

抗マラリア薬に対する耐性の広がりをモデル化する反応拡散システム

Math. Biosci. Engin. 2 (2005) 227–238
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383648>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32大通りHenri Varagnat, 93143 Bondy
Cedex、フランスnicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

マラリア研究所 Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386、ダカール、セネガル
Cheikh.Sokhna@ird.sn

概要

抗マラリア薬に対する耐性の広がりを表す数学的モデルを開発しています。耐性寄生虫の再現性が感受性寄生虫の再現性よりも大きい場合にのみ抵抗が広がります。これは、抗マラリア薬で治療された感染者の割合に依存します。線形化された研究と数値シミュレーションに続いて、抵抗の伝播速度の式を推測します。それは、2つの生殖率の比、蚊の拡散係数、耐性寄生虫に感染した蚊の死亡率、および耐性寄生虫に感染した非免疫化人の治癒率に依存します。

1.はじめに

マラリアは蚊に刺されて人間に伝染する寄生虫症です。マラリアは毎年数億件発生し、約200万人が死亡しています。抗マラリア薬を使用することで死を防ぐことができますが、その有効性はここ数十年で著しく低下しています。実際、特定の薬剤耐性遺伝子を持つ寄生虫は治療後も生存します。この選択的な利点と人間と蚊の移動性のために、遺伝子は大規模な集団に広がることができます。

(Anderson and May, 1991, p. 608) したがって、最も広く使用されている抗マラリア薬であるクロロキンに対する耐性の広がりの地図を示しています。南アメリカ、東南アジア、アフリカでは、1960年代初頭から1980年代後半にかけて、耐性の上昇は、死亡率の大幅な増加の原因となっています (Trape et al., 1998)。クロロキンに対する耐性の割合が高い一部の地域では、医療従事者はスルファドキシシン-ピリメタミンなどの代替薬を使用しています。しかし、これらの新薬に対する耐性も現れてきました (Bloland, 2001)。伝統的な漢方薬で製造されたアルテミシニン誘導体は、現在、今後数年間有効な唯一の抗マラリア薬であると思われます。公衆衛生当局は見つける必要があります 効果のない薬を効果的でより高価な薬に置き換えるためのお金。新しい抵抗の出現を回避するか、少なくとも遅らせることも必要です。

理論的な観点から、新しい抗マラリア薬の導入は、複雑な動的システムの最適制御の問題と見なすことができます。このシステムには、人間、蚊、感受性寄生虫、耐性寄生虫が含まれます。麻薬価格やマラリア撲滅のための予算などの経済的制約もあります。制御は、たとえば新薬で治療されたマラリア症例の割合など、変動する可能性があります。これらのさまざまな成分をモデル化することは、マラリアが流行している国の公衆衛生当局に助言する人々を助けることができます。(Aneke, 2002; Koella and Antia, 2003) はすでに耐性マラリアの疫学モデルを開発している。(ラクシュミナラン, 2003) は経済的制約を研究した。ただし、これらの記事で使用されているモデルには、空間次元が含まれていないか、移行によってリンクされた2つの互いに素なゾーンの形式でのみ含まれていません (KoellaおよびAntia, 2003)。

この記事では、空間的に不均一な集団における抵抗の広がりのモデルを示しますが、経済的な側面は別として残しています。モデルは、男性によって領域に導入されたいくつかの耐性寄生虫から始まりますが、その領域は移動に対して閉鎖的であると見なします。蚊の移動による抵抗の広がりに焦点を当てています。蚊は、生涯を通じて数平方キロメートルを探索することができます。ほとんどの咬傷は夜に発生するため、マラリアの媒介動物である雌のハマダラカが活動する期間であり、一般的に人々は毎晩同じ場所で寝ているため、人間の移動は最初の概算として無視されます。もちろん、抵抗の広がりにはいくつかの現象があります。一部はモデルにあります。他のものは、モデルを数学的に分析するために省略されます。たとえば、寄生虫の有性生殖の遺伝学 (Hastings, 2001年) または人間集団の遺伝的多様性 (Feng et al., 2004年)。

モデルは偏微分方程式のシステムです。蚊の飛翔はブラウン運動に従うと仮定されているため、蚊の密度を支配する方程式に古典的な拡散項が現れます。疾患の伝染を表す「反応」という用語のため、モデルは非線形です。したがって、モデルは反応拡散システムのファミリーに属します。これらのシステムは生物数学の分野で多く研究されてきました。最初の作品は、すでに有利な遺伝子の伝播波に興味を持っていたロナルドA.フィッシャー (1937) にさかのぼります。主題は、より洗練された数学的ツール (Smoller, 1981)、より複雑なモデル、および形態形成や疫病や狂犬病などの流行の地理的広がりなどのアプリケーション (Murray, 1989)。しかし、この

