

厚生労働科学研究 研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

経口細菌感染症の広域的・散発的発生時の
実地疫学的・調査手法等の開発に関する研究

(H14-新興-9)

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中村好一

平成15(2003)年3月

目次

I. 総括研究報告

経口細菌感染症の広域的・散発的発生時の実地疫学的 ・調査手法等の開発に関する研究	1
中村好一	

II. 分担研究報告

経口細菌感染症の広域的・散発的発生時の実地疫学的 ・調査手法等の開発に関する研究	5
土井由利子	

O157 広域集団感染早期探知のための行政対応システムに関する研究	7
斎藤章暢	

散発事例の食中毒事件調査のための質問票に関する研究	25
津田敏秀	

経口細菌感染症の広域的・散発的発生時の実地疫学的 ・調査手法等の開発に関する研究	34
渡辺治雄、泉谷秀昌	

経口細菌感染症の広域的・散発的発生時の実地疫学的 ・調査手法等の開発に関する研究	43
渡辺治雄、寺嶋淳	

食中毒事件あたり患者数の年次推移に関する一考察	54
谷原真一	

臨床医の食中毒事件届出に対する意識に関する調査	59
-------------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	70
---------------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

経口細菌感染症の広域的・散発的発生時の実地疫学的・
調査手法等の開発に関する研究（H14-新興-9）

主任研究者 中村 好一 自治医科大学 教授

研究要旨 (1) 経口細菌感染の diffuse outbreak 散発例の際の実地疫学的調査方法の開発、(2) 経口感染症起因菌の遺伝学的疫学指標のデータベース作成、(3) 経口感染症患者数の推計手法の開発の3課題を柱に研究を行った。Diffuse outbreak 散発例の際の実地疫学的調査方法の開発に関する情報収集については論点が整理でき、来年度のマニュアル作成へ向けての基本的な準備が整ったが、今後とも情報州を継続していく予定である。データベース作成についてはサルモネラ菌、特に薬剤耐性 *Salmonella* Typhimurium に着目してデータバンクを構築した。また、2001年末からの赤痢菌に汚染された輸入牡蠣による感染事例は大規模な diffuse outbreak である可能性が強く示唆された。年間発生状況推定手法の検討においては保健所、および医師調査を実施中であり、来年度に結果を取りまとめる予定である。

分担研究者：渡辺治雄（国立感染症研究所
細菌第一部長）

A. 研究目的

1996年及び1997年の貝割れ大根による EHEC O157 事例、1998年のイクラによる EHEC O157 事例、1999年のイカ乾製品によるサルモネラ・オラニエンブルク事例、2000年の加工乳による黄色ブドウ球菌事例、2001年の牛タタキによる EHEC O157 事例、韓国産生カキによる細菌性赤痢事例など、経口細菌感染症の広域的・散発的発生が報告されている。これらの事例は原因が究明された事例であるが、原因が確認できない事例が多く存在し、特に EHEC については、毎年遺伝学的に菌株が同一であることが確認されても、原因が究明できない事例が多くみられている。これは、diffuse outbreak の発生から探知までに通常の集団事例と比較して時間を要することから、有症者に対する行動、喫食等の聞き取り調査の遡り期間が長くなり、必要な情報が得にくく、結果的に探知当初の小規模の症例対照研究などの疫学調査が必ずしも成功していないことが原因と考えられる。

また近年、EHEC については、PFGE パターンのデータベースが充実し、疫学的分析

が可能となっているが、細菌性赤痢等においてはレファレンスデータが十分でないため、地理的、時間的にある程度共通性がみられる特定の経口感染症の患者集団の PFGE パターン一致の疫学的評価が明確となっていない。

現在の食中毒統計においては、実際に調査対象となった患者数のみが計上されており、特に diffuse outbreak、散発事例で発生している患者数が適切に計上されていないため、わが国での経口感染症による患者数の推定がされておらず、公衆衛生上の社会的、経済的影響の評価が困難となっている。

このため、本研究では diffuse outbreak に際しての実地疫学的調査方法の開発、経口感染症起因菌の遺伝学的疫学指標のデータベース作成、経口感染症患者数の推計手法を開発することにより、事件発生時の迅速な原因究明による被害の拡大防止、経口感染症患者数の推計による公衆衛生上の評価に資するものである。

B. 研究方法

(1) マニュアル作成（担当：中村）

本年度は(1) 諸外国における食中毒、

感染症サーベイランスシステムに関する情報収集、(2)内外の食中毒事例における疫学調査方法に関する情報の収集、を中心に行う。

これらから得られた結果を統合して以下のような点に重点を置いて進めていく。

(3) 散发例の情報に基づく地域流行の認知と疫学調査方法、(4)食中毒サーベイランスの情報利用に関する問題点の検討、

(5) 潜在する地域流行の疫学調査指針の検討。

(2) データベース作成 (担当: 渡辺)

近年、腸管出血性大腸菌 O157 ばかりでなく、腸管出血性大腸菌 O26, O111, 赤痢菌, サルモネラ, 腸炎ピブリオ, 腸チフス菌等の腸内細菌による集団発生, 及び散在的集団発生 (diffuse outbreak) 事件が起きている。早期にその汚染原因が発見されないため被害が拡大している例も見られる。ヒト及び食材から分離された菌の関連性を遺伝学的に調査する場合に、どのくらいの遺伝学的多様性の中で、原因となる菌の遺伝学的特性の一致率がどの程度であるかという基礎データ無しには、汚染原因から分離された菌株の同一性を評価することは難しい。

