

So far, we have seen:

- A previously unrecognised virus has caused a large epidemic of haemorrhagic fever in a remote region in Zaire.
- Cases began early in September, peaked towards the end of the month, and tapered off during the month of October. The Yambuku Mission Hospital closed just after the peak of the epidemic, although the relevance of this observation is not known.
- The case fatality ratio decreased as the epidemic progressed.
- All ages and both sexes in the epidemic area were affected. However, infants and women aged 15-29 seemed to be most affected.
- Cases occurred in a number of villages in the epidemic area. The epicentre of the epidemic was the town of Yambuku, where the mission hospital was located; there was a striking association between decreasing village attack rates and increasing distance from this village.

*Question 10*      *At this point in the investigation, what mode of transmission of this illness would you consider?*

*Question 11*      *What study design would you use to investigate these modes of transmission? What hypothesis would you like to test?*

## PART FOUR

A case-control study was undertaken to determine whether exposure to a case and/or exposure to the Yambuku Mission Hospital were associated with development of disease. Data were obtained from each confirmed and probable case, and from a control matched to each case by age, sex, and village. The data were originally properly analysed in matched fashion, but are presented unmatched to facilitate analysis in this case study. (The results are similar.)

**Table 3a** Exposure to Yambuku hospital among cases and controls; haemorrhagic fever investigation, Zaire, 1976

		Cases	Controls
Exposure to Yambuku hospital	Yes	128	26
	No	190	292
Total		318	318

**Table 3b** Exposure to persons with haemorrhagic fever (HF) among cases and controls; haemorrhagic fever investigation, Zaire, 1976

		Cases	Controls
Exposure to person with HF	Yes	192	30
	No	126	288
Total		318	318

**Question 12**     *Analyse these data by calculating a measure of association.  
Is contact with the hospital a risk factor?  
Is exposure to a person with haemorrhagic fever a risk factor?*

You will find the following odds ratios.

$$\text{OR}_{\text{exposure to hospital}} = (128/190) / (26/292) = 7.6, p < 0.0001$$

$$\text{OR}_{\text{exposure to person with HF}} = (192/126) / (30/288) = 14.6; p < 0.0001$$

Both exposures appear to be risk factors for illness. However, further analysis is needed to explore how they may be related to each other.

*Question 13*      *How might you disentangle the effects of the two exposures?  
Draw the dummy tables.*

The most straightforward method for disentanglement is stratification. This can be done with two 2-by-2 tables to look for confounding and/or effect modification. Forty-three cases and 4 controls were exposed both to the hospital and to a person with haemorrhagic fever. The first possibility is to stratify according to exposure to the hospital.

**Tables 4**

*Exposed to hospital*

Exposed to a case	Cases	Controls
Yes	43	4
No	85	22

**OR 2.8, 95% CI 0.9-8.6**

*Not exposed to hospital*

Exposed to a case	Cases	Controls
Yes	149	26
No	41	266

**OR 37.2, 95% CI 21.9-63.2**

The second possibility is to stratify according to exposure to a case of haemorrhagic fever.

*Exposed to a case*

Exposed to the hospital	Cases	Controls
Yes	43	4
No	149	26

**OR 1.9, 95% CI 0.6-5.7**

*Not exposed to a case*

Exposed to the hospital	Cases	Controls
Yes	85	22
No	41	266

**OR 25.1, 95% CI 14.1-44.4**

**Question 14**      *What do you learn from the stratified analysis?*

From these tables it is easy to see that the stratum-specific odds ratios are unequal. Thus, there is effect modification (i.e. the effect of exposure on disease is changed by the level of another variable).

