

疫病における感染突発と潜伏期間*

中島 巖**

〈要約〉

後になって、穀物法(Corn Laws)の是非をめぐる、反対する D. Ricardo と対決することになる T. R. Malthus は、それに先立ち、貧困と悪徳の原因を私有財産制度に求める Calvin 派啓蒙主義に影響を受けた無政府主義者 W. Godwin と対決した。本能が招く幾何級数の人口増加に対し算術級数的食糧供給しか見込めないとする過剰人口論者でもある Malthus は、貧困も悪徳も出生率の予防的制限化に作用する要因として、これを是認した。このとき、かかる要因の中に疫病が数えられている。

Malthus は、自然死亡率に対する自然出生率の比を平均的一個人の寿命に対する子孫の平均人数とみなして、人口の増減化を分かつ閾値(threshold)とした。そのほぼ100年後、Kermack と McKendrick は、疫病の感染過程に関する数理モデルを提示し、疫病の拡大化と終息化を分かつ、後に基本再生産数と呼ばれる閾値のあり方を分析した。Kermack および McKendrick と Malthus の間に閾値を介した縁を感じざるを得ない。

以下では、Kermack と McKendrick が提示した原モデルである区画モデルが秘める現実妥当性の点からの不備が補修され、さらに、その発展化が図られる。

まず、少数の感染者しか存在しない疫病突発の初期段階に対して多数個体間の均質な接触を前提とする不都合を斥け、ネットワークを通じた分枝過程の適用を図り、確率母函数のタームで表わされた閾値である基本再生産数が、1を下回るとき疫病が終息し、1を上回るとき拡大化していく可能性が確かめられる。

次に、Kermack と McKendrick の原モデルにおける感染区画を潜伏区画と伝染区画とに二分する形で潜伏期間を導入し、SEIR モデルへと拡張した上で、Lyapunov 函数の適用によって、その局所的安定性と大域的安定性が保証される条件の特定化が図られる。

JEL 区分：Q57

キーワード：感染突発，分枝過程，潜伏期間，SEIR モデル

* disease outbreak に対する訳語として「感染多発」ないし「感染爆発」が定着しているごとくである。しかるに、小規模の突発的発生ニュアンスが乏しく、本稿では、「感染突発」と充てておく。

** 専修大学名誉教授

序

1965年8月イギリス中部のDerbyshire州の小村Eyam村が、突然、鼠蹊腺ペスト(bubonic plague)に見舞われた。翌年の「ロンドン大ペスト」(the Great plague of London)の原郷の地とみなされ、同村は、感染拡大化を避けるべく孤立策を選び、以来「ペスト村」(the plague village)として知られるところとなる。当初350人あった同村人口は、ペスト発生から9ヶ月後の1966年5月半ばには、25人の非感染者と7人の感染者を数えるのみという少人数にまで減少した。Eyam村の鼠蹊腺ペスト発生の状況は、同ペストの「突発」(outbreak)と呼ばれた。

ところで、疫病感染は、病原体の一宿主から次のそれへの伝染化から始まる。しかしながら、病原体は宿主の体内に侵入し得ても宿主の免疫反応の攻撃に晒される。病原体は、体内で自ら増殖ないし複製し得るには、その免疫反応を躲すかそれに打ち勝つかしなければならない。その際、病原体が十分となるまでの数を蓄積し、目標器官に辿り着くと、宿主が発症化し、他者への伝染化が可能となるに十分な損傷を宿主の身体に与え始める。感染から徴候の出現までの期間は、増殖期間(incubation period)と呼ばれ、感染から伝染させ得るまでの期間は潜伏期間(latent/exposed period)と呼ばれる。

ところで、1927年に、Kermack=McKendrick [8]において最初の疫病モデルが提示された。SIRモデルとして知られるそれである。Kermack=McKendrick原モデルと呼んでおこう。

疫病は、人口を重複しない3つの部類に分割するとされる。

1つ目の部類は、未だ感染していないが、将来的に感染の可能性をもつ個体(susceptible individuals)から成る部類で S で表わされる。2つ目は、既に感染しており、同時に他者に伝染させる可能性をもつ個体(infected and infectious individuals)から成る部類で I で表わされる。最後は、既に回復しており、再感染のない個体(recovered individuals)から成る部類で R で表わされる。

しかるに、単位時間当たりの感染者化個体数は発症率(incidence)と呼ばれ、未感染者数の時間変化率で表わされる。このとき、発症は集団行動法則(Law of Mass Action)に基づくものとなるものと想定される。すなわち、未感染者数と感染者数の積に、さらに固定係数が乗じられた形の発症率が適用される。

同法則は、1864年にP. WaageとC. M. Gulbergが導いた関係で、化学反応率は反応物質の密度に比例する、すなわち、反応物質 A, B の密度 $[A], [B]$ に対し、反応率は双一次形式 $k[A][B]$ で与えられると説く。ただし、 k は反応係数である。¹⁾

さて、Kermack=McKendrick原モデルは、総人口規模一定の閉じた社会を想定し、上の3部類が構成する S 区画、 I 区画、そして R 区画間の移転経路が疫病の伝染経路と同一視される。そこでの区画(compartment)は、その帰属者が均等に接触し、混り合うに十分大きな規模をもつものと仮定される。しかしながら、疫病の突発当初は、感染者自体の数は少数である筈であり、集団行動原則が想定する状況との間には埋め難い乖離が認められる。

さらに、Kermack=McKendrick原モデルにおける感染者の部類が構成する I 区画に属する個体は、既に疫病感染している感染者であると同時に他者を感染者化し得る伝染者であると想定される。このことは、上の増殖期間、潜伏期間の存在が抑々、想定の外に置かれていることを意味する。

かかるKermack=McKendrick原モデルの不足を補うべく、Britton=Pardoux [3], Brauer=Castillo-Chavez=Feng [2], Brauer=Castillo-Chavez [1]は、疫病突発の初期段階に作用する分枝過程

(branching process)の適用を図った。結節点と、そこから発する枝が構成する疫病ネットワークにおいて、疫病が経路としての枝の確率的選択を通じて逐次的に感染を拡散させていく過程が想定された。

他方、Kermack=McKendrick 原モデルの I 区画を、感染者 (infected) であっても未だ他者への伝染力をもたない潜伏者 (exposed/latent) から成る潜伏区画 E と、時を経て他者への伝染力を備えた伝染者から成る伝染区画 (infectious compartment) I とに二分化し、構成し直された 4 次元微分方程式体系である $SEIR$ モデルへと拡張化する形で潜伏期間の導入が図られた。

そこで示唆されてくる疫病感染過程のシナリオは、まず、突発の初期段階に対しネットワークを成す分枝過程が適用され、そこで疫病が終息すれば過程は終了となり、疫病が拡大すれば $SEIR$ モデルの適用が図られるそれである。

我々の本稿の目的は、上のシナリオに拠りながら、疫病感染過程における解の性質と、解の安定性を検討することにある。

まず、次節では Brauer=Castillo-Chavez=Feng, *op. cit.*, Britton=Pardoux, *op. cit.*, の示唆に拠りながら、突発の初期段階の分枝過程における経路の確率的選択を示す確率母関数のタームによる解の特性と、解と基本再生産数との比較から解の安定性のあり方をみる。次いで、確率的選択が Poisson 分布にしたがう時の確率母関数のあり方をみる。

第 2 節では、まず、人口動態が考慮されず、線型化手法が適用不能である状況下での SIR , $SEIR$ モデルのそれぞれが導く最終規模関係と攻撃率の相互比較が試みられる。次いで、Martcheva [14] の示唆に拠りながら、人口動態が考慮されるところでの $SEIR$ モデルの局所的安定性、大域的安定性が妥当する条件の特定化がなされる。

最後に、若干の結論的言及がなされる筈である。

なお、本稿は最終稿ではない。

第 1 節 疫病感染突発

1. 疫病ネットワーク

本節では、Kermack=McKendrick 区画モデルにおいて設けられた個体間の均質な混交の想定の非現実性の改善化を図る。

本項では、均質な混交の想定に代わるべきそれとして分枝過程 (branching process) の適用を試みる。

さて、Kermack=McKendrick 区画モデルにおいては、個体間の混交が均質であるか、少なくとも人口の活動水準によって層化されるとき、その各下位グループにおいて均質であるとの仮定がなされる。しかるに、疫病の突発 (outbreak) が生ずる初期段階では、感染者数は極めて小規模であり、また、その伝染のあり方も個体間の接触パターンに依存する確率的事象であるとみなすことが妥当である。

かかる状況に対する接近法は、初期段階に限定される小規模突発 (minor outbreak) と感染者数が

指数的に増大し始めると起こる大規模疫病 (major epidemic) とを区別しながら、感染者が小規模に留まる場合に限り、疫病突発の発生に対し確率的分枝過程 (stochastic branching process) による説明を与えるそれである。このとき、疫病化が始まり個体間の接触の均質化が進めば、確定的区画モデルへの切り替えが図られる。ここで、大規模疫病は、人口の非ゼロの割合が感染化する状況を指し、小規模突発は、感染人口が増加するものの人口に対して無視し得る割合に留まる状況を指す。

確率的疫病突発に対し、基本再生産数 $\mathcal{R}_0 < 1$ の場合、感染が終息する確率は 1 となるのに対し、 $\mathcal{R}_0 > 1$ の場合、感染が当初増加するものの小規模突発を生むだけで大規模疫病を誘発する以前に終息する確率は正の値をとる Kermack = McKendrick タイプのモデルの行動と分枝過程モデルの行動との間には大きな隔りがある。

さて、人口の成員たる個体を頂点 (vertex) とし、個体間の接触を辺 (edge) とするグラフの適用によって個体間接触のネットワーク (network) を表わそう。かかるグラフによる研究は、1950-60年代の Erdős = Rényi [6], [7] における抽象理論から発し、現在では、社会的交流 (social contact)、コンピュータ・ネットワーク (computer network)、さらに、伝染性疾患の拡散化にまで拡大化された応用範囲を誇っている。²⁾

方向をもつ頂点が構成する有向ネットワーク (direct network) (図-1) は、頂点が方向をもたない非有向ネットワーク (undirect network) (図-2) と区別される。

1つの辺は、感染化を可能にする頂点間の接触を表わし、各頂点における辺の数は、頂点の次数 (degree) と呼ばれる。次数 κ をもつ頂点のネットワーク全体に占める割合を確率 p_κ で表わせば、

$\sum_{\kappa=0}^{\infty} p_\kappa = 1$ を満たす頂点の次数分布 (degree distribution) $\{p_\kappa\}$ が得られる。

