

季節性、再現性、インフルエンザのパンデミックの系譜

J. Math. Biol. 62 (2011) 741-762
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01274025>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement、ボンディ、フランス
nicolas.bacaer@ird.fr

El Hadi Ait Dads

Cadi Ayyad University、Laboratory of Mathematics and Population Dynamics、マラケシュ、モロッコ

概要

再現性は、数十年間、人口生物学、特に疫学で使用されてきました。ただし、周期係数を持つモデルに適した定義は、数年前に提案されました。定義には、積分演算子のスペクトル半径が含まれます。一定の環境における構造化された流行モデルの研究と同様に、生物学的重要性を説明することが望ましい。この記事では、周期的モデルの再現性が依然として世代あたりの成長の漸近率であることを示しています。また、周期モデルのこの理論的な再現性と、流行曲線の最初に指数関数を調整することによって得られる理論的な再現性との違いを主張します。

1.はじめに

一定の環境での再現性に関するいくつかの概念を簡単に思い出してみましょう (Diekmann and Heesterbeek, 2000)。感染した人々の「タイプ」が m である構造化された集団について考えてみましょう。 $J_i(t)$ は、時間 t における、単位時間あたりの新しい感染のタイプ i と $1 \leq i \leq m$ 。これは発生率であり、感染者数と混同しないでください。私たちは定義します $J(t) = (J_1(t), \dots, J_m(t))$ 。多くの流行モデルは、疾患のない定常状態に近い線形化の後、更新方程式のシステムにつながります

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J(t-\tau) d\tau + H(t), \quad \forall t \geq t_0. \quad (1)$$

$H(t)$ 初期条件によって与えられるベクトル関数です。 $K(\tau)$ 正またはゼロの係数を持つ正方行列です。再現性は、次世代マトリックスのスペクトル半径として定義されます

$$R_0 = \rho(\mathcal{K}), \quad \mathcal{K} = \int_0^\infty K(\tau) d\tau.$$

以下のように解釈されます。私たちは定義します

$$J(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad J^{(1)}(t) = H(t), \quad J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau, \quad t \geq t_0, \quad n \geq 1.$$

$J^{(n)}(t)$ 時間 t における世代 n に属する発生率のベクトルです。 $\|G^{(n)}\|$ は世代 n のサイズで、

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^\infty J^{(n)}(t) dt, \quad \|G^{(n)}\| = \sum_{i=1}^m |G_i^{(n)}| = \sum_{i=1}^m G_i^{(n)}. \quad (2)$$

(稲葉と西浦, 2008) が指摘したように、

$$G^{(n+1)} = \int_{t_0}^\infty \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau dt = \int_0^\infty K(\tau) \int_{t_0+\tau}^\infty J^{(n)}(t-\tau) dt d\tau = \mathcal{K} G^{(n)}.$$

マトリックスの場合 \mathcal{K} 原始的である場合、ペロンとフロベニウスの定理は、 $G^{(n)}/(R_0)^n$ 収束する $n \rightarrow +\infty$ の正の成分をもつ固有ベクトルに向かって \mathcal{K} 。 R_0 は世代ごとの漸近的な成長率です。

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0.$$

年齢構造の流行モデルでは、人口構造は離散全体ではなく、たとえば、間隔 $(0, +\infty)$ 。その場合、理論は非常に似ています。 R_0 核を持つ次世代の積分演算子のスペクトル半径 $\mathcal{K}(x, y)$ そして

$$G^{(n+1)}(x) = \int_0^\infty \mathcal{K}(x, y) G^{(n)}(y) dy.$$

の定理によると Krein とラトマン、 $G^{(n)}/(R_0)^n$ 積分演算子の正の固有関数に収束します。 R_0 それでも、世代ごとの漸近的な成長率です。

最後に、人口構造が離散的で、タイプが1つだけの場合 ($m = 1$)、我々は持っています $G^{(n+1)} = R_0 G^{(n)}$ 。この特定のケースでは、再現性は単に世代ごとの成長の漸近率ではありません。また、最初の症例に感染した二次症例の平均数でもあります。

多くのアプリケーションでは、季節性などにより、環境が周期的であると想定する方が現実的です。これは、ほとんどのベクター媒介性疾患、水媒介性疾患、およびインフルエンザなどの特定の空気媒介性疾患に当てはまります。多くの周期的流行モデルは、無病状態に近い線形化の後、形式 (1) の積分方程式のシステムにつながりますが、行列核も時間 t に依存し、周期的には周期 T 。過去、HeesterbeekとRoberts (1995) は次のように主張しています。

「のコンセプト R_0 非自律的な設定では意味がありません。

Grassly and Fraser (2006) は、定期的な環境では、

" 基本的な生殖数などの概念 R_0 適用されなくなりました」。

最近になって、Wesley and Allen (2009) は次のように推定しています。

「非自律的流行モデルにおいて、疾患の絶滅の閾値である基本的な生殖数を計算する一般的な方法は存在しません」。

それでもパカエルとガーナウイ (2006) は、 R_0 連続ベクトル関数が存在する唯一の実数として定義できます $U(t)$ 、正、周期 T の周期的、および

$$R_0 U(t) = \int_0^\infty K(t, \tau) U(t - \tau) d\tau \quad (3)$$

すべての t について。言い換えると、再現性は、周期 T で周期的な連続関数の空間に対する (3) の右側の積分演算子のスペクトル半径です。

いくつかの記事でこの定義について説明しています。Bac erand Guernaoui (2006) は、リーシュマニア症の流行の再現性を推定し、特定のケースで分析式を取得しました。Bac er (2007) は、再現性を数値的に計算するいくつかの方法を比較し、季節性の振幅が小さい場合の近似式を取得し、チングニアの流行の再現性を推定しました。Bac erとOuifki (2007) は、季節性が正弦波であるケースを再検討しました。これは、再現性の単純な特性方程式につながります。

Wang and Zhao (2008) は、常微分方程式系の特定のケースを研究し、フロケ理論を使用して (Bac er, 2007) の方法を一般化し、再現性のいくつかの特性を厳密に示しました。Bac erとAbdurahman (2008) は、再現性がモデルの周期係数を平均化することによって得られる値と非常に異なる共振ケースを調査しました。Thieme (2009) は、秩序立ったバナッハ空間における周期的一般システムを研究しました。Bac erとGomes (2009) は、再現性が周期的な環境での非線形流行モデルのしきい値として引き続き機能することを示しました。パカエル (2009) は、定義を離散時間の周期モデルに適合させました。

この作業にもかかわらず、H1N1パンデミックの「再現性」の最近の推定 (Bo lleet al.、2009; Fraser et al.、2009; Munayco et al.、2009; Nishiura et al.、2009; Pourbohloul et al.、2009)。これらの推定値は、流行曲線の始めに指数関数を当てはめることによって得られました。これは、季節性を考慮していません。しかし、季節性は確かにインフルエンザの流行にとって重要な要素です (Lipsitch and Viboud, 2009)。

