

薬局の薬剤販売量の解析からインフルエンザ伝播パターンを知る試み

伊集院一成^{*1}, 高橋瑞穂^{*2}, 竹内尚子^{*3}, 岩木和夫^{*4}, 松田りえ子, 林 譲[#], 矢島毅彦^{*5}

A method for estimating influenza propagation pattern from daily variations in drug sales at pharmacies

Kazushige Ijuin^{*1}, Mizuho Takahashi^{*2}, Hisako Takeuchi^{*3}, Kazuo Iwaki^{*4},
Rieko Matsuda, Yuzuru Hayashi[#], Takehiko Yajima^{*2}

A recently proposed method for estimating the route and speed of infectious disease propagation is applied to the data of four pharmacies located in and around Tokyo. The time lags of propagation between distant sites are calculated by the cross-correlation function of the daily variations in the amount of influenza anti-virus agents supplied at the pharmacies. A problem of which are infected earlier with influenza, adults or children, is also treated. The features of this study are the information sources of disease (pharmacies) and quantitative understanding of propagation (time lags).

Keywords: pharmacy, influenza, correlation function, health vigilance

はじめに

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は、よく耳にする言葉である。最近、著者らは、「ヘルスヴィジランス」という概念を提唱した。これは、薬局・薬店における医薬品の販売量から、その地域住民の健康状態を推定する試みである¹⁻⁶⁾。

住民が健康に何らかの異常を感じた際にとる一般的な行動は、病院・医院に行って診察を受け処方箋を受け取り、薬局に持参し調剤された医薬品を受け取る、あるいは自分で薬局・薬店等に行き薬剤師に相談して一般薬(OTC薬)を購入することである。従って、薬局・薬店の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していると考えられる。本稿では処方薬を扱うが、一般に、OTC薬のデータは、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。

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)、住民の生活習慣(平日、土日、祝祭日など)、薬店の経営方針(大売り出しなど)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、薬の販売量は地域住民について多くの事を語ると考えられる。

本稿では、インフルエンザの地理的かつ時間的な伝播パターンについて報告する。本研究の新しい点は、薬局を情報源としたことと、スペクトル解析の技法(相互相関関数)を利用したことにある。個々の患者の住所を地図上にプロットする、特定の患者を追跡調査することはないので個人情報が必要としない。個人情報保護法の制定以降は、一般の住民あるいは患者からの健康情報の入手は困難であるので、個人情報保護法に抵触しない方法は有用である。

インフルエンザの感染パターンについては、これまでに多くの疫学的な報告がある⁷⁻⁹⁾。国立感染症研究所が実施している感染症サーベイランスは、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表示している(インフルエンザ流行レベルマップ)。同様な報告を公開している有志のグループもある(MLインフルエンザ流行前線情報DB)。新潟大学の鈴木宏らは、疫学の解析法を用いて、上越地域におけるインフルエンザの伝播経路を示唆した⁷⁾。

方法

薬局データ

タミフル[®]カプセルとタミフル[®]ドライシロップのデータサンプリングを行った薬局は、ホームケアファーマシー飯能店(埼玉県飯能市新町)、田無本町調剤薬局(東京都西東京市田無町)、ホームケアファーマシー新横浜店(神奈川県横浜市港北区)、かもめ薬局(神奈川県相模原市田名)の4薬局である。対象期間は、2003年11月1日から2004年10月31日までの1年間とした。薬剤

[#]To whom correspondence should be addressed:

Kami-Yoga Setagaya, Tokyo 158-8501, E-mail: fumi@nihs.go.jp

^{*1} 株式会社田無薬品, ^{*2} 東邦大学薬学部, ^{*3} トライアドジヤパン株式会社, ^{*4} 奥羽大学薬学部

使用量は一日あたりの総使用量とし、単位は剤形に応じてカプセルまたはグラムとした。

解析方法

本研究では、地理的に離れている薬局間での薬剤使用量（という現象）の地域による時間的なずれを相互相関関数で計算する。相互相関関数は、山岳地帯に降った雨が下流にある湖に到達する時間を推定することなどに使われる。この場合に必要なのは、その山岳地帯での毎日の降雨量とその湖に流入する水量の日間変動の記録である。

図1上段は、降雨量と日流量の変動を模式的に放物線で示したものである。当然であるが、降雨量の時系列ピーク（太線）は、日流量の時系列ピーク（細線）より時間的に前にある。

