

Control measures,
Outbreak of *S. Typhimurium* infections, Jura, 1997

At the beginning of the outbreak

- Personal hygiene advice
- Thorough cooking of meat and poultry

After the investigation

- Recall of the incriminated batches of Morbier cheese

49

Outbreak report

- Regular updates during the investigation
- Detailed report at the end
 - communicate public health messages
 - influence public health policy
 - evaluate performance
 - training tool
 - legal proceedings

50

Steps of an outbreak investigation

- Confirm outbreak and diagnosis
- Define case
- Identify cases and obtain information
- Descriptive data collection and analysis
- Develop hypothesis
- Analytical studies to test hypotheses
- Special studies
- Communication, including outbreak report
- Implement control measures

} control measures

51

The Tasks

Non! Non! Tout va très bien!

Meet minister

Outbreak control team meeting - urgent!

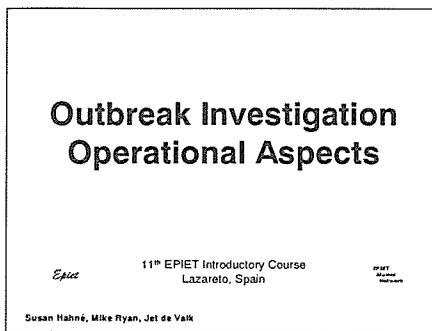
TV Inter view

Laboratory confirmation

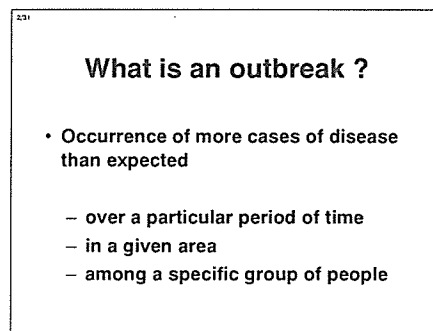
Source

Control measures?

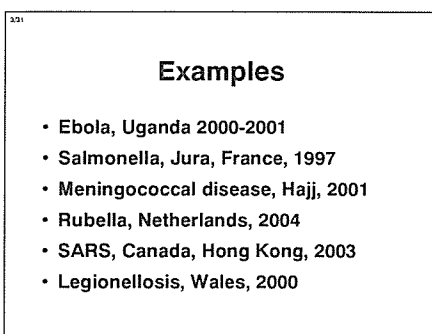
52



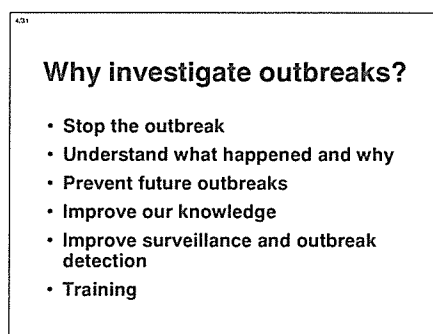
1



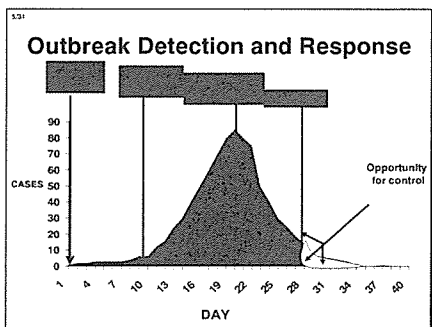
2



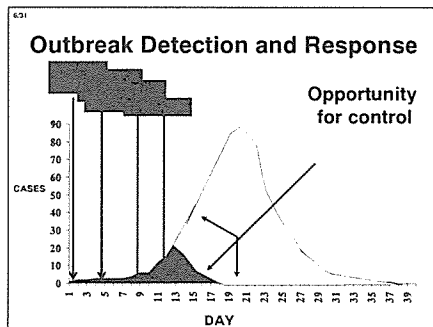
3



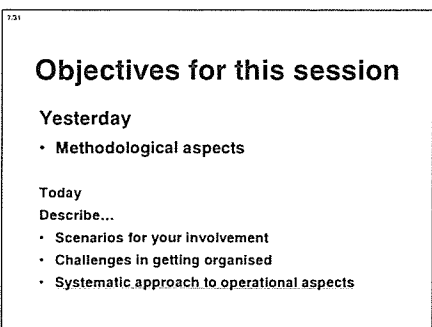
4



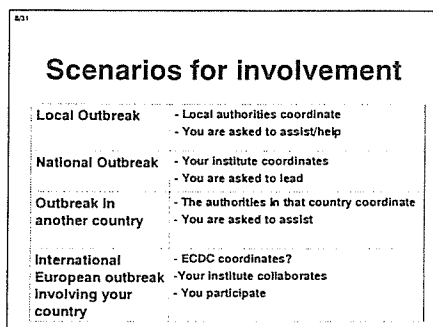
5



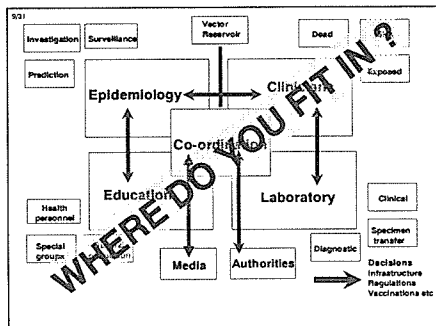
6



7



8



9

Role of the Epidemiologist

- Systematic Description
- Identification of risk factors
- Identification of interventions
- Work with others to implement control measures
- Evaluate the impact of control measures

YOU MAY BE THE ONE TO COORDINATE !

