

# の近似 $R_0$ ベクターが定期的に発生するベクター媒介疾患の場合

Bull. Math. Biol. 69 (2007) 1067–1091

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01291211>

Nicolas Bacaër

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

## まとめ

この記事の主な目的は、再現性の近似式を取得することです  $R_0$  ベクター媒介疾患、ベクター集団の季節変動が小さい場合： $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$  と  $\varepsilon \ll 1$ 。最初の項は、ベクトルの一定の母集団の場合と似ていますが、母集団がその平均に置き換えられています。第2項による最大相対補正は  $\varepsilon^2/8$  常に再現性が低下する傾向があります。この再現性は、積分演算子のスペクトル半径です。4つの数値計算方法を比較して  $R_0$  2005-2006年のレユニオンでのチクングニア流行のモデルを例として使用します。近似式と数値法は、他の多くの季節性流行モデルに使用できます。

## 1.はじめに

2005年3月以降、チクングニアの流行は、インド洋にあるフランスの海外部門であるレユニオン島を初めて襲った。2005年5月に1週間あたり400人を超える新しいヒト症例が発生した最初のピークの後、寒冷で雨が少なく（図 1b）、したがって、ヒトにチクングニアウイルスを感染させる蚊であるネッタイシマカの増殖。レユニオンは南半球にあることに注意してください。ヒトスジシマカまた、2004年4月から7月まで、つまり南部の冬が始まるまで、デング熱の小さな流行の原因となった（Pierre et al.、2005）。これはおそらくデング熱の流行のシナリオがチクングニアでも繰り返されると信じるように地元の疫学者を導いたでしょう。小規模なベクター制御と人間のケースのアクティブ検索を組み合わせれば、冬の終わりまでに伝染病を止めることができます。これは事実ではありませんでした。2005年9月に1週間あたり最低100件の新規症例に達した後、チクングニア熱は再び拡大し始め、驚くべきピークに達しました。40 000 2006年2月の週あたりの新しいケース。その時までには、流行は科学のおよび政治的論争の対象になりました。なぜ疫学者は流行を予測できなかったのですか？なぜ保健省は大規模なベクトル制御キャンペーンを十分に早く開始しなかったのですか？2006年7月現在、260 000 疫病が始まってから、または島の人口の約3分の1がこの病気にかかっています。約200の死亡診断書には、チクングニアが死因の1つとして記載されています。さらに、流行は島の経済、特に主要産業の1つである観光業に大きな影響を与えています。冬の防除効果とベクター防除効果の組み合わせにより、1週間あたりの新規症例数は1000未満になりました。

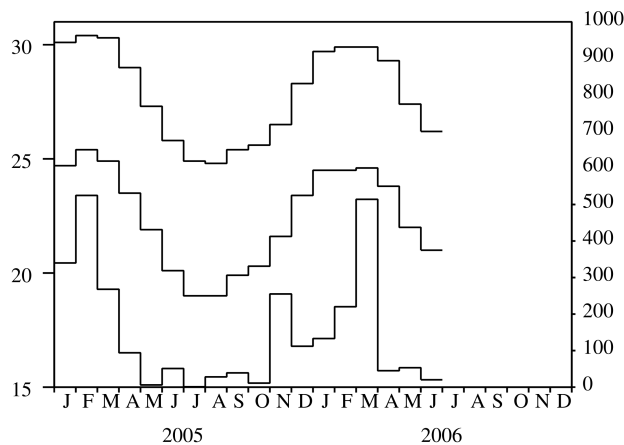
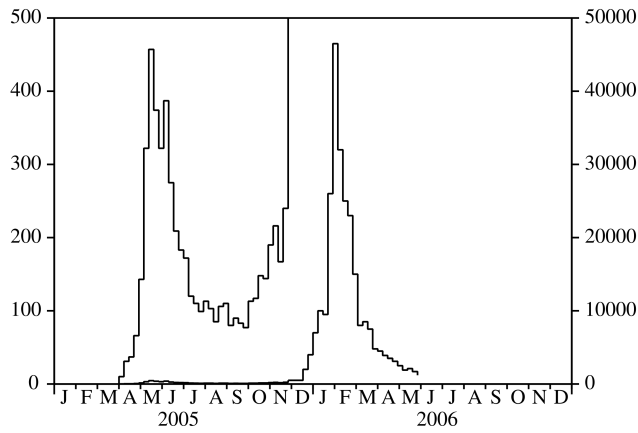


図1. (a) 2つの異なるスケールでプロットされた1週間あたりの推定新規症例数。左側の縦軸は2005年の流行曲線を明確に示しています。右側の縦軸は2006年の流行曲線を示しています。Institute for Health Surveillanceのデータ。(b) ReunionのSainte-Marie市における摂氏での最高気温と最低気温（上と中央の曲線、左軸）および月あたりのミリメートル単位での降水量（下の曲線、右軸）。メテオフランスのデータ。

重要であるが難しい問題は、流行が再び冬を通過し、次の夏に別の重要なピークを引き起こすかどうかです。科学者はこの種の質問について単純化された方法で考えることに慣れていました。彼らは、流行、再現性に関連する重要なパラメーターに興味を持っています  $R_0$ 、大まかに、流行の開始時に最初の症例によって引き起こされた二次症例の平均数として定義されます。もし  $R_0 > 1$ 、その後、流行が発生します。もし  $R_0 < 1$ 、それから停止します。マラリアに関するロナルド・ロス (1911) の研究に続いて、ベクター媒介性疾患の場合の再現性について次の式が得られました。

$$R_0 = \frac{\beta^2 q q' p}{\alpha \mu P}, \quad (1)$$

どこに  $\beta$  ベクトルが噛む頻度です。  $q$  と  $q'$  ベクトルから人間への、そして人間からベクトルへの伝達の確率です。  $p$  ベクトル集団です。  $P$  人間の人口です  $1/\alpha$  人間の平均感染期間であり、  $1/\mu$  成人のベクトルの平均余命です（歴史的展望については、(Bailey, 1982; Anderson and May, 1991) および (Heesterbeek, 2002) を参照してください）。この式は、特に再現性がベクターの母集団に比例することを示しています。したがって、監視システムが流行前および流行中のベクトル密度の変化を追跡できる場合、および  $R_0$  以前の流行から知られているか、式 (1) で推定されていた場合、ベクターに対する介入がその密度を  $R_0$ 。しかし、現在、レユニオンのネットタイシマカの密度を監視する監視システムはないため、ここで説明した方法は機能しません。したがって、チクングニアの流行が再び冬を通過するかどうかの質問に合理的に答えることは単に不可能のようです。

この記事では、問題のより理論的な部分、つまり再現性の推定に焦点を当てます  $R_0$ 。チクングニア熱の大きな特徴は季節性です。ここで、式 (1) は母集団  $p$  ベクトルの数は年間を通じて一定です。いくつかの疑問が生じます。たとえば、ベクトルの母集団が時間の周期関数であると仮定した場合など、季節性を考慮に入れる場合の再現

性の定義方法は？この再現性を計算する方法は？(1)のような単純な式を取得できる特別な場合はありますか？これらの質問は明らかにチクングニアに固有のものではありません。それらは、例えば、他のベクター媒介性疾患の出現中に、より一般的には季節性の影響を受ける個体群動態の問題のために発生します：疫学 (Altizer et al.、2006)、生態学、人口統計学、免疫学、個体群遺伝学...

