

体内のウイルス進化を組み込んだ個体群感染症モデルの解析

立川 雄一¹, 谷本 潤^{1,2}

¹九州大学 大学院総合理工学府 環境エネルギー工学専攻

²九州大学 総合理工学研究院 環境理工学部門

概要

感染者の体内ウイルス量に応じて感染者が他者を罹患させる確率 (β) が変動するネステッド型の感染症モデルを構築し, Multi Agent Simulation による数値解析を行った. その結果, 時間変動する β の影響で感染が拡大する/しないの 2 つの均衡点が観察された. また, 感染期間中の β の積分値を一定に拘束し, β の時間推移を様々変化させたところ, ピークを持たず低値一定の β とする場合に感染が最も拡大することがわかった.

Analysis on a population-based epidemic model incorporating viral dynamics in a human body

Yuichi Tatsukawa¹, Jun Tanimoto^{1,2}

¹ Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University

² Faculty of Engineering Sciences, Kyushu University

Abstract

We establish a nested epidemic model in which an infectiousness (β) of infected individual is time-varying depending on the viral load in a human body, and conduct numerical analysis based on multi agent simulation. As a result, two equilibrium points are observed by the influence of time varying infectiousness: disease spreading phase, phase of disease going to extinction. Additionally, to optimize time-evolution form of β during infected period with preserving time-integral β so as to maximize disease spreading, it turns out that time-flat β having none of keen peak is best.

1.緒言

本稿では, 個々の粒子を介して感染が伝搬する様相について論ずる. 自己の状態が周囲の粒子に影響を受け決定されるというのは, 本研究会のテーマである自己駆動粒子に準えることができる.

昨今の COVID-19 による世界的感染拡大に伴い, 感染拡大メカニズムの解明や有効な封じ込め政策を検討する研究が益々盛んに行われている. 感染期間が日単位の感染症 (例えば, インフルエンザ) を対象とした研究においては, 個体間での SEIR, SIR 等の数理疫学モデル (以下, 従来モデル) が用いられ, 感染者が他者を罹患させる確率 (以下, 感染率: β) は時間変動の無い固定値で与えられている.

(無論, HIV 等を対象として感染齢を考慮し β が変化するモデル[1]も存在する.) これは, 個々の人間に対して社会的 (行動範囲や接触頻度) な, 或いは生理学的 (感染症に対する過敏性や性別, 年齢など) なばらつきにより大きく異なり, その他様々な不確定性や時間変動性を有する基本再生産数を時々刻々と実測することが困難なためである. その点, 実験系で観察できる個体内でのウイルスの動態は実測が可能であり, 宿主の総ウイルス量が感染率に影響を与えることも明らかになっている[2]. が, 夫々の感染症に対して異なる特性を示すと思われる, 体内で生起するウイルス盛衰のダイナミクスと宿主が有する感染率との詳細な関係は未だ解明されていない. 本稿

では、感染者の体内でのウイルスダイナミクスを個体間感染症伝搬ダイナミクスに組み込んだネスティング型モデルを構築し、個々人のウイルス量によって決定する、時間変動のある感染率がホスト（宿主）間の感染拡大にどのような影響を与えるのかを multi agent simulation（以下、MAS）により評価する。

2. モデル

2.1 Within-host

$$\frac{dT(t)}{dt} = -\beta_v T(t)V(t) \quad (1)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta_v T(t)V(t) - \gamma_v E(t) \quad (2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma_v E(t) - \delta I(t) \quad (3)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = pI(t) - cV(t) \quad (4)$$

本稿では Baccam らの方法[3]に倣い、感染者の個体内感染ダイナミクスは式(1)~(4)で示される気道上皮の A 型インフルエンザ(H1N1 型)による急性感染を想定する。感染期間中に標的細胞 T の補充や死亡がない (T の総量: $T_0 = 4 \times 10^8$ [cells]) とし、各パラメータは感染実験の結果から推定された値[3]とする。時間 $t_i = 0$ で個体 i の体内に侵入したウイルス $V_0 = 12.41$ [TICD₅₀/ml] は確率 $\beta_v = 1.466 \times 10^{-5}$ [(TICD₅₀/ml)⁻¹day⁻¹] で T に感染する。感染した T はウイルス非産生細胞 E になり、その後確率 $\gamma_v = 3.274$ [day⁻¹] でウイルス産生細胞 I に遷移する。 I は産出率 $p = 5.826 \times 10^{-2}$ [(TICD₅₀/ml) day⁻¹] で新たなウイルス V を生産し続けるが、確率 $\delta = 3.934$ [day⁻¹] で死滅する。また V も同様に除去率 $c = 9.575$ [day⁻¹] で排除される。

