10292

エピデミックに於ける age distribution について

崎　野　滋　樹

(1962年8月受付)

On the age Distribution in Epidemic

SIGEKI SAKINO

The propagation of epidemic depends on the number of susceptibles R_t and the age distribution of infectives $S(x, t)$ where the age $X \leq x$ at the time t. And, therefore, we thought the simultaneous distribution of R_t and $\int_{x_i}^{x_{i+1}} d_x S(x, t)$ $(i=1, 2, \cdots\cdots, k)$, assuming that the birth rate $\lambda(x)$ of the new one infective and the recovering rate $\mu(x)$ of one infective depend only on the age. Furthermore, from the cumulant generating functional of the randon variables R_t and $\int_{x_i}^{x_{i+1}} d_x S(x, t)$ $(i=1, 2, \cdots\cdots k)$, we derived the differential and integral equations of the cumulant functions $\alpha(x, t)$, $\beta(x, t)$, $\cdots\cdots$ on the mean, variance and covariance of $S(x, t)$ and R_t.

Institute of Statistical Mathematics

1. 序　　文

伝染病の伝播モデルを構成するに際して，大切な問題点は，新患者の発生並に病人の回復がその時点における病人の age (即ち，感染からの経過時間) に関係することである．このことを一番始めに数学的に取り扱ったのは Kermack, McKendrick (1927) であり，彼等は上のような観点から simple なデターミニスチック・モデルを構成した．が併し，その後はこの種の研究は伝播モデルの発展過程においてほとんどなされていない．専ら，彼等の研究の特別な場合をストカスチックに取り扱ったに過ぎない．このことは文献 [3] に詳しく述べた．それらの主な人達は Bartlett, Bailey, Kendall, Whittle 等である．これらの人達は何れも病人の伝染率並に回復率は病人の age とは無関係であるように確率モデルを構成した．確かに，伝染病の伝播において， age distribution を考えて確率モデルを構成することは極めて困難である．このようなことから，age に関係した確率モデルが発展しなかったのであろう．

がしかし，新患者がどんどん増えていくか何うかは，そのときの age distribution に関係するし，また age distribution から伝染病の伝播が下り気味になったか何うかを予測できよう．このような事実を考えて，伝染病の伝播の確率モデルを構成することができるならば，われわれの目的は達成されるのであるが，これを一般的条件の下で解決することはなかなか困難な問題である．そこで，以下に述べるようにかなり境界条件をしぼってこの問題を解決する糸口を与えたい．

2節ではデターミニスチックな age distribution を，3節，4節ではストカスチックな取り扱いについて述べることにしよう．

2. デターミニスチック・モデル

以下において，伝染病患者と感受性者が一様に mix された closed social group を考えることに

しよう．観測の始め，即ち $t=0$ において $R_0=n$ 人の感受性者並に age X の1人の伝染病患者がいたとする．そして，時刻 t における感受性者数を R_t 病人の総数を S_t かつ age $(x, x+dx)$ にある病人数を $S_x(x,t)dx$ とするとき，

$$S_t=\int_0^\infty S_x(x,t)dx \tag{1}$$

で与えられる．

更に，age が $(x, x+dx)$ にある病人数 $S_x(x,t)dx$ から，続く時間 $(t, t+dt)$ で感染した新患者数は，Hamer の伝染病の伝播の原理に従うとき，

$$\lambda(x)R_t S_x(x,t)dx \tag{2}$$

で与えられる．但し $\lambda(x)$ は age にのみ関係した量を表わす．従って，時刻 t における全患者によって発生した新患者数は

$$\int_0^\infty \lambda(x)R_t S_x(x,t)dx \tag{3}$$

また，病人が age x まで回復しない確率を $\exp\left\{-\int_0^x \mu(v)dv\right\}$ で与えるとき，$R_t, S_x(x,t)$ に関して次のような微積分方程式を導くことができる．

即ち

$$\frac{dR_t}{dt} = -\int_0^\infty \lambda(x)R_t S_x(x,t)dx \tag{4}$$

$$\begin{aligned} S_x(x,t)=&\lambda(X+t-x)R_{t-x}\exp\left\{-\left[\int_X^{X+t-x}\mu(v)dv+\int_0^x \mu(v)dv\right]\right\} \\ &+\int_0^{t-x}\lambda(y)R_{t-x}S_y(y,t-x)\cdot\exp\left\{-\int_0^y \mu(v)dv\right\}dy \end{aligned} \tag{5}$$

但し，$x\leqq t$.

