

# An Introduction to Infectious Disease Epidemiology and its Mathematical Modelling

---

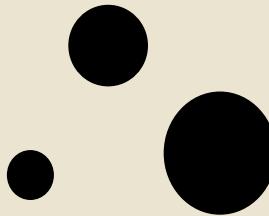
Hiroaki Murayama

[hiromura319@gmail.com](mailto:hiromura319@gmail.com)

School of Medicine, International University of Health  
and Welfare

15/07/2022

# 自己紹介



---

村山泰章 Hiroaki Murayama

略歴:

2000年3月生まれ

国際医療福祉大学医学部医学科

2020 4月 - (現在) 厚生労働省新型コロナ対策推進本部 参与

[京都大学西浦博教授のもとで、厚労省、北大、京大へ]

2021 9月 - (現在) 千葉大学社会科学院 RA (計算機統計学 米倉頌人先生)



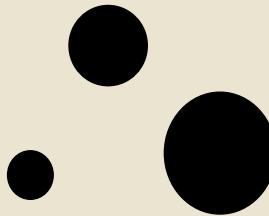
趣味:

お酒・Beatbox・HIPHOP

興味分野:

感染症疫学・理論疫学・計算論的疫学・数理疫学・感染症数理モデル・Bayesian inference・COVID-19・Monkeypox(サル痘)

# 自己紹介



研究実績（一部）(†: equal contributed):

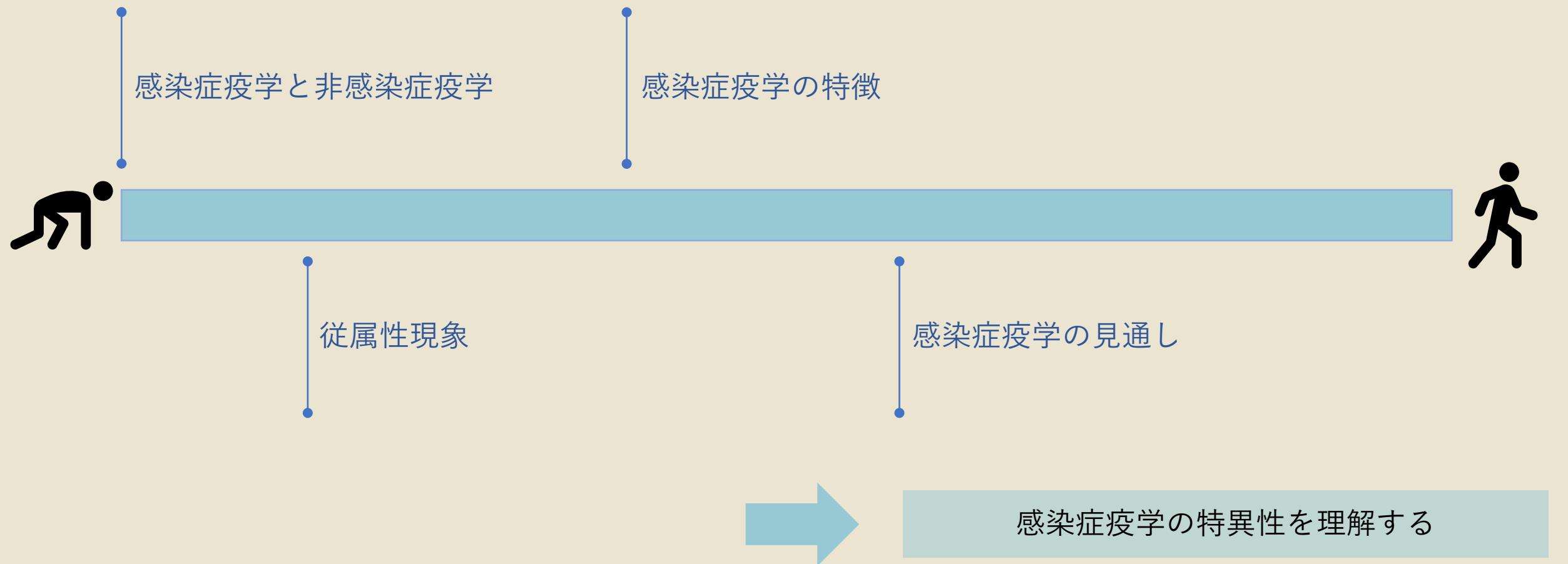
1. **Murayama H**, Kayano T, Nishiura H. Estimating COVID-19 cases infected with the variant alpha (VOC 202012/01): an analysis of screening data in Tokyo, January-March 2021. **Theoretical Biology and Medical Modelling**. 2021;18(1):13.
2. **Murayama H**, Endo A, Yonekura S. Estimating waning vaccine effectiveness from population-level surveillance data in multi-variant epidemics. **medRxiv**. 2022
3. Endo A, **Murayama H**, Abbott S, Ratnayake R, Pearson CAB, Edmunds WJ, Fearon E†, Funk S†. Heavy-tailed sexual contact networks and the epidemiology of monkeypox outbreak in non-endemic regions, May 2022. **medRxiv**. 2022 Jun 1;2022.06.13.22276353.
4. Ko KY, **Murayama H**, Yamasaki L, Kinoshita R, Suzuki M, Nishiura H. Evaluating the Age-Specific Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Death and the Impact of Healthcare Burden on Age-Specific Case Fatality Risk in Tokyo, Japan. **Emerging Infectious Diseases** (Accepted). 2022
5. **Murayama H†**, Yamasaki L†, Hashizume M. The impact of temperature on the transmissibility and virulence of COVID-19 in Tokyo, Japan. **Scientific Reports**. 2021;11(1):24477.



研究テーマや自分の研究に関する詳細は以下のwebsiteをご参照ください。  
My website: <https://hiroaki-murayama.github.io/>  
Research map: <https://researchmap.jp/hiroaki-murayama>  
Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?user=K1-eyskAAAAJ&hl=ja>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7219-5981>  
Research Gate: <https://www.researchgate.net/profile/Hiroaki-Murayama>

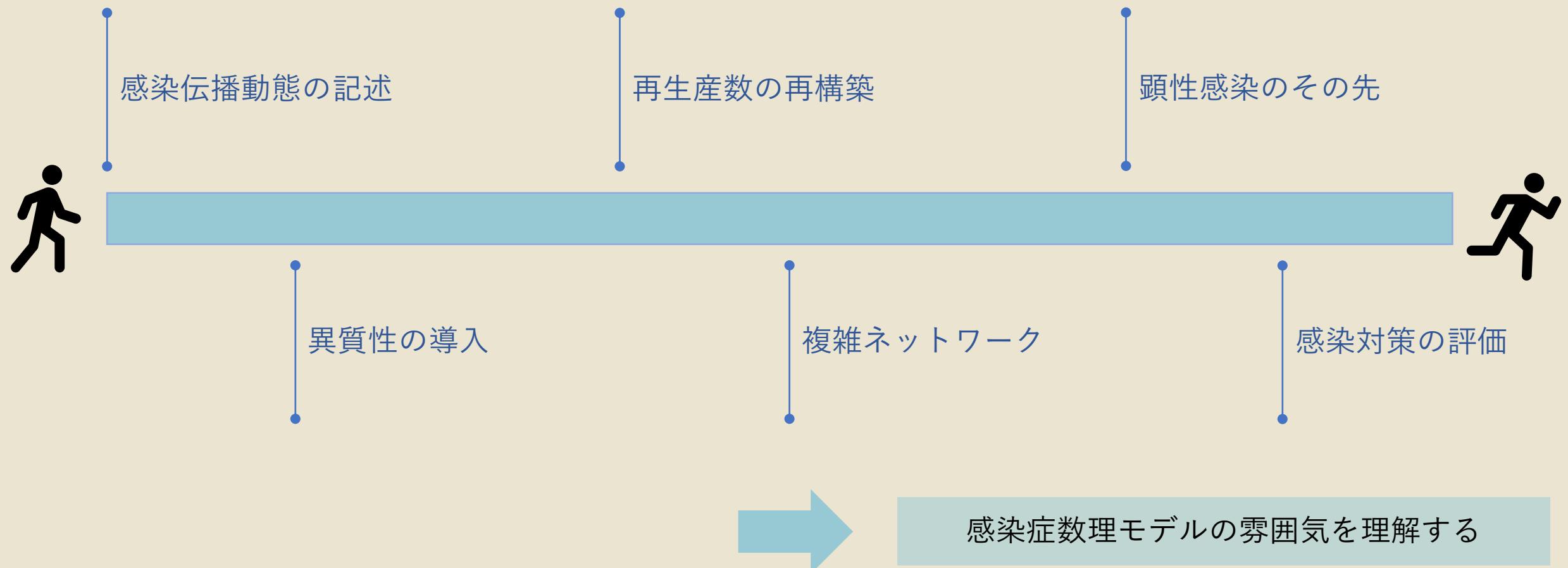
# 目次 1

---

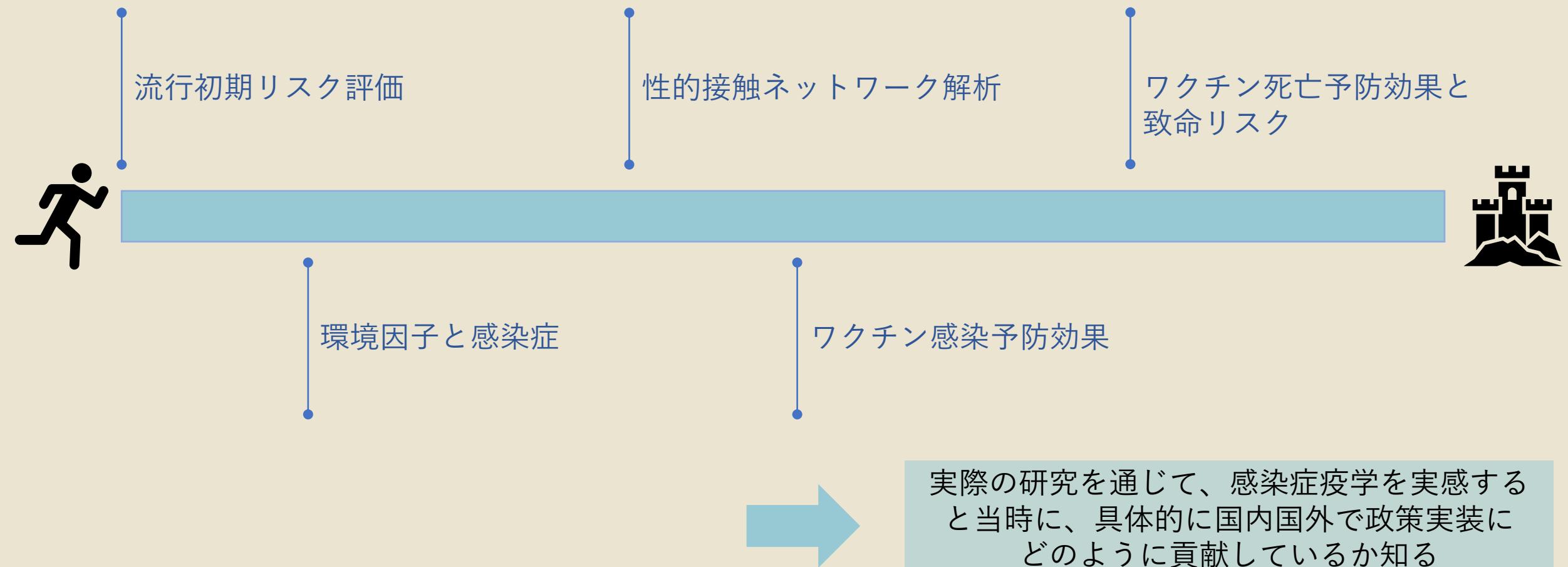


# 目次 2

---



# 目次 3

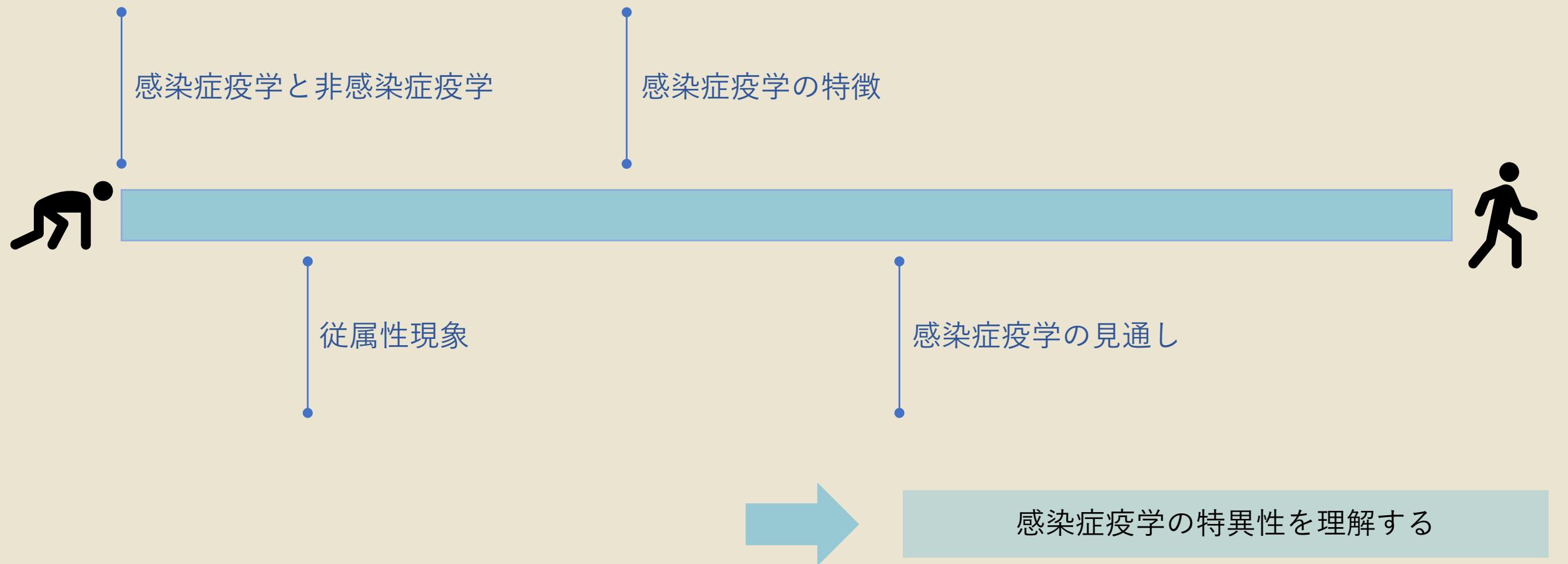


# 感染症疫学とは



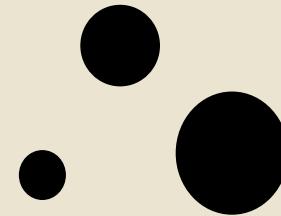
# 目次 1

---



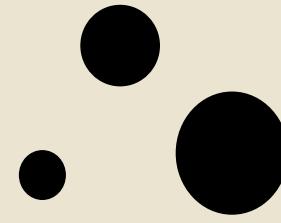
# 感染症疫学と非感染症疫学

---

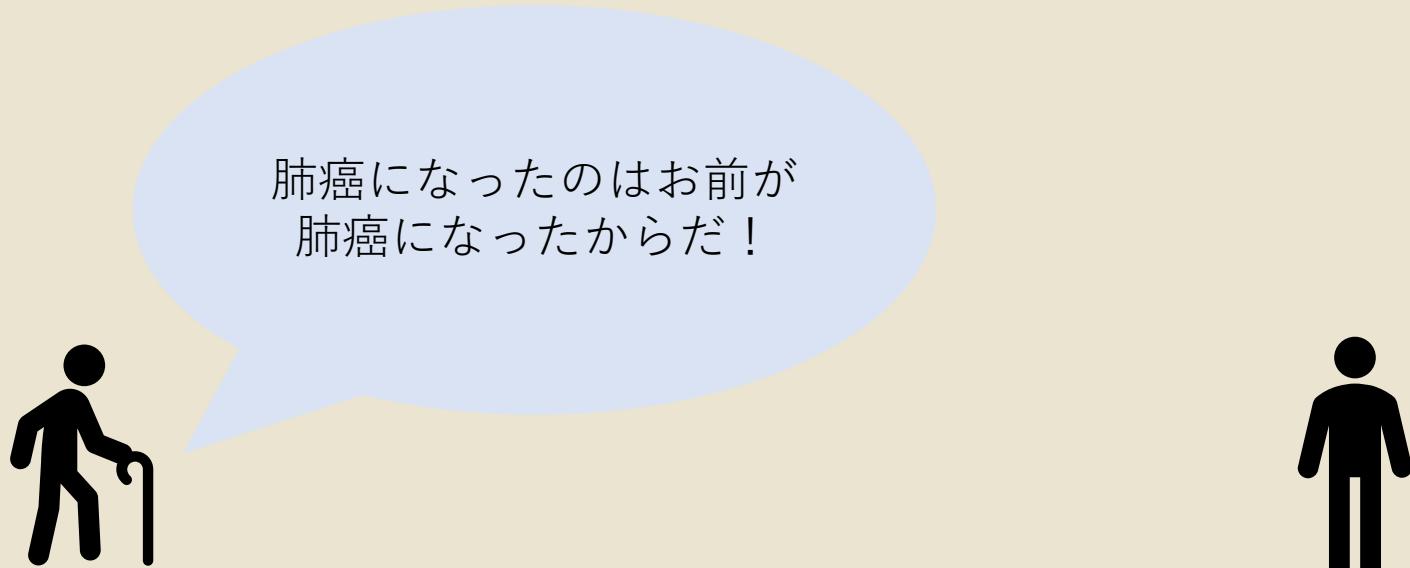


T日の肺癌罹患人数と( $T+a$ )日の肺癌罹患人数の間に関係性はありますか？

# 感染症疫学と非感染症疫学

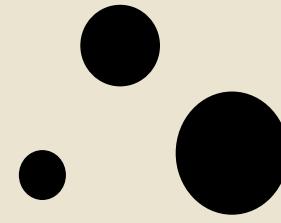


T日の肺癌罹患人数と(T+a)日の肺癌罹患人数の間に  
関係性はありますか？

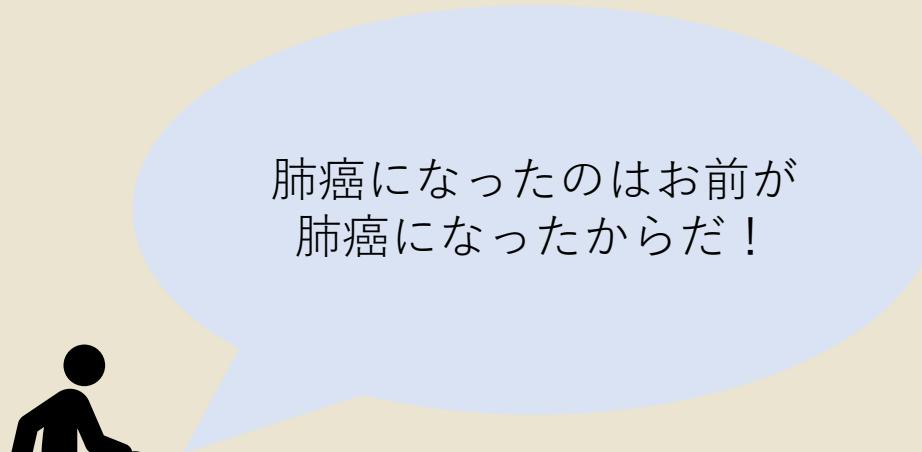


肺癌になったのはお前が  
肺癌になったからだ！

# 感染症疫学と非感染症疫学

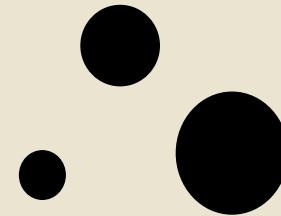


T日の肺癌罹患人数と(T+a)日の肺癌罹患人数の間に  
関係性はありますか？



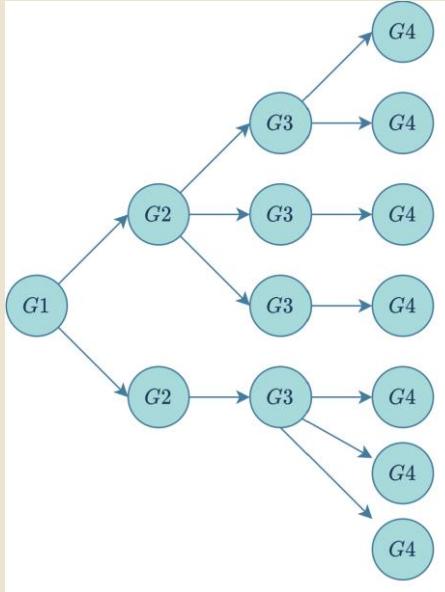
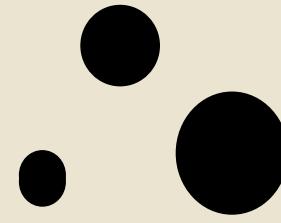
# 感染症疫学と非感染症疫学

---



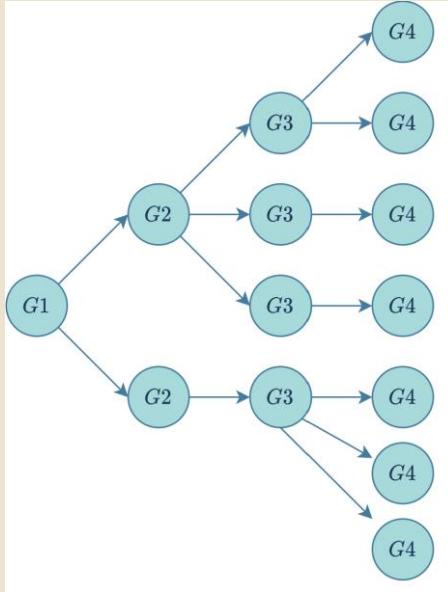
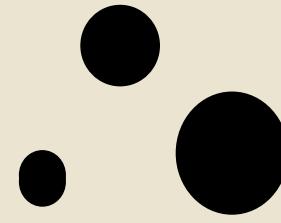
T日のCOVID-19罹患人数と(T+a)日のCOVID-19  
罹患人数の間に関係性はありますか？

