

## 年齢構造化感染症モデルにおけるパーシステンス解析

東京大学・数理科学研究科 河内 一樹 (Kazuki Kawachi)<sup>1</sup>

Graduate School of Mathematical Sciences,  
The University of Tokyo

### 概要

RIMS 研究集会, 第 3 回「生物数学の理論とその応用」において 2006 年 12 月 7 日に講演した内容を紹介する. 詳細な計算過程は省略し, 背景やあらすじに絞る.

抽象的な力学系理論におけるパーシステンス解析は存在するが, 構造化個体群動態での具体的なモデルへの適用は非常に少ない. 本講演では, 感染持続時間を考慮したモデル, そして感染持続時間と暦年齢を共に考慮したモデルにおいて, 適切な仮定を設定すればパーシステンスが証明されることを報告する.

## 1 導入

個体群動態においてよく調べられるのが, 平衡状態の局所安定性である. 平衡状態から微小にずれた初期状態から出発して, 十分時間が経過すると平衡状態に近づくか, それとも平衡状態から遠ざかるか, を見るものである. 非線形方程式を平衡状態の近傍で線形化し, 作用素 (有限次元なら行列, 無限次元なら関数空間上の作用素) の固有値の実部を見れば, 局所安定性は大体判定できる. このように調べる方法は単純で計算しやすく, またすでに非常に多くの結果が知られているという点は局所安定性の長所である. しかし, 平衡状態からどの程度微小にずらすことが許されるのかはわからず, また平衡状態から大きくずれた初期条件から出発した系の大域的挙動は局所安定性だけでは特定できない.

それを調べようとするのが大域安定性の概念である. つまりどの状態から時間発展しても, 必ず「ある状態」に落ち着くかどうかを見る. この「ある状態」としては, 平衡状態以外に, 周期的挙動やカオスの挙動などが考えられる. Lyapunov 関数を構成する, 比較定理を用いるなどの方法論があり, しかるべき方法論が見つかれば, 系の長期的挙動がほぼ完全に特定できる. しかしながら, 局所安定性に比べると臨機応変に対処しなければならず, それらの方法論は万能ではない. さらに, 大域安定性について知られている結果は非常に限定的である.

パーシステンスやパーマネンスは, 大まかに言えば局所安定性, 大域安定性の間くらいの「安定性」を表す概念と捉えればよいだろう. パーシステンスとは, 系を構成する各成分 (生態系なら種) が長期的に生存可能であることを意味する. それに加えて, 系に成長上限が存在することをパーマネンスという. 両概念は 1970 年代から注目され始め, 徐々に普及しつつある概念であり, 数学的には, 抽象的な力学系理論で取り扱われる. 結果はいくつか知られているものの, それらは非常に抽象的であり, 構造化個体群モデルで得られている結果は非常に限られている.

先行研究の結果のうち代表的なものを 3 つ紹介する.

Thieme, Yang [10] では recovery-age-structured epidemic model が扱われている. 感染症から回復した人口の, 回復時からの経過時間による分布を分布関数でなく測度で表し, 測度の時間発展に対する方程式を立てた. 一定条件下で一様弱パーシステンスを, そしてそこから一様強パーシステンスを証明しており, 後者の証明方法は本発表でも用いる. 測度論や関数解析で有名な諸定理を利用することから, 数学的には非常に高度であり, 数学以外の分野の人に利用しづらいという欠点を持つ.

Martcheva, O'Connell [6] では age-structured epidemic model が扱われている. Hale [2] の定理を用いて解半群が空でない global attractor を持つことを示している. そして Hale and Waltman [3] の結果を用いて  $\mathcal{R}_0 > 1$  のときの一様強パーシステンスを証明している. この方法で確かに証明はできているものの, 手続きがやや分かりにくいと思われる.

Thieme [8] では age-structured epidemic model が扱われている.  $\mathcal{R}_0 > 1$  のときの一様弱パーシステンスを Laplace 変換を用いて証明しており, そのアイデアを本発表では利用する. 若干煩雑な計算を必要とするが, 比較的分かりやすいと思われる.