降雨量と日流量のディメンジョン（長さ）は異なるため、これらの変動を直接比べても意味はない。そこで、降雨量と日流量の変動の最大値が同じになるように縦軸のスケールを変え、次に、この相対的変動の一方を、1日ずつシフトさせて重ね合わせる（中段）。このように重ね合わせた図の一致の度合いを、シフトの日数に対してプロットする（下段）。

一致の度合いを相関係数で表示した場合、このプロットを相互相関関数と呼ぶ。シフトは、プラスとマイナスの2方向あり、相互相関関数（下段）の横軸になっている。なお、シフトの度合い（日数）を τ （タウ）で表す。

図1の場合は、日流量の変動は、降雨量の変動より、5日遅れているので、 $\tau = 5$ 日で2つの時系列の一致は最高になり、相互相関関数は最大値を示す（下段）。横軸のシフトが $\tau = 6, 7, \dots$ と大きくなるに従って、時系列の一致の度合いは減少し、相互相関関数の値は小さくなるのが図1より分かる。 $\tau = 25$ 以上となると、時系列は全く一致しなくなり、相互相関関数は0に近い値と

なる。反対方向のシフト（ $\tau = 4, 3, \dots$ ）でも、同様な解釈ができる。

相互相関関数の最大値の位置をラグ（lag）と呼ぶことにする。この用語によれば、2つの現象の時間のずれは、相互相関関数のラグと等しい。

図1では、ラグは正である。ラグの正負は、2つの現象のどちらが早く起こるかで決まる。

結果

インフルエンザの伝播パターンの推定

図2に、東京近辺の4つの薬局におけるタミフル[®]カプセルの使用量の日間変動を示す。人間の社会生活に起因する1週間単位の変動の影響をなくすために、移動平均法による平滑化を行っている。インフルエンザの流行は12月下旬から3月下旬くらいであり、どの店舗のタミフル[®]カプセルの使用量時系列も山型をしている。しかし、病院の休診日、住民の生活様式などの影響があるため、時系列ピークの形は複雑である。

4つの時系列は互いに似ていないように見える。特に、飯能市（A）と横浜市（D）の薬局の使用量時系列は複雑な形をしている。これらの現象間の時間的ずれを、時系列自体から直接推測することは不可能だろう。また、図2の時系列は平滑化してあるが頂点の位置は偶然であり、頂点の差を2つの時系列の時間的ずれとすることは意味がない。図1においては、モデルピークは単純な形であるため、時系列の時間的ずれからラグを想像し、相互相関関数の最大値の解釈がラグであるというように話を進めた。しかし、実践の場においては逆に、ラグから、時系列の時間的ずれを推定する。なお、他方性のピーク間のラグは、今のところ、適切な解釈はない。

図3は、薬局4店舗のデータの相互相関関数を示す（図2のデータの相互相関関数）。4店舗の組み合わせは全部で6ある。A・B（飯能市・西東京市）と記してある

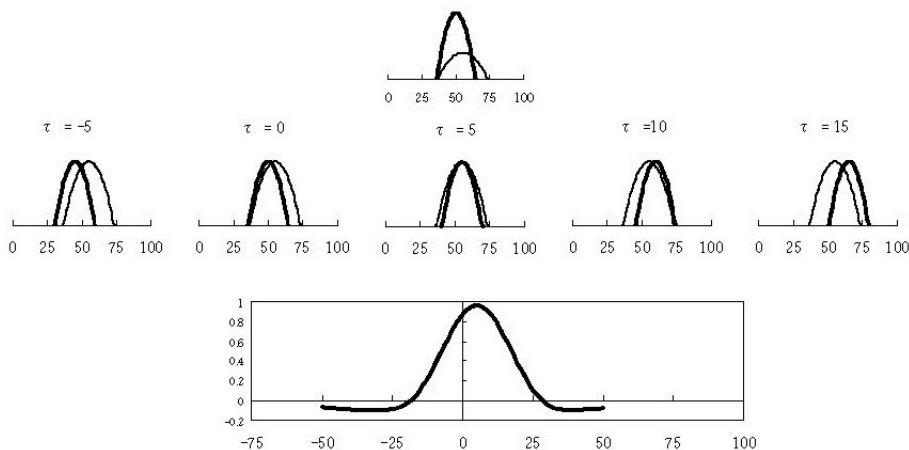


Fig.1 An example of cross-correlation function

Top: time series, middle: standardization of Y-axes and superposition of time series, bottom: cross-correlation function.

