

แบบจำลองการติดเชื้อ โควิด-๑๙

ภาณุวัฒน์ เลิศสิทธิชัย

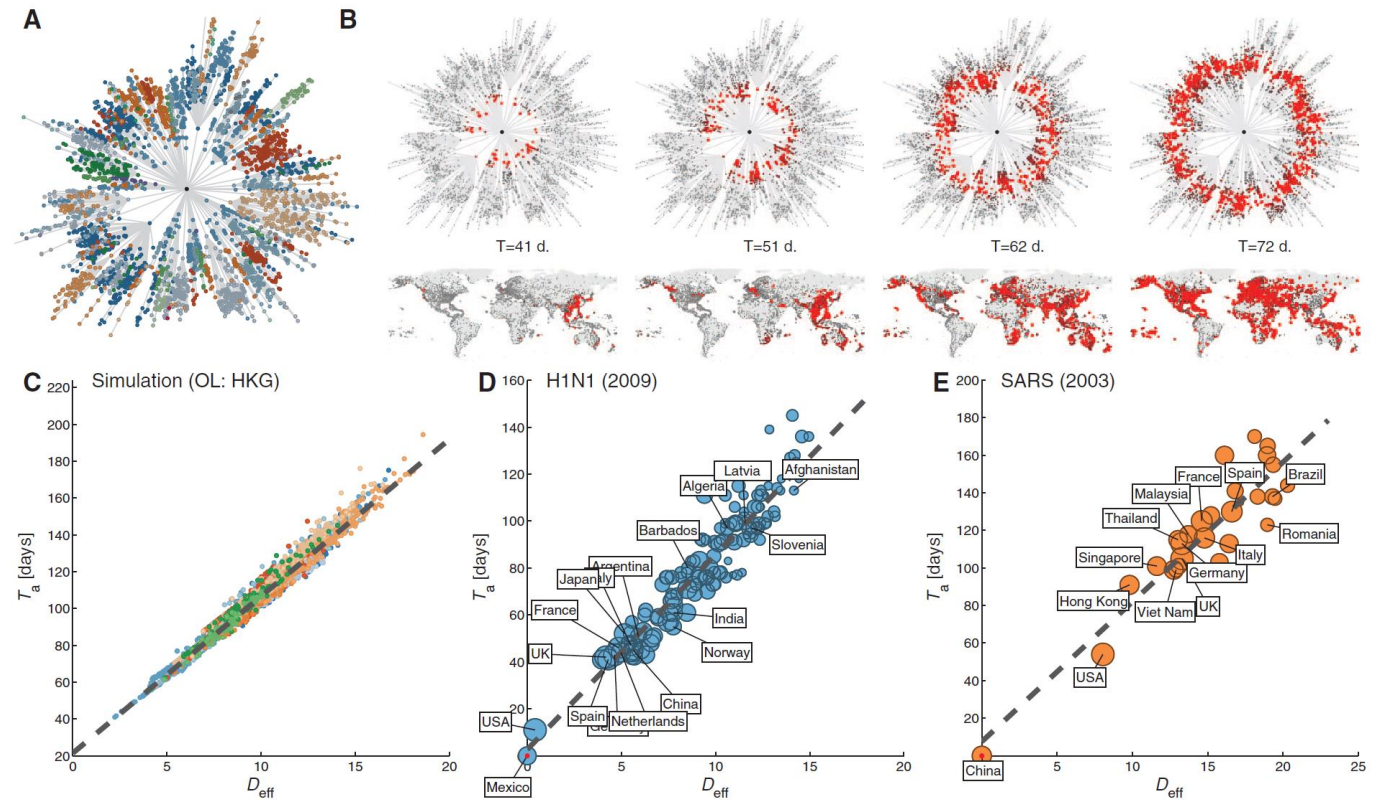
ภาควิชาศัลยศาสตร์

รพ. รามาธิบดี

๑๓ พ.ย. ๒๕๖๓

หัวข้อบรรยาย

- ไม่ใช่ผู้เชี่ยวชาญ
- แบบจำลองการติดเชื้ออย่างง่าย
- ค่า Reproduction number
- แนวโน้มการจำลองในปัจจุบันและอนาคต



SCIENCE VOL 342 13 DECEMBER 2013

แบบจำลอง และประโยชน์

คือการเลียนแบบธรรมชาติ โดยเฉพาะในเชิงคณิตศาสตร์ ให้สมจริงมากพอ เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ได้

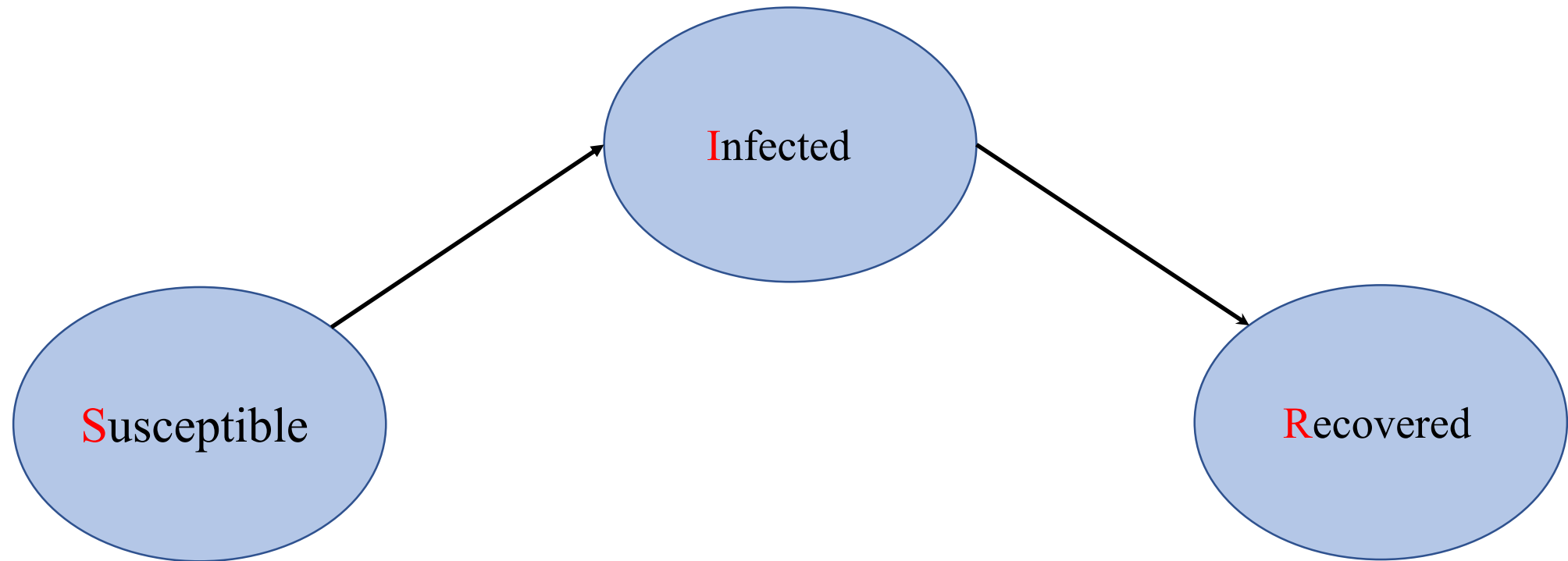
- เพื่อเข้าใจกลไกการติดเชื้อ การแพร่ระบาด ฯลฯ
- เพื่อทำนายแนวโน้ม การระบาด
- เพื่อทำนายผลของมาตรการบรรเทา ป้องกัน รักษา ต่างๆ
- เพื่อศึกษาผลของมาตรการบรรเทา ป้องกัน รักษา ต่างๆ
- เพื่อเตรียมการ อุปกรณ์ (จำนวนเตียงไอซียู เครื่องช่วยหายใจ ฯลฯ) สำหรับรองรับการระบาด
- เพื่อคาดการณ์ผลระยะยาวของการระบาด
- ฯลฯ

ประเด็นสำคัญที่สุด

การจำลอง โควิด-๑๙ หรือโรคระบาดที่อันตรายอื่นๆ ในเชิงคณิตศาสตร์และสถิติ

- มีความจำเป็นอย่างยิ่งเพราะไม่สามารถทดลองการระบาดในอาสาสมัคร (ที่เป็นคน) ได้
- การจะทำนายเหตุการณ์ที่อาจเกิดขึ้น หรือผลของนโยบายต่างๆ จึงต้องทำภายใต้แบบจำลองเท่านั้น
- การเปรียบเทียบนโยบายต่างๆ ในเชิง **Counterfactual** ก็ต้องอาศัยแบบจำลอง
- แม้แต่การศึกษาผลกระทบของนโยบายต่างๆ โดยประเมินจากข้อมูลที่สังเกตได้จริง ก็ต้องทำภายใต้แบบจำลองที่เหมาะสม
- เป็นการประสานระหว่างข้อมูลสังเกตการณ์/ระบาดวิทยา ข้อมูลวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ข้อมูลสังคมศาสตร์ และแบบจำลองทางคณิตศาสตร์/สถิติ

แบบจำลอง ๓ สถานะ



แบบจำลอง เป็น 3-state/compartment

Deterministic SIR model

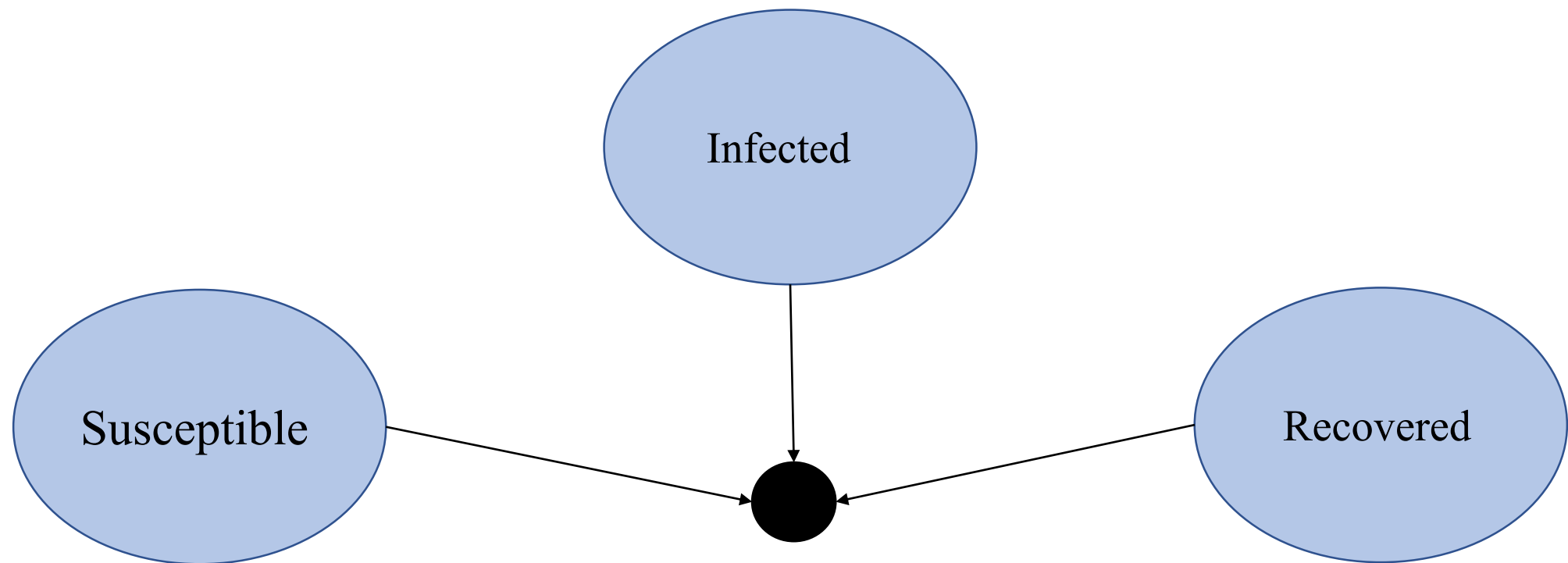
กลุ่ม Recovered ไม่สามารถแพร่/ติดเชื้อได้อีก

สมการพื้นฐานของแบบจำลอง SIR (Kermack-McKendrick Equations)

$$\begin{aligned} (1) \quad & \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta I(t)S(t)}{N} \\ (2) \quad & \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) \\ (3) \quad & \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \end{aligned}$$

3 compartments:
 $N = S(t) + I(t) + R(t)$

- สมการ (1) บรรยายถึงการเปลี่ยนแปลงของ $S(t)$ ต่อหน่วยเวลา ในประชากรขนาด N โดย $S(t)$ คือจำนวน Susceptible ณ เวลา t หลังเริ่มระบาด และ $I(t)$ คือจำนวนผู้ติดเชื้อ (Infected) ณ เวลา t
- สมการ (2) บรรยายถึงอัตราการเปลี่ยนแปลงของจำนวน $I(t)$; สมการ (3) บรรยายถึงการเปลี่ยนแปลงของจำนวนกลุ่ม Recovered, $R(t)$; และดังนั้น $N = S(t) + I(t) + R(t) =$ ค่าคงที่
- ไม่สามารถแก้สมการชุดนี้ ให้ได้คำตอบที่เขียนเป็นสูตรง่ายๆ ได้ (No closed-form solutions)



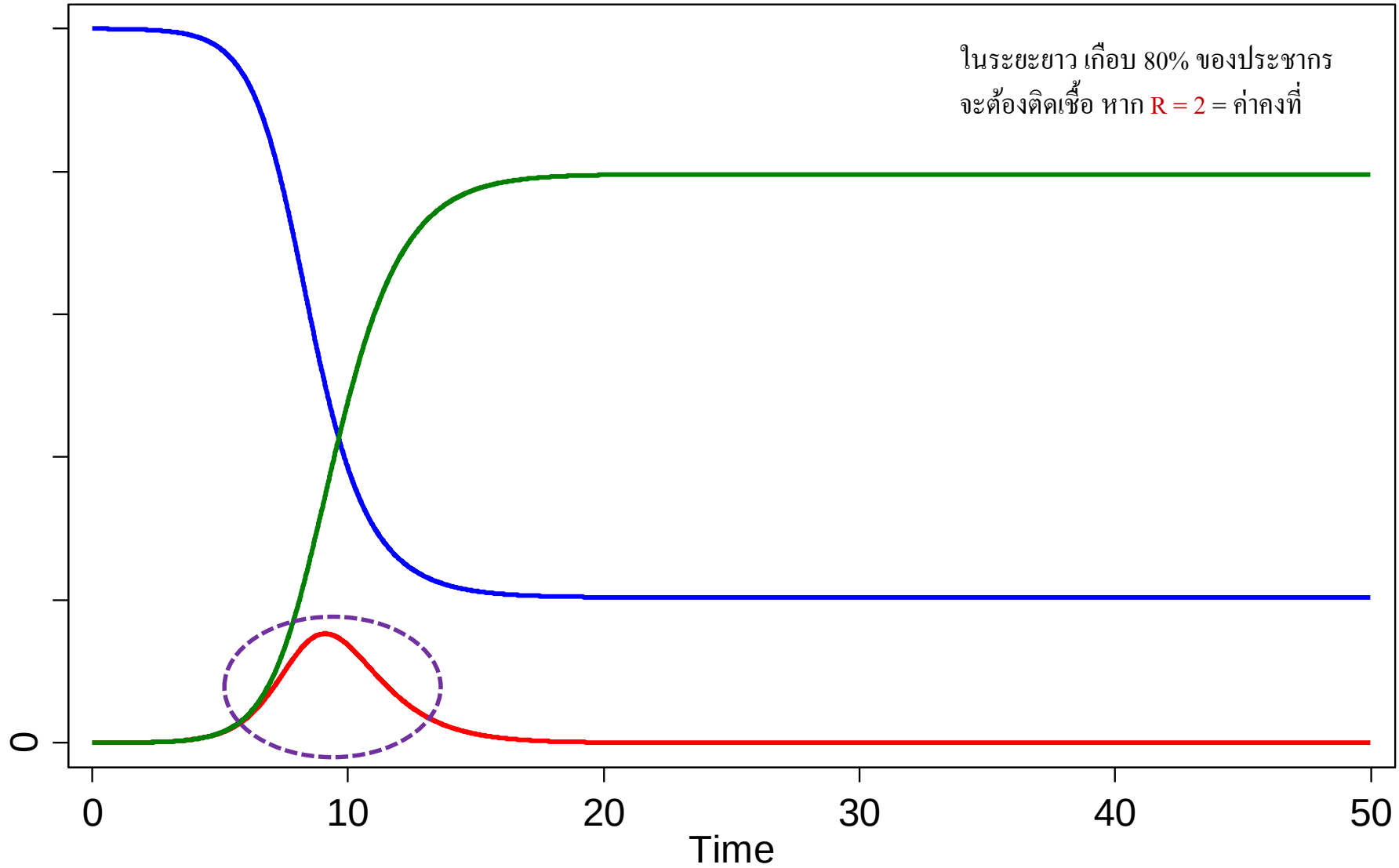
ประชากร (Effective Population) เสมือนรวมตัวอยู่ที่จุดเดียว แพร่เชื้อถึงกันได้ทุกคน โดยมีโอกาสติดเชื้อเท่ากัน