いま、図-3において、次数 1 をもつ頂点は E のみであり、 $\kappa=1$ に対応する確率は $p_1 = \frac{1}{5}$ となる。同様に、次数 2 の頂点は B, D であり、 $p_2 = \frac{2}{5}$ 、以下、次数 3 の頂点は C であり、 $p_3 = \frac{1}{5}$ 、そして、次数 4 の頂点は A であり、 $p_4 = \frac{1}{5}$ となる。このとき、 $\sum_{\kappa=1}^4 p_\kappa = 1$ を満たす p_κ の次数分布 $\{p_\kappa\} = (\frac{1}{5}, \frac{2}{5}, \frac{1}{5}, \frac{1}{5})$ がしたがう。(図-4参照。)

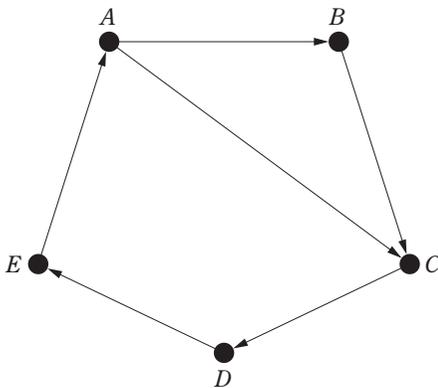


図-1

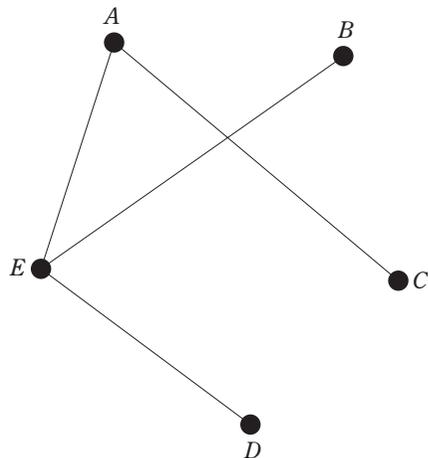


図-2

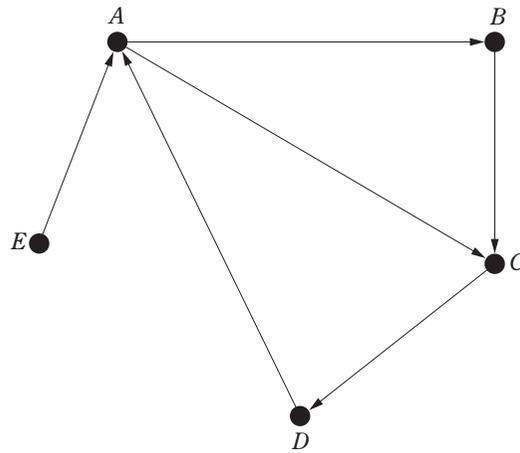


図-3

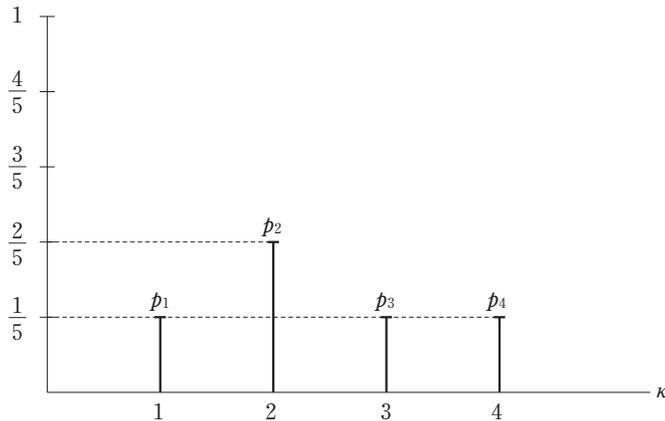


図-4

さらに、頂点に入ってくる辺の数は入次数 (in-degree), そこから出て行く辺の数は、出次数 (out-degree) と呼ばれる。入出の両方向の辺をもつとき、ネットワークは双方向的 (bidirectional) であると呼ばれる。以下では、双方向的ネットワークの場合が想定される。

ところで、個体間の接触は、必ずしもそのまま感染化を意味するものではない。個々の接触において、感染化する者もいれば未感染者に留まる者も存在し得る。したがって、実効感染の想定は、確率的それに差し換えられなければならない。かかる確率は、接触の濃厚度 (closeness), 個体の抗感染度に依存する。その確率の平均値 T は、伝染力 (transmissibility) と呼ばれる。しかるに、本稿では、 $T=1$, すなわち、すべての接触は感染をもたらす場合が仮定される。

2. 分枝過程

本項では、疫病の初期突発がその規模を変化させていく過程を分枝過程 (branching process) と見

立て、その変化のあり方を見る。³⁾

すでに示唆したごとく、疫病の区画モデルは、人口の全成員が極めて少ない感染者と不均質な接触をもつ可能性に反して均等な接触を仮定するため、疫病の突発時を描写するには適当ではない。ここに、確率的分枝過程モデルの適用が示唆されてくる。そこでは、たとえ疫病突発が1以上の値の再生産数をもつとしても、それが小規模な突発でしかなく、大規模な疫病に発展することはない可能性が排除されることなく許容される。したがって、より現実的な描写への接近法の1つの可能性は、当初、分枝過程を用い、それから、区画モデルに転換していくそれである。もう1つの可能性は、終始ネットワーク・モデルを用いるそれである。以下では、両者が関係づけられていく過程が示される筈である。

さて、頂点が次数 κ をもつ確率を p_κ とするネットワーク、すなわち、配置モデル(configuration model)型のそれを想定する。

このとき、確率変数 κ の取り得る値が $0, 1, 2, \dots$ という整数であるとき、 z を変数とする確率母函数(probability generation function)

$$G_0(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} p_\kappa z^\kappa = p_0 + p_1 z + p_2 z^2 + p_3 z^3 + \dots \quad (1)$$

が定義される。

一般に、確率分布の特徴を表わすのに積率(moment)が用いられるが、その計算は必ずしも容易ではない。そのために、補助手段として母函数が用いられるごとくである。

(1)式において、 $\sum_{\kappa=0}^{\infty} p_\kappa = 1$ であるから、右辺は、 $0 < z < 1$ に対して収束する。したがって、 $G_0(z)$ は、 $0 < z \leq 1$ の範囲で存在している。もし、(1)式の右辺が1より大きいある定数 κ に対して $1 < z < \kappa$ の範囲でも存在するならば、 $G_0(z)$ を $z=1$ の近傍で形式的に微分することが許される。

ここで、項毎に微分すれば、

$$G_0'(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} \kappa p_\kappa z^{\kappa-1} = p_1 + 2p_2 z + 3p_3 z^2 + \dots = p_1 + O_1(z) \quad (2)$$

$$G_0''(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} \kappa(\kappa-1) p_\kappa z^{\kappa-2} = 2p_2 + 6p_3 z + 12p_4 z^2 + \dots = 2! p_2 + O_2(z) \quad (3)$$

$$G_0'''(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} \kappa(\kappa-1)(\kappa-2) p_\kappa z^{\kappa-3} = 6p_3 + 24p_4 z + \dots = 3! p_3 + O_3(z) \quad (4)$$

.....

$$G_0^{(k)}(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} \kappa(\kappa-1)(\kappa-2)\dots(\kappa-k+1) p_\kappa z^{\kappa-k} + \dots = k! p_k + O_k(z) \quad (5)$$

がしたがう。ただし、 $O_k(z)$ は、定数項以外の非定数項の一括和であり、正の値をとることが確かめられる。

ここで、母函数の1次導函数を $z=0$ で評価すると残余項 $O_k(z) = 0$ ($\kappa=0, 1, 2, \dots$) がしたがうから、(2)-(5)式は、

$$p_\kappa = \frac{G_0^{(\kappa)}(0)}{\kappa!}, \quad \kappa = 0, 1, 2, \dots \quad (6)$$

を導く。

次に、母関数の1次導関数を $z=1$ で評価すると

$$G_0'(1) = p_1 + 2p_2 + 3p_3 + 4p_4 + \dots = \sum_{\kappa=1}^{\infty} \kappa p_{\kappa} = \langle \kappa \rangle \quad (7)$$

がしたがう。(7)式は、確率変数 κ の母関数の $z=1$ における1次導関数とその平均値を与えることを意味している。ここで、平均値を $\langle \kappa \rangle$ で表わそう。上の関係式は一般に、積率(moment)を計算するのに便利であり、積率は

$$\langle \kappa^j \rangle = \sum_{\kappa=1}^{\infty} \kappa^j p_{\kappa}, \quad j=1, 2, \dots, \infty \quad (8)$$

で定義される。

さて、ここで、ネットワークに疫病を組込んでみよう。疫病の伝染過程は、ある1つの頂点に対応づけられた一患者が、そこから出る辺を通じて接触するすべての個体に疫病を感染させていく過程であるとする。

いま、最初の接触がなされ伝染がスタートした後、新たな二次感染は、同頂点の未踏の辺を通してなされなければならない。伝染は辿って来た辺を逆行し得ないから、本来もつ辺数より1本少ない辺しか通過し得ない。すなわち、本来の κ 次から1つ少ない $\kappa-1$ 次の頂点から再スタートすることになる。かかる $\kappa-1$ 次数は、残余次数(excess degree)と呼ばれる。したがって、新たに二次感染を生む確率は、任意に選んだ辺が到達する先の頂点の次数 κ 、ないし残余次数 $\kappa-1$ と、かかる頂点に遭遇する確率 p_{κ} との積に等しい。すなわち、

$$q_{\kappa-1} = \frac{\kappa p_{\kappa}}{\langle \kappa \rangle} \quad (9)$$

で与えられる。ただし、 $\sum_{\kappa=1}^{\infty} q_{\kappa-1} = 1$ となるべく平均値 $\langle \kappa \rangle$ で正規化されている。

いま、残余次数 $\kappa-1$ に対する確率 $q_{\kappa-1}$ の母関数 $G_1(z)$ は、

$$G_1(z) = \sum_{\kappa=1}^{\infty} q_{\kappa-1} z^{\kappa-1} = \sum_{\kappa=1}^{\infty} \frac{\kappa p_{\kappa}}{\langle \kappa \rangle} z^{\kappa-1} = \frac{1}{\langle \kappa \rangle} G_0'(z) \quad (10)$$

