

競争的伝染病モデルの数理解析

大阪府立大学工学研究科 岩見真吾 (Shingo Iwami), 原惟行 (Tadayuki Hara)

Department of Mathematical Sciences,
Osaka Prefecture University, Japan

概要

“競争排除則”は、疫学や生物学の理論的分野で最も興味深く重要な現象の一つである。その法則は、同じ生態学的なニッチに対してどんな2種の生物もいつまでも占拠することはできないという意味である。伝染病モデルにおいて、生態学的なニッチとは未感染個体を示している。本研究の目的は、 N 種の毒性をもつ伝染病モデルに対して、最大の基本再生産数をもつ種のみが存在している平衡点が大域的漸近安定であることを証明することである。

1 はじめに

“競争排除則”は、疫学や生物学の理論的分野で最も興味深く重要な現象の一つである ([1], [2], [3])。その法則は、同じ生態学的なニッチに対してどんな2種の生物もいつまでも

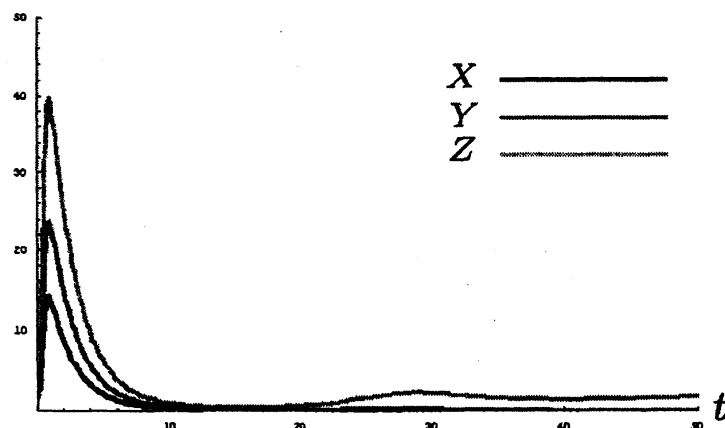


図 1: 競争排除則

占拠することはできないという意味である。伝染病モデルにおいて、生態学的なニッチとは未感染個体を示している。例えば、3種の毒性をもつ伝染病が未感染個体群に侵入してきたとき、この伝染病は十分長い時間をかけて“競争排除”によって優位種をもつようになる。すなわち、優位種のみが存在することができ他の種は絶滅するという意味である (図 1 参照; X, Y, Z はそれぞれ毒性種 1, 2, 3 の伝染病による感染者を表している)。図の場合

合 Z は伝染病の優位種になり、他の種は十分時間が経った後絶滅してしまう。このようにして、毒性種 3 は人口群で永続的に存続できる。本研究の目的は、 N 種の毒性をもつ伝染病モデルに対して、最大の基本再生産数をもつ種のみが存在している平衡点が大域的漸近安定であることを証明することである。

2 数理モデル

以下の N 種の毒性をもつ S I R S 伝染病モデルを考える (図 2 参照) :

$$\begin{aligned} S' &= b(N) - (\mu + \sum_{j=1}^n \varepsilon_j) S - \sum_{j=1}^n \frac{\beta_j I_j}{N} S + \sum_{j=1}^n \phi_j I_j + \sum_{j=1}^n \gamma_j R_j, \\ I_j' &= \frac{\beta_j I_j}{N} S - (\alpha_j + \phi_j + \lambda_j) I_j, \\ R_j' &= \lambda_j I_j - (\eta_j + \gamma_j) R_j + \varepsilon_j S \quad (j = 1, \dots, n). \end{aligned} \quad (1)$$

このモデルは $2n + 1$ つの変数を持っている: S は未感染個体の人口数, I_j は j 種の伝染病による感染個体の人口数, R_j は I_j からの回復個体の人口数を表している。

