数理解析研究所講究録
第 1937 巻 2015 年 10-18



# 免疫齢構造モデルのリアプノフ汎関数について

梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara), *應谷 洋二 (Yoji Otani), 佐々木 徹 (Toru Sasaki)
岡山大学・環境生命科学研究科
Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University
*岡山大学・環境学研究科
Graduate School of Environmental Science, Okayama University

## 1 概略

以前, 常微分方程式の Lyapunov 関数を用いて, 遅れを導入した微分方程式のリアプノフ汎関数を構成する方法について発表した。(Kajiwara *et al.* [7]), さらに, 簡単な常微分方程式の Lyapunov 関数から, より複雑な常微分方程式の Lyapunov 関数を構成する方法についても発表した。(Kajiwara *et al.* [8])

本稿では, ウイルス学における齢構造モデルに対する Lyapunov 汎関数の構成法について報告する。遅れのある微分方程式に対して行なった方法 (Kajiwara *et al.* [8], Otani *et al.* [11]) を採用する。これらの場合と同じように予備的な常微分方程式を用意する。その上の Lyapunov 関数を, 考えている齢構造モデルの Lyapunov 汎関数に拡大する。時間微分の非正性を示すために, 積分型の汎関数の追加と相加相乗不等式の拡張を用いる。

最初に必要な事項について準備を行う。その後, 免疫変数を含まない 1 株齢構造モデル (Huang *et al.* [2]) に対して本稿の方法による Lyapunov 汎関数の構成を詳しく述べる。さらに, 吸収項を追加した齢構造モデル, Demasse and Ducrot [1] における多数株齢構造モデル, 免疫変数を追加した齢構造モデル, 免疫変数を追加した多数株齢構造モデルへの Lyapunov 汎関数の構成法について述べる。本稿では, 大域安定性の理論については述べない。

## 2 準備

本稿で利用する二つの基本的な命題について述べる。

最初は相加相乗不等式の拡張 (Kajiwara *et al.* [7]) である。$a_1, a_2, \dots, a_n$ および $b_1, b_2, \dots b_n$ を $a_1 \dots a_n = b_1 \dots b_n$ であるような正の数とする。そのとき次は相加相乗不等式

$$n - \sum_{i=1}^{n} \frac{b_i}{a_i} \leq 0$$

である。$m < n$ とすし, $b_m, \dots, b_n$ を $b'_m, \dots, b'_n$ で入れ替えると次を得る。

$$n - \sum_{i=1}^{m-1} \frac{b_i}{a_i} - \sum_{i=m}^{n} \frac{b'_i}{a_i} + \log \prod_{i=m}^{n} \frac{b'_i}{b_i} \leq 0. \tag{1}$$

次は, 積分型汎関数の微分に用いる公式である。Smith and Thieme [13] における Lemma 9.18 を用いる。$h(\tau)$ は連続な正値可積分関数とし, $\xi(t)$ は有界連続関数で次の $F(t)$

$$F(t) = \int_0^\infty \alpha(a)\xi(t-a)\,\mathrm{d}a$$

の右辺の積分が可積分になるものとする。ここで次のように置く。

$$\alpha(a)=\int_a^\infty h(\tau)\,\mathrm{d}\tau.$$

そのとき $F(t)$ は微分可能で次が成り立つ。

$$F'(t)=\alpha(0)\xi(t)+\int_0^\infty \alpha'(a)\xi(t-a)\,\mathrm{d}a=\int_0^\infty h(a)\left(\xi(t)-\xi(t-a)\right)\,\mathrm{d}a. \tag{2}$$

$\xi$ については必ずしも微分可能であることは必要ではない。Smith and Thieme [13] においては, 重積分を用いて証明されており, 応用が広い。

