

# 季節性を伴うベクター媒介性疾患の流行閾値

## モロッコのチシャウアにおける皮膚リーシュマニア症の症例

J. Math. Biol.53 (2006) 421-436

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01285109>

Nicolas Bacaër

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

Souad Guernaoui

陸上動物生態学研究所  
科学部Semlalia、BP 2390マラケシュ、モロッコ

### まとめ

皮膚リーシュマニア症は、砂ハエによって人間に伝染するベクター媒介の病気です。この記事では、ベクター集団の季節性と、人間の感染と症状との間の潜伏期間の分布を考慮に入れた数学モデルを開発します。パラメータは、モロッコのチシャウア州のデータに合わせて調整されています。また、再現性の定義の一般化を提案します ( $R_0$ )、定期的な環境に適しています。チシャウアの流行については、 $R_0 \simeq 1,94$ 。モデルは、ベクター集団が  $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。

### 1.はじめに

リーシュマニア症は、属の原虫により引き起こされるベクター媒介疾患の複合体である リーシュマニア。寄生虫は、女性のハエに刺されてヒトに伝染します (双翅目: チョウバ工科: Phlebotominae)。この病気は、アフリカ、南アメリカ、中央アメリカ、南ヨーロッパ、アジア、中東の多くの地域で流行しています。リーシュマニア症は、生態疫学の観点から4つの主要なエンティティで構成されます。人為的形態では、ヒトがサンドフライ媒介動物の唯一の感染源である。人獣共通感染サイクルでは、動物はリーシュマニア寄生虫を維持および繁殖させる貯蔵所です。毎年 500 000 内臓リーシュマニア症の新しいヒトの症例と1~1,5 世界中で100万例の皮膚リーシュマニア症 (Desjeux, 2004)。内臓リーシュマニア症は、治療せずに放置すると致命的です。皮膚リーシュマニア症は通常、自然に治癒しますが、傷跡を残す可能性があります。

モロッコ公衆衛生省 (2001) によると、リーシュマニアトロピカによる人為性皮膚リーシュマニア症は、チシャウア州で発生している疾患であり、2000年の初めから2004年の終わり、1877年の終わりまでの間です。事件は公式に報告されています。図1は、イミンタヌート市で報告された症例数の月別の推移を示しています。これは、2001年の初めから2004年の終わりまでの州の症例の約80%に相当します。(合計43件)は2000年の間にすでに観測されましたが、詳細な月次レポートは利用できません。

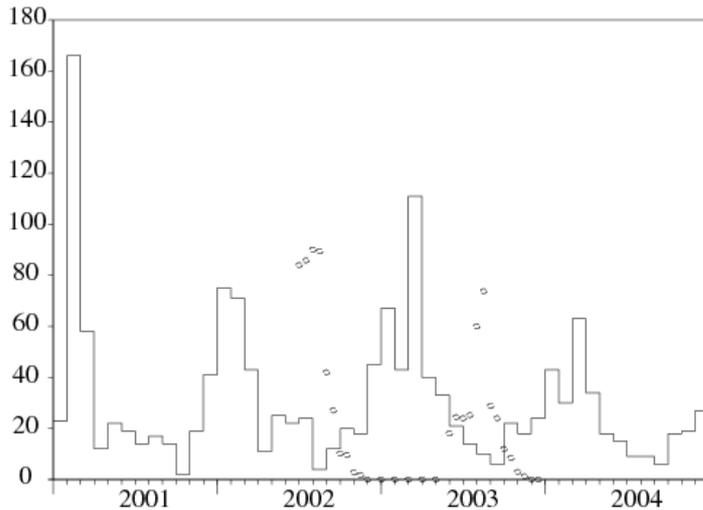


図1.横軸：時間。縦軸と階段曲線：モロッコのチシャウア州のイミンタヌートで報告された皮膚リーシュマニア症の月間報告数。ラウンド（有意でないスケール）：可能性のあるベクターである *Phlebotomus sergenti* の個体群の進化（Guernaoui et al.、2005）。

フィールド調査（Guernaoui et al.、2005）により、*Phlebotomus sergenti* 種のハエが伝染の原因であり、伝染は人為的であることが示されています。これについては、犬などの動物のリザーバーは検出されていません特定の流行。図1には、*Phlebotomus sergenti* の推定人口も示されています。2002年6月から2003年12月まで月に1~2回トランプで得られた（S. Guernaouiによる博士論文）。12月から5月にかけて、ベクターの個体数がゼロになることに注意してください。これは、この地域でのハエの特定のライフサイクルによるものです。これらの月の間、地面に隠れて生存するのは卵と幼虫だけです。毎年夏の初めに気温が上昇すると、幼虫は成虫になって飛ぶ。寒い季節が再び訪れると、変態は止まります。

