

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17371

研究課題名（和文）不完全情報あるいは間接的情報に基づく感染性の指標、基本再生産数の推定

研究課題名（英文）Estimation of basic reproduction numbers as an indicator of infectivity based on incomplete or indirect information

研究代表者

浅井 雄介 (Asai, Yusuke)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・国際感染症センター・研究員

研究者番号：70779991

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：時間の遅れと診断バイアスの項を含めた数理モデルを構築し、COVID-19データを解析した。感染にかかるパラメータを推定し、成果を原著論文として発表した（doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.011.）。感染症流行を微分方程式で、人の国際的な移動を確率過程として記述した数理モデルを用いて、感染症未流行国での感染症例の到着時間を推定、 $R_0$ との関係を明らかにした（<https://doi.org/10.1016/j.idm.2023.05.004>）。個体間の距離を加味した感染伝播モデルを構築した。シミュレーションにより、感染の地理的・時間的拡散が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療政策を考える上で、データに基づいた意思決定は不可欠である。基本再生産数 $R_0$ はこの判断に欠かせない指標であるが、用いられるデータが限られており、その推定が困難なケースが多く報告されてきた。そこで本研究では、今まで用いられてこなかった間接的なデータをもとにした $R_0$ の推定モデル・手法を構築した。構築した手法を用いて感染にかかるパラメータの推定とシミュレーションを行い、チャーター便の効果や検疫の効果も推定した。今後も新たな感染症の流行が想定される。本研究で構築した $R_0$ の推定手法やその枠組みを活用しシナリオ分析を行うことで、政策決定に必要なデータの取得と定量的な議論が可能となった。

研究成果の概要（英文）：A mathematical model including time delay and diagnostic bias terms was constructed and COVID-19 data were analyzed. Infection-related parameters were estimated and the results published as an original article (doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.011.). Using a mathematical model that describes infectious disease epidemics as differential equations and international human movement as a stochastic process, the arrival time of infected individuals in disease-free countries was estimated and the relationship with  $R_0$  was clarified (<https://doi.org/10.1016/j.idm.2023.05.004>). A model of infection transmission was developed that takes into account the distance between individuals. Simulations confirmed the geographical and temporal spread of infection.

研究分野：理論疫学

キーワード：理論疫学 数理モデル 数値シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

基本再生産数 $R_0$ は、1人の感染者が生み出す2次感染者数の平均値で与えられる。 $R_0$ はワクチン接種率の目標設定やパンデミック発生の確率の推定、累積罹患率(最終規模)の予測など、多数の疫学的用途で活用されており、感染症制御に係る保険医療政策の判断に欠かせない指標である。

感染症の感染リスクは、時々刻々と変化する感染者の数に依存するため、他の疾患と異なり時間によって感染リスクが変化する。そのため、感染性の導出は感染リスクの時間依存性を考慮する必要があり、その推定には数理モデルが強力なツールとなる一方、推定のために必要なデータは限定的かつ不完全であることが多い。

特に感染症の観察データは症候群に基づく患者数データに頼ることが多く、流行初期や小規模流行での観察情報の不足や診断バイアスなどの問題により、 $R_0$ を推定することが困難な事例が多々ある。申請者はこの状況を鑑み、入手可能な観察データに対応した $R_0$ の推定手法の構築に関する理論疫学研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、従来の理想的な観察データに基づく $R_0$ の推定を、補完可能な不完全情報や間接的な情報に基づいた統計学的推定により実現することである。

特に、報告の遅れや診断バイアスなど流行動態の時間依存性に焦点をあて、(1)報告の遅れを加味した数理モデルによる $R_0$ の推定、(2)国際的な新興感染症の流行情報を用いた $R_0$ の推定、(3)クラスター形成過程に基づく $R_0$ の推定を行った。

