

卒業論文

ワクチン接種による免疫力の失活を伴う伝染病の
感染ダイナミクスに関する数理モデル解析
～麻疹感染に対する理論的示唆～

Analysis of Mathematical Model for Epidemic Dynamics with Decaying Immunity of Vaccination:
Theoretical Implication for Measles

2003

佐藤 直樹

Naoki SATO

1271024B

広島大学 理学部 数学科

Department of Mathematics

Faculty of Science

Hiroshima University

Kagamiyama 1-3-1, Higashi-hiroshima 739-8526

JAPAN

ワクチン接種による免疫力の失活を伴う伝染病の感染ダイナミクスに関する
数理モデル考察：成人麻疹に対する理論的示唆

Analysis of Mathematical Model for Epidemic Dynamics with Decaying Immunity of Vaccination:
Theoretical Implication for The Case of Adult Measles

佐藤 直樹 (Naoki SATO)
広島大学理学部数学科

近年、麻疹の予防接種における有効免疫期間が縮まってきた可能性が指摘されている。ワクチン接種による免疫が終生免疫ではない場合、どのような追加接種が適切なのだろうか？本研究では免疫力失活に対する追加ワクチン接種の効果について、基本的な数理モデル解析によって考察を試みる。

本研究で構成した数理モデルでは人口集団を次の 3 つの年齢層グループに分ける：幼年層（グループ 1）、少年層（グループ 2）、成年層（グループ 3）。各グループ内の時刻 t における未感染者個体群サイズを $S_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$), 感染者個体群サイズを $I_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$), 一度感染し、抗体を獲得した免疫個体群サイズを $R_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$), 各グループにおいて感染なく、有効免疫を獲得した（ワクチン被接種も含）免疫個体群サイズを $M_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$) とする。また、各グループ内の総個体群サイズを $G_i = S_i + I_i + R_i + M_i$ ($i = 1, 2, 3$) とする：

$$\begin{aligned}\frac{dS_1}{dt} &= bG_3 - \beta_{11}S_1I_1 - \beta_{12}S_1I_2 - \beta_{13}S_1I_3 - \omega_1S_1 - f_1S_1 - \mu_1S_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &= \beta_{11}S_1I_1 + \beta_{12}S_1I_2 + \beta_{13}S_1I_3 - \gamma_1I_1 - f_1I_1 - \mu_1I_1, \\ \frac{dR_1}{dt} &= \gamma_1I_1 - f_1R_1 - \mu_1R_1, \quad \frac{dM_1}{dt} = \omega_1S_1 - f_1M_1 - \mu_1M_1, \\ \frac{dS_2}{dt} &= -\beta_{21}S_2I_1 - \beta_{22}S_2I_2 - \beta_{23}S_2I_3 + f_1S_1 - f_2S_2 - \mu_2S_2, \\ \frac{dI_2}{dt} &= \beta_{21}S_2I_1 + \beta_{22}S_2I_2 + \beta_{23}S_2I_3 - \gamma_2I_2 + f_1I_1 - f_2I_2 - \mu_2I_2, \\ \frac{dR_2}{dt} &= \gamma_2I_2 - f_2R_2 - \mu_2R_2, \quad \frac{dM_2}{dt} = f_1M_1 + f_1R_1 - f_2M_2 - \mu_2M_2, \\ \frac{dS_3}{dt} &= -\beta_{31}S_3I_1 - \beta_{32}S_3I_2 - \beta_{33}S_3I_3 + f_2S_2 + f_2M_2 - \omega_2S_3 - f_3S_3 - \mu_3S_3, \\ \frac{dI_3}{dt} &= \beta_{31}S_3I_1 + \beta_{32}S_3I_2 + \beta_{33}S_3I_3 - \gamma_3I_3 + f_2I_2 - f_3I_3 - \mu_3I_3, \\ \frac{dR_3}{dt} &= \gamma_3I_3 - f_3R_3 - \mu_3R_3, \quad \frac{dM_3}{dt} = \omega_2S_3 + f_2R_2 - f_3M_3 - \mu_3M_3.\end{aligned}$$

本研究では、各グループの総個体群サイズ G_i ($i = 1, 2, 3$) が定常である年齢層グループを仮定した。この仮定は、以下のいくつかのパラメータの関係を上記の系に課すことで数理モデリングできる。パラメータ b は、出生率、パラメータ μ_i は、グループ i における自然死亡率を表す。パラメータ f_1 は、幼児期から少年期への、パラメータ f_2 は、少年期から成人期への、パラメータ f_3 は、成人期から抜け出す人口移動率を表す。項 $\beta_{ij}S_iI_j$ は、未感染者 S_i と感染者 I_j の接触における感染過程を表し、パラメータ β_{ij} は、その接触における感染のしやすさを表している。パラメータ γ_i は、グループ i の感染者の回復・免疫獲得率を表す。パラメータ ω_1 は、幼児期におけるワクチン接種率であり、パラメータ ω_2 は、成人期におけるワクチン接種率である。

この数理モデルの理論的解析と高知県の感染症患者数データを用いた数値計算により、伝染病駆逐平衡状態が実現され得るためには、ある閾値以上の一次接種率が必要であることが導かれた。また、どんな追加接種率に対しても、伝染病駆逐が可能になるには、ある閾値以上の一次接種が必要であり、一次接種の重要性が確認された。

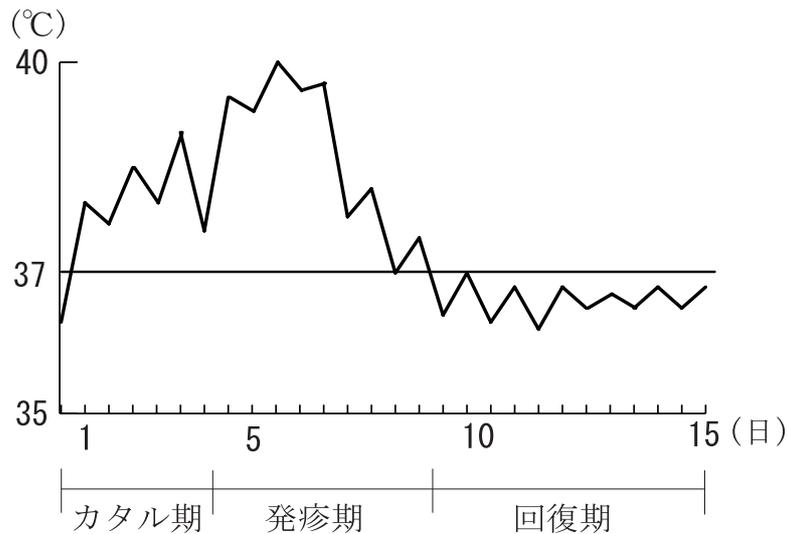


図 1: 麻疹の臨床症状。文献 [1] pp.14 より改変。

1 序

1.1 麻疹

麻疹とは強い感染力を有する急性熱性発疹性疾患である。原因である麻疹ウイルスは *Paramyxovirus* 科 *Morbillivirus* 属に属し、直径 100～250nm のエンベロープを有する一本鎖 RNA ウィルスであり、ヒトを唯一の宿主とする。麻疹ウイルスは麻疹患者の咳の飛沫、鼻汁などを介して気道、鼻腔および眼の粘膜上皮に感染する。感染後 2～4 日間、ウィルスは気道粘膜上皮の局所で増殖し、さらに、リンパ球、マクロファージなどに感染して所属リンパ節に運ばれそこで増える。さらに、リンパ節、脾臓、胸腺など全身のリンパ組織を中心に増殖し、リンパ球減少、免疫抑制が認められる。ウィルスはそれらの付近に限られているが、全身の網内系リンパ節に広がり第 2 次ウィルス血症を生じる。ウィルスは単球・リンパ球に感染して血流中を移動し、臨床症状が出現する。伝染力が強く初感染時には不顕性感染はなく、必ず発症し、一過性に強い免疫不全状態を生じる。

ウィルスは、熱、紫外線、酸、アルカリ、エーテル、クロロホルムによって速やかに不活化される。空気中や物体表面では生存時間は 2 時間以下と短く、基本的に飛沫を介するヒトからヒトへの水平感染で、感染様式は飛沫核感染（空気感染）、飛沫感染、接触感染と様々である。感染性は非常に高く、感受性のある人（免疫抗体を持たない人）が曝露を受けると 90 % 以上が感染する。麻疹に対する特異的な治療法は存在しない。現在、麻疹ウイルスの感染・発病に対する確実で有効な予防手段は麻疹ワクチンのみである。

感染後に潜伏期 10～12 日を経て発症する。この時期を前駆期（カタル期）と呼び、38 前後の発熱が 2～4 日間続く（図 1）。発熱時に患者の気道からのウィルス分離が始まる。その後、発疹期となり 39 以上の高熱が出る。発疹出現はウィルス曝露のおよそ 14 日後であることが知られている。ウィルスは発疹出現時を最高として次第に減少して、第 5～6 発疹日以後（発疹の色素沈着以後）は検出されない。高熱は発疹出現後 3～4 日間続くが、その後に回復期に入り、7～10 日後には合併症のないかぎり回復する。約 30 % の患者が一つの合併症をおこすといわれている [2]。合併症は、5 歳以下あるいは 20 歳以上に多い。麻疹の合併症による 2 大死因は肺炎と脳炎である。

厚生労働省による感染症予防医療法に基づく感染症発生動向調査 [3] によれば、国内約 3,000 の小児科定点からの麻疹患者数として、年間 11,000 人～22,000 人の報告があるが、実際にはこの 10 倍の患者が発生

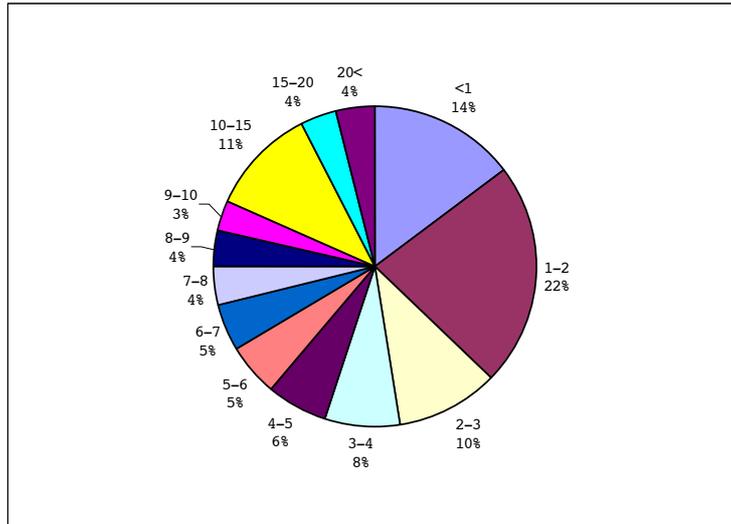


図 2: 日本国内の年齢別麻疹患者報告数。1999 年第 14 週～2002 年第 29 週累計。国立感染症研究所感染症流行情報センター ホームページ [3] より。

していると考えられている。報告中、2 歳以下の罹患が 60 %以上を占めており、罹患者の 95 %以上が予防接種未接種である。好発年齢は 1～5 歳であり (図 2 参照)、日本では通常春から夏にかけて流行する。ほぼ 2～3 年おきに流行を繰り返すといわれてきたが、最近ではこの傾向は顕著ではない。しかし、毎年、地域的な流行は反復されている [4]。

1.2 成人感染

18 歳以上の成人に見られる急性麻疹ウイルス感染症が成人麻疹と定義されている。現在、幼時に麻疹の予防接種を受けていながら、小・中・高校生になって麻疹にかかる現象が報告されている [5]。実際、平成 11 年度から全国約 500 の基幹病院定点より 18 歳以上の麻疹患者の発生報告がある。

成人麻疹の症状は基本的には小児の麻疹と同様であるが、全体として小児の麻疹より重症で、身体の抵抗力が低くなり、重い病気を合併することが多く、時には死亡する事もある。

週ごとの成人麻疹患者数の推移をみると、ここ 3 年間の 2～6 月において、患者数の増加と減少が週ごとに繰り返されている傾向がある (図 3 参照)。また、年齢別に患者数を見てみると、20～24 歳をピークにその後は加齢に伴い減少している。麻疹患者全体の 3～4 %が成人麻疹患者となっている。