この作業の目的は、この流行の数学的モデルを開発し、伝染周期の特定のパラメータを推定し、疫学的閾値を推定することです。 $R_0$ 、流行を止めるために必要な努力を測定します。この特定の研究により、周期的な環境における再現性の新しい一般的な定義に導いたことに注目するのは興味深いことです。

（ベンサラ他、1994年;ブラッティーニ他、1998年;チャバスとヘルナンデス、2004年;ハシバダー他、1992年;カー他、1997年;ラビノビッチとフェリシアンエリ、2004年）リーシュマニア症のための様々な数学モデルをすでに開発している。（Bensalah et al.、1994）のみが、変動するベクトル集団をシミュレートしますが、数学的分析やフィールドデータはありません。

このモデルでは、2つの点を主張します。まず、ベクター個体群には非常に顕著な季節変動があります。最も単純なモデルは、ベクトルの母集団が1年に等しい周期で周期的であると仮定することによって得られます。第二に、媒介動物の個体数がゼロではない夏または秋に起こる感染と、冬と春に最も多い症候性症例の出現との間に数ヶ月の遅れがあります。（図1を参照）。

ベクター媒介疾患の最も初期の数学的モデルは、マラリアを研究したロナルド・ロス（1911）にさかのぼります。ロトカ（1923）の名前によれば、私たちのモデルはロスの「第2」モデルを拡張したものです。ベクター集団は、健康なベクターと感染したベクターの間で共有されます。人間は健康、感染、免疫の間で共有されています。さらに、ベクトルの母集団は定期的に変動すると想定されています。（Anderson and May、1991、p. 404）は、季節性が媒介する病気への影響を数値的に研究しています。（Heesterbeek and Roberts、1995a and 1995b）と（Diekmann and Heesterbeek、2000、p. 148）は、周期微分方程式のフロケ理論に関連する数学的結果を示しています。（Heesterbeek and Roberts、1995b、§2.3）ベクトルの母集団が周期的である場合、再現性にとって代わると想定される流行のしきい値の定義は少し奇妙です：ベクトルの母集団が一定である特定の場合、それは同様の行列のスペクトル半径です（行列理論の意味で）が、次世代の行列とは異なります。さらに、この作品には、指数関数的に分散された遅延以外の、感染と人間の症状との間の遅延は含まれていません。図1を見ると、ベクトルの母集団は1年の6か月間ゼロではないが、ヒトの症例は全体的に発生するため、固定遅延はイミンタヌートでの

皮膚リーシュマニア症の流行のデータに悪い適合をもたらすことがわかります今年。分散遅延が必要です。疫学の最初のモデルで分散遅延は、Kermack and McKendrick (1927)に戻り、偏微分方程式を含みます。疫学の文脈でこれらの分散された遅延を定期的な影響と組み合わせる研究はほとんどありません。これは(Williams and Dye, 1997)の場合ですが、議論は主に指数分布に焦点を当てています。ただし、いくつかの作品では、人口動態の他の領域での一般的な分布について説明しています。Thieme (1984)は、植物の個体群への応用を伴う抽象的なフレームワークで、周期的な核を持つボルテラの積分方程式を研究しています。(Jagers and Nerman, 1985) 定期的な環境での分岐プロセスの研究。(Anita et al., 1998)は、定期的に受胎可能である年齢構成人口の最適な収穫を研究しています。Thieme (1984)は、線形化モデルの研究の理論的正当化を提供します。

要約すると、人口動態の一般的な観点から、私たちの貢献は、周期的なベクトルの集団を持つベクトル媒介性疾患の流行しきい値の定義をより明確にすることです。潜伏期間が指数的に分布しているため、モデルが常微分方程式のシステムに還元される場合でも、定義は新しいようです。さらに、我々は計算のためのアルゴリズムを与える $R_0$ 一般的なケースでは。疫学の観点から、私たちの貢献は、モロッコでの流行時の皮膚リーシュマニア症の伝播における特定のパラメータを推定することです。感染と症状の間の時間は、平均6のガンマ分布によって推定されます。月と標準偏差 1,5ヶ月; いよいよ見積もりにたどり着きました $R_0 \simeq 1,94$ 。モデルは、ベクター集団が $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。