Kajiwara *et al.* [7] において, ウイルス学, 疫学におけるいくつかの遅れのある微分方程式への Lyapunov 汎関数の構成のために, 類似の常微分方程式を補助的に考え, その方程式の Lyapunov 関数を用いて目的とする遅れのある微分方程式の Lyapunov 汎関数の構成を行った。その際に上の二つの命題が効果的に用いられた。本稿でもウイルス学における齢構造モデルの Lyapunov 汎関数の構成に用いられる。

## 3 Huang *et al.* による齢構造モデル

本章では, Huang *et al.*[2] における体内の感染症についての齢構造モデルにおける Lyapunov 汎関数の構成について, 準備で述べた観点から述べる。以下に述べる他のモデルにおける構成の基本になるので, これについて丁寧に述べる。その他のモデルについては Lyapunov 汎関数の構成は簡略に述べるに留める。

時刻 $t$ において $x(t)$ は未感染細胞, $v(t)$ は病原体の数, $y(t,a)$ は感染齢 $a$ の感染細胞の齢密度を表す。次が Huang *et al.*[2] の齢構造モデルである。

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}&=\Lambda-\delta x-\beta vx,\quad \frac{\partial y}{\partial t}+\frac{\partial y}{\partial a}=-(\delta+\mu(a))y,\\
\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t}&=r\int_0^\infty g(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a-bv,\\
y(t,0)&=\beta x(t)v(t)\quad y(0,a)=y_0(a).
\end{aligned} \tag{3}$$

$g(a)$ は非負で, 全体積分が 1 とする。$\sigma(a)$ を次で定義する:

$$\sigma(a)=\exp\left(-\int_0^a(\delta+\mu(l))\,\mathrm{d}l\right).$$

$y(t,a)$ に対して, 次の Volterra 積分形式が成り立つ。

$$y(t,a)=\begin{cases} y_0(a-t)\dfrac{\sigma(a)}{\sigma(a-t)} & t<a,\\ \beta x(t-a)v(t-a)\sigma(a) & a<t.\end{cases}$$

$R_0>1$ を仮定すると, 次を満たす内部平衡点 $(x^*,y^*(a),v^*)$ が存在する。

$$\frac{\mathrm{d}y^*}{\mathrm{d}a}=-(d+\mu(a))y^*.$$

そのとき次が成り立つ。

$$y^*(a) = y^*(0)\sigma(a) = \beta x^* v^* \sigma(a).$$

$$\frac{y(t,a)}{y^*(a)} = \begin{cases} \dfrac{y_0(a-t)}{\beta x^* v^* \sigma(a-t)} & t < a, \\ \dfrac{x(t-a)v(t-a)}{x^* v^*} & a < t. \end{cases}$$

(2) を用いるため右辺の式がいずれの場合も $t-a$ の関数で表せることが重要である。また, 本来は右辺の上下からの有界性も重要な問題であるが, 本稿では考えない。

次の常微分方程式を補助的に用いる。

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \Lambda - \delta x - \beta v x, \quad \frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = r'\beta v x - bx. \tag{4}$$

ここで次のように置く。

$$r' = r\int_0^\infty g(a)\sigma(a)\,\mathrm{d}a, \quad \overline{g}(a) = \frac{r}{r'}g(a).$$

$r'$ を修正されたバーストサイズ, $\overline{g}(a)$ を修正された遅れ核と呼ぶ。

$\mathbf{f}(\mathbf{x})$ によって (4) で定義されたベクトル場を表す。$U_1(\mathbf{x})$ を次で定義する。

$$U_1(\mathbf{x}) = (x - x^*\log x) + \frac{1}{r'}(v - v^*\log v).$$

そのとき $U_1$ を (4) の解に沿って微分する。

$$\begin{aligned}\nabla U_1(\mathbf{x})\cdot\mathbf{f}(\mathbf{x}) =& \left(1-\frac{x^*}{x}\right)(-\delta(x-x^*) + \beta(x^*v^* - xv)) + \frac{1}{r'}\left(1-\frac{v^*}{v}\right)(r'\beta vx - bv) \\ =&\delta x^*\left(1-\frac{x^*}{x}\right)\left(1-\frac{x}{x^*}\right) + \beta x^* v^*\left(2-\frac{x}{x^*}-\frac{x^*}{x}\right).\end{aligned} \tag{5}$$

