

伝染病モデルの大域的安定性解析

大阪府立大学工学研究科 岩見真吾 (Shingo Iwami)

Department of Mathematical Sciences,

Osaka Prefecture University, Japan

概要

本稿では強毒変異をした伝染病ウイルスの人口群への侵入可能性を考察する。強毒性伝染病による死亡率に焦点をあててみると、死亡率がある値より大きくなると強毒変異した伝染病ウイルスは人口群へ侵入できないことがわかった。これは、強毒性伝染病による死亡率が高すぎると感染者が死にすぎてしまい、強毒変異した伝染病ウイルスの増殖の機会が失われてしまうことが原因であろう。すなわち、変異ウイルスが人口群に侵入できるためには、変異後の伝染病による死亡率が低くなる必要があることがわかる。この結果から、伝染病ウイルスが強毒変異しても変異後の伝染病による死亡率が非常に高いとき、その伝染病はエンデミックにならない事が示唆された。

1 はじめに

鳥インフルエンザのような伝染病ウイルスもかつては弱毒性で鳥を殺すほどの能力はなかったが、鳥群で伝播を繰り返すうちに強毒性の伝染病ウイルスに変異した事例があり、強毒性を獲得した伝染病ウイルスは鳥に対して殆ど 100 % に近い致死率を示すことがわかっていて、当然、強毒変異した伝染病ウイルスは家禽に対しても大きなダメージを与える。それどころか強毒変異した伝染病がエンデミックになることは、新型インフルエンザの発生の温床になり得る ([6], [7])。強毒性を獲得した伝染病ウイルスがエンデミックになるか絶滅するかを考えることは非常に重要である。

そこで、未感染人口群に致死的でない伝染病が侵入してから十分時刻が経過する前に、何らかの環境変化 (環境破壊・都市化・医療の発達など) によって感染個体の伝染病ウイルスの毒性が従来よりも強く変異した (すなわち、ある感染個体の伝染病が致死的に変化した状態) 変異ウイルスの人口群への侵入可能性を数理モデルで考察した。数理モデルは、全ての出生個体は未感染個体であり、自然死亡率、快復率はそれぞれ定数とし、快復後は永久免疫を獲得する SIR 伝染病モデルをもとにした未感染個体、従来 of 感染個体、快復個体、強毒変異した伝染病ウイルスによる感染個体の個体群動態モデルである。ただし、感染力は (感染人口群サイズ)/(総人口群サイズ) に比例していると仮定した。

解析の結果、強毒性伝染病による死亡率に焦点をあててみると、死亡率がある値より大きくなると強毒変異した伝染病ウイルスは人口群へ侵入できないことがわかった。これ

は、強毒性伝染病による死亡率が高すぎると感染者が死にすぎでしまい、強毒変異した伝染病ウイルスの増殖の機会が失われてしまうことが原因であろう。すなわち、変異ウイルスが人口群に侵入できるためには、変異後の伝染病による死亡率が低くなる必要があることがわかる。この結果から、伝染病ウイルスが強毒変異しても変異後の伝染病による死亡率が非常に高いとき、その伝染病はエンデミックを起こさないことが示唆された。

2 モデル

感受性個体群内に伝染病が侵入してから十分時刻が経過する前に、何らかの環境変化（環境破壊・都市化・医療の発達など）に伴いある感染個体の伝染病ウイルスの毒性が従来よりも強く変異した状況を考察する（すなわち、ある感染個体の伝染病が致死的に変化した状態）。今後、従来ウイルス（弱毒性ウイルス）による感染個体を弱毒性伝染病による感染個体、毒性が強く変異したウイルス（強毒性ウイルス）による感染個体を強毒性伝染病による感染個体とする。ただし、本研究では“弱毒性”とは伝染病による致死率が0、“強毒性”とは伝染病による致死率 $\alpha > 0$ と定義する。宿主個体は免疫機能により同時に弱毒性伝染病と強毒性伝染病に感染することはないものとする（つまり、宿主個体は2重感染しない）。さらに、ウイルスの毒性の変異はこの1回限りで今後は起こらないものとする（つまり、弱毒性伝染病による感染個体と強毒性伝染病による感染個体の直接的な相互関係はない）。

