

# 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 イリチュ（佐藤）美佳

## 1. はじめに

### 1.1 研究背景

明治 30 年に「伝染病予防法」が制定されて以来、医学・医療の進歩などに伴い感染症に対するリスクは低減してきた。しかし 1970 年代以降世界で 30 以上の新興感染症（エボラ出血熱、エイズ、C 型肝炎等）が出現し<sup>1)</sup>、近年では SARS や新型インフルエンザ等の流行が問題となった。また、結核やマラリアなど既に克服されたと考えられていた感染症が人類に再び脅威を与えている。それに加え、国際交流の活発化による流行スピードの促進や抗生物質が効かない多耐性菌の出現など、感染症をめぐる状況はめまぐるしく変化しており、そのリスクは再び高まっている。

百日咳(Pertussis)も近年再び感染者数が増加している感染症の一つであり、現在「伝染病予防法」に代わり施行されている「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」では五類感染症に分類され、全国の小児科定点から発生者数を集計している。百日咳はこれまで主に乳幼児の病気であると考えられていたが、最近では 20 歳以上の成人の報告数が年々増加してきている<sup>2)</sup>。それを受け、国立感染症研究所感染症情報センターでは、成人層を中心とした患者発生状況の実態をより明らかにすることを目的として、2008 年 5 月から「百日咳 DB: 全国の百日咳発生状況」<sup>3)</sup>を立ち上げ、感染症発生動向調査とは別に解析を行っている。2008 年 5 月 8 日から 2010 年 3 月 12 日までに同 DB に報告された 779 例においても 20 歳以上の報告数が多くを占めており今後も増加が予想される。

### 1.2 研究目的および概要

本研究では百日咳感染者増加の経緯や要因を明らかにし、今後の感染予防に寄与することを目的とする。

まず、これまでの百日咳患者発生動向を調査し、患者増加の要因についてまとめ今後必要と考えられる対策に関して低減を行った。それから、都道府県別および国別を対象に、発症患者数に影響を及ぼすと考えられる要因と発症患者数との関係を解析した。

## 2. 百日咳の概要

### 2.1 百日咳とは

百日咳は特有な痙攣性の咳を主症状とする急性呼吸器感染症で、百日咳菌に感染することで発症する。症状の経過は 6～8 週間であり、3 期に分けられる。

カタル期（1～2 週間）：百日咳菌に感染した後 7 日程度の潜伏期間の後、鼻水、結膜充血など風邪に良く似た症状がみられ、咳もだんだんと激しくなる。

痙咳（発作）期（2～4 週間）：激しい咳が頻発する。この発作中は呼吸する間がなく 1 呼吸中に数回～十数回の反復性の咳をした後、吸気とともに空気が声門に吸引されるとき笛声が聞かれる。この繰り返しを **reprise** という。嘔吐を伴い、粘稠性の透明な痰を出すと治まる。

回復期（2 週間）：発作性の咳や笛声、嘔吐は次第に軽くなるが、咳は軽い刺激によって御誘発され、数ヶ月続くこともある<sup>4)</sup>。

抗生物質の投与が主な治療法である。また、百日咳乳幼児に感染すると重篤な症状となるため、現在日本では小児期にジフテリア（D）、破傷風（T）を含めた三種混合ワクチン(DTaP ワクチン)による予防接種が行われている。

### 2.2 日本における発症者数の推移と予防接種

日本では 1947 年に初めて伝染病統計を開始し、同年の発症報告数は約 15 万人、死者数は約 17000 人であった。しかし、1947 年に予防接種が導入されてからは、徐々に発症報告数は減少した。図 1 に発症報告数の推移を示す<sup>5)</sup>。

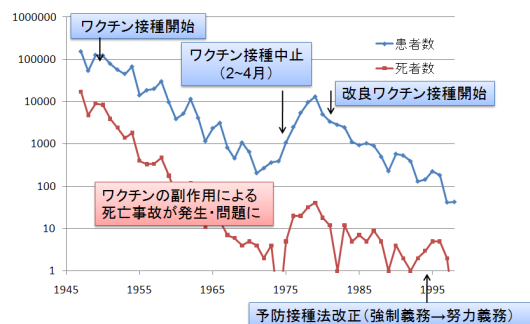


図 1：百日咳患者及び死者の推移

1970年代にワクチンによるとされる脳症等の重篤な副反応発生が問題となり1975年2月に百日咳ワクチンを含む予防接種は一時中止となった。同年4月に、接種開始年齢を引き上げるなどして再開されたが、接種率の低下は著しく、DPTでなくDTの接種を行う地区も多く見られた。その結果、1979年には年間の届け出数が約13,000例、死亡者数は約20~30例に増えた<sup>6)</sup>。

