

第 3 回生物数学の理論とその応用

年齢構造の入った媒介生物のいる感染症の伝播モデル (An Age-Structured Model For Vector Borne Diseases)

東京大学・数理科学研究科 霜田 めぐみ (Megumi Shimoda)
Graduate School of Mathematical Science
The University of Tokyo

1 Intro.

ペストやマラリア, デング熱といった, 媒介生物のいる感染症の伝播モデルは, 1911 年の Ross によるマラリアモデルの提出以降から今日まで盛んに研究されてきた. しかし, これまでの研究は, 特に年齢構造の入ったモデルに関しては, 主に数値シミュレーションを用いたものであり, 数学的な解析はほとんどなかった. そこで, 本研究では媒介生物のいる感染症の年齢構造化モデルを数学的に解析し, 定常状態における平衡点の安定性について, 得られた結果を記述する.

2 モデル

本論文では次の式で記述されるモデルを扱う. 但し, 以下では $S_t \equiv \partial S / \partial t$ のように表わす:

$$S_t(t, a) + S_a(t, a) = -\frac{\beta \pi i(t)}{\int_0^\omega P(t, a) da} S(t, a) - \mu(a) S(t, a) \quad (1)$$

$$I_t(t, a) + I_a(t, a) = \frac{\beta \pi i(t)}{\int_0^\omega P(t, a) da} S(t, a) - \alpha(a) I(t, a) - \mu(a) I(t, a) \quad (2)$$

$$R_t(t, a) + R_a(t, a) = \alpha(a) I(t, a) - \mu(a) R(t, a) \quad (3)$$

$$\frac{d}{dt} s(t) = b - \frac{\beta \hat{\pi} \int_0^\omega I(t, a) da}{\int_0^\omega P(t, a) da} s(t) - \hat{\mu} s(t) \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt} i(t) = \frac{\beta \hat{\pi} \int_0^\omega I(t, a) da}{\int_0^\omega P(t, a) da} s(t) - \hat{\mu} i(t) \quad (5)$$

$$S(t, 0) = B, \quad I(t, 0) = R(t, 0) = 0$$

但し, $S(t, a)$, $I(t, a)$, $R(t, a)$ はそれぞれ時刻 t における a 歳の感受性者密度, 感染者密度, 免疫保持者密度 ($a \in [0, \omega]$, ω はヒトの最高年齢), $s(t)$, $i(t)$ は時刻 t における感受性ベクター数, 感染ベクター数である. B , b はそれぞれヒト, ベクターの

出生率, $\mu(a)$ と $\hat{\mu}$ はそれぞれ a 歳のヒト及びベクターの自然死率を表わす. 更に, $\alpha(a)$ は a 歳のヒトの回復率とし ($\alpha \in L^1(0, \omega)$, $\sup(\alpha) < +\infty$), 関数 l, Γ は各々 $l(a) \equiv \exp(-\int_0^a \mu(\sigma) d\sigma)$, $\Gamma(a) \equiv \exp(-\int_0^a \alpha(\sigma) d\sigma)$ で定義されるものとする. そして, β はベクター 1 個体が単位時間当たりに接触するヒトの平均密度, π は感染ベクターと感受性者が接触した時の感染確率, $\hat{\pi}$ は感受性ベクターと感染者が接触した時の感染確率である. 状態はヒトでは感受性者から感染者へ, そして免疫保持者へと進み, ベクターでは感受性ベクターから感染ベクターへと進むとし, 病気が感染するのは感受性者と感染者, または感染者と感受性者の接触においてのみとする. (1) と (2) の第 1 項は感染ベクターが a 歳の感受性者に接触し, 感染を起こす頻度, すなわち単位時間当たりの a 歳の新規感染密度を意味する. (4) の第 2 項と (5) の第 1 項は感受性ベクターが感染者に接触し, 感染が起きる頻度, すなわち単位時間当たりの新規ベクター数を表わす.

