

百日咳患者の発生動向に関する リスク評価

7班： 井芹 隼人 王 鉄成 高橋 あおい 那須 巧
アドバイザー教員： 佐藤 (イリチュ) 美佳

1. 研究背景・目的

感染症の恐怖

近年猛威をふるう感染症

新興感染症

- ・ エイズ
- ・ SARS
- ・ 新型インフルエンザ
- ・ O-157
- ・

再興感染症

- ・ 結核
- ・ マラリア
- ・ 百日咳
- ・

国際交流の活発化

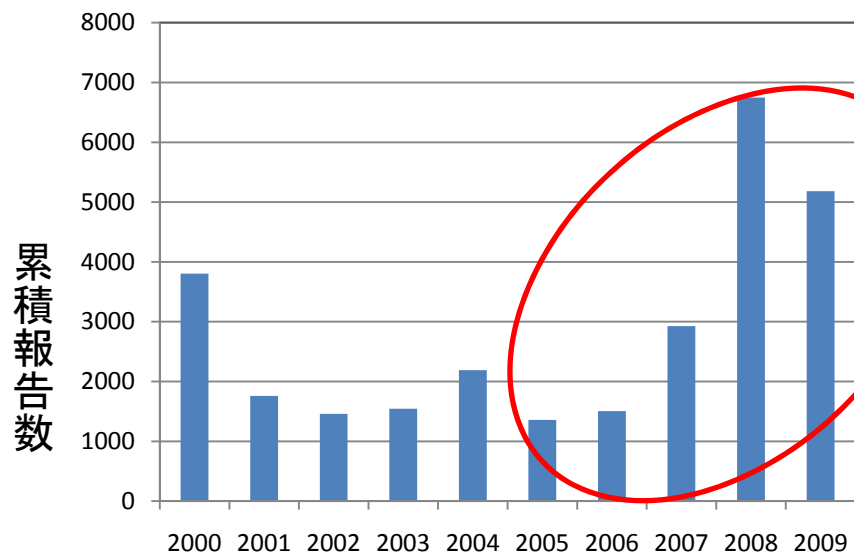
→ 感染速度の増加

多耐性菌の出現

→ 既存のワクチンが効かない

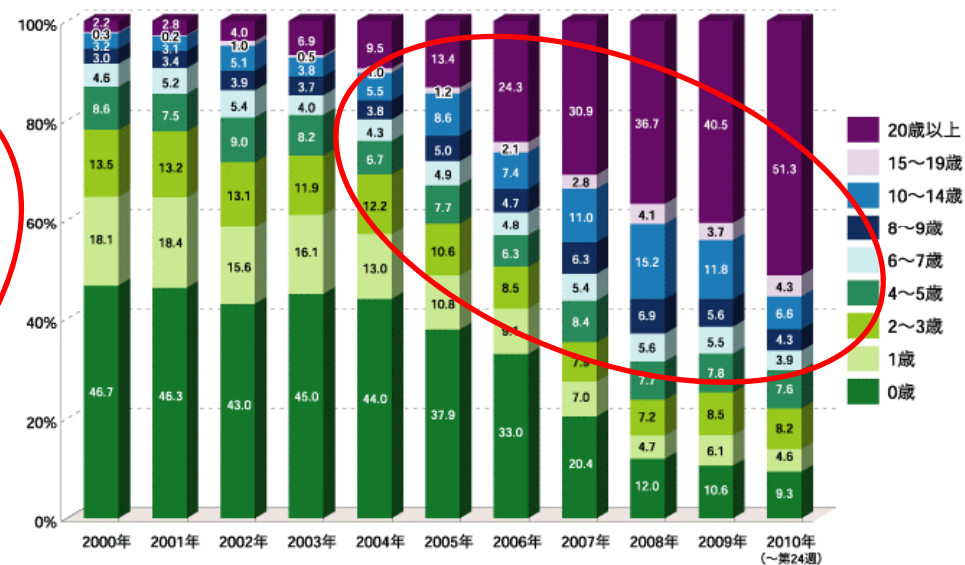
感染症の脅威は増している

百日咳の感染動向



百日咳の累積報告数年別推移

出典: 厚生省統計より作成



百日咳の年別年齢群別割合

出典: 感染症情報センター

- 百日咳患者が近年急増
- 成人(20歳以上)患者の割合が増加

研究目的と概要

目的

百日咳感染者増加の経緯、要因を明らかにする

患者発生動向の調査・文献サーベイ

データ

患者発生数に影響を及ぼす要因の解析

感染防止対策

2. 百日咳の概要

百日咳 (Pertussis)

