数理解析研究所講究録
第 1704 巻 2010 年 1-9

免疫減衰と不顕性感染を考慮した年齢構造化伝染病モデルの数理解析

東京大学大学院・数理科学研究科　筒井　総太 (Sota Tsutsui)
Graduate School of Mathematical Sciences,
The University of Tokyo

1　導入

百日咳は、百日咳菌とパラ百日咳菌により引き起こされる痙攣性発作を特徴とする急性気道感染症であり、飛沫・接触を介して感染する。症状は患者の年齢・免疫保有経験の有無により大きく異なり、特に青年・成人患者の場合には不規則な変化を起こし、はっきりと現れない不顕性感染となるため、通常の診断では感染を見抜くことが難しいとされている。百日咳は小児にとっては致命的とも言える伝染病であるが、ワクチン開発・普及活動により患者数は大幅に減少し、沈静化したとさえ考えられてきた。しかしながら、1990 年代以降、比較的ワクチン接種率の高い欧米・日本を中心に再び感染拡大が報告されている。近年の百日咳流行において、多数の青年・成人が罹患していることが確認されており、原因の究明と新たな対策の検討が必要とされている。百日咳の感染の特徴を考慮した年齢構造のない常微分方程式モデル (2 章) と、Michel van Boven et al. (2000) で構築された年齢構造化モデル (3 章) に対し、数学的な解析を行うことで、流行の様相を捉えることを今回試みた。その結果についてご紹介したいと思う。ただし、出生時に一定の比で感受性人口・ワクチン接種人口に分かれる以外にワクチン接種人口への流入を考慮しない年齢構造化モデルの解析や、両年齢構造化モデルに対する一様強パーシステンスを満たすための十分条件の提示については、頁数の都合によりここでは割愛させて頂く。詳細については、参考文献 [1] を参照して頂ければ幸いである。

2　年齢構造のない常微分方程式モデル

2.1　モデルの提示

初めての感染を「1 次感染」、2 回目以降の感染を「2 次感染」と呼ぶこととする。対象とするホスト人口集団を感受性人口 (S)・感染性人口 (I)・隔離人口 (R)・ワクチン接種人口 (V) に分け、ワクチン接種人口以外の部分人口を免疫保有経験に応じて 2 分することで、合わせて 7 つの部分人口のダイナミクスを考える。S_1 を免疫保有経験のない感受性個体群、S_2 を免疫保有経験のある感受性個体群、I_1、I_2 を各々 1 次感染性・2 次感染性個体群、R_1、R_2 を各々 1 次感染状態・2 次感染状態から隔離された個体群、V をワクチン接種個体群とする。時刻を t と表し、この 7 つの部分人口のダイナミクスは以下の常微分方程式モデルにより表現されているとする。

$$\begin{cases} \dot{S}_1(t) = B - (\mu+\nu)S_1(t) - \beta_1 S_1(t)\dfrac{I_1(t)}{N(t)} - \beta_2 S_1(t)\dfrac{I_2(t)}{N(t)}, \\ \dot{I}_1(t) = \beta_1 S_1(t)\dfrac{I_1(t)}{N(t)} + \beta_2 S_1(t)\dfrac{I_2(t)}{N(t)} - (\mu+\rho_1)I_1(t), \\ \dot{R}_1(t) = \rho_1 I(t) - (\mu+\sigma_1)R_1(t), \\ \dot{S}_2(t) = \sigma_1 R_1(t) - \mu S_2(t,a) - \beta_1 S_2(t)\dfrac{I_1(t)}{N(t)} - \beta_2 S_2(t)\dfrac{I_2(t)}{N(t)} + \sigma_2 R_2(t) + \sigma_3 V(t), \\ \dot{I}_2(t) = \beta_1 S_2(t)\dfrac{I_1(t)}{N(t)} + \beta_2 S_2(t)\dfrac{I_2(t)}{N(t)} - (\mu+\rho_2)I_2(t), \\ \dot{R}_2(t) = \rho_2 I_2(t) - (\mu+\sigma_2)R_2(t), \\ \dot{V}(t) = \nu S_1(t) - (\mu+\sigma_3)V(t), \end{cases} \tag{2.1.1}$$

ただし、パラメータ B、μ は各々出生率・死亡率を、ν はワクチン接種率を表している。続いて、β_1、β_2 は感染率、ρ_1、ρ_2 は回復率、σ_1、σ_2 と σ_3 は免疫減衰率を表すものとする。

時刻 t における全人口 $N(t) := S_1(t) + I_1(t) + R_1(t) + S_2(t) + I_2(t) + R_2(t) + V(t)$ は、式 (2.1.1) より等

式 $\dot{N}(t) = B - \mu N(t)$ を満たすので、$\lim_{t\to\infty} N(t) = N^* := B/\mu$ が成り立つ。故に、$N = N^*$ と仮定することにより、部分人口のダイナミクスを調べるには、各々の部分人口の全人口に占める割合を調べればよいことになる。すなわち、私たちは新たに変数を導入することとする。:

$$
\begin{aligned}
s_j(t) &:= \frac{S_j(t)}{N^*}, \quad i_j(t) := \frac{I_j(t)}{N^*}, \quad r_j(t) := \frac{R_j(t)}{N^*}, \qquad (j = 1, 2),\\
v(t) &:= \frac{V(t)}{N^*}.
\end{aligned}
$$