また、輸入食品が汚染原因食品となることもあり得る。その時、由来国を推定する場合に、諸外国で分離される菌株の遺伝型のデータベースがあると、輸入国との関連性を科学的に解明することも可能である。そこで、本研究においては各事件で分離される菌株の同一性を科学的に補強し、行政的対応の科学的根拠を補完するために、以下の様なデータベースを構築することを目的として研究を行う。

1. 問題となる食中毒細菌 (腸管出血性大腸菌 O26, O111, 赤痢菌, サルモネラ, 腸炎ピブリオ, 腸チフス菌等) の過去, 及び現在分離される株を, 各地方衛生研究所, および検疫所等から収集する。データベースを作製するために, 各菌種 500?1000 株前後を目標とする。

2. 収集した株の遺伝学的マーカの解析を行う。遺伝学的マーカとしては, PFGE 型, ファージ型, 薬剤耐性型等を行う。

3. 解析した株について, 分離された地域 (推定国), 年代別にデータベースを作製

し, 問題となる流行が起こった時に解析に利用できるようにする。

(3) 年間発生状況推定手法の検討 (担当: 中村)

食品衛生法に基づく食中毒の届出に対して、実際に食中毒の診断を行う臨床医がどの程度届出を行っているのか、あるいは届出を行わない場合にはその理由を検証する。医師の名簿から無作為に対象を選定し、感染症および食中毒の届け出に関する意識調査を実施する。過去の診断の有無、届け出の状況 (届け出をしたかどうか、しない場合はその理由) を調査し、食中毒届出情報の精度向上の要因を明らかにする。また、食品衛生法と感染症新法の双方の法律によって別個に届出が必要な現状についても医師の意識を把握する。臨床医がもっている食中毒の概念を知るための調査項目も考える。

(倫理面への配慮)

調査を実施するにあたっては回答を匿名化したため、倫理面での問題はないものとする。

C. 研究結果と考察

(1) マニュアル作成

経口細菌感染症を中心に既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムの改善に寄与すると思われる資料を文献検索より収集しそれらの検討を行った。PubMed 検索エンジンを用い 1990 年 1 月 1 日以降雑誌に掲載された先行文献の中から本研究の目的に合致した文献を選択し検討を行った。既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムを改善あるいは補完する方策として、1) 一般市民による通報から得られた情報を標準化・データベース化し活用することにより、食中毒発生状況のより正確な実態の把握と適切な対策の立案・実施の可能性、2) 既存のサーベイランスシステムから得られた疫学情報・検査情報を詳細に解析することにより病原菌を同定することができなかった事例について病原菌の推定の可能性、が

示唆された。

散発発生の食中毒事件において便利な質問票を作成することを目的に検討を行った。散発発生例の食中毒事件においては、仮説の創出が重要であり、記述疫学の3要素、すなわち **Time**、**Place**、**Person** を特徴的に描出できる質問票が基本になる。同時に、散発発生例の症例シリーズは、後に行われる症例対照研究の症例群にそのまま用いることを念頭に置かなければならないことが明らかになった。なお、疫学の3要素 **Time**、**Place**、**Person** を具体的に述べると、発症時間、空間における発症場所、発症患者の発症時における様々な特徴、のことであり、症例の定義にも用いられることに注意しなければならない。

O157 広域集団感染を早期に探知することを目的に、患者調査と迅速な遺伝子解析の総合評価を基にした疫学調査システムを構築した。調査システムは、新たにデザインした調査票とパルスフィールドゲル電気泳動による解析結果のデータベースを基本とした。O157 患者発生時に収集されたこれらの情報は、直ちに解析され、迅速に還元された。行政機関は、還元情報に基づき対応を行う。本システムを、行政施策として運用した結果、有用であることが明らかとなった。

(2) データベース作成

近年の経済のグローバル化、流通システムの高度化に伴い、海外から多様な食品等が国内に輸入されるようになってきている。これに伴い、海外で報告されていた新規のクローンによるものと思われる感染症が国内に侵入する機会も増大している。しかしながら、そのような新規クローンの侵食および発生状況を探知するためには、予めある程度のデータバンクを構築し現況を把握しておく必要がある。このため本研究では、多様な菌種について分子疫学マーカーのデータバンクを構築することを目的としている。本分担研究においては、特に、サルモネラ感染症、とりわけ薬剤耐性 *Salmonella* Typhimurium に着目してデータバンクを構築した。

平成14年までに分離された赤痢菌のうち、わが国で最も分離頻度の高い *Shigella sonnei* 566株についてパルスフィールドゲ

ル電気泳動法 (PFGE) による解析を行い、その電気泳動像を用いて画像解析プログラムによる系統樹作成を行った。1998年に分離された国内集団発生事例由来株がそれぞれの集団内で近似度の高いクラスターを形成する一方で、推定感染地が国外と考えられる海外旅行者由来株では赤痢菌の遺伝子型に多様性が存在することを示唆する比較的近似度の低い種々のクラスターが形成された。したがって、赤痢菌 *S. sonnei* では PFGE による遺伝子型に多様性が存在すると考えられた。さらに、平成13年末から発生した、赤痢菌に汚染された輸入牡蠣による事例が多発した際には、輸入牡蠣とそれを喫食した患者から分離された赤痢菌が同一遺伝子型であることを示した。この事例では明確な関連性が不明な症例でも分離株が輸入牡蠣由来株と同一遺伝子型を示している場合が数多くあり、大規模な diffuse outbreak である可能性が強く示唆された。

