２つのコンパートメントと２つの感染経路を持つ体内の感染症モデル

岡山大学大学院環境生命科学研究科 梶原　毅, 佐々木　徹, 鷹谷　洋二,

Tsuyoshi Kajiwara, Toru Sasaki and Yoji Otani,
Graduate School of Environmental and Life Science,
Okayama University,

1　概略

体内の感染モデルにおいては, 以前は主として病原体を通した感染ルート (v-c route) が考察されていた。近年, 細胞間感染ルート (c-c route) の重要性が注目され, 多くの研究がなされている。Wang *et al.*(2017) は, ２つの感染ルートを持つ感染齢構造モデルを提案し, 大域安定性を証明した。Qesmi *et al.* (2011) は、肝臓移植と関連して、２つのコンパートメントを持つモデルを提案した。さらに Chen *et al.* (2018) は, ２つのコンパートメントと２つの感染ルートを持つ齢構造モデルを提案した。本発表では, Chen *et al.*(2018) のモデルについて, Lyapunov 汎関数を構成し, 平衡点の大域安定性を示す。また, 基礎再生産数等についての議論も行なう。

次が Chen *et al.* (2018) のモデルとである。体内を二つのコンパートメント 1, 2 にわける。T_j はコンパートメント j における未感染細胞, i_j はコンパートメント j における感染細胞の齢密度, V は血液中の病原体の量で, これは共通である。

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}T_j}{\mathrm{d}t} =& f_j(T_j) - \beta_{j1}T_jV - \beta_{j2}T_j\int_0^\infty p_j(a)i_j(a,t)\,\mathrm{d}a, \quad (j=1,2)\\
\frac{\partial i_j}{\partial t} + \frac{\partial i_j}{\partial a} =& -(\delta_j(a)+m_j)i_j(a,t), \quad (j=1,2),\\
\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} =& \int_0^\infty q_1(a)i_1(a,t)\,\mathrm{d}a + \int_0^\infty q_2(a)i_2(a,t)\,\mathrm{d}a - cV\\
i_j(t,0) =& \beta_{j1}T_j(t)V(t) + \beta_{j2}T_j\int_0^\infty p_j(a)i_j(a,t)\,\mathrm{d}a, \quad (j=1,2)
\end{aligned}
$$

未感染細胞の増殖関数 f_j は次を満たす。ただし $\overline{T}_j$ は正の定数である。

$$
f_j(0)>0, \quad f_j'(x)<0, \quad \lim_{x\to\infty} f_j(x) = -\infty, f(\overline{T}_j) = 0.
$$

感染細胞の減衰率 $\sigma_j(a)$ は $e^{-\int_0^a(\delta_j(b)+m_j)\,\mathrm{d}b}$ と表される。

Chen *et al.* (2018) において以下のことが示されている。

- モデルは抽象的コーシー問題として定式化されている。
- 基礎再生産数の取り扱いは明らかでない。
- 内部平衡点の存在が示されている。

- $R_0 > 1$ のときに一様パーシステンスが示されている。
- 限定された状況で, 大域安定性が示されているが、一般的ではない。
- そのために漸近的安定性解析が用いられており、リアプノフ汎関数は使われていない。

それに対して, 本発表では我々は次のことを示す。

- モデルを積分方程式で定式化した。
- 基礎再生産数、タイプ別再生産数について, 関係を明確にした。
- 一様パーシステンスの別証明 (Smith and Thieme (2011) の手法) を行った。
- リアプノフ汎関数の定義が可能な関数の族を指定した。
- リアプノフ汎関数を定義し, 導関数の計算を行った。
- 一般的に, 大域安定性を証明した。

2　基本的な性質

積分方程式の局所解が存在し, また非負の初期値に対して, 局所解は存在する限り非負になることがわかる。非負の初期値と積分方程式の解から $i_j(t,a)$ を求め,

$$u(t) = (T_1(t), i_1(t,\cdot), T_2(t), i_2(t,\cdot), V(t))$$

と置く。

補題 1. 解 $u(t)$ は $t \geq 0$ で有界であり, 全ての $t \geq 0$ で定義できる。

$X = (0,\infty)\times \mathrm{L}^1([0,\infty))_+ \times (0,\infty)\times \mathrm{L}^1([0,\infty))_+ \times [0,\infty)$ と置き, $u \in X$ に対して $S_t(u) = u(t)$ で S_t $(t \geq 0)$ を定義する。

