

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：20101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2013～2015
課題番号：25460769
研究課題名(和文) 中国における結核およびインフルエンザの時間的・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 tuberculosis and influenza epidemics in China

研究代表者
鷲見 紋子 (Sumi, Ayako)
札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10363699
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：得られた成果は下記の通りである；1. 中国・武漢市で収集された、喀痰塗抹陽性例(SSP)および陰性例(SSN)の報告数時系列データに時系列解析を適用した。SSPの場合は年2峰性であり、夏のピークがインフルエンザの流行と相関関係があることを示唆した(2014)；2. 日本の水痘データおよび武漢市の手足口病データを用いて、感染症流行の気象変動との相関構造を調べる方法を提起した(2015a, 2015b)；3. 日本の結核流行の時間変動の詳細を年齢別に調べた(2016)；4. フィリピンにおけるデング熱およびレストスピラ症流行の気象変動との相関構造を調べ、現在査読付学術誌に投稿中である。

研究成果の概要(英文)：Results obtained are as follows; 1. We investigated the seasonality of tuberculosis in Wuhan, China, to evaluate the increased risk of disease transmission during each season and to develop an effective TB control strategy. On the basis of results obtained, we suggested that, for summer peaks of SSP, summer influenza epidemics contribute to the increase in TB prevalence (2014); 2. By using surveillance data of chickenpox in Japan and that of hand-foot-and-mouth disease, we proposed a method to investigate the correlation of infectious disease epidemics with meteorological phenomena (2015a, 2015b); 3. We investigated the seasonality of age-specific tuberculosis with monthly age-specific numbers of newly registered cases of active tuberculosis in Japan (2016); 4. We investigated correlation of temporal patterns of reported numbers of admitted patients of both dengue fever and leptospirosis with meteorological conditions [temperature, relative humidity, and rainfall] (in preparation).

研究分野：予防医学

キーワード：結核 インフルエンザ 喀痰塗抹陽性 喀痰塗抹陰性 時系列解析 季節変動 気象変動 中国

1. 研究開始当初の背景

結核の流行は、多剤耐性および超多剤耐性菌が存在することから、地球レベルでの危機管理問題であり、疫学・数理生物学の分野において、これまでに、結核患者発生数時系列データなどの実測データを用いて、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(Atun RA *et al.* 2005, など)。しかし、時系列解析から得られた知見が、実際の結核の予防対策に十分に反映されてこなかった。この理由は、そ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結核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ったことが挙げられる。

報告者らによる本研究課題の事前調査では、中国・湖北省の省都・武漢市における結核の流行が春と夏に観測され、夏のピークはインフルエンザの流行のピークとほぼ同時期に観測され、結核の流行がインフルエンザの流行と相関関係があることが示唆された。そこで、結核の患者発生数の将来予測のためには、まずもって、結核患者発生数のみならず、インフルエンザ患者発生数の実測データの時系列解析を実行し、両実測データの時間的変動構造の解明が必要であった。そして結核とインフルエンザの流行伝播の地域差を明らかにするために、比較的新しい学問分野であり、それまで中国の結核とインフルエンザには適用されてこなかった空間疫学の手法が有用であると考えられた。

2. 研究の目的

結核はエイズ、マラリアとともに世界3大感染症の一つとして数えられ、結核患者の8割はアジアに集中している。したがって、アジアにおける結核の流行の予防・管理は、きわめて重要な今日的課題である。報告者による本研究課題の事前調査では、中国・湖北省の省都、武漢市における結核の流行がインフルエンザの流行と時間的な相関関係があることが示唆された。本研究の第一の目的は、武漢市を含めた湖北省の12直轄市について、各市で収集されてきた結核とインフルエンザのサーベイランスデータに時系列解析を適用し、結核とインフルエンザの患者発生数の時間的な相関関係を明らかにすることである。第二の目的は、空間疫学の手法を用いて、12直轄市での結核とインフルエンザの流行の地域差を明らかにすることである。第三の目的は、時間的・空間的解析の結果に基づいて、結核とインフルエンザの患者数の未来の予測値を定量的に示すことである。得られる成果により、中国におけるDOTS治療の、各地域の実情に即した、より適切な結核対策が実行可能となる。

