

遅れのある複数株感染症モデルのリアプノフ汎関数 Lyapunov Functionals for Virus-Immune Multistrain Models with Delay

岡山大学大学院環境生命科学研究科 應谷 洋二, 梶原 毅, 佐々木 徹
Yoji Otani, Tsuyoshi Kajiwara and Toru Sasaki
Graduate school of Environmental and Life Science, Okayama University

概要

遅れのある微分方程式で表現された感染症のモデルについて、平衡点の安定性を証明するためにリアプノフ関数・リアプノフ汎関数が有用である。Volterra 型のリアプノフ関数を出発点として、遅れのある微分方程式に適用するために McCluskey による積分型の汎関数を用いて構成することや、拡張された相加相乗平均の不等式を用いて導関数の非正性を証明することが提案されてきた。

単一株モデルにおいてリアプノフ汎関数の構成を数学的に厳密に行ったこと [12] を進展させて、本稿では、複数株のモデルにおいて、平衡点を整理し、安定な平衡点に関わるリアプノフ汎関数の構成を数学的帰納法によって示す。

1 吸収効果があり免疫変数のない複数株モデル

1.1 モデルと平衡点

感染症の病原体には、同じ種類でも遺伝子情報が少しずつ異なるものがあり、それらを株 (strain) が異なると言い、本稿では複数株を扱う。病原体が未感染細胞に感染するとき、細胞内に侵入することで病原体の個数が減少する吸収効果を扱う。時刻 t において $x(t)$ は未感染細胞、 i で表される株の番号により $v_i(t)$ は病原体の数として、

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \delta x - \sum_{i=1}^n \beta_i \mu(x) v_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= r_i \beta_i \int_0^\infty g_i(\tau) \mu(x(t-\tau)) v_i(t-\tau) d\tau - \rho_i \beta_i \mu(x) v_i - b_i v_i \quad (i = 1, 2, \dots, n).\end{aligned}\tag{1.1}$$

ただし初期条件は

$$x(\theta) = \phi_0(\theta), \quad v_i(\theta) = \phi_i(\theta), \quad \theta \in (-\infty, 0],\tag{1.2}$$

とし、 ρ_i が吸収効果を表して、 $r_i > \rho_i$ であり、 $\mu(x)$ は狭義増加関数で、 $\mu(0) = 0$ 、 $\mu(x)/x$ は単調非増加とする。感染齢 a の感染細胞の死亡率 $\eta_i(a)$ と、感染齢 a の感染細胞のウイルス生産率 $k_i(a)$ により次のものを定義しておく。

$$\sigma_i(\tau) = \exp\left(-\int_0^\tau \eta_i(a) da\right), \quad r_i = \int_0^\infty k_i(\tau) \sigma_i(\tau) d\tau, \quad g_i(\tau) = \frac{1}{r_i} k_i(\tau) \sigma_i(\tau).\tag{1.3}$$

無限の遅れに対応した適切な相空間として、fading memory type space を適用する。 $\Delta > 0$ に対して、次のように C_Δ, Y_Δ を定める。

$$\begin{aligned}C_\Delta &= \{\varphi : (-\infty, 0] \rightarrow \mathbb{R} \mid \varphi(\theta)e^{\Delta\theta} \text{ は有界で、一様連続} \}, \\ Y_\Delta &= \{\varphi \in C_\Delta \mid \varphi(\theta) \geq 0 \text{ for all } \theta \leq 0\}.\end{aligned}$$

C_Δ, Y_Δ におけるノルムを次のように定める.

$$\|\varphi\| = \sup_{\theta \leq 0} |\varphi(\theta)e^{\Delta\theta}|.$$

(1.1) における相空間は, $Y_\Delta \times Y_\Delta^n$ で, 初期関数は $\phi_0(\theta), \phi_0(\theta) \in Y_\Delta$ である. 年齢 s の死亡率 $\eta_i(s)$ により, $\Delta_0 = \min_{i \in \mathbb{N}_n} \liminf_{a \rightarrow \infty} \int_0^a \eta_i(s) ds / (2a)$ を定め, $\Delta \in (0, \Delta_0)$ と定める. $\Delta < \Delta_1 < \Delta_0$ であるような Δ_1 と, 正数 $T(> 0)$ が存在して, $\forall \tau \geq T$ に対して

$$\sigma_i(\tau) \leq e^{-2\Delta_1\tau}, \quad g_i(\tau) = \frac{1}{r_i} k_i(\tau) \sigma_i(\tau) \leq \frac{\|k_i\|_\infty}{r_i} e^{-2\Delta_1\tau}.$$

$\rho_i < r_i$ を仮定し, すべての i -株 について $\tilde{R}_0^i = (r_i - \rho_i)\beta_i\mu(\hat{x})/b_i$ を定義する. 株番号を $\tilde{R}_0^1 > \tilde{R}_0^2 > \dots > \tilde{R}_0^n$ となるようにして, 次のような順序関係を定義する:

$$i \leq j \Leftrightarrow \tilde{R}_0^i \leq \tilde{R}_0^j \text{ かつ } i < j \Leftrightarrow \tilde{R}_0^i < \tilde{R}_0^j.$$

