

薬の販売量から推定するインフルエンザ感染の経路と速度

林 讓

Yuzuru HAYASHI

国立医薬品食品衛生研究所主任研究官

矢島毅彦

Takehiko YAJIMA

東邦大学薬学部教授

1. はじめに

抗インフルエンザ薬(タミフルカプセル)の販売量を限られた地域に点在する薬局間において比較すると、インフルエンザ感染の経路と速度が推定できる。図1¹⁾は、2004/05シーズンの東京近辺での感染パターンを示す。●は観測地点(薬局所在地)であり、----->は推定された感染経路である。インフルエンザは西武池袋線、宇都宮線などの鉄道に沿って、東京都心部から郊外に放射状に伝播したことが分かる。数字は感染が始まった地域からの伝播時間を示す。例えば横浜には8.7日、久喜には12.1日で伝播した。伝播速度は、平均3.5 km/日であった。本稿では、薬の販売量から図1の結果を導く方法と考え方を紹介する。薬剤販売量データの他の利用法として、生物テロなどによる国民の健康危害を早期に発見する方法についても概説する。

2. ヘルスヴィジランスについて

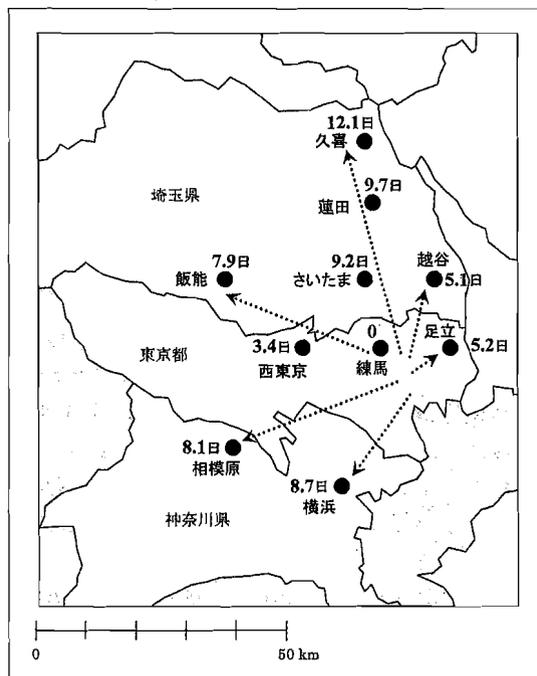


図1 東京近辺におけるインフルエンザの伝播経路(2004/05シーズン)

数字は、薬局(練馬)からのラグを示す。矢印は、伝播方向を示す。対象期間は、2004年11月1日~2005年10月31日までの1年間とした。参考文献1より引用。

薬剤販売量から感染症の伝播パターンを推定するためには、次の条件を前提としている：医薬品の販売量の日間変動は、その地域の住民の健康状態を反映する。もちろん、医薬品の販売量は、地域の社会統計(人口統計、経済統計など)、住民の生活様式、薬店の経営方針(大売出しなど)など多くの要素に依存するので、単純に「薬の販売量=住民の健康状態」とはならない。しかし、住民が健康に何らかの異常を感じた際にとる普通の行動は、病院・医院に行って診察を受け薬局から医薬品を受け取る、あるいは自分で薬局・薬店等に行き一般薬(OTC薬)を購入することである。したがって、薬の販売量は地域住民の健康状態を知るための鋭敏な探り針であり、著者らは、この研究をヘルスヴィジランスと呼んでいる。^{1~9)}

ヘルスヴィジランスは、薬局・薬店を情報源とし、スペクトル解析の技法(相互相関関数)^{1~3,5~9)}と分析化学の検出限界⁴⁾の概念など

を利用する。個々の患者の住所を地図上にプロットすることや特定の患者を追跡調査することはしないので、個人情報保護法には抵触しない。反面、現段階ではインフルエンザのA型とB型を区別できないなどの欠点もある。

インフルエンザの感染パターンについては、多くの研究報告がある。^{1,3,9-12)} 鈴木 宏らは、交通網に沿って人口密集地(新潟県上越市)から近郊の市町村にインフルエンザが伝播したことを、疫学の解析法を用いて示した。¹¹⁾ 国立感染症研究所は、全国約5,000のインフルエンザ定点医療機関を受診した患者数を週ごとに都道府県別に集計している。これらの古典的方法では全体状況は分かるが、感染経路や伝播速度などの定量的な把握は難しい。