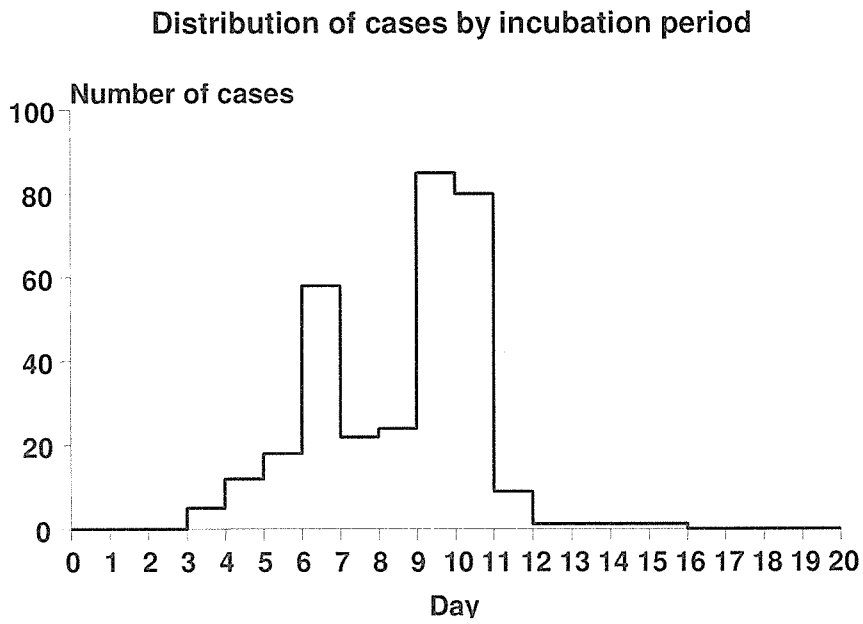
An alternative way to disentangle the effects of the two exposures is to make a 2-by-4 table as shown below. In this table, the odds ratio for each row is calculated using a reference group with no exposure to either factor.

**Table 5**

Exposed to hospital	Exposed to HF case	Cases	Controls	Odds ratio
yes	yes	43	4	69.1
yes	no	85	22	25.1
no	yes	149	26	37.2
no	no	41	266	reference
		318	318	

From this table it is clear to see that each factor is strongly associated with disease independently of each other and that their combined effect is even stronger.

The following graph presents the distribution of incubation periods among the 318 confirmed and probable cases.



*Question 15*      Describe and interpret the graph.

## PART FIVE - CONCLUSION

The investigators conducted a case-control study within the hospital to identify factors associated with spread of infection. All 85 cases who had contact with the Yambuku mission hospital but not with another case had received one or more injections at the outpatient service or the general medical wards. Fewer than 1% of controls had received injections at the hospital during the epidemic.

The index case occurred in a 44-year-old male instructor at the mission school who presented to the outpatient clinic at Yambuku Mission Hospital on August 26th with a febrile illness thought to be malaria. This man had recently returned from a tour of the Mobaye-Bongo Zone in the northern equator region. He was given chloroquine by parenteral injection on 26 August. His symptoms worsened on September 1st, and he died on September 8th.

The next 9 cases which occurred during the first week of September were all among individuals who received injections at the outpatient clinic of the hospital. In total, 22 of the 60 females in the 15-29 year old age group acquired their disease by injection, most of which were administered at antenatal visits. Only two of the 33 male cases age 15-29 years acquired disease through this mode of transmission.

Investigations revealed that parenteral injection was the principal mode of administration of nearly all medicines at the mission hospital; each morning five syringes and needles were issued to the nursing staff for use at the outpatient department, the antenatal clinic, and the inpatient wards. These syringes and needles were apparently not sterilised between use on different patients, but rinsed in a pan of warm water instead. At the end of the day they were sometimes boiled. The surgical theatre had its own supply of instruments, syringes and needles, which were stored separately and autoclaved after use.

Virus transmission was interrupted by stopping injections and by isolation of patients in their villages. Use of protective clothing and respirators, strict isolation of hospitalised patients, and careful disposal of potentially contaminated fomites may also have helped in controlling the epidemic.

The virus responsible for this illness was named Ebola virus, after the name of a small river a few kilometres from Yambuku. Studies in Zaire, Sudan, Central African Republic and Cameroon are investigating the nature of this disease, which since 1976 has been shown to be endemic in the Congo river basin. An epidemic of Ebola disease occurred in southern Sudan in 1979 and consisted of 33 confirmed cases with a case fatality ratio of 67%. The low frequency of person to person transmission of Ebola virus (only by direct contact with infected blood or other body fluids), along with the high case fatality, indicates that the agent probably has an animal or some other reservoir in nature, although animals and insects appeared to have no role in transmission during the epidemic.

