

A Mathematical Model on the Efficiency of Regional Lockdown in Epidemic Dynamics

感染症伝染ダイナミクスにおける局所的ロックダウンの効果に関する数理モデル

Zhiqiong FU
東北大学大学院情報科学研究科 情報基礎科学専攻

1 Introduction

Lockdown is a strategy to prevent the spread of a transmissible disease in a community. Especially in countries and regions with poor medical infrastructure and low emergency response capacity, the lockdown will give the government and decision-makers sufficient time to make plans to control the epidemic (Lytras and Tsiodras, 2021). Although such a strict restriction has played an important role in suppressing the disease transmission among a community, economic development must tend to face with great challenges, as seen in the COVID-19 pandemic (Nicola et al., 2020). Furthermore, Ganesan et al. (2021) mentioned that the prolonged lockdown may cause some problems in the physical and mental health. In this work, we consider a simple mathematical model to theoretically discuss the efficiency of the lockdown, for which we introduce some different types with respect to which social activity is restricted by it. The efficiency is compared according to the endemic size, that is, the number of infective individuals at the endemic equilibrium.

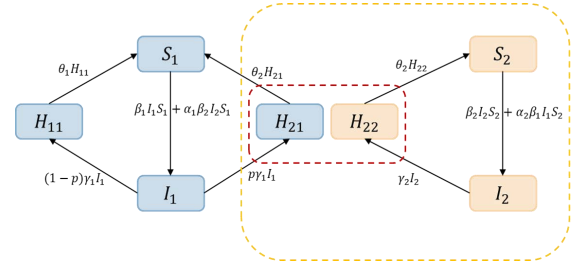
2 Assumptions

- The disease is not fatal;
- The community is composed of the regional area (area 1) and the central area (area 2) with different qualities of the medical treatment for the disease;
- Susceptible individuals of one area can temporarily visit to the other area;
- Some infective individuals of the regional area (area 1) can get the medical treatment at the central area (area 2), for example, transported by ambulance;
- Recovered individual becomes susceptible again;
- The population size is constant in each area according to the epidemic dynamics.

3 Mathematical model

- Susceptibles (S_i): healthy individuals in area i who can be infected.

- Infectives (I_i): individuals in area i who have been infected and are able to transmit the disease.
- H_{ij} : individuals belonging to area j who are infective and under the medical treatment in area i .
- N_i : the population size in area i .



$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= -\beta_1 I_1 S_1 - \alpha_1 \beta_2 I_2 S_1 + \theta_1 H_{11} + \theta_2 H_{21}; \\ \frac{dI_1}{dt} &= \beta_1 I_1 S_1 + \alpha_1 \beta_2 I_2 S_1 - \gamma_1 I_1; \\ \frac{dH_{11}}{dt} &= (1-p)\gamma_1 I_1 - \theta_1 H_{11}; \\ \frac{dH_{21}}{dt} &= p\gamma_1 I_1 - \theta_2 H_{21}; \\ \frac{dS_2}{dt} &= -\beta_2 I_2 S_2 - \alpha_2 \beta_1 I_1 S_2 + \theta_2 H_{22}; \\ \frac{dI_2}{dt} &= \beta_2 I_2 S_2 + \alpha_2 \beta_1 I_1 S_2 - \gamma_2 I_2; \\ \frac{dH_{22}}{dt} &= \gamma_2 I_2 - \theta_2 H_{22}, \end{aligned}$$

where β_i is the infection coefficient in area i , which represents the effective infectivity of the transmissible disease. $\alpha_i \beta_j$ is the infection coefficient during the temporary visit to area j , which is smaller than β_j ($0 < \alpha_i < 1$). γ_i is the treatment rate of the infective in area i , and θ_i is the recovery rate by the medical treatment in area i . p is the proportion of infectives belonging to the regional area, who get the medical treatment in the central area ($0 \leq p \leq 1$). From the assumption, it holds that $S_1 + I_1 + H_{11} + H_{21} = N_1$, $S_2 + I_2 + H_{22} = N_2$ for any time t with positive constants N_1 and N_2 .

With the frequencies $\phi_i = S_i/N_i$, $\psi_i = I_i/N_i$, $\zeta_{ij} = H_{ij}/N_j$, the area-specified basic reproduction numbers $\mathcal{R}_0^r = \beta_1 N_1/\gamma_1$ for the regional area and $\mathcal{R}_0^c = \beta_2 N_2/\gamma_2$ for the central area, we can transform the original system to

$$\begin{aligned}\frac{d\phi_1}{dt} &= -\mathcal{R}_0^r \gamma_1 \psi_1 \phi_1 - \mathcal{R}_0^c \gamma_2 \alpha_1 \psi_2 \phi_1 + \theta_1 \zeta_{11} + \theta_2 \zeta_{21}; \\ \frac{d\psi_1}{dt} &= \mathcal{R}_0^r \gamma_1 \psi_1 \phi_1 + \mathcal{R}_0^c \gamma_2 \alpha_1 \psi_2 \phi_1 - \gamma_1 \psi_1; \\ \frac{d\zeta_{11}}{dt} &= (1-p)\gamma_1 \psi_1 - \theta_1 \zeta_{11}; \\ \frac{d\zeta_{21}}{dt} &= p\gamma_1 \psi_1 - \theta_2 \zeta_{21}; \\ \frac{d\phi_2}{dt} &= -\mathcal{R}_0^c \gamma_2 \psi_2 \phi_2 - \mathcal{R}_0^r \gamma_1 \alpha_2 \psi_1 \phi_2 + \theta_2 \zeta_{22}; \\ \frac{d\psi_2}{dt} &= \mathcal{R}_0^c \gamma_2 \psi_2 \phi_2 + \mathcal{R}_0^r \gamma_1 \alpha_2 \psi_1 \phi_2 - \gamma_2 \psi_2; \\ \frac{d\zeta_{22}}{dt} &= \gamma_2 \psi_2 - \theta_2 \zeta_{22},\end{aligned}$$

where $\phi_1 + \psi_1 + \zeta_{11} + \zeta_{21} = 1$, and $\phi_2 + \psi_2 + \zeta_{22} = 1$.

