

A mathematical analysis of an age-structured epidemic model for Hepatitis B virus transmission 年齢構造を持つ B 型肝炎ウイルス伝播モデルの数学的解析

東京大学大学院 数理科学研究科 深澤 恵介 (Keisuke Fukazawa)
Graduate School of Mathematical Sciences,
The University of Tokyo

1 導入

B 型肝炎 (Hepatitis B) は、B 型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus; HBV) によって引き起こされるウイルス性肝炎であり、慢性化すると肝硬変や肝臓がんに進展する可能性をもつ。HBV の主な感染経路は血液を介するものであり、注射針などを媒介して感染する他、母子感染や性行為による感染もある。病期には急性期 (acute stage) と慢性期 (chronic stage) があり、HBV に感染すると無症候期を経て急性期に移り、回復するかあるいは慢性期へ移行する。ここで、急性期から慢性化する確率は感染時の年齢が若いほど大きくなることが知られている。

慢性期の平均滞在期間が数十年に及ぶこと、慢性化確率が感染時の年齢に依存することから、HBV の人口内の伝播を記述する際には年齢構造が本質的な要素の一つになると考えられる。過去に年齢構造化偏微分方程式モデルを扱った研究としては [1], [2], [3] などが挙げられる。これらはいずれも数値解析を用いてワクチン政策への応用を行っているが、モデルの数学的解析は行っていない。また、[4] では年齢構造のない常微分方程式モデルに慢性化確率を組み込んだ独創的なモデルを提示しており、平均慢性化確率が感染力の増加関数であるという仮定の下、劣臨界のエンデミック定常解 (感染のある定常状態) の存在を示している。

本研究では、人口内における B 型肝炎の流行を記述した年齢構造化偏微分モデルを構築し、数学的な解析を与えた。その際、[4] の結果との整合性も調べた。

2 モデルの提示

本研究では、ホスト人口集団として安定成長人口を仮定した。すなわち、時刻 t における年齢 a の総人口 $P(t, a)$ は以下の McKendrick 方程式を満たすとする。

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) P(t, a) = -\mu(a)P(t, a), \quad (2.1a)$$

$$P(t, 0) = \int_0^\omega m(a)P(t, a)da, \quad (2.1b)$$

$$P(0, a) = P_0(a), \quad (2.1c)$$

ただし、 $\omega < \infty$ は年齢の上限を、 $\mu(a), m(a)$ はそれぞれ年齢 a における死亡率、出生率を表し、 $P_0(a)$ は初期データとする。このとき、安定人口理論により

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{P(t, a)}{\int_0^\omega P(t, a)da} = \psi(a) := \frac{e^{-r_0 a} \ell(a)}{\int_0^\omega e^{-r_0 a} \ell(a)da} \quad (2.2)$$

が成立する。ただし、 $\ell(a) := \exp(-\int_0^a \mu(\sigma) d\sigma)$ は年齢 a における生残率であり、 r_0 は Euler-Lotka の特性方程式の実根である：

$$\int_0^\omega e^{-r_0 a} m(a) \ell(a) da = 1. \quad (2.3)$$

以下では、ホスト人口ははじめから安定年齢分布に達していたと仮定する。このとき、 $N(t)$ を時刻 t における総人口とすると

$$P(t, a) = N(t)\psi(a), \quad N(t) = N(0)e^{r_0 t} \quad (2.4)$$

が成立していることに注意する。

上記仮定の下、 $P(t, a)$ を感受性人口 $S(t, a)$ 、無症候期を含めた急性期人口 $I(t, a)$ 、慢性期人口 $C(t, a)$ 、回復して免疫を得た人口 $R(t, a)$ という4つのコンパートメントに分け、各部分人口のダイナミクスを表す微分方程式系として以下の HBV 伝播モデルを構築した。

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) S(t, a) = -(\lambda(t, a) + \mu(a))S(t, a), \quad (2.5a)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) I(t, a) = \lambda(t, a)S(t, a) - (\gamma_1 + \mu(a))I(t, a), \quad (2.5b)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) C(t, a) = p(a)\gamma_1 I(t, a) - (\gamma_2 + \mu(a))C(t, a), \quad (2.5c)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) R(t, a) = (1 - p(a))\gamma_1 I(t, a) + \gamma_2 C(t, a) - \mu(a)R(t, a), \quad (2.5d)$$

$$S(t, 0) = \int_0^\omega m(a)(S(t, a) + (1 - q)(I(t, a) + C(t, a)) + R(t, a)) da, \quad (2.5e)$$

$$I(t, 0) = q \int_0^\omega m(a)(I(t, a) + C(t, a)) da, \quad (2.5f)$$

$$C(t, 0) = R(t, 0) = 0. \quad (2.5g)$$

ここで γ_1, γ_2 はそれぞれ急性期、慢性期からの時間・個体当たりの状態遷移確率、 $p(a)$ は年齢 a の急性期感染者が状態遷移する際に慢性化する確率、 q は感染者の出産時に母子感染が起こる確率を表す。また $\lambda(t, a)$ は年齢 a の感受性者が受ける感染力であり、以下のように表される。

$$\lambda(t, a) = \frac{1}{N(t)} \int_0^\omega \beta(a, \sigma)(I(t, \sigma) + \epsilon C(t, \sigma)) d\sigma. \quad (2.6)$$

