

フランスのコロナウイルス流行の数学的モデル

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
複雑なシステムの数学およびコンピューターモデリングユニット、
Les Cordeliers、パリ、フランス
nicolas.bacaer@ird.fr

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02509142>

まとめ

2020年にフランスの新しいコロナウイルスの流行データにSEIR型の流行モデルを適合させます。流行の始まりに近い特定の日付から接触がゼロに減少した場合、流行の最終サイズは近いです。この日付の累積症例数に再現性を乗じて得られるものの R_0 流行の。見積もりでは、 $R_0 \simeq 2,3$ フランスで。

モデル

図1^a2020年2月25日から3月15日までのフランスでのコロナウイルスの検出症例の累積数を示します。これら2つの日付の間、累積数は13から5427になりました。図1^b回帰直線が対数座標でどのように調整されるかを示します。曲線は次のように増加することがわかります $e^{\lambda t}$ 成長率 $\lambda \simeq 0,311$ 日あたり (右赤)。倍增時間 ($\log(2)/\lambda \simeq 2,2$ 日)。一方、過去9日間に限定すると、対数スケールで特にうまく調整され、 $\lambda \simeq 0,225$ 日あたりの倍增時間 3,1日 (右の青)。流行の開始時のデータは、インポートされる新しいケースの大部分によって妨害されるため、おそらくより信頼性の高い2番目の推定値です。これは、以下で使用するものです。

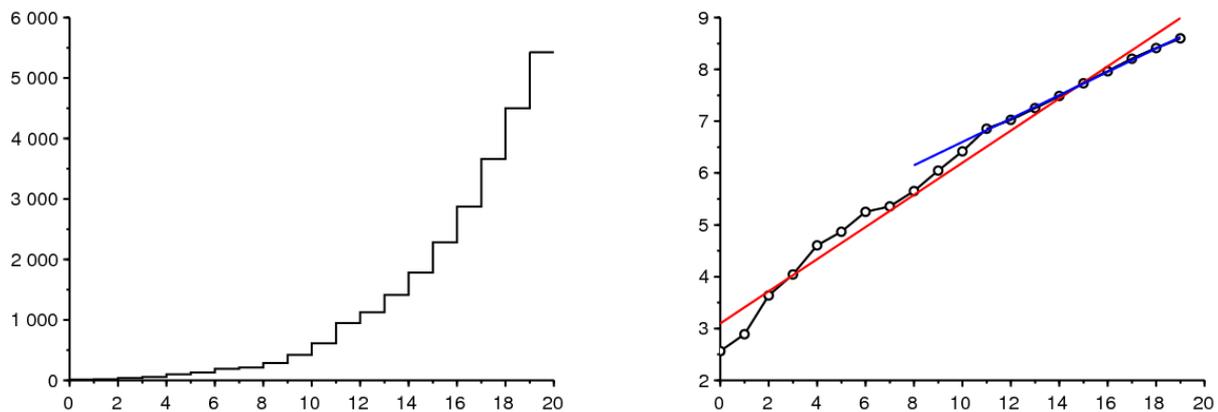


図1. a) フランスのSantépubliqueによると、2020年2月25日から3月15日までの間にフランスで検出された症例の累積数。b) 累積症例数と線形回帰線の自然対数。

この流行の数学的モデルを提案しましょう。古典的なSEIRモデル (たとえば[2, p. 61]を参照) に従って、フランスの人口を4つのコンパートメントに分割します。S) 感染しているが感染していない (E)、保護なしで感染 (I) 感染を伝播する可能性は低い (つまり、感染しているが閉じ込められている、治療している、または死亡している、R)。明らかにこのモデルを無限に改良してより現実的にすることができます (たとえば、他の多くの参考文献[3,7]を参照) が、未知のパラメーターの数をできるだけ制限しようとしてきました。また、実際よりも理論的な結果を得ることを目指しています。

ご注意 N 総人口 a 実効接触率、 b 感染した人々が感染する割合 c 感染者が隔離される割合 :

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = aS \frac{I}{N} - bE \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = bE - cI \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = cI, \quad (4)$$

と $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ 。データとのリンクを作成するには、次のように考えることができます $R(t)$ 現時点で知られている症例の累積数に対応 t 。

流行の始まりでは、症例数は総人口に比べて非常に少ないままであるため、 $S(t) \simeq N$ 、線形化につながる

$$\frac{dE}{dt} \simeq aI - bE, \quad \frac{dI}{dt} \simeq bE - cI.$$

したがって、流行は次のように指数関数的に成長する傾向があります。 $e^{\lambda t}$ 、どこ λ は、行列の最大固有値です

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (5)$$

特性多項式は

$$\lambda^2 + (b+c)\lambda + b(c-a) = 0. \quad (6)$$

だから

$$\lambda = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b+c)^2 - 4b(c-a)}}{2} = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (7)$$