สมการพื้นฐานของแบบจำลอง SIR

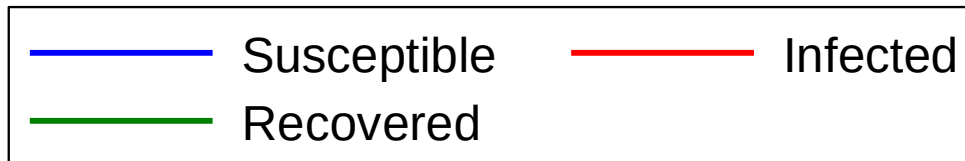
- แบบจำลองมีค่าสัมประสิทธิ์ ที่สำคัญเพียง ๒ ค่า
- ค่า β คืออัตราการแพร่เชื้อ (Transmission)
- ค่า γ คืออัตราการหายจากการติดเชื้อ (Recovery)
- และค่า $\frac{\beta}{\gamma} \equiv R$ เรียกว่า ค่า **Reproduction Ratio** หรือ **Reproduction number** คือ อัตราการแพร่เชื้อต่ออัตราการหายจากการติดเชื้อ อันจะเป็นค่าคงที่หรือไม่ก็ได้
- ดังนั้น $R = 2$ หมายความว่า ณ จุดเวลาหนึ่ง จะมีผู้ติดเชื้อใหม่ 2 ต่อผู้หายจากเชื้อ 1

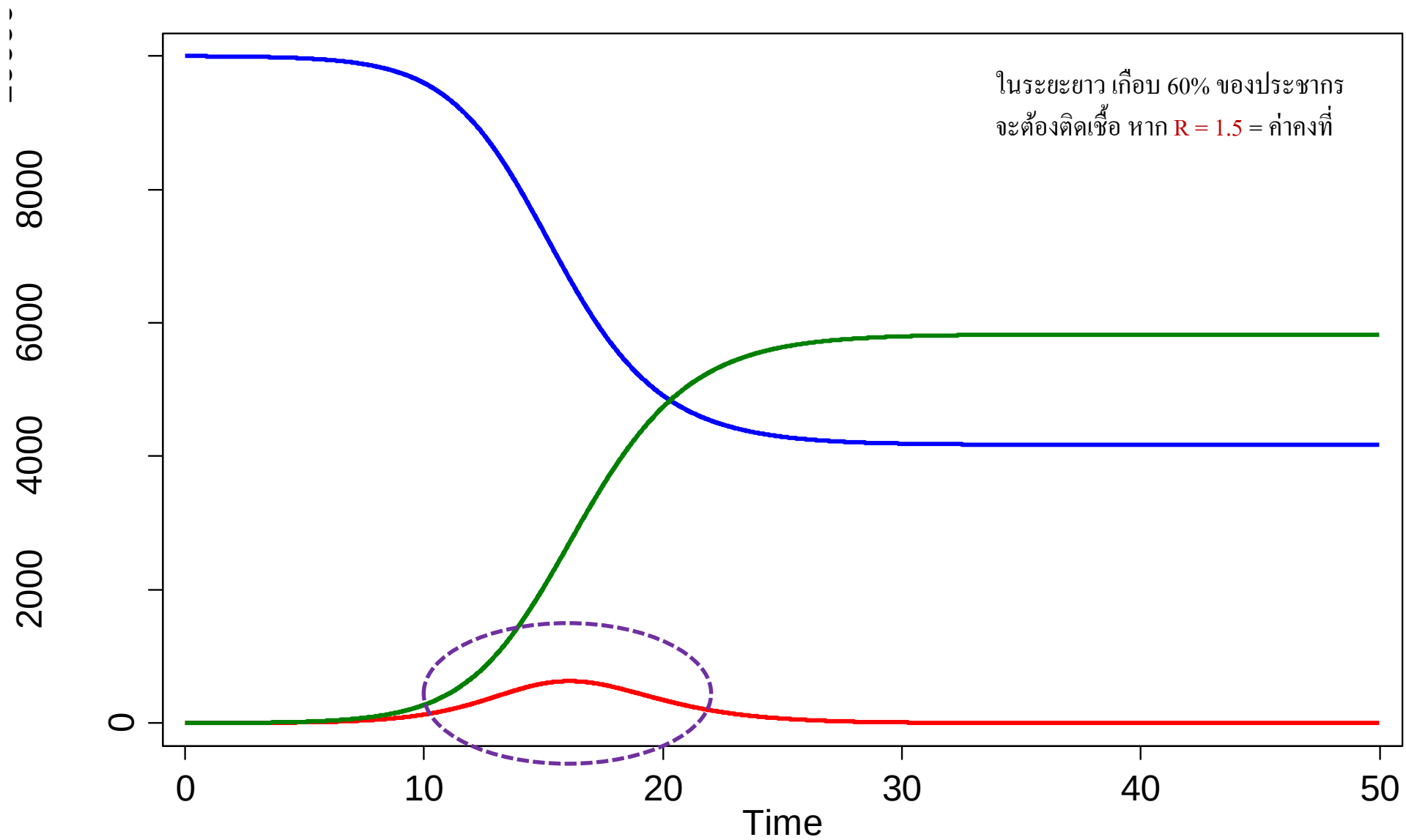
แก่สมการด้วยวิธีประมาณ
 (Approximation) แล้ว
 สร้างเป็นกราฟ

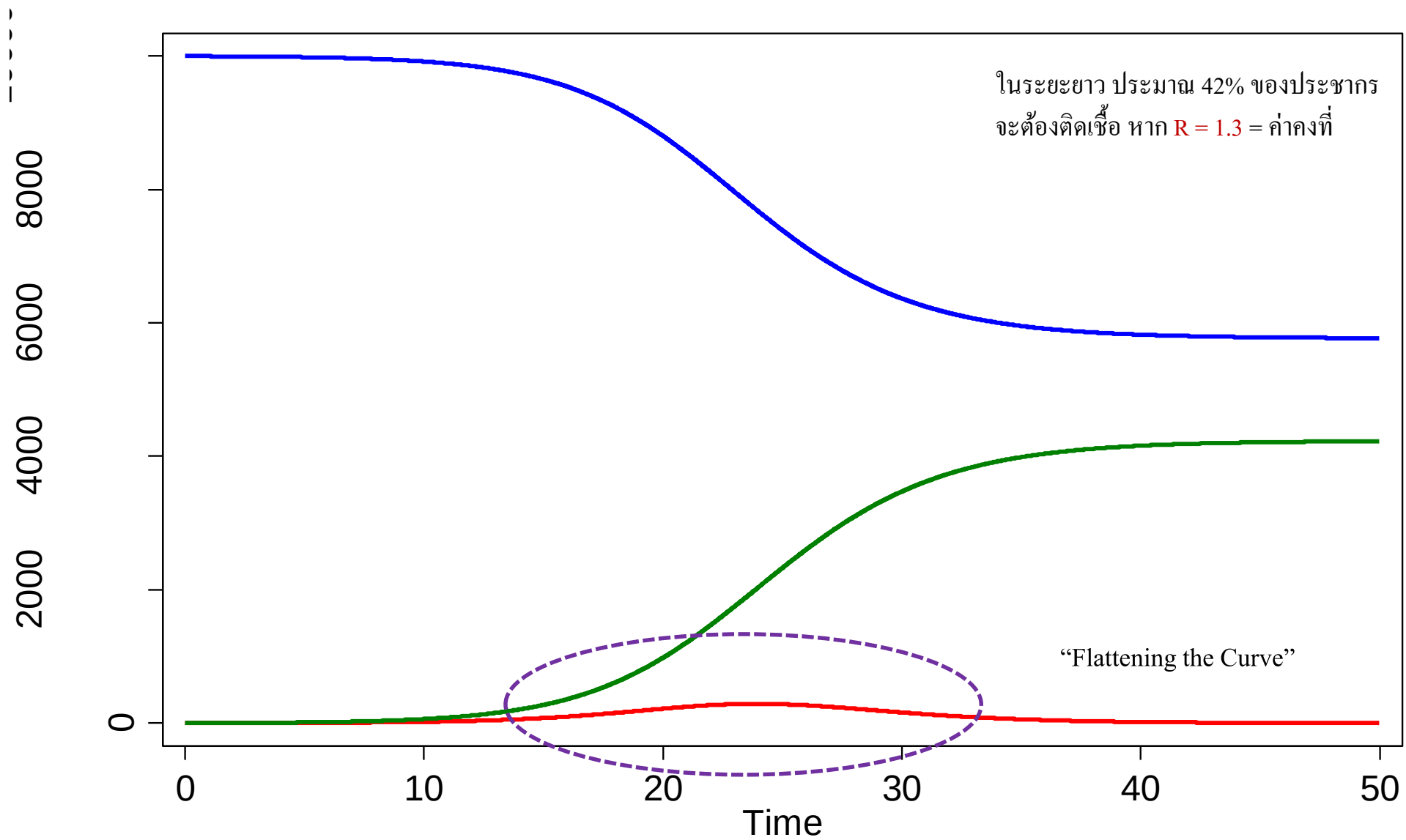
8000
6000
4000
2000
0



กราฟที่ได้จากการแก้สมการ 1 – 3 ในกรณีที่ $R = 2$; เริ่มต้นที่
 ค่า N (ประชากร) = 10,000; $S(0) = 9,999$; $I(0) = 1$







A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics

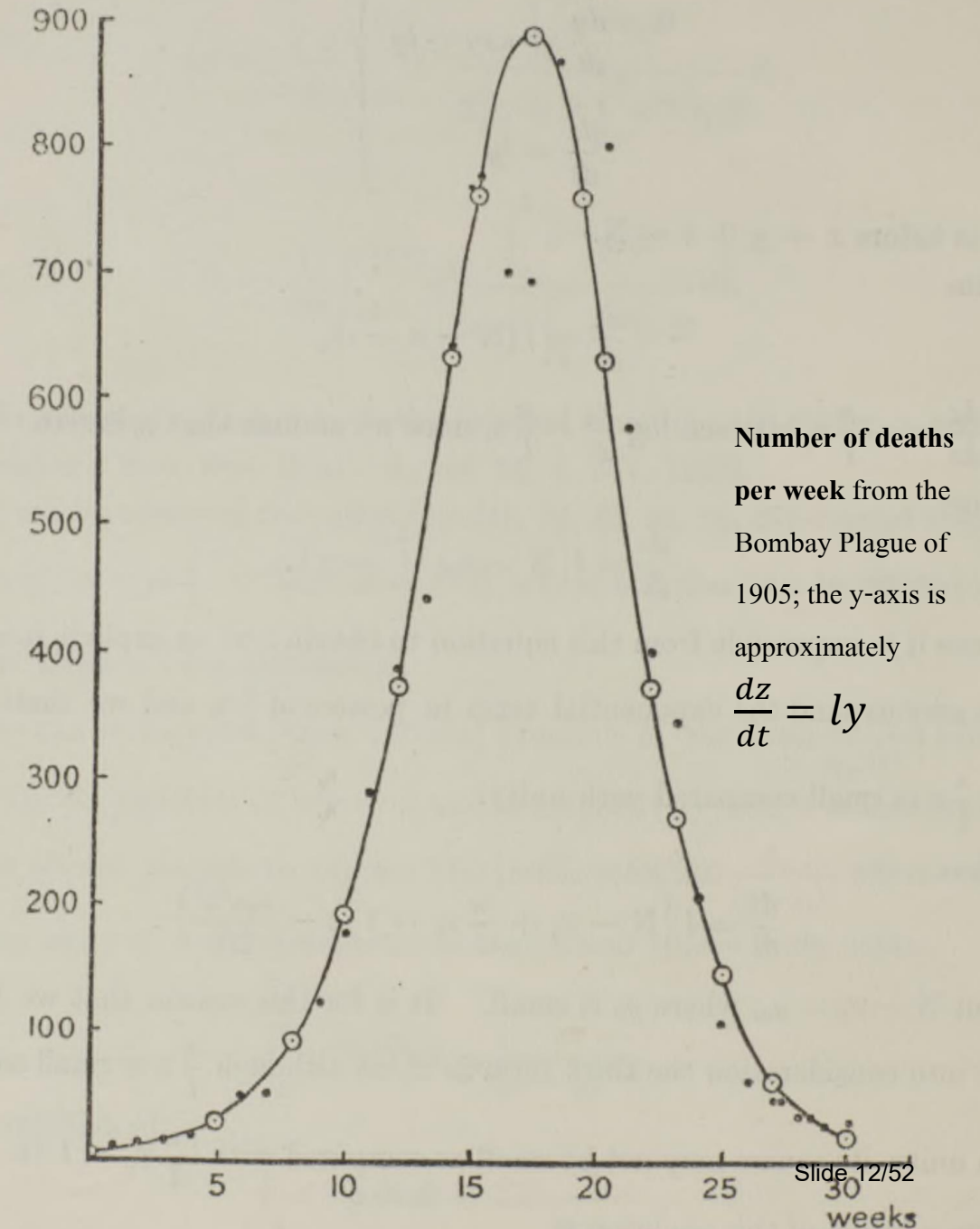
William O. Kermack & Anderson G. McKendrick

Proceedings of the Royal Society of London, series A, vol. 115, no. 772, 1927

In this case the equations are

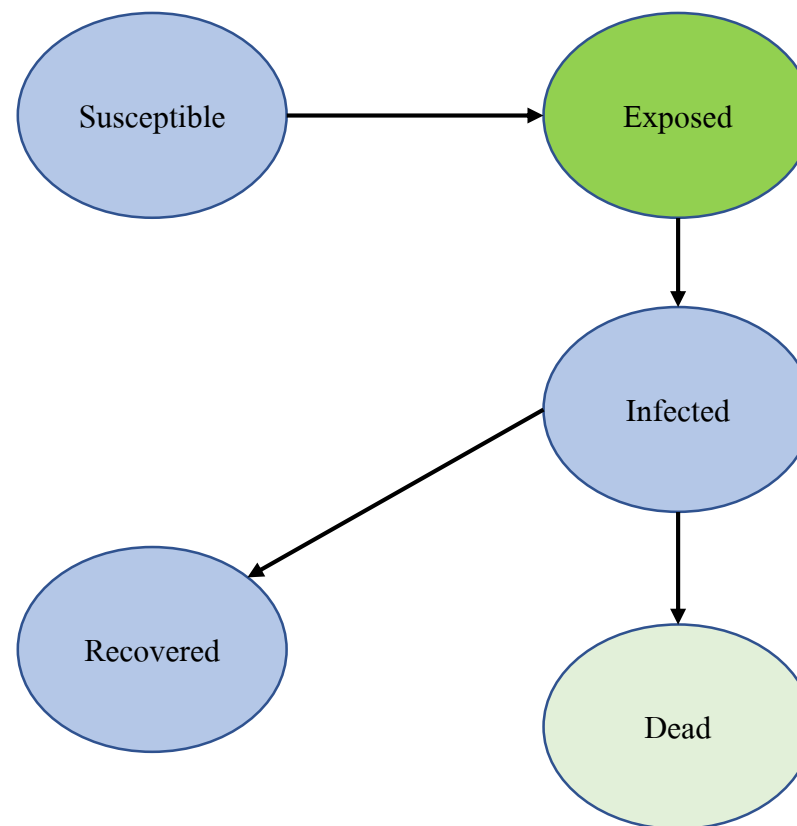
$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\kappa xy \\ \frac{dy}{dt} &= \kappa xy - ly \\ \frac{dz}{dt} &= ly \end{aligned} \right\}$$

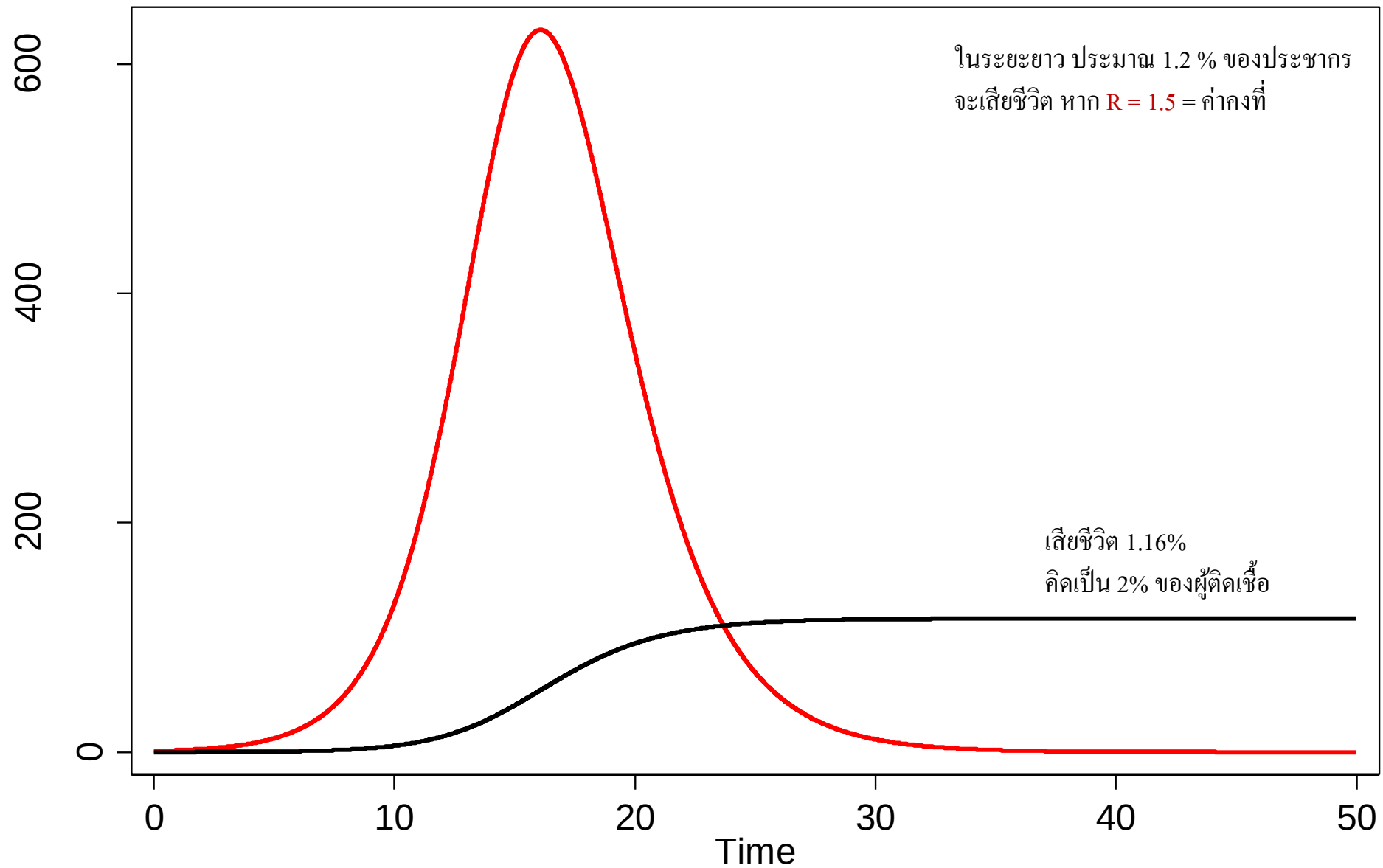
and as before $x + y + z = N$.



