

拡散項と空間依存係数を持つ感染症モデルの大域的漸近安定性*

神戸大学・システム情報学研究科 國谷 紀良

Toshikazu Kuniya

Graduate School of System Informatics,

Kobe University

1 はじめに

数理モデルを用いて感染症の流行動態を評価する試みは、古くは1766年のBernoulliによる天然痘に対する予防接種の効果の研究[1]から行われている。1927年にはKermack and McKendrick [5]により、全人口を感受性 (Susceptible), 感染 (Infective), 回復 (Recovered) の3種類に区分する有名なSIR感染症モデルが考案された。また1990年にはDiekmann *et al.* [3]により、「感染症の初期侵入時における1感染者の影響によって産出される新規感染者数の期待値」を意味する基本再生産数 \mathcal{R}_0 が定義された。定義より直感的に、 $\mathcal{R}_0 < 1$ であれば感染症の流行規模は縮小し、 $\mathcal{R}_0 > 1$ であれば拡大することが期待される。

\mathcal{R}_0 は各感染症の流行の強さを表す指標となるため、実際の観測データに基づく \mathcal{R}_0 の推定は重要である。地域に定着している感染症(エンデミックな感染症)の \mathcal{R}_0 を推定する際、 \mathcal{R}_0 は1より大きく、感染者数が正であるエンデミックな平衡解が存在して安定であると仮定されることが多い。ところが、用いるモデルによっては $\mathcal{R}_0 > 1$ であってもエンデミックな平衡解が不安定化し周期解が発生するなど、例外的な現象が観測されることも少なくない。そのような場合、エンデミックな平衡解の存在と安定性の仮定に基づく \mathcal{R}_0 の推定は、モデルとの整合性を持たないものになってしまう。以上の観点から、 \mathcal{R}_0 の推定に対する理論的な整合性を与える上で、モデルの平衡解の安定性解析が重要になると考えられる。

非線形偏微分方程式系として表現される構造化感染症モデルの安定性解析は、一般に困難であり、 \mathcal{R}_0 と各平衡解の大域的な漸近安定性との関係についても未解決な点が多く残されている。その解析に有効となるのがLyapunov関数であり、近年は集団構造を含むモデル([4])や、時間遅れを含むモデル([9])、年齢構造を含むモデル([8])などに対して、Volterra型の関数 $g(x) = x - 1 - \ln x$ を利用したLyapunov関数の構築が行われている。

本研究では、感染症の空間伝播を考える上で現実的となる、拡散項と空間依存係数を持つ感染症モデルに焦点を置く。著者らの知る限り、そのような種類のモデルに対するLyapunov関数の構築はこれまで行われていなかった。本研究では、あるSIR感染症モデル([6])および細胞間感染を含むHIVウイルスモデル([13])に対し、Lyapunov関数を構築することで、各平衡解の大域的な漸近安定性が \mathcal{R}_0 によって左右されることを証明した。すなわち、 $\mathcal{R}_0 \leq 1$ であれば感染症の無い状況を意味するdisease-freeな自明平衡解が大域的に漸近安定となり、 $\mathcal{R}_0 > 1$ であれば感染症が定着する状況を意味するエンデミックな非自明平衡解が大域的に漸近安定となることを証明した。証明の際に適切なLyapunov関数を構築する上で、はじめに系を離散化し、常微分方程式系に対するLyapunov関数を構築することで形状の示唆を得るという手順を採用した。

本稿の構成は次の通りである。第2節ではSIR感染症モデルに対して得られた解析結果を紹介する。第3節では、細胞間感染を含むHIVウイルスモデルに対して得られた解析結果を紹介する。

*本研究は、Jinliang Wang氏(黒竜江大学)との共同研究に基づくものである。

2 SIR 感染症モデル

Kuniya and Wang [6] では、次の SIR 感染症モデルの解析が行われた。

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = k_S \Delta S + b(x) - \beta(x)SI - \mu(x)S, \\ \frac{\partial I}{\partial t} = k_I \Delta I + \beta(x)SI - \{\mu(x) + \gamma(x)\}I, \\ \frac{\partial R}{\partial t} = k_R \Delta R + \gamma(x)I - \mu(x)R, \quad t > 0, \quad x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \Omega \subset \mathbb{R}^n. \end{cases} \quad (1)$$

