

学 位 論 文 題 名

Time Series Analysis for Surveillance
Data of Infectious Diseases in Japan

(日本における感染症のサーベイランスデータの時系列解析)

学位論文内容の要旨

感染症の予防および予測を目的として、多くの疫学研究が行われてきた。これらの疫学研究の成果とワクチンの開発によって、天然痘は1970年代後半に世界から撲滅された。しかし、麻疹や百日咳のようなワクチン摂取率の高い感染症でも、時折流行が発生し、撲滅には至っていない。近年、AIDS、エボラ出血熱のような新しい感染症が出現したこともあって、1996年度の統計では世界の全死亡者数のうちのおよそ30%は感染症によるものであり、感染症の予防および予測は現在の極めて重要な課題となっている。

先進諸国では、感染症サーベイランスが行われており、感染症発生数の膨大な時系列データが蓄積されている。これらのデータの長期変動、再帰的変動、そして季節変動の時間的変動構造を解明するために、これまで時系列解析を用いた多くの研究が行われてきたが、これらの解析は移動平均や重回帰分析などを用いたものであり、有意な情報を引き出すためには不十分で、感染症の予防や予測に十分に役立てられていたとは言い難い。そのために、サーベイランスデータの時間的変動構造を解明する新たな時系列解析方法が望まれていた。

本研究では、著者らがこれまでに提起した、感染症の流行変動の時間的変動構造を解明するための有用な時系列解析方法を用いて、厚生省の感染症サーベイランス事業年報に集録されている21種類の感染症の発生率時系列データ(以下、発生データ)に適用し、発生データの長期変動、再帰的変動、および季節変動の時間的変動構造を詳細に調べ、さらに予測解析を行った。

本論文は6章からなり、第1章では、本研究の背景、意義および目的について述べた。

第2章では、サーベイランスデータの解析に用いる時系列解析方法について述べた。すなわちこの時系列解析方法は、周波数領域では最大エントロピー法(MEM)に基づいたスペクトル解析、時間領域では非線型最小2乗法(LSM)によって構成されており、さらにこの方法は、セグメント時系列解析と予測解析に用いられることが可能である。発生データの長期変動、再帰的変動および季節変動の時間的変動構造を調べるために、それぞれ、セグメント時系列解析と位相トラジェクトリーの計算、発生データ全体のパワースペクトル密度(PSD)の計算、および1年間の平均週単位発生データのPSDの計算を行った。予測解析では、発生データ全体のPSDで見積もられた基本モードを用いて最適最小2乗あてはめ(LSF)曲線を計算し、発生データの解析時間領域から予測時間領域に延長した。

第3章では、解析対象である日本の感染症サーベイランス事業年報に集録された21種類

の感染症発生データについて記述した。

第4章では、第2章で記述した方法を用いて第3章で記述した感染症の発生データを解析して得られた結果について述べた。すなわち第1節では発生データの位相トラジェクトリーについて述べた。位相トラジェクトリーは各感染症発生データの基本的特徴を説明する。第2節では発生データの長期変動の時間的変動構造について述べた。セグメント時系列解析の結果、発生データの周期構造の時間的変化を示す3次元スペクトルアレイが得られた。多くの感染症の3次元スペクトルアレイは、麻疹、水痘症および流行性耳下腺炎に代表され、3つの特徴的パターンに分類されることが明らかとなった。第3節では、発生データの再帰的変動の時間的変動構造について述べた。各感染症の再帰的変動を構成する複数の基本モードが同定され、各感染症のPSDの全体が指数特性を示すことが認められた。第4節では発生データの季節変動の時間的変動構造として、各感染症の季節変動を構成する5つの周期モードが同定された。第5節では予測解析について述べた。各感染症の基本モードを用いて計算されたLSF曲線は、解析時間領域及び予測時間領域の発生データを十分に良く再現した。

第5章では、本論文で得られた結果に基づいて、議論を行った。すなわち、各感染症の発生メカニズムについて、3次元スペクトルアレイの様相別パターン（麻疹パターン、水痘症パターン、流行性耳下腺炎パターン）について次にあげる議論がなされた。

(1) 著者らのこれまでの研究成果を考慮に入れて、麻疹パターンの感染症の発生メカニズムについては、麻疹発生データの3次元スペクトルアレイの様相は、感染症の数理モデルであるSEIRモデルによるカオス時系列の3次元スペクトルアレイの様相と本質的に一致する。従って、麻疹の流行変動は、カオス力学系に基づくものであることが明らかとなった。

(2) 水痘症パターンに属する感染症の発生メカニズムについては、雑音のある周期的(noisy limit cycle)時系列であり、その論拠は3次元スペクトルアレイで、気温変動のような環境要因によって支配されている6カ月の周期モードの周期値がnoisy limit cycleとして時間的にゆらがないこと、さらに水痘症の発生データは、帯状ヘルペスを偶然に数える結果として生じる多量な雑音を含み、外的要因である季節変動としての明確な周期性と多量な雑音の混入によって、水痘症の発生メカニズムは雑音のある周期的時系列であると解釈された。

