空間拡散を含む年齢構造化感染症モデルにおけるエンデミックな平衡解の存在について

國谷, 紀良
神戸大学大学院システム情報学研究科

大泉, 嶺
東京大学大学院数理科学研究科

出版情報：MI lecture note series. 60, pp.85-89, 2014-11-28. 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所

空間拡散を含む年齢構造化感染症モデルにおけるエンデミックな平衡解の存在について
On the existence of an endemic equilibrium in an age-structured epidemic model with spatial diffusion

神戸大学大学院システム情報学研究科　國谷紀良　(KUNIYA Toshikazu)
東京大学大学院数理科学研究科　大泉嶺　(OIZUMI Ryo)

概　要
各個体の空間拡散の影響を考慮に入れた年齢構造化感染症モデルは，ある種の非線形拡散方程式システムと見なされる．そのようなモデルに対し，有名な疫学的閾値である基本再生産数 R_0 が，感染症の定着を意味するエンデミックな非自明平衡解の存在を左右する数学的閾値としての役割を担うか，という問題は，従来の積分作用素の理論に基づいた解析を行うことで効率的に取り組むことが可能になると考えられる．本研究では，確率論に現れるファインマン・カッツの公式を利用することで，期待値による感染人口密度の解の陽的な表現を得たのち，従来の積分作用素の理論を展開する．結果として，$R_0 > 1$ の場合のエンデミックな平衡解の存在を，コンパクト作用素に対する不動点定理を用いることで証明する．

Age-structured epidemic models, in which the effect of spatial diffusion of individuals is taken into account, are constructed as a kind of nonlinear diffusion system. For such models, the problem whether the basic reproduction number R_0 plays the role of a threshold value in a mathematical sense of determining the existence of a nontrivial endemic equilibrium is thought to be possible to be handled with the classical theory of integral operators. In this study, by making use of the Feynman-Kac formula in probability theory, we first obtain an explicit expression of the solution of infective population as an expected value and then, use the classical theory of integral operators. As a result, by using a fixed-point theorem for compact operators, we prove the existence of an endemic equilibrium for $R_0 > 1$.

1　はじめに

空間拡散と年齢構造を同時に考慮した個体群モデルの研究は，古くは Gurtin and MacCamy [2] より行われている．特に感染症モデルの研究としては，Langlais and Busenberg [6] が挙げられる．そこでは各係数が周期関数であるようなある SIS 感染症モデルの周期解の存在について議論されていたが，感染症が定着する状況に対応するエンデミックな非自明解の存在を左右する閾値条件は得られていなかった．近年は Thieme [7] や Inaba [4] に見られるように，異質的な環境における基本再生産数 R_0 の数学的な正当化が行われており，そこでの議論に従って導出される R_0 が実際に具体的な各モデルのエンデミックな解の存在を左右する閾値条件となっているか，という点は自明ではなく，多くの未解決課題が残されている．本研究では，空間拡散と年齢構造を考慮した感染症モデルとして，上述の Langlais and Busenberg [6] の SIS 感染症モデルの特別な場合（各係数が時間に独立な自律系の場合）と見なされるモデルを考慮し，そのエンデミックな非自明平衡解の存在と，基本再生産数 R_0 との関係に焦点を当てる．その解析に際し，特に重要な概念として，確率論に現れるファインマン・カッツの公式（例えば Karatzas and Shreve [5] を参照）が挙げられる．その公式によって，放物型微分方程式の解を期待値による陽的な表現として得ることが出来るため，従来の年齢構造化感染症モデルに対する積分方程式の理論の枠組みに沿った解析を展開することが，本研究では可能となった．

本稿は次節が本論となる．2.1 節ではモデルの構築を，2.2 節では基本再生産数 R_0 の導出を，2.3 節では主結果の紹介を行う．

2　本論

2.1　モデル

$t \geq 0$ は時間，$a \geq 0$ は年齢，$x \in \mathbb{R}^n$ は空間を表す変数とする．時間 t において年齢 a である個体の位置 x における密度は $P(t,a,x)$ で表されるとする．P は感受性人口 S と感染人口 I の二種類に区分される（すなわち，$P(t,a,x) = S(t,a,x) + I(t,a,x)$ が成り立つ）とする．このとき，本研究では以下の形状の SIS 感染症モデルに焦点を当てる．

$$\begin{cases} \left(\dfrac{\partial}{\partial t} + \dfrac{\partial}{\partial a}\right) S(t,a,x) = \dfrac{1}{2}\Delta_x S(t,a,x) - \lambda(t,a,x)S(t,a,x) - \mu(a,x)S(t,a,x) + \gamma(a,x)I(t,a,x), \\ \left(\dfrac{\partial}{\partial t} + \dfrac{\partial}{\partial a}\right) I(t,a,x) = \dfrac{1}{2}\Delta_x I(t,a,x) + \lambda(t,a,x)S(t,a,x) - \{\mu(a,x) + \gamma(a,x)\} I(t,a,x), \\ S(t,0,x) = P(t,0,x),\ I(t,0,x) = 0, \quad t \geq 0,\ a \geq 0,\ x \in \mathbb{R}^n. \end{cases} \tag{2.1}$$

