

機関番号：20101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590609

研究課題名 (和文) インフルエンザの時間的および空間的な流行動態に関する研究

研究課題名 (英文) Study on temporal and spatial patterns of influenza epidemics

研究代表者

鷺見 紋子 (AYAKO SUMI)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：10363699

研究成果の概要 (和文)：得られた研究成果は、主に次の2点である：①日本のインフルエンザ患者数時系列データの時系列解析の結果、時系列の周期構造は時々刻々と変化しており、この時間的变化は、ワクチンプログラムの導入時と新型インフルエンザの出現時に観測された。このことから、周期構造の時間的变化は、インフルエンザ A ウイルスに対するヒトの交差免疫反応と呼応していることがわかった。②時系列解析の結果に基づいて、インフルエンザの時間的流行動態の未来の予測値を定量的に示すことに成功した。

研究成果の概要 (英文)：We obtained the following two main results: (i) Time series analysis for incidence data of influenza revealed that the amount of amplitude of the interepidemic periods increased during the occurrence of influenza pandemics and decreased when vaccine programs were introduced. The finding suggests that the temporal behavior of the interepidemic periods of influenza epidemics is correlated with the magnitude of cross-reactive immune responses. (ii) Based on the result of time series analysis, we successfully predicted the incidence of influenza quantitatively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：感染症、ウイルス、衛生、統計数学、生物物理、インフルエンザ

## 1. 研究開始当初の背景

新型インフルエンザの出現が地球レベルでの危機管理問題であることから、疫学・数理生物学の分野において、これまでに、インフルエンザ患者発生数時系列データなどの実測データの時系列解析に関する研究と、インフルエンザの流行動態を説明する数理モデルの構築に関する研究が行われてきた。実

測データの時系列解析に関する研究では、インフルエンザ患者発生数と気象データ（気温、湿度など）の相互相関を調べる研究が、多変量解析の手法を用いて、多く実行されてきた。そして数理モデルに関する研究では、感染と免疫のメカニズムが比較的シンプルである麻疹を対象として構築されてきた SEIR モデ

ルを土台として、インフルエンザの時間的および空間的流行動態を説明する数理モデルが構築されてきた。しかし、これらの時系列解析の研究が、実際のインフルエンザの流行動態を説明しているとは言い難い。その理由は、これまでの時系列解析法が長いデータ長の時系列を前提にしており、多くても数百点の短いインフルエンザ患者発生数時系列データなどの実測データの時間的変動構造を精緻に抽出できなかつたことが挙げられる。インフルエンザの流行動態を説明するためには、まずもって、地域別に収集されたインフルエンザ患者発生数、インフルエンザウイルス検出数といった実測データの時系列解析を実行し、実測データの時間的・空間的変動構造の解明が必要とされている。

報告者らは、過去に、日本、アメリカ合衆国、イギリス、そしてデンマークの麻疹患者発生数時系列データの詳細な時系列解析を行った。さらに、SEIR モデルから生成される時系列データの時系列解析を実行し、麻疹の流行動態の発生機構について調べた。これらの結果は、麻疹の流行動態の予測解析およびカオス特性の判定につながった。本研究では、麻疹と SEIR モデルについて、報告者らによって得られた過去の結果に基づいて、インフルエンザの実測データの詳細な時系列解析を実行する。得られた結果に基づいて、インフルエンザの時間的および空間的な流行動態を説明することを試みる。

## 2. 研究の目的

(1) 実測データの時間的変動構造の解明：本研究では、地域別に収集されたインフルエンザの実測データ（インフルエンザ患者数・インフルエンザ検出数の時系列データ）の時系列解析を実行し、インフルエンザの流行動態の時間的・空間的変動構造を解明する。時系列解析法には、報告者が過去に科学研究費補

助金を受けて構築した、非線型・非定常時系列解析法を用いる。

(2) 予測解析：時系列解析の結果に基づいて、インフルエンザ患者発生数およびウイルス検出数の未来の予測値を定量的に示す、予測解析を実行する。この予測解析法には、報告者が過去の論文(Sumi et al, 2003)で提起した方法を用いる。