(4)，(5) 式を初期条件

$$\left.\begin{aligned} &R_0=n, \\ &\int_0^x S_x(x,0)dx=1 \qquad \text{for} \quad X\leq x \\ &\qquad\qquad\qquad\;\; =0 \qquad \text{for} \quad X>x \end{aligned}\right\} \tag{6}$$

から，$\lambda(x), \mu(x)$ に関係して，任意の時点 t における感受性者数 R_t. age distribution $S_x(x,t)$ を求めればよい．がしかし，これらの非線型微積分方程式の解 $S_x(x,t)$ を解析的に求めることは非常に困難である．

3. ストカスチック・モデル (I)

この節では，age x の1人の病人が，単位時間に他の1人に感染させる確率を $\lambda(x)$，あるいはその病人が回復する確率を $\mu(x)$ として，任意の時点 t における病人の age distribution の random fluctuation を導くことにしよう．

前節と同じように，時刻 t における病人の age distribution を $S(x,t)$ (age $X\leqq x$ なる病人数) かつ age が $(x, x+dx)$ にある病人数を $d_xS(x,t)$ とする．前節の $S_x(x,t)dx$ は確率変数 $d_xS(x,t)$ の平均と考えればよい．こう考えるとき，時刻 t におけるエピデミック過程の2次元の state は $(R_t, S(x,t))$ で表わされる．但し，確率変数 R_t は時刻 t における感受性者数を表わす．

いま，age 即ち感染からの経過時間を有限個の set (x_i, x_{i+1}) $(i=1,2,\cdots,\kappa)$ に分割するとき，

$$\int_{x_i}^{x_{i+1}} d_xS(x,t) \qquad (i=1,2,\cdots,\kappa)$$

と R_t との同時分布が決められるならば，エピデミック過程の構造は完全に決められる．

そこで，上の同時分布を求めるために，次の4つの仮定を述べよう．

1) age が x である病人1人と感受性者が1人いるとする．そのとき，$\lambda(x)$ は単位時間に感受性者に感染させる確率を表わすものとする．従って，時刻 t における感受性者数を R_t，病人の age distribution を $S(x,t)$ で与えるとき，続く単位時間 $(t,t+1)$ で1人の新患者が発生する確率は，Hamer の伝染病の伝播の原理から

$$\Lambda(t)=\int_0^\infty \lambda(x)R_t\,d_xS(x,t)=\sum_x \lambda(x)R_tf(x) \tag{7}$$

と定義する．

但し，$f(x)$ は age が $(x,x+dx)$ にある病人数を表わし，$\sum_x$ は t 時点におけるあらゆる病人についての和を作ることを示す．

従って，$(t,t+dt)$ で s 人の新患者が発生する確率を R_s とするとき，

$$\left.\begin{aligned} &P_0=1-\Lambda(t)dt+o(dt)\\ &P_1=\Lambda(t)dt+o(dt)\\ &P_s=o(dt) \qquad s\geq 2 \end{aligned}\right\} \tag{8}$$

であるから，s は漸近的に Poisson variable であり，平均，分散は $\Lambda(t)dt$ で与えられる．

2) $\lambda(x)$ は age x のみに関係し，時刻 t には関係しない．

3) age x の病人が $(t,t+dt)$ で回復する確率を $\mu(x)dt$ とするとき，この時間で1人の患者が回復する確率は

$$M=\sum_x \mu(x)dt+o(dt). \tag{9}$$

4) $\mu(x)$ は age x のみに関係し，時刻 t には関係しない．

以上の4つの仮定に基いて，確率変数 $R_t, S(x,t)$ の同時分布の cumlant genelating functional を作ろう．

η を任意の実数かつ $\theta(x)$ を $x\geqq 0$ で定義された任意の実函数で，Rieman の意味で積分可能な函数とする．そのとき，cumlant generating functional は

$$\begin{aligned} K[\eta,\theta(x):t]&=\log E_t\left\{\exp(\eta R_t+\int_0^\infty \theta(x)d_xS(x,t)\right\}\\ &=\log E_t\left\{\exp\eta R_t+\sum_x \theta(x)f(x)\right\} \end{aligned} \tag{10}$$

で与えられる．この cumulant generating functional がわかれば， inversion formula によって，R_t と $S(x,t)$ の同時分布がわかり，エピデミック過程の構造は完全に決められる．

先ず，$\eta=\theta(x)=0$ の近傍で，cumulant generating functional $K[\eta,\theta(x);t]$ の巾級数展開をしよう．