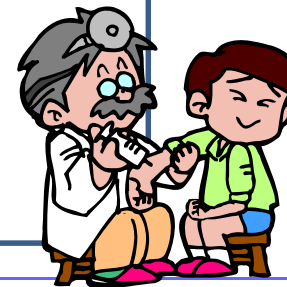
百日咳菌の飛沫や接触により感染する呼吸器感染症

症状 : 激しい咳(痙咳)が続く。完治に2~3か月かかる。

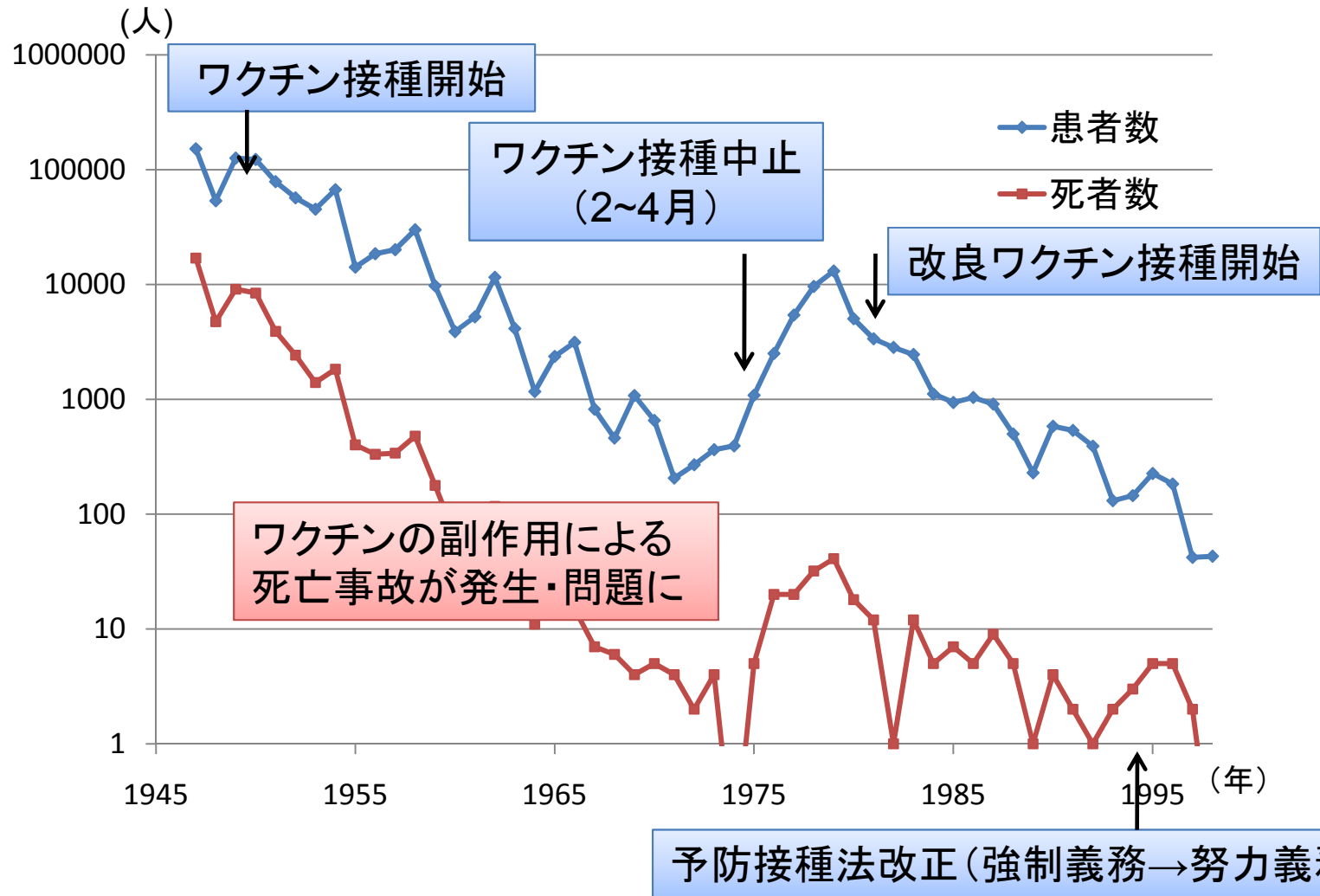
治療法 : 主に抗生物質の投与。十分な栄養と水補給

予防接種 : 幼児期に三種混合(DPT)ワクチンによる予防接種が行われている。

- D: ジフテリア **P: 百日咳** T: 破傷風
の三種混合ワクチン
- 副作用が少ない無菌体ワクチン
- 標準で計4回接種



日本における百日咳感染の歴史



