

<原著>

感染症数理モデルを用いた新型コロナウイルス感染症
(COVID-19) の病床逼迫への影響分析
—滋賀県を対象として—

佐藤祐一¹⁾, 大塚泰介²⁾, 井上英耶³⁾, 水野敏明¹⁾, 鈴木智之⁴⁾

¹⁾ 滋賀県琵琶湖環境科学研究センター

²⁾ 滋賀県立琵琶湖博物館

³⁾ 滋賀県感染症対策課

⁴⁾ 滋賀県衛生科学センター

Impact analysis of COVID-19 on the imminent tightness of
hospital beds using the mathematical model of infectious disease:
A case study in Shiga Prefecture

SATO Yuichi¹⁾, OHTSUKA Taisuke²⁾, INOUE Hideya³⁾,
MIZUNO Toshiaki¹⁾, SUZUKI Tomoyuki⁴⁾

¹⁾ Lake Biwa Environmental Research Institute

²⁾ Lake Biwa Museum

³⁾ Shiga Prefecture Infectious Disease Prevention Division

⁴⁾ Shiga Prefectural Institute of Public Health

抄録

目的: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の第3波で病床逼迫が深刻化した滋賀県を対象として、感染症数理モデルを用いて、政策介入や病床の運用等が病床逼迫に与える影響に関する感度分析を行った。

方法: SEIQRモデルを基本として、①感染確認後に隔離される患者を「入院 (重症)」「入院 (中等症・軽症)」「宿泊療養」の3種類に分け、②感染力の時間変化を発症間隔の分布から補正係数として導入した拡張モデルを構築した。本モデルを用いて、実効再生産数、入院期間、宿泊療養率の3つのパラメータに関する感度分析を行い、第3波における病床占有率の変化を評価した。

結果: 本モデルにより、感染者数や入院者数等の実測値を精度よく再現することが可能となった。実効再生産数の推定値の精度は、従来型のSEIQRモデルに比べて大きく向上した。第3波における滋賀県の確保病床占有率の最大値は9割を超え、非常に逼迫した状況になった。感度分析の結果、早い段階での政策介入、入院期間の減少、宿泊療養率の増加といった対策をとっていれば、病床逼迫を低減できていた可能性が示された。特に実効再生産数の低減は、10日間程度であってもその後の感染者数への影響が大きいことが明らかになった。

結論: 本研究により、滋賀県におけるCOVID-19の病床逼迫に対する対策の効果を量的に見積もることが可能となった。各都道府県で認めた新型コロナウイルスの感染者が療養もしくは入院するのは、原則としてその都道府県の医療施設である。したがって、それぞれの地方自治体がモデルを用いた予

連絡先: 佐藤祐一

〒520-0022 滋賀県大津市柳が崎5-34

5-34 Yanagasaki, Otsu, Shiga 520-0022, Japan.

Tel: 077-526-4044

Fax: 077-526-4803

E-mail: sato-y@lberi.jp

[令和3年10月20日受理]

測と実効再生産数の正確な推定を組み合わせることにより, 政策介入の時期や程度について随時検討することが, 医療崩壊を防ぐ上で有効と考えられた。

キーワード: 新型コロナウイルス感染症, 感染症数理モデル, 滋賀県, 医療体制, 感度分析

Abstract

Objectives: In Shiga Prefecture, the third wave of a novel coronavirus infection (COVID-19) caused an imminent tightness of hospital beds. In this study, we constructed a mathematical model of infectious disease to conduct a sensitivity analysis and evaluated the effectiveness of policy interventions and medical systems management to avoid the shortage of hospital beds.

Methods: We extended the SEIQR model in the following two ways. (1) Patients who were quarantined after confirmation of infection were divided into three categories: “hospitalization (severe),” “hospitalization (moderate or mild),” and “accommodation treatment”. (2) The temporal change in infectiousness was introduced as a correction factor from the distribution of the serial interval. Using this model, we conducted the sensitivity analysis to evaluate the influence of three parameters, effective reproduction number, duration of hospitalization, and accommodation treatment rate, on the occupancy rate of hospital beds for COVID-19 patients in the third wave.

Results: The model calculated the number of infected and hospitalized patients with good accuracy in Shiga Prefecture. The accuracy of the effective reproduction number was greatly improved compared to the conventional SEIQR model. In the third wave, the maximum occupancy rate of hospital beds in Shiga Prefecture exceeded 90%, resulting in a very tight situation. Our analyses showed, however, that the tightness of hospital beds could be alleviated to a certain extent by early policy interventions, reducing the length of hospital stay, and increasing the use of accommodation sanatoria. In particular, a reduction in the effective reproduction number, even for 10 days, might have reduced infected patients significantly.

Conclusion: This study has enabled to estimate the effect of measures against COVID-19 spread to alleviate the shortage of hospital quantitatively. Because COVID-19 patients are hospitalized in their respective prefectures, each local government should consider the timing and extent of policy interventions based on the model and precise effective reproduction numbers to avoid medical collapse.

keywords: COVID-19, Mathematical Model of Infectious Disease, Shiga Prefecture, Medical System, Sensitivity Analysis

(accepted for publication, October 20, 2021)

I. 緒言

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) により引き起こされる感染症 (COVID-19) が世界中で猛威を振るっており, 感染者数は2021年5月6日時点で世界で1.5億人, 日本で61万人を超えている[1]. 一部の国や地域ではワクチン接種の普及などにより感染拡大が抑制されつつあるところもあるが, 日本では2021年4月末時点でワクチンは一部の医療関係者と高齢者等にしか行き渡っておらず, 感染が終息に向かうにはまだ時間がかかると考えられる。

COVID-19の感染拡大時には, 各都道府県において医療体制への影響が深刻な問題となる。例えば滋賀県では第3波 (2020年12月から2021年1月にかけての感染拡大期) において病床占有率が9割を超える (図1) など, 各地で病床の逼迫が深刻化した。病床が不足すればCOVID-19患者に適切な医療を提供できなくなるほか, 医師や看護師等の負担が極度に増加したり, COVID-19

以外の患者の治療が遅れたり制限されたりすることで, 市民生活への悪影響が生じる可能性がある。COVID-19

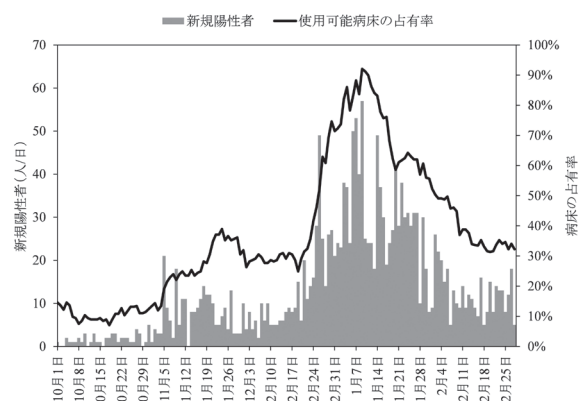


図1 滋賀県における新規陽性者数と病床占有率の推移 (2020年10月~2021年2月)

データ出典: 滋賀県健康医療福祉部感染症対策課[2]

