人口動態と感染症流行モデル

人口動態

人口ピラミッド

出生と死亡数が同じ場合人口は一定します(steady state situation)。よくある年齢による人口分布の図表を思い浮かべてください。最も長いバーは年齢の最も小さい群で、以後少しずつ短くなり、最後のバーが最も短くなります。残念ながらどの年齢でも多かれ少なかれ死者がでるため、人口は減っていきます。また男女を分けて作ってあるので、あたかもピラミッドのような形をしています。しかし現実問題、第二次世界大戦があったり、出生率が減少したりするとバーの長さが凸凹してきます。

死亡数が毎年同じ位生じると、バーはどんどん短くなって、典型的なピラミッド型を呈しますが、発展途上国でみられます。Anderson & May はこの型を type II survival と名付けました。蚊は完全な type II survival を示します。毎日 10%ずつ死んでいくとされています。一方先進国では若い世代の死亡は少なく、60 歳前後より急に増えます。このような釣鐘型を type I survival と呼びます。発展途上国も type I に近付きつつあります。

Age cohort effect

さてそれれぞれのバーは現在各年齢層で生存している人々の数を示しているわけですが(prevalence、cross sectional)、もし現在も昔も死亡率に変わりがなければ、このピラミッドからの情報で十分です。しかし、もし昔の小児の死亡率が現代よりはるかに高かったらどうでしょうか。そうすると、人口ピラミッドは昔と過去の両方の影響を反映していることになります。これらを分離するには、例えば 70 年前の人口ピラミッド、60 年前の、. . . . . . 現在のピラミッドを比較する必要があります。このように経時的な死亡率の変化を age cohort effect と呼びます。

感染症免疫の人口動態

もしもある感染症の免疫が半永久的に獲得されるものであり、血清抗体価など測定する手段があるとすれば、上記人口動態と同様に考えることができます。そして age cohort effect の考え方を生かせば、その感染症の後発年齢の推移を予想することができます。かつて麻疹ワクチンが無かった頃、麻疹の抗体を持つ年齢は幼児期をピークに比較的広く分布したことでしょう。よって乳幼児で抗体陽性者は少なく、年齢が上がるにつれて抗体陽性者は徐々に増えていきます。そして３歳児の抗体陽性者数から 2 歳児の抗体陽性者数を引けば 2 歳時に麻疹に罹患した小児のおよその数を知ることができます。このようにすれば各年齢の罹患率(average age at infection)を求めることができます。もしも今も昔も感染症のパターン同じであれば人口ピラミッドと同じく、1 枚の図表で表されますが、ワクチンの導入などにより免疫される年齢が時代とともに変化するとすれば、age cohort effect の概念を考慮しなくてはなりません。例えばワクチンが導入される前の青年層では昔の抗体保有率分布を示し、今の幼児はワクチンによる抗体保有率分布を示すことになります。

年齢構造モデルと感染年齢の概念

子供と大人ではある感染症の抗体保有率も違えば、行動パターンも違います。よって、

年齢、暴露、免疫状態、社会行動パターンなどをパラメーターとして考慮しなくてはなりません。Anderson & May は全年齢層の抗体保有率から麻疹と風疹のワクチン接種をデザインしました。彼らは疾患による死亡と人口増加の効果も含めてモデルを組み立てました。しかし、簡単なモデルと比較して多少正確になった程度でした。モデルは簡単であればあるほどよいと思います。ここでは Deitz model を紹介します。彼の概念は論文としては発表されていませんが、会合などでは常識的に使用されます。

$R_0 \simeq 1 + L/A$

L = expected length of life, A = expected age at infection

しかしながら Anderson & May はこれらが type II survival に当てはまり、type I survival に対してはむしろ

$R_0 \simeq L/A$

が当てはまると述べています。どちらも人口の数Nが含まれていない点に注意してください。人口の数が大きい場合、R_0 は Nでなく L と A によって規定されます。例えば麻疹のような R_0 が大きい疾患では type I だろうが type II だろうがあまり変わりません。しかし R_0 が１に近いような場合は１の違いが人口動態によって大きく響きます。
Incidence rate (= incidence density, I_d, λ) は直感的に以下のように解釈できます。