$U_1(\mathbf{x})$ の齢構造モデル (3) の解に沿った時間微分は次のようになる。(3):

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}U_1(\mathbf{x})}{\mathrm{d}t} =& \left(1-\frac{x^*}{x}\right)(\Lambda - \delta x - \beta xv) + \frac{1}{r'}\left(1-\frac{v^*}{v}\right)(\beta r' xv - bv) \\ &+ \frac{1}{r'}\left(1-\frac{v^*}{v}\right)\left(r'\int_0^\infty \overline{g}(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a - \beta r' xv\right) \\ =&\nabla U_1(\mathbf{x})\cdot\mathbf{f}(\mathbf{x}) + \frac{1}{r'}\left(1-\frac{v^*}{v}\right)\left(r'\int_0^\infty \overline{g}(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a - \beta r' xv\right).\end{aligned}$$

第 1 項は (5) によってすでに計算できているので, 第 2 項を計算しよう。

$$\begin{aligned}&\frac{1}{r'}\left(1-\frac{v^*}{v}\right)\left(r'\int_0^\infty \overline{g}(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a - \beta r x v\right) \\ =& \int_0^\infty g(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a - \beta xv - \frac{v^*}{v}\int_0^\infty \overline{g}(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a + \frac{v^*}{v}\beta xv \\ =&\beta x^* v^*\left\{\int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(\frac{y(t,a)}{\beta x^* v^* \sigma(a)}\right)\mathrm{d}a - \frac{xv}{x^* v^*}\right\} + \beta x^* v^*\left\{\frac{x}{x^*} - \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(\frac{y(t,a)}{\beta x^* v \sigma(a)}\right)\mathrm{d}a\right\} \\ =&\beta x^* v^*\int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(\frac{y(t,a)}{\beta x^* v^* \sigma(a)} - \frac{xv}{x^* v^*}\right)\mathrm{d}a + \beta x^* v^*\int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(\frac{x}{x^*} - \frac{y(t,a)}{\beta x^* v \sigma(a)}\right)\mathrm{d}a.\end{aligned}$$

前式の第 2 項を $\nabla U_1(\mathbf{x})$ の第 2 項に加える。

$$
\begin{aligned}
&\beta x^* v^* \left(2-\frac{x}{x^*}-\frac{x^*}{x}\right)+\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(\frac{x}{x^*}-\frac{y(t,a)}{\beta x^* v\sigma(a)}\right)\mathrm{d}a\\
=&\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(2-\frac{x^*}{x}-\frac{y(t,a)}{\beta x^* v\sigma(a)}\right)\mathrm{d}a\\
=&\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(2-\frac{x^*}{x}-\frac{y(t,a)}{\beta x^* v^*\sigma(a)}+\log\frac{y(t,a)}{\beta x v\sigma(a)}\right)\mathrm{d}a\\
&-\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\log\left(\frac{y(t,a)}{\beta x v\sigma(a)}\right)\mathrm{d}a.
\end{aligned}
$$

最後の項を次の項

$$
\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(\frac{y(t,a)}{\beta x^* v^*\sigma(a)}-\frac{xv}{x^* v^*}\right)\mathrm{d}a
$$

