

野菜が牛肉あるいは牛ホルモンが交絡している可能性も考えられた。これは喫食時の交差汚染やその他の要因等が考えられるため、今後慎重な検討を遂行した上での結論付けが必要であると考えられた。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

本市データにおいて散発事例のリスクを推定したところ、「同居家族が下痢又は血便」及び「生の野菜（ピーマン、大根、ニンジン、パセリ）の喫食」が腸管出血性大腸菌感染症の発症と有意に関連があった。全国データにおいても「同居家族が下痢又は血便」及び「生の野菜（ニンジン、パセリ）の喫食」は腸管出血性大腸菌感染症の発症と有意に関連があり、類似の傾向が認められた。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定

(3) 宮城県および全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握

本研究での推定値は検査機関で検出された病原菌からの下痢症患者数の推定であり、食品由来の割合は不明であることから、米国における研究の推定結果を適用し、各菌の食品由来感染の割合を 65%~95%と仮定している。日本においては米国と比較して生食が多いことから、日本における上記 3 菌の食品由来感染の割合は米国よりも高い可能性がある。各種対策等の検討およびその効果の評価を行なうためには継続した定量的な患者数の把握が必要であり、実患者数が報告数より大幅に多いという可能性が定量的に、かつ多年度について示された点

が重要である。アクティブサーベイランスにより検査機関からデータを得る対象地域をさらに拡大した上で、医療機関受診率、検便実施率等に関しても継続した住民調査を行うことによりさらに正確に把握することが必要である。

(4) ノロウイルス食中毒事例調査の精度向上のための塩基配列データと疫学情報の共有化-GII/4 2012 変異株の検出の探知とその後の対応を中心として

本研究班に登録されたノロウイルスについてみると、GII/4 2012 変異株は昨年までは検出されておらず、2012 年 1 月に北海道と大阪市で検出された。その後、各地で散発的に報告されていたが、10 月以降登録数が急増した。今回、GII/4 2012 変異株の全国的な流行に関して広報できたことは、食品衛生監視員等、食中毒調査において、調理従事者からの二次汚染や疫学的関連性の有無を判断する際に、誤った判断を避けるためにも、寄与できたものと考えられる。

今後、必要とされる情報に適した解析領域を選択できるよう、分子疫学解析の標的領域を拡大させる必要がある。

(5) 食中毒統計、NESFD 情報および遺伝子型別結果を利用したノロウイルス食中毒事例の原因食品におけるカキの寄与率の推定

解析可能な 129 事例の分析の結果、食中毒統計でカキの関連性が示されていない事例のうち提供メニューにカキが含まれる事例は、ノロウイルス GI が多く検出される、複数の遺伝子型が検出されるなど、カキが原因と特定あるいは推定された事例と同様

のウイルス疫学的な特徴がみられ、その多くはカキが原因であった可能性が高いと考えられた。この結果から、現在の食中毒統計における原因食品におけるカキの占める割合(約 10%)は実際のカキの寄与率(20%程度)より低いものと推定される。より正確な寄与率の算出のためには同様の調査を継続する必要がある。

(6) 東日本大震災の食中毒発生への影響に関する検討

2011 年の岩手県では食中毒事件の発生件数や患者数が過去 4 年間と比較して増加していたものの、特定の期間のみであり、かつ食品の取り扱いや調理、保管方法の過誤等が主な要因であったことから、食中毒発生に関与する震災の明らかな影響はなかったか、あるいは限定的なものであったと考えられた。

ただし、2011 年 6 月頃に東日本全域で、西日本よりも食中毒事例が多かったことや、ノロウイルスを原因とした食中毒事件の増加が認められたため、震災による影響の有無を結論づけるには、今後の発生動向や関連が疑われる要因に対する多様な視点(微生物学的、地質学的等)からの追加調査等により、総合的な評価が必要と考えられた。

(7) ノロウイルスゲノムの分子進化

国際連携に関する考察について、韓国-日本: NoV, SaV に関しては、目立った進展は認められなかった。しかし、HAV に関しては、患者数が減少傾向にあることが明らかになった。これは、広範な HAV ワクチン接種の徹底を行った効果の現れであると考えられた。台湾-日本: 下痢症ウイルス

感染症データベース作成中。中国: 現状は不明のままであり、今後の情報共有は困難であると考えられた。日本: 我が国の NESID は、ドメスティックなデータのみを取り扱っている。日本が率先し他国と相互交換できる情報形態にして、情報公開を目指す。欧州、米国でも GII/4 2012 年変異株の流行が報告された。