3. 研究の方法

本研究の実施期間(平成25-27年度)に、

中国・湖北省の12直轄市で収集された、結核およびインフルエンザの患者発生数の時系列データを研究対象とする。これら2疾患のデータは、研究協力者であるルオ・トンヤン(武漢疾病予防センター)の紹介を得て、湖北省疾病予防センターから提供を受ける。収集した時系列データを対象に、2疾患の流行の長期トレンド、周期変動、季節変動の決定を時系列解析により行う。得られた結果を空間疫学解析法に適用し、流行伝播の空間構造を明らかにする。これらの解析データを各時系列データに関する患者の属性(性別、年齢、診療科等)と合わせた疫学的解析から、中国・湖北省の2疾患の流行のリスクファクターの地域差、そして流行伝播の空間的特徴を明らかにする。2疾患の流行の時間的・空間的構造についての解析結果を土台にして予測解析を実行し、各疾患の患者数の未来の予測値を定量的に示す。

(1) 研究対象データの収集、保存: 平成25-27年度において、中国・湖北省の12直轄市で収集される、結核とインフルエンザの患者発生数の時系列データを研究対象とする。結核とインフルエンザの疾患の患者属性(性別、年齢、診療科等)に関するデータを入力する。

(2) 時系列解析: 結核とインフルエンザの実測データは、周期性の強い基底変動部分と、これに付加する“ゆらぎの部分”の部分から成る。即ち、任意の時刻 t の観測値 $x(t)$ は、

$$x(t) = \text{基底変動部分} + \text{ゆらぎの部分} \quad [1]$$

と表現できる。実測データの時系列解析では、第一に、実測データの時系列解析を行うことによって、基底変動とゆらぎの部分を定量的に評価する。この基底変動部分は、季節、細菌・ウイルスの活性、そして人の免疫応答などの周期的変動を反映する。第二に、式[1]の時系列の“ゆらぎ部分”(原時系列データから基底変動を差し引いて得られる残差時系列)に時系列解析を実行し、この“ゆらぎの部分”が測定誤差などのノイズによるものなのか、あるいは結核の流行動態の発生機構によるものなのかを調べる。本時系列解析方法は、最大エントロピー法(Maximum Entropy Method; MEM)に基づくスペクトル解析によって構成されている。このMEMスペクトル解析法は、スペクトルの分解能・安定性・短い時系列からのスペクトル解析などにおいて、従来の方法と比較して圧倒的な優位性を持つ。従って、多くても数百点といった短い結核とインフルエンザの実測データでも、その周期構造が厳密に決定される。

(3) 結核とインフルエンザの流行の相関関係の測定: 結核とインフルエンザの実測データの相関関係は、報告者が構築した手法(Sumi A *et al.*, 2012)を用いて、下記の手続きに沿っ

て調べる：(1)時系列解析の結果から、結核とインフルエンザの流行の、式 [1] の基底変動部分を構成する周期値、基本モードを決定する。(2)上記(1)で決定された基本モードを用いて、結核とインフルエンザの各実測データへの最適あてはめ曲線を計算する。(3)上記(2)で得られた2つの最適あてはめ曲線の相互相関関数を調べる。得られる結果によって、2つの実測データの基底変動が、互いにどれだけ似通っているかが定量的に示される。

(4) 予測解析：予測解析では、式 [1] に示される時系列の基底変動が、時間的にどの程度の長さの間、持続するかを検討する。この予測解析法では、まずもって、時系列解析の結果に基づいて、結核とインフルエンザの実測データの基底変動を構成する基本モードを同定する。この基本モードを同定する一連の手続きは、報告者の過去の論文(Sumi A *et al.*, 2003)で既に提起されており、アメリカ合衆国、イギリス、デンマークの各都市の麻疹発生数時系列データを用いて、十分な結果を得たものである。予測解析では、次に、同定された基本モードを用いて、結核実測データの最適あてはめ曲線を計算し、実測データを再現する。そして最適あてはめ曲線を延長することによって、未来の予測値を定量的に示す。

