

基本再生産数理論の最近の進歩

On recent developments in the theory of the basic
reproduction number

稲葉 寿 (東京大学)*

1. はじめに

人口学や感染症疫学においては、古典的な生態学的モデルとは異なって、はじめから年齢構造や個体の異質性を考慮した構造化個体群ダイナミクス (structured population dynamics) が問題とされてきた ([13], [8])。構造化個体群モデルは、数学的には非局所的な境界条件をもつ発展方程式として定式化され、1980 年代から発展方程式の関数解析的な研究手法の発達とともに、相互に刺激を与えながら研究の蓄積が進んできており、現在では数理生物学における基本的なモデリング手法として広い分野で応用されるようになってきている。

個体群ダイナミクスの最も基礎的な問題の一つは、「成長力」というものをどのように測るか、ということである。自己再生産する個体にとっての成長力は、進化における適応度でもあり、最も本質的な特性である。伝統的に、個体群の増加は個体群サイズ $N(t)$ の自然対数の長時間平均として定義されるマルサスパラメータ (Malthusian parameter) (指数関数的成長率, Lyapunov number) で測られ、それは個体のライフサイクルパラメータにもとづいて定義される基本再生産数 R_0 (basic reproduction number) と特性関係式で結びつけられている、というのが古典的なロトカ (A. J. Lotka) の人口論の基本命題である ([8])。人口学では R_0 は一人の女性が生涯に産む女兒数の期待数であり、感染症疫学においては完全な感受性集団において発生した流行の初期において、一人の感染者が生み出す二次感染者の平均数として定義される ([7])。しかしながら、この定義の意味するものやマルサスパラメータとの関係は、単純な状況では自明のように見えるが、複雑な構造化モデルを変動環境で考えると、まったく自明なものではないことがわかる。本稿では、個体群ダイナミクスにおけるキーパラメータである基本再生産数の定義に焦点をあてて、最近の概念的発展について報告する。

2. 予備的考察

定常環境において状態変数が有限集合 $\Omega = \{1, 2, \dots, n\}$ である場合を考えよう。すなわち、有限個の状態 $j \in \Omega$ にある時刻 t での個体群サイズを $p_j(t)$ として、 $P(t)$ をそれを要素とする n 次元ベクトルとする。この場合、密度効果がないマルサス的な個体群成長モデル (連続体モデル) 以下のように定式化される：

$$\frac{dP(t)}{dt} = AP(t) = (M + Q)P(t) \quad (1)$$

ここで $A = M + Q$ であり、 M は n 次非負行列で、その m_{ij} 要素は j -状態の個体が i -状態の子供を産む出生率である。 Q は本質的非負行列 (essentially nonnegative matrix/quasi-positive matrix)、すなわち対角要素以外の要素が非負である行列であり、その非対角要

* 〒153-8914 東京都目黒区駒場 3-8-1 東京大学大学院数理科学研究科
e-mail: inaba@ms.u-tokyo.ac.jp
web: <http://www.ms.u-tokyo.ac.jp/~inaba/index.html>

素は状態間遷移強度をあらわし、対角要素は状態からの離脱率を表す。一般にそのスペクトル上限 (spectral bound) は負であると仮定される; $s(Q) := \sup\{\Re \lambda : \lambda \in \sigma(Q)\} < 0$, ここで $\sigma(Q)$ は行列 Q の固有値の集合である。 $L(t) := \exp(Qt)$ は状態別の生残率行列になるから、 $s(Q) < 0$ は出生率がゼロであれば、個体群は長期的に絶滅するということを含意している。

線形微分方程式の観点からみると、この多状態個体群の成長率を決定するためには解を具体的に求めること、あるいは固有値問題を解くということが一般に必要なであるが、漸近成長率の正負だけであれば、方程式を解くことなく係数行列のパラメータ (個体のライフサイクルパラメータ) から直接決定されうる。このことを見るために、モデル (1) において隠れている年齢パラメータをあえて導入してみよう。すなわち、

$$P(t) = \int_0^\infty p(t, a) da$$

とする。ここで $p(t, a)$ は年齢 a の個体群密度である。このとき、(1) は以下のようなマッケンドリック方程式に書き直せる。ただしより一般的に考えるために動態パラメータ M, Q は時間依存としておく:

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial p(t, a)}{\partial a} &= Q(t)p(t, a), \\ p(t, 0) &:= b(t) = \int_0^\infty M(t)p(t, a) da, \end{aligned} \quad (2)$$

このマッケンドリック方程式を特性線にそって積分すれば、

$$p(t, a) = \begin{cases} L(t, t-a)b(t-a) \\ L(t, 0)u(0, a-t) \end{cases}$$

ここで、 $L(t, s)$, $t \geq s \geq 0$ は常微分方程式系 $x'(t) = Q(t)x(t)$ の定義する発展作用素 (基本解行列) であり、 $L(s, s) = I$ (I は単位行列) である。この表現を境界条件に投入すれば以下を得る:

$$\begin{aligned} b(t) &= M(t) \int_0^\infty u(t, a) da \\ &= \int_0^t M(t)L(t, t-a)b(t-a) da + \int_t^\infty M(t)L(t, 0)p(0, a-t) da, \end{aligned} \quad (3)$$

したがって、 $b(t)$ は単位時間あたりの出生数ベクトルであって、以下の再生方程式 (renewal equation) を満たすことがわかる:

$$b(t) = g(t) + \int_0^t \Psi(t, a)b(t-a) da \quad (4)$$

ここで $g(t) := M(t)L(t, 0)p(0, a)$, $\Psi(t, a) := M(t)L(t, t-a)$ と定義した。

もしもパラメータが時間依存でなければ、再生方程式の解は漸近的に指数関数的に成長することが知られていて、その際の漸近的指数関数的成長率 (自然成長率/内的増加率) λ_0 は、集団生物学や人口学でよく知られているように、Euler-Lotka の特性方程式

$$\det \left(I - \int_0^\infty e^{-\lambda a} \Psi(a) da \right) = 0 \quad (5)$$

の唯一の実根として与えられる。この場合はむしろ、 λ_0 は A の dominant eigenvalue である。

一方、微分方程式と異なって、積分方程式 (4) の形にすると、その解は周知のように、以下のように世代を逐次計算することで、その和として表現できる。すなわち、

$$b_0(t) = g(t), \quad b_m(t) = \int_0^t \Psi(a) b_{m-1}(t-a) da, \quad m = 1, 2, \dots, \quad (6)$$

とすれば、再生方程式 (4) の解は世代展開 $b(t) = \sum_{m=0}^{\infty} b_m(t)$ で与えられる。このとき、各項 $b_m(t)$ は初期人口 $P(0)$ の子孫 (b_0 は子供、 b_1 は孫、等々) となる新生児の (時刻 t における単位時間あたりの) 出生数を表している。そこで、世代ごとのサイズの増加率をみるために (6) を積分すれば、重積分の順序変更によって、

$$\int_0^{\infty} b_m(t) dt = \int_0^{\infty} \Psi(a) da \int_0^{\infty} b_{m-1}(t) dt \quad (7)$$

を得る。ここで、第 m 世代に属する出生児の総計を与えるベクトル $Z_m := \int_0^{\infty} b_m(t) dt$ を、世代間で推進する行列が、次世代行列 (next generation matrix: NGM) K である：

$$K = \int_0^{\infty} \Psi(a) da = M(-Q)^{-1} \quad (8)$$

このとき、符号関係 $\text{sign}(r(K) - 1) = \text{sign}(\lambda_0)$ が成り立つ。すなわち、 $r(K) > 1$ であればモデル (1) のゼロ解は不安定であり、 $r(K) < 1$ であればそれは漸近安定となる。一方、世代間関係 (7) を見ると、Perron-Frobenius の定理から、 K が primitive であれば、 Z_m は漸近的に $r(K)^m \phi_0$ に比例するようになる。ここで ϕ_0 は正固有値 $r(K)$ に属する K の正固有ベクトルである。したがって、 $r(K)$ は漸近的な世代間のサイズ比、すなわち平均的な個体が生涯に生み残すと期待される子供数を表している。これは R_0 の 世代的解釈に他ならない。したがって、モデル (1) の基本再生産数 R_0 は次世代行列のスペクトル半径 $r(K)$ で定義することが妥当であり、その場合、符号関係

$$\text{sign}(R_0 - 1) = \text{sign}(\lambda_0) \quad (9)$$

が成り立つ。符号関係 (9) は、一人あたりの子供数が 1 より大きければ変異体の侵入あるいは個体群サイズの増加がおこり、そうでなければ侵入や個体群増加はおきない、という当然予測される結果を示している (侵入の閾値原理)。ただしこれはローカルな議論で、分岐の仕方によって $R_0 < 1$ でも侵入は起こりえる ([9])。符号関係 (9) や次世代行列の最近の発展については、[6], [16] 等を参照していただきたい。