ワクチンを接種しても何らかの理由で抗体が得られない第 1 次ワクチン不全の人が 3～5 %の割合でいると言われている。しかし、ワクチン不全だけでは説明のつかない例が数多くある。札幌市の調査では、麻疹患者の 4 割が予防接種済みであると報告された [5]。さらに、都道府県と政令指定都市の計 60 自治体の調査では、半数以上の 31 自治体において、過去 5 年間で症例があったという結果が出ている [5]。

予防接種を受けながら麻疹にかかることは数年前から指摘されていた [5]。麻疹の予防接種における有効免疫期間が縮まってきた可能性が指摘されている。以前は、ワクチンで得られた抗体の減衰に対して、麻疹の流行に遭遇することで、再び抗体が獲得される「ブースター効果」が期待できたのであるが、近年は、そうした麻疹流行に遭遇する機会が減ってきており、この「ブースター効果」が得られなくなり、麻疹の成人発症が見られるようになってきたという仮説がある。さらに、日本のワクチンは副作用を抑えるために欧米に比べて効果が薄いこと、麻疹ウイルスの抗原変異が進み、現在の麻疹ワクチンによる効果が弱くなってきていることなども原因として考えられている。

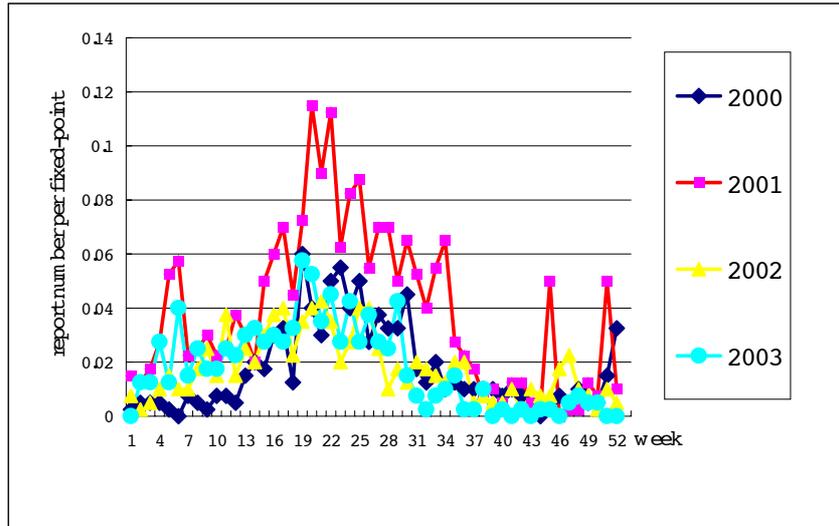


図 3: 日本国内の成人麻疹患者報告数 [4]。

成人麻疹の発症の問題に対する対策としては、まず、ワクチンの接種率を上げることによって麻疹の流行そのものをコントロールすることが必要である。現在、日本における小児へのワクチン接種率は 80 % 以上（全国平均）に達している（図 4）が、50 ~ 60 % と低い地域もある。さらに、適当な時期に麻疹ワクチンを追加接種することにより、免疫能力を高くかつ長期的に維持していくことも有効であると考えられている [4]。また、感受性人口を推計すると、日本全国で 300 万人弱の感受性者が存在していると考えられている [6] (図 5 参照)。

ワクチン接種による免疫が終生免疫ではない場合、どのような追加接種が適切なのだろうか？本研究では免疫力失活に対する追加ワクチン接種の効果について、基本的な数理モデル解析によって考察を試みる。

1.3 Kermack-McKendrick モデル

1927 年に W.O.Kermack と A.G.McKendrick によって提出された伝染病の流行過程を表す数理モデルとして Kermack-McKendrick モデルがある。病原体の侵入をこれまで全く受けたことのないある地域（人口 S_0 ）に、少数の感染個体（ I_0 個体）が出現してきた状況を考える。感染者は未感染者と接触して病気を染つし、また、その間に一定の割合で死亡するか、あるいは、回復して免疫保持者になるとする。時刻 t における未感染者個体群サイズを $S(t)$ 、感染者個体群サイズ $I(t)$ として、これら 2 種の個体群間の相互作用による個体群サイズ変動ダイナミクスを次のものとする（図 6 参照）：

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t). \end{cases} \quad (1)$$

パラメータ β, γ は、いずれも正定数である。項 $\beta S(t)I(t)$ は、未感染者と感染者の接触による感染過程を表している。パラメータ β は、未感染者と感染者の接触における感染のしやすさを表す係数であり、瞬間感染率も呼ぶことができる。パラメータ γ は、感染者個体が単位時間あたりに隔離される率に相当する係数である。

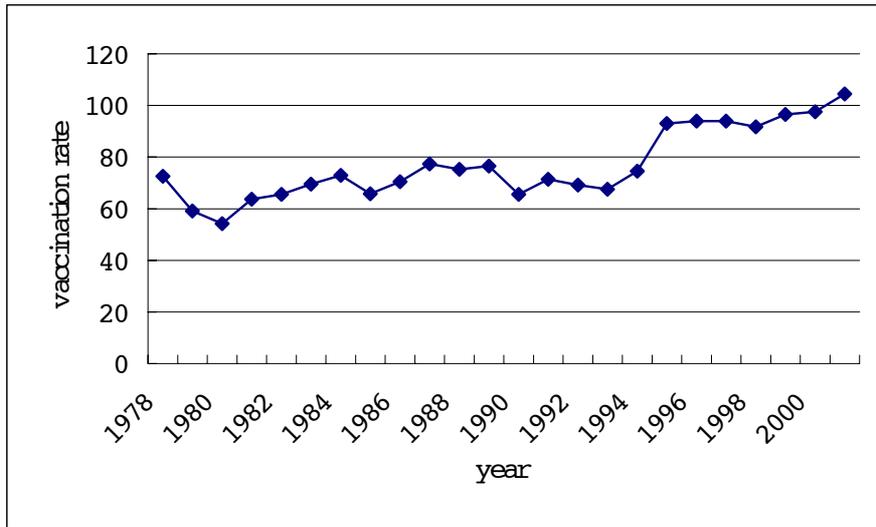


図 4: 日本国内の麻疹ワクチン接種率の推移 [4]。

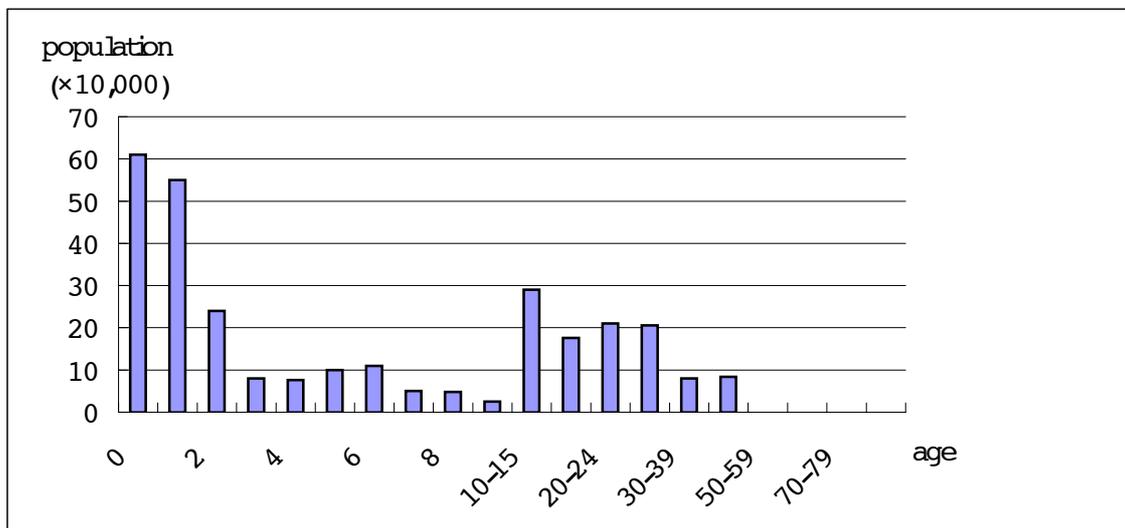


図 5: 日本における麻疹感受性者の推計 [6]。

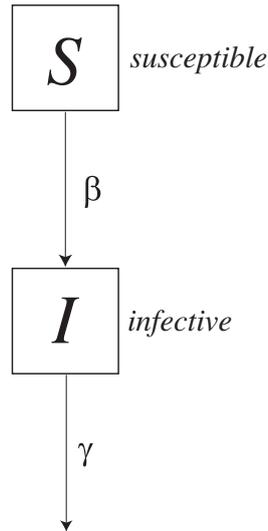


図 6: Kermack-McKendrick モデル (1)

系 (1) の初期値は，未感染者 S_0 個体だけからなる集団に感染者 I_0 個体が侵入してきた状況，すなわち，

$$\begin{aligned} S(0) &= S_0 \\ I(0) &= I_0 \end{aligned}$$

と表される。ただし， I_0 は S_0 と比べて十分に小さいとする。

病気が初期流行するには，感染者数が感染者侵入後増えていかなければならない。系 (1) より，初期流行の条件は

$$S_0 > \frac{\gamma}{\beta} \equiv S_c \quad (2)$$

と表される。ここで，式 (2) の右辺で定義される S_c は「流行の臨界人口」と呼ばれることがある。

初期の未感染者個体群サイズ S_0 が臨界値 S_c よりも大きければ，感染者個体群サイズ I は徐々に増大し，ある時刻においてピークを迎える。その後，単調にゼロに向かって減少する。 S_0 がこの臨界値 S_c よりも小さい場合には，感染者個体群サイズ I は増大することなく，単調にゼロに向かう。 $t \rightarrow \infty$ における平衡状態では，初期条件 (S_0, I_0) に依存した，ある正値 S_∞ だけのサイズをもつ未感染者個体群サイズ群が感染から免れて残る。

2 成人未感染者へのワクチン接種の効果：SIR モデル

2.1 数理モデル

時刻 t における成人未感染者個体群サイズを $S(t)$ とする。その内，幼年期にワクチンを接種し，免疫を獲得したが，成長後，免疫力が失活した成人未感染者を $S_+(t)$ とし，生まれて以後，ワクチン未接種で抗体を一度も持った経験のない成人未感染者を $S_-(t)$ とする。また，時刻 t における感染者個体群サイズを $I(t)$ ，有効免疫を獲得している個体のなす個体群サイズを $R(t)$ とする。これらの 4 種の個体群間の個体群サイズ変動ダイナミクスを次のように与える (図 7 参照)：

$$\frac{dS_-}{dt} = -\beta S_- I - \omega_2 S_- - \mu S_- + (1 - \omega_1) b N \quad (3)$$

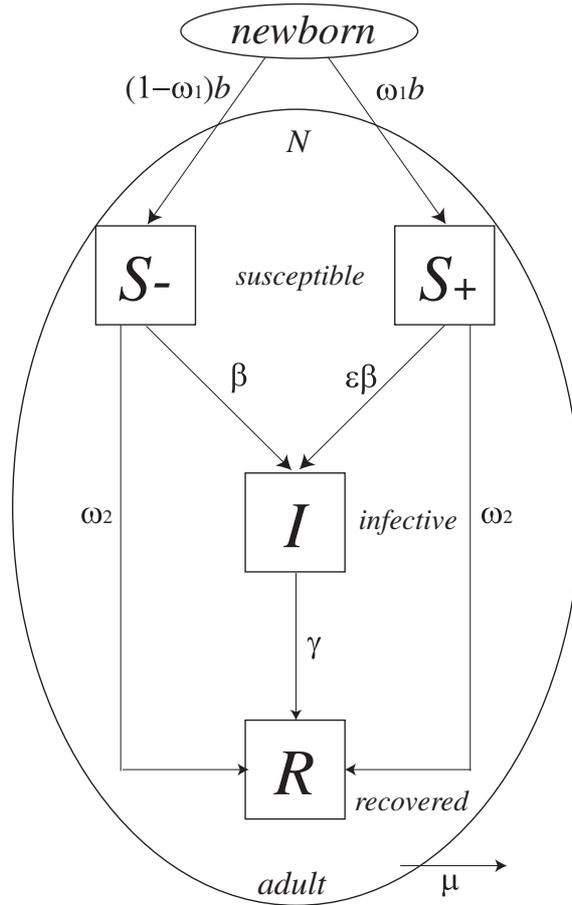


図 7: SIR モデル (3-6)

$$\frac{dS_+}{dt} = -\varepsilon\beta S_+ I - \omega_2 S_+ - \mu S_+ + \omega_1 b N \quad (4)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S_- I + \varepsilon\beta S_+ I - \mu I - \gamma I \quad (5)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \omega_1 S_- + \omega_2 S_+ - \mu R. \quad (6)$$