最近の研究 (Bacaër and Guernaoui, 2006) は、これらの質問のいくつかに答え始めました。これには、周期関数の空間上の積分線形演算子のスペクトル半径として、周期環境での再現性の定義が含まれています。定義は、周期係数を伴う年齢で構成された人口動態に関する以前の研究 (Coale, 1972; Thieme, 1984; JagersおよびNerman, 1985; Anita et al.、1998) およびDiekmannおよびHeesterbeekによる本 (2000) は、再現性を定義するための「次世代マトリックス」および「次世代オペレーター」の概念を強調しています。(Bacaër and Guernaoui, 2006) には、積分演算子の離散化に基づくアルゴリズムも含まれています。このアルゴリズムを使用して、モロッコにおけるリーシュマニア症の流行時の再現性を推定しました。ベクトル集団の変動は、現地調査から正確にわかっていました。

記事は次のように構成されています。セクション2では、(Bacaër and Guernaoui, 2006, §5) によって与えられた再現性の定義の小さな変更を紹介し、ここに名前を付けます  $r_0$  「次世代演算子」のスペクトル半径、 $R_0 = r_0^n$  どこに  $n$  モデル内の感染したコンパートメントの数です。(Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.1) は、「次世代マトリックス」の場合のこの点についてすでに簡単に説明しています。また、「循環型」と呼ばれる特定のクラスのモデルについて、次元  $n$  の固有値の積分問題が 1次元問題に還元されることを示します。ほとんどの記事では、問題が軽減された核心が次の形式である特定のケースに関心があります。 $K(x, t) = f(t)G(x)$ 、どこ  $f(t)$  周期関数です。このケースには、ベクター媒介および直接感染症の多くのモデルがすでに含まれています。

セクション3では、積分1次元固有値問題の再現性を計算するための4つの数値手法が紹介されています。最初の方法は、(Bacaër and Guernaoui, 2006, §4) ですすでに提示されている方法です。これは、積分演算子の単純な離散化です。2番目の方法はフーリエ級数を使用し、再現性ではなくマルサスのパラメーターを研究する (Williams and Dye, 1997) から着想を得ています。これら2つの方法は、一般的な機能で機能します  $G(x)$  そして周期関数  $f(t)$ 。3番目の方法は、 $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ ; フーリエ級数と摂動法を組み合わせ、 $\varepsilon$  小さい。これは (Coale, 1972 年, 第6章) に似ていますが、マルサスのパラメータにも関心があり、再現性には関心がありません。4番目の方法は、周期係数をもつ常微分方程式の線形システムに関連付けられた巡回次世代演算子に対して機能します。彼女は (ヘスタービークとロバーツ, 1995a, 1995b) のようにフロケの理論を使用していますが、別の方法で使用しています。

セクション4では、ベクター媒介性疾患を検討し、ベクター集団が

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]. \quad (2)$$

まず、マラリアの簡単なモデルとセクション3.3の結果を使用して、(1)と同じ表記法で、再現性が

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left( 1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right) \quad (3)$$

どこに  $\varepsilon$  小さいです。この明らかに新しい式は、式 (1) を一般化したものです。最初の項は、ベクトルの一定の母集団の場合と似ていますが、母集団がその平均で置き換えられています。第2項による最大相対補正は  $\varepsilon^2/8$  常に再現性が低下する傾向があります。次に、もう少し複雑なモデルを使用して、チクングニア流行に目を向けます。ベクトルの母集団の簡略化された形式 (2) は、レユニオン (図1b) の温度と降水量の曲線を見ると、不合理に思えない (図1b) 。このモデルのパラメーターを推定した後、再現性の計算のためにセクション3の4つの数値手法を比較します。ただし、このようにして得られた数値は、チクングニア熱の再現性を重視する必要があります。パラメータの値は正確にはわかりません。仮説 (2) は単純化されています。それはさまざまな数値手法をテストする練習です。理論を発展させることはインスピレーションです。蚊の個体数の変動に関するフィールド調査を待つ間、これはモデリングの最初の試みです。

最後のセクションでは、セクション3.3の方法を適用して、特に周期的接触率をもつSIRモデルについて、周期係数をもつ感染症の他の数学モデルのコンテキストで再現性の近似式を得る方法について説明します。また、感染期間が固定されています。また、接触率が定期的で、潜伏期間と感染期間が指数関数的に分布するSEIRモデルの場

合も同様です。季節性を伴う確率論的流行モデルにおける再現性の重要性についての予備的兆候も提示されています。

## 2. の定義 $R_0$

のために  $t \in \mathbb{R}$  と  $x \geq 0$ 、と仮定します  $K(t, x)$  正またはゼロの係数をもつサイズ  $n$  の行列です。私たちは  $K(t + \theta, x) = K(t, x)$  もし  $x \geq 0$ 。

関数の背後にある考え方  $K(t, x)$  流行モデルの  $n$  「感染した」コンパートメント  $(I_1, I_2, \dots, I_n)$ 、感染性または潜伏性があります。係数  $K_{i,j}(t, x)$  ラインで  $i$  と列  $j$  コンパートメントの予想される個人の数を表します  $I_i$  コンパートメントの個人  $I_j$  区画内にある場合、時間  $t$  の単位時間あたりの伝染病の開始時に感染する  $I_j$  以来  $x$  時間単位。これは、コンパートメント内の個人が  $I_j$  コンパートメントに行き着く個人に感染する  $I_i$  だけでなく、コンパートメント内の個人が  $I_j$  単にコンパートメントを変更して、最終的に  $I_i$ 。の周期性の仮定  $K(t, x)$  定期的な環境を表します。

積分線形演算子を考えます  $\mathcal{K}$  によって定義された

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx \quad (4)$$

関数空間で  $\theta$  の値で定期的  $\mathbb{R}^n$ 。より正確に言うと、周期性仮説では  $K(t, x)$  と  $v(t)$ 、式 (4) は

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\theta \hat{K}(t, s) v(s) ds$$

どこに

$$\hat{K}(t, s) = \begin{cases} \sum_{k=0}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s < t, \\ \sum_{k=1}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s > t. \end{cases}$$

私たちは  $\hat{K}$  宇宙に属する  $L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$ 。(Hochstadt, 1973, p. 51) の定理7の単純な拡張は、 $\mathcal{K}$  のコンパクトな線形演算子です  $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  それ自体。(Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 77) のように、 $\mathcal{K}$  「次世代線形演算子」、および  $K(t, x)$  関連する中核。もし  $r_0$  のスペクトル半径  $\mathcal{K}$ 、再現性を定義します  $R_0$  式によって  $R_0 = r_0^n$ 。服用する方が便利ながある理由については、(Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.1) を参照してください。 $R_0 = r_0^n$  あれ  $R_0 = r_0$ 。この定義の理由については、(Bacaër and Guernaoui, 2006, §5) も参照してください。 $R_0$  「次世代マトリックス」に基づいて、季節性のない通常の定義を一般化します (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 74)。

線形演算子  $\mathcal{K}$  ポジティブです。もし  $r_0 > 0$ 、ケリンとラトマンの定理 (Krasnosel'skij et al., 1980, p. 87) の定理9.2を参照) は、 $r_0$  の固有値です  $\mathcal{K}$  そして正の固有関数があること  $v(t) \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  関連付けられた  $r_0$ 。拡張することにより  $v(t)$  定期的に  $\mathbb{R}$ 、私たちは書くことができます

$$\int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx = r_0 v(t). \quad (5)$$

(Krasnosel'skij et al., 1980) および (Schaefer, 1974, p. 377) の条件で、 $r_0 > 0$ 。

この記事の残りの部分では、次の特定の形式 (図2) を持つ「循環」モデルについて検討します。すべての要素  $K_{i,j}(t, x)$  の核はゼロを除いて  $K_{1,n}(t, x)$  と  $K_{j+1,j}(t, x)$  のために  $1 \leq j \leq n - 1$ 。

