

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 3 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22500260

研究課題名（和文） 病原微生物感染システムとその制御に関する統計科学的アプローチ

研究課題名（英文） Statistical approach for explaining infection systems

研究代表者

江島 伸興（ESHIMA NOBUOKI）

大分大学・医学部・教授

研究者番号：20203630

研究成果の概要（和文）：

2009年の新型インフルエンザ流行に際しては、日本の定点観測データから性年齢による罹患率の差の分析を行った。性年齢に関する人口比を調整した相対罹患率を用いた統計手法を提唱し、未成年では男児が女児より感染しやすく、成人では女性が男性より感染しやすいことを示した。同様の統計法を小児の感染症、腸管出血性大腸菌感染症、流行性結膜炎の定点観測データ解析に用い、一般的傾向としてインフルエンザ感染と類似する結果を得た。感染の性年齢差解析結果がホルモンや免疫などの臨床的な研究への橋梁となることを示唆した。また、因果関係の解析のために、一般化線形モデルの予測力測度としてエントロピー決定係数を提唱し、その応用についての研究を行った。

研究成果の概要（英文）：Retrospective analysis of 2,024,367 cases of pdmH1N1 was performed using the national surveillance data from influenza sentinel points in Japan. The male-to-female morbidity ratios (M/F ratios) in nineteen age groups were estimated as the primary outcome. The M/F ratios for pdmH1N1 influenza were  $>.1$  in age groups less than 20 years and greater than 80 years ( $p < 0.001$ ); less than 1 in age groups 20–79 years ( $p < 0.001$ ). This data suggests that males less than 20 years of age may be more likely to suffer from pdmH1N1 influenza than females in the same age categories. When the infection pattern for pdmH1N1 was compared with that of seasonal influenza outbreaks between 2000 and 2008, the M/F ratio for pdmH1N1 influenza was higher in ages 3–29 years and lower in ages 40–79 years. Data from the Japanese surveillance system for infectious diseases from 2000 to 2009 were used in the analysis of seven viral and four bacterial infectious diseases with relatively large impact on the Japanese community. The male-to-female morbidity (MFM) ratios in different age groups were estimated to compare incidence rates of symptomatic reported infection between the sexes at different ages. MFM ratios were less than 1 for five viral infections out of seven in childhood, i.e. male children were more frequently reported as infected than females with pharyngoconjunctival fever, herpangina, hand-foot-and-mouth disease, mumps, and varicella. More males were also reported to be infected with erythema infectiosum and exanthema subitum, but only in children 1 year of age. By contrast, in adulthood the MFM ratios decreased to less than 1 for all of the viral infections above except varicella, i.e. adult women were more frequently reported to be infected than men. Sex- and age-related differences in reported morbidity were also documented for bacterial infections. Reported morbidity for enterohemorrhagic Escherichia coli infection was higher in adult females and females were reportedly

more infected with mycoplasma pneumonia than males in all age groups up to 70 years.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2011年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2012年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：感染症、疫学、統計学

### 1. 研究開始当初の背景

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(Human T-cell Leukemia Virus Type I; HTLV-I) は 30 年ほど前に日本で発見されたガンウイルスである。献血データを解析し、またこれまでの HTLV-I 研究を勉強しながら、1998 年頃からその感染システムやキャリアの母集団動態を統計学および応用数学の方向から研究し始めた。パラメータは母子感染確率、男性から女性への性感染率、女性から男性への性感染率、出生率、死亡率であり、HTLV-I の母集団動態モデルをつくり、キャリアの存続と消滅のための必要十分条件を導出した。パラメータの推定は統計学的に重要で、2007 年に性感染率の推定を献血データに基づいて行う研究を始めた。大分県赤十字献血センター提供の 1995 年から 1998 年までのデータを並べて、母子感染の性差がデータに表れていることに気が付いた。はじめはデータの偏りを疑ったが、献血データに標本抽出上の偏りは考えられず、このデータから HTLV-I は男児が女児より母子感染確率が高いことが統計的に示された。この発見が端緒となり、感染症の性差に注目してデータ解析を行うようになった。感染症の研究に、性差を考慮して行う研究は少なく、感染症流行に

