

## H I V / A I D S 感染の Invasion Problem: Part II - Pair Formation and Variable Infectivity -

厚生省人口問題研究所 稲葉 寿

### 1 はじめに: H I V 感染の特性

エイズ(後天性免疫不全症候群:acquired immunodeficiency syndrome/AIDS)の世界的流行が今日の人類社会の直面する保健衛生上の最大の課題の一つであることは論をまたない。エイズの疫学的な原因はヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus/HIV)の感染である。WHOの推定によれば1993年初めにおいて世界のHIV感染者は1300万人、AIDS患者は250万人に達するとされている。

HIVは一度感染すると生涯感染しており、有効な治療がなされなければ高い確率でエイズに進展すると考えられる。この感染からエイズの発生に至るHIVの潜伏期間はこれまで知られている他の感染症に比べて極めて長期間であり、8年から10年におよぶ。しかもこの間、感染者の感染力(infectivity)は大きく変動すると考えられている。今までのところAIDSに対する有効な治療法は確立されておらず、一旦発症すれば極めて高い死亡率を示す。従ってその大規模な流行はウイルスの侵入を受けた人口集団(host population)の死亡率を上昇させ、その人口学的構造(成長率、年齢構造等)に影響を及ぼすことになる。

HIVウイルスの感染経路は、(a)同性間ないし異性間の性的交渉、(b)汚染された血液および血液製剤による暴露、(c)汚染された注射針・注射筒の共有、(d)汚染臓器および組織の移植、(e)経胎盤および出産時の母から子への感染、にほぼ限られると考えられているが、感染リスクは感染経路やリスク・グループの行動如何によって異なる。また国や地域によってもHIV感染のパターン、主なリスク要因は大きく異なっている。特に上記の感染経路のなかでも性的接触による感染および母から子への垂直感染はリスク集団の規模が最大であり、今後の我国を含む東アジア諸国におけるエイズ拡散過程において主要な位置を占めることとなると考えられる。その際、性的接触のパターンはhost populationの人口学的構造によって影響されるから、エイズの流行が拡大するにつれて、host populationの人口学的発展(demographic evolution)との間に強い相互作用が発生すると考えられる。この点もまた古典的な感染症流行のダイナミクスからエイズの力学をわかつポイントであると同時にその解析を困難にする大きな要因でもある。

本稿では異性間の性的接触によるHIVの水平感染過程を想定し、感受性人口集団に少数の感染者が発生した場合に感染拡大がおこるか否かの閾値条

件を求める問題 (invasion problem) を考察する<sup>1</sup>。

## 2 異性間のペア形成によるH I V感染モデル

ここでは異性間のペア形成によるH I V感染の力学について考える。以下では簡単のため、H I Vの侵入を受ける人口 (host population) の構造変数としては感染者の感染からの時間 (duration) およびペアの持続時間のみを考える。また感染した者 (infected) は直ちに感染力を持つ (infectious) であると仮定し、その状態を添字1で示す<sup>2</sup>。未感染の感受性個体 (susceptible) には添字0をつけて区別する。男女のペアについては、そのパートナーの感染状態によって4つのタイプを区別する。ただしDietz (1988) に従って、ペアは性的接触によってスタートすると考え、性的接触のないペアは考えない。タイプ  $(i, j)$ ,  $i, j = 0, 1$  は男性パートナーが感染状態  $i$ 、女性パートナーの状態が  $j$  であることを示すとしよう。 $W_{00}(t, \tau)$  は非感染者同士のペアの時刻  $t$ 、ペア持続時間  $\tau$  における密度とする。 $W_{10}(t, \tau; \zeta)$  ( $W_{01}(t, \tau; \zeta)$ ) は男性 (女性) H I V感染者と女性 (男性) 非感染者のペアの時刻  $t$ 、ペア持続時間  $\tau$  における密度とする。ただしここでペア形成時点において男性 (女性) 感染者の感染持続時間は  $\zeta$  であったとし、ペアを形成した際の最初の性的接触によっては感染がおこらなかったと仮定する。 $W_{11}(t, \tau; \zeta, 0)$  ( $W_{11}(t, \tau; 0, \eta)$ ) はペアとしてスタートしたときに感染が発生した感染者同士のペアの時刻  $t$ 、ペア持続時間  $\tau$  における密度とする。ただし  $\zeta$  ( $\eta$ ) はこのペアタイプへの移行発生時点における感染男性 (女性) パートナーの感染持続時間である。このタイプのペアは、タイプ  $(1, 0)$  ( $(0, 1)$ ) のペアにおいてペア内での感染が発生した場合と感染時間  $\zeta$  ( $\eta$ ) の男性 (女性) 感染単身者が女性 (男性) 未感染単身者とペアを形成し、その最初の性的接触で感染が発生した場合に生成される。 $W_{11}(t, \tau; \zeta, \eta)$  はペア形成時に既に感染していた男女 (ペア形成時の男性の感染時間が  $\zeta$ 、女性の感染時間が  $\eta$ ) のペアの時刻  $t$ 、ペア持続時間  $\tau$  における密度とする。

$S_0^m(t)$  ( $S_0^f(t)$ ) を未感染・感受性単身男性 (女性) の時刻  $t$  での密度、 $S_1^m(t, \tau)$  ( $S_1^f(t, \tau)$ ) は感染した単身男性 (女性) の時刻  $t$ 、持続時間  $\tau$  における密度とする。 $\Psi_{10}(t; \zeta)$  ( $\Psi_{01}(t; \eta)$ ) を感染持続時間  $\zeta$  ( $\eta$ ) の男性 (女性) 感染者と女性 (男性) 未感染者とのペアの時刻  $t$  における単位時間あたりの生成数、 $\Psi_{11}(t; \zeta, \eta)$  を感染持続時間  $\zeta$  の感染男性と感染持続時間  $\eta$  の女性感染者とのペアの時刻  $t$  における単位時間あたりの生成数とする。さらに  $\beta_{10}(\tau)$  ( $\beta_{01}(\tau)$ ) を持続時間  $\tau$  における男性から女性 (女性から男性) への一回の交

