

体内の感染症モデルにおけるリアプノフ関数の構成

梶原 毅 (Tsuyoshi Kajiwara), 佐々木 徹 (Toru Sasaki)

岡山大学・環境生命科学研究科

Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama University

竹内 康博 (Yasuhiro Takeuchi)

青山学院大学・理工学部

College of Sciences and Engineering, Aoyama-Gakuin University

1 序

体内の感染症数理モデルは常微分方程式, 遅れのある常微分方程式等によって研究されてきた。病気の存続, 病態の変動などの観点から, 平衡点の安定性が重要な問題である。近年, Lyapunov 関数, 汎関数による平衡点の大域安定性の研究が飛躍的に発展した。

本稿においては, 体内の感染症モデルとして現れる簡単な常微分方程式モデルの Lyapunov 関数を用いて, より複雑な常微分方程式モデルの Lyapunov 関数を構成する系統的な方法の一つを述べる。最初に免疫変数を含まないモデルから免疫変数を含むモデルへの拡大を扱う。できるだけ多くのモデルを統一的に扱えるようにするため, 最初に一般的な枠組みを用意する。次に, 病原体が未感染細胞に感染する際に減少する効果, すなわち吸収効果を見捨てたモデルから吸収効果を考えたモデルへの拡大を扱う。今回は, 特に incidence 関数が非線形な場合を取り扱った。

遅れのある微分方程式に対する Lyapunov 汎関数の系統的な構成について, 以前 Kajiwara *et al.*[4]で行った。本稿ではそれとは異なる観点から時間遅れの無い方程式に対する Lyapunov 関数の構成を扱っている。

2 免疫変数の追加

本節では, 体内の感染症数理モデルにおいて, 免疫変数の無いモデルから免疫変数を含むモデルにリアプノフ関数を拡大する方法について述べる。

2.1 一般的な構成

次の方程式

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad (1)$$

は, 免疫を含まないモデルを一般的に書いたものである。通常のベクトル記法を用いている。

免疫変数を取り込むために必要な関数について準備する。関数 $q(z)$ は $z > 0$ に対して正値, 微分可能で $q(z)/z$ が単調非増加とする。正の定数 m, p に対して, $\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_i, \dots, \hat{x}_n, \hat{x}_{n+1}$ は

$$\begin{aligned} f_j(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_n) &= 0 \quad (j = 1, \dots, n, j \neq i), \\ f_i(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_n) - p\hat{x}_i\hat{x}_{n+1} &= 0, \quad \hat{x}_i q(\hat{x}_{n+1}) - m\hat{x}_{n+1} = 0. \end{aligned}$$

を満たす正の定数とする。

$g_j(\mathbf{x})$ ($j = 1, \dots, n$) を

$$g_j(\mathbf{x}) = f_j(\mathbf{x}) \quad (j \neq i), \quad g_i(\mathbf{x}) = f_i(\mathbf{x}) - p\hat{x}_{n+1}x_i,$$

で定義し, $\mathbf{g}(\mathbf{x}) = {}^t(g_1(\mathbf{x}), g_2(\mathbf{x}), \dots, g_n(\mathbf{x}))$ と置く。

(1) を少し変形した次の微分方程式

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{x}), \quad (2)$$

を考える。 $\hat{\mathbf{x}} = {}^t(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_n)$ は (2) の内部平衡点となる。

$\mathbf{x}^\diamond = (\mathbf{x}, x_{n+1})$ と置き, $h_j(\mathbf{x}^\diamond)$ ($j = 1, \dots, n+1$) を

$$\begin{aligned} h_j(\mathbf{x}^\diamond) &= f_j(\mathbf{x}) \quad (j = 1, \dots, n, j \neq i), \quad h_i(\mathbf{x}^\diamond) = f_i(\mathbf{x}) - px_{n+1}x_i, \\ h_{n+1}(\mathbf{x}^\diamond) &= x_i q(x_{n+1}) - mx_{n+1}, \end{aligned}$$

と定義する。また $\mathbf{h}(\mathbf{x}^\diamond) = {}^t(h_1(\mathbf{x}^\diamond), h_2(\mathbf{x}^\diamond), \dots, h_{n+1}(\mathbf{x}^\diamond))$ と置く。次の微分方程式

$$\frac{d\mathbf{x}^\diamond}{dt} = \mathbf{h}(\mathbf{x}^\diamond) \quad (3)$$

を考えよう。これは (1) に免疫変数を追加したモデルであり, これに対して Lyapunov 関数を自然に構成することを考える。 $(\hat{\mathbf{x}}, \hat{x}_{n+1})$ は (3) の内部平衡点となる。

