

人口と伝染病の数理

東京大学大学院数理科学研究科 稲葉 寿 (Hisashi INABA)¹

1 はじめに

人間や生物個体群の動態を数学的に記述しようという試みは長い歴史をもっており、少なくとも13世紀のフィボナッチ(Fibonacci, 1202)による兎の増殖モデルにまで遡ることができる。その後17世紀にはグラントやハレー等によって生命表が作製されて人間の寿命や死亡の法則性があきらかにされるようになった。さらにオイラー(Euler, 1760)は年齢構造のある人口の増加モデルを考察して、それが漸近的に幾何学的な成長をおこなうことを初めて示した。人口の幾何学的な成長という概念は有名なマルサスの「人口論」(初版、1798)によって広く受容されるようになった。

今世紀にはいつて年齢構造のある人間人口の数理モデルはボルトキヴィッチやロトカ(1907)などによって再び研究されるようになり、Sharp and Lotka (1911)によって初めて更新過程(renewal process)として明確に定式化された。この後、シャープ・ロトカのモデルはロトカ自身によって様々に発展させられ、またフェラー(1941)によって主要命題に厳密な数学的証明が与えられるに至り、安定人口理論(stable population theory)として数理人口学(mathematical demography)における基本的なフレームとなった。ロトカ等はその理論をもっぱら積分方程式によって定式化していたが、後にMcKendrick(1926)、Von Foerster(1959)はそれぞれ独立に年齢分布関数に対する偏微分方程式を提出し、これによって連続時間の安定人口モデルは偏微分方程式の初期値・境界値問題として考察される道が開かれた。

安定人口モデルは人口学の分野において実用的にも非常な有効性を示してきたが、その線形性、単性という隘路を突破する試みについては以外にも70年代に至るまでほとんど見るべきものがなかった²。しかし1974年にGurtin and MacCamyによる非線形モデルの研究が出現すると様相は一変し、数学者、数理生物学者によって年齢構造、空間構造や様々な生理的な内部構造をもつ人口集団の数理モデル(structured population dynamics)が組織的に研究されるようになった(Metz and Diekmann 1986, Iannelli 1995, Cushing 1998)。こ

¹E-mail: inaba@ms.u-tokyo.ac.jp

²1970年頃までの数理人口学についてはKeyfitz(1977), Pollard(1973)等を参照。

の過程でエポックメイキングであったのはWebb (1984) によるシャープ・ロトカ・フェラーの古典的結果の半群理論による現代的な証明の提出であった。Webb (1985) はさらに非線形の年齢構造化人口モデルに対して半群による組織的な研究をおこなった。一般に構造化人口モデルに典型的に現れる発展方程式の微分作用素が半群を生成することを示すのは必ずしも容易ではない。さらに解の線形化安定性や分岐を扱うために、こうした非線形半群を線形半群の摂動として構成する（一般化された定数変化法の公式）ことに関心がもたれ、こうした観点から摂動論的な方法が様々に提案され、半群理論の発展に対するひとつの動機付けを提供した(Clément, et al. 1987-1989; Desch, Schappacher and Kang Pei Zhang 1989; Diekmann, et al. 1993, 1995; Greiner 1989; Thieme 1990, 1991)。しかしながら微分可能性という現象にとっては必ずしも必然的ではない数学的要請を回避するために、最近ではDiekmann, et al. (1998) はモデル構成の段階から微分方程式を用いないというアプローチを提案している。こうした点には立ち入れないが、本報告では線形の古典的人口モデルおよび非線形モデルの例としてペア形成モデルを紹介する。

一方、伝染病モデル(epidemic models) は人口論とともに数理生物学のなかでも最も長い研究の伝統があり、18世紀のベルヌーイの研究に遡ると言われる(Bernoulli 1760, Anderson 1991)。今世紀初頭のロス卿によるマラリア流行に関する閾値定理の発見、Kermack and McKendrickによる20年代の一連の仕事は時代を超越した意義を持ち続けている。しかし一般人口モデルと同様に70年代に至るまでその歩みは比較的遅々としたものであったが、その後過去20年間にわたって、構造化人口モデルの発達や数理生態学と交流しながら、応用数理の一分野として急速に発展してきている。その背景には、抗生物質耐性菌等の出現によりマラリア、結核等の従来からある感染症が再興してきたり、エイズやエボラ等の新興感染症の相次ぐ出現によって、医学的な対処法(治療行為)のみでは感染症流行の被害を防ぐのに十分ではないことが広く再認識されるようになってきたことがあるのではなかろうか。とりわけ80年代におけるエイズの世界的流行は、それが欧米先進諸国の中枢で発生しただけに学界にも大きなインパクトを与え、感染症流行の予測と解析のための数理モデル研究は著しく促進されたのである。

巨視的な人口レベルにおける適切な流行防止策の策定の基礎としての数理モデルの果たす役割は益々重要になりつつあるが、今日ではマイクロレベル、すなわち人体内におけるウィルス感染症(肝炎等)や免疫系との相互作用などについても数理モデルによる研究が活

発になされてきている。本稿後半ではこうしたマイクロレベルでのモデルには立ち入れないが、人口レベルにおける古典的なSIR型モデルや最近のエイズモデルなどをstructured population modelとの関連で紹介する。伝染病数理モデルについてはAnderson and May (1991), Busenberg and Cooke (1993), Capasso (1993), Mollison (1995), Isham and Medley (1996) 等がすぐれた解説である。またここでは専ら人間の感染症を念頭においているが、動植物や昆虫等の感染症についてはGrenfell and Dobson (1995) がある。

2 安定人口モデルへの現代的アプローチ

人間人口における最も基本的な内部構造は年齢構造である。実際、人間個体の死亡や再生産行動は年齢、すなわち個体出生からの経過時間、をパラメータとすることによって明確な規則性をもつからである。そこで年齢構造をもつ均質的な人口集団の状態は時刻 t におけるその年齢密度関数 $p(t, a)$, $a \in [0, \omega]$ によって記述される。ここで $0 < \omega \leq +\infty$ は最大年齢である。それ故積分 $\int_{a_1}^{a_2} p(t, a) da$ は時刻 t における年齢階級 $[a_1, a_2]$ にある人口数を与え、 $P(t) = \int_0^\omega p(t, a) da$ は時刻 t における総人口である。 $P(t) < \infty$ とするために以下では $p(t, \cdot) \in L_+^1(0, \omega)$ であるとしよう。ここでは性別や両性の相互作用を考慮せず、女性人口の再生産(「女子が女兒を生む」過程)が時間的に一定の出生率と死亡率のもとで行われると想定する。人口移動も考慮しない。このとき安定人口モデル(stable population model)は以下のような境界条件のついた一階偏微分方程式システムで表される：

$$\begin{cases} (\partial_t + \partial_a)p(t, a) + \mu(a)p(t, a) = 0, & t > 0, a > 0, \\ p(t, 0) = \int_0^\omega \beta(a)p(t, a) da, & t > 0, \\ p(0, a) = p_0(a). \end{cases} \quad (1)$$

ここで $p_0(a)$ は初期人口分布、 $\beta(a)$ は年齢別出生率、 $\mu(a)$ は年齢別死亡率である。もし β と μ が年齢によらない定数であれば、総人口 $P(t)$ について以下の常微分方程式を得る：

$$P'(t) = (\beta - \mu)P(t), \quad P(0) = P_0 = \int_0^\omega p_0(a) da \quad (2)$$

従って総人口および単位時間当たりの出生児数 $B(t) := p(t, 0)$ はマルサスの法則に従って増加する。

一般の場合を扱う古典的な手段はシステム(1)を積分方程式に変換する方法である。実

際、(1)の偏微分方程式 (McKendrick-Von Foerster 方程式) を特性線にそって積分すれば

$$p(t, a) = \begin{cases} B(t-a)\ell(a) & t-a > 0 \\ p_0(a-t)\frac{\ell(a)}{\ell(a-t)} & a-t > 0 \end{cases} \quad (3)$$

となる。ただしここで

$$\ell(a) := e^{-\int_0^a \mu(\sigma) d\sigma} \quad (4)$$

は新生児が a 歳まで生き残る生存率である。表現 (3) を境界条件の式に代入して、積分区間を $(0, t)$ と (t, ∞) に分割すれば以下を得る：

$$B(t) = G(t) + \int_0^t \Psi(a) B(t-a) da. \quad (5)$$

ただしここで $G(t)$, $\Psi(a)$ は以下のように与えられる既知の関数である：

$$G(t) := \int_t^\infty \beta(a) \frac{\ell(a)}{\ell(a-t)} p_0(a-t) da, \quad \Psi(a) := \beta(a) \ell(a) \quad (6)$$

ただし以下では適宜 $\beta(a)$, $\ell(a)$ は $a \notin [0, \omega]$ では $\beta(a) = 0$, $\ell(a) = 0$ となるように定義域は拡大されていると考える。 $G(t)$ は初期時刻に生存している女子人口から、時刻 t に生まれる単位時間当たりの新生児数である。特に

$$R_0 = \int_0^\omega \Psi(a) da \quad (7)$$

は純再生産率 (net reproduction rate) あるいは基本再生産数 (比) (basic reproduction number/ratio) と呼ばれ、一個体が生涯に生むと期待される子供数、あるいは親世代とその子供世代のサイズの比をあらわす基本的パラメータである。ロトカ等は特性方程式

$$\int_0^\omega e^{-\lambda a} \Psi(a) da = 1 \quad (8)$$

が唯一の実根 λ_0 をもち、それが $B(t)$ の漸近的成長率であること、より詳しくは

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_0 t} B(t) = \frac{\int_0^\omega e^{-\lambda_0 t} G(t) dt}{\int_0^\omega a e^{-\lambda_0 a} \Psi(a) da} \quad (9)$$