タイプのモデルは、抗マラリア薬への耐性の拡大にはまだ使用されていないようです。(Ruan and Xiao, 2004) は、抵抗なくマラリアの伝染病を拡大するための積分微分システムを研究しています。

私たちの反応拡散方程式のシステムは、解として進行波を持ちます。これは、抗マラリア薬(クロロキン、スルファドキシニ-ピリメタミンなど)に対する耐性の地理的な広がりによく似ています。この記事の主な目的は、伝播速度の式を見つけることです。次に、この式がモデルのパラメータにどのように依存するかを確認できます。これは、抗マラリア薬で治療された人の割合のように、決定によって変更できるものがあるためです。結果は、速度が f の増加関数であるという定性的によく知られている事実の定量的な表現を与えます。

この表現が、最適な制御のより複雑な問題、つまり、安価であるが部分的に無効な薬剤を、より高価で有効な薬剤に置き換える必要がある耐性のレベルを見つけることの理解を深めることが期待されます。この質問は、より実用的な関心事であり、論争の対象となります(Attaran et al., 2004)。

セクション2ではモデルを示します。平衡状態とその安定性については、セクション3で説明します。セクション4では、システムを線形化し、抗マラリア薬に対する耐性の広がりを表す進行波の速度の式を取得します。この表現は、「線形予想」が正しい場合にのみ有効です(Weinberger et al., 2002; Lewis et al., 2002)。数値シミュレーションは、モデルに対するこの推測の妥当性を確認しているようです。結果については、セクション5で説明します。数学的観点から見ると、スタイルは非公式であり、(Murray, 1989)で使用されているスタイルに近いものです。うまくいけば、将来の作業が証拠のギャップを埋めることになるでしょう。

2. モデル

2つの独立変数があります。時間 t と1次元空間変数 x です。1次元への縮小は、ある方向に沿った平面波の伝搬に関心があることを意味します。未知数は次のとおりです。

- $S(t, x)$: 予防接種を受けていない、感染していない人の割合。
- $I_1(t, x)$: 感受性の寄生虫に感染している非免疫の人々の割合;
- $I_2(t, x)$: 耐性寄生虫に感染している予防接種を受けていない人の割合;
- $R(t, x)$: 予防接種を受けて感染していない人の割合。
- $J(t, x)$: 免疫および感染した人々の割合;
- $s(t, x)$: 感染していない蚊の割合;
- $i_1(t, x)$: 感受性寄生虫に感染した蚊の割合;
- $i_2(t, x)$: 耐性寄生虫に感染した蚊の割合。

人の密度 P と蚊の密度 m は、 t と x の独立した定数です。モデルの主なパラメータは f です。これは、抗マラリア薬に感染して治療されている、免疫化されていない人々の割合です。このコンパートメントモデルの単純化する仮説のいくつかを強調しましょう。

- 免疫は(段階的なプロセスの代わりに)存在するかまたは存在せず、(部分的な保護の代わりに)マラリアに対する完全な保護を提供します。
- 抗マラリア薬を服用しているのは、マラリアに罹患している(したがって免疫や感染がない)人々だけです。マラリアの非特異的症候は、マラリアが原因ではない場合でも、マラリア流行地域に住む人々が抗マラリア薬を服用することが多いため、これはもちろんかなり単純な仮定です。
- 人と蚊は、感受性または耐性の寄生虫に感染する可能性があります、両方に感染することはありません。

これらの仮説の結果は、敏感な寄生虫に感染した免疫された人と耐性寄生虫に感染した人をモデルで区別する必要がないことです。人間と寄生虫との相互作用については、注意してください

- c : 予防接種を受けていない人や感染した人が免疫力を獲得する割合。
- e : 予防接種を受けた人と感染していない人が免疫力を失う割合。
- b : 予防接種を受けていない人が抗マラリア薬を使用しなかった場合、または耐性寄生虫に感染しているときにこの薬を使用した場合の回復率。
- \hat{b} : 感染しやすい寄生虫に感染した非免疫化の人々が薬物を使用した場合に回復する率 ($\hat{b} > b$) ;
- \bar{b} : 免疫化および感染した人々が回復する速度 ($\bar{b} > b$) ;
- T_1 (それぞれ T_2) : 敏感な(または耐性のある)寄生虫に感染した人が感染するまでの潜伏期間。
- μ : 人間の死亡率;
- ν : 予防接種を受けていない感染者のマラリアによる死亡。

