

Title	ワクチン接種と免疫の減退を考慮した感染症流行の数理モデル
Sub Title	A mathematical model of infectious disease epidemic which includes vaccination and waning immunity
Author	南, 就将(Minami, Nariyuki) 横須賀, 俊哉( Yokosuka, Shun'ya)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2021
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 (The Hiyoshi review of natural science). No.68 (2021. 9) ,p.1- 22
JaLC DOI	
Abstract	In this note, we consider a mathematical model of infectious disease epidemic which takes waning of immunity and vaccination to susceptible individuals into account. The model consists of three compartments, namely the compartment S of susceptible individuals, I of infected and infectious individuals, and R of individuals who have acquired immunity through vaccination or recovery from the disease. An individual can pass from S to R by vaccination, and from R to S by loss of immunity. Denoting by $\omega$ the rate of passage from S to R, we shall call this model the $\omega$ -SIRS model. After discussing the behavior of solutions of the system of ordinary differential equations which describes our model, we investigate the stability of two steady states — the disease free steady state and the endemic steady state. It is shown that the mean waiting time before the vaccination of an arbitrarily chosen susceptible individual has to be below some upper bound, in order that the disease free steady state be stable, in other words the disease be successfully eliminated from the community by mass vaccination. This upper bound is a function of the basic reproduction number, the rate of waning of immunity, the mortality rate, and the fraction of newborns (or immigrants) that are vaccinated. Finally we briefly discuss an improved model with an additional compartment E of infected but still latent individuals, and show that this improvement does not essentially affect the steady states.
Notes	研究ノート
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20210930-0001">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20210930-0001</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## ワクチン接種と免疫の減退を考慮した感染症流行の数理モデル

南 就将\*・横須賀俊哉\*\*

A Mathematical Model of Infectious Disease Epidemic  
which Includes Vaccination and Waning Immunity

Nariyuki MINAMI and Shunya YOKOSUKA

Summary—In this note, we consider a mathematical model of infectious disease epidemic which takes waning of immunity and vaccination to susceptible individuals into account. The model consists of three compartments, namely the compartment S of susceptible individuals, I of infected and infectious individuals, and R of individuals who have acquired immunity through vaccination or recovery from the disease. An individual can pass from S to R by vaccination, and from R to S by loss of immunity. Denoting by  $\omega$  the rate of passage from S to R, we shall call this model the  $\omega$ -SIRS model. After discussing the behavior of solutions of the system of ordinary differential equations which describes our model, we investigate the stability of two steady states — the disease free steady state and the endemic steady state. It is shown that the mean waiting time before the vaccination of an arbitrarily chosen susceptible individual has to be below some upper bound, in order that the disease free steady state be stable, in other words the disease be successfully eliminated from the community by mass vaccination. This upper bound is a function of the basic reproduction number, the rate of waning of immunity, the mortality rate, and the fraction of newborns (or immigrants) that are vaccinated. Finally we briefly discuss an improved model with an additional compartment E of infected but still latent individuals, and show that this improvement does not essentially affect the steady states.

---

\* 慶應義塾大学医学部数学教室 (〒 223-8521 横浜市港北区日吉 4-1-1) : Keio University School of Medicine, 4-1-1 Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa 223-8521, Japan.

\*\* 慶應義塾大学医学部医学科 (〒 160-8582 新宿区信濃町 35 番地) : Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. [Received March 31, 2021]

1.  $\omega$ -SIRS モデル

本稿で扱うモデルにおいては、集団中の各個体が感受性状態  $S$ 、感染状態  $I$ 、回復またはワクチン接種により免疫を獲得した状態  $R$  の間を移行すると考える。それぞれの状態にある個体の数も  $S$ 、 $I$ 、 $R$  で表し、集団は十分大きいと仮定して  $S$ 、 $I$ 、 $R$  を連続量として扱うこととする。また本稿ではモデルにおいて長時間が経過した後の定常状態への落ち着きを問題とするので、死亡による人口減と移住または出生による人口流入を考慮する。

モデルの記述に用いられるパラメータを以下のように導入する。用語の意味については例えば文献 1) を参照されたい。

1. 感受性者が感染を受ける 1 人あたり、単位時間あたりの確率  $\lambda$  を感染力 (force of infection) と呼ぶ。本稿では一様に混ざり合う集団を想定する。集団中の 1 個体が他の個体を相手に行う有効な接触 (感染が成立するために十分な強度の接触) の単位時間あたりの平均回数を  $c$  とし、接触が行われたという条件の下で感染が成立する確率を  $p$  ( $0 < p \leq 1$ ) とする。また  $N = S + I + R$  を集団の総人口とすると、一様混合の仮定の下では、1 人の感受性者が会おう相手が感染者である確率は  $I/N$  である。そこで

$$\lambda = cp \frac{I}{N}$$

と仮定する。

2. 疾病からの回復率 ( $I$  から  $R$  への移行の率) を  $\alpha$ 、免疫が失われる率 ( $R$  から  $S$  への移行の率) を  $\nu$ 、感受性者がワクチン接種によって免疫を得る率 ( $S$  から  $R$  への移行の率) を  $\omega$  とする。
3. 考察している感染症を原因とする死亡率を  $\delta$  とし、それ以外の一般的な原因による死亡率を  $\mu$  とする。
4. 集団に単位時間あたり流入する人口を  $B = B(t)$  とする。この流入人口のうちの割合  $q$  に対してワクチン接種が行われるとすると、単位時間あたりにコンパートメント  $S$  には  $(1 - q)B$ 、コンパートメント  $R$  には  $qB$  の人口が流入する。

以上のような  $\omega$ -SIRS モデルを図式により示すと図 1 のようになる。

文献 1) に述べたように、一般にコンパートメント  $X$  から移行し得るコンパートメントが  $Y$  のみであるとしてその移行の率を  $\gamma$  とすると、任意の 1 個体がコンパートメント  $X$  に滞在する時間はパラメータ  $\gamma$  の指数分布に従う確率変数とみなされ、その平均値は  $1/\gamma$  である。さらに、コンパートメント  $X$  から複数のコンパートメント  $Y_1, \dots, Y_n$  に移行する可能性があつて、コンパートメント  $Y_i$  への移行率を  $\gamma_i$  とする。また  $i = 1, \dots, n$  に対応するこれらの移行は互いに独立に起こるとすると、コンパートメント  $X$  への滞在時間  $T$  は互いに独立かつそれぞれパラメータ  $\gamma_i$  の指数分布にしたがう  $n$  個の確率変数の最小値で与えられる。このことから  $T$  自体が指数分布にしたがいが、そのパラメータは  $\gamma_1 + \dots + \gamma_n$  であることが示される。特に

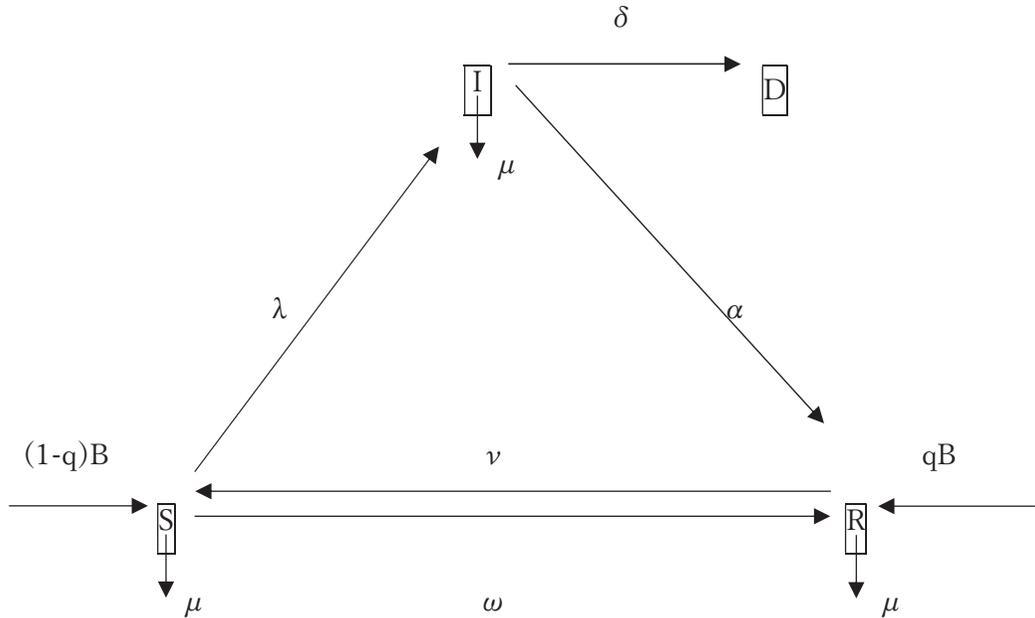


図 1.