(2) の $\hat{\mathbf{x}}$ における Lyapunov 関数 $U(\mathbf{x})$ が $c > 0$ を定数として

$$U(\mathbf{x}) = c(x_i - \hat{x}_i \log x_i) + \tilde{U}(\mathbf{x}),$$

の形で表されており, $\tilde{U}(\mathbf{x})$ は x_i に依存しないとする。 V を次のように定義する。

$$V(\mathbf{x}^\diamond) = U(\mathbf{x}) + \int_{\hat{x}_{n+1}}^{x_{n+1}} \frac{cp(\tau - \hat{x}_{n+1})}{q(\tau)} d\tau$$

定理 1. $V(\mathbf{x}^\diamond)$ は (3) の $(\hat{\mathbf{x}}, \hat{x}_{n+1})$ における Lyapunov 関数である。

$\mathbf{R}_+$ 上の未定関数 $W(x_{n+1})$ によって

$$V(\mathbf{x}^\diamond) = U(\mathbf{x}) + W(x_{n+1}),$$

と置き W の満たすべき性質を求めることによって, 発見的に証明することができる。

なお, 免疫変数が 2 つ以上の場合であっても同様に扱うことができる。

2.2 具体例への適用

Section 2.1 の方法をもっと具体的なモデルに適用する。

2.2.1 体液性免疫モデル

次の体液性免疫モデルを考えよう。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - f(x, v), & \frac{dy}{dt} &= f(x, v) - ay, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv - pzv, & \frac{dz}{dt} &= q(z)v - mz. \end{aligned} \quad (4)$$

このモデルでは x は未感染細胞, y は感染細胞, v は病原体, z は体液性免疫の量を表す。 $f(x, v)$, $q(z)$ は次を満たすと仮定する。

1. $f(x, v) > 0$, $f_x(x, v) > 0$, $f_v(x, v) > 0$ であり, $x > 0$ かつ $v > 0$ のとき $f_{vv}(x, v) \leq 0$ となる。
2. $x > 0$ かつ $v > 0$ のとき $f(x, 0) = 0$, $f(0, v) = 0$ となる。
3. $q(z)$ は Section 2.1 と同じ性質を満たす。

このモデルでは $R_0 = \frac{r}{b} \frac{\partial f}{\partial v}(\lambda/d, 0)$ である。

$q(z)$ が一般的な状況では内部平衡点の存在を示すことが難しいので, 次の2つの場合を考え, それらを分けて取り扱う。

Case A $z/q(z)$ は狭義単調増加, $\lim_{z \rightarrow +0} z/q(z) = 0$, $\lim_{z \rightarrow \infty} z/q(z) = \infty$ とする。この場合 $s(z) = mz/q(z)$ と置く。

命題 2. $q(z)$ が Case A の場合, 内部平衡点が存在する条件は $R_0 > 1$ である。

Case B ある正の定数 q に対して $q(z) = qz$ とする。

命題 3. $q(z)$ が Case B の場合, 内部平衡点が存在する条件は次である。

$$\frac{bm}{rq} < f\left(\frac{1}{d}\left(\lambda - \frac{bm}{rq}\right), \frac{m}{q}\right)$$

以下では, $q(z)$ に対して Case A, Case B などの仮定はせずに, 単に内部平衡点 $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ の存在を仮定して (4) の Lyapunov 関数の構成を行う。Section 2.1 におけるように, 補助的に次のモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - f(x, v), \quad \frac{dy}{dt} = f(x, v) - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - (b + pz)v \quad (5)$$

を考える。この方程式は内部平衡点 $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v})$ を持つ。

$\mathbf{y} = (x, y, v)$ と置く。関数 $U(\mathbf{y})$ を

$$U(\mathbf{y}) = x - \int_{\hat{x}}^x \frac{f(\hat{x}, \hat{v})}{f(\tau, \hat{v})} d\tau + (y - \hat{y} \log y) + \frac{1}{r}(v - \hat{v} \log v) = \frac{1}{r}(v - \hat{v} \log v) + \tilde{U}(\mathbf{y}),$$

