

ケルマック - マッケンドリック伝染病モデルの再検討

稲葉 寿¹

2002年 3月 18日

¹東京大学大学院数理科学研究科

Abstract

Reconsideration of Kermack-McKendrick Epidemic Models

Our main purpose of this paper is to review recent developments in deterministic structured population models for the spread of infectious diseases originated from Kermack and McKendrick's classical work.

First we consider some basic ideas appeared in the paper written in 1927 by Kermack and McKendrick. Most important key idea of mathematical epidemiology is the basic reproduction number R_0 by which the famous threshold theorem can be formulated. The basic reproduction number is defined as the expected number of secondary cases produced, in a completely susceptible population, by a typical infected individual during its entire period of infectiousness. The threshold criterion states that the disease can invade into a population which is in a demographically steady state with all individuals susceptible if $R_0 > 1$, whereas it cannot if $R_0 < 1$. Although it is not necessarily easy to calculate the basic reproduction number for complex epidemic models, for many cases it is shown that the basic reproduction number can be calculated as the spectral radius of a certain positive integral operator called next generation operator. Moreover it is often that the threshold condition also implies the existence and stability results for endemic steady states.

Next we consider the variable susceptibility model which was also first developed by Kermack and McKendrick in early 30th. It seems that Kermack and McKendrick's work in 30th have been paid relatively less attention in compare with their earlier paper in 1927 and their statements in those papers have been so far not necessarily fully examined, maybe partly because their calculation was difficult to follow and they did not clearly provide enough reason why their complex modeling was truly needed to study infectious diseases in the real world. However recently it is found that the variable susceptibility model is very useful to take into account the effect of genetic drift as observed in type A influenza virus, or the change of host immunity structure. We reformulate their model as a McKendrick-Von Foerster partial differential equation system and discuss the existence and uniqueness of endemic steady state.

Finally we consider an evolutionary epidemic model developed by Pease (1987). It can be seen as an important realistic application of the Kermack-McKendrick's general variable susceptibility model. We show that the endemic steady state becomes locally stable if the prevalence is over fifty percent, on the other hand if the prevalence is small enough there exists a possibility of destabilization of the endemic steady state. Hence it is conjectured that the evolutionary mechanism of type A influenza would be a reason for the recurrent outbreak of influenza epidemic.

1 はじめに

伝染病の流行は人類史にきわめて大きなインパクトを与えてきた。14世紀における世界的なペスト流行は数年の間に中世ヨーロッパの三分の一から二分の一の人口を奪ったといわれている。また今世紀においては第一次世界大戦末期に発生したスペイン風邪（インフルエンザ）は全世界で約6億人が感染し、2300万人が死亡した。日本においてもこのとき全人口の40パーセントが感染して38万人の死者を出している。前工業化社会における死亡率の不安定性がしばしばこうした疫病の流行によるものであったことは周知であるが、第二次大戦後における先進諸国を中心とした保健医療体制の充実によって感染症の制圧を主因とする死亡率の劇的低下が実現され、例えば1980年に絶滅が宣言された天然痘のように、一時的にはあたかも伝染病の撲滅は時間の問題であるかのような楽観すらもたらした。死亡率は発展途上諸国においても着実に低下しつつあるから、出生率の抑制が人口問題の主要な問題であると考えられていたのである。

しかしながら80年代にはエイズ（AIDS: 後天性免疫不全症候群）の世界的流行が確認され、人類は再び致死的な感染症のパンデミック（世界的流行）を迎えることになった。1998年末には世界の197ヶ国で200万近いエイズ患者がWHOに報告されているが、HIV感染者数はすでに4000万以上人にのぼると推測されている。結果としてエイズ流行の激しいサブサハラ諸国においては平均寿命が10年から20年も減少するという打撃をうけ、死亡率の改善という希望は大きく後退してしまったのである。さらに近年ではエイズやエボラ等の新興感染症以外にも抗生物質耐性菌等の出現や、マラリア、結核等の従来からある感染症の再興等によって従来の楽観論はまったく根拠を失い、感染症の制圧がきわめて困難であることが広く再認識されつつある。

伝染病の流行は人々のコミュニケーションのあり方、生活の仕方、人口動態等にすぐれて依存する社会的現象である。流行を防ぐためには、どのように流行が発生し、流行予防のためにどのような介入行為が有効であるか等を研究する必要があるが、これは直接的な医学的対処（治療行為）とは別次元の問題であり、ときには治療行為が潜伏期間を延長して流行を拡大させるというような、相互に背反する状況を導く場合すらある。こうした伝染病流行過程を理解するためには数理モデルを利用することが非常に有効である。伝染病の流行過程の数理的研究は人口論とともに長い研究の伝統があり、その端緒は18世紀のベルヌーイの研究に遡ると言われるが(Bernoulli 1760, Anderson 1991)、ことに今世紀初頭のロス卿によるマラリア流行に関する閾値定理の発見とケルマックとマッケンドリックによる1920年代から30年代にかけての一連の業績は近代的な数理科学としての伝染病モデル研究の端緒となった。一般人口モデルと同様に1970年代に至るまで伝染病数理モデルの発達は比較的遅々としたものであったが、その後過去20年間にわたって、構造化人口モデルの発達や数理生態学と交流しながら、応用数理の一分野として急速に発展してきている。とりわけ先に述べた80年代におけるエイズの世界的流行は、それが欧米先進諸国の中枢で発生しただけに学界にも大きなインパクトを与え、感染症流行の予測と効果的な予防や治療を評価するための数理モデル研究は著しく促進されたのである。

感染症の数理モデルは大きく分けて、マクロな人口レベルにおける感染者人口の動態を考察するモデルと、体内の細胞レベルにおけるウィルス感染やウィルスと免疫系の相互作用を扱うミクロレベルのモデルに分類できる。本稿ではミクロレベルでのモデルには立ち入らず、専ら人口レベルにおける古典的なケルマック-マッケンドリックモデルを現代的な観点から再検討する。というのも60年以上前に提起されたモデルであるにもかかわらず、いまだにその数学的性質は解明され尽くしたとはいえず、しかもその利用可能性は広がりつつあるからである。以下では初めに最も有名な1927年の論文におけるSIR型モデル

の特徴と最近の発展を概観する。ついでこれまで検討されてこなかった1932年と1933年のモデルを現代的観点から再定式化して、その性質を調べる。後期ケルマック-マッケンドリック・モデルの最も重要な貢献は、それがホスト人口の感受性の変動を考慮に入れることを可能にする点にある。その応用としてピーズ (Pease 1987) のインフルエンザ・モデルについて検討する。これはウィルスの進化機構を考慮したモデルであり、今後の研究の方向性を示す重要な例となろう。

2 前期ケルマック - マッケンドリック

2.1 閾値定理の原型

ケルマックとマッケンドリックの最も有名な第一論文 (Kermack and McKendrick 1927) において提起された伝染病流行モデルは、局地的な封鎖人口における伝染病の急速かつ短期的な流行に関するモデリングであった。簡単のために病気の流行期間が短いためホスト人口の出生、死亡等の人口動態は無視できると考える。 $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ をそれぞれ感受性人口 (susceptibles : 感染する可能性のある人口)、感染人口 (infected/infectious : 感染していてかつ感染させる能力のある人口)、隔離された人口 (recovered/removed : 病気からの回復による免疫保持者ないし隔離者・死亡者) とする。このときケルマック-マッケンドリックの提起した最も単純なモデルは以下のような常微分方程式システムによって表される :

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \quad (2.2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad (2.3)$$

ここで β は感染率、 γ は隔離率である。 $\beta I(t)$ は感染力 (force of infection) であり、感受性人口の瞬間的感染率 (推移強度) を表す。一般にこのように人口を病気の状態に従って三つのコンパートメントにわけた伝染病モデルを SIR モデルという。もし感染しても感染性のない状態 (latent period/exposed) や感染後症状の発症しない状態 (潜伏期間 : incubation period) などを考慮すれば I -状態はさらに分割されて、4つの部分人口からなるモデル (SEIR モデル) を得る。免疫性の獲得が恒久的なものでなければ $R \rightarrow S$ という状態変化が可能となり、そうした場合は SIRS モデルなどと呼ばれる。

今全体が感受性人口からなる集団 (サイズ N) を考えて、ごく少数の感染者が発生した状況を考えると (2.2) において $S(t) \approx N$ とおけるから、以下の線形化方程式を得る :

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta NI(t) - \gamma I(t) \quad (2.4)$$

したがって流行初期においては感染者人口は $I(t) \approx I(0)e^{(\beta N - \gamma)t}$ というマルサス法則に従う。すなわち病気が集団に侵入可能となる条件 (閾値条件) はこのマルサス径数が正になる条件 $\beta N - \gamma > 0$ にほかならず、これは

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma} > 1 \quad (2.5)$$

と書き直せる。換言すれば臨界的な人口密度 $N_{cr} = \frac{\gamma}{\beta}$ が存在して、これ以下の密度では流行は発生しない。この R_0 は人口学と同様に基本再生産数 (比) (basic reproduction number/ratio) と呼ばれるが、全体が感受性である人口集団において典型的な一人の感染者が再生産する二次感染者の平均数に他ならない