10

Operational Challenges (1)

- Unexpected event
- Need to investigate quickly
- Intense pressure to solve
- Multiple agencies
- Work carried out at many levels
- Local sensitivities
- You may arrive late

11

Operational Challenges (2)

- You're in the media spotlight
- Legal implications
- Foreign country?
 - New setting, far from home
 - Language
- Demands on your time
- Stress of long hours, finding time to rest and relax !

Systematic approach

12

Systematic approach

- Reasons for inviting you?
- 'Terms of reference' ?
- Preparing to leave for the field
- When you arrive
- Outbreak Control Team
- Information management
- Leaving the field
- Back home

13

Reasons for inviting you

- Expertise
- More resources
- Share responsibility
- Political or mass media pressure
- Mandatory or in guidelines
- Need to confirm local findings
- Specialised investigations

14

Terms of Reference: Clarify before accepting

- What are their expectations
 - Expertise, tasks, time
 - What local resources are available?
- What resources do you need to bring?
- What is your role ?
- Who is in charge?

15

You are going to the field !

16

17.01

Preparing to leave


- Consult colleagues (microbiologist, vet, entomologist....)
- Review literature
- Decide who will lead the team
- Identify who provides support in the head office and back home
- One page report before leaving
 - objectives
- Arrange initial meeting for your arrival

17

18.01

Bring your "epi-pack"

- Computer & calculator & mobile phone
- Software (epi-info, excel, word, internet, etc.)
- Log book
- Files: templates, standard questionnaires
- Handbooks, relevant articles
- Camera
- (Laboratory equipment)
- Telephone list: reference centers & persons
- Maps, GPS



18

19.01

When you arrive

- Provide help - don't take charge
- Review and update status of problem
- Identify local resources and skills
- Assess sensitivities
- Set up communications with base
- Liaise with key people
- Outbreak Control Team

19

20.01

Outbreak Control Team Operation

- Membership: you and...
 - Local authority, Public Health
 - Environmental health
 - Microbiologist, clinician, veterinarian
 - Communications
 -
- Leadership
- Responsibilities
- Lines of communication
- Decision making process

20

21.01

Outbreak Control Team Tasks

- Agree plan of Action
- Commit Resources
- Co-ordinate further investigation and response
- Report to and advise higher authorities
- EU and WHO alerts ?
- Communication with
 - other investigators
 - stakeholders
 - general public
 - the media

21

22.01

Information & Data

- Types of information
 - epidemiological
 - operational
- Managing information (data bases)
- Briefing, feed-back
- Communicating with the media
 - one person !
- Writing reports: ongoing process

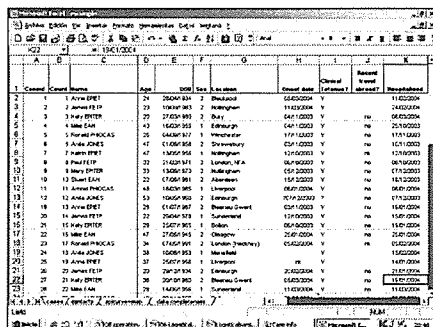
22

23.01

Epidemiological data

- Line listing is vital
 - cases/contacts
 - lab results, questionnaires available?
 - in excel

23



Case No	Case Name	Age	Sex	Location	Contact Date	Contact Location	Record Level	Resolved
1	1 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
2	2 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
3	3 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
4	4 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
5	5 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
6	6 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
7	7 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
8	8 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
9	9 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
10	10 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
11	11 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
12	12 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
13	13 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
14	14 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
15	15 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
16	16 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
17	17 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
18	18 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
19	19 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
20	20 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
21	21 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
22	22 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
23	23 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
24	24 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
25	25 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
26	26 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
27	27 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
28	28 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
29	29 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
30	30 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
31	31 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
32	32 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
33	33 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
34	34 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
35	35 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
36	36 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
37	37 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
38	38 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
39	39 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
40	40 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
41	41 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
42	42 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
43	43 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
44	44 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
45	45 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
46	46 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
47	47 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
48	48 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
49	49 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04
50	50 Anna FRET	24	F	Brinsford	04/02/04	V	no	11/02/04

24

25/31

Operational information

- Contacts: name, position, contact details
- Types of files
 - epidemiological (questionnaires, data, protocols)
 - interviews, meetings, press
 - source and date of these
- Meetings
 - minutes
 - actions and those responsible
- Decisions taken and the rationale (information / evidence available at the time of decision making)
- All steps taken in the investigation

25

26/31

Managing data ≠ data bases


- Software
- Database design
- Data
 - entry and validation
 - multiple data bases : how linked?
 - analysis
- Backups / confidentiality / access
- Overall responsibility for data management
- Sometimes professional data manager

26

27/31

Operational information Storage and organisation

- Computer, laptop, web?
- Inventory of files
- Log book!
 - every day



27

28/31

Information Management – The Media

- Appoint one (professional) spokesperson
- Coordinate with other agencies
- Inform early and often
 - interviews
 - press statements
 - press briefings - regularly
- Be clear about what is
 - fact
 - speculation
 - not known

