

平成 21 年 4 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18540135  
 研究課題名（和文）クラミジア性感染症と不妊症の数理疫学モデル  
 研究課題名（英文）Mathematical epidemic models of Chlamydial STD and Infertility

研究代表者  
 田畑 稔（TABATA MINORU）  
 大阪府立大学・工学研究科・教授  
 研究者番号：70207215

研究成果の概要：数学的に高い価値を持つ離散力学系を用いて、医学的に高い実証性を持つクラミジア性感染症と不妊症の数理疫学モデルを構築することができた。この離散力学系の漸近挙動評価を数理解析的に証明することにより、将来のクラミジア感染者数と不妊症患者数を予測することが可能になった。

## 交付額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2006年度 | 1,100,000 | 0       | 1,100,000 |
| 2007年度 | 900,000   | 270,000 | 1,170,000 |
| 2008年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 3,400,000 | 690,000 | 4,090,000 |

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学・数学一般(含確率論・統計数学)

キーワード：数理モデル，数理疫学，性感染症，

## 1. 研究開始当初の背景

現在新型インフルエンザ，エイズ，エボラ出血熱のような様々な新興感染症・再興感染症の大きな脅威に人類はさらされている。まさに21世紀は感染症の世紀と言え、大変危険な状況にあると言える。しかし日本における最も危険な感染症は、著名な医学雑誌である医学専門誌ランセットで指摘されているように、性感染症である。この点は他の医学雑誌でも繰り返ししてきされている。そのなかでも若年層の間に感染爆発が懸念され、最も危険とされているのがクラミジア性感染症である。

確かにクラミジアは簡便な治療法があり、

致死性の感染症ではない。極めて簡単な治療で完治が期待出来る性感染症である。しかし女性がクラミジアに感染した場合、感染期間が長いと卵管癒着等の深刻な疾患体内に起こり不妊症や死産等の様々な女性医学疾患の原因になる。従ってクラミジアの感染拡大は、深刻な出生率低下を招く可能性がある。このため少子化が極めて大きな社会問題になっている日本にとっては、クラミジアの感染拡大は深刻な事態を招くことが容易に想定され、産科婦人科学者の中で深く憂慮されてきた。

そこで、この深刻なクラミジアの感染拡大状況を調査するために、1998年より厚生労

働省が中心になって、日本で初めての大規模な性感染症サーベイランスが開始されたことは、大変意義深いことである。これは全国の医療機関で性感染症の治療を受けた患者を感染症別・性別・年齢別に正確にカウントするものである。日本は国民皆保険制度を持っているため、クラミジアの症状を呈したほぼすべての患者が、サーベイランスに捕捉されると言える。

しかしこのようなサーベイランスだけではクラミジアの感染拡大の全体像を完全に知ることは出来ない。なぜならクラミジアには性質が全く異なる2つの感染形態があるからである。一つは感染して直ぐに症状を現す有症候感染である。もう一つは感染しても症状を現さない無症候感染である。従ってサーベイランスは、有症候感染者と偶然に診断される無症候感染者をカウントしているだけであり、一般の無症候感染者は全くカウントされていない。言わば氷山の一角を捉えただけであり、感染者の主流を占める無症候感染者は全くカウントされていない。このため得られた統計データには大きなバイアスがかかっており、統計的数理的な加工を施す事によって、真の感染拡大現象の全貌が見えると言える。

また有症候感染者はすぐに受診するため、他人に感染させる可能性は小さいが、無症候感染者は偶然診断されるまで他人に感染させ続けるという困った現象が生じる。このため感染拡大は、主に無症候感染者によってなされる。感染拡大現象では、無症候感染者の補足が重要であることが分かる。このようなことから、クラミジア感染の全体像を知るために、クラミジアの無症候感染者数を調べる定量的かつ数理的な研究が強く望まれていた。

## 2. 研究の目的

しかし不特定多数のクラミジア感染を実際に検査・診察することは、人権上人道上の観点から全く不可能であると言える。そこで我々は数理疫学モデルを構築して、その数理解析を行ってモデルの漸近挙動を証明することにした。そしてその評価結果を用いて無症候感染者数をサーベイランスの統計結果から推定することにより、今後10年間のクラミジアの感染者数と不妊症患者数を予測することにした。

本研究に際しては、数理科学者（大阪府大工学研究科の田畑と原）がモデルの数理解析を行った。この結果、数学的に高い意義を持つと同時に医学的に実証性の高いモデルの構築ができた。我々は下記のようなタイムテーブルに従って研究を行った。

(1) 数理モデルの構築とその計算機への実装（平成18年度）

(2) 数理モデルの漸近挙動の数理解析（平成19年度）

(3) 数理モデルによる感染者数・不妊症患者数の推定と実際の統計データの照合（平成20年度）

以上の計画を実行することにより、感染拡大現象の実相に迫ることができると考えた。

## 3. 研究の方法

クラミジアの感染拡大の過程は複雑である。男性無症候感染者が診断を受けることは稀であるが、女性は妊娠した時に胎児への感染を防ぐため、必ずクラミジアの検査を受ける。また不妊症治療でもクラミジアの検査を必ず受ける。

このように女性無症候感染者は、結婚後の妊娠・不妊症治療という女性特有のライフサイクルの節目で必ず診断を受けるという注目すべき性質を持っている。このライフサイクルを表す年齢構造のポピュレーション・ダイナミクスをモデルに組み込む必要がある。またこの場合、感染とサーベイランスによる捕捉の間には平均10年以上の大きな時間差がある。この時間差を正確に評価する手法が必要不可欠であった。