(Diekmann, *et al.* 1990)。したがって直感的にいえば、 $R_0 > 1$ であれば病気の流行が発生して感染者人口は初期には指数関数的に増大するが、 $R_0 < 1$ であれば流行はおこらず感染者人口は自然に減衰すると考えられる。このような現象を閾値現象 (threshold phenomena) とよぶ。

ケルマック-マッケンドリックモデルにおいては閾値条件 $R_0 > 1$ が満たされていれば一回のピークをもつ流行がおこるが、やがて自然に終息し、しかも一定の感受性人口が全く感染せずに残るという挙動を示すことが示される。この未感染におわる人口 $S(\infty)$ は最終規模方程式 (final size equation)

$$S(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{N - S(\infty)}{N_{cr}}\right) \quad (2.6)$$

の正根として与えられる。すなわちこの場合、伝染病流行は感染者人口の消滅によって終息するのであって感受性人口の消滅によってではない。このモデルから得られる流行曲線は20世紀初頭のインドにおけるペストの局地的流行のデータによく一致させることができた。こうしたモデルの特質は感受性人口の減少がそのまま感染力の減衰をもたらす mass action type の相互作用 SI を仮定しているためである。感染発生の相互作用をどのように仮定するかは重要なポイントであり、どのような病気の流行を考えるかによってそのつど決定されねばならない。たとえば感染力が人口のスケールに独立であるような以下のモデルを考えよう。

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t) \frac{I(t)}{S(t) + I(t)} \quad (2.7)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t) \frac{I(t)}{S(t) + I(t)} - \gamma I(t) \quad (2.8)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad (2.9)$$

こうした定式は性的接触による感染等のように人口規模の低下がかならずしも感染力の低下をもたらさない場合には妥当であると考えられている。この場合には $R_0 > 1$ であれば感受性人口と感染人口の双方の消滅によって流行が終わる (Gleißner 1988)。

上記のモデルは一回の流行の発生と消滅を記述しているが、閾値条件はしばしば持続的な流行 (ウィルスと宿主人口の共存状態: endemic state) の存在条件でもある。このことを以下でみよう。例えば子供に典型的にみられる流行病 (はしか、水疱瘡、おたふく風邪等) は多くの場合重症なものではなく、一度罹って回復すれば生涯にわたる免疫を得るものが多い。逆に生涯免疫を誘導するような感染症は患者の平均年齢を下げするために「子供の病気」とみなされやすいとも言える。こうした伝染病は一時的な流行として終わるのではなく、常に一定の感染者が存在して、長期的に宿主人口のなかに定着している病気といえるが、こうした状況を理解するためには、宿主人口の動態率を考慮してモデル (2.1)-(2.3) を修正する必要がある。いま b を宿主人口の出生率、 μ を自然死亡率とすればモデル (2.1)-(2.3) は以下のように修正される：

$$\frac{dS(t)}{dt} = b - \mu S(t) - \beta S(t) I(t) \quad (2.10)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t) I(t) - (\mu + \gamma) I(t) \quad (2.11)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = -\mu R(t) + \gamma I(t) \quad (2.12)$$

ただしここで $R(t)$ は免疫保持者であり、一度得た免疫は生涯持続すると想定する。垂直感染はなく、病気による死亡率の増加も無視できると仮定する。このとき総人口 $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ は b/μ を安定な平衡値としているから、初めから全人口は一定値 $N = \frac{b}{\mu}$ であると仮定すれば

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} \quad (2.13)$$

となることはすぐにわかるが、さらに以下のような閾値定理が示される (Hethcote 1974) :

命題 2.1 $R_0 \leq 1$ であれば、定常状態としては自明な定常状態 (病気の無い定常状態: *disease-free steady state/ DFSS*) $(S^*, I^*) = (\frac{b}{\mu}, 0)$ だけが存在して大域的に漸近安定である。また $R_0 > 1$ であれば、自明な定常解は不安定化して、病気と共存する定常状態 (*endemic steady state/ ESS*) が唯一つ出現して大域的に漸近安定になる。

この結果は基本再生産数 R_0 が、侵入初期の局所的挙動のみならず流行現象の大域的挙動を決定している典型的な例を与えている。のちに見るようにモデルが複雑になれば R_0 を決定することは一般に必ずしも容易ではない。しかし伝染病モデルの研究動機の一つは、流行を防ぐ方策の有効性を検討することであり、流行を防止するということは R_0 を 1 以下に押さえるようにパラメータを制御することによって他ならない。従って基本再生産数 R_0 の計算方法を見いだすこと、およびそれへのパラメータ変化の影響を調べることは伝染病流行モデルの解析において最も重要なことである。

2.2 感染力の変動モデル

ケルマック - マッケンドリックモデルとしては上記のような単純化されたものだけが言及されることが多いが、彼らは初めから感染者の感染年齢 (感染してからの経過時間) を考慮した構造化モデリングをおこなっていたことに注意すべきである。今 $i(t, \tau)$ を時刻 t において感染年齢 (感染からの経過時間: *disease-age*) τ である感染人口の密度、 $\beta(\tau)$ を感染年齢 τ における感染率、 $\gamma(\tau)$ を隔離率とすると (2.1)-(2.3) のモデルは以下のような偏微分方程式モデルになる。

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\lambda(t)S(t) \quad (2.14)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) i(t, \tau) = -\gamma(\tau)i(t, \tau) \quad (2.15)$$

$$i(t, 0) = \lambda(t)S(t) \quad (2.16)$$

$$\lambda(t) = \int_0^{\infty} \beta(\tau)i(t, \tau)d\tau \quad (2.17)$$

これもまた常微分方程式モデルと同様な挙動を示すことがわかっている (Iannelli 1995)。

このモデルにおいてはホスト人口の動態 (出生や死亡) が無視されているが、人口学的なタイムスケールをもつ伝染病流行を扱うためにはホスト人口の動態を考慮に入れて修正する必要がある。事実、以下でみるように、そうした修正のもとで、このモデルはエイズ流行のモデルとして有効なものであることがわかる。

エイズは HIV (ヒト免疫不全ウイルス) の感染によっておこる症候群であるが、その感染から発病に至るまでに平均的には 10 年近い時間がかかるとされる。しかもその潜伏期間においてはほとんど自覚症状はないものの、感染者の感染力は大きく変化していると考えられている。HIV の感染経路は体液交換を伴うような行為 (性交渉、輸血、出産、注射針の共有等) に限られているが、リスク集団によって流行の様相は多様であり、一律なモデル化になじまないが、エイズ流行のモデル化に共通する重要なポイントは、潜伏期間が長く、その間に感染力が大きく変化するため感染年令をパラメータとする必要があること、死亡率が高いためにホスト人口の変動との長期的相互作用が無視できないこと、感染経路に応じた感染力の形

態をどのように考慮するかということ等である。もっとも単純な場合、例えば同質的な同性愛者の集団におけるランダムな性交渉による HIV 流行を想定すると、ケルマック-マッケンドリックモデルをもとに以下のように書ける：

$$\frac{dS(t)}{dt} = b - (\mu + \lambda(t))S(t) \quad (2.18)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) i(t, \tau) = -(\mu + \gamma(\tau))i(t, \tau) \quad (2.19)$$

$$i(t, 0) = \lambda(t)S(t) \quad (2.20)$$

$$\lambda(t) = \frac{C(P(t))}{P(t)} \int_0^\infty \beta(\tau) i(t, \tau) d\tau \quad (2.21)$$

ここで τ は感染年令、 $P(t) = S(t) + \int_0^\infty i(t, \tau) d\tau$ はリスク集団のサイズであり、 $C(P)$ は単位時間あたりの接触数を表す増加関数である。一般に $C(x)/x$ が非増加であると仮定される。モデル (2.18)-(2.21) において新規感染者 $i(t, 0)$ について注目すると以下が成り立つ：

$$i(t, 0) = S(t) \frac{C(P(t))}{P(t)} \left[\int_0^t \beta(\tau) \Gamma(\tau) i(t - \tau, 0) d\tau + \int_t^\infty \beta(\tau) \frac{\Gamma(\tau)}{\Gamma(a - \tau)} i(0, a - \tau) d\tau \right] \quad (2.22)$$

ただしここで $\Gamma(\tau)$ は感染状態における生残率で、

$$\Gamma(\tau) := e^{-\mu\tau - \int_0^\tau \gamma(\sigma) d\sigma}$$

である。さらに HIV の侵入初期を考えるために、 $P = S = \frac{b}{\mu}$ とおけば (2.22) は線形のボルテラ方程式になる。従って基本再生産数は

$$R_0 = C\left(\frac{b}{\mu}\right) \int_0^\infty \beta(\tau) \Gamma(\tau) d\tau \quad (2.23)$$

で与えられる。 $R_0 < 1$ のとき自明な定常解 $(\frac{b}{\mu}, 0)$ は大域的に安定であり、 $R_0 > 1$ では非自明な定常解が現れるが、その不安定化とともに周期解が現れることが示唆されている (Thieme and Castillo-Chavez 1993, Iannelli 1995)。ただし周期解の存在に関する厳密な証明はまだ得られていない。このモデルはイタリアにおける薬物濫用者の集団におけるエイズ流行予測に用いられている (Iannelli, Loro, Milner, Pugliese and Rabbiolo 1992)。

