

図2 34週時点でアウトブレイクを示す毎週の報告症例数

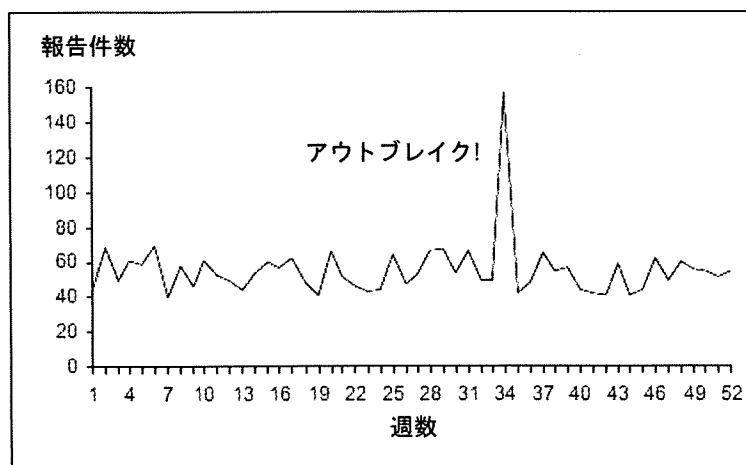


図3 34週時点で観察された症例数が予測される数を超えているかどうか不明確でない場合の毎週の報告症例数

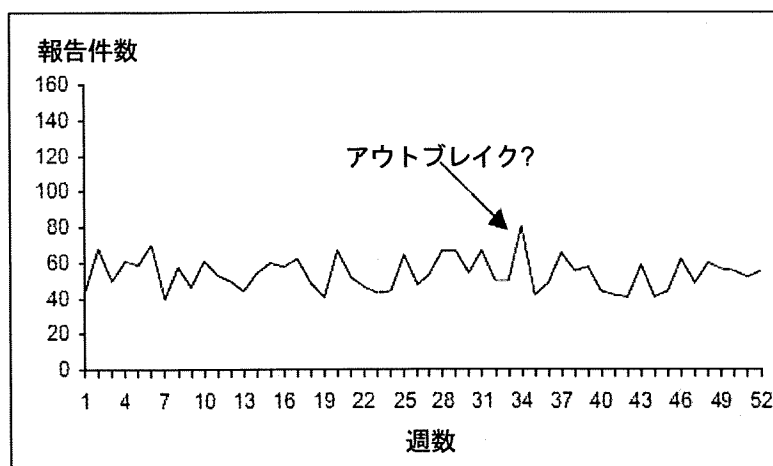
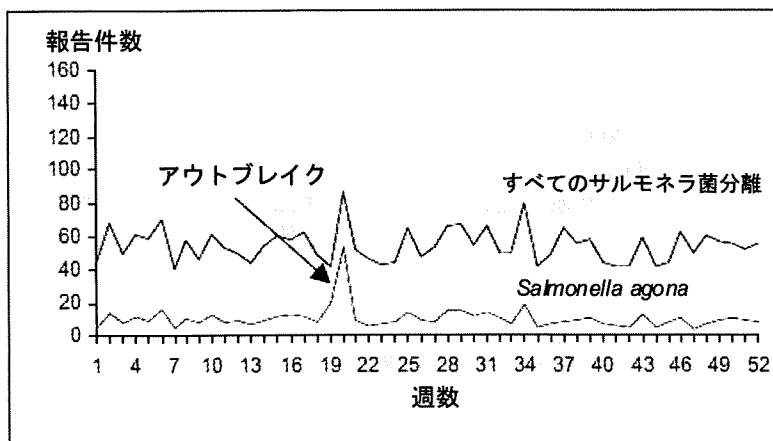


図4 毎週のサルモネラ菌分離件数:S. agonaによるアウトブレイクは特異的血清型に関するデータがないために見逃されている可能性がある



## 第4節 食品媒介疾患アウトブレイクの調査

### 4.1 全般的事項

食品媒介疾患アウトブレイクの調査は、進行中の疾患の伝播と将来における同様のアウトブレイクの双方を予防するために行う。具体的な目的は以下のとおりである。

- 進行中のアウトブレイクの抑制
- 関係する食品の発見と撤去
- 宿主、作用因子および環境に関連する具体的危険因子の特定
- 疑わしい作用因子による汚染、その増殖、生存および拡大に関与する因子の特定
- 将来のアウトブレイクの予防と食品安全政策の強化
- アウトブレイク病原体のリスク評価のための疫学データの収集
- 同様のアウトブレイクの予防に役立つ研究の奨励

アウトブレイクの規模は、関連し合う軽度疾患の少数の症例の局所的なアウトブレイクから、すべてのレベルの公衆衛生資源の動員を含む全国規模または国際規模の重度疾患のアウトブレイクまで様々である。規模に関わりなく、食品媒介疾患のアウトブレイクの徹底した調査には通常は以下の内容が含まれる。

- 疫学調査
- 環境および食品調査
- 検査員による調査

### 4.2 疫学調査

#### 状況の予備的評価

潜在的アウトブレイクの調査は入手できる全情報についての評価から開始される：これによってアウトブレイクの存在の確認または否定が行われるべきであり、実用的な症例定義が定められることになる。この評価はそれ以降の疾患を予防するために速やかに開始され、速やかに完了する必要がある。その内容は以下のとおりである。

- 情報の妥当性のチェック
- 実施されている適用可能な検査機関からの報告の入手
- 症例の特定と症例に関する情報の入手
- 適切な臨床検体および食品検体の採取を確実にを行う

報告源の妥当性が検証されたならば、初発症例群（おそらく5-10例）を特定し、可能な限り速やかに聞き取りを行う。この重要なステップを踏むことは、罹患集団の臨床的および疫学的特性をより明確に理解するのに役立つ。これらの聞き取り実施の遅れは摂取した食品やその他の行動に関しての想起バイアスや物忘れにつながる可能性がある。この聞き取りは開放的かつ包括的であるべきであり、以下の質問を含むものとする。

- 職業を含む人口統計学的情報の詳細
- 発症の日付、症状の期間および重症度を含む臨床状況の詳細
- 医療提供者または病院への来院
- 検査結果
- 他の疾患患者との接触
- 食品摂取歴

- 疾患の原因についての回答者自身の考え
- 回答者が同一疾患または同様の疾患の他者を知っているかどうか
- 同一または同様の疾患が認められる者における共通の暴露歴の可能性
- 疑わしい食品への暴露の日付

症例患者からの臨床検体（例：便検体、吐瀉物）は最初の連絡時に採取する。食品媒介疾患を引き起こす病原体および毒素の多くは疾患の発症後は腸管には短期間しか残っていないからである。疑われている食品または潜在的な潜伏期間中に摂取された食品が入手できるのならば、検査のためのその採取をする。これらの初発症例の検査機関による確認は、その後の調査の進展には不可欠である。汚染源に関して何らかの疑問があるのならば、多くの検体の採取・保存を行い、その後のこれらの検査結果を入手可能となった疫学データによって判定することが望ましい。臨床検体および食品検体の採取に関する情報は第4節第4項を参照していただきたい。