この記事では、一定の環境で構成された母集団の場合と同様に、(3) で定義された再現性が周期的な環境で世代あたりの成長の漸近率として解釈されることを示します。より正確には、セクション2で、世代 n にサイズがあることを示します $\|G^{(n)}\|$ と

$$\limsup_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0. \quad (4)$$

再発式につながった小さなトリック $G^{(n+1)} = \mathcal{K} G^{(n)}$ 不変な環境では、残念ながら定期的な環境では機能しません。したがって、(4) の証明は、たとえば (Jagers and Neran, 1985; Michel et al.、2005; Thieme, 1984) によって取得された周期的更新方程式の漸近挙動に関する結果に基づいています。(4) の上限を単純な制限で置き換えることができるかどうか疑問に思うかもしれません。セクション3では、単一タイプの感染者の特定の流行モデルを検討します。接触率、感染の確率、および回復の速度は、感染からの時間ではなく時間に依存します。別のデモンストレーションは、上限は単純な制限に置き換えることもできます。セクション4では、離散時間を持つモデルの場合を検討します。セクション5では、現在のH1N1インフルエンザのパンデミックの再現性を推定する際の問題に焦点を当てています。再現性は、流行のウェルの最終的なサイズを予測できない場合があります。2つの付録はいくつかの証拠をまとめています。

2. 世代ごとの漸近的成長率

人口を検討メートル 感染した人々のさまざまな種類が。 $P_i(t, \tau)$ は、時間 t に感染した、時間 t におけるタイプ i の人々の数です。 $P = (P_1, \dots, P_m)$ 偏微分方程式の解です

$$\frac{\partial P}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial P}{\partial \tau}(t, \tau) + B(t, \tau) P(t, \tau) = 0, \quad \tau > 0, t > t_0, \quad (5)$$

初期状態で $P(t_0, \tau)$ エッジの状態で

$$P(t, 0) = \int_0^\infty A(t, \tau) P(t, \tau) d\tau, \quad t > t_0. \quad (6)$$

とする

- 正方行列 $A(t, \tau)$ そして $B(t, \tau)$ t に関する 周期 T の連続した周期関数
- 全てにおいて $1 \leq i, j \leq m$ 、

$$A_{i,j}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,i}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,j}(t, \tau) \leq 0 \quad \forall i \neq j, \quad \sum_i B_{i,j}(t, \tau) \geq 0. \quad (7)$$

つまり、周期的な環境で連続時間でいくつかのタイプに分岐するプロセスを考えます。行列関数を紹介しましょう $\Pi(t, t', \tau)$ と

$$\Pi(t', t', \tau) = I, \quad \frac{\partial \Pi}{\partial t}(t, t', \tau) = -B(t, \tau + t - t') \Pi(t, t', \tau), \quad \forall t > t', \forall \tau \geq 0.$$

I サイズ m の単位行列です。たとえば $m = 1$ 、

$$\Pi(t, t', \tau) = \exp\left(-\int_0^{t-t'} B(t'+s, \tau+s) ds\right).$$

一般的なケースに戻しましょう $m \geq 1$ 。私たちは定義します

$$K(t, \tau) = A(t, \tau) \Pi(t, t - \tau, 0), \quad (8)$$

これは t に関して周期的です。仮説 (7) により、 $\Pi(t, t', \tau)$ そして $K(t, \tau)$ は正またはゼロの係数を持つ行列です (Aronsson and Kellogg, 1978)。場合 M は、サイズの正方行列であり、 m は、

$$\|M\| = \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |M_{i,j}|.$$

これは、ベクトルノルム (2) に関連付けられた行列ノルムです。厳密に正の定数があると仮定します α 、 β そして γ と

$$\|A(t, \tau)\| \leq \alpha, \quad \|\Pi(t, t', \tau)\| \leq \gamma e^{-\beta(t-t')}, \quad \forall t \geq t' \quad \forall \tau \geq 0. \quad (9)$$

次の補題は、周期的環境におけるマルサスのパラメータの定義を思い起こさせます (Coale, 1970および1972; Williams and Dye, 1997)。読者を支援するために、付録1は (Jagers and Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984; Thieme, 2009) からの適応された証拠を提供します。 \mathcal{P} は、周期 T の周期的連続関数の空間です。 $V: \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ 、

$$\|V\|_\infty = \max\{\|V(t)\|; t \in \mathbb{R}\}, \quad V \in \mathcal{P}.$$

補題1. 有界線形演算子を考える

$$L_s: V(t) \mapsto \int_0^\infty e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t-\tau) d\tau, \quad s > -\beta, \quad V \in \mathcal{P}.$$

この線形演算子のスペクトル半径は $\rho(s)$ 。あるとします $s_0 > -\beta$ と $\rho(s_0) > 1$ 。

ユニークな番号があります $r > -\beta$ と $\rho(r) = 1$ 。私たちは、この番号に電話 r はマルサスのパラメータを。

次の結果は、 R_0 マルサスのパラメータとのリンク r (バカエルとゲルナウイ, 2006;バカエル, 2007;ティーム, 2009)。

結果1. 定義する $R_0 = \rho(0)$ 。

- $r > 0$ もし $R_0 > 1$
- $r = 0$ もし $R_0 = 1$
- $r < 0$ もし $R_0 < 1$ 。

補題2. 定義 $J(t) = P(t, 0)$ 。だから $t \geq t_0$ 、

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J(t-\tau) d\tau + J^{(1)}(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad (10)$$

$$J^{(1)}(t) = \int_{t-t_0}^\infty A(t, \tau) \Pi(t, t_0, \tau+t_0-t) P(t_0, \tau+t_0-t) d\tau, \quad (11)$$

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau, \quad (n \geq 1), \quad (12)$$

$$\|J^{(n)}(t)\| \leq (\alpha \gamma)^n e^{-\beta(t-t_0)} \frac{(t-t_0)^{n-1}}{(n-1)!} \int_0^\infty \|P(t_0, \tau)\| d\tau. \quad (13)$$

証拠。 (5) ~ (6) に特性線法を適用すると、更新式 (10) が得られます。不等式 (13) は、 $n = 1$ (9) と (11) のためであり、(12) による帰納によって示されます。

次の補題は、 $m = 1$ 、および (ティーム, 1984, P 261) であれば、 $M \geq 1$ ティーム (1984) はカーネル (8) によって与えられることを想定は、 τ に対するコンパクトサポートしています。 $K(t, \tau) = 0$ τ は十分に大きい。この最後の条件は数学的な観点からはあまりにも制限的ですが (生物学的な観点からではありません)、付録2は (Michel et al., 2005) によって与えられた証明のケースへの適応を概説していますここで、 $m \geq 1$ です。