パラメータ $b, \beta, \gamma, \varepsilon, \mu, \omega_1, \omega_2$ は、いずれも正定数である。パラメータ b は出生率、パラメータ μ は死亡率を表す。項 $\beta S_- I$ は、未感染者 S_- と感染者の接触による感染過程を表す。パラメータ β は、抗体を全く持ったことのない未感染者と感染者の接触における感染のしやすさを表す係数である。同様に、項 $\varepsilon\beta S_+ I$ は、免疫力失活に伴い、被感染が可能になった成人未感染者 S_+ と感染者の接触による感染過程を表す。パラメータ $\varepsilon\beta$ は、未感染者 S_+ と感染者の接触における感染のしやすさを表す係数である。 ε は 1 より小さい正の数で、幼年期のワクチン接種の効果による相対的な感染のしにくさを表す。パラメータ γ は、感染者の回復・免疫獲得率を表す。パラメータ ω_1 ($0 \leq \omega_1 \leq 1$) は幼年期におけるワクチン接種率を表す。パラメータ ω_2 ($0 \leq \omega_2 \leq 1$) は成人未感染者に対するワクチン接種による免疫獲得率を表す。

総個体群サイズ $N = S_- + S_+ + I + R$ について、式 (3-6) より、

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS_-}{dt} + \frac{dS_+}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = (b - \mu)N$$

となる。ここでは、総個体群サイズ N が定常状態にある集団を考え、 $dN/dt = 0$ となる集団を仮定する。

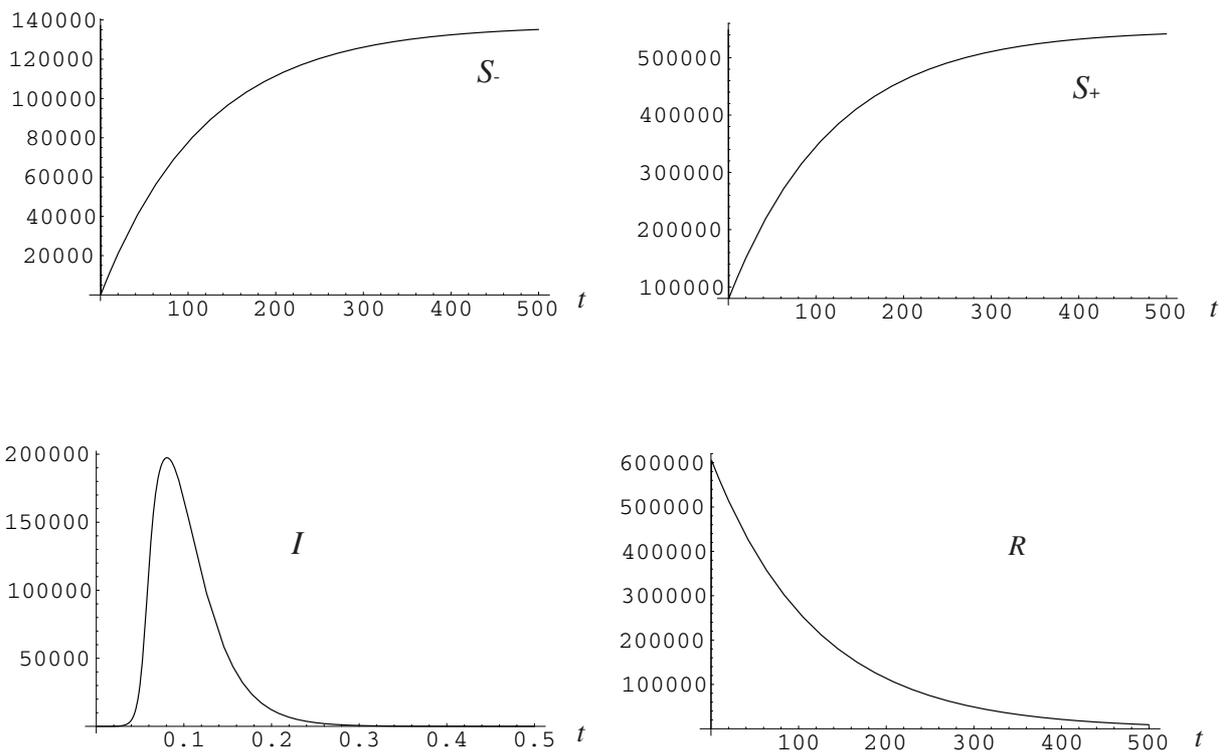


図 8: SIR モデル (3-6)。初期値は、伝染病駆逐平衡状態の平衡点の値: $S_-(0) = 137200$, $S_+(0) = 548800$, $I(0) = 1$, $R(0) = 0$ 。数値計算に用いたパラメータ値は, $N = 68.6 \times 10^4$, $b = 8.4 \times 10^{-3}$, $\beta = 1.3 \times 10^{-4}$, $\gamma = 40.6$, $\varepsilon = 0.1$, $\omega_1 = 0.8$, $\omega_2 = 0$ である。 $\beta = 3.3 \times 10^{-6}$ にすると, 条件式 (7) が成立して, 伝染病駆逐平衡状態に漸近収束する。

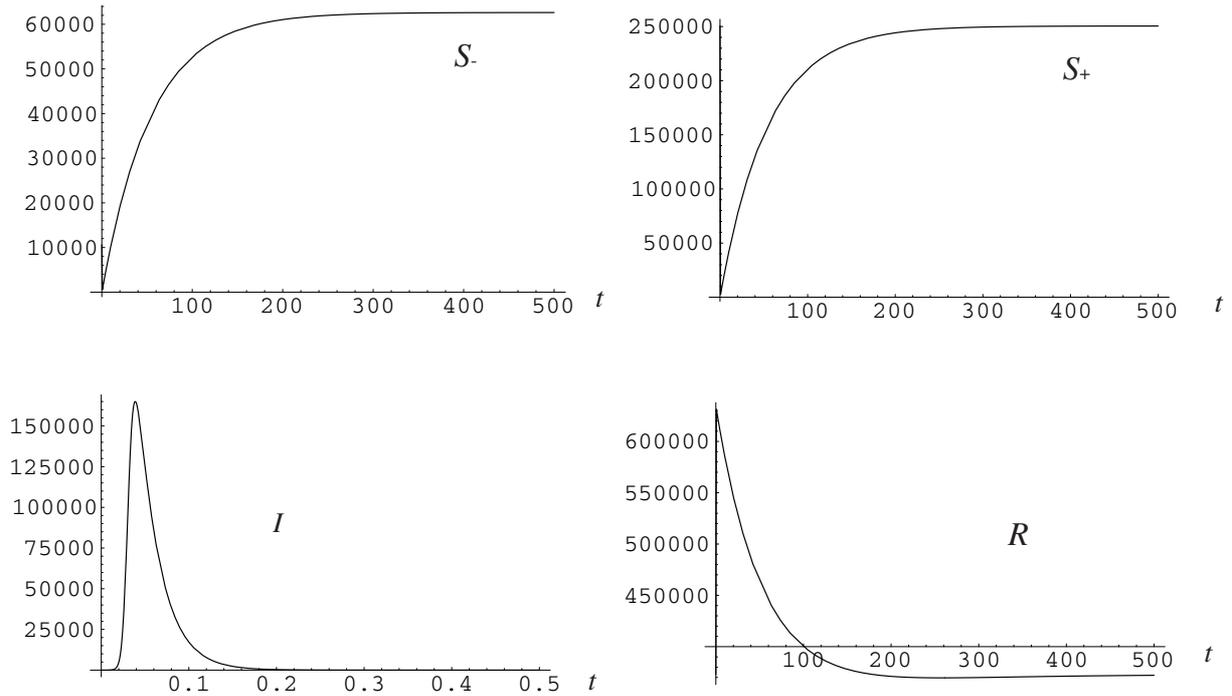


図 9: SIR モデル (3-6)。初期値は、伝染病駆逐平衡状態の平衡点の値: $S_-(0) = 62635$, $S_+(0) = 250539$, $I(0) = 1$, $R(0) = 372826$ 。数値計算に用いたパラメータ値は、 $N = 68.6 \times 10^4$, $b = 8.4 \times 10^{-3}$, $\beta = 1.3 \times 10^{-4}$, $\gamma = 40.6$, $\varepsilon = 0.1$, $\omega_1 = 0.8$, $\omega_2 = 0.01$ である。

よって、以後、 $\mu = b$ とおく。

2.2 解析

伝染病駆逐平衡状態 ($S_-^*, S_+^*, I^* = 0, R^*$) は、常に存在し、その平衡点は、

$$(S_-^*, S_+^*, I^*, R^*) = \left(\frac{(1 - \omega_1)b}{\omega_2 + b}N, \frac{\omega_1 b}{\omega_2 + b}N, 0, \frac{\omega_2}{\omega_2 + b}N \right)$$

である。また、条件

$$N < \frac{(\omega_2 + b)(\gamma + b)}{b\beta(1 - \omega_1 + \varepsilon\omega_1)} \quad (7)$$

が成り立つならば、漸近安定である (付録 A)。一方、伝染病定着平衡状態 ($S_-^*, S_+^*, I^* > 0, R^*$) は、系 (3-6) については存在しない (付録 A)。

3 免疫力失活の効果：SIRM モデル

3.1 数理モデル

時刻 t における未感染者個体群サイズを $S(t)$ 、感染者個体群サイズを $I(t)$ 、一度感染し、抗体を獲得した免疫個体群サイズを $R(t)$ 、ワクチン接種により、有効免疫を獲得した個体から成る個体群サイズを $M(t)$

3.2 解析

平衡点の存在性と安定性

伝染病駆逐平衡状態 $(S^*, I^* = 0, R^* = 0, M^*)$ は, 常に存在し, その平衡点は,

$$(S^*, I^*, R^*, M^*) = \left(\frac{(1 - \omega_1)b + \rho}{\omega_2 + \rho + b} N, 0, 0, \frac{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\omega_2 + (\omega_2 + \rho + b)\omega_1 b}{(\rho + b)(\omega_2 + \rho + b)} N \right)$$

である。また, 条件

$$N < \frac{(\omega_2 + \rho + b)(\gamma + b)}{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\beta} = N_c \quad (12)$$

が成り立つならば, 漸近安定である (付録 B)。式 (12) より, 集団の大きさが閾値 N_c を超えると, 伝染病駆逐が実現しないことがわかる。

一方, 伝染病定着平衡状態 $(S^*, I^* > 0, R^*, M^*)$ の平衡点は,

$$(S^*, I^*, R^*, M^*) = \left(\frac{\gamma + b}{\beta}, \frac{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\beta N - (\omega_2 + \rho + b)(\gamma + b)}{\beta(\gamma + b + \rho)}, N - S^* - M^*, \frac{\omega_2(\gamma + b) + \beta\omega_1 b N}{\beta(\rho + b)} \right)$$

である。また, $N > N_c$ ならば存在し, かつ, 存在するならば漸近安定である。

さらに, 減衰振動を伴って伝染病定着平衡点へ漸近収束するための条件は,

$$\begin{cases} \omega_2 < \gamma \\ \alpha_- N_c < N < \alpha_+ N_c \end{cases} \quad (13)$$

である。ここで,

$$\alpha_{\pm} = \frac{\{(\gamma + \rho + b) \pm \sqrt{(\gamma - \omega_2)(\gamma + \rho + b)}\}^2 + (\omega_2 + \rho + b)(\gamma + b)}{(\omega_2 + \rho + b)(\gamma + b)}$$