2.2 Between-host

平均次数 $\langle k \rangle = 8$ 、ノード数 $N = 10^4$ の Barabási–Albert Scale Free[4] グラフ上を SIR プロセス[5]に従って感染症が伝搬する 1 シーズンのダイナミクスを想定する。感染はトポロジー上のリンクで繋がる個体間でのみ発生するとし、SIR プロセスを時間離散化した MAS

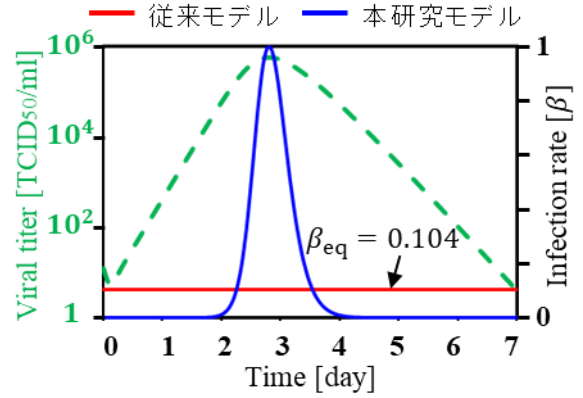


Fig. 1 感染期間中のウイルス量の推移（緑線）とそれに対応する感染率を示す。赤線は従来モデルの $\beta_{eq} (= 0.104)$ 、青線は本研究モデルの $\beta(t)$ ($\beta_{max} = 1.0$, $\alpha = 1.96$)。

で実装するために Gillespie 法[6]を用いる。1 イベント中に 1 個体が状態遷移するとし、イベントの発生時間及び状態遷移個体は系内の全状態遷移確率に応じて動的に変化する。各個体の状態遷移確率に関して、感受性個体 S は隣接する感染個体 I が有する $\beta(t)$ [person⁻¹day⁻¹] の総和 $\Sigma \beta_j(t)$, I は回復率 $\gamma (= 1/3)$ [day⁻¹] となる。

個体 i が S から I に遷移した時間を $t_i = 0$ とし、以後式(1)~(4)に従って体内系を計算する。 I_i が有する $\beta_i(t)$ は体内のウイルス量 $\bar{V}_i(t)$ (最大ウイルス量 V_{max} で規格化: $\bar{V}_i(t) = V_i(t)/V_{max}$) に比例するとし、式(5)で示されると仮定した[7].

$$\beta_i(t) = \beta_{max} \bar{V}_i(t)^\alpha \quad (5)$$

ここで、 V_{max} 時の感染率を β_{max} , α は非負の実数と定義した。ただし、 β_{max} 及び α は本モデルの time- β 相図 (Fig. 1) の曲線下面積が従来モデルのそれ (数理疫学モデル解析で仮定される infectious 期間中一定の β (図 1 中の青線; 下記式(6)で付与) が縦軸値、幅 days=7 とした面積) と一致するような値をとると仮定する。これは、 days=7 でみた R_0 を保存した上で、異なる β_{max} すなわち異なる α に対して (5) 式は時々刻々異なる $\beta_i(t)$ を付与することを意味している。比較対象とする従来モデルの β は、式(6)で示される基本再生産数 $R_0 (= 2.5)$ を元に定義されたトポロジー上のリンク 1 本当たりの相当感染率 β_{eq} とする。

$$\beta_{eq} = \frac{R_0 \cdot \gamma}{\langle k \rangle} \quad (6)$$

また I が回復状態 R に遷移すると体内のウイルスは消滅し $\beta_i(t) = 0$ となる。

MAS での数値実験では $t = 0$ で初期感染者 ($I_0 = 5$) をランダムにトポロジー上に配置してから系内に感染者がいなくなる ($I = 0$) 時点までを 1 エピソードとし、 β_{max} を 0.1 ずつ変化させながら夫々につき独立に 10^4 エピソードをとった結果を解析対象とする。評価パラメータは最終感染者サイズ (以下、 $FES \equiv R/N$ (Final Epidemic Size)), ただし R は均衡時回復者数)。