(8) 地域における原因食品推定法の検討

鶏由来多剤耐性大腸菌の検索および地域における分布状況については、昨年度同様、今年度も大腸菌が高率に分離されたことは、鶏肉が大腸菌などの微生物汚染を受ける可能性が高いことが示唆された。昨年度高率に分離された O18 は、今年度は分離されなかった。鶏から分離される大腸菌には地域特異性があることが認められた。今回 ESBL 産生菌は全菌株の約 20%に認められたが、農場により分離率に大きな差が認められた。農場単位での大腸菌のプロファイリングは、食中毒における原因食品の推定に大いに有用であると思われた。市販ひき肉におけるアルコバクター汚染状況については、人と動物の両者に病原性を有することが報告されており、海外ではこれらの菌による集団食中毒の報告もされている。現在においても感染リスクは依然高いことが確認された。したがって、今後、食肉における汚染指標菌として、継続監視が必要である。牛肝臓からの腸管出血性大腸菌 O157、O26 および O111 分離ならびに肝臓内における分布状況については、昨年度の検討で、検査法の感度は十分確保されていることから、今回の EHEC 不検出は検査頭数の少なさによるものであることが考えられた。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

今年度は広域食中毒調査票の利用マニュアルを作成することにより、広域発生事例に対し各自治体が迅速に対応することが可能となると考えられた。迅速に症例対照研究が実施でき、疑われる原因を早い時期に推定出来る可能性が考えられた。実際に広域食中毒調査票を使用し、保健所を含む各機関の連携が不可欠であると考えられた。

(10) 英国における広域食中毒検出の仕組み (HPZone) に関する視察

HPZone には公衆衛生従事者が迅速かつ適切に対応をとるためのサポート機能が多く備わっている。これは HPZone がリスクアセスメントツールを母体として開発されたことに由来し、HPZone の概念として最も重要なことは、個々の症例あるいはアウトブレイク対応を迅速かつ効果的に行うために、情報を収集しているという点である。この点は我が国のサーベイランスシステムである NESID とは大きく異なっていると考えられる。例えば“Context“に相当する情報は NESID システムでは収集されておらず、広域散発事例検知・アラート機能を NESID 上で実現するのは困難である。今後 NESID システムを改善していくにあたり、幅広い情報を効率的に収集する仕組み、また、効率的な対応をサポートする様々な機能の付加は、考慮すべき検討課題と思われる。

E. 結論

1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定

(1) 腸管出血性大腸菌感染症 O157 のアトリビューション算出の検討

全国でのアトリビューションの算出が可能であることが考えられた。また、アトリビューションの算出は対策を実施する上での優先順位の検討のためのツールとして実用性があると考えられた。生から半生の牛肉の喫食が腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症との関連はオッズ比が低く有意な関連がなく、生レバーの喫食がなくなり、腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症がなくなったことはユッケの規格基準および生レバーの禁止による行政的な効果が得られたことが考えられた。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

自治体における症例対照研究は、解釈を慎重に行う必要はあるものの、長期的な対策に利用できる可能性があると考えられる。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定

(3) 宮城県および全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握

結果から平常時から散発事例等を含めたデータ収集を継続して行うアクティブサーベイランスシステムの有効性およびその必要性が強調された。このようなサーベイランスシステムでは、菌の検出のみならず、下痢症発生率 (有病率)、医療機関受診率および検便実施率等の情報も継続して調査を

行なうことでアウトブレイク等の特殊事例の影響を最小限にすることができ、より現実に即した実態把握が可能となることが示唆される。また継続調査により各項目の動向把握が可能となり、緊急事例の早期発見につながる可能性がある。

(4) ノロウイルス食中毒事例調査の精度向上のための塩基配列データと疫学情報の共有化-GII/4 2012 変異株の検出の探知とその後の対応を中心として

2012/13 シーズンのノロウイルスの流行において、流行のピーク前に GII/4 の 2012 変異株の全国的流行拡大の可能性を情報提供した。その結果、マスコミ等とおし、広く、流行への注意喚起が行えた。また、食品衛生監視員の食中毒調査時の判断材料として有用な科学的根拠を提供することができた。

さらに、共有する塩基配列データを食中毒の被害実態推定等のために有効に活用することを目的として、ノロウイルス食中毒の原因物質におけるカキの寄与率の推定を試みた。

(5) 食中毒統計、NESFD 情報および遺伝子型別結果を利用したノロウイルス食中毒事例の原因食品におけるカキの寄与率の推定

食中毒統計にカキの関与が示されていない事例で、提供メニューにカキが含まれる事例は、実際にはカキが原因であった可能性が高いと考えられた。このことから、食中毒統計から推定されるノロウイルス食中毒の原因食品におけるカキの寄与率は、実際の寄与率と比較して低いと考えられた。

