

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：20101  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2019～2022  
 課題番号：19K10666  
 研究課題名(和文) 日本・中国・北欧における多剤耐性結核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 the temporal and spatial epidemic dynamics of multidrug-resistant tuberculosis in Japan, China and Northern Europe

研究代表者  
 鷲見 紋子 (Sumi, Ayako)

札幌医科大学・医療人育成センター・教授

研究者番号：10363699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：日本における年齢別および都道府県別の喀痰塗抹陽性(SSP)肺結核の流行の季節性について調べた。MEMスペクトル解析に基づく時系列解析を用いて、1998年1月から2019年12月までの日本におけるSSPの新規登録患者数の年齢別および都道府県別の月別時系列データを解析した。解析結果から得られた1年周期の寄与率は、時系列データの振幅に対する1年周期の振幅の寄与率と定義される。2つの年齢層(20～39歳、80歳以上)で寄与率が高かった。各都道府県の寄与率は、人口密度と有意な相関を示した。このように、SSPの流行を管理するためには、各年齢層および各都道府県における患者数時系列の定量的な解析が重要である。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的および社会的意義は、第一は、多剤耐性結核の対策が今日の課題となっている日本と中国において、多剤耐性結核の発生を規定する要因を系統的に調査し、その対策のための基礎資料を作る点にあった。本邦では感染症の疫学において時系列解析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った。第二は、アジアは結核の蔓延国であることから、日本・中国の結果を低蔓延国のフィンランドの結果と比較する点にあった。そして第三は解析方法にあり、時々刻々と変化するカオス特性、すなわち非線形性を有する可能性がある結核サーベイランスデータに、報告者が基本的枠組みを構築した解析方法を適用する点にあった。

研究成果の概要(英文)：The seasonality of age- and prefecture-specific sputum smear positive (SSP) pulmonary tuberculosis (TB) epidemics in Japan was investigated. A time series analysis based on MEM spectral analysis was used to analyze the monthly age- and prefecture-specific numbers of newly registered cases of SSP pulmonary TB in Japan from 1998 to 2019. The age-specific data are reported in 5-year age groups and the prefecture-specific data are collected for all 47 prefectures in Japan. The values of contribution ratio of the 1-year cycle, Q1, was defined as the contribution of the amplitude of a 1-year cycle to the whole amplitude of the time series data. The Q1 values in two age groups (20-39 years and over 80 years) were high. The Q1 values for all 47 prefectures showed significant correlation with population density. To control SSP pulmonary TB epidemics, investigating periodic structures in the temporal patterns of SSP pulmonary TB in each age group and each prefecture is important.

研究分野：数理生物学

キーワード：結核 喀痰塗抹陽性 喀痰塗抹陰性 時系列解析 サーベイランス 多剤耐性結核 非線形性

## 1. 研究開始当初の背景

結核の罹患率は、先進国の多くが10万人当たり10人以下の低蔓延国の中、日本は研究開始当初、13.9人(平成28年)と高く、中蔓延国に分類され、日本における結核、とりわけ多剤耐性結核の流行の予防・予測は重要な今日的課題であった。それまでに、疫学・数理生物学の分野において、多剤耐性結核患者発生数の将来予測を行う研究が、時系列解析を用いて多く実行されてきたが、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性を前提としており、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。報告者の驚見は、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ていた。そしてこの時系列解析法を用い、科学研究費基金(平成25年～27年度、基盤研究C)を受け、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肺結核(以下、SSP)と喀痰塗抹陰性肺結核(以下、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。本研究ではその結果に基づいて、日本のSSPとSSNの結核サーベイランスデータを詳細に調べることにした。

## 2. 研究の目的

本研究の目的・重要性は、多剤耐性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、多剤耐性結核の発生を規定する要因を系統的に調査し、多剤耐性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・中国の結果を低蔓延国のフィンランドの結果と比較することについては、予防医学上、非常に意義深い。