28

29/31

Leaving the field

- Debriefing meeting
- Preliminary report
 - to be written when in the field
- Commit to produce final report
- Archive data

29

30/31

Summary

- Outbreak investigations are challenging
- We can help to prevent disease & death if we do a good job!
- Preparation and good operational skills help
- Offer help, do not take charge
- Stay organised
- Don't come back until the job is done
- Write your report all the time

30

31/31

Thank you

31

3. 問題分析：

サーベイランス・モニタリングによる統計データ、伝播傾向の分析

実地チームが調査を開始すると、EHS コーディネーターは EHS 諮問委員会の専門家やチームリーダーと頻りにミーティングを行い、早急に臨床学データ、疫学データ、実験室データを集めて分析しなければならない。調査フォーム A、B、C を用いて収集されたデータは、予測される疾病診断、アウトブレイクの疫学的特徴の定義、原因因子の確認、対策方法の確定等に利用される。

データ分析の手順を図 5 に示す。

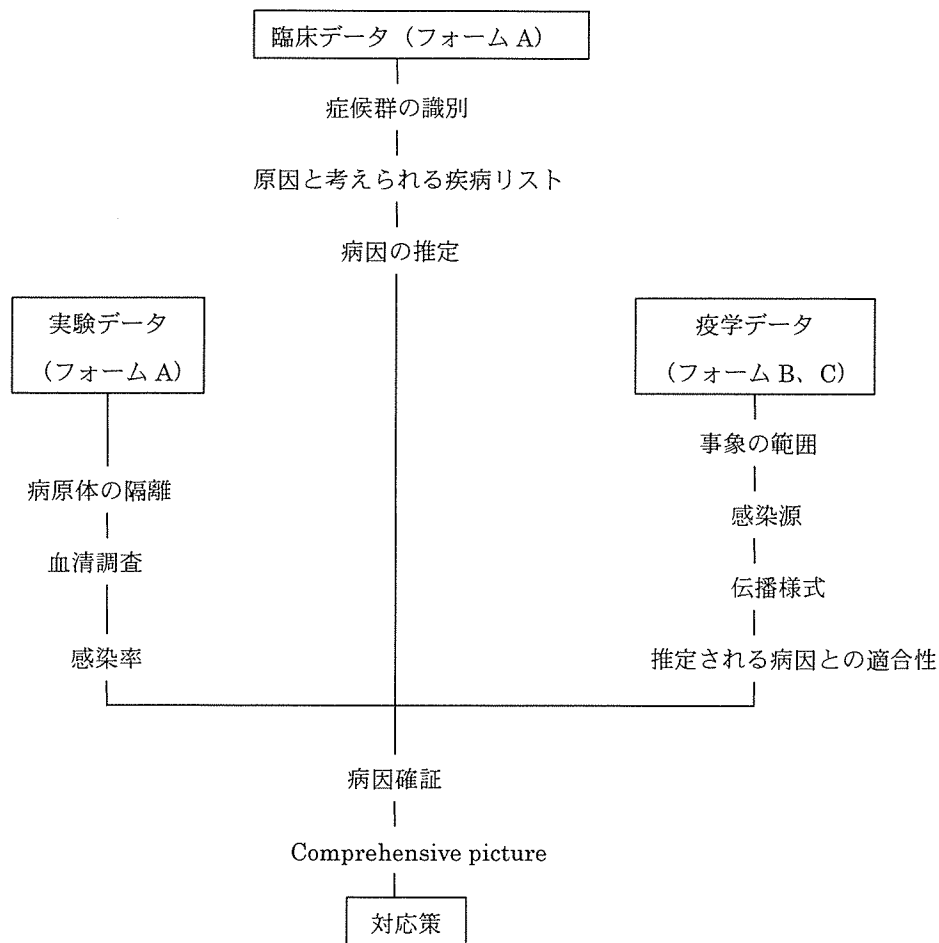


図 5. データ分析の手順

臨床データ

フォーム A で記録された患者ごとの徴候、症状の臨床データを表に纏めることで、症例の仮定義を修正しながら、また病因診断の臨床実験を行いながら、より正確な臨床像を得ることが可能となる。

データ解析

疾病とは一般的に、観測された様々な症候、症状の frequency(頻度)を基に、また或いは病気経過中に生じる frequency(頻度)の変化を示すカーブを図式化することにより説明される。この 2 種類の方法は疾病が突然異常を示した場合にも用いることが出来る。

Frequency とは、30 人以上の患者グループで観測された症候、症状の表れる回数で定義される。調査対象者数が十分である場合は、疑い例、推定例、確証例、或いは軽症、重症という形式で一覧表に表すことができる。その疾病を特徴付ける症候、症状の全データをとるには、通常 2 - 4 日間の調査が必要となる。ラッサ熱の一覧表の例を表 18 で示す。

表 18. ラッサ熱：症状、症候の Frequency

〈症状〉	〈Frequency〉	〈症状〉	〈Frequency〉
吐き気・嘔吐	80%	熱	100%
喉荒れ	80%	咽頭炎	79%
咳	68%	血圧、脈拍の低下	66%
頭痛	57%		
腹痛	57%	腹圧痛	53%
筋肉痛	46%	蛋白尿症 (≥2+)	52%
下痢	43%	リンパ節症	48%
胸痛	39%	白血球減少症	41%
眩暈	25%	(<4000 白血球/mm ³ 血液中)	
難聴	18%	顔、首の浮腫み	36%
耳鳴	16%	苔舌	26%
便秘	5%	結膜炎	34%
		出血	32%
		ラ音	25%
		Muscle tenderness	21%
		点状出血	12%
		発疹	7%
		痙攣	5%