แบบจำลองสมจริงมากขึ้น โดยเพิ่ม Compartment

- SEIR
- SEIRD
- ฯลฯ



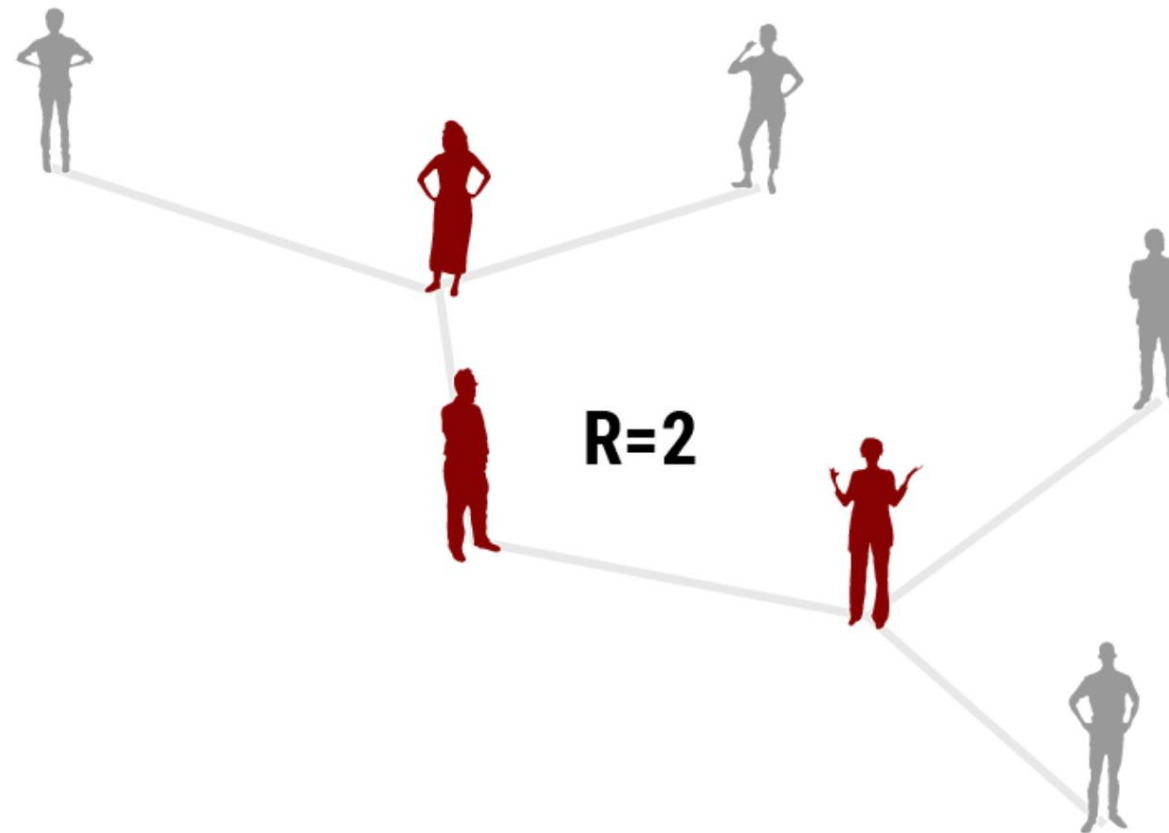


Infection Prevalence

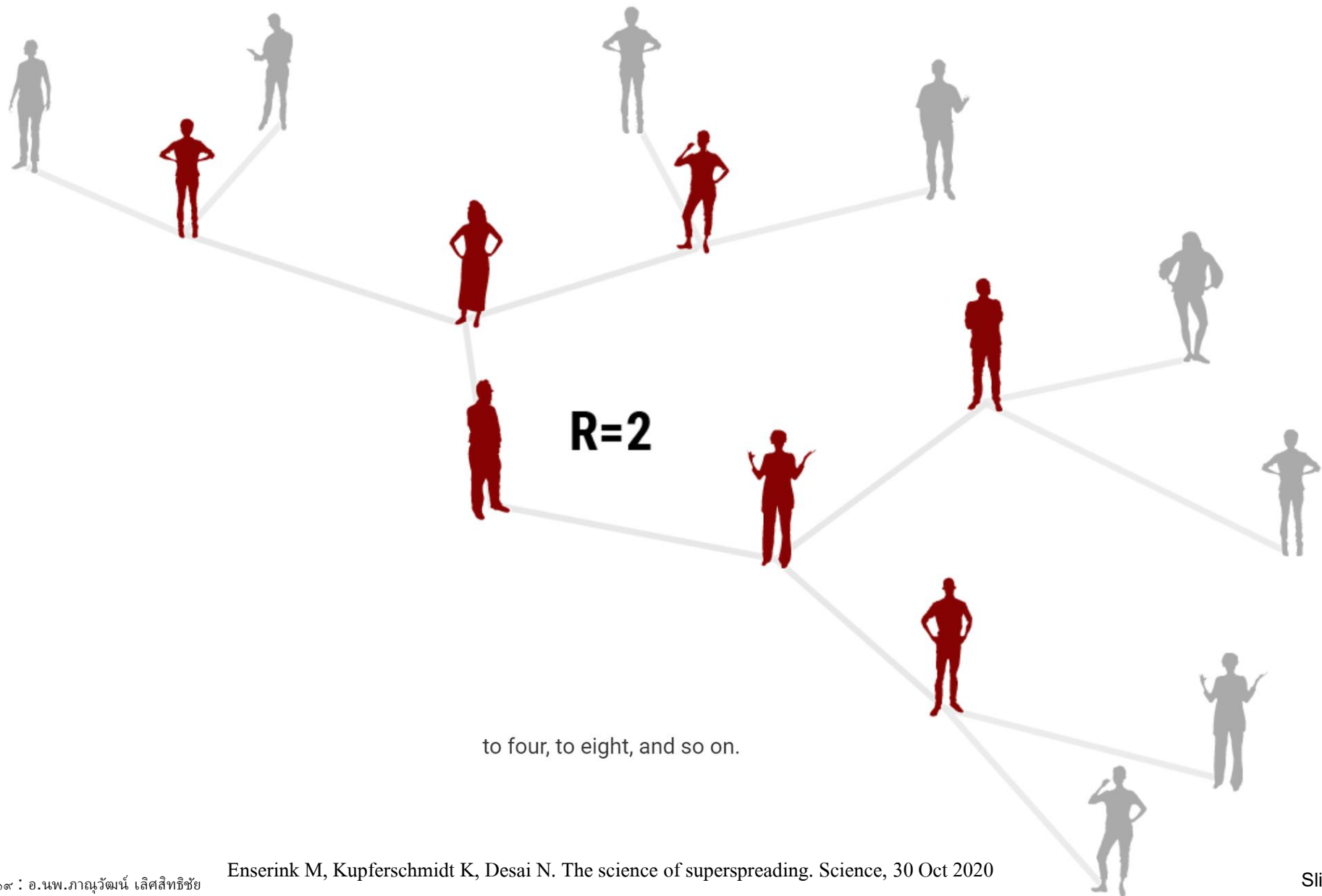
Cumulative Deaths



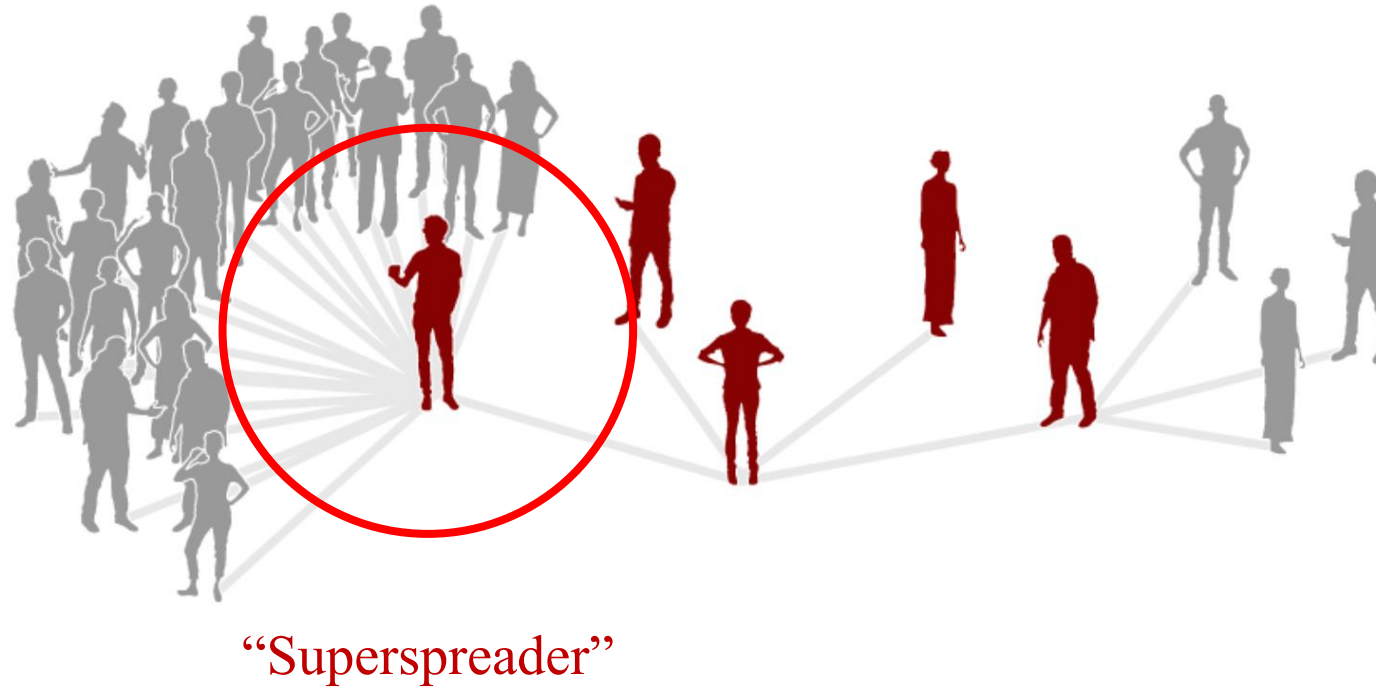
$R = 2$ หมายความว่า...



to four, to eight, and so on.



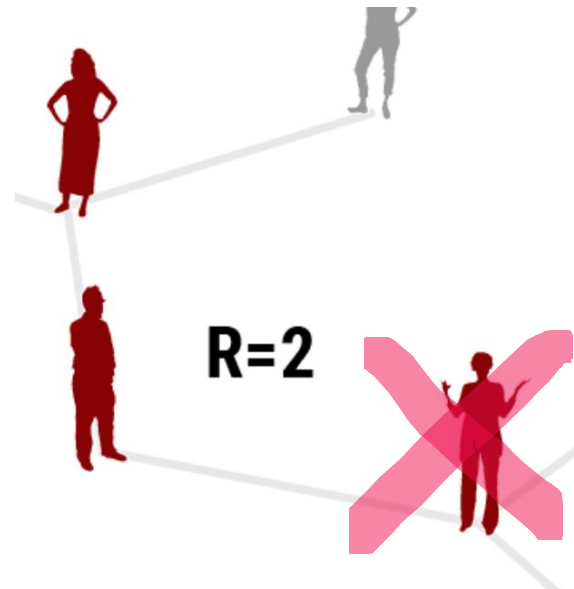
One person may infect four people.



Two of those may not transmit the disease to anyone else. One might pass it on to three others, and the fourth one may infect 21 people.

ค่า R

- หาก ค่า $R < 1$ ไม่เกิดการระบาด
- หาก $R = 2$ ลดให้เป็น 1 ได้ ต้องสร้างภูมิคุ้มกัน ในประชาชนอย่างน้อย $1/2$ หรือ 50% จึงจะไม่เกิดการระบาด
- หาก $R = 3$ ลดให้เป็น 1 ได้ ต้องสร้างภูมิคุ้มกัน ในประชาชนอย่างน้อย $2/3$ หรือ 67% จึงจะไม่เกิดการระบาด
- สัดส่วนของประชากรอย่างน้อย ที่ต้องมีภูมิคุ้มกัน จึงจะไม่เกิดโรคระบาด อาจเรียกว่า **Herd immunity threshold**



ค่า R

- แบบจำลองเชิงสุ่มในระดับบุคคล ทำนายว่า ถึง $R > 1$ เช่น $R = 2$ ก็ไม่จำเป็นจะต้องเกิดการระบาดเสมอไป หากเริ่มต้นมีผู้ติดเชื้อ ๑ คน โอกาสไม่เกิดการระบาด คือ $\sim (1/R)^1 = 1/2 = 0.5$ และโอกาสระบาดคือ $1 - (1/2)^1 = 0.5$
- ถ้าเริ่มด้วยจำนวนติดเชื้อ ๑๐ คน โอกาสไม่ระบาด คือ $\sim (1/R)^{10} = 1/0.5^{10} = 0.001$ และโอกาสระบาดคือ $1 - (1/2)^{10} = 0.999$

ค่า R_0 , R_t

นักวิจัยโรคติดเชื้อบางกลุ่ม จำลองการดำเนินโรค และผลกระทบของนโยบายควบคุม รักษา ป้องกันโรค โดยเน้นที่ ค่า R

- โดยอาจประมาณค่า R ในเชิงสถิติ (ภายใต้แบบจำลอง SIR) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของ R ตามเวลา
- โดยประมาณผลกระทบในเชิงสถิติ ของปัจจัยต่างๆ เช่น นโยบาย Social distancing ต่อค่า R
- ค่า R ณ จุดเริ่มต้นของการระบาด ก่อนได้รับผลกระทบจากการควบคุม ป้องกันต่างๆ เรียกว่า **R_0 หรือ Basic reproduction number**
- ค่า R ณ จุดเวลาอื่นๆ ซึ่งอาจมีค่าเปลี่ยนแปลงไปตามนโยบายต่างๆ เรียกกันว่า **R_t หรือ Effective reproduction number**
- อาศัยข้อมูล เช่น อุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อใหม่ในแต่ละวัน เป็นข้อมูลดิบ

การประมาณค่า R_t แบบ Bayesian

- **Prior distribution** เป็น Gamma distribution แบบ *Informative* อันหมายความว่า เรามีความเชื่อดั้งเดิมว่า เชื้อ COVID-19 น่าจะมีค่า Reproduction number ประมาณ 2 โดยเฉลี่ย (ก่อนนำข้อมูลมาวิเคราะห์)

$$R_{t,prior} \sim Ga(a, b) = Ga(1, 2)$$

Gamma distribution ที่มี shape parameter (a) = 1; scale parameter (b) = 2; ค่าเฉลี่ย = $ab = 2$

- **Likelihood** ของ **อุบัติการณ์ D_t ณ วันที่ t** ที่มีการแจกแจงแบบ Poisson มี Rate parameter ($R_t \Lambda_t$) ที่กำหนดโดยข้อมูลในประเทศไทยร่วมกับข้อมูล **Serial interval distribution** ของโควิด-๑๙ ที่ได้จากประเทศจีน*

$$D_t | R_t, D_{t-1}, \dots, D_0 \sim Pois(R_t \Lambda_t) \text{ โดย } \Lambda_t = \sum_{k=1}^t D_{t-k} W_k$$

