

# 感染症数理モデルの安定性解析

村瀬 晶子 \*

佐々木 徹 †

梶原 毅 †

## Stability analysis of mathematical models of infectious disease

Akiko MURASE , Toru SASAKI and Tsuyoshi KAJIWARA

(Received November 30, 2001)

Dynamics of infectious disease *in vivo* is described by coupled differential equations. Stability analysis of the complicated systems is difficult without computer calculation, while stability analysis is, in general, important to investigate qualitative behaviour of models. Liu analyzes stability of systems describing HIV dynamics *in vivo* with a symbolic calculation software. The same method is used for stability analysis of a mathematical model of malaria.

**Keywords:** mathematical model, infectious disease, dynamics *in vivo*, stability analysis, symbolic calculation

### 1 はじめに

HIV, マラリア, ウィルス性肝炎等の感染症の体内でのダイナミクスを数理モデルで記述し, 発病のメカニズムや薬剤, ワクチンの効果等を明らかにしようとする研究が数多くなされてきている.

マラリアの数理モデルの代表的な研究には [3] があり, 彼らは一般的なウィルス感染症の基本数理モデルに類似した3変数の数理モデルを提唱し, このモデルはマラリアの数理モデルを考える上で基礎となっている. また, 体液性免疫と細胞性免疫を考慮に入れたモデルを提唱し, ワクチンの効果について議論している.

数理モデルの定性的なふるまいを調べるために, 平衡点の安定性を解析する必要がある. しかしこの安定性の解析は, 免疫を表す変数などを取り入れた多変数の数理モデルにおいては計算が非常に複雑になり, 手計算では安定性を示すのは困難である.

Liu [2] は免疫効果を考えた HIV の数理モデルの平衡点の安定性を, 数式処理ソフト MAPLE を使ってうまく解析している.

そこで我々は数式処理ソフト MuPAD を使って [3] の体液性免疫を取り入れたマラリアの数理モデルの平衡点の安定性解析を試みる.

### 2 HIV の基本数理モデル

この節では HIV の数理モデルの中で最も単純な基本数理モデルを紹介し, 安定性について簡単に記述する. 変数  $x, y, v$  はそれぞれ非感染細胞の密度, 感染細胞の密度, 血中のウィルスの密度である. 非感染細胞は  $\lambda$  の割合で生産され,  $d$  の割合で死ぬ. またウィルスと接触することによって  $\beta$  の割合で感染する. 感染細胞は  $a$  の割合で破裂することによって死に, 破裂するときに1つの感染細胞当たり  $k/a$  個のウィルスを放出する. このとき  $x, y, v$  は方程式系

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv\end{aligned}$$

に従う [1].

この方程式系の平衡点は2つあり, 1つめは感染がない状態を表す平衡点で  $H_1 = (\lambda/d, 0, 0)$ . 2つめは感染がある状態を表す平衡点で  $H_2 = (x^*, y^*, v^*)$ , ただし

$$x^* = \frac{au}{\beta k}, \quad y^* = \frac{\lambda\beta k - aud}{a\beta k}, \quad v^* = \frac{\lambda\beta k - aud}{a\beta u}$$

とする. 基礎再生産率  $R_0$  は

$$R_0 = \frac{\lambda\beta k}{aud}$$

となり, 平衡点  $H_1$  は  $R_0 < 1$  のとき漸近安定, 平衡点  $H_2$  は  $R_0 > 1$  のとき第1象限に存在し, 存在するときは常に漸近安定となる.

\*岡山大学大学院自然科学研究科環境システム学専攻

†岡山大学環境理工学部環境数理学科

### 3 Liu の論文の紹介

Liu は [2] で 2 節の基本数理モデルに免疫の効果をつけ加えたモデルの安定性解析を行なっている. そのモデルを下に示す.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz \end{aligned}$$

変数  $x, y, v, z$  はそれぞれ非感染細胞の密度, 感染細胞の密度, 血中のウィルスの密度, CTL の密度である. 基本数理モデルと異なる所は, 感染細胞が免疫細胞  $z$  によって殺され減少し, 免疫細胞  $z$  は感染細胞との積に比例して増え,  $b$  の割合で減少する点である.

