

症候性感染者の隔離・無症候性感染者の存在・発症から隔離までの時間遅れが 感染症伝搬ダイナミクスに与える影響

内海 忍¹, 谷本 潤²

¹九州大学 大学院 総合理工学府 総合理工学専攻

²九州大学院 総合理工学研究院 環境理工学部門

概要

感染症の伝搬ダイナミクスにおいて次の 3 つの要因 - i) 症候性感染者の隔離 ii) 無症候性感染者の存在 iii) 発症から隔離に至るまでの時間遅れ - が及ぼす影響を, Multi Agent Simulation (MAS) により解析した. 1 人の Susceptible agent が感染した場合に無症候性となる確率, また, 症候性であった場合に隔離が成功する確率を夫々定義し, 時間遅れについては隔離のプロセスを実行する頻度の操作によって, その再現を試みた. 無症候率, 隔離成功率を変えながら, 感染の伝搬ダイナミクスを比較したところ, 感染者の 6 割以上が無症候性となる場合は隔離の程度に依らず最終感染者サイズ等の特徴量が悪化する傾向が観察された. また, 高頻度の隔離プロセスの適用により, 一部領域では感染症の封じ込めが期待される一方, 特に無症候率が高い領域では, 最終感染者サイズは大して改善されないまま, 累計隔離感染者サイズのみが大幅に増加することが判明した. 最後に理論式による結果を導出し, MAS 結果の示す傾向とよく一致することを確認した.

Impact of Quarantine, Asymptomatic infected, and its Time delay on Disease spreading in Small-world Networks

Shinobu Utsumi^{*1}, Jun Tanimoto^{*2}

^{*1} Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University

^{*2} Faculty of Engineering Sciences, Kyushu University

Abstract

By means of Multi-Agent Simulations; MAS, we explored how each of the 3 significant factors controlling a pandemic (i.e., quarantining rate, asymptomatic rate and time-delay of monitoring infected individuals) quantitatively influencing on a disease breakout. We presumed Small-world graph as an underlying networks. To take into account above 3 factors, our model defines two probabilities; asymptomatic rate, quarantining rate. The results indicates that the case presuming asymptomatic-infectious being more than 60% goes serious situations irrespective to quarantining rate. Furthermore, even though a higher quarantine campaign is adopted, some parameter region significantly improved by reaching to disease-free though, other region cannot improve Final Epidemic Size, which brings an ironical situation where disease up-surges very much besides huge fraction of quarantined-infected people. Finally, we validated our MAS results by comparing with the theoretical results coming from quasi-analytical approach (Ordinary Differential Equations, ODE).

1. 緒言

感染症の封じ込めには, ワクチンや抗ウイルス剤をはじめとする医療対処策や, 手指消毒・マスクの着用・social distancing 等の感染予防策などが挙げられる[1]. しかし, 未知の感染症については, 伝搬初期にワクチンが開発途中である可能性が高い為, 特に感染初期段階では, 前述の感染予防策に加え, 感染者を迅速に検知し適切に隔離する, 感染経路予防策が

封じ込めの可否に大きく影響する[2].

ここで, 感染者の検知を困難にする要因の一つに無症候性感染者の存在が挙げられる. 無症候性感染者とは, 感染状態 (infected) であり, 且つ, 他人に感染させる能力を持つ (infectious) が, 発熱等の兆候がなく回復するまでに自覚症状のない感染者のことを指す. 今次の新型コロナウイルス感染症についても,

無症候性感染者がキャリアとなって感染拡大が起きた。加えて、当局に依る隔離実行にあたっては、PCR 検査までの時間や再検査、医療機関の受け入れ体制などによって発症から隔離までの過程で時間遅れが生じ、その間は感染拡大のリスクを伴う。

本研究では、現実的隔離プロセスを想定し、上記の検査遅れ、更には隔離要請に従わないエージェントの影響を加味した MAS モデルを構築することを最終目的とし、本論ではその基本モデルを MAS 上に構築、その特性を平均場近似の ODE モデルと比較した結果を報告する。

