

南アフリカのスラムにおける結核とHIVの複合流行のモデリング

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

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

Rachid Ouifki、Carel Pretorius

SACEMA、DST /
南アフリカのステレンボッシュ大学の疫学モデリングおよび分析におけるNRFセンターオブエクセレンス

Robin Wood

南アフリカ、ケープタウン大学 感染症分子医学研究所、Desmond Tutu HIVセンター

Brian Williams

WHO部結核、スイス、ジュネーブ

概要

6つのコンパートメントを持つ単純な数学モデルが、HIVと結核の流行の間の相互作用について提示されています。南アフリカのケープタウン近くのスラムからのデータで、HIV感染率が20%を超えており、年間の結核通知率が100,000あたり2000に近い場合、モデルのパラメーターが推定されます。私たちは、さまざまな予防策がこれらの流行の経路をどのように変えることができるかを研究しています。コンドームの促進、結核の検出の増加、結核予防は明らかにプラスの効果があります。HIVの発生率に対する抗レトロウイルス薬の影響は不明であり、性感染を減らす能力に依存しています。これらの抗レトロウイルス薬は結核の報告率を大幅に下げます。

1.はじめに

南アフリカでは、550万人がHIVと共に生きており、全人口の12%です (UNAIDS、2006、p. 455)。毎年約27万人の活動性結核の症例が報告されている (WHO、2007、p. 137)。活動性結核の成人の約60%がHIVに感染しています。実際、HIVと結核菌 (*M. tuberculosis* と略される) との同時感染は、潜伏性結核から活動性結核に進行する可能性をかなり高めます。

(Lawn et al.、2006a; Wood et al.、2007) は、ケープタウン近くのスラムでこれらの流行を詳細に研究している。表1は、1996年と2004年に行われた年間通知数と2つの人口調査から計算された結核の通知率の推定値を示しています。この表には、出生前診療所のデータから推定されたHIVの有病率も示されています。

表1.年間10万人あたりの結核通知。HIV有病率 (%)。 (Lawn et al.、2006a、Table 1) からのデータ。

年	1996	1997年	1998年	1999年	2000年	2001年	2002	2003年	2004年
結核	580	653	913	897	982	1410	1366	1472年	1468年
HIV	6.3	8.9	11.6	14.2	16.5	18.4	19.9	21.1	21.9

2005年には、成人 (15歳以上) で259人の活動性結核患者が報告されました (Wood et al.、2007)。HIV検査を受けた人の66%がHIV陽性でした。成人の人口は10400人、総人口は13000人と推定されました。したがって、集団の結核通知率は $259/13000 \approx 1992$ 年間10万人あたり。さらに、成人762人からなる集団のサンプルでは、12人が未診断の活動性結核でした (3人は血清陰性、9人は血清陽性)。サンプルの約23% (174/762) がHIV陽性でした。治療を受けた塗抹陽性結核の症例の80%以上が治癒した。

ケープタウン近郊のこのスラムやその他の地域でのHIVと結核の複合流行の特定の側面に焦点を当てた医学文献には多くの研究があります (Badri et al.、2002; Lawn et al.、2005a、2006a、2006b、Lawn and Wood、2006a、2006b、2007; Wood et al.、2007)。ここでは、これらの伝染病をよりよく理解するために、結核とHIVに関するデータを統合する数学モデルを構築します。利用可能なデータと一致する最も単純なモデルを維持します。モデルは年齢によって構成されていません。主な目的は、さまざまな防止策の影響を調査することです。この状況でのHIVと結核のレベルが非常に高いことを考えると、どの対策が最も効果的かを知らなければならない。このスラムでHIVと結核を制御する重要なプロジェクトが準備されています。モデルは介入の計画に役立ちます。さらに、モデルとその予測は、介入の成功または失敗を評価するためのフレームワークとして役立ちます。

セクション2では、HIVと結核を組み合わせた数学モデルをレビューします。セクション3では、できるだけシンプルに保つように努めたモデルを紹介し、セクション4では、このモデルのいくつかの数学的特性を分析します。セクション5では、医学文献にあるパラメータの値を確認します。セクション6では、南アフリカのスラム街のデータを使用していくつかのパラメーターを推定します。セクション7は、モデルの平衡状態がパラメーターの特定の値にどのように依存するかを定性的および定量的に示す分岐図を提案します。一部のパラメータはおおよそしかわかっていないため、このアプローチが必要です。セクション8では、さまざまな介入がHIVと結核の流行にどのように影響するかを検討しています。平衡状態への収束には数十年かかるため、特に過渡ダイナミクスを研究します。主な問題は、抗レトロウイルス薬の結核通知率への影響です。答えは明らかではありません。実際、抗レトロウイルス薬で同時感染した人は、活動性結核を発症するリスクが80%減少しますが、平均余命も長くなりま

す。彼らが活動性結核を発症するリスクはまだHIV陰性の人々の数倍であるので、これは結核の伝染を増加させる可能性があります。私たちの数値結果は反対を示唆しています。抗レトロウイルス薬は、HIVの有病率が増加しても、結核の通知率を大幅に下げる可能性があります。

2. HIVと結核の流行モデルのレビュー

表2は、HIVと結核の流行モデルをまとめたものです。研究には、基本的に2つのタイプがあります。現実的であるが複雑なモデルの過渡的挙動のコンピューターシミュレーションか、より単純で現実的でないモデルにおける平衡状態とその安定性の数学的研究です。これらのモデルは、サハラ以南のアフリカ、米国、ロシア、インド、ブラジルの刑務所の状況に焦点を当てました。一部のモデルは、5つすべてのWHO地域を考慮して概要を提示しようとした。他のモデルは特定の地域に関連していませんでした。モデルは、HIVの*i*クラスと結核の*j*クラスを組み合わせ たものです。したがって、モデルには $i \times j$ コンパートメント。一部のモデルはいくつかのコンパートメントを集約していますが、他のモデルは特定の介入を考慮してコンパートメントを追加しています。これが、表2が $i \times j \pm k$ の形式でコンパートメントの数を示している理由です。一部のモデルは、微分方程式のシステムの形式をとります。他のほとんどは、離散時間で差分方程式を使用します。最後に、Lungu (2007) による進行中の作業について説明します。他のいくつかのモデルは、同じ集団に感染する2つの疾患を一般的に研究しています。しかし、それらは同時感染した人々のための個別のコンパートメントを持っていなかったか (Moghadas and Gumel, 2003)、または結核の重要な特徴である潜伏期間を含んでいなかった (Blyuss et al., 2005)。

表2. HIVおよび結核のモデルの時系列レビュー。

(Bermejo et al., 1992)	$2 \times 2 - 2 = 2$ コンパートメントのサブサハラアフリカの静的モデル。結核の発生率とHIVの有病率の関係。
(シュルツァーら、1992)	サハラ以南アフリカ向けの20年以上のシミュレーション。(Schulzer et al., 1994) の詳細。結核の発生率に対するHIV陽性率の増加が想定されている影響。
(ヘイマン、1993)	$2 \times 4 = 8$ 区画のウガンダの10年以上のシミュレーション。結核の予防は治療よりも効果的です。
(マサドラ、1993)	16の微分方程式の数学的分析。平衡の安定性に関する数値的研究。
(シュルツァーら、1994)	サハラ以南アフリカとカナダの20年以上のシミュレーション。HIVまたは結核菌感染後の年齢構成および経過時間。結核の発生率に対するHIV陽性率の増加が想定されている影響。
(Brewer et al., 1996)	$3 \times 5 - 2 = 13$ のコンパートメント、3つの年齢層、耐性結核を伴う米国での10年以上のシミュレーション。現在の目標を達成するために必要な結核の予防と治療を組み合わせる。
(西とトンプソン、1997)	同性愛者、ドラッグユーザー、移民を含む30の微分方程式を使用した、米国向けの25年にわたるシミュレーション。結核の症例の血清陽性についてさらにデータが必要です。
(染料ら、1998)	年齢構成を伴う全世界の22年間にわたるシミュレーション。詳細はジャーナルのウェブサイトでご覧いただけます。死亡に対するWHO結核戦略の影響。
(マレーとサロモン、1998)	$2 \times 19 = 38$ の微分方程式を使用した全世界の32年にわたるシミュレーション。結核の問題の推定サイズ。
(Debanne et al., 2000)	米国の30年以上のシミュレーション。年齢、性別、民族、地域による構造。結核のための14のコンパートメント。
(Porco et al., 2001)	$5 \times 6 = 30$ のコンパートメントを持つ米国の2年間の確率的シミュレーション。結核の流行の規模は、治療率に非常に敏感です。
(Raimundo et al., 2002)	$3 \times 3 - 1 = 8$ 微分方程式のブラジルの数学解析。平衡の分岐図。結核の感染は刑務所で発生します。
(Currie et al., 2003)	ケニア、ウガンダ、南アフリカの20年以上にわたるシミュレーション。 $3 \times 6 = 18$ のコンパートメント。他の介入よりも効果的に結核の検出と治療を増やします。
(Raimundo et al., 2003)	$3 \times 3 - 2 = 7$ の微分方程式のブラジルの数学解析。平衡状態の安定性。
(Schinazi, 2003)	東南アジアの3つの微分方程式と空間化された確率モデルの数学的解析。HIVは結核の多い人には侵入できませんでした。
(Guwatudde et al., 2004)	$2 \times 5 + 1 = 11$ の微分方程式を使用した、ウガンダの20年にわたるシミュレーション。HIV、BCGワクチン接種の一定の有病率。HIV陽性者の結核予防はほとんど影響を与えないだろう。
Atun et al. (2005)	$3 \times 18 = 54$ のコンパートメントを持つロシアの20年にわたるシミュレーション。死亡数に対する耐性結核の治癒率の影響。
(Williams et al., 2005)	インドの40年以上のシミュレーション。詳細はありません。抗レトロウイルス薬は、結核のミレニアム開発目標を満たすために必要です。
(Currie et al., 2005)	$2 \times 6 = 12$ 区画のケニアの20年以上のシミュレーション。抗レトロウイルス薬よりも効果的な結核の検出と治療を改善します。
(Naresh and Tripathi, 2005)	4つの微分方程式の数学的解析。平衡状態の安定性。
(Cohen et al., 2006)	$2 \times 22 + 1 = 45$ の微分方程式のサブサハラアフリカの30年にわたるシミュレーション。予防は耐性結核の出現を加速します。
(ダウディら、	$3 \times 8 = 24$ 区画の南アフリカの平衡状態までのシミュレーション。他の結核治療と比較したより良い診断技術の影響。

2006)	
(ヒューズ他、2006)	3×6 = 18区画のジンバブエの70年確率シミュレーション。家に10,000人。進行中の作業。
Atun et al.、2007	(Atun et al.、2005) のように、3×18 = 54コンパートメントを持つロシアの10年間のシミュレーション。耐性結核には高レベルの抗レトロウイルス薬が必要です。
(Sharomi et al.、2008)	再感染を伴う4×4-1 = 15の微分方程式の数学的分析。平衡状態の安定性。結核の垂臨界分岐。

これらのすべてのモデルには多くの未知のパラメータが含まれていますが、ほとんどデータに基づいていません。たとえば、(Currie et al.、2003; Currie et al.、2005; Hughes et al.、2006; Raimundo et al.、2003; West and Thompson、1997) だけが、パラメータを調整して、HIVまたはAIDSの有病率および結核の通知。私たちの調査の南アフリカのスラムには、さらに2つの情報があります。報告された結核症例におけるHIV陽性者の割合と、ある日の結核の有病率です。これら2つの追加の制約により、パラメータの推定がより堅牢になります。さらに、スラムは確かに国全体(米国では(West and Thompson、1997)、ケニアでは(Currie et al.、2003; Currie et al.、2005)、ジンバブエ(Hughes et al.、2006))であり、女性の刑務所よりも例外的ではない(Raimundo et al.、2003)。さらに、コンパートメントとパラメータを最小限に抑えた、最も単純なモデルの1つに焦点を当てました。それでも、モデルには22個のパラメータが含まれています。

3.モデル

私たちのモデルのコンパートメントは、(モガダスとグメル、2002;モガダスとアレクサンダー、2004;シンガーとキルシュナー) のように、HIV(血清陰性および血清陽性)の2つの状態と結核(健康な潜伏性結核および活動性結核)の3つの状態を組み合わせます、2004)。表3は、6つのコンパートメントを示しています。インデックス1はHIV陰性の人々向けであり、インデックス2はHIV陽性の人々向けです。コンパートメントの人々 E_1 、 E_2 、 I_1 そして I_2 結核菌に感染している人です。

表3.モデルの6つの区画といくつかの表記。

S_1	結核に感染していないHIV陰性の人々
S_2	結核菌に感染していないHIV陽性者
E_1	潜在性結核のHIV陰性者
E_2	潜在性結核のHIV陽性者
I_1	活動性結核のHIV陰性者
I_2	活動性結核のHIV陽性者
P	総人口: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	HIVの有病率: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