ここで t は時間, x は各個体の異質性 ($n \leq 3$ の場合は, 各個体の位置), $S(t, x)$ は感受性人口, $I(t, x)$ は感染人口, $R(t, x)$ は回復人口を表す. また $b(x)$ は出生率, $\beta(x)$ は感染伝達係数, $\mu(x)$ は死亡率, $\gamma(x)$ は回復率を表す. Ω は滑らかな境界を持つ有界集合とし, 次の Neumann 境界条件を考える.

$$\frac{\partial S}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial I}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial R}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad t > 0, \quad x \in \partial\Omega. \quad (2)$$

(1)-(2) の平衡解 $(S(x), I(x), R(x))$ は, 次を満たす.

$$\begin{cases} 0 = k_S \Delta S + b(x) - \beta(x)SI - \mu(x)S, \\ 0 = k_I \Delta I + \beta(x)SI - \{\mu(x) + \gamma(x)\}I, \\ 0 = k_R \Delta R + \gamma(x)I - \mu(x)R, \quad x \in \Omega, \\ \frac{\partial S}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial I}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial R}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad x \in \partial\Omega. \end{cases} \quad (3)$$

特に $I \equiv 0$ であるような (3) の解を, disease-free な自明平衡解と呼ぶ. このとき明らかに $R \equiv 0$ である. 以下では disease-free な自明平衡解を $(S^0(x), 0, 0)$ と表す. 一方で, ある $x \in \Omega$ に対して $I(x) > 0$ であるような (3) の解を, エンデミックな非自明平衡解と呼び, 以下では $(S^*(x), I^*(x), R^*(x))$ と表す.

モデル (1) に対し, 本研究では次の主定理が得られた.

定理 2.1 (i) 感染個体のみが拡散する場合 ($k_S = 0$ かつ $k_I > 0$), 基本再生産数 \mathcal{R}_0 は

$$\sup_{\varphi \in W^{1,2}(\Omega) \setminus \{0\}} \left\{ \frac{\int_{\Omega} \beta \frac{b}{\mu} \varphi^2 dx}{\int_{\Omega} [k_I |\Delta \varphi|^2 + (\mu + \gamma) \varphi^2] dx} \right\}$$

となる. このとき, $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ならば disease-free な自明平衡解 $(S^0(x), 0, 0)$ が大域的に漸近安定となる. 一方, $\mathcal{R}_0 > 1$ ならばエンデミックな非自明平衡解 $(S^*(x), I^*(x), R^*(x))$ が唯 1 つ存在し, 大域的に漸近安定となる.

(ii) 感受性個体のみが拡散する場合 ($k_S > 0$ かつ $k_I = 0$), $\mathcal{R}_0 = \max_{x \in \Omega} \left\{ \frac{\beta(x)S^0(x)}{\mu(x) + \gamma(x)} \right\}$ となる. 但し $S^0(x)$ は次式の解である.

$$\begin{cases} 0 = k_S \Delta S^0 + b(x) - \mu(x)S^0, \quad x \in \Omega, \\ \frac{\partial S^0}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad x \in \partial\Omega \end{cases}$$

このとき, $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ならば disease-free な自明平衡解 $(S^0(x), 0, 0)$ が大域的に漸近安定となる. 一方, $\mathcal{R}_0 > 1$ ならばエンデミックな非自明平衡解 $(S^*(x), I^*(x), R^*(x))$ が少なくとも 1 つ存在する. さらに $I^*(x)$ が Ω 上狭義正であるなら, エンデミックな非自明平衡解は大域的に漸近安定となる.

定理 2.1 の証明には, Lyapunov 関数が利用される. その構築に際して, 初めに (1) を変数 x について離散化することで得られる次の系が考えられる.

$$\begin{cases} \frac{dS_j}{dt} = \alpha_S (S_{j-1} + S_{j+1}) + b_j - \beta_j S_j I_j - (\mu_j + 2\alpha_S) S_j, \\ \frac{dI_j}{dt} = \alpha_I (I_{j-1} + I_{j+1}) + \beta_j S_j I_j - (\mu_j + \gamma_j + 2\alpha_I) I_j, \quad t > 0, \quad j = 1, 2, \dots, m. \end{cases} \quad (4)$$