そのために，モーメント

$$\left.\begin{aligned} &E_tR_t &&=\bar{R}_t,\\ &\mathrm{Var}\{R_t\} &&=V_t,\\ &E_t\{d_xS(x,t)\} &&=\alpha(x,t)dx+o(dx),\\ &\mathrm{Var}\{d_xS(x,t)\}&&=\beta(x,t)dx+o(dx),\\ &\mathrm{Cov}\{d_xS(x,t),d_yS(y,t)\}&&=\gamma(x,y,t)dx\,dy+o(dxdy),\\ &\mathrm{Cov}\{R_t,d_xS(x,t)\}&&=\Gamma(x,t)dx+o(dx)\\ &\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots && \end{aligned}\right\} \tag{11}$$

が finite とするとき，$K[\eta,\theta(x);\ t]$ は cumulant function $\bar{R}_t, V_t, \alpha, \beta, \gamma, \Gamma\cdots\cdots$ を係数として η_r $\theta(x)$ について巾級数展開ができる．

そのために，$\eta=\eta, \theta(x)=u\theta_0(x)$ とおいて，$R_t, \int_0^\infty \theta_0(x)d_xS(x,t)$ を新たに確率変数と考えて，$\eta=u=0$ の近傍で展開すればよい．そして，更に u をかけて元にもどすと，

$$K[\eta,\theta(x);t]=\eta\bar{R}_t+\frac{\eta^2}{2}V_t+\int_0^\infty\theta(x)\alpha(x,t)dx$$
$$+\frac{1}{2}\int_0^\infty\theta^2(x)\beta(x,t)dx+\frac{1}{2}\int_0^\infty\int_0^\infty\theta(x)\theta(y)\gamma(x,y,t)dxdy$$
$$+\frac{\eta}{2}\int_0^\infty\theta(x)\Gamma(x,t)dx+\cdots\cdots \tag{12}$$

を導くことができる．

そこで，cumulant generating functional の時間的推移を調べ，cumulant function $\bar{R}_t, V_t, \alpha, \beta, \gamma$ $\cdots\cdots$についての微積分方程式の系を導くことにしよう．

この目的のために，時刻 t における感受性者数 R_t，病人の age distribution $S(x,t)$ が与えられたとき，時刻 $t+dt$ におけるR_{t+dt}，$S(x,t+dt)$ の条件附期待値を計算せねばならない．

時刻 $t+dt$ における条件附期待値は

$$\prod_x\{e^{\theta(x+dt)}(1-\mu(x)f(x)dt)+\mu(x)f(x)dt\}\{\sum_x\lambda(x)f(x)R_t\,dt\,e^{\theta(0)}e^{(R_t-1)\eta}$$
$$+(1-\sum_x\lambda(x)f(x)R_t dt)e^{\eta R_t}\}$$
$$=(1-R_t)e^{\eta R_t}\cdot\exp\{\sum_x[\theta(x)+dt[\theta'(x)-u(x)(1-e^{-\theta(x)})]]f(x)\}$$
$$+R_te^{\eta R_t}\cdot\exp\{\sum_x[\theta(x)+dt[\theta'(x)-\mu(x)(1-e^{-\theta(x)})-\lambda(x)(1-e^{\theta(0)-\eta})]]f(x)\} \tag{13}$$

で与えられる．

(13) 式において

$$\theta_1(x)=\theta(x)+dt[\theta'(x)-\mu(x)(1-e^{-\theta(x)})]$$
$$=\theta(x)+dt\left[\theta'(x)-\mu(x)\theta(x)+\frac{1}{2}\mu(x)\theta^2(x)\right] \tag{14}$$
$$\theta_2(x)=\theta(x)+dt\left[\theta'(x)-\mu(x)\theta(x)+\frac{1}{2}\mu(x)\theta^2(x)+\lambda(x)(\theta(0)-\eta)+\frac{\lambda(x)}{2}(\theta(0)-\eta)^2\right] \tag{15}$$

とおいて，時刻 $t+dt$ における期待値を計算すると，generating functional に関する微分方程式

$$K[\eta,\theta(x);t+dt]=\log M[\eta,\theta(x);t+dt]$$
$$=\log E_t[(1-R_t)e^{\eta R_t}e^{\sum_x\theta_1(x)f(x)}+R_te^{\eta R_t}e^{\sum_x\theta_2(x)f(x)}]+o(dt) \tag{16}$$

