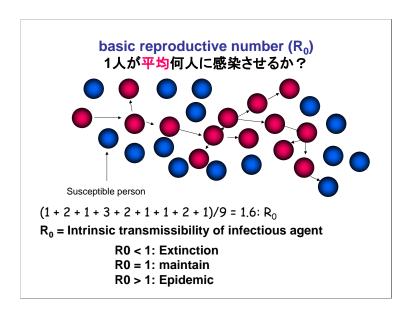


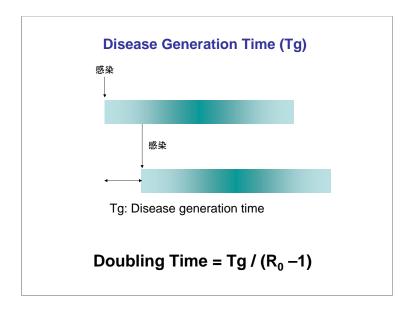
Infectious diseases

- 世界の3人に1人は感染症で死亡している。
- 発展途上国では2人に1人
- 先進国では7人に1人



ある被感染性のある集団(全ての人がその感染症に罹患しうる状態)に、ある感染症をもつ患者が入ってきたとき、1人が平均何人にうつすかをbasic reproductive number (R0)と呼ぶ。R0が1未満であれば感染は消滅するし、R0が1であれば、常に同じ数の感染者が維持されるし、R0が1を超えれば感染は拡大する。R0が3を超えるとattack ratio はほぼ1に近づき、ほとんど全員が感染する。

全体で29人いるので、発症者が14ということはcumulative incidence (attack ratio) は48%であり、R0とは区別される。



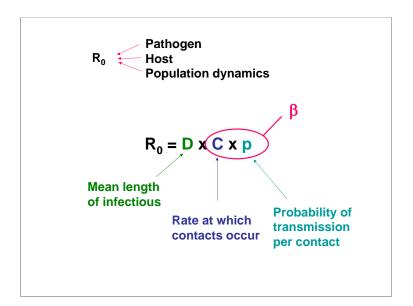
- ある人が感染してから他の人に感染させるまでの期間。感染者倍化時間はTg/(R0-1)であらわされるので、
- R0 の値が大きい、あるいはTgが短いと、感染が急速に拡大する可能性があり、予防 措置を急がなくてはならない。例えばR0 = 2 で、Tg が7日であるとき、7日毎に感染 症患者数は倍増する。

R₀: Basic Reproductive Number

 The average number of secondary infections that result from the introduction of a single infected individual to an entirely susceptible population.

R0 <1: extinction: an infection eliminated from the population R0 = 1: endemic: an infection at equilibrium within a population R0 > 1: epidemic: an infection which spreads throughout a substantial part of the population

Pandemic: An epidemic affecting the whole world (e.g. HIV, Flu) Outbreak: An infection that only spreads to a limited extent



b

R(t): S/N*R₀: Effective reproductive number

- S: Susceptible
- N: Total population
- S/N: Proportion of susceptible in the population

Thus, always $R < R_0$

Aiming R <1

 $S/N < 1/R_0$

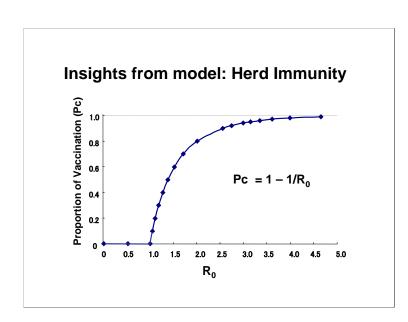
e.g. $R_0 = 4$, then, when S/N reaches to 25%, the epidemic would stop.

Controlling infectious diseases What does it take in theory?

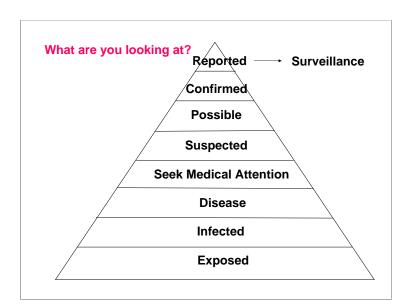
- Reducing contacts: quarantine, social distances
- Reducing susceptibility: vaccine, prophylaxis
- Reducing infectiousness: treatment

$$1 - \frac{1}{R_0}$$

e.g. R_0 = 1.5, then 33% reduction in transmission R_0 = 2.0, then 50% R_0 = 4.0, then 75%

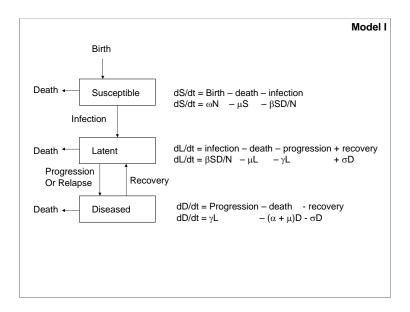


R0が10であれば、90%のワクチンカバーが必要。2であれば50%。全員がワクチンを接種していなくても、herd immunity により保護されます。



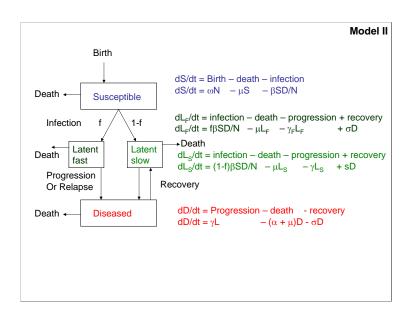
Three steps

- Step 1: draw a flow diagram representing natural history of infection
- Step 2: write a set of equations using functions
- Step 3: solve the equations

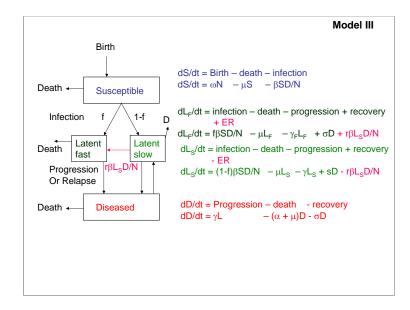


単純化のために、治療などの効果を含めないことにします。

- 1. 感染後(infected)、そのひとはlatent infection に移行します。そして、発症と同時に感染性を有します(infectious)。
- 2. 発症後、回復することはあっても、結核菌が体内から居なくなることはありません。そこで、再びlatent infection のグループに戻ります。もちろん、稀には結核菌がゼロになることもあるかもしれませんが、モデルということでここでは考えないことにします。ですから、一端結核に感染すると、これは一生継続するのです。
- 3. 発症中=感染性を有する期間とします。



結核の感染を受けてから、 $2\sim3$ 年のうちに発症するもの (fast: L_F)とゆっくり発症するあるいは発症しないで生涯を終えるもの (slow: L_S)が存在するとしよう。その比はf:1-fとする。 L_F , L_S の結核発症率は異なり、 g_F g_S である。それぞれそして L_F から発症したものは回復することはないが、 L_S から発症したものは回復し得るとする。



Model II の条件に更に以下のようなものを加える。

Latent phase にある結核患者が更にもう一度結核の感染を受けるとLatent slow から latent fast に移行する(Exogenous Reinfection = ER)。逆にlatent fast がもう一度感染を受けたとしても、同じlatent fast で変わらない。Latent slow のr がlatent fast に移行すると考える。

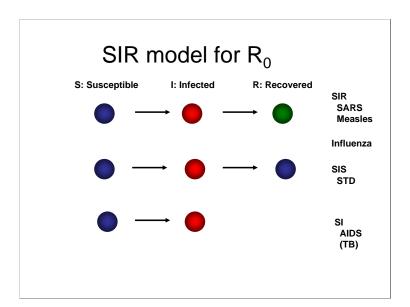
Latent slow の人がdiseased の人と接触したとき、susceptible よりr 倍感染しやすい (感染しにくい)とする。

