

# 季節性を伴う伝染病の最終的なサイズについて

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement  
32アベニューアンリバラナ、93413フランス、ボンディ  
nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência、ポルトガル  
、リスボン大学ポルトガル数学数学基礎センター、オエイラス

## 概要

最初に、季節環境での伝染病を記述する周期係数をもつ微分方程式のSIRシステムを研究します。一定の環境とは異なり、流行の最終的なサイズは再現性の増加関数ではない可能性があります  $\mathcal{R}_0$ 。さらに、たとえ大規模な流行が発生しても  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。しかし、一定の環境の場合と同様に、次の場合、流行の最終的なサイズは0に収束します。  $\mathcal{R}_0 < 1$  感染した人々の最初の割合が0に収束する場合。流行の最終的なサイズは割合よりも大きい  $1 - 1/\mathcal{R}_0$  非免疫初期集団の場合  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。要約すると、再現性は古典的なしきい値プロパティを保持しますが、他の多くのプロパティは、季節的な環境ではもはや当てはまりません。これらの理論的結果は、ベクター媒介性（西ナイルウイルス、デング熱、チクングニア）または空中性（SARS、パンデミックインフルエンザ）の新興疾患のデータを分析する際に留意する必要があります。これらの病気はすべて季節性の影響を受けます。

## 1.はじめに

伝染病を説明する次のSIRシステムについて考えてみます。

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t)SI - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I. \quad (1)$$

接触率  $\beta(t)$  そして治癒率  $\gamma(t)$  は周期  $\tau$  の連続関数、正関数、および周期関数です。ここに

- $S(t)$  人口の健康な割合です
- $I(t)$  感染した部分です
- $R(t)$  感染から治癒し免疫力のある部分です。

だから私たちは  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ 。初期状態を考える

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

と  $i > 0$ ,  $r \geq 0$  として  $i + r < 1$ 。些細なケースに注意してください  $i = 0$  として  $i + r = 1$  除外され、その特定のケース  $r = 0$  人口が免疫を持っていない新興疾患に対応します。私たちは定義します

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

$R^* - r$  流行の最終的なサイズです。  $R^*$  機能による  $\beta(t)$  として  $\gamma(t)$  およびパラメータ  $t_0$ ,  $i$  として  $r$ 。この依存関係を強調するために、  $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$ 。システム (1)  $\beta(t)$  周期的で一定の  $\gamma$  は、インフルエンザやSARSなどのウイルス性疾患に使用できます。これらは、空気によって伝染し、人口統計学的プロセスと免疫の期間に関連して急速な時間スケールで広がります。

係数が  $\beta(t)$  として  $\gamma(t)$  一定である場合、システム (1) は、Kermack and McKendrick (1927) (Thieme、2003) の簡略化されたシステムです。この場合、次の暗黙の式があります。  $R^*$

$$(1 - R^*) \exp \left[ \mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r} \right] = 1 - i - r. \quad (3)$$

$\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$  再現性です。その結果、  $R^*$  増加する関数です  $\mathcal{R}_0$ 、独立  $t_0$ 、そして増加する関数  $i$ 。これらのプロパティはすべて、いくぶん直感的です。我々は持っています  $R^* \rightarrow r$  もし  $\mathcal{R}_0 < 1$  として  $i \rightarrow 0$ 。我々は持っています

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$$

もし  $\mathcal{R}_0 > 1$ 、(3) の左側を調べることで簡単に確認できます。(Thieme、2003、Theorem 18.6) も参照してください。  $R^*$  収束する  $i \rightarrow 0$  正の限界に向かって  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。  $r = 0$  である新興疾患の場合、この制限は、流行の終了後の血清有病率で識別できます。次に (3) は  $\mathcal{R}_0$ 。これは、同様の特性を持つ他の地域で同じ疾患の流行を防ぐために必要なワクチン接種率の推定を与えます。

(Bacaer and Guernaoui、2006; Bacaer、2007; Bacaer and Ouifki、2007; Wang and Zhao、2008; Bacaer、2009) は、周期系の再現性を定義する問題を研究しました。要約すると、システム (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1 - r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

確かに、(1) 疾患なしで平衡に近い線形化 ( $S = 1 - r, I = 0, R = r$ )、それがわかります

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1 - r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$  明らかに、この単純な周期線形方程式のしきい値です。しかし、それを示すこともできます  $\mathcal{R}_0$  周期的連続関数の空間上の次世代積分演算子のスペクトル半径

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x) \phi(t - x) dx.$$

$K(t, x) = \beta(t)(1 - r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$  時の二次症例の生産率です  $t$  当時感染した人  $t - x$  (バカエルとガーナウイ、2006、§5)。この観点は、初期のケースによって生成される二次的なケースの平均数として、一定の環境における再現性の「通常の」定義に近いものです。しかし、季節性は、年齢構造の流行モデルと同様の複雑さのレベルをもたらします。その再現性は、積分演算子のスペクトル半径です (Diekmann and Heesterbeek、2000)。また、再現性は、次の周期線形システムが1に等しい支配的なフロケ乗数を持っている唯一の正の実数であることも簡単にわかります。