感染しやすい寄生虫に感染した予防接種を受けていない人々の平均治療率は $(1 - f)b + f\hat{b}$ 。私たちは定義します

$$b_1 = (1 - f)b + f\hat{b} + c + \mu + \nu, \quad b_2 = b + c + \mu + \nu.$$

蚊とその寄生虫との相互作用については、

- d : 蚊の蔓延;
- b'_1 : 敏感な寄生虫に感染した蚊の死亡率;

- b'_2 : 耐性寄生虫に感染した蚊の死亡率;
- T'_1 (それぞれ T'_2) : 蚊の感受性 (または耐性) 寄生虫の影響を受けやすくなるまでの潜在期間。

人間と蚊の相互作用については、

- k : 蚊の単位時間あたりの咬傷数 (単位時間あたりの人あたりの咬傷数は km/P) ;
- p (それぞれ \bar{p}) : 感染していない人が感染していない人に感染した蚊が刺される確率は、その人の感染につながります ($\bar{p} < p$) ;
- p' : 感染していない人が感染者に刺された場合、蚊に感染する可能性。

私たちは定義します

$$\begin{aligned} \pi_1 &= p \exp(-b'_1 T'_1), & \bar{\pi}_1 &= \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), & \pi'_1 &= p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 &= p \exp(-b'_2 T'_2), & \bar{\pi}_2 &= \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), & \pi'_2 &= p' \exp(-b_2 T_2). \end{aligned}$$

これらのパラメーターには次の意味があります。

- π_1 (それぞれ π_2) : 敏感な (または耐性のある) 寄生虫に感染した蚊に刺されて、免疫されていない非感染者に感染する確率。
- $\bar{\pi}_1$ (それぞれ $\bar{\pi}_2$) : 敏感な (または耐性のある) 寄生虫に感染した蚊に刺されて、免疫されていない感染者に感染する確率 ($\bar{\pi}_1 < \pi_1$, $\bar{\pi}_2 < \pi_2$) ;
- π'_1 (それぞれ π'_2) : 感染していない蚊が敏感な (または耐性のある) 寄生虫に感染した未免疫の人に刺される確率は、蚊の感染につながります。

さらに、予防接種を受けた人や感染した人は蚊に感染できないという簡単な仮定がなされています。

モデルを図1に概略的に示します。これは非常に単純化されています。送信サイクルの多くの詳細は省略されています。特に、蚊のライフサイクルの卵と幼虫の期間は省略されています。代わりに、新しい成虫の蚊の孵化が死亡率を補い、成虫の蚊の密度 m が一定になると想定されています。ただし、ここでの目標は、数学的に分析できるようにモデルを十分にシンプルに保つことです。

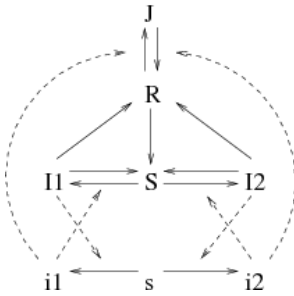


図1.モデルコンパートメント、可能な遷移 (実線)、寄生虫感染 (点線)。

表記を簡単にするために、

$$\begin{aligned} a_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, & a'_1 &= k \pi'_1, & \bar{a}_1 &= k \bar{\pi}_1 \frac{m}{P}, \\ a_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}, & a'_2 &= k \pi'_2, & \bar{a}_2 &= k \bar{\pi}_2 \frac{m}{P}. \end{aligned}$$

モデルの数学的な定式化は、片側に男性がいる偏微分方程式のシステムです。

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_1}{\partial t} &= a_1 S i_1 - b_1 I_1 \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} &= a_2 S i_2 - b_2 I_2, \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ \frac{\partial J}{\partial t} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned} \tag{1}$$

そしてお互いの蚊

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2}. \tag{2}$$

それを覚えましょう $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ そして $s = 1 - i_1 - i_2$ 。

3.平衡状態

まず、 x に依存しない平衡状態を調べましょう。との平衡の些細な状態があります

$$I_1 = 0, \quad I_2 = 0, \quad R = 0, \quad J = 0, \quad i_1 = 0, \quad i_2 = 0.$$

これは、マラリアが撲滅された状況に対応しています。その安定性は、 $(0,0,0,0,0)$ の近くでシステムを線形化することによって得られる行列の固有値の符号に依存します $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e+\mu) & \bar{b} & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b}+\mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

固有値は $-(e+\mu)$ 、 $-(\bar{b}+\mu)$ と2つの部分行列の固有値

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

敏感で耐性のある寄生虫の再現性を

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \quad \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}.$$