が終息するまでは、感染拡大の推移をできるだけ正確に予測し、入院見込み者数が確保可能な病床数を超えないように適時適切な対策を実施することが強く求められる。

感染拡大の状況を予測するために、感染症数理モデルがよく用いられる。これは、その個体群動態を想定して、個体群レベルの流行メカニズムを考慮したボトムアップ式の過程で構築される[3]。初期条件を定めて適切なパラメータを与えれば、将来の状況を一意に決定できる「決定論的モデル」である。最も簡単なモデルとして、感染する可能性のある人口 (S: Susceptible)、感染性を有する人口 (I: Infectious)、感染後に回復して免疫獲得した人口 (R: Recovered) の3つのコンパートメント間の移行を常微分方程式で定式化したSIRモデル[4]がある。さらに潜伏期間中の人口 (E: Exposed) を加えたSEIRモデル[5]、感染が確認され隔離された人口 (Q: Quarantined) を加えたSEIQRモデル[6]などが用いられる。COVID-19に適用した事例も数多くあり、SEIRモデルと機械学習を組み合わせて感染予測を行ったもの[7]、実測データからSEIRモデルのパラメータを推定してシステムの挙動を解析したもの[8]、隔離人口や死亡人口を考慮して政策介入の効果を予測したもの[9]、症状や隔離の有無を組み合わせたモデルにより短期予測を行ったもの[10]などがある。

病床逼迫への影響を予測するには、入院等による隔離人口を明示的に考慮する必要があるが、COVID-19患者は症状により入院等の期間 (在院日数) が異なるため、隔離人口を1つのコンパートメントとして扱うモデルでは不十分である。Weissman et al.[11]はパンデミック時に必要な病床数や人工呼吸器数を、モンテカルロシミュレーションを用いたSIRモデルにより予測した。Rivera-Rodriguez et al.[12]はICU (集中治療室) での治療が必要な重症患者、一般的な重症患者、軽症者を区分したSEIRモデルを用いて、必要な病床数の予測を行った。アメリカ合衆国では、アメリカ疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) が複数の感染症数理モデルを用いて4週間後までの感染者数や病床数などの予測を行い、リアルタイムでWebで公開している[13]。日本では現在、症状の程度により一般に重症 (人工呼吸器やECMO (体外式膜型人工肺) の装着が必要)、中等症、軽症、無症状に分けられ、重症や中等症については入院適用とするが、軽症や無症状の場合は基礎疾患や年齢等を考慮して入院の必要性が判断され、重症化リスクが低いと考えられる場合は宿泊施設や自宅で療養とすることがある[14]。しかし、日本の実情に合わせて症状を区分したモデルを構築し、かつ実際の地方自治体の病床数等のデータで検証した事例はまだない。

また一般的な感染症数理モデルでは、感染性を有するInfectiousステージにある患者は全て等しい感染力を持つと仮定され、感染してから期間を考慮することができない。例えば、感染して3日目の患者も、10日目の患

者も同じ感染力を持つと仮定される。一方でCOVID-19の発症間隔 (一次感染者が二次感染を引き起こすまでの期間) の分布は対数正規分布で近似できることが明らかになっており、中央値4.0日、平均4.7日、標準偏差2.9日といわれている[15]。これは潜伏期間 (感染から発症までの期間) の平均とされている5~6日[16,17]よりも短く、発症前後に高い感染力を持つことが知られている。先の例で言えば、感染して3日目の患者は、10日目の患者の10倍程度の感染力を持つことになる。したがって、一般的な感染症数理モデルをCOVID-19の解析にそのまま用いることには課題があった。

本研究では、第3波で病床逼迫が深刻化した滋賀県を対象として、①SEIQRモデルを症状の違いや発症間隔の分布を考慮できるよう拡張し、②拡張したSEIQRモデルを用いて感染者が初めて確認された時期 (2020年3月) から第3波収束時 (2021年2月) における感染状況の再現計算を行い、③そのモデルを用いて第3波における政策介入や病床の運用等を変えた場合に確保病床の占有率がどの程度変化するか感度分析を行って対策の効果を推定した。本研究で提案するモデルはCOVID-19の感染パターンに関する新しい知見が盛り込まれていること、また後述するように過去の感染状況を実態に近い実効再生産数により再現できることから、感染状況の記述目的でも十分な妥当性を持つ。さらにこうした決定論的モデルは、過去状況の再現性を確認した上で将来予測にも容易に適用することが可能で、感染対策にあたる行政機関等が将来の感染状況の見通しを迅速に知りたいときなどに特に有用となる。

II. 方法

1. 感染症数理モデルの概要 (拡張SEIQRモデル)

本研究では、SEIQRモデルを基本として、①感染確認後に隔離される患者を「入院 (重症)」「入院 (中等症・軽症)」「宿泊療養」の3種類に分ける、②Infectiousステージにある患者の感染力を、発症間隔の分布を考慮して感染者数と感染後の経過日数に応じて補正係数として導入する、の2点を拡張したモデル (以下、「拡張SEIQRモデル」という。) を構築する。SEIQRモデルは、対象期間における出生や死亡を考慮しない場合、一般に以下のように定式化される[6]。

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\alpha \frac{S(t)}{N} I(t), & \frac{dE(t)}{dt} &= \alpha \frac{S(t)}{N} I(t) - \beta E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta E(t) - \gamma I(t), & \frac{dQ(t)}{dt} &= \gamma I(t) - \delta Q(t), & \frac{dR(t)}{dt} &= \delta Q(t) \\ N &= S(t) + E(t) + I(t) + Q(t) + R(t) \end{aligned} \quad (1)$$

ここで、S, E, I, Q, R はそれぞれ感受性者数 (未感染)、潜伏期感染者数 (感染力無)、発症者数 (感染力有)、隔

離者数, 回復 (または死亡) 者数 (免疫獲得), N は対象人口, α は 1 人の感染者が単位時間あたりに再生産する二次感染者数 (定数), t は時間, β, γ, δ は定数である. 文字に付記された (t) は時間 t の連続関数, 付記のないものは定数を表す.

ここで α を一定期間ごとに (断続的に) 値が変化する変数として, 各期間の基本再生産数 R_0^T (ある感染症に対して全員が感受性を有し, かつ公衆衛生対策が行われていない状況下において, 1 人の感染者が再生産する二次感染者数) と, 公衆衛生対策による基本再生産数の削減率 c^T , 感染性を有する (Infectious ステージにある) 期間 (感染確認期間) D_{iq}^T で表すと, 以下のようになる.

$$\alpha^T = \frac{R_0^T (1 - c^T)}{D_{iq}^T} \quad (2)$$

ここで文字の右肩にある添字 T は, 一定期間ごとに値が変化する変数を表す.

また, 式(1)の $E(t), I(t), Q(t)$ から人数が低減する部分は, $E(t), I(t), Q(t)$ とそれぞれの係数 (β, γ, δ) を統一的に $X(t)$, λ とおくことにより

$$\frac{dX(t)}{dt} = -\lambda X(t) \quad (3)$$

の形で記述されているが, これを解くと

$$X(t) = X(0)e^{-\lambda t} \quad (4)$$

となり, 時間 t で $X(0)$ から低減する人の割合は

$$f(t) = \frac{\lambda X(t)}{X(0)} = \frac{\lambda X(0)e^{-\lambda t}}{X(0)} = \lambda e^{-\lambda t} \quad (5)$$

のように指数分布となる. 指数分布の期待値は, 部分積分により

$$E(t) = \int_0^\infty t \cdot \lambda e^{-\lambda t} dt = [-te^{-\lambda t}]_0^\infty - \int_0^\infty (-e^{-\lambda t}) dt = 0 - \left[\frac{1}{\lambda} e^{-\lambda t} \right]_0^\infty = \frac{1}{\lambda} \quad (6)$$

となるため, 単位時間に $X(t)$ から一定の割合 λ で低減する系においては, $X(t)$ から別の系への遷移にかかる時間, 言い換えれば $X(t)$ にいる期間の期待値は $1/\lambda$ で表される. したがって式(1)の β, γ, δ は, それぞれ $E(t), I(t), Q(t)$ にいる期間の平均値の逆数となる.