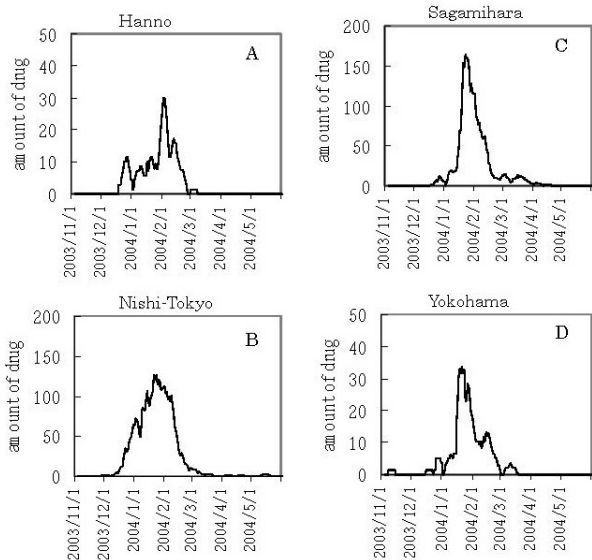


Fig.2 Time series of Tamiflu[®] capsules supplied at pharmacies A-D. The time series are smoothed by the moving average method with a window of seven days. A : ホームケアファーマシー飯能店 ; B : 田無本町調剤薬局 ; C : かもめ薬局 ; D : ホームケアファーマシー新横浜店 .

相互相関関数は、- 8日に最大値がある．これは、飯能市の薬局でのタミフル[®]カプセル使用量の日間変動という現象は、西東京市の現象より、8日間遅く起きていることを示している．同様に、横浜市の現象は、西東京市より5日間遅く (B・D)、相模原市の現象は、横浜市より2日間遅く (C・D)、起きていることが分かる．

インフルエンザ伝播のタイムラグを図4に示す．6個あるラグをすべて表示してあるが、鉄道と幹線道路などによる人間の動きを大雑把に考慮した上で、西東京市を中心に置いた．4店舗だけの薬局のデータに基づいてい

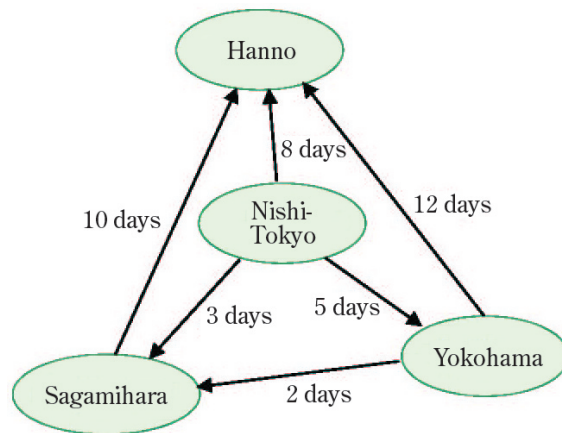


Fig.4 Estimated time lags and directions of influenza propagation

るため、感染症伝播の経路を推定したとは言えないが、感染の順序に大きな誤りはないと言える．大雑把な言い方が許されれば、2003/04シーズンの東京近郊では、インフルエンザは東京から近隣都市部の方向に伝播したと推定できる．

本稿の結果 (伝播経路の推定) は粗く、広い地域での多くの薬局と多年度にわたる流行シーズンの解析を行うまで、精密な推定は待つ必要がある．なお、本稿では示していないが、観測地 (薬局) 間の距離とタイムラグから、感染速度を計算することも可能である．

新潟大学のグループは、インフルエンザは、人口密集地 (上越市) から近郊の市町村に交通網に沿って伝播することを示唆している⁷⁾．図4にある東京近郊での解析結果も、新潟大学の研究結果に近いと思える．

