

別の理由での見せかけの患者数増加もあり得るので注意を払う必要があるが、このような例は稀である。

流行の存在を明らかにするのは困難な場合もあるが、学校や職場の欠席情報、外来訪問者数の変化、入院数の増加、検査機関の記録、死亡診断書の届けでないようななども参考にするべきである。医療機関や住民への電話調査でも有力な情報が迅速に得られることもある。この場合は、特定の診断名にこだわるよりも、症状や兆候を質問するべきである。医師に聞く時も、のどの痛みや胃腸炎、発疹を伴う熱などの症状で聞く方がよい。流行が存在する時でも決定が難しい場合もあり、さらに、健康問題が存在しないと思える時でさえ、調査を続けねばならない時もある。

臨床診断の確認は、血清検査や病因物質の検出、特徴の把握など、標準的な検査によるべきである。あまり認知されていない新しい方法は使うべきでない。検査室を訪れ、自分で検査結果を評価し、あるいは検査技師と話をし、本で調べ、時に自分で染色などをして確認をする。すべての症例が検査室で確認されるものではないことは憶えておくべきである。症状が揃っていてもその二割程度しか検査では確認されないので、検査確認を待ち続けるべきでない。この程度の確認でも十分な証拠となる。仲間や上司、専門家と相談しながら、自分の目を信じ自分で確認すること。

症例シリーズから症例の定義

症例の発見は、状況によって大きく異なる。だいたいのアウトブレイクは、対象となる集団がはっきりしていて、症例を見つけるのは明らかで簡単である。医師や医療機関、検査室、学校、企業に直接出かけるか、あるいは放送をすることによって、残りの症例を発見できる。時に、全医師を訪ねたり、電話や戸別訪問、培養検査や血清検査を地域的に行ったりする必要も生じうる。サーベイランスシステムのようなシステムを作る必要もあり得る。

単純に症例の数を知ることが、適切な情報を提供するとは言えない。対策や予防措置は、患者の特徴を知ることと同時に、病因物質の発生源や伝播を知ることによっても異なってくる。従って症例を見つけると同時に、流行の状況や、疾病に関連した特徴を知るような適切な情報も同時に集めるべきである。症例シリーズとして並べる症例には、これらの情報も一緒に並べる。まず、それぞれの症例の基本情報を集めなさい。年齢、性、住所、職業、発症日時などである。少なくとも記述疫学が可能になる情報である。これらは症例の定義にも用いることがある。次に、関連する症状、兆候、検査データも集めておく。症例の定義に用いる。水系感染症や食中毒事件が疑われる時は、水の利用や、喫食歴も聞いておく。ヒト-ヒト感染が疑われる時は、誰と、どのくらいの頻度で、どれ位の間、どんな感じで接触したのかという情報も必要である。疾患の特徴が全く分からない時や、予測できない時は、疾病伝播やリスク要因について、それだけ広い範囲の質問を聞いておく必要がある。最初の聞き取りが失敗した時のために、第二の質問票も考えながら聞き取りを行

うこと。

また、どんな症例の定義を採用しようとも、調査対象の全ての人に等しく適用することは言うまでもない。当然、症例の定義には、曝露指標と関連した項目が入っていない。

記述疫学

記述疫学は、いつ、どこで、どのような人に (How much? When? Where? Among Whom? : すわなち、時・場所・人について)、どの程度疾患が多発しているかを (How much: counts and rates カウントもしくは率を出す)、図や表を用いながら分かりやすく表現することである。適切な切り口で作成した図や表を作成すれば、分析疫学における仮説の創出に大きく役に立つし、そのような図だけでも、原因食品、原因施設や伝播経路などが、明瞭に示されることになる。記述疫学の三要素、時 (Time)、場所 (Place)、人 (Person) は、その「切り口」の目安となる重要なキーワードであり、症例の定義を絞り込む際にも用いられることがある。

時・場所・人は、症例 (cases) もしくは調査中の出来事、あるいは対象人口のいずれにも適用できる測定の普遍的・標準的な測定方法である。ひとたびデータがまとめられる適切に示されれば、記述疫学とそのパターンの解釈は、疫学者が「なぜ病気や健康障害が起こったのか」を説明するアイデア、つまり仮説を創出する助けになる。記述疫学で用いられる、図やグラフは、結構医学以外の問題でも整理するのに役に立つ。グラフの提示方法なども非常に参考になる。図表は何を伝えるためなのかを真剣に考えるようになる。

しかし、既に述べたように、症例を数え上げるために必要なのは、「症例の定義」である。これをきちんとしなければ記述疫学ばかりでなく、その後の分析まであやふやになってしまう。日本の疫学調査で、しばしば、この「症例の定義」が抜け落ちている例がある。

記述疫学の目的には、CDC(2002)は、以下のようなものを挙げている。

- * 健康問題をその要素に解剖して詳細に吟味する系統的な方法を提供する。
- * 健康問題の基本的方向性を外れないように確認してくれる。
- * 調査中の健康問題の危険性が増加している人々を確認するのに助けになる。
- * 政策決定者、メディア、住民、その他の調査の進行と様々な要因に関係している可能性のある人々に与えるべき緊急情報を提供する。
- * 原因、曝露方法、対策の有効性、健康問題のその他の観点に関連した検証可能な仮説の創出を可能にしてくれる。
- * 原因と思われる要因の妥当性を評価する。分析疫学、細菌学検査もしくは実験的調査をするかどうか、時間・場所・人による観察パターンで説明してくれる。

時・場所・人

曝露の後で、瞬時に発症する疾病などない。短いもので十数秒、長いもので数十年の、通常、「潜伏期間 (empirical induction time)」と呼ばれる期間を経て発症する。この曝露後の期間は、人によってばらつくものの、病因物質毎にある程度一定の長さを持っている。従って、曝露が比較的一時点で行った場合には、発症日時の頻度は、後に示すような特徴的な分布を示す。この情報を、縦軸—人数、横軸—日時のヒストグラムで表現したのが、流行曲線 (epidemic curve) で、記述疫学の時 (Time) を表現する代表的なグラフである。

また、曝露の後で、曝露された人々は様々な場所へと移動して発症するが、その人々が曝露の際の場所の特徴を示したまま発症することがある。一症例毎に、発症時点で表現したり、発症より一定時間前の時点での居場所を示したりする図を、スポット・マップ (spot map) と言う。また行政区毎の発症率を、発症率が高いほど濃い濃度で表現したがんマップのような地図を、エリア・マップ (area map) と呼ぶ。これらは、記述疫学の場所 (place) を表現する代表的な図である。