3. 研究の方法

(1) 報告の遅れを加味した数理モデルによる $R_0$ の推定

中国武漢で2019年12月より始まったCOVID-19の流行データをもとに、6つのコンパートメントからなる数理モデルを構築した。流行初期では感染症と診断されないケースがあり感染者数が過小評価されること、また流行が認知されてからはマスクの着用や social distance により感染率が下がることが想定される。そのため、診断バイアス・報告の遅れと感染率の変化をモデルに実装し、感染にかかるパラメータを推定した。

(2) 国際的な新興感染症の流行情報を用いた $R_0$ の推定

流行国での感染者数を SIR モデルで記述し、人の国際的な移動を確率過程で記述した hybrid モデルを構築した。流行初期の解析的な近似解を確率過程に代入し、 $R_0$ と感染に係るパラメータ、人の移動割合の数式の解析解を求めた。さらに数値実験を行い、得られた解とシミュレーション結果の比較を行った。

(3) クラスター形成過程に基づく $R_0$ の推定

SEIR モデルに拡散項を追加した偏微分方程式によるモデルを構築した。構築したモデルにおける進行波解の存在とその条件を調べるとともに、シミュレーションにより拡散項による感染症の伝播を評価した。

4. 研究成果

(1) 報告の遅れを加味した数理モデルによる $R_0$ の推定

Effect of evacuation of Japanese residents from Wuhan, China, on preventing transmission of novel coronavirus infection: A modelling study. Journal of Infection and Chemotherapy

本研究では、以下の6つのコンパートメントからなるモデルを構築した(図1, 式(1))。報告者数におけるバイアスと感染率の時間的変化を実装するため、logistic 曲線で報告率と感染率を変換した。

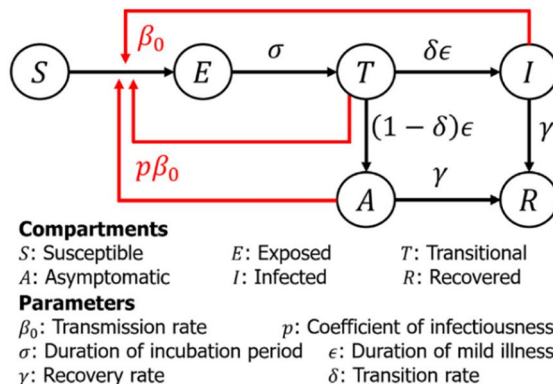


図1. モデル模式図.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta(t)S(t)(\rho(T(t) + A(t)) + I(t)) \\ \frac{dE}{dt} = \beta(t)S(t)(\rho(T(t) + A(t)) + I(t)) - \sigma E(t) \\ \frac{dT}{dt} = \sigma E(t) - \epsilon T(t) \\ \frac{dA}{dt} = (1 - \delta)\epsilon T(t) - \gamma A(t) \\ \frac{dI}{dt} = \delta\epsilon T(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR}{dt} = \gamma A(t) + \gamma I(t) \\ C(t) = \left(1 - \frac{1}{1 + e^{-k(t-t_0-D)}}\right) I(t) \end{cases} \quad (1)$$

式(1) . 図1の微分方程式による記述と報告の遅れを実装した報告者数 $C(t)$  .

感染にかかるパラメータを算出し,その信頼区間を求めた.得られたパラメータ値は,既存の研究とも一致しており,本研究のモデルが新しい感染症の流行にも適用できる可能性が示された.また,本研究では,構築したモデルを用いて,COVID-19 流行時におけるチャーター便利用の効果推定も同時に行った.得られたシミュレーション結果から,チャーター便の利用が1週間遅れると14人,2週間遅れると25人の新規感染が生まれていた可能性があることが示唆された.

### (2) 国際的な新興感染症の流行情報を用いた $R_0$ の推定

Assessing the efficacy of health countermeasures on arrival time of infectious diseases. Infectious Disease Modelling.