本研究では感受性個体群、弱毒性伝染病による感染個体群、強毒性伝染病による感染個体群、弱毒性伝染病から回復して（永久的な）免疫をもつ個体群のそれぞれの時刻 t における個体数をそれぞれ $S(t)$ 、 $I(t)$ 、 $J(t)$ 、 $R(t)$ で表す。すべての個体は空間的に一様に分布しているとし、すべての感受性個体は等確率で感染個体から感染すると仮定する。流入してくる個体はすべて感受性個体である。弱毒性伝染病による死亡は無視でき、弱毒性伝染病による感染個体は免疫を得ると永久にその免疫を保持し続けると想定する。さらに、強毒性伝染病による死亡は考慮し、強毒性伝染病による感染個体は回復し免疫を得ること

ができないと想定する。従って宿主個体群動態のモデル方程式は次のようになる；

$$\begin{cases} S'(t) = b - \mu S(t) - \beta_1 S(t) \frac{I(t)}{N(t)} - \beta_2 S(t) \frac{J(t)}{N(t)}, \\ I'(t) = \beta_1 S(t) \frac{I(t)}{N(t)} - \lambda I(t) - \mu I(t), \\ J'(t) = \beta_2 S(t) \frac{J(t)}{N(t)} - \alpha J(t) - \mu J(t), \\ R'(t) = \lambda I(t) - \mu R(t). \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} N(t) = S(t) + I(t) + J(t) + R(t), \\ N'(t) = b - \mu N(t) - \alpha J(t). \end{cases} \quad (2)$$

b は単位時間当たりの一定流入人口である。 μ は自然死亡率を表す。すなわち $1/\mu$ は平均余命を表す。 λ は弱毒性伝染病からの回復率を表し、 $1/\lambda$ は平均弱毒性伝染病感染期間を表す。さらに、 α は強毒性伝染病による死亡率を表し、 $1/\alpha$ は平均強毒性伝染病感染期間を表す。感染力は標準発生 (standard incidence)、すなわち β_1 (β_2) を弱毒性 (強毒性) 感染個体の有効接触率とした $\beta_1 I/N$ ($\beta_2 J/N$) を仮定している。ゆえに β_1 (β_2) は、それぞれ単位時間当たりの平均個体の接触数と単位弱毒性 (強毒性) 感染個体によって1回の接触で弱毒性 (強毒性) 伝染病を感染させる確率の積である。パラメータ b 、 μ 、 β_1 、 β_2 、 λ 、 α はすべて正の定数とする。2種の伝染病が競争するようなモデルは [5]、[2]、[10] などでも紹介されている。

方程式 (1) を満たす解を $x(t) = (S(t), I(t), J(t), R(t))$ と表す。また、初期条件は、 $x(0) = (S(0), I(0), J(0), R(0))$ と表すことにする。さらに、 $\mathbb{R}_+^4 = \{(S, I, J, R); S \geq 0, I \geq 0, J \geq 0, R \geq 0\}$ とする。このとき、以下の定理と補題が成立する。

Theorem 2.1. $\mathbb{R}_+^4 \setminus \{0\}$ 上から任意の初期値 $x(0)$ を選べば、任意の時刻 $t \geq 0$ に関して $x(t)$ は一意に $\mathbb{R}_+^4 \setminus \{0\}$ 上に存在する。

Lemma 2.1. $\mathbb{R}_+^4 \setminus \{0\}$ 上から任意の初期値 $x(0)$ を選べば、

$$\frac{b}{\mu + \alpha} \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{b}{\mu}$$

が成立する。

Theorem 2.2. 方程式系 (1) は散逸的力学系を生成する。

3 解析

方程式 (1) の平衡点は、

$$E_0 := \left(\frac{b}{\mu}, 0, 0, 0\right) = (\bar{S}, 0, 0, 0),$$

$$E_J := \left(\frac{\mu + \alpha}{\beta_2} N^*, 0, \left(1 - \frac{\mu + \alpha}{\beta_2}\right) N^*, \left(1 - \frac{\mu + \alpha}{\beta_2}\right) N^*\right) = (S^*, 0, J^*, R^*)$$

$$E_I := \left(\frac{\mu + \lambda}{\beta_1} N^\circ, \left(1 + \frac{\lambda}{\mu}\right)^{-1} \left(1 - \frac{\mu + \lambda}{\beta_1}\right) N^\circ, 0, \frac{\lambda}{\mu} I^\circ\right) = (S^\circ, I^\circ, 0, R^\circ)$$

