
- 無症状感染者が多い

・豊中の小学校の例(2021年4月)

875 人検査12名陽性、内11名無症状

- 無症状感染者も、感染力を持つ
- 感染経路不明者が多い
- 波打つ感染曲線

日本を含め世界中で
用いられているが、

SIR・SEIRモデルでは、正しく表せない！！

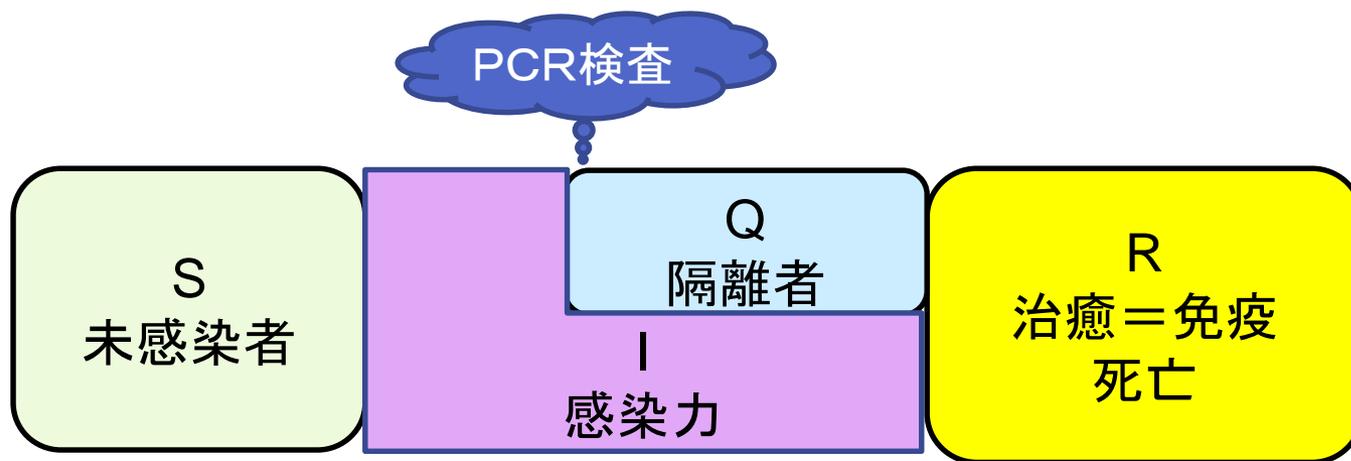
適切なコンパートメントは何か？

3.新しいコンパートメントモデル(1)

SIQR モデル

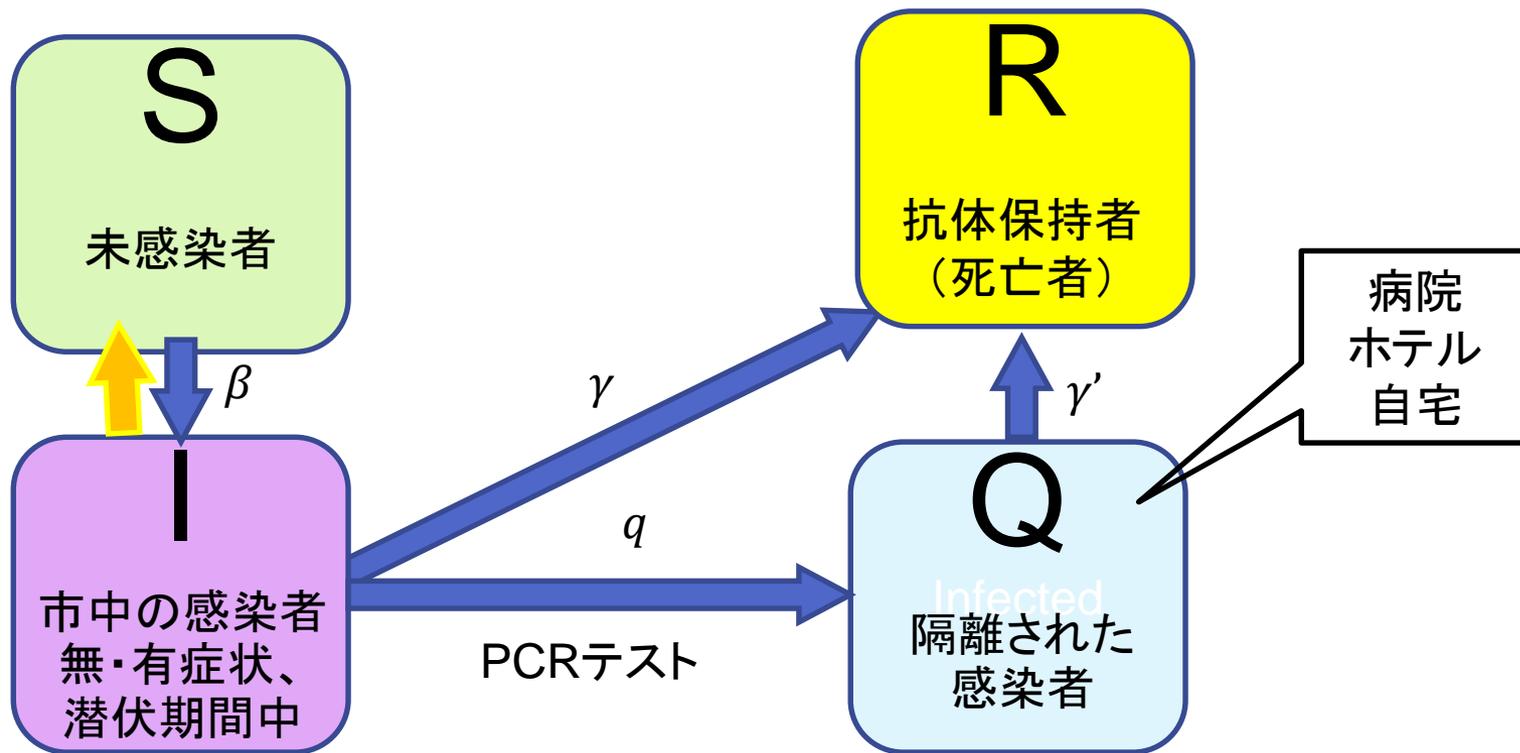
隔離された人は感染させない

T.O: 物性研究電子版8,082101(2020)
IDM 5, 691(2020)
PhysicaA 564, 125564 (2021)



日毎陽性者数と市中感染者数の関係が分かる

SIQR モデル



β : 感染確率 * 接触率

γ, γ' : 治癒率

q : 隔離率

PCR テスト: 治療のための判断としてやるのか
無症状者を含め隔離のためにやるのか

基本方程式

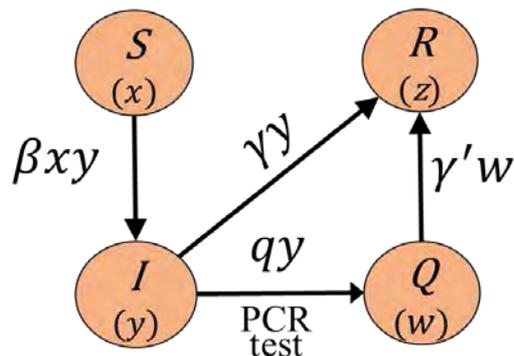
$$x = \frac{S}{N}, y = \frac{I}{N}, w = \frac{Q}{N}, z = \frac{R}{N} \quad (N : \text{population})$$

$$\frac{dx}{dt} = -\beta xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta xy - qy - \gamma y$$

$$\frac{dw}{dt} = qy - \gamma' w$$

$$\frac{dz}{dt} = \gamma y + \gamma' w$$



- ◆ β, q depend on Policy
- ◆ γ, γ' Medication
- ◆ β can include vaccination effect
- ◆ Time unit: day
- ◆ Daily confirmed new cases qyN



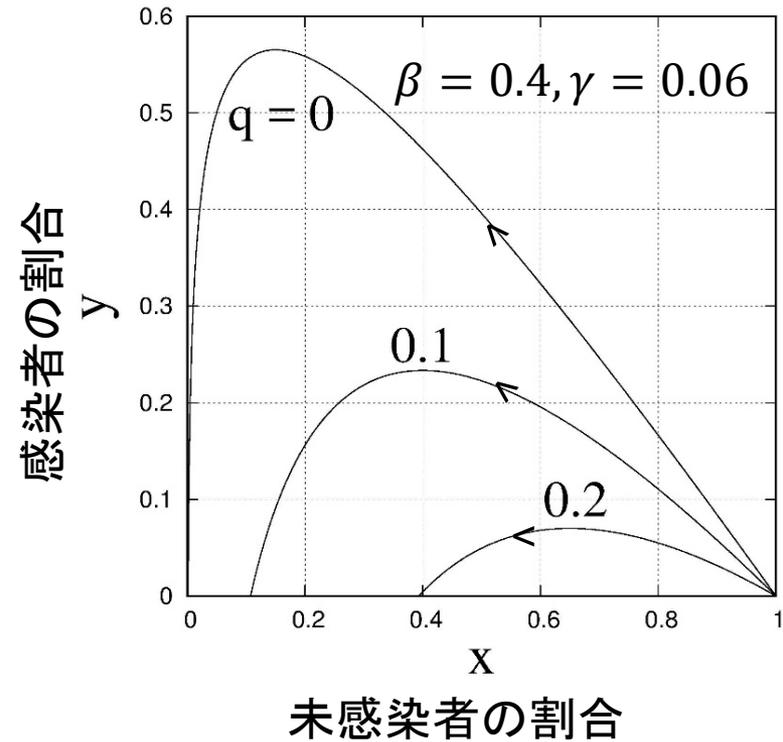
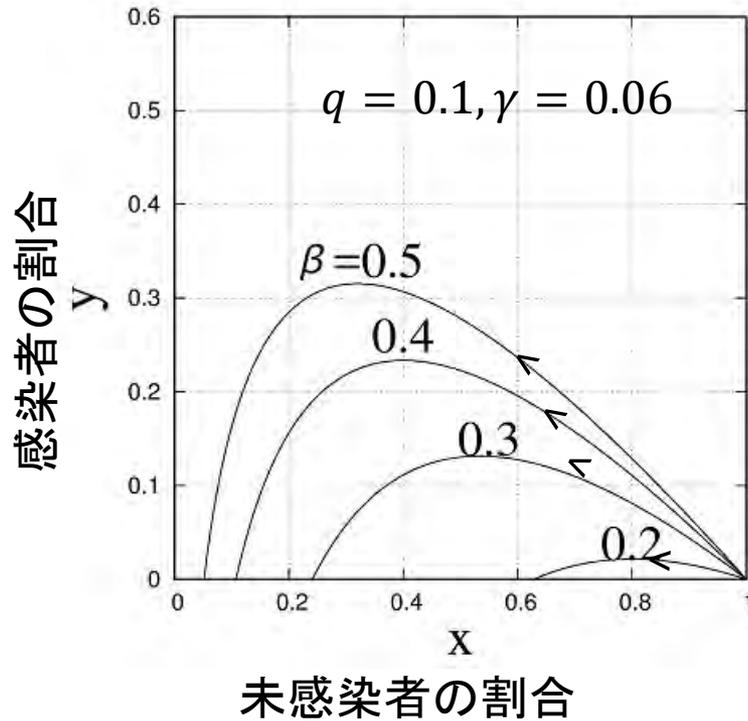
SIR モデル ($\gamma = \gamma' \quad y + w \rightarrow y$)

基本的性質

1. 感染者数 vs 未感染者数

$$\frac{dy}{dx} = -1 + \frac{q + \gamma}{\beta x} \Rightarrow y = 1 - x + \frac{q + \gamma}{\beta} \ln x$$