薬剤疫学は、人の集団における薬物の効果や影響を研究する学問である。医薬品副作用情報を収集するためのファーマコヴィジランスも、最近よく耳にする。ヘルスヴィジランスがこれらの分野と違うところは、研究対象が「薬」ではなく「国民の健康」にあることである。そのため、コンビニのマスクの販売量から情報を引き出すこともあり得る。

3. 薬局間での薬剤販売量のラグ

日本では、インフルエンザの流行は12月下旬~3月下旬くらいであり、地域によって感染の時期は異なる。本稿では、感染時期の時間的ずれをラグ(遅れ)と呼ぶ。

図2Aは東京都西東京市田無町の薬局、図2Bは神奈川県相模原市田名の薬局におけるタミフルカプセルの毎日の販売量のプロットである。これらの時系列は似たようなピーク形をしているが、ノイズ様のゆらぎがあるため時系列自体から目視でラグを求めることは不可能である。また最大値は偶然に発生したものであり、2つの時系列の最大値の日差を求めても意味はない。

図2Bでは、流行期中(1/30~4/30)においても販売量がゼロになることがある。これは、薬局の近所にある病院の休診日のためである。このように、薬の販売量は地域社会の体制、住民の生活様式などに依存する。では図2の時系列で表されている2つの現象には、どの程度の関連性があるのかを見るために、相関係数を計算してみよう。

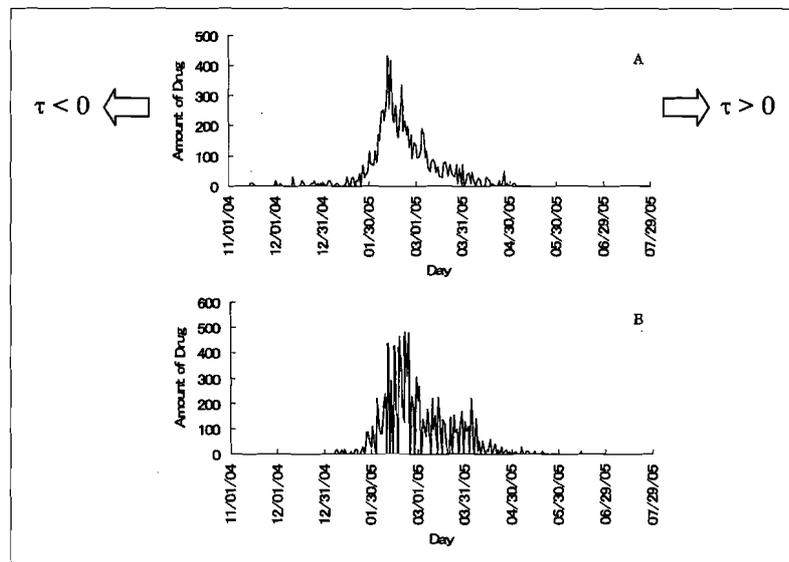


図2 タミフルカプセル販売量の時系列(2004/05シーズン)

(A)薬局(西東京)；(B)薬局(相模原)。Y軸は、1日の販売量(カプセル数)を示す。図の τ は、図2Aのシフト(日)を表す。 τ を変えたときの散布図は図3にある。参考文献1より引用。

