

# 時間遅れのある感染症数理モデル

岡山大学環境理工学部 梶原 毅

岡山大学大学院自然科学研究科 井内琢磨

## 1 序

体内の細胞, 病原体, 免疫の相互作用はそれらを変数として考えた常微分方程式モデルによって研究されてきた. 病気が直るかどう, また長期にわたって病気が継続するか, また病気が継続する場合に病状が周期的変動を示すかなどを考えると, モデルの平衡点の安定性の考察が重要である.

Nowak-Bangam [5] は, 病原体, 細胞, 免疫に関する単純なモデルを提示し, ウイルス量と免疫の強さなどについての考察を行ったが, そのモデルの内部平衡点の安定性についてはあまり述べていない. 内部平衡点については, その後 Liu [3] が数式処理ソフトウェアを用いて, 第一象限に存在する限り常に漸近安定であることを示した. 引き続いて, Murase-Sasaki-Kajiwara [4], Kajiwara-Sasaki [1] がこのモデルおよびその種々の変形について, 内部平衡点の安定性について詳細な研究を行った. 時間遅れを含む常微分方程式の安定性に関する理論は, Kuang [2] においてまとめられている. 近年, 体内における細胞と病原体のダイナミクスにおいても時間遅れを採り入れた研究が始まっている. Nelson-Perelson [6] は Nowak-Bhangam 型モデルに細胞内の遅れを採り入れたモデルについて, 内部平衡点の安定性も含めて研究した.

本稿では, これらの研究を踏まえた上で, Nowak-Bhangam [5] のモデルに種々の時間遅れを採り入れたときの, 内部平衡点の安定性に及ぼす効果について考察する. 免疫反応の時間遅れについて 2 通りのモデルを考え, どちらのモデルでも内部平衡点の不安定化は起こり得るが, パラメータの範囲に違いができることを示す. また, 細胞内の遅れ, すなわち病原体が細胞に侵入してから感染力を有する状態になるまでの時間遅れを取り込んだモデルについては, 不安定化は起こりにくいことを報告する.

## 2 遅れのないモデル

Nowak-Bhangam [5] においては, 細胞と病原体の数理モデル, およびそれに免疫を加えたモデルを提示している. ここで考えるのは後者の方である.  $T$  を未感染細胞,  $T^*$  を感染細胞,  $V$  を病原体のそれぞれ個体数を表す変数,  $M$  で, 免疫, 特に細胞免

疫の強さを表す変数とする.

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - kTV \\ \frac{dT^*}{dt} &= kTV - \delta y \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta T^* - cV \\ \frac{dM}{dt} &= (\gamma T^* - a)M\end{aligned}$$

ここで, パラメータ  $s, d_T, k, \delta, N, c, \gamma, a$ , は正の定数であり, それぞれ生物学的な意味を持っている. このモデルの特徴は, 未感染細胞が一定の割合で生産されていることで, この仮定はあとのモデルでも受け継がれる. このモデルを N-B モデルと呼ぶ. このモデルの平衡点は次のようになる.

- 感染と免疫がともに存在しない平衡点.

$$X_1 = (\hat{T}_1, \hat{T}_1^*, \hat{V}_1, \hat{M}_1) = (s/d_T, 0, 0, 0)$$

- 感染が存在して免疫が存在しない平衡点.

$$X_2 = (\hat{T}_2, \hat{T}_2^*, \hat{V}_2, \hat{M}_2)$$

$$\hat{T}_2 = \frac{\delta}{k}, \quad \hat{T}_2^* = \frac{s}{\delta} - \frac{d_T c}{N\delta k}, \quad \hat{V}_2 = \frac{sN}{c} - \frac{d_T}{k}, \quad \hat{M}_2 = 0$$

- 感染も免疫も存在している平衡点

$$X_3 = (\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}, \bar{M}), \text{ where}$$

$$\bar{T}^* = \frac{a}{\gamma}, \quad \bar{V} = \frac{N\delta}{c}, \quad \bar{T} = \frac{s}{d_T + k\bar{V}}, \quad \bar{M} = \frac{\bar{T}\bar{V}}{\bar{T}^*} - \delta$$

成分に 0 を含む平衡点を境界平衡点, 成分が全て正の平衡点を内部平衡点という. 境界平衡点については, 次のように存在条件と局所安定性条件は容易に調べることができる.