おけるリスク集団、予防接種や免疫の基礎研究の橋渡しの研究としては重要と考えられた。また、感染システムや制御に統計数理的なアプローチを試みることは、より科学的結果を得るうえで重要で、本邦では遅れている研究の方向性であった。2009 年には新型インフルエンザ流行し、世界中に大きな衝撃を与えた。本邦では患者報告データが国立感染症研究所に集積されていたが、その統計解析は行われていなかった。また、小児の感染症データについても年度ごとに累積されていたが、解析が行われないうままの集計であった。

### 2. 研究の目的

病原微生物の感染システムを明らかにするためには、免疫および感染現象を性および年齢の観点から解析する必要がある。感染症の性差については世界的に殆ど注目されてこなかった経緯があり、研究は少ない。感染症分野で性差の問題は今後の重要な課題になると考えられる。本研究では国立感染症研究所に集積されている感染症の定点観測データおよび日本赤十字血液センターの献血データの統計学的研究を行い、将来の感染症発

生に対処する方向性、および臨床研究での性年齢差研究の必要性をまとめることである。

### 3. 研究の方法

国立感染症研究所の定点観測データは患者のみの報告であり、複数の年齢群と性別に集計されている。この標本抽出はポアソン標本抽出であり、性年齢に対する比較は発生頻度の比を用いた比較になる。また、性年齢による人口の違いを考慮する必要がある。本研究では女性の患者発生率に対する男性の相対発生率を用いた統計解析を行った。この相対発生率の年齢群間比較は検定の多重性を考えて、ボンフェロニ法を用いた。献血データでは年齢群での感染率の推定が可能であり、性感染確率および新生児感染比率の推定は離散時間感染システムモデルを構築して行った。因果関係の解析のために一般化線形モデルの予測力測度の研究と因子の貢献度比較の統計学的な研究を推進した。

### 4. 研究成果

インフルエンザ感染に関するデータ解析では未成年では男児が女児より感染し易く、成人でその関係が逆転することを図1に示した。報告された感染者数は未成年、とくに10歳未満である。このような感染現象は主な感染症で共通な性質であり、感染防御に対して配慮すべき点である。また、疫学データでの結果は因果関係を証明するものではないので、臨床研究で示すべき仮説を提唱するものと考えられる。免疫や薬剤の臨床試験では性年齢に注意した試験計画が必要であるとされる。例外的な感染現象として、マイコプラズマ肺炎感染が挙げられる(図2)。この感染症ではほぼ全ての年齢群で女性に感染報告が多い。この結果はウイルスと細菌感染の違いなどもあり、今後の研究課題であ

る。

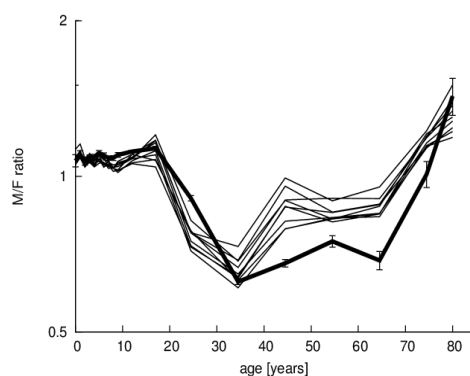


図1. 過去10年の季節性と新型インフルエンザ感染での性差

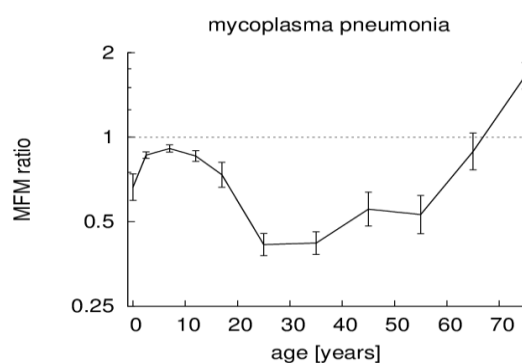


図2. マイコプラズマ肺炎での性差

### 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6件)

[1] Eshima, N, Tokumaru, O, Hara, S, Bacal, K, Korematsu, S, Karukaya, S, Uruma, K, Okabe, N, Matsuishi, T, Age-Specific Sex-Related Differences in Infections: A Statistical Analysis of National Surveillance Data in Japan, *PLoS ONE*, 7, 7, e442261, 2012 (査読あり)