表4に、モデルのパラメータを示します。生理学的パラメータは世界中で、または少なくともモザンビーク以南のアフリカに住んでいる人々とほぼ同じです: これらは死亡率です μ_1 そして μ_2 、結核のパラメータ p_1 、 p_2 、 q_1 、 q_2 、 a_1 、 a_2 、 m_1 そして m_2 。逆に、「社会的」パラメータは研究の地域、特に

- 人口密度と生活条件(感染率 k_1 そして k_2)、
- 病院へのアクセス(検出率 γ_1 そして γ_2)、
- 治療の質 (ε_1 そして ε_2)、
- 他の性感染症や割礼などのHIV感染の地域の性的習慣と補因子 (d)、
- HIVに関する情報の拡散速度 (λ)
- 流行の歴史 (t_0)。

ほとんどの生理学的パラメータの推定値は、医学文献に記載されています。すべての社会的パラメータは、ローカルデータから推定する必要があります。

表4.モデルの22のパラメータといくつかの表記 (HIV陰性の場合にはインデックス1、HIV陽性の場合には2)。

B	出産
μ_1 、 μ_2	活動性結核のない死亡率
k_1 、 k_2	結核感染の最大率
p_1 、 p_2	活動性結核への急速な進行を伴う新しい感染の割合
q_1 、 q_2	急速な進行を伴う再感染の割合
a_1 、 a_2	潜在性結核から活動性結核への進行率
β_1 、 β_2	治療なしの活動性結核の治療率
γ_1 、 γ_2	活動性結核症例の検出率
ε_1 、 ε_2	検出された結核症例の治療が成功する可能性
m_1 、 m_2	活動性結核による死亡
d	HIV感染の最大率

λ	動作の変化を表すパラメータ
t_0	HIVの導入日
p'_1, p'_2	結核への進行が遅い割合: $p'_1 = 1 - p_1, p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	結核の治癒率: $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1, b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	HIV感染率の低下: $f(H) = de^{-\lambda H}$

モデルの方程式は

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

HIV陰性の人々と

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_1, \quad (6)$$

HIVを持つ人々のために。図1は、異なるコンパートメント間のフローを示しています。

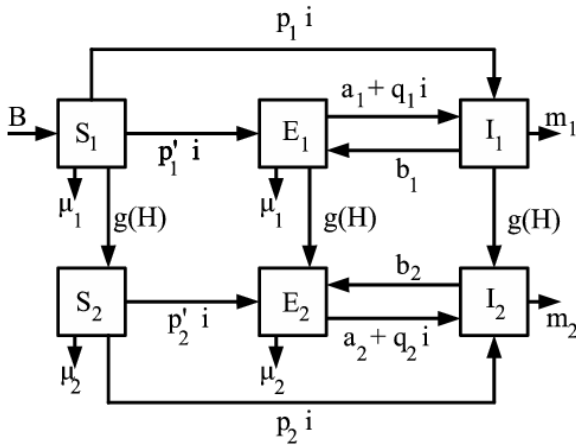


図1.モデルの区画間の流れ。ここに、 $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$ そして $g(H) = f(H) H$ 。

表5は、医療用語とモデルの間で使用する対応を示しています。TB通知率は、アクティブなTBコンパートメント内の人々が検出される率です。ほんの一部 ε_1 または ε_2 これらのうち実際には潜在的な結核コンパートメントに戻ります。結核の発生率は、人々が活動中の結核コンパートメントに入る率を総人口で割った値であり、通常は「年間10万人あたり」として与えられます。結核菌による感染率は、毎年の感染リスクの連続時間であり、結核のない区画にいる人々が潜伏性または活動性の結核の区画に入る率です。結核菌の有病率 潜在性または活動性結核の区画の総人口の割合です。結核の有病率は、活動性の結核がある区画の総人口の割合です。これには、診断されていない、または検出されたが治療に成功せずに活動性結核が含まれる。

「スティプロ指数」という用語は、結核の発生率と結核菌感染率との間の商に使用されます。医学文献では、この商は通常、塗抹陽性結核の通知に限定され（すべての通知の約半分）、値は一定で、HIV陰性の集団では50と想定されています。言い換えれば、年間1%の感染率は、年間10万件あたり50件の塗抹陽性結核、または年間10万件あたり約100件の塗抹陽性または陰性結核の発生率に相当します。この仮定は「スティプロルール」と呼ばれます（Borgdorff, 2002）。ただし、表7からわかるように、HIVの蔓延率が高い地域では、スティプロ指数が同じであるとはもはや想定できません。この発言は、（Schulzer et al.、1992）によって使用された方法に疑問を投げかけています。

内因性の再活性化は、潜在的な結核コンパートメントから一定の割合で発生する結核の発生への寄与です a_1 または a_2 。外因性再感染は、活動性結核の症例数に依存する割合での潜在性結核の区画から生じる寄与である。原発性結核は、結核のない区画から直接生じる寄与です。

表5.医学用語とモデルの間の対応。

通知率	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2)/P$
感染率	$(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$
総発生率	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
発生率	T/P
結核菌の有病率	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2)/P$
結核の有病率	$(I_1 + I_2)/P$
スティプロの商	$1000 \times (\text{発生率}) / (\text{感染率})$
内因性再活性化率	$(a_1 E_1 + a_2 E_2)/T$

外因性再感染の割合	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$
原発性結核の割合	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$

注意すべき重要な点がいくつかあります。

- HIV陽性の人は、結核が風土病である定常的なHIVのない集団に最初に導入されると想定されている。私たちはこのHIV感染者をこの部屋に入れることにしました S_2 。の式 S_1 、 E_1 そして I_1 結核の風土的均衡はセクション4.1にあります。
- 年齢と性別は考慮されません。特に、モデルでは、性感染や母子感染など、HIV感染のさまざまな経路を区別できません。肺結核と肺外結核の区別はなく、区画の数を最小限に抑えるために、陽性（感染性）と陰性スミア（非感染性）があります。
- 私たちの研究の南アフリカのスラムでは、耐性結核はまだかなり限られています。BCGの有効性は不明です。これらの側面はモデルに含めませんでした。
- 式 (1) では、AIDSや結核で亡くなった人の数に関係なく、出生は一定であると想定されています。したがって、私たちのモデルは、誕生時に固定されたサイズコホートの進化を考慮しています。データだけを使っても無理はない
 - HIV感染率、つまりHIVと共に生きる人口の割合（感染者の総数ではない）、
 - 年間10万人あたりの結核届出率（年間届出件数ではない）
 死が新しい移民に取って代わったと仮定すると、彼らの結核とHIVの状態は特定されなければならないでしょう。この問題についての情報を持つことは難しい。一方、出生が人口に比例すると仮定した場合、平衡を研究できなくなります。スラムの人口統計は実際には非常に複雑です。人口は過去10年間でかなり増加しています。年齢ピラミッドは、若者が多く、子供と高齢者が少ないという偏見があります。人口にも流入と流出があります。
- 式 (1) と (4) では、結核の感染と再感染に対して「標準形式」が選択されました (Feng et al.、2000; Sharomi et al.、2008; Singer and Kirschner, 2004)。たとえば、(Gomes et al.、2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004) で使用された「大量行動の法則」は選択しませんでした。出生が一定の場合、HIVの流行が進むにつれて総人口は減少します。「大量行動の法則」が結核の伝染に使用された場合、伝染率は低下し、これにより結核の流行が人為的に遅くなる。
- 方程式 (1) ~ (3) では、たとえば (Sharomi et al.、2008) のように、HIV感染の「標準形式」も選択しました。それは、性感染症のために最も使用される形式です。(Williams et al.、2006) と同様ですが (Sharomi et al.、2008) とは異なり、感染率はHIV陽性率の指数関数的に減少する関数であると想定されています。これには、HIVに関する知識が人口全体に広がるため、行動の変化も含まれます。(Williams et al.、2006、補足) は、この特別な機能が、南アフリカの別の調査でHIV感染データによく適合していることを示しています。
- 他のすべての項は線形です。実際には、活動性結核への進行率は感染後の時間の関数です。この率は最初の2年間は高く、残りの人生では低くなります (Vynnycky and Fine, 1997)。もちろん、これを方程式に入れることは可能です (Feng et al.、2001)。ただし、モデルパラメータの数をできるだけ少なく保つために、新しく感染した特定の部分がすぐに活動性結核を発症し、残りは活動性結核への一定の進行速度で潜伏状態に入ると想定されています。(Gomes et al.、2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004; Porco and Blower, 1998; Singer and Kirschner, 2004) のように。同様に、(Feng et al.、2000; Gomes et al.、2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004; Singer and Kirschner, 2004) のように、特定の割合の再感染はすぐに活動性結核を引き起こします。人々はすでに潜在性結核にかかっているため、他の再感染は「失われます」。
- 方程式が、治療が失敗した人をどのようにモデル化するかに注意してください。それらは通知率に含まれ、活動性結核の症例では治癒率が低くなります。ただし、別のコンパートメントには入れられません。

4. 数学的分析

結核とHIVのない平衡状態は、 $S_1^0 = B/\mu_1$ そして $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$ 。

4.1 結核のみ

環境。 結核はあるがHIVがないモデルは、コンパートメントが3つしかない (S_1, E_1, I_1)。方程式は (1) - (3) で、 $I_2 = 0$ 、 $H = 0$ そして $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

これらの方程式は、表記法を除いて、(Singer and Kirschner, 2004, §3) と同じです。(Feng et al.、2000) は、4つのコンパートメント（治癒した人のためにもう1つのコンパートメント）および再感染はあるが一次進行のないモデルを研究しています。(Castillo-Chavez and Song, 2004, §4.5) によるレビューも参照してください。(Lipsitch and Murray, 2003) は (Feng et al.、2000) のモデルについてコメントしています。(歌手とキルシュナー, 2004) 結核につながる3つの経路（一次進行、再活性化、再感染）を含むモデルで、再感染パラメーターが十分に大きい場合に亜臨界分岐が発生することを (Feng et al.、2000) はこれに言及した。しかし、(Lipsitch and Murray, 2003) が指摘したように、このパラメーターは大きすぎて現実的ではありません。

私たちの意見では、(Singer and Kirschner, 2004, §3) の分析には2つの弱点があります。最初の点は、(Lipsitch and Murray, 2003) の考え方に従って、現実的なパラメーターは不等式を検証する必要があるということです $q_1 \leq p_1$ 潜伏性結核は、再感染時に活発な結核への急速な進行を防ぐためです (Vynnycky and Fine, 1997)。この不等式は (Singer and Kirschner, 2004) には現れません。2番目の弱点は、(Singer and Kirschner, 2004, 式 (7)) によって与えられるしきい値が、パラメーターのランダムハイパーキューブサンプリングを使用して推定されることです。このような方法では、結論はおそらく確実ではありませんが、パラメーターの選択に依存する場合があります。以下に、亜臨界分岐が発生することを示します。 q_1 しきい値を超えています q_1^* 、常により大きい p_1 。これは、パラメーターの現実的な値では亜臨界分岐が発生しないことを示しています。

最後に、(Singer and Kirschner, 2004) は平衡状態の分析の詳細を提示せず、結論のみを提示しました。私たちの研究では、結核とHIVの完全なモデルの初期条件として機能するため、結核のみの固有平衡の式が必要です。

ここでも、(7) から (9) に似たモデルで、標準形式ではなく大量行動の法則を使用した作業 (Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004) について言及する必要があります。彼らのモデルはまた、結核から回復した人々が残りの人生にわたって保護されていることを暗黙のうちに想定しています (彼らは潜伏期に戻らない)、これはやや非現実的な仮定です。正式には、これはケースに対応します $b_1 = 0$ 私たちのモデルでは、(Lipsitch and Murray, 2003) の発言にもかかわらず、(MoghadasとAlexander, 2004) は、パラメータの現実的な値に対して亜臨界分岐が発生する可能性があるとして主張しています。ただし、(Moghadas and Alexander, 2004) で使用されたパラメータの値は、 k_1 、 p_1 と製品 $k_1 q_1$ 不平等を満たさない $q_1 \leq p_1$ 。したがって、これらの値は非現実的なようです。

最近、HIVと結核のモデルの分析において (Sharomi et al., 2008) は、(Feng et al., 2000) によって導入された再感染を伴う結核の4コンパートメントモデルの拡張を研究しました。著者は、商が発生したときに発生する亜臨界分岐を研究しました q_1/p_1 特定のしきい値を超えています。ただし、このしきい値は1より高くなる可能性があります (4つのコンパートメントを持つモデルの式は非常に複雑であるため、これが常に当てはまるかどうかを判断するのは困難です)。そして実際、著者は非現実的な商を選びました $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ 結果を説明するため。