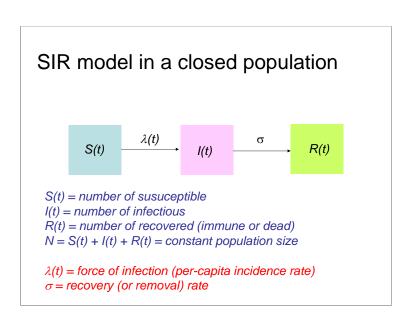
すなわち

r >1: Latent slow はsusceptible より感染し易い。

r = 1: Latent slow とsusceptible の感染率は同じ。

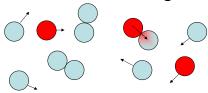
r <1: Latent slow はsusceptible より感染し難い。





Closed model とは出生およびバックグラウンドにある死亡を無視しています。そのため、SARS、ペスト、インフルエンザ、新型インフルエンザパンデミックなどに向いています。

Force of infection: Mass action and random mixing



$$\lambda(t) = pc \frac{I(t)}{N(t)} = \beta \frac{I(t)}{N(t)}$$

$$\lambda(t) = p(cN(t)) \frac{I(t)}{N(t)} = pcI(t)$$

$$=\beta I(t)$$

全ての人がランダムに接触すると考えて下さい。1人が時間単位あたり(例えば1日に)何人と会うかをc(contact)とします。これをN人の集団でみれば、合計cN の接触があることになります。

P:感受性者(その感染症に免疫をもたない人:susceptible)が感染者と1回接触することにより感染する確率を示しています。

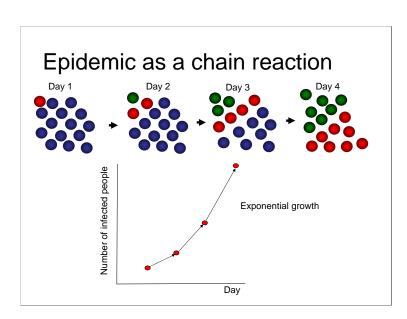
例えば自分が感受性者で、今日誰かに会うとする。そのとき、その人が感染者である確率は、I(t)/N です。例えば、4人に1人が感染していれば、25%ということです。

そのため、感染力(force of infection) lamda(t) = pc I(t)/N で表されます(上の式)。しかしながら、Nが増えると、密度が高まり接触回数も増える場合があります。そのような場合にはN(t)が相殺されるので、式からN(t)は消えることになります。

Pc = beta とすると、上記のようになります。現実的には、2つの公式の中間に位置することが多いのでしょうが(接触回数はある程度感染の広がるNに影響されるが比例関係にはない)、一般的には上の式を選びます(contact is independent of N)。

Closed population SIR model equations $\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} - \sigma I$ $\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \sigma I$ $\frac{dR}{dt} = \sigma I$ N = S + I + RKemack & McKendrick 1927

1日など単位時間あたりシグマの率で感染者が回復していくとすると、感染期間は 1/sigma で表されます。



感染連鎖の特徴からして、感染者数の増加は対数増加的であることが判ります。

The basic reproductive number:

 R_0

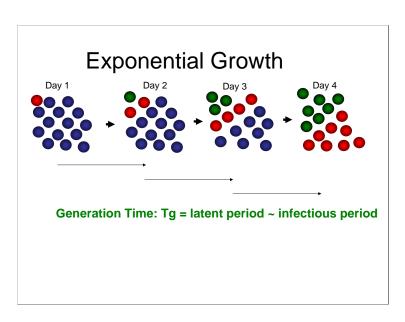
- Basic reproductive number: R₀ is the number of secondary infections caused, on average, by one primary cause in a totally susceptible population.
- Effective reproductive number: R is the average number of secondary cases caused by one infectious person once the epidemic is underway (and hence not all the population are still susceptible).

 $R_0 > R$

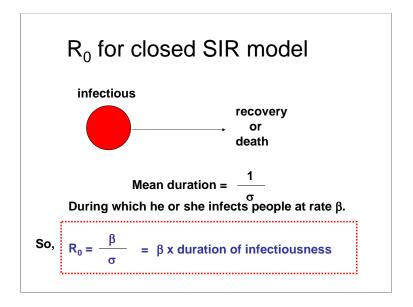
R > 1: Epidemic R = 1: Endemic R < 1: Extinct

R0は全員が感受性である状態に1人の感染者が侵入したとき、平均何人に感染を引き起こすかです。

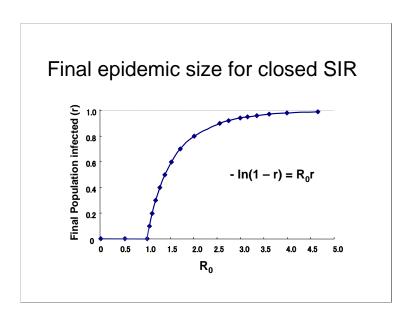
Rは既に感染流行が始まってから1人の感染者が平均何人に感染させるかです。感染流行がはじまると、全員が感受性者ではなくなります。そのためRはR0を超えることはありません。



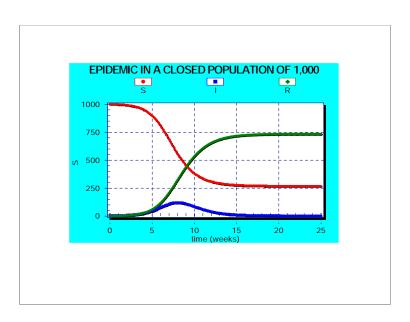
ある人が感染してから、他者に感染させるまでの時間。図のようにきれいに倍加するとは限りません。実際には、random variation により、Tg は重なります。



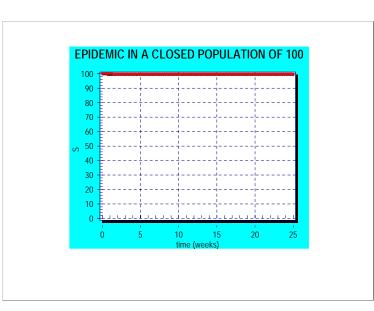
時間0で1人が感染していたとします。先のスライドでも説明したとおり、感染期間は 1/sigma です。感染者はbeta の率で次の人に感染させるとすると、R0は上記で近似されます。



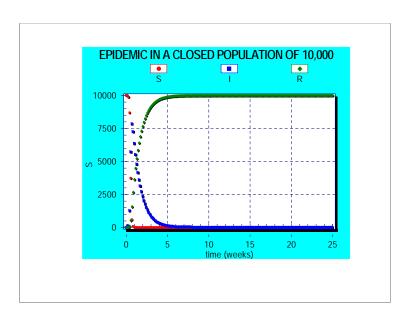
R0と最終感染者数の関係は非線形となります。1を超えるとepidemic になることは前述ですが、R0=2.0で80%が感染し、R0=2.5で90%が感染します。逆にR0が高くなっても、感染率はプラトーとなります。そして、100%に近づきますが、100%になることはありません。R0が1未満では、感染流行がみられないため、感染者数の割合は0に近似します。



1000人の集団ではepidemic となる。



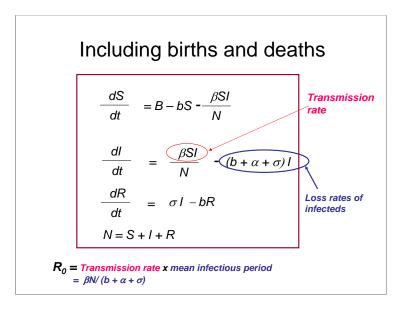
100人の集団ではepidemic とならない。



10000人の集団では急速に感染症が広がり、ほとんどの人が感染してしまう。

Including births and deaths (steady) B(t): birth rate $\beta I/N$ S(t) $\beta I/N$ I(t) b: per-capita death rate I(t) = number of susuceptible I(t) = number of infectious R(t) = number of recovered (immune or dead) N = S(t) + I(t) + R(t) = constant population size $\lambda(t)$ = force of infection (per-capita incidence rate) σ = recovery (or removal) rate

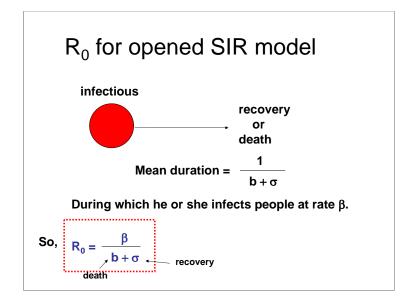
Closed model に対して、もう少し長いレンジで感染症の流行を考えます。そのため、感受性コンパートメントには、出生による人口増加があります。逆に感受性、感染、回復ではそれぞれバックグラウンドの死亡があります。上図では、感染症による死亡は回復コンパートメントに移行します。