符号関係 (9) は、個体のライフサイクルに介入することによって個体群の成長率を変化させる場合の手がかりという意味で、応用上重要な意義を持っている。例えば感染症疫学における臨界免疫化割合は、条件 $R_0 = 1$ を実現するようなワクチン接種割合として定義できる。また R_0 を政策的ターゲットとなる特定集団の再生産数 (タイプ別再生産数) へ拡張することで、部分集団への介入による成長制御の指標を得ることができる ([12])。

3. 再生方程式の普遍性

再生方程式 (4) は、個体の誕生、成長、再生産、死亡というライフサイクルを直接に表現しているという意味でもっとも基本的な個体群ダイナミクスモデルであり、あらゆ

る微分方程式による（線形）個体群モデルは、年齢変数を経由して再生方程式として定式化できるはずである。一般に年齢構造をあらわには含まないが、個体群が空間分布している線形モデルにおいて、それが再生方程式によって表現されること、したがって基本再生産数が定義できることを確認しておこう。

例として以下のような簡単な拡散方程式を考えよう：

$$\frac{\partial p(t, x)}{\partial t} = \Delta p(t, x) + (Q(x) + M(x))p(t, x) \quad (10)$$

ここで $p(t, x)$ は時刻 t における空間特性 x をもつ個体群密度ベクトルであり、 $Q(x)$ は空間的推移強度行列、 $M(x)$ は x における出生率をあらわす。隠れていた年齢変数を表に出し、 p は年齢・空間分布ベクトル $u(t, a, x)$ が年齢について集計されたベクトルであると考えよう：

$$p(t, x) = \int_0^\infty u(t, a, x) da$$

このとき (10) は以下のような年齢構造化モデルとして定式化できる：

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(t, a, x)}{\partial t} + \frac{\partial u(t, a, x)}{\partial a} &= \Delta u(t, a, x) + Q(x)u(t, a, x) \\ u(t, 0, x) &= \int_0^\infty M(x)u(t, a, x) da \end{aligned} \quad (11)$$

再び特性線に沿って積分すれば、

$$u(t, a, x) = \begin{cases} L(a, 0)b(t-a, \cdot)(x) \\ L(a, a-t)u(0, a-t, \cdot)(x) \end{cases} \quad (12)$$

ここで $b(t, x) = u(t, 0, x)$ であり、 $L(a, \sigma)$, $a \geq \sigma \geq 0$ は $L^1(\Omega)$ 上の発展作用素であり、以下の発展方程式の解作用素に他ならない：

$$\frac{\partial w(a, x)}{\partial a} = (\Delta + Q(x))w(a, x) \quad (13)$$

初期条件を $w(0, x) = w_0(x)$ とすれば、この拡散方程式の解は $L(a, 0)w_0$ で与えられ、初期分布（新生児の分布）が w_0 である個体群が加齢とともに状態間を遷移しながら死滅していく生残過程を記述している。

この表現を境界条件に代入すれば、以下を得る：

$$\begin{aligned} b(t, x) &= M(x) \int_0^\infty u(t, a, x) da \\ &= \int_0^t M(x)L(a, 0)b(t-a, \cdot)(x) da + M(x) \int_t^\infty L(a, a-t)p(0, a-t, \cdot)(x) da, \end{aligned} \quad (14)$$

これはベクトル値の再生方程式に他ならない。従ってその次世代作用素 (next generation operator) K は以下で与えられる $L^1(\Omega)$ 上の正積分作用素である：

$$(K\phi)(x) = M(x) \int_0^\infty (L(a, 0)\phi)(x) da, \quad \phi \in L^1(\Omega) \quad (15)$$

実際、適当な条件のもとで、 $\int_0^\infty L(a, 0) da$ は $L^1(\Omega)$ 上の積分作用素であることがわかる。以下で述べるように、 K のスペクトル半径がシステム (10) の基本再生産数である。