(3) 年間発生状況推定手法の検討

1981年以降の「食中毒統計」から都道府県別の食中毒事件あたり患者数を求め、各年毎の順位の変動を検討した。その後、1) 上位第1位～第10位、2) 上位第11位～第37位、3) 上位第38位～第47位、の3群に分類し、群別に各年の食中毒事件1件あたり患者数を再集計して年次推移を検討した。食中毒事件あたり患者数は1981年から1992年までは増加傾向を示したが1992年以降は減少傾向に転じた。食中毒事件あたり患者数の順位が大きく変動する都道府県と変動の小さい都道府県が認められた。食中毒事件あたり患者数が上位第11位～第37位に属する都道府県に限定しても、1992年以降の食中毒事件あたり患者数は減少傾向を示した。

主な診療科が内科(含む全科)及び小児科と判断された臨床医を3000人無作為に抽出し、平成14年1月～12月の食中毒事件もしくはその疑いとして診断した患者数、届出の実施状況、届出に関する意識などを調査した。平成15年3月14日現在の有効回収数は1173通(39.1%)であった。平成14年に食中毒事件患者の診断経験があったと回答した者は298人(25.4%)であり、全体の約4分の1であった。食中毒事件を診断した医師の約6割は届出を全く

実施していなかった。届出を実施しない場合の理由としてもっとも割合が高かったものは「孤発例だったから」(364人、31.0%)であった。その他、病原体検査に関連するものの割合が比較的高かった。

D. 結論

Diffuse outbreak 散発例の際の实地疫学的調査方法の開発に関する情報収集については論点が整理でき、来年度のマニュアル作成へ向けての基本的な準備が整ったが、今後とも情報州を継続していく予定である。データベース作成についてはサルモネラ菌、特に薬剤耐性 *Salmonella* Typhimurium に着目してデータバンクを構築した。また、2001年未からの赤痢菌に汚染された輸入牡蠣による感染事例は大規模な **diffuse outbreak** である可能性が強く示唆された。年間発生状況推定手法の検討においては保健所、および医師調査を実施中であり、来年度に結果を取りまとめる予定である。

E. 健康危険情報

薬剤耐性 *Salmonella* Typhimurium に関して、新たな耐性を獲得したクローンの出現は非常に重要な問題である。今後も、その動向に注意が必要である。

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

経口細菌感染症の広域的・散発的発生時の
実地疫学的・調査手法の開発に関する研究

研究協力者 土井 由利子 国立保健医療科学院疫学部 室長

研究要旨 本研究の目的は、経口細菌感染症を中心に既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムの改善に寄与すると思われる資料を文献検索より収集しそれらの検討を行うことであった。PubMed検索エンジンを用い1990年1月1日以降雑誌に掲載された先行文献の中から本研究の目的に合致した文献を選択し検討を行った。既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムを改善あるいは補完する方策として、1) 一般市民による通報から得られた情報を標準化・データベース化し活用することにより、食中毒発生状況のより正確な実態の把握と適切な対策の立案・実施の可能性、2) 既存のサーベイランスシステムから得られた疫学情報・検査情報を詳細に解析することにより病原菌を同定することができなかつた事例について病原菌の推定の可能性、が示唆された。

A. 研究目的

食中毒を起こす新興病原体の増加、食物生産・流通機構の複雑化とグローバル化により、最近では食中毒が広域に集団あるいは散発発生する傾向にある。とくに散発発生食中毒は大規模発生の前兆やその一部でありうる可能性があり食中毒の予防という観点からは集団発生と同等の重要な意味を持つ。しかし、散発発生であるがゆえにその発見と原因究明が遅れる場合も多い。また、従来の集団発生食中毒は食物摂取直前の取扱いに問題のあるものが多く、罹患率も高かったため、原因の究明や対策は比較的容易であった。しかし最近では、食物生産・流通機構の変遷に伴い、広範囲に流通販売されている汚染食物に起因するケースが多く、また汚染レベルも低い場合、大規模発生の食中毒にもかかわらず散発発生食中毒事例として処理されてしまう場合がある。

食中毒の予防およびその早期発見と適時・適切な介入が行われるためには、良質な疫学データの収集・解析と強力なサーベイランスシステムとが必要となる。

本研究の目的は、経口細菌感染症を中心に既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムの改善に寄与すると思われる資料を文献検索より収集し、それらの検討を行うことであった。