ここで Δ_x は x についてのラプラス作用素，$\lambda(t,a,x)$ は時間 t において年齢 a であり位置 x にいる感受性個体に対する感染力で，

$$\lambda(t,a,x) = \int_0^{+\infty} \int_{\mathbb{R}^n} k(a,\sigma,x,y) I(t,\sigma,y) \mathrm{d}y\, \mathrm{d}\sigma$$

で与えられるものとする．各変数に依存する係数として，$\mu(a,x)$ は死亡率，$\gamma(a,x)$ は回復率，$k(a,\sigma,x,y)$ は感染の伝達係数を表す．それらには次の仮定が課される：

(i) μ，γ および k は非負，可測，連続かつ一様有界；

(ii) 感染性の最大年齢 $a_\dagger \in (0,+\infty)$ が存在し，$a > a_\dagger$ または $\sigma > a_\dagger$ に対して $k(a,\sigma,x,y) = 0$；

(iii) ある L^1-関数 $\tilde{k} \in L^1(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n)$ が存在し，

$$k(a,\sigma,x,y) \leq \tilde{k}(a,x), \quad a,\sigma \geq 0,\ x,y \in \mathbb{R}^n.$$

特に本研究では，人口学的な動態率に関する適切な仮定の下，人口密度 $P(t,a,x)$ は初期時刻から人口学的定常状態 $P^*(a,x)$ に到達しているものとする．このとき $S(t,a,x) = P^*(a,x) - I(t,a,x)$ であることから，モデル (2.1) は I に関する単一の方程式に書き換えられる：

$$\begin{cases} \left(\dfrac{\partial}{\partial t} + \dfrac{\partial}{\partial a}\right) I(t,a,x) = \dfrac{1}{2}\Delta_x I(t,a,x) + \lambda(t,a,x)P^*(a,x) - \{\mu(a,x) + \gamma(a,x) + \lambda(t,a,x)\} I(t,a,x), \\ I(t,0,x) = 0, \quad \lambda(t,a,x) = \displaystyle\int_0^{a_\dagger} \int_{\mathbb{R}^n} k(a,\sigma,x,y) I(t,\sigma,y) \mathrm{d}y\, \mathrm{d}\sigma, \quad t \geq 0,\ a \geq 0,\ x \in \mathbb{R}^n. \end{cases} \tag{2.2}$$

以下ではモデル (2.2) に着目し，その基本再生産数 R_0 を導出したのち，エンデミックな非自明平衡解 I^* の存在を調べる．

2.2　閾値

モデル (2.2) に対する基本再生産数 R_0 は，Diekmann *et al.* [1] の定義に従って，自明平衡解の周りでの以下の線形方程式を考えることで得られる：

$$\begin{cases} \left(\dfrac{\partial}{\partial t} + \dfrac{\partial}{\partial a}\right) I(t,a,x) = \dfrac{1}{2}\Delta_x I(t,a,x) + v(t,a,x) - \{\mu(a,x) + \gamma(a,x)\} I(t,a,x), \\ I(t,0,x) = 0, \quad v(t,a,x) = P^*(a,x) \displaystyle\int_0^{+\infty} \int_{\mathbb{R}^n} k(a,\sigma,x,y) I(t,\sigma,y) \mathrm{d}y\, \mathrm{d}\sigma, \quad t \geq 0,\ a \geq 0,\ x \in \mathbb{R}^n. \end{cases} \tag{2.3}$$