さらに、曝露の後に、曝露された人々は様々な地域へと移動してその中で発症しているが、曝露の際の特徴はそのまま引きずっている。例えば、小学校の学校給食での集団食中毒事件で原因食品を喫食することで病因物質に曝露した人たちは、地域の中で発症し、受診し、医師の届け出により保健所で把握される。この人たちの年齢分布を見ると、6・12歳に大きく分布し、あとわずかの大人が発症していることになる。この発症した人々の、年齢・性別・職業などの特徴をグラフや図にして示したものが、記述疫学で言うところの人 (person) である。

以下、時 (Time)、場所 (Place)、人 (Person) 毎に例を示す。

時 (Time)

「時」は、記述疫学の基本的な要素であるだけでなく、食中毒や感染症の疫学の報告書の中では、必須と言っても良いほど必ず記載されているものである。最も基本的な構造は、横軸に時間経過 (時刻、日付、第何週、何月、何年などのカレンダー時間) を刻み、縦軸では、そのそれぞれのカレンダー時間における発生患者数を示したヒストグラムである。流行曲線 (Epidemic Curve) という名前として最も知られている。ヒストグラムなので、横軸の設定の際には、どのような単位 (時刻、日付、第何週、何月、何年) を選択するかということと、どのような幅でヒストグラムを刻むかということが実際の作成上では問題となる。

どのような単位を選択するかという問題は、主に病因物質と問題とする疾病の性質により決定してくる。潜伏期間とも関連してくる。巻末に主な潜伏期間の一覧表を添付しているのでそれを参照して頂きたい。ここでは代表的なものだけを挙げる。

- ・ 1時間以内—ベニテングタケ、テトラドトキシン (ふぐ毒)、金属塩、有機リン
- ・ 数時間—黄色ブドウ球菌毒素

- ・ 数日（2～3日）－多くの細菌性食中毒やウイルス性食中毒
- ・ 数週間－アメーバ赤痢、A型肝炎
- ・ 数ヶ月－B型肝炎
- ・ 数年－BSEによるvCJD?
- ・ 数十年－発がん物質

一般論として言えるのは、細菌を病因物質とする食中毒事件では、潜伏期間は黄色ブドウ球菌毒素を病因物質とする場合の数時間である。従って、潜伏期間が明らかに2－3時間より短いと考えられる場合（例えば会食者の多くが会食の席でおう吐をするような場合）は、化学物質、生物性の物質（植物性もしくは動物性）を考えなければならない。潜伏期間の最短は、青酸カリウムなどが考えられるが、症状が長引いたり死亡が数時間のちにまで遷延したりする場合は、他の物質を考えねばならない。このような基本的な知識は、緊急時の救急医療の治療方針に影響を及ぼすので、記憶しておく必要がある。

次に、どのような幅でヒストグラムの横軸を刻むかという問題であるが、これも潜伏期間と関連してくる。時間幅を広く取りすぎると、潜伏期間が流行曲線のヒストグラムに現れてこなくなる。これは、sentinel caseと言われる感染源となった症例の存在を見逃すことになり、感染経路の特定にまで支障を来すことになる。一方、時間幅を狭く取りすぎると1つの時間幅の症例数が少なくなりすぎ、全体の傾向が分からなくなる。従って、ヒストグラムの横軸における1目盛りを様々に変えることにより比較の見やすい流行曲線を得る試行錯誤も時には必要になる。ヒストグラムにおける横軸1目盛りの取り方の例としては、****や****がテキストに載っているが、あくまで目安なので、現場でこの調査者や分析者が現場の状況に合わせて決めてゆくべきである。

流行曲線の縦軸では、症例の定義が問題となる。従って、流行曲線には症例の定義を併せて記しておくこと、非常に論理的で読者にも分かりやすい。症例の定義を動かして複数の流行曲線を描くと、二次発症の症例を確認できたり、原因の推論に大いに役立ったりすることすらある。

様々な流行曲線の例の例を巻末に示している。流行曲線を工夫することは、原因推論に役立つだけでなく、アウトブレイク全体を描き出すのに非常に有効な方法である。

場所 (Place)

「場所」は、発生した症例の平面的・空間的分布を表現するものである。空間的分布の方が概念は広いので、Placeの代わりにSpaceと表現される場合もある。空間的分布の例としては、標高などを挙げることができる。平面的分布の代表例は地域である。地域といっても様々なセッティングが考えられる。地図情報は、様々な縮尺のどれを利用するかによって、全く異なる様相を示す。現在はGIS (Geographic Information Systems) が利用されるようになって、地図上での症例の分布等を示す技術は非常に便利になっている。場所

(Place) の描出に GIS を利用することは今後重要になると考えられるので別の章において述べる****。次に、地図情報よりも、飛行機や列車、バスにおける座席配置、あるいは病院や老人ホームでのベッドや部屋割りが、症例の「場所」を描くのに使用される場合もある。

これらの「場所」を色分けして、流行曲線のヒストグラムの中に描き出すことも可能である。なお、発症時点の場所で表すことが多いが、症例の居住場所で表すこともある。時点を変えることにより全く異なる地図になることは念頭に置いておくべきだ。例えば、学校給食による集団食中毒事件を、発症者の居住地あるいは発症時点での居場所で描くと、地域に散発している食中毒事件に見えてしまう。どの切り口を用いれば症例が集積してゆくかを発見し仮説を設定するのが記述疫学の目的なので、このことを念頭に置いておくことは記述疫学の核心でもある。同様のことは次の「人 (Person)」でも言える。

地図情報や部屋割りなどの「場所」情報の中に症例を描き出す場合には大きく分けて2つの種類がある。スポットマップとエリアマップである。

スポットマップは、症例の定義に合致する症例を一人ずつ（あるいは数人単位にまとめて）地図上にプロットしてゆく図のことである。この場合注意しなければならないのは、一枚の地図の中で人口密度のばらつきがある場合に、たとえ多発が起こっていないとしても、人口密集地では人口がまばらな場所に比較して、一見多発が生じているように見える点である。疫学では疾患の発生率の上昇を発見して原因究明を行うのであるが、疾患の発生率を計算する際に必要な分母である人口規模をスポットマップでは表現しにくいという欠点は念頭に置くべきだろう。