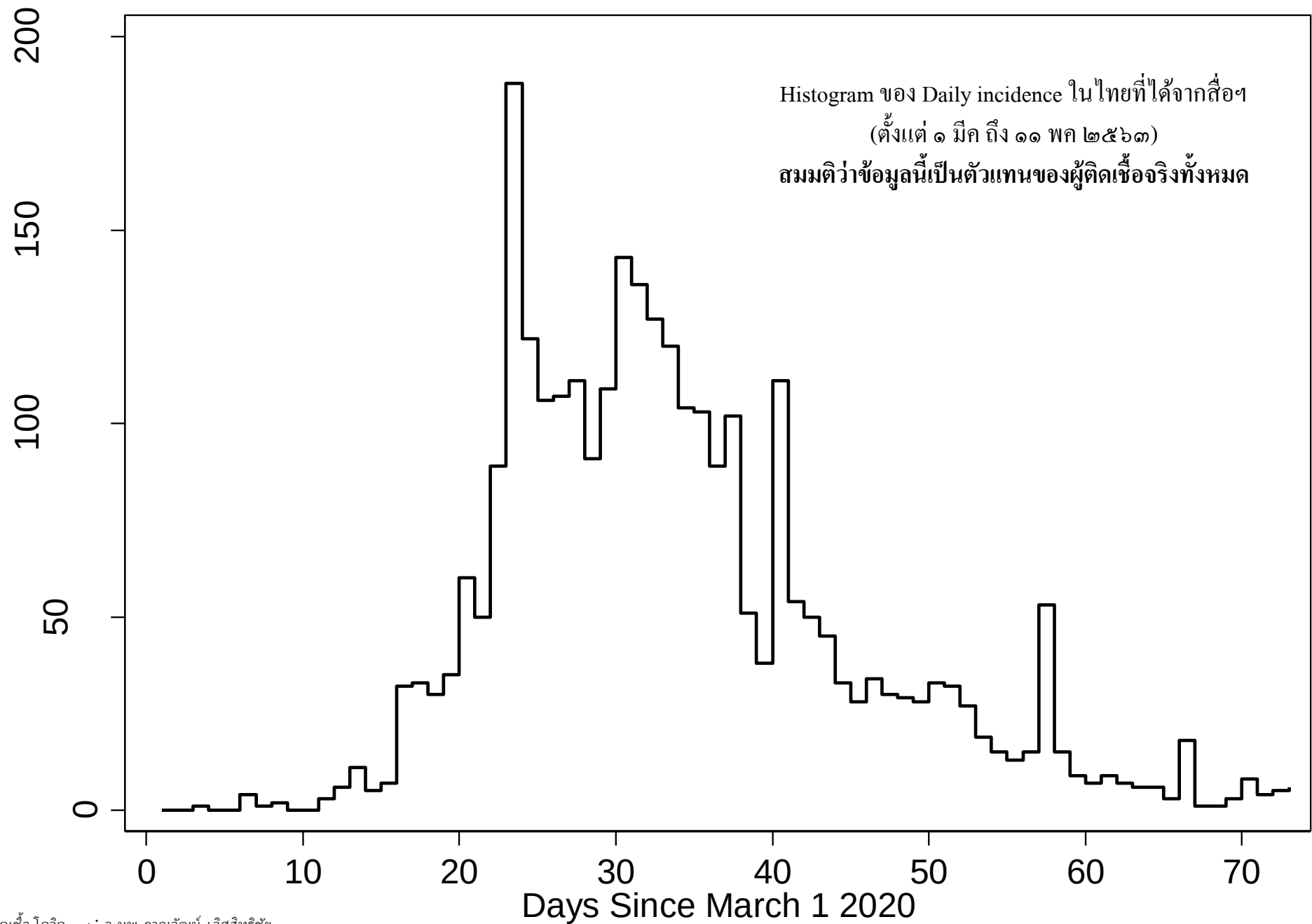
การจำลองค่า R_t (ต่อ)

- Posterior distribution ของ R_t จึงเป็น Gamma distribution

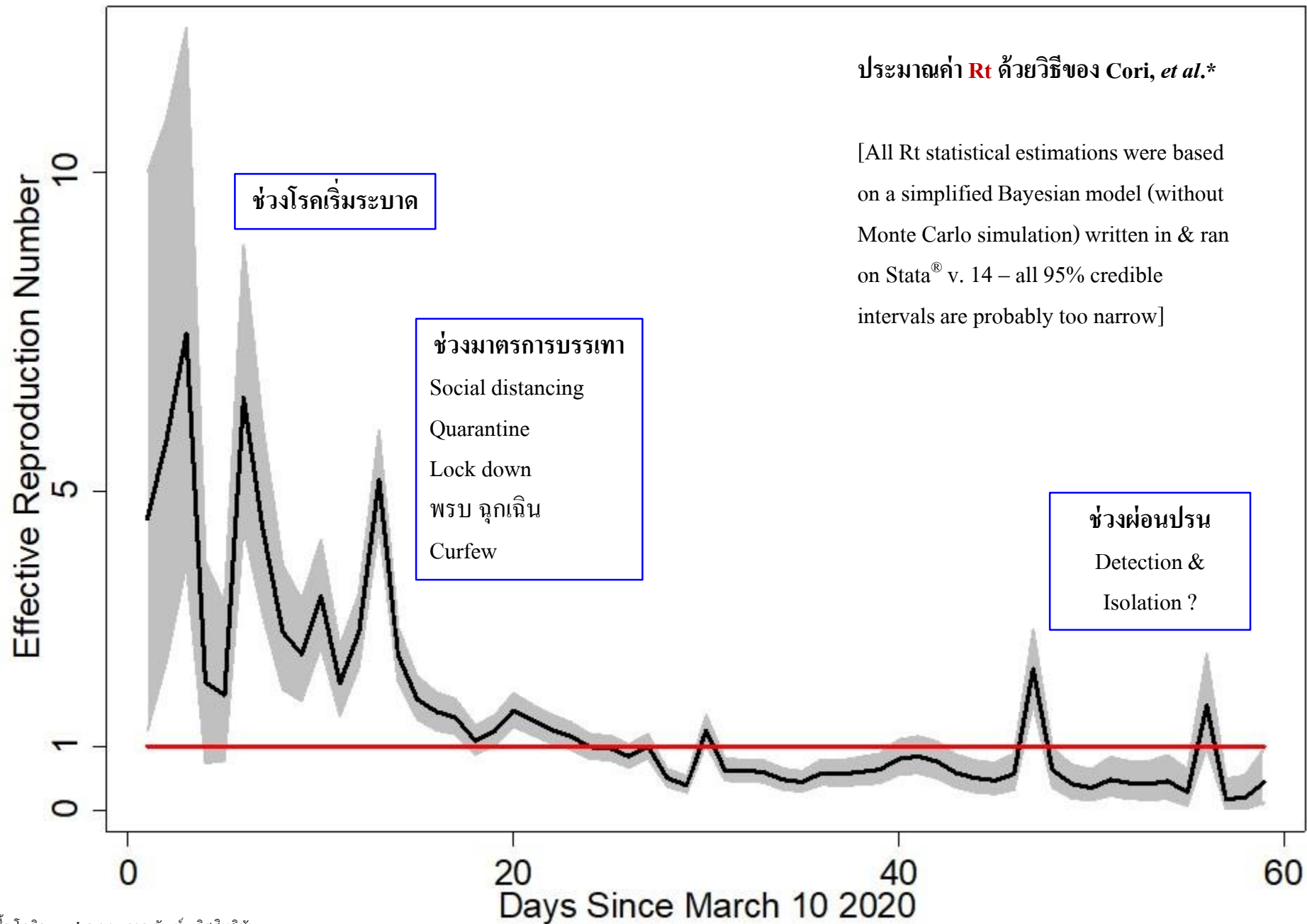
$$R_{t,posterior} \sim Ga \left(a + D_t, \frac{1}{\frac{1}{b} + \Lambda_t} \right); \text{ค่าเฉลี่ย } R_{t,mean} = \frac{a + D_t}{\frac{1}{b} + \Lambda_t}$$

ซึ่งเราจะนำมาสร้างเป็นกราฟให้ดูต่อไป

- สังเกตว่าข้อมูลที่ใส่ในแบบจำลองประกอบด้วย D_t ซึ่งได้แก่จำนวนติดเชื้อใหม่ ณ วันที่ t และ
- ค่า W_k คือโอกาสที่คนที่ติดเชื้อและแสดงอาการ ณ วันที่หนึ่งๆ จะแพร่เชื้อให้คนอื่นอีกคนที่แสดงอาการใน k วันต่อมา (Serial Interval) ได้มาจากการวิจัยในประเทศจีน
- วิธีประมาณค่า R_t นี้ ไม่ขึ้นกับกลไกเฉพาะใดๆ ทั้งสิ้น



ประเทศไทย



ปัจจัยที่มีผลต่อค่า R_t

ในแบบจำลองที่เน้นค่า R_t

- ปัจจัยหลักที่มีผลต่อค่า R_t ประกอบด้วย*

- **DOTS:**

Duration of infection: ทำให้ระยะแพร่เชื้อสั้นลง โดยให้การรักษา

Opportunities for infection: ลดโอกาสเกิดการแพร่ โดยงดชุมนุมแออัด ปิดสถานที่ชุมนุม สืบค้น แคะรอย และกักกัน

Transmission probability: ลดความสามารถของการแพร่ โดยใส่หน้ากาก Social distancing

Susceptibility of recipient: สร้าง/เพิ่มภูมิคุ้มกัน รักษา/ควบคุมโรคเรื้อรัง

- ผู้วิจัยสามารถนำข้อมูลการระบาดที่เก็บมาได้ มาประมาณหรือทดสอบผลของปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ ที่มีต่อค่า R

*Kucharski A. The rules of contagion, 2019

มาตรการบรรเทา และผ่อนปรนต่างๆ ในแง่ Deterministic SIR

มาตรการบรรเทา & ผ่อนปรนต่างๆ (ติดเชื้อมาก/ง่ายขึ้น) ณ เวลา t

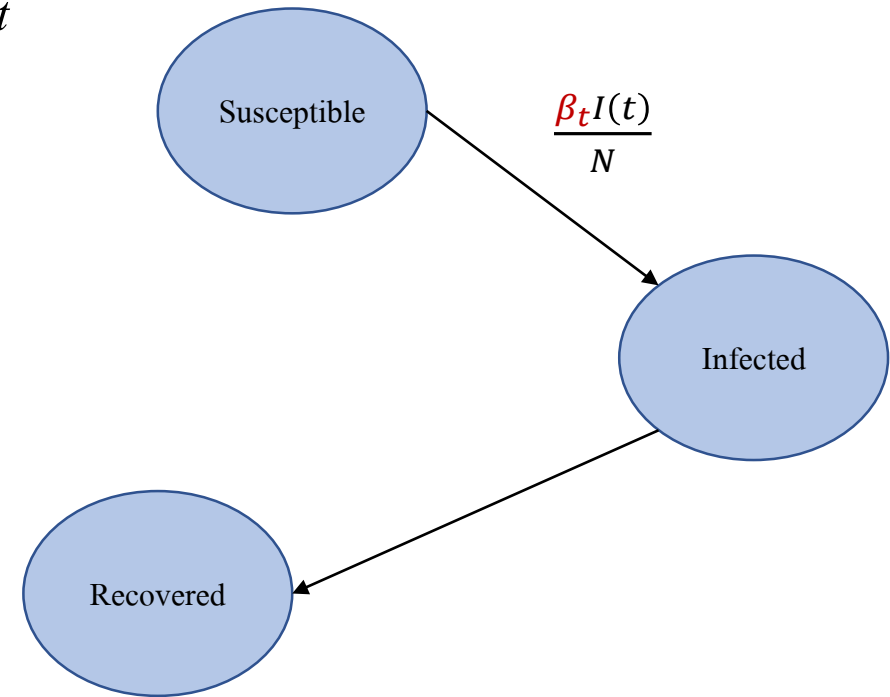
$$(1) \quad \frac{dS(t)}{dt} = - \frac{\beta_t I(t) S(t)}{N}$$

$$(2) \quad \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta_t I(t) S(t)}{N} - \gamma I(t)$$

$$(3) \quad \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

โดยที่ $R_t = \frac{\beta_t}{\gamma}$ = “Effective Reproduction Ratio”

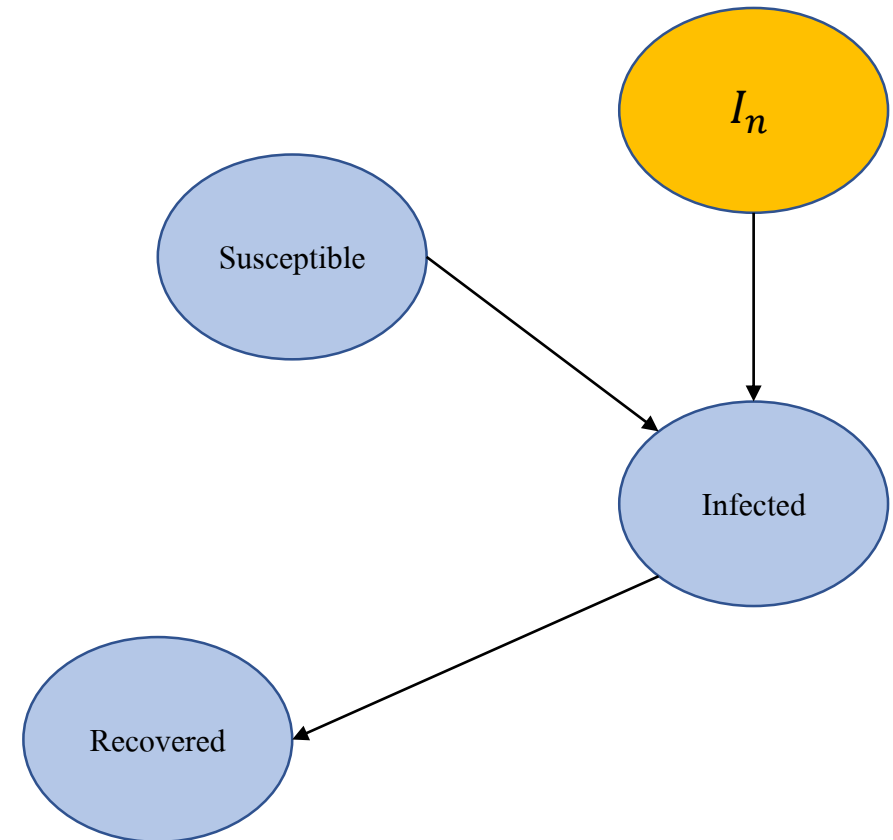
และ การลดค่า R_t คือบรรเทา เพิ่มค่า R_t คือผ่อนปรน



รับผู้ติดเชื้อใหม่ ณ เวลา t

$$\begin{aligned}
 (1) \quad \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta\{I(t)+I_n\}S(t)}{N} \\
 (2) \quad \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta\{I(t)+I_n\}S(t)}{N} - \gamma\{I(t) + I_n\} \\
 (3) \quad \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma\{I(t) + I_n\}
 \end{aligned}$$