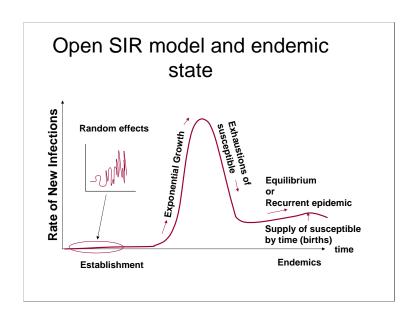
この公式があてはまる感染症として、麻疹や風疹など一度感染すると長期間免疫がもつ主に小児の感染症があてはまります。

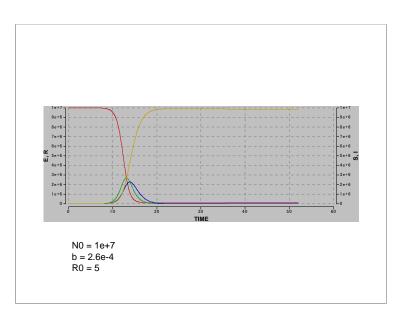
Interpretation of parameters

- Life expectancy of uninfected = 1/b
- Mean duration of infectiousness = $1/\sigma$ conditional on survival (closed SIR)
- Mean duration of infectiousness = 1/(b+σ) including natural mortality (opened SIR)



時間0で1人が感染していたとします。先のスライドでも説明したとおり、感染期間は 1/sigma です。感染者はbeta の率で次の人に感染させるとすると、R0は上記で近似されます。





METHOD RK4

STARTTIME = 0 STOPTIME=52 DT = 0.02 WEEKS=TIME

$$\begin{split} &d/dt(S) = Births \cdot b^*S \cdot beta^*S^*I/N + delta^*R \\ &d/dt(E) = beta^*S^*I/N \cdot (b+gamma)^*E \\ &d/dt(I) = gamma^*E \cdot (b+alpha+sigma)^*I \\ &d/dt(R) = sigma^*I \cdot (b+delta)^*R \end{split}$$

init S = N0 - 10 init E = 0 init I = 10 init R = 0

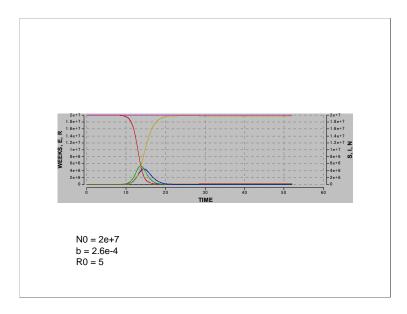
N=S+E+I+R

N0 = 1E+7 I0=1

Births=b*N0 b=2.6e-4 gamma = 1 sigma = 1 alpha = 0 delta = 0

R0=

beta = R0*((b+gamma)/gamma)*(b+alpha+sigma)



METHOD RK4

STARTTIME = 0 STOPTIME=52 DT = 0.02 WEEKS=TIME

$$\begin{split} &d/dt(S) = Births - b^*S - beta^*S^*l/N + delta^*R \\ &d/dt(E) = beta^*S^*l/N - (b+gamma)^*E \\ &d/dt(I) = gamma^*E - (b+alpha+sigma)^*I \\ &d/dt(R) = sigma^*I - (b+delta)^*R \end{split}$$

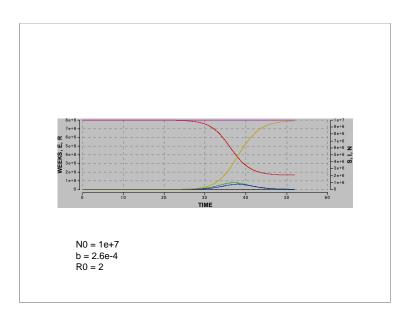
init S = N0 - 10init E = 0init I = 10init R = 0

N=S+E+I+R

N0 = 1E+7 I0=1

Births=b*N0 b=2.6e-4 gamma = 1 sigma = 1 alpha = 0 delta = 0

R0=5 beta = R0*((b+gamma)/gamma)*(b+alpha+sigma)



METHOD RK4

STARTTIME = 0 STOPTIME=52 DT = 0.02 WEEKS=TIME

$$\begin{split} &d/dt(S) = Births \cdot b^*S \cdot beta^*S^*I/N + delta^*R \\ &d/dt(E) = beta^*S^*I/N \cdot (b+gamma)^*E \\ &d/dt(I) = gamma^*E \cdot (b+alpha+sigma)^*I \\ &d/dt(R) = sigma^*I \cdot (b+delta)^*R \end{split}$$

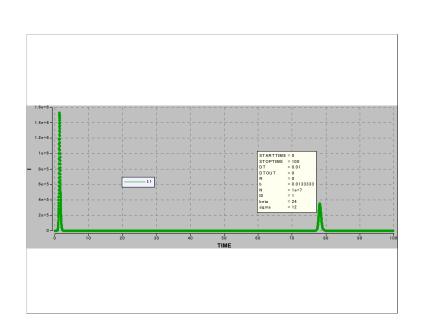
N=S+E+I+R N0 = 1E+7

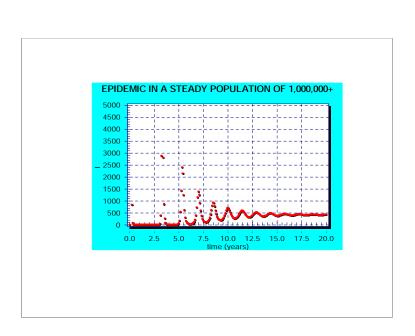
10=1

Births=b*N0 b=2.6e-4 gamma = 1

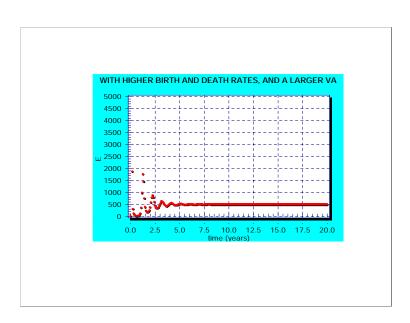
sigma = 1 alpha = 0 delta = 0

R0=2 beta = R0*((b+gamma)/gamma)*(b+alpha+sigma)

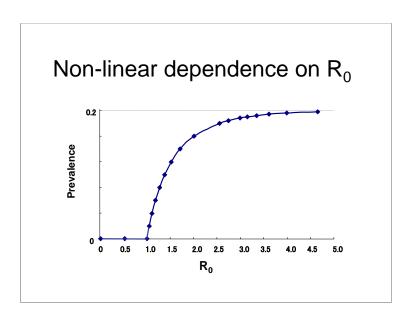




最初に大きな流行があり、何度か流行を繰り返すがやがて減衰してendemic の状態に落ち着く。



発展途上国のような出産、死亡のサイクルの早い国では周期も早いし、endemic として落ち着くまでの時間も短縮される。



Steady model で感染がendemic になるのは、1以上であるのは明らかですが、例えば 3を超えるとプラトーに達します。

Including loss of immunity (SIRS) B(t): birth rate δ S(t): birth rate δ S(t): birth rate δ S(t): per-capita death rate S(t): number of susuceptible S(t): number of infectious S(t): number of recovered (immune or dead) S(t): S(t):

Closed model に対して、もう少し長いレンジで感染症の流行を考えます。そのため、感受性コンパートメントには、出生による人口増加があります。逆に感受性、感染、回復ではそれぞれバックグラウンドの死亡があります。上図では、感染症による死亡は回復コンパートメントに移行します。

SIRS model: loss of immunity

$$\frac{dS}{dt} = B - bS - \frac{\beta SI}{N} + \delta R$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - (b + \sigma)I$$