感染の媒体が食品であると考えられるならば、疑わしい食品が製造、加工または取扱われた施設も訪問すべきである。これらの施設への可能な限り早期に訪問することが重要である。アウトブレイクを引き起こした可能性のある物的証拠物の量は時間経過と共に減少していくからである。食品関連施設が地方の責任を負うべき当局の法的管轄外にある場合には、他の当局/機関に連絡する必要となる場合もある。関連する食品検体および環境検体を採取すべきであり、この時点での食品サービス従業員から臨床検体を採取することが適切であることもある。

### 予備的仮説の構築とその後の行動の計画策定

症例患者からの聞き取り、試験室による調査および環境調査による早期情報によって、当該事象を簡単な疫学用語で説明し、アウトブレイクの原因について予備的仮説を立てることが可能になることが多い。明白な“外れ値”または異常な症例 - 例えば異なる町に住む唯一の症例患者、最高齢の症例、最も若齢の症例など - は仮説の構築のために役立つヒントとなることが多い。この時点で一般的な抑制措置および予防措置が実施されることもある。例えば疑わしい食品を販売店または施設から撤去したり、体調の悪い食品取扱い担当者は職務から外したり、一般市民については特定の食品を避けて適切な治療を受けるよう助言されることもある（第5節参照）。単に調査が依然として進行中であるからといってこの早期時点で明らかな抑制措置を遅延させるようなことがあってはならないが、慎重に物事を進めると共に当初の仮説が未だに証明されていないことを承知しておくことは重要である。このような慎重さを欠くことによって、間違った食品がアウトブレイクに関連していると判断され、調査員と食品製造業者の双方の信用が台無しになる可能性もある。

この早期段階の終了時点で、調査を継続するかどうかの決断を下す必要がある。アウトブレイクが終結したか、継続的な公衆衛生リスクが存在しないことが明らかな場合では、それ以上の調査継続の意味と地方での優先事項および資源を比較考量する必要がある。しかしながら、アウトブレイクが実際に終結したかどうかを確認することは困難なことが多い。一般的には具体的な抑制措置は感染源と伝播様式が明らかになって初めて実施が可能であり、このことは既知の検査継続の説得力のある論拠を提供している。調査継続のその他の理由として考えられることは以下のとおりである。

- 当該アウトブレイクが地方の住民に差し迫った健康被害をもたらす恐れがある。
- 症例数が多い。
- 重症度および急速な拡大という観点から当該疾患は重大である。
- 症例は明瞭な点源を持たずに広範な地域において発生している。

- 症例が高リスク施設で発生している（例：学校、デイケアセンター、病院、高齢者の住宅または長期介護施設、食品関連施設）。
- 市民の懸念のレベルが高い。
- 法的責任が生じる可能性がある。
- 調査によって、例えば食品安全性およびリスク評価の領域で新たな知見がもたらされることもある。
- 調査は調査員にとって価値ある学習の機会を提供すると思われる。

一方で調査を終了するという決定を行ったならば、その決定の理由を詳細に記録し、最終調査報告に加えるようにする。

## 記述疫学調査

アウトブレイクの綿密な記述と特性評価は、いかなる疫学調査でも最初の重要なステップである。記述疫学は3つの標準的な疫学的パラメータである時間、場所、ヒトの観点からアウトブレイクの全体像を記述する。これによって速やかな抑制措置の指示、感染源と伝播様式についてのより具体的な仮説の進展についての情報、さらなる臨床検体、食品検体および環境検体の必要性についての提言、そしてより詳細な調査のための指針がもたらされる。

記述疫学のステップには以下の内容が含まれる。

- 症例定義の確立
- 症例の特定とその症例患者からの情報の入手
- 時間、場所、ヒトの特性によるデータの解析
- 誰に疾患を発症するリスクがあるかの判定
- 疾患を引き起こした暴露/媒体についての仮説の構築
- 仮説と明らかにされた事実との比較
- 仮説を検証するために分析的研究が必要かどうかを決定

## 症例定義の確立

症例定義とは、ある者が調査中の疾患に罹患しているとして分類すべきかどうかを判定するための一連の基準のことである。そのようなことから、症例定義は症例を計数するための疫学的ツールであり、臨床診療の指針として使用されるものではない。症例定義は簡便かつ実践的である必要があり、以下の4つの要素を含むものとする。

- ある者が調査中の疾患に罹患しているかどうかを評価するための臨床基準および検査基準臨床特性は疾患の著明または顕著な徴候であるべきである
- 疾患の症例がアウトブレイクと関連していると判断される限定された期間
- “場所”による限定 - 例えば集団を特定のレストランの常連客、特定工場の従業員または特定の都市の住民に限定する
- “ヒト”の特性による限定 - 例えば集団を1歳以上の者、最近の下痢疾患の病歴のない者等々に限定する

理想的には、症例定義によってすべての症例が含まれるが（高感度）、当該疾患に罹患していない者はすべて除かれる（高特異性）のが望ましい。高感度の症例定義は多くの症例を発見するが、当該疾患に罹患していない個々人も症例として計数してしまう可能性がある。より特異性の高い症例定義は実際に調査対象となっている疾患に罹患している者だけを含むが、同時に一部の症例を見逃してしまう可能性がある。

症例定義がどれだけ高感度または高特異性であるべきかということについては基準はない。アウトブレイク調査の初期段階では、目的は可能な限り多くの症例を発見することである；そのためには高感度の症例定義が必要である（例えば、24時間以内に3回以上の軟便）。後期段階では、臨床像がより明確になってきており、診断は検査機関によって確認される。これによってより具体的な症例定義の使用が可能となり（例えば、検査機関で確認されたサルモネラ菌による感染）、その後はより具体的な定義が使用されたより詳細な分析的研究が行われることになる。症例定義に含まれる基準はその後の統計学的解析において危険因子として検証することはできない。

すべてのニーズに適合する単独の症例定義は稀であることから、調査中に症例定義が変更されることはごく一般的なことであり、また目的が違えば異なる症例定義が使用されることもある。調査員の多くは以下（または類似した）の症例定義を並行して使用する。

- **確認症例 (Confirmed case)** – 検査結果が陽性を示す（起因菌の分離または血清学的検査陽性）。この症例定義の特異性は高い。
- **ほぼ確実な症例 (Probable case)** – 典型的な疾患の臨床特性を示すが、検査機関による確認が得られていない。
- **可能性のある症例 (Possible case)** – 臨床特性は非定型または極めて少ない。この症例定義の感度は高い。

#### 囲み 1 Escherichia coli O157 のアウトブレイクの調査で使用された症例定義の具体例

症例は 2003 年 6 月の A 地域の慈善バザーに 5 日以内に参加した A 地域の住民における胃腸疾患であると定義する。症例はさらに次のように分類される。

<b>確認症例：</b>	E. coli O157 であるという微生物学的確認を伴う胃腸疾患
<b>ほぼ確実な症例：</b>	微生物学的確認を伴わない出血性下痢便または溶血性尿毒症症候群。
<b>可能性のある症例：</b>	微生物学的確認を伴わない非出血性下痢便

