感染症の数理モデル

数学と医療・第 12 回

数学・橋本貴宏

2024 年 11 月 27 日 1 限

本日の授業では

- 前回のおさらい
  (1) 薬の吸収
  (2) コンピュータで微分方程式を解く
- 感染症の数理モデル
  (1) 数学的解法
  (2) コンピュータで数理モデルを解く

みなさんからのコメント

- 今度あるマルチメディア教室での授業が楽しみです
  シラバスを作るときに，「マルチをホームグラウンドにするか」で迷いました。教室移動が少ない方が良いだろうと思って、普通教室にしたのでした。授業を早めに終わるようにすれば良いということでしょうか
- 数学 3 で習った極限の e が入った公式をほとんど覚えていないことに気づきました。統計学のために復習したい
  高校までの数 3 と行列がわかれば，ある程度は大丈夫だと思います
- 課題が今までのものよりも頭を使うもので、解いていて楽しかったです
  確かに「作業だけ」というのも味気ないでしょうね
- 医療のための情報学のように授業内で課題が終わるようにして欲しいと思いました
  本当は授業外での学修時間を設けなければいけないのですが。

前回のおさらい (数理モデルと方程式)

薬の吸収の数理モデル として, **1-コンパートメントモデル**

「生体に投与された薬物は, 循環血から組織にすばやく分布し, ごく短時間に全身的に分布平衡が成立するとした, 人体を 1 つの箱とみなすモデル

を考えた. このモデルでは, 投薬後任意の時間 t における血中濃度を $y(t)$ とすると, 濃度の変化速度は血中濃度に比例するので

$$\frac{dy}{dt} = -ky$$

(k は正の定数) が成り立っている.

この微分方程式の, 初期条件「時刻 $t = t_0$ のとき, $y(t) = c_0$」を満たす解は, $y(t) = c_0 e^{-k(t-t_0)}$ である.

前回のおさらい (1 回目から 2 回目の投与)

毎回同じ量の薬を連続投与することを考える. 投与量を y_0, 投与間隔を T とする. 初回から 2 回目の投与時までの血中濃度は

$$y(t) = y_0 e^{-kt} \quad (0 < t < T)$$

となる. 2 回目の投与について, 瞬時に吸収されることを考慮にいれると投与直前の血中濃度 $y(T_-)$ および投与直後の血中濃度 $y(T_+)$ は,

$$y(T_-) = \lim_{t \to T-0} y(t) = y_0 e^{-kT},$$
$$y(T_+) = \lim_{t \to T+0} y(t) = y_0 + y_0 e^{-kT} = y_0(1 + e^{-kT})$$

となる.

前回のおさらい (2 回目から 3 回目の投与)

この値 $y_0(1+e^{-kT})$ を初期条件と考えることにより，2 回目から 3 回目の投与時までの血中濃度は

$$y(t) = y_0(1+e^{-kT})e^{-k(t-T)} \quad (T < t < 2T)$$

となる．これにより 3 回目の投与直前の血中濃度 $y(2T_-)$ および 3 回目の投与直後の血中濃度 $y(2T_+)$ は,

$$y(2T_-) = \lim_{t\to 2T-0} y(t) = y_0(1+e^{-kT})e^{-kT},$$

$$y(2T_+) = \lim_{t\to 2T+0} y(t) = y_0 + y_0(1+e^{-kT})e^{-kT} = y_0(1+e^{-kT}+e^{-2kT})$$

となる．(課題 1 解答)

前回のおさらい $(\cdots, \boldsymbol{n}$ 回目, $\boldsymbol{n}+\mathbf{1}$ 回目の投与)

同様に繰り返すと $\boldsymbol{n}$ 回目の投与 $\boldsymbol{t}=(\boldsymbol{n}-\mathbf{1})\boldsymbol{T}$ では,

$$\boldsymbol{y}((\boldsymbol{n}-\mathbf{1})\boldsymbol{T}_+)=\boldsymbol{y}_\mathbf{0}(\mathbf{1}+\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{kT}}+\boldsymbol{e}^{-\mathbf{2}\boldsymbol{kT}}+\cdots+\boldsymbol{e}^{-(\boldsymbol{n}-\mathbf{1})\boldsymbol{kT}})$$