分析。 疾患のない平衡状態の近くでシステムを線形化します (7) - (9)。私達は手に入れました

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

したがって、(Diekmann and Heesterbeek, 2000) で定義されている結核の再現性は、マトリックスのスペクトル半径です。

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

簡単に計算できます：

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1(a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

この式は再感染パラメータに依存しないため、(Murphy et al., 2003, 式 (10)) と同じです。次の場合、(Feng et al., 2000, §1) と同じ式になります。 $b_1 = 0$ そして $p_1 = 0$ 。 (10) を取得するためのやや直感的な方法は、再現性は他の点では無病の集団における感染した症例によって生じる二次症例の数の予想であると書くことです。この最初の症例は結核菌を感染させる k_1 単位時間あたりの人で、平均して感染したまま $1/(b_1 + m_1)$ 時間単位。さらに、新たに感染した人は、すぐに感染する可能性があります p_1 確率で再活性化した後のみ感染性 $(1 - p_1) a_1 / (a_1 + \mu_1)$ 。最後に、最初のケースは、(おそらく数回) 治癒した後再び感染する可能性があります。 $b_1 / (b_1 + \mu_1)$ との $a_1 / (a_1 + \mu_1)$ 。次の式は確かに (10) と同じ結果になります

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

再活性化により活動性結核を発症する確率は $a_1 / (a_1 + \mu_1)$ が小さい場合、(11) の無限和を最初の項 (1に等しい) で置き換えることにより、再現性の良い近似が得られます。

結核の固有の平衡状態を探しましょう

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

システム内 (1) - (6) $S_1^* > 0$ 、 $E_1^* > 0$ そして $I_1^* > 0$ 、つまり、自明ではない均衡 (S_1^*, E_1^*, I_1^*) システムの (7) - (9)。便宜上、以下を定義します

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^* / P^*, \quad e_1^* = E_1^* / P^*, \quad i_1^* = I_1^* / P^*. \quad (12)$$

骨の折れる計算の後、(7) - (9) から活動性結核の症例の割合は i_1^* 二次方程式の正の根でなければなりません

$$(i_1^*)^2 + \left[\frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{\text{TB}}) = 0. \quad (13)$$

また、

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

計算できる

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^* / s_1^*, \quad E_1^* = e_1^* P^*, \quad I_1^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

式 (13) と同様の二次方程式は、(Feng et al., 2000, 式 (A.1)) および (Moghadas and Gumel, 2002, 式 (5.3)) にあります。私たちは定義します

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

そして

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1) m_1 + p_1 \mu_1}{b_1 + (1 - p_1) m_1} \times \frac{a_1 + p_1 \mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

(10) が与えられると、 $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$ 。だから私たちは $R_0^{\text{TB}} < 1$ もし $k_1 < k_1^*$ 、および $R_0^{\text{TB}} > 1$ もし $k_1 > k_1^*$ 。パラメータ空間での (7) - (9) の平衡状態を調べましょう (k_1, q_1)。付録では、次のことを示しています。

- と $q_1 < q_1^*$ 、システム (7) - (9)
 - 次の場合、固有の均衡はありません $0 < k_1 < k_1^*$ 、
 - 固有のバランスがあるとき $k_1 > k_1^*$ 。
 パラメータの場合、遷臨界分岐があります。 k_1 0から $+\infty$ 。
- と $q_1 > q_1^*$ 、別のしきい値があります $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$ 、および
 - システム (7) - (9) は、固有の均衡状態にない場合 $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$ 、
 - システムには2つの固有の平衡状態があります。 $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$ 、
 - システムが固有の平衡状態を1つだけ持つ場合 $k_1 > k_1^*$ 。
 亜臨界分岐があります。

(17) の最初の分数は1より大きく、2番目の分数は p_1 。 q_1^* したがって、常により大きい p_1 。しかし、現実的な価値 q_1 必然的に p_1 、すでに述べたように。これは、亜臨界分岐のあるパラメータ領域が、実際には発生しない数学的な好奇心であることを示しています。これは、(Lipsitch and Murray, 2003) の発言と (Singer and Kirschner, 2004) が示唆する結論を裏付けるものです。式 (17) は q_1^* 式 (16) が (Singer and Kirschner, 2004) k_1^* (Singer and Kirschner, 2004) の式 (7) に挿入されていました。

4.2 HIVのみ

結核がなければ、システム (1) - (6) は

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

と $H = S_2/(S_1 + S_2)$ 。(Hethcote and van den Driessche, 1991; Wang, 2006) は、とりわけ、感染者数に非線形に依存する接触率で同様の流行モデルを研究しています。(Williams et al., 2006) は、HIV感染のより複雑なモデルを使用しており、接触率は有病率に非線形に依存しています。まず、無病平衡付近で (18) の2番目の方程式を線形化しましょう $S_1 = S_1^0$ そして $S_2 = 0$ 、

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

したがって、HIVの再現性は

$$R_0^{\text{VH}} = f(0)/\mu_2.$$

HIVを伴うが結核を伴わない固有の平衡状態が

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1 - \hat{H})}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ 定常状態でのHIV感染率です。これは方程式の解です

$$(1 - \hat{H}) f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in]0, 1[. \quad (19)$$

(19) の左側は減少関数であり、値は $f(0) = d$ もし $\hat{H} = 0$ そして値 0 $\hat{H} = 1$ 。したがって、式 (19) には解がありません $]0, 1[$ もし $R_0^{\text{VH}} < 1$ そしてまさに解決策 $]0, 1[$ もし $R_0^{\text{VH}} > 1$ 。

4.3 HIVと結核

結核との固有の平衡状態はHIVに侵され得る。この平衡付近でシステム (4) - (6) を線形化し、(12) の表記を使用します。私達は手に入れました

$$\begin{aligned} \frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2). \end{aligned}$$

だから再現性 r_0^{VH} 流行性結核の集団に導入されたHIVの場合、マトリックスのスペクトル半径

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

この行列はランク1であるため、スペクトル半径はトレースと等しくなります。だから私たちは

$$r_0^{\text{VH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

τ_{S_2} 、 τ_{E_2} そして τ_{I_2} 単純な解釈を持つ複雑な式です。例えば、 τ_{S_2} コンパートメントに入る瞬間からの人の平均余命です S_2 (線形化モデル内)。特に、 τ_{S_2} 、 τ_{E_2} そして τ_{I_2} すべて厳密により小さい $1/\mu_2$ もし $m_2 > \mu_2$ (それがあべきように)。だから私たちは

$$r_0^{\text{VH}} < R_0^{\text{VH}}.$$

当然のことですが、活動性結核はそのような人の寿命を短くするため、流行性結核の集団における「平均的な」HIV陽性の人によって生じる二次症例の数の期待は、結核のない集団のそれよりも低くなります。

同様に、HIVとの固有のバランスは結核によって侵される可能性があります。方程式 (2) - (3) - (5) - (6) を線形化 ($\hat{S}_1, 0, 0, \hat{S}_2, 0, 0$)。私たちは定義します

$$\hat{P} = \hat{S}_1 + \hat{S}_2, \quad \hat{s}_1 = \hat{S}_1/\hat{P} = 1 - \hat{H}, \quad \hat{s}_2 = \hat{S}_2/\hat{P} = \hat{H}.$$

私達は手に入れました

$$\begin{aligned} \frac{dE_1}{dt} &\simeq p'_1 \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\hat{H}) \hat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p'_2 \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\hat{H}) \hat{H} I_1. \end{aligned}$$

だから再現性 r_0^{TB} 固有のHIVの集団に導入された結核の場合、マトリックスのスペクトル半径 $M N^{-1}$ 、

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p'_1 k_1 \hat{s}_1 & 0 & p'_1 k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \hat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p'_2 k_1 \hat{s}_2 & 0 & p'_2 k_2 \hat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \hat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \hat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

そして

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & 0 \\ -f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\hat{H}) \hat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

のようです r_0^{TB} より大きい小さい R_0^{TB} パラメータの数値によると。

現実的にそれを仮定します $q_1 \leq p_1$ 、結核を伴うがHIVを伴わないモデルには亜臨界分岐がない。この線形安定性分析は、次の推測を示唆しています。

- 疾患のない平衡状態は、システム (1) - (6) のグローバルアトラクターです $R_0^{\text{VH}} < 1$ そして $R_0^{\text{TB}} < 1$ 、
- 風土病HIVの定常状態は、 $R_0^{\text{VH}} > 1$ そして $r_0^{\text{TB}} < 1$ 、
- 流行性結核との平衡状態は、 $R_0^{\text{TB}} > 1$ そして $r_0^{\text{VH}} < 1$ 、
- 他のケースでは、HIVと結核の両方に固有の平衡状態があり、これは数値で計算する必要があり、これはグローバルアトラクタです。

なぜなら $R_0^{\text{VH}} > r_0^{\text{VH}}$ 、4番目のケースは、実際には2つの可能性のみを提供します。

- $R_0^{\text{VH}} > 1$ 、 $r_0^{\text{TB}} > 1$ 、 $R_0^{\text{TB}} > 1$ そして $r_0^{\text{VH}} > 1$ 。HIVのみと結核のみの平衡状態が存在しますが、各平衡状態は鞍点です。
- $R_0^{\text{VH}} > 1$ 、 $r_0^{\text{TB}} > 1$ そして $R_0^{\text{TB}} < 1$ 。HIV単独での均衡の状態は存在しますが、それは鞍点です。結核だけでは平衡状態はありません。

5. 医学文献によるパラメータ値

5.1 人口統計パラメータ

自然死亡率をとった $\mu_1 = 0,02$ たとえば、(Cohen et al.、2006) のように年間50年の平均余命に相当します。私たちの調査の南アフリカのスラムのように、住民が非常に大きな貧困の中で生活している地域でさえ、それは少し悲観的です。死亡率は (Heymann、1993) では年間0.0064、(Guwatudde et al.、2004) では年間0.0081、(Raimundo et al.、2002) では年間0.0167です。(Guwatudde et al.、2004; Heymann、1993) の死亡率は、余りにも高い平均余命に対応していることに注意してください。

私たちは出産 B を選び、疾患のない平衡状態にある総人口を獲得しました ($S_1 = B/\mu_1$) 10,000、スラムのおおよそのサイズ (Lawn et al.、2006a)。したがって、 $B =$ 年間200です。

5.2 結核菌に感染していない人のHIVパラメータ

HIV陽性者の死亡率を考慮しました $\mu_2 = 0,1$ (Cohen et al.、2006) のように年間平均生存期間は10年です。ウガンダでの研究 (Nunn et al.、1997) によると、この死亡率は (Heymann、1993) および (Guwatudde et al.、2004) で年間0.13でした。シュルツァーら (1992) 固定された10年の生存時間を仮定しました。

5.3 HIV陰性者の結核のパラメータ

活動性結核への進行のパラメータ、 p_1 そして a_1 。活動性結核への進行率は感染後の時間の減少関数であることはすでに述べた。1951~1970年のオランダのデータを使用して (Sutherland et al.、1982)、男性は感染後5年間で原発性結核を発症するリスクが年間5%、0.025%であると推定しました5年後の再活性化の年間リスク。女性については、6%と0.002%でした。(Vynnycky and Fine、1997) は、1953年から1988年までのイングラ

ンドとウェールズのデータを使用して同様の研究を行いました。20歳以上の個人の場合、最初の5年間の累積リスクの推定値は14%で、1年目は約8%、2年目は3%のリスクがあり、3年目は1%。その後の再活性化のリスクは年間0.03%でした。10歳未満と15歳未満の個人の場合、最初の5年間の累積リスクはそれぞれ4%と9%でしたが、再活性化のリスクは1年あたり0と0.015%に近かった。(Sutherland et al.、1982)の最初の5年間の累積リスクは約25%であり、(Vynnycky and Fine、1997)の14%を大幅に上回っています。

私たちのモデルでは感染からの時間は含まれていませんが、新しい感染の特定の割合が直ちに結核を発症し、残りは活動性結核への進行率が一定である潜伏期に入ると想定しています。(VynnyckyとFine)の最近の推定のように、 $p_1 = 11\%$ (最初の2年間の累積リスクの推定) および $a_1 = 0,03\%$ 1年当たり。

自然死亡率の観点から μ_1 以前に選択された、これらのパラメーター値は、潜在性結核から活動性結核に進行する確率に対応します

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%,$$

そして感染後の活動性結核を発症する合計確率結核菌

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%.$$

しかし、イギリスの結核の進行に関するパラメーターの推定値が非常に異なる条件で生活しているアフリカ人に適用できるかどうかは定かではありません。この問題については、さらにデータが必要です。

