再生方程式と実効再生産数
The Renewal Equation and The Effective Reproduction Number

緑川章一 *

2023 年 5 月 2 日

1 再生方程式 (The Renewal Equation)

安定人口のモデルとしての再生産方程式が、シャープ (F.R.Sharpe) とロトカ (A.J.Lotka)[1] によって考案された。

ここで、

$$\begin{aligned} B(t) &: \text{時刻 } t \text{ に置ける単位時間当たりの出生数} \\ \ell(a) &: a \text{ 歳までの生残率} \\ \beta(a) &: a \text{ 歳の人口の年齢別出生率} \end{aligned}$$

と書くことにすると、再生方程式は、

$$B(t) = \int_0^\infty B(t-a)\ell(a)\beta(a)\,da \tag{1}$$

と表される。これは、時刻 t における単位時間の出生数は、時刻 $t-a$ に生まれた母親が a 歳まで生残し、かつ、その年齢での出生率を掛けたものに等しいことを表している。

この積分方程式の解を求めたい。安定した年齢分布では、人口は指数関数的に増加すると考えられるので、解を $B(t) = B_0 e^{rt}$ と仮定して、(1) 式に代入してみよう。すると、

$$B_0 e^{rt} = B_0 e^{rt} \int_0^\infty e^{-ra}\ell(a)\beta(a)\,da$$

両辺を $B_0 e^{rt}$ で割ると、

$$1 = \int_0^\infty e^{-ra}\ell(a)\beta(a)\,da \tag{2}$$

を得る。これを、ロトカ・オイラーの特性方程式という。

(2) 式を満たす r は常に存在する。なぜならば、$\displaystyle\int_0^\infty \ell(a)\beta(a)\,da > 1$ の場合には、

$$\lim_{r\to+\infty} \int_0^\infty e^{-ra}\ell(a)\beta(a)\,da = 0$$

となるので、$0 < r < +\infty$ のどこかに (2) 式を満たす r が存在し、人口は指数膨張をする。

*Shoichi Midorikawa

一方、$\displaystyle\int_0^\infty \ell(a)\beta(a)\,da < 1$ の場合には、

$$\lim_{r\to-\infty}\int_0^\infty e^{-ra}\ell(a)\beta(a)\,da = +\infty$$

となるので、$-\infty < r < 0$ のどこかに (2) 式を満たす r が存在し、人口は指数関数的に減少する。

$\displaystyle\int_0^\infty \ell(a)\beta(a)\,da = 1$ の場合の (2) 式の解は、明らかに $r = 0$ である。この場合、人口は時間的に一定で、増加もしなければ減少もしない。

(2) 式を満たす r を内的増加率 (intrinsic rate of increase) という。

ここで、年齢 a の母親による年齢別生産率 (rate of production) を $n(a)$ とすると、

$$n(a) = \ell(a)\beta(a)$$

である。$n(a)$ を全寿命にわたって積分すると、一人の母親により生涯で生み出されるすべての女性子孫の数、つまり 基本再生産数 R(basic reproduction number) が得られる。

