

遅延隔離 SEIQR モデルによる東京圏の COVID-19 感染状況の解析^(注)

榎 和男*

(株)メディエコ研究開発

*連絡先; E-mail: flute@music.email.ne.jp

COVID-19 は世界的な大流行を起こしている。社会的な活動への過度な制限を避けるためには、現実的なモデルに基づいた感染者の隔離についての戦略が期待される。Susceptible-Exposed-Infectious-Quarantined-Recovered (SEIQR) モデルなどの隔離区画を持ついくつかの疫学モデルが適用されている。しかし 実際の状況では感染しても検査と隔離までの間に時間が経過してしまう。

この論文では、この隔離遅延の影響を分析するために開発された遅延隔離 SEIQR モデルを示す。感染待ち時間(区画 E)と潜伏期間は、それぞれ3日および5日であると仮定された。発症前感染の比率が 0.4 であることを考慮して、感染性の減衰率は、0.25/日であるとした。回復率は、典型的な PCR 陽性期間から 0.07/日であると仮定された。東京圏での2020年3月10日から7月18日の期間の実際の PCR 陽性者数が分析された。発症日の記録から隔離遅延の分布が導かれて、隔離開始の遅延と隔離率を決定するために利用された。

感染制御への主要な貢献は社会的接触回避策である事が判った。しかし、隔離策も、3月10日から6月3日の期間では 0.88、6月4日から7月18日の期間では 0.8 の比率で再生産数を下げることにそれぞれ寄与していることが示された。検査・隔離の遅延状況を調べることで隔離政策の有効性が判断できることが示された。その意味で発症日の記録が極めて重要である。基本再生産数は 2.56 であると見積もられた。発症前感染比率が 0.4 であることから、発症者を隔離することだけによっては感染を終息させることが非常に困難であることが判る。

(注) この論文は、下記の投稿論文の著者自身による日本語訳である。内容に変わりはない。

なお、投稿論文は2020年8月に投稿された論文の改訂版(ver.5)である。10月18日に改訂された。

改定前の論文(ver.2)については、別途その日本語による解説がある。

改定前には、隔離のパラメータ(隔離開始の遅れと隔離率)を使用して議論していたが、改定版では実測されている隔離遅延時間を使用して議論している点が大きく異なる。このことは発症日データの利用によって可能となった。

K.Maki, A delayed SEIQR model of COVID-19 in Tokyo area,

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.18.20177709>

1. 序論

新型コロナウイルス(COVID-19)は、2020年の第2四半期にパンデミックを起こした。決定論疫学モデルは、全体の感染状況を分析し、感染対策を立てる上で有益な手段として期待されている。SIR モデル[1]では対象とする集団全体の人口が3つの区画に分けられる:(S)未感染者、(I)感染者、(R)回復者、である。SEIR モデル[2]においては、感染待機期間(感染性を持っていない状態)を考慮するために、別の区画: 感染待機者(E)が追加される。しかし、COVID-19 は特異的な徴候がまだ確立されていなくて、無症状な感染者が感染性を持つ処が従来の感染症と異なる[3],[4]。感染性の患者がはっきりと識別できないので、私達は日常生活において他者との接触を制限する必要がある。社会的な活動への影響は甚大である。ある種類のテストによって感染性の患者を見つけて、隔離することが必要であり、この隔離手段そのものが感染拡張の状況に深く影響する。

隔離区画を持つモデルは SIQR モデル[5]または SEIQR モデルと呼ばれる[6],[7],[8]。感染者区画 I から隔離区画 Q への移動によって市中の感染者が減少して感染抑制に寄与するが、その移動速度は感染者数に比例していると仮定され、その比例係数を隔離率という新たなパラメータとして設定する。この隔離者数は検査陽性者として観測される。多くの研究者がこのような隔離を考慮したモデルで COVID-19 の感染状況を分析している[9],[10],[11],[12],[13],[14]。隔離率は、いくつかの簡単な仮定、または統計の方法[10]または AI モデル[11]を使うことで入手可能なデータから見積もられている。しかし、感染した患者は通常発症した後に PCR 試験を受ける。さらに、検査体制が完全ではない時には検査までに数日間待機する必要がある。Young 等はこの遅延効果を含む遅延隔離 SEIQR モデル[15]を開発し、Vysarayani と Chatterjee は、それを COVID-19 に適用した[16]。そのモデルでは、感染者として一定期間を過ごした患者が、設定された確率によって隔離されるが、もしその時に隔離されないならば、隔離される機会がない。他方、Utamura 等は、「Apparent Time Lag Model (ATLM)」と呼ばれるモデルを開発した[17]。そのモデルにおいては、感染者として一定期間(14日)を過ごした後に、すべての感染者が隔離される。

この論文では、感染者の区画 I を隔離待機区画と隔離可能区画に分割し、前者で一定期間過ごした後で後者に入り、一定の隔離率で隔離されるというモデルを提案する。こうすることで、隔離の開始を遅らせることができる。