となることを主張した。この厳密な証明は Feller (1941) によってラプラス変換のタウバー型の定理を用いて示された。(3) と (9) から安定人口のサイズは漸的に成長率 λ_0 で指数関数的に増大し、その年齢分布は L^1 の意味で一定の構造 (安定人口分布) に近づくことが示される：

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{p(t, a)}{\int_0^\omega p(t, a) da} = \frac{e^{-\lambda_0 a} \ell(a)}{\int_0^\omega e^{-\lambda_0 a} \ell(a) da} \quad (10)$$

また過渡的には複素数の特性根に対応して指数関数的成長軌道のまわりで減衰振動が発生することがわかる。

Feller の結果から 40 年以上たって、Webb (1984) は問題 (1) を Banach 空間 $X = L^1(0, \omega)$ 上の抽象的なコーシー問題として扱った。年齢分布関数のなす自然な状態空間は正值錐 X_+ と考えられる。このとき (1) は以下のように抽象的に書ける：

$$p'(t) = Ap(t), \quad t \geq 0, \quad p(0) = p_0 \in X_+ \quad (11)$$

$$(A\phi)(a) = -\phi'(a) - \mu(a)\phi(a), \quad \phi \in D(A) = \{\phi \in X : A\phi \in X, \phi(0) = \langle \beta, \phi \rangle\} \quad (12)$$

ここで $\langle \beta, \phi \rangle := \int_0^\omega \beta(a)\phi(a)da$ であり、また簡単のため

$$\beta, \mu \in L_+^\infty(0, \omega) \quad (13)$$

と仮定しておく。ただし一般に ω が有限な最大年齢であれば、 $\mu(a)$ は $\mu \notin L_+^\infty(0, \omega)$ であり $\int_0^\omega \mu(\sigma)d\sigma = \infty$ という特異性をもつことに注意しておこう。その場合でも再生産期間³を含む任意の有限年齢区間 $[0, a_+]$, $a_+ < \omega$ では μ は有界であり、以下の結果が同様に成り立つ。

命題 2.1 A は C_0 半群 $T(t)$, $t \geq 0$ を生成し、以下が成り立つ：

$$\|T(t)\| \leq e^{(\beta - \mu)t}, \quad T(t)(X_+) \subset X_+ \quad (14)$$

さらに $\omega < \infty$ であれば作用素 A のスペクトル Λ は離散固有値からなり、

$$\Lambda = \left\{ \lambda \in \mathbb{C} : \int_0^\omega e^{-\lambda a} \Psi(a) da = 1 \right\} \quad (15)$$

Λ は唯一の実の単純固有値 λ_0 を含み、 $\lambda_0 > \Re \lambda, \forall \lambda \in \Lambda \setminus \{\lambda_0\}$ が成り立つことがわかる。この λ_0 を自然成長率、マルサスパラメータ等と呼ぶ。このとき

$$\text{sign}(R_0 - 1) = \text{sign } \lambda_0 \quad (16)$$

となることに注意しよう。このとき以下の強エルゴード定理が示される (Webb 1984, Inaba 1988):

³ $\beta(a) \neq 0$ であるような年齢区間。

命題 2.2 上記仮定のもとで、 λ_0 をマルサスパラメータとして、 $\phi_0(a)$ をそれに対応する固有関数、 $\phi_0^*(a)$ を共役固有関数とすると、 $\eta > 0$, $M > 0$ が存在して

$$\|e^{-\lambda_0 t} T(t) p_0 - \frac{\langle \phi_0^*, p_0 \rangle}{\langle \phi_0^*, \phi_0 \rangle} \phi_0\|_{L^1} \leq M e^{-\eta t} \|p_0\|_{L^1} \quad (17)$$

ここでは年齢区間は有限にとったが、もし無限大の年齢区間 $[0, \infty)$ をとった場合は A のスペクトルには本質的スペクトルが現れる。安定人口モデルから示唆を得た Webb (1987), Gyllenberg and Webb (1992) は一般の線形半群が漸近的に安定分布をもつための必要十分条件を定式化した。

定義 2.3 Banach 空間 X の線形作用素の半群 $T(t)$, $t \geq 0$ が本質的成長率 (*intrinsic growth constant*) $\lambda_0 \in \mathbb{R}$ で非同期的指数関数的成長 (*AEG: asynchronous exponential growth*) または強エルゴード的 (*strongly ergodic*) であるとは、一次元の射影子 P_0 が存在して

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\lambda_0 t} T(t) = P_0 \quad (18)$$

となることである。ただしここで極限は作用素ノルムの位相の意味でとる。

命題 2.4 Banach 空間 X の線形作用素の半群 $T(t)$, $t \geq 0$ が本質的成長率 $\lambda_0 \in \mathbb{R}$ で非同期的指数関数的成長であるための必要十分条件は、(1) $\omega_1(A) < \lambda_0$, (2) $\sigma_0(A) = \{\lambda_0\}$, (3) λ_0 が A の単純固有値である、の3条件が成り立つことである。

ここで $\omega_1(A)$ は $T(t)$ の α -growth bound であり、有界線形作用素 T の非コンパクト性の測度 (measure of noncompactness) を $\alpha[T]$ と表すと、

$$\omega_1(A) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\log(\alpha[T(t)])}{t}$$

また $\sigma(A)$ を A のスペクトルとすると $\sigma_1(A) = \{\lambda \in \sigma(A) : \Re \lambda = \sup\{\Re \lambda : \lambda \in \sigma(A)\}\}$ である。人口モデルの場合、 $P_0 \phi$ は安定年齢分布に他ならない。

AEG は基本的には線形系のマルサスの成長の抽象的一般化であるが、非線形系においても一次同次ないしは漸近的に一次同次な系に対しては有効である (Gyllenberg and Webb 1992, Webb, 1993, 1993/94)。AEG に関する最近の研究については Thieme (1998a,b) を参照されたい。

一方、強エルゴード性は本来は線形自律系について初期分布と独立な漸近的に安定な分布が存在することを意味する概念であるが、非線形自律系についても考えることができる (Wysocki 1993)。また非自律線形系が漸近的に自律的であるような場合にも強エルゴード性が成り立つ場合がある (Inaba 1992)。一般の非自律系の線形モデルの場合には、そこへ収束していくような極限分布はないが、任意の初期分布から出発した分布が漸近的に互いに比例してくる (従って初期分布から独立になる) 現象があることが知られている。これは Norton (1928)、Lopez (1961) によって全く独立に時間依存の線形人口モデルにおいて成り立つことが示され、現在では弱エルゴード性 (weak ergodicity) と呼ばれている。弱エルゴード性は正值線形の発展作用素で表される増殖過程ではかなり一般的に成り立つ性質であることは夙に Birkhoff (1962, 1965, 1967) によってヒルベルト射影距離のテクニックを用いて明らかにされているが、近年ではさらに非線形系への拡張も考えられている (Ziebur 1979, Thieme 1988, Cushing 1989, Inaba 1989, Nussbaum 1988, 1989, 1990, Wysocki 1992, Rundnicki and Mackey 1994, Lasota and Yorke 1996)。

3 非線形人口モデル

前節で扱った線形モデルはいわゆるマルサスモデルの年齢構造化版であった。それゆえ後者への批判は前者にも適用される。実際、単純なマルサスモデルは、限られた時間に関する人口増加を記述する場合以外は非現実的である。外的な環境の変動を無視したとしても、人口それ自体が人口の生存条件を修正する要因になることを考慮せねばならない。したがって出生率と死亡率は人口規模に依存し、マルサスモデルの線形方程式は非線形方程式

$$P'(t) = \alpha(P(t))P(t) \quad (19)$$

に置き換えられる必要がある。ここで関数 $\alpha(x) : [0, +\infty) \rightarrow R$ は人口規模の出生率と死亡率への影響を記述する。通常、 $\alpha(x)$ は以下のような仮定を満たすと仮定される：

$$(a) \ \alpha'(x) > 0 \text{ if } 0 < x < x_0 \quad (b) \ \alpha'(x) < 0 \text{ if } x > x_0 \quad (c) \ \lim_{x \rightarrow \infty} \alpha(x) < 0$$

ここで $x_0 \geq 0$ である。(a) はアレー (Allee) 効果とよばれるものであり、人口密度が低い場合は人口規模は人口成長に正の効果をもたらすことを意味している。仮定 (b), (c) は逆に人口密度が高くなると人口規模は人口成長に負の効果を与えるというロジスティック

(Logistic) 効果を記述している。有名なロジスティック方程式 (Verhulst 1838) は例えば $\alpha(x) = \alpha_0 \left(1 - \frac{x}{K}\right)$, $K > 0$ として純粋にロジスティック効果のみを考慮したものである。このようなモデルでは人口は無限に成長せず、 $P(t)$ は常に一つの定常的な規模 (人口容量) K に単調に収束する。

年齢構造化モデルへ立ち戻ると、人口成長への密度効果を記述するためには人口動態率が人口それ自体に依存することを考慮にいれなければならない。しかしここでは年齢構造のために、これらのメカニズムが実現される仕方は非常に様々なものがありうる。1974 年に Gurtin and MacCamy は以下のような非線形の人口方程式を検討することによって、非線形人口モデルの研究に火をつけた。

$$\begin{cases} p_t(t, a) + p_a(t, a) + \mu(a, P(t))p(t, a) = 0 \\ p(t, 0) = \int_0^\infty \beta(\sigma, P(t))p(t, \sigma)d\sigma \\ p(0, a) = p_0(a), \quad P(t) = \int_0^\infty p(t, \sigma)d\sigma \end{cases} \quad (20)$$