<sup>1</sup>年齢構造をもつ homosexual community に対する同様の問題が Inaba (1993) で考察されている。

<sup>2</sup>感染個体が感染力を得るまでの時間 (latent period) はH I Vの場合、数週間と考えられるが、感染から8年から10年におよぶA I D S関連症候群の発症に至る潜伏期間 (incubation period) に比べて非常に短期間であるから、ここでは無視しておく。

接あたりの感染確率とする。このとき単位時間あたりのパートナー間交接回数を  $n$  とすれば、感染力 (infectivity)<sup>3</sup> は  $n\beta_{10}(\tau)$  となる。 $\gamma(\tau)$  を感染者が感染時点から  $\tau$  時間後に A I D S へと進展する推移強度 (同時にペアは解消されると仮定する)、 $\sigma(\tau)$  をペアの持続時間  $\tau$  におけるペア解消確率、 $\mu_m$  ( $\mu_f$ ) を男性 (女性) 自然死亡率、 $\delta_m$  ( $\delta_f$ ) を男性 (女性) が性的活動を停止する確率とする。新生児の出生率を  $B^m(t)$  (男児)、 $B^f(t)$  (女児) とする。母から子への垂直感染は考慮にいけないから、これらの新生児は未感染・感受性個体であると仮定される。このとき異性間のペア形成による性的交渉を通じての H I V 感染拡大のダイナミクスは以下のシステムで記述される：

ペアに対する方程式系

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) W_{00}(t, \tau) = -(\sigma(\tau) + \mu_m + \mu_f)W_{00}(t, \tau), \quad (2.1)$$

$$W_{00}(t, 0) = \Psi_{00}(t), \quad (2.2)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) W_{10}(t, \tau; \zeta) \quad (2.3)$$

$$= -(n\beta_{10}(\tau + \zeta) + \sigma(\tau) + \mu_m + \mu_f + \gamma(\tau + \zeta))W_{10}(t, \tau; \zeta),$$

$$W_{10}(t, 0; \zeta) = (1 - \beta_{10}(\zeta))\Psi_{10}(t; \zeta), \quad (2.4)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) W_{01}(t, \tau; \zeta) \quad (2.5)$$

$$= -(n\beta_{01}(\tau + \zeta) + \sigma(\tau) + \mu_m + \mu_f + \gamma(\tau + \zeta))W_{01}(t, \tau; \zeta),$$

$$W_{01}(t, 0; \eta) = (1 - \beta_{01}(\eta))\Psi_{01}(t; \eta), \quad (2.6)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) W_{11}(t, \tau; \zeta, 0) \quad (2.7)$$

$$= -(\sigma(\tau) + \mu_m + \mu_f + \gamma(\tau + \zeta) + \gamma(\tau))W_{11}(t, \tau; \zeta, 0),$$

$$W_{11}(t, 0; \zeta, 0) = n\beta_{10}(\zeta) \int_0^\zeta W_{10}(t, \tau; \zeta - \tau) d\tau + \beta_{10}(\zeta)\Psi_{10}(t; \zeta), \quad (2.8)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) W_{11}(t, \tau; 0, \eta) \quad (2.9)$$

$$= -(\sigma(\tau) + \mu_m + \mu_f + \gamma(\tau + \eta) + \gamma(\tau))W_{11}(t, \tau; 0, \eta),$$

$$W_{11}(t, 0; 0, \eta) = n\beta_{01}(\eta) \int_0^\eta W_{01}(t, \tau; \eta - \tau) d\tau + \beta_{01}(\eta)\Psi_{01}(t; \eta), \quad (2.10)$$

<sup>3</sup>単位時間あたりの感染確率を指す。感染が起こらない確率は  $(1 - \beta(\tau))^n$  であるから、 $1 - (1 - \beta(\tau))^n \approx n\beta(\tau)$  が infectivity となる。

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) W_{11}(t, \tau; \zeta, \eta) \quad (2.11)$$

$$= -(\sigma(\tau) + \mu_m + \mu_f + \gamma(\tau + \zeta) + \gamma(\tau + \eta))W_{11}(t, \tau; \zeta, \eta),$$

$$W_{11}(t, 0; \zeta, \eta) = \Psi_{11}(t; \zeta, \eta), \quad (2.12)$$

シングルに対する方程式系

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) S_1^m(t, \tau) = -(\mu_m + \delta_m + \gamma(\tau))S_1^m(t, \tau) - \Psi_{10}(t; \tau) \quad (2.13)$$

$$- \int_0^\infty \Psi_{11}(t; \tau, \eta) d\eta + \int_0^\tau (\sigma(s) + \mu_f) W_{10}(t, s; \tau - s) ds$$

$$+ \int_0^\tau (\sigma(s) + \mu_f + \gamma(s)) W_{11}(t, s; \tau - s, 0) ds$$

$$+ \int_0^\infty (\sigma(\tau) + \mu_f + \gamma(\eta + \tau)) W_{11}(t, \tau; 0, \eta) d\eta$$

$$+ \int_0^\infty d\eta \int_0^\tau (\sigma(s) + \mu_f + \gamma(s + \eta)) W_{11}(t, s; \tau - s, \eta) ds.$$

$$S_1^m(t, 0) = 0, \quad (2.14)$$

$$\frac{d}{dt} S_0^m(t) = B^m(t) - (\mu_m + \delta_m) S_0^m(t) - \Psi_{00}(t) \quad (2.15)$$

$$- \int_0^\infty \Psi_{01}(t; \eta) d\eta + \int_0^\infty (\sigma(\tau) + \mu_f) W_{00}(t, \tau) d\tau$$

$$+ \int_0^\infty d\tau \int_0^\infty (\sigma(\tau) + \mu_f + \gamma(\tau + \eta)) W_{01}(t, \tau; \eta) d\eta.$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) S_1^f(t, \tau) = -(\mu_f + \delta_f + \gamma(\tau))S_1^f(t, \tau) - \Psi_{01}(t; \tau) \quad (2.16)$$

$$- \int_0^\infty \Psi_{11}(t; \zeta, \tau) d\zeta + \int_0^\tau (\sigma(s) + \mu_m) W_{01}(t, s; \tau - s) ds$$

