

インフルエンザ流行に対する多状態隔離モデルの安定性解析
Stability analysis of a multi-state quarantine model for the spread of influenza

東京大学大学院・数理科学研究科 國谷 紀良 (Toshikazu Kuniya)*
Graduate School of Mathematical Sciences, The University of Tokyo

概要

当研究では、インフルエンザ流行の際に行われる代表的な防疫対策の一つである学級閉鎖が感染症の流行に与える効果を考慮した数理モデルとして、特にその隔離効果の不完全さに着目した多状態感染症モデルを構築し、その各定常解の大域的安定性に関する結果を得た。その為の手法としては近年考案されたグラフ理論的な方法に対して最大値関数を併用する手法が採られ、最終的に基本再生産数 R_0 が 1 以下であれば感染症の無い定常状態が大域的漸近安定となり、1 より大ならば感染症の蔓延している (エンデミックな) 定常状態が大域的漸近安定となることが示される。

1 導入

2009 年 5 月から 2010 年 3 月にかけての A 型 H1N1 型のウイルスによる新型インフルエンザの世界的な大流行は記憶に新しい [1]。インフルエンザ流行に対する代表的な防疫対策としてはワクチン政策と隔離政策が挙げられるが、特に 2009 年の新型インフルエンザ流行の様に既存のワクチンが効力を持たない感染症に対しては、それに有効なワクチン開発を待つ間ワクチン接種以外の対策に頼らざるを得ない状況となる。特にインフルエンザの様にその流行の中心が若年層である ([2]) 感染症に対しては、隔離政策の一種としての学級閉鎖はその流行を抑える上で重要な効果をもたらすと考えられ、その影響の大きさを数理モデルを用いて推量することは興味深い問題である。しかし一方で学級閉鎖は、感染者を隔離するという本来の意味での隔離政策とは異なり、病気に未だ感染していない個人をも隔離する試みであるため、その閉鎖期間中に元気な生徒が街へ出歩くなどという問題が起こる傾向にあり、必ずしも十分な隔離による防疫効果が得られているとは考え難い。

以上の点を踏まえて、当研究では感受性 (未感染) 人口への隔離措置およびその隔離の不完全さを考慮した感染症数理モデルを構築しその数学的性質の解析を行う。構築するモデルは年齢や居住地域などによる各個体毎の状態の異質性を考慮する上で有用となる多状態モデルであり、その定常解の安定性解析はそうでないモデルに対するものと比較して複雑となることが知られている。特に感染症が生き残る状況を意味するエンデミックな平衡点の大域的安定性は、近年 Guo *et al.* [3] らによってグラフ理論を利用した証明手法が確立されるまでは、SIS モデルなどの多状態モデルを除いては、未解決な問題であった。その手法は多状態 SEI モデル ([4])、離散的遅れを持つ多状態 SEIR モデル ([5])、非線形接触項 (nonlinear incidence) を持つ多状態 SEIR モデル ([6]) などへと応用されており、その手法の他の感染症モデルへの更なる応用可能性は現在なお興味深い問題である。

当研究で構築される感染症モデルは、数学的にはある種のワクチン接種モデル (例えば Liu *et al.* [7] を参照されたい) を多状態に拡張したものと同様の形を持つことが分かる。そのエンデミックな平衡点の大域的安定性の証明を行う上で、前述のグラフ理論の手法が直接適用できるかは一般に自明ではないが、当研究では、独自の最大値関数に関する手法を考案することでその問題を解決する。最終的な結果として、基本再生産数 R_0 が各定常解の大域的安定性を込めた意味で完璧な閾値となること、すなわち $R_0 \leq 1$ ならば感染症の無い平衡点が大域的漸近安定となり、 $R_0 > 1$ ならばエンデミックな平衡点が大域的漸近安定となることが証明される。

