

# 医学英語 2020

5/14(木)・5/18(月)

山口大学 大学院医学系研究科

ゲノム・機能分子解析学講座

有賀 隆行

# 読む論文 (Covid-19関係)

## ① 西浦博先生 (通称8割おじさん)



International Journal of Infectious Diseases  
Volume 94, May 2020, Pages 154-155



Letter to the Editor

Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19)

Hiroshi Nishiura <sup>✉</sup>, Tetsuro Kobayashi, Takeshi Miyama, Ayako Suzuki, Sung-mok Jung, Katsuma Hayashi, Ryo Kinoshita, Yichi Yang, Baoyin Yuan, Andrei R. Akhmetzhanov, Natalie M. Linton

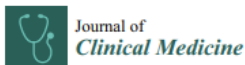
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>

NOTE:

発表された論文には必ずdoiという個別の識別子が付くので、簡単にアクセスできます。ほとんどの場合、本文は有料ですが、山口大学内からのアクセスなら、多くの論文を無料で読むことができます。(大学が出版社にお金を払っています。)

ただし、今回の2論文はopen accessといって、誰でもただで読めるようになっていました。またpreprintといって査読前の投稿論文をただで読める仕組みもあります。

## ② 岩田健太郎先生 (DP号に乗船したYoutuber)



Article

A Simulation on Potential Secondary Spread of Novel Coronavirus in an Exported Country Using a Stochastic Epidemic SEIR Model

Kentaro Iwata <sup>1,\*</sup> and Chisato Miyakoshi <sup>2</sup>

<https://doi.org/10.3390/jcm9040944>

講義の狙い

ニュースでよく聞く先生の論文を読み、関連するキーワードを理解する。

実家に帰ったときに自慢しよう!

# 論文掲載までの流れ(おまけ)

## プレプリントサーバー

- ① 研究して論文を書く
- ② (プレプリントサーバーで先に公開する)
- ③ 出版社に投げつける
- ④ エディターが査読者に送る
- ⑤ 査読され、結果がくる
- ⑥ リジェクト(却下)・リバイス(直して再投稿)・アクセプト(掲載決定)
- ⑦ アクセプトされたら校正を経て出版される。
- ⑧ 請求書が来るので掲載料を払う

- [arXiv.org](https://arxiv.org)  
↑数物系(昔からある)
- [bioRxiv.org](https://bioRxiv.org), [medRxiv.org](https://medRxiv.org)  
↑生物・医学系では最近始まった
- [www.preprints.org](https://www.preprints.org)  
↑岩田先生が今回の論文で使ってた

- ◆ 出版社は著者から掲載料(数万円~数十万円)を徴収し、読む人からも金をとる(1報3000円とか)。
- ◆ 大学のように多数の論文をフリーアクセスする場合は、億単位のお金を払っている(授業料が使われてる)。
- ◆ オープンアクセス(OA)にするために、著者が余計にお金を払う場合もある。最初からOAの雑誌は高い。
- ◆ 査読は研究者が出版社から頼まれるが、どれだけこなしても報酬は一切ない。

論文出版社があまりにもえげつない商売をするので、  
プレプリントサーバーを通じて先に公開してしまうのが、最近の流れ。  
ただし、プレプリントは査読を経てないので、質が担保されてない点に注意。

# 本題に入る前に 論文の探し方読み方

Google scholar <https://scholar.google.co.jp/> に行つて適当な語句を入れる

論文検索サイトは他にも、医学系に特化して、各種データベースの検索もできるPubMedや、Impact factor (IF) と呼ばれる引用数の指標を発表している、Web of Scienceなどがある。

## “kentarowata Covid-19”で検索

Google Scholar search results for "Kentarowata Covid-19". The search bar contains "Kentarowata Covid-19" and "← 語句を入れる". The results list several articles, including "Was School Closure Effective in Mitigating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? Time Series Analysis Using Bayesian Inference" and "A Simulation on Potential Secondary Spread of Novel Coronavirus in an Exported Country Using a Stochastic Epidemic SEIR Model".



MDPI article page for "A Simulation on Potential Secondary Spread of Novel Coronavirus in an Exported Country Using a Stochastic Epidemic SEIR Model". The page includes the title, authors (Kentarowata, Chisato Miyakoshi), journal information (Journal of Clinical Medicine), and a large "Open Access" banner. The abstract is visible at the bottom.

日付 →

← 著者名

← 所属

← doi (識別子)

↑ 投稿日 2/16

↑ 出版日 3/30

↑ PDFのダウンロード

← 選ぶ

↑ Abstract(概要)は誰でも読める

# 今回関連するキーワード

## ①西浦論文

- ✓ ベイズ理論 (Bayes' theorem ベイズの定理)
- ✓ 感度・特異度・偽陽性・偽陰性
  - ↑どこかの講義で習うはず
- ✓ 不顕性感染
  - ↑昨秋の私の講義でやった



“チフスのメアリー”  
from [Wikipedia](#)

## ②岩田論文

- ✓ SIR (Susceptible-Infectious-Recovered) モデル
- ✓ SEIR (SIR + Exposed) モデル
- ✓ 基本再生産数  $R_0$
- ✓ 実効再生産数  $R_e$
- ✓ エピカーブ

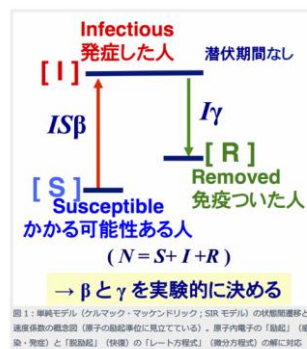


図1: 単純モデル (ケルマック・マクドナルド; SIRモデル) の状態遷移と速度係数の概念図 (原子の励起準位に相当している)。原子内電子の「励起」(感染・発症) と「戻励起」(快癒) の「レート方程式」(微分方程式) の解に対応