である. よって $(\boldsymbol{n}-\mathbf{1})\boldsymbol{T}<\boldsymbol{t}<\boldsymbol{nT}$ では,

$$\boldsymbol{y}(\boldsymbol{t})=\boldsymbol{y}_\mathbf{0}(\mathbf{1}+\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{kT}}+\cdots+\boldsymbol{e}^{-(\boldsymbol{n}-\mathbf{1})\boldsymbol{T}})\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{k}(\boldsymbol{t}-(\boldsymbol{n}-\mathbf{1})\boldsymbol{T})}$$

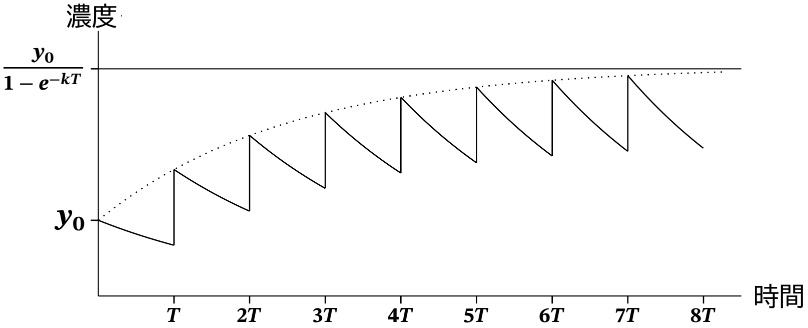
であり, $\boldsymbol{n}+\mathbf{1}$ 回目の前後では

$$\boldsymbol{y}(\boldsymbol{nT}_-)=\boldsymbol{y}_\mathbf{0}(\mathbf{1}+\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{kT}}+\cdots+\boldsymbol{e}^{-(\boldsymbol{n}-\mathbf{1})\boldsymbol{kT}})\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{kT}},$$
$$\boldsymbol{y}(\boldsymbol{nT}_+)=\boldsymbol{y}_\mathbf{0}(\mathbf{1}+\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{kT}}+\boldsymbol{e}^{-\mathbf{2}\boldsymbol{kT}}+\cdots+\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{nkT}})$$

となる. $\boldsymbol{n}\to\infty$ の極限を求める. $\{\boldsymbol{y}(\boldsymbol{nT}_+)\}$ は, 初項 $\boldsymbol{y}_\mathbf{0}$, 公比 $\boldsymbol{e}^{-\boldsymbol{kT}}$ の等比数列

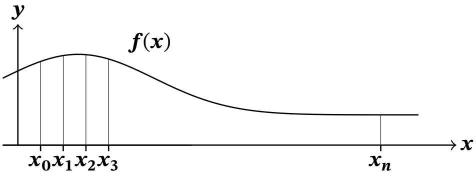
前回のおさらい (連続投与の極限)

の和であるから， $\displaystyle\lim_{n\to\infty} y(nT_+) = \frac{y_0}{1-e^{-kT}}$. 血中濃度の時間変化は次のようになる．(課題 2)



前回の復習 (コンピュータで微分方程式を解く)

表計算ソフトを使ってグラフを描くことができた



区間を $x_1, x_2, x_3, \cdots,$ と区切り, $f(x_n)$ の値を求め, プロットしていく.

微分方程式も区間を分割する (「離散化」という) ことにより, コンピュータで扱うことができる.

AIDLE-K の「1120 演習（再)」をダウンロードして表計算ソフトで開いてください.

差分方程式と漸化式

1 階微分方程式

$$y' = f(y)$$

を解く. Δt を小さい数とすると, $\dfrac{y(t+\Delta t) - y(t)}{\Delta t} = f(y)$ で,

$$y(t+\Delta t) = y(t) + \Delta t\, f(y)$$

となる. 時刻 $t \to t + \Delta t$ で 1 項進んだと考える. $y_n = y(t + n\Delta t)$ とすると,

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t\, f(y_n)$$

高校でも出てきた「漸化式」になったが, 一般には解くことはできない.

例 1

初期値問題　$y'(t) = -y(t)$, $t = 0$ のとき $y = 1$ を解け.

この問題は,

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t(-y_n) = (1 - \Delta t)y_n, \quad y_0 = 1$$

である. 刻み幅 $\Delta t = 0.1$ とすると, 初項 1, 公比 0.9 の等比数列である.

シート「例 1」では,　t, y が変数. y_0 は初期値. Δt が刻み幅. $f(y) = -y$ であるから, 「B3」セルには "$= \mathrm{B2} + \$\mathrm{E}\$2 * (-1) * \mathrm{B2}$" と書いてある.
$\$\mathrm{E}\$2 = 0.1$ で, $-y = -\mathrm{B2}$ であるので,

$$y_{n+1} = (1 - \Delta t)y_n = 0.9y_n$$

であり, B 列には「初項 1, 公比 0.9 の等比数列」が並んでいる.