また, a 歳のヒトの総人口 $P(t, a)$ とベクターの総個体数 $p(t)$ のダイナミクスは

$$\begin{aligned} P_t(t, a) + P_a(t, a) &= -\mu(a)P(t, a) \\ P(t, 0) &= B \\ p'(t) &= b - \hat{\mu}p(t) \end{aligned}$$

で表わされ, 定常解は $P(t, a) = Bl(a) \equiv P^*(a)$, $p(t) = b/\hat{\mu} \equiv p^*$ であるが, 本論文ではこれらが共に定常状態に達していると仮定し, $S(t, a) + I(t, a) + R(t, a) = P^*(a)$, $s(t) + i(t) = p^*$ とする. なお, このモデルでは潜伏期間と病死率は無視している. また, ヒトが獲得した免疫は生涯保持されるとする (例: 黄熱).

3 解析結果

このモデルを解析した結果として,

$$R_0 \equiv \int_0^\omega \int_0^a \frac{\beta \hat{\pi}}{\int_0^\omega P^*(a) da} p^* \frac{1}{\hat{\mu}} \frac{\beta \pi}{\int_0^\omega P^*(a) da} P^*(\sigma) \frac{\Gamma(a) l(a)}{\Gamma(\sigma) l(\sigma)} d\sigma da$$

で表わされる基本再生産数 (1 人の感染者がベクターへの感染を通して発生させる二次感染者の総数) が 1 よりも大きいことと唯 1 つの内部平衡点の存在の同値性が導かれた. そして, 自明平衡点と内部平衡点の安定性については, それぞれ以下の結果が得られた:

定理 3.1. $R_0 < 1$ ならば自明平衡点は大域的に漸近安定である.

この定理の証明は, 以下の 2 段階に分けられる.

まず, 1 段階目として $R_0 < 1$ の時の自明平衡点が局所漸近安定性を示す. 方程式系 (1)-(5) から導かれる自明平衡点での特性方程式を導くと, 以下の式が得ら

れる:

$$(L(z) \equiv) \int_0^\omega \int_0^a e^{-z(a-\sigma)} \frac{\Gamma(a) l(a)}{\Gamma(\sigma) l(\sigma)} P^*(\sigma) d\sigma da \frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{(\int_0^\omega P^*(a) da)^2} p^* \frac{1}{z + \hat{\mu}} = 1$$

$L(z)$ は $z > -\hat{\mu}$ で単調減少、 $z \uparrow +\infty$ で $L(z) \rightarrow 0$ 、 $z \downarrow -\hat{\mu}$ で $L(z) \rightarrow +\infty$ となる。特に、 $L(0) = R_0$ なので、 $R_0 < 1$ ならばこの特性方程式の実根 z_0 が負となることが分かる。

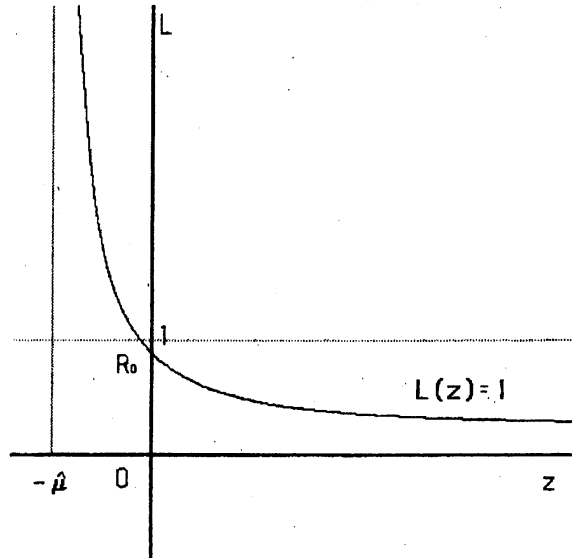


図 1: L の概形

また、他の根 $z = x + iy$ についても、 $y \neq 0$ と $L(z) = 1$ を用いると、 $L(x) > L(z_0)$ すなわち $x < z_0$ が示される。