# 感染症疫学と非感染症疫学



T日のCOVID-19罹患人数と(T+a)日のCOVID-19罹患人数の間に関係性はありますか？

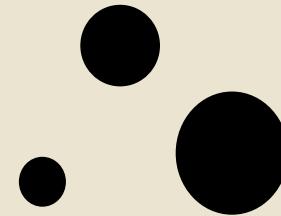
# 感染症疫学と非感染症疫学



[感染の連鎖]  
感染者 – 非感染者 の  
関係

T日のCOVID-19罹患人数と(T+a)日のCOVID-19罹患  
人数の間に関係性はありますか？

# 従属性現象



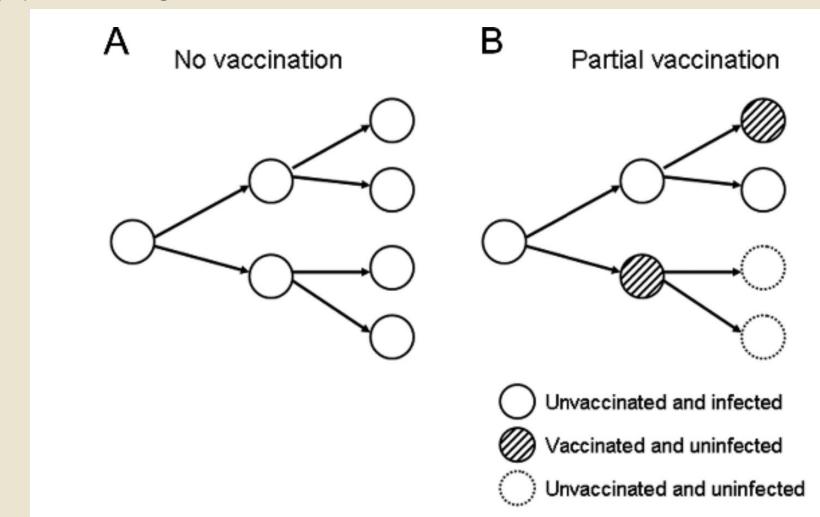
## Direct transmitted diseaseの特徴

- 宿主から宿主へと伝播が起こるので1人の感染者の観察はその他の観察対象と独立でないこと  
: **no interference / stability (SUTVA) assumption** が成り立たない

→従属性現象 **dependent happening**

→宿主間の伝播のある感染症においては

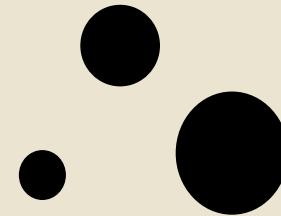
集団として足し合わせて得られるtraditionalな疫学指標  
(odds ratio, RR, risk difference, etc.) が感染伝播の  
stableな感染リスク評価を与えない)



- 感染現象や感染性の獲得は直接に観察できること (Sexually transmitted diseaseのcontact tracing surveyや狂犬病などを除く)

# 感染症疫学の特徴

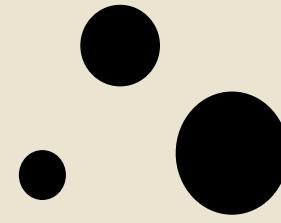
---



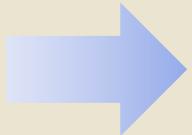
- 1 従属性現象による時系列感染データの非独立同分布型生成プロセス
- 2 感染日の把握が困難
- 3 報告バイアス・診断(確定)バイアスによる正確な感染者数の把握が困難

# 感染症疫学の特徴

---

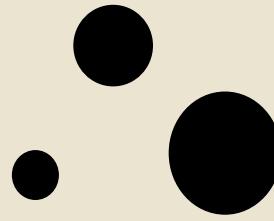


- 1 従属性現象による時系列感染データの非独立同分布型生成プロセス
- 2 感染日の把握が困難
- 3 報告バイアス・診断(確定)バイアスによる正確な感染者数の把握が困難



伝播動態の定式化が必要

# 感染症疫学の見通し



リアルタイムの流行状況に合わせた研究

角度 ①

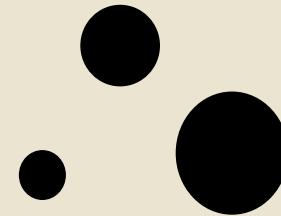
データの種類による研究の多様性

角度 ②

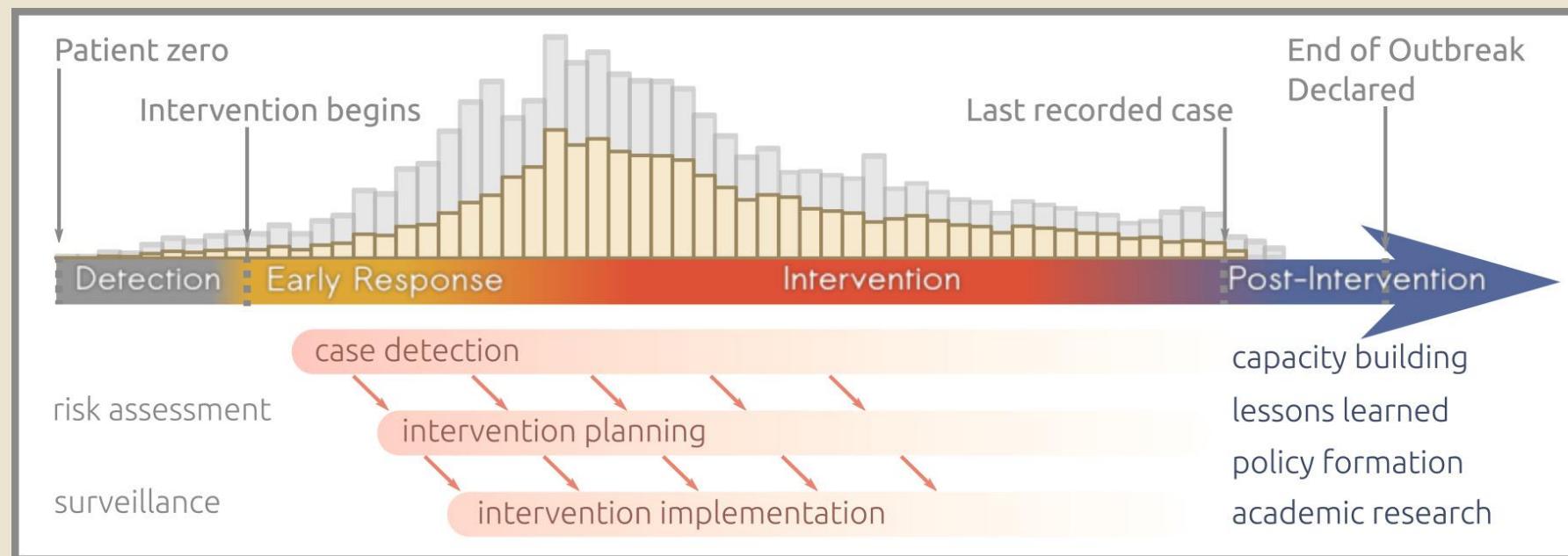
マクロからミクロまでレベルごとの研究

角度 ③

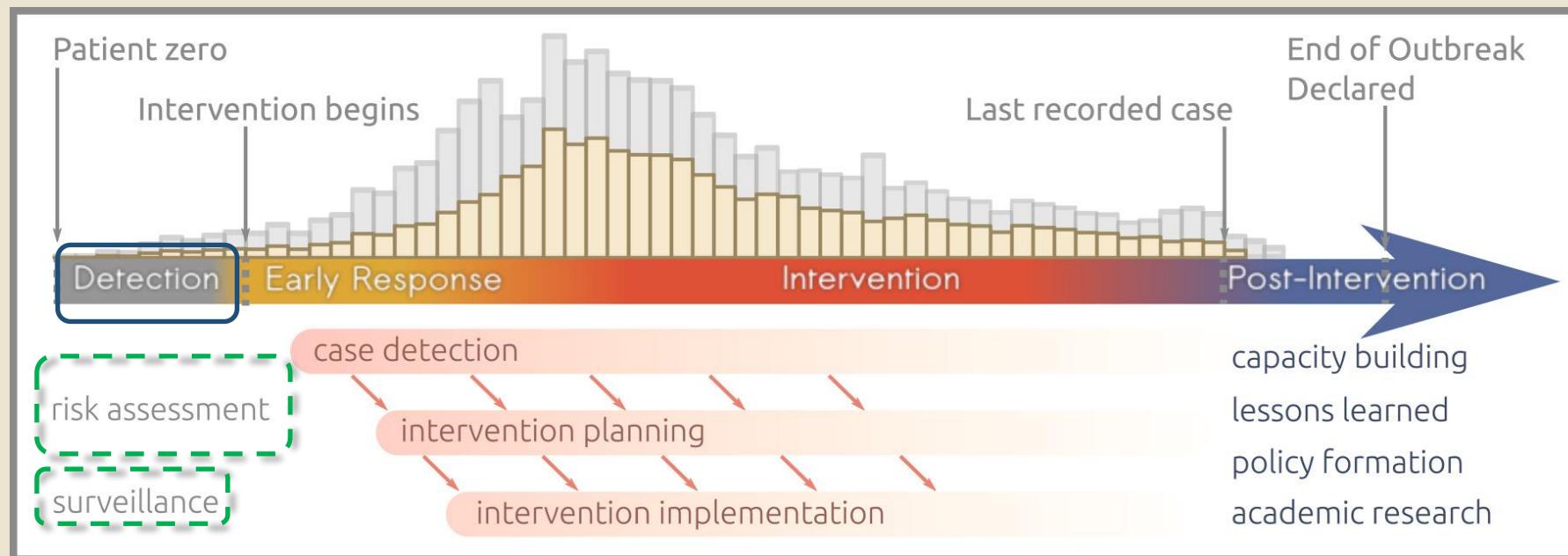
# 感染症疫学の見通し



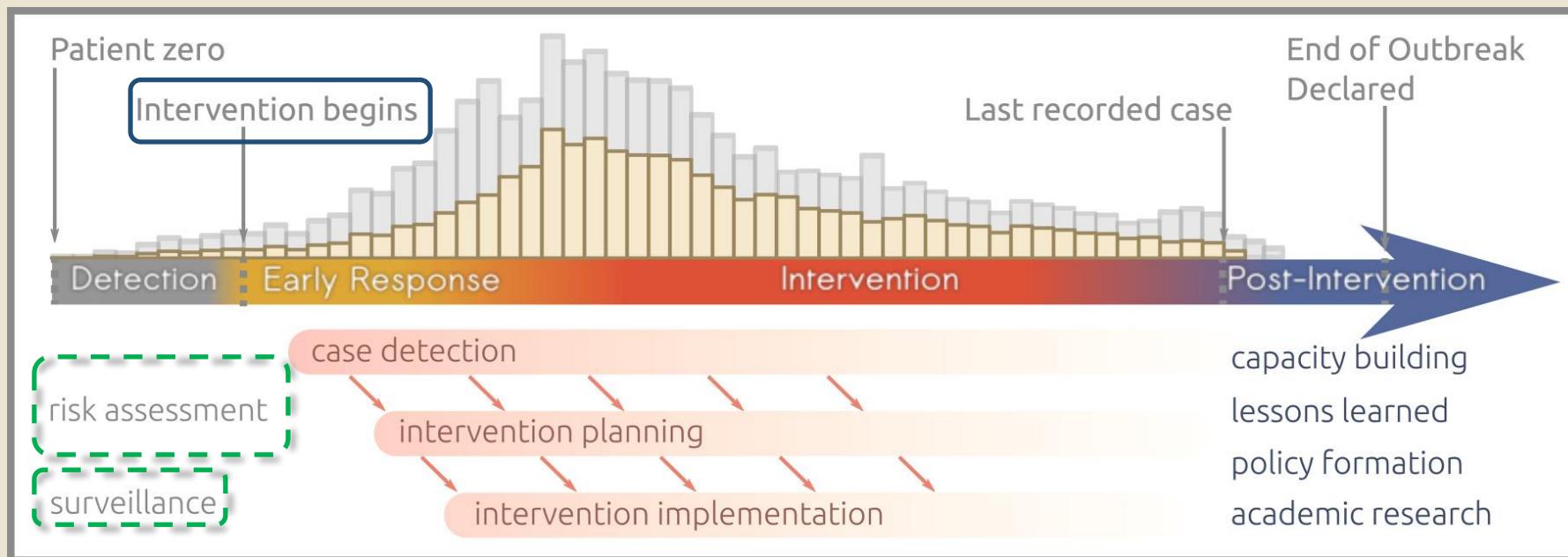
## 流行の時系列に基づく対応例



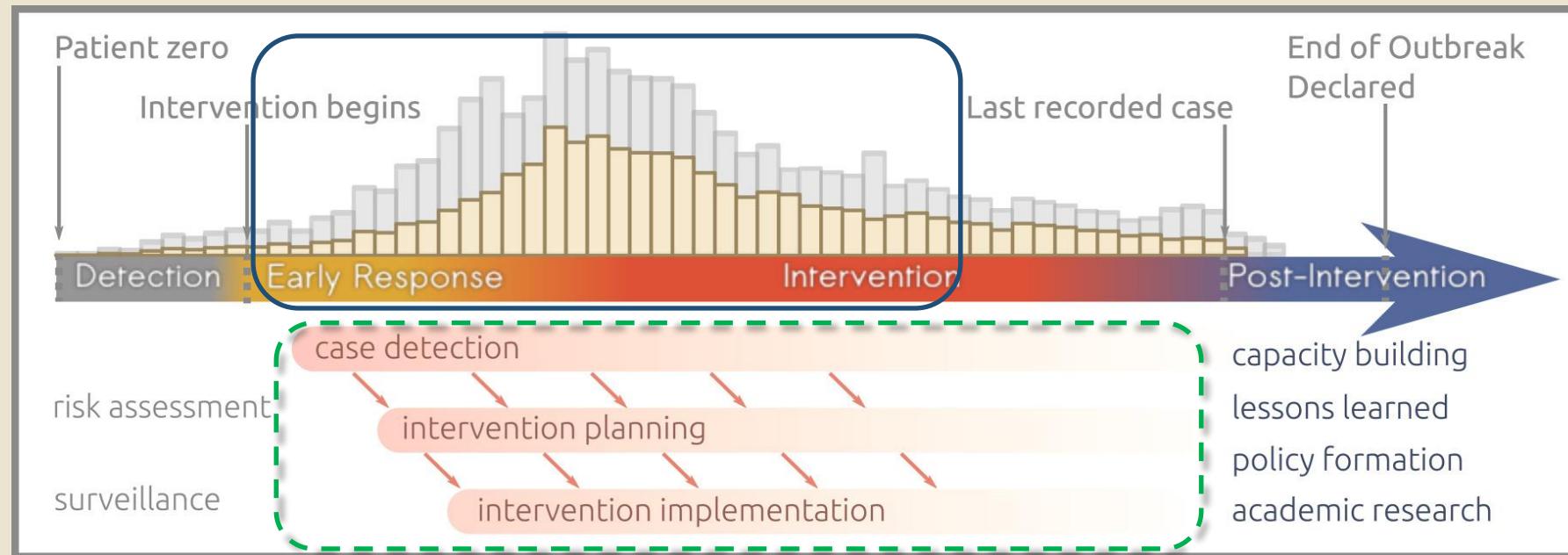
# 感染症疫学の見通し



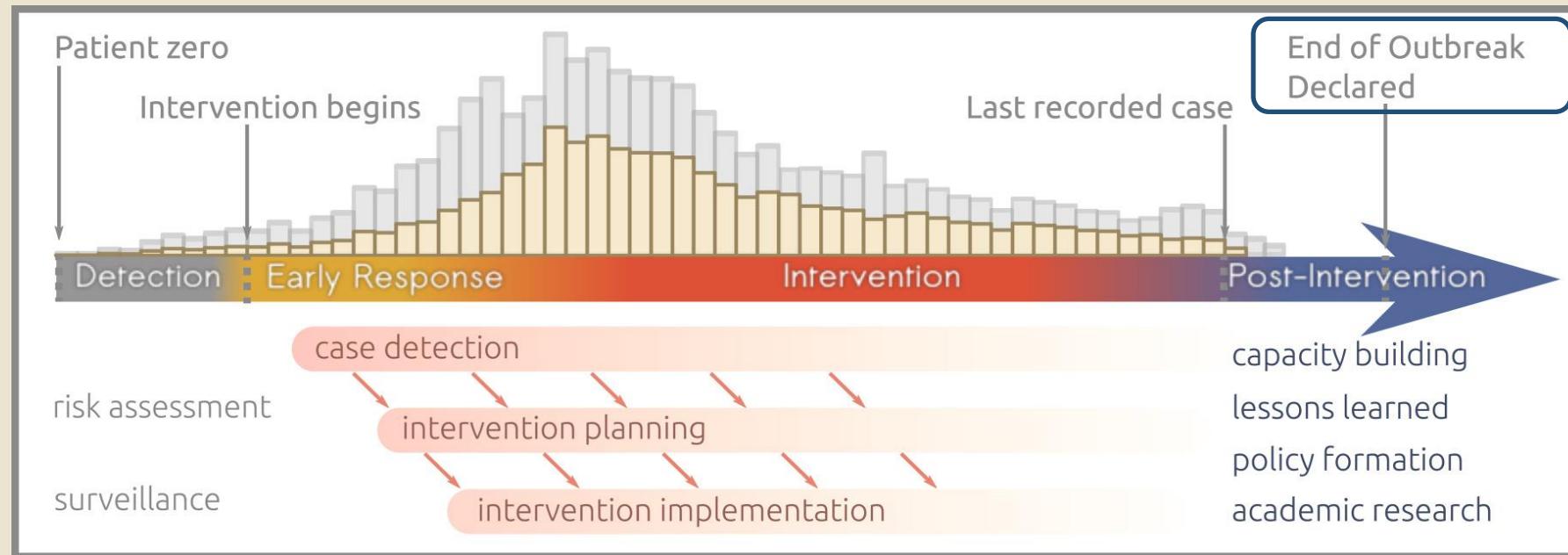
# 感染症疫学の見通し



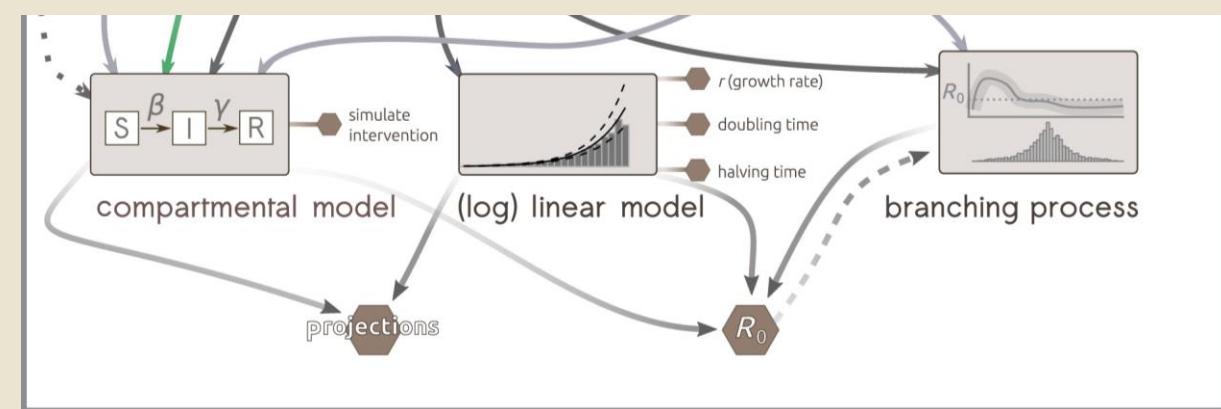
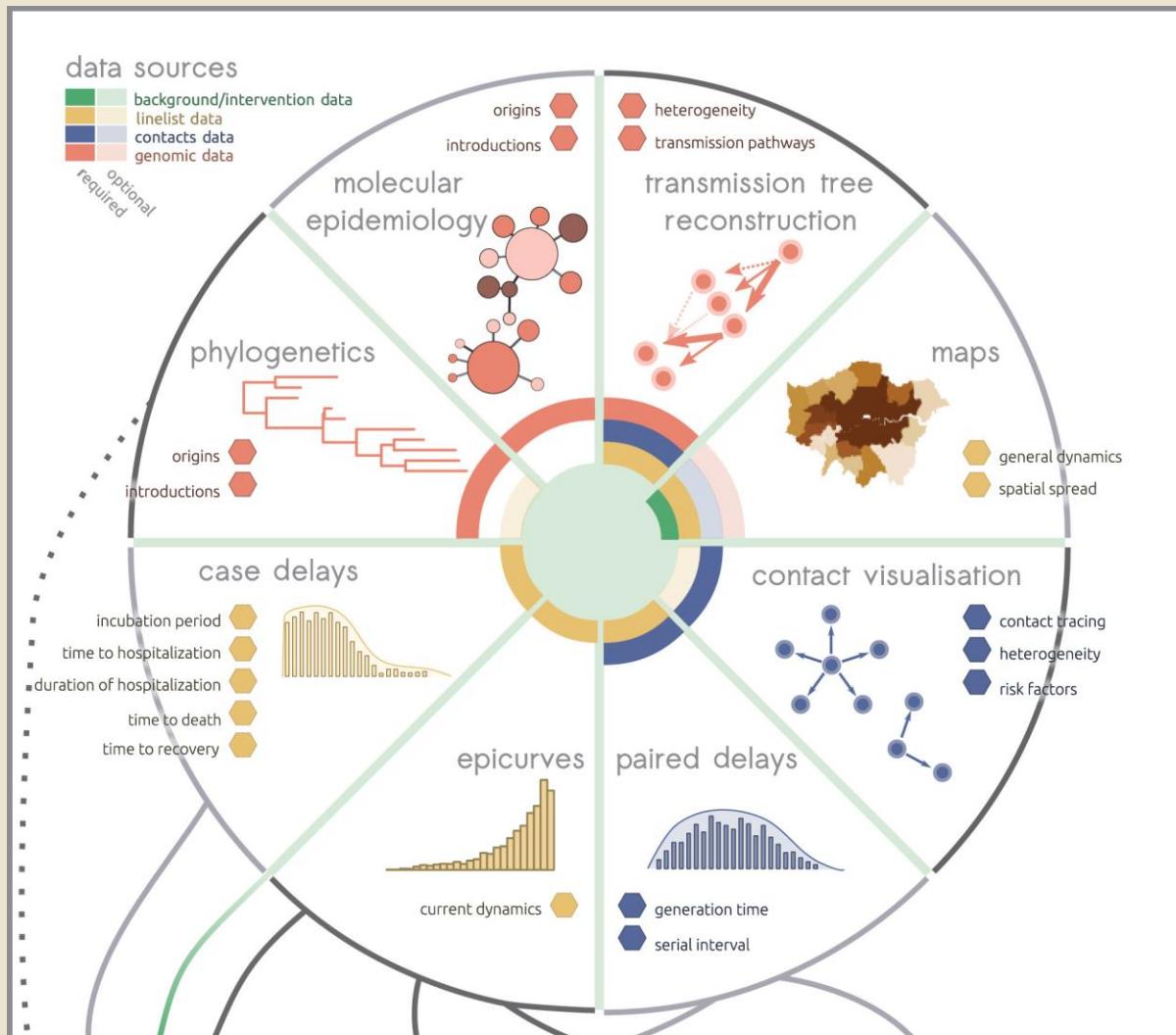
# 感染症疫学の見通し



