修士論文要旨

２株系 Kermack–McKendrick 型 SIR モデルにおけるワクチン２種の最適割当問題

Optimal allocation problem of strain-specific vaccines in Kermack–McKendrick SIR model with two virus strains

国貞 宗久

広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻

Munehisa KUNISADA

Department of Mathematical and Life Sciences, Graduate School of Science

Hiroshima University, Kagamiyama 1-3-1, Higashi-hiroshima 739-8526 JAPAN

kunisada-munehisa @ hiroshima-u.ac.jp

In this work, we considered a mathematical model concerning the population dynamics of an infectious disease with two virus strains when the stock of vaccine is limited in the total amount. We derived the basic reproduction number R_0 for the Kermack–McKendrick SIR model with two virus strains, and then constructed the below-described SIR model (1) modifying the Kermack–McKendrick SIR model with introducing the contribution of the vaccination of strain-specific vaccines limited in their total amount. Especially we focused the ratio of those two strain-specific vaccines in the limited stock and considered the optimal ratio to minimize the final size of infected population at the end of epidemic dynamics by the model (1) with $\lambda = \mu = 0$.

Let $S(t)$ be the susceptible population size at time t, $I_{10}(t)$ the size of population infected only with strain 1, $I_{02}(t)$ the size of population infected only with strain 2, $I_{12}(t)$ the size of population infected with both strains 1 and 2, $I_{n2}(t)$ the size of strain-1-immuned population infected , $I_{1n}(t)$ the size of strain-2-immuned population infected , $R_{10}(t)$ the size of uninfected population with the immunity only for strain 1, $R_{02}(t)$ the size of uninfected population with the immunity only for strain 2, and $R_{12}(t)$ the size of population with the immunity for both strains 1 and 2. $V_i(t)$ is the rest amount of the strain-i-specific vaccine in the stock at time t. After the vaccination starts, the vaccines in the stock become exhausted in a limited time.

We obtained the mathematical expression of the basic reproduction number R_0 for the model (1) without the vaccination (i.e., with $w_1 = w_2 = 0$). The R_0 is given by two non-dimensional quantities independent from each other, which are respectively determined for each virus strain.

Making use of numerical calculations for the model (1) without birth and death terms (i.e., with $\lambda = \mu = 0$), we could show the existence of the optimal ratio of strain-specific vaccines in the stock to minimize the final size of infected population at the end of epidemic dynamics. The optimal ratio significantly depends on the degree of the susceptibility to one virus strain when the individual has the immunity for the other strain, which is represented by the parameter c in the model (1). Therefore, there could be such a ratio of strain-specific vaccines in the stock as making the final size of infected population larger, too.

We conclude that it would be important to consider the ratio of different vaccines in the stock to prevent the outbreak of an infectious disease. The inappropriate ratio of vaccines in the stock may lead unsatisfactory result of the prevention strategy to suppress the outbreak.

新型インフルエンザや季節性インフルエンザに対するワクチンでは，株特異的なワクチンを別々に接種する場合がある。ワクチンの生産や備蓄コストに制限があり，供給総量が限られている場合，病原体２種から成る感染症の流行を最小限に抑えるためには，どのような比率で２株に対するワクチンを備蓄すれば良いだろうか？本研究では，２株系 Kermack–McKendrick 型 SIR モデルについて，基本再生産数 R_0 を導出し，さらに，２種の株特異的ワクチン接種を導入した場合の拡張モデルについて，数値計算を用いて，ワクチン２種の備蓄割当比率が感染の最終規模（i.e., 被感染者総数）に及ぼす影響について考察した。

時刻 t において未感染の個体群サイズを $S(t)$，株１にのみ感染している個体群サイズを $I_{10}(t)$，株２にのみ感染している個体群サイズを $I_{02}(t)$，株１と株２の両方に感染している個体群サイズを $I_{12}(t)$，株１に感染しているが株２に対する免疫をもっている個体群サイズを $I_{1n}(t)$，株２に感染しているが株１に対する免疫をもっている個体群サイズを $I_{n2}(t)$，株１に感染して回復した，あるいは，株１特異的なワクチンを接種したことにより，株１に対する免疫を獲得している非感染個体群サイズを $R_{10}(t)$，同様に，株２に対する免疫を獲得している非感染個体群サイズを $R_{02}(t)$，株１と株２の両方に対する免疫を獲得している個体群サイズを $R_{12}(t)$ とする。

