

ボンベイのペストのケルマックとマッケンドリックのモデルと 季節性のあるタイプの再現性

J. Math. Biol. 64 (2012) 403-422
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01340008>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, France
nicolas.bacaer@ird.fr

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

概要

ケルマックとマッケンドリックのモデルがどのようにボンベイの疫病の1906年のデータに適合するかを示す図は、疫学の数学的モデリングに関する本で最も再現された図の1つです。この記事では、このモデルの定数パラメーターの仮定がこれらのパラメーターの非現実的な数値につながることを示します。さらに、当時発表された報告によると、ボンベイでは毎年1897年から少なくとも1911年まで、季節性の高いペストの流行が発生しました。1906年の流行は、カーマックとマッケンドリックが示唆しているように、影響を受けやすい人々の数が特定のしきい値を下回ったため、流行が止まったことの良い例、しかし、季節的な流行の例。ボンベイでのペストの季節モデルを提示し、ラットとノミに関連する純生殖能を計算します。そうすることで、RobertsとHeesterbeekによって導入された概念は、周期モデルに拡張されます。

1.はじめに

ケルマックとマッケンドリックのモデル (1927; 1991) がボンベイのペストの流行に関する1906年のデータにどのように適合するかを示す図は、疫学モデラーによく知られています (図1)。数学的疫学 (Keeling and Rohani, 2008; Waltman, 1974)、数理生物学 (Banks, 1994; Britton, 2003; Cavalli-Sforza and Feldman, 1981; Edelstein-Keshet, 2005; ヘイスティングス, 1997年; マンジェール, 2006年; マレー, 2002年; オリニック, 1978年; 重田と川崎, 1997年)、微分方程式 (ブラウン, 1993年) と数学的モデリングの歴史 (バカエル, 2011年; イスラエル, 1996年)。Kermack and McKendrick (1927) が明記していないデータは、1907年に発行されたインドのペストに関する調査レポート (Advisory Committee, 1907b, p. 753)。

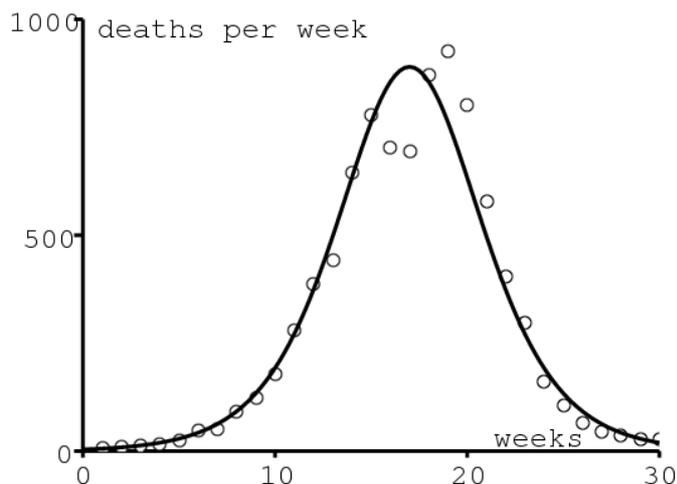


図1. 1905年12月17日から1906年7月21日までのボンベイでのペストによる毎週の死亡者数 (Advisory Committee, 1907b, p. 753)。曲線の方程式は $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$ (カーマックとマッケンドリック, 1927) のように。

ただし、KermackとMcKendrickは、3つの微分方程式のシステムである元のモデルから図1のベルカーブを直接取得しませんでした。これらは明確な解を持っていないためです。代わりに、彼らは明確な解決策を得るための特定の近似値を使用しました：単位時間あたりの死亡数 dz/dt の形でした

$$\frac{dz}{dt} \simeq \frac{A}{\cosh^2(Bt - \phi)}, \quad (1)$$

ここで、3つのパラメータ A 、 B そして ϕ 複雑な方法でモデルのパラメーターに依存します。与えられたデータを調整する $A = 890$ 週あたり、 $B = 0,2$ 週あたりと $\phi = 3,4$ 。カーマックとマッケンドリックは、モデルを簡略化するいくつかの仮定にも言及しました。たとえば、彼らのモデルは、ペストを感染させるネズミやノミを明示的に考慮に入れていません。彼らはそれに気づいた：

「これらの仮定はどれも厳密に満たされておらず、その結果、数値方程式は非常に大まかな近似にすぎません。厳密な適合は期待されるべきではなく、さまざまな定数の実際の値に関する控除は引き出されるべきではありません。」

この警告にもかかわらず、これをさらに詳しく検討する価値があるかもしれません。特に、不思議に思われるかもしれません。

- 図1の調整に対応する元のモデルのパラメーターの値はどれですか？
- 再現性とは R_0 関連付けられていますか？

近似をもたらす複雑な計算を説明する必要なしに、元の微分方程式系のシミュレーションとそれがデータにどのように適合するかを生徒に見せたいと思っていた数学の教師、ヤングトワからこれらの質問を受けました。(1)。最近では (Dietz, 2009) もモデルのパラメータを見つけて計算しようとしていました R_0 。ただし、計算でいくつかのエラーが発生し、特別なことは何も通知されませんでした。

セクション2では、歴史的背景と、KermackとMcKendrickによって得られた式を思い出します。セクション3では、調整からパラメーターの値を見つけることができる計算を提示し、それらをボンベイのペストのケースに適用し、得られた値が非常に非現実的であることを説明します。したがって、パラメーターの定数値の仮定に疑問を投げかける必要があります。セクション4では、1906年の伝染病の衰退に確実に関与する季節性の役割について説明し、この疫病伝染病の定期的なモデルを提案します。モデルには、ノミ、ラット、人間が含まれます (Keeling and Gilligan, 2000; Keeling and Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009)。ただし、(Monecke et al., 2009) は、季節性を考慮せずに1年間の流行のみを考慮します。(Keeling and Gilligan, 2000) のモデルの1つは季節的でしたが、世紀のスケールで調べたため、

「季節変動の影響は平均化されています。」

セクション5では、最初に周期モデルのタイプの再現性の定義を示します。これは、前のセクションのモデルに適用されます。これは、一定の環境でのモデルに対するRobertsおよびHeesterbeekの作業を拡張します (HeesterbeekおよびRoberts, 2007年、RobertsおよびHeesterbeek, 2003年、Roberts, 2007年)。セクション6では、周期モデルからのタイプの再現性と、縮小モデルの再現性を関連付けます。最後のセクションでは、将来の作業のためのいくつかの可能な道について述べています。

2.ボンベイの腺ペストとケルマックとマッケンドリックによって得られた式

腺ペストは、1896年8月にボンベイ (現ムンバイ) に出現しました (Gatacre, 1897)。それは風土病になり、セクション4で見られるように強い季節性を伴って翌年に再び現れました。ペストはインド全体にも広がり、1898年から1918年の間に1000万人以上の死者を出しました (Pollitzer, 1954年、26ページ)。1905年1月、インドの国務長官、Royal Society、およびLister Instituteが諮問委員会を設立しました。その作業委員会はボンベイを拠点としていました。委員会は、病気のすべての側面を研究するために、数多くの実験室実験とフィールド調査を実施しました。その結果、何百もの表、図、地図を含む84もの「インドの疫学調査報告書」、Journal of Hygiene。このジャーナルはデジタル化され、www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/ から無料で入手できます。私たちの記事のほとんどの情報は、これらのレポートからのものです。

