数理解析研究所講究録
第 1994 巻 2016 年 225-232

体内の感染症齢構造モデルの大域安定性解析
Global stability of age-structured models of infectious disease in vivo

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

1 概略

Huang *et al.* [4], Demasse and Ducrot [3], Browne [1], [2] は, 体内の感染症についての齢構造モデルの平衡点の大域安定性を, Lyapunov 汎関数を構成することによって研究した。その際, 積分を含む Lyapunov 汎関数が well defined であることを示す議論, また LaSalle 不変原理と同様だがさらに微妙な議論を追加することが必要であった。

本稿では, 体液性免疫の変数を追加した齢構造モデルに対して, Lyapunov 汎関数の構成による平衡点の大域安定性の解析について述べる。その際, 数学的な議論を可能な限り厳密に行う。なお, モデルの形については, 若干の一般化, バリエーションが可能である。

2 株を考えないモデル

2.1 モデルの導入と基本的な解析

Huang *et al.* [4] において解析された免疫変数を含まないモデルに対して, 体液性免疫の変数を取り込んだ以下のモデルを考える。なお, 病原体の未感染細胞への吸収効果も併せて考えている。x は未感染細胞, v は病原体, z は体液性免疫のそれぞれ量を表す。$y(t,a)$ は感染齢 a の感染細胞の齢密度を表す。

$$\begin{aligned}
&\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \lambda - dx - \beta vx, \quad \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -(d+\mu(a))y, \\
&\frac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t} = \int_0^\infty g(a)y(t,a)\,\mathrm{d}a - \rho\beta xv - bv - pvz, \\
&\frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t} = qv - mz, \quad y(t,0) = \beta x(t)v(t) \quad y(0,a) = y_0(a).
\end{aligned} \tag{1}$$

$\mu(a)$ は非負, $g(a)$ は任意の $a \geq 0$ に対して正とする。各パラメータはすべて正とし, 必要な制限は適宜追加する。なお, $\sigma(a) = \exp(-\int_0^a (d+\mu(b))\,\mathrm{d}b)$, バーストサイズ $r = \int_0^\infty g(a)\sigma(a)\,\mathrm{d}a$ をそれぞれ定義する。

齢構造モデルは偏微分方程式だけでは全ての解を記述することができない。このモデルを,

Browne and Pilyugin [1] にならって、次の積分方程式として取り扱う。

$$
\begin{aligned}
x(t) =& x(0) + \int_0^t (\lambda - dx(s) - \beta x(s)v(s))\,\mathrm{d}s, \\
v(t) =& v(0) + \int_0^t \int_0^\infty g(a)y(s,a)\,\mathrm{d}a\,\mathrm{d}s - \int_0^t (\rho\beta x(s)v(s) - bv(s) - \rho v(s)z(s))\,\mathrm{d}s \\
z(t) =& z(0) + \int_0^t (qv(s) - mz(s))\,\mathrm{d}s, \\
y(t,a) =& \beta\sigma(a)v(t-a)x(t-a)1_{\{t>a\}} + \frac{\sigma(a)}{\sigma(a-t)}y_0(a-t)1_{\{a>t\}}.
\end{aligned}
$$

Banach の不動点定理により、十分小さい ε に対して, $0 \leq t \leq \varepsilon$ における初期値問題の局所解が存在することがわかり, 相空間 $X = \mathbf{R}_+ \times \mathrm{L}^1_+(\mathbf{R}) \times \mathbf{R}^2_+$ 上に解半群 $S(t)$ を定義することができる。

命題 1. 半群 $S(t)$ は point dissipative である。すなわち、正の定数 M があり, 任意の解に対して $T > 0$ が存在し $t \geq T$ に対して次が成り立つ。

$$
x(t) \leq M, \quad v(t) \leq M, \quad z(t) \leq M, \quad \int_0^\infty y(t,a)\,\mathrm{d}a \leq M.
$$

命題 2. 相空間の有界集合の正の半軌道は有界である。

命題 1 により半群 $S(t)$ は任意の $t \geq 0$ に対して存在する。

R_0 を次で定義する。

$$
R_0 = \frac{\beta\overline{x}}{b + d\beta\overline{x}} \int_0^\infty g(a)\sigma(a)\,\mathrm{d}a,
$$