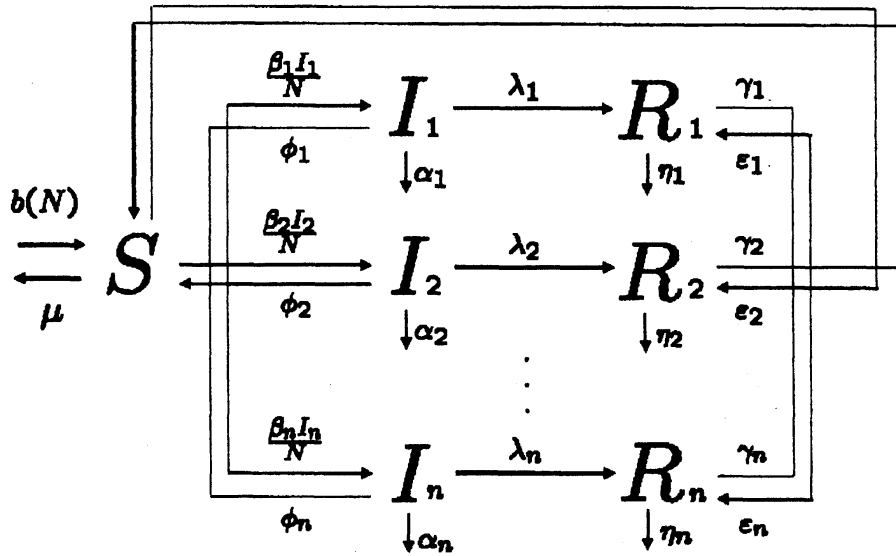


図 2: N 種の毒性をもつ伝染病モデルのダイアグラム

また、総人口は

$$N = S + \sum_{j=1}^n I_j + \sum_{j=1}^n R_j$$

として、 $b(N)$ は $[0, \infty)$ で C^1 級の関数であり、制限された初期値に対して任意の時間 $t \geq 0$ で $b(N(t)) > 0$ を満たすと仮定する。その上、 $\mu, \alpha_j, \eta_j > 0$ ($j = 1, \dots, n$) としてほかのパラメーターはすべて非負とする。感染個体はすべての毒性種に対して交差免疫をもっており重複感染や共感染は考えないものとする。また、 $\beta_i \neq \beta_j$ ($i \neq j$)、すなわちすべての毒性種は感染力が異なるものとする。ここで $b(N)$ は、最大値 b_{sup} と最小値 b_{inf} をもつと仮定する。一般性を欠くことなしに都合上 $\mathcal{R}_1 < \mathcal{R}_2 < \dots < \mathcal{R}_n$ とする。それゆえに、本稿では $\mathcal{R}_0 = \max\{\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2, \dots, \mathcal{R}_n\} = \mathcal{R}_n$ である。平均リアプノフ関数定理とある力学系理論 ([4], [5], [6], [7] 参照) によって、 $1 < \mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_n$ のときに E_n (次節参考) が GAS であることを証明する。

3 数理解析

(1) は $n + 1$ 個の平衡点をもつと仮定する：

$$E_0 = (S^0, 0, R_1^0, 0, R_2^0, \dots, 0, R_n^0),$$

$$E_k = (S_k^+, 0, R_{1k}^+, \dots, I_k^+, R_{kk}^+, \dots, 0, R_{nk}^+) \text{ ただし } \frac{S_k^+}{N_k^+} = \frac{1}{\mathcal{R}_k} \quad (k = 1, \dots, n).$$

ここで、 $N_k^+ = S_k^+ + I_k^+ + \sum_{j=1}^n R_{jk}^+$ かつ $\mathcal{R}_k = \beta_k / (\alpha_k + \phi_k + \lambda_k)$ であるとする。その上、もし $\varepsilon_j > 0$ ならば $R_j^0 > 0$ かつ $R_{jk}^+ > 0$ であり、 $\varepsilon_j = 0$ ならば $R_j^0 = 0$ かつ $R_{jk}^+ = 0$ である ($j = 1, \dots, n$)。ただし $R_{kk}^+ > 0$ は除く。 E_0 は常に存在するが、 $\mathcal{R}_k < 1$ ならば E_k は $\mathbb{R}_+^{2n+1}$ に存在しないことに注意する。さらに、 $\mathcal{R}_k < 1$ ならば $\lim_{t \rightarrow \infty} I_k(t) = 0$ であることより、毒性種 k が永続的に存続可能でないことは明らかである。

まずはじめに、(1) が散逸的 (一様終局有界) であることは以下の補題より証明される。

Lemma 3.1. 以下の関係を満たすような m と M が存在する：

$$m \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq M.$$

今後、Lemma 3.1 により全人口が制限された空間 ($m \leq N \leq M$) のみで考えていく。次に、平均リアプノフ関数定理とある力学系理論を適用するための以下の定義にあるような集合を準備する。