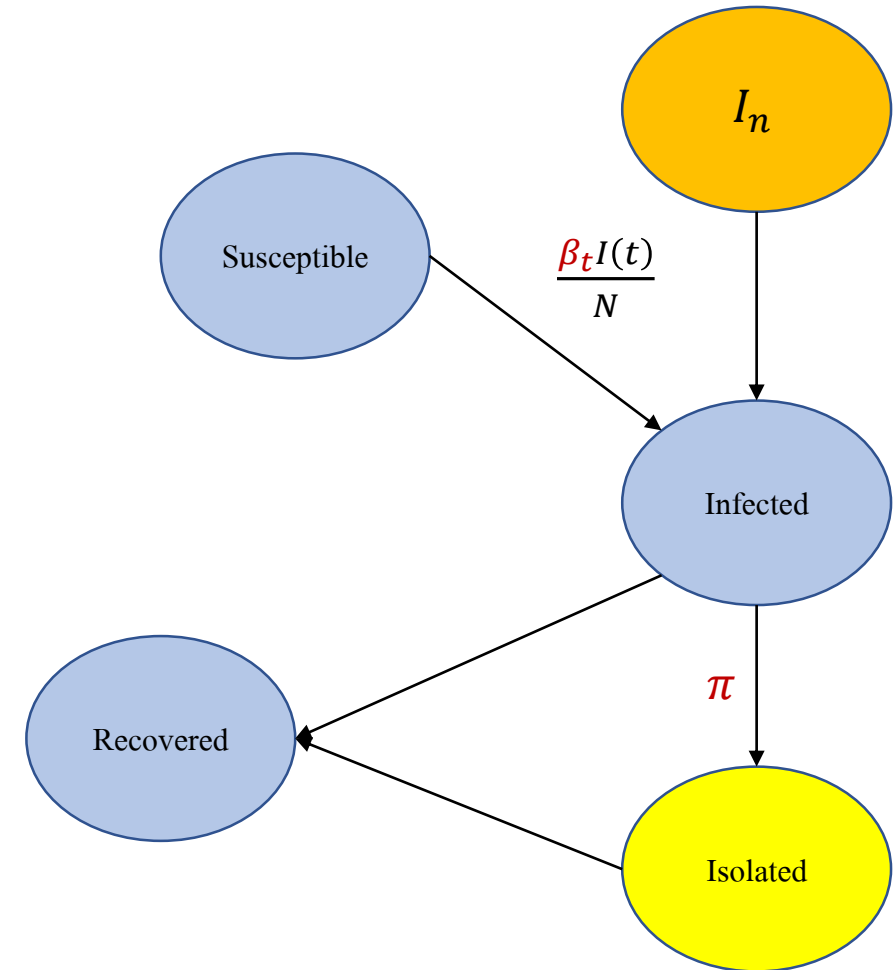
รับผู้ติดเชื้อจำนวน I_n ณ เวลา t



สืบค้นและกักกัน (Detection & Isolation) ณ เวลา t

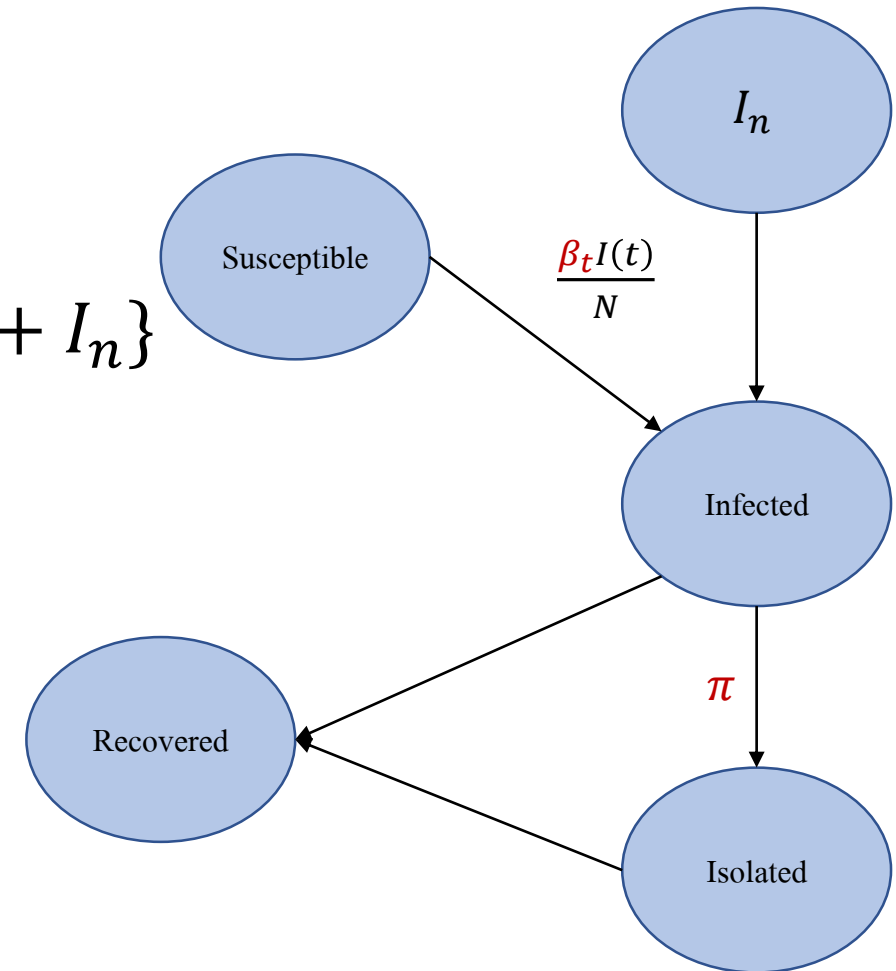
$$\begin{aligned} (1) \quad & \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{\beta I(t)S(t)}{N} \\ (2) \quad & \frac{dI(t)}{dt} = \frac{(1-\pi)\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) \\ (3) \quad & \frac{dI_{is}(t)}{dt} = \frac{\pi\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I_{is}(t) \\ (4) \quad & \frac{dR(t)}{dt} = \gamma (I(t) + I_{is}(t)) \end{aligned}$$

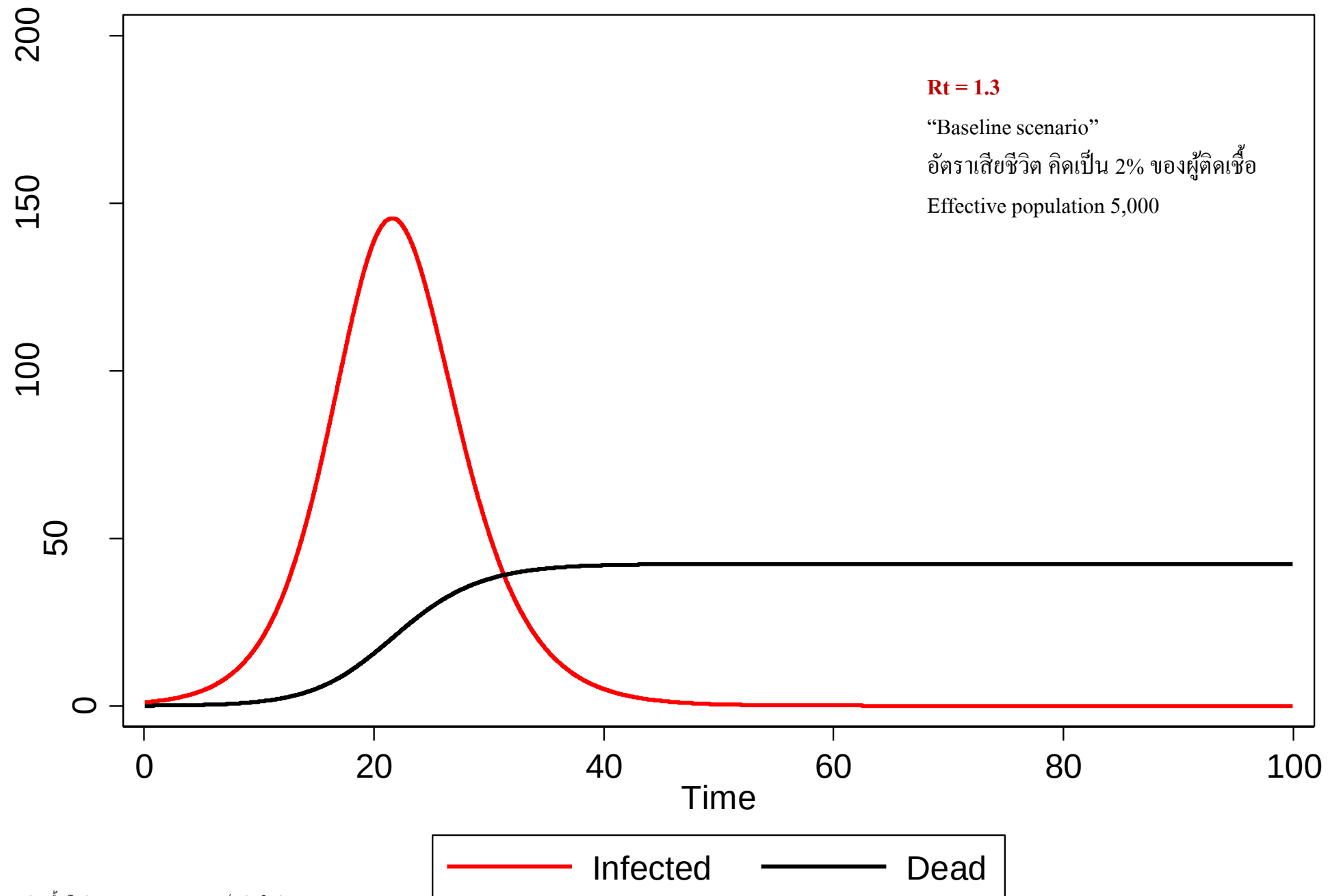
สร้างสถานะ (หรือ Compartment) “Isolated” ขึ้นใหม่: I_{is}

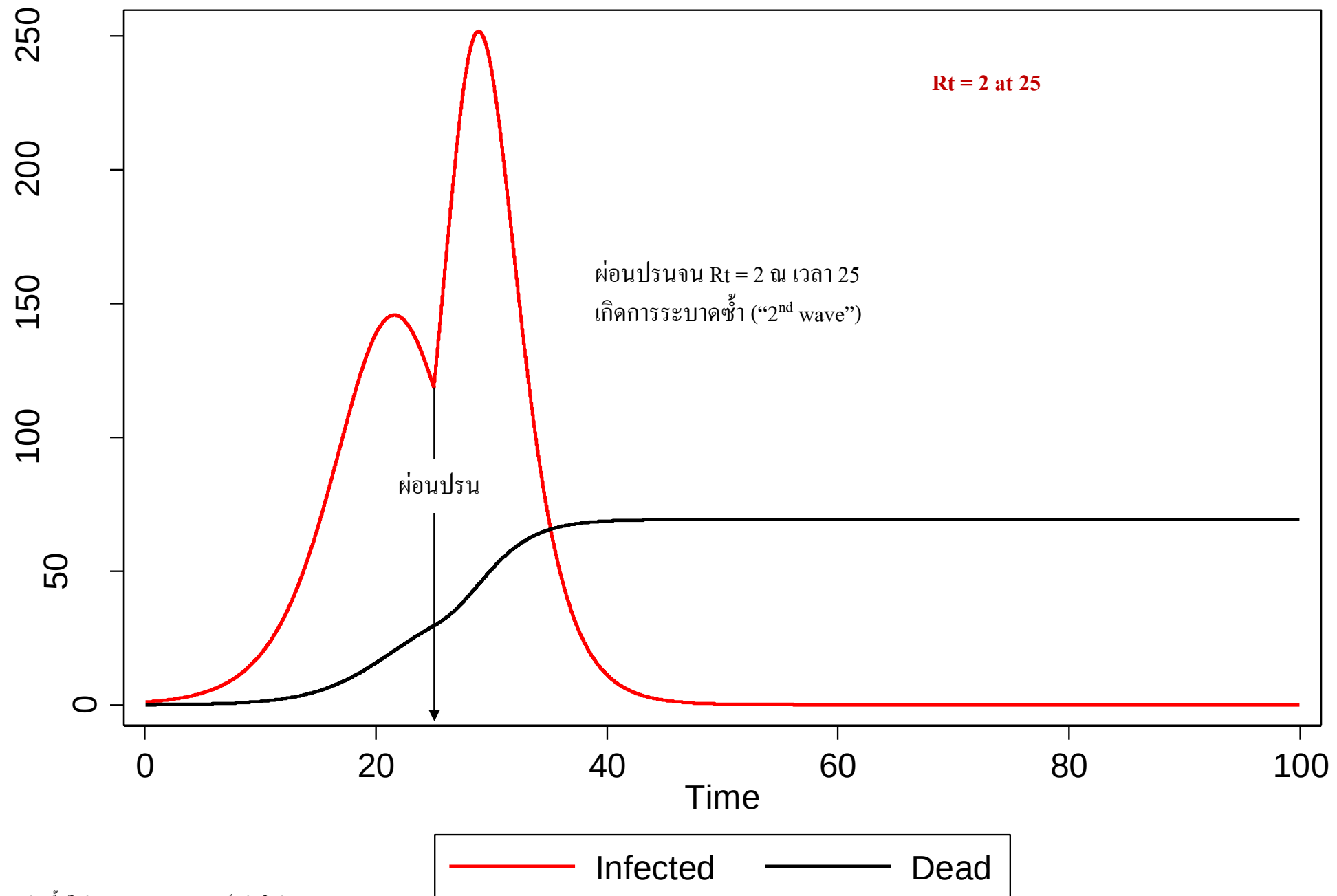


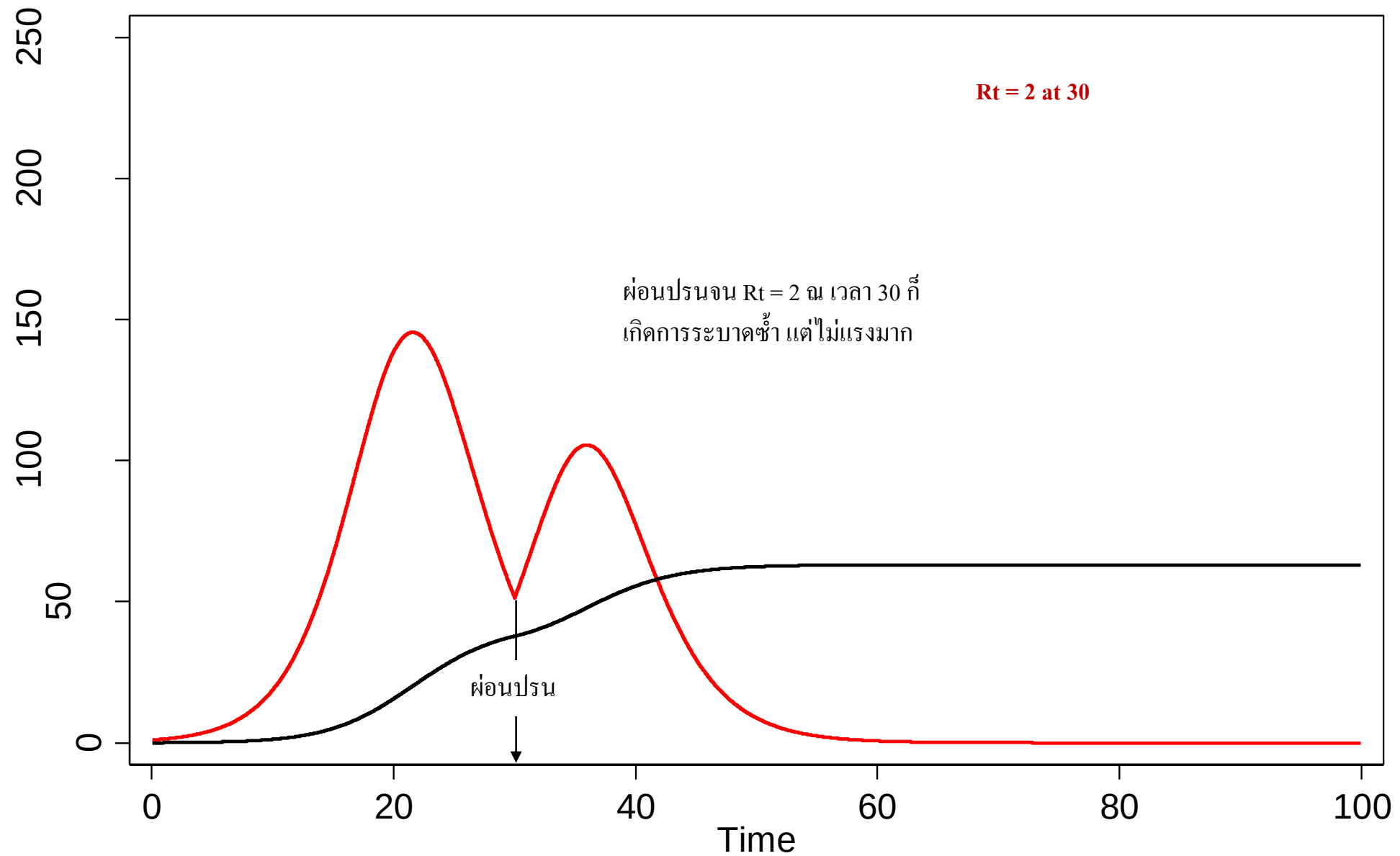
ทำทุกอย่าง ณ เวลา t

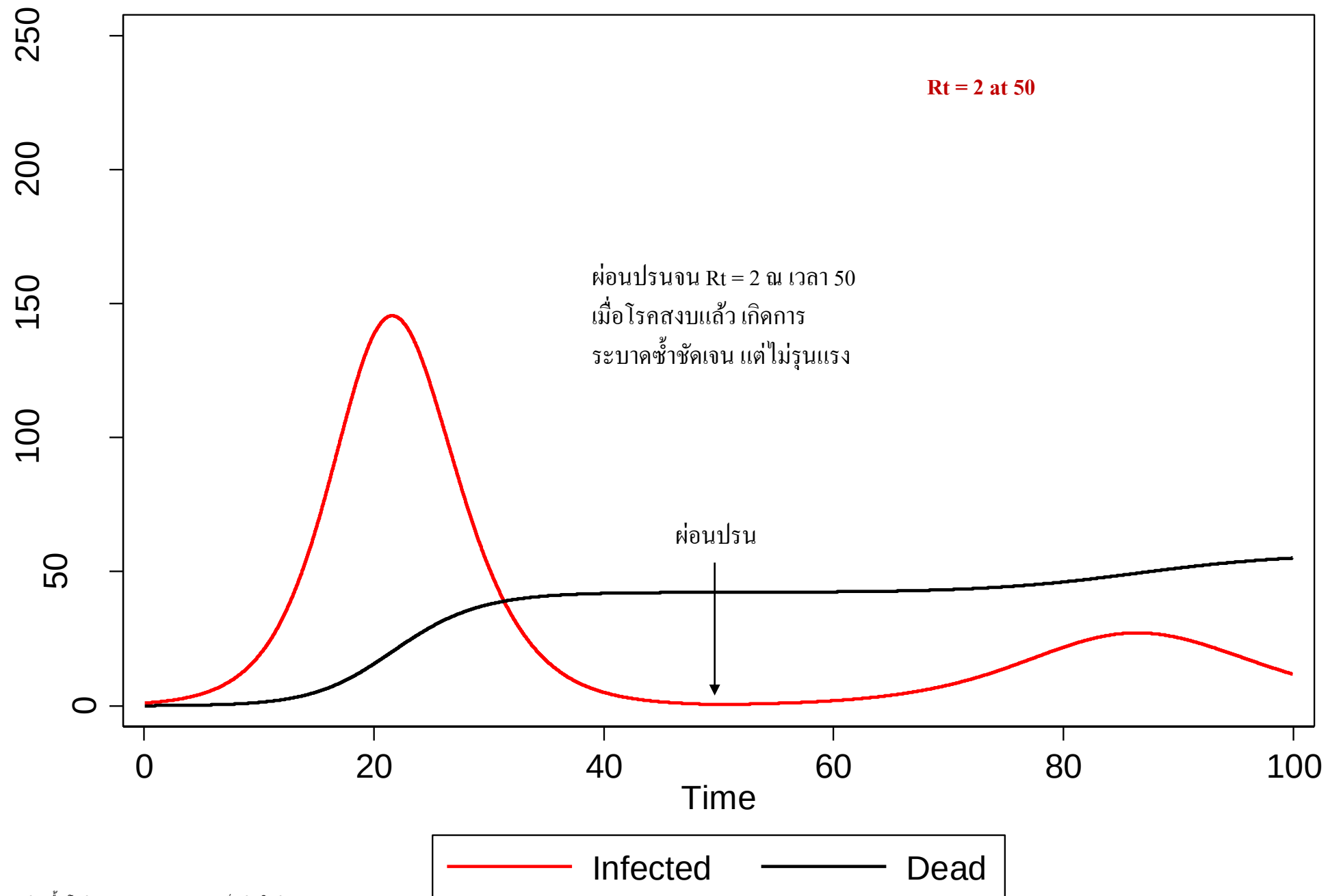
$$\begin{aligned}
 (1) \quad \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta_t \{I(t) + I_n\} S(t)}{N} \\
 (2) \quad \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{(1-\pi) \beta_t \{I(t) + I_n\} S(t)}{N} - \gamma \{I(t) + I_n\} \\
 (3) \quad \frac{dI_{is}(t)}{dt} &= \frac{\pi \beta_t \{I(t) + I_n\} S(t)}{N} - \gamma I_{is}(t) \\
 (4) \quad \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma (I(t) + I_n + I_{is}(t))
 \end{aligned}$$