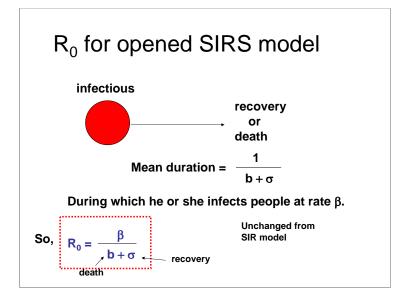
$$\frac{dR}{dt} = \sigma I - (b + \delta)R$$

$$N = S + I + R$$

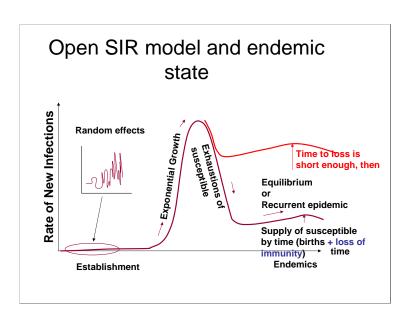
この公式があてはまる感染症として、麻疹や風疹など一度感染すると長期間免疫がもつ主に小児の感染症があてはまります。

Interpretation of parameters

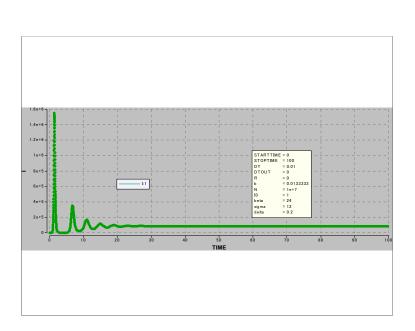
- Life expectancy of uninfected = 1/b
- Mean duration of infectiousness = 1/σ conditional on survival (closed SIR)
- Mean duration of infectiousness = 1/(b+σ) including natural mortality (opened SIR)
- Mean duration of immunity = 1/δ conditional on survival
- Mean duration of immunity = 1/(b+δ) including natural immunity
- Probability of losing immunity before death = $\delta/(b+\delta)$



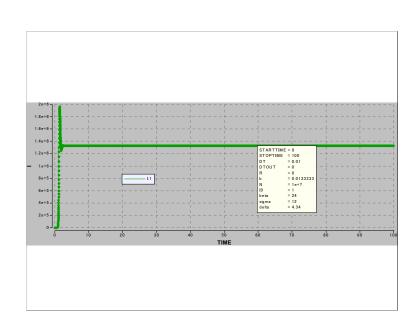
時間0で1人が感染していたとします。先のスライドでも説明したとおり、感染期間は 1/sigma です。感染者はbeta の率で次の人に感染させるとすると、R0は上記で近似されます。



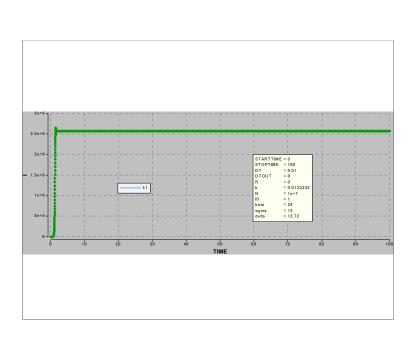
免疫を失うことによって、感受性者が増えます。このことは、R0の増加を意味するわけではありません。しかし平衡状態のレベルが高くなるため、extinct になる可能性が低くなります。また、免疫を失う(再び感受性になるまで)の時間が短いとより早く平衡状態に達します。



Delta = 0.2



Delta = 4



Delta = 12

Special case – the SIS model

$$\frac{dS}{dt} = B - bS - \frac{\beta SI}{N} + \sigma I$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - (b + \sigma)I$$

$$N = S + I$$

細菌感染症やSTD(sexually transmitted disease)の場合が、これに当てはまります。

R0 and the endemic equilibrium

Infection prevalence (i) is given by;

SIR model

SIS model

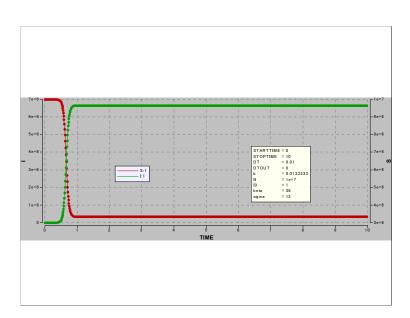
$$i = \frac{b}{b+\sigma} \left[1 - \frac{1}{R_0} \right]$$

$$i = 1 - \frac{1}{R_0}$$

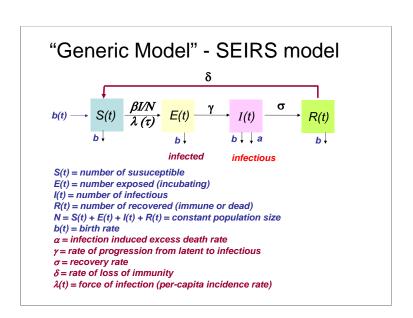
Example;
Measles b = 0.02/year,
$$\sigma$$
 = 50/year, $\frac{b}{b+\sigma}$ = 1/2500

Infection prevalence is extremely higher in SIS model than SIR model, even if R_0 is much lower in SIS model than SIR model.

麻疹のようなSIRで示される感染症では、仮にROが10と高くても、prevalence = 3%で低くなります。しかし、SISモデルでは、ROが1.5と小さかったとしても、ROは33%と非常に高くなります。



SISモデルでは比較的速やかに安定状態に至ります。



Closed SEIR model を想定します。そのため、バックグラウンドの死亡を考える必要もありませんし、流行中は全員免疫を獲得して2回かかることはないと仮定します。Eはexposed を意味します。

"Generic Model" - SEIRS model

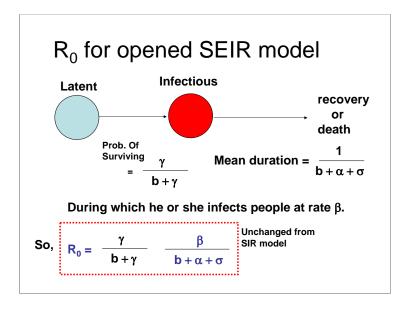
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} + \delta R$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - (b + \gamma)E$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma E - (b + \sigma + \alpha)I$$

$$\frac{dR}{dt} = \sigma I - (b + \delta)R$$

Closed SEIR model を想定します。そのため、バックグラウンドの死亡を考える必要もありませんし、流行中は全員免疫を獲得して2回かかることはないと仮定します。



時間0で1人が感染していたとします。先のスライドでも説明したとおり、感染期間は 1/sigma です。感染者はbeta の率で次の人に感染させるとすると、R0は上記で近似されます。

Interpretation of parameters

- Life expectancy of uninfected = 1/b
- Mean duration of latency = $1/\gamma$: conditioned on survival
- Mean duration of latency = $1/(\gamma+b)$: including natural mortality
- Probability of dying during latency = $\gamma/(b + \gamma)$
- Mean duration of infectiousness = $1/\sigma$: conditional on survival
- Mean duration of infectiousness = $1/(b + \alpha + \sigma)$: including natural mortality
- Probability of dying from infection = $\alpha / (b + \alpha + \sigma)$
- Probability of dying during infection = $(b + \alpha)/(b + \alpha + \sigma)$
- Mean duration of immunity = 1/δ conditional on survival
- Mean duration of immunity = 1/(b+δ) including natural immunity
- Probability of losing immunity before death = $\delta/(b+\delta)$

Control measures

Vaccinations – removes people from the susceptible pool, hence directly protecting those vaccinated, but also indirectly protecting the unvaccinated through the reduction in overall transmission levels (herd immunity). Epidemiologically, this effectively reduces β.

$$P = 1 - \frac{1}{R_0}$$

R0が10であれば、90%にワクチンをすれば疾病をなくすことができます。しかし、これは大勢がランダムに混合する(random mixing)という仮説のもとに成り立っています。現実問題として、例えば東京の人口が18百万人だからといって、皆が均等に接触するわけではありません。一定の人と接触する可能性が高くなります。このような不均一(heterogeneity)は全てのパラメータや結果に影響します。

Control measures

Treatment – reduces the duration and/or extent of infectiousness (and severity of symptoms), and hance increases the rate of recovery σ .

Control measures

Public health measures – e.g. quarantine, improved infection control – these reduce the effective contact rate, and hence β .