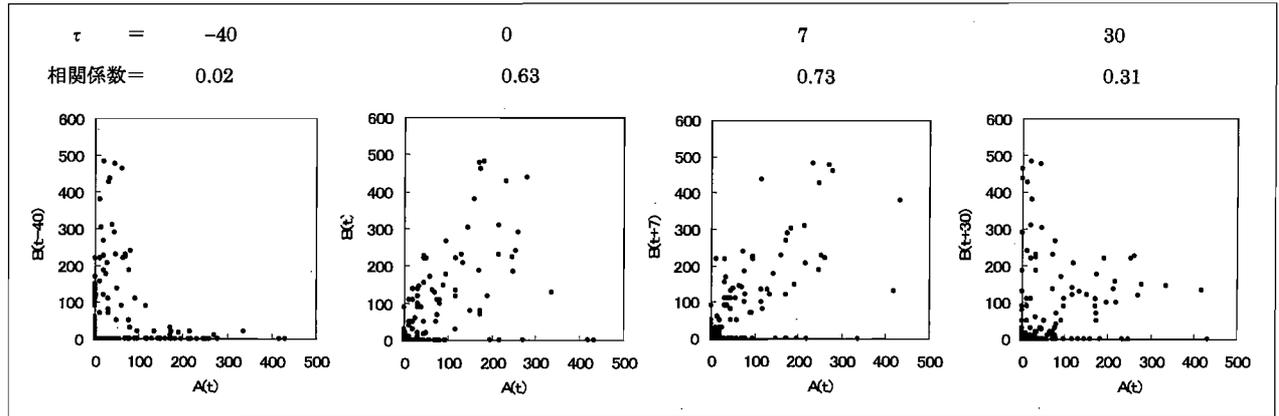


図3 薬局(西東京)と薬局(相模原)の薬剤販売量の散布図

図2のように τ をシフトした場合の、図2Aと図2Bの散布図を示す。

異なった現象の相関を見るのには、散布図が便利である。図3の散布図ではX軸は図2Aの販売量、Y軸は図2Bの販売量をそれぞれ表している。左から2つめの散布図の●は、同じ日の異なった店舗での販売量のプロットである。相関係数は0.63であり、薬局間の薬剤販売量には相関があることが分かる。

これらの薬局は約25km離れているので、インフルエンザ感染にはラグがあると予想できる。そこで、西東京の薬局の販売量を7日間右側にシフト(図2Aの $\tau=7$)させて得られる散布図から相関係数を求めてみよう。その散布図(図3の左から3つめの図)では、図2Aの11月1日の販売量に対して図2Bの11月8日の販売量をプロットする。11月2日は11月9日に対してプロットする。以下同様にプロット(●)する。このようにして作成した散布図の相関係数は0.73であり、シフトがない場合よりも相関が強いことが分かる。シフトを左右に大きくすると($\tau=30, -40$)、販売量のピーク自体が分離してしまうので、散布図の点は発散し相関係数も小さくなる(図3の両側の図)。

シフト(τ)を1日ずつ変えて相関係数をプロットした図は、相互相関関数と呼ばれている。図4の相互相関関数の最大値は、 $\tau=7$ にある。これより相模原の薬局の販売量という現象(図2B)は、西東京の同様な現象(図2A)より7日間遅れて起こったと解釈できる。

相互相関関数の古典的な応用例の1つは、山岳地帯に降った雨が下流にある湖に到達する時

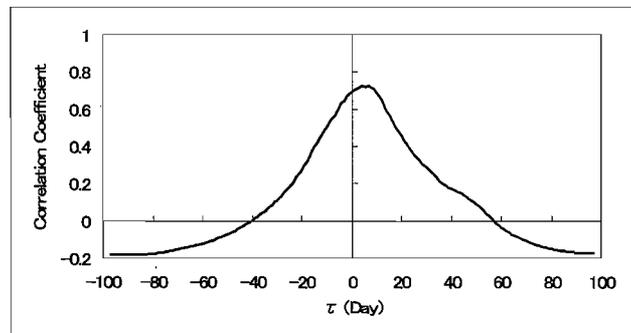


図4 薬局(西東京)と薬局(相模原)の販売量時系列の相互相関関数(2004/05シーズン)

参考文献1より引用。

間の推定である。この推定に必要なデータは、その山岳地帯での毎日の降雨量とその湖に流入する河川水量の日間変動の記録である。

上の例では、降雨量と河川水量の因果関係は明白であるから、相互相関関数から求まるラグは、降雨が湖に到達する時間と解釈できる。しかし図4の結果においては、2つの現象の相関が強いからといって、これらの中に因果関係があるとは限らない。つまり、インフルエンザが西東京から相模原に伝播したとは言えない。感染経路を推定するためには、次の項で示すように薬局ネットワークを利用する必要がある。

4. 薬局ネットワークからの情報の解析

ネットワークを構成する薬局の数が増えると、データ解析に重大な問題が生じる。図1では、近隣店舗をまとめてあるので観測点(●)は10であるが、実際は14店舗のデータを扱っている。14店舗から2店舗をとる組み合わせは91通り(=14×13/2)あるため、91個のラグが存在する。ラグから感染経路を推定する最も正直な方法は、地図上に感染時期の早い地点から遅い地点に向かうベクトルを描くことである。しかし、図1の地図上で複雑に交錯した91個ものベクトルから経路を考察することは非現実的である。

幸いなことに、この問題は感染時期に従って薬局をランク付けすることで解決できることが分かった。¹⁾ 西東京の薬局のランキング値を計算してみよう。西東京の薬局とその他のすべての薬局との間の販売量の相互相関関数を計算し、ラグを求める。これらすべてのラグの平均を西東京の薬局のランキング値とする。同様に、他の薬局のランキング値も計算する。

薬局のランキング値の差が実際の感染時期のラグを表すことは、直感的に分かるであろう。厳密な証明は、参考文献1にある。図1の数値は、最も感染時期が早かった薬局(練馬)のランキング値と他の薬局のランキング値の差である。

