

沖縄における流行性角結膜炎の長期時系列分析

井上 浩利¹⁾, 門之園一明²⁾, 賀数 保明³⁾, 平良 健康³⁾, 内尾 英一¹⁾

¹⁾福岡大学医学部眼科学教室, ²⁾横浜市立大学付属市民総合医療センター, ³⁾沖縄県衛生環境研究所

要 約

目 的：流行性角結膜炎(EKC)はアデノウイルスによる伝染力の高い感染症であり、院内感染とともに地域感染の病原微生物としても重要である。我々は1993年以前を対象とした既報において、沖縄のEKC発症数の時系列分析を行い、減少していくことを予測した。今回1993年以降の発症状況を解析し、予測値と実測値の適合性などを検討した。

対象および方法：1993年から2003年の厚生労働省感染症サーベイランスにおける沖縄のEKC患者数を対象とし、時系列分析した。

結 果：傾向曲線は1995年後半をピークに減少して

いた。指数関数に最もよく適合し、既報の予測に近かった。

結 論：沖縄におけるEKCの長期的な時系列分析結果が過去に我々が予測したものに近似していたことは、沖縄がEKCに関しては疫学的に孤立した島嶼という仮説を支持するものであり、沖縄本島を理論疫学的な閉鎖集団とみなすことが可能であることを示唆していた。(日眼会誌 111 : 711-715, 2007)

キーワード：流行性角結膜炎, アデノウイルス, 時系列分析, 理論疫学, 感染モデル

Long-term Time Series Analysis of Epidemic Keratoconjunctivitis in Okinawa Prefecture, Japan

Hirotohi Inoue¹⁾, Kazuaki Kadonosono²⁾, Yasuaki Kakazu³⁾
Takeyasu Taira³⁾ and Eiichi Uchio¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Fukuoka University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City University Medical Center

³⁾Okinawa Prefectural Institute of Health and Environment

Abstract

Purpose : Epidemic keratoconjunctivitis(EKC) is a highly infectious disease caused by an adenovirus and is associated with nosocomial or endemic infections. In a series analysis before 1993, we predicted that EKC patients would decrease in Okinawa. We analyzed the number of EKC patients after 1993 in the same area to confirm the compatibility between measured and predicted epidemic curves.

Subjects and Methods : The numbers of EKC patients reported by the National Epidemic Surveillance Report of Japan between 1993 and 2003 in Okinawa were analyzed by time series analysis.

Results : The epidemic curve showed a peak in late 1995 and the number decreased thereafter. Among epidemic tendency curves, an exponential

curve fitted best to the measured curve and this result was compatible with our past prediction.

Conclusion : The similarity of the epidemic curve analyzed by long-term time series analysis and the previously predicted curve of EKC in Okinawa, Japan, supports the epidemiological hypothesis that Okinawa is an epidemiologically isolated island for EKC, and its population can be deemed a theoretical epidemiologically closed group.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 711-715, 2007)

Key words : Epidemic keratoconjunctivitis, Adenovirus, Time series analysis, Theoretical epidemiology, Infection model

別刷請求先：814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1 福岡大学医学部眼科学教室 井上 浩利

(平成18年12月12日受付, 平成19年2月28日改訂受理) E-mail : ganka@minf.med.fukuoka-u.ac.jp

Reprint requests to: Hirotohi Inoue, M.D. Department of Ophthalmology, Fukuoka University School of Medicine, 7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

(Received December 12, 2006 and accepted in revised form February 28, 2007)

I 緒 言

流行性角結膜炎 (epidemic keratoconjunctivitis : 以下, EKC) はアデノウイルス 8 型をはじめ 19, 37 型などの血清型によって急性濾胞性結膜炎や点状表層角膜炎が引き起こされる感染力の強い, 眼科における代表的な感染症のひとつである。院内感染や地域感染における流行が問題となるため^{1)~4)}, 1999 年に制定された「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」(いわゆる感染症法; 平成 11 年 4 月 1 日, 法律第 114 号) によって, 定点からの発症者数報告が行われる 5 類感染症と規定され, 厚生労働省による全国感染症サーベイランス事業の対象となっている。我々は既報において 1986 年から 1993 年までの沖縄本島における感染症サーベイランス情報による EKC 発症者数を流行曲線時系列分析し, その中で, 沖縄における EKC 発症者数は長期的に減少していくと予測されると報告した⁵⁾。その予測の妥当性を確認するために, 今回 1993 年以降の同じ沖縄本島における EKC 発症状況を長期的に解析し, 流行曲線を時系列分析によって解析したので報告する。