ここでは, 異なる株番号で $\tilde{R}_0^i$ が等しい場合は考えないので, $\mathbb{N}_n$ の部分集合 J に対して, 次の $\max^{\leq} J$ は一意に定まる:

$$\max^{\leq} J = i \Leftrightarrow i \in J \text{ かつ } j \leq i \text{ for all } j \in J.$$

$\hat{x}_i$ を次のように定義する:

$$(r_i - \rho_i)\beta_i\mu(\hat{x}_i) - b_i = 0. \quad (1.4)$$

$\tilde{R}_0^i$ の大小関係により, $\hat{x}_1 < \hat{x}_2 < \dots < \hat{x}_n$ が成り立つ. また, $\tilde{R}_0^i > 1 \Leftrightarrow 0 < \hat{x}_i < \lambda/\delta$, $\tilde{R}_0^i \leq 1 \Leftrightarrow \hat{x}_i \geq \lambda/\delta$. 平衡点 $(x^*, v^*), v^* = (v_1^*, \dots, v_n^*)$ においては, 次の式が成り立つ ($x^* > 0, v_i^* \geq 0$):

$$\lambda - \delta x^* - \sum_{i=1}^n \beta_i \mu(x^*) v_i^* = 0, \quad (1.5)$$

$$\{(r_i - \rho_i)\beta_i\mu(x^*) - b_i\} v_i^* = 0, \quad (i \in \mathbb{N}_n := \{1, 2, \dots, n\}). \quad (1.6)$$

感染の無い平衡点 $E_0 = (\lambda/\delta, 0, \dots, 0)$ と, $\tilde{R}_0^i > 1$ となる株が存在すれば感染の有る平衡点 $E_i(\hat{x}_i, \hat{v}_i)$ が存在する. ただし $(\hat{v}_i)_i = \hat{v}_i = (\lambda - \delta\hat{x}_i)/\mu(\hat{x}_i) > 0$, $(\hat{v}_i)_j = 0$ for all $j \neq i$.

免疫変数のない複数株モデルにおいては, 初期に存在する株の中で, 最大の $\tilde{R}_0 > 1$ を持つただ1つの株が生き残り, 競争排除の原理が成り立つことを示す. 生き残る可能性のある株番号の集合 S を次のように定義する:

$$S = \{i \in \mathbb{N}_n \mid \tilde{R}_0^i > 1\}. \quad (1.7)$$

$J \subset S$ として, 相空間 $X^{S \setminus J}$ を次のように定義する:

$$X^{S \setminus J} = \{(\psi_0, \psi_1, \dots, \psi_n) \in X \mid \forall i \in S \setminus J, \forall \theta \leq 0, \psi_0(\theta)\psi_i(\theta) = 0\}. \quad (1.8)$$

1.2 $x(t), v_i(t)$ の正值性と有界性

初期条件 (1.2) が次を満たすとき,

$$\phi_i \in Y_\Delta (i = 0, 1, \dots, n) \text{ かつ } x(0) > 0, v_i(0) > 0, \quad (1.9)$$

(1.1) の解は, $x(t) > 0, v_i(t) > 0$ for $t > 0$ である. (1.1) の第一式から, 初期条件 (1.9) のもとで, 正数 T が存在して,

$$\begin{aligned} 0 < x(t) &\leq \max\{x(0), \lambda/\delta\} \text{ for } t \geq 0, \\ x(t) &\leq \lambda/\delta + 1 \text{ for } t \geq T. \end{aligned}$$

初期条件 (1.9) のもとで、次の関数 $W_i(t)$ を定義する.

$$W_i(t) = x(t) + \beta_i \int_0^\infty \mu(x(t-a))v_i(t-a)e^{-2\Delta_1 a} da. \quad (1.10)$$

このとき, $W_i(t) \leq \max\{W_i(0), \lambda/\min(\delta, 2\Delta_1)\}$ for $t \geq 0$ が成り立つ. これを用いて, 初期条件 (1.9) のもとで, 正数 T が存在して,

$$\begin{aligned} 0 < v_i(t) &\leq \max\{v_i(0), C_i\} \text{ for } t \geq 0, \\ v_i(t) &\leq \widetilde{C}_i + 1 \text{ for } t \geq T. \end{aligned}$$

ただし, $C_i, \widetilde{C}_i$ は初期条件とモデル (1.1) のパラメータから定まる定数である.

1.3 $J = \emptyset$ の場合 (S の株がすべて初期に存在しない)

$S \setminus J = S$ に属する株はすべて初期に存在しない. 次の汎関数を定義する:

$$W_{0,i}^\infty(\phi) = \int_0^\infty \alpha_i(\tau)\phi(t-\tau)d\tau, \text{ ただし } \alpha_i(a) = \int_a^\infty g_i(\tau)d\tau. \quad (1.11)$$

命題 1.1. $J = \emptyset$ とする. $X^{S \setminus J}$ にある (1.1) の解の ω -極限集合を Ω とし, $u = (x, v)$ を Ω に属する entire solution とする. このとき, 次の汎関数の導関数は非正である:

$$\mathcal{U}_1(u) = \int_{x^*}^x \frac{\mu(\eta) - \mu(x^*)}{\mu(\eta)} d\eta + \sum_{i=1}^n \frac{1}{r_i - \rho_i} \{v_i + r_i \beta_i W_{0,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t)\}, \quad (1.12)$$

ただし, $x^* = \lambda/\delta$.