対照的に、活動性結核に急速に進行するHIV陰性の人々の割合は

- 5% (Schulzer et al.、1992) (初年度,参照なし)、
- (West and Thompson、1997) で5% (約1年の短いラグ期間後、参照なし)、
- 5% (Guwatudde et al.、2004) (即時進行、参照なし)、
- 年間5% (Raimundo et al.、2002) (一定のリスク、参照なし)、
- (Dowdy et al.、2006) の7% (即時進行; (Veening、1968) から)、
- (Cohen et al.、2006) で14% (約1年の短いラグ期間後; (Sutherland et al.、1982) およびその他の参考文献によると)、
- (ヒューズ他、2006) で14% (最初の5年間、その後 (サザーランド他、1982; ヴィンニッキーとファイン、1997) およびその他の参考文献)。

再活性化率は

- (Cohen et al.、2006) (Vynnycky and Fine、1997) およびその他の参考文献では、年間0.01%、
- 年間0.074% (Guwatudde et al.、2004)、
- 年間0.1% (Dowdy et al.、2006)
- (Hughes et al.、2006) で年間0.1% ((Vynnycky and Fine、1997) によると、5年間の感染後)。

(Schulzer et al.、1992) および (West and Thompson、1997) は、感染後の時間を考慮したより複雑なモデルを使用しています。パラメータ値間の不一致に注意してください。

感染と再感染: q_1/p_1 。(Sutherland et al.、1982) は、結核菌による潜在的感染症を再感染後の疾患のリスクを、HIV陰性の男性では63%、HIV陰性の女性では81%低減します。(Vynnycky and Fine、1997) は、HIV陰性の若者の間でリスクが16%減少し、HIV陰性の成人の間で41%減少することを発見しています。(Sutherland et al.、1982; Vynnycky and Fine、1997) によると、(Cohen et al.、2006) のモデルでは、HIV陰性の人々のリスクが65%減少すると想定しています。(Dowdy et al.、2006) は、(Sutherland et al.、1982) によると、HIV陰性および最近HIV陽性の人々の72%の削減を想定しています。これらの2つの研究は、(Vynnycky and Fine、1997) の最近の研究ではなく、(Sutherland et al.、1982) の結果に従っています。ここでは、(Vynnycky and Fine、1997) の平均値を使用することをお勧めします。と思う $q_1/p_1 = 0,7$ 。これは、HIV陰性の人々のリスクを30%削減することに相当します。

死亡 m_1 そして自然治癒率 β_1 。未治療の結核死亡率に関するデータは、効果的な治療が行われなかった20世紀初頭にさかのぼります。死ぬ確率 $m_1/(m_1 + \beta_1)$ は約50%でした。これは (Murray et al.、1990) で報告された推定値です。(Corbett et al.、2003b、Table 1) は、結核の治療を受けていないHIV陰性の人々の病気を推定している $[1/(m_1 + \beta_1)]$ 約2年間続きます。これらの2つの見積もり $1/(m_1 + \beta_1)$ そして $m_1/(m_1 + \beta_1)$ と与える $m_1 = 0,25$ 年間および $\beta_1 = 0,25$ 1年当たり。これらは、私たちのモデルで取る値です。別のモデルでは、1年後に死亡率が35%と想定されていました (Heymann、1993、p. 407)。感染性または非感染性である未治療の結核症例に対して異なる死亡率をとったモデルの中で、死亡率はそれぞれ0.3および0.2 (Cohen et al.、2006)、または35%および10年後の% (Dowdy et al.、2006)。(Cohen et al.、2006) 未治療の結核のHIV陰性症例が潜伏期に戻る率を仮定した $[\beta_1]$ は年間0.2でした。これらの値はすべて、私たちが選択した値からそれほど離れていません。

5.4 HIVと結核の両方が関与するパラメーター

感染力指数 k_2/k_1 。HIV陽性の結核症例は、HIV陽性の人に比べて肺外結核がより頻繁に発生するため、平均してHIV陰性の結核よりも感染力が低くなります。モデルは、活動性結核のケースの区画を2つ (HIV陰性またはHIV陽性) に分割することが多く、感染性結核のサブコンパートメントと非感染性結核のサブコンパートメントがあります。感染性であるHIV陰性およびHIV陽性の結核症例の割合は、(Schulzer et al.、1992) で50%および40%、(Guwatudde et al.、2004) で57%および50%、45%および30% (Cohen et al.、2006)。私たちのモデルでは、感染性結核のケースとそうでないケースを区別していません。平均感染力を使用 k_1 すべての血清陰性結核症例および中程度の感染性 k_2 すべてのHIV陽性結核症例。モデルの構造を考えると、商の適切な値を選択することにより、感染力の違いを考慮することができます k_2/k_1 。(Cohen et al.、2006) の数値で、 $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$ 。

進行速度 a_2 HIVを持つ人々のためのアクティブな結核へ。HIV陰性の人々と同様に、活動性結核への進行率は感染からの時間だけでなく、HIV感染の段階にも依存します。ただし、私たちのモデルはHIV感染の段階を区別しません。したがって、すべてのステージの平均である見積もりに満足します。米国のHIV陽性の薬物使用者 (Selwyn et al.、1989および1992) は、年間の平均進行率が0.079から0.097であることを発見しました。

ケープタウンでは (Badri et al.、2002)、結核の平均発生率 (再活性化、急速な進行、再感染の両方を含む) が年間0.097であることがわかりました。しかし、結核の発生率は、ステージ3と4のHIV感染者の間で、年間0.24に達し、WHO (Badri et al.、2002)。(Selwyn et al.、1989 and 1992)に続き、モデルの再活性化率は $a_2 = 0,08$ 年間であり、これも (Badri et al.、2002) のデータと一致しているようです。(Heymann、1993)も彼のモデルで (Selwyn et al.、1989 and 1992) の推定値を使用しました。他の研究では、年間0.0074 (Guwatudde et al.、2004) (HIV陰性者と比較して10倍の増加を想定)、年間0.05 (Raimundo et al.、2002) または0.17を使用しています。年間 (Cohen et al.、2006) (参照なし)。(Schulzer et al.、1992) は、結核菌感染がHIV感染の前か後かを区別する、より複雑なモデルを使用しました。パラメータ値間の不一致に再度注意してください。

感染と再感染: q_2/p_2 。HIV陽性者の再感染に関するデータはほとんどありません。(Di Perri et al.、1989) で研究された結核の流行では、すでにツベルクリン検査で陽性であった4人は結核を発症していません。(Cohen et al.、2006、補足、表2) は、HIV陽性の人々の25%のリスク低減を想定しています (参照なし)。(Dowdy et al.、2006) は、AIDS患者の25%の削減を想定しています (Currie et al.、2003) より後)。(Cohen et al.、2006) のように、ここでは $q_2/p_2 = 0,75$ 。ただし、確認にはさらにデータが必要になります。仮定したことを思い出してください $q_1/p_1 = 0,7$ HIV陰性者のために。

死亡 m_2 そして自然治癒率 β_2 。 HIV陽性の結核患者の死亡率 [m_2] は (Guwatudde et al.、2004) (Elliott et al.、1995以降) で年間0.325であり、(Cohen et al.、2006) (Nunn et al.、1997) 感染性および非感染性結核の両方。未治療およびHIV陽性の結核患者が潜伏期に戻る率 [β_2] は0.1でした (Cohen et al.、2006)。私たちのモデルでは、まだ (Corbett et al.、2003b、Table 1) のデータを使用しています: 未治療の結核のHIV陽性症例の平均疾患期間 [$1/(m_2 + \beta_2)$] は0.5年です。同じ参考文献では、死ぬ確率 [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] は、感染性結核の81% (全症例の35%) および非感染性結核の76% (全症例の65%) です。80%に近い加重平均が使用されます。これらの2つの見積もり $1/(m_2 + \beta_2)$ そして $m_2/(m_2 + \beta_2)$ 与える $m_2 = 1,6$ 年間および $\beta_2 = 0,4$ 1年当たり。

6.南アフリカのデータからの他のパラメーターの推定

治療成功の割合、 ϵ_1 そして ϵ_2 。 成功した治療の割合は約80%です (Wood et al.、2007)。私たちはこの値を ϵ_1 そして ϵ_2 。

検出率 γ_1 そして γ_2 。 (Wood et al.、2007) は、2005年に成人 (15歳以上) で259例の結核が報告されたことを示している。HIV検査を受けた人の66%がHIV陽性でした。その年の成人人口は約10,400人でした。さらに、成人762人のサンプルのサンプルでは、12人が未診断の結核でした (3 HIV陰性、9 HIV陽性)。したがって、以下の関係が当てはまると予想されます。

$$\gamma_1 I_1^{adulte} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{adulte} \simeq 10\,400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{adulte} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{adulte} \simeq 10\,400 \times 9/762. \quad (23)$$

これは推定値を与えます $\gamma_1 \simeq 2,2$ 年間および $\gamma_2 \simeq 1,4$ 1年当たり。ただし、商 $3/762$ および $9/762$ は小さいので不確実性が大きいことに注意してください。商 $3/762$ および $9/762$ の95%での二項信頼区間はそれぞれ [0.08% 1.15 %] および [0.54% 2.23 %]。 (22) - (23) を使用すると、 γ_1 年間 [0.74 10.6] であり、 γ_2 年間 [0.74 3.0] です。(Corbett et al.、2004) は示唆している $\gamma_2 > \gamma_1$ 。私たちのモデルでは、

- の信頼区間の下限 γ_1 、 $\gamma_1 = 0,74$ 1年当たり、
- の信頼区間の上限 γ_2 、 $\gamma_2 = 3,0$ 1年当たり。

一つの動機はと感染率を示していることを最近の未発表のデータから来ている結核菌は、近年ではわずかに増加しています。私たちのシミュレーションでは、これは次の場合にのみ可能であることがわかりました γ_2 の数倍です γ_1 。実際に、通知される結核の症例数の大きな増加は、感染の速度を維持するために、より短い感染持続時間によって補償されなければならない結核菌、比較的低いレベル。

これらの選択により、 $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \epsilon_1 \simeq 0,84$ 年間および $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \epsilon_2 \simeq 2,8$ 1年当たり。比較すると、の値 b_1 そして b_2 ウガンダ全土 (グワトゥデ他、2004年) では、どちらも年間0.3でした。しかし、ケースの検出は、おそらく私たちの研究の南アフリカのスラムほど良くありません。

また、結核が検出される確率は

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

死亡率は m_2 の割合が高いため、HIV陽性の結核のケースが検出される確率は、HIV陰性の人々と同じです。 γ_2 ここで使用されます。WHOが設定した検出率の目標は70%であることを思い出してください。病気の平均期間は

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

年。対照的に、(Corbett et al.、2004) は、南アフリカの鉱山で働いている人々の診断前の (陽性の塗抹標本での) 病気の期間を推定しました: HIV陰性の人々では1.15年、0.17年HIVを持つ人々のための年。

結核菌の感染率 k_1 。 南アフリカでの1995年までの10年間、つまりHIV陽性率の上昇前の平均結核通知率は、年間10万人あたり約200でした。(Williams and Maher、2007) および (WHO、2007、p. 184) を参照してください。これは、表1のデータを考えると、私たちの研究のスラムの妥当な推定値でもあります。このモデルでは、HIVがない場合の結核の通知率は $\gamma_1 i_1^*$ 。式 (13) について i_1^* 、残っている唯一の未知のパラメータを推定できます: k_1 。私達は手に入れました $k_1 = 11,4$ これは、年間100,000あたり203の通知率に相当します。(Murray et al.、1990) によると、診断されていない塗抹陽性結核のHIV陰性者はそれぞれ、年間10~14人に感染します。塗抹陽性の症例が全症例の半分である場合、血清陰性の結核の1症例は、平均して年間5~7件の感染を引き起こします。この範囲の値は、推定値と互換性があります $k_1 = 11,4$ 完全に健康な集団における最大感染率については、年間。たとえば場合、X集団の= 60%が既に感染している結核活性結核に感染の、そしてある場合は約 $x k_1$ 年に健康な人。

設定 d 、 λ そして t_0 HIVのために。 HIV陰性の人々の3つの方程式 (1) - (3) と、HIV陽性の人々の3つの方程式 (4) - (6) を合計してみましよう。私たちは定義します $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ そして $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$ 。 $H = X_2/(X_1 + X_2)$ HIVの蔓延です。システムを取得します

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

d の最初の推定値、 λ 、 t_0 、私たちは含む用語を無視します I_1 そして I_2 なぜなら、活動性の結核患者は人口のごく一部にすぎないからです。結果のシステムには、 X_1 そして X_2 結核のないHIVのシステム (18) と正式に同じです。取りましょう $X_1(t_0) = B/\mu_1$ そして $X_2(t_0) = 1$ 。表1に示したHIVの有病率に対して、 $d = 0,7$ /年、 $\lambda = 5,9$ そして $t_0 = 1984$ HIV流行の始まりのために。3つのパラメーターが必要であり、多くの場合、ここでのように、ロジスティック曲線にほぼ従う増加する数値のセットに適合するのに十分です。リコールその d 、 λ と t_0 他の地域や地域に関する研究から来ることはできません。