ただし、 $\beta(a, \sigma)$ は年齢 σ の急性期感染者一人が年齢 a の感受性者に対して持つ感染力を、 ϵ は急性期感染者と比較して慢性期感染者が持つ相対的な感染力を表す。この方程式 (2.5) を

$$x(t, a) := \frac{S(t, a)}{P(t, a)}, \quad y(t, a) := \frac{I(t, a)}{P(t, a)}, \quad z(t, a) := \frac{C(t, a)}{P(t, a)}, \quad w(t, a) := \frac{R(t, a)}{P(t, a)} \quad (2.7)$$

として正規化すると、

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) x(t, a) = -\lambda(t, a)x(t, a), \quad (2.8a)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) y(t, a) = \lambda(t, a)x(t, a) - \gamma_1 y(t, a), \quad (2.8b)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) z(t, a) = p(a)\gamma_1 y(t, a) - \gamma_2 z(t, a), \quad (2.8c)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) w(t, a) = (1 - p(a))\gamma_1 y(t, a) + \gamma_2 z(t, a), \quad (2.8d)$$

$$x(t, 0) = 1 - q \int_0^\omega \pi(a)(y(t, a) + z(t, a)) da, \quad (2.8e)$$

$$y(t, 0) = q \int_0^\omega \pi(a)(y(t, a) + z(t, a)) da, \quad (2.8f)$$

$$z(t, 0) = w(t, 0) = 0, \quad (2.8g)$$

$$\lambda(t, a) = \int_0^\omega \beta(a, \sigma) \psi(\sigma) (y(t, \sigma) + \epsilon z(t, \sigma)) d\sigma. \quad (2.8h)$$

が得られる。ただし、 $\pi(a) := e^{-r_0 a} m(a) \ell(a)$ である。以下、方程式 (2.8) を解析していく。なお解の存在と正值性は、作用素の半群を用いた手法で証明される。

3 侵入問題

方程式 (2.8) は、感染者のいない定常状態を表す自明な定常解 $(x^*, y^*, z^*, w^*) = (1, 0, 0, 0)$ を持つ。この解における線形化方程式を解析することで、HBV が人口内に侵入できるための条件を調べた。議論はかなり長くなるので省略し、結果のみを以下に述べる。

複素数 z に対し、作用素 $T(z)$ を以下で定義する。

$$T(z) \begin{pmatrix} x \\ f \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11}(z)x + \langle a_{12}(z), f \rangle \\ a_{21}(z, \cdot)x + a_{22}(z)f \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} x \\ f \end{pmatrix} \in \mathbf{C} \times L^1(0, \omega). \quad (3.1)$$

ただし、

$$\begin{aligned} a_{11}(z) &:= q \int_0^\omega e^{-za} \pi(a) \left\{ \Gamma_1(a) + \gamma_1 \int_0^a \Gamma_1(\sigma) \frac{\Gamma_2(a)}{\Gamma_2(\sigma)} p(\sigma) d\sigma \right\} da, \\ \langle a_{12}(z), f \rangle &:= q \int_0^\omega \pi(a) \int_0^a e^{-za} \frac{\Gamma_1(a)}{\Gamma_1(\sigma)} f(\sigma) d\sigma da \\ &\quad + q\gamma_1 \int_0^\omega \pi(a) \int_0^a e^{-z(a-\sigma)} \frac{\Gamma_2(a)}{\Gamma_2(\sigma)} p(\sigma) \int_0^\sigma e^{-z(\sigma-\tau)} \frac{\Gamma_1(\sigma)}{\Gamma_1(\tau)} f(\tau) d\tau d\sigma da, \\ a_{21}(z, a) &:= \int_0^\omega \beta(a, \sigma) \psi(\sigma) e^{-z\sigma} \left\{ \Gamma_1(\sigma) + \epsilon\gamma_1 \int_0^\sigma \Gamma_1(\tau) \frac{\Gamma_2(\sigma)}{\Gamma_2(\tau)} p(\tau) d\tau \right\} d\sigma, \\ [a_{22}(z)f](a) &:= \int_0^\omega \beta(a, \sigma) \psi(\sigma) \int_0^\sigma e^{-z(\sigma-\tau)} \frac{\Gamma_1(\sigma)}{\Gamma_1(\tau)} f(\tau) d\tau d\sigma \\ &\quad + \epsilon\gamma_1 \int_0^\omega \beta(a, \sigma) \psi(\sigma) \int_0^\sigma e^{-z(\sigma-\tau)} \frac{\Gamma_2(\sigma)}{\Gamma_2(\tau)} p(\tau) \int_0^\tau e^{-z(\tau-\rho)} \frac{\Gamma_1(\tau)}{\Gamma_1(\rho)} f(\rho) d\rho d\tau d\sigma \end{aligned}$$