ここで $\overline{x} = \lambda/d$ である。 そのとき, R_0 は, モデル (1) の基礎再生産数となる。

補題 3. $R_0 \leq 1$ であるとき, モデル (1) には disease free equilibrium (DFE) $(\overline{x}, 0, 0, 0)$ のみが存在する。

補題 4. $R_0 > 1$ であるとき, モデル (1) には DFE に加えて disease equilibrium (DE) (x^*, y^*, v^*, z^*) が存在する。ここで各成分は $x^* > 0$, $v^* > 0$, $z^* > 0$ であり, 特に $y^*(a)$ は次を満たす。

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

2.2 コンパクト性に関する議論

定義 5. (Smith and Thieme [12] Definition 2.9) 半群 $S(t)$ が X の有界集合 B 上で asymptotically compact であるとは, 任意の $(u^p)_{p=1,2,\ldots} \subset B$ と $(t^p)_{p=1,2,\ldots} \subset \mathbf{R}$, $t^p \to \infty$ に対して, $(S(t^p)u^p)_{p=1,2,\ldots}$ が収束部分列をもつことである。

定義 6. ([12] Definition 2.25) 半群 $S(t)$ が asymptotically smooth であるとは, X の任意の forward invariant な有界集合 B 上で asymptotically compact になることである。

定理 7. モデル (1) に付随する半群 $(S(t))_{t \geq 0}$ は asymptotically smooth である。

Demasse and Ducrot [3] にならい Ascoli-Arzela の定理を用いて直接証明することができる。

定義 8. X の compact 不変集合 C は, C が任意の有界集合を吸引するときに, compact attractor と呼ばれる。

Compact attractor の存在については, Smith and Thieme [12] に次の形で使いやすく示されている。

命題 9. ([12] Theorem 2.33) もし $S(t)$ が asymptotically smooth であり, 任意の有界集合上で eventually bounded なら, $S(t)$ は compact attractor を持つ。

次の命題は平衡点が大域吸引的であるだけではなく局所漸近安定になることを証明するために重要である。

命題 10. (Sell and You [13]) もし任意の有界集合を吸収するコンパクトアトラクタが 1 つの平衡点のみ $\{x^*\}$ になるならば, その平衡点は局所漸近安定である。

2.3 Persistence について

$R_0 > 1$ のときには, さらに persistence の議論を行なうことが必要である。

完備距離空間 X 上の半群 $(S(t))_{t\geq 0}$ を考える。X を $X = X^0 \cup \partial X$, $X^0 \cap \partial X = \emptyset$ と分割する。

定理 11. (Hale and Waltman [5]) 次の 1 から 7 を仮定する。

1. X^0 は X で open dense である。
2. X^0 と ∂X は正不変である。
3. $S(t)$ は point dissipative である。
4. X の有界集合の正軌道は有界である。
5. $S(t)$ は asymptotically smooth である。
6. $\mathcal{A}_b$ を ∂X の global attractor とする。$\mathcal{A} = \cup_{x\in\mathcal{A}_b}\omega(x)$ は isolated かつ acyclic な被覆 $N = \cup_{i=1}^k N_i$ を持つ。
7. 任意の $N_i \in N$ に対して $W^s(N_i) \cap X^0 = \emptyset$ である。

そのとき $S(t)$ は $(X^0, \partial X)$ について uniformly strongly persistent である。

モデル (1) において, $R_0 > 1$ とし, X^0 と境界 ∂X を次のように定義する。

$$X^0 = \{\, (x,\phi,v,z) \in X \mid \int_0^\infty \phi(a)\,\mathrm{d}a + v > 0 \,\}, \quad \partial X = \{\, (x,\phi,v,z) \in X \mid \int_0^\infty \phi(a)\,\mathrm{d}a + v = 0 \,\}$$