で表わされる。このとき、残余次数の平均値を $\langle \kappa_e \rangle$ とすれば、

$$\begin{aligned} \langle \kappa_e \rangle &= \frac{1}{\langle \kappa \rangle} \sum_{\kappa=1}^{\infty} \kappa (\kappa-1) p_{\kappa} \\ &= \frac{1}{\langle \kappa \rangle} \sum_{\kappa=1}^{\infty} \kappa^2 p_{\kappa} - \frac{1}{\langle \kappa \rangle} \sum_{\kappa=1}^{\infty} \kappa p_{\kappa} \\ &= \frac{\langle \kappa^2 \rangle}{\langle \kappa \rangle} - 1 = G_1'(1) \end{aligned} \quad (11)$$

で与えられる。

しかるに、残余次数の平均値 $G_1'(1)$ は、当初の患者が惹き起した二次感染患者数の平均値であり、疫病伝染の閾値(threshold)を与える。かかる閾値は、基本再生産数(basic reproduction number) \mathcal{R}_0

に比定される。一般には、 $\langle \kappa_e \rangle = G_1'(1)$ は、 \mathcal{R}_0 を介さず、

$$\langle \kappa_e \rangle = G_1'(1) = \frac{z_2}{z_1} \quad (12)$$

と表現されることが多い。ただし、 $z_2 = \sum_{\kappa=1}^{\infty} \kappa(\kappa-1)p_{\kappa} = \langle \kappa^2 \rangle - \langle \kappa \rangle$ であり、適当に選ばれた頂点の二次的濃厚接触者数である。

さて、かかる分枝過程を経て展開する感染が終息する可能性をみてみよう。

かかる終息可能性を確率表現するために、他の頂点によって既に感染化された二次感染化頂点 (secondary infected vertex) を想定する。いま、同頂点は j 個の辺をもつ、すなわち、 j 次残余次数をもつものとする。ここで、かかる感染が来たる n 段階、すなわち、 n 世代 (n generation) に至る前に z_n の確率で終息するものとする。したがって、当初の二次感染化頂点から発する j 個の二次感染は $(n-1)$ 世代に終息していなければならない。このとき、 j 個の各々の二次感染にとってのこの終息の確率は、 z_{n-1} で表わされる。したがって、 j 個すべての二次感染が $(n-1)$ 世代に終息する確率は z_{n-1}^j となる。しかるに、次数 j の頂点を選ばれる確率は q_j であるから、 z_{n-1}^j は、 q_j でウエイトづけされなければならない、 $q_j z_{n-1}^j = z_n^j$ がしたがう。(図-5参照)。ここで、次数 j ($j=0, 1, \dots, \infty$) にまたがる集計を施せば、

$$z_n = \sum_{j=0}^{\infty} z_n^j = \sum_{j=0}^{\infty} q_j z_{n-1}^j = G_1(z_{n-1}), \quad z_0 = 0 \quad (13)$$

がしたがう。最右辺は、 z_{n-1} を確率変数とする確率母関数である。しかるに、 $G_1(z)$ は、増加関数であり、 z_n は増加列であるから、極限をもつ。これを z_{∞} で表わせば、同感染がいずれは終息する確率を与える。このとき、 z_{∞} は差分方程式

$$z_n = G_1(z_{n-1}), \quad z_0 = 0 \quad (14)$$

の解の $n \rightarrow \infty$ のときの極限となる。したがって、 z_n は、上の差分方程式の均衡解、すなわち $z = G_1(z)$ の解とならなければならない。

いま、 $G_1(z) \geq 0$ 、かつ、 ω が $z = G_1(z)$ の正の最小解となり、 $z_n < \omega$ となる区間 $0 < z \leq \omega$ が存在するように $G_1(0) > 0$ を仮定しよう。(図-6参照。)しかるに、 z_{∞} は均衡解であり、 ω は正の最小解であるから

$$z \leq G_1(z) \leq G_1(\omega) = \omega, \quad \text{for } 0 < z \leq \omega \quad (15)$$

がしたがうから、帰納法によって

$$z_n \leq \omega, \quad n = 0, 1, \dots, \infty \quad (16)$$

がしたがう、

$$z_{\infty} = \omega \quad (17)$$

と帰納される。

ところで、 $G_1(1) = \sum_{\kappa=1}^{\infty} q_{\kappa-1} = 1$ を想起すれば、 $G_1(z) = z$ は根 $z=1$ をもつ。 $G_1(z) - z$ の1次導関

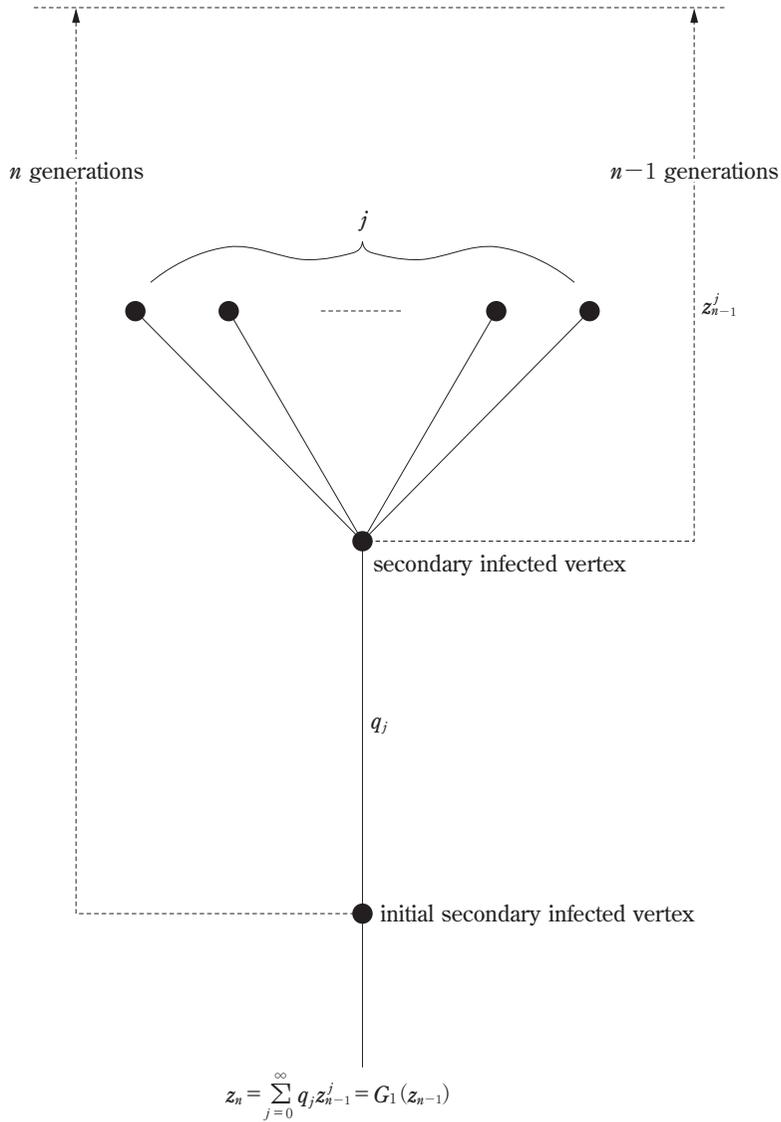


図-5

数は $G_1'(z) - 1 > 0$, かつ, 2次導函数 $G_1''(z)$ は, 仮定より $G_1''(z) > 0$ であるから, 高々1つの根 $z = 0$ をとり得る。このことは, $0 \leq z \leq 1$ において, 高々2根をもつことを意味している。

さて, いま, $G_1'(1) = \mathcal{R}_0$ を想起すれば, $\mathcal{R}_0 < 1$ のとき, 函数 $G_1(z) - z$ は負の1次導函数をもち

$$G_1'(z) - 1 \leq G_1'(1) - 1 = \mathcal{R}_0 - 1 < 0 \tag{18}$$

がしたが, $G_1(z) = z$ が唯一の根 $z = 1$ をもつ。(図-7(a)参照。)他方, $\mathcal{R}_0 > 1$ のとき, $G_1(z) - z$ は

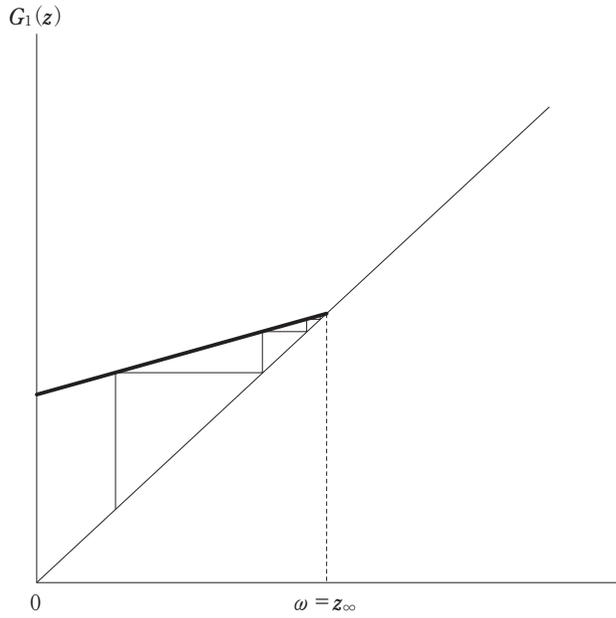


図-6

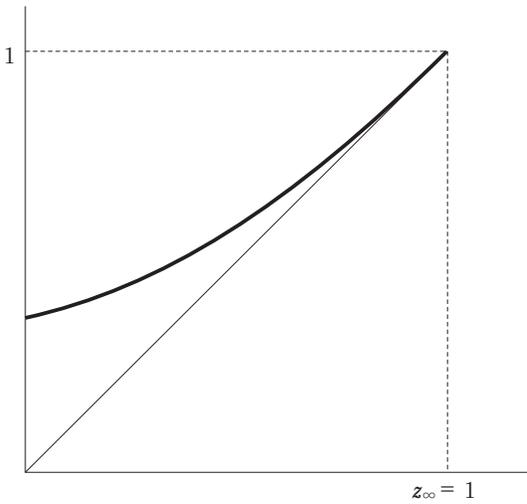


図-7(a)

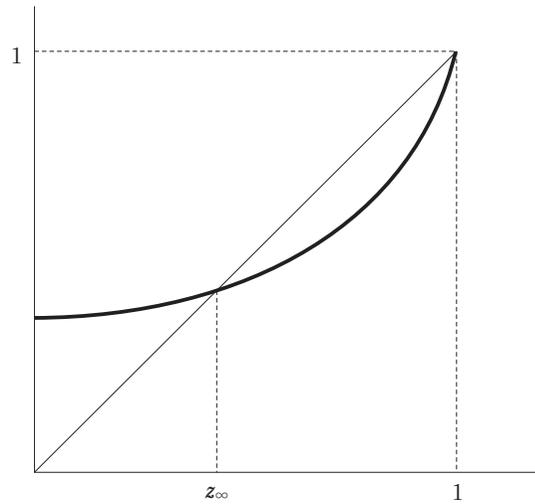


図-7(b)