2.モデル

本研究で扱うモデルの模式図を Fig.1 に示す。これは Kermack & McKendrick[3]による SIR (Susceptible-Infectious-Recovered) model に次の 3 点の拡張を加えたものである。まず 1 点目とし、無症候性感染者の影響を考慮する為に、感染性エージェント I に対して、確率 a で 2 つのコンパートメント - 無症候性感染エージェント (Asymptomatic-Infected; I^A), 及び症候性感染エージェント (Symptomatic-Infected; I^S) - へ分岐をもたせる。ここで、 a とは、1 人の感受性エージェント S が感染した場合に無症候性となる確率 (asymptomatic rate; a) と定義する。2 点目は隔離を考慮する為に、症候性感染エージェント I^S に対して、確率 q で隔離感染エージェントのコンパートメント (Quarantined-Infected; Q) への推移を考慮する。ここで、 q とは、1 人の症候性感染者が隔離の機会を得たときに、それが成功する確率 (quarantining rate; q) と定義する。3 点目は感染から隔離までの時間遅れを考慮する。この際、 I^S から Q への状態遷移 (Fig.1 に破線で示す部分) を連続時間系の時間進行から独立させ、任意の離散時間間隔だけイベントが生じる枠組みを導入した。MAS の実装上は、前回の隔離の機会から Gillespie アルゴリズム上

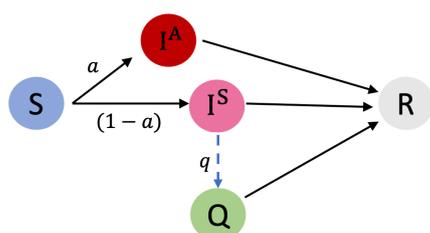


Fig. 1 モデルの模式図。各コンパートメントは夫々、S; Susceptible, I^A ; Asymptomatic-Infected, I^S ; Symptomatic-Infected, Q; Quarantined-Infected, R; Recovered

の時間離散幅 Δt [day] を積算していき、それがある時刻 t で任意の時間間隔 τ (例えば、1 日に 4 回の隔離プロセスを実行するなら、 $\tau = 0.25$ [day]) を満たした時のみ、 $I^S \rightarrow Q$ への状態遷移を考慮する。MAS による数値実験において、その他の諸設定については [4] を踏襲する。すなわち、基本再生産数は季節性インフルエンザ相当の感染力を想定した $R_0 = 2.5$ を、回復率は $\gamma = 1/3$ [day⁻¹] を、感染率は次式で定義される相当感染率 (以下、 β_{eq}) を用いる。

$$\beta_{eq} = \frac{R_0 \cdot \gamma}{\langle k \rangle}$$

これは、[3] に代表されるような連立常微分方程式 (以下、ODE) で付与する一人当たりの感染率 $\beta = R_0 \cdot \gamma$ を、さらにリンク 1 本当たりに換算した、[day⁻¹ person⁻¹ link⁻¹] を物理単位とする感染率を意味する。また、基盤グラフには、Watts と Strogatz による WS-SW モデル [5] を想定する。但し、ここで扱う Small-world ネットワークは short-cut 確率 $p = 0$ において二次元格子グラフを再現する。[4] に基づき、本研究では数ある short-cut 確率 p (0 から 1 まで 0.01 刻みで実験)、平均次数 $\langle k \rangle$ (8 から 64 まで 8 刻みで実験) の組み合わせの中から特に特徴的な結果を示した 2 組の Small-world ネットワーク ($\langle k \rangle \approx 16$, $p = 0.15$ と、 $\langle k \rangle \approx 56$, $p = 0.80$) に対して報告する。感染開始時はシステムサイズ $N = 10^4$ で構成される上記の空間構造内に、初期感染者数 $I_0 = 5$ をランダムに配置し、その後は Gillespie アルゴリズム [6] に基づいて伝搬が進行する。確率過程を含む数値計算の為、ある条件設定に対して 100 試行のアンサンブル平均をもって 1 つの計算結果とし、結果の統計的頑健性を保証する。なお、システムサイズの設定に際しても [4] の結果を踏まえ、 $N = 10^4$ で系の有限性の影響が以下で報じる結果に有意でなくなることを確認した。本モデルは、一度隔離に失敗した I^S エージェントも再度隔離の機会が巡ってくれば隔離される可能性がある状況を模擬し、回復エージェント R については、二度目の感染が起きない完全免疫を仮定する。以上を ODE 系で表現するならば、各コンパートメントの時間推移は次式で記述される