$X$  から  $Y_1, \dots, Y_n$  のいずれかに移行するまでの時間の平均値は  $1/(\gamma_1 + \dots + \gamma_n)$  である。したがって我々の  $\omega$ -SIRS モデル (図 1) において

- (i) 感受性者がワクチン接種によって免疫を獲得するまでの平均待ち時間は  $1/(\omega + \mu)$ ,
- (ii) 獲得された免疫の平均持続時間は  $1/(\nu + \mu)$ ,
- (iii) 感染者の平均感染期間は  $1/(\alpha + \delta + \mu)$

である。なお、図 1 には示さなかったが一般的な原因で死亡する場合も、率  $\mu$  で一般死亡者のコンパートメントに移行するものとみなす。

感染症を疫学的に特徴づける重要な指標に基本再生産数  $R_0$  があり、それは「感受性者のみから成る大きな集団に 1 人の感染者が導入された場合に、その感染者が感染期間の終わりまでに直接産み出す 2 次感染者の平均数」と定義される。上記の (iii) および一様混合の仮定から、我々の  $\omega$ -SIRS モデルで表される感染症の基本再生産数は

$$R_0 = \frac{c p}{\alpha + \delta + \mu} \quad (1)$$

である。基本再生産数  $R_0$  は疾病の性質と集団における各個体の行動様式の双方に依存する。(1) 式で与えられる  $R_0$  において  $\alpha, \delta$  は疾病の特性を表しているが、 $c, p$  は感染を起こす行動様式に関係している。例えば感染者の口や鼻から出る飛沫によって感染が起きる疾病の場合を考えると、感染者全員がマスクを着用すれば  $c$  が小さくなり、感受性者全員がマスクを着用すれば  $p$  が小さくなるであろう。

話を進める前に  $\omega$ -SIRS モデルにおいて特定のパラメータを 0 とおいた特殊ケースおよび

我々のモデルとは異なる設定のモデルをいくつか紹介しておく。

- (a)  $\omega = \nu = 0$ ,  $q = 0$  の場合はいわゆる SIR モデルである。このような感染症には有効なワクチンが存在しないが、回復後には生涯免疫が得られる。致死的でない場合 ( $\delta = 0$ ) は例えば文献 2) に詳しく解説されている。
- (b)  $\omega = 0$ ,  $q = 0$  だが  $\nu > 0$  の場合、すなわち免疫は減退するがワクチン接種が行われないモデル (SIRS モデル) はすでに 1979 年に Anderson と May ; 文献 3) によって考察されている。
- (c) 集団に感染者がいない場合 ( $I = 0$ ) は、各個体はワクチン接種によって S から R に移り、免疫の消失によって R から S に戻るという往復運動をするに過ぎない。後述するように全人口  $N$  が一定になるように  $B$  に対して条件を課すと、 $I = 0$  のとき感受性者の数  $S$  は  $t \rightarrow \infty$  において定常値

$$S_0 = \frac{\nu + (1-q)\mu}{\omega + \nu + \mu} N \quad (2)$$

に収束する。

- (d) 免疫の減退がなく ( $\nu = 0$ )、疾病は致死的でなく ( $\delta = 0$ )、ワクチン接種は新来者に対してのみ行われる ( $\omega = 0$  かつ  $q > 0$ ) 場合は文献 4) において考察されている。文献 4) ではさらに、自然感染およびワクチン接種によって得られた免疫が不完全であるために R からの再感染 (R から I への移行) があるようなモデルも考察されている。
- (e) その他、感染症やワクチンの特性に対する想定の違いにより種々の数理モデルが考案、解析されている。例えば免疫を持った状態 R から不顕性感染状態への行き来を考慮したモデル (文献 5)), ワクチン接種を受けた状態を独立のコンパートメントとして扱うモデル (文献 6), 7), 8), 9)) 等の先行研究がある。

## 2. $\omega$ -SIRS モデルを記述する常微分方程式

一般にコンパートメント X から Y への移行の率が  $\gamma$  (定数とは限らない) であり、それぞれのコンパートメントに居る個体数を同じ文字  $X$ ,  $Y$  で表すことにすると、微小時間  $dt$  の間の X から Y への移行による  $X$ ,  $Y$  の変化はそれぞれ

$$dX = -\gamma X dt, \quad dY = \gamma X dt$$

である。このことから図 1 で表される  $\omega$ -SIRS モデルにおける各々のコンパートメントの個体数の時間変化は次の連立常微分方程式 (3)-(5) で表される。

$$\frac{dS}{dt} = (1-q)B - \lambda S - (\omega + \mu)S + \nu R \quad (3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda S - (\alpha + \delta + \mu)I \quad (4)$$

$$\frac{dR}{dt} = qB + \alpha I + \omega S - (\nu + \mu)R \quad (5)$$

以上3つの式を加えると、総人口  $N = S + I + R$  に対する微分方程式

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu N - \delta I \quad (6)$$

が得られる。以後、死亡による人口減は流入人口によって補われると仮定し、条件

$$B = \mu N + \delta I \quad (7)$$

が成り立っているとする。この条件の下で  $N = \text{定数}$  となり、 $R = N - S - I$  によって変数  $R$  を消去することができる。さらに  $\lambda = cpI/N$  および (1) 式により  $\lambda = (\alpha + \delta + \mu) R_0 I/N$  と表されるから、以後は  $S, I$  に対する連立微分方程式

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N}IS - (\omega + \mu + \nu)S + \{(1 - q)\delta - \nu\}I + \{\nu + (1 - q)\mu\}N \quad (8)$$

$$\frac{dI}{dt} = (\alpha + \delta + \mu)I \left( \frac{R_0}{N}S - 1 \right) \quad (9)$$

を考察する。式 (8), (9) の右辺をそれぞれ  $F(S, I), G(S, I)$  と記すと

$$\frac{dS}{dt} = F(S, I), \quad \frac{dI}{dt} = G(S, I) \quad (10)$$

となる。

連立微分方程式 (8)-(9) あるいは (10) は任意の初期値  $(S(0), I(0))$  に対して一意な解  $(S(t), I(t))$  ( $t \geq 0$ ) を持ち、それは  $SI$ -平面における一つの軌道を定める。この軌道の動きはいわゆるヌルクライン (nullcline) を調べることによりおおそわかる (文献 10) 参照)。連立微分方程式 (10) に対する  $S$ -nullcline [ $I$ -nullcline] とは  $F(S, I) = 0$  [ $G(S, I) = 0$ ] を満たすような点  $(S, I)$  の集合のことである。

まず (9) 式より  $I$ -nullcline は2つの直線

$$I = 0, \quad S = \frac{N}{R_0} \quad (11)$$

からなることが直ちにわかる。軌道の点  $(S(t), I(t))$  が (11) の2直線のいずれかの上にあるとき“速度ベクトル”  $(S'(t), I'(t))$  の第2成分は  $I'(t) = 0$  である。また  $I(t) > 0$  かつ  $S(t) > N/R_0$  ならば  $I'(t) > 0$  であり、 $I(t) > 0$  かつ  $S(t) < N/R_0$  ならば  $I'(t) < 0$  となる。(9) 式において  $S = S(t)$  を既知の関数とみなすと  $I(t)$  は

$$I(t) = I(0) \exp \left[ (\alpha + \delta + \mu) \int_0^t \left( \frac{R_0}{N} S(\tau) - 1 \right) d\tau \right] \quad (12)$$

と表されるから、 $I(0) = 0$  ならばすべての  $t \geq 0$  に対して  $I(t) = 0$  である。このとき軌道は  $S$ -軸のみを動くことになり、(8) 式より  $S(t)$  は

$$\frac{dS}{dt} = -(\omega + \nu + \mu)S + \{\nu + (1-q)\mu\}N \quad (13)$$

を満たす。この微分方程式を勝手に与えられた初期条件  $S = S(0)$  の下で解けば

$$S(t) = S(0)e^{-(\omega + \nu + \mu)t} + \frac{\{\nu + (1-q)\mu\}N}{\omega + \nu + \mu} (1 - e^{-(\omega + \nu + \mu)t}) \quad (14)$$

