

綜 合 報 告

エビデミック・モデルの歴史的発展：その 1

(デターミニスチック・モデル)

(1962 年 2 月 受 付)

崎 野 滋 樹

Historical Development of Epidemic Models: Part 1, Deterministic Models

Sigeki SAKINO

William Farr and the 19th century mark a period of transition from philosophical to mathematical models of the behavior and course of epidemics. Farr's recognition that the rise and fall of the epidemic wave could be described mathematically and the later heroic efforts of Brownlee to define in empirical equations a solution to the problem of epidemics did much to delineate the problem and stimulate thought of later works.

At the turn of the 20th century, Hamer defined basic quantitative relationships between the number of new infectious cases and the number of susceptibles.

Since Hamer's concepts had been pronounced, Soper's, Kermack's excellent exposition and development of Hamer's hypotheses, the parallel work of Wilson have resulted in a reasonably model of contagious disease epidemics with many theoretical applications.

Institute of Statistical Mathematics

§1. 序 文

エビデミック・モデルに関する数学的研究が何故英国に発生し、今日猶盛んであるかを反省してみよう。Encyclopedia Britannica によると、ペストは 15, 16, 17 世紀に於て屢々ヨーロッパに発生している。中でも有名な話は 1664 年秋ウェストミンスターに発生したペストであり、そのペストは段々と激しくなり、1665 年 5 月には peak に達し、その年の死亡数はロンドン人口 46 万人中 6 万~7 万人だったとも云われている。やがてドイツのライン河に沿って発生し、1970 年にペストはやっと終わったと云われている。その他英国では 1837~1839 年にかけて発生した天然痘、1836 年の牛ペスト等数えれば限りがない。現在、英国では天然痘の流行中といわれているが、英国人は幾度もこのようなエビデミックの試練を経た結果、今日の発展をもたらしたのであろう。

ところで、経験によってはエビデミック・パターンが数学的形式で表わされることを認識したのは 19 世紀中頃の William Farr であり、彼が初めてエビデミ

ックの伝播過程に於て数学的方法論を適用し、且彼の認識は原因的機構の生物学的記述に先立っていると云われる。彼の業績はエビデミックの発展史に於て特筆すべき存在である。勿論彼の直後に発展したエビデミック理論は経験的記述理論である。続いて Farr の理論を継承した経験派に基いた記述学派で有名なのは、今世紀の始めに於ける Brownlee (1906), Lowe (1866) などであり、彼等はピアソン型の曲線をあてはめた。この頃からエビデミック・モデルの統計的処理が始まったと云われている。

今日のエビデミック理論の基礎をなす Mass Action の法則を作ったのは Hamer (1906) であり、その後 Ross (1911), Lotka (1923), Kermack, McKendrick (1927), Soper (1929), 等によってエビデミックのデターミニスチック理論の基礎が作られ、Wilson, Worcestor (1945) によってデターミニスチック理論が一応が確立された。

エビデミック・モデル(時間に関して連続)に関するストカスチックな取り扱いを実際に始めたのは 1946 年 Bartlett であり、続いて Bailey, D. G. Kendall,

Whittle 等によって完成された。家族内感染のストカスチック・モデル (chain-binomial) は 1928 年米国に於て Lowell J. Reed, Wade Hampton Frost によって始められ, Wilson, Burke (1942), Lidwell, Sommerville (1951), Helen Abey (1952), 英国では 1931 年 Greenwood が類似したモデルを発表した。これらのストカスチック・モデルに関しては第 2 報で述べることにしよう。

ここでは注意せねばならぬことは, Ross が今世紀の始め, 時間に関して連続なエビデミック・モデルのストカチックな取り扱いを試みようという意図を持ったけれども結極デターミニスチック・モデルになったと伝えられているが, 当時としては全く響嘆すべきことである。

第 2 節では経験的記述学法によるエビデミック・モデルの記述論を, 第 3 節では Hamer によって発展した Mass action の法則を, 第 4 節では Ross 以来の dynamical (Mass Action による) な方法と経験的記述論 (Brownlee 等) との比較を, 第 5 節で Ross 以来発展したデターミニスチック・モデルの発展を, 第 6 節でエビデミックに於けるデターミニスチック・モデルとストカスチック・モデルの違いについて述べる。

§ 2. 経験的記述論

Farr (1840) は 1837~1839 年にかけて英国に発生した天然痘による死亡数の資料を用い, 移動平均による smoothing を行い, その対数の 2 階微分を常数と考えて死亡数の期待値を計した。つまり, ガウス分布のあてはめを行ったのであり, 詳しい議論は “Second Report of the Registrar-General of England and Wales” に詳しく述べられている (Brownlee, 1915 b, Serfling, 1952, Bailey 1957 による)。特に, この論文で彼はエビデミックの傾向の規則性を主張し, これを天然痘で確認しようとしたらしい。更に Lowe (1866) は 1865 年の終り頃, 英国に牛ペストが発生したとき, 過去数回の経験から, 今回も大流行を予測し, 彼は 3 回微分を常数と考えて期待値を計算したということであるが, その根拠は明らかでない。後に Evan (1875) は Farr の方法を用いて, 1871~1872 年にかけて英国に発生した天然痘についてあてはめを行ったが, 成功しなかったということである。

これに対し, Brownlee (1906) は新患者数の頻度曲線にピアソン型分布をあてはめた。取り扱った資料は 1563 年から 1665 年までかけてロンドンに発生したペスト, 1726 年ボストン, 1794 年グラスゴーに発

生した天然痘, その他猩紅熱, 麻疹, インフルエンザ等についてあてはめを行い, 平均, 分散, 第 3 次, 第 4 次モーメントの計算をした。彼は更に 1918 年にはアレキサンドリヤ, ホンコン, シドニーに発生したペストについて同じ統計量の計算をした結果, エビデミック曲線は僅かに正の skew を持ち, ピアソン IV 型がよくあてはまることを見出した。