X^0, ∂X は正不変であり, 定理 11 の 1 と 2 が示される。条件 3, 4, 5 はすでに示されている。後は, 6 と 7 が残っている。

命題 12. 境界 ∂X において, DFE $(\overline{x}, 0, 0, 0)$ は大域漸近安定である。

命題 13. 境界 ∂X の平衡点 DFE は, uniformly weakly repelling である。すなわち, $\varepsilon > 0$ があって, 任意の $u_0 \in X^0$ を初期値とする解 $S(t,u_0)$ が, $\limsup_{t\to\infty} d(S(t,u_0), \mathrm{DFE}) > \varepsilon$ となる

これらを併せて，DFE に対して X 全体における isolated 近傍が存在すること及び境界の中に homoclinic 軌道は存在しないこと，また DFE の安定多様体が X^0 の中に存在しないことがわかり，定理 11 の 6. 7. が示される。

命題 14. モデル (1) において，$R_0 > 1$ のとき，$(S(t))_{t\geq 0}$ は分割 $(X^0, \partial X)$ について uniformly strongly persistent である。

さらに Smith and Thieme [12] の Theorem 5.9 により，$R_0 > 1$ のときに，X^0 の中における compact attractor が存在する。これを persistence attractor と呼ぶ。

命題 15. u を persistence attractor に含まれるある entire solution とする。そのとき正の定数 $\varepsilon > 0$ および $M > 0$ で，任意の $t \in \mathbb{R}$ に対して次が成り立つものが取れる。

$$\varepsilon < x(t) < M, \quad \varepsilon < v(t) < M, \quad \varepsilon < z(t) < M, \quad \varepsilon < \frac{y(t,a)}{y^*(a)} < M.$$

2.4 Lyapunov 汎関数の構成と大域安定性の証明

齢構造モデルの解は一般に初期値を一部として含んでおり，連続性も仮定できない。そこで，compact attractor (もし $R_0 > 1$ なら，persistence attractor) に含まれる entire solution に対してのみ Lyapunov 汎関数を適用する。

最初に $R_0 \leq 1$ の場合を考える。$\mathbf{x} \in X$ に対して $U(\mathbf{x})$ を次で formal に定義する。

$$U(\mathbf{x}) = x - \hat{x}\log x + \frac{1}{r-\rho}v + \frac{p}{2q(r-\rho)}z^2 + \frac{1}{r-\rho}\int_0^\infty \alpha(a)y(t,a)\sigma(a)^{-1}\,da. \tag{2}$$

命題 16. $R_0 \leq 1$ とする。 $u(t)$ は compact attractor に含まれるもとの齢構造方程式の entire solution とする。(2) における $U(u(t))$ は積分が収束し，well defined である。そのとき $U(u(t))$ のモデル 1 に沿った時間微分は非正である。さらに $\dot{U}(\mathbf{x}) = 0$ となる集合の最大不変部分集合は DFE のみからなる。

次に $R_0 > 1$ の場合を考える。$t > 0$ に対して $H(t) = t - 1 - \log t$ と置く。$\mathbf{x} \in X$ に対して汎関数 $U(\mathbf{x})$ を次で formal に定義する。

$$U(\mathbf{x}) = x - x^*\log x + \frac{1}{r-\rho}(v - v^*\log v) + \frac{p}{2q(r-\rho)}(z-z^*)^2 + \frac{1}{r-\rho}\int_0^\infty \alpha(a)H\left(\frac{y(t,a)}{y^*(a)}\right)da. \tag{3}$$

$\sigma(a)$ が可積分であること及び $\alpha(a)/\sigma(a)$ が有界であることより，$H(y(t,a)/y^*(a))$ が a について上下から有界であれば，最後の項は可積分になる。

命題 17. $R_0 > 1$ とする。$u(t)$ はもとの齢構造方程式の persistence attractor に含まれる entire solution とする。そのとき $r > \rho(1 + \beta v^*/d)$ であるとき $U(u(t))$ の 1 に沿った時間微分は非正である。さらに，$\dot{U}(\mathbf{x}) = 0$ となる集合の最大不変部分集合は，DE のみからなる。

Compact attractor または persistence attractor に含まれる任意の entire solution に対してアルファ極限集合が存在し，Lyapunov 汎関数の時間微分が 0 となる点の集合に含まれる。これを用

いて，この entire solution が定数関数になることがわかり，attractor が 1 点になることがわかる。命題 10 により，平衡点が大域安定になることが示される。