ただし $v := P^*\lambda$ は線形侵入相（linear invasion phase）における新規感染人口密度を表す．ファインマン・カッツの公式（例えば Karatzas and Shreve [5, Corollary 4.5 in Chapter 4] を参照）を用いながら特性線 $t-a=$ 定数 に沿った積分を行うことで，(2.3) の感染人口密度 I に関する以下の陽的な表現が得られる：

$$I(t,a,x)=\begin{cases}\mathbb{E}_x\left[\int_0^a v(t-a+\sigma,B_\sigma)\mathrm{e}^{-\int_\sigma^a\{\mu(\rho,B_\rho)+\gamma(\rho,B_\rho)\}\mathrm{d}\rho}\mathrm{d}\sigma\right], & t-a>0;\\ \mathbb{E}_x\left[\int_0^t v(\sigma,a-t+\sigma,B_\sigma)\mathrm{e}^{-\int_\sigma^t\{\mu(a-t+\rho,B_\rho)+\gamma(a-t+\rho,B_\rho)\}\mathrm{d}\rho}\mathrm{d}\sigma\right.\\ \quad\left.+I_0(a-t,B_t)\mathrm{e}^{-\int_0^t\{\mu(a-t+\rho,B_\rho)+\gamma(a-t+\rho,B_\rho)\}\mathrm{d}\rho}\right], & a-t\geq 0.\end{cases}\tag{2.4}$$

ここで $\mathbb{E}_x[\cdot]$ は固定された初期値 x に対するウィーナー測度による期待値であり，$\{B_a\}_{a\geq 0}$ は n-次元ブラウン運動である．(2.4) を (2.3) の v の式の右辺に代入し，変数変換と積分順序の交換を行うことで，最終的に v に関する以下の積分方程式が得られる：

$$v(t,a,x)=P^*(a,x)\int_{\mathbb{R}^n}\int_0^{a_\dagger}\mathbb{E}_y\left[\int_\tau^{a_\dagger}k(a,\sigma,x,y)v(t-\tau,\sigma-\tau,B_{\sigma-\tau})\mathrm{e}^{-\int_{\sigma-\tau}^\sigma\{\mu(\eta,B_\eta)+\gamma(\eta,B_\eta)\}\mathrm{d}\eta}\mathrm{d}\sigma\right]\mathrm{d}\tau\,\mathrm{d}y.$$

ただし仮定 (ii) の下で， $t>a_\dagger$ の場合のみを考慮した．Diekmann *et al.* [1] の定義に従えば，次世代作用素は

$$K\varphi(a,x):=P^*(a,x)\int_{\mathbb{R}^n}\int_0^{a_\dagger}\mathbb{E}_y\left[\int_\tau^{a_\dagger}k(a,\sigma,x,y)\varphi(\sigma-\tau,B_{\sigma-\tau})\mathrm{e}^{-\int_{\sigma-\tau}^\sigma\{\mu(\eta,B_\eta)+\gamma(\eta,B_\eta)\}\mathrm{d}\eta}\mathrm{d}\sigma\right]\mathrm{d}\tau\,\mathrm{d}y\tag{2.5}$$

で定義され，基本再生産数 R_0 はそのスペクトル半径

$$R_0:=\rho(K)\tag{2.6}$$

で定義される．本研究では，この R_0 がモデル (2.2) のエンデミックな非自明平衡解の存在を左右する閾値として働くことを証明した．

2.3 主結果

モデル (2.2) のエンデミックな非自明平衡解 I^* は，次の方程式を満たすものである．

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}a}I^*(a,x)=\dfrac{1}{2}\Delta_x I^*(a,x)+\lambda^*(a,x)P^*(a,x)-\{\mu(a,x)+\gamma(a,x)+\lambda^*(a,x)\}I^*(a,x),\\ I^*(0,x)=0,\quad \lambda^*(a,x)=\displaystyle\int_0^{a_\dagger}\int_{\mathbb{R}^n}k(a,\sigma,x,y)I^*(\sigma,y)\mathrm{d}y\,\mathrm{d}\sigma,\quad t\geq 0,\ a\geq 0,\ x\in\mathbb{R}^n.\end{cases}\tag{2.7}$$

再びファインマン・カッツの公式を用いることで，(2.7) を満たす I^* を以下のように陽的に表現することが出来る．

$$I^*(a,x)=\mathbb{E}_x\left[\int_0^a\lambda^*(\sigma,B_\sigma)P^*(\sigma,B_\sigma)\mathrm{e}^{-\int_\sigma^a\{\mu(\rho,B_\rho)+\gamma(\rho,B_\rho)+\lambda^*(\rho,B_\rho)\}\mathrm{d}\rho}\mathrm{d}\sigma\right].\tag{2.8}$$

(2.8) を (2.7) の λ^* の式に代入することで次の積分方程式が得られる．

$$\lambda^*(a,x)=\int_0^{a_\dagger}\int_{\mathbb{R}^n}k(a,\sigma,x,y)\mathbb{E}_y\left[\int_0^\sigma\lambda^*(\rho,B_\rho)P^*(\rho,B_\rho)\mathrm{e}^{-\int_\rho^\sigma\{\mu(\eta,B_\eta)+\gamma(\eta,B_\eta)+\lambda^*(\eta,B_\eta)\}\mathrm{d}\eta}\mathrm{d}\rho\right]\mathrm{d}y\,\mathrm{d}\sigma.\tag{2.9}$$