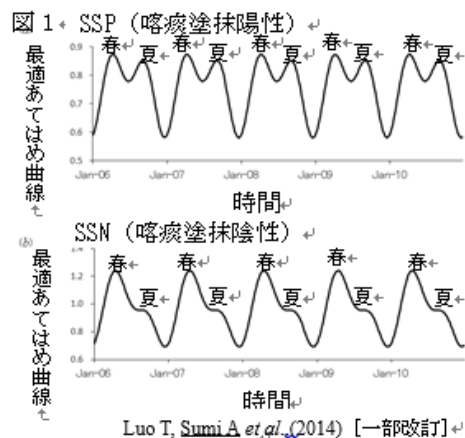
4. 研究成果

(1) 中国・武漢市の疾病予防対策センターで収集された、2006年から2010年12月における、喀痰塗抹陽性例(SSP)および喀痰塗抹陰性例(SSN)の週毎報告数時系列データに時系列解析を適用し、中国・武漢市の疾病予防対策センターで収集された、2006年から2010年12月における、喀痰塗抹陽性例(SSP)および喀痰塗抹陰性例(SSN)の週毎報告数時系列データに時系列解析を適用し、結核の流行動態について調べた。スペクトル解析から得られたパワー・スペクトル密度では、SSPおよびSSNの両方とも、最も支配的なスペクトルピークが1年周期に観測された。更にSSPの場合は、6カ月周期にも支配的なピークが観測された。スペクトル解析の結果に基づいた最適あてはめ解析の結果、SSPおよびSSNの両方の場合とも、流行が春に観測された(図1)。更にSSPの場合は、流行が夏にも観測され、年2峰性であることがわかった。SSPの夏のピークは、インフルエンザの流行と相関関係があることが示唆された。得られた成果を査読付学術誌に発表した(Epidemiol. Infect. 2015)。

(2) 結核流行の気象変動と相関関係を調べるために、まずもって日本における水痘発生率時系列データおよび中国・武漢市における手足口病発生率時系列データを用いて、感染症と気象変動の相関構造を調べる方法を構築した。日本の水痘の場合(図2)、日本の47都道府県の水痘の流行パターンが気温と有意な相関があることを示した。得られた成果を査読付学術誌に発表した(BMC Infect. Dis.

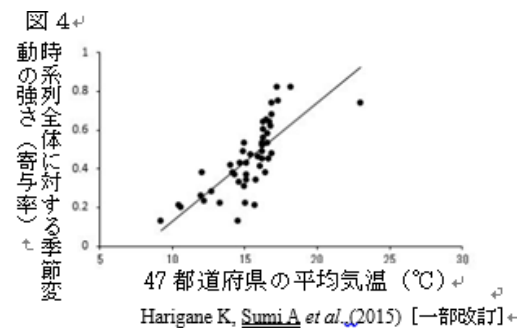
2015, Epidemiol. Infect. 2015)

【図1】



Luo T, Sumi A *et al.* (2014) [一部改訂]

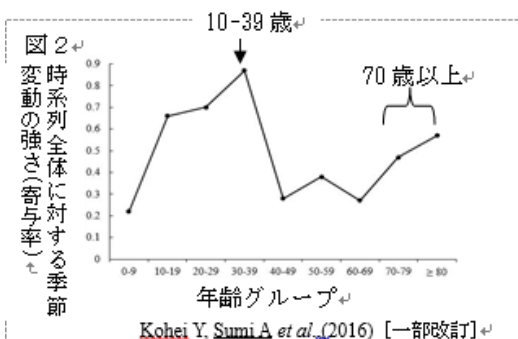
【図2】



Harigane K, Sumi A *et al.* (2015) [一部改訂]

(3) 中国・武漢市について得られた結果[上記(1)]を土台にして、日本の患者発生数時系列データについて詳細に調べた。その結果(図3)、年齢グループ10-39歳と70歳以上の結核患者の季節周期の強さが他の年齢グループに比べて相対的に大きいという結果が得られた。得られた成果を査読付学術誌に発表した(Epidemiol. Infect. 2016)。

【図3】



Kohei Y, Sumi A *et al.* (2016) [一部改訂]

