

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24540137

研究課題名(和文)感染者が急増している白血病ウイルスの数理疫学モデルの構築

研究課題名(英文) Mathematical epidemic models for the rapidly growing infection of HTLV-I

研究代表者

田畑 稔 (Tabata, Minoru)

大阪府立大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70207215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：利得が空間経済学のDSKモデルによって記述される空間的進化ゲームを構築することにより、人口移動による人口集中現象の数学的性質を明らかにした。この進化ゲームは人口増加率がDSKモデルの解作用素を含むリプキーター方程式の初期値問題で記述される。この方程式の解がDiracのデルタ関数に収束することの証明ができた。これにより実質賃金密度の地理的不均衡により人口移動が発生し、これによって白血病ウイルスがどのように広がっていくのかを明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：We consider a spatially continuous evolutionary game whose payoffs are defined as the density of real wages that is determined by the continuous Dixit-Stiglitz-Krugman model in an urban setting. By this evolutionary game we can clarify the mathematical property of population concentration phenomena. This evolutionary game is expressed by the initial value problem for the replicator equation whose growth rate contains an operator which acts on an unknown function that denotes the density of workers. We prove that this initial value problem has a unique global solution that converges to Dirac delta function. By this result we can clarify the diffusion of HTLV-I caused by the migration of workers motivated by disparity in real wages.

研究分野：Mathematical epidemiology

キーワード：数理疫学モデル

1. 研究開始当初の背景.

(1) 21世紀は感染症の世紀と呼ばれ、新型インフルエンザ、エイズ、エボラ出血熱のような深刻な感染症が人類を脅かしている。特に日本はヒト成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) の世界最大の濃厚汚染地域であり、日本赤十字社は国内総感染者数を 100 万人超と推計している。そのため同ウイルスが原因である成人 T 細胞白血病や HTLV-I 関連脊髄症が多数発生している。前者は発症すると通常 1 年以内に死亡し、後者は麻痺のため寝たきりとなる重篤疾患である。平成 2 年度旧厚生省 (重松研究班) は『HTLV-I 感染者は今後増加しない』と予測し、全国的な感染防止対策は見送られた。しかし 19 年後の平成 21 年度厚生労働省研究報告では、同ウイルス感染者数が平成 2 年度予測を大きく上回り、大都市圏で急増している事実が公表された (関東では 40%、中部では 50% も感染者が増加している)。危険な白血病ウイルスの感染爆発が間近に迫っている事実は、全国紙でも驚きを持って報道され、我が国が極めて深刻な事態に直面しているとの認識が高まった。その結果、平成 23 年 1 月第 117 回の国会施政方針演説に同ウイルスの緊急対策が盛り込まれ、厚生労働省に特命チームと対策推進協議会が設置された。そのため平成 23 年は HTLV-I 対策元年と呼ばれている。

(2) 平成 2 年度の厚生労働省予測が大きく外れた理由は次の 2 つであった。

HTLV-I の感染は、妊娠・出産・授乳という女性特有のライフサイクルの節目で、急拡大する (性・年齢特性的感染拡大効果 (age and sex specific effect))。本来は、この効果を組み込んだ数理疫学モデルが構築されるべきであったが、当時は研究業績で同特性の数理解析がなされる前であったため、過度に単純化されたモデルが採用された。

当時は研究業績のような都市への人口集中を表す数理モデルが未完成であったため、都市部への人口集中効果を無視した数理疫学モデルが使われた。その結果、人口集中が感染伝播を促進する効果は考慮されず、現在日本で起きている『地方の小規模な感染のクラスターが人口集中により都市部に集まって大きく成長する』という新しい疫学現象を当時の数理疫学モデルは見落とすことになった。

(3) 旧来の数理疫学モデルは、このような 2 つの欠点のため、わが国が現在直面している都市部での HTLV-I 感染者の急増を捉えることができなかった。効果的な防疫体制構築には正確な感染拡大予測が不可欠であるから、数理疫学モデルは WHO をはじめ世界の

多くの公衆衛生機関で利用される必須ツールになっている。しかし従来の数理疫学モデルは、同ウイルスの特異な感染特性 (性・年齢特性的感染拡大効果と人口集中効果) に十分に対応していない。人口集中により都市部での感染拡大が今後さらに進むことは確実である。感染爆発は間近に迫っている。高い実証性を持つ HTLV-I の数理疫学モデルの構築が急務であった。

2. 本研究の目的.