に加えると, 次のようになる。

$$
\begin{aligned}
&\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(\frac{y(t,a)}{\beta x^* v^*\sigma(a)}-\frac{xv}{x^* v^*}\right)\mathrm{d}a-\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\log\left(\frac{y(t,a)}{\beta x v\sigma(a)}\right)\mathrm{d}a\\
=&\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left\{\frac{y(t,a)}{\beta x^* v^*\sigma(a)}-\frac{xv}{x^* v^*}-\log\left(\frac{y(t,a)}{\beta x v\sigma(a)}\right)\right\}\mathrm{d}a\\
=&-\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left\{-\frac{y(t,a)}{y^*(a)}+\frac{y(t,0)}{y^*(0)}+\log\left(\frac{y(t,a)y^*(0)}{y(t,0)y^*(a)}\right)\right\}\mathrm{d}a.
\end{aligned}
$$

$\alpha(a)$ を次で定義する。

$$
\alpha(a)=\int_a^\infty \overline{g}(\varepsilon)\sigma(\varepsilon)\,\mathrm{d}\varepsilon.
$$

$U_2(\mathbf{x})$ を次で定義する。

$$
U_2(\mathbf{x})=\beta x^* v^* \int_0^\infty \alpha(a)G\left(\frac{y(t,a)}{y^*(a)}\right)\mathrm{d}a.
$$

そのとき (2) により次が成り立つ。

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}U_2(\mathbf{x})(t)}{\mathrm{d}t}&=\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left\{G\left(\frac{y(t,0)}{y^*(0)}\right)-G\left(\frac{y(t,a)}{y^*(a)}\right)\right\}\mathrm{d}a\\
&=\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left\{-\frac{y(t,a)}{y^*(a)}+\frac{y(t,0)}{y^*(0)}+\log\left(\frac{y(t,a)y^*(0)}{y(t,0)y^*(a)}\right)\right\}\mathrm{d}a.
\end{aligned}
$$

次のように置く。

$$
V(\mathbf{x})=U_1(\mathbf{x})+U_2(\mathbf{x}).
$$

そのとき $V$ の (3) の解に沿った時間微分は次のようになる。

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}V(\mathbf{x})(t)}{\mathrm{d}t}&=\delta x^*\left(1-\frac{x^*}{x}\right)\left(1-\frac{x}{x^*}\right)\\
&+\beta x^* v^* \int_0^\infty \overline{g}(a)\sigma(a)\left(2-\frac{x^*}{x}-\frac{y(t,a)}{\beta x^* v\sigma(a)}+\log\frac{y(t,a)}{\beta x v\sigma(a)}\right)\mathrm{d}a.
\end{aligned}
$$

相加相乗不等式の拡張 (1) により, 非正になる。

$R_0 \le 1$ なら, $(\hat{x}, 0)$ $(\hat{x} = \Lambda/\delta)$ はただひとつの平衡点である。$U(\mathbf{x})$ を次で定義する。

$$U(\mathbf{x}) = (x - \hat{x}\log x) + \frac{1}{r'}v + \int_0^\infty \alpha(a)y(t,a)\sigma(a)^{-1}\,\mathrm{d}a.$$

$U(\mathbf{x})$ の (3) の解にそった時間微分は次のとおりである。

$$\frac{\mathrm{d}U(\mathbf{x})}{\mathrm{d}t} = \delta\hat{x}\left(1 - \frac{\hat{x}}{x}\right)\left(1 - \frac{x}{\hat{x}}\right) + \left(\beta\hat{x} - \frac{b}{r}\right)v.$$

これは $R_0 \le 1$ より非正である。

## 4　吸収効果を考えた齢構造モデル

細胞外の病原体が未感染細胞に感染すると, 細胞外の病原体の個数は減少する。これを**吸収効果**と呼ぶ。次が吸収効果を取り込んだ齢構造モデル方程式である。

$$\begin{aligned}
&\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \Lambda - \delta x - \beta xv, \quad \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -(\delta + \mu(a))y,\\
&\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = r\int_0^\infty g(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a - \rho\beta xv - bv,\\
&y(t,0) = \beta x(t)v(t) \quad y(0,a) = y_0(a).
\end{aligned} \tag{6}$$