次節では遅延隔離 SEIQR モデルが定式化される。第3節では、東京圏の PCR 陽性者データ[18]が分析される。最後の節はまとめと考察に捧げられる。

2. 遅延隔離 SEIQR モデル

ここでは、遅延隔離 SEIQR モデルが定式化される。区画モデルとして、このモデルは、Young 等[15]により提案された遅延隔離 SEIQR モデルと類似している。一定期間 ε の間感染性をまだ持たない患者が区画 E にいると仮定した。Young 等のモデルとの違いのポイントである感染者区画 I については、この区画は J と K に分けられて、K に属している感染者だけが、隔離される。感染者は期間 τ の間区画 J に滞在し、区画 K に自動的に移動する。隔離率 q は、遅延のない SIQR または SEIQR モデルの場合の拡張である。区画 K のすべてのメンバーは、もし回復されないならば、一日あたり q の比率によって継続的に隔離される。パラメータ τ は隔離の開始の遅延を意味している。もしも、より早く感染者をチェックように検査体制を拡充するならば、 τ は短くできるであろう。(従来のような隔離開始遅延のないモデル($\tau=0$))

においては、全ての段階の感染者に対して隔離が行われる。)フローチャートは図1に示されている。

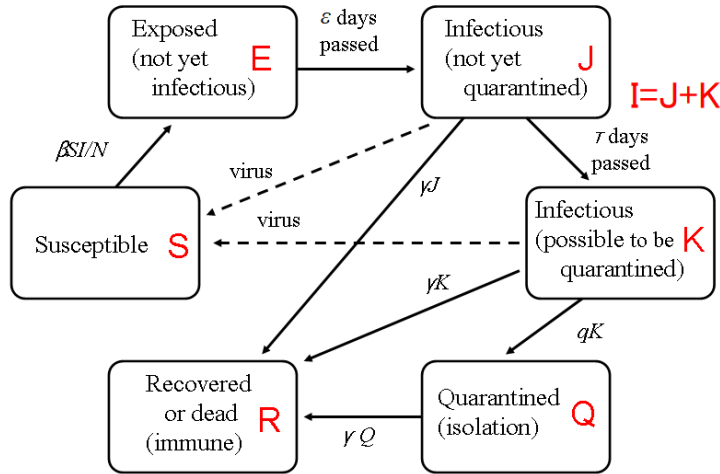


図1: 遅延隔離 SEIQR モデルのフローチャート

従って、遅延微分方程式は次の通りである。係数 β と q の時間依存性は明記されていないが、それらの掛かる未知数の時間変数を共有する。

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{S(t)I(t)}{N} \quad (2.1)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N} - \beta \frac{S(t-\varepsilon)I(t-\varepsilon)}{N} \quad (2.2)$$

$$\frac{dJ(t)}{dt} = \beta \frac{S(t-\varepsilon)I(t-\varepsilon)}{N} - \beta \frac{S(t-\varepsilon-\tau)I(t-\varepsilon-\tau)}{N} e^{-\gamma\tau} - \gamma J(t) \quad (2.3)$$

$$\frac{dK(t)}{dt} = \beta \frac{S(t-\varepsilon-\tau)I(t-\varepsilon-\tau)}{N} e^{-\gamma\tau} - qK(t) - \gamma K(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = qK(t) - \gamma Q(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) + \gamma Q(t) \quad (2.6)$$

、但し

$$I(t) = J(t) + K(t) \quad (2.7)$$

$$N = S(t) + E(t) + J(t) + K(t) + R(t) \quad (2.8)$$

パラメータ β 、 γ 、 q 、 ε 、 τ は、感染率、感染性喪失率、隔離率、感染待機期間、隔離開始遅延時間をそれぞれ表している。感染率は人々の他人との接触の頻度に接触した感染者からの感染リスクを乗じたものと解釈できる。誕生と死亡の影響は考慮されていない。式(2.3)と式(2.4)に見られる $\exp(-\gamma\tau)$ という因子は、区画 J に τ だけ滞在する間での感染性喪失率 γ による感染可能者数の減衰を考慮している。

全ての PCR 検査陽性者が感染性であるとは限らないことを、ここで考慮すべきである。なぜなら、PCR 検査は生きたウイルスを検出するのではなく、RNA を検出するからである [19],[20]。回復率(γ')は、ここで、PCR 陽性が維持される平均的な期間の逆数と定義される。それは一般的に感染性喪失率 γ より小さい。従って、区画 J と K を含むような PCR 陽性者の区画 J'、K' を設定する必要がある。区画 K' の

PCR 陽性者の数($K'(t)$)は、次の遅延微分方程式を満たしている。

$$\frac{dK'(t)}{dt} = \beta \frac{S(t-\varepsilon-\tau)I(t-\varepsilon-\tau)}{N} e^{-\gamma'\tau} - qK'(t) - \gamma' K'(t) \quad (2.9)$$

検査によって日々発見される PCR 検査陽性者数は次の通りである。

$$\Delta Q(t) = qK'(t) \quad (2.10)$$

パラメータを $\varepsilon=0, \tau=0, \varepsilon=\tau=0, q=0, \varepsilon=\tau=q=0$ とするならば、それぞれ、遅延隔離 SIQR モデル、SEIQR モデル、SIQR モデル、SEIR モデル、SIR モデルになる。

以後、感染初期段階、すなわち感染者数が全人口に対して少ない場合だけを考察するので、 $S=N$ と近似し、式(2.3)、(2.4)、(2.7)、(2.9) を使う。書き直すと、

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t-\varepsilon) - qK(t) - \gamma I(t) \quad (2.11)$$

$$\frac{dK(t)}{dt} = \beta I(t-\tau-\varepsilon) e^{-\gamma\tau} - qK(t) - \gamma K(t) \quad (2.12)$$

$$\frac{dK'(t)}{dt} = \beta I(t-\tau-\varepsilon) e^{-\gamma'\tau} - qK'(t) - \gamma' K'(t) \quad (2.13)$$