次の場合、平凡な平衡状態は安定しています（すべての固有値は負です）。 $\alpha_1 < 1$ そして $\alpha_2 < 1$ 。次の場合、平凡な平衡状態は不安定です（少なくとも1つの固有値は正です）。 $\alpha_1 > 1$ または $\alpha_2 > 1$ 。

その場合 $\alpha_1 > 1$ 、別の平衡状態があります。私たちは定義します

$$\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}, \quad \gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e+\mu}, \quad \delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b}+\mu}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b}+\mu} \frac{\mu}{e+\mu}.$$

平衡状態は

$$i_1 = i_1^*, \quad I_1 = I_1^*, \quad R = R_1^*, \quad J = J_1^*, \quad i_2 = 0, \quad I_2 = 0.$$

i_1^* の肯定的な根です

$$(\delta_1 + \varepsilon_1 + \beta_1 \varepsilon_1) i_1^2 + \left(1 + \beta_1 + \gamma_1 + \varepsilon_1 \left(\frac{1}{\alpha_1} - 1\right)\right) i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0,$$

そして

$$I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1 - i_1^*}, \quad R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \varepsilon_1 i_1^*)}, \quad J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}.$$

この平衡状態は、すべての寄生虫が敏感である状況に対応します。その安定性は、次の行列の固有値の符号に依存し、システムの線形化は $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

$$\begin{pmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

便宜上 $s_1^* = 1 - i_1^*$ そして $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$ 。サブマトリックスの固有値 2×2

$$\begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

完全な行列の固有値でもあり、

$$-\frac{1}{2}(b_2 + b'_2) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(b_2 + b'_2)^2 - 4[b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^*]}.$$

この平衡状態では、 $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$ 。だから $\alpha_1 < \alpha_2$ 、サブ行列の固有値 2×2 は正なので、定常状態は不安定です。

同様に、 $\alpha_2 > 1$ で定義される別の平衡状態があります。 $i_1 = 0$ 、 $I_1 = 0$ 、 $R = R_2^*$ 、 $J = J_2^*$ 、 $i_2 = i_2^*$ そして $I_2 = I_2^*$ 。式は上記と同じですが、 a'_1 に置き換えられます a'_2 、 b'_1 沿って b'_2 、および \bar{a}_1 沿って \bar{a}_2 。 β_1 、 γ_1 、 δ_1 そして ε_1 に置き換えられます β_2 、 γ_2 、 δ_2 そして ε_2 。この平衡状態は、すべての寄生虫が耐性である状況に対応しています。この平衡状態近くのシステムの線形化は、以下の場合に不安定であることを示しています。 $\alpha_1 > \alpha_2$ 。

これらの結果は、 $\alpha_1 > 1$ そして $\alpha_2 > 1$ 、 $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ 安定している場合 $\alpha_1 > \alpha_2$ 、および $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ 安定している場合 $\alpha_2 > \alpha_1$ 。

注。イミュニティが考慮されていない簡略化されたモデルでは ($c = 0$, $\bar{a}_1 = 0$)、私達は手に入れました

$$i_1^* = \frac{1 - 1/\alpha_1}{1 + \beta_1}, \quad I_1^* = \frac{\alpha_1 - 1}{\alpha_1 + 1/\beta_1}.$$

これらは (Anderson and May, 1991) の式 (14.5) と (14.6) です。 $1/\beta_1$ 「マクドナルドの安定性指数」です。

4. プログレッシブウェーブ

耐性寄生虫がどこかに現れるとき、それらは薬剤の選択圧のために広がり始めます。このセクションの目的は、パラメータに従って伝播速度を計算することです。と思う $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$ 。自明な平衡状態と平衡状態 ($i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0$) 不安定ですが、定常状態 ($0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*$) 安定しています。不安定な均一平衡の小さな摂動 (コンパクトなサポート付き) の進化を研究します ($i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0$)、そのため $I_2(0, x) > 0$ (または $i_2(0, x) > 0$) 特定の x に対して。

この小さな障害は、あらゆる方向に広がると予想されます。伝播の1つの方向のみを見ると、進行波が観測されます。数学的な観点から、偏微分方程式のシステム (1) - (2) は、変数の正の関数がある場合、進行波である解も受け入れます。 I_1 、 I_2 、 R 、 J 、 i_1 そして i_2 表記の乱用、および $v > 0$ 波が正の x に向かって伝播する場合、

$$\begin{aligned} I_1(x, t) &= I_1(x - vt), & I_2(x, t) &= I_2(x - vt), & R(x, t) &= R(x - vt), \\ J(x, t) &= J(x - vt), & i_1(x, t) &= i_1(x - vt), & i_2(x, t) &= i_2(x - vt), \end{aligned}$$

