

令和元年5月29日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K17585

研究課題名(和文)空間構造と年齢構造を含む感染症流行モデルとしての非線形反応拡散方程式系の解析

研究課題名(英文) Mathematical analysis of nonlinear reaction diffusion systems for epidemic models with space and age structures

研究代表者

國谷 紀良(Kuniya, Toshikazu)

神戸大学・システム情報学研究科・講師

研究者番号：60713013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：集団における感染症の流行ダイナミクスを考察するための数理モデルの解析を行った。特に、集団に属する各個体の居住地域や年齢などの影響を考慮できるような空間構造と年齢構造を含むモデルに焦点を置いた。解析では、感染症の初期侵入時での流行強度を意味する基本再生産数 R_0 が、感染症の将来的な定着と根絶を左右する閾値となるか、という問題に数学の安定性理論の立場から取り組み、疫学的指標としての R_0 の重要性を数学の立場から検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な種類の感染症モデルに対して基本再生産数 R_0 を定式化することにより、流行強度の定量的評価が可能になった。また $R_0 > 1$ ならば感染症の定着を意味するエンデミックな非自明平衡解が大域的に漸近安定になることを示すことで、実際に定着している感染症の疫学データに基づく R_0 の推定が可能になった。さらに $R_0 < 1$ ならば感染症の根絶を意味する disease-free な自明平衡解が大域的に漸近安定になることを示すことで、 R_0 を 1 より小さくするという具体的な目標のもとでの各種防疫策の有効性の検証が可能となった。

研究成果の概要(英文)：We studied mathematical models for the dynamics of infectious diseases in population. In particular, we focused on models with space and age structures in which the effects of residence area and age of each individual can be considered. In the analysis, from the viewpoint of stability theory in mathematics, we tried to solve the problem whether the basic reproduction number R_0 , which represents the intensity of epidemic in the initial invasion phase, can determine the eventual endemic or disease-free states of diseases. Through the work, we verified the epidemiological importance of R_0 from the mathematical point of view.

研究分野：数理生物学・応用数学・非線形解析

キーワード：感染症 数理モデル 基本再生産数 微分方程式 力学系 安定性 空間構造 年齢構造

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

集団における感染症の流行ダイナミクスを表す数理モデルにおける重要概念の一つとして、「感染症の初期侵入時に一感染者が新たに感染する新規感染者数の期待値」を意味する**基本再生産数 R_0** が挙げられる(図1)。 R_0 は、「 $R_0 < 1$ ならば感染症の流行規模は縮小し、 $R_0 > 1$ ならば拡大する」という直感的な予想を可能にするが、そのような閾値的性質が考えているモデルにおいて成り立つかどうかは自明ではなく、モデルによっては $R_0 < 1$ であっても感染症の定着を意味する**エンデミックな非自明平衡解**が安定となる状況があることが知られていた。 $R_0 < 1$ を防疫策の達成目標とすることの妥当性を保証する上で、そのような閾値的性質の解析は重要であると考えられ、研究代表者によって**多集団感染症モデル**、**年齢構造化感染症モデル**、**時間周期的感染症モデル**など様々なモデルを対象に、 R_0 の閾値的性質の解析が行われていた。**空間構造と年齢構造を含むモデル**は、個体の地理的な移動と、年齢構造に起因する集団の人口学的動態を同時に考慮できるため、より現実に即したものと考えられるが、年齢微分を含む非線形反応拡散方程式系としての形状の複雑さのために、数学的に未解決な点が数多く残されている。

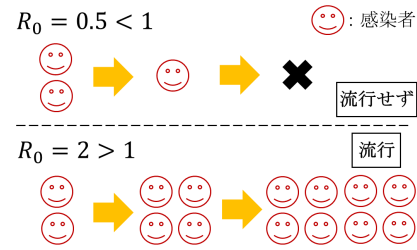


図1. 基本再生産数 R_0 のイメージ

2. 研究の目的

社会における感染症の流行ダイナミクスを表す数理モデルとして、各個体の空間伝播と、集団の年齢依存的な動態を扱う上で現実的となる、**空間構造と年齢構造を含む非線形反応拡散方程式系**の解析を行う。特に、有名な疫学的指標である**基本再生産数 R_0** に焦点を置き、その数学的な導出と、閾値的性質、すなわち $R_0 < 1$ であれば**感染症の無い状況に対応する自明平衡解**が安定となり、 $R_0 > 1$ であれば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平衡解**が安定となる、などの性質に着目した解析を行う。また数値解析的手法を基に、得られる理論結果の可視化を行うことによって、実データに基づく感染症制御のために有用な方策を考案し、社会に提供する。