が得られ、したがって

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{\{\nu + (1-q)\mu\}N}{\omega + \nu + \mu} = S_0 \quad (15)$$

となることがわかる。 $\omega > 0$ ,  $\nu > 0$  ならば  $0 < S_0 < N$  であることに注意する。

次に (8) 式より  $S$ -nullcline は方程式

$$S = \frac{\{(1-q)\delta - \nu\}I + \{\nu + (1-q)\mu\}N}{\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N}I + (\omega + \nu + \mu)} \quad (16)$$

で表される曲線である。曲線 (16) は 2 つの直線

$$S = S_\infty = \frac{(1-q)\delta - \nu}{(\alpha + \delta + \mu)R_0}N, \quad I = I_\infty = -\frac{\omega + \nu + \mu}{(\alpha + \delta + \mu)R_0}N \quad (17)$$

を漸近線とする直角双曲線であるが、我々の問題に意味を持つのはその双曲線の、領域  $(S_\infty, \infty) \times (I_\infty, \infty)$  に含まれる部分である。軌道の点  $(S(t), I(t))$  が  $S$ -nullcline (16) の上にあるとき、速度ベクトル  $(S'(t), I'(t))$  の第 1 成分は  $S'(t) = 0$  である。また (16) 式の右辺を  $f(I)$  とおくと、 $S(t) > f(I(t))$  ならば  $S'(t) < 0$  であり、 $S(t) < f(I(t))$  ならば  $S'(t) > 0$  であることもわかる。点  $(S_0, 0)$  は  $S$ -軸と  $S$ -nullcline との交点である。

さて

$$\Delta = \frac{\omega + \nu + \mu}{\alpha + \delta + \mu} \cdot \frac{(1-q)\delta - \nu}{\nu + (1-q)\mu} \quad (18)$$

とおくと、 $R_0 > \Delta$ ,  $R_0 = \Delta$ , または  $R_0 < \Delta$  に応じて関数  $S = f(I)$  は  $I \geq 0$  において単調減少、定数、または単調増加である。定数の場合、その値は

$$f(I) = S_\infty = S_0 > 0$$

である。

さて軌道の点  $(S, I) = (S(t), I(t))$  が  $I$ -軸上にあつて (すなわち  $S = 0$  であつて) かつ  $0 \leq I < N$  とする。 $f(I)$  が  $I$  の減少関数ならば

$$f(I) > f(N) = \frac{(1-q)(\delta + \mu)}{(\alpha + \delta + \mu)R_0 + (\omega + \nu + \mu)} \geq 0,$$

したがって  $S'(t) > 0$  である。 $f(I)$  が定数または単調増加の場合は  $I \geq 0$  において  $f(I) > 0$  だから  $I < N$  の制約なしに  $I$  軸上で  $S'(t) > 0$  となる。また  $(S, I) = (S(t), I(t))$  が直線  $S + I = N$  上にあつて、さらに  $S > 0$ ,  $I > 0$  とすると、式 (8), (9) より

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}(S+I) &= -(\omega+v+\mu)S - (\alpha+v+q\delta+\mu)I + \{v+(1-q)\mu\}N \\ &= -\omega S - (\alpha+q\delta)I - q\mu N < 0\end{aligned}$$

となる。以上のことと、 $S$ -軸が  $I$ -nullcline であることより、疫学的に意味がある点の全体から成る領域

$$D = \{(S, I) \mid S \geq 0, I \geq 0, S+I \leq N\} \quad (19)$$

の内部から出発した軌道は  $D$  の内部にとどまることがわかる。

$SI$ -平面の点  $(\bar{S}, \bar{I})$  が  $F(\bar{S}, \bar{I}) = G(\bar{S}, \bar{I}) = 0$  を満たすならば  $(\bar{S}, \bar{I})$  を初期値とする軌道は定数関数  $S(t) = \bar{S}$ ,  $I(t) = \bar{I}$  である。このような点  $(\bar{S}, \bar{I})$  を連立微分方程式 (8)-(9) あるいは (10) の定常状態 (または平衡点) と呼ぶ。 $\omega$ -SIRS モデルの定常状態を求めるためにまず  $G(S, I) = 0$  とおくと、すでに見たように  $I = 0$  または  $S = N/R_0$  である。 $I = 0$  と  $F(S, I) = 0$  から、先述したように  $S = S_0$  ( $0 < S_0 < N$ ) が得られる。定常状態  $(S_0, 0)$  は集団中に疾病がない状態 (disease free steady state) である。次に  $S = N/R_0$  と  $F(S, I) = 0$  から

$$I = \frac{1}{\alpha+v+q\delta+\mu} \left[ \{v+(1-q)\mu\} - \frac{\omega+v+\mu}{R_0} \right] N \quad (20)$$

が得られる。この式の右辺を  $I_e$  とおく。 $I_e > 0$  であるための条件は

$$R_0 > \frac{\omega+v+\mu}{v+(1-q)\mu} = 1 + \frac{\omega+q\mu}{v+(1-q)\mu} \quad (21)$$

であり、(2) 式より条件 (21) はさらに

$$\frac{N}{R_0} < S_0 \quad (22)$$

と同等である。また条件 (21) が成り立つときは同時に  $R_0 > \Delta$  も成り立つことに注意する。 $S_e = N/R_0$  とおくと条件 (21) の下で  $R_0 > 1$  であることから

$$\begin{aligned}\frac{1}{N}(I_e + S_e) &= \frac{\{v+(1-q)\mu\}R_0 + (\alpha+q\delta-\omega)}{(\alpha+v+q\delta+\mu)R_0} \\ &< \frac{\{v+(1-q)\mu\}R_0 + (\alpha+q\delta)}{(\alpha+v+q\delta+\mu)R_0} \\ &< \frac{\alpha+q\delta+v+(1-q)\mu}{(\alpha+v+q\delta+\mu)} \leq 1\end{aligned}$$

が成り立つ。すなわち  $(S_e, I_e)$  は領域  $D$  の内部に属する。この定常状態は疾病が集団中に常在化した状態 (endemic steady state) である。一方条件 (21) が成り立たないとき、すなわち

$$R_0 \leq \frac{\omega+v+\mu}{v+(1-q)\mu} = 1 + \frac{\omega+q\mu}{v+(1-q)\mu} \quad (23)$$

のとき、endemic steady state は存在せず、disease free steady state  $(S_0, 0)$  のみが定常状

態である。人口流入と自然死がある SIR モデル (文献 1) 参照) と異なり, endemic steady state が存在するためには  $R_0 > 1$  だけでは条件として不足であることに注意したい。ワクチン接種により感染症を集団から除去するためには条件 (23) が成り立つように  $\omega$  を選ぶ必要がある。いいかえると

$$\frac{1}{\omega + \mu} \leq \frac{1}{(R_0 - 1)v + R_0(1 - q)\mu} \quad (24)$$

とする必要がある。(24) 式の左辺は先述したとおり集団中の任意の感受性者がワクチン接種によって免疫を得るまでの平均待ち時間である。これを十分短縮して (24) の右辺で与えられる上限以下に抑えることが必要である。

次節以下において, 条件 (23) の下での disease free steady state の大域安定性および条件 (21) の下での endemic steady state の大域安定性と disease free steady state の不安定性を示す。

### 3. disease free steady state の安定性

この節では条件 (23) の下で  $(S_0, 0)$  が  $D$  において大域安定であること, すなわち  $D$  の内部に初期値を持つすべての軌道  $(S(t), I(t))$  に対して

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$$

が成り立つことを示す。

まず  $R_0 \leq 1$  の場合を考える。 $I(t)$  に対する微分方程式 (9) より,  $I(t) > 0$  (したがって  $S(t) < N$ ) なる限り  $dI/dt < 0$ , すなわち  $I(t)$  は減少し続けるから

$$I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq 0$$

が存在する。 $I(\infty) = 0$  であることが次のようにしてわかる。

仮に  $\varepsilon = I(\infty) > 0$  とすると, ある  $t_0 > 0$  が存在して  $I(t) > \varepsilon/2$  が任意の  $t \geq t_0$  に対して成り立つ。したがって  $S(t) \leq N - I(t) < N - (\varepsilon/2)$  ( $t \geq t_0$ ) である。よって  $t \geq t_0$  なる限り

$$\frac{dI}{dt} \leq -\frac{1}{2}\varepsilon(\alpha + \delta + \mu) \left\{ 1 - \frac{R_0}{N} \left( N - \frac{\varepsilon}{2} \right) \right\}$$