この方程式系の平衡点は 3 つあり, 1 つめは感染がない状態を表す平衡点で  $X_1 = (\lambda/d, 0, 0, 0)$ . 2 つめは感染はあるが免疫細胞が存在しない状態の平衡点で  $X_2 = (x^*, y^*, v^*, 0)$ , ただし,

$$x^* = \frac{au}{\beta k}, \quad y^* = \frac{\lambda\beta k - aud}{a\beta k}, \quad v^* = \frac{\lambda\beta k - aud}{a\beta u}$$

とする. 平衡点  $X_2$  は  $R_0 > 1$  のとき第 1 象限に存在する. 3 つめは感染が持続し免疫細胞も存在する平衡点で  $X_3 = (\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ , ただし

$$\begin{aligned} \hat{x} &= \frac{\lambda cu}{cud + \beta kb}, \quad \hat{y} = \frac{b}{c}, \quad \hat{v} = \frac{kb}{cu}, \\ \hat{z} &= \frac{1}{p} \left[ \frac{\lambda\beta ck}{cud + \beta kb} - a \right] \end{aligned}$$

とする. 平衡点  $X_3$  は

$$R_0 > 1 + \frac{b\beta k}{cud}$$

のとき第 1 象限に存在する.

次に平衡点の安定性であるが,  $X_1, X_2$  については簡単なので結果だけ示す.

平衡点  $X_1$  は  $R_0 < 1$  のとき漸近安定である. 平衡点  $X_2$  は

$$R_0 < 1 + \frac{b\beta k}{cud}$$

を満たすとき漸近安定となる. 平衡点  $X_3$  の安定性は非常に複雑で手計算では困難なので, Liu はパラメータをうまく置き換えて数式処理ソフト MAPLE を使って解析している. その手法を紹介する前に準備として平衡点の安定性を判定するための定理「Routh-Hurwitz の判定基準」[4] を次に示す.

### 3.1 Routh-Hurwitz の判定基準

まず, 定係数  $n$  階線形常微分方程式

$$a_n x^n + a_{n-1} x^{n-1} + \dots + a_1 x = 0$$

は実係数の  $n$  次多項式

$$P(z) = a_n z^n + a_{n-1} z^{n-1} + \dots + a_0$$

のすべての根が負の実部を持つとき漸近安定となる.

実係数の  $n$  次多項式

$$P(z) = a_n z^n + a_{n-1} z^{n-1} + \dots + a_0 \quad (a_n > 0)$$

のすべての根が負の実部をもつための必要十分条件は,

$$L_k = \begin{bmatrix} a_1 & a_0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{2k-1} & a_{2k-2} & \dots & a_k \end{bmatrix} \quad (k = 1, 2, \dots, n)$$

(ただし  $i < 0$ , または  $i > n$  のときは  $a_i = 0$ )

と  $L_k$  を定義したときに

$$D(L_k) > 0 \quad (k = 1, 2, \dots, n)$$

が成り立つことである. ただし,  $D(L_k) = \det L_k$  とする.

### 3.2 数式処理ソフトを用いた平衡点の安定性解析

3 つめの平衡点  $X_3 = (\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ , ただし

$$\begin{aligned} \hat{x} &= \frac{\lambda cu}{cud + \beta kb}, \quad \hat{y} = \frac{b}{c}, \quad \hat{v} = \frac{kb}{cu}, \\ \hat{z} &= \frac{1}{p} \left[ \frac{\lambda\beta ck}{cud + \beta kb} - a \right] \end{aligned}$$

の安定性を解析する.

$X_3$  におけるヤコビ行列は

$$J = \begin{pmatrix} -d - \beta\hat{v} & 0 & -\beta\hat{x} & 0 \\ \beta\hat{v} & -a - p\hat{z} & \beta\hat{x} & -p\hat{y} \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & c\hat{z} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

となる. ここでパラメータを次のように置き換える.

$$\begin{aligned} d &= u\bar{d}, \quad \beta\hat{v} = u\bar{v}, \quad k = u\bar{k}, \quad a = u\bar{k}\bar{a}, \\ p\hat{y} &= uB, \quad p\hat{z} = \frac{\lambda\beta ck}{cud + \beta kb} - a = u\bar{k}q, \\ W &= \frac{c}{p}, \quad \beta\hat{x} = \frac{\hat{y}(a + p\hat{z})}{\hat{v}} = u(\bar{a} + q) \end{aligned}$$