と定義する。 $\tilde{U}$ は変数 v を含まず, U は Section 2.1 の形である。このとき, Korobeinikov[6] により U は (5) の $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v})$ における Lyapunov 関数である。

$\mathbf{x} = (x, y, v, z)$ とし

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}) &= U(\mathbf{y}) + W(z) \\ &= x - \int_{\hat{x}}^x \frac{f(\hat{x}, \hat{v})}{f(\tau, \hat{v})} d\tau + (y - \hat{y} \log y) + \frac{1}{r}(v - \hat{v} \log v) + \int_{\hat{z}}^z \frac{p(\tau - \hat{z})}{rq(\tau)} d\tau. \end{aligned}$$

と置く。Section 2.1 の一般論により $V(\mathbf{x})$ は (4) における $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ Lyapunov 関数になることがわかる。

2.2.2 細胞性免疫モデル

細胞免疫モデル

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - f(x, v), & \frac{dy}{dt} &= f(x, v) - ay - pzy, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - bv, & \frac{dz}{dt} &= yq(z) - mz.\end{aligned}\tag{6}$$

も同じ方法で扱うことができる。 $f(x, v)$ と $q(z)$ は体液性免疫モデルと同じ条件を満たすとする。体液性免疫モデルと同様にして, Case A 及び Case B の場合に内部平衡点の存在条件を求めることができ, さらに内部平衡点が存在する場合, Lyapunov 関数を構成することができる。(6)において $f(x, v) = \beta xv$, $q(z) = qz$ とすると Nowak and Bangham [8] モデルが得られる。このモデルに対しては内部平衡点の存在条件は容易であり, Pang *et al.* [9] は始めてこのモデルの Lyapunov 関数を構成した。この Lyapunov 関数は, 我々の方法によって直ちに得られる。

2.3 補足

$q(z) = qz^a$ ($0 < a < 1$) は $q(z)$ の条件を満たす。 $q(z) = qz^a$ に対する $W(z)$ は

$$W(z) = \frac{1}{q} \left(\frac{1}{2-a} z^{2-a} - \frac{\hat{z}}{1-a} z^{1-a} + \frac{\hat{z}^{2-a}}{(2-a)(1-a)} \right).$$

である。

Gomez-Acevedo and Li [1] は $q(z) = qz/(z+K)$ を用いて

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xy, \quad \frac{dy}{dt} = \sigma \beta xy - ay - pyz, \quad \frac{dz}{dt} = \frac{qyz}{z+K} - ez,$$

を考えた。内部平衡点が存在する条件は $\sigma \beta \lambda q < a(dq + \beta eK)$ である。彼らは次の関数

$$V(x, y, z) = x - \hat{x} \log x + \frac{1}{\sigma} (y - \hat{y} \log y) + \frac{p(\hat{z} + K)}{\sigma q} (z - \hat{z} \log z),$$

を用い, Lyapunov 関数となることを示した。本稿の Lyapunov 関数は彼らのものとは異なる。

$q(z)$ の条件 3 をはずすことはできない。次のモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xy, \quad \frac{dy}{dt} = \sigma \beta xy - ay - pyz, \quad \frac{dz}{dt} = yq(z) - ez$$

は, Lang and Li [7] による。 $q(z) = z^n/(z^n + K)$ であり, $n \geq 2$ のときに内部平衡点が不安定になることが示されている。この場合 $q(z)$ に対して条件 3 が満たされていない。

3 吸収効果

病原体が未感染細胞に感染するとき, 外部の病原体の数は 1 つ減少する。これを吸収効果という。病原体が大きい場合は無視できない。吸収効果が存在するとモデルの解析は随分難しくなる。

3.1 免疫を含まないモデル

体内の感染モデルで吸収効果を考え、incidence 関数を $f(x)v$ の形としたモデル

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - f(x)v, \quad \frac{dy}{dt} = f(x)v - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - uf(x)v - bv. \quad (7)$$

を考える。 $u \geq 0$ は吸収効果の量を表している。関数 $f(x)$ は次を満たすとする。

1. $f(x)$ は $f(0) = 0$ であり $x > 0$ で狭義単調増加である。
2. $f(x)$ は $x_1 > 0, x_2 > 0$ に対して次を満たす。

$$\left(\frac{f(x_1)}{x_1} - \frac{f(x_2)}{x_2} \right) (f(x_1) - f(x_2)) \leq 0 \quad (8)$$

