

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26330045

研究課題名(和文) インフルエンザ感染システムの統計科学的研究

研究課題名(英文) Statistical analysis of an influenza infection system

研究代表者

江島 伸興 (Eshima, Nobuooki)

京都大学・高大接続・入試センター・特定教授

研究者番号：20203630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザ感染システムを長期(20年)に亘るのサーベイランスデータ分析と説明変数(原因と成りえる項目)が結果に与える影響評価のための統計的方法の開発の両面から研究を行った。1999年から本邦で観測されている週報データによる分析を行い、インフルエンザワクチン接種量の増加に対して、報告患者数が増加傾向にあることを統計的に結論付けた。また、RSウイルス感染症とインフルエンザの感染での干渉の研究成果も得た。これらの成果からインフルエンザ感染対策に向けた研究課題を示唆する結論が得られた。説明変数が応答変数に与える統計的方法の研究ではパス分析の基礎的方法を提唱した。

研究成果の概要(英文)：The present study has been made to analyze the influenza surveillance data in 1999/2000 to 2017/2018 influenza seasons in Japan and to develop a statistical method for analyzing causal relationships among variables. The influenza vaccine efficacy and effectiveness cannot be examined from reported influenza-like illness (ILI) patient and vaccine dose data; however, it is statistically concluded that reported ILI patient data have an increasing trend, despite a rigorously increasing practice of influenza vaccination in Japan. The result may come from the methods of vaccine administration and/or environments in Japan. In order to control the infection, it is concluded that the vaccine efficacy and effectiveness must be studied over flu seasons and also, we have to clarify the cause of the contradictory phenomenon shown in the ILI patient surveillance and flu vaccine data in Japan. A basic method of path analysis has been made in view of entropy.

研究分野：統計学

キーワード：インフルエンザ サーベイランスデータ ワクチン接種 一般化線形モデル パス分析

### 1. 研究開始当初の背景

2009年の新型インフルエンザ流行は、未知であるために季節性流行の感染症より社会に大きな影響を与えた。また、2013年に中国で発生したA (H7N9) 型トリインフルエンザはヒトからヒトへの感染が確認されて、今後の流行が脅威となっている。

### 2. 研究の目的

季節性インフルや新型インフルに対する対策のためにも、その特性を解明することは重要である。本研究では本邦に蓄積されているインフルエンザデータの解析に統計科学としてのアプローチを行う。流行から終息までの報告患者数の統計解析から、感染率推定、リスク集団及び感染環境の特定、因果関係の分析のために一般化線形モデルに関する研究を目標とする。

### 3. 研究の方法

国立感染症研究所で公表されている感染症定点観測データ(週報)を用いて、インフルエンザ感染の特徴を明らかにする。観測データはインフルエンザサーベイランス体制が整えられた1999年から2017年度までのものを用いた。また、他の感染症との感染における干渉を考究するためにRSウイルス感染症などの小児感染症のデータも並行して解析した。一般化線形モデルでの説明変数の応答変数に対する効果を測定するための統計学的方法の研究も行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 新型インフルエンザ流行の地域多様性とウイルスの干渉

2009年5月の新型インフルエンザ(pdmAH1)出現は、殆どの人々がこのウイルスに対する免疫を持たないために世界に大きな影響を与えた。日本の場合は、pdmAH1患者報告数のピークが第43から49週と通常のインフルエンザ流行に比べて2月程度早かった。通常のインフルエンザのピークは第3週から10週である。感染現象をウイルスの干渉の観点から眺めると、熱帯地帯では、季節性AH1、AH3、およびB型とpdmAH1との共流行(co-circulation)が報告された。これに対して、温帯や亜熱帯地帯では季節性インフルエンザは流行から駆逐された(driving-out phenomenon)。また、南半球では季節性インフルエンザ流行期であったために、pdmAH1のコミュニティへの感染定着が1から2か月、北半球より遅れた。このようにpdmAH1のパンデミックは世界で多様性をもって報告された。本研究では本邦の感染症サーベイランスデータを用いて、インフルエンザ流行の多様性に対する研究を行った。日本は温帯から亜熱帯にまたがり、南北に長く伸びる国土を有するので、同一のサーベイランスシステムでインフルエンザ感染システムの比較が可能である。