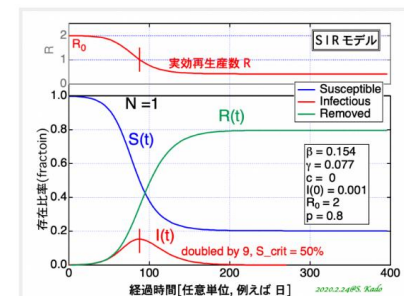


図2: エピカーブの例。縦軸は  $N$  に対する  $S$  または  $I$  または  $R$  の割合。初期の感染者  $I(0)$  が  $N$  の 0.1% の人数発生し、感染が拡大する。基本再生産数  $R_0 = 2$  を例にした。快復が増え、人々が免疫を獲得すると、この感染が終息に向かう。

# 各種解説サイト

日本語での解説サイトが充実しているので、参考にしましょう。

- [1] 10-6. ベイズの定理の使い方 | 統計学の時間 | 統計WEB

<https://bellcurve.jp/statistics/course/6448.html>

↑かなり簡潔にまとまっています。10-1から順に読むとよいです。

- [2] 感度とか特異度とか

<https://www.cresco.co.jp/blog/entry/5987/>

↑数式が苦手な人向けに解説されています(医者になるなら自分で計算できるように!)

- [3] この感染は拡大か収束か:再生産数  $R$  の物理的意味と決定  
～単純なモデル方程式に基づく行動変容の判断のために～

[https://rad-it21.com/%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B9/kado-shinichiro\\_20200327/](https://rad-it21.com/%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B9/kado-shinichiro_20200327/)

↑SIRモデルの話が基礎からすごく詳しく書かれています。

- [4] Compartmental models in epidemiology - Wikipedia

[https://en.wikipedia.org/wiki/Compartmental\\_models\\_in\\_epidemiology](https://en.wikipedia.org/wiki/Compartmental_models_in_epidemiology)

↑SEIRなどのSIR派生モデルについては英語版のWikipediaが充実しています。



# 今回関連するキーワード

## ①西浦論文

- ✓ **ベイズ理論 (Bayes' theorem ベイズの定理)**
- ✓ **感度・特異度・偽陽性・偽陰性**  
↑どこかの講義で習うはず
- ✓ **不顕性感染**  
↑昨秋の私の講義でやった



“チフスのメアリー”  
from [Wikipedia](#)

## ②岩田論文

- ✓ **SIR (Susceptible-Infectious-Recovered) モデル**
- ✓ **SEIR (SIR + Exposed) モデル**
- ✓ **基本再生産数  $R_0$**
- ✓ **実効再生産数  $R_e$**
- ✓ **エピカーブ**

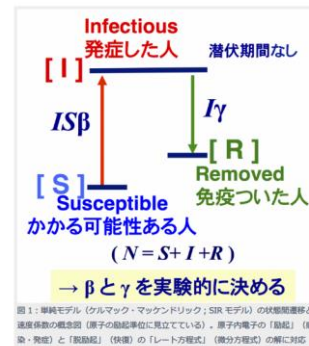


図1: 単純モデル (ケルマック・マクドナルド・SIRモデル) の状態遷移と速度係数の概念図 (原子の励起準位に相当している)。原子内電子の「励起」(感染・発症) と「脱励起」(快癒) の「レート方程式」(微分方程式) の解に対応

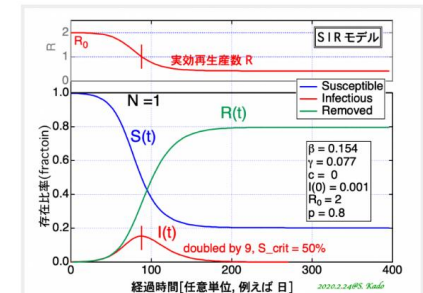


図2: エピカーブの例。縦軸は  $N$  に対する  $S$  または  $I$  または  $R$  の割合。初期の感染者  $I(0)$  が  $N$  の 0.1% の人数発生し、感染が拡大する。基本再生産数  $R_0 = 2$  を例にした。快復が増え、人々が免疫を獲得すると、この感染が終息に向かう。

# 条件付き確率とベイズの定理 1/2

$P(A)$  Aという事象が起きる確率      例:サイコロを投げたら1が出る確率: 1/6

$P(B)$  Bという事象が起きる確率      例:サイコロを投げたら奇数が出る確率: 1/2

$P(A \cap B)$  AとBがどちらも起きる確率      例:奇数かつ1が出る確率: 1/6

$P(A \cup B)$  AまたはBが起きる確率      例:奇数または1が出る確率: 1/2

$P(A|B)$  Bが起きるとい条件の元で、Aが起きる確率

$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$       例:サイコロを投げたら奇数がでたときに、その数字が1である確率: 1/3



これを、「条件付き確率」と呼ぶ

$$P(A \cap B) = P(A|B) \cdot P(B)$$

$P(A \cap B)$ を  $P(A, B)$  と書く流儀もある



# 条件付き確率とベイズの定理 2/2

さっきの式

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad \rightarrow \quad P(A \cap B) = P(A|B) \cdot P(B)$$

AとBを入れ替えても成り立つ (例:サイコロをふって1が出たときにそれが奇数な確率→(1/2)/(1/2)=1)

$$P(B|A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \quad \rightarrow \quad P(A \cap B) = P(B|A) \cdot P(A)$$

左辺が同じなので右辺どおしをまとめると  $P(A|B) \cdot P(B) = P(B|A) \cdot P(A)$

$$P(B|A) = \frac{P(A|B) \cdot P(B)}{P(A)}$$

←ベイズの定理  
Bayes' theorem  
[Bayes & Price 1763]

↓問題にしている事実

$P(B)$ : 何の知識も無いときのBの確率(事前確率)

$P(B|A)$ : Aという結果が出た後のBの確率(事後確率)

↑関連して得られた知識

$$P(B|A) = \frac{P(A|B)}{P(A)} P(B)$$

# ベイズの定理の適用例： すごくめずらしい病気の検査

$\bar{A}$  : Aと真偽が逆  
 $P(\bar{A}) = 1 - P(A)$   
 $P(A|B) = 1 - P(\bar{A}|B)$

事象:  $A$ : 検査で陽性となる                       $\bar{A}$ : 検査で陰性となる  
 $B$ : 実際にその病気に罹っている       $\bar{B}$ : 実際にその病気に罹っていない