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

(Bacaër, 2007, §3.4) および (Wang and Zhao, 2008) を参照してください。  $\mathcal{R}_0$  定期的な出生と死亡のプロセスの分析にも表示されます (Bacaër, 2007, §5.2)。一部の作成者が効果的な再現性と呼ぶものを再現性と呼びます。彼らは保つだろう  $\mathcal{R}_0$  商のために  $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$ 。すべての場合において、再現性は初期条件に依存しません。

セクション2では、KermackとMcKendrickの簡略化されたシステムのどの特性が周期的なケースで真のままであるかを調べることから始めます。それが判明  $R^*$  再現性の増加関数ではない可能性があります。これは、初期瞬間の周期関数であり、 $i$ の増加関数ではない可能性があります。これらの観察の最初と3番目はやや直観に反しています。最初の観察は、血清有病率データから再現性を推定することが不可能かもしれないことを意味します。シミュレーションはまた、大規模な伝染病が  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。これは、病気が好ましい期間に導入された場合、感染者の最初の割合が小さすぎない場合、季節性が十分にマークされている場合、および平均感染期間が季節と比較して短い場合に発生します。2007年のイタリアでのチクングニア流行はおそらくそのようなケースであった (ECDC, 2009)。再現性は単に流行ピークの観察から  $> 1$  であると結論付けるべきではなく、季節性が重要である場合、再現性がどのように定義されるかに注意を払う必要があります。シミュレーションはまた、流行の最終的なサイズが再現性の小さな変化に非常に敏感になる可能性があることも示しています。これはなぜ未来を予測することが非常に難しいのかを説明するかもしれませんが季節性の影響を受けた流行。これは、2005年と2006年のレユニオンでのチクングニア熱の流行中に注目されました。

セクション3では、KermackとMcKendrickの簡略化されたシステムのように、 $\mathcal{R}_0 = 1$  周期的な非線形システム (1) のしきい値です。より正確に示します

- $R^* - r \rightarrow 0$  もし  $\mathcal{R}_0 < 1$  そして  $i \rightarrow 0$ 。
- $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$  もし  $\mathcal{R}_0 > 1$  そして  $0 < i < 1-r$ 。

その場合、 $\mathcal{R}_0 > 1$ 、我々は持っています  $1 - R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$ 。したがって、流行により、初期の非免疫集団は、 $\mathcal{R}_0$ 。ある意味で、それは係数が一定のシステムに対するワクチン接種の古典的な理論に似ています (Anderson and May, 1991)。ケルマックとマッケンドリック (1927)

(Thieme, 2003; Diekmann and Heesterbeek, 2000; Anderson and May, 1991; Ma and Earn, 2006; Arino et al., 2007)。ただし、システムに周期的な係数がある場合、(3) と同様の最終的なサイズの式を見つけることができないため、デモ方法は異なります。また、セクション3では、しきい値定理が、SEIR周期システムおよびベクトル媒介疾患を表す周期システムに対して有効であることを示しています。再現性は (Bacaër, 2007, §3.4) のように定義され、毎回計算されます。

(Wang and Zhao, 2008) も参照してください。

## 2.数値シミュレーション

簡単にするために、またパンデミックインフルエンザへの関心が高まっているため、このシステムを使用します (1)。同様の定性的見解が§3.3のシステムでも有効であることを確認できます。したがって、たとえば (1) を考えてみましょう  $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$ 。  $\tau = 1$  季節性を表し、

変更できません。このセクションでは、 $r = 0$ 、新興疾患と同様に、私たちはどのように研究しています  $R^*$  他のパラメータに依存： $\bar{\beta}$ 、 $\varepsilon$ 、 $\gamma$ 、 $t_0$  そして  $i$ 。

図1aは、流行の最終的なサイズを示しています  $R^*$  再現性をもって成長しない場合があります  $R_0 = \bar{\beta}/\gamma$ 。パラメータ値は  $\varepsilon = 0,5$ 、 $1/\gamma = 1$  週間 =  $1/52$  年、 $t_0/\tau = 0,5$ 、 $i = 10^{-3}$ 、そして私たちは2つの値を取った  $\bar{\beta}$  対応する  $R_0 = 2$  そして  $R_0 = 2,5$ 。繁殖価値が最も高く、流行は好ましくない季節に起こります  $0,5 < t/\tau < 1$ 、いつ  $\beta(t)$  平均以下です。好季節が来たら  $1 < t/\tau < 1,5$ 、健康な人々の供給はすでに大幅に減少しているため、新たな流行は発生しません。最小の生殖値では、健康な人々の供給が十分に開始されておらず、2番目の流行波が発生しており、最終的な流行の規模は大きくなっています。この後者の状況は、まさにフランスの海外領土であるインド洋の小さな島であるレユニオンで2005年と2006年に起こったことです。最初の小さなピークは、南部の冬が始まる直前の2005年5月に発生しました。流行は低レベルで冬を通過しました。2番目のはるかに大きな流行のピークは、2006年1月の翌夏の初めに発生し、約250,000人に感染しました。または島の人口の3分の1。最後に、流行の最終的なサイズが再現性の単調増加関数でない場合、血清有病率データから再現性を推定することは不可能であることに注意してください。ただし、セクション3では、 $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/R_0)$ 。だから私たちは少なくともそれを知っています  $R_0 \leq (1 - r)/(1 - R^*)$ 、再現性の上限を提供します。