The International Commission was disbanded on January 1977 following an investigation involving hundreds of persons and costing more than one million US dollars. The following recommendations were made to the Government of the Republic of Zaire:

1. Maintain active national surveillance for acute haemorrhagic disease. Require regular positive and negative reporting. Investigate all suspected cases and take appropriate action including collection of diagnostic specimens, institution of clinical isolation procedures, and the use of protective clothing for medical personnel.
2. Distribute pertinent information to medical and other personnel participating in surveillance and update this material by appropriate documents.
3. Organise a national campaign to inform health personnel of the proper methods for sterilising syringes and needles in order to ensure that patients are not infected with diseases from other patients as a result of poor technique.
4. Maintain a list of experienced Zairian personnel so that the appropriate action can be taken without delay in the event of a new epidemic.
5. Maintain a stock of basic medical supplies and protective clothing for use in suspected outbreaks.
6. Keep plasma from immune donors in readiness and keep records to enable the effectiveness of this treatment be determined.

#### BIBLIOGRAPHY

- Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread . BULL WORLD HEALTH ORG 1983; 61: 997-1003.
- Heymann DL, Weisfeld JS, Webb PA, Johnson KM, Cairns T, Berquist H. Ebola haemorrhagic fever: Tandala Zaire, 1977-1978. J INFECT DIS 1980; 142: 372-376.
- Johnson KM, Scribner CL, McCormick JB. Ecology of Ebola virus: a first clue? J INFECT DIS 1981; 143: 749-751.
- Report of an International Commission. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. BULL WORLD HEALTH ORG 1978; 56: 271-293
- Saluzzo JF, Gonzales JP, Georges AJ, Johnson KM. Mise en evidence d'anticorps vis a vis du virus de Marburg parmi les populations humaines du Sud-Est de la République Centrafricaine. C.R.ACAD.SCI. I(Paris) 1981; 292: 29-31.
- LeDuc JW. Epidemiology of haemorrhagic fever viruses. Rev Infect Dis 1989;11 :S730-S735.
- Sureau PH. Firsthand clinical observations of haemorrhagic manifestations in Ebola haemorrhagic fever in Zaire. Rev Infect Dis 1989; 11 ;S790-S793.





**EUROPEAN PROGRAMME FOR  
INTERVENTION EPIDEMIOLOGY TRAINING**

ヨーロッパ実践的疫学トレーニングプログラム

**An outbreak of haemorrhagic fever in Africa**  
*Exercise*

例題：アフリカにおける出血熱集団大発生

Source	Centres for Disease Control Atlanta, GA, USA
Major revision	EPIET 2001
Minor revision	EPIET 2004

出典：アメリカ疾病予防管理センター（CDC）

翻訳：長崎大学熱帯医学研究所 熱帯感染症研究センター

## 目 的

このケーススタディーで学ぶと、以下のような力がつく。

- 1) 疾患の定義に必要な項目が説明でき、また新たな疾患に対する定義づけができる。
- 2) 与えられたデータから記述疫学を展開でき、またその重要性を説明できる。
- 3) 仮説を立て、それに合った研究デザインを選択することができる。
- 4) 危険因子間の交絡を見つけ出し、調整することができる。

## 第一課

1976年9月19日、ザイール北部ブンバ地域医長からキンシャサの保健大臣に対し、「この地域で非常に致死性の高い疾患が流行している」と無線が入った。それは、9月1日よりヤンドンギ地区のヤンブクキリスト教病院の患者17名およびベルギー人助産師1名が、発熱、嘔吐、腹痛および血性の下痢を呈し、非常に早く死の転帰をとったとの報告であった。同医長によると、16人の病院関係者およびヤンブクから通じる道路沿いの住民にも同様の症状が広がっているという。