B. 研究方法

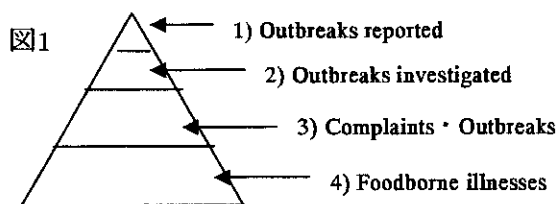
PubMed検索エンジンを用い1990年1月1日以降雑誌に掲載された先行文献の中から次の3つのキーワード、foodborne outbreak, epidemiology, surveillanceにヒットした198論文のうち本研究の目的に合致した文献を選択し検討を行った。

なお、本研究は先行文献をもとに検討を行ったものであり、個人のデータを扱うものではない。

で、特に倫理的問題を生じることはない。

C. 研究結果・考察

食中毒は毎年多数報告されているが実際の罹患者数は報告数を遥かに上回ると推測されている。例えば、米国のCenter for Disease and Prevention Control (CDC)の調査によれば、1993 - 97年の5年間に報告された食中毒（共通の食物摂取により2人以上が同様の症状を呈する）は2,751件（罹患者数86,058人、同定菌29種32%）であったが、これは氷山の一角であり食中毒による罹患者は7,600万人/年、死亡者は5,000人/年と推定された（図1）。



既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムにおける問題点として、1) 食中毒が発生しても報告されない：①発生が把握されない場合、②発生が調査されない場合、③発生が確認されても報告されない場合、2) 原因菌が同定されない（68%）、3) 報告されても標準化されたデータが不完全である等が考えられる。

先行文献をもとに以上の問題点について検討を行った。

1. 通報の有効活用法

サンフランシスコ湾岸地域（人口約215万人）はCDCのFoodNetプログラムの対象である7地域の1つである。公衆衛生部伝染病対策室では標準化された質問紙を用い食中毒に関連する電話通報の対応を行っている。1998年1年間で受けた通

報は326件、有症状者599人であった。複数の有症状者が発生した126件のうち、77件(66%)が食中毒事件と疑われた。このうち3件は現行の食中毒調査システムの中で疫学調査が行われ既存のサーベイランスシステムを通じ州およびCDCへ正式に報告された。この3件を含め9件(12%)がこの地域における1998年の食中毒報告例であった。限られた人的資源のため残りの74件に対し疫学調査は実施されなかったが(食中毒事件の疑いとして処理)、326件全例にenvironmental health inspectionsが実施された。

一般市民による通報から得られた情報を標準化・データベース化し活用することにより、より実態に近い食中毒の発生状況を把握し、現実的で適切な公衆衛生上の指導・介入を可能にすることができる。また、新興・再興感染症が発生した場合このような通報による情報の活用が疫学調査の初動に役に立つものと期待される。

2. 原因菌が同定されない場合の食中毒事件に対するアプローチ

米国のCDCの調査によれば食中毒事件の68%が原因菌を同定できなかったという現実がある。同定できなかった理由としては、検体の処理が不適であったことと適切に処理された検体から菌が検出されなかったことが挙げられる。前者に対しては検査体制の充実を図らなければならないが、この原因不明の食中毒を一括りにして処理するだけでいいものであろうか?

1982-89年にCDCに報告された食中毒事件4,049件のうち2,458件を原因菌を同定された713件(完全データ313件)と同定されなかった1,559件(完全データ712件)の2群に分け、原因菌と症状の検討が行われた。8つの原因菌(Bacillus cereus, Campylobacter, Clostridium perfringens, E. coli, Norwalk virus, Staphylococcus aureus, Salmonella, Shigella)と6つの症状(潜伏期間、持続期間、下痢、嘔吐、発熱、病歴)を突き合わせることでより次の5つの症候群vomiting-toxin syndrome (Bacillus c. & Staphylococcus a.), diarrhea-toxin syndrome (Clostridium p.), diarrhoeogenic E.coli syndrome, Norwalk-like virus syndrome, Salmonella-like syndromeに分類可能であることが示唆された。原因菌が同定されなかった712件を4つの症状に基づいてこの5つ症候群に分類すると、624件(87.6%)はいずれか1つの症候群に分類することができた(Norwalk-like virus syndrome 47.8%, Salmonella-like syndrome 11.7%)。

以上より、病原菌が同定できなかつたり、検査結果が出る前に緊急に食中毒の発生源を確認したり対策を立てる必要がある場合、収集した疫学情報の解析を行うことの有用性が示唆された。また、この間に毎年行った情報解析の副次効果として、6つの症状の完全データの割合が10%上昇した。

3. 参考文献

- 1) 土井由利子. 食中毒の疫学調査について. HACCP 2002; 8: 77-83.
- 2) Olson SJ, Mackinnon LC, Goulding JS, Bean NH, Slutsker L. Surveillance for foodborne diseases outbreaks - United States, 1993-1997. MMWR 2000; 49 Suppl 1: 1-62.
- 3) Mead PS, Slutsker L, Dietz V et al. Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 1999; 5: 607-25.
- 4) Hall JA, Goulding JS, Bean NH, Tauxe RV, Hedberg CW. Epidemiologic profiling: evaluating foodborne outbreaks for which no pathogen was isolated by routine laboratory testing: United States, 1982-9. Epidemiol Infect 2001; 127: 381-87.
- 5) Samuel MC, Portnoy D, Tauxe RV, Angulo F J, Vugia DJ. Complaints of foodborne illness in San Francisco, California, 1998. J Food Prot 2001; 64: 1261-64.