日本における百日咳の患者数及び死者数の推移

出典: 厚生省統計より作成

発症患者再増の要因

なぜ複数回の予防接種が必要？

複数回抗原と接触することで免疫が増強

➡ **ブースター効果**



4回の予防接種

自然感染

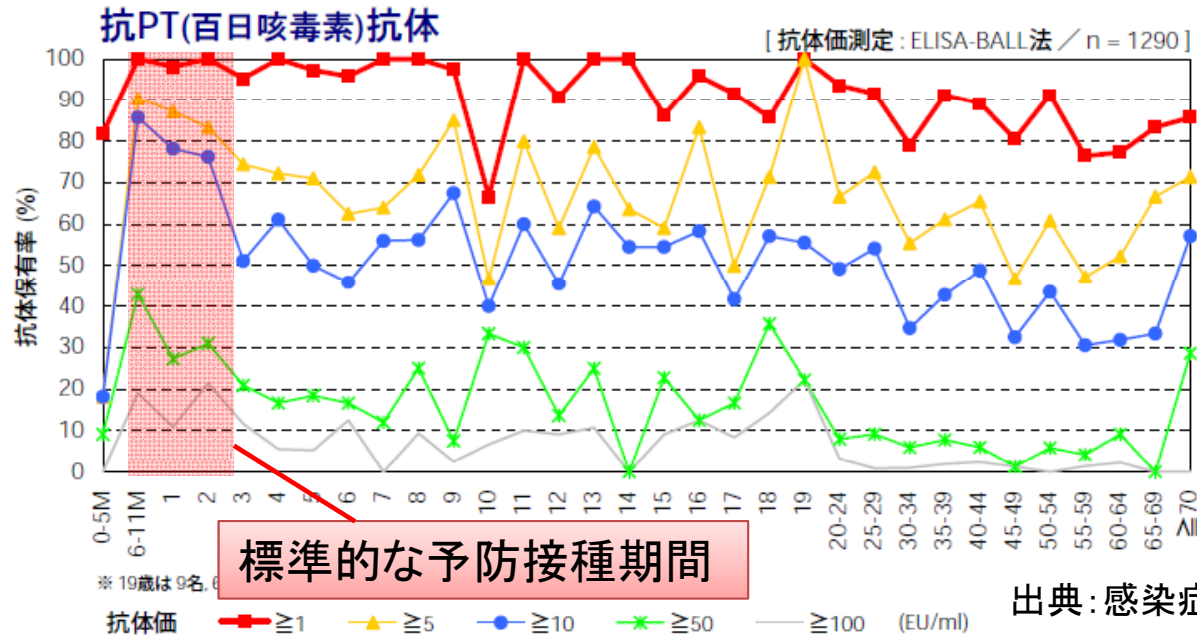


社会全体の患者数が減少 → 自然感染の機会減少

ブースター効果が得られず

免疫が低下

抗体保有率



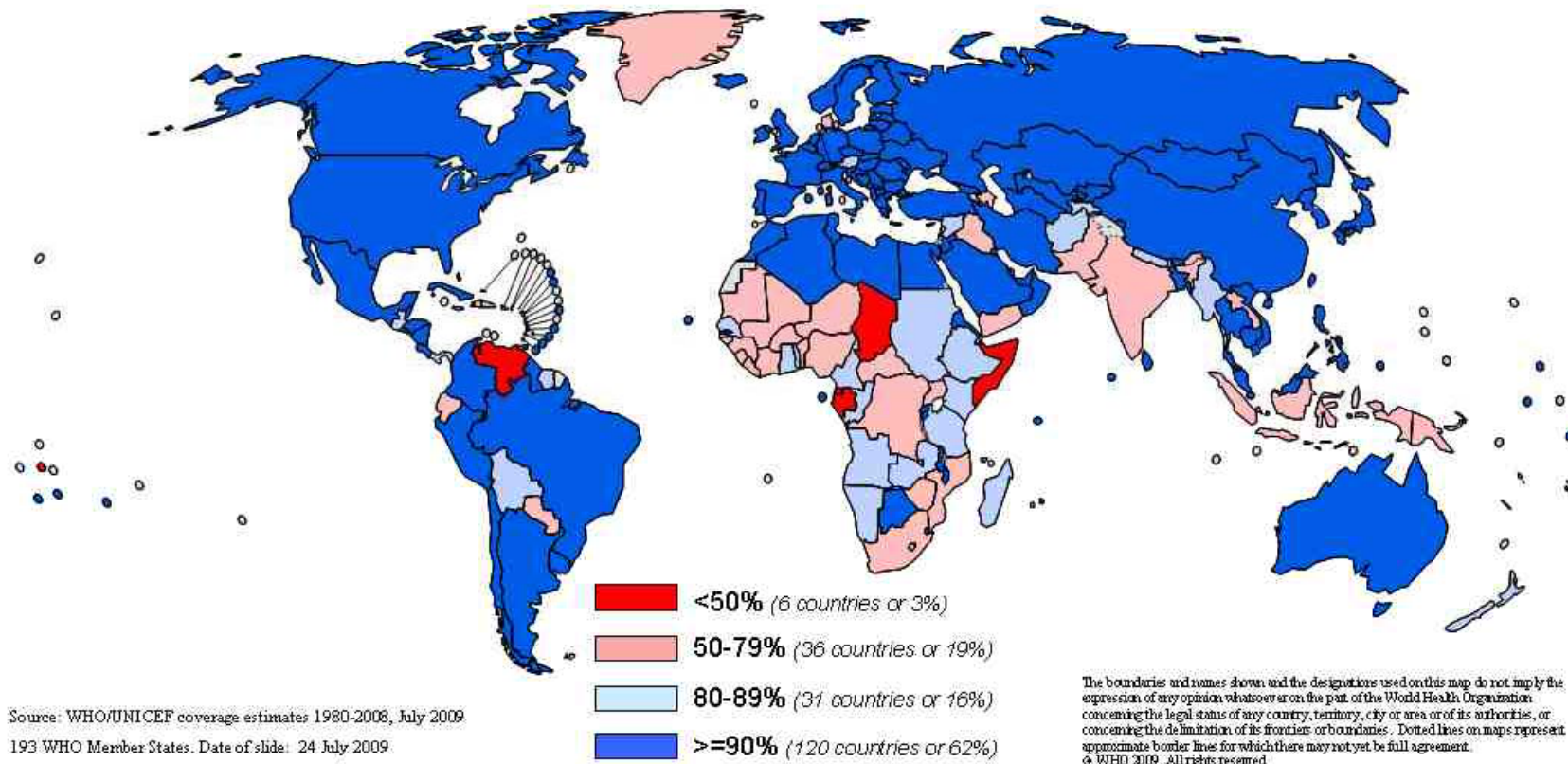
予防接種終了後、抗体保有率は年齢とともに減少傾向
成人では50%以下(抗体価: 10 EU/ml以上)