ブンバ地域はザイール盆地中央部にあり、熱帯雨林に覆われている。およそ27万5千人の住民が、おもに500人以下の小さな村々を作って暮らしている。住民は頻繁に狩猟を行い、多種多様な野生動物との接触がある。この地域でよくみられる疾患は、赤痢、マラリア、フィラリア、麻疹、アメーバ症、肺炎、結核、甲状腺腫などである。

---

問1：一般的に、何らかの集団発生が起こった場合、現地調査を実施するか否かの判断基準は何か。

---

### 1976年9月23日～10月3日

保健省の疫学者、微生物学者、および海外からの臨床医らによる疫学調査チームが現地に派遣された。この疾患の患者が32名以上ヤンブクキリスト教病院に入院し、検査を受けていた。患者は39度以上の高熱、頭痛、血性の嘔吐・下痢、胸腹部痛、関節痛などの症状があり、多くは3日以内に衰弱して死亡していた。黄疸はなかった。患者および新しい遺体から採取した肝生検・血液検査の検体が、解析のためWHO関連の検査機関に送られた。9月30日、17名中11名のスタッフがこの疾患によって死亡したため、ヤンブクキリスト教病院は閉鎖された。10月3日、ブンバ地域は他から遮断された。

---

問2：現時点では、どのような疾患の可能性が考えられるか。

---

## 第 二 課

### 1976 年 10 月 13 日

検査機関に送られた肝生検の検体から、出血熱を引き起こすマールブルグウイルスに似たウイルスが検出された。血清学的診断が迅速に進められた。

---

問 3：この情報から、感染経路は何が考えられるか。

---

### 1976 年 10 月 13 日～20 日

治療のため首都キンシャサに送られたベルギー人看護師に接触したザイール人看護師が、同様の疾患を発症し死亡した。ザイール政府は、この疾患の調査に国際的援助を要請した。1976 年 10 月 19 日、有識者会議の後ブンバ地域に調査チームが送られた。調査チームはウイルスが分離された、または血清学的に陽性だった患者のほか、患者と接触後頭痛、発熱、腹痛、嘔吐、出血の症状を呈して死亡した者から、頭痛と発熱だけだった者までを特定し、分類した。

---

問 4：この疾患の様相から、ケースをどのように定義するか。

---

### 第三課

調査チームは、症例を3つのタイプに分類した。

- ・ 確定症例  
ウィルスが分離された、または電子顕微鏡で確認された場合、および発症後3週間以内に間接蛍光抗体法でこのウィルスに対する抗体価が64倍以上になっている場合
- ・ 疑い症例  
流行地の住民で、以下の2つ以上の症状を呈し、一両日中に死亡した場合；頭痛、発熱、腹痛、吐き気・嘔吐、出血
- ・ 可能性のある症例  
過去3週間以内に上記の確定または疑い症例の患者と接触し、24時間以上頭痛・発熱のいずれかまたは双方の症状が、その他の症状の有無に関わらずみられる場合