パラメータ p_2 HIV陽性者の結核への急速な進行のため。 (Di Perri et al.、1989) は、HIV陽性の人々の間での結核の流行を調査しました：最初の症例の後、8人がすぐに結核を発症し、6人が新しい結核検査陽性であり、 $8/14 \approx 57\%$ 新たに感染したHIV陽性の人々は一次結核を発症します。1992年 (Daley et al. 1992) は同様の流行を調査し、 $11/15 \approx 73\%$ 。しかし、主要な伝染病のみが研究されており、原発性結核の症例が少ない伝染病に気づかなかつたり、公表に適した主題ではなかつたりする可能性があります。HIV陰性の人々の中で急速な進行の確率の私たちの推定が (Kline et al.、1995) などの伝染病の報告に基づいていた場合、同様のバイアスが発生し、 $14/41 = 34\%$ 原発性結核。したがって、私たちは変化することを好みます p_2 表4の通知率に関するデータを調整するために、この目的のために、システム (1) ~ (6) が初期条件からシミュレーションされました。

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

この段階で、表1のすべてのパラメーターが設定されていることに注意してください。 p_2 。調整により $p_2 = 30\%$ (図2aの実線)、値のほぼ3倍 p_1 HIV陰性者のために。この値は p_2 HIV陽性者における結核の流行の研究で得られたものよりもさらに低い (Daley et al.、1992; Di Perri, 1989)。死亡率の観点から μ_2 HIV感染者の推定 a_2 として p_2 潜在性結核から活動性結核にゆっくり進行する確率に対応

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 44\%$$

感染後の活動性結核を発症する確率結核菌

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 74\%.$$

比較すると、活動性結核に急速に (すぐにまたは1年以内に) 進行するHIV陽性の人々の割合は、(Guwatudde et al.、2004) で20% (参照なし)、(Schulzer et al.、1992) (参照なし)、(Cohen et al.、2006) で67% (Daley et al.、1992) 以降)、(West and Thompson、1997) で100%。(Dowdy et al.、2006) のようなAIDS用の別のコンパートメントがあるモデルでは、エイズのないHIV陽性の人々の割合は7% (HIV陰性の人々の場合と同じ)、AIDSの56%でした。(Daley et al.、1992; Di Perri, 1989)。

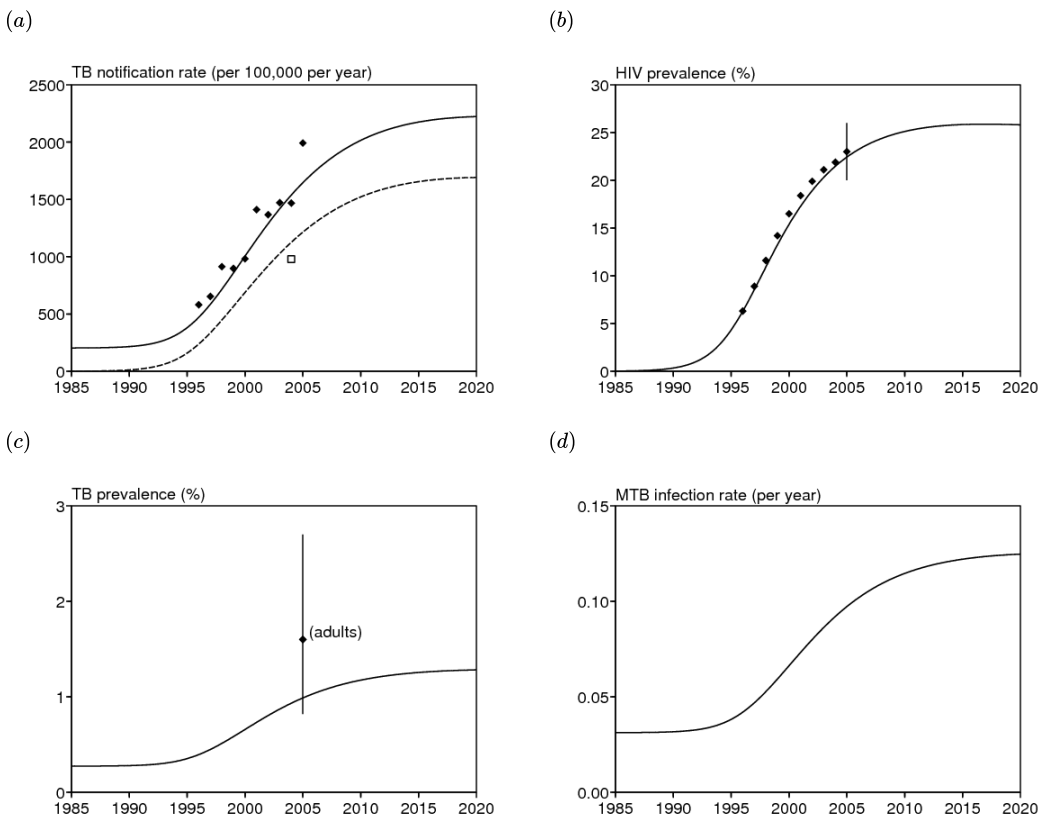


図2. (a) TB通知率のデータとシミュレーション。点線の曲線は、HIVとともに生きる人々の貢献を示しています (1つのデータポイントのみ)。 (b) HIV有病率のデータとシミュレーション。 (c) 活動性結核症例の有病率のシミュレーション。95%の二項信頼区間のデータは、成人の未診断の結核の有病率に対応し、一般集団よりも高いです。 (d) 結核菌による感染率。

すべてのパラメーター値が修正され、表6に示されています。

表6. モデルパラメータの数値。

死亡	μ_1	0,02/年	(Cohen et al.、2006)	μ_2	0,1/年	(Cohen et al.、2006)
----	---------	--------	---------------------	---------	-------	---------------------

過剰死亡	m_1	0,25/年	(Corbett et al.、2003b)	m_2	1,6/年	(Corbett et al.、2003b)
感染症	k_1	11,4/年	調整	k_2	$k_1 \times 2/3$	(Cohen et al.、2006)
一次	p_1	11%	(Vynnycky and Fine、1997)	p_2	30%	調整
再活性化	a_1	0,0003/年	(Vynnycky and Fine、1997)	a_2	0,08/年	(Badri et al.、2002; Selwyn et al.、1989 and 1992)
再感染	q_1	$0,7 p_1$	(Vynnycky and Fine、1997)	q_2	$0,75 p_2$	(Cohen et al.、2006)
治癒	β_1	0,25/年	(Corbett et al.、2003b)	β_2	0,4/年	(Corbett et al.、2003b)
検出	γ_1	0,74/年	(Corbett et al.、2004; Wood et al.、2007)	γ_2	3,0/年	(Corbett et al.、2004; Wood et al.、2007)
処理	ε_1	80%	(ウツドラ、2007)	ε_2	80%	(ウツドラ、2007)
出産	B	200 /年	(Lawn et al.、2006a)			
連絡先	d	0,7/年	調整			
防止	λ	5,9	調整			
開始	t_0	1984	調整			

HIV陽性である結核通知の割合。 図2aの点線は、表6のパラメーターを使用した完全なモデル (1) ~ (6) のシミュレーションによって生成された、HIV陽性者の結核通知率への寄与を示しています。利用可能 (2005年に報告された結核の症例のうちHIV陽性者の66% (Wood et al.、2007))。これは、パラメーター推定値が不合理ではないことを示唆しています。

HIVのパラメーターを推定するために使用される仮説の検証 d 、 λ そして t_0 。を含む条件を無視することが合理的であったかどうかを確認できます I_1 そして I_2 (24) ~ (25)。実際、図2bは、表6のパラメーターを使用した完全なモデル (1) ~ (6) のシミュレーションが、HIVデータに依然としてよく適合していることを示しています。図2bの95%二項信頼区間のデータは、2005年に採取された人口サンプルにおけるHIVの23%有病率 (174/762) に対応することに注意してください (Wood et al.、2007)。

その他の曲線。 図2cは、完全なモデル (1) ~ (6) を表6のパラメーターでシミュレートして計算された、診断されていない結核の有病率を示します。95%の二項信頼区間のデータは、結核の有病率に対応します成人では未診断 (12/762) であり、これは全人口のそれよりも大きくなければならない。したがって、図2cは、パラメーターの推定値が不合理ではないことも示唆しています。最後に、結核菌による感染率も示します (図2d)。このデータは最近収集されましたが、まだ公開されていません。ただし、結核の検出率に関する私たちの選択は、 γ_1 そして γ_2 、感染率は通知率ほど速く成長しなかったという知識の影響を受けました。

7.パラメータ値に関する平衡状態の感度

すべてのパラメーターが固定または推定されているため (表6)、セクション4の数式によって与えられた平衡状態の数値結果を観察します。まず第一に、HIVと結核のない平衡状態は $S_1^0 = 10000$ 。また、

$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VH} \simeq 5,8.$$

見積もり $R_0^{TB} \simeq 1,3$ (Murray et al.、1990) で言及されている間隔[0.6 1.2]に近い。出産前診療所におけるHIV感染率に関する全国データを用いて (Williams and Gouws、2001; Williams et al.、2006)、同様の結果が得られた $R_0^{VH} \simeq 6,4 \pm 1,6$ 。また注意 $r_0^{TB} > R_0^{TB}$: 結核菌に新たに感染した「平均的な」人は、HIVが流行している結核のない集団に導入された場合、完全に健康な集団に導入された場合よりも多くの二次症例を引き起こします。これは、この「平均的な」人はおそらくHIV陽性であるため、活動性結核に進行して他の人に感染する可能性が高いためです (これには、以下を含むいくつかのパラメーターの数値に依存します) a_2 、ただしモデルの構造ではありません)。最終的に、 $r_0^{VH} < R_0^{HIV}$ 、§4.3で説明されています。ある意味では、結核はHIVの流行を遅らせていると言えます。

次のセクションでは、モデルの最も重要なパラメーター、つまりシステム (1) ~ (6) の非線形項に入るパラメーターについて、さまざまな平衡状態の感度を検討します。結核 k_1 そして k_2 、再感染パラメータ q_1 そして q_2 、およびパラメータ d そして λ HIVのために。

7.1 図中の平衡状態の全体像 (k_1, d)

図3は、パラメーター空間における平衡状態の分岐図を示しています。 (k_1, d) もちろん、表6の数値を使用して k_1 および d 、および定数商 k_2/k_1 。結核通知率 (年間100,000あたり) の2000行付近の黒い点は、以下の値に対応します k_1 及び d 表6分岐図 (「無病」、「HIV」、「結核」および「HIV+結核」)、4つの領域間の境界では、4つの方程式を解くことによって得られます $R_0^{VH} = 1$ 、 $r_0^{VH} = 1$ 、 $R_0^{TB} = 1$ そして $r_0^{TB} = 1$ の面では k_1 および d 。 R_0^{VH} に依存しない k_1 そして R_0^{TB} d には依存しません。だから行 $R_0^{VH} = 1$ 水平であり、線 $R_0^{TB} = 1$ 垂直です。ライン $r_0^{VH} = 1$ ドメイン「結核」と「HIV+結核」を分離します。ライン $r_0^{TB} = 1$ 「HIV」と「HIV+結核」ドメインを分離します。

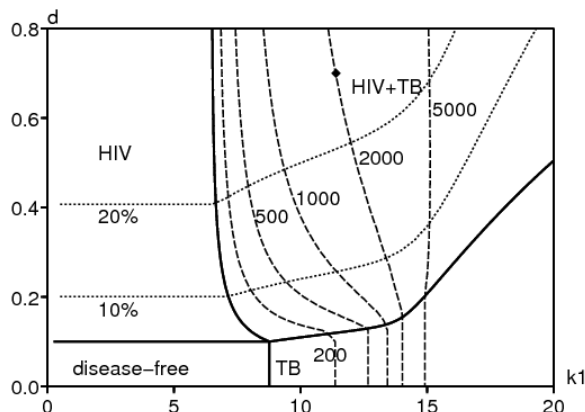


図3.平面の分岐図 (k_1, d) 定常状態における結核通知率の水平線（大きなダッシュの線、500は年間100,000あたり500を意味する）とHIVの有病率（点線）。

図3では、TB通知率の等高線が線と交差するときにどのようにねじれているかに注意してください。 $r_0^{HIV} = 1$ 「結核」ゾーンから「HIV +結核」ゾーンへ。セクション4.1で述べた「再感染のしきい値」に近い報告率（たとえば、1000および2000レベルの線）は、HIVがないと完全に非現実的であるように見えますが、現在、伝送速度 k_1 HIVの有病率が十分に高い場合。と $k_1 = 11,4$ 表6に示すように、HIVの有病率は0から約25%に増加するため、年間の結核通知率は年間100,000あたり200から2,000に増加します。