エッジの状態で

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow 0, & I_2(z) &\rightarrow I_2^*, & R(z) &\rightarrow R_2^*, \\ J(z) &\rightarrow J_2^*, & i_1(z) &\rightarrow 0, & i_2(z) &\rightarrow i_2^* \end{aligned}$$

もし $z \rightarrow -\infty$ 、およびエッジの条件

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow I_1^*, & I_2(z) &\rightarrow 0, & R(z) &\rightarrow R_1^*, \\ J(z) &\rightarrow J_1^*, & i_1(z) &\rightarrow i_1^*, & i_2(z) &\rightarrow 0 \end{aligned}$$

もし $z \rightarrow +\infty$ 。システム (1) - (2) でこれらの進行波ソリューションを置き換えましょう。私達は手に入れました

$$\begin{aligned} -v \frac{dI_1}{dz} &= a_1(1 - I_1 - I_2 - R - J)i_1 - b_1 I_1, \\ -v \frac{dI_2}{dz} &= a_2(1 - I_1 - I_2 - R - J)i_2 - b_2 I_2, \\ -v \frac{dR}{dz} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu)R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ -v \frac{dJ}{dz} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu)J, \end{aligned}$$

そして

$$\begin{aligned} -v \frac{di_1}{dz} &= a'_1(1 - i_1 - i_2)I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2}, \\ -v \frac{di_2}{dz} &= a'_2(1 - i_1 - i_2)I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2}. \end{aligned}$$

このシステムは、次のように定義すると、通常の1次微分方程式のシステムとしても記述されます。 $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ そして $j_2 = \frac{di_2}{dz}$ 。進行波である解は、平衡状態を接続するこの新しいシステムの正の軌道に対応します [$i_1 = i_1^*$, $j_1 = 0$, $I_1 = I_1^*$, $R = R_1^*$, $J = J_1^*$, $i_2 = 0$, $j_2 = 0$, $I_2 = 0$] および [$i_1 = 0$, $j_1 = 0$, $I_1 = 0$, $R = R_2^*$, $J = J_2^*$, $i_2 = i_2^*$, $j_2 = 0$, $I_2 = I_2^*$]。この後者の平衡状態の近くで線形化します。マトリックスを取得します

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a'_1 I_1 + b'_1}{d} & -v & -\frac{a'_1 s'_1}{d} & 0 & 0 & \frac{a'_1 I_1^*}{d} & 0 & 0 \\ -\frac{a_1 S_1^*}{v} & 0 & \frac{a_1 i_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{a_1 i_1^*}{v} \\ \frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} & \frac{\bar{a}_1 i_1^* + e + \mu}{v} & -\frac{\bar{b}}{v} & \frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} \\ -\frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & 0 & -\frac{\bar{a}_1 i_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & -\frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_2}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_2 s'_1}{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix}.$$

この平衡状態の近くで軌道が正になるように、行列の固有値はすべて実数である必要があります。サブマトリックスの固有値を検討する

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b_2'}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a_2' s_1^*}{d} \\ -\frac{a_2 s_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix},$$

これも完全な行列の固有値です。彼らは多項式の根です $\chi(\lambda) = 0$ 、

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b_2'}{d}\lambda + \frac{b_2 b_2'}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

命題1. ユニークがあります $v^* > 0$ その多項式 $\chi(\lambda)$ 二重根を持っているとき $v = v^*$ 。私たちは定義します

$$y = \frac{b_2}{b_2'}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

多項式

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(3+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z$$

単一の正の根を持つ X^* そして

$$v^* = \sqrt{b_2' d X^*}.$$

証拠. 私たちは定義します

$$\Lambda = \lambda - \frac{1}{3} \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d} \right).$$

私たちは $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$ 、および

$$\chi_1(\Lambda) = \Lambda^3 + P\Lambda + Q,$$

と P そして Q パラメータと v に依存します。多項式 $\chi_1(\Lambda)$ ダブルルートを持つのは、 $4P^3 + 27Q^2 = 0$ 。この条件を並べ替えましょう。次と同等であることがわかります $F\left(\frac{v^2}{b_2' d}\right) = 0$ 。 $F(X)$ 単一の正の根があります。証明は付録に記載されています。

その場合 $v < v^*$ 、多項式 $\chi(\lambda)$ は固有値が複素数であるため、システムは進行波を持つことができません。この状況は、最小速度がシステムによって選択される反応拡散システムに関する研究 (Murray, 1989) と比較して、これを示唆しています。