系 (2.1.1) より、この新しい変数 $s_1, i_1, r_1, s_2, i_2, r_2, v$ に関して成り立つ以下の系が導かれる。:

$$
\begin{cases}
\;1 = s_1(t) + i_1(t) + r_1(t) + s_2(t) + i_2(t) + r_2(t) + v(t),\\
\dot{s}_1(t) = \mu - (\mu + \nu)s_1(t) - \beta_1 s_1(t)i_1(t) - \beta_2 s_1(t)i_2(t),\\
\dot{i}_1(t) = \beta_1 s_1(t)i_1(t) + \beta_2 s_1(t)i_2(t) - (\mu + \rho_1)i_1(t),\\
\dot{r}_1(t) = \rho_1 i_1(t) - (\mu + \sigma_1)r_1(t),\\
\dot{s}_2(t) = \sigma_1 r_1(t) - \mu s_2(t) - \beta_1 s_2(t)i_1(t) - \beta_2 s_2(t)i_2(t) + \sigma_2 r_2(t) + \sigma_3 v(t),\\
\dot{i}_2(t) = \beta_1 s_2(t)i_1(t) + \beta_2 s_2(t)i_2(t) - (\mu + \rho_2)i_2(t),\\
\dot{r}_2(t) = \rho_2 i_2(t) - (\mu + \sigma_2)r_2(t),\\
\dot{v}(t) = \nu s_1(t) - (\mu + \sigma_3)v(t).
\end{cases}
\tag{2.1.2}
$$

このモデルを基本モデルとして、今後扱っていく。

(2.1.2) の第 1 式から s_2 は $s_2 = 1 - s_1 - i_1 - r_1 - i_2 - r_2 - v$ により他の変数の値が決定すれば求まるので、従って、系 (2.1.2) は次のように定義される系 (2.1.3) へと変換される。:

$$
\begin{cases}
\dot{s}_1(t) = \mu - (\mu + \nu)s_1(t) - \beta_1 s_1(t)i_1(t) - \beta_2 s_1(t)i_2(t),\\
\dot{i}_1(t) = \beta_1 s_1(t)i_1(t) + \beta_2 s_1(t)i_2(t) - (\mu + \rho_1)i_1(t),\\
\dot{r}_1(t) = \rho_1 i_1(t) - (\mu + \sigma_1)r_1(t),\\
\dot{i}_2(t) = \beta_1(1 - s_1(t) - i_1(t) - r_1(t) - i_2(t) - r_2(t) - v(t))i_1(t)\\
\qquad\quad + \beta_2(1 - s_1(t) - i_1(t) - r_1(t) - i_2(t) - r_2(t) - v(t))i_2(t) - (\mu + \rho_2)i_2(t),\\
\dot{r}_2(t) = \rho_2 i_2(t) - (\mu + \sigma_2)r_2(t),\\
\dot{v}(t) = \nu s_1(t) - (\mu + \sigma_3)v(t).
\end{cases}
\tag{2.1.3}
$$

この系 (2.1.3) の状態空間 Ω を

$$\Omega := \{(s_1, i_1, r_1, i_2, r_2, v)^{\mathrm{T}} \in \mathbf{R}^6_+ \,|\, s_1 + i_1 + r_1 + i_2 + r_2 + v \le 1\},$$

と定めれば、以下の定理が成り立つ。:

Proposition 2.1.1 *The domain Ω is positively invariant with respect to the flow generated by the basic system (2.1.3).*

2.2 DFSS の局所・大域安定性

初期侵入段階において、系 (2.1.2) は感染のない定常状態 (DFSS) にあるとする。DFSS は以下に定義する組 $(s_1^\circ, i_1^\circ, r_1^\circ, s_2^\circ, i_2^\circ, r_2^\circ, v^\circ)^{\mathrm{T}}$ である。:

$$(s_1^\circ, i_1^\circ, r_1^\circ, s_2^\circ, i_2^\circ, r_2^\circ, v^\circ)^{\mathrm{T}} = \left(\frac{\mu}{\mu + \nu}, 0, 0, \frac{\sigma_3 \nu}{(\mu + \sigma_3)(\mu + \nu)}, 0, 0, \frac{\mu\nu}{(\mu + \sigma_3)(\mu + \nu)}\right)^{\mathrm{T}},$$

系 (2.1.2) より導出される実効再生産数 R_ν は、

$$
\begin{aligned}
R_\nu &:= \frac{\beta_1 s_1^\circ}{\mu + \rho_1} + \frac{\beta_2 s_2^\circ}{\mu + \rho_2},\\
&= \frac{1}{\mu + \rho_1}\beta_1 \frac{\mu}{\mu + \nu} + \frac{1}{\mu + \rho_2}\beta_2 \frac{\sigma_3 \nu}{(\mu + \sigma_3)(\mu + \nu)},
\end{aligned}
$$

$$= \quad R_\nu^{(1)} + \frac{\sigma_3 \nu}{(\mu+\sigma_3)(\mu+\nu)} R^{(2)}. \tag{2.2.1}$$