1906年1月から7月まで続いた1906年の季節的なペストの流行は、委員会が調査した最初の流行であり、最も注目されたものでもありました。しかし、実際には「中程度の重大度」でした。委員会は、疫病の拡大におけるネズミとそのノミの役割を明確に確立することができました。マッケンドリックが1911年に記事を執筆する予定だったケサバパイ氏と、マッケンドリックが1905年から1920年まで勤務する予定だったカサウリにあるパスツール研究所の所長が委員会のメンバーであったことに注意してください。

(Kermack and McKendrick, 1927) で、KermackとMcKendrickは3つのコンパートメントを持つ数学モデルを研究しました： $x(t)$ 健康な人、 $y(t)$ ペストに感染した人や $z(t)$ 死んだ人や免疫力のある人。方程式は

$$\frac{dx}{dt} = -kxy, \quad \frac{dy}{dt} = kxy - \ell y, \quad \frac{dz}{dt} = \ell y. \quad (2)$$

$k > 0$ 接触率の一種であり、 $\ell > 0$ 死亡率または治癒率。著者らは、初期条件が $x(0) = x_0$ 、 $y(0) = y_0$ そして $z(0) = 0$ 、

$$\frac{dz}{dt} = \ell \left(x_0 + y_0 - x_0 e^{-kz/\ell} - z \right),$$

明確な解がないように見える方程式。彼らは無次元の表現が $kz(t)/\ell$ 比較的小さいままで、近似を使用 $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$ 取得するため

$$\frac{dz}{dt} \simeq \ell \left[y_0 + \left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right) z - \frac{x_0 k^2}{2\ell^2} z^2 \right].$$

このリカッチ方程式は明確な解を持っています $z(t)$ これにより、単位時間あたりの死亡数は (1) に等しくなります。

$$A = \frac{\ell^3 Q^2}{2x_0 k^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{\frac{kx_0}{\ell} - 1}{Q}, \quad Q = \sqrt{\left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right)^2 + 2x_0 y_0 \frac{k^2}{\ell^2}}.$$

(1) に注意してください A の最大値です dz/dt (図1では週あたり約900) そしてそれ $t^* = \phi/B$ 最大値に達した瞬間です (図1の開始後19週間)。したがって、調整プロセスには実際には未知のパラメータが1つしかありません。たとえば、 B であり、KermackとMcKendrickはおそらくいくつかの値を試しました。 B の最初の推定後、おそらくパラメーター全体を少し変更することで曲線全体への適合が改善されることに気づきました： $A=$ 週あたり890、 $t^* = \phi/B = 17$ 週間。最後に、彼らは $B = 0,2$ 毎週、したがって $\phi = 3,4$ 。ただし、モデルには4つのパラメーターがあります。 x_0 、 y_0 、 k そして ℓ 。3つの方程式のみから4つの未知のパラメーターを推定する方法は？

3.パラメータ値

と $R = kx_0/\ell$ 、我々は持っています

$$A = \frac{\ell Q^2 x_0}{2R^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{R-1}{Q}, \quad Q = \sqrt{(R-1)^2 + 2Ry_0/x_0}.$$

そう $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ そして

$$x_0 = \frac{2Ry_0}{Q^2 - (R-1)^2} = \frac{2Ry_0}{(R-1)^2 \left(\frac{1}{\tanh^2(\phi)} - 1 \right)} = \frac{2Ry_0 \sinh^2(\phi)}{(R-1)^2}. \quad (3)$$

しかし、 A そして B また、それを示します $\ell = 2B/Q$ そして

$$x_0 = \frac{2R^2 A}{\ell Q^2} = \frac{R^2 A}{BQ} = \frac{R^2 A \tanh(\phi)}{B(R-1)} = \frac{R^2 A \sinh(\phi)}{B(R-1) \cosh(\phi)}. \quad (4)$$

式 (3) および (4) を使用して、

$$R(R-1) = \frac{2By_0 \sinh(\phi) \cosh(\phi)}{A} = \frac{By_0 \sinh(2\phi)}{A}. \quad (5)$$

R のこの2次方程式の唯一の正の根は、

$$R = \frac{1 + \sqrt{1 + 4By_0 \sinh(2\phi)/A}}{2}. \quad (6)$$

4つの未知数がありますが、3つの方程式があります。パラメータのいくつかの選択肢 (x_0, y_0, k, ℓ) 同じトリプレットに対応 (A, B, ϕ) 。パラメータの1つを修正することを決定できます：ペストの平均感染期間 $1/\ell$ 、初期サイズ x_0 1905年のボンベイの健康な人口または最初に感染した人の数の y_0 。 k をアプリアリに修正することは不可能のようです。

最初は、感染期間の選択は比較的小さいと思うかもしれませんが。による (Advisory Committee, 1907b, p. 765)、致命的な症例における疾患の平均期間はおよそ5,5日々。ただし、平均で約3日間の潜伏期間もあります (Advisory Committee, 1907b, p. 765)。最後に、モデル (2) は感染プロセスの簡略化であることを忘れないでください。感染したネズミはノミに感染し、ノミは他のネズミと時折人間に感染します。人間でのペストの流行は、ラットでの伝染病によって完全に決定され、数日遅れます (Advisory Committee, 1907b, 図III)。

システム (2) がラットのペストのモデルであると想像してください。実験室での実験では、ペストが効果的に感染したボンベイラットは、感染したノミへの最初の曝露から平均9日後に死亡しました (Advisory Committee, 1906a, p. 445)。しかし、再び、ノミがすでに死んでいるときだけノミがラットを去るので、この期間が「見かけの感染期間」とほとんど関係がないかもしれないことを忘れてはなりません。による (Advisory Committee, 1908, p. 285)、実験では、ノミはペストのシーズン中2週間は感染性を維持できるが、そのシーズン以外には1週間しか感染しないことが示されています。したがって、かなりの季節変動があり、セクション4に戻ります。したがって、(2) のように単純な自律モデルのフレームワーク内では、 $1/\ell$ 簡単ではない。

次に、初期サイズを検討します x_0 当時、ボンベイの人口はほぼ完全に「ボンベイ島」とその22平方マイルに集中していた。1906年2月の国勢調査では、約100万人の人口 (Advisory Committee, 1907b, p. 726)。我々が選択しました $x_0 = 10^6$ 。式 (4)

は、 R は二次方程式の解です

$$(A \tanh \phi)R^2 - (Bx_0)R + Bx_0 = 0.$$

数値的には、 $R \approx 202$ として $R \approx 1,005$ 。しかし (5) は $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$ 。これは与える $y_0 \approx 446\,000$ として $y_0 \approx 0,06$ 。どちらのソリューションもばかげています。1つ目は1906年の流行により約10,000人が亡くなり、2つ目は y_0 人の数です。したがって、全人口をリスクのある人口とみなすことはできません。