の3つである。ただし、 $N^* = ((\mu + \alpha)(1 - \frac{\alpha}{\beta_2}))^{-1} b$ 、 $N^\circ = \frac{b}{\mu}$ とした。また、基本再生産数は、 $R_J := \frac{\beta_2}{\mu + \alpha}$ 、 $R_I := \frac{\beta_1}{\mu + \lambda}$ と定義できる。ここで、 R_J は全個体群が感受性個体であるときに侵入してきた強毒性伝染病による単位感染個体が強毒性伝染病による感染個体群クラスに滞在中に強毒伝染病に感染させることのできる感受性個体の総数である。すなわち、強毒性伝染病による単位感染個体が生産する2次感染個体の総個体数である。 R_I についても同様である。

本研究の主結果である平衡点の大域的安定性が以下のように得られる。

基本再生産数 R_I と R_J の関係により各平衡点の大域的安定性は以下の (i)~(v) に分類できる。

- (i) $R_I < 1$ かつ $R_J < 1$ ならば E_0 は大域的漸近安定である。また、 E_I と E_J は存在しない。
- (ii) $R_I < 1$ かつ $R_J > 1$ ならば E_J は大域的漸近安定であり E_0 は不安定である。また、 E_I は存在しない。
- (iii) $R_I > 1$ かつ $R_J < 1$ ならば E_I は大域的漸近安定であり E_0 は不安定である。また、 E_J は存在しない。
- (iv) $R_J > R_I > 1$ ならば E_J は大域的漸近安定であり E_0 と E_I は不安定である。
- (v) $R_I > R_J > 1$ ならば E_I は大域的漸近安定であり E_0 と E_J は不安定である。

今回は、(iv) の場合のみ証明する。(v) の場合も証明は同様である。(iv) の証明の前にいくつか補題を与える。はじめの3つの補題は以下の通りである。

Lemma 3.1. 平衡点 E_0 は Γ_1 上で大域的漸近安定である。ただし、 $\Gamma_1 = \{(S, I, J, R); S \geq 0, I = 0, J = 0, R \geq 0\}$ である。

Lemma 3.2. 平衡点 E_J は Γ_2 上で大域的漸近安定である。ただし、 $\Gamma_2 = \{(S, I, J, R); S \geq 0, I = 0, J > 0, R \geq 0\}$ である。

Lemma 3.3. 平衡点 E_I は Γ_3 上で大域的漸近安定である。ただし、 $\Gamma_3 = \{(S, I, J, R); S \geq 0, I > 0, J = 0, R \geq 0\}$ である。

Lemma 3.1、Lemma 3.2、Lemma 3.3 は、Poincare-Bendixon の定理、Dulac の判定法、Butler-McGehee の補題などによって証明される ([3])。

次は強毒変異した伝染病ウィルスが永続的に存在していること、すなわち、強毒性伝染病に関してパーマネンスを保証する。平均リアプノフ関数の定理 ([1]、[4]) より以下の補題が証明される。

Lemma 3.4. $1 < R_I < R_J$ のとき $\liminf_{t \rightarrow \infty} J(t) > \delta$ が成立する。ここで、 δ はある正の定数である。

Proof. Lemma 2.1 より以下の様に集合を定義する。

$$\begin{aligned} X = M &= \{x \in \mathbb{R}_+^4 : \frac{1}{2} \frac{b}{\mu + \alpha} \leq N(t) \leq \frac{2b}{\mu}\}, \\ S &= \{(S, I, J, R); S \geq 0, I \geq 0, J = 0, R \geq 0, \frac{1}{2} \frac{b}{\mu + \alpha} \leq N(t) \leq \frac{2b}{\mu}\}, \\ X \setminus S &= \{(S, I, J, R); S \geq 0, I \geq 0, J > 0, R \geq 0, \frac{1}{2} \frac{b}{\mu + \alpha} \leq N(t) \leq \frac{2b}{\mu}\}. \end{aligned}$$