<sup>1</sup>E-mail:kkawachi@ms.u-tokyo.ac.jp

本発表では、パーシステンスの数学的定式化を述べ、そして構造化個体群モデルで一様強パーシステンスを証明するために必要な定理を紹介する。さらに具体例に基づき一様強パーシステンスを証明する手続きを述べ、同様の手続きで一様強パーシステンスが証明できる構造化個体群モデルの例を紹介する。Lemmaなどの証明は紙面の制約上殆ど割愛させていただく。

## 2 「弱」から「強」を導く

$(X, d)$  を距離空間とし、 $\Phi: [0, \infty) \times X \rightarrow X$  を  $X$  上の semiflow とする。 $\Phi_t := \Phi(t, \cdot): X \rightarrow X$  と定める。 $\rho: X \rightarrow [0, \infty)$  を  $X$  上の非負で一様連続な汎関数とする。 $\sigma := \rho \circ \Phi$  が  $[0, \infty) \times X$  から  $\mathbb{R}$  への連続関数であると仮定する。

$\Phi$  が一様弱  $\rho$  パーシステントであるとは、ある  $\varepsilon > 0$  が存在して、 $\rho(x) > 0$  ならば  $\limsup_{t \rightarrow \infty} \sigma(t, x) > \varepsilon$  となることと定義される。また  $\Phi$  が一様強  $\rho$  パーシステントであるとは、ある  $\varepsilon > 0$  が存在して、 $\rho(x) > 0$  ならば  $\liminf_{t \rightarrow \infty} \sigma(t, x) > \varepsilon$  となることと定義される。特に誤解を招かない場合は、 $\rho$  を省略して単に「一様弱パーシステント」などという。

次の「コンパクト性条件 (C)」を考える。

コンパクト性条件 (C) ある  $\varepsilon_0 > 0$  と  $X$  の閉部分集合  $B$  が存在して次を満たす：

- $\rho(x) \leq \varepsilon_0$  ならば、 $t \rightarrow \infty$  で  $\Phi_t(x) \rightarrow B$ 、つまり任意の  $\varepsilon > 0$  に対して、ある  $t > 0$  が存在して、 $s > t$  ならばうまく  $b \in B$  を選んで  $d(\Phi(s, x), b) < \varepsilon$  とすることができる。
- 任意の  $\varepsilon_1 \in (0, \varepsilon_0)$  に対して、共通部分  $B \cap \rho^{-1}[\varepsilon_1, \varepsilon_0]$  はコンパクト。

**Theorem 2.1** コンパクト性条件 (C) が成り立ち、かつ  $\rho(s) > 0$  ならば  $\sigma(t, x) > 0$  が任意の  $t \geq 0$  に対して成り立つと仮定する。このとき、 $\Phi$  が一様弱パーシステントならば、 $\Phi$  は一様強パーシステントである。

この定理の証明は [7, 9] などにある。

これを構造化個体群モデルに適用する際、距離空間  $(X, d)$  は  $L^1(S_i)$  (ただし  $S_i \subset \mathbb{R}^m$ ) の有限個の直積にとることが多い。その場合、コンパクト性条件 (C) を示すためには関数空間におけるコンパクト性判定条件が必要となる。例えば Fréchet-Kolmogorov の定理を  $\mathbb{R}^n$  に拡張したもの ([1, Theorem IV.8.21]) が有用である。

## 3 例：感染持続時間を考慮したモデル

感染持続時間  $\theta$  を考慮した、以下のように記述された C 型肝炎の数値モデル [5, (3.2)(3.4)(3.5)] を考える：

$$\begin{aligned} x'(t) &= b\{1 - x(t)\} + \gamma x(t)y(t) - x(t)D_z(t) + A_z(t), \\ y'(t) &= \gamma x(t)y(t) + x(t)D_z(t) - (b + k)y(t), \\ z_i(\theta, t) + z_\theta(\theta, t) &= -\{b + \alpha(\theta)\}z(\theta, t), \\ z(0, t) &= ky(t), \\ x(0) = x_0; y(0) = y_0; z(\theta, 0) &= z_0(\theta). \end{aligned} \tag{3.1}$$