現在の予防接種のみでは不十分

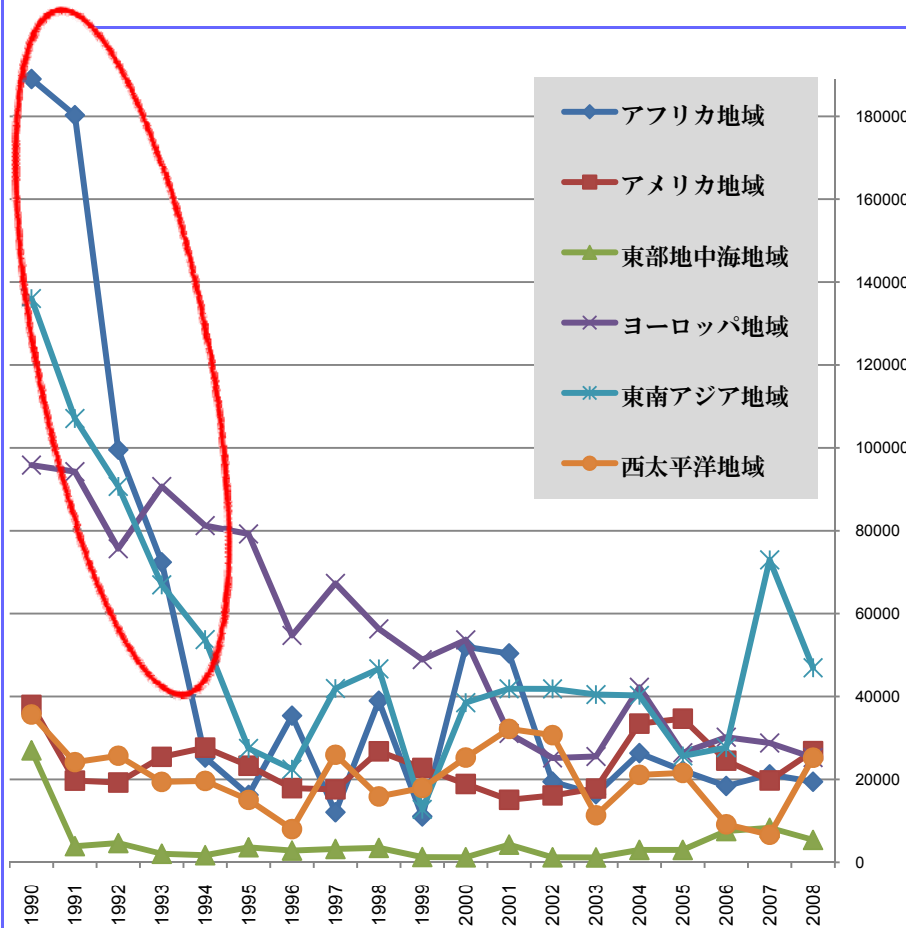
世界の百日咳感染動向

DTPワクチン接種率

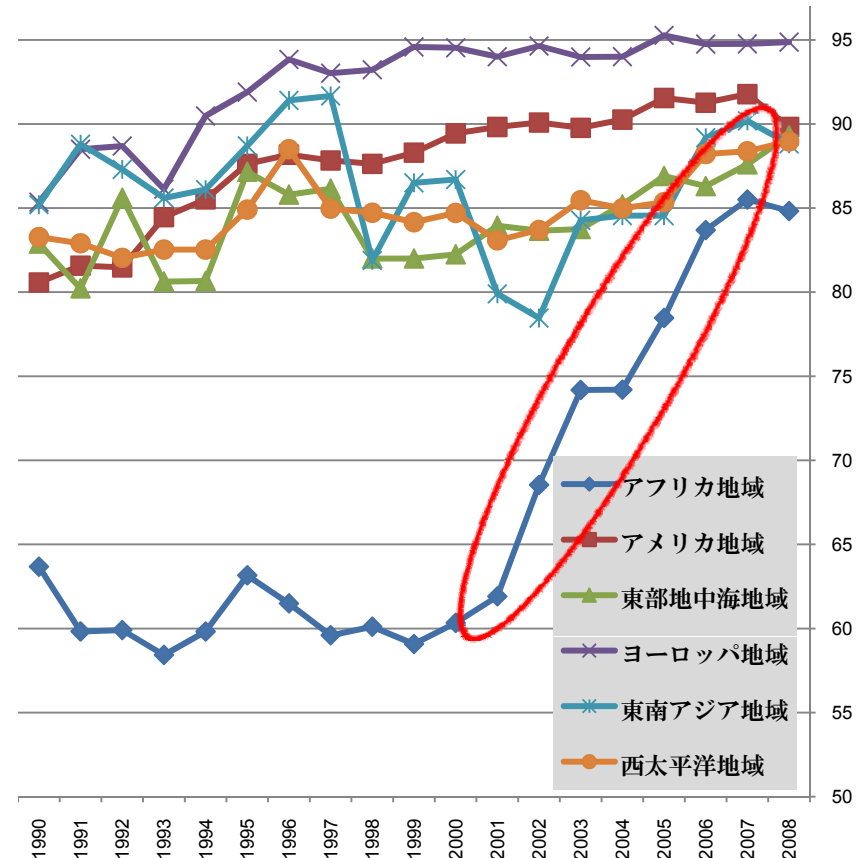
Immunization coverage with DTP3 vaccines in infants, 2008



世界の百日咳感染動向



百日咳患者発生数

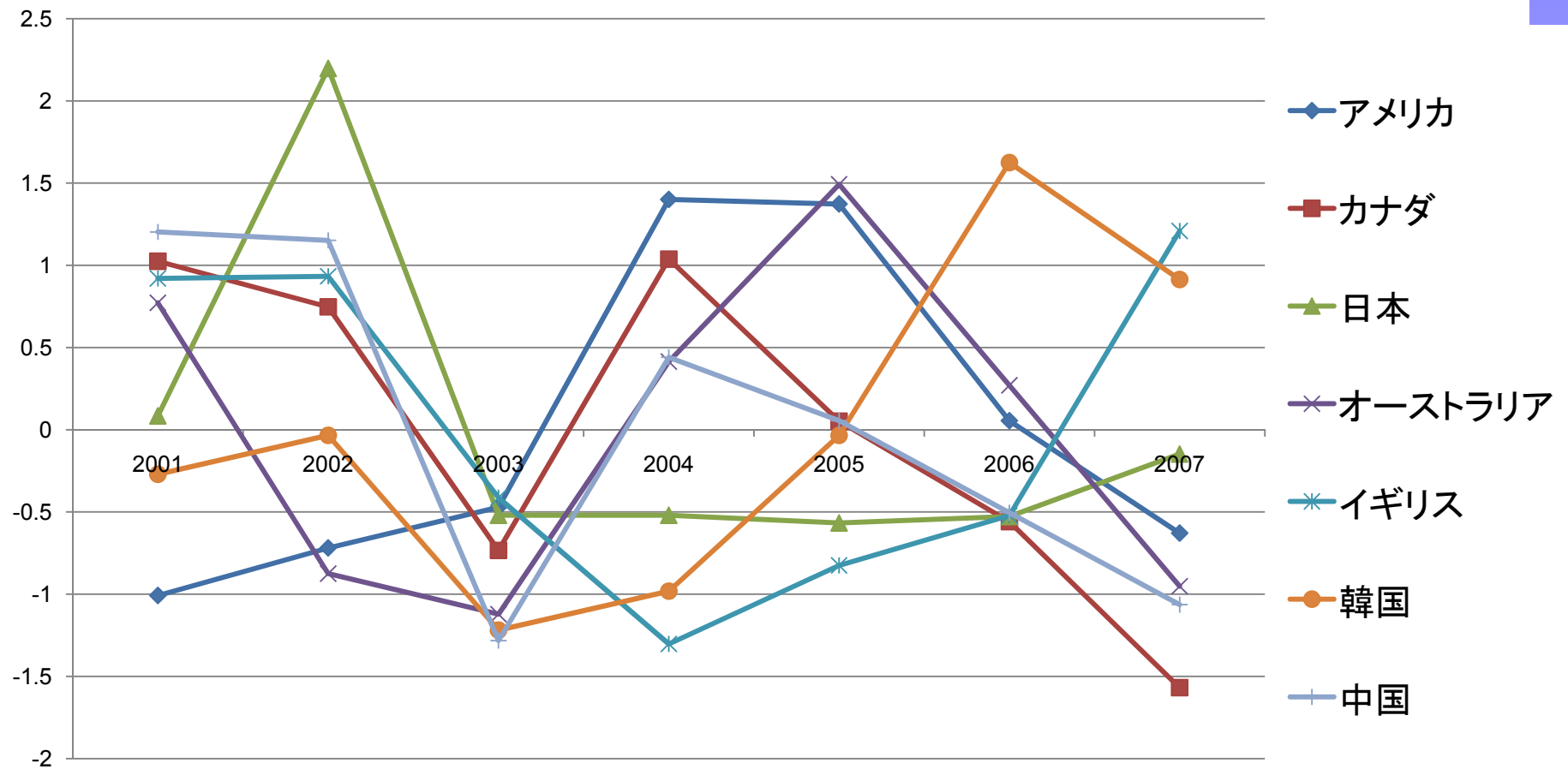


DTPワクチン接種率

《アフリカ10年抗疫》など活動

出典：WHO(世界保健機関)

世界の百日咳感染動向



世界の百日咳患者数の推移(正規化後)

出典 : WHO(世界保健機関)より作成

3. 解析手法・結果

使用データ(国内)

定点当たり患者報告数：
国立感染症研究所感染症情報センター



無作為指定された定点医療機関(百日咳は小児科)からの報告数を定点数で割った値のこと。つまり、1医療機関当たりの平均報告数。

定点数の基準 (出典:感染症発生動向調査事業実施要綱)

保健所管内人口	定点数
～3万人	1
3万人～7.5万人	2
7.5万人～	$3 + (\text{人口} - 7.5\text{万人}) / 5\text{万人}$

都道府県別月間平均気温、湿度、降水量、風速、日照時間
気圧：
気象庁



都道府県別人口：
政府統計の統計窓口 e-Stat



使用データ(海外)

患者報告数 :
WHO (World Health Organization)



国別年間平均気温、気圧、風速 :
Weather underground



GDP :
United Nations Statistics Division



解析手法

重回帰分析

複数の説明変数で目的変数を予測する

目的変数： y_j

説明変数： x_i

p : 説明変数の数

N : 標本数

$e_\lambda (\lambda = 1, 2, \dots, N)$: 残差

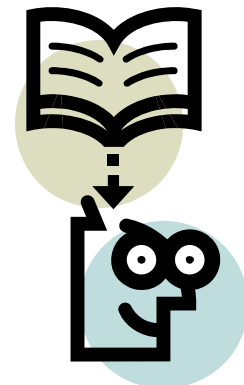
以下の線形関係が成り立つと仮定する

$$y = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix}, X = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & \cdots & x_{p1} \\ 1 & x_{12} & \cdots & x_{p2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1N} & \cdots & x_{pN} \end{bmatrix}, \beta = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_p \end{bmatrix}, e = \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ \vdots \\ e_N \end{bmatrix}$$