Gurtin and MacCamy はこの問題の適切性を示すとともに、定常解の安定性に関して線形安定性の原理が成り立つことを証明した。最近 Bertoni (1998) は Gurtin and MacCamy モデルに対して周期解の存在を厳密に示すことに成功している。Gurtin and MacCamy の方法は全く古典解析によるものであったが、Webb (1985) は一般的な非線形人口問題

$$\begin{cases} p_t(t, a) + p_a(t, a) + G(a, p(t, *)) = 0 \\ p(t, 0) = F(p(t, *)) \\ p(0, a) = p_0(a) \end{cases} \quad (21)$$

に対して非線形半群による解を構成して、その性質を詳しく調べた。ここで G は死亡過程、 F は出生過程を表す非線形関数である。人口が年齢以外の内部構造 (例えば空間的配置、ある状態での持続時間、サイズ・体重等の生理学的パラメータ) をもつ場合には、 $p(t, a)$ を $E := L^1(\Omega)$ (Ω はパラメータ空間) に値をとるベクトル値関数、 G, F を作用素とみなせば、やはり (21) のタイプの方程式に書け、Cauchy 問題

$$p'(t) = Ap(t) + G(p), \quad p(0) = p_0, \quad (22)$$

$$(A\phi)(a) = -\phi'(a), \quad D(A) = \{\phi \in X : \phi \in W^{1,1}, \phi(0) = F(\phi)\}. \quad (23)$$

として定式化したうえで半群的取り扱いが可能となると考えられる。しかし一般には Ageing のオペレータ A の定義域 $D(A)$ は非線形の境界条件を含んでおり、必ずしも稠密に定義されてもいないから古典的な Hille-Yosida の生成定理は適用できない。そのためにはじめにの

べたように様々な摂動論的方法が開発されたのであるが、ここでは一つの例として Thierme (1990) の処方を紹介しよう。ただし簡単のため正值性などの解への制限は無視しておく。

$X := L^1(R_+ : E)$ を人口ベクトルの状態空間、拡張された状態空間を $Z := E \times X$ とおき、その閉部分空間 Z_0 を $Z_0 := \{0\} \times X$ によって定義する。 Z 上の作用素 A を

$$A(0, \psi) := (-\psi(0), -\psi') \text{ for } (0, \psi) \in D(A) := \{0\} \times D(A), \quad (24)$$

と定義する。ここで A は X 上で稠密に定義された微分作用素である：

$$(A\psi)(a) := -\psi'(a), \quad D(A) = \{\psi \in L^1 : \psi \in W^{1,1}\}, \quad (25)$$

ここで $W^{1,1} := \{\psi \in X : \psi \text{ は絶対連続かつほとんど至るところで微分可能, } \psi' \in L^1\}$ である。有界な非線型摂動作用素 $B : Z_0 \rightarrow Z$ を

$$B(0, \psi) = (F(\psi), G(\psi)) \text{ for } (0, \psi) \in Z_0. \quad (26)$$

と定義すれば、(22)-(23) は Z -空間の形式的な半線形コーシー問題として書ける：

$$u'(t) = Au(t) + Bu(t), \quad u(0) = (0, \phi) \in Z_0. \quad (27)$$

このとき作用素 A の定義域は Z_0 では稠密であるが、 Z 上で必ずしも稠密ではなく、非線型の摂動作用素 B は $Z_0 = \overline{D(A)}$ でのみ定義されているが、その値は Z_0 の外側にはみ出してしまっている。ただし $\lambda > 0$ で Hille-Yosida の評価 $\|(\lambda - A)^{-1}\| \leq \frac{1}{\lambda}$ を満たすことがわかる。こうした場合は古典的な生成定理や定数変化法の公式は使えないが、以下のような Z_0 上の拡張された公式を考えることができる：

$$u(t) = T_0(t)u(0) + \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \int_0^t T_0(t-s) \lambda (\lambda - A)^{-1} B u(s) ds \quad (28)$$

ただしここで $T_0(t)$ は Z_0 上の半群で、 A の Z_0 上の部分 (part) A_0 によって生成されている。

$$A_0 = A \text{ on } D(A_0) = \{(0, \psi) \in D(A) : A(0, \psi) \in Z_0\}.$$

このとき

$$A_0(0, \psi) := (0, -\psi') \text{ for } (0, \psi) \in D(A_0) := \{0\} \times D(A_0),$$

ここで A_0 は X 上で稠密に定義された微分作用素である：

$$(A_0\psi)(a) := -\psi'(a), \quad D(A_0) = \{\psi \in L^1 : \psi \in W^{1,1}, \psi(0) = 0\},$$

したがって $T_0(t) = e^{tA_0}$ を X 上の平行移動の半群であるとすれば $T_0(t)(0, \psi) = (0, T_0(t)\psi)$ と書ける。(28) ではレゾルベントの性質 $(\lambda - A)^{-1}(Z) \subset Z_0$ により右辺の積分に意味があることに注意しよう。無論この場合積分と極限は交換できない。Thieme (1990) は適当な条件のもとでこの拡張された定数変化法の公式が一意的な連続解をもち、それが以下の式をみたすという意味で (27) の積分解 (integral solution) に他ならないことを示している：

$$u(t) = u(0) + A \int_0^t u(s) ds + \int_0^t Bu(s) ds. \quad (29)$$

積分解は $u(0) \in D(A)$, $Au(0) + Bu(0) \in \overline{D(A)}$ であれば古典解になることが知られている。

4 両性人口モデル

以下では非線形人口モデルの具体例として両性モデルをとりあげよう。人間人口を考えると、女性が出産するためには男性との mating が必要であるし、より現実的には男女の持続的なペア形成（結婚）が要請される。Fredrickson (1971) は初めて以下のような年齢構造と両性のペア形成を考慮した偏微分方程式モデルを定式化した。

$$\begin{cases} (\partial_t + \partial_a)p_m(t, a) = -\mu_m(a)p_m(t, a) + \int_0^\infty p_c(t, a, b)[\sigma(a, b) + \mu_f(b)]db - \int_0^\infty \rho(t, a, b)db \\ (\partial_t + \partial_b)p_f(t, b) = -\mu_f(b)p_f(t, b) + \int_0^\infty p_c(t, a, b)[\sigma(a, b) + \mu_m(a)]da - \int_0^\infty \rho(t, a, b)da \\ (\partial_t + \partial_a + \partial_b)p_c(t, a, b) = -(\sigma(a, b) + \mu_m(a) + \mu_f(b))p_c(t, a, b) + \rho(t, a, b) \\ p_m(t, 0) = \gamma \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(a, b)p_c(t, a, b)dadb, \\ p_f(t, 0) = (1 - \gamma) \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(a, b)p_c(t, a, b)dadb, \\ p_c(t, 0, b) = p_c(t, a, 0) = 0. \end{cases} \quad (30)$$

ここで $p_m(t, a)$ は時刻 t における a 歳の独身男子人口密度、 $p_f(t, b)$ は時刻 t における b 歳の独身女子人口密度、 $p_c(t, a, b)$ は時刻 t における a 歳の男子と b 歳女子の夫婦の密度、 $\mu_m(a)$ ($\mu_f(b)$) は a (b) 歳の男子 (女子) の死亡力、 $\sigma(a, b)$ は a 歳の男子と b 歳女子の夫婦の離婚率、 $\beta(a, b)$ は a 歳の男子と b 歳女子の夫婦の出生率、 γ は新生児における男児の割合、 $\rho(t, a, b)$ は単位時間あたり生成される男子 a 歳、女子 b 歳の夫婦の密度である。 $\rho(a, b)$ は結婚関数 (marriage function) $\Psi(u, v)(a, b)$ によって以下のように与えられる：

$$\rho(t, a, b) = \Psi(p_m(t, \cdot), p_f(t, \cdot))(a, b). \quad (31)$$

ここで結婚関数 $\Psi(u, v)(a, b)$ は独身男子人口 $u(a)$ 、独身女子人口 $v(b)$ から単位時間に発生する新郎 a 歳、新婦 b 歳のペア密度を表す非線形関数であり、以下の条件（結婚関数の公理）をみたすものと考えられている：

- [1] $(u, v) \geq 0$ であれば $\Psi(u, v) \geq 0$,
- [2] $\Psi(u, 0) = \Psi(0, v) = 0$,
- [3] $(u, v) \leq (u', v')$ であれば $\int_0^\infty \int_0^\infty \Psi(u, v)(a, b) da db \leq \int_0^\infty \int_0^\infty \Psi(u', v')(a, b) da db$
- [4] $k > 0$ であれば $\Psi(ku, kv) = k\Psi(u, v)$
- [5] $a \neq c, b \neq c$ であれば $\frac{\partial \Psi(u, v)(a, b)}{\partial u(c)} \leq 0, \frac{\partial \Psi(u, v)(a, b)}{\partial v(c)} \leq 0$