記事の概要は以下の通りです。セクション2では、流行のモデル化に使用される微分方程式のシステムを示します。セクション3では、モデル、特に感染のない状態の安定性を分析します。セクション4では、イミタヌート市の流行データに合わせてパラメータを調整したシミュレーションを示します。次に、流行のしきい値を推定します $R_0$ この特定の流行のため。セクション5では、再現性の一般的な定義を紹介し、 $R_0$  定期的な環境で、以前の作業との関連について説明します。

## 2.モデル

ある

- $s(t)$  : 時間 $t$ における健康なハエの数 ;
- $i(t)$  : 感染したハエの数。
- $S(t)$  : 健康な人間の数;
- $I(t, \tau)$  : 時間によって構造化された時間 $t$ に感染した人間  $\tau$  感染以来;
- $R(t)$  : 免疫したヒトの数。

モデルを簡略化するために、人間またはベクターが感染しているがまだ感染していない期間は考慮していません。「免疫」人間のグループには、最近症状が現れて組織で覆われているために病気を伝染できなくなった人と、瘢痕が治癒した人と免疫。報告された例は、状態入る人々である  $R$ を。傷跡が現れるとすぐにカバーされると想定されています。これは明らかに実際の状況を単純化したものです。感染した人間の総数は

$I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$ 。表記を紹介しましょう

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$  : 総人口
- $p(t) = s(t) + i(t)$  : サンドフライの総個体数;
- $\Lambda(t)$  : サンドフライの出現率;
- $\mu$  : サンドフライの死亡率;
- $\beta$  : サンドフライ刺されの頻度;
- $\alpha(\tau)$  : ヒトにおける免疫感染の進行率;
- $\gamma$  : 免疫の喪失率;
- $\pi$  : 咬合中にサンドフライからヒトへの皮膚リーシュマニア症の伝播の確率;
- $\hat{\pi}$  : 咬合時にヒトからサンドフライに皮膚リーシュマニア症が伝播する確率。

モデルは次の方程式で構成されています。

$$s'(t) = \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, \quad (1)$$

$$i'(t) = \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t),$$

$$S'(t) = -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), \quad (2)$$

初期条件あり  $s(0)$ 、 $i(0)$ 、 $S(0)$ 、 $I(0, \tau)$  と  $R(0)$ 。注意してください  $p(t) = s(t) + i(t)$  チェックする  
 $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$  そしてそれ  $P = S(t) + I(t) + R(t)$  確かに一定です。もし  $f(\tau)$  感染から人間の症状までに経過した時間の確率分布であり、 $g(\tau)$  症状が出ていない確率です  $\tau$  感染後の時間単位、

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (3)$$

だから  $\alpha(\tau) = f(\tau)/[1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$ 。

### 3.分析

私たちは  $\Lambda(t)$  周期の周期関数です  $T$ 。次に、システム (1) - (2) は、病気がなく、 $s(t) = p(t)$ 、 $i(t) = 0$ 、 $S(t) = P$  と  $I(t) = R(t) = 0$ 、どこ  $p(t)$  の唯一の周期解です  $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ 。その安定性は、システムを線形化することによって研究されます。私たちは持っています

$$\tilde{i}'(t) = \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t),$$

$$\tilde{I}(t, 0) = \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau),$$

初期状態で  $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$  と  $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$ 。このシステムには、線形常微分方程式と線形偏微分方程式の両方が含まれています。議論をより対称的にするために、導入しましょう  $i(t, \tau)$ 、どこ  $\tau$  は、八工の感染からの時間であり、列ベクトル  $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$ 。だから

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau, \end{aligned}$$

と  $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$ 。だから

$$\begin{aligned} J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &\quad + \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{\tau-t}^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau. \end{aligned}$$

表記あり  $u(t) = J(t, 0)$ 、前の方程式は次の形式です

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (4)$$

どこに  $A(t, \tau)$  です  $T$ -定期的  $t$  と  $\bar{u}(t)$  は与えられた関数です。係数は  $A_{i,j}(t, \tau)$  ライン上  $i$  と列  $j$  マトリックスの  $A(t, \tau)$  タイプ個体の数の予想です  $i$  (ベクターはタイプ1、人間はタイプ2) 感染した個々のタイプよりも  $j$  時間の単位時間あたりの感染  $t$  彼がその時に感染していたなら  $t - \tau$ 。

すべての連続機能  $T$ -の値で定期的  $\mathbb{R}^2$  記載されています  $\mathcal{E}$ ; 至高の基準を備えたバナッハ空間です。Thieme (1984) は、(4) のような方程式の漸近的な振る舞いを研究しました:  $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ 、どこ  $\lambda^*$  実数であり、 $v \in \mathcal{E}$  は正の関数であり、完全にゼロではなく、