$P(A|B)$  その病気に罹っている人が検査で陽性になる確率 = **感度**

$P(\bar{A}|\bar{B})$  その病気に罹っていない人が検査で陰性になる確率 = **特異度**

検査で陽性だったときに、本当に病気に罹っている確率(精度・適合度)は?

$$P(B|A) = \frac{P(A|B)P(B)}{P(A)} = \frac{P(A|B)P(A)}{P(A|B)P(B) + P(A|\bar{B})P(\bar{B})}$$

具体例:  $P(B)$  : 実際に感染している確率:  $10^{-4}$  (1万人に1人≒日本国内に1万2千人)

$P(A|B)$  : 0.7 (感度 70%)

$P(\bar{A}|\bar{B})$  : 0.999 (特異度 99.9%)

$\rightarrow P(B|A) = \frac{0.7 \times 10^{-4}}{0.7 \times 10^{-4} + (1 - 0.999)(1 - 10^{-4})} \approx 0.07 \rightarrow$ 
▶
▶
**9割以上が偽陽性**

課題1: 隠れた感染者が実際には報告数の10倍いたらどうか?

課題2: 検査の感度が実は30%しかなかったらどうか?

課題3: 医師が診断した際の所見から30%ぐらいの確率で感染してそうだなと判断した後の検査ではどうか?

# 論文① 西浦博先生

## タイトル

Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19)

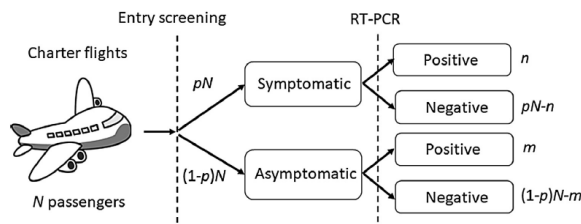


## 序論(イントロダクション)

The number of novel coronavirus (COVID-19) cases worldwide continues to grow, and the gap between reports from China and statistical estimates of incidence based on cases diagnosed outside China indicates that a substantial number of cases are underdiagnosed (Nishiura et al., 2020a). Estimation of the asymptomatic ratio—the percentage of carriers with no symptoms—will improve understanding of COVID-19 transmission and the spectrum of disease it causes, providing insight into epidemic spread. Although the asymptomatic ratio is conventionally estimated using seroepidemiological data (Carrat et al., 2008; Hsieh et al., 2014), the collection of these data requires significant logistical effort, time, and cost. Instead, we propose a method of estimating the asymptomatic ratio by using information on Japanese nationals who were evacuated from Wuhan, China on charter flights.

## 結果(客観的なデータ)

Figure 1 illustrates the flow of the evacuation process. By February 6, 2020 a total of  $N = 565$  citizens had been evacuated. Among them,  $pN = 63$  (11.2%) were considered symptomatic upon arrival based on (1) temperature screening before disembarkation, and (2) face-to-face interviews eliciting information on symptoms including fever, cough, and other non-specific symptoms consistent with COVID-19. Reverse transcription PCR (RT-PCR) testing was performed for all passengers, and  $m = 4$  asymptomatic and  $n = 9$  symptomatic passengers tested positive for COVID-19.



## 結果(解析=結果から直接演繹できる考察でもある)

Employing a Bayes theorem, the asymptomatic ratio is defined as

$$\frac{\text{Pr(asymptomatic | infection)}}{\text{Pr(infection)}} = \frac{\text{Pr(infection | asymptomatic)Pr(asymptomatic)}}{\text{Pr(infection)}}$$

which can be calculated as  $m/(n + m)$ , as seen in Figure 1. Using a binomial distribution, the asymptomatic ratio among evacuees was thus estimated to be 30.8% (95% confidence interval 7.7–53.8%). On March 6, 2020, a minimum of 30 days had elapsed since the citizens had departed from Wuhan – a length of observation sufficiently longer than the COVID-19 incubation period (Li et al., 2020; Linton et al., 2020). Thus, there was very little probability that the four virus-positive asymptomatic individuals would develop symptoms.

## 考察

In general, asymptomatic infections cannot be recognized if they are not confirmed by RT-PCR or other laboratory testing, and symptomatic cases may not be detected if they do not seek medical attention (Nishiura et al., 2020b). Estimates such as this therefore provide important insight by using a targeted population to assess the prevalence of asymptomatic viral shedding (Kupferschmidt and Cohen, 2020). It should be noted that the limited sensitivity of RT-PCR does not affect the estimate of the asymptomatic ratio, because the sensitivity is cancelled out from the right-hand side of the equation. However, a weakness of this study is that age-dependence and other aspects of heterogeneity were ignored, because the samples relied on Japanese evacuees from Wuhan. Despite the small sample size, this estimation indicates that perhaps less than a half of COVID-19-infected individuals are asymptomatic. This ratio is slightly smaller than that for influenza, which has been estimated at 56–80% (Hsieh et al., 2014) using similar definitions for symptomatic individuals.

## 展望

There is great need for further studies on the prevalence of asymptomatic COVID-19 infections to guide epidemic control efforts.