II 対象と方法

1993 年 1 月から 2003 年 12 月までの期間に, 厚生労働省感染症サーベイランス情報による沖縄本島における観測定点から報告された新規 EKC 発症者数を対象とした。EKC の診断は臨床的に行われた。6 か所の眼科観測定点から報告された月別 EKC 患者数から定点あたりの患者数を求め, 時系列データとした。これを EPA

(economic planning agency) 法を用いて時系列分析を行った。EPA 法は月次時系列データである発症者数を傾向曲線である TC (Trend, Cyclical component) 系列と季節変動系列 S (Seasonal variation), 不規則変動系列 I (Irregular variation) とに分離する方法である。EPA 法で求められた傾向曲線に対して, 最小二乗法を用い, 傾向曲線の趨勢的傾向が種々の関数の中からどの曲線に最も適合するかを比較検討した。当てはめの対象となる関数は表 1 に示した 6 つであり, 最小二乗法によって係数 a および定数項 b が求められ, 傾向曲線との差を解析することにより決定係数が算出され, それにより関数の適合性の比較を行った。以上の時系列分析ならびに曲線の当てはめにはエクセル統計 2004 (株式会社社会情報サービス) を用い, パーソナルコンピュータを用いて計算した。

III 結 果

観測定点あたりの月別 EKC 患者数の流行曲線の実測

表 1 当てはめを検討した曲線

直線 (一次関数)	$y=at+b$
ルート	$y=a\sqrt{t}+b$
対数	$y=a\log t+b$
ロジスティック	$y=k/(1+ae^{-bt})$
ゴンベルツ	$y=ka^{bt}$
指数	$y=ab^t$

t : 時間, a : 係数, b : 定数

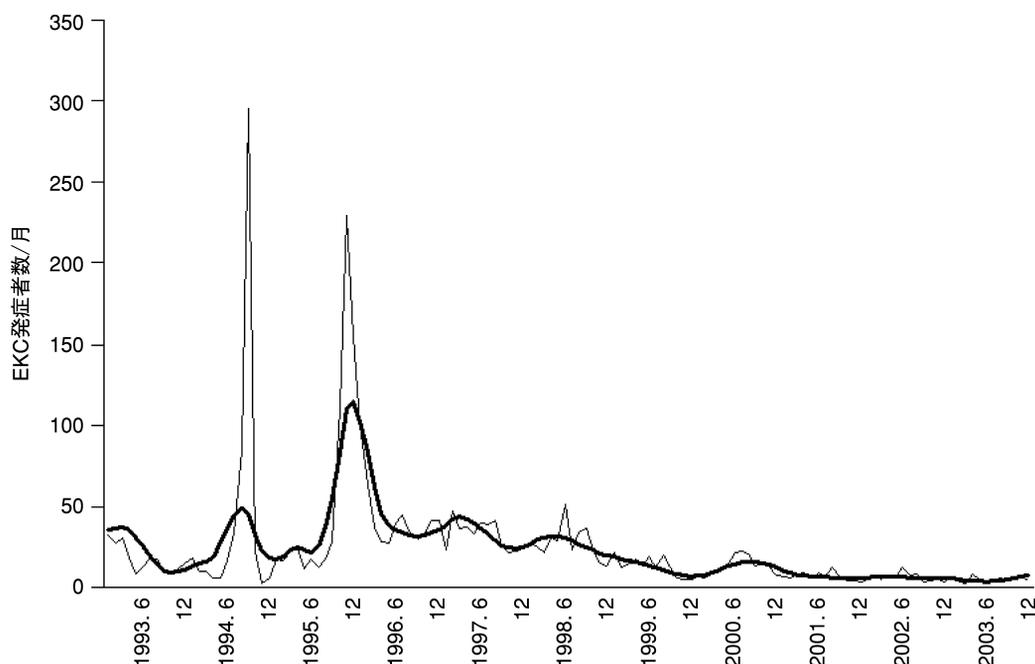


図 1 観測定点あたりの月別 EKC 患者数。

1994 年の夏と 1995 年の冬に流行がみられた。傾向曲線では 1995 年の冬にピークがあり, 以後は減少傾向があった。— : 実測値 (定点あたり), — : TC ; 傾向曲線。