コンパートメントの平均期間 E 、それは価値がある $1/b$ 潜伏期間と同化するの4日間程度です[4]。したがって、取る $b = 0,25$ 1日あたり。コンパートメントの平均期間 I 分離する前、これは価値がある $1/c$ ウイルスの生物学的特性だけでなく、国ごとに異なるケースの隔離の迅速さにも依存するため、推定がより困難です。住民がすでにパンデミックの存在を十分に認識しているときにフランスで流行が起こってから、それが約1日であるとします。患者は孤立するのに長くはかからない。だから $c = 11$ 日あたり。式 (7) から推論すると

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right). \quad (8)$$

これにより、実効接触率を数値的に計算できます a 観察された成長率から λ 。

公衆衛生対策が実効接触率を数で割ることができると想像してください k 1以上です。少なくともどれだけの価値がありますか k 流行を止めるには？この値 k 、伝統的に指摘 R_0 口トカに続き、彼によって「再現性」と呼ばれた[8, p. 102]は、単に a に置き換えられます $a' = a/R_0$ 、流行の新しい成長率 λ' ゼロでなければなりません。これは式 (6) に従って $c - a/R_0 = 0$ そしてへ

$$R_0 = \frac{a}{c} = \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) \simeq 2,33$$

数値 ($\lambda \simeq 0,225$ 1日あたり) は、図1の流行曲線によって示唆されています。パラメータの不確実性を表示します b そして c 、これはおおよその値にしかありません。

より技術的な方法 (たとえば[9]を参照) では、 R_0 行列のスペクトル半径でもありました

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b & 0 \\ -b & c \end{pmatrix}^{-1}.$$

SEIRモデル (1) - (4) に戻しましょう。介入が完全に存在しない場合の流行の最終的な規模を決定する方法を思い出しましょう。これは、SIRモデルに使用される方法の簡単な適応です (例[6, p. 76]を参照)。式 (1) は、

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{a}{N} I(t),$$

統合することにより $t = 0$ で $t = +\infty$:

$$\log S(\infty) - \log S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (9)$$

流行の開始時、コンパートメントにはまだ誰もいませんでした R 、したがって $R(0) = 0$ 。式 (4) は、

$$R(\infty) = c \int_0^{\infty} I(t) dt, \quad (10)$$

どこで $R(\infty)$ 制限を指定するのは $t \rightarrow +\infty$ 機能の $R(t)$ 、増加し、増加している N 。また、常に持っています $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$ 。いつ $t \rightarrow +\infty$ 、流行は最終的に停止するため、 $E(t)$ そして $I(t)$ 0に向かう傾向があります。したがって、限界では、流行から逃れた人と、感染したがコンパートメントを通過した人だけが R :

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (11)$$

(9)、(10)、および(11)を組み合わせることで、

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{c} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

流行の始まりでは、人口の中には少数の感染者しかいなかったため、 $S(0) \simeq N$ 。流行の最終的なサイズの方程式は、次のように書くことができます。

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right),$$

これはたまたまSIRモデルと同じ形状をしています[6]。と $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$ 、デジタルで見つける $R(\infty)/N \simeq 87\%$ 。

抜本的な介入を伴う第二段階

ある日付に想像してみても、抜本的な対策が講じられているため、新しい有効な接触率は0に減少しますが、 $R(\tau)$ 累積的なケース。たとえば、学校と公共の場所に関する措置が施行された3月15日現在、5427件の累積症例がありました[5]。それから、流行の新しい最終的なサイズがどうなるかを予測できますか？

指数関数段階の終わりに向かって $t \leq \tau$ として、症例の総数が依然として全人口のごく一部を占める場合、

$$E(t) \simeq u e^{\lambda t}, \quad I(t) \simeq v e^{\lambda t}, \quad R(t) \simeq w e^{\lambda t},$$

どこで (u, v) 最大固有値に関連付けられた固有ベクトル λ マトリックスの (5)。だから、 $-bu + av = \lambda u$ 。式 (8) により、

$$u = \frac{av}{\lambda + b} = \frac{\lambda + c}{b} v.$$

として $dR/dt \simeq \lambda R$ のために $t < \tau$ かつ $t \rightarrow \tau$ に近づくと、

$$I(\tau) = \frac{1}{c} \frac{dR}{dt}(\tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(\tau).$$

