数理解析研究所講究録
第 1917 巻 2014 年 122-128

多状態年齢構造化 SIR 感染症モデルの大域的安定性
Global stability of a multi-group age-structured SIR epidemic model

東京大学・数理科学研究科　國谷 紀良
Toshikazu Kuniya
Graduate School of Mathematical Sciences,
University of Tokyo

Abstract In this resume, we are concerned with a multi-group age-structured SIR epidemic model, which is described by a system of partial differential equations. We obtain the basic reproduction number R_0 as the spectral radius of the next generation operator and show that if $R_0 < 1$, then the disease-free equilibrium of the model is globally asymptotically stable and if $R_0 > 1$, then the model has at least one endemic equilibrium. We further show that in the situation where the transmission coefficient is independent of the age of infective individuals and the mortality and recovery rates are constant, $R_0 > 1$ implies the global asymptotic stability of the endemic equilibrium. This is a collaborative work with Prof. Hisashi Inaba (University of Tokyo) and Dr. Jinliang Wang (Heilongjiang University).

Keywords SIR epidemic model, multi-group model, age-structure, basic reproduction number R_0, global stability

1．導入 SIR 感染症モデルは、人口を感受性（Susceptible）、感染性（Infective）および回復・隔離（recovered/removed）の三種類の集団に区分し、各個体がそれらの集団間を変遷する様子を微分方程式（あるいは差分方程式）によって数理モデル化したもので、最も基本的な感染症モデルの一つとして知られている（[9]）。年齢構造を導入することで、モデルはより一般的な形状を持つ偏微分方程式システムへと拡張されるが、その解析はそのような年齢構造を持たないモデルに対するものと比較して、より困難となることは想像に難くない。Greenhalgh [5] において、年齢構造化 SIR 感染症モデルにおける自明平衡解の安定性や、非自明平衡解の存在・安定性などの性質は、ある作用素のスペクトル半径がそれらを左右する閾値となるという予想が立てられ、それらに対する解答は Inaba [8] において与えられた。しかし、そのような非自明平衡解の大域的安定性に関しては依然として未解決な点も多く残されており、特に Thieme [18], Andreasen [1], Cha et al. [3] においては、たとえ非自明平衡解が存在しても不安定となる可能性が示されていた。上述の作用素のスペクトル半径は、Diekmann et al. [4] において、次世代作用素のスペクトル半径として有名な基本再生産数 R_0 という定義が与えられている。本研究の目的は、より一般的な多状態構造

を持つ年齢構造化 SIR 感染症モデルに対し、そのような R_0 と各平衡解の存在、安定性との関係を調べることである。

多状態 (multi-group) モデルとは、各集団を状態 (例えば性別、場所など) が同質なもの同士からなる小集団に細分し、それらの相互作用を調べるために用いられるモデルである。例えば性感染症をモデル化する場合には、1 が女性、2 が男性を表す添え字として、S_1 は女性の感受性人口、S_2 は男性の感受性人口という様に、各小集団が構成される。年齢構造を含まない常微分方程式システムとしての多状態 SIR 感染症の研究は、例えば Hethocote [7] などで古くから行われていたが、特に出生・死亡などの人口動態 (vital dynamics) を含むモデルに関して、基本再生産数 R_0 と非自明平衡解の大域的安定性との関係には長い間未解決問題が残されていた。しかし Guo et al. [6] において、あるグラフ理論的手法が考案され、そのような常微分方程式システムとして多状態 SIR 感染症モデルに対しては、$R_0>1$ であれば非自明平衡解が唯一つ存在し、大域的に安定となることが示された。そのグラフ理論的手法は、近年様々な多状態モデルに対して応用されており (例えば Li and Shuai [13] や Kajiwara et al. [10] を参照)、本研究で扱う多状態年齢構造化 SIR 感染症モデルに対しても、その非自明平衡解の大域的安定性を解析する上で用いる。