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = -\beta S\{I^A + (I^S - \delta(t) \cdot qI^S)\} \\ \dot{I}^A = \beta S\{I^A + (I^S - \delta(t) \cdot qI^S)\} \cdot a - \gamma I^A \\ \dot{I}^S = \beta S\{I^A + (I^S - \delta(t) \cdot qI^S)\} \cdot (1 - a) \\ \quad - \gamma(I^S - \delta(t) \cdot qI^S) \\ \dot{Q} = -\gamma(Q + \delta(t) \cdot qI^S) \\ \dot{R} = \gamma I^A + \gamma(I^S - \delta(t) \cdot qI^S) \\ \quad + \gamma(Q + \delta(t) \cdot qI^S) \end{array} \right. \quad (1)$$

ここで $\beta[\text{day}^{-1}\text{person}^{-1}]$ は1日あたり1人あたりの感染率であり、MAS上で付与する相当感染率の定義とは異なる。 $\delta(t)$ は、時刻 t の値に応じて0, 1を返す関数であり、次式で定義する。

$$\delta(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } t \bmod \tau = 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

3. 結果及び考察

まずはトポロジーを固定して、3要因による一般的な傾向から見ていこう。隔離プロセスの実行頻度が異なる2つの設定に対して、asymptomatic rate, quarantining rateを変えながら、感染症伝搬ダイナミクスにおける4つの特徴量をFig.2に示す。なお、数値は全てドメインサイズで規格化している。左カラム最上段、最終感染者サイズ（以下、FES）のパネルを見ると左上に濃いブルーの領域（FESがほぼ0；これは封じ込め達成を意味する）が存在する。よって、左カラムのその他3パネルでも各パネル左上領域で濃青を示す。が、下段2つ、累計感染者サイズとピーク隔離感染者サイズでは、さらに各パネル右下領域に濃青が存在する。FESを見れば判るように、この領域では感染が蔓延している。つまり、感染者の8割以上が無症候性となる状況では、もはや隔離すらままならない、大感染により「処置なし」の状態となって、ピーク時、累積ともに隔離者数は僅少となる。では、時間遅れを小さくした場合はどうか。中央カラムには4倍の頻度で隔離のプロセスを実行した場合の結果を示した。左カラムと比べdisease-freeの領域が低quarantining rateの領域に対して拡がり、上記の「処置なし」領域も小さくなっている。が、依然として感染者の6割以上が無症候性となる領域からはquarantining rateの程度に依ら