以上に加え, Quarantined ステージを COVID-19 の症状にあわせて 3 種に分割すれば, 式(1)は以下の式(7)のように表現される. シンボルの説明を表 1 に, またモデル構造を図 2 に示す. 表 2 に示すシンボルが入力データ (外生変数) であり, それ以外はモデル内部で計算される値 (内生変数) である.

表 1 感染症数理モデル (拡張 SEIQR モデル) のシンボル

項目	内容	単位	時間変化の有無
R_0^T	基本再生産数	人	第 1 ~ 3 波で変化
$R_e(t)$	実効再生産数	人	時間 t に対し連続変化
$S(t)$	感受性者数 (未感染)	人	〃
$E(t)$	潜伏期感染者数 (感染力無)	人	〃
$I(t)$	発症者数 (感染力有)	人	〃
$Q_s(t)$	感染確認者のうち入院 (重症) 者数	人	〃
$Q_m(t)$	感染確認者のうち入院 (中等症・軽症) 者数	人	〃
$Q_a(t)$	感染確認者のうち宿泊療養者数	人	〃
$R(t)$	回復 (または死亡) 者数 (免疫獲得)	人	〃
c^T	公衆衛生対策による基本再生産数の削減率	-	各旬 (約 10 日ごと) で変化
$IC(t)$	感染力を表す補正係数	-	時間 t に対し連続変化
$E_{new}(t)$	新規感染確認者数	人	〃
$P_{st}(t)$	発症間隔の確率密度関数	-	〃
D_{ei}^T	潜伏期間 (平均値)	日	第 1 ~ 3 波で変化
D_{iq}^T	感染確認期間 (平均値)	日	〃
D_{ir}^T	感染未確認者発症期間 (平均値)	日	〃
D_{qsr}^T	重症者回復 (入院) 期間 (平均値)	日	〃
D_{qmr}^T	中等症・軽症者回復 (入院) 期間 (平均値)	日	〃
D_{qar}^T	宿泊療養者回復 (入所) 期間 (平均値)	日	〃
p_q^T	感染確認率	-	〃
p_s^T	感染確認中の入院 (重症) 者率	-	〃
p_m^T	感染確認中の入院 (中等症・軽症) 者率	-	〃
p_a^T	感染確認中の宿泊療養者率	-	〃
N	対象人口	人	時間によらず一定
t	計算開始日からの日数	日	

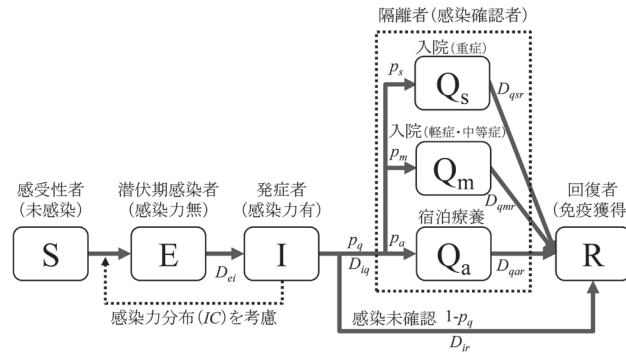


図2 感染症数理モデル (拡張SEIQRモデル) の構造 (添字は省略)

表2 設定したパラメータ値

項目	内容	単位	値			文献
			第1波 (3~5月)	第2波 (6~9月)	第3波 (10~2月)	
R_0^T	基本再生産数	人	2.5	2.5	2.5	2~3程度[19]
D_{ei}^T	潜伏期間	日	5	5	5	5.2[16], 5.5[17]
D_{iq}^T	感染確認期間	日	6.5	4.5	4.5	滋賀県の実績より設定
D_{ir}^T	感染未確認者発症期間	日	6.5	4.5	4.5	本研究で推定
D_{qsr}^T	重症者回復 (入院) 期間	日	30	25	25	滋賀県の実績より設定
D_{qmr}^T	中等症・軽症者回復 (入院) 期間	日	25	17	14	滋賀県の実績より設定
D_{qar}^T	宿泊療養者回復 (入所) 期間	日	20	14	10	滋賀県の実績より設定
p_q^T	感染確認率	-	0.1	0.2	0.2	本研究で推定
p_s^T	感染確認中の入院 (重症) 者率	-	0.05	0.05	0.02	滋賀県の実績より設定
p_m^T	感染確認中の入院 (中等症・軽症) 者率	-	0.8	0.8	0.53	滋賀県の実績より設定
p_a^T	感染確認中の宿泊療養者率	-	0.15	0.15	0.45	滋賀県の実績より設定
N	対象人口	人	1,414,377			滋賀県における2020年2月の値

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\left(\frac{R_0^T(1-c^T)}{D_{iq}^T}\right)\frac{S(t)}{N}I(t)\cdot IC(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= \left(\frac{R_0^T(1-c^T)}{D_{iq}^T}\right)\frac{S(t)}{N}I(t)\cdot IC(t) - \left(\frac{1}{D_{ei}^T}\right)E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \left(\frac{1}{D_{ei}^T}\right)E(t) - p_q^T\left(\frac{1}{D_{iq}^T}\right)I(t) - (1-p_q^T)\left(\frac{1}{D_{ir}^T}\right)I(t) \\ \frac{dQ_s(t)}{dt} &= p_s^T p_q^T\left(\frac{1}{D_{iq}^T}\right)I(t) - \left(\frac{1}{D_{qsr}^T}\right)Q_s(t) \\ \frac{dQ_m(t)}{dt} &= p_m^T p_q^T\left(\frac{1}{D_{iq}^T}\right)I(t) - \left(\frac{1}{D_{qmr}^T}\right)Q_m(t) \\ \frac{dQ_a(t)}{dt} &= p_a^T p_q^T\left(\frac{1}{D_{iq}^T}\right)I(t) - \left(\frac{1}{D_{qar}^T}\right)Q_a(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= (1-p_q^T)\left(\frac{1}{D_{ir}^T}\right)I(t) + \left(\frac{1}{D_{qsr}^T}\right)Q_s(t) + \left(\frac{1}{D_{qmr}^T}\right)Q_m(t) + \left(\frac{1}{D_{qar}^T}\right)Q_a(t) \\ p_s^T + p_m^T + p_a^T &= 1 \\ N &= S(t) + E(t) + I(t) + Q_s(t) + Q_m(t) + Q_a(t) + R(t) \end{aligned} \tag{7}$$

ここで新たに導入した、感染力を表す補正係数 $IC(t)$ について説明する。前述のように、COVID-19患者は発症前後に大きな感染力を持つが、従来のSEIQRモデルでは発症後の感染力が経過時間によらず一定であると仮定されるため、COVID-19の感染様式を再現することができない。したがって本研究では、Infectiousステージにある患者の見かけの感染力を、発症間隔の分布から推定する。 $E_{new}(t)$ を t 日目の新規感染確認者数 (人)、 $P_{si}(t)$ を発症間隔の確率密度関数とすれば、 τ 日前の新規感染確認者による見かけの感染力は $E_{new}(t-\tau) \cdot P_{si}(\tau)$ で表される。発症間隔の平均値については、これまで7つの研究結果で平均4.0~7.5日であると報告されている[18]。しかし発症間隔の確率密度関数として用いられる対数正規分布のパラメータを推定するには、平均値以外に中央値の値が必要となる。その条件を唯一満たしているNishiura et al.[15]から発症間隔の対数正規分布のパラメータを求めれば、 $\mu=1.386$ 、 $\sigma=0.568$ となる (図3)。0~30日分を積分すればほぼ1になることから、これを30日前まで積分し、また感染力の時間変化を考慮しない (発症間隔が一様分布となる) 場合に感染力を表す補正係数 $IC(t)$ の値が1となるよう正規化することで、時間 t にお