とする (付録 B を参照)。

ワクチン接種の効果

条件式 $N > N_c$ を書き換えると,

$$\omega_2 < \left\{ -\frac{b\beta}{\gamma + b}\omega_1 + \frac{(b + \rho)\beta - (\rho + b)(\gamma + b)/N}{\gamma + b} \right\} N \quad (14)$$

という条件が得られる (図 11)。

$$N < \frac{\gamma + b}{\beta} \quad (15)$$

ならば, $I^* > 0$ となる平衡点は存在せず, 伝染病駆逐平衡状態は任意の (ω_1, ω_2) に対して漸近安定である。

一方,

$$\frac{\gamma + b}{\beta} < N < \frac{(\rho + b)(\gamma + b)}{\beta\rho} \quad (16)$$

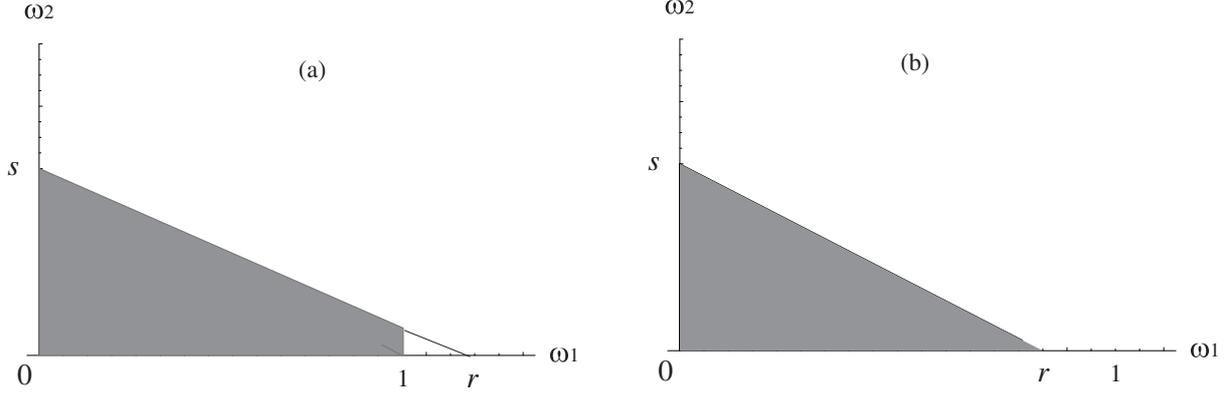


図 11: ワクチン接種の効果。グレーのパラメータ領域では、伝染病が駆逐できずに、伝染病が集団に定着する領域を示す。それ以外では、伝染病駆逐平衡状態が漸近安定となる領域を示す。(a) は式 (16) のとき、(b) は式 (17) のときである。ここで、 $r = \{(\rho + b)\beta N - (\rho + b)(\gamma + b)\}/b\beta N$ 、 $s = \{(\rho + b)\beta N - (\rho + b)(\gamma + b)\}/(\gamma + b)$ 。

ならば、任意の ω_1 に対して、十分に大きな ω_2 をとれば、伝染病駆逐平衡状態が漸近安定となる。ただし、 ω_2 について、ある閾値が存在し、その閾値以下の ω_2 に対しては、どのような ω_1 の値でも、伝染病は駆逐できず、伝染病が集団に定着する。また、

$$N > \frac{(\rho + b)(\gamma + b)}{\beta\rho} \quad (17)$$

ならば、 $r < \omega_1$ を満たすだけ ω_1 が大きい場合には、 $\omega_2 = 0$ であっても、伝染病駆逐平衡状態が漸近安定となる。 $\omega_1 < r$ の場合には、十分に大きな $\omega_2 (> 0)$ によってのみ伝染病駆逐平衡状態の漸近安定性が実現できる。

平衡感染者数の低下率

接種率 ω_2 でワクチンを追加接種することによって達成できる平衡感染者数の低下率 $E(\omega_2)$ を、次のように定義する：

$$E(\omega_2) \equiv \frac{I^*(\omega_2 = 0) - I^*(\omega_2 \neq 0)}{I^*(\omega_2 = 0)} \leq 1$$

ただし、 $N < N_c(\omega_2 = 0)$ の場合には、 $I^*(\omega_2 = 0) = I^*(\omega_2 \neq 0) = 0$ なので、考えない。また、 $N_c(\omega_2 = 0) < N < N_c(\omega_2 \neq 0)$ の場合には、 $I^*(\omega_2 = 0) > 0$ かつ、 $I^*(\omega_2 \neq 0) = 0$ なので、 $E(\omega_2) = 1$ である。 $N_c(\omega_2 \neq 0) < N_c$ の場合には、

$$E(\omega_2) = \frac{\omega_2(\gamma + b)}{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\beta N - (\rho + b)(\gamma + b)} \quad (18)$$

ω_2 が増加するにつれて $E(\omega_2)$ も比例して増加することが分かる。さらに、式 (18) は

$$\omega_2 = -\frac{b\beta N E(\omega_2)}{\gamma + b}\omega_1 + \left\{ \frac{(b + \rho)\beta N - (\rho + b)(\gamma + b)}{\gamma + b} \right\} E(\omega_2)$$

となるので、 $\omega_2 = 0$ のときは、 ω_1 の値は一定の値をとり、 $\omega_2 \neq 0$ のとき、 ω_1 または ω_2 を固定すると、 ω_2 または ω_1 が増加するにつれて、 $E(\omega_2)$ も増加する。

また、 E を固定すると考えると、

$$N = \frac{\gamma + b}{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\beta E}\omega_2 + \frac{(\rho + b)(\gamma + b)}{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\beta}$$

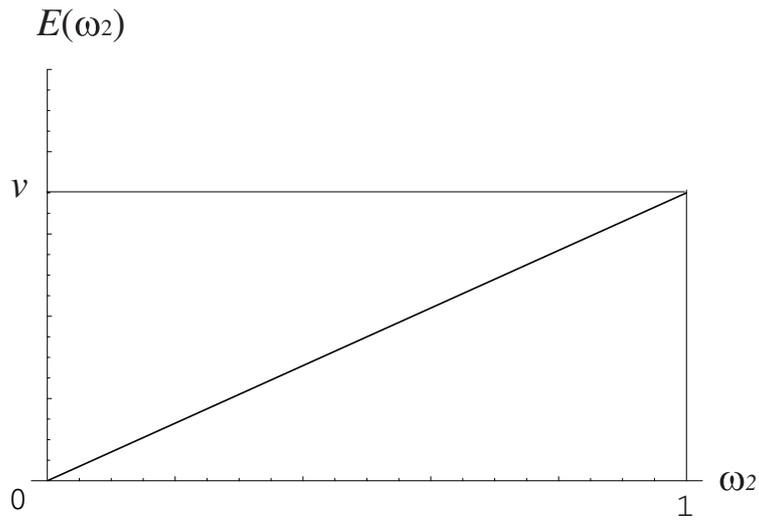


図 12: 平衡感染者数の低下率。ここで $v = (\gamma + b) / \{ \{ (1 - \omega_1)b + \rho \} \beta N - (\rho + b)(\gamma + b) \}$ である。

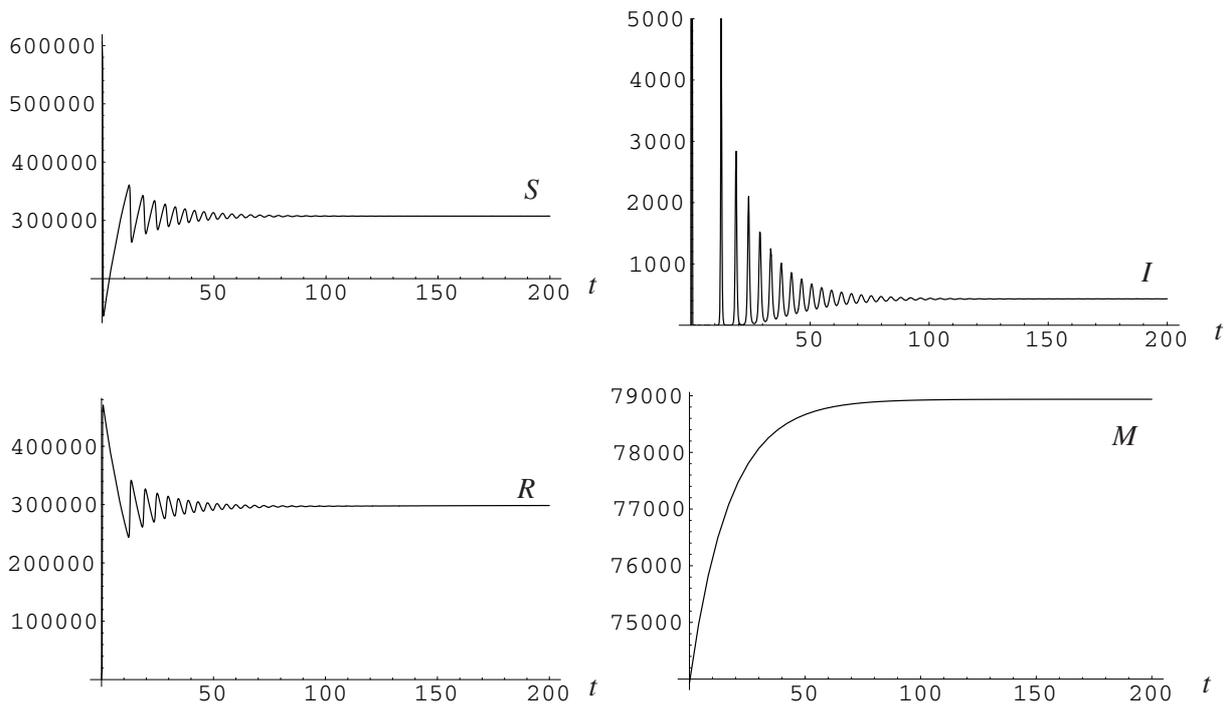


図 13: SIRM モデル (8-11)。初期値は、伝染病駆逐平衡状態の平衡点の値： $S(0) = 607063$, $I(0) = 1$, $R(0) = 0$, $M(0) = 73937$ 。数値計算に用いたパラメータ値は、 $N = 68.6 \times 10^4$, $b = 8.4 \times 10^{-3}$, $\beta = 1.3 \times 10^{-4}$, $\gamma = 40.6$, $\rho = 0.05$, $\omega_1 = 0.8$, $\omega_2 = 0$ である。 $\beta = 3.3 \times 10^{-6}$ にすると、条件式 (12) が成立して伝染病駆逐平衡状態に漸近収束する。