$\rho$ は吸収の量を表す。(0 なら吸収無しであり, 1 なら通常の吸収を表す) 吸収効果を考えた常微分方程式, 遅れのある微分方程式の Lyapunov 関数 (汎関数) の構成は, Iggidr *et al.* [3], Kajiwara and Sasaki [6], Kajiwara *et al.* [8], Otani *et al.* [11] などで行われた。ただし, いつもパラメータの条件を必要としており, 完全解決していない。なお, $\beta xv$ は $f(x)v$ と一般化できる。

次の常微分方程式補助的に考える。

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \Lambda - \delta x - \beta xv, \qquad \frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = r'\beta xv - \rho\beta xv - bv. \tag{7}$$

次は常微分方程式 (7) の Lyapunov 関数は次の通りである。

$$\begin{aligned}
R_0 \le 1 &\qquad U(x,v) = x - \hat{x}\log x + \frac{1}{r'-\rho}v.\\
R_0 > 1 &\qquad U(x,v) = x - x^*\log x + \frac{1}{r'-\rho}(v - v^*\log v).
\end{aligned}$$

これを用いて齢構造モデル (6) の Lyapunov 汎関数を得ることができる。

$$\begin{aligned}
R_0 \le 1 &\qquad U(x,v) = x - \hat{x}\log x + \frac{1}{r'-\rho}v + \frac{r'}{r'-\rho}\int_0^\infty \alpha(a)y(t,a)\sigma(a)^{-1}\,\mathrm{d}a.\\
R_0 > 1 &\qquad U(x,v) = x - x^*\log x + \frac{1}{r'-\rho}(v - v^*\log v)\\
&\qquad + \frac{r'}{r'-\rho}\int_0^\infty \alpha(a)G\left(\frac{y(t,a)}{y^*(a)}\right)\mathrm{d}a, \quad r' > \rho\left(1 + \frac{\beta v^*}{\delta}\right).
\end{aligned}$$

## 5 $n$-株モデル

次は免疫を含まない $n$-株モデルである。

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} &= \Lambda - \delta x - \beta_i x v_i, \quad \frac{\partial y_i}{\partial t} + \frac{\partial y_i}{\partial a} = -(\delta + \mu_i(a))y_i, \\
\frac{\mathrm{d}v_i}{\mathrm{d}t} &= r_i \int_0^\infty g_i(a) y_i(t,a)\,\mathrm{d}a - \rho_i \beta_i x v_i - b_i v_i, \\
y_i(t,0) &= \beta_i x(t) v_i(t) \quad y_i(0,a) = y_{i0}(a)
\end{aligned} \tag{8}
$$

これは Demasse and Ducrot [1] のモデルと同等である。特殊な場合を排除し, 次を仮定する。

$$
\frac{(r_1' - \rho_1)\beta_1}{b_1} > \frac{(r_2' - \rho_2)\beta_2}{b_2} > \cdots > \frac{(r_n' - \rho_n)\beta_n}{b_n}.
$$

次の常微分方程式を考える。

$$
\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \Lambda - \delta x - \beta_i x v_i, \quad \frac{\mathrm{d}v_i}{\mathrm{d}t} = r_i' \beta x v_i - \rho_i \beta_i x v_i - b_i v_i, \quad (i = 1, \ldots, n). \tag{9}
$$

平衡点 $(x^*, v_1^*, 0, \ldots, 0)$ $(v_1^* > 0)$ の存在を仮定する。次は常微分方程式の Lyapunov 関数 (Otani *et al.* [11]) である。

$$
U(\mathbf{x}) = x - x^* \log x + \frac{1}{r_1' - \rho_1}(v_1 - v_1^* \log v_1) + \sum_{i=2}^n \frac{1}{r_i' - \rho_i} v_i.
$$

