

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月17日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09061

研究課題名(和文) 日本と中国における結核の時間的・空間的な流行動態に関する研究

研究課題名(英文) Study on age-specific and geographically specific pattern of epidemics of tuberculosis in Japan and China

研究代表者

鷲見 紋子 (Sumi, Ayako)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10363699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：結核流行の要因として、WHOは年齢を2012年から特に注目している。そこで、日本の結核サーベイランスで収集された、年齢階層別の月別活動性結核新登録患者数データの時系列解析を行った結果、10-39歳と70歳以上の場合において、1年周期の寄与率が相対的に大きかった。この理由として10-39歳の場合は、冬の時期に比較的換気の悪い満員の公共交通機関などで集団感染が発生し、潜伏期間を経て春に患者数が増えるためであると考えた。一方、70歳以上の場合の結果は、ヒトの免疫力の季節変化の見地から説明した。更に、47都道府県別の同データを解析し、結核流行の季節性が人口密度と相関があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義は、結核の対策が今日的課題となっている中国および日本において、結核の流行を規定する要因を系統的に調査し、結核対策のための基礎資料を作ることにあつた。本研究は、結核の対策が今日的課題となっている日本と中国において、結核の流行変動を時間的および空間的に把握し、結核の環境要因および伝染性要因のリスクファクターの地域差を明らかにした。得られた知見が、日本と中国はもとより、他のアジア諸国における結核対策の推進に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the seasonality of age-specific tuberculosis (TB) in Japan. To allow the development of TB control strategies for different age groups, we used a time series analysis to analyse the monthly age-specific numbers of newly registered cases of all forms of active TB in Japan from January 1998 to December 2013. We defined the contribution ratio of the 1-year cycle, Q1, as the contribution of the amplitude of a 1-year cycle to the whole amplitude of the time series data. The Q1 values in the age groups corresponding to adolescence and middle life and old age were high. The peaks in the active TB epidemics for the old age occurred in August and September, 1-2 months behind the peaks for the adolescence and middle life (June and July). An active TB epidemic might be attributable to travel by public transport and irregular employment in the adolescence and middle life and immune system suppression by low winter temperatures in the old age.

研究分野：衛生学、疫学、数理生物学、時系列解析

キーワード：結核 サーベイランス 季節性 気象 時系列解析 スペクトル解析 日本 中国

## 1. 研究開始当初の背景

結核はエイズ、マラリアとともに世界3大感染症の一つとして数えられ、結核患者の8割はアジアに集中している。これまでに疫学・数理生物学の分野において、結核患者発生数の将来予測を行うことを目的として、結核患者発生数時系列データなどの実測データに時系列解析法適用した研究が多く実行されてきた(例えば Soetens LC, *et al.* Am. J. Epidemiol. 2013)。しかし、これまでに広く用いられてきた時系列解析法は、時系列データの線形成を前提としており、カオス特性、すなわち非線形性を有する可能性がある実測データの時系列解析には不十分であった。報告者は、この点を克服した解析方法の枠組みを、科学研究費補助金(平成10年~12年度、特別研究員奨励費)を受けて既に構築済みであり、数理モデルによって生成される時系列および感染症患者発生数の実測データなどに適用することによって、その性能の検証を終えた。

報告者はこの時系列解析法を用いて、科学研究費基金助成金(平成25年~27年度、基盤研究(C))を受けて、結核の感染症サーベイランスデータが豊富に蓄積されている中国・湖北省の省都、武漢市の喀痰塗抹陽性(SSP)と喀痰塗抹陰性(SSN)の患者発生率時系列データの季節変動が異なることを明らかにした(Luo T, Sumi A, *et al.* 2014)。そしてSSPの夏のピークの時期は、インフルエンザのピークの時期と一致することを確かめ、結核の流行がインフルエンザの流行と相関関係があることを示唆した。SSPとSSNの両方に観測される春のピークの原因としては、先行研究に従って、次の3つを考察した: 日光の暴露量に起因するビタミンD欠乏症、冬季に高湿の屋内で長時間過ごすこと、そして免疫力の季節変化。