## 3. 研究の方法

本研究では、インフルエンザの実測データに、時系列解析・予測解析を実行した。

(1) 時系列解析：インフルエンザ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スペクトル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一様ではなく、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、科学研究費補助金など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、および多くのカオス研究で用いられている感染症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ているものである。

(2) 予測解析：時系列の予測の基本は、過去の時系列の時間的変動構造が、未来のどこまで持続するかを推し量ることにある。従って、一般的には、過去のデータが豊かに存在すれば、それだけ予測は正確になると考えられている。しかし、インフルエンザの実測データは極めて短く、多くても数百点の時系列データしか得られない。これまで広く用いられてきた時系列解析法（FFT、ウェーブレット解析など）は長い時系列デ

ータを必要としていたので、短いデータ長の時系列データに対する解析法の確立が求められていたのである。報告者は、科学研究費補助金を受けて構築した時系列解析法を用いて、日本、アメリカなどで収集された麻疹の実測データの時間的変動構造を詳細に調べ、その未来の予測値を定量的に示すことに成功した。

(3)データ：本研究では、インフルエンザの実測データには、次の2つを用いた：①日本のインフルエンザウイルス検出数時系列データ（病原体微生物検出情報月報）、②日本の都道府県別のインフルエンザ患者発生数時系列データ（伝染病統計、感染症発生動向調査週報）。

また、インフルエンザ実測データの解析の準備を、次の5つの時系列データを用いて行った：①中国の麻疹患者数、②フィンランドのカンピロバクター患者数、③病理切片から得られる空間配列データ、④インドのコレラ患者数、⑤バングラディッシュのコレラ患者数。

#### 4. 研究成果

(1)日本におけるインフルエンザ発生変動の時系列解析：日本のインフルエンザ月別発生率データの包括的な時系列解析を行った。その結果、インフルエンザの流行変動の周期構造が、1957年と1968年の新型インフルエンザの出現時と、ワクチンプログラムの導入時に、ドラスティックに変化することが定量的に明らかになった。本研究は、セグメント解析というこれまで感染症の疫学では使われてこなかった解析法を用いて新しい結果を得たという点で、画期的であると考えられる（Sumi A, et al., 2011[1]）。

(2)日本におけるインフルエンザ発生変動の

予測解析：日本のインフルエンザ月別発生率データ（1948～1988）の予測解析では、インフルエンザの流行変動の予測値を定量的に示すことに成功した（Sumi A, et al., 2011[2]）。

(3)中国・武漢市における麻疹発生変動の時系列解析：インフルエンザのデータに適用したセグメント解析法を、中国・武漢の麻疹月別発生率データに適用した。本研究では、麻疹の周期構造が、ワクチン導入やコールド・チェーンの設置などの各対策によって変化することが定量的に明らかになった（Luo T, Sumi A, et al., 2011）。

(4)フィンランドにおけるカンピロバクター発生変動の予測解析：インフルエンザの流行予測の方法を構築するために、その準備として、流行の時間的パターンがインフルエンザと非常に良く似ており、かつ流行メカニズムがインフルエンザと比べて比較的簡単な、カンピロバクターのデータの流行予測を行い、予測値を定量的に示すことに成功した（Sumi A, et al., 2009[1]）。

(5)病理組織の空間配列データのスペクトル解析：インフルエンザの遺伝子配列の空間構造を調べるために、その準備として、病理組織から空間配列データを作成し、その周期構造を決定、病理組織の空間構造を定量的に把握する方法を構築した（Mise K, Sumi A, et al., 2009[2]）。

(6)インドにおけるコレラ発生変動の時系列解析：インフルエンザの流行変動と気象変動との相関を調べるために、その準備として、インド・コルカタで収集されたコレラ月別発生率データおよび気象データ（気温、湿度、雨量）の相互相関を説明する数理モデルを構

築した。本研究では、インフルエンザの流行変動と気象変動の相関を調べるための、多くの知見が得られた。得られた結果は、国際学会で最優秀ポスター賞を受賞した (Rajendran K, Sumi A et al., 2011)。

(7) バングラディッシュのコレラ発生変動の時系列解析：上述(6)の場合と同様に、バングラディッシュで収集された、コレラ月別発生率データおよび気象データ（気温、湿度、雨量）の相互相関を把握する方法を構築した。本研究では、コレラ流行変動が気象データはもとより、太陽黒点とも有意な相関を示すことが明らかになった (Ohtomo K, Kobayashi N, Sumi A, et al., 2009)。