* (独) 日本学術振興会特別研究員 DC E-mail: tkuniya@ms.u-tokyo.ac.jp

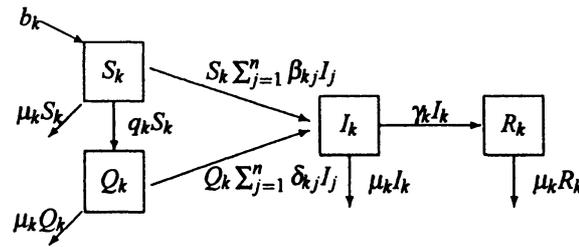


図1 多状態 SQIR モデル (2.1) の遷移図

2 モデル

2.1 多状態 SQIR モデル

はじめに人口集団を以下のような $4n$ 種の小人口に区分けする: 感受性人口 S_k 、隔離人口 Q_k 、感染人口 I_k および免疫獲得人口 R_k ($1 \leq k \leq n$)。但し下付きの添え字 k は各人口がどの状態の集団に属しているかを表す状態変数とする。例えば $k=1$ を女性、 $k=2$ が男性を表す状態変数とした時、 S_2 は男性の感受性人口を意味する。時刻 t における各人口の人口密度は $S_k(t)$ 、 $Q_k(t)$ 、 $I_k(t)$ および $R_k(t)$ と表される。 b_k 、 μ_k をそれぞれ状態 k に属する人口の出生率および自然死亡率とする。感染は状態の別を越えて起こると仮定され、 β_{kj} により状態 k に属する感受性人口 S_k と状態 j に属する感染人口 I_j の間の伝達係数を表し、この時の感染力 (感受性人口の単位時間あたり単位人口あたりの感染率 [8]) は $\lambda(t) = \sum_{j=1}^n \beta_{kj} I_j(t)$ と表される。学級閉鎖機関中の隔離効果の不完全さをモデルに反映させるために、隔離人口も感染人口と接触することで感染されうると仮定し、その伝達係数を δ_{kj} とする。状態 k に属する人口の隔離率を q_k 、病気からの自然回復率を γ_k として、当研究では以下の多状態 SQIR モデルを構築しその数学的性質の解析を行う (図 1):

$$\begin{cases} \frac{dS_k(t)}{dt} = b_k - \sum_{j=1}^n \beta_{kj} S_k(t) I_j(t) - (\mu_k + q_k) S_k(t), \\ \frac{dQ_k(t)}{dt} = q_k S_k(t) - \sum_{j=1}^n \delta_{kj} Q_k(t) I_j(t) - \mu_k Q_k(t), \\ \frac{dI_k(t)}{dt} = \sum_{j=1}^n \beta_{kj} S_k(t) I_j(t) + \sum_{j=1}^n \delta_{kj} Q_k(t) I_j(t) - (\mu_k + \gamma_k) I_k(t), \quad 1 \leq k \leq n. \end{cases} \quad (2.1)$$

但しモデル (2.1) において解 $S_k(t)$ 、 $Q_k(t)$ 、 $I_k(t)$ の挙動は $R_k(t)$ とは無関係に定まるため、 R_k に関する微分方程式はあらかじめ除外してある。以下当研究ではモデル (2.1) に対して各定常解の大域的安定性を中心とした議論を行う。

2.2 準備

以下モデル (2.1) における各パラメータ $b_k, \mu_k, \beta_{kj}, \delta_{kj}, q_k, \gamma_k$ は正の実定数であるとする。領域 Ω を

$$\Omega := \left\{ (S_1, Q_1, I_1, \dots, S_n, Q_n, I_n) \in \mathbb{R}_+^{3n} \mid 0 < S_k \leq \frac{b_k}{\mu_k + q_k}, \quad 0 < Q_k \leq \frac{q_k b_k}{\mu_k (\mu_k + q_k)}, \quad S_k + Q_k + I_k \leq \frac{b_k}{\mu_k}, \quad 1 \leq k \leq n \right\}, \quad (2.2)$$

とする。この時、以下の補題が成立することが容易に分かる。

補題 2.1 領域 Ω は系 (2.1) に対して正不変である。

証明は省略する。但し領域 Ω が系 (2.1) に対し正不変であるとは、初期時刻 $t = 0$ において初期条件 $(S_k(0), Q_k(0), I_k(0))_{1 \leq k \leq n}$ が Ω に含まれていれば、任意の時刻 $t > 0$ において系 (2.1) の解 $(S_k(t), Q_k(t), I_k(t))_{1 \leq k \leq n}$ が Ω に含まれることを言う。