本研究課題の事前調査として、武漢市の結果を土台にして、日本の結核サーベイランスで収集された年齢別データを試験的に解析した。その結果、年齢グループ10-39歳と70歳以上の結核患者の季節周期の強さが他の年齢グループに比べて相対的に大きいという結果が得られた。この結果の理由として、武漢市と同様に上記の、が考えられた。そこで報告者による中国と日本についての先行研究を発展させるために、本研究では、結核の流行変動の重要なリスクファクターと考えられる、について詳細な検討を計画することとした。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記の3つのリスクファクターに関して、次を明らかにすることを目的とした。最初の「日光の暴露量に起因するビタミンD欠乏症」については、「日射量についての気象データと結核の流行変動の相関関係を測定し、「冬季に高湿の屋内で長時間過ごすこと」については、冬季の過ごし方には地域差があると考えられるので、「結核の空間的流行伝播を測定し、そして「免疫力の季節変化」については、「結核の病態を反映するマーカーとなりうるEDTA血漿中のマトリセル蛋白量の季節変動を調べる。

本研究の独創性と意義は、結核の対策が今日的課題となっている中国および日本において、結核の流行を規定する要因を系統的に調査し、結核対策のための基礎資料を作ることにある。我が国では感染症の疫学において時系列解析法を用いている研究者が少ないため、このような研究成果は極めて貴重である。また、アジアは結核の蔓延国であることから、日本と中国の結果については、海外からも高い関心がもたれている。

本研究の特徴は、用いる時系列解析法にある。結核の実測データの時系列解析には、これまでに広く用いられてきた時系列データの線形性を前提とした解析法では不十分である。というのは、実測データの時間的変動構造は様ではなく、カオス特性、すなわち非線形性を有する可能性があるからである。報告者は、この点を克服した解析方法の基本的枠組みを、科学研究費補助金(平成10年~12年度、特別研究員奨励費)を受けてすでに構築済みである。

本研究の予想される結果と意義は、結核の対策が今日的課題となっている日本と中国において、結核の流行変動を時間的および空間的に把握しようとする点にある。結核への空間疫学の適用は、結核の環境要因および伝染性要因のリスクファクターの地域差を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 結核の流行変動と気象変動の相関関係の測定

気象変動の中で日射量は、結核のリスクファクターの一つであるビタミンD欠乏症と関係があると報告されている。そこで本研究では、結核の流行変動と気象データとの相関を調べる。報告者は本研究課題の事前調査として、感染症と気象変動の相関関係を調べる方法を構築するために、インド国立コレラ・腸管感染症研究所から提供されたロタウイルス検出数の時系列データおよび気象データを用いて、ロタウイルスの流行パターンは、気温・雨量・相対湿度の逆相関であることを定量的に明らかにした(Sumi A, *et al.* 2013)。この結果に基づいて、日本と中国における結核流行変動と気象変動の相関関係を測定する。

### (2) 結核の空間的流行伝播の測定

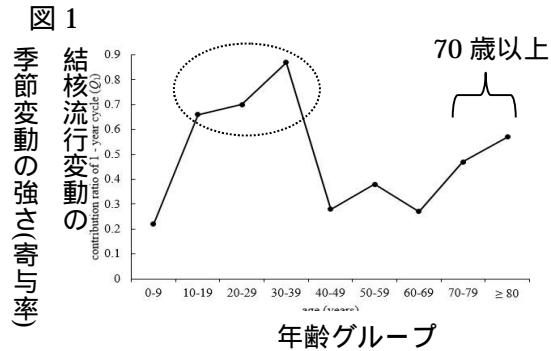
日本の47都道府県、中国・湖北省の12直轄市、そして黒竜江省の13直轄市において収集された結核の患者発生数時系列データに、空間疫学的手法を用いて、日本、湖北省、そして黒竜江省における結核の発生状況の地理的な変動を記述するとともに、環境要因および伝染性要