pdmAH1のコミュニティへの侵入の時期を比較委するため、2009年度のインフルエンザ流行を週報によって図1に示した。太線で示したものが沖縄の流行であり、その他の都道府県は破線で示している。日本では第19週に兵庫県でpdmAH1の感染者が発見されたが、すでにコミュニティへの感染の定着であり、感染が全国に拡大した。一方、沖縄では夏のインフルエンザ流行期にあたり、pdmAH1患者の報告例は第27週であった。このような現象はウイルス型の間での競争関係と考えられ、本研究では干渉と表現した。

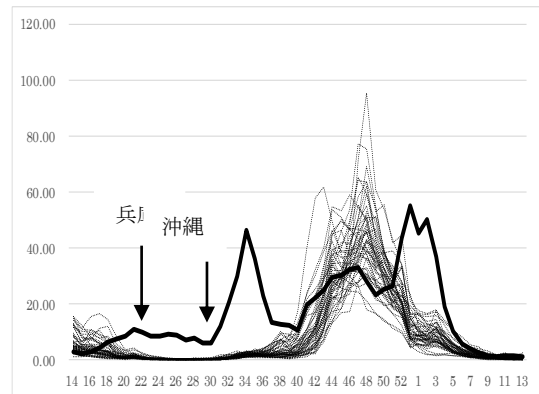


図1 2009年のインフルエンザ流行(週報)  
(単位は1定点当たりの観測患者数)

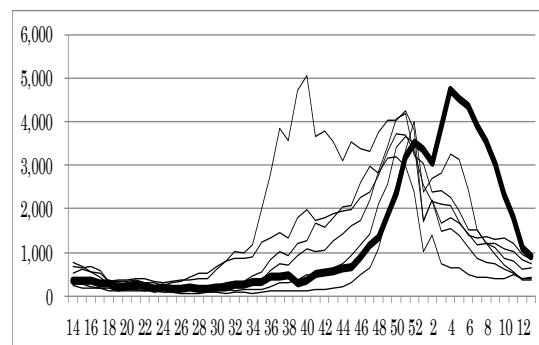


図2 2006年から2013年度のRSウイルス感染症感染者の動態

注) 太い線は2009年度の動態を示す。

図2は日本のRSウイルス感染症患者の週報による動態を示している。2009年度だけがRSウイルス感染症の流行時期がおよそ2か月程度遅延していることが示されている。このような流行時期の遅延は世界的に報告されている。この現象は異なる感染症ウイルスの間で起こる干渉と考えられる。

新型インフルエンザウイルスに対する感染制御にはワクチンが有効であるが、その製造には時間が必要になる。このために、新型インフルエンザのコミュニティへの定着を遅延させることが必要であり、ウイルスの干渉を利用する方法も重要と思われる。以上の研究成果を論文にし投稿したが、未だ考え方の採択に至っていないことは残念である。

(2) インフルエンザワクチンと感染の関係  
 日本ではワクチンの接種量が 1999 年以降急激に増加しているにもかかわらず、インフルエンザ患者報告数が増加傾向を持つように思われる。この背景に対して、1999 年度から 2017 年度のインフルエンザサーベイランスデータとワクチン接種データを用いて研究した。ワクチンの有効性 (efficiency) と効果性 (effectiveness) は次のように区別される。有効性はワクチン接種群とコントロール群を設定し、一定の期間後に感染率の比較を行うことで評価される (臨床試験)。一方、効果性はインフルエンザ患者群と他の患者をとり、その間のインフルエンザワクチン接種率を比較する回顧的方法で評価する (ケース・コントロール研究)。本研究は 1999 年度から 2017 年度のサーベイランスデータを用いた研究で、有効性と有用性評価に直接関連しないが、それらの重要性を示す研究を目的とした。