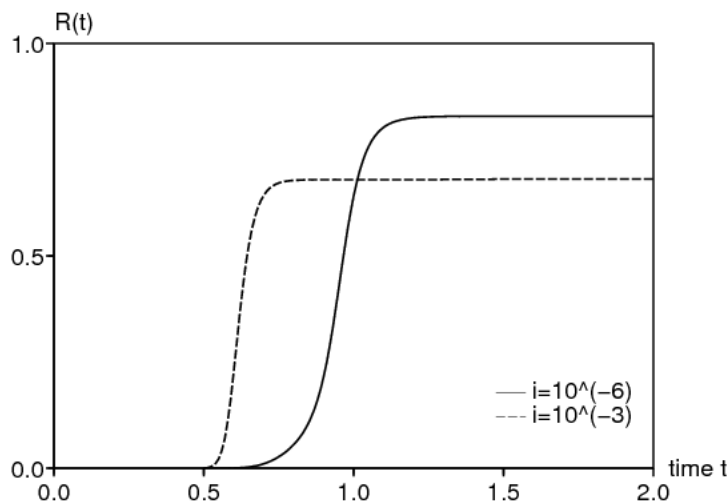
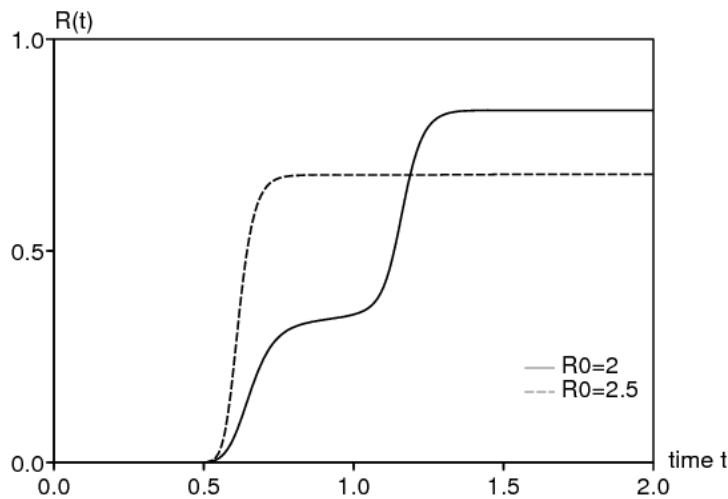


図1. 流行の最終的なサイズは大きくならない可能性があります。a) 再現性あり  $R_0$ ; b) 最初の分数  $i$  感染者の。

同様に、図1bは、伝染病の最終的なサイズが感染者の最初の割合*i*で増加しない場合があることを示しています。パラメータ値は  $\varepsilon = 0,5$ 、 $1/\gamma = 1/52$  年、 $t_0/\tau = 0,5$ 、 $\mathcal{R}_0 = 2,5$ （決定する  $\bar{\beta}$ ）。私たちは取った  $i = 10^{-6}$  そして  $i = 10^{-3}$ 。再び、 $i = 10^{-6}$  不利な季節に健康な人の数をよりゆっくと減らします。

図2aは、大規模な流行が可能であることを示しています  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。パラメータ値は  $\mathcal{R}_0 = 0,9$ 、 $\varepsilon = 0,5$ 、 $1/\gamma = 1/52$  年、 $t_0/\tau = 0$  そして  $i = 10^{-3}$ 。事実  $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$  そして  $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$  何が起きているかを示します。より一般的には、(1) は、 $dI/dt < 0$  もし  $\beta(t)/\gamma(t) < 1$ 。流行は好都合な時期に発生し、不利な時期が到来すると停止します。感染者の最初の割合が少なすぎないという事実 ( $i = 10^{-3}$ ) も役割を果たします。実際、 $r = 0$ のしきい値定理は、 $R^* \rightarrow 0$  もし  $i \rightarrow 0$  そして  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。これらの発言から、私たちはそれを主張する前に注意する必要があると推測します  $\mathcal{R}_0 > 1$  流行のピークが観察されるとすぐ。

2007年の夏に、チクングニアの小さな流行がイタリアのラヴェンナの近くで発生しました。夏はこの地域の蚊にとって最高の季節であり、流行はおそらく冬を通過することはできなかったでしょう。私たちの見解では、欧州疾病対策予防センター (ECDC、2009) でのチクングニアモデリングに関する会議中に提示された再現性の推定値（すべて1をはるかに上回ります）は注意して表示する必要があります。問題は本質的に、再現性の定義とモデルの仮定から生じます。夏の条件に似た一定の環境を想定したモデルでは、なぜ流行が秋に止まるのか説明できません。レユニオンのように伝染病が2年間続く場合、それは確かに不適切です。