この時間差が原因で起きる時間遅れの効果はモデルに大きな影響を及ぼすが、女性の年齢変数が特定の年齢区間（性交渉開始から結婚後の妊娠・不妊治療まで）にあるときのみ働く。これは年齢局所的に働く時間遅れの効果と呼ばれ、今までほとんど研究されて来なかった新しいタイプの時間遅れの効果である。

さらにサーベイランス結果との一致を吟味する必要があるため、モデルは離散年齢変数と離散時間変数を持った離散力学系を用いて記述される必要がある。これによって、実データとの照合が可能になったと言える。故に我々はクラミジアの数理疫学モデルを、年齢局所的に働く時間遅れの効果を持つ年齢構造が組み込まれた離散力学系を用いて表現する。

しかしこのような離散力学系では、離散年齢変数のメッシュが細くなるにつれて、時間遅れの効果が年齢構造によって積み重なって有限時間内で発散する困難（微分方程式で表される力学系の解の爆発に相当する）が生じる。この困難は深刻であり、この困難のために旧来の研究手法が使えなかったと言える。

我々は、年齢構造のメッシュを粗く取って、時間遅れの効果の年齢構造による積み重なりが小さくなるようにして、この種の困難を回避することに成功した。しかしこのようなメッシュの取り方は恣意的である。なぜなら、モデルとサーベイランスの統計データとの比較ができるように、我々は時間変数のメッ

シユをできる限り細かく取る必要があるからである。

ところが年齢構造のメッシュが細かいと、年齢別の感染係数の同定に高速の計算機を用いても点も学的な非常に膨大な時間がかかり、感染係数の同定が事実上不可能になるという深刻な困難が生じる。このように我々の数理モデルは、新しいタイプの時間遅れの効果を持ち、解析に大きな2つの困難が伴う今まで全く研究されてこなかった数学的に全く新しいタイプの離散力学系である。このような新しい離散力学系に対して、数多くの数値実験を行ってその漸近挙動を予想した。そしてこのような数値実験から予想される漸近挙動評価を数理解析的に証明することができた。

#### 4. 研究成果

本研究によって、数学的に高い価値を持つ離散力学系を用いて、医学的に非常に高い実証性を持つクラミジア性感染症と不妊症の数理疫学モデルを構築することができたと言える。

この離散力学系の漸近挙動評価を数理解析的に証明することにより、将来のクラミジア感染者数と不妊症患者数を予測することが可能になった。今日までの日本の性感染症予防計画と不妊症対策は対症療法的であり、十分な科学的知見に立脚していないと言われてきた。

これは将来の感染者や不妊症患者の数値予想が困難であり、十分な将来予想に基づかない計画であったことが原因である。本研究では今後10年間のクラミジアの感染者数と不妊症患者数を予測することができた。本研究は、従来は社会貢献がともすると間接的であった数理科学が、その応用分野の一つである数理疫学を通して、直接的に日本の公衆衛生向上に貢献出来たとと言える。

数理疫学モデルはエイズを始めとする新興感染症の感染拡大の予測に必要な道具と見做され、WHOやCDCをはじめとする世界の多くの公衆衛生機関で利用されている。しかし性感染症の場合、国ごとに大きく異なる医療制度や性風俗の相違から、欧米のモデルを直接日本へ適用することは困難で、日本固有の風土に合ったモデルの構築が必要であった。

世界有数のクラミジア濃厚汚染地域である日本の感染予防に、本研究は貢献することができたと言える。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

① Nobuoki Eshima, Minoru Tabata, Yasunori Higuchi, & Shigeru Karukaya, Is the innate bio-protection power against human virus the same between males and females? A conclusion based on blood donor data of HTLV-I infection. Nature Precedings, hdl:10101/npre.2008.1987.1, (2008), 査読有り

② Nobuoki Eshima & Minoru Tabata, Entropy correlation coefficient for measuring predictive power of generalized linear models, Statistics and Probability Letters, Elsevier Science, Amsterdam, Vol. 77, Issue 6, pp. 588-593, (2007), 査読有り

③ N Eshima, M Tabata, T Okada: Why is the distribution of HTLV-I carriers geographically biased?: an answer through a mathematical epidemic model, Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA, Oxford University Press, Vol. 24, pp. 149-167, (2007), 査読有り

④ Nobuoki Eshima, Toru Kohda, and Minoru Tabata, Statistical solution to the capacity problem in direct-sequence code-division multi-access communication system, IMA Journal of Mathematical Control and Information, Oxford University Press, Vol.24, pp. 289-298, (2007), 査読有り

⑤ Minoru Tabata, Nobuoki Eshima, Ichiro Takagi, A geometrical similarity between migration of human population and diffusion of biological particles, Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications, Elsevier Science, Amsterdam, Vol.7, Issue 4, pp. 872-894, (2006), 査読有り

[図書] (計1件)

Minoru Tabata, Toshitake Moriyama, S. Motoyama, and Nobuoki Eshima, A mathematical model approach to chlamydial infection in Japan. In: Progress in Nonlinear Analysis Research ISBN: 978-1-60456-359-7 Editor: Erik T. Hoffmann, pp. 25-33, Chapter 2, Nova Science Publishers, Inc., (2008).

[その他]

ホームページ等

<http://precedings.nature.com/documents/1987/version/1>

<http://www10.ocn.ne.jp/~mtabata/>

<http://www.sakai.zaq.ne.jp/duhtr508/>  
[http://book.geocities.jp/mnratabata/  
index.html](http://book.geocities.jp/mnratabata/index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田畑 稔 (TABATA MINORU)

大阪府立大学・工学研究科・教授

研究者番号：70207215

### (2) 研究分担者

原 惟行 (HARA TADAYUKI)

大阪府立大学・工学研究科・教授

研究者番号：20029565