ここで条件[1]-[3]は自明であろうが、条件[4]（一次同次性の条件）は必ずしも必須のものではない。一次同次性は単位人口あたりのペア形成頻度が人口スケールに独立になるという仮定を反映しており、大規模な人口における「出会いの可能性」が飽和することを意味している。Fredrickson のモデルは例えば、出生、死亡、離婚などのパラメータが年齢に依存しない場合は常微分方程式系に還元されて、その性質はよくわかっている (Hader, et al 1988)。後に Staroverov (1977) はさらにペアの持続時間を変数として導入したモデルを提出している。これは夫婦の出生率、離婚率がまず年齢よりも持続時間に強く依存することから重要な修正である。このペア形成の問題は長らく人口学においては懸案であったが、その数学的性質は90年代に至るまでほとんどなにも解明されてこなかった。しかしながら80年代にエイズが世界的流行となるに及んで、人間の性行動やペア形成のモデル化は重要な研究課題として浮上し、性的感染症流行モデルとともに活発に研究されるようになってきている。

Staroverov のモデルは夫婦の結婚時点の年齢をインデックスとして持続時間別の分布としてカップルの年齢分布関数を見直すことによって以下のように書き直せる (Inaba 1993) :

$$\left\{ \begin{array}{l} (\partial_t + \partial_a) p_m(t, a) = -\mu_m(a) p_m(t, a) - \int_0^\infty \rho(t, a, \eta) d\eta \\ \quad + \int_0^a \int_0^\infty [\mu_f(\tau + \eta) + \delta(\tau; a - \tau, \eta)] s(t, \tau; a - \tau, \eta) d\eta d\tau, \\ (\partial_t + \partial_a) p_f(t, a) = -\mu_f(a) p_f(t, a) - \int_0^\infty \rho(t, \zeta, a) d\zeta \\ \quad + \int_0^a \int_0^\infty [\mu_m(\tau + \zeta) + \delta(\tau; \zeta, a - \tau)] s(t, \tau; \zeta, a - \tau) d\zeta d\tau, \\ (\partial_t + \partial_\tau) s(t, \tau; \zeta, \eta) = -[\mu_m(\tau + \zeta) + \mu_f(\tau + \eta) + \delta(\tau; \zeta, \eta)] s(t, \tau; \zeta, \eta), \\ p_m(t, 0) = (1 - \gamma) \int_0^\infty \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(\tau; \zeta, \eta) s(t, \tau; \zeta, \eta) d\zeta d\eta d\tau \\ p_f(t, 0) = \gamma \int_0^\infty \int_0^\infty \int_0^\infty \beta(\tau; \zeta, \eta) s(t, \tau; \zeta, \eta) d\zeta d\eta d\tau, \\ s(t, 0; \zeta, \eta) = \rho(t, \zeta, \eta) = \Psi(p_m(t, *), p_f(t, *))(\zeta, \eta). \end{array} \right. \quad (32)$$

ただしここで $\beta(\tau; \zeta, \eta)$, $\delta(\tau; \zeta, \eta)$ は結婚時点での年齢が (ζ, η) であるペアの持続時間 τ における出生率、離婚率であり、 $s(t, \tau; \zeta, \eta)$ は同様にペアの密度関数である。こうしてみると両性モデルはベクトル値の(21)のタイプの問題として整理できることがわかる。ペア形成モデルの半群的取り扱いについては Prüss and Schappacher (1994b), Matsumoto, Oharu and

Thieme (1996), Iannelli and Martcheva (1997), Inaba (1993, 1998) 等を参照されたい。また Prüss and Schappacher (1994a) は初めて調和関数型の結婚関数をもつ Staroverov モデルについて指数関数解 (persistent solution) が存在することを示した。また Inaba (1998b) は一般的な結婚関数についても persistent solution が存在するための十分条件を示した。しかしながら線形系における R_0 のような成長率に関する閾値条件を両性モデルに対してうまく定義できるかどうか、また指数関数的成長軌道の個数や安定性等はなにもわかっていない。

5 伝染病流行の古典モデル

Kermack and McKendrick (1927) による古典的な伝染病流行モデルは、局地的な人口におけるペストなどの急速かつ短期的な流行に関するモデリングであった。病気の流行期間が短いためホスト人口の人口動態は無視できると考える。 $S(t), I(t), R(t)$ をそれぞれ感受性人口、感染人口、隔離された人口（回復による免疫保持者ないし死亡者）とする。このとき Kermack and McKendrick model (SIR モデル) は以下のように表される：

$$\begin{cases} S'(t) = -\beta S(t)I(t) \\ I'(t) = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ R'(t) = \gamma I(t) \end{cases} \quad (33)$$

ここで β は感染率、 γ は隔離率（場合によっては病気による死亡率）である。今全体が感受性人口からなる集団（サイズ N ）を考えると線形化方程式

$$I'(t) = \beta NI(t) - \gamma I(t) \quad (34)$$

より病気が集団に侵入可能となる条件（閾値条件）は

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma} > 1 \quad (35)$$

となることがわかる。すなわち臨界的な人口密度 $N_{cr} = \frac{\gamma}{\beta}$ が存在して、これ以下の密度では流行は発生しない。この R_0 は人口学と同様に基本再生産数と呼ばれるが、全体が感受性である人口集団において典型的な一人の感染者が再生産する二次感染者の平均数に他ならない。従って $R_0 > 1$ であれば初期の感染者数は指数関数的に増大する (outbreak)。Kermack and McKendrick model は閾値条件が満たされていれば一回のピークをもつ流行がおこるが、やがて自然に終息し、しかも一定の感受性人口が全く感染せずに残るという挙動を示

す。これは何故伝染病流行が自然に終息するのか、という当時の疑問に対する一つの解答を与えるものであり、インドにおけるペストの局地的流行のデータによく一致させることができた。

実は Kermack and McKendrick モデルとしては上記のような単純化されたものだけが言及されることが多いが、彼らは初めから感染者の感染年齢（感染してからの経過時間）を考慮した構造化モデリングをおこなっていたのである。今 $i(t, \tau)$ を時刻 t において感染年齢 τ である感染人口の密度、 $\beta(\tau)$ を感染年齢 τ における感染率、 $\gamma(\tau)$ を隔離率とすると Kermack and McKendrick モデルの原型は以下のようなになる。

$$\begin{cases} S'(t) = -\lambda(t)S(t) = -i(t, 0) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) i(t, \tau) = -\gamma(\tau)i(t, \tau) \\ \lambda(t) = \int_0^\infty \beta(\tau)i(t, \tau)d\tau \end{cases} \quad (36)$$

これもまた常微分方程式モデルと同様な挙動を示すことがわかっている (Iannelli 1995)。

子供の流行病（はしか、水疱瘡、おたふく風邪等）のように長期的に人口のなかに定着している病気を表現するためには、ホスト人口の動態率を考慮する必要がある。いま b をホスト人口の出生率、 μ を自然死亡率とすれば Kermack and McKendrick model は以下のように拡張される：

$$\begin{cases} S'(t) = b - \mu S(t) - \beta S(t)I(t) \\ I'(t) = \beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ R'(t) = -\mu R(t) + \gamma I(t) \end{cases} \quad (37)$$

ただしここで $R(t)$ は免疫保持者であり、免疫は生涯持続すると想定する。垂直感染はなく、病気による死亡率の増加も無視できると仮定する。このとき総人口 $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ は $N(0) = \frac{b}{\mu}$ であれば常に一定である。そこで初めから全人口は一定値 $N = \frac{b}{\mu}$ であると仮定すれば

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} \quad (38)$$

となることはすぐにわかるが、さらに以下のような閾値定理が示される (Hethcote 1974)：

命題 5.1 $R_0 \leq 1$ であれば、定常状態としては病気のない定常状態 (*disease-free steady state: DFSS*)(S^*, I^*) = $(\frac{b}{\mu}, 0)$ だけが存在して大域的に漸近安定である。また $R_0 > 1$ であれば、*disease-free steady state* は不安定化して、病気と共存する定常状態 (*endemic steady state: ESS*) が唯一つ出現して大域的に漸近安定になる。

一般に麻疹や水疱瘡は長期的に大規模人口集団に定着して周期的に流行することが知られている。上記の S I R モデルでは長期的な共存状態の周囲での減衰振動はあるものの、持続的周期解は存在しない。そこで周期的流行現象を反映するような改良の試みが行われた。感染率の季節変動が周期解を導くことはよく知られている (梯 1990)。また潜伏期間の存在や感染相互作用項の強い非線形性によっても周期性が現れる。インフルエンザのようにウィルスの変異がホストの既存の免疫力の効果を低下させてしまうというような機構も周期的流行の要因と考えられる (Pease 1987, Inaba 1998a)。

一方、ホスト人口の構造、特に年齢によって感染率は大きく異なると考えられ、年齢構造の導入は周期解を導くと期待されたため、年齢構造化モデルへの拡張が行われた (Tudor 1985, Greenhalgh 1988, Inaba 1990)。年齢構造を持つ S I R モデルは以下ようになる：

$$\begin{cases} S_t(t, a) + S_a(t, a) = -\mu(a)S(t, a) - \lambda[a | I(t, *)]S(t, a), \\ I_t(t, a) + I_a(t, a) = \lambda[a | I(t, *)]S(t, a) - (\mu(a) + \gamma)I(t, a), \\ R_t(t, a) + R_a(t, a) = \gamma I(t, a) - \mu(a)R(t, a), \\ S(t, 0) = B, \quad I(t, 0) = R(t, 0) = 0, \end{cases} \quad (39)$$

ここで垂直感染は無視されていて、 B は感受性人口の出生率、 $\lambda[a | I(t, *)]$ は感染力であり以下のように与えられる。

$$\lambda[a | I(t, *)] = \int_0^\omega \beta(a, \sigma) I(t, \sigma) d\sigma. \quad (40)$$