値は、1994 年の夏期と 1995 年の冬期に大きな 2 つの峰を有する曲線となった(図 1)。各年度、季節的な変動が多数みられたが、おおむね夏期にスパイクがあるだけでなく、冬期にも増加傾向がしばしばみられ、1995 年はその顕著なものであった。EPA 法によって季節変動系列(S)および不規則変動系列(I)を除いた傾向曲線から、1995 年冬期のピーク以後は一貫して患者数は減少することが示された(図 1)。

求められた傾向曲線に対し、一次関数、ルート、対数、ロジスティック、ゴンペルツ、指数関数を最小二乗法によって、各関数の理論値である係数 a および定数項 b を求めた(表 2)。決定係数を比較すると候補の関数の中では指数関数の値が最も高く、傾向曲線に最も近いと考えられた。傾向曲線と指数関数曲線を同じグラフで比較すると、減少傾向を示し傾向曲線をよく近似してい

ることが示された(図 2)。

IV 考 按

今回の結果では、1994 年夏季と 1995 年冬季に発症者数が多く、この 2 箇所が大きな峰を実測値の流行曲線に作っていた。それ以外の時期は夏季にやや大きな変動を毎年繰り返す流行曲線であり、後述するように、時系列分析を行うと 1995 年冬季のピーク以降一貫して減少傾向がみられた。この 2 つのピークについては、ウイルス学的な要因を検討する必要があるが、ウイルス学的な報告、とりわけ沖縄本島における継続的なウイルス性結膜炎に関するウイルス学的解析の報告は少ないものの、得られた過去の報告をもとに考察を加えてみた。まず 1994 年夏季の大きな流行であるが、1994 年には急性出血性結膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis: AHC)の大規模流行が沖縄本島で生じたことが報告されている⁶⁾。この流行の原因は enterovirus 70 (EV 70) によることも報告されている⁷⁾。現在の感染症サーベイランスの定点は、多くが臨床定点であり、臨床診断に基づいて発症者数が報告されていることから、この流行は EV 70 による AHC の症例が多く含まれていたことが推測され、時期的にも AHC の報告と一致している⁶⁾。一方、1995 年の流行は同年 11 月下旬をピークにして、翌年までみられた流行であったが⁸⁾、この時期に沖縄県南部で臨床的に EKC と診断された 20 例中 2 例からアデノウイルス 8 型が中和試験で同定されたと報告されている⁸⁾。細胞変性効果の出にくい、増殖速度の遅い株であ

表 2 傾向曲線と各関数との適合性

	係数 a	定数項 b	決定係数
直線	-0.29	42.03	0.30
ルート	-3.60	50.51	0.23
対数	-7.89	53.60	0.14
ゴンペルツ	0.36	1.01	0.33
ロジスティック	1.70	-0.019	0.47
指数	47.1	0.98	0.56