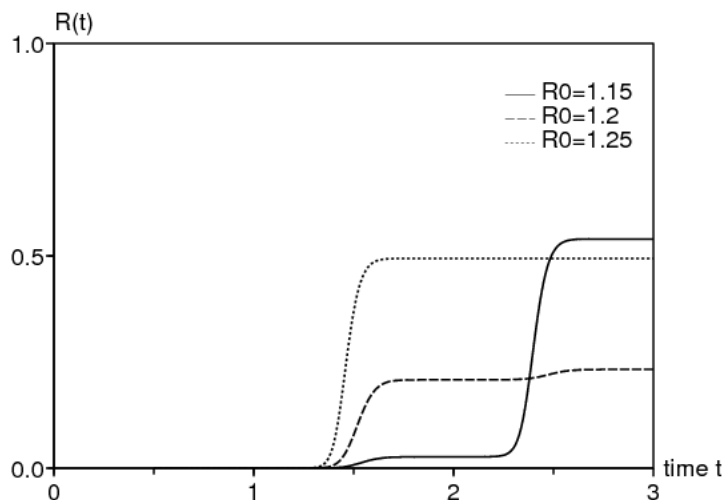
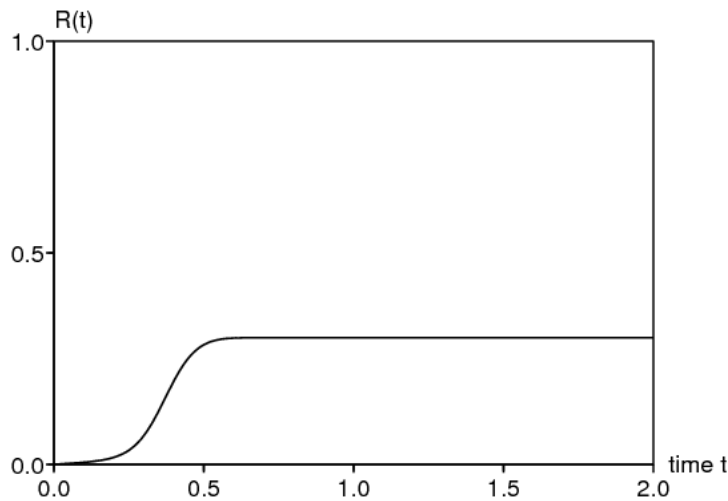


図2. (a) 大きな流行が発生しても  $R_0 < 1$ 。 (b)  $R^*$  再現性の小さな変動に非常に敏感になる場合があります。

図2bは、流行の最終的なサイズが再現性の小さな変動に非常に敏感になる可能性があることを示しています。パラメータ値は  $\varepsilon = 0,5$ 、 $1/\gamma = 1/52$  年、 $t_0/\tau = 0,5$ 、 $i = 10^{-6}$ 、再現性は次の3つの値のいずれかを取ります：1.15（実線）、1.2（破線）、および1.25（点線）。私達は手に入れました  $R^* \simeq 54\%$  もし  $R_0 = 1,15$ 、 $R^* \simeq 23\%$  もし  $R_0 = 1,2$  そして  $R^* \simeq 50\%$  もし  $R_0 = 1,25$ 。実際には、再現性のそのような近い値を区別することはできません。ただし、対応する流行の最終的なサイズは2倍異なります。(1) のような周期的な係数を持つシステムでは、流行の最終的なサイズを予測することは非常に難しいようです。それはおそらく、レユニオンでのチクングニアの流行を追った疫学者に向けられた批判への反応でしょう。2005年4月の開始以来、監視ネットワークは流行を注意深く追跡してきましたが、疫学者は2006年1月と2月に発生した主要なピークを予測することができませんでした。フランス公衆衛生調査研究所からの圧力。フランスとその海外領土の病気の監視を担当。私たちのシミュレーションは、この圧力が不当だった可能性があることを示唆しています。ある意味では、季節環境で数週間を超える流行予測は、おそらく数日を超える天気予報と同じくらい不確実です。カオスに関連する季節的環境における風土病の分析は、ここで研究されたものとは異なる困難です。

図2bでは、 $i = 10^{-6}$ 。実際には、感染者の最初の割合  $i$  を推定することは困難です。問題は、SIRシステムが均一な接触を想定していることです。最初の1つのケースから都市で流行が始まった場

合、割合*i*は単に都市の人口の逆数に等しいと考えることができます。しかし、都市が大きい場合、均一な接触を想定するのは合理的ではなく、最初のケースが導入された都市の地区の人口を使用することを考えることができます。問題はラレユニオンのような小さな島での流行でも同じですが、約800,000人の住民が海岸沿いに集中しています。