大人と子どもにおけるインフルエンザの感染順序の推定
インフルエンザの流行期には、最初に子どもが学校などで感染し、次に大人が感染するとの報告がある⁷⁾．一

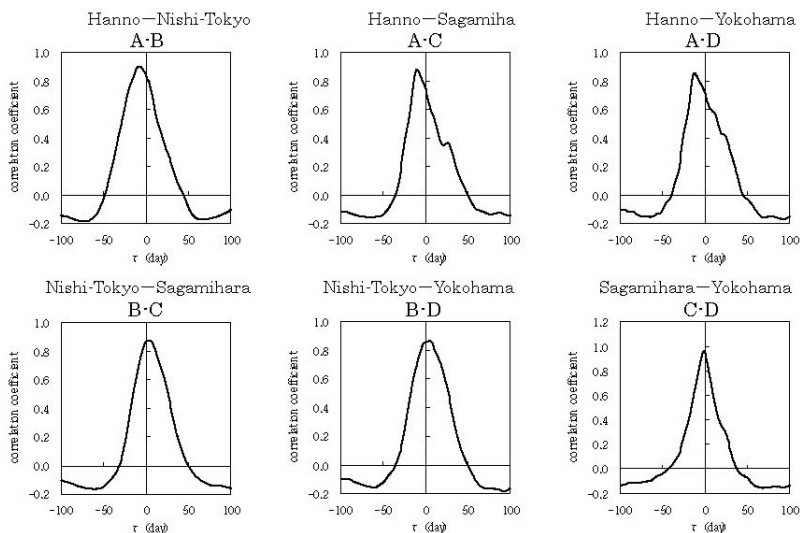


Fig.3 Cross-correlation functions of the time series of Tamiflu[®] capsules between the combinations of pharmacies A-D in Fig. 2

方、逆の報告もある³⁾。

大人用の薬剤であるタミフル[®]カプセルと子供用のタミフル[®]ドライシロップの使用量時系列のラグを知れば、大人と子どもではどちらが先に感染するかを推定できる。そのためには、同一薬局内での2つの薬剤の時系列の相互相関関数のラグを調べればよい。2003/04シーズンにおける東京近辺の4薬局(図2の薬局)で調べたところ、飯能($\tau = 1$)、西東京($\tau = 6$)、相模原($\tau = 2$)、横浜($\tau = 7$)でそれぞれ相互相関関数が最大値を取り、全ての場合、大人が先に感染することが判明した。しかし、飯能では、ラグが1日であり、大人と子どもの感染時期の差は大きくない。大人が先という観測は一般的な傾向ではなく、社会的背景、シーズンなどにより変わると推測できる。

2003/04シーズンでは、大人が先に感染することが多かったことから、インフルエンザ感染の経路と速度の検討(図2)は、タミフル[®]カプセルで行った。

考 察

本稿では、感染症の地理的な伝播パターンを推定する方法^{2,3)}を東京近辺の薬局に適用した。本稿では薬局が4店舗であること、タミフル[®]ドライシロップではなくタミフル[®]カプセルのデータを使用したこと、平滑化したデータを使っていることが、以前の研究報告^{2,3)}とは異なる点である。相互相関関数を用いた感染症の伝播パターンの定量的解釈は、疫学領域における他の研究では使われていないものであり、本研究の大きな特徴である。

本研究では、患者の個別情報を参照しないため、インフルエンザのA型とB型の感染パターンを区別できないなどの欠点もあるが、病院薬局からドラッグストアまで含む情報源の多様さ、それに伴う情報の質と量、個人情報保護法への非抵触などの利点がある。

多くの薬局・薬店のネットワークを構築し、広い地域

での住民の健康状態を調査することが次の目標である。OTC薬(総合感冒薬、解熱鎮痛薬、止瀉薬(下痢止め)、腹痛薬、消化薬等)の販売量時系列を解析し、住民の軽微な健康危害状況を推定するのも次の課題である。また、都心部と地方における住民の生活様式の違いが、薬剤販売量に反映される可能性も追求する。

ヘルスヴィジランスの視点に立てば、薬剤師は日常業務において、国民の健康と健康危害に関する情報を扱っていることになる。この重要な情報を国民に還元することにより、薬剤師のこれまで以上の社会貢献が期待できる。

文 献

- 1) Ijuin, K., Hatanaka, N., Segawa, K., Nakano, T., Nakata, K., Tohara, A., Sato, M. and Hayashi, Y.: *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 51-54 (2006).
- 2) Ijuin, K., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Yakugaku Zasshi*, **126**, 161-165 (2006).
- 3) Ijuin, K., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Yakugaku Zasshi*, **126**, 311-314 (2006).
- 4) Ijuin, K., Kusu, F., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Yakugaku Zasshi*, **126**, 283-287 (2006).
- 5) Ijuin, K., Kusu, F., Matsuda, R. and Hayashi, Y.: *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 489-496 (2006).
- 6) Takahashi, M., Kobari, T., Ijuin, K., Iwaki, K., Ishii, F., Matsuda, R., Hayashi, Y. and Yajima, T.: *J. Health Sci.*, **52**, 436-442 (2006).
- 7) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 齋藤君枝, 医薬ジャーナル, **41**, 2907-2911 (2005).
- 8) 鈴木 宏, 坂井貴胤, 齋藤玲子, 古俣 修, 佐藤勇, 化学療法の領域, **18**, 1801-1807.
- 9) 鈴木 宏, 齋藤玲子, 菖蒲川由郷, 坂井貴胤, VIRUS REPORT, **2**, 81-87 (2005).