本研究で扱う多状態年齢構造化 SIR 感染症モデルは、次のような非線形偏微分方程式システムとして記述される。

$$
(1)\quad \begin{cases}
(\partial_t+\partial_a)S_j(t,a)=-\{\lambda_j(t,a)+\mu_j(a)\}S_j(t,a),\\
(\partial_t+\partial_a)I_j(t,a)=\lambda_j(t,a)S_j(t,a)-\{\mu_j(a)+\gamma_j(a)\}I_j(t,a),\\
(\partial_t+\partial_a)R_j(t,a)=\gamma_j(a)I_j(t,a)-\mu_j(a)R_j(t,a),\\
\qquad S_j(t,0)=b_j,\ I_j(t,0)=R_j(t,0)=0,\\
\qquad \lambda_j(t,a)=\sum_{k=1}^{n}\int_0^{+\infty}\beta_{jk}(a,\sigma)I_k(t,\sigma)d\sigma,\quad j=1,2,\cdots,n,\quad t\geq 0.
\end{cases}
$$

ここで t は時間、a は年齢を表す変数であり、S_j、I_j および R_j はそれぞれ状態 j に属する感受性、感染性および回復・隔離個体の密度を表す。μ_j および γ_j は状態 j の個体の死亡率および回復率を表し、それらは年齢に依存する本質的に有界な非負関数であると仮定される。また b_j は状態 j の個体の出生率を表し、集団が人口学的定常状態 (demographic steady state) にあるという仮定の下でそれらは正定数で与えられる。また新生児はすべて感受性であると仮定し、そのために S_j の境界条件にのみ b_j が現れる。λ_j は集団 j の感染受性個体に対する感染力を表し、β_{jk} は感染の伝達係数を表す本質的に有界な非負関数である。状態の数 n は一般の自然数となっている。

本研究では (1) に対して基本再生産数 R_0 を導出し、その値と各平衡解の存在、一意性および安定性に関する定性的結果を得た。特に Kuniya [12] では (1) に対応する離散化されたモデルに対して、$R_0>1$ の場合のエンデミックな非自明平衡解の大

域的な安定性が示されたが、本研究ではその論文で課されたものと同様の仮定の下で、$R_0 > 1$ の場合のモデル (1) の非自明平衡解の大域的な安定性を示した。その証明には、前述のグラフ理論的手法と、感染齢構造モデルに対して近年考案されたリャプノフ汎関数的手法（例えば、Magal et al. [14] や Melnik and Korobeinikov [16] を参照されたい）を用いた。

2．主結果　以下では、モデル (1) に対して本研究で得られた主結果の概要を述べる。モデル (1) の各係数には次の仮定が課される。

仮定1　(i) ある正定数 $\underline{\mu} > 0$ が存在して、$\mu(a) > \underline{\mu}$ $\forall a \geqq 0$ が成立する。
(ii) $\mathbf{R}_+$ 上で本質的に有界かつルベーグ可積分なある関数 $\underline{\beta}_j$ と、ある正定数 $m_0 > 0$ および $M_0 > 0$ が存在して、次の不等式が全ての a, σ, j, k に対して成り立つ。

$$m_0 \underline{\beta}_j(a) \le \beta_{jk}(a,\sigma) \le M_0 \underline{\beta}_j(a).$$

(iii) 各 j, k に対して $\beta_{jk}(a,\sigma) = 0$ $\forall a, \sigma \in (-\infty, 0)$ かつ

$$\lim_{h \to 0} \int_0^{+\infty} \left| \beta_{jk}(a+h,\sigma) - \beta_{jk}(a,\sigma) \right| da = 0 \quad \text{uniformly for } \sigma \ge 0.$$