- 5段落しかない。
- 昨秋の医学英語で説明した論文の構成がすべて詰まっている(後ろに添付)。
- 1段落で1つのまとめ(パラグラフライティング)

## チェックポイント

- ✓ バイズ理論による論文で定義された式と、文中の超簡単な式が一致することを確認しよう。
- ✓ 自分の手を動かしてデータから不顕性感染率を計算しよう!
- ✓ 検査の感度は問題にならないのか?
- ✓ この推定にはどんな弱点があるか?

asymptomatic: 無症状の  
binominal distribution: 二項分布

# 今回関連するキーワード

## ①西浦論文

- ✓ ベイズ理論 (Bayes' theorem ベイズの定理)
- ✓ 感度・特異度・偽陽性・偽陰性
  - ↑どこかの講義で習うはず
- ✓ 不顕性感染
  - ↑昨秋の私の講義でやった



“チフスのメアリー”  
from [Wikipedia](#)

## ②岩田論文

- ✓ SIR (Susceptible-Infectious-Recovered) モデル
- ✓ SEIR (SIR + Exposed) モデル
- ✓ 基本再生産数  $R_0$
- ✓ 実効再生産数  $R_e$
- ✓ エピカーブ

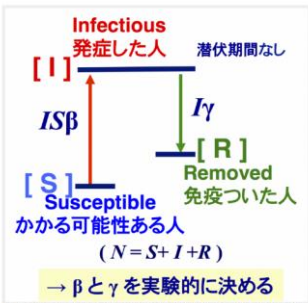


図1: 単純モデル (ケルマック・マクドナルドリック; SIR モデル) の状態遷移率と感染伝播の概念図 (原子の励起単位に相当している)。原子内電子の「励起」(感染・発症) と「脱励起」(快癒) の「レート方程式」(微分方程式) の解に対応

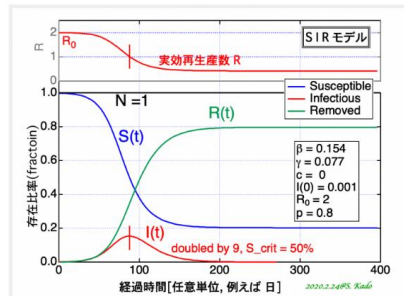


図2: エピカーブの例。縦軸は  $N$  に対する  $S$  または  $I$  または  $R$  の割合。初期の感染者  $I(0)$  が  $N$  の 0.1% の人数発生し、感染が拡大する。基本再生産数  $R_0 = 2$  を例にした。快復が増え、人々が免疫を獲得すると、この感染が終息に向かう。

# SIRモデル・SEIRモデル・ $R_0$

とりあえず以下のサイトを参考にしてください

- [3] この感染は拡大か収束か:再生産数  $R$  の物理的意味と決定  
～単純なモデル方程式に基づく行動変容の判断のために～  
[https://rad-it21.com/%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B9/kado-shinichiro\\_20200327/](https://rad-it21.com/%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B9/kado-shinichiro_20200327/)  
↑SIRモデルの話が基礎からすごく詳しく書かれています。
- [4] Compartmental models in epidemiology - Wikipedia  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Compartmental\\_models\\_in\\_epidemiology](https://en.wikipedia.org/wiki/Compartmental_models_in_epidemiology)  
↑SEIRなどのSIR派生モデルについては英語版のWikipediaがなぜか充実しています。
- [5] 西浦 博, 稲葉 寿「感染症流行の予測:感染症数理モデルにおける定量的課題」  
[西浦・稲葉 *統計数理* 54:461-480 (2006)]  
↑まさにこの話を解説した日本語の総説(解説論文)。発表年に注目!

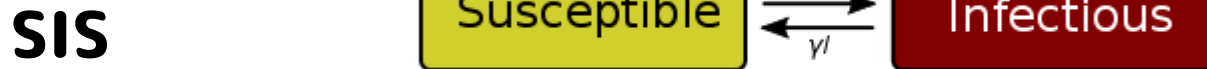
# 感染症のSIRモデルとその派生

感染の伝搬を記述する数理モデルにはいろいろな種類がある



- ✓ 感染する可能性がある人が、感染した人と接触すると、感染する。
- ✓ 感染した人はしばらくしたら、回復する。
- ✓ 回復した人は免疫を獲得して、二度と感染しない。

基本的に一方通行



- ✓ 感染する可能性がある人が、感染した人と接触すると、感染する。
- ✓ 感染した人はしばらくしたら回復するが、また再感染できる。

両側通行

(普通の風邪やインフルエンザなど)



- ✓ 感染はしているけれども、まだ症状がでていない人がいる(潜伏期)。
- ✓ このモデルでは、Exposedの人は感染を引き起こさない。

潜伏期間あり

これらのモデルを、数式(微分方程式)で表現する

他にもいろいろあるので要チェック

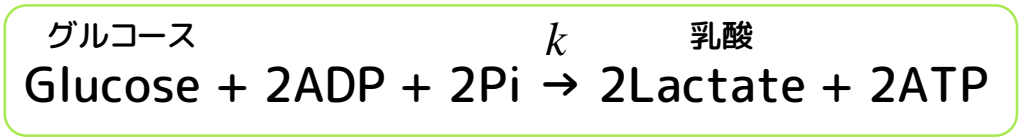


図の出典: [Wikipedia\(en\)](https://en.wikipedia.org/)



# 微分方程式の例1：解糖活性の定量

## 例1：生化学実習5 解糖活性の定量



( $k$ : 反応速度定数)

微分方程式:  $2 \frac{d[\text{Lactate}]}{dt} = k[\text{Glucose}][\text{ADP}]^2[\text{Pi}]^2$

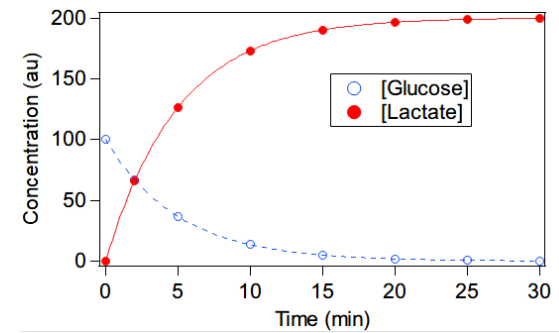
物質数の保存:  $[\text{Glucose}] + [\text{Lactate}]/2 = [C]_0$

$[C]_0 = \text{const.}$   
 $[\text{Glucose}] = [C]_0 - [\text{Lactate}]/2$

ADPとPiが潤沢にあって、反応中はほぼ一定濃度とみなせる場合は

$[\text{Glucose}] = [C]_0 e^{-k't}$   
 $[\text{Lactate}] = 2[C]_0 (1 - e^{-k't})$       と解ける。