4 Different types of lockdown

	α_1	α_2	p
Weak lockdown type 1	0	+	+
Weak lockdown type 2	+	0	+
Strong lockdown	0	0	+
Complete lockdown	0	0	0

5 Disease-free equilibrium

Theorem 5.1. *Disease-free equilibrium $E_0(1, 0, 0, 0, 1, 0, 0)$ is unstable if one of the following conditions is satisfied:*

- (i) $\mathcal{R}_0^r \geq 1$;
- (ii) $\mathcal{R}_0^c \geq 1$;
- (iii) $\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0^r} - 1\right)\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0^c} - 1\right) < \alpha_1 \alpha_2$.

6 Endemic equilibrium

Lemma 6.1. *Endemic equilibrium $E^*(\phi_1^*, \psi_1^*, \zeta_{11}^*, \zeta_{21}^*, \phi_2^*, \psi_2^*, \zeta_{22}^*)$ uniquely exists if and only if one of the conditions (i), (ii) and (iii) in Theorem 5.1 is satisfied, independently of which type of lockdown is adopted to the community.*

Theorem 6.1. *Under the strong lockdown with $\alpha_1 = \alpha_2 = 0$ or the complete lockdown with $\alpha_1 = \alpha_2 = p = 0$, the endemic equilibrium E^* is globally asymptotically stable when it exists.*

7 Endemic size

The proportion of population size in the regional area and central area is defined by $\rho := N_1/N_2$. We define here the endemic size as the total number of infective individuals in the community at the endemic equilibrium E^* . For our model, we define it by $\Psi^* := (I_1^* + I_2^*)/(N_1 + N_2) = (\rho\psi_1^* + \psi_2^*)/(1 + \rho)$. We compare the endemic sizes under the complete, strong, and weak (type 1 and 2) lockdowns, Ψ_c^* , Ψ_s^* , Ψ_{w1}^* and Ψ_{w2}^* , and mathematically get the following result on their order in the magnitude.

$\theta_1 < \theta_2$	$\Psi_{w\bullet}^* > \Psi_s^* > \Psi_c^*$
$\theta_1 = \theta_2$	$\Psi_{w\bullet}^* > \Psi_s^* = \Psi_c^*$
$\theta_1 > \theta_2$	$\Psi_{w\bullet}^* > \Psi_s^* < \Psi_c^*$

8 Conclusion

- The strong lockdown is necessarily better than the weak lockdown.
- When the hospitalization period in the central area is longer than that in the regional area, the strong lockdown is better than the complete lockdown. Meanwhile, if the population size of the regional area is sufficiently large, the complete lockdown becomes the worst.
- When the hospitalization period in the central area is sufficiently longer than that in the regional area, the weak lockdown is better than the complete lockdown.

References

- Lytras, T. and Tsiodras, S. Lockdowns and the covid-19 pandemic: What is the endgame? *Scandinavian Journal of Public Health*, 49(1): 37–40, 2021.
- Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., and Agha, R. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (covid-19): A review. *International Journal of Surgery*, 78: 185–193, 2020.
- Ganesan, B., Al-Jumaily, A., Fong, K.N., Prasad, P., Meena, S.K., and Tong, R.K.Y. Impact of coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak quarantine, isolation, and lockdown policies on mental health and suicide. *Frontiers in Psychiatry*, 12(565190): 1–12, 2021.

修士論文

反応ネットワークの構造変化が酵素による代謝調節システムに及ぼす影響の解析

菱田温規

京都大学理学研究科

細胞内では、数千の化学反応が代謝経路やシグナル伝達経路などの複雑な化学反応ネットワークを形成しており、これらのネットワークの振る舞いが細胞機能を実現している。細胞は反応を触媒する酵素の発現量や活性を調節することで、環境に応じてネットワークの振る舞いを変化させている。反応ネットワークの構造は細胞が由来する生物種や組織によって異なり、またがん細胞は、変異によって新たな化学反応を獲得することで、正常細胞とは異なるネットワーク構造を持つことが知られている。ネットワーク構造の小さな改変は、酵素発現調節による振る舞いの制御に大きな影響を与えることが、これまでの数理研究から明らかにされてきた。一方で、それらの研究は各反応の速度関数を仮定した、細胞種特異的な解析に限られており、ネットワーク構造の変化と振る舞いの制御メカニズムの変化との間に一般的な法則が存在するか否かは明らかになっていなかった。