命題 2. $\{S_t\}_{t\geq 0}$ は相空間 X 上の連続な半群である。

補題 3. X 上の半群 $\{S_t\}_{t\geq 0}$ は point dissipative であり, 有界集合の像は有界である。

命題 4. 半群 $\{S_t\}_{t\geq 0}$ は asymptotic smooth であり, $\{S_t\}_{t\geq 0}$ に対してコンパクトアトラクタが存在する。

3　再生産数

Chen *et al.* (2018) に従い, 以下のように定義する。

$$\begin{aligned}
M_j &= \int_0^\infty p_j(a)\sigma_j(a)\,\mathrm{d}a, \quad N_j = \int_0^\infty q_j(a)\sigma_j(a)\,\mathrm{d}a, \quad (j=1,2),\\
\mathcal{R}_j &= \mathcal{R}_{j1} + \mathcal{R}_{j2}, \text{ where } \mathcal{R}_{j1} = \frac{\beta_{j1}N_j}{c}\overline{T}_j,\ \mathcal{R}_{j2} = \beta_{j2}M_j\overline{T}_j, \quad (j=1,2),\\
\mathcal{R}_m &= \frac{\mathcal{R}_{11}}{1-\mathcal{R}_{12}} + \frac{\mathcal{R}_{21}}{1-\mathcal{R}_{22}} \quad \text{for } \mathcal{R}_{12} < 1, \mathcal{R}_{22} < 1.
\end{aligned}$$

病原体のクラスを 0, 1 コンパートメントの感染細胞のクラスを 1, 2 コンパートメントの感染細胞のクラスを 2 と番号をつける。ほとんど未感染の状態で, j クラスの 1 つが i クラスに直接生み

出す感染細胞または病原体の平均数を t_{ij} とする。

$$K = \begin{bmatrix} t_{00} & t_{01} & t_{02} \\ t_{10} & t_{11} & t_{12} \\ t_{20} & t_{21} & t_{22} \end{bmatrix}.$$

K は次世代行列であり, K のスペクトル半径が基礎再生産数 R_0 である。

命題 5. K の元について次が成り立つ。

$$t_{00} = 0, \quad t_{12} = 0, \quad t_{21} = 0, \quad t_{10}t_{01} = \mathcal{R}_{11}, \quad t_{20}t_{02} = \mathcal{R}_{21}, \quad t_{11} = \mathcal{R}_{12}, \quad t_{22} = \mathcal{R}_{22}.$$

命題 6. $R_{12} < 1$, $R_{22} < 1$ のとき, $\mathcal{R}_m$ は 0 クラスのタイプ別再生産数 (Roberts and Heesterbeek, 2003), すなわちクラス 0 から最初にクラス 0 に生み出す病原体の個数の総和の平均値である。

基礎再生産数 R_0 は計算できないが, 1 との大小について次が成り立つ。

補題 7. $R_0 > 1$ は次と同値である。『$\mathcal{R}_1 > 1$, または $\mathcal{R}_2 > 1$, または 「$\mathcal{R}_1 \leq 1$, $\mathcal{R}_2 \leq 1$ かつ $\mathcal{R}_m > 1$」』。

$R_0 < 1$ は次と同値である。『$\mathcal{R}_1 \leq 1$, $\mathcal{R}_2 \leq 1$ かつ $\mathcal{R}_m < 1$』。

命題 8. $R_0 > 1$ なら内部平衡点が存在する。$R_0 \leq 1$ なら内部平衡点は存在しない。

前半は Chen *et al.* (2018) で示されている。後半は後で述べる大域安定性から従う。

4 パーシステンス

パーシステンス関数 ρ, X の境界 X_0 を次のように定義する。。

$$\rho(u) = J_1(u) + J_2(u) + V, \quad X_0 = \{\, u \in X \mid \rho(S_t(u)) = 0, \ \text{for each } t \geq 0 \,\}.$$

$R_0 > 1$ とする。

命題 9. X は uniformly weakly ρ-persistent である。

Proof. DFE の近傍の状況を調べることにより, Smith and Thieme (2011) の Theorem 8.17 から従う。 □

命題 10. 半群 $\{\, S(t) \,\}_{t \geq 0}$ は uniform ρ-persistence である。

Proof. 半群 $\{\, S(t) \,\}_{t \geq 0}$ がコンパクトアトラクタをもつことなどから, Smith and Thieme (2011) の Theorem 5.2 より従う。