# 感染症疫学の見通し



# 感染症疫学の見通し

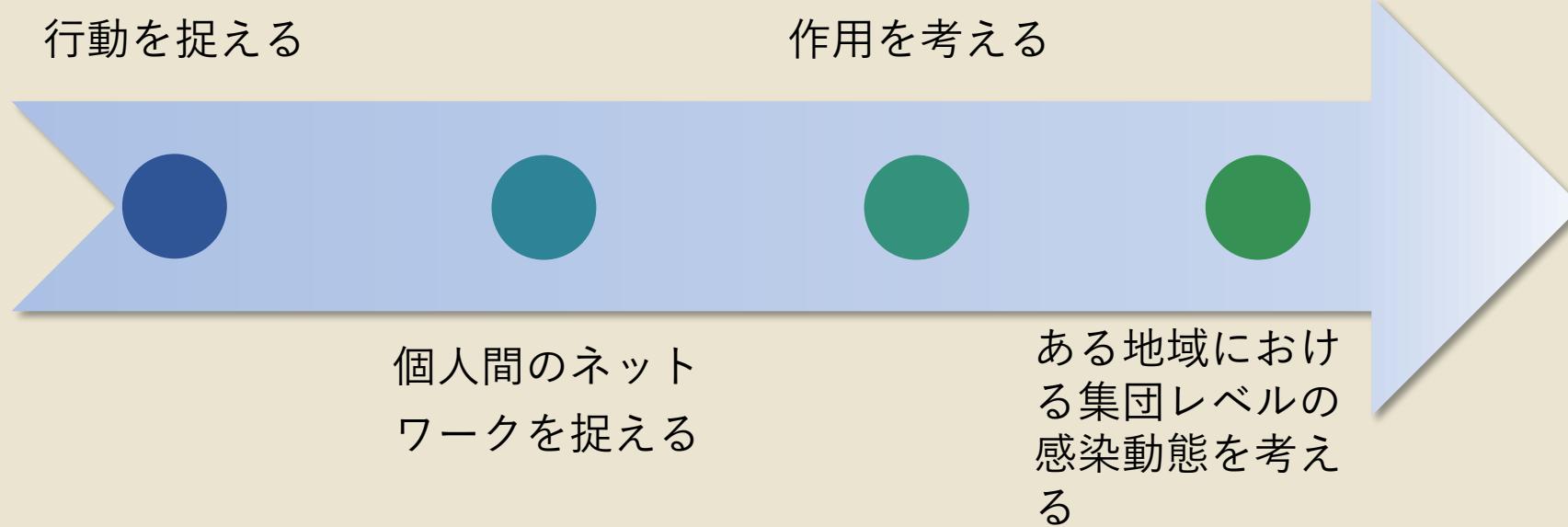


データレベルに基づく分析内容例

# 感染症疫学の見通し

個人レベルの  
行動を捉える

地域間の流入  
流出など相互  
作用を考える



# 感染症疫学の見通し

個人レベルの  
行動を捉える

- Agent based model

地域間の流入  
流出など相互  
作用を考える

- メタ個体群モデル
- 人流

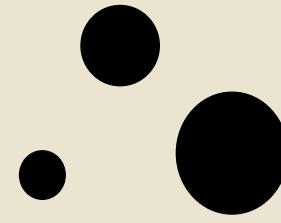
個人間のネット  
ワークを捉える

- 複雑ネットワークモデル
- household モデル
- 連鎖二項モデル

ある地域におけ  
る集団レベルの  
感染動態を考え  
る

- SEIR型力学系モデル
- 再生過程
- 分岐過程モデル

# 感染症疫学の見通し



「こうしたらこう」というマニュアルのようなものはない！

自力で現実に即した数理モデルを構築するしかない。

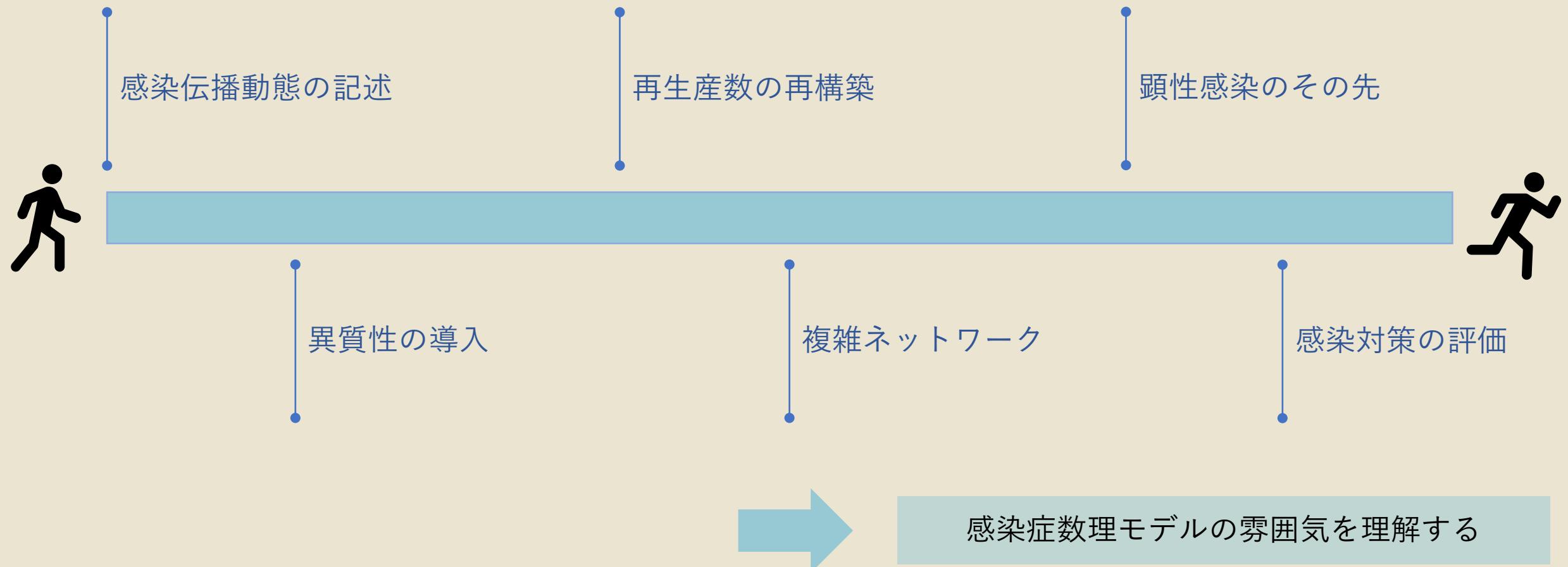
：数理モデルを構築しsimulationや推定を行えるだけの数理と、妥当なモデルを構築するための感染症・疫学の知識と、数理モデルを計算機に計算させるための実装力が必要

# 感染症数理モデル入門

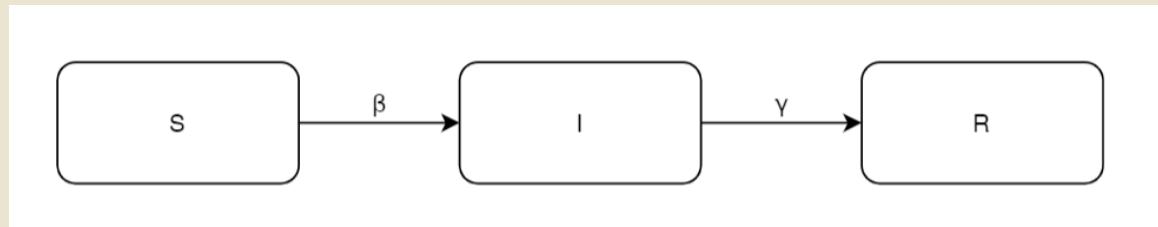
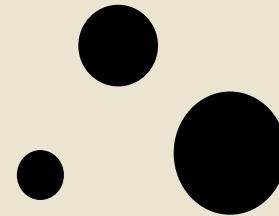


# 目次 2

---



# 感染伝播動態の記述



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

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta S(t)I(t)$$

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

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1$$

**感受性人口  $N*S(t)$** ：曝露を受けることで感染を獲得しうる集団 (susceptible)

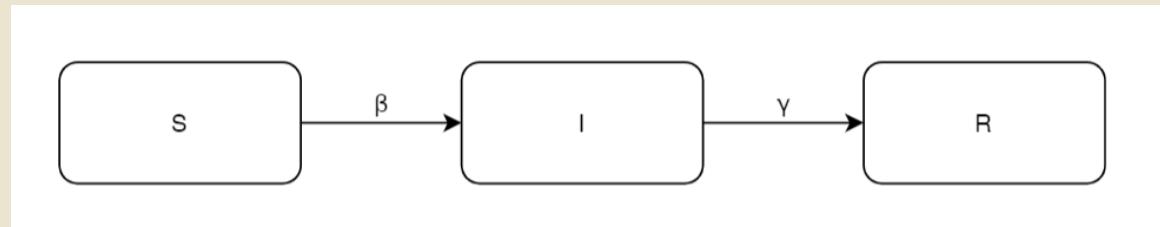
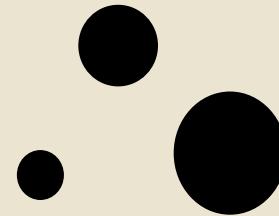
**感染性人口  $N*I(t)$** ：感染性を保持する人口 (infected)

**回復 (除外) 人口  $N*R(t)$** ：感染から回復（または死亡）した人口 (recovered, removed)

Transmission coefficient  $\beta$

Recovery rate  $\gamma$

# 感染伝播動態の記述



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

$$\boxed{\frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta S(t)I(t)} = 0$$

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

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1$$

**感受性人口  $N*S(t)$** ：曝露を受けることで感染を獲得しうる集団 (susceptible)

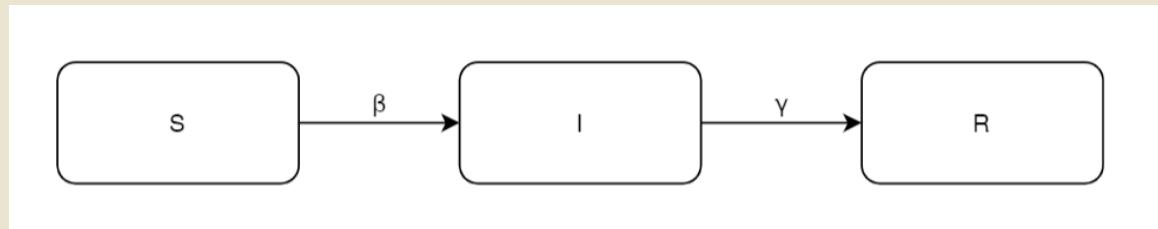
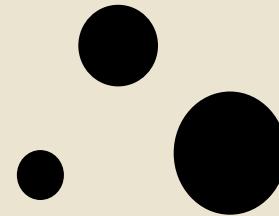
**感染性人口  $N*I(t)$** ：感染性を保持する人口 (infected)

**回復 (除外)人口  $N*R(t)$** ：感染から回復（または死亡）した人口 (recovered, removed)

Transmission coefficient  $\beta$

Recovery rate  $\gamma$

# 感染伝播動態の記述



**感受性人口  $N*S(t)$** ：曝露を受けることで感染を獲得しうる集団 (susceptible)

**感染性人口  $N*I(t)$** ：感染性を保持する人口 (infected)

**回復 (除外)人口  $N*R(t)$** ：感染から回復（または死亡）した人口 (recovered, removed)

$$\boxed{\frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta S(t)I(t)} = 0$$

$$\leftrightarrow I(t)(-\gamma + \beta S(t)) = 0$$

$$\leftrightarrow \beta S(t) = \gamma \ (\because I(t) > 0)$$

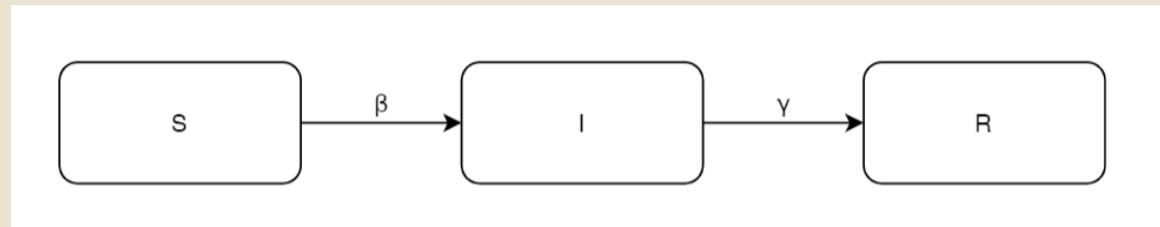
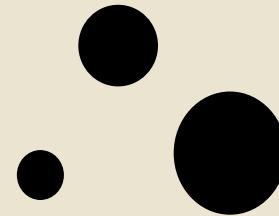
$$\leftrightarrow \boxed{\frac{\beta S(t)}{\gamma} = 1}$$

Transmission coefficient  $\beta$

Recovery rate  $\gamma$

$$(S(t) + I(t) + R(t) = 1)$$

# 感染伝播動態の記述



$$\boxed{\frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta S(t)I(t)} = 0$$

$$\leftrightarrow I(t)(-\gamma + \beta S(t)) = 0$$

$$\leftrightarrow \beta S(t) = \gamma (\because I(t) > 0)$$

$$\leftrightarrow \boxed{\frac{\beta S(t)}{\gamma} = 1}$$

$$(S(t) + I(t) + R(t) = 1)$$

**感受性人口  $N^*S(t)$** ：曝露を受けることで感染を獲得しうる集団 (susceptible)

**感染性人口  $N^*I(t)$** ：感染性を保持する人口 (infected)

**回復 (除外)人口  $N^*R(t)$** ：感染から回復（または死亡）した人口 (recovered, removed)

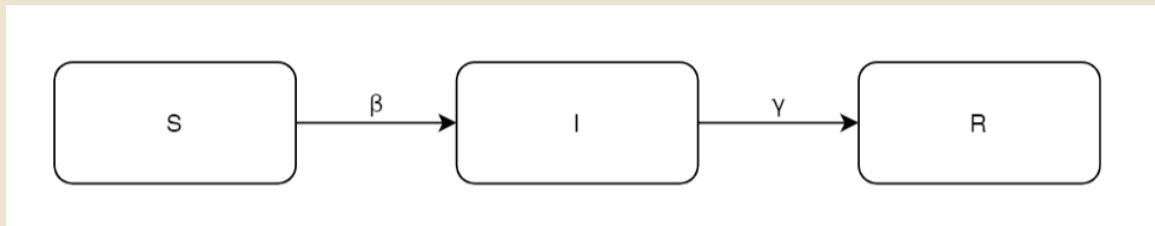
Transmission coefficient  $\beta$

Recovery rate  $\gamma$

$$t = 0 \text{ のとき: } R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \quad \boxed{\text{基本再生産数}}$$

$$t \geq 0 \text{ のとき: } R_t = \frac{\beta S(t)}{\gamma} \quad \boxed{\text{実効再生産数}}$$

# Outbreak初期



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

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\gamma I(t) + \beta S(t)I(t)$$

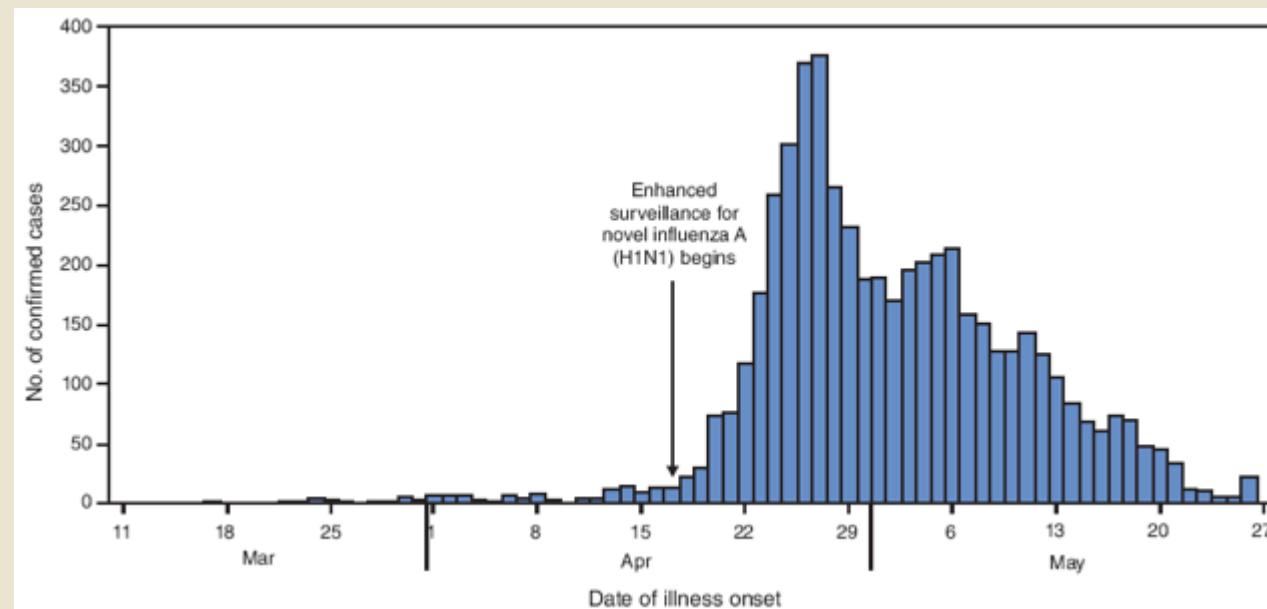
$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1$$

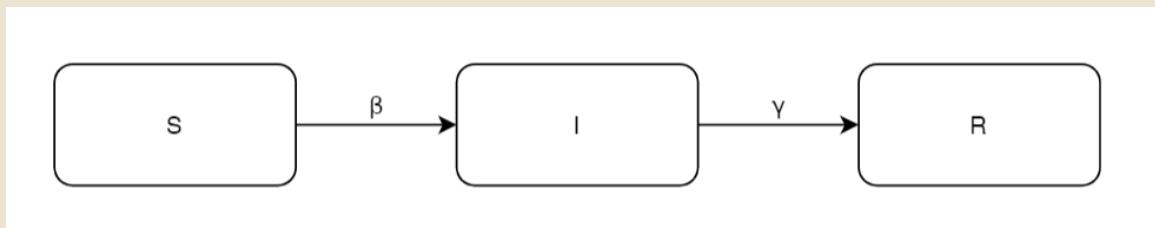
$$t = 0 \text{ のとき: } R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$$
$$t \geq 0 \text{ のとき: } R_t = \frac{\beta S(t)}{\gamma}$$

基本再生産数

実効再生産数



# Outbreak初期



流行初期においては…

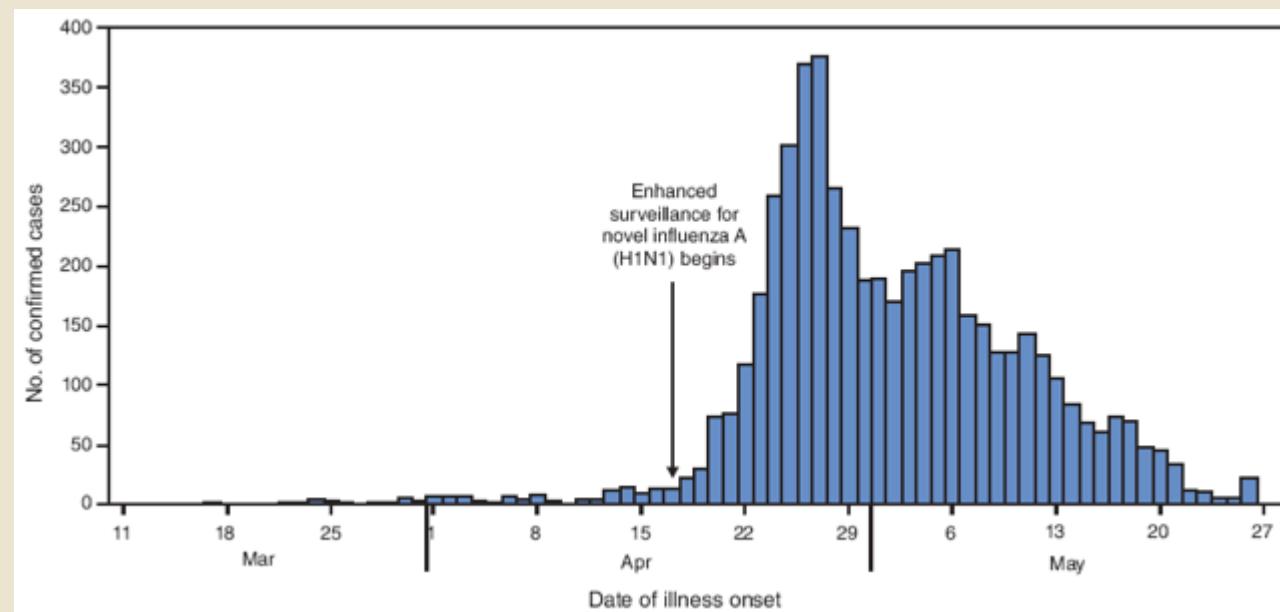
$$\begin{aligned}\frac{dI(t)}{dt} &= -\gamma I(t) + \beta S(t)I(t) \\ &\approx \beta I(t)\end{aligned}$$

$$I(t) = I(0) \exp(kt)$$

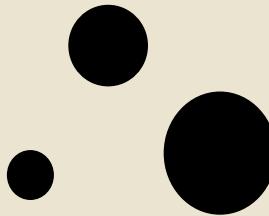
$$S(t) + I(t) + R(t) = 1$$

$t = 0$  のとき:  $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$  基本再生産数

$t \geq 0$  のとき:  $R_t = \frac{\beta S(t)}{\gamma}$  実効再生産数



# 感染伝播動態の記述 2

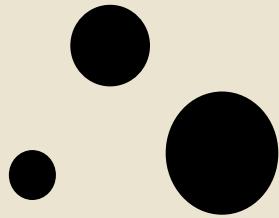


再生過程・再生方程式：

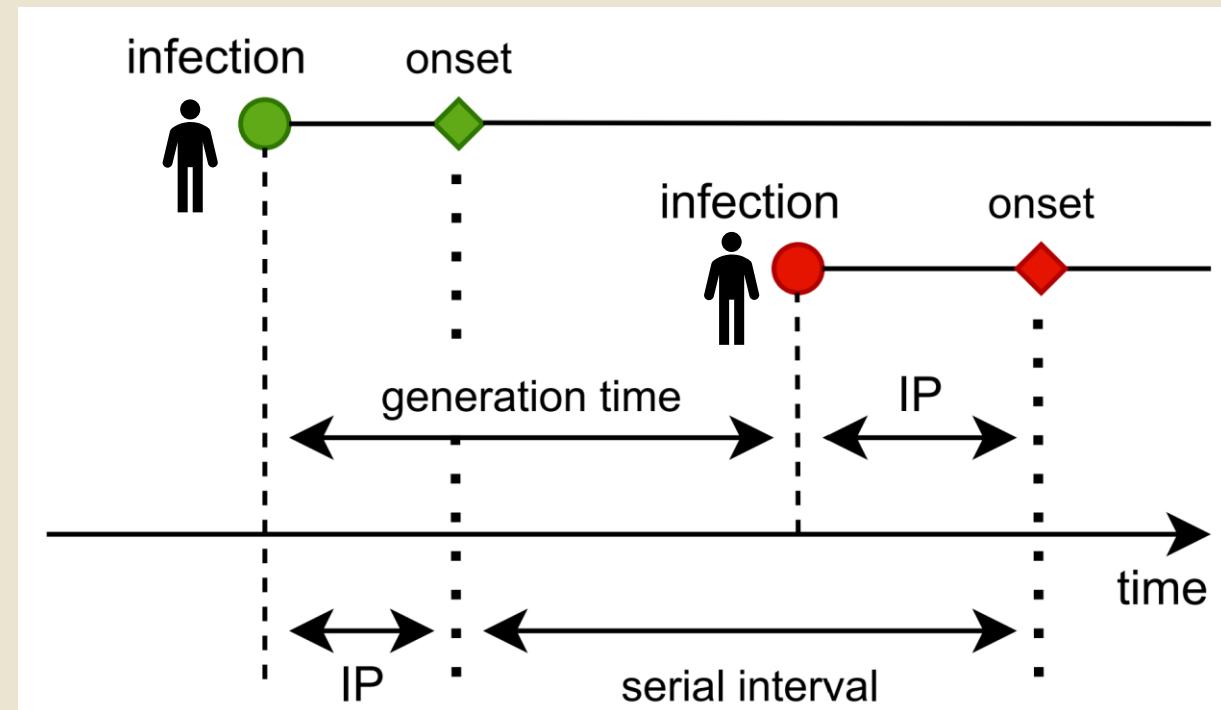
$$E[i(t)] = R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau)$$