(6) 東日本大震災の食中毒発生への影響に関する検討

岩手県においては食中毒発生に関与する震災の明らかな影響は無かったと考えられた。ただし、西日本に比べて東日本では 2011 年 6 月頃の食中毒発生件数が多かった (+2SD) ことや、震災との関連も疑われるノロウイルスを原因とした事件数増加が認められたことから、今後の発生動向や多様な視点（微生物学的、環境学的等）からの解析による、総合的な評価が必要と考えられた。

(7) ノロウイルスゲノムの分子進化

我が国における食材に起因するウイルス性感染症の流行を把握し、適切な予防衛生対策を講じるため、国内だけでなくグローバルな観点で流行の動向を捉えることを目的として研究を行っている。本年度は、ノロウイルスの塩基配列情報、流行状況の情報交換を台湾と比較、HAV の流行状況を韓国と比較した。

(8) 地域における原因食品推定法の検討

食鳥処理場で処理された鶏から分離される大腸菌の疫学調査、市販食肉におけるアルコバクターの汚染調査、牛肝臓からの EHEC およびカンピロバクター保菌調査を今後も継続・監視していくことにより、地域の食中毒調査における原因食品の推定に寄与できることが示唆された。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

自治体向けに広域食中毒調査票に関する利用マニュアル（案）を作成した。調査票を用い円滑な調査を実施できることが確認された。

(10) 英国における広域食中毒検出の仕組み（HPzone）に関する視察

我が国で広域散発食中毒事例対策のためシステムを構築する際に、迅速な対応をとるためにはどのような情報が必要なのか、また、そういった情報を効率よく収集するにはどうしたら良いのか、ということはよく検討されるべきであり、既に一定の成功を収めている英国のシステムは大変参考になる。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 大西 真, 黒田 誠, 八幡 裕一郎. ゲノムから見た感染症 網羅的ゲノム解析によるヒラメ喫食に関連する嘔吐下痢症の原因物質の探索. NEUROINFECTION. 2012;17(1): 35-41
- 田村 務, 渡邊香奈子, 田澤 崇, 渡

部 香, 広川智香, 吉澄志磨, 横井 一, 森 功次, 入谷展弘, 藤井慶樹, 木内郁代, 加藤聖紀, 仁平 稔, 野田 衛: <速報> ノロウイルス GII/4 の新しい変異株の遺伝子解析と全国における検出状況, IASR(速報) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/norovirus-m/norovirus-iasrd/3007-pr3942.html> (2012)

- 仁平 稔, 高良武俊, 岡野 祥, 喜屋武向子, 平良勝也, 久高 潤, 崎枝央輝, 細田千花, 富永正哉, 野田 衛: <速報> ノロウイルス GII/4 による集団食中毒事例—沖縄県, IASR(速報), <http://www.nih.go.jp/niid/ja/norovirus-m/norovirus-iasrd/3008-pr3943.html> (2012)
- Hansman, G. S., Biertumpfel, C., Georgiev, I., McLellan, J. S., Chen, L., Zhou, T., Katayama, K., Kwong, P. D. Crystal structures of GII.10 and GII.12 norovirus protruding domains in complex with histo-blood group antigens reveal details for a potential site of vulnerability. Journal of virology vol. 85, 6687-701, 2011.
- Hansman, G. S., Shahzad-Ul-Hussan, S., McLellan, J. S., Chuang, G. Y., Georgiev, I., Shimoike, T., Katayama, K., Bewley, C. A., Kwong, P. D. Structural basis for norovirus inhibition and fucose mimicry by citrate. Journal of virology vol. 86, 284-92, 2012.
- Grant S. Hansman, David W. Taylor, Jason S. McLellan, Thomas J. Smith,