先進諸国におけるエイズ流行の主要な経路は現在では異性間の性的接触と薬物濫用（注射針の共有）に限定されつつあるが、特に前者はほとんどすべての成人男女がリスク集団であるために最も重大な問題である。この場合は数理モデルとしては両性の非線形モデル (pair formation model) になり、関連するパラメータは非常に多く解析は困難であるが、初期侵入状態においては線形化されたモデルを考えることによって R_0 を計算できる場合がある (Knolle 1990, Diekmann, *et al.* 1991, Inaba 1997)。またエイズ被害が最も深刻な発展途上諸国の国レベルにおける流行を考える場合には、ホスト人口の人口増加率が高く、定常的とはみなされないために、年齢構造と出生率を考慮したモデル化が必要である (Anderson, May and McLean 1988; May, Anderson and McLean 1988)。

2.3 年齢構造化モデル

一般にホスト人口の構造、特に年齢によって個体間の感染率は大きく異なると考えられ、年齢構造の導入はより現実性のあるモデルを考えていく上で重要である。例えば先に述べた麻疹や水疱瘡等の小児感染症は長期的に大規模人口集団に定着するばかりでなく、周期的に流行を繰り返すことが知られている。前

述の SIR モデル (2.10)-(2.12) では長期的な共存状態の周囲での減衰振動はあるものの、持続的周期解は存在しない。そこで周期的流行現象を反映するような改良の試みが多数行われてきている。感染率の季節変動が周期解を導くことはよく知られているし (梯 1990)、潜伏期間の存在や感染相互作用項の強い非線形性によっても周期性が現れる。年齢構造もそうした周期的流行を導く要因のひとつと考えられている (Tudor 1985, Greenhalgh 1988, Inaba 1990)。

(2.10)-(2.12) に年齢構造を導入した SIR モデルは以下のような偏微分方程式システムによって表される：

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) S(t, a) = -\mu(a)S(t, a) - \lambda[a | I(t, *)]S(t, a), \quad (2.24)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) I(t, a) = \lambda[a | I(t, *)]S(t, a) - (\mu(a) + \gamma)I(t, a), \quad (2.25)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) R(t, a) = \gamma I(t, a) - \mu(a)R(t, a), \quad (2.26)$$

$$S(t, 0) = B, \quad I(t, 0) = R(t, 0) = 0, \quad (2.27)$$

ここで垂直感染は無視されていて、 B は感受性人口の出生率、 $\lambda[a | I(t, *)]$ は感染力であり以下のように与えられる。

$$\lambda[a | I(t, *)] = \int_0^\omega \beta(a, \sigma) I(t, \sigma) d\sigma. \quad (2.28)$$

ω は年齢の上限、 $\beta(a, \sigma)$ は a 歳の感受性個体と σ 歳の感染個体の間における感染率である。全人口の年齢分布 $N(t, a) = S(t, a) + I(t, a) + R(t, a)$ は McKendrick 方程式

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) N(t, a) = -\mu(a)N(t, a), \quad N(t, 0) = B \quad (2.29)$$

を満たしているから、 $N(a) = B\ell(a)$ を定常解としてもっている。

全人口は既に定常的であると仮定して、 $i(t, a) := \frac{I(t, a)}{N(a)}$ ($N(a) = B\ell(a)$) 等と定義して全人口を 1 に規格化すると SIR モデルは以下のような (i, r) システムに還元される：

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) i(t, a) = \lambda[a | i(t, *)](1 - i(t, a) - r(t, a)) - \gamma i(t, a), \quad (2.30)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) r(t, a) = \gamma i(t, a), \quad (2.31)$$

$$i(t, 0) = r(t, 0) = 0, \quad (2.32)$$

$$\lambda[a | \psi] = \int_0^\omega \beta(a, \sigma) N(\sigma) \psi(\sigma) d\sigma. \quad (2.33)$$

ここで (i, r) システムの状態空間を閉凸集合 $\Omega := \{\phi = (\phi_1, \phi_2) \in X : 0 \leq \phi_1 + \phi_2 \leq 1\}$ として $X = L^1(0, \omega) \times L^1(0, \omega)$ 上の作用素 A と F を以下のように定める：

$$(A\phi)(a) := \begin{pmatrix} -\frac{d}{da} & 0 \\ 0 & -\frac{d}{da} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1(a) \\ \phi_2(a) \end{pmatrix} \quad (2.34)$$

$$D(A) := \{\phi \in X : \phi' \in X, \phi(0) = 0\}$$

$$F(\phi)(a) := \begin{pmatrix} \lambda[a | \phi_1](1 - \phi_1(a) - \phi_2(a)) - \gamma\phi_1(a) \\ \gamma\phi_1(a) \end{pmatrix} \quad (2.35)$$

ただし、 $D(A)$ は作用素 A の定義域である。このとき (i, r) システムは $u = \begin{pmatrix} i \\ r \end{pmatrix}$ とすると X 上の半線形のコシー問題として定式化される：

$$u'(t) = Au(t) + F(u(t)), \quad u(0) = u_0. \quad (2.36)$$

作用素 A が C_0 -半群 e^{tA} を生成することは容易に確かめられるから、この方程式の弱い解 (mild solution) は以下の積分方程式の解として得られる (定数変化法の公式):

$$u(t) = e^{tA}u(0) + \int_0^t e^{(t-s)A}F(u(s))ds \quad (2.37)$$

この弱い解は Ω を正方向に不変にするような流れ (semiflow) を定めることがわかる。特に $u(0) \in D(A) \cap \Omega$ であれば、(2.37) で与えられる $u(t)$ は古典解である。すなわちこのモデルは一意的な解が存在して、初期データに連続的に依存しているという意味で適切 (well-posed) である。

このとき年齢構造のある SIR システム (2.24)-(2.26) の基本再生産数 R_0 は正值積分作用素

$$(T\phi)(a) = N(a) \int_0^\omega \int_\sigma^\omega \beta(a, \xi) \frac{\ell(\xi)}{\ell(\sigma)} e^{-\gamma(\xi-\sigma)} d\xi \phi(\sigma) d\sigma \quad (2.38)$$

のスペクトル半径 $r(T)$ で与えられることが示される (Inaba 1990)。このことは以下のように考えると理解しやすい。初期侵入の状況においては $B(t, a) := N(a)\lambda[a|I(t, a)]$ が年令 a 歳でちょうど感染した新感染者の分布となるが、これは以下のような再生方程式を満たすことは容易に示される:

$$B(t, a) = N(a) \int_0^\infty \beta(a, \sigma) \int_0^\sigma \frac{\ell(\sigma)}{\ell(\sigma-\tau)} e^{-\gamma\tau} B(t-\tau, \sigma-\tau) d\tau d\sigma \quad (2.39)$$

そこでいま積分作用素

$$(K(\tau)\psi)(a) = N(a) \int_\tau^\infty \beta(a, \sigma) \frac{\ell(\sigma)}{\ell(\sigma-\tau)} e^{-\gamma\tau} \psi(\sigma-\tau) d\tau d\sigma$$

を考えれば、(2.38) は抽象的なボルテラ方程式

$$B(t, a) = \int_0^\infty (K(\tau)B(t-\tau, *))(a) d\tau \quad (2.40)$$

と見なすことができる。(2.40) の特殊解を求めるために、 $B(t, a) = e^{\lambda t}\psi_\lambda(a)$ とおけば

$$\psi_\lambda = \int_0^\infty K(\tau)e^{-\lambda\tau} d\tau \cdot \psi_\lambda \quad (2.41)$$

(2.41) は ψ_λ が積分作用素 $\hat{K}(\lambda) := \int_0^\infty K(\tau)e^{-\lambda\tau} d\tau$ の固有値 1 に属する固有ベクトルとして与えられるべきであることを示している。特殊解の一次結合として一般解が得られると考えれば、流行初期における新感染者の分布の挙動は以下になるよう:

$$B(t, a) = \sum_{\lambda \in \Lambda} \alpha_\lambda e^{\lambda t} \psi_\lambda(a) \quad (2.42)$$

ここで α_λ は初期条件に依存する定数係数であり、 $\Lambda := \{\lambda \in \mathbf{C} : 1 \in \sigma(\hat{K}(\lambda))\}$ である。ここで $\sigma(A)$ はスペクトル集合を表す。現実的な条件のもとで $\hat{K}(\tau)$ は実軸上で単調減少な正值コンパクト作用素であり、そのスペクトル半径 $r(\hat{K}(\lambda))$ もまた実軸上で単調減少になる。従って方程式 $r(\hat{K}(\lambda)) = 1$ は唯一の実根 λ_0 をもち、 $\lambda_0 \in \Lambda$ となる。しかも $r(\hat{K}(0)) = r(T) > 1$ であれば $\lambda_0 > 0$ 、 $r(T) < 1$ であれば $\lambda_0 < 0$ となり、さらに λ_0 は Λ の任意の他の要素の実部よりも大きいことが示される。そこで ψ_{λ_0} を $\hat{K}(\lambda_0)$ の固有値 1 に属する正值固有ベクトルであるとすれば、初期侵入における $B(t, a)$ の漸近挙動は $B(t, a) \approx \alpha_{\lambda_0} e^{\lambda_0 t} \psi_{\lambda_0}$ となり、 $R_0 = r(T)$ であることがわかる。