問5：どのような疫学データを収集したいか、またどのように調査を行うか。

#### 時間

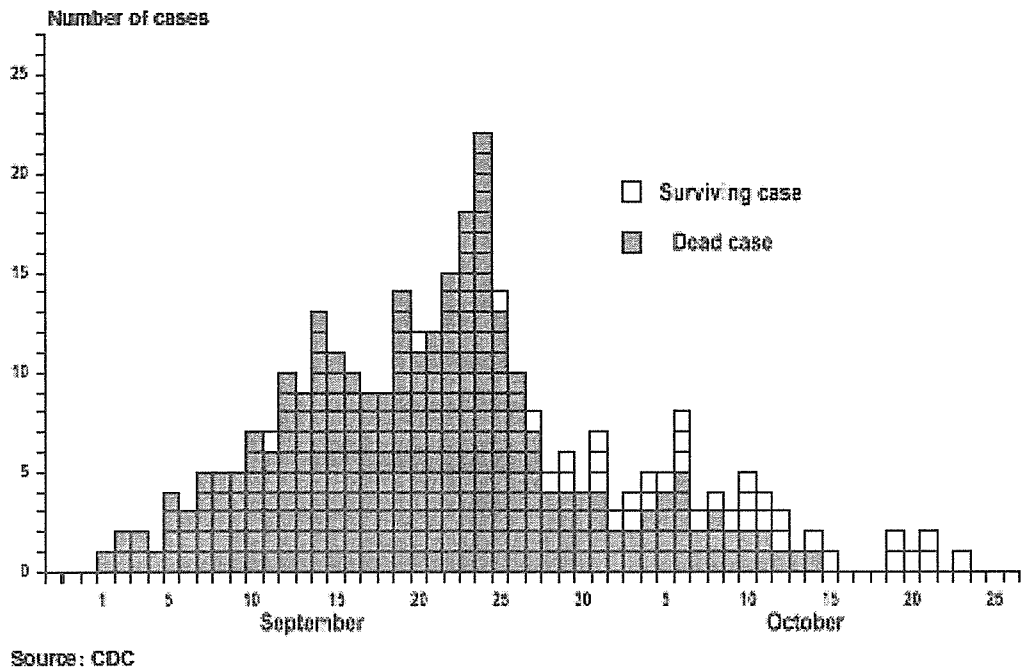
調査チームは、ヤンプクの250以上の村で現在症状のある患者を探した。その結果、ひとつでも症例の定義に合致する者が473名見つかった。そのうち38名は確定症例、280名は疑い症例、155名は可能性のある症例の定義に合致した。下の表は、確定症例および疑い症例を発症日ごとに示している。

表1 ザイルにおける出血熱による確定症例・および疑い症例の件数および死亡者数（1976年9～10月）

Date	Total	Deaths	Date	Total	Deaths
September			October		
1	1	1	1	7	4
2	2	2	2	3	2
3	2	2	3	4	2
4	1	1	4	5	3
5	4	4	5	5	4
6	3	3	6	8	5
7	6	6	7	3	2
8	5	5	8	4	3
9	6	6	9	3	2
10	7	7	10	5	2
11	7	6	11	4	2
12	10	10	12	3	1
13	9	9	13	1	1
14	13	13	14	2	1
15	11	11	15	1	0
16	10	10	16	0	0
17	9	9	17	0	0
18	9	9	18	0	0
19	14	14	19	2	0
20	12	11	20	1	0
21	12	12	21	2	0
22	15	15	22	0	0
23	18	18	23	1	0
24	22	22	24	0	0
25	14	13			
26	10	10			
27	8	7			
28	5	4			
29	6	4			
30	4	3			
			total	318	280

表1から、症例発生数曲線をこのように描くことができる。

ザイールにおける出血熱による確定症例・および疑い症例発生曲線（1976年9～10月）



問6：症例発生数曲線について説明せよ。疾患の性質について、どのように推測できるか。

ヤンブクキリスト教病院は、1935年ブンバ地域の7つの地区のひとつであるヤンドンギ地区に設立された。この病院は、ヤンドンギおよび周辺地区の住民6万人にとって重要な医療施設である。ここには十分な医薬品があるため、ブンバ地域の人々は遠くからでもこの病院に来ていた。この疾患の流行が始まったとき、病院にはザイール人スタッフと3名のベルギー人助産師の計17名が勤務していた。ここでは妊産婦検診が精力的に行われており、毎月6千から1万2千名が受診していた。前述のように、同病院は17名のうち11名のスタッフが死亡したため、9月30日に閉鎖された。

問7：病院が閉鎖された日を症例発生数曲線グラフ上に示し、流行発生日から9月29日まで、および9月30日以降の患者死亡率を計算せよ。またこれらのデータの解釈をせよ。

## 人

表 2a ザイールにおける出血熱患者の年齢別・性別分布(1976)

Age (years)	Male	Female	Total
< 1	10	14	24
1 - 14	18	25	43
15 - 29	33	60	93
30 - 49	57	52	109
50+	23	26	49
Total	141	177	318

感染率を知るためには、分母が必要である。これらのデータは、調査チームによって患者を探すと同時に集められた。表 2b は、年齢および性別の感染率である。

表 2b ザイールにおける出血熱患者の年齢別・性別感染率（人口 1000 人対、1976）

Age (years)	Male	Female	Total
< 1	12.5	16.5	14.5
1 - 14	2.2	3.1	2.6
15 - 29	6.0	10.0	8.1
30 - 49	9.1	7.7	8.4
50+	7.7	5.8	6.5
Total	5.9	6.7	6.4