- $sNk < d_T c$  のとき  $X_1$  は漸近安定であり,  $X_2, X_3$  は第一象限に現れない.
- $d_T c < sNk$ , のときには  $X_1$  は不安定になる. さらに,  $sNk < d_T c + akN\delta/\gamma$  もなりたつときは,  $X_2$  が漸近安定であり,  $X_3$  は第一象限に現れない.

$X_3$  は,  $sNk > d_T c + akN\delta/\gamma$  のときに第一象限に現れる. 内部平衡点の安定性の解析は一般に複雑であるが, このモデルについては, 次の結果が知られている.

- (Liu [3]) このモデルの内部平衡点  $X_3$  は, 第一象限に存在すれば必ず漸近安定である.

Liu はこの結果を数式処理ソフト Maple を用いて得た。また, Murase-Sasaki-Kajiwara [4] においては, 体液性免疫を取り込んだモデルについて同様の結果を得ている。Kajiwara-Sasaki [1] は双方のモデルの結果を式変形のみによって証明した。

このモデルに対してどのような効果を採用入れると内部平衡点は不安定化し得るだろうか。これらの問題については, 次の結果が知られている。

- (Murase-Sasaki-Kajiwara [4]) マラリアなどで知られている, 健康な細胞が免疫によって直接破壊される効果をモデルに取り込むと, 細胞免疫, 体液性免疫のいずれのモデルにおいても, パラメータのかなり広い範囲において内部平衡点が不安定化する。
- (Murase-Sasaki-Kajiwara [4]) 体液性免疫のモデルにおいて, 病原体が細胞に吸収される効果を取り込むと, あるパラメータの領域において内部平衡点の不安定化が発生する。
- 未感染細胞がロジスティック増殖することをモデルに取り込むと, 内部平衡点は不安定化し得る。ただし, 一定供給の項はかなり強力に内部平衡点を安定化する。

### 3 遅れを考えたモデル

前章で提示した細胞免疫に関するモデルにおいて, 種々の時間遅れを取り込んだときに内部平衡点の不安定化が生じ得るかどうかを考える。なお, ここでは, Kuang [2] で紹介されている特性方程式に関する一般的な技法を用いる。ただし, 変数が 4 以上になった場合, 内部平衡点の安定性を論じることは, 一般には容易ではない。なお, 変数, パラメータの記号は前章と同じである。

#### 3.1 免疫の遅れを取り込んだモデル (モデル I)

病原体が侵入, あるいは侵入後に増殖すると免疫細胞, 特にヘルパー T 細胞がこれを認識してその後抗体が産生されることになるが, これには時間遅れが生じることになる。最初に, 次のモデルを考える。

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - kTV \\ \frac{dT^*}{dt} &= kTV - \delta T^* - MT \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta T^* - cV \\ \frac{dM}{dt} &= \gamma T^*(t - \tau)M(t - \tau) - aM\end{aligned}$$

ここで、正の定数  $\tau$  は離散的な時間遅れを表す。平衡点は、N-B モデルと同じで、 $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  である。ここでは、 $X_3$  の安定性が  $\tau$  の増加にともなってどのように変化するかのみに考える。

$X_3$  における特性方程式は、 $\lambda$  を変数にとって次のようになる。

$$\begin{aligned} & \lambda^4 + \{c + l + u + a(1 - e^{-\lambda\tau})\}\lambda^3 + \{cu + lu + he^{-\lambda\tau} + (1 - e^{-\lambda\tau})ac + (1 - e^{-\lambda\tau})al \\ & + (1 - e^{-\lambda\tau})cu\}\lambda^2 + \{(ch + uh)e^{-\lambda\tau} + clp(1 - e^{-\lambda\tau})acu(1 - e^{-\lambda\tau})alu\}\lambda \\ & + cuhe^{-\lambda\tau} + apcl(1 - e^{-\lambda\tau}) = 0, \end{aligned}$$

