

# 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

科学部セムリア

マラケシュ、モロッコ

### 概要

皮膚リーシュマニア症は、ハエによってヒト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、感染と人間の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県のデータに合わせて調整されています。また、周期的環境における再現性の定義の一般化を提案します。Chichaouaの流行については、 $R_0 \simeq 1,94$ 。ベクター集団がこの数の2乗で除算されると、流行は止まります。 $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。

### 1.はじめに

リーシュマニア症は、リーシュマニア属の原虫によって引き起こされるベクター媒介性疾患の複合体です。寄生虫はメスのハエの刺されによってヒトに伝染します（双翅目：チョウバエ科：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。人畜共通感染サイクルでは、動物は寄生虫を維持および繁殖させる貯蔵所です。毎年、世界中で約500,000人の内臓リーシュマニア症の新しい症例と100万から150万の皮膚リーシュマニア症の症例があります（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年の終わりまで、1877年に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%を占めています。（合計43件）は2000年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。

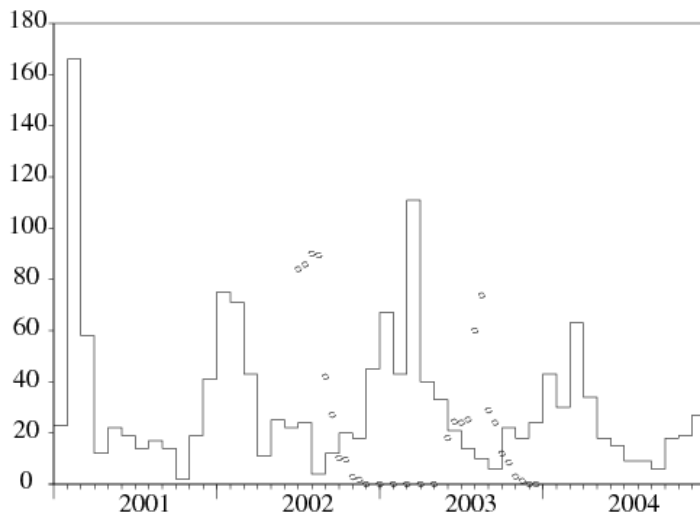


図1.横軸：時間。縦軸と階段曲線：モロッコのチシャウア州のイミンタヌートで報告された皮膚リーシュマニア症の月間報告数。ラウンド（有意でないスケール）：可能性のあるベクターである *Phlebotomus sergenti*の個体群の進化（Guernaoui et al.、2005）。

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ました。この特定の流行では、犬などの動物のリザーバーは検出されていません。図1には、*Phlebotomus sergenti*の推定個体数も示されています。2002年6月から2003年12月まで月に1~2回トラップで取得（S. Guernaouiによる博士論文）。12月から5月の間にベクターの個体数がゼロに低下することに注意してください。これは、この地域のサンドフライ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、卵と幼虫だけが地面に隠れて生存します。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、送信サイクルの特定のパラメーターを推定し、再現性を推定することです。これは、流行を止めるのに必要な労力を測定します。この特定の研究により、定期的な環境における再現性の新しい一般的な定義が導かれ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母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。

私たちのモデルでは、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ない夏または秋に起こる感染と、冬と春に最も高い症候性症例の発症との間には、数ヶ月の遅れがあります。。図1を参照してください。

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。私たちのモデルは、2番目のモデルを拡張したものです（Lotka、1923年）。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。人間は健康で、感染していて、免疫している。

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、ベクター媒介性疾患に対する季節性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）では、ベクトル集団が周期的である場合に、再現性にとって代わるはずの流行しきい値の定義が少し変わっています。ベクトルの母集団が一定である特定のケースでは、定義は（行列理論の意味で）同様の行列のスペクトル半径ですが、次世代の行列とは異なります。

さらに、この作品には、感染と人間の症状との間の指数関数的に分散された遅延以外の遅延は含まれていません。図1を見ると、固定遅延はイミ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与えることがわかります。ベクターの母集団は、その年の6か月間ゼロではありません。しかし、人間の事件は一年中開催されます。分散遅延が必要です。分散型遅延のある疫学の最初のモデルは、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。しかし、議論は主に指数分布についてです。ただし、いくつかの研究では、人口動態の他の領域における一般的な分布について論じています。