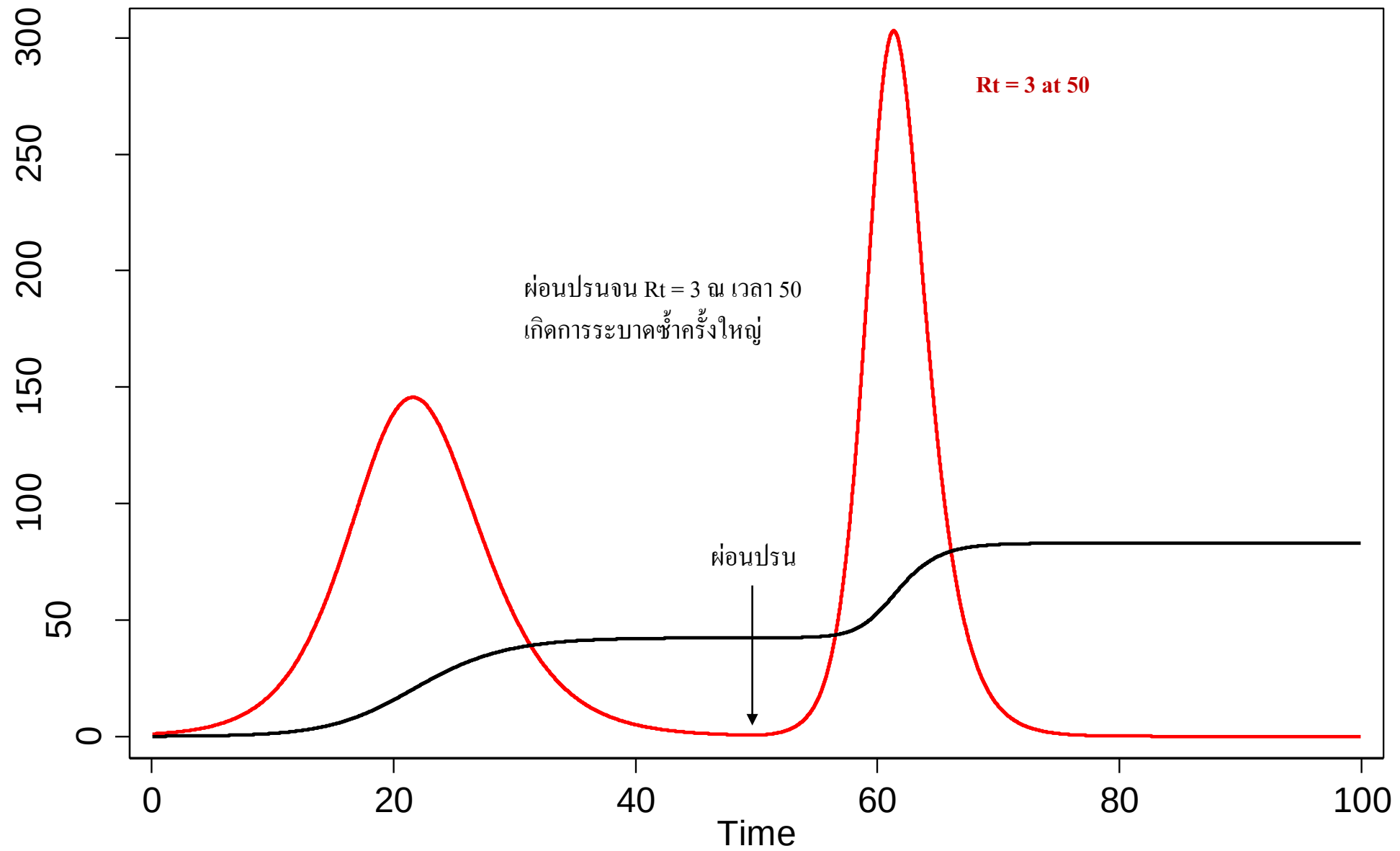


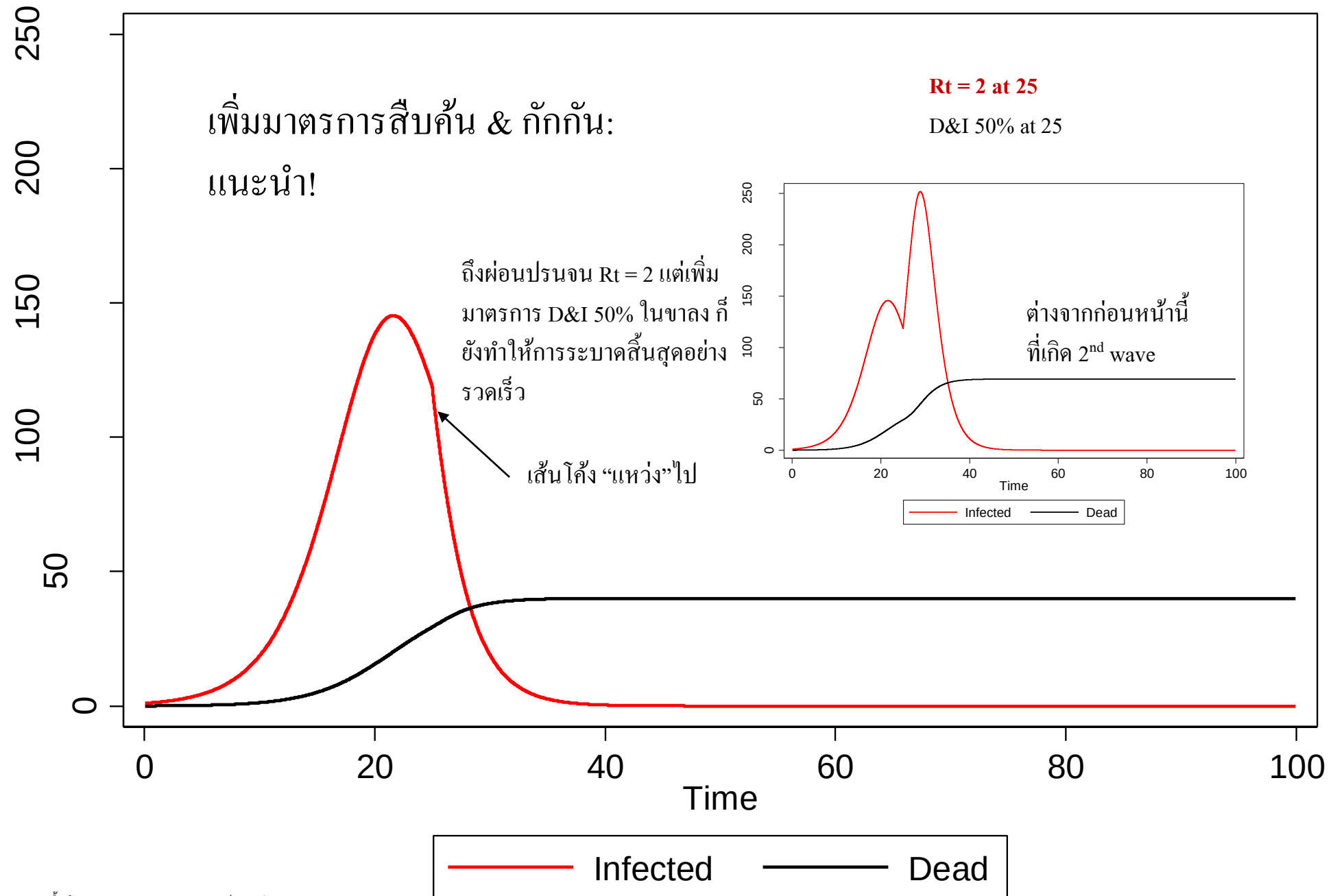




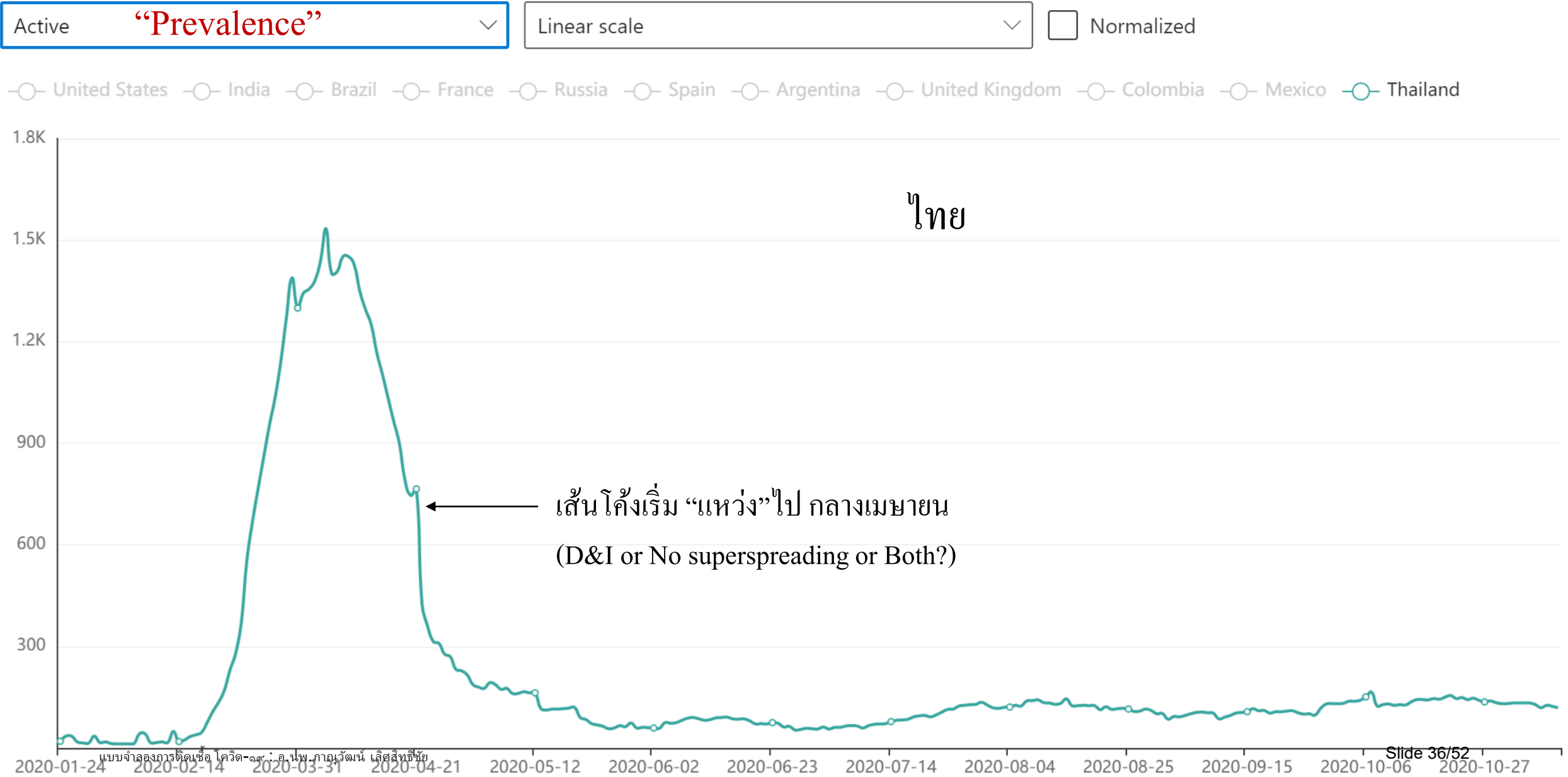




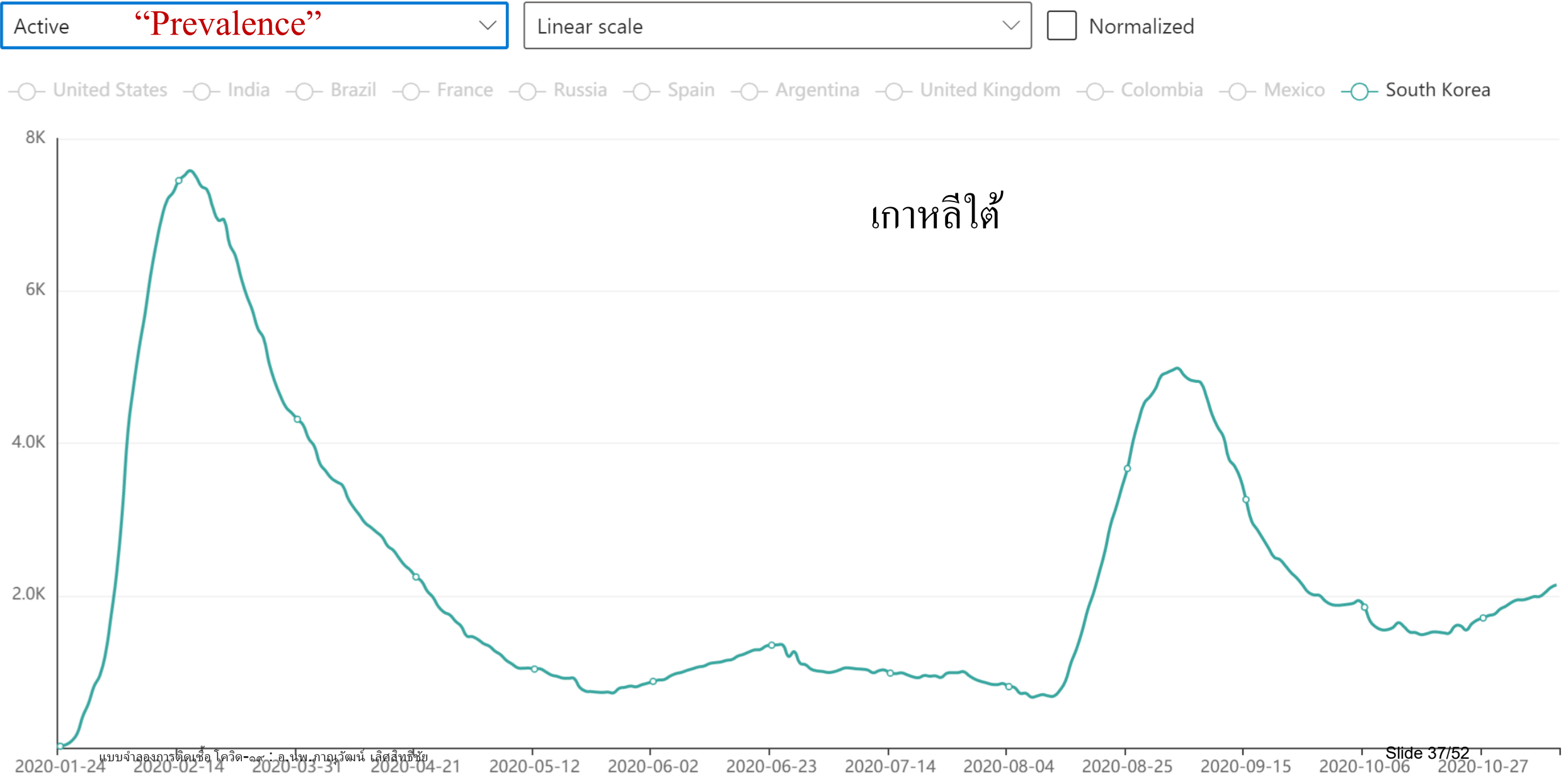




Compare cases by region



Compare cases by region



Compare cases by region

Active

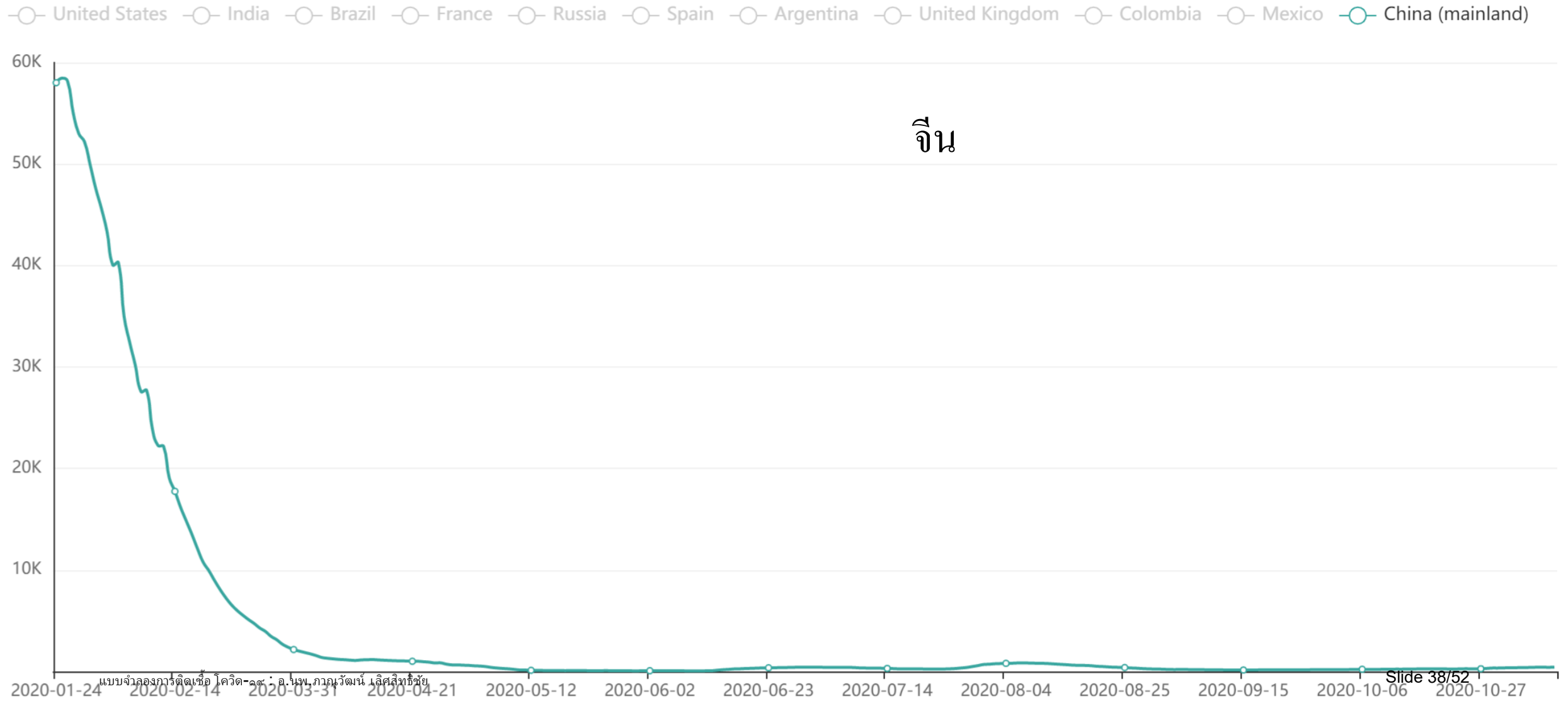
“Prevalence”

▼

Linear scale

▼

☐ Normalized



Compare cases by region

<https://www.bing.com/covid/local/>

Active

“Prevalence”



Linear scale



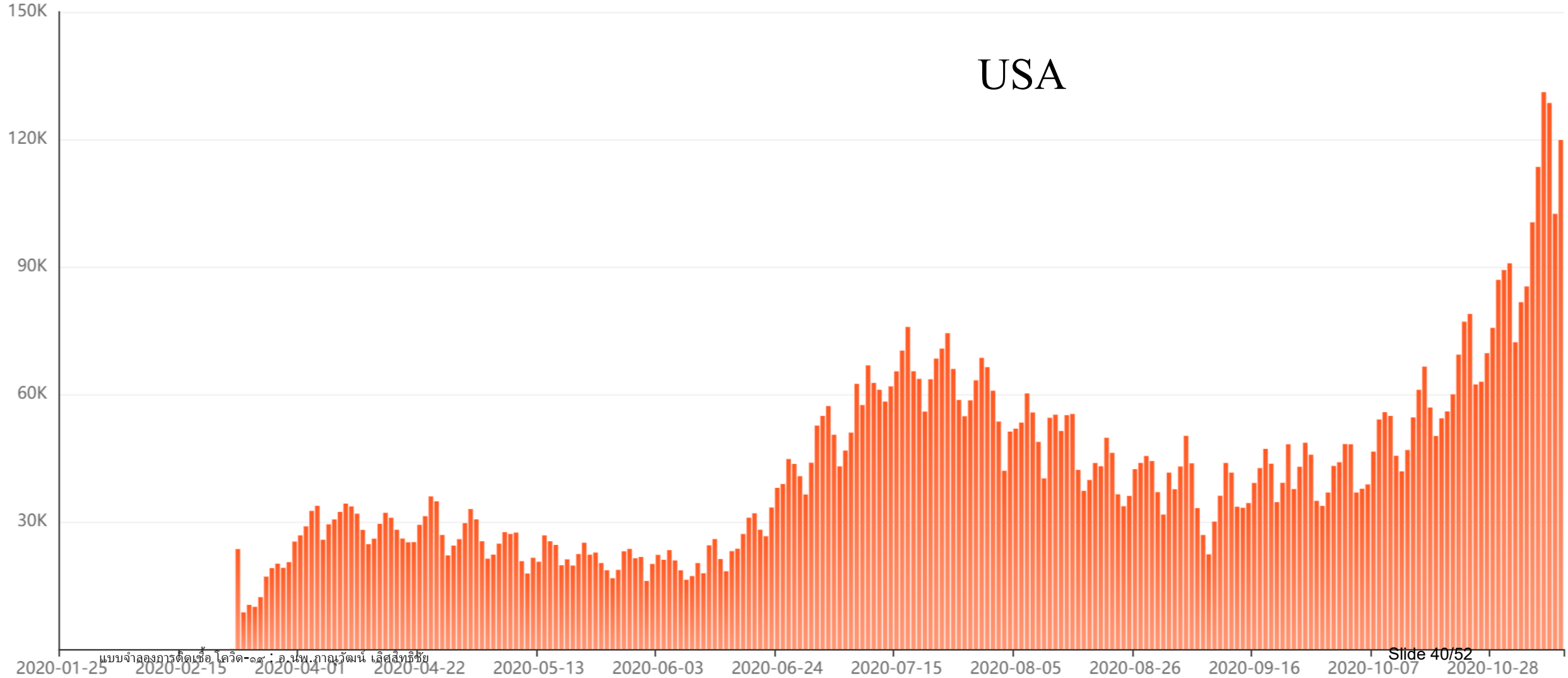
Normalized

United States India Brazil France Russia Spain Argentina United Kingdom Colombia Mexico Germany



เยอรมนี

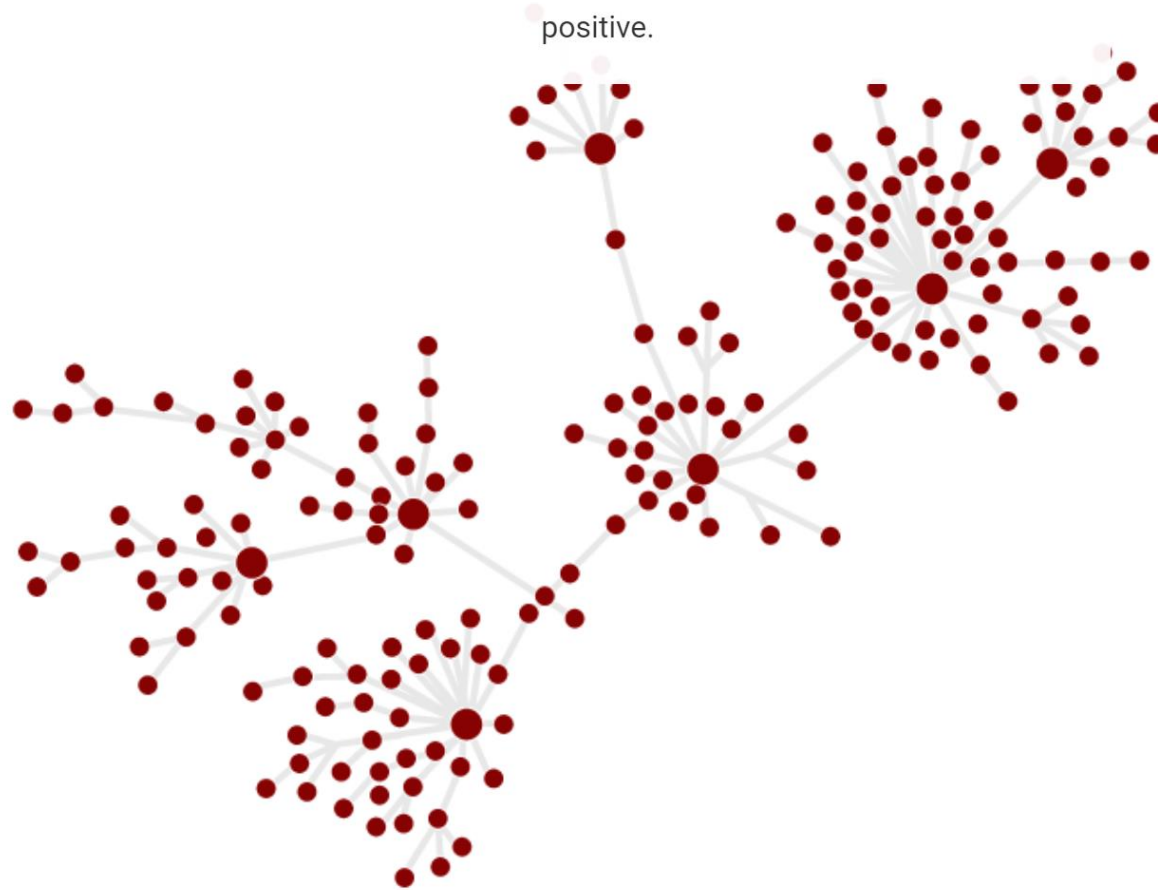
New cases “Prevalence”