補題3. での総生殖値が $t = t_0$ ポジティブであること、つまり $c > 0$ 付録2の補題6にあります。次に、厳密に正の周期関数があります。 $w(t)$ と

$$\|J(t)\| \underset{t \rightarrow +\infty}{\sim} e^{rt} w(t).$$

主定理にたどり着きました。

定理1. 定義 $G^{(n)}$ そして $\|G^{(n)}\|$ (2) のように。次に (4) は真です。

証拠。 私たちは定義します

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n}, \quad t \geq t_0, \quad R > 0.$$

不等式 (13) は、常に収束する系列であることを示しています。式 (12) および和と積分の交換に関する単調収束定理は、

$$Z^{(R)}(t) - \frac{J^{(1)}(t)}{R} = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n+1)}(t)}{R^{n+1}} = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t-\tau) d\tau.$$

$Z^{(R)}(t)$ したがって、周期的更新方程式の解です

$$Z^{(R)}(t) = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau + \frac{J^{(1)}(t)}{R}. \quad (14)$$

$Z^{(R)}(t)$ 母集団における発生率 $A(t, \tau)$ によって分割されました R 。核に関連する再現性 $K(t, \tau)/R$ 明らかに R_0/R 。

最初に $R > R_0$ 。その時 $R_0/R < 1$ 。推論1によると、マルサスのパラメーター $r^{(R)}$ (14) に関連するものは厳密に否定的です。補題3によれば、厳密に正の周期関数があります。 $w^{(R)}(t)$ と $\|Z^{(R)}(t)\| \sim w^{(R)}(t) \exp(r^{(R)}t)$ もし $t \rightarrow +\infty$ 。 $R > R_0$ ことを意味します

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/R^n = \sum_{n \geq 1} \sum_{i=1}^m \int_{t_0}^{\infty} J_i^{(n)}(t) dt / R^n = \int_{t_0}^{\infty} \|Z^{(R)}(t)\| dt < +\infty.$$

今それを仮定します $R = R_0$ 。当然の結果1によると、(14) に関連付けられているマルサスのパラメーターはゼロです。補題3によると、 $\|Z^{(R_0)}(t)\| \sim w^{(R_0)}(t)$ もし $t \rightarrow +\infty$ 、および $w^{(R_0)}(t)$ 厳密に正で周期的です。だから私たちは

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/(R_0)^n = \int_{t_0}^{\infty} \|Z^{(R_0)}(t)\| dt = +\infty.$$

要約すれば、 $1/R_0$ 系列の収束半径です $\sum \|G^{(n)}\| z^n$ 。定理1は、これらのシリーズのコーシーとアダマールの定理から得られます。

ノート。

- 要素 $V \in \mathcal{P}$ 二重空間の要素として見ることができます \mathcal{P}^* 。双対の積は

$$\langle V, W \rangle = \sum_i \int_0^T V_i(t) W_i(t) dt.$$

そう

$$(L_s^* V)(t) = \int_0^{\infty} e^{-s\tau} K'(t + \tau, \tau) V(t + \tau) d\tau.$$

$K'(t, \tau)$ 転置行列です $K(t, \tau)$ 。(Jagers and Nerman, 1985) 使用 L_s^* マルサスのパラメータを定義する。

- 仮説 $\rho(s_0) > 1$ 補題1では、行列の核の成分が多すぎるとゼロになるケースを除外します。存在する場合 $s_0 > -\beta$ 次の2つの条件の少なくとも1つが満たされるように

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq i \leq m} \sum_{j=1}^m \int_0^{\infty} e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t, \tau) d\tau > 1, \quad (15)$$

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m \int_0^{\infty} e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t + \tau, \tau) d\tau > 1, \quad (16)$$

私たちはそれから $\rho(s_0) > 1$ 。私たちは定義します

- $\mathbf{1} \in \mathcal{P}$ すべてのコンポーネントが1に等しい関数
- c_1 そして c_2 (15) と (16) の左側。

その時 $L_{s_0} \mathbf{1} \geq c_1 \mathbf{1}$ または $L_{s_0}^* \mathbf{1} \geq c_2 \mathbf{1}$ 。したがって、 $\rho(s_0) \geq c_1 > 1$ または $\rho(s_0) \geq c_2 > 1$ (Drnovsek, 2000)。仮説 (15) は、(Michel et al., 2005) の仮説 (5.2) を一般化したもので、 $s_0 = 0$ そして $m = 1$ 。一定の環境 (Feller, 1941; Lotka, 1939) で型を持つ集団に対するロトカの理論でさえ、オイラー・ロトカ方程式の左辺が特定の s に対して1より大きい値

$$\int_0^{\infty} e^{-s\tau} K(\tau) d\tau = 1.$$

- スペクトル半径の式を思い出してください

$$R_0 = \lim_{n \rightarrow \infty} \|(L_0)^n\|^{1/n}.$$

と

$$J^{(n)}(t) = 0, \quad \forall t < t_0,$$

(12) になる

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{\infty} K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau.$$

仮説 (9) を使用すると、この方程式の右辺を線形演算子と見なすことができます \tilde{L}_0 関数空間 $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ 可積分ベクトル値、

$$\|J^{(n)}\|_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} \|J^{(n)}(t)\| dt = \|G^{(n)}\|.$$

その時

$$J^{(n+1)} = \tilde{L}_0 J^{(n)} = (\tilde{L}_0)^n J^{(1)}.$$

$\|\cdot\|_1$ は有界線形演算子の空間におけるノルムです $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ 。そう

$$\|G^{(n+1)}\| = \|J^{(n+1)}\|_1 \leq \|(\tilde{L}_0)^n\|_1 \|J^{(1)}\|_1.$$

のスペクトル半径 \tilde{L}_0 によって与えられます

$$\sigma(\tilde{L}_0) = \lim \|(\tilde{L}_0)^n\|_1^{1/n}.$$

その時

$$\limsup \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} \leq \sigma(\tilde{L}_0).$$

見せてもらっても $\sigma(\tilde{L}_0) = R_0$ 、定理1の「半分」しかありません。明らかではありません。周期関数は $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ 。

3.特別な場合

このセクションでは、(4) の上限を単純な制限で置き換えることができる特殊なケースを考えます。とする

- $m = 1$
- $A(t, \tau) = A(t)$ そして $B(t, \tau) = B(t)$
- 初期状態は新しく感染した人です: $P(t_0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (ディラックの質量)。

だから私たちは

$$K(t, \tau) = A(t) \exp\left(-\int_{t-\tau}^t B(s) ds\right). \quad (17)$$

バカエルとゲルナウイ (2006) によれば、 L_0 関連する固有関数は

$$R_0 = \bar{A}/\bar{B}, \quad U(t) = c A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R_0} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right]. \quad (18)$$

c 定数です

$$\bar{A} = \frac{1}{T} \int_0^T A(t) dt, \quad \bar{B} = \frac{1}{T} \int_0^T B(t) dt.$$

補題4の場合 $n \geq 1$ そして $t > t_0$,

$$J^{(n)}(t) = \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^{n-1} \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \quad (19)$$