と定義される。ただし、$R_\nu^{(1)} := \frac{1}{\mu+\rho_1}\beta_1\frac{\mu}{\mu+\nu}$、$R^{(2)} := \frac{\beta_2}{\mu+\rho_2}$ である。なお、$\nu = 0$ の場合に実効再生産数は基本再生産数 R_0 となり、

$$R_0 := \frac{\beta_1}{\mu+\rho_1}.$$

と表されることに注意する。
以下の定理は DFSS の局所安定性に関するものである。:

Theorem 2.2.1 *For the basic system (2.1.2), there always exists the disease-free steady state. If $R_\nu<1$, the disease-free steady state is locally asymptotically stable, whereas it is unstable if $R_\nu>1$.*

さらに、DFSS の大域安定性について以下の定理を紹介する。:

Theorem 2.2.2 *Let R be the number defined by $R := R_\nu^{(1)} + R^{(2)}$. Then if $R<1$, the disease-free steady state is globally asymptotically stable.*

2.3 ESS の存在性

DFSS とは異なり、「感染のある」定常状態を意味するエンデミック定常状態 (ESS) の個数を具体的に判別するためには、解析の都合上、ν が 0 に等しいかどうかで区別して考える必要があった。初めに $\nu = 0$ の場合に得られた結果を紹介するが、その前に記号を用意する。:

$$G(\beta_2) := \pi_0 + \pi_1\beta_2 + \pi_2{\beta_2}^2,$$

ただし、

$$\begin{aligned}
\pi_0 &:= \{\beta_1 \frac{\mu+\sigma_2+\rho_2}{\mu+\sigma_2}\frac{\mu}{\mu+\rho_1} + (\mu+\nu)\tau\}^2 \ \geq 0,\\
\pi_1 &:= 2\beta_1\frac{\mu+\sigma_2+\rho_2}{\mu+\sigma_2}\frac{\mu}{\mu+\rho_1}\sigma - 2(\mu+\nu)\sigma\tau\\
&\quad - 4\frac{\{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3) - \nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)\}(\mu+\sigma_2+\rho_2)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_2)(\mu+\sigma_3)}\frac{\mu}{\mu+\rho_1},\\
\pi_2 &:= \sigma^2 > 0,\\
\tau &:= \frac{\mu+\rho_2}{\mu+\nu} - \frac{\mu+\sigma_2+\rho_2}{\mu+\sigma_2}, \quad \sigma := \frac{\sigma_1\rho_1}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\rho_1)}.
\end{aligned}$$

すると、次の定理が得られる。:

Theorem 2.3.1 *Suppose that $\nu = 0$.*

(1) *If $R_0>1$, there is a unique endemic steady state.*

(2) *If $R_0 = 1$ and $\beta_2>\frac{\mu+\rho_2}{\sigma}$, there is a unique endemic steady state.*

(3) *If $R_0 = 1$ and $\beta_2 \leq \frac{\mu+\rho_2}{\sigma}$, there is no endemic steady state,*

(4) *If $R_0 < 1$ and $\beta_2>\beta_2^U$, there are two endemic steady states,*

(5) *If $R_0 < 1$ and $\beta_2 = \beta_2^U$, there is a unique endemic steady state,*

(6) *If $R_0 < 1$ and $\beta_2<\beta_2^U$, there is no endemic steady state,*
where β_2^U is the largest of the two strictly positive roots of the quadratic equation $G(\beta_2) = 0$ and it satisfies that $\beta_2^U>\frac{\mu+\rho_2}{\sigma}$.

Corollary 2.3.2 *Suppose that $\beta_2 > \beta_2^U$. Then a backward bifurcation occurs at $R_0 = 1$.*

続いて、$\nu>0$ の場合の結果を示すが、同様にその前に記号を用意する。

$$\beta_2^{R_\nu} := \frac{(\mu+\rho_2)(\mu+\sigma_3)(\mu+\nu)}{\sigma_3\nu}\left(1 - \frac{1}{\mu+\rho_1}\beta_1\frac{\mu}{\mu+\nu}\right).$$

$\beta_2 = \beta_2^{R_\nu}$ のとき、$R_\nu = 1$ が成り立つ。
このとき、次の定理が得られる。:

Theorem 2.3.3 *Suppose that $\nu > 0$.*

(1) *If $R_\nu > 1$, there is a unique endemic steady state.*

(2) *For $R_\nu \le 1$, there is no endemic steady state when either of the following conditions holds:*

(i) $\beta_1\sigma \ge \frac{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_3)}$,

(ii) $\beta_1\sigma < \frac{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_3)}$
and
$(\mu+\nu)\sigma\tau + \frac{\{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)\}(\mu+\sigma_2+\rho_2)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_2)(\mu+\sigma_3)}\frac{\mu}{\mu+\rho_1} \le 0$,

(iii) $\beta_1\sigma < \frac{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_3)}$,
$(\mu+\nu)\sigma\tau + \frac{\{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)\}(\mu+\sigma_2+\rho_2)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_2)(\mu+\sigma_3)}\frac{\mu}{\mu+\rho_1} > 0$
and
$\frac{\{\frac{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_3)}-\beta_1\sigma\}}{\mu+\nu-\beta_1\frac{\mu}{\mu+\rho_1}}\frac{\mu}{\mu+\rho_1} \le \frac{\nu\sigma_3(\mu+\sigma_2+\rho_2)}{(\mu+\sigma_2)(\mu+\sigma_3)(\mu+\rho_2)}$.