推測. 進行波の速度は v^* 。

この種の予想は、平衡付近の偏微分方程式の非線形システムを線形化することで達成されるため、一般に反応拡散システムの「線形予想」と呼ばれます。他の研究 (細野, 1998) は、特定のモデルについて、この推測が特定の範囲のパラメーター値内でのみ正しいことを示しています。(Weinberger et al., 2002) は、「線形予想」が協調システムに有効であるための十分な条件を与えました。(Lewis et al., 2002) では、これらの条件は、未知の変化を協調システムに変換することによって変換できる競合システムに使用されます。

図2は無次元速度を示しています $v^*/\sqrt{b_2' d} = \sqrt{X^*}$ の面では α_2/α_1 異なる値の $y = b_2/b_2'$ 。速度は、3次多項式の根を数値で検索することによって計算されます $F(X) = 0$ 、唯一の正の根を描く。ご了承ください $v^*/\sqrt{b_2' d}$ 成長している機能のようです α_2/α_1 。と $y \ll 1$ 、近似式を取得します

$$X^* \underset{y \rightarrow 0}{\sim} \frac{-1 + 18z + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18z + 27z^2)^2 + 64z}}{8} y^2.$$

この図は、偏微分方程式の非線形システムの数値シミュレーションの結果も示しています。スペースを切り詰めます $-L < x < L$ 。階段関数である初期条件から始めます

- 耐性寄生虫との安定した平衡 $x < -L/2$
- 敏感な寄生虫との不安定な平衡 $x > -L/2$ 。

進行波が安定するのを待っています。次に、速度が数値で推定されます。図の点は、 $f = 30\%$ 、 $f = 50\%$ 、 $f = 70\%$ そして $f = 100\%$ 。パラメータの他の値はセクション5と同じです (特に、 $y = 0,04$)。同じ離散化が、異なるシミュレーションに対して $L = 1000$ km および $dx = 0.5$ km で使用されました。 f が変化するさまざまな時点 (つまり、50、30、20、15年後) で速度を推定する必要がありました。いずれの場合も、数値速度と推測速度の差は1%未満でした。プログラムの詳細 (Scilabソフトウェアで作成された www.scilab.org) は、www.ummiscio.ird.fr/_perso/bacaer/linearconjecture.sci にあります。

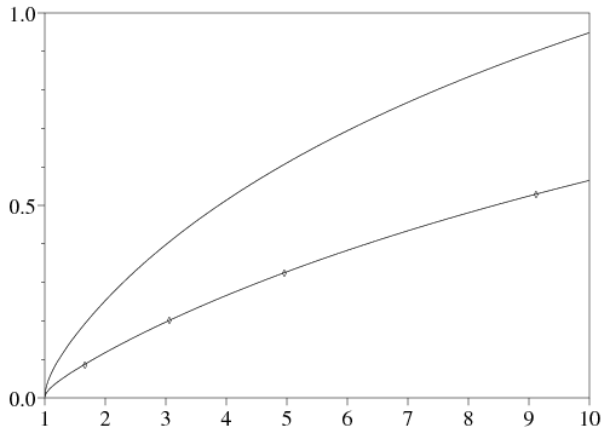


図2.無次元速度 $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b_2 d}$ の面では α_2/α_1 の2つの値 $y = b_2/b_2'$ 、 $y = 0,04$ (以下) および $y = 0,1$ (アップ)。これらの点は、偏微分方程式の非線形システムの数値シミュレーションに対応しています。

したがって、シミュレーションは、モデルの線形予測の妥当性、または少なくともシミュレーションで使用された値を含むパラメータの値の特定の範囲の妥当性を確認する傾向があります。

5.ディスカッション

モデルの主な機能は次のとおりです。

- 耐性寄生虫の再現性が敏感な寄生虫の再現性よりも大きい場合にのみ、耐性が広がります。
- 商

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b_2' T_2')}{\exp(-b_1' T_1')} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b_1'}{b_2 b_2'}$$

は、抗マラリア薬を利用できる非免疫および感染者の割合の増加関数です。 $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\hat{b} - b)$ 。 $f = 0$ の場合、 $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ この薬剤の使用が広まる前は、薬剤耐性の寄生虫はまれであるためです（この薬剤はこのために発明されました）。その場合 $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ 以下のために、 $F = 100\%$ 、次いで、閾値が存在します f^* 抵抗が広がる場合 $f > f^*$ 。