でなければならない。この式の右辺は負の定数だから, このことから

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = -\infty$$

となるはずだが, これは  $I(t) > 0$  に矛盾する。よって  $I(\infty) = 0$  である。

この結果は, 基本再生産数が 1 以下ならば感染者数は増大せず大流行が起こらないことを述べている。一方  $R_0 > 1$  ならば, 流行の初期においては  $S(t) \approx N$  と考えられるから (12) 式より

$$I(t) \approx I(0) \exp\{(\alpha + \delta + \mu)(R_0 - 1)t\}$$

となって、感染者数は指数関数的に増大する。すなわち大流行が起こり得る。

さて、 $R_0 \leq 1$  のとき  $I(t)$  を既知の関数とみなして  $S(t)$  に対する微分方程式 (8) をいわゆる定数変化法によって解くと

$$S(t) = S(0)e^{-A(t)} + e^{-A(t)} \int_0^t e^{A(\tau)} \left[ \{(1-q)\delta - v\}I(\tau) + \{v + (1-q)\mu\}N \right] d\tau \quad (25)$$

となる。ただし

$$A(t) = \int_0^t \left\{ \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I(\tau) + (\omega + v + \mu) \right\} d\tau \quad (26)$$

とおいた。一般に  $a(t)$ ,  $b(t)$  が  $0 \leq t < \infty$  において定義された有界な連続関数で、

$$\lim_{t \rightarrow \infty} a(t) = \alpha > 0 \quad \text{かつ} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} b(t) = \beta$$

となるものとする。このとき

$$A(t) = \int_0^t a(\tau) d\tau$$

として

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-A(t)} \int_0^t e^{A(\tau)} b(\tau) d\tau = \frac{\beta}{\alpha} \quad (27)$$

が成り立つ。このことを用いると、(25) の表示と  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$  より

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{\{v + (1-q)\mu\}N}{\omega + v + \mu} = S_0$$

が結論される。(27) の証明は付録 (8-1 節) に述べる。

次に  $R_0 > 1$  かつ条件 (23) および  $R_0 > \Delta$  が成り立つ場合を考える。このとき  $S_e = N/R_0$  は  $S_0 \leq S_e < N$  を満たし、領域  $D$  は  $S$ -nullcline をなす曲線  $S = f(I)$  と  $I$ -nullcline の一部である直線  $S = S_e$  によって次の3つの領域  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  に分割される。

$$D_1 = \{(S, I) \mid S \geq S_e\} \quad (28)$$

$$D_2 = \{(S, I) \mid f(I) \leq S \leq S_e\} \quad (29)$$

$$D_3 = \{(S, I) \mid 0 \leq S \leq f(I)\} \quad (30)$$

軌道の点  $(S(t), I(t))$  が  $D_1$  の内部にあるときは  $S'(t) < 0$  かつ  $I'(t) > 0$  であり、 $D_2$  の内部にあるときは  $S'(t) < 0$  かつ  $I'(t) < 0$  であり、 $D_3$  の内部にあるときは  $S'(t) > 0$  かつ  $I'(t) < 0$  である。また  $D_1$  と  $D_2$  の境界をなす直線  $S = S_e$  上では  $I'(t) = 0$  かつ  $S'(t) < 0$  であり、 $D_2$  と  $D_3$  の境界をなす曲線  $S = f(I)$  上では  $S'(t) = 0$  かつ  $I'(t) < 0$  となっている。

以上のことから軌道  $(S(t), I(t))$  の動きは次のようになる：初期値  $(S(0), I(0))$  が  $D_1$  の内部にあるとすると、軌道はある時刻に境界線  $S = S_e$  を右から左に通過して  $D_2$  の内部に入り、

以後  $D_1$  には戻らない。 $D_2$  の内部に入った軌道はある時刻に境界線  $S = f(I)$  を上から下に通過して  $D_3$  の内部に入り、以後  $D_2$  には戻らない。軌道  $(S(t), I(t))$  が  $D_3$  にとどまる限り  $I(t)$  は減少し、 $S(t)$  は増加するから

$$\bar{I} = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t), \quad \bar{S} = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$$

が存在して  $(\bar{S}, \bar{I}) \in D$  であるが、以下に引用する定理から  $(\bar{S}, \bar{I})$  は定常状態でなければならない。条件 (23) の下では disease free steady state  $(S_0, 0)$  が唯一つの定常状態だから  $\bar{S} = S_0, \bar{I} = 0$  である。

$R_0 = \Delta$  の場合は軌道の  $D_2$  から  $D_3$  への通過およびその逆はなく、 $D_2$  の内部に入った軌道は  $D_2$  にとどまったまま、また  $D_3$  の内部から出発した軌道は  $D_3$  にとどまったまま  $(\bar{S}, \bar{I})$  に近づく。また  $R_0 < \Delta$  の場合は  $D_2$  から  $D_3$  への通過はないが、 $D_3$  から  $D_2$  へは通過する。 $D_3$  の内部から出発した軌道は一度  $D_2$  に入り、 $D_2$  にとどまったまま  $(\bar{S}, \bar{I})$  に近づく。その他の議論は  $R_0 > \Delta$  の場合と同様である。

定理 (佐藤; 文献 11), 178 ページ) 関数  $f(x, y), g(x, y)$  は  $(x, y)$  について連続であり、連立微分方程式

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y) \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

が任意の初期条件に対して一意な解を有するものとする。この連立微分方程式のある解  $(x(t), y(t))$  が  $t \rightarrow \infty$  において  $x(t) \rightarrow \xi, y(t) \rightarrow \eta$  を満たすとすると  $f(\xi, \eta) = g(\xi, \eta) = 0$ , すなわち  $(\xi, \eta)$  は定常状態である。

#### 4. endemic steady state の安定性

この節では、条件 (21) の下で endemic steady state  $(S_e, I_e)$  が大域安定であることをリャプノフ関数を求めることによって示す。そのために文献 12) のアイデアに従って新しい変数

$$P = S + \frac{v - (1 - q)\delta}{(\alpha + \delta + \mu)R_0} N = S - S_\infty \tag{31}$$

を導入すると、 $S, I$  に対する方程式 (8)-(9) は次の連立微分方程式 (32)-(33) に変換される。

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} IP - (\omega + v + \mu)P + GN \tag{32}$$

$$\frac{dI}{dt} = I \left\{ \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} P - (\alpha + v + q\delta + \mu) \right\} \tag{33}$$

ただし

$$G = \frac{(\omega + \nu + \mu) \{ \nu - (1 - q) \delta \}}{(\alpha + \delta + \mu) R_0} + \{ \nu + (1 - q) \mu \} \quad (34)$$

とおいた。条件 (23) の下で  $\{ \nu + (1 - q) \mu \} R_0 > \omega + \nu + \mu$  だから

$$\begin{aligned} G &= \frac{1}{(\alpha + \delta + \mu) R_0} [(\omega + \nu + \mu) \{ \nu - (1 - q) \delta \} + (\alpha + \delta + \mu) \{ \nu + (1 - q) \mu \} R_0] \\ &> \frac{1}{(\alpha + \delta + \mu) R_0} (\omega + \nu + \mu) [\{ \nu - (1 - q) \delta \} + (\alpha + \delta + \mu)] \\ &> \frac{(\omega + \nu + \mu) (\alpha + \nu + q \delta + \mu)}{(\alpha + \delta + \mu) R_0} > 0 \end{aligned}$$

である。したがって連立微分方程式 (32)-(33) の解軌道の点  $(P(t), I(t))$  が  $I$  軸 ( $P = 0$ ) の上にあるとき、その速度ベクトル  $(P'(t), I'(t))$  の第 1 成分は  $P'(t) = GN > 0$  であり、 $S$  軸上にあるとき速度ベクトルの第 2 成分は  $I'(t) = 0$  である。これらのことから解軌道の初期値  $(P(0), I(0))$  が  $PI$  平面の第 1 象限  $\{(P, I) | P > 0, I > 0\}$  に含まれていれば軌道全体が第 1 象限にとどまることがわかる。endemic steady state  $(S_e, I_e)$  および disease free steady state  $(S_0, 0)$  に対応する  $PI$  系の定常状態をそれぞれ  $(P_e, I_e)$  および  $(P_0, 0)$  とすると

$$P_e = S_e - S_\infty = \frac{\alpha + \nu + q \delta + \mu}{\alpha + \delta + \mu} \frac{N}{R_0} \quad (35)$$

$$P_0 = S_0 - S_\infty = \frac{1}{\omega + \nu + \mu} GN \quad (36)$$

であることが確かめられる。条件 (21) の下で  $0 < P_e < P_0$  かつ  $I_e > 0$  である。

ここで、第 1 象限において定義された関数

$$V(P, I) = P_e \left( \frac{P}{P_e} + 1 - \log \frac{P}{P_e} \right) + I_e \left( \frac{I}{I_e} + 1 - \log \frac{I}{I_e} \right) \quad (37)$$