この変換したパラメータをヤコビ行列  $J$  に代入すると

$$\tilde{J} = \begin{pmatrix} -\tilde{d} - \tilde{v} & 0 & -(\tilde{a} + q) & 0 \\ \tilde{v} & -(\tilde{a} + q)\tilde{k} & \tilde{a} + q & -B \\ 0 & \tilde{k} & -1 & 0 \\ 0 & \tilde{k}qW & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

となる。

ここで Routh-Hurwitz の判定基準の定理を使う。行列式の計算は非常に複雑なので Liu は数式処理ソフト MAPLE を使っている。我々は数式処理ソフト MuPAD を用いた。

3.1 節の定理において、ここでは  $a_n = 1$  であるので、

$$D(L_k) > 0 \quad (k = 1, 2, \dots, n-1)$$

つまり

$$D(L_1) > 0, \quad D(L_2) > 0, \quad D(L_3) > 0$$

が成り立っていれば平衡点  $X_3$  は漸近安定ということになる。

MuPAD を使って  $D(L_1)$ ,  $D(L_2)$  を計算すると両方とも正であった。 $D(L_3)$  は負の項が 2 つだけ出てきた。この 2 つの項  $-BW\tilde{a}\tilde{k}^2q\tilde{v}$ ,  $-BW\tilde{k}^2q^2\tilde{v}$  には  $d$  が含まれていないので  $d = 0$  を  $D(L_3)$  に代入すると  $\tilde{k}(\tilde{a} + q)$  で因数分解でき、 $-BW\tilde{a}\tilde{k}^2q\tilde{v}$  が消え負の項は 1 つになる。

残った項の中に  $\tilde{v}^2$ ,  $B^2W^2\tilde{k}^2q^2$  という項があるのでこれと  $-BW\tilde{k}^2q^2\tilde{v}$  を組み合わせると

$$\begin{aligned} \tilde{v}^2 & - BW\tilde{k}^2q^2\tilde{v} + B^2W^2\tilde{k}^2q^2 \\ & = (\tilde{v} - BW\tilde{k}q)^2 + BWkq > 0 \end{aligned}$$

となり  $D(L_3) > 0$  も示せた。

よって平衡点  $X_3$  は漸近安定となる。

#### 4 マラリアの数理モデル

つぎに Anderson *et al* [3] によるマラリアの数理モデルを紹介し安定性を解析する。

3 節の Liu のモデルでは細胞性免疫を考慮に入れているが、次に示すモデルでは体液性免疫を考慮に入れている。違いは免疫が感染細胞に効くのか、あるいは抗原に効くのか、という点である。

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} & = \lambda - \mu x - \beta xs \\ \frac{dy}{dt} & = \beta xs - \alpha y \\ \frac{ds}{dt} & = \alpha ry - ds - \beta sx - hsT \\ \frac{dT}{dt} & = \gamma sT - aT \end{aligned}$$

変数  $x, y, s, T$  はそれぞれ非感染赤血球の密度、感染赤血球の密度、フリーメロソइटの密度、メロソइटに特異的に働く T 細胞の密度である。

このモデルの平衡点は 3 つある。1 つめは感染がないときの平衡点で  $Y_1 = (\lambda/\mu, 0, 0, 0)$  である。2 つめは T 細胞が存在せずに感染が持続する平衡点で、 $Y_2 = (\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{s}, 0)$ 。ただし、

$$\tilde{x} = \frac{d}{\beta(r-1)}, \quad \tilde{y} = \frac{\lambda - \mu\tilde{x}}{\alpha}, \quad \tilde{s} = \frac{\alpha r\tilde{y}}{d + \beta\tilde{x}}$$

とする。この平衡点は

$$r > 1, \quad (r-1)\beta\lambda > \mu d \quad (1)$$

のとき第 1 象限に存在する。

3 つめは感染が持続し T 細胞が存在する平衡点で、 $Y_3 = (x^*, y^*, s^*, T^*)$ 。ただし、

$$\begin{aligned} x^* & = \frac{\lambda\gamma}{\gamma\mu + a\beta}, \quad y^* = \frac{a\beta}{\gamma\alpha}x^*, \quad s^* = \frac{a}{\gamma}, \\ T^* & = \frac{1}{h}\{\beta(r-1)x^* - d\} \end{aligned}$$