D. 結論

既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムにおける問題点として、1) 食中毒が発生しても報告されない: ①発生が把握されない場合、②発生が調査されない場合、③発生が確認されても報告されない場合、2) 原因菌が同定されない、3) 報告されても標準化されたデータが不完全である等が考えられる。

既存のサーベイランスシステムおよび現行の食中毒調査システムを改善あるいは補完する方策として、1) 一般市民による通報から得られた情報を標準化・データベース化し活用することにより、食中毒発生状況のより正確な実態の把握と適切な対策の立案・実施の可能性、2) 既存のサーベイランスシステムから得られた疫学情報・検査情報を詳細に解析することにより病原菌を同定することができなかった事例について病原菌の推定の可能性、が示唆された。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

0157広域集団感染早期探知のための行政対応システムに関する研究

研究協力者 齋藤 章暢 埼玉県衛生研究所 専門研究員

0157広域集団感染を早期に探知することを目的に、患者調査と迅速な遺伝子解析の総合評価を基にした疫学調査システムを構築した。調査システムは、新たにデザインした調査票とパルスフィールドゲル電気泳動による解析結果のデータベースを基本とした。0157患者発生時に収集されたこれらの情報は、直ちに解析され、迅速に還元された。行政機関は、還元情報に基づき対応を行う。本システムを、行政施策として運用した結果、有用であることが明らかとなった。

所内協力者

丹野 瑛喜子 埼玉県衛生研究所長
後藤 敦 埼玉県衛生研究所副所長
岸本 剛 埼玉県衛生研究所医幹
山口 正則 埼玉県衛生研究所専門調査員
山田 文也 埼玉県衛生研究所専門研究員

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌(EHEC)0157による広域集団感染(diffuse outbreak)は、食中毒対策における重要課題である。0157食中毒の原因食品は、畜産食品のみならず野菜や果物まで様々なものが報告されている。また、その発症菌量が少ないこと、潜伏期間が長いこと、さらに人人感染の存在などが原因調査を困難にしている。そのため、0157患者が発生した場合、散発事例であっても、常に集団感染の可能性を念頭に入れた行政対応が重要となる。しかし、diffuse outbreakの場合、患者発生時点で弧発事例と区別することは困難であり、感染源を特定するためには、迅速な疫学情報の収集と集積が必要である。それら集積された情報は、タイムリーに解析及び還元された後、被害の拡大防止のための的確な対応によって初めて効果を示すものである。かつて、埼玉県における弧発の0157患者に関する情報は、「感染症患者等発生書」による基本的情報のみであった。弧発の0157患者の関連性が推定された場合、通常それら基本的情報のみでは不十分であり、再調査が行われる。しかし、その時点では、記録や記憶が不明確であるため、情報の収集に支障が生じる。そこで、はじめに0157患者に対する喫食及び生活歴等に関する調査票を新たにデザインし、これを患者発生時に直ちに適用する。一方、患者から分離された0157菌株は、迅速なパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)により遺伝子解析する。それぞれの情報は、

データベース化され、適時患者間での比較解析を行う。両者による総合評価の結果は、行政機関へ速やかに還元され、その情報に基づく対応がなされる。

上記システムを行政施策として運用することにより、0157 diffuse outbreakの早期探知が期待できるものと考えられる。さらに、食中毒原因調査の科学的根拠に基づいた行政対応としての位置づけが明確となる。また、定型的調査手法を用いることは、結果的に効率化に貢献することも期待できる。

B. 研究方法

一連の調査、検査、解析、行政対応は、関係機関の連携により行う。

1. 調査票の作成

調査票(資料1)は、国立感染症情報センターの協力の下、Centers for Disease Control and Prevention (CDC)の「集団食中毒症例に対する標準聞き取り調査」を原案に作成した。これに国内事例を考慮しながら、追加、削除を行い日本人に適合するものに改良した。

2. パルスフィールドゲル電気泳動

平成9年に国立感染症研究所が実施した「腸管出血性大腸菌O157の検出・解析等の技術研修会」のマニュアルに準じた。制限酵素には、基本的にXba Iを用いた。

3. データベース化

調査結果は、市販ソフトで構築したデータベースに入力した。PFGEの解析結果は、暦年ごとの番号を付記し、順次データベースに加えた。

4. 事例への適応

「腸管出血性大腸菌感染症発生時における原因調査実施要領」(要領;資料2)を作成し、これに基づく対応を行った。EHEC感染症の発生届があ

った場合、直ちに管轄保健所が調査票による調査を実施した。記入された調査票は、県庁の感染症担当課に速やかに報告され、感染症担当課から、患者発生届と同時にFAXで衛生研究所に送付された。また、家族内感染など複数の患者が同時期に報告された場合、職員が直ちに追加調査を実施し、調査票の記載内容の確認を行った。

衛生研究所では、疫学情報に基づいた患者間の共通喫食食品、購入店、参加行事等の情報の中から、分離菌株の血清型、産生毒素型、PFGEパターンが一致したサンプルを調査票データベースから抽出し共通項目の検索を行った。検索結果は逐次関係機関に還元した。

また、他県での発生を含めた集団感染事例などとの関連を検討するため、関連情報をニュース、インターネット等により積極的に収集した。これら関連情報から得られた毒素型、推定原因食品等の情報をキーワードにデータベース検索を行い、県内の散発患者との関連を検討した。