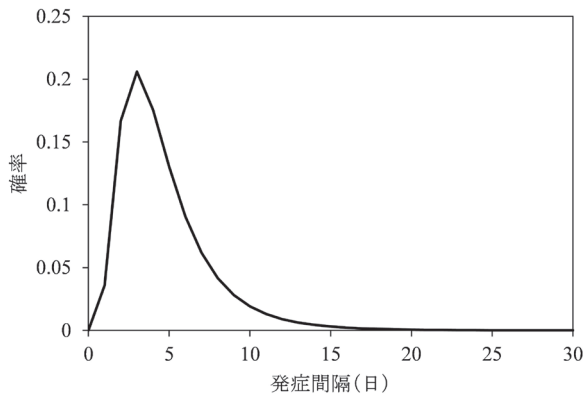


図3 発症間隔の確率密度関数

ける $IC(t)$ を以下で求める.

$$IC(t) = \frac{\sum_{\tau=1}^{30} (E_{new}(t-\tau) \cdot p_{si}(\tau))}{\sum_{\tau=1}^{30} (E_{new}(t-\tau)) / 30} \quad (8)$$

この $IC(t)$ は, 感染者が再生産する二次感染者数を, 発症間隔の分布に応じて時間的に割り振る役割を果たす. 基本再生産数 R_0^T と異なり, 実効再生産数 $R_c(t)$ は「(対策の影響や感受性者数の減少を考慮した)ある時刻において1人の感染者が再生産する二次感染者数」と定義されるが, $R_c(t)$ の推定に $IC(t)$ を含めると当該時刻における瞬間値を計算することとなり, 1人の感染者がその後の経過で生み出す最終的な二次感染者数とは乖離が生じる. そこで本研究では, 実効再生産数 $R_c(t)$ は以下で求める.

$$R_c(t) = R_0^T (1 - c^T) \frac{S(t)}{N} \quad (9)$$

本モデルでは, Quarantinedステージを3種に分けてはいるが, 宿泊療養者, 中等症・軽症者, 重症者間の患者の遷移は考慮せず, 当該患者が最も症状が重くなったときを対象としてモデル化している. 実際には感染確認時に軽症でも後に重症化したり, あるいは重症化した患者が回復過程で軽症になることは希でないが, それは患者個人の状況に依存するところが大きく, 滋賀県のように累積感染者数がそれほど多くない地域ではその確率を一般化して記述することが難しい. 以上より, 異なる症状間の遷移については考慮しなかった.

2. 滋賀県における過去状況の再現

拡張SEIQRモデルを滋賀県全域に適用し, 過去状況の再現を行った. 県外から移入する感染者が県内で感染を拡大させる状況も考えられるが, 簡単のため県内で閉じた系としてモデル化を行った.

2020年3月から2021年2月末までを過去再現期間とするが, 実際の計算は2020年2月下旬から2021年3月末まで実施した. 計算開始日 ($t = 0$) は, 滋賀県で始めて1名の感染者が確認された日から, 潜伏期間および感染確認にかかる期間の合計を引いた日付とした. 計算終

了日は, COVID-19は感染してから発症し, 感染が確認されるまで10日程度を要するため, 2月末における実効再生産数を求めるために1ヶ月程度の時間を見込んだ.

滋賀県ではCOVID-19の検査態勢や医療の準備状況等により, 時期により変化させる必要のあるモデルパラメータが存在する. そこでモデルパラメータは, 第1波(2020年3~5月), 第2波(6~9月), 第3波(10~2月)ごとに滋賀県の実績や文献を参考に設定した(設定方法は次節で詳述する). これにより, 未知パラメータは実効再生産数 $R_c(t)$ のみとなるため, 累積感染確認者数の観測値との誤差が小さくなるように実効再生産数を最適化した. 時間 t における感染確認者数の累積値を $Q_{acc}(t)$ とすると

$$Q_{acc}(t) = \sum_{\tau=0}^t P_q^T \left(\frac{1}{D_{iq}^T} \right) I(\tau) \quad (10)$$

と表されるので, 時間 t において実際に観測された感染確認者数の累積値を $Q_{obs}(t)$ としたときに, RMSE(二乗平均平方根誤差)の最小化すなわち

$$\min RMSE = \sqrt{\frac{1}{t_{max}} \sum_{t=1}^{t_{max}} \{Q_{acc}(t) - Q_{obs}(t)\}^2} \quad (11)$$

を満たすような実効再生産数 $R_c(t)$ を求めた (t_{max} は計算終了時間). 最適化にかかる計算負荷を考慮して, ある程度まとまった時期ごとの平均的な実効再生産数を推定した. 具体的には, 各月を上旬(1~10日), 中旬(11~20日), 下旬(21~28ないし31日)に分割し, 各旬(約10日ごと)の対策による基本再生産数の削減率 c^T を最適化し, そこから式(9)により実効再生産数を求めた.

3. モデルパラメータの設定および数値解法

設定したモデルパラメータ値を表2に示す. 大きく分けて, ①過去の文献を参考に設定したもの, ②滋賀県の実績より設定したもの, ③本研究で推定したものがある. ③に関するパラメータは以下のように設定した.

感染確認率 (p_q) は, 感染した人のうち検査により感染が確認された人の割合を表すパラメータである. 感染確認された人は入院等により隔離されるが, 確認されなければ隔離されないまま回復(または死亡)に至る. 感受性者(未感染者)への感染拡大は, 感染確認者と未確認者の合計により引き起こされるので, この設定は重要である. 厚生労働省は無作為抽出した一般住民を対象に, これまで2回(2020年6月, 12月)の抗体保有検査を実施している[20]. 例えば大阪府では, 6月の調査で抗体保有率が0.17%, 12月の調査で0.69%であったが, 実際に感染が確認された人口比率はそれぞれ0.02%, 0.258%であった. 抗体保有率が母数においても真値であると仮定すれば, 大阪府における感染確認率は6月で11.8%, 12月で37.4%と計算される. 同様に他都府県の感染確認率を計算すれば, 6月は11.8~38.0%, 12月は21.3~40.7%となる. 以上を参考に, 滋賀県における感染確認率を3~5月で10%, 6月以降で20%と仮定した.

感染未確認者発症期間 (D_{ir}) は、感染確認されない人が発症して回復するまでの期間を表すが、詳細は明らかでない。本研究ではモデルの構造上、 $D_{ir} \neq D_{iq}$ のときは発症者Iから隔離者Qに移行する速度と、発症者Iから回復者Rに移行する速度が異なり、感染確認率が設定した p_q にならないため、 $D_{ir} = D_{iq}$ と仮定した。

以上のパラメータ設定を受けて、式(7)、(8)の連立微分方程式は、タイムステップを1日として前進差分公式により差分化し、オイラー法により逐次の解を算出した。微分方程式を解く方法としてオイラー法は、ルンゲ・クッタ法などに比べて精度が劣ることが知られているが、解析ソフトの制約および最適化に要する時間からこの方法を採用した。

対策による基本再生産数の削減率 c^T の最適化は、Microsoft EXCEL 2016のソルバー機能を用いて、GRG非線形 (勾配法を非線形計画問題に適用した手法) により行った。勾配法により得られる解は局所最適解であるため、初期値を適宜変更して式(11)の目的関数がより小さくなるような削減率 c^T の組み合わせを求めた。なお、本研究では数理モデルを用いた決定論的な推定を行っているため、求められる最適解は一意であり、信頼区間の推定は行っていない。各モデルパラメータに確率分布を仮定して、モンテカルロ法を用いて多数回の最適化を行えば得られる結果の確率分布を推定することも可能であるが、確率分布を仮定できるほどパラメータに関する文献・知見が十分ではないため、本研究の対象とはしなかった。