$$+ \int_0^\tau (\sigma(s) + \mu_m + \gamma(s)) W_{11}(t, s; 0, \tau - s) ds$$

$$+ \int_0^\infty (\sigma(\tau) + \mu_m + \gamma(\zeta + \tau)) W_{11}(t, \tau; \zeta, 0) d\eta$$

$$+ \int_0^\infty d\zeta \int_0^\tau (\sigma(s) + \mu_m + \gamma(s + \zeta)) W_{11}(t, s; \zeta, \tau - s) ds.$$

$$S_1^f(t, 0) = 0, \quad (2.17)$$

$$\frac{d}{dt} S_0^f(t) = B^f(t) - (\mu_f + \delta_f) S_0^f(t) - \Psi_{00}(t) \quad (2.18)$$

$$- \int_0^\infty \Psi_{10}(t; \zeta) d\zeta + \int_0^\infty (\sigma(\tau) + \mu_m) W_{00}(t, \tau) d\tau$$

$$+ \int_0^\infty d\tau \int_0^\infty (\sigma(\tau) + \mu_m + \gamma(\tau + \zeta)) W_{10}(t, \tau; \zeta) d\zeta.$$

### 3 HIV侵入の条件

#### 3.1 線形化方程式

以下では  $B_m(t) = \text{const.}$ ,  $B_f(t) = \text{const.}$  として HIV 侵入以前に人口は人口学的な定常状態にあったと仮定しよう。HIV が感受性人口に侵入した初期においては感染人口は全人口サイズに比べて微小であるから、(2.1)-(2.12) の境界条件としては以下のように disease-free steady state 近傍において線形化されたものを考えれば良い。すなわち

$$\Psi_{00}(t) = \Psi(S_0^m, S_0^f), \quad (3.1)$$

$$\Psi_{10}(t; \zeta) = \rho_m S_1^m(t; \zeta), \quad (3.2)$$

$$\Psi_{01}(t; \eta) = \rho_f S_1^f(t; \eta), \quad (3.3)$$

$$\Psi_{11}(t; \zeta, \eta) = 0, \quad (3.4)$$

ここで  $S_0^m$ ,  $S_0^f$  は定常人口のサイズであり、 $\Psi$  は何らかの結婚関数 (mating rule) である。また  $\rho_m$  ( $\rho_f$ ) は感染男性 (女性) が流行初期において感受性の女性 (男性) とペアを形成する確率である。ペア生成率  $\Psi_{ij}$  を具体的に与えれば自明な定常状態の近傍で  $\rho_m$ ,  $\rho_f$  は計算される。このときシステム (2.1)-(2.18) は線形方程式になり、ペアに関する方程式を特性線に沿って積分し、シングルに対する方程式に投入することによってシングルに対する遅れ時間を持つ微分・積分方程式へ変換することができる。しかしその複雑さのため解析は容易ではない。そこで以下の仮定のもとで方程式系を単純化しよう

**仮定 3.1**  $\gamma(\tau) = \gamma$ ,  $\sigma(\tau) = \sigma$

いま  $p_1(t, \tau)$  ( $q_1(t, \tau)$ ) を時刻  $t$  において感染時間が  $\tau$  で感染女性 (男性) をパートナーとしてもつ感染男性 (女性) の密度関数、 $p_2(t, \tau)$  ( $q_2(t, \tau)$ ) を時刻  $t$  において感染時間が  $\tau$  のシングル感染男性 (女性) の密度関数、 $p_3(t, \tau)$  ( $q_3(t, \tau)$ ) を時刻  $t$  において感染時間が  $\tau$  で未感染・感受性女性 (男性) をパートナーとしてもつ感染男性 (女性) の密度関数とする。したがって以下が成り立つ。

$$p_1(t, \tau) = \int_0^\tau W_{11}(t, s; \tau - s, 0) ds + \int_0^\infty W_{11}(t, \tau; 0, \eta) d\eta. \quad (3.5)$$

$$p_2(t, \tau) = S_1^m(t, \tau), \quad (3.6)$$

$$p_3(t, \tau) = \int_0^\tau W_{10}(t, s; \tau - s) ds, \quad (3.7)$$

$$q_1(t, \tau) = \int_0^\tau W_{11}(t, s; 0, \tau - s) ds + \int_0^\infty W_{11}(t, \tau; \zeta, 0) d\zeta. \quad (3.8)$$

$$q_2(t, \tau) = S_1^f(t, \tau), \quad (3.9)$$

$$q_3(t, \tau) = \int_0^\tau W_{01}(t, s; \tau - s) ds, \quad (3.10)$$

ここで  $W_{11}(t, \tau; \zeta, \eta)$  の関与する項は二次の微小量であるから無視されている。これより  $p_j, q_j, j = 1, 2, 3$  に対する方程式が得られる：

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) p_1(t, \tau) = \quad (3.11)$$

$$-(2\gamma + \sigma + \mu_m + \mu_f)p_1(t, \tau) + \beta_{10}(\tau)\rho_m p_2(t, \tau) + n\beta_{10}(\tau)p_3(t, \tau),$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) p_2(t, \tau) \quad (3.12)$$

$$= (\sigma + \mu_f + \gamma)p_1(t, \tau) - (\mu_m + \delta_m + \gamma + \rho_m)p_2(t, \tau) + (\sigma + \mu_f)p_3(t, \tau),$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) p_3(t, \tau) \quad (3.13)$$

$$= (1 - \beta_{10}(\tau))\rho_m p_2(t, \tau) - (n\beta_{10}(\tau) + \gamma + \sigma + \mu_m + \mu_f)p_3(t, \tau),$$

$$p_1(t, 0) = \int_0^\infty \beta_{01}(\tau)[\rho_f q_2(t, \tau) + nq_3(t, \tau)] d\tau, \quad (3.14)$$

$$p_2(t, 0) = p_3(t, 0) = 0. \quad (3.15)$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) q_1(t, \tau) = \quad (3.16)$$

$$-(2\gamma + \sigma + \mu_m + \mu_f)q_1(t, \tau) + \beta_{01}(\tau)\rho_f q_2(t, \tau) + n\beta_{01}(\tau)q_3(t, \tau),$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) q_2(t, \tau) \quad (3.17)$$