Proof. $\mathcal{U}_1$ の導関数は

$$\frac{d\mathcal{U}_1}{dt} = \delta x^* \left(1 - \frac{\mu(x^*)}{\mu(x)}\right) \left(1 - \frac{x}{x^*}\right) + \sum_{i=1}^n \left(\beta_i \mu(x^*) - \frac{b_i}{r_i - \rho_i}\right) v_i. \quad (1.13)$$

であり, $\mu(x)$ の単調増加性, $v_i \equiv 0$ for $i \in S$ かつ $\tilde{R}_0^i \leq 1$ for $i \notin S$ などにより示される. $\square$

定理 1.2. $J = \emptyset$ ならば, $X^{S \setminus J}$ にあるすべての解は感染のない平衡点 $E_0(\lambda/\delta, 0)$ に収束する.

Proof. 集合 $\{(x_0, v_0) \in \Omega \mid \frac{d}{dt}\mathcal{U}_1(x_t, v_t)|_{t=0} = 0\}$ の最大不変集合 M は単集合 $\{E_0\}$ である. u を Ω における (1.1) の entire solution とする. このとき, ω -極限集合と α -極限集合は M に含まれる. それらは共に $\{E_0\}$ となる. 解 u に沿った $\mathcal{U}_1(u)$ は非増加であるから, u は恒等的に E_0 . したがって, ω -極限集合 Ω は $\{E_0\}$ である. すなわち, S に属するどの株も初期に存在しないとき, (1.1) のすべての解は E_0 に収束する. $\square$

1.4 数学的帰納法による 内部平衡点への収束 の証明

定理 1.3. $J \neq \emptyset$ ならば, $X^{S \setminus J}$ のすべての解は以下の条件のもとで平衡点 E_s に収束する:

$$1 - \frac{\rho_s}{r_s - \rho_s} \cdot \frac{\beta_s \mu(\hat{x}_s) \hat{\eta}_s}{\delta \hat{x}_s} \geq 0 \left(\Leftrightarrow \hat{x}_s \geq \frac{\rho_s}{r_s} \cdot \frac{\lambda}{\delta} \right), \quad (1.14)$$

ここで, $s = \max^< J$.

この定理を $\#J$ についての数学的帰納法で証明する.

1.4.1 定理 1.3 の証明 (#J = 1 のとき)

まず, #J = 1 (J = {s}) の場合を証明する. これは, 単一株の時とほぼ同様である. 2つの集合 N , ∂N を次のように定める:

$$\begin{aligned} N &= \{(x, v) \in X^{S \setminus J} \mid \text{ある } \theta \leq 0 \text{ について } \phi_0(\theta)\phi_s(\theta) > 0\}, \\ \partial N &= \{(x, v) \in X^{S \setminus J} \mid \text{すべての } \theta \leq 0 \text{ について } \phi_0(\theta)\phi_s(\theta) \leq 0\}. \end{aligned} \quad (1.15)$$

s-株以外は, 初期に存在しない, または $\tilde{R}_0^i \leq 1$ である. 内部平衡点は E_s である. s-株が初期に存在するとき (N), 境界平衡点 (∂N) には収束しないことを示すことができる.

リアプノフ汎関数の構成において, 次の積分が必要となるが, それが well-defined であることを示さなければならない.

$$W_{1,s}^\infty((\mu(x)v_s)_t; c) = c \int_0^\infty \alpha_s(\eta) H\left(\frac{\mu(x(t-\eta))v_s(t-\eta)}{c}\right) d\eta, \quad (1.16)$$

ただし, $\alpha_s(\eta) = \int_\eta^\infty g_s(\tau) d\tau$, $H(x) = x - 1 - \log x$, $c > 0$. 単一株モデルのときの議論 [12] と同様にして, 次の命題を得ることができる.

命題 1.4. $\tilde{R}_0^i > 1$ として, (x, v) を初期条件が $(x_0, v_0) \in X^0$ であるような (1.1) の解とすると, $\eta'' > 0$ が存在して,

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) > \eta'', \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} v_i(t) > \eta''. \quad (1.17)$$

$\tilde{R}_0^i > 1$ とする. 初期条件が $(\tilde{x}_0, \tilde{v}_0) \in X^0$ であるような (1.1) の解を $(\tilde{x}, \tilde{v})$ とする. $x(t), v_i(t)$ の正値性と有界性および命題 1.4 により, $(\tilde{x}, \tilde{v})$ の ω -極限集合 Ω は空でなく, コンパクトで不変である. Ω は, 全軌道の和集合であり, $(\phi_0, \phi) \in Y_\Delta \times Y_\Delta^n$ が Ω の点ならば, 解のすべての点が Ω 内にあるような, (ϕ_0, ϕ) を通る entire solution が存在する. Ω 内にあるそのような解 (x, v) について, $x(t), v_i(t)$ の正値性と有界性および命題 1.4 により, 次のような $\epsilon > 0$ と $M > 0$ が存在する.

$$\epsilon \leq x(t) \leq M, \quad \epsilon \leq v_i(t) \leq M \text{ for all } t \in \mathbb{R}. \quad (1.18)$$

このとき, 汎関数 (1.16) は Ω 内にあるすべての解について well-defined である.