4. 定常環境における基本再生産数

定常環境下における連続的な状態変数をもつ個体群を考えて、基本再生産数の定義を拡張しよう。各個体は変数 $\zeta \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$ によって記述されるとする。 $A(\tau, \zeta, \eta)$ は状態 η に生まれた個体が年齢 τ において状態 ζ の個体を生む出生率とする。以下では人口モデルとして記述するが、感染症モデルであれば、「出生」を新規感染者の発生と読み替えればよい。 $b(t, \zeta)$, $\zeta \in \Omega_b$ は時刻 t における新生児の状態別密度関数とする。ここで $\Omega_b \subset \Omega$ は「出生状態」からなる部分状態空間である。「出生状態」はその状態に新生児が生まれる可能性がある状態である。このとき、状態別の新生児密度関数の時間発展は以下のような再生方程式で表される：

$$b(t, \zeta) = g(t, \zeta) + \int_0^t \int_{\Omega_b} A(\tau, \zeta, \eta) b(t - \tau, \eta) d\eta d\tau, \quad t > 0 \quad (16)$$

ここで $g(t, \zeta)$ は初期人口から生まれる新生児の時刻 t における密度分布関数である。 $E_+ := L_+^1(\Omega_b)$ を新生児の密度関数の属する関数空間として、 E_+ 上の正線形積分作用素 $\Psi(\tau)$ を以下のように定義しよう：

$$(\Psi(\tau)f)(\zeta) := \int_{\Omega_b} A(\tau, \zeta, \eta) f(\eta) d\eta, \quad f \in E_+$$

このとき純再生産作用素 $\Psi(\tau)$ は、新生児の状態別分布を、それらが τ 時間後に生み出す新生児の状態別分布へ写す作用を表している。

時刻 t における新生児分布を E_+ 値関数 $b(t) := b(t, \cdot)$ とすれば、(16) は抽象的な再生方程式として書かれる：

$$b(t) = g(t) + \int_0^t \Psi(\tau) b(t - \tau) d\tau, \quad t > 0 \quad (17)$$

$\hat{\Psi}(\lambda)$ を作用素 Ψ のラプラス変換としよう： $\hat{\Psi}(\lambda) := \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} \Psi(\tau) d\tau$ 。正線形作用素の Perron–Frobenius 型の理論から、適当な条件のもとで実数 λ_0 が存在して、 $r(\hat{\Psi}(\lambda_0)) = 1$ であり、初期データ g に依存する正数 $\alpha(g)$ が存在して、 $b(t) \sim \alpha(g) e^{\lambda_0 t} \psi_0$ ($t \rightarrow \infty$) がなりたつことがわかる。ここで ψ_0 は $\hat{\Psi}(\lambda_0)$ の固有値 1 に属する正固有ベクトルである。このときスペクトル半径 $r(\hat{\Psi}(\lambda))$ が実軸上で単調減少であることから、以下の符号関係が成り立つ：

$$\text{sign}(\lambda_0) = \text{sign}(r(\hat{\Psi}(0)) - 1) \quad (18)$$

Diekmann, Heesterbeek and Metz (1990) の定義においては、次世代作用素 (next generation operator: NGO) が以下のように定義される：

$$K_E := \hat{\Psi}(0) = \int_0^\infty \Psi(\tau) d\tau \quad (19)$$

このとき基本再生産数はそのスペクトル半径で定義される：

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \sqrt[m]{\|K_E^m\|_{\mathcal{L}(E)}} = r(K_E) = R_0 \quad (20)$$

ここで $\|\cdot\|_{\mathcal{L}(E)}$ は E 上の有界作用素の作用素ノルムである。このとき (18) は再び符号関係 (9) を与えるから、定義 (20) は基本再生産数の特性の一つである閾値性を満たしている。