臨床診断

症例定義、及び症候、症状の解析によって、一つ或いはいくつかの臨床症候群が示され、また鑑別診断で検討される疾病リストが示されることになる。次にあげる症候群は集団感染の際最もよく遭遇する例である：

- 特徴的な発疹のない全身発熱性疾患
- 発熱性発疹
- 出血熱
- 発熱性リンパ腺症
- 発熱性神経疾患
- 発熱性気道疾患
- 発熱性胃腸疾患
- 発熱性黄疸
- 無熱性疾患

それぞれの症候群において鑑別診断によって検討される類似疾病リストを作成する。リストには通常、地方病、散発性の疾病が含まれるが、それが非日常的な条件下において感染症に発展する可能性がある。今日では新興感染症の発症は珍しいことではなく、現にレジオネラ属疾病や、今や相当の人口グループを襲っている AIDS 等の新興感染症が発生している。

鑑別診断においての留意点を以下に纏める。

- 類似疾病リストは完全なものではなく、参考程度に使用する
- 同一病原因子であっても異なる症候群を引き起こす可能性がある
- 発症時は臨床像としては体系的な症候、症状しか判らないが、2-3 日後にはより具体的な症候が現れる。
- 発疹や黄疸のような症候は一時的なもので、発見が難しい場合がある。
- 臨床診断が完全に適合する感染者もいるが、軽症患者、準臨床感染である場合もある。
- 内臓系、呼吸器系疾病のアウトブレイクは同時に 1 つ以上の病原因子が起因することがある。

疫学データ

次の 2 つの理由により、確実な疫学的説明が早急に必要とされる。

1. アウトブレイクの規模、最も酷く感染した住民グループ、継続的な伝播傾向を考慮して、治療用の備品、設備を整える必要がある為。
2. 原因と考えられる病原因子、伝播様式、アウトブレイクの今後の拡大状況に応じて仮説を立てる為。

データ解析

疫学者は、データ解析を行う際、様々なパラメータ (判断基準) の的確な定義を用いなければならない。症例数が非常に少ない場合であっても、フォーム A、B、C から直接的に症例データをまとめるのは困難である。要約を行う際最も重要なことは、発症パターンに注目することである。

仮説の考案、及びテスト (確認)

接触者の追跡において通常以下の伝播様式のいずれかが指摘される。

- (a) ヒト-ヒトへ伝染するもので、発端者から感染したもの (但し認識されていない可能性もある)
- (b) 共通病原因子から感染したもので、節足動物、動物、植物、環境により感染した可能性があるもの。ヒト-ヒトへの更なる感染はない。
- (c) 共通病原因子から感染したもので、引き続きヒト-ヒトへ伝染するもの。水中伝染性チフス様熱病など。

観測した伝播様式を徹底的に分析することにより、一つ或いはいくつかの仮説が推定され、そして統計分析により確認される。

ヒト-ヒトへの感染様式

感染様式は次の3つの指標により分類される。

(a) 感染経路

様々なルートで直接的、間接的に感染する可能性がある（表19参照）。対策を策定する際、感染経路を認識することは非常に重要である。

表19. ヒト-ヒトへの感染経路

排出物経路	感染経由	
	直接的	間接的
呼吸器系（会話、くしゃみ、咳） 唾液、つば	差し向かいでの接触（1m以内） 口移し式の接触	エアロゾル、洗面用具 ガラス容器、歯ブラシ、 タオル、フォーク、スプーン
便	手の不衛生	水、食物、洗面用具
尿	手の不衛生	エアロゾル、 看護の際の飛散
目やに	手の不衛生	眼科製品、洗面用具
皮膚、粘液性損傷、性感染	表皮剥奪、切傷、性交	洗面用具、寝具、衣類

(b) 感染期間

症例について詳しく問診を行うことによって、確証例の患者と接触した日付を判明することができる。それによりその疾患の潜伏期間及び感染期間を確定することができる。これは予防対策、隔離処置の期間を決定する際に重要である。

(c) 症例の連鎖

感染の発端者を発見することができ、二次感染、またそれ以降の症例の連鎖経路を確定することが出来る場合がある。（図4参照）
連鎖反応の期間や多様性によってその疾病がどれほどの規模で伝播する傾向にあるのかが推定でき、またそれは対策を決定する際に有効である。

共通病原因子による感染様式

感染性病原因子及び寄生虫病原因子はヒト以外の病原体からヒトへ感染していき、一定期間にわたって大量の感染症例が発生した場合アウトブレイクへ発展する可能性がある。アウトブレイクの原因に対する仮説は、最初に暴露したと判断される日付、そして原因疾病の感染特徴により決定される。

