

## 体内における感染症モデルの数理解析

岡山大学・環境学研究科 梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara)  
Graduate School of Environmental Science  
Okayama University  
岡山大学・環境学研究科 佐々木 徹 (Toru Sasaki)  
Graduate School of Environmental Science  
Okayama University

### 1 序

体内における感染症のダイナミクスは、少変数の微分方程式でモデリングするされ、研究されてきた。病気が定着するか、また病気が定着した場合に一定の状態に収束するのか、また病態が振動するのを知るためには、平衡点の安定性を調べることに重要であり、これまでさまざまな研究が行われている。

平衡点の安定性は、通常は平衡点においてもとの微分方程式を線形化し、得られた行列 (ヤコビ行列) の固有値の実部の符号について Routh-Hurwitz の判定法によって調べることによって行われる。この方法は汎用性があり、また次元の低い場合には非常に有効であるが、平衡点の近くにおける挙動しか調べることができないこと、また次元が増えると急に計算が複雑になる欠点がある。

それに対して、リアプノフ関数を構成する方法も安定性を示すための有力な手法である。リアプノフ関数が構成できれば比較的簡単な計算で安定性を示すことができる場合が多い。また、線形化の手法と違って、広い範囲の初期値に対して平衡点に収束すること、すなわち大域安定性を示すことが可能となる。応用の見地からは、局所安定性だけでは十分ではなく、大域安定性を示すことが重要である。しかしながら、リアプノフ関数はいつもみつけれられるわけではなく、汎用性という点では問題がある。また、不安定性の証明はできない。

Korobeinikov [3] は Nowak-Bangham [6] で提示されている未感染細胞、感染細胞、病原体に関する基本的なモデルに対して Lyapunov 関数を構成して、内部平衡点の大域安定性を証明した。Korobeinikov の方法はそれ以後さまざまな研究において用いられている。

本稿では、吸収効果を取り込んだいくつかの免疫ダイナミクスのモデルに対して、内部平衡点の大域安定性を証明するためのリアプノフ関数を構成した。これらの特別な場合の局所安定性については Murase *et al.* [5] によって考察されており、免疫を取り込んだモデルにおいては吸収効果が安定性に影響を与えることがすでにかかっている。なお、ここで構成したリアプノフ関数は、Iggidret *et al.* [1] において免疫を含まないモデルに対して構成されたものと類似の形である。

## 2 体内における感染症数理モデルの大域安定性

本稿においては、人間の体内における免疫の係わる感染症ダイナミクスを表すモデルについて、Lyapunov 関数を用いて大域安定性を調べる。

人間が備える免疫系の中で、侵入した病原体に対して主力となるのは獲得免疫である。獲得免疫は強力だが病原体のもつ抗原に特異的である。獲得免疫の主役であるリンパ球には、B 細胞と T 細胞がある。病原体が侵入するとヘルパー T 細胞がその抗原を感知し、それに対応した B 細胞を増殖させ、B 細胞が抗体を産生して抗体が病原体を中和する。この働きを体液性免疫と言う。一方、病原体に感染された細胞についても、ヘルパー T 細胞が病原体の抗原に対応するキラー T 細胞 (CTL) を増殖させ、CTL が感染細胞を殺すことで、病原体を排除する。この働きを細胞性免疫という。

次のふたつのモデルについて考察する。一つ目は体液性免疫を扱ったモデルであり、

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv - u\beta xv - pvC, \\ \frac{dC}{dt} &= qvC - dC\end{aligned}$$

で表される。もう一つは細胞性免疫を扱ったモデルで、

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay - pyC, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv - u\beta vx, \\ \frac{dC}{dt} &= qyC - dC\end{aligned}$$

と表される。ここで、 $x$  は未感染細胞、 $y$  は感染細胞、 $v$  は細胞外の病原体のそれぞれ個数を表す。 $C$  は免疫細胞の個数または免疫の強さを表す。 $u$  以外のパラメータは正とする。

$u$  のみ 0 以上であり、 $u$  に関する項は、モデルにおいて病原体が未感染細胞に侵入すると細胞外の病原体の数が減少する効果を表す Iggidr *et al.*[1]。  $u = 0$  のときは吸収効果を見捨てたモデルであり、 $u = 1$  のときは、吸収効果をそのまま取り込んだモデルとなる。 $u > 1$  の場合は、重複感染などの状況を表している。

## 2.1 体液性免疫モデル

この節では体液性免疫を扱う最初のモデルについて調べる.  $R_0 = \beta\lambda(r-u)/(bm)$  と置く.  $R_0 > 1 + \beta d/(mq)$  の時に限り内部平衡点  $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{C})$  が第1象限の内部に存在する.  $u = 0$  の場合にはすでに内部平衡点が存在する限り漸近安定であることが示されており, [5], またさらに Pang et al. [7] は Korobeinikov [3] が免疫の無いモデルに対して構成したりアプノフ関数と同様のものを用いて, 内部平衡点が存在する限り第1象限の内部で大域安定になることを示した.

$u = 1$  の場合は病原体が未感染細胞に吸収される効果をそのまま取り込んだモデルとなる. この場合は, Murase et al. [5] は, 内部平衡点が不安定になるパラメータ領域が存在することを示し, 現実的な値を含むパラメータ領域において局所漸近安定になることを示した.

$u \geq 0$  が一般の場合にこの平衡点が第一象限の内部で大域安定になるかどうかを Lyapunov 関数を構成して研究する.