(4) 上記(1)~(3)で得られた成果をフィリピン・マニラ市のサン・ラザロ病院で収集された、デング熱およびレストスピラ症発生数時系列データに適用、得られた成果を

論文にまとめ、現在査読付学術誌に投稿中である。

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 4 件)

1. Kohei Y, Sumi A (corresponding author), Kobayashi N. Time-series analysis of monthly age-specific numbers of newly registered cases of active tuberculosis in Japan from 1998 to 2013. *Epidemiol Infect.* 2016, in press (査読有).
DOI: 10.1017/S095026881600546
2. Chen B, Sumi A (corresponding author), Toyoda S, Hu Q, Zhou D, Mise K, Zhao J, Kobayashi N. Time series analysis of reported cases of hand, foot, and mouth disease from 2010 to 2013 in Wuhan, China. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 495-509. (査読有)
DOI: 10.1186/s12879-015-1233-0
3. Harigane K, Sumi A (corresponding author), Mise K, Kobayashi N. The role of temperature in reported chickenpox cases from 2000 to 2011 in Japan. *Epidemiol Infect.* 2015; 143: 2666-2678. (査読有)
DOI: 10.1017/S095026881400363X
4. Luo T, Sumi A (corresponding author), Zhou D, Kobayashi N (他 5 名). Seasonality of reported tuberculosis cases from 2006 to 2010 in Wuhan, China. *Epidemiol Infect.* 2014; 142: 2036-2048. (査読有)
DOI: 10.1017/S095026881400363X

[学会発表](計 11 件)

1. 鷺見紋子、中国・武漢市における結核の時間的な流行動態に関する研究、第 65 回北海道公衆衛生学会、2013 年 11 月 14 日、札幌市生涯学習センター(北海道・札幌)
2. 鷺見紋子、中国・武漢市における結核の時間的な流行動態に関する研究、第 24 回日本疫学会、2014 年 1 月 24 日、仙台市青年文化センター(宮城・仙台)
3. Ayako Sumi, Time series analysis for incidence data of viral infectious diseases in Wuhan, China: measles and hand-foot-mouth disease, 第 10 回日中ウイルス学会、2014 年 8 月 25 日(中国・長春)
4. Ayako Sumi, Time series analysis for surveillance data of tuberculosis in Hubei, China, Biostatistics seminar series-infectious diseases modeling-, 2014 年 10 月 15 日(香港)
5. 鷺見紋子、中国における結核流行変動の時間的変動構造、平成 26 年度厚生労働科学研究委託費第 2 班会議、2014 年 12 月

20 日、東北大学医学部メガバンク棟(宮城・仙台)

6. Ayako Sumi, Seasonality of tuberculosis epidemics- An application of time series analysis to the surveillance data -, 第 3 回国連世界防災会議パブリックフォーラム「巨大災害に対する保健医療の備え」、2015 年 3 月 14 日、東北大学川内北キャンパス(宮城・仙台)
7. 鷺見紋子、Effect of meteorological conditions on incidences of infectious diseases in Japan: Chickenpox, 第 25 回日本疫学会、2015 年 1 月 21 日、ウインクあいち(愛知・名古屋)
8. 鷺見紋子、日本における結核の流行変動に関する研究：年齢階層別、第 26 回日本疫学会、2016 年 1 月 22 日、米子コンベンションセンター(鳥取・米子)
9. 鷺見紋子、日本における新登録結核患者総数時系列データへの時系列解析の適用：年齢階層別、第 86 回日本衛生学会、2016 年 5 月 21 日、旭川市民文化会館(北海道・旭川市)
10. 鷺見紋子、中国における結核等の感染症発生動向に関する共同研究、第 86 回日本衛生学会、2016 年 5 月 11 日、旭川市民文化会館(北海道・旭川市)
11. Ayako Sumi, Effect of temperature, relative humidity and rainfall on dengue fever and leptospirosis infection in Manila, the Philippines、Conference of international society for environmental epidemiology and international society of exposure science -Asia chapter 2016-, 北海道大学学術交流会館(北海道・旭川市)

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・准教授
研究者番号：10363699

(2) 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