このような疾病の共通病原因子としては節足動物（昆虫）、飼育動物、野生動物、食物、飲料、そして環境などの可能性がある。

(a) 共通病原因子に暴露した日の判断

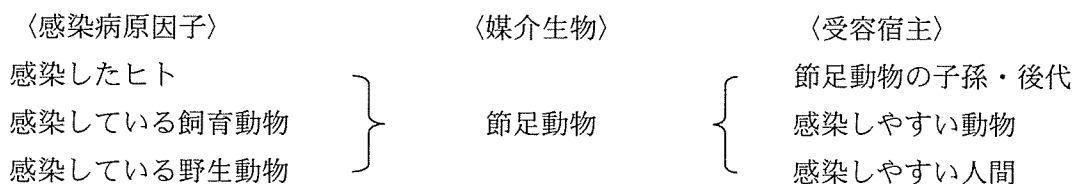
多くの症例の発症日がほぼ同一である場合は、潜伏期間の間隔を考慮すると、共通感染病原（点状源）が存在する可能性がある。このパターンは明らかに食物、または飲料を介した疾病である。しかし、数日間にわたりその感染源と接触する可能性もあり、発症日のばらつきによりヒト-ヒト感染で見られるパターンと類似する場合がある。長期間にわたり感染昆虫に刺された場合の、節足動物を介した疾病というのが、このケースとなる。

(b) 節足動物による感染

節足動物を介したウイルス性疾病は、蚊、マダニ、サンショウバエ、微小な吸血性双翅目昆虫等を介して、ウイルスを増殖させたあと、ヒトへ伝播していき、様々な徴候を引き起こす。例えば、関節炎、発疹、脳炎、全身症候性発熱、出血熱等である。節足動物媒介のウイルス性疾病は特徴的な分布（distribution）があり、伝播するには特定の媒介生物を要する。

感染パターンは2種類ある。イエバエのような単純な受動的媒介生物（ベクター）である場合もあれば、一方では病原因子を増殖していくものもある。後者は、病原因子の伝播過程における増幅宿主が原因である。この節足動物の second category は、感染した脊椎動物宿主（ヒト、飼育動物、野生動物である可能性もある）を刺すことにより感染することになる。病原因子のタイプ、媒介昆虫により異なるが、これらの節足動物は一度感染すると、一定の潜伏期間（外部潜伏期）の後に、唾液、coelomic fluid、糞を通して感染力のある病原因子を排出する。

媒介昆虫は、長期間感染状態にある場合、或いはその子孫、後代に病原因子を伝播した場合（経卵伝播）には、効果的な保有宿主として作用する可能性もある。昆虫が関わる伝播回路は次の通り説明される。



伝播回路の拡大は、媒介生物、感染宿主、受容宿主それぞれが時期的、散発的に増量することで発生するもので、この増量は気候的要因、疫学的要因により規制される。節足動物の伝播範囲に影響する昆虫学的要因の研究は、どのような非日常の状況下でアウトブレイクが発生するのかを理解するために必要である。ここでいう要因とは：

- －種、生物型
- －気候、その他条件；
- －外部潜伏期の影響
- －繁殖の習性（繁殖場所、周期性）
- －発育段階の期間（幼虫、若虫、成虫）
- －種が移動できる範囲（距離）（人の補助の有無に限らず）
- －休止場所
- －採餌の習性（特定の動物、時間、場所の好み（選択））
- －tropisms(向性、屈性)（特定の目的に対する引力）
- －そしゃく（咀嚼）（時期 periods、刺激）
- －寿命
- －化学殺虫剤への抵抗力、生物学的殺虫剤の鋭敏度

節足動物の移動可能な距離は、アウトブレイクの伝播パターンに影響してくる。短距離しか移動できない昆虫類は“油污れ”的なゆっくりと広がるアウトブレイクを引き起こす。例えば、飼育されたネッタイシマカはその飛行距離が平均 300m であり、それにより伝播した黄熱はまさにこのケースである。長距離を移動できる昆虫は初期病巣から遠く離れた場所に二次病巣を作る可能性がある。節足動物は車両によって運ばれてきたり、または移動してきた動物の寄生虫として運ばれてくる場合がある。例えば、飼育された羊や牛、ネズミ、鳥などがそれである。飛行できる昆虫は、高度の風を受けて長距離に渡り運ばれていく。

(c) 脊椎動物による感染（人獣共通伝染病）

動物の病原体にもヒトへ感染しやすいものがあり、人獣共通伝染病と呼ばれる疾病を引き起こすことがある。人獣共通伝染病は、感染動物との直接接触により感染する場合もあり、また媒介昆虫、食物、環境汚染など間接的に感染する場合もある。

直接接触による感染は、特定の職種の人々（農家、猟師、獣医）の中で発生したり、或いは、動物と人間が住居を一緒にしている場合（キャンプやサファリ）の不十分な衛生環境の結果発生することがある。感染した動物は体調を崩す場合もあるし、或いは健康な場合もある。人間の疾病においては、潜伏期間と外部潜伏期を確定しなければならないが、これには獣医の支援が必要となる。野生動物の生態学や習性、そしてその分類学の知識も必要であり、その場合は哺乳類学者の支援が必要である。

動物との直接接触により発生したアウトブレイクは通常立入禁止区域として封じ込められるが、このような動物の移動、非日常的な繁殖、ヒトを介した動物の移動などにより伝播する場合がある。感染したアフリカミドリザルの初輸入以来、ドイツ連邦で発生したマルブルグウイルスが原因の集団感染はその例である。

(d) 食物による感染

食物を介する集団感染症には2種類の感染メカニズムが存在する。

- －中毒；有毒物質が食物内に入り込んでいる、あるいは細菌内に隠れており、死滅、または滅菌の結果消滅する（毒素によっては熱不安定性のもの、熱抵抗性のあるものがある）
- －感染；細菌、ウイルス、寄生虫により食物が汚染されており、摂取された場合、通常の感染病原菌へと進化する。