ただし、 $u = d_T + k\bar{V}$ ,  $p = k\bar{V}$ ,  $l = \delta + \bar{M}$ ,  $h = \bar{M}\gamma\hat{T}^*$  である。次に、 $\nu$  を正の実数として、 $\lambda = i\nu$  と代入すると、次のようになる。

$$\begin{aligned} & \nu^4 + a\nu^3 \sin \nu\tau - (ac + al + au + cu + lu)\nu^2 - (h - ac - al - au)\nu^2 \cos \nu\tau \\ & + (ch + hu - acu - alu)\nu \sin \nu\tau + aclp + (chu - aclp) \cos \nu\tau \\ & + i[-(a + c + l + u)\nu^3 + (h - ac - al - au)\nu^2 \sin \nu\tau \\ & + (acu + clp + alu)\nu + (ch + hu - acu - alu)\nu \cos \nu\tau - (chu - aclp) \sin \nu\tau] = 0 \end{aligned}$$

ただし、 $u = d_T + k\bar{V}$ ,  $p = k\bar{V}$ ,  $l = \delta + \bar{M}$ ,  $h = \bar{M}\gamma\hat{T}^*$  である。これより、 $\nu$  に関する次の 8 次方程式が導かれる。

$$F(\nu) = \nu^8 + A\nu^6 + B\nu^4 + C\nu^2 + D = 0.$$

ただし、

$$\begin{aligned} A &= c^2 + u^2 + l^2 + 2cl, \\ B &= c^2u^2 + l^2u^2 - h^2 + 2ahl + 2clu^2 - 2clp(u + l + c), \\ C &= 2ahl(u^2 - cp) - c^2h^2 - h^2u^2 + c^2l^2p^2, \\ D &= 2ac^2hlp - c^2h^2u^2, \end{aligned}$$

である。そのとき、次のことが言える。

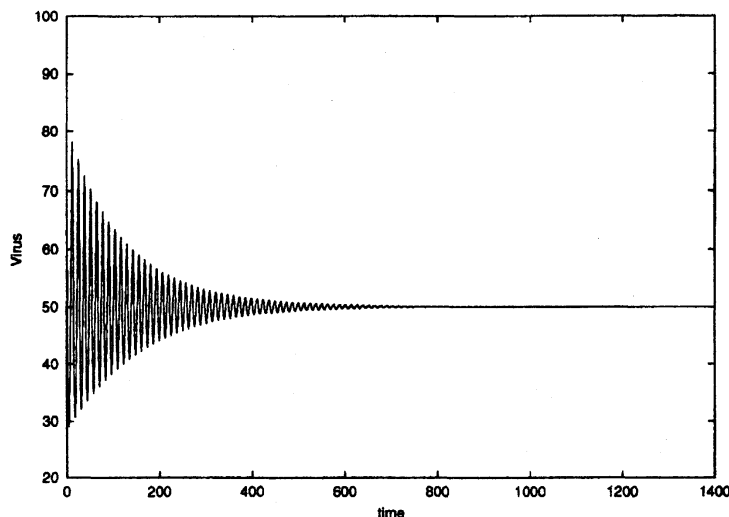
- あるパラメータ領域、例えば  $\hat{T}^*$  が十分小さいとき、 $D$  は負になりえる。
- そのとき、 $F(\nu) = 0$  は正の解を持ち得る。
- したがって、そのような場合、ある  $\tau > 0$  に対して  $X_3$  は不安定化し得る。