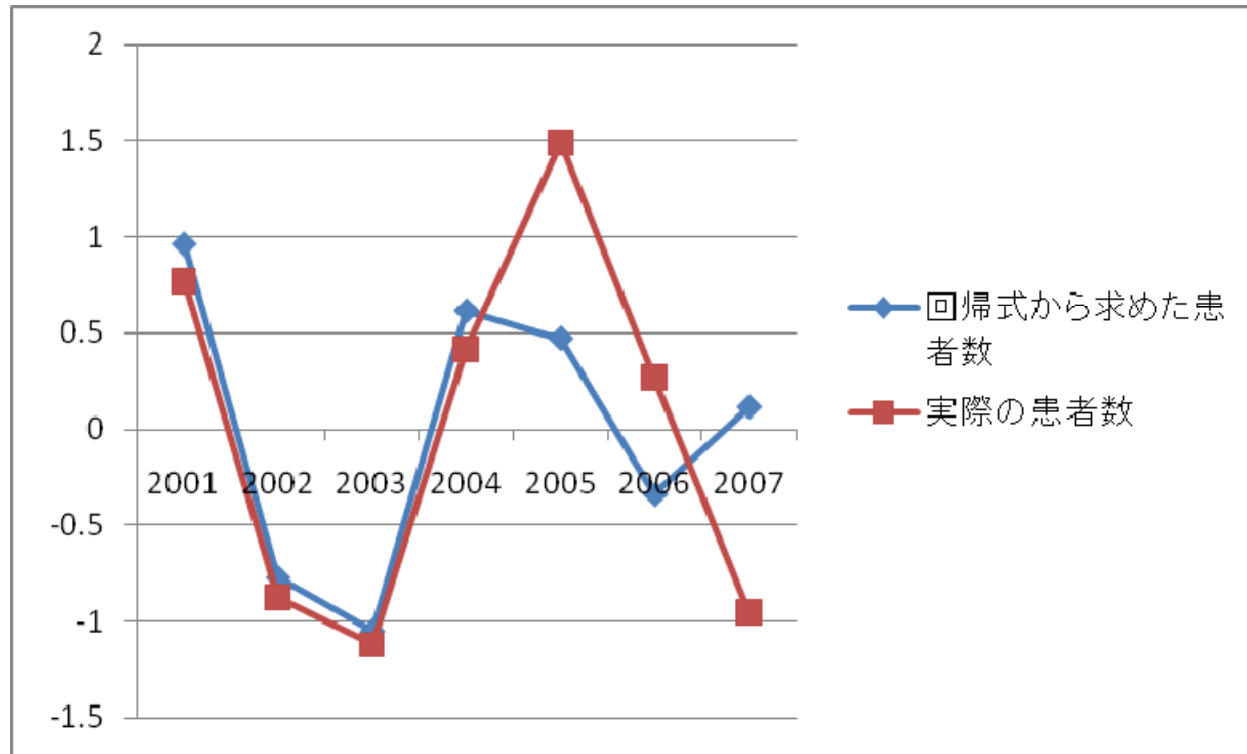
$$y = X\beta + e$$

推定

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T y$$



解析結果(オーストラリア)

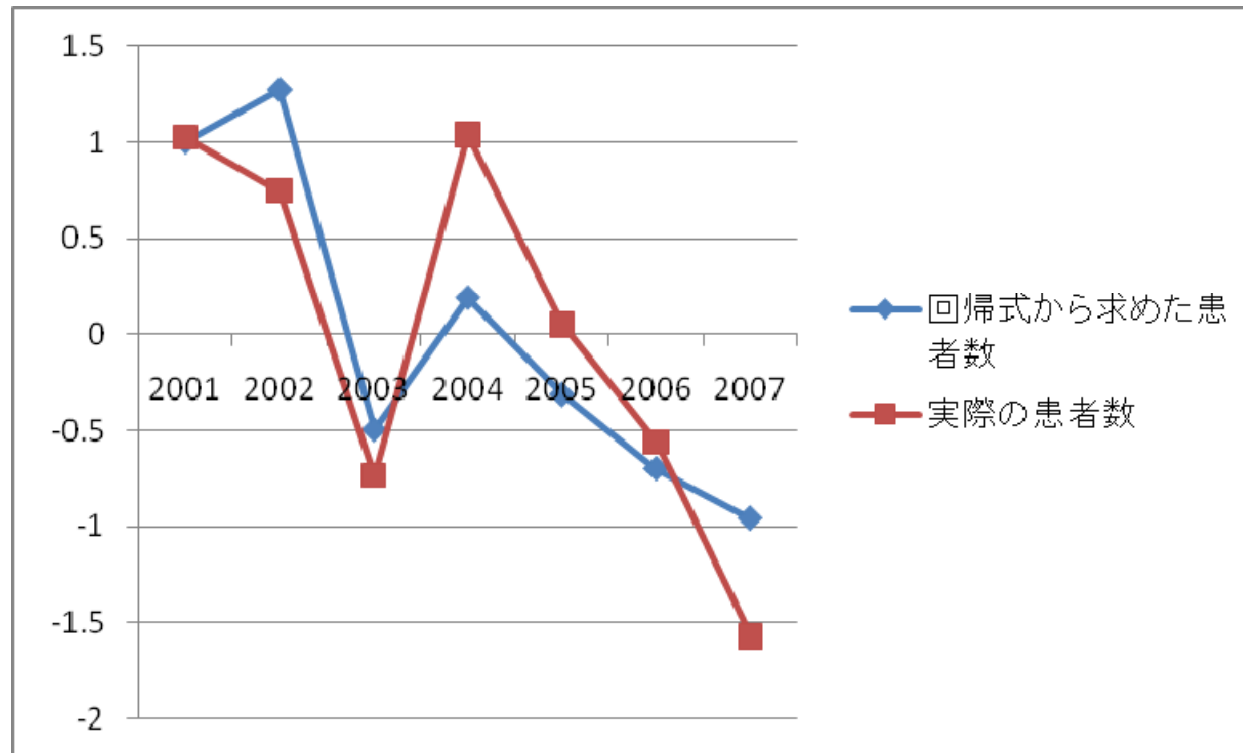


回帰統計	
重相関 R	0.748
重決定 R2	0.559
補正 R2	0.338
標準誤差	0.813
観測数	7

	係数	標準誤差
切片	0	0.307
人口密度	-4.300	1.934
GDP	4.353	1.934



解析結果(カナダ)