- Coale (1972) はフーリエ級数を使用して、連続時間線形人口統計モデルでの周期的出生を研究しています
- 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もつボルテラの積分方程式を研究します
- (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、一般的な場合の再現性を計算するためのアルゴリズムが提供されます。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。感染から症状までの時間は、平均6か月、標準偏差1.5か月のガンマ分布によって推定されます。 $R_0 \approx 1,94$ 。このモデルは、ベクトル数がこの数の2乗で除算された場合、流行が終了することを示唆しています。 $(R_0)^2 \approx 3,76$ 。

記事の予定は以下の通りです。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、特に感染のない状況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、この特定の流行の流行しきい値が推定されます。セクション5では、定期的な環境における再現性の一般的な定義を紹介し、以前の研究との関連について説明します。

## 2.モデル

私たちは定義します

- $s(t)$  : 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 $t$ に感染した人間の時間別 構造  $\tau$  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」人間のグループは両方を含んでいます

- 最近症状が出て組織で覆われた人。彼らはもはや病気を伝染させることができません、
- 傷が治り免疫のある人。

報告されたケースは、州 $R$ に入る人々です。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;
- $\pi$  : 咬合時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  $s(0)$ 、 $i(0)$ 、 $S(0)$ 、 $I(0, \tau)$  そして  $R(0)$ 。  $p(t) = s(t) + i(t)$  の解決策です

$$p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

$P = S(t) + I(t) + R(t)$  確かに一定です。  $f(\tau)$  感染から人間の症状までの経過時間の確率分布です。  $g(\tau)$  感染後、時間単位で症状が発現しない確率です。私たちは

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

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

### 3.分析

と思う  $\Lambda(t)$  周期の周期関数です  $T$ 。次に、システム (1) - (2) は、病気がなく、 $s(t) = p(t)$ 、 $i(t) = 0$ 、 $S(t) = P$  そして  $I(t) = R(t) = 0$ 。  $p(t)$  の唯一の周期解です  $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ 。システムを線形化することにより、安定性が研究されます。我々は持っています

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

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

初期状態で  $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$  そして  $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$ 。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。議論をより対称にするために、

- $i(t, \tau)$ 、 $\tau$ はハエの感染からの時間であり、
- 列ベクトル  $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$ 。

私たちは

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

と  $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$ 。このように

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

表記あり  $u(t) = J(t, 0)$ 、前の方程式は次の形式です

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

$A(t, \tau)$  は、 $t$ に関する周期 $T$ の周期関数です。 $\bar{u}(t)$ は与えられた関数です。係数  $A_{i,j}(t, \tau)$  行列の $i$ 行 $j$ 列  $A(t, \tau)$  感染した個体タイプよりもタイプ $i$ 個体（ベクターはタイプ1、ヒトタイプ2）の予想数 $j$  infecte par unité de temps au temps  $t$  s'il a été infecté au temps  $t - \tau$ 。

$\mathcal{E}$ は値 $T$ を持つ周期 $T$ の周期的連続関数のセットです $\mathbb{R}^2$ 。至高のスタンダードを備えたバナッハ空間。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： $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ 。  $\lambda^*$  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、固有の実数があります  $\lambda^*$  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、まったく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  $\mathcal{E}$ 。この線形演算子は正です。 $R_0$  の存在によって特徴付けられます  $w \in \mathcal{E}$  正であり、まったくゼロではない

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

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

確かに、どんな実数でも  $\lambda$ 、私たちは定義します

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

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  $R_0$ 。すべての $\lambda$ について、線形演算子  $\mathcal{A}_\lambda$  ポジティブです。さらに、 $\lambda_1 \leq \lambda_2$  ことを意味します  $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$ 。スペクトル半径の特性は、 $\lambda \mapsto R_\lambda$  の  $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  減少関数です。だが  $R_{\lambda^*} = 1$  式 (5) に従います。だから私たちは  $\lambda^* > 0$  もし  $R_0 > 1$ 、および  $\lambda^* < 0$  もし  $R_0 < 1$ 。