上記の考え方は一般に各個体が異質的で様々なパラメータによって構造化されている場合に適用できるものであり、(2.38) のような作用素は初期の感染者の分布から二次感染者の分布を生み出す作用をすると

いう意味で、次世代作用素 (next generation operator) と呼ばれる (Diekmann, *et al.* 1990)。したがって標語的に言えば、一般に伝染病流行モデルの基本再生産数は次世代作用素のスペクトル半径で与えられる。

SIR モデル (2.24)-(2.27) に関しては以下のような閾値定理が得られている (Inaba 1990):

命題 2.2 T は *nonsupporting*¹ なコンパクト作用素とする。 $R_0 = r(T) \leq 1$ であれば、定常状態としては *DFSS* だけが存在して大域的に漸近安定である。また $R_0 > 1$ であれば、*DFSS* は不安定化して、*ESS* が少なくとも一つ出現する。このときさらに全ての $a, \sigma \in [0, \omega]$ に対して

$$\beta(a, \sigma) - \gamma \int_{\sigma}^{\omega} \beta(a, \xi) \frac{\ell(\xi)}{\ell(\sigma)} e^{-\gamma(\xi-\sigma)} d\xi > 0 \quad (2.43)$$

であれば非自明な定常解は唯一つだけ存在する。また $\lambda^*(a)$ を定常状態における感染力とすれば

$$1 > \gamma \int_{\sigma}^{\zeta} e^{-\gamma(\zeta-\eta) + \int_{\eta}^{\zeta} \lambda^*(z) dz} d\eta \quad (2.44)$$

がすべての $0 \leq \sigma \leq \zeta \leq \omega$ で成り立てば、その定常状態は局所的に漸近安定である。

上記の主張における定常解の一意性と安定性のための十分条件 (2.42), (2.43) の生物学的な意義はよくわかっていない。感染率 $\beta(a, \sigma)$ が変数分離型、すなわち $\beta(a, \sigma) = \beta_1(a)\beta_2(\sigma)$ と書ける (proportionate mixing assumption) ならば *ESS* は唯一つであることは容易にわかる。しかしこの仮定は感染者と被感染者の年齢間に相関がないことを意味しているが、実際には人間の行動パターンからすれば接触感染や *STD* (性的感染症) の場合は強い相関があると考えべきであろうし、空気感染でもある程度の相関があるであろう。

また (2.43) から少なくとも λ^* が十分に小さい場合は定常解は安定であることがわかるが、これは $R_0 = 1$ においてそれまで安定であった自明定常解から非自明定常解が分岐して、安定性の交換がおこることに対応している。しかし R_0 が大きい一般の場合には定常解の個数や安定性は未知である。Thieme (1991), Cha, Iannelli and Milner (1997) は定常解が不安定化する可能性を示しているが、周期解が実際に存在するかどうかについては $\beta = \text{const.}$ という単純な場合ですらまだわかっていない。一方、もし感染からの回復が全く免疫性の獲得に至らない場合は、 $r \equiv 0$ であり (2.30)-(2.33) は単独の方程式になる (SIS モデル):

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) i(t, a) = \lambda[a | i(t, *)](1 - i(t, a)) - \gamma i(t, a), \quad (2.45)$$

$$i(t, 0) = 0, \quad (2.46)$$

$$\lambda[a | \psi] = \int_0^{\omega} \beta(a, \sigma) N(\sigma) \psi(\sigma) d\sigma. \quad (2.47)$$

この場合はたとえ垂直感染を考慮しても、 $R_0 > 1$ であれば *ESS* は唯一つ存在して大域的に安定となること、従って周期解は存在しないことが証明されている (Busenberg, Iannelli and Thieme 1991, 1993)。

3 後期ケルマック-マッケンドリック

3.1 感受性および感染力変動の一般モデル

ケルマックとマッケンドリックは1927年の第一論文以降、1939年までに5つの論文を伝染病数理モデルに関して著しているが、第二、第三論文では感受性の変動という非常に重要な観点を導入した一般的モデルを提起している (Kermack and McKendrick 1932, 1933)。ところがこのモデルは複雑で解析が困難であ

¹ 正値錐 E_+ 上の正値有界線形作用素 T が *nonsupporting* であるとは、任意のペア $\phi \in E_+ \setminus \{0\}$, $f \in E_+^* \setminus \{0\}$ に対して自然数 $p = p(\phi, f)$ が存在して、 $n \geq p$ となるすべての自然数 n について $\langle f, T^n \phi \rangle > 0$ となることである。

るためか、今日に至るまでほとんど研究がなされてきていない。本節ではこのモデルを現代的に再定式化して考察しよう。

いま $S_0(t, \tau)$ を時刻 t における一度も感染したことの無い感受性人口の密度、 $I(t, \tau)$ を感染者の密度、 $S(t, \tau)$ を病気から回復して部分的な免疫性を得た感受性人口とする。ただし τ は各状態における滞在時間（持続時間: duration）である。 B を出生率（あるいは移入率）、 μ を自然死亡率、 $v(\tau)$ を回復率、 $\gamma(\tau, \zeta) = \gamma_1(\tau)\gamma_2(\zeta)$ を感染年齢 ζ の感染者から持続時間 τ の感受性人口 S への再感染率とする。ここで $\gamma_1(\tau)$ は被感染人口における感受性の変動を表す上に有界な非負の単調増大関数であるとする。すなわち回復してからの経過時間が長いほど再感染しやすくなると考える。これはホスト側の免疫力の自然減衰やウィルス側の進化という事情を反映させるための仮定である。また $\gamma_2(\zeta)$ は感染者における感染力の時間的変動を反映している。一度も感染したことの無い感受性人口は最大の感受性をもつと想定されるから、感染年齢 ζ の感染者から完全感受性人口 S_0 への初感染率は $\gamma_1(\infty)\gamma_2(\zeta)$ で与えられると想定できる。ここで $\gamma_1(\infty) = \lim_{\zeta \rightarrow \infty} \gamma_1(\zeta)$ である。このとき変動する感受性と感染力を考慮したケルマック-マッケンドリックモデルは以下のように書ける：

$$\frac{\partial S_0(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial S_0(t, \tau)}{\partial \tau} = -\mu S_0(t, \tau) - S_0(t, \tau) \gamma_1(\infty) \int_0^\infty \gamma_2(\zeta) I(t, \zeta) d\zeta, \quad (3.1)$$

$$S_0(t, 0) = B \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial S(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial S(t, \tau)}{\partial \tau} = -\mu S(t, \tau) - S(t, \tau) \gamma_1(\tau) \int_0^\infty \gamma_2(\zeta) I(t, \zeta) d\zeta, \quad (3.3)$$

$$S(t, 0) = \int_0^\infty v(\tau) I(t, \tau) d\tau \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial I(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial I(t, \tau)}{\partial \tau} = -(\mu + v(\tau)) I(t, \tau), \quad (3.5)$$

$$I(t, 0) = \int_0^\infty \{ \gamma_1(\infty) S_0(t, \tau) + \gamma_1(\tau) S(t, \tau) \} d\tau \int_0^\infty \gamma_2(\zeta) I(t, \zeta) d\zeta, \quad (3.6)$$

ケルマック-マッケンドリックの原論文においては病気による死亡率の増加や、移民などの効果を導入して検討しているが、煩雑になりすぎるのを避けるためにここではそうした点は無視しておく。 $N(t)$ を全人口サイズとすれば

$$N(t) = \int_0^\infty S_0(t, \tau) d\tau + \int_0^\infty S_1(t, \tau) d\tau + \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau. \quad (3.7)$$

このとき

$$N'(t) = B - \mu N(t) \quad (3.8)$$

となるから、全人口サイズははじめから定常値 $N = \frac{B}{\mu}$ であると仮定しても一般性を失わない。

上記のような一般的モデルに対してケルマック-マッケンドリックは専ら非自明定常解の存在問題 (the problem of endemicity) を研究している。彼らは本質的にエンデミック状態の存在と一意性を主張する定理を示しているが、その証明は必ずしも明瞭なものとは言えない。そこで以下ではこの点を再検討しよう。

いま $(S^*(\tau), S^*(\tau), I^*(\tau))$ を定常解であるとしよう。このときただちに以下の表現を得る：

$$I^*(\tau) = I^*(0) \Gamma(\tau), \quad (3.9)$$

$$S_0^*(\tau) = B e^{-\mu\tau - I^*(0) \langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty) \tau} \quad (3.10)$$

$$S^*(\tau) = I^*(0) \langle v, \Gamma \rangle e^{-\mu\tau - I^*(0) \langle \gamma_2, \Gamma \rangle \int_0^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma} \quad (3.11)$$

ここで

$$\langle u, v \rangle := \int_0^\infty u(x)v(x)dx, \quad \Gamma(\tau) := e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau v(\sigma)d\sigma$$

であり、 $\Gamma(\tau)$ は感染者の生存率である。明らかに $I^*(0) = 0$ に対応して、自明な感染者にいない定常解 (disease-free steady state) が常に存在している：

$$(S_0^*(\tau), S^*(\tau), I^*(\tau)) = (Be^{-\mu\tau}, 0, 0) \quad (3.12)$$

感染者のいない定常状態にある人口に少数の感染者が発生した初期においては、単位時間あたりの新感染者の発生数 $i(t) = I(t, 0)$ は線形化方程式によって記述される：

$$i(t) = N\gamma_1(\infty) \int_0^t \gamma_2(\zeta)\Gamma(\zeta)i(t-\zeta)d\zeta + N\gamma_1(\infty) \int_t^\infty \frac{\gamma_2(\zeta)\Gamma(\zeta)}{\Gamma(\zeta-t)} I(0, \zeta-t)d\zeta. \quad (3.13)$$