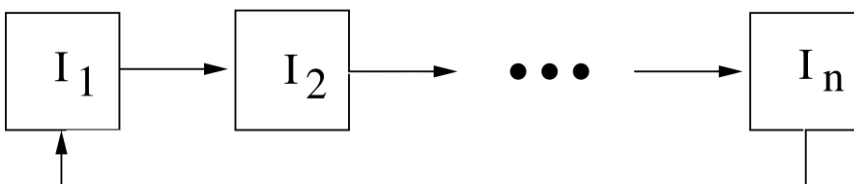


図2. 「周期的」モデルの感染した区画。

これには、特に一般的な一次元のケースが含まれます  $n = 1$  任意のコアで  $K(t, x)$ 。もし  $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$ 、固有値 (5) の積分問題は、

$$\begin{aligned} \int_0^\infty K_{1,n}(t, x) v_n(t-x) dx &= r_0 v_1(t), \\ \int_0^\infty K_{j+1,j}(t, x) v_j(t-x) dx &= r_0 v_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq n-1. \end{aligned}$$

方程式を次のように置き換えます  $j = n-1, j = n-2, \dots, j = 1$  最初の方程式で。なぜなら  $R_0 = r_0^n$ 、それがわかります

$$\int_0^\infty \dots \int_0^\infty K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t-x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t-x_1-\dots-x_{n-1}, x_n) v_1(t-x_1-\dots-x_n) dx_1 \dots dx_n = R_0 v_1(t).$$

重要なプロパティに注意する必要があります。ゼロ以外の要素の場合  $K_{i,j}(t, x)$  特定の定数を掛けた後、 $R_0$  同じ定数も乗算されます。変数の変更 ( $x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$ ) につながる

$$\int_0^\infty \tilde{K}(t, x) v_1(t-x) dx = R_0 v_1(t), \quad (6)$$

どこに  $\tilde{K}(t, x)$  超曲面積分です

$$\tilde{K}(t, x) = \int_{\sigma_x^n} K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t-x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t-x_1-\dots-x_{n-1}, x_n) d\sigma_x^n$$

と  $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$ 。だから私たちは積分問題を減らしました  $n-1$  次元の問題 (6) に適切な3次元の値 (5)。

セクション3.4を除く記事の残りの部分では、

$$K_{1,n}(t, x) = f(t) g_n(x), \quad K_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq n-1. \quad (7)$$

式 (6) は

$$f(t) \int_0^\infty G(x) v_1(t-x) dx = R_0 v_1(t), \quad (8)$$

どこに

$$G(x) = \int_{\sigma_x^n} g_1(x_1) \dots g_n(x_n) d\sigma_x. \quad (9)$$

注意してください  $n = 1$ 、核はに減少します  $K(t, x) = f(t) g_1(x)$  だから  $G(x) = g_1(x)$ 。また、

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq n, \quad (10)$$

(9) から始まる (付録を参照)

$$G(x) = a_1 \dots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (11)$$

この式は、 $n = 1$  空のセットの積は1に等しいという通常の間習に従います。

### 3.計算する数値的方法 $R_0$

#### 3.1積分固有値問題の離散化

この方法は、固有値の積分問題を離散化することにあります (8)。(BacaBr and Guernaoui, 2006, §4) に示されています。したがって、ほんの少しだけ思い出されます。非常に大きな整数  $N$  を取り、 $t_k = (k-1)\theta/N$ 、どこ

$k = 1, 2, \dots, N$ 。私たちは定義します

$$\widehat{G}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} G(x + k\theta). \quad (12)$$

名前を付ける  $\mathcal{R}_0$  固有値問題の行列のスペクトル半径

$$f(t_k) \frac{\theta}{N} \left[ \sum_{j=1}^{k-1} \widehat{G}(t_k - t_j) \mathcal{V}_j + \sum_{j=k}^N \widehat{G}(t_k - t_j + \theta) \mathcal{V}_j \right] = \mathcal{R}_0 \mathcal{V}_k, \quad (13)$$

どこに  $\mathcal{V}_i$  固有ベクトルです。だから  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  もし  $N \rightarrow +\infty$ 。の数値計算  $\mathcal{R}_0$  Matlab に似たフリーソフトウェアである Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)) で実行できます。注意してください  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  すべてのために  $1 \leq j \leq n$ 、(11) から

$$\widehat{G}(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j \theta}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \quad (14)$$

### 3.2 フーリエ級数：一般的な周期的ケース

もし  $\omega = 2\pi/\theta$ 、周期関数のフーリエ分解を考える  $f(t)$  :

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t}, \quad f_j = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta f(t) e^{-ji\omega t} dt, \quad (15)$$

どこに  $\mathbb{Z}$  整数のセット (正または負) であり、 $i^2 = -1$ 。の  $f_j$  との複素数です  $f_{-j} = f_j^*$  (\*は複素共役数を示します)。(8) の解を探しています。これは、次の形式の実際の (さらには正の) 関数です。

$$v_1(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}. \quad (16)$$

の  $c_j$  も複素数です  $c_{-j} = c_j^*$ 。(8) の (15) と (16) を置き換えます。

$$\left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t} \right) \left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} G_j c_j e^{ji\omega t} \right) = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}, \quad (17)$$

どこに

$$G_j = \int_0^\infty G(x) e^{-ji\omega x} dx. \quad (18)$$

(9) から、

$$G_j = \left( \int_0^\infty g_1(x) e^{-ji\omega x} dx \right) \cdots \left( \int_0^\infty g_n(x) e^{-ji\omega x} dx \right). \quad (19)$$

もし  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  のために  $1 \leq j \leq n$ 、その後

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + ji\omega) \cdots (b_n + ji\omega)} \quad (20)$$

のために  $j \in \mathbb{Z}$ 。式 (17) は

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} \left( \sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k \right) e^{ji\omega t} = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}.$$

この等式は、

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k = R_0 c_j \quad (21)$$

のために  $j \in \mathbb{Z}$ 。これは、無限行列の固有値の問題です。注意してください  $f_k \rightarrow 0$  と  $G_k \rightarrow 0$  もし  $k \rightarrow \pm\infty$ 。したがって、 $N$ を成長させ、 $\mathcal{R}_0$  打ち切り正方行列のスペクトル半径  $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$ 、その後  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  もし  $N \rightarrow +\infty$ 。

### 3.3 フーリエ級数：正弦波の場合

私たちは

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad (22)$$

どこに  $0 \leq \varepsilon \leq 1$  と  $0 \leq \phi < 2\pi$ 。これは「正弦波」関数と呼ばれます。固有値問題 (8) の場合、タイムラグは  $f(t)$  変わらない  $R_0$ 。確かに  $R_0$  は、関連するスペクトル半径です  $f(t)$  独自の機能  $v_1(t)$ 、その後  $R_0$  まだ関連付けられているスペクトル半径です  $\hat{f}(t) = f(t-h)$  独自の機能  $\hat{v}_1(t) = v_1(t-h)$ 。の計算について  $R_0$ 、したがって、 $\phi = 0$  なので、

$$f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}.$$

明らかに、 $f_0 = 1$ 、 $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  と  $f_k = 0$  のために  $|k| > 1$ 。システム (21) は

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j \quad (23)$$

のために  $j \in \mathbb{Z}$ 。なぜなら  $G(x)$  実際の値で、私たちは持っています  $G_{-j} = G_j^*$ 。したがって、式 (23) は次のようになります。 $c_{-j}$  右側は、式 (23) の共役複素数です。 $c_j$  右側に。したがって、式 (23) は忘れることができます。 $j < 0$ 。覚えて  $c_{-1} = c_1^*$  と  $G_{-1} = G_1^*$ 。固有値問題 (23) と  $j \in \mathbb{Z}$  に削減されます

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} G_1^* c_1^* + G_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} G_1 c_1 = R_0 c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad (j \geq 1). \end{cases} \quad (24)$$