If none of the above conditions (i),(ii) and (iii) holds, then $\beta_2^U \le \beta_2^{R_\nu}$, where β_2^U is the largest of the two strictly positive roots of the quadratic equation $G(\beta_2) = 0$. In this case, we see that

(3) *If $\beta_2^U < \beta_2^{R_\nu}$, then we have that*

(3a) *If $R_\nu = 1$, there is a unique endemic steady state,*

(3b) *If $R_\nu^U < R_\nu < 1$, there are two endemic steady states,*

(3c) *If $R_\nu = R_\nu^U$, there is a unique endemic steady state,*

(3d) *If $R_\nu < R_\nu^U$, there is no endemic steady state,*

where R_ν^U is a number defined by

$$\begin{aligned} R_\nu^U &:= R_\nu|_{\beta_2=\beta_2^U}, \\ &= \frac{1}{\mu+\rho_1}\beta_1\frac{\mu}{\mu+\nu} + \frac{1}{\mu+\rho_2}\beta_2^U\frac{\sigma_3\nu}{(\mu+\sigma_3)(\mu+\nu)}. \end{aligned}$$

(4) *If $\beta_2^U = \beta_2^{R_\nu}$ and $R_\nu \le 1$, there is no endemic steady state.*

Corollary 2.3.4 *Suppose that $\beta_2^U < \beta_2^{R_\nu}$ and*

$$\beta_1\sigma < \frac{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_3)},$$

$$(\mu+\nu)\sigma\tau + \frac{\{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)\}(\mu+\sigma_2+\rho_2)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_2)(\mu+\sigma_3)}\frac{\mu}{\mu+\rho_1} > 0,$$

$$\frac{\{\frac{\sigma_1\rho_1(\mu+\nu+\sigma_3)-\nu\sigma_3(\mu+\sigma_1+\rho_1)}{(\mu+\sigma_1)(\mu+\sigma_3)} - \beta_1\sigma\}}{\mu+\nu-\beta_1\frac{\mu}{\mu+\rho_1}}\frac{\mu}{\mu+\rho_1} > \frac{\nu\sigma_3(\mu+\sigma_2+\rho_2)}{(\mu+\sigma_2)(\mu+\sigma_3)(\mu+\rho_2)}.$$

Then a backward bifurcation occurs at $R_\nu = 1$.

3　ワクチン接種・不顕性感染を考慮した年齢構造化モデル

3.1　モデルの提示

a を年齢、$\omega<\infty$ を最大到達年齢とし、7つの部分人口 $S_1,I_1,R_1,S_2,I_2,R_2,V$ が以下の年齢構造化モデルに従うとする。:

$$\begin{cases}(\partial_t+\partial_a)S_1(t,a) = -(\mu(a)+\lambda(t,a)+\nu(a))S_1(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)I_1(t,a) = \lambda(t,a)S_1(t,a)-(\mu(a)+\rho_1)I_1(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)R_1(t,a) = \rho_1 I(t,a)-(\mu(a)+\sigma_1)R_1(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)S_2(t,a) = \sigma_1 R_1(t,a)-(\mu(a)+\lambda(t,a))S_2(t,a)+\sigma_2 R_2(t,a)+\sigma_3 V(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)I_2(t,a) = \lambda(t,a)S_2(t,a)-(\mu(a)+\rho_2)I_2(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)R_2(t,a) = \rho_2 I_2(t,a)-(\mu(a)+\sigma_2)R_2(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)V(t,a) = \nu(a)S_1(t,a)-(\mu(a)+\sigma_3)V(t,a),\\ \qquad S_1(t,0) = \int_0^\omega f(a)P(t,a)\mathrm{d}a,\\ \qquad I_1(t,0) = R_1(t,0)=S_2(t,0)=I_2(t,0)=R_2(t,0)=V(t,0)=0,\\ \qquad S_i(0,a) = S_{0,i}(a),\quad I_i(0,a)=I_{0,i}(a),\quad R_i(0,a)=R_{0,i}(a),\qquad (i=1,2),\\ \qquad V(0,a) = V_0(a).\end{cases} \tag{3.1.1}$$