発表者の所属研究室では、ネットワークに含まれる反応の活性化/抑制が、定常状態における物質濃度や反応速度に与える影響を調べる数的手法、「構造感度解析」が開発されてきた。構造感度解析では、各反応の速度関数を仮定することなく、ネットワーク構造のみを用いて、酵素発現変化による反応調節が、定常状態における物質濃度に与える影響を決定する。さらに、構造感度解析を用いることで、特殊な性質を持つ部分構造、「緩衝構造」を発見することが出来る。緩衝構造は、構造内部に含まれる反応の活性化/抑制は、定常状態において構造内部の物質濃度と反応速度にのみ影響するという性質を持つ。この性質は、細胞が酵素発現調節を介して緩衝構造単位でネットワークの振る舞いを調節可能であることを意味している。実際に、エネルギー代謝に重要な TCA サイクルは、中心代謝系において緩衝構造であることや、多様なシグナル伝達に利用される MAPK シグナル伝達経路の影響範囲が緩衝構造によって説明されることが知られている。

発表者は修士課程において、新たな反応の追加というネットワーク構造の改変が、酵素発現調節による振る舞いの制御に対してどのような影響を与えるかを、緩衝構造の観点から解析した。緩衝構造は、「内部の物質を基質とする反応を全て含む（出力完全）」という条件と、「物質数 - 反応数 + サイクル数 - 保存料数 で定義される指数が 0 である」という条件で定義される。すなわち、出力完全な部分構造の指数変化を解析することで、ネットワーク構造の改変による緩衝構造の出現/消滅を全て捉えることができる。発表者は、新たな反応の追加による出力完全な部分構造の指数変化は 5 つのケースに分類され、いずれにおいても指数の変化は 1 増加する、1 減少する、または変化なしのいずれかに限定されることを発見した。さらに、指数変化がどのケースに従うかはネットワーク構造と追加する反応の情報から予測可能であることを示した。

この結果を用いて、発表者は白血病の進行によって誘導される代謝ネットワークの構造変化によって、中心代謝系における TCA サイクルの指数が変化し、TCA サイクルが緩衝構

造でなくなるため、エネルギー代謝の独立調節が不可能となることを発見した。また、多くのシグナル伝達系で利用される MAPK シグナル伝達経路の機能は、リン酸化 Erk の分解を促進する反応の追加により新たな緩衝構造が生じることで失われることが明らかになった。今回得られた、ネットワーク構造変化が振る舞いの制御に与える影響に関する一般則を用いて、今後は生物種間に存在するネットワーク構造の違いや、病気の進行にともなう反応の獲得が細胞機能に与える影響が明らかになることが期待される。

他者の利益にただ乗りする者の存在比に関する数理モデル研究

A mathematical model on the ratio of free-riders for the benefit from the workers' task

大槻 南央

Nao OTSUKI

東北大学大学院情報科学研究科 情報基礎科学専攻

Department of Computer and Mathematical Sciences, Graduate School of Information Sciences

Tohoku University

Aramaki-Aza-Aoba 6-3-09, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579

1 序

社会性昆虫であるアミメアリのコロニーは働きアリの分業で維持されている。若齢の働きアリは繁殖、養育を行い、老齢の働きアリは巣外で獲得した餌を若齢の働きアリに供給する。これらの働きアリは遺伝的に同じ系統であり、進化生物学ではこの場合、老齢の働きアリは若齢の働きアリの繁殖に協力することにより間接的に自身の遺伝子を残すことができていると考える。このような社会構造においては、若齢の働きアリによる繁殖は集団全体の利益（公共利益）を生産する行為であり、老齢の働きアリによる餌の供給は公共利益の生産に協力する行為とみなすことができる。ところが、アミメアリのコロニーには繁殖以外の仕事をほとんどしない異系統が併存する（図 1）。その異系統の個体は主系統の働きアリが供給する餌を消費し繁殖を行うが、働きアリの系統とは遺伝的に異なるため、進化生物学的にその繁殖は働きアリの利益とならない [1]。さらに、その異系統の子の養育を主系統の働きアリが担っている。つまり、異系統の個体は主系統の個体が協力して餌の供給や子の養育をする社会構造にただ乗りしながら、公共利益の生産には寄与せず自身の利益のみを得ていると考えることができる。

Dobata and Tsuji [2] は、働かないアリ系統の個体の存在が働きアリ系統の個体が形成する集団に与える影響について調べた。彼らは両系統の個体を異なる比率で混合した複数のコロニーを人為的に作製し、均一な条件のもとで 64 日間飼育した。各コロニー毎に巣内作業と巣外作業の分業個体比率を調べた結果、巣外作業をする働きアリ系統の個体の割合はコロニー中の働かないアリ系統の割合に対して増加した。また、働きアリ系統の個体の生存率や産仔数はコロニー中の働かないアリ系統の割合に対して減少した。これらの結果は、働かないアリ系統の存在が公共利益の生産量を下げ、働きアリ系統はコロニーの状況に応じて分業個体比率を変化させることによ

り、コロニーを維持していることを示している。アミメアリの社会構造は、公共利益の生産者とその生産に必要な資源を供給する労働者で構成される協力者の集団中に、公共利益を利己的に獲得するただ乗り者が併存する状況として捉えることができる。本研究では、アミメアリの社会構造を事例の一つとして、そのような集団における公共利益生産量がどのようにただ乗り者の影響を受け得るのかを理論的に考察するための数理モデルを構築し、解析結果に基づいた議論を試みた。