仮定1の下でモデル (1) の解析を行う。初めに、モデル (1) の良設定性（well-posedness）を示す。$P^* = (P^*_1, P^*_2, \ldots, P^*_n)$ をモデル (1) の各式を足すことで得られるロトカ＝マッケンドリック＝フォン・フェルスター方程式（[9]）の平衡解とし、モデル (1) を次の I-R システムに書き換える。

$$(2)\quad \begin{cases} (\partial_t + \partial_a) I_j(t,a) = \lambda_j(t,a)\{P_j^*(a) - I_j(t,a) - R_j(t,a)\} - \{\mu_j(a) + \gamma_j(a)\} I_j(t,a), \\ (\partial_t + \partial_a) R_j(t,a) = \gamma_j(a) I_j(t,a) - \mu_j(a) R_j(t,a), \\ \qquad I_j(t,0) = R_j(t,0) = 0, \quad j = 1,2,\cdots,n, \quad t \ge 0. \end{cases}$$

次の状態空間を定める。

$$\Omega := \left\{ I_j \in L_+^1(0,+\infty),\ R_j \in L_+^1(0,+\infty) : 0 \le I_j + R_j \le P_j^*,\ j = 1,2,\ldots,n \right\}.$$

このとき、システム (2) の良設定性に関する次の命題が得られる。

命題1　Ω に属する絶対連続な初期値に対し、システム (2) には Ω にとどまる唯一つの解が存在する。

この証明には、Busenberg et al. [2] に見られるルベーグ可積分空間内での抽象的コーシー問題に関する手法を利用できる。命題1は、元のモデル (1) の良設定性を意味する。

続いて、モデル (1) の基本再生産数 R_0 を導出する。自明平衡解の周りで (1) を線形化し、ルベーグ可積分空間内での抽象的再生方程式を導出することで、Diekmann et al. [4] の定義に依拠した次世代作用素が次のように得られる。

$$K\varphi(a) := (K_1\varphi(a), K_2\varphi(a), \dots, K_n\varphi(a)), \quad \varphi = (\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n) \in L^1(0,+\infty; \mathbf{C}^n)$$

但し

$$K_j\varphi(a) := P_j^*(a)\sum_{k=1}^{n}\int_0^{+\infty}\int_\rho^{+\infty}\beta_{jk}(a,\sigma)e^{-\int_\rho^\sigma\{\mu_k(\eta)+\gamma_k(\eta)\}d\eta}d\sigma\,\varphi_k(\rho)\,d\rho, \quad j = 1,2,\dots,n$$

である。基本再生産数 R_0 は、このような次世代作用素 K のスペクトル半径 r (K) として与えられる。

モデル (1) には、感染症の流行していない状況に対応する自明平衡解（すなわち、$I_j = 0$, $j=1,2, \dots ,n$ であるような平衡解）が常に存在することは明らかである。その大域的な安定性に関しては、次の命題が得られる。

命題 2　$R_0 < 1$ であるなら、モデル (1) の自明平衡解 $S^0 = (P^*_1, P^*_2, \dots, P^*_n)$, $I^0 = (0, 0, \dots, 0)$, $R^0 = (0, 0, \dots, 0) \in L^1(0,+\infty; \mathbf{C}^n)$ は大域的に安定となる。

この証明には、自明平衡解の周りでの線形化システムの解が元のシステムの解を上から評価することを確かめ、その線形化システムの解に関するある C_0 半群の成長上限が、$R_0 < 1$ のときは負となることを示せばよい。

モデル (1) の非自明平衡解の存在については、次の命題が得られる。

命題 3　$R_0 > 1$ であるなら、モデル (1) には非自明な正の平衡解 $S^* = (S^*_1, S^*_2, \dots, S^*_n)$, $I^* = (I^*_1, I^*_2, \dots, I^*_n)$, $R^* = (R^*_1, R^*_2, \dots, R^*_n) \in L^1(0,+\infty; \mathbf{C}^n)$ が少なくとも一つ存在する。