でも $I(\tau) \simeq v e^{\lambda \tau}$ 、したがって

$$E(\tau) \simeq u e^{\lambda \tau} = \frac{\lambda + c}{b} v e^{\lambda \tau} \simeq \frac{\lambda + c}{b} I(\tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b}\right) R(\tau).$$

連絡先をゼロに減らすことになっているため、 $t > \tau$

$$\frac{dS}{dt} = 0 \quad (12)$$

$$\frac{dE}{dt} = -bE \quad (13)$$

$$\frac{dI}{dt} = bE - cI \quad (14)$$

$$\frac{dR}{dt} = cI. \quad (15)$$

このシステムを解決することなく、伝染病の最終的なサイズは $R(\infty) = R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ 、あるから $E(\tau) + I(\tau)$ まだコンパートメントにいない感染者 R 当時 τ 。だから

$$R(\infty) \simeq R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} + \frac{\lambda}{c} \right) = R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right) \left(1 + \frac{\lambda}{c} \right) = \mathcal{R}_0 R(\tau).$$

したがって、接触が流行の始まりに近い特定の日付からゼロに減少した場合（線形近似がまだ有効であるが、線形化されたシステムが収束する時間を得るには近すぎないほど十分に近い最初の固有値に関連付けられた固有ベクトルに向かって）、その後、流行の最終的なサイズは、この日付のケースの累積数に再現性を乗じて得られるサイズに近くなります \mathcal{R}_0 流行の。同様の結果は、SIRモデルの場合と同じ方法で簡単に得られます。しかし、この観察の一般性の程度は未定です。

人口統計学における人口の「成長の可能性」の概念との類推を通過することに注意しましょう[10, p. 176]。出生率がこの瞬間に再現性で突然分割された場合、最終的な定常人口と特定の瞬間の人口との比率です \mathcal{R}_0 、そのため、人口は漸近率ゼロ成長のままになります。計算のように、Keyfitzは、初期人口がLotkaの意味で（つまり、最初の固有ベクトルによって与えられる）「安定」であると仮定することにより、増加、これも含む式 \mathcal{R}_0 だし、SEIRモデルよりも複雑な方法[10, p. 179]。

また、 $R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ データから $R(\tau)$ HIVの流行が始まったときに発生した問題に類似しているのは1つだけで、報告されたAIDS症例の数からHIV陽性の人数を推定します。

と $R(\tau) = 5427$ そして $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$ 、それは与える $R(\infty) \simeq 12600$ 。繰り返しますが、パラメータの周りの不確実性を強調します b そして c 、の値に反映されます $R(\infty)$ 。

図2^aこの2フェーズモデルを示します。取った $N = 65 \times 10^6$ 、 $S(0) = N - 1$ 、 $E(0) = 1$ 、 $I(0) = 0$ そして $R(0) = 0$ 。パラメーター a 式 (8) で与えられます。 $\lambda = 0,2251$ 日あたり。取った $\tau = 40,1$ 数日 $R(\tau) \simeq 54153$ 月15日のデータ5427に非常に近い。シミュレーションを図よりも少し長く続けることにより、数値的に $R(\infty)/R(\tau) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$ 。