但し回復人口 R に関する方程式は, (4) の解の挙動に影響を与えないので省略できる. また境界条件 (2) より, $S_0 = S_1, S_{m+1} = S_m, I_0 = I_1, I_{m+1} = I_m$ となる. このとき, 定理 2.1 (i) に対応する

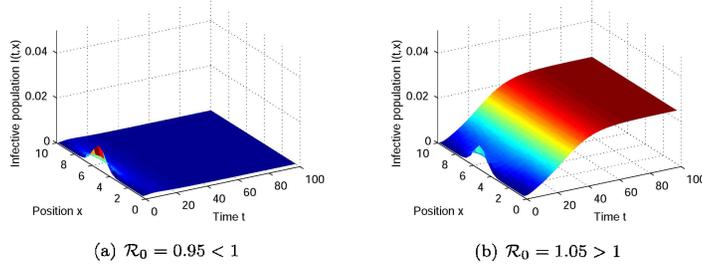


図 1: 感染個体のみが拡散する場合 ($k_S = 0$ かつ $k_I = 0.5$) のモデル (1) の感染人口 $I(t, x)$ の時間変化.

$\alpha_S = 0$ かつ $\alpha_I > 0$ の場合については, Li and Shuai [7] と同様のグラフ理論的手法を利用することで, エンデミックな非自明平衡解に対する次の Lyapunov 関数を構築できる.

$$V(t) = \sum_{j=1}^m I_j^* \left\{ S_j^* g\left(\frac{S_j}{S_j^*}\right) + I_j^* g\left(\frac{I_j}{I_j^*}\right) \right\}.$$

但し $S_j^*, I_j^*, j = 1, 2, \dots, m$ はエンデミックな非自明平衡解であり, $g(x) = x - 1 - \ln x$ である. これより, 離散化前の系 (1) に対する Lyapunov 関数は, 次の形になることが予想される.

$$V(t) = \int_{\Omega} I^*(x) \left\{ S^*(x) g\left(\frac{S(t, x)}{S^*(x)}\right) + I^*(x) g\left(\frac{I(t, x)}{I^*(x)}\right) \right\}.$$

実際, この関数は正定値であり, 導関数を計算すると非正となることが Green の第 1 恒等式より分かる. さらに導関数が 0 となるための必要十分条件が $(S, I) = (S^*, I^*)$ であることが分かるため, La Salle の不変性原理より, エンデミックな非自明平衡解の大域的な漸近安定性が示される.

定理 2.1 (ii) に対応する $\alpha_S > 0$ かつ $\alpha_I = 0$ の場合についても, 同様に, エンデミックな非自明平衡解に対する Lyapunov 関数

$$V(t) = \sum_{j=1}^m S_j^* \left\{ S_j^* g\left(\frac{S_j}{S_j^*}\right) + I_j^* g\left(\frac{I_j}{I_j^*}\right) \right\}$$

を元に, 離散化前の系 (1) に対する Lyapunov 関数

$$V(t) = \int_{\Omega} S^*(x) \left\{ S^*(x) g\left(\frac{S(t, x)}{S^*(x)}\right) + I^*(x) g\left(\frac{I(t, x)}{I^*(x)}\right) \right\}$$

が得られる. 再び La Salle の不変性原理より, エンデミックな非自明平衡解の大域的な漸近安定性が示される. Disease-free な自明平衡解についても, 同様に Lyapunov 関数を構築できる.

本研究では定理 2.1 の妥当性を確かめるために, 数値実験を行った. 簡略化のため, 空間 1 次元 ($\Omega = [0, 10]$) で定数係数の場合を考えた. 次の初期条件とパラメータを固定した.

$$S(0, x) = 0.99, \quad I(0, x) = 0.01e^{-(x-5)^2}, \quad b(x) = \mu(x) = \gamma(x) = 1.$$

また $\beta(x) = \beta$ を可変パラメータとした. このとき $\mathcal{R}_0 = \beta b / \mu(\mu + \gamma) = \beta/2$ となる. 図 1 では, 感染個体のみが拡散する場合 ($k_S = 0$ かつ $k_I = 0.5$) が考えられた. 図 1(a) では $\mathcal{R}_0 = 0.95 < 1$ であり, このとき感染人口 $I(t, x)$ は 0 に収束する. 一方, 図 1(b) では $\mathcal{R}_0 = 1.05 > 1$ であり, このとき感染人口 $I(t, x)$ はある正定数に収束する. これらの解の挙動は, disease-free な自明平衡解とエンデミックな非自明平衡解の大域的な漸近安定性によるものと考えられる.