関数が  $p(t)$  は定数 $p$ であり、 $A(t, \tau)$   $t$ に依存しません。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  $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ 。  $R_0$  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の平均数の積を見る  $\frac{\beta\pi}{\mu}$  感染した人間に感染したハエの平均数  $\frac{\beta\hat{\pi}p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$ 。

関数が  $p(t)$  一定ではなく周期的です、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。数が  $r_0$  また、周期  $T$  の正の周期関数で、完全にゼロではない  $w_1(t)$  の解決策です

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

私たちはそれから

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

式 (9) は、季節性のベクトル媒介者を含むベクトル媒介性疾患の古典的な式 (7) を一般化したものです。ご了承ください  $r_0$  の複雑な機能です  $p(t)$ 、 $g(x)$  および  $\mu$ 。明らかに、 $r_0 \mu$  の減少関数です。関数が  $p(t)$  に置き換えられます  $\varepsilon p(t)$ 、そう  $r_0$  に置き換えられます  $\varepsilon r_0$ 。したがって、ベクター集団が再現性の2乗で除算されれば、ベクター媒介性疾患は根絶できるという古典的な結論は、一定のベクター集団に対してのみ演繹的に有効であり、ベクター集団が定期的。

一部の著者は表記法を使用しています  $R_0$  ここにあるもの  $(R_0)^2$ 。(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ましょう。イミンタヌートの総人口は約5000人です。しかし、都市の特定の地域は他の地域よりも影響を受けます。なぜなら、ハエは彼らが卵を産むことができる場所、例えばゴミ捨て場の近くを好むからです。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一つの方法は、人口のことを考えることである  $P$ 、最初は健康で、未知であるが制約である  $P \leq 5000$ 、およびデータへの流行曲線をフィッティングする際に決定されなければなりません。

平均寿命  $1/\mu$  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。2003年1月から12月までのデータは、モデルの周期母集団の基礎として使用されています。2002年6月から12月の間は、2003年6月から12月の間と厳密に同じではありませんでした。たとえば、月平均気温は、年ごとに少し異なる場合があります。私たちは定義します

- $p_{\max}$  : 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  $\bar{\Lambda}(t)$  は階段関数です。ステップの幅は、ハエトリ集団の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して、 $\bar{p}(t)$  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を参照してください。より正確には、連続する2つの瞬間  $\theta_k < \theta_{k+1}$ 、

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

この選択は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インターバルを除き、各インターバルで  $\bar{p}(\theta_k) > 0$  そして  $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ 、そして私たちが取った  $\bar{\Lambda}(t) = 0$ 。