ここで、実際の疫学データとモデルパラメータの関係を考察する。もし感染者が発症しているならば、疫学データには、通常 PCR 陽性と判明した日付(T_f)に追加されて、発症日(T_s)が記録されている。隔離の遅延は $T_d = T_f - T_s + T_p$ と定義される。但し、 T_p は発症前の感染性期間である。(次節では $T_p=2$ 日としている。)モデルにおける T_d の時間分布を導くために、 $t=0$ で感染性となった感染者が PCR 陽性状態を維持して隔離されない確率 $P(t)$ を計算する必要がある。減衰率は隔離の開始の前には γ' で、隔離開始後は $\gamma'+q$ であるので、以下のようなになる。

$$P(t) = e^{-\gamma't} \quad \text{if } t < \tau,$$

$$P(t) = e^{-\gamma'\tau} e^{-(\gamma'+q)(t-\tau)} \quad \text{if } t \geq \tau \quad (2.14)$$

PCR 陽性者として一日あたりで隔離される確率は $qP(t) (t > \tau)$ である。書き直すと以下のようなになる。

$$qP(t) = p_q \varphi(t) \quad (2.15)$$

$$\text{但し } \varphi(t) = 0 \quad \text{if } t < \tau,$$

$$\varphi(t) = (\gamma'+q) e^{-(\gamma'+q)(t-\tau)} \quad \text{if } t \geq \tau \quad (2.16)$$

$$p_q = \frac{q e^{-\gamma'\tau}}{(\gamma'+q)} \quad (2.17)$$

関数 $\varphi(t)$ と係数 p_q は、隔離の遅延時間の標準化された分布、および感染した患者の PCR テスト検出率とそれぞれ解釈される。 $\varphi(t)$ は直接観察できるが、 p_q は観察できない。実際の隔離遅延分布はモデルの分布 $\varphi(t)$ とは異なるが、最も重要なパラメータは、平均された遅延時間 $\langle T_d \rangle$ である。(以下 $\langle \rangle$ で平均を表すことにする。)モデルパラメータは、同じ遅延時間の平均を与えるべきである。

$$\langle T_d \rangle = \tau + \frac{1}{(\gamma' + q)} \quad (2.18)$$

標準偏差 σ が、観察したのと同じであるはずであると仮定するならば、

$$\sigma = \frac{1}{(\gamma' + q)} \quad (2.19)$$

これらの方程式は τ と q を決定する。

もし私達が γ' を γ と取り替えるならば、 $P(t)$ は、感染者が感染性を保持しながら隔離されないでいる確率になる。実効再生産数 R_e は $P(t)$ の時間積分に β を掛けたものとして与えられる。

$$R_e = \frac{\beta}{\gamma} \left\{ 1 - \frac{qe^{-\gamma\tau}}{(\gamma + q)} \right\} \quad (2.20)$$

括弧{ }内の第2項は、PCR テストにより検出されて隔離された感染性の感染者の比率を意味している。比率 ($R_e/(\beta/\gamma)$) は、社会的接触回避効果を除外した場合の隔離の効果と解釈できる。それはまた、隔離の遅延の分布の特性パラメータで表現される。

$$R_e = \frac{\beta}{\gamma} \left\{ 1 - \frac{\left(\frac{1}{\sigma} - \gamma' \right) e^{-\gamma(\langle T_d \rangle - \sigma)}}{\left(\frac{1}{\sigma} + \gamma - \gamma' \right)} \right\} \quad (2.21)$$

図2には、次節で決定するパラメータ $\gamma=0.25$ /日、 $\gamma'=0.07$ /日を使って、 $R_e/(\beta/\gamma)$ をプロットした。隔離効果因子 $R_e/(\beta/\gamma)$ は平均の隔離遅延とよく相関している。

式(2.21)は有効再生産数への隔離の効果を隔離遅延時間分布の平均と標準偏差で表現しているが、実測分布そのものを直接使った厳密な表現は次の通りである。これは別の数理モデルを使って付録 A で導かれている。

$$R_e = \frac{\beta}{\gamma} \left(1 - \frac{\langle e^{(\gamma' - \gamma)T_d} \rangle}{\langle e^{\gamma T_d} \rangle} \right) \quad (2.22)$$

ここで、 $\langle \rangle$ は実測の隔離遅延時間分布での平均を表す。この式は論文での近似の評価に使われる。

隔離開始遅延を考慮しないモデル ($\tau=0$) については再生産数が $R_e = \beta/(\gamma + q)$ である。この場合は図2の小さい三角形により示される。基本再生産数は、 β の最も早い値を使って $R_0 = \beta/\gamma$ として見積もられる。