Brownlee と同じ頃, Hamer (1906) によるエビデミックの進行についての法則 (Mass Action の法則) “新患者の発生数は感受性者並に感受性者, 伝染病患者の contact の割合に支配される” が発表された。彼はこの Hamer のエビデミックの伝播の法則に興味をもち, これによると負の skew を示すことを知った。そして稀にはあるが, Hamer の法則に従うものがあることを知ったということである。数年後, Brownlee, Greenwood (1926) はピアソン IV 型がよくあてはまることを示したけれども, これは何れも Hamer 以来構成された dynamical な理論とは別個の立場によるものであると述べている。以後, エビデミック曲線に関する経験的研究は程んどなされておらず, Wilson, Worcester (1945) は全く違った観点から Brownlee の考えを認めている。このような意味で, 近代疫学の再発見者とも云われている。これらの結果については以下の節で述べる。

§ 3. Mass Action の法則

前節で述べたように, 1906 年 Hamer がエビデミックの伝播の法則を発表して以来, 程んどの人たちが, この法則に従ってエビデミック・モデルを構成している。新患者の発生数を C , そのときの患者数を I , 感受性者数を S とすると,

$$C = \kappa IS \quad (1)$$

但し κ は比例常数を示す。

この法則によると, 患者 I は population に一様に mix されていなければならない。そこで同じ比例常数 κ に従っているとすると, I も S も 2 倍になったとすれば新患者の発生数は 4 倍にならねばならない。実際問題として果してそうなるであろうか。例えば, 麻疹の伝播を考えてみると, 家族内感染の方が学校のクラス内の感染より遙かに大きい。前者は感受性者と病人が一様に mix されているということである。ではこの κ を如何に解釈するべきであろうか。いま, population を幾つかのグループ (各グループ内では病人と感受性者が一様に mix されている) に分け, それらの各グループの κ の或る種の平均と考えればよい。この Mass Action の法則を適用するに際しては,

理論の展開は個々の病気の特性に応じてなさねばならない。例えば Wilson, Worcester (1945 a) によると、マラリヤは一度感染すると半永久的に残り、伝染期間に較べて長いから、潜伏期間を 0 と考えて、人間或ははまだ蚊の新患者数のモデルを考えている。即ち

$$C_t = \frac{dI_t}{dt} = \kappa I_t S_t = \kappa I_t (S_B - I_t) \quad (2)$$

となる。

$$\text{但し} \quad S_t = S_B - I$$

これから解

$$I_t = \frac{1}{2} S_B \left[1 + \tanh \left\{ \frac{1}{2} \kappa S_B (t - t_0) \right\} \right]$$

$$C_t = \frac{1}{4} \kappa S_B^2 \operatorname{sech}^2 \left\{ \frac{1}{2} \kappa S_B (t - t_0) \right\} \quad (3)$$

を導くことができる。即ち、患者数の曲線はロジスティック曲線になり、新患者の発生数は $t = t_0$ に関して対称になる。又、そのとき感受性者数は $S_B/2$ 且

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S_t = 0.$$

これに対して麻疹では潜伏期間 τ は伝染期間に較べて長い。そこで、感染は潜伏期間 τ を過ぎて瞬間的に起ると考える。こう考えると、 $C_t = \kappa S_t C_{t-\tau}$ に於て $C_t = -dS_t/dt$ 且 $u = \log C_t$ とおくと、微分方程式

$$\frac{d^2 u}{dt^2} = -\frac{\kappa}{\tau} e^u \quad (4)$$

を得る。これから、解

$$C_t = C_0 \operatorname{sech}^2 \sqrt{\frac{\kappa C_0}{2\tau}} (t - t_0) \quad (5)$$

を導くことができる。ここで、 C_0 は $t = t_0$ に於ける新患者数を表わしているものとする。この様にいろいろな病気の特性に従って新患者数の曲線は違ってくる。が併し、(3), (5) は何れも同じ型の曲線であるから、新患者の形だけからエビデミックの伝播に対する法則の違いを弁別することは非常に困難である。Wilson, Worcester はこの問題に関して注意を喚起している。

§ 4. dynamical (Mass Action による) な方法と経験学派による方法との比較

Brownlee (1915a) は Hamer による Mass Action の法則を発表して以来発展した Ross 一法と激しく論争している。これらの対立の原因は経験派と dynamical な理論を支持するものによる違いであって、広い意味では差程大きな違いはないと思う。2 人の論争点について述べよう。Brownlee はエビデミック曲線の上昇、下降を菌自体の生物学的変化に原因を求めている。即ち、以下に述べるように、彼の定義した infectivity の変化に原因を求めている。これに対して、Ross 一派の考えは、Mass Action の法則によってエビデミック

の上昇、下降が現われるというのである。Ross は気候、環境条件、人間、寄生集団のいろいろな組合せの変化によって感染の確率が変り得ることは認めているが、一定条件の下では Brownlee の考えを支持していない。Brownlee の定義した infectivity を、彼自身も Ross もよく理解していなかったために起った論争であって、これら間には大きな差異がないことは、Wilson, Worcester (1944 a, b, 1945 a, b) が示した。以下に於てこれを示そう。

新患者の発生数に於けるエビデミック曲線の研究には 2 つの主なり扱いがあることは前節までに述べたとおりである。

その第 1 は Hamer の Mass Action の法則に基いて発展した Ronald Ross, Soper, Kermaik, McKendrick の理論であり、彼等の方法は新患者の発生数と感染性者数との間の関係を支配する dynamical な扱いである。

第 2 は Brownlee が追求した様に、資料に基いて、新患者の発生数に対して或る種の形を仮定する統計的な取り扱いである。

そこでこれら 2 つの取り扱いを比較してみることにしよう。

先づ、Farr, Brownlee による統計的新患者発生曲線は

$$C = \frac{N}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}} \quad (1)$$

$$C = \frac{N\Gamma(n)}{a\sqrt{\pi}\Gamma\left(n-\frac{1}{2}\right)} \left(1 + \frac{t^2}{a^2}\right)^{-n} \quad (2)$$

$$C = \frac{1}{2} N\beta \operatorname{sech}^2 \beta t \quad (3)$$

である。但し、 N は総り患者数、 σ は標準偏差、 $\beta = \pi/2\sqrt{3}\sigma$ 、 $a = (2n-3)^{1/2}\sigma$ である。更に Wilson, Worcester (1945 a, b) による一般化された dynamical な Mass Action の法則は