を導入する。 $V(P, I)$  はちょうど 1 点  $(P_e, I_e)$  において最小値 0 をとり、 $(P, I) \neq (P_e, I_e)$  ならば  $V(P, I) > 0$  である。

後に示すように、やや繁雑な計算によって

$$\frac{d}{dt} V(P(t), I(t)) = -GN \frac{(P(t) - P_e)^2}{P_e P(t)} \quad (38)$$

を示すことができる。これより  $P(t) \neq P_e$  ならば軌道に沿って  $(d/dt)V(P, I) < 0$  である。 $P(t) = P_e$  のときは  $(d/dt)V(P, I) = 0$  となるが、 $I(t) > I_e$  ならば  $P'(t) < 0$  であり  $I(t) < I_e$  ならば  $P'(t) > 0$  であるので、軌道が直線  $P = P_e$  上にとどまることはない。したがって定常状態  $(P_e, I_e)$  以外の初期値  $(P(0), I(0))$  から出発した軌道に沿って  $V(P(t), I(t))$  は狭義に減少し続ける。このような関数  $V(P, I)$  を連立微分方程式 (32)-(33) に対する狭義のリアプノフ関数と呼ぶ。狭義のリアプノフ関数が存在することにより  $PI$  平面の第 1 象限の任意の点から出発した軌道  $(P(t), I(t))$  は定常状態  $(P_e, I_e)$  に収束する。一般論については文献 10) を参照

されたい。

(38) 式が成り立つことを確かめる。まず (32), (33), および (35) 式より

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt} V(P, I) &= \frac{\partial V}{\partial P} \frac{dP}{dt} + \frac{\partial V}{\partial I} \frac{dI}{dt} \\
 &= \left(1 - \frac{P_e}{P}\right) \left\{ -\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} IP - (\omega + \nu + \mu)P + GN \right\} \\
 &\quad + \left(1 - \frac{I_e}{I}\right) I \left\{ \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} P - (\alpha + \nu + q\delta + \mu) \right\} \\
 &= \left\{ -\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} IP - (\omega + \nu + \mu)P + GN \right\} \\
 &\quad - \left\{ -\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} IP_e - (\omega + \nu + \mu)P_e + GN \frac{P_e}{P} \right\} \\
 &\quad + \left\{ \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} IP - (\alpha + \nu + q\delta + \mu)I \right\} \\
 &\quad - \left\{ \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e P - (\alpha + \nu + q\delta + \mu)I_e \right\} \\
 &= -(\omega + \nu + \mu)(P - P_e) + \frac{GN}{P}(P - P_e) + \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} P_e I \\
 &\quad - (\alpha + \nu + q\delta + \mu)I - \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e (P - P_e)
 \end{aligned}$$

を得る。ところが (35) 式より

$$\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} P_e I = (\alpha + \nu + q\delta + \mu)I$$

だから上式の右辺の第 3 項と第 4 項は打ち消しあう。したがって

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt} V(P, I) &= -(P - P_e) \left\{ (\omega + \nu + \mu) + \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e - \frac{GN}{P} \right\} \\
 &= -GN \frac{(P - P_e)}{P} \left[ \frac{P}{GN} \left\{ (\omega + \nu + \mu) + \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e \right\} - 1 \right]
 \end{aligned}$$

である。ここで  $I_e$  が (20) の右辺で与えられることに注意すると

$$\begin{aligned}
 &(\omega + \nu + \mu) + \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e \\
 &= (\omega + \nu + \mu) + \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} \frac{N}{\alpha + \nu + q\delta + \mu} \left[ \{v + (1 - q)\mu\} - \frac{\omega + \nu + \mu}{R_0} \right] \\
 &= \frac{(\omega + \nu + \mu)(\alpha + \nu + q\delta + \mu) + (\alpha + \delta + \mu)\{v + (1 - q)\mu\}R_0 - (\omega + \nu + \mu)(\alpha + \delta + \mu)}{\alpha + \nu + q\delta + \mu}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{(\omega + v + \mu) \{v - (1 - q)\delta\} + (\alpha + \delta + \mu) \{v + (1 - q)\mu\} R_0}{\alpha + v + q\delta + \mu} \\
&= \frac{(\alpha + \delta + \mu) R_0}{\alpha + v + q\delta + \mu} G
\end{aligned}$$

となるから、再び (35) に注意すると

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} V(P, I) &= -GN \frac{(P - P_e)}{P} \left[ \frac{(\alpha + \delta + \mu) R_0}{(\alpha + v + q\delta + \mu) N} P - 1 \right] \\
&= -GN \frac{(P - P_e)}{P} \left( \frac{P}{P_e} - 1 \right) \\
&= -GN \frac{(P - P_e)^2}{P_e P}
\end{aligned}$$

を得て (38) 式が示された。

## 5. 定常状態の局所安定性

一般に  $(\xi, \eta)$  が連立微分方程式

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y) \quad (39)$$

の定常状態であるとき、すなわち  $f(\xi, \eta) = g(\xi, \eta) = 0$  であるとき、 $(\xi, \eta)$  の近傍において (39) は次の線形化方程式で近似される (文献 1))。

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x - \xi \\ y - \eta \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (\partial f / \partial x)(\xi, \eta) & (\partial f / \partial y)(\xi, \eta) \\ (\partial g / \partial x)(\xi, \eta) & (\partial g / \partial y)(\xi, \eta) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x - \xi \\ y - \eta \end{bmatrix} \quad (40)$$

この式の右辺に現れる行列を、定常状態  $(\xi, \eta)$  における連立微分方程式 (39) のヤコビ行列と呼ぶ。ヤコビ行列のすべての固有値が負の実部をもつとき  $(\xi, \eta)$  の十分近くの点から出発した解軌道  $(x(t), y(t))$  は  $(\xi, \eta)$  に近づく。この意味で  $(\xi, \eta)$  は局所漸近安定であるという。一方、ヤコビ行列の少なくとも 1 つの固有値が正の実部を持つとき  $(\xi, \eta)$  の近くから出発した軌道は  $(\xi, \eta)$  から離れていくので  $(\xi, \eta)$  は不安定である。

我々の  $\omega$ -SIRS モデルの連立微分方程式 (8)-(9) (あるいは (10)) について

$$\frac{\partial F}{\partial S} = -\frac{(\alpha + \delta + \mu) R_0}{N} I - (\omega + v + \mu) \quad (41)$$

$$\frac{\partial F}{\partial I} = -\frac{(\alpha + \delta + \mu) R_0}{N} S + \{(1 - q)\delta - v\} \quad (42)$$

$$\frac{\partial G}{\partial S} = -\frac{(\alpha + \delta + \mu) R_0}{N} I \quad (43)$$

$$\frac{\partial G}{\partial I} = (\alpha + \delta + \mu) \left( \frac{R_0}{N} S - 1 \right) \quad (44)$$

だから disease free steady state  $(S, I) = (S_0, 0)$  におけるヤコビ行列を  $M_0$  とすると

$$M_0 = \begin{bmatrix} \lambda_1 & \beta \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix} \quad (45)$$

となる。ただし

$$\lambda_1 = \frac{\partial F}{\partial S}(S_0, 0) = -(\omega + \nu + \mu) < 0, \quad (46)$$

$$\beta = \frac{\partial F}{\partial I}(S_0, 0), \quad (47)$$

$$\lambda_2 = \frac{\partial G}{\partial I}(S_0, 0) = \frac{\alpha + \delta + \mu}{\omega + \nu + \mu} \left[ \nu + (1 - q)\mu \right] R_0 - (\omega + \nu + \mu) \quad (48)$$