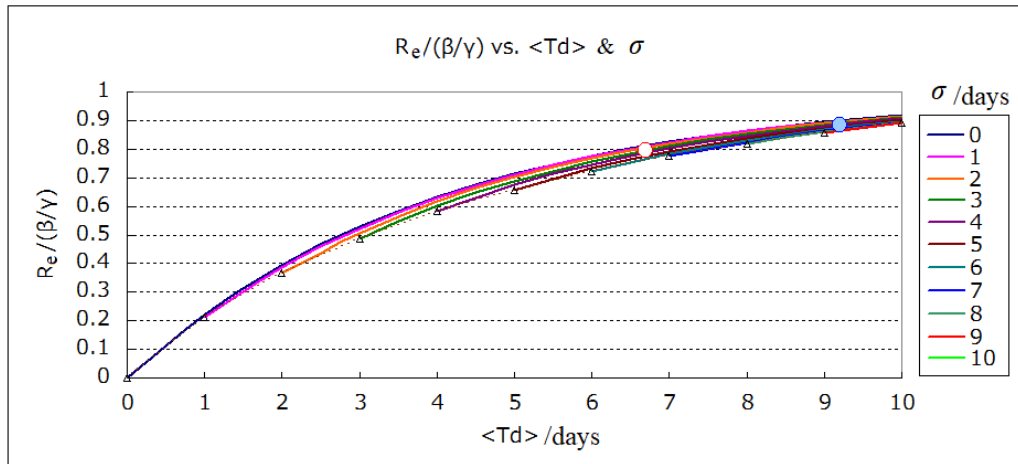


図2 隔離の再生産数への効果

$\langle T_d \rangle$ 、 σ は、それぞれ、隔離遅延の平均と標準偏差を示す。小さい三角形は、 $\langle T_d \rangle = \sigma$ すなわち $\tau=0$ の場合である。2 つの丸は Sec.3 での東京圏データの場合である。

遅延微分方程式 (2.11) と(2.12)には定常解が存在し、 $\exp(\lambda t)$ に比例している。係数 λ を感染拡大係数と呼ぶ。 λ については以下の関係が導かれる。この関係は、感染プロフィールから β を見積もったり、逆にモデルパラメータから λ を予測することに使える。

$$\beta e^{-\lambda \varepsilon} = \lambda + \gamma + \frac{q(\lambda + \gamma)e^{-(\lambda + \gamma)\tau}}{\lambda + \gamma + q(1 - e^{-(\lambda + \gamma)\tau})} \quad (2.23)$$

左辺は実効的な感染率を表しており、それが ε に依存していることを示している。もし感染が拡大していれば($\lambda > 0$)、または縮小していれば($\lambda < 0$)、それぞれ、実効的な感染率が減らされるか、または強化される。

3. 東京圏での感染状況の解析

この節では、東京圏(東京、神奈川、埼玉、千葉)に居住し、そこで検査を受けた患者の PCR 陽性者数データ[18]を分析する。期間は2020年3月10日から7月18日である。患者の全体の数は 13,978 人である。パラメータ γ 、 γ' 、 ε は、文献から見積もられて、パラメータ τ 、 q は、観察された隔離遅延分布から導かれる。最後に、パラメータ β は、PCR 陽性数のデータを再現するようによばれる。

潜伏期間は、広い分布を持つが平均は約5日である[21]。発症日の2日前に感染性となる事も知られている[3],[4]。従って、待機期間 ε が3日であるとした。発症前感染の比率が、0.4 であると知られている[3],[4]なので、感染性喪失率 γ を 0.25/日とした。PCR 陽性の期間が広い分布[22],[23]を持っているので、典型的な期間として 14 日を仮定した。従って回復率 γ' は、 $1/14=0.07$ /日となる。図3に感染性保持時間分布と PCR テスト陽性時間分布を示した。

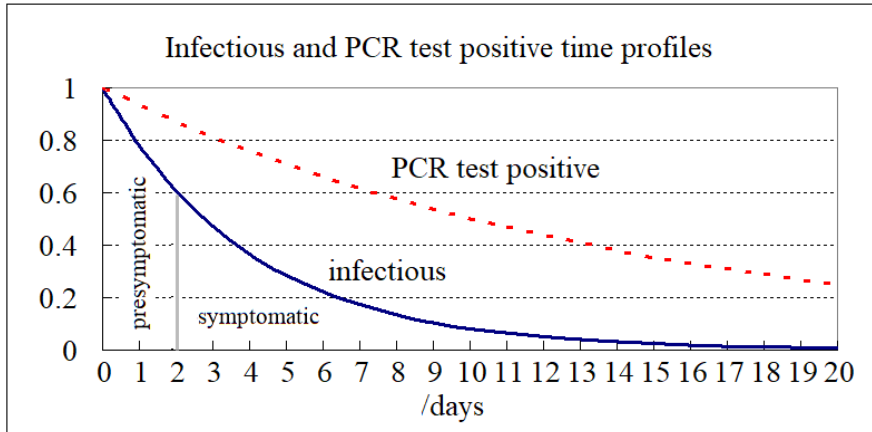


図3. 感染性保持時間分布とPCR陽性の時間分布

発症日 (T_s)は東京圏のデータ[18]の24%に記録されていた。隔離の遅延 ($T_d = T_f - T_s + T_p$)の日毎の平均を図4に示した。データはやや乱れているが、6月と7月での遅延は3月～5月での遅延より短い事が判る。6月3日と4日の間で全体の期間を分割した。

