

## แบบจำลองคณิตศาสตร์สำหรับการระบาด

### 1. คำนำ

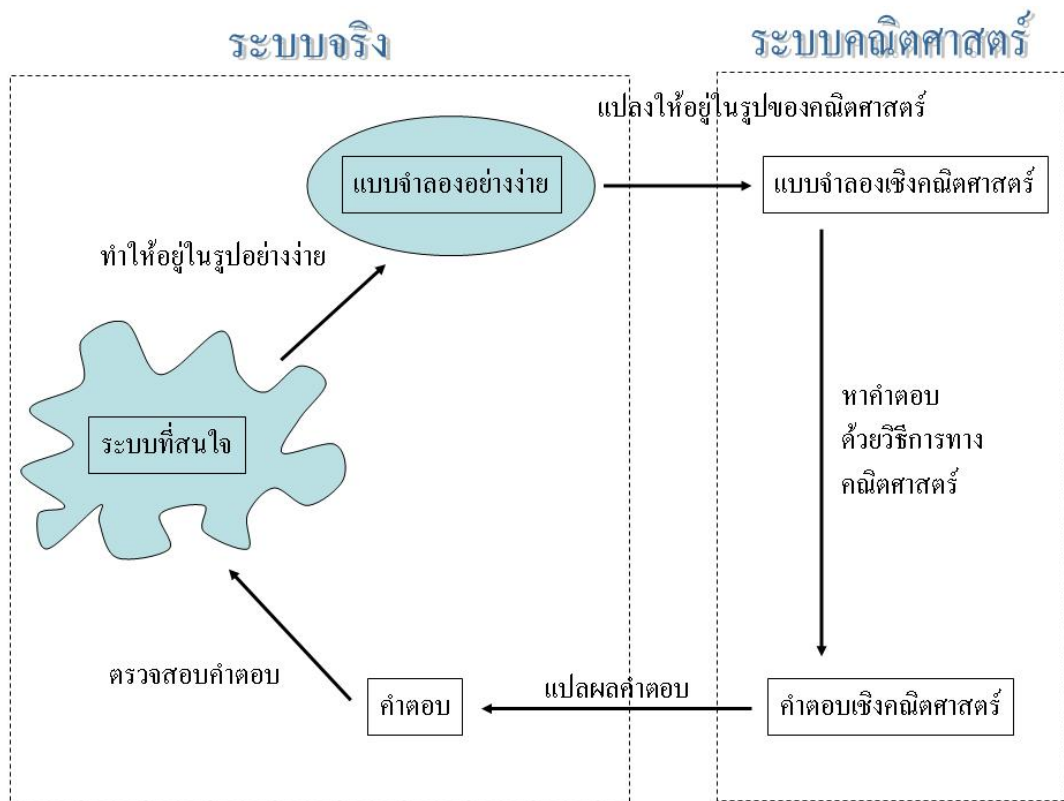
การศึกษาเกี่ยวกับโรคระบาดมีประวัติความเป็นมายาวนาน ซึ่งประเด็นสำคัญนอกจากจะเกี่ยวกับการรายงานลักษณะของการระบาด ความรุนแรงของโรค การศึกษาถึงคำอธิบายในการทำนาย การหามาตรการในการเฝ้าระวังหรือควบคุมโดยใช้แบบจำลองต่างๆ เช่น แบบจำลองของการแพร่กระจายของโรค แบบจำลองแสดงถึงสาเหตุของการระบาด เป็นต้น