県の食品衛生担当課は、還元された情報に関して、他の自治体への調査を行った。

(倫理面への配慮)

要領の第6条に「各機関は、原因調査にあたり人権の保護に配慮するとともに、個人情報保護の保護に関し必要な措置を講ずるよう努めなければならない。」と記し、人権への配慮を行っている。

C. 研究結果

1. データベースの解析結果

平成14年に埼玉県に発生届があった72例に調査票による喫食状況等の調査を実施した結果、68例(94.4%)からの回答が得られた。また、関連調査として患者発生と同時に調査された同居家族等の回答を含めると計110例から回答が得られた。

患者の発生時期、分離菌株の血清型及び毒素型が一致した場合、調査票上の情報から共通項目を抽出した。集積が疑われた事例としては、6月20日から7月16日までに調査票が回収された9例の内、0157:H7 VT2が検出された7例の患者発生であった。

調査票は、7例中6例から回収され、その内3例について追加調査を実施した。また、7例のPFGEの結果、2種類(2例と5例)に型別された。PFGEパターンが一致した5例の調査票記載内容を検討した結果、姉妹の2例を除き年齢、性別、居住地、行動歴、外食歴に共通性は認められなかった。過去2週間の食品購入歴では、5例中3例に同一系列のスーパーマーケットでの食品購入が認められた。また、特定食品の共通性は、全例に豚肉、鶏肉、漬物、タマネギの喫食、4例に野菜8品目、果物2品目、刺身、

ヨーグルトの計13品目の共通喫食が認められた。PFGEパターンを含む解析結果は、直ちに関係各課及び県内全保健所宛通知したが、感染源の特定には至らなかった。その後、血清型0157:H7 VT2の菌型の報告は散発的となり、PFGEパターンの一致は認められなかった。

また、7月17日から8月までに、患者21例の調査票が回収され、そのうち13例の血清型は、0157:H7(VT2 1例、VT1・VT2 12例)であったが、外食歴、参加行事、特定食品について際立った共通性は認められなかった。9月から12月までは、それぞれ8件、5件、2件、1件の調査票が回収され、そのうち血清型0157:H7は15件あったが、患者間に共通要因は認められなかった。また、H14年2月から12月までに収集された菌株のPFGEパターン解析の結果、0157:H7 63株は42パターンに、0157:H- 7株は5パターンに型別され、際立った共通性は認められなかった。

2. データの還元及び行政対応

データベースの解析結果は、EHEC患者発生が集中した6月下旬から10月上旬までの期間に県内保健所、感染症担当課、食品衛生担当課あてに計4回還元した。

平成14年の主なEHEC感染症集団発生として、0157:H7 VT2による福岡市保育園集団感染事例があった。衛生研究所では、「キュウリの漬物(ぬか漬け)が推定原因食品として候補に上がり、国立感染症研究所感染症情報センターが福岡市で疫学調査を実施している」との情報を得た。そこで、データベースから同時期の患者0157:H7 VT2が検出された7例を抽出し、喫食状況からキュウリ(生食)、漬物で検索を実施した結果、5例に漬物類の喫食が認められたが、漬物の種類は、浅漬け1例、その他漬物4例で、食材としてキュウリは特定されなかった。しかし、生食(サガ等)で6例がキュウリを喫食していた。そこで、FETPにキュウリの流通状況等の情報提供を依頼したが、埼玉県への出荷は確認されなかった。また、国立感染症研究所の遺伝子解析の結果、福岡市の集団発生由来株と県内の散発患者由来株とのPFGEパターンが類似しているが異なっていることが報告された。また、千葉県のある大学における集団事例では、それぞれの県内の発生情報交換、及びE-mailによるPFGEパターン情報の交換を実施したが、県内発生例との明らかな共通性は認められなかった。

患者の発生はなかったが、長野県における冷凍馬刺し回収事例では、県内7店舗への出荷が認められた。さらに、データベース検索の結果、患者1例に馬刺しの喫食が認められた。この結果は、食品衛生担当課に連絡し、さかのぼり調査が実施された。また、該当患者分離株と比較するため、長野県衛生研究所に馬

刺し分離株の分与を依頼した。PFGEによる遺伝子解析を実施した。流通経路調査の結果、同一輸入業者の製品が県内で流通していたことが明らかとなった。また、食肉加工等関連施設及び従業員便等から菌分離を試みたが、EHECは分離されなかった。また、患者株と馬刺し株のPFGEパターンは一致しなかった。

以上のとおり、明らかなdiffuse outbreakは認められなかったが、今後の成果が期待できるものとする。

D. 考察

平成14年のO157患者数の全国的な推移は、少ない状態の中一定期間に突出した傾向を示した。この期間には、大きな集団発生があり、8月には、宇都宮の病院・介護老人保健施設で死者9名という大規模食中毒が報告されている。埼玉県のO157患者数も、前年に比べて約1/3と減少していたが、やはり6月から9月に集中していた。diffuse outbreak対策は、1自治体レベルの対応では不十分であることから、積極的な情報収集活動を行い、他の自治体における集団事例との比較を試みた。しかしながら、十分な情報を得るのは難しく、行政区分を越えた活動の必要性を感じた。