パラメータの現実的な値を取得するかどうかをチェックする必要があります y_0 。たとえば、 $y_0 = 1$ 流行曲線の始まり。実際、(Kermack and McKendrick, 1927) (図1を参照) は、どのイベントが瞬時に対応するかを指定していません $t = 0$ 。選択したら y_0 、方程式 (6) は R 。計算できます $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ として $\ell = 2B/Q$ 。最終的に x_0 (3) によって与えられ、 $k = R\ell/x_0$ 。と $y_0 = 1$ 、私達は手に入れました $\ell \approx 4,32$ 週あたり、 $x_0 \approx 57\,368$ として $k \approx 0,0000823$ 週あたり。平均的な感染期間は $1/\ell \approx 0,23$ 週、つまり 1,6 日々。危険にさらされている人口は $N = x_0 + y_0 \approx 57\,369$ 。再現性は $R_0 = kN/\ell \approx 1,09$ 数値的にはほぼ等しい R 。この R_0 他の感染症の典型的な値に比べるとかなり小さいようです (Anderson and May, 1991; Keeling and Rohani, 2008, p. 21)。人口密度の限界までの増加 $R_0 = 1$ しかし、ほぼ確実に、感染したラットのボートで到着した。3番目のペストの大流行は、1894年に香港で始まりました。ただし、「見かけの感染期間」として $1/\ell$ (上記で見たように、解釈が難しい) も非常に短く、倍加時間 $\log(2)/(kx_0 - \ell)$ 流行の始まりには、約13日という妥当な値がかかります。リスクのある人口を考えると、より大きな問題が発生します $N \approx 57\,000$ 。ヒトにおけるペスト症例の地理的分布に関する報告書 (Advisory Committee, 1907b, マップ I, p. 727とp. 787-794)、ボンベイ島の人口密集地域のすべてが流行の影響を受けたようです。総人口が約100万人であるにもかかわらず、危険にさらされているのは57,000人だけであるという明確な理由はありません。

少し異なる選択があるかどうか疑問に思うかもしれません y_0 (整数であると想定) は、より妥当なパラメータ値につながる可能性があります。これを表1に示します。 R_0 のではなく k 。対応する流行曲線 (図示せず) はすべて図1のものに近いままであるが、近似は次のように悪化する。 y_0 増加します。

表1. 選択に対するパラメータ
一の感度 y_0 。

y_0	x_0	$1/\ell$ (日々)	R_0
1	57 368	1,6	1,09
2	35 439	3,0	1,17
3	28 202	4,3	1,24

表1は、推定プロセスが実際に堅牢ではないことを示唆しているようです。しかし、覚えておきましょう R_0 モデルはパラメータ値の小さな変化に非常に敏感であり、1の真上と見なされます。すべての場合において、異なる値 x_0 として $N = x_0 + y_0$ 表1は、実際には小さすぎます。

これまでのところ、すべての感染は死に至ると暗黙的に想定されていました。だが (Advisory Committee, 1907b, p. 762) は、12245感染のうち11010人の死亡に言及しており、これは死亡率の90%です。なぜなら $z(t)$ 死者と治癒者の両方を含み、 dz/dt (図1) 新しい最大値でスケールする必要があります A に等しい $890/90\% \approx 989$ 、設定 B として ϕ 同一のまま。と $y_0 = 1$ 、新しいパラメータは $x_0 \approx 69\,183$ 、 $1/\ell \approx 1,5$ 日と $R_0 \approx 1,08$ 。死亡率が100%の場合とほとんど違いはありません。危険にさらされていると推定される人口は依然として小さすぎる。

要約すると、一定のパラメータの仮定の下での流行曲線への調整は、非現実的なパラメータ値につながるようです。KermackとMcKendrick (1927, p. 715) が書いているように、それだけでは十分ではありません。

" 流行の期間中に率が変わらなかったことを意味する計算された曲線は、観測された数値にほぼ一致します。"

4. 季節性

前のセクションの問題の解決策は、実際には非常に簡単です。モデル (2) は放棄する必要があります。図1の曲線は、季節性を含めることにより、より現実的なパラメータ値で取得できます。私たちの目的は、ペストの流行の現実的な季節モデルを開発し、対応する再現性を推定することです。2つの主要な宿主であるラットとノミを含めます。これらのタイプの再現性 I は、伝染病を制御するために必要な努力のより良い尺度です。したがって、季節性モデルの I の計算についても取り上げます。

ペストは1896年8月にボンベイで発生しましたが、最初の真の流行は1897年の春に始まりました。ペストによる死亡は、少なくとも1911年までほぼ毎月記録され、毎年3月または4月にピークになります (図2)。高い死亡率は常に12月から6月の間に観察され、低い死亡率は7月から11月の間に観察されました。疫病は1923年までボンベイで頻繁に残った (Pollitzer, 1954, p. 28)。この定期的な季節性は、14世紀から18世紀にヨーロッパで発生したペストの流行とは大きく異なります。2009)。

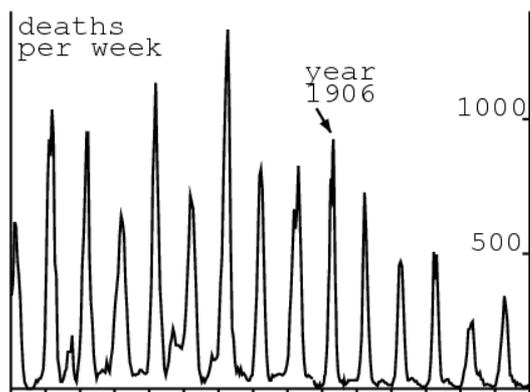


図2. 1897年1月から1911年12月までのボンベイでのペストによる毎週の死亡数。データは（Advisory Committee、1907b、p. 753）、（Advisory Committee、1908、図1）、および（Advisory Committee、1912、p. 222–226）。

（Advisory Committee、1908; St John Brooks、1917）はこの季節性の起源を研究しました。気象統計との比較により、平均気温が80°F (26.7°C) を超えると、流行が継続できなくなることが示されました。インドの他の地域でも同様の結論に達し、湿度が二次的な役割を果たしました（St John Brooks、1917）。ペスト菌は温度に敏感です。実験室での実験により、ペスト菌の豊富な増殖が起こる胃のノミの割合は、寒い気候では暖かい気候より数倍大きくなる可能性があることが示されています（Advisory Committee、1908、p. 283-285）。相対的に、ノミは、暑い時よりも涼しい時の方がずっと長い間感染性を保つことができます。冷室または暖房室を使用して同様の結果が得られた。