#### 症例の特定

アウトブレイク調査のきっかけとなる症例は多くの場合では、罹患した全人数のごく一部であることが多い。問題の全容および罹患のリスクが高い集団を明らかにするためには、新たな症例を探すための積極的調査に着手すべきである。

新たな症例を発見するための方法は個々のアウトブレイクごとに異なる。多くの食品媒介疾患のアウトブレイクには明白に特定可能な集団が含まれており（例えば同一の結構披露宴に出席した者全員）、その場合には症例探索は比較的簡単である。それ以外のアウトブレイクの中でも特に長期潜伏期間および/または軽度の無症候性の病態の疾患によるアウトブレイクでは、症例探索はとりらかと言えば困難となる。医師、病院、検査機関、学校またはその他高リスク集団からの直接の聞き取りが未報告症例の発見に役立つこともある。

一部の症例では、公衆衛生担当官が市民に直接的に警報を出す決定を行うこともある。例えば汚染された市販の食品によるアウトブレイクでは、マスコミの呼びかけによって関連する食品を回避し、問題となる疾患の典型的な症状が認められた場合には開業医の診察を受けるよう市民に対して注意を喚起することが可能となる。

症例患者自身が同一の症状を呈する他の人々を知っていることもある - 特に家族、職場の同僚、同級生、友人または隣人。

アウトブレイクが限定された集団に影響を与えている場合（例えば学校の生徒や工場の労働者）、そして症例のかなりの割合が診断されていない可能性がある場合には、集団全体の調査を実施することが考えられる。質問票への記入によって、臨床症状の実際の発現率を判定することもある。

最後に検査機関によるサーベイランスのデータの検討は、アウトブレイクの原因が分かっていると仮定した上で同様の感染に罹患した人々を見つけ出すのに役立つものと思われる。疫学的にあるアウトブレイクと関連する可能性のある症例は、原因微生物の独自のサブタイプまたは生化学的もしくは分子的特性によって特定できることが多く、これらの手法は管轄地域や国境線をまたがって広範囲にわたって配送された食品により引き起こされたアウトブレイクにおいては特に有用であると思われる。

### 症例患者からの聞き取り

症例が特定されたならば、標準化された質問票の活用により系統的な方法でこれらの症例に関する情報を入手すべきである。この方法は、仮説の構築を可能にするために聞き取りがより広範囲にわたり、範囲が限定されていない調査の初動段階とは対照的である。

質問票は聞き手が記入することもあれば（対面式または電話にて）、自己記入することもある。患者自身から聞き取りをせずに、両親、配偶者または介護者がその内容を提供することもある。情報提供者については常に質問票内に記録しておくこととする。自己記入式の質問票が個々人に配布されることもある。それは郵送、電子メール、ファクスまたはインターネットによって配布される。付属文書 4 では様々な方法の利点・欠点を概説しており、質問票のデザインに関する情報を紹介している。

調査中の疾患であっても、以下のタイプの情報を各症例について収集すべきである。

- ・ 識別情報 - 氏名、住所、連絡方法の詳細（例えば日中の電話番号、職場住所） - これによって、追加質問を行ったり、検査や調査の結果を伝えるために患者に連絡することが可能となる。氏名は重複記録のチェックに役立ち、住所は症例のマッピングを可能にする。識別情報を記録したならば、守秘義務の問題については現行の法律・諸規則に従って対処する必要がある。
- ・ 人口統計学的情報 - 年齢、誕生日、性別、人種および民族、職業、居住地等は、記述疫学における“当事者”の特性を表しており、罹患するリスクの高い集団を明確にするのに役立つ。
- ・ 臨床情報 - 症例を特定するためには、症例定義を満たしていることを立証し、疾患の臨床症候群または症状を明らかにし、潜在的な病因を特定する
  - 最初の徴候および症状の日時
  - 早期およびその後の徴候および症状
  - 症状の重症度と期間
  - 受診および入院
  - 治療
  - 疾患の転帰

- ・ 危険因子情報 - アウトブレイクの感染源と媒体の特定を可能にするため。このタイプの情報は具体的なアウトブレイクおよび問題となっている疾患に合わせて調整する必要があると思われる。一般的には質問票によって食品関連と個々人の危険因子の双方に対処することになる。

食品関連の危険因子：

- 詳細な食品摂取歴（以下参照）
- 家庭内の食品・水供給源
- 具体的な食品取扱いの方法、好みの調理方法
- 外食

個人的危険因子：

- 関連する食品または事象（分かっている場合）への暴露の日付および時間
- 同様の臨床徴候および症状を呈する人々との接触
- 最近の旅行に関する情報（国内および国外）
- 最近の集会、訪問者、社交行事
- 最近の農場への訪問
- 動物との接触
- 学校、保育園、医療施設への出席・就労
- 食品取扱い業務への就労
- 慢性疾患、免疫抑制、妊娠
- 病歴および定期的投薬における最近の変化
- アレルギー、最近の免疫処置療法

疑わしい病因と食品摂取および入手可能な食品の地方的パターンに応じて、アウトブレイクにおける潜在的汚染源の可能性のある食品についての質問は行われるべきである。推定される潜伏期間の全体に関して徹底した食品摂取歴の情報を収集することが重要である（多くの一般的な病原体に関しては疾患の3-5日前であることが多い）。正確かつ徹底した食品摂取歴を得るには、制限のない質問と同様に具体的な食品についての直接的な質問が必要である場合が多い。摂取した食事の回数についてもデータを収集し、疑わしい食品の入手先と取扱いについても記録する。いくつかの具体的な質問票は付属文書5に示した。

病原体が判明している場合には、質問は当該特定病原体に関連することが知られている食品とその他の危険因子に集中することができる。特定病原体に一般的に関連する食品のタイプについての情報は、第6節および付属文書8を参照していただきたい。病原体の潜伏期間に関する知識によって、最も可能性の高い暴露期間を指摘したり、異常な事象または疑わしい食事であると特定することが可能となる。特定の食品が病原体と関連していることが判明しているならば、それらについての具体的な質問を行う（質問はそれらの食品に限定すべきではないが）。

病原体は未知ではあるが、詳細な臨床状況によって短期間の潜伏期間が示唆される場合には、疾患の発症前72時間以内に摂取された全食事に関して情報を収集する。大部分の人々は72時間において摂取した全食品を思い出すことはできないことから、カレンダー、疑わしい食事のメニューまたは関連する項目を思い出すヒントになるかもしれない食品リストを質問票に加える。

72時間を超える潜伏期間の疾患調査の場合のような長期的アウトブレイク（例：A型肝炎、腸チフス、リステリア症）であったり、摂取した具体的な食品が思い出せないような場合には、食品の嗜好についての質問を行うようにする（例えば通常よく食べる食品や日常的な食習慣について）。疑わしい疾患の潜伏期間中に購入した食品についての情報も入手する。