X はコンパクトであり、 S は X のコンパクト部分集合であり、 S の内部は空である。 S も $X \setminus S$ も前方不変である。 $P : X \setminus S \rightarrow \mathbb{R}^+$ なる連続微分可能な関数を $P = J$ とする。 $P^{-1}(0) = S$ を満たし、 P は X 上で連続である。

$\forall y \in X \setminus S$ に対して、 $\psi(y) = \frac{\dot{P}(y)}{P(y)}$ を考える。

$$\dot{P} = J' = J(\beta_2 \frac{S}{N} - \alpha - \mu)$$

より

$$\psi = \frac{\dot{P}}{P} = \beta_2 \left(\frac{S}{N} - \frac{\alpha + \mu}{\beta_2} \right) = \beta_2 \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{R_J} \right)$$

となり、 ψ は $X \setminus S$ 上で下に有界である。従って、

$$\psi(x) = \liminf_{y \rightarrow x, y \in X \setminus S} \psi(y) \quad (x \in S)$$

と定義することにより、 ψ を X へ拡張できる。こうして、下半連続関数 $P: X \rightarrow \mathbb{R}^+$ を生成する。

$\forall x \in \omega(S)$ に対して、

$$\sup_{t \geq 0} \int_0^t \psi(xs) ds > 0$$

となることを示す。ただし、 $\omega(*)$ は集合 $*$ の ω 極限集合を表しているものとする。

Lemma 3.1、Lemma 3.3 より $\omega(S) = \{E_0, E_I\}$ である。 $x = E_0$ のときは

$$\psi(x) = \beta_2 \left(1 - \frac{1}{R_J}\right) > 0$$

より、

$$\int_0^t \psi(xs) ds > 0$$

である。つまり、

$$\sup_{t \geq 0} \int_0^t \psi(xs) ds > 0$$

を満たしている。一方、 $x = E_I$ のときは

$$\psi(x) = \beta_2 \left(\frac{\mu + \lambda}{\beta_1} - \frac{1}{R_J} \right) = \beta_2 \left(\frac{1}{R_I} - \frac{1}{R_J} \right)$$

である。また、 $1 < R_I < R_J$ より $\frac{1}{R_I} > \frac{1}{R_J}$ である。よって、

$$\psi(x) = \beta_2 \left(\frac{1}{R_I} - \frac{1}{R_J} \right) > 0$$

より、

$$\int_0^t \psi(xs) ds > 0$$

である。つまり、

$$\sup_{t \geq 0} \int_0^t \psi(xs) ds > 0$$

を満たしている。

以上より、 S との距離が正となるようなコンパクト前方不変集合 N が存在し、 $X \setminus S$ 上に初期値 x_0 を持つ半解軌道は終局的に N に入り留まる。すなわち、補題は証明された。□

次の補題は弱毒性伝染病ウィルスが絶滅することを保証している。

Lemma 3.5. $1 < R_I < R_J$ のとき $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ である。

Lemma 3.5 も平均リアプノフ関数の定理 ([8]、[9]) によって証明される。

これらの補題により、Theorem 3.1 ((iv) の場合) は以下のように証明される。

Theorem 3.1. $1 < R_I < R_J$ のとき平衡点 E_J は Ω 上で大域的漸近安定である。ただし、 $\Omega = \{(S, I, J, R); S \geq 0, I \geq 0, J > 0, R \geq 0\}$ である。

Proof.

$$\bar{\Omega} = \{(S, I, J, R); S \geq 0, I = 0, J > 0, R \geq 0, \frac{b}{2(\mu + \alpha)} \geq N(t) \geq \frac{2b}{\mu}\}$$