(3) 流行性耳下腺炎パターンに属する感染症の発生メカニズムについては、3次元スペクトルアレイでの周期構造の時間変動の様相が麻疹の場合と本質的に一致することから、麻疹と同様にカオス力学系に基づいていると結論される。

次いで、各感染症の発生データ全体のPSDが示す指数特性と指数の傾きの値の意味について述べた。

第6章では、結論として本方法によって、感染症サーベイランスデータの長期変動、再帰的変動および季節変動の時間的変動構造が定量的に解明できること、さらに21の感染症の発生変動が、麻疹、水痘症および流行性耳下腺炎に代表される3つの特徴的パターンに分類されることが確かめられた。このことによって感染症の発生が、流行発生に関する年齢、地域、環境要因などの疫学的特徴の違いとは無関係に、ごく少数のメカニズムによって支配されていることが示唆された。

以上本研究において、著者らが提起した時系列解析方法は、感染症の発生データの時間的変動構造と発生メカニズムを解明するための強力な手段であることが確かめられた。本研究で得られた結果は、疫学、社会医学、そして感染症サーベイランス事業の発展に貢献することが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 齋 藤 和 雄

副 査 教 授 櫻 井 恒太郎

副 査 教 授 小 林 邦 彦

学 位 論 文 題 名

Time Series Analysis for Surveillance Data of Infectious Diseases in Japan

(日本における感染症のサーベイランスデータの時系列解析)

感染症の予防および予測を目的として、先進諸国では、感染症サーベイランスが行われており、感染症発生数の膨大な時系列データが蓄積されている。これらのサーベイランスデータを感染症の予防や予測に役立てるために、サーベイランスデータの時間的変動構造を解明する本格的な時系列解析方法が望まれていた。

本研究では、著者らがこれまでに提起した、感染症の流行変動の時間的変動構造を解明するための有用な時系列解析方法を用いて、厚生省の感染症サーベイランス事業年報に集録されている21種類の感染症の発生率時系列データ(以下、発生データ)に適用し、発生データの長期変動、再帰的変動、および季節変動の時間的変動構造を詳細に調べ、さらに予測解析を行った。

本論文は6章からなり、第1章では、本研究の背景、意義および目的について述べた。

第2章では、サーベイランスデータの解析に用いる時系列解析方法について述べた。すなわちこの時系列解析方法は、スペクトル解析と非線型最小2乗法(LSM)によって構成されており、さらにこの方法は、セグメント時系列解析と予測解析に用いられることが可能である。

第3章では、解析対象である日本の感染症サーベイランス事業年報に集録された21種類の感染症発生データについて記述した。

第4章では、第2章で記述した方法を用いて第3章で記述した感染症の発生データを解析して得られた結果について述べた。第一に、サーベイランスデータの長期変動、再帰的変動および季節変動の時間的変動構造が定量的に解明された。第二に、各感染症の発生率の予測値が、定量的に見積もられた。第三に、セグメント時系列解析の結果得られた、21の感染症の3次元スペクトルアレイの多くは、麻疹、水痘症および流行性耳下腺炎に代表される3つの特徴的パターンに分類されることが明らかとなった。

第5章では、本論文で得られた結果に基づいて、議論を行った。すなわち、各感染症の発生メカニズムについて、3次元スペクトルアレイの様相別パターン(麻疹パターン、水痘症パターン、流行性耳下腺炎パターン)について次にあげる議論がなされた。

(1) 著者らのこれまでの研究成果によると、麻疹発生データの3次元スペクトルアレ

イの様相は、感染症の数理モデルである SEIRモデルによるカオス時系列の3次元スペクトルアレイの様相と本質的に一致する。従って、麻疹の流行変動は、カオス力学系に基づくものであることが明らかとなった。

(2) 水痘症パターンに属する感染症の発生メカニズムについては、季節変動などの外的要因としての明確な周期性と、多量な雑音の混入によって、雑音のある周期的時系列であると解釈された。

(3) 流行性耳下腺炎パターンに属する感染症の発生メカニズムについては、3次元スペクトルアレイでの周期構造の時間変動の様相が麻疹の場合と本質的に一致することから、麻疹と同様にカオス力学系に基づいていると結論される。

以上の議論によって、感染症の発生が、流行発生に関する年齢、地域、環境要因などの疫学的特徴の違いとは無関係に、ごく少数のメカニズムによって支配されていることが示唆された。

審査にあたって、副査の櫻井教授から、本研究で用いた解析方法のオリジナルな点、MemCalcの利点と欠点、感染症の分類と発生メカニズムとの関連、感染症サーベイランスの信頼性、感染症の分類が主観的でないかについて、さらに副査の小林教授から川崎病は感染症か否か、ワクチン投与が行われている感染症のワクチン効果、ヘルプアングーナの原因とその影響、流行性耳下腺炎と異型肺炎の周期性についての質問があったが、申請者はこれら何れの質問に対しても妥当な回答を行った。

以上本研究において、申請者が提起した時系列解析方法は、感染症の発生データの時間的変動構造と発生メカニズムを解明するための強力な手段であることが確かめられたものであり、得られた結果は、疫学、社会医学、そして感染症サーベイランス事業の発展に貢献することが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位などを併せ、申請者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。