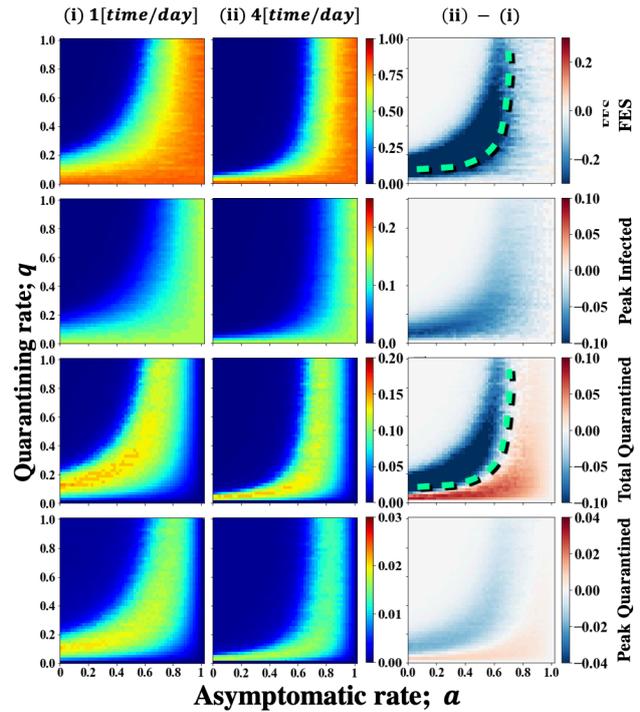


Fig. 2 MASによる結果. 上段から順に、最終感染者サイズ、ピーク感染者サイズ、累計感染者サイズ、ピーク隔離感染者サイズ. 左カラムは1日1回の隔離機会頻度であり、中央カラムは1日4回. 右カラムは中央カラムと左カラムの差画像. ネットワークは全て $\langle k \rangle \approx 16$, $p = 0.15$, $N = 10^4$ のSmall-world.

ずFESは悪化している。つまり、asymptomatic rateが0.6を超える領域から、隔離の効果が急激に低下する。より明確に時間遅れによる影響を考察するため、右カラムに両者の差画像を表示した。つまりこの差画像では、高頻度の隔離プロセスの適用により、各特性値が減少するか（青）増加するか（赤）を示している。3段目、累計隔離感染者サイズでは赤色の領域が目立つが、これは高頻度の隔離プロセスの実行によって、多数の症候性感染者が隔離されるからである。対して、同じパネルで濃青の領域が存在するのは、左のパネルの比較から明らかのように、高頻度の隔離プロセスにより、このパラメータ領域ではdisease-freeが達成され、累計感染者自体が大幅に減少するからである。ここで、右カラム累計隔離感染者サイズ差画像中に示した太緑破線は ± 0 境界を示している。以下、これを1段目FES差画像に転写していた結果に注目して考察する。まず、破線より上側の領域は高頻度の隔離プロセス適用により感染サイズの抑え込みが可能となる（ほぼ封じ込め可能）パラメータ域を意味し、結果としてFESも累計隔離感染者サイズも大幅な減少を見込める。換言すれば、高頻度の隔離方策が意味のある領域である。一方

で、破線下側の領域では FES は減少するが感染封じ込めは出来ず、結局、累計隔離感染者サイズは増加してしまう。換言すると、無症候率が大きくなると、高頻度の隔離方策は、確かに FES の減少は見込めるが完封には至らず、却って大きな累計隔離感染者数となる領域である。隔離に要するコスト、検査を高頻度で供給するコストと疾病コストを総体で考えたとき、闇雲に検査強度を上げることに慎重を期すべき領域であることを示唆する。

最後に ODE を数値的に求解した結果との比較を行う。Fig.3 に 2 通りの Small-world の結果と併せて ODE 結果を表した。全体的な 2 軸パラメータに対する感度の傾向は MAS, ODE でよく一致していることが確認できる。MAS の両ケースを比較すると、高平均次数、高 shortcut 確率の Small-world で、当然、感染状況悪化となるが、ODE 結果はそれよりも悪い側の結果となる。ODE では well-mixed かつ無限集団を仮定した平均場近似を適用しているから、これを平均次数 $(k) \approx \infty$ のネットワークと見做せば、MAS の結果に対照して妥当な結果となっていると考える。