5. 2004/05 シーズンにおけるインフルエンザ感染の経路と速度

図1の数値を見ると、ラグは東京の都心部から離れるに従って大きくなるのが分かる。逆の傾向は観測されなかった。2004/05 シーズンでは、インフルエンザは東京の都心部から郊外に放射状に広がったように見える。インフルエンザは人から人へ感染するため、感染経路は鉄道などによる市民の移動と密接な関係があることを考慮すると、観測地点(●)付近を通る路線(西武池袋線、西武新宿線、東海道本線、宇都宮線、常磐線など)に沿う伝播経路(-----→)が推定できる。

この研究では、感染が始まった地点(感染焦点)を特定するほど、観測地点の数は多くない。ここでは、練馬の観測点を感染焦点と仮定して論を進めることとする。

薬局間の距離を薬剤販売量のラグで割った値を、感染症の伝播速度と定義しよう。感染時期が最も早い薬局(練馬)から他の薬局へのインフルエンザの伝播速度は次のようになる：久喜, 3.5 km/日；蓮田, 3.1 km/日；飯能, 4.4 km/日；さいたま, 1.6 km/日；越谷, 3.5 km/日；西東京, 4.6 km/日；足立, 2.7 km/日；相模原, 4.4 km/日；横浜, 3.3 km/日。伝播速度の平均は、3.5 km/日である。

交通手段などによる人の平均的な動きは、図1の地域によって、大きく異なることはないとは仮定する。すると、インフルエンザの伝播速度も同様に観測地点によって大きく変わらないと考えてよい。事実、伝播速度の最大値(4.6 km/日)と最小値(1.6 km/日)の比は約3であり、伝播速度のばらつきは小さい。

異なった感染経路にある地点間で伝播速度を計算すると、不自然な値が得られる。例えば、久喜—飯能間の伝播速度は9.3 km/日であり、飯能—相模原間は169 km/日、相模原—横浜間は38.5 km/日、横浜—足立間は10.1 km/日、足立—越谷間は146 km/日となり、図1の感染経路(-----→)内で伝播速度の平均(3.5 km/日)と比べて異常に大きい。この結果より、異なった感染経路(-----→)の間でのインフルエンザの伝播の可能性は低いと考えてよい。つまり、図1の-----→は、それぞれ独立な感染経路を示していると言える。ただし、越谷—久喜間の伝播速度は4.4 km/日であり、都心部→久喜と都心部→越谷の伝播経路は、独立とはいえない。

まとめると、感染経路内での伝播速度はばらつきが小さい。異なった感染経路間での伝播速度は、非常に大きな値を示す。これらの点を考慮すると、図1の感染経路の推定は信頼性が高いと判断できる。

タミフルには、大人用(カプセル)と子供用(ドライシロップ)がある。2003/04 シーズンでは、子供より大人が先に感染するケースが多かった。⁵⁾ その理由は、大人の方が子供より行動範囲が広いこと感染の機会が多いと考えられる。そのため、図1の感染パターンを検討は大人用の薬剤で行った。

6. 住民の健康危害の早期発見

薬剤販売量時系列が地域の住民の健康状態を反映するのならば、この時系列から住民の健康危害を検出できる可能性もあるだろう。次のストーリーを考えてみよう⁴⁾：①日本のある地域で生物兵器が使用されたと仮定する。②この生物兵器は遅効性であり、初期の人体への影響は甚大ではない。③地域住民は健康を“少し”害し、病院で診察を受け薬局で薬を購入する。④その結果、薬局の薬の使用量が通常より“少し”上昇する。この生物兵器は即効性ではなく遅効性であるため、テロの早期発見は難しい。しかし、この“少し”の上昇を検出する方法を考えよう。

生物テロに使用されるウイルスの多くは、インフルエンザまたは風邪様の初期症状を示す。ある地域で抗インフルエンザ薬販売量の「異常」が観測されても、その原因がテロなのかインフルエンザの大流行の前兆なのか、単なる偶然なのかは、その時点の数値だけからは特定できない。まず、「異常」を認定することから始めよう。

異常事態は滅多に遭遇しないが、通常事態は日常的に観測できる。そこで通常事態を子細に観察し、通常事態に関する知識を蓄積する。そして、この知識に照らして通常とは認定できない事象、または通常事態ではあるが起こる可能性が非常に低い事態が起こった場合を異常事態と宣言しよう。言い換えると、「通常事態である」という仮説の否定が異常事態である。この仮説は帰無仮説と呼ばれ、我々は多くの場面で遭遇する(表1参照)。例えば、米国の生物テロ検出計画では、病気発症のバックグラウンドレベルをモニターする。¹³⁾ ノイズの様子を知らなければ、ノイズと同時に現れるシグナルを認識できないからである。^{13,14)}