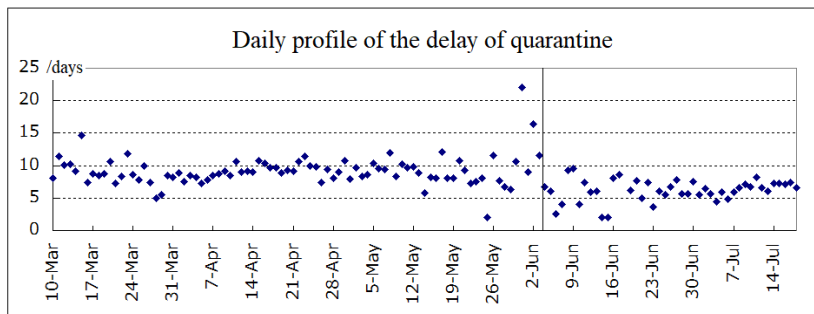


図4 隔離の遅延の毎日のプロフィール

隔離の遅延は感染性の開始からPCR陽性判明日までの期間と定義される。感染性の開始は発症日の2日前であるとしている。

これらの期間の隔離遅延の分布を図5に示した。遅延の平均 ($\langle T_d \rangle$)と標準偏差 (σ)は、前者の期間で9.17日と4.24日、後者の期間で6.69日と3.08日である。パラメータ τ と q と隔離の再生産数の縮小への効果 ($R_e/(\beta/\gamma)$)は、式(2.18)(2.19)(2.20)により、前者の期間で、それぞれ、4.93日と0.166/日と0.884、後者の期間で、それぞれ、3.6日と0.25/日と0.795であった。これらは図2の小さな丸により示される。(式(2.22)を使った厳密な評価では、前者の区間で $R_e/(\beta/\gamma)=0.879$ 、後者の区間で $R_e/(\beta/\gamma)=0.792$ となる。平均と標準偏差による評価とほぼ変わらないので、この論文のモデルの近似はかなり良いことが判る。)隔離の効果が同じである限りパラメータの小さな変更が結果に大きく影響するわけではないので、数値計算上の便宜の為に共通の値 $\tau=4$ 日を使い、 q は隔離の効果を保持するために再調整され、前者と後者の期間において、それぞれ $q=0.116$ 、 $q=0.314$ となった。 $\tau=0$ の場合、すなわち遅延の無いモデルにおいては、前者の期間において、 $q=0.039$ /日、 $R_e/(\beta/\gamma)=0.865$ 、後者の期間において、 $q=0.0795$ /日、 $R_e/(\beta/\gamma)=0.759$ となる。以上の2つの場合 ($\tau=4$ と $\tau=0$)の遅延プロフィールは、図5で実際のプロフィールと比較されている。

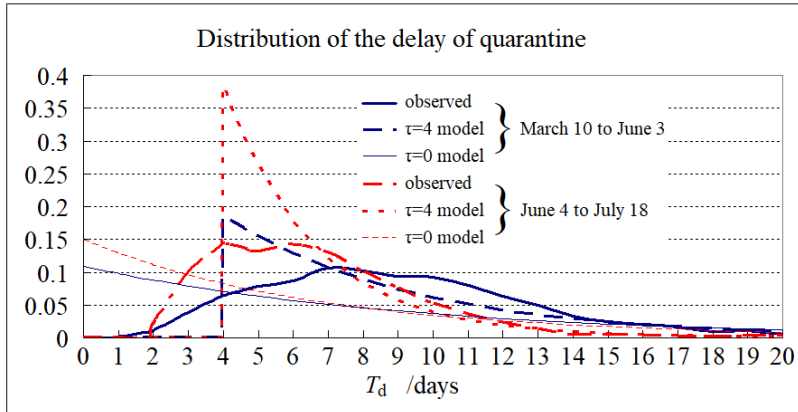


図5 隔離遅延の分布

数値計算は4次のルンゲ・クッタ法で行われた。時間刻みは0.1日とした。3月10日から7月18日の期間の東京圏でのPCR陽性者数データ($\Delta Q(t)$)がパラメータ β を選ぶことによって再現された。感染の時間プロフィールは図6に示した。個々の期間でのパラメータ β 、 q 、実効再生産数 R_0 が表1にまとめられている。パラメータ β と q については表の値の7日の移動平均が採用された。それは図6で示されている。6月4日付近の $\Delta Q(t)$ の小さな盛り上がりは、パラメータ q の変化(検査体制の整備)を反映している。基本再生産数 R_0 は $0.640/0.25=2.56$ となった。

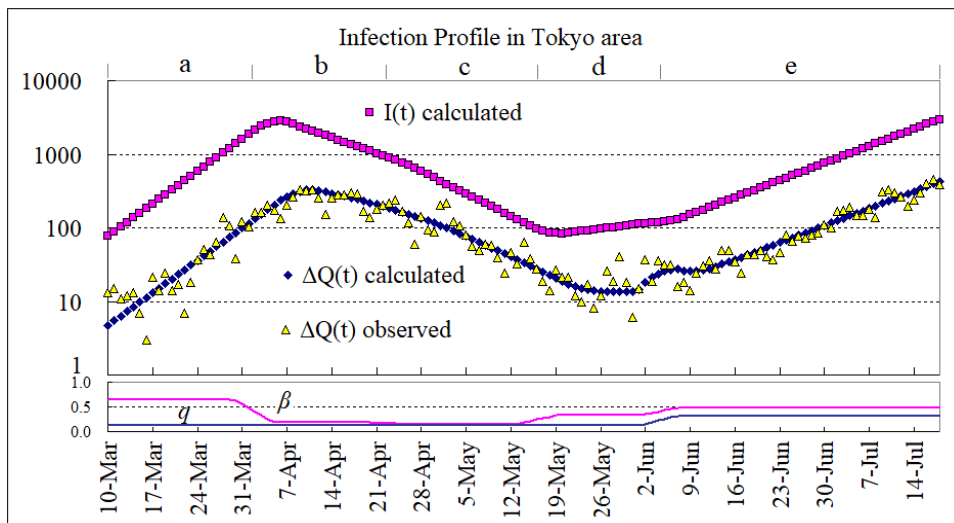


図6 東京圏の感染プロフィール

縦軸は常用対数表示である。観察データは公開されているものである [18]。 $I(t)$ は隔離されていない感染者数を表す。 $\Delta Q(t)$ は、毎日の PCR 陽性者数を表す。パラメータ β と q の推移は、主たるグラフの下に示されている。区間名 a~e は表1に対応している。パラメータ τ は4日である。