適切な機能  $v_1(t)$  正規化できるので  $c_0 = 1$ 。それは可能です  $v_1(t)$  厳密にポジティブなので、 $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$ 。次の形式のシステム (24) の解決策を探しましょう

$$R_0 = \sum_{k \geq 0} \rho_k \varepsilon^k, \quad c_j = \sum_{k \geq 0} c_{j,k} \varepsilon^k, \quad (25)$$

少なくとも有効であることが期待されます  $\varepsilon$  小さい。と  $c_0 = 1$ 、注意してください  $c_{0,0} = 1$  と  $c_{0,k} = 0$  すべてのために  $k \geq 1$ 。(24) の最初の方程式に (25) を挿入し、 $\varepsilon^k$ 。得る  $G_0 = \rho_0$  と

$$\frac{G_1^*}{2} c_{1,k-1}^* + \frac{G_1}{2} c_{1,k-1} = \rho_k \quad (26)$$

のために  $k \geq 1$ 。同様に、(24) の2番目の方程式に (25) を挿入すると、次のようになります。 $G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}$  のために  $j \geq 1$  と

$$\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + G_j c_{j,k} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} = \sum_{l=0}^k \rho_l c_{j,k-l} \quad (27)$$

のために  $j \geq 1$  と  $k \geq 1$ 。のために  $j \geq 1$ 、ということです  $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$ 。だから  $c_{j,0} = 0$  なぜなら  $G(x)$  正であり、まったくゼロではないため、 $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-ji\omega x}) G(x) dx \neq 0$ 。なぜなら

$$\rho_0 = G_0, \quad c_{j,0} = 0 \quad (j \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,k} = 0 \quad (k \geq 1),$$

(26) と (27) で係数が  $\rho_k$  と  $c_{j,k}$  のために  $j \geq 1$  と  $k \geq 1$  再帰的に計算されます：

$$\rho_k = \Re(G_1 c_{1,k-1}), \quad (28)$$

$$c_{j,k} = \frac{1}{G_0 - G_j} \left[ \frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} - \sum_{l=1}^{k-1} \rho_l c_{j,k-l} \right], \quad (29)$$

どこに  $\Re(z)$  複素数の実数部を示します  $z$ 。より具体的には、係数  $\rho_l$  と  $c_{j,l}$  のために計算されます  $l \leq k-1$  と  $j \geq 1$ 、次に式は式を与えます  $\rho_k$  と  $c_{j,k}$  のために  $j \geq 1$ 。このアルゴリズムは、 $\rho_0$  と係数  $c_{j,0}$  知られています。(28) - (29) を使用すると、簡単にそれを確認できます  $c_{j,k} = 0$  のために  $j > k$ 、それ  $\rho_k = 0$  奇数の整数  $k$ 、そして  $c_{j,k} = 0$  もし  $j \geq 1$  奇妙な間  $k \geq 1$  です。

実際には、整数を修正しましょう  $\kappa > 1$  ベクトルを考えて  $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$  そして長方形の行列  $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$ 。直そう  $\rho_0 = G_0$ 、 $c_{0,0} = 1$ 、 $c_{j,k} = 0$  のために  $j > k$  マトリックスで  $c_{0,k} = 0$  のために  $1 \leq k \leq \kappa$ 。アルゴリズムは次のように機能します。

のために  $k=1 \sim \kappa$ 、

計算する  $\rho_k$  使用する (28)

のために  $j=1 \sim k$ 、

計算する  $c_{j,k}$  使用する (29)

終わり;

終わり。

このようにして、

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{G_0}{2(G_0 - G_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad (30)$$

最後に見つけます

$$R_0 \simeq G_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right) \quad (31)$$

のために  $\varepsilon$  小さい; 小振幅の季節変動を考慮した場合、これは再現性に対する最低次の補正です。さらにいくつかコメントを付けましょう。

- 私たちはそれに注意します

$$1 - \varepsilon \cos(\omega t - \phi) = 1 + \varepsilon \cos(\omega(t + \theta/2) - \phi).$$

だから、変更  $\varepsilon$  で  $-\varepsilon$  の時間差に対応  $f(t)$ 。したがって、セクション3.3の冒頭で行われた発言によれば、 $R_0$  変更しないでください。これは、奇数の係数が  $\rho_{2k+1}$  ( $k \geq 0$ ) の連続開発  $R_0$  ゼロです。

- 正弦関数 (22) は、一見したところほど特別ではありません。確かに、任意の肯定的な機能のために  $\theta$ -定期的  $f(t)$  たとえば、平均が1の場合、フーリエ展開の最初の項は  $1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t)$ 、それは形を取ることができ  $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$  と  $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$  と  $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$ 。
- シリーズ全体の収束半径を決定することは難しいようです (25)。線形演算子の分析摂動に関する一般的な定理 (Kato, 1984) は、これらの収束半径が厳密に正であることを示しています。 $r_0$  「次世代の演算子」から分離された単純な固有値です。(Kato, 1984) は、これらの半径の下限を取得するための自明ではない方法も開発しました。現在のケースでそれらを適用するには、追加の作業が必要です。実際には、このセクションのアルゴリズムは簡単に  $\rho_k$  としましょう  $k \leq 20$  どこに  $k \leq 50$ 。結果の検査が示唆している場合  $\rho_k$  ときに0になる傾向があります  $k \rightarrow +\infty$ 、その後、シリーズの収束の半径が与える可能性が高いです  $R_0$  は1以上です。
- このセクションで使用される正式な摂動法は、(Kato, 1984) によって開発された一般的な数学的理論の観点から見るすることができます。たとえば、(8) の左側を  $f(t)$  (22) によって線形演算子として与えられる  $\mathcal{L}_\varepsilon$  実関数のヒルベルト空間について  $\theta$ -通常のスカラー積と積分可能な平方の周期性  $\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt$ 。乱されていない固有値問題を考える  $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ 、つまり

$$\int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$



フォームの解決策を探しましょう  $\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}$ 。私たちはそれを見つける  $(\lambda - G_k) a_k = 0$  すべてのために  $k$ 。したがって、固有値は  $\lambda_k = G_k$  のために  $k \in \mathbb{Z}$ 、および関連するクリンスペース  $\lambda_k$  によって生成されます  $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$ 。の  $\psi_k$  ベースを形成します。二重根拠を考える  $\hat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t} / \theta$  ( $n \in \mathbb{Z}$ ) など  $\langle \psi_j, \hat{\psi}_k \rangle = 1$  のために  $j = k$  と  $0$   $j \neq k$ 。線形演算子  $\mathcal{L}_\varepsilon$  の形で  $\mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}'$ 、どこ

$$(\mathcal{L}'\psi)(t) = \cos(\omega t - \phi) \int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx.$$

妨害に興味があります  $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$  固有値  $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$ 、その関連する固有関数  $\psi_0 = 1$  ポジティブです。(Kato, 1984, p. 81) によって与えられた式を有限次元で使用します (これらの式は無限次元でも有効であり、演算子が autoadjoints)、私たちは得る

$$\rho_1 = \langle \mathcal{L}'\psi_0, \hat{\psi}_0 \rangle = \frac{G_0}{\theta} \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) dt = 0,$$

と

$$\begin{aligned} \rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}'\psi_0, \hat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}'\psi_k, \hat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{\theta^2} \sum_{k \neq 0} \frac{G_0 G_k}{G_0 - G_k} \left| \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \Re \left( \frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1} \right), \end{aligned}$$