命題 1.5. $u = (x, v)$ を Ω 内にある (1.1) の entire solution とするとき, 次の汎関数の導関数は条件 (1.14) のもとで非正である:

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_2(u) &= \int_{\hat{x}_s}^x \frac{\mu(\eta) - \mu(\hat{x}_s)}{\mu(\eta)} d\eta + \sum_{i \neq s} \frac{1}{r_i - \rho_i} \{v_i + r_i \beta_i W_{0,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t)\} \\ &\quad + \frac{1}{r_s - \rho_s} \{(v_s - \hat{v}_s \log v_s) + r_s \beta_s W_{1,s}^\infty((\mu(x)v_s)_t; \mu(\hat{x}_s)\hat{v}_s)\} \end{aligned} \quad (1.19)$$

ただし, $s = \max J$.

Proof. $\mathcal{U}_2(u)$ の導関数を, 次のような $S_i^A (i = 0, 1, \dots, n)$ を用いて表せる:

$$\begin{aligned} S_0^A &= \delta \hat{x}_s \left(1 - \frac{\mu(\hat{x}_s)}{\mu(x)}\right) \left(1 - \frac{x}{\hat{x}_s}\right), \\ S_s^A &= \beta_s \mu(\hat{x}_s) \hat{v}_s \left(2 - \frac{\mu(\hat{x}_s)}{\mu(x)} - \frac{\mu(x)}{\mu(\hat{x}_s)}\right), \\ S_i^A &= \left(\beta_i \mu(\hat{x}_s) - \frac{b_i}{r_i - \rho_i}\right) v_i, \quad (i \neq s). \end{aligned} \quad (1.20)$$

また P_s^A を次のように定義する:

$$P_s^A = \frac{r_s \beta_s \mu(\hat{x}_s) \hat{v}_s}{r_s - \rho_s} \int_0^\infty g_s(\tau) \left(2 - \frac{\mu(\hat{x}_s)}{\mu(x)} - \frac{\mu(x(t-\tau)) v_s(t-\tau)}{\mu(\hat{x}_s) v_s} + \log \frac{\mu(x(t-\tau)) v_s(t-\tau)}{\mu(x) v_s} \right) d\tau. \quad (1.21)$$

このとき, (1.1) に沿った $\mathcal{U}_2(u)$ の導関数は

$$\frac{d\mathcal{U}_2}{dt} = S_0^A - \frac{\rho_s}{r_s - \rho_s} \beta_s \mu(\hat{x}_s) \hat{v}_s \left(1 - \frac{\mu(\hat{x}_s)}{\mu(x)} \right) \left(1 - \frac{\mu(x)}{\mu(\hat{x}_s)} \right) + P_s^A + \sum_{i \neq s} S_i^A. \quad (1.22)$$

となる. $\mu(x)/x$ は単調非増加なので,

$$\left(1 - \frac{\mu(\hat{x}_s)}{\mu(x)} \right) \left(1 - \frac{x}{\hat{x}_s} \right) \leq \left(1 - \frac{\mu(\hat{x}_s)}{\mu(x)} \right) \left(1 - \frac{\mu(x)}{\mu(\hat{x}_s)} \right). \quad (1.23)$$

相加相乗平均の不等式およびその拡張 [8] により,

$$\frac{d\mathcal{U}_2}{dt} \leq \left(1 - \frac{\rho_s}{r_s - \rho_s} \cdot \frac{\beta_s \mu(\hat{x}_s) \hat{v}_s}{\delta \hat{x}_s} \right) S_0^A + P_s^A + \sum_{i \neq s} S_i^A. \quad (1.24)$$

となるから, (1.14) が成り立つとき, $d\mathcal{U}_2/dt$ は非正である. $\square$

定理 1.2 と同様な論法で, 次の命題が成り立ち, $\#J = 1$ の場合における 定理 1.3 が示される.

命題 1.6. s -株が初期に存在するような (1.1) のすべての解は, 条件 (1.14) のもとで, E_s に収束する. ただし, $J = \{s\}$.

1.4.2 定理 1.3 の証明 ($\#S \geq 2$ かつ $2 \leq \#J \leq \#S$ のとき)

$s = \max^\Delta J$ として, N と ∂N を (1.15) と同様に定義する. $J' \subset J \setminus \{s\}$ かつ $1 \leq \#J' (< \#J)$ であるような部分集合 J' について定理 1.3 が成り立つことを仮定して, J についても成り立つことを示す. $J' \neq \emptyset$ ならば, $s' = \max^\Delta J'$ に対して, 平衡点 $E_{s'}$ が attractive である. もし $J' = \emptyset$ ならば, 定理 1.2 により, 解は平衡点 E_0 に収束する. これらの境界上の平衡点について, サイクルが存在しないことが成り立つ.

命題 1.7. すべての $j, k \in J' \cup \{0\}$ について, $u(t)$ を自明でない (定数でない) (1.1) の *entire solution* とする, すなわち

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} u(t) = E_j \text{ かつ } \lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = E_k.$$

そのとき, $j < k$ となる.

N から ∂N の平衡点に収束しないことは, $\#J = 1$ のときと同様にして示される. 定理 4.2 [4] を適用できて, 命題 1.1 と同様な論法で, 次が成り立つ.