食物を介する感染症は下記が原因で生じることがある：

- －十分に火の通っていない肉（燻製の肉）や卵の摂取
- －生の貝、甲殻類、未消毒の牛乳、酪農製品、生野菜の摂取
- －不適切な冷凍保存
- －汚染された生ものや調理器具の使用による、適切に加工された食物への二次感染
- －衛生不十分による調理師の感染
- －食物の粗悪化（不純物混和）
- －輸送中、または保存中の汚染されたラッピングの使用
- －ハエ、昆虫、ネズミ等への接触
- －肥料として使用される肥やしを用いられた作物、下水の汚染、汚染された再生水

食物媒介の疾病のアウトブレイクは、工場食品加工、工場飼育、集団ケータリングの増加、また冷凍食品の利用のため、発展途上国間で頻繁に増加している。

一つの料理が汚染されていて、一緒に食事をとったグループが病気になった場合、アウトブレイクの起源は明らかであるが、汚染された食物がはるか遠い場所へ輸送された場合、或いは二次病巣が初期病巣ほど猛烈でなく、早急に認識できなかった場合は、そのアウトブレイクの起源は判別しにくい。また汚染された食物を採った被害者が四方に分散された場合も同様に判別しにくい。

(e) 環境により発生した疾病の感染

環境問題により発生した集団感染症を表20に挙げる。

水、土壌、空気は感染病原因子、毒物にとって媒体的な役割を果たす。このような自然環境は人間、動物の病原菌により汚染される。また土壌においては、菌類のような病原因子の保菌生体である可能性もある。土壌、水には感染病原因子が含まれる可能性があり、或いはミズ巻貝のような中間宿主が含まれることもあり、その中で住血吸虫症の病原菌が進化していることがある。塵や空気は、ヒト－ヒト或いは、動物－ヒトへの病原菌の間接感染（時に誤って直接感染となる場合もあり）の媒介的な役割を果たす。感染性物質の大きな滴は素早く地面へ落ちてしまうが、小さい滴になると急速に蒸発して、細胞核（エーロゾル）のみが長時間大気中にどっちつかずの状態に残るため、容易に肺胞へ浸透していく。有毒な殺虫剤や有毒化学薬品が自然環境の中で散乱されている可能性がある。

自然環境が原因の感染症は、集団症例を引き起こす場合、若しくは数多くの症例が散在する場合のどちらかであり、前者の場合は、大勢の人が同時に感染するため、比較的容易に状況を認識することができるが、後者の場合は、当該者が散在しているため接触経緯の探索が難しい。汚染物は早急に明らかになるかもしれないが、その影響が出てくるのは遅れることがあり、時には長期間現れないこともある。この場合、接触経緯を再度探索するのは困難である。

表 20. 自然環境により伝播する集団感染症

資源	疾病			
	細菌性 クラミジア (C) リケッチア (R)	寄生虫性	ウイルス性	糸状菌性
水	コレラ グラム陰性腸炎 大腸菌による腸炎 レプトスピラ症 類鼻疽 パラチフス サルモネラ 細菌性赤痢 ツラレミア (野兎病) 腸チフス エルジニア症	Amoebiasis Dracontiasis Giardiasis ネグレリア属 アカントアメーバ属 による髄膜脳炎 住血吸虫症 トキソプラズマ症	アデノウイルス感染症 封入体結膜炎 ウイルス性A型肝炎 ウイルス性非A型、非B型肝炎 急性ウイルス胃腸炎	—
土壌	レプトスピラ症 類鼻疽 破傷風	—	—	コクシジオイデス 真菌症 クリプトコックス賞 ヒストプラズマ症 スポロトリクス症
塵	炭疽、吸入 ボツリズム、乳児 類鼻疽 髄膜炎菌性髄膜炎 Q熱 (R) 連鎖球菌性感染症	—	—	リンパ球性脈絡 髄膜炎 コクシジオイデス 真菌症 クリプトコックス症 スポロトリクス症 肺疾患
大気 (エアロゾル)	レジオネラ症 オルニトシス (C) (鳥類病) 肺ペスト Q熱 (R)	—	インフルエンザ 狂犬病 天然痘	—
大気 (小滴散布)	髄膜炎菌性髄膜炎 百日咳 肺ペスト 肺炎マイコプラズマによる 肺炎 連鎖球菌性による肺炎	—	ウイルス性肺炎 出血性結膜炎 発疹性エンテロウイルス属水疱性 口内炎 エンテロウイルス性単核細胞症 麻疹、はしか ムンプス鼻下腺炎 (おたふくかぜ) 流行性筋肉痛 風疹 水痘	—

実験データ

実験方法

実験室試験の有意性とは、いかに適切に検体を収集、保存、輸送したかということが重要であり、また適切な実験室で適格な手法にて実験されることで決定される。

実験室では、病原因子を証明するために様々な方法が用いられる。即ち、病原因子の具像化 (visualization)、隔離、培養、評価説明する方法、或いは、免疫宿主反応を証明するため血清試験を用いる方法などである。

病原因子の visualization : (要 翻訳)