図3aは、伝染病の最終的なサイズの、伝染病が始まる時間への依存性を研究しています。もちろん、最終的なサイズは常に周期関数です  $t_0$  系 (1) は、時間のオフセット $\tau$ によって不変なので、図3aのパラメータ値は  $\mathcal{R}_0 \in \{1; 1,5\}$ 、 $\varepsilon = 0,5$ 、 $1/\gamma = 1$  週または3週間  $i = 10^{-3}$ 。依存  $t_0$  再現性が1に近い場合、および感染期間が $\tau$ 期間と比較して短い場合は重要です。そのような場合、不利な季節の間に流行は進展し得ない。

図3bは  $\mathcal{R}_0 = 1$  「生殖価値」  $V(t_0)$  (「伝染性の価値」がより適切な表現であろう) 当時導入された最初のケースの  $t_0$ 、疾患のない平衡に近い線形化方程式で計算されます：

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t) (1 - r) I(t) - \gamma(t) I(t). \quad (4)$$

ここでは、特定のケースだけでなく、一般的なケースを考慮します  $r = 0$  そして  $\gamma(t)$  絶え間ない。

(4) の漸近的成長率は  $\rho = \bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}$  そしてそれは次の方程式が非ゼロの周期解を持つ唯一の実数であること

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t) (1 - r) J(t) - \gamma(t) J(t)$$

私たちが見ることができるよう  $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$  (4) で。(Bacaërand Abdurahman, 2008, §2) は、(4) のような時間内の定期的な線形母集団モデルの生殖値が「年齢」(ここでは、感染後の時間) に依存しないことを示しましたそしてそれは付随方程式の非ゼロ解によって与えられます

$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho V(t_0) = \beta(t_0) (1 - r) V(t_0) - \gamma(t_0) V(t_0).$$

これは与える

$$V(t_0) = \exp \left[ \int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1 - r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt \right]$$

乗法定数内に。図3bと図3aの比較  $\mathcal{R}_0 = 1$  繁殖価値は、流行の最終的なサイズの依存性についての漠然とした考えを与えるだけであることを示しています  $t_0$  : の最大値が  $R^*$  近くに達した  $t_0 = 0$  と最小に近い  $t_0 = 0,5$ 。と  $\mathcal{R}_0 = 1,5$ 、の外観  $V(t_0)$  同様で、最大値は  $t_0 = 0$  そして最小  $t_0 = 0,5$  (図には示されていません) しかし、図3aはこれが誤解を招くものであることを示しています。非線形効果が大きくなります。より長い期間の感染症 ( $1/\gamma = 3$  数週間)、不利な季節から始まる流行と好都合な時期に始まる別の流行の違いは、感染期間が短い場合よりもはっきりしません ( $1/\gamma = 1$  週間)。

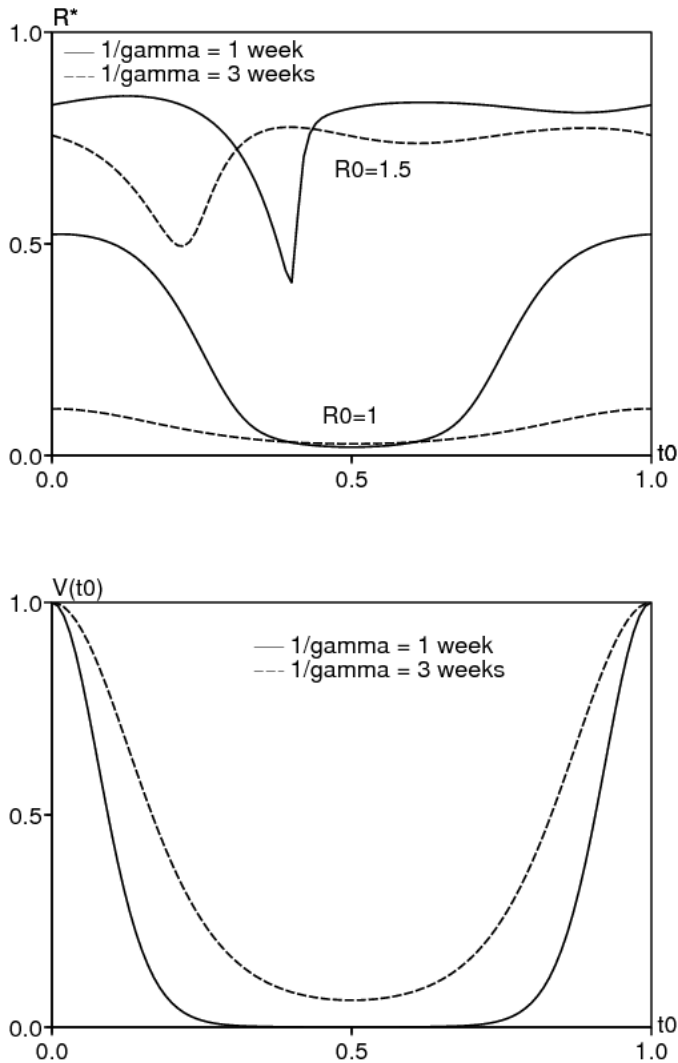


図3. (a) の場合  $R_0$  1に近いです。最終的な流行のサイズは、 $t_0$  感染期間がシーズンの長さに比べて短い場合。(b) 正規化された「生殖値」 $V(t_0)$  流行の最終的なサイズの依存性の漠然とした考えを与える  $t_0$  (ここに、 $R_0 = 1$ )。