一方, 図 2 では, 感受性個体のみが拡散する場合 ($k_S = 0.5$ かつ $k_I = 0$) が考えられた. 図 1 と同様に, 図 2 の上図では $\mathcal{R}_0 = 0.95 < 1$ であり, 感染人口 $I(t, x)$ は 0 に収束する. 一方, 図 2 の下図では $\mathcal{R}_0 = 1.05 > 1$ であり, 感染人口 $I(t, x)$ はある正定数に収束する. これらの挙動は各平衡解の大域的な漸近安定性によるものと考えられ, 定理 2.1 の妥当性が確かめられる.

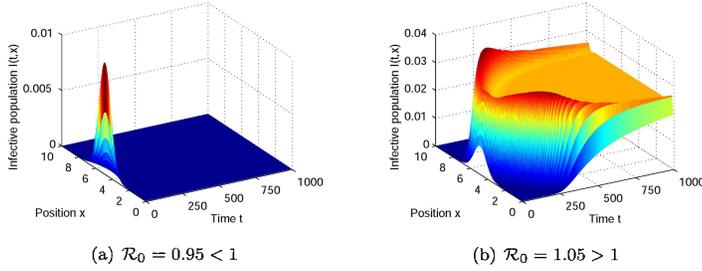


図 2: 感受性個体のみが拡散する場合 ($k_S = 0.5$ かつ $k_I = 0$) のモデル (1) の感染人口 $I(t, x)$ の時間変化.

3 細胞間感染を含む HIV ウイルスモデル

Wang *et al.* [13] において, 著者らは次の形状の細胞間感染を含む HIV ウイルスモデルの解析を行った.

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1}{\partial t} = \lambda(x) - \beta_1(x)u_1u_3 - \beta_2(x)u_1u_2 - a(x)u_1, \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} = \beta_1(x)u_1u_3 + \beta_2(x)u_1u_2 - b(x)u_2, \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} = d\Delta u_3 + k(x)u_2 - \mu(x)u_3, \quad t > 0, \quad x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \Omega \subset \mathbb{R}^n \end{cases} \quad (5)$$

ここで変数 t と x の意味は前節と同様であり, $u_1(t, x)$ は未感染細胞数, $u_2(t, x)$ は感染細胞数, $u_3(t, x)$ はウイルス数を表す. また $\lambda(x)$ は細胞の産出率, $\beta_1(x)$ はウイルスから細胞への感染伝達係数, $\beta_2(x)$ は細胞間の感染伝達係数, $a(x)$ は未感染細胞の死亡率, $b(x)$ は感染細胞の死亡率, $m(x)$ はウイルスの死亡率, $k(x)$ はウイルスの産出率を表す. d は拡散係数であり, ここではウイルスのみが拡散すると仮定されている. 前節と同様に, Neumann 境界条件

$$\frac{\partial u_3}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad t > 0, \quad x \in \partial\Omega$$

を考える. モデル (5) は一つの方程式のみが拡散項を含む形であるため, 前節の定理 2.1 で構築されたものと似た形を持つ Lyapunov 関数を構築できることが予想される. 実際, 本研究では, エンデミックな非自明平衡解 ($u_1^*(x), u_2^*(x), u_3^*(x)$) に対する Lyapunov 関数

$$V(t) = \int_{\Omega} \ell(x) \left\{ u_1^* g \left(\frac{u_1}{u_1^*} \right) + u_2^* g \left(\frac{u_2}{u_2^*} \right) + u_3^* g \left(\frac{u_3}{u_3^*} \right) \right\} dx, \quad \ell(x) = \frac{k(x)u_2^*(x)}{\beta_1(x)u_1^*(x)}$$

を構築することで, 次の主定理を証明した.