病原因子の隔離 : 病原性細菌は標準培養基へ隔離させるが、培養された寄生虫等の多くの生体 (有機体) は特別な培養基が必要であり、すべての実験室で対応できるというわけではない。疑わしい病原菌が特にならない場合は、死物寄生植物を除去するため selective enrichment media の検査が行われる。糸状菌性病原因子、マイコプラズマ属性病原因子においても同様の方法が採られる。

血清試験 : 原則として、直接具像方法、隔離方法により、原因病原菌が個々に存在していることが明らかになった場合、この結果を証明するために血清試験が行われなければならない。このテストによって、病気の際特定の抗体が現れ、感染源である病原因子がそれであることを証明し、(要 翻訳)

結果の有意性

収集した検体の病原因子の具像化(visualization)、培養、血清試験により得られた多くの要素から成る陽性結果は、アウトブレイクにおけるその病原因子の原因的役割においては明確ではない。

(省略 : 内容判らず翻訳できず . . . 要 翻訳)

症例定義

EHS コーディネーターの役割には、アウトブレイクの原因に関して結論付けること、また其れに基づいた対応策を策定することがある。図5で示されるような方策を採用した場合、臨床データの収集及び解析により、観察してきた症候群の病原因子リストが作成される。逆に、疫学データの分析は、アウトブレイク、感染様式、伝播傾向を裏付ける仮説を導き出し、統計分析により仮説を評価することができる。実験検査の結果により、明確に、或いはある程度の確率を持って、原因因子を確認することができる。これらのデータは表21にまとめる。

表21. 対応策策定に必要なデータ

臨床データ	疫学データ	実験データ
特徴 : 軽症 重症 後遺症率 死亡率	事象 : 時間 場所 住民グループ (性別、年齢、職業別の割合) 感染様式 : ヒト-ヒト 共通感染源 ヒト-ヒトの伝染により生じた共通感染 伝染期間	確信診断 : 病原因子の隔離 血清調査 感染率 Apparent/Inapparent rate 危険にさらされた住民の免疫状況

参考資料 3. サーベイランスにおける実験室の役割

(European Programme for Intervention Epidemiology Training Course · Sep. 2005 より)

The Role of Laboratories in Surveillance
Mahon 2005
Arnold Bezman
Source: WHO-Lyon, Julia Fitzner, 2004

1

The role of the Laboratory

- Identification and characterisation of pathogens
 - Confirm diagnosis to support case management
 - Identification of subtypes, typing
- Public health added value
 - Proof or disprove links between pathogens
 - Link environmental isolates with isolates from patients
 - Demonstrate of origin of pathogens

2

Focus of the presentation

- Overview of microbiological methods
- Role of lab in
 - Surveillance
 - Outbreaks

3

Overview of microbiological methods
In order to facilitate epidemiological interpretation of laboratory data
Source: jasp wagenaar

4

Arrival of samples in the lab

- Administration:
 - Laboratory identification numbers
 - Outbreak identification label

5

The sample in the lab....

- Macroscopic evaluation
- Split up samples for different lab disciplines
 - Approach in the lab:
 - Only diagnostics for the tests asked for
 - Diagnostics for syndromes / clinical description (lab chooses the tests)
- Storage of samples (refrigerator/freezer) for X days

6

Methods

- Direct methods: detection of the agent
- Indirect methods: detection of the response of the host

7

Direct methods

1. Macroscopic evaluation
2. Detection by direct microscopy
3. Detection by Electron Microscopy
4. Detection by staining
5. Detection by rapid tests
6. Detection by molecular methods
7. Propagation of the agent

8

1. Macroscopic evaluation

- 1. Consistence (rice water)
- 2. Blood
- 3. Parasites

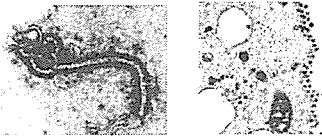
9

2. Detection by light microscopy without processing

- Detection of parasites/protozoa and parasite

10

3. Detection by Electron Microscopy



11

4. Detection by staining

- Aspecific staining (Gram staining)
- Specific staining by chemical staining
 - Ziehl Neelsen staining (Mycobacteria)
 - Modified Ziehl Neelsen staining (cryptosporidium)
- Specific staining by labelled antibodies: immunofluorescence

12

5. Detection by rapid tests

- Influenza; Rapid Antigen Test (nasal swab)
- Legionella pneumophila sg 1; Urine Ag test

13

6. Detection by molecular methods

- Direct blotting
 - DNA of the agent is released
 - DNA is spotted onto a membrane and fixed
 - DNA of the agent is recognized by labelled probes that recognize the DNA
- PCR

14

Direct methods

- Advantages
 - Fast (<1 hour)
 - Cheap
 - No expensive lab infrastructure needed
- Disadvantages
 - High concentrations needed (sensitivity limited)
 - Specificity limited

15

7. Propagation of the agent

- In general:
 - Bacteriology and mycology: most of the agents can be propagated on media
 - Virology: some of the agents can be propagated on cells
 - Parasitology: the monocellular organisms can be propagated in media.

16

7. Propagation of the agent

- Advantages:
 - Antimicrobial resistance typing
 - Typing of the micro-organism
 - Storage of the strain
- Disadvantages:
 - Viability/condition of the agent
 - Propagation takes time...