$I_d = 1/A$

例えば、74 歳が病気の年齢であれば毎年 1/74 の人数が感染していく、5 歳が病気の年齢であれば毎年 1/５の人数が感染していく、1000 人いれば 200 人が感染して免疫状態になることになります。すなわち 1/A の人が未感染者層から抜けていくことになり、これは一定期間に発生する感染症頻度：incidence rate と等しくなります。

Prevalence (P), Incidence (I), and Duration (D)
先に説明した SIR, SEIR models で、I_d はどれにあたりますか？

$dS/dt = -bSI$

ここでは $I_d = bI$ となります。すなわち一定期間に発生する感染症の数は、一定期間に感染者と接触してどれくらいの率で感染するか(ｂ)と、一定期間に何人の感染性のある人と接触するか(Infectious contact: I)の積で表されることになります。例えばあなたが職場に行ったときの感冒に感染するリスクは何人の感染者と接触するかと、その接触でどれくらい感染症を合併しえるかにかかっています。あなたが家に居れば I_d は０ですし、感染力が弱くても大勢と接触すれば I_d は上昇します。

$dS/dt = -bSI = -I_d S$

時間０における未感染の人を S_0, 時間１における未感染の人を S_1, とした場合、

$S_t = S_0 \exp - I_d t$

として表されます。$\exp - I_d t$ は未だ感染していない人の比率を示していることになります。

ある一定期間に発生した感染者の数を加えると、cumulative incidence (CI)あるいは attack rate となります。もともと CI の定義は

CI = incidence / number of people at risk during the time

ですから

CI = number of infection / the number of susceptibles at risk during the time

となります。ですから attack rate は rate でなく proportion であり、0 – 1 の間に収まります。例えば汚染された食事を 100 人の人が摂取して 50 人が食中毒を起こした場合、attack rate は 50%です。このように attack rate は比較的短期間の CI を言う場合に好んで用いられます。とにかく、Id と CI はしばしば混同されますが、I_d は events / person time であり、CI は単位を持たない割合なのです。しかし CI<0.1 の際、

Prevalence (P) ≃ I_d x D (duration of the disease) で表されます。

元の公式は

$P = (I_d \times D) / (1 + I_d \times D)$

でした。これは

$P / (1 - P) = I_d \times D$

と表されますが、Pが非常に小さい場合 $P / (1 - P) = P$ となりますから、先に挙げた近似式が成り立ちます。これは総論で述べたことと同じです。癌のような慢性疾患は incidence が発生すると people at risk から外れます。感染症でもある意味同じです。

閉鎖された人口動態(closed population)における CI(attack rate)と R_0 の関係

先に述べた SIR model である closed 4 を思い出してください。そして以下のように公式を組み合わせます。

$$\frac{dS/dt}{dR/dt} = \frac{dS}{dR} = -\frac{bSI}{dI} = -bS/d$$

時間０における未感染の人を S_0, 時間１における未感染の人を S_1, 時間０における免疫状態の人を R_0, 時間１における免疫状態の人を R_1,とした場合(ここでいう R_0 は basic reproductive number ではありませんので注意してください)、

$S_t = S_0 \exp -(b/d)Rt$

として表されます。また感染症が発生する毎に最初の人数からその分未感染者は減少していくことになるので、S = N(1・ CI)となり、逆に感染者は免疫状態になるので R = N x CI となります。よって

N(1・ CI) = N exp・ (b/d)(N x CI)

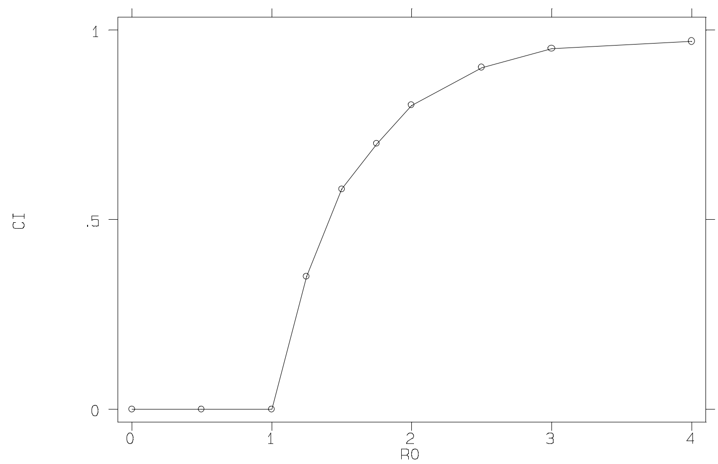
ですから

CI = 1・ exp・ (bN/d)(CI)