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (5)$$

具体的には、一意の実数があります  $\lambda^*$  私たちは見つけることができます  $v \in \mathcal{E}$  これは正であり、完全にゼロではありません (Thieme, 1984; Jagers and Nerman, 1985)。

定義しよう  $R_0$  線形演算子のスペクトル半径として  $w \in \mathcal{E}$  機能を組み合わせる  $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$ 、また  $\mathcal{E}$ 。線形演算子が正であることを思い出してください。  $R_0$  の存在によって特徴付けられます  $w \in \mathcal{E}$  正でゼロではない

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (6)$$

だから  $R_0$  流行しきい値の特性があります:  $\lambda^* > 0$  もし  $R_0 > 1$  ながら、  $\lambda^* < 0$  もし  $R_0 < 1$ 。

確かに、どんな実数でも  $\lambda$ 、定義しましょう

$$\begin{aligned} \mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} &\longrightarrow \mathcal{E} \\ v &\longmapsto \left( t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right). \end{aligned}$$

のスペクトル半径  $\mathcal{A}_\lambda$  記載されています  $R_\lambda$ 。この定義は、 $\lambda = 0$  それの  $R_0$ 。また、すべてに注意してください  $\lambda$ 、線形演算子  $\mathcal{A}_\lambda$  ポジティブです。また、 $\lambda_1 \leq \lambda_2$  を意味します  $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$ 。スペクトル半径の特性は、関数が  $\lambda \mapsto R_\lambda$  の  $\mathbb{R}$  で  $\mathbb{R}$  減少しています。でも  $R_{\lambda^*} = 1$  式 (5) に従います。だから  $R_0 > 1$ 、その後  $\lambda^* > 0$ 。そして  $R_0 < 1$ 、その後  $\lambda^* < 0$ 。

注意してください  $p(t)$  定数です  $p$ 、その後  $A(t, \tau)$  に依存しない  $t$ 。この場合、定数関数を考えます  $w(t)$  正の行列の正の固有ベクトルに等しい  $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ 。私たちがそれを見る  $R_0$  は、この行列のスペクトル半径であり、次世代行列と呼ばれます (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 74)。より具体的には、

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (7)$$

感染したハエに感染した人間の平均数の積を見ると  $\frac{\beta \pi}{\mu}$  感染した人間に感染したハエの平均数  $\frac{\beta \pi p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$ 。

もし  $p(t)$  一定ではないが  $T$ -定期的、書きましょう  $w = (w_1, w_2)$ 。(6) は

$$\begin{aligned} \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau &= R_0 w_1(t) \\ \beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu \tau} w_1(t - \tau) d\tau &= R_0 w_2(t). \end{aligned}$$

最初の方程式に2番目の方程式を挿入しましょう。私たちがそれを見ることができ  $r_0$  機能があるようなものです  $T$ -周期的に正であり、完全にゼロではない  $w_1(t)$  チェックする人

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu \sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (8)$$

そう

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times r_0}. \quad (9)$$

式 (9) は、定期的な季節性のベクトル集団を持つベクトル疾患の古典的な式 (7) を一般化したものです。注意してください  $r_0$  の複雑な機能です  $p(t)$ 、 $g(x)$  と  $\mu$ 。明らかに、 $r_0$  の減少関数です  $\mu$ 。そうでなければ  $p(t)$  に置き換えられます  $\varepsilon p(t)$ 、その後  $r_0$  に置き換えられます  $\varepsilon r_0$ 。ですから、ベクターの人口を次のように除算すれば、ベクターの病気を根絶できるという古典的な結論は、 $(R_0)^2$  は、一定のベクトルの母集団に対してのみ演繹的に有効ですが、ベクトルの母集団が周期的である場合は、 $R_0$  上に提示。

混乱を避けるため、一部の作成者は  $R_0$  ここは何ですか  $(R_0)^2$ 。(Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.1) は、この点について簡単に説明しています。

## 4.シミュレーションと推定 $R_0$

モデルのパラメーターを推定してみましょう。イミンタヌートの総人口は 5 000 住民。ただし、ハエがゴミを捨てる場所など、産卵できる場所を好むため、都市の特定の地域は他の地域よりも影響を受けています。モデルには同種のグループが 1 つだけあります。この問題に対処する 1 つの方法は、最初は正常である母集団  $P$  が不明であるが、制約があることを考慮することです。 $P \leq 5 000$ 、および流行曲線をデータに適合させるときに決定する必要があります。