It triggered a big outbreak. At least 97 people who attended the conference, or lived in a household with someone who did, tested positive.



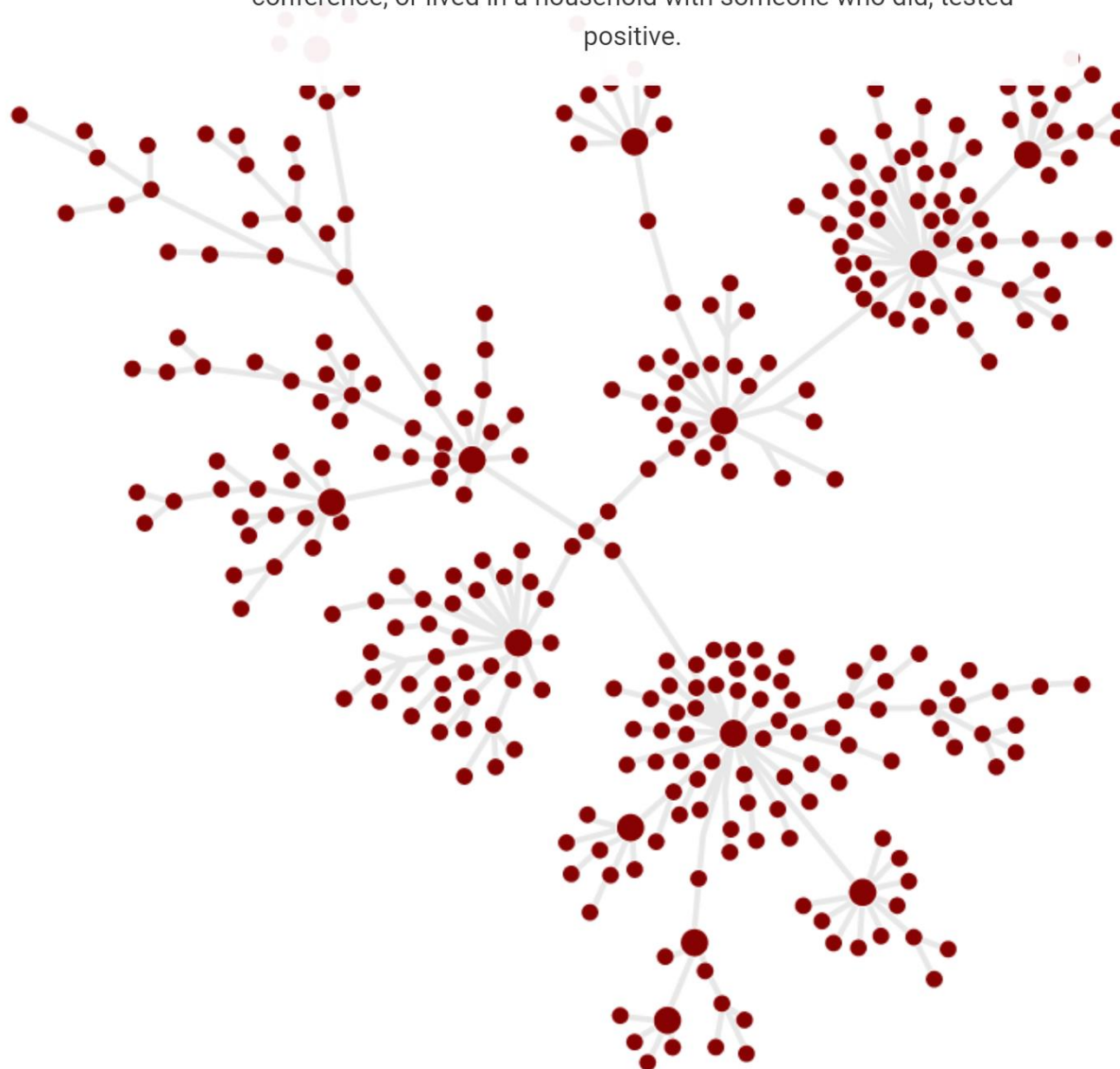
It triggered a big outbreak. At least 97 people who attended the conference, or lived in a household with someone who did, tested positive.



Enserink M, Kupferschmidt K, Desai N. The science of superspreading. Science, 30 Oct 2020

The Biogen meeting had become a **superspreading event**. Eventually,

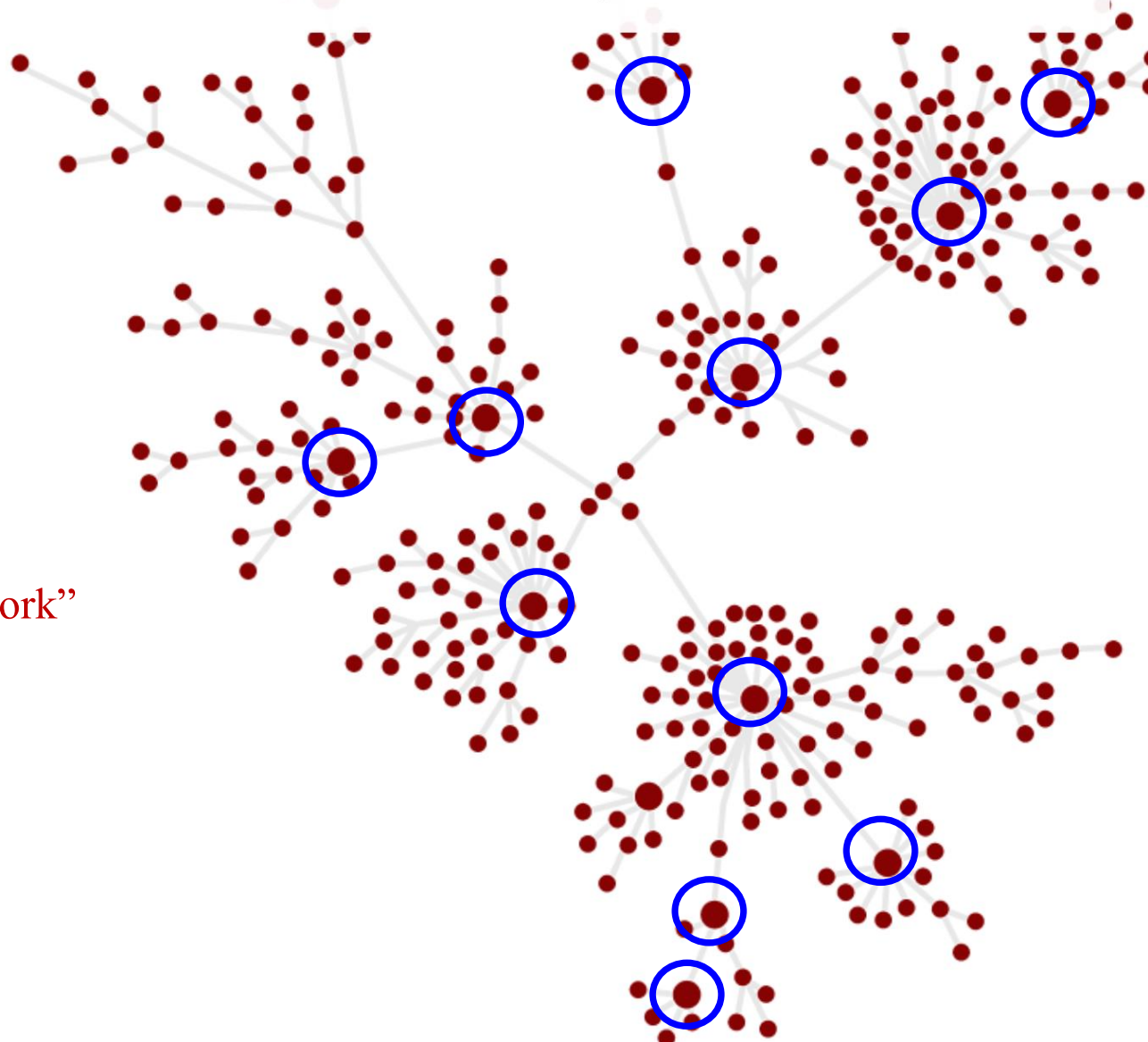
It triggered a big outbreak. At least 97 people who attended the conference, or lived in a household with someone who did, tested positive.



