

令和 元年 6 月 13 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01656

研究課題名(和文)国内外における学校感染症の集団感染事例分析に基づく感染症予防教育プログラムの研究

研究課題名(英文) Development of a prediction model program for preventive education by analyzing of herd infection of school infectious disease, internationally.

研究代表者

鎌野 寛 (Kamano, Hiroshi)

香川大学・保健管理センター・教授

研究者番号：60284337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では学校感染症を社会問題ととらえ感染症流行の分析を行い、予防教育のため流行予測モデルプログラムを作成した。(1)国内外の百日咳感染事例の分析を行った。そして、SIR法による百日咳感染のシミュレーションと非線形回帰分析を行った。(2)インフルエンザ流行の非線形回帰分析を行った。さらに、時系列分析と重回帰分析にて解析を行い、インフルエンザ流行因子として、環境因子の影響を見出した。環境因子を加えて分析を行うと収束時期やピークをより精緻に予測出来ることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本において百日咳患者数は2006年から6年間で約2.7倍になった。米国では2002年より成人百日咳が増加した。英国でも2011年より百日咳患者が急増した。また、2009年にはA(H1N1) 2009インフルエンザが国内外で流行し社会的に大きな脅威となった。本研究では学校感染症を社会問題ととらえ感染症流行の分析、および、シミュレーションを行い予防教育のための流行予測プログラムを作成した。本研究を通して、感染症流行と環境因子との関連性について解明を行った。感染症流行の分析、および、シミュレーションによる感染症流行予測は社会における感染症予防教育に重要な役割を果たすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we regarded school infectious disease as a social problem, analyzed epidemic, and developed an epidemic-prediction model program for preventive education. We studied the following. (1) Analysis of pertussis outbreak cases in Japan and foreign countries; analysis of pertussis outbreak cases using SIR method; analysis of pertussis outbreak cases using non-linear regression analysis. (2) Analysis of influenza epidemic using non-linear regression analysis; analysis of influenza epidemic using time series analysis and multiple regression analysis. It was found that various environmental factors had important effects on influenza epidemic. It was suggested that epidemic analysis using the environmental factors we could forecast the termination and peak of epidemic more precisely.

研究分野：学校保健

キーワード：学校感染症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

学校は、学生が正課の授業で学習し、課外活動を行う集団生活の場である。従って構成員が感染症を発症した場合、周囲の人に感染し、集団に拡大しやすいと考えられている。学校保健安全法(昭和三十二年法律第五十六号)において感染症が発生した場合、個人においては出席停止(第十九条)、拡大した場合、学校全体では学級閉鎖などの措置(第二十条)がなされることがあり学生生活や学校教育に重大な影響を及ぼす。これら学校における感染症(学校感染症)の予防については学校保健安全法施行規則(昭和三十二年文部省令第十八号)により、学校感染症の種類ごとに細かく規定されている。百日咳、および、インフルエンザは第二種感染症に分類されており、百日咳の出席停止期間は特有の咳が消失するまで、又は、五日間の適正な抗菌性物質製剤による治療が終了するまでと規定されており、インフルエンザの出席停止期間は発症した後五日を経過し、かつ、解熱した後二日を経過するまでと規定されている¹⁾。

百日咳とは百日咳菌(*Bordetella pertussis*)によって引き起こされる呼吸器感染症であり、わが国の感染症法では5類感染症と規定されている。百日咳の感染力は非常に強く1人の患者は、免疫を持たない人12~17人に感染させることができると言われている。

わが国の百日咳罹患率はWHO(世界保健機構)の目標値を達成し、世界でも最も罹患率の低い国の一つであると考えられていた²⁻⁵⁾。しかし、全国約3000の定点医療機関を受診した百日咳患者数は2006年から2012年の間で約2.7倍に増加した。また、患者年齢分布は2001年15歳以上は僅か3.0%だったが、2012年15歳以上の百日咳が1/3以上を占めた。そして、2007年頃より各地の中学生、高校生、大学生に百日咳集団感染が頻発しており学校において重大な影響を及ぼしている⁶⁾。