平均余命  $1/\mu$  現在の知識によれば、成虫の 1 頭は約 10 日です。だから私たちは選ぶ  $\mu = 3$  月額。

図 1 のデータは、ベクトル母集団の季節変動を 2002 年 6 月から 2003 年 12 月までの乗数定数内に示しています。モデルの定期的な母集団の基礎として、2003 年 1 月から 12 月までのデータを使用します。もちろん、たとえば、平均月間気温は年ごとに少し異なる場合があるため、ベクターの個体数は、2002 年 6 月から 12 月の間と 2003 年 6 月から 12 月の間で厳密に同じではありませんでした。定義しよう

- $p_{\max}$  : 年間の最大のハエの数、
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$ 、
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$ 、
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$ 、
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$ 。

砂ハエの月当たりの出現率は  $\bar{\Lambda}(t)$  は階段関数であり、ステップの幅は、ハエトリ個体群の 2 つの観測間の時間に等しくなります。ステップの高さを簡単に調整できるので、 $\bar{p}(t)$  によって与えられた  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$  データと一致します (図 2a および図 2b を参照)。より具体的には、 $\theta_k < \theta_{k+1}$  観察の連続する 2 つの瞬間です。

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (10)$$

間隔で  $(\theta_k, \theta_{k+1})$ 。この選択は、私たちが見つけたという意味でデータと互換性があることがわかります  $\bar{\Lambda} \geq 0$  もちろん、送信シーズンの最後の最後の間隔を除いて、各間隔で  $\bar{p}(\theta_k) > 0$  と  $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ 、そして私たちが取った  $\bar{\Lambda}(t) = 0$ 。

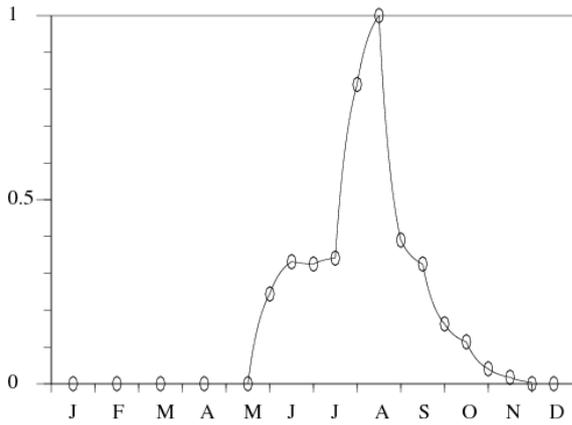
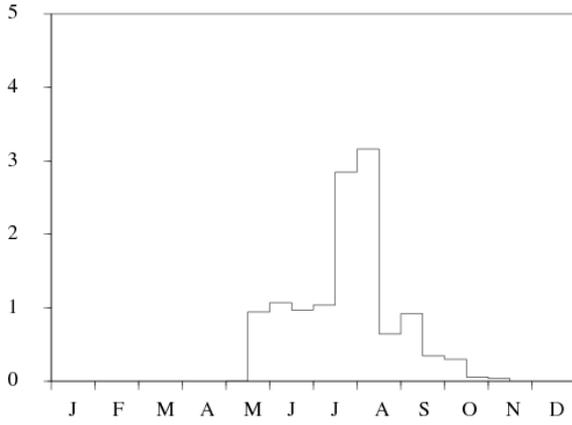


図2. (a) : ハエの発生率  $\bar{\Lambda}(t)$ 。 (b) : サンドフライ個体群  $\bar{p}(t)$ 。線は、 $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 。ドットは (Guernaoui et al.、2005) からのデータを表します。

と仮定します  $t = 0$ 2000年の初めに、人間が感染症を健康な人口に輸入していると言います。この時点では、ベクトルの母集団はゼロです。初期状態は次のとおりです。  $s(0) = 0$ 、  $i(0) = 0$ 、  $S(0) = P - 1$ 、  $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$  (ディラックの質量  $\tau = 0$ ) および  $R(0) = 0$ 。

決定する  $\alpha(\tau)$ 。確率分布は  $f(\tau)$  人間の感染と症状の間の時間のガンマ分布です :

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu).$$

数値計算については、

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

もし  $\tau \rightarrow +\infty$ 。

システム (1) - (2) を検討してください。最初の2つの方程式を  $p_{\max}$ 。私たちはそれを見る

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (11)$$

$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (12)$$

$\bar{\Lambda}(t)$  と  $\mu$ 知られています。唯一の不明なパラメーターは次のとおりです。  $P$ 、製品  $\beta \hat{\pi}$ 、製品  $\beta \pi p_{\max}$ 、  $\gamma$ そして2つのパラメータ  $a$  と  $\nu$ 誰が定義する  $\alpha(\tau)$ 。ガンマ分布については、  $\nu/a$ 平均であり、  $\sqrt{\nu}/a$ 標準偏差。