$f(x)$ が C^2 級るとき、2 番めの条件は $x > 0$ で $f''(x) \leq 0$ と表すことができる。基礎再生産比 R_0 は $R_0 = rf(\lambda/d)(uf(x_0) + b)$ である。

命題 4. (7) に内部平衡点が存在するための必要十分条件は $R_0 > 1$ である。

吸収効果を考えないモデルの Lyapunov 関数を用いて吸収効果を考えた (7) の Lyapunov 関数を構成する。(7) に Lyapunov 関数を構成するために、次のモデルを考える。

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - f(x)v, \quad \frac{dy}{dt} = f(x)v - ay, \quad \frac{dv}{dt} = ary - (uf(x^*) + b)v. \quad (9)$$

$\mathbf{x} = (x, y, v)$ と置き、この方程式が定めるベクトル場を $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ と書く。このモデルは吸収効果を考えないモデルと同じ形であり、同じ内部平衡点 (x^*, y^*, v^*) を持つ。

関数 $U(\mathbf{x})$ を

$$U(\mathbf{x}) = \int_{x^*}^x \frac{f(\xi) - f(x^*)}{f(\xi)} d\xi + (y - y^* \log y) + \frac{1}{r}(v - v^* \log v).$$

で定義する。(9) に沿った時間微分は Korobeinikov [6] により

$$\dot{U}(\mathbf{x}) = \nabla U(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) \leq 0$$

となる。もとの方程式 (7) に沿った時間微分 $\dot{U}(\mathbf{x})$ は

$$\dot{U}(\mathbf{x}) = \nabla U(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \frac{1}{r} \left(1 - \frac{v^*}{v} \right) (u(f(x^*) - f(x)))v = \nabla U(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \frac{u}{r} (v - v^*)(f(x^*) - f(x)).$$

である。第 2 項の符号は定まらない。

第 2 項の処理のため $T(\mathbf{x})$ を

$$T(\mathbf{x}) = -\frac{u}{r} \left(\int_{x^*}^x \frac{f(\xi) - f(x^*)}{f(\xi)} d\xi \right).$$

と定義する。 $f(x)$ の性質より、次の補題が成り立ち、これが重要である。

補題 5. $f(x)$ は次を満たす。

$$\left(1 - \frac{f(x)}{f(x^*)}\right) \left(\frac{f(x^*)}{f(x)} - 1\right) \leq \left(1 - \frac{x}{x^*}\right) \left(\frac{f(x^*)}{f(x)} - 1\right).$$

$V(\mathbf{x}) = U(\mathbf{x}) + T(\mathbf{x})$ と置く。

定理 6. $r > u \left(1 + \frac{v^* f(x^*)}{dx^*}\right)$ であるとき, V は (7) の内部平衡点における *Lyapunov* 関数である。

$R_0 \leq 1$ のとき, 病気の無い平衡点 $(\lambda/d, 0, 0)$ が大域安定であることも示されるが, 詳細は省略する。

注意 3.1. $f(x) = \beta x$ のときはここで作られた *Lyapunov* 関数は Iggidr et al. [3] によるものと同じである。

3.2 免疫を含むモデル

吸収効果を考えたモデルに免疫変数を追加する。最初に体液性免疫モデルを考える。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - f(x)v, & \frac{dy}{dt} &= f(x)v - ay, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - uf(x)v - bv - pvz, & \frac{dz}{dt} &= vq(z) - mz, \end{aligned} \quad (10)$$

ここで $q(z)$ は Section 2.2 の条件 3 を満たすとする。このモデルでは $R_0 = rf(\lambda/d)/(uf(x_0) + b)$ である。

Case A, Case B の場合に内部平衡点の存在を調べる。

命題 7. $q(z)$ が Case A のとき (10) が内部平衡点を持つための条件は $R_0 > 1$ である。

命題 8. $q(z)$ が Case B のとき (10) が内部平衡点を持つための条件は次である。

$$f\left(\frac{1}{d}\left(\lambda - \frac{m}{q}\frac{b}{(r-u)}\right)\right) > \frac{b}{r-u}. \quad (11)$$