これらによって齢構造モデル (8) の Lyapunov 汎関数

$$
\begin{aligned}
U(\mathbf{x}) =& x - x^* \log x + \frac{1}{r_1' - \rho_1}(v_1 - v_1^* \log v_1) + \frac{r_1' \beta_1 x^* v_1^*}{r_1' - \rho_1} \int_0^\infty \alpha(a) G\left(\frac{y_1(t,a)}{y_1^*(a)}\right) \mathrm{d}a \\
&+ \sum_{i=2}^n \frac{1}{r_i' - \rho_i} v_i + \sum_{i=2}^n \frac{r_i'}{r_i' - \rho_i} \int_0^\infty \alpha(a) y(t,a)\,\mathrm{d}a
\end{aligned}
$$

を得る。$r_1' > \rho_1 \left(1 + \dfrac{\beta v_1^*}{\delta}\right)$ のとき, $U(\mathbf{x})$ の時間微分は非正である。$\beta x v_i = f_i(x) v_i$ の場合も僅かな修正でよい（Otani *et al.* [11]）。

このLyapunov 汎関数は Demasse and Ducrot [1] におけるものと似ているが, 同一ではない。パラメータについての条件も本稿と同一ではない。

## 6 免疫を考えた齢構造モデル

Huang *et al.* [2] モデルに, 吸収効果と免疫変数を追加する。

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} &= \Lambda - \delta x - \beta v x, \quad \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -(\delta + \mu(a))y, \\
\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} &= r \int_0^\infty g(a) y(t,a)\,\mathrm{d}a - \rho \beta x v - b v - p v z, \\
\frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t} &= q v - m z, \quad y(t,0) = \beta x(t) v(t) \quad y(0,a) = y_0(a).
\end{aligned} \tag{10}
$$

Kajiwara *et al.* [8] において, 対応する常微分方程式モデルに Lyapunov 関数を構成している。なお, 免疫刺激項はさらに一般化できる (Kajiwara *et al.* [8])

常微分方程式に対する Lyapunov 関数の構成 (Otani *et al.* [11]) を用いる。

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}=\Lambda-\delta x-\beta vx,\quad \frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t}=r'\beta xv-\rho\beta xv-bv-pvz,\quad \frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t}=qv-mz. \tag{11}$$

次はこの常微分方程式 (11) に対する Lyapunov 関数 (Otani *et al.* [11]) である。

$$R_0\le 1\quad U(\mathbf{x})=x-\hat{x}\log x+\frac{1}{r'-\rho}v+\frac{p}{2q(r'-\rho)}z^2$$

$$R_0>1\quad U(\mathbf{x})=x-x^*\log x+\frac{1}{r'-\rho}(v-v^*\log v)+\frac{p}{2q(r'-\rho)}(z-z^*)^2.$$

これを用いて齢構造モデル (10) に対して次のように Lyapunov 汎関数を構成することができる。

$$R_0\le 1\quad U(\mathbf{x})=x-\hat{x}\log x+\frac{1}{r'-\rho}v+\frac{p}{2q(r'-\rho)}z^2+\frac{r'}{r'-\rho}\int_0^\infty \alpha(a)y(t,a)\sigma(a)^{-1}\,\mathrm{d}a.$$

$$\begin{aligned}R_0>1\quad U(\mathbf{x})&=x-x^*\log x+\frac{1}{r'-\rho}(v-v^*\log v)+\frac{p}{2q(r'-\rho)}(z-z^*)^2\\&\quad+\frac{r'}{r'-\rho}\int_0^\infty \alpha(a)G\left(\frac{y(t,a)}{y^*(a)}\right)\mathrm{d}a.\end{aligned}$$