システム (11) - (12) は、さまざまなパラメータ値でシミュレートされました。2001年1月から2004年12月の間に毎月報告される症例数、つまり図1のデータを適切に調整します。 $P = 800$ 、 $\beta \hat{\pi} = 1,1$  月額  $\beta \pi p_{\max} = 16230$  月額  $1/\gamma = 1,2$  年、 $\nu/a = 6$  月と  $\sqrt{\nu}/a = 1,5$  月 (図3を参照)。

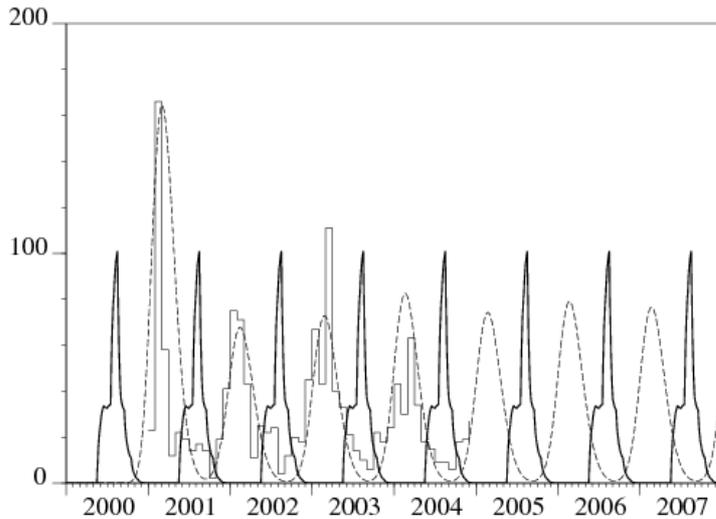


図3.モデルで計算された新しい皮膚リーシュマニア症の月間数 (点線) と報告された症例数 (階段関数)。サンドフライの個体数も示します (太字、任意のスケール)。

これらのパラメータ値を使用して、数値を計算できます  $R_0$ 、前のセクションで定義。まず、式 (8) を簡略化するために、変数の変更を使用します  $\theta = \tau + \sigma$  得る

$$p(t) \int_0^{\infty} g(\tau) e^{\mu\tau} \int_{\tau}^{\infty} e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

パーツごとに統合すると、統合された用語が表示されなくなります。に來ます

$$p(t) \int_0^{\infty} h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

私たちが置く場所

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^{\tau} e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (14)$$

以来  $w_1(t)$  です  $T$ -定期的、それがわかります

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t h(t - \theta) w_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^{\infty} \int_0^T h(t + (n+1)T - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

私たちが置く場所

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^{\infty} h(\tau + nT). \quad (15)$$

したがって、固有値問題 (13) は

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t),$$

これは、以下の値しか含まないため、簡単にアプローチできます。  $w_1(t)$  間隔で  $(0, T)$ 。実際、大きな整数  $N$  を取り上げましょう。とりましょう  $t_i = (i-1)T/N$  のために  $i = 1 \dots N$ 。定義しよう  $\bar{\rho}_0$ 、行列固有値問題のスペクトル半径

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i - t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i - t_j + T) W_j \right\} = \bar{\rho}_0 W_i, \quad (16)$$

これは次の形式です  $AW = \bar{\rho}_0 W$ 、どこ  $A$  サイズ行列です  $N \times N$  正またはゼロの係数と  $W = (W_1, \dots, W_N)$ 。間の関係 (9) を考えてみましょう  $R_0$  と  $r_0$ 。私たちはそれを結論付けます

$$\sqrt{(\beta \hat{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

結果を表1に示す。

表1. 推定  $R_0$ 。  $N$  間隔を離散化するポイントの数です  $(0, T)$ 、これは年を表します。

$N$	25	50	100	200	400
$R_0$	1,901	1,926	1,938	1,940	1,940

実際には、次の資料から (16) の項を計算します。

- 標準的なベクター集団について  $\bar{p}(t_i)$ 、方程式  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$  そしてその仮定  $\bar{\Lambda}(t)$  式 (10) で与えられる階段関数です。  $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu$  もし  $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$ 。覚えて  $\bar{p}(t)$  図2 (b) に示します。
- 機能について  $H(\tau)$ 、合計 (15) は切り捨てられ、最初の2つの項のみが保持されます。合計で3つ以上の項をとっても、表1の数値は変わりません。関数の場合  $h(\tau)$ 、計算に使用されます  $H(\tau)$ 、式 (3) および (14) とパーツによる積分を使用して、より実用的な形式を取得します。  
 $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma] / \mu$ 。
- スペクトル半径  $\bar{\rho}_0$  Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)) などのデジタル数学ソフトウェアを使用して計算されます。

