

## 論文の内容の要旨

### 論文題目 Mathematical Analysis for Epidemic Models with Heterogeneity

(非均質性を備える様々な感染症モデルの数理的解析)

氏名 國谷紀良

1927年の Kermack および McKendrick の業績に端を発する、非線形連立偏微分方程式の初期値境界値問題としての感染症流行動態モデルの研究は、その時代毎に社会問題として解決の要請される様々な感染症 — インフルエンザ、鳥インフルエンザ、麻疹、淋病、リーシュマニア症、SARS、HIV など — に特化されることによって、多様かつ深遠な数学理論の発展を伴ってきた。研究を通して得られる数学的結果を、実社会における感染症の流行の制御の為に応用する立場からすれば、より現実に即した構造を備えるモデルを構築する試みが本質的に重要となることは、論を俟たないであろう。本研究では、通常は感染の発達段階に応じて人口集団が区分される感染症モデルに対して、性別や年齢、所在地、季節の別などの非均質性 (heterogeneity) を付与することにより、より現実に即した構造を備えるように改良された各種感染症モデルの研究を、特にその数学的性質の解析に焦点を当てながら行う。

対象とする感染症が将来的にどの程度の規模で蔓延するか、あるいは駆逐されるかという点に関して、流行の初期段階で予測することを可能にする指標の存在は、応用上の観点からも非常に重要となる。基本再生産数  $R_0$  と呼ばれるそのような疫学的指標は、感染症の全く蔓延していない地域に一感染個体が侵入した際に、その個体の将来にわたる影響によって新たに生産される新規感染個体数の期待値として定義される (Diekmann et al. 1990)。その定義に従うと直感的に、 $R_0 < 1$  であれば感染症は将来的に駆逐される一方、 $R_0 > 1$  であればその流行規模が拡大することが予想される。このような基本再生産数  $R_0$  が、微分方程

式系として記述される各種感染症の数理モデルに対しても数学的な意味で同様の閾値としての性質を保つかどうか、すなわち、 $R_0 < 1$  であれば微分方程式系の自明平衡解である感染症流行の無い平衡解 (disease-free equilibrium) が (大域的に) 安定となるか、また  $R_0 > 1$  であれば感染症が蔓延し続ける状況に対応するエンデミックな平衡解 (endemic equilibrium) と呼ばれる非自明平衡解が存在し、(大域的に) 安定となるか、という問題は、対象とするモデルに応じてその都度取り組む必要がある。本研究で取り扱う、非均質な感染症モデルに対して、基本再生産数  $R_0$  は次世代作用素 (行列) と呼ばれるある線形作用素のスペクトル半径 (最大固有値) として定義される。その 1 との大小と、解の漸近挙動との関係について調べるのが、本研究の一貫した主題となっている。

本論文の第一部 (第一節と第二節) では、集団の各個体とその非均質性に依りて均質的 (homogeneous) な小集団に細分される、多集団感染症モデル (multi-group epidemic model) と呼ばれる感染症モデルについて考察する。

第一節では、ワクチン接種が感染症の流行制御に及ぼす効果を調べる上で有用となる多集団 SVIR 感染症モデルと呼ばれる感染症モデルを構築する。そのモデルに対する基本再生産数  $R_0$  は、上述のように、次世代行列と呼ばれるある非負分解不能行列のスペクトル半径として得られる。本研究では、 $R_0$  がそのモデルの各平衡解の大域的な漸近安定性を左右する意味において完璧な閾値であること、すなわち、 $R_0$  が 1 以下であれば感染症流行の無い状況に対応する自明平衡解が大域的に漸近安定となる一方で、 $R_0$  が 1 より大であれば、感染症が流行し続ける状況に対応するエンデミックな非自明平衡解が大域的に漸近安定となる、ということを示す。この結果から、感染症の流行制御のための閾値としての  $R_0$  の重要性が改めて確認され、特にワクチンの接種率を上げることで  $R_0$  の値を 1 より下げる試みが、感染症の制御のために重要となることが分かる。主定理の証明には、古典的なリュブノフ汎関数の手法、近年開発されたグラフ理論的手法 (Guo et al. 2006) に加え、本研究独自の  $\max$  を利用した手法が用いられる。