問 8 : 表 2b について説明せよ。

感染率は新生児・乳児と成人で高く、幼児・学童で最も低い。15-29 歳の女性は、同年代の男性よりもリスクが高い。調査者はこの事実と関連する要因をよく考える必要がある。  
例：母親と新生児・乳児の組み合わせである、等

## 場所

この地図は流行期間中に 1 名以上の患者が発生した村の場所と感染率（100 人対）を示している。この村々に、流行地域の全住民 50,000 名中 42,264 名（85%）が住んでいる。残る 7,736 名は、患者の発生しなかった 8 つの村に居住している。キンシャサを除き、この地域以外で患者の発生はなかった。





## 第 四 課

感染の進行に関連があるのは患者との接触か、あるいはヤンブクキリスト教病院かを特定するために、ケースコントロールスタディーが行われた。ケースは確定または疑い症例から取り、コントロールは各症例と年齢・性別・居住村を合わせたものとした。解析には基本的に適合されたデータが使用されたが、一部適合していないものも使用された。(結果は類似していた。)

表 3a ザイールにおける出血熱によるケースおよびコントロールのヤンブクキリスト教病院との接触の有無 (1976 年 9～10 月)

		Cases	Controls
Exposure to Yambuku hospital	Yes	128	26
	No	190	292
Total		318	318

表 3b ザイールにおける出血熱によるケースおよびコントロールの発症患者との接触の有無 (1976 年 9～10 月)

		Cases	Controls
Exposure to person with HF	Yes	192	30
	No	126	288
Total		318	318

問 12: これらの関連を示す値を計算せよ。病院との関わりが要因か、発症患者との接触が要因か?

オッズ比がこのように算出できる。

病院曝露のオッズ比 =  $(128/190) / (26/292) = 7.6 \text{ } p < 0.0001$

患者曝露のオッズ比 =  $(192/126) / (20/288) = 14.6 \text{ } p < 0.0001$

双方への曝露が病気の要因であると考えられる。しかし、この 2 つの相互の関連についてさらに解析する必要がある。

問 13：どのようにしてこの 2 つの交絡を調整するか。仮に表を作成せよ。

交絡を解消する方法のひとつは層別化である。2×2 表を使い、交絡因子か効果の修飾かを検討することができる。43 件のケースと 3 件のコントロールが病院と患者の双方に曝露されていた。まず病院への曝露による層別化を行ってみよう。

表 4

病院に曝露した群

患者への曝露	ケース	コントロール
あり	43	4
なし	85	22

オッズ比 2.8 95%信頼区間 0.9-8.6

病院に曝露していない群

患者への曝露	ケース	コントロール
あり	149	26
なし	41	266

オッズ比 37.2 95%信頼区間 21.9-63.2

次に、出血熱患者との接触の有無による層別化を行う。

患者に曝露した群

病院への曝露	ケース	コントロール
あり	43	4
なし	49	26

オッズ比 1.9 95%信頼区間 0.6-5.7

患者に曝露していない群

病院への曝露	ケース	コントロール
あり	85	22
なし	41	266

オッズ比 25.1 95%信頼区間 14.1-44.4

問 14：層別化した解析から何がわかるか。

これらの表から、層別化した場合のオッズ比が異なることがわかる。ゆえに、効果の修飾が起こっているといえる（例：病気への曝露の影響は、他の変数のレベルによって変化する）。