3. 結果と考察

まず、全感染者の β_{max} (および α) が同一 ($\beta(t)$ が Fig. 1 の青線に従う) の場合を考える (Fig. 2)。パネル(a)は各 β_{max} で計算した全エピソードの FES を示すが、結果を見ると同じ β_{max} であっても感染が拡大するエピソード (以下、SIE (Stable Infected Equilibrium)) と感染が拡大しないまま収束するエピソード (以下、UDFE (Unstable Disease Free Equilibrium)) の両方が存在している。これは、流行初期の感染者が隣人を感染させる前に回復状態へ遷移して感染が広がらないケースと、その前に 2 次感染者を生み感染連鎖を惹起させられるケースとにダイナミクスが分岐するため、感染拡大にばらつきがあるからである。パネル(b)は各 β_{max} における FES の平均を示している。パネル(a) の SIE における FES が β_{max} の感度を持たないにも関わらず、 β_{max} が大きくなると (b) の全エピソード平均 (緑線) が減少していることから、 β_{max} の増加に伴い UDFE となるエピソードの割合が増加していることが了解される (図では示さないが 10^4 エピソード中の生起頻度により確認している)。また SIE のみのエピソード平均 (青線) は従来モデルの FES (赤破線) に近似する。ことから、以下の考察が導き出される。within-host と between-host をネスティングした本モデルでは、体内のウイルスダイナミクスを考慮する

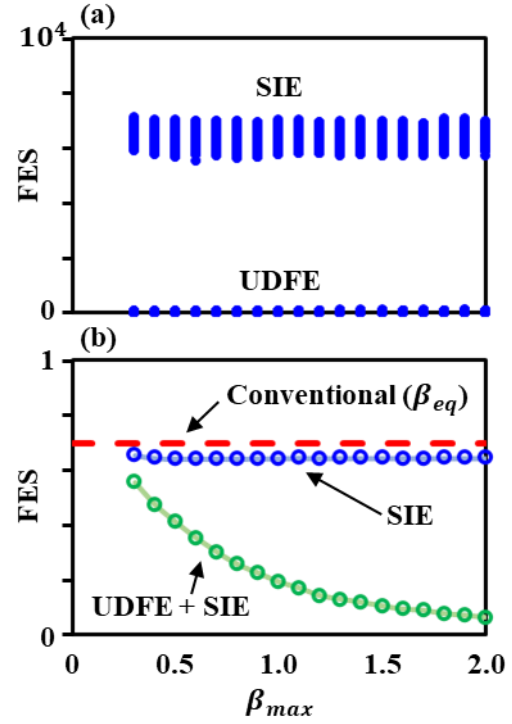


Fig. 2 β_{max} が同質性時の (a) 全エピソードの FES 及び (b) 平均をとった FES を示す。赤色：従来モデル ($R_0 = 2.5$) の平均 FES 、青色：本研究モデルの SIE 平均、緑色：本研究モデルの全エピソード平均。

ため、個々の体内のウイルス産生量ピークがずれることで感染力にもずれが生じ、ピーク時の感染力が強くともこのラグが因となって、初期感染者からの感染連鎖が絶たれてしまうエピソードが再現される。このような未然の感染爆発エピソードを除いた統計を取ると、その最終感染者サイズは time- β 相図の曲線下面積を一定とした従来数理疫学モデルによるそれをほぼ一致する。

次に個々エージェントで time- β 相図の形が異なる、すなわち個々人毎に β_{max} (および α) が異なる場合を考察する。S 状態の個体 i が I 状態の個体 j から感染させられた時、 i が有する β_{max} は式(7)で決定するとする。

$$\beta_{max}^i = \beta_{max}^j + \delta \quad (7)$$

ここで、 δ は $\delta \in [-\sigma, \sigma]$ (今回は $\sigma = 0.3$ に固定) の一様乱数であり β_{max} の変動幅を示す。 β_{max} が決まれば、time- β 相図における 7 日間の時