$z=0$ において正值となり、 $z=1$ においてゼロとなるから、 $z=1$ の近傍において負となり、さらに、その導関数は $z < 1$ および 1 の近傍に対して正の値をとる。したがって $G(z) = z$ は、第2根 $z_\infty < 1$ をもつことが帰結される。(図-7(b)参照。)

しかるに、根 z_∞ は、当初の二次感染化頂点から出る辺の一つに沿ってもたらされた感染が終息

する確率であり、同頂点の残余次数とは独立となり、さらに、疫病突発がいずれ終息する確率は、本来の感染の次数分布 $\{p_\kappa\}$ にウエイトづけられた κ 次を成す頂点における当初感染が終息する確率の κ にまたがる集計値となる。すなわち、

$$\sum_{\kappa=0}^{\infty} p_\kappa z_\infty^\kappa = G_0(z_\infty) \tag{19}$$

がしたがう。

以上を約言すれば、 $\mathcal{R}_0 < 1$ のとき、感染が終息する確率は1となり、逆に $\mathcal{R}_0 > 1$ のとき、 $G_1(z) - z$ の解 $z_\infty < 1$ が存在し、感染が残存し、疫病に発展化する確率 $1 - G_0(z_\infty) > 0$ が存在する。しかしながら、感染が当初拡大するが小規模突発に留まり、大規模疫病を誘発する以前に終息する正の確率 $G_0(z_n)$ が存在する。かかる小規模突発と大規模疫病とが識別化されること、また、小規模突発に留まり大規模疫病化しないことは、確定的モデルには反映されず確率的モデルのみが導き得る局面であると結論される。

3. Poisson 分布

本項では、人口個体間の接触が集団行動の仮定に対応してランダムなそれとなるとき、頂点の次数の確率分布がPoisson分布(Poisson distribution)にしたがう状況における確率母函数を導く。⁴⁾

集団行動法則(Law of Mass Action)が妥当するところでは個体間の混交は均質となり、接触は各区内の個体数のみに依存し、単位時間当たりの新規疫病感染者数は、感染者 $I(t)$ と未感染者 $S(t)$ の積に一定率の感染係数を乗じた値として表わされる。しかるに、既に示唆したごとく、感染者数が少ない初期突発時には個体間の接触はランダム(random)なそれであるとみなす方が適切である。以下では、頂点の次数分布がPoisson分布に特定されるものとする。

さて、次数分布がPoisson分布にしたがうところでの確率母函数を導くことにする。

いま、一般的な工業製品の品質管理の局面におけるPoisson分布のあり方を概観しておこう。

いま、確率 p で不良品が混在する製品の中から大きさ n のランダム標本を抜き取る時、その中に x 個の不良品が含まれる確率を求めるものとする。問題を一般的形に設定すれば、

[問題]

ある事象 A の起こる確率が p である試行を継続して n 回行なうとき、その中で事象 A が x 回起こる確率を求めよ。

と表現される。

このとき、 $x=0, 1, 2, \dots, n$ と変化するとき、 n 個の試行中事象 A が起こる回数 x の確率分布は、 $q=1-p$ とすれば、二項分布(binominal distribution)

$$P(X=x) = \binom{n}{x} p^x q^{n-x} \tag{20}$$

で与えられることが知られている。二項分布という命名の由来は、

$$\sum_{x=0}^n B(x;n,p) = \sum_{x=0}^n \binom{n}{x} p^x q^{n-x} = (p+q)^n = 1 \quad (21)$$

がしたが、二項分布の各確率が二項式 $(p+q)^n$ の展開の各項となっていることにある。

いま、(20)式を展開すれば、

$$\begin{aligned} \binom{n}{x} p^x q^{n-x} &= \frac{n(n-1)\cdots(n-x+1)}{x!} \left(\frac{x}{n}\right)^x \left(1-\frac{\lambda}{n}\right)^{n-x} \\ &= \frac{\lambda^x}{x!} \left(1-\frac{1}{n}\right) \left(1-\frac{2}{n}\right) \cdots \left(1-\frac{x-1}{n}\right) \left(1-\frac{\lambda}{n}\right)^{n-x} \end{aligned} \quad (22)$$

を得る。ただし、 $np = \lambda = \text{const.}$ である。しかるに、 x が大きくなると確率は殆んど0になってしまうから、近似的に

$$\left(1-\frac{1}{n}\right) \left(1-\frac{2}{n}\right) \cdots \left(1-\frac{x-1}{n}\right) \doteq 1 \quad (23)$$

がしたがう。さらに

$$\lim_{x \rightarrow 0} (1+x)^{\frac{1}{x}} = e \quad (24)$$

を想起すれば、 $\lambda/n = p$ が小さいとき

$$\left(1-\frac{\lambda}{n}\right)^{n-x} = \left\{ \left(1-\frac{\lambda}{n}\right)^{-\frac{n}{\lambda}} \right\}^{(-\lambda + \frac{\lambda x}{n})} \doteq e^{-\lambda} \quad (25)$$

を得る。したがって、上の二項分布は、近似的に

$$B(x;n,p) \doteq \frac{\lambda^x}{x!} e^{-\lambda} \quad (26)$$

と簡単化される。このとき、右辺を $P(x;\lambda)$ と置けば、漸化式

$$P(x+1;\lambda) = \frac{\lambda}{x+1} P(x;\lambda), \text{ where } P(0;\lambda) = e^{-\lambda} \quad (27)$$

がしたがう。ここで、上で得られた $P(x;\lambda)$ を確率とする新しい確率変数を X とする、すなわち

$$P(X=x) = P(x;\lambda) = \frac{\lambda^x}{x!} e^{-\lambda} \quad (28)$$

と設定してみよう。しかるに、これが確率分布を表わすためには、 X のとり得るすべての値に対して(28)式の和が1とならなければならない。 X のとり得る値を $x=0, 1, \dots, n, \dots$ とすれば

$$e^{\lambda} = \sum_{x=0}^{\infty} \frac{\lambda^x}{x!} \quad (29)$$

なる関係を用いると

$$\sum_{x=0}^{\infty} P(x; \lambda) = \sum_{x=0}^{\infty} \frac{\lambda^x}{x!} e^{-\lambda} = e^{-\lambda} e^{\lambda} = 1 \quad (30)$$

を得る。したがって、(28)式で定義される確率は(29)式で与えられる X の値で、新しい確率分布をなす。かかる分布は、Poisson 分布 (Poisson distribution) と呼ばれる。

さて、ここで、疫病突発の文脈に戻り、頂点の次数分布が Poisson 分布にしたがうものとする、ある定数 c に対して、

$$\begin{aligned} G_0(z) &= \sum_{\kappa=0}^{\infty} p_{\kappa} z^{\kappa} = \sum_{\kappa=0}^{\infty} \left(\frac{e^{-c} c^{\kappa}}{\kappa!} \right) z^{\kappa} \\ &= e^{-c} \sum_{\kappa=0}^{\infty} \frac{(cz)^{\kappa}}{\kappa!} = e^{-c} e^{-cz} = e^{c(z-1)} \end{aligned} \quad (31)$$

.....

$$G_0^{(k)}(z) = c^k e^{c(z-1)} \quad (32)$$

がしたがう。しかるに、上の Poisson 分布に関する展開を疫病伝染ネットワークに適用すれば、適当に選ばれた個体による接触数が次数 κ に一致する確率 p_{κ} は Poisson 分布

$$p_{\kappa} = \frac{e^{-c} c^{\kappa}}{\kappa!} \quad (33)$$

で与えられる。ただし、 c は定数である。ここで、Poisson 分布にしたがう p_{κ} の確率母関数は

$$G_0(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} p_{\kappa} z^{\kappa} = \sum_{\kappa=0}^{\infty} \frac{e^{-c} c^{\kappa}}{\kappa!} z^{\kappa} \quad (34)$$

で定義される。ここで、(29)式の関係を再び想起すれば、母関数((34)式)は

$$G_0(z) = e^{c(z-1)} \quad (35)$$

と簡単化される。また、

$$G_0^{(k)}(z) = c^k e^{c(z-1)} \quad (36)$$

がしたがう。しかるに、

$$G_0(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} \frac{e^{-c} c^{\kappa}}{\kappa!} z^{\kappa} = e^{c(z-1)} = \sum_{\kappa=1}^{\infty} \frac{e^{-c} c^{\kappa}}{\kappa!} z^{\kappa} = G_1(z) \quad (37)$$

がしたがう、 $G_0(z)$ と $G_1(z)$ が κ と独立となり、さらに、

$$G_0'(1) = G_1'(1) = c \quad (38)$$

がしたがうから、 $G_1'(1) = \mathcal{R}_0$ を想起すれば、

$$G_1(z) = G_0(z) = e^{\mathcal{R}_0(z-1)} \quad (39)$$

が導かれる。

- 1) Lund [13] 参照。同法則は、化学の文献に言う‘質量作用法則’に同じである。
- 2) 疫学(epidemiology)へのネットワーク議論の適用例として、Tassier [17] (Chap.6)参照。
- 3) Britton = Pardoux [3] (Appendix), Brauer = Castillo-Chavez = Feng [2] (Chap. 4), Brauer = Castillo-Chavez [1] (Chap.9)に多くを負う。
- 4) Britton = Pardoux, *op. cit.*, (Appendix)参照。

第2節 潜伏期間

1. SEIR モデル

本節では、感染から発症、さらには伝染化に至る過程に時間ラグが介在する状況における区画モデルのあり方をみる。

本項では、感染過程において、潜伏期間が介在する場合に対する SEIR モデルのあり方をみる。

前節でみたごとく、Kermack = McKendrick 区画モデルにおける個体間の接触は、各区画内の個体数にのみ依存し、感染が個体間の直接的接触を通じてなされるに際し、集団行動法則に基づく均質な混交が想定された。

しかるに、疫病突発の初期時点においては感染者、したがって伝染者も少ない筈であり均質な混交の想定は非現実的なそれであるとの批判に晒されてきた。前節においては、かかる批判に対処すべく、疫病ネットワークを通じた分枝過程の適用の試みを図った。そこで、疫病終息化と大規模疫病への発展化との二つの可能性の存在が指摘された。1つの妥当な接近法として、まず、分枝過程を適用し、大規模疫病への発展化の出現に対しては区画モデルの適用を図る手順が示唆された。

しかるに、Kermack = McKendrick モデルにおいては、SIS, SIR にみられるごとく感染化と同時に個体は感染者、更には伝染者となるものと想定されてきた。以下では、かかる同時性を排し、感染化、発症化、伝染化の間に時間ラグを設ける SEIR モデルのあり方をみる。