初期条件: $x = 1, y = 0$

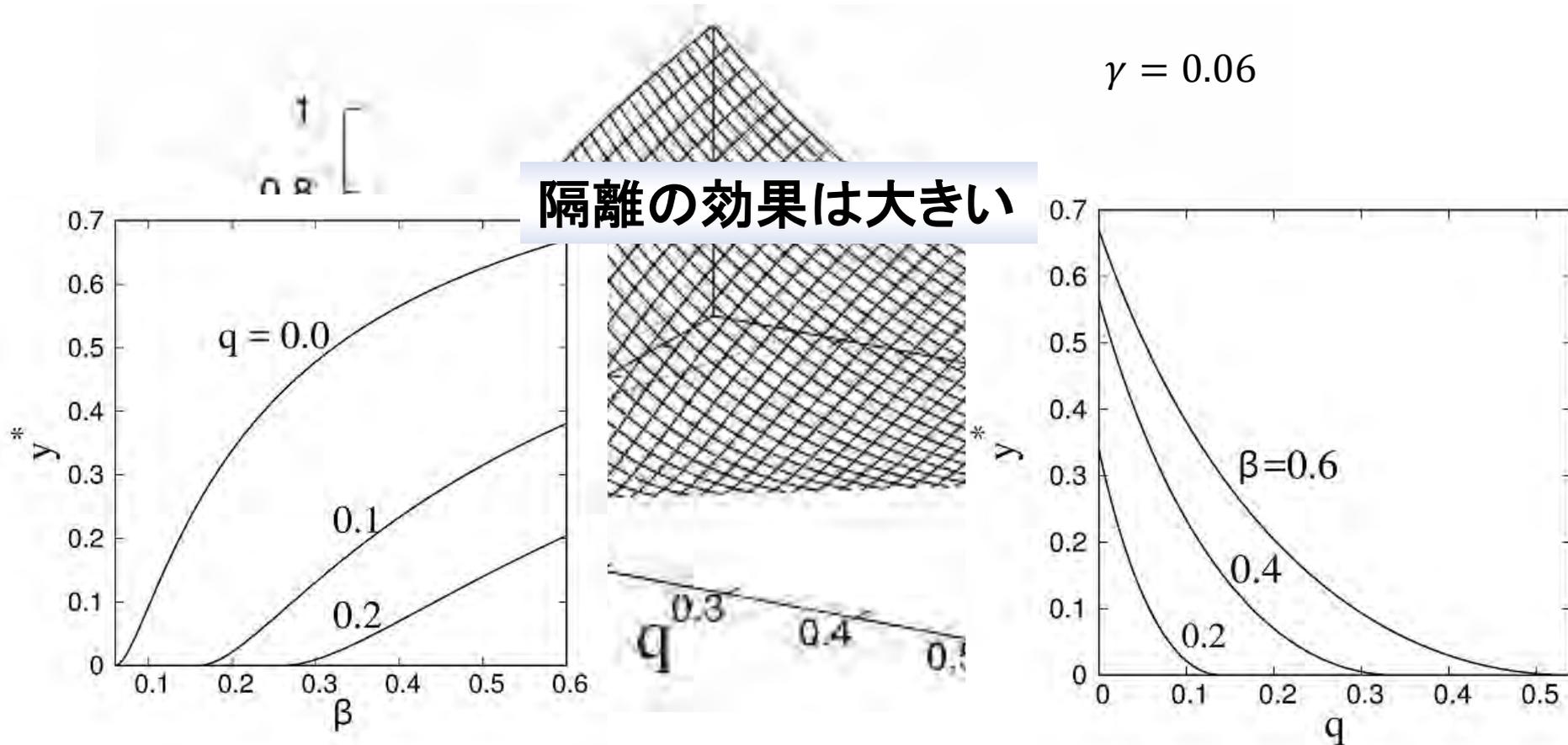


基本的性質

2. ピークの位置・高さ

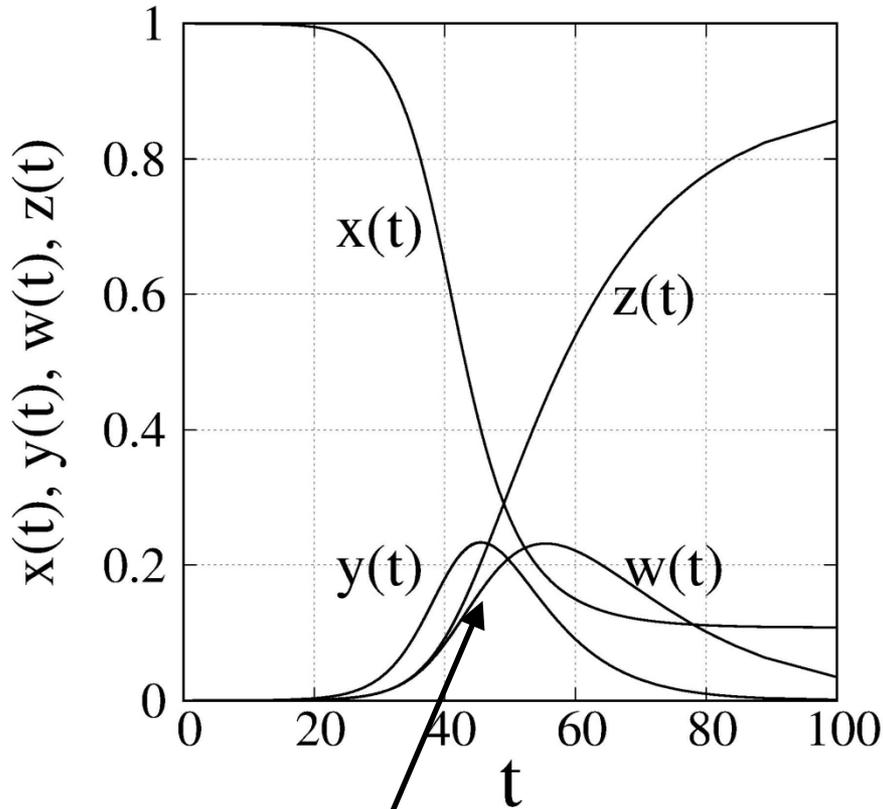
$$x^* = \frac{q + \gamma}{\beta}, \quad y^* = 1 - \frac{q + \gamma}{\beta} + \frac{q + \gamma}{\beta} \ln \frac{q + \gamma}{\beta}$$

$$\gamma = 0.06$$

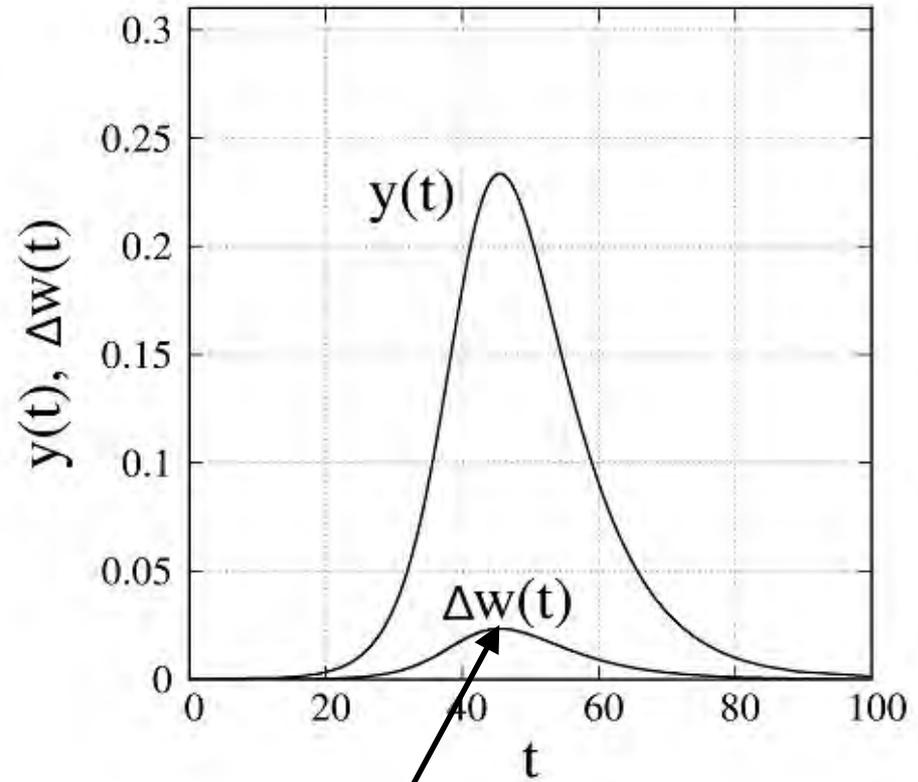


感染（厳密解）の特徴

$\beta = 0.4, q = 0.1, \gamma = \gamma' = 0.06$ TO:Physica A564, 125564(2021)



感染者数と入院者数の
ピークがずれる



感染者数は日ごと陽性
者数の $1/q$ 倍多い

Expected utility theory

Parameter for lockdown measure a : $\beta \equiv (1 - a)\beta_0$

Parameter for quarantine measure q

Measure $M = M(a, q)$ Cost function $C(a, q)$

To minimize $C(a, q)$ for a given M , minimize $F(\mu, a, q)$

$$F(\mu, a, q) = C(a, q) - \mu[M - M(a, q)]$$

μ : Lagrange multiplier

$$\frac{\partial F}{\partial a} = 0,$$

$$\frac{\partial F}{\partial q} = 0,$$

$$\frac{\partial F}{\partial \mu} = 0$$

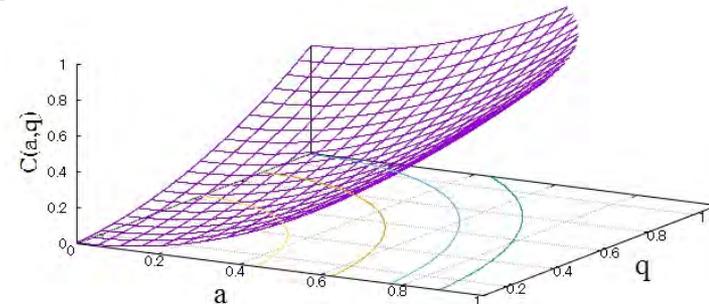
Example for $C(a, q)$

$$C(a, q) = a^2 + k \left(\frac{q}{\beta_0} \right)^2$$

Economic Cost

Medical Cost

Relative importance



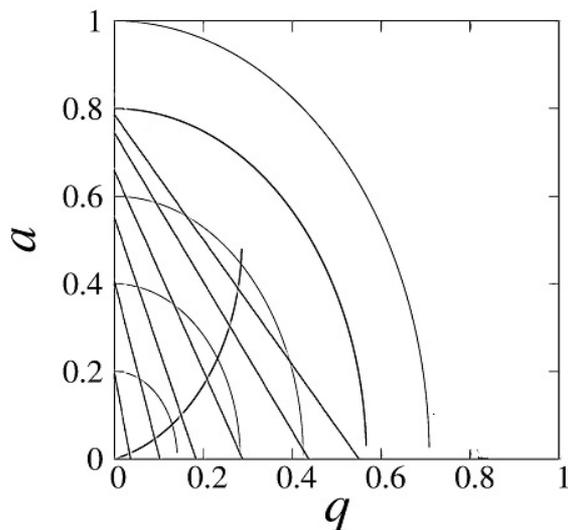
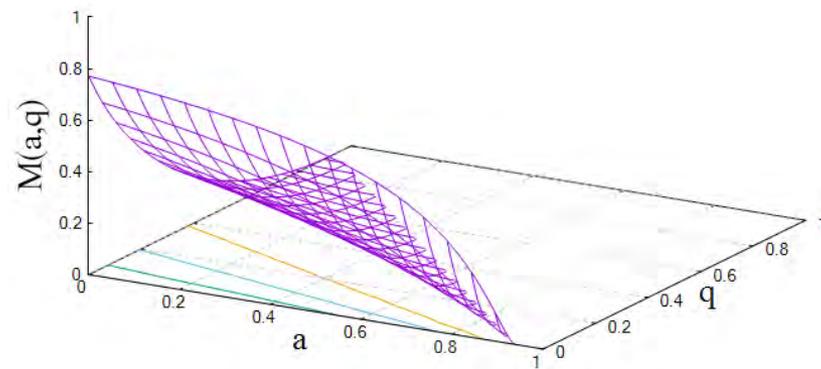
To lower the epidemic peak

$$M(a, q) = 1 - \frac{q + \gamma}{(1 - a)\beta_0} + \frac{q + \gamma}{(1 - a)\beta_0} \ln \frac{q + \gamma}{(1 - a)\beta_0}$$