- Ivelin Georgiev, Jeremy R. H. Tame, Sam-Yong Park, Makoto Yamazaki, Fumio Gondaira, Motohiro Miki, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata, and Peter D. Kwong. Structural Basis for Broad Detection of Genogroup II Noroviruses by a Monoclonal Antibody That Binds to a Site Occluded in the Viral Particle *Journal of virology* vol. 86, 3635-3646, 2012.
- Seiya Harada, Tomoichiro Oka , Eisuke Tokuoka, Naoko Kiyota, Koichi Nishimura, Yasushi Shimada, Takehiko Ueno, Shigeru Ikezawa, Takaji Wakita, Qiuhong Wang, Linda J. Saif, and Kazuhiko Katayama. A confirmation of sapovirus re-infection gastroenteritis cases with different genogroups and genetic shifts in the evolving sapovirus genotypes, 2002-2011. *Arch Virol* DOI 10.1007/s00705-012-1387-7, 2012 online.
 - Matsuhira, T., Kaji, C., Murakami, S., Maebashi, K., Oka, T., Takeda, N. and Katayama, K. Evaluation of four antiseptics using a novel murine norovirus. *Exp Anim.* vol. 61, 35-40, 2012.
 - Oka, T., Mori, K., Iritani, N., Harada, S., Ueki, Y., Iizuka, S., Mise, K., Murakami, K., Wakita, T., and Katayama, K. Human sapovirus classification based on complete capsid nucleotide sequences. *Arch Virol.*, vol157, 349-52, 2012.
 - Tyler M Sharp, Sue E Crawford, Nadim J Ajami, Frederick Neill, Robert L Atmar, Kazuhiko Katayama, Budi Utama, Mary K Estes. Secretory pathway antagonism by calicivirus homologues of Norwalk virus nonstructural protein p22 is restricted to noroviruses. *Virology Journal* 2012, 9:181 (3 September 2012)
 - Yoshiki Fujii, Takashi Shimoike, Hirotaka Takagi, Kosuke Murakami, Reiko Todaka-Takai, YoungBin Park and Kazuhiko Katayama. Amplification of all 11 RNA segments of group A rotaviruses based on reverse transcription polymerase chain reaction . *Microbiol Immunol.* 56: 630–638, 2012.
 - Masaru Yokoyama, Tomoichiro Oka, Hirotatsu Kojima, Tetsuo Nagano, Takayoshi Okabe, Kazuhiko Katayama, Takaji Wakita, Tadahito Kanda and Hironori Sato. Structural basis for specific recognition of substrates by sapovirus protease. *Frontiers in Microbiology* 3: Article 312, 1-10, 2012.
 - Motohiro Miki and Kazuhiko Katayama. *In silico* 3D structure analysis accelerates the solution of a real viral structure and antibodies

- docking mechanism. *Frontiers in Microbiology* 3: Article 387, 1-6, 2012
- Kitamoto N, Oka T, Katayama K, Li TC, Takeda N, Kato Y, Miyoshi T, Tanaka T. Novel monoclonal antibodies broadly reactive to human recombinant sapovirus-like particles. *Microbiol Immunol.* 56(11):760-770, 2012.
 - Kanda T., Wu S., Kiyohara T., Nakamoto S., Jiang X., Miyamura T., Imazeki F., Ishii K., Wakita T. and Yokosuka O. Interleukin 29 suppresses hepatitis A and C viral internal ribosomal entry site-mediated translation. *Viral Immunology*, 25: 379-386 (2012)
 - Kubota T., Kumagai A., Ito H., Furukawa S., Ishii K., Wakita T., Takeda N., Someya Y., Narimatsu H. and Shirato H. Structural basis for the recognition of Lewin antigens by genogroup I norovirus. *Journal of Virology*, 86: 11138-11150 (2012)
 - Suzuki R., Saito K., Shirakura M., Akazawa D., Ishii K., Aizaki H., Kanegae Y., Matsuura Y., Saito I., Wakita T. and Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for the study of the virus assembly and infection. *Virology*, 432: 29-38 (2012)
 - Tominaga A., Kanda T., Akiie T., Komoda H., Ito K., Abe A., Aruga A., Kaneda S., Saito M., Kiyohara T., Wakita T., Ishii K., Yokosuka O. and Sugiura N. Hepatitis A outbreak associated with a revolving sushi bar in Chiba, Japan: application of molecular epidemiology. *Hepatology Research*, 42: 828-834 (2012)
 - Ishii K., Miyamura T., Kanda T., Tawada A., Sekimoto T., Wu S., Nakamoto S., Arai M., Fujiwara K., Imazeki F., Kiyohara T., Wakita T. and Yokosuka O. Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatology Research*, 42: 248-253 (2012)
 - Ishii K., Li T.C., Yoshizaki S., Shiota T., Kato T., Takeda N. and Wakita T. Cloning of permissive and nonpermissive human hepatoma cell lines for hepatitis E virus infection. *Hepatology International.* 6: 292 (2012)
 - Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Wakita T., Shimada T., Nakamura N., Nakashima K., Tada Y. and Noda M. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *Journal of Clinical Virology*, 53, 219-224 (2012)
 - Sakano C, Kuroda M, Sekizuka T, Ishioka T, Morita Y, Ryo A, Tsukagoshi H, Kawai Y, Inoue N, Takada H, Ogasawara Y, Nishina A, Shimoda M, Kozawa K, Oishi K, Kimura H. (2013) Genetic analysis of non-hydrogen sulfide-producing *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and Infantis isolates in Japan. *J Clin Microbiol.* 51(1):328-30.
 - Kobayashi M, Tsukagoshi H, Ishioka T, Mizuta K, Noda M, Morita Y, Ryo A, Kozawa K, Kimura H. (2013) Seroepidemiology of Saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 in Japan. *J Infect.* 66(2):191-193.
 - Saitoh M, Takeda M, Gotoh K, Takeuchi F, Sekizuka T, Kuroda M, Mizuta K, Ryo A, Tanaka R, Ishii H, Takada H, Kozawa K, Yoshida A, Noda M, Okabe N, Kimura H. (2012) Molecular evolution of hemagglutinin (H) gene in measles