## データの照合

最初の質問票が終了しているならば、得られた情報を照合して、症例における臨床症状とその他の危険因子の分布に関する洞察を速やかに行う。各列を注目すべき変数、各行を症例とするラインリストによってデータを要約することができる。新たな症例はリストと適宜追加することが可能であり、必要に応じて更新するものとする（表1参照）。ラインリストは、質問票または症例データが入力してあるコンピュータデータベースからの関連情報を直接コピーすることによって作成できる。この目的のためには多くのタイプのコンピュータソフトウェアが利用可能であり、Epi Info™、(www.cdc.gov/epiinfo/)やEpiData (www.epidata.dk/)などそのうちのいくつかは無料で使用できる。

データを入力する際には、その一貫性と質を慎重に評価するようにする。可能であるならば質問票での判読し難かったり、あいまいな回答について明らかにするために回答者と再度連絡をとることも考えられる。

表1 症例データ要約のためのラインリストの具体例

ID	氏名	年齢	性別	疾患発症の日付 & 時間	主要徴候および症状				検査	
					D <sup>a</sup>	V <sup>b</sup>	F <sup>c</sup>	A <sup>d</sup>	検体 <sup>e</sup>	結果
1	MT	34	f	10/05, 22:00	+	-	+	+	ND	
2	TG	45	f	11/05, 08:00	+	-	dk	+	ND	
3	SH	23	m	11/05, 05:00	+	-	+	+	便	E. coli O157
4	RF	33	f	10/05, 18:00	+B	+	+	+	便	結果待ち
5	SM	23	m	11/05, 12:00	+	-	-	+	便	結果待ち
etc.										

<sup>a</sup> 下痢、B = 出血性

<sup>b</sup> 嘔吐

<sup>c</sup> 発熱、dk = 不明/記憶なし

<sup>d</sup> 食欲不振

<sup>e</sup> ND = 実施せず

## データの分析

### 臨床状況の詳細

特定症状または徴候の症例の割合を計算して、それを数値の高いものから順番に表内で再配列させる（表2参照）。このように情報を整理することは、当該アウトブレイクが中毒によるのか、腸管感染症によるのか、それとも一般的な疾患なのかを判定するのに役立つものと思われる。例えば：

- ・ 主たる症状が発熱を伴わない嘔吐であり、潜伏期間が短期間（8時間以内）であるならば、例えば *Staphylococcus aureus*、*Clostridium perfringens* または *Bacillus cereus* による中毒が疑われる。
- ・ 嘔吐を伴わずに発熱があり、潜伏期間が18時間以上であれば、サルモネラ菌、赤痢菌、カンピロバクター菌またはエルシニア属のような腸感染症が示唆される（食品媒介病原体の臨床特性に関しては第6節を参照）。



表 2 症例における徴候および症状の頻度 (n = 296)

徴候および症状	症例数	割合 (%)
下痢	260	88
腹痛	122	41
発熱	116	39
悪心	105	35
頭痛	68	23
筋肉痛	56	19
嘔吐	42	14

### 時間

アウトブレイクの時間経過は、通常は y 軸を症例数、x 軸を疾患の発症の日付としたヒストグラムとして示すことができる。流行曲線と呼ばれるこのグラフは以下の点で役に立つ。

- 流行の存在を確認する
- 流行のさらなる進展を予測する
- 伝播様式を特定する
- 調査対象となる疾患について可能性のある暴露期間および/または潜伏期間を判定する
- 感染源についての重要なヒントになるかもしれない疾患の発症に関しての外れ値を特定する

流行曲線を描くには、各症例についての疾患の発症について知る必要がある。長期間の潜伏期間の疾患に関しては、発症日で十分である。大部分の食品媒介疾患のような短期間の潜伏期間の疾患に関しては、発症の日時が分かる方が望ましい。

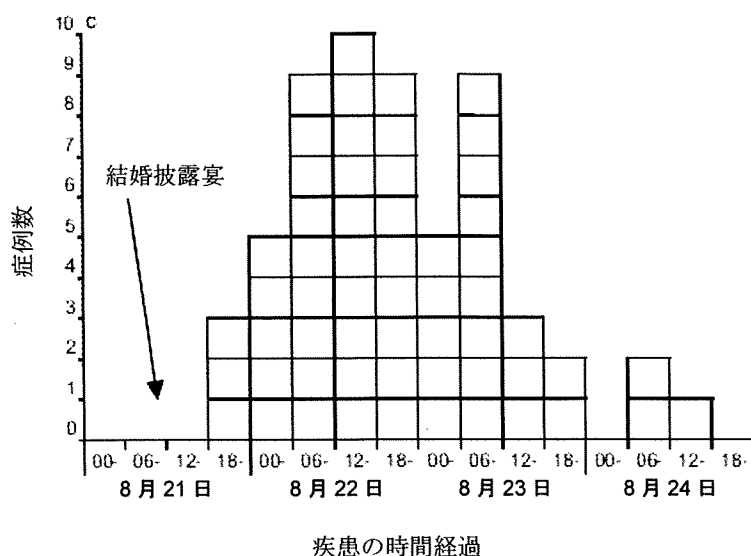
x 軸上の時間単位は、通常は疾患の見かけ上の潜伏期間と症例が分布している時間の長さに基づいて決定する。経験則によれば、x 軸の単位は調査対象となっている疾患の潜伏期間の 4 分の 1 以上であるべきではない（アウトブレイクが極めて長期間にわたって発生している場合には、このルールは当てはまらないが）。このようにサルモネラ症のアウトブレイクに関しては、平均の潜伏期間が 24 時間であり、症例が数日間に限定されているならば、x 軸上では 6 時間の単位が適切であると思われる（図 5 参照）。

疾患および/またはその潜伏期間が不明である場合には、x 軸上で異なる単位を用いて複数の流行曲線を描き、データを提示するのに最良の単位を見つけ出してもよい。グラフ上の流行前期間は、通常の症例数または“予測される”症例数もしくは指標症例を示すことになる。アウトブレイクの感染源が既知の場合（例えば結婚披露宴のような共通するイベントで提供された特定食品）、流行曲線にはこの情報も添えることになる。

流行曲線の形状は以下の要因によって決定される。

- 流行パターン（点源、共通源またはヒト-ヒト拡大）
- ヒトが暴露された期間
- 当該疾患の潜伏期間

図5 症例における疾患の発症の日付と時間 (n=58)、サルモネラ症のアウトブレイク、結婚披露宴、ダブリン、アイルランド、1996年<sup>a</sup>



<sup>a</sup> 出典：Grein et al., 1997 から出版社の許可を得て転載。

共通源によるアウトブレイクにおいては、1ヶ所の病原体の感染源が時間経過における1時点(点源)、時間経過に伴う複数の時点(間欠的共通源)または連続的期間(連続的共通源)においてヒトへの暴露を引き起こす。右上がりの急な傾き、より緩やかな右下がりの傾き、そして病原体の平均潜伏期間に近似する幅を持つ流行曲線は、点源によるアウトブレイクであることを示唆している(図6A参照)。