4. モデルの再現性比較

実効再生産数の推定値は用いたモデルにより異なってくるため、拡張SEIQRモデル (拡張モデル)、感染力の時間変化を考慮しない既存のSEIQRモデル (従来モデル)、そしてCori et al.[21]が構築した感染症数理モデルを用いない手法 (Coriツール) のそれぞれで推定した実効再生産数を比較した。従来モデルのように感染力の時間変化を考慮しないためには、式(8)において $P_{si}(t) = 1/30$ とすればよく、感染力を表す補正係数 $IC(t)$ は常に1となるため、従来モデルと等価となる。Coriツールは発症間隔の分布の不確実性を考慮し、統計的に実効再生産数を推定するものである。感染から感染確認までの期間を10日間と仮定し、実効再生産数とその95%信頼区間を1日ごとに算出した。

また従来モデルと拡張モデルについて、実測値の再現性や各モデルの自由度から適合度の比較を行った。具体的には、累積感染確認者数と新規感染確認者数の2つについて、実測値と計算値の比較から、①RMSE、②決定係数 (R^2)、③赤池の情報量規準 (AIC) の3つの指標を用いて評価した。時間 t における実測値を $Obs(t)$ 、計算値を $Calc(t)$ 、モデルのパラメータ数を p とし、各指標を以下の式で算出する。

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{t_{\max}} \sum_{t=1}^{t_{\max}} \{Obs(t) - Calc(t)\}^2} \quad (12)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{t=1}^{t_{\max}} \{Obs(t) - Calc(t)\}^2}{\sum_{t=1}^{t_{\max}} \left\{ Obs(t) - \frac{\sum_{\tau=1}^{t_{\max}} Obs(\tau)}{t_{\max}} \right\}^2} \quad (13)$$

$$AIC = t_{\max} \ln \frac{\sum_{t=1}^{t_{\max}} \{Obs(t) - Calc(t)\}^2}{t_{\max}} + 2p \quad (14)$$

パラメータ数 p は、従来モデルでは表2に示す12、拡張モデルでは発症間隔の対数正規分布のパラメータ μ と σ を加えた14とした。

5. 第3波における感度分析

上記で構築、また実効再生産数の最適化を行った拡張SEIQRモデルを用いて、滋賀県で病床の逼迫が深刻化した第3波 (10月~2月) を対象として、病床逼迫度合いに対する各種パラメータの感度分析 (パラメータを変化させたときに結果に与える影響の予測) を行った。具体的には、以下の3つのパラメータについて複数のケースを想定した計算を行った。

- ①実効再生産数：滋賀県がCOVID-19の警戒ステージ (ステージⅢ) [22]に移行した2021年1月5日よりも早い段階で政策介入を行い、12月下旬の実効再生産数が前節で推定した値よりも1割、2割小さいケース、逆に県民の感染抑止への認識不十分等により1割、2割大きいケース。
- ②入院期間：中等症・軽症で入院する患者の入院期間を、第3波の実績である14日間から短縮し、例えば症状が改善した人から宿泊療養施設や後方支援病院に搬送する等により12日、10日にするケース、逆に十分な入院期間を確保して16日、18日に延長するケース。
- ③宿泊療養率：中等症・軽症と診断された患者のうち、宿泊療養施設に行く人の割合を、第3波の実績である45%から増やして55%、65%にするケース、逆にできるだけ患者を病院に搬送することとして35%、25%にするケース。

感度分析の結果は、入院者数 (重症・中等症・軽症の合計) と確保病床数 (その時点で使用可能な病床数の実測値) の比較により評価した。

III. 結果

1. 過去状況の再現結果

新規および累積感染者数の再現結果を図4に示す。RMSEは4.8人であり、累積感染者数と比して十分に小さい値となった (なお計算値と実測値がほぼ一致するため、図では完全に重なっているように見えている)。新規感染確認者数についてはクラスター (感染者集団) 事例の

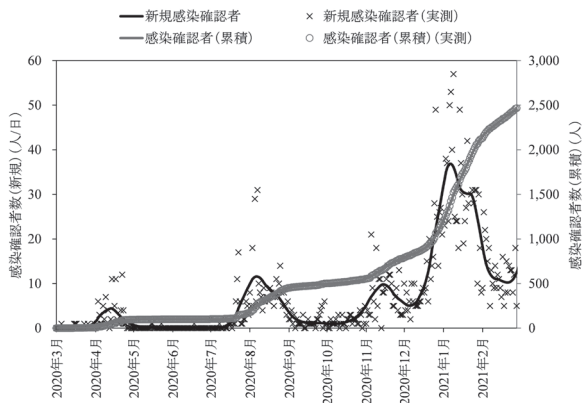


図4 新規および累積感染者数の再現結果
実測データ出典：滋賀県健康医療福祉部感染症対策課[2]

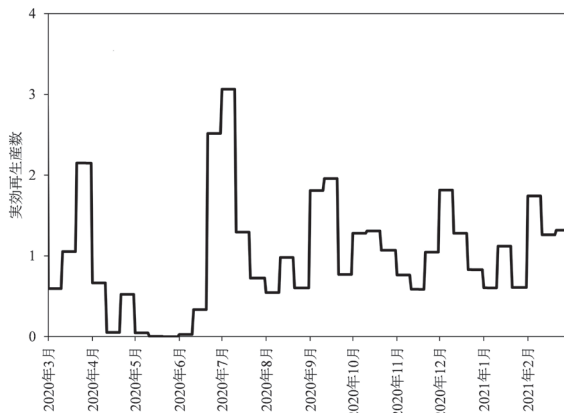


図5 実効再生産数の最適化結果

影響が大きく出るため、実測値ではばらつきが大きくなるが、モデル再現結果では感染者数の増減の傾向についてはよく捉えられている。

最適化された実効再生産数を図5に示す。滋賀県を含む全国で1回目の緊急事態宣言が発令されたのは2020年4月16日であるが、4月中旬から6月上旬までは実効再生産数もほぼ0となり、5月から6月の新規感染確認者も散発的に発生するほかは0となった。その後、6月下旬から7月上旬にかけて実効再生産数が急上昇し、7月中旬以降の感染拡大を招き、第二波を招いたことが理解される。8月下旬には感染拡大が一旦収まったものの、経済・社会活動が活発化した9月から10月には実効再生産数も平均1.37と感染拡大傾向にあったことが分かる。11月上旬～中旬に実効再生産数は減少するものの、12月上旬～中旬に再び増大し、12月下旬～1月の第3波を招く要因となった。

各症状による入院者数、および宿泊療養者数の再現結果を図6に示す。中等症・軽症による入院者、および宿泊療養者については実測値を十分再現できているが、重症者数については1月のピーク数や低減の仕方にやや乖離がある。症状の軽い患者が途中で重症化したり、重症