定理 18.
(1) $R_0 \leq 1$ とする。そのとき DFE は大域漸近安定である。
(2)$R_0 > 1$ とする。$r > \rho(1+\beta v^*/d)$ が満たされている時 DE は，X^0 内の初期値に対して大域漸近安定であり，DFE は ∂X 内の初期値に対して大域漸近安定である。

3 n-株モデル

3.1 モデルの導入と基本的な解析

多くの感染症の病原体において，種を変えない程度のさまざまな変異が存在し，株と呼ばれる。以下に n 株の体液性免疫齢構造モデルを考える。v_i は i 株の病原体の数，z_i は i 株特異的な体液性免疫の量，$y_i(t,a)$ は i 株に感染した感染齢 a の細胞の齢密度とする。

$$
\begin{aligned}
&\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \lambda - dx - \sum_{i=1}^{n}\beta_i v_i x, \quad \frac{\partial y_i}{\partial t} + \frac{\partial y_i}{\partial a} = -(d+\mu_i(a))y_i,\\
&\frac{\mathrm{d}v_i}{\mathrm{d}t} = \int_0^\infty g_i(a)y_i(t,a)\,\mathrm{d}a - \rho_i\beta_i v_i x - b_i v_i - p_i v_i z_i,\\
&\frac{\mathrm{d}z_i}{\mathrm{d}t} = q_i v_i - m_i z_i, \quad y_i(t,0) = \beta_i x(t) v_i(t) \quad y_i(0,a) = y_{i0}(a) \quad (i=1,\ldots,n).
\end{aligned} \tag{4}
$$

$\mu_i(a)$ は狭義正値，$g_i(a)$ も狭義正値で有界とし，パラメータは全て正であり必要な制限をつけるものとする。$\sigma_i(a) = \exp(-\int_0^a(d+\mu_i(b))\,\mathrm{d}b)$ およびバーストサイズ $r_i = \int_0^\infty g_i(a)\sigma_i(a)\,\mathrm{d}a$ を定義する。

i 株の基礎再生産数に類似の量 $R_0^i = \beta_i(r_i-\rho_i)/b_i$ が i について狭義に減少していることを仮定する。免疫変数を含む n 株モデルにおいては平衡点は多数存在するが，全ての株が最初に存在する場合に収束する平衡点の候補を次のように求めることができる。

命題 19. 自然数 p $(0 \leq p \leq n)$ と平衡点 $E = (x^*, y_1^*(\cdot), v_1^*, z_1^*, \ldots, y_p^*(\cdot), v_p^*, z_p^*, 0, \ldots, 0)$ の組で次を満たすものが一意的に存在する。

$$
\begin{aligned}
&x^* > 0,\ y_1^*(\cdot) > 0,\ v_1^* > 0,\ z_1^* > 0,\ \cdots,\ y_p^*(\cdot) > 0,\ v_p^* > 0,\ z_p^* > 0\\
&\frac{\beta_1(r_1-\rho_1)}{b_1} > \cdots > \frac{\beta_p(r_p-\rho_p)}{b_p} > \frac{1}{x^*} \geq \frac{\beta_{p+1}(r_{p+1}-\rho_{p+1})}{b_{p+1}} > \cdots > \frac{\beta_n(r_n-\rho_n)}{b_n}.
\end{aligned}
$$

これは，Iwasa *et al.* [7] において最初に細胞性免疫モデルで考えられ，その後 Inoue *et al.* [6]，Otani *et al.* [11] において体液性免疫モデルで考察された。$S = \{\, i \mid 1 \leq i \leq n,\ R_0^i > 1 \,\}$ と置く。これは自力で存続可能な株の集合である。$J \subset S$ とする。初期において J に属する株が存在し，$S\backslash J$ に属する株が存在しない場合における同様な平衡点 E_J を定義することができ，これは J の数についての数学的帰納法で大域安定性を証明する際に有用である。Otani [11] において，少し異なる状況で定義され，無限遅れの方程式の状況で大域安定性の証明に用いられた。

モデル (4) の相空間は，$X_n = \mathbf{R}_+ \times (\mathrm{L}_+^1(\mathbf{R}_+))^n \times \mathbf{R}_+^n \times \mathbf{R}_+^n$ となる。