病原体の発生源は1ヶ所であるが、暴露は1時点に限定されていない場合には、流行は間欠的共通源または連続的共通源によるアウトブレイクのいずれかとなる。これらのいずれの流行のタイプでも発症は急激であるが、暴露がどれだけ持続するかによって症例は1潜伏期間よりも長期間にわたって拡大する(図6Bおよび6C)。

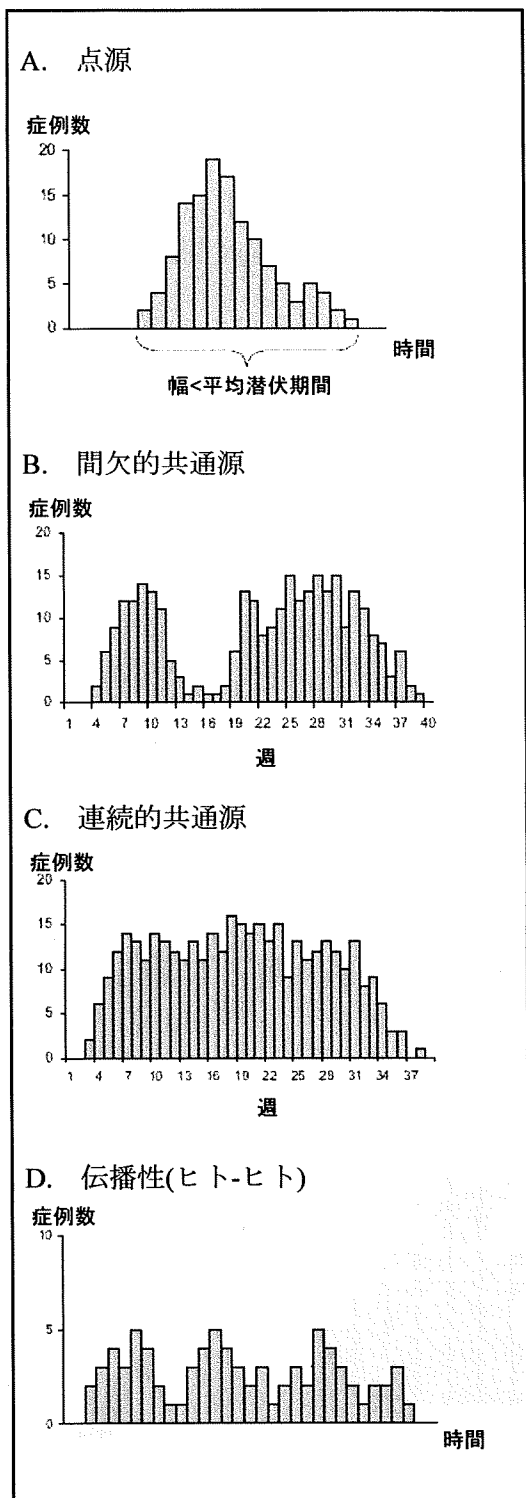
伝播性流行は、1例の高感受性のヒトから別のヒトへの病原体の拡大によって引き起こされる。伝播は直接的(ヒト-ヒト拡大)または中間的宿主を介して起こる。伝播性流行曲線は、感染の起こった回数を反映する一連の不規則なピーク有する傾向がある。ピーク間の時間は病原体の平均潜伏期間に近似している可能性がある(図6D)。

混合型の流行には、共通源による流行と他の個々人への二次的な伝播性の拡大の双方が含まれる。多くの食品媒介病原体(ノロウイルス、A型肝炎、赤痢菌およびE. coli)は一般的にこの拡大様式を示す。

### 潜伏期間の計算

潜伏期間は、疾患を引き起こすだけの十分な病原体または毒素に汚染された食品の摂取から疾患の最初の徴候または症状までの間隔のことである。潜伏期間は、個々人の抵抗性、摂取した病原体/毒素の量、食品中の不均等な分布の仕方によって異なってくる。

図6 流行曲線のタイプの具体例



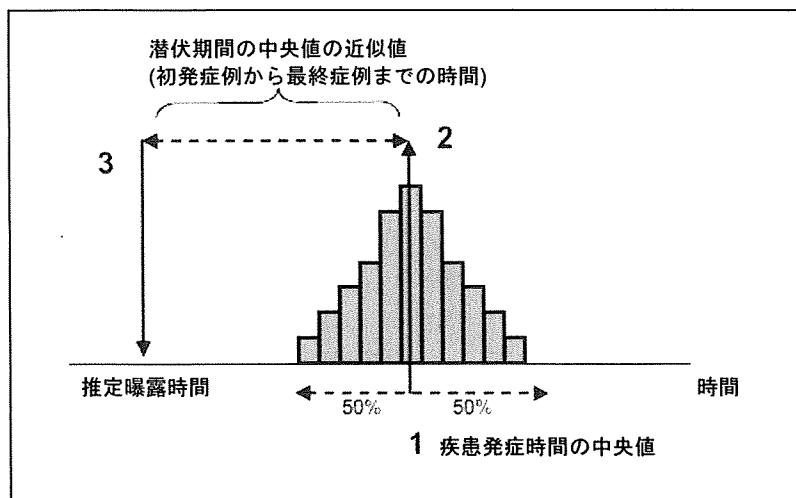
潜伏期間の中央値を用いてアウトブレイクの特性評価をするのが適切である場合が多い。平均値 (mean または average) とは異なり、中央値は非常に短期または非常に長期の潜伏期間の影響を受けることになり中心化傾向の指標である。中央値の計算方法の詳細については、付属文書 7 を参照していただきたい。

暴露時刻や疾患の発症時刻が既知の場合では、個々の潜伏期間が直接的に計算できて、中央値を計算することによる要約が可能である。

疾患の発症時間だけが分かっている、流行曲線の形状から点源によるアウトブレイクであることが示唆される場合には、流行曲線から平均潜伏期間およびそれに基づく暴露時間についての推定を行うことができるかもしれない。