□

命題 11. (Smith and Thieme [5] Theorem 5.7) 半群 $\{S_t\}$ が uniformly ρ-persistent であるとき, コンパクトアトラクタ $\mathcal{A}$ は $\mathcal{A} = \mathcal{A}_0 \cup \mathcal{A}_1 \cup \mathcal{C}$ と分解される。$\mathcal{A}_1$ は X の内点のアトラクタで, パーシステンスアトラクタと呼ばれる。

命題 12. $(T_1^*, i_1^*(\cdot), T_2^*, i_2^*(\cdot), V^*)$ を正の平衡点とする。全域解 $u(t)$ がパーシステンスアトラクタ $\mathcal{A}_1$ に含まれるとする。そのとき正の数 M, M' で次を満たすものが存在する。

$$0 < M \leq u_j(t, a)/u_j^*(a) \leq M' \text{ for } t \in \mathbb{R}, \ a \in \mathbb{R}_+$$

これは, リアプノフ汎関数を定義するために必要である。

5　リアプノフ汎関数：$R_0 > 1$

ある内部平衡点を $(T_1^*, i_1^*(\cdot), T_2^*, i_2^*(\cdot), V^*)$ とする。$c_1 > 0$, $c_2 > 0$ を次のように定義する。

$$c_1 = \frac{\int_0^\infty q_1(a) i_1^*(a)\,\mathrm{d}a}{V^*}, \quad c_2 = \frac{\int_0^\infty q_2(a) i_2^*(a)\,\mathrm{d}a}{V^*},$$

また, 次のように $\psi^j(a)$ を定義する。

$$\psi^j(a) = \int_a^\infty \beta_{j2} T_j^* p_j(b) \sigma_j(b) \sigma_j(a)^{-1}\,\mathrm{d}b + \int_a^\infty \frac{\beta_{j1} T_j^* q_j(b)}{c_j} \sigma_j(b)\sigma_j(a)^{-1}\,\mathrm{d}b.$$

X 上の汎関数 W (リアプノフ汎関数の候補) を定義する。

$$W(u) = V - V^* - V^* \log \frac{V}{V^*} + \sum_{j=1}^2 \frac{c_j}{\beta_{j1} T_j^*} \left(W_1^j(u) + W_2^j(u) \right). \tag{1}$$

ただし, W_1^j, W_2^j は次で定義される。

$$W_1^j(T_j) = T_j - T_j^* - T_j^* \log \frac{T_j}{T_j^*},\ W_2^j(i_j(\cdot)) = \int_0^\infty \psi^j(a) \left(i_j(a) - i_j^*(a) - i_j^*(a) \log \frac{i_j(a)}{i_j^*(a)} \right) \mathrm{d}a.$$

前のページの式を利用し, 1 コンパートメントモデルの計算を組み合わせて, 次の結果を得る。

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}W(u(t))}{\mathrm{d}t} &= \sum_{j=1}^2 \left[\frac{c_j}{\beta_{j1} T_j^*} \left\{ \frac{1}{T_j}(T_j - T_j^*)(f_j(T_j) - f_j(T_j^*)) \ + \int_0^\infty \frac{\beta_{j1} T_j^* q_j(a) i_j^*(a)}{c_j} \right.\right. \\ &\left(3 - \frac{T_j^*}{T_j} - \frac{V^* i_j(t,a)}{V i_j^*(a)} - \frac{T_j V i_j^*(0)}{T_j^* V^* i_j(t,0)} + \log \frac{i_j(t,a) i_j^*(0)}{i_j^*(a) i_j(t,0)} \right) \mathrm{d}a \\ &\left.\left. + \int_0^\infty \beta_{j2} T_j^* p_j(a) i_j^*(a) \left(2 - \frac{T_j^*}{T_j} - \frac{T_j i_j^*(0) i_j(t,a)}{T_j^* i_j^*(a) i_j(t,0)} + \log \frac{i_j^*(0) i_j(t,a)}{i_j^*(a) i_j(t,0)} \right) \mathrm{d}a \right\} \right] \le 0.\end{aligned}$$