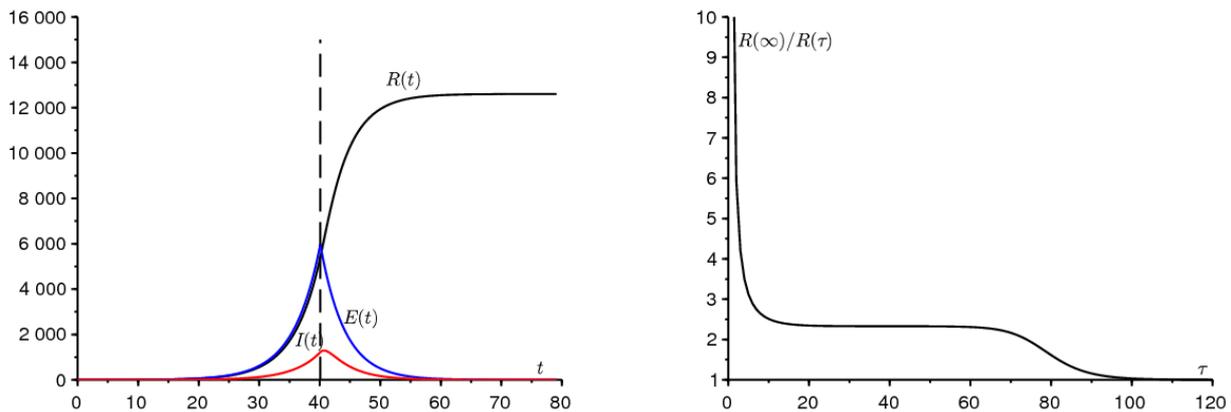


図2. a) 2相モデルのシミュレーションの例。 b) レポート $R(\infty)/R(\tau)$ に応じて τ 。

図2^b レポートの方法を示します $R(\infty)/R(\tau)$ 時間によって異なります τ ここで、接触率はゼロに減少します。この比率が近いプラトーをはっきりと観察できます \mathcal{R}_0 。いつ $\tau \rightarrow 0$ 、私たちは持っています $R(\tau) \rightarrow 0$ そして $R(\infty) \rightarrow E(0) + I(0) = 1$ 、だからレポート $R(\infty)/R(\tau)$ 無限になる傾向があります。レポートは近づいています \mathcal{R}_0 いつ τ は、行列の2つの固有値の差の逆数です (5)。反対に $\tau \rightarrow \infty$ 、その後、介入が遅すぎます。流行はすでに過ぎており、 $R(\infty)/R(\tau) \rightarrow 1$ 。棚の幅が $R(\infty)/R(\tau)$ に近い \mathcal{R}_0 定数を掛けると成長します $\log(N)$ いつ $N \rightarrow +\infty$ これは、たとえば、一定の係数を使用したSIRモデルでの流行のピークまでの時間の動作であるためです。

実際には、実際の接触率は確かに完全にゼロではありません $t > \tau$ 。取得された値 $R(\infty)$ それにもかかわらず、実際の値の下限と見なすことができます。なぜなら、流行の最終的なサイズは、接触がゼロの場合よりも接触がゼロでない場合のほうが大きいことが確実だからです。 $t > \tau$ 。この件については、接触率の低下が流行の最終的なサイズを大きくする場合があるという意味で、可変接触率のSIRまたはSEIRタイプの流行モデルは「単調」ではないことを思い出してください。

[1]。

病院の混雑問題にとって重要な新しい症例の到着のピークがいつ発生するかを知りたい場合は、システムを解決する必要があります (12) - (15)。見つける $E(t) = E(\tau) e^{-b(t-\tau)}$ そして

$$\begin{aligned}
I(t) &= I(\tau)e^{-c(t-\tau)} + b \int_{\tau}^t e^{-c(t-s)} E(s) ds \\
&= I(\tau)e^{-c(t-\tau)} + bE(\tau) \frac{e^{-b(t-\tau)} - e^{-c(t-\tau)}}{c-b}.
\end{aligned}$$

図2の数値で^a、私たちは持っています $E(\tau) \simeq 5970$ 、 $I(\tau) \simeq 1218$ およびの導関数 $I(t)$ 接触率が0に減少した0.6日後にキャンセルします。接触率がゼロでない場合、遅延は明らかに長くなります。

結論として、特定の日付から接触率がゼロに低下する最も有利なシナリオを検討しました。減少時に検出された症例数に基づいて、流行の最終的なサイズの簡単な近似式を見つけました。ただし、この結果をより厳密に述べ、実証することは変わりません。間違いなく総人口を増やすことによって N に向かって $+\infty$ 。

謝辞

原稿に対するコメントをいただいた稲葉久氏とアリ・ムサウイ氏に感謝します。

参照資料

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull. Math. Biol.* 71 : 1954 – 1966.
2. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
3. Danchin A., Ng P. T. W., Turinici G. (2020)
A new transmission route for the propagation of the SARS – CoV – 2 coronavirus.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20022939>
4. Guan W. J. et coll. (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *New England Journal of Medicine*, doi : 10.1056/NEJMoa2002032
5. Heckelesweiler C., Pietralunga C. (2020) Coronavirus : les simulations alarmantes des épidémiologistes pour la France. *Le Monde*, publié en ligne le 15/03/2020.
6. A. Hillion (1986) *Les Théories mathématiques des populations*. Presses Universitaires de France, Paris.
7. Lin Q. Y., Zhao S., Gao D. Z., et coll. (2020)
A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *Int. J. Infect. Dis.* 93 : 211 – 216.
8. Lotka A. J. (1939) *Théorie analytique des associations biologiques*, 2e partie. Hermann, Paris.
9. Nkague Nkamba L. (2012)
Robustesse des seuils en épidémiologie et stabilité asymptotique d'un modèle à ; infectivité et susceptibilité différentielle. Thèse, Université de Lorraine et Université Gaston Berger.
10. Pressat R. (1995) *Éléments de démographie mathématique*. AIDELF, Paris.