間積分値を一致させる条件から α は一意に定まる。この条件下でウイルス側の戦略としては、①長期間だが小さい β （極限は従来モデルの固定 β_{eq} ）、②短期間だがピーク β が大きくなる2方向（後述 Fig.3 中の①と②参照）への進化が考えられる。Fig.3 は全 10^4 エピソードのうち SEI に収束した中から最大 FES（パネル(a)）と最小 FES（パネル(b)）のエピソードにおける全感染者数の (β_{max}, α) をプロットしたものである。両者を比較すると、最小 FESの方が最大 FES より②の方向に進化している。また、既述のように最も感染が広がった(a)のケースであっても、その FES は従来モデルの FES と同程度（而して稍小さな値）であったことから、ウイルスにとっての最適戦略は、①すなわち β はピークがない平坦な感染力が長期間にわたり続く「細く長く」の方向であると言える。

結言

体内のウイルス量に応じて宿主の感染力が変動する体内ウイルスダイナミクス (within-host) と between-host ダイナミクスをネスティングした感染症モデルを構築した。MAS による解析により、本モデルでは、初期感染者からの感染連鎖が初期に絶たれる未然の感染エピソードが再現され、感染拡大となるエピソードの最終感染者サイズは従来の数理疫学モデル SIR による結果とほぼ同等となる。 R_0 から求まる β を Infectious 期間中に定値で与えるマクロな考え方が従来の数理疫学モデルでは前提にされているが、これはウイルス側からミクロに見ると最も感染拡大が生じ易い極限であることを意味する。

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。

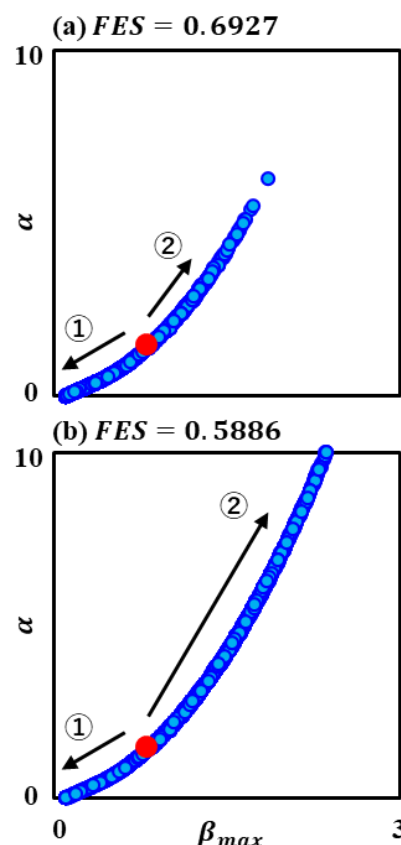


Fig. 3 SIE の(a)最大 FES と(b)最小 FES エピソードの全感染者について β_{max} 及び α をプロットした図。赤点は初期感染者を示す。

参考文献

- [1] K. Dietz, J. A. P. Heesterbeek, and D. W. Tudor; The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases part 2. Effects of variable HIV infectivity, *Math. Biosci.*, **117**, 1–2, 35–47, Sep. 1993
- [2] A. Handel and P. Rohani; Crossing the scale from within-host infection dynamics to between-host transmission fitness: a discussion of current assumptions and knowledge, *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **370**, 1675, 20140302, Aug. 2015
- [3] P. Baccam, C. Beauchemin, C. A. Macken, F. G. Hayden, and A. S. Perelson; Kinetics of Influenza A Virus Infection in Humans, *J. Virol.*, **80**, 15, 7590–7599, Aug. 2006
- [4] A.-L. Barabási and R. Albert; Emergence of Scaling in Random Networks, *Science (80-.)*, **286**, 5439, 509–512, Oct. 1999
- [5] William Ogilvy Kermack and A. G. 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, Aug. 1927
- [6] D. T. Gillespie; Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions, *J. Phys. Chem.*, **81**, 25, 2340–2361, Dec. 1977
- [7] C. M. Saad-Roy, A. B. McDermott, and B. T. Grenfell; Dynamic Perspectives on the Search for a Universal Influenza Vaccine, *J. Infect. Dis.*, **219**, Supplement_1, S46–S56, Apr. 2019