とする。 $M_0$  は三角行列だからその固有値は対角成分  $\lambda_1$  と  $\lambda_2$  である。条件 (23) が真の不等号を以て成り立つときは  $\lambda_2 < 0$  となるので  $(S_0, 0)$  は局所漸近安定であるが、条件 (21) が成り立つときは  $\lambda_2 > 0$  だから  $(S_0, 0)$  は不安定となる。

次に条件 (21) の下で endemic steady state  $(S_e, I_e)$  が局所漸近安定であることを確かめる。まず  $S_e = N/R_0$  に注意すると

$$\frac{\partial F}{\partial S}(S_e, I_e) = -\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e - (\omega + \nu + \mu), \quad (49)$$

$$\frac{\partial F}{\partial I}(S_e, I_e) = -\frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} \frac{N}{R_0} + \{(1 - q)\delta - \nu\} = -(\alpha + \nu + q\delta + \mu), \quad (50)$$

$$\frac{\partial G}{\partial S}(S_e, I_e) = \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e, \quad (51)$$

$$\frac{\partial G}{\partial I}(S_e, I_e) = (\alpha + \delta + \mu) \left( \frac{R_0}{N} \frac{N}{R_0} - 1 \right) = 0 \quad (52)$$

を得る。ここで

$$A = \frac{(\alpha + \delta + \mu)R_0}{N} I_e \quad (53)$$

とおくと条件 (21) の下で  $A > 0$  であり、

$$M_e = \begin{bmatrix} -A - (\omega + \nu + \mu) & -(\alpha + \nu + q\delta + \mu) \\ A & 0 \end{bmatrix} \quad (54)$$

と書ける。 $M_e$  の固有多項式は

$$\begin{aligned} \varphi(\lambda) &= \det \begin{bmatrix} \lambda + A + (\omega + \nu + \mu) & \alpha + \nu + q\delta + \mu \\ -A & \lambda \end{bmatrix} \\ &= \lambda^2 + \{A + (\omega + \nu + \mu)\}\lambda + A(\alpha + \nu + q\delta + \mu) \end{aligned} \quad (55)$$

であり、 $M_e$  の固有値を  $\lambda_{\pm}$  とすると、 $\lambda_{\pm}$  は 2 次方程式  $\varphi(\lambda) = 0$  の 2 つの解として

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left[ -\{A + (\omega + \nu + \mu)\} \pm \sqrt{\{A + (\omega + \nu + \mu)\}^2 - 4A(\alpha + \nu + q\delta + \mu)} \right] \quad (56)$$

と求められる。(56) 式の右辺の根号の中身 ( $\varphi(\lambda)$  の判別式) が負ならば2つの固有値は虚数で、その実部  $-\{A + (\omega + \nu + \mu)\}$  は負である。一方  $\varphi(\lambda)$  の判別式が正または0ならば  $A > 0$  により

$$\sqrt{\{A + (\omega + \nu + \mu)\}^2 - 4A(\alpha + \nu + q\delta + \mu)} < A + (\omega + \nu + \mu)$$

だから  $M_e$  の2つの固有値はともに負の実数である。いずれにしても条件 (21) の下で endemic steady state ( $S_e, I_e$ ) は局所漸近安定である。

## 6. $\omega$ -SEIRS モデル

感受性者が感染しても、病原体が体内で十分に増殖した後でないとい他者への感染性を得るに至らない。感染してから感染性を得るまでの期間を感染潜伏期間という。この期間にある状態を E で表すと、感受性状態から感染状態への移行を  $S \rightarrow I$  ではなく  $S \rightarrow E \rightarrow I$  で表現するモデルの方がより現実に近いと考えられる。実際、流行初期における感染者数  $I(t)$  の指数増大度から  $R_0$  を推定するに際しては E を考慮することが重要である (例えば文献 13) 参照)。他方、人口流入と死亡を考慮せず、ワクチン接種も免疫の減退もない SIR モデルと SEIR モデルは同じ最終規模方程式を与える (文献 1), 2) 参照。一般的な理論については文献 14) 参照)。

このことはワクチン接種と免疫の減退を含む我々のモデルにおいても、状態 E を考慮するか否かは長時間経過後に落ち着く定常状態の安定性等には本質的に影響しないことを示唆している。この節では  $\omega$ -SIRS モデルにコンパートメント E を追加して得られる  $\omega$ -SEIRS モデルを記述する連立微分方程式を部分的に解析することにより、この予想がある程度正しいことを示す。

我々の  $\omega$ -SEIRS モデルは図 1 に示された  $\omega$ -SIRS モデルにおける S と I の間に中間的なコンパートメント E を挿入して得られる。S から E への移行の率 (感染力) としては同じ  $\lambda = cpI/N$  を考え、E から I へは一定の率  $\theta$  で移行するものとする。このとき基本再生産数  $R_0$  は  $\omega$ -SIRS モデルにおける基本再生産数に、一般的な原因で死亡する前に E から I へ移行する確率  $\theta/(\theta + \mu)$  を乗じたもので与えられる、すなわち

$$R_0 = \frac{\theta}{\theta + \mu} \frac{cp}{\alpha + \delta + \mu} \quad (57)$$

である。このモデルを記述する連立微分方程式は (3)-(5) を立てたときと同じ考察により次の4つの式から成る。

$$\frac{dS}{dt} = (1-q)B - \frac{cp}{N}IS - (\omega + \mu)S + \nu R \quad (58)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{cp}{N}IS - (\theta + \mu)E \quad (59)$$

$$\frac{dI}{dt} = \theta E - (\alpha + \delta + \mu)I \quad (60)$$

$$\frac{dR}{dt} = qB + \alpha I + \omega S - (\nu + \mu)R \quad (61)$$

総人口  $N = S + E + I + R$  に対する微分方程式は以前と同じ (6) 式であり, したがって  $B = \mu N + \delta I$  と仮定することにより  $N = \text{定数}$  となり,  $R = N - S - E - I$  によって変数  $R$  を消去することができる。したがって以後は  $S, E, I$  の3つの変数に対する次の連立微分方程式を考えればよいことになる。

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{cp}{N}IS - (\omega + \nu + \mu)S + (\delta - \nu)I - \nu E + \{\nu + (1 - q)\mu\}N \quad (62)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{cp}{N}IS - (\theta + \mu)E \quad (63)$$

$$\frac{dI}{dt} = \theta E - (\alpha + \delta + \mu)I \quad (64)$$

また, 式 (62), (63), (64) の右辺をそれぞれ  $F(S, E, I), G(S, E, I), H(S, E, I)$  とおくと, すなわち

$$\frac{dS}{dt} = F(S, E, I), \quad \frac{dE}{dt} = G(S, E, I), \quad \frac{dI}{dt} = H(S, E, I) \quad (65)$$

と書く。定常状態を求めるためにまず  $H(S, E, I) = 0$  とおくと

$$E = -\frac{\alpha + \delta + \mu}{\theta}I \quad (66)$$

が得られる。式  $G(S, E, I) = 0$  に式 (66) を代入すると

$$I \left[ \frac{cp}{N}S - \frac{(\theta + \mu)(\alpha + \delta + \mu)}{\theta} \right] = 0 \quad (67)$$

となる。これより  $I = 0$  または

$$S = \frac{(\theta + \mu)(\alpha + \delta + \mu)}{cp\theta}N = \frac{N}{R_0} \quad (68)$$

を得る。 $I = 0$  ならば (66) 式より  $E = 0$  であり,  $F(S, E, I) = 0$  と合わせると

$$S = \frac{\nu + (1 - q)\mu}{\omega + \nu + \mu}N \quad (69)$$

となる。(69) 式の右辺を  $S_0$  とおくと  $(S, E, I) = (S_0, 0, 0)$  が疾病のない定常状態 (disease free steady state) を表す。 $S_0$  の式は  $\omega$ -SIRS モデルに対する式と同じになっている。

次に (68) 式の右辺を  $S_e$  とおいて, 式  $F(S, E, I) = 0$  に  $S = S_e$  および式 (66) を代入すると

$$\left\{ \frac{cp}{R_0} + \frac{v(\alpha + \delta + \mu)}{\theta} + (v - \delta) \right\} I = \{v + (1 - q)\mu\}N - \frac{(\omega + v + \mu)N}{R_0} \quad (70)$$