命題 1.8. Ω を (1.1) の解の ω -極限集合とする. u を Ω 内にある解とするとき,

$$\begin{aligned} U_3^M(u) &= \int_{\hat{x}_s}^x \frac{\mu(\eta) - \mu(\hat{x}_s)}{\mu(\eta)} d\eta \\ &+ \frac{1}{r_s - \rho_s} \{ (v_s - \hat{v}_s \log v_s) + r_s \beta_s W_{1,s}^\infty((\mu(x) v_s)_t; \mu(\hat{x}_s) \hat{v}_s) \} \\ &+ \sum_{i \neq s} \frac{1}{r_i - \rho_i} \{ v_i + r_i \beta_i W_{0,i}^\infty((\mu(x) v_i)_t) \} \end{aligned} \quad (1.25)$$

の時間微分は条件 (1.14) のもとで非正である.

したがって、定理 1.2 と同様な手法で次が成り立つ。

定理 1.9. s -株が初期に存在するような (1.1) のすべての解は、(1.14) の条件のもとで E_s に収束する、ただし、 $s = \max^{\Delta} J$.

以上により、帰納的に $J = S$ のときも 定理 1.3 は成り立ち、 $\max^{\Delta} S$ 株が初期に存在すれば、その株だけが生き残る平衡点に収束する。

2 吸収効果と免疫変数のある複数株モデル (その 1)

2.1 モデルと平衡点

モデルは、単一株モデル を拡張したもので、 $q_i(z_i) = q_i z_i$ とする。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - \delta x - \sum_{i=1}^n \beta_i \mu(x) v_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= r_i \beta_i \int_0^{\infty} g_i(\tau) \mu(x(t-\tau)) v_i(t-\tau) d\tau - \rho_i \beta_i \mu(x) v_i - b_i v_i - p_i v_i z_i \\ \frac{dz_i}{dt} &= q_i z_i v_i - m_i z_i \quad (i \in \mathbb{N}_n). \end{aligned} \quad (2.1)$$

(2.1) の相空間を $X = Y_{\Delta} \times Y_{\Delta}^n \times \mathbb{R}_+^n$ とし、生存する可能性のある株の番号からなる集合を $S = \{i \in \mathbb{N}_n \mid \hat{R}_0^i > 1\}$, $J \subset S$ について、 $i \in J$ ならば、 $\phi_0(\theta) \phi_i(\theta) > 0$ for some $\theta \leq 0$, $i \notin J$ ならば、 $\phi_0(\theta) \phi_i(\theta) = 0$ for all $\theta \leq 0$ と定める。 $x(t)$ と $v_i(t), z_i(t)$ for $i \in J$ の正値性と有界性については、以前と同様な手法で示することができる。平衡点の候補を (x^*, v^*, z^*) とおくと、

$$z_i^* = \frac{1}{p_i} [\beta_i(r_i - \rho_i) \mu(x^*) - b_i]_+, \quad \text{ただし、} [a]_+ = \begin{cases} a & (a \geq 0) \\ 0 & (a < 0) \end{cases}. \quad (2.2)$$

$$v_i^* = \begin{cases} \frac{m_i}{q_i} & (\hat{x}_i > x^*) \\ \frac{1}{\beta_i} \left(\frac{\lambda - \delta x^*}{\mu(x^*)} - \sum_{j \neq i} \beta_j v_j^* \right) & (\hat{x}_i = x^*) \\ 0 & (\hat{x}_i < x^*). \end{cases} \quad (2.3)$$

x^* は以下に定める関数 $h_1(x)$, $h_{2,J}(x)$ の交点で定まる。

$$h_1(x) = \frac{\lambda - \delta x}{\mu(x)}, \quad h_{2,J}(x) = \sum_{i \in J} h_{2,i}(x). \quad (2.4)$$

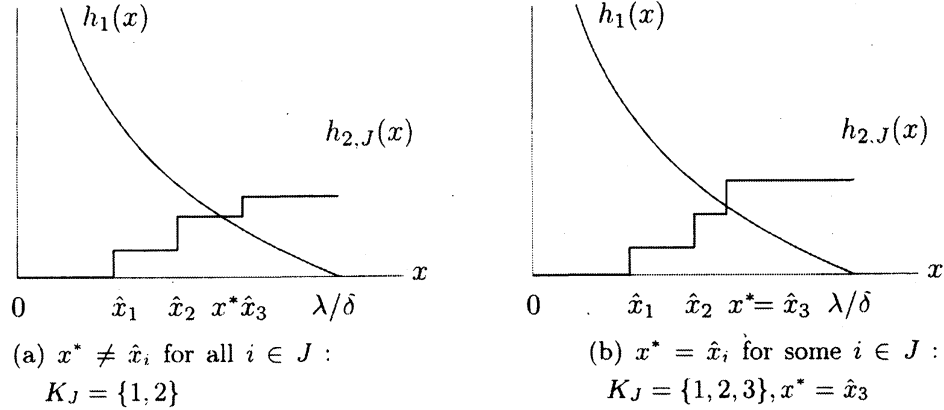
$$h_{2,i}(x) = \begin{cases} 0 & (x < \hat{x}_i) \\ \frac{\beta_i m_i}{q_i} & (\hat{x}_i < x) \end{cases}, \quad 0 \leq h_{2,i}(x) \leq \frac{\beta_i m_i}{q_i} \quad (x = \hat{x}_i). \quad (2.5)$$