$$C_t = \left(\frac{S}{m}\right)^p C_{t-\tau} \quad (4)$$

で与えられる。これは $p=1$ の場合には Hamer による Mass Action の法則を表わしている。

新患者数の曲線 (4) と (1), (2), (3) を対比してみよう。

Brownlee はエビデミック曲線から infectivity を

$$\frac{C_t + \Delta C}{C_t} = \frac{C_{t+\tau}}{C_t} = f(t) \quad (5)$$

と定義した。上に述べた一般化された Mass Action の法則に於て $p=1$ とすると、彼の infectivity の定義は

$$f(t) = \frac{S_{t-\tau}}{m_{t-\tau}} \quad (6)$$

となる。潜伏期間 τ を充分小さいと考えると、

$$f(t) = e^{\tau(d \log C_t/dt)}, \quad (7)$$

そこで、エビデミック曲線として (1)~(3) 式を考えると、Brownlee によって定義された infectivity は

$$f(t) = e^{-\tau t/a^2}, e^{-\frac{2n\tau t}{a^2+t^2}} \text{ 或は } e^{-2\beta\tau \tanh \beta t} \quad (8)$$

で与えられる。

これらの結果から、 $t \rightarrow -\infty$ に於ける $f(t)$ は ∞ , $1, e^{2\beta\tau}$, 又 $t \rightarrow \infty$ とするとき、 $f(t) = 0, 1, e^{-2\beta\tau}$, 更に $t=0$ (即ち peak) では $f(t) = 1, 1, 1$ となる。

いま、 m を infectivity の逆数の measure とし且 (4) を用いると、結果は複雑になるが、エビデミック曲線の型によって差程大きな差異は表われない。例えばエビデミック曲線 (3) から

$$m = \frac{\text{sech}^{2/p} \beta\tau \left(S_0 - \frac{1}{2} N \tanh \beta t \right)}{(1 - \tanh \beta\tau \tanh \beta t)^{2/p}} \quad (9)$$

(1) から

$$m = \left(S_0 - \frac{N}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_0^t e^{-t^2/2\sigma^2} dt \right) e^{\tau(2t-\tau)/2p\sigma^2} \quad (10)$$

Wilson, Worcester はこれらの m について、 $t=0$ (peak の時刻) の前後に於ける増加、減少を $p \approx 2$ について調べた。そして彼等は次の様な結論に到達した。即ち Brownlee の infectivity であろうと Mass Action の法則から得られた infectivity であろうと、量並に質的 behavior はエビデミック曲線の型によって差程変わらないことを示した。

Brownlee, Greenwood (Encyclopedia Britannica, 14th ed., Vol. 8, p. 650) によると、エビデミック曲線の例として (2) をとり、エビデミックの始めでは infectivity は大きく、時間の経過と共に減少すると述べている。更に Brownlee (1915 a, b) はエビデミック曲線 (1), (3) を用い、 $f(t)$ は常に減少するが、(2) を用いると、

$$f(t)' = 2n\tau e^{-\frac{2n\tau t}{a^2+t^2}} \left[\frac{t^2 - a^2}{(a^2 + t^2)^2} \right] \quad (11)$$

となり、 $f(t)$ は $t \rightarrow -\infty$ で $t = -a$ で最大値 $e^{n\tau a}$, $t = a$ で最小値 $e^{-n\tau/a}$ となることを示している。が併し、 $t > 0$ なる範囲を考える限りこれらの間では大きな差はないというのが Wilson, Worcester の見解である。

§5. デターミニスチック理論の発展

既に述べたように、Brownlee は疫学、細菌学の助けをかりて、現象の観察から生物学的原因の追求を試み、又 Hamer の Mass Action の法則に興味を持っ

ていたが、これらを数学的に展開を試みようとはしなかった。これに対し、Ross はマラリヤの伝播について数学的形式化を試み、伝染病一般の数学理論の展開を試みた。R.E. Serfling (1952) によると、Ross (1911) は著書 “The Prevention of Malaria” に於て2つの集団、即ち人間、はまだら蚊の集団を次のように考えた。

人間集団について

- 1) マラリヤに罹った割合
- 2) 伝染力を持つ割合
- 3) 回復の割合

はまだら蚊集団について

- 1) はまだら蚊の数
- 2) 感染した人をかんでマラリヤ原虫を得ることに成功する割合
- 3) 配偶子をうまく成熟させる割合
- 4) 3) の中で非感染者をかんでマラリヤにり患させる割合

を考えてマラリヤの伝播モデル即ちロジスチック・モデルを構成した。後に Lotka (1923) はこれを modify したけれども、彼の結果は Ross と余り変らない。

Hamer の Mass Action の法則に従って数学的形式化に成功したのは W.O. Kermack, A.G. McKendrick (1927, 1932, 1933, 1937, 1939, 1940) と H.E. Soper (1929) であると云われているが、中でも Kermack, McKendrick の研究は近代エビデミック理論の基礎を作った人であり、彼等の理論は今日も猶重要な問題を与えている。而も彼等は animal population に意用して、理論を実証したという意味で彼の業績は高く評価されている。

§5.1 Kermack, Mckendrick の理論

彼等は Ross, Hudson (1915~1917) の研究に刺戟され、より一般的な条件の下でエビデミック理論を取り扱ったのであるが、特に注目すべき点は患の時刻からの age を考えてデターミニスチック・モデルを構成したことである。当然、病人の回復、死亡の確率は患からの経過時間に関係する。又、病人から感受性者に感染する確率も同様に病気の経過時間に関係する。今日、Kermack, McKendrick のエビデミック・モデルと伝えられているのは、実は彼等の理論の特殊な場合であることに注意せねばならない。彼等の age を考えたモデルは未完成ではあるが、真の意図がらこのようなモデルの構成にあったということは当時としては驚嘆すべきことである。彼等の理論で、今一つ重要な問題は、エビデミックの終末が感受性者がいなくなったときのみ起るか或は感染、回復、死亡についてのい

いろいろな要因がからみ合っ起るか何れかを確めたことである。勿論、この問題を一般的に処理することは非常に困難であるから、彼等は closed community に於いて凡ゆる人は同じ程度に感受性を持ち、り患によって完全免疫が得られる場合から一次免疫へと段々拡張している。