これは (30) と同じです。高次補正の式はより複雑です。計算に使用したアドホック法とアルゴリズム  $\Delta \rho_k$  より実用的に見えます。

### 3.4 フロケ理論の適用

このセクションでは、常微分方程式の線形システムについて考察します。

$$\frac{dI_1}{dt} = -\alpha_1(t) I_1(t) + \beta_n(t) I_n(t), \quad (32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\alpha_{j+1}(t) I_{j+1}(t) + \beta_j I_j(t), \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad (33)$$

ここですべての機能  $\alpha_j(t)$  と  $\beta_j(t)$  は  $\theta$ -定期的。このシステムは、非線形流行モデルの無病平衡近くの線形化から生じる可能性があります。関連する次世代演算子の核は、

$$\begin{aligned} K_{1,n}(t, x) &= \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(x, t) &= \beta_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq n-1, \end{aligned}$$

と  $K_{i,j}(t, x) = 0$  他のすべてのインデックス。したがって、これはセクション2の意味での「循環」モデルです。このセクションの注釈は、たとえば  $\beta_n(t)$  特定の定数を掛けると、再現性は同じ定数を掛けられます。

システム (32) - (33) に適用されたフロケの理論は、モノドロミーマトリックスとも呼ばれる「翌年のマトリックス」のスペクトル半径が1より大きい場合にのみ、ゼロ平衡が不安定であることを示しています。再現性も唯一の正の実数です。  $\rho(X(\theta)) = 1$ 、どこ  $\rho$  は、マトリックスのスペクトル半径です。

$$\frac{dX}{dt}(t) = \begin{pmatrix} -\alpha_1(t) & 0 & \cdots & 0 & \frac{\beta_n(t)}{R_0} \\ \beta_1(t) & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \beta_{n-1}(t) & -\alpha_n(t) \end{pmatrix} X(t)$$

初期状態で  $X(0) = 1_n$  (サイズ  $n$  の単位行列)。だから  $R_0$  二分法と、Scilabなどの常微分方程式を数値的に解くソフトウェアを組み合わせることで計算されます。

## 4.ベクター媒介疾患

### 4.1マラリア

このセクションでは、マラリアの非常に単純なモデル、つまり、周期的なベクトルの母集団を使用してRonald Ross (1911) によって提案された最初のモデルの1つのバリエーションを検討します。次の表記を紹介しましょう。 $S(t)$  健康な人口です  $I(t)$  感染した人間集団、 $P = S(t) + I(t)$  総人口。同様に、 $s(t)$  健康なベクター集団です  $i(t)$  感染したベクター集団と  $p(t) = s(t) + i(t)$  ベクトル集団の合計。さらに、以下のパラメーターが考慮されます。 $\alpha$  人間の治癒速度です。 $\beta$  ベクトルが噛む頻度です。 $q$  (または  $q'$ ) は、ベクターからヒトへの (またはヒトからベクターへの) 伝送の確率です。 $\lambda(t)$  単位時間あたりに出現する新しい成体ベクトルの数です。これは関数です  $\theta$ -定期的;  $\mu$  ベクトルの死亡率です。モデルは次のとおりです。

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (34)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \quad (35)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta q i(t) \frac{S(t)}{P} + \alpha I(t), \quad (36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta q i(t) \frac{S(t)}{P} - \alpha I(t). \quad (37)$$

(34) と (35) を追加すると、 $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ 。私たちは  $p(t)$  によって与えられます

$$p(t) = p_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)].$$

として  $\mu$  知られている、これは決定します  $\lambda(t)$ 。システム (34) - (37) を疾患なしで平衡に近い線形化することにより、

$$\frac{di_*}{dt} = \beta q' p(t) \frac{I_*(t)}{P} - \mu i_*(t), \quad \frac{dI_*}{dt} = \beta q i_*(t) - \alpha I_*(t). \quad (38)$$

関連する次世代オペレーターの中核は

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta q' p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \beta q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (39)$$

これは、特定の形式 (7) の「環状」であり、関数  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 2$ ) (10) 形式の  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ 。式 (20) は

$$G_j = \frac{\beta^2 q q' p_0}{(\alpha + j i \omega)(\mu + j i \omega) P} \quad (40)$$

のために  $j \in \mathbb{Z}$ 。最後に (31) は次の形式です

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left( 1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right), \quad (41)$$

これは、式 (1) に対する最低次の補正です。不平等があることに注意してください

$$0 \leq \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \leq \frac{\varepsilon^2}{8}.$$

上限に達したとき  $\alpha \simeq \mu \gg \omega$ 。したがって、次の結論に達します。

式の最初の項  $R_0$  人口と同じです  $p$  ベクトル定数ですが  $p$  平均ベクトル母集団に置き換えられました  $p_0$ 。第2項による最大相対補正は  $\varepsilon^2/8$  そして常に減少する傾向があります  $R_0$ 。したがって、ベクター媒介性疾患が変動のある集団に侵入することは少し難しい。

また、次の2つの基本的な特性を思い出します。  $R_0$  ベクター媒介性疾患との関連で：伝染病は、  $R_0 > 1$ ; 人口が  $p(t)$  ベクトルのように  $R_0$  年間を通して。

## 4.2レユニオンにおけるチクングニア流行

チクングニアは、持続的な免疫につながるとされるウイルス性疾患です。人間とベクトルの潜伏期間も考慮したい場合は、次のモデルが適しているようです。

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (42)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta i(t) \frac{S(t)}{P},$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta i(t) \frac{S(t)}{P} - \delta E(t), \quad \frac{dI}{dt} = \delta E(t) - \alpha I(t), \quad (44)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I(t), \quad (45)$$

どこに  $e(t)$  (それぞれ  $E(t)$ ) は感染しているが非感染性の (それぞれ人間の) ベクターの集団であり、  $1/\gamma$  (それぞれ  $1/\delta$ ) は、ベクター (それぞれ人間) における平均潜伏期間であり、  $R(t)$  人間の免疫集団です。コンパートメントでの感染の確率に注意してください  $e$  と  $E$  無効であり、コンパートメント内のもの  $i$  と  $I$  に等しい。全人口  $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$  ベクトルの母集団の総数は一定ですが、  $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$  の解決策です  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ 。

このモデルは、レユニオンでの2005年と2006年のチクングニア流行の再現性を推定するために使用されます。ベクトル母集団の変動は不明なので、単純な形をとります  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ 、これは、レユニオン (図 1b) で気温と降水量の曲線を観察する場合、それほど不合理ではありません。だから期間  $\theta = \frac{2\pi}{\omega}$  1歳です。  $\phi = \frac{2\pi}{12}$ 。機能  $s(t)$  システム (42) - (45) から削除できるため、  $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$ 。シミュレーションに使用されたパラメータの他の値は、表1にまとめられています。たとえば、(chikungunya.net、#83) は、サイト chikungunya.net のよくある質問のリストにある質問83を指すことに注意してください。レユニオンでのチクングニア流行に捧げられた疫学者による場所。

人間の潜伏期間は3~7日 (Duhamel et al.、2006、p. 6) または4~7日 (chikungunya.net、#101) 続くと推定されています。しかし (#156) によれば、人間は症状の2~3日前に感染し始める可能性があります。したがって、潜伏期間として4日間を選択しました。人間の症状が出てからの感染期間は、約5日 (Duhamel et al.、2006、p. 7) または5~7日 (#49,52) と推定されています。前の発言を踏まえると、感染期間全体で7日間の値をとります。

ベクターの潜伏期間は9~14日 (chikungunya.net、#83)、4~5日 (#253)、または1~2週間 (#395) であると推定されています。私たちは7日間を選びました。感染すると、ベクターは死ぬまで感染したままのようです (#83)。成体ベクトルの寿命は4~10週間 (#83) または「数週間」 (#404) であると推定されています。月を選びました。ベクトルはその寿命の間に5~6回噛むことができます (#404)。4日に1回の平均を選択しました。感染したベクターがウイルスを卵に感染させるかどうかは不明です (#83/385/442)。このモデルでは、この可能性を考慮していません。