$K_J = \{i \in J \mid \hat{x}_i \leq x^*\}$ を定義する。

集合 $K = K_J$ は、次を満たす最小の集合である。

$$\begin{aligned} h_{2,K}(x) &= h_{2,J}(x) \text{ for } 0 \leq x \leq x^*, \\ \sup\{x \mid h_1(x) \geq h_{2,K}(x)\} &= \sup\{x \mid h_1(x) \geq h_{2,J}(x)\}. \end{aligned} \quad (2.6)$$

平衡点は、 K_J で決定されるので、平衡点を $E_{K_J} = (x^*, v^*, z^*)$ で表す。もし $J = \emptyset$ ならば、 $x^* = \lambda/\delta$, $K_J = \emptyset$ であり、対応する平衡点は $E_{\emptyset}$ である。



2.2 $J = \emptyset$ の場合 (S の株がすべて初期に存在しない)

命題 1.1, 定理 1.2 と同様に.

命題 2.1. $J = \emptyset$ とする. $u = (x, v, z)$ を Ω 内にある (2.1) の解とするととき

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_4(u; \emptyset) = & \int_{\lambda/\delta}^x \frac{\mu(\eta) - \mu(\lambda/\delta)}{\mu(\eta)} d\eta \\ & + \sum_{i=1}^n \frac{1}{r_i - \rho_i} \left\{ v_i + p_i \frac{z_i}{q_i} + r_i \beta_i W_{0,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t) \right\} \end{aligned} \quad (2.7)$$

の時間微分は非正である. ただし, $\alpha_i(a) = \int_a^\infty g_i(\tau) d\tau$.

定理 2.2. $J = \emptyset$ のとき, すべての解は $E_\emptyset$ に収束する.

2.3 複数株の共存 (Coexistence of strains)

定理 2.3. $J \neq \emptyset$ ならば, $X^{S \setminus J}$ のすべての解は以下の条件のもとで, E_{K_J} に収束する:

$$1 - \sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i}{r_i - \rho_i} \cdot \frac{\beta_i \mu(x^*) v_i^*}{\delta x^*} \geq 0 \left(\Leftarrow \min_{J \subset S} x^* \geq \max_{k \in S} \frac{\rho_k}{r_k} \cdot \frac{\lambda}{\delta} \right), \quad (2.8)$$

ただし, K_J のすべての株は初期に存在し, 平衡点は (x^*, v^*, z^*) .

この定理 2.3 を $\#J$ についての数学的帰納法で証明する. $\#J = 1$ の場合は, 単一株のときとほぼ同様にして証明することができる. $J = \{s\}$ とする. 他の株は初期に存在しないか, または $\tilde{R}_0^i \leq 1$ である. 吸収効果モデルのときと同様な議論により

定理 2.4. s -株が初期に存在する (2.1) のすべての解は次の条件のもとで $E_{K_J} (= E_{\{s\}})$ に収束する.

$$1 - \frac{\rho_s}{r_s - \rho_s} \frac{\beta_s \mu(x^*) v_s^*}{\delta x^*} \geq 0. \quad (2.9)$$

$\#S \geq 2$ かつ $2 \leq \#J \leq \#S$ のとき, 帰納法の仮定が $1 \leq \#J' < \#J$ であるような $J' \subset S$ に対して適用される.

次の様に集合 N と ∂N を定義する.

$$\begin{aligned} N &= \{(x_t, v_t, z) \in X^{S \setminus J} \mid K_J \text{ に属するすべての株が初期に存在する} \}, \\ \partial N &= \{(x_t, v_t, z) \in X^{S \setminus J} \mid K_J \text{ に属する株の中に, 初期に存在しないものがある} \}. \end{aligned}$$

次のように (境界) 平衡点を定める strain からなる集合 $\mathcal{K}$ を定義する:

$$\mathcal{K} = \{K_{J'} \mid J' \subset J, K_J \setminus J' \neq \emptyset\}. \quad (2.10)$$

$$J' = \{i \in J \mid \phi_0(\theta)\phi_i(\theta) > 0 \text{ for some } \theta \leq 0\}, \quad (2.11)$$

J' は K_J の株を少なくとも一つは欠く集合になる ($\#J' < \#J$). $K \in \mathcal{K}$ と関連する平衡点を E_K で表す. $\#J' < \#J$ なので, 集合 $\mathcal{K}$ の性質を用いて, 次の命題が得られる.

命題 2.5. すべての $K_1, K_2 \in \mathcal{K}$ について, $u(t)$ を自明でない (定数でない) (2.1) の *entire solution* として,

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} u(t) = E_{K_1} \text{ かつ } \lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = E_{K_2}$$

となるとき, $x_{K_1}^* \geq x_{K_2}^*$ である.

N から ∂N の平衡点に収束しないことは, $\#J = 1$ のときと同様にして示される. 定理 4.2[4] を適用でき, 命題 1.8 と同様に, 以下のことが成り立つ.