そして次に、方程式系 (1)-(5) において、特に $S(t, a) = P^*(a)$ としたものとするでないものを比べると、比較定理から、方程式系 (1)-(5) の一般的な解を I_1, i_1 、特に $S(t, a) = P^*(a)$ としたものの解を I_2, i_2 とすると

$$I_1(t, a) \leq I_2(t, a)$$

$$i_1(t) \leq i_2(t)$$

が分かり、自明平衡点の局所漸近安定性から $t \rightarrow +\infty$ で $I_1(t, a), i_1(t) \rightarrow 0$ 、となるので、上の定理が成り立つ。

また、 $R > 1$ の時の内部平衡点の安定性については、次が成り立つ。

定理 3.2. $R_0 > 1$ なら唯一つの内部平衡点が存在し、さらに $1 > \int_0^\omega e^{\theta(\omega-\eta)} \alpha(\eta) (\Gamma(\omega)/\Gamma(\eta)) d\eta$ ならばその内部平衡点は局所漸近安定となる。但し、 $\theta \equiv \beta \pi i^* / \int_0^\omega P^*(a) da$ である。

これを示すために、まず自明平衡点の場合と同様、内部平衡点での特性方程式を立てると、

$$(H(z) \equiv) \mathcal{L}[J * K](z) = 1$$

となる。ただし、 $\theta \equiv \beta\pi i^* / \int_0^\omega P^*(a)da$ 、 $\hat{\theta} \equiv \beta\hat{\pi} \int_0^\omega I^*(a)da / \int_0^\omega P^*(a)da$ で、 J, K はそれぞれ以下の関数であり、

$$J(\xi, \theta) = \frac{\beta^2 \pi \hat{\pi} s^*}{(\int_0^\omega P^*(a)da)^2} \int_0^{\omega-\xi} \tilde{S}^*(\sigma) \frac{\Gamma(\xi+\sigma)}{\Gamma(\sigma)} l(\xi+\sigma) \left(1 - \theta \int_\sigma^{\sigma+\xi} e^{-\theta(\eta-\sigma)} \frac{\Gamma(\sigma)}{\Gamma(\eta)} d\eta \right) d\sigma$$

$$K(\xi, \hat{\theta}) = e^{-(\hat{\mu} + \hat{\theta})\xi}$$

$\mathcal{L}[J * K]$ は J, K の ξ についての畳み込み積を Laplace 変換したものを表す。

以下、 $J * K$ が正になる条件を求め、特性方程式の実部最大の根が負となるのはどんな時かを考える。 $K > 0$ なので、 J が正となる条件を調べればよいが、これについては以下の補題が成り立つ：

補題 3.1.

$$1 > \int_0^\omega e^{\theta(\omega-\eta)} \alpha(\eta) \frac{\Gamma(\omega)}{\Gamma(\eta)} d\eta \quad (6)$$

ならば、 $J > 0$ である。

さて、 $H(z)$ は決め方から $z > -(\hat{\mu} + \hat{\theta})$ で単調減少で、

$$\lim_{z \uparrow +\infty} H(z) = 0$$

$$\lim_{z \downarrow -\hat{\mu} - \hat{\theta}} H(z) = +\infty$$

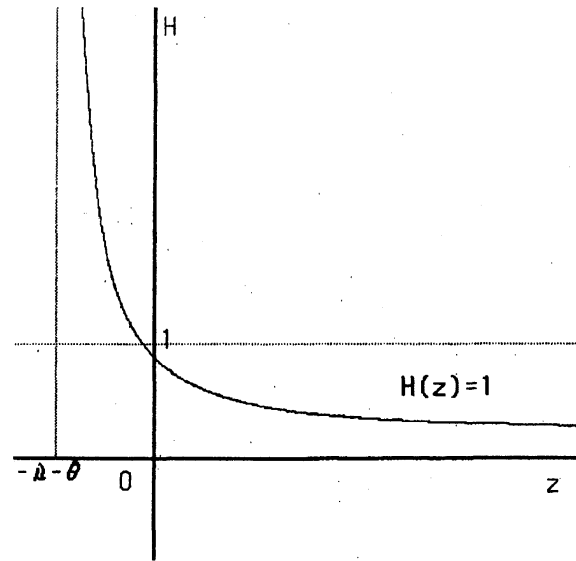
である。ここで、更に次の補題：

補題 3.2. $R_0 > 1$ のとき

$$\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{(\int_0^\omega P^*(a)da)^2} s^* \mathcal{L}[J_1] \big|_{z=0} = \hat{\mu}$$