続いて常微分方程式系 (2.1) の定常解としての各平衡点を求める。系 (2.1) の定常解は、その各左辺を 0 とした連立方程式

$$\begin{cases} 0 = b_k - \sum_{j=1}^n \beta_{kj} S_k^* I_j^* - (\mu_k + q_k) S_k^*, \\ 0 = q_k S_k^* - \sum_{j=1}^n \delta_{kj} Q_k^* I_j^* - \mu_k Q_k^*, \\ 0 = \sum_{j=1}^n \beta_{kj} S_k^* I_j^* + \sum_{j=1}^n \delta_{kj} Q_k^* I_j^* - (\mu_k + \gamma_k) I_k^*, \end{cases} \quad 1 \leq k \leq n, \quad (2.3)$$

の解 $(S_k^*, Q_k^*, I_k^*)_{1 \leq k \leq n}$ として求められる。特に $I_k^* = 0$ ($1 \leq k \leq n$) の場合、

$$(S_k^*, Q_k^*, I_k^*) = (S_k^0, Q_k^0, 0) =: E_0, \quad (2.4)$$

として感染症の無い平衡点 E_0 が得られる。但しここにおいて $S_k^0 = b_k / (\mu_k + q_k)$ および $Q_k^0 = q_k S_k^0 / \mu_k$ である。 E_0 は領域 Ω の境界 $\partial\Omega$ 上に常に一意に存在することは明らかである。また $I_k^* > 0$ ($1 \leq k \leq n$) である $(S_k^*, Q_k^*, I_k^*)_{1 \leq k \leq n}$ をエンデミックな平衡点と呼ぶ。領域 Ω の内部 $\Omega^0 (= \Omega / \partial\Omega)$ におけるその存在と一意性は後の節で議論される。

各定常解の安定性を議論する上で重要な閾値となる基本再生産数 R_0 は、生物学的には、感受性人口のみからなる人口集団に典型的な一人の感染者が侵入した際に、その感染者がその全感染期間の間に再生産する二次感染者の期待数を意味する [8, 9]。多状態モデル (2.1) に対して、 R_0 は以下の次世代行列 \mathbf{K} [8, 9, 10] のスペクトル半径と等しいことが知られている。

$$\mathbf{K} = \left(\frac{\beta_{kj} S_k^0 + \delta_{kj} Q_k^0}{\mu_j + \gamma_j} \right)_{1 \leq k, j \leq n} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_{11} S_1^0 + \delta_{11} Q_1^0}{\mu_1 + \gamma_1} & \dots & \frac{\beta_{1n} S_n^0 + \delta_{1n} Q_n^0}{\mu_n + \gamma_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\beta_{n1} S_1^0 + \delta_{n1} Q_1^0}{\mu_1 + \gamma_1} & \dots & \frac{\beta_{nn} S_n^0 + \delta_{nn} Q_n^0}{\mu_n + \gamma_n} \end{pmatrix}. \quad (2.5)$$

今全てのパラメータが正実定数であることより \mathbf{K} は分解不能 ([8]) な正の実 n 次正方行列であるため、ペロン・フロベニウスの定理 [11] により $r(\mathbf{K})$ は行列 \mathbf{K} の正の実固有値として得られることが分かる。

3 主結果

以下の定理が当研究で得られた主結果である：

定理 3.1 系 (2.1) に対して

- (i) $R_0 \leq 1$ ならば、感染症の無い平衡点 E_0 は領域 Ω において大域的漸近安定である。
- (ii) $R_0 > 1$ ならば、領域 Ω の内部 Ω^0 においてエンデミックな平衡点 E^* は一意に存在し、大域的漸近安定である。

定理の証明に先立っていくつかの補題を置く。次の補題の証明は行列のスペクトル半径に関するペロン・フロベニウスの理論およびリャプノフ関数の手法を用いて行われるが、ここでは省略する (例えば Guo *et al.* [3] を参照されたい):

補題 3.1 系 (2.1) に対して、 $R_0 \leq 1$ ならば感染症の無い平衡点 E_0 は領域 Ω において大域的漸近安定である。一方で $R_0 > 1$ ならば不安定となる。