最後に、それはようです  $R_0 \approx 1,94$ 。ベクターの人口が要因によって減少した場合、流行を止めることができます ( $R_0$ )<sup>2</sup>  $\approx 3,76$ 。積を用いた偏微分方程式のシステム (11) - (12) のシミュレーションが  $\beta \pi p_{\max}$  で割った 3,7 この製品が次のように分割されている場合、流行はありませんが、まだ流行を与えます 3,9。このセクションのやや複雑な方法を使用する代わりに、シンボルを使用して近似式 (7) として使用した場合  $p$  の平均で置き換え  $p(t)$  変動しているので、  $R_0 \approx 2,76$  流行を止めるのに必要な努力を過大評価している。

現在、リーシュマニア症の予防に使用できる予防薬やワクチンはありません。サンドフライの孵化サイトは一般に知られていません。未熟な段階のみに焦点を当てた統制努力は、一般的に実行不可能です (Feliciageli, 2004)。したがって、リーシュマニア症の制御は、ハエの密度を減らすためにとられた対策にかかっています。このような削減は、殺虫剤を使用することで実現できます。しかし、チチャウア県は貧しい田舎の地域であり、この解決策はおそらく地元の資源と比較してあまりにも多くのお金と努力を必要とします。それにもかかわらず、その地理的位置は、モロッコの2つの重要な観光地であるマラケシュとアガディールの中間にあり、このまさにこのタイプの介入を正当化するでしょう。

## 5. 一般化およびその他の可能なアプリケーション

再現性の定義  $R_0$  この研究で提示されたものは、次のように一般化されます。私たちは  $A(t, \tau)$  サイズ行列関数です  $n \times n$  正またはゼロの係数と連続。  $A_{i,j}(t, \tau)$  タイプ個体の数の期待を表す  $i$  時間単位で感染  $t$  タイプ個人による  $j$  当時感染した  $t - \tau$ 。私たちは  $A(t+T, \tau) = A(t, \tau)$  すべてのために  $\tau$  そしてそれ  $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty$  すべてのために  $t$ 。行列関数に適切な陽性仮説を使用  $A(t, \tau)$ 、単一の実数があります  $R_0$  正のベクトル関数があり、完全にゼロではなく、連続的で、  $T$ -定期的  $w(t)$  として

$$\int_0^{\infty} A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

また、 $\bar{u}(t)$  は与えられたベクトル関数であり、 $u(t)$  として

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (17)$$

そう  $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$  もし  $t \rightarrow +\infty$ 、どこ  $v(t)$  は正のベクトル関数であり、 $T$ -定期的な

$$\int_0^{\infty} e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (18)$$

最後に、 $\lambda^* > 0$  もし  $R_0 > 1$  と  $\lambda^* < 0$  もし  $R_0 < 1$ 。この定義  $R_0$  人口動態の他の分野でも使用できます。たとえば、動詞「出産」が動詞「感染」を置き換える人口統計です。

もし  $A(t, \tau)$  に依存しない、つまり  $A(t, \tau) = A(\tau)$ 、次に、 $w(t)$  行列の固有ベクトル  $\int_0^{\infty} A(\tau) d\tau$  あれ  $R_0$  この行列のスペクトル半径です。それに、 $\lambda^*$  は、マトリックスのスペクトル半径が  $\int_0^{\infty} e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$  は1に等しい。固有値1に関連付けられたこの行列の任意の固有ベクトルは、 $v(t)$  (18) がチェックされるようにします。

再現性がある別の特別なケースがあります  $R_0$  簡単に計算、つまり  $n = 1$  と

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (19)$$

機能付き  $p(t)$  と  $\phi(t)$  誰ですか  $T$ -定期的。確かに、固有値の問題が書かれています

$$p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (20)$$

この方程式を導き、部品ごとに積分することにより、

$$\begin{aligned} R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau + p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t - \tau) d\tau \\ &\quad + p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^{\infty} \phi(t - \tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau \\ &\quad - p(t) \left[ e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) \right]_0^{\infty} \\ &\quad + p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t) \end{aligned}$$