発生率の分母、すなわち人口数を考慮に入れて表現できないスポットマップの欠点を補うのが、エリアマップである。エリアマップは、症例の発生してきた地域の人口で症例数を割った発生率を計算し、発生率毎に色分けして地図上に表現するものである。非常に広範囲な地図を取った例ではあるが、県毎のがんの発生率によって色分けして表示したがんマップは、このエリアマップの代表例である。エリアマップは描く側が境界線を選択して描かねばならない。市町村あるいはもっと細かい住所（○○町▲丁目）の境界線毎に発生率を計算して地図に描く。しかし、疾患の発生は、しばしばこのような行政区画毎に起こるわけではない。従って、どのような境界線を選択するかは重要な選択になる。複数の境界線を選択して、複数のエリアマップを描いてみることは重要な試行錯誤とも言える。

症例の定義を変えてマップを描き直す作業も、「時」（流行曲線）と同様に重要な試行錯誤である。

人 (Person)

「人」は、発症者の属性を、表やグラフを用いて表記することである。属性の例としては、性、年齢、職業などが挙げられる。これらの分布に偏りがあれば、仮説を設定するための重要な情報となりうる。通常の人口集団では、性は男性と女性がほぼ半分ずつで、年

年齢は人口集団の年齢階層にばらついている。職業も様々な職業がある。ところが、例えば、症例が学童に集中しておれば、学校給食が原因食品として疑われる。また、学童年齢の子どもが購入する食品（例として「バリバリいか」という駄菓子とサルモネラ菌の事件があった）が原因食品としてあり得ることになる。アメリカ合衆国であったサルモネラ症の流行では、患者が若い男性に集中していた。これはマリファナにサルモネラ菌が付着していた事件であった。また、当初、日本脳炎の流行と考えられていた、マレーシアでのニパウイルスによる集団感染事件で、日本脳炎から仮説と対策が動いたのは、患者が中年男性、しかも養豚業者に集中していたことによる。日本脳炎では、比較的若年層で発生しやすく、性差はあまりなく、職業にも特に偏りはないはずだからだ。これは蚊が媒介する日本脳炎からヒト-ヒト感染が生じていると推論されて、対策の転換に大きく役立った。

性、年齢、職業以外にも様々な属性が考えられ、また、表現の方法も、「時」や「場所」よりも多様に考えられるので、分かりやすい図や表に仕上げる必要がある。流行曲線を、「人」の属性別に作成したり、流行曲線で表したヒストグラムの色分けを属性別におこなったりして、「時」と組み合わせた図の作成も行われる。「場所」のマップと「人」の属性を組み合わせることも可能である。

症例の定義を変えて「人」を描き直す作業も、「時」（流行曲線）と同様に重要な試行錯誤である。

仮説の設定

症例の定義、症例シリーズの羅列、記述疫学などの作業をこなしながら、分析疫学のための仮説を創出する。この仮説に基づいて分析することとなる。

食中毒の疫学調査で原因施設がすぐに判明した場合には、全食品についてデータを集め分析をすることになる。原因施設が明らかでない場合は、原因施設を基本（ベース）にして、収集された喫食歴、症状歴の数だけ、全数調査を行うことが可能になる。この時、仮説の設定が曖昧でも調査が進み、原因食品の同定が行われることが可能である。日本のアウトブレイク調査は、全数調査の範囲でしか行われない場合が多いので、仮説の設定が曖昧ことが多い。

しかし、原因施設の特定のための調査（しばしば地域が基本になる）の場合、喫食歴が膨大な場合、調査対象者数が非常に大きい場合、アウトブレイクが進行中の場合などは、症例対照調査が非常に大きな威力を発揮する。症例対照調査の時には仮説の設定が必要になる。ただ、そもそも仮説の設定は、仮説演繹法を基本とする科学研究に置いては必要不可欠な存在であることは認識しておく必要がある。

仮説の設定は、具体的なものでなければならない。なぜなら、仮説に従って、データが集められるからである。また、対策に直接つながるものである方がよい。なぜなら、検証された仮説に従って、対策、もしくは次の仮説が設定されるからである。

まとめ

- ①症例の定義はアウトブレイク調査の土台である。症例の定義はできるだけ具体的である必要がある。症例の定義は、必要に応じて変えることができるし、変えることによる長所・短所を知っておかねばならない。
- ②アウトブレイクの認知がどのような過程で行われるかを熟知しておくべきである。またアウトブレイク毎に認知がどのように行われたかをスタッフは知っておくべきである。流行の確認の方法を知り、また流行の確認が機能しているかどうかを把握しておくことが必要である。
- ③時 (Time)、場所 (Place)、人 (Person) を適切な図や表で示すことは、報告書に載せるだけでなく調査の仮説を創出するという点で重要である。これら記述疫学の3要素は、一点曝露の場合、特性を持った人 (Person) が、曝露から発症までの時間経過 (Time) で、場所 (Place) を移動するというような具体的な曝露 (原因) に関するイメージを描出するという問題意識で作成する。場所 (Place) の描出に GIS (Geographic Information Systems) を利用することは今後重要になる。
- ④仮説は具体的なものでなければならない。

第3節 質問票の作成

学習目標

- ①質問票の基本構成を理解する。本人の帰属データ (demographic data)、喫食調査データ (曝露データ)、症状調査データ (疾病データ) が基本構成要素であることを学ぶ。
- ②喫食調査の基本的方法を学ぶ。
- ③症状調査の基本的方法を学ぶ。
- ④アウトブレイク調査における質問票は、曝露調査であり、症状調査である。アウトブレイク調査における質問票は、原因施設、原因食品を探求するための証拠そのものであることを忘れてはならない。真実は、質問票の中にあることを認識する。
- ⑤アウトブレイク毎に、調査対象者の特徴を踏まえて、調査票はいち早く作成されなければならない。しかし基本構成は同じである。
- ⑥検査結果は、曝露の指標か疾病の指標かどちらかであることを確認して、喫食調査、症状調査の結果と対応させる。

質問票の基本構造

食中毒事件における質問票は、原因食品や原因施設を特定するための決め手である。質問票のデータは、食中毒事件における証拠そのものである。従って、食中毒事件における質問票に関するトレーニングを受けた者が、聞き取りを行い記入すべきである。病院で発生した食中毒事件だから病院の医療スタッフに任せたり、学校給食で発生した食中毒事件