ただし、P はホスト人口の密度関数、f は出生率、$(S_{0,1},I_{0,1},R_{0,1},S_{0,2},I_{0,2},R_{0,2},V_0)$ は初期データを表すものとし、$\lambda(t,a)$ は感染力で、次式により定義されている。:

$$\lambda(t,a) := \frac{1}{N(t)}\int_0^\omega\{\beta_1(a,\sigma)I_1(t,\sigma)+\beta_2(a,\sigma)I_2(t,\sigma)\}\mathrm{d}\sigma,$$

各パラメータに対して、以下のような仮定を与える。(P_0 はホスト人口の初期データである。):

Assumption 3.1.1　$f\in L^\infty_+((0,\omega);\mathbf{R})$, $\mu\in L^1_{+,loc}((0,\omega);\mathbf{R})$, $\int_0^\omega\mu(\sigma)\mathrm{d}\sigma=+\infty$ *and* $P_0\in L^1_+((0,\omega);\mathbf{R})\cap W^{1,1}((0,\omega);\mathbf{R})$.

系 (3.1.1) より分かるように、全人口のサイズ $N(t)$ と全人口の年齢分布 $P(t,a)$ は、感染症流行とは無関係に時間発展をする安定人口モデルにより決定され、特に、$\psi(a)=\lim_{t\to\infty}P(t,a)/N(t)$ を満たす初期条件によらないある年齢分布 $\psi=\psi(a)$ に一様収束することがシャープ・ロトカ・フェラーの定理の帰結として導かれる。従って、規格化 ($s_1(t,a):=S_1(t,a)/P(t,a)$, $i_1(t,a):=I_1(t,a)/P(t,a),\cdots$) することにより、以下の部分年齢分布に関するモデルを基本モデルとして感染症流行のダイナミクスについて調べることとする。:

$$\begin{cases}(\partial_t+\partial_a)s_1(t,a) = -(\lambda(t,a)+\nu(a))s_1(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)i_1(t,a) = \lambda(t,a)s_1(t,a)-\rho_1 i_1(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)r_1(t,a) = \rho_1 i_1(t,a)-\sigma_1 r_1(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)s_2(t,a) = \sigma_1 r_1(t,a)-\lambda(t,a)s_2(t,a)+\sigma_2 r_2(t,a)+\sigma_3 v(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)i_2(t,a) = \lambda(t,a)s_2(t,a)-\rho_2 i_2(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)r_2(t,a) = \rho_2 i_2(t,a)-\sigma_2 r_2(t,a),\\ (\partial_t+\partial_a)v(t,a) = \nu(a)s_1(t,a)-\sigma_3 v(t,a),\\ \qquad s_1(t,0) = 1,\\ \qquad i_1(t,0) = r_1(t,0)=s_2(t,0)=i_2(t,0)=r_2(t,0)=v(t,0)=0,\\ \qquad s_i(0,a) = s_{0,i}(a),\quad i_i(0,a)=i_{0,i}(a),\quad r_i(0,a)=r_{0,i}(a),\qquad (i=1,2),\\ \qquad v(0,a) = v_0(a),\\ \qquad \lambda(t,a) = \int_0^\omega\psi(\sigma)\{\beta_1(a,\sigma)i_1(t,\sigma)+\beta_2(a,\sigma)i_2(t,\sigma)\}\mathrm{d}\sigma.\end{cases} \tag{3.1.2}$$

ただし、パラメータ ν, ψ, β_1, β_2 は次の仮定を満たしているとする。:

Assumption 3.1.2 $\nu, \psi \in L^\infty_+((0,\omega);\mathbf{R})$ *and* $\beta_1, \beta_2 \in L^\infty_+((0,\omega)^2;\mathbf{R})$.

なお、以下の等式が恒等的に成り立つことに注意する。:

$$s_1(t,a)+i_1(t,a)+r_1(t,a)+s_2(t,a)+i_2(t,a)+r_2(t,a)+v(t,a)=1. \tag{3.1.3}$$

3.2 解の一意存在性

第 2 章の場合と同様に、式 (3.1.3) より系 (3.1.2) は次の系へと変換される。:

$$\begin{cases} (\partial_t+\partial_a)i_1(t,a) =\lambda(t,a)\{1-(i_1(t,a)+r_1(t,a)+s_2(t,a)+i_2(t,a) \\ \qquad\qquad\qquad +r_2(t,a)+v(t,a))\}-\rho_1 i_1(t,a), \\ (\partial_t+\partial_a)r_1(t,a) =\rho_1 i_1(t,a)-\sigma_1 r_1(t,a), \\ (\partial_t+\partial_a)s_2(t,a) =\sigma_1 r_1(t,a)-\lambda(t,a)s_2(t,a)+\sigma_2 r_2(t,a)+\sigma_3 v(t,a), \\ (\partial_t+\partial_a)i_2(t,a) =\lambda(t,a)s_2(t,a)-\rho_2 i_2(t,a), \\ (\partial_t+\partial_a)r_2(t,a) =\rho_2 i_2(t,a)-\sigma_2 r_2(t,a), \\ (\partial_t+\partial_a)v(t,a) =\nu(a)\{1-(i_1(t,a)+r_1(t,a)+s_2(t,a)+i_2(t,a) \\ \qquad\qquad\qquad +r_2(t,a)+v(t,a))\}-\sigma_3 v(t,a), \\ i_1(t,0) =r_1(t,0)=s_2(t,0)=i_2(t,0)=r_2(t,0)=v(t,0)=0, \\ s_2(0,a) =s_{0,2}(a), \quad i_i(0,a)=i_{0,i}(a), \quad r_i(0,a)=r_{0,i}(a), \qquad (i=1,2), \\ v(0,a) =v_0(a), \\ \lambda(t,a) = \int_0^\omega \psi(\sigma)\{\beta_1(a,\sigma)i_1(t,\sigma)+\beta_2(a,\sigma)i_2(t,\sigma)\}\mathrm{d}\sigma. \end{cases} \tag{3.2.1}$$