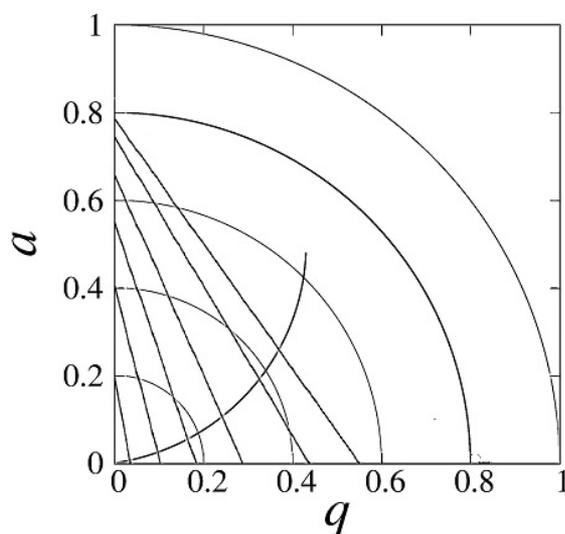
$$C(a, q) = a^2 + k \left(\frac{q}{\beta_0} \right)^2$$

$$a^*(1 - a^*)\beta_0^2 = kq^*(q^* + \gamma)$$

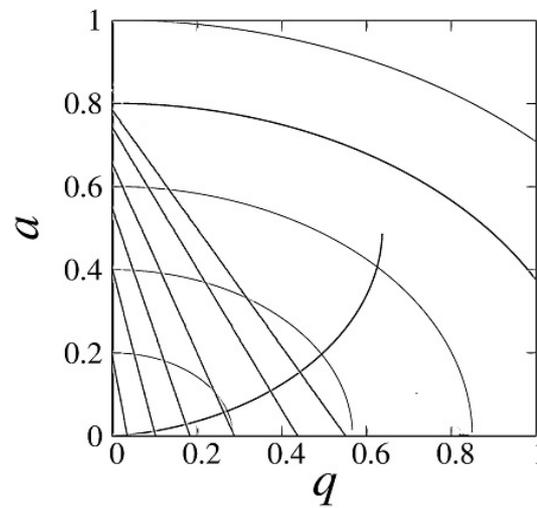
$$\frac{\gamma}{\beta_0} = 0.06$$



$k = 2$



$k = 1$



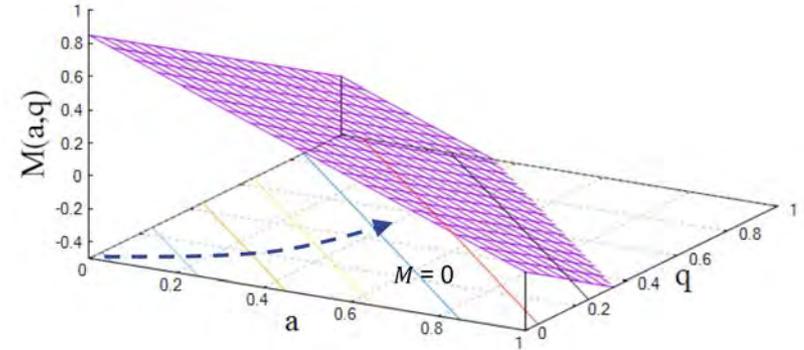
$k = 0.5$

To accelerate the convergence

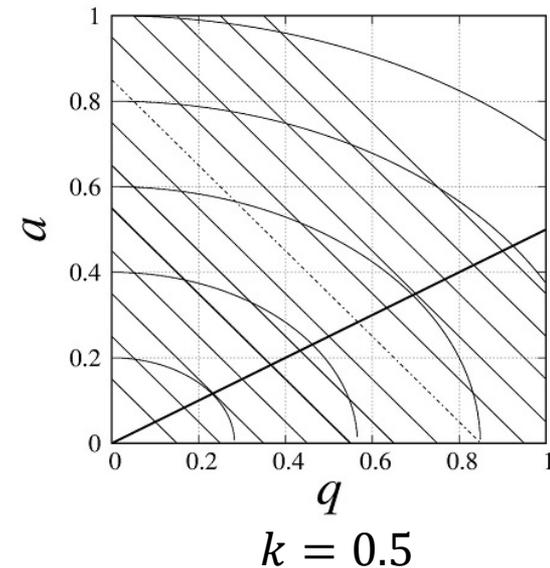
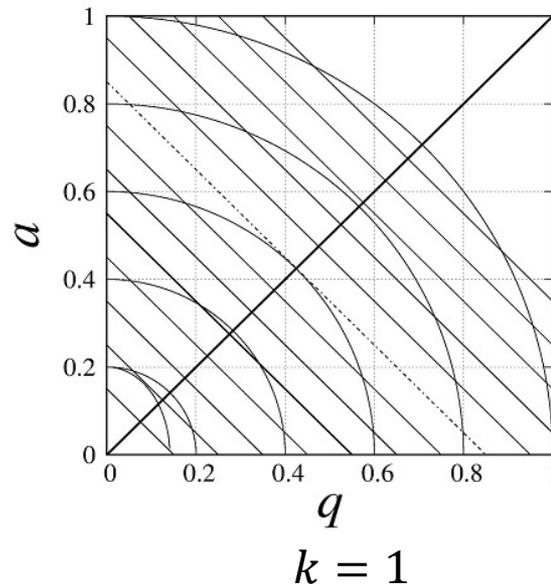
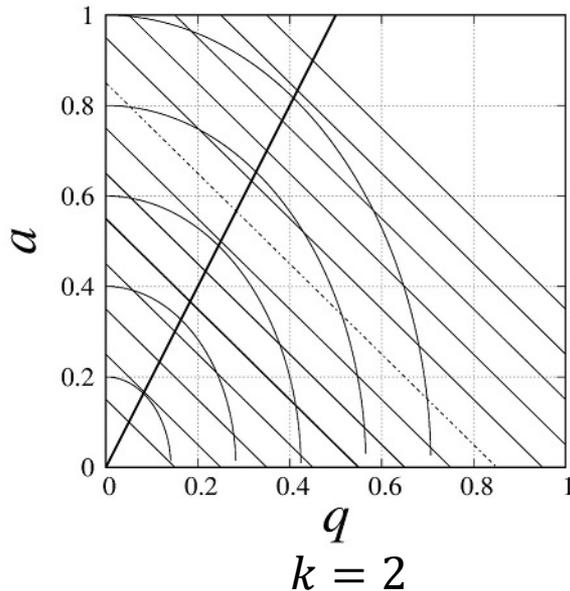
$$M(a, q) = (1 - a)\beta_0 - q - \gamma$$

$$C(a, q) = a^2 + k \left(\frac{q}{\beta_0} \right)^2$$

$$a^* = k \frac{q^*}{\beta_0}$$



$$\frac{\gamma}{\beta_0} = 0.06$$

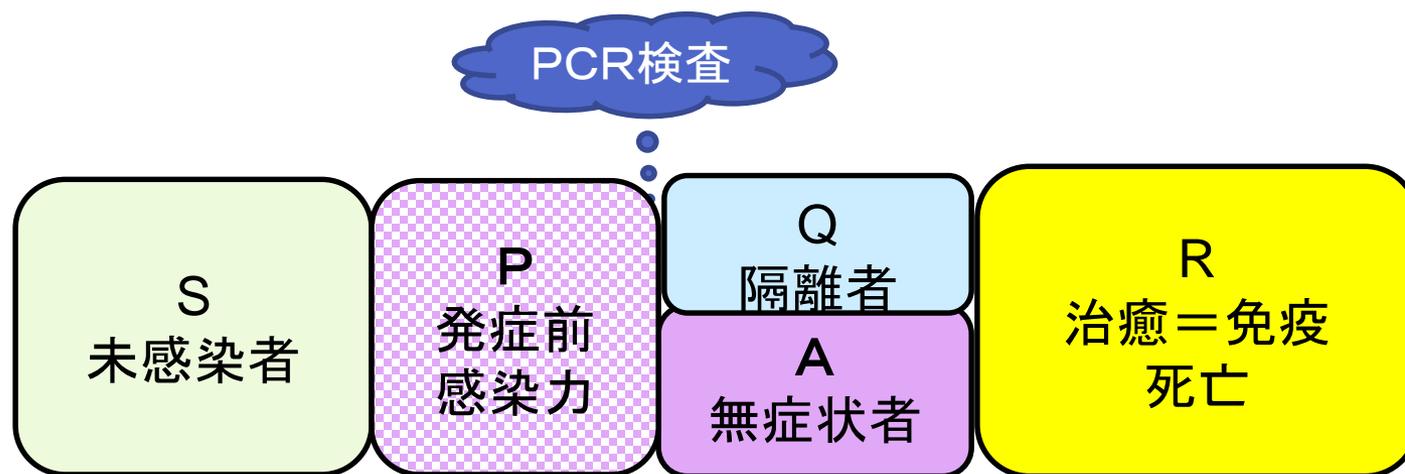


4.新しいコンパートメントモデル(2)

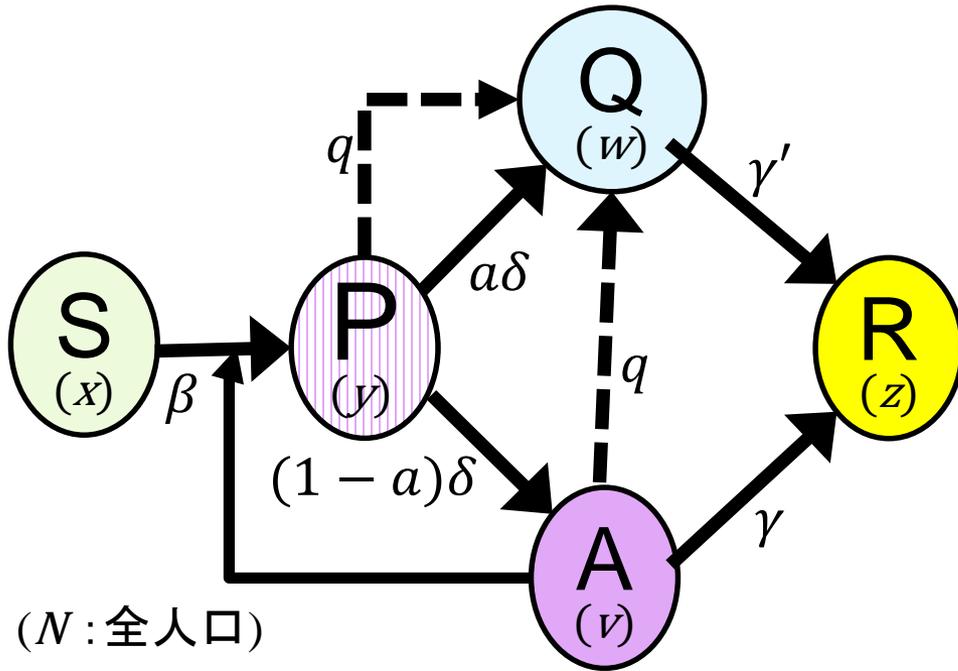
SPAQR モデル

無症状者による感染にも着目

TO: Scientific Reports **13**, 5409 (2023)