$$= (\sigma + \mu_m + \gamma)q_1(t, \tau) - (\mu_f + \delta_f + \gamma + \rho_f)q_2(t, \tau) + (\sigma + \mu_m)q_3(t, \tau),$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) q_3(t, \tau) \quad (3.18)$$

$$= (1 - \beta_{01}(\tau))\rho_f q_2(t, \tau) - (n\beta_{01}(\tau) + \gamma + \sigma + \mu_m + \mu_f)q_3(t, \tau),$$

$$q_1(t, 0) = \int_0^\infty \beta_{10}(\tau)[\rho_m p_2(t, \tau) + n p_3(t, \tau)] d\tau, \quad (3.19)$$

$$q_2(t, 0) = q_3(t, 0) = 0. \quad (3.20)$$

線形化方程式 (3.11)-(3.20) の挙動を調べる。簡単のためベクトル記号を導入する。

$$u(t, \tau) = \begin{pmatrix} p_1(t, \tau) \\ p_2(t, \tau) \\ p_3(t, \tau) \\ q_1(t, \tau) \\ q_2(t, \tau) \\ q_3(t, \tau) \end{pmatrix}, \quad (3.21)$$

A, B, C, D は以下のような  $3 \times 3$  行列とする :

$$A(\tau) = \quad (3.22)$$

$$\begin{pmatrix} -2\gamma - \sigma - \mu_m - \mu_f & \beta_{10}(\tau)\rho_m & n\beta_{10}(\tau) \\ \sigma + \gamma + \mu_f & -\gamma - \rho_m - \mu_m - \delta_m & \sigma + \mu_f \\ 0 & (1 - \beta_{10}(\tau))\rho_m & -n\beta_{10}(\tau) - \gamma - \sigma - \mu_m - \mu_f \end{pmatrix},$$

$$B(\tau) = \begin{pmatrix} 0 & \rho_f\beta_{01}(\tau) & n\beta_{01}(\tau) \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.23)$$

$$C(\tau) = \quad (3.24)$$

$$\begin{pmatrix} -2\gamma - \sigma - \mu_m - \mu_f & \beta_{01}(\tau)\rho_f & n\beta_{01}(\tau) \\ \sigma + \gamma + \mu_m & -\gamma - \rho_f - \mu_f - \delta_f & \sigma + \mu_m \\ 0 & (1 - \beta_{01}(\tau))\rho_f & -n\beta_{01}(\tau) - \gamma - \sigma - \mu_m - \mu_f \end{pmatrix}$$

$$D(\tau) = \begin{pmatrix} 0 & \rho_m\beta_{10}(\tau) & n\beta_{10}(\tau) \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.25)$$

さらに  $6 \times 6$  行列  $Q(\tau)$ ,  $M(\tau)$  を

$$Q(\tau) = \begin{pmatrix} A(\tau) & 0 \\ 0 & C(\tau) \end{pmatrix}, \quad M(\tau) = \begin{pmatrix} 0 & B(\tau) \\ D(\tau) & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.26)$$

と定義すればシステム (3.11)-(3.20) は以下のように書ける。

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) u(t, \tau) = Q(\tau)u(t, \tau), \quad (3.27)$$

$$u(t, 0) = \int_0^\infty M(\tau)u(t, \tau)d\tau, \quad (3.28)$$

システム (3.27)-(3.28) は多次元人口学における基本方程式であるベクトル型の McKendrick-von Foerster 方程式に他ならない。  $6 \times 6$  行列  $L(\tau)$  を行列微分方程式

$$\frac{d}{d\tau}L(\tau) = Q(\tau)L(\tau), \quad L(0) = I, \quad (3.29)$$

の解とすれば、 $L(\tau)$  は以下の形をしている：

$$L(\tau) = \begin{pmatrix} L_p(\tau) & 0 \\ 0 & L_q(\tau) \end{pmatrix}, \quad (3.30)$$

ここで  $I$  は単位行列であり、 $L_p(\tau)$ 、 $L_q(\tau)$  は以下の行列方程式の解となる  $3 \times 3$  行列である：

$$\frac{d}{d\tau} L_p(\tau) = A(\tau)L_p(\tau), \quad L_p(0) = I, \quad (3.31)$$

$$\frac{d}{d\tau} L_q(\tau) = C(\tau)L_q(\tau), \quad L_q(0) = I, \quad (3.32)$$

このとき  $L_p(\tau)$  ( $L_q(\tau)$ ) の  $(i, j)$ -要素  $\ell_{ij}^p(\tau)$  ( $\ell_{ij}^q(\tau)$ ) は第  $j$  ( $j = 1, 2, 3$ ) 状態にいた男性 (女性) 感染者が  $\tau$  時間後に  $i$  状態へ推移している確率 (生残率) である。 $L(\tau)$  によって  $u(t, \tau)$  は以下のように表される：

$$u(t, \tau) = L(\tau)u(t - \tau, 0). \quad (3.33)$$

$B(t) := u(t, 0)$  とおけば以下の再生方程式を得る。

$$B(t) = \int_0^\infty M(\tau)L(\tau)B(t - \tau)d\tau. \quad (3.34)$$

多次元安定人口理論から (3.34) で示される人口の基本再生産比  $R_0$  は純再生産行列

$$T_0 := \int_0^\infty M(\tau)L(\tau)d\tau, \quad (3.35)$$

のスペクトル半径  $r_\sigma(T_0)$  によって与えられることがわかる (Inaba 1987, 1988)。この場合さらに具体的に  $R_0$  は計算されて、以下が示される。

**命題 3.2** 仮定 3.1 のもとで HIV の初期流行の基本再生産数  $R_0$  は以下で与えられる：

$$R_0 := \sqrt{R_m R_f}, \quad (3.36)$$

ここで  $R_m$  ( $R_f$ ) は男性 (女性) 感染者が女性 (男性) 感染者を生産する場合の基本再生産比であり、以下で与えられる。

$$R_m := \int_0^\infty \beta_{10}(\tau)[\rho_m \ell_{21}^p(\tau) + n \ell_{31}^p(\tau)]d\tau, \quad (3.37)$$

$$R_f := \int_0^\infty \beta_{01}(\tau)[\rho_f \ell_{21}^q(\tau) + n \ell_{31}^q(\tau)]d\tau. \quad (3.38)$$