命題 2.6. Ω を, (2.1) の解の ω -極限集合とし, u を Ω 内にある解とする. このとき,

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_4(u; K) &= \int_{x_K^*}^x \frac{\mu(\xi) - \mu(x_K^*)}{\mu(\xi)} d\xi \\ &+ \sum_{i \in K} \frac{1}{r_i - \rho_i} \{ (v_i - v_i^* \log v_i) + p_i I(z_i; z_i^*) + r_i \beta_i W_{1,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t; \mu(x_K^*)v_i^*) \} \\ &+ \sum_{i \notin K} \frac{1}{r_i - \rho_i} \{ v_i + p_i I(z_i; z_i^*) + r_i \beta_i W_{0,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t) \} \end{aligned} \quad (2.12)$$

の時間微分は条件 (2.8) のもとで非正である. ただし,

$$I(z_i; z_i^*) = \begin{cases} \frac{z_i}{q_i} & (z_i^* = 0) \\ \frac{1}{q_i} \left(z_i - z_i^* - z_i^* \log \frac{z_i}{z_i^*} \right) & (z_i^* > 0). \end{cases} \quad (2.13)$$

定理 1.9 と同様にして, 定理 2.3 の結論が従う. したがって, $\#J' < \#J$ の J' に対して定理 2.3 が成り立つことを仮定すると, J に対して定理 2.3 が成り立つ. よって, 帰納的にすべての $J \subset S$ について定理 2.3 が成り立つ.

3 吸収効果と免疫変数のある複数株モデル (その 2)

3.1 モデルと平衡点

モデルは, 単一株モデルを拡張したもので, $q_i(z_i) = q_i$ とする.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - \delta x - \sum_{i=1}^n \beta_i \mu(x) v_i, \\ \frac{dv_i}{dt} &= r_i \beta_i \int_0^\infty g_i(\tau) \mu(x(t-\tau)) v_i(t-\tau) d\tau - \rho_i \beta_i \mu(x) v_i - b_i v_i - p_i v_i z_i \\ \frac{dz_i}{dt} &= q_i v_i - m_i z_i \end{aligned} \quad (i = 1, 2, \dots, n). \quad (3.1)$$

(3.1) の相空間 $X = Y_\Delta \times Y_\Delta^n \times \mathbb{R}_+^n$ や, S, J の定義は, モデルその 1 のときと同様である. $x(t)$ と $v_i(t), z_i(t)$ for $i \in J$ の正值性と有界性についても, モデルその 1 と同様な手法で示される.

平衡点の候補を (x^*, v^*, z^*) とおく.

$$z_i^* = \frac{1}{p_i} [\beta_i(r_i - \rho_i)\mu(x^*) - b_i]_+, \text{ ただし } [a]_+ = \begin{cases} a & (a \geq 0) \\ 0 & (a < 0) \end{cases}. \quad (3.2)$$

$$v_i^* = \frac{m_i}{q_i} z_i^* = \frac{m_i}{q_i} \left(\frac{1}{p_i} [\beta_i(r_i - \rho_i)\mu(x^*) - b_i]_+ \right). \quad (3.3)$$

x^* は以下に定める関数 $h_1(x)$, $h_{2,J}(x)$ の交点で定まる.

$$h_1(x) = \frac{\lambda - \delta x}{\mu(x)}. \quad (3.4)$$

$$h_{2,i}(x) = \begin{cases} 0 & (x \leq \hat{x}_i) \\ \frac{\beta_i m_i}{q_i} \left(\frac{1}{p_i} [\beta_i(r_i - \rho_i)\mu(x) - b_i]_+ \right) & (\hat{x}_i < x) \end{cases}. \quad (3.5)$$

$$h_{2,J}(x) = \sum_{i \in J} h_{2,i}(x). \quad (3.6)$$

$K_J = \{i \in J \mid \hat{x}_i \leq x^*\}$ を定義する.

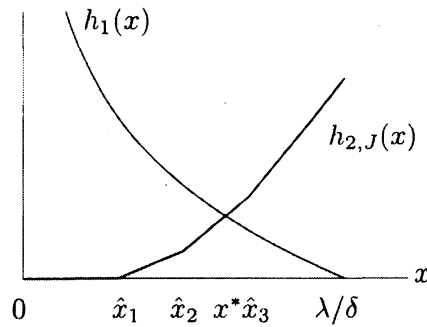


図2 $(\lambda - \delta x^*)/\mu(x^*) = h_{2,J}(x^*)$

集合 $K = K_J$ は, $h_{2,K}(x) = h_{2,J}(x)$ for $0 \leq x \leq x^*$ を満たす最小の集合である. 平衡点は, K_J で決定されるので, 平衡点を $E_{K_J} = (x^*, v^*, z^*)$ で表す. $v_i^* > 0, z_i^* > 0$ for $i \in K_J$ かつ $v_i^* = z_i^* = 0$ for $i \notin K_J$ である. もし $J = \emptyset$ ならば, $x^* = \lambda/\delta$, $K_J = \emptyset$ であり, 対応する平衡点は $E_\emptyset$ である.

3.2 $J = \emptyset$ の場合 ($\mathcal{S}$ の株がすべて初期に存在しない)

前節と同様にして, 以下のことが示される.

命題 3.1. $J = \emptyset$ とする. $u = (x, v, z)$ を Ω 内にある (3.1) の解とするとき

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_5(u; \emptyset) &= \int_{\lambda/\delta}^x \frac{\mu(\eta) - \mu(\lambda/\delta)}{\mu(\eta)} d\eta \\ &\quad + \sum_{i=1}^n \frac{1}{r_i - \rho_i} \left\{ v_i + p_i \int_0^{z_i} \frac{\tau}{q_i} d\tau + r_i \beta_i W_{0,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t) \right\} \end{aligned} \quad (3.7)$$

の時間微分は非正である. ただし, $\alpha_i(a) = \int_a^\infty g_i(\tau) d\tau$.