定理 3.1 基本再生産数 \mathcal{R}_0 は

$$\sup_{\varphi \in W^{1,2}(\Omega) \setminus \{0\}} \left\{ \frac{1}{\int_{\Omega} (d|\nabla\varphi|^2 + m\varphi^2) dx} \int_{\Omega} \frac{\beta_1 u_1^* k}{b - \beta_2 u_1^*} \varphi^2 dx \right\}$$

であり, $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ならば disease-free な自明平衡解 ($u_1^0(x), 0, 0$) が大域的に漸近安定となる. 一方, $\mathcal{R}_0 > 1$ ならばエンデミックな非自明平衡解 ($u_1^*(x), u_2^*(x), u_3^*(x)$) が唯一つ存在し, 大域的に漸近安定となる.

本研究では, 定理 3.1 の妥当性を確かめるために, 数値実験を行った. 簡略化のため, 空間 1 次元 ($\Omega = [0, 10]$) の場合を扱う. はじめに, 次の初期条件とパラメータを考えた.

$$\begin{aligned} u_1(0, x) &= 0.99, \quad u_2(0, x) = 0, \quad u_3(0, x) = e^{-(x-5)^2} \times 10^{-3}, \\ \lambda(x) &= 0.35, \quad a(x) = b(x) = m(x) = 1, \quad k(x) = \beta_2(x) = 2, \quad d = 0.01. \end{aligned} \quad (6)$$

このとき, $\beta_1(x) = \beta_1$ を調整することで基本再生産数 \mathcal{R}_0 を変化させた時の解 $u_3(t, x)$ の挙動を, 図 3 に示す. 図 3 では, $\mathcal{R}_0 \approx 0.9761 < 1$ の時, ウイルス数 $u_3(t, x)$ は 0 に収束し, $\mathcal{R}_0 \approx 1.0292 > 1$ の時, ある一定の正の分布に収束することが分かる. これはそれぞれ, disease-free な自明平衡解 ($u_1^0(x), 0, 0$) の大域的漸近安定性と, エンデミックな非自明平衡解 ($u_1^*(x), u_2^*(x), u_3^*(x)$) の大域的漸近安定性によるものと考えられ, 定理 3.1 の結果に整合するものである.

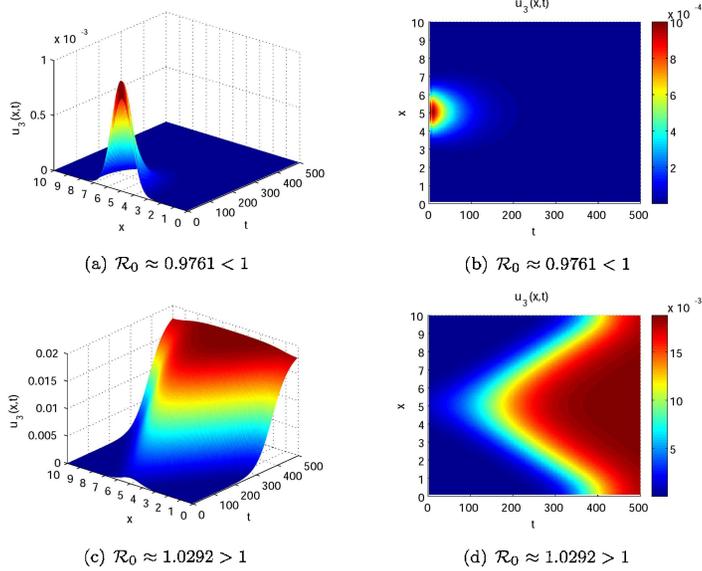


図 3: パラメータ (6) に対するモデル (5) のウイルス数 $u_3(t, x)$ の時間変化.

Parameter	Value (unit)	Reference
L	10	Assumed
$\lambda(x)$	$0.5 \times 10^6 / L$	[10]
$\beta_1(x)$	$\bar{\beta} \times 10^{-8}$	Varied
$\beta_2(x)$	1.0×10^{-10}	Assumed
$a(x)$	0.01	[2]
$b(x)$	0.7	[12]
$m(x)$	30	[11]
$k(x)$	1.0×10^3	[10]
d	1.0×10^{-5}	Assumed

表 1: 先行研究での観測に基づくモデル (5) のパラメータ.