### 3.2 Symmetric case

ここでは、男女差を無視した場合を考察する。したがって以下の仮定をする：

仮定 3.3 パラメータに男女差がない。すなわち

$$\beta_{01}(\tau) = \beta_{10}(\tau), \quad \rho_m = \rho_f, \quad \mu_m = \mu_f, \quad \delta_m = \delta_f. \quad (3.39)$$

従って以下ではパラメータの男女の別を指示する添字は省略する。初期感染人口分布を  $i(t, \tau) = p(t, \tau) + q(t, \tau)$  とおけば以下を得る。

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) i(t, \tau) = A(\tau) i(t, \tau), \quad (3.40)$$

$$i(t, 0) = \int_0^\infty B(\tau) i(t, \tau) d\tau. \quad (3.41)$$

ただし

$$A(\tau) = \quad (3.42)$$

$$\begin{pmatrix} -2\gamma - \sigma - 2\mu & \beta(\tau)\rho & n\beta(\tau) \\ \sigma + \gamma + \mu & -\gamma - \rho - \mu - \delta & \sigma + \mu \\ 0 & (1 - \beta(\tau))\rho & -n\beta(\tau) - \gamma - \sigma - 2\mu \end{pmatrix}.$$

$$B(\tau) = \begin{pmatrix} 0 & \rho\beta(\tau) & n\beta(\tau) \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.43)$$

である。このときとくに境界条件 (3.41) から

$$i_1(t, 0) = \int_0^\infty \rho\beta(\tau) i_2(t, \tau) d\tau + \int_0^\infty n\beta(\tau) i_3(t, \tau) d\tau. \quad (3.44)$$

従って以下の再生方程式を得る：

$$i_1(t, 0) = \int_0^\infty [\rho\beta(\tau)l_{21}(\tau) + n\beta(\tau)l_{31}(\tau)] i_1(t - \tau, 0) d\tau. \quad (3.45)$$

ただしここで  $l_{ij}(\tau)$  は (男女共通の) 生残率である。従って以下を得る。

命題 3.4 *Symmetric case* における基本再生産数は以下で与えられる：

$$R_0 = \int_0^\infty \beta(\tau) [\rho l_{21}(\tau) + n l_{31}(\tau)] d\tau. \quad (3.46)$$

### 3.3 感染コホートの生残率と $R_0$

このモデルにおいてはHIVの感染はパートナーからの感染に限られるから、感染者の感染時点における状態は1である。この感染コホートの生残率  $l_{j1}$ ,  $j = 1, 2, 3$  は以下の常微分方程式系の解として与えられる。

$$\frac{d}{d\tau} l(\tau) = A(\tau)l(\tau), \quad (3.47)$$

$$l(0) = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (3.48)$$

ここで  $l(\tau)$  は以下で与えられる。

$$l(\tau) = \begin{pmatrix} l_{11}(\tau) \\ l_{21}(\tau) \\ l_{31}(\tau) \end{pmatrix}. \quad (3.49)$$

すなわち  $l_{j1}(\tau)$  は個体が既感染パートナーから感染した時点から  $\tau$  時間後に  $j$  状態に生存する確率である。一般にシステム (3.47)-(3.48) の解析的な解を得ることはできないが、特別な場合にはこれを得ることができる。この点を以下で考察しよう。

まず感染期間における性的活動の中断がないと仮定しよう。  $\delta = 0$  とすればシステム (3.47)-(3.48) が一つの積分をもつことがわかる。

$$l_{11}(\tau) + l_{21}(\tau) + l_{31}(\tau) = e^{-(\mu+\gamma)\tau}, \quad (3.50)$$

すなわち感染人口のコホートは自然死亡とAIDS発症によって指数関数的に減少していく。次に感染者のAIDSへ進展による脱落がないと仮定する。

#### 仮定 3.5

$$\gamma = 0. \quad (3.51)$$

この仮定は非現実的ではあるがHIVが侵入したごく初期において、いまだ第一次感染者のAIDSへの進展が少ない場合には近似的にあてはまると考えられよう。仮定 3.5のもとでは (3.47)-(3.48) に対して以下の二つの積分が存在する。

$$l_{11}(\tau) + l_{21}(\tau) + l_{31}(\tau) = e^{-\mu\tau}, \quad (3.52)$$

$$l_{11}(\tau) + l_{31}(\tau) = e^{-(\sigma+\rho+2\mu)\tau} + \rho \int_0^\tau e^{-(\sigma+\rho+2\mu)(\tau-s)} e^{-\mu s} ds. \quad (3.53)$$

これより解析的な解が以下のように求めることができる。

$$l_{21}(\tau) = \frac{\sigma + \mu}{\sigma + \rho + \mu} e^{-\mu\tau} (1 - e^{-(\sigma+\rho+\mu)\tau}), \quad (3.54)$$

$$\ell_{31}(\tau) = \frac{\rho(\sigma + \mu)}{\sigma + \rho + \mu} \int_0^\tau e^{-\int_s^\tau (n\beta(\zeta) + \sigma + 2\mu)d\zeta} \times (1 - \beta(s))(e^{-\mu s} - e^{-(\sigma + \rho + 2\mu)s}) ds. \quad (3.55)$$

このとき直ちに以下を得る。

**命題 3.6** 仮定 3.5 のもとで初期 HIV 流行の基本再生産比  $R_0$  は以下で与えられる：

$$R_0 = R_1 + R_2, \quad (3.56)$$

ここで

$$R_1 := \frac{\rho(\sigma + \mu)}{\sigma + \rho + \mu} \int_0^\infty n\beta(\tau) \int_0^\tau e^{-\int_s^\tau (n\beta(\zeta) + \sigma + 2\mu)d\zeta} \times (1 - \beta(s))(e^{-\mu s} - e^{-(\sigma + \rho + 2\mu)s}) ds d\tau \quad (3.57)$$

$$R_2 := \frac{\rho(\sigma + \mu)}{\sigma + \rho + \mu} \int_0^\infty \beta(\tau) e^{-\mu\tau} (1 - e^{-(\sigma + \rho + \mu)\tau}) d\tau. \quad (3.58)$$