とする。この平衡点は、 $T^* > 0$  つまり  $\beta(r-1)x^* > d$  を満たすとき第 1 象限に存在する。

#### 4.1 平衡点の安定性解析

感染がないときの平衡点  $Y_1 = (\lambda/\mu, 0, 0, 0)$  におけるヤコビ行列は

$$\begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & -\alpha & \frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & \alpha r & -d - \frac{\beta\lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -a \end{pmatrix}$$

であり、その固有方程式は

$$\begin{aligned} & (\Lambda + \mu)(\Lambda + a) \\ & \left\{ \Lambda^2 + \left( \alpha + d + \frac{\beta\lambda}{\mu} \right) \Lambda + \alpha d + \frac{\alpha\beta\lambda(1-r)}{\mu} \right\} \\ & = 0 \end{aligned}$$

となる。固有値の実部がすべて負のとき平衡点は漸近安定となる。この方程式のすべての根の実部が負であるための条件は

$$\alpha + d + \frac{\beta\lambda}{\mu} > 0, \quad \text{かつ} \quad \alpha d + \frac{\alpha\beta\lambda(1-r)}{\mu} > 0$$

であるので、

$$(r-1)\beta\lambda < \mu d$$

を満たすとき平衡点  $Y_1$  は漸近安定となる。

2つめの平衡点  $Y_2$  は条件 (1) を満たすとき第 1 象限に存在する. 平衡点  $Y_2$  におけるヤコビ行列は,

$$\begin{pmatrix} -\mu - \beta\bar{s} & 0 & -\beta\bar{x} & 0 \\ \beta\bar{s} & -\alpha & \beta\bar{x} & 0 \\ -\beta\bar{s} & \alpha r & -d - \beta\bar{x} & -h\bar{s} \\ 0 & 0 & 0 & \gamma\bar{s} - a \end{pmatrix}$$

であり, 固有方程式は

$$\begin{aligned} (\Lambda + a - \gamma\bar{s})(\Lambda^3 + (\alpha + \beta\bar{x} + d + \mu + \beta\bar{s}) \Lambda^2 \\ + (\alpha\beta\bar{x} + d\mu + \alpha\mu + \mu\beta\bar{x} + \beta d\bar{s} + \alpha\beta\bar{s}) \Lambda \\ + \alpha\beta d\bar{s}) = 0 \end{aligned}$$

となる. ここで Routh-Hurwitz の判定基準より方程式

$$\begin{aligned} \Lambda^3 + (\alpha + \beta\bar{x} + d + \mu + \beta\bar{s}) \Lambda^2 \\ + (\alpha\beta\bar{x} + d\mu + \alpha\mu + \mu\beta\bar{x} + \beta d\bar{s} + \alpha\beta\bar{s}) \Lambda \\ + \alpha\beta d\bar{s} = 0 \end{aligned}$$

の根の実部はすべて負なので,  $\Lambda = \gamma\bar{s} - a$  が負のとき, つまり

$$\beta\gamma r\lambda(r-1) < d(a\beta r + \gamma\mu\lambda)$$

を満たすときにこの平衡点は漸近安定となる.

3つめは感染が持続し T 細胞が存在する平衡点で, これを  $Y_3 = (x^*, y^*, s^*, T^*)$  とおく. ただし,

$$\begin{aligned} x^* &= \frac{\lambda\gamma}{\gamma\mu + a\beta}, y^* = \frac{a\beta}{\gamma\alpha} x^*, s^* = \frac{a}{\gamma}, \\ T^* &= \frac{1}{h} \{ \beta(r-1)x^* - d \} \end{aligned}$$

である. この平衡点が第 1 象限に存在するためには,  $T^* > 0$  つまり  $\beta(r-1)x^* > d$  が必要である. この平衡点におけるヤコビ行列は

$$\begin{pmatrix} -\mu - \beta s^* & 0 & -\beta x^* & 0 \\ \beta s^* & -\alpha & \beta x^* & 0 \\ -\beta s^* & \alpha r & -d - \beta x^* - hT^* & -hs^* \\ 0 & 0 & \gamma T^* & 0 \end{pmatrix}$$

となる. ここで  $U = hT^* = \beta(r-1)x^* - d (> 0)$  とおくと,  $\beta x^* = (U + d)/(r-1)$ . これをこのヤコビ行列に代入し  $\beta s^* \rightarrow \beta'$ ,  $r \rightarrow r' + 1$ ,  $hs^* \rightarrow h'$ ,  $\gamma T^* = \gamma U/h$ ,  $\gamma/h \rightarrow \gamma'$  と置き換えると

$$\begin{pmatrix} -\mu - \beta' & 0 & \frac{U+d}{r'} & 0 \\ \beta' & -\alpha & \frac{U+d}{r'} & 0 \\ -\beta' & \alpha(r'+1) & -\frac{(r'+1)(U+d)}{r'} & -h' \\ 0 & 0 & \frac{r'}{\gamma'U} & 0 \end{pmatrix}$$

を得る.