## 3. 研究の方法

### (1) 解析に用いた時系列データ

日本の結核サーベイランスから、SSPおよびSSN患者発生数の年齢階層別と都道府県別の時系列データ(1998年～2022年)を得た。気象データは国立感染症研究所と気象庁のホームページから入手した。年齢階層別(10歳刻み)と都道府県別の時系列データの例として、図1aにSSPの20～29歳のデータ、図1bに東京都のデータを示す。

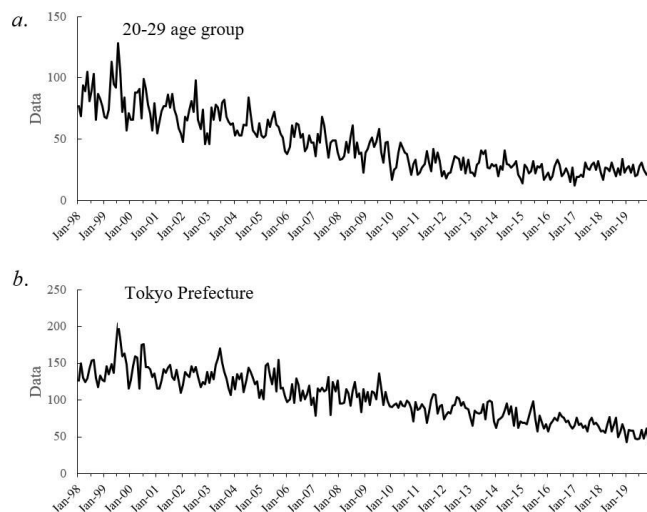


図1 喀痰塗抹陽性患者数の年齢層別データと都道府県別データの例:(a)20-29歳と(b)東京都

## (2) 時系列解析法

時系列データの時系列解析には、驚見が学研費補助金（平成10年～12年度、特別研究員奨励費）を受けて基本的枠組みを構築した方法を用いた。図2に本解析方法の手順を示す。