さらに感染期間における自然死亡率は小さいと考えられるから、これを無視して  $\mu = 0$  とおけば、

$$R_0 = \frac{\sigma\rho}{\sigma + \rho} \int_0^\infty n\beta(\tau) \int_0^\tau e^{-\int_s^\tau (n\beta(\zeta) + \sigma)d\zeta} \times (1 - \beta(s))(1 - e^{-(\sigma + \rho)s}) ds d\tau + \frac{\sigma\rho}{\sigma + \rho} \int_0^\infty \beta(\tau) (1 - e^{-(\sigma + \rho)\tau}) d\tau. \quad (3.59)$$

(3.59) において

$$C := \frac{\sigma\rho}{\sigma + \rho}, \quad (3.60)$$

とおけば、 $C$  はペアを形成している時間（持続時間）とシングルでいる時間の和の逆数であり、単位時間あたりの平均パートナー数を表す。 $C$  へのペア形成確率とペア解消確率の寄与は対称的であり、 $\sigma$  と  $\rho$  の単調増大関数である。

今  $\sigma$ 、 $\rho$  を増大させてみると、

$$\lim_{\sigma \rightarrow \infty} R_0 = \rho \int_0^\infty \beta(\tau) d\tau, \quad (3.61)$$

$$\lim_{\rho \rightarrow \infty} R_0 = \sigma \int_0^\infty n\beta(\tau) \int_0^\tau e^{-\int_s^\tau (n\beta(\zeta) + \sigma)d\zeta} (1 - \beta(s)) ds d\tau + \sigma \int_0^\infty \beta(\tau) d\tau. \quad (3.62)$$

ペア解消確率が増大 ( $\sigma \rightarrow \infty$ ) すれば、ペア内で感染がおこる時間的余裕がなくなるため、 $R_1$  は減少し、ペア形成と感染が同時に発生する場合の再生産比  $R_2$  のみが残る。このときペアの持続時間は零になり、持続的なペア形成がない、ランダムな接触によって感染拡大がおこることになる。そしてこのとき  $\lim_{\sigma \rightarrow \infty} C = \rho$  であるから  $R_0$  は以下で与えられる。

$$R_0 = C \int_0^{\infty} \beta(\tau) d\tau = [\text{平均パートナー数}] \times [\text{total infectivity}], \quad (3.63)$$

このとき AIDS 発症までの潜伏期間の平均を  $t_0$  とし、その間の平均感染力を  $\bar{\beta}$  とすれば

$$\bar{\beta} := \frac{1}{t_0} \int_0^{t_0} \beta(\tau) d\tau, \quad (3.64)$$

であり、以下を得る。

$$R_0 \approx C \bar{\beta} t_0 = [\text{平均パートナー数}] \times [\text{平均感染力}] \times [\text{平均潜伏期間}]. \quad (3.65)$$

あきらかに持続的ペア形成が存在しない場合、 $R_0$  は感染力  $\beta$  の単調増大関数である。

一方、ペア形成確率のみが増大する場合 ( $\rho \rightarrow \infty$ ) はペア形成後の感染とペア形成時点での感染の双方の可能性があり、単身でいる持続時間が零となるから、途切れることなくペアを形成していることになる。このとき単位時間あたりの平均パートナー数は  $\lim_{\rho \rightarrow \infty} C = \sigma$  となる。また  $R_0$  は必ずしも  $\beta$  の単調関数ではない。

### 3.4 パラメータ変化に対する $R_0$ の応答

ペア生成率  $\Psi_{ij}$  の与え方として以下の2ケースを考える：

$$\text{Case 1: } \Psi(f, g) = \theta \frac{fg}{f+g}, \quad \text{Case 2: } \Psi(f, g) = \theta \frac{fg}{N}, \quad (3.66)$$

ここで  $f, g$  は男性および女性の single populations,  $N$  は全人口、 $\theta$  は結婚力 (nuptiality) のパラメータを示す。このときペア形成確率  $\rho$  は  $\theta$  および  $\sigma$  の関数として計算される。 $R_0$  の計算式としては (3.59) を用いる。

まず  $\theta$  の影響を見るために、 $\beta = 0.02, n = 50, \sigma = 1$  として結婚力  $\theta$  の関数としての  $R_0$  を計算する。このときペア形成確率  $\rho$  は  $\theta$  の単調増大関数であり、図1に示されるように  $R_0$  も単調増大となる。無論、ペアと単身者の競合のない Case 1 の場合の方が  $R_0$  はより大きくなる。

ペアが持続的かどうかは  $\sigma$  によってきまるが、 $R_0$  は  $\sigma$  の単調関数ではないから  $\sigma \rightarrow \infty$  (no persistent union) において (3.59) で与えられる  $R_0$  が最大となるとは限らない。実際、constant infectivity ( $\beta = 0.02, n = 50, \theta = 1$ ) を仮定した場合、図2のように  $\sigma$  の変化に対する  $R_0$  の応答は一つのピークをもつ曲線になる。従って  $R_0$  を最大とするような有限の  $\sigma$  が存在し、それ以降  $\sigma$  が増大するにしたがってむしろ  $R_0$  は減少してゆく。すなわちペア形成確率が一定であれば  $R_0$  を最大化するようなペアの最適寿命が存在すると考えられる。

次に感染力  $\beta$  の影響を考えよう。先に述べたようにもし持続的なペアが存在しなければ  $R_0$  は  $\beta$  の増大関数である。しかし (3.59) に見られるように一般

には必ずしも  $R_0$  は  $\beta$  に単調に依存していない。ところが  $\beta$  を  $\beta(\tau) = \beta$ ,  $0 \leq \tau \leq t_0$ ,  $\beta(\tau) = 0$ ,  $\tau > t_0$  と仮定して  $\beta$  を 0 から 1 まで変化させると  $R_0$  は単調増大し、その間  $R_1$  と  $R_2$  の  $R_0$  への寄与の大小は逆転する (図 3 :  $\rho = 0.25$ ,  $n = 50$ ,  $\sigma = 2$ )。すなわち感染確率が小さい場合はペア内感染が大きな役割を果たし、感染確率が大きければランダムな接触による感染の比重が高まる。