傾向曲線と各関数の決定係数を比較すると指数関数との適合性が最も高かった。

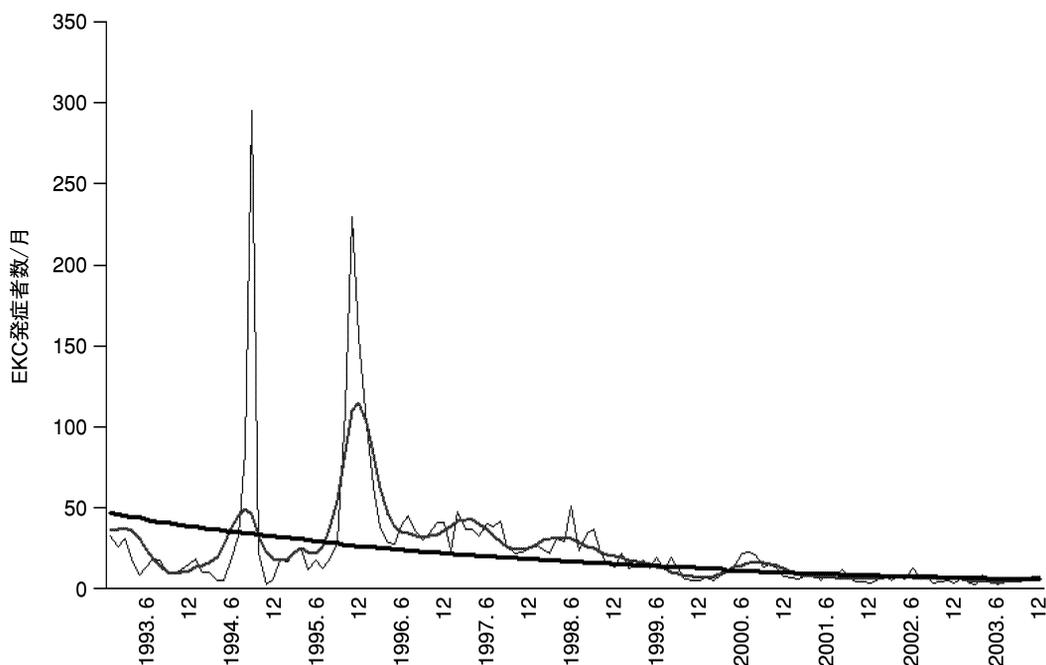


図 2 実測値、傾向曲線と指数関数との適合性。

関数の中で最も適合性が高い指数関数は連続的に発症数が減少傾向を示していた。

—: 実測値(定点あたり), —: TC; 傾向曲線, —: 指数関数

り、ウイルス DNA のシーケンス解析は行われていないが、そのウイルス学的性質からは最近日本各地での流行が報告されているアデノウイルス 8 型特異変異株の可能性が示唆される⁹⁾。この他、最近までに報告されている沖縄における EKC では 2004 年の分離株からもアデノウイルス 8 型のみが分離されており¹⁰⁾、沖縄における EKC は、日本本土のような多数の血清型が混在しながら、年によって優位な血清型が変遷していく形態とは異なっていることが考えられる¹¹⁾。前年の 1994 年とは異なり、1995 年には AHC についての報告はなく、EV 70 とともに AHC の原因ウイルスであるコクサッキー A 24 変異株が沖縄から分離された報告もないことから、1995 年の流行はアデノウイルス 8 型によるものと考えるのが妥当と思われる。ただ後述するように長期的な流行曲線と異なるスパイク様の流行であり、その機序については前述の限定されたウイルス分離例しかないために明らかではない。しかし、1994 年の沖縄の AHC 大流行の際の調査で明らかになったように⁶⁾、中学生、高等学校生同士による感染(手指を介したうつしあい)による地域を越えた規模の流行であったことがひとつの要因として推測される。

我々は既報において、沖縄本島における EKC 観測定点あたり患者数の実測値を使用して、12 か月移動平均法にて分析し、発症者数が 1986 年から 1989 年までは年間約 600 例で緩やかに推移し、1990 年からは年間 1,400 例を超える流行が 1992 年まで続き、その後、減少傾向に転じていたことを報告した⁵⁾。流行曲線の関数曲線への当てはめ比較では、二次指数関数が傾向曲線に最も適合しており、1994 年以降沖縄での EKC 発症者数は減少していくと予測した⁵⁾。今回の結果では上述のように 1994 年と 1995 年の 2 つの流行が付け加わっていたが、1993 年以降の沖縄における EKC 発症者数の長期的な傾向は減少しており、既報で予測した長期的時系列分析結果が実証されたといえる。

疫学において感染症の流行を分析する方法を理論疫学というが、理論疫学ではいくつかの流行モデルが考えられている。その代表的なものの中には SIR モデル、SIS モデル、スモールワールドネットワークモデルなどがある¹²⁾。SIR モデルとは人口全体を健康である感受性者(sensitive; S)、患者(infective; I)、病気から回復した免疫獲得者(resistant; R)に分け、患者と接触した感受性者は患者となり、患者は免疫獲得者となり再感染を起こさないため、閉鎖集団であれば流行が収束していくことが理論的に再現できるモデルである。SIS モデルとは感染力が強く、しかも免疫獲得が起こりにくい疾患のモデルで、収束せずに一定の割合で共存していくこととなる。スモールワールドネットワークモデルとは航空、その他の交通機関が発達したため、感染者が広範に移動するために、地理的、社会的な近隣だけでなく、感染が