別の要因は、ネズミの季節的な存在でした。1月から3月の間に、モルモットをapptsとして使用することで、年間の他の月よりも多く捕獲することができました（Advisory Committee、1908、p. 296）。2月から5月の間に捕獲されたネズミで見つかったノミの平均数も最も多かったです（Advisory Committee、1908、p. 297）。しかし、ノミの豊富さの変動は、新しい宿主を見つけるために死んだペストラットを去るノミが原因である可能性があります。

捕獲されたラットの中の若いラットと妊娠したラットの割合によって推定されたラットの受胎能の季節性は、それほど重要ではないように見えた（Advisory Committee、1907b、p. 748）。しかし、疫病による死亡のために、ラットの個体数は確かに変動しています。

これらすべての要素により、6月の1906年の流行の減少は、KermackとMcKendrickのモデルで示唆されているように、特定のしきい値を下回る健康な人々の数の減少に起因するのではなく、単に細菌やノミに影響する季節的要因。別のモデルとして、同じ方程式（2）を維持しようとすることができますが、周期的な係数を使用します。しかし、この時点では、もう少し複雑でより現実的なモデルが適切と思われます。現在の標準表記を使用します (S, I, R) の代わりに (x, y, z)。 $S(t)$ 健康なラットの数です $I(t)$ 感染したラットの数と $R(t)$ 免疫したラットの数。 $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ 生きているラットの総数です。より具体的には、ブラックラットのみが考慮されますが、レポートでは、これらのラットにおけるペストの蔓延は常に数週間の差で、ブラウンラット間の同様の流行が先行することを明確に示しています。 $F(t)$ 自由に生きている感染したノミの数です。つまり、まだノミやヒトに固定されていません。 $H(t)$ 感染した人間の数です。 $D(t)$ 人間におけるペストによる死の発生率です。健康な人間と健康なノミはおそらく過剰であるため、考慮に入れられません。人口100万人あたり、毎年、人間のペストによる死者が約10,000人いることを覚えておいてください。腺ペストは主にラットの間で流行性であり、ヒトはラットのノミの偶発的な宿主にすぎないため、感受性および免疫ラットの数で考慮されます。以下に感染プロセスをまとめます。

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - c(1 - \omega) \pi(\theta(t)) \frac{S}{P} F + \varepsilon m' I, \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = c(1 - \omega) \pi(\theta(t)) \frac{S}{P} F - m' I, \quad (8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m' I - m R,$$

$$\frac{dF}{dt} = f \pi'(1 - \varepsilon - \varepsilon') m' I - c F, \quad (9)$$

$$\frac{dH}{dt} = c \omega \pi(\theta(t)) F - a H, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (10)$$

表2に、パラメーターの意味とその数値を示します。

表2.パラメーター値。

--	--	--

$b(P)$	ラットの生殖能力 $b(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/\text{月}$	(レスリー、1945)
		$K = 50\,000$	調整
$1/m$	ラットの平均余命	$m = 0,03/\text{月}$	(レスリー、1945)
$1/c$	無料のノミが宿主を見つける時間	$c = 30/\text{月}$	Advisory Committee、1907a、p. 475
ω	人間の宿主を見つけるフリーノミの割合	$\omega = 2\%$	調整
$\pi(\theta)$	ノミがラットまたはヒトに伝染する確率 (θ in °F)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$	Advisory Committee、1908、p. 283
		$\pi_0 = 90\%$	調整
$\theta(t)$	温度 (°F)	図3	Advisory Committee、1908年、図1
$1/m'$	ラットにおけるベストの期間	$m' = 3/\text{月}$	Advisory Committee、1906a、p. 445
ε	免疫なしで回復するラットの割合	$\varepsilon = 10\%$	Advisory Committee、1908、p. 284
ε'	免疫治癒ラットの割合	$\varepsilon' = 10\%$	Advisory Committee、1908、p. 284
f	ラットあたりのノミの平均数	$f = 4$	Advisory Committee、1907b、p. 752
π'	ラットからノミへの感染の確率	$\pi' = \pi_0$	仮説
$1/a$	人間のベストの期間	$a = 4/\text{月}$	Advisory Committee、1906b、p. 526
σ	死亡	$\sigma = 90\%$	Advisory Committee、1907b、p. 762

以下は、モデルとパラメータに関するコメントです。

- 読者は、HIV感染の現在のモデルと宿主内モデルの類似性に気づくかもしれません。感染したCD4細胞が爆発するとHIVウイルス粒子を放出するため、感染したラットはノミを放出します (NowakおよびMay、2000)。
- モデルは腺ペストに適しており、インドで最も一般的です (Pollitzer、1954、p. 28) が、もちろんハルビンでの流行の主な形態であった肺ペスト (Dietz、2009) には適していません。肺ペストは人間の間で直接伝染する可能性があります。
- 実験室での実験では、ノミがない場合、腺ペストの直接感染は起こり得ないことが示されています (Advisory Committee、1906a、p. 466)。
- PH Leslie (1945) による古典的な記事のデータは、ブラウンラットに関するものです ($\log(2)/m \approx 23$ 半減期です)。しかし、その個体群が次第に増加している黒ネズミの実験的農場 $e^{(r-m)t}$ 、同様の結果 (Advisory Committee、1911、p. 199)。パラメータ K の発現の $b(P)$ は、ラットの個体数に関連しており、人間のベスト曲線の調整に使用されている無料のパラメータです。
- ノミが宿主を見つけるのに平均的な時間を要しました $1/c \approx 1$ 日、次の観察のため："深刻なネズミの死亡があったボンベイの建物で、ベストが原因であることが判明したので、この建物の部屋の数は一週間でも (Advisory Committee、1907a、p. 475)。取る $1/c \approx 0,5$ 日はほとんど違いがありません (以下のセクション6も参照)。
- 割合 ω 人間の宿主を見つける無料のノミの数はボンベイの衛生状態に依存します (Advisory Committee、1907b)。これは調整のためのパラメータとして使用され、ペストによる死亡数は ω にほぼ比例することに注意してください。
- 感染の確率 $\pi(\theta)$ ノミの胃における桿菌の発生の温度依存性をモデル化します。示されているように、80°Fで比較的マークされたしきい値を持つ滑らかな関数を選択しました (Advisory Committee、1908、p. 283)、ノミは寒い気候の場合よりも暑い場合にペストを感染させる可能性が約半分です。感染の可能性が最も高い π_0 人間のペストカーブを調整するために使用されている無料のパラメータです。(Gatacre、1897、p. 11) は、咬合による感染の確率が15%未満であると述べています。ただし、 $\pi(\theta)$ それは、その宿主ラットでのノミの複数の咬傷を意味する、全体的な伝播の確率です。
- 図3は、2週間のタイムステップで、1897年1月から1906年12月にボンベイで記録された平均気温を示しています。周期関数に近いです。このモデルでは、次のことを単純化する仮定をしています。 $\theta(t)$ は周期を持つ実際の周期関数です $\tau = 1$ 年、および図3の10年のデータを平均して得られた値を使用します。平均からの月間気温の偏差と、図2の季節的流行。
- 割合 ε' そして ε 実験室実験で使用されたラットの多くはすでに免疫されているため、免疫の有無にかかわらずペストを生き延びた感染したラットを推定することは簡単ではありません。しかし、同様の実験が、免疫化されていないモルモットに対して好ましい温度条件で行われた場合、10~20%が生存できることが示唆されています (Advisory Committee、1908、p. 283–284)。簡単にするために、 $\varepsilon = \varepsilon' = 10\%$ 。このようにして、ペストを生き延びた感染したラットは、50%の確率で免疫されます。