$k' \equiv k[\text{ADP}]^2[\text{Pi}]^2/2$



この図で用いた $k'=1/15 \text{ (min}^{-1}\text{)}$ は便宜上の値。実習のデータから $k'$ を見積もろう。

[Glucose] → [S], [Lactate]/2 → [I] とラベルを置きかえると誰も回復しないSIモデルになる(常に全員が感染して終わり)。

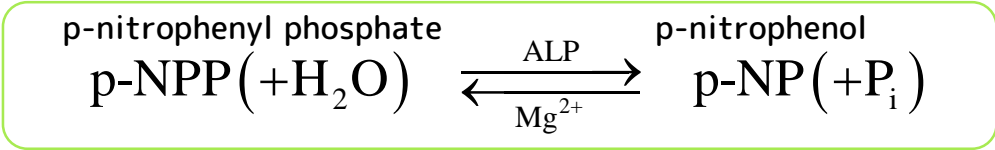
最終的に濃度が変化しなくなる状態(速度=0)を**平衡状態**と呼ぶ  
 この場合は $t \rightarrow \infty$ で $[\text{Glucose}]_{\text{eq}}=0$ ,  $[\text{Lactate}]_{\text{eq}}=2[C]_0$

感染者と接触しなくても、自動的に病気に罹って治らないモデル

数学用語ではヌルクラインなどと呼ぶ

# 微分方程式の例2: 酵素反応速度論

例2: 生化学実習6 酵素反応速度論 アルカリフォスファターゼ(ALP)による酵素反応



( $k^+$ : 生成速度)  
( $k^-$ : 分解速度)

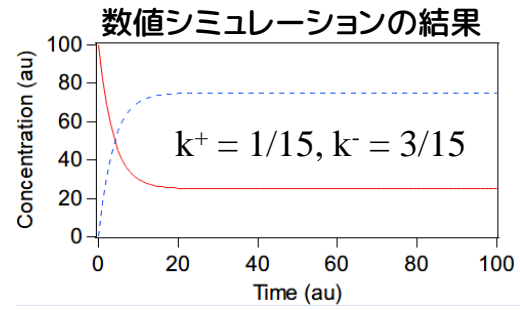
H<sub>2</sub>OとPiが潤沢にあって反応中はほぼ一定濃度だとして無視すると

微分方程式:

$$\frac{d[\text{p-NP}]}{dt} = k^+[\text{p-NPP}] - k^-[\text{p-NP}]$$

$$\frac{d[\text{p-NPP}]}{dt} = k^-[\text{p-NP}] - k^+[\text{p-NPP}]$$

物質数の保存:  $[\text{p-NPP}] + [\text{p-NP}] = [C]_0 \quad [C]_0 = \text{const.}$



$$[\text{p-NPP}] = \frac{k^- + k^+ e^{-(k^+ - k^-)t}}{k^+ + k^-} [C]_0$$

$$[\text{p-NP}] = \frac{k^+ (1 - e^{-(k^+ - k^-)t})}{k^+ + k^-} [C]_0 \quad \text{と解ける。}$$

平衡状態では

$$[\text{p-NPP}]_{eq} = \frac{k^-}{k^+ + k^-} [C]_0$$

$$[\text{p-NP}]_{eq} = \frac{k^+}{k^+ + k^-} [C]_0$$

平衡定数K:

$$K = \frac{[\text{p-NP}]_{eq}}{[\text{p-NPP}]_{eq}} = \frac{k^+}{k^-}$$

(再感染と回復を繰り返すSISモデルと等価)

最終的に濃度が変化しなくなる状態(速度=0)を平衡状態と呼ぶ

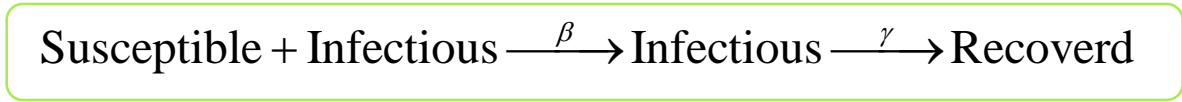
感染者と接触しなくても、自動的に病気に罹って治るモデル

数学用語ではヌルクラインなどと呼ぶ

# 感染の基本モデル：SIRモデル



反応速度論風に書くと、



微分方程式

$$\begin{cases} \frac{d[S]}{dt} = -\beta[I][S] \\ \frac{d[I]}{dt} = \beta[I][S] - \gamma[I] \\ \frac{d[R]}{dt} = \gamma[I] \end{cases}$$

ここで、

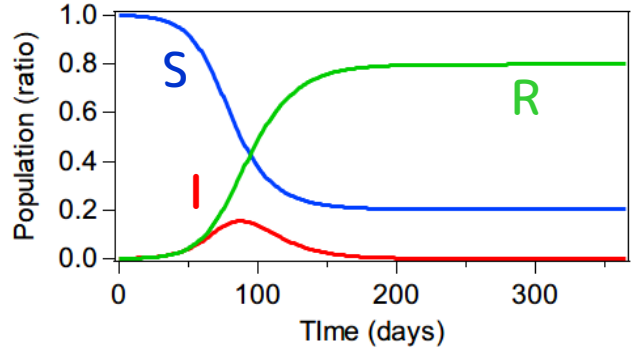
$\beta$ : 感染力の強さ  
 $\gamma$ : 治るまでの速度 (時間の逆数)

全人口は保存:  $S(t) + I(t) + R(t) = N \quad (const.)$   
 $([S] + [I] + [R] = [N] = 1)$

[·]は、比率で定義してある (=無次元化)

$$[S] \equiv S / N$$

数値シミュレーションの結果 (エピカーブ・流行曲線)



$\beta = 0.154, \gamma = 0.077$   
 $[S(0)] = 0.999, [I(0)] = 0.001, [R(0)] = 0$

# 基本再生産数 $R_0$

(SIRモデルの場合)