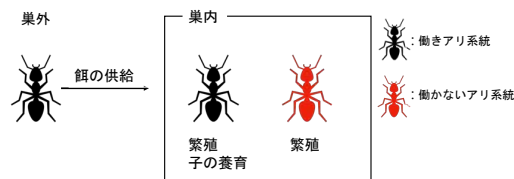


図 1: アミメアリのコロニーにおける社会構造

2 仮定

- 集団に供給される単位時間あたり資源量は労働者数に比例する。
- 単位時間におけるただ乗り者あたりの資源消費量は生産者の資源消費量よりも大きい。
- 生産者の獲得資源量と公共利益生産量の間には正の相関がある。
- 生産者あたり単位時間に生産できる公共利益量には上限がある。

3 総公共利益生産量の数理モデル

生産者あたりの獲得資源量 E 集団中の労働者数 n_w , 生産者数 n_r , ただ乗り者数 n_w の合計を N とする。労働者あたり単位時間に供給する資源量を ω とすると、供給される資源の総量 Ω は $\Omega = \omega n_w$ で与えられる。それを生産者あたり E , ただ乗り者あたり E'

で消費するならば、 $\Omega = n_r E + n_c E'$ である。仮定から、生産者あたりの資源消費量 1 に対して、ただ乗り者あたりの資源消費量を $1 + \eta (> 1)$ とすると、 $E' = (1 + \eta)E$ が成り立ち、生産者あたり単位時間に獲得できる資源量 E は次式で与えられる：

$$E = \frac{\omega n_w}{n_r + (1 + \eta)n_c}$$

生産者あたりの公共利益生産量 f 生産者が単位時間あたりに資源量 E を獲得したときの公共利益生産量 $f(E)$ を、 E に対して単調増加かつ上限値 R_0 を持つ次式で与える：

$$f(E) = \frac{R_0 E}{A + E}$$

A は生産量 f が半上限値 $R_0/2$ となる獲得資源量を表す。

生産者による総公共利益生産量 ϕ 集団中のただ乗り者比率を $q = n_c/N$ 、協力者中の労働者比率を $p = n_w/(n_w + n_r)$ とすると、単位時間あたり総公共利益生産量 $\phi(p, q)$ は、生産者あたりの公共利益生産量と生産者数の積として、次式で与えられる：

$$\begin{aligned} \phi(p, q) &= n_r f(E) \\ &= (1 - p)(1 - q)N \frac{R_0 C p(1 - q)}{1 + \eta q - p(1 - q)(1 - C)} \end{aligned}$$

ここで、 $C = \omega/A$ であり、協力者による公共利益の生産効率を表す。

4 数理モデル解析の結果

総公共利益生産量 ϕ を最大化する労働者比率 $p = p^*$ は、与えられた q に対して唯一定まる。そして、最大の総公共利益生産量 $\phi(p^*, q)$ はパラメータ C, η によらず q に対して単調減少である (図 2)。

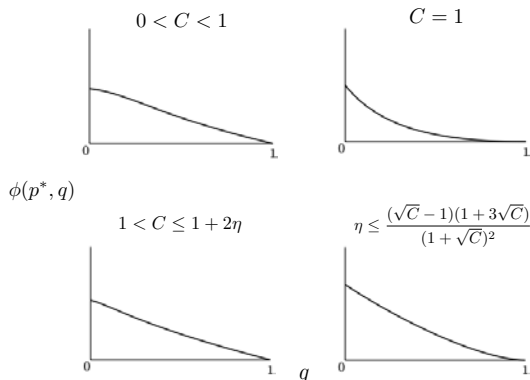


図 2: 最大の総公共利益生産量 $\phi(p^*, q)$ のただ乗り者比率 q に対する依存性。

p^* の q に対する依存性は、 $0 < C < 1$ の場合、単調減少、 $C > 1$ の場合、単調増加、 $C = 1$ の場合、 $p^* = 1/2$ である (図 3)。

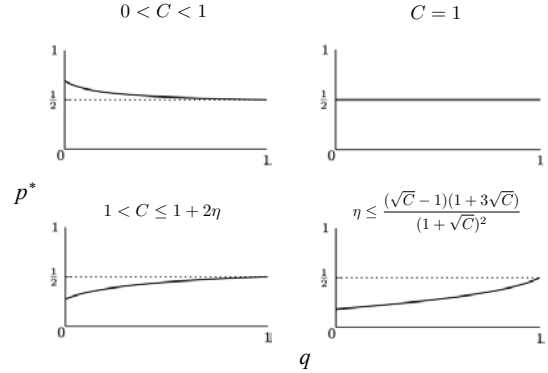


図 3: 労働者比率 p^* のただ乗り者比率 q に対する依存性。

5 まとめ

協力者中の労働者比率が総公共利益生産量を最大化する値であるとしても、ただ乗り者比率がより大きな集団では、最大総公共利益生産量はより小さくなる。また、Dobata and Tsuji [2] による実験結果では、巢外作業をする働きアリシステムの割合はコロニー中の働かないアリシステムの割合に対して増加し、図 3 における $C > 1$ の場合での解析結果と対応している。よって、彼らの実験におけるアミメアリの集団は、働きアリによる産仔効率が高い状況にあったと考え得る理論的示唆が得られた。一方で、餌獲得のし易さや気候による生理的な影響により産仔効率が低い場合には、働きアリの餌供給への分業比率が大きくなり、併存する働かないアリの比率に対して単調減少を示す可能性も示唆された。

参考文献

- [1] S. Dobata, T. Sasaki, H. Mori, E. Hasegawa, M. Shimada and K. Tsuji, 2009. Cheater genotypes in the parthenogenetic ant *Pristomyrmex punctatus*. *Proc. R. Soc. B*, **276**: 567–574.
- [2] S. Dobata and K. Tsuji, 2013. Public goods dilemma in asexual ant societies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**: 16056–16060.