だから学校の教師に任せたりしてはいけない。

アウトブレイク調査における質問票を「アンケート」と称する人がいるが、アウトブレイク調査における仮説を検証するデータそのものであり、原因施設、原因食品を探求するための証拠そのものであることを忘れてはならない。真実は、質問票の中にあることを認識する。

質問の構成は基本的に、本人の帰属データ (demographic data)、喫食調査データ (曝露データ)、症状調査データ (疾病データ) の3つから構成される。これらの3つの要素が質問票には最低限、含まれていなければならない。曝露でもなく疾病でもない第3要因である交絡要因候補に関しては、食中毒事件では基本的に曝露データに含まれることになる。

3つの要素を別々に聞き取るために、別々の質問票にして、別々のスタッフが聞き取るということもあり得るが、時間的な制約のある食中毒事件や感染症事件では、一つにすることが多い。もし別々の用紙にすることは、通し番号を付けなければならない。一つの質問票にする場合のデメリットは、喫食歴の状態に疾病調査結果が影響を及ぼしたり、疾病の状態により喫食歴調査結果が影響を及ぼしたりする場合は考えられるが、このようなことは通常の食中毒事件ではあまり考えられない。調査票の入力を直接パソコンに行うこともあり得るが、現在のシステムでは、書式に作られた質問票に調査者が直接記入すべきである。後で調査者に問い合わせることができるように、調査者の署名欄を設けるべきである。

質問の作成は迅速に行わねばならず、日頃から練習を積み、ひな型を用意して、その上で個々の食中毒事件の状況に合わせて質問を作成できるようにする。ただし、本人の帰属データを除く部分、すなわち、喫食調査データと症状調査データに、ひな型はあっても決して原本はないと心得るべきである。これらはアウトブレイク毎に、あるいは事件毎に、十分な吟味と限られた時間の中で、作成されなければならない。時には、帰属データすらも工夫が必要になる。要するに、限られた現場の情報とはいえ、現場を最もよく知り、かつ疫学調査の経験と理論的背景があるスタッフが、その場でしか作り得ない唯一最高の質問票が作成されることになる。したがって、作成者はそのつもりで質問票を作成し、よりよい質問票を作成するために日ごろから、自らの経験だけでなく多くの質問票の例を知り、工夫を行うためのノウハウを蓄積しておかねばならない。

限られた時間内 (1日以内) に、限られた枚数の中で (B4紙一枚以内に納まるのが望ましい) 現場の状況に即して、しかも正確な聞き取りを行えるような質問票を作成することは、アウトブレイク調査の厳しさであるとともに醍醐味である。十分なトレーニングを経験した専門職にのみ着手できる作業であり、チームに参加した若手に必ず実際の事件で経験をつませなければならないプロセスでもある。

曝露情報と喫食調査

食中毒事件では、過去の食事で何を食べたか、あるいはある食品を食べたか食べないか、

食べたとしたらどれくらい食べたのかについて聞き取るのが曝露調査で、喫食調査とも言う。なお感染症事件では、マスクや手洗いなどの予防措置を行ったか否か、あるいは同じ部屋にいたのかいなかったのか、などが曝露調査となる。以下、食中毒事件の喫食調査を念頭において解説する。

基本的には、調査対象者の思い出しに頼ることになる。通常、2週間以内であれば良く思い出せるという。2ヶ月程度が限度という意見もある。思いだしが悪いと、分析時に情報バイアスの曝露の non-differential な誤分類となる。学校や団体旅行で喫食メニューが判明している場合には、食事の写真や絵、あるいはメニュー表などが、思いだしの補助となって便利である。小学校の低学年では、食事の絵などで質問をしないと聞き取りに困難な場合も多い。

喫食調査など、曝露調査の聞き取りや調査票の作成は、日頃から練習をすることが可能であるので、日取りを決めて練習をすることが望ましい。また、実際の食中毒事件の後の調査票作成時に、どのような点に不備であったかを点検することも重要である。喫食調査の際に、食べた食品と食べなかった食品を調査票において点検する際に、○と△と×とが用いられることが多いが、単に○、△、×をつけるだけの作業でも、調査者によって様々なばらつきが生じうる。これらも事前の学習や演習が必要である。喫食していれば個々の食事に○をせずに一括して一つの○を全食事にしたり、喫食していなければ個々の食事に×をせずに一括して大きな×をつけたり、あるいは何も記入せずに「わかるだろう」と名前だけを記入するようなことは言語道断である。

これらの言語道断の例を見るまでもなく、調査者は、調査票への記入は、記入表に基づいてパソコン入力をし、分析をする人たちのことを考えて、できるだけ曖昧な記載を避けるべきである。

なお、曝露を「食べたか」「食べないか」以上の分け方、例えば、立食パーティー・バイキングで、「5回以上」、「3-4回」、「1-2回」、「まったく食べなかった」の4段階に分けることもある。このように必要に応じて、ひとつの食品でも数項目から選択するような質問表を作ることが可能である。この場合、マスターテーブルは、2かけ2表より欄が増えて、2かけ4表になる。この点については分析の項でさらに述べる。

ところで、水俣病事件のように地域の大部分あるいは施設の大部分の人が共通した曝露を受けたと考えられるとき、あるいは少量発症しない場合、逆にある程度大量に曝露しなければ発症しない場合、など、仮説に基づいて、状況に応じて、様々な分析がありうる。これらの分析オプションの幅を広くするには、普段の調査のフィードバックを行い、経験を蓄積するとか、調査内容を詳しくする必要がある。ただ調査内容を詳しくすることは、調査に割く時間が多くなったり、質問票が一枚に納まらなかつたりするという欠点もあることは注意すべきである。アウトブレイク調査は、常に、時間のロスを注意すべきである。しかし、調査を丁寧に行う必要があり、調査のやり直しは大きな時間のロスとなることも注意しなければならない。

疾病情報と症状調査

症状調査は、調査対象者にどんな症状があるのか、また症状があるとすればどの程度の症状がどれくらい繰り返すのかを聞く調査である。症状がある場合には、何月何日、何時ごろに症状が始まったのかも調査する。データ分析の際に便利なように、時刻は午前・午後で示すのではなく、24時間制で示す。