- virus genotypes D3, D5, D9, and H1. PLOS ONE. 7(11):e50660.
- Wakai K, Sano H, Shimada A, Shiozawa Y, Park MJ, Sotomatsu M, Yanagisawa R, Koike K, Kozawa K, Ryo A, Tsukagoshi H, Kimura H, Hayashi Y. Cytomegalovirus retinitis during maintenance therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* (in press).
 - Okazaki K, Kusaka T, Kondo M, Kozawa K, Yoshizumi M, Kimura H. (2012) Temporal alteration of serum G-CSF and VEGF levels in perinatal asphyxia treated with head cooling. *Cytokine.* 60(3):812-814.
 - Seki E, Yoshizumi M, Tanaka R, Ryo A, Ishioka T, Tsukagoshi H, Kozawa K, Okayama Y, Goya T, Kimura H. Relationships between cytokine profiles, signaling pathways (Akt, p38 MAPK, ERK1/2, and I κ B- α), and pharmacological effects of fluticasone propionate in respiratory syncytial virus-infected human fetal lung fibroblasts. *Cell Biol Int.* (in press).
 - Obuchi M, Toda S, Tsukagoshi H, Oogane T, Abiko C, Funatogawa K, Mizuta K, Shirabe K, Kozawa K, Noda M, Kimura H, Tashiro M. (2012) Molecular analysis of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus genome associated with fatal infection cases in Gunma, Tochigi, Yamagata, and Yamaguchi Prefectures, Japan during the first pandemic wave. *Jpn J Infect Dis.* 65(4):363-367.
 - Kato M, Ishioka T, Kita H, Kozawa K, Hayashi Y, Kimura H. (2012) Eosinophil granular proteins damage bronchial epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol.* 158(1):11-18.
 - Yoshida A, Kiyota N, Kobayashi M, Nishimura K, Tsutsui R, Tsukagoshi H, Hirano E, Yamamoto N, Ryo A, Saitoh M, Harada S, Inoue O, Kozawa K, Tanaka R, Noda M, Okabe N, Tashiro M, Mizuta K, Kimura H. (2012) Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009/2010. *J Med Microbiol.* 61:820-829.
 - Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. (2012) Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol.* 61(Pt 3):410-419.
2. 学会発表
- 1) Yahata Y, Misaki T, Nagira M, Tada Y,

- Taniguchi K, Oishi K, Okabe N. Epidemiological analysis of a large restaurant-associated outbreak of hemolytic uremic syndrome and encephalopathy caused by *Escherichia coli* O111 in Japan. IMED 2013 (Vienna, Austria, 15-18 February, 2013)
- 2) Misaki T, Yahata Y, Nagira M, Tada Y, Taniguchi K, Oishi K, Okabe N. Early detection of severe complications with *Escherichia coli* O111 in a large outbreak in Japan. IMED 2013 (Vienna, Austria, 15-18 February, 2013)
- 3) Yahata Y, T. Ohnishi, Y. Sugita-Konishie, Toyokawa T, Nakamura N, Taniguchi K, Okabe N. *Kudoa septempunctata* caused outbreak in humans with raw flounder ingestion. IMED 2013 (Vienna, Austria, 15-18 February, 2013)
- Nagira M, Misaki T, Yahata Y, Taniguchi K, Tada Y, Okabe N. Enterohemorrhagic *E. coli* O111 outbreak associated with raw beef consumption in a barbecue restaurant chain, Japan. VTEC 2012 (8th International Symposium, Amsterdam, 6-9 May, 2012)
 - 窪田邦宏、天沼 宏、柳沢英二、霜島正浩、渋谷俊介、春日文子. 臨床検査機関における全国の菌検出データからの食中毒被害実態の推定. 第33回日本食品微生物学会学術総会、福岡、2012年10月
 - 徳田浩一、遠藤史郎、八田益充、具芳明、山田充哲、石橋令臣、金森肇、猪股真也、青柳哲史、國島広之、矢野寿一、賀来満夫：東日本大震災の食中毒発生への影響に関する検討、第53回日本社会医学会総会 2012年7月15日大阪