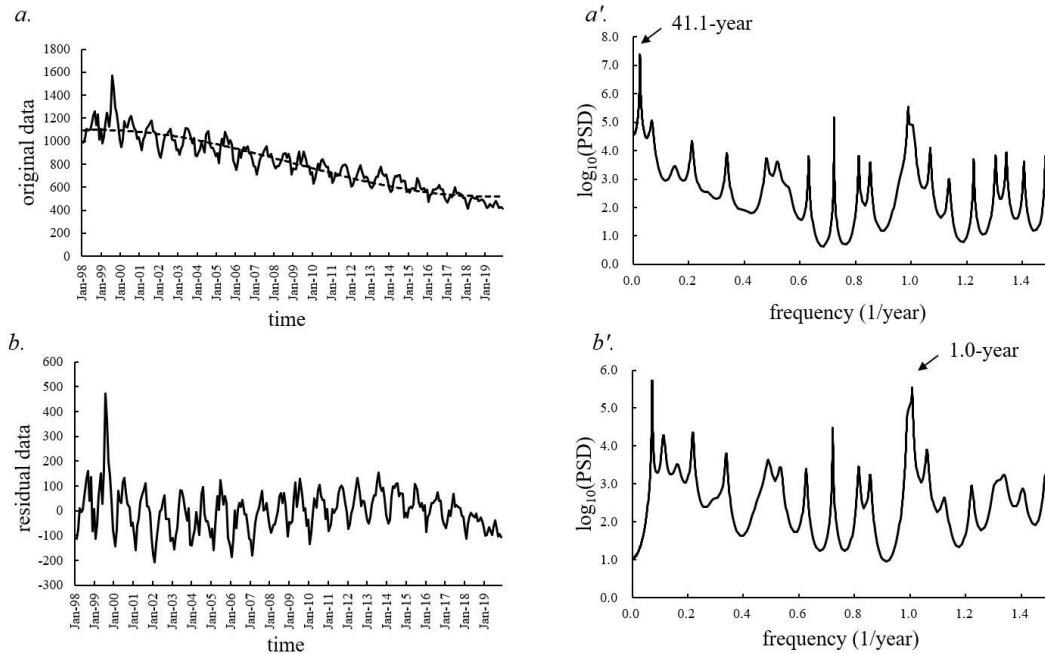


図2 本解析方法の手順:日本全国のデータを説明のために用いる。(a)1998～2022年の喀痰塗抹陽性の月毎患者数(実線,以下,原データ),41.1年周期を用いて計算した長期トレンド(破線),(a')原データのPSDの片対数表示 [ $f \leq 1.5$  (1/年)],(b)原データから長期トレンドを差し引いて得られた残差時系列,(b')残差時系列のPSDの片対数表示 [ $f \leq 1.5$  (1/年)].

## 4. 研究成果

### (1) 年齢層別データの解析結果

各年齢層別時系列データの PSD には,1年周期に明瞭なスペクトル・ピークが観測された。そこで,1年周期の寄与率を計算し,図3の結果を得た。ここで1年周期の寄与率とは,1周期のパワー値のトータルパワー(時系列データの振幅の積分値)に対する比をいう。

図3によると,20-39歳と80歳以上の場合において,1年周期の寄与率が他の年齢層に比べて大きい。この理由として,20-39歳の場合は,患者発生の報告は都会に多く,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られる。一方,80歳以上の場合に1年周期の寄与率が大きいという結果は,ヒトの免疫力は季節によって変化するという報告に基づいて説明できる。80歳以上の場合,結核の高リスク集団であるだけでなく,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られる。