流行開始時は,感受性人口 $S(t)$ は全人口にほぼ等しい.この過程のもと,感染者数 $I(t)$ は $I(t) = I_0 e^{(\beta-\gamma)t}$ と解くことができる.感染症未輸入国における感染症例の到着確率は,人の移動量を $\mu$ としたとき $Surv(n) = \prod_{j=1}^n (1 - \mu)^{I_j}$ の生存時間の形で記述できる.感染者数の式を到着時間の式に代入し解くことで,到着時間 $n^*$ ,感染率 $\beta$ ,回復率 $\gamma$ ,移動量 $\mu$ の関係は

$$n^* = \frac{1}{\gamma(R_0 - 1)} \log \left[ 1 + \left(1 - e^{-\gamma(R_0 - 1)}\right) \frac{\log \frac{1}{2}}{I_0 \log(1 - \mu)} \right], \quad R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$$

の形で与えられる.任意のパラメータで数値実験をした結果を図2に示す.得られた理論解とシミュレーションの結果が一致していることが確認できる.

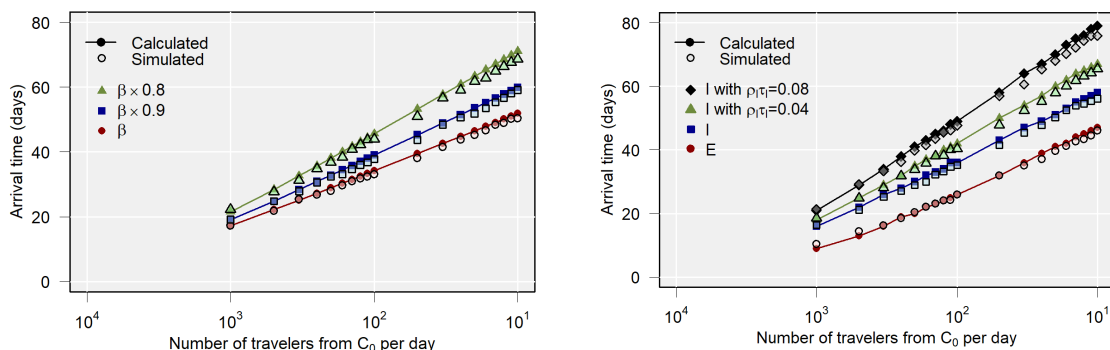


図2 . 左 : SIR モデルにおける理論解とシミュレーション結果 .  
右 : SEIR モデルによる数値解とシミュレーション結果 .

本研究では,SIR モデル以外にも,SEIR モデルとランダム微分方程式によるモデルをもとにした到着時間の推定とシナリオ分析を行った.感染者数を記述する解が複雑な場合は到着時間の明示的な解は得られないが,数値解とシミュレーション結果が一致することが確認できた.また,流行国への医療介入と感染症未輸入国での検疫の強化の2つのシナリオを考え,感染症例の入国をアウトカムにした際に,どのような介入が最も効果があるか,シミュレーション研究を行った.

### (3) クラスタ形成過程に基づく $R_0$ の推定

感染の状況を示すモデルには SEIR モデルを採用し,感染については個体間の距離を考慮に入れたモデルを構築した(式(2)).このモデルの感染に係る項を Taylor 展開で近似すると,次の拡散項を伴う偏微分方程式が得られる(式(3)).

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta S(x, t)I(x + \xi, t) \\ \frac{dE}{dt} = \beta S(x, t)I(x + \xi, t) - kE(x, t) \\ \frac{dI}{dt} = kE(x, t) - \delta I(x, t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta I(x, t) \end{cases} \quad (2)$$

式(2) . 個体間の距離を入れた微分方程式系 .