ในบทความนี้จะขอเน้นที่โรคไข้หวัดใหญ่ที่เฝ้าระวังได้ระบาดเกือบทุกปีด้วยความรุนแรงที่แตกต่างกันออกไป ทั้งที่เป็นโรคอุบัติใหม่ (Emerging infectious diseases) และโรคอุบัติซ้ำ (Re-emerging diseases) โดยมีวัตถุประสงค์สำคัญที่จะแสดงให้เห็นถึงบทบาทและประโยชน์ของแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่จะมีส่วนช่วยสำคัญในการผ่อนคลายนโยบายการกักกันที่กีดกันเกิดขึ้นต่อชาวโลกได้ แบบจำลองพลวัตของประชากร (Population dynamics model) ทั้งของตัวเชื้อโรค ตัวพาหะนำโรค และผู้ติดโรค จะถูกเขียนอยู่ในรูปสมการทางคณิตศาสตร์ ที่จะสามารถสะท้อนหรือบรรยายความเป็นไปของการระบาดหรือการดำเนินไปของโรคได้ พลวัตของโรคที่สมจริงนั้น โดยทั่วไปจะขึ้นอยู่กับทั้งตัวแปรของเวลา และตำแหน่ง (Spatio-temporal dependences) จากนั้นเราจะพิจารณาถึงผลของการควบคุม (Control) หรือการกำจัดโรค (Eradication) ที่มีต่อการระบาดซึ่งผลการทำนายนี้อาจนำไปสู่การนำเสนอมาตรการต่อสู้กับการระบาดต่อไป

ตัวอย่างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับโรคระบาด เช่น แบบจำลองที่เสนอโดย Capasso และ Paveri-Fontana ในปี 1979 เพื่อศึกษาของการระบาดของโรคอหิวาตกโรค (Cholera epidemics) ซึ่งเกิดขึ้นในปี 1973 ในเมือง Bari ทางตอนใต้ของอิตาลี ต่อมาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในรูปของสมการเชิงอนุพันธ์แบบไม่เชิงเส้น (Nonlinear ordinary differential equation) ถูกใช้โดย Bernoulli ในปี 1760 เพื่อศึกษาถึงการระบาดของโรคไข้ทรพิษหรือฝีดาษ (Smallpox) แบบจำลองนี้ได้ใช้ข้อมูลการตายของเด็กประกอบคำอธิบายและคำทำนาย จึงอาจถือได้ว่าเป็นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ชิ้นแรกที่ได้มีส่วนสำคัญต่อมาตรการควบคุมโดยใช้วัคซีน (Vaccination control program) จนถึงปัจจุบันกลุ่มบุคคลที่ถือได้ว่ามีบทบาทและเป็นผู้บุกเบิกอย่างแท้จริงต่อการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อประโยชน์ต่อวงการระบาดวิทยาได้แก่ Anderson, May, Kermack, McKendrick เป็นต้น

## 2. แบบจำลองโรคระบาดอย่างง่าย (Simple epidemic models)

คำว่าอย่างง่ายคือเราจะสนใจถึงสถานการณ์ที่ค่อนข้างง่ายเมื่อเทียบกับสถานการณ์จริงที่ค่อนข้างซับซ้อน ซึ่งสามารถทำได้โดยการใส่ข้อสมมติต่างๆเข้าไป เช่น สมมติให้กลุ่มประชากรที่ศึกษามีจำนวนรวมคงที่ นั่นคือ มีอัตราการเปลี่ยนแปลง (เกิด ตาย อพยพเข้า อพยพออก) น้อยมากและตัดทิ้งได้ อาจกล่าวได้ว่า เหตุการณ์ดังกล่าวนี้เป็นโลกของแบบจำลอง (Model world) ซึ่งจำลองมาจากเหตุการณ์ของโลกแห่งความเป็นจริง (Model world) อย่างไรก็ตามโลกของแบบจำลองจะต้องมีความสมจริงในระดับหนึ่งเมื่อเทียบกับสถานการณ์จริง มิฉะนั้นแบบจำลองที่ได้จะไม่มีความหมายพอที่จะให้ข้อมูลใดๆได้เลย ข้อดีประการสำคัญของแบบจำลองอย่างง่ายนี้คือทำให้เราสามารถทำการดำเนินการทางคณิตศาสตร์หรือเทคนิคการคำนวณต่างๆมาใช้ในการวิเคราะห์ได้อย่างถูกต้องแม่นยำ (Exact) โดยไม่ต้องมีการประมาณค่า (Approximation) ใดๆ