感染経路不明者数と発症率・市中感染者数の関係が分かる



$$x = \frac{S}{N}, \quad y = \frac{P}{N}, \quad v = \frac{A}{N}, \quad w = \frac{Q}{N}, \quad z = \frac{R}{N}$$

β	感染係数	q	発症前/無症状者検査隔離率
δ	P→A・Q遷移率	γ	無症状者治癒率
a	発症率	γ'	隔離者治癒率

Basic equations

$$\frac{dx}{dt} = -\beta x(y + v)$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta x(y + v) - qy - \delta y$$

$$\frac{dv}{dt} = (1 - a)\delta y - qv - \gamma v$$

$$\frac{dw}{dt} = a\delta y + qy + qv - \gamma'w$$

$$\frac{dz}{dt} = \gamma v + \gamma'w$$

$$x + y + v + w + z = 1$$

日毎新規隔離者数 $\Delta Q/N = a\delta y + qy + qv$

感染力を持つ感染者数 $\mathfrak{S}/N = y + v \equiv \mathcal{F}\Delta Q/N$

隔離者数 $Q(t)$

感染経路不明者の割合 $f = \frac{(1-a)y+v}{y+v}$

パラメータ

$$a = 0.75$$

$$\beta = 0.2 \sim 0.4$$

$$\gamma = 0.13$$

$$\gamma' = 0.1$$

$$\delta = 0.2$$

$$q = 0 \sim 0.2$$

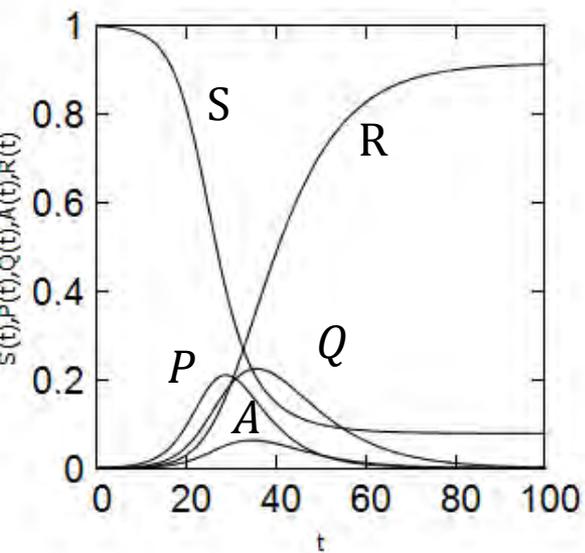
初期条件 $x = 0.999$
 $y = 0.001$

$$v = w = z = 0$$

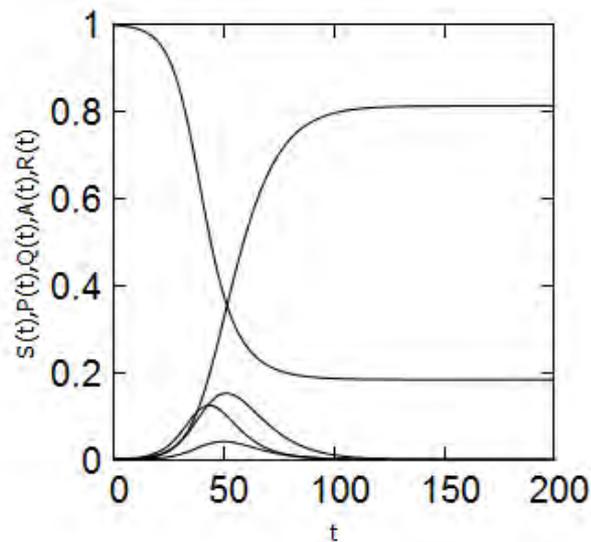
感染曲線

$q = 0$ 対策としてのPCR 検査なし

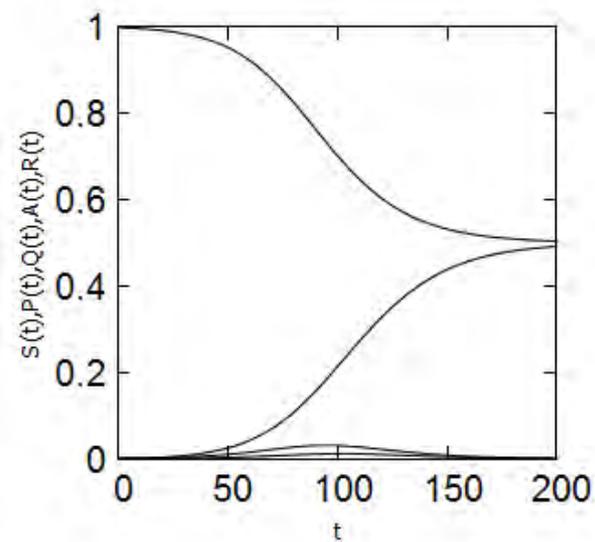
$\beta = 0.4$



$\beta = 0.3$



$\beta = 0.2$

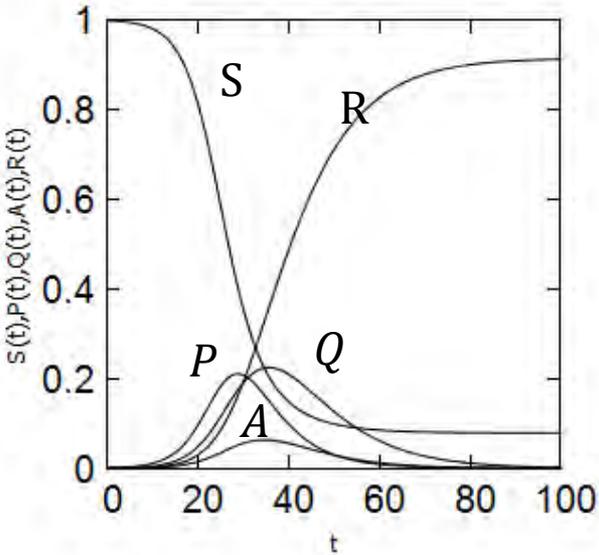


行動自粛