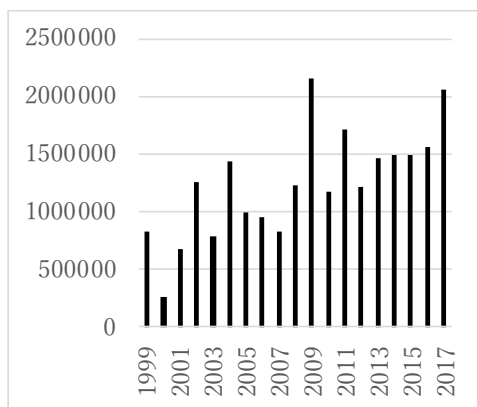


図 3 インフルエンザの報告患者数の推移

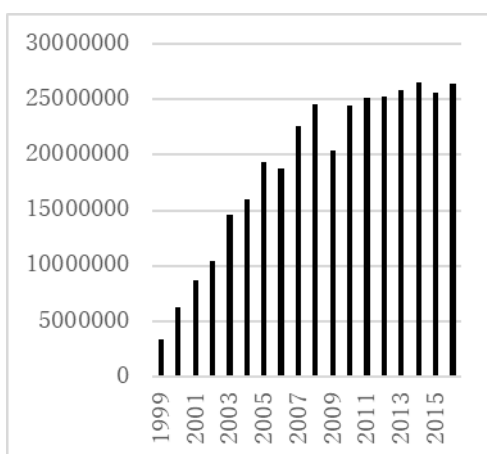


図 4 インフルエンザワクチン使用量の推移

図 3 は報告されたインフルエンザ様疾患の患者数の推移を示している。これに対して、ワクチンの接種量は図 4 のように飛躍的に増加している。1999 年度から 2008 年度にかけ

ては、ワクチンの使用量が線形的に伸び、その後は安定している。このことから、1999 年から 2008 年度と 2009 年度から 2017 年度に分割して、傾向性 (増加) の検定を行った。その結果、どちらの期間も報告患者数の増加が統計的に認められた。どちらの期間も有意確率は  $p=0.000$  であり、増加傾向は非常に強く支持される。

懸命なワクチン接種に対する逆の結果は、ワクチン接種法あるいは日本の環境から来るかもしれない。またワクチンそのものの影響かも知れない。インフルエンザ感染を制御するためには、ワクチンの有効性と効果性を再検討し、複数年に亘る研究が必要であり、インフルエンザ患者報告数の増加の原因を突き止める必要がある。

本研究で用いた傾向性検定の方法は研究中で独自に開発したもので、結果と合わせて執筆中論文での発表の予定である。

### (3) 変量系列の効果分析法の開発

パス分析法は線形構造方程式モデルを通して、連続変量の因果分析法として用いられる。ここでは因果システムを線形回帰モデルで表現し、因果効果は回帰係数と相関係数を用いて評価され、その適用は容易である。これに対して、カテゴリ変量のパス分析は、線形モデルが使用できないために連続変量のものより複雑である。図 4 は 4 変量間の因果関係を示し、矢印は及ぼす効果の方向を示している。矢印の起点に位置する変量が親 (parent) であり、終点に位置する変量は子孫 (descendant) である。

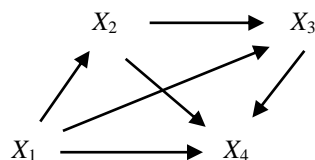


図 5 パス図

本研究では、再帰的な因果システムを表現するために一般化線形モデルを用い、ここでは構造的な一般化線形モデルとよぶ。研究の目的は親変量が子孫変量に与える効果を

$$\text{全効果} = \text{直接効果} + \text{間接効果}$$

の分解で評価する方法である。一般化線形モデルの情報理論による考究で、対数オッズが親変量情報の子孫変量に対する変化量であることを示し、この情報変化量を用いた因果効果評価法の提唱を行った。変量がカテゴリの場合は、カテゴリ数の増加に伴い、評価は複座性を増すので、平均情報として効果を縮約した。このことはエントロピーを用いたパス分析法を意味する。残された大きな研究課題はパス路効果の評価である。図 5 では  $X_1$  から  $X_4$  へ至る経路が、次の 4 通り存在する。