Population Dynamics Model for the Effect of Isolation on Final Epidemic Size

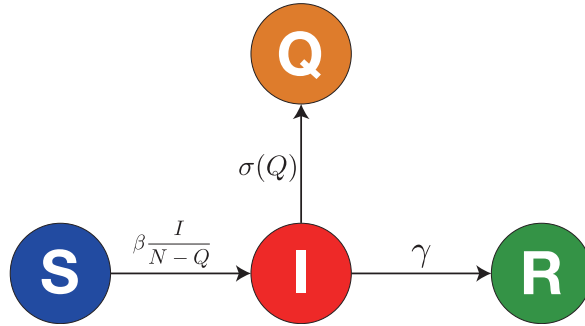
Ishfaq AHMAD

東北大学大学院情報科学研究科情報基礎科学専攻

We consider a modified SIR model with a four dimensional system of ordinary differential equations to consider the influence of a limited isolation capacity on the final epidemic size defined as the total number of individuals who experienced the disease at the end of an epidemic season. In many countries, there has been a shortage of medical resources under the outbreak of SARS-COV-2. The isolation requires a certain specific space with highly organized conditions to keep the infected individuals away from the other community members, so that there must be a certain capacity for it. With its too small capacity, the isolation strategy may break down at a finite time on the way of epidemic process.

We consider an epidemic dynamics in a season, which consists of susceptible, infective, isolated, and recovered individuals. We assume the followings for our modeling:

- The total population size of the community is constant, ignoring any demographic change with birth, death, and migration in a given epidemic season.
- Isolated individuals cannot contact any other in the community.
- Any isolated individual is not discharged in the season.
- The isolation capacity is limited. When the isolation reaches the capacity, it breaks down and becomes incapable.



Following the last assumption, the epidemic dynamics may contain two phases: isolation effective phase and isolation incapable phase. The isolation is available at the isolation effective phase, while it is ceased at the isolation incapable phase since it has reached the capacity.

With the above assumptions, we consider the following model:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta \frac{I}{N - Q} S;$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta \frac{I}{N - Q} S - \gamma I - \sigma(Q) I;$$

$$\frac{dQ}{dt} = \sigma(Q) I;$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

with

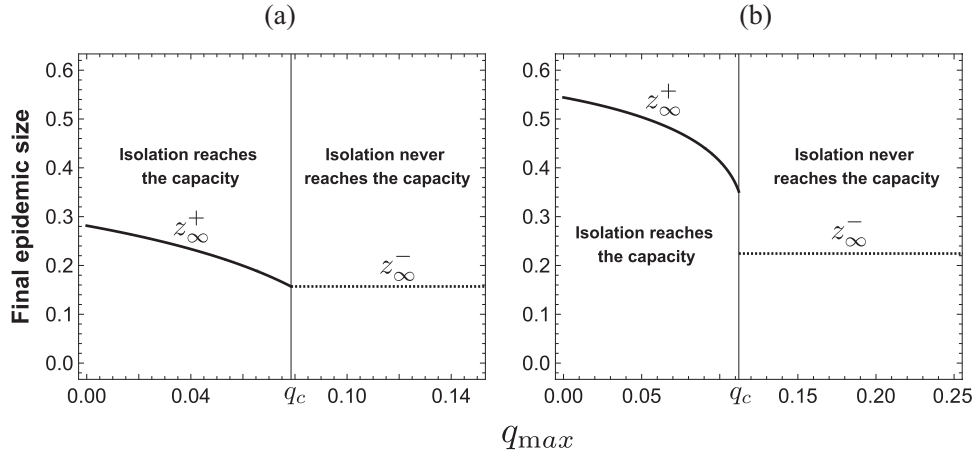


Figure 1: q_{\max} -dependence of the final epidemic size. Numerically drawn for (a) $\beta/\sigma_0 = 0.8$; (b) $\beta/\sigma_0 = 1.25$, commonly with $S_0/N = 0.9$ and $\gamma/\sigma_0 = 1$.

$$\sigma(Q) = \begin{cases} \sigma_0 & Q < Q_{\max}; \\ 0 & Q = Q_{\max} \end{cases}$$

and the initial condition $(S(0), I(0), Q(0), R(0)) = (S_0, I_0, 0, 0)$. The variables S , I , Q , and R denote the sizes of susceptible, infective, isolated, and recovered subpopulations respectively. The total population size of the community is denoted by a positive constant N , and it is satisfied that $S(t) + I(t) + Q(t) + R(t) = N$ for any $t \geq 0$. Every parameter is positive. The parameter γ denotes the recovery rate of infective individual. The disease transmission follows the frequency-dependent infection force with the infection coefficient β . Since the subpopulation size of free individuals is given by $N - Q$, the net incidence rate is given by $\beta SI/(N - Q)$. The piece-wise function $\sigma(Q)$ denotes the isolation rate of infected individual. The parameter Q_{\max} represents the capacity of isolation.