以下では内部平衡点 $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ が存在することを仮定し, Case A, B であることは仮定しない。
 $\mathbf{x} = (x, y, v, z)$, $\mathbf{y} = (x, y, v)$ と置く。次のモデルを補助的に考える。これは吸収効果があり免疫がないモデルの形をしている。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - f(x)v, & \frac{dy}{dt} &= f(x)v - ay, \\ \frac{dv}{dt} &= ary - uf(x)v - (b + p\hat{z})v \end{aligned} \quad (12)$$

これは (7) と同じ形のモデルであり内部平衡点 $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v})$ を持つ。そのとき Section 3.1 の議論により次の関数 $U(\mathbf{y})$

$$U(\mathbf{y}) = \left(1 - \frac{u}{r}\right) \int_{\hat{x}}^x \frac{f(\xi) - f(\hat{x})}{f(\xi)} d\xi + (y - \hat{y} \log y) + \frac{1}{r}(v - \hat{v} \log v)$$

は $r > u \left(1 + \frac{\hat{v}f(\hat{x})}{d\hat{x}} \right)$ のとき (12) の $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v})$ における Lyapunov 関数である。

Section 2 と同様に $V(\mathbf{x})$ を

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}) &= U(\mathbf{y}) + W(\mathbf{z}) \\ &= \left(1 - \frac{u}{r} \right) \int_{\hat{x}}^x \frac{f(\xi) - f(\hat{x})}{f(\xi)} d\xi + (y - \hat{y} \log y) + \frac{1}{r} (v - \hat{v} \log v) + \int_{\hat{z}}^z \frac{p(\tau - \hat{z})}{rq(\tau)} d\tau. \end{aligned} \quad (13)$$

と定義する。

定理 9. $r > u \left(1 + \frac{\hat{v}f(\hat{x})}{d\hat{x}} \right)$ のとき $V(\mathbf{x})$ は (10) の $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ における Lyapunov 関数である。

LaSalle 不変原理により $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ は大域安定になることが示される。内部平衡点が存在しない場合にも Lyapunov 関数を用い境界平衡点のどれかに対して Lyapunov 関数を構成することができる。詳細は省略する。

注意 3.2. $f(x) = \beta x$, $q(z) = qz$ のとき, Kajiwara and Sasaki [5] によって Lyapunov 関数が得られている。Kajiwara and Sasaki [5] においては, 細胞性免疫モデルでも同様の Lyapunov 関数が得られている。ただし, そこでは面倒な計算行われていた。

注意 3.3. Qesmi *et al.* [10] において, 肝細胞移植に関連して, 肝細胞と赤血球の両方に肝炎ウイルスが感染するモデルが提案されている。このモデルでは, 両方の感染において吸収効果が取り込まれている。このモデルに対して, Section 3.1 で構成した Lyapunov 関数を用いて, 容易に Lyapunov 関数を構成することができる。Qesmi *et al.* [10] においては Lyapunov 関数についての議論はない。

参考文献

- [1] H.Gomez-Acevedo and M.Y.Li, *Multistability in a model for CTL response to HTLV-I infection and its implications to HAM/TSP development and prevention*, Bull. Math. Biol., 72(2010), 681–696
- [2] G.Huang, Y.Takeuchi and W.Ma, *Lyapunov functionals for delay differential equations model of viral infections*, SIAM J. Appl. Math., 70(2010), 2693–2708
- [3] 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.
- [4] T.Kajiwara and T.Sasaki, *Global stability of pathogen-immune dynamics with absorption*, J. Biol Dyn, 4(2010), 258–269
- [5] T.Kajiwara, T.Sasaki and Y.Takeuchi, *Construction of Lyapunov functionals for delay differential equations in virology and epidemiology*, Nonl. Anal. RWA, 13(2012), 1802–1826.
- [6] A.Korobeinikov, *Global properties of infectious disease model with nonlinear incidence*, Bull. Math. Biol, 69(2007), 1871–1886.

- [7] J.Lang and M.Y.Li, *Stable and transient periodic model for CTL response to HTLV-I infection*, *J. Math. Biol.*, 65(2012), 181–199
- [8] M.A.Nowak and C.R.M.Bangham, *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, *Science* 272(1996) 74–79.
- [9] H.Pang, W.Wang and K.Wang, *Global properties of virus dynamics with CTL immune response*, *J. Southwest China Normal Univ.* 30(2005) 797–799.
- [10] R.Qesmi, J.Wu, J. Wu and J.M.Heffernan, *Influence of backward bifurcation in a model of hepatitis B and C virus*, *Math. Biosc.*, 224(2010), 118–125.