

季節性インフルエンザの疾病負荷推定
Estimating the disease burden associated with seasonal influenza in Japan

東京大学大学院・総合文化研究科 水本憲治
Kenji Mizumoto
Graduate School of Arts and Sciences,
The University of Tokyo

【はじめに】

インフルエンザは毎年流行し、高齢者の方を中心に多数の死亡者をもたらす原因となっている。インフルエンザ対策では、まず健康被害規模の正確な把握が求められ、インフルエンザの疾病負荷は、インフルエンザ流行のインパクトを測る重要な指標である。疾病負荷の推定については、先行研究があるが、現在においても精緻な回答が与えられる余地が十分残されており、その精緻な定量化が求められている。

これまでの先行研究では、分析手法は旧来の単純なモデルを用いられており、現在においても精緻な回答が与えられる余地が十分残されている状況にある。

本研究では、最新の頑健なモデルを含めた複数のモデルを用い、健康被害をもたらす季節性インフルエンザによる超過死亡数を精緻に推定することを目的として実施した。

【データ・解析手法】

データは、人口動態等の二次データを、モデル分析においては、最新の頑健な複数の数理的手法を用いた。[1][2]

データ：データは主に以下の 2 種類を利用。

1. Vital statistics

- Cause of death
 - International Classification of Diseases (ICD)
 - ICD-10: 1995-
 - ICD- 9: 1979-1994
 - ICD- 8: 1968-1978
 - Monthly
 - Entire Japan

2. Influenza viral surveillance data

- Weekly reports of influenza virus isolation/detection

※International Classification of Diseases (ICD)について : [3][4]

- Standard diagnostic tool for epidemiology, health management and clinical purposes.
- This includes the analysis of the general health situation of population groups.
- Used to monitor the incidence and prevalence of diseases and other health problems, providing a picture of the general health situation of countries and populations.
- All Member States use the ICD which has been translated into 43 languages. Most countries (117) use the system to report mortality data, a **primary indicator** of health status.
- WHO の勧告により国際的に統一した基準で定められた 死因・疾病の分類。現行の ICD-10 は約 14,000 項目より構成。
- 1900 年(明治 33 年)に初めて国際会議で承認(日本も同年より採用)。以降、WHO において約 10 年ごとに改訂が行われ、ICD-10 は 1990 年に WHO 総会において承認された。
- 日本では、統計法施行令にて、「疾病、傷害及び死因の統計分類」と定められており 公的統計(人口動態統計、患者統計、社会医療診療行為別調査等) DPC(診断群分類・包括評価)等において広く利用されている。

解析手法 :

解析手法としては、以下の 3 手法、A)-C)を利用。

- Estimate excess mortality with
 - A) Serfling least squares cyclical regression
 - B) Serfling-Poisson regression
 - C) Rate difference
 - D) *Time series analysis*
 - autoregressive integrated moving average models

A) Serfling least squares cyclical regression について:

$$y(t_i) = \beta_1 \cos(2\pi t_i / 12) + \beta_2 \sin(2\pi t_i / 12) + \beta_3 t_i + \beta_4 t_i^2 + \text{error}(t_i)$$

Y_i : the number of deaths at week i

β_0 : the intercept

β_1 : coefficient for the linear time trend

β_2 : coefficient for the quadratic time trend

β_3, β_4 : coefficients associated with seasonal fluctuations in deaths
 e_i : error term

B) Poisson regression model[5]について:

$$Y_i = \alpha \exp(\beta_0 + \beta_1 t_i + \beta_2 t_i^2 + \beta_3 t_i^3 + \beta_4 \sin(2\pi t_i / 12) + \beta_5 \cos(2\pi t_i / 12) + \sum \gamma_j s_{i,j})$$

Y_i : the number of deaths at week i
 α : the population offset
 β_0 : the intercept
 $\beta_1, \beta_2, \beta_3$: coefficients associated with secular trends,
 β_4, β_5 : coefficients associated with seasonal changes in deaths
 γ_j : coefficients associated with each influenza virus type and sub-type j
 s_{ij} : percentages of specimens testing positive for each influenza virus type and sub-type j during a given week i