海外の百日咳においても百日咳患者の増加や集団感染の増加が報告されている。米国では2002年より思春期・成人百日咳が増加し始め、2012-2013年では1950-1960年代と同じ症例数にまで増加しつつあり、集団感染事例も相次いでいた(図1)^{7,8)}。また、英国でも2011年より百日咳が急増し2001年から比較すると2013年には約3.7倍に増加していた(図2)^{7,9)}。

インフルエンザはインフル

エンザウイルス(*Influenzavirus*)によって引き起こされる呼吸器感染症であり、わが国の感染症法では5類感染症(定点報告対象)であり、毎週指定届出機関(インフルエンザ定点医療機関と基幹定点医療機関)は保健所に届け出ることになっている^{1,10)}。

2013年9月から2014年8月までのシーズンにおいては全国で休校を行った学校は616校、学年閉鎖は8,408学年、学級閉鎖は29,948学級、学校における患者数およびその内の欠席者数はそれぞれ569,607人、455,321人と莫大な影響を与えた。このシーズンの流行開始は12月中旬(第51週)でピークの時期は1月末~2月上旬(第5週)であった¹¹⁾。わが国においては毎年、11月下旬から翌年の3月に患者数が増加するパターンが多いが、そのピークや期間は毎年異なっておりその差が何によってもたらされているかは不明なままであった。

2. 研究の目的

本研究においては百日咳、インフルエンザなど学校感染症の予防教育を行うために、日本や海外における実際の感染の分析、シミュレーションモデル・予測プログラム作成を行い、集団感染や感染症流行における特徴などを解析することを目的とした。

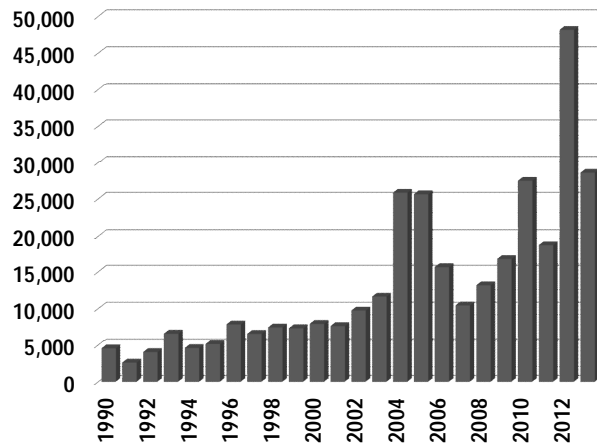


図1 米国における百日咳患者数(総数)

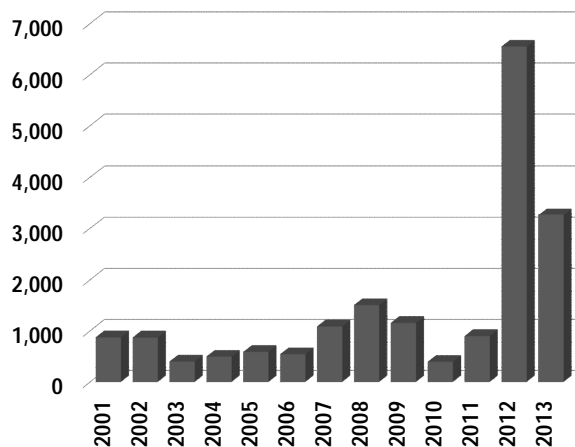


図2 英国における百日咳患者数(総数)

3. 研究の方法

(1) 百日咳の分析

国内における百日咳集団感染事例、および、海外における百日咳集団感染事例を対象とし比較分析した。そして、SIR 法による百日咳感染のシミュレーションを行った。さらに、百日咳感染について非線形回帰分析を行った。

(2) インフルエンザの分析

国内におけるインフルエンザ流行を対象とし分析した。そして、インフルエンザ流行について非線形回帰分析を行った。加えて、インフルエンザ流行の時系列分析、重回帰分析を行った。