疫病の感染は、病原体が1つの宿主から他者のそれに伝染することから始まる。病原体は、宿主の体内に侵入後、宿主の免疫反応(immune response)をすり抜けるかそれに打ち勝つことができ、増殖ないし複製し得ることが必要となる。病原体が十分多数にまで数を蓄積し目標器官に到達すると、宿主母体に対し、宿主が発症化し他者に病原体を伝染させ得るに足る程の損傷を与え始める。このとき、感染時点から発症するまでの期間を増殖期間(incubation period)、感染時点から他者への伝染可能化時点までを潜伏期間(exposed/latent period)、宿主が伝染者たる期間を伝染期間(infectious period)と呼ぶ。(図-8参照。⁵⁾)

ところで、疫病の潜伏性を数学モデルに取込むためには潜伏性に関していくつかの仮定を設けなければならない。最も簡単な方法は、潜伏性を想定しなかった Kermack = McKendrick 区画における感染区画(infected compartment) I を潜伏区画(latent compartment) E と伝染区画(infectious compartment) I とに二分するそれである。このとき、潜伏者は既感染者ではあるが未だ他に感染を及ぼす伝染者ではない。さらに、潜伏者区画 E から伝染者区画 I への移行は一定の伝染率 e による

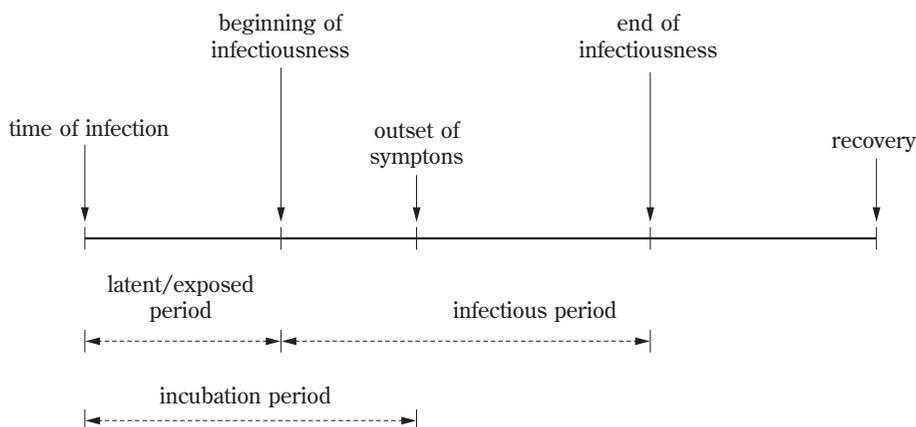


図-8

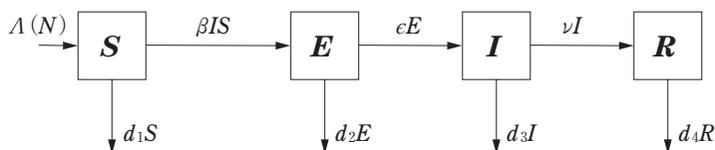


図-9

ϵE で与えられる比例率仮定を満たすものと仮定される。このことは、宿主の潜伏性が指数分布をもち、その平均潜伏期間が $1/\epsilon$ となることを仮定することと同値である。

さて、上の図-8の潜伏期間を取込んだ感染の区画間の移転の流れは図-9に示される。ただし、 $\Lambda(N)$ は移入、誕生等の人口動態 (demography) を表わす項で、一般に人口総数 N の関数とみなされる。 β は集団行動法則に基づく個体間接触にともなう感染率を表わす。 ϵ は伝染率、 ν は回復率であり、自らの個体数に比例的に作用する移転率 (transfer rate) を成す。例えば $e^{-\nu t}$ は、伝染者と化した後、時間 $[0, t)$ の間、そこに留り続ける伝染者数の割合を与えるから、伝染者期間の長さは、平均値 $\int_0^\infty e^{-\nu t} dt = \frac{1}{\nu}$ をもつ指数分布 (exponential distribution) で与えられる。⁶⁾

上の移転図にしたがう感染モデルは *SEIR* モデルと呼ばれ、微分方程式体系

$$\dot{S}(t) = \Lambda(N(t)) - \beta S(t)I(t) - d_1 S(t) \quad (40)$$

$$\dot{E}(t) = \beta S(t)I(t) - (\epsilon + d_2) E(t) \quad (41)$$

$$\dot{I}(t) = \epsilon E(t) - (\nu + d_3) I(t) \quad (42)$$

$$\dot{R}(t) = \nu I(t) - d_4 R(t) \quad (43)$$

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t) \quad (44)$$

で与えられる。ただし d_1, d_2, d_3, d_4 は各区画における自然死亡率である。

まず、上の *SEIR* モデルの動学を確かめる前に、対比のために最も簡単な人口動態、潜伏性のな

い Kermack = McKendrick 原モデルに由来する SIR モデル

$$\dot{S} = \beta SI \quad (45)$$

$$\dot{I} = (\beta S - \alpha)I \quad (46)$$

$$S_0 + I_0 = N, S(0) = S_0, I(0) = I_0 \quad (47)$$

を想起する⁷⁾。ただし、 α は区画 I から体系外へ排除されていく感染者の比率、排除率を表わす。以下で、時間変数 t は削除される。

上の体系((45)-(47)式)は、2次元自律系微分方程式であるから、まず、均衡点を探し出し、各均衡点の回りに線型近似化を図り、その安定性を判定するのが常套の手続きであるが、 $I=0$ をもつすべての点が均衡点となるため体系の均衡は線を成し、各均衡における線型化行列はゼロの固有値をもつこととなり、かかる手続きは適用不能となる。

ここで、線型化に代わる手続きを試みる。体系の2本の方程式(45),(46)式を合計すると

$$\dot{S} + \dot{I} = -\alpha I \quad (48)$$

を得る。したがって、 $S+I$ は非負平滑減少関数となり $t \rightarrow \infty$ のとき極限点をもち、また、その導関数はゼロに収束しなければならない。すなわち、

$$I_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0 \quad (49)$$

がしたがう。したがって、 $S+I$ は極限 S_∞ をもつ。

いま、(45),(46)式の和を区間 $[0, \infty)$ において積分すると

$$\alpha \int_0^\infty I(t) dt = S_0 - S_\infty + I_0 - I_\infty = N - S_\infty \quad (50)$$

を得る。さらに、(45)式を S で除し、 $[0, \infty)$ において積分すれば

$$\log \frac{S_0}{S_\infty} = \beta \int_0^\infty I(t) dt = \frac{\beta}{\alpha} [N - S_\infty] = \mathcal{R}_0 \left[1 - \frac{S_\infty}{N} \right] \quad (51)$$

がしたがう。ただし、 $\mathcal{R}_0 = \beta S_0 / \alpha$ であり、基本再生産数(basic reproduction number)と呼ばれ閾値(threshold)を構成する。 $\mathcal{R}_0 < 1$ ならば $\dot{I} < 0$ 、したがって感染は収束し、 $\mathcal{R}_0 > 1$ ならば $\dot{I} > 0$ となり感染は拡大し疫病へと発展する。しかるに、(51)式は基本再生産数と疫病規模の間の関係を与え、疫病の最終規模関係(final size relation)と呼ばれる。また、(51)式における $N - S_\infty$ 項は、疫病進行中に感染者化した個体数を与える。この項は、 $1 - \frac{S_\infty}{N}$ の形で疫病の攻撃率(attack ratio)と呼ばれる。⁸⁾

ところで、上の最終規模関係は SIR モデルに留まらず、より複雑な区画構造をもつモデルの場合にも一般化し得る。

以上の手続きを潜伏性をもつ SEIR モデルに拡大適用してみよう。ただし、対比のため人口動態、未感染者、潜伏者、伝染者区画からの排除は含まないものとする。このとき、体系は

$$\dot{S} = -\beta SI \quad (52)$$

$$\dot{E} = \beta SI - \kappa E \quad (53)$$

$$\dot{I} = \kappa E - \alpha I \quad (54)$$

と表現し直される。ただし、 $N = S + E + I + R$ である。同体系は、上の SIR モデルにおける I を $E + I$ に置き換えただけの構造をもち、同様の別法の適用が示唆される。

ここで、潜伏期間中も、 ε の率で εE の分だけ感染力が及ぶものとしよう。したがって、体系は、再び書き改められる。すなわち、

$$\dot{S} = -\beta S(I + \varepsilon E) \quad (55)$$

$$\dot{E} = \beta S(I + \varepsilon E) - \kappa E \quad (56)$$

$$\dot{I} = \kappa E - \alpha I \quad (57)$$

がしたがう。ただし、 $N = S + E + I + R$ 、かつ、初期条件 $S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0$ がしたがうものとする。

まず、基本再生産数 \mathcal{R}_0 を特定しておこう。上の体系((55)-(57)式)から $\dot{S} = \dot{E} = \dot{I} = 0$ を満たす均衡体系を導き、また、 $S = N$ を考慮すれば、代入を経て

$$\beta NI + \beta N \frac{\varepsilon}{\kappa} I - \alpha I = 0 \quad (58)$$

$$\text{or } \frac{\beta N}{\alpha} + \varepsilon \frac{\beta N}{\kappa} = 1 \quad (59)$$

を得る。しかるに、基本再生産数 \mathcal{R}_0 は、疫病の終息か拡大化かの境界を成す閾値を 1 として定義されるから、

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha} + \varepsilon \frac{\beta N}{\kappa} \quad (60)$$

がしたがう。

ここで、体系((52)-(54)式)の方程式の和を区間 $[0, \infty)$ において積分すれば

$$N - S_\infty = \alpha \int_0^\infty I(s) ds \quad (61)$$

を得る。さらに、(57)式の積分は

$$\kappa \int_0^\infty E(s) ds = \int_0^\infty I(s) ds - I_0 \quad (62)$$

で与えられる。いま、(55)式を S で除し、 $[0, \infty)$ において積分し、(61),(62)式を考慮すれば、最終規模関係

$$\log \frac{S_0}{S_\infty} = \int_0^\infty \beta [I(S)] + \varepsilon E(S) ds$$

$$\begin{aligned}
&= \beta \int_0^{\infty} [I(S) + \varepsilon E(S)] ds \\
&= \beta \left[\varepsilon + \frac{\kappa}{a} \right] \int_0^{\infty} E(s) ds - \frac{\varepsilon \beta I_0}{\kappa} = \mathcal{R}_0 \left[1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right] - \frac{\varepsilon \beta I_0}{\kappa} \tag{63}
\end{aligned}$$