#### 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 8 件)

- ① Sumi A, Kamo K, Predicting analysis of influenza epidemics in Japan, *Environ Health Prev Med* (in print). [査読あり]
- ② Sumi A, Kamo K, Ohtomo N, Mise K, Kobayashi N, Time series analysis of incidence data of influenza in Japan, *J Epidemiol*, 2011;21:21-29. [査読あり]
- ③ Luo T, Sumi A, Zhou D, Kamo K, Yu B, Zhao D, Mise K, Kobayashi N, Study on the effect of measles control programmes on periodic structures of disease epidemics in a large Chinese city, *Epidemiol Infect*, 2011;139:257-264. [査読あり]
- ④ 三瀬敬治, 鷺見紋子, 傳野隆一. 組織画像から得られた空間系列データのスペクトル解析：肺組織への適用, 札幌医科大学医療人育成センター紀要, 2011; 2: 37-41. [査読なし]
- ⑤ Rajendran K, Sumi A, Bhattachariya MK, Manna D, Sur D, Kobayashi N, Ramamurthy T, Influence of relative humidity, *Indian J Med Res*, 2011; 133:138-145. [査読あり]
- ⑥ Sumi A, Hemilä Harri, Mise K, Kobayashi N, Predicting the incidence of human campylobacteriosis in Finland with

time series analysis, *APMIS* 2009;117:614-22. [査読あり]

- ⑦ Mise K, Sumi A, Kobayashi N, Torigoe T, Ohtomo N, Spectral analysis of spatial series data of pathologic tissue: A study on small intestine in ICR mouse, *Jpn J Appl Phys*, 2009;48:017001-2 - 017001-9. [査読あり]
- ⑧ Ohtomo K, Kobayashi N, Sumi A, Ohtomo N, Relationship of cholera incidence to El Nino and solar activity elucidated by time series analysis, *Epidemiol Infect*, 2009; 138:99-107. [査読あり]

[学会発表] (計 7 件)

- ① 鷺見紋子, ルオトンヤン, 小林宣道, 中国・武漢市における麻疹発生変動の周期構造に対する麻疹予防対策の定量的評価、第 84 回日本感染症学会ワークショップ (感染症の予防対策)、2010 年 4 月 6 日、京都。
- ② Sumi A, Time series analysis of incidence data of influenza in Japan, The Joint Scientific Meeting of the International Epidemiological Association Western Pacific Region, 2010 年 1 月 9 日、埼玉。
- ③ Rajendran K, Sumi A, et al., Influence of relative humidity in *Vibrio cholerae* infection: A time series model, International Symposium on "Fifty Years of Cholera Toxin: A Tribute to SN De." 2009 年 10 月 25 日、コルカタ, インド。
- ④ Rajendran K, Sumi A, et al., Spectral analysis of climate, El Nino and solar effects on the prevalence of Cholera in Kolkata, India. The 13<sup>th</sup> International Conference on Emerging Infectious Diseases of the Pacific Rim: Focus on Enteric Disease, 2009 年 4 月 6 日、コルカタ, インド。
- ⑤ Sumi A, Measles in Japan before and after routine vaccination: A time series analysis, The 18<sup>th</sup> IEA World Congress of Epidemiology. 2008 年 9 月 21 日、ホルトアレグレ, ブラジル。
- ⑥ Sumi A, Predicting the incidence of human campylobacteriosis in Finland with time series analysis, The 18<sup>th</sup> IEA World Congress of Epidemiology. 2008 年 9 月 21 日、ホルトアレグレ, ブラジル。
- ⑦ 三瀬敬治, 鷺見紋子, 小林宣道, 組織画像評価へのスペクトル解析法導入の試

みー病変モデル画像を用いての検討一、  
第 60 回北海道公衆衛生学会、2008 年 11  
月 14 日、札幌。

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鷺見 紋子 (SUMI AYAKO)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：10363699

### (2) 研究分担者

加茂 憲一 (KAMO KENICHI)

札幌医科大学・医療人育成センター・准教授

研究者番号：10404740

### (3) 研究分担者

小林 宣道 (KOBAYASHI NOBUMICHI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：80186759