- 抵抗が広がる速度は比率に依存します α_2/α_1 、耐性寄生虫に感染した蚊の死亡率、耐性寄生虫に感染した非免疫化人の治癒率、および蚊の拡散係数。それは増加する機能です α_2/α_1 。
- 速度は、予防接種を受けた人に関するパラメータに依存しません (\bar{a}_1 、 \bar{a}_2 、 e そして \bar{b})。宿主が免疫された人であるとき、寄生虫に選択的な圧力が加えられないので、これは予想されることです。
- 最終的に v^* 透過の強さに依存しない km/P 。

薬物へのアクセスが良好な地域では抵抗がより速く広がるという定性的な結果は、フィールド調査と一致しています。たとえばセネガルでは、人口が約1,000万人の国で、毎年約100万人のマラリアが発生しており、8000人が亡くなっています。クロロキンに対する耐性は1988年に首都のダカールで現れました。それ以来、それは増加し、拡大している (Sokhna et al.、1997; Trape et al.、2003)。Mlompでは、クロロキンの配布プログラムが長年にわたって実施されてきました ($f \approx 100\%$)、クロロキンへの耐性の出現は特に急速でした：1989年には耐性なし、1990年には10%、1991年には51%、1997年には71%。このようなプログラムがなければ、出現はより遅かったバンダファッシ州：1993年の最初の症例、1994年の12%、1995年の16%。

このデータは、モデルとの比較に使用できます。表1は、速度の計算に必要なパラメータの桁数を示しています（死亡率は無視されています）。感染性が以前に表示されることに注意してください $T_2 < T_1$ (Koella, 1998) に要約されている実験で示唆されているように、耐性寄生虫に感染した男性で。そのため $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ $f = 0$ の場合、耐性寄生虫に感染した蚊は死亡率が高くなるはずですが ($b_2 > b_1$)。感染した蚊の死亡率は、感染していない蚊の死亡率よりも高い ($\approx 0,1 \text{ 日}^{-1}$) (Anderson and May, 1991) より。拡散係数は次の式で推定します $d = L^2/t$ ここで、 $L \approx 1$ キロの領域の半径である蚊は日探索することができます。

表1.速度の計算に必要なパラメータの見積もり

設定	シンボル	見積もり
蚊の死亡率 i_1	b_1'	0,12 日^{-1}
蚊の死亡率 i_2	b_2'	0,2 日^{-1}
非免疫の治癒率	b	0,005 日^{-1}
薬による治癒率	\hat{b}	0,1 日^{-1}
免疫獲得率	c	0,003 日^{-1}

蚊の潜伏期間	T'_1, T'_2	10日間
男性の潜伏期間 I_1	T_1	10日間
男性の潜伏期間 I_2	T_2	8日
蚊の蔓延	d	1キ \square^2 /日

表1の見積もりでは、 $y = b_2/b'_2 = 0,04$ 。もし、 $F = 100\%$ 、次いで $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 9,1$ そして $v^* \simeq 86$ km/年。もし、 $F = 30\%$ 、次いで（セネガル（WHOとユニセフ、2003）についての平均推定値） $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 1,66$ そして $v^* \simeq 14$ km/年。したがって、これらのパラメータを選択すると、 $f = 100\%$ の領域では、 $f = 30\%$ の領域よりも抵抗が6倍速く伝搬します。しきい値 f^* 、これは $\alpha_1 = \alpha_2$ 、それを超えると抵抗が広がる可能性があるのは17.6%であり、89%よりも妥当な見積もりです（Koella and Antia, 2003、図3）。

最後に、私たちのモデルは、抗マラリア薬に対する耐性の広がり現実的な空間モデルの開発における1つのステップにすぎないことを強調しておく必要があります。モデルの多くの単純化する仮説を忘れずに、正確な数値を確認する必要があります。一部は将来の作業でリリースされる可能性があります。別の方向は、都市と田舎の間の空間的不均一性、または総人口と蚊の密度の時間的変化を含めることです。特に蚊の密度については、季節的変動は考慮されていません。これは、蚊の密度が降雨に大きく依存するセネガルでは重要な要素です。