- Renewal process under a homogeneous population
- Represent the mechanism to generate new cases at time  $t$  considering effective reproduction number,  $R(t)$ , and generation time,  $f(\cdot)$

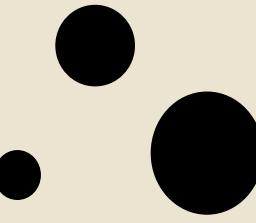
# c.f. Epidemiological time interval



- Generation time
- Serial interval  
(backward/forward)
- Incubation period



# 再生過程



$$E[i(t)] = R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau)$$

t時点における期待新規  
感染者数

- Renewal process under a homogeneous population
- Represent the mechanism to generate new cases at time  $t$  considering effective reproduction number,  $R(t)$ , and generation time,  $f(\cdot)$

# 再生過程

$$E[i(t)] = R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau)$$

t時点に二次感染を引き起こす潜在的な一次感染者数

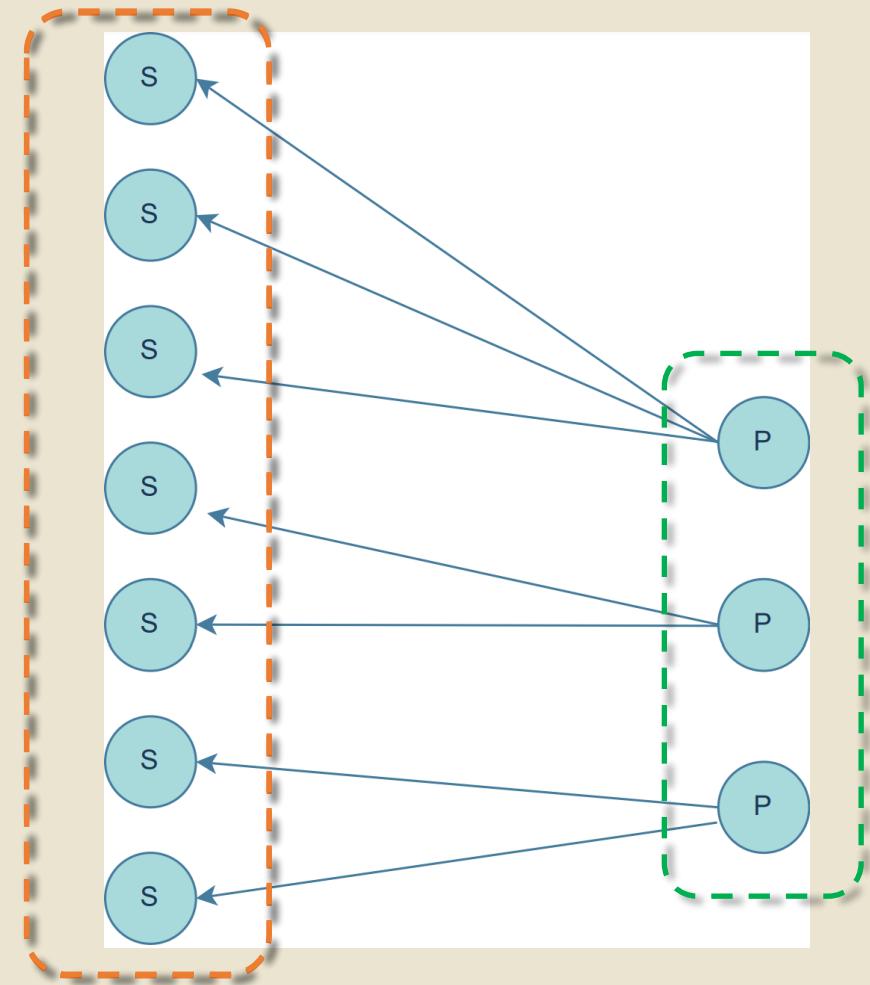
- Renewal process under a homogeneous population
- Represent the mechanism to generate new cases at time  $t$  considering effective reproduction number,  $R(t)$ , and generation time,  $f(\cdot)$

# 再生過程

$$E[i(t)] = R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau)$$

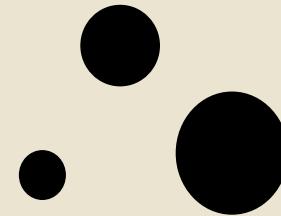
t時点における期待新規感染者数（二次感染）

t時点に二次感染を引き起こす潜在的な一次感染者数



# 再生産数の再構築

---

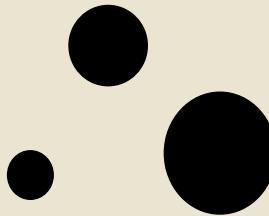


実効再生産数には、① 瞬間的再生産数 (instantaneous reproduction number) と② コホート(症例)再生産数 (cohort/case reproduction number)の2種類が定義される  
(Fraser. 2007. *Plos one*)

$$\begin{aligned} i(t) &= R(t) \int_0^{\infty} i(t - \tau) f(\tau) d\tau \\ &= \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) i(t - \tau) d\tau \end{aligned}$$

$\Lambda(t, \tau)$  は感染カーネル (infection kernel) とも呼ばれ、Poisson過程に従うと仮定すると、 $t$ 時点から  $dt$  経った  $(t + dt)$  時点に感染する確率を  $\Lambda(t, \tau) dt$  と表せる

# 再生産数の再構築



実効再生産数には、① 瞬間的再生産数 (instantaneous reproduction number) と② コホート(症例)再生産数 (cohort/case reproduction number)の2種類が定義される  
(Fraser. 2007. *Plos one*)

$$\begin{aligned} i(t) &= R(t) \int_0^{\infty} i(t - \tau) f(\tau) d\tau \\ &= \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) i(t - \tau) d\tau \end{aligned}$$

$\Lambda(t, \tau)$  は感染カーネル (infection kernel) とも呼ばれ、Poisson過程に従うと仮定すると、 $t$ 時点から  $dt$  経った  $(t + dt)$  時点に感染する確率を  $\Lambda(t, \tau) dt$  と表せる

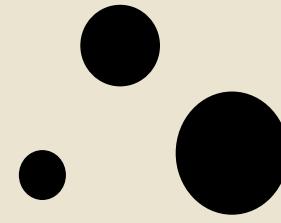
$$R(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) d\tau$$

瞬間的再生産数

$$R_c(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t + \sigma, \sigma) d\sigma$$

コホート再生産数

# 再生産数の再構築

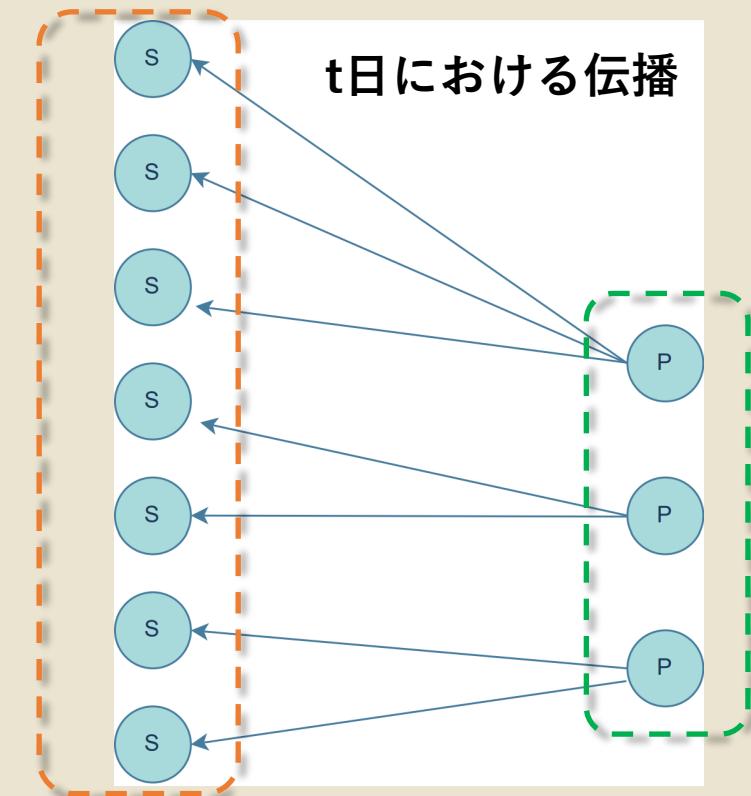


実効再生産数には、① 瞬間的再生産数 (instantaneous reproduction number) と② コホート(症例)再生産数 (cohort (case) reproduction number)の2種類が定義される  
(Fraser. 2007. *Plos one*)

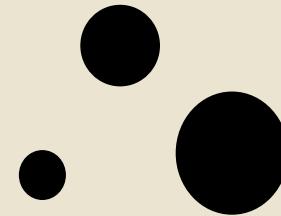
$$R(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) d\tau$$

瞬間的再生産数

→ t時点にある一次感染者が平均何人の二次感染を生み出したか  
(再生過程でのR<sub>t</sub>)



# 再生産数の再構築

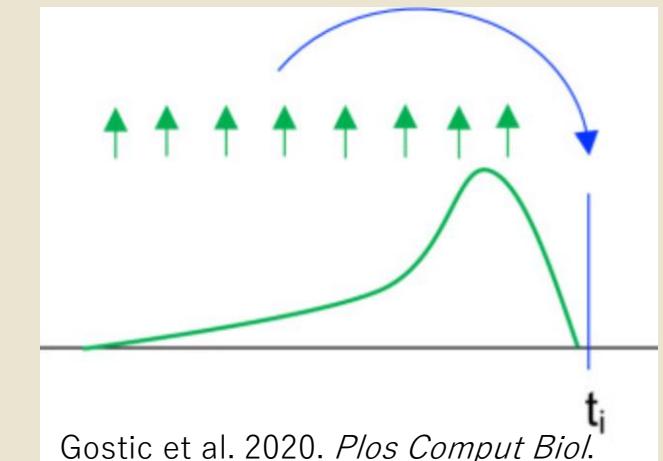


実効再生産数には、① 瞬間的再生産数 (instantaneous reproduction number) と② コホート(症例)再生産数 (cohort (case) reproduction number)の2種類が定義される  
(Fraser. 2007. *Plos one*)

$$R(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) d\tau$$

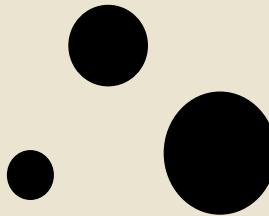
瞬間的再生産数

Cori et al. 2013. *Am J Epidemiol.*  
で提案された推定手法



$$R(t) = \frac{i(t)}{\sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau)} \quad \Rightarrow \quad i(t) \sim Pois(R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau))$$

# 再生産数の再構築



実効再生産数には、① 瞬間的再生産数 (instantaneous reproduction number) と② コホート(症例)再生産数 (cohort (case) reproduction number)の2種類が定義される  
(Fraser. 2007. *Plos one*)

$$R(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) d\tau$$

瞬間的再生産数

これ以降、瞬間的Rtの推定手法  
の開発が大きく進んだ

Cori et al. 2013. *Am J Epidemiol.*  
で提案された推定手法

$$R(t) = \frac{i(t)}{\sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau)} \quad \Rightarrow \quad i(t) \sim Pois(R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau))$$

# 再生産数の再構築

$$i(t) \sim Pois(R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau))$$

$$R(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) d\tau$$

瞬間的再生産数

→ t時点にある一次感染者が平均何人の二次感染を生み出したか  
(再生過程でのR<sub>t</sub>)

Cori et al. 2013. *Am J Epidemiol.*  
で提案された推定手法

# 感染日における感染者数

$$i(t) \sim Pois(R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau))$$

$$R(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) d\tau$$

瞬間的再生率

→ t時点にある一次感染者が平均何人の二次感染を生み出したか  
(再生過程でのR<sub>t</sub>)

## 感染症疫学の特徴

- 1 従属性現象による時系列感染データの非独立同分布型生成プロセス
- 2 感染日の把握が困難
- 3 報告バイアス・診断(確定)バイアスによる正確な感染者数の把握が困難

→ 伝播動態の定式化が必要

# 感染日における感染者数

$$i(t) \sim Pois(R(t) \sum_{\tau=1}^{t-1} i(t-\tau)f(\tau))$$

$$R(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t, \tau) d\tau$$

瞬間的再生率

→ t時点にある一次感染者が平均何人の二次感染を生み出したか  
(再生過程でのR<sub>t</sub>)

Cori et al. 2013. *Am J Epidemiol.*  
で提案された推定手法

## 感染症疫学の特徴

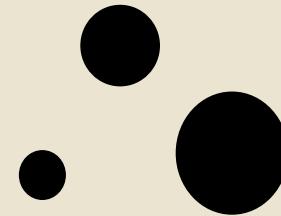
- 1 従属性現象による時系列感染データの非独立同分布型生成プロセス
- 2 感染日の把握が困難
- 3 報告バイアス・診断(確定)バイアスによる正確な感染者数の把握が困難



伝播動態の定式化が必要

畳み込み計算を逆に解く(deconvolution)という逆計算手法(back calculation)により、発症や確定日データから感染日ベースのエピカーブを推定する(back-projection)

# 再生産数の再構築



実効再生産数には、① 瞬間的再生産数 (instantaneous reproduction number) と② コホート(症例)再生産数 (cohort (case) reproduction number)の2種類が定義される  
(Fraser. 2007. *Plos one*)

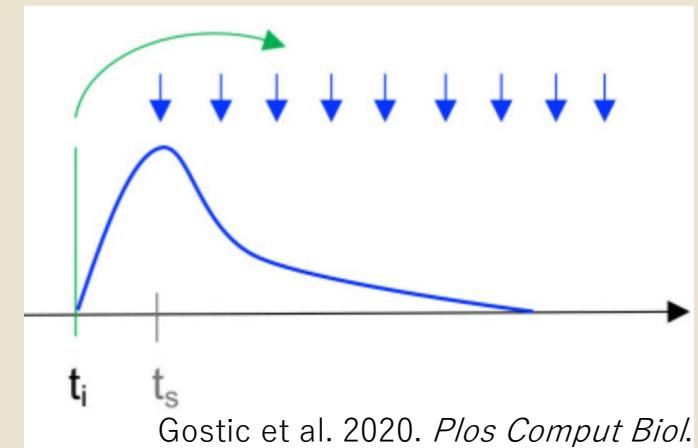
$$R_c(t) = \int_0^{\infty} \Lambda(t + \sigma, \sigma) d\sigma$$

コホート再生産数

Wallinga and Tennis. 2004. *Am J Epidemiol.*

$$p_{ij} = \frac{f(t_i - t_j)}{\sum_{i \neq j} f(t_i - t_j)} \quad t_i \text{ は } i \text{ が感染した時刻}$$

$$R_c = \sum_i p_{ij}$$

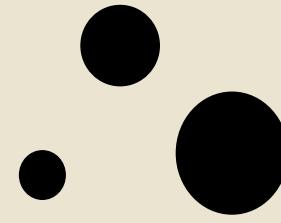


瞬間的Rtは世代時間との相互相関を経たスムージングによってコホートRtと一致する

$$R_c(t) = \int_{u=t}^{\infty} R(u)f(u-t)du$$

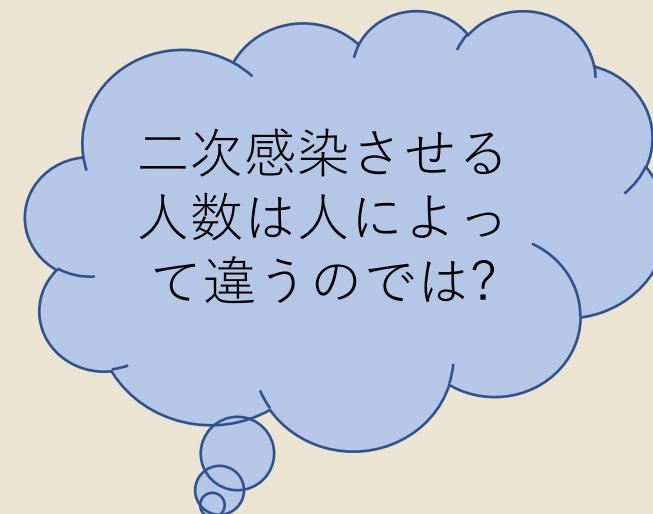
# 平均二次感染者数と過分散

---

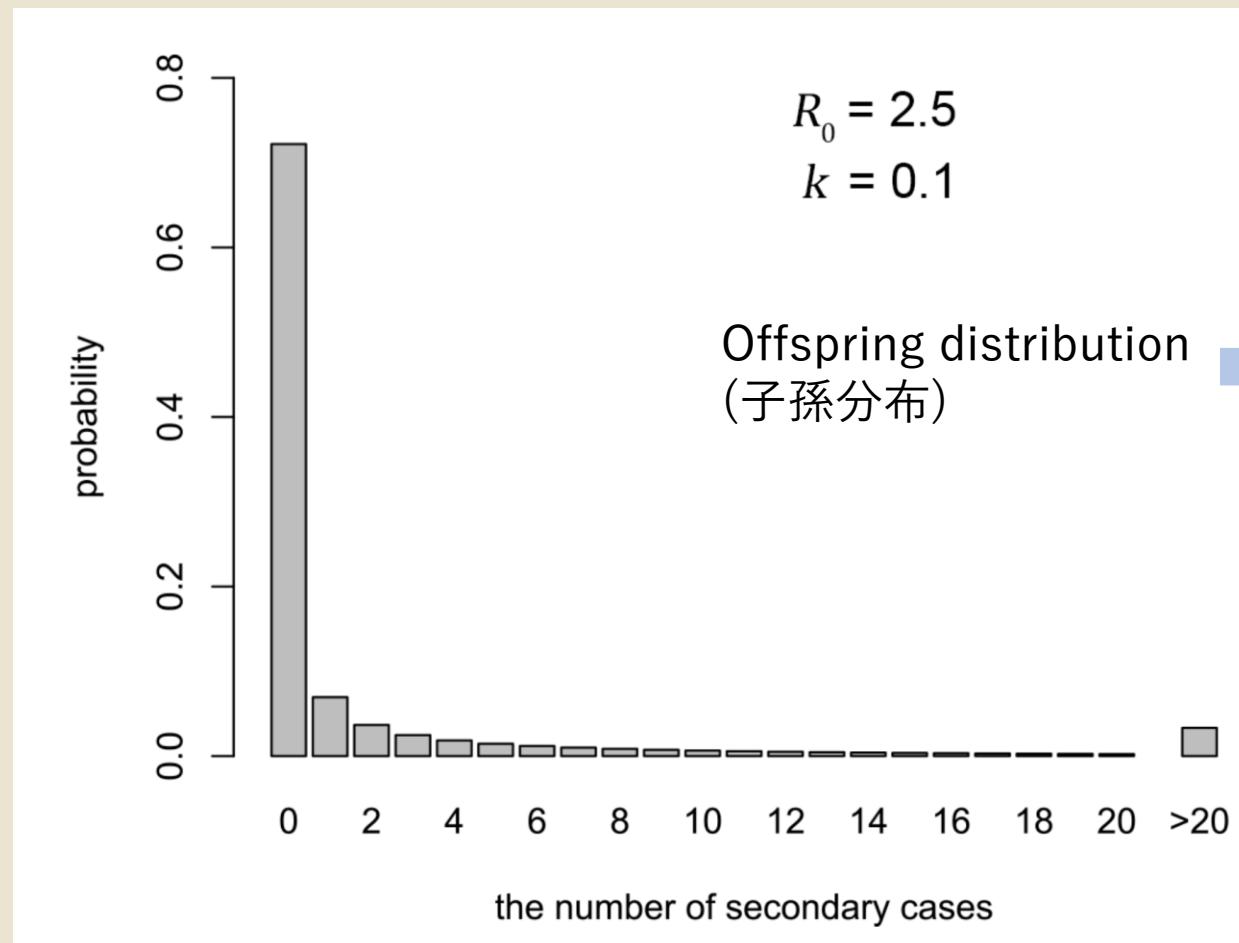
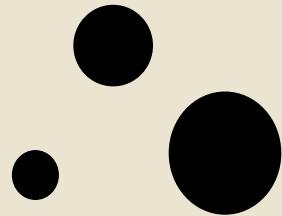


基本再生産数も、実効再生産数も一次感染者が生み出す二次感染者数の平均

もし二次感染者数分布の裾が重かったり混合分布のように存在していたら  
平均だけをみるとどの程度意味があるのでしょうか…



# 平均二次感染者数と過分散



二次感染者人数の頻度分布

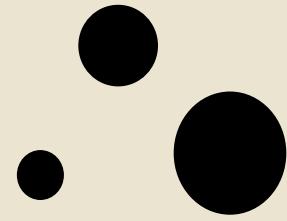
$$f(x; \pi, k) = \frac{\Gamma(x + k)}{\Gamma(x + 1)\Gamma(k)} \pi^x (1 - \pi)^k$$

$k$ : dispersion parameter

$\pi$ : 二次感染させる確率

$$\text{期待値: } \frac{\pi k}{1 - \pi} = R_0$$

# 異質性の導入



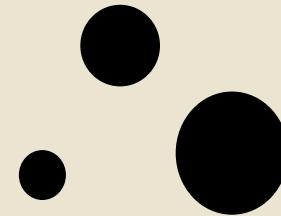
実際のコミュニティは均一な集団と仮定できるとは必ずしも限らない



$$K_n = \begin{pmatrix} R_{mm} & R_{mf} \\ R_{fm} & R_{ff} \end{pmatrix}$$



# 次世代行列



$$E \left[ i_a^{(n)}(t) \right] = \sum_b R_{ab}^{(n)} \sum_{\tau=1}^{t-1} i_b^{(n)}(t-\tau) f(\tau)$$

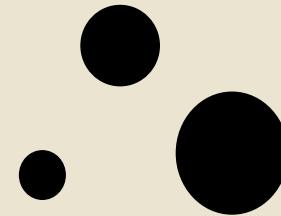
*Transmitter with age b*

$$\mathbf{K}_n = \begin{pmatrix} R_{00}^{(n)} & R_{01}^{(n)} & R_{02}^{(n)} & R_{03}^{(n)} \\ R_{10}^{(n)} & R_{11}^{(n)} & R_{12}^{(n)} & R_{13}^{(n)} \\ R_{20}^{(n)} & R_{21}^{(n)} & R_{22}^{(n)} & R_{23}^{(n)} \\ R_{30}^{(n)} & R_{31}^{(n)} & R_{32}^{(n)} & R_{33}^{(n)} \end{pmatrix}$$

*Recipient with age a*

- Renewal process with age-dependent heterogeneity
- Primary cases in **age group b** transmit to those in **age group a** with the proportion of  $R_{ab}$
- $\mathbf{K}_n$  denotes next-generation matrix of non-Delta (Alpha) variant
- Dominant eigenvalue of NGM is the reproduction number