Control measures

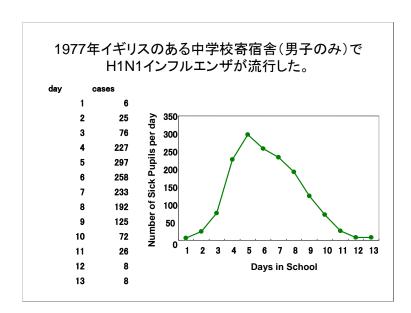
P_{control} = proportion of transmission removal by control Q_{control} = proportion of infectious period eliminated by treatment

$$(1 - Pcontrol)(1 - Qcontrol) < \frac{1}{R_0}$$

Example: Pcontrol = 50% Qcontrol = 25% 0.5 x 0.75 = 0.375 < 1/3 = 0.3

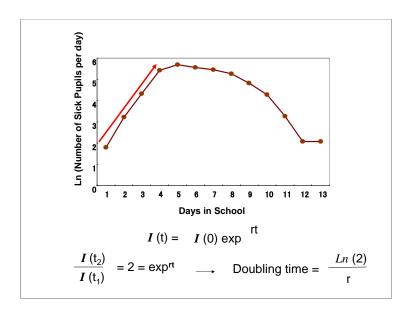
Make R half and shorten infectious period to 75% can Induce outbreak extinction.

2007.9.6.Flu Exercise



本データは、日々のインフルエンザ生徒数です。そのため、day 2 からday 9 まで休んだ生徒は、それぞれで計8回カウントされることになります。ですから、このデータは cumulative incidence というよりは、prevalence であることに気をつけなくてはなりません。

対数的に増加しているのは何日目までですか?4日目までです。5日目も患者数は増えていますが、その増加速度は減衰しています。



Y軸を自然対数で変換しました。そうすることによって対数的に増加している場合には直線になります。Day 1 からDay 4まではほぼ直線と言えるでしょう。

Growth rate (r) =
$$\frac{1}{t_2 - t_1} \operatorname{Ln} \left(\frac{I(t_2)}{I(t_1)} \right) / \operatorname{day}$$

Growth rate (r) = $\frac{1}{4 - 1} \operatorname{Ln} \left(\frac{227}{6} \right) / \operatorname{day}$

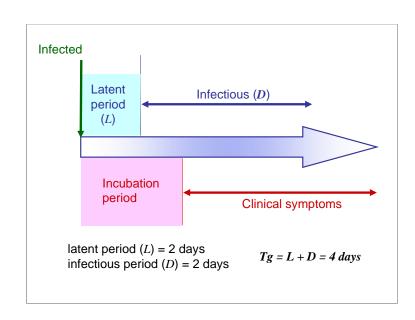
= 1.2 /day

Doubling time = $\frac{Ln(2)}{r}$

= 0.69/1.2 = 0.6 days

対数的に患者数が増えている時期におけるGrowth rate (r) と患者倍加時間を計算してください。

0.6日で倍、1日で4倍ですからかなり急速に感染が拡大しているといえましょう。



インタビュー結果などからlatent period = 2 days, infectious period = 2 days とします。

Discrete generation

$$R_0 = \text{ext} \left[\text{ rTg} \right] = \text{ext} (1.2 \text{ x 4}) = 122$$

SIR

$$R_0 = 1 + rD = 3.4$$

$$R_0 = (1 + rL)(1 + rD) = 12$$

これらはおよその計算式です。モデルの設定の仕方によっても、最も重要なパラメータであるROの値がこんなにずれてしまうとは。。。ちょっと困る感じもしますが。。。

Closed SEIR model

$$S(t) \xrightarrow{\beta I/N} E(t) \xrightarrow{\gamma} I(t) \xrightarrow{\sigma} R(t)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} \qquad N = S + E + I + R$$

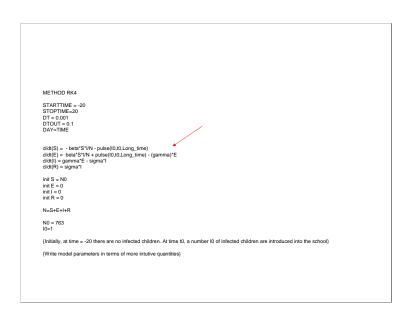
$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma E \qquad R_0 = \frac{\beta}{\sigma} \longrightarrow \beta = R_0 \sigma$$

$$L = \frac{1}{\gamma} \longrightarrow \gamma = \frac{1}{L}$$

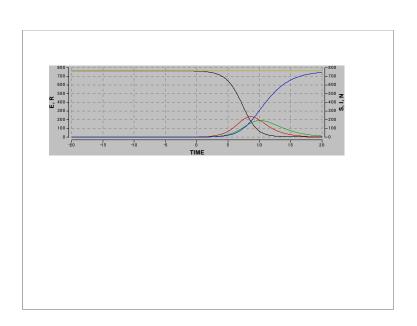
$$\frac{dI}{dt} = \gamma E - \sigma I \qquad D = \frac{1}{\sigma} \longrightarrow \sigma = \frac{1}{D}$$

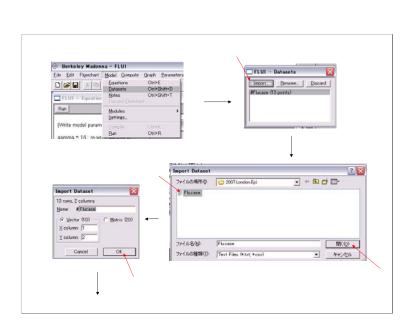
$$\frac{dR}{dt} = \sigma I \qquad Tg = L + D$$

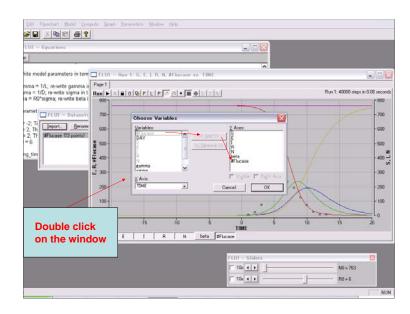
Closed SEIR model を想定します。そのため、バックグラウンドの死亡を考える必要もありませんし、流行中は全員免疫を獲得して2回かかることはないと仮定します。



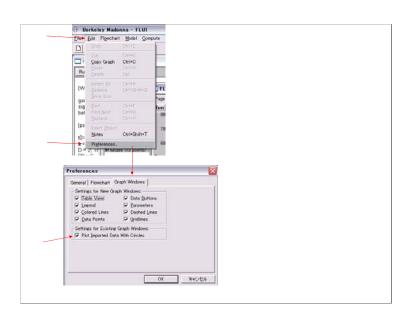
PULSE は時間t0 でSからEカテゴリーに10 を1人移動します。Madonna はこの作業をどれくらいの頻度で行うかと訊くので、Long_time=1e+10 としておくと、実質1回だけ移動することになります。このように最初のケースがいつ集団に入ったか判らないような場合にこの手法を用います。



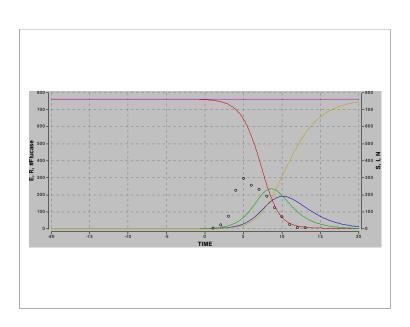




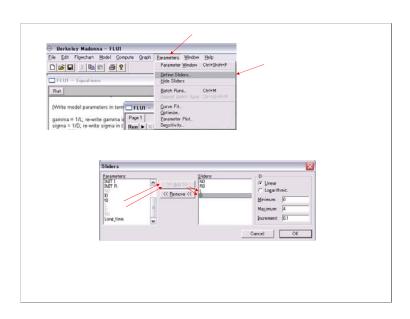
図の上をダブルクリックします。そうすると変数選択画面がでてきます。 Dataset の場合 頭に#がついています。これをadd を使って左から右にうつします。



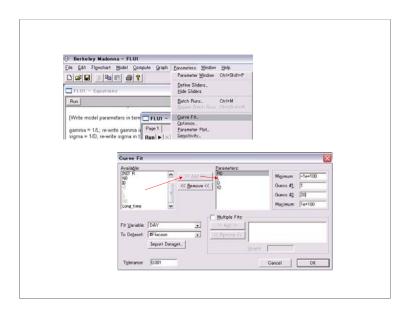
線をサークルなどで表現するときは、edit からpreferences を選びます。