HIV/AIDS 感染過程の大きな特徴の一つは潜伏期間において感染時間によって感染力が変化することである。一般に感染初期および (AIDS へ進展する直前の) 末期において感染性は高く、その中間期において低いと考えられている。この感染力パターンは constant infectivity に比べて  $R_0$  を大きくするのか小さくするのかを考えよう。このために以下のような仮想的な感染力パターン (variable infectivity) を考える。

$$\beta(\tau) = \begin{cases} \frac{k}{4} & (0 \leq \tau \leq 1) \\ \frac{k}{16} & (1 < \tau < 9) \\ \frac{k}{4} & (9 \leq \tau \leq 10) \end{cases} \quad (3.67)$$

ここで  $k$  は total infectivity であり、潜伏期間を 10 年間とすれば constant infectivity の仮定のもとでの感染力  $\beta$  との間に  $10\beta = k$  という関係が成り立つ。上記の仮定のもとで (3.59) で示される  $R_0$  を計算すると図 4 に見るように total infectivity が同じであれば  $R_0$  は variable infectivity の場合の方が小さくなるのがわかる。(3.63) によれば持続的ペア形成がなければこのような差が生ずる可能性はないから、variable infectivity はペアが持続的であることを通じて  $R_0$  を押し下げていることになる。この結果は幾人かの著者等によって異なった仮定のもとで確認されているが<sup>4</sup>、 $R_0$  を HIV の適応性 (fitness) の尺度として考えると、感染力がこのようなパターンをとる理由はこうした計算結果からは理解しがたい。しかし現実においては、上記のような計算とは異なって、 $\beta(\tau)$  と  $\gamma(\tau)$  はともに HIV の血中濃度に比例すると考えられるから、 $\beta$  と  $\gamma$  は独立にあたえられることはないであろう。すなわち感染力を高めるとホストの個体を短命化してしまうという意味で、 $\beta$  と  $\gamma$  は  $R_0$  の最大化に関してトレードオフの関係にある。こうした場合、凹型の感染力パターンは  $R_0$  を最大化するようなパターンとして理解される可能性がある (Sasaki and Iwasa 1991)。またより一般的に言えば HIV の AIDS への発症過程は個体の免疫系との相互作用の結果であろうから、HIV の側からのみこの現象を理解することは限界があるかもしれない。

<sup>4</sup>Heesterbeek (1991), Hadeler (1992) 等参照。

Figure 1

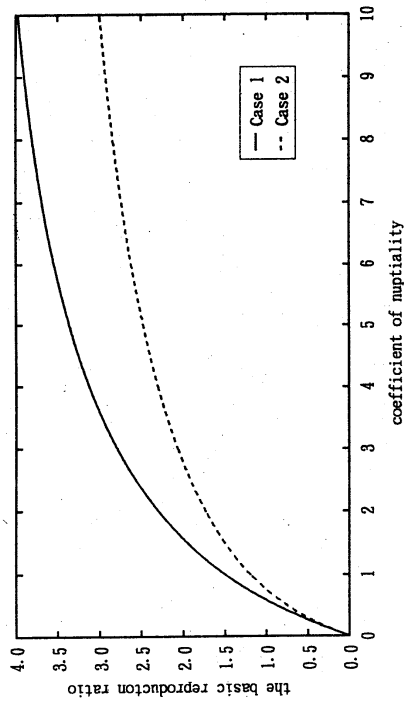


Figure 2

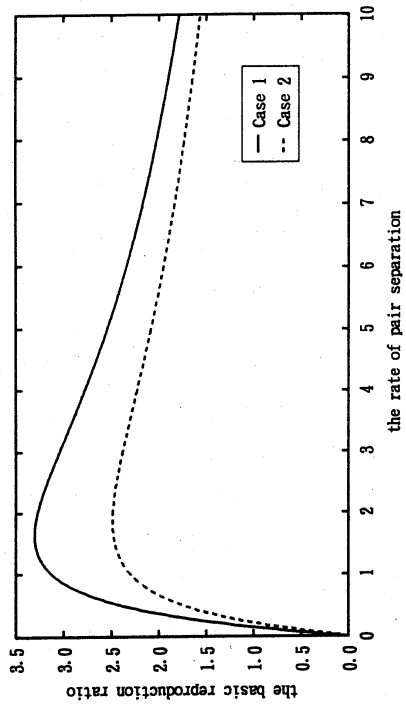


Figure 3

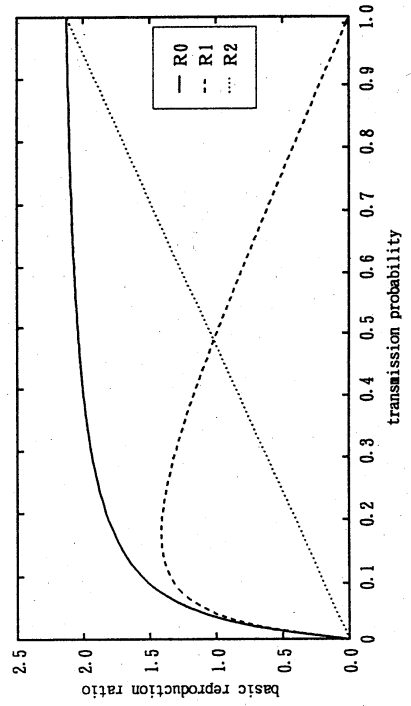
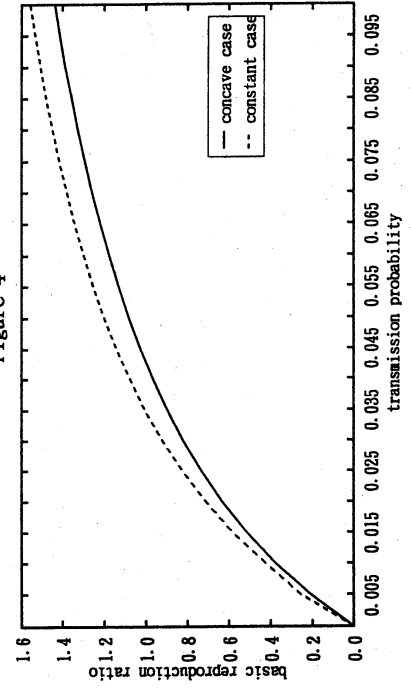