$\mathbb{R}^4$  の第1象限の内部で  $V(x, y, v, C)$  を

$$V(x, y, v, C) = (r-u)(x - \hat{x} \log x) + r(y - \hat{y} \log y) + (v - \hat{v} \log v) + \frac{p}{q}(C - \hat{C} \log C)$$

と定義する. これは Iggidret al. [1] において免疫がないモデルに対して定義された Lyapunov 関数と類似の形である.

$V$  の微分方程式の解に沿った微分を計算するとかなり長い計算により,

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= (r-u) \left( x' - \frac{\hat{x}}{x} x' \right) + r \left( y' - \frac{\hat{y}}{y} y' \right) + \left( v' - \frac{\hat{v}}{v} v' \right) + \frac{p}{q} \left( C' - \frac{\hat{C}}{C} C' \right) \\ &= (rm\hat{x} - u\lambda) \left( 2 - \frac{\hat{x}}{x} - \frac{x}{\hat{x}} \right) + ar\hat{y} \left( 3 - \frac{\hat{x}}{x} - \frac{\hat{v}y}{v\hat{y}} - \frac{\hat{y}xv}{y\hat{x}\hat{v}} \right). \end{aligned}$$

となる. 相加平均と相乗平均の不等式を用い, またラサールの不変原理を適用することにより次の結論を得る.

### 結論

1.  $rm\hat{x} > u\lambda$  のときに  $V' \leq 0$  が成り立つ.
2. このとき,  $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{C})$  は第1象限の内部で大域安定である.

上の条件は,

$$r > \frac{u\beta d}{mq} + u$$

と書かれる. この不等式は  $u = 0$  なら常に成り立つ Pang et al. [7].  $u = 1$  のときには

$$r > \frac{\beta d}{mq} + 1 = \frac{\beta \hat{v}}{m} + 1$$

となり、この条件は  $r$  が十分大きければ成り立つ。また、この条件は、未感染細胞が病原体に感染される速度と自然に死ぬ速度の比に対して、 $r-1$  がそれより大きければよいことを意味している。

## 2.2 細胞性免疫モデル

この節では、2番目のモデルについて調べる。ここでも、内部平衡点  $(x^*, y^*, v^*, C^*)$  が第1象限内に存在することを仮定する。 $u=0$  の場合には内部平衡点が存在する限り漸近安定であることが Liu[4] によってすでに示されている。また体液性免疫モデルの場合と同様に、Panget *al.* において Lyapunov 関数があたえられ、第1象限の内部で大域安定である。 $u=1$  のときは、体液性免疫のモデルとは状況が違い、局所安定性についてはほとんど結果が得られていない。 $u=0$  のときに成り立つ両免疫のモデルの間の対称性 (Kajiwara and Sasaki [2]) は、 $u \neq 0$  では成立しない。

しかし、 $u$  が一般の場合でも、体液性免疫の場合と同様のリアプノフ関数によって第1象限内部における大域安定性について議論することが可能となる。 $V(x, y, v, C)$  を

$$V(x, y, v, C) = \left( r - \frac{u(a + pC^*)}{a} \right) (x - x^* \log x) + r(y - y^* \log y) \\ + \frac{(a + pC^*)}{a} (v - v^* \log v) + \frac{p}{q} (C - C^* \log C)$$

と置く。各項に対する係数の置き方が体液性免疫モデルの場合とかなり異なっており、平衡点における免疫の値が入っている。

微分方程式の解に沿って微分すると、体液性免疫モデルの場合と同様に、

$$\frac{dV}{dt} = (rm\hat{x} - F\lambda) \left( 2 - \frac{\hat{x}}{x} - \frac{x}{\hat{x}} \right) + r\beta\hat{x}v \left( 3 - \frac{\hat{x}}{x} - \frac{\hat{v}y}{v\hat{y}} - \frac{\hat{y}xv}{y\hat{x}\hat{v}} \right)$$

となる。ただし、 $F = u(a + p\hat{C})/a$  である。体液性免疫のモデルの場合と同様に相加平均相乗平均の不等式および  $dV/dt = 0$  上でのダイナミクスを考察することにより、次の結論が従う。

### 結論

1.  $rm\hat{x} > F\lambda$  のときに  $V' \leq 0$  が成り立つ。
2. このとき、 $(x^*, y^*, v^*, C^*)$  は第1象限の内部で大域安定である。

細胞性免疫モデルの場合には局所安定性解析が困難であったにもかかわらず大域安定性の議論が可能であることは、興味深い。これは、リアプノフ関数を用いた議論の利点である。

## References

- [1] A. Iggidr, J-C. Kamgang, G. Sallet and J-J. Tewa, Global Analysis of New Malaria Intrahost Models with a Competitive Exclusion Principle *SIAM J. Appl. Math.* 67:260-278, 2006
- [2] T. Kajiwara and T. Sasaki, A note on stability analysis of pathogen-immune interaction dynamics *Discrete and Continuous Dynamical Systems, Ser. B* 4:615-622, 2004.
- [3] A. Korobeinikov, Global properties of basic virus dynamics models. *Bull. Math. Biol.*, 66:876–883, 2004.
- [4] W. M. Liu. Nonlinear oscillation in models of immune responses to persistent viruses. *Theoret. Population Biol.*, 52:224–230, 1997.
- [5] A. Murase, T. Sasaki, and T. Kajiwara. Stability analysis of pathogen-immune interaction dynamics. *J. Math. Biol.*, 51:247–267, 2005.
- [6] M.A. Nowak and C.R.M. Bangham, Population dynamics of immune responses to persistent viruses, *Science*, 272:74-79, 1996
- [7] H. Pang, W. Wang, and K. Wang. Global properties of virus dynamics with CTL immune response. *J. Southwest China Normal Univ.*, 30: 797–799: 2005