再生方程式 (17) へ戻って、前節と同様に継続する各世代の状態別分布 $b_m(t)$ を逐次的に (6) によって計算すれば、 $b_m(t) \in E_+$ は時刻 t に生まれた m 世代目の新生児の状態別分布 (世代分布: generation distribution) である。生物学的意味から、世代分布関数の属する関数空間は $b_m \in Y_+ := L_+^1(\mathbb{R}_+; E) \simeq L_+^1(\mathbb{R}_+ \times \Omega_b)$ と仮定する。ここで、 Y_+ はバナッハ束 Y の正値錐であり、そのノルムは $\|b_m\|_Y := \int_0^\infty \|b_m(t)\|_E dt = \int_0^\infty \int_{\Omega_b} |b_m(t, \zeta)| d\zeta dt$ で与えられる。時間変数 t を状態変数とみなせば、 $\mathbb{R}_+ \times \Omega_b$ が拡張された状態変数のなす空間であり、 Y_+ が拡張された状態分布の関数空間となる。上記の定義において、各世代の分布の Y 空間ノルム $\|b_m\|_Y$ は m 世代目として生まれた新生児の総数を与えるから、その漸近的な世代ごとの幾何学的成長率は $\lim_{m \rightarrow \infty} \sqrt[m]{\|b_m\|_Y}$ で与えられる。

ここで Y 空間の正値錐 $Y_+ = L_+^1(\mathbb{R}_+; E_+)$ を不変にする正積分作用素 $K_Y : Y \rightarrow Y$ を以下のように定義しよう：

$$(K_Y f)(t) := \int_0^t \Psi(\tau) f(t - \tau) d\tau, \quad f \in Y_+ \quad (21)$$

このとき世代分布の発展過程は Y_+ における逐次的な過程 $b_0 = g, b_m = K_Y b_{m-1}$ で与えられる。そこで Y 空間の有界線形作用素 K_Y を世代発展作用素 (generation evolution operator: GEO) とよぶ。 $f = f(t, \zeta) \in Y, (t, \zeta) \in \mathbb{R}_+ \times \Omega_b$ にたいして、時間パラメータに関する集計作用素 $T : Y \rightarrow E_+$ を、 $(Tf)(\zeta) := \int_0^\infty |f(t, \zeta)| dt$ と定義しよう。このとき T は有界作用素で、 $\|f\|_Y = \|Tf\|_E$ となる。さらに $f \in Y_+$ に対して以下の交換関係がなりたつ：

$$TK_Y f = K_E T f \quad (22)$$

実際、(22) は重積分の順序変更にすぎない。

新生児は時間 t と状態 ζ によって特徴付けられるが、定常的な環境では異なる時刻に同じ状態に生まれた個体は同じライフサイクルを経験する。それゆえ、時間パラメータに関して集計された世代状態分布は、 $Tb_m = \int_0^\infty b_m(t) dt \in E_+$ で与えられる。すると、(22) から Y 空間の世代発展過程は E 空間の反復プロセス

$$Tb_m = TK_Y b_{m-1} = K_E Tb_{m-1} \quad (23)$$

を誘導する。すなわち次世代作用素 K_E は集計された世代分布の世代的発展を記述する作用素であることがわかる。

換言すれば、次世代作用素が作用する分布 (ベクトル) は、現実には観測される時間に依存した出生児の世代分布 $b_m(t)$ ではなく、無時間的な分布 Tb_m の属する関数空間のベクトルである。そのような関数空間は、この場合 $b_m(t)$ の値域の関数空間と別のものではないが、以下で見るように変動環境ではそうではない。

正作用素の理論から、 K_E に関するコンパクト性と原始性 (primitivity) を仮定すれば、 $r(K_E)$ は正の固有ベクトル $f_E \in E_+$ に対応する支配的な固有値になり、正汎関数 $F_E \in E_+^*$ が存在して、

$$Tb_m = K_E^m Tb_0 \sim \langle F_E, Tb_0 \rangle r(K_E)^m f_E, \quad m \rightarrow \infty \quad (24)$$

となる。ここで E^* は共役空間であり、 $\langle F_E, \phi \rangle$ は汎関数 F_E の $\phi \in E$ における値を示す。 $\|Tb_m\|_E = \|b_m\|_Y$ と (24) から、

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \sqrt[m]{\|b_m\|_Y} = \lim_{m \rightarrow \infty} \sqrt[m]{\|Tb_m\|_E} = r(K_E) = R_0 \quad (25)$$

となる。従って Diekmann, Heesterbeek and Metz による基本再生産数 R_0 の定義は、以下のような意味で漸近的な世代サイズの比を与えることがわかる：

$$R_0 = r(K_E) = \lim_{m \rightarrow \infty} \sqrt[m]{\|b_m\|_Y} \quad (26)$$

すなわち、世代分布 b_m の Y ノルム、あるいは集計された世代分布 Tb_m の E ノルムは各世代の出生児総数をあたえ、それは漸近的に成長率 $r(K_E) = R_0$ で幾何学的に成長する。さらに実は $R_0 = r(K_Y)$ であることが示される ([11])。