# 次世代行列



$$E \left[ i_a^{(n)}(t) \right] = \sum_b R_{ab}^{(n)} \sum_{\tau=1}^{t-1} i_b^{(n)}(t-\tau) f(\tau)$$

*Transmitter with age b*

$$\mathbf{K}_n = \begin{pmatrix} R_{00}^{(n)} & R_{01}^{(n)} & R_{02}^{(n)} & R_{03}^{(n)} \\ R_{10}^{(n)} & R_{11}^{(n)} & R_{12}^{(n)} & R_{13}^{(n)} \\ R_{20}^{(n)} & R_{21}^{(n)} & R_{22}^{(n)} & R_{23}^{(n)} \\ R_{30}^{(n)} & R_{31}^{(n)} & R_{32}^{(n)} & R_{33}^{(n)} \end{pmatrix}$$

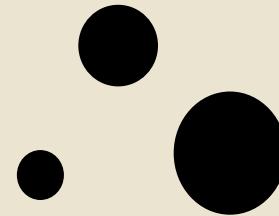
*Recipient with age a*

NGMの最大固有値（最大スペクトル半径）  
が再生産数になる

$$R = \rho(\mathbf{K}_n)$$

- Renewal process with age-dependent heterogeneity
- Primary cases in **age group b** transmit to those in **age group a** with the proportion of  $R_{ab}$
- $\mathbf{K}_n$  denotes next-generation matrix of non-Delta (Alpha) variant
- Dominant eigenvalue of NGM is the reproduction number

# 次世代行列の再構築



$$K_n = s_a \odot c_{ab} \odot \gamma_b$$

$$K_n = \begin{pmatrix} R_{00}^{(n)} & R_{01}^{(n)} & R_{02}^{(n)} & R_{03}^{(n)} \\ R_{10}^{(n)} & R_{11}^{(n)} & R_{12}^{(n)} & R_{13}^{(n)} \\ R_{20}^{(n)} & R_{21}^{(n)} & R_{22}^{(n)} & R_{23}^{(n)} \\ R_{30}^{(n)} & R_{31}^{(n)} & R_{32}^{(n)} & R_{33}^{(n)} \end{pmatrix}$$

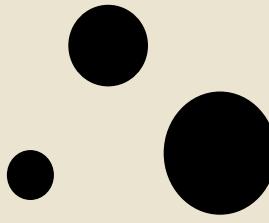
$$s_a = \begin{pmatrix} s_0 & s_0 & s_0 & s_0 \\ s_1 & s_1 & s_1 & s_1 \\ s_2 & s_2 & s_2 & s_2 \\ s_3 & s_3 & s_3 & s_3 \end{pmatrix} \quad \gamma_b = \begin{pmatrix} \gamma_0 & \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \\ \gamma_0 & \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \\ \gamma_0 & \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \\ \gamma_0 & \gamma_1 & \gamma_2 & \gamma_3 \end{pmatrix}$$

- **Biological parameters and contact pattern:**

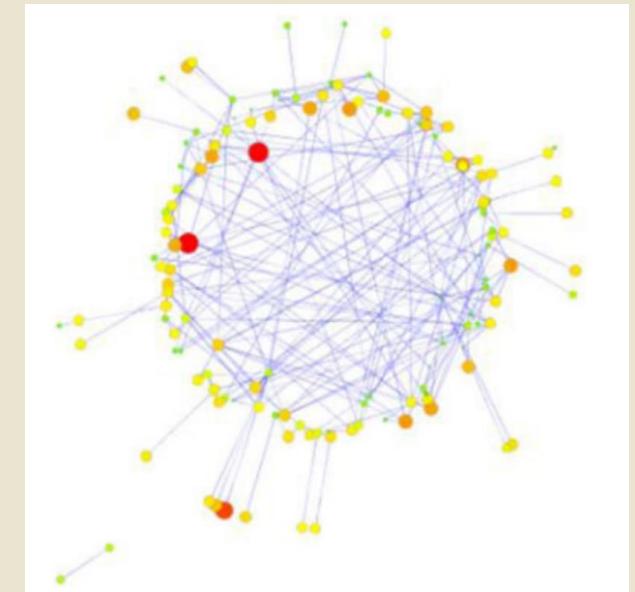
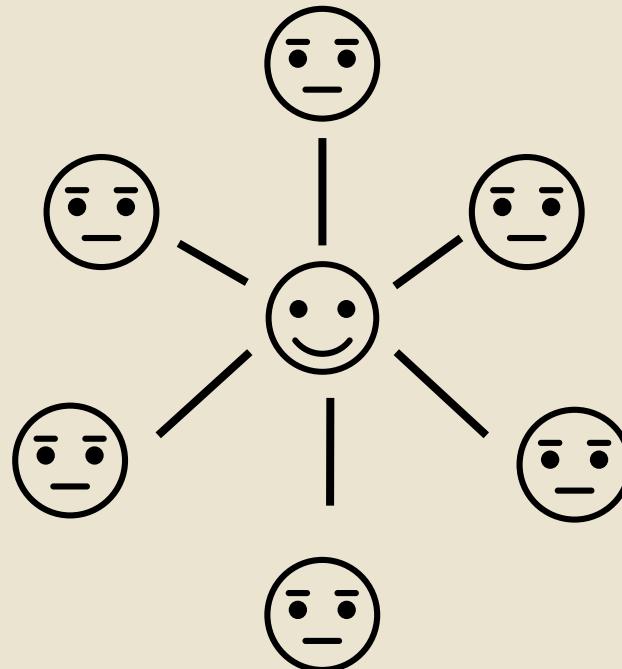
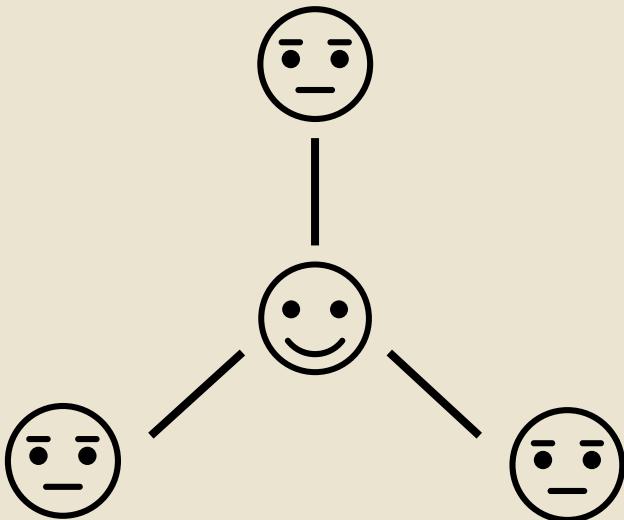
- Relative susceptibility by age,  $s_a$
- Relative infectiousness by age,  $\gamma_b$
- Contact frequency between age groups,  $c_{ab}$

○: the operator of Hadamard product

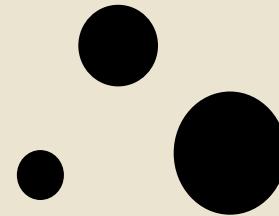
# 複雑ネットワーク



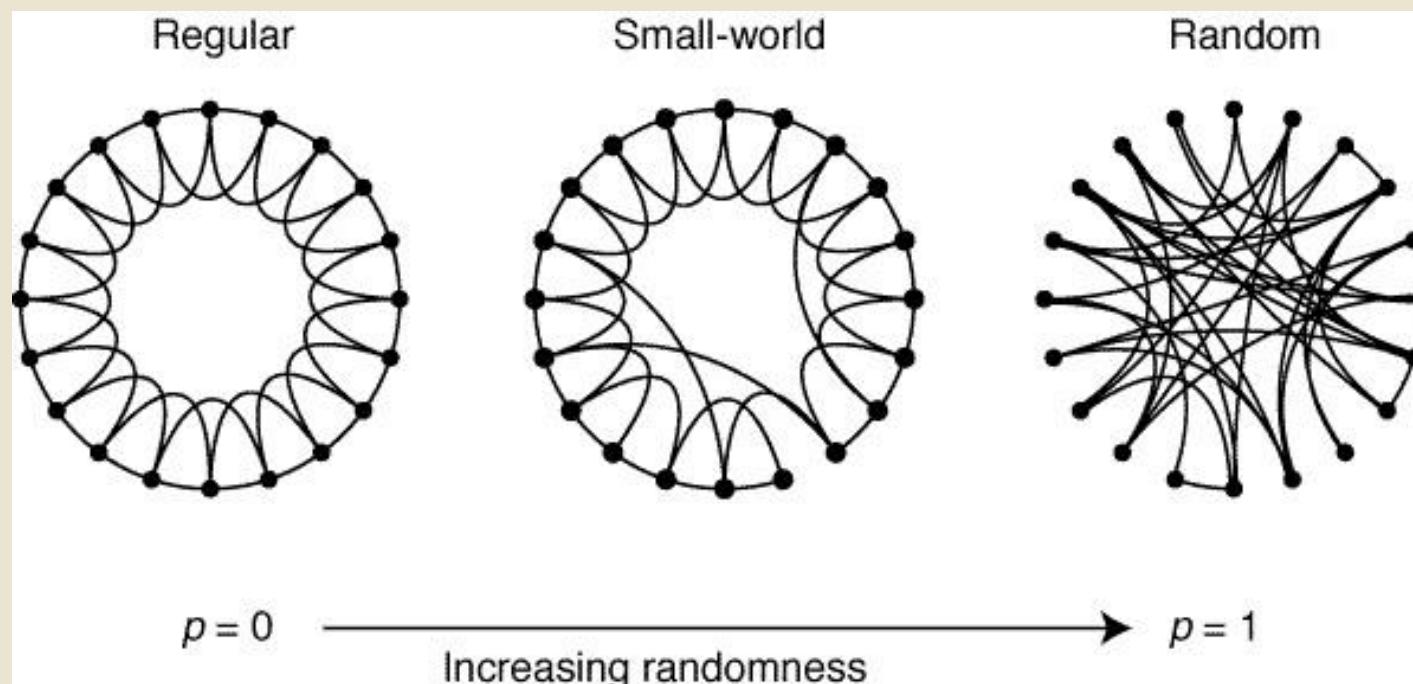
スケールフリーネットワーク：ハブ(hub)となる次数の高いノードがある程度存在する。次数分布は幕乗則に従う： $p(k) \propto k^{-\gamma}$



# 複雑ネットワーク

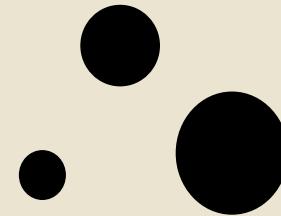


スモールワールドネットワーク：Watts and Strogatz. 2002. *Nature*.で提案されたnetwork内に一定のジャンプ(ショートカット)を考慮したモデル。飛行機や鉄道などによる遠距離ジャンプの感染伝播への影響を考慮できる。



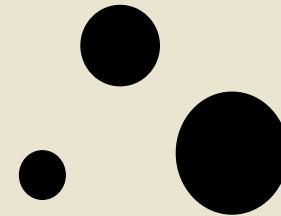
# 顕性感染の先

---



感染症の重症度を知るうえで、死亡者数や死亡率は意味のある指標でしょうか？

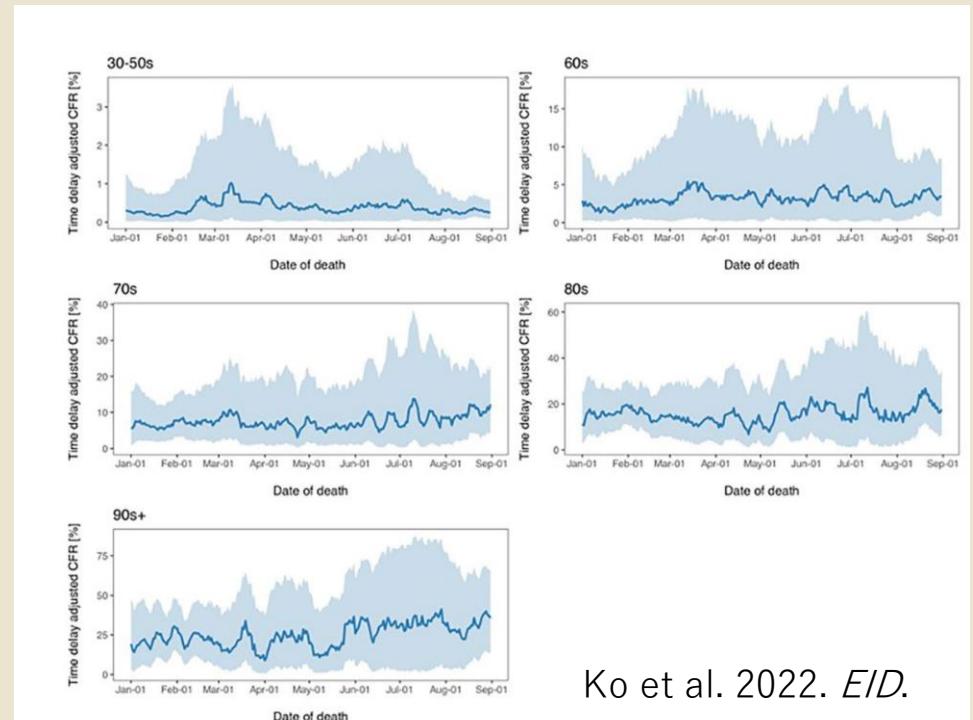
# 右側打ち切りと致命リスク



死者数・死亡率：感染リスクと致命リスクの両方が反映された指標

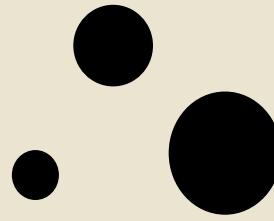
致命リスクを見るには、感染コホートのうちどれだけ死亡したかを知れば良い！

感染してから死亡するまでの  
時間遅れの考慮が必要



# 右側打ち切りと致命リスク

---



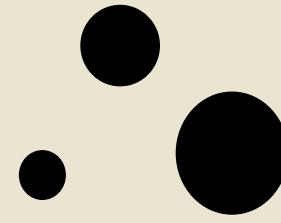
死者数・死亡率：感染リスクと致命リスクの両方が反映された指標

致命リスクを見るには、感染コホートのうちどれだけ死亡したかを知れば良い！

感染してから死亡するまでの  
時間遅れの考慮が必要

→感染日における日々の感染コホートサイズ  
は感染リスクの経時的変動によって変動する  
ため。

# 感染対策の有用性評価



非薬理学的介入 (Non-Pharmaceutical Interventions), Public Health and Social measures (PHSM)

: case isolation, contact tracing, quarantine, school closure, lockdown, etc.

薬物学的介入

: ワクチン接種、治療薬

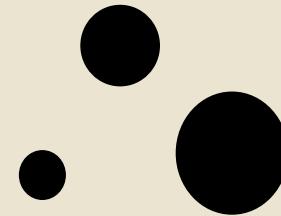
$$R = s \times C \times \gamma$$

- ・感受性
- ・接触頻度
- ・感染性

The image shows a screenshot of the WHO COVID-19 Public Health and Social Measures tracking dashboard. At the top, the WHO logo is visible, followed by a navigation bar with links to Home, Health Topics, Countries, Newsroom, Emergencies, Data, and About WHO. Below the navigation bar, the URL indicates the specific page: Home / Diseases / Coronavirus disease (COVID-19) / Public Health and Social Measures. The main visual features four stylized human figures (orange, green, blue, yellow) with their arms raised, positioned above a blue banner that reads "Tracking Public Health and Social Measures". A smaller blue banner below the main one says "A Global Dataset". The background of the dashboard is white.

WHO. Accessed in 14 July.

# Vaccine effect



ワクチンの効果には3種類：**Efficacy / Effectiveness / Impact**

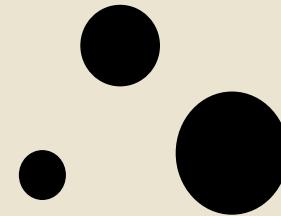
- **Vaccine Efficacy** : clinical trial で測定される。ワクチンによって減少するrisk of infection / diseaseのこと。
- **Vaccine Effectiveness** : observational study といったreal worldで測定される(non-Randomized)。ワクチンによって減少するrisk of infection / diseaseのこと。
- **Vaccine Impact**: ワクチン接種を受けた個体が存在するとき、infection / diseaseの集団内のincidenceの減少をいう。Endemicにおいて有用だが、COVID-19のような進行中の感染症ではpre-post impactの解釈が難しい。
- Vaccine efficacy/effectiveness (VE): relative riskを用いて表す

$$VE = 1 - RR$$

$$= 1 - \frac{r_v}{r_u}$$

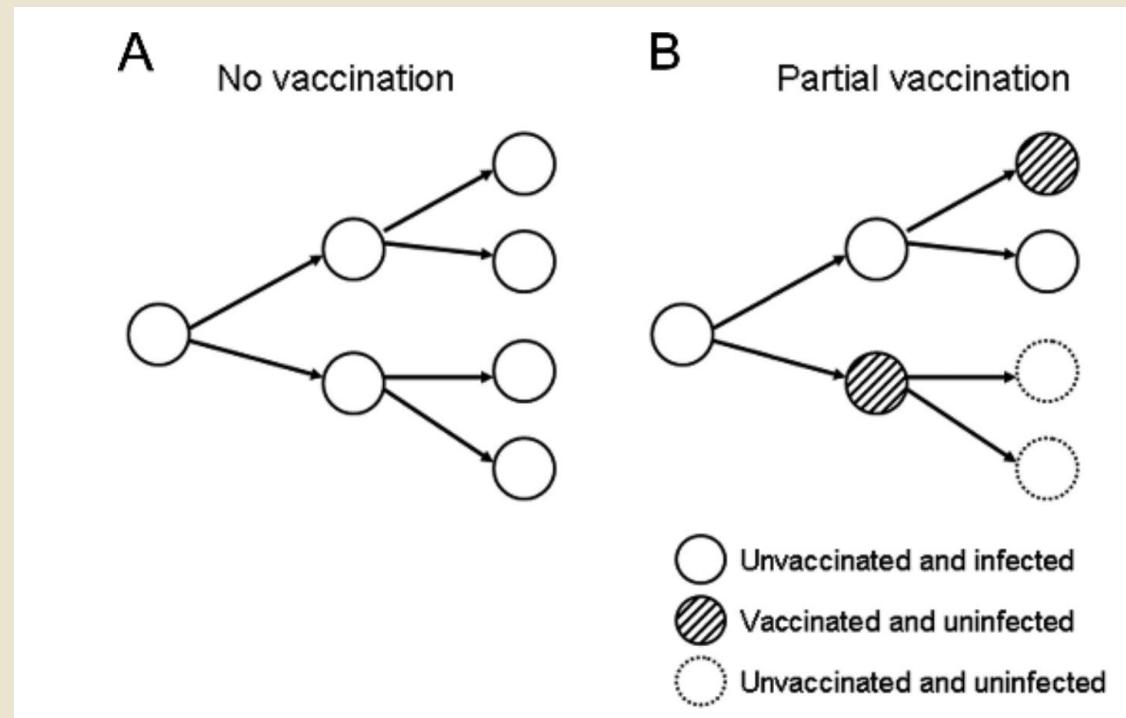
- 発症防止効果VE against disease / 感染防止効果 VE against infection どちらを考えているかを明確に意識することが重要。重症予防効果や死亡予防効果と合わせてワクチン効果とされる。
- 基本的には発症防止効果のみを扱うことが多い

# Infectious disease epidemiology

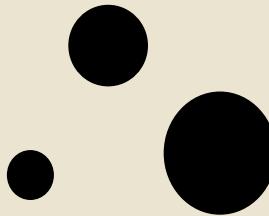


NCDs(e.g. 日本脳炎ワクチン)での先の計算を直接感染のある感染症に適応していい？

- 集団のRelative risk (RR)を個人レベルに当てはめることに問題あり

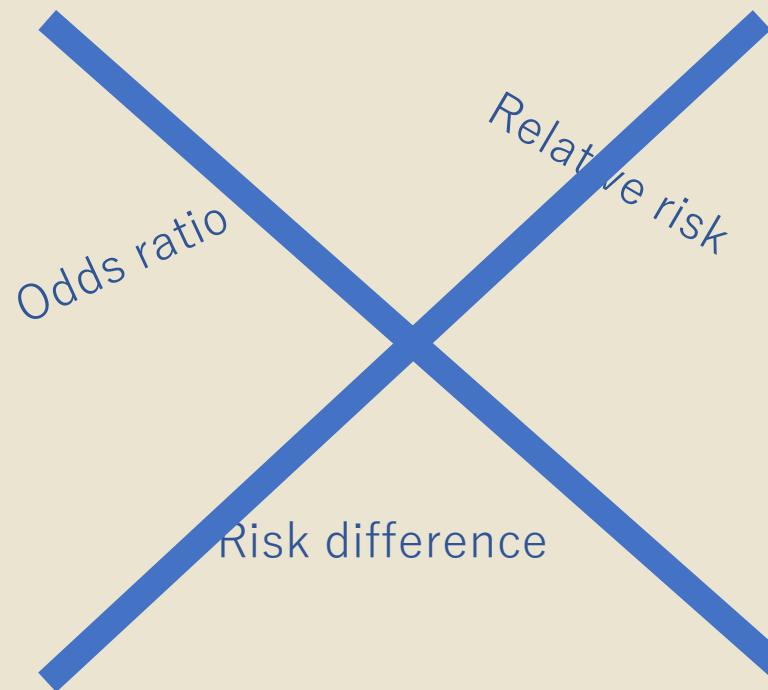


# Biased measurement



- では、directly transmitted disease の risk はどのように推定すればよいのだろうか

Directly  
transmitted  
diseaseでは…



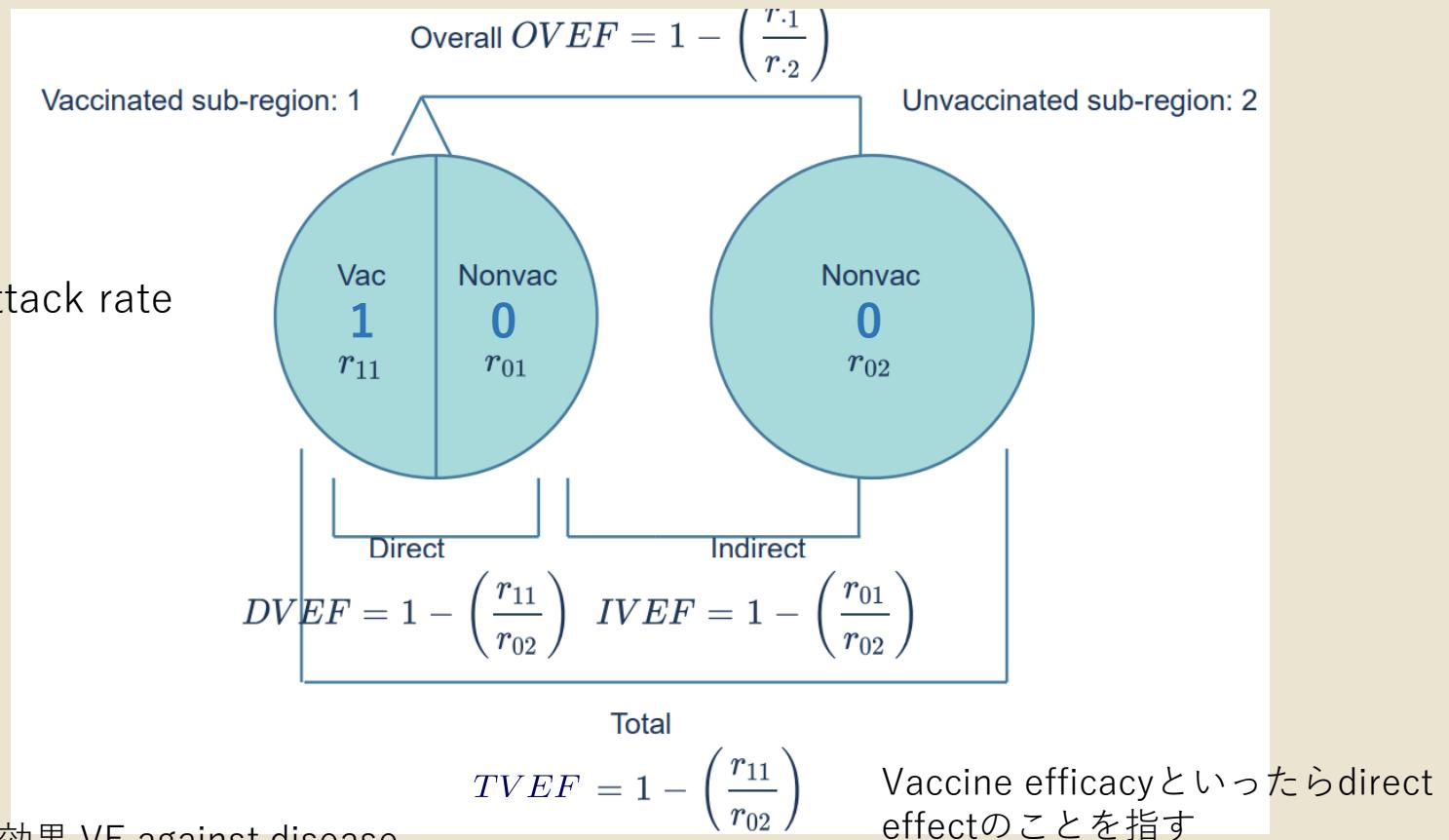
Dependent  
happeningの影響

# Vaccine epidemiology

- Direct effect
- Indirect effect
- Total effect = Direct + Indirect
- Overall effect
- $r_x$  (risk):  $x$  (11/01/02)の集団におけるattack rateとされる (final sizeに基づく)