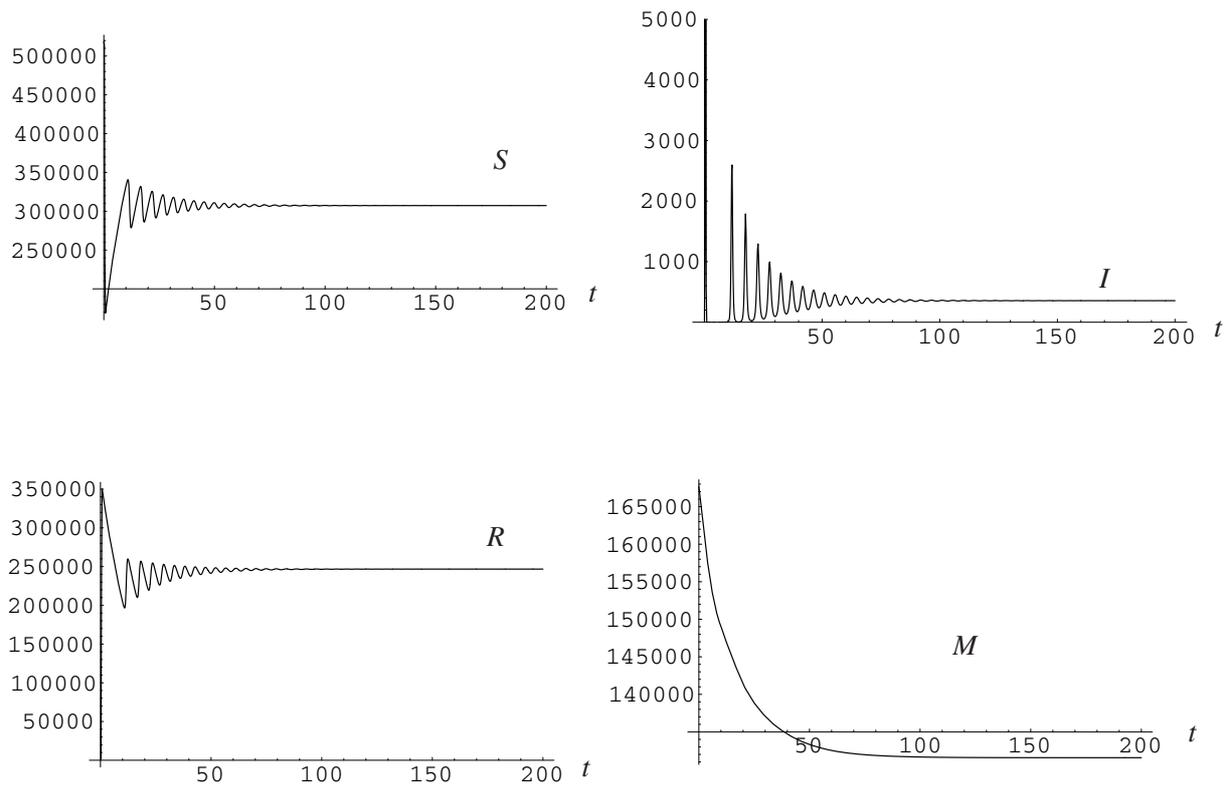


図 14: SIRM モデル (8-11)。初期値は、伝染病駆逐平衡状態の平衡点の値： $S(0) = 518311$, $I(0) = 1$, $R(0) = 0$, $M(0) = 167689$ 。数値計算に用いたパラメータ値は、 $N = 68.6 \times 10^4$, $b = 8.4 \times 10^{-3}$, $\beta = 1.3 \times 10^{-4}$, $\gamma = 40.6$, $\rho = 0.05$, $\omega_1 = 0.8$, $\omega_2 = 0.01$ である。

ω_2 が増加するつれて N も増加する。

4 幼年層へのワクチン接種の効果：3年齢層モデル

4.1 数理モデル

ここでは，個体群内の年齢構造を導入したモデルを考える。ただし，年齢構造として， $0 \sim a_1$ 歳の幼年期のグループ 1， $a_1 \sim a_2$ 歳の少年期のグループ 2， $a_2 \sim a_3$ 歳の成年（生産年齢）期のグループ 3 という 3 年齢層グループを仮定する。

個体群サイズ変動ダイナミクス

各グループ内の時刻 t における未感染者個体群サイズを $S_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$)，感染者個体群サイズを $I_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$)，一度感染し，抗体を獲得した免疫個体群サイズを $R_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$)，各グループにおいて感染なく，有効免疫を獲得した（ワクチン被接種も含）免疫個体群サイズを $M_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$) とする。特に M_1 は幼年期におけるワクチン接種による抗体獲得個体群サイズである。また，各グループ内の時刻 t における総個体群サイズを $G_i(t) = S_i(t) + I_i(t) + R_i(t) + M_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$) とする。これらの個体群間の個体群サイズ変動ダイナミクスを次のように与える（図 15 参照）：

$$\frac{dS_1}{dt} = bG_3 - \beta_{11}S_1I_1 - \beta_{12}S_1I_2 - \beta_{13}S_1I_3 - \omega_1S_1 - f_1S_1 - \mu_1S_1 \quad (19)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta_{11}S_1I_1 + \beta_{12}S_1I_2 + \beta_{13}S_1I_3 - \gamma_1I_1 - f_1I_1 - \mu_1I_1 \quad (20)$$

$$\frac{dR_1}{dt} = \gamma_1I_1 - f_1R_1 - \mu_1R_1 \quad (21)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = \omega_1S_1 - f_1M_1 - \mu_1M_1 \quad (22)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = -\beta_{21}S_2I_1 - \beta_{22}S_2I_2 - \beta_{23}S_2I_3 + f_1S_1 - f_2S_2 - \mu_2S_2 \quad (23)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta_{21}S_2I_1 + \beta_{22}S_2I_2 + \beta_{23}S_2I_3 - \gamma_2I_2 + f_1I_1 - f_2I_2 - \mu_2I_2 \quad (24)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = \gamma_2I_2 - f_2R_2 - \mu_2R_2 \quad (25)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = f_1M_1 + f_1R_1 - f_2M_2 - \mu_2M_2 \quad (26)$$

$$\frac{dS_3}{dt} = -\beta_{31}S_3I_1 - \beta_{32}S_3I_2 - \beta_{33}S_3I_3 + f_2S_2 + f_2M_2 - \omega_2S_3 - f_3S_3 - \mu_3S_3 \quad (27)$$

$$\frac{dI_3}{dt} = \beta_{31}S_3I_1 + \beta_{32}S_3I_2 + \beta_{33}S_3I_3 - \gamma_3I_3 + f_2I_2 - f_3I_3 - \mu_3I_3 \quad (28)$$

$$\frac{dR_3}{dt} = \gamma_3I_3 - f_3R_3 - \mu_3R_3 \quad (29)$$

$$\frac{dM_3}{dt} = \omega_2S_3 + f_2R_2 - f_3M_3 - \mu_3M_3. \quad (30)$$

パラメータ $b, f_i, \beta_{ij}, \gamma_i, \mu_i, \omega_1, \omega_2$ ($i, j = 1, 2, 3$) は正定数である。パラメータ b は，出生率，パラメータ μ_i は，グループ i における自然死亡率を表す。式 (19) 右辺第 1 項が表すように，出生はグループ 3 の個体群サイズに比例すると仮定する。生産年齢にある個体はグループ 3 のみに属すると仮定している。

パラメータ f_1 は，幼年期から少年期への人口移動率を表し，パラメータ f_2 は，少年期から成年期への人口移動率，パラメータ f_3 は，成年期から抜け出す人口移動率を表す。

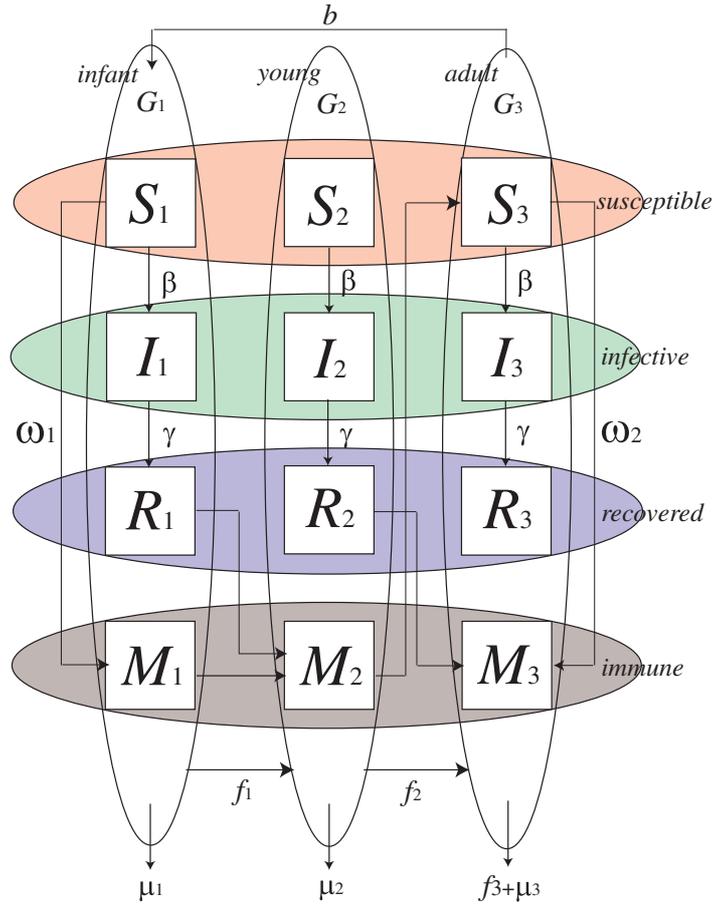


図 15: 3 年齢層モデル (19-30)

項 $\beta_{ii}S_iI_i$ は、同一グループの未感染者 S_i と感染者 I_i の接触における感染過程を表し、パラメータ β_{ii} は、その接触における感染のしやすさを表している。項 $\beta_{ij}S_iI_j$ ($i \neq j$) は、異なるグループ間の未感染者 S_i と感染者 I_j の接触における感染過程を表し、パラメータ β_{ij} ($i \neq j$) は、その接触における感染のしやすさを表している。

パラメータ γ_i は、グループ i の感染者の回復・免疫獲得率を表す。パラメータ ω_1 は、幼年期におけるワクチン接種率であり、パラメータ ω_2 は、成年期におけるワクチン接種率である。

定常個体群サイズの仮定

本研究では、各グループの総個体群サイズ G_i ($i = 1, 2, 3$) が定常である集団を仮定する。よって、総個体群サイズ $N = G_1 + G_2 + G_3$ についても、定常状態にある。

この仮定により、式 (19-30) から、

$$\frac{dG_1}{dt} = bG_3 - (\mu_1 + f_1)G_1 = 0 \quad (31)$$

$$\frac{dG_2}{dt} = f_1G_1 - (\mu_2 + f_2)G_2 = 0 \quad (32)$$

$$\frac{dG_3}{dt} = f_2G_2 - (\mu_3 + f_3)G_3 = 0 \quad (33)$$

が満たされなければならない。

式 (31) で与えられる関係式は、次の論理によっても導出できる。グループ 1 ($0 \sim a_1$ 歳) については、 Δt の間に、 $bG_3\Delta t$ の人口が新規加入する。一方、 Δt の間に、死亡してグループ 1 から出ていく人口は $\mu_1 G_1 \Delta t$ である。さらに、 Δt の間に、グループ 1 からグループ 2 に移動する人口を $f_1 G_1 \Delta t$ とおくことにすれば、定常個体群サイズの仮定より、人口の出入りには次のつり合いが成り立たなければならない：

$$bG_3\Delta t = f_1 G_1 \Delta t + \mu_1 G_1 \Delta t$$

これは、式 (31) が与える関係式と同等である。グループ 2、グループ 3 についても、同様の論理で式 (32)、(33) と同等な関係式を導くことができる。

人口移動率

グループ 1 ($0 \sim a_1$ 歳) では、 $[t, t + \Delta t)$ の間に、 $bG_3\Delta t$ の人口が新規加入する。数理モデリングの仮定により自然死亡率 μ_1 はグループ 1 に属する限り、個体の年齢によらないという仮定に基づき、この $[t, t + \Delta t)$ にグループ 1 に加入した部分個体群は、時刻 $t + a_1$ には、 $bG_3\Delta t e^{-\mu_1 a_1}$ に減少する。一方、 Δt の間に、 a_1 歳の個体からなる部分個体群が $f_1 G_1 \Delta t$ の人口だけグループ 1 からグループ 2 へ移動すると仮定している。よって、次の式が成り立つ：

$$bG_3\Delta t e^{-\mu_1 a_1} = f_1 G_1 \Delta t \quad (34)$$

同様に、グループ 2 ($a_1 \sim a_2$ 歳)、グループ 3 ($a_2 \sim a_3$ 歳) についても、次の関係式を導くことができる：

$$f_1 G_1 \Delta t e^{-\mu_2 (a_2 - a_1)} = f_2 G_2 \Delta t \quad (35)$$

$$f_2 G_2 \Delta t e^{-\mu_3 (a_3 - a_2)} = f_3 G_3 \Delta t \quad (36)$$

式 (34-36) より、 f_1, f_2, f_3 は、

$$f_1 = b \frac{G_3}{G_1} e^{-\mu_1 a_1} \quad (37)$$

$$f_2 = b \frac{G_3}{G_2} e^{-\{\mu_1 a_1 + \mu_2 (a_2 - a_1)\}} \quad (38)$$

$$f_3 = b e^{-\{\mu_1 a_1 + \mu_2 (a_2 - a_1) + \mu_3 (a_3 - a_2)\}} \quad (39)$$