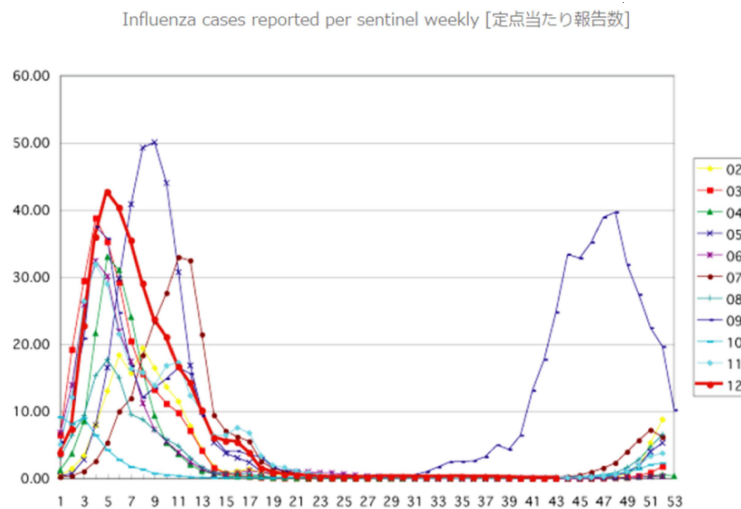
C) Rate difference using summer-season (peri-season) as baselines について:

$$X = r w N$$

X : Annual excess deaths
 r : Excess monthly rate
 w : Number of "epidemic" months
 N : Population

上記下線部分、“epidemic”について説明する。

Rate difference モデルでは、インフルエンザの致命割合(influenza mortality)が 1.0 以上か 1.0 未満かで、流行月(epidemic)か判定し、流行月数を分析に含める。また、Summer-season をベースラインに設定するが、その summer season の設定期間については、上記のインフルエンザサーベイランスデータ[6]より、6 月から 10 月に設定した。



D) Time series analysis: ARIMA (autoregressive integrated moving average models [7][8])

本研究では用いていないが、時系列分析においては ARIMA モデルも利用されることが多いため、簡単に記す。

$$y_t = \phi_1 y_{t-1} + \phi_2 y_{t-2} + \cdots + \phi_p y_{t-p} + \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} - \cdots - \theta_q \varepsilon_{t-q}$$