が成り立つ。

を使うと $H(0) < 1$ が分かる。よって、 $R_0 > 1$ ならばこの特性方程式の実根は唯一つ、負のものだけが存在し (z^* とおく)、他の根 $z = x + iy$ についても、 $y \neq 0$ と $H(z) = 1$ を用いることにより $H(x) > H(z^*)$ 、すなわち $x < z^*$ がいえる。

図 2: H の概形

4 結果の生物学的解釈

まず、得られた基本再生産数 R_0

$$R_0 = \int_0^\omega \int_0^a \frac{\beta \hat{\pi}}{\int_0^\omega P^* da} p^* \frac{1}{\hat{\mu}} \frac{\beta \pi}{\int_0^\omega P^* da} P^*(\sigma) \frac{\Gamma(a) l(a)}{\Gamma(\sigma) l(\sigma)} d\sigma da$$

の生物学的な意味を考える。感染症のない集団に 1 人の感染者が侵入したとすると、それにより作られる感染ベクターは $\beta \hat{\mu} p^* / \int_0^\omega P^* da$ である。そして、それらのベクターの平均感染期間は $1/\hat{\mu}$ であり、各ベクター 1 個体当たりが作る σ 歳の新規感染者は $\beta \pi P^*(\sigma) / \int_0^\omega P^* da$ 、それらが a 歳まで治らず亡くなりもしない確率が $\Gamma(a)l(a)/\Gamma(\sigma)l(\sigma)$ なので、1 感染ベクターが作る a 歳の感染者は $\beta \pi P^*(\sigma) \Gamma(a)l(a) / (\int_0^\omega P^* da \Gamma(\sigma)l(\sigma))$ となる。これを年齢について積分したものが R_0 なので、 R_0 は「病気のない状態に侵入した感染者 1 人当たりが作る二次感染者の総数」と解釈できる。同様に、1 個体の感染ベクターの侵入から考えて、「病気のない状態に侵入した感染ベクター 1 個体当たりが作る二次感染ベクターの総数」ということもできる。

また、 $R_0 > 1$ のときの内部平衡点が局所漸近安定になるための十分条件

$$1 > \int_0^\omega e^{\theta(\omega-\eta)} \alpha(\eta) \frac{\Gamma(\omega)}{\Gamma(\eta)} d\eta \quad (7)$$

は i^* , $\bar{\alpha}$ が十分に小さいときに成り立つが、これは生物学的には「非自明な定常状態における感染ベクター密度が小さく、回復率の小さい病気ならば、内部平衡点が局所漸近安定になる」と解釈することができる。

5 今後の課題

今後の課題としては、まず、定理 3.2 の条件が成り立っていないときの内部平衡点の安定性の解析が挙げられる。しかしながら、これは非常に複雑な問題であり、不安定化の可能性も示唆されている [Thieme, 1991, Cha et al, 2000]。また、潜伏期間や免疫の減衰、病死率を加えたモデルを考察することも、現実問題を扱う上で重要である。但し、この場合も解析はより困難になると予想される。

参考文献

- [1] Adler G.: A deterministid model of vector-borne epidemics using partial differential equations, Math. Biol. 28, 301–320 (1979)
- [2] Bacaer N., Guernaoui S.: The Epidemic Threshold of Vector-Borne Diseases with Seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436 (2006)
- [3] 稲葉寿: 数理人口学, 東京大学出版会 (2000)
- [4] Lotka A. J.: Contribution to the analysis of malaria epidemiology. Am. J. Hygiene 3, 1–121 (1923)
- [5] 国立感染症研究所 感染症情報センター: <http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>