さて、彼等の一般理論並に特殊な場合について紹介しよう。先づ、時間区間 $(0, t)$ を等間隔の時間区間に分け、感染は1つの区間から次の区間に移る瞬間に行われるとしよう。更に θ 区間で感染したもので、時刻 t で猶病気の状態である病人数を $v_{t,\theta}$ で表わすことにする。従って時刻 t に於ける病人数 $y_t = \sum_{\theta=0}^t v_{t,\theta}$ である。又 v_θ を θ 時間区間で患した新患者数、 ϕ_θ を age θ なるものの remove される割合 (回復, 死亡割合の和) とすると、 t 区間の終りに age θ グループで remove される数は $\phi_\theta v_{t,\theta}$ で与えられる。次に ϕ_θ を age θ の伝染の割合、 z_t を時刻 t までに回復または死亡した数としよう。

そのとき、

$$v_{t,\theta} = v_{t-\theta,0} B_\theta \quad (1)$$

但 $B_\theta = (1 - \phi_{(\theta-1)})(1 - \phi_{(\theta-2)}) \cdots (1 - \phi_{(0)})$

$$v_t = x_t \sum_{\theta=0}^t \phi_\theta v_{t,\theta} \quad (2)$$

但し x_t は時刻 t に於ける感受性者数を表わす。且

$$\left. \begin{aligned} x_t + y_t + z_t &= N \\ v_t &= -\frac{dx_t}{dt} \\ \frac{dx_t}{dt} &= -x_t \left[\int_0^t A_\theta v_{t-\theta} d\theta + A_t y_0 \right] \\ \frac{dz_t}{dt} &= \int_0^t C_\theta v_{t-\theta} d\theta + C_t y_0 \\ y_t &= \int_0^t B_\theta v_{t-\theta} d\theta + B_t y_0 \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

但し

$$B_\theta = e^{-\int_0^\theta \phi(\alpha) d\alpha}, \quad A_\theta = \phi_\theta B_\theta, \quad C_\theta = \phi_\theta B_\theta$$

を得る。

これらの微分方程式から A_θ, B_θ を決めようというのが、彼の主な狙いであつたと思う。強いて云えば、感染からの経過時間だけでなく、感染時刻にも関連させたモデルであれば猶一層彼の業績は高く評価されたであろう。この点については後に崎野、林のモデルの所で述べることにしよう。

今日よく知られている Kermack, McKendrick のモデルは $\phi = \kappa, \psi = l$ (κ, l は常数) とした特別な場合である。

即ち、

$$\left. \begin{aligned} x_t + y_t + z_t &= N \\ \frac{dx}{dt} &= -\kappa xy \\ \frac{dy}{dt} &= \kappa xy - ly \\ \frac{dz}{dt} &= ly \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

(4) から近似解

$$z = \frac{l^2}{\kappa^2 x_0} \left\{ \frac{\kappa}{l} x_0 - 1 + \sqrt{-q} \tanh \left(\frac{\sqrt{-q}}{2} lt - \phi \right) \right\} \quad (5)$$

但し

$$\phi = \tanh^{-1} \frac{\frac{\kappa}{l} x_0 - 1}{\sqrt{-q}}$$

$$\sqrt{-q} = \left\{ \left(\frac{\kappa}{l} x_0 - 1 \right)^2 + 2x_0 y_0 \frac{\kappa^2}{l^2} \right\}^{\frac{1}{2}}$$

を導いた。従ってエビデミックの曲線は最大値の廻りで対称の性質を有する

$$\frac{dz}{dt} = \frac{l^2}{2x_0 \kappa^2} \sqrt{-q} \operatorname{sech}^2 \left(\frac{\sqrt{-q}}{2} lt - \phi \right) \quad (6)$$

で与えられる。

そして彼等は 1905 年 12 月 17 日から 1906 年 7 月 21 日までの間にボンベイ島でベストにり患して死んだ数にあてはめを行い、かなりよく実測値によく合うことを示した。

更に $t=0$ に於ける患者数 y_0 を近似的に 0 に等しいとすると、エビデミックの終りでは

$$z = \frac{2l}{\kappa x_0} \left(x_0 - \frac{l}{\kappa} \right) \doteq \frac{2l}{\kappa N} \left(N - \frac{l}{\kappa} \right) \quad (7)$$

従って $N = l/\kappa$ ならばエビデミックは広がらない。もし、 N ちょっとでも越えると、広がり且 $N = l/\kappa + n$ とすると、エビデミックの大きさ $z = \frac{2l}{\kappa} \frac{n}{N}$ で与えられる。この意味で集団密度 $N_0 = l/\kappa$ をエビデミック集団の Threshold Density という。これらの事実を、有名な Kermack, McKendrick の Threshold Theorem という。

以上の特別な場合に対する微分方程式の解は近似解であつてエビデミックの総数を小さく評価している。D. G. Kendall (1956) はこの事実を示し、正確な解はエビデミックの中心 $x = \rho = l/\kappa$ で peak が越り、且非対称であるエビデミックの曲線

$$\frac{dz}{dt} = l \{ y_0 - z + \rho(1 - e^{-z/\rho}) \}$$

を与えた。

但し $-\infty < t < \infty$ 且 $-\zeta_1 < z < \zeta_2$ であり、 ζ_1, ζ_2 は $y_0 - \zeta + \rho(1 - e^{-\zeta/\rho}) = 0$ の唯 1 組の正負の根を示している。そのとき、エビデミックの総数は $\zeta_1 + \zeta_2$ で

与えられる。

が併し、この特別な場合はり患からの経過時間を考慮してモデルを構成していないという意味で、現実に適応したモデルとは云えない。確かに Kermack, McKendrick が始めに意図したモデルこそ今後更に発展させねばならない。

§5.2 マラリヤの伝播モデル

エビデミック・モデルに関する研究の初期に於て、Ross はロジスチック曲線を導いた。後に Kermack, McKendrick は出生のない場合について、次いで Macdonald (1950 a, b; 1952 a, b; 1953), Armitage (1953) によって一般的な取り扱いがなされた。以下に於て Macdonald, Armitage によって展開されたモデルを簡単に紹介しよう。