$\beta(a, \sigma)$ は a 歳の感受性個体と σ 歳の感染個体の間における感染率である。全人口の年齢分布 $N(t, a) = S(t, a) + I(t, a) + R(t, a)$ は McKendrick 方程式

$$N_t(t, a) + N_a(t, a) = -\mu(a)N(t, a), \quad N(t, 0) = B \quad (41)$$

を満たしているから、 $N(0, a) = B\ell(a)$ と仮定すれば定常的である。

全人口の定常性に着目して、 $i(t, a) := \frac{I(t, a)}{N(a)}$ ($N(a) = B\ell(a)$) 等と定義して全人口を 1 に規格化すると SIR モデルは以下のような (i, r) システムに還元される：

$$\begin{cases} i_t(t, a) + i_a(t, a) = \lambda[a | i(t, *)](1 - i(t, a) - r(t, a)) - \gamma i(t, a), \\ r_t(t, a) + r_a(t, a) = \gamma i(t, a), \\ i(t, 0) = r(t, 0) = 0, \\ \lambda[a | \psi] = \int_0^\omega \beta(a, \sigma) N(\sigma) \psi(\sigma) d\sigma. \end{cases} \quad (42)$$

ここで (i, r) システムの状態空間を閉凸集合 $C := \{\phi = (\phi_1, \phi_2) \in X : 0 \leq \phi_1 + \phi_2 \leq 1\}$ とし $X = L^1(0, \omega) \times L^1(0, \omega)$ 上の作用素 A と F を X 以下のように定める：

$$(A\phi)(a) = \begin{pmatrix} -\frac{d}{da} & 0 \\ 0 & -\frac{d}{da} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1(a) \\ \phi_2(a) \end{pmatrix}, \quad D(A) = \{\phi \in X : \phi' \in X, \phi(0) = 0\}, \quad (43)$$

$$F(\phi)(a) = \begin{pmatrix} \lambda[a | \phi_1](1 - \phi_1(a) - \phi_2(a)) - \gamma\phi_1(a) \\ \gamma\phi_1(a) \end{pmatrix}. \quad (44)$$

このとき (i, r) システムは $u = \begin{pmatrix} i \\ r \end{pmatrix}$ とすると X 上の semilinear の Cauchy 問題として定式化される:

$$u'(t) = Au(t) + F(u(t)), \quad u(0) = u_0. \quad (45)$$

この方程式の定数変化法によって定まる mild solution は C を正方向に不変にするような semiflow を定めることがわかる。ここでも半群による解の構成はシステムの挙動を調べる非常に有効な手段である。

年齢構造のある S I R システム (39) の基本再生産数 R_0 は正值積分作用素

$$(T\phi)(a) = N(a) \int_0^\omega \int_\sigma^\omega \beta(a, \xi) \frac{\ell(\xi)}{\ell(\sigma)} e^{-\gamma(\xi-\sigma)} d\xi \phi(\sigma) d\sigma \quad (46)$$

のスペクトル半径 $r(T)$ で与えられることが示される。このことは以下のように考えると理解しやすい。初期侵入の状況においては $B(t, a) := N(a)\lambda[a|I(t, a)]$ が年齢 a 歳でちょうど感染した新感染者の分布となるが、これは以下のような再生方程式を満たすことは容易に示される:

$$B(t, a) = N(a) \int_0^\infty \beta(a, \sigma) \int_0^\sigma \frac{\ell(\sigma)}{\ell(\sigma-\tau)} e^{-\gamma\tau} B(t-\tau, \sigma-\tau) d\tau d\sigma \quad (47)$$

そこでいま積分作用素

$$(K(\tau)\psi)(a) = N(a) \int_\tau^\infty \beta(a, \sigma) \frac{\ell(\sigma)}{\ell(\sigma-\tau)} e^{-\gamma\tau} \psi(\sigma-\tau) d\tau d\sigma$$

を考えれば、(47) は抽象的なボルテラ方程式

$$B(t, a) = \int_0^\infty (K(\tau)B(t-\tau, *))(a) d\tau$$

と見なすことができる。 $B(t, a) = e^{\lambda t} \psi(a)$ とおけば

$$\psi = \int_0^\infty K(\tau) e^{-\lambda\tau} d\tau \cdot \psi$$

すなわち線形化方程式の固有値は集合 $\Lambda := \{\lambda \in C : 1 \in \sigma(\hat{K}(\lambda))\}$ で与えられる。ここで $\hat{K}$ は K のラプラス変換、 $\sigma(A)$ はスペクトル集合を表す。現実的な条件のもとで $\hat{K}(\tau)$ は実軸上で単調減少な正值コンパクト作用素であり、そのスペクトル半径 $r(\hat{K}(\lambda))$ もまた実軸

上で単調減少になる。従って方程式 $r(\hat{K}(\lambda)) = 1$ は唯一の実根 λ_0 をもち、 $\lambda_0 \in \Lambda$ となる。しかも $r(\hat{K}(0)) = r(T) > 1$ であれば $\lambda_0 > 0$ 、 $r(T) < 1$ であれば $\lambda_0 < 0$ となり、さらに λ_0 は Λ の任意の他の要素の実部よりも大きいことが示される。そこで ψ_0 を $\hat{K}(\lambda_0)$ の固有値 1 に属する正值固有ベクトルであるとすれば、初期侵入においては $B(t, a) \approx e^{\lambda_0 t} \psi_0$ となり、 $R_0 = r(T)$ であることがわかる。

上記の考え方は一般に各個体が異質的で様々なパラメータによって構造化されている場合に適用できるものであり、(46) のような作用素は初期の感染者の分布から二次感染者の分布を生み出す作用をするという意味で、next generation operator と呼ばれる (Diekmann, et al. 1990)。

モデルが複雑になれば R_0 を決定することは一般に容易ではない。伝染病モデルの研究動機の一つは、流行を防ぐ方策の有効性を検討することであるが、流行を防止することは R_0 を 1 以下に押さえるようにパラメータを制御するということに他ならないから、 R_0 の計算方法を見いだすこと、およびそれへのパラメータ変化の影響を調べることは非常に重要である。SIR モデル (39) に関しては以下のような閾値定理が得られている (Inaba 1990):

命題 5.2 T は nonsupporting⁴ なコンパクト作用素とする。 $R_0 = r(T) \leq 1$ であれば、定常状態としては DFSS だけが存在して大域的に漸近安定である。また $R_0 > 1$ であれば、DFSS は不安定化して、ESS が少なくとも一つ出現する。このときさらに全ての $a, \sigma \in [0, \omega]$ に対して

$$\beta(a, \sigma) - \gamma \int_{\sigma}^{\omega} \beta(a, \xi) \frac{\ell(\xi)}{\ell(\sigma)} e^{-\gamma(\xi-\sigma)} d\xi > 0 \quad (48)$$

であれば非自明な定常解は唯一つだけ存在する。また $\lambda^*(a)$ を定常状態における感染力とすれば

$$1 > \gamma \int_{\sigma}^{\zeta} e^{-\gamma(\zeta-\eta) + \int_{\eta}^{\zeta} \lambda^*(z) dz} d\eta \quad (49)$$

がすべての $0 \leq \sigma \leq \zeta \leq \omega$ で成り立てば、その定常状態は局所的に漸近安定である。

上記の主張における定常解の一意性と安定性のための十分条件 (48), (49) の生物学的な意義はよくわかっていない。感染率 $\beta(a, \sigma)$ が変数分離型、すなわち $\beta(a, \sigma) = \beta_1(a) \beta_2(\sigma)$ と書

⁴ 正值錐 E_+ 上の正值有界線形作用素 T が nonsupporting であるとは、任意のペア $\phi \in E_+ \setminus \{0\}$, $f \in E_+^* \setminus \{0\}$ に対して自然数 $p = p(\phi, f)$ が存在して、 $n \geq p$ となるすべての自然数 n について $\langle f, T^n \phi \rangle > 0$ となることである。

ける⁵ならばESSは唯一つであることは容易にわかる。また(49)から少なくとも λ^* が十分に小さい場合は定常解は安定であることがわかるが、これは $R_0 = 1$ においてそれまで安定であった自明定常解から非自明定常解が分岐して、安定性の交換がおこることに対応している。しかし R_0 が大きい一般の場合には定常解の個数や安定性は未知である。Thieme (1991), Cha, Iannelli and Milner (1997) は定常解が不安定化する可能性を示しているが、周期解が実際に存在するかどうかについては $\beta = \text{const.}$ という単純な場合ですらまだわかっていない。

一方、もし感染からの回復が免疫性の獲得に至らない場合は(42)は単独の方程式になる(S I Sモデル)：

$$\begin{cases} i_t(t, a) + i_a(t, a) = \lambda[a | i(t, *)](1 - i(t, a)) - \gamma i(t, a), \\ i(t, 0) = 0, \\ \lambda[a | \psi] = \int_0^\omega \beta(a, \sigma) N(\sigma) \psi(\sigma) d\sigma. \end{cases} \quad (50)$$

この場合は $R_0 > 1$ であればESSは唯一つ存在して大域的に安定となること、従って周期解は存在しないことが証明されている (Busenberg, Iannelli and Thieme 1991, 1993)。

6 エイズの流行モデルについて

はじめに述べたように80年代におけるエイズの世界的流行は伝染病数理モデルの研究に対して大きなインパクトを与えた。その社会的影響の大きさから欧米を中心に定量的モデルによるエイズ流行の予測・分析に多くの人的・物的資源が投入されたために、伝染病モデルの研究全体が活性化されたからであるが、同時にエイズはその特異な感染経路、発病機構のために古典的モデルとは非常に異なったモデルを要求したことも大きなチャレンジとなった (Castillo-Chavez (ed.) 1989, Jewell, et al. 1992, Kaplan, et al. 1994)。