でなければならないことが導かれる。

出生率

G_1, G_2, G_3 の値が一定であるという仮定より、関係式 (31-33) と (37-39) から、

$$b = \frac{\mu_3 e^{\mu_1 a_1 + \mu_2 (a_2 - a_1)}}{1 - e^{-\{\mu_3 (a_3 - a_2)\}}} \quad (40)$$

が導かれる。この出生率に関する関係式 (40) は、次の論理に基づいても同様に得ることができる：グループ 1 の $[t, t + \Delta t)$ 歳 ($0 \leq t < a_1$) をもつ部分個体群サイズは、 $bG_3 e^{-\mu_1 t} \Delta t$ であり、グループ 1 ($0 \sim a_1$ 歳) の個体群サイズ G_1 は、全年齢についての積分

$$G_1 = \int_0^{a_1} bG_3 e^{-\mu_1 t} dt \quad (41)$$

で与えられる。同様に，グループ 2 ($a_1 \sim a_2$ 歳) の個体群サイズ G_2 ，グループ 3 ($a_2 \sim a_3$ 歳) の個体群サイズ G_3 は，

$$G_2 = \int_0^{a_2-a_1} bG_3 e^{-\mu_1 a_1} e^{-\mu_2 t} dt \quad (42)$$

$$G_3 = \int_0^{a_3-a_2} bG_3 e^{-\mu_1 a_1} e^{-\mu_2(a_2-a_1)} e^{-\mu_3 t} dt \quad (43)$$

によって与えられ，式 (43) から再び，式 (40) が導かれる。

各年齢層人口

総個体群サイズ $N = G_1 + G_2 + G_3$ が一定なので，式 (31-33)，(37-39) より得られる， G_1 ， G_2 ， G_3 の比を用いれば，

$$\frac{G_1}{N} = \frac{b\mu_2(1 - e^{-\mu_1 a_1})}{b\mu_2(1 - e^{-\mu_1 a_1}) + b\mu_1 e^{-\mu_1 a_1}(1 - e^{-\mu_2(a_2-a_1)}) + \mu_1\mu_2} \quad (44)$$

$$\frac{G_2}{N} = \frac{b\mu_1 e^{-\mu_1 a_1}(1 - e^{-\mu_2(a_2-a_1)})}{b\mu_2(1 - e^{-\mu_1 a_1}) + b\mu_1 e^{-\mu_1 a_1}(1 - e^{-\mu_2(a_2-a_1)}) + \mu_1\mu_2} \quad (45)$$

$$\frac{G_3}{N} = \frac{\mu_1\mu_2}{b\mu_2(1 - e^{-\mu_1 a_1}) + b\mu_1 e^{-\mu_1 a_1}(1 - e^{-\mu_2(a_2-a_1)}) + \mu_1\mu_2} \quad (46)$$

を導くことができる。

結局，自然死亡率 μ_i ($i = 1, 2, 3$) が与えられれば，式 (40) より，出生率 b が，式 (44-46) より， G_i/N ($i = 1, 2, 3$) が定まる。さらに，式 (37-39) より，人口移動率 f_i ($i = 1, 2, 3$) が定まる。総個体群サイズ N ，各年齢層グループの個体群サイズ G_i ($i = 1, 2, 3$) が定率（一定）であるという仮定がこれらのパラメータ間の拘束条件を導く。

4.2 人口データの適用

本論文では，高知県の麻疹発症件数のデータを用いた数値計算を試みる。そこで，数理モデルのもつパラメータの値を適当に評価して表 1 に示すように定めた。これらの値の評価は以下のような方法で行った：

年齢層

本研究では，麻疹の好発年齢が 1 ~ 5 歳であることより， $a_1 = 5$ とする。また，成人麻疹の定義が 18 歳以上であることより， $a_2 = 18$ とする。さらに，グループ 3 の人口集団は 18 歳以上の全ての人を含むと仮定し， $a_3 = \infty$ とする。

出生率

本研究では出生は成年期の個体群サイズに比例すると仮定しているから，出生率 b (/年) は，次の関係式を満たすと考える：

$$b = \frac{N(t+1) - N(t)}{G_3}$$

表 1: 数値計算に用いたパラメータ値

パラメータ	データ値	数値計算に用いた数値
G_1	33,910 *	34,000
G_2	123,705 *	100,000
N	813,949 *	820,000
a_1	-	5
a_2	-	18
a_3	-	∞
b	式 (40)	1.0×10^{-2} (/年)
μ_1	式 (31-33)	5.2×10^{-3} (/年)
μ_2	式 (31-33)	7.0×10^{-9} (/年)
μ_3	式 (31-33)	9.8×10^{-3} (/年)
f_1	式 (37)	2.0×10^{-1} (/年)
f_2	式 (38)	6.7×10^{-2} (/年)
f_3	式 (39)	0 **
$\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3$	1/(9 日)	40.6

*2000 年高知県のデータ

**グループ 3 の人口集団は 18 歳以上の全ての人を含むため。

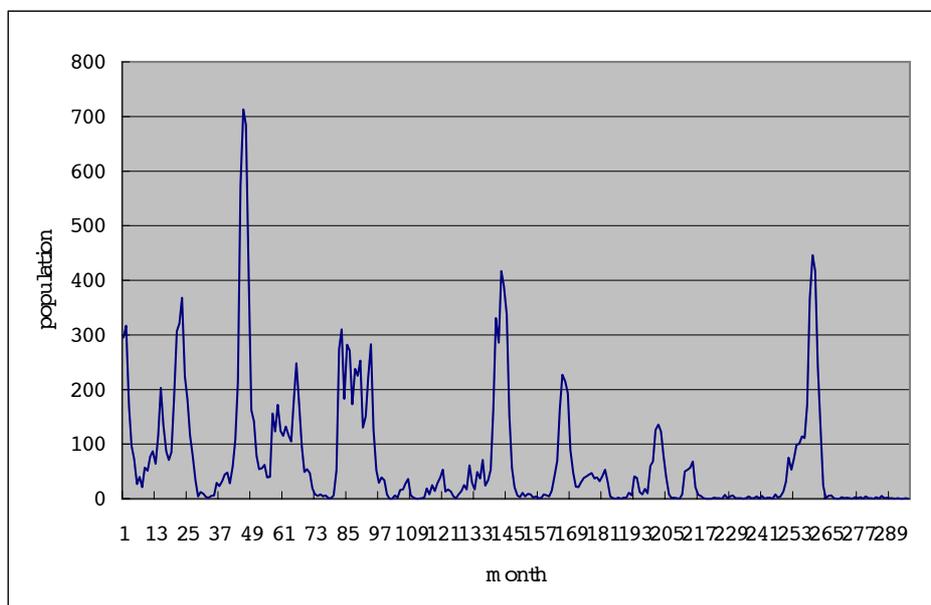


図 16: 高知県における小児科定点からの麻疹患者報告数データ。横軸は 1979 年 7 月を第 1 月として、2004 年 2 月 (第 296 月) までのデータ。高知県感染症流行情報センターより。

一方、実際の出生率 \tilde{b} は、総個体群サイズ中における新しく生まれた個体群サイズの割合であるから、

$$\tilde{b} = \frac{N(t+1) - N(t)}{N(t)}$$

と定義されると考えてよい。よって、

$$b = \tilde{b} \cdot \frac{N}{G_3}$$

という関係式が得られる。人口データとして得られる \tilde{b} を用いて、この関係式により b を評価することができる。

死亡率、人口移動率

μ_1, μ_2 は、式 (44-46) を連立させた式に、二分法を用いて定めた。 μ_1, μ_2 を定めると、それに対して、式 (40) を用いて μ_3 を導く。さらに、式 (37-39) を用いて f_1, f_2, f_3 が定まる。また、グループ 3 の人口集団は 18 歳以上の全ての人を含むため、 $f_3 = 0$ である。

最後に、各個体群サイズ、総個体群サイズが定常である仮定より、式 (31-33) の 2 乗和

$$\left(\frac{dG_1}{dt}\right)^2 + \left(\frac{dG_2}{dt}\right)^2 + \left(\frac{dG_3}{dt}\right)^2$$

が 10^{-10} 以下になるように (μ_1, μ_2) を微調整して定めた (表 1)。

回復・免疫獲得率

各年齢層とも麻疹に感染後、回復までの平均期間長は同じと仮定する。麻疹感染に関する知見より、感染して回復するまでの平均日数は 9 日であるとする。よって $1/\gamma = 9$ として、 $\gamma_i = \gamma = 1/9$ ($i = 1, 2, 3$) を定めることができる。

4.3 感染ダイナミクスに関するパラメータ値の評価

幼年期ワクチン接種率

データ統計上のワクチン接種率は、1 歳人口に対する幼年期の麻疹ワクチン接種者数の比で定義される。現在の麻疹ワクチンの定期接種年齢は 12ヶ月～90ヶ月未満の小児である。そこで、本論文中の数理モデルにおいて、1 歳人口 J を本文中の式 (41) を用いて、

$$J = \frac{bG_3(e^{-\mu_1} - e^{-2\mu_1})}{\mu_1}$$

と定義する。現在のワクチン接種率を 80 % とすれば、 $M_1^*/J = 0.8$ が成り立つと考える。ここで、 M_1^* は、本文中の式 (19-22) より得られる伝染病定着平衡状態における

$$M_1^* = \frac{\omega_1 \{bG_3 - (\gamma_1 + f_1 + \mu_1)I_1^*\}}{(f_1 + \mu_1)(\omega_1 + f_1 + \mu_1)}$$

である。高知県についての大発生している年以外の感染者数の 2002 年～2003 年の報告データから、 $I_1^* = 16$ として、 ω_1 を求めると、 $\omega_1 = 4.4 \times 10^{-2}$ が導かれる。

表 2: 数値計算に用いた感染係数値

感染係数	値 / 年
β_{11}	1.3×10^{-3}
$\beta_{12} = \beta_{21} = \beta_{22}$	2.5×10^{-4}
$\beta_{13} = \beta_{23} = \beta_{33} = \beta_{32} = \beta_{31}$	3.3×10^{-6}

感染係数

過去の論文 [7] で用いられた感染係数値を引用し, $\beta_{11} = 2.4 \times 10^{-4}$, $\beta_{12} = \beta_{21} = \beta_{22} = 2.6 \times 10^{-4}$, $\beta_{13} = \beta_{23} = \beta_{33} = \beta_{32} = \beta_{31} = 1.3 \times 10^{-4}$ を用いた数値計算による定常状態においては, $(I_1, I_2, I_3) \approx (16, 100, 200)$ の程度で微小変動が認められる。これらの I_i ($i = 1, 2, 3$) の値は, 大流行の場合を除いた実際の報告患者数の平均値相当の値 $(I_1 + I_2, I_3) \approx (16, 1)$ から大きく異なる。そこで, 定常状態の (I_1, I_2, I_3) の値が報告患者数の平均値相当 (オーダー) に近くなるように, 数値計算によるフィードバックにより感染係数値の調整を行い, 本論文における数値計算においては, 表 2 に示す感染係数の値を用いることとした。

4.4 解析

伝染病駆逐平衡状態のワクチン接種率への依存性

伝染病駆逐平衡状態の局所安定性は Routh-Hurwitz の判定条件を用いて, 直接調べることができる (付録 C)。その結果, 次の条件が漸近安定であるための条件となる:

$$z_1 S_1^* S_2^* S_3^* + z_2 S_1^* S_2^* + z_3 S_2^* S_3^* + z_4 S_3^* S_1^* + z_5 S_1^* + z_6 S_2^* + z_7 S_3^* + z_8 < 0$$

ここで, $z_1 = \beta_3(\beta_1 - \beta_2)(\beta_2 - \beta_3)$, $z_2 = -\beta_1\beta_2x_3 + \beta_2\beta_3f_2 - \beta_1\beta_3f_2 + \beta_2^2x_3$, $z_3 = \beta_3x_1(\beta_3 - \beta_2)$, $z_4 = \beta_3(-\beta_1x_2 + \beta_3f_1 + \beta_3x_2 - \beta_2f_1)$, $z_5 = \beta_2f_1x_3 + \beta_1x_2x_3 + \beta_3f_1f_2$, $z_6 = x_1(\beta_2x_3 + \beta_3f_2)$, $z_7 = -x_1x_2x_3$ である。 β_i, x_i に関しては, 付録 C を参照。