その後百日咳ワクチンの改良研究が進められ、それまでの全菌体ワクチン(wP)に代わり無細胞ワクチン(aP)が開発された。1981年秋からaPを含む三種混合ワクチン(DTaP)の接種が開始され、その結果再び接種率は向上し、発症数も減少していった。ところが、最近になって再び発症数が増加しており、中でも成人の発症割合が高くなっている。図2に近年における百日咳患者数の推移を、図3に百日咳患者の年齢別割合の推移を示す<sup>2)</sup>。成人層の患者発生状況の実態を明らかにするために、国立感染症研究所感染症情報センターは「百日咳DB：全国の百日咳発生状況」を立ち上げた。しかし、小児科定点把握とは異なり各医師の自主的報告に頼っている為精度が低い。全容把握の為には小児科定点のように制度化する必要があると考えられる。

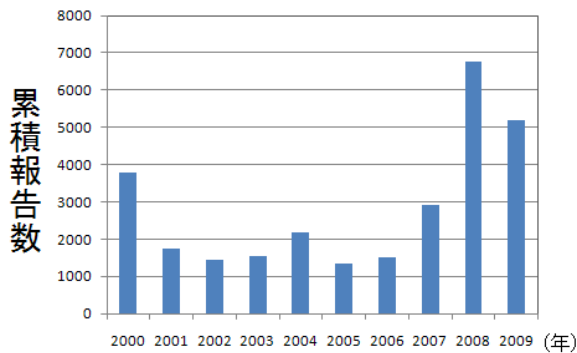


図2：近年の百日咳患者数の推移

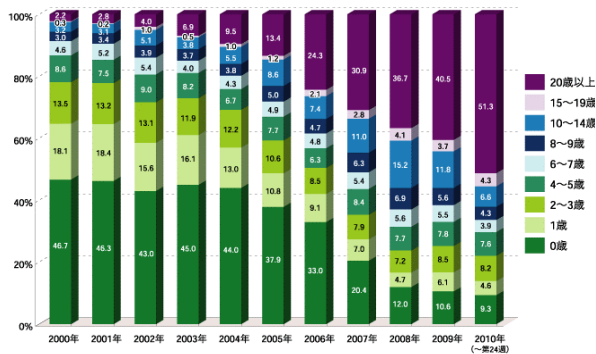


図3：百日咳患者の年齢別割合

### 2.3 発症患者再増の原因

日本ではDTPワクチンの予防接種を標準で4回受ける。一度免疫を獲得した後も再度抗原に接触することによって、さらに免疫機能が高まる「ブースター効果」を考慮しているからだ。しかし、予防接種で得た免疫は生涯持続されるわけではなく、自然感染を受けないと免疫は逆に低下してしまう<sup>7)</sup>。また、田村ら<sup>8)</sup>の報告によって4回の予防接種だけでは十分なブースター効果が得られないことが示唆されている。図4に年齢別の抗PT(百日咳毒素)抗体保有率を示す<sup>2)</sup>。一般に抗体価が10 EU/ml以上ならば抗体を保有しているとされる。生後間もなく抗体保有率は低いが、標準的な4回の予防接種期間が終了する2歳までに抗体保有率は大きく上昇する。しかし、その後は年齢に比例して抗体保有率が低下する傾向にある。これまでは予防接種に加え、自然に菌にさらされることによってブースター効果を得ることができていたが、社会全体として患者数が減少した為、十分なブースター効果を得られずに免疫が低下してしまうことで発症数が増加したと考えられている<sup>9)</sup>。その為、医学的な調査がさらに必要であるが、予防接種回数や期間などを再検討する必要があると考えられる。