練習問題

ロジスティック方程式　$y'(t) = y(t)(1 - y(t)) \quad (0 < y < 1)$

初期条件 $t = 0$ のとき $y = \frac{1}{2}$

を表計算ソフトで解き, グラフで表す.

こちらも漸化式で表してみる.

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t y_n (1 - y_n) = (1 + \Delta t) y_n - \Delta t y_n^2$$

これを解くのは困難. ソフトの力を借りよう.

「B3」セルには, この式の右辺を使って "$= (1 + \$E\$2) * B2 - \$E\$2 * B2^2$" と入力すれば良い. グラフ (散布図) をかくとロジスティック曲線になっている.

微分方程式と差分方程式 (漸化式)

	微分方程式	差分方程式
計算	積分する	パソコンで逐次計算
値	exact	近似している

微分方程式

$$\frac{dy}{dt} = y(1 - y)$$

差分方程式

$$\frac{y(t + \Delta t) - y(t)}{\Delta t} = y(1 - y)$$

- **積分するのが困難な**場合に, 非常に有効

感染症モデル

閉ざされた個体群の中に持ち込まれた伝染病の病気についての問題を考える。

まず, すでに病気が治った場合の個体はすべて, 永続的な免疫性をもち, 病気の潜伏期間はごく短いものと仮定する。個体群を３つのクラスに分ける。

(1) (病気を人に移しうる) 感染者。その数を $\boldsymbol{I}$ とする。

(2) (病気にかかるおそれのある) 感染可能者。その数を $\boldsymbol{S}$ とする。

(3) 除外者 (すでに病気にかかって死んだり, 回復して免疫ができたり, あるいは隔離されているなど)。その数を $\boldsymbol{R}$ とする。

感染症モデル (SIR モデル) の方程式

Kermack-McKendrick (1927) が提唱した **SIR モデル**

$$\begin{cases} \dfrac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \\ \dfrac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \dfrac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \end{cases}$$

β: 伝達係数 (transmission coefficient),　γ: 回復率 (隔離率).

$I + S + R = N$ (全体数) とする. 3 つの式を加えるとより, $\dfrac{d}{dt}(S + I + R) = 0$ となるから, $S + I + R =$ (一定) となる.

単純モデル

はじめに $\boldsymbol{S}$ と $\boldsymbol{I}$ のみのモデルを考える. $\boldsymbol{S}+\boldsymbol{I}=\boldsymbol{N}$ (全体数) とする。

仮定　感染者数の増加は, 感染者数と感染可能者数に比例する

$$\frac{d\boldsymbol{I}}{dt}=\boldsymbol{\beta I(t)S(t)}$$

と表せる. $\boldsymbol{S(t)=N-I(t)}$ を代入すると,

$$\frac{d\boldsymbol{I}}{dt}=\boldsymbol{\beta I(t)(N-I(t))}$$

となり, 単独の方程式になり数学的に解ける.

AIDLE-K の「1127 課題」をダウンロードして Excel で開いてください.

課題 1

単純モデル $\dfrac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t)$, $\dfrac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t)$ を初期条件 $S(0) = 1000$, $I(0) = 1$ のもとで解く。シート「単純モデル」の B3, C3 セルには計算式が入力してあるので, B 列と C 列にコピーすれば良い。

まず最初に $\beta = 0.0004$ として解き, β の値をいろいろ替えるとどのように変化するか（AIDLE-K のフィードバックで）答えよ。

計算式について

B3 セルは "$= \mathrm{B2} - \$\mathrm{F}\$1 * \$\mathrm{F}\$2 * \mathrm{B2} * \mathrm{C2}$" となっているが, 差分方程式は $S(t + \Delta t) = S(t) - \beta\Delta t \cdot S(t)I(t)$ である.

微分方程式について (その 1)

★ 方程式 $\dfrac{dI}{dt} = \beta I(t)(N - I(t))$ はロジスティック方程式に似ている.