この条件について, 表 1, 2 のパラメータ値に基づいて, ワクチン接種率への依存性を数値計算を用いて調べた。

幼年期のワクチン接種率 ω_1 にある閾値 ω_l が存在し, その閾値を超える接種率がなければ, 伝染病駆逐平衡状態 $(S_i^*, I_i^* = 0, R_i^* = 0, M_i^*)$ ($i = 1, 2, 3$) は漸近安定にならない (図 17)。図 17 の数値計算におけるこの閾値 ω_l の値は 5.7×10^{-2} である。

若年期のワクチン接種率 ω_2 は, 幼年期のワクチン接種率 ω_1 がこの閾値 ω_l を超えていない限り, 伝染病駆逐平衡状態 $(S_i^*, I_i^* = 0, R_i^*, M_i^*)$ ($i = 1, 2, 3$) の平衡点の安定性については, 何の効果も持たず, いかなる ω_2 であっても, 伝染病定着状態に至る (図 17)。

さらに, 図 17 の数値計算における ω_1 の閾値 $\omega_n = 5.7 \times 10^{-2}$ は, ワクチン接種率としては, 98.7% に相当する。この閾値 ω_n 以上の幼年期のワクチン接種率が与えられれば, 若年期のワクチン接種を行わなくても ($\omega_2 = 0$) 伝染病を駆逐することが可能である。

これらの ω_l の閾値は, 考えている人口集団のサイズに依存しており, 表 1, 2 のパラメータ値を用いた数値計算でその依存性を調べると, 図 18 の結果が得られた。高知県データに相当する場合には, 現れなかったもう一つの閾値 ω_l がさらに十分に大きな人口集団においては現れる可能性が示唆された。

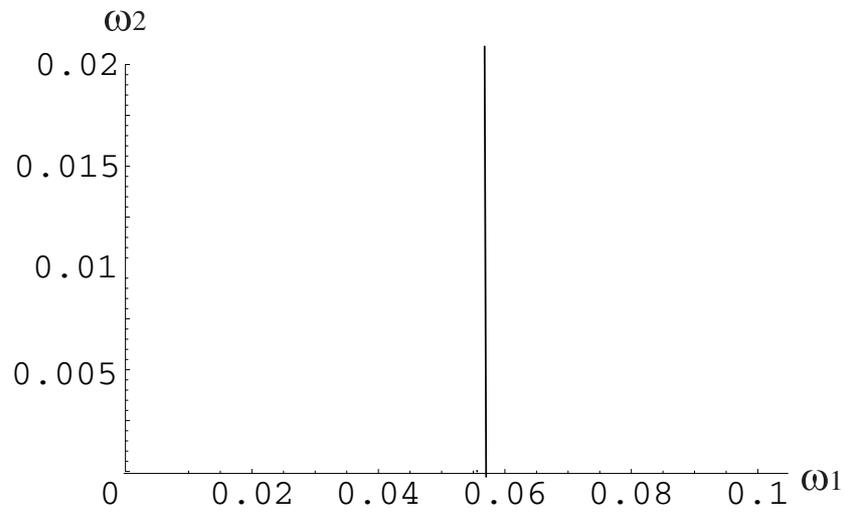


図 17: 伝染病駆逐平衡状態の安定性。曲線の右側が伝染病駆逐平衡状態が安定である領域である。

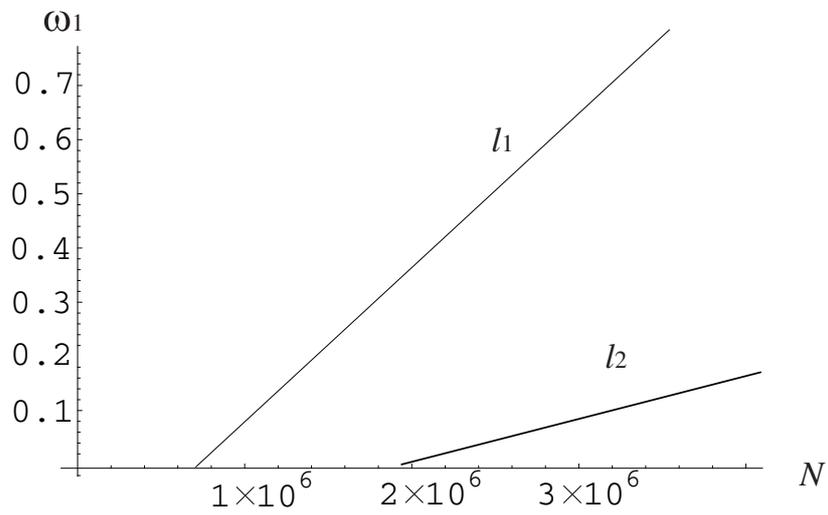


図 18: ω_1 の閾値の変化。 l_1, l_2 はそれぞれ大きい方の ω_1 の閾値, 小さい方の ω_1 の閾値である。

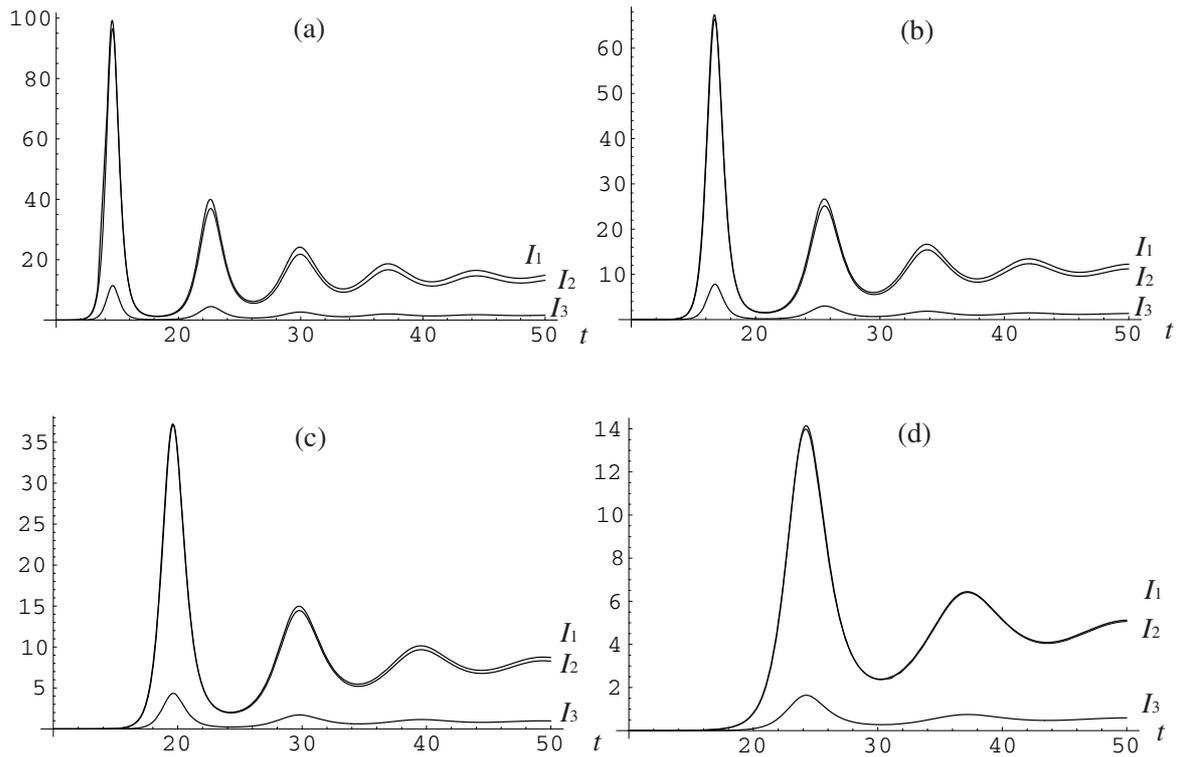


図 19: 個体群変動のワクチン接種率への依存性。表 1, 2 のパラメータの値を用いた。 $\omega_2 = 0$ 。初期値は、高知県の小児科の麻疹患者数 [8] を参考にし、 $S_1(0) = G_1 - 76$, $I_1(0) = 76$, $S_2(0) = G_2 - 224$, $I_2(0) = 224$, $S_3(0) = G_3$, $I_3(0) = R_i(0) = M_i(0) = 0$ ($i = 1, 2, 3$) である。(a), $\omega_1 = 3.1 \times 10^{-2}$ (ワクチン接種率 60 %); (b), $\omega_1 = 3.7 \times 10^{-2}$ (ワクチン接種率 70 %); (c), $\omega_1 = 4.4 \times 10^{-2}$ (ワクチン接種率 80 %); (d), $\omega_1 = 5.1 \times 10^{-2}$ (ワクチン接種率 90 %)

定常状態のワクチン接種率への依存性

ω_1 を伝染病定着状態の範囲で変えると、周期や振幅に変化がみられる。 ω_1 の値を小さくすると、周期が短くなり、 ω_1 の値を大きくすると周期が長くなる (図 19 参照)。 ω_1 の値を小さくすると I_i^* の値は大きくなり、 ω_1 の値を大きくすると I_i^* の値は小さくなる (図 19 参照)。また、この図 19 のグラフと、高知県の麻疹患者報告データ [8] のグラフ (図 16) と比較すると、患者数に差があるものの、ワクチン接種率が 60 % のときのグラフの周期と大発生の周期に類似性が認められる。

5 まとめ

本論文の数値モデルの解析結果より、麻疹を終結させるためには、現在行っていない若年期でのワクチン接種を実施することより、現在 80 % といわれている幼年期のワクチン接種率を上げる必要が示唆される。高知県の場合、100 % に近い値まで引き上げなければ、麻疹は駆逐することが出来ない。麻疹の大流行の周期が長くなる傾向が認められた。一方、幼年期のワクチン接種率を上げることにより、成人麻疹の発生への対策としても、麻疹の大流行の周期が長くなる傾向が認められた。幼年期の麻疹患者数を下げることの有効性が期待できる。

6 謝辞

研究遂行、論文作成に対して、指導して下さった瀬野裕美先生に感謝いたします。研究に関する様々な助言と励ましをくださった広島大学医学部保健学科の梯正之先生にもお礼を申し上げます。また、高知県衛生研究所は、麻疹発症データの参照を快諾の上、データの提供をして下さいました。ここに併せて感謝致します。

参考文献

- [1] 藤井良知, 西村忠史, 中村健: 小児感染学, 第 1 版, 南山堂, 東京, 1985
- [2] <http://idsc.nih.go.jp/yosoku99/2002.pdf> [感染症流行予測調査]
- [3] http://idsc.nih.go.jp/others/topics/measles/measles_top.html [国立感染症研究所 感染症流行情報センター]
- [4] <http://idsc.nih.go.jp/vaccine/measles.back.html> [国立感染症研究所 感染症流行情報センター]
- [5] 朝日新聞 11 月 28 日付 1 面
- [6] 厚生労働省 / 国立感染症研究所 感染症発生動向調査週報 2003 年第 3 週号
- [7] H.R.Babad, D.J.Nokes, N.J.Gay, E.Miller, P.Morgan-Capner, R.M.Anderson, 1994. Predicting the impact of measles vaccination in England and Wales: Model validation and analysis of policy options. *Epidemiol. Infect.*, **114**: 319-344.
- [8] <http://med.net-kouchi.gr.jp/kansen/index.asp> [高知県 感染症流行情報センター]

付録

A SIR モデル

A.1 平衡点の存在性

式 (3) ~ (5) で系は閉じているので，平衡状態において $(S_-, S_+, I) = (S_-^*, S_+^*, I^*)$ とすると，次の式を満たす：

$$-(\beta I^* + \omega_2 + b)S_-^* + (1 - \omega_1)bN = 0 \quad (47)$$

$$-(\varepsilon\beta I^* + \omega_2 + b)S_+^* + \omega_1 bN = 0 \quad (48)$$

$$(\beta S_-^* + \varepsilon\beta S_+^* - b - \gamma)I^* = 0. \quad (49)$$

これより，伝染病駆逐平衡状態 ($I^* = 0$) は，

$$(S_-^*, S_+^*, I^*) = \left(\frac{(1 - \omega_1)b}{\omega_2 + b}N, \frac{\omega_1 b}{\omega_2 + b}N, 0 \right)$$