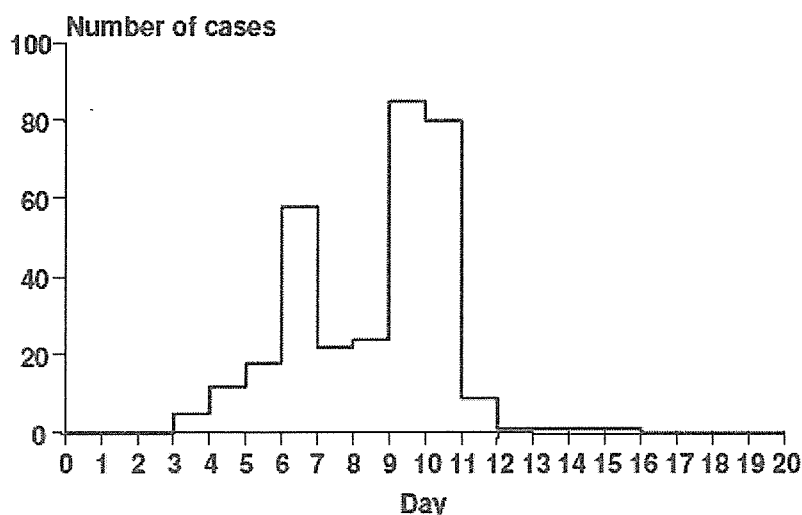
またこのほかに、2つの曝露による効果の交絡を調整する方法として、以下のような 2×4 表を作成してもよい。この表では、各行に対するオッズ比が、いずれにも曝露していない群を基準として計算されている。

表 5

病院への曝露	出血熱患者への曝露	ケース	コントロール	オッズ比
あり	あり	43	4	69.1
あり	なし	85	22	25.1
なし	あり	149	26	37.2
なし	なし	41	266	基準
		318	318	

この表から、それぞれの因子は独立して疾患の発生に強く関連しており、また両方あった場合はその影響がより強くなることが明らかである。

次のグラフは、確定または疑い症例 318 件の潜伏期間をあらわしたものである。



問 15：このグラフを説明せよ。

## 第五課

### まとめ

症例対象研究の結果、調査チームは病院が病気の広がりに関連していたと結論づけた。病院に曝露したが患者には曝露していない85ケースは、ヤンブクキリスト教病院の外来あるいは一般病棟にて1回以上注射を受けていた。コントロールの中で、流行期間中に病院で注射を受けたものは1%より少なかった。

最初の症例は、ミッションスクールの44歳の男性教員で、8月26日マラリアと思われる発熱症状でヤンブクキリスト教病院の外来にかかっていた。この男性は、北部赤道地域のモバイエ・ボンゴ地区から最近戻ってきた。患者は8月26日、クロロキンを静脈注射で投与された。その症状は9月1日に悪化し、9月8日に死の転帰をとった。

次の9症例は9月の第1週目に発生し、すべて病院の外来で注射を受けた者であった。15歳から29歳の女性は、合計60名中22名が感染しており、この多くは妊産婦検診に訪れた者であった。一方15歳から29歳の男性では、33名中2名だけがこの経路で感染した。

調査チームは、病院における静脈注射がおもな感染経路であることを明らかにした。毎朝看護師が、5セットの注射器と針が外来、妊産婦検診、病棟用として準備していた。注射器と針は患者ごとの滅菌は行われず、鍋の湯で洗浄されていた。終業時には煮沸される場合もあった。手術室用の器械や注射器・針は別に扱われており、保管も別の場所で、使用後は蒸気滅菌されていた。

感染の拡大は、注射の中止と患者を村から隔離することによってくい止められた。また予防衣やマスクの着用、入院患者の厳重な隔離と感染の可能性のあるものの廃棄もコントロールに有効であった。

このウィルスは、ヤンブクから数kmにある小さな川の名前を取ってエボラと名づけられた。ザイール、スーダン、中央アフリカ、カメルーンでは、1976年からコンゴ川盆地で流行しているこの病気の調査が実施されている。1976年スーダン南部でエボラ病流行が起こり、33の確定症例の死亡率は67%であった。エボラウィルスの人から人への感染の低さ（感染は血液または体液への直接の接触によって起こる）と患者死亡率の高さから、この病原体は自然界に動物などの宿主がいると考えられるが、流行中感染の広がりには動物あるいは虫は関係なかった。

国際委員会は100万米ドル以上を投入し、何百人もの検査を行って1977年1月に解散した。以下の提言がザイール政府に向かって出された。