微分方程式:  $\frac{d[S]}{dt} = -\beta[I][S] \dots (1)$   $\frac{d[I]}{dt} = \beta[I][S] - \gamma[I] \dots (2)$   $\frac{d[R]}{dt} = \gamma[I] \dots (3)$

非線形の微分方程式は、一般には解析的に解けない(ただし、SIRモデルに関してはたまたま解ける)

感染初期の  $S \approx N$  を仮定すると、2つ目の式は簡単に解けて(積分できて)、

(2)  $\xrightarrow{\text{線形化}} \frac{d[I]}{dt} = (\beta[N] - \gamma)[I] \xrightarrow{\text{積分}} I(t) = I(0) \exp\left(\gamma\left(\frac{[N]\beta}{\gamma} - 1\right)t\right) = I(0) \exp(\gamma(R_0 - 1)t)$

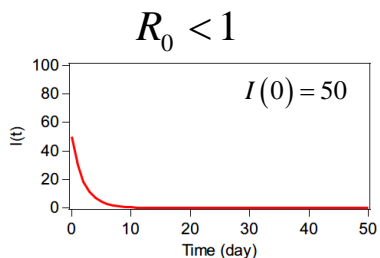
ただし、 $R_0 \equiv [N]\beta/\gamma$  とおいた。  $R_0$  を、**基本再生産数(basic reproduction number)**と呼ぶ

$[N] = N/N = 1$

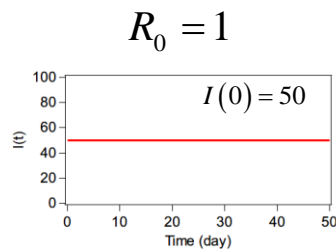
(1人の感染者当たりが生産する2次感染者数)

R nought と発音する

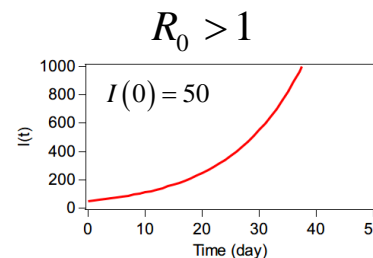
感染者数



急激に減る  
(流行しない)



増えない  
(累計の感染者は線形に増える)



指数関数的に増える  
(感染爆発)

# 実効再生産数 $R_e$

(単に  $R$  や  $R_t$  を使うことが多いが、モデルの  $R$  と紛らわしいので変えた)

(SIRモデルの場合)



微分方程式:  $\frac{d[S]}{dt} = -\beta[I][S]$      $\frac{d[I]}{dt} = \beta[I][S] - \gamma[I]$      $\frac{d[R]}{dt} = \gamma[I]$

非線形の微分方程式は、一般には解析的に解けない(ただし、SIRモデルに関してはたまたま解ける)

感染初期をすぎると、 $S$  は  $\approx N$  から徐々に減っていくため、実効的な再生産数も減少していく。

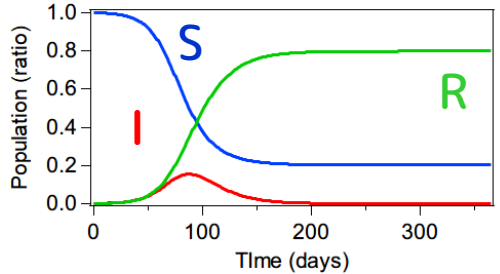
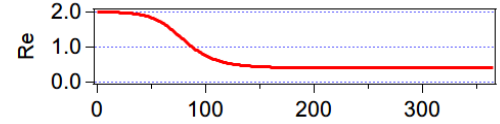
(感染できる人と感染者の会合う頻度が減れば、新規の感染者は増えにくくなる)

$$\frac{d[I]}{dt} = \beta[I][S] - \gamma[I] \quad \rightarrow \quad \frac{d[I]}{dt} = (R_0[S] - 1)\gamma[I]$$

ここで実効再生算数  $R_e$  を、

$$R_e \equiv R_0[S] = R_0 S / N \quad \text{と定義する。}$$

$R_e$  が 1 以下になれば、流行が収まるということがわかる。



$\beta = 0.154, \gamma = 0.077$   
 $[S(0)]=0.999, [I(0)]=0.001, [R(0)]=0$

$$[S] \equiv S / N \quad R_0 \equiv N \beta / \gamma$$

※最終的に全人口の約8割が感染して、集団免疫を獲得していることに注意

# SEIRモデル(潜伏期間あり)



- ✓ 感染はしているけれども、まだ他人に感染させない人がいる(≠潜伏期)。
- ✓ このモデルでは、Exposedの人は感染を引き起こさない。

微分方程式

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

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N} - \delta E(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \delta E(t) - \nu I(t)$$

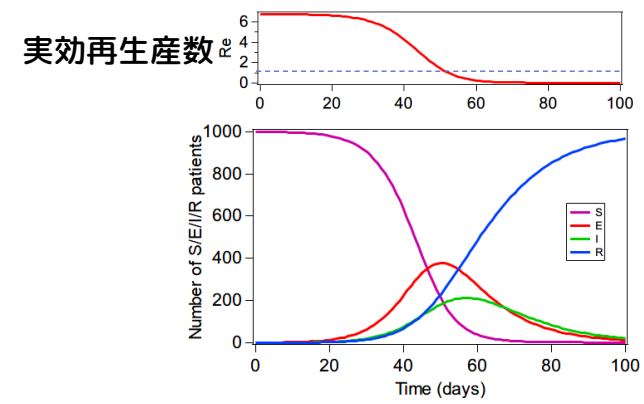
$$\frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t)$$

保存則

$$S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$$

ここで、

- $\beta$ : 感染力の強さ ↓発症ではなく、感染までの
- $\delta$ : 感染可能までの日数(潜伏期間の逆数)
- $\nu$ : 回復までの速度(時間の逆数)
- ※隔離される場合(Removed)も含む



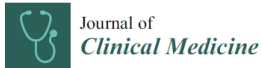
Worst case:  $\beta=0.845, \delta=1/12, \nu=1/8, R_0=6.76$