この新しい系に対し、状態空間 Ω を次のように定義する。:

$$\Omega := \{(i_1,r_1,s_2,i_2,r_2,v)^{\mathrm{T}} \in (L^1_+((0,\omega);\mathbf{R}))^6 \mid i_1+r_1+s_2+i_2+r_2+v \le 1\}.$$

$u(t)=(i_1(t,\cdot),r_1(t,\cdot),s_2(t,\cdot),i_2(t,\cdot),r_2(t,\cdot),v(t,\cdot))^{\mathrm{T}}$ とすれば、系 (3.2.1) は、Banach 空間 $E:=(L^1((0,\omega);\mathbf{R}))^6$ 上の次式に定める半線形 Cauchy 問題へと変形される。:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}u(t)=Au(t)+F(u(t)), \quad u(0)=u_0, \tag{3.2.2}$$

ただし、

$$\begin{aligned} \mathcal{D}(A) &:= \{\phi=(\phi_2,\phi_3,\phi_4,\phi_5,\phi_6,\phi_7)^{\mathrm{T}} \in E \mid \phi_j \in AC[0,\omega], \phi_j(0)=0\}, \\ A\phi &:= (-\mathrm{d}\phi_2/\mathrm{d}a,\ -\mathrm{d}\phi_3/\mathrm{d}a,\ -\mathrm{d}\phi_4/\mathrm{d}a,\ -\mathrm{d}\phi_5/\mathrm{d}a,\ -\mathrm{d}\phi_6/\mathrm{d}a,\ -\mathrm{d}\phi_7/\mathrm{d}a)^{\mathrm{T}}, \\ F\phi &:= \begin{pmatrix} \lambda[\,\cdot\mid\phi_2,\phi_5](1-\sum_{j=2}^{7}\phi_j)-\rho_1\phi_2 \\ \rho_1\phi_2-\sigma_1\phi_3 \\ \sigma_1\phi_3-\lambda[\,\cdot\mid\phi_2,\phi_5]\phi_4+\sigma_2\phi_6+\sigma_3\phi_7 \\ \lambda[\,\cdot\mid\phi_2,\phi_5]\phi_4-\rho_2\phi_5 \\ \rho_2\phi_5-\sigma_2\phi_6 \\ \nu(1-\sum_{j=2}^{7}\phi_j)-\sigma_3\phi_7 \end{pmatrix}, \\ \lambda[\,a\mid\phi_2,\phi_5] &:= \int_0^\omega \psi(\sigma)\{\beta_1(a,\sigma)\phi_2(\sigma)+\beta_2(a,\sigma)\phi_5(\sigma)\}\mathrm{d}\sigma. \end{aligned}$$

このとき、次の解の一意・存在性に関する定理が導かれる。:

Theorem 3.2.3 *The Cauchy problem (3.2.1) has a unique mild solution* $S(t)u_0$ *and* Ω *is positively* *invariant with respect to the semiflow $(S(t)u_0)_{t\geq 0}$. In particular, if $u_0 \in \mathcal{D}(A)$, then $S(t)u_0$ gives a classical solution.*

なお、mild solution とは以下の積分方程式の連続解として定義される。ここで、α は十分小さな正数である。:

$$u(t) = e^{-\frac{1}{\alpha}t}e^{tA}u_0 + \frac{1}{\alpha}\int_0^t e^{-\frac{1}{\alpha}(t-s)}e^{(t-s)A}\{u(s)+\alpha F(u(s))\}\mathrm{d}s. \tag{3.2.3}$$

3.3 DFSS の局所安定性と ESS の存在性

系 (3.1.2) の DFSS$(s_1^\circ, i_1^\circ, r_1^\circ, s_2^\circ, i_2^\circ, r_2^\circ, v^\circ)$ は次のように表現される。:

$$\begin{aligned} s_1^\circ(a) &= e^{-\int_0^a \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}, \\ s_2^\circ(a) &= \sigma_3\int_0^a [\int_0^\sigma e^{-\sigma_3(\sigma-\tau)}\nu(\tau)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\tau]\mathrm{d}\sigma, \\ v^\circ(a) &= \int_0^a e^{-\sigma_3(a-\sigma)}\nu(\sigma)e^{-\int_0^\sigma \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\sigma, \\ i_k^\circ &= r_k^\circ = 0, \quad (k=1,2). \end{aligned} \tag{3.3.1}$$

解析の便宜上、次の仮定をおく。

Assumption 3.3.1 *The transmission coefficients β_1, β_2 satisfy the following condition:*

$$\lim_{h\to 0}\int_{-\infty}^{+\infty} |\beta_j(a+h,\sigma)-\beta_j(a,\sigma)|\mathrm{d}a = 0 \quad \textit{uniformly with respect to } \sigma \in \mathbf{R},$$

where $j=1,2$ and $\beta_j = \beta_j(a,\sigma)$ is extended to $\mathbf{R}\times\mathbf{R}$ as $\beta_j(a,\sigma)=0$ for $(a,\sigma)\notin(0,\omega)\times(0,\omega)$.