## 7 $n$-株免疫齢構造モデル

次の $n$-株体液性免疫モデルを考える。

$$\begin{aligned}&\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}=\Lambda-\delta x-\sum_{i=1}^n\beta_i v_i x,\quad \frac{\partial y_i}{\partial t}+\frac{\partial y_i}{\partial a}=-(\delta+\mu_i(a))y_i,\\&\frac{\mathrm{d}v_i}{\mathrm{d}t}=r_i\int_0^\infty g_i(a)y_i(t,a)\,\mathrm{d}a-\rho_i\beta_i v_i x-b_i v_i-p_i v_i z_i,\\&\frac{\mathrm{d}z_i}{\mathrm{d}t}=q_i v_i-m_i z_i,\quad y_i(t,0)=\beta_i x(t)v_i(t)\quad y_i(0,a)=y_{i0}(a),\quad (i=1,\dots,n).\end{aligned}\tag{12}$$

他のモデルと同様に $\beta_i v_i x=f_i(x)v_i$ のようにに一般化することが可能である。

平衡点の候補はパラメータによって変わる。$\dfrac{\beta_i(r_i'-\rho_i)}{b_i}$ が $i$ に関して狭義単調減少とする。整数 $p$ $(0\le p\le n)$ と平衡点

$$(x^*,v_1^*,z_1^*,\dots,v_p^*,z_p^*,0,\dots,0)$$

で次をみたすものがある。

$$x^*>0,\ v_1^*>0,\ z_1^*>0,\ \cdots,\ v_p^*>0,\ z_p^*>0,$$

$$\frac{\beta_1(r_1'-\rho_1)}{b_1}>\cdots>\frac{\beta_p(r_p'-\rho_p)}{b_p}>\frac{1}{x^*}\ge\frac{\beta_{p+1}(r_{p+1}'-\rho_{p+1})}{b_{p+1}}>\cdots>\frac{\beta_p(r_n'-\rho_n)}{b_n}.$$

類似の方程式の平衡点の議論については Iwasa *et al.*[5], Inoue *et al.*[4], Otani *et al.* [11] などを参照。

次の常微分方程式モデルを考える。齢構造モデル (12) と同じ平衡点を持つ。

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \Lambda - \delta x - \sum_{i=1}^{n} \beta_i v_i x, \quad \frac{\mathrm{d}v_i}{\mathrm{d}t} = r'_i \beta_i v_i x - \rho_i \beta_i v_i x - b_i v_i - p_i v_i z_i,$$
$$\frac{\mathrm{d}z_i}{\mathrm{d}t} = q_i v_i - m_i z_i, \quad (i = 1, \dots n). \tag{13}$$

次は上の常微分方程式 (13) の Lyapunov 関数 (Otani *et al.*[11] ) である。

$$\begin{aligned} U(\mathbf{x}) =& (x - x^* \log x) + \sum_{i=1}^{p} \left( \frac{1}{r'_i - \rho_i}(v_i - v_i^* \log v_i) + \frac{p_i}{2(r'_i - \rho_i)q_i}(z_i - z_i^*)^2 \right) \\ &+ \sum_{i=p+1}^{n} \left( \frac{1}{r'_i - \rho_i} v_i + \frac{p_i}{2(r'_i - \rho_i)q_i} z_i^2 \right). \end{aligned}$$

$V(\mathbf{x})$ を次のように定義する。

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}) =& (x - x^* \log x) + \sum_{i=1}^{p} \left\{ \frac{1}{r'_i - \rho_i}(v_i - v_i^* \log v_i) + \frac{p_i}{2(r'_i - \rho_i)q_i}(z_i - z_i^*)^2 \right\} \\ &+ \sum_{i=p+1}^{n} \left\{ \frac{1}{r'_i - \rho_i} v_i + \frac{p_i}{2(r'_i - \rho_i)q_i} z_i^2 \right\} + \sum_{i=1}^{p} \frac{r'_i}{r'_i - \rho_i} \beta_i x^* v_i^* \int_0^\infty \alpha_i(a) G\left(\frac{y_i(t,a)}{y^*(a)}\right) \mathrm{d}a \\ &+ \sum_{i=p+1}^{n} \frac{r'_i}{r'_i - \rho_i} \int_0^\infty \alpha_i(a) y_i(t,a) \sigma_i(a)^{-1} \, \mathrm{d}a. \end{aligned}$$