- 黒ネズミに見られるノミの数は季節によって異なります (Advisory Committee、1907b、p. 752; Javaデータについては (Otten、1932) も参照してください。平均だけを保持した $f \approx 4$ ラットあたりのノミ。
- ラットは温血動物であり、ラットのペストがノミに伝染する確率は外気温に依存せず、ノミがラットに伝染する確率の最大値に等しいと想定されていました。 $\pi' = \pi_0$ 。

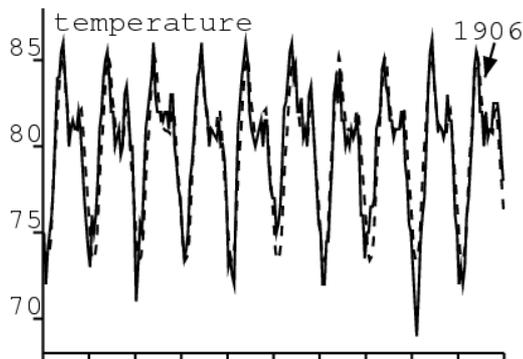


図3. 平均気温 °F 1897年1月から1906年12月の間にボンベイで (Advisory Committee、1908、図I) と点線の周期的平均。

要約すると、3つの主要な無料パラメーター (K 、 ω そして π_0) ペストによる死者数を調整する。これらのパラメーターは試行錯誤によって調整され、1週間あたりの最大死亡数が1000人未満になり、3月または4月に流行のピークが発生し、季節的な流行が約5か月続くようになりました。最終的に選択しました: $K = 50\,000$ 、 $\omega = 2\%$ そして $\pi_0 = 90\%$ 。ペストのない黒ネズミの個体数はこうして $S^* = K(r/m - 1) \approx 620\,000$ 、すなわち、一人あたり1匹未満の黒ネズミ。パラメータ値を選択し、1896年8月上旬に感染したラットを導入すると、モデル (7) から (10) は周期的な解に収束し、図4の1904-1907年のデータと比較します。

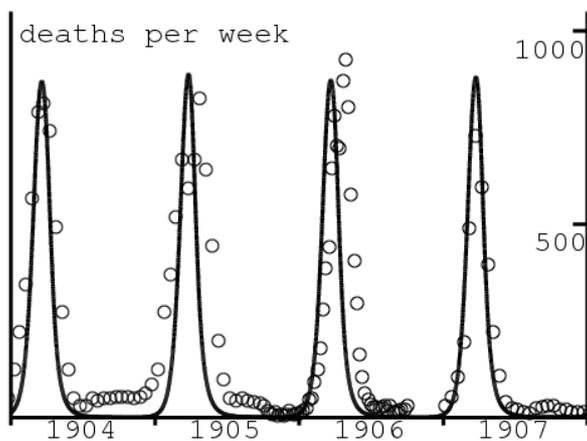


図4. 1904年1月から1907年12月までの週ごとのペスト死者数とその構成要素 $D(t)$ 季節モデルの周期解の

以下の理由により、モデルの出力を図2の時系列全体に合わせることはできません。感染した症例の導入後にモデルによって生成された最初の流行のピークは、最初にはすべてのラットが健康であるため、次の年のピークより数倍大きくなります。これは、図2で観察されたものではありません。1897年に発表されたボンベイ (Gatacre、1897) のペストに関する報告書、つまり1年後流行と、諮問委員会と実行委員会の設立の数年前。報告書は、伝染の最初の年にペストによる死亡率の信頼できる推定値に到達することの難しさを詳細に説明しています。疫病 (図2) によるものとして数えられた死亡は、流行中に観察された全死亡率から前年度の平均死亡率を差し引いて算出された超過死亡率の3分の1未満であると推定されました (Gatacre、1897、p 2)。それどころか、10年後の1907年に発表された報告書は、ペスト症例の特定が日常的になったため、ペスト統計に非常に自信を持っています (Advisory Committee、1907b、p. 728-734)。したがって、図2の最初の流行ピークのサイズには疑問があります。もう一つの重要な要素は、1896年12月から1897年2月の間に人口が850,000人から437,000人に減少したことです。人々はペストから逃れるためにボンベイから逃げた (Gatacre、1897、p. 251)。この移行は、「世界の歴史の中でおそらくユニークだと考えられています確

かに、最初の流行ピークのサイズを縮小しました。人口は最初のピークの数か月後に通常のレベルに戻りました（Gatacre、1897、計画3）。最後に、1907年以降のより小さな流行ピーク（図2）は、疫病の疫学を注意深く理解した後に委員会が提案した効果的な介入が原因である可能性があります。これらすべては、図4が1904年から1907年の期間にのみ焦点を当てている理由を正当化する傾向があります。

図5は、ラット個体群の周期的な振動を示しています。無病の状況と比較して、ペストはラットの総個体数を約5で割ったことに注意してください。感染しやすいネズミの個体数も、2月から4月までのペストシーズン中は非常に少ないですが、気温が高くなると感染が減少する4月下旬に増加し始めます。この増加は次の1月まで続きます。健康なラットの数と温度条件は、新しい流行に有利です。シーズン中に感染するラットの最小数は26です。これは図5で見るには小さすぎますが、確率論を考慮に入れば絶滅を回避するにはおそらく十分です。免疫されたラットの割合 R/P は、季節性流行の始まりの2月の25%と、流行の終わりの5月の65%の間で変化します。これらの免疫の変化は、実験室実験でも見られました（Advisory Committee、1908、p. 292）。最後に、ノミがラットの個体数の大幅な削減後にのみ人間を探すことになっていた（Monecke et al.、2009）のモデルとは異なり（特に（Monecke et al.、2009年、図3）、図4の流行と図5の流行は大きく重なり、前者は後者より数週間遅れています。これは、数に関するデータによって確認されています1905-1906年にボンベイで検査された感染した黒ネズミ（生または死）Advisory Committee、1907b、図III）。