という式が得られる。この式を満たす  $I$  を  $I = I_e$  とおいて、 $I_e > 0$  となるための条件を考える。まず (57) 式より

$$\frac{cp}{R_0} = \frac{(\theta + \mu)(\alpha + \delta + \mu)}{\theta}$$

であることに注意すると (70) 式の左辺について

$$\frac{cp}{R_0} + \frac{v(\alpha + \delta + \mu)}{\theta} + (v - \delta) = \frac{1}{\theta} \{ (v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu) \} > 0 \quad (71)$$

がわかるから (70) 式より、 $I_e > 0$  となるための条件は

$$\{v + (1 - q)\mu\}N - \frac{(\omega + v + \mu)N}{R_0} > 0$$

であるが、これは

$$R_0 > \frac{\omega + v + \mu}{v + (1 - q)\mu} = 1 + \frac{\omega + q\mu}{v + (1 - q)\mu}$$

すなわち条件 (21) と同じ形である。このとき特に  $R_0 > 1$  だから  $0 < S_e < N$  であり、さらに  $E_e = (\alpha + \delta + \mu)I_e/\theta$  とすれば  $S_e + E_e + I_e < N$  となることが確かめられる (付録：8-2 節参照)。この  $(S_e, E_e, I_e)$  が  $\omega$ -SEIRS モデルに対する endemic steady state である。

条件 (21) の下での endemic steady state  $(S_e, E_e, I_e)$  の安定性は見極められなかったが、同じ条件の下で disease free steady state  $(S_0, 0, 0)$  が不安定であることは次のようにしてわかる。関数  $F, G, H$  の変数  $S, E, I$  に関する偏微分から定常状態  $(S_0, 0, 0)$  におけるヤコビ行列  $M_0$  が

$$M_0 = \begin{bmatrix} -(\omega + v + \mu) & -v & -\frac{cp}{N}S_0 + (\delta - v) \\ 0 & -(\theta + \mu) & \frac{cp}{N}S_0 \\ 0 & \theta & -(\alpha + \delta + \mu) \end{bmatrix} \quad (72)$$

と求められる。 $M_0$  の固有多項式を  $\varphi_0(\lambda)$  とすると

$$\begin{aligned} \varphi_0(\lambda) &= \det \begin{bmatrix} \lambda + (\omega + v + \mu) & v & \frac{cp}{N}S_0 - (\delta - v) \\ 0 & \lambda + (\theta + \mu) & -\frac{cp}{N}S_0 \\ 0 & -\theta & \lambda + (\alpha + \delta + \mu) \end{bmatrix} \\ &= \{\lambda + (\omega + v + \mu)\} \det \begin{bmatrix} \lambda + (\theta + \mu) & -\frac{cp}{N}S_0 \\ -\theta & \lambda + (\alpha + \delta + \mu) \end{bmatrix} \\ &= \{\lambda + (\omega + v + \mu)\} \left[ \lambda^2 + (\alpha + \theta + \delta + 2\mu)\lambda + \left\{ (\theta + v)(\alpha + \delta + \mu) - \frac{\theta cp}{N}S_0 \right\} \right] \end{aligned} \quad (73)$$

となり、 $M_0$  の固有値  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  が 3 次方程式  $\varphi_0(\lambda) = 0$  の根として求められる。まず

$$\lambda_1 = -(\omega + v + \mu)$$

とおき、さらに (74) 式の右辺を  $(\lambda - \lambda_1)\psi(\lambda)$  とおくと  $\lambda_2, \lambda_3$  は 2 次方程式  $\psi(\lambda) = 0$  の 2 根である。そこで

$$a = a + \theta + \delta + 2\mu, \quad b = (\theta + \nu)(\alpha + \delta + \mu) - \frac{\theta c p}{N} S_0 \quad (74)$$

とおくと

$$\lambda_2, \lambda_3 = \frac{1}{2} \left[ -a \pm \sqrt{a^2 - 4b} \right] \quad (75)$$

である。 $a > 0$  だから、 $b > 0$  ならば  $a^2 - 4b$  の符号にかかわらず  $\lambda_2, \lambda_3$  の実部はともに負であり、 $\lambda_1 < 0$  と合わせると disease free steady state  $(S_0, 0, 0)$  は局所安定である。一方  $b < 0$  ならば  $\lambda_2, \lambda_3$  のいずれかが正の実数となるから  $(S_0, 0, 0)$  は不安定である。(57) 式および  $S_0$  の定義より

$$\begin{aligned} b &= (\theta + \nu)(\alpha + \delta + \mu) - R_0(\theta + \nu)(\alpha + \delta + \mu) \frac{\nu + (1-q)\mu}{\omega + \nu + \mu} \\ &= (\theta + \nu)(\alpha + \delta + \mu) \left\{ 1 - \frac{\nu + (1-q)\mu}{\omega + \nu + \mu} R_0 \right\} \end{aligned} \quad (76)$$

が得られる。したがって条件 (21) の下では  $b < 0$  となり disease free steady state  $(S_0, 0, 0)$  は不安定である。一方条件 (23) が真の不等号を以て成り立つならば  $b > 0$  だから  $(S_0, 0, 0)$  は局所漸近安定となる。条件 (23) において等号が成立する場合は線形近似だけでは安定性が判定されない。

## 7. 結論と考察

本稿では、免疫の減退を考慮した SIRS モデルにワクチン接種による S から R への移行および死亡と人口流入を取り入れた感染症流行の数理モデルを調べた。集団の総人口が一定に保たれるという仮定の下に、感染症を集団から除去するために必要なワクチン接種のスピードを評価することを目的とし、集団中の感受性者が接種を受けるまでの平均待ち時間の上限を  $U$  として

$$U = \frac{1}{(R_0 - 1)\nu + R_0(1 - q)\mu} \quad (77)$$

という結果を得た。ただし  $R_0$  は考察の対象である感染症の基本再生産数、 $1/\nu$  は免疫の平均持続期間、 $q$  は乳幼児または集団への移住者に対する接種割合、 $1/\mu$  は平均寿命である。特にワクチン接種までの待ち時間がちょうど  $U$  であるときは条件 (23) が等号を以て成り立ち、そのとき  $S_0 = S_e = N/R_0$  である。すなわち安定な disease free steady state が存在して、免疫保有者が集団全体に占める割合が

$$\frac{1}{N}(N - S_0) = 1 - \frac{1}{R_0}$$

となる。これはいわゆる集団免疫が実現するための目標値である。

以上の結論の妥当性を吟味するために、具体的な数値を (77) 式に代入してみる。集団を日本全体とし、やや控えめに  $1/\mu = 80$  (年) とおく。まずパンデミックが現在進行中である COVID-19 を考える。この病気には未知のことが多いが、乳幼児へのワクチン接種は行われていないので  $q = 0$  である。 $R_0$  については 2020 年の間に様々な推定が行われているが、それらを総合して  $R_0 = 3.2$  という数値にまとめた研究がある (文献 15))。COVID-19 に対する免疫持続期間は不明であるが、長くはないと思われるので、ここでは自然感染によるとワクチン接種によるとを問わず  $1/\nu = 0.5 \sim 2.0$  (年) と仮定する。以上の数値を (77) に代入すると  $U$  の数値として  $0.23 \sim 0.88$  (年) が得られる。免疫持続期間にこれらの値を加えても、ほぼ毎年接種が必要となる。一方、マスク着用などの努力によって  $R_0$  を 3.2 よりも下げられれば (77) より上限  $U$  が上がり、ワクチン接種のための時間的な余裕ができる。

次に麻疹の場合を考える。麻疹の基本再生産数  $R_0$  は非常に大きく、その推定値にはかなりの幅がある。ここでは文献 2) に引用された数値により  $R_0 = 12 \sim 21$  としておく。また厚生労働省 (文献 16)) によると全国の都道府県で麻疹に対するワクチン接種の割合は 90% を超えているので  $q = 0.9$  と仮定する。仮に免疫の減退がないとすると  $\nu = 0$  であるが、このとき  $U$  の値は  $R_0$  の推定値の幅に応じて  $38 \sim 67$  (年) となる。この程度であれば、すべての人が成人してから抗体検査を受けて、感受性者であるとわかった場合は追加接種を一度受けるようにすれば集団から麻疹を除去できると考えられる。ところが、麻疹ワクチンによる免疫は 10 年程度しか持続しないとされている (文献 17))。そこで  $1/\nu = 10$  (年) とすると、仮に  $q = 1$  であったとしても  $U = 0.5 \sim 0.9$  だから、抗体が失われてから 1 年を経ずして再度ワクチン接種を受ける必要がある。この結論の妥当性には疑問を感じる。現在わが国では麻疹風疹混合ワクチンを 1 歳と就学前 1 年間の子供に 2 回接種することになっている (文献 18))。2 回目の接種後の免疫持続期間についてはわかっていない (文献 17))。また、上の年代には自然感染によって免疫を獲得した人もいる。麻疹の感染とその予防を数理モデルにより論じるためには人口集団の年齢構成や予防接種政策の特殊性を考慮する必要があると思われる。