The final epidemic size for the model is defined here as the proportion of recovered and isolated individuals in the community at the end of epidemic dynamics. When the isolation never reaches the capacity in any time, the final epidemic size is determined only by the isolation effective phase and denoted by $z_{\infty}^- = q_{\infty}^- + r_{\infty}^-$, where r_{∞}^- and q_{∞}^- denote the proportions of isolated and recovered individuals at the end of epidemic dynamics. However, when the isolation reaches the capacity in a finite time due to its insufficient capacity, the final epidemic size is denoted by $z_{\infty}^+ = q_{\max} + r_{\infty}^+$, where $q_{\max} = Q_{\max}/N$, and r_{∞}^+ denote the proportion of recovered individuals at the end of epidemic dynamics.

From our analysis, we derived the equation that determines the final epidemic size respectively when the isolation never reaches the capacity at any time and when the isolation reaches the capacity in a finite time, and show that the final epidemic size is monotonically decreasing in terms of the isolation capacity when the isolation reaches the capacity in a finite time, as shown in Figure 1. Further we derived a condition that determines a critical value of the isolation capacity q_c below which the isolation reaches the capacity in a finite time in the epidemic season. In such a case, the final epidemic size necessarily becomes larger than that when the isolation capacity is beyond the critical value. We also found that the final epidemic size could have a discontinuous jump at the critical value of the isolation capacity under a condition about the epidemic dynamics, as indicated by Figure 1. In such an epidemic dynamics, the isolation capacity below the critical value causes a drastic increase in the final epidemic size, compared to that when the capacity is beyond the critical value. Such a jump in the final epidemic size does not appear under the other condition. Then the isolation capacity below the critical value could not result in much increase in the final epidemic size, so that the existence of the critical value of the isolation capacity may be little observable.

The findings from this thesis could help us to understand the policy for prevention of a transmissible disease spread, the isolation of detected infectives is one of the possible choices. Our result implies the necessity of a sufficient capacity of the isolation in order that the isolation works effective to suppress the final epidemic size.

Mathematical Study on the Social Situation-Dependent Prevalence in Epidemics

Elza Firdiani Sofia

東北大学大学院情報科学研究科 情報基礎科学専攻

1 Introduction

In this work, we are investigating the estimation of social situation by using infection probabilities in the case of disease outbreak in a certain community with members who have different level of activities. We construct and analyze a mathematical model to consider the correlation between the social activity and the infection risk in a community. In our modeling, the infection risk is indexed by the expected number of new cases. We take into account the activity level and the sphere where the activity takes place, according to the type of social interaction held.

2 Assumptions

Let us assume a community which is composed with two classes based on their activity level in daily life: less-active and active. The less-active class do not spend a significant portion of their day outside their residential area, while the active class members partake their activities both in the residential area and public places out of their residential area.

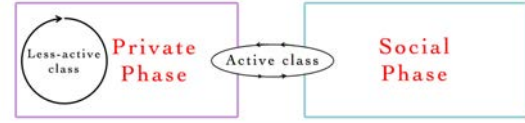
We here assume only two different phases about the activity sphere: private and social phases. Private phase is the activity sphere mainly in the residential area with limited interactions with the family members, neighbors, and house staffs. At the social phase, the interactions are with arbitrary members of the community in the public sphere which may include but not limited to work, school, shops, public transportations, etc.

The less-active class members have activities at only at the private phase, and the active class members have those at both the private and social phases. At the private phase, the epidemiological contact between members of two classes is possible. In contrast, the epidemiological contact at the social phase happens only between members of the active class.

The likelihood of infection is assumed to be

different according to the interaction that takes place at each phase, contributed by both the active and less-active classes at the private phase and solely by the active class at the social phase.

3 Modeling



The active class and less active class and their activity sphere.

Expected number of new cases for each class

$$E_l(\alpha, q) = \beta_p(1 - q)N;$$

$$E_a(\alpha, q) = \left[1 - \{1 - (1 - \alpha)\beta_p\}(1 - \alpha\beta_s)\right]qN.$$

E_l : expected number of new cases in less-active class

E_a : expected number of new cases in active class

β_p : infection probability at the private phase

β_s : infection probability at the social phase

q : ratio of active class in the population $0 \leq q \leq 1$

N : total number of individuals in the population

qN : number of individuals belonging to the active class

$(1 - q)N$: number of individuals belonging to the less-active class

α : proportion of time spent at the social phase by the members of the active class ($0 \leq \alpha \leq 1$)

Total expected number of new cases

$$E(\alpha, q) = E_l(\alpha, q) + E_a(\alpha, q)$$

Probability of infection at the private and social phase

$$\beta_p = \beta_p(\alpha, q, N) = \sigma_p\{(1 - q)N + (1 - \alpha)qN\};$$

$$\beta_s = \beta_s(\alpha, q, N) = \sigma_s\alpha qN$$

σ_p : infection coefficients at the private phase

σ_s : infection coefficients at the social phase

4 Analytical result

Dependence of the infection risk on the class size

Theorem 1 *The expected number E is monotonically decreasing in terms of $q \in (0, 1)$ if and only if $\alpha \leq \alpha_c$, where α_c is given by the unique root of the cubic equation*

$$-3\alpha^3 + 5\alpha^2 + 2A\alpha - \frac{2}{\sigma_s N} = 0$$

for $\alpha \in (0, 1)$, where

$$A := \frac{1}{\sigma_s N} + \frac{1}{\sigma_p N} - 1.$$

Otherwise, when $\alpha > \alpha_c$, E has a unique extremal minimum at $q = q^* \in (0, 1)$ where q^* is given by

$$q^* = \begin{cases} \frac{1}{3(1-\alpha)\alpha} \left\{ -(A+\alpha) + \sqrt{(A+\alpha)^2 + \frac{6(1-\alpha)}{\sigma_s N}} \right\} & \text{for } \alpha \in (\alpha_c, 1); \\ \frac{1/(\sigma_s N)}{1/(\sigma_s N) + 1/(\sigma_p N)} & \text{for } \alpha = 1. \end{cases} \quad (1)$$