表1 パラメータと実効再生産数

パラメータ τ は、4日と設定された。 β 、 q 、 R_e は、それぞれ、感染率、隔離率、再生産数を表す。 $\beta/0.640$ と $R_e/(\beta/\gamma)$ は、それぞれ、再生産数縮小への β と 隔離の効果を表す。

期間	a: 3/10-4/1	b: 4/2-4/22	c: 4/23-4/15	d:5/16-6/3	e: 6/4-7/18
β	0.640	0.180	0.146	0.329	0.474
q	0.116	0.116	0.116	0.116	0.314
R_e	2.26	0.64	0.52	1.16	1.51
$\beta/0.640$	1	0.28	0.23	0.51	0.74
$R_e/(\beta/\gamma)$	0.884	0.884	0.884	0.884	0.795

社会的活動抑制効果($\beta/0.640$)、および隔離効果($R_e/(\beta/\gamma)$)は、Table.1 において示される。再生産数の縮小比率はこれらの効果の積である。社会的な行動抑制の効果は全体に支配的である。特に期間 b と c において著しい。有名なコメディ俳優の死が報道され、人々が社会的な行動を自粛し、緊急事態宣言が出されて、80%の社会的接触抑制が推奨された。緊急事態宣言が解除された後に、 β は期間 d と e で増大したけれども、期間 e には PCR 検査体制が比率 $0.204/0.115=1.77$ で強化された。このことは感染拡張を和らげた。それらの期間の後の感染プロフィールはここに示されない。社会的な行動は再び限定されて、感染は8月と9月にわたって少し落ち着いた。しかし、経済的な影響を考慮するならば隔離対策が更に強化されるべきである。

状況を把握するために、式(2.18)(2.19)(2.23) を使って、感染拡大係数 λ を一定とする曲線を β と $\langle T_d \rangle$ で作る平面上に描いてみたのが図7である。($\lambda=-0.05/\text{日}$ あるいは $\lambda=-0.1/\text{日}$ は、それぞれ、感染が一週間で 30%減少 あるいは 50%減少することを意味している。)パラメータ σ への小さな依存性があるので、二つの極端なケースが示されている。一つは、 $q=\infty$ ($\sigma=0$ つまり $\langle T_d \rangle = \tau$) の場合、もう一つは $\tau=0$ ($\langle T_d \rangle = \sigma$ つまり遅延無し の SEIQR モデル) の場合である。東京圏の解析結果は灰色のドットにより示されている。例えば期間 e から出発するとしよう。 $\lambda=0$ の境界線を乗り越えるためには、もしも隔離の強度を変えないならば、社会的な活動を35%制限する必要がある ($\beta=0.31$ まで) が、 $\langle T_d \rangle = 4$ 日というレベルにおいて隔離行動が強化できたならば、16%程度 ($\beta=0.4$ まで) の活動制限で済むことになり、経済へのインパクトは非常に和らげられる。しかし、発症者だけが隔離される場合には $\langle T_d \rangle$ は2日より短くできない。またこの場合、もし初期の社会的な活動のレベルを回復したいのであれば、 R_e は $1.04=0.4R_0$ よりも小さく出来ない。(0.4 は、発症前感染の比率である。)従って、未発症感染者の隔離が必要である。

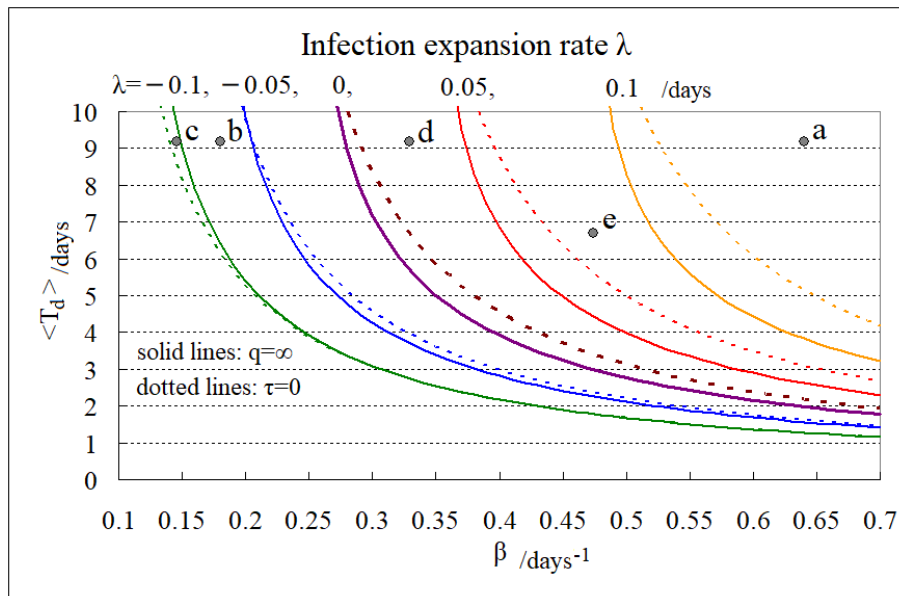


図7 感染拡大率

感染拡大率を $\lambda = -0.1, -0.05, 0, 0.05, 0.1$ とするような曲線。 $q=\infty$ の場合(実線)と $\tau=0$ の場合(点線)を示した。その意味については本文を参照。