17

Indirect tests

- Detection of antibodies against the agent
- Detection of the T-cell response against the agent

18

1. Detection of antibodies

- Detection by
 - ELISA
 - Complement Fixation Test
 - Haemagglutination Test
 - Western blot

19

1. Detection of the antibodies

- Advantages
 - Cheap
 - Easy to perform
 - With some techniques differentiation between IgM (indication for acute infection) and IgG (indication for non-acute infection)
- Disadvantages
 - Delay of response (false negative results)
 - Moment of infection not always clear

20

2. Detection of T-cell response

- Example:
 - Intradermal injection of antigen (e.g. tuberculin skin test)

21

2. Detection of T-cell response

- Advantages
 - For TB very specific and sensitive assay
 - Easy to perform
- Disadvantages
 - Delay in response (xxx days)
 - Patient has to be seen twice

22

Typing techniques

- Sometimes, identifying pathogen is not enough
- Individual / clinical care
 - If outcome / treatment varies within species
- Public Health
 - If demonstration of link between patients is needed

23

Phenotypic Techniques

- Serotyping
 - Antigenetic determinants expressed on the cell surface
 - Used for Salmonella, Shigella, Neisseria, E. coli O157:H7
- Phage typing
 - Viruses that infect and destroy bacterial cells - Bacteriophage
 - The resistance or susceptibility of strains is used for differentiation
- Antibiotic susceptibility testing ...

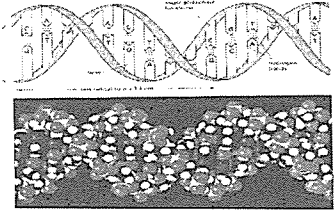
24

Phenotypic Techniques

- Phenotypic characteristics can vary in different conditions
 - E.g. Antibiotic resistance can be expressed under antibiotic pressure
- The methods are not very discriminatory

25

DNA molecule



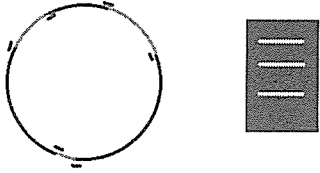
26

Genetic typing methods

- Methods *without* prior amplification:
 - Purification of the pathogen
 - Extraction of the DNA
 - Cutting the DNA with Enzymes
 - Separation of the pieces by size using an electric field (Gel-Electrophoresis)
 - Visualization with markers

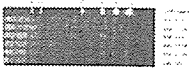
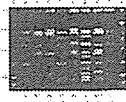
27

Molecular typing



28

Molecular typing

- Restriction Enzyme Analysis (REA)
 
- Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)
 

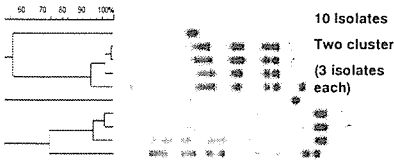
29

Molecular typing methods

- Methods *with* prior amplification
 - Extraction of the DNA, Separation
 - Target with primer
 - Amplification of specific region
 - Separation of amplicons in their size by using an electric field (Gel-Electrophoresis)
 - Visualised with markers

30

Example of molecular typing RAPD-PCR



10 Isolates
Two clusters
(3 isolates each)

31

Sequencing

- Enumeration of individual nucleotide base pairs
- Used especially for virus typing

32

Typing methods

Vary in:

- Discriminatory function
- Type of necessary material
- Type of pathogen that can be typed
- Reproducibility
- Cost, techniques ...
- The technique used needs to be adapted to the question

33

Role of lab in epidemiology

- Surveillance, possible objectives:
 - Outbreak detection
 - Trend monitoring
 - Intervention Evaluation
 - Monitor progress towards a control objective
- Outbreak
 - Detection
 - Investigation

34

Outbreak detection

- Outbreak detected in the laboratory
- Outbreak suspected or detected outside the laboratory
 - Confirmation of the diagnosis
 - Detection of a new pathogen
 - Details on the pathogen e.g. phage type

35

Outbreak detected in the laboratory

- Examples:
 - Outbreak of Antibiotic-resistant strains
 - Subtypes of a pathogen
- Only if the laboratories are included in the information flow will the necessary investigation be possible

36

Laboratory involvement during outbreaks

- Laboratory confirmation of early cases
 - Ensure right diagnosis to direct responses
 - Definition of best treatment (Antibiotic susceptibilities)
- Typing of the pathogen
 - Genetic linkage
- Not all outbreak cases need to be laboratory confirmed

37

Examples Laboratory confirmation

- Influenza or Legionellosis
 - Immunisation or Antibiotics
- Strain of meningitis
 - Type of vaccine
- Influenza
 - Determine relation to current vaccine
 - Identifying new types

38

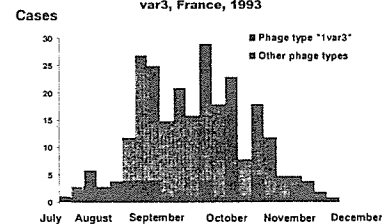
Laboratory involvement

- Control during the outbreak for evaluation
 - Change in antibiotic susceptibility
- Post-outbreak surveillance
- Environmental investigations

39

Example of a phenotypic typing during an outbreak

Outbreak of Paratyphi B salmonellosis phage type 1 var3, France, 1993



40

Ensuring good laboratory quality

- Good samples
- Good information of the samples
- Internal and external quality control
- Good communication

41

Effective collaboration can only be ensured if:

- EPI and Lab understand eachother's 'language'
- Eachother's role is well pre-defined
- There is good communication
- You share common experiences (good or bad !)

42