症状調査は、同じ質問表で行い、大体は共通の用紙を使うとはいえ、曝露調査とは全く異なることは肝に銘じるべきである。曝露調査で聞き取る情報は、食中毒事件で言うと「何を食べたか」、「いつ食べたか」、「どれくらい食べたか」という調査者も被調査者もあまり背景知識で異ならない情報である。しかし、症状調査で聞き取る情報は、「嘔吐」、「下痢」など医学的症状を聞き取ることになる。これは医学知識がありまた調査経験の豊富な調査者と、それらが全くない被調査者とでは、背景知識が全く異なる。この点を調査者は十分に踏まえておかないと、調査情報は不正確な方向に傾き、これは *non-differential* な誤分類につながることになる。

例えば、下痢という言葉は、医療従事者や調査者が念頭に置くのは水様便であるが、一般人である被調査者は軟便まで下痢と受け取ることが多い。従って、聞き取り調査の基本とはいえ、調査者と被調査者とでは、同じ用語を異なった意味に受け取る可能性は、調査の際に十分に配慮されていなければならない事項である。曝露調査と同様に症状調査も、普段から調査のトレーニングが必要であり、調査者はこれらの誤分類が生じる可能性について十分に認識しておく必要がある。

すでに述べたように、症状は、発症時期とともに症状の内容をできるだけ具体的に聞き取る必要がある。例えば、単に何日何時に下痢が始まったという情報だけでなく、水溶性下痢で3回/日という頻度でトイレに行ったという情報を聞き取らねばならない。性状も血性下痢で2回などできるだけ具体的に聞く。また調査票は限られた大きさしか許されないとはいえ、この程度の情報は最低限書き込めるスペースを確保する必要がある。

これらが具体的でないと、症例の定義を当てはめたり症例の定義を変えたりするときに支障を来し、分析者の自由度が下がることになる。

チェック事項

入力する人の立場で

質問票の作成、被調査者からの聞き取り、質問票の記入、質問票の整理など、すべて質問票からデータを入力し、データから分析する人の立場で行うべきである。これは強調しすぎても強調しすぎない。これらのことを徹底するためには、疫学調査に参画する人々は疫学調査全般の流れを理解しておく必要がある。できれば事件毎にローテーションを行い、疫学調査全体の中での様々な役割を分担した経験を持つことが望ましい。

マスターテーブルが構成できるか？

質問票の作成、被調査者からの聞き取り、質問票の記入、質問票の整理などは、症例の定義などの過程を経て、最終的にはマスターテーブルにまとめられる。マスターテーブルからオッズ比とその信頼区間（あるいはカイ二乗検定）が行われることになる。従って、最終的にマスターテーブルが構成されることを、調査者は忘れるべきではない。調査者は疫学調査の目的、疫学調査全体の流れを忘れてはいけない。

真実は質問票の中にあり

実際の調査では、病因物質が食材に含まれるか否かも参考にされることもあり得るが、疫学調査は、病因物質が食材から検出されないことも多々ある。そもそも何度も本書で強調するように、病因物質の食材からの検出が原因食品・原因施設の特定の決め手になるわけではなく、疫学調査が直接的証拠となる。従って定型的な疫学調査が行われた場合には、「本当の原因食品は〇〇なんだろうか？」とか「本当の原因施設はどこなんだ？」とかの質問はあり得ないという覚悟で定型的な疫学調査が行われるべきである。これは突き詰めた言い方をすると「真実は質問票の中にある」ということである。

生体標本－曝露側か疾病側か？

食材からの病因物質の検出、便からの病因物質の検出、毛髪・爪・尿などの生体標本からの病因物質の検出、あるいはこれらの標本から検出された病因物質の DNA サブタイプの分類など、検査技術の発達した現代社会では、比較的早期に、様々な検査結果が生じる。そして標本を検出した個々人あるいは個々の食品に、これらの情報を当てはめることにより、やはりマスターテーブルを構成できうる。この際に、これらの情報が、マスターテーブルの曝露側か疾病側か、どちらに属するかに関して注意しなければならない。属するほうを間違えると解釈できない、あるいは解釈してはならないマスターテーブルが完成してしまう。

便から病因物質が検出された有症状の患者のうち、特定の DNA サブタイプの病因物質が検出された患者を症例とし、適切な対照を設定する症例対照研究が行われることにより、情報の誤分類を少なくした疫学調査が米国 CDC などで行われている。ただ、これらの病因物質の検出を利用した調査にこだわりすぎると、時間のロスが生じる危険性があることを認識しておくべきである。また、病因物質を検査できたり病因物質が検出できたりする調査対象者や有症状者は、ごく一部であるという現実も忘れてはならない。病因物質の判明には、時間とコストがかかるので、全調査対象者に適用できることはまれである。大規模なアウトブレイクでは不可能である。さらに、病因物質検出の感度・特異度も忘れてはならない。ましてや病因物質の検出や DNA サブタイプの分類を、指紋検査のように決定論的な存在として誤用してはいけない。病因物質情報の利用には、その長所と短所を十分に踏まえるべきである。

まとめ

- ① アウトブレイク疫学において質問票は、過去に起こったことを知るための唯一で最も正確な測定方法である。
- ② 主に、帰属調査、喫食調査、症状調査の3つの部分から構成される。どれが欠けてもマスターテーブルは構成できない。
- ③ 限られた時間の中で、限られたボリュームの中で、現場の状況に即して、しかも正確な聞き取りを行えるような質問票を作成しなければならない。
- ④ 喫食調査、症状調査は、データ入力者や分析者の立場に立って行う。そのために、質問票調査は、トレーニングを受け調査全体を理解したものが担当するべきである。
- ⑤ 疫学分析（喫食調査と症状調査から構成されるマスターテーブル）が、原因食品、原因施設特定のための決定的証拠となるので、真実は質問票の中にあることを徹底的に認識するべきである。
- ⑥ 生体標本は、曝露の指標なのか疾病の指標なのかを整理してデータを取り扱うべきである。

第4節 分析疫学デザイン

学習目標

- ① アウトブレイク調査は、観察研究が基本となり、必然的に「後ろ向き調査」が基本であることを学ぶ。
- ② 「後ろ向きコホートデザイン」（全数調査）と「症例対照研究デザイン」（分母のサンプリング）を基本デザインとして理論と実際に習熟する。
- ③ いずれのデザインも、2かけ2表とそこから算出される疫学的影響の指標が基本であることを思いだし、オッズ比の意味を理解できる。
- ④ 症例対照研究デザインでは、対照の選び方の基本を学ぶ。病院対照、近所・友人対照、人口ベース・地域ベース対照の三種類の対照の選び方とその長所短所を踏まえる。