以下数値計算において、Perelson-Kirschner-de Bore [7] の中のパラメータを用いる。

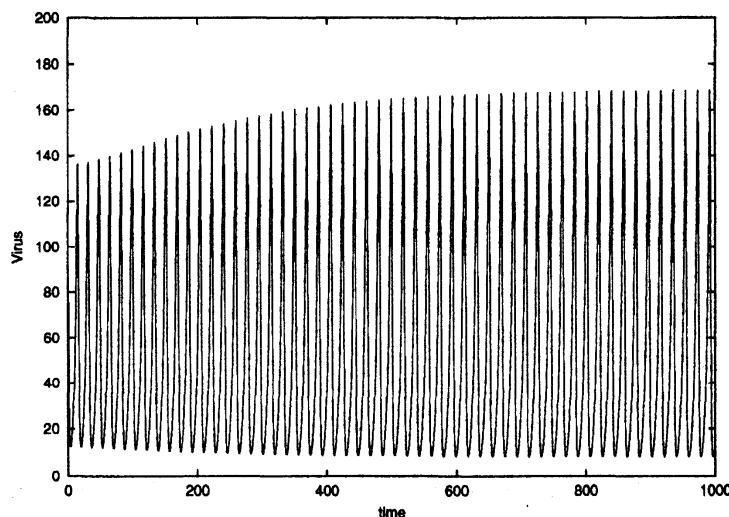
$$\begin{aligned} s &= 10.0\text{day}^{-1} & p &= 0.03\text{day}^{-1} \\ d_T &= 0.02\text{day}^{-1} \\ \delta &= 0.24\text{day}^{-1} & c &= 2.4\text{day}^{-1} \\ k &= 2.4 \times 10^{-5}\text{mm}^3\text{day}^{-1} & N &= 500 \end{aligned}$$

である。ただし、パラメータの意味は若干異なっている。さらに、 $T^* = 1.0$  ( $a = 1.0$ ,  $\gamma = 1.0$ ) とおく。このとき、 $F(\nu) = 0$  はただひとつの正の解  $\nu \approx 0.4965$  をもつ。そのとき、 $\tau \approx 0.07986$  のところで安定性の交替がおき、 $X_3$  は不安定になっている。

$\tau = 0.01$  のときは、



であり、 $X_3$  は漸近安定である。一方、 $\tau = 1.0$  のときは、



となり、 $X_3$  が不安定になって極限閉軌道が生じていることが見て取れる。

### 3.2 免疫の遅れを取り込んだモデル (モデル II)

前のモデルでは、パラメータの範囲によって、安定性の交替が生じる場合と生じない場合があった。そこで、同じく免疫反応の遅れを考えたモデルだが次のような少し違

うモデルを考える.

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - kTV \\ \frac{dT^*}{dt} &= kTV - \delta T^* - MT \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta T^* - cV \\ \frac{dM}{dt} &= (\gamma T^*(t - \tau) - a)M,\end{aligned}$$

ここで,  $\tau \geq 0$  は離散的な遅れを表す. モデル I との違いは,  $\frac{dM}{dt}$  の式の右辺の  $M$  に遅れを入れていないことである. モデル I と同様に次を得る.

$$F(\nu) = \nu^8 + A\nu^6 + B\nu^4 + C\nu^2 + D = 0.$$

ただし,

$$\begin{aligned}A &= c^2 + u^2 + l^2 + 2cl, \\ B &= 2clu^2 - 2clp(c + u + l) + c^2u^2 + l^2u^2 - h^2, \\ C &= p^2c^2l^2 - u^2h^2 - c^2h^2 \\ D &= -c^2u^2h^2,\end{aligned}$$

であり,  $u, p, l, h$  は前のモデルと同じである. このとき, 次のことがわかる.

- $F(\nu) = 0$  は, いつでも正の解をもつ.
- 特別なパラメータを除外すれば, いつでも安定性の変化が起こることが結論される.

モデリングを変えることによって,  $F(\nu) = 0$  が常に正の解を持つようにできた. モデル I と同様に方程式の数値計算を行うことにより,  $\tau$  が 0 から増加していくときに安定性の交替が起こっていることを確認することができる.

### 3.3 細胞内の遅れを考えたモデル (モデル III)

病原体と細胞の相互作用においては, もう一つの別の時間遅れがある. すなわち, 病原体が未感染細胞に侵入してから細胞が感染力を有する (infectious) 状態になるまでの時間遅れである.

最初に, 病原体と細胞のみのモデルを考える. 次にあげるのは, Neumann-Perelson [6] によるものである.