エイズはHIV (ヒト免疫不全ウイルス) の感染によっておこる症候群であるが、その感染から発病に至るまでに平均的には10年近い時間がかかるとされる。しかもその潜伏期間においてはほとんど自覚症状はないものの、感染者の感染力は大きく変化していると考えられている。また感染経路は体液交換を伴うような行為 (性交渉、輸血、出産、注射針の共有等) に限られているが、リスク集団によって流行の様相は多様であり、一律なモデル化になじまない。

⁵proportionate mixing assumption

従ってエイズのモデル化における重要なポイントは、潜伏期間が長くその間に感染力が大きく変化するために個体が感染してからの経過時間 (disease age ; 感染年令) をパラメータとする必要があること、死亡率が高いためにホスト人口の変動との長期的相互作用が無視できないこと、感染経路に応じた感染力の形態をどのように考慮するかということ等である。もっとも単純な場合、例えば同質的な同性愛者の集団におけるランダムな mating による HIV 流行を想定すると、Kermack-McKendrick model をもとに以下のように書ける：

$$\begin{cases} S'(t) = b - (\mu + \lambda(t))S(t) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) i(t, \tau) = -(\mu + \gamma(\tau))i(t, \tau) \\ i(t, 0) = \lambda(t)S(t) \\ \lambda(t) = \frac{C(P(t))}{P(t)} \int_0^\infty \beta(\tau) i(t, \tau) d\tau \end{cases} \quad (51)$$

ここで τ は感染年令、 $P(t) = S(t) + \int_0^\infty i(t, \tau) d\tau$ はリスク集団のサイズであり、 $C(P)$ は単位時間あたりの接触数を表す増加関数である。 $C(x)/x$ が非増加であれば、 $R_0 < 1$ のとき自明な定常解 $(\frac{b}{\mu}, 0)$ は大域的に安定であり、 $R_0 > 1$ では非自明な定常解が現れるが、その不安定化とともに周期解が現れることが示唆されている (Thieme and Castillo-Chavez 1993, Iannelli 1995)。このモデルはイタリアにおける薬物濫用者の集団におけるエイズ流行予測に用いられている (Iannelli, Loro, Milner, Pugliese and Rabbio 1992)。

モデル (51) において新規感染者 $i(t, 0)$ について注目すると以下が成り立つ：

$$i(t, 0) = S(t) \frac{C(P(t))}{P(t)} \left[\int_0^t \beta(\tau) \Gamma(\tau) i(t - \tau, 0) d\tau + \int_t^\infty \beta(\tau) \frac{\Gamma(\tau)}{\Gamma(a - \tau)} i(0, a - \tau) d\tau \right] \quad (52)$$

ただしここで

$$\Gamma(\tau) := e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \gamma(\sigma) d\sigma}$$

である。さらに HIV の侵入初期を考えるために、 $P = S = \frac{b}{\mu}$ とおけば (52) は線形のボルテラ方程式になる。従って

$$R_0 = C\left(\frac{b}{\mu}\right) \int_0^\infty \beta(\tau) \Gamma(\tau) d\tau \quad (53)$$

であり、流行初期段階では感染人口はロトカの安定人口モデルで記述されることがわかる。

エイズ流行の主要な経路は現在では異性間の性的接触と薬物濫用（注射針の共有）に限定されつつあるが、特に前者はほとんどすべての成人男女がリスク集団であるために最も重大な問題である。この場合は数理モデルとしては前半であつかった両性の非線形モデル (pair formation model) になり、関連するパラメータは非常に多く解析は困難であるが、初

期侵入状態においては線形化されたモデルを考えることによって R_0 を計算できる場合がある (Knolle 1990, Diekmann, et al. 1991, Inaba 1997)。

この点を単純化したモデルで説明してみよう。いま性別による差異を無視して、感染個体の状態を「感染者とペアを形成している」、「シングル」、「未感染者とペアを形成している」の3状態に分類して、感染年令 τ において各状態に見いだされる確率をそれぞれ $\ell_1(a)$, $\ell_2(a)$, $\ell_3(a)$ としよう。さらに ρ , σ をペアの形成率と解消率、 μ を自然死亡率 (あるいは隔離率)、 $\beta(a)$ を感染時間 a において一回の性交渉当たりの感染率、 η をペア内における単位時間当たりの性交頻度とする。 ρ , σ , μ , η は一定値であると仮定する。いまペア形成は性交渉によって開始される (すなわち非性的なペア形成を無視) と仮定して、さらに HIV 侵入初期のためにエイズの発症による隔離は無視できると想定する。このとき以下が成り立つ:

$$\begin{cases} \ell'_1(a) = -(2\mu + \sigma)\ell_1(a) + \rho\beta(a)\ell_2(a) + \beta(a)\eta\ell_3(a) \\ \ell'_2(a) = (\sigma + \mu)\ell_1(a) - (\rho + \mu)\ell_2(a) + (\sigma + \mu)\ell_3(a) \\ \ell'_3(a) = (1 - \beta(a))\rho\ell_2(a) - (\beta(a)\eta + \sigma + 2\mu)\ell_3(a) \end{cases} \quad (54)$$

新たな感染はペア形成の瞬間ないしはペア内での持続的交渉による感染によってのみ発生するから、初期データは $\ell_1(0) = 1, \ell_2(0) = \ell_3(0) = 0$ と選ぶ。このとき解析解が以下のようになる:

$$\begin{aligned} \ell_2(a) &= \frac{\sigma + \mu}{\sigma + \rho + \mu} e^{-\mu a} (1 - e^{-(\sigma + \rho + \mu)a}), \\ \ell_3(a) &= \frac{\rho(\sigma + \mu)}{\sigma + \rho + \mu} \int_0^a e^{-\int_s^a (\beta(\zeta)\eta + \sigma + 2\mu)d\zeta} (1 - \beta(s)) e^{-\mu s} (1 - e^{-(\sigma + \rho + \mu)s}) ds \end{aligned}$$

一方、新しく感染した個体がひきおこす二次感染の総数は

$$R_0 = \int_0^\infty [\beta(a)\rho\ell_2(a) + \beta(a)\eta\ell_3(a)] da \quad (55)$$

であるから、以下のようにペア形成による HIV 流行の基本再生産数が計算される。

$$R_0 = \int_0^\infty S(a)\phi(a) da \quad (56)$$

ただしここで

$$S(a) := \beta(a) + (1 - \beta(a)) \int_a^\infty \beta(\tau)\eta e^{-\int_a^\tau (\beta(\zeta)\eta + \sigma + 2\mu)d\zeta} d\tau,$$

$$\phi(a) := \frac{\rho(\sigma + \mu)}{\mu(\sigma + \rho + 2\mu)} e^{-\mu a} (1 - e^{-(\sigma + \rho + \mu)a})$$

であり、 $S(a)$ は感染年令 a で未感染者とペアを形成した場合のペア当たりの感染確率であり、 $\phi(a)$ は感染年令 a においてペアを形成する確率である。こうして計算された基本再生産数はパラメータ変化の影響や感染力変動の要因を考えていく上で重要な手がかりになる。

以上のようなモデルは侵入初期の流行過程が一種のマルコフ過程によって表現されるであろうことを示唆しているが、この過程は流行の全体像を記述する非線形の基本モデルの線形化によって得られるのである。しかしながらペア形成による HIV 流行の非線形モデルをそのまま扱うのは非常に困難であり、年齢構造のある場合の流行の定着状態 (endemic state) の存在や安定性については理論的にはほとんどなにもわかっていない。シミュレーションによる研究については例えば Kakehashi (1998b) がある。

実用的な問題としては HIV 感染者数の推定問題がある。実際、HIV 感染は自覚症状に乏しく感染者が抗体検査を受ける可能性は低いために感染規模を直接に知ることはできない。一方、AIDS を発症した場合は医療機関を来訪すると考えられるから患者数については信頼性が高いデータが得られるであろう。いま $i(t, 0) = b(t)$ とおけば感染者数 $I(t)$ と累積患者数 $C(t)$ は

$$I(t) = \int_0^\infty b(t-\tau)\Gamma(\tau)d\tau, \quad C(t) = \int_{-\infty}^t \int_0^\infty b(t-\tau)\Gamma(\tau)\gamma(\tau)d\tau d\tau$$

初期侵入の状態を想定して $b(t) = b_0 e^{\lambda_0 t}$ と仮定できれば

$$I(t) = \frac{\lambda_0}{\kappa} C(t), \quad \kappa = \frac{\int_0^\infty e^{-\lambda_0 \tau} \Gamma(\tau) \gamma(\tau) d\tau}{\int_0^\infty e^{-\lambda_0 \tau} \Gamma(\tau) d\tau} \quad (57)$$

を得る。生存率 $\Gamma(\tau)$ は臨床データから推定されているから (57) から $I(t)$ を求めることができる。日本のエイズデータは HIV/AIDS の指数関数的拡大の傾向を強く示唆しており、(57) 式のそれへの適用によれば、現行のサーベイランスによる感染者の捕捉率は高々 3 割から 5 割であると推定された (稲葉 1995)。また $A(t)$ を単位時間あたりの新規患者数とすれば

$$A(t) = \int_0^\infty b(t-\tau)\Gamma(\tau)\gamma(\tau)d\tau \quad (58)$$

であるから、ボルテラ積分方程式 (58) の反転問題として $b(t)$ の推定問題が定式化できる。この問題は結果が不安定な ill-posed な問題であることが知られており、データが少なければ $b(t)$ としてあらかじめ関数型を想定するパラメトリックな方法を用いる他ないが、もし $A(t)$ に関する信頼できる長期時系列データがあればノンパラメトリックな数値的解法も可