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta S(x, t) \left( I(x, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2}(x, t) \int_{\mathbb{R}} \xi^2 k(\xi) d\xi \right) \\ \frac{dE}{dt} = \beta S(x, t) \left( I(x, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2}(x, t) \int_{\mathbb{R}} \xi^2 k(\xi) d\xi \right) - kE(x, t) \\ \frac{dI}{dt} = kE(x, t) - \delta I(x, t) \\ \frac{dR}{dt} = \delta I(x, t) \end{cases} \quad (3)$$

式(3) . Taylor 展開による近似項を含む , 偏微分方程式によるモデル .

この方程式をシミュレーションした結果を図3に示す . 2つの異なるクラスターを中心に感染が伝播し , 他のクラスターと合体しつつ拡大していく様子が確認できた . 一方 , パラメータの推定結果については , その収束に課題が残っており , 感染性の評価は検討中である .

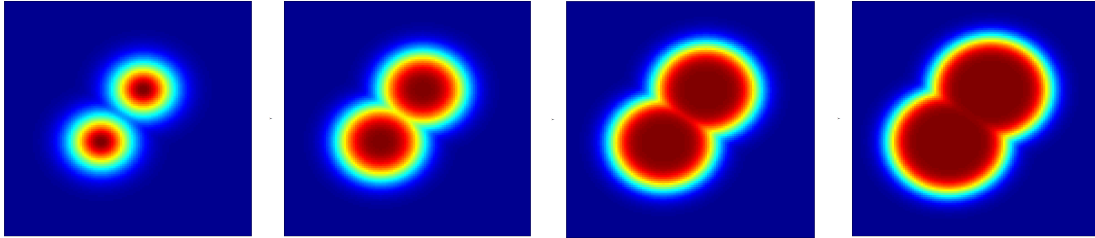


図3 . 距離の離れた2つの感染クラスターが , 時間経過とともに拡大し , 1つのクラスターを形成 .

#### (4) SDE モデルにおける $R_0$ の推定

Dynamics of an SEIR model for infectious diseases in random environments. Mathematical Modelling: Theory and Application, Contemporary Mathematics, AMS (Book chapter).

多くの研究は決定論的モデルを用いて行われるが , 実際の感染症の伝播は確率的であり , 複雑なふるまいを見せる . そのため , 上の3課題に加えて新たに , 確率微分方程式における  $R_0$  の推定に関する研究を行った .

感染症伝播モデルには SEIR モデル採用し , 各コンパートメントの死亡率を  $\tilde{v}_i = v_i + \delta_i \dot{W}_i(t)$  とすると , 以下の確率微分方程式によるモデルが得られる .

$$\begin{cases} dS(t) = (\lambda N(t) - \tilde{v}_1 S(t) - \beta S(t)I(t)) dt + \delta_1 S(t) dW_1(t) \\ dE(t) = (\beta S(t)I(t) - \tilde{v}_2 E(t) - \sigma E(t)) dt + \delta_2 E(t) dW_2(t) \\ dI(t) = (\sigma E(t) - \gamma I(t) - \tilde{v}_3 I(t)) dt + \delta_3 I(t) dW_3(t) \\ dR(t) = (\gamma I(t) - \tilde{v}_4 R(t)) dt + \delta_4 R(t) dW_4(t) \end{cases} \quad (4)$$

式(4) . 確率微分方程式による SEIR モデル

ここで  $\dot{W}_i(t)$  は1次元 Wiener 過程の導関数とする .  $\lambda N(t) \equiv \alpha$  ,  $\tilde{v} = \tilde{v}_i$  を仮定すると , 基本再生産数  $R_0$  が次で与えられることがわかる .

$$R_0 = \frac{\alpha \beta \sigma}{\left( \tilde{v} + \frac{\delta_1^2}{2} \right) \left( \tilde{v} + \sigma + \frac{\delta_2^2}{2} \right) \left( \tilde{v} + \gamma + \frac{\delta_3^2}{2} \right)}$$

本研究ではさらに , ランダム微分方程式による定式化も行い , 感染が収束する条件および , 感染が持続し  $E$  および  $I$  のコンパートメントが増加し続ける条件とその領域を求めた .