## 2.1 แบบจำลอง SIR

สมมติว่าเราสนใจโรคระบาดของไข้หวัดใหญ่ ในกลุ่มประชากรที่มีจำนวนคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงตามเวลา ณ เวลาที่ ศูนย์  $t=0$  เริ่มมีการติดเชื้อขึ้น ในกลุ่มประชากรดังกล่าว จากนั้นเชื้อก็แพร่ออกไปภายในกลุ่มประชากร เพื่อบรรยายถึงการดำเนินไปของโรคไข้หวัดและการเปลี่ยนแปลงของประชากรตามเวลา เราจะแบ่งกลุ่มประชากรเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มเสี่ยงที่ยังไม่ติดเชื้อ (Susceptibles)
2. กลุ่มที่ได้รับเชื้อและติดเชื้อ (Infectives หรือ Infected class)
3. กลุ่มที่ได้รับเชื้อแต่พัฒนาภูมิคุ้มกัน (Immune) เองและไม่เป็นโรคหรือถูกรักษาให้หาย ซึ่งจะไม่เป็นกลุ่มเสี่ยงอีกต่อไป (Removed class)

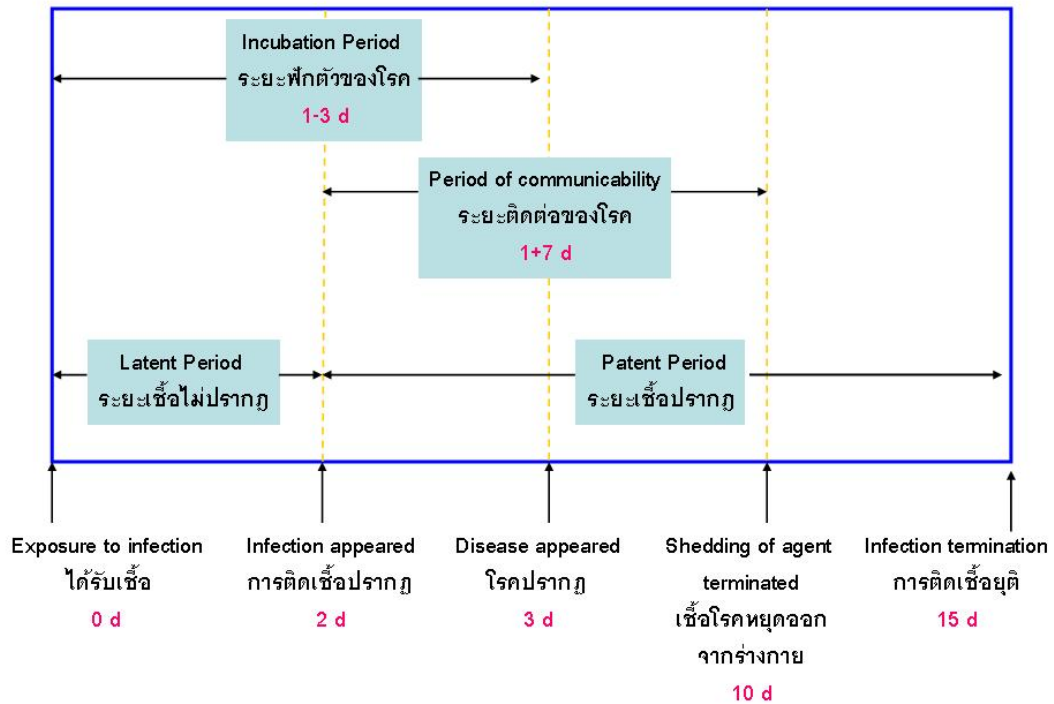
การดำเนินไปของการติดต่อแพร่กระจายจากคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่งแสดงด้วยแผนภาพดังนี้

$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

นี่เป็นที่มาของชื่อแบบจำลอง SIR

จากรายละเอียดเบื้องต้นของแบบจำลองที่ได้กล่าวมาจะสังเกตว่าข้อสมมติ (Assumptions) ที่ค่อนข้างจะต้องให้ความระมัดระวังเป็นอย่างมากคือ ระยะเวลาที่โรคใช้ในการฟักตัว หรือ (Incubation period) และ ระยะเวลาที่ใช้ในการส่งผ่านโรค (Transmission of the infection period)