を定義する。Lemma 3.4、Lemma 3.5 より Ω 上に初期値 x_0 を持つ x_0 の ω 極限集合が平衡点 E_0, E_I を含まないことは明らかである。従って、 Ω 上に初期値 x_0 を持つ x_0 の ω 極限集合が平衡点 E_J を含むことを示す。背理法より、 ω 極限集合が平衡点 E_J を含まないと仮定する。Lemma 2.1、Lemma 3.4、Lemma 3.5 より ω 極限集合は必ず $\bar{\Omega}$ 上に存在して Theorem 2.2 より ω 極限集合は空でない。従って、少なくとも1つ $\bar{\Omega}$ 上の任意の点 x_0^* を含む。また、Lemma 3.2 より $\bar{\Omega}$ 上で平衡点 E_J は大域的漸近安定であることより ω 極限集合上の点 x_0^* を初期値とした半解軌道は平衡点 E_J へ収束する。これは、Theorem 2.2 より ω 極限集合が不変であることに矛盾する。従って、 Ω 上に初期値 x_0 を持つ x_0 の ω 極限集合が平衡点 E_J を含むことが示された。さらに、平衡点 E_J は Ω 上で局所的漸近安定であることより定理が証明された。□

(i), (ii), (iii), (v) の場合も、Poincare-Bendixon の定理、Dulac の判定法、Butler-McGehee の補題、平均リアプノフ関数などによって証明される。

4 まとめ

平衡点の解析結果をまとめると図1のようになる。図1より、強毒変異ウィルスが人口

Condition	Equilibria	Stable Equilibria	Unstable Equilibria
$R_I < 1$ and $R_J < 1$	E_0	E_0	
$R_I > 1$ and $R_J < 1$	E_0, E_I	E_I	E_0
$R_I < 1$ and $R_J > 1$	E_0, E_J	E_J	E_0
$1 < R_I < R_J$	E_0, E_I, E_J	E_I	E_0, E_J
$1 < R_I < R_J$	E_0, E_I, E_J	E_J	E_0, E_I

図 1: 平衡点の安定性

群に永続的に侵入可能である条件は、 $R_I < 1$ かつ $R_J > 1$ 、または、 $R_J > R_I > 1$ である。すなわち、基本再生産数が最大のウィルスが人口群に永続的に侵入可能である。ここで、 $R_J = \frac{\beta_2}{\mu + \alpha}$ であることに注意すると、

$$R_I < 1 \text{ かつ } R_J > 1 \iff R_I < 1 \text{ かつ } \alpha < \beta_2 - \mu$$

$$R_J > R_I > 1 \iff R_I > 1 \text{ かつ } \frac{\beta_2}{R_I} - \mu > \alpha$$

と変形できる。強毒性伝染病による死亡率に焦点をあててみると以下のような侵入可能なパラメーター領域 (濃い色の領域) と侵入不可能なパラメーター領域 (薄い色の領域) を得ることが出来る。これらの結果より、死亡率がある値より大きくなると強毒変異した伝染