Definition 3.1. $k = 1, \dots, n$ に対して, 以下のような集合を定義する:

$$X_k = \{S \geq 0, I_1 \geq 0, \dots, I_k \geq 0, I_{k+1} = \dots = I_n = 0, \\ R_1 \geq 0, \dots, R_n \geq 0, m \leq N \leq M\},$$

$$Y_k = \{S \geq 0, I_1 \geq 0, \dots, I_{k-1} \geq 0, I_k > 0, I_{k+1} = \dots = I_n = 0, \\ R_1 \geq 0, \dots, R_n \geq 0, m \leq N \leq M\},$$

$$Z_k = \{S \geq 0, I_1 \geq 0, \dots, I_{k-1} \geq 0, I_k = \dots = I_n = 0, \\ R_1 \geq 0, \dots, R_n \geq 0, m \leq N \leq M\}.$$

ただし, $Y_0 = \{S \geq 0, I_1 = \dots = I_n = 0, R_1 \geq 0, \dots, R_n \geq 0, m \leq N \leq M\}$.

Remark 3.1. $Z_k = \bigcup_{l=0}^{k-1} Y_l$, $X_k = \bigcup_{l=0}^k Y_l$ かつ $E_k \in Y_k$.

従って, $X_k \setminus Z_k = Y_k$ である. また, X_k はコンパクト集合で Z_k は空でない X_k のコンパクト部分集合であることは明らかである. さらに, X_k と $X_k \setminus Z_k$ は, (1) より前方不変集合であることもわかる.

Definition 3.2. $k = 2, \dots, n$ かつ $l = 1, \dots, k-1$ に対して, 以下のような集合を定義する:

$$W_{kl} = \{S \geq 0, I_k I_l = 0, I_1 \geq 0, \dots, I_k \geq 0, I_{k+1} = \dots = I_n = 0, \\ R_1 \geq 0, \dots, R_n \geq 0, m \leq N \leq M\}.$$

Remark 3.2. 定義 3.2 より, $k = 2, \dots, n$ かつ $l = 1, \dots, k-1$ に対して, 以下のような集合が定義できる:

$$X_k \setminus W_{kl} = \{S \geq 0, I_1 \geq 0, \dots, I_{l-1} \geq 0, I_l > 0, I_{l+1} \geq 0, \dots, I_{k-1} \geq 0, I_k > 0, \\ I_{k+1} = \dots = I_n = 0, R_1 \geq 0, \dots, R_n \geq 0, m \leq N \leq M\}.$$

さらに, Theorem 3.1 を証明するために, 以下のような低次元系に関する仮定を準備す

る。低次元系は

$$\begin{aligned} S' &= b(N) - (\mu + \sum_{j=1}^n \varepsilon_j)S - \frac{\beta_n}{N}SI_n + \phi_n I_n + \gamma_n R_n, \\ I'_n &= \frac{\beta_n}{N}SI_n - (\alpha_n + \phi_n + \lambda_n)I_n, \\ R'_n &= \lambda_n I_n - (\eta_n + \gamma_n)R_n + \varepsilon_n S, \\ R'_j &= -(\eta_j + \gamma_j)R_j + \varepsilon_j S \quad (j = 1, \dots, n-1). \end{aligned}$$

である。低次元系に関して、 $\bar{\mathcal{R}}_n = \beta_n/(\alpha_n + \phi_n + \lambda_n)$, $\bar{E}_0 = (\bar{S}^0, 0, \bar{R}_n^0, \bar{R}_1^0, \dots, \bar{R}_{n-1}^0)$, $\bar{E}_n = (\bar{S}_n^+, \bar{I}_n^+, \bar{R}_{nn}^+, \bar{R}_{1n}^+, \dots, \bar{R}_{n-1n}^+)$, $\bar{Y}_0 = \{S \geq 0, I_n = 0, R_n \geq 0, R_1 \geq 0, \dots, R_{n-1} \geq 0\}$ かつ $\bar{Y}_n = \{S \geq 0, I_n > 0, R_n \geq 0, R_1 \geq 0, \dots, R_{n-1} \geq 0\}$ とする。ここで、もし $\varepsilon_j > 0$ ならば $\bar{R}_j^0 > 0$ かつ $\bar{R}_{jn}^+ > 0$ であり、 $\varepsilon_j = 0$ ならば $\bar{R}_j^0 = 0$ かつ $\bar{R}_{jn}^+ = 0$ である ($j = 1, \dots, n$)。ただし $\bar{R}_{nn}^+ > 0$ は除く。

Assumption 3.1. もし $\bar{\mathcal{R}}_n > 1$ ならば $\bar{E}_n$ と $\bar{E}_0$ は、それぞれ $\bar{Y}_n$ と $\bar{Y}_0$ に関して GAS である。