人間の感染は免疫状態 (#10/385) につながり、レユニオンの流行中にチクングニアに2回罹患したことはないようで、おそらく少なくとも数年は続きます。 (#385) によると、無症状の症例は症例の10~15%を占めていますが、図1の症例数の推定値には含まれていないようです。モデルでは考慮されません。

表1.シミュレーションに使用されるパラメータ値

パラメータ	シンボル	価値
ベクターの潜伏期間	$1/\gamma$	7日

ベクトル生活	$1/\mu$	1ヶ月
人間の潜伏期間	$1/\delta$	4日
人間の感染期	$1/\alpha$	7日
二口間の期間	$1/\beta$	4日
レユニオンの人口	$P$	785 000
季節変動	$\phi$	$\frac{2\pi}{12}$

レユニオンでのチクングニアの最初の症例は、2005年2月22日に検出されました。おそらく数千人がすでに感染していたコモロから輸入されたものです。潜伏期間と感染期間を考慮して、シミュレーションでは、区画Eの人間が2005年の第5週の初めにレユニオンの人口に入ると想定されています。2006年2月の初めまで、つまり高ピークに続く大規模ベクトル制御の実装までのモデルのシミュレーション。このコントロールはモデルに含まれていません。この日付以前の小さなベクトル制御はモデルでは無視できると想定されています。

パラメータ  $p_0$  と  $\varepsilon$  ベクトル集団は不明であり、流行曲線を使用して推定する必要があります (図1)。定義しよう  $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$  と  $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$ 。試行錯誤による初歩的な方法を使用して、モデルの単純さを考えると、流行曲線に正確に適合し、人間が1週間に受け取るバイトの最大数は、 $\beta p_{\max}/P = 1,2$  1週間あたりの1人あたりの最小バイト数は、6% この最大の、すなわち  $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$  (図3)。これから得る  $p_{\max}$ 、 $p_{\min}$ 、 $p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$  と  $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$ 。デジタル的に、 $\varepsilon \simeq 0,887$ 。簡単に確認できます  $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$  ポジティブを保つ  $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$ 。

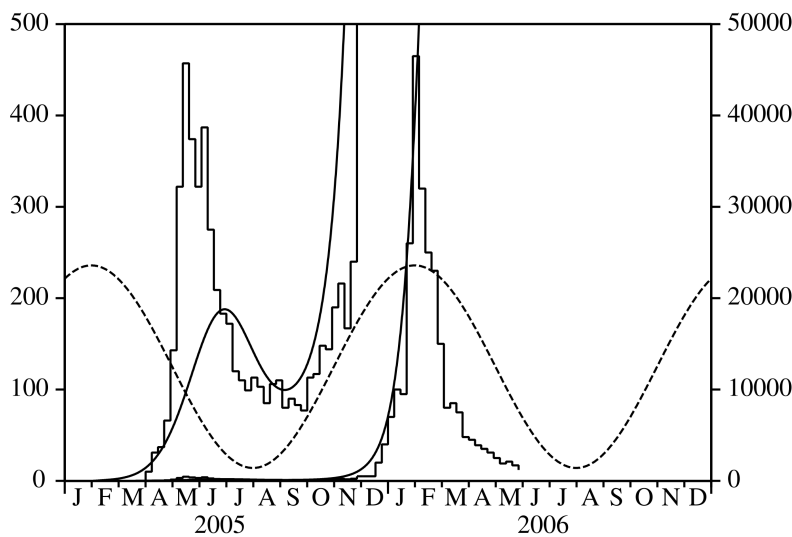


図3.パラメーター推定  $p_0$  と  $\varepsilon$  2006年2月の大規模ベクトル制御の前に、モデルによって生成された滑らかな曲線を流行曲線に適合させます。点線の曲線は、ベクトル母集団の想定される変動（スケールなし）を示しています。

このモデルのすべてのパラメーターが固定されたので、再現性の推定に移ります。方程式 (43) と (44) を病気の無い平衡付近で線形化することにより、

$$\begin{aligned} \frac{de_*}{dt} &= \beta p(t) \frac{I_*(t)}{P} - (\gamma + \mu) e_*(t), & \frac{di_*}{dt} &= \gamma e_*(t) - \mu i_*(t), \\ \frac{dE_*}{dt} &= \beta i_*(t) - \delta E_*(t), & \frac{dI_*}{dt} &= \delta E_*(t) - \alpha I_*(t). \end{aligned}$$

関連する次世代オペレーターの中核は

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\beta p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \gamma e^{-(\gamma+\mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta e^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta e^{-\delta x} & 0 \end{pmatrix}.$$

それは「環状」であり、 $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ 、関数  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 4$ ) の形式は (10) です。だから  $G(x)$  (11) によって与えられ、 $\hat{G}(x)$  (14) および  $G_k$  (20) によって。

上記のパラメータの数値で、 $R_0 \simeq 3,4$  セクション3の4つの方法のいずれかを使用します。プログラムは、

[www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci)。

次の表は、最初の3つの方法の収束を示しています。最初の方法（セクション3.1）は、他の方法よりも収束が遅いようです。これはおそらく機能を置き換えるためです  $f(t)$  階段関数による  $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$ 、これは以下の特定の場面に適した近似ではありません  $f(t)$  正弦波です。2番目の方法（セクション3.2）はフーリエ係数を使用します  $f_k$  の  $f(t)$ 、これは私たちの特定のケースでは単に  $f_0 = 1$ 、 $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  と  $f_k = 0$  のために  $|k| > 1$ 。このため、メソッドの収束は非常に高速です。これらの2つの方法では、特定の行列のスペクトル半径を計算する必要があります。逆に、3番目の方法（3.3節）は、基本的な演算のみを必要とし、単純な計算機でほぼ実行できます。覚えて  $\kappa$  は、次の式で保持する用語の数です。  $R_0$  一連の力で  $\varepsilon$ 。式 (1) で与えられる近似が、 $p$  平均で置き換え  $p_0$  ベクトル集団の、に対応  $\kappa = 0$  テーブルに。の「正確な」値との違い  $R_0$  からです 14%。注文という用語を含める場合  $\varepsilon^2$  式 (31) のように、差は 2% たとえ  $\varepsilon$  非常に小さくはありません。4番目の方法（セクション3.4）の収束は、微分方程式の離散化によって決定されます。これを一般的に制御するのは微分方程式ソルバーです。Scilabを使用すると、正しい値を簡単に見つけることができます  $R_0 \simeq 3,389$  二分法の繰り返しの後。

最初の方法の収束：

$N$	12	25	50	100	200
$R_0$	3,100	3,399	3,392	3,389	3,389

2番目の方法の収束：

$N$	0	1	2	3	4
$R_0$	3,868	3,496	3,418	3,389	3,389

3番目の方法の収束：

$\kappa$	0	2	4	10	12
$R_0$	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

繰り返しましょう：で得られた数値  $R_0$  パラメータの値が不正確であり、仮説が単純であることを考えると、チクングニアの流行はそれほど深刻に受け取られるべきではありません (2)。これは、さまざまな数値手法をテストする演習、理論を開発するためのインスピレーションの源、またはネットアイシマカの個体数変動に関する実地調査を待っている間のモデリングの最初の試みとして見ることができます。

## 5.おわりに

### 5.1その他のアプリケーション

#### 流行モデル $n = 1$

感染した区画と次のような形の核を持つ流行モデルを考えてみましょう

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] g(x). \quad (46)$$

だから  $G(x) = g(x)$  セクション2ですすでに述べたように、 $R_0$  式 (31) でアプローチできます。核 (46) は、たとえば、正弦波接触率の SIS / SIR / SIRS 流行モデルに表示されます。