7.2結核はあるがHIVがない平衡状態

結核があるがHIVがない平衡状態は、表7の左側に示されています。これは、HIVと結核の両方を含む完全なモデルのシミュレーションで初期条件として使用される平衡状態です。「スタイプロ指数」（陽性塗抹標本と陰性塗抹標本の両方）は約100であり、HIV陰性集団で一般的に受け入れられている値であることに注意してください。

表7.結核のみ（セクション4.1）と結核とHIVの両方（セクション4.3）の固有平衡の特徴。

	結核のみ	結核とHIV
総人口	9695	4161
健康（HIV陰性） S_1	3904	1112
潜在性結核（血清陰性） E_1	5764	2029
活動性結核（血清陰性） I_1	27日	30
健康（HIV陽性） S_2	0	208
潜在性結核（HIV陽性） E_2	0	762
活動性結核（HIV陽性） I_2	0	20
HIVの有病率	0	24%
TB通知率（/ 100,000 /年）	203	2005年
HIV陽性の通知	0	74%
結核菌の有病率	60%	68%
結核の有病率	0.27%	1.2%
M.結核 感染率（/年）	3.1%	12%
結核発生率（/ 100,000 /年）	299	2945
「スタイプロ商」	96	222
再活性化（結核の場合）	6%	50%
再感染（結核の場合）	48%	32%
一次進行（結核の場合）	46%	18%

図4は、結核のみの定常状態が変化した場合にどのように変化するかを示しています k_1 そして q_1 。TB通知率のレベルラインも表示されます。レベルライン上の黒い点は、年間100,000あたり200の数値に対応します。 k_1 そして q_1 表6を参照してください。手で描いたレベル線なしの同様の図は、（Feng et al.、2000、Figure 3）にあります。図4のゾーンで特定の線が交差し、2つの正の解があります。これらは、折りたたみのある次元3の表面に描かれた線の平面上的投影です。

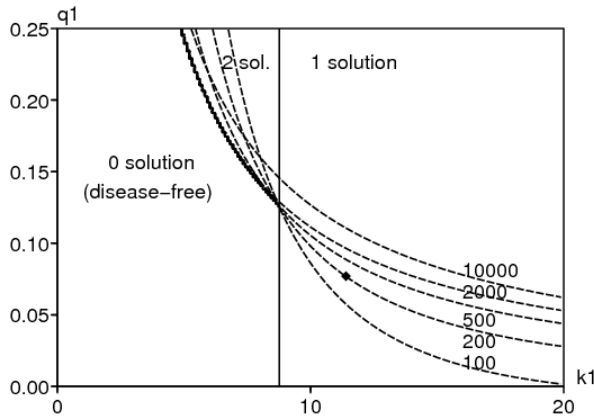


図4.結核のみ。パラメータ空間におけるシステム (7) ~ (9) の自明でない平衡状態の数 (k_1, q_1)。垂直線の右側にソリューションが1つだけあり、左側に0または2です。TB通知率のレベルラインも表示されます (年間100,000あたり、破線付きのライン)。いくつかの線が2つのソリューションでエリアを横切っています。

数値的には、2つの非自明な平衡が存在できるしきい値は $q_1^* \approx 12.5\%$ 、選択したとき $q_1 = 7.7\%$ 。0または2つの非自明な解がある領域と、解が1つしかない領域を区切るもう一つのしきい値は、次のとおりです。 $k_1^* \approx 8.8$ 毎年、私たちが選んだとき $k_1 = 11.4$ 年当たり。図4の等高線は、定常状態の結核通知率が変化に敏感であることを示しています q_1 。これは、パラメーターのセクション6での推定 k_1 注意して見る必要があります。

前述のように (Gomes et al.、2004; Singer and Kirschner、2004)、わずかに異なるモデルでは、結核通知率の q_1 特定の「再感染しきい値」を超えるとさらに大きくなります。この用語の説明については、付録の最後の注釈 (Brebán and Blower、2005; Gomes et al.、2005) を参照してください。たとえば、図4の2000と10,000のレベル線の間で注意してください。ただし、私たちのスラム (HIVを含む) のように、年間100,000あたり2000に近い通知率は、これまでで最高です。コミュニティで報告されました。したがって、(Gomes et al.、2004; Singer and Kirschner、2004) で示唆されているように、HIVフリーコミュニティの結核のパラメーター値が「再感染閾値」を超えることはありそうにありません。

図5は、再感染による新しい結核症例の割合を関数として示しています k_1 そして q_1 。縦軸は図4と同じではないことに注意してください。黒い点は数値を示します。 k_1 そして q_1 表6の; それは結核の新しいケースの45%の再感染に相当します。

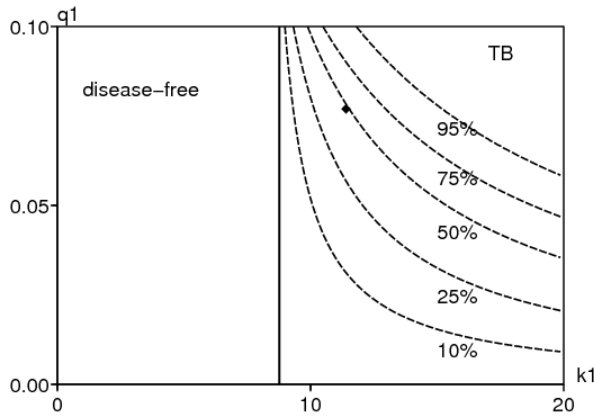


図5.結核のみ。パラメータ空間での再感染による新しい結核症例の割合のレベルライン (k_1, q_1)。

7.3 HIVはあるが結核はない平衡状態

私たちのモデルでは、HIVを伴うが結核を伴わない平衡状態は、 $\hat{S}_1 \approx 3450$ 、 $\hat{S}_2 \approx 1310$ そして $\hat{H} \approx 28\%$ 。HIVとの平衡状態にある総人口は、無病状態の平衡状態の半分未満 S_1^0 なぜなら、私たちは、毎年 B 出生のコホートを考慮し、そのインプットとアウトプットを含む実際の総人口ではないからです。図6は、 λ と d の変動に関して、HIV有病率の平衡に対する感度を示しています。右上の黒い点は、表6の λ および d の数値に対応しています。

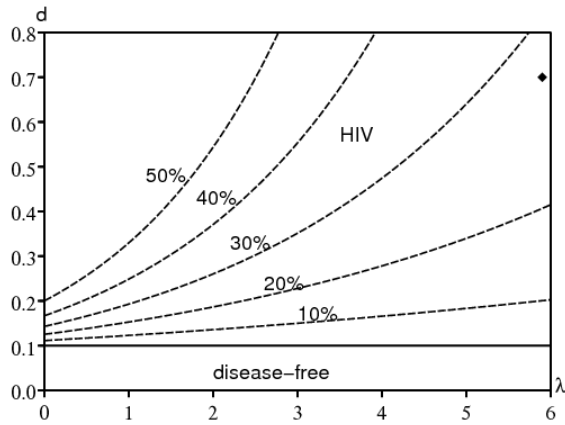


図6. HIVのみ。パラメータ空間の分岐図 (λ, d) として平衡HIV有病率線。

7.4 HIVと結核の両方との平衡状態

HIVと結核の両方との固有の平衡状態は、数値で計算できます。表7に特性を示します。これらは、図2のシミュレーションが平衡に達するまで続けられた場合に得られるものです。結核のみの固有平衡と比較して（表7の左側）、結核の通知率と結核の発生率は10倍され、結核の有病率とM結核の有病率はわずかに増加しました。再活性化は活動性結核への最も重要な経路となっています。図3は、HIV結核の定常状態の感度をすでに示しています。

HIVに関連する結核の流行は、集団、特にHIV陰性の人々の結核感染のリスクの増加につながりますか？この問題は医学文献における議論の主題です（Egwaga et al.、2006; Lawn and Wood、2006a; Williams and Maher、2007）。（Egwaga et al.、2006）は、HIV関連結核の発生率の増加にもかかわらず、タンザニアでは6歳から14歳の子供の間で感染のリスクが1983年から2003年にかけて減少することを発見した。同様に、（Corbett et al.、2003a）南アフリカのHIV陰性鉱山労働者における結核の発生率の増加は見られなかった。反対に、（Lawn and Wood、2006a）は、私たちの調査の対象である南アフリカのスラムでは、HIV陰性の青年の結核報告率は近年著しく増加している。したがって、感染のリスクもおそらく増加しています。これは私たちのモデルで何が起るかです：感染率結核菌は、HIVの有病率が0からその平衡状態の24%に増加すると、4倍になります。

8.管理対策

8.1コンドームの使用

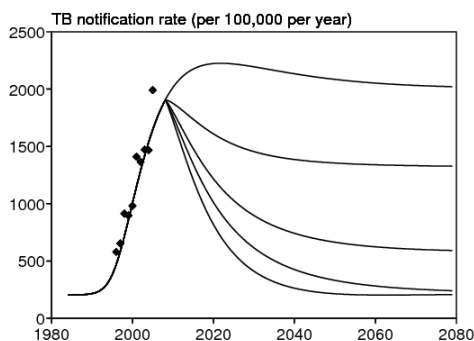
(20) - (21) のメモ

- r_0^{VH} に比例する $f(0) = d$ (HIV感染の最大率)
- r_0^{TB} に比例する k_1 (結核の最大伝播率)、一定の商 k_2/k_1 。

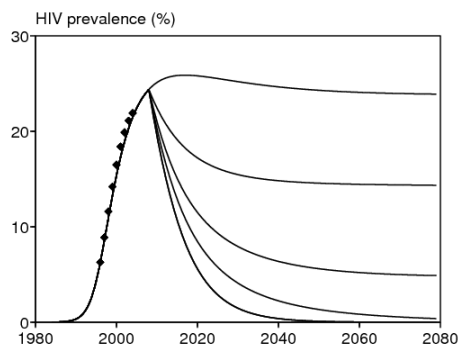
したがって、 d が少なくとも r_0^{VH} 他のパラメータが一定のままである場合、新しい r_0^{VH} は1未満であり、HIVは長期的にはなくなるでしょう。同様に、 k_1 少なくともによって分割されます r_0^{TB} 、次に新しい r_0^{TB} 1未満であり、結核は長期的に消えます。図3では、実際の状況を表す黒い点から始めて、 k_1 によって分割されます $r_0^{\text{TB}} \approx 1,7$ その後、「HIV + 結核」ゾーンからHIVのみのゾーンに移動します。場合 d が d で割って $r_0^{\text{VH}} \approx 5,8$ その後、「HIV + 結核」ゾーンから結核のみのゾーンに移動します。減少する k_1 、私たちは生活条件を改善する必要があります。コンドームをさらに使用すると、パラメーター d は減少します。

図7は、HIV感染率が初期値の d から新しい値に急激に低下した場合の影響を示しています。 d' 、HIV感染率（図7b）、および間接的に結核通知率（図7a）について。影響は単調な関数です d' 、あなたが期待するように。これらのシミュレーションで、HIVが長期的には消失しないことを確認できます。 $d' < d/r_0^{\text{VH}} \approx d/5,8$ 、つまり2つのシミュレーションで $d' = d/8$ そして $d' = 0$ そうではない $d' = d$ 、 $d' = d/2$ または $d' = d/4$ 。最初のケースでは、結核の通知率は、HIVの導入前に、ようやく1980年代初頭のレベルに戻ります。TB通知率とHIV有病率の漸近的振る舞いも、図3のレベル線で直接読み取ることができます。しかし、これらの平衡状態に到達する速度は、図でしかわかりません。7。

(a)



(b)



2008年にコンドームの使用における図7急増：伝送の最大速度 d がなります d' 。異なる曲線は上から下に対応します $d' = d$ 、 $d' = d/2$ 、 $d' = d/4$ 、 $d' = d/8$ として $d' = 0$ 。(a) 結核通知率。(b) HIVの有病率。

介入がない場合 (図7 $d' = d$)、シミュレーションでは、HIV感染率のピークは結核通知率のピークとほぼ同時に発生することに注意してください。これは、ケニアのデータ (Currie et al.、2005、図1) と互換性がないようではありません。これは、HIVの発生と結核の発生に数年の遅れがあることを示唆しています。このような遅れの理由の一つは、活動性結核の症例がHIV感染の後期に頻繁に出現することです。ただし、南アフリカのスラム街のデータには明らかな遅れはありません。HIVの2つのコンパートメント (血清陰性/血清陽性) だけの私たちのモデルは、遅延はありませんが、結核とHIVのデータにかなりよく適合しています。

最後に、2006年末に南アフリカでテレビでコンドーム使用の大規模な宣伝キャンペーンが開始されたことに言及する必要があります。原則として、スラムの人口によって購入されたコンドームの数に関するデータを取得し、行動が変化したかどうかを確認することが可能であるべきです。