y_t : observed data

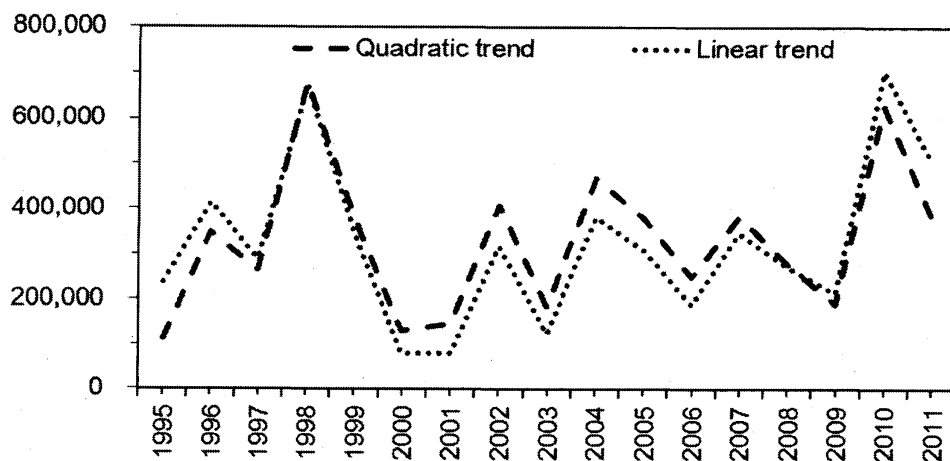
ϕ_i : parameter for auto regression

θ_i : parameter for moving average

ε_t : error

【結果】

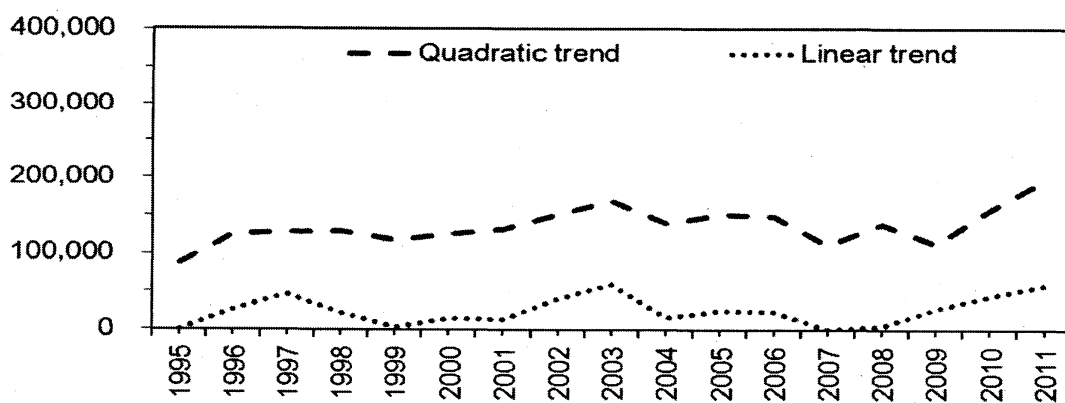
A) Serfling least squares cyclical regression model を利用した推定結果



縦軸：死亡者数、横軸：年

点線は Linear trend の、破線は Quadratic trend を加味した推定結果を示す。

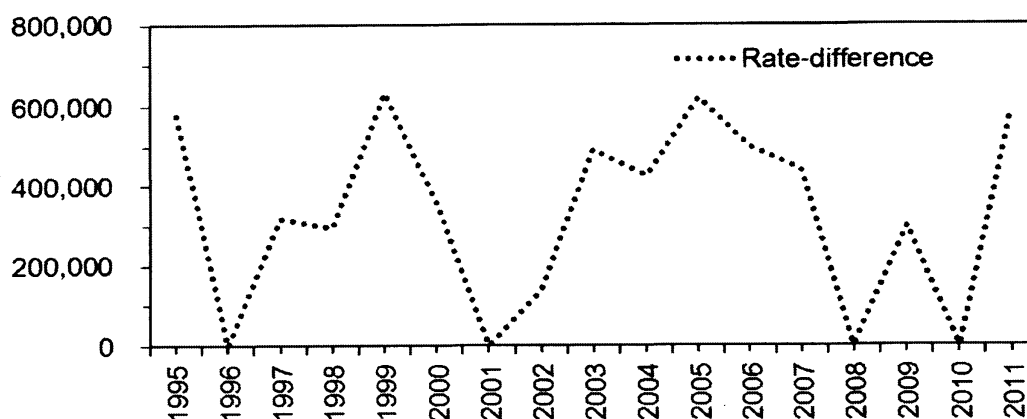
B) Serfling-Poisson regression を利用した推定結果



縦軸：死亡者数、横軸：年

点線は Linear trend の、破線は Quadratic trend を加味した推定結果を示す。

C) Rate difference を利用した推定結果



縦軸：死亡者数、横軸：年

【結論】

1995年から2011年における季節性インフルエンザの疾病負荷の推定を、次の3つの手法、1) Serfling method, 2) Poisson regression model, 3) rate-difference method を用いて概数を推定した。疾病負荷の推定値については、rate-difference method を用いた場合の0という値から、Serfling method (quadratic/linear)を用いた場合の約70万（2010年）という値が得られた。但し、2010年については、新型インフルエンザ（H1N1-2009）が流行した年であるため、流行期間の設定等について検討する余地がある。追加研究では、手法としてARIMA model、データとしては年齢等の構造、ICDにおける対象疾患等を考慮する必要がある。

参考文献

- [1] Charu V et al. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. PLoS One. 2011;6(11)
- [2] Thompson WW et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. Influenza Other Respi Viruses. 2009 Jan;3(1):37-49.
- [3] 厚生労働省資料「疾病、傷害及び死因分類の改正と WHO における国際統計分類の検討状況」
- [4] <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- [5] Newall A, Viboud C, Wood J. 2010. Epidemiol Infect
- [6] Available from <http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/813-idsc/map/130-flu-10year.html>
- [7] Nunes B, PLoS One, 2011
- [8] Choi K, Thacker SB. Am J Epidemiol. 1981