続いて, 定数 β_1 に対し, $\beta_1(x)$ を

$$\beta_1(x) = \beta_1 \left(1 + 0.1 \sin \frac{9\pi x}{10} \right) \quad (7)$$

で与える場合を考える. 拡散係数が小さい場合 ($d = 1.0 \times 10^{-5}$) の, 基本再生産数 \mathcal{R}_0 の変化に伴う解 $u_3(t, x)$ の挙動を図 4 に示す. 図 4 では, $\mathcal{R}_0 \approx 0.9782 < 1$ の時, ウイルス数 $u_3(t, x)$ は 0 に収束し, $\mathcal{R}_0 \approx 1.0869 > 1$ の時, ある空間非一様な正の分布に収束する. この解の挙動は各平衡解の大域的な漸近安定性によるものと考えられ, 定理 3.1 の結果に整合するものである.

一方, 拡散係数が大きい場合 ($d = 1.0 \times 10^5$) の解 $u_3(t, x)$ の挙動は図 5 に示される. この場合も同様に, $\mathcal{R}_0 \approx 0.9553 < 1$ の時に解は disease-free な自明平衡解に収束し, $\mathcal{R}_0 \approx 1.0548 > 1$ の時に解はエンデミックな非自明平衡解に収束する. 但し拡散係数が大きいために, エンデミックな非自明平衡解での分布 $u_3^*(x)$ はほぼ空間に一樣となる.

最後に, 先行研究での観測に基づくパラメータを利用した場合の数値実験を行う. 利用したパラメータを表 1 に示す. このとき, $\bar{\beta}$ を調整することで変化する \mathcal{R}_0 に伴う解 $u_3(t, x)$ の挙動が, 図 6 に示される. 図 6 において, $\mathcal{R}_0 \approx 0.9531 < 1$ の時, 解は disease-free な自明平衡解に収束し, $\mathcal{R}_0 \approx 1.0722 > 1$ の時, 解はエンデミックな非自明平衡解に収束する. 以上の数値実験より, 定理 3.1 の妥当性が示される.

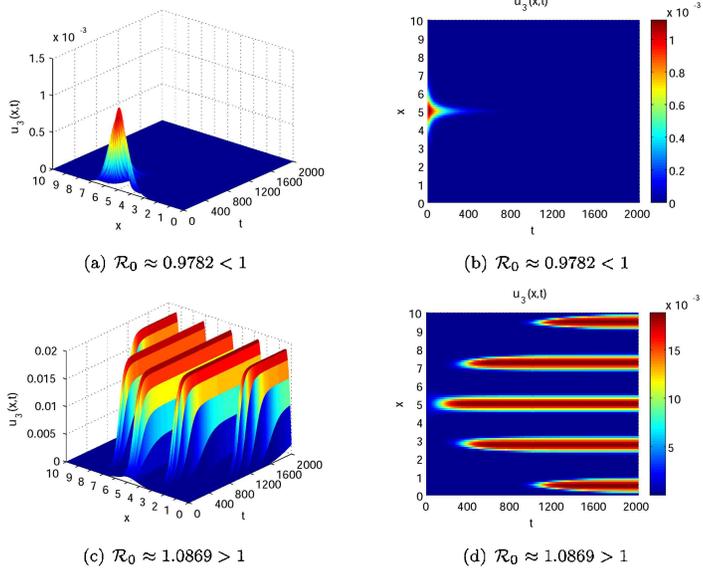


図 4: (7) および $d = 1.0 \times 10^{-5}$ に対するモデル (5) のウイルス数 $u_3(t, x)$ の時間変化.

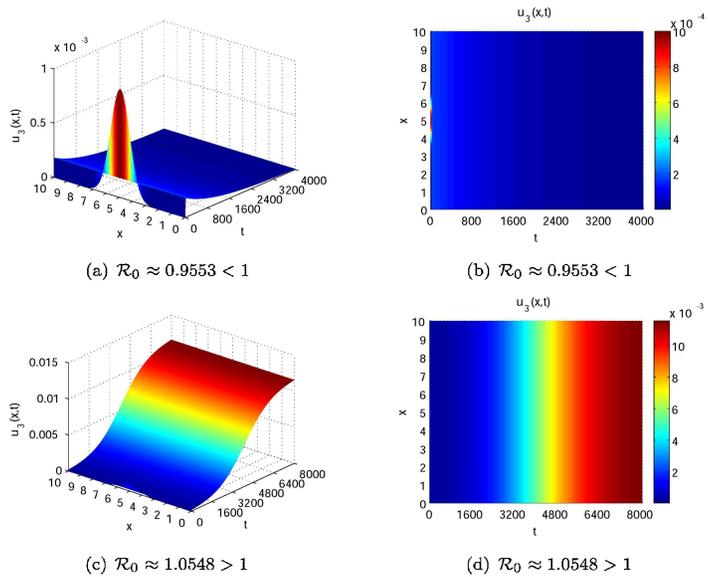


図 5: (7) および $d = 1.0 \times 10^5$ に対するモデル (5) のウイルス数 $u_3(t, x)$ の時間変化.