であり、 $\Gamma_1(a) := e^{-\gamma_1 a}$, $\Gamma_2(a) := e^{-\gamma_2 a}$ である。このとき、とくに $T(0)$ は第一世代のデータを第二世代のそれにうつすので、次世代作用素とみなすことができ、ゆえにそのスペクトル半径 $r(T(0))$ として基本再生産数 R_0 を定義できる。この R_0 を用いて、以下が証明される。

定理 3.1. 自明な定常解は $R_0 > 1$ であれば不安定であり、 $R_0 < 1$ であれば大域的漸近安定である。

4 エンデミック定常解の存在と安定性

エンデミック定常解 (x^*, y^*, z^*, w^*) は存在すれば次の方程式を満たす。

$$\frac{d}{da} x^*(a) = -\lambda^*(a) x^*(a), \quad (4.1a)$$

$$\frac{d}{da} y^*(a) = \lambda^*(a) x^*(a) - \gamma_1 y^*(a), \quad (4.1b)$$

$$\frac{d}{da} z^*(a) = p(a) \gamma_1 y^*(a) - \gamma_2 z^*(a), \quad (4.1c)$$

$$\frac{d}{da} w^*(a) = (1 - p(a)) \gamma_1 y^*(a) + \gamma_2 z^*(a), \quad (4.1d)$$

$$x^*(0) = 1 - q \int_0^\omega \pi(a) (y^*(a) + z^*(a)) da, \quad (4.1e)$$

$$y^*(0) = q \int_0^\omega \pi(a)(y^*(a) + z^*(a))da, \quad (4.1f)$$

$$z^*(0) = w^*(0) = 0, \quad (4.1g)$$

$$\lambda^*(a) = \lambda[a|y^* + \epsilon z^*] := \int_0^\omega \beta(a, \sigma)\psi(\sigma)(y^*(\sigma) + \epsilon z^*(\sigma))d\sigma. \quad (4.1h)$$

これは陽に解くことが出来て、 $\Lambda^*(a) := \exp(-\int_0^a \lambda^*(\sigma)d\sigma)$ とおくと

$$x^*(a) = x^*(0)\Lambda^*(a), \quad (4.2a)$$

$$y^*(a) = y^*(0)\Gamma_1(a) + x^*(0) \int_0^a \frac{\Gamma_1(a)}{\Gamma_1(\sigma)} \lambda^*(\sigma)\Lambda^*(\sigma)d\sigma, \quad (4.2b)$$

$$z^*(a) = y^*(0)\gamma_1 \int_0^a \Gamma_1(\sigma) \frac{\Gamma_2(a)}{\Gamma_2(\sigma)} p(\sigma)d\sigma \\ + x^*(0)\gamma_1 \int_0^a \frac{\Gamma_2(a)}{\Gamma_2(\sigma)} p(\sigma) \int_0^\sigma \frac{\Gamma_1(\sigma)}{\Gamma_1(\tau)} \lambda^*(\tau)\Lambda^*(\tau)d\tau d\sigma \quad (4.2c)$$

が得られる。これらを変形することで、次の式が得られる。

$$\lambda^*(a) = H(\lambda^*)(a). \quad (4.3)$$

ただし、 H は

$$H(\lambda^*)(a) := G(\lambda^*) \int_0^\omega \beta(a, \sigma)\psi(\sigma) \left\{ \Gamma_1(\sigma) + \epsilon\gamma_1 \int_0^\sigma \Gamma_1(\tau) \frac{\Gamma_2(\sigma)}{\Gamma_2(\tau)} p(\tau)d\tau \right\} d\sigma \\ + (1 - G(\lambda^*)) \int_0^\omega \beta(a, \sigma)\psi(\sigma) \left\{ \int_0^\sigma \frac{\Gamma_1(\sigma)}{\Gamma_1(\tau)} \lambda^*(\tau)\Lambda^*(\tau)d\tau \right. \\ \left. + \epsilon\gamma_1 \int_0^\sigma \frac{\Gamma_2(\sigma)}{\Gamma_2(\tau)} p(\tau) \int_0^\tau \frac{\Gamma_1(\tau)}{\Gamma_1(\rho)} \lambda^*(\rho)\Lambda^*(\rho)d\rho d\tau \right\} d\sigma. \quad (4.4)$$