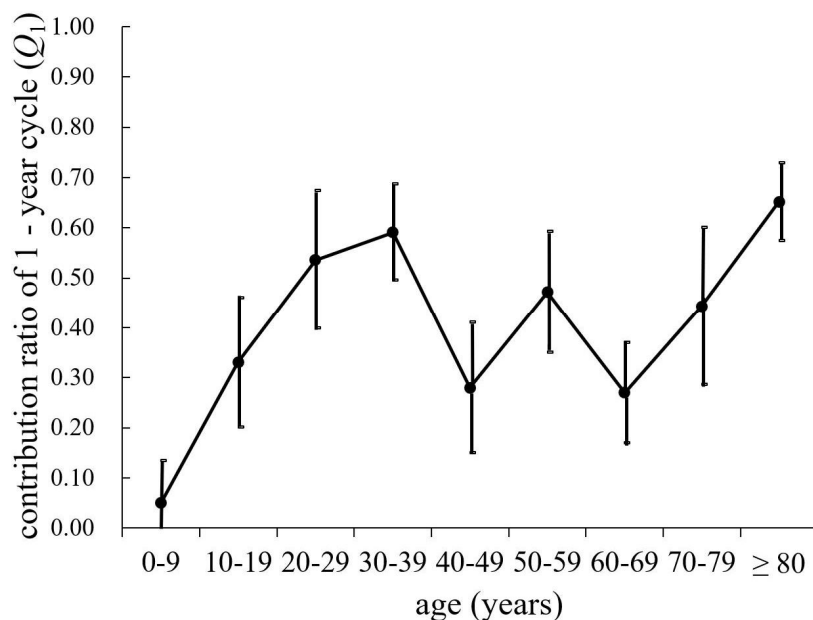


図3. 年齢に対する1年周期の寄与率

## (2) 都道府県別データの解析結果

各都道府県の時系列データの PSD にも、支配的なスペクトル線が1年周期に観測された。この1年周期の寄与率を、人口密度に対してプロットしたものを図4に示す。

図4では、寄与率は人口密度と有意な相関を示した。この結果は、SSP と SSN データの1年周期の発生が人口密度と関係していることを示唆する。

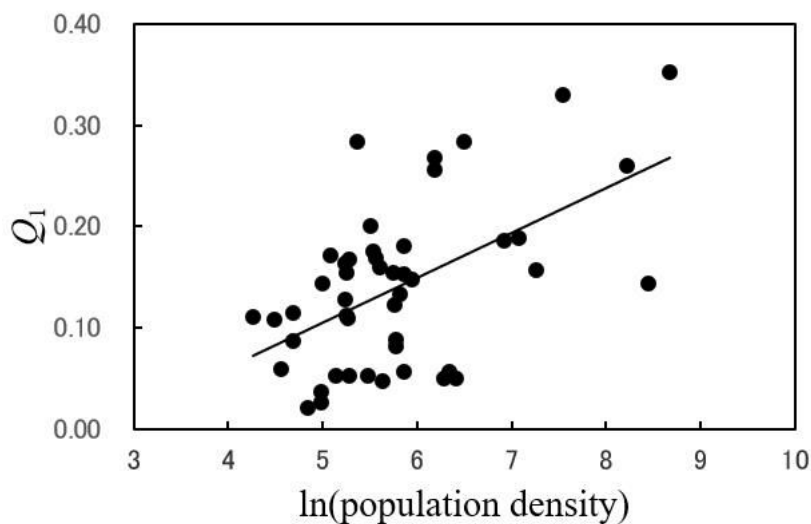


図4. 1998年～2022年47都道府県の人口密度(対数変換済み)に対する1年周期の寄与率.

## (3) まとめと今後の課題

日本における SSP と SSN 流行の季節性(1年周期)が年齢と人口密度と有意な相関があることがわかった。本結果は SSP と SSN の流行予測および予防対策に役立つものである。本結果を低蔓延国のフィンランドの結果と比較することを研究開始当初は予定していたが、コロナ禍によって果たせなかったため、この点については、今後の課題としたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Toru Sakuta, Ayako Sumi, Keiji Mise, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Ultra-low and very-low frequency components of power spectral density relative to heart rate variability during marathon running	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 札幌医科大学 医療人育成センター 紀要	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15114/jcme.14.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Keiji Mise, Ayako Sumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Time-Series Analysis of Coxsackievirus B Serotype Surveillance Data in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 札幌医科大学 医療人育成センター 紀要	6. 最初と最後の頁 19-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15114/jcme.13.19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Keiji Mise, Ayako Sumi, Shintaro Takatsuka, Shin-ichi Toyoda	4. 巻 2
2. 論文標題 Associations between Meteorological Factors and Reported Mumps Cases from 1999 to 2020 in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epidemiologia	6. 最初と最後の頁 162-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/epidemiologia2020013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Kenji Kudo, Masahiko Ito, Ayako Sumi, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 105
2. 論文標題 Clonal lineages and antimicrobial resistance of nonencapsulated Streptococcus pneumoniae in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 695-701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.02.109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 鷺見紋子、大友詔雄	4. 巻 12
2. 論文標題 デンマークの自然エネルギーの到達点と新型コロナウイルス感染症の発生変動に関する一考察	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 札幌医科大学 医療人育成センター紀要	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15114/jcme.121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chong Ka Chun, Liang Jingbo, Jia Katherine Min, Kobayashi Nobumichi, Wang Maggie Haitian, Wei Lai, Lau Steven Yuk Fai, Sumi Ayako	4. 巻 703
2. 論文標題 Latitudes mediate the association between influenza activity and meteorological factors: A nationwide modelling analysis in 45 Japanese prefectures from 2000 to 2018	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 134727 ~ 134727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2019.134727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Bai Gaowa, Niki Toshiro, Kikuchi Haruhisa, Sumi Ayako, Kobayashi Nobuyuki, Haruyama Takahiro, Zhang Jing, Chagan-Yasutan Haorile, Hattori Toshio	4. 巻 3
2. 論文標題 New Development of Disaster-Related and Tropical Infectious Diseases Control	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reports	6. 最初と最後の頁 5 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/reports3010005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鷺見 紋子、大友 詔雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北海道大学出版会	5. 総ページ数 354
3. 書名 時間感染症学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------