なお , 本研究は Auburn 大学数学・統計学科 Xiaoying Han 教授との国際共同研究である .

従来用いられてきた  $R_0$  の推定方法では , データの取得が困難なため , 推定が難しい事例も多く報告されてきた . 本研究の成果により , より精度の高い  $R_0$  の推定が可能になったと考える . また , 得られた  $R_0$  や感染性のパラメータを具体的な事例に適用 , シナリオ分析を行った結果から , 本研究のモデルから医療政策の効果を推定できることが確認できた . 今後 , 新たな感染症の流行が起きた際に , 本研究で構築した  $R_0$  の推定方法やその枠組みを用いることで , どのような医療政策を行うべきかなど , 定量的な議論が可能になったと考える .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Asai Yusuke, Tsuzuki Shinya, Kutsuna Satoshi, Hayakawa Kayoko, Ohmagari Norio	4. 巻 27
2. 論文標題 Effect of evacuation of Japanese residents from Wuhan, China, on preventing transmission of novel coronavirus infection: A modelling study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 515 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.12.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asai Y., Kloeden P.E.	4. 巻 347
2. 論文標題 Numerical schemes for ordinary delay differential equations with random noise	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Mathematics and Computation	6. 最初と最後の頁 306 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amc.2018.11.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitagawa Kosaku, Kuniya Toshikazu, Nakaoka Shinji, Asai Yusuke, Watashi Koichi, Iwami Shingo	4. 巻 81
2. 論文標題 Mathematical Analysis of a Transformed ODE from a PDE Multiscale Model of Hepatitis C Virus Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 1427 ~ 1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11538-018-00564-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lankeshwara Munasinghe, Yusuke Asai, Hiroshi Nishiura	4. 巻 16:6
2. 論文標題 Quantifying heterogeneous contact patterns in Japan: a social contact survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Theoretical Biology and Medical Modelling	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12976-019-0102-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yusuke Asai	4. 巻 8
2. 論文標題 Assessing the efficacy of health countermeasures on arrival time of infectious diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Infectious Disease Modelling	6. 最初と最後の頁 603 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idm.2023.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yusuke Asai
2. 発表標題 Dynamics of SEIR model in random environment
3. 学会等名 Biomath 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asai Yusuke
2. 発表標題 Estimation of the basic reproduction number using viral sequence data and the number of reported cases
3. 学会等名 CMPD5 (Fifth Conference on Computational and Mathematical population Dynamics) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asai Yusuke
2. 発表標題 Dynamics of an SEIR model for infectious diseases in random environment
3. 学会等名 ICIAM 2019 (International Congress on Industrial and Applied Mathematics) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅井雄介
2. 発表標題 Dynamics of SEIR-type infectious disease model in random environment
3. 学会等名 日本数理生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Asai
2. 発表標題 Estimation of the basic reproduction number using genome information
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of Japanese Society of Public Health, Fukushima (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井雄介
2. 発表標題 ランダム環境下でのジカ流行動態と数値シミュレーション
3. 学会等名 第15回生物数学の理論とその応用, RIMS共同研究, 京都大学数理解析研究所
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Asai
2. 発表標題 Numerical methods for random ordinary differential equations with time delay
3. 学会等名 The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, Taipei, Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Asai
2. 発表標題 Dynamics of an SEIR model with random perturbation
3. 学会等名 ECMTB (European Conference on Mathematical and Theoretical Biology) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Asai
2. 発表標題 Evaluation of the effectiveness of health countermeasures against infectious disease arrival times
3. 学会等名 Biomath 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yusuke Asai, Jiaqi Cheng, Xiaoying Han	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Mathematical modelling: Theory and application, contemporary mathematics, AMS	5. 総ページ数 28
3. 書名 Dynamics of an SEIR model for infectious diseases in random environments	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関



米国	Auburn University			
----	-------------------	--	--	--