II. 分担研究報告

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)
食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究
研究分担報告書

腸管出血性大腸菌感染症O157のアトリビューション算出のための検討

要旨

我が国の腸管出血性大腸菌感染症の報告は年間約 3000 例～約 4500 例である。散發例の対策はアウトブレイク発生時と異なり、その原因の推定が困難である。米国や豪州のようなアトリビューション (Attributable risk %: 寄与危険割合) 算出の試行を行い実用化へ向けた検討と、厚生労働省が実施した対策の効果について検討した。腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症例 (症例) は 65 例で対照は 269 例であった。十分に加熱した牛肉 (OR=2.1, 95%CI: 1.1-3.9)、十分に加熱した豚肉 (OR=4.0, 95%CI: 1.9-8.1)、十分に加熱した鶏肉 (OR=2.4, 95%CI: 1.3-4.6)、十分に加熱した牛ホルモン (OR=4.4, 95%CI: 1.4-14.1)、トマト (OR=2.1, 95%CI: 1.0-4.1)、キュウリ (OR=1.9, 95%CI: 1.0-4.3)、ネギ (OR=1.9, 95%CI: 1.0-3.7)、玉ねぎ (OR=2.3, 95%CI: 1.3-4.2)、ニンジン (OR=2.1, 95%CI: 1.1-3.8)、パセリ (OR=3.2, 95%CI: 1.2-8.4) が有意に EHEC O157 発症と関連があった。アトリビューションの算出は十分に加熱した牛肉が 25.7%、十分に加熱した牛ホルモンが 9.2%であった。今後、全国でのアトリビューション算出が可能であると考えられ、対策の評価ツールとしての可能性があると考えられ、自治体レベルでの算出可能性の検討が必要であると考えられた。生から半生の牛肉の喫食と牛生レバーの喫食が有意な腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症のリスクではなくなっていたことから、ユッケの規格基準や生レバー禁止といった行政的な効果が得られたと考えられた。

研究分担者	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症情報センター
研究協力者	春日 文子	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症情報センター
	涌井 拓	国立感染症研究所感染症情報センター
	田渕 文子	国立感染症研究所感染症情報センター
	三崎 貴子	国立感染症研究所感染症情報センター
	柳樂 真佐実	国立感染症研究所感染症情報センター
	岩渕 香織	岩手県環境保健研究センター保健科学部
	岸本 剛	埼玉県衛生研究所
	尾関 由姫恵	埼玉県衛生研究所
	杉下 由行	東京都健康安全研究センター
	戸来 小太郎	東京都健康安全研究センター
	岡部 信彦	川崎市衛生研究所
	丸山 絢	川崎市健康福祉局健康安全室

槌田 浩明
溝口 嘉範
小宮 智
小崎 暢子

岡山市保健所衛生課
岡山県環境保健センター
熊本県健康福祉部健康危機管理課
熊本県健康福祉部健康危機管理課

A. 研究目的

我が国では腸管出血性大腸菌感染症の報告数は年間 3500～4500 例が報告されている。これまでアウトブレイクを除いた散發例に対する対策は米国や豪州のような対策が行われてきていない。そのために、腸管出血性大腸菌感染症の報告数の大幅な減少がみられない一因である可能性が考えられる。一方で、散發事例に対する対策はアウトブレイク発生時の対策と異なりその原因の推定が非常に困難である。米国や豪州では、散發事例に対して腸管出血性大腸菌感染症のリスクの検討のために症例対照研究を用いてアトリビューション(人口寄与危険割合[Population Attributable Risk %: PAR%])の算出を行い、対策に役立てている。一方、我が国ではアトリビューション調査は本研究班を除くと殆ど行われていないのが現状である。従って、我が国でもアトリビューションの算出の試行を行い予防策への実用化を検討するために1) 調査票の構築、2) 散發事例に対するリスクの推定の試行の実施、3) 2011年から2012年にかけて厚生労働省による生肉の規格基準および生レバーの禁止に関する対策の効果について検討を行うこととした。

B. 研究方法

方法は調査用紙の検討のために前年度の調査用紙と調査の回答の状況などにに基づき使用する調査項目の検討を行った。

対象は協力の得られた8自治体(岩手県、東京都多摩地区、川崎市、横浜市、静岡県、静岡市、岡山県、熊本県)とした。研究デザインは症例対照研究を用いた。症例は腸管出血性大腸