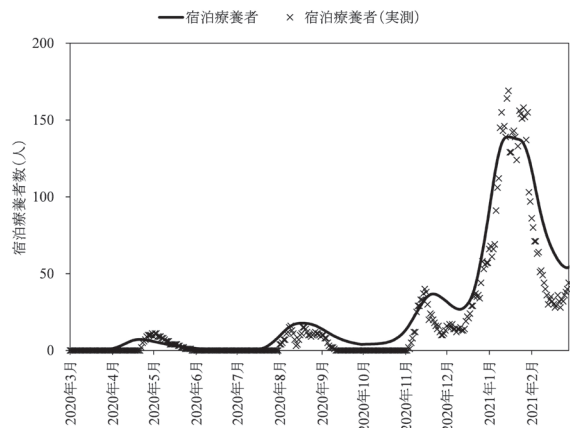
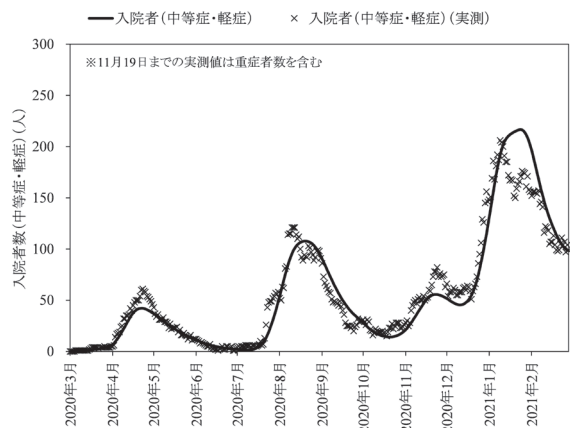
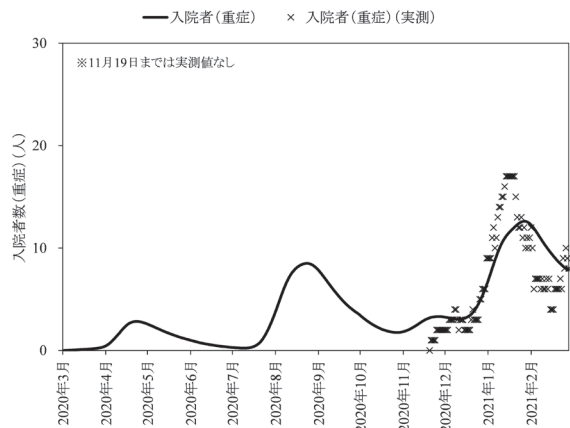


図6 入院等者数の再現結果(重症, 中等症・軽症, 宿泊療養)
実測データ出典：滋賀県健康医療福祉部感染症対策課[2]

者が回復に従って一般の病床に移ったりすることがある。滋賀県では1月上旬に医療機関や介護関連施設のクラスター事例が相次いで発生し、他の時期よりも重症者を多く認めた。こうした個別の状況は、本モデルでは再現できないためと考えられる。しかし、傾向は十分捉えられており、誤差は最大でも5人程度であるため、次の感度

分析に用いるのは差し支えないと判断した。

2. モデルの再現性比較結果

従来モデル, 拡張モデル, Coriツールの3つの手法で推定した実効再生産数の比較結果を図7に示す。5月から6月中旬にかけて拡張・従来モデル推定値とCoriツール推定値の乖離が大きくなっている。前述のように当該期間は感染者数が極めて少なく、滋賀県内の感染力をもつ感染者が実質的にゼロだったと考えられる時期を含むために、実効再生産数の正確な推定はできないと考えられる。したがって、2020年7月から2021年2月までの期間で比較を行う。同期間の実効再生産数の平均値は、拡

張モデルでは1.18, 従来モデルでは1.47, Coriツールの中央値では1.16となり、従来モデルでは他の推定方法に比べて推定値が大きくなった。Coriツール推定値を句ごとの平均値に換算して比較しても、Coriツール推定値との差の絶対値は拡張モデルでは 0.30 ± 0.08 , 従来モデルでは 0.62 ± 0.36 (±はいずれも95%信頼区間を示す)であり、従来モデルの方が差異の大きい結果となった。

累積感染確認者数と新規感染確認者数の2つについて、実測値と計算値の比較から従来モデルと拡張モデルの適合度を比較した結果を表3に示す。累積感染者数と新規感染者数のいずれについても、 R^2 については両モデルでほとんど差はみられなかったが、RMSEとAICでは従来

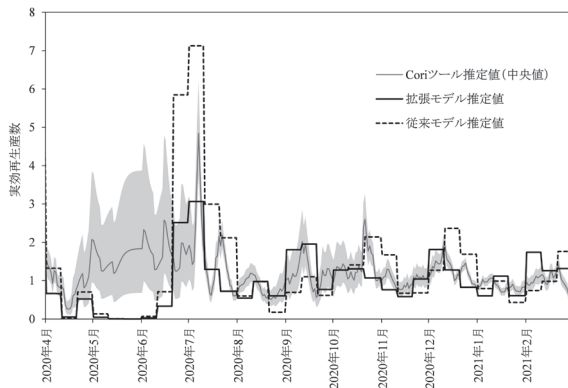


図7 実効再生産数の推定値の比較

Coriツール推定値におけるグレーの帯は、95%信頼区間を示す。

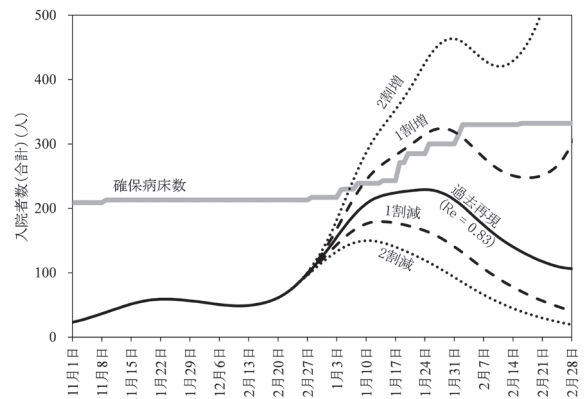


図8 実効再生産数(12月下旬)と入院者数の関係

実測データ(確保病床数) 出典: 滋賀県健康医療福祉部感染症対策課[2]

表3 従来モデルと拡張モデルの適合度比較

	累積感染確認者数			新規感染確認者数		
	RMSE	決定係数 (R ²)	AIC	RMSE	決定係数 (R ²)	AIC
従来モデル	5.91	1.00	1,349	4.39	0.81	1,128
拡張モデル	6.74	1.00	1,452	4.41	0.81	1,135

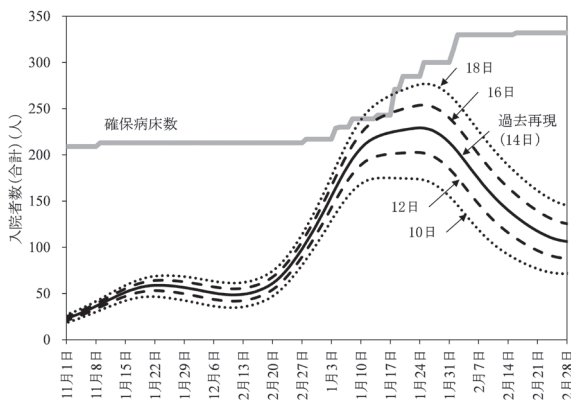


図9 入院期間と入院者数の関係

実測データ(確保病床数) 出典: 滋賀県健康医療福祉部感染症対策課[2]

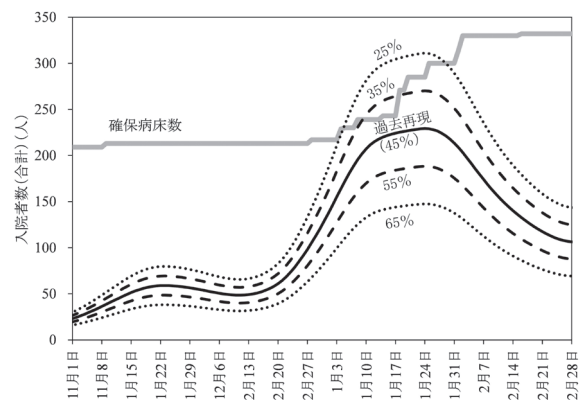


図10 宿泊療養率と入院者数の関係

実測データ(確保病床数) 出典: 滋賀県健康医療福祉部感染症対策課[2]