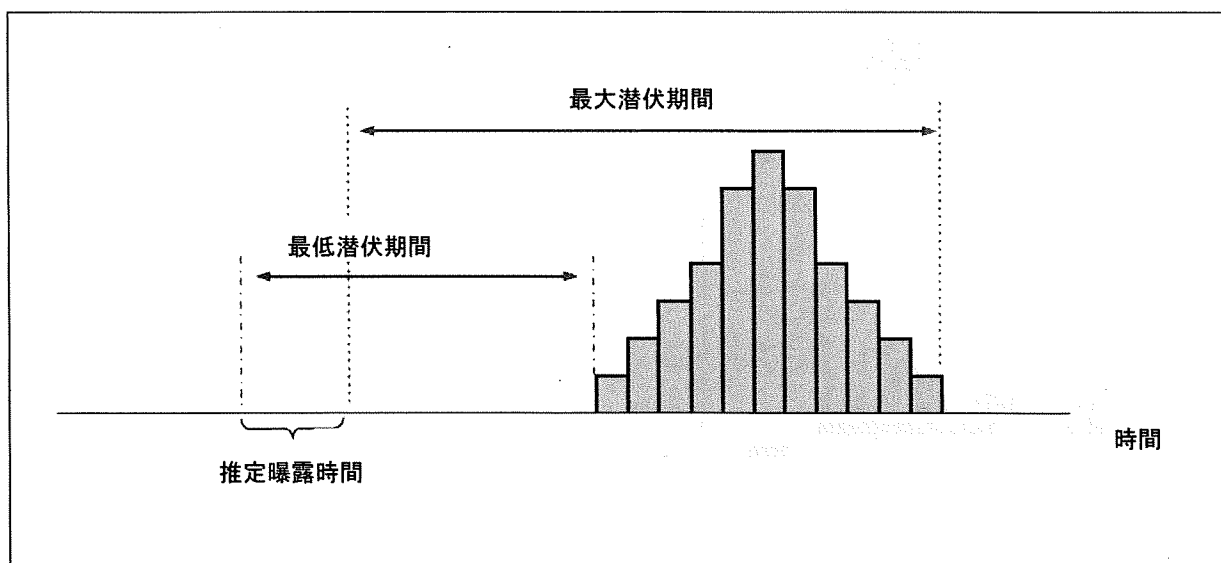
- ・ 疾患の発症時間の中央値を特定する。
- ・ 初発症例と最終症例の間の時間を計算する（流行曲線の幅）。
- ・ 推定される暴露時間を得るために中央値からこの時間量を逆算する（図7）。

図7 点源によるアウトブレイクにおいて潜伏期間の中央値と推定暴露時間を決定する。



微生物と疾患発症時間が分かっている、流行曲線の形状が点源によるアウトブレイクを示唆している場合には、推定暴露時間は図8に示されるように流行曲線から決定することができる。

図8 既知の病原体による点源アウトブレイクにおける推定暴露時間の決定



病原体と疾患の発症が分かっている場合には、暴露が起こったと思われる時間範囲は以下のように計算することができる。

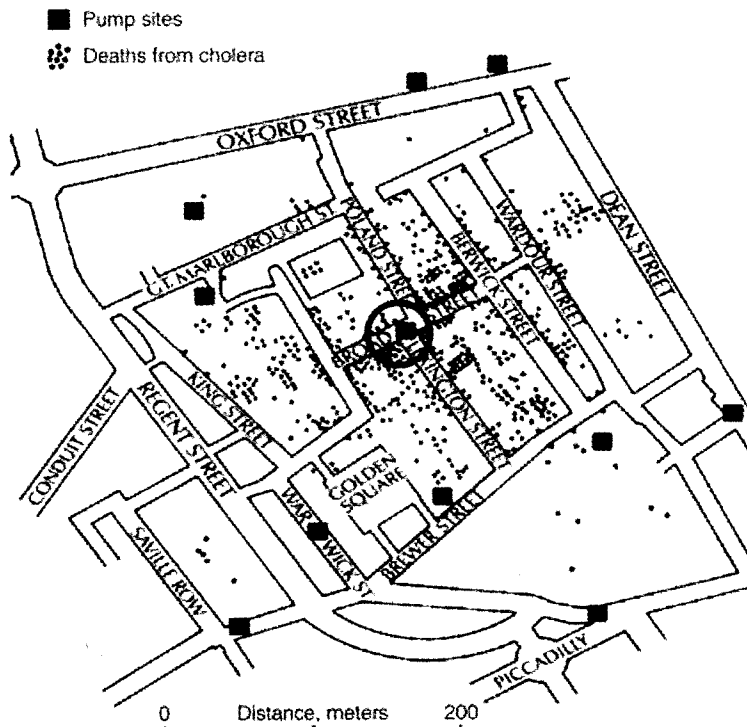
- ・ 当該疾患の最低および最大の潜伏期間を調べる（第6節参照）。
- ・ アウトブレイクの最終症例を特定し、x軸上で1回の最大潜伏期間を逆算する。
- ・ 流行の初発症例を特定し、最小潜伏期間を逆算する。
- ・ 理想的には、この2つの日付が近似していて、推定暴露期間を示していることが望ましい。
- ・ その代わりに流行のピークを特定し、平均潜伏期間を逆算することで、暴露時間を決定することもできる。この方法は最終症例が未だに現れていない進行中のアウトブレイクにおいては有用である。
- ・ これらの方法は二次的な拡大が含まれていたり、暴露が長期化している場合には利用できない。

### 場所

“場所”の視点からの評価はアウトブレイクの地理的広がりに関する情報を提供し、その原因についての重要なヒントを提供するクラスターまたはパターンを明らかにすることが多々ある。地理的情報は地図を使用することが最も的確に提示することが可能であり、アウトブレイクの状況において最も多く使用される地図のタイプは点地図と地域地図である。これらは手作業で作成が可能であり、最先端の地図情報システムを用いても作成できる。

点地図は、地図上に症例患者の居住場所、職場または暴露した可能性のある場所を示す点またはその他の記号を配置することにより作成する。1ヶ所に複数の事象を配置する場合には異なる記号を用いてもよい。地域社会の点地図上では、クラスターまたはパターンが上水道またはレストランや食料品店への近接性を反映することもある(図9参照)。病院または介護施設に関する点地図上では、症例の集積が感染源またはヒト-ヒト拡大を裏付けており、一方では施設全体に症例が散在している場合では広範囲にわたる伝播性の媒体または全居住者に共通する感染源が考えられる。

図9 コレラによる578例の致死症例の発生を示す点地図 - ロンドンの共同井戸周辺での集積がみられる。<sup>a</sup>



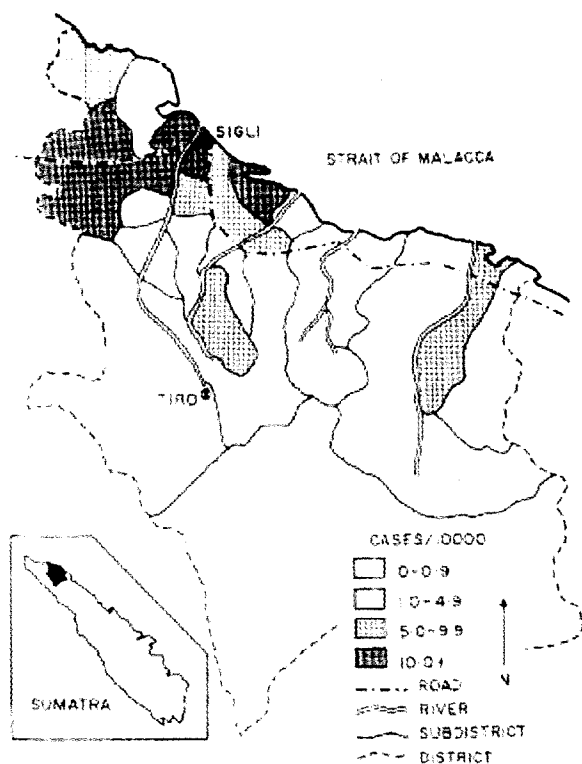
<sup>a</sup> 出典：Snow, 1854.