DOI: 10.1371/journal.pone.0042261

[2] 江島伸興 子どもの感染症の性差: データに記録された潜在現象, 日本小児科学会誌 116 巻 11 号, 1676-1679, 2012 年 (査読なし)

<http://www.jpeds.or.jp/journal/116-11.html#>

[116111709](#)

[3] Wataru Yamanaka, Toru Takeshita, Ph.D, Yukie Shibata; Kazuki Matsuo; Nobuoki Eshima, Takeshi Yokoyama; Yoshihisa Yamashita, Ph.D., D.D.S. Structural Stability of a Salivary Bacterial Population against Supragingival Microbiota Shift Following Periodontal Thera, *PLoS ONE*, 7, 8, e42806, 2012. (査読あり)

DOI: [10.1371/journal.pone.0042806](#)

[4] Eshima, N, Tokumaru, O, Hara, S, Tabata, M, Bacal, K, Korematsu, S, Tabata, M, Karukaya, S, Yasui, Y, Okabe, N, and Matsuishi, T, Sex- and age-related differences in morbidity rate of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus of swine origin in Japan, *PLoS ONE*, 6, 4, e19409, 2011.

(査読あり)

DOI: [10.1371/journal.pone.0019409](#)

[5] Eshima, N & Tabata, M, Three predictive power measures for generalized linear models: Entropy coefficient of determination, entropy correlation coefficient and regression correlation coefficient, *Computational Statistics and Data Analysis*, 55, 3049-3058, 2011. (査読あり)

DOI: [10.1016/j.csda.2011.05.018](#)

[6] Eshima, N & Tabata, M. Entropy coefficient of determination for generalized linear models, *Computational Statistics and Data Analysis*, 54, 1381-1389, 2010. (査読あり)

DOI: [10.1016/j.csda.2009.12.003](#)

[学会発表] (計 10 件)

[1] 江島伸興、エントロピー決定係数のデータ解析への応用、日本行動計量学会、新潟県立大学、2012年9月16日

[2] 江島伸興、小児の感染症と性差（教育講演）、第115回日本小児科学会学術集会福岡国際センター、2012年4月20-22日

[3] Nobuoki Eshima, Minoru Tabata and Tetsuji Ohyama: Path analysis for recursive generalized linear model systems, Dublin, Island, August 21-27, 2011.

[4] 江島伸興、徳丸治: Analysis of the infection 2009 pdmH1N1 influenza virus, 2010年度第5回日本統計学会春季大会、立教大学、2011年3月6日

[5] 江島伸興: 新型インフルエンザ感染の統

計解析、日本計算機統計学会25回大会、函館市亀田福祉センター、2011年5月7-8日

[6] 江島伸興: 研究分野を超えて: 10年間のリエゾン型研究の実践、第4回横幹連合コンファレンス、北陸先端科学技術大学院大学、2011年11月28-29日

[7] 江島伸興、一般化線形モデルの説明力測定: エントロピー相関係数、エントロピー決定数、回帰相関係数、日本行動計量学会、岡山理科大学、2011年9月13日

[8] Eshima, N, Ohyama, T, Tabata, M and Asano, C: Path analysis of generalized linear models based on the entropy correlation coefficient, The 10<sup>th</sup> China-Japan symposium on Statistics, Chengdu, China, October 13-16, 2010.

[9] 江島伸興、鬼頭宏、田畑稔: HTLV-I感染者の偏在と古代の人口動態、第3回HTLV-I研究会、東京大学医科学研究所、2010年8月24-25日

[10] 江島伸興、大山哲司: 一般化線形モデルのパス分析、2010年度統計関連学会連合大会、早稲田大学、2010年9月4-7日

[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]

ホームページ等

読売新聞(くらし面 2011年8月14日)に掲載: 新型インフルエンザのサーベイランスデータを統計解析し、未成年では男児が女児より感染しやすく、成人では逆に女性が男性より感染しやすいことを示した(雑誌論文[4])。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江島 伸興 (ESHIMA NOBUOKI)

大分大学・医学部・教授

研究者番号: 20203630

(2) 研究分担者  
該当なし

(3) 連携研究者  
該当者なし