第二節では、Inaba (1990) で研究された年齢構造化 SIR 感染症モデルの一般化としての、多集団年齢構造化 SIR 感染症モデルに研究の焦点を当てる。いくつかのパラメータに対する仮定の下で、Tudor (1985) に見られる離散化手法が適用されることにより、モデルは、数学的な意味で第一節の多集団 SVIR 感染症モデルの一般化と見なされる連立常微分方程式へと書き下される。その解析には第一節での手法を再び適用することが可能となり、結果として、基本再生産数  $R_0$  がそのモデルに対しても各平衡解の大域的な漸近安定性を左右する意味での完璧な閾値であることが示される。特に、 $R_0 > 1$  の場合の、エンデミックな非自明平衡解の大域的な漸近安定性については、従来の偏微分方程式系としての年齢構造化 SIR 感染症モデルに対しては未解決な問題であった。本研究での結果は、書き下された常微分方程式系に対するものではあるが、 $R_0$  の閾値としての重要性を改めて確認せしめるものである。特に、数値計算によって感染症の流行動態を予測する際には、偏微分方程式系

のモデルであっても離散化を施されることとなるため、本研究での結果は特にそのような数値実験的な予測の場面における  $R_0$  の重要性を示すものと見なされる。第二節の後半では、数値実験を通じて、離散のステップ幅を小さくするにつれて、元の偏微分方程式系のモデルに対する基本再生産数  $R_0$  の値が、離散化された常微分方程式系のモデルに対する基本再生産数  $R_0$  の値に近づく例が示される。

本論文の第二部（第三節と第四節）では、時間に関して非均質的な感染症モデルに研究の焦点を当てる。そのようなモデルにおいて、感染の伝達係数や出生率などの各パラメータに時間周期性を仮定することにより、インフルエンザや媒介生物感染症などに特徴的な、季節の変動に依存した流行動態を想定することが可能となる。

第三節では、感染の潜伏期間を考慮に入れた、非自律的な SEIRS 感染症モデルと呼ばれる感染症モデルを構築する。同様のモデルに対して Zhang and Teng (2008) では、感染人口密度に関する解が 0 に収束する (extinction) ための十分条件、および初期条件に独立な正定数によって下から評価される (permanence) ための十分条件が、いくつか得られていた。本研究では、それらとは異なる十分条件を新たに得ている。特に、各パラメータが定数である場合には、本研究で得られる十分条件は自律系における基本再生産数  $R_0$  に対応しており、その点において Zhang and Teng (2008) で得られたいくつかの結果よりもより数学的に本質的な閾値結果であることが示される。また、数値実験を通じて、Zhang and Teng (2008) での結果を改善するいくつかの例が示される。この節の内容は、中田行彦博士（セゲド大学、ハンガリー）との共同研究によるものである。

第四節では、時間周期的な年齢構造化 SIS 感染症モデルを構築し、その解析を行う。周期系の感染症モデルに対する基本再生産数  $R_0$  の数学的定義は、Bacaer and Guernaoui (2006) において与えられたが、その 1 との大小と各解の挙動との関係については、依然として明らかにされていない点も多いことが知られている。本研究では、はじめに系を正規化し、 $R_0$  に対応する閾値として、ある線形作用素のスペクトル半径を導出し、その値が 1 より小さい場合には感染症流行の無い状況に対応する自明平衡解が大域的に漸近安定となる一方で、1 より大きい場合には、感染症が季節的に蔓延し続ける状況に対応するエンデミックな非自明周期解が唯一存在することを証明する。また、本研究ではさらにその閾値と基本再生産数  $R_0$  との関係にも焦点を当てる。結果として、人口成長のマルサス径数が 0 と等しい場合にはそれらの値は一致するが、0 と異なる場合にはそれらの値も異なるものとなり得るということが示される。このことは、ホスト人口が定常状態に無く成長あるいは減衰する場合には、たとえ  $R_0$  が 1 より小さくても相対的には感染症が蔓延し続ける状況など、注意が必要ないくつかの状況が起こり得ることを意味する。本研究では、実際に数値実験を通じて、そのような例をいくつか挙げる。この節の内容は、稲葉寿准教授（東京大学）との共同研究によるものである。