証拠。 n の帰納法を進めます。以下のため、 $N = 1$ 、(11) から、初期状態での仮説から数式の結果 $P(t_0, \tau)$ 。 n について式が真であると仮定します。(12)、(17)、(19)

$$\begin{aligned} J^{(n+1)}(t) &= \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_0^{t-t_0} A(t-\tau) \left[\int_{t_0}^{t-\tau} A(s) ds\right]^{n-1} d\tau\right] \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \\ &= \frac{A(t)}{n!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \end{aligned}$$

注意。 もちろん、発生率の合計は

$$J(t) = \sum_{n=1}^{\infty} J^{(n)}(t) = A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

(Bacaërand Guernaoui, 2006) によると、このセクションのモデルは、感染した人の総数の方程式に基づいています

$$\frac{dI}{dt} = A(t) I(t) - B(t) I(t).$$

と $I(t_0) = 1$ 、解決策は

$$I(t) = \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

総発生率は $J(t) = A(t) I(t)$ 。

次のプロパティは、世代 n の推定サイズを示します。

命題1 の場合 $n \geq 1$ 、我々は持っています

$$(R_0)^n \frac{e^{-BT}(1 - e^{-BT})}{BT} \leq G^{(n)} \leq (R_0)^n \frac{e^{BT}(e^{BT} - 1)}{BT}.$$

だから私たちは

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt[n]{G^{(n)}} = R_0.$$

証拠。 まず、部品による統合は

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^{\infty} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!}.$$

積分の漸近推定のためのラプラスの方法は、ここでは直接適用できないようです。しかし、私たちは書くことができます

$$G^{(n)} = \sum_{k=0}^{+\infty} H_k$$

と

$$\begin{aligned} H_k &= \int_{t_0+kT}^{t_0+(k+1)T} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!} \\ &= \int_0^T B(t_0+\theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!} \\ &= e^{-k\bar{B}T} \int_0^T B(t_0+\theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) \left[k\bar{A}T + \int_{t_0}^{t_0+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!}. \end{aligned}$$

したがって、

$$e^{-k\bar{B}T} F_k \leq H_k \leq e^{-k\bar{B}T} F_{k+1}$$

と

$$F_k = \int_0^T B(t_0+\theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) [k\bar{A}T]^n \frac{d\theta}{n!} = \frac{(k\bar{A}T)^n}{n!} (1 - e^{-\bar{B}T}).$$

と $F_0 = 0$ 、私達は手に入れました

$$\sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k \leq G^{(n)} \leq e^{\bar{B}T} \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k.$$

だが

$$e^{-\bar{B}T} \int_{k-1}^k e^{-\theta\bar{B}T} \theta^n d\theta \leq e^{-k\bar{B}T} k^n \leq e^{\bar{B}T} \int_k^{k+1} e^{-\theta\bar{B}T} \theta^n d\theta.$$

と $\int_0^\infty e^{-\theta\bar{B}T} \theta^n d\theta = n! / (\bar{B}T)^{n+1}$ 、私達は手に入れました

$$e^{-\bar{B}T} \frac{n!}{(\bar{B}T)^{n+1}} \leq \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} k^n \leq e^{\bar{B}T} \frac{n!}{(\bar{B}T)^{n+1}}.$$

命題1は、これらの推定から得られたものです。

注意。このセクションの特殊なケースには、(18) と (19) の直後に続く別の興味深いプロパティがあります。 $t > t_0$ 、

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n} = \frac{A(t)}{R} \exp\left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

$Z^{(R_0)}(t)$ は固有関数の一つです $U(t)$ (3) から、(18) と同様。

4. 離散時間の周期モデル

明らかに、セクション2の結果と証明を、周期的な離散時間母集団モデルのケースに適合させることができます (Bacaër, 2009)。 $P(t)$ はサイズ ω のベクトルで、その成分は感染以降の異なる時間または異なるタイプを表します。とする

- $P(t+1) = M(t)P(t)$, $\forall t \geq t_0$,
- $M(t) = A(t) + B(t)$
- $A(t+T) = A(t)$ そして $B(t+T) = B(t)$
- $A_{i,j}(t) \geq 0$, $B_{i,j}(t) \geq 0$
- $\sum_i B_{i,j}(t) \leq 1$
- マトリックスのスペクトル半径 $B(T-1)B(T-2)\dots B(0)$ 厳密に1未満です。

人口の漸近的振る舞いを単純化するために、さらに

- マトリックス $M^*(t_0) = M(t_0+T-1)M(t_0+T-2)\dots M(t_0)$ 原始的で

$$\bullet \begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 & M(T-1) \\ M(0) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & M(1) & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & M(T-2) & 0 \end{pmatrix} \quad (20)$$

既約です。

マトリックスの場合 $M^*(t_0)$ 特にプリミティブであり、(20) にnullの行または列がない場合、(20) は既約です (Berman and Plemmons, 1979, Theorem 2.2.33)。 の定義 $t \geq t_0$

$$K(t, 1) = A(t), \quad K(t, \tau) = A(t)B(t-1)B(t-2)\cdots B(t-\tau+1), \quad (\tau \geq 2),$$

$$J^{(1)}(t) = K(t, t-t_0+1)P(t_0), \quad J^{(n+1)}(t) = \sum_{\tau=1}^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t-\tau), \quad (n \geq 1),$$

$$G^{(n)} = \sum_{t=t_0}^{\infty} J^{(n)}(t), \quad \|G^{(n)}\| = \sum_i G_i^{(n)}.$$

(Bacaër, 2009) のように、 R_0 マトリックスのスペクトル半径

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & A(1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & A(T-1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & I & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -B(1) & I & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & & & \ddots & I \\ I & 0 & \cdots & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

I 単位行列です。とする $P(t_0) \neq 0$ 。積分を和に置き換えることにより、セクション2の証明を適合させることができます。 R_0 は世代ごとの漸近的な成長率です。式 (4) は真のままです。

5. R_0 とH1N1インフルエンザのパンデミック

H1N1パンデミックの最も単純な季節性モデルの1つはSIRモデルです

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S(t)I(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S(t)I(t) - bI(t), \quad \frac{dR}{dt} = bI(t) \quad (21)$$

(バカエルとゴメス, 2009)。 $a(t)$ 期間があります $T = 1$ 年。 $1/b$ 感染の平均期間です。 $S(t)$ 健康な人の割合です $I(t)$ 感染した人の割合 $R(t)$ 回復した免疫のある人の割合。このように $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ すべての t について。このモデルでは、死亡率は無視されています。数人の感染者を紹介し

$$S(t_0) = 1 - \varepsilon, \quad I(t_0) = \varepsilon, \quad R(t_0) = 0.$$

疫学モデリングの主な目標の1つは、流行の最終的なサイズを予測することです。

$$R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t).$$

一定の環境 ($a(t) = a$ 独立して T)、Kermack及びMcKendrick氏 (1927) との間の単純な関係を見つめました $R_0 = a/b$ そして $R(\infty)$ 。 $R(\infty)$ 増加する関数です R_0 、独立 t_0 、および ε が十分に小さい場合、 ε の変化はごくわずかです。さらに、 R_0 流行曲線の開始時に指数を調整することにより推定できます。初期の成長率は

$$r = a - b.$$

私たちは感染の平均期間を知っています $1/b$ 。だから私たちは計算することができます

$$R_0 = 1 + r/b.$$

これらの特性のため、 R_0 流行モデラーの間で非常に人気が高まっています。もちろん、問題を複雑にする多くの要因 (不均一な人口、介入など) があり、実際には数学モデルが流行の最終的なサイズを正しく予測することはめったにありません。