ここでは、流行の最終的なサイズを使用せずに、データから再現性を推定する方法についてのいくつかのコメントを示します。流行の始まりに、 $t \simeq t_0$ 、 $S \simeq 1$ 、 $I \simeq 0$  そして  $R \simeq 0$ 。だから私たちは  $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$  そして  $I(t)$  速度で指数関数的に成長する傾向があります  $\beta(t_0) - \gamma$ 。この率は、流行曲線の始まりから推定できます。感染の平均期間がわかれば、推測できます  $\beta(t_0)$  したがって、商  $\beta(t_0)/\gamma$ 。しかし、私たちの分析では、この商はシステムのしきい値プロパティとは関係がないことが示されています。したがって、「再現性」と呼ぶのは適切な候補ではありません。しかし  $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$ 、で、もし  $f(t)$  既知であり、平均が1の周期的である場合、次のように計算できます。 $R_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$ 。ご了承ください  $\beta(t_0)/\gamma$  過大評価 (または過小評価)  $R_0$  もし  $f(t_0) > 1$  (または  $f(t_0) < 1$ )、つまり、流行が好ましい (または好ましくない) 期間中に発生した場合  $\beta(t)$  平均より上 (または下)  $\bar{\beta}$ 。空気感染性疾患の場合、その形態を知ることは困難です  $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$  温度や湿度が伝達率に与える影響を定量的に見積もることが難しいためです。ベクター媒介疾患の場合、ベクター集団の季節変動を測定できます。したがって、再現性を見積もることができます。例を参照してください (Bacaër and Guernaoui, 2006)。

### 3.しきい値定理



### 3.1 定期的なシステム S-I-R

**予備発言。** (2) 単一のソリューションは、すべてのために定義された- (1) は (ティーム、2003、§A.1) から以下の $T$ その $S(t) > 0$  そして  $I(t) > 0 \forall t \geq t_0$ 。また、機能  $S(t)$  減少している、 $R(t)$  増加しています  $S + I + R = 1$ 。だから私たちは  $S(t) \rightarrow S^*$  そして  $R(t) \rightarrow R^*$  もし  $t \rightarrow +\infty$ 。なぜなら  $I = 1 - S - R$ 、それがわかります  $I(t) \rightarrow I^*$ 。だが  $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$ 。したがって、この積分は次の場合に収束します  $t \rightarrow +\infty$ 。我々は持っています  $\bar{\gamma} > 0$  など  $I^* = 0$ 。

**しきい値を下回っています。** と思います  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。と  $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$ 、 $I(t) \geq 0$  そして  $R(t) \geq r \forall t \geq t_0$ 、我々は持っています

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

と  $I(t_0) = i$ 、私達は手に入れました

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1 - r) - \gamma(u)] du\right).$$

だが  $dR/dt = \gamma(t)I$  そして  $R(t_0) = r$ 。だから私たちは

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

我々は持っています

$$\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}] u, \quad u \rightarrow +\infty.$$

だが  $\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma} < 0$  なぜなら  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。したがって、(5) の右側の積分は、次の場合に収束します。  $t \rightarrow +\infty$  そして

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

だから私たちは  $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$  もし  $i \rightarrow 0$ 。

**しきい値を超えています。** とする  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。証明は馬鹿げている。とする  $R^* - r < (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。私たちは  $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$ 。なぜなら  $R(t)$  増加する関数です。  $R(t) \leq R^* \forall t \geq t_0$ 。私たちは

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

と  $\alpha(t) = \beta(t)(1 - R^*) - \gamma(t)$ 。さらに、

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1 - R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

選びましょう  $\eta$  と  $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$ 。なぜなら  $I(t) \rightarrow 0$  もし  $t \rightarrow +\infty$ 、見つけることができます  $t_1 > t_0$  と  $0 \leq I(t) \leq \eta \forall t \geq t_1$ 。ここで、式 (6) は、

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I \quad \forall t \geq t_1.$$

だから私たちは

$$I(t) \geq I(t_1) \exp\left(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du\right), \quad \forall t \geq t_1.$$

$\eta$ の選択により、 $I(t) \rightarrow +\infty$  もし  $t \rightarrow +\infty$ 、これは矛盾します  $I(t) \leq 1$ 。このように  $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。

### 3.2 定期的なSEIRシステム

**モデルと定義**  $\mathcal{R}_0$ 。システムを検討する

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

と  $S + E + I + R = 1$  そして、レート  $\delta(t)$  潜伏コンパートメントから感染性コンパートメントに移動するには、 $\bar{\delta} > 0$ 。初期状態を考える