Freedman *et al.* [12] によると E_0 の不安定性は系 (2.1) が領域 Ω において一様永続的 (uniformly persistence) であることを意味することが分かる。系 (2.1) が Ω において一様永続的であるならば、Smith and Waltman [13] の定理 D.2(付録 D) により、領域 Ω の内部 Ω^0 に少なくとも一つのエンデミックな平衡点 E^* が存在することが分かる。従って、次の補題が成立する。

補題 3.2 モデル (2.1) に対して、 $R_0 > 1$ ならばエンデミックな平衡点 E^* は領域 Ω の内部 Ω^0 に少なくとも一つ存在する。

最後に、 $R_0 > 1$ の場合のエンデミックな平衡点の大域的安定性を保証する補題として以下を置く:

補題 3.3 モデル (2.1) に対して、 $R_0 > 1$ ならばエンデミックな平衡点 E^* は領域 Ω の内部 Ω^0 において大域的漸近安定である。

証明 ここでは証明の概略を述べるに留める。 $R_0 > 1$ ならば補題 3.2 より、少なくとも一つのエンデミックな平衡点 E^* が Ω^0 内に存在することが分かる。その $E^* = (S_1^*, Q_1^*, I_1^*, \dots, S_n^*, Q_n^*, I_n^*)$ に対し、 $\theta_{kj} := (\beta_{kj} S_k^* + \delta_{kj} Q_k^*) I_j^*$ と定め、行列

$$\Theta := \begin{pmatrix} \sum_{l \neq 1} \theta_{1l} & -\theta_{21} & \cdots & -\theta_{n1} \\ -\theta_{12} & \sum_{l \neq 2} \theta_{2l} & \cdots & -\theta_{n2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -\theta_{1n} & -\theta_{2n} & \cdots & \sum_{l \neq n} \theta_{nl} \end{pmatrix},$$

を置く。この時、以下の線形系

$$\Theta \mathbf{v} = \mathbf{0}, \quad (3.1)$$

の解空間の次元は 1 であり、その基底は

$$\mathbf{v} = (v_1, v_2, \dots, v_n) = (c_{11}, c_{22}, \dots, c_{nn}), \quad (3.2)$$

で与えられることが [3] により分かっている。ここで c_{kj} は行列 Θ の (k, j) 成分に対する余因子である。さらに各成分 v_k に対し

$$v_k = \sum_{T \in \mathbb{T}_k} w(T) = \sum_{T \in \mathbb{T}_k} \prod_{(l,r) \in E(T)} \theta_{lr}, \quad (3.3)$$

が成立する (詳しくは [3, 4, 5] を参照されたい)。但し \mathbb{T}_k は有向グラフ $G(\Theta)$ の全域木で頂点 k を根に持つ有向木の集合であり、 $w(T)$ は木 T の重みを表し、 $E(T)$ は木 T に含まれる弧の集合である (図 2)。今 (3.3) より与えられる各 v_k を用いて関数

$$V(S_1, Q_1, I_1, \dots, S_n, Q_n, I_n) := \sum_{k=1}^n v_k \left\{ S_k - S_k^* - S_k^* \ln \frac{S_k}{S_k^*} + Q_k - Q_k^* - Q_k^* \ln \frac{Q_k}{Q_k^*} + I_k - I_k^* - I_k^* \ln \frac{I_k}{I_k^*} \right\}, \quad (3.4)$$

を定義し、これが領域 Ω^0 における系 (2.1) のリャプノフ関数であることを示す。 $V \geq 0$ が任意の $(S_1, Q_1, I_1, \dots, S_n, Q_n, I_n) \in \Omega^0$ に対して成立していることは明らかであり、等号が成立するのはエンデミック