を考えることができる．

(16) 式において，更に

$$\theta(x)=u\bar{\theta}(x),\qquad \theta_1(x)=u\bar{\theta}_1(x),\qquad \theta_2(x)=u\bar{\theta}_2(x)$$

とおいて，$\eta=u=0$ の近傍で巾級数に展開し，両辺の $\eta,\eta^2,\eta\theta(x),\theta(x),\theta^2(x),\cdots\cdots$の係数の関係から，D. G. Kendall (1949) の1次元の birth and death process の結果と類似した微積分方程式の系を導くことができる．

即ち，

$$\frac{\partial\alpha}{\partial x}+\frac{\partial\alpha}{\partial t}=-\mu\alpha, \tag{17}$$

$$\frac{\partial\beta}{\partial x}+\frac{\partial\beta}{\partial t}=\mu\alpha-2\mu\beta, \tag{18}$$

$$\frac{\partial\gamma}{\partial x}+\frac{\partial\gamma}{\partial y}+\frac{\partial\gamma}{\partial t}=-[\mu(x)+\mu(y)]\gamma, \tag{19}$$

$$\frac{d\bar{R}_t}{at}=-\int_0^\infty\lambda(x)\Gamma(x,t)dx-R_t\int_0^\infty\lambda(x)\alpha(x,t)dx, \tag{20}$$

$$\frac{dV_t}{at}=\int_0^\infty\lambda(x)\Gamma(x,t)dx+\bar{R}_t\int_0^\infty\lambda(x)\alpha(x.t)dx-E_t[(R_t{}^2-\bar{R}_tR_t)\sum_x\lambda(x)f(x)], \tag{21}$$

$$\frac{\partial\Gamma}{\partial x}+\frac{\partial\Gamma}{\partial t}=-\mu\Gamma(x,t)+2\alpha(x,t)\int_0^\infty\lambda(u)\Gamma(u,t)du$$
$$+2\bar{R}_t\alpha(x,t)\int_0^\infty\lambda(u)\alpha(u,t)du+2\int_0^\infty\lambda(u)\varepsilon(x,u,t)du \tag{22}$$

但し

$$\varepsilon(x,y,t)dxdy=E_t[r\,d_xS(x,t)d_yS(y,t)]. \tag{23}$$

また，積分方程式 (17)～(22) の境界条件は $\theta(0),\theta^2(0)$ の係数の関係から容易に求めることができる．

即ち，$\theta(0),\theta^2(0)$ の係数の関係から

$$\alpha(0,t)=\int_0^\infty\lambda(u)\Gamma(u,t)du+R_t\int_0^\infty\lambda(u)\alpha(u,t)du=\beta(0,t) \tag{24}$$

$\theta(0)\theta(x),\theta(0)\theta(y)$ の係数の関係から

$$\frac{1}{2}\gamma(0,x,t)+\frac{1}{2}\gamma(x,0,t)=-\alpha(y,t)\int_0^\infty\lambda(u)\Gamma(u,t)du \tag{25}$$

を導くことができる．更に $\eta\theta(0)$,……等の係数の関係式を導くことができる．これらの係数の関係式を境界条件として，上の微積分方程式を解けばよい．がしかし，境界条件の内容を見てもわかるように，そう簡単ではなさそうである．

更に，$t=0$ における感受性者数は $R_0=n$ であり，age(X_1,X_2) の患者が1人いたとすると，

$$\left.\begin{aligned}\int_0^y\alpha(x,0)dx=\int_0^\infty\alpha(x,0)dx&=1 \qquad (y\geqq X_2)\\ &=0 \qquad (y<X_1)\end{aligned}\right\} \tag{26}$$

となる．

ところで，偏微分方程式 (17)，(18)，(19) の一般解は

$$\alpha(x,t)\quad=A(t-x)e^{-m(x)}, \tag{27}$$

$$\beta(x,t)\quad=B(t-x)e^{-m(x)}+B(t-x)e^{-2m(x)}, \tag{28}$$

$$\gamma(x,y,t)=C(t-x,t-y)e^{-m(x)-m(y)} \tag{29}$$

で与えられる．

但し，

$$m(x)=\int^x\mu(v)dv. \tag{30}$$

以上の一般解は D. G. Kendall (1949) の結果と類似しているが，境界条件が全く異なり，かつ複雑な形を示していることから，係数 $A(t-x)$，$B(t-x)$，$C(t-x,t-y)$ はかなり複雑な形を示す．更に (20)～(22) については一般解を求めることは非常に困難である．

というのは，平均患者数 $\bar{R}_t$ の微分方程式をみてもわかるように，$\bar{R}_t$ を求めようとすると，更に高次のモーメントが必要になる．このようなことから，これらの微分方程式の一般解を求めることは非常に困難である．

今後は，モンテカルロ法によって，これらの微積分方程式の数値解を導きたい．この問題につい

ては次回に述べることにしよう.