4. まとめと考察

従来の(隔離開始遅延を考慮しない)SIQR または SEIQR モデルは、通例、日々隔離される患者数が隔離されていない感染者数に比例していると仮定する。この仮定は、感染性の開始からの時間軸で隔離の確率を表現すれば、図5の薄いラインにより示されるように、指数関数的な減衰となる事を意味している。しかし、発症日からの隔離遅延は実際観察されていて、モデルによる分布とはかなり異なる。実測された分布の特徴を反映して隔離の開始が遅れるようにする為に、従来の SEIQR モデルを拡張し、隔離開始の遅延を意味する新しいパラメータ τ を導入した。回復率についても、未発症感染比率を考慮して従来の医学的な見積りよりずっと大きい値を採用し、観察された PCR 陽性者数を説明する為に別途医学的回復率を導入した。

その結果として、図2で示したように、感染拡大緩和への隔離効果が、平均された隔離遅延と密接に関連している事が判った。すなわち、隔離政策の効果を客観的に見積もることができる。(隔離の厳密な評価は式(2.22)で与えられる。)このような評価は、隔離遅延の時間平均を使えば、従来のモデルでも可能であるけれども、評価自身は少し楽観的になる傾向がある。またそれらのモデルにおいて、 β と q だけで感染拡大を予測する場合には、予測が楽観的になる傾向がある。なぜなら、隔離の遅延を短くすることの困難性がしばしば軽視されるからである。

感染拡大または縮小は、図7で予測できる。感染拡大率 λ は、感染率 β および平均の隔離遅延で表現されている。今後の感染対策のポイントとして、私は、He 等[3]、Chun 等[4]と見解を同じくする。未発症感染者の隔離は、正常な社会的な活動を回復するために必要である。

この報告は以下の制限を持っている。

1. この研究では未発症感染者と不顕性感染者が区別されていない。不顕性感染者についての研究は限られている[22][23][24]。もしその割合と感染性の両方が無視できないとすれば、不顕性感染者の発見が困難であることを考慮しなくてはならない。その方法の一つは付録 A で展開されている。そこでは感

染者の一部が隔離されることなく放置されることが可能となっている。

2. 感染性のプロフィールが指数関数的分布であると仮定されている。実際には発症日の付近にピークがあることが見積もられていて[3][4]、やや異なる。発症と同じくらい隔離遅延の平均が短くてきた場合には、これは結果に影響するかもしれない。
3. 隔離効果の評価は発症日のデータに影響される。発症日の記述は24%のデータにしかないので、ここでの評価に影響を与えている可能性がある。とりわけ、contact tracing(接触者追跡) によって見つかる未発症者については、発症日が記録されない傾向があると思われる。従って、今後において特に、隔離体制が拡張されてくると、隔離効果の評価が過小評価される可能性が大きくなる。今後の隔離効果の評価するために、発症日の忠実な記録は欠かせないものである。

謝辞

有益な議論をして頂いた小田垣孝博士および三石博行博士に感謝いたします。また COVID-19 の感染データを利用させていただいた J.A.G Japan 株式会社 に感謝いたします。

付録 A: 実効再生産数とそれへの隔離の効果の厳密な表現

実測の隔離遅延時間分布を忠実に実現するような数理モデルはこの論文でのモデルではなく、Young 等のモデル[15] を拡張した以下のモデルである。まず、感染能力者と PCR 検査陽性者の区画 I と I' が実測分布の時間分割数に対応した多数の区画 J_τ, J'_τ に分割される。区画 K と K' は不要となる。下付き文字 τ はその区画に入った感染者が τ 日後には全員隔離されることを表す。この論文では不顕性感染者を検出することの困難性を考慮していないが、もしそれを考慮するならば、 $\tau = \infty$ の区画も必要になる。感染待機区画 E を出た感染者はそれぞれの区画に p_τ という比率で入るとする。式(2.3)、(2.4)、(2.7)、(2.9)は以下の式で置き換わる。

$$\frac{dJ_\tau(t)}{dt} = p_\tau \beta \frac{S(t-\varepsilon)I(t-\varepsilon)}{N} - p_\tau \beta \frac{S(t-\varepsilon-\tau)I(t-\varepsilon-\tau)}{N} e^{-\gamma\tau} - \gamma J_\tau(t) \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{dJ'_\tau(t)}{dt} = p_\tau \beta \frac{S(t-\varepsilon)I(t-\varepsilon)}{N} - p_\tau \beta \frac{S(t-\varepsilon-\tau)I(t-\varepsilon-\tau)}{N} e^{-\gamma'\tau} - \gamma' J'_\tau(t) \quad (\text{A.2})$$

$$I(t) = \sum_\tau J_\tau(t) \quad (\text{A.3})$$

J_τ, J'_τ は区画 J_τ, J'_τ に属する感染者の数である。以下感染初期として $S=N$ と近似する。一人の感染者が区画 J_τ, J'_τ に入ってから、隔離されるまでの間、感染能力を保持する確率は $\exp(-\gamma t)$ であり、PCR 検査陽性者である確率は $\exp(-\gamma' t)$ であるから、実効再生産数は、

$$R_e = \frac{\beta}{\gamma} \left(1 - \sum_\tau p_\tau e^{-\gamma\tau} \right) \quad (\text{A.4})$$

となり、隔離遅延分布は離散的で、

$$f_\tau = C p_\tau e^{-\gamma'\tau} \quad (\text{A.5})$$

となる。ここで C は規格化定数である。 f_∞ は観測されないので、規格化定数は以下の式で決められる。

$$\sum_{\tau} f_{\tau} e^{\gamma' \tau} = C(1 - p_{\infty}) \quad (\text{A.6})$$

但し、 \sum_{τ} は有限の τ についての和である。これらの式から p_{τ} を消去すれば、実効再生産数を隔離遅延時間分布 f_{τ} で表現した式が得られる。