相関分析、非線形回帰分析、時系列分析、重回帰分析は SPSS Ver.24.0 および R Ver.3.1.1. を用いて実施した。最適化には AIC (Akaike's Information Criterion) を基準として用いた。

4. 研究成果

(1) 百日咳の分析

国内外の百日咳感染の分析

国内における百日咳集団感染事例の持続期間は平均 10.0 ± 5.1 週、海外における百日咳集団感染事例の持続期間は平均 10.5 週であった。全ての百日咳集団感染事例における持続期間は 10.2 ± 4.5 週であった。

国内における百日咳集団感染事例の感染者数は平均 149.3 ± 68.4 人であった。欧米における百日咳集団感染事例の感染者数は平均 116.5 人であった。全ての百日咳集団感染事例における感染者数は平均 136.2 ± 78.3 人であった。

百日咳集団感染事例の持続期間と感染者数を相関分析したところ、正の相関関係を示した ($R = 0.88$)、(図 3)。

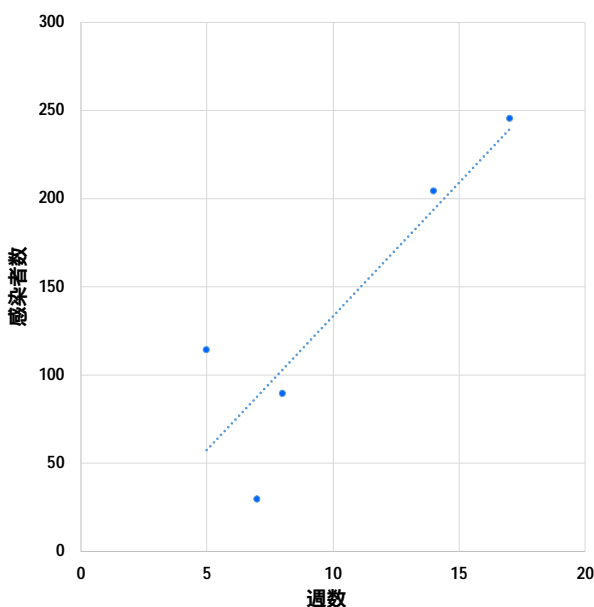


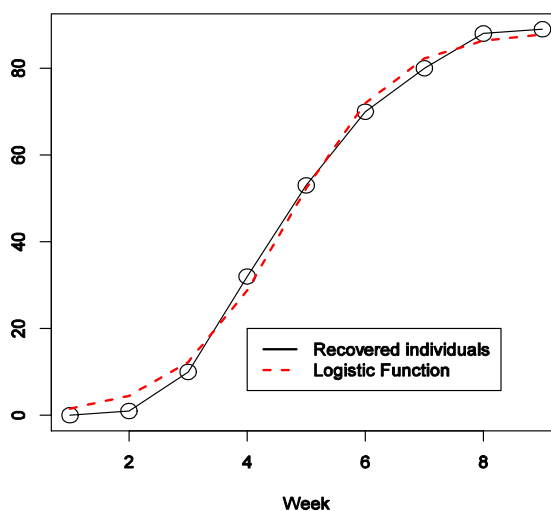
図3 百日咳集団感染事例の持続期間と感染者数

百日咳感染の非線形回帰分析

岡村らによると Logistic 関数や Gompertz 関数はコンピュータソフトウェアのプログラムのバグの出現を予測する関数として報告されている¹²⁾。我々はこれらの関数を用いて、百日咳集団感染事例の治癒曲線を非線形回帰分析にて解析した。すると Gompertz 関数、および Logistic 関数を用いると解析することが可能であった ($R = 0.99$) (図 4)。