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

と  $e \geq 0$ 、 $i \geq 0$ 、 $r \geq 0$ 、 $e + i > 0$  そして  $e + i + r < 1$ 。 $\lambda > 0$ の場合、 $\Phi(t, t_0; \lambda)$  周期 $\tau$ の周期線形システムに関連する進化演算子

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

スペクトル半径  $\sigma(\lambda)$  の  $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$  (7) の主要なフロケ乗数であり、 $t_0$ 。(7) の非対角係数は正です。(Aronsson and Kellogg, 1978, Lemma 2) は、 $\Phi(t, t_0; \lambda)$  正の行列です  $\forall t > t_0$ 。さらに、 $\sigma(\lambda)$  の減少関数です  $\lambda$  (Wang and Zhao, 2008)。(Bacaër, 2007, §3.4) (Wang and Zhao, 2008) も参照) では、再現性  $\mathcal{R}_0$  固有の  $\lambda > 0$  として定義され、 $\sigma(\lambda) = 1$ 。

**いくつかのコメント。** (Thieme, 2003, §A.1) から、

- 周期的SEIRシステムには、すべての  $t$  に対して定義された単一の解があります。
- $S(t) > 0$ 、 $E(t) > 0$  そして  $I(t) > 0 \forall t > t_0$ 。

$S(t)$  減少して収束する  $S^*$ 。 $R(t)$  成長し、収束する  $R^*$ 。なぜなら  $\frac{d}{dt}(I + R) = \delta(t)E$ 、関数  $I + R$  成長し、収束します。だから私たちは  $I(t) \rightarrow I^*$ 。さらに、 $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$  収束する  $t \rightarrow +\infty$ 。我々は持っています  $\bar{\gamma} > 0$  など  $I^* = 0$ 。だが  $E = 1 - S - I - R$ 。だから私たちは  $E(t) \rightarrow E^*$ 。なぜなら  $\frac{d}{dt}(S + E) = -\delta(t)E$ 、積分  $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$  収束します。と  $\bar{\delta} > 0$ 、我々は持っています  $E^* = 0$ 。見せましょう  $S^* > 0$ 。想像してみろ  $S^* = 0$ 。と

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du,$$

我々は持っています  $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du = +\infty$ 。不平等

$$\int_{t_0}^t \beta(u) I(u) du \leq \left[ \max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du,$$

$$\int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du = R(t) - r \leq 1 - r$$

我々は持っています

$$\int_{t_0}^{\infty} \beta(u) I(u) du < +\infty.$$

このように  $S^* > 0$  そして  $R^* = 1 - S^* < 1$ 。

**しきい値を下回っています。** と  $S = 1 - E - I - R$ 、我々は持っています

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

ここで、ベクトル間の不等式は、コンポーネントごとの不等式を意味します。だから私たちは  $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$ 、サイン'転置を示します。その場合  $\mathcal{R}_0 < 1$ 、我々は持っています  $\sigma(1) < 1$  そして

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

と  $K > 0$  そして  $\xi > 0$  (ヘイル、1980、定理7.2)。だから私たちは  $R^* - r = \int_0^{\infty} \gamma(t) I(t) dt e$  と  $i$  が 0 に収束する場合、0に収束します。

**しきい値を超えています。**  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。次の不等式が偽であると想像してください。

$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。我々は持っています

$$1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$$

$$\sigma((1 - r)/(1 - R^*)) > \sigma(\mathcal{R}_0) = 1.$$

スペクトル半径の連続性による  $R^* < 1$ 、

$$\exists \eta \in ]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

と  $\lambda = (1 - r)/(1 - R^* - \eta)$ 。我々は持っています  $S(t) \rightarrow 1 - R^*$  もし  $t \rightarrow +\infty$ 。だから私たちは

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

したがって、

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1 - R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

そして  $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda) (E(t_1), I(t_1))' \forall t \geq t_1$ 。特に、

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

$n \geq 1$  の整数の場合。正の行列の固有値  $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$  は  $\mu_1$  そして  $\mu_2$ 。  $\mu_1 = \sigma(\lambda)$  ペロンとフロベニウスの定理 (Berman and Plemmons、1979) によると、支配的な固有値です。リウヴィルの公式

によると

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(-\int_0^\tau [\delta(t) + \gamma(t)] dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

なぜなら  $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$ 、我々は持っています  $\mu_2 \in \mathbb{R}$  そして  $0 < \mu_2 < 1$ 。ペロンとフロベニウスの定理によれば、正の固有ベクトルを見つけることができます  $(p_{1,1}, p_{2,1})'$  と

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1 (p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

我々が選択しました  $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$  と

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

正の固有ベクトルは、支配的な固有値にのみ関連付けることができます (Berman and Plemmons, 1979, Theorem 2.1.4)。だから私たちは  $p_{1,2} p_{2,2} < 0$ 。だから私たちはそれを仮定することができます  $p_{2,2} > 0$  そして  $p_{1,2} < 0$ 。私たちは定義します

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

私たちは  $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$   $n \geq 1$  の整数の場合。  $\Delta = p_{1,1} p_{2,2} - p_{1,2} p_{2,1} > 0$   $P$  の行列式です。その時