ただし

$$x(t) + y(t) + \int_0^\omega z(\theta, t) d\theta = 1$$

のもとで考え、

$$D_z(t) := \int_0^\omega \delta(\theta)z(\theta, t) d\theta, \quad A_z(t) := \int_0^\omega \alpha(\theta)z(\theta, t) d\theta$$

である。 $\omega$  は最大感染持続時間で、[5] では無限となっていたがここでは有限とする。

次のように仮定する.  $b, k, \gamma$  は正の定数とする.  $\delta(\theta)$  は上に有界で  $[0, \omega)$  上殆ど至るところ正とする.  $\alpha \in (L^1_{loc})_+(0, \omega)$  で  $\int_0^\omega \alpha(\theta) d\theta = \infty$  とする. これは  $z$  段階にいる個体が, 感染持続時間  $\theta$  が  $\omega$  に達するまでに必ず  $x$  段階に戻ることを意味する.

この系に対して, 基本再生産数は

$$\mathcal{R}_0 := \frac{\gamma + \int_0^\omega \delta(\theta) k e^{-b\theta} \Gamma(\theta) d\theta}{b + k} \quad (3.2)$$

となる. ただし  $\Gamma(\theta) := \exp(-\int_0^\theta \alpha(\tau) d\tau)$  である.

系 (3.1) から誘導される semiflow を考える. 状態空間  $\Omega$  は

$$\Omega := \{(x, y, z) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \times L^1_+(0, \omega) \mid x + y + \|z\|_1 = 1\},$$

にとる. よくある逐次近似によって次が容易に証明できる.

**Proposition 3.1** 系 (3.1) は状態空間  $\Omega$  上の連続な semiflow  $\Phi$  を誘導する.

$(x, y, z) \in \Omega$  および  $t \geq 0$  に対して

$$\rho(x, y, z) := y + \|z\|_1, \quad \sigma(t, (x, y, z)) := \rho(\Phi(t, (x, y, z)))$$

と定める. このとき  $\rho: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  のは非負で一様連続な汎関数であることがわかる. さらに次が比較的容易に証明できる.

**Lemma 3.2**  $\rho(x_0, y_0, z_0) > 0$  ならば,  $\sigma(t, (x_0, y_0, z_0)) > 0$  が任意の  $t \geq 0$  に対して成り立つ.

コンパクト性条件については, 次が成り立つ:

**Lemma 3.3**  $\varepsilon_0 := 1$  とし,  $B$  を  $\Phi_{T_0}(\Omega)$  の閉包とする. ただし  $T_0 > \omega$  を十分大きくとる. このとき系 (3.1) はコンパクト性条件 (C) を満たす.

そして次が成り立つ.

**Theorem 3.4** 系 (3.1) は  $\mathcal{R}_0 > 1$  ならば一様強  $\rho$  パーシステントである.

**Proof** 先に述べた Lemma たちは, 系 (3.1) が Theorem 2.1 で述べた仮定を全て満たしていることを示している. 従って, (3.1) が一様強パーシステントであることを示すには, 一様弱パーシステントであることを示せば十分である. [8] を参考にした.

$b' \geq 0$  に対して  $\phi_{b'}(t) := \gamma y(t + b') + D_z(t + b')$  とおく. (3.1) を解いて  $\phi_{b'}(t)$  に代入することで, 次の評価を得る:

$$\phi_{b'}(t) \geq \int_0^t \phi_{b'}(t-r) x(t+b'-r) e^{-(b+k)r} \left\{ \gamma + \int_0^r \delta(\theta) k e^{-b\theta} \Gamma(\theta) e^{(b+k)\theta} d\theta \right\} dr. \quad (3.3)$$

系 (3.1) が一様弱  $\rho$  パーシステントでないとする. このとき, 任意の  $\varepsilon \in (0, 1)$  に対して, ある初期条件  $(x_0, y_0, z_0)$  とある  $T > 0$  をとって,  $\rho(x_0, y_0, z_0) > 0$  であり, かつ

$$y(t) + \int_0^\omega z(\theta, t) d\theta \leq \varepsilon, \quad x(t) \geq 1 - \varepsilon, \quad \forall t \geq T.$$