## ระยะเวลาที่สำคัญของการติดเชื้อไวรัสใหญ่



ในการใช้เทคนิคทางคณิตศาสตร์เราจำเป็นต้องเปลี่ยนภาษาและตัวแปรทางระบาดวิทยาเป็นภาษาทางคณิตศาสตร์ นั่นคือให้

- $S(t)$  แทน จำนวนของประชากรกลุ่มเสี่ยง
- $I(t)$  แทน จำนวนของประชากรกลุ่มที่ติดเชื้อ
- $R(t)$  แทน จำนวนของประชากรกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกัน

ระบบของสมการเชิงอนุพันธ์ ODE (Ordinary differential equations) ที่ใช้แทนการเปลี่ยนแปลง จะต้องมีการมี 3 สมการ เนื่องจากมี 3 ตัวแปรที่ต้องแก้หาคำตอบ และเนื่องจากเป็นสมการที่บ่งถึงการเปลี่ยนแปลงตามเวลา เราสามารถเขียนในรูปประโยคสัญลักษณ์ได้ว่า

อัตราการเปลี่ยนแปลงของประชากรกลุ่ม  
 = พจน์ที่มีผลต่ออัตราการเพิ่มของประชากร - พจน์ที่มีผลต่ออัตราการลดของประชากร  
 (GAIN TERMS) - (LOST TERMS)

ในกรณีที่เราสงใจเราจะเขียนระบบสมการ ODE ได้ดังนี้

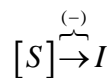
$$\frac{dS}{dt} = -rS(t)I(t) \quad (2-1)$$

$$\frac{dI}{dt} = rS(t)I(t) - \alpha I(t) \quad (2-2)$$

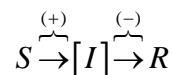
$$\frac{dR}{dt} = \alpha I(t) \quad (2-3)$$

สมการทั้ง 3 แปลความได้ดังนี้

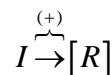
- 2-1 พจน์ทางขวา  $-rS(t)I(t)$  แสดงถึง การลดลงของประชากรกลุ่ม S(t) เนื่องจากติดโรคด้วยอัตรา  $r > 0$  ซึ่งให้เป็นค่าคงที่ในกรณีนี้ จะสังเกตได้ว่า ผลของการติดเชื้อขึ้นอยู่กับผลคูณของ S(t) และ I(t) ซึ่งแสดงถึงความบ่อยที่ผู้แพร่เชื้อและผู้รับเชื้อจะมาสัมผัสกัน (Contact) เนื่องจากกิจกรรมของตัวแปรตามรวมกันเป็น 2 (>1) จึงเป็นสมการไม่เชิงเส้นตามนิยาม เครื่องหมาย "-" ระบุถึงอัตราการลดของ S(t) ดังแผนภาพ



- 2.2 พจน์  $+rS(t)I(t)$  แสดงถึงการเพิ่มประชากรของ I(t) อันซึ่งเปลี่ยนมาจากกลุ่ม S(t) ในขณะที่  $-\alpha I(t)$  บอกถึงการลดลงของกลุ่มผู้ติดเชื้อ I(t) แล้วกลายเป็นประชากรกลุ่ม R(t) โดยเกิดขึ้นด้วยอัตรา  $\alpha > 0$



- 2.3 พจน์  $+\alpha I(t)$  คือจำนวนผู้มีภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนมาจากกลุ่ม I(I)



ข้อที่จะขอเน้นอีกอย่างคือ แบบจำลองดังกล่าวสมมติให้เวลาที่ใช้ในการฟักตัวของโรคมี่ค่าน้อยมากจนไม่ต้องคำนึงถึง นั่นคือเมื่อคนในกลุ่มเสี่ยงได้รับเชื้อและจะป่วยเป็นโรคให้เหตุการณ์เกิดขึ้นได้ทันทีโดยไม่ต้องรอถึง 2-3 วัน จนแสดงอาการ

แบบจำลองนี้ได้ถูกวิเคราะห์เป็นครั้งแรกโดย Kermack-McKendrick ในปี 1927 ซึ่งในที่นี้จะขอแสดงแนวการวิเคราะห์ให้ดูเพื่อเป็นแนวทาง ดังนี้