周期係数を持つシステム (21) に戻しましょう。流行曲線の開始時に指数を調整することができます。これは、H1N1パンデミックに対して (Boëlle et al.、2009; Fraser et al.、2009; Munayco et al.、2009; Nishiura et al.、2009; Pourbohloul et al.、2009) が使用した方法です。この方法は、調整が1か月または2か月の流行データで行われ、1年の期間の連絡先の季節関数がそのような小さな時間スケールでほとんど変化しないため、意味があります。成長率はおおよそ

$$a(t_0) - b$$

そして

$$a(t_0)/b$$

上記の参考文献で推定された、いわゆる「再現性」です。これらの参考文献は季節性の影響を明確に考慮していないため、一部の著者は表記法を使用しています R_0 数のために $a(t_0)/b$ 。たとえば、(Fraser et al.、2009) は、1.4と1.6の間の数を見つけます。システム (21) の場合、実際には

$$R_0 = \bar{a}/b.$$

\bar{a} の平均です $a(t)$ 。システム (21) を病気がない平衡状態の近くで線形化すると ($S = 1, I = 0, R = 0$)、我々は持っています

$$\frac{dI}{dt} = a(t)I(t) - bI(t).$$

これは、セクション3で検討したケースとまったく同じですが、 b 定数です。

この時点で、主張することの利点と欠点は何か疑問に思うかもしれません。 $a(t_0)/b$ 再現性ではなく $R_0 = \bar{a}/b$ 、H1N1インフルエンザですすでに引用されている研究で行われているように。一方では $a(t_0)$ 流行のデータから簡単に推定できるという利点があります。比較すると、再現性を推定するには、事前の知識が必要です。 $a(t_0)/\bar{a}$ 、実際にはほとんど情報がありません。しかし、その一方で、再現性には正確な数学的特性があります。Bacaër and Gomes (2009) によると、再現性はシステムのしきい値として機能し (21)、現在の記事では、疾患のない定常状態に近い線形化方程式の1世代あたりの成長の漸近率であることを示しています。

$a(t_0)/b$ そして $R_0 = \bar{a}/b$ 比較的小さな季節の振幅でさえ、流行の最終的なサイズをうまく予測していないようです。たとえば、

$$a(t) = \bar{a}(1 + e \cos(\omega t)), \quad \omega = 2\pi/T,$$

$T = 1$ 年と $b = 100$ 1年当たり。感染期間 $1/b \sim 3 \sim 4$ 日です。とする $R_0 = \bar{a}/b = 1.5$ 。これはH1N1パンデミックの典型的な値です (Fraser et al.、2009)。また、 $\epsilon = I(t_0) = 10^{-4}$: 均一に混合する人口10,000人のケースを紹介しします。カレンダーの時間が次のように設定されていることに注意してください $a(t)$ ときに最大に達します $t = 0$ 。 t_0 この最大値からの時間です。

図1は、流行の最終的なサイズのレベルラインを示しています $R(\infty) \in \{0.5; 0.7; 0.9\}$ 、最初に感染したケースの紹介の時期を変えると ($0 \leq t_0 \leq T$, 横軸) および季節性のレベル e ($0 \leq e \leq 1$, 縦軸)。の選択によると (t_0, e) 、最終的なサイズの範囲は38%から94%です。これらのさまざまな価値観を強調する $R(\infty)$ 同じ値に対応 R_0 。横軸に $e = 0$ (季節性なし)、最終サイズ $R(\infty)$ 明らかに独立している t_0 そして $R(\infty) = 58\%$ 。最終的なサイズによって異なります t_0

- 53%から63%まで $e = 5\%$
- 48%から67%まで $e = 10\%$
- 42%から70%まで $e = 15\%$ 。

したがって、比較的小さな季節の振幅でさえ、最終的な流行の規模に大きな影響を与えます。

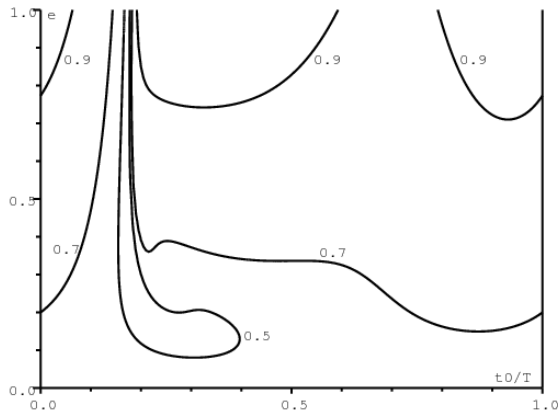


図1. 流行の最終的なサイズの等高線 $R(\infty)$ 最初の感染事例の紹介時 (t_0 , 横軸) と季節性の振幅 (e , 縦軸) は異なります。この全体図では、 $R_0 = 1.5$ 。

図2は、 $a(t_0)/b \in \{0.5; 1; 1.5; 2; 2.5\}$ 、いわゆる「再現性」は、流行曲線の開始時に指数を調整することによって推定できます。最初に感染したケースの導入時期はさまざまです ($0 \leq t_0 \leq T$, 横軸) と季節性の振幅 ($0 \leq e \leq 1$, 縦軸) を図1に示します。 $a(t_0)/b$ 伝染病の最終的な大きさを十分に予測していません。最も印象的なケースはどこですか $t_0/T = 0.5$ そして $e = 1$ 。その場合、 $a(t_0)/b = 0$ (図2を参照) しかし $R(\infty) = 93\%$ (図1を参照) !