- (i)  $X_1 \rightarrow X_4$
- (ii)  $X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow X_4$

- (iii)  $X_1 \rightarrow X_3 \rightarrow X_4$   
 (iv)  $X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow X_3 \rightarrow X_4$   
 (i)に対する効果は直接効果であり、残りのパスに対する効果は、それらのパスを通して与えられる間接効果である。間接効果の合計が上述の効果分解での間接効果に等しくなる必要がある。この研究は次の課題である。

#### 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 14 件)

- ① Furuta, M., Shimazaki, Y., Takeshita, T., Shibata, Y., Akifusa, F., Eshima, N., Kiyohara, Y., Hirakawa, Y., Mukai, N., Nagata, M., and Yamashita, Y. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study, *Journal of Clinical Periodontology*, 40, 8, 743-753, 2014.  
doi: 10.1111/jcpe.12119
- ② Ekuni D, Mizutani S, Kojima A, Tomofuji T, Irie K, Azuma T, Yoneda T, Furuta M, Eshima N., Iwasaki Y, Morita M. Relationship between increases in BMI and changes in periodontal status: a prospective cohort study, *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 8, 772-778, 2015.  
doi: 10.1111/jcpe.12273
- ③ Takeshita, T, Yasui, M, Shibata, Y, Furuta, M, Saeki, Y, Eshima, N & Yamashita, Y, Dental plaque development on a hydroxyapatite disk in young adults observed by using a barcoded pyrosequencing approach, *SCIENTIFIC REPORTS*, 5 : 8136, 2015.  
doi: 10.1038/srep08136
- ④ Tabata, M & Eshima, N. A population explosion in an evolutionary game in spatial economics: Blow up radial solutions to the initial value problem for the replicator equation whose growth rate is determined by the continuous Dixit–Stiglitz–Krugman model in an urban setting, *Nonlinear Analysis: Real World Application*, 23, 26-46, 2015.  
doi.org/10.1016/j.nonrwa.2014.11.004
- ⑤ Kai, Y, Ishikawa, K, Goto, M, Sakai, T, Ito, A, Shono, T, Shimada, H, Shimizu, F, Goto, M, Hatano, Y, Okamoto, O, Katagiri, K, Aono, H, Eshima, N. & Fujiwara, S. Results of second-stage screening for skin cancers in Oita Prefecture, Japan, *The Journal of Dermatology*, 16, 1349-8138, 2015.  
doi: 10.1111/1346-8138.13016
- ⑥ Tabata, M, Eshima, N. and Kiyonari, Y. The existence and uniqueness of short-run equilibrium of the Dixit–Stiglitz–Krugman model in an urban–rural setting, *IMA Journal of Applied Mathematics*, 80, 474-493, 2015.  
doi: 10.1093/imamat/hxt047
- ⑦ Ito, A, Shimada, H, Ishikawa, K, Takeo, N, Hatano, T, Katagiri, K, Kohno, K, Araki, Y, Terao, T, Kojima, H, Terao, C, Eshima, N. & Fujiwara, S. Association between HLA-DRB1\*0405, -DQB1\*0401 and -DQA1\*0303 alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. A pilot case-control study from Japan, *Journal of Affective Disorders*, 179, 47-50, 2015.
- ⑧ Eshima, N., Tabata, M, Borroni, G.C, & Kano, Y. An Entropy-Based Approach to Path Analysis of Structural Generalized Linear Models: A Basic Idea, *Entropy*, 17, 5117-5132, 2015.  
doi:10.3390/e17075117
- ⑨ Takeo, N, Sakai, T, Saito, T, Ishikawa, K, Hatano, Y, Katagiri, K, Takahashi, Y, Kawano, K, Kimoto, K, Kubota, T, Eshima, N., Kojima, H, and Fujiwara, S. Three cases of pigmented cosmetic dermatitis-like eruptions associated with primary Sjogren’s syndrome or anti-SSA antibody, *The Journal of Dermatology*; 43: 947-50, 2016.