5. 周期的環境における基本再生産数

上記のように、世代的解釈と符号関係によって特徴付けられる R_0 は、連続状態変数をもつ定常環境下の個体群モデルへ拡張されたが、ここでは、Bacaër and Guernaoui (2006) による周期的環境における構造化個体群に対する R_0 の定義を検討しよう。ここでは $\theta > 0$ を環境と人口動態の周期であるとする。したがって、人口の再生産プロセスは以下のような再生方程式で記述される：

$$b(t) = g(t) + \int_0^t \Psi(t, \tau) b(t - \tau) d\tau, \quad t > 0 \quad (27)$$

ここで $\Psi(t, \tau)$ は E_+ 上の線形正作用素である：

$$(\Psi(t, \tau)f)(\zeta) := \int_{\Omega_b} A(t, \tau, \zeta, \eta) f(\eta) d\eta, \quad f \in E_+$$

パラメータの周期性から、 $t \in \mathbb{R}$, $\tau > 0$ に対して $\Psi(t + \theta, \tau) = \Psi(t, \tau)$ であると仮定される。

Bacaër とその共同研究者 ([1]–[3]) による周期系における基本再生産数は、以下の関係を満たすような、 θ 周期をもつ正の連続 E 値関数が存在するような正数 R_0 として定義される：

$$R_0 f(t) = \int_0^\infty \Psi(t, \tau) f(t - \tau) d\tau \quad (28)$$

すなわち、 R_0 は以下のように定義される正の積分作用素のスペクトル半径（正固有値）に他ならない：

$$f \mapsto \int_0^\infty \Psi(t, \tau) f(t - \tau) d\tau, \quad f \in C_\theta(\mathbb{R}; E) \quad (29)$$

ここで、 C_θ は θ -周期的な連続関数のなす関数空間である。

λ を複素パラメータとして $K_\theta(\lambda)$ ($\lambda \in \mathbb{C}$) を以下のように定義される C_θ 上の積分作用素としよう：

$$(K_\theta(\lambda)f)(t) := \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} \Psi(t, \tau) f(t - \tau) d\tau, \quad f \in C_\theta(\mathbb{R}; E) \quad (30)$$

従って (29) で定義される作用素は $K_\theta(0)$ である。周期的再生方程式に関する定理 ([15])、あるいは人口過程のエルゴード性 ([10]) により、(27) の解は漸近的に周期関数と指数関数の積で表現される：

$$b(t) \sim e^{\lambda_0 t} \psi_0(t), \quad (t \rightarrow \infty)$$

ここで、 $\psi_0 \in C_\theta$ は $K_\theta(\lambda_0)$ の固有値 1 に属する正固有ベクトルであり、漸近的成長率 λ_0 は特性関係式 $r(K_\theta(\lambda_0)) = 1$ をみたす唯一の実数である。さらにこのとき実軸上での $r(K_\theta(\lambda))$ の単調性から、以下の符号関係が成り立つ：

$$\text{sign}(\lambda_0) = \text{sign}(r(K_\theta(0)) - 1) \quad (31)$$

上記の関係は Bacaër–Guernaoui の定義 $R_0 = r(K_\theta(0))$ が、実時間における成長率という観点から妥当であることを示している。

しかしながら、定常的環境の場合と異なり、作用素 $K_\theta(0)$ が作用する関数空間は周期関数のなす空間であるから、時間に関して単純に集計された世代分布がなす関数空間ではない。それゆえ周期環境下では次世代作用素を単純に時間的に集計された世代分布の間の作用素としては定義できない。このことは Bacaër–Guernaoui による変動環境下の R_0 が世代解釈を許すのかどうか、という論点にかかわっている。

そこで別の集計方法を考えよう。以下ではより自然な L^1 のフレームで考える。新生児は出生時刻とその状態で特徴付けられるが、周期的な環境においては周期 θ の整数倍の差をもつ時間パラメータは状態変数としては同じものと見なせる。というのも、そのような θ を法として合同な出生時刻をもつ個体は、環境の周期性によって全く同じライフサイクルを経験するからである。それゆえ、次世代作用素は周期関数の空間上の作用素として定義されと考えられる。この場合、時間パラメータは実時間を示すのではなく、出産時点における周期的な環境（シーズン）を指示するパラメータと考えられる。