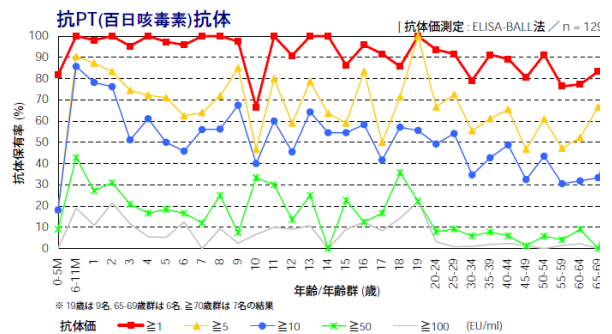


図4：年齢別抗PT抗体保有状況

### 2.4 世界の百日咳感染状況

1990年以降の世界の百日咳患者発生数を図5に、ワクチン接種率を図6に示す。世界各国ではWHOの推奨する拡大予防接種計画の一環として、DTPワクチンの普及を進めてきた。その結果各国の発症者数は減少していった。アフリカでは1990年以降ワクチン接種率は他地域に比べ低いレベルで推移していたが、WHOの活動に加え、輸入薬に関する関税緩和など医療制度改革を行った。その結果2000年以降ワクチン接種率は上昇した。

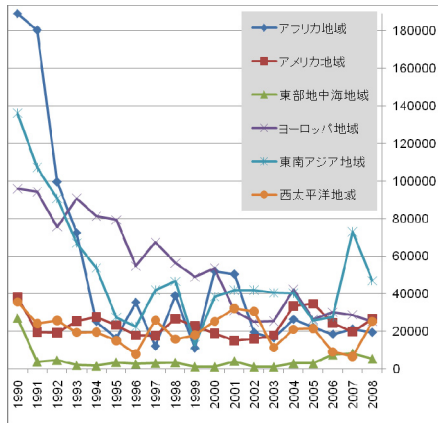


図 5：世界の百日咳患者発生数

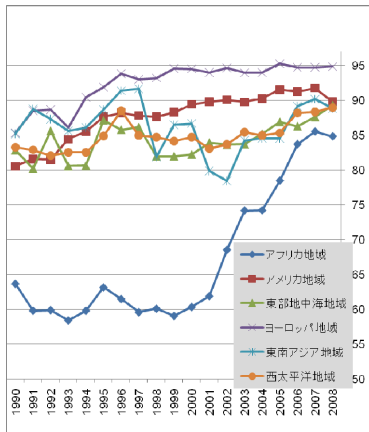


図 6：世界の DTP ワクチン接種率

ところが近年アメリカやカナダなどの先進国においても百日咳が問題になっている。図 7 に 2000 年以降におけるアメリカ、カナダ、日本、オーストラリア、イギリス、韓国、中国の発症患者の推移を示す。患者数は正規化してある。

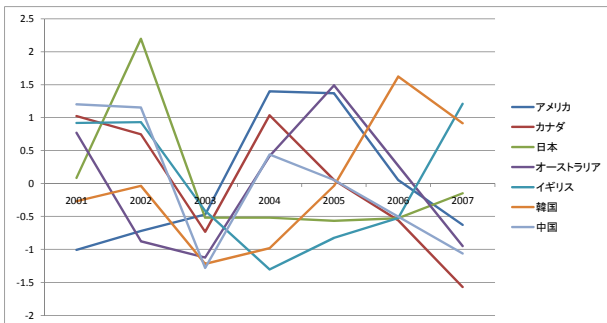


図 7：各国における百日咳患者の推移

各国とも 2003 年に患者数が相対的に減少している点では類似しているが、推移の仕方は各国それぞれ異なる。これらの推移を説明する為次章で解析を行った。

### 3. 分析

#### 3.1 分析手法及び対象

百日咳患者数と患者数の動向に影響を及ぼしていると考えられる要因の関係を分析した。

分析は 47 都道府県を対象とした国内と、日本、韓国、中国、アメリカ、イギリス、オーストラリアを対象とした海外の 2 通り行った。分析手法として、回帰分析、相関分析、パイプロット分析を用いた。

使用したデータは国内に関しては発症患者数<sup>2)</sup>、各気象データ<sup>10)</sup>、人口密度<sup>11, 12)</sup>、海外に関しては発症患者数<sup>13)</sup>、各気象データ<sup>14)</sup>、人口密度、GDP<sup>15)</sup>である。