Enserink M, Kupferschmidt K, Desai N. The science of superspreading. Science, 30 Oct 2020

The Biogen meeting had become a **superspreading event**. Eventually, the virus spread from the meeting across Massachusetts and to other

It triggered a big outbreak. At least 97 people who attended the conference, or lived in a household with someone who did, tested positive.



“Disassortative Network”

Superspreaders:
10%-20% responsible for
80% of all infections

Enserink M, Kupferschmidt K, Desai N. The science of superspreading. Science, 30 Oct 2020

The Biogen meeting had become a **superspreading event**. Eventually, the virus spread from the meeting across Massachusetts and to other

แบบจำลอง เชิงสุ่ม (Stochastic Models)

- สมจริงมากกว่า เชื่อมกับข้อมูลโรคระบาดได้โดยตรง (ในเชิงสถิติ)
- เหมาะสำหรับการจำลองระดับบุคคล หรือประชากรจำนวนไม่มาก และ Superspreaders
- จำลองการติดเชื้อแบบ เครือข่ายเชิงสุ่ม (Random networks) ได้
- สามารถใส่ความไม่แน่นอน (เชิงสุ่ม) เข้าไปในแบบจำลอง (มี “Sensitivity Analysis” โดยธรรมชาติ)
- จำลองเหตุการณ์ “เชิงสุ่ม” ได้
- ฯลฯ

แบบจำลอง เชิงสุ่ม (Stochastic Model) แบบแรก

สร้าง SIR stochastic differential equations เช่น (เหมาะสำหรับมองภาพรวม)*

$$dS_t = \frac{-\vartheta_t}{N} (\beta_t S_t I_t) dt$$
$$dI_t = \frac{\vartheta_t}{N} (\beta_t S_t I_t) dt - \gamma_t I_t dt; \text{ ฯลฯ}$$

- โดยที่ S_t, I_t, R_t เป็นตัวแปรสุ่ม (Random state variables) ณ เวลา t และ

$$\log(\vartheta_t) dt = \sigma_t dB_t - \frac{\sigma_t^2}{2} dt$$

เป็น log-normal noise term; B_t เป็น Brownian process; $E(\vartheta_t) = 1$; $\text{var}(\vartheta_t) = \sigma_t^2$

- แก้สมการด้วยวิธีประมาณ Euler-Maruyama จะได้สมการใหม่ในรูปแบบ State Space Models
- ประมาณค่า β_t, γ_t แบบ Bayesian โดยวิธี particle Markov Chain Monte-Carlo (PMCMC) simulation

แบบจำลอง เชิงสุ่ม (Stochastic Model) แบบที่สอง

จำลองระดับบุคคล (หรือกลุ่มบุคคลจำนวนไม่มาก) แล้วทำ Simulation ในคอมพิวเตอร์ เช่น*

- กำหนดจำนวนประชากร ให้มีการติดเชื้อเริ่มต้นจำนวนหนึ่ง; เรียงลำดับระยะเวลาเกิดเหตุการณ์ จากน้อยไปมาก
- การติดเชื้อสอดคล้องกับสมมติฐานของ SIR : ทุกคนมีโอกาสติดเชื้อเท่ากัน โดยที่

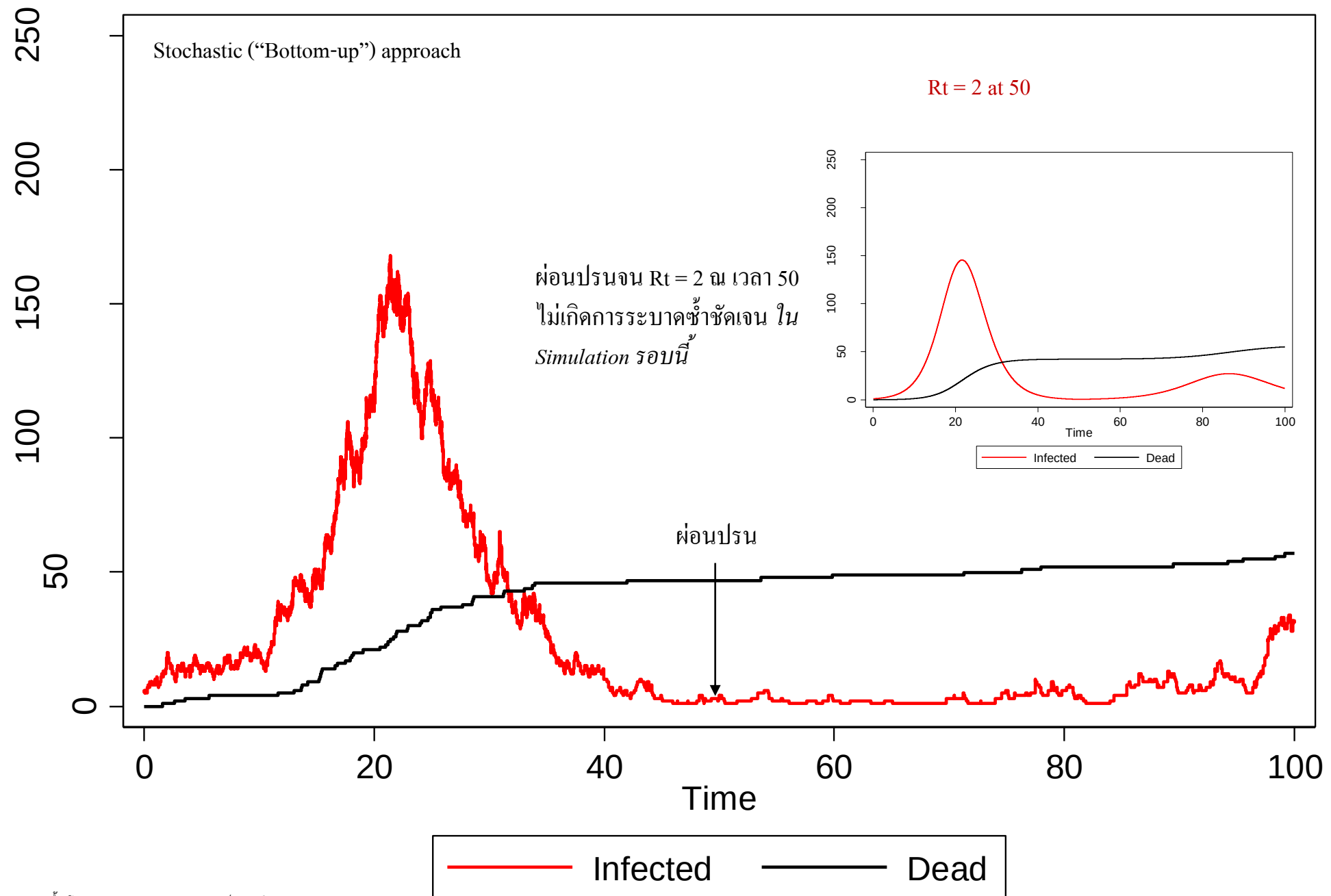
ระยะเวลาเกิดการติดเชื้อ $T_{I,t}$ ของผู้ Susceptible ณ เวลา t มีการแจกแจง $T_{I,t} \sim \exp\left(\frac{\beta I_t}{N}\right)$;

โดยที่ I_t คือจำนวนผู้ติดเชื้อ ณ เวลา t อันเป็นตัวแปรสุ่ม; ให้สุ่มเลือก $T_{I,t}$ มา ๑ ค่าจากการแจกแจงนี้

ระยะเวลาหายจากการติดเชื้อ $T_{R,t}$ ของผู้ Infected ณ เวลา t มีการแจกแจง $T_{R,t} \sim \exp(\gamma)$;

ให้สุ่มเลือก $T_{R,t}$ มา ๑ ค่า ฯลฯ; แต่ละรอบของ Simulation เริ่มที่ระยะเวลาเกิดเหตุการณ์ที่มีค่าน้อยที่สุด

- Run simulation จนไม่มีผู้ติดเชื้อเกิดขึ้นใหม่ นับจำนวน S_t, I_t, R_t แต่ละจุดเวลา แล้วพล็อตกราฟ



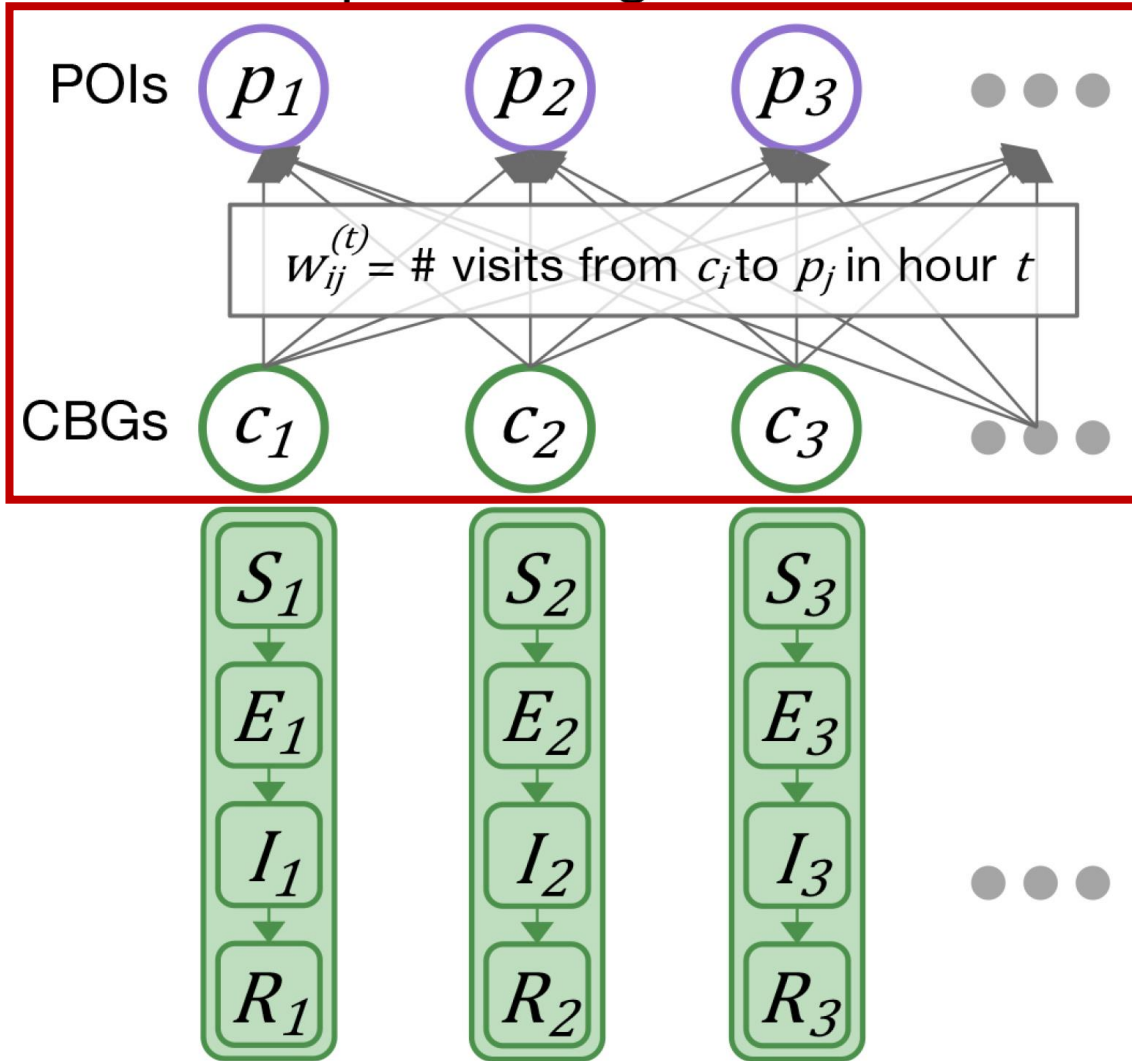
ปัจจุบัน และอนาคต

- กลไกการแพร่เชื้อ/ติดเชื้ในสังคม เชิงเครือข่าย (Networks modeling using big data; e.g. cellphone data) ทั้งในแง่ของรูปแบบการเชื่อมโยง และความเข้มของการเชื่อมระหว่างบุคคลหรือแหล่งชุมชนกับแหล่งชุมชน
- ศึกษาการแพร่เชื้อของผู้ติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการ หรือผู้ที่ติดเชื้อซ้ำ
- ศึกษา Superspreading events (10%/80%)*
- การทำนาย/จำลอง ผลกระทบของการระบาด และมาตรการบรรเทาโรค ต่อระบบสาธารณสุขและเศรษฐกิจ
- ศึกษา Superspreading ในประเทศไทย และโอกาสเกิด Superspreading event ในอนาคตอันใกล้

Mobility Networks Modeling*

- Superspreader events เกิดเฉพาะจุดชุมนุมบางแห่ง (Points of interest)
- จุดชุมนุมประกอบด้วย ร้านอาหาร สถานที่ประกอบพิธีศาสนา ร้านค้า ห้างสรรพสินค้า โรงเรียน เป็นต้น
- **ไม่ต้องโทษบุคคล แต่ควบคุมสภาพแวดล้อมที่ทำให้เกิด Superspreading**
- ควรปิด หรือเปิด จุดชุมนุม ตามความสามารถที่ก่อให้เกิด Superspreading
- **สามารถลดการเกิด Superspreading โดยจำกัดจำนวนผู้ชุมนุม**
- การศึกษานี้ อาศัยการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (แบบสุ่ม) ร่วมกับข้อมูลการเคลื่อนที่ของบุคคลจากแหล่งชุมชนไปยังจุดชุมนุม ในแต่ละชั่วโมง ที่ดึงจากข้อมูลที่เก็บผ่านโทรศัพท์มือถือ

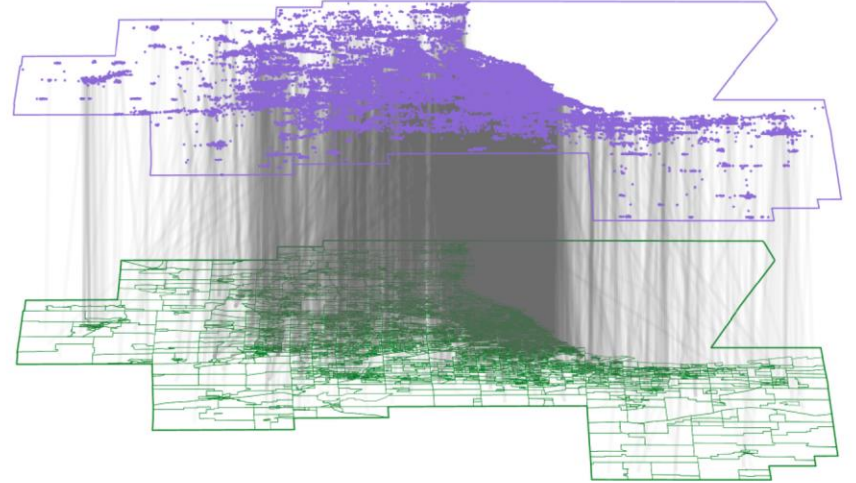
Epidemiological model



March 2, 2020 (Monday), 1pm

Points of interest (POIs)

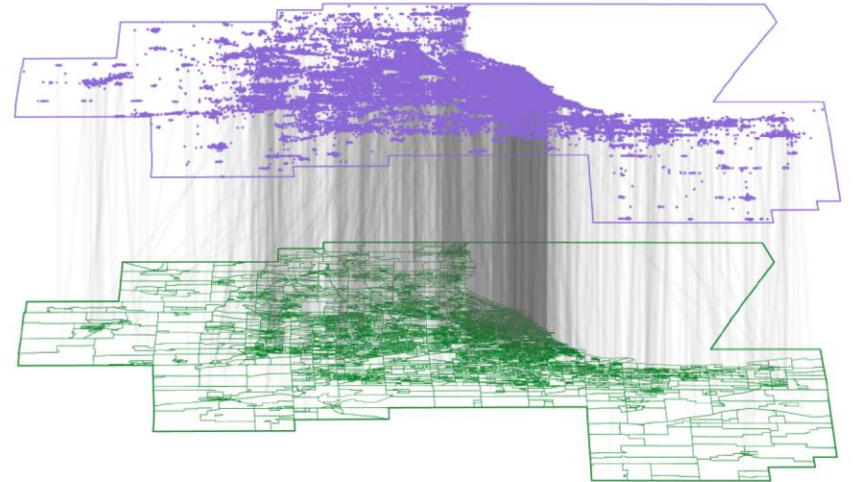
Census block groups (CBGs)



April 6, 2020 (Monday), 1pm

Points of interest (POIs)

Census block groups (CBGs)



Mobility Network in Chicago