$$R_0 = \int_0^\infty n(a)\,da = \int_0^\infty \ell(a)\beta(a)\,da$$

$R_0 > 1$ ならば、$r > 0$, $R_0 < 1$ ならば、$r < 0$ である。

一人当たり出生頻度 $n(a)$ を正規化した分布 $g(a)$ は、出産時の年齢分布となる。

$$g(a) = \frac{n(a)}{\int_0^\infty n(a)da} = \frac{n(a)}{R_0}$$

この式を (1) 式に代入すると、

$$B(t) = R_0\int_0^\infty g(a)B(t-a)\,da \tag{3}$$

を得る。また、(2) 式は、

$$1 = R_0\int_0^\infty e^{-ra}g(a)\,da \tag{4}$$

となる。

【例 1】 $\ell(a)\beta(a) = n(a) = m\delta(a-1)$ の場合

この式を (1) 式に代入すると、

$$B(t) = m\int_0^\infty B(t-a)\delta(a-1)\,da = mB(t-1)$$

となる。始まりを $t = 0$ とするならば、

$$B(t) = m^t B_0$$

を得る。これをマルサスモデル (Malthus model) という。

一方、$\ell(a)\beta(a) = m\delta(a-1)$ を (2) 式に代入すると、

$$1 = m\int_0^\infty e^{-ra}\delta(a-1)\,da = me^{-r}$$

より、$e^r = m$、すなわち、$r = \ln m$。よって、再び、

$$B(t) = B_0e^{t\ln m} = B_0\,m^t$$

を得る。

【例２】 $n(a)=\delta(a-1)+\delta(a-2)$ の場合
この式を (1) 式に代入すると、

$$B(t)=\int_0^\infty B(t-a)\left(\delta(a-1)+\delta(a-2)\right)\,da$$

すなわち、

$$B(t)=B(t-1)+B(t-2)$$

を得る。これを、フィボナッチ数列 (Fibonacci sequence) と言う。
　これを解こう。

$$B(t)-\alpha B(t-1)=\beta\big(B(t-1)-\alpha B(t-2)\big)$$

または、

$$B(t)-\beta B(t-1)=\alpha\big(B(t-1)-\beta B(t-2)\big)$$

と書けるためには、

$$\alpha+\beta=1,\quad \alpha\beta=-1$$

だから、$\alpha,\ \beta$ は、$x^2-x-1=0$ の解である。そこで、

$$\alpha=\frac{1+\sqrt{5}}{2},\quad \beta=\frac{1-\sqrt{5}}{2}$$

と書こう。すると、

$$\begin{aligned}B(t)-\alpha B(t-1) &= \beta\big(B(t-1)-\alpha B(t-2)\big)=\cdots=\beta^{t-1}\big(B(1)-\alpha B(0)\big) \qquad (5)\\ B(t)-\beta B(t-1) &= \alpha\big(B(t-1)-\beta B(t-2)\big)=\cdots=\alpha^{t-1}\big(B(1)-\beta B(0)\big) \qquad (6)\end{aligned}$$

となるので、$\alpha\times(6)-\beta\times(5)$ より、

$$B(t)=\frac{1}{\alpha-\beta}\left\{(\alpha^t-\beta^t)B(1)-(\alpha^t\beta-\alpha\beta^t)B(0)\right\} \qquad (7)$$

すなわち、

$$B(t)=\frac{1}{\sqrt{5}}\left\{(\alpha^t-\beta^t)B(1)+(\alpha^{t-1}-\beta^{t-1})B(0)\right\} \qquad (8)$$

を得る。
　ここで、$B(0)=0,\ \ B(1)=1$ とすれば、

$$B(t)=\frac{\alpha^t-\beta^t}{\sqrt{5}}$$

を得る。

　一方、 $\ell(a)\beta(a)=\delta(a-1)+\delta(a-2)$ を (2) 式に代入すると、

$$1=\int_0^\infty e^{-ra}\left(\delta(a-1)+\delta(a-2)\right)\,da=e^{-r}+e^{-2r}$$

となる。ここで、$x = e^r$ とおくと、再び、$x^2 - x - 1 = 0$ を得る。ゆえに、解は、

$$\alpha = \frac{1+\sqrt{5}}{2}, \quad \beta = \frac{1-\sqrt{5}}{2}$$

となる。$x = e^r = \beta$ の場合には、$\beta < 0$ なので r は複素数となるが、(2) 式はオイラーの名を冠した方程式なので気にしない。(Who is afraid of imaginary numbers?)