この Assumption 3.1 が成立しているとき、以下の主定理に証明されているように侵入伝染病の大域的な性質を得ることができる。

Theorem 3.1. Assumption 3.1 が成立しており E_j が対応する空間 Y_j ($j = 1, \dots, n$) に関して LAS であると仮定する。もし $1 < \mathcal{R}_1 < \mathcal{R}_2 < \dots < \mathcal{R}_n$ ならば、 E_j は対応する空間 Y_j ($j = 1, \dots, n$) に関して GAS である。

Proof. Assumption 3.1 が成立していることより、 E_0 が Y_0 に関して GAS, E_1 が Y_1 に関して GAS であることは明らかである。従って $j = 1$ に対して、Theorem 3.1 は成立する。

次に $j = 1, \dots, k-1$ ($k \geq 2$) に対して、Theorem 3.1 が成立すると仮定する。すなわち $1 < \mathcal{R}_1 < \dots < \mathcal{R}_{k-1}$ のとき、 E_j は対応する空間 Y_j ($j = 1, \dots, k-1$) に関して GAS であると仮定する。そして $1 < \mathcal{R}_1 < \dots < \mathcal{R}_k$ のとき、 E_j は対応する空間 Y_j ($j = 1, \dots, k$) に関して GAS であることを証明する。実際には、帰納法の仮定より E_k は対応する空間 Y_k に関して GAS であることのみ証明すればよい。

[要求 1] 任意の初期値 $I_k(0) > 0$ に対して $\liminf_{t \rightarrow \infty} I_k(t) > c_k$ を満たすある正の定数 $c_k > 0$ が存在する。

要求 1 の証明。まず、 $P_k = I_k$ とする。 $P_k : X_k \setminus Z_k \rightarrow \mathbb{R}_+$ ($Y_k \rightarrow \mathbb{R}_+$) は C^1 級の関数で $P_k(z_k) = 0$ と $z_k \in Z_k$ は必要十分条件であるとする。その上、 ψ_k を X_k で以下のように定

義する.

$$\psi_k = \begin{cases} \psi_k(y_k) = \frac{\dot{P}_k(y_k)}{P_k(y_k)} = \beta_k \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{\mathcal{R}_k} \right) & (\forall y_k \in Y_k) \\ \psi_k(z_k) = \liminf_{y_k \rightarrow z_k, y_k \in Y_k} \psi_k(y_k) & (\forall z_k \in Z_k) \end{cases}$$

ここで, “ $\cdot$ ” は解に沿った微分を表している. そのとき ψ_k は Y_k 上で下に有界かつ連続より, ψ_k は X_k 上で下半連続関数となる. 平均リアプノフ関数定理 ([4], [5], [6]) より, 以下の条件を確認すればよい;

$$\sup_{t \geq 0} \int_0^t \psi_k(\pi(z_k, s)) ds > 0 \quad (\forall z_k \in \Omega(Z_k)). \quad (2)$$

ここで, π は (1) の解を表しており, $\Omega(Z_k) = \bigcup_{z_k \in Z_k} \Omega(z_k)$ である (ただし, $\Omega(z_k)$ は z_k を通る軌道の正の極限集合である). もしこのような評価式を得ることができれば, $y_k \in Y_k$ に対して $\liminf_{t \rightarrow \infty} I_k(t) > c_k$ を満たすようなある定数 c_k が存在することが結論付けられる.

ここで, $Z_k = \bigcup_{l=0}^{k-1} Y_l$ かつ各々の E_l が Y_l に関して GAS であることに注意すると $\Omega(Z_k) = \{E_0, E_1, \dots, E_{k-1}\}$ であることがわかる. つまり $z_k = E_0$ のとき, $\psi_k(z_k) = \beta_k(1 - 1/\mathcal{R}_k) > 0$ である. その上 $z_k = E_l$ ($l = 1, \dots, k-1$) のとき, $\psi_k(z_k) = \beta_k(1/\mathcal{R}_l - 1/\mathcal{R}_k) > 0$ である. 以上より, 明らかに評価式 (2) は成立している.

[要求 2] $\lim_{t \rightarrow \infty} I_l(t) = 0$ ($l = 1, \dots, k-1$).