因のランダムではない系統的な地理的変動を検出し、その要因の分析を行う。

#### 4. 研究成果

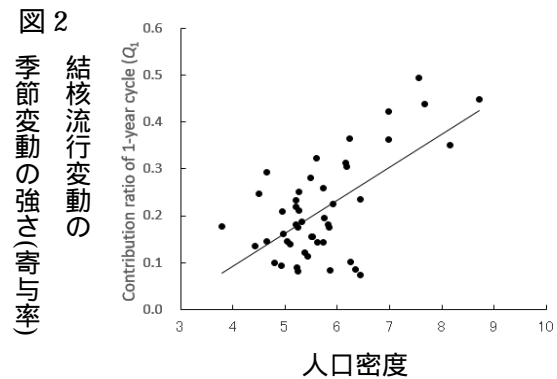
##### (1) 結核の流行変動と気象変動の相関関係の測定

**図1**：結核流行の要因は、これまで年齢・性・気象・経済状態の観点から説明されてきた。その中で年齢は、WHO が 2012 年から特に注目している結核流行の要因である。そこで、日本で 1998 年から収集されている年齢階層別（10 歳刻み）の活動性結核新登録患者数月毎データの時系列解析を行った。すべての年齢階層において、1 年周期に明瞭なスペクトルピークが観測され、1 年周期の寄与率を計算したところ、10-39 歳と 70 歳以上の場合において、その寄与率が他の年齢階層に比べて大きいという結果を得た（**図1**）。この理由として、10-39 歳の場合は、患者発生報告は都会に多く、これは冬の時期に、比較的換気の悪い満員の公共交通機関などで集団感染が発生し、潜伏期間を経て春に患者数が増えると考えた。70 歳以上の場合は、低い気温に弱いため、冬の低温によって免疫力が弱くなることによって結核に感染し、潜伏期間を経て春に患者数が増加すると考えた。



Kohei Y, Sumi A et al.,(2016) [文献 1]

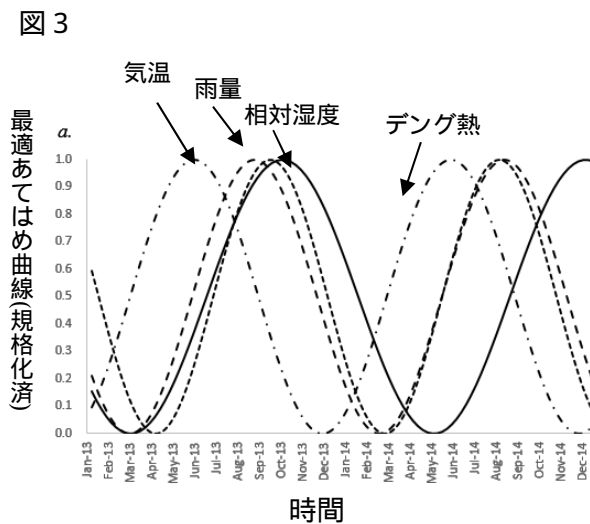
**図2**：日本の結核サーベイランスで収集された地域別データを解析した。日本の 47 都道府県の結核流行の季節性が人口密度と相関があることを示した。



Sumi A, Kobayashi N (2018) [文献 8]

##### (2) 結核についての結果 [上記 (1)] の他の感染症への適用

**図3**：本論文では、フィリピン・マニラ市における Dengue 熱とレプトスピラ症の患者報告数と、その流行要因として考えられる気象変動（気温、相対湿度、雨量）について、両者の関係を時系列解析によって定量的に調べた。



Sumi A et al.,(2017) [文献 4]

スペクトル解析によって各時系列から抽出された 1 年周期（**図3**）は、Dengue 熱の場合、気温のピークが 5 月に観測され、雨量、相対湿度、そして Dengue 熱患者数のピークが続いた。この結果は、フィリピンにおけるモンスーンと Dengue 熱の流行の関係を示している。すなわち、気温が夏に上昇し、海からの湿った風が大陸に吹きこんでモンスーンが吹き始めると雨が増え、そして空気が湿って相対湿度が上がる。その後、Dengue 熱患者数のピークが観測される。レプトスピラ症の場合も同様の結果が得られた。以上から、両感染症流行の時間変化は、モンスーンによる気象要因の一連の時間変化と関係があることがわかった。