今、平衡状態に於ける2つの集団を考えよう。即ち、人間の愛受性者数、病人数を x, y ($x+y=n$) とし、はまだら蚊集団に於ける対応した量を x', y' ($x'+y'=n'$) としよう。そのとき、マラリヤの伝染力をもったはまだら蚊数の増加率は

$$\frac{dy'}{dt} = \kappa'x'y - l'y' \quad (1)$$

であるから、平衡状態に於けるはまだら蚊数は

$$y' = \frac{\kappa'yn'}{\kappa'y+l'} \quad (2)$$

与えられる。これは初期に於ける結果であるが、Macdonald ははまだら蚊の age が τ 以上の age distribution を考えて y' を導いた。即ち、はまだら蚊の中、age が τ より小さいものは伝染性とはならないから、このことを考えて

$$y' = \int_{\tau}^{\infty} n\{1 - e^{-\kappa y(u-\tau)}\} l' e^{-l'u} dt = \frac{\kappa'yn'e^{-l'\tau}}{\kappa'y+l'} \quad (3)$$

を得た。

人間の集団については次の様に考えた。即ち、人間に寄生した幾つかの違った brood of organism (マラリヤ幼虫) が並行して発育すると仮定する。そのとき集団は x 人の感受性者、 y_1, y_2, \dots 人の病人がいる。但し y_j は j コの brood of organism をもつ病人であり、且 $y = \sum_{j=1}^{\infty} y_j$, $x+y=n$ とする。そのとき次の微分方程式の系を作ることができる。

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\kappa xy' + y_1 \\ \frac{dy_1}{dt} &= -\kappa y_1 y' + \kappa xy' - l y_1 + 2l y_2 \\ &\dots \dots \dots \\ \frac{dy_j}{dt} &= -\kappa y_j y' + \kappa y_{j-1} y' - j l y_j + (j+1) l y_{j+1} \\ &\dots \dots \dots \end{aligned} \right\} (4)$$

Macdonald は (4) から解

$$-\log\left(1 - \frac{y}{n}\right) = \frac{\kappa \kappa' n' e^{-l'\tau}}{l} \frac{y}{\kappa' y + l'} \quad (5)$$

を導いた。

§5.3 recurrent エビデミック

ペスト、天然痘のような伝染病は稀に勃発的に発生するのであって、このようなエビデミックを strict な意味のエビデミックという。これに対して麻疹、ジフテリア、インフルエンザのように周期的に発生し、且上のエビデミック較べて伝染力は弱いと云われている。これらのエビデミックの期間中に免疫を失ったり、また出生、死滅によって感受性者の集団は増えたり減ったりする。

この種の recurrent エビデミックの初期の研究は Soper (1929) によってなされ、Wilson, Worcester (1941 a~1945 f), 最近では Bartlett (1956, 1957) によって一応解決された。

Soper は出生割合を μ , 感受性者数を x , 病人数を y として

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\kappa xy + \mu \\ \frac{dy}{dt} &= \kappa xy - l y \end{aligned} \right\} (1)$$

なる微分方程式を導いた。(1) から平衡状態の値は、 $x_0 = l/\kappa$, $y_0 = \mu/l$ であることがわかる。もし x, y の平衡状態の値 x_0, y_0 の廻りの振巾が小さければ、 $x = x_0(1+u)$, $y = y_0(1+v)$ とおいて $|u|, |v| \ll 1$ とすれば積 uv を近似的に0とおくことができる。従って(1)式から v に関する微分方程式

$$\frac{d^2 v}{dt^2} + \frac{1}{\sigma} \frac{dv}{dt} + \frac{1}{\sigma\tau} v = 0 \quad (2)$$

$$\frac{du}{dt} + \frac{1}{\sigma}(u+v) = 0$$

を導くことができる。但し $\sigma = l/\kappa\mu$, $\tau = 1/l$ 。従って解は

$$\left. \begin{aligned} v_1 &= v_0 e^{-l/2\sigma} \cos \xi t \\ u_1 &= v_0 (\tau/\sigma) e^{-l/2\sigma} \cos (\xi t + \phi) \end{aligned} \right\} (3)$$

となる。但し

$$\xi = \left(\frac{1}{\sigma\tau} - \frac{1}{4\sigma^2}\right)^{\frac{1}{2}}, \cos \phi = -\frac{1}{2} \left(\frac{\tau}{\sigma}\right)^{\frac{1}{2}}, 0 \leq \phi \leq \pi$$

Soper はこの結果を、ロンドンに於ける麻疹の発生数に応用し、 τ を近似的に潜伏期間2週として、 $\sigma = 68.2$ 週、周期 $2\pi/\xi = 73.7$ 週、peak から peak への damping factor $\exp(-\pi/\sigma\xi) = 0.58$ を推定した。が併し、彼の推定結果は他のマンチェスタ地域の結果とくいちがっているばかりでなく、彼は計算の誤りから潜伏期間を考えることによって damping を除ける

と判断した。これが問題となって、当時彼に対する攻撃は非常に苛酷であったようである。

Soper は更に季節変動を考え、新しい感染率 $\kappa' = \kappa + \kappa_1 \cos \omega t$ ($2\pi/\omega = 52$ 週) とおいて、微分方程式

$$\frac{d^2 v}{dt^2} + \frac{1}{\sigma} \frac{dv}{dt} + \frac{1}{\sigma\tau} v = -\frac{\rho\omega}{\tau} \sin \omega t \quad (4)$$

を導いた。但し $\rho = \frac{\kappa_1}{\kappa'}$ 。

(4) から (1) の解

$$\left. \begin{aligned} ly &\doteq \mu \{1 + v_1 + A \cos(\omega t + \epsilon)\} \\ A &= \frac{\rho\omega}{\tau} \left\{ \left(\frac{1}{\sigma\tau} - \omega^2 \right)^2 + \left(\frac{\omega}{\sigma} \right)^2 \right\}^{-\frac{1}{2}} \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

をうる。そして $\tau = 2$ 週, $\sigma = 68.2$ 週, $\omega = \pi/26$ とし、季節変動の振巾 8.1ρ を推定した。これからわかるように ρ が 10 パーセント変動することによって約 80 パーセントの季節変動が現われることがわかる。以上が Soper による 1929 年の結果であるが、この方法に於ける問題は平衡状態の近傍で、 $|u|, |v| \ll 1$ なるときは積 uv を近似的に 0 に等しいとしてよいが、少しでも離れると積 uv が大きくひびいてくる。Bartlett (1956) はこの点を指適し、非線型部分を考えて近似解を与えた。即ち、展開

$$\left. \begin{aligned} u &= u_{11}u_1^2 + a_{12}u_1v_1 + a_{22}v_1^2 + \dots \\ v &= v_1 + b_{11}u_1^2 + b_{12}u_1v_1 + b_{22}v_1^2 + \dots \end{aligned} \right\} \quad (6)$$