従って基本再生産数は以下で与えられる：

$$R_0 = N\gamma_1(\infty) \int_0^\infty \gamma_2(\zeta)\Gamma(\zeta)d\zeta. \quad (3.14)$$

流行の発生条件は $R_0 > 1$ で与えられるが、このとき非自明な安定定常解が出現して病気がホスト人口に定着することが可能であろうか。先に述べたように Kermack-McKendrick の解答を補うことによって以下の定理を示すことができる：

命題 3.1 $R_0 > 1$ であれば唯一つの非自明な定常解が存在する。

この証明は技術的で複雑であるから付録にする。この非自明解の安定性については未だに未解決である。

この後期のケルマック - マッケンドリックモデルがこれまで注目されてこなかった要因は、その複雑性ととも、このモデルがいったいどのような具体的な感染症に対応しているかということが必ずしも明瞭ではなかったことが挙げられよう。しかしエイズのような長期の感染時間を持つ伝染病の場合はさきに述べたように、こうしたモデルは有効であるし、また以下に述べるように感受性の変化をモデルに取り入れることができる点は大きな利点なのである。

3.2 A型インフルエンザ流行の進化的モデル

感受性の変動という場合には少なくとも二つの要因が考えられる。一つはホストにおける免疫力の自然減衰である。これは例えばワクチンによって誘導された免疫の場合にはよくみられることである。もう一つはウィルスの側における抗原性の変異によって既存の免疫力が無効化される場合である。例えばA型インフルエンザウィルスの抗原性はアミノ酸置換によって連続的に変化しており、これが毎年再帰的流行の要因となっていると考えられる（抗原ドリフト）。これに対して、数十年に一度発生する大流行は全く新しいサブタイプの出現によると考えられる（抗原シフト）。A型インフルエンザについてはホストの感受性の変化は専らウィルス側の抗原ドリフトの効果によることが実験的に確認されている。こうしたことを背景にして、ピーズ (Pease 1987) はA型インフルエンザの流行モデルとして以下のようなモデルを提案した：

$$\frac{\partial S(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial kS(t, a)}{\partial a} = -\gamma(a)S(t, a)I(t) \quad (3.15)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -vI(t) + I(t) \int_0^\infty \gamma(a)S(t, a)da \quad (3.16)$$

$$kS(t, 0) = vI(t) \quad (3.17)$$

ここで $S(t, a)$ は感染経験のある感受性人口密度であり、パラメータ a は宿主個体が最後に感染したインフルエンザウイルスと時刻 t 時点において流行しているウイルスの（抗原としての）差異をアミノ酸置換量を基準にして測ったものである。 k はインフルエンザウイルスにおけるアミノ酸置換速度であり、 $\gamma(a)$ は再感染率、 v は回復率である。宿主人口の動態は無視されており、総人口 N は保存される：

$$N = \int_0^{\infty} S(t, a) da + I(t) \quad (3.18)$$

ピーズモデルの特徴はウイルスの変異を宿主人口の感受性の相対的变化として読み直す点にある。 k は定数であると仮定しているから本質的には a は持続時間と同じ役割を果たしており、このモデルは感染経験のない人口や自然死亡等の宿主人口動態率を考慮せず、感染者の回復率が感染年齢に独立であると仮定した場合のケルマック - マッケンドリックモデル (3.1)-(3.6) の特別な場合と考えられる。このとき $I(t) = \int_0^{\infty} I(t, \tau) d\tau$ である。インフルエンザのように感染年齢のタイムスケールが流行のタイムスケールに比べて非常に短い場合は、人口学的タイムスケールに比べて短期的な流行期間を考える限りこれらは妥当な仮定であろう。

いま感染者のいない状態 $I(t) = 0$ を考えると、(3.15) からただちに以下を得る：

$$S(t, a) = \begin{cases} 0, & t - \frac{a}{k} > 0 \\ S_0(a - kt), & t - \frac{a}{k} < 0 \end{cases} \quad (3.19)$$

ただしここで $S_0(a)$ は初期条件 $S(0, a) = S_0(a)$ である。すなわちピーズモデルは全て宿主人口に感染経験があり、各人が感染した経験のあるウイルスタイプと現存するウイルスの相対距離は抗原ドリフトによって常に拡大していくから、感染者のいない定常解が存在しない。すなわち新たな感染からの回復による免疫力の更新がない限り、宿主人口の「感染経験」は常に古びてゆき、その免疫構造は変化しつづける。

しかし一般モデルのときと同様に $\gamma(a)$ が上に有界な単調関数であり、 $\lim_{a \rightarrow \infty} \gamma(a) = \gamma(\infty)$ が感染経験のないホストの感染率を表すと仮定するならば、規模 N の全く感染経験のない人口集団における感染者の再生産率を考えることによって基本再生産数が

$$R_0 = \frac{N\gamma(\infty)}{v} \quad (3.20)$$

で与えられると考えることは自然である。実際このとき以下のような閾値定理が得られる (Inaba 1998, 1999)：

命題 3.2 $R_0 \leq 1$ であれば流行は自然に消滅する。一方、 $R_0 > 1$ であれば唯一つの定常状態が存在する。

さらに興味深いことは、このモデルにおいては定常状態の安定性が罹患率 (prevalence) と関係していることである。 $R_0 \geq 1$ のとき罹患率は

$$\pi := \frac{I^*}{N} = \frac{I^*}{I^* + \int_0^{\infty} S^*(a) da}. \quad (3.21)$$

と定義される。このとき基本再生産数と罹患率の間には以下の関係がある：

$$\pi \leq 1 - \frac{1}{R_0}. \quad (3.22)$$

実際、

$$\int_0^{\infty} S^*(a) da = \frac{vI^*}{k} \int_0^{\infty} e^{-\frac{I^*}{k} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma} da \geq \frac{vI^*}{k} \int_0^{\infty} e^{-\frac{I^*}{k} \gamma(\infty) a} da = \frac{v}{\gamma(\infty)} = \frac{N}{R_0},$$

であり、従って

$$\pi = \frac{I^*}{I^* + \int_0^\infty S^*(a) da} \leq \frac{I^*}{I^* + \frac{N}{R_0}},$$

これより (3.22) が直ちに従う。すなわち基本再生産数が 1 に近ければ罹患率（流行規模）は非常に小さい。現実のインフルエンザ流行における罹患率は決しておおきなものではないことが時間スケールを考察することで以下のように示される。定常状態においては比

$$\frac{S^*(a)}{S^*(0)} = e^{-\frac{I^*}{k} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma} \quad (3.23)$$

は感受性人口のコーホートにおける生残率と解釈される。それゆえ感受性ホストが再感染するまでに起こるアミノ酸置換の平均量 A_0 は以下のように計算される：

$$A_0 = \int_0^\infty a \frac{I^* \gamma(a)}{k} e^{-\frac{I^*}{k} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma} da = \int_0^\infty e^{-\frac{I^*}{k} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma} da \quad (3.24)$$

従って A_0 だけのアミノ酸置換がおこるのに要する平均時間は A_0/k である。一方、 $1/v$ は感染ホストが感染者である平均時間に他ならない。インフルエンザにおいては A_0/k は通常、年を単位に計られる量であり、 $1/v$ は日によって計られる量であるから、現実の流行においては $A_0/k \gg 1/v$ と仮定することが妥当であろう。いま q を長い時間スケールと短い時間スケールの比とすれば

$$q := \frac{A_0 v}{k} = \frac{v}{k} \int_0^\infty e^{-\frac{I^*}{k} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma} da = \frac{1}{I^*} \int_0^\infty S^*(a) da = \frac{1 - \pi}{\pi}.$$

すなわち以下の関係を得る：

$$\pi = \frac{1}{1 + q}. \quad (3.25)$$

一般に q は 50 から 100 程度であろうから、罹患率は高々数パーセントと考えられる。しかしもしも罹患率が非常に大きい場合には以下のように必然的に定常状態は安定化することが示される (Inaba 1999)：

命題 3.3 もし $\pi \geq \frac{1}{2}$ であれば、定常状態は局所安定である。

また定常解における特性方程式は複素共役根のペアのみからなることが示されるから、定常解の摂動は減衰振動を引き起こす。これは A 型インフルエンザの再帰的流行を支持する現象であるが、さらに周期解が存在しうかどうかは未解決な問題である。時間スケール比 q が十分に大きくなれば、特性方程式の根の実部はしだいに大きくなる。そこで共役特性根のペアが虚軸を横切って右半平面に移動する場合には、ホップ分岐によって周期解が出現する可能性がある。すなわち現実的な流行規模に対応するパラメータ領域では、周期解が出現することが予想される (Inaba 1999)。