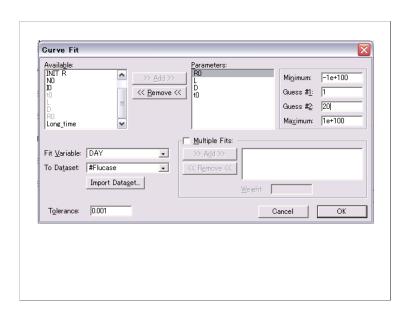
実際のデータ(点線)と青い感染者数はずれています。そこでパラメータをいじって、カーブがフィットするようにします。



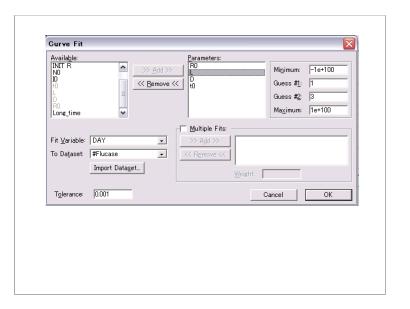
モデルを実際の観察値にフィットさせるために動かす必要があるパラメータを parameter, define slider から選びます。



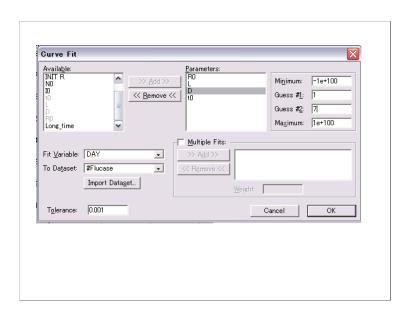
今度はparameter, curve fit を選択して、自動的に実際のデータにパラメータが合うようにマドンナに計算させます。補正するパラメータを選びます。ここではR0, L, D, t0 を選びました。



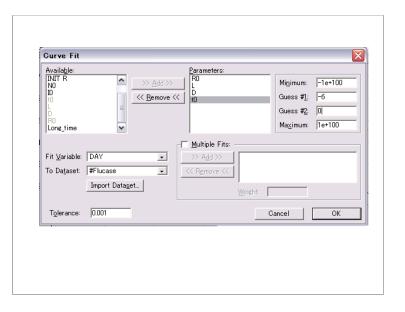
個々のパラメータについて、自分の予想を含む形で、すなわちguess #1 は自分の予想より小さい値、guess #2 は自分の予想より大きい値を入力します。R0は、SEIRの概算から12とでていますので1~20に。



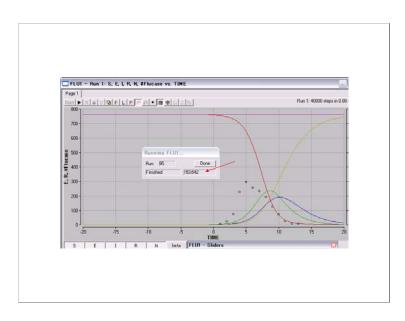
Lは1~3日に。



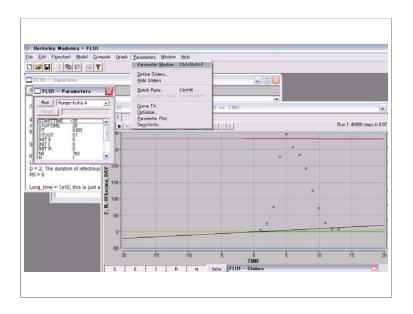
Dは1~7日。



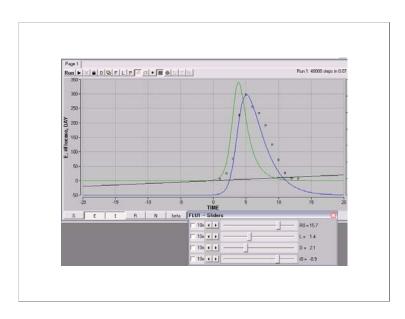
最初の患者がいつ発生したか判らないのですが、day 1 で既に6人の患者が発生しているわけですから、-6~0 の範囲で設定してみました。



Curve fit でOKすると、マドンナは、パラメータを動かして、データセット(○で示された曲線) に自動的にあわせようとします。図は実質的に合っていません。 Finished の脇の数値のメモをとります。この数値が20以下くらいになるように努力しましょう。この数値は root mean square (RMS) を示しています。マドンナはleast-square method を使っているので、非線形のものだとなかなかフィットしません。



ときにグラフが変になってしまうことがあります。そこで、parameter, parameter window を開き、星印がついているものを選択してreset を行います。