よって、一般解は、

$$B(t) = B_\alpha\, \alpha^t + B_\beta\, \beta^t$$

で与えられる。$B_\alpha,\ B_\beta$ の代わりに、

$$\begin{aligned} B(0) &= B_\alpha + B_\beta \\ B(1) &= B_\alpha\, \alpha + B_\beta\, \beta \end{aligned}$$

を用いて $B(0),\ B(1)$ で表すと、再び (7) 式を得る。

(注) $B(t) = B_\beta\, \beta^t$ は、方程式 (1) も (2) も満たす。しかし、暗黙の前提である $B(t) > 0$ は成り立たない。

【例 3】 $g(a)$ が指数分布の場合

$g(a) = \lambda e^{-\lambda a}$ を (4) 式に代入する。

$$\begin{aligned} 1 &= \lambda R_0 \int_0^\infty e^{-(r+\lambda)a}\, da && (9) \\ &= -\frac{\lambda R_0}{r+\lambda} \left[e^{-(r+\lambda)a} \right]_0^\infty && (10) \\ &= \frac{\lambda R_0}{r+\lambda} && (11) \end{aligned}$$

これを r について解くと、

$$r = (R_0 - 1)\, \lambda$$

ゆえに、

$$B(t) = B_0 e^{\lambda(R_0-1)t}$$

を得る。

【例 4】 $g(a)$ がガンマ分布の場合

$g(a) = \dfrac{\lambda^n}{\Gamma(n)} a^{n-1} e^{-\lambda a}$ を (4) 式に代入する。

$$1 = \frac{\lambda^n R_0}{\Gamma(n)} \int_0^\infty a^{n-1} e^{-(r+\lambda)a}\, da \tag{12}$$

ここで、$x = (r+\lambda)a$ とおくと、

$$\begin{aligned} \int_0^\infty a^{n-1} e^{-(r+\lambda)a}\, da &= \frac{1}{(r+\lambda)^n} \int_0^\infty x^{n-1} e^{-x}\, dx \\ &= \frac{\Gamma(n)}{(r+\lambda)^n} \end{aligned}$$

となる。これを、(12) 式に代入する。

$$1 = \left(\frac{\lambda}{r+\lambda} \right)^n R_0$$

となる。これは、

$$(r+\lambda)^n = \lambda^n R_0 \tag{13}$$

と書ける。ここで、

$$r + \lambda = \rho e^{i\theta}$$

と書くことにすると、(13) 式の解は、

$$r = \left(R_0^{1/n} e^{2\pi k i/n} - 1 \right) \lambda, \quad k = 0, 1, 2, \cdots, n-1$$

となる。ゆえに、

$$\begin{aligned} B(t) &= B_0 \exp\left\{ \lambda \left(R_0^{1/n} - 1 \right) t \right\} \\ &\quad + B_1 \exp\left\{ \lambda \left(R_0^{1/n} e^{2\pi i/n} - 1 \right) t \right\} + B_1^* \exp\left\{ \lambda \left(R_0^{1/n} e^{-2\pi i/n} - 1 \right) t \right\} \cdots \end{aligned} \tag{14}$$

を得る。

2 実効再生産数 (The Effective Reproduction Number)

一般には、年齢 a の母親による年齢別生産率 (rate of production) $n(a)$ は時間とともに変化する。すなわち、$n(t,a)$ と表される。$n(t,a)$ を全寿命にわたって積分すると、時刻 t における一人の母親により生涯で生み出されるすべての女性子孫の数 $R(t)$ が得られる。