**Attack rate** (発病率):  
ある観察期間における観察  
集団のCIR (累積罹患率)

発症防止効果 VE against disease  
をみるとことになる



# Vaccine epidemiology

---

$$DE = 1 - \frac{r_{11}}{r_{01}}$$

$$IE = 1 - \frac{r_{01}}{r_{02}}$$

$$TE = 1 - \frac{r_{11}}{r_{02}}$$

Attack rateを考えているので、結果  
IRRをみている

- $p$  をvaccine coverageとしたときの平均の感染リスク:

$$z_0 = (1 - p)r_{01} + pr_{11}$$

- Average effectiveness (AE):  $AE = 1 - \frac{z_0}{r_{02}}$

ここまでVE against disease 発症防止効果。

ではVE against infection/transmission 感染防止効果はどうだろうか(以後、VE against infectionについて)

→ まずはワクチン効果の2種類の疫学的示唆についてから。

# Secondary attack rate

---

- Secondary attack rate (SAR) 二次発病率

$$SAR = \frac{\text{発病した人数}}{\text{曝露した総感受性人口}}$$

- “Conditional on an exposure” の感染リスクを表す
- Dependent happeningの影響を回避することができる
- Household transmissionの感染性の評価においてよく使われる指標
- Modelling studyでしばしば用いられる

# Vaccine efficacy with SAR

---

$SAR_{i \leftarrow j}$

- $i, j: 0 \text{ or } 1$  (0: unvaccinated individuals, 1: vaccinated individuals) として SAR を表記すると、

## Vaccine efficacy for susceptibility

$$VE_S = 1 - \frac{SAR_{10}}{SAR_{00}}$$

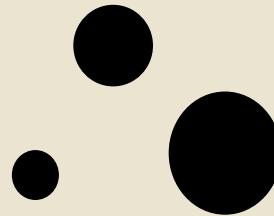
## Vaccine efficacy for infectiousness

$$VE_I = 1 - \frac{SAR_{01}}{SAR_{00}}$$

Vaccine efficacy  
とは biological に  
は何を指すのか

# Critical vaccine coverage

---



- Indirect effect (集団免疫 herd immunity)によって、感受性人口全員がワクチンを接種しなくとも eradicationを目指すことができる

$$(1 - c\epsilon)R_0 < 1 \rightarrow c > \frac{1}{\epsilon}(1 - \frac{1}{R_0}) = \kappa$$

- $R_0$ : basic reproduction number
- $\epsilon$ : vaccine efficacy (VE)
- $c$ : vaccine coverage (VC)
- $\kappa$  : critical vaccine coverage (CVC)
  
- Random mixingを仮定しない場合はnext generation matrix 次世代行列にVC/VEを組み込んだときに、その NGMの最大スペクトル半径として得られる再生産数が、1のときを閾値としてCVCを得ることができる

# Study design

---

Direct effect

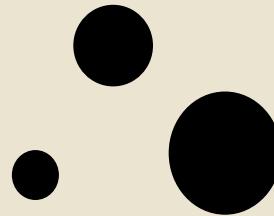
- Cohort design
- Case-control design
- Screening (case-population) method
- Test negative design
- Broome (indirect cohort) method

Indirect/total/overall effect

- Population separated by time or place (e.g. RDD)
- Cluster randomized trial
- Modelling study

# BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

---



- Pfizer-BioNTech vaccine (BNT162b mRNA Covid-19 vaccine) の vaccine efficacy

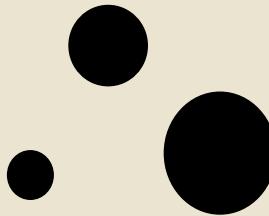
Polack FP et al. 2020 [7]

- BNT162b2 was **95%** effective in preventing Covid-19 (95% credible interval, 90.3 to 97.6)

このVE 95%は何を示している？

# VE 95%

---



- Vaccine efficacy 95% は **direct effect** を指す！  
→ total effect を見ているわけではない
- このVE 95%についてよくある勘違い  
→(A)ワクチンを全員接種したcommunity vs (B)ワクチン未接種のcommunity を別々に想定したとき、それぞれに感染が流行したとする。このときに(A)での感染者数は(B)での感染者数に比べて95%少なくなる。

どこが誤りかわかりますか？

# VE 95%

## [誤り]

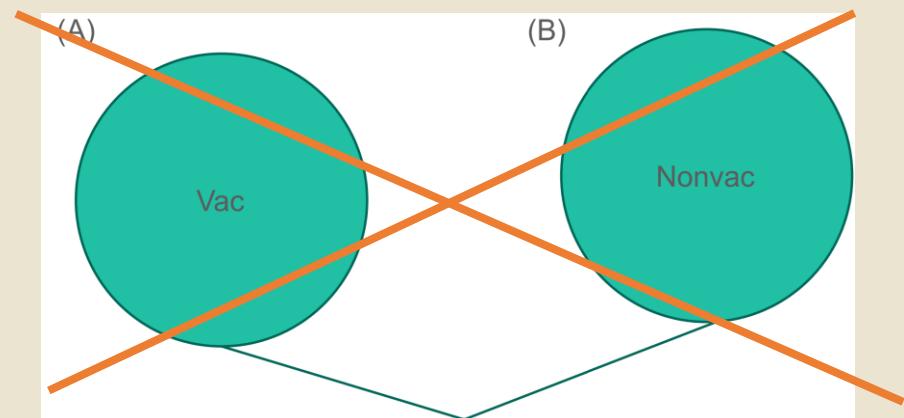
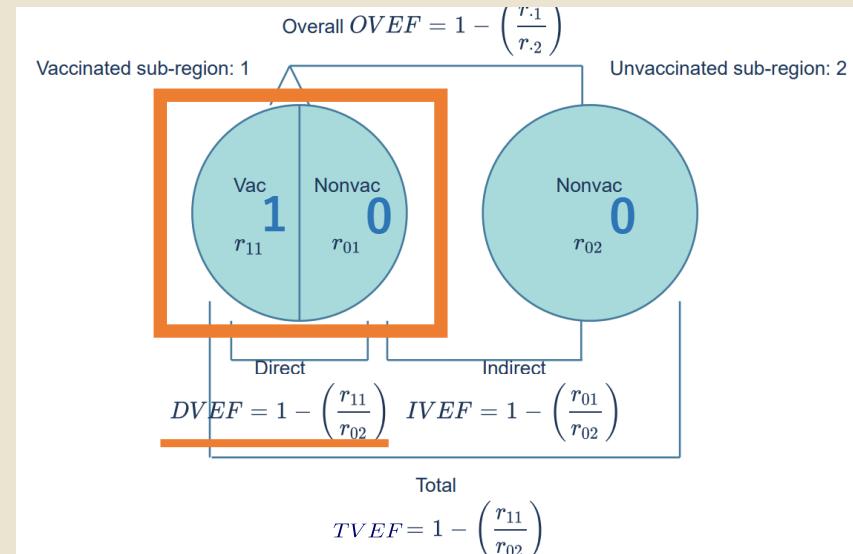
- VE 95%はdirect effect  
→同一集団内で比較しないといけない
- 一方、誤った仮定ではcounterfactual populationを置いている  
→ total effect になってしまっている(indirect effectを含んでいる)

## [修正]

VE 95%であるならば、この仮定のもとでは感染者数は95%よりもっと高く減少する (herd immunityも効いてくるため)

or

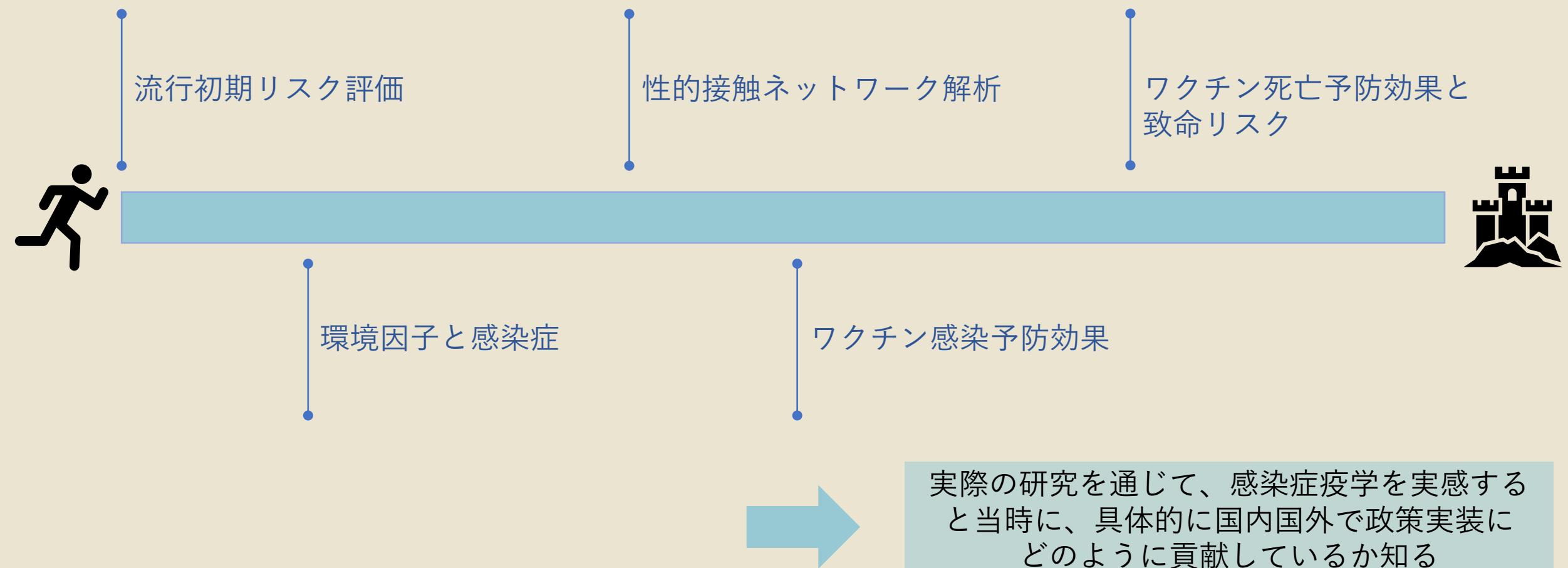
同一集団内でワクチン接種者と未接種者が混合しているとき、お互い同等の曝露を受ける仮定の下では、ワクチン接種者の感染が未接種者の感染者数に比べて95%少ない



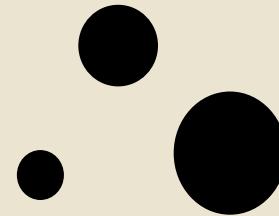
# 具体的な研究と 政策実装へのかかわり方



# 目次 3



# 流行初期リスク評価



スクリーニングデータを用いた2021年1月-3月におけるSARS-CoV-2 Alpha variantの感染者数と伝播性の推定

Murayama et al. *Theor Biol Med Model* (2021) 18:13  
<https://doi.org/10.1186/s12976-021-00146-x>

Theoretical Biology  
and Medical Modelling

RESEARCH

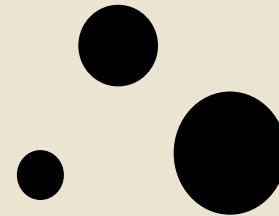
Open Access



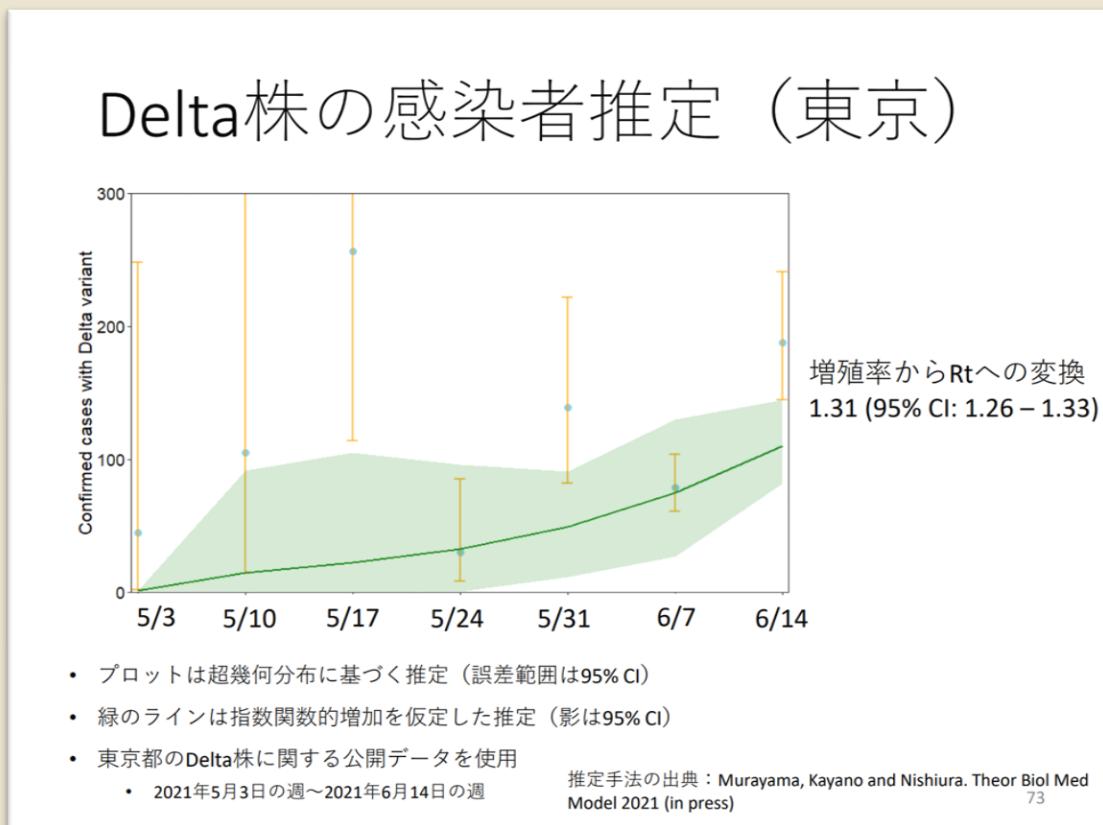
## Estimating COVID-19 cases infected with the variant alpha (VOC 202012/01): an analysis of screening data in Tokyo, January-March 2021

Hiroaki Murayama<sup>1</sup>, Taishi Kayano<sup>2</sup> and Hiroshi Nishiura<sup>2\*</sup> 

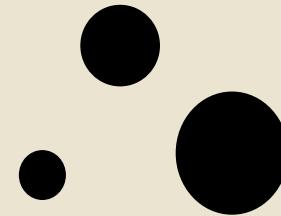
# 流行初期リスク評価



スクリーニングデータを用いた2021年1月-3月におけるSARS-CoV-2 Alpha variantの感染者数と伝播性の推定 の推定手法を用いたDelta variant流行初期でのリスク評価



# 環境因子と流行動態の関係



東京におけるCOVID-19の伝播性と病原性に気温が与える影響について

www.nature.com/scientificreports/

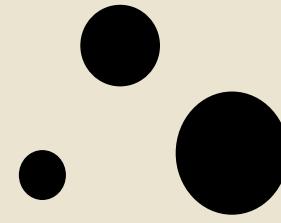
**scientific reports**

 Check for updates

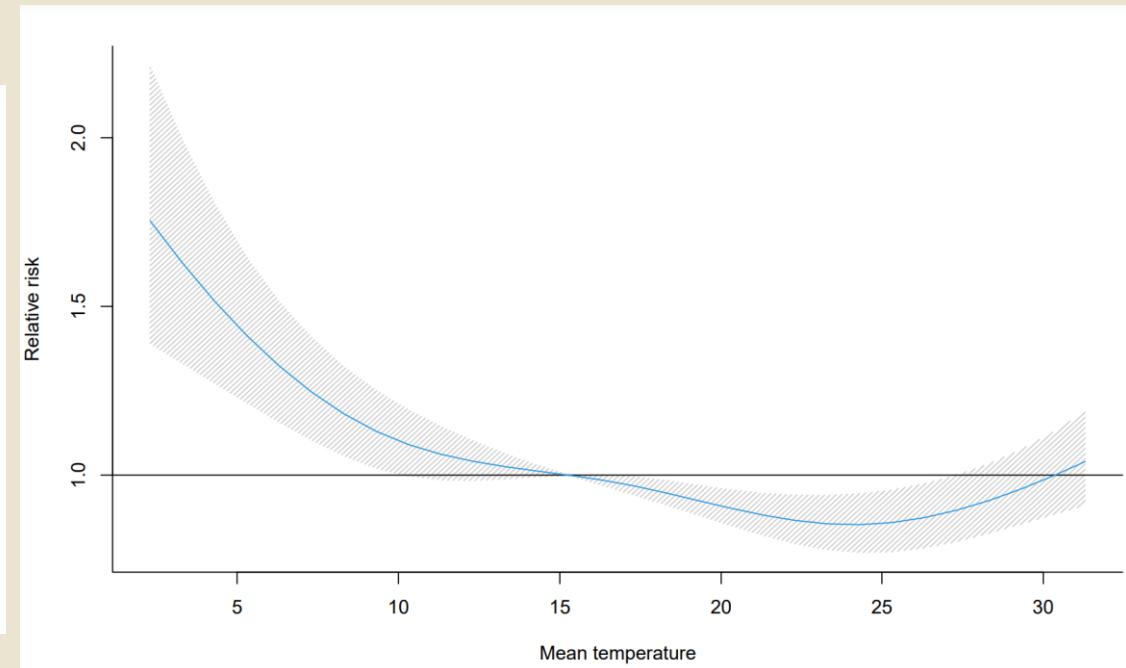
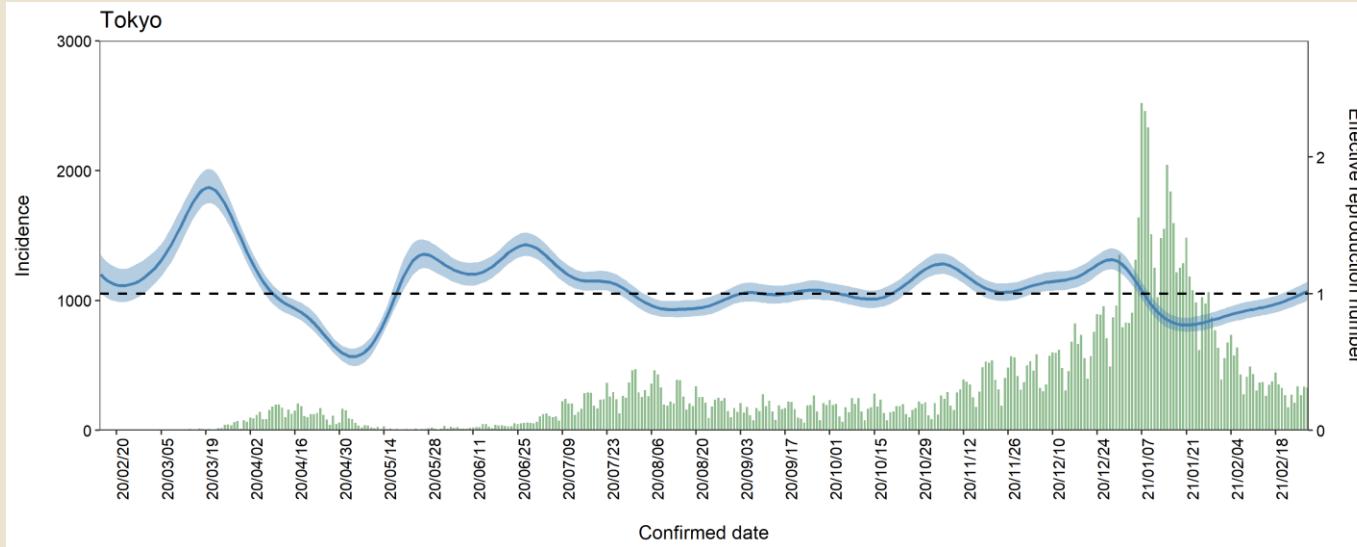
**OPEN** **The impact of temperature  
on the transmissibility  
and virulence of COVID-19  
in Tokyo, Japan**

Lisa Yamasaki<sup>1,2,4</sup>✉, Hiroaki Murayama<sup>3,4</sup> & Masahiro Hashizume<sup>1</sup>