4. ストカスチック・モデル (II)

文献 [2] の4節で述べたエピデミック・モデルに age distribution を入れて考えてみよう. 前節と同じように, $\lambda(x), \mu(x)$ は age x の患者の伝染確率, 回復確率を, また R_t は時刻 t における感受性者数を, $d_xS(x,t)$ は時刻 t で age が $(x, x+dx)$ にある患者数を表わすとしよう. いま, $E_t\{R_t\}, E_t\{d_xS(x,t)\}$ を t 時点で感受性者数が R_t, age distribution が $d_xS(x,t)$ であるようなある時点 $\tau(\tau\leq t)$ の条件附期待値とする. つまり, t 時点で R_t, $d_xS(x,t)$ なる観測値を得るためのあらゆるエピデミック曲線の τ 時点 $(\tau\leq t)$ における平均値と考える.

$t<\infty$ なるあらゆる t について

$$\boldsymbol{\Lambda}(t)=\int_0^t d\tau\int_0^\tau \lambda(y)E_t\{R_\tau\}\cdot E_t\{d_yS(y,\tau)\}\leq K<\infty \tag{31}$$

であるから, 時間 $(t, t+dt)$ で1人の新患者が発生する確率は近似的に

$$\boldsymbol{\Lambda}(t)e^{-\Lambda(t)} \tag{32}$$

で与えられる. 但し $\int\lambda(y)E_t\{R_\tau\}E_t\{d_xS(x,\tau)\}$ は単位時間 $(\tau, \tau+1)$ で1人の新患者が発生する条件附確率を表わしている.

同じように,

$$\boldsymbol{M}(t)=\int_0^t d\tau\int_0^\tau \mu(y)E_t\{d_yS(y,\tau)\} \tag{33}$$

とおくとき, 時間 $(t, t+dt)$ で1人の患者が回復する確率は近似的に

$$\boldsymbol{M}(t)e^{-\boldsymbol{M}(t)}dt \tag{34}$$

で与えられる.

そして, これらの $\boldsymbol{\Lambda}(t), \boldsymbol{M}(t)$ を用いてエピデミック・モデルを構成することができるならば, t 時点で $R_t, d_xS(x,t)$ が観測されたとき, 過去のあらゆるエピデミック曲線間の関係が導かれることはモデル (I) の場合と同じである.

5. 結　　論

2節では age distribution を考慮したデターミニスチック・モデルを, 3節, 4節ではストカスチック・モデルを作り, age distribution の random fluctuation を導いた. 特に3節では, 時刻 t における感受性者数 R_t と病人数 $\int_{x_i}^{x_{i+1}} d_xS(x,t)(i=1,2,\cdots,\kappa)$ の同時分布による cumulant generating functional を作り, cumulant function $\bar{R}_t$, $\alpha(x,t), \beta(x,t), \cdots\cdots$ に関する微積分方程式を導いた. ところでこれらの理論の基礎をなすものは simple Markoff であり, t 時点で R_t, $S(x,t)$ が観測されたとき, 区間 $(t, t+dt)$ で1人の新患者が発生する確率をポアッソンで与えている. 従って t 時点まではあらゆるエピデミック曲線を考えていながら, その後は平均 path のみを考えている. t より先のエピデミック過程を予測する場合に, 当然 t 以前の過去の path を考えねばならない. がしかし, この問題を克服することは現在の段階では4節に見られるようになかなか容易な問題ではなさそうである.

この paper の主な狙いは, このような困難な問題は一応除外して, エピデミックにおける age distribution の random fluctuation を導くことである.

この研究の一部は綜合科学研究費によるものであり, 深く感謝の意を表する.
最後に, いろいろ御指導いただいた林部長に深謝する.

引 用 文 献

[1] D. G. Kendall: Stochastic Processes and Population Growth. Journal of the Royal Statistical Society, Vol. XI. 1949.

[2] S. Sakino and C. Hayashi: On the Analysis of Epidemic Model I (Theoretical Approach). Annals of the Institute of Statistical Mathematics, Vol. X, No. 3, 1959.

[3] 崎野: エピデミック・モデルの歴史的発展: その 1, 統計数理破究所彙報, 9巻, 2号。1962.

統計数理究研所