分析化学では、表1にある2つの状態の境界は、検出限界と呼ばれ、確率に基づいて定義さ

表1 様々な分野における2つの状態

	テロ対策	機器測定	データ解析	ISO, JIS	管理図	分析化学
状態1	通常事態	ベースライン	ノイズ	基底状態にある	上部管理限界以下	何も含んでいない
状態2	異常事態	ピーク	シグナル	基底状態にない	上部管理限界以上	何か含んでいる

れている。図2のシーズン中の薬剤販売量は、当然であるが通常事態であり、これをバックグラウンド、ベースライン、ノイズなどと考えよう。このノイズは揺らいでいるので、稀には非常に大きな販売量を示すことがある。通常事態ではたかだか0.1%の確率でしか起こりえないくらい多い販売量を検出限界と呼ぶことにする。検出限界とは、検出可能な最小のシグナルを意味するが、実際は現実にはほとんど起こりえないくらい大きいノイズとして把握されている。

検出限界以上の販売量を示す事態は、本来の異常事態のほかに、0.1%の通常事態も含むが、これらの事態をまとめて「通常事態ではない」と考える。図2に示されるような薬剤販売量の検出限界は、分析化学で既に提案されている方法(FUMI理論¹³⁾)により、求めることが可能である。⁴⁾

検出限界以上の薬剤販売量とは、現実にはほとんど起こりえないくらい多い量であり、定義(0.1%)より3年に1度くらいしか起こらない。つまり、検出限界の在庫量を確保していれば薬局経営上問題はない。すると、薬局・薬店の在庫管理も検出限界として対処できる。

7. おわりに

本稿では多くの薬局・薬店などの情報ネットワークを構築し、薬局間の薬剤販売量を比較・解析することにより一定の地域での住民の健康状態が推定でき、ひいては国民の健康状態に関する様々な知識が得られることを提案した。特に、感染症伝播の地理的把握と住民の健康危害の早期発見には、この情報ネットワークが有効である。著者らは、国民の健康に関するリアルタイムの情報が、将来天気予報のように、人々の日常生活に欠かせないものになると予想している。薬の販売データの解析結果を国民に還元することにより、薬学の更なる社会貢献が期待できるであろう。

OTC薬の販売データは、医師の診察を受けるほどでもない軽微な健康状態の異常を反映すると考えられ、病院等の医療機関を基礎とした収集方法からは得られない情報を含んでいる。そのため、OTC薬販売量の時系列を解析し、住民の軽微な健康危害状況を推定するのも興味深い課題である。

ヘルスヴィジランスは一個人で行える研究ではなく、薬剤師、研究者などが協力して初めて遂行できるチーム型の学際研究である。我々の研究グループの現メンバーを紹介して、本稿を閉じたい：伊集院一成(田無薬品)、小針 剛(コスモ調剤薬局)、高橋瑞穂(東邦大)、竹内尚子(トライアドジャパン)、岩木和夫(奥羽大)、石井文由(明治薬大)、松田りえ子(国立衛研)。

参考文献

- 1) Kobari T. *et al.*, *J. Health Sci.*, 52, 637 (2006).
- 2) Ijuin K. *et al.*, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, 32, 51 (2006).
- 3) Ijuin K. *et al.*, *Yakugaku Zasshi*, 126, 161 (2006).
- 4) Ijuin K. *et al.*, *Yakugaku Zasshi*, 126, 283 (2006).
- 5) Ijuin K. *et al.*, *Yakugaku Zasshi*, 126, 311 (2006).
- 6) Ijuin K. *et al.*, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, 32, 489 (2006).
- 7) Takahashi M. *et al.*, *J. Health Sci.*, 52, 431 (2006).
- 8) Takahashi M. *et al.*, *J. Health Sci.*, 52, 436 (2006).
- 9) 伊集院一成ほか, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 投稿中.
- 10) 鈴木 宏ほか, 医薬ジャーナル, 41, 2907 (2005).
- 11) 鈴木 宏ほか, 化学療法の領域, 18, 1801 (2002).
- 12) 鈴木 宏ほか, *Virus Report*, 2, 81 (2005).
- 13) Knight J., *Nature*, 411, 228 (2001).
- 14) 林 譲(分担執筆), “実験科学とその方法,” 濱田嘉昭, 菊山宗弘編集, 放送大学教育振興会, 2006年, pp. 76-96.
- 15) 林 譲, 松田りえ子, “HPLC分析の精度,” 林純薬工業, 1999年.