8.2 結核の検出

結核の検出率を上げる可能性が現在検討されています (γ_1 として γ_2) と治療の成功の確率 (ε_1 として ε_2)。スラムの場合、これは、結核の症例が診療所に来るのを待つのではなく、積極的に検索することで達成できます。上記の4つのパラメーターは、組み合わせによって微分方程式 (1) から (6) のシステムのみを入力します。 $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ として $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$ 。ただし、注意が必要です。 γ_1 として γ_2 結核通知率の式に含まれる ($\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$)。増えたら γ_1 または γ_2 、定常状態の結核通知率が上昇し、低下し始める場合にのみ、 γ_1 または γ_2 十分な大きさです。検出率が変化したときの状況の重大度の尺度として結核通知率を採用することは適切ではありません。代わりに、結核発生率が使用されます。

図8aは、パラメーター空間における結核の発生率の分岐図と等高線を示しています ($1/\gamma_1, 1/\gamma_2$)、他のパラメータについては表6の数値を使用します。 γ_1 として γ_2 の式に介入しないでください R_0^{VH} 。そのため、HIVの流行との均衡状態はまだそこにあります。この平衡状態は結核に侵されますか？答えは方程式で与えられます $r_0^{TB} = 1$ 、の暗黙の方程式 γ_1 として γ_2 図8aの左下隅にある「HIV」と「HIV+結核」を分離する太い黒い線で表されます。の価値 γ_1 として γ_2 表6のは、図の黒い点に対応しています。

図8bは、結核検出率の急激な増加の影響を示しています γ_2 HIVを持つ人々のために。これは、HIV感染率の曲線にほとんど影響を与えません。そのため、ここでは表示しません。もちろん、結核の発生率は検出率が上がるにつれて単調に減少します。

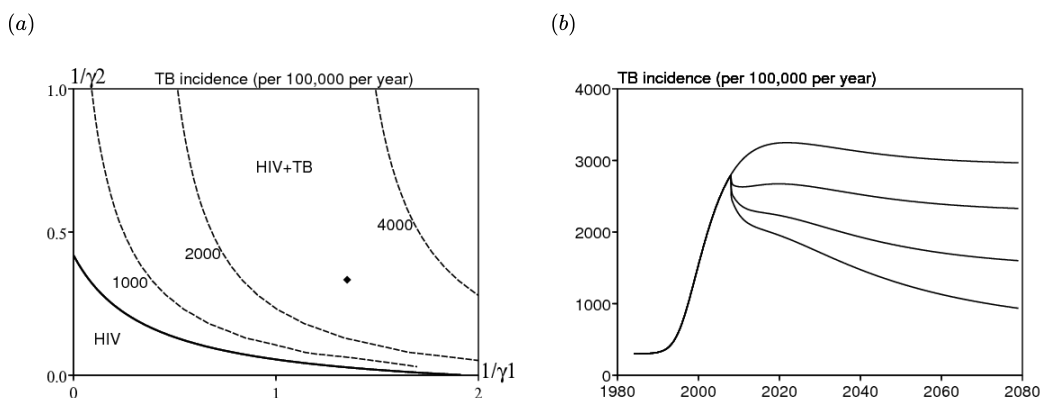


図8. TB検出率の向上：(a) 分岐図 ($1/\gamma_1, 1/\gamma_2$) 結核発生率レベル線。(b) 時間の関数としての結核の発生率、2008年のHIV陽性者の結核の検出率の急激な増加。 γ_2 上から下に置き換えられます γ_2 、 $2\gamma_2$ 、 $4\gamma_2$ または $8\gamma_2$ 。

8.3 イソニアジドによる予防的治療

この治療は減少します

- a_1 HIV陰性者に適用される場合
- a_2 HIVを持つ人々に適用される場合。

これらのパラメータは、式の一部ではありません R_0^{VH} 。したがって、HIVはまだ存在しており、問題はHIVの存在下で結核を止めることができるかどうかです。 $r_0^{TB} = 1$ 。対応する曲線は、図9aの下部にレベルライン0として表示されます。図のTB通知率のレベルライン (a_1, a_2) ほぼ水平です (図9a)。したがって、HIV感染者の予防は、HIV感染者の予防よりも結核通知率にはるかに大きな影響を与えます。の価値 a_1 として a_2 表6は、図9aのブラックポイントに対応しており、年間100,000の2000年水準線に近い。

図9bは、進行率の急激な低下の影響を示しています a_2 イソニアジドによる予防的治療によるHIV陽性の人々のため。これはHIV有病率曲線にほとんど影響を与えません。表示しません。定常TB通知率は、次の場合に単調に減少します。 a_2 減少します。

(a) (b)

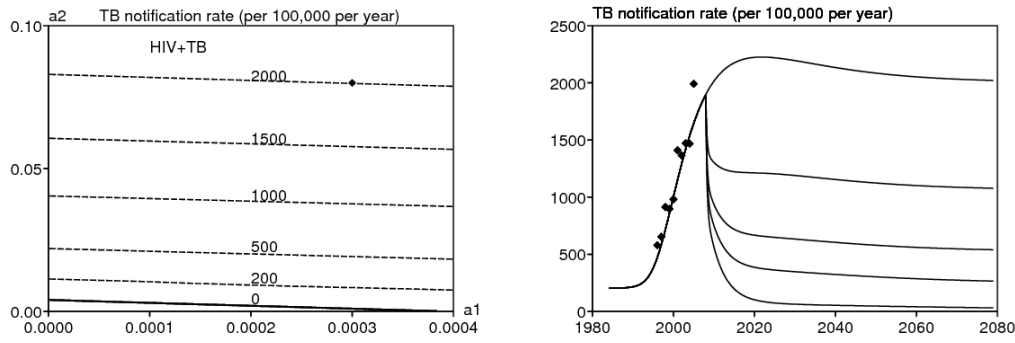


図9.減少するHIV感染者に対するイソニアジドによる予防的治療 a_2 : (a) パラメータ空間の分岐図 (a_1, a_2) 定常状態での結核通知率の横線。(b) 時間の関数としての結核の通知率。仮定: 2008年以降 a_2 上から下になります $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$ または0。

8.4抗レトロウイルス薬

現在、抗レトロウイルス治療、より具体的にはトリプル療法の影響の可能性を検討しています。彼らは、ウイルス量、したがって、また、削減 D 伝送パラメータHIVのために。しかし、それらはまた、HIVと共に生きる人々の平均寿命を μ_2 そして m_2 (もちろん自然死亡率を下回らない μ_1)、これはHIVと共に生きる人々の数を増やし、HIV感染を促進します。これら2つの影響は相反するものです。したがって、人口レベルでのHIVへの影響は明らかではなく、抗レトロウイルス薬の効果の下で3つのパラメータが変化する振幅に依存します。抗レトロウイルス薬はまた、平均して同時感染した人々が活動性結核を発症する率を低下させますが、TBに感染したHIV陰性の人々と同じレベルではありません (Badri et al.、2002; Wilson; Lawn et al.、2005a and 2005b; 芝生と木、2006b)、そして「免疫再構成」疾患が逆に増加する可能性があるとしても a_2 抗レトロウイルス療法の最初の数か月間 (Lawn et al.、2008)。繰り返しになりますが、抗レトロウイルス薬でHIVと共に生きている人々はより長く生きるため、結核に対する抗レトロウイルス薬の効果は明らかではありません。定量的に、南アフリカ (Badri et al.、2002; Lawn et al.、2005b) とブラジル (Miranda et al.、2007) の研究は、抗レトロウイルス薬が80%減少することを示しています。 a_2 、つまり、彼らは分割します a_2 で5。 $a_2 = 0,08$ 抗レトロウイルス薬なしで年間、これは与える $a_2 = 0,016$ 抗レトロウイルス薬と毎年。それはまだ50倍以上です $a_1 = 0,0003$ HIV陰性の人々のための年間。別のレポート (Lawn et al.、2006) は、HIV陰性の人と比較して、3年間の抗レトロウイルス薬投与後のリスクが5~10倍高いと述べています。さらに、

- μ_2 抗レトロウイルス薬の効果により2で割られ、 $\mu_2 = 0,05$ 年の代わりに0,1 毎年、常に自然死亡率を上回っている $\mu_1 = 0,02$ 1年当たり; 抗レトロウイルス薬のHIV陽性者の新しい平均余命は20年です。
- m_2 抗レトロウイルス薬の効果で2で割られます: $m_2 = 0,8$ 年間、 $m_1 = 0,25$ 1年当たり。

いくつかのケースは、HIV送信パラメータのために考慮される D HIVを持つ人々の100%が直ちにCD4の数 (に含まれていない変数にかかわらず、2008年抗レトロウイルスに置かれていると仮定すると、(図10) 私たちのモデル)。もちろん、この仮説は非常に楽観的であり、スラムの成人全体のHIV検査を行う必要があります。実際およびより現実的なモデルでは、特定の要因が抗レトロウイルス薬の開始の遅れを助長する可能性があることにも注意してください (Lawn and Wood、2007)。パラメータ値を使用すると、抗レトロウイルス薬がパラメータに影響を与えない場合でも、結核の通知率が低下することがわかります d に (図10a、上から連続した曲線)。このケースは、HIVの有病率の増加につながります (図10b、上からの連続曲線)。場合 $d' = d/2$ そして $d' = d/4$ 誰もが自分のHIVの状態を知っている場合、HIV感染の減少が予想されるため、おそらくより現実的です。これらのケースでは、他のパラメータ値が正しく選択されていると仮定すると、HIVの有病率は減少します $d' = d/4$ しかしではない $d' = d/2$ (図10b、上から2番目と3番目の連続曲線)。したがって、HIV有病率の将来は不透明です。しかし、進行速度で a_2 80%減り、平均余命 $1/\mu_2$ 2を掛けると、HIV陽性の人々の再活性化率がHIV陰性の人々の数倍高い場合でも、抗レトロウイルス薬は結核の通知率を大幅に下げようです。

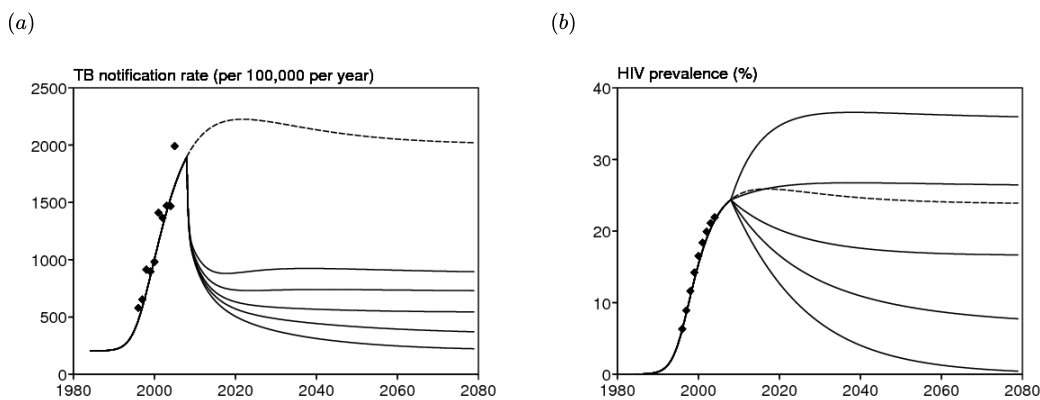


図10.抗レトロウイルス薬。(a) 時間の関数としての結核通知率。(b) 時間の関数としてのHIVの有病率。仮説: 2008年以降、HIV感染者の100%が抗レトロウイルス薬を服用しています。 μ_2 に置き換えられます $\mu_2/2, m_2$ 沿って $m_2/2, a_2$ 沿って $a_2/5$ 、パラメータ d に置き換えられます $d, d/2, d/4, d/8$ または0 (上から下)。点線は介入なしの場合を示しています。

2006年以降、抗レトロウイルス薬はスラムでますます利用可能になっています。しかし、HIVと結核の流行にどのような影響があったのかを理解するにはまだ時期尚早です。

9.まとめ

この研究は、南アフリカのケープタウン近くのスラムでのHIVと結核の同時流行をモデル化する最初の試みであり、多くのデータが利用可能です。主な問題は、モデル内の多数のパラメーターが原因であり、推定と数学的分析が困難になります。この数ができるだけ少なくなるようにしています。したがって、HIVのみまたは結核のみのモデルの比較的完全な研究を行うことができた。

M.結核は再感染後の活動性結核への急速な進行に対してある程度の保護を提供するため、結核のみのモデルでの亜臨界分岐はパラメータの現実的な値では不可能であることを示しました ($q_1 \leq p_1$)。私たちの知る限りでは、結核に関する数学的論文でこの可能性に重点が置かれているにもかかわらず、結核のモデルでは、パラメーターの現実的な値で亜臨界分岐を示したことはありません (Feng et al.、2000; Moghadas and Alexander、2004; Sharomi et al.、2008)。この点で、(Lipsitch and Murray、2003) および (Singer and Kirschner、2004) に同意します。