すなわち、

$$p_{\tau} = \frac{(1 - p_{\infty}) f_{\tau} e^{\gamma' \tau}}{\sum_{\tau} f_{\tau} e^{\gamma' \tau}} \quad \text{if } \tau \neq \infty \quad (\text{A.7})$$

となるから、

$$R_e = \frac{\beta}{\gamma} \left(1 - (1 - p_{\infty}) \frac{\sum_{\tau} f_{\tau} e^{(\gamma' - \gamma) \tau}}{\sum_{\tau} f_{\tau} e^{\gamma' \tau}} \right) \quad (\text{A.8})$$

$p_{\infty}=0$ とすれば、本文の式(2.22)が得られる。

もしも PCR 検査陽性者数の推移から感染拡大係数 λ が推定できるならば、本文の式(2.23)に相当して、定常解から、感染率 β を以下の式で計算できる。

$$\beta e^{-\lambda \varepsilon} = \frac{\lambda + \gamma}{\sum_{\tau} p_{\tau} (1 - e^{-(\lambda + \gamma) \tau})} \quad (\text{A.9})$$

すなわち、PCR 検査陽性者数推移と隔離遅延の分布があれば、式(A.4)と(A.9)から得られる次式と式(A.7)を使って、不顕性感染者の影響を無視すれば、実効再生産数の正確な見積もりが可能である。

$$R_e = e^{\lambda \varepsilon} \frac{(\lambda + \gamma) \sum_{\tau} p_{\tau} (1 - e^{-\gamma \tau})}{\gamma \sum_{\tau} p_{\tau} (1 - e^{-(\lambda + \gamma) \tau})} \quad (\text{A.10})$$

文献

- [1] W.O. Kermack and A.G. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics-I, Proceedings of the Royal Society 115A, 700-721 (1927)
- [2] R.M. Anderson and R.M. May: Directly transmitted infections diseases: control by vaccination, Science 26 Feb Vol.215, Issue 4536, 1053-1060 (1982)
- [3] X. He et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19, Nat Med 26, 672–675 (2020), <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- [4] J.Y. Chun et al., Transmission onset distribution of COVID-19, International Journal of Infectious Diseases 99 (2020) 403–407, 21 July 2020
- [5] H. Hethcote, et al., Effects of quarantine in six endemic models for infectious diseases, Mathematical Biosciences 180, 141–160 (2002)
- [6] D.J. Gerberry and F.A. Milner, An SEIQR model for childhood diseases, J Math Biol. 59(4), 535-561 (2009), doi:10.1007/s00285-008-0239-2

- [7] P. Yongzhena et al., A delayed SEIQR epidemic model with pulse vaccination and the quarantine measure, *Computers and Mathematics with Applications* 58, 135-145 (2009)
- [8] T. Li and Y. Xue, Global Stability Analysis of a Delayed SEIQR Epidemic Model with Quarantine and Latent, *Applied Mathematics*, 4, 109-117 (2013)
- [9] L. Peng et al., Epidemic analysis of COVID-19 in China by dynamical modeling, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023465>
- [10] H-Y. Yuan et al., Effectiveness of quarantine measure on transmission dynamics of COVID-19 in Hong Kong, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059006>
- [11] R. Dandekar and G. Barbastathis, Quantifying the effect of quarantine control in Covid-19 infectious spread using machine learning, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20052084>
- [12] M.S. Aronna et al., A model for COVID-19 with isolation, quarantine and testing as control measures, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20116897>
- [13] T. Odagaki, Analysis of the outbreak of COVID-19 in Japan on the basis of an SIQR model, *Infectious Disease Modelling*. 5, 691 (2020)
- [14] T. Odagaki, Exact Properties of SIQR model for COVID-19, <https://arxiv.org/abs/2007.12846>
- [15] L. Young et al., Consequences of delays and imperfect implementation of isolation in epidemic control, *Sci Rep* 9, 3505 (2019), doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39714-0>
- [16] C.P. Vyasarayani and A. Chatterjee, New approximations, and policy implications, from a delayed dynamic model of a fast pandemic, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059436>
- [17] M. Utamura et al., Isolation Considered Epidemiological Model for the Prediction of COVID-19 Trend in Tokyo, Japan, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20165829>
- [18] Japanese COVID-19 data compiled by J.A.G Japan corporation: <https://gis.jag-japan.com/covid19jp/>
- [19] J. Bullard et al., Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples, *Clinical Infectious Diseases*® 2020;XX(X):1–4, published online May 22, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa638
- [20] R. Woelfel et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019, *Nature* 581, 465-469(2020)
- [21] S. A. Lauer et al., The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application, *Ann. Intern. Med.* 172(9), 577-582(2020)

- [22] P-Y. Tao et al., Determination of risk factors for predicting the onset of symptoms in asymptomatic COVID-19 infected patients,
Int. J. Med. Sci. 2020 (16 Aug), Vol. 17, pp.2187
- [23] Y-H. Lee et al., Clinical Course of Asymptomatic and Mildly Symptomatic Patients with Coronavirus Disease Admitted to Community Treatment Centers, South Korea, Emerg. Infect. Dis. 2020 10; 26(10):2346-2352
- [24] K. Mizumoto et al., Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus diseases 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020,
<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>