以下の条件 (Otani *et al.* [11]) のもとで, $V(\mathbf{x})$ は齢構造モデル (12) の Lyapunov 汎関数となる。

$$\sum_{i=1}^{p} \frac{\rho_i}{(r'_i - \rho_i)} \frac{\beta_i v_i^*}{\delta} \le 1.$$

## 8 まとめ

体内の感染症を記述する齢構造モデルに対して, できるだけ構成的な Lyapunov 汎関数の構成法を述べた。これは以前行った遅れのある微分方程式の手法を齢構造方程式に適用したものである。一方 SIR モデルなど, 感染症モデルの場合には, 必ずしもこの方法は適用できていない。なお, 本稿では省略したが, Qesmi *et al.* [12] で扱われた肝細胞と血液細胞の両方への HBV の感染を扱った齢構造モデルにもこの方法を用いることができる。

Lyapunov 関数, 汎関数は, 平衡点の大域安定性を示すために用いられることが多い。常微分方程式, 有限時間の遅れを持つ微分方程式の場合には Lyapunov 関数などの微分の非正性を示した後の理論的な問題はそれほど多くはない。一方では, 遅れ時間の最大値が無限になった場合, また最高齢が無限の齢構造モデルの場合には, Lyapunov 汎関数の定義, コンパクトアトラクタの存在, persistence などの多くの問題を処理しなければならない。本講ではこれらの理論的な問題は取り扱っていない。これらの問題を含めて 後日出版予定の論文 [9] で公表する予定である。

## 参考文献


[1] Demasse R.D. and Ducrot A., *An age-structured within-host model for multistrain malaria infection,* SIAM J. Appl. Math., 73(2013), 572–593.

[2] Huang G., Liu X. and Takeuchi Y., *Lyapunov functions and global stability for age-structured HIV infection model,* SIAM J. Appl. Math., 72(2012), 25–38.

[3] Iggidr A., Kamgang J-C., Sallet G. and Tewa J-J., *Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle,* SIAM J. Appl. Math. 67 (2006) 260–278.

[4] Inoue T., Kajiwara T. and Sasaki T., *Global stability of models of humoral immunity against multiple viral strains,* J. Biol. Dyn., 4(2010), 258–269.

[5] Iwasa Y., Michor F., and Nowak M.A., *Some basic properties of immune selection,* J. Theor. Biol., 229 (2004) 179–188.

[6] Kajiwara T. and Sasaki T., *Global stability of pathogen-immune dynamics with absorption,* J. Biol Dyn, 4(2010), 258–269.

[7] Kajiwara T., Sasaki T. and Takeuchi Y., *Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology,* Nonl. Anal. RWA, 13(2012), 1802–1826.

[8] Kajiwara T., Sasaki T. and Takeuchi Y., *Construction of Lyapunov functions of the models for infectious diseases in vivo: from simple models to complex models,* Math. Biosc. Eng. 12(2015), 117–133.

[9] Kajiwara T., Otani Y. and Sasaki T., *Construction of Lyapunov functionals for age-structured equations in pathogen-immune dynamics,* in preparation

[10] McCluskey C.C., *Complete global stability for an SIR epidemic model with delay –distributed or discrete,* Nonl. Anal. RWA, 11(2010), 55–59.

[11] Otani Y., Kajiwara T. and Sasaki T., *Lyapunov functionals for multistrain immune models with delay,* in preparation

[12] Qesmi R., Elsaadan S., Heffernan J. M. and Wu J., *A hepatitis B and C virus model with age since infection that exhibits backward bifurcation,* SIAM J. Appl. Math., 71(2011), 1509-1530

[13] Smith H. and Thieme H.R., *Dynamical systems and population persistence,* Graduate Studies in Mathematics 118, Amer. Math. Soc., 2011.