ピーズモデルは非常に単純化されたモデルであるから様々な修正、拡張の可能性がある。まずホスト人口の動態を導入することを考えよう。そのためにはケルマック-マッケンドリックの一般モデルと同様に感染経験のない人口というカテゴリーを付加するのが妥当であろう。いま $S_0(t)$ を t 時刻における感染経験のない感受性人口数、 b を出生率、 μ を死亡率、 $\gamma(\infty)$ を初感染率とすれば、(3.15)-(3.17) は以下のように書き直せる：

$$\frac{dS_0(t)}{dt} = b - \mu S_0(t) - \gamma(\infty) S_0(t) I(t) \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial S(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial k S(t, a)}{\partial a} = -\mu S(t, a) - \gamma(a) S(t, a) I(t), \quad (3.27)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -(\mu + v) I(t) + \left[\gamma(\infty) S_0(t) + \int_0^\infty \gamma(a) S(t, a) da \right] I(t), \quad (3.28)$$

$$k S(t, 0) = v I(t), \quad (3.29)$$

ただしここでは病気による死亡率の増加はないと仮定している。この場合は病気の存在しない人口学的定常状態 $(S_0, S, I) = (\frac{b}{\mu}, 0, 0)$ が得られるから、(3.28)において $S_0 = \frac{b}{\mu}$, $S = 0$ とおくことによって $I(t)$ の線形化方程式が得られ、基本再生産数が以下のように与えられることがわかる：

$$R_0 = \frac{b\gamma(\infty)}{\mu(\mu + v)}. \quad (3.30)$$

このとき以下がなりたつ：

命題 3.4 $R_0 > 1$ であれば少なくとも一つの非自明な定常解 (ESS) が存在する。一方、 $R_0 \leq 1$ であれば自明な定常解は大域的に安定である。

証明 定常を $(S_0^*, S^*(a), I^*)$ とおけば以下を得る：

$$S_0^* = \frac{b}{\mu + \gamma(\infty)I^*} \quad (3.31)$$

$$S^*(a) = \frac{\gamma}{k} I^* e^{-\frac{\mu}{k}a - \frac{I^*}{k}} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma \quad (3.32)$$

全人口サイズは一定値 $N = \frac{b}{\mu}$ と仮定してよいから、

$$N = \frac{b}{\mu + \gamma(\infty)I^*} + \frac{\gamma}{k} I^* \int_0^\infty e^{-\frac{\mu}{k}a - \frac{I^*}{k}} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma da + I^* \quad (3.33)$$

いま

$$F(x) := \frac{b}{\mu + \gamma(\infty)x} + \frac{\gamma}{k} x \int_0^\infty e^{-\frac{\mu}{k}a - \frac{x}{k}} \int_0^a \gamma(\sigma) d\sigma da + x$$

とおけば、方程式 $F(x) = N$ が区間 $(0, N]$ に根をもつことが非自明な定常解の存在する必要十分条件である。 $F(N) > N$, $F(0) = N$ であり、さらに

$$F'(0) = -\frac{b\gamma(\infty)}{\mu^2} + \frac{\gamma}{\mu} + 1 = \frac{\mu + \gamma}{\mu} (1 - R_0)$$

となることから、 $R_0 > 1$ であれば $F(x) = N$ は少なくとも一つの実根を区間 $(0, N)$ にもつ。従って前半は証明された。後半は $\gamma(\infty) \geq \beta(a)$ であることから、

$$\gamma(\infty)S_0(t) + \int_0^\infty \gamma(a)S(t, a)da \leq \gamma(\infty) \left(S_0(t) + \int_0^\infty S(t, a)da \right) = \gamma(\infty)(N - I(t))$$

を得る。したがって

$$I'(t) \leq \gamma(\infty) \left[\left(N - \frac{\mu + \gamma}{\gamma(\infty)} \right) - I(t) \right] I(t) = \beta_0 \left[\frac{\mu + \gamma}{\gamma(\infty)} (R_0 - 1) - I(t) \right] I(t)$$

となるから、 $R_0 \leq 1$ であれば $t \rightarrow \infty$ で $I(t) \rightarrow 0$ となる。従って自明な定常解が大域的に安定となることがわかる。□

上記の命題において実際には付録で示すように、非自明定常解は一意的である。ホストの人口動態の導入とは別に、ワクチン接種によるホスト人口の継続的な免疫化も病気のない定常状態を可能にすることに注意しておこう。いま最も単純なワクチン導入の仕方として、単位時間あたり一定の率 ϵ で感受性人口がワクチン接種によって免疫化したとしよう。実際には、ワクチンによって誘導される免疫力は実際の感染によるものよりも弱く、持続性がないと考えるべきであろうが、ここでは簡単のためそのことは無視して、新

たに免疫化された人口は感染から回復したと同様と考えるならば、以下のようにシステム (3.15)-(3.17) を修正できる：

$$\frac{\partial S(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial kS(t, a)}{\partial a} = -\epsilon S(t, a) - \gamma(a)S(t, a)I(t), \quad (3.34)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -vI(t) + I(t) \int_0^{\infty} \gamma(a)S(t, a)da, \quad (3.35)$$

$$kS(t, 0) = vI(t) + \epsilon \int_0^{\infty} S(t, a)da, \quad (3.36)$$

従って容易にわかるように以下のような自明な定常解が出現する：

$$S^*(a) = \frac{\epsilon N}{k} e^{-\frac{\epsilon}{k}a}, \quad I^* = 0 \quad (3.37)$$

これは各時点において流行しているウィルスタイプと正確に対応するようなワクチン接種によって一定率の感受性人口の免疫力が絶えず更新されて、感受性人口における定常的な免疫力分布が維持されている場合に相当している。従ってこのような人口における基本再生産数は

$$R_0 = \frac{1}{\gamma} \int_0^{\infty} \gamma(a)S^*(a)da = \frac{\epsilon N}{kv} \int_0^{\infty} e^{-\frac{\epsilon}{k}a} \gamma(a)da \quad (3.38)$$

であり、無論 (3.20) で与えられた基本再生産数よりは小さい値である。このとき以下が成り立つ (Inaba 1998)：

命題 3.5 $R_0 < 1$ であれば自明な定常解は局所安定である。 $R_0 > 1$ であれば自明な定常解は不安定であり、少なくとも一つの非自明な定常解が存在する。

もし $\beta(0) = 0$ 、すなわちあるタイプのウィルスによる感染から回復した直後は同一タイプのウィルスによる感染はおこらないということを仮定すれば、十分におおきな ϵ に対して $R_0 < 1$ となるから、原理的にはワクチンによる流行抑止は可能になる。ただし R_0 は免疫化率 ϵ の単調減少関数ではないから、あるパラメータ領域においては免疫化率の増加は基本再生産数の減少をもたらさないことに注意すべきである。

抗原性変異モデルにおけるワクチンによる流行抑止の可能性は、前節でみたような感受性の変化のない小児伝染病のような場合に比べるとかなり実現は困難であろうと考えられる。というのも現実においては変化しつつあるウィルスタイプにを正確に同定することが困難であるし、それ故にワクチンによって誘導された免疫力は非常に弱いが無効である可能性があるからである。こうした可能性を考慮したモデルはより複雑なものとなり、解析は困難であろうが、モデルの現実性、実用性という観点から今後さらに検討されるべき課題である (Inaba 1999)。またピーズモデルにおいてはウィルス変異はランダムドリフトによって発生して、その変化速度は一定であると想定されているが、もし遺伝子間の淘汰によって進化がおこるのであれば、変化速度は密度依存的となり非常に複雑なモデルになりうる。このような場合に関しては適切なモデリングの有り方も含めてまったく未解明である。

4 おわりに

20世紀の初頭に、ロス卿はインドにおけるマラリア流行研究においてマラリアの感染ルートを特定するとともに、その流行過程を数理モデルを用いて解析することではじめて閾値現象を見出した。その後の数理伝染病学 (mathematical epidemiology) の発達は著しいものがあるが、現在においてもマラリア流行の

抑止にはまったくめどがたっていない。マラリアのように伝染のための中間媒介者が存在する場合、それを生態系を損なうことなく撲滅することは困難であるし、その行動が介入行為などの環境変動に対して適応的に進化してしまうという問題がある。インフルエンザのようにウィルス自体が絶えず変化している場合や、HIVのように進化速度が速い場合も一般にはワクチンによる流行抑止は困難ならざるを得ない。結核のような既に過去のものと思われていた感染症においてもウィルスの薬剤耐性の獲得による再興が懸念されている。こうした進化的機構を考慮にいれた伝染病流行モデルの開発は今後の最も重要な課題のひとつであろう。本稿で示したように、古典的なケルマック - マッケンドリック伝染病モデルはこの新たな課題に対して一つの手がかりを与えている。それらが提起されてから60年以上が経過したが、その可能性はいまだ解明され尽くしたとは言えないのである。

効果的なワクチンや治療薬が開発されるかどうかは医学的な問題であるが、仮にそうした薬剤が存在しても実行可能な接種計画やリスク行為の回避によって流行が抑止しうるかどうかは別の問題である。エイズの場合のように個人レベルでの発症予防治療が潜伏期間を延長し、人口レベルにおける基本再生産数を増加させてしまうという可能性も存在する。また現実には感染経路が生活習慣と深く絡み合っていたり (Nakazawa, et al. 1998)、治療薬や医療施設へのアクセスが経済的に不可能であれば感染症流行抑止政策の有効性は限られたものでしかないかもしれない。しかしそうした場合ですら実行可能な最良政策を検討するためには数理モデルによる分析をぬきにしては考えることができない。