したがって，$Y := L^1([0,a_\dagger],\mathbb{R}^n)$ 上に次のような非線形積分作用素 Φ を定めたとき，その非自明な正の不動点 $\varphi^* = \Phi(\varphi^*) \in Y_+ \setminus \{0\}$ の存在を示せば $\lambda^* \in Y_+ \setminus \{0\}$ の存在が示され，結果として (2.8) より $I^* \in Y_+ \setminus \{0\}$ の存在が示されることになる：

$$\Phi(\varphi)(a,x) :=$$
$$\int_0^{a_\dagger}\int_{\mathbb{R}^n} k(a,\sigma,x,y)\mathbb{E}_y\left[\int_0^{\sigma}\varphi(\rho,B_\rho)P^*(\rho,B_\rho)\mathrm{e}^{-\int_\rho^\sigma\{\mu(\eta,B_\eta)+\gamma(\eta,B_\eta)+\varphi(\eta,B_\eta)\}\mathrm{d}\eta}\mathrm{d}\rho\right]\mathrm{d}y\,\mathrm{d}\sigma,\ \varphi\in Y.$$

Φ の非自明な正の不動点の存在を示す上で，仮定 (i)-(iii) に加え，次の仮定が課される：

(iv) $\sigma \in \mathbb{R}$ と $y \in \mathbb{R}^n$ に関して一様に次が成り立つ.

$$\lim_{\|(\kappa,h)\|\to 0}\int_0^{a_\dagger}\int_{\mathbb{R}^n}|k(a+\kappa,\sigma,x+h,y)-k(a,\sigma,x,y)|\,\mathrm{d}x\mathrm{d}a = 0.$$

ただし $\kappa \in \mathbb{R}$，$h \in \mathbb{R}^n$ で，$\|\cdot\|$ は通常のユークリッドノルムである；

(v) ある $\alpha > 0$ と $\varepsilon > 0$ が存在し，次が成り立つ.

$$k(a,\sigma,x,y) \geq \varepsilon \quad \forall\, a \in [0,a_\dagger], \quad \sigma \in [a_\dagger-\alpha,a_\dagger], \quad x,y \in \mathbb{R}^n.$$

このとき，次の命題が得られる：

命題 1 Φ の原点 $\varphi = 0$ におけるフレシェ微分を $F := \Phi'[0]$ とする．このとき，次が成り立つ：

(1) $\rho(F) > 1$ であれば，Φ は少なくとも一つ非自明な不動点 $\varphi^* \in Y_+ \setminus \{0\}$ を持つ；

(2) $\rho(F) \leq 1$ であれば，Φ の不動点は自明なもの $\varphi \equiv 0 \in Y_+$ のみである.

この証明には，Φ のコンパクト性，F のコンパクト性およびノンサポーティング性に基づく，Inaba [3] の不動点定理が利用される．また，次の補題が示される：

補題 1 $\rho(F) = \rho(K) = R_0$.

これは各作用素の形状を比べることで容易に確かめることが出来る．結果として，上述の議論と命題 1 および補題 1 より，本研究の主結果である次の定理を得ることが出来る：

定理 1 **(1)** $R_0 > 1$ であれば，モデル (2.2) には少なくとも一つエンデミックな非自明な平衡解 I^* が存在する；

(2) $R_0 \leq 1$ であれば，モデル (2.2) の平衡解は感染症流行の無い自明平衡解 $I \equiv 0 \in Y_+$ のみである.

参考文献

[1] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, J.A.J. Metz: "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** (1990), 365–382.

[2] M.E. Gurtin, R.C. MacCamy: "Diffusion models for age-structured populations", Math. Biosci. **54** (1981), 49–59.

[3] H. Inaba: "Threshold and stability results for an age-structured epidemic model", J. Math. Biol. **28** (1990), 411–434.

[4] H. Inaba: "On a new perspective of the basic reproduction number in heterogeneous environments", J. Math. Biol. **65** (2012), 309–348.

[5] I. Karatzas, S.E. Shreve: "Brownian Motion and Stochastic Calculus", Springer, Berlin, 1998.

[6] M. Langlais, S.N. Busenberg: "Global behaviour in age structured S.I.S. models with seasonal periodicities and vertical transmission", J. Math. Anal. Appl. **213** (1997), 511–533.

[7] H.R. Thieme: "Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity", SIAM J. Appl. Math. **70** (2009), 188–211.