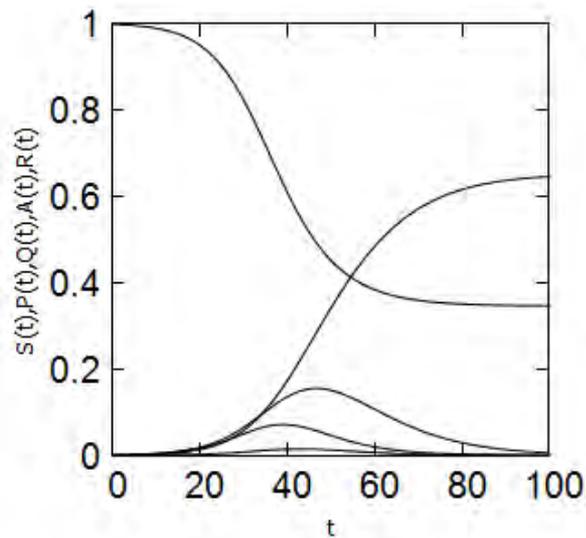
感染曲線

$\beta = 0.4$ 弱い行動自粛

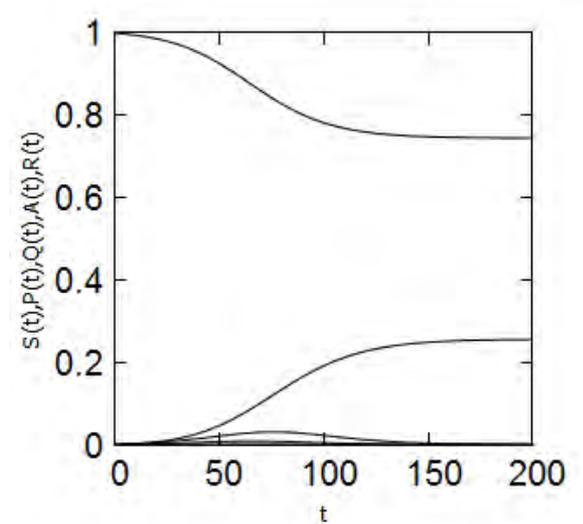
$q = 0$



$q = 0.1$



$q = 0.2$

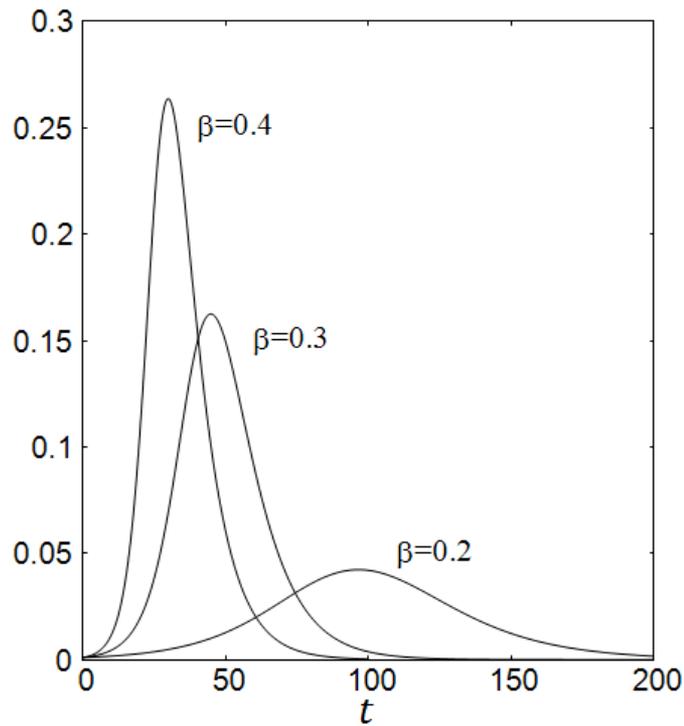


PCR 検査強化

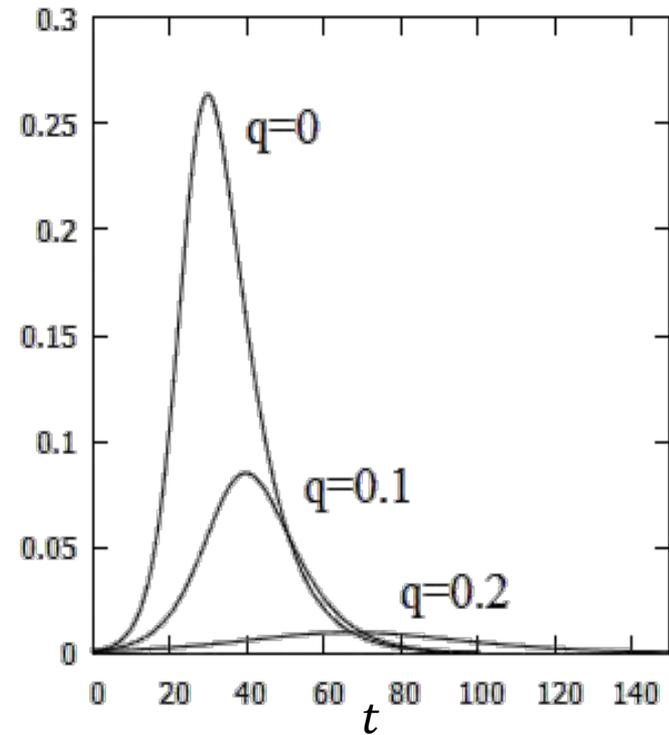
市中の感染力をもつ感染者数

$$P + A$$

$$q = 0$$

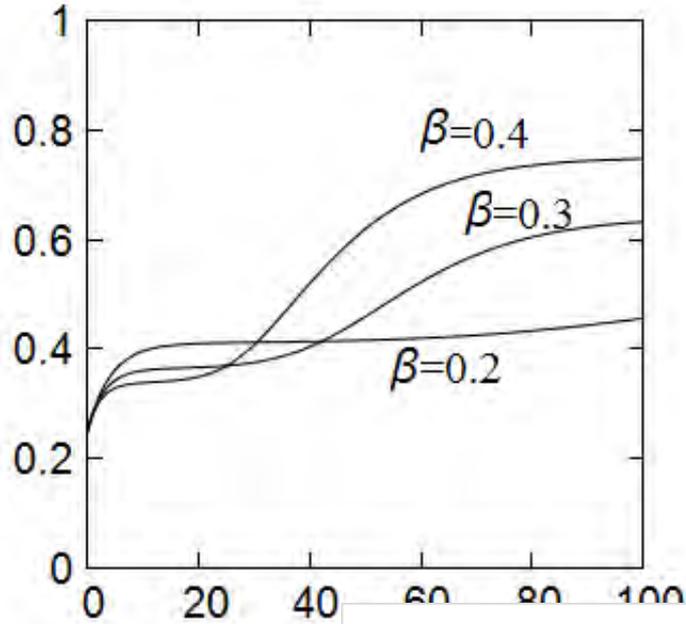


$$\beta = 0.4$$

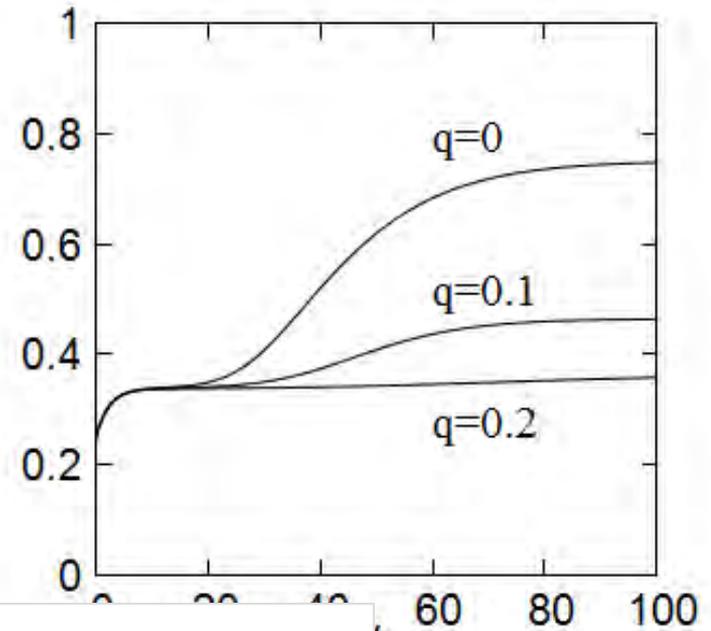


感染経路不明者の割合

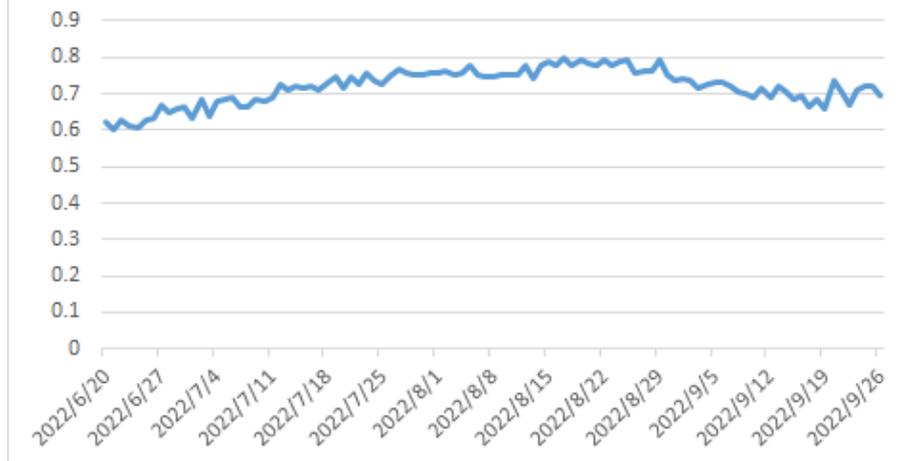
$q = 0$



$\beta = 0.4$

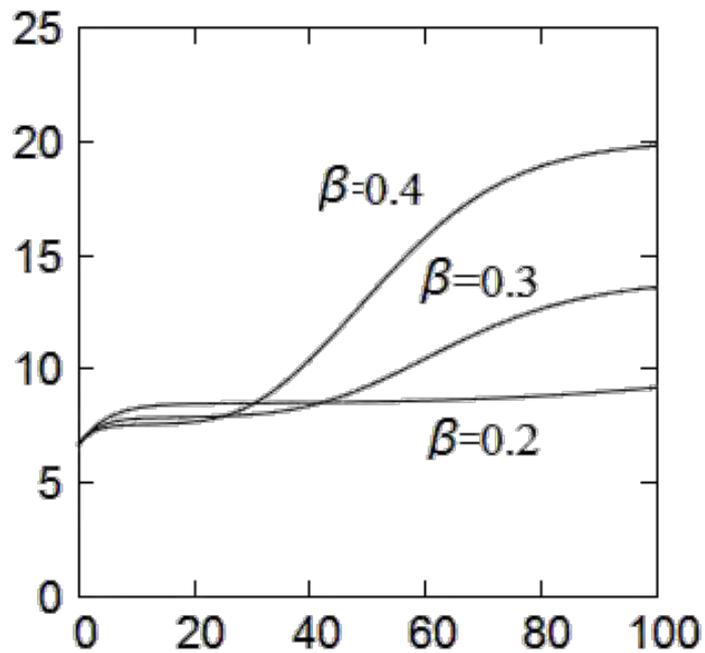


東京都経路不明者率 (2022/6/20~9/26)

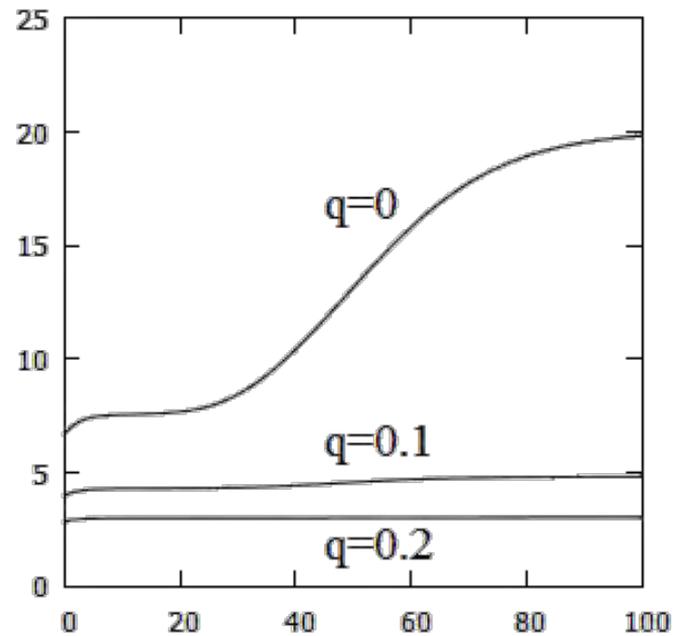


市中感染者数/日々陽性者数

$q = 0$



$\beta = 0.4$



SPAQRモデルから分かること

1. q の効果大

発症前/無症状感染者の検査による発見・隔離が重要

⇐日本では、検査は主に有症状者がコロナに感染しているかどうかの判断するために用いられ、パンデミック対策としては用いられていない

2. 感染経路不明者の割合の活用

発症率や市中感染者と新規陽性者数の関係が推定できる

5. 他の話題

感染状況の分類

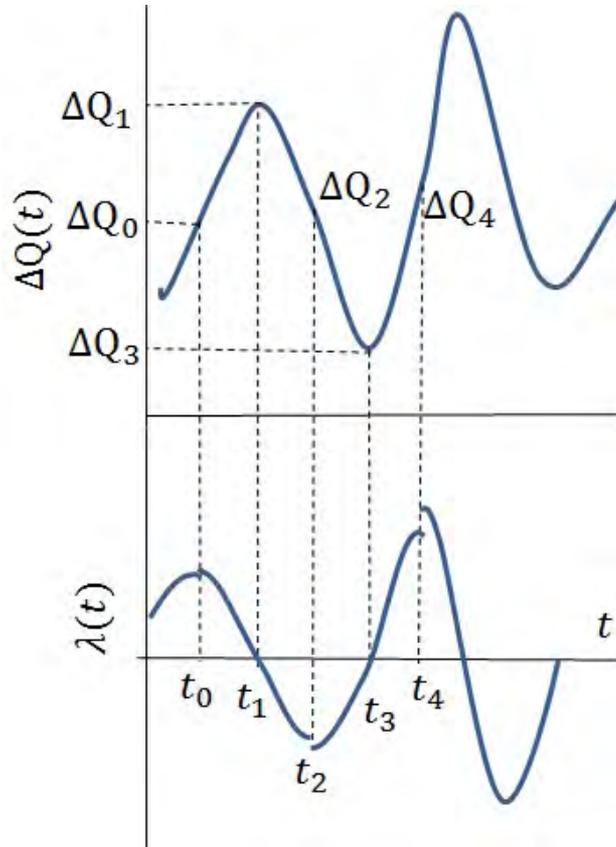
感染曲線の振動の原因

日本の政策の検証

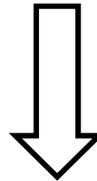
感染状況の分類

T.O & R. Suda: Journal of Clinical Trials (2021)

感染曲線(日ごと陽性者数)



ΔQ の変曲点—極値—
変曲点で区間に分ける



増減率

$$\lambda(t) = \frac{d \log \Delta Q(t)}{dt}$$

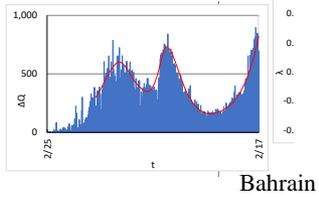
を各区間で2次関数で近似

ΔQの連続性を要請
各区間で exp(3次関数)