能であり、感染規模推定の標準的手法になっている (back-calculation method: Brookmeyer and Gail 1994, Kakehashi 1998a)。

また HIV はヒトの体内において長期にわたって変異を繰り返しながら免疫系との闘争を生き延びて、最終的にエイズの発病に至ると考えられるが、こうした体内でのウィルスのダイナミクスに関する数理モデルも、発病過程を理解して薬剤投与の効果を最適化するための手段として臨床的治療への応用が考えられてきていることに注意しておこう (Asachenkov, et al. 1994, Nowak and May 1991, Kirschner 1996, Kirschner and Webb 1997)。

参考文献

- [1] A. Asachenkov, G. Marchuk, R. Mohler and S. Zuev (1994), *Disease Dynamics*, IIASA, Birkhäuser, Boston.
- [2] R. M. Anderson (1991), Discussion: The Kermack-McKendrick epidemic threshold theorem; *Bull. Math. Biol.* 53(1/2): 3-32.
- [3] R. M. Anderson and R. M. May (1991), *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford UP, Oxford.
- [4] E. Beretta and Y. Takeuchi (1995), Global stability of an SIR epidemic model with time delays, *J. Math. Biol.* 33: 250-260.
- [5] Bernoulli, D. (1760), Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole et des avantages de l'incubation pout la prevenir, *Mem. Math. Phys. Acad. R. Sci. Paris*: 1-45.
- [6] S. Bertoni (1998), Periodic solutions for non-linear equations of structured populations, *J. Math. Anal. Appl.* 220: 250-267.
- [7] G. Birkhoff (1962), Uniformly semi-primitive multiplicative process, *Trans. Am. Math. Soc.* 104: 37-51.
- [8] G. Birkhoff (1965), Uniformly semi-primitive multiplicative process II, *J. Math. Mech.* 14(3): 507-512.

- [9] G. Birkhoff (1967), *Lattice Theory*, 3rd ed., American Mathematical Society, Providence, R.I.
- [10] R. Brookmeyer and M. H. Gail (1994), *AIDS Epidemiology: A Quantitative Approach*, Oxford UP, New York Oxford.
- [11] S. Busenberg, M. Iannelli and H. Thieme (1991), Global behaviour of an age-structured S-I-S epidemic model, *SIAM J. Math. Anal.* 22: 1065-1080.
- [12] S. Busenberg, M. Iannelli and H. Thieme (1993), Dynamics of an age-structured epidemic model, In *Dynamical Systems*, Nankai Series in Pure, Applied Mathematics and Theoretical Physics Vol. 4, Liao Shan-Tao, Ye Yan-Qian and Ding Tong-Ren (eds.), World Scientific, Singapore: 1-19.
- [13] S. Busenberg and K. Cooke (1993), *Vertically Transmitted Diseases: Models and Dynamics*, Biomathematics 23, Springer, Berlin.
- [14] V. Capasso (1993), *Mathematical Structures of Epidemic System*, Lec. Notes in Biomath. 97, Springer, Berlin.
- [15] C. Castillo-Chavez (ed.) (1989), *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*, Lecture Notes in Biomathematics 83, Springer-Verlag, Berlin.
- [16] Y. Cha, M. Iannelli and F. A. Milner (1997), Stability change of an epidemic model, preprint.
- [17] Ph. Clément, O. Diekmann, M. Gyllenberg, H. J. A. M. Heijmans and H. R. Thieme (1987), Perturbation theory for dual semigroups I. The sun-reflexive case, *Math. Ann.* 277: 709-725.
- [18] Ph. Clément, O. Diekmann, M. Gyllenberg, H. J. A. M. Heijmans and H. R. Thieme (1988), Perturbation theory for dual semigroups II. Time-dependent perturbations in sun-reflexive case, *Proc. Royal Soc. Edinburgh* 109A: 145-172.

- [19] Ph. Clément, O. Diekmann, M. Gyllenberg, H. J. A. M. Heijmans and H. R. Thieme (1989), Perturbation theory for dual semigroups III. Nonlinear Lipschitz continuous perturbations in the sun-reflexive, In *Volterra Integrodifferential Equations in Banach Spaces and Applications*, G. Da Prato and M. Iannelli (eds.), Pitman Research Notes in Mathematics Series 190, Longman, Harlow, pp.67-89.
- [20] Ph. Clément, O. Diekmann, M. Gyllenberg, H. J. A. M. Heijmans and H. R. Thieme (1989), Perturbation theory for dual semigroups IV: The intertwining formula and the canonical pairing, In *Semigroup Theory and Applications*, Ph. Clément, S. Invernizzi, E. Mitidieri, I.I. Vrabie (eds.), Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics 116, Marcel Dekker, New york, pp. 95-116.
- [21] Ph. Clément, O. Diekmann, M. Gyllenberg, H. J. A. M. Heijmans and H. R. Thieme (1989), A Hille-Yosida theorem for a class of weakly $*$ continuous semigroups, *Semigroup Forum* 38: 157-178.
- [22] J. M. Cushing (1989), A strong ergodic theorem for some nonlinear matrix models for the dynamics of structured populations, *Natural Resource Modeling* 3(3): 331-357.
- [23] J. M. Cushing (1998), *An Introduction to Structured Population Dynamics*, CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics 71, SIAM, Philadelphia.
- [24] W. Desch, W. Schappacher and Kang Pei Zhang (1989), Semilinear evolution equations, *Houston Journal of Mathematics* 15(4): 527-552.
- [25] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and J. A. J. Metz (1990), On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28: 365-382.
- [26] O. Diekmann, K. Dietz and J. A. P. Heesterbeek (1991), The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases I. Theoretical considerations, *Math. Biosci.* 107: 325-339

- [27] O. Diekmann, M. Gyllenberg and H. R. Thieme (1993), Perturbing semigroups by solving Stieltjes renewal equations, *Differential and Integral Equations* 6(1): 155-181.
- [28] O. Diekmann, M. Gyllenberg and H. R. Thieme (1995), Perturbing evolutionary systems by step responses and cumulative outputs, *Differential and Integral Equations* 8(5): 1205-1244.
- [29] O. Diekmann, M. Gyllenberg, J. A. J. Metz and H. R. Thieme (1998), On the formulation and analysis of general deterministic structured population models I. Linear Theory, *J. Math. Biol.* 36: 349-388.
- [30] L. Euler (1760), Recherches générales sur la mortalité et la multiplication du genre humaine, *Histoire de l'Academie Royale des Sciences et Belles Lettres* 16, 144-164.
[A general investigation into the mortality and multiplication of the human species, Translated by N. and B. Keyfitz, *Theoretical Population Biology* 1: 307-314]
- [31] W. Feller (1941), On the integral equation of renewal theory, *Ann. Math. Stat.* 12: 243-267.
- [32] L. Fibonacci (1202), In *Liber Abbaci di Leonardo Pisano*, ed. Baldasani Bancompagni (Tipografia delle Scienze Math. e Fisiche, Romalla).
- [33] A. G. Fredrickson (1971), A mathematical theory of age structure in sexual populations: Random mating and monogamous marriage models, *Math. Biosci.* 10: 117-143.
- [34] D. Greenhalgh (1988), Threshold and stability results for an epidemic model with an age-structured meeting rate, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 5: 81-100.
- [35] G. Greiner (1989), Semilinear boundary conditions for evolution equations of hyperbolic type, In *Semigroup Theory and Applications*, Ph. Clément, S. Invernizzi, E. Mitidieri, I.I. Vrabie (eds.), Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics 116, Marcel Dekker, New york, pp.201-214.
- [36] B. T. Grenfell and A. P. Dobson (eds.) (1995), *Ecology of Infectious Diseases in Natural Populations*, Cambridge University Press, Cambridge.

- [37] M. E. Gurtin and R. C. MacCamy (1974), Non-linear age-dependent population dynamics, *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 54: 281-300.
- [38] M. Gyllenberg and G. F. Webb (1992), Asynchronous exponential growth of semigroups of nonlinear operators, *J. Math. Anal. Appl.* 167, 443-467.
- [39] K. P. Hadeler, R. Waldstätter and A. Wörz-Busekros (1988), Models for pair formation in bisexual populations, *J. Math. Biol.* 26, 635-649.
- [40] H. W. Hethcote (1974), Asymptotic behaviour and stability in epidemic models, In *Mathematical Problems in Biology*, P. van den Driessche (ed.), *Lec. Notes Biomath.* 2, Springer, Berlin: 83-92.
- [41] M. Iannelli, R. Loro, F. Milner, A. Pugliese and G. Rabbio (1992), An AIDS model with distributed incubation and variable infectiousness: Applications to IV drug users in Latium, Italy, *Eur. J. Epidemiol.* 8(4): 585-593.
- [42] M. Iannelli (1995), *Mathematical Theory of Age-Structured Population Dynamics*, Giardini Editori e Stampatori in Pisa.
- [43] M. Iannelli and M. Martcheva (1997), A semigroup approach to the well posedness of an age-structured two-sex population model, *Dynamic Systems and Applications* 6: 353-370.
- [44] H. Inaba (1988), A semigroup approach to the strong ergodic theorem of the multistate stable population process, *Math. Popul. Studies* 1(1): 49-77.
- [45] H. Inaba (1989), Weak ergodicity of population evolution processes, *Math. Biosci.* 96: 195-219.
- [46] H. Inaba (1990), Threshold and stability results for an age-structured epidemic model, *J. Math. Biol.* 28: 411-434.
- [47] H. Inaba (1992), Strong ergodicity for perturbed dual semigroups and application to age-dependent population dynamics, *J. Math. Anal. Appl.* 165(1): 102-132.