ประการแรกต้องตระหนักว่าค่าของตัวแปรตามทั้งสามที่เราสนใจจะต้องเป็นบวกเพราะเป็นจำนวนประชากร นั่นคือ  $S(t), I(t), R(t) > 0$

เนื่องจากจำนวนประชากรรวมมีค่าคงที่ไม่ขึ้นกับเวลานั้น คือ  $S(t) + I(t) + R(t) = N(t) = N$  ซึ่งเป็นค่าคงที่ เมื่อเราเอาสมการทั้งสามมาบวกกันคือ (2.1)+(2.2)+(2.3) จะได้

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = \frac{d(S(t) + I(t) + R(t))}{dt} = \frac{dN(t)}{dt} = 0 \quad (2.4)$$

เนื่องจากค่าอนุพันธ์ของตัวคงที่จะมีค่าเป็นศูนย์ และค่าจำนวนของประชากรแต่ละกลุ่มจะมีค่าเกิน  $N$  ไม่ได้

อาศัยหลักการทั่วไปของการแก้สมการเชิงอนุพันธ์เพื่อให้ได้คำตอบเฉพาะที่เป็นไปตามเงื่อนไขของสถานการณ์ที่สนใจ เราจำเป็นต้องระบุเงื่อนไขเริ่มต้น (Initial conditions) ซึ่งกำหนดเป็น

$$S(t=0) \equiv S_0 > 0 \quad \text{และ} \quad I(t=0) \equiv I_0 > 0 \quad \text{และ} \quad R(t=0) = R_0 = 0 \quad (2.5)$$

คำถามที่สำคัญที่สุดที่ถูกถามสำหรับแบบจำลองการระบาดคือ สำหรับค่าพารามิเตอร์  $r, \alpha, S_0$  และ  $I_0$  การติดต่อหรือแพร่กระจายของโรคที่เกิดขึ้นจะลามไปเป็นปรากฏการณ์ที่เรียกว่า การระบาด (Epidemics) คือมีปริมาณผู้ติดเชื้อมากขึ้นเรื่อยๆตามเวลา หรือจะมีผู้ติดเชื้อลดลงตามเวลาซึ่งอย่างหลังเป็นสถานการณ์ที่ไม่น่าเป็นห่วง ซึ่งรูปแบบการแพร่กระจายของโรคตามเวลาเป็นสิ่งที่เราคาดหวังจะได้คำตอบจากแบบจำลอง เพื่อที่จะวางแนวทางที่เป็นประโยชน์ในการวางมาตรการรับมือ

จากสมการ 2.2 เมื่อพิจารณาที่เวลาเริ่มต้น

$$\left[ \frac{dI}{dt} \right]_{t=0} = [rS(t)I(t) - \alpha I(t)] = I_0(rS_0 - \alpha) \quad (2.6)$$

จากการวิเคราะห์พบว่า

$$I_0(rS_0 - \alpha) \begin{cases} > 0 & \text{if } S_0 > \alpha/r \\ < 0 & \text{if } S_0 < \alpha/r \end{cases}$$

นั่นหมายความว่าที่เริ่มต้นหากการระบาดมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้น จำนวนกลุ่มเสี่ยงเริ่มต้นจะต้องมีปริมาณมากระดับหนึ่งคือ  $S_0 > \frac{\alpha}{r}$

เนื่องจากสมการที่ 2.1 บอกว่า  $\frac{dS}{dt} \leq 0$  ซึ่งหมายความว่าจำนวนประชากรในกลุ่มเสี่ยงจะลดลงเรื่อยๆจากปริมาณเริ่มต้น ซึ่งแน่นอนว่า  $S(t) \leq S_0$  ที่เวลาใดๆ ดังนั้นถ้าประชากรกลุ่มเสี่ยงตอนเริ่มต้นมีปริมาณน้อยเกินไป หรือ  $S_0 < \frac{\alpha}{r} \Leftrightarrow rS_0 - \alpha < 0$  จากสมการ 2.2 จะได้ว่า ณ เวลา  $t$  ใดๆ

$$\frac{dI}{dt} = I(t)(rS(t) - \alpha) \leq 0 \text{ ในทุกเวลา } t \geq 0 \quad (2.7)$$