この行列の固有方程式の計算, および平衡点の安定性の判別は, 非常にたくさんの項が出てきて複雑である. そこで MuPAD を使って計算すると Routh-Hurwitz の判定基準を満たすための十分条件のうちの 1 つとして

$$r > 3, d > 2\alpha \tag{2}$$

を求めることができた. したがってパラメータの値が条件 (2) を満たすときには 3 つめの平衡点は漸近安定となる. ここで現実的なパラメータの値は  $r = 16, d = 72, \alpha = 0.5$  であるので, この条件は現実的なパラメータの値を含む広い範囲である.

### 4.2 MuPAD での操作方法

ここで MuPAD で行った操作を簡単に説明する.

~ 線形代数のパッケージ linalg をロードする ~

```
>> loadlib("linalg"): export(linalg);
>> Mat := Dom::Matrix();
```

~ 行列 J を定義する ~

```
>> J := Mat([[ -m-b, 0, -(u+d)/r, 0],
             [ b, -a, (u+d)/r, 0],
             [ -b, a*(r+1), -(u+d)*(r+1)/r, -h],
             [ 0, 0, g*u, 0]]);
```

$$\begin{array}{cccc|c} +- & & & & +- \\ | & & & & | \\ | & & & d+u & | \\ | & -b-m, & 0, & -\frac{d+u}{r}, & 0 \\ | & & & r & | \\ | & & & & | \\ | & & & d+u & | \\ | & b, & -a, & -\frac{d+u}{r}, & 0 \\ | & & & r & | \\ | & & & (d+u)(r+1) & | \\ | & -b, & a(r+1), & -\frac{(d+u)(r+1)}{r}, & -h \\ | & & & r & | \\ | & & & & | \\ | & 0, & 0, & gu, & 0 \\ +- & & & & +- \end{array}$$

~ 特性多項式を計算する ~

```
>> cp := charpoly(J, t);
```

~ 特性多項式の i 次の係数を c[i] とする ~

```
>> for i from 0 to 4 do c[i]:=coeff(cp,t,i)
end_for;
```

～ Routh-Hurwitz 行列を定義する ～

```
>> rh := Mat([[c[1],c[0],0],[c[3],c[2],c[1]],
              [0,c[4],c[3]]]);
```

～ Routh-Hurwitz の 1 次の行列式 ～

```
>> cr[1] := det(submatrix(rh,1..1,1..1));
```

～ Routh-Hurwitz の 2 次の行列式 ～

```
>> cr[2] := det(submatrix(rh,1..2,1..2));
```

～ Routh-Hurwitz の 3 次の行列式 ～

```
>> cr[3] := det(submatrix(rh,1..3,1..3));
```

## 5 考察および結論

この論文では Liu[2] の数式処理ソフトを使った平衡点の安定性解析の方法を紹介した. この方法はパラメータをうまく置き換え Routh-Hurwitz の判定基準により安定性を判定する方法で, 複雑なシステムに対して非常に有益な方法である.

そしてその方法をマラリアの数理モデルの平衡点の安定性解析に応用した. 平衡点  $Y_3$  の安定性解析は複雑であり無条件に安定であることは示せなかったが, 現実的なパラメータの値を含む十分広いパラメータの範囲では平衡点  $Y_3$  が漸近安定になることが示された. またこの平衡点が無条件に安定であるか否かに関する解析は今後の課題である.

## 参考文献

- [1] Nowak, M. A. and May, R. M. (2000): Virus dynamics. Oxford University Press, London.
- [2] Liu, W. M. (1997): Nonlinear oscillation in models of immune responses to persistent viruses. *Theor. Pop. Biol.* **52**, pp.224-230.
- [3] Anderson, R. M., May, R. M. and Gupta, S. (1989): Non-linear phenomena in host-parasite interactions. *Parasitology* **99**, pp.S59-S79.
- [4] 山本 稔 (1979): 常微分方程式の安定性. 実教出版.