また、Hirose らは感染症の拡大に対して Logistic 関数を利用した収束モデルを提案している¹³⁾。我々は百日咳集団感染の収束予測を Gompertz 関数または Logistic 関数を用いて行った。感染収束期間率 (%) = (感染開始から収束予想可能迄の期間) \times 100 / (感染持続期間) と定義すると、分析を行った 3 事例では感染収束期間率 = 35 ~ 41% であった。これは言い換えると感染持続期間における開始後 35 ~ 41% の時点において感染収束の予測が可能であったことを意味する。

Logistic Function



$AIC = 47.71$

$R^2 = 0.99$

図4 百日咳の非線形回帰分析

SIR 法による百日咳感染のシミュレーション

SIR 法は Kermack らが、人口論の微分方程式を応用し感染症の拡大をモデル化したものである¹⁴⁾。わが国における百日咳集団感染事例の一つをもとに SIR 法によるシミュレーションを行った(図 5)。

(2) インフルエンザ流行の分析 インフルエンザ感染の非線形 回帰分析

インフルエンザ治癒曲線を非線形回帰分析にて解析した。すると Gompertz 関数、および、Logistics 関数を用いると解析することが可能であった($R = 0.99$)。

次にインフルエンザの収束予測を、Logistics 関数を用いて行った。インフルエンザ流行の感染収束期間率は、感染持続期間にお

ける開始後 50%の時点で感染収束が予測できた。これは百日咳集団感染の感染収束期間率が開始後 35~41%の時点だったのに比較すると遅延が認められた。

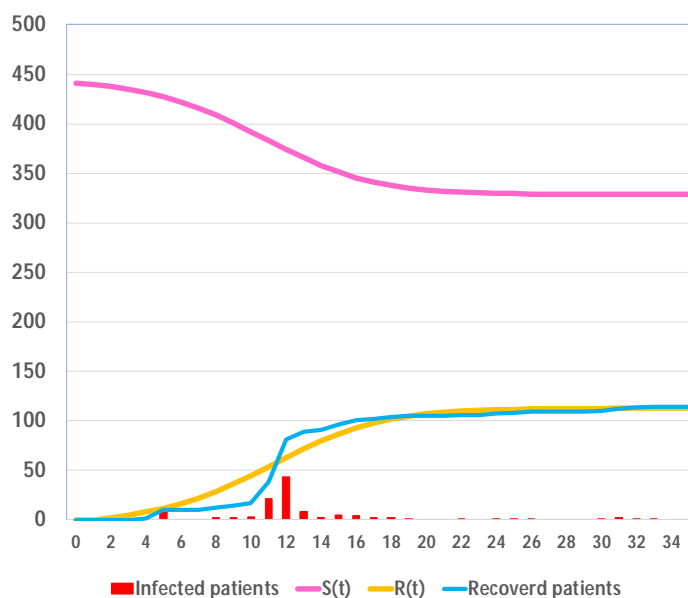


図5 百日咳のSIR法によるシミュレーションモデル

インフルエンザ流行の時系列分析、重回帰分析

まず、よりインフルエンザ感染の予測精度を向上させるために、新たな方法として時系列分析、および、重回帰分析を用いて解析を行った、その結果インフルエンザの流行に関連した因子として、様々な環境因子が重要な影響を与えていることを見出した。そして、どの環境因子の重みが最も重要な影響を及ぼしているかを分析した。すると、環境因子のうち、気象因子がインフルエンザの流行に重要な影響を及ぼしていることが判明した。これらの因子を加えて、インフルエンザの流行の分析を行うと、流行の収束時期や流行のピークをより精緻に予測出来ることが示唆された。本研究を通して、感染症流行と環境因子との関連性について解明を行った。これらのプログラムを用いればインフルエンザの予測を含め、広く社会における感染症予防教育に役に立つことが示唆された。本研究を通して、学校感染症流行予測をめぐる問題は時間的要素、気候要素、地理的要素、人間の行動などが複雑に絡み合い、これから解明すべき問題が残されていることも判明した。特に、感染症流行予測と気象因子を含む環境との関連性について、これからも解明を行いたいと考えている。加えて、我々が用いた解析手法は学校感染症のみならず、学校保健における健康に関する予測解析にも応用できうる可能性があると考えている。

<引用文献>

石川広己, 宇高二良, 宇津見義一, 他. 学校において予防すべき感染症の解説. 文部科学省; 2013: 4-34.