$I = Ny$ とおくと, $\dfrac{dI}{dt} = N\dfrac{dy}{dt}$ であるから

$$\frac{dy}{dt} = \beta N y(1 - y)$$

となる. さらに $x = \beta N t$ とおくと, $\dfrac{dy}{dx} = \dfrac{dy}{dt}\dfrac{dt}{dx}$ であるから

$$\frac{dy}{dx} = \frac{1}{\beta N y(1 - y)} \cdot \beta N y(1 - y) = y(1 - y)$$

微分方程式について (その 2)

つまり, ロジスティック方程式に帰着される. 一般解は

$$y(x) = \frac{1}{1 + Ce^{-x}} \quad (C = y(0)^{-1} - 1)$$

であるから, 初期条件が $y(0) = \dfrac{I(0)}{N}$ となることより, 解は

$$y(t) = \frac{N}{1 + Ce^{-\beta N t}} \quad \left(C = \frac{N}{I(0)} - 1\right)$$

となる.

★ 数学では, ある工夫をすることにより既知の定理に帰着させて考えることが多い

SIR モデル

$$
\begin{cases}
\dfrac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \\
\dfrac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\
\dfrac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)
\end{cases}
$$

$S(t)$ (Susceptible): 感受性 (免疫のない非感染) 人口密度

$I(t)$ (Infectious): 感染性人口密度

$R(t)$ (Recovered): 回復人口密度

β: 伝達係数 (transmission coefficient) γ: 回復率 (隔離率)

単純モデルと SIR モデル

単純モデル　感染人口の増加は, 感染人口と感受性人口に比例する

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(t)S(t) = \beta I(t)(N - I(t))$$

SIR モデル　$R(t)$ が入っている. 隔離人口の増加は, 感染人口に比例する

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t)$$

と仮定する. 隔離された分を考慮に入れると

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t)$$

と変更される

線形近似

初期状態では, $S(t) = S_0$ で, $I(t)$, $R(t)$ は小さい, すなわち $S_0 \fallingdotseq N$ と考えられるので, 方程式 ② は

$$\frac{I(t)}{dt} = (\beta N - \gamma) I(t)$$

前々回の講義での「成長と減衰の方程式」となる. 解は

$$I(t) = I_0 e^{(\beta N - \gamma)t}$$

である.

$$\begin{cases} \beta N - \gamma > 0 & \cdots \text{成長}, \\ \beta N - \gamma < 0 & \cdots \text{減衰}. \end{cases}$$

基本再生産数

$\boldsymbol{R_0 = \dfrac{\beta N}{\gamma}}$ とおいて**基本再生産数**と呼ぶ.

$$\begin{cases} \boldsymbol{R_0 > 1 \iff \beta N > \gamma} & \cdots \text{成長}, \\ \boldsymbol{R_0 < 1 \iff \beta N < \gamma} & \cdots \text{減衰} \end{cases}$$

と読み替えられる.

生物学的には, 1 人の感染者が感染期間中に引き起こす 2 次感染の数を表している.

ワクチン接種率を $\boldsymbol{e}$ とすると, この集団の再生産数は $\boldsymbol{(1-e)R_0}$ となる.

$\boldsymbol{(1-e)R_0 < 1}$, すなわち接種率を $\boldsymbol{e > 1 - \dfrac{1}{R_0}}$ とすれば, 感染は抑えられることになる.

課題 2

シート「SIR モデル」を使って微分方程式を解く.

課題 1 を参考にして, $\boldsymbol{S(0) = 1000}$, $\boldsymbol{I(0) = 1}$, $\boldsymbol{R(0) = 0}$, $\boldsymbol{\beta = 0.0004}$, $\boldsymbol{\gamma = 0.2}$, $\boldsymbol{\Delta t = 0.1}$ としてスプレッドシート「SIR モデル」で時刻 $\boldsymbol{t = 0}$ から $\boldsymbol{t = 50}$ までシミュレーションをする.

数式のヒント

$\boldsymbol{I(t+\Delta t) = I(t) + \beta\Delta t \cdot I(t)S(t)\underline{-\gamma\Delta t \cdot I(t)}}$ なので, 課題 1 の式に下線部分を加えればよい.

パラメータ $\boldsymbol{\beta}$, $\boldsymbol{\gamma}$ や初期値 $\boldsymbol{S(0)}$, $\boldsymbol{I(0)}$, $\boldsymbol{R(0)}$ をいろいろ変え, どのように変化するか（AIDLE-K のフィードバックで）答えよ.

次回

「数学と医療」授業のまとめをやります.

課題提出

AIDLE-K にアクセスし,「1127 課題提出」から Excel ファイルを提出する. 提出期限は **11/30 23:59** とする. フィードバック (今日中) も忘れずに.

注意

- ファイル形式に注意し, 拡張子をつける (jpg, pdf 等)
- 解答用紙にも名前を書くこと
- **過去のプリントで出していないものがある場合は, 超過でもかまわないので出すこと**