現在、PFGEに関する情報は、パルスネットジャパンが利用できる。これは、過去の菌株情報としては、有効であるが、患者発生時の即時的対応はできない。緊急時には、Eメール等による研究室間の情報交換が有効であり、実績を上げている。これは、担当者レベルでなく行政システムとしてさらに発展させていく必要があると考える。

一方、食品に関する情報は、風評被害等の影響もあり、通常は事後報告的となる。diffuse outbreakの探知には、早期の実地疫学調査による共通要因の推定が重要である。共通書式の調査票を用いることにより、科学的根拠に基づいた行政対応としての位置づけがなされ、自治体間での情報交換が容易となることが期待できる。事業活動の中でも、本システムの普及活動を積極的に行い、幾つかの自治体へ調査票を配布した。多くの自治体で活用することにより、複数の自治体で発生したO157患者の疫学情報の比較が容易になるものと思われる。本事業の対象としているEHEC感染症の場合、「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」において3類感染症に分類されていることから、事例の探知は容易である。また、調査票は、自己記入式であることから、担当職員の負担も軽いと思われる。ただ、データベースの維持及び解析に関しては、業務量が少ないとは言えない。広く普及させる場合には、調査票の質問項目を減らすことも検討する必要がある。

平成14年度は、diffuse outbreakの発生がなかったこともあり、解析結果還元後の行政対応として特筆すべき活動実績はみられなかった。しかし、実際に探知した場合には、さかのぼり調査等の行政対応が最も重要となる。そこで、次年度の活動方針として、解析結果に基づく対応の具体的な指標を検討した。すなわち、「患者間に特筆すべき集積がなく、調査票の解析結果及び遺伝子型別で際だった共通性が認められない」場合をレベルⅠ、「患者間に集積性があり、調査票の解析結果及び遺伝子型別で共通性が認められる」場合をレベルⅡ及び「患者間に明らかな集積性がみられ、調査票の解析結果及び遺伝子型別で共通の感染源の可能性が強く疑われる」場合のレベルⅢに分類した。各レベルごとに、定例的な解析結果の通知からマスコミ発表に至る具体的な対応を例示した。また、特に他の自治体との情報の共有化の促進を、今後の課題として対応していくことを確認した。

調査票による調査、細菌検査、情報解析、そして行政対応までの一連の活動を、関係機関の連携により行うことにより、本システムは、O157 diffuse outbreakの早期探知に貢献するものとする。

E. 結論

O157広域集団感染を早期に探知することを目的に、患者調査と迅速な遺伝子解析の総合評価を基にした疫学調査システムを構築した。本システムを、行政施策として運用した結果、有用であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

1) 山田 文也ほか : 腸管出血性大腸菌感染症発生原因調査票の開発 : 61回日本公衆衛生学会総会 (2002)

2) 斉藤 章暢 : 「和風キムチ」を原因食品とする散発広域食中毒事件 : 第7回地域保健のためのインターネット研究会(2002)

3) 岸本 剛ほか : 埼玉県における感染症対策の新たな試み～O157感染症に関する新調査票の開発と分子疫学を生かした行政対応のシステム～ : 感染症若手研究者沖縄フ

オーラム(2003)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
該当なし

資料 1

腸管出血性大腸菌感染症発生原因調査票

患者さんのお名前 _____様

性別: _____ 年齢: _____

住所: _____

発症日: 平成____年____月____日 (____曜日)

(症状のなかった方は、家族等で症状のあった方の発症日を基準としてください。)

質問にお答えいただいた方は？

患者本人

患者以外の方 (本人との続柄: _____)

以下の各質問について、□に囲われた欄に回答を記入してください。

もし、知らない、思い出せない、不確かななどの場合は“不明”の項に○をつけてください。

I. 一般的な情報

1. あなたは発症前の1週間に何か行事に参加しましたか？（例：結婚披露宴、誕生会、自治会の行事、学校行事、体育行事、職場のパーティー・宴会、その他のパーティー、お祭り、など）

はい いいえ 不明

（はいと答えた方へ）

どのような行事に参加しましたか？

1. 行事名: _____ 開催場所: _____ 参加日: ____月____日 ____時__分～____時__分頃
2. 行事名: _____ 開催場所: _____ 参加日: ____月____日 ____時__分～____時__分頃
3. 行事名: _____ 開催場所: _____ 参加日: ____月____日 ____時__分～____時__分頃

2. 発症前の1週間に、どこかへ旅行に行きましたか？

はい いいえ 不明

（はいと答えた方へ）

旅行の内容についてお答えください。

旅行先: _____
旅行期間: _____
旅行の種別: ① 個人の旅行 ② 家族や友人との旅行 ③ 団体・ツアー（団体名・ツアー名: _____） ④ その他（_____）
宿泊先の名称: _____
（住所）: _____
（電話番号）: _____
（宿泊日）: _____

3. 発症前の1週間に、牧場や動物園で動物にさわりましたか？

はい いいえ 不明

(はいと答えた方へ)