จะสังเกตว่าเป็นผลจากที่  $S(t)$  จะน้อยกว่า  $S_0$  พจน์ที่อยู่ในวงเล็บจึงน้อยกว่าศูนย์ตลอดเวลา ความหมายก็คือ ปริมาณผู้ติดเชื้อจะน้อยลงเรื่อยๆจนเป็นศูนย์ในที่สุด หรือ  $I_0 > I(t) \rightarrow 0$  เมื่อ  $t \rightarrow \infty$  การติดเชื้อหรือแพร่กระจายสิ้นสุด ไม่มีการระบาดเกิดขึ้น GOOD!

ในทางตรงกันข้าม ถ้า  $S_0 > \frac{\alpha}{r}$  ดังนั้น  $\frac{dI}{dt} = I(t)(rS(t) - \alpha) > 0$  หมายความว่าปริมาณผู้ติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามเวลา ในที่สุดก็จะเกิดการระบาด EPIDEMICS ซึ่ง NO GOOD! คำว่าการระบาดอาจหมายถึง  $I(t) > 0$  สำหรับช่วงเวลา  $t > 0$  หนึ่งๆ

จากการวิเคราะห์ตั้งแต่ต้นเราจะพบว่าค่าอัตราส่วน  $\frac{\alpha}{r}$  เป็นค่าสำคัญในการกำหนดทิศทางการแพร่กระจายของโรคว่าจะทำให้เกิดการระบาดของโรคหรือไม่ อัตราส่วนดังกล่าวนี้ถูกเรียกว่า อัตราการเอาออกสัมพัทธ์ (Relative removal rate) ซึ่งส่วนกลับ  $\frac{r}{\alpha}$  จะเป็น อัตราการสัมผัส (Contact rate) ซึ่งอัตราการสัมผัสนี้เองเมื่อคูณด้วยจำนวนประชากรกลุ่มเสี่ยงตั้งต้นจะให้ค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญมากที่สุดเกี่ยวกับระบาดวิทยา คือ อัตราการแพร่กระจายพื้นฐาน (Basic reproduction rate) ซึ่งจะบอกถึงผู้ติดเชื้อหนึ่งคนสามารถทำให้เกิดผู้ติดเชื้อได้กี่คน ซึ่งแทนด้วยสัญลักษณ์  $R_0$  นั่นคือ

$$R_0 = \frac{r}{\alpha} S_0 \quad (2.8)$$

## ตัวอย่าง

ครั้งหนึ่งได้มีโรคไขหวัดระบาดในกรุงนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งมีประชากรขณะนั้นประมาณ 7,900,000 คน ไขหวัดดังกล่าวเรียกว่า ไขหวัดสายพันธุ์ฮ่องกง (Hong Kong flu) ตามแหล่งกำเนิดโรค ซึ่งเกิดในช่วงปลายทศวรรษที่ 1960 สถานการณ์ตอนนั้นน้อยคนที่จะมีภูมิคุ้มกันต่อไขหวัดสายพันธุ์ดังกล่าวเมื่อได้เริ่มมีการแพร่ระบาดนั้นหมายความว่าเกือบทุกคนจัดอยู่ในประชากรกลุ่มเสี่ยง  $S$  และผู้ติดเชื้อเริ่มต้นคือ 10 คน นั่นคือเรามีปัญหาที่มีเงื่อนไขเริ่มต้น คือ