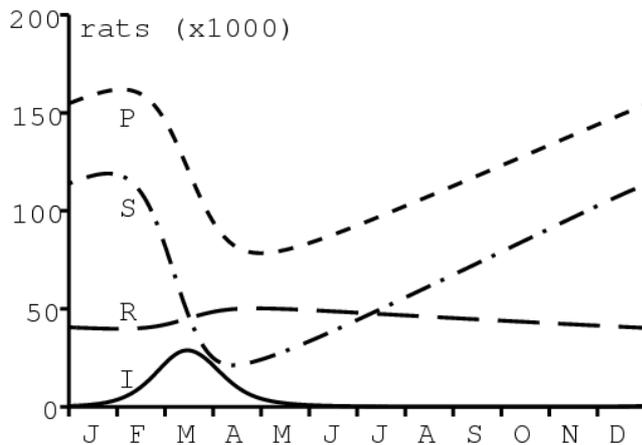


図5.ラットの個体数：健康（ S ）、感染した（ I ）、免疫（ R ）と合計（ P ）。

もちろん、定期的な人口統計学を備えた従来のSIRモデルと同様に、モデル（7）～（10）にも、分数調波の解と、おそらく異なるパラメータ値のカオス解があります。分岐図を描く試みは行われませんでした。この潜在的な複雑さは、図2の季節的な流行のピークがすべて同じサイズではない理由を部分的に説明する可能性があります。（Kermack and McKendrick、1927）とは異なり、ここでの考え方は、季節モデルが現実的なパラメータ値でデータを適合できることを示すことだけでした。

5.季節性のあるタイプの再現性

イントロダクションで提起された2番目の質問に移りましょう：ボンベイのペストに関連する再現性は何ですか？前のセクションのラットとノミを含む周期モデルを使用します。RobertsとHeesterbeekが複数の宿主動物の感染症について指摘しているように（HeesterbeekとRoberts、2007年、RobertsとHeesterbeek、2003年、Roberts、2007年）、それぞれについて再現性と呼ぶものを計算する方が良い異なるホストタイプ。概念を周期モデルに拡張する前に、定数環境での型の再現性に関するいくつかの一般性を思い出してみましょう。

5.1一定の環境

n 個の感染状態を持つ線形化された自律モデルを考えます $dJ/dt = (A - B)J(t)$ 、

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$ 、
- A は、要素がすべて ≥ 0 である伝送行列です。
- B は、可逆M行列である遷移行列です（Berman and Plemmons、1994; van den Driessche and Watmough、2002）。

（Diekmann et al.、2010）が B を遷移行列と呼ぶことに注意してください。これをモデル（ A 、 B ）と呼びます。 ≤ 0 である非対角要素を持つ行列 B の場合、次の4つの条件は同等であることを思い出してください。

- B （またはその転置行列 B^T ）は可逆M行列です。

- B のすべての固有値には実数部があります > 0
- $\exists d_1 > 0, \dots, d_n > 0$ と $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}| \forall j$
- B は反転可能であり、 B^{-1} は正の行列です (Berman and Plemmons, 1994, pp. 134-137)。

再現性は $R_0 = \rho(K)$ 、正の行列のスペクトル半径 $K = AB^{-1}$ 。(Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 105) または (van den Driessche and Watmough, 2002) を参照してください。

ここで、空ではないサブセットで制御が行われたとします。 $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$ すべての感染した州の。(Roberts and Heesterbeek, 2003) のように、

- P : このサブセットの射影行列。 $P_{i,j} = 0$ もし $i \neq j$, $P_{i,j} = 0$ もし $i = j \notin \mathcal{E}$ 、および $P_{i,i} = 1$ もし $i \in \mathcal{E}$
- I : サイズ n の単位行列
- $\hat{A} = PA$ そして $A^* = (I - P)A$ 。

言い換えれば、行列の行 \hat{A} その数は \mathcal{E} 他は行はゼロである一方で、行列 A のものと同じです。そう $A = \hat{A} + A^*$ 。なぜなら A^* は正の行列です。 $\hat{B} = B - A^* \leq 0$ の非対角要素があります。関連する型の再現性の定義について \mathcal{E} 、 T 、と仮定します \hat{B} また、可逆 M 行列でもあります。なぜなら $B - (I - P)A = (I - (I - P)AB^{-1})B$ 、この仮定は $\rho((I - P)K) < 1$ 、(Roberts and Heesterbeek, 2003) のように。なぜなら $A - B = \hat{A} - \hat{B}$ 、それは線形化されたモデルを持っているようなものです $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$ 透過率マトリックス付き \hat{A} そして遷移行列 \hat{B} 。(van den Driessche and Watmough, 2002) の説明も参照してください。私たちは定義に行きます:

モデル (A, B) の場合、関連するタイプの再現性 \mathcal{E} モデルの再現性です (\hat{A}, \hat{B}) 。

この定義が Roberts と Heesterbeek によって提案された定義と一致することを確認してみましょう (Roberts と Heesterbeek, 2003年、Roberts, 2007年、Heesterbeek と Roberts, 2007年)。

$$\begin{aligned} T &= \rho(\hat{A}\hat{B}^{-1}) = \rho(\hat{A}(B - A^*)^{-1}) = \rho(\hat{A}B^{-1}(I - A^*B^{-1})^{-1}) \\ &= \rho(PAB^{-1}(I - (I - P)AB^{-1})^{-1}) = \rho(PK(I - (I - P)K)^{-1}). \end{aligned} \quad (11)$$

これは実際、(Roberts and Heesterbeek, 2003, 式 (A3)) と同じ式であり、わずかに異なる方法で取得されました。計算 (11) は新しいように見えるという事実を主張しましょう。

次の形式の離散時間モデルの場合 $J(t+1) = (A+B)J(t)$ 正の行列 A そして B と $\rho(B) < 1$ (たとえば、(Bacaër, 2009) を参照)、 $R_0 = \rho(K)$ と $K = A(I - B)^{-1}$ 。同様の計算により、もう一度

$$T = \rho(PA(I - (I - P)A - B)^{-1}) = \rho(PK(I - (I - P)K)^{-1}).$$

5.2 定期的な環境

次に、周期 τ の周期線形化システムを考えます。

$$\frac{dJ}{dt} = (A(t) - B(t))J(t),$$

モデルと呼ばれる $(A(t), B(t))$ 。

- $A(t)$ 正の連続透過行列です
- $B(t)$ は非対角要素である連続遷移行列です。 ≤ 0 。

さらに、支配的なフロケ乗数は $\rho(X(\tau))$ システムの $dX/dt = -B(t)X(t)$ と $X(0) = I$ 厳密に1未満です。

注意してください $B(t)$ は定数で B に等しい場合、 $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$ B のすべての固有値が実数部 > 0 の場合、つまり B が可逆 M 行列である場合に限り ます。

定期的なケースに戻りましょう。上記のように、サブセットを検討してください \mathcal{E} の $\{1, \dots, n\}$ それに対応する射影行列 P 私たちは定義します

- $\hat{A}(t) = PA(t)$
- $A^*(t) = (I - P)A(t)$
- $\hat{B}(t) = B(t) - A^*(t)$ 。

そう $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$ そして $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$ 。ここでも、マトリックスに注意してください $\hat{B}(t)$ ある非対角要素があります ≤ 0 。支配的なフロケ乗数が $\rho(\hat{X}(\tau))$ システムの $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$ と $\hat{X}(0) = I$ は厳密に1未満です。定義は次のとお

りです。

関連するタイプの再現性 ε モデル内 $(A(t), B(t))$ モデルの再現性です $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$ 。