を満たすようにできる. すると任意の  $t \geq 0$  に対して

$$\phi_{b'+T}(t) \geq \int_0^t \phi_{b'+T}(t-r) \cdot (1 - \varepsilon) e^{-(b+k)r} \left\{ \gamma + \int_0^r \delta(\theta) k e^{-b\theta} \Gamma(\theta) e^{(b+k)\theta} d\theta \right\} dr$$

が成り立つことが分かる。この不等式の両辺の Laplace 変換を取ると、右辺は convolution となっているので

$$\hat{\phi}_{b'+T}(\lambda) \geq \hat{\phi}_{b'+T}(\lambda)F(\varepsilon, \lambda), \quad (3.4)$$

となる。ただし

$$F(\varepsilon, \lambda) := \int_0^\infty e^{-\lambda r}(1-\varepsilon)e^{-(b+k)r} \left\{ \gamma + \int_0^r \delta(\theta)ke^{-b\theta}\Gamma(\theta)e^{(b+k)\theta} d\theta \right\} dr$$

である。 $\phi_{b'+T}$  は有界であるから、その Laplace 変換  $\hat{\phi}_{b'+T}(\lambda)$  は任意の  $\lambda \geq 0$  に対して定義される。積分の変数変換と順序交換により、 $F(0,0) = \mathcal{R}_0 > 1$  が分かる。 $F(\varepsilon, \lambda)$  は連続であるから、 $\varepsilon, \lambda > 0$  を十分小さくとれば、 $F(\varepsilon, \lambda) > 1$  となる。このとき (3.4) から  $\hat{\phi}_{b'+T}(\lambda) = 0$  が成り立ち、 $\phi_{b'+T}(t) = 0$  が  $[0, \infty)$  上至るところ殆ど全てで成り立つ、すなわち  $y(t) = D_z(t) = 0$  が至るところ殆ど全ての  $t \geq T$  で成り立つ。これは Lemma 3.2 に反する。■

#### 4 例：感染持続時間と暦年齢を考慮したモデル

感染持続時間、暦年齢を共に考慮した、次のように記述される HIV 感染の数理モデルを考える [4, (2.11)]:

$$\begin{aligned} (\partial_t + \partial_a)x(t, a) &= -\lambda(t, a)x(t, a), \\ (\partial_t + \partial_\tau)y(t, \tau; a) &= 0, \\ x(t, 0) &= 1, \quad y(t, 0; a) = \lambda(t, a)x(t, a), \\ \lambda(t, a) &= \frac{C(P(t))}{P(t)} \int_0^\omega \int_0^b K(a, b, \tau)y(t, \tau; b - \tau) d\tau db, \\ P(t) &= \int_0^\omega Bl(a) \left\{ x(t, a) + \int_0^a \Gamma(\tau; a - \tau)y(t, \tau; a - \tau) d\tau \right\} da, \\ x(0, a) &= x_0(a), \quad y(0, \tau; a) = y_0(\tau; a). \end{aligned} \quad (4.1)$$

$\tau$  は感染持続時間を表す。 $x(t, a)$  の  $a$  は暦年齢、 $y(t, \tau; a)$  の  $a$  は  $x$  段階の個体が  $y$  段階に移行した暦年齢を表す。

**Assumption 4.1** (i) 最大到達年齢  $\omega$  は有限で、正の実数である。

(ii)  $l: [0, \omega] \rightarrow \mathbb{R}$  は単調非増加で、Lebesgue 可測、 $l(0) = 1$  および  $l(\omega) = 0$  を満たす。

(iii)  $\Gamma: \mathbb{R}_+^2 \rightarrow [0, 1]$  は Lebesgue 可測で、 $a \in \mathbb{R}_+$  を固定すると  $\Gamma(\cdot; a)$  は単調非増加。