から、近似解

$$\left. \begin{aligned} u &\sim u_1 \left(1 + \frac{1}{3} v_1 \right) \\ v &\sim v_1 + \frac{1}{3} v_0^2 e^{-t/\sigma} \cos 2\xi t \\ u_1 &\sim -u_0 \left(\frac{\tau}{\sigma} \right)^{\frac{1}{2}} e^{-\frac{t}{2\sigma}} \sin \xi t \end{aligned} \right\} \quad (7)$$

を与えた。 τ/σ を充分小さいとすると、 $2\pi/\xi = 2\pi(\sigma\tau)^{\frac{1}{2}}$ であり、この周期のとえろでは、damping factor

$$\exp \left\{ -2n\pi \left(\frac{\tau}{\sigma} \right)^{\frac{1}{2}} \right\}$$

となり、Soper に較べてかなり大きい。このように非線型部分を考えれば damping factor による減衰は非常に小さくなる。

Bartlett は 1956 年の論文で更に damping を表わす別の方法を見出した。即ち、座標 x, y の通過図によって表わす方法であるが、この方法だと、デターミニスチックな解とストカスチックな方法による実現値の通過図とを比較することができるという点で面白い方法である。そして、デターミニスチックな曲線は、非線型の部分を考慮しても、平衡状態の値 (x_0, y_0) の廻りに螺旋状に収束することが示されている。

Wilson, Worcester も 1945 年の論文で Soper の誤

りを指適し、彼の一般化した Mass Action の法則に基いて平衡状態の廻りの damping の有無を示した。 C_t, S_t, τ, μ を時刻 t に於ける新患者数, 感受性者数, 潜伏期間, 出生割合 (常数) とすると

$$C_t = \frac{S_t}{m} C_{t-\tau}, \quad C_t = \mu - \frac{dS_t}{dt} \quad (8)$$

を得る。(8) 式に於て $S_t = m + y_t$ (y_t は充分小さい) とおき、微分 operator $D \equiv d/dt$ を用いると、次式に書きかえられる。

$$[\tau D(1 - e^{-\tau D}) + \mu\tau/m] y = 0 \quad (8')$$

(8) の近似解は

$$y = e^{-\mu t/m} \cos \sqrt{\mu/m\tau} t \quad (9)$$

で与えられるから、 m の廻りで週期 $P = 2\pi\sqrt{m\tau/\mu}$ なる damping harmonic wave を示して、Soper の誤りを指適した。この論文に於ける彼等の示した重要な点は、一般化された Mass Action の法則について類似した解を導いたことである。伝染期間 σ を常数と考え、

$$\mu - \frac{dS_t}{dt} = \left(\frac{S_t}{m} \right)^2 [\mu + S_{t-\tau-\sigma} - S_{t-\tau}] \quad (10)$$

を導いた。この式に於て $S_t = m + y_t$ (y_t 充分小) 辺 $a = \tau + \sigma/2$ とおくと、

$$\left[aD^2 - \left(\frac{a^2}{2} + \frac{\sigma^2}{24} \right) D^3 + \left(\frac{a^3}{6} + \frac{a\sigma^2}{24} \right) D^4 - \dots + \frac{\mu p}{m} \right] y = 0 \quad (11)$$

となり、 $\mu p/am$ を充分小さいと仮定すれば、近似解

$$D = \frac{1}{4} \frac{p\mu}{m} \left(1 + \frac{\sigma^2}{2a^2} \right) + i \sqrt{\frac{p\mu}{ma}} \quad (12)$$

を導くことができ、且前と同じように damping harmonic wave を示していることを示した。

§ 5.4 1つの集団から他の集団へのエビデミックの伝播モデル。

これまでのエビデミックの理論は 1つの集団内での伝播現象を表わしている。が併し、現実には幾つかの集団は互に関連し合って伝播していく。今、2つの集団について感受性者, 新患者数を S_i, S_i', C_i, C_i' とすると

$$\left. \begin{aligned} C_i &= \kappa S_i C_{i-\tau} + \kappa'' S_i' C_{i-\tau}' \\ C_i' &= \kappa' S_i' C_{i-\tau}' + \kappa''' S_i C_{i-\tau} \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

となる。但し τ は潜伏期間, κ には比例常数を表わす。(2) を n コの集団のエビデミックに拡張すると、

$$C_i(t) = S_i(t) \sum_{j=1}^m \gamma_{ij} C_j(t-\tau), \quad i=1, 2, \dots, n \quad (2)$$

(2) に於て、 $C = -dS/dt$ 即ち感受性者の出生がないとすると、

$$\log S_i(t) = \sum_{j=1}^m \gamma_{ij} S_j(t-\tau) - K_i \quad (3)$$

従って、初期条件 $S_i(t_0)$, $S_i(t_0-\tau)$ 並に γ_{ij} がわかれば、 n コのエビデミックを逐次計算することができる。

次に出生割合 $\mu > 0$ なるときの周期並に damping について述べよう。問題を簡単にするために、2つの集団を考えると、

$$\begin{aligned} \mu - \frac{dS}{dt} &= S \left[\kappa \left(\mu - \left. \frac{dS}{dt} \right|_{t-\tau} \right) + \kappa'' \left(\mu' - \left. \frac{dS'}{dt} \right|_{t-\tau} \right) \right] \\ \mu' - \frac{dS'}{dt} &= S' \left[\kappa' \left(\mu' - \left. \frac{dS'}{dt} \right|_{t-\tau} \right) + \kappa''' \left(\mu - \left. \frac{dS}{dt} \right|_{t-\tau} \right) \right] \end{aligned} \quad (4)$$