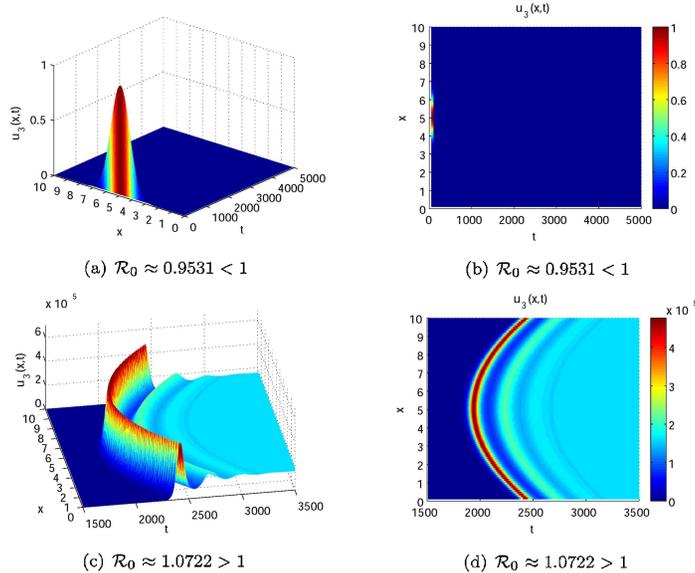


図 6: 表 1 のパラメータに対するモデル (5) のウイルス数 $u_3(t, x)$ の時間変化。

謝辞 本研究は、科学研究費補助金（若手研究（B）, 課題番号 15K17585）, 文部科学省及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID）の助成を受けている。

参考文献

- [1] D. Bernoulli, Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, Mém. Math. Phys. Acad. Roy. Sci., Paris, 1766.
- [2] R.J. de Boer, A.S. Perelson, Quantifying T lymphocyte turnover, J. Theor. Biol. 327 (2013) 45–87.
- [3] 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.
- [4] H. Guo, M.Y. Li, Z. Shuai, Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic model, Canada. Appl. Math. Quart. 14 (2006) 259–284.
- [5] W.O. Kermack, A.G. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics I, Proc. Roy. Soc. A 115 (1927) 700–721.
- [6] T. Kuniya, J. Wang, Lyapunov functions and global stability for a spatially diffusive SIR epidemic model, Appl. Anal. 13 (2016) DOI: 10.1080/00036811.2016.1199796.
- [7] M.Y. Li, Z. Shuai, Global stability of an epidemic model in a patchy environment, Canada. Appl. Math. Quart. 17 (2009) 175–187.
- [8] P. Magal, C.C. McCluskey, G.F. Webb, Lyapunov functional and global asymptotic stability for an infection-age model, Appl. Anal. 89 (2010) 1109–1140.
- [9] C.C. McCluskey, Complete global stability for an SIR epidemic model with delay - distributed or discrete, Nonlinear Anal. RWA 11 (2010) 55–59.
- [10] S. Nakaoka, S. Iwami, K. Sato, Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network, J. Math. Biol. 72 (2016) 909–938.
- [11] A.S. Perelson, A.U. Neumann, M. Markowitz, J.M. Leonard, D.D. Ho, HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time, Science 271 (1996) 1582–1586.
- [12] A.S. Perelson, P. Essunger, Y. Cao, M. Vesonen, A. Hurley, K. Saksela, M. Markowitz, D.D. Ho, Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy, Nature 387 (1997) 188–191.
- [13] J. Wang, J. Yang, T. Kuniya, Dynamics of a PDE viral infection model incorporating cell-to-cell transmission, J. Math. Anal. Appl. 444 (2016) 1542–1564.