定理 13. $R_0 > 1$ とする。$u(t)$ をパーシステンスアトラクタに含まれる全域解とすると, $W(u(t))$ の時間微分は 0 以下である。また $\{\, u \in X \mid \dot{W}(u) = 0 \,\}$ の最大不変集合は, 内部平衡点だけからなる 1 点集合である。

6　リアプノフ汎関数：$R_0 \le 1$

$R_0 \le 1$ より $\mathcal{R}_m \le 1$ なので, $\mathcal{R}_m \le 1$ と仮定する。

補題 14. $c_1 > 0$, $c_2 > 0$, $c_1 + c_2 = c$ で次を満たす c_1, c_2 が取れる。

$$\frac{\beta_{11} \overline{T}_1 M_1}{c_1} + \beta_{12} \overline{T}_1 N_1 \le 1, \quad \frac{\beta_{21} \overline{T}_1 M_2}{c_2} + \beta_{22} \overline{T}_2 N_2 \le 1.$$

$j = 1, 2$ に対して $\overline{\psi}^j(a)$ を定義する。

$$\overline{\psi}^j(a) = \int_a^\infty \frac{\beta_{j1} \overline{T}_j q_j(b)}{c_j} \sigma_j(b) \sigma_j(a)^{-1}\,\mathrm{d}b + \int_a^\infty \beta_{j2} \overline{T}_j p_j(b) \sigma_j(b) \sigma_j(a)^{-1}\,\mathrm{d}b$$

相空間 X 上の汎関数 $\overline{W}(u)$ を定義する。

$$\overline{W}(u) = V + \sum_{j=1}^{2} \frac{c_j}{\beta_{j1}\overline{T}_j} \left\{ T_j - \overline{T}_j + \overline{T}_j \log \frac{T_j}{\overline{T}_j} + \int_0^\infty \overline{\psi}^j(b) i_j(b)\, \mathrm{d}b \right\}.$$

定理 15. $R_0 \le 1$ とする。 $u(t)$ をコンパクトアトラクタ $\mathcal{A}$ に含まれる全域解 $u(t)$ に対して, 方程式の解に沿った $\overline{W}(u(t))$ の微分は 0 以下である。さらに, 集合 $\{\, u \in X \mid \dot{\overline{W}}(u) = 0 \,\}$ の最大不変集合は, $\{\,\mathrm{DFE}\,\}$ である。

Proof.

$$\begin{aligned} &\frac{\mathrm{d}\overline{W}(u(t))}{\mathrm{d}t} \\ =&\sum_{j=1}^{2} \frac{c_j}{\beta_{j1}\overline{T}_j} \left\{ \frac{1}{T_j}(T_j - \overline{T}_j)(f_j(T_j) - f_j(\overline{T}_j)) + \left(\frac{\beta_{j1}\overline{T}_j N_j}{c_j} + \beta_{j2}\overline{T}_j M_j - 1 \right) i_j(t,0) \right\} \le 0. \end{aligned}$$

□

7 大域安定性の証明

補題 16. (Sell and You 2002)

コンパクトアトラクタまたはパーシステンスアトラクタが 1 点集合になる場合は, それらの点は平衡点であり, 局所安定である。

定理 17. $R_0 > 1$ なら, 内部平衡点が大域安定である。$R_0 \le 1$ なら, DFE が大域安定である。

Proof. パーシステンスアトラクタ, あるいはコンパクトアトラクタに含まれる全域解の α 極限集合は $R_0 > 1$ のときには内部平衡点, $R_0 \le 1$ のときには DFE だけからなる。これより, パーシステンスアトラクタ, あるいはコンパクトアトラクタは 1 点集合となる。補題 16 からそれぞれの平衡点が大域漸近安定となる。 □

参考文献

[1] C.Y. Cheng, Y. Dong and Y. Takeuchi, An age-structured virus model with two routes of infection in heterogeneous environment, Nonl. Anal. RWA, 39 (2018), 464-491.

[2] M.G. Roberts and J.A.P. Heesterbeek, A new method for estimating the effort required to control an infectious disease, Proc. Roy. Soc. B., 270(2003), 1359–1364.

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

[4] G. Sell and Y. You, *Dynamics of evolutionary equations,* Applied Mathematical Sciences. 143, Springer-Verlag, New York, 2002.

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

[6] J. Wang., J. Lang. and X. Zou, Analysis of an age structured HIV infection model with virus-to-cell infection and cell-to-cell transmission, Nonl. Anal. RWA, 34(2017), 75-96.