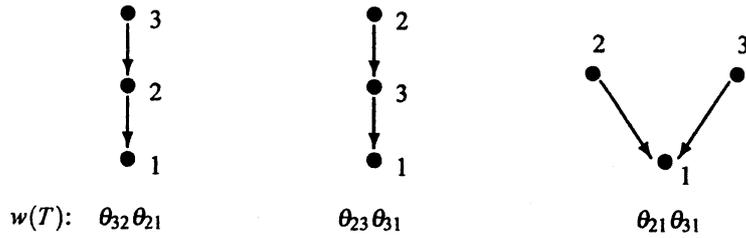


図2 $n=3$ のときの頂点1を根に持つ有向木の集合 \mathbb{T}_1 。それぞれの木の重み $w(T)$ は $\theta_{32}\theta_{21}$ 、 $\theta_{23}\theta_{31}$ および $\theta_{21}\theta_{31}$ であり、(3.3) より $v_1 = \theta_{32}\theta_{21} + \theta_{23}\theta_{31} + \theta_{21}\theta_{31}$ である。

な平衡点 E^* においてのみであることが分かる。定常状態における関係式 (2.3) を用いて (3.4) の系 (2.1) の軌道に沿った微分を計算すると、最終的に

$$V' \leq H_n + \sum_{k=1}^n v_k \left\{ \mu_k S_k^* \left(2 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k}{S_k^*} \right) + \mu_k Q_k^* \left(3 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k Q_k^*}{S_k^* Q_k} - \frac{Q_k}{Q_k^*} \right) \right\}, \quad (3.5)$$

が得られる。但し

$$H_n := \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n \left\{ v_k \theta_{kj} \max \left(2 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k J_j I_k^*}{S_k^* I_j^* I_k}, 3 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k Q_k^*}{S_k^* Q_k} - \frac{Q_k J_j I_k^*}{Q_k^* I_j^* I_k} \right) \right\}. \quad (3.6)$$

である。(3.5) の第2項が非正であり、等号が成立するのは $(S_k, Q_k) = (S_k^*, Q_k^*)$ が任意の $k \in [1, n]$ に対して成り立つ時のみであることは相加相乗平均の関係より容易に分かる。以下 $H_n \leq 0$ を示す。キルヒホッフの行列木定理 [5] より、 H_n は

$$H_n = \sum_K w(K) \sum_{(k,j) \in E(CK)} \max \left(2 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k J_j I_k^*}{S_k^* I_j^* I_k}, 3 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k Q_k^*}{S_k^* Q_k} - \frac{Q_k J_j I_k^*}{Q_k^* I_j^* I_k} \right).$$

と書き換えられる。ここで $w(K)$ は単閉道グラフ K の重みを、 CK は K に含まれる唯一つの初等的な閉道 (サイクル) を表す。すなわち $H_n \leq 0$ を示すには

$$\sum_{(k,j) \in E(CK)} \max \left(2 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k J_j I_k^*}{S_k^* I_j^* I_k}, 3 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{S_k Q_k^*}{S_k^* Q_k} - \frac{Q_k J_j I_k^*}{Q_k^* I_j^* I_k} \right) \leq 0, \quad (3.7)$$

が多くとも n 個の頂点からなる任意の初等的な閉道 CK に対して成立することを示せば十分である。一例として、初等的な閉道 $1 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ に対して

$$E(CK) = \{(1,2), (2,1)\},$$

であることより (3.7) の左辺は

$$\begin{aligned} & \max \left(2 - \frac{S_1^*}{S_1} - \frac{S_1 I_2 I_1^*}{S_1^* I_2^* I_1}, 3 - \frac{S_1^*}{S_1} - \frac{S_1 Q_1^*}{S_1^* Q_1} - \frac{Q_1 I_2 I_1^*}{Q_1^* I_2^* I_1} \right) + \max \left(2 - \frac{S_2^*}{S_2} - \frac{S_2 I_1 I_2^*}{S_2^* I_1^* I_2}, 3 - \frac{S_2^*}{S_2} - \frac{S_2 Q_2^*}{S_2^* Q_2} - \frac{Q_2 I_1 I_2^*}{Q_2^* I_1^* I_2} \right) \\ &= \max \left(4 - \frac{S_1^*}{S_1} - \frac{S_1 I_2 I_1^*}{S_1^* I_2^* I_1} - \frac{S_2^*}{S_2} - \frac{S_2 I_1 I_2^*}{S_2^* I_1^* I_2}, 5 - \frac{S_1^*}{S_1} - \frac{S_1 I_2 I_1^*}{S_1^* I_2^* I_1} - \frac{S_2^*}{S_2} - \frac{S_2 Q_2^*}{S_2^* Q_2} - \frac{Q_2 I_1 I_2^*}{Q_2^* I_1^* I_2}, \right. \\ & \quad \left. 5 - \frac{S_1^*}{S_1} - \frac{S_1 Q_1^*}{S_1^* Q_1} - \frac{Q_1 I_2 I_1^*}{Q_1^* I_2^* I_1} - \frac{S_2^*}{S_2} - \frac{S_2 I_1 I_2^*}{S_2^* I_1^* I_2}, 6 - \frac{S_1^*}{S_1} - \frac{S_1 Q_1^*}{S_1^* Q_1} - \frac{Q_1 I_2 I_1^*}{Q_1^* I_2^* I_1} - \frac{S_2^*}{S_2} - \frac{S_2 Q_2^*}{S_2^* Q_2} - \frac{Q_2 I_1 I_2^*}{Q_2^* I_1^* I_2} \right) \\ & \leq 0. \end{aligned}$$