今度はスライダーを使って感染症を示す曲線(青)が実測値(○)にフィットするようにパラメータをいじります。そして、この数値をメモしておきます。

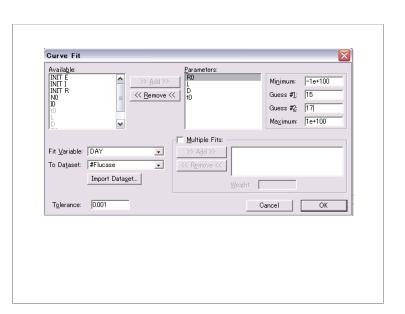
R0 = 15.7

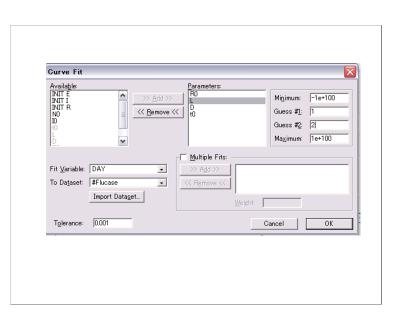
L=1.4

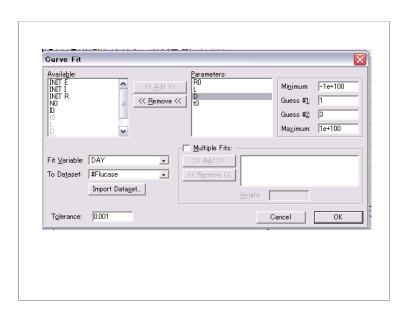
D=2.1

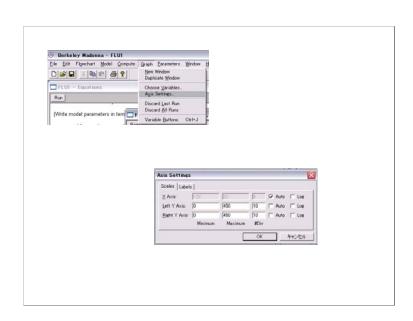
T0=-0.9

です。この数値に近い値で再度curve fit を試みます。

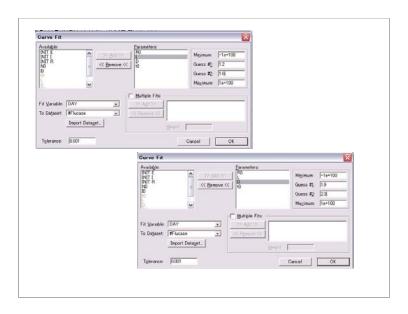




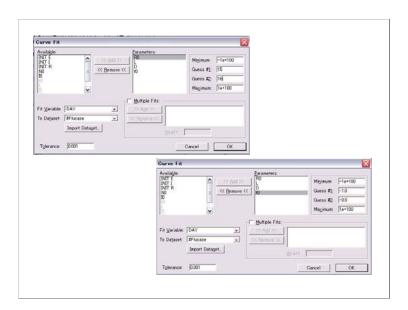


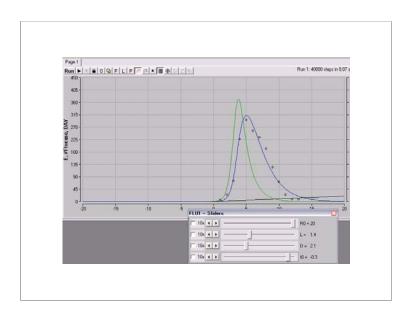


左右の軸の単位がずれていると醜いので、固定します。

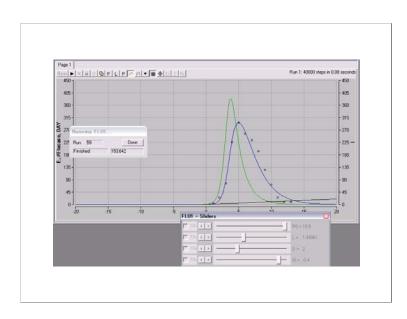


レンジをもっと細かく設定しました。

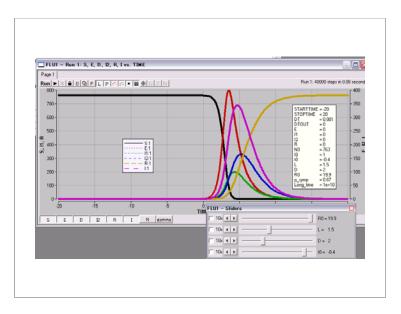




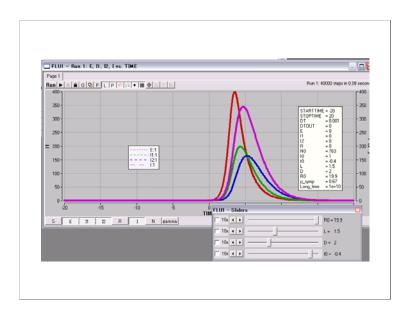
再度主導で青線を実測値に近づけます。



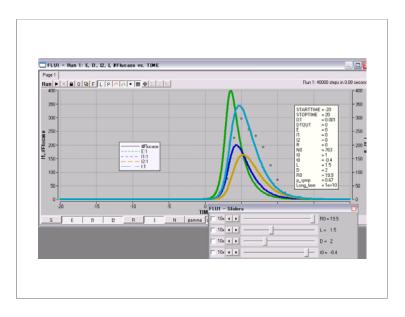
なかなか値が改善しません。BMJの論文では、763人中512人が病気になったといっています。



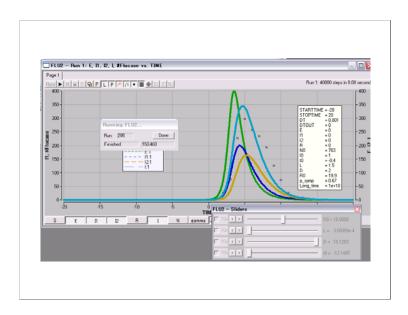
感染のフェーズを前半、後半で分けてみました。そして、症候性が感染者の**67**%であると想定しました。



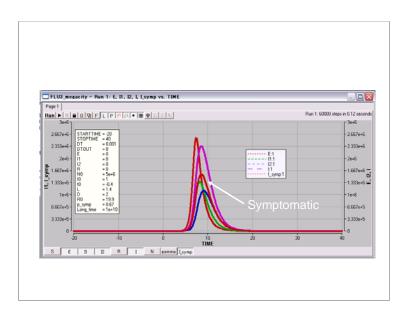
Y軸両側のメモリをそろえました。



先ほどと同じ要領でデータを読み込みます。



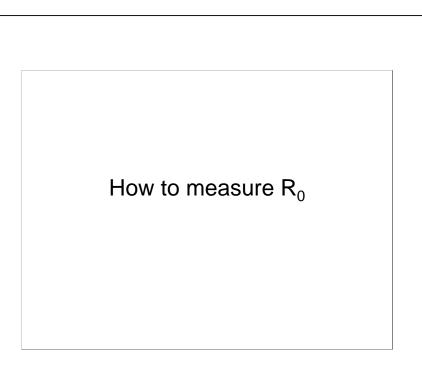
なぜかRMSが小さくならないが、画面上はほぼ実測値と予測値が一致しているので、これを基に感受性人口を500万人とし、stoptime を40日までとしてやってみる。

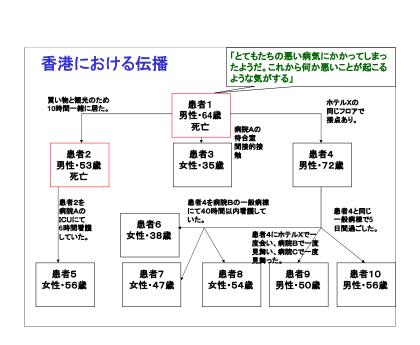


ピーク時でおよそ150万人の患者が発生することが予想されます。小さい集団では感染者数のピークがおよそ4日であったのに対して、500万人の場合には9日頃である。

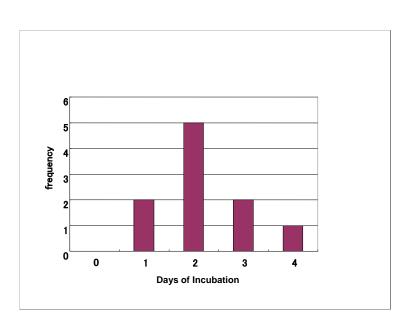
しかしながら、学校のような発症すれば自宅にて隔離となる理想的な状況から、人のミックスが起こる都市での流行パターンを予想することは賢明ではありません。

そこで、1918年NYでのスペイン風邪のデータを入れてみましょう。





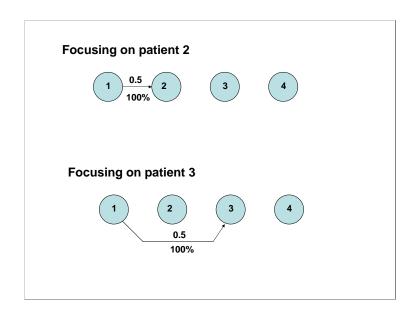
4人が9人に感染させている。 R0 = 2.25



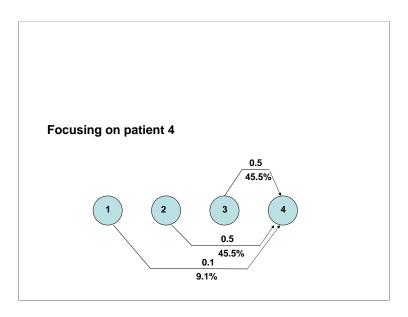
ある感染症アウトブレークの初期を想定する。図のように潜伏期間が1日が10人中2人(0.2),2日が10人中5人(0.5),3日が10人中2人(0.2),4日が10人中1人(0.1)であった。

Consider initial phase of an outbreak

patient	day at onse	t
	1	0
	2	2
	3	2
	4	4



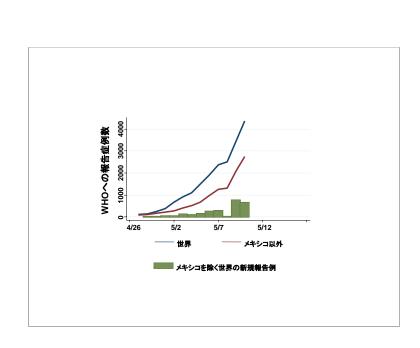
患者2、3は潜伏期間0日がないとすると、100%患者1から感染したことになる。

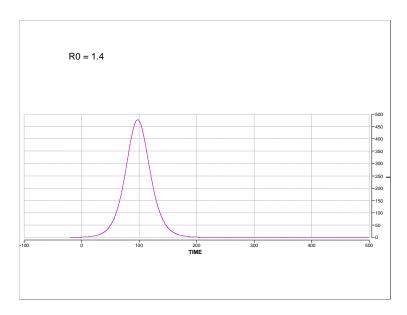


患者4は、患者1、2、3いずれからも感染した可能性がある。例えば患者2、3だとすると、潜伏期間は2日なので、ヒストグラムから可能性は0.5である。一方、患者1から感染した可能性は、潜伏期間が4日とするとあり得るが、その確率は0.1である。0.5+0.5+0.1 =1.1 となる。そのため、患者2あるいは3からの感染は、0.5/1.1 = 0.455、45.5%である。同様に患者1に関しては、0.1/1.1 = 9.1%となる。すなわち、患者4に感染させた患者は、2、3がそれぞれ45.5%の確率、患者1が9.1%の確率ということになる。