要求 2 の証明. ある力学系理論 ([7] 参照) を適用するために以下の条件を確認する;

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \xi_{kl}(\pi(x_k, s)) ds < 0 \quad (x_k \in X_k \setminus W_{kl}). \quad (3)$$

ここで, $\xi_{kl}(x_k)$ は

$$\dot{Q}_{kl}(\pi(x_k, t)) = \xi_{kl}(\pi(x_k, t)) Q_{kl}(\pi(x_k, t))$$

を満たす連続関数で任意の $x_k \in X_k$ に対して定義されている. その上, $Q_{kl}: X_k \rightarrow \mathbb{R}_+$ は C^1 級の関数で $Q_{kl}(x_k) = 0$ と $x_k \in W_{kl}$ は必要十分条件であるとする.

まず, $Q_{kl} = I_k I_l$ ($l = 1, \dots, k-1$) とする. 直接的な計算の末, 以下のような $\dot{Q}_{kl}$ の評価が得られる;

$$\begin{aligned} \dot{Q}_{kl} &= I'_k I_l + I_k I'_l \\ &= \left\{ S \frac{\beta_k I_k}{N} - (\alpha_k + \phi_k + \lambda_k) I_k \right\} I_l + \left\{ S \frac{\beta_l I_l}{N} - (\alpha_l + \phi_l + \lambda_l) I_l \right\} I_k \\ &= \left\{ \beta_k \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{\mathcal{R}_k} \right) + \beta_l \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{\mathcal{R}_l} \right) \right\} I_k I_l \\ &= \left\{ \beta_k \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{\mathcal{R}_k} \right) + \beta_l \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{\mathcal{R}_l} \right) \right\} Q_{kl}. \end{aligned}$$

これらの関係より, $\xi_{kl} = \beta_k(S/N - 1/\mathcal{R}_k) + \beta_l(S/N - 1/\mathcal{R}_l)$ と定義する.

ところで, $X_k \setminus W_{kl}$ 上で $\xi_{kl}(x_k)$ の長時間平均を調べる. 初期値 $I_k(0) > 0$ ($x_k \in X_k \setminus W_{kl}$) に対して, $\liminf_{t \rightarrow \infty} I_k(t) > c_k$ でありかつ $I_k(t)$ が有界であることに注意する. 従って,

$$\frac{1}{t} \int_0^t \frac{I'_k}{I_k} ds = \frac{1}{t} \int_0^t \left\{ \beta_k \frac{S}{N} - (\alpha_k + \lambda_k + \phi_k) \right\} ds$$

である. 直接的な計算末, 以下の関係を得ることができる;

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \frac{I'_k}{I_k} ds &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t (\log I_k(s))' ds \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\log I_k(t) - \log I_k(0)}{t} \\ &= 0 \end{aligned}$$

かつ

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \left\{ \beta_k \frac{S}{N} - (\alpha_k + \lambda_k + \phi_k) \right\} ds = \lim_{t \rightarrow \infty} \beta_k \frac{1}{t} \int_0^t \frac{S}{N} ds - (\alpha_k + \lambda_k + \phi_k).$$

これらの関係より,

$$0 = \lim_{t \rightarrow \infty} \beta_k \frac{1}{t} \int_0^t \frac{S}{N} ds - (\alpha_k + \lambda_k + \phi_k) \iff \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \frac{S}{N} ds = \frac{1}{\mathcal{R}_k}$$

が成立している. このようにして, $\xi_{kl}(x_k)$ の長時間平均を計算することができる;

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \xi_{kl}(\pi(x_k, s)) ds &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \left\{ \beta_k \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{\mathcal{R}_k} \right) + \beta_l \left(\frac{S}{N} - \frac{1}{\mathcal{R}_l} \right) \right\} ds \\ &= \beta_k \left(\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \frac{S}{N} ds - \frac{1}{\mathcal{R}_k} \right) + \beta_l \left(\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \frac{S}{N} ds - \frac{1}{\mathcal{R}_l} \right) \\ &= \beta_k \left(\frac{1}{\mathcal{R}_k} - \frac{1}{\mathcal{R}_k} \right) + \beta_l \left(\frac{1}{\mathcal{R}_k} - \frac{1}{\mathcal{R}_l} \right) \\ &= \beta_l \left(\frac{1}{\mathcal{R}_k} - \frac{1}{\mathcal{R}_l} \right) < 0. \end{aligned}$$

それゆえに, 評価式 (3) が成立することは明らかである. すなわち, $Q_{kl}(x_k)$ ($x_k \in X_k \setminus W_{kl}$) は十分時間が経った後, W_{kl} ($l = 1, \dots, k-1$) に収束することがわかる. しかしながら, $x_k \in X_k \setminus W_{kl} \subset Y_k$ より $\liminf_{t \rightarrow \infty} I_k(t) > c_k$ であることは示した. 従って, $\lim_{t \rightarrow \infty} I_l(t) = 0$ ($l = 1, \dots, k-1$) であることがわかる.