(iv)  $K(a, b, \tau)$  は  $k_1(a)k_2(b, \tau)$  と分解される。ただし

- $a \in [0, \omega]$  ならば  $k_1(a) > 0$ 、そうでなければ  $k_1(a) = 0$  である。そして、 $k_1 \in L^\infty(\mathbb{R})$  で、 $k_1^\infty$  と表す。
- $k_2(b, \tau) \neq 0$  となる  $(b, \tau)$  は  $\Delta_0 := \{(b, \tau) \in \mathbb{R}^2 \mid 0 \leq \tau \leq b \leq \omega\}$  にのみ存在する。さらにある  $a_+ \in (0, \omega)$  が存在して、 $(b, \tau) \in D_0 := \{(b, \tau) \in \Delta_0 \mid b - \tau \leq a_+\}$  ならば  $k_2(b, \tau) > 0$  となる。
- $k_2 \in L^\infty(\mathbb{R}^2)$  で、 $k_2$  の本質的上界を  $k_2^\infty$  で表す。

(v)  $P > 0$  に対して、 $C(P)/P$  は正の単調非減少関数である。さらにある定数  $L > 0$  が存在して、任意の  $P, Q > 0$  に対して次を満たす：

$$|C(P)/P - C(Q)/Q| \leq L|P - Q|.$$

この系に対して、基本再生産数  $\mathcal{R}_0$  が次のように計算される：

$$\mathcal{R}_0 := \frac{C(P_0)}{P_0} \int_0^\omega k_1(z) \int_z^\omega k_2(b, b-z) db dz, \quad (4.2)$$

ただし  $P_0 := \int_0^\omega B l(a) da$  である。

状態空間  $\Omega$  を

$$\Omega := L_+^1(0, \omega) \times L_+^1(\Delta)$$

と定める。ただし

$$\Delta := \{(a, b) \in \mathbb{R}^2 \mid a \geq 0, b \geq 0, a + b \leq \omega\}.$$

**Proposition 4.2** 系 (4.1) は  $\Omega$  上の連続な semiflow  $\Phi$  を定義する。

さらに、 $(x, y) \in \Omega$  および  $t \geq 0$  に対して

$$\begin{aligned} \rho(x, y) &:= \int_0^\omega \int_0^b k_2(b, \tau) y(\tau; b - \tau) d\tau db, \\ \sigma(t, (x, y)) &:= \rho(\Phi(t, (x, y))) \end{aligned}$$

と定めると、 $\rho: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  は非負で一様連続であることがわかる。

以上のもと、前節と同様に次が証明できる。

**Theorem 4.3** 系 (4.1) は  $R_0 > 1$  で一様強  $\rho$  パーシステントである。

## 参考文献

- [1] N. Dunford and J. T. Schwartz (1959), *Linear operators. Part I: General theory*, John Wiley and Sons Ltd.
- [2] J. K. Hale (1989), *Asymptotic Behavior of Dissipative Systems*, AMS.
- [3] J. K. Hale and O. Waltman (1989), Persistence in infinite-dimensional systems, *SIAM J. Math. Anal.* 20, 388-395.
- [4] H. Inaba (2006), Endemic threshold results in an age-duration-structured population model for HIV infection, *Math. Biosci.* 201: 15-47.
- [5] M. Martcheva and C. Castillo-Chavez (2003), Diseases with chronic stage in a population with varying size, *Math. Biosci.* 182: 1-25.
- [6] M. Martcheva and G. Crispino-O'Connell (2003), The transmission of meningococcal infection: a mathematical study, *J. Math. Anal. Appl.* 283, 1: 251-275.
- [7] H. R. Thieme (2000), Uniform persistence and permanence for non-autonomous semiflows in population biology, *Math. Biosci.* 166: 173-201.
- [8] H. R. Thieme (2001), Disease extinction and disease persistence in age structured epidemic models, *Nonlinear Analysis* 47: 6181-6194.
- [9] H. R. Thieme (2003), *Mathematics in Population Biology*, Princeton University, Princeton and Oxford, 2003.
- [10] H. R. Thieme and J. Yang (2002), An endemic model with variable re-infection rate and applications to influenza, *Math. Biosci.* 180: 207-235.