Novel Swine Origin Influenza A (H1N1) virus [S-OIV] 2009 感染症数理モデルによる予測

2009.5.22





METHOD RK4

STARTTIME = -20 STOPTIME=500 DT = 0.001

 $\{$ Now break up infectious stage into early and late, to change distribution of duration of infectiousness. The mean stays the same as before, = D. $\}$

```
\begin{split} &d/dt(~S~) = -beta^*S^*l/N~-pulse(10,t0,Long\_time)\\ &d/dt(~E~) = beta^*S^*l/N~+pulse(10,t0,Long\_time)~- gamma^*E\\ &d/dt(~l1~) = gamma^*E~-~2^*sigma^*l1\\ &d/dt(~l2~) = 2^*sigma^*l1~-~2^*sigma^*l2\\ &d/dt(~R~) = 2^*sigma^*l2 \end{split}
```

init S = N0

init E = 0

init I1 = 0 init I2 = 0

init R = 0

I = I1+I2 ; Total number infectious

N = S+E+I+R

N0 = 10000

10 = 1

{ Initially, at time = -20 there are no infected children. At time t0, a number I0 of infected children are introduced into the school }

101

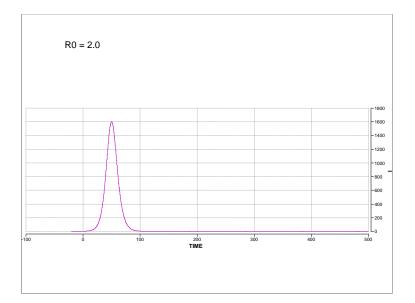
{ Write model parameters in terms of more intuitive quantities }

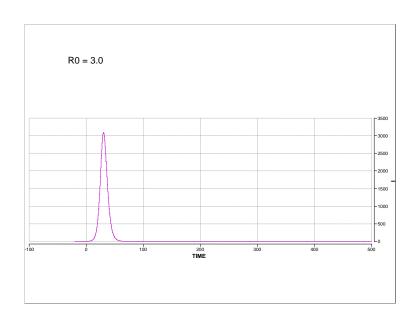
gamma = 1/L; re-write gamma in terms of mean latent period sigma = 1/D; re-write sigma in terms of mean duration of infectious

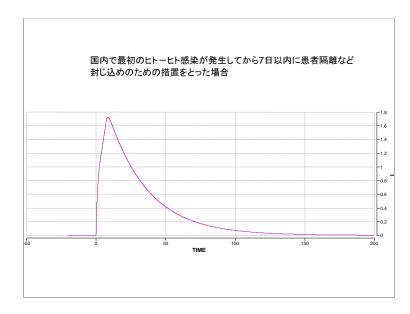
beta =R0 * sigma ; re-write beta in terms of R0

I_symp = p_symp*I; number of symptomatic cases is a fixed proportion of the number infectious

{ Parameters }







METHOD RK4

STARTTIME = -20 STOPTIME=200 DT = 0.001

 $\{$ Now break up infectious stage into early and late, to change distribution of duration of infectiousness. The mean stays the same as before, = D. $\}$

d/dt(S) = -beta*S*I/N -pulse(I0,t0,Long_time)

 $d/dt(E) = beta*S*I/N + pulse(I0,t0,Long_time) - gamma*E d/dt(I1) = gamma*E - 2*sigma*I1$

d/dt(12) = 2*sigma*11 - 2*sigma*12

u/ut(12) = 2 sigina 11 - 2 sigina 12

d/dt(R) = 2*sigma*I2

init S = N0

init E = 0

init I1 = 0

init I2 = 0

init R = 0

I = I1+I2; Total number infectious

N = S+E+I+R

N0 = 10000

10 = 1

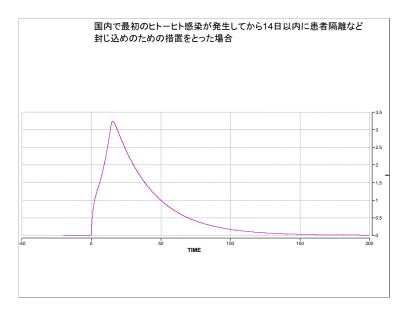
{ Initially, at time = -20 there are no infected children. At time t0, a number I0 of infected children are introduced into the school }

{ Write model parameters in terms of more intuitive quantities }

gamma = 1/L; re-write gamma in terms of mean latent period sigma = 1/D; re-write sigma in terms of mean duration of infectious

beta =R0 * sigma ; re-write beta in terms of R0

I_symp = p_symp*I; number of symptomatic cases is a fixed proportion of the number infectious



METHOD RK4

STARTTIME = -20 STOPTIME=200 DT = 0.001

 $\{$ Now break up infectious stage into early and late, to change distribution of duration of infectiousness. The mean stays the same as before, = D. $\}$

 $d/dt(S) = -beta*S*I/N -pulse(I0,t0,Long_time)$

 $d/dt(\ E\) = beta*S*I/N\ +pulse(I0,t0,Long_time)\ -\ gamma*E$

d/dt(I1) = gamma*E - 2*sigma*I1

d/dt(I2) = 2*sigma*I1 - 2*sigma*I2

d/dt(R) = 2*sigma*I2

init S = N0

init E = 0

init I1 = 0 init I2 = 0

init R = 0

I = I1+I2; Total number infectious

N = S+E+I+R

N0 = 10000

10 = 1

{ Initially, at time = -20 there are no infected children. At time t0, a number I0 of infected children are introduced into the school }

105

{ Write model parameters in terms of more intuitive quantities }

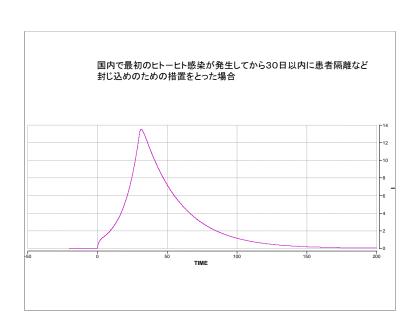
gamma = 1/L; re-write gamma in terms of mean latent period

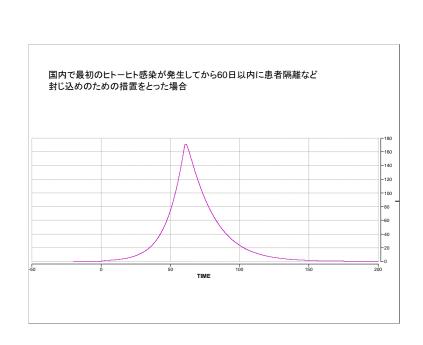
sigma = 1/D; re-write sigma in terms of mean duration of infectious

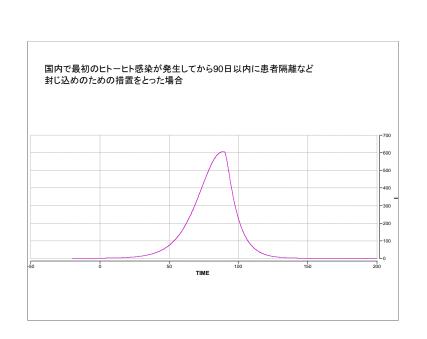
beta =R0 * sigma ; re-write beta in terms of R0

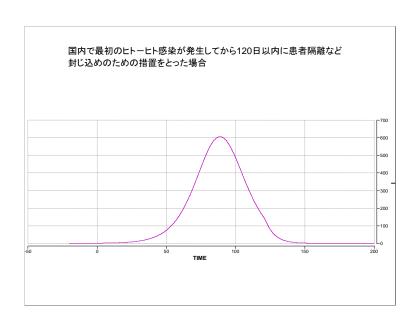
I_symp = p_symp*I; number of symptomatic cases is a fixed proportion of the number infectious

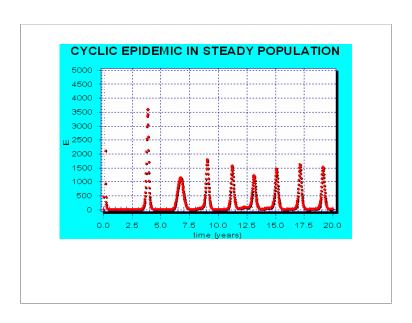
{ Parameters }











Cosign function with an annual cycle

感染症はしばしば季節性を示します。例えばインフルエンザや感染性胃腸炎は冬季に流行しますし、エコーウイルスなどによる無菌性髄膜炎は夏季に流行します。こういった季節性を考慮して、例えば1年間でコサインカーブの形で20%異なるとします。この条件を先進国のSEIR model に導入しますと下のような図になります。