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} \mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \\ \mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

なぜなら  $\mu_1 > 1$ 、  $0 < \mu_2 < 1$ 、  $\Delta > 0$ 、  $p_{1,1} > 0$ 、  $p_{2,1} > 0$  そして  $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$ 、我々は持っています

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty.$$

しかし、これは事実  $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$  もし  $t \rightarrow +\infty$ 。だから私たちは  $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。

### 3.3 ベクター媒介性疾患の定期的なシステム

ベクター媒介疾患のシステムを検討する

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta S J}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta S J}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

と

- $V(t)$  : 周期的なベクトルの母集団
- $H$  : 総人口、  $S + I + R = H$ 、
- $J$  : 感染したベクターの数、
- $\delta$  : ベクトル死亡率、

- $\beta$  (それぞれ  $\beta'$ ) : ベクトルがかみ合う速度に、ベクトルから人間への (それぞれ人間からベクトルへの) 伝送の確率を掛けたもの。

これは、アルボウイルスの流行の合理的なモデルです。デング熱、西ナイル熱、黄熱病、チクングニアなどです。初期状態は

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

と  $i > 0$ ,  $r \geq 0$ ,  $i + r < 1$  そして  $0 \leq j \leq V(t_0)$ 。再現性  $\mathcal{R}_0$  次のシステムが1に等しい支配的な Floquet 乗数を持つようなものである

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(バカエル、2007)。一部の著者は使用することを好む  $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$ 。§3.2のように、次のことを示すことができます。

- $R^* - r \rightarrow 0$  もし  $\mathcal{R}_0 < 1$ ,  $i \rightarrow 0$  そして  $j \rightarrow 0$ ,
- $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$  もし  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。

証拠を簡単に概説しましょう。その場合  $\mathcal{R}_0 < 1$ 、これは

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

その場合  $\mathcal{R}_0 > 1$ 、我々は持っています

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

と思います  $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0$ 。私たちは

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta' (V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

右側の支配的な Floquet 乗数は、厳密に1より大きい。これは、§3.2のように、 $I(t) \leq 1$ 。だから私たちは  $1 - R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$ 。

## 4.まとめ

私たちの分析は、定数係数をもつシステムのしきい値定理 (2つの古典的なケースでは、 $\mathcal{R}_0 < 1$  そして  $\mathcal{R}_0 > 1$ ) 季節性を表す周期的な係数を持つシステムに一般化します (再現性がある場合)  $\mathcal{R}_0$  以前の研究と同様に定義する (Bacaër and Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer and Ouifki, 2007)。やや予想外に、定期的なシステムは、 $\mathcal{R}_0 < 1$ 。流行の最終的なサイズは、 $\mathcal{R}_0$  または最初の割合で  $i$  感染者の。

単純なシステムに基づくこれらの観察は、季節性の影響を受けた流行の解釈の警告として役立つはずです。気候変動の理論に特に注意を向けている、ベクター媒介性疾患の新たな流行は、レユニオンとイタリアのチクングニアのケースで見たように、注意して分析する必要があります。

今日のもう1つの興味深いケースは、鳥のインフルエンザに続いて、ヒトのパンデミックインフルエンザのケースです。1918-1919年のパンデミックは、季節性の影響を受けたいくつかの波で発生しました。このパンデミックの再現性を推定する試みは、定数係数を想定し、流行曲線の始まりまたは単一波の流行の最終的なサイズを使用しました。たとえば、(Vynnycky et al.、2007)を参照してください。

私たちの仕事は、これらの分析を修正する必要があるかもしれないことを示唆しています。間の関係  $R_0$  季節性の影響を受けた流行の振る舞いは、一定の環境の場合に知られていることの明白な一般化ではありません。

## ありがとう

この作業は、NBがポルトガル研究評議会 (FCT) と欧州委員会 (MEXT-CT-2004-14338) からの資金提供でグルベンキアン科学研究所を訪問しているときに始まりました。NBはまた、チクングニアのモデル化に関する会議への招待をいただいた欧州疾病予防管理センターに感謝します。

## 参考文献

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927),  
A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology,  
Princeton University Press, Princeton.
- N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006),  
The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality,  
J. Math. Biol. 53, 421–436.
- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number  $R_0$   
for vector-borne diseases with a periodic vector population, B. Math. Biol. 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007),  
Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor,  
Math. Biosci. 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008),  
Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments,  
J. Dyn. Diff. Equat. 20, 699–717.
- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models :  
growth rate, basic reproduction number and entropy. B. Math. Biol. 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000)  
Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009)  
Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control,  
Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006),  
Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease,  
B. Math. Biol. 68, 679–702.
- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007),  
A final size relation for epidemic models, Math. Biosci. Eng. 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008),  
Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, J. Math. Biol. 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978),  
On a differential equation arising from compartmental analysis, Math. Biosci. 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) Ordinary Differential Equations, Krieger, Malabar.

- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007),  
Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data,  
*Int. J. Epidemiol.* 36, 881–889.