3. 研究の方法

本研究課題の研究の手順は、以下の通りとなる。

(1) **モデルの構築** (2) **モデルの定性解析** (3) **一般論への拡張** (4) **防疫策の開発と提供**
各手順の詳細を以下に示す。

(1) モデルの構築

様々な特性をもつ具体的な数理モデルを非線形微分方程式系として構築する。特に、空間構造や年齢構造を含む偏微分方程式系に焦点を置き、それらの中で従来解析が行われずに未解決な点が残されているようなモデルを構築する。

(2) モデルの定性解析

モデルの数学的性質の解析を、基本再生産数 R_0 の観点から行う。具体的に、次世代作用素と呼ばれる線形作用素のスペクトル半径で定義される R_0 の具体的な形状の導出や数値計算手法の開発、モデルの平衡解の安定性と R_0 との関係の解明、ホップ分岐に起因する周期解の発生条件の導出などを行う。

(3) 一般的なモデルへの拡張

モデルの一般化を行うことで、空間構造と年齢構造をいずれも含む非線形反応拡散方程式系を構築し、その定性解析を基本再生産数 R_0 の観点から行う。以上の手順を通じて、より一般の形状をもつ感染症モデルに関する統合的な数学理論の構築を目指す。

(4) 防疫策の開発と提供

以上の手順で得られた理論的結果を基に、実際の感染症制御に有用となる防疫策の開発を行う。その際、厚生労働省や国立感染症研究所等の公的機関により公開されている実際の疫学データをを用いる。その結果を広く分野外の研究者や非専門家に対して提供する。

4. 研究成果

(1) 年齢構造を含む SIR 感染症モデルの定性解析

SIR 感染症モデルは、全人口を**感受性 (Susceptible)**、**感染 (Infective)**、**回復 (Recovered)**の三種類に区分した最も基本的な感染症モデルの一つとして知られる。年齢構造を含む SIR 感染症モデルでは、たとえ基本再生産数 R_0 が1より大きくてもエンデミックな非自明平衡解が不安定となる状況が知られており [1]、大域的に漸近安定となる可能性については従来知られていなかった。本研究 [論文] では、性別などの個体の異質性を考慮できるように一般化された、**多集団年齢構造化 SIR 感染症モデル**に対し、基本再生産数 R_0 が1より大きい場合に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ための十分条件を新たに導出した。その

結果は、流行強度を表す疫学的指標としての R_0 の重要性を数学の立場から保証するものであり、実データに基づく R_0 の推定(後述の(4)を参照)などの疫学的考察への応用に繋がるものとなった。また一方で、感染率が感染者の特定の年齢層において集中して高い場合に、 $R_0 > 1$ のときに Hopf 分岐による周期解が発生するための十分条件を導出した [論文]。この結果は、季節によらない感染症の複数年周期の流行の一因が集団の年齢構造である可能性を示唆するものとなった。

(2) 空間構造を含む SIR 感染症モデルの定性解析

空間構造を含む SIR 感染症モデルにおいて、各係数が空間依存の関数の場合、 $R_0 > 1$ ならば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かどうかは従来知られていなかった。本研究 [論文] では、空間変数に関する半離散化系におけるリャプノフ関数をはじめに導出して、元の系において有効となるリャプノフ関数の形状の示唆を得たのち、 $R_0 > 1$ ならば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ことを証明した。また、同様の結果を一般の非局所的な拡散項をもつモデルに対して得ることが出来た [論文]。

(3) 空間構造と年齢構造を含む SIR 感染症モデル, SIS 感染症モデルの定性解析

本研究 [論文] では、空間構造と年齢構造を含む非線形反応拡散方程式系である SIR 感染症モデルに対し、基本再生産数 R_0 と各平衡解の大域的な漸近安定性との関係を調べた。結果として、ノイマン境界条件の下でモデルの各係数が空間独立の場合、 R_0 および各平衡解も空間独立となり、適切なリャプノフ関数を構築することで、 R_0 が各平衡解の大域的な漸近安定性を左右する完全な閾値となることが分かった。また [論文] では、回復者が免疫を持たないと仮定された SIS 感染症モデルに対し、空間構造と年齢構造を導入することで一般化された非線形反応拡散方程式系の解析を行った。結果として、単調力学系の理論 [2] を応用することで、基本再生産数 R_0 が系の大域的な漸近挙動を決定づける閾値であることが明らかになった。

(4) 基本再生産数 R_0 の数値計算手法の開発

本研究 [論文] では、年齢構造化モデルに対する基本再生産数 R_0 の数値計算のために、年齢変数に関する半離散化系を利用する手法を考案し、その数学的な正当性をスペクトル近似理論を用いて証明した。