と評価されることが相加相乗平均の関係より分かるので (3.7) が成立する。同様に多くとも n 個の頂点からなる任意の初等的な閉道 CK についても (3.7) が成立することが示され、 $H_n \leq 0$ 、すなわち $V' \leq 0$ が示される。以上より (3.4) で与えられる V はリアプノフ関数であることが示され、以下ラ・サールの不変性原理 [14] よりエンデミックな平衡点 E^* の大域的漸近安定性を示す手順は Guo *et al.* [3] と同様である。□

4 まとめ

当稿では現実的なパラメータを用いた数値実験等を通しての疫学的考察は省略し、隔離多状態モデル (2.1) の数学的性質の解析に焦点を当てた。特にそのエンデミックな平衡点の大域的安定性を証明する際の、最大値関数を既存のグラフ理論の手法に併用する方法は他の多状態感染症モデルの大域的安定性解析への応用可能性も期待でき、[3, 4, 5, 6] などによる様々な多状態モデルに対する大域的安定性解析を研究対象とする立場に沿って当分野の更なる発展に寄与することが期待される。

参考文献

- [1] 国立感染症研究所, <http://www.nih.go.jp/niid/index.html>
- [2] 新型インフルエンザの発生動向～医療従事者向け疫学情報～(厚生労働省), <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/091120-01.pdf>
- [3] H. Guo, M.Y. Li, Z. Shuai, Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models, *Canadian Appl. Math. Quart.* 14 (2006) 259-284.
- [4] H. Guo, M.Y. Li, Z. Shuai, A graph-theoretic approach to the method of global Lyapunov functions, *Proc. Amer. Math. Soc.* 136 (2008) 2793-2802.
- [5] M.Y. Li, Z. Shuai, C. Wang, Global stability of multi-group epidemic models with distributed delays, *J. Math. Anal. Appl.* 361 (2010) 38-47.
- [6] Z. Yuan, L. Wang, Global stability of epidemiological models with group mixing and nonlinear incidence rates, *Nonlinear Analysis RWA.* 11 (2010) 995-1004.
- [7] X. Liu, Y. Takeuchi, S. Iwami, SVIR epidemic models with vaccination strategies, *J. Theor. Biol.* 253 (2008) 1-11.
- [8] 稲葉 寿 (編著) (2008) 「感染症の数理モデル」 培風館, 東京
- [9] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, J.A.J. Metz, On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28 (1990) 365-382.
- [10] P. van den Driessche, J. Watmough, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosci.* 180 (2002) 29-48.
- [11] Berman A, Plemmons RJ (1979) *Nonnegative matrices in the mathematical sciences.* Academic Press, New York
- [12] Freedman HI, Ruan S, Tang M (1994) Uniform persistence and flows near a closed positively invariant set. *J. Dynam. Diff. Equat.* 6:583-600
- [13] Smith HL, Waltman P (1995) *The theory of the chemostat: dynamics of microbial competition.* Cambridge

University Press, Cambridge

- [14] Lasalle JP (1976) The stability of dynamical systems, regional conference series in applied mathematics. SIAM, Philadelphia