そこで、 θ 周期を持つ局所可積分な E -値関数のなす関数空間を Y_θ としよう。そのノルムを $\|f\|_{Y_\theta} := \int_0^\theta \|f(t)\|_E dt = \int_0^\theta dt \int_{\Omega_b} |f(t, \zeta)| d\zeta$ とする。そこで周期系の次世代作用素 K_θ を以下のように定義しよう：

$$(K_\theta f)(t) := \int_0^\infty \Psi(t, \tau) f(t - \tau) d\tau, \quad f \in Y_\theta \quad (32)$$

一方、周期系に対する世代推進作用素 (GEO) は以下のように定義される：

$$(K_Y f)(t) := \int_0^t \Psi(t, \tau) f(t - \tau) d\tau, \quad f \in Y_+ \quad (33)$$

従って、各世代は再び Y_+ における反復過程 $b_m = K_Y b_{m-1}$ によって得られる。

世代分布を集計するために、以下のような周期化作用素 $U : Y \rightarrow (Y_\theta)_+$ を導入しよう：

$$(Uf)(t) := \sum_{n=-\infty}^{+\infty} |f^*(t + n\theta)|, \quad t \in \mathbb{R}$$

ここで $f^* \in L^1(\mathbb{R} \times \Omega_b)$ は f の定義域を実数全体へ拡張したものであり、 $t \geq 0$ では $f^*(t) = f(t)$ 、 $t < 0$ では $f^*(t) = 0$ である。このとき周期化作用素 U は世代分布 $f \in Y_+$ とそれを $n\theta$ だけ時間軸上でシフトさせた分布 $f^*(t + n\theta)$ を同一視することによって、世代分布を集計している作用であると考えられる。このとき以下が成り立つことが示される：

$$\|f\|_Y = \|Uf\|_{Y_\theta}, \quad UK_Y f = K_\theta Uf, \quad f \in Y_+ \quad (34)$$

上記の命題によって、 Y 空間上の世代推進過程 $b_m = K_Y b_{m-1}$ は Y_θ 空間上の反復過程に移し替えられることになる。実際、 U を実時間における過程 $b_m = K_Y b_{m-1}$ に作用させれば、(34)によって以下を得る：

$$Ub_m = UK_Y b_{m-1} = K_\theta Ub_{m-1} \quad (35)$$

このとき世代のサイズは保存されている ($\|b_m\|_Y = \|Ub_m\|_{Y_\theta}$) ことに注意しよう。(35)から、集計された世代分布 Ub_m に作用する K_θ を次世代作用素とみなすことができる。さらに、ここでは詳しい証明は略するが、周期性を利用することで K_θ は $L^1([0, \theta]; E)$ 上のコンパクトな正積分作用素へ還元できる ([11])。それによって、Bacaër–Guernaoui による基本再生産数 R_0 の定義に関しては以下のような世代的解釈が成り立つことがわかる：

$$R_0 = r(K_\theta) = r(K_Y) = \lim_{m \rightarrow \infty} \sqrt[m]{\|b_m\|_Y} \quad (36)$$

6. より一般の変動環境における R_0

上でみたように、時間パラメータを個体の属性を示す状態変数の一種とみなすならば、周期系は定常的環境における時間発展の問題に帰着されるといえる。すなわち周期系までは、符号条件と世代解釈をみたす R_0 は一意的に定義される。それでは、周期性もはずした全く一般の時間依存パラメータをもつ線形個体群成長モデルに対して、基本再生産数は定義できるであろうか？

上述の議論をみると、その基礎になっているのは、時間パラメータに関する集計を実行する前の時間に依存した世代分布の発展過程 $b_m = K_Y b_{m-1}$ である。直観的に考えれば、各世代のサイズ $\|b_m\|_Y$ の漸近的な比が（存在すれば） R_0 になるはずである。すなわち、一般の変動環境における R_0 は以下のように定義できるであろう：

$$R_0 = \lim_{m \rightarrow \infty} \sqrt[m]{\|b_m\|_Y} \quad (37)$$

このような極限が存在すれば、それは世代解釈をみたし、正数和 $\sum_{m=0}^{\infty} \|b_m\|_Y$ は $R_0 < 1$ で収束するが、 $R_0 > 1$ では発散する。すなわち将来にわたって生まれてくる個体数が有限にとどまるか否かの閾値条件を $R_0 = 1$ は表している。