追加の証拠

$F(X) = 0$ 単一の正の根があります。これは、以下を使用して、基本計算から続きます $y > 0$ そして $z > 0$ （この最後の不等式は、 $\alpha_2 > \alpha_1$ ）。確かに

$$F(X) = c_3 X^3 + c_2 X^2 + c_1 X + c_0,$$

私たちはそれから $c_3 > 0$ 、 $c_2 > 0$ 、 $c_0 < 0$ 、および

$$F'(X) = 3c_3 X^2 + 2c_2 X + c_1.$$

単純な不等式は、それを使用して示しています $y > 0$ そして $z > 0$ 、その判別 $c_2^2 - 3c_1 c_3$ の $F'(X)$ ポジティブです。 X_1 そして X_2 のルーツです $F'(X)$ 。私たちは

$$X_1 + X_2 = -2c_2/(3c_3) < 0, \quad X_1 X_2 = c_1/(3c_3).$$

その場合 $c_1 \geq 0$ 、我々は持っています $X_1 X_2 \geq 0$ 。だから私たちは $X_1 < 0$ そして $X_2 \leq 0$ 。その場合、 $F(X)$ 単調です $X > 0$ と $F(0) = c_0 < 0$ 、 $F'(0) = c_1 \geq 0$ そして $F(X) \rightarrow +\infty$ もし $X \rightarrow +\infty$ 。ので、単一の肯定的な根があります $F(X)$ 。

その場合 $c_1 < 0$ 、我々は持っています $X_1 X_2 < 0$ 。だから私たちは $X_1 < 0$ そして $X_2 > 0$ 。 $F'(X)$ 符号を一度だけ変更する $X > 0$ 。だが $F(0) = c_0 < 0$ 、 $F'(0) = c_1 < 0$ そして $F(X) \rightarrow +\infty$ もし $X \rightarrow +\infty$ 。ので、単一の肯定的な根があります $F(X)$ この場合も。

ありがとう

Nicolas Bacaërは、この作業の一部が行われたダカールのCheikh Anta Diop大学の数学科に感謝します。

参考文献

- R. M. Anderson et R. M. May, Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- S. J. Aneke, Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Populations, Math. Methods Appl. Sci. 25 (2002) 、335–46。
- A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et coll. , WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice in Malaria Treatment, Lancet 363/9404 (2004) 、237–40。
- P. B. Bloland, Drug Resistance in Malaria, OMS, 2001.
- Z. Feng, D. L. Smith, F. E. McKenzie et S. A. Levin, Coupling Ecology and Evolution : Malaria and the S–Gene across Time Scales 、Math. Biosciences 189 (2004) 1–19。
- R. A. Fisher, The Wave of Advance of Advantageous Genes, Ann. Eugenics 7 (1937), 355–69.
- I. M. Hastings, Modelling Parasite Drug Resistance : Lessons for Management and Control Strategies, Trop. Med. Intern. Health 6 (2001), 883–90.
- Y. Hosono, The Minimal Speed of Traveling Fronts for a Diffusive Lotka–Volterra Competition Model, Bull. Math. Biol. 60 (1998), 435–48.
- J. C. Koella, Costs and Benefits of Resistance against Antimalarial Drugs, Parasitology Today 14 (1998), 360–64.
- J. C. Koella et R. Antia, Epidemiological Models for the Spread of Antimalarial Resistance, Malaria Journal 2 (2003), 3.
- R. Laxminarayan, ACT Now or Later : the Economics of Malaria Resistance, Resources for the Future, Washington, 2003.
- M. A. Lewis, B. Li et H. F. Weinberger, Spreading Speed and Linear Determinacy for Two–Species Competition Models, J. Math. Biol. 45 (2002), 219–33.
- J. D. Murray, Mathematical Biology, Springer–Verlag, New York, 1989.
- S. Ruan et D. Xiao, Stability of Steady States and Existence of Traveling Waves in a Vector Disease Model, Proc. Roy. Soc. Edinburgh (Section A) 134 (2004), 991–1011.
- J. Smoller, Shock Waves and Reaction Diffusion Equations, Springer–Verlag, New York, 1981.

- C. S. Sokhna, J.-F. Molez, P. Ndiaye, B. Sane, et J.-F. Trape, Tests in vivo de chimiosensibilité de *Plasmodium Falciparum* à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique, *Bull. Soc. Path. Ex.* 90 (1997), 83–89.
- J.-F. Trape, P. Agnamey, C. Enel, et coll., Impact de l'introduction de l'association artesunate – amodiaquine sur l'évolution de la mortalité palustre en zone rurale au Sénégal, *Médecine Tropicale* 63 (2003), 301.
- J.-F. Trape, G. Pison, M.-P. Preziosi, et coll., Impact of Chloroquine Resistance on Malaria Mortality, *C. R. Acad. Sci. (Série III)* 321 (1998), 689–97.
- H. F. Weinberger, M. A. Lewis et B. Li, Analysis of Linear Determinacy for Spread in Cooperative Models, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 183–218.
- OMS et UNICEF, *The Africa Malaria Report 2003*.