Figure 4



## 4 おわりに

本稿では男女のペア形成を通じてのHIV拡散過程をモデル化して、そうした状況下でHIVの侵入がおこる閾値条件が $R_0$ によって表されることを示した。ここではパラメータの分散は考慮しなかったが、現実には行動学的パラメータの個体差は極めて大きいであろうから、そうした点をふまえてモデルを改良することも考えられよう。

古典的な伝染病モデルでは条件 $R_0 > 1$ は病気の侵入条件であるばかりでなく、ウイルスと人口が長期的に共存する非自明な定常状態 (endemic steady state) が安定的に存在する条件でもあることが多い<sup>5</sup>。我々のペア形成モデルにおいてもそうした事態が予想されるが、これを確認することは、極めて困難であろうが重要な今後の課題であろう。

## 参考文献

- [1] C. Castillo-Chavez, Review of recent models of HIV/AIDS transmission. In: Levin, S. A., Hallam, T. G., Gross, L. J. (eds.) *Applied Mathematical Ecology*, pp. 253-262. Berlin: Springer-Verlag 1989
- [2] C. Castillo-Chavez and S. Busenberg, On the solution of the two-sex mixing problem. In: Busenberg, S., Martelli, M. (eds.) *Differential Equations Models in Biology, Epidemiology and Ecology*, Lect. Notes in Biomath. 92, pp. 80-98. Berlin: Springer-Verlag 1991
- [3] C. Castillo-Chavez, S. Busenberg and K. Gerow, Pair formation in structured populations. In: Goldstein, J. A., Kappel, F., Schappacher, W. (eds.) *Differential Equations with Applications in Biology, Physics, and Engineering*, Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics 133, pp. 47-65. New York: Marcel Dekker 1991
- [4] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and J. A. J. Metz, On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J. Math. Biol.* 28(4): 365-382 (1990)
- [5] O. Diekmann, K. Dietz and J. A. P. Heesterbeek, The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases: I. Theoretical considerations. *Math. Biosci.* 107: 325-339 (1991)
- [6] K. Dietz, On the transmission dynamics of HIV. *Math. Biosci.* 90: 397-414 (1988)

---

<sup>5</sup>Inaba (1990)

- [7] K. Dietz, The dynamics of spread of HIV infection in the heterosexual population. In: J. C. Jager and E. J. Ruitenberg (eds.) *Statistical and Mathematical Modelling of AIDS*, pp. 77-105. Oxford: Oxford University Press 1988
- [8] K. Dietz and K. P. Hadeler, Epidemiological models for sexually transmitted diseases. *J. Math. Biol.* 26: 1-25 (1988)
- [9] K. Dietz, J. A. P. Heesterbeek, and D. W. Tudor, The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases Part II. Effects of variable HIV infectivity. *Math. Biosci.* 117: 35-47 (1993)
- [10] A. G. Fredrickson, A mathematical theory of age structure in sexual populations: random mating and monogamous marriage models. *Math. Biosci.* 10: 117-143 (1971)
- [11] K. P. Hadeler, Structured population models for HIV infection - Pair formation and non-constant infectivity. In: N. P. Jewell, K. Dietz and V. T. Farewell (eds.) *AIDS Epidemiology: Methodological Issues*, pp. 156-173. Boston: Birkäuser 1992
- [12] J. A. P. Heesterbeek,  $R_0$ . Ph. D. Thesis, University of Leiden 1992
- [13] H. Inaba, Mathematical foundations of multidimensional stable population theory I: Classical theory. *J. Popul. Problems* 184: 52-75 (1987) [in Japanese with English summary]
- [14] H. Inaba, A semigroup approach to the strong ergodic theorem of the multistate stable population process. *Math. Popul. Studies* 1(1): 49-77 (1988)
- [15] H. Inaba, Threshold and stability results for an age-structured epidemic model. *J. Math. Biol.* 28(4): 411-434 (1990)
- [16] H. Inaba, The invasion problem for the HIV infection in a homosexual community. In: M. Mimura (ed.) *Mathematical Topics in Biology*, pp. 32-44. Research Institute for Mathematical Analysis, Kyoto University 1993
- [17] H. Inaba, *An Age-Structured Two-Sex Model for Human Population Reproduction by First Marriage*. Working Paper Series, No. 15, Tokyo: Institute of Population Problems 1993



- [18] H. Knolle, Age preference in sexual choice and the basic reproduction number of HIV/AIDS. *Biomet. J.* 32: 243-256 (1990)
- [19] A. Sasaki and Y. Iwasa, Optimal growth schedule of pathogens within a host: switching between lytic and latent cycles, *Theor. Popu. Biol.* 39: 201-239 (1991)
- [20] H. R. Thieme and C. Castillo-Chavez, On the variable infectivity in the dynamics of the human immunodeficiency virus epidemic. In: C. Castillo-Chavez (ed.), *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*, Lect. Notes in Biomath. 83, pp. 157-176. Berlin: Springer-Verlag 1989
- [21] R. Waldstätter, Pair formation in sexually-transmitted diseases. In: C. Castillo-Chavez (ed.), *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*, Lect. Notes in Biomath. 83, pp. 260-274. Berlin: Springer-Verlag 1989

**The Invasion Problem for the HIV Infection: Part II**  
**- Pair Formation and Variable Infectivity -**

**Hisashi INABA**

**Institute of Population Problems**

**2-2, 1-Chome, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo**

**Abstract**

In this paper we first formulate a dynamical model for HIV/AIDS epidemic spread by pair formation in heterosexual populations. Host populations are structured by duration since infection and duration of pair. Next, based on the pair formation model, we investigate the *invasion problem* of the HIV epidemic. To this aim, we formulate the linearized equation around the disease-free steady state and calculate the basic reproduction ratio  $R_0$  under some conditions of simplification. Finally we discuss effects of persistence of pairs and variable infectivity on  $R_0$ .