仮に上記の極限(37)が存在しても、マルサス係数が存在するかどうか、それが符号条件をみたすかどうか、は不明である。また、一見すると(37)による R_0 は初期条件に依存するように見えるが、個体群の発展過程が弱エルゴード的¹であれば、任意の初期条件に対応する状態別の分布は時間とともに初期条件から独立になり、お互いに比例するようになるから、 R_0 は初期条件に独立な、ライフサイクルパラメータにのみに依存してきまる量であることがわかる。定常環境と周期環境においては、(37)できまる R_0 は世代推進作用素のスペクトル半径に等しいが、一般に「 R_0 は世代推進作用素のスペクトル半径で与えられる」と言えるか、というと、上記の定義では一般に $R_0 \leq r(K_Y)$ であって、かならずしもそう言えるかどうかはわからない。

Horst R. Thieme ([16]) は、一般の非自律的方程式 (4) に対して適当な関数空間のうえで定義される作用素

$$\phi \rightarrow \int_0^\infty M(t)L(t, t-a)\phi(t-a)da$$

¹弱エルゴード性に関しては [8], [10] 等を参照。

が次世代作用素として機能すると予測している。実際、そのスペクトル半径と人口発展作用素の成長上限 (growth bound) の間には符号関係があるようだが、むしろそれはマルサスパラメータの存在とその符号関係よりはずっと弱い結果である。また世代解釈も不明である。一方、最近、Bacaër and Khaladi ([4]) は確率的モデルにおいて、基本再生産数の定義を与えている。また、Wang and Zhao ([17]) は概周期的な環境において基本再生産数が定義できることを示した。生物学的に意義のある範囲で十分普遍的な、符号条件と世代解釈を許すような R_0 が定義可能な、より一般のカテゴリを抽出することは、今後の課題である。

参考文献

- [1] N. Bacaër and S. Guernaoui (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, *J. Math. Biol.* 53, 421-436.
- [2] N. Bacaër and E. H. Ait Dads (2011), Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic, *J. Math. Biol.* 62: 741-762.
- [3] N. Bacaër and E. H. Ait Dads (2012), On the biological interpretation of a definition for the parameter R_0 in periodic population models. *J. Math. Biol.* 65(4): 601-621.
- [4] N. Bacaër and M. Khaladi (2013), On the basic reproduction number in a random environment. *J. Math. Biol.* 67: 1729-1739.
- [5] 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.
- [6] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and M. G. Roberts (2010), The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models, *J. Roy. Soc. Interface* 6, vol. 7, no. 47: 873-885.
- [7] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and T. Britton (2013), *Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics*, Princeton University Press, Princeton and Oxford.
- [8] 稲葉 寿 (2002), 「数理人口学」, 東京大学出版会, 東京.
- [9] 稲葉 寿 (編著) (2008), 「感染症の数理モデル」, 培風館, 東京.
- [10] H. Inaba (2012a), The Malthusian parameter and R_0 for heterogeneous populations in periodic environments, *Math. Biosci. Eng.* 9(2), April 2012: 313-346.
- [11] H. Inaba (2012b), On a new perspective of the basic reproduction number in heterogeneous environments, *J. Math. Biol.* 65: 309-348.
- [12] H. Inaba (2013), On the definition and the computation of the type-reproduction number T for structured populations in heterogeneous environments, *J. Math. Biol.* 66: 1065-1097.
- [13] J. A. J. Metz and O. Diekmann (1986), *The Dynamics of Physiologically Structured Populations*, Lecture Notes in Biomathematics 68, Springer-Verlag: Berlin.
- [14] H. R. Thieme (1984), Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations, *J. Inte. Equ.* 7: 253-277.
- [15] H. R. Thieme (2009), Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity, *SIAM J. Appl. Math.* 70(1), 188-211.
- [16] B. G. Wang and X. Q. Zhao (2013), Basic reproduction ratios for almost periodic compartmental epidemic models, *J. Dyn. Diff. Equat.* 25: 535-562.