現在日本は、ヒト成人 T 細胞白血病ウイルス (Human T-cell Leukemia Virus of Type I; 略称 HTLV-I) の感染者が都市部で急増しており、公衆衛生上の重大危機に直面している。都市部への人口集中が感染拡大を促進しているこの疫学現象を解析するため、人口集中効果を組み込んだ実証性の高い数理疫学モデルを構築し、予想命題『人口密度関数が超関数の意味でデルタ関数に収束するならば、ウイルス罹患率は人口が集中する点の近傍で 1 に広義一様収束する』を証明し、構築されたモデルを用いてシミュレーションを行い、今後 10 年間の国内における HTLV-I の感染拡大を予測することが研究目的であった。

3. 研究の方法.

(1) 空間一様モデルの精度の向上。  
HTLV-I の感染経路は性感染と母子感染である。前者は特定の年齢区間 (性交渉開始年齢から同終了年齢まで) で働き夫婦間感染が多い。後者は妊娠・出産・授乳によって起きる。このように HTLV-I は女性固有のライフサイクルの節目で女性を中心に世代を超えて感染拡大する (性・年齢特性的感染拡大効果)。我々はこの効果を年齢変数についての非線形拡散過程で表し、感染摂動項を持つ非線形 Fokker-Planck 方程式を用いて、空間一様モデルを構築した。このモデルを空間非一様化する。そのためにはパラメータの同定精度の向上が必要である。そこで日本赤十字社データベースを用いて感染経路パラメータの同定精度向上を行うことができた。

(2) 空間非一様化と人口集中効果。  
HTLV-I は女性のライフサイクルの節目で感染拡大するので、生活基盤が地理的な拡大範囲を決める。従って人口移動は感染動態に決定的な影響を与えるが、研究目的で述べたように旧来のモデルではこの効果は無視されていた。そこで我々は都市部への人口集中効果をモデルに組み込むため、P. Krugman のノーベル経済学賞受賞研究 (P. Krugman et al.: The Spatial Economy, MIT Press, 2001) に従い、人口集中の master 方程式で同効果を表現する。この方程式は統計力学の master 方程式に類似した非線形偏微分積分方程式

である。統計力学の master 方程式は、バクテリアやコロイド粒子等の確率的な移動を表す。これらの粒子は近接領域に連続的に移動し、瞬時に遠隔移動できないため、統計力学の master 方程式の積分核は2点間の距離が大きくなれば0になる。しかし人は交通機関を用いて遠隔地に移動し、その移動を日単位で観測すると、瞬時に移動するとみなせる。このため人口集中の master 方程式の積分核は大きな値を取り、統計力学の master 方程式が持たない強い空間特異性を持つ。我々はこの人口集中の master 方程式と非線形 Fokker-Planck 方程式を連立させて、モデルの方程式が導出できた。

### (3) 数値実験とモデルの構築。

人口集中の master 方程式は非線形偏微分積分方程式であり、非線形 Fokker-Planck 方程式は非線形放物型偏微分方程式であり、全く異なる関数方程式同士である。前者は感染を地理的に集中させ感染爆発させようとするのに対して、後者は年齢変数方向に感染を性と世代を超えて拡散させようとする様子が観察されている。この2つの効果が互いに促進しあったり牽制しあったりして、研究目的の概要の予想命題を裏付けるような感染爆発解だけでなく、定常解に収束する解や振動する数値解も得られている。我々はこのような数値実験を多く行い、予想命題の証明に役立てると同時に医療統計データと照合し、プロトタイプ・モデルを構築を試みた。そして構築されたモデルを臨床ウイルス学・伝染病学のシンポジウムで重点的に発表し、モデルの医学的妥当性について十分な批評・批判を受け、医学研究者からの批評・批判を取り入れて、医学的に高い実証性を持つ最終的な数理モデルを構築することができた。

### (4) 平成25年度。

予想命題の証明に現れた困難について説明する。性・年齢特性的感染拡大効果は感染摂動項を持つ年齢変数についての非線形 Fokker-Planck 方程式で表現される。『master 方程式は、Kramers-Moyal 展開により、非線形 Fokker-Planck 方程式と高次剰余項に分解される』が証明されている。これを人口集中の master 方程式に適用すると、同方程式は空間変数についての非線形 Fokker-Planck 方程式と高次剰余項に分解される。従ってモデル方程式系は年齢変数の非線形 Fokker-Planck 方程式と空間変数の非線形 Fokker-Planck 方程式に感染摂動項と高次剰余項を付けた形に変形できると予想される。しかしこれら2つの項は次のような強い特異性を持っており、単純な摂動として処理しようとするとう散の困難が起きると予想された。