がしたがう。

しかるに、(63)式の最終規模関係には初期条件 $I(0) = I_0$ に由来する $\frac{\varepsilon I_0}{\kappa}$ 項が含まれている。この事実は、何がしかの被感染可能性をもっていた筈の潜伏期間をのり越える初期感染者 I_0 の存在の仮定からもたらされた。かかる初期条件由来の項が排除された最終規模関係を導くためには、初期条件 $I(0) = 0$ を仮定しなければならない。この仮定の下で、(63)式の見終規模関係は、上の *SIR* モデルにおける (51) 式のそれとおなじ形をもつことが結論される。

2. *SEIR* モデルの解の局所的安定性

本項では、人口動態を含む *SEIR* モデル体系の解の局所的安定性をみる。

いま、人口動態項を含む *SEIR* モデル ((40)-(44) 式) に立返って、その均衡点を特定しよう。以下で、簡単化のために、人口動態項 $\Lambda(N)$ を線型化し、単に Λ で表わし、自然出生率 (natural birth rate) と呼ぶ。均衡体系は、

$$\Lambda - \beta SI - d_1 S = 0 \tag{64}$$

$$\beta SI - (\varepsilon + d_2) E = 0 \tag{65}$$

$$\varepsilon E - (\nu + d_3) I = 0 \tag{66}$$

$$\nu I - d_4 R = 0 \tag{67}$$

で与えられる。ただし、初期値 $S(0) = S_0 > 0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, R(0) = R_0$ が仮定される。

まず、無病均衡 (disease-free equilibrium) を特定する。いま、伝染者が存在しない、すなわち、 $I = 0$ に対して、上の (64) 式は $S = \frac{\Lambda}{d_1}$ を与えるのに対し、(65)-(67) 式は、 $I = E = R = 0$ を意味し、無病均衡 $\mathcal{G}_0 = \left(\frac{\Lambda}{d_1}, 0, 0, 0 \right)$ を導く。

次に、地方病均衡 (endemic equilibrium) を求めるべく、まず、(66) 式を E について解けば

$$E = \frac{d_3 + \nu}{\varepsilon} I \tag{68}$$

がしたがう。これを (65) 式に代入すれば

$$\beta S = \frac{(d_2 + \varepsilon)(d_3 + \nu)}{\varepsilon} \tag{69}$$

を得る。したがって

$$S = \frac{(d_2 + \epsilon)(d_3 + \nu)}{\beta \epsilon} \quad (70)$$

がしたがう。

さらに、(64)式を想起すれば

$$I = \frac{\Lambda}{\beta S} - \frac{d_1}{\beta} = \frac{\Lambda \epsilon}{(d_2 + \epsilon)(d_3 + \nu)} - \frac{d_1}{\beta} = \frac{d_1}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \quad (71)$$

がしたがう。ただし、

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\Lambda \beta \epsilon}{(d_2 + \epsilon)(d_3 + \nu) d_1} \quad (72)$$

であり、基本再生産数(basic reproduction number)を与える。 \mathcal{R}_0 は正である。もし、感染が生じない、すなわち $\beta=0$ ならば $\mathcal{R}_0=0$ となる。とりわけ、 $\frac{\Lambda}{d_1}$ は無病均衡 \mathcal{G}_0 における未感染者であり、 $\beta\Lambda/d_1(d_3+\nu)$ は、一人の伝染者が生み出す二次感染者数に相当し、 $\epsilon/(d_2+\epsilon)$ は、潜伏期を生き伸びて実際に伝染者となる新規感染者割合を表わす。

以上から、上のSEIR体系は、一意の無病均衡 $\mathcal{G}_0 = \left(\frac{\Lambda}{d_1}, 0, 0, 0\right)$ をもち、さらに、 $\mathcal{R}_0 > 1$ のとき、同体系は、一意の地方病均衡 $\mathcal{G}^* = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ をもつことが帰結される。ただし、

$$S^* = \frac{(d_2 + \epsilon)(d_3 + \nu)}{\beta \epsilon} \quad (73)$$

$$E^* = \frac{(d_3 + \nu)}{\epsilon} \frac{d_2}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \quad (74)$$

$$I^* = \frac{d_1}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \quad (75)$$

$$R^* = \frac{\nu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \quad (76)$$

である。

以下で、上の均衡の局所的安定性をみてみよう。

ところで、SIS, SIR モデルを含む大域的解析に開発された数学的手法は、3次ないしそれ以上の次元のモデルに対しては適合しない。たとえば、循環系を排除するためのDulac基準(Dulac criterion)、Bendixson定理(Bendixson's theorem)は2次元体系にのみ適用可能であった。それ以上の次元のモデルに対しては有効とはならない。いかなる次元数に対しても適用可能な新たな手法の開発が求められる。

しかるに、SIRモデルに対してなされる局所的分析の多くがより高次の体系の場合にもなされる可能性がある。すなわち、無病均衡と地方病均衡とに区分される均衡に再び注意を向け、Jacobian行列を評価することによってこれらの均衡の周りの線型化を考慮しなければならない。高次元体系に対して特性方程式

$$|J - \lambda I| = 0 \quad (77)$$

のすべての特性根が負の実部をもつか、負であるという安定性の証明の原理が依然妥当する。かかる事実は、Hartman = Grobman 定理 (Hartman = Grobman theorem) と、すべての特性根が負の実部をもつとき、そしてその限りにおいて、ゼロが定数係数をもつ線型体系の漸近安定解 (asymptotically stable solution) となる事実とによって保証される。

さて、いま、上の体系 ((64)-(67) 式) の均衡の局所的安定性をみるために Jacobian 行列を導けば

$$J = \begin{pmatrix} -\beta I - d_1 & 0 & -\beta S & 0 \\ \beta I & -(d_2 + \epsilon) & \beta S & 0 \\ 0 & \epsilon & -(d_3 + \nu) & 0 \\ 0 & 0 & \nu & -d_4 \end{pmatrix} \quad (78)$$

がしたがう。ここで、同行列を無病均衡 \mathcal{L}_0 で評価すれば

$$J(\mathcal{L}_0) = \begin{pmatrix} -d_1 & 0 & -\beta S & 0 \\ 0 & -(d_2 + \epsilon) & \beta S & 0 \\ 0 & \epsilon & -(d_3 + \nu) & 0 \\ 0 & 0 & \nu & -d_4 \end{pmatrix} \quad (79)$$

を得る。このとき、 \mathcal{L}_0 における Jacobian 行列の特性方程式 $|J(\mathcal{L}_0) - \lambda I| = 0$ は、 $-d_1, -d_4$ に等しい 2 根をもち、残る根は、以下の方程式

$$\begin{vmatrix} -(d_2 + \epsilon + \lambda) & \beta S \\ \epsilon & -(d_3 + \nu + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad (80)$$

の解となる。(80) 式は、次の 2 次元特性方程式

$$(d_2 + \epsilon + \lambda)(d_3 + \nu + \lambda) - \beta \epsilon \frac{\Lambda}{d_1} = 0 \quad (81)$$

を導く。ただし、 $I = 0$ であるから (64) 式より、 $\Lambda = d_1 S$ 、すなわち $S = \Lambda / d_1$ がしたがう。

以上から、無病均衡 \mathcal{L}_0 は、 $\mathcal{R}_0 < 1$ のとき局所漸近安定的 (locally asymptotically stable) となり、逆に、 $\mathcal{R}_0 > 1$ のときに不安定となると結論される。

次に、地方病均衡の局所的安定性に目を転じよう。

上と同様の手続きを適用し、まず、Jacobian 行列を導き地方病均衡 \mathcal{L}^* で評価し、特性方程式 $|J(\mathcal{L}^*) - \lambda I| = 0$ を求めると

$$\begin{vmatrix} -\beta I - d_1 - \lambda & 0 & -\beta S & 0 \\ \beta I & -(d_2 + \epsilon + \lambda) & \beta S & 0 \\ 0 & \epsilon & -(d_3 + \nu + \lambda) & 0 \\ 0 & 0 & \nu & -(d_4 + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad (82)$$

を得る。最終列で展開すると、特性方程式は $-d_4$ に等しい根をもち、残る根は以下の方程式

$$\begin{vmatrix} -\beta I - d_1 - \lambda & 0 & -\beta S \\ \beta I & -(d_2 + \epsilon + \lambda) & \beta S \\ 0 & \epsilon & -(d_3 + \nu + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad (83)$$

の解となる。

いま、上の行列式を展開し、若干の簡単化を図ると、以下の多項特性方程式

$$(\beta I^* + d_1 + \lambda)(d_2 + \epsilon + \lambda)(d_3 + \nu + \lambda) = \beta S^* \epsilon (d_4 + \lambda) \quad (84)$$

がしたがう。

ところで、上の方程式のすべての解が負の実部をもつことを確かめるための伝統的方法是、Routh = Hurwicz 基準 (Routh = Hurwicz criterion) を適用するそれである。しかるに、以下では Martcheva が示唆する簡便法を適用しよう。⁹⁾

いま、非負の実部をもつ λ が存在するものと仮定する。このとき、方程式の両辺を $d_4 + \lambda$ で除し、その絶対値をとると

$$\frac{|\beta I^* + d_1 + \lambda| |d_2 + \epsilon + \lambda| |d_3 + \nu + \lambda|}{|d_4 + \lambda|} = \beta \epsilon S^* \quad (85)$$

を得る。しかるに、地方病均衡 G^* において、 $S^* = (d_2 + \epsilon)(d_3 + \nu) / \beta \epsilon$ であることを想起すれば

$$\beta \epsilon S^* = (d_2 + \epsilon)(d_3 + \nu) \quad (86)$$

がしたがうから、(85)式の左辺から実数か虚数かを問わず、非負の実部をもつ限りすべての λ の値に対し

$$\frac{|\beta I^* + d_1 + \lambda|}{|d_4 + \lambda|} > 1 \quad (87)$$

がしたがう。もし、 $\lambda = x + yi$ と特定すれば

$$\begin{aligned} \frac{|\beta I^* + d_1 + \lambda| |d_2 + \epsilon + \lambda| |d_3 + \nu + \lambda|}{|d_4 + \lambda|} &> |d_2 + \epsilon + \lambda| |d_3 + \nu + \lambda| \\ &\geq |d_2 + \epsilon + x| |d_3 + \nu + x| \\ &\geq (d_2 + \epsilon)(d_3 + \nu) = \beta \epsilon S^* \end{aligned} \quad (88)$$

がしたがう。(88)式の関係は、非負の実数をもつ λ に対して、左辺は常に右辺より大きく、したがって、特性方程式はかかる解をもち得ない、すなわち、すべての解が負の実部をもつことが結論される。