Dependence of the infection risk on the activity

Theorem 2 *The expected number of new cases E is monotonically decreasing in terms of $\alpha \in (0, 1)$ if and only if $q \leq q_c$, where q_c is defined by*

$$q_c := \frac{3}{2} + A - \sqrt{\left(\frac{3}{2} + A\right)^2 - \frac{2}{\sigma_s N}}. \quad (2)$$

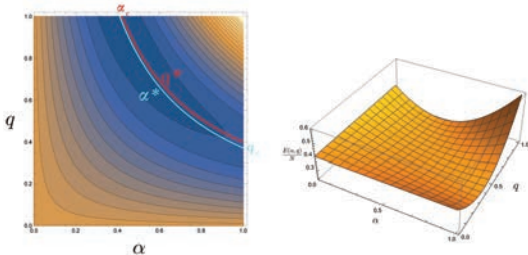
Otherwise, when $q > q_c$, E has a unique extremal minimum at $\alpha = \alpha^*$ which is the unique root of

$$-4\alpha^3 + 3\left(1 + \frac{1}{q}\right)\alpha^2 + \frac{2A}{q}\alpha - \frac{2}{\sigma_s N q^2} = 0 \quad (3)$$

for $\alpha \in (0, 1)$.

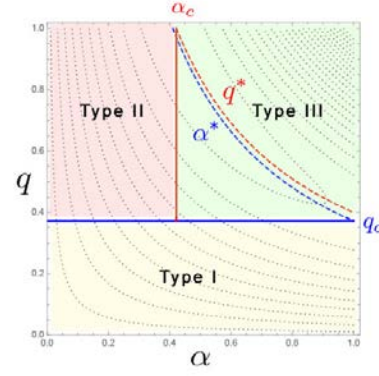
Corollary 1 *The expected number of new cases E cannot become minimum for $\alpha = 0$ or $q = 0$.*

Corollary 2 *The expected number of new cases E becomes minimum for $\alpha = 1$ when $q \leq q_c$, while it becomes minimum for $q = 1$ when $\alpha \leq \alpha_c$.*



Numerically obtained (α, q) -dependence of $E(\alpha, q)$ with $\sigma_s N = 0.6$, $\sigma_p N = 0.4$, $q_c = 0.372$, and $\alpha_c = 0.42152$. Contour map (left) and 3-dimensional graph (right).

5 Management of infection risk



Classification of the social structure indexed by (α, q) . Numerically drawn with parameter values, same with those for the previous numerical map and graph.

As every community is characterized by its own α and q , we could classify communities according to the restriction on the management of infection risk into three types: Type I community for $q \leq q_c$, Type II for $q > q_c$ and $\alpha \leq \alpha_c$, Type III for $q > q_c$ and $\alpha > \alpha_c$.

- Type I community: the expected number of new cases becomes smaller as the proportion of the social phase gets larger.
- Type II community has a relatively large active class with a sufficiently small proportion of the social phase.
- Type III has a specific proportion of the social phase to minimize the infection risk

6 Conclusion

- There is a dependence of the infection risk for the community upon the community structure and activity.
- Sufficiently large active class requires a certain duration at the social phase to minimize the infection risk, while longer duration at the social phase reduces the infection risk for a community with sufficiently small active class.
- When the active class has a sufficiently long social phase, there is a certain size of active class to minimize the infection risk.

博士論文

Disentangling the relative role of nonpharmaceutical interventions and climate variability in driving transmission dynamics of respiratory virus infection in Japan (呼吸器ウイルス感染症の伝搬動態を駆動する環境及び行動因子の解明)

我妻 奎太

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 国際保健学分野

Keita WAGATSUMA

Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

論文要旨

1. 初稿

感染症の伝搬動態を駆動する外的要因を明示的に識別し、因果推論並びに確率的予測を行う洗練された数理統計モデルの定式化は、医学研究において極めて肝要であり、公衆衛生政策の策定に期する重要な基礎的証拠となり得る。歴史的には、理論疫学の枠組みで感染症の流行ダイナミクスを評価する取り組みが主流であるが、時空間階層モデルや時系列回帰モデルに代表される環境疫学の数理的理論を疾病動態の定式化へ応用を試みた研究は極めて稀である。この様な手法は、感染症の駆動因子の極端現象が、流行時期や強度に影響を与える時間枠について重要な示唆を与える事が出来る。本研究では、感染症疫学と環境疫学の双方の手法を融合し、日本で疾病負荷の高い呼吸器ウイルス感染症(新型コロナウイルス、インフルエンザ、RS ウイルス)に焦点を当て、伝搬動態を規定する環境及び行動因子の解明を目指した。

2. 新型コロナウイルス感染症流行前後のインフルエンザ及び RS ウイルスの疫学

新型コロナウイルスの世界的パンデミックの制御を目的とした、ソーシャルディスタンス、ロックダウン、マスクの使用などの非医薬品的介入(NPIs)は、インフルエンザや RS ウイルスなどの他の呼吸器ウイルス感染症の伝播動態に間接的に影響を与える可能性が指摘されている。本研究では、新型コロナウイルス流行初年度である2020年に、インフルエンザ及び RS ウイルスの発生率が過去6年間の平均値と比較して、それぞれ約81.0%及び約61.0%の大幅な減少を示した事を、サーベイランスデータを活用することで実証した。更に、時系列統計モデルを用いた解析により、これらの症例数の減少が、手指衛生活動の増加や国内外の渡航客数の減少と強固に関連していた事が客観的に明らかになった。