図4：北欧（フィンランドとデンマーク）における水痘発生率に対する気温の影響について、時系列解析を用いて調べた。この研究は、日本の水痘流行パターンについての、報告者らによる過去の研究結果に基づいている。日本について、各都道府県の寄与率を平均気温に対してプロットした結果、1年周期の寄与率は平均気温が高くなるにしたがって大きくなり（図4、点線）一方、6ヶ月周期の寄与率は、平均気温が高くなるにしたがって小さくなった。この結果は、“平均気温が高くなるに従って、年1峰性が出現し、年2峰性が消失する”ことに対応し、水痘データで視覚的に観測された流行パターンの変化が、気温に起因することを定量的に裏付けたものである。北欧の水痘流行についても、日本と同様の結果が得られた（図4、点線）。

図4

(a)

季節変動の強さ(寄与率)

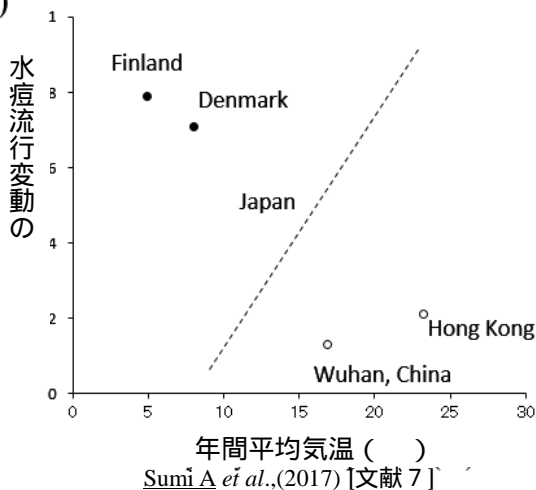
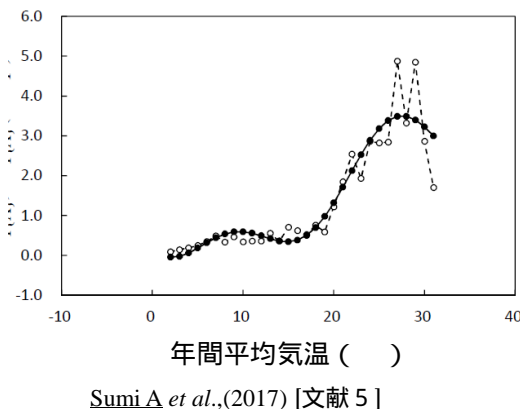


図5：日本における2017年夏の大流行が記憶に新しい、手足口病の流行への気象の影響を時系列解析によって調べた。例えば福岡県の場合（図5）、手足口病発生数時系列データは、夏にピークを示す年1峰性である。手足口病患者数を平均気温に対してプロットすると、発生数が平均気温18°C付近から検出数が増え、28°C付近でピークを迎えた後、発生数が減少するという“逆V字型”を示した。

図5

手足口病患者数



この逆V字型のカーブ（図5）は47都道府県のうちの多数で観測され、同カーブの極小値と極大値を時系列解析によって定量的に調べたところ、発生数が増え始めるのは平均気温12°C～18°C、そしてピークを迎えるのが24°C～30°Cであることがわかった。この結果は、手足口病の流行が気温に影響を受けていることを示すものであり、その予防・予測のためには、平均気温が12°C～30°Cの時期に流行に留意する必要があることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