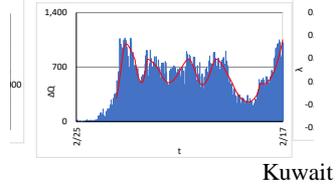
(a) Trend I : Stage 1

(a1) I-1₃



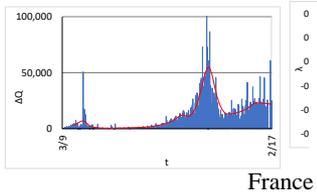
(b) Trend I : Stage 3

(b1) I-3₅



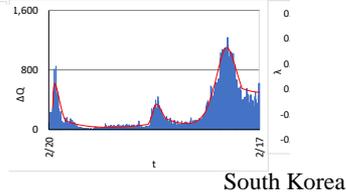
(c) Trend S : Stage 2

(c1) S-2₃



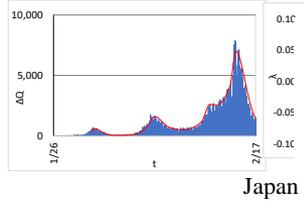
(d) Trend S : Stage 4

(d1) S-4₃

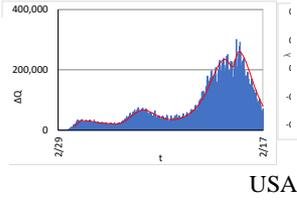


(e) Trend D : Stage 3

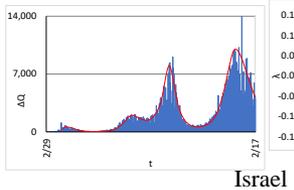
(e1) D-3₃



(e2) D-3₃

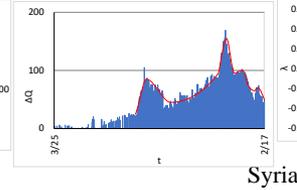


(e2) D-3₃



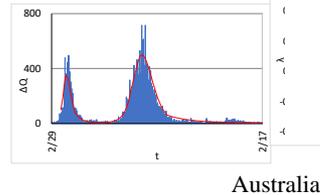
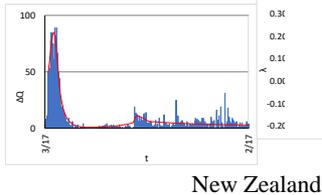
(f) Trend D : Stage 5