この証明には、各平衡解が満たす等式から感染力に関する積分方程式を導出し、その右辺を積分作用素と見なした時の非自明な不動点の存在を示せばよい。そのために、作用素のコンパクト性やノンサポーティング性（[15]）を示した上で、クレイン＝ルトマンの定理（[11]）、澤島の定理（[17]）およびクラスノセルスキーの不動点定理が利用できる。

非自明平衡解の一意性は、本研究ではいくつかの仮定の下で証明することが出来た。そのような一意性については、次の命題が得られる。

命題4　各 j,k に対し、$\beta_{jk}(a,\sigma)=\beta^1{}_j(a)\beta^2{}_k(\sigma)$ を満たす正の有界関数 $\beta^1{}_j,\beta^2{}_k$ が存在するとする。このときモデル (1) の非自明平衡解は存在するなら唯一つである。

命題5　各 j,k に対し、

$$\beta_{jk}(a,\sigma)P_k^*(\sigma)-\gamma_k(\sigma)\int_\sigma^\infty \beta_{jk}(a,\rho)P_k^*(\rho)e^{-\int_\sigma^\rho \gamma_k(\eta)d\eta}d\rho \geq 0$$

が成立するとする。このときモデル (1) の非自明平衡解は存在するなら唯一つである。

命題4の仮定はいわゆる分離混合（separable mixing）であり、このとき基本再生産数 R_0 の値は陽的に導出することが出来る。命題5の仮定は一見技術的なものにも思われるが、例えば $\gamma_k(a)$ が a について単調非減少で、$\beta_{jk}(a,\sigma)P^*{}_k(\sigma)$ が σ について単調非増加であれば成立する（したがって各パラメータが定数であれば当然成立する)。この証明には、作用素の concavity に関する手法を利用できる。

最後に、非自明平衡解の大域的安定性に関する結果を紹介する。次の仮定を置く。

仮定2　(i) 各 j,k に対し、$\beta_{jk}(a,\sigma)=\beta_j(a)$ を満たす関数 β_j が存在する。
(ii) 各 j に対し、$\mu_j(a)=\mu_j$ かつ $\gamma_j(a)=\gamma_j$ を満たす定数 μ_j, γ_j が存在する。

仮定2の下で、モデル (1) は次の様に書き換えることが出来る。

$$(3)\quad \begin{cases} (\partial_t+\partial_a)S_j(t,a)=-\lambda_j(t,a)S_j-\mu_j S_j, \\ \dfrac{d}{dt}J_j(t)=\int_0^{+\infty}\lambda_j(t,a)S_j(t,a)da-r_j J_j, \\ J_j(t)=\int_0^{+\infty}I_j(t,a)da, \quad r_j=\mu_j+\gamma_j, \\ S_j(t,0)=b_j,\ \lambda_j(t,a)=\beta_j(a)\sum_{k=1}^n J_k(t), \quad j=1,2,\cdots,n, \quad t\geq 0. \end{cases}$$

但し R_j に関する式は他の解の挙動に影響を与えないので省略してある。モデル (3) の非自明平衡解の大域的安定性に関して、次の命題が得られる。

命題6　$R_0>1$ であるなら、モデル (3) には非自明な正の平衡解 $S^*=(S^*{}_1, S^*{}_2, \ldots, S^*{}_n)\in L^1(0,+\infty;\mathbf{C}^n)$, $J^*=(J^*{}_1, J^*{}_2, \ldots, J^*{}_n)\in\mathbf{C}^n$ が唯一つ存在し、その平衡解は大域的に漸近安定である。

この命題は、初めに Webb [20] の理論を用いて (3) の解の軌道の相対コンパクト性

を示し、不変性原理（[19]）が利用できることを確かめたのち、感染齢構造モデルに対するリャプノフ汎関数の手法（[14]）と、グラフ理論的手法（[6]）を利用することで証明できる。