50日後に8割が感染して、2割しか治ってない。  
(決定論的モデル)

※岩田論文に合わせて、方程式を無次元化していないのでNが出てくる  
また、 $\gamma \rightarrow \nu$ と表記変更してある。 [Iwata J. Clinical Medicine 2020]



# 論文② 岩田健太郎先生



Article

**A Simulation on Potential Secondary Spread of Novel Coronavirus in an Exported Country Using a Stochastic Epidemic SEIR Model**

Kentaro Iwata<sup>1,\*</sup> and Chisato Miyakoshi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Division of Infectious Diseases, Kobe University Hospital, Kobe 650-0017, Japan  
<sup>2</sup> Department of Research Support, Center for Clinical Research and Innovation, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe 650-0047, Japan; miyakoshi@wisdomsprout.com  
 \* Correspondence: kentaroiwata1969@gmail.com; Tel.: +81-78-382-6296

Received: 16 February 2020; Accepted: 19 March 2020; Published: 30 March 2020



[Iwata *J. Clinical Medicine* 2020]

- ✓ かなり初期のほとんどデータがない段階で、シミュレーションによる未来予測をしている
- ✓ パラメータに幅をもたせた確率的なSEIRモデルを採用
- ✓  $5 \times 3 \times 3 = 45$ 個のシナリオを用意して2次的なアウトブレイクの可能性とリスクを議論

## 考えながら読もう

- シミュレーションは、どこまでが仮定(仮説)で、なにが事実に基づいているか?
- 不確定な部分を踏まえつつも、この論文が主張できた点(新しく示したこと)はなにか?
- 論文は2月16日が初稿で、3月4日に改定が加えられている。
  - ✓ 現在(2020年5月初頭)の状況にいちばん近いシナリオはどれか?
  - ✓ 現在の状況をどこまで予言できているか?
  - ✓ 現在の状況下で明らかに間違っている点や改変すべき点はあるか?
- SEIRモデルを実際のCovid-19により近づけるにはどのような拡張が必要か?
- 「8割削減」の(SEIRモデル上での)意味するところはなにか?

<https://twitter.com/ClusterJapan/status/1247463049662889985>

# さらなる課題

## ① もっと難しい論文を読む

Science

REPORTS

Cite as: Kissler *et al.*, *Science*  
10.1126/science.abb5793 (2020).

### Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period

Stephen M. Kissler<sup>1\*</sup>, Christine Tedijanto<sup>2\*</sup>, Edward Goldstein<sup>2</sup>, Yonatan H. Grad<sup>1†‡</sup>, Marc Lipsitch<sup>2†‡</sup>

<https://doi.org/10.1126/science.abb5793>

SEIRS(SEIR+回復しても再感染の可能性がある)モデルを使った理論予測。  
2022年までは長期的または間欠的な社会的距離の維持が必要で、  
一度消失しても2024年までに再燃する可能性があるから注視しとけという結論。

## ② S(E)IRモデルを自分でプログラムして動かす

- (確率的じゃないモデルなら)Rなどの統計パッケージ(Rは無料\*)を使うと超簡単にできる。
  - ✓ ググればほぼそのままコピーするだけのコードが出てくる。
- 微分方程式を数値的に解くプログラムを0から書くのもたいして難しくはない。
  - ✓ 物理学科だと1,2年生時に実習で必ずやる。
  - ✓ オイラー法・ルンゲクッタ法など。

\*私は、Igor Proという有料のグラフソフトを使いました。

※課題はやるきがある人だけが勝手にやればいいので、提出とかしなくていいです

# SEIRモデル+(Eの期間も感染可)



## 微分方程式

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

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N} - \delta E(t) + \beta \frac{S(t)E(t)}{N}$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \delta E(t) - \nu I(t)$$

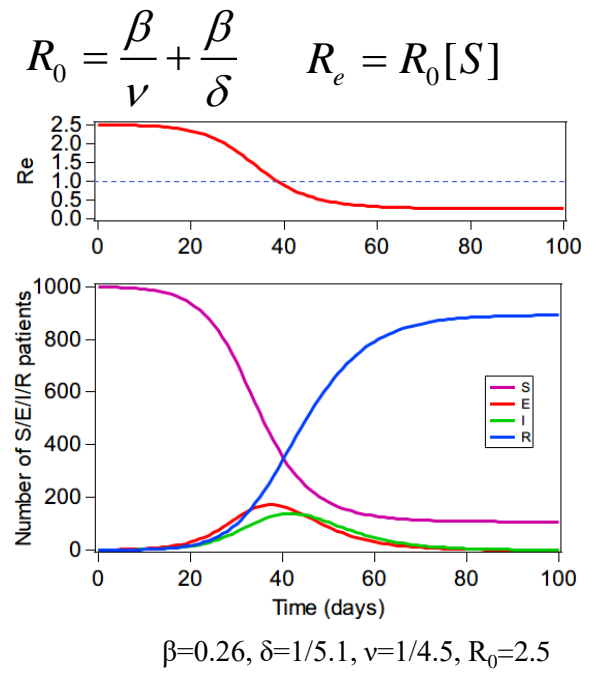
$$\frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t)$$

ここで、

↓

実はSIRモデルと同じ

$\beta$ : 感染力の強さ ( $R_0=2.5$ から逆算)  
 $\delta$ : 1/発病までの日数 (5.1日)  
 $\nu$ : 1/隔離までの日数 (37.5度が4日+半日)



保存則       $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$

Exposedの人も感染を引き起こすモデル

# Social distancing (8割削減)

$$S(t) \longrightarrow (1-q)S(t)$$

割合qの人が、接触を避けるようにする。

(もともとはワクチンの接種率などで使われてきたパラメータ)