モデルがやや優位な結果となった。

3. 感度分析の結果

12月下旬の実効再生産数は0.83と比較的低い水準にあると推定された。これを2割減(0.67), 1割減(0.75), 1割増(0.92), 2割増(1.00)にしたときの入院者数(重症・中等症・軽症の合計)の感度分析結果を図8に示す。第3波における確保病床占有率(=入院者数/確保病床数)の最大値は, 再現結果では92.3%であるが, 実効再生産数を2割減, 1割減した場合はそれぞれ63.5%, 75.1%となった。一方で1割増, 2割増した場合はそれぞれ199.4%, 822.7%となり, 入院者数が確保病床数を大きく上回る結果となった。実際にはそのような患者の急増の前後には対策がより強化されると考えられるが, 本感度分析ではそうした効果は考慮していないことに注意されたい。

中等症・軽症の入院期間を現況の14日から変更し, 10~18日にしたときの入院者数の感度分析結果を図9に示す。第3波における確保病床占有率の最大値は, 入院期間を10日, 12日, 16日, 18日にした場合はそれぞれ72.9%, 82.7%, 100.9%, 108.7%となった。

宿泊療養施設に行く人の割合を現況の45%から変更し, 65~25%にしたときの入院者数の感度分析結果を図10に示す。第3波における確保病床占有率の最大値は, 宿泊療養割合を65%, 55%, 35%, 25%にした場合はそれぞれ59.3%, 75.8%, 108.8%, 125.3%となった。

IV. 考察

1. 拡張モデルの優位性

従来モデルと拡張モデルの適合度の比較では, 実測値を精度よく再現するという観点では拡張モデルよりも従来モデルの方が優位であるという結果になった。いずれのモデルでも式(11)により実測値に合うように実効再生産数が調整されるため, 感染力を表す補正係数 $IC(t)$ がない方が, 感染クラスターの発生等による時々刻々の感染確認者数の大きな変動を再現しやすかったためと考えられる。

一方, 方法でも述べたように, 従来モデルでは発症後の感染力が経過時間によらず一定であると仮定している。そのため, 発症前後に感染力のピークがあるCOVID-19の発症間隔の確率分布を再現できず, 実際に感染が起こった時点での実効再生産数を妥当に評価できない。感染力の時間変化を考慮する拡張モデルでは, 図3に示すように感染後数日以内に感染力のピークが現れるため, 実効再生産数が同じであれば, 感染力の時間変化を考慮しない従来モデルに比して感染拡大が早くなる。したがって, 最適化した実効再生産数は従来モデルでは大きくなったと考えられる。実効再生産数の推定値として, 2020年7月以降ではCoriツール推定値が真値に近いと考えれば, 拡張モデルは感染力の時間変化を考慮すること

で実効再生産数をより精度高く推定できると考えられた。

したがって, 各時点での実効再生産数の評価という点では拡張モデルの方が優れており, 本研究のように実効再生産数の変動を考慮しながら病床逼迫への影響を分析するためには拡張モデルを活用することが望ましい。

2. 病床逼迫と各種方策の関係

拡張モデルを用いた感度分析の結果からは, 早い段階での政策介入, 入院期間の減少, 宿泊療養率の増加といった対策により, 病床逼迫を一定低減できる可能性が示された。特に実効再生産数の低減は, 10日間程度であってもその後の感染者数への影響が大きい。しかしながら, 滋賀県における12月下旬の新規感染確認者の実測値は11~49人(平均22.8人)であり, 警戒ステージ(ステージⅢ)移行を判断する指標の一つである新規感染確認者数10万人・週あたり15人(滋賀県全域で換算すると30人/日)を下回っているため, ステージ引き上げ等の判断を行うことは容易でなかったと考えられる。現在用いられているステージ判断の指標[22]は, 病床の占有率, 療養者数, PCR陽性率, 新規報告数など, ほとんどが感染の状態(State)を表す指標である。この時期, 滋賀県では発症から感染確認までの平均日数が4~5日程度であったため, 潜伏期間の平均値5~6日[16,17]との合計で, 曝露から診断までに平均10日程度を要していたと推定される。したがってPCR陽性率と新規報告数については, 概ね10日前の感染状況を見ていたことになる。病床の占有率および療養者数については, さらにそれ以前の感染状況の累積によって決定される。こうした時間的遅れをもつ指標を用いることによるステージ判断の遅れへの対策として, 感染を引き起こす原因となる圧力(Pressure)を表す指標を加味するのが望ましい。現時点で推定される感染状況から将来の状態を予測し, 判断に用いる方法である。例えば感染拡大の引き金となるような近隣地域の状況などから現時点における実効再生産数を推定し, これを元にモデル計算を行って, 感染拡大が見込まれるようであれば早い段階で対策を講じていくことも必要と考えられる。

入院期間の短縮や宿泊療養率の増加は, すでに感染が拡大してしまった状況下では十分に有効な対策となり得る。病院と宿泊療養施設は単純に置き換えられるものではないため, 実際の効果はより限定的となる可能性はあるが, 入院期間を2日程度減少させるか, 宿泊療養率を10%程度増加することで, ピーク時の病床占有率は10%~15%程度低減させられる可能性が示された。COVID-19患者に対して適切な医療を提供するためには, 病床を可能な限り確保することと併せて, シミュレーション結果を用いた宿泊療養施設もしくは後方支援病院の運用方法の検討が非常に有用であると考えられる。一方で, 例えば宿泊療養率を増加させると, 患者の症状が悪化した場合に宿泊療養施設から医療機関へ搬送する患者の数が相対的に増加するため, 部屋の清掃に要する時

間等を考慮すれば、期待通りの効果が得られない可能性もある。また、患者を様々な施設に移送することで、行政における事務量が増加するといった問題も生じる。したがって実際に入院期間の短縮や宿泊療養率の増加等の対策を検討する場合には、合わせて実務的課題についても考慮することが必要である。

本研究ではCOVID-19の第三波を対象としたためワクチン接種の影響は取り扱わなかったが、日本を含む各国でワクチンの普及が急速に進んでおり、今後の感染拡大にも大きな影響を与えることが予測される。ワクチン接種を感染症数理モデルで取り扱う方法は様々あり、例えばワクチン接種者 $V(t)$ を独立したコンパートメントとして設定して、ワクチンの接種率や効果、効果減衰率などを明示的に考慮する方法[23]、より簡単にワクチン接種者を回復者と見なして感受性者 $S(t)$ から回復者 $R(t)$ への新たなパスを考慮する方法[24]などがある。後者の方法を本研究に適用するときは、式(7)の $dS(t)/dt$ に $-v(t)S(t)$ の項を、 $dR(t)/dt$ に $v(t)S(t)$ の項を追加すればよい（ここで $v(t)$ はワクチン接種率（日⁻¹））。ワクチン接種の効果についても様々な研究があり、Ghoshine et al.[24]はサウジアラビアのCOVID-19を対象として感染症数理モデルを用いた解析を行い、接種率を0.24%に高めることで約半年間の累積感染者数を4割近く削減できると予測した。今後の感染予測を行う上では、感染症数理モデルでもワクチン接種を明示的に考慮することが求められる。