(Dietz, 1976; Grossman et al.、1977; Kuznetsov and Piccardi, 1994) のように感染期間が指数関数的に分布する場合、 $G(x) = a e^{-bx}$  簡単に確認できます  $G_0 = a/b$  そして、その係数  $\varepsilon^2$  (31) でキャンセルされるため、 $R_0 \simeq a/b$ 。同じ定義で  $R_0$  現在の記事のそれ (Bacaër and Guernaoui, 2006, §5) は正確な式を示した  $R_0 = a/b$  の場合。もちろん、この「結果」は、核 (46) が式

$$\frac{dI}{dt} = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)) I(t) - b I(t),$$

明示的に解くことができ、ゼロ平衡状態が不安定である場合にのみ、 $a/b > 1$ 。取るに足りないケースとの類推によって  $\varepsilon = 0$ 、何人かの著者が提起しました  $R_0 = a/b$  定義として、 $R_0$  関数の時間平均でした  $R_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$ 、そしてこの平均化特性はより複雑なモデルでも有効であると信じていました。これはそうではありません。

感染期間が一定の場合  $\tau$  (Cooke and Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980) のように修正され、 $G(x) = a$  のために  $x < \tau$  と  $G(x) = 0$  のために  $x > \tau$ 。だから  $G_0 = a\tau$ 、 $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$ 、および (31) は

$$R_0 \simeq a\tau + \varepsilon^2 \frac{2a\tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[ \frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (47)$$

この式は、セクション4.1のマalariaモデルとは異なり、季節性が増減する可能性があることを示しています。 $R_0$  の数値によると、 $\omega\tau$ 。例外的なケースでは、 $\omega = 2\pi$  と  $a = 1$  (Cooke and Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978) によって検討され、式 (47) は、 $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$  かつ  $\tau = 1$ 。正確な式が期待されます  $R_0 = 1$  すべてのために  $\varepsilon$  かつ  $\tau = 1$ 、(Smith, 1977; Nussbaum, 1977) は、完全な非線形流行モデルの周期解が  $\tau > 1$ 。

## 流行モデル $n = 2$

2つの感染したコンパートメントを含む流行モデルを考えます。これは、疾患なしで平衡状態付近で線形化されると、次の形式になります。

$$\frac{dI_1}{dt} \simeq -b_1 I_1(t) + a_2 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] I_2(t), \quad \frac{dI_2}{dt} \simeq a_1 I_1(t) - b_2 I_2(t).$$

システム (38) はこの形式であったことに注意してください。関連する次世代オペレーターの中核は

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (48)$$

式 (31) は

$$R_0 \simeq \frac{a_1 a_2}{b_1 b_2} \left( 1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (49)$$

このタイプの例は、(Anderson and May, 1991, p. 404) のマalariaモデルです。このリファレンスで使用されている数値は次のとおりです。 $\omega = 2\pi$ 、 $\varepsilon = 15/25$ 、 $a_1 = 20$  年間  $a_2 = 20 \times 25$  年間  $b_1 = 50$  年間および  $b_2 = 4$  年間。セクション3の4つの数値法と近似式 (49) は、 $R_0 \simeq 49.4$ 。最低次の項は  $\rho_0 = 50$ 。

別の例は、たとえば (Schwartz and Smith, 1983; Aron and Schwartz, 1984; Kuznetsov and Piccardi, 1994)、(Altizer et al.、2006, box 1) および (Ma および Ma, 2006, §4)。(Ma および Ma, 2006, §4) で使用される数値は次のとおりです。 $\omega = 1$ 、 $\varepsilon = 0.8$ 、 $a_1 = 0.3$   $a_2 = 1$ 、 $b_1 = 0.3$ 、および  $b_2 = 0.99$  (単位は指定されていません)。数値シミュレーションは、このケースでは流行が確立できないことを示しています。しかし、 $\varepsilon = 0$ 、著者らは  $R_0 = \rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0.99 > 1$ 。結論は、接触率を平均することは流行の閾値を決定する正しい方法ではないということでした。確かに、セクション3の4つの数値法は  $R_0 \simeq 0.973 < 1$  のために  $\varepsilon = 0.8$ 。近似式 (49) は  $R_0 \simeq 0.974$ 。

別の例は、水との正弦波接触率または水との正弦波汚染率を含むコレラのモデルです (Codeço, 2001)。この参考文献は、係数が $b_2$ コレラ菌の水中での消失率を表すは、時間の正弦関数です。この記事では、後者の場合の再現性の近似式を提供していませんが、 $R_0$  それでも、たとえばセクション3.4の方法を使用して、数値的に計算できます。

(Moneim and Greenhalgh, 2005) の「予想」にも言及しています。これは、ワクチン接種と定期的な接触率を備えたSEIRSモデルの再現性 (しきい値が1の場合) が、ある期間にわたる線形化システムの係数の平均。このリファレンスは、数値例を示していません。しかし、接触率が一定であり、ワクチン接種率が無病状況の感受性集団が正弦波であるようなものであると仮定すると、 $K(t, x)$  正確に (48) の形式であり、 $R_0$  (49) で与えられます。平均化が正しかった場合、結果は $\varepsilon$ 。したがって、「推測」は間違っているようです。

### 5.3 確率論的ケース

レユニオンのチクングニア熱流行は、冬の初めに感染した人間の人口の規模を知っており、冬が原因でその流行が絶滅する確率を推定するのに役立ちます。この質問に答えるためには、明らかに確率モデルが必要です。しかし、季節性のあるベクター媒介性疾患の確率モデルは分析が困難です。このセクションでは、絶滅の確率と時間の関係を示します  $t$  と再現性  $R_0$  季節性のある非常にシンプルな流行モデルを使用します。

係数で出生と死のプロセスを検討する  $a(t)$  と  $b(t)$  誰ですか  $\theta$ -定期的 :

$$\frac{dW_k}{dt} = a(t)(k-1)W_{k-1}(t) - [a(t) + b(t)]k W_k(t) + b(t)(k+1)W_{k+1}(t), \quad k \geq 1$$

と  $dW_0/dt = b(t)W_1(t)$ 。ここに  $W_k(t)$  時間  $t$  に  $k$  人が感染する確率です。もし  $Z$  感染者 ( $Z \geq 1$ ) は、時刻  $T$  に導入または存在し、 $W_Z(T) = 1$  と  $W_k(T) = 0$  のために  $k \neq Z$ 。確率  $W_0(t)$  時間  $t$  における消滅は、生成関数によって検証された1次偏微分方程式を解くことによって計算されます。  $g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t)x^k$ 。(Bartlett, 1960) によって与えられた結果は、たとえ  $a(t)$  と  $b(t)$  定期的ではありません :

$$W_0(t) = \left[ 1 - \frac{e^{-\int_T^t (b(\tau) - a(\tau)) d\tau}}{1 + \int_T^t a(\tau) e^{-\int_T^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau} \right]^Z.$$

期待に注意してください  $I(t)$  当時感染した人の数  $t$  によって与えられます

$$I(t) = \sum_{k \geq 1} k W_k(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t) I(t) - b(t) I(t).$$

この微分方程式で推測できるように、関数の場合 (Bacaërand Guernaoui, 2006, §5)  $a(t)$  と  $b(t)$  周期的で再現性のあるもの  $R_0$  セクション2で定義されている

$$R_0 = \left( \int_0^\theta a(\tau) d\tau \right) / \left( \int_0^\theta b(\tau) d\tau \right).$$

注意してください  $R_0 < 1$ 、その後  $W_0(t) \rightarrow 1$  かつ  $t \rightarrow +\infty$  : 流行は終わりつつある。もし  $R_0 > 1$ 、その後