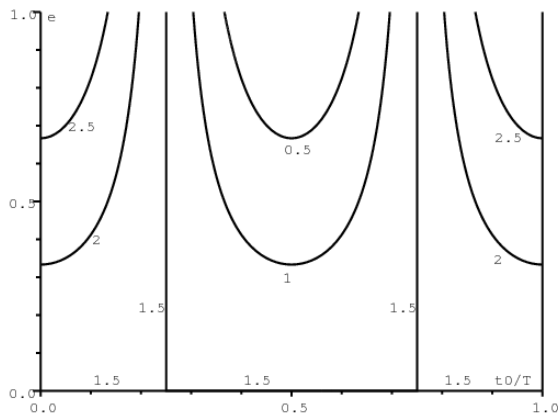


図2. レベルライン $a(t_0)/b$ 最初の感染事例の紹介時 (t_0 , 横軸) と季節性の振幅 (e , 縦軸) は異なります。

実際の流行の季節性 の振幅 e を推定することは困難です。(Dushoff et al.、2004) は、 $e = 4\%$ インフルエンザの季節性を説明するには十分ですが、彼らの固有モデルは、共鳴現象を得るために非常に特別なパラメーター値の選択を必要とします。(Cauchemez et al.、2008) は、冬休みにより子供への感染が約25%減少すると推定しており、 $a(t)$ さまざまなバリエーションが可能です。Shaman and Kohn (2009) は最近、モルモットにおける蒸気圧とインフルエンザ感染との間に強い相関関係があることを発見しました。スウェーデンでは、外側の蒸気圧は冬の5ミリバールから夏の15ミリバールの範囲です。その後、感染率は80%から20%に減少します (Shaman and Kohn, 2009, 図1)。したがって、季節振幅 e のかなり大きな値が比較的頻繁になることが予想されます。

結論

この記事は、(Bacaerand Guernaoui, 2006; Bacaerand 2007; Bacaerand Ouifki (2007)、Bacaerand Abdurahman, 2008; Bacaerand Gomes, 2009; Bacaer, 2009; Nakataによって定義または使用される周期的環境における再現性を示していますそしてKuniya, 2010; Thieme, 2009; Wang and Zhao, 2008) は、一定の環境における古典理論と同じ生物学的意味を持ちます。これは、世代あたりの漸近的な成長率です。

セクション5の比較 R_0 流行曲線の始まりで指数を調整することによって得られる「再現性」の推定2つの数値は、流行の最終的なサイズを正確に予測していないことがわかります。現在のHINIインフルエンザのパンデミックの「再現性」の最近の推定では、季節性は考慮されていませんが、季節性はこのような空中疾患にとって確かに重要です。したがって、これらの推定に基づく予測と以前のパンデミックとの比較は、慎重に検討する必要があります。再現性の定義と推定の問題は、これらの推定が公衆衛生の決定に影響を与えなかった場合、実際的な影響はありません。

付録1

これが補題1の証明です。

(i) 線形演算子が L_s 有界です。仮説 (9) は

$$\|e^{-s\tau}K(t, \tau)V(t - \tau)\| \leq \alpha\gamma e^{-(s+\beta)\tau} \|V\|_{\infty}.$$

したがって、関数の連続性 $t \mapsto (L_s V)(t)$ 支配的な収束定理からの結果。 $\mathcal{L}(\mathcal{P})$ 有界線形演算子の空間です。その時

$$\|L_s\|_{\infty} \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^{\infty} e^{-s\tau} \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \frac{\alpha\gamma}{s + \beta}. \quad (22)$$

(ii) コンパクトさ L_s 。 (Jagers and Nerman, 1985, p. 260) および (Bacaer, 2007) は、核の周期性を使用していることにすでに気付いているので、簡単な計算では

$$(L_s V)(t) = \int_0^T \hat{K}_s(t, \theta) V(\theta) d\theta, \quad 0 \leq t \leq T,$$

と

$$\hat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=0}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad 0 \leq \theta \leq t,$$

$$\hat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=1}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad t < \theta \leq T,$$

$$K_s(t, \tau) = e^{-s\tau} K(t, \tau).$$

我々は持っています

$$\forall t, \quad \forall \theta \in [0, T], \quad 0 \leq \|K_s(t, t - \theta + nT)\| \leq \alpha\gamma e^{-(\beta+s)(t-\theta+nT)} \leq \alpha\gamma e^{-(\beta+s)(n-1)T}.$$

$\hat{K}_s(t, \theta)$ したがって、上の連続関数です $\{(t, \theta) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq \theta\}$ と境界のある関数 $[0, T] \times [0, T]$ 。 $\hat{K}_s(t, \theta)$ したがって、「弱く特異な」カーネルであり、積分演算子 L_s コンパクトです (Kress, 1999, 定理2.22)。

(iii) の単調性 $s \mapsto \rho(s)$ 。マトリックスコアのコンポーネント $K(t, \tau)$ 正またはゼロです。線形演算子 L_s したがって、正でもあります。 $V_i \geq 0$ 全てにおいて i 、私たちが注意すること $V \geq 0$ 、その後、 $L_s V \geq 0$ 。さらに、 $s \leq s'$ ことを意味します $L_s \geq L_{s'}$ 。 $(\mathcal{P}, \|\cdot\|_{\infty})$ パナハ空間であり、パナハ格子でもある: $\|V_i\| \leq \|V'_i\|$ 全てにおいて i 、その後、 $\|V\|_{\infty} \leq \|V'\|_{\infty}$ 。パナハ格子の正の演算子のスペクトル半径の単調性は、 $s \mapsto \rho(s)$ 減少している (Burlando, 1991)。

(iv) の連続性 $s \mapsto \rho(s)$ 。 $s \mapsto L_s$ の $(-\beta, +\infty) \rightarrow \mathcal{L}(\mathcal{P})$ 連続関数です。

$$\|L_s - L_{s'}\|_{\infty} \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^{\infty} |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \alpha\gamma \int_0^{\infty} |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| e^{-\beta\tau} d\tau$$

右側が0に収束するため $s' \rightarrow s$ 。スペクトル半径は、コンパクトな線形演算子の空間にわたって連続しています (Degla, 2008)。 $s \mapsto \rho(s)$ したがって、連続関数です。

(v) の存在 r 。不等式 (22) で、 $\|L_s\|_{\infty} \rightarrow 0$ もし $s \rightarrow +\infty$ 。と $\rho(s) \leq \|L_s\|_{\infty}$ 、私たちが持っています $\rho(s) \rightarrow 0$ もし $s \rightarrow +\infty$ 。の連続性 $s \mapsto \rho(s)$ と仮定 $\rho(s_0) > 1$ あることを意味します $r \geq s_0$ と $\rho(r) = 1$ 。

(vi) の対数凸性 $s \mapsto \rho(s)$ 。関数には (加藤, 1982) の定理2.5を使用できます。 $s \mapsto L_s$ これは「完全に単調」であり、したがって「過剰凸」です (Thieme, 1998, 定理2.5)。しかし、有限次元のケース (Bapat and Raghavan, 1997, theorem 3.3.4) に触発されたわずかに異なる証明が興味深いかもしれません。とする $-\beta < s_1 < s_2$ そして $s = \lambda s_1 + (1 - \lambda) s_2$ と $0 < \lambda < 1$ 。見せたい

$$\rho(s) \leq \rho(s_1)^{\lambda} \rho(s_2)^{1-\lambda}.$$

コンパクト線形演算子の空間上のスペクトル半径の連続性のおかげで、次の変更されたカーネルに関連付けられた演算子を検討することによって

$$K_{i,j}^{\varepsilon}(t, \tau) = K_{i,j}(t, \tau) + \varepsilon e^{-\beta\tau},$$