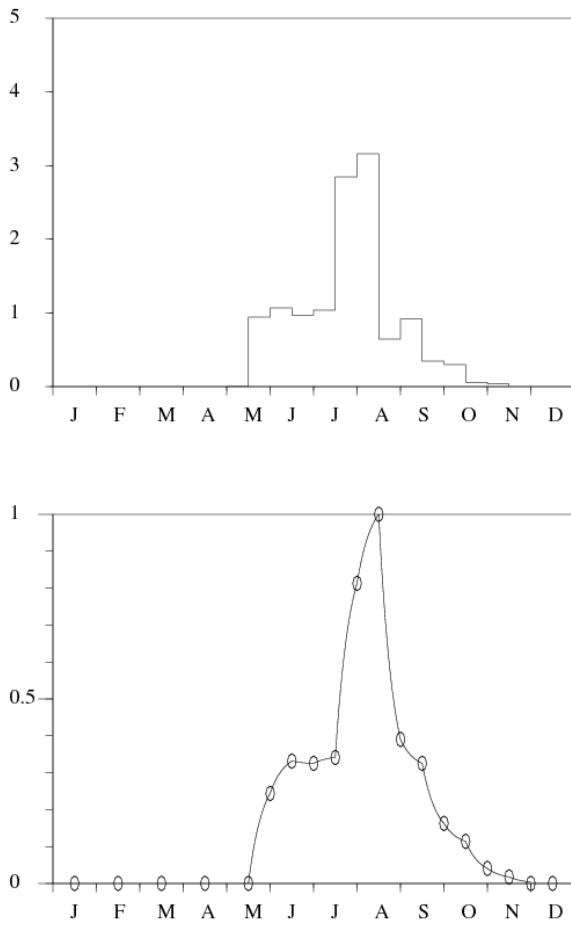


図2. (a) : ハエの発生率  $\bar{\Lambda}(t)$ 。 (b) : サンドフライ個体群  $\bar{p}(t)$  と  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 。点は (Guernaoui et al.、2005) からのデータを表します。

時間  $t = 0$  で、2000年の初めに、人間が感染を健康な集団に輸入したと仮定します。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  $R(0) = 0$ 。

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、

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}, \quad \tau \rightarrow +\infty.$$

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  $p_{\max}$ 。我々は持っています

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

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

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

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

$\bar{\lambda}(t)$  および  $\mu$  は既知です。不明なパラメータは次のとおりです。  $P$ 、製品  $\beta \hat{\pi}$ 、製品  $\beta \pi p_{\max}$ 、 $\gamma$  そして2つのパラメータ  $a$  として  $\nu$  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ションされています。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  $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$  月額  $1/\gamma = 1,2$  年、 $\nu/a = 6$  月と  $\sqrt{\nu/a} = 1,5$  月 (図3を参照)。

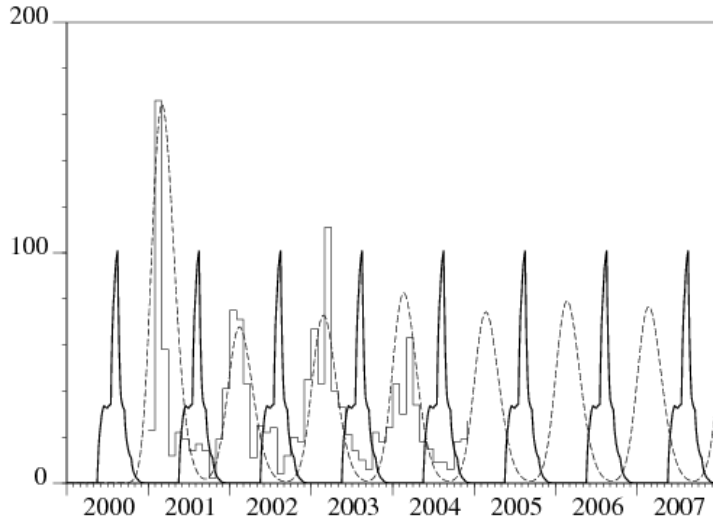


図3.モデルで計算された新しい皮膚リーシュマニア症の月間数 (点線) および報告された症例数 (階段関数)。サンドハエの個体数も示されています (太字、任意スケール)。

これらのパラメータ値を使用して、前のセクションで定義した再現性を数値で計算できます。まず、式 (8) を簡略化するために、変数の変更を使用します  $\theta = \tau + \sigma$ 。我々は持っています

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

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

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

と

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

$w_1(t)$  は周期  $T$  の周期関数です。だから私たちは

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

と

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

したがって、固有値問題 (13) は



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

この方程式は、 $w_1(t)$  間隔で  $(0, T)$ 。大きな整数  $N$  を取り ます。私たちは取る  $t_i = (i-1)T/N$ 、 $i = 1 \dots N$ 。私たちは定義します  $\bar{\rho}_0$ 、行列固有値問題のスペクトル半径

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

この問題は次の形式です  $AW = \bar{\rho}_0 W$ 。  $A$  正またはゼロの係数を持つサイズ  $N$  の行列であり、 $W = (W_1, \dots, W_N)$ 。間の関係 (9) を考えてみましょう  $R_0$  そして  $r_0$ 。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.推定再現性。  $N$  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。

$$\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu, \quad \theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}.$$