(5) 疫学的考察への応用

モデルの定性解析の結果をもとに、各種疫学的考察を行った。[論文] では、性器ヘルペス感染症に対し、個体の性別と性的活動性に応じて区分される集団構造をもつモデルを構築し、アメリカの 2001 年から 2014 年の疫学データを利用することで、同感染症の R_0 は 2 から 3 の範囲にあるという推定結果を得た。また [論文] では、多集団年齢構造化 SIR 感染症モデルに関する解析結果をもとに、国内の 2015 年の性器クラミジア感染症の疫学データを利用して、同感染症の R_0 はおよそ 1.01 から 1.05 の範囲にあるという推定結果を得た。さらにモデルの構造の比較を行うことで、年齢構造は性構造よりも R_0 の推定結果に与える影響が大きく、年齢構造を考慮しないことは R_0 の推定値を低く見積もる恐れがあるということが分かった。

参考文献

- [1] H. Inaba, Age-Structured Population Dynamics in Demography and Epidemiology, Springer, 2017.
- [2] S.N. Busenberg, M. Iannelli, H.R. Thieme, Global behavior of an age-structured epidemic model, SIAM J. Math. Anal. 22 (1991) 1065-1080.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 34 件)

T. Kuniya, Global behavior of a multi-group SIR epidemic model with age structure and an application to the chlamydia epidemic in Japan, SIAM J. Appl. Math., 査読有, 79 (2019) 321-340. DOI:10.1137/18M1205947

T. Kuniya, Hopf bifurcation in an age-structured SIR epidemic model, Appl. Math. Lett., 査読有, 92 (2019) 22-28.

A. Chekroun, T. Kuniya, An infection age-space structured SIR epidemic model with Neumann boundary condition, Appl. Anal., 査読有 (2018). DOI:10.1080/00036811.2018.1551997

T. Kuniya, H. Inaba, J. Yang, Global behavior of SIS epidemic models with age structure and spatial heterogeneity, Japan J. Indust. Appl. Math., 査読有, 35 (2018) 669-706.

T. Kuniya, J. Wang, Global dynamics of an SIR epidemic model with nonlocal diffusion, Nonlinear Anal. RWA, 査読有, 43 (2018) 262-282. DOI:10.1007/s13160-018-0300-5

T. Kuniya, Numerical approximation of the basic reproduction number for a class of age-structured epidemic models, Appl. Math. Lett., 査読有, 73 (2017) 106-112. DOI:

10.1016/j.aml.2017.04.031

J. Wang, X. Yu, H.L. Tessler, T. Kuniya, R. Omori, Modelling infectious diseases with relapse: a case study of HSV-2, Theoret. Biol. Med. Model., 査読有, 14 (2017). DOI: 10.1186/s12976-017-0059-4

T. Kuniya, J. Wang, Lyapunov functions and global stability for a spatially diffusive SIR epidemic model, Appl. Anal., 査読有, 96 (2017) 1935-1960. DOI:https://doi.org/10.1080/00036811.2016.1199796

T. Kuniya, J. Wang, H. Inaba, A multi-group SIR epidemic model with age structure, Disc. Cont. Dyn. Syst. Series B, 査読有, 21 (2016) 3515-3550. DOI:10.3934/dcdsb.2016109

- ⑩ T. Kuniya, Y. Muroya, Global stability of a multi-group SIS epidemic model with varying total population size, Appl. Math. Comput., 査読有, 265 (2015) 785-798. DOI:10.1016/j.amc.2015.05.124

ほか 24 件

〔学会発表〕(計 40 件)

T. Kuniya, Stability analysis of the endemic equilibrium of an age-structured SIR epidemic model, Innovative Mathematical Modeling for the Analysis of Infectious Disease Data, 2019.

T. Kuniya, Stability and instability results for the endemic equilibrium in an age-structured SIR epidemic model, International Conference on Mathematical Modelling and Computations, 2018.

T. Kuniya, Global dynamics of an SIR epidemic model with nonlocal diffusion, The Fifth International Workshop on Biomathematics Modelling and Its Dynamical Analysis, 2018.

國谷紀良, 性器ヘルペス感染症に対する数理モデルの構築と解析, 日本人口学会第 70 回大会, 2018.

T. Kuniya, Numerical approximation of the basic reproduction number R_0 for age-structured epidemic models, 6th China India Japan Korea Mathematical Biology Colloquium, 2017.

國谷紀良, 構造化感染症モデルの安定性解析, 第 27 回日本数理生物学会年会, 2017.

國谷紀良, 年齢構造化感染症モデルに対する基本再生産数 R_0 の数値近似, 日本応用数理学会 2017 年度年会, 2017.

T. Kuniya, Global stability analysis for an age-structured multi-group SIR epidemic model, the Canadian Mathematical Society Summer Meeting, 2016.

T. Kuniya, Global stability of a multi-group SIR epidemic model with discrete and continuous age structures, International Workshop on Current Topics in Epidemic Dynamics, 2016,

- ⑩ T. Kuniya, Lyapunov functions for a spatially diffusive SIR epidemic model, 10th Colloquium on the Qualitative Theory of Differential Equations, 2015.

ほか 30 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~tkuniya/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。