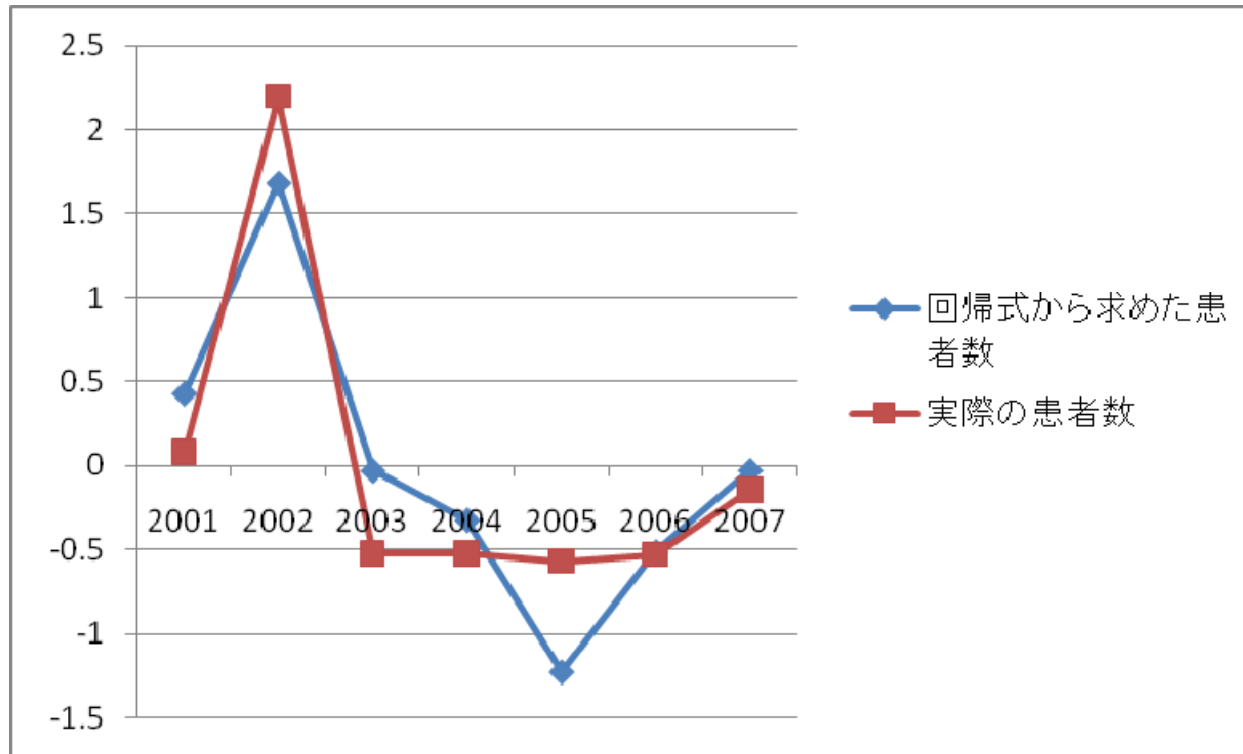


回帰統計	
重相関 R	0.859
重決定 R2	0.737
補正 R2	0.474
標準誤差	0.725
観測数	7

	係数	標準誤差
切片	0	0.274
気温	-0.565	0.665
人口密度	-12.163	8.851
GDP	11.289	8.702



解析結果(日本)



回帰統計	
重相関 R	0.902
重決定 R2	0.814
補正 R2	0.721
標準誤差	0.528
観測数	7

	係数	標準誤差
切片	0	0.199
GDP	-0.905	0.222
気温	0.438	0.222



解析手法

相関分析

□相関係数を調べる

都道府県別患者数

平均気温

平均湿度

⋮

日本のデータ数: 288 (月 × 年数 × 属性数)
海外のデータ数: 35 (年数 × 属性数)

関連性	2000 Jan	2000 Feb	2000 Mar	...
平均気温	0.041	0.066	0.270	

平均気温	2000 Jan	2000 Feb	2000 Mar	...
北海道	-3.1	-3.8	0.2	
青森県	0.3	-1	1.7	
⋮				

患者数	2000 Jan	2000 Feb	2000 Mar	...
北海道	0.01	0.02	0.09	
青森県	0.07	0.05	0.01	
⋮				

相関 **低**



相関の変動に着目



相関分析の結果の視覚化

バイプロット分析

(日本:2000年~2007年、海外:2001年~2007年)

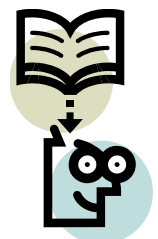
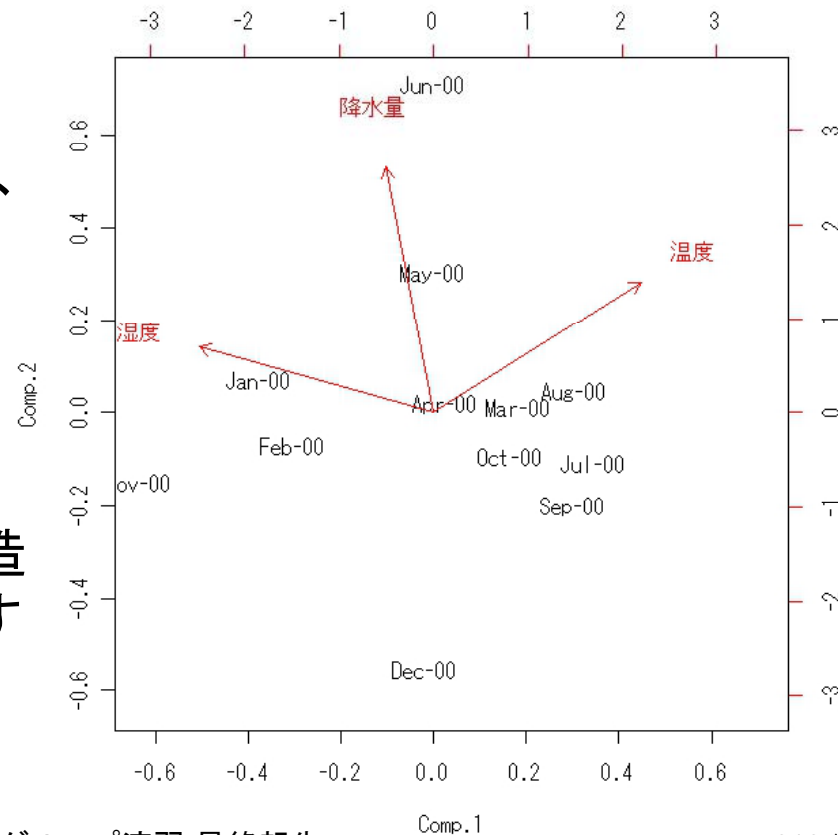
従来: 個体と属性の同時視覚化