$$S_0 = 7,900,00$$

$$I_0 = 10$$

$$R_0 = 0$$

เมื่อปรับค่าพารามิเตอร์เพื่อความสะดวกในการคำนวณ จะได้ค่า

$$S_0 = 1$$

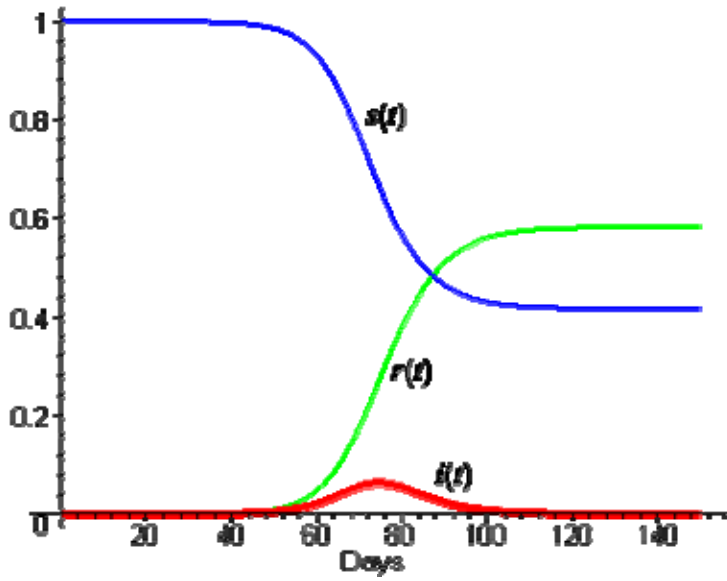
$$I_0 = 1.27 \times 10^{-6}$$

$$R_0 = 0$$

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาขณะนั้นพบว่า ช่วงเวลาเฉลี่ยของการติดเชื้อประมาณ 3 วันนั้นแปรว่า  $\alpha \approx \frac{1}{3}$  ถ้าเราเดาว่าในผู้ที่ติดเชื้อแต่ละคนจะสัมผัสกับผู้อื่นและสามารถทำให้ผู้อื่นติดเชื้อได้ในทุกๆ 2 วันนั้นแปรว่า  $r \approx \frac{1}{2}$

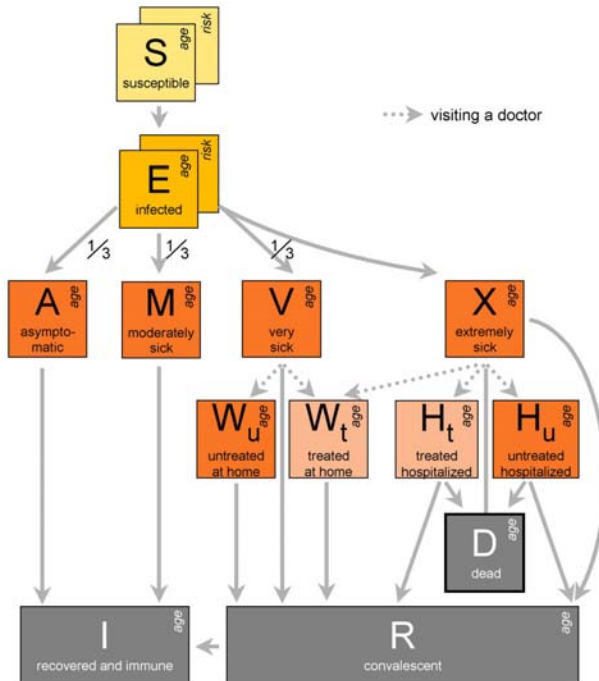
เมื่อเราหาคำตอบจะได้เป็นไปตามกราฟข้างล่าง





## 2.2 แบบจำลอง SEIR กับ การใช้ซอฟต์แวร์ InfluSim ในการทำนายโรค

ติดตามรายละเอียดต่อไป





---

### เอกสารอ้างอิง

1. <http://www.math.duke.edu/education/ccp/materials/diffcalc/sir/sir2.html>
2. J.D. Murray, Mathematical Biology. Springer-Verlag, 3rd ed. in 2 vols.:  
Mathematical Biology: I. An Introduction, 2002 ISBN 0-387-95223-3;  
Mathematical Biology: II. Spatial Models and Biomedical Applications, 2003  
ISBN 0-387-95228-4.
3. [http://www.uni-tuebingen.de/modeling/Mod\\_Pub\\_Software\\_InfluSim\\_en.html](http://www.uni-tuebingen.de/modeling/Mod_Pub_Software_InfluSim_en.html)