3. 新型コロナウイルス感染症と非医薬品的介入及び気候変動との複雑な非線形遅延関連構造

新型コロナウイルス感染症の伝播動態に非医薬品的介入や気候変動などの外的要因の確率変動が寄与しているという重要な疫学的証拠が蓄積されつつある。本研究では、日本における約2年間のパンデミックにおける、室外気温、人移動パターン、実効再生産数の間の複雑な非線形遅延構造の関連性を定量的に特定した。解析の過程では、その他の気象的要因(湿度、降水量、風速など)、個人防護行動(マスク着用や手洗いなど)の遵守によるリスク認知、特定の NPIs の実施(緊急事態宣言など)、懸念される新しい変異株(オミクロン株など)の出現、最終的にはワクチン接種キャンペーンの変化もモデルに取り入れた。モデル解析の結果、21日間の遅延構造を加味した気温と人移動パターンの確率分布の1-99%の変化が、それぞれ約14.0%及び約26.0%の実効再生産数の確率変動に寄与していることが明らかになった。流行ダイナミクスのメカニズムにおける環境及び行動因子の相対的役割を評価する事で、既存の研究の結論を統合的に特徴付け、感染における不均一性の形成に関与する追加の時間依存性メカニズムについての示唆を与える事が出来る。

4. 結語

本稿では、日本で代表的な呼吸器ウイルス感染症の動態機構の相互作用を、感染症疫学と環境疫学の手法を併用し、数理統計モデル解析によって評価を行った。この様に、従属性を持つ感染症データの複雑現象を解明するための柔軟な定式化を実装し、構造的な振る舞いを見抜くことが出来れば、より根源的な疾病動態の原因を因果的に把握することが可能になる。筆者は、観察される非線形及び多遅延な曝露構造を同時系で加味できる枠内で、小領域なマクロ依存構造、ランダムウォーク、ベイズ推論、機械学習などの概念を統一的に考慮可能な時空間階層モデルが、早期警報システムの構築に重要であると考えている。今後の医学の学際的な研究により、未発展な感染症疫学分野の融合的解析手法と基礎理論の確立が今後の主要な目標と捉えられる。

5. 参考文献

- **Wagatsuma K**, Koolhof IS, Saito R. The Relative Roles of Ambient Temperature and Mobility Patterns in Shaping the Transmission Heterogeneity of SARS-CoV-2 in Japan. *Viruses*. 2022 Oct 11;14(10):2232. doi: 10.3390/v14102232.
- **Wagatsuma K**, Koolhof IS, Shobugawa Y, Saito R. Decreased human respiratory syncytial virus activity during the COVID-19 pandemic in Japan: an ecological time-series analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 3;21(1):734. doi: 10.1186/s12879-021-06461-5.
- **Wagatsuma K**, Koolhof IS, Saito R. Was the Reduction in Seasonal Influenza Transmission during 2020 Attributable to Non-Pharmaceutical Interventions to Contain Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan? *Viruses*. 2022 Jun 28;14(7):1417. doi: 10.3390/v14071417.
- **Wagatsuma K**, Phyu WW, Osada H, Tang JW, Saito R. Geographic Correlation between the Number of COVID-19 Cases and the Number of Overseas Travelers in Japan, Jan-Feb, 2020. *Jpn J Infect Dis*. 2021 Mar 24;74(2):157-160. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.471.
- **Wagatsuma K**, Yoshioka S, Yamazaki S, Sato R, Phyu WW, Chon I, Takahashi Y, Watanabe H, Saito R. Assessing the Pre-Vaccination Anti-SARS-CoV-2 IgG Seroprevalence among Residents and Staff in Nursing Home in Niigata, Japan, November 2020. *Viruses*. 2022 Nov 21;14(11):2581. doi: 10.3390/v14112581.
- **Wagatsuma K**, Sato R, Yamazaki S, Iwaya M, Takahashi Y, Nojima A, Oseki M, Abe T, Phyu WW, Tamura T, Sekizuka T, Kuroda M, Matsumoto HH, Saito R. Genomic Epidemiology Reveals Multiple Introductions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Niigata City, Japan, Between February and May 2020. *Front Microbiol*. 2021 Oct 28;12:749149. doi: 10.3389/fmicb.2021.749149.
- **Wagatsuma K**, Saito R, Chon I, Phyu WW, Fujio K, Kawashima T, Sato I, Saito T, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Ono Y, Masaki H, Shirahige Y, Kitano A, Hamabata H, Yuyang S, Jiaming L, Watanabe H. Duration of fever and symptoms in influenza-infected children treated with baloxavir marboxil during the 2019-2020 season in Japan and detection of influenza virus with the PA E23K substitution. *Antiviral Res*. 2022 May;201:105310. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105310.
- **Wagatsuma K**, Koolhof IS, Shobugawa Y, Saito R. Shifts in the epidemic season of human respiratory syncytial virus associated with inbound overseas travelers and meteorological conditions in Japan, 2014-2017: An ecological study. *PLoS One*. 2021 Mar 25;16(3):e0248932. doi: 10.1371/journal.pone.0248932.