で定義される作用素であり、式の中の $G(\lambda^*)$ は $y^*(0)$ を λ^* の関数として表したものである。したがって、エンデミック解の存在性は作用素 H の不動点の存在性に帰着されたことになる。この不動点問題を Krasnoselskii の方法を用いて調べることにより、以下を証明した。

定理 4.1. エンデミック定常解は、 $R_0 > 1$ であれば少なくとも1つ存在し、 $R_0 \leq 1$ であれば存在しない。

なお、エンデミック定常解が存在する場合、その一意性をいうにはより強い仮定が必要になる。

また、分岐パラメータを導入することにより、 $R_0 = 1$ を通過する際にエンデミック解が自明解から前進分岐することを示した。

そして、侵入条件と同様の議論により、以下の安定性に関する定理を示した。

定理 4.2. λ^* が十分小さく以下の不等式が成立するとする：

$$e^{-\int_0^\omega \lambda^*(a)da} > 1 - \Gamma_1(\omega). \quad (4.5)$$

このとき、感染力 λ^* に対応するエンデミック定常状態は局所漸近安定である。

5 感染力と慢性化確率

ここでは、 $\beta(a, \sigma)$ は a に関して定数であり、すなわちエンデミック状態における感染力 λ^* も定数であると仮定する。さらに、 $\epsilon > 0$ を十分小さな数として $\lambda^* \in (\epsilon, \gamma_1)$ の範囲で考え、 $\omega \gg 1/\epsilon$ と仮定する。

このとき、観測される平均慢性化確率

$$\bar{p} = \frac{\int_0^\omega p(a)y^*(a)da}{\int_0^\omega y^*(a)da} \quad (5.1)$$

は近似的に

$$\bar{p}(\lambda^*) \approx p(0) + \frac{(y^*(0)\gamma_1 - \lambda^*) \int_0^\omega p'(a)\Gamma_1(a)da + \gamma_1(1 - y^*(0)) \int_0^\omega p'(a)\Lambda^*(a)da}{\gamma_1 - \lambda^*}. \quad (5.2)$$

と表せる。このとき、 λ^* が不等式

$$\frac{q\chi'(\lambda^*)}{1 - q\kappa + q\chi(\lambda^*)} \geq \frac{1}{\gamma_1 - \lambda^*} - \frac{2}{\gamma_1}. \quad (5.3)$$

を満たしているならば近似的に

$$\frac{d\bar{p}}{d\lambda^*} > 0. \quad (5.4)$$

であることが示される。すなわち、感染力が十分小さければ感染力と平均慢性化確率の間に近似的に正の関係があることがわかった。

6 まとめと考察

数学的解析の結果をまとめると、 $R_0 < 1$ であれば自明解のみが存在して大域的漸近安定であり、 R_0 が 1 を超えるとエンデミック解が前進分岐し、自明解が不安定化してエンデミック解が局所漸近安定となることがわかった。また Medley ら [4] の仮定はある範囲内では年齢構造から得られるが、数学的解析で劣臨界のエンデミック定常解が存在しないことが示されているので、Medley らの結果は年齢構造化モデルの観点からは必ずしも整合性があるとは言えないこともわかった。

ただし、今回扱ったモデルには、垂直感染と慢性化確率にのみ焦点をあてて簡略化したものだったという問題点もある。今後調べる価値のある重要な要素としては

- 滞在時間依存モデル
- ワクチンクラス
- 超過死亡率

などが挙げられ、容易ではないがこれらを組み込んだモデルの解析が出来ればさらに実際に近い結果が出ると考えられる。

参考文献

- [1] W. J. Edmunds, G. F. Medley and D. J. Nokes, The transmission dynamics and control of hepatitis B virus in The Gambia. *Stat. Med.*, 15 (1996), 2215-2230
- [2] J. R. Williams, D. J. Nokes, G. F. Medley and R. M. Anderson, The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating costs and effectiveness of immunisation programmes. *Epidemiol. Infect.*, 116 (1996), 71-89
- [3] S. Zhao, Z. Xu and Y. Lu, A mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China. *Int. J. Epidemiol.*, 29 (2000), 744-752
- [4] G. F. Medley, N. A. Lindop, W. J. Edmunds and D. J. Nokes, Hepatitis-B virus endemicity: heterogeneity. Catastrophic dynamics and control. *Nat. Med.*, 7 (2001), 619-624