菌 O157 に感染し主に消化器症状(下痢、血便、腹痛、嘔吐等)を呈し、アウトブレイクを除いた散發例とした。対照群の抽出は事前にインターネット会社を通じて登録されていた者を対象に年齢階級、性別、居住地域をマッチさせ、無作為に抽出した。マッチングの比率は症例1に対し、対照を5とした。5に満たない場合は登録者全数とした。調査は別添1の調査票を利用した。調査項目は症例に対しては発症日、居住地郵便番号、性別、年齢、合併症などについて調査した。症例と対照の共通の調査票は症状の有無、外食、食品の購入、環境の曝露、渡航、動物との接触、喫食などについて調査を行った。症例は協力の得られた保健所より調査を行い、対照はインターネットで調査を行った。曝露と腸管出血性大腸菌(O157)感染症の発症に関する関連はロジスティック回帰分析を行った。腸管出血性大腸菌(O157)感染症の発症と有意な関連を示した喫食等の曝露変数は多重ロジスティック回帰分析を行い有意水準が0.1を上回る変数は削除した。最終的に残った変数で調整オッズ比を求め、アトリビューションを算出した。

C. 研究結果

前年度までの調査票をもとに調査票の過不足について検討し、回答割合が前年度低かったあるいは殆ど回答がなされなかった項目を抽出したところ、喫食場所、弁当惣菜などを家庭で喫食の有無については殆ど回答が得られていなかった。そこで、これらの項目を除外し、曝露に関する調査項目とした。

O157の症例は65例で、対照は269例であった。対照の回答割合は67.3%であった。症例の

で喫食の有無については殆ど回答が得られていなかった。そこで、これらの項目を除外し、曝露に関する調査項目とした。

O157の症例は65例で、対照は269例であった。対照の回答割合は67.3%であった。症例の年齢は18-39歳が32.3%で最も多く、次いで6-11歳(23.1%)であった。症例の性別は女性が44.6%であった。症状は腹痛が90.8%で最も多く、次いで水溶性下痢84.6%、血便72.3%であった。症例のうち、入院が28例(47.5%)で、溶血性尿毒症症候群(HUS)が1例(1.5%)で、脳症例の報告はなかった。

同居家族内での下痢は症例で22.6%、対照で4.4%であった。仕事の有無は症例が39.1%仕事を有し、対照では59.1%が仕事を有していた。食品を取り扱う仕事は症例が3.1%、対照が5.7%であり、医療福祉関係の仕事は症例が6.2%、対照が12.7%であり、保育関係の仕事は症例が6.3%、対照が0.6%であった。

公設水道は症例で86.2%、対照で69.5%が利用し、市販のミネラルウォーターは症例が36.9%、対照が51.3%利用していた。

動物および環境等の接触では、動物との接触は症例が39.3%で、対照が33.9%であった。最も多かった接触した動物は症例が犬(37.5%)であった。プールなどの利用は症例で30.8%が利用し、対照で22.3%が利用していた。屋外プールが症例(10.8%)及び対照(10.0%)であった。海外旅行は症例には無く、対照が0.7%であり、国内旅行は症例が13.8%で、対照が8.6%であった。保育園等への通園は症例が10.8%で、対照が6.7%であった。

牛肉、豚肉、鶏肉に関する喫食では生から半生の牛肉は症例の6.3%が喫食し、対照の3.1%が喫食していた。ユッケの喫食は症例および対照ともに喫食はなかった。十分に加熱した肉類では、牛肉は症例の60.0%が喫食し、対照の43.6%が喫食していた。豚肉は症例の82.0%が

喫食し、対照の54.6%が喫食していた。鶏肉は症例が69.8%喫食し、対照が52.8%喫食していた。

挽肉類に関する喫食では、生か半生の牛挽肉は症例の3.1%が喫食し、対照の0.7%が喫食していた。十分に加熱した牛挽肉は症例の21.5%が喫食し、対照の15.2%が喫食していた。

内臓肉に関する喫食では、生か半生の牛レバーは症例および対照ともに喫食はなかった。十分に加熱した牛ホルモンは症例の12.3%が喫食し、対照の4.8%が喫食していた。