周期モデルの再現性の定義は (Bacaerand Guernaoui, 2006) で提案され、微分方程式のシステムであるモデルの特定のケースでは、フロケの理論を使用して計算できることを思い出してください R_0 (バカエルとゲルナウイ, 2006;バカエル, 2007;ワンとチャオ, 2008)。確かに $R_0 > 0$ (ケース $R_0 = 0$ 実際の病気では発生しません)、 R_0 周期線形システムなどの唯一の正数として特徴付けられます $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$ 1に等しい支配的なFloquet乗数があります。より一般的には、 R_0 は周期関数の空間上の積分演算子のスペクトル半径 (BacaerおよびGuernaoui, 2006) であり、世代別の漸近的な成長率として解釈されます (BacaerおよびAit Dads, 2011)。したがって、タイプ T の再現性は、次のような唯一の正の数です。

$$\frac{dJ}{dt} = \left(\frac{\hat{A}(t)}{T} - \hat{B}(t) \right) J(t) = \left(\frac{PA(t)}{T} + (I - P)A(t) - B(t) \right) J(t) \quad (12)$$

1に等しい支配的なFloquet乗数があります。この数 T は、 R_0 : たとえば (Wang and Zhao, 2008, Theorem 2.2) を使用すると、 $T > 1$ システムの場合のみ $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$ マルサスの成長率 > 0 。しかし、これはシステムのマルサスのパラメータと同じです $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$ 。したがって、無病状態は $T > 1$ の場合にのみ不安定になります。

実際、言及されているように (Thieme, 2009)、次の形式の式 $R_0 = \rho(AB^{-1})$ 周期微分方程式の特定のケースで真のままです。 $(Au)(t) = A(t)u(t)$ そして $(Bu)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$ 周期 τ の任意の周期関数に対して、 $u(t)$ 。対角 ≤ 0 の外側の係数 $B(t)$ そして状態 $\rho(X(\tau)) < 1$ 確認しておいて B は可逆であり、その逆は正の演算子です (たとえば、 $(B^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$ もし $B(t)$ スカラー関数です)。したがって、(11) と同様の T の式は、実用的でないように見えることを除いて、真のままです。

離散時間における周期 τ の周期モデルの場合

$$J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$$

正の行列 $A(t)$ そして $B(t)$ そして $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$ (Bacaer, 2009) のように、型の再現性は同等のモデルの再現性によって与えられます $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$ 、 $\hat{A}(t) = PA(t)$ 、 $\hat{B}(t) = (I - P)A(t) + B(t)$ 、および $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$ 。

最後に、時間で構造化された周期的モデルの場合 x 感染後の経過時間

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} &= -B(t, x) J(t, x), \\ J(t, 0) &= \int_0^\infty A(t, x) J(t, x) dx, \end{aligned} \quad (13)$$

型の再現性は、正の実数 T として定義できます。そのため、エッジに条件があるシステム (13)

$$J(t, 0) = \int_0^\infty \left(\frac{PA(t, x)}{T} + (I - P)A(t, x) \right) J(t, x) dx$$

マルサスのパラメーターが null (Thieme, 1984)、または同等の再現性 (Bacaerand Guernaoui, 2006; Bacaerand Ait Dads, 2011) が 1である場合、システム (13) がエッジの条件

$$J(t, 0) = \int_0^\infty (I - P) A(t, x) J(t, x) dx,$$

負のマルサスパラメーター (または再現性 < 1) があります。この定義が (12) と一致する場合、 $A(t, x)$ そして $B(t, x)$ x に依存しないでください。

5.3 アプリケーション

例として、セクション4のモデルを考えます。無病状態のラットの数は $S^* = K(r/m - 1)$ 。私たちは定義します

- T_R : ラットに関連する生殖能力
- T_F : ノミに関連する再現性
- $J(t)$: 列ベクトル $(I(t), F(t))$ 。

感染したラットとノミの線形化システムに注目すると、次の行列で定義される微分方程式の周期線形システムはすべて、1に等しい支配的なFloquet乗数を持っていることがわかります。

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_0 \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/\mathcal{R}_0 & -c \end{pmatrix}, \quad (14)$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/T_R \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' & -c \end{pmatrix},$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t)) \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/T_F & -c \end{pmatrix}. \quad (15)$$

前のセクションのパラメーターの値を使用して、 $R_0 \simeq 1,3$ そして $T_R = T_F \simeq 1,8$ (より正確に $T_R = T_F \simeq 1,78$)。

(Bacaër, 2007) でも、媒介動物感染症について同様の計算が行われたことに注意してください。再現性と呼ばれるものは、実際には型の再現性でした (T と呼ばれていました R_0 として R_0 と呼ばれていました r_0)。 (14) - (15) のような周期的な 2×2 システムの特定のケースでは、(Bacaër, 2007) はすでにそれを示しています。 $(R_0)^2 = T_R = T_F$ 、自律の場合のように (Roberts and Heesterbeek, 2003)。

6. 低速高速ダイナミクスとSIRモデル

セクション4では、ペストによる死亡数の曲線はパラメーター c の変化に敏感ではなかったことが指摘されています。説明は簡単です。ノミが新しい宿主を見つけるのにかかる平均時間、 $1/c = 1$ 日または月の $1/30$ は、モデル (7) ~ (10) の最短の時間スケールです。したがって、式 (9) が準定常状態にあることが期待できます。 $cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I$ 。式 (7)、(8)、(10) で cF を置き換えます。 c を含まない次の簡約システムを取得します。

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I + \varepsilon m'I, \quad (16)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - m'I, \quad (17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m'I - mR, \quad (18)$$

$$\frac{dH}{dt} = \omega\pi(\theta) f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - aH, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (19)$$

このシステムの周期解が実際にシステム (7) - (10) の解に非常に近いことを確認できます ($c = 30$ /月、さらに $c = 60$ /月の場合) (図は示していません)。次に、式 (17) を考えます。削減されたシステムには必須のホストのタイプが1つしかないため、再現性 R_0 およびタイプ T の再現性は一致し、時間平均に等しい $(1-\omega) [\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt] f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$ 。(Bacaër and Guernaoui, 2006, 式 (31)) は、平均を含むこのような公式を与えました (正しい定義は R_0)。数値的に我々が得る $T \approx 1.79$ を。この値は、フロケの理論を使用してセクション5で取得した値 1.78 と生物学的に区別できません。

(16) - (18) は、KermackとMcKendrickのSIRモデル (2) の一種の定期バージョンですが、人口統計学と、健康なクラスでの回復後に返される可能性があることに注意してください。(19) によって与えられた死者数は、 $I(t)$ 遅れて $1/a$ 週の。

7. まとめ

セクション3で、パラメータの値と再現性に関する導入の2つの質問にすでに回答したとしても、KermackとMcKendrickによって提案されたモデルは本当に良くないことがわかりました。生物学的観点から、1906年の流行がほんの数ヶ月続いたとしても、季節性の影響を見逃すことはできません。したがって、セクション4で新しい周期モデルを提案しました。モデルには2つの異なるホストが含まれているため、タイプの再現性は、 R_0 セクション5で、このようにして、型の再現性の概念を季節モデルに拡張しました。最後に、セクション6で、2つのホストを持つモデルの型の再現性と、単一のホストを持つ縮小モデルの再現性に関するいくつかの注釈を追加しました。