3. 地方自治体における感染予測シミュレーションの必要性

COVID-19のように感染力の強い感染症については、数日の政策判断の遅れが後に大きな感染拡大を招くことが危惧される。各都道府県で発生したCOVID-19の感染者を受け入れるのは原則としてその都道府県の医療施設なので、それぞれの地方自治体が感染症数理モデルを用いた予測シミュレーションを随時行い、その結果を判断材料の一つとして早い段階で必要な政策を行うことが有用である可能性を示した。滋賀県では2020年5月から本モデルの構築と運用を進め、感染拡大の予測や必要病床数の計算等を行ってきた。第3波においても2021年1月上旬に感染拡大に関するシナリオ計算を実施し、実効再生産数が12月並だった場合、2割程度削減された場合、5割程度削減された場合の3パターンの予測を提示した。その結果、実効再生産数を大幅に削減しなければ患者数が病床数を上回ると考えられたことから、医療体制が非常事態にあることを県民らに発信するとともに、病床や宿泊療養施設の確保を迅速化させた。

地方自治体は随時モデルを用いて各種対策の効果を予測し、対策オプションの組み合わせを検討することで、病床の逼迫を抑えながら感染ピークを乗り越えることがより容易になると考えられた。その際、統計的モデルによる実効再生産数の正確な推定を組み合わせることで、さらに正確な感染状況の推定が可能になる。

4. 本研究の限界

本研究で提案した手法は県内で閉じた系としてモデル化を行っているため、県外からの感染者の移入や、出生・死亡等は考慮していない。また、季節性やクラスター事例の影響は加味していない。感度分析においては、新規患者数の急増前後に実施される可能性がある対策の強化などの効果は考慮していない。モデルを適用したのは滋賀県の事例のみであるため、他の都道府県における適用可能性については不明である。

V. 結論

本研究では、滋賀県を対象としてCOVID-19の病床逼迫への影響を分析するため、既往の感染症数理モデルを拡張し、各種パラメータの感度分析を行って対策の効果について検証した。その結果、滋賀県におけるCOVID-19の病床逼迫に対する対策の効果を定量的に見積もることが可能となったほか、実効再生産数の推定精度が改善された。地方自治体ではステージ判断指標を定めるだけでなく、モデル計算による予測と実効再生産数の正確な推定を組み合わせることで、政策介入の時期や程度について随時検討することが、医療崩壊を回避する上で有効と考えられた。

謝辞

モデル解析に必要なデータや知見を提供し、また内容について貴重なご意見をいただいた、滋賀県健康医療福祉部、同感染症対策課、滋賀県衛生科学センター、滋賀県琵琶湖環境科学研究センターの関係各位に深甚より感謝申し上げます。

利益相反

利益相反なし

文献

- [1] WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (accessed 2021-05-06)
- [2] 滋賀県健康医療福祉部感染症対策課. 提供資料(2021年4月1日).
Provided by Infectious Disease Prevention Division, Department of Public Health Care and Welfare, Shiga Prefecture. [Teikyo shiryō.] (2021 nen 4 gatsu 1 nichi). (in Japanese)
- [3] 西浦博, 稲葉寿. 感染症流行の予測: 感染症数理モデルにおける定量的課題. 統計数理. 2006;54(2):461-480.
Nishiura H, Inaba H. [Prediction of infectious disease outbreak with particular emphasis on the statistical issues

- using transmission model.] Proceedings of the Institute of Statistical Mathematics. 2006;54(2):461-480. (in Japanese)
- [4] Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proceedings of the royal society of London. Containing Papers of a Mathematical and Physical Character Series A. 1927;115(772):700-721. doi: 10.1098/rspa.1927.0118.
- [5] Li MY, Muldowney JS. Global stability for the SEIR model in epidemiology. Mathematical biosciences. 1995;125(2):155-164. doi: 10.1016/0025-5564(95)92756-5.
- [6] Gerberry DJ, Milner FA. An SEIQR model for childhood diseases. Journal of Mathematical Biology. 2009;59(4):535-561. doi.org/10.1007/s00285-008-0239-2.
- [7] Yang Z, Zeng Z, Wang K, Wong SS, Liang W, Zanin M, et al. Modified SEIR and AI prediction of the epidemics trend of COVID-19 in China under public health interventions. Journal of thoracic disease. 2020;12(3):165-174. doi: 10.21037/jtd.2020.02.64.
- [8] He S, Peng Y, Sun K. SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics. Nonlinear Dynamics. 2020;101(3):1667-1680. doi: 10.1007/s11071-020-05743-y.
- [9] López L, Rodo X. A modified SEIR model to predict the COVID-19 outbreak in Spain and Italy: simulating control scenarios and multi-scale epidemics. Results in Physics. 2021;21:103746. doi: 10.1016/j.rinp.2020.103746.
- [10] Wang X, Tang T, Cao L, Aihara K, Guo Q. Inferring key epidemiological parameters and transmission dynamics of COVID-19 based on a modified SEIR model. Mathematical Modelling of Natural Phenomena. 2020;15:74. doi: 10.1051/mmnp/2020050.
- [11] Weissman GE, Crane-Droesch A, Chivers C, Luong T, Hanish A, Levy MZ. Locally informed simulation to predict hospital capacity needs during the COVID-19 pandemic. Annals of internal medicine. 2020;173(1):21-28. doi: 10.7326/M20-1260.
- [12] Rivera-Rodriguez C, Urdinola BP. Predicting hospital demand during the COVID-19 outbreak in Bogota, Colombia. Frontiers in Public Health. 2020;8:710. doi: 10.3389/fpubh.2020.582706.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). COVID-19 Forecasting. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/forecasting/forecasting.html> (accessed 2021-07-19)
- [14] 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き (第4.2版). <https://www.mhlw.go.jp/content/000742297.pdf> (accessed 2021-04-21) Ministry of Health, Labour and Welfare. [Shingata coronavirus(COVID-19) shinryo no tebiki (dai4.2ban).] <https://www.mhlw.go.jp/content/000742297.pdf> (in Japanese) (accessed 2021-04-21)
- [15] Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. International journal of infectious diseases. 2020;93:284-286. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.060.
- [16] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. New England journal of medicine. 2020;382:1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [17] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of internal medicine. 2020;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504.
- [18] Biggerstaff M, Cowling BJ, Cucunubá ZM, Dinh L, Ferguson NM, Gao H, et al. Early insights from statistical and mathematical modeling of key epidemiologic parameters of COVID-19. Emerging infectious diseases. 2020;26(11). doi: 10.3201/eid2611.201074.
- [19] Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. Journal of travel medicine. 2020;27(2):1-4. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
- [20] 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症に関する検査について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00132.html (accessed 2021-04-21) Ministry of Health, Labour and Welfare. [Shingata Coronavirus kansensho ni kansuru kensa ni tsuite.] https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00132.html (in Japanese)(accessed 2021-04-21)
- [21] Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. American journal of epidemiology. 2013;178(9):1505-1512. doi: 10.1093/aje/kwt133.
- [22] 滋賀県. コロナとのつきあい方滋賀プラン. <https://www.pref.shiga.lg.jp/ippan/bousai/sougo/311971.html> (accessed 2021-04-21) Shigaken. [Corona tono tsukiaikata shiga plan.] <https://www.pref.shiga.lg.jp/ippan/bousai/sougo/311971.html> (in Japanese)(accessed 2021-04-21)
- [23] Ishikawa M. Optimal strategies for vaccination using the stochastic SIRV model. Transactions of the Institute of Systems, Control and Information Engineers. 2012;25(12):343-348. doi: 10.5687/iscie.25.343.
- [24] Ghostine R, Gharamti M, Hassrouny S, Hoteit I. An extended seir model with vaccination for forecasting the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia using an ensemble kalman filter. Mathematics. 2021;9(6):636. doi: 10.3390/math9060636.