と得られ，

$$R^* = \frac{\omega_2}{\omega_2 + b}N$$

より，常に存在することがわかる。

一方，伝染病定着平衡状態 ($I^* > 0$) については，式 (49) より，

$$S_-^* = -\varepsilon S_+^* + \frac{b + \gamma}{\beta} \quad (50)$$

が得られるが， $S_-^*, S_+^* > 0$ なる平衡状態のみ意味を成すので，

$$0 < S_+^* < \frac{b + \gamma}{\beta} \quad (51)$$

でなければならない。式 (48) より，

$$S_+^* = \frac{\omega_1 b N}{\varepsilon\beta I^* + \omega_2 + b} \quad (52)$$

が得られるので，条件 (51) より，

$$I^* > \frac{\omega_1 b}{b + \gamma}N - \frac{\omega_2 + b}{\varepsilon\beta} \quad (53)$$

でなければならない。さて，式 (47)，(50)，(52) より，次の I^* に関する 2 次方程式を得る：

$$I^{*2} + AI^* + B = 0$$

ここで，

$$A = -\frac{\varepsilon\beta b N - (b + \gamma)(\omega_2 + b)(1 + \varepsilon)}{(b + \gamma)\varepsilon\beta},$$

$$B = -\frac{(\omega_2 + b)\{(1 - \omega_1 + \varepsilon\omega_1)\beta b N - (\omega_2 + b)(b + \gamma)\}}{(b + \gamma)\varepsilon\beta^2}$$

である。この 2 次方程式の実根が存在しないことは容易に示すことができる。よって，伝染病定着平衡状態 ($I^* > 0$) は，存在しない。

A.2 平衡点の安定性

平衡点 $(S_-, S_+, I) = (S_-^*, S_+^*, 0)$ の局所安定性を調べる。この平衡点におけるヤコビアンは

$$\begin{pmatrix} -(\omega_2 + b) & 0 & -\beta S_-^* \\ 0 & -(\omega_2 + b) & -\varepsilon \beta S_+^* \\ 0 & 0 & \beta S_-^* + \varepsilon \beta S_+^* - \gamma - b \end{pmatrix}$$

である。その固有値 λ は、

$$\lambda = -(\omega_2 + b), \beta S_-^* + \varepsilon \beta S_+^* - \gamma - b$$

と得ることができる。よって、 $\beta S_-^* + \varepsilon \beta S_+^* - \gamma - b < 0$ ならば、すなわち、式 (7) が成り立つならば、考えている平衡点は漸近安定である。

B SIRM モデル

B.1 平衡点の存在性

総個体群サイズ N が一定であるという仮定より、 $R = N - (S + I + M)$ を用いれば、系は式 (8–10) で閉じている。平衡状態 $(S, I, M) = (S^*, I^*, M^*)$ は次の式を満たす：

$$-(\beta I^* + \omega_2 + \rho + b)S^* - \rho I^* + \{(1 - \omega_1)b + \rho\}N = 0 \quad (54)$$

$$(\beta S^* - \gamma - b)I^* = 0 \quad (55)$$

$$\omega_2 S^* - (\rho + b)M^* + \omega_1 b N = 0. \quad (56)$$

これより、伝染病駆逐平衡状態 ($I^* = 0$) は、

$$(S^*, I^*, M^*) = \left(\frac{(1 - \omega_1)b + \rho}{\omega_2 + \rho + b} N, 0, \frac{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\omega_2 + (\omega_2 + \rho + b)\omega_1 b}{(\rho + b)(\omega_2 + \rho + b)} N \right)$$

と得られ、常に存在することがわかる。 $S^* + M^* = N$ となることも容易にわかる。

一方、伝染病定着状態 ($I^* > 0$) については、式 (54–56) より、

$$S^* = \frac{\gamma + b}{\beta}$$

$$I^* = \frac{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\beta N - (\omega_2 + \rho + b)(\gamma + b)}{\beta(\gamma + b + \rho)} \quad (57)$$

$$M^* = \frac{\omega_2(\gamma + b) + \beta\omega_1 b N}{\beta(\rho + b)}$$

と導出される。 $I^* > 0$ なる平衡状態のみ意味を成すので、式 (12) で与えられる N_c について、条件 $N > N_c$ を満たさなければならない。

B.2 平衡点の安定性

平衡点 $(S, I, M) = (S^*, 0, M^*)$ のまわりの線形化力学系を用いて局所安定性を調べる。この平衡点におけるヤコビアンは

$$\begin{pmatrix} -(\omega_2 + \rho + b) & -(\beta S^* + \rho) & 0 \\ 0 & \beta S^* - \gamma - b & 0 \\ \omega_2 & 0 & -(\rho + b) \end{pmatrix}$$

であり，その固有値 λ は

$$\lambda = -(\omega_2 + \rho + b), -(\rho + b), \beta S^* - \gamma - b$$

と得ることができる。よって， $\beta S^* - \gamma - b < 0$ ，すなわち，式 (12) が成り立っているとき，考えている平衡点は漸近安定である。

次に，平衡点 $(S, I, M) = (S^*, I^*, M^*)$ (ただし， $I^* > 0$) に関するヤコビアンは，

$$\begin{pmatrix} -(\omega_2 + \rho + b) & -(\beta S^* + \rho) & 0 \\ \beta I^* & \beta S^* - \gamma - b & 0 \\ \omega_2 & 0 & -(\rho + b) \end{pmatrix}$$

であり，その固有方程式は，

$$(\lambda + \rho + b)(\lambda^2 + p\lambda + q) = 0$$

となる。ここで，

$$p = -\beta S^* + \beta I^* + \gamma + \rho + 2b + \omega_2,$$

$$q = -\beta(\omega_2 + \rho + b)S^* + \beta(\gamma + \rho + b)I^* + (\omega_2 + \rho + b)(\gamma + b)$$

とおいた。 $p > 0$ かつ $q > 0$ が $\text{Re}(\lambda) < 0$ であるための必要十分条件であり，このとき，考えている平衡点は漸近安定である。条件 $q > 0$ は，式 (12) で与えられる N_c について，条件 $N > N_c$ と同等であることが容易に導かれる。また，条件 $p > 0$ は，

$$N > -\frac{\rho(\omega_2 + \rho + b)}{\{(1 - \omega_1)b + \rho\}\beta}$$

と表されるが，この右辺は常に負なので， $p > 0$ は，考えている平衡点が存在する場合には常に成り立つ。よって，条件 $N > N_c$ が成り立つならば，考えている平衡点は漸近安定である。

ここで， $(S, I, M) = (S^*, I^* > 0, M^*)$ が漸近安定である場合，減衰振動を伴って，この平衡点に漸近収束する場合がある。これは，考えている平衡点の固有値に実数でない複素数が含まれている場合である。よって，条件 $N > N_c$ の下で $\lambda^2 + p\lambda + q = 0$ の判別式を調べることにより，条件 (13) が成り立つ場合に減衰振動を伴う漸近収束が起こることがわかる。

C 3 年齢層モデル

C.1 出生率

式 (37–39) で得られた f_1, f_2, f_3 を式 (31), (32) に代入すると，

$$G_1 = \frac{bG_3}{\mu_1}(1 - e^{-\mu_1 a_1}) \quad (58)$$

$$G_2 = \frac{bG_3}{\mu_2} e^{-\mu_1 a_1} (1 - e^{-\mu_2(a_2 - a_1)}) \quad (59)$$

また，式 (33), (59) より，本文中の式 (40) が導かれる。さらに，本文中の式 (41), (42) は，それぞれ上の式 (58), (59) と同等の式であることがわかる。

C.2 各年齢層人口

式 (58), (59) より, G_1, G_2, G_3 の比は,

$$G_1 : G_2 : G_3 = \frac{b(1 - e^{-\mu_1 a_1})}{\mu_1} : \frac{be^{-\mu_1 a_1}(1 - e^{-\mu_2(a_2 - a_1)})}{\mu_2} : 1$$

となる。よって, G_1, G_2, G_3 の値は, それぞれ本文中の式 (44-46) のようになる。

C.3 平衡点の安定性

各グループの総個体群サイズ G_1, G_2, G_3 が一定であるという仮定より, $R_i = G_i - (S_i + I_i + M_i)$ ($i = 1, 2, 3$) を用いれば, 系は式 (19), (20), (22-24), (26-28), (30) で閉じている。 $(I_1^*, I_2^*, I_3^*) = (0, 0, 0)$ のとき,

$$S_1^* = \frac{bG_3}{W_1}$$

$$M_1^* = \frac{b\omega_1 G_3}{m_1 W_1}$$

$$S_2^* = \frac{bf_1 G_3}{m_2 W_1}$$

$$M_2^* = \frac{bf_1 \omega_1 G_3}{m_1 m_2 W_1}$$

$$S_3^* = \frac{bf_1 f_2 G_3}{m_2 W_1 W_2} \left(1 + \frac{\omega_1}{m_1}\right)$$

$$M_3^* = \frac{bf_1 f_2 \omega_2 G_3}{m_2 m_3 W_1 W_2} \left(1 + \frac{\omega_1}{m_1}\right).$$

である。ここで, $m_i = \mu_i + f_i$, $W_1 = m_1 + \omega_1$, $W_2 = m_3 + \omega_2$ とおいた。

さらに, 平衡点 $(S_i, I_i, M_i) = (S_i^*, 0, M_i^*)$ ($i = 1, 2, 3$) のまわりの線形化力学系を用いて局所安定性を調べる。この平衡点におけるヤコビアンは,

$$\begin{pmatrix} -W_1 & -\beta_{11}S_1^* & 0 & 0 & -\beta_{12}S_1^* & 0 & 0 & -\beta_{13}S_1^* & 0 \\ 0 & \beta_{11}S_1^* - x_1 & 0 & 0 & \beta_{12}S_1^* & 0 & 0 & \beta_{13}S_1^* & 0 \\ \omega_1 & 0 & -m_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ f_1 & -\beta_{21}S_2^* & 0 & -m_2 & -\beta_{22}S_2^* & 0 & 0 & -\beta_{23}S_2^* & 0 \\ 0 & \beta_{21}S_2^* + f_1 & 0 & 0 & \beta_{22}S_2^* - x_2 & 0 & 0 & \beta_{23}S_2^* & 0 \\ -f_1 & -f_1 & 0 & 0 & 0 & -m_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_{31}S_3^* & 0 & f_2 & -\beta_{32}S_3^* & f_2 & -W_2 & -\beta_{33}S_3^* & 0 \\ 0 & \beta_{31}S_3^* & 0 & 0 & \beta_{32}S_3^* + f_2 & 0 & 0 & \beta_{33}S_3^* - x_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -f_2 & -f_2 & -f_2 & \omega_2 & 0 & -m_3 \end{pmatrix}$$

である。ここで, $x_i = m_i + \gamma_i$ とおいた。固有方程式は

$$(\lambda + W_1)(\lambda + m_1)(\lambda + m_2)^2(\lambda + W_2)(\lambda + m_3)|A| = 0.$$

ここで，行列式 $|A|$ は，

$$|A| = \begin{vmatrix} \beta_{11}S_1^* - x_1 - \lambda & \beta_{12}S_1^* & \beta_{13}S_1^* \\ \beta_{21}S_2^* + f_1 & \beta_{22}S_2^* - x_2 - \lambda & \beta_{23}S_2^* \\ \beta_{31}S_3^* & \beta_{32}S_3^* + f_2 & \beta_{33}S_3^* - x_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

である。 $|A| = 0$ の λ の 3 次方程式 $\lambda^3 + c_1\lambda^2 + c_2\lambda + c_3 = 0$ の 3 つの根が $\text{Re}(\lambda) < 0$ となる必要十分条件は，係数 c_i ($i = 1, 2, 3$) に関する Routh-Hurwitz の判定条件によって得られる。条件 $c_1 > 0$, $c_3 > 0$, $c_1c_2 > c_3$ が成り立てば， $\text{Re}(\lambda) < 0$ であり， $I_i^* = 0$ ($i = 1, 2, 3$) の平衡点が，漸近安定である。