(f1) D-5₂



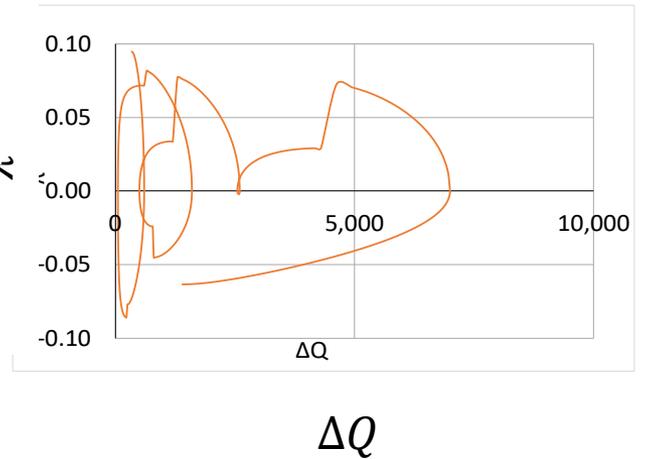
(g) Trend C : Stage 4

(g1) C-4₂

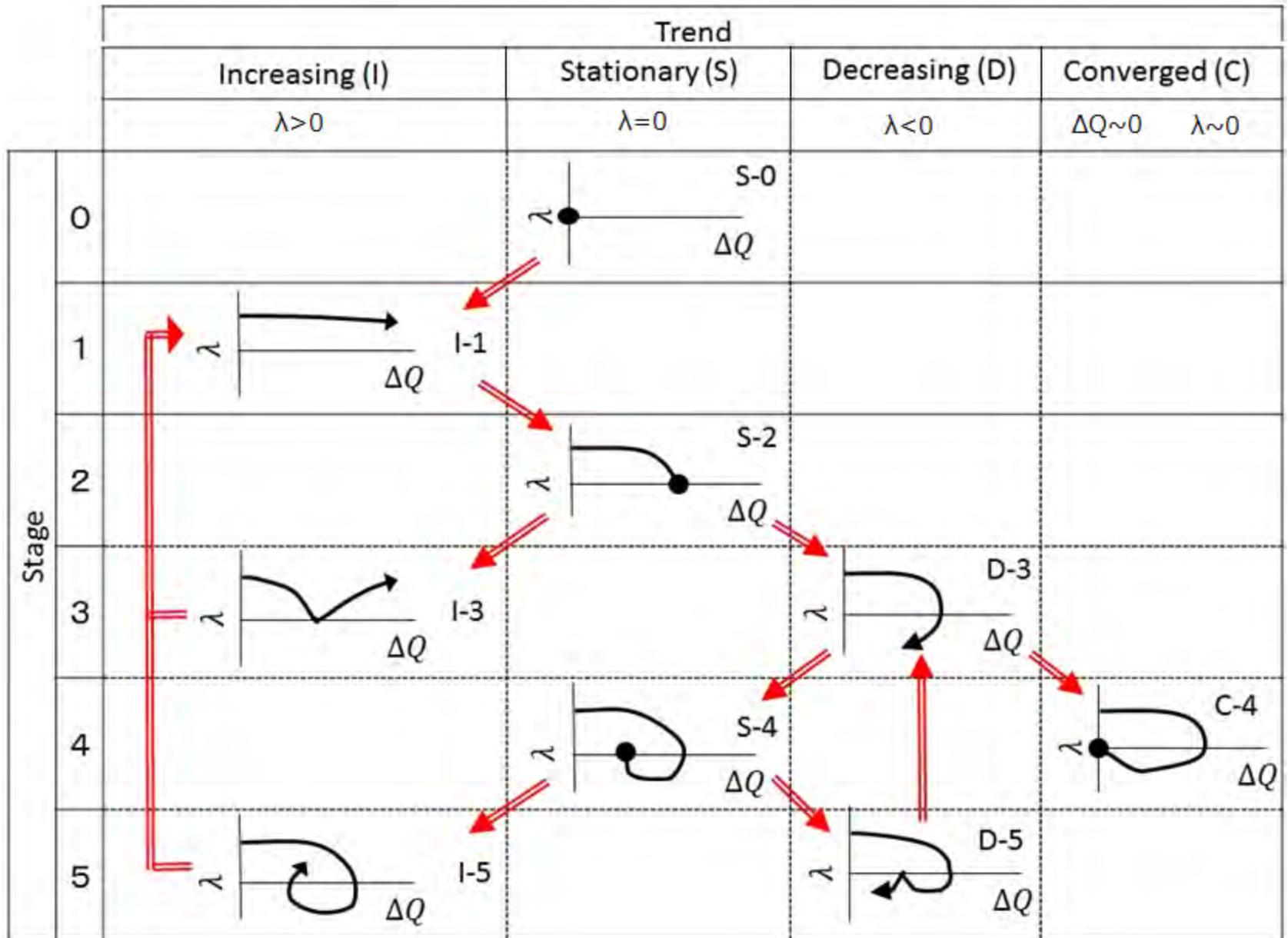


感染状況図

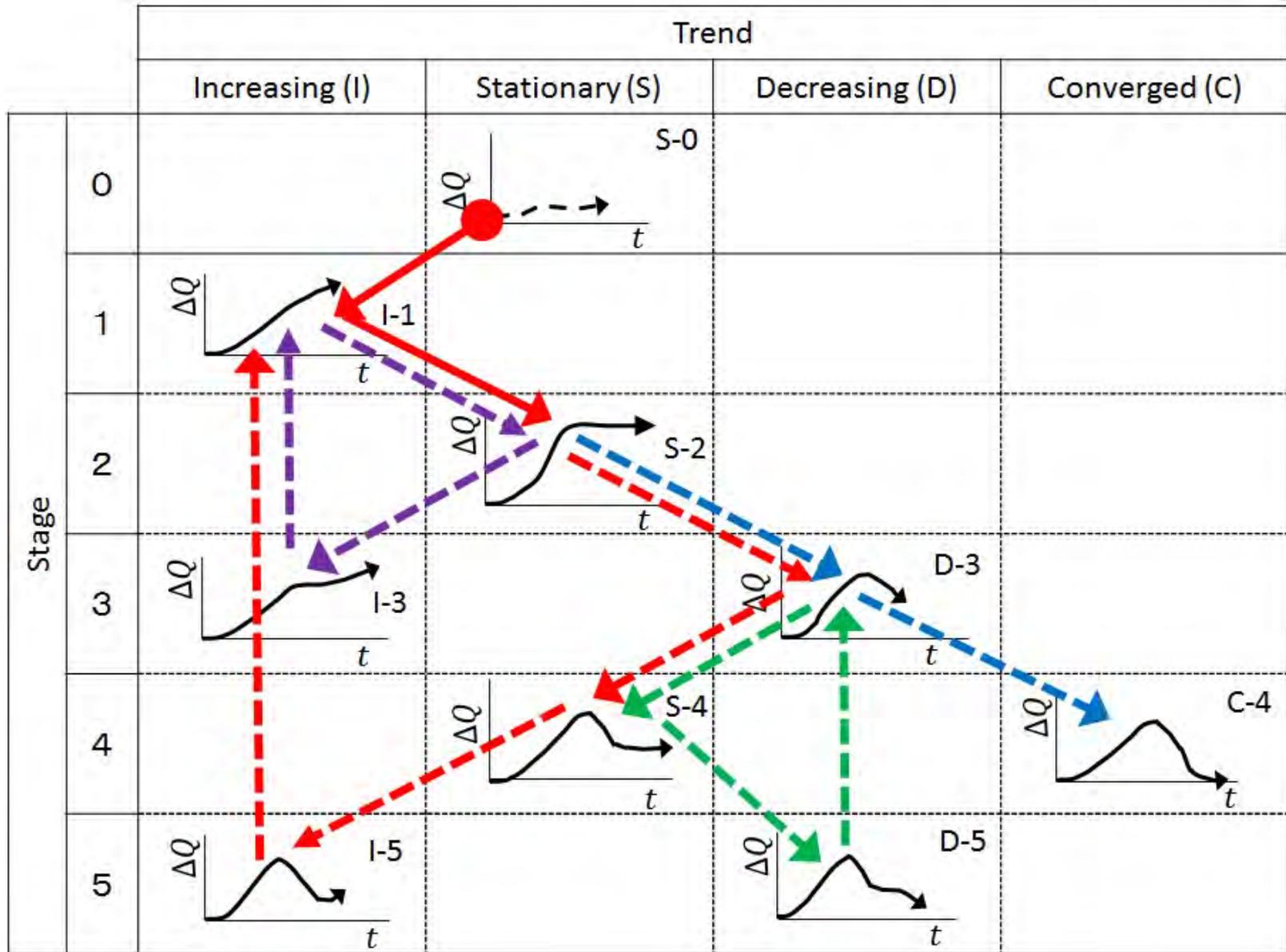
増減率を感染者数の関数として表す



感染状況の分類 T - S_n



日毎新規陽性者数 $T - S_n$

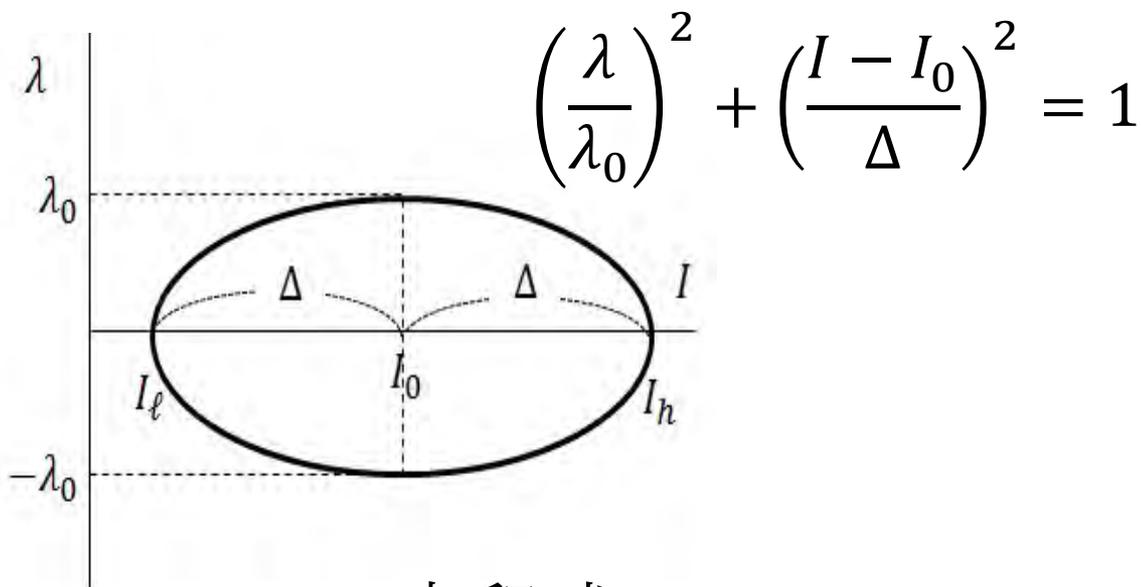
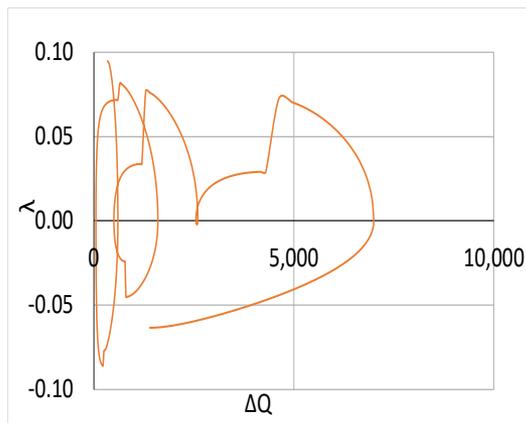
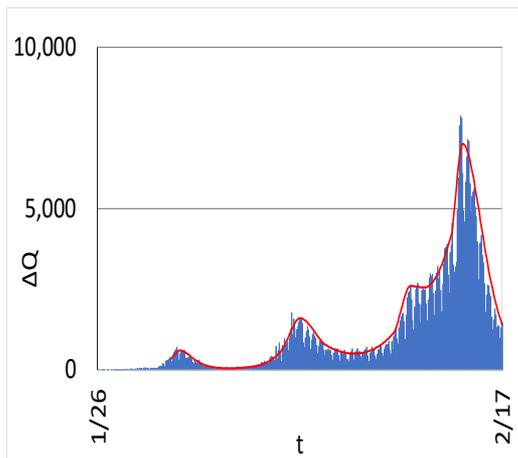


感染曲線の振動

T.O: Scientific Reports11, 1936(2021)

PhysicaA573, 125925(2021)

増減率 λ と $\Delta Q(I)$ は強く相関している



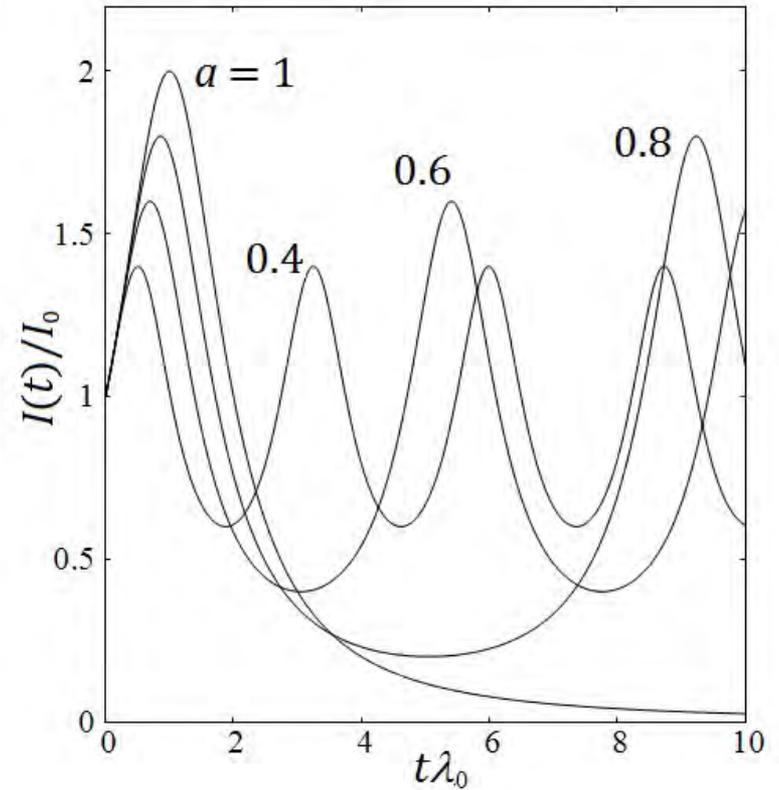
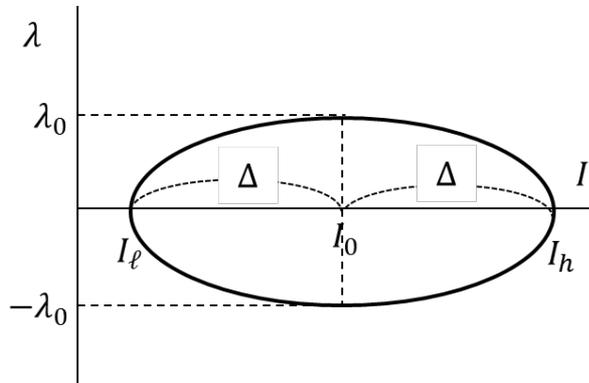
$I(t)$ の方程式

$$\frac{dI(t)}{dt} = \lambda(I)I(t)$$

厳密に解ける

$a = \Delta/I_0$ の値で様子が異なる

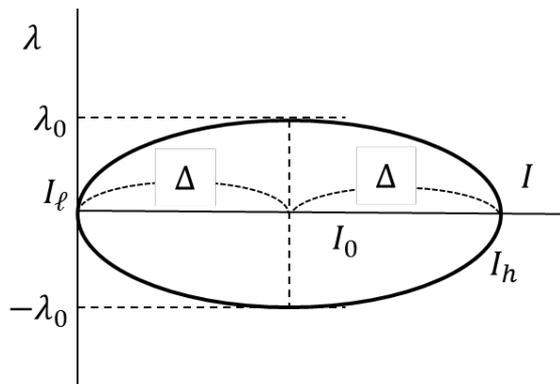
$a < 1$: 振動



- I_h と I_ℓ の間を振動
- 周期は

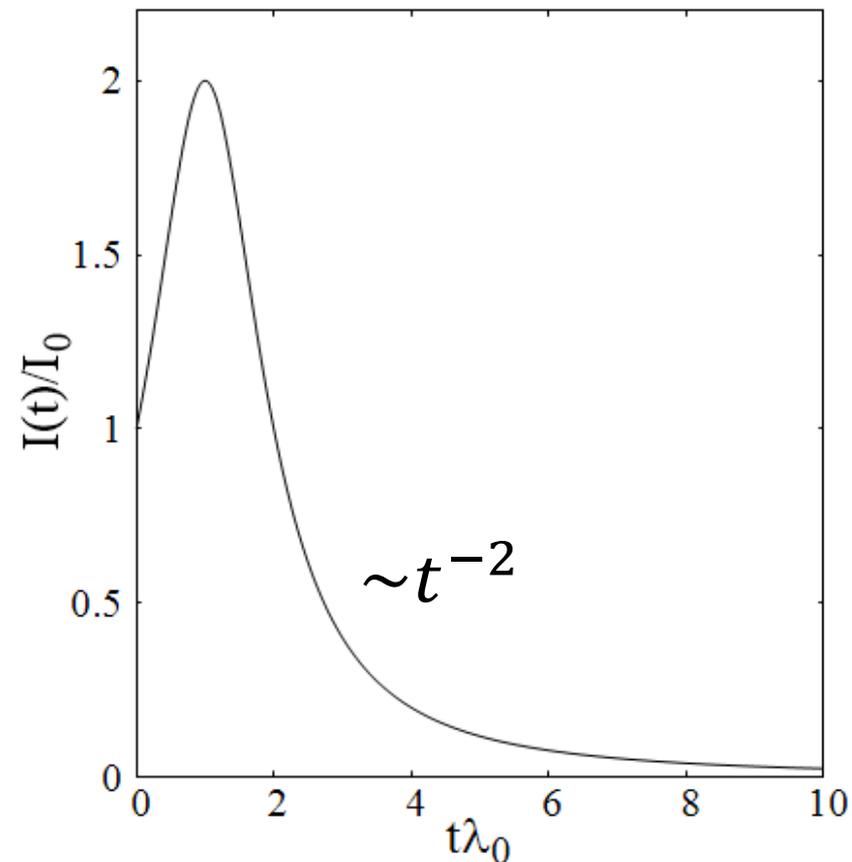
$$T\lambda_0 = \frac{4\pi(I_h - I_\ell)}{\sqrt{I_h I_\ell}}$$