私たちの観点から見ると、1906年にボンベイで発生したペストの蔓延に対してカーマックとマッケンドリックのモデルがもたらした問題は、今日の公衆衛生への関心が限られている疾患であり、このモデルは、数学モデルがどのように流行の過程を説明し、データに適應できるかを示すための最良の例の1つとして教科書でのみ使用されました。最初の問題は危険にさらされている人口の大きさでした。多くのモデルは再現性の推定に多くの注意を払っています。これは、単純なモデルでは、最終的に感染する人口の最終的な割合に密接に関連しています。しかし、これらの計算はどの人口に適用されますか？流行が始まる近所の人口ですか、都市、地域、または国全体の人口？それについてははるかに不確実性があるように思われるでしょう N のみ R_0 。どちらも、流行の最終的な規模を予測するために必要です。ある意味では、 N は、流行の規模に応じてさらに重要です。

2番目の問題は、たとえこれが図2の最も明白な特性の1つであっても、Kermack and McKendrickモデルが季節性を考慮に入れていなかったことでした。この発言は、インフルエンザ。

ペストの流行の季節性は、14世紀の黒ペストの間のバチルスエルシニアペストの可能性のある意味についての論争の後、近年再び注目を集めています。インドにおける20世紀初頭のペストの流行の季節性と気温の閾値に関するその解釈は、14世紀から18

世紀のヨーロッパのデータと矛盾しているようです（コーン、2002年と2010年、ウェルフォードとボサック、2009年）。将来的には、これらの季節性の違いを数学モデルを使用して説明する必要があるかもしれません。

ありがとう

この記事は、CMPD3カンファレンス（ボルドー、2010年6月）でのタイプの再現性に関するミクロパーツのプレゼンテーション、ハンスメッツとのディスカッションによって、ポントワーズのアルフレッドカストラー高校のヤンダルトワからの質問に刺激されました（Dietz、2009）のコピーを送ったクラウス・ディーツ教授。

参考文献

- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906a)
Reports on plague investigations in India, I, Experiments upon the transmission of plague by fleas. *J Hyg* 6 : 425–482
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906b)
Reports on plague investigations in India, IX, On the quantitative estimation of the septicaemia in human plague. *J Hyg* 6 : 524–529
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907a)
Reports on plague investigations in India, XX, A note on man as a host of the Indian rat flea. *J Hyg* 7 : 472–476
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907b)
Reports on plague investigations in India, XXII, Epidemiological observations in Bombay City. *J Hyg* 7 : 724–798
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1908)
Reports on plague investigations in India, XXXI, On the seasonal prevalence of plague in India. *J Hyg* 8 : 266–301
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1911)
Reports on plague investigations in India, XLVII, Observations on the breeding of *Mus Rattus* in captivity. *J Hyg* 11 : 193–206
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1912)
Reports on plague investigations in India, XLIX, Statistics of the occurrence of plague in man and rats in Bombay. *J Hyg* 12 : 221–226
- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases in Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53 : 421–436
- Bacaër N (2007)
Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69 : 1067–1091
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models: growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71 : 1781–1792
- Bacaër N (2011) *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer, London
- Bacaër N, Ait Dads E (2011) Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *J Math Biol*. 62 (2011) 741–762
- Banks RB (1994) *Growth and Diffusion Phenomena*. Springer, Berlin
- Berman A, Plemmons RJ (1994) *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. SIAM, Philadelphia
- Braun M (1993) *Differential Equations and their Applications*, 4th edn. Springer, New York
- Britton NF (2003) *Essential Mathematical Biology*. Springer, London
- Cavalli-Sforza LL, Feldman MW (1981)
Cultural Transmission and Evolution: A Quantitative Approach. Princeton University Press
- Cohn SKJr (2002) The Black Death: end of a paradigm. *Amer Hist Rev*: 107:703–738
- Cohn SKJr (2010) *The Black Death Transformed*. Bloomsbury Academic, London
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester
- Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG (2010)
The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface* 7:873–885
- Dietz K (2009) Epidemics: the fitting of the first dynamic models to data. *J Contemp Math Anal* 44:97–104
- Edelstein-Keshet L (2005) *Mathematical Models in Biology*. SIAM, Philadelphia
- Gatacre WF (1897) Report on the Bubonic Plague in Bombay 1896-1897. Plague Committee, Bombay. <http://digital.nls.uk>
- Hastings A (1997) *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, New York
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (2007) The type-reproduction number T in models for infectious disease control. *Math Biosci* 206:3–10
- Israel G (1996) *La mathématisation du réel*. Seuil, Paris
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature* 407:903–906
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proc R Soc Lond B* 267:2219–2230
- Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115:700–721
- Kermack WO, McKendrick AG (1991) Contributions to the mathematical theory of epidemics (reprint). *Bull Math Biol* 53:33–55
- Leslie PH (1945) On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika* 33:183–212
- Mangel M (2006) *The Theoretical Biologist's Toolbox*. Cambridge University Press
- Monecke S, Monecke H, Monecke J (2009)
Modelling the black death, a historical case study and implications for the epidemiology of bubonic plague. *Int J Med Microbiol* 299:582–593

- Murray JD (2002) *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3rd edn. Springer, Berlin
- Nowak MA, May RM (2000) *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press
- Olinick M (1978) *An Introduction to Mathematical Models in the Social and Life Sciences*. Addison-Wesley, Reading MA
- Otten L (1932) The problem of the seasonal prevalence of plague. *J Hyg* 32:396–405
- Pollitzer R (1954) *Plague*. WHO Monograph Series No. 22, Genève.
[http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO%20MONO%2022%20\(chp1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO%20MONO%2022%20(chp1).pdf)
- Roberts MG, Heesterbeek JAP (2003) A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proc R Soc Lond B* 270:1359–1364
- Roberts MG (2007) The pluses and minuses of R_0 . *J R Soc Interface* 4:949–961
- Shigesada N, Kawasaki K (1997) *Biological Invasions: Theory and Practice*. Oxford University Press
- St John Brooks R (1917) Reports on plague investigations in India, LXXXIV, The influence of saturation deficiency and of temperature on the course of epidemic plague. *J Hyg* 15:881–899
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integr Equ* 7:253–277
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70:188–211
- van den Driessche P, Watmough J (2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci* 180:29–48
- Waltman P (1974) *Deterministic Threshold Models in the Theory of Epidemics*. Springer, Berlin
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ* 20:699–717
- Welford MR, Bossak BH (2009) Validation of inverse seasonal peak mortality in medieval plagues, including the Black Death, in comparison to modern *Yersinia pestis*-variant diseases. *PLoS ONE* 4(12): e8401. doi:10.1371/journal.pone.0008401