人口の大きさが地域間で異なっている場合には、症例数だけを示す点地図は誤解を与える可能性がある。そのような場合には地域地図（または密度地図）を使用する。地域地図では人口の大きさの違いを考慮して、絶対数ではなく比率（症例数/人口）を用いるようにする（図10参照）。

### ヒト

“ヒト”の特性の視点からアウトブレイクを記述する目的は、病因または感染源のヒントとして症例患者に共通する特性を探り当てることにある。年齢、性別、民族および職業は症例集団を記述するために使用される多くの特性の中の一部である。単一もしくは特殊な特性が明らかになった場合には、これがリスク集団および/または具体的な暴露を指し示していることが多い。例えば学校内で特定の生徒だけが罹患したり、単独の工場の労働者または地方のレストランで食事をしたひとつのグループだけが罹患した場合には事態は明らかであるように思われる。しかしながら、一群の人々だけが高リスクであるように思われる場合でも、その他のグループが罹患していないことを確かめるために集団全体を慎重に眺めることが必要である。特定の人々のグループが疾患に感受性が高かったり、例えば医療を受けやすい都市に住む人々が自らの症状に関して治療を求める傾向が強いということもある。時には特定グループの症例が他のグループの症例よりも発見・報告がされやすいということがあり、罹患した集団に関する早まった結論が判断を誤らせることがある。

図 10 疑わしいコレラ症例の分布の地域地図、Kabupaten Pidie、インドネシア、1982 年 7 月-8 月<sup>a</sup>



<sup>a</sup> 出典：Glass et al., 1984 から出版社の許可を得て転載。

### 罹患リスク者の判定

疾患の頻度の指標はアウトブレイクの特徴評価において重要であり、疫学で最も一般的な指標は割合である。割合は人口の大きさの違いに応じて調整することで、様々なサブグループにおける疾患発生の比較が可能となる（表 3 参照）。疾患の発病率の計算には、症例数と所与の期間中に当該疾患が起こる可能性のある人口集団の人数の双方に関する情報が必要となる（多くの場合には分母と言われる）。この人口集団はリスク集団と呼ばれ、通常は一般的な人口統計学的因子に基づいて定義される。例えば 5 歳から 14 歳の小児だけがある疾患に罹患する場合には、リスク集団はアウトブレイクの地域に居住するこの年齢集団の小児ということになる。

当該疾患が起こらない人口集団を除外することは罹患する人々だけを重点的に調査するのに役立つ、より明確な知見が得られ、より効果的な介入と抑制のための活動が可能となる。例えばある地域内で特定の民族グループだけが罹患している場合には、当該グループに特異的な食品目だけに調査の重点を置くことも考えられる。

**表 3 1988年3月から5月の Mankhowkwe Camp (マラウイ) における年齢集団別のコレラの発  
病率 - 15歳以上の者で発病率が最も高いことを示している<sup>a</sup>**

年齢集団 (歳)	症例数	人口	発病率 (%)
<5	131	5 303	2.5
5 to 14	261	12 351	2.1
≥15	392	12 091	3.2
合計	784	29 745	2.6

<sup>a</sup> 出典：Moren et al., 1991 から出版社の許可を得て転載。

発病率は一般的には疾患のアウトブレイクの調査で使用され、仮説を立てる際の重要な要因となる。リスク集団における症例数をリスク集団の人数で除して計算される（付属文書7参照）。

時にはリスク集団が不明であり、発病率の計算が不可能なこともある。そのような状況では、症例それ自体の分布が仮説を立てるのに役立つこともある。

### 説明仮説を立てる

調査のこの段階で、アウトブレイクを説明するためにデータを要約し、仮説を立てる必要がある。仮説では作用因子の発生源、伝播様式とその媒体、疾患を引き起こす具体的な暴露状況を取扱う。同時に以下の条件を満たすものとする。

- 妥当性があること
- 疫学調査、検査機関による調査および食品調査の際に立証されている事実に裏付けられていること
- 症例の大部分を説明できる

疾患について既に知られていることを考慮することは重要であるが、可能性が低かったり異例であるような仮説だからといって自動的に棄却すべきではない。例えば1985年にフランスで疫学データにより馬肉が旋毛虫症のアウトブレイクの原因として見なされたことがあったが、馬肉の摂取がこのアウトブレイクを引き起こしたという仮説はあり得ないことだと思われた。それ以前では肉食動物だけが旋毛虫症感染の原因であると考えられていたのである。しかしながら、事実はそうではなかった。1985年以降においていくつかの旋毛虫症のアウトブレイクの原因を辿ると馬肉に行きつくことが分かったのである（Ancelle, 1988）。

仮説が疫学データ、検査データまたは食品データによって確実に裏付けられているならば仮説の正式な検証は不要であると思われるが、そのような裏付けがない場合または重要な問題が未解決である場合には、さらなる調査が必要なこともある。例えば記述疫学はアウトブレイクの感染源や一般的伝播様式について説明するが、疾患を引き起こした具体的な暴露の状況については明らかにしないことが多い。そのような場合には、仮説を検証するために分析的疫学研究が活用される。

### 分析的疫学調査

分析的疫学研究では、具体的な暴露と調査中の疾患との関連性を定量するための健常者集団と罹患患者集団の特性の比較が含まれることが多い。アウトブレイクの調査において最も多く利用される2つのタイプの分析的研究は、コホート研究と症例対照研究である。アウトブレイクの調査の際には抑制の取組みを支援するために早期に結果が求められることから、最初は限定的な分析的研究の実施が望ましいことがある。例えば特定の食品病原体についての知見を充実させるための徹底的な調査は、その後に実施してもよい。



具体的な暴露の特定に関する比較群の価値については、30 症例が確認されている胃腸炎の学校でのアウトブレイクの事例で立証されている。食品摂取について全 30 症例の患者から聞き取りを行ったところ、全員が疾患の前のある日に屋台の店から購入したバニラアイスクリームを食べていることが分かった。他の食品の摂取についての質問では、食料品目でバニラアイスクリームほど多くの症例患者によって摂取されているものはなかった。

30 例の症例を同一の学校の 60 例の健常な生徒集団と比較したところ、健常な生徒全員も同様に同じ屋台の店から購入したバニラアイスクリームを食べていたことが判明した。しかしながら他の暴露源の比較から、30 症例の大部分は疾患になる前に校内の食堂で昼食を摂っており、一方で健常な生徒の大部分は校内の食堂で昼食を摂っていなかった。この違いは、校内の食堂で出された食品がバニラアイスクリームよりもアウトブレイクの媒体である可能性が高いことを示唆している。全症例がバニラアイスクリームを食べていたという知見は、単に生徒の間でそれが人気であるということを反映しているに過ぎない。

### 後向きコホート研究

後向きコホート研究は、暴露されたすべての人々と暴露されていないすべての人々が特定できる小規模で明確に限定されたアウトブレイクに関して実施可能である。これらの研究では、疑わしい危険因子に暴露された人々における疾患の発生と暴露されなかった人々における発生を比較する（囲み 2、33 頁）。例えば結婚披露宴に出席した全員（これが“コホート”）に聞き取りをして、披露宴後に発症したかどうかを明らかにし、どの食品および飲み物を摂取したかを特定する。各出席者からの情報を収集した後に、特定食品を摂取した人々と摂取しなかった人々に関して発病率を計算する（表 4 参照）。