飛び離れた場所、人間関係から生じ、拡大することを考慮したモデルであり、近年 SARS(重症急性呼吸器症候群)の流行に応用されたものである。SIR モデルの 1 つである Reed-Frost モデル¹³⁾とは $C_{t+1} = S_t(1 - q^{C_t})$ という漸化式で示される。これは時刻 t における患者数 C_t を、感受性者数 S_t 、患者との接触率 p 、その余事象である接触を免れる確率 $q = 1 - p$ 、により推測できるというものである。このモデルでは感染経路、接触方法が 1 種類であり、ある確率に基づく接触があれば一定時間内に必ず患者となり、その後すべて免疫獲得者となり、再感染を生じないという条件で流行が進展していく。重要なことは、外部から隔離されている閉鎖集団を前提としていることである。一方、沖縄本島は島であり、周囲からの感染症流入の可能性が低い閉鎖集団に近い環境と考えられる。さらに沖縄における EKC は前述のように、アデノウイルス 8 型という単一の血清型による流行と考えられ、他の血清型が混在していないといえる。これらの条件は沖縄における EKC が Reed-Frost モデルに適合している可能性が高いことを示唆すると考えられる。今回の時系列分析から、沖縄本島で発症者数が長期的に減少していたことは、人口 123 万人(1995 年)の規模ではあるが、島嶼という地理的条件から、この地域で単一の血清型による EKC 流行が多年にわたって継続してきた結果、集団内の既感染者の比率が徐々に上昇し、同一条件の接触率を保った場合に、相対的に減少してきた感受性者(未発症者)における発症者が減少してきたことを示唆すると考えられた。その理論的な曲線には指数関数が最も適合していたというわけである。今回の研究から、沖縄における EKC は理論疫学的モデルによる解析が可能なることから、この状況が継続すれば今後も減少していくことが予測された。しかし、8 型に代わる新しい血清型の流入や、日本本土におけるような多種類血清型が併存して流行するように、大きなウイルス学的変化が生じれば、今後の流行状況は予測どおりには進行しない可能性もある。沖縄における EKC 患者の増加は、新しい型のウイルス発生を察知する可能性や、閉鎖集団に近いという性質から感染拡大や伝播型式の分析に有用であり、引き続き研究を続ける必要があるといえる。

文 献

- 1) Warren D, Nelson KE, Farrar JA, Hurwitz E, Hierholzer J, Ford E, et al : A large outbreak of epidemic keratoconjunctivitis : Problems in controlling nosocomial spread. *J Infect Dis* 160 : 938-943, 1989.
- 2) Paparello SF, Rickman LS, Mesbahi HN, Ward JB, Siojo LG, Hayes CG : Epidemic keratoconjunctivitis at a U. S. military base : Republic of the Philippines. *Milit Med* 156 : 256-259, 1991.
- 3) Jemigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA,

- Conway BP, Groschel DH, et al** : Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic : Risk factors and control. *J Infect Dis* 167 : 1307—1313, 1993.
- 4) **Colon LE** : Keratoconjunctivitis due to adenovirus type 8 : Report on a large outbreak. *Ann Ophthalmol* 23 : 63—65, 1991.
- 5) 内尾英一, 大野重昭, 石川秀夫, 照屋昌男, 松永功, 青木功喜 : 沖縄における流行性角結膜炎の長期時系列分析. *臨眼* 49 : 435—438, 1995.
- 6) **Uchio E, Yamazaki K, Ishikawa H, Matsunaga I, Asato Y, Aoki K, et al** : An epidemic of acute haemorrhagic conjunctivitis caused by enterovirus 70 in Okinawa, Japan, in 1994. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 : 568—572, 1999.
- 7) **Uchio E, Yamazaki K, Aoki K, Ohno S** : Detection of enterovirus 70 by polymerase chain reaction in acute hemorrhagic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 122 : 273—275, 1996.
- 8) 糸数清正, 大城直雅, 大野 惇, 安里龍二, 宮里達也, 安里良盛 : 沖縄県において 1995 年に流行した流行性角結膜炎について. *沖縄県衛生環境研究所報* 30 : 111—112, 1996.
- 9) **Takeuchi S, Itoh N, Uchio E, Tanaka K, Kitamura N, Kanai H, et al** : Adenovirus strains of subgenus D associated with nosocomial infection as new etiological agents of epidemic keratoconjunctivitis in Japan. *J Clin Microbiol* 37 : 3392—3394, 1999.
- 10) 平良勝也, 糸数清正, 久高 潤, 中村正治, 仁平稔, 大野 惇, 他 : 沖縄県における病原体検出状況. *沖縄県衛生環境研究所報* 39 : 91—93, 2005.
- 11) 内尾英一 : ウイルス性結膜炎の病態, 診療の最近の展開. *日本の眼科* 77 : 549—553, 2006.
- 12) 増田直紀, 今野紀雄 : 「複雑ネットワーク」とは何か. 講談社, 東京, 127—154, 2006.
- 13) **Abbey H** : An examination of the Reed-Frost theory of epidemics. *Human Biol* 24 : 201—233, 1952.
-