4. 結言

感染症の伝搬ダイナミクスにおける、隔離・無症候性感染者・発症から隔離までの時間遅れの影響を、Multi Agent Simulation により解析した。1 人の Susceptible agent が感染した場合に無症候性となる確率と、症候性であった場合に隔離が成功する確率とを変えながら、感染の伝搬ダイナミクスを比較したところ、感染者の 6 割以上が無症候性となる場合は隔離の効果が急激に低下する傾向が観察された。また高頻度の隔離プロセスの適用によって、一部の領域では感染症の封じ込めが期待される一方、最終感染者サイズは大して改善されないまま、累計隔離感染者サイズが大幅に増加する領域の存在が判明した。これは、ただ単純に隔離方策を可能な限り実行することが常に社会的最適とは限らないことを示唆している。最後に ODE による結果と比較し、両アプローチの妥当性を確認した。

緒言に述べたように、本研究では最終的にはエージェントが「隔離破り」をする影響を計量していく。その際、隔離要請されたエージェントがある確率でそれを無視する場合、全ての隔離要請されたエージェントがリンクのある確率で保持する（部分的に隔離要請に従わない）場合とで、系全体のダイナミクスに付与する影響を考察する予定である。

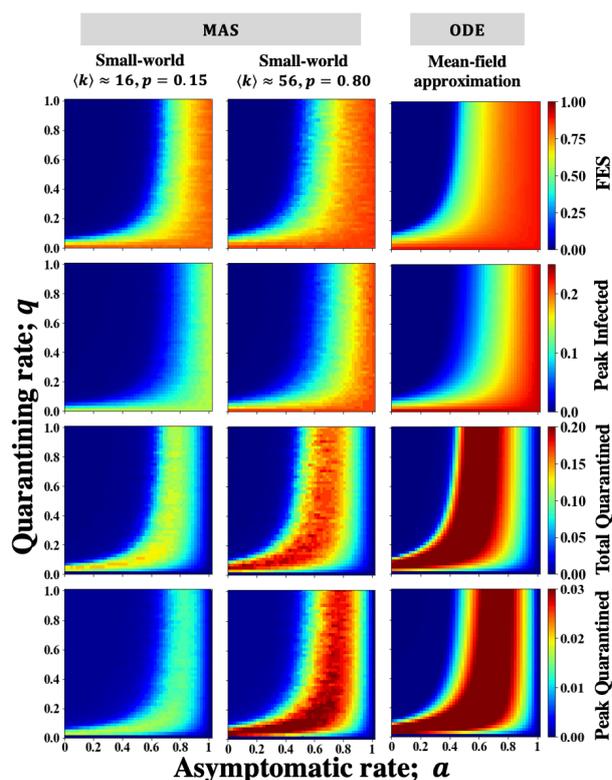


Fig. 3 MAS と ODE による結果. 左・中央カラムは MAS による結果. 右カラムは理論式による導出. カラム毎のパネルのセットは Fig.2 と同様. なお隔離機会の頻度は 1 日 4 回.

謝辞

本研究の一部は科研費（19KK0262, 20H02314, 20K21062）による。また、本研究は九州大学情報基盤研究開発センター研究用計算機システムを利用した。記して謝意を表する。

参考文献

- [1] Alam, M., Kabir, K. M. A., Tanimoto, J. Based on mathematical epidemiology and evolutionary game theory, which is more effective: quarantine or isolation policy?, *J. Stat. Mech. Theory Exp.*, **2020(3)**, 033502, 2020,
- [2] C. Castillo-Chavez,; Mathematical Models of Isolation and Quarantine, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, **290(21)**, 2876-2877, 2003
- [3] A. G. Kermack, W. O. McKendrick; A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Contain. Pap. a Math. Phys. Character*, **115(772)**, 700-721, 1927,
- [4] 内海忍, 谷本潤; SIRダイナミクスにおける感染率の定義の違いが最終感染者サイズに及ぼす影響, *第26回交通流と自己駆動粒子系のシンポジウム*, 2020.
- [5] D. J. Watts, S. H. Strogatz,; Collective dynamics of 'small-world' networks, *Nature*, **393(6684)**, 440-442, 1998
- [6] Gillespie, D. T.; Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions, *J. Phys. Chem.*, **81(25)**, 2340-2361, 1977