$$R(t) = \int_0^\infty n(t,a)\, da$$

これを実効再生産数 (effective reproduction number) と言う 。

一人当たり出生頻度 $n(t,a)$ を正規化した分布 $g(t,a)$ は、出産時の年齢分布となる。

$$g(t,a) = \frac{n(t,a)}{\int_0^\infty n(t,a) da} = \frac{n(t,a)}{R(t)}$$

もしも関数 g が t に依らず $g(a)$ と表される場合には、

$$n(t,a) = R(t) g(a)$$

と $n(t,a)$ は変数分離形で表される。実際の解析では、簡単のため、このような仮定がしばしば用いられている。

再生産方程式は、

$$B(t) = R(t) \int_0^\infty g(a) B(t-a)\, da$$

となる [2]。

感染症 (infectious disease) の場合は、出生者数 $B(t)$ を新規感染者数 $I(t)$ に置き換えて、

$$I(t) = R(t)\int_0^\infty g(a)I(t-a)\,da \tag{15}$$

と表す。また、感染症において、a は 発症間隔 (serial interval) と呼ばれる。

発症間隔の分布 (generation interval distrubution) $g(a)$ としては、covid-19 のオミクロン株の場合、Gamma 分布、Lognormal 分布、Weibull 分布などが検討されている。国立感染症研究所の報告 [3] によると、Weibull 分布を用いた場合、一番当てはまりが良く、我々のターミノロジーで言うところの平均は、

$$\mu = \int_0^\infty a g(a)\,da = 2.6$$

となる。報告書にある「中央値」とは、いわゆる「平均値」のことのように思える。

(15) 式を $R(t)$ について解くと、

$$R(t) = \frac{I(t)}{\int_0^\infty g(a)I(t-a)\,da} \tag{16}$$

となる。

実効再生産数 $R(t)$ を求める方法については、様々な提案がされている。

最もオーソドックスなものは、Cori et al. の方法 [4] である。これは分母の積分を和に置き換えて、

$$R(t) = \frac{I(t)}{\displaystyle\sum_{i=1}^{\infty} g(i)I(t-i)} \tag{17}$$

とするものである。

ロベルト・コッホ研究所の提案する実効再生産数の簡易推定式 [5] は、

$$R_{RK}(t) = \frac{I(t)}{I(t-\mu)} \tag{18}$$

で与えられる。これは、(15) 式において、$g(a) = \delta(a-\mu)$ と置くことを意味する。この式を (15) に代入すると、

$$I(t) = R(t)\int_0^\infty \delta(a-\mu)I(t-a)\,da$$

すなわち、

$$I(t) = R(t)I(t-\mu) \tag{19}$$

を得る。

一方、Bonifazi et al.[6] は、曜日による週内の変動をならすために、移動平均をとった

$$R_B(t) = \frac{\displaystyle\sum_{i=0}^{6} I(t-i)}{\displaystyle\sum_{i=0}^{6} I(t-\mu-i)} \tag{20}$$

を推奨している。この式の分子を (18) 式を用いて書き直すと、

$$\sum_{i=0}^{6} I(t-i) = \sum_{i=0}^{6} R(t-i)I(t-i-\mu) \tag{21}$$

ここで、各 $R(t-i)$ $i=0,\cdots,6$ を、それらの平均

$$\bar{R}(?)=\frac{1}{7}\sum_{i=0}^{6}R(t-i) \tag{22}$$

で置き換えることにする。?の時間としては、$t-6$ から t までの平均なので、その中央の $t-3$ を選ぶのが適切である。すると、(21) 式は、

$$\sum_{i=0}^{6}I(t-i)\approx\bar{R}(t-3)\sum_{i=0}^{6}I(t-i-\mu)$$

となるので、

$$\bar{R}(t-3)\approx\frac{\displaystyle\sum_{i=0}^{6}I(t-i)}{\displaystyle\sum_{i=0}^{6}I(t-\mu-i)}$$

を得る。

ゆえに、$R_B(t)$ は、

$$R_B(t-3)=\frac{\displaystyle\sum_{i=0}^{6}I(t-i)}{\displaystyle\sum_{i=0}^{6}I(t-\mu-i)} \tag{23}$$

とすべきである。

(23) 式は、次のように解釈することもできる。新規感染者数の移動平均

$$\bar{I}(t-3)=\frac{1}{7}\sum_{i=0}^{6}I(t-i)\quad と\quad \bar{I}(t-\mu-3)=\frac{1}{7}\sum_{i=0}^{6}I(t-\mu-i)$$