いつ、どこで、どのような動物にさわりましたか？

動物の種類: _____
接触した日: _____月 _____日
場 所: _____

4. 発症前の1週間に、どういう種類の水を飲みましたか？

- | | | |
|-----------------------|---|-----------|
| A. 公設の水道水 | <table border="1"><tr><td>はい いいえ 不明</td></tr></table> | はい いいえ 不明 |
| はい いいえ 不明 | | |
| B. 私設の井戸水など | <table border="1"><tr><td>はい いいえ 不明</td></tr></table> | はい いいえ 不明 |
| はい いいえ 不明 | | |
| C. 浄化されていない水 (川、湧水など) | <table border="1"><tr><td>はい いいえ 不明</td></tr></table> | はい いいえ 不明 |
| はい いいえ 不明 | | |
| D. 市販のミネラルウォーターなど | <table border="1"><tr><td>はい いいえ 不明</td></tr></table> | はい いいえ 不明 |
| はい いいえ 不明 | | |
| E. その他 _____ | <table border="1"><tr><td>はい いいえ 不明</td></tr></table> | はい いいえ 不明 |
| はい いいえ 不明 | | |

5. 発症前の1週間に、水泳や水遊びをしましたか？

はい いいえ 不明

(はいと答えた方へ)

どちらで水泳などをしましたか？ (海岸名、プール名など)

名 称: _____
所在地: _____

II. 外食や食品購入についての質問

6. 発症前の1週間に、次の場所を利用しましたか？
もし、利用した場合は、店名もご記入願います。

A. レストラン

はい いいえ 不明
店名 (支店名)

B. ファーストフード

はい いいえ 不明
店名 (支店名)

C. その他の外食店

はい いいえ 不明
店名 (支店名)

7. 発症前の2週間に、食品を購入したり試食をした店をあげてください。

A. デパートやスーパーマーケットの食品売場

店名 (支店名)

B. その他の食品販売店 (コンビニエンスストアなど)

店名 (支店名)

Ⅲ. 特定の食品の喫食歴について

8. つぎに示すそれぞれの食品について、発症前の1週間以内に、「確かに食べた」、「食べたかもしれない」、「食べていない」のどれに該当するかをお答え願います。

(該当する欄(1箇所)に○印をつけてください。)

また、「確かに食べた」もしくは「食べたかもしれない」という食品については、「食品に関する情報」欄(「加熱されていた?」、「商品名」、「購入店」、「購入日」、「喫食日」)についてもご記入をお願いします。(「商品名」はメーカー名など、わかる範囲の記入で結構です。また、「加熱されていた?」欄では、該当する□にチェックをお願いします。)

食品名	確かに食べた	食べたかもしれない	食べていない	食品に関する情報 (「確かに食べた」または「食べたかもしれない」場合にのみ、御記入ください。)				
				加熱されていた?	商品名	購入店 (飲食店)	購入日	喫食日
I 肉類								
(1) ひき肉料理								
ハンバーグ				<input type="checkbox"/> レア <input type="checkbox"/> ほぼ加熱 <input type="checkbox"/> 充分加熱				
他のひき肉料理 ()				<input type="checkbox"/> レア <input type="checkbox"/> ほぼ加熱 <input type="checkbox"/> 充分加熱				
(2) 牛肉料理								
サイコロステーキ				<input type="checkbox"/> レア <input type="checkbox"/> ほぼ加熱 <input type="checkbox"/> 充分加熱				
牛レバー				<input type="checkbox"/> レア <input type="checkbox"/> ほぼ加熱 <input type="checkbox"/> 充分加熱	/			
もつ料理 ()				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
牛タタキ					/			
牛レバ刺し					/			
焼き肉					/			
他の牛肉料理 ()				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
(3) 鶏肉・豚肉・その他肉料理								
鶏肉				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱	/			

食品名	確かに食べた	食べたかもしれない	食べていない	食品に関する情報 (「確かに食べた」または「食べたかもしれない」場合のみ、御記入ください。)				
				加熱されていた?	商品名	購入店 (飲食店)	購入日	喫食日
鶏レバー				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
豚肉				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
ソーセージ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
他の肉料理 ()				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
Ⅱ 野菜類								
(1) 漬け物								
かぶの浅漬け								
白菜の浅漬け								
きゅうりの浅漬け								
大根の浅漬け								
なすの浅漬け								
他の浅漬け ()								
キムチ類 ()				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
他の漬け物 ()				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
(2) サラダ								
グリーンサラダ								
シーザーサラダ								
ポテトサラダ								
パスタサラダ								
コールスロー								
フルーツサラダ								
他のサラダ ()								
(3) 野菜								
サラダ用カット 野菜				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				

食品名	確かに食べた	食べたかもしれない	食べていない	食品に関する情報 (「確かに食べた」または「食べたかもしれない」場合にのみ、御記入ください。)				
				加熱されていた?	商品名	購入店 (飲食店)	購入日	喫食日
トマト				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
キュウリ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
キャベツ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
レタス				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
アルファルファ								
貝割れ大根								
セロリ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
ピーマン				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
ニンジン				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
タマネギ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
ネギ類				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
生ハーブ								
ほうれん草				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
アスパラガス				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
ジャガイモ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
カブ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
インゲン豆				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
ナス				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
カボチャ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
ブロッコリー				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
モヤシ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
シイタケ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				
エノキダケ				<input type="checkbox"/> 加熱 <input type="checkbox"/> 非加熱				