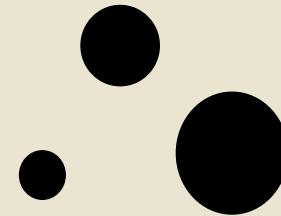
# 環境因子と流行動態の関係



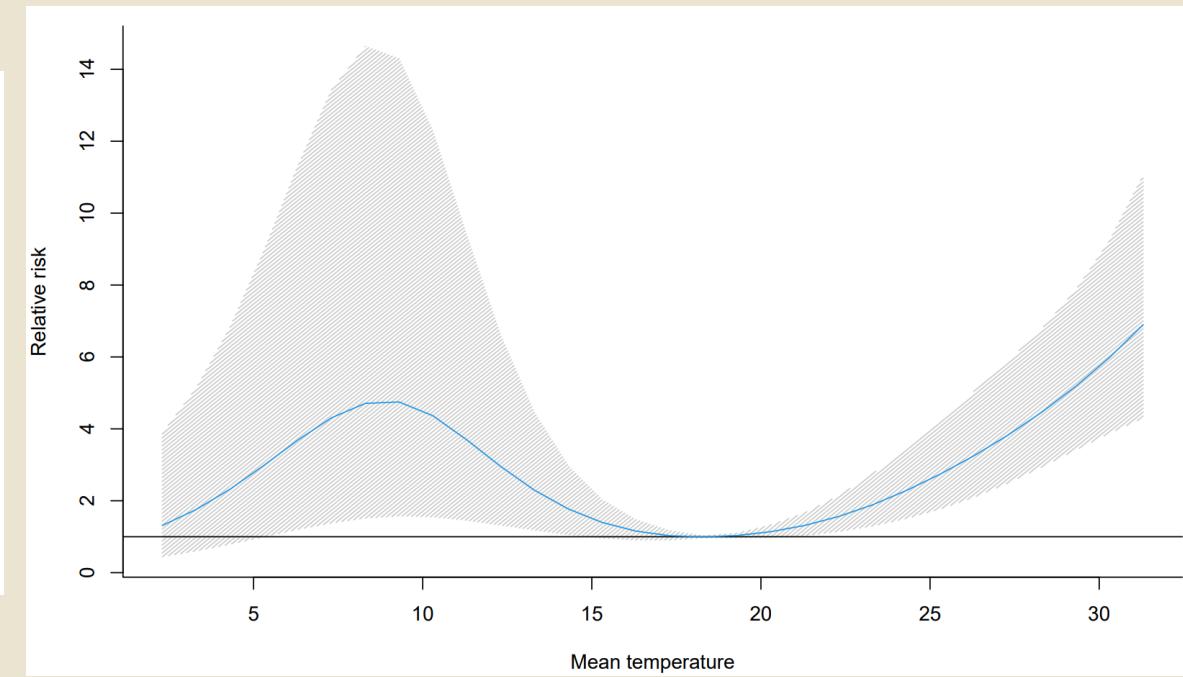
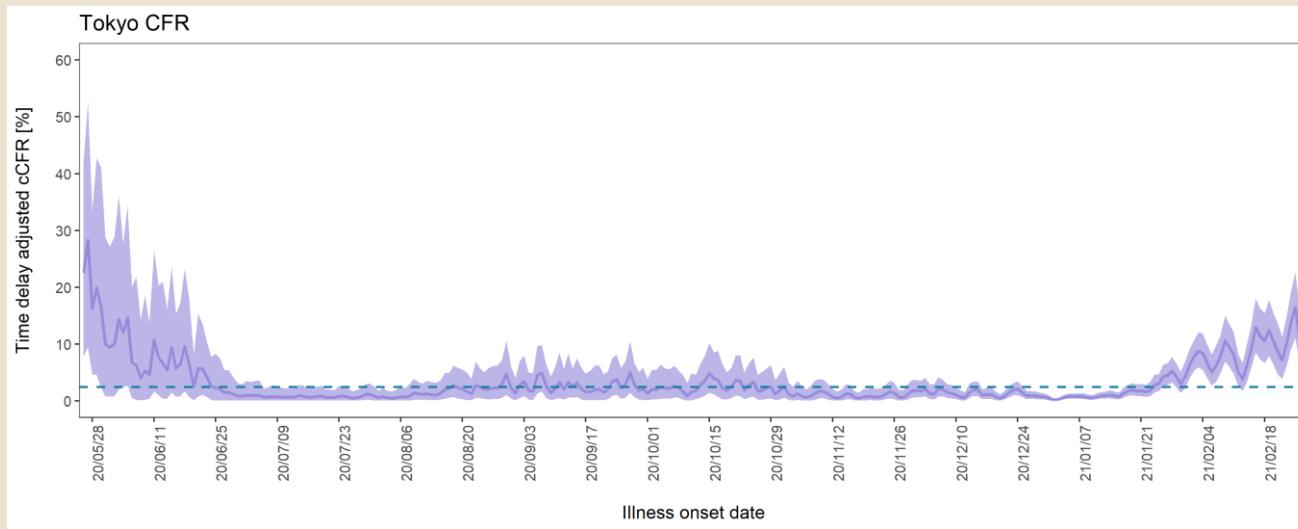
伝播性(実行再生産数)と外気温の関係



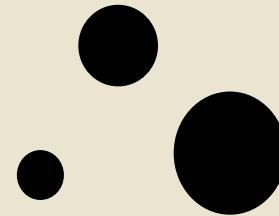
# 環境因子と流行動態の関係



病毒性(発症日ベースのCFR)と外気温の関係



# 性的接触ネットワーク依存伝播



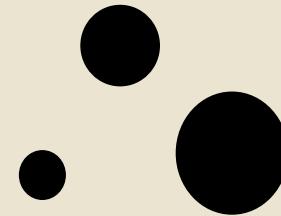
裾の重い性的接触ネットワークの解析と2022年5月時点の非エンデミック地域におけるサル痘流行の  
疫学

## Heavy-tailed sexual contact networks and the epidemiology of monkeypox outbreak in non-endemic regions, May 2022.

Akira Endo<sup>1,2,3,\*</sup>, Hiroaki Murayama<sup>4</sup>, Sam Abbott<sup>1,2</sup>, Ruwan Ratnayake<sup>1,2</sup>, Carl A. B.  
Pearson<sup>1,2,5</sup>, W. John Edmunds<sup>1,2</sup>, Elizabeth Fearon<sup>2,6,†</sup>, Sebastian Funk<sup>1,2,†</sup>

1. Department of Infectious Disease Epidemiology, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK
2. The Centre of Mathematical Modelling of Infectious Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK
3. School of Tropical Medicine and Global Health, Nagasaki University, Nagasaki, Japan
4. School of Medicine, International University of Health and Welfare, Narita, Japan
5. South African DSI-NRF Centre of Excellence in Epidemiological Modelling and Analysis (SACEMA), Stellenbosch University, Stellenbosch, Republic of South Africa
6. Department of Global Health and Development, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

# 性的接触ネットワーク依存伝播



Endo et al. 2022の特集記事

The screenshot shows the header of the Science magazine website. The top navigation bar includes links for NEWS, CAREERS, COMMENTARY, JOURNALS, COVID-19, Science, and International Universi... (with a green logo for IUHW). Below the header are links for News Home, All News, ScienceInsider, News Features, and a red button for 'BECOME A MEMBER'. The main article title is 'Why the monkeypox outbreak is mostly affecting men who have sex with men', dated 20 JUN 2022 at 12:15 PM by Kai Kupferschmidt. The article summary states: 'The virus did not spread well between people in the past but may have found a new niche in tightly connected sexual networks'.

Endo et al. 2022の特集記事

Science

brought to you by  
International Universi...

NEWS CAREERS COMMENTARY JOURNALS COVID-19

News Home All News ScienceInsider News Features

BECOME A MEMBER

HOME > NEWS > ALL NEWS > WHY THE MONKEYPOX OUTBREAK IS MOSTLY AFFECTING MEN WHO HAVE SEX WITH MEN

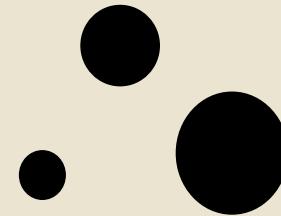
NEWS | HEALTH

## Why the monkeypox outbreak is mostly affecting men who have sex with men

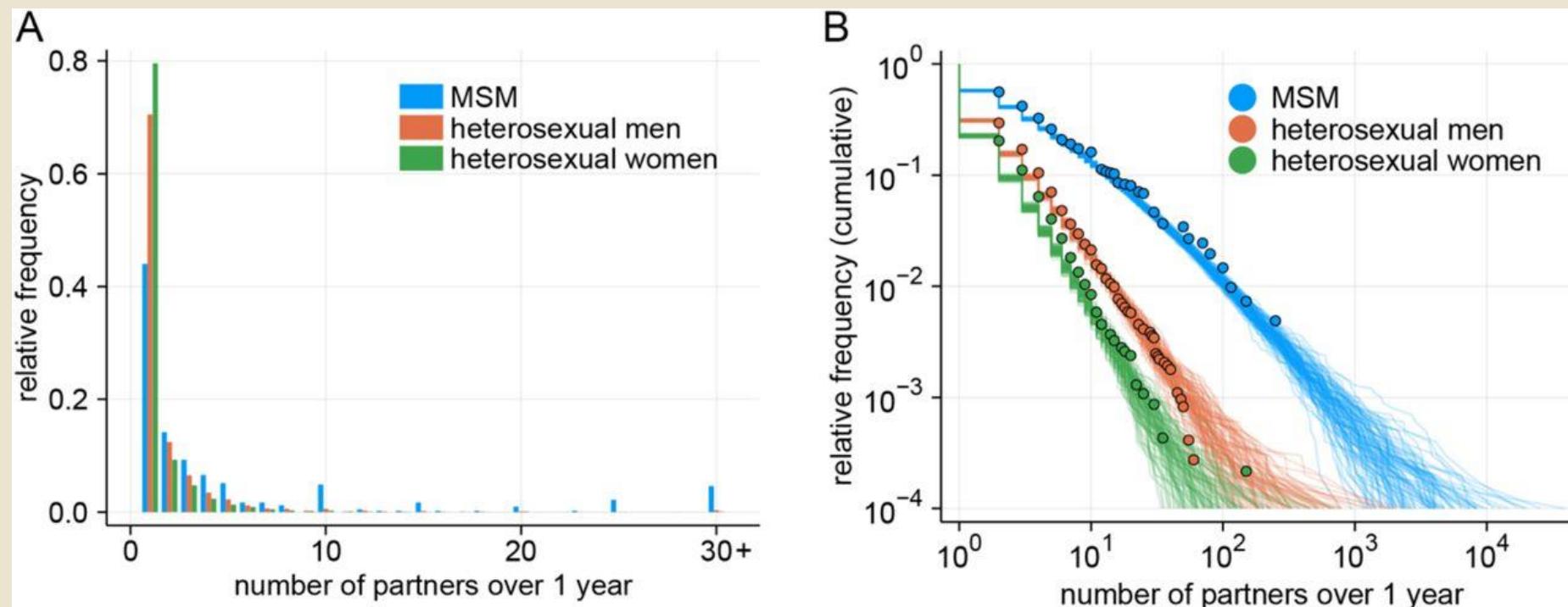
The virus did not spread well between people in the past but may have found a new niche in tightly connected sexual networks

20 JUN 2022 · 12:15 PM · BY KAI KUPFERSCHMIDT

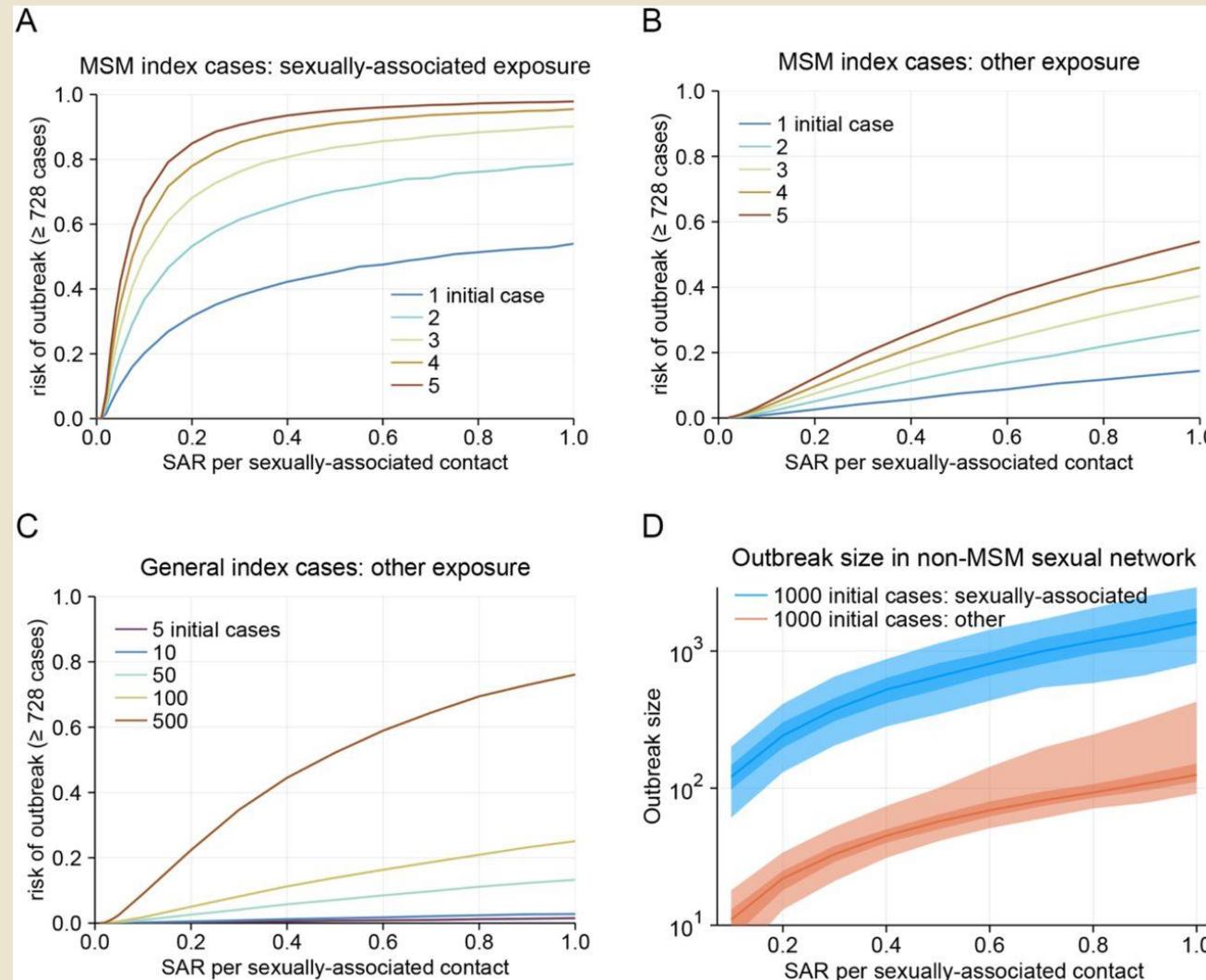
# 性的接触ネットワーク依存伝播



MSMとヘテロセクシャル混合の性的接触ネットワークをスケールフリー性(Pareto Distr.)と非スケールフリーの裾の重い性質(Weibull Distr.)の2種類で分析し、MSMの非スケールフリー性を示した

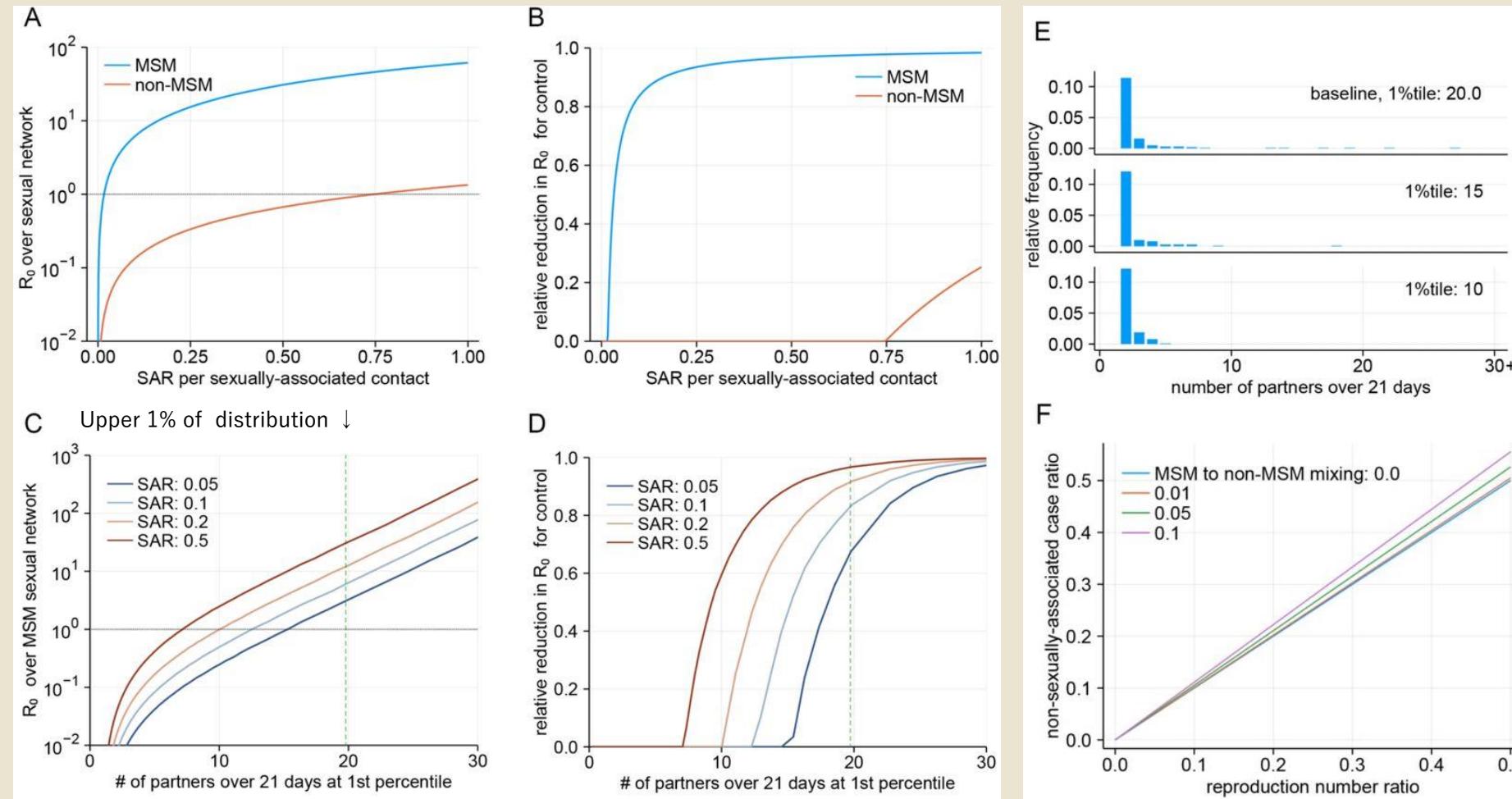
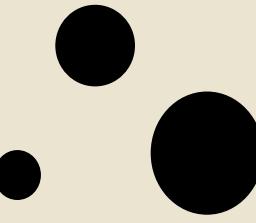


# 性的接触ネットワーク依存伝播



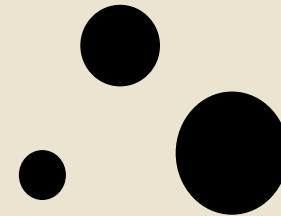
異なる流入条件におけるoutbreakの  
risk及びsize

# 性的接触ネットワーク依存伝播



性的接触ネット  
ワークに関連する  
基本再生産数

# ワクチン効果の評価



集団レベルサーベイランスデータを用いた複数変異体流行時における減弱するワクチン感染予防効果の推定手法の提案

Estimating waning vaccine effectiveness from population-level surveillance data in multi-variant epidemics

Hiroaki Murayama<sup>1,2</sup>, Akira Endo<sup>3,4,5,\*</sup>, Shouto Yonekura<sup>2</sup>,

**1** School of Medicine, International University of Health and Welfare, Narita, Japan

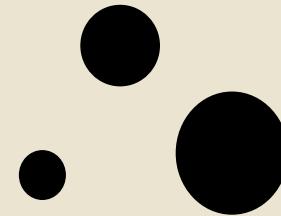
**2** Graduate School of Social Sciences, Chiba University, Chiba, Japan

**3** Department of Infectious Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

**4** Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

**5** School of Tropical Medicine and Global Health, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

# ワクチン効果の評価



ワクチン接種/未接種集団にそれぞれ2つ再生過程を考慮し、比例混合を仮定した上でダイナミクスを再構築した

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[i_t] &= V_t R_{i,t} \sum_{\tau=1}^{t-1} (i_\tau + j_\tau) f_{t-\tau}, \\ \mathbb{E}[j_t] &= (1 - V_t) R_{j,t} \sum_{\tau=1}^{t-1} (i_\tau + j_\tau) f_{t-\tau},\end{aligned}$$

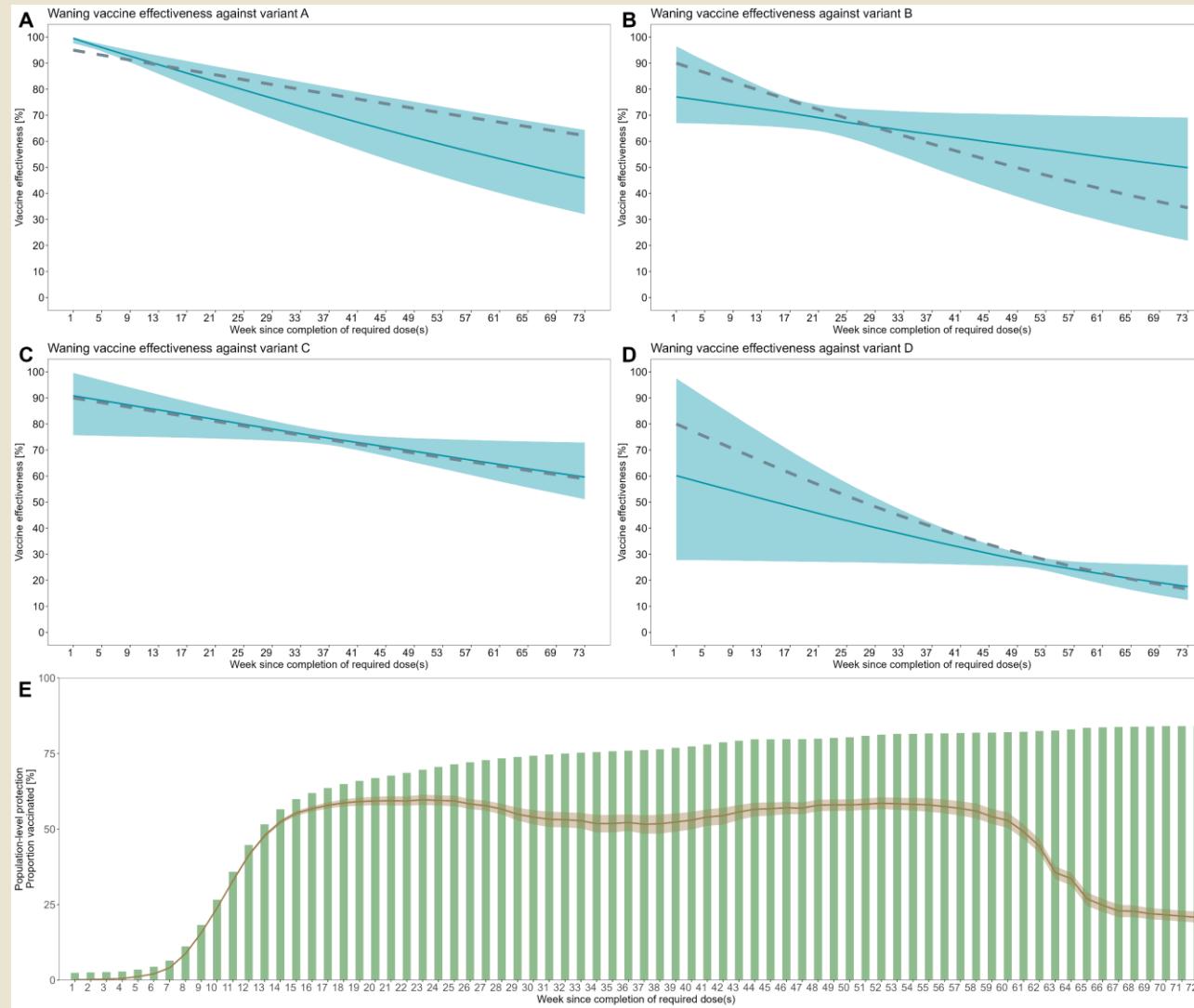
$$\longrightarrow R_{j,t} = (1 - \epsilon_t) R_{i,t}. \longrightarrow$$

接種人口へのR<sub>t</sub>に対する  
risk reductionを導入

$$\mathbb{E}[\epsilon_t] = \sum_n \sum_{s=1}^t u_{n,t} v_{t-s} w_{n,s},$$

VE関数と接種人数の置み込み  
が各variant毎に存在

# ワクチン効果の評価



# ワクチン効果の評価

東京都におけるサーベイランスデータを用いた  
死亡回避の新型コロナワクチン有効性と症例致命リスクの推定



東京都から個票レベルで公表されたCOVID-19診断症例データと死亡例に関する公表情報、HER-SYSによるワクチン接種歴情報を使って、2021年1月1日から年8月31日までに診断された症例における死亡回避のワクチン有効性と症例致命リスク (confirmed Case Fatality Risk、CFR) を、数理モデルを用いて同時推定した。

\*本分析の方法と結果に関する詳細については、添付の報告書（国立感染症研究所のサイトにも掲載）を参照されたい。

## 資料作成

国立感染症研究所感染症疫学センター 高勇羅、木下諒、鈴木基

国際医療福祉大学医学部 村山泰章

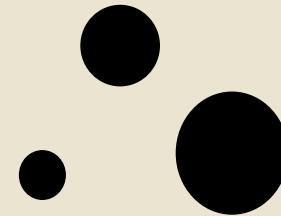
東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学 山崎里紗

京都大学大学院医学研究科社会健康医学専攻 西浦博

## 謝辞

本報告書の分析に用いたデータの収集にご協力いただいております各自治体関係者および各医療関係者の皆様に感謝申し上げます。本報告書は、東京感染症対策センター（東京iCDC）の協力のもとで作成されました。

# ワクチン効果の評価



NIID 国立感染症研究所  
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

文字の大きさ 標準 大きく  
検索...