結果的に $y_k \in Y_k$ に対して, $\Omega(y_k)$ は Ω_k 上に存在することを結論付けられる. ここで, Ω_k は以下のような集合である;

$$\Omega_k = \{S \geq 0, I_1 = \dots = I_{k-1} = 0, I_k > 0, I_{k+1} = \dots = I_n = 0,$$

$$R_1 \geq 0, \dots, R_n \geq 0, m \leq N \leq M\}.$$

Assumption 3.1 が成立しており, 正の極限集合が不変であることより, $\Omega(y_k)$ は必ず E_k を含まなければならない. E_k が Y_k に関して LAS であるので収束定理 ([7] 参照) より, E_k が Y_k に関して GAS であることが証明できる. 従って, 数学的帰納法により定理の証明は完了する. $\square$

本定理は, たとえ初期人口数が優位平衡点から離れていても毒性種 n が N 種の毒性をもつ伝染病の優位種になることを示している. いいかえれば, 種 n が競争排除則によって他の種を滅ぼしてしまうことを主張している. その上, 本定理は優位平衡点の大域的安定性を証明することにより競争排除則だけではなく終局的な感染個体数も証明することができる.

4 まとめ

理論生物学にとって, ある伝染病が人口群に侵入して永続的に存在できるかどうかを調べることは非常に重要である. 本研究では, N 種の毒性をもつ伝染病モデルについて考察し, たとえ初期人口数が平衡点 E_k から離れていても, 競争排除によって最大の基本再生産数 $\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_k$ をもつ種 k が N 種の毒性をもつ伝染病の優位種になることを示した. すなわち, E_k が GAS であることを証明した. 通常 1 種の毒性をもつ伝染病が未感染人口群に侵入してきたとき, $\mathcal{R} > 1$ でありさえすればその伝染病は人口群で永続的に存在可能である. ここで, $\mathcal{R}$ は基本再生産数を表している. しかしながら, もし伝染病がいくつかの毒性をもつとき, どの種が人口群で永続的に存在可能かどうか調べるためには, 各々の基本再生産数の値だけではなく種間の基本再生産数の関係が非常に重要な要素になる. 実際, 最大の基本再生産数をもつ種が他の種よりも効率よく未感染者を感染できるので他の種を滅ぼすことができる. このことは, 十分長い時間をかけて伝染病が優先種をもつようになることを説明している. 本研究では, N 種の毒性をもつ伝染病に対して考察しており大域的な性質を証明していることより, 任意の毒性種数をもつ伝染病に対して唯一の優位種をもつようになる現象を数学的に保証している. 本研究の数理的な結果は, モデルの動態が非常に明確なものと数学的に保証されていることより, 疫学分野において非常に重要である. その上, 例えば重複感染, 共感染, ワクチンクラス, 部分免疫, 治療ステージなどの効果を取り入れ改良したモデルによって複数の毒性種の共存を示せたならば, 改良したモデルは伝染病が複数の優位種をもつための定性的な効果を示してくれる.

参考文献

- [1] Andreasen, V. and Pugliese, A. (1995) Pathogen coexistence induced by density dependent host mortality, *J. Theor. Biol.*, 177, 159-165.
- [2] Azmy S. Ackleh and Linda J.S. Allen (2003) Competitive exclusion and coexistence for pathogens in an epidemic model with variable population size, *Journal of Mathematical Biology*, 147, 153-168
- [3] Bremermann, H.J. and Thieme, H.R. (1989) A competitive exclusion principle for pathogen virulence, *Journal of Mathematical Biology*, 27, 179-190
- [4] Hofbauer, J. (1989) A Unified Approach to Persistence, *Acta Applicandae Mathematicae.*, 14, 11-22.
- [5] Hofbauer, J. and So, J. W.-H (1989), Uniform persistence and repellers for maps, *Proceedings of the american mathematical society*, 107, 1137-1142.
- [6] Hutson, V (1984) A theorem on average Liapunov functions, *Monatsh. Math.*, 98, 267-275
- [7] Shingo Iwami, Tadayuki Hara, Global property of an invasive diseases with n-virulence, In Review