株を考えないモデルの場合と同様に，積分方程式に変換することにより，局所解の存在と一意性を示すことができ，解半群 $(S(t))_{t\geq 0}$ を構成できる。また，同じく株を考えないモデルの場合と同様にして，$(S(t))_{t\geq 0}$ が point dissipative であること，また有界集合の正軌道が有界になることも導かれ，$(S(t))_{t\geq 0}$ は $t \geq 0$ 全体で存在する。Asymptotic smooth 性についても，株と免疫変数を増やすだけで同様である。このことから，さらに compact attractor の存在も従う。

3.2 平衡点の大域安定性

初期条件において全ての株が存在している状況を考えることが自然であり，定理は次の形で述べる。

定理 20. モデル (4) の相空間の元で全ての元が存在するような部分集合の中で，命題 19 で一意的に存在することが示されている平衡点 E が大域漸近安定である。

ただし，大域安定性の証明を数学的帰納法によって行なうため，初期条件において，S に含まれる株の中で J に属する株だけが存在している状況を考える。$m = \#J$ と置き，m についての数学的帰納法を行なう。無限遅れを持つモデル (Otani *et al.* [11]) の方法と同様であり，以下では概略のみ述べる。

3.2.1　$m = 0$ の場合

この場合は，最初に存在していた任意の株に対して $R_0^i \leq 1$ とななる。株を考えないモデルで $R_0 \leq 1$ となる場合と同様であり，そこで DFE に対して構成した Lyapunov 汎関数を各株ごとに使うことができる。

命題 21. $m = 0$ のときは，病原体が存在しない平衡点，すなわち n 株モデルにおける DFE が大域漸近安定になる。

3.2.2　$m = 1$ の場合

この場合は株を考えないモデルでの $R?0 > 1$ の場合と同様である。$J = \{j\}$ とし，次のように相空間 X_n を X_n^0, ∂X_n に分割する。

$$X_n^0 = \{(x, \phi_i, v_i, z_i) \in X \mid \text{株 } j \text{ が存在する}\}, \quad \partial X_n = \{(x, \phi_i, v_i, z_i) \in X \mid \text{株 } j \text{ が存在しない}\}.$$

補題 22. ∂X_n に初期値を持つような解全体に対して，DFE が大域安定である。

補題 23. 分割 $(X_n^0, \partial X_n)$ について uniformly strongly persistent である。

株を考えないモデルで $R_0 > 1$ の場合と同様の Lyapunov 汎関数が well defined になり，次が成り立つ。

命題 24. $r_j > \rho_j(1+\beta_j v_j^*/d)$ が成り立つとき，X_n^0 の中では平衡点 $\{(x^*, 0, \ldots, 0, y_j^*(\cdot), v_j^*, z_j^*, 0, \ldots, 0)\}$ が大域安定である。

3.2.3 一般の場合

J の数が $m-1$ 以下の場合から m の場合の結論を導くことが必要であるが，実質的に同等なので，J の数が $n-1$ 以下の場合の結論から n の場合の結論を導く状況に限定して述べる。命題 19 における平衡点 $E=(x^*, y_1^*(\cdot), v_1^*, z_1^*, \dots, y_p^*(\cdot), v_p^*, z_p^*, 0, \dots, 0)$ を考える。相空間 X_n を次のように分割する。

$$
\begin{aligned}
X_n^0 =& \{ (x, \phi_1, \dots, \phi_n, v_1, \dots, v_n, z_1, \dots, z_n) \mid \text{株 1 から株 } p \text{ までが全て存在する} \}, \\
\partial X_n =& \{ (x, \phi_1, \dots, \phi_n, v_1, \dots, v_n, z_1, \dots, z_n) \mid \text{株 1 から株 } p \text{ までの少なくとも 1 つが存在しない} \}.
\end{aligned}
$$

数学的帰納法の仮定により，境界 ∂X_n の点を初期値とする任意の解のアトラクタは，初期値に応じて定まる一意的な平衡点である。

補題 25. ∂X_n 内の global attractor に属するある平衡点からある平衡点へのチェインがあるとき，各平衡点に対応する x の値は必ず減少し，その結果 ∂X_n における global attractor をつなぐサイクルは存在しない。