アウトブレイク調査の研究デザインとオッズ比の意味

食中毒事件、感染症事件での、曝露と発症に関する概念は非常にシンプルである。暴露が起こり、時間の経過があり（潜伏期間）、そして人によって時間の経過がばらつきながらも一定の傾向をもって発症が起こってくる。このうち、調査前のわれわれには、曝露に関しては分からず、個々の発症が観察可能なだけである。症例の定義を満たした個々の発症は、数え上げられて、時(time)、場所(place)、人(person)、にまとめあげられ、仮説が設定される。仮説にしたがって、質問票等が作成されて調査が行われるが、施設や団体が判明している集団食中毒事件では、すでに喫食調査で曝露の候補（食事ごとのメニュー表などを用いて調査される）がいくつも調査されている。

質問票等で集められた曝露情報は、パソコンに入力されて、データベースが作成される。データベースの例を表 2-4-1 に示す。これは CDC が提供するニューヨーク州オスウェゴでの集団食中毒事件を題材にした練習問題で使われるデータベースである。CDC の疫学ソフト、EpiInfo の中にも、演習問題として組み込まれている。表 2-4-1 の行のそれぞれは、調査対象者一人一人の症状の有無と、個々の食品の喫食歴を表している。このデータベースには、一人一人に対して「整理番号」として通し番号がふってあり、個々人の識別ができるようになっている。つまり、一行が、調査票一人分、しばしば調査票一枚分に相当することになる。表 2-4-1 は、合計で 75 人分のデータが入力されていることも整理番号から理解できる。

表 2-4-1、ニューヨーク州オスウェゴの教会で起きた集団食中毒事件での調査対象者

整理番号	年齢	性別	症状	ヤキハム	ホウレンソウ	マッシュポテト	キャベツサラダ	シエロ	ロールパン	チヤロパン	ミルク	コーヒー	ミズ	ケーキ	ハンバーグ	チョコレート	フルーツサラダ
1	11	女	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N
2	52	女	I	E	E	E	N	N	E	N	N	E	N	N	E	N	N
3	65	男	I	E	E	E	E	N	N	N	N	E	N	N	E	E	N
4	59	女	I	E	E	N	N	N	N	N	N	E	N	E	E	E	N
5	13	女	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N
6	63	女	I	E	E	N	E	E	N	N	N	N	E	N	E	N	N
7	70	男	I	E	E	E	N	E	E	E	N	E	E	N	E	N	N
8	40	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N
9	15	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	E	N
10	33	女	I	E	E	E	N	N	E	E	N	N	E	N	E	E	N
11	65	男	N	E	E	E	N	E	E	N	N	N	N	N	E	N	N
12	38	女	N	E	E	E	N	N	E	N	N	E	N	N	E	E	E
13	62	女	N	E	E	N	E	E	E	E	N	N	E	N	N	N	N
14	10	男	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N
15	25	男	N	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	N	N
16	32	女	I	E	E	N	N	N	E	N	N	E	N	E	E	E	N
17	62	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	N
18	36	男	I	E	E	N	E	N	E	E	N	N	N	N	E	N	N
19	11	男	N	E	E		E	N	E	N	N	N	E	N	N	E	N
20	33	女	I	E	E	E	E	E	E	N	N	E	E	E	E	E	N
21	13	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N	N
22	7	男	I	E	E	E	E	E	E	E	N	N	E	E	E	E	N
23	64	男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	N
24	3	男	I	N	E	E	N	N	E	N	N	N	E	E	E	N	N
25	65	女	N	E	E	E	E	E	N	E	N	E	N	E	E	E	N
26	59	女	I	N	E	E	E	N	E	E	N	N	E	E	E	N	N
27	15	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	E	N

28	62	男	N	E	E	N	E	N	E	E	N	E	E	E	N	E	N	
29	37	女	I	E	E	E	N	E	E	E	N	E	N	E	E	N	N	
30	17	男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	E	N	
31	35	男	I	E	E	E	N	E	E	E	N	E	N	E	E	N	E	
32	15	男	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N	N	
33	50	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	N	
34	40	男	N	E	E	N	N	N	E	E	N	E	E	E	N	E	E	
35	35	女	N	E	E	E	N	N	E	E	N	E	E	N	N	E	N	
36	35	女	I	E	E	E	E	N	E	E	N	E	N	N	E	N	N	
37	36	男	N	E	N	E	E	N	E	E	N	E	N	N	N	E	N	
38	57	女	I	E	E	N	E	E	E	E	N	E	N	E	E	E	N	
39	16	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	E	N	
40	68	男	I	E	N	E	E	N	N	E	N	E	N	N	E	N	N	
41	54	女	N	E	E	E	N	N	E	N	N	E	N	E	N	E	N	
42	77	男	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	E	
43	72	女	I	E	E	N	E	E	N	E	N	E	N	E	E	E	N	
44	58	男	I	E	E	E	N	N	N	E	E	E	N	N	E		E	
45	20	男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	E	N	
46	17	男	N	E	E	E	N	N	E	N	N	N	E	N	E	E	N	
47	62	女	I	E	E	N	N	N	E	N	N	N	E	N	E	N	N	
48	20	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	N	
49	52	女	I	E	E	E	E	N	E	N	N	E	N	N	E	E	N	
50	9	女	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	E	N	
51	50	男	N	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	N	E	N
52	8	男	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N	
53	35	女	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N	
54	48	女	I	E	E	E	E	E	E	E	E	E	N	E	E	E	N	
55	25	男	I	E	N	E	N	N	E	E	N	N	E	E	E	E	N	
56	11	女	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	
57	74	男	I	E	E	E	E	E	E	E	N	E	N	E	E	N	N	
58	12	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	E	N	
59	44	女	I	E	E	E	N	N	E	N	N	N	E	E	N	E	N	
60	53	女	I	E	E	E	E	E	N	E	N	E	E	E	E	E	N	
61	37	男	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N	
62	24	女	N	E	E	E	N	N	E	N	N	E	N	N	N	N	N	
63	69	女	N	N	E	E	N	E	N	E	N	N	E	E	N	E	N	