HIVと結核の両方を含む完全なモデル (1) ~ (6) については、結核またはHIVとの固有平衡の線形安定性が研究されました。その場合 $q_1 \leq p_1$ 、(1) ~ (6) の末臨界分岐はなかったと推測しました。ただし、この点は数学的にチェックする必要があります。分岐図は、HIV感染率と結核通知率のレベル線で描かれました。最も興味深い図を図3に示します。これは、結核感染率の固定値に対して、定常状態での結核の通知率が100,000あたり200から2000に増加する方法を示しています。HIVの有病率が0から約25%に増加する年間。

(Gomes et al.、2004; Gomes et al.、2005; Gomes et al.、2007) は、HIVを含まない結核のモデルにおける「再感染閾値」の役割を強調した。(Gomes et al.、2004、図3) および (Gomes et al.、2007、図2) では、人口の約1%が活動性の結核を発症したときにこのしきい値に達しました。南アフリカのスラムでは、人口のサンプルの12/762≈1.6%が2005年に診断されていない活動性結核でした。これは、実際に「再感染閾値」。しかし、流行性の結核ではあるがHIV陽性率が低い集団が、活動性結核の実際の罹患率が1%に達するかどうかは疑問です。言い換えると、

HIV陽性率の高い集団でさえ、「再感染閾値」は重要な役割を果たしていないようです。表7は、HIVと結核による再感染の割合が、結核のみの場合よりも低いことを示しています。

研究されてきた介入の中で、ほとんどがHIVと結核の流行を制限するのに明らかにプラスの影響を持っています：これはコンドームの使用、結核の検出と予防的治療の場合です。抗レトロウイルス薬の状況はより複雑です。しかしながら、HIV有病率の将来は不確実であるが、抗レトロウイルス薬への広範なアクセスが結核通知率の大幅な低下につながると思われる。確かに、南アフリカとブラジルの研究から、抗レトロウイルス薬は潜在性結核から活動性結核への進行率を約80%、または5分の1に減らすことができることを知っています。抗レトロウイルス薬を使用しているHIV陽性者が、抗レトロウイルス薬を利用できないHIV陽性者の10年平均生存期間の約2倍生きるとすると、結核の発生率は2/5増加すると予想されます。これは60%の削減です。

抗レトロウイルス薬がHIVの有病率を増加させ、間接的に結核の発生率を増加させる場合、この単純な議論は誤っている可能性があります。私たちの数値結果は、これが事実ではないことを示唆しています。抗レトロウイルス薬の導入によりHIV陽性率が上昇する最悪のシナリオ (図10bの上部の実線) でも、結核報告率は大幅に低下します (図10aの上部の実線)。

この南アフリカのスラムに適應されたパラメーターを使用してこのモデルから得られた観察が、HIVの感染率が高い低密度の地域に適用されるかどうかを判断することは困難です。同じモデルを使用して、パラメーターをローカルデータに適合させることができます。残念ながら、HIVとTBの両方に関する信頼できるデータは不足しています。たとえば、ジンバブエのHIV陽性率は、(Hughes et al.、2006、図5) が示唆するほど定期的に推定されていない[J. Hargrove、個人的なコミュニケーション]。

追加の証拠

i_1^+ として i_1^- 式 (13) の2つのおそらく複雑な根であり、

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

私たちは、生物学的意義を持つ唯一のポジティブ・ルーツにのみ関心があります。正の根の存在は、特に (26) の係数の符号に依存します。いくつかのケースを区別する必要があります。

- ケース $k_1 > k_1^*$ 。なぜなら $c_0 < 0$ 、我々は持っています $i_1^+ \times i_1^- < 0$ 。これは、 $i_1^+ > 0$ として $i_1^- < 0$ 。したがって、(13) の正の根は1つしかありません。
- ケース $0 < k_1 < k_1^*$ として $0 < k_1 < \bar{k}_1(q_1)$ 、

$$\bar{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

この場合、 $c_1 > 0$ 。だから私たちは $i_1^+ + i_1^- < 0$ 。だが $i_1^+ \times i_1^- > 0$ 。したがって、このケースが発生するのは、 i_1^+ として i_1^- どちらも負であるか i_1^+ として i_1^- 実部が負である共役複素数です。したがって、(13) の肯定的な根はありません。ご了承ください $\bar{k}_1(q_1) < k_1^*$ の時だけ $q_1 > q_1^*$ 、の定義 (17) q_1^* この目的のために正確に選択されています。

- ケース $0 < k_1 < k_1^*$ として $k_1 > \bar{k}_1(q_1)$ (これは、 $q_1 > q_1^*$)。Δは (13) の判別式です。次のように記述して、パラメータへの依存を強調します。Δ(k_1)。 (13) で、Δ(k_1) は二次多項式です $1/k_1$ なので、方程式 Δ(k_1) = 0 半行に最大2つのルーツがあります $k_1 > 0$ 。我々は持っています

- Δ(k_1) = $c_1^2 - 4c_0$ 、
- $c_1 = 0$ もし $k_1 = \bar{k}_1(q_1)$
- $c_0 = 0$ もし $k_1 = k_1^*$ 。

我々は持っています Δ($\bar{k}_1(q_1)$) < 0 として Δ(k_1^*) > 0。だから方程式 Δ(k_1) = 0 区間内に少なくとも1つのルーツがあります $[\bar{k}_1(q_1), k_1^*]$ 。関数は2つの根を持つことはできません。 $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ この間隔で奇数回符号を変更する必要があります。私たちは定義します $\hat{k}_1(q_1)$ 、唯一のルー

ト。その時 $\Delta(k_1) < 0$ もし $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$: この場合、式 (13) には実数の解がありません。その場合 $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$ 、我々は持っています $\Delta(k_1) > 0$ 、 $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$ 、および $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$: この場合、方程式 (13) には2つの正の解があります。

(13) に正の根があるかどうかを確認する必要があります i_1^* 、次にトリプレットのすべてのコンポーネント (S_1^*, E_1^*, I_1^*) (14) - (15) で与えられる値は正です。これを行うには、それを示すだけで十分です $s_1^* > 0$ そして $e_1^* > 0$ 。しかし、(8) と (9) を追加すると、 $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$ 。だからただ見せて $e_1^* > 0$ 、つまり $i_1^* < 1 - m_1/k_1$ 。(27) の最初の注記は、(13) が正の根を持つ場合 i_1^* 、その後、私たちは必ず持っています $k_1 > m_1$ 。私たちは定義します $\chi(i_1)$ 、(13) の左側の2次多項式なので、 $\chi(i_1^*) = 0$ 。簡単な計算ショー

$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1)m_1](k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} > 0,$$

それは意味する $i_1^* < 1 - m_1/k_1$ 。これで証明は完了です。

結論として、以下の場合のモデルの「再感染しきい値」 (Breban and Blower, 2005年; Gomes et al., 2004年; Gomes et al., 2005年) の概念についてのいくつかのコメントがあります。 $k_1 > k_1^*$ に相当 $R_0^{TB} > 1$ そしてまた $c_0 < 0$ 。(26) の唯一の肯定的な解決策は

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2.$$

特別な場合を考えます $4|c_0|/c_1^2$ 小さいです。このケースは、地域全体でデジタル的に満たされることが判明しました $k_1 > k_1^*$ 曲線に沿った狭い帯を除いて図4で $c_1 = 0$ 、その方程式を書くことができます

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}.$$

その後、それを示すことができます

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & , c_1 > 0, \\ -c_1 & , c_1 < 0. \end{cases}$$

の近似 $c_1 > 0$ 式 (26) の2次項を無視することですが、 $c_1 < 0$ 定数項を無視することになります。以来、 $4|c_0|/c_1^2$ 小さいと想定され、式 $-c_0/c_1$ よりはるかに小さい $-c_1$ 。結核の有病率は $q_1 > Q_1(k_1)$ とはるかに小さい $q_1 < Q_1(k_1)$ 。しかし、(Breban and Blower, 2005; Gomes et al., 2005) がわずかに異なるモデルについて指摘したように、ここで取得した「再感染しきい値」は数学的に十分に定義されていません (たとえば、物理学で「境界層」の幅を定義する場合も同様です)。

ありがとう

この作業の一部は、NBがステレンボツシュのSACEMAを訪問していたときに行われました。2007年11月8~12日にケープタウンで開催された第38回国際結核および呼吸器疾患連合の第38回会議で概要が発表されました。R.ウイフキとC.プレトリウスはこの作業に等しく貢献しました。

参考文献

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. : Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic : system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. : High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis : system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. : Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. : Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrzychko, Yu. N. : On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. : Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Breban, R., Blower, S. : The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. : Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. : Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. : Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfecting populations. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. : Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. : Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Ravigliione, M. C., Dye, C. : The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)

- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. : Tuberculosis epidemics driven by HIV : is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., Floyd, K., Williams, B. G., Dye, C. : Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Schecter, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. : An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus : An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Cauthen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. : Multivariate markovian modeling of tuberculosis : forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. : Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. : The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV : a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Sleeman, K., Williams, B. G. : Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. : The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. : The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A. F. : A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. : On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)
- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. : The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *P. R. Soc. Lond. B* 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M., White, L. J., Medley, G. F. : The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)
- Gomes, M. G. M., Rodrigues, P., Hilker, F. M., Mantilla-Beniers, N. B., Muehlen, M., Paulo, A. C., Medley, G. F. : Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
- Guwatudde, D., Debanne, S. M., Diaz, M., King, C., Whalen, C. C. : A re-examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub-Saharan Africa. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
- Hethcote, H. W., van den Driessche, P. : Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
- Heymann, S. J. : Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
- Hughes, G. R., Currie, C. S. M., Corbett, E. L. : Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In : Perrone, L. F., Wieland, F. P., Liu, J., Lawson, B. G., Nicol, D. M., Fujimoto, R. M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ*, pp. 459–465 (2006)
- Kline, S. E., Hedemark, L. L., Davies, S. F. : Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
- Lawn, S. D., Badri, M., Wood, R. : Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. : Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa : The need for age-specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.-G., Wood, R. : How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
- Lawn, S. D., Myer, L., Bekker, L.-G., Wood, R. : Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
- Lawn, S. D., Wood, R. : The epidemic of HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa : does this also impact non-HIV-infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)
- Lawn, S. D., Wood, R. : Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
- Lawn, S. D., Wood, R. : When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV-associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)
- Lawn, S. D., Wilkinson, R. J., Lipman, M. C. I., Wood, R. : Immune reconstitution and 'unmasking' of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709-1311PP
- Lipsitch, M., Murray, M. B. : Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
- Lungu, E. : Anti-tuberculosis resistance in patients co-infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS-MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
- Massad, E., Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., Yang, H. M., Raimundo, S. M. : Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)

- Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
- Moghadas, S. M., Alexander, M. E. : Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
- Murphy, B. M., Singer, B. H., Kirschner D. : On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
- Murray, C. J. L., Styblo, K., Rouillon, A. : Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A. : Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
- Naresh, R., Tripathi, A. : Modelling and analysis of HIV–TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
- Nunn, A. J., Mulder, D. W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya–Kayondo, J. F., Whitworth, J. : Mortality associated with HIV–1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. *Brit. Med. J.* 315(7111), 767–771 (1997)
- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)
- Porco, T. C., Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C., Small, P. M., Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M., Yang, H. M., Bassanezi, R. C., Ferreira, M. A. C. : The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M., Engel, A. B., Yang, H. M., Bassanezi, R. C. : An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M., Fitzgerald, J. M., Enarson, D. A., Grzybowski, S. : An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub–Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M., Radhamani, M. P., Grzybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J. M. : A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A., Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S. H., Klein, R. S., Walker, A. T., Friedland, G. H. : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A., Sckell, B. M., Alcabes, P., Friedland, G. H., Klein, R. S., Schoenbaum, E. E. : High risk of active tuberculosis in HIV–infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O., Podder, C. N., Gumel, A. B. : Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H., Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I., Svandova, E., Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)
- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc.* 41, 169–171 (1968)
- Vynnycky E., Fine, P. E. M. : The natural history of tuberculosis : the implications of age–dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 119, 183–201 (1997)
- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W., Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G., Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- Williams, B. G., Granich, R., Chauhan, L. S., Dharmshaktu, N. S., Dye, C. : The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G., Lloyd–Smith, J. O., Gouws, E., Hankins, C., Getz, W. M., Hargrove, J., de Zoysa, I., Dye, C., Avert, B. : The potential impact of male circumcision on HIV in sub–Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G., Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R., Middelkoop, K., Myer, L., Grant, A. D., Whitelaw, A., Lawn, S. D., Kaplan, G., Huebner, R., McIntyre, J., Bekker, L.–G. : Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV–prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)