Assumption 3.3.2 *There exist positive numbers $\delta_0 \in (0,\omega)$ and $\underline{\beta}>0$ such that $\beta_j(a,\sigma) \geq \underline{\beta}$ a.e. $(a,\sigma)\in(0,\omega)\times(\omega-\delta_0,\omega)$, $(j=1,2)$.*

この 2 つの仮定をおくとき、DFSS の局所安定性と ESS の存在性の双方に関する次の定理が導かれる。:

Theorem 3.3.3 *Let $R_\nu := r(\partial\Phi[0])$.*

(1) *If $R_\nu<1$, then the disease-free steady state is locally asymptotically stable,*

(2) *If $1<R_\nu$, then there exists at least one endemic steady state, and the disease-free steady state is unstable.*

ただし、$\partial\Phi[0] : L^1((0,\omega);\mathbf{R}) \to L^1((0,\omega);\mathbf{R})\cap L^\infty((0,\omega);\mathbf{R})$ は次式で定義される有界線形作用素である。

$$\begin{aligned} (\partial\Phi[0]x)(a) \;:=\; &\int_0^\omega \psi(\sigma)[\beta_1(a,\sigma)\{\int_0^\sigma e^{-\rho_1(\sigma-\tau)}x(\tau)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\tau\} \\ &+\beta_2(a,\sigma)[\sigma_3\int_0^\sigma \nu(\tau)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\{\int_\tau^\sigma e^{-\sigma_3(\eta-\tau)}(\int_\eta^\sigma e^{-\rho_2(\sigma-\theta)}x(\theta)\mathrm{d}\theta)\mathrm{d}\eta\}\mathrm{d}\tau]]\mathrm{d}\sigma. \end{aligned} \tag{3.3.2}$$

この有界線形作用素 $\partial\Phi[0]$ のスペクトル半径 R_ν を実効再生産数として定める。

3.4 ESS の局所安定性

Assumption 3.4.1(比例混合仮説)
β_1, β_2 are expressed as follows:

$$\beta_1(a,\sigma) = \beta_{11}(a)\beta_{12}(\sigma), \quad \beta_2(a,\sigma) = \beta_{21}(a)\beta_{22}(\sigma),$$

where β_{ij} $(i,j=1,2) \in L_+^\infty((0,\omega);\mathbf{R})$, and β_{11} and β_{21} are linearly dependent in $L^\infty((0,\omega);\mathbf{R})$, i.e., for some constant $k>0$, $\beta_{21} = k\beta_{11}$.

上に定めるいわゆる「比例混合仮説」を仮定することで局所安定性を満たす十分条件を提示できるだけでなく、実効再生産数 R_ν の具体的な表現も下式のように与えることができる。

$$\begin{aligned} R_\nu &= \int_0^\omega \psi(\sigma)\beta_{12}(\sigma)\{\int_0^\sigma e^{-\rho_1(\sigma-\tau)}\beta_{11}(\tau)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\tau\}\mathrm{d}\sigma \\ &\quad +k\sigma_3\int_0^\omega \psi(\sigma)\beta_{22}(\sigma)[\int_0^\sigma \nu(\tau)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\{\int_\tau^\sigma e^{-\sigma_3(\eta-\tau)} \\ &\quad \times(\int_\eta^\sigma e^{-\rho_2(\sigma-\theta)}\beta_{11}(\theta)\mathrm{d}\theta)\mathrm{d}\eta\}\mathrm{d}\tau]\mathrm{d}\sigma. \end{aligned} \tag{3.4.1}$$