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - kTV \\ \frac{dT^*}{dt} &= kT(t - \tau)V(t - \tau) - \delta y \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta T^* - cV\end{aligned}$$

これについては、内部平衡点の安定性の交替は起こらないことがわかっている ([6]). これに対して細胞性免疫が追加されたモデルを考えると、N-B モデルに遅れを追加したモデルになっている。

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - kTV \\ \frac{dT^*}{dt} &= kT(t-\tau)V(t-\tau) - \delta T^* - MT \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta T^* - cV \\ \frac{dM}{dt} &= (\gamma T^* - a)M,\end{aligned}$$

ただし、パラメータ等はすべて前のモデルと同じである。

同様に解析するとこのモデルでの  $\nu$  に関する方程式は次のようになる。

$$F(\nu) = \nu^8 + A\nu^6 + B\nu^4 + C\nu^2 + D = 0,$$

ただし、

$$\begin{aligned}A &= c^2 + u^2 + l^2 - 2h, \\ B &= h^2 + c^2 u^2 + u^2 l^2 - 2h(c^2 + u^2), \\ C &= c^2 h^2 + h^2 u^2 - 2c^2 h u^2 + 2pc^2 u^2 l^2 - p^2 c^2 l^2, \\ D &= c^2 h^2 u^2,\end{aligned}$$

であり、 $u, p, l, h$  は前のモデルと同じである。このモデルでは、常に  $D > 0$  となる。このモデルでは数学的な結果は得られていない。

- $F(\nu) = 0$  が正の解をもつようなパラメータは、みつけることができなかった。

## 4 結論

本稿の結果は、まとめると、次のようになる。

- 免疫反応の時間遅れを考えたモデル (モデル I) においては、あるパラメータの値に対して、時間遅れパラメータを大きくしていくと安定性の交替が起こる。
- 免疫反応の時間遅れを考えたもう一つのモデル (モデル II) においては、例外的なパラメータを除いてほとんど全ての場合に安定性の交替が起こることが示される。
- 細胞内の遅れを考えたモデル (モデル III) においては、数値計算した全てのパラメータで、安定性の交替は起こらなかった。

- モデル I, モデル II に対して現実的と思われるパラメータを設定して数値計算を行い, 期待どおりの結果が見られることを確認した.

遅れ時間をもったフィードバックが安定な状態を不安定化し得ることはさまざまな分野で知られている. モデル I とモデル II を比較すると, モデル I の方が過去の情報が多く取り込まれているが, それにもかかわらずモデル II の方が不安定化が起こりやすくなっているのは不思議なことである.

なお, 細胞内の遅れを考慮したモデル III においては, 本来未感染細胞の死亡率によって

$$\frac{dT^*}{dt} = ke^{-d\tau}T(t-\tau)V(t-\tau) - \delta y$$

とすべきであり, 本モデルでは係数  $e^{-d\tau}$  を無視している. この効果を入れると違った結論が得られるかもしれない. また, 病原体によって細胞が破壊されるまでの時間遅れを取り込んだモデルも興味深い.

## References

- [1] Kajiwara T. and Sasaki T. *A note on the stability analysis of pathogen-immune interaction dynamics* Disc. and Cont. Dyn. Sys. to appear
- [2] Kuang Y. *Delay differential equations with applications in population dynamics*, Academic Press, 1993
- [3] Liu W.M. *Nonlinear oscillation in models of immune responses to persistent viruses*, Theor. Popul. Biol., 52(1997), 224-230
- [4] Murase A., Sasaki T. and Kajiwara T. *Stability Analysis of Pathogen-Immune Interaction Dynamics*, preprint, 2003
- [5] Nowak M.A. and Bhangam C.R.M. *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, Science, 272(1996), 74-79
- [6] Nelson P.W. and Perelson A.S. *Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection*, Math. Biosci. 179(2002)
- [7] Perelson A.S., Kirschner D.E. and de Bore R. *Dynamics of HIV infection of CD4<sup>+</sup> cells*, Math. Biosci. 114(1993), 81-125