次の仮説で対数凸性を実証することで十分です L_s 「強く陽性」: \mathcal{C} は、正関数の閉じた凸錐です。 \mathcal{P} 、その後、 $L_s(\mathcal{C} \setminus \{0\})$ のインテリアに含まれています \mathcal{C} 。の定理の「強力なバージョン」によると Krein Rutman (Drabek and Milota, 2007, Theorem 5.4.33)、厳密に正の固有関数があります

$V^{(1)}(t)$ として $V^{(2)}(t)$ 固有値に関連付けられています $\rho(s_1)$ として $\rho(s_2)$ 線形演算子 L_{s_1} として L_{s_2} 。私たちは定義します

$$W_i(t) = (V_i^{(1)}(t))^\lambda (V_i^{(2)}(t))^{1-\lambda}.$$

ヘルダーの不等式の離散バージョンから $p = 1/\lambda$ として $q = 1/(1-\lambda)$,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &= \int_0^\infty \sum_j \left[e^{-s_1 \tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t-\tau) \right]^\lambda \left[e^{-s_2 \tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t-\tau) \right]^{1-\lambda} d\tau \\ &\leq \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1 \tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t-\tau) \right]^\lambda \left[\sum_j e^{-s_2 \tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t-\tau) \right]^{1-\lambda} d\tau. \end{aligned}$$

ヘルダーの積分不等式によれば、

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &\leq \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1 \tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t-\tau) \right] d\tau \right\}^\lambda \\ &\quad \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_2 \tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t-\tau) \right] d\tau \right\}^{1-\lambda} \\ &= [\rho(s_1) V_i^{(1)}(t)]^\lambda [\rho(s_2) V_i^{(2)}(t)]^{1-\lambda} = \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda} W_i(t). \end{aligned}$$

最後に、(Drnovsek, 2000) の定理2.4 (CollatzとWielandtの上限) は、 $\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}$ 。

(vii) あるとします $r_1 < r_2$ と $\rho(r_1) = \rho(r_2) = 1$ 。 $s \mapsto \rho(s)$ は減少し、(log-) 凸関数です。だから私たちは $\rho(s) = 1$ ために $s \geq r_1$ 。これは、 $\rho(s) \rightarrow 0$ もし $s \rightarrow +\infty$ 。だからユニークな $r > -\beta$ と $\rho(r) = 1$ 。2つのケースがあります。

- 間隔で $(-\beta, +\infty)$ 、関数は厳密に減少しています
- 間隔をあけて $(-\beta, r_0)$ 、関数は厳密に減少しており、 $\rho(s) = 0$ もし $s \geq r_0$ 。

これは結果1を証明します。

付録2

(Michel et al.、2005) の証明を一般化して、いくつかのタイプの母集団の場合の、周期的な環境における単一のタイプの母集団の漸近的な振る舞いを示します。あるいは、これは、常微分方程式でモデル化されたいくつかのタイプの母集団に関する (Perthame, 2007) の注釈6.2の偏微分方程式の一般化と見なすことができます。 $A'(t, \tau)$ 、 $B'(t, \tau)$ として $K'(t, \tau)$ から転置された行列です $A(t, \tau)$ 、 $B(t, \tau)$ として $K(t, \tau)$ 。(Michel et al.、2005) の定理5.1を一般化することにより、次の補題から始めます。

補題。 三つ子があります (r, N, ϕ) 二重固有値問題の解

$$\frac{\partial N}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial N}{\partial \tau}(t, \tau) + r N(t, \tau) + B(t, \tau) N(t, \tau) = 0, \quad \forall t, \forall \tau > 0, \quad (23)$$

$$N(t, 0) = \int_0^\infty A(t, \tau) N(t, \tau) d\tau \quad (24)$$

$$N(t+T, \tau) = N(t, \tau), \quad N(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^T \int_0^\infty N_i(t, \tau) d\tau dt = 1,$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \phi}{\partial \tau}(t, \tau) - r \phi(t, \tau) - B'(t, \tau) \phi(t, \tau) = -A'(t, \tau) \phi(t, 0), \quad (25)$$

$$\phi(t+T, \tau) = \phi(t, \tau), \quad \phi(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^\infty N_i(t, \tau) \phi_i(t, \tau) d\tau = 1.$$

証拠。 (23) - (24) 一方で (25) 他方で双対固有値の問題に還元される

$$N(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K(t, \tau) N(t-\tau, 0) d\tau,$$

$$\phi(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K'(t+\tau, \tau) \phi(t+\tau, 0) d\tau,$$

その特性は付録1および定理から生じる Krein とラトマン。

(Michel et al.、2005) の式 (5.11) を一般化する次の補題があります。

補題5。 $H: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ 凸関数です。私たちは $P(t, \tau)$ (5) - (6) の解です。私たちは定義します

$$\mathcal{H}(t) = \sum_i \int_0^\infty \phi_i(t, \tau) N_i(t, \tau) H\left(\frac{P_i(t, \tau) e^{-r\tau}}{N_i(t, \tau)}\right) d\tau. \quad (26)$$

その時

$$\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0, \quad \forall t.$$

証拠。 (Michel et al.、2005) および (Perthame, 2007) の計算と同様に、面倒な計算では

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H \left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau \right) - \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau, \end{aligned} \quad (27)$$

と

$$\mu_{i,j}(t, \tau) = \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)}, \quad g_j(t, \tau) = \frac{P_j(t, \tau) e^{-rt}}{N_j(t, \tau)}. \quad (28)$$

実際、(26)の導関数は

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[\frac{\partial \phi_i}{\partial t} N_i + \phi_i \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] H \left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i} \right) \right. \\ & \left. + \phi_i N_i H' \left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i} \right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial t} - r P_i - \frac{P_i}{N_i} \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

交換 $\partial P_i / \partial t$ 、 $\partial N_i / \partial t$ そして $\partial \phi_i / \partial t$ (5)、(23)、(25) により、

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[-\frac{\partial \phi_i}{\partial \tau} + r \phi_i + \sum_j \phi_j B_{j,i} - \sum_j \phi_j(t, 0) A_{j,i} \right] N_i H \left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i} \right) \right. \\ & - \phi_i \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + r N_i + \sum_j B_{i,j} N_j \right] H \left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i} \right) \\ & - \phi_i N_i H' \left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i} \right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} P_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \\ & \left. + \phi_i N_i H' \left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i} \right) \frac{P_i}{N_i} \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} N_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

(28) 表記で紹介 g_j 。片側の τ に関する導関数を含む式をグループ化します。 $B_{i,j}$ 反対側。係数を含む合計のインデックス i と j を交換します $B_{j,i}$ そして $A_{j,i}$ 。私達は手に入れました