#### 3.2 回帰分析

##### 3.2.1 分析手法

データを解析する手法は様々<sup>16)</sup><sup>[16]</sup>あるが、ここでは非常にシンプルな手法である回帰分析を扱う。

例えば身長と体重のような、相互依存の関係にある 2 変量があるとき、一方の数値が与えられたとき、他方の組を予測することができる。回帰分析とは、乱暴にいつてしまえば、複数の変数間の関係を一次方程式  $y = ax + b$  の形で表現する分析方法である。予測したい変数のことを目的変数（または被説明変数）といい、目的変数を説明する変数のことを説明変数（または独立変数）と呼ぶ。目的変数は 1 つであるが、説明変数の数はいくつでもよく、説明変数が 2 つ以上の時は重回帰、1 つのとき特に単回帰と呼ぶ。また、求められた一次方程式を回帰式と呼ぶこともある。

今回は複数の説明変数を扱う重回帰分析を行う。標本数を  $N$ 、説明変数の数を  $p$  とし、

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

とすると、

$$y = X\beta + e \quad (1)$$

と書ける。ここで、 $\beta$  を偏回帰係数といい、 $e$  を残差という。残差は以下の条件を満たすものとする。

残差の条件: 各  $e_\lambda (\lambda = 1, 2, \dots, N)$  は互いに独立に正規分布  $N(0, \sigma^2)$  に従う。

以上のことより、重回帰分析とは、式(1)のような線形関係式が成り立つと仮定し、 $\beta$  の推定値  $\hat{\beta}$  を求める手法である。

最小二乗法を用いると、 $\hat{\beta}$  は以下のように求まる。

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

### 3.2.2 分析結果

今回日本国内と世界の国々で分析を行った。国内では都道府県別患者数を目的変数とし、降水量・気圧・湿度・温度・日照時間・風速・人口密度を説明変数として重回帰分析を行った。結果は表1の通りである。ここで重要となるのは決定係数  $R^2$  である。重決定は、重回帰式で求められる予測値の変動を実際のデータの変動で割ったものである。実際の患者数の変動をどれくらい重回帰式で説明できているかを示す値で、この値からも、重回帰式がどれくらい実際のデータを反映しているのかを確認することができる。つまり今回の重回帰分析では12%しか実際のデータを反映していないということになる。さらに係数を見てもわかるように、どの説明変数を用いても目的変数を説明することができないことを表している。

表1：日本の都道府県別重回帰分析結果

		切片	係数	標準誤差
回帰統計		0		0.14982
重相関 R	0.352986	日照時間	0.094377	0.179234
重決定 R2	0.124599	風速	-0.08243	0.163005
補正 R2	-0.03252	平均温度	0.364997	0.288652
標準誤差	1.027117	湿度	0.110318	0.257145
観測数	47	気圧	-0.01819	0.18235
		降水量	-0.03057	0.177722
		人口密度	0.192183	0.153767

同様にしてアメリカ・カナダ・オーストラリア・日本(国全体として)・イギリス・韓国・中国、それぞれの国の患者数を目的変数とし、GDP・降水量・気圧・湿度・温度・風速・人口密度を説明変数として重回帰分析を行った。更に、より詳細に患者数との関連を調べるために、変数を選択して重回帰分析を行った。中でも重回帰式の当てはまりのよいものを表にした(表2)。オーストラリアの患者数は人口密度とGDPと密接な関係がある、と係数から読み取ることができる。しかし当てはまりは55%程度であり、重回帰式から求めた患者数と、実際の患者数に違いが出ていることがわかる(図8)。他の国々においても比較的人口密度とGDPとの密接な関係が見られるが、いずれも当てはまり

は30~50%程度である。

一方、日本全国の重回帰分析結果を見ると、かなり高い当てはまりが見られる(図9)。都道府県別と全国で見た場合に結果が大分違う原因としては、都道府県別の患者数の出典が小児科のみであることや、GDPのような経済指標を考慮していないから、といった理由があげられる。そしてこれらから、百日咳の患者数はGDPや人口密度が関係ある国々が多く、気候状況にはあまり関係がないということが言える。

表2：重回帰分析結果(オーストラリア)