(4) に於ける平衡状態の値を $S=m$, $S'=m'$ とすれば、 $\mu=m(\kappa\mu+\kappa''\mu')$, $\mu'=m'(\kappa'\mu'+\kappa'''\mu)$ となる。そこで平衡状態の廻りの解を求めるために

$$S=m(1+u), \quad S'=m'(1+u')$$

とおこう。前節と同じように、微分 operator D を用いると、

$$\left. \begin{aligned} [D-\kappa m D e^{-\tau D} + \kappa \mu + \kappa'' \mu'] u - \kappa'' m' D e^{-\tau D} u' &= 0 \\ -\kappa''' m D e^{-\tau D} u + [D-\kappa' m' D e^{-\tau D} + \kappa' \mu' + \kappa''' \mu] u' &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

を得る。従って(5)の根を求めれば、これから周期, damping が得られる。

§5.5 崎野, 林のモデル

現在までに発展したデターミニスチック・モデルの発展過程を述べてきたのであるが、もう一度 Hamer 以来発展した dynamical モデルについて反省して見よう。Kermack, McKendrick が意図したように、感染並に回復の割合は発病からの経過時間に関連することは明らかである。今1つ重要な問題は Brownlee が指適しているように infectivity を考慮しなければならない。もし、infectivity が時間に depend して変るとすれば、当然り患の時刻を考慮しなければならない。この点に留意してわれわれ(1959)は次のようにデターミニスチック・モデルを構成した。

$t=0$ で n 人感受性者, a 人の病人がいたりとしよう。次に時刻 t に於ける病人数を $F(t)$, 時間区間 $(t, t+1)$ に於ける新患者数を $h(t)$, τ で感染した1人の患者が、時刻 t まで病気の状態を持続する確率を $G(\tau, t)$ としよう。そのとき、

$$F(t) = \int_0^t h(\tau) G(\tau, t) d\tau + aG(0, t) \quad (1)$$

Mass Action の法則によると

$$h(t) = \gamma \left\{ \int_0^t h(\tau) G(\tau, t) d\tau + aG(0, t) \right\} \left(n - \int_0^t h(u) du \right) \quad (2)$$

従って(1), (2)から次のようなボルテラ型非線型精ら方程式

$$h(t) = \int_0^t R(t, \tau, h(\tau)) d\tau + f(t) \quad (3)$$

を導くことができる。

但し

$$R(t, \tau, h(\tau)) = \gamma \left\{ \left(n - \int_0^t h(u) du \right) h(\tau) G(\tau, t) - aG(0, t) h(\tau) \right\} \quad (4)$$

$$f(t) = \beta n a G(0, t) \quad (5)$$

(3) から逐次近似によって $t > 0$ で一様収束する唯一つの解 $h(t)$ を導くことができる。更に1962年には顕性感染, 不顕性感染を考慮して、(3)と類似したモデルを構成し、これをインフレンザの発生数の予測に応用した。そしてかなり実測性に合うことを示した。が併し、インフレンザの応用に際しては

$$G(\tau, t) = G(t-\tau)$$

と仮定して予測を試みた。

§6. エビデミックに於ける デターミニスチック・モデルとストカスチック・モデルの違いについて

§1 で述べたように、Ross がエビデミックの伝播にストカスチックな概念を持ちこもうとして失敗したという話がある。Brownlee はエビデミック曲線の正の skew, 負の skew について論議しているが、同じ伝染病でも発生地点によって、また別の時期に於て skew が正になったり、負になったりしていることを発表している。Ross は恐らくこの点に着目したのであろう。デターミニスチックな立場では初期条件を与えると、事象の唯一つの sequence が決まるというのであるが、これは現実的仮定ではない。各 generation について、いろいろな要因が入りこんで、次の generation への病気の広がりを変えることになる。彼はこのように generation から generation へと病気の広がりを変える要因の結果を random な過程と考えようとしたのであろう。このように考えると、ストカスチックな概念がモデルの構成に含まれることになる。デターミニスチックな立場は平均値を論ずる立場であるから、ストカスチックな値の平均値に一致せねばならない。が併し、エビデミック・モデルでは両者は一致しない。一般に非線型モデルではこの両者は一致しないことは Whittle (1952) によって証明されている。これは始め、Feller (1939) によって発見され、続いて D. G. Kendall (1949) がこれを確認している。D. G. Kendall の結果を簡単に紹介しよう。

いま、 α, β, N_1, N_2 は常数, 且出生率 $\theta \equiv \alpha[N_2 - N_1]$ 死滅率 $\mu = \beta[N_2 - N_1]$ とするとき、デターミニスチ

ック, ストカスチックな関係式は

$$\frac{\partial N_t}{\partial t} = [\alpha N_2 + \beta N_1]N - (\alpha + \beta)N^2 \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \pi}{\partial t} = & \beta(1-x) \frac{\partial}{\partial z} \left[z \frac{\partial \pi}{\partial z} - N_1 \pi \right] \\ & - \alpha(1-x)z \frac{\partial}{\partial z} \left[N_2 \pi - z \frac{\partial \pi}{\partial z} \right] \end{aligned} \quad (2)$$

で与えられる。但し

$$\pi = \pi(x, t) = \sum_N z^N P_N(t).$$

(1) から $t \rightarrow \infty$ では

$$N = (\alpha N_2 + \beta N_1) / (\alpha + \beta).$$

更に

$$N_2 \rightarrow \infty, \alpha \rightarrow 0, \alpha N_2 = \lambda_0$$

$$N_1 = 1, \beta = \mu_1, x = \frac{\lambda_0}{\mu_1}$$

とおくと, (2) の平均値について $t \rightarrow \infty$ では

$$\sum_{N=1}^{\infty} N P_N = \frac{x}{1-e^{-x}} < 1+x = \lim \frac{\alpha N_2 + \beta N_1}{\alpha + \beta} \quad (3)$$

となって, デターミニスチックな値はスカスチックな平均値とは一致しないことがわかる。

エビデミックモデルは一般に非線型モデルであるから, 両者は一致しない。従ってわれわれは常にこのことに留意してモデルを論じなければならない。

§7. 結 論

Brownlee による経験的記述論から Hamer の Mass Action の法則を発表して以来発展したデターミニスチック・モデルについて述べてきた。が併し, 現在のデターミニスチック理論で果して充分と云えるであろうか。現在多くの人が試みているモデルは回復並に感染を, 病人のり患時刻並に経過時間に関連させていない。このような意味で, 現在の理論は大きな欠陥を含んでいる。このことについては, 既に Kermack, McKendrick の理論で述べた。

更に重要な問題はデターミニスチックな立場で充分と云えるかということである。この問題に関しては, §6 で述べた。

第2報では Reed, Frost, Bartlett 以来発展したストカチック・モデルについて述べよう。

なお, この研究の一部は矢野記念会研究費によるものであり, 深く感謝の意を表す。

最後にいろいろ御指導戴いた林部長に深謝する。

統計数理研究所

文 献

1) Bailey, N. T. J. 1957: The Mathematical

Theory of Epidemics.