今回: 発生数を介在した 個体と属性の関連性の同時視覚化

月、属性(気温、湿度、...)を固定し、
発生数に対する相関をとる。



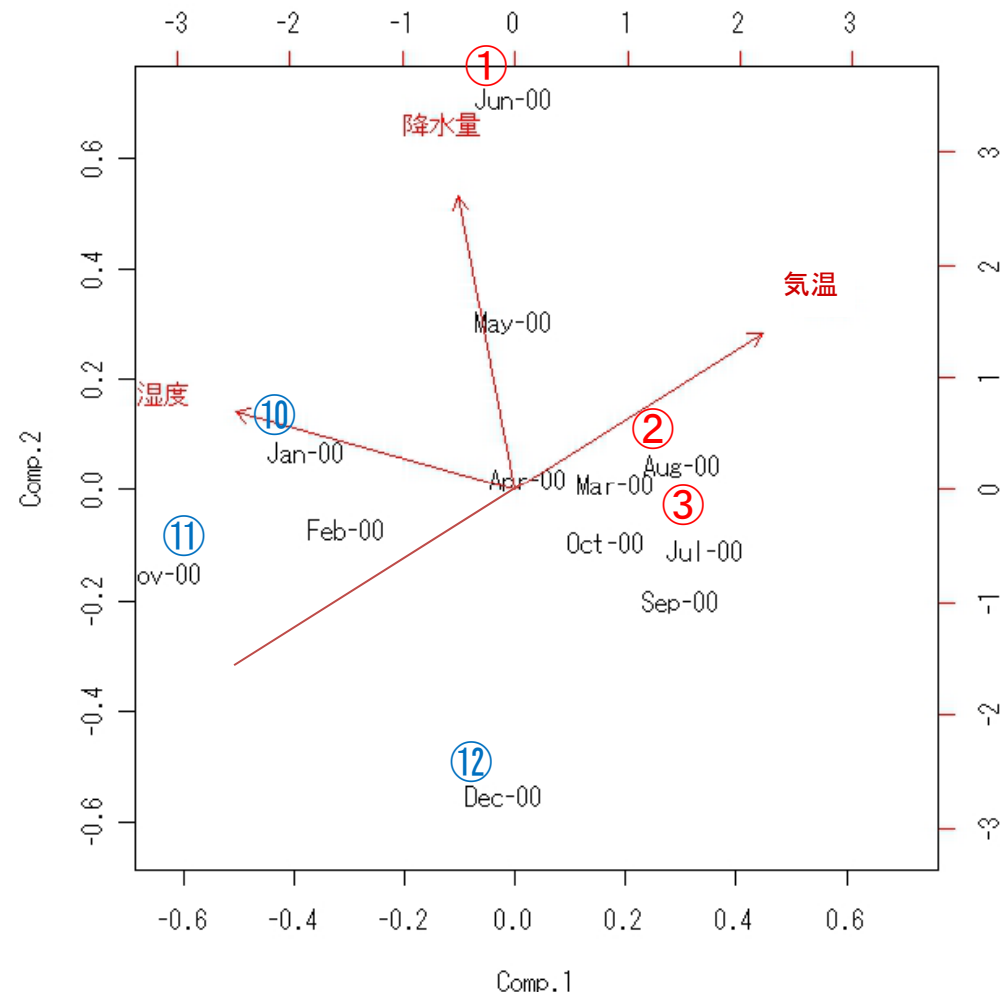
- ✓ 月間の発生数を介在した類似構造
- ✓ 属性間の発生数を介在した類似構造
- ✓ 各月の発生数を介在した属性に関する関連



解析結果(2000年)

※気温と1月の相関ではない

2000	気温	湿度	降水量
Jan	0.041	0.144	0.093
Feb	0.066	0.133	0.002
Mar	0.270	-0.021	-0.030
Apr	0.193	0.014	0.009
May	0.124	-0.083	0.238
Jun	0.277	0.044	0.347
Jul	0.268	-0.135	-0.068
Aug	0.240	-0.154	0.040
Sep	0.166	-0.208	-0.042
Oct	0.186	-0.091	-0.023
Nov	-0.087	0.022	0.023
Dec	-0.034	-0.149	-0.139



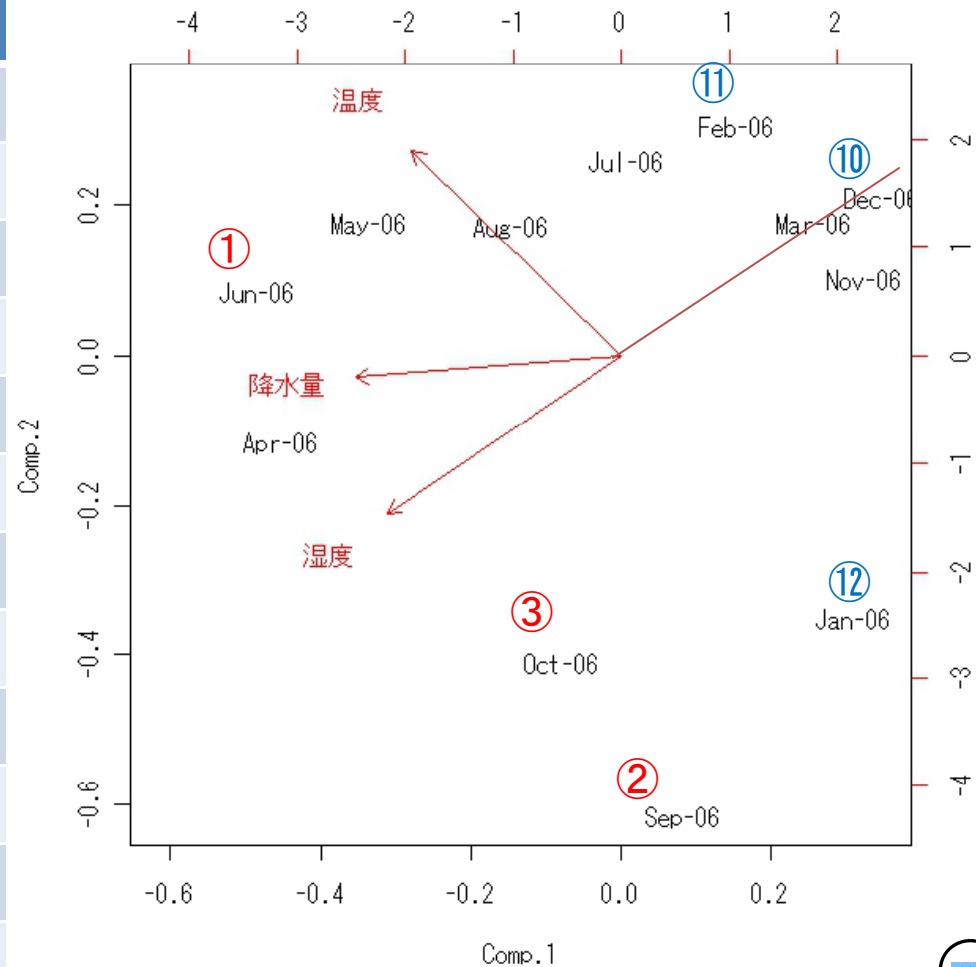
※ ①,②...: 発生割合の高い順

⇒ 気温と関連性がある



解析結果(2006年)