回帰統計			係数	標準誤差
重相関 R	0.747621			
重決定 R2	0.558937	切片	0	0.307431
補正 R2	0.338405	人口密度	-4.30025	1.933826
標準誤差	0.813385	GDP	4.353381	1.933826
観測数	7			

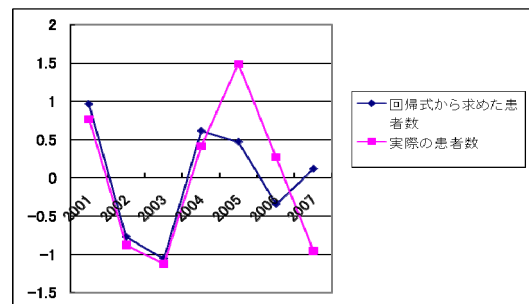


図8：重回帰式からと実際の患者数(オーストラリア)

表3：重回帰分析結果(日本)

回帰統計			係数	標準誤差
重相関 R	0.90239			
重決定 R2	0.814308	切片	1.75E-15	0.199477
補正 R2	0.721462	GDP	-0.90491	0.222407
標準誤差	0.527767	気温	0.438397	0.222407
観測数	7			

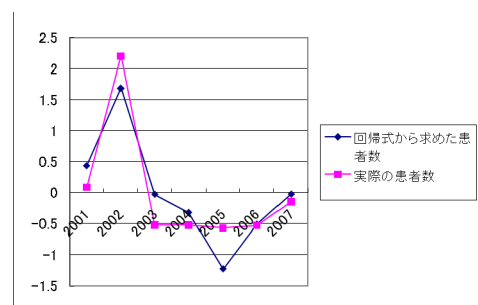


図9：重回帰式からと実際の患者数(日本)

### 3.3 相関分析

#### 3.3.1 分析手法

2000年から2007年までのデータを用いて相関係数を調べた。

国内データに関しては、47都道府県の患者数、気温、湿度、降水量を用いた。海外データに関しては、患者数、気圧、気温、風速、人口密度、GDPを用いた。

#### 3.3.2 分析結果

国内データの相関係数は、表1にあるように値は小さく、相関はみられなかった。一方、海外データの相関係数は気温、GDPにおいてある程度の相関を確認することができた。

表4：患者数との相関係数（国内）

2000	1月	2月	3月	4月	5月
気温	0.04	0.07	0.27	0.19	0.12
湿度	0.14	0.13	-0.02	0.01	-0.08
降水量	0.09	0	-0.03	0.01	0.24

表5：患者数との相関係数（海外）

	2001	2002	2003	2004	2005
気圧	0.17	-0.23	-0.09	0.37	0.12
気温	0.59	0.77	0.21	0.08	0.37
風速	0.36	0.41	0.08	-0.04	0.01
人口密度	-0.14	0.6	-0.21	-0.27	-0.28
GDP	0.03	0.3	0.51	0.34	0.37

### 3.4 バイプロット分析

#### 3.4.1 分析手法

従来のバイプロット分析<sup>17)</sup>は、個体と属性の同時視覚化であるが、今回は、発生数を介在させ、個体と属性の関連性の同時視覚化を行った。これにより、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を調べることができる。図10のように患者数と気温、患者数と湿度というように患者数を対象とした相関係数をそれぞれ求めた。これをバイプロット分析に用いることにより、患者数を内在的に介在させた三次的な相関の関連性を見ることができ

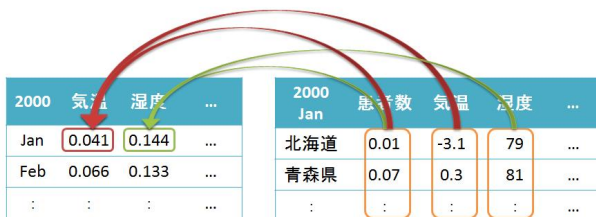


図10：バイプロット分析

#### 3.4.2 分析結果

国内において、2000年は、患者発生数を介在させた経時変化は気温と関連性があることが分かった（図11）。2006年には、湿度と関連性があることが分かった（図12）。また、5月と6月に関しては、降水量だけではなく、患者数も共に関連していることが分かった。海外においては、01~04年はばらつきがあるが、近年は一箇所に集中している（図13）。国によって異なるが、経済の成長によって（GDPの増加）に関連性があることが分かった。