- [48] H. Inaba (1993), An age-structured two-sex model for human population reproduction by first marriage, Working Paper Series 15, Institute of Population Problems, Tokyo.
[to appear in *Mathematical Population Dynamics: Analysis of Heterogeneity*, Vol.3, Wuerz Pub., Winnipeg.]
- [49] 稲葉 寿 (1994), 日本のエイズの動向とHIV感染者数の推定について, 人口問題研究 50(4), 31-44.
- [50] H. Inaba (1997), Calculating R_0 for HIV infection via pair formation, In *Advances in Mathematical Population Dynamics -Molecules, Cells and Man*, O. Arino, D. Axelrod and M. Kimmel (eds.), World Scientific, Singapore: 355-382.
- [51] H. Inaba (1998a), Mathematical analysis for an evolutionary epidemic model, to appear in the Proceedings of the Conference on Mathematical Models in Medical and Health Sciences, Vanderbilt University Press.
- [52] H. Inaba (1998b), Persistent age-distributions for an age-structured two-sex population model, submitted.
- [53] V. Isham and G. Medley (eds.) (1996), *Models for Infectious Human Diseases: Their Structure and Relation to Data*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [54] N. P. Jewell, K. Dietz and V. T. Farewell (eds.) (1992), *AIDS Epidemiology: Methodological Issues*, Birkhäuser, Boston.
- [55] 梯 正之 (1990), 数理モデルによる麻疹予防接種の効果分析, 日本公衆衛生学雑誌 7, 481-489.
- [56] M. Kakehashi (1998a), Mathematical analysis of the spread of HIV/AIDS in Japan, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, in press.
- [57] M. Kakehashi (1998b), Validity of simple pair formation model with realistic parameter setting, Paper presented at the IUSSP Seminar on Measurement of Risk and Modelling the Spread of AIDS, Copenhagen, 2-4 June.

- [58] E. H. Kaplan and M. L. Brandeau (eds.) (1994), *Modeling the AIDS Epidemic: Planning, Policy, and Prediction*, Raven Press, New York.
- [59] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1927), Contributions to the mathematical theory of epidemics-I, *Proceedings of the Royal Society* 115A: 700-721. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 33-55, 1991)
- [60] N. Keyfitz (1977), *Introduction to the Mathematics of Population with Revisions*, Addison-Wesley, Reading.
- [61] D. Kirschner (1996), Using mathematics to understand HIV immune dynamics, *Notices of the AMS*, 43(2): 191-202.
- [62] D. E. Kirschner and G. F. Webb (1997), A mathematical model of combined drug therapy of HIV infection, *J. Theoretical Medicine* 1(1): 25-34.
- [63] H. Knolle (1990), Age preference in sexual choice and the basic reproduction number of HIV/AIDS, *Biom. J.* 32(2): 243-256.
- [64] A. Lasota and J. A. Yorke (1996), When the long-time behavior is independent of the initial density, *SIAM J. Math. Anal.* 27(1): 221-240.
- [65] A. Lopez (1961), *Problems in Stable Population Theory*, Office of Population Research, Princeton University, Princeton.
- [66] A. J. Lotka (1907), Relations between birth rates and death rates, *Science* N. S. 26: 21-22.
- [67] T. Matsumoto, S. Oharu and H. R. Thieme (1996), Nonlinear perturbations of a class of integral semigroups, *Hiroshima Mathematical Journal* 26(3), 433-473.
- [68] A. G. McKendrick (1926), Application of mathematics to medical problems, *Proc. Edinburgh. Math. Soc.* 44: 98-130.
- [69] J. A. J. Metz and O. Diekmann (1986), *The Dynamics of Physiologically Structured Populations*, Lecture Notes in Biomathematics 68, Springer-Verlag: Berlin.

- [70] D. Mollison (ed.) (1995), *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [71] H. T. J. Norton (1928), Natural selection and Mendelian variation, *Proc. Lond. Math. Soc.* 28: 1-45.
- [72] M. A. Nowak and R. M. May (1991), Mathematical biology of HIV infections: Antigenic variation and diversity threshold, *Math. Biosci.* 106(1): 1-21.
- [73] R. D. Nussbaum (1988), *Hilbert's Projective Metric and Iterated Nonlinear Maps*, Memoirs of the American Mathematical Society Vol. 75, Nr. 391, Providence R.I.
- [74] R. D. Nussbaum (1989), *Iterated Nonlinear Maps and Hilbert's Projective Metric, II*, Memoirs of the American Mathematical Society Vol. 79, Nr. 401, Providence R.I.
- [75] R. D. Nussbaum (1990), Some nonlinear weak ergodic theorems, *SIAM J. Math. Anal.* 21(2): 436-460.
- [76] C. M. Pease (1987), An evolutionary epidemiological mechanism, with applications to type A influenza, *Theor. Poul. Biol.* 31: 422-452.
- [77] J. H. Pollard (1973), *Mathematical Models for the Growth of Human Populations*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [78] J. Prüss and W. Schappacher (1994a), Persistent age-distributions for a pair-formation model, *J. Math. Biol.* 33: 17-33.
- [79] J. Prüss and W. Schappacher (1994b), Semigroup methods for age-structured population dynamics, In *Jahrbuch Überblicke Mathematik 1994*, S. D. Chatterji, B. Fuchssteiner, U. Kulisch and R. Liedl (eds.), Vieweg: 74-90.
- [80] R. Rundnicki and M. C. Mackey (1994), Asymptotic similarity and Malthusian growth in autonomous and nonautonomous populations, *J. Math. Anal. Appl.* 187: 548-566.
- [81] F. R. Sharpe and A. J. Lotka (1911), A problem in age-distribution, *Philosophical Magazine*, Series 6, Vol. 21: 435-438.

- [82] O. V. Staroverov (1977), Reproduction of the structure of the population and marriage, (Russian) *Ekonomika i matematicheskiye metody* 13, 72-82.
- [83] D. W. Tudor (1985), An age-dependent epidemic model with applications to measles, *Math. Biosci.* 73: 131-147.
- [84] H. R. Thieme (1988), Asymptotic proportionality (weak ergodicity) and conditional asymptotic equality of solutions to time-heterogeneous sublinear difference and differential equations, *J. Diff. Equations* 73: 237-268.
- [85] H. R. Thieme (1990), Semiflows generated by Lipschitz perturbations of non-densely defined operators, *Differential and Integral Equations* 3(6): 1035-1066.
- [86] H. R. Thieme (1991a), Analysis of age-structured population models with additional structure, In: *Mathematical Population Dynamics*, O. Arino, D. E. Axelrod and M. Kimmel (Eds.), Marcel Dekker, New York: 115-126.
- [87] H. R. Thieme (1991b), Stability change for the endemic equilibrium in age-structured models for the spread of S-I-R type infectious diseases, In *Differential Equation Models in Biology, Epidemiology and Ecology*, Lec. Notes in Biomath. 92, Springer, Berlin: 139-158.
- [88] H. R. Thieme and C. Castillo-Chavez (1993), How may infection-age-dependent infectivity affect the dynamics of HIV/AIDS ?, *SIAM J. Appl. Math.* 53(5): 1447-1479
- [89] H. R. Thieme (1998a), Balanced exponential growth of operator semigroups, *J. Math. Anal. Appl.* 223: 30-49.
- [90] H. R. Thieme (1998b), Positive perturbation of operator semigroups: Growth bounds, essential compactness, and asynchronous exponential growth, *Discrete and Continuous Dynamical Systems* 4(4): 735-764.
- [91] P. F. Verhulst (1838), Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Correspondance Mathématique et Physique Publiée par A. Quételet* 10: 113-121.

- [92] H. Von Foerster (1959), Some remarks on changing populations, In: *The Kinetics of Cellular Proliferation*, Grune and Stratton, NY: 382-407.
- [93] R. Waldstätter (1990), *Models for Pair Formation with Applications to Demography and Epidemiology*, PhD Thesis, University of Tübingen.
- [94] G. Webb (1984), A semigroup proof of the Sharpe-Lotka theorem, In *Infinite-Dimensional Systems*, Lecture Notes in Mathematics 1076, Springer-Verlag, Berlin: 254-268.
- [95] G. F. Webb (1985), *Theory of Nonlinear Age-Dependent Population Dynamics*, Marcel Dekker: New York and Basel.
- [96] G. F. Webb (1987), An operator-theoretic formulation of asynchronous exponential growth, *Trans. Amer. Math. Soc.* 303(2): 751-763.
- [97] G. F. Webb (1993), Asynchronous exponential growth in differential equations with homogeneous nonlinearities, In *Differential Equations in Banach Spaces*, G. Dore, A. Favini, E. Obrecht and A. Venni (eds.), Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics 148, Dekker, New York: 225-233
- [98] G. F. Webb (1993/94), Asynchronous exponential growth in differential equations with asymptotically homogeneous nonlinearities, *Advances in Mathematical Sciences and Applications*, Vol. 3, 43-55.
- [99] K. Wysocki (1992), Behavior of directions of solutions of differential equations, *Differential and Integral Equations* 5(2): 281-305
- [100] K. Wysocki (1993), Some ergodic theorems for solutions of homogeneous differential equations, *SIAM J. Math. Anal.* 24(3): 681-702.
- [101] A. D. Ziebur (1979), New directions in linear differential equations, *SIAM Review* 21(1): 57-70.