以上から、地方病均衡 G^* は、 $R_0 > 1$ のとき、局所漸近安定的となることが帰結される。

3. SEIR モデルの解の大域的安定性

本項では、潜伏期間過程を含む高次元感染体系を成す SEIR モデルの解の大域的安定性をみる。一般に、高次元体系に対して、その解の大域的安定性を確証し得るいくつかの手法のうち、

Lyapunov 函数を用いるそれが最も利用度が高い。

まず, Lyapunov 函数の最も重要な特性をみておこう。

いま, $\mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ なる函数 f に対し, x^* を $\dot{x} = f(x)$ の解とすると, $\mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ なるスカラー函数 $V(x)$ が

$$V(x) \rightarrow \infty \quad \text{if } \|x\| \rightarrow \infty \quad (89)$$

を満たすとき, $V(x)$ は放射状非有界 (radially unbounded) と呼ばれ, $V: \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ なる連続スカラー函数 V が

$$V(x^*) = 0 \quad (90)$$

$$V(x) \geq 0 \quad \text{for } x \neq x^* \quad (91)$$

を満たすとき, $V(x)$ は空間領域において正定値 (positive definite) であると呼ばれる。

ここで, 微分方程式体系に沿った導函数

$$\dot{V}(x) = \frac{dV(x(t))}{dt} = \frac{\partial V}{\partial x} \frac{dx}{dt} \quad (92)$$

が定義できるものとする。このとき, Lyapunov 安定性定理 (Lyapunov stability theorem) がしたがう。

[Lyapunov 安定性定理]

もし, 函数 $V(x)$ が, 大域的に正定値であり, かつ, 放射状非有界であるならば, すなわち,

$$\dot{V}(x) < 0 \quad \text{for all } x \neq x^* \quad (93)$$

ならば, 均衡点 x^* は大域的安定である。

上の定理の要件を満たす函数 $V(x)$ は, Lyapunov 函数 (Lyapunov function) と呼ばれる。Lyapunov 函数を探し出すための確定的ルールは存在しないが, もし探し得たならば, それは均衡の大域的安定性に確証を与える。

しかるに, 上の Lyapunov 安定性定理は, Lyapunov 函数の時間に関する導函数が厳密に負であることを要請する。しかしながら, LaSalle [10] によって与えられた Lyapunov 函数の拡張は, 非正であることを示すだけでも十分である場合が多いことを示唆する。

[Krasovkii=LaSalle 定理]

$f(x^*) = 0$ を満たす均衡 x^* をもつ自律系微分方程式体系 $\dot{x} = f(x)$ を考え, 連続微分可能函数 $V: \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ が存在し, 全域において正定値, かつ放射状非有界であり, また

$$\dot{V}(x) \leq 0 \quad \text{for all } t \text{ and } x \in \mathbf{R}^n \quad (94)$$

を満たすものとする。さらに, 不変集合 (invariant set)

$$\mathcal{I} = \{x \in \mathbf{R}^n \mid \dot{V}(x) = 0\} \quad (95)$$

を定義する。

このとき、 \mathcal{F} が均衡 x^* のみを含むならば、 x^* は大域的安定である。

さて、以上の準備の下で、SEIR モデルの無病均衡と地方的均衡の大域的安定性を確かめる。

ところで、4次元体系 SEIR モデルの最初の3変数 (S, E, I) のみの空間において SEIR モデルを考えるとき、3変数に対する無病均衡が大域的に安定であるならば $R(t) \rightarrow 0$ となり、4変数の完全モデルの無病均衡が大域的に安定となることを確認した上で、 \mathbf{R}_+^3 における Lyapunov 関数の候補

$$V = \kappa \left(S - S^* - S^* \log \frac{S}{S^*} \right) + \frac{1}{d_2 + \epsilon} E + \frac{1}{\epsilon} I \quad (96)$$

を考える。ただし、 $\kappa > 0$ は未定係数であり、 $S^* = \frac{\Lambda}{d_1}$ である。

まず、無病均衡において、 $V = 0$ となることを確かめておこう。

すべての $(S, E, I) \neq \left(\frac{\Lambda}{d_1}, 0, 0 \right)$ に対して

$$\kappa S^* \left(\frac{S}{S^*} - 1 - \log \frac{S}{S^*} \right) > 0 \quad (97)$$

がしたがう。一般に、関数 $g(x) = x - 1 - \log x$ は、 $x = 1$ において大域的な最小値を実現し $g(x) = 0$ を満たす。したがって、 $x \neq 1$ 、かつ $x > 0$ なるすべての x に対し $g(x) > 0$ となる。これより、(96)式第1項は正となる。第2項、第3項は明らかに正であり、上の(65)式における \dot{E} の負の項は \dot{I} の正の項と相殺されるように E, I の係数が選ばれば良いことになる。さらに、 V は明らかに放射状非有界となる。

ここで、 V の t に関する導関数を導こう。

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = \dot{V} &= \kappa \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) \dot{S} + \frac{1}{d_2 + \epsilon} \dot{E} + \frac{1}{\epsilon} \dot{I} \\ &= \kappa \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) (\Lambda - \beta SI - d_1 S) + \frac{1}{d_2 + \epsilon} (\beta SI - (d_2 + \epsilon) E) + \frac{1}{\epsilon} (\epsilon E - (d_3 + \nu) I) \\ &= 2\kappa \Lambda - \beta \kappa SI - \kappa d_1 S - \frac{\Lambda^2 \kappa}{d_1 S} + \frac{\Lambda \beta \kappa}{d_1} I + \frac{\beta}{d_2 + \epsilon} SI - \frac{d_3 + \nu}{\epsilon} I \end{aligned} \quad (98)$$

を得る。最後の表現は、 $S^*/S = 1$ において V が最小値をとる事実からしたがう。いま、 $\kappa = 1/(d_2 + \epsilon)$ と設定すると、 SI 項は同一係数をもつ正負の符号を異にする項であるから

$$\frac{dV}{dt} = \dot{V} = -\kappa \Lambda \left(\frac{\Lambda}{d_1 S} + \frac{d_1 S}{\Lambda} - 2 \right) + \frac{d_3 + \nu}{\epsilon} (\mathcal{R}_0 - 1) I \quad (99)$$

がしたがう。しかるに、 $a = \Lambda/d_1$ とすると

$$\frac{\Lambda}{d_1 S} + \frac{d_1 S}{\Lambda} - 2 = a + \frac{1}{a} - 2 = \frac{a^2 - 2a + 1}{a} = \frac{(a-1)^2}{a} > 0 \quad (100)$$

がしたがう。

したがって、 $\mathcal{R}_0 < 1$ のとき、すべての $(S, E, I) \neq (S^*, 0, 0)$ に対し $\dot{V} < 0$ がしたがうから、Lyapunov

安定性定理から、無病均衡は大域的漸近安定解となることが帰結される。

次に、地方病均衡の大域的安定性に目を転じよう。

Lyapunov 函数を通じた SEIR モデルの地方病均衡の大域的安定性は Korobeinikov = Maini [9] によって証明された¹⁰⁾。さらに、Martcheva, *op, cit.*, は、次の補助定理、すなわち、正の整数 x_1, x_2, \dots, x_n に対し、その算術平均はその幾何平均よりも大きいか、もしくは等しいこと、特に

$$\frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \geq \sqrt[n]{x_1 x_2 \dots x_n} \quad (101)$$

を主張するそれを援用し、 $\mathcal{R}_0 > 1$ の下での地方病均衡の大域的漸近安定性を証明した。以下では、Martcheva, *op, cit.*, の証明手続きに準じながら、上の体系 ((64)-(65) 式) の地方病均衡の大域的漸近安定性を確かめることにする。¹¹⁾

再び、体系の最初の 3 要素 (S, E, I) のみを考慮することにし、体系が \mathbf{R}^3 に属するものと仮定する。ここで、Lyapunov 函数

$$V = \kappa_1 (S - S^* - S^* \log \frac{S}{S^*}) + \kappa_2 (E - E^* - E^* \log \frac{E}{E^*}) + \kappa_3 (I - I^* - I^* \log \frac{I}{I^*}) \quad (102)$$

を定義する。ただし、 $\kappa_1 > 0, \kappa_2 > 0$, かつ $\kappa_3 > 0$ は後に決定される。 $(S, E, I) = (S^*, E^*, I^*)$ であるとき、 $V = 0$, その他の場合に $V > 0$ がしたがうことに注意すれば、 V は、また、放射状非有界となる。

さて、上の Lyapunov 函数の時間に関する導函数を求めれば

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = \dot{V} &= \kappa_1 \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) \dot{S} + \kappa_2 \left(1 - \frac{E^*}{E} \right) \dot{E} + \kappa_3 \left(1 - \frac{I^*}{I} \right) \dot{I} \\ &= \kappa_1 \left(1 - \frac{S^*}{S} \right) (\Lambda - \beta SI - d_1 S) + \kappa_2 \left(1 - \frac{E^*}{E} \right) (\beta SI - (\epsilon + d_2) E) \\ &\quad + \kappa_3 \left(1 - \frac{I^*}{I} \right) (\epsilon E - (\nu + d_3) I) \end{aligned} \quad (103)$$

がしたがう。ここで、自然出生率 Λ を均衡方程式、すなわち、 $\Lambda = \beta S^* I^* + d_1 S^*$ で入れ替え、整理すれば

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = \dot{V} &= -\kappa_1 \frac{(S - S^*)^2}{S} + \kappa_1 \beta S^* I^* - \kappa_1 \beta SI - \kappa_1 \beta \frac{S^{*2}}{S} I^* + \kappa_1 \beta S^* I \\ &\quad + \kappa_2 \beta SI - \kappa_2 (\epsilon + d_2) E - \kappa_2 \beta \frac{E^* SI}{E} + \kappa_2 (\epsilon + d_2) E^* \\ &\quad + \kappa_3 \epsilon E - \kappa_3 (\nu + d_3) I - \kappa_3 \epsilon E^* \frac{I^* E}{I} + \kappa_3 (\nu + d_3) I^* \end{aligned} \quad (104)$$

と展開される。いま、 $\kappa_1 = \kappa_2$ と設定すると $-\kappa_1 \beta SI$ と $\kappa_2 \beta SI$ は相殺され、また、分数項に対して均衡値によって乗除すれば、((104) 式) は、さらに、

$$\frac{dV}{dt} = \dot{V} = -\kappa_1 \frac{(S - S^*)^2}{S} + \kappa_1 \beta S^* I^* - \kappa_1 \beta \frac{S^* I}{S} + \kappa_1 \beta S^* I$$

$$\begin{aligned}
 & -\kappa_2(\epsilon + d_2)E - \kappa_2\beta S^*I^* \frac{E^*SI}{ES^*I^*} + \kappa_2(\epsilon + d_2)E^* \\
 & + \kappa_3\epsilon E - \kappa_3(\nu + d_3)I - \kappa_3\epsilon E^* \frac{I^*E}{IE^*}
 \end{aligned} \tag{105}$$