ホーム 研究所の概要 所長挨拶 アクセス 関連リンク お問い合わせ メンテナンス 記事一覧 日本語 ENGLISH

お知らせ  
▶ 採用情報  
▶ 調達情報

東京都におけるサーベイランスデータを用いた死亡回避の新型コロナワクチン有効性と症例致命リスクの推定

COVID-19 関連情報

【更新情報】

## 報告書作成者

国立感染症研究所感染症疫学センター 高勇羅、木下諒、鈴木基

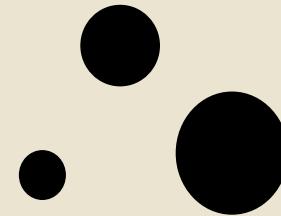
国際医療福祉大学医学部 村山泰章

東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学 山崎里紗

京都大学大学院医学研究科社会健康医学専攻 西浦博

感染症疫学センター 国立感染症研究所  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10873-covid19-65.html>

# ワクチン効果の評価



年齢層別死亡予防効果の推定と年齢特異的症例致命リスクに医療逼迫指標が与える影響の探索

**CDC** Centers for Disease Control and Prevention  
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

A-Z Index

Search

**EMERGING INFECTIOUS DISEASES®**

ISSN: 1080-6059

EID Journal > Volume 28 > Early Release > Main Article

[Facebook](#) [Twitter](#) [LinkedIn](#) [RSS](#)

*Disclaimer: Early release articles are not considered as final versions. Any changes will be reflected in the online version in the month the article is officially released.*

Volume 28, Number 9—September 2022

*Research*

**Age-Dependent Effects of COVID-19 Vaccine and of Healthcare Burden on COVID-19 Deaths, Tokyo, Japan**

Yura K. Ko, Hiroaki Murayama, Lisa Yamasaki, Ryo Kinoshita, Motoi Suzuki, and Hiroshi Nishiura

Author affiliations: National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan (Y.K. Ko, R. Kinoshita, M. Suzuki); Tohoku University, Miyagi, Japan (Y.K. Ko); International University of Health and Welfare, Chiba, Japan (H. Murayama); University of Tokyo, Tokyo (L. Yamasaki); Nagasaki University, Nagasaki, Japan (L. Yamasaki); Kyoto University, Kyoto, Japan (H. Nishiura)

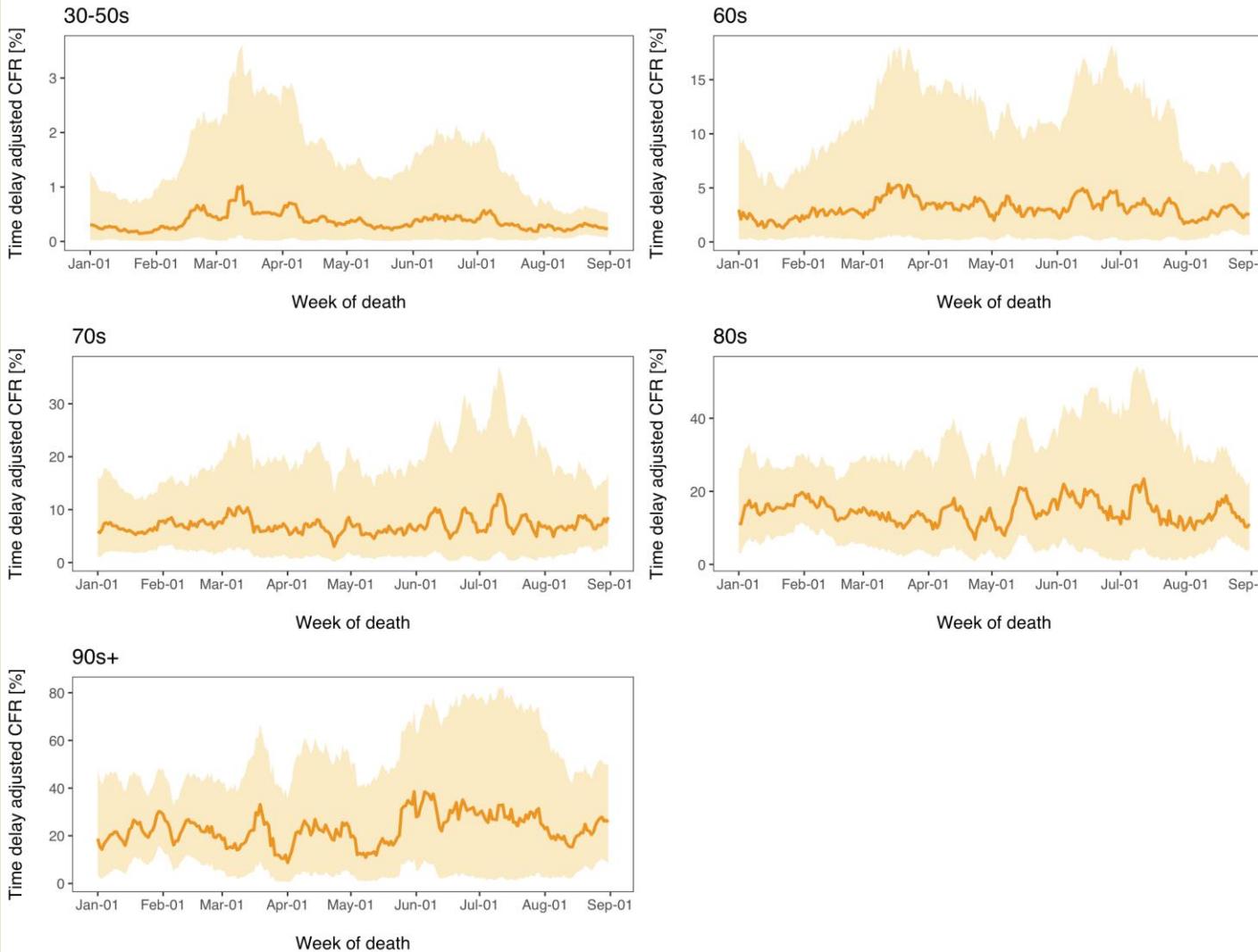
[Suggested citation for this article](#)

On This Page

Methods

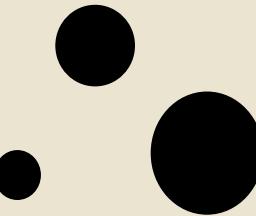
Results

# ワクチン効果の評価



年齢層別死亡日ベースCFR推定と  
COVID-19ワクチン死亡予防効果  
：CFRの推定時の二項過程をワクチ  
ン接種群・未接種群に分けてモ  
デル化

# ワクチン効果の評価

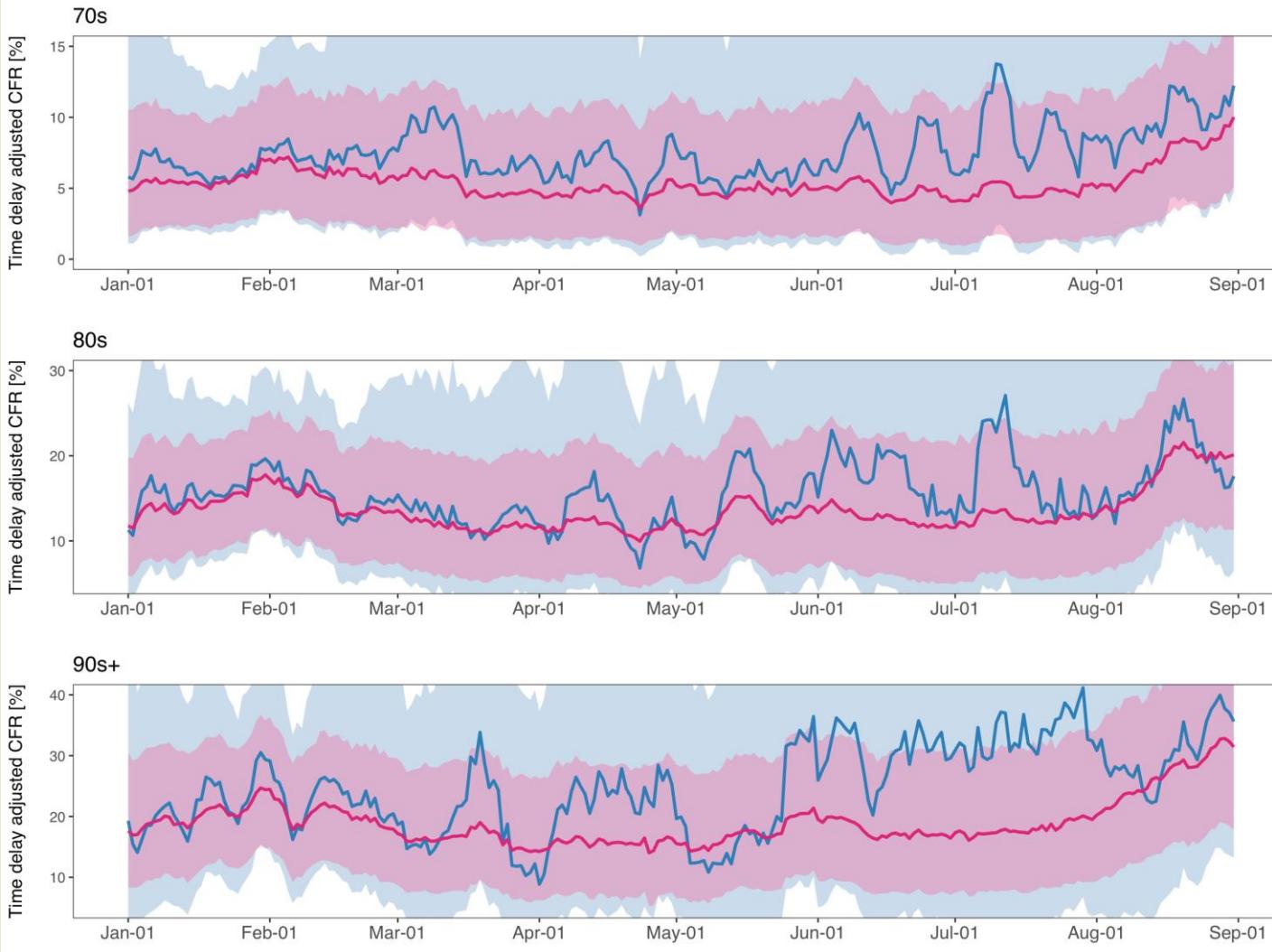


Effect of interest, by age, y	Vaccine effectiveness (95% credible interval)	
	Partially vaccinated*	Fully vaccinated†
Protection against death over documented infection		
30-59 y	34.2 (2.2-71.4)	38.0 (2.6-82.4)
60-69 y	66.1 (33.0-85.4)	88.6 (64.3-98.1)
70-79 y	38.2 (7.3-63.8)	83.9 (68.8-92.9)
80-89 y	46.4 (17.9-68.7)	83.5 (72.5-91.0)
≥90 y	52.7 (19.6-76.6)	77.7 (60.7-89.4)

年齢層別死亡日ベースCFR推定と  
COVID-19ワクチン死亡予防効果

：CFRの推定時の二項過程をワクチ  
ン接種群・未接種群に分けてモル  
化

# ワクチン効果の評価

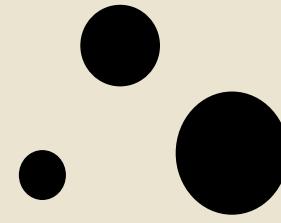


医療逼迫指標が年齢層別CFRに与える影響

：CFRの推定時の二項過程の期待値パラメータに階層構造を導入して探索的検討を行った

# Today's Takeaway

---



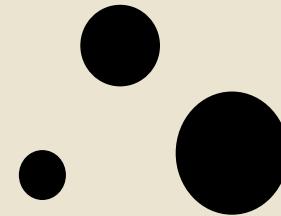
直接伝播のある感染症、特にヒト-ヒト間の感染症においては、従属性現象や感染日が観測できないこと、無症状感染者の存在や確定バイアスによる未報告バイアスが存在する

そのため、感染動態を考慮しない分析はナンセンスなものであることが多い

感染症疫学に関する論文を読むときは、このような基本的な性質を念頭に置いたうえで、疫学的と数理的両方の視点から、妥当性を批判的に吟味する必要がある

自信がない場合は安易に話題性のある論文だからと飛びつかない

# Today's Takeaway



直接伝播のある感染症、特に  
測できないこと

トロハ 従属性現象や感染日が観  
測できないマスが存在する

そ

ヒトーヒト感染症は従属性現象がついて回りますが、  
裏を返せば、

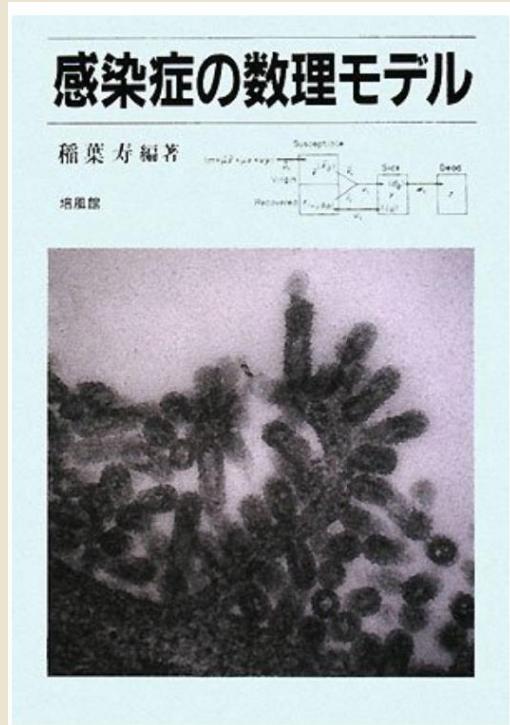
誰かを予防することはそこから発生するはずだった潜在的感染も予防す  
ることができます。

数理的に興味深い分野というだけでなく、リアルタイムに、そして将来  
的に渡って国際的に公衆衛生へ貢献を求められる分野です。

上

本発表を通じて、少しでも興味を持っていただければ幸いです。

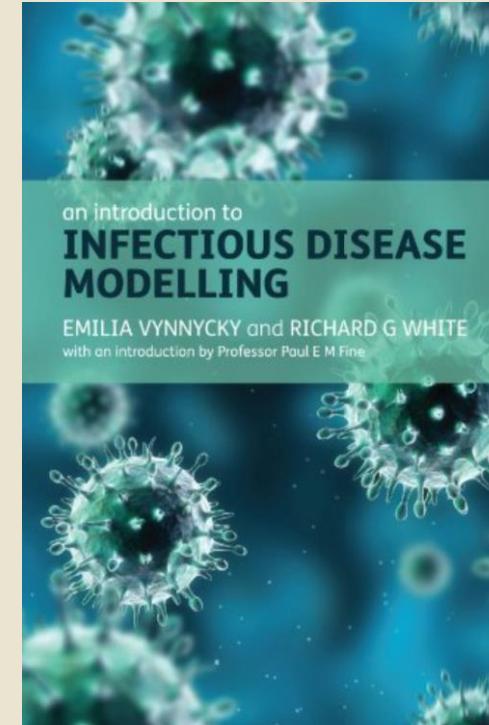
# 第一歩を踏み出すなら…



感染症の数理モデル. 稲葉寿.  
培風館.



感染症疫学のためのデータ  
分析入門. 西浦博. 金芳堂.



An Introduction to Infectious  
Disease Modelling. Emilia  
Vynnycky and Richard G White.  
Oxford University Press, USA.

# Reference

1. Halloran ME, Haber M, Longini IM Jr, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol.* 1991;133(4):323-331. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115884
2. Halloran ME, Struchiner CJ. Study designs for dependent happenings. *Epidemiology.* 1991;2(5):331-338. doi:10.1097/00001648-199109000-00004
3. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM Jr. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol.* 1997;146(10):789-803. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009196
4. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine\\_effectiveness-measurement-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1)
5. Nishiura H, Kakehashi M, Inaba H. Two Critical Issues in Quantitative Modeling of Communicable Diseases: Inference of Unobservables and Dependent Happening. *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology.* 2009;53-87. doi:10.1007/978-90-481-2313-1\_3
6. Hanquet G. Vaccine efficacy, effectiveness and impact. KCE. 9 September 2017.  
[https://www.faag.be/sites/default/files/content/9\\_symposium\\_vaccine\\_2017.pdf](https://www.faag.be/sites/default/files/content/9_symposium_vaccine_2017.pdf)
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577

# Reference

1. Polonsky JA, Baidjoe A, Kamvar ZN, et al. Outbreak analytics: a developing data science for informing the response to emerging pathogens. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019;374(1776):20180276. doi:10.1098/rstb.2018.0276
2. Gostic KM, McGough L, Baskerville EB, et al. Practical considerations for measuring the effective reproductive number,  $R_t$  [published correction appears in PLoS Comput Biol. 2021 Dec 8;17(12):e1009679]. *PLoS Comput Biol.* 2020;16(12):e1008409. Published 2020 Dec 10. doi:10.1371/journal.pcbi.1008409
3. Fraser C. Estimating individual and household reproduction numbers in an emerging epidemic. *PLoS One.* 2007;2(8):e758. Published 2007 Aug 22. doi:10.1371/journal.pone.0000758
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(9):1505-1512. doi:10.1093/aje/kwt133
5. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):509-516. doi:10.1093/aje/kwh255
6. Endo A; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Res.* 2020;5:67. Published 2020 Jul 10. doi:10.12688/wellcomeopenres.15842.3

# Reference

1. Shen Z, Li Y, and Yao W. A scale-free network model for HIV transmission among men who have sex with men in China. *Math. Meth. Appl. Sci.* 2016;39: 5131– 5139. doi: 10.1002/mma.3892.
2. Murayama H, Kayano T, Nishiura H. Estimating COVID-19 cases infected with the variant alpha (VOC 202012/01): an analysis of screening data in Tokyo, January-March 2021. *Theor Biol Med Model.* 2021;18(1):13. Published 2021 Jul 17. doi:10.1186/s12976-021-00146-x
3. Ko YK, Murayama H, Yamasaki L, Kinoshita R, Suzuki M, Nishiura H. Age-Dependent Effects of COVID-19 Vaccine and of Healthcare Burden on COVID-19 Deaths, Tokyo, Japan [published online ahead of print, 2022 Jul 12]. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(9):10.3201/eid2809.220377. doi:10.3201/eid2809.220377
4. Murayama H†, Yamasaki L†, Hashizume M. The impact of temperature on the transmissibility and virulence of COVID-19 in Tokyo, Japan [published correction appears in *Sci Rep.* 2022 Apr 15;12(1):6336]. *Sci Rep.* 2021;11(1):24477. Published 2021 Dec 29. doi:10.1038/s41598-021-04242-3
5. Endo A, Murayama H, Abbott S, Ratnayake R, Pearson CAB, Edmunds WJ, Fearon E†, Funk St. Heavy-tailed sexual contact networks and the epidemiology of monkeypox outbreak in non-endemic regions, May 2022. *medRxiv.* 2022;1;2022.06.13.22276353. doi:10.1101/2022.06.13.22276353
6. Murayama H, Endo A, Yonekura S. Estimating waning vaccine effectiveness from population-level surveillance data in multi-variant epidemics. *medRxiv.* 2022

# Reference

1. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*. 1998;393(6684):440-442. doi:10.1038/30918
2. Ko KY, Murayama H, Yamasaki L, Kinoshita R, Nishiura H, Suzuki M. Evaluating the Age-Specific Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Death from surveillance data in Tokyo. National Institute of Infectious Diseases, Infectious Diseases Surveillance Center. 2021 Dec. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10873-covid19-65.html>
3. Ministry of Health, Labour, and Welfare. The Advisory Board Material; 2021. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00256.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00256.html)
4. Ministry of Health, Labour, and Welfare. The Advisory Board Material; 2021. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00294.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html)
5. Kai Kupferschmidt. Why the monkeypox outbreak is mostly affecting men who have sex with men. *Health | News Science Magazine, Science*. 20th Jun 2022. <https://www.science.org/content/article/why-the-monkeypox-outbreak-is-mostly-affecting-men-who-have-sex-with-men>
6. World Health Organization. Public Health and Social Measures; 2022. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/phsm#:~:text=Public%20health%20and%20social%20measures%20%28PHSMs%29%20are%20measures,spread%20of%20an%20infectious%20disease%2C%20such%20as%20COVID-19>

---

Thank you