(1) 原著論文

1. Sumi A, Kobayashi N. Time-series analysis of geographically specific monthly number of newly registered cases of active tuberculosis in Japan. PLoS ONE 2019; 14: e0213856.
2. Sumi A. Role of temperature in reported chickenpox cases in northern European countries: Denmark and Finland. BMC Res Notes. 2018; 11: 377-382.
3. Chen B, Sumi A (corresponding author), Wang L, Zhou W, Kobayashi N. Role of Meteorological Conditions in Reported Chickenpox Cases in Wuhan and Hong Kong, China. BMC Infect Dis. 2017; 17: 538-546.
4. Sumi A, Toyoda S, Kanou K, Fujimoto T, Mise K, Kohei Y, Kobayashi N. Association between meteorological factors and reported cases of hand, foot, and mouth disease from 2000 to 2015 in Japan. Epidemiol Infect. 2017; 14: 2896-2911.
5. Sumi A, Telan EFO, Chagan-Yasutan H, Piolo MB, Hattori T, Kobayashi N. Effect of temperature, relative humidity and rainfall on dengue fever and leptospirosis infections in Manila, the Philippines. Epidemiol Infect. 2017; 145: 78-86.
6. Aung MS, Nahar S, Aida S, Paul SK, Hossain MA, Ahmed S, Haque N, Ghosh S, Malik YS,

- Urushibara N, Kawaguchiya M, Sumi A, Kobayashi N. Distribution of two distinct Rotavirus B (RVB) strains in the north-central Bangladesh and evidence for reassortment event among human RVB revealed by whole genomic analysis. *Infect Genet Evol.* 2017; 47: 77-86.
7. Aida S, Nahar S, Paul SK, Hossain MA, Kabir MR, Sarkar SR, Ahmed S, Ghosh S, Urushibara N, Kawaguchiya M, Aung MS, Sumi A, Kobayashi N. Whole genomic analysis of G2P[4] human Rotaviruses in Mymensingh, north-central Bangladesh. *Heliyon* 2016; 2: e00168.
8. Kohei Y, Sumi A (corresponding author), Kobayashi N. Time-series analysis of monthly age-specific numbers of newly registered cases of active tuberculosis in Japan from 1998 to 2013. *Epidemiol Infect.* 2016; 144: 2401-2014.

( 2 ) 総説

9. 鷺見紋子、小林宣道 . 中国・インド・フィリピン・北欧との感染症発生動向に関する共同研究 . 日本衛生学雑誌 2017; 72: 112-122. ( 査読有 )

[ 学会発表 ] ( 計 6 件 )

( 1 ) 国際学会

1. Sumi A, Chen B, Kobayashi N. Association between meteorological factors and reported cases of hand, foot, and mouth disease in Wuhan, China, and Japan. 11<sup>th</sup> Japan-China International Conference of Virology. 2018; May 17-19: Wuhan, China.
2. Sumi A, Kohei Y, Kobayashi N. Time series analysis of monthly age- and geographical-specific numbers of newly registered cases of active tuberculosis in Japan. Sixth International Conference on Infectious Disease Dynamics. 2017; Nov 29-Dec 1, 2017: Sitges, Spain.
3. Sumi A, Telan EFO, Chagan-Yasutan H, Piolo MB, Hattori T, Kobayashi N. Effect of temperature, relative humidity and rainfall on dengue fever and leptospirosis infections in Manila, the Philippines. 11<sup>th</sup> Japan-Chine International Conference of Virology. 2016; July 1-2: Kan-onji, Japan.
4. Sumi A, Telan EFO, Chagan-Yasutan H, Piolo MB, Hattori T, Kobayashi N. Effect of temperature, relative humidity and rainfall on dengue fever and leptospirosis infections in Manila, the Philippines. Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science – Asia Chapter 2016 (ISEE-ISES2016). 2016; June 26-29: Sapporo, Japan.

( 2 ) 国内学会

5. 鷺見紋子、小堀ゆかり、小林宣道 . 日本における結核の流行変動に関する研究 : 年齢階層別 . 第 86 回日本衛生学会総会、2016 年 5 月 12 日、旭川 .
6. 鷺見紋子 . 中国における結核等の感染症発生動向に関する共同研究 . 自由集会 2 ( 包括的感染症研究会、開発途上国における感染症研究支援 ) ( 第 86 回日本衛生学会総会 ) . 2016 年 5 月 : 旭川 .

6 . 研究組織

研究分担者氏名 : 小林 宣道

ローマ字氏名 : Kobayashi Nobumichi

所属研究機関名 : 札幌医科大学

部局名 : 医学部衛生学講座

職名 : 教授

研究者番号 ( 8 桁 ) : 80186759

※ 科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。