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \left[ 1 - 1 / \int_T^\infty a(\tau) e^{\int_T^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau \right]^Z$$

そして、流行が持続する一定の確率があります。

だから再現性  $R_0$  また、一方では、最初の感染事例の最初の導入時間にかかわらず、1に等しい確率で伝染病が絶滅する状況と、他方で伝染病が発生する状況との間のしきい値としても機能します。厳密に0と1の間の確率で消滅し、初期時間に依存します。季節性のある確率的ベクトル病モデルについても、同様の閾値現象が期待できます。ただし、この点を確認するにはさらに作業が必要です。

このセクションでは、時間依存の再現性の導入を避けていることに注意してください。  $R_0(t)$ 、例えば、ベクター媒介性疾患の場合には、式 (1)  $p$  に置き換え  $p(t)$ 。この表現は、病原体の導入の時間の関数としての侵入

について議論するための良い候補のようです。しかし、(Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 149) で言及されている (Hale, 1980, p. 121) の例は、次のケースがよく発生する可能性があることをすでに示唆しています。 $R_0(t) < 1$  すべてのために  $t$  しかし、無病のバランスは不安定です。つまり  $R_0 > 1$  と  $R_0$  現在の記事のように定義されます。それに、 $R_0$  一般に、「 $R_0(t)$ 」(ただし、 $K(t, x) = a(t)e^{-bx}$  セクション 5.1.1 で検討)。生物学的観点から、季節変動する環境における病原体の侵入の能力は、年間の病原体の導入日に明らかに依存します。侵略は完全に  $R_0$  確率論的モデルとは異なり、決定論的モデルでは、これは、決定論的モデルは、病原体の導入の日付に従って侵入を論じるには単に不適切であるという印象を与えます。

## 付録

の定義 (9) から  $G(x)$  (10) を仮定して、(11) を帰納法で示します。もちろん、一般的には、 $a_j = 1$  すべてのために  $j$ 。のために  $n = 2$ 、簡単な計算は、

$$G(x) = \int_0^x e^{-\lambda_1 x_1 - \lambda_2 (x-x_1)} dx_1 = \frac{e^{-\lambda_1 x}}{\lambda_2 - \lambda_1} + \frac{e^{-\lambda_2 x}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

(11) が特定の整数に対して真であると仮定します  $n$ 。だから

$$\begin{aligned} G(x) &= \int_{\sigma_x^{n+1}} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n - \lambda_{n+1} x_{n+1}} d\sigma_x^{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \int_{\sigma_{x-x_{n+1}}^n} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n} d\sigma_{x-x_{n+1}}^n \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j (x-x_{n+1})}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \int_0^x e^{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n+1}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} + e^{-\lambda_{n+1} x} \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) \prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)}. \end{aligned}$$

最後の行の2番目の合計は、有理数分数の単純な要素への分解であることに注意してください。  $\lambda_{n+1}$

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq n} (\lambda_j - \lambda_{n+1})}.$$

だから

$$G(x) = \sum_{j=1}^{n+1} \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n+1}} (\lambda_k - \lambda_j)},$$

そして式 (11) は  $n+1$ 。

## 参考文献

- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., Rohani, P., 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9, 467–484.
- Anderson, R. M., May, R. M., 1991. *Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- 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.
- Aron, J. L., Schwartz, I. B., 1984. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.
- Bacaër, N., Guernaoui, S., 2006. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality—The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J. Math. Biol.* 53, 421–436.
- Bailey, N. T. J., 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Charles Griffin & Company, Londres.
- Bartlett M. S., 1960. *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, Londres.



- [chikungunya.net](http://chikungunya.net), [www.chikungunya.net /faq /faq.htm](http://www.chikungunya.net/faq/faq.htm)
- Coale A. J. , 1972. The Growth and Structure of Human Populations – A Mathematical Investigation. Princeton University Press.
- Codeço, C. T. , 2001. Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. BMC Infect. Dis. 289, 2801– 2810.
- Cohen–Tannoudji, C. , Diu, B. , Laloë, F. , 1986. Mécanique quantique, 3e édition. Hermann, Paris.
- Cooke, K. L. , Kaplan, J. L. , 1976. A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. Math. Biosci. 31, 87– 104.
- Diekmann, O. , Heesterbeek, J. A. P. , 2000. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases –Model Building, Analysis and Interpretation. Wiley, Chichester.
- Dietz, K. , 1976. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In : Mathematical Modelling in Medicine, Berger J. , Bühler W. , Repges R. , Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G. , Gombert, D. , Paupy, C. , Quatresous, I. , 2006. Mission d'appui à la lutte contre l'épidémie de chikungunya à la Réunion. Inspection générale des affaires sociales, Paris.  
[www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya\\_janvier\\_2006/chikungunya.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya_janvier_2006/chikungunya.pdf).
- Grossman, Z. , Gumowski, I. , Dietz, K. , 1977. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations – Analytical approach. In : Nonlinear Systems and Applications, V. Lakshmikantham (Ed. ), Academic Press, New York, p. 525– 546.
- Grossman, Z. , 1980. Oscillatory phenomena in a model of infectious diseases. Theor. Popul. Biol. 18, 204– 243.
- Hale, J. K. , 1980. Ordinary Differential Equations. Krieger, New York.
- 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.
- Heesterbeek, J. A. P. , 2002. A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation. Acta Biotheor. 50, 189– 204.
- Hochstadt, H. , 1973. Integral Equations. Wiley, New York.
- Institut de Veille Sanitaire, [www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya](http://www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya).
- Jagers, P. , Nerman, O. , 1985. Branching processes in periodically varying environment. Ann. Prob. 13, 254– 268.
- Kato, T. , 1984. Perturbation Theory for Linear Operators, 2e édition. Springer, Berlin.
- Krasnoselskij, M. A. , Lifshits, Je. A. , Sobolev, A. V. , 1980. Positive Linear Systems : The Method of Positive Operators. Heldermann, Berlin.
- Kuznetsov, Yu. A. , Piccardi, C. , 1994. Bifurcation analysis of periodic SEIR and SIR epidemic models. J. Math. Biol. 32, 109– 121.
- Ma, J. , Ma, Z. , 2006. Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. Math. Biosci. Eng. 3, 161– 172.
- Météo France, [www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html](http://www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html)
- Moneim, I. A. , Greenhalgh, D. , 2005. Use of a periodic vaccination strategy to control the spread of epidemics with seasonally varying contact rate. Math. Biosci. Eng. 2, 591– 611.
- Nussbaum, R. D. , 1977. Periodic solutions of some integral equations from the theory of epidemics. In : Nonlinear Systems and Applications, V. Lakshmikantham (éd. ), Academic Press, New York, p. 235– 257.
- Nussbaum, R. D. , 1978. A periodicity threshold theorem for some nonlinear integral equations. SIAM J. Math. Anal. 9, 356– 376.
- Pierre, V. , Thiria, J. , Rachou, E. , Sissoko, D. , Lassalle, C. , Renault, P. , 2005. Epidémie de dengue 1 à la Réunion en 2004. Journées de veille sanitaire 2005, Poster no. 13.  
[www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs\\_2005/poster\\_13.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs_2005/poster_13.pdf)
- Ross, R. , 1911. The Prevention of Malaria, 2e édition. John Murray, Londres.
- Schaefer, H. H. , 1974. Banach Lattices and Positive Operators. Springer, New York.
- Schwartz, I. B. , Smith, H. L. , 1983. Infinite subharmonic bifurcation in an SEIR epidemic model. J. Math. Biol. 18, 233– 253.
- Smith, H. L. , 1977. On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics. J. Math. Biol. 4, 69– 80.
- 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.