これまで伝染病疫学における数理モデルの開発はもっぱら欧米諸国においておこなわれてきており、わが国からの貢献はきわめて少ない。ここには既存の領域をこえた研究が育ちにくいことや、社会・人間現象に関わる応用数理が未発達であるというわが国の学問体制のもつ問題点が伏在している。しかしながらはじめに述べたようにコミュニケーション密度の高い現代社会は感染症流行に対してきわめて脆弱であり、国際的にも人口爆発と稠密な居住環境、環境破壊の進展は新たな感染症の世紀を導くことは予想されるところである。事実、はじめに述べたように1980年前後までの感染症抑止への楽観的展望はいまやすっかり影を潜め、過去10年間にエイズを筆頭とする新興感染症とともに、結核、マラリア等の再興感染症の脅威が現実のものとなってきている。次々に現れる感染症に対してつねに「魔法のワクチン」の出現を期待することは必ずしもできないのであり、予防・防疫のための科学的政策の開発によって対抗することが不可欠である。その基礎となるのが数理モデル分析であり、広義の医学領域における数学的分析手法の充実と発展が期待される所以である。

参考文献

- [1] R. M. Anderson, R. M. May and A. R. McLean (1988), Possible consequences of AIDS in developing countries, *Nature* 332(17): 228-234.
- [2] R. M. Anderson (1991), Discussion: The Kermack-McKendrick epidemic threshold theorem, *Bull. Math. Biol.* 53(1/2): 3-32.
- [3] R. M. Anderson and R. M. May (1991), *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford UP, Oxford.
- [4] A. Asachenkov, G. Marchuk, R. Mohler and S. Zuev (1994), *Disease Dynamics*, IIASA, Birkhäuser, Boston.

- [5] Bernoulli, D. (1760), Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole et des avantages de l'incubation pout la prevenir, *Mem. Math. Phys. Acad. R. Sci. Paris*: 1-45.
- [6] R. Brookmeyer and M. H. Gail (1994), *AIDS Epidemiology: A Quantitative Approach*, Oxford UP, New York Oxford.
- [7] S. Busenberg, M. Iannelli and H. Thieme (1991), Global behaviour of an age-structured S-I-S epidemic model, *SIAM J. Math. Anal.* 22: 1065-1080.
- [8] S. Busenberg, M. Iannelli and H. Thieme (1993), Dynamics of an age-structured epidemic model, In *Dynamical Systems*, Nankai Series in Pure, Applied Mathematics and Theoretical Physics Vol. 4, Liao Shan-Tao, Ye Yan-Qian and Ding Tong-Ren (eds.), World Scientific, Sigapore: 1-19.
- [9] S. Busenberg and K. Cooke (1993), *Vertically Transmitted Diseases: Models and Dynamics*, Biomathematics 23, Springer, Berlin.
- [10] V. Capasso (1993), *Mathematical Structures of Epidemic System*, Lec. Notes in Biomath. 97, Springer, Berlin.
- [11] C. Castillo-Chavez (ed.) (1989), *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*, Lecture Notes in Biomathematics 83, Springer-Verlag, Berlin.
- [12] Y. Cha, M. Iannelli and F. A. Milner (1997), Stability change of an epidemic model, preprint.
- [13] Y. Cha, M. Iannelli and F. A. Milner (1998), Existence and uniqueness of endemic states for the age-structured S-I-R epidemic model, *Math. Biosci.* 150: 177-190.
- [14] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and J. A. J. Metz (1990), 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: 365-382.
- [15] O. Diekmann, K. Dietz and J. A. P. Heesterbeek (1991), The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases I. Theoretical considerations, *Math. Biosci.* 107: 325-339
- [16] W. Gleißner (1988), The spread of epidemic, *Applied Mathematics and Computation* 27: 167-171.
- [17] D. Greenhalgh (1988), Threshold and stability results for an epidemic model with an age-structured meeting rate, *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 5: 81-100.
- [18] B. T. Grenfell and A. P. Dobson (eds.) (1995), *Ecology of Infectious Diseases in Natural Populations*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [19] H. W. Hethcote (1974), Asymptotic behaviour and stability in epidemic models, In *Mathematical Problems in Biology*, P. van den Driessche (ed.), Lec. Notes Biomath. 2, Springer, Berlin: 83-92.

- [20] M. Iannelli, R. Loro, F. Milner, A. Pugliese and G. Rabbio (1992), An AIDS model with distributed incubation and variable infectiousness: Applications to IV drug users in Latium, Italy, *Eur. J. Epidemiol.* 8(4): 585-593.
- [21] M. Iannelli (1995), *Mathematical Theory of Age-Structured Population Dynamics*, Giardini Editori e Stampatori in Pisa.
- [22] H. Inaba (1990), Threshold and stability results for an age-structured epidemic model, *J. Math. Biol.* 28: 411-434.
- [23] 稲葉 寿 (1994), 日本のエイズの動向と HIV 感染者数の推定について, 人口問題研究 50(4), 31-44.
- [24] H. Inaba (1997), Calculating R_0 for HIV infection via pair formation, In *Advances in Mathematical Population Dynamics -Molecules, Cells and Man*, O. Arino, D. Axelrod and M. Kimmel (eds.), World Scientific, Singapore: 355-382.
- [25] H. Inaba (1998), Mathematical analysis for an evolutionary epidemic model, In *Mathematical Models in Medical and Health Science*, Vanderbilt University Press, pp.212-236.
- [26] H. Inaba (1999), Endemic threshold and stability in an evolutionary epidemic model, submitted.
- [27] V. Isham and G. Medley (eds.) (1996), *Models for Infectious Human Diseases: Their Structure and Relation to Data*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [28] N. P. Jewell, K. Dietz and V. T. Farewell (eds.) (1992), *AIDS Epidemiology: Methodological Issues*, Birkhäuser, Boston.
- [29] 梯 正之 (1990), 数理モデルによる麻疹予防接種の効果分析, 日本公衆衛生学雑誌 7, 481-489.
- [30] M. Kakehashi (1998a), Mathematical analysis of the spread of HIV/AIDS in Japan, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, in press.
- [31] M. Kakehashi (1998b), Validity of simple pair formation model with realistic parameter setting, Paper presented at the IUSSP Seminar on Measurement of Risk and Modelling the Spread of AIDS, Copenhagen, 2-4 June.
- [32] E. H. Kaplan and M. L. Brandeau (eds.) (1994), *Modeling the AIDS Epidemic: Planning, Policy, and Prediction*, Raven Press, New York.
- [33] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1927), Contributions to the mathematical theory of epidemics-I, *Proceedings of the Royal Society* 115A: 700-721. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 33-55, 1991)
- [34] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1932), Contributions to the mathematical theory of epidemics-II. The problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 138A: 55-83. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 57-87, 1991)

- [35] W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1933), Contributions to the mathematical theory of epidemics-III. Further studies of the problem of endemicity, *Proceedings of the Royal Society* 141A: 94-122. (reprinted in *Bulletin of Mathematical Biology* 53(1/2): 89-118, 1991)
- [36] D. Kirschner (1996), Using mathematics to understand HIV immune dynamics, *Notices of the AMS*, 43(2): 191-202.
- [37] D. E. Kirschner and G. F. Webb (1997), A mathematical model of combined drug therapy of HIV infection, *J. Theoretical Medicine* 1(1): 25-34.
- [38] H. Knolle (1990), Age preference in sexual choice and the basic reproduction number of HIV/AIDS, *Biom. J.* 32(2): 243-256.
- [39] R. May, R. M. Anderson and A. R. McLean (1988), Possible demographic consequences of HIV/AIDS epidemic. I. Assuming HIV infection always leads to AIDS, *Math. Biosci.* 90: 475-505.
- [40] D. Mollison (ed.) (1995), *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [41] M. Nakazawa, H. Ohmae, A. Ishii and J. Leafasia (1998), Malaria infection and human behavioral factors: A stochastic model analysis for direct obserbation data in the Solomon islands, *Amer. J. Human Biology* 10: 781-789.
- [42] M. A. Nowak and R. M. May (1991), Mathematical biology of HIV infections: Antigenic variation and diversity threshold, *Math. Biosci.* 106(1): 1-21.
- [43] C. M. Pease (1987), An evolutionary epidemiological mechanism, with applications to type A influenza, *Theor. Poul. Biol.* 31: 422-452.
- [44] D. W. Tudor (1985), An age-dependent epidemic model with applications to measles, *Math. Biosci.* 73: 131-147.
- [45] H. R. Thieme (1991), Stability change for the endemic equilibrium in age-structured models for the spread of S-I-R type infectious diseases, In *Differential Equation Models in Biology, Epidemiology and Ecology*, Lec. Notes in Biomath. 92, Springer, Berlin: 139-158.
- [46] H. R. Thieme and C. Castillo-Chavez (1993), How may infection-age-dependent infectivity affect the dynamics of HIV/AIDS ?, *SIAM J. Appl. Math.* 53(5): 1447-1479

A 付録

ここでは命題3.1の証明を与えておく。はじめに以下の補題を示そう。この補題はケルマック - マッケンドリックに関する非自明定常解の一意性定理証明の鍵となるものである。:

補題 A.1 $I^*(0) \neq 0$ であれば以下が成り立つ:

$$\int_0^\infty S_0^*(\tau) d\tau = \frac{1 - \langle v, \Gamma \rangle (1 - \mu \Phi(I^*(0)))}{\gamma_1(\infty) \langle \gamma_2, \Gamma \rangle} \quad (\text{A.1})$$

ここで Φ は次のように定義される関数である。

$$\Phi(x) := \int_0^\infty e^{-\mu\tau - x \langle \gamma_2, \Gamma \rangle} \int_0^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau \quad (\text{A.2})$$

証明 (3.9)-(3.11) から以下が成り立つことがすぐにわかる:

$$\begin{aligned} \frac{B}{\mu} &= \int_0^\infty S_0^*(\tau) d\tau + \int_0^\infty S^*(\tau) d\tau + \int_0^\infty I^*(\tau) d\tau \\ &= \frac{B}{\mu + \langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty) I^*(0)} + I^*(0) \langle v, \Gamma \rangle \Phi(I^*(0)) + I^*(0) \|\Gamma\| \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

ここで $\|u\| := \int_0^\infty u(x) dx$ である。もし $I^*(0) \neq 0$ であれば B について上式を解いて、

$$B = \frac{\mu + \langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty) I^*(0)}{\langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty)} \mu \{ \|\Gamma\| + \langle v, \Gamma \rangle \Phi(I^*(0)) \} \quad (\text{A.4})$$

を得る。ここで

$$\begin{aligned} \mu \|\Gamma\| &= 1 - \langle v, \Gamma \rangle, \\ \int_0^\infty S_0^*(\tau) d\tau &= \frac{B}{\mu + \langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty) I^*(0)}, \end{aligned}$$

であることを利用すれば (A.1) を得る。□

(A.1), (A.3) と (3.9)-(3.11) から以下を得る:

$$\begin{aligned} N &= \frac{1 - \langle v, \Gamma \rangle}{\langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty)} \\ &\quad + \frac{\langle v, \Gamma \rangle}{\langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty)} \Phi(I^*(0)) \{ \mu + I^*(0) \langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty) \} + I^*(0) \|\Gamma\| \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

ここで関数 $F(x)$ を

$$F(x) := \frac{1 - \langle v, \Gamma \rangle}{\langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty)} + \frac{\langle v, \Gamma \rangle}{\langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty)} G(x) + x \|\Gamma\| \quad (\text{A.6})$$

と定義する。ただし $G(x)$ は以下で定義する。

$$G(x) := \Phi(x) \{ \mu + x \langle \gamma_2, \Gamma \rangle \gamma_1(\infty) \} \quad (\text{A.7})$$

このときもし方程式 $F(x) = N$ が解 $x^* \in (0, N/\|\Gamma\|)$ をもてば、(3.9)-(3.11) において $I^*(0) = x^*$ とおくことによって非自明な定常解を得る。 $F(x)$ は連続関数で $F(0) = \frac{N}{R_0}$ かつ $F(\frac{N}{\|\Gamma\|}) > N$ であるから、以下が成り立つ:

命題 A.2 もし $R_0 > 1$ であれば少なくとも一つの非自明定常解が存在する。

最後に $\gamma_1(\tau)$ の単調性が非自明定常解の一意性を保証することを示そう。

命題 A.3 $\gamma_1(\tau)$ が上に有界な単調増加関数であれば、非自明定常解は唯一つ存在する。

証明 再感染率の単調性の仮定のもとで $F(x)$ が区間 $x \in (0, N/\|\Gamma\|)$ において単調増大であることを示せば十分である。まず部分積分によって以下を得る：

$$\mu\Phi(x) = 1 - x < \gamma_2, \Gamma > \int_0^\infty \gamma_1(\tau) e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_0^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau.$$

このとき

$$G(x) = 1 + x < \gamma_2, \Gamma > \int_0^\infty (\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)) e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_0^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau. \quad (\text{A.8})$$

である。以下では一般性を失うことなくある負でない数 $\tau_0 \geq 0$ が存在して $\tau \in [0, \tau_0]$ に対して $\gamma_1(\tau) = 0$ 、 $\tau > \tau_0$ であれば $\gamma_0(\tau) > 0$ となっていると仮定しよう。すなわち区間 $[0, \tau_0]$ においてはホストの免疫性は完全であって再感染は発生しない。いま $h > 0$ を任意の小さな正数とする。このとき

$$\begin{aligned} & \int_0^\infty (\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)) e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_0^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau \\ &= \left\{ \int_0^{a_0} + \int_{a_0}^{a_0+h} + \int_{a_0+h}^\infty \right\} (\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)) e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_0^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau. \end{aligned}$$

従って(A.8)において積分は以下のように分割して計算できる：

$$\begin{aligned} J_1(x) &:= x < \gamma_2, \Gamma > \int_0^{a_0} \gamma_1(\infty) e^{-\mu\tau} d\tau = \gamma_1(\infty) x < \gamma_2, \Gamma > \frac{1 - e^{-\mu a_0}}{\mu}, \\ J_2(x) &:= x < \gamma_2, \Gamma > \int_{a_0}^{a_0+h} (\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)) e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_{a_0}^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau, \\ J_3(x) &:= x < \gamma_2, \Gamma > \int_{a_0+h}^\infty (\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)) e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_{a_0}^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau \\ &= - \int_{a_0+h}^\infty \frac{\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)}{\gamma_1(\tau)} e^{-\mu\tau} \frac{\partial}{\partial \tau} e^{-x < \gamma_2, \Gamma >} \int_{a_0}^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau \\ &= \frac{\gamma_1(\infty) - \gamma_1(a_0+h)}{\gamma_1(a_0+h)} e^{-\mu a_0 - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_{a_0}^{a_0+h} \gamma_1(\sigma) d\sigma + H(x), \end{aligned}$$

ここで $H(x)$ は以下のように定義される：

$$H(x) := \int_{a_0+h}^\infty \frac{\partial}{\partial \tau} \left\{ \frac{\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)}{\gamma_1(\tau)} e^{-\mu\tau} \right\} e^{-x < \gamma_2, \Gamma >} \int_0^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau.$$

$\gamma_1(\tau)$ の単調性から

$$\frac{\partial}{\partial \tau} \left\{ \frac{\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)}{\gamma_1(\tau)} e^{-\mu\tau} \right\} \leq 0.$$

であり、従って $H'(x) \geq 0$ となる。このとき以下に注意しよう：

$$\begin{aligned} F'(x) &= \|\Gamma\| + < v, \Gamma > \frac{1 - e^{-\mu a_0}}{\mu} \\ &+ \frac{< v, \Gamma >}{\gamma_1(\infty)} \int_{a_0}^{a_0+h} (\gamma_1(\infty) - \gamma_1(\tau)) e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma >} \int_{a_0}^\tau \gamma_1(\sigma) d\sigma d\tau \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\frac{x < v, \Gamma >< \gamma_2, \Gamma >}{\gamma_1(\infty)} \int_{a_0}^{a_0+h} (\gamma_1(\infty) - \gamma(\tau)) \left\{ \int_{a_0}^{\tau} \gamma_1(\sigma) d\sigma \right\} e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma > \int_{a_0}^{\tau} \gamma_1(\sigma) d\sigma} d\tau \\
& + \frac{< v, \Gamma >}{\gamma_1(\infty) < \gamma_2, \Gamma >} \\
& \times \left\{ -\frac{\gamma_1(\infty) - \gamma_1(a_0 + h)}{\gamma_1(a_0 + h)} < \gamma_2, \Gamma > \left[\int_{a_0}^{a_0+h} \gamma_1(\sigma) d\sigma \right] e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma > \int_{a_0}^{a_0+h} \gamma_1(\sigma) d\sigma} + H'(x) \right\}.
\end{aligned}$$

上記において負の部分は以下のように評価される。

$$\begin{aligned}
& \left| \frac{x < v, \Gamma >< \gamma_2, \Gamma >}{\gamma_1(\infty)} \int_{a_0}^{a_0+h} (\gamma_1(\infty) - \gamma(\tau)) \left\{ \int_{a_0}^{\tau} \gamma_1(\sigma) d\sigma \right\} e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma > \int_{a_0}^{\tau} \gamma_1(\sigma) d\sigma} d\tau \right| \\
& \leq \frac{N < v, \Gamma >< \gamma_2, \Gamma >}{\|\Gamma\| \gamma_1(\infty)} \gamma_1(\infty)^2 \frac{h^2}{2}, \\
& \left| -\frac{\gamma_1(\infty) - \gamma_1(a_0 + h)}{\gamma_1(a_0 + h)} < \gamma_2, \Gamma > \left[\int_{a_0}^{a_0+h} \gamma_1(\sigma) d\sigma \right] e^{-\mu\tau - x < \gamma_2, \Gamma > \int_{a_0}^{a_0+h} \gamma_1(\sigma) d\sigma} \right| \leq < v, \Gamma > h.
\end{aligned}$$

従ってあらかじめ $h > 0$ を十分少にとっておけば $F'(x) > 0$ であると結論できる。すなわち $F(x)$ は単調増大であり、非自明定常解は一意的である。□