2006	気温	湿度	降水量
Jan	-0.089	-0.023	-0.099
Feb	0.176	-0.260	0.045
Mar	0.160	-0.126	-0.164
Apr	0.312	0.330	0.234
May	0.405	0.222	0.095
Jun	0.370	0.217	0.308
Jul	0.272	-0.054	-0.006
Aug	0.239	-0.058	0.208
Sep	-0.068	0.256	-0.050
Oct	-0.025	0.078	0.242
Nov	0.089	-0.166	-0.158
Dec	0.102	-0.257	-0.129

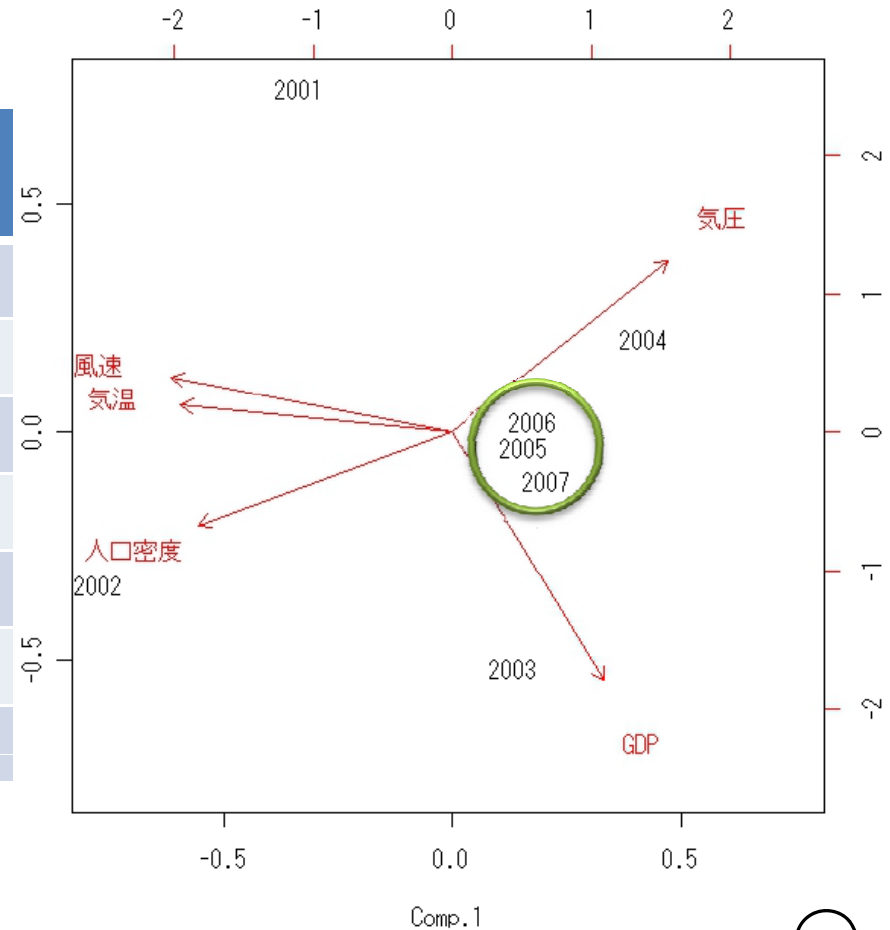


⇒湿度と関連性がある



解析結果(海外)

海外	気圧	気温	風速	人口密度	GDP
2001	0.173	0.588	0.356	-0.141	0.034
2002	-0.230	0.770	0.407	0.601	0.296
2003	-0.088	0.214	0.078	-0.208	0.508
2004	0.373	0.076	-0.035	-0.267	0.337
2005	0.121	0.366	0.005	-0.280	0.368
2006	0.212	0.425	0	-0.267	0.385
2007	0.273	0.356	-0.015	-0.085	0.443



4. まとめ

まとめ

- 自然感染機会の減少で免疫の維持が困難になったことが発症患者数増加の主な原因と考えられる。
 - ▶ 予防接種の回数・時期の再考が必要
- 現在の小児科定点制度及び百日咳DB(医師の自主報告制)では成人患者数の実態把握が不十分である。
 - ▶ 百日咳DBも小児科定点のような制度化が必要
- 回帰分析の結果、発症動向を説明し得る因子としてGDP,人口密度を得た。
 - ▶ 今後の予測式の作成に応用が可能
- 発生数を介在した要因間の相関構造を探索的に調査し、発生数、年次、変数の関連性をバイプロット分析により視覚化した。その結果気温、湿度、発生数の3者間の関連性の抽出に成功した。

参考文献

- 田村大輔, 三浦琢磨, 菊池豊: ‘百日咳の成人への感染’, 小児科, 46(6), 1000-1007, 2005
- 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美: ‘予防接種の手引<第12版>’, 近代出版 2008
- 感染症発生動向調査: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/CDROM/Main.html>
- WHO, The world health report 1996
- 山崎 修道、「感染症予防必携」、財団法人日本公衆衛生協会、2005
- **Aoyama T et al, “Outbreak of pertussis in highly immunized adolescents and its secondary spread to their families.” Acta paediatrica Japonica 37, 321 – 324, 1995**
- World Health Organization: <http://www.who.int/en/>
- 百日咳発生データベース: <http://measles.jp/~measles/pertussis/>

参考文献

- 国立感染症研究所感染症情報センター
<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>
- 気象庁: <http://www.jma.go.jp/jma/index.html>
- 政府統計の総合窓口 e-Stat:
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>
- Weather underground: <http://www.wunderground.com/>
- United Nations Statistics Division:
<http://unstats.un.org/unsd/default.htm>
- 河口至商: ‘多変量解析入門 I’, 森北出版, 1973
- 宮田庸一: ‘Rを用いた主成分分析’, 2009
<http://www1.tcue.ac.jp/home1/y Miyatagbt/principal.pdf>
- J.C. Gower and D.J. Hand, Biplots, Chapman & Hall, 1996