- 2) Bartlett, M. S. 1956: Deterministic and Stochastic Models for Recurrent Epidemics. Proceeding of the Third Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. 4, p. 81~109.
- 3) ———, 1957: Measles Periodicity and Community Size, J.R.S.S., Ser. A. 120, p. 484~521.
- 4) Brownlee, John. 1906: Statistical Studies in Immunity; Proceedings Royal Society Edinburgh, 26, p. 484~521.
- 5) ———, 1915a: On the Curve of the Epidemic, British Medical Journal, Vol. 1, p. 799~800.
- 6) ———, 1915b: Historical Note on Farr's Theory of the Epidemic. British Medical Journal, Vol. 2, p. 250~252.
- 7) ———, 1916: On the Curve of the Epidemic. Supplementary Note. British Medical Journal, p. 142~143.
- 8) Brownlee, John and Greenwood, Major 1926: Encycl. Brit. 13th Ed. 650~652.
- 9) Farr, W. 1840: Progress of Epidemics. Second Report of the Registrar General, p. 91~98.
- 10) Greenwood, M. 1931: On the Statistical Measure of Infectiousness. Journal of Hygiene, 31. p. 336~351.
- 11) ———, 1946: The Statistical Study of Infectious Diseases. J.R.S.S., Part II, 109; 85~110.
- 12) Hamer, W. H. 1906: Epidemic Disease in England. Lancet. Vol. I, 733~739.
- 13) Hedrich, A. W. 1930: The Correlated Average Attack from Measles Among City Children. American Journal of Hygiene 11; p. 576~600.
- 14) ———, 1933: Monthly Estimates of the Child Population "Susceptible" to measles, 1900~1931, Baltimore, Md. American Journal of Hygiene, 17, p. 613~636.
- 15) Kendall, D. G. 1956: Deterministic and Stochastic Epidemics in Closed Populations. Proceedings of the Third Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability,

- Vol. p. 149~165.
- 16) Kermack, W. O., and McKendrick, A. G. 1927: A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. Proceedings Royal Society of London, Series A, 115. p. 700~721.
 - 17) ———, 1932: Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics II. Proceedings Royal Society of London, Series A, 13. p. 55~83.
 - 18) ———, 1933: Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics III. Proceedings Royal Society of London, Series A, 141. p. 94~122.
 - 19) ———, 1937: Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics IV, Journal of Hygiene, 37. p. 172~187.
 - 20) ———, 1939: Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics V, Journal of Hygiene, 39, p. 271~288.
 - 21) Lotka, A. J. 1923: Contributions to the Analysis of Malaria Epidemiology, Parts I~IV. American Journal of Hygiene, 3 (Suppl. 1) p. 1~121.
 - 22) Macdonald, G. 1950a: The Analysis of Infection Rates in Diseases in which Super infection Occurs. Tropical Disease Bulletin, 47, p. 907~915.
 - 23) ———, 1950b: The Analysis of Malaria Parasite Rates in Infants. Tropical Disease Bulletin, 47. p. 915~938.
 - 24) Ross, Ronald. 1911: The Prevention of Malaria, 2nd Ed. London.
 - 25) ———, 1916: An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a priori Pathometry. Part I, II, III, Proceedings Royal Society of London, Series A, 92 (p. 204~230), (p. 212~225), 93 (p. 225~240).
 - 26) Rushton, S. and Mautner, A.J. 1955: The Deterministic Model of a Simple Epidemic for more than one community, Biometrika, Vol. 42, p. 126~132.
 - 27) Sakino, S and Hayashi, C. 1959: On the Analysis of Epidemic Model I (Theoretical Approach) Ann, Inst. Stat. Math. Vol. X, No. 3 p. 261~275.
 - 28) Sakino, S. 1962: On the Analysis of Epidemic Model II. (Theory and Application). Ann, Inst. Stat. Math. Vol. XIII, No. 3.
 - 29) Soper, H. E. 1929: The Interpretation of Periodicity in Disease Prevalence. J.R.S.S. 92, p. 34~73.
 - 30) Wilson, E. B. and Burke, M. H. 1942: The Epidemic Curve, Proceedings National Academy of Science, 28, p. 361~367.
 - 31) ———, 1943: The Epidemic Curve II. Proceedings National Academy of Science, 29, p. 43~48.
 - 32) Wilson, E. B., and Worcester, J. 1941: Progressive Immunizations. P. N. A. S., 27, p. 129~135.
 - 33) ———, 1944a: A Second Approximation to Soper's Epidemic Curve. P. N. A. S., 30, p. 37~44.
 - 34) ———, 1944b: The Epidemic Curve with no Accession of Susceptibles. P. N. A. S., 30, p. 264~269.
 - 35) ———, 1945a: The Law of Mass Action in Epidemiology. P. N. A. S., 31, p. 24~34.
 - 36) ———, 1945b: The Law of Mass Action in Epidemiology II, P. N. A. S., 31, p. 109~116.
 - 37) ———, 1945c: The Variation of Infectivity, P. N. A. S., 31, p. 142~147.
 - 38) ———, 1945d: The Variation of Infectivity, II. P. N. A. S., 31, p. 203~208.
 - 39) ———, 1945e: Damping of Epidemic Waves, P. N. A. S., 31, p. 294~298.
 - 40) ———, 1945f: The Spread of an Epidemic P. N. A. S., 31, p. 327~332.
 - 41) Whittle, P. 1951: Certain Nonlinear Models of Population and Epidemic Theory, Skand Aktuar. 35, p. 211~222.

注 P. N. A. S. は Proceedings National Academy of Science の略