3．結論と今後の課題　本研究では多状態年齢構造化 SIR 感染症モデルの解析を行い、各平衡解の存在、一意性、安定性などの数学的性質を左右する閾値として、基本再生産数 R_0 がその役割を担うことを示した。今後は異なる種類の多状態年齢構造化モデル（例えば SEIR 感染症モデルなど）や、各パラメータを周期関数に拡張した周期系のモデル、拡散項を導入した反応拡散系のモデルに対して、同様の閾値的性質は成立するのか、あるいは新たな現象が起こり得るのかという点に着目した研究の展開が考えられる。

参考文献

[1] V. Andreasen, *Instability in an SIR-model with age-dependent susceptibility*, in "Mathematical Population Dynamics: Analysis of Heterogeneity" (eds. O. Arino, D. Axelrod, M. Kimmel and M. Langlais), Wuerz Publ., (1995) 3-14.

[2] S.N. Busenberg, M. Iannelli and H.R. Thieme, *Global behavior of an age-structured epidemic model*, SIAM J. Math. Anal., **22** (1991), 1065-1081.

[3] Y. Cha, M. Iannelli and F.A. Milner, *Stability change of an epidemic model*, Dynam. Syst. Appl., **9** (2000), 361-376.

[4] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek and J.A.J. Metz, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol., **28** (1990), 365-382.

[5] D. Greenhalgh, *Analytical results on the stability of age-structured recurrent epidemic models*, IMA J. Math. Appl. Med. Biol., **4** (1987), 109-144.

[6] H. Guo, M.Y. Li and Z. Shuai, *Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models*, Canadian Appl. Math. Quart., **14** (2006), 259-284.

[7] H.W. Hethcote, *An immunization model for a heterogeneous population*, Theor. Popul. Biol., **14** (1978), 338-349.

[8] H. Inaba, *Threshold and stability results for an age-structured epidemic model*, J. Math. Biol., **28** (1990), 411-434.

[9] 稲葉寿,「数理人口学」, 東京大学出版会, 東京, 2002.

[10] T. Kajiwara, T. Sasaki and Y. Takeuchi, *Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology*, Nonlinear Analysis RWA., **13** (2012), 1802-1826.

[11] M.G. Krein and M.A. Rutman, *Linear operators leaving invariant a cone in a Banach space*, Am. Math. Soc. Transl., **10** (1950), 199-325.

[12] T. Kuniya, *Global stability analysis with a discretization approach for an age-structured multi-group SIR epidemic model*, Nonlinear Analysis RWA., **12** (2011), 2640-2655.

[13] M.Y. Li and Z. Shuai, *Global-stability problem for coupled systems of differential equations on networks*, J. Diff. Equat., **248** (2010), 1-20.

[14] P. Magal, C.C. McCluskey and G.F. Webb, *Lyapunov functional and global asymptotic stability for an infection-age model*, Appl. Anal., **89** (2010), 1109-1140.

[15] I. Marek, *Frobenius theory of positive operators: Comparison theorems and applications*, SIAM J. Appl. Math., **19** (1970), 607-628.

[16] A.V. Melnik and A. Korobeinikov, *Lyapunov functions and global stability for SIR and SEIR models with age-dependent susceptibility*, Math. Biosci. Eng., **10** (2013), 369-378.

[17] I. Sawashima, *On spectral properties of some positive operators*, Nat. Sci. Rep. Ochanomizu Univ., **15** (1964), 53-64.

[18] H.R. Thieme, *Stability change of the endemic equilibrium in age-structured models for the spread of S-I-R type infectious diseases*, in "Differential Equations Models in Biology, Epidemiology and Ecology" (eds. S. Busenberg and M. Martelli), Springer, (1991), 139-158.

[19] J.A. Walker, "Dynamical Systems and Evolution Equations", Plenum Press, New York and London, 1980.

[20] G.F. Webb, "Theory of Nonlinear Age-Dependent Population Dynamics", Marcel Dekker, New York and Basel, 1985.