と変形される。

しかるに、すべての定数項は正、分数項は負であるから、すべての定数項と分数項を結合しよう。まず、 $\kappa_1 = \kappa_2$ の想定から、均衡方程式 $\beta S^*I^* = (\epsilon + d_2)E^*$ がしたがう。ここで、

$$\kappa_3(\nu + d_3)I^* = \kappa_2(\epsilon + d_2)E^* \tag{106}$$

となるように κ_3 を選ばなければならない。このとき、 $\kappa_3 = \kappa_2 \frac{\epsilon + d_2}{\epsilon}$ であるから

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} = \dot{V} = & -\kappa_1 \frac{(S - S^*)^2}{S} + \kappa_1\beta S^*I^* \left[3 - \frac{S^*}{S} - \frac{E^*SI}{ES^*I^*} - \frac{I^*E}{IE^*} \right] \\
 & + (\kappa_1\beta S^* - \kappa_3(\nu + d_3))I + (\kappa_3\epsilon - \kappa_2(\epsilon + d_2))E
 \end{aligned} \tag{107}$$

を得る。 $\kappa_3 = \kappa_2(\epsilon + d_2)/\epsilon$ を想起すれば、(107)式の最後の2項はゼロとなる。したがって、いま、 $\kappa_1 = \kappa_2 = 1$ と設定すれば

$$\kappa_3 = \frac{\epsilon + d_2}{\epsilon} \tag{108}$$

を得る。(108)式を考慮すれば、Lyapunov 関数の導関数は

$$\frac{dV}{dt} = \dot{V} = -\frac{(S - S^*)^2}{S} + \beta S^*I^* \left[3 - \frac{S^*}{S} - \frac{E^*SI}{ES^*I^*} - \frac{I^*E}{IE^*} \right] \tag{109}$$

で表わされる。しかるに、(109)式の最初の項は、 $S = S^*$ でない限り負となる。したがって、(109)式が負となるためには右辺 [] 内が負となることを示せばよい。

さて、

$$\frac{S^*}{S} \cdot \frac{E^*SI}{ES^*I^*} \cdot \frac{I^*E}{IE^*} = 1 \tag{110}$$

がしたがうことに注意し、上の補助定理を適用すれば、算術平均は幾何平均より大きいから

$$\frac{S^*}{S} + \frac{E^*SI}{ES^*I^*} + \frac{I^*E}{IE^*} \geq 3 \tag{111}$$

がしたがう。したがって、上の導関数の右辺第2項は非正、さらに、 $(S, E, I) = (S^*, E^*, I^*)$ のとき常にゼロとなるから、

$$\frac{dV}{dt} = \dot{V} \leq 0 \tag{112}$$

がしたがう。いま、Lyapunov 関数 V がゼロに等しい不変集合

$$\mathcal{I} = \{x \in \mathbf{R}^n \mid \dot{V}(x) = 0\} \tag{113}$$

を想定する。さらに、

$$S = S^* \quad \text{and} \quad \frac{S^*}{S} + \frac{E^* SI}{ES^* I^*} + \frac{I^* E}{IE^*} = 3 \quad (114)$$

が満たされる時、そして、その限りにおいて $\dot{V} = 0$ となる。 $S = S^*$ から $dS/dt = \dot{S} = 0$ となり、上の体系の第1式(64)式から $I = I^*$ と結論し得る。このとき、(114)式から

$$\frac{E^*}{E} + \frac{E}{E^*} = 2 \quad (115)$$

を得る。しかるに、 $E = E^*$ であるとき、そして、その限りにおいて(114)式が満たされるから、上の不変集合 \mathcal{S} は、単体均衡 (S^*, E^*, I^*) から成る、したがって、均衡 (S^*, E^*, I^*) のみを含むことになり、Krasovkii=LaSalle 定理から、地方病均衡は大域的安定解となることが帰結される。

- 5) Li [11], Figure 19 に準ずる。本図では、宿主が伝染者となつてから、感染徴候が見えてくる場合が示される。
- 6) ϵ についても、同様であるものとする。
- 7) このとき、 S と I が確認できれば R は決まってくるから R は省略される。ただし、かかる場合における R 区画は病死によって排除される個体ではなく、回復者のみを含むものでなくてはならない。
- 8) 文献において、ratio であるべきところが rate と混同されることが多い。
- 9) Martcheva, *op.cit.*, (Chap. 7) 参照。
- 10) 別証として、Li=Muldowney [12] 参照。
- 11) 以下の展開の多くを Martcheva, *op.cit.*, (Chap. 7) に負う。

結びにかえて

産業革命の進行とフランス革命の影響の下で、既存の政治経済制度への批判が高まる中、地主主導の既存体制を擁護する立場をとった T. R. Malthus (1766-1834) は、また、人口の指数的成長を最初に予言した人でもあった。さらに、Malthus は、かかる指数的人口成長に見合う食糧供給が見込めないとして人口爆発という大災難が発生する可能性を予言した。

人口の自然出生率 b 、自然死亡率 μ の下で、純出生率 $r = b - \mu$ を定義するとき、初期条件 $x(0) = x_0$ と $\frac{dx}{dt} = rx$ で構成される初期値問題 (initial value problem) は、 $x(t) = x_0 e^{rt}$ の一意解をもつ。このとき、 r は将来人口規模の増減を分かつ閾値の役割を果たし、 $\frac{1}{\mu}$ が人口の平均寿命を与えるから、 $b > 0$ のとき、 $\frac{b}{\mu}$ は平均的一個人の寿命に対する子孫の平均人数となり、言わば、Malthus モデルの基本再生産数 \mathcal{R}_0 とみなし得る。

過剰人口による食糧不足が避けられない状況の下で、Malthus が唱える出世率の低下を促がす要因ないし対策の一つとして疫病が含まれている。恐らく、植民地対策の名残りとして、疫病が現今においても途上国の人口抑制策の一つに数えられているのは示唆的である。

しかるに、人口が当初指数的成長を遂げる場合は広く観察される場所であるが、やがて、人口規模の拡大と共に人口成長率の低下傾向が続く。かかる観察と Malthus の議論を両立させるならば、人口動学を線型近似が可能な局所的な問題として取扱う方法が示唆されてくる。

Malthus は、自らの農業経済モデルの下で経済変動の可能性について言及していることが、近年、指摘されるごとくである。(例えば、Day [4], Rosser [15], [16], Day = Zhang [5] 参照。) 対して、Kermack = McKendrick 原モデルは人口一定を仮定し、感染動学の追求を専らとしている。

さて、上では、Malthus と Kermack = McKendrick の作業間に些やかな縁を覚えながら、Kermack = McKendrick 原モデルが欠いていた 2 つの側面での発展化が図られた。

まず、少数の感染者しか存在しない筈の疫病突発の初期段階に対して多数個体間の均質な接触を前提とする集団行動法則に則った感染過程を適用する不都合を排し、ネットワークを通じた分枝過程の適用を図り、確率母函数のタームで表わされる基本再生産数 \mathcal{R}_0 が 1 を下回る ($\mathcal{R}_0 < 1$) とき、疫病が終息し、上回る ($\mathcal{R}_0 > 1$) とき、感染は持続し、さらに、地方病に拡大していく可能性が示唆された。

次に、Kermack = McKendrick 原モデルに潜伏期間を導入し、感染区画 I をもつ SIR モデルを潜伏区画 E と伝染区画 I を併せもつ $SEIR$ モデルに拡充したとき、Lyapunov 函数の適用によって局所的安定性、大域的安定性が回復されるための条件が導かれた。

振動論者たる Malthus に準ずるべく拡張 Kermack = McKendrick モデルである $SEIR$ モデルが安定的振動解、すなわち Hopf 分岐 (Hopf bifurcation) をもつための条件の確認は、我々の議論の興味深い発展化の一方向であろう。

References

- [1] F. Brauer and C. Castillo-Chavez, *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*, Springer, 2012.
- [2] _____, _____, and Z. Feng, *Mathematical Models in Epidemiology*, Springer, 2019.
- [3] T. Britton and E. Pardoux, “Stochastic Epidemics in a Homogeneous Community,” in T. Britton and E. Pardoux, eds, *Stochastic Epidemic Models with Inference*, Springer, 2019.
- [4] R. H. Day, “The Emergence of Chaos from Classical Economic Growth,” *Quarterly Journal of Economics*, 98, 1983.
- [5] _____, and M. Zhang, “Classical Economic Growth Theory: A Global Bifurcation Analysis,” *Chaos, Solitons, and Fractals*, 7, 1996.
- [6] P. Erdős and A. Rényi, “On Random Graphs,” *Publicationes Mathematicae*, 6, 1959.
- [7] _____, and _____, “On the Evolution of Random Graphs,” *Publicationes Mathematicae Institution of Hungarian Academic Science*, 5, 1960.
- [8] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, “A Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics,” *Proceedings of the Royal Society of London*, 115, 1927.
- [9] A. Korobeinikov and P. K. Maini, “Lyapunov Function and Global Properties for SIR and SEIR Epidemiological Models with Nonlinear Incidence,” *Mathematical Bioscience Eng.*, 1, 2004.
- [10] J. P. LaSalle, *Some Extensions of Liapunov’s Second Method*, IRE Trans., CT-7, 1960.
- [11] M. Y. Li, *An Introduction to the Mathematical Modeling of Infectious Diseases*, Springer, 2018.

- [12] _____, and J. S. Muldowney, "Global Stability for the SEIR Model in Epidemiology," *Mathematical Bioscience*, 125, 1995.
- [13] E. W. Lund, "Guldberg and Waage and the Law of Mass Action," *Journal of Chemistry Editorial*, 42, 1965.
- [14] M. Martcheva, *A Introduction to Mathematical Epidemiology*, Springer, 2015.
- [15] J. B. Rosser, Jr., "The Dialogue between the Economic and the Ecologic Theories of Evolution," *Journal of Economic Behavior and Organization*, 1992.
- [16] _____, "Prehistory of Chaotic Economic Dynamics," in M. R. Sertel, ed., *Proceedings of the Eleventh World International Economic Association Congress, Tunis, Volume 4 : Contemporary Issues*, Macmillan, 1999.
- [17] T. Tassier, *The Economics of Epidemiology*, Springer, 2013.