の比から求めた実効再生産数

$$\bar{R}(t-3)=\frac{\bar{I}(t-3)}{\bar{I}(t-\mu-3)}$$

の時刻は $t-3$ となるので、(23) 式を得る。

再び (19) 式に戻って、この式を繰り返し用いる。

$$\begin{aligned}I(m\mu) &= R(m\mu)I\left((m-1)\mu\right)\\ &= R(m\mu)R\left((m-1)\mu\right)I\left((m-2)\mu\right)\\ &\vdots\\ &= R(m\mu)R\left((m-1)\mu\right)\cdots R\left((n+1)\mu\right)I\left(n\mu\right)\end{aligned}$$

すなわち、

$$I(mu)=\exp\left\{\sum_{k=n+1}^{m}\ln R(k\mu)\right\}I(n\mu)$$

を得る。

ここで、$t=m\mu,\ t'=n\mu$ とおくと、

$$\frac{I(t)}{I(t')}=\exp\left\{\sum_{\tau=t'+\mu}^{t}\ln R(\tau)\right\} \tag{24}$$

さらに、$\ln R(\tau),\ (\tau=t'+\mu,\ \cdots,\ t)$ を平均 $\ln\bar{R}\left((t+t'+\mu)/2\right)$ で置き換える。

$$\ln\bar{R}\left((t+t'+\mu)/2\right)=\frac{\mu}{\Delta t}\sum_{\tau=t'+\mu}^{t}\ln R(\tau)$$

ここで、$\Delta t=t-(t'+\mu)$ である。これは、$R(\tau)$ の相乗平均を取ることと同じである。

$$R\left(\frac{t+t'+\mu}{2}\right)^{\Delta t/\mu}=\prod_{\tau=t'+\mu}^{t}R(\tau)$$

すると、(24) 式は、

$$\frac{I(t)}{I(t')}=\exp\left\{\frac{\Delta t}{\mu}\ln\bar{R}\left((t+t'+\mu)/2\right)\right\}$$

となる。これを $R\left(\dfrac{t+t'+\mu}{2}\right)$ について解くと、

$$\bar{R}\left(\frac{t+t'+\mu}{2}\right)=\left(\frac{I(t)}{I(t')}\right)^{\mu/\Delta t} \tag{25}$$

を得る。

(25) 式は、(18) 式の自然な拡張になっていることは、以下のようにして確認できる。

$t'=t-\mu$ と置くと、$\Delta t=\mu,\ \dfrac{t+t'+\mu}{2}=t$ だから、

$$\bar{R}(t)=\frac{I(t)}{I(t-\mu)}$$

を得る。

ここで、

$$\begin{aligned} t &\ \rightarrow\ t-\frac{\Delta t-1}{2} \\ t' &\ \rightarrow\ t'-\frac{\Delta t-1}{2} \end{aligned}$$

とすると、

$$\bar{R}\left(t'+\frac{\mu+1}{2}\right)=\left(\frac{I(t-\frac{\Delta t-1}{2})}{I(t'-\frac{\Delta t-1}{2})}\right)^{\mu/\Delta t}$$

を得る。

さらに、$I\left(t-\dfrac{\Delta t-1}{2}\right)$ と $I\left(t'-\dfrac{\Delta t-1}{2}\right)$ を以下のように移動平均で置き換える。

$$I\left(t-\frac{\Delta t-1}{2}\right)\ \rightarrow\ \bar{I}\left(t-\frac{\Delta t-1}{2}\right)=\frac{1}{\Delta t}\sum_{i=0}^{\Delta t-1}I(t-i) \tag{26}$$

$$I\left(t'-\frac{\Delta t-1}{2}\right)\ \rightarrow\ \bar{I}\left(t'-\frac{\Delta t-1}{2}\right)=\frac{1}{\Delta t}\sum_{i=0}^{\Delta t-1}I(t'-i) \tag{27}$$

すると、Nishiura et al. の公式 [7]

$$\bar{R}\left(t'+\frac{\mu+1}{2}\right)=\left(\frac{\displaystyle\sum_{i=0}^{\Delta t-1} I(t-i)}{\displaystyle\sum_{i=0}^{\Delta t-1} I(t-\Delta t-i)}\right)^{\frac{\mu}{\Delta t}} \tag{28}$$