微分方程式

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{(1-q)S(t)I(t)}{N}$$

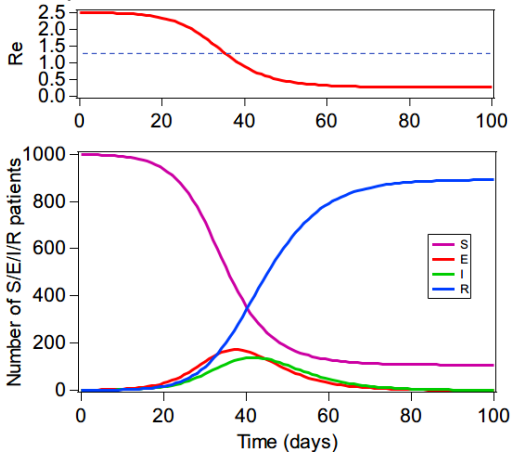
$$\frac{dI(t)}{dt} = \delta E(t) - \nu I(t)$$

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

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta \frac{(1-q)S(t)I(t)}{N} - \delta E(t)$$

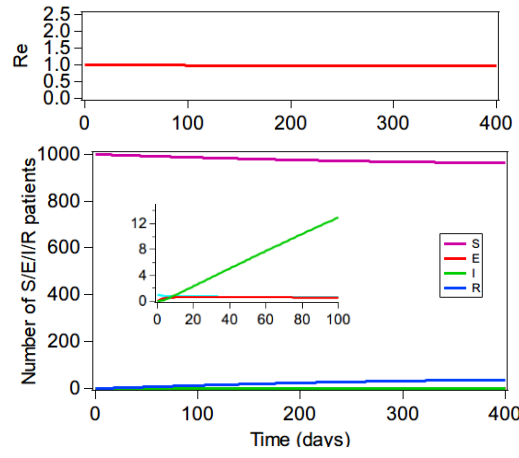
$\beta=0.26, \delta=1/5.1, \nu=1/4.5$   
 $R_0=2.5, N=1000$

q=0 (行動制限なし)



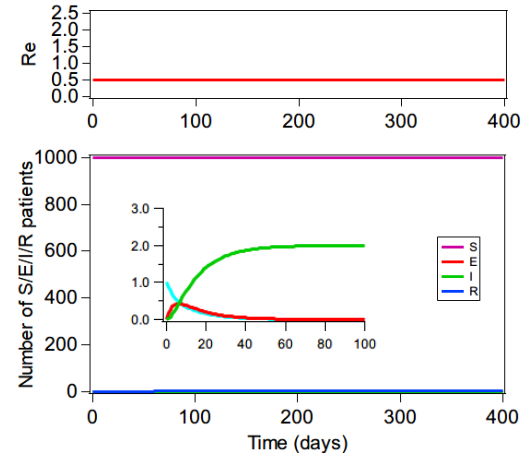
感染爆発して約9割の人が感染する

q=0.6 (6割削減)



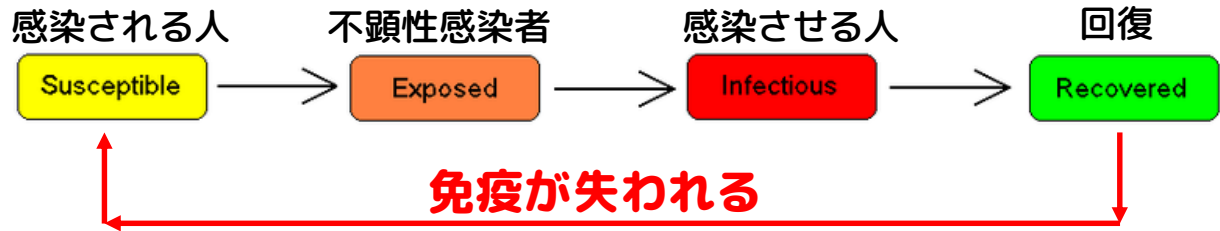
爆発はしないが、新規感染者は減らず、累計感染者は線形に増える(Re~1)。

q=0.8 (8割削減)



速やかに収束(合計二人感染)。(R0~0.5)

# SEIRS モデル(再感染する)



微分方程式

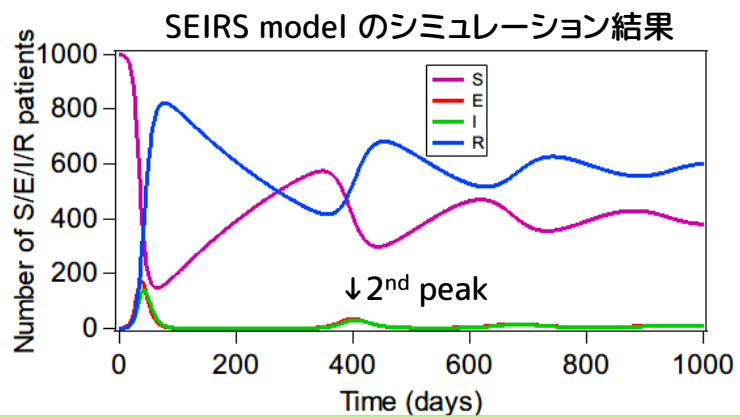
$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{(1-q)S(t)I(t)}{N} + \alpha R(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta \frac{(1-q)S(t)I(t)}{N} - \delta E(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \delta E(t) - \nu I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \nu I(t) - \alpha R(t)$$

$\alpha = 1/365$ の場合  
(平均1年で免疫が消える)



フィードバックループがあると、微分方程式の解は振動する

Science

REPORTS

Cite as: Kissler et al., *Science*  
10.1126/science.abb5793 (2020).

## Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period

Stephen M. Kissler<sup>1\*</sup>, Christine Tedijanto<sup>2\*</sup>, Edward Goldstein<sup>3</sup>, Yonatan H. Grad<sup>4†</sup>, Marc Lipsitch<sup>1†</sup>

<https://doi.org/10.1126/science.abb5793>

- SEIRS(SEIR+回復しても再感染の可能性)モデルを使った理論予測。
- 2022年までは長期的または間欠的な社会的距離の維持が必要で
- 一度消失しても2024年までに再燃する可能性があるから注視しとけという結論。
- 左の拡張型岩田モデルとは細かい点が違うので注意。

[Kissler *Science* 2020]

(qを時間の関数にしても振動する)