ここで basic reproductive number R0 = bN/d ですから

CI = 1・ exp・ R0x CI

これを解くと以下のようなグラフになります。



すなわち R_0 が１を超えると CI (attack rate)は急速に増えます。しかし３や４を超えるとＣＩは頭打ちになります。すなわち R_0 が１から２の間の時に発生する数が R0 に大きく影響されるといえます。

静止状態にある人口での equilibrium value

先の感染症数学モデルで、closed model では感染症が流行するか否かには閾値があることをみつけました。また steady state model では host と parasite の関係が一定時間を経ると平衡状態(equilibrium position)に達することを見出しました。そこで equilibrium position を公式として表すことはできないでしょうか？steady state SIR model において

dS/dt = mN – bSI – mS
dI/dt = bSI – dI – mI
dR/dt = dI – mR

でした。上の 3 つの公式はいずれも時間あたりの変化を示しています。ですから平衡状

態は変化が無くなった状態ですから、上記公式は全て０にならなくてはいけません。

$$dI/dt = bSI - dI - mI = 0$$
$$bSI = I\,(d + m)$$
$$bS/(d + m) = 1$$
$$S = (d + m)/b$$

ここでＳ＊は平衡状態に達した未感染者の数を表すとします。Ｎは最初の人数ですから、平衡状態にある場合、

$$S^* = (d + m)/b$$

Ｎで割って

$$S^*/N = (d + m)/bN$$

先に述べた通り

$$R_0 = bN/(d + m)$$

よって

$$S^*/N = 1/R_0, \quad S^* = N/R_0$$

これが欲しかった公式です。

他の公式についても同様に行います。未感染者Ｓは平衡状態で変化しませんから

$$dS/dt = mN - bSI - mS = 0$$
$$bSI = m(N - S)$$

です。平衡状態に達した I を I*として示すと、同時に S も平衡状態にありますから S*です。

$$bSI^*/N = m(1 - S^*/N)$$

上で $dS/dt = 0$ と設定したとき
$S = (d + m)/b$, $S^*/N = 1/R_0$
でした。

$$b[(d + m)/b]\, I^*/N = m(1 - 1/R_0)$$

であり、

$$I^*/N = [m/(d + m)](1 - 1/R_0)$$

$$I^* = N \times [m/(d + m)](1 - 1/R_0)$$

2 番目の公式が出来あがりました。それでは最後の公式を作りましょう。

$dR/dt = dI - mR = 0$
$mR = dI$

平衡状態になったＲとＩを R* , I* と設定します。
$mR^*/N = dI^*/N$

私達は
$I^*/N = [m/(d + m)](1 - 1/R_0)$
であることを知っています。

$mR^*/N = d[m/(d + m)](1 - 1/R_0)$
$R^*/N = d[/(d + m)](1 - 1/R_0)$
$R^* = N\ d[/(d + m)](1 - 1/R_0)$

3 ッつ目の公式です。

S*/N, I*/N, R*/N は steady state population でも CI*に対する equilibrium value といえます。

　今まで感染症モデルを検討してきましたが、しばしば生物学や化学で目にするシグモイドカーブとは別に、一定の揺れ(Oscillation)の時期を経て安定します。この揺れは決して parasite が変異を起こしたわけではなく、単純な数学モデルで説明がつきました。Anderson & May はこの揺れにおける谷と谷の間の時間を数式に表しました。彼らは感染症の平均発症年齢 A と latent % infectious period の両方を D として簡単な近似式を考え出しました。

$T \approx 2\pi(AD)^{1/2}$

それでは山と谷との差はどうでしょうか？実際はモデルのように大きな epidemics になることは少ないのです。何故なら恐ろしい感染症が流行すれば皆家に居て、人ごみを避けるためｂが減少するからです。