感染摂動項は、女性の妊娠・出産・授乳に対応する特異点を持っている。このた

め年齢変数について強い特異性を持っている。

高次剰余項は、人口集中の master 方程式の空間特異性を受け継ぐため、空間変数について強い特異性を持っている。

そこで研究目的で述べたように、感染者密度関数を直接評価せず、それらの数理統計学的汎関数を計算する。その結果を用いて元の感染者密度関数を数理統計学的に評価するという、数理統計学的情報通信理論で成功した次のような手法を用いた。

感染者密度関数の数理統計学的汎関数（感染拡大の capacity, 感染係数の entropy, 感染者密度関数の地理的 bias 指数）を計算する。

数理統計学的情報通信理論を求めた数理統計学的汎関数に適用し、元の感染者密度関数を数理統計学的に評価する。

で求めた数理統計学的評価を用いて予想命題を証明する。

ここで計算する数理統計学的汎関数は、master 方程式や非線形 Fokker-Planck 方程式と高い親和性を有し、それらの解の特異性を和らげる効果を持つことが知られており、発生する発散の困難を回避することができた。

### (5) 平成26年度。

すでに我々は性・年齢別の感染率という重要なパラメーターを決定している。しかし通常の方法ですべてのパラメータの値についてシミュレーションを実行しようとする、非常に多くの場合分けが必要である。そこで我々は、予想命題を用いて予め挙動の分かっている場合は数値計算から除外した。これにより本年度に行う数値計算の場合分けを大幅に減らすことができた。このシミュレーションにより、厚生労働省人口動態調査を基礎にして今後10年間の感染者数を予測することができた。この結果は論文としてまとめて数学的内容を数理科学の学術誌（例えば、Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications, Elsevier）に投稿する予定である。また新しく解明された疫学現象とシミュレーション結果を臨床ウイルス病学の学術誌に投稿し、現在査読中である。

## 4. 研究成果

現在日本は、ヒト成人T細胞白血病ウイルス（Human T-cell Leukemia Virus of Type I; 略称 HTLV-I）の感染者が都市部で急増しており、公衆衛生上の重大危機に直面している。都市部への人口集中が感染拡大を促進しているこの疫学現象を解析するため、人口集中効果を組み込んだ実証性の高い数理疫学モ

デルタを構築し、予想命題『人口密度関数が超関数の意味でデルタ関数に収束するならば、ウイルス罹患率は人口が集中する点の近傍で1に広義一様収束する』を証明することができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

[1] M. Tabata, N. Eshima, and Y. Sakai, Existence, uniqueness, and computation of short-run and long-run equilibria of the Dixi-Stiglitz-Krugman model in an urban setting, Applied Mathematics and Computation, Elsevier, Vol. 234, 15 May 2014, pp. 339-355 査読あり

[2] M. Tabata, N. Eshima, Yuusuke Sakai, and I. Takagi, An extension of Krugman's core-periphery model to the case of a continuous domain: Existence and uniqueness of solutions of a system of nonlinear integral equations in spatial economics, Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications, 14 (2013) pp. 2116-2132, Elsevier Science 査読あり

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計2件)

[1] M. Tabata, N. Eshima, and I. Takagi, A Mathematical-Modeling Approach to Urbanization Caused by Migration, in ''Urbanization: Global Trends, Role of Climate Change and Effects on Biodiversity'', Nova Science Publishers, Inc. Pub. Date: 2014 - 1st Quarter, Pages: 6x9 - (NBC-R) ISBN: 978-1-63117-063-8

[2] M. Tabata, N. Eshima, Keiko Kanenoo, and I. Takagi, A Stochastic Agent-Based Approach to Interregional Migration in Quantitative Sociodynamics, "Mathematical Modelling in Social Sciences and Engineering", Nova Science Publishers, Inc. 2014 Pub. Date: 2014 - 2nd Quarter, Pages: 7x10 - (NBC-C) ISBN: 978-1-63117-335-6

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

田畑 稔 (TABATA MINORU)  
大阪府立大学・工学研究科・教授  
研究者番号：70207215

##### (2)研究分担者

江島伸興 (ESHIMA NOBUOKI)  
大分大学・医学部・教授