表 4 コホート研究

暴露	罹患	罹患せず	合計	発病率
食品“A”を摂取	48	20	68	71%
食品“A”を摂取せず	2	100	102	2%
合計	50	120	170	29%

この事例では、食品“A”を摂取した全 68 例のうち 48 例が罹患した（発病率 48/68 または 71%）。食品“A”を摂取しなかった人々の発病率は 2/102 または 2%であった。食品“A”は以下のような理由から疾患の危険因子である可能性が高い。

- 発病率は食品“A”に暴露された人々では高率である（71%）
- 発病率は食品“A”に暴露されなかった人々では低率であり（2%）、したがって 2 つの発病率の差（リスク差）は大きい（69%）
- 大部分の症例（48/50 または 96%）は食品“A”に暴露されていた。

さらに相対リスク (RR) として知られている 2 つの発病率の比は以下のように計算できる。

$$\text{relative risk (RR)} = \frac{\text{Attack rate for those who ate food "A"}}{\text{Attack rate for those who did not eat food "A"}} = \frac{71\%}{2\%} = 35.5$$

相対リスクに単位はなく、これは暴露と疾患の間の関連性の強さの指標である。前述の例では、食品“A”の摂取に関連する相対リスクは 35.5 である。このことは、食品“A”を摂取した者は摂取しなかった者よりも疾患を発現する可能性が 35.5 倍高いことを意味する。この相対リスクが全くの偶然によって起こった確率を明らかにするには統計学的有意性検定を行う。統計学的有意性検定実施の情報については付属文書 7 を参照していただきたい。

### 症例対照研究

多くの機会において、暴露された者と暴露されていない者が明確ではない“コホート”が確認されたり、聞き取りの対象となったりすることがある。記述的調査の際に症例が既に特定されていて、系統的方法によって症例患者から情報が収集されているような状況では、症例対照研究は効率的な研究デザインとなりうる (囲み 3、34 頁)。

症例対照研究では、症例患者と健常人々の集団(“対照”)の分布を相互に比較する(表 5 参照)。対照となる人々への質問票は症例患者に対する質問票と同一である。ただし、臨床疾患の詳細に関する質問は対照となる人々にとっては適切ではない可能性もある。

表 5 症例対照研究

暴露	症例	対照	合計
食品“A”を摂取	48	20	68
食品“A”を摂取せず	2	100	102
合計	50	120	170
暴露の割合	96%	17%	40%

この具体例では、全症例の 96%が食品“A”を摂取しており、一方で対照者による摂取はわずか 17%であった。このことは食品“A”の摂取は何らかの形で疾患と関連していることを示唆している。コホート研究とは対照的に、リスクを有する合計人数が不明であることから発病率(したがって、相対リスク)は計算できない。代わりに症例対照研究ではそれとは別の関連性の指標であるオッズ比(OR)が用いられる。オッズ比は 2×2 の表の“交差積比”として計算される(表 6 参照)。

表6 症例対照研究からの2×2の表の具体例

	症例	対照	合計
食品“A”を摂取	48	20	54
食品“A”を摂取せず	2	100	21
合計	46	29	75

$$\text{Odds ratio} = \frac{(48 \times 100)}{(20 \times 2)} = 120$$

Chi-square 92.6,  $p$ -value  $< 6 \cdot 10^{-22}$

オッズ比は2×2の表の交差積比として計算される(暴露症例数×暴露されていない対照者数を暴露された対照数×暴露されていない症例数で除する)。この稀な条件に関しては(つまり一般集団で罹患しているのは5%未満)、オッズ比は相対リスクに関する適切な推定方法である。この具体例のように食品“A”に関する120という暴露のオッズ比は以下のように解釈される:疾患を発現した人々の中で汚染食品に暴露されていた確率(オッズ)は食品“A”を摂取しなかった人々の120倍である・・・ということになる。このオッズ比は、症例と判定されることと食品“A”の摂取との間には非常に強い関連性があることを意味している。コホート研究のように、そのようなオッズ比が全くの偶然によって起こった確率を判定するために統計学的有意性を計算することができる。前述の事例では、この確率は非常に小さいものとなる(1/6.10<sup>22</sup>)。囲み3(34頁)では症例対照研究での計算例を示した。

#### 対照の選択

症例対照研究のデザインにおける重要な決定は、誰を対照として定義するかということである。概念的には対照は問題となる疾患に罹患してはならないが、症例患者が含まれるような集団を代表していなくてはならない。このようなことから、対照は症例患者において予測されるような通常の暴露レベルに置かれていることになる。症例患者が対照よりも高い暴露レベルにあるならば、暴露が疾患と関連している可能性がある。

誰が対照となるべきかを知るのは困難なことが多い。例えば、潜在的な対照者とどのように連絡を取り、許可を得て、調査中の疾患には罹患していないことを確認して(単なる無症候状態でもなく)、その対照者から適切な暴露データを得るのかといった実際の問題を考慮に入れる必要がある。地域社会でのアウトブレイクでは、無作為に抽出された健常集団が最良の対照群であると考えられる。地域社会におけるそのような対照者は、対象地域社会において無作為に抽出した家庭を訪問することで特定されるか、地域内の無作為に抽出した電話番号への電話連絡によって特定される。

その他の一般的な対照群は以下のような人々から構成される。

- 症例患者の隣人
- 同一医師の診療所または病院で診察を受けたが問題となる疾患に罹患していない人々
- 症例患者の家族または友人
- 関連するイベントに出席したが発症していない人々

- 暴露期間中に関連する外食施設で食事をしたが発症していない人々

これらの集団からの対照は無作為に特定された地域住民ベースの対照よりも研究に参加する可能性が高いことから、全住民の代表とは言えないかもしれない。対照群におけるこのような種類のバイアスは、暴露と疾患の間の関連性を覆い隠したり、無害な暴露と疾患の間の誤った関連性を生み出したりするという2つの方向でデータを歪める可能性がある。また対照群を選んだとしても、抽出した全員から聞き取りをするには相当程度の努力が必要である。例えば、無作為に抽出した対照者と1回連絡を取ろうと試みるだけでも、対象となる住民全体の代表というよりは1日のうちの特定時間帯に連絡が取りやすい人々からなる偏った標本になる恐れがある。

症例対照研究をデザインする場合には、対照の人数を検討する必要がある。アウトブレイクの規模によって症例患者数が限られている場合には、潜在的な対照者数は通常は必要以上になると思われる。一般的にはより多くの被験者が研究対象となればなるほど、暴露と疾患の統計学的関連性を見出すことは容易になる。

50症例以上のアウトブレイクでは、1症例当たり1人の対照者で通常は十分である。より小規模なアウトブレイクでは、1症例当たり2、3人から4人が対照者となる。1症例当たり4人を超える対照者数の増加は、それだけの努力にはまず値しないように思われる。