## 8. 付録

### 8.1 (27) 式の証明

$t \rightarrow \infty$  とするとき  $a(t) \rightarrow a > 0$ ,  $b(t) \rightarrow \beta$  と仮定しているから、 $0 < \varepsilon < a$  なる任意の  $\varepsilon$  に対して  $t_0 > 0$  が存在し、 $t \geq t_0$  なる限り

$$0 < a - \varepsilon < a(t) < a + \varepsilon, \quad \beta - \varepsilon < b(t) < \beta + \varepsilon \quad (78)$$

が成り立つ。

$$C(t) = e^{-A(t)} \int_0^t e^{A(\tau)} b(\tau) d\tau \quad (79)$$

とにおいて,  $t > t_0$  に対して

$$\begin{aligned} C(t) &= e^{-A(t)} \left[ \int_0^{t_0} e^{A(\tau)} b(\tau) d\tau + \int_{t_0}^t e^{A(\tau)} b(\tau) d\tau \right] \\ &= e^{-A(t)} \int_0^{t_0} e^{A(\tau)} b(\tau) d\tau + e^{-A(t)} \int_0^{t-t_0} e^{A(t-\sigma)} b(t-\sigma) d\sigma \\ &= K(t) + L(t) \end{aligned} \quad (80)$$

と書く。(78) より

$$A(t) = \int_0^{t_0} a(s) ds + \int_{t_0}^t a(s) ds > \int_0^{t_0} a(s) ds + (\alpha - \varepsilon)(t - t_0) \rightarrow \infty (t \rightarrow \infty) \quad (81)$$

であり,  $\int_0^{t_0} a(s) ds$  は  $t$  に無関係だから, まず

$$\lim_{t \rightarrow \infty} K(t) = 0 \quad (82)$$

がわかる。次に

$$L(t) = \int_0^{t-t_0} e^{-\int_{t-\sigma}^{t_0} a(s) ds} b(t-\sigma) d\sigma \quad (83)$$

において  $t - \sigma \geq t_0$  だから (78) より

$$e^{-(\alpha+\varepsilon)\sigma}(\beta-\varepsilon) < e^{-\int_{t-\sigma}^{t_0} a(s) ds} b(t-\sigma) < e^{-(\alpha-\varepsilon)\sigma}(\beta+\varepsilon) \quad (84)$$

が成り立つ。これを 0 から  $t - t_0$  まで積分して

$$\frac{\beta-\varepsilon}{\alpha+\varepsilon} \left[ 1 - e^{-(\alpha+\varepsilon)(t-t_0)} \right] < L(t) < \frac{\beta+\varepsilon}{\alpha-\varepsilon} \left[ 1 - e^{-(\alpha-\varepsilon)(t-t_0)} \right] \quad (85)$$

が得られるが, ここで  $t \rightarrow \infty$  とすれば

$$\frac{\beta-\varepsilon}{\alpha+\varepsilon} \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} L(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} L(t) \leq \frac{\beta+\varepsilon}{\alpha-\varepsilon} \quad (86)$$

となる。最後に  $\varepsilon \rightarrow +0$  とすれば (80) と合わせて

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \frac{\beta}{\alpha},$$

すなわち (27) が示される。

8.2 条件  $R_0 > (\omega + v + \mu) / \{v + (1 - q)\mu\}$  の下で  $S_e + E_e + I_e < N$  となることの証明

(70), (71) 式より

$$I_e = \frac{\theta \left[ \{v + (1 - q)\mu\} - \frac{1}{R_0}(\omega + v + \mu) \right]}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} \quad (87)$$

であり,  $S_e = N/R_0$ ,  $E_e = (\alpha + \delta + \mu)I_e/\theta$  だから確かに

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{N}(S_e + E_e + I_e) \\
&= \frac{1}{R_0} + \frac{(\alpha + \delta + \theta + \mu)}{\theta} I_e \\
&= \frac{1}{R_0} \left[ \frac{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu) - (\alpha + \delta + \theta + \mu)(\omega + v + \mu)}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} \right] \\
&\quad + \frac{(\alpha + \delta + \theta + \mu)\{v + (1 - q)\mu\}}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} \\
&= \frac{1}{R_0} \left[ \frac{\theta(\alpha - \omega) - (\alpha + \delta + \mu)\omega}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} \right] + \frac{(\alpha + \delta + \theta + \mu)\{v + (1 - q)\mu\}}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} \\
&= \frac{\frac{\alpha\theta}{R_0} + (\alpha + \delta + \theta + \mu)\left[\{v + (1 - q)\mu\} - \frac{\omega}{R_0}\right]}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} \\
&< \frac{\alpha\theta + (\alpha + \delta + \theta + \mu)\{v + (1 - q)\mu\}}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} \\
&\leq \frac{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)}{(v + \mu)(\alpha + \delta + \mu) + \theta(\alpha + v + \mu)} = 1
\end{aligned} \tag{88}$$

となる。ただし上記の不等号<を示すために  $R_0 > 1$  を用いた。

### 参考文献

- 1) 南就将：感染症流行の数理モデル—大学初年次で学ぶ数学の応用例—。慶應義塾大学日吉紀要自然科学 No. 58, 33-51 (2015)
- 2) 稲葉寿：基本再生産数  $R_0$  と閾値定理。(稲葉寿編著『感染症の数理モデル』第1章) 培風館 (2008)
- 3) R.M. Anderson, R.M. May: Population Biology of Infectious Diseases: Part I. Nature Vol. 280 (2), 361-367 (1979)
- 4) 稲葉寿：微分方程式と感染症数理疫学。数理科学 第46巻4号, 19-25 (2008)
- 5) S.M. Moghadas, M.E. Alexander, B.M. Sahai: Waning Herd Immunity: A Challenge for Eradication of Measles. Rocky Mount. J. Math. Vol. 38 (5), 1587-1607 (2008)
- 6) H.Seno, N. Sato: Mathematical Models for Epidemic Dynamics with Adult Vaccination against Waning Immunity. 数理解析研究所講究録 1432 巻, 148-162 (2005)
- 7) A. Scherer, A. McLean: Mathematical Models of Vaccination. British Med. Bull. Vol. 62, 187-199 (2002)
- 8) J.M. Heffernan, M.J. Keeling: Implication of Vaccination and Waning Immunity. Proc.R. Soc. B, Vol. 276, 2071-2080 (2009)
- 9) J. Arino, K.L. Cooke, P. van den Driessche, J. Velasco-Hernández: An Epidemiology

- Model that Includes a Leaky Vaccine with a General Waning Function. *Discrete Cont. Dyn. Syst. Ser.B Vol. 4 (2)*, 479–495 (2004)
- 10) 今隆助 竹内康博：常微分方程式とロトカ・ヴォルテラ方程式. 共立出版 (2018)
  - 11) 佐藤總夫：自然の数理と社会の数理II. 日本評論社 (1987)
  - 12) A. Korobeinikov, G.C. Wake: Lyapunov Functions and Global Stability for SIR, SIRS, and SIS Epidemiological Models. *Appl. Math. Lett. Vol. 15*, 955–960 (2002)
  - 13) 西浦博：感染症モデルのデータサイエンス. (稲葉寿編著『感染症の数理モデル』第2章) 培風館 (2008)
  - 14) J. Ma, D.J.D. Earn: Generality of the Final Size Formula for an Epidemic of Newly Invading Disease. *Bull. Math. Biol. Vol. 68*, 679–702 (2006)
  - 15) Y. Alimohamadi, M. Taghdir, M. Sepandi: Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Prev. Med. Public Health Vol. 53*, 151–157 (2020)
  - 16) 厚生労働省：麻しん風しん予防接種の実施状況. [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou\\_21/hashika.html](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou_21/hashika.html)
  - 17) 竹田美文, 木村哲 (編)：感染症. 朝倉書店 (2004)
  - 18) 厚生労働省：麻しんについて. [https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/measles/index.html](https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/measles/index.html)