64	7	男	N	E	E	E	E	E	E	N	N	N	E	E	N	E	N
65	17	女	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	E	N
66	8	女	I	E	N	E	E	E	N	N	N	N	N	E	E	E	N
67	11	女	N	E	E	E	E	N	E	N	N	E	E	N	N	E	N
68	17	男	N	E	E	E	E	N	E	N	N	E	N	E	E	N	N
69	36	女	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	N
70	21	女	I	E	N	N	E	E	N	N	N	N	N	E	E	N	N
71	60	男	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N
72	18	女	I	E	E	E	E	E	N	N	N	N	E	E	E	E	N
73	14	女	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	E	E	N	N
74	52	男	I	E	N	E	N	E	E	E	N	E	E	E	E	E	N
75	45	女	I	E	E	E	E	E	E	E	N	E	N	E	E	N	E

症状調査記号：I；症状あり、N；症状なし、喫食調査記号：E；喫食あり、N；喫食なし

このデータベースが、分析段階において、2かけ2表へとまとめられる。分析については、EpiInfoの使い方の項で詳しく述べる。ここでは、症状が1種類の項目（1列）、喫食歴が14種類（14列）の情報がデータベースとなっているので、14個の2かけ2表が作成されることとなる。

後ろ向きコホートデザイン（全数調査）

上記の練習問題の食中毒事件の調査デザインは実にシンプルである。ニューヨーク州オスウェゴの教会での会食に参加した何人かが消化器症状を呈したので届出があり、その会食参加者全員が調査対象となったのである。会食で出されたメニューの中に原因食品があるはずである（仮説）。調査者は、会食参加者全員を対象に、症状と喫食歴の両方を調査している。この時、調査者は症状と特定の食品に関する仮説は持っていないので、differentialな情報バイアス（調査者バイアス）は起こらず、概ね non-differential な誤分類となる。

ここでは、症状の発現後に、過去の曝露歴を調べ、曝露があった者と曝露がなかった者とを比較して、曝露者と非曝露者との、症状の発症者の割合、あるいは発症率を比較することが行われる。これを後ろ向きコホートデザインという。参加者全員の喫食調査と症状調査が行われるので、結果的に全数調査となる。あまりにも大規模だと、6人に1人の調査を行う場合もあるが、日本の法制度の元では最終的には全数を調査しなければならない。なお、食中毒事件や感染症など、疾患のアウトブレイクでは、症状が発生した後に調査が開始されるので、いわゆる「前向きコホートデザイン」による疫学調査は行われない。

演習問題のオスウェゴの教会の中の1メニュー（バニラアイスクリーム）の2かけ2表（マスターテーブル）以下に示す。このようなマスターテーブルは他の食品に関しても作成されることとなる。このような分析だけでは、バニラアイスクリームを食べることによ

り、どの程度症状が多発しているのかが一目で分からないので、多発の程度（疫学指標）を計算する。以下に2つの疫学指標を示す。

$$\text{オッズ比} = (43 \times 18) / (11 \times 3) = 23.45 \text{ (倍)}$$

$$\text{リスク比 (狭義の相対危険度)} = (43 / 54) / (3 / 21) = 5.57 \text{ (倍)}$$

どちらの指標を用いても、かなりの多発が起こっていることが分かる。

表 2-4-2 バニラアイスクリームに関するマスターテーブル (2かけ2表)

	発症	無症	合計
バニラアイスクリーム 食べた	43 人	11 人	54 人
バニラアイスクリーム 食べない	3 人	18 人	21 人
合計	46 人	29 人	75 人

上記の表を記号で表すと以下のようになる。

表 2-4-3 一般的なマスターテーブルの代数の割り当て

	発症	無症	合計
食品食べた	A 人	B 人	A+B 人
食品食べない	C 人	D 人	C+D 人
合計	A+C 人	B+D 人	総合計

症例対照デザイン (分母のサンプリング)

上記のニューヨーク州オスウェゴの教会での集団食中毒事件のように、原因施設がはっきりしているときには、全数調査が可能であるが、実際の市内で報告される散發の食中毒事件、あるいは原因施設がはっきりしていない段階での食中毒事件（例えば学校給食による集団食中毒事件もあるいは例のオスウェゴの教会の集団食中毒事件も、発症した場所から見ると住民の間に発生した散發性の食中毒事件である）では、「全数」が把握できないので、上記のような調査方法が事実上不可能になる。この時に用いられ、力を発揮するのが症例対照デザインである。

マスターテーブルの代数を割り当てた表である表 2-4-3 の記号で説明する。発生した患者数を把握することで、 $A+B$ 人は把握できる。そして A 人と B 人の曝露の比も求めることができる。問題は、患者が出てきた全数がどの範囲か、あるいはそもそも市内での調査での全数とは一体何が分からないので、 $C+D$ 人あるいは $A+B+C+D$ 人が把握できないことである。

ただここで、たとえ C 人と D 人の絶対数が分からなくても、せめて C 人と D 人の曝露の比の推定値が分かれば、前出の全数調査の項で述べたオッズ比が計算できることになる。そこで、 C 人と D 人の曝露の比を推定するために、症状のない人たちから抽出することになる。問題は抽出のルールである。そうしないと C 人と D 人の曝露の比は、全数を調べたときとは異なってくる。

さて、ここで全数が把握できないときの全数をどのようにイメージすれば良いかを論じてみる。把握できただけの患者が $A+B$ 人とし、そこでの曝露の比が A 対 B であるとしたとき、 $A+B$ 人が患者として出てくる人口集団全体が「全数」として考えることになる。そしてそこから C と D の比が保たれた人たちを $C+D$ の代表とすればよい。 C と D の比が保たれていれば C と D のオッズ (C/D) も保たれていることとなり、オッズ比全体 (AD/BC) も推定されるべき母集団のオッズ比が保たれて推定されていることになる。これにより曝露による影響の推定値が推定可能となる。 $C+D$ の人たちは無症状なので、同じ条件の無症状を与えてサンプリングすることになる。 $C+D$ の人たちのサンプリングの具体的方法が、対照の選び方になる。

症例対照デザインにおける対照の選び方

* 病院対照

地域で起こった健康障害が病院を受診する程度のものであれば、それらの症例を把握するためには、病院で把握するのが最も簡単に行える。この場合、症例と比較可能な対照は、病院の受診者から得ることになる。病院の受診者は、何らかの健康障害を訴えて病院を受診しているはずなので、この場合、どのような健康障害の人たちを対照として選択するかということが問題となる。原則は、曝露と関連しない健康障害を訴えて受診した人たちを対照とすることである。曝露と正の関係で関連している場合は、それだけオッズ比を過小評価（ゼロに近づく方向に）する方向にバイアスすることになる。このバイアスは「対照の選択バイアス」と呼ばれることもある。