それを覚えましょう  $\bar{p}(t)$  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  $h(\tau)$ 、式 (3) と (14) および部品による積分を使用して、より実用的な形式を取得します。

$$h(\tau) = \frac{1}{\mu} \left[ e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma \right].$$

- 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  $R_0 \simeq 1,94$ 。ベクターの数がこの数の2乗で減少した場合、流行を止めることができます。 $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。偏微分方程式のシステム (11) - (12) のシミュレーションでも、 $\beta \pi p_{\max} 3.7$  で除算されます。この製品を3.9で除算しても、流行はありません。このセクションのやや複雑な方法を使用する代わりに、近似式 (7) として、記号  $p$  を関数の平均で置き換えて使用した場合  $p(t)$ 、私たちは得ていただろう  $R_0 \simeq 2,76$ 。流行を止めるために必要な努力を過大評価していたでしょう。

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達成できます。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に比べて多すぎるお金と労力を必要とします。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

この作業で提示される再現性の定義は、次のように一般化されます。と思う  $A(t, \tau)$  係数が正またはゼロのサイズ  $n$  の行列であり、連続関数です。  $A_{i,j}(t, \tau)$  型の数の期待を表し、私の個人の時間で、単位時間当たりの感染トン型で  $j$  は、個々の時点で感染トン  $-\tau$  を。と思う

$$A(t+T, \tau) = A(t, \tau), \quad \int_0^{\infty} A(t, \tau) d\tau < +\infty \quad \forall t.$$

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  $R_0$  正の連続ベクトル関数が存在し、完全にゼロではなく、周期  $T$  の周期的であることに注意してください。  $w(t)$ 、

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

また、  $\bar{u}(t)$  は与えられたベクトル関数であり、

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

私たちはそれから

$$u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t), \quad t \rightarrow +\infty.$$

$v(t)$  は周期  $T$  の正の周期ベクトル関数で、

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

最終的に、  $\lambda^* > 0$  もし  $R_0 > 1$  そして  $\lambda^* < 0$  もし  $R_0 < 1$ 。この再現性の定義は、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などです。

私たちが持っている場合  $A(t, \tau) = A(\tau)$ 、それから私たちは  $w(t)$  行列の固有ベクトル  $\int_0^{\infty} A(\tau) d\tau$ 。  $R_0$  したがって、この行列のスペクトル半径です。さもないと、  $\lambda^*$  次の行列のスペクトル半径が1に等しい唯一の実数です

$$\int_0^{\infty} e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau.$$

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、  $v(t)$ 、これは (18) の解です。

再現性を簡単に計算できる特殊なケースがもう1つあります。これは  $n = 1$  そして

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

機能付き  $p(t)$  そして  $\phi(t)$  これは周期  $T$  で周期的です。確かに、固有値の問題は書かれています

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

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

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

だから私たちは

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

$K$ は正の定数です。  $w(t)$  が周期関数である場合  $w(t+T) = w(t)$  すべての  $t$  について。しかし、機能  $p(t)$  そして  $\phi(t)$  定期的です。  $w(t+T) = w(t)$  もしそうなら

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

逆に、(21) と (22) は式 (20) の解です。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、著者は表記法を使うことをためらっています  $R_0$  (22) の右側について。彼らは使う  $R$  なぜなら、それらには再現性の一般的な定義がないからです。この式は、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、

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

この関数は、次の場合にのみ定期的です

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

流行の閾値 ( $R_0 > 1$  または  $\lambda^* > 0$ ) この場合、係数の平均値のみに依存します。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 (17) の形式で表すことができることにも言及する必要があります。  $A(t, \tau)$  この記事のように、再現性の明確な公式を期待することはできませんが、数値の推定は可能です。

アプリケーションの観点から、私たちが提案する再現性の定義は、これまで感染していない地域で発生す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。ベクターの個体数と疾患に関する十分な情報が必要です。気候が温暖化し、「南部」の熱帯病が「北部」に現れたり、再び現れたりする可能性があるため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。

## ありがとう

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 (モロッコ、ラバト、公衆衛生省、寄生虫症部) 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くだ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の作成に役立ちました。

## 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.