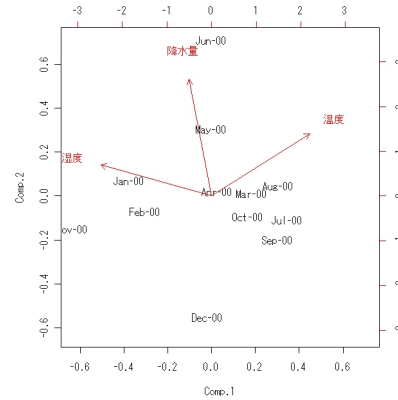


図11：国内(2000)

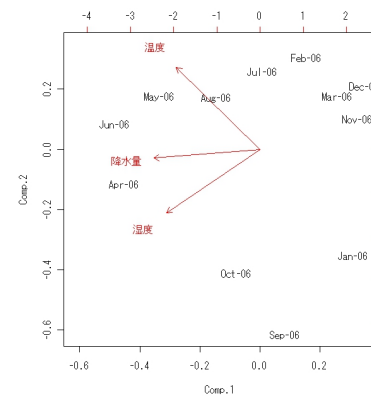


図12：国内(2006)

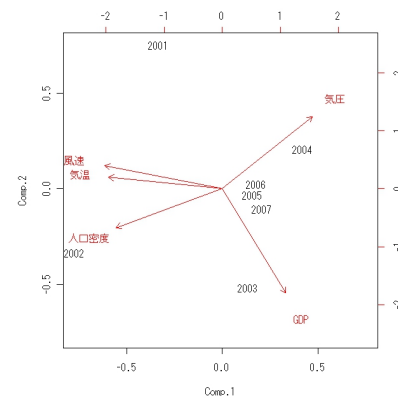


図13：海外

## 4. まとめ

百日咳患者再増の原因を文献調査から明らかにし、患者数に影響を与える要因を分析した。

再増の原因としては自然感染機会の減少によって十分なブースター効果が得られず、免疫を維持できないとする説が有力だと考えられる。その為、予防接種回数や期間の再考が必要であると考えられる。

要因分析では気候による影響はあまり見られず、GDPや人口密度等社会的要因との関連が強い事が明らかとなった。またパイプロット分析においては関係性が薄いながらも、患者数を介在させた3要因の相関関係を明らかにした。

今後の課題としては、都道府県別の分析における社会指標の導入など説明変数の選択による分析の精度向上、分析結果から今後の予測モデルの作成などが挙げられる。また、成人の患者数増加に関する定量的解析の為には年齢別の分析が必要であるが、これまでの小児科定点報告では20歳以上は一括りとなっている為、2008年発足の「百日咳DB」へのデータ蓄積が必要である。但し、このデータベースは各医師の自主的報告である為精度が低いと考えられる。その為小児科定点把握のように制度化する必要があると考えられる。

## 参考文献

- [1] WHO, The world health report 1996
- [2] IDWR 感染症発生動向調査  
<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>
- [3] 百日咳 DB <http://measles.jp/~measles/pertussis/>
- [4] 山崎 修道、「感染症予防必携」、財団法人日本公衆衛生協会、2005
- [5] 木村 三生夫、平山 宗宏、堺 春美、「予防接種の手引き 第12版」、近代出版、2008
- [6] 国立感染症研究所、「感染症週報」第5巻、第36号、2003
- [7] 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
- [8] 田村 大輔、三浦 琢磨、菊池 豊「百日咳の成人への感染」、小児科、Vol. 46、No. 6、1000 - 1007、2005
- [9] 国立感染症研究所、「感染症週報」、第10巻、第20号、2008
- [10] 気象庁 <http://www.jma.go.jp/jma/index.html>
- [11] 都道府県 人口・面積・人口密度ランキング  
<http://uub.jp/rnk/rnk/prnk.cgi?T=p>
- [12] 政府統計の総合窓口 e-Stat  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>
- [13] World Health Organization  
<http://www.who.int/en/>
- [14] Weather underground  
<http://www.wunderground.com/>
- [15] United Nations Statistics Division  
<http://unstats.un.org/unsd/default.htm>
- [16] 河口 至商、「多変量解析入門 I」 森北出版株式会社、1973
- [17] J.C. Gower and D.J. Hand, “Biplots”, Chapman & Hall, 1996