* 近所・友人対照

症例が既に地域で把握されているときや、病院で把握していても対照疾患を選択する時間もないときには、症例から 1 人ずつあるいは 2 人ずつ友人を紹介してもらい、その友人が当該疾病にかかっていない場合には、対照として利用することができる。

1992 年から 1993 年にかけて米国ワシントン州を中心に複数の州にまたがる腸管出血性

大腸菌 O157:H7 を病因物質とするアウトブレイクの際には、16名の症例の16名の友人が対照として設定されて症例対照調査がなされた。この結果により、あるハンバーガーチェーン店が原因施設と判明し、25万食の冷凍ハンバーガーが回収され、その中から病因物質が検出された。

症例の近所の人、あるいは家族内の無症状の人を対照にしても構わない。しかし症例に近ければ近い人ほど、曝露もしくは喫食歴が共通している可能性が高く、その場合にはオッズ比を過小評価することになる。しかし、アウトブレイク調査、とりわけ疾患が拡大している状況下では、この近所・友人対照による対照の選択方法は、簡便で有力な方法である。

*人口ベース・地域ベースの対照

地域全体の症例を把握できたと考えられた場合には、地域で当該疾病にかかっていない人たちから対照を選ぶと、最も正確な対照の選び方になる。これは全数調査の、無症状の人たちを対照と考えるのと同じこととなる。具体的には、住民基本台帳や町内名簿、電話帳などからサンプリングすることになる。なおFAXや携帯電話の発達で、電話帳の利用価値は低下している。がんの多発などの場合には、当該曝露と関連していないと考えられる死因を、対照（死亡者）として用いることもある。

ただ全体を調査すると大変なのでサンプリングすることになる。この方法は上記に比べて正確な方法だが、時間と費用がかかるので、アウトブレイク調査には不向きである。とりわけ、時間的な余裕がない場合には、現実的な方法とは言えない。

*マッチングサンプリング

以上の様々な対照の取り方があるものの、症例1例につき対照を1例から数例を選択する場合には、マッチングサンプリングを行っていることになる。この場合、分析はマッチング分析を行う方がよい。症例1例ごとに層別を行っていると考えて行うマッチング分析に関しては、第6節で解説する。

通常、対照の数の方が症例に比較して圧倒的に多い場合がほとんどなので、マッチングサンプリングで症例1例につき何例の対照を選択する問題が生じる。症例1例につき対照を5例以上増やしたところで、分析の際の信頼区間はあまり狭くならない。従って、調査効率を考えると、症例1例につき対照4例までとするべきである。効率が一番良いのは、症例1例対対照1例の時である。大規模なアウトブレイクで症例の数を絞って短期間に2かけ2表を作成することはありうるが、逆に、小規模なアウトブレイク調査で症例の数を増やすことは、アウトブレイク調査では不可能である。

仮説の設定から分析へ

通常の疫学研究と異なり、アウトブレイク調査は、常に原因施設の営業停止や原因食品

の回収決定など、目前の対策を睨んで行われる。従って、対策を打てるか否か自体が、調査の仮説となるので、検証すべき仮説の設定に迷うことはあまりない。逆に、検証すべき仮説がすぐに思いつかないとしたら、アウトブレイク調査全体の目的を整理して見直さなければならない。アウトブレイク調査においては、原因施設の究明を目的としているのか、原因食品究明が目標か、あるいは他の施設への波及を明らかにしたいのか、予防方法を特定したいのか、などの仮説のレベルは、直接的に対策と連動している。従って、現時点で必要な対策のレベルや明らかにしなければならない事柄は何か、常に、調査チームに共有されているべきである。

繰り返すが、仮説の設定は、どのような対策を取るかに大きく影響される。現時点で、原因施設を究明するのか、原因食品を究明する必要があるのかを明確にして、それを仮説に組み込む。対策を念頭において仮説を設定し調査を進めることが無駄を除くことになる。

症例の定義と無症状の定義

症例の定義を変える場合、特に症例の定義を厳しくする場合、無症状ではないが症例の定義に当てはまる症例が生じる。これを表にして表すと、表 2-4-4 のようになる。このような表に表すとよく分かるが、複数の症例の定義を用意するということは、2 かけ 2 表を n かけ 2 表にするということである。なお、この表では、狭い症例の定義に当てはまるのは $a+e$ 人であり、広い症例の定義に当てはまるのは $a+b+e+f$ 人である。そしてこのように複数の症例を用意すると、「症例の定義には当てはまらないが何らかの症状を有する人たち」が、「無症状の人たち」との間に存在することに気づくことになる。表で言うと、③に相当する。

さて、広い症例の定義から狭い症例の定義に症例の定義を変えたとき、症例の人数は $a+b+e+f$ 人から $a+e$ 人になることになる。この時、オッズ比の計算は、 $\{(a+b) \times (g+h)\} / \{(c+d) \times (e+f)\}$ から、 $\{(a) \times (f+g+h)\} / \{(b+c+d) \times (e)\}$ になるのか、それとも $\{(a) \times (g+h)\} / \{(c+d) \times (e)\}$ になるのかについて、しばしば質問が寄せられる。答えは、後者の $\{(a) \times (g+h)\} / \{(c+d) \times (e)\}$ である。つまり症例の定義を広い定義から狭い定義に絞るとき、②の広い症例の定義には当てはまるが狭い症例の定義には当てはまらない症例は、計算に入らない。前者の場合、オッズ比を過小評価してしまうことになるからだ。

このように考えると、2 かけ 2 表の時には意識していないが、症例の定義だけでなく、いわば「無症状の定義」も必要になることが分かる。

つまり、たとえ複数の症例の定義を用意しない場合にでも、③のような「症例とは言えないが無症状であるとも言えない症例」をどのように扱うかという問題である。この時、③に属する者のうち、曝露に関連しない（曝露と独立の）症状を持つ者は、無症状に加えて良い。どのような者が、曝露に関連しない（曝露と独立の）症状を持つ者かを判断するのが、「無症状の定義」である。これは普段は意識していないので必要ないが、必要に