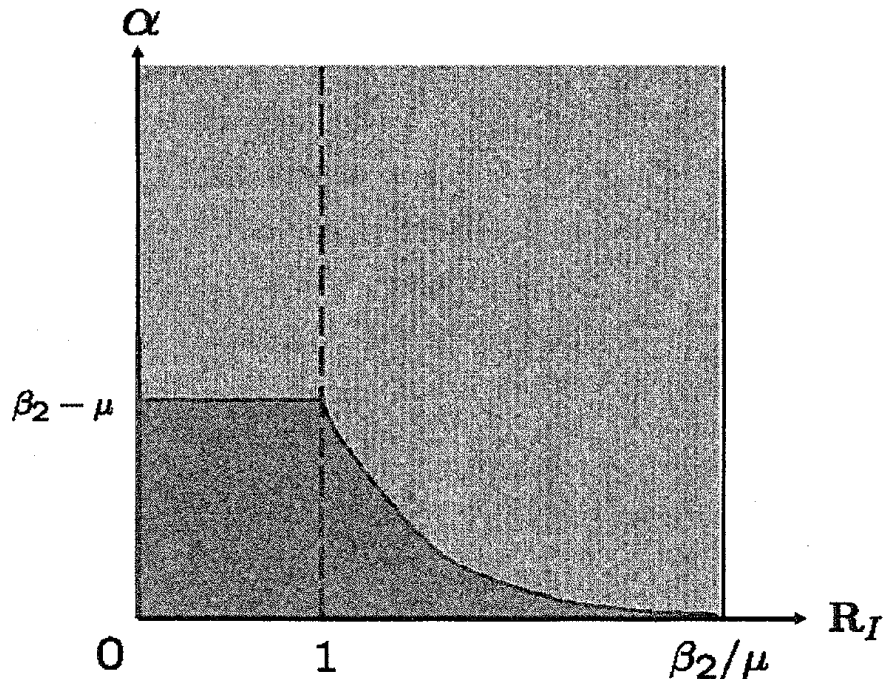


図 2: 強毒変異ウィルスの侵入可能領域

病ウィルスは人口群へ侵入できないことがわかった。強毒性伝染病による死亡率が高すぎると感染者が死にすぎてしまい、強毒変異した伝染病ウィルスの増殖の機会が失われてしまうことが原因であろう。すなわち、変異ウィルスが人口群に侵入するためには、変異後の伝染病による死亡率が低くなる必要があることがわかる。また、弱毒性ウィルスが宿主個体群に蔓延する場合、変異した強毒性ウィルスが蔓延するためにはさらに変異した強毒性ウィルスの死亡率が小さくならなければならない。これは、弱毒性ウィルスが宿主個体群に蔓延することにより蔓延しない場合に比べ強毒性伝染病に感染しない弱毒性伝染病による感染個体や伝染病に対する永久的な免疫をもつ個体が増えるため、変異した強毒

性ウィルスの死亡率がさらに小さくなければ強毒性伝染病による感染個体が伝染病を感染させる機会が少なくなってしまい強毒性ウィルスが絶滅してしまうことがわかる。

以上より、極端に死亡率が高く変異した強毒性伝染病は永続的に人口群に侵入する(エンデミックになる)ことは出来ないのである。従って、方程式(1)によれば鳥インフルエンザのように家禽に対して致死率が100%近い強毒性伝染病は永続的には家禽群に侵入することが出来ないであろうことがわかった。また、カモなどの渡り鳥に対しては鳥インフルエンザもお互いに長年、共存関係にあるために重い病気を起していないのである。つまり、カモなどの渡り鳥に対して鳥インフルエンザは死亡率が高くないので永続的な侵入が可能になったのである。

参考文献

- [1] Burton, T. Hutson, V. (1989) Repellers in systems with infinite delay, *J. Math. Anal. Appl.* 137, no.1, 240-263.
- [2] Carlos Castillo-Chavez, Wenzhang Huang, and Jia Li (1996) Competitive Exclusion in Gonorrhea Models and Other Sexually Transmitted Diseases, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, Volume 56, Number 2, 494-508
- [3] H. L. Smith and P. Waltman (1995) *The Theory of The Chemostat. Dynamics of Microbial Competition.* Cambridge University Press
- [4] Hutson, V (1984) A theorem on average Liapunov functions, *Monatsh. Math.* 98, no. 4, 267-275
- [5] Jia Li, Zhien Ma, Steve P. Blythe, Carlos Castillo-Chavez (2003) Coexistence of pathogens in sexually-transmitted disease models, *Journal of Mathematical Biology*, Volume 47, Number 6, 547-568
- [6] Jeffery K. Taubenberger, Ann H. Reid, Thomas G. Fanning (2005), Capturing a Killer Flu Virus, *SCIENTIFIC AMERICAN*, January
- [7] W. Wayt Gibbs, Christine Soares (2005), Preparing for a Pandemic, *SCIENTIFIC AMERICAN*, November
- [8] Tadayuki Hara (1975), On the asymptotic behavior of solutions of certain non-autonomous differential equations, *Osaka J. Math.* 267-282

- [9] Ryusuke Kon and Yasuhiro Takeuchi (2003), Permanence of 2-host 1-parasitoid systems, *Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems Series B: Applications and Algorithms*, 10, pp. 389-402.
- [10] Maria Xiridou, Mirjam Kretzschmar and Ronald Geskus (2005) Competition of pathogen strains leading to infection with variable infectivity and the effect of treatment, *Mathematical Biosciences*, Volume 197, 153-172