本研究では，ワクチンの供給総量が（費用や生産性などの制限を受けて）有限な場合の病原体２株による感染症の伝染ダイナミクスに関する数理モデルを考える。$V_i(t)$（$i=1,2$）を株 i 特異的なワクチンの時刻 t における備蓄残量とする。ワクチン接種開始後，備蓄されていたワクチンは，ある（有限な）時点において尽きる。ワクチンが尽きるまではワクチン２種の接種を導入した２株系 Kermack–Mckendrick 型 SIR モデル，ワクチンが尽きてからはワクチン接種のない２株系 Kermack–Mckendrick 型 SIR モデルを考える。本研究では，以上の仮定と設定に基づく次の数理モデルを考察した：

$$
\begin{aligned}
\frac{dV_i(t)}{dt} &= -w_i S(t)[V_i(t)]_+ \qquad (i=1,2)\\
\frac{dS(t)}{dt} &= \lambda - a_1 S(t)I_1(t) - a_2 S(t)I_2(t) - \mu S(t) - qw_1 S(t)[V_1(t)]_+ - qw_2 S(t)[V_2(t)]_+\\
\frac{dI_{10}(t)}{dt} &= a_1 S(t)I_1(t) - \alpha a_2 I_{10}(t)I_2(t) - b_1 I_{10}(t) - \mu I_{10}(t)\\
\frac{dI_{02}(t)}{dt} &= a_2 S(t)I_2(t) - \alpha a_1 I_{02}(t)I_1(t) - b_2 I_{02}(t) - \mu I_{02}(t)\\
\frac{dI_{12}(t)}{dt} &= \alpha a_2 I_{10}(t)I_2(t) + \alpha a_1 I_{02}(t)I_1(t) - \gamma b_1 I_{12}(t) - \gamma b_2 I_{12}(t) - \mu I_{12}(t)\\
\frac{dR_{10}(t)}{dt} &= b_1 I_{10}(t) - c a_2 R_{10}(t)I_2(t) - \mu R_{10}(t) + qw_1 S(t)[V_1(t)]_+\\
\frac{dR_{02}(t)}{dt} &= b_2 I_{02}(t) - c a_1 R_{02}(t)I_1(t) - \mu R_{02}(t) + qw_2 S(t)[V_2(t)]_+\\
\frac{dI_{n2}(t)}{dt} &= \gamma b_1 I_{12}(t) + c a_2 R_{10}(t)I_2(t) - \eta b_2 I_{n2}(t) - \mu I_{n2}(t)\\
\frac{dI_{1n}(t)}{dt} &= \gamma b_2 I_{12}(t) + c a_1 R_{02}(t)I_1(t) - \eta b_1 I_{1n}(t) - \mu I_{1n}(t)\\
\frac{dR_{12}(t)}{dt} &= \eta b_2 I_{n2}(t) + \eta b_1 I_{1n}(t) - \mu R_{12}(t)
\end{aligned}
\tag{1}
$$

ここで，$I_1(t) = I_{10}(t) + I_{1n}(t) + I_{12}(t)$，$I_2(t) = I_{02}(t) + I_{n2}(t) + I_{12}(t)$ であり，パラメータはすべて正定数である。また，$[x]_+$ は，$x > 0$ のとき 1，$x \leq 0$ のとき 0 であることを表す。考えている感染症の病原体２株について，株２は株１に対して，相対的に感染性は強いが，感染期間は短い特性をもつものとする。

ワクチン投与がないとき，すなわち，$w_1 = w_2 = 0$ の場合の数理モデル（1）について，株２種から成る感染症の基本再生産数 R_0 の数学的表記を得，感染症が集団に侵入可能となる条件は，それぞれの株毎に定まる，感染力，回復率に依る独立な無次元量によって決まることが明示された。

出生・死亡を考えない場合，すなわち，$\lambda = \mu = 0$ の場合について，数理モデル（1）の数値計算を用いて，感染の最終規模を最小にできるワクチン２種の備蓄割当比率の存在を示すことができた。特に，最適な備蓄割当比率は，一方の株の免疫をもつことによる他方の株感染に対する感受性の変化の程度（i.e., パラメータ c）に強く依存していることが示唆された。また，ワクチン２種の備蓄割合比率に依って，感染規模が相対的に大きくなる場合もあることが示唆された。

本研究の結果から，感染規模を抑えるためには，感染症２株における特性の違いに応じたワクチン２種の備蓄割当比率を検討することも予防施策において重要でありうることが示された。不適切な備蓄割当比率の予防施策は予防効果が弱く，感染規模を抑える目的に対して，不満足な効果しか得られない可能性もあり得ることが示唆される。