doi: 10.1111/1346-8138.13300

- ⑩ Tabata, M & Eshima, N. Convergence of global solutions to the Cauchy problem for the replicator equation in spatial economics, *Discrete Dynamics in Nature and Society*, Vol. 2016, Article ID 4021516, 8 pages, 2016.

doi.org/10.1155/2016/4021516

- ⑪ Eshima, N., Borroni, CG & Tabata, M. Relative-importance assessment of explanatory variables in generalized linear models: an entropy-based approach, *Statistics and Applications*, 14, 107-122, 2017.

- ⑫ Zakaria MN, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Sundari R, Eshima N., Ninomiya T, Yamashita Y. Oral mycobiome in community-dwelling elderly and its relation to oral and general health conditions, *Oral Dis*, 23, 973-982, 2017.

doi: 10.1111/odi.12682

- ⑬ Furuta, M., Takeuchi, K., Adachi, M., Kinoshita, T., Eshima, N., Akifusa, S., Kikutani, T., Yamashita, Y. Tooth loss, swallowing dysfunction and mortality in Japanese older adults receiving home care services, *Geriatrics & Gerontology International*, 2018.

doi:10.1111/ggi.13271

- ⑭ Tokumar O., Shuto Y, Ogata K, Kamibayashi M, Bacal K, Takei H, Yokoi I, Kitano T. Dose-dependency of multiple free radical scavenging activity of edaravone. *Journal of Surgical Research* **228**:147-153, 2018.

doi: 10.1016/j.jss.2018.03.020

[学会発表] (計 7 件)

- ① 江島伸興, 田畑稔 (2014) 一般化線形モデルにおける説明変数の貢献度評価法, 第42回日本行動計量学会大会
- ② Eshima, N., Tabata, M, Ohyama, T. (2014) Path analysis for recursive generalized linear model systems, International Statistical Institute Refional Statistics Conference 2014,

Kuala Lumpur, Malaysia.

- ③ 土居麻友美, 江島伸興, 是松聖吾 (2015) 日本における水痘予防接種効果について, 第43回日本行動計量学会大会, 東京
- ④ 江島伸興 (2017). 因子分析における因子寄与評価, 日本計算機統計学会第31回大会シンポジウム, 和歌山
- ⑤ 永井紗恵子, 藤田真敬, 徳丸治, 高田邦夫, 南川容子, 熊谷純之介.(2017) 災害時における避難所の指針と感染症予防に関する考察, 第63回日本宇宙航空環境医学会大会, 久留米
- ⑥ 南川容子, 藤田真敬, 徳丸治, 高田邦夫, 永井紗恵子, 熊谷純之介. 災害時の避難所の食事に関する考察. 第63回日本宇宙航空環境医学会大会, 久留米.
- ⑦ 熊谷純之介, 藤田真敬, 徳丸治, 高田邦夫, 永井紗恵子, 南川容子 (2017). 災害時の避難所の医薬品に関する考察, 第63回日本宇宙航空環境医学会大会, 久留米.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江島 伸興 (ESHIMA, Nobuoki)  
研究者番号: 20203630  
京都大学・高大接続・入試センター  
特定教授

(2) 研究分担者

徳丸 治 (Tokumar, Osamu)

研究者番号： 4 0 3 6 0 1 5 1  
大分大学・福祉健康科学部・教授

(3) 連携研究者  
該当者なし

(4) 研究協力者  
該当者なし