鎌野 寛. 百日咳. In: インフルエンザとキャンパス感染症. 国立大学法人保健管理施設協議会; 2009. p.104-109.

鎌野 寛. 百日咳菌. インфекションコントロール 2010; 19: 62-64.

鎌野 寛. わが国における百日咳の検査, 治療とその予防について. 香川大学保健管理センター紀要 2010; 2: 117 - 128.

鎌野 寛, キャンパスライフとワクチン - 百日咳ワクチンと麻疹ワクチン. In: ワクチンと大学の保健管理2012. 国立大学法人保健管理施設協議会. :2012. p.55-64.

国立感染症研究所感染症疫学センター. 特集百日咳2017年1月現在. 病原微生物検出情報月報 2017; 38: 1-4.

鎌野 寛. 海外における百日咳について - 百日咳の歴史および発生状況 -. 香川大学保健管理センター紀要 2010; 2: 129 - 139.

Center for Disease Control and Prevention, Pertussis Cases by Year (1922-2013), 2014.

Public Health England. Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis. surveillance programme during July to September 2013. Health Protection Report 2013; 7:6-7.

鎌野 寛, 森 知美, 村上智郁, 他, 香川大学におけるパンデミック(H1N1)2009の発生状況 新型インフルエンザの臨床症状とオセルタミビル, ザナミビルの効果 Campus Health 2011;

48: 174-179.

厚生労働省結核感染症課 国立感染症研究所, 今冬のインフルエンザの発生動向 (2013/14 シーズン). 2014: 1-14.

岡村寛之, 古村仁志, 土肥正. 傾向曲線に基づいたソフトウェア信頼性モデルに対するパラメータ推定. 情報処理学会論文誌 2006; 47: 897-905.

Hirose H., Estimation for the size of fragile population in the truncated and truncated models with application to the confidence interval for the case fatality ratio of SARS. INFORMATION 2009; 12: 33-50.

Kermack W.O., McKendrick A.G., Contributions to the mathematical theory of epidemics. III.—Further studies of the problem of endemicity. Proc. Royal Society 1932; 141: 94-122.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

鎌野 寛, 永尾幸, 高田純, 野崎篤子, 泉慈子, 溝口有希子, 坂東千秋. 大学における百日咳集団感染の非線形回帰分析 (Non-linear regression analysis of a pertussis outbreak in a university). 香川大学保健管理センター紀要 査読無 2017; 4: 125-130.

鎌野 寛, 永尾幸, 野崎篤子, 泉慈子, 溝口有希子, 坂東千秋, 泉久美, 曾木望, 高田純, 中川恵利子, 真鍋芳樹. 学生定期健康診断結果と喫煙の有無との関連について. 中国四国大学保健管理研究集会報告書 査読無, 2017; 47: 24-25.

〔学会発表〕(計 3 件)

Kamano H, Yokoyama Y, Nagao S. A Multiple Regression Analysis of Pandemic H1N1 2009 Influenza on a University. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2018, 9-12 November 2018, Vienna, Austria.

Kamano H, Nagao S. Analysis of pandemic H1N1 2009 influenza on a university campus using non-linear regression. The 6th ESWI Influenza Conference, 10-13 September 2017, Riga, Latvia.

Kamano H, Nagao S. Comparative analysis of adolescent-adult pertussis outbreaks in schools using mathematical models, Federation of Infection Societies Annual Conference and the 10th Healthcare Infection Society International Conference, 6-8 November 2016, Edinburgh, United Kingdom.

〔図書〕(計 1 件)

・鎌野 寛. 海外での感染症対策. In: Infectious Disease & Campus Life 2018 (分担執筆). カマル社: 2018. p.8-9, .

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。