$a = \Delta/I_0 = 1$: 臨界的

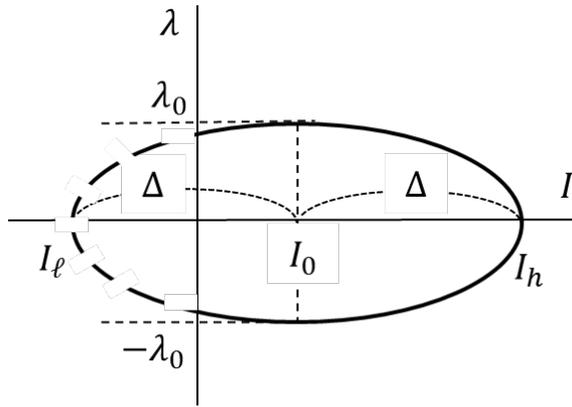


➤ $t\lambda_0 = 1$ で最大値 $I_{\max}/I_0=2$

➤ $t \rightarrow \infty$ で、 $\sim t^{-2}$ で減衰



$a > 1$: 一山で減衰

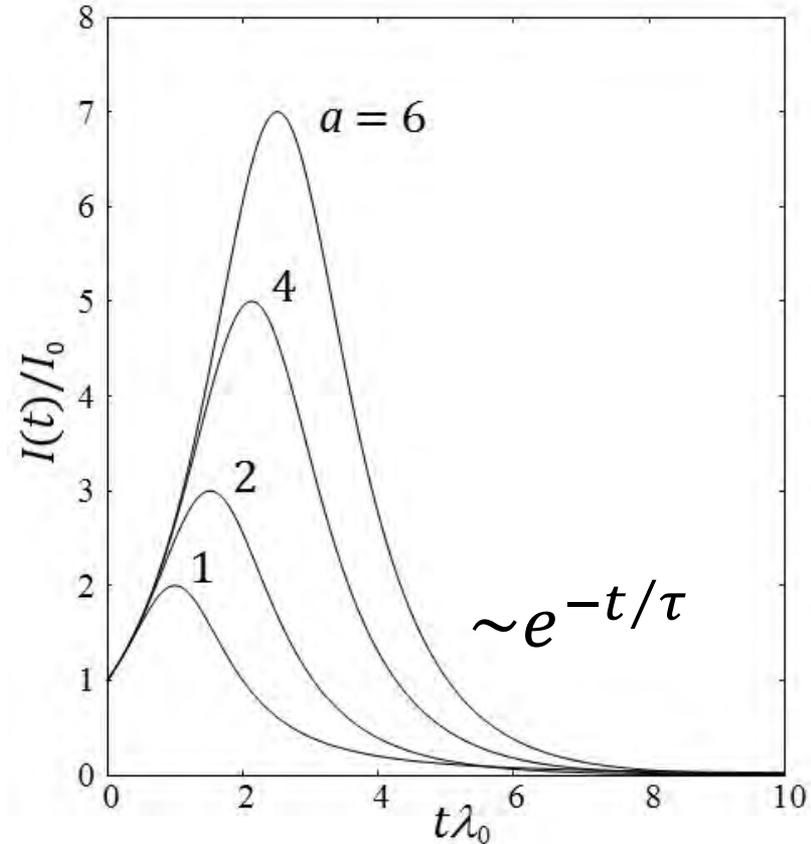


➤ $t\lambda_0 = \frac{a}{\sqrt{a^2-1}} \ln(a + \sqrt{a^2-1})$ で

最大値 $I_{\max}/I_0 = 1+a$

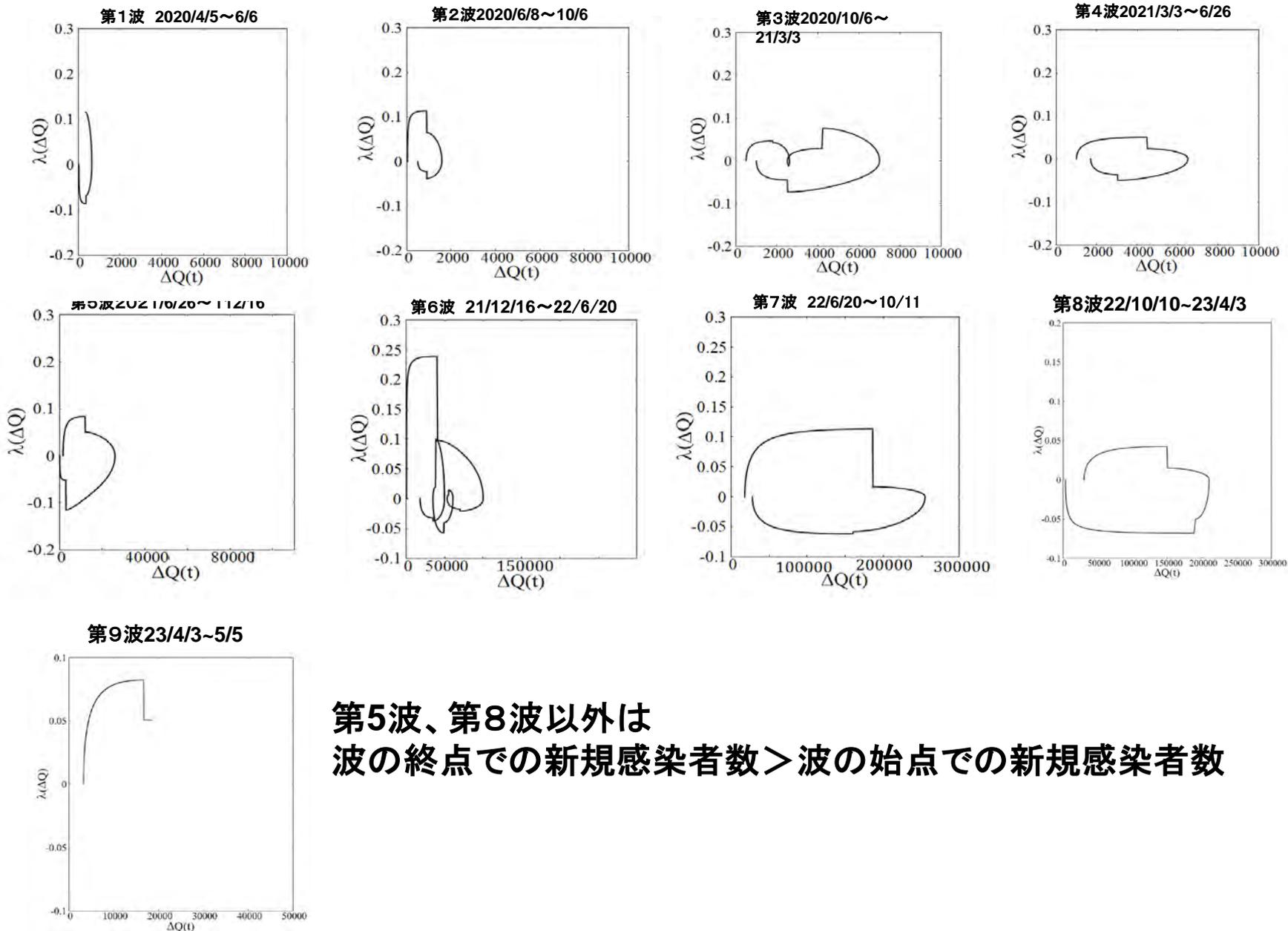
➤ $t \rightarrow \infty$ での減衰定数

$$\tau\lambda_0 = \frac{a}{\sqrt{a^2-1}}$$



この政策が必要！！

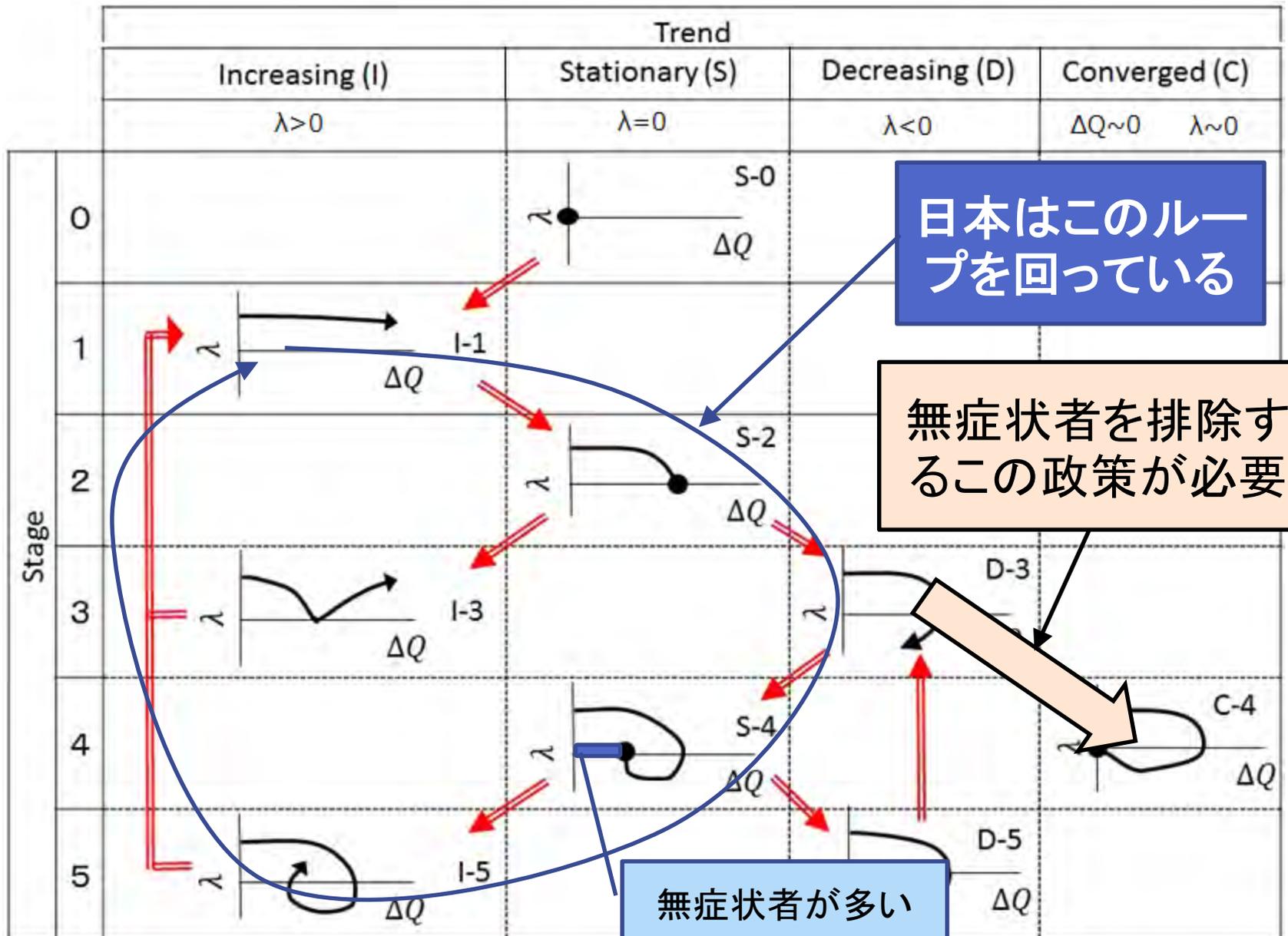
日本の感染状況図第1波～第9波(注:スケールの変化)



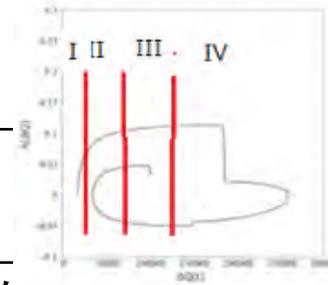
**第5波、第8波以外は
波の終点での新規感染者数 > 波の始点での新規感染者数**

日本の感染状況

T.O & R. Suda: Journal of Clinical Trials **11**, 472 (2021)



日本における対策の検証



感染状況を新規感染者数だけで分類、医療用ベッドの逼迫状況	増加期間、減少期に依存しない対策でよかったか？
7日移動平均	変化が遅れて見え、対策が遅れた
SIR モデルによる分析	市中感染者数が推定できなかった
クラスター対策でコントロールする	発症者からしか感染しないとしていた
無症状者は、対策の対象としない	NEJMの論文を無視
PCR検査は発症を確定する手段	圧倒的に少なく、感染防止に使われなかった
PCR検査は、発症4日後に実施	感染者は4日間以上無防備で感染拡大した
PCR検査の精度が問題というデマ	厚生労働省医系技官のプロパガンダ
感染経路は飛沫感染のみ	空気伝染を認めず、通勤対策をしなかった
Social Distancing の非合理的な導入	会食はよく知った人4人以下で？ ”時短”営業で”接触”防げる？
マスク着用の推奨	しかし、質を問わなかった(安部のマスク)
RNA ワクチンの過信	ブースター接種が感染を広げた？(須田)
COVID-19を従来の枠組みで分類	これまでのウイルスと異なっていることを無視
感染曲線の振動は、変異株による	市民の行動により周期的感染が起こる



令和4年度 地域保健総合推進事業

新型コロナウイルス感染症 対応記録

監修 尾身 茂 (公益財団法人結核予防会 理事長)
脇田 隆字 (国立感染症研究所 所長)

編集 正林 督章 (前厚生労働省 健康局長)
和田 耕治 (一般財団法人日本公衆衛生協会 理事)

4 検査の精度管理

〈宮地 勇人 新渡戸文化短期大学副学長〉

②精度課題と検査拡充

では、調査に基づく中間報告書において、感染制御と社会・経済活動の両立には、検査に基づく戦略として、事前確率によらず感染リスクのある無症状の一般市民を対象とした精度の確保の下でPCR検査の大幅拡充が必要であるとの提言がなされた^{1), 2)}。

PCR検査の大幅拡充が必要であるとの提言がなされた^{1), 2)}。

5 日本の検査の実施に関する教訓

〈鈴木 貞夫 名古屋市立大学医学研究科公衆衛生学分野教授〉

大規模集

団を対象としたPCR検査の効率の悪さ、また非常時における「喫緊でない検査や受診」を減らすことの意味について述べた。重要なのは、検査の質・量両面での「実力」の見極め、検査結果を被検査者のその後はどう反映させるかの道筋、そして、検査の感染症予防対策への位置付けであろう。



おわり



アマビエ