この方程式も書かれています

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

何に合う

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (21)$$

どこに  $K$  正の定数です。機能  $w(t)$  このようにして得られた  $T$ -定期的な場合  $w(t + T) = w(t)$  すべてのために  $t$ 。しかし、機能  $p(t)$  と  $\phi(t)$  は  $T$ -定期的。条件は、次の場合にのみチェックされます

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (22)$$

逆に、関数  $w(t)$  (21) によって  $R_0$  (22) で与えられる式 (20) をチェックします。式 (22) は、定期的な接触率と死亡率を伴うSIR流行モデルの (MaおよびMa, 2006, §3.1) に表示されます。その線形安定性の分析は、次の形式 (17) になります。  $A(t, \tau)$  (19) の形式の。しかし、著者は電話することをためらっています  $R_0$  (22) の右側、彼らはそれを呼ぶ  $\bar{R}$ 、の一般的な定義がないため  $R_0$ 。この表現は、分析の最後にのみ表示されます。

(18) から始まる同じ計算 (導出、部品による統合など) は、

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

この機能は  $T$ -定期的である場合のみ

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (23)$$

流行の閾値 ( $R_0 > 1$  どこに  $\lambda^* > 0$ ) この場合、平均値のみに依存します  $p(t)$  との  $\phi(t)$ 。さらに特定のケースでは  $\phi(t)$  は定数です。式 (23) は、フーリエ級数と発散級数を使用して (Williams and Dye, 1997) で「実証された」結果です。

また、接触率が周期的なSEIR流行モデルの線形安定性 (MaおよびMa, 2006, §2) は、行列を使用して (17) の形式で記述できることにも言及する必要があります。  $A(t, \tau)$  サイズの  $2 \times 2$  セクション3と同様です。この記事と同様に、  $R_0$  しかし、数値による推定は可能です。

アプリケーションの観点から、の定義  $R_0$  ベクターの個体数と疾患に関する十分な情報があれば、これまでに感染していない領域に現れるベクター媒介性疾患のリスクを推定するために使用できます。気候が温暖化し、「南」の熱帯病が「北」に現れたり、再び現れたりする可能性があるると多くの人が考えているため、疫学では非常に人気のある主題になっています。特に、EDENプロジェクト「変化するヨーロッパの環境における新興疾患」 ([www.eden-fp6project.net](http://www.eden-fp6project.net)) について言及しています。

## 謝辞

報告されている皮膚リーシュマニア症の症例に関するデータを提供してくれたA. Laamrani Elidrissi (公衆衛生省、寄生虫病局、ラバト、モロッコ) に感謝します。この作業の一部は、最初の著者がモロッコのマラケシュにあるCadi Ayyad大学の確率過程と動的システムの研究所を訪れたときに行われました。参考文献を指摘して下さった匿名の記者にも感謝します (Williams and Dye, 1997; Ma and Ma, 2006)。これはセクション5で私たちを助けてくれました。

## 参考文献

- Anderson R. M., May R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford.
- Anita S., Iannelli M., Kim M. Y., Park E. J. (1998) Optimal harvesting for periodic age – dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648 – 1666.
- Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismail R. (1994) Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* 71, 431– 438.
- Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. (1998) Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* 6, 337–356.
- Chaves L. F., Hernandez M. J. (2004) Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* 92, 245– 252.
- Coale A. J. (1972) *The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis : current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 305– 318.

- Diekmann O. , Heesterbeek J. A. P. (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester
- Feliciangeli M. D. (2004) Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* 18, 71–80.
- Guernaoui S. , Boumezzough A. , Pesson B. , Pichon G. (2005) Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. *J. Med. Entomol.* 42, 697–701.
- Hasibeder G. , Dye C. , Carpenter J. (1992) Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology* 105, 43–53.
- Heesterbeek J. A. P. , Roberts M. G. (1995a) Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* 33, 415–434.
- Heesterbeek J. A. P. , Roberts M. G. (1995b) Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* 3, 779–787.
- Jagers P. , Nerman O. (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kerr S. F. , Grant W. E. , Dronen Jr N. O. (1997) A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* 98, 187–197.
- Lotka A. J. (1923) Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* 3, 1–121.
- Kermack W. O. , McKendrick A. G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* 115, 700–721.
- Ma J. , Ma Z. (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Ministère de la Santé Publique du Maroc (2001) *Etat d’avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires.* Direction de l’épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- Rabinovich J. E. , Feliciangeli M. D. (2004) Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 373–382.
- Ross R. (1911) *The Prevention of Malaria.* John Murray, London.
- Thieme H. R. (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J. Integral Equations* 7, 253–277.
- Williams B. G. , Dye C. (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math. Biosci.* 145, 77–88.