定理 3.2. $J = \emptyset$ のとき, すべての解は $E_\emptyset$ に収束する.

3.3 複数株の共存 (Coexistence of strains)

定理 3.3. $J \neq \emptyset$ ならば, $X^{S \setminus J}$ のすべての解は以下の条件のもとで, E_{K_J} に収束する:

$$1 - \sum_{i \in K_J} \frac{\rho_i}{r_i - \rho_i} \cdot \frac{\beta_i \mu(x^*) v_i^*}{\delta x^*} \geq 0 \left(\Leftarrow \min_{J \subset S} x^* \geq \max_{k \in S} \frac{\rho_k}{r_k} \cdot \frac{\lambda}{\delta} \right). \quad (3.8)$$

ただし, K_J のすべての株は初期に存在し, 平衡点は (x^*, v^*, z^*) .

この定理 3.3 は, 定理 2.3 と同様にして証明することができ, K_S にあるすべての株が初期に存在するとき, (3.1) の全ての解が平衡点 E_{K_S} に収束する. そこで用いられるリアプノフ汎関数は次のようなものである.

$$\begin{aligned} \mathcal{U}_5(u; K) &= \int_{x_K^*}^x \frac{\mu(\xi) - \mu(x_K^*)}{\mu(\xi)} d\xi \\ &+ \sum_{i \in K} \frac{1}{r_i - \rho_i} \left\{ (v_i - v_i^* \log v_i) + p_i \int_{z_i^*}^{z_i} \frac{\tau - z_i^*}{q_i} d\tau + r_i \beta_i W_{1,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t; \mu(x_K^*)v_i^*) \right\} \\ &+ \sum_{i \notin K} \frac{1}{r_i - \rho_i} \left\{ v_i + p_i \int_0^{z_i} \frac{\tau}{q_i} d\tau + r_i \beta_i W_{0,i}^\infty((\mu(x)v_i)_t) \right\} \end{aligned} \quad (3.9)$$

4 まとめ

遅れのないモデルのリアプノフ関数から, 遅れのあるモデルのリアプノフ汎関数を構成する手法 [8] をさらに進展させて, 遅れのある単一株モデルのリアプノフ汎関数から, 遅れのある複数株モデルのリアプノフ汎関数を構成する手法を導いた. そこにおいて, 対数関数を含む無限区間の積分について, 数学的に厳密な評価をした. また, リアプノフ汎関数の対象として, 極限集合の元を扱うことにより, 初期関数に関わる問題点を避けることができた. その結果, 免疫のある複数株モデルにおける, 多様な平衡点相互の関連や安定性を明らかにした.

参考文献

- [1] F.V. Atkinson and J.R. Haddock, *On determining phase spaces for functional differential equations*, Funkcial. Ekvac., 31(1988), 331–347.
- [2] R.D. Demasse and A. Ducrot, *An age-structured within-host model for multistrain malaria infection*, SIAM J. Appl. Math., 73(2013), 572–593.
- [3] J.K. Hale and J. Kato, *Phase space for retarded equations with infinite delay*, Funkcial. Ekvac., 21(1978), 11–41.
- [4] J.K. Hale and P. Waltman, *Persistence in infinite-dimensional systems*, SIAM J. Math. Anal., 20(1989), 388–395.
- [5] A. Iggidr, J.-C. Kamgang, G. Sallet and J.-J. Tewa, *Global analysis of new malaria intrahost models with a competitive exclusion principle*, SIAM J. Appl. Math., 67(2006), 260–278.
- [6] T. Inoue, T. Kajiwara and T. Sasaki, *Global stability of models of humoral immunity against multiple viral strains*, J. Biol. Dyn., 4(2010), 258–269.
- [7] T. Kajiwara, T. Sasaki and Y. Takeuchi, *Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology*, Nonlinear Analysis RWA, 13(2012), 1802–1826.
- [8] 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. Biosci. Eng., 264(2015).
- [9] A. Korobeinikov, *Global properties of basic virus dynamics models*, Bull. Math. Biol., 66(2004), 876–883.
- [10] C.C. McCluskey, *Global stability for an SEIR epidemiological model with varying infectivity and infinite delay*, Math. Biosci. Eng., 6(2009), 603–610.
- [11] M.A. Nowak and C.R.M. Bangham, *Population dynamics of immune responses to persistent virus*, Science, 272(1996), 74–79.
- [12] Y. Otani, T. Kajiwara and T. Sasaki, *Lyapunov functionals for virus-immune models with infinite delay*, Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B, 9(2015), 3093–3114.
- [13] G. Röst and J. Wu, *SEIR epidemiological model with varying infectivity and infinite delay*, Math. Biosci. Eng., 5(2008), 389–402.
- [14] H.R. Thieme, *Uniform weak implies uniform strong persistence for non-autonomous semiflows*, Proceedings of the American Mathematical Society, 127.8 (1999) 2395–2403.
- [15] J. Wang, G. Huang and Y. Takeuchi, *Global asymptotic stability for HIV-1 dynamics with two distributed delays*, Mathematical Medicine and Biology, 29(2012), 283–300.