これは，Iwasa *et al.* [7] において最初に指摘された現象である。

補題 26. ∂X_n 内の global attractor に属する平衡点は，X_n 全体における孤立近傍を持つ。さらに，∂X_n 内の global attractor に属する平衡点の安定多様体は，X_n^0 と交点をもたない。

定理 11 の仮定が全て満たされるので，次が成り立つ。

命題 27. 分割 $(X_n^0, \partial X_n)$ について，uniformly strongly persistent が成り立つ。

次にこの状況で用いる Lyapunov 汎関数 $V(\mathbf{x})$ を $\mathbf{x} \in X_n$ に対して次のように formal に定義する。

$$
\begin{aligned}
V(\mathbf{x}) =& (x - x^* \log x) + \sum_{i=1}^{p} \left\{ \frac{1}{r_i - \rho_i}(v_i - v_i^* \log v_i) + \frac{p_i}{2(r_i - \rho_i)q_i}(z_i - z_i^*)^2 \right\} \\
&+ \sum_{i=p+1}^{n} \left\{ \frac{1}{r_i - \rho_i} v_i + \frac{p_i}{2(r_i - \rho_i)q_i} z_i^2 \right\} + \sum_{i=1}^{p} \frac{r_i}{r_i - \rho_i} \beta_i x^* v_i^* \int_0^\infty \alpha_i(a) H\left(\frac{y_i(t,a)}{y^*(a)} \right) \mathrm{d}a \\
&+ \sum_{i=p+1}^{n} \frac{r_i}{r_i - \rho_i} \int_0^\infty \alpha_i(a) y_i(t,a) \sigma_i(a)^{-1} \, \mathrm{d}a.
\end{aligned}
$$

命題 27 により persistence attractor が存在する。persistence attractor に含まれる entire solution $u(t)$ に対して $V(u(t))$ は well defined となる。

命題 28. 次の条件 (Otani *et al.* [11])

$$
\sum_{i=1}^{p} \frac{\rho_i}{(r_i' - \rho_i)} \frac{\beta_i v_i^*}{d} < 1 \tag{5}
$$

のもとで，$V(u(t))$ の (4) に沿った時間微分は非正である。また $\dot{V}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$ となる集合の最大不変集合は平衡点 E のみからななる。

株を考えないモデルの場合と同様に, persistence attractor の任意の entire solution のアルファ極限集合が E のみからなることがわかり, persistence attractor が平衡点 E のみからなることがわかる。

命題 29. 条件 (5) の元で, X_n^0 において平衡点 E は大域安定である。

以上により数学的帰納法の議論が完成し, 定理 20 が成り立つことが示される。

注意 3.1. 体液性免疫変数を含む多数株齢構造モデルにおいて, 多数株の共存を数学的に証明することができた。常微分方程式モデルでは Inoue *et al.* [6] で示されている。

参考文献

[1] C.J.Browne and S.S.Pilyugin, Global analysis of age-structured within-host virus model, Disc. Cont. Dyn. Sys. Ser. B, 18(2013), 1999–2017.

[2] C.J.Browne, A multi-strain virus model with infected cell age structure: Application to HIV, Nonl. Anal. RWA, 22(2015), 354–372.

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

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

[5] J.Hale and P.Waltman, *Persistence in infinite-dimensional systems,* SIAM J. Math. Anal. 20(1989), 388–295.

[6] T.Inoue, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Global stability of models of humoral immunity against multiple viral strains,* J. Bilogical Dynamics, 4(2010), 282–295.

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

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

[9] T.Kajiwara, T.Sasaki and Y.Takeuchi, *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.

[10] Y.Otani, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Lyapunov functionals for virus-immune models with infinite delay,* DCDS Ser B. 20(2015), 3093–3114.

[11] Y.Otani, T.Kajiwara and T.Sasaki, *Lyapunov functionals for multistrain immune models with infinite delay,* submitted 2016.

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

[13] G.Sell and Y.You, Dynamics of evolutionary equations, Appl. Math. Sci. 143, Springer-Verlag, 2002.