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & - \sum_i \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial \tau} \left[\phi_i N_i H(g_i) \right] d\tau - \sum_{i,j} \phi_i(t, 0) \int_0^\infty A_{i,j} N_j H(g_j) d\tau \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

最初の積分を積分することにより、

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H(g_i(t, 0)) - \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j} N_j}{N_i(t, 0)} H(g_j) d\tau \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

これは、エッジ (6) の条件を考慮に入れると (27) を導きます。

$$g_i(t, 0) = \frac{P_i(t, 0) e^{-rt}}{N_i(t, 0)} = \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)} \frac{P_j(t, \tau) e^{-rt}}{N_j(t, \tau)} d\tau.$$

補題5の証明に戻りましょう。ジェンセンの不等式から $\int_0^\infty (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau = 1$ 、そしてこの不等式の離散バージョンから

$$H \left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau \right) \leq \int_0^\infty H \left(\frac{\sum_j \mu_{i,j} g_j}{\sum_j \mu_{i,j}} \right) (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau \leq \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau.$$

したがって、(27) の最初の行は負です。(27) の2行目も負です。

- $i = j$ に対応する項は取り消されます
- ための $I \neq J$ の凸 H はながら、括弧内の式が正であることを意味します $B_{i,j} \leq 0$ 、 $\phi_i \geq 0$ そして $N_j \geq 0$ 。

だから私たちは $\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0$ 。

(Michel et al.、2005) の定理5.2の一般化に到達しました。

補題6. とする

- $P(t, \tau)$ 初期条件での (5) - (6) の解です $P(t_0, \tau)$ 。
- $c = \sum_i \int_0^\infty P_i(t_0, \tau) \phi_i(t_0, \tau) d\tau$ 。

その時

$$\sum_i \int_0^\infty |P_i(t, \tau) e^{-r(t-t_0)} - c N_i(t, \tau)| \phi_i(t, \tau) d\tau \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0. \quad (29)$$

証拠。 ご了承ください

$$e^{rt_0} P_i(t, \tau) - c N_i(t, \tau) e^{rt}$$

また、線形方程式 (5) - (6) の解でもあります。凸関数を使って $H(x) = |x|$ 、このソリューションに補題5を適用します。 $\mathcal{H}(t)$ 、(29) の右辺は時間 t とともに減少するため、極限に収束します ℓ 。事実 $\ell = 0$ (Michel et al.、2005、p. 1259) または (Perthame、2007、§3.6) と同様の引数で示されます。

当然です。 $\|P(t, 0)\| \sim c e^{r(t-t_0)} \|N(t, 0)\|$ もし $t \rightarrow +\infty$ 。

参考文献

- Aronsson G, Kellogg RB (1978) On a differential equation arising from compartmental analysis. *Math Biosci* 38 : 113–122.
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53 : 421–436.
- Bacaër N (2007) Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69 : 1067–1091.
- Bacaër N, Ouifki R (2007) Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor. *Math Biosci* 210 : 647–658.
- Bacaër N, Abdurahman X (2008) Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment. *J Math Biol* 57 : 649–673.
- Bacaër N, Gomes MGM (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull Math Biol* 71 : 1954–1966.
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71 : 1781–1792.
- Bapat RB, Raghavan TES (1997) *Nonnegative matrices and applications*. Cambridge University Press.
- Berman A, Plemmons RJ (1979) *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. Academic Press, New York.
- Boëlle PY, Bernillon P, Desenclos JC (2009) A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A (H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. *Euro Surveill* 14(19) : pii = 19205.
- Burlando L (1991) Monotonicity of spectral radius for positive operators on ordered Banach spaces. *Arch Math* 56 : 49–57.
- Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, Flahault A, Ferguson NM (2008) Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature* 452(7188) : 750–754.
- Coale AJ (1970) The use of Fourier analysis to express the relation between time variations in fertility and the time sequence of births in a closed human population. *Demogr* 7 : 93–120.
- Coale AJ (1972) *The Growth and Structure of Human Populations, A Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Degla G (2008) An overview of semi-continuity results on the spectral radius and positivity. *J Math Anal Appl* 338 : 101–110.
- Diekmann O, Heesterbeek, JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester.
- Drabek P, Milota J (2007) *Methods of Nonlinear Analysis, Applications to Differential Equations*. Birkhäuser, Basel.
- Drnovsek R (2000) Bounds for the spectral radius of positive operators. *Comment Math Univ Carol* 41 : 459–467.
- Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJD (2004) Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. *Proc Nat Acad Sci* 101 : 16915–16916.
- Feller W (1941) On the integral equation of renewal theory. *Ann Math Stat* 12 : 243–267.
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al (2009) Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : early findings. *Science* 324 : 1557–1561.
- Grassly NC, Fraser C (2006) Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc R Soc B* 273 : 2541–2550.
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (1995) Threshold quantities for helminth infections. *J Math Biol* 33 : 415–434.
- Inaba H, Nishiura H (2008) The basic reproduction number of an infectious disease in a stable population : the impact of population growth rate on the eradication threshold. *Math Model Nat Phenom* 3(7) : 194–228.
- Jagers P, Nerman O (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann Prob* 13 : 254–268.
- Kato T (1982) Superconvexity of the spectral radius, and convexity of the spectral bound and the type. *Math Z* 180 : 265–273.
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115 : 700–721.
- Kress R (1999) *Linear Integral Equations*, 2e éd. Springer, New York.
- Lipsitch M, Viboud C (2009) Influenza seasonality : lifting the fog. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3645–3646.
- Lotka AJ (1939) *Théorie analytique des associations biologiques*, 2e partie. Hermann, Paris.
- Michel P, Mischler S, Perthame B (2005) General relative entropy inequality : an illustration on growth models. *J Math Pures Appl* 84 : 1235–1260.
- Munayco CV, Gomez J, Laguna-Torres VA et al (2009) Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A (H1N1)v in a southern hemisphere setting : Peru. *Euro Surveill* 14(32) : pii = 19299.
- Nakata Y, Kuniya T (2010) Global dynamics of a class of SEIRS epidemic models in a periodic environment. *J Math Anal Appl* 363 : 230–237.
- Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G (2009) Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Euro Surveill* 14(22) : pii = 19227.
- Perthame B (2007) *Transport Equations in Biology*. Birkhäuser, Bielefeld.
- Pourbohloul B, Ahued A, Davoudi B et al (2009) Initial human transmission dynamics of the pandemic (H1N1) 2009 virus in North America. *Influenza Other Respi Viruses* 3(5) : 215–222.
- Shaman J, Kohn M (2009) Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3243–3248.
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integral Equ* 7 : 253–277.
- Thieme HR (1998) Remarks on resolvent positive operators and their perturbation. *Discrete Contin Dynam Syst* 4 : 73–90.
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite population structure and time-heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70 : 188–211.
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ* 20 : 699–717.
- Wesley CL, Allen LJS (2009) The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. *J Biol Dyn* 3 : 116–129.
- Williams BG, Dye C (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math Biosci* 145 : 77–88.