パラメータにより決定される数 Δ を、

$$\begin{aligned} \Delta &= -\int_0^\omega \psi(\sigma)\beta_{12}(\sigma)\{\int_0^\sigma e^{-\rho_1(\sigma-\tau)}\beta_{11}^\star(\tau)(\int_0^\tau \beta_{11}^\star(\xi)\mathrm{d}\xi)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\tau\}\mathrm{d}\sigma \\ &\quad +k\sigma_1\rho_1\int_0^\omega \psi(\sigma)\beta_{22}(\sigma)[\int_0^\sigma\{\int_0^\tau e^{-\rho_1(\tau-\eta)}\beta_{11}^\star(\eta)e^{-\int_0^\eta \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\eta \\ &\quad \times\int_\tau^\sigma e^{-\sigma_1(\theta-\tau)}(\int_\theta^\sigma e^{-\rho_2(\sigma-\zeta)}\beta_{11}^\star(\zeta)\mathrm{d}\zeta)\mathrm{d}\theta\}\mathrm{d}\tau]\mathrm{d}\sigma \\ &\quad -k\sigma_3\int_0^\omega \psi(\sigma)\beta_{22}(\sigma)[\int_0^\sigma \nu(\tau)(\int_0^\tau \beta_{11}^\star(\xi)\mathrm{d}\xi)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi} \\ &\quad \times\{\int_\tau^\sigma e^{-\sigma_3(\eta-\tau)}(\int_\eta^\sigma e^{-\rho_2(\sigma-\theta)}\beta_{11}^\star(\theta)\mathrm{d}\theta)\mathrm{d}\eta\}\mathrm{d}\tau]\mathrm{d}\sigma \\ &\quad -k\sigma_3\int_0^\omega \psi(\sigma)\beta_{22}(\sigma)[\int_0^\sigma \nu(\tau)e^{-\int_0^\tau \nu(\xi)\mathrm{d}\xi} \\ &\quad \times[\int_\tau^\sigma e^{-\sigma_3(\eta-\tau)}\{\int_\eta^\sigma e^{-\rho_2(\sigma-\theta)}\beta_{11}^\star(\theta)(\int_\eta^\theta \beta_{11}^\star(\xi)\mathrm{d}\xi)\mathrm{d}\theta\}\mathrm{d}\eta]\mathrm{d}\tau]\mathrm{d}\sigma \\ &\quad +k\sigma_2\sigma_3\rho_2\int_0^\omega \psi(\sigma)\beta_{22}(\sigma)[\int_0^\sigma\{\int_\tau^\sigma e^{-\sigma_2(\eta-\tau)}(\int_\eta^\sigma e^{-\rho_2(\sigma-\theta)}\beta_{11}^\star(\theta)\mathrm{d}\theta)\mathrm{d}\eta\} \\ &\quad \times[\int_0^\tau \nu(\zeta)e^{-\int_0^\zeta \nu(\xi)\mathrm{d}\xi}\{\int_\zeta^\tau e^{-\sigma_3(\delta-\zeta)}(\int_\delta^\tau e^{-\rho_2(\tau-\kappa)}\beta_{11}^\star(\kappa)\mathrm{d}\kappa)\mathrm{d}\delta\}\mathrm{d}\zeta]\mathrm{d}\tau]\mathrm{d}\sigma. \end{aligned}$$

とおけば、ESS の局所安定性に関する次の定理が示せる。:

Proposition 3.4.2 *Under Assumption 3.4.1, the following holds:*

(1) *If $\Delta<0$, $R_\nu>1$ and $|R_\nu-1|$ is small enough, then the endemic steady state bifurcates forward from DFSS and is locally asymptotically stable .*

(2) *If $\Delta>0$, $R_\nu<1$ and $|R_\nu-1|$ is small enough, then the endemic steady state bifurcates backward from the disease-free steady state and is unstable.*

3.5 まとめ

近年の百日咳流行において、２次感染に罹った人々が流行を促進させていることが実地調査結果から度々見受けられることは既に導入で述べたが、その原因として、Michiel van Boven et al.(2000) ではワクチン接種後の免疫持続時間の突発的な減少を挙げている。免疫効果が持続している状態であっても、断続的に感染者に接触することで得る刺激によるブースター効果 (追加免疫効果) が期待されるが、ワクチン接種率が上昇することでその効果も期待できなくなり、それが免疫持続時間の突発的な減少に繋がっているという指摘も実際にはある他、HIV-1 ウイルス等に感染した場合に持続時間が減少することが知られている。数理モデルから導かれる感染の無い定常状態 (DFSS) は数理モデルを記述する際に与えたパラメータにより定義される値 (私たちはこの値を実効再生産数と呼ぶ) の１との大小関係により、その安定性が決定されることが判明する。この実効再生産数は、１人の感染者が生涯に渡り感染させる感受性個体の平均数という意味合いをもつが、直感的にも明らかなようにこの値は免疫持続時間が減少すれば増加する。年齢構造化モデルの場合には、感染率に関する比例混合仮説 (PMA) と呼ばれる仮定を導入することで、実効再生産数

を具体的に表現することが可能となり、その形から免疫持続時間の減少は 2 次感染者の増加に強く影響することが読み取れた。また、実効再生産数が 1 よりも小さい場合、DFSS は局所漸近安定であるが、たとえその場合でも感染が発生し続ける定常状態 (ESS) が存在することを示す後退分岐という概念を導入し、後退分岐の発生条件を与えた。後退分岐が発生する場合、実効再生産数が 1 を下回った場合でも、多数の感染者数が発生することがあることから流行現象を把握する上で重要な概念であるが、後退分岐が発生する可能性は予想に反して、免疫持続時間の減少に伴い小さくなることが PMA 下で示された。

References

[1] S.Tsutsui (2009), *Mathematical analysis for an age-structured epidemic model with waning immunity and subclinical infection*, Master thesis, The University of Tokyo.