を得る。ただし、上記論文では、ここで与えたように時間の関数としての $\bar{R}$ ついて明確には述べている訳ではない。

また。(28) 式は、次のようにして導くこともできる。

$$\begin{aligned}
I(t-i) &= R(t-i)I(t-i-\mu) \\
&= R(t-i)R(t-i-\mu)I(t-i-2\mu) \\
&\vdots \\
&= R(t-i)R(t-i-\mu)\cdots R(t'-i+\mu)I(t'-i)
\end{aligned}$$

ここで、$t'-i+\mu=t-i-(\Delta t-\mu)=t-i-\mu\left(\frac{\Delta t}{\mu}-1\right)$ となるので、$I(t-i)$ は、$I(t'-i)$ に R を $\frac{\Delta t}{\mu}$ コ掛けて得られることがわかる。

この $R(t-i)R(t-i-\mu)\cdots R(t'-i+\mu)$ の相乗平均を

$$\mathscr{R}\left(\frac{t+t'+\mu}{2}-i\right)^{\Delta t/\mu}=R(t-i)R(t-i-\mu)\cdots D(t'-i+\mu)$$

で定義すると、

$$\sum_{i=0}^{\Delta t-1} I(t-i)=\sum_{i=0}^{\Delta t-1}\mathscr{R}\left(\frac{t+t'+\mu}{2}-i\right)^{\Delta t/\mu} I(t'-i) \tag{29}$$

さらに、$\mathscr{R}\left(\frac{t+t'+\mu}{2}-i\right)^{\Delta t/\mu}$ の幾何平均を

$$\bar{R}\left(t'+\frac{\mu+1}{2}\right)^{\Delta t/\mu}=\frac{1}{\Delta t}\sum_{i=0}^{\Delta t-1}\mathscr{R}\left(\frac{t+t'+\mu}{2}-i\right)^{\Delta t/\mu}$$

と定義する。ここで、

$$t'+\frac{\mu+1}{2}=\frac{1}{2}\left\{\left(\frac{t+t'+\mu}{2}-0\right)+\left(\frac{t+t'+\mu}{2}-(\Delta t-1)\right)\right\}$$

である。

(29) 式左辺の $\mathscr{R}\left(\frac{t+t'+\mu}{2}-i\right)^{\Delta t/\mu}$ を、この平均で置き換えると

$$\sum_{i=0}^{\Delta t-1} I(t-i)\approx\bar{R}\left(t'+\frac{\mu+1}{2}\right)^{\Delta t/\mu}\left(\sum_{i=0}^{\Delta t-1} I(t'-i)\right)$$

すなわち、(28) 式を得る。

参考文献

[1] F. R. Sharpe, A. J. Lotka (1911), "A problem in age-distribution", Philosophical Magazine, Series 6, Vol. 21: 435-438.

[2] Fraser C. Estimating individual and household reproduction numbers in an emerging epidemic, PLoS One, 2007, vol. 2 1pg. e758 .

[3] 国立感染症研究所. SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）の潜伏期間の推定：暫定報告

[4] Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics. Am J Epidemiol. 2013;178:1505-12. Medline:24

[5] Robert Koch Institut, Erläuterung der Schätzung der zeitlich variierenden Reproduktionszahl R(2020)

[6] Bonifazi, G., Lista, L., Menasce, D., Pedrini, M. M. D., Spighi, R. and Zoccoli, A.: A simplified estimate of the effective reproduction number Rt using its relation with the doubling time and application to Italian COVID-19 data, The European Physical Journal Plus, Vol. 136, No. 4, pp. 1–14 (2021)

[7] Nishiura, H., Chowell, G., Heesterbeek, H. and Wallinga, J.: The ideal reporting interval for an epidemic to objectively interpret the epidemiological time course, Journal of the Royal Society Interface, Vol. 7, pp. 297–307 (2010)