野菜に関する喫食では、トマトは症例の70.8%が喫食し、対照の63.2%が喫食していた。キュウリは症例の69.2%が喫食し、対照の63.2%が喫食していた。

漬物に関する喫食では、漬物の喫食は症例の30.8%が喫食し、対照の36.1%が喫食していた。浅漬は症例の24.6%が喫食し、対照の29.0%が喫食していた。

果物に関する喫食では、メロンの喫食は症例の18.5%が喫食し、対照の17.5%が喫食していた。ブドウは症例の27.7%が喫食し、対照の26.0%が喫食していた。

焼肉が好きであると回答した者は症例の86.8%、対照の95.4%であった。また、生肉が好きであると回答した者は症例の17.8%、対照の25.9%であった。

生から半生の牛肉の喫食はオッズ比(OR)が1.6(95%信頼区間[95%CI]: 0.4-6.9)で、腸管出血性大腸菌(O157)感染症の発症と有意な関連はなかった。十分に加熱した牛肉(OR=2.1, 95%CI: 1.1-3.9)、十分に加熱した豚肉(OR=4.0, 95%CI: 1.9-8.1)、十分に加熱した鶏肉(OR=2.4, 95%CI: 1.3-4.6)は腸管出血性大腸菌(O157)感染症の発症と有意な関連があった。

内臓肉では、生か半生の牛レバーは喫食が症例および対照になく、オッズ比の算出が不可能であった。十分に加熱した牛ホルモンはOR

が 4.4 (95%CI: 1.4-14.1) で腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症と有意な関連があった。

野菜ではトマト (OR=2.1, 95%CI: 1.0-4.1)、キュウリ (OR=1.9, 95%CI: 1.0-4.3)、ネギ (OR=1.9, 95%CI: 1.0-3.7)、玉ねぎ (OR=2.3, 95%CI: 1.3-4.2)、ニンジン (OR=2.1, 95%CI: 1.1-3.8)、パセリ (OR=3.2, 95%CI: 1.2-8.4) で腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症と有意な関連があった。

アトリビューションの算出は牛肉 (十分に加熱) が 25.7%、牛ホルモン (十分に加熱) が 9.2% であった。

D. 考察

腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症のアトリビューションの算出を試み、十分に加熱した牛肉が 25.7%、十分に加熱した牛ホルモンが 9.2% であった。これらは今後の腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の優先順位として高いものであると考えられた。十分に加熱した牛肉は本人が十分に加熱したと考えていても十分に加熱されていない可能性や、喫食直前に何らかの交差汚染が考えられた。今後、予防策の検討が必要であると考えられた。また、十分に加熱した牛ホルモンも同様に加熱は十分であると本人が考えていても十分に加熱がされていない可能性や内臓肉である事の知識などについても今後検討し、対策へ結びつけることが重要であると考えられた。更に、過去のデータとの比較などを行い行政対策と現状の評価への実用性などの検討が必要である。また、都道府県や政令市等の地域レベルでの活用についても実現が可能な方法について検討が必要である。

生から半生の牛肉の喫食は腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症と有意な関連は無かった。また、生から半生の牛肉の喫食および生レバーの喫食は喫食が減ったあるいは無かった。2011 年のユッケの規格基準および 2012 年の生

レバーの禁止以降生肉の喫食および生レバーの喫食による曝露が減少あるいはなくなり、腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症との関連が非常に小さいあるいは曝露がないため規制の効果によるものであると考えられた。

野菜では腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症と有意な食品がいくつかみられたが、十分に加熱した牛肉、十分に加熱した牛ホルモンと有意な相関があったため、野菜が牛肉あるいは牛ホルモンが交絡している可能性も考えられた。これは喫食時の交差汚染やその他の要因等が考えられるため、今後慎重な検討を遂行した上での結論付けが必要であると考えられた。

インターネットによる調査は回答割合が 3 分の 2 以上を超えており、プレ調査のインターネット調査の回答割合 (3 割) を大きく上回っていた。また、プレ調査の電話調査で回答割合が 5% であったことと比較すると、インターネット調査による選択バイアスの可能性のデメリットよりも、回答割合が高いことのメリットを優先し、本研究における対照群に対する調査方法が有効であると考えられた。

調査票は前年度が「喫食場所」、「弁当・惣菜などを家庭で喫食」で殆ど回答が得られなかった項目が目立った。一方、本年度はこれらの項目を削除したため、動物との接触での個々の動物に対して対照群の回答が殆ど無かった事を除けば、概ね回答は欠損値が殆ど無く、回答が良好になされていると考えられた。対照群での調査をする上で動物との接触は回答が得られるような工夫が必要であると考えられた。

E. 結論

全国でのアトリビューションの算出が可能であることが考えられ、今後自治体レベルでの算出可能性について検討が必要である。また、アトリビューションの算出は対策を実施する上での優先順位の検討のためのツールとして実用性がある

と考えられた。また、対策の評価のツールとしての可能性や自治体での活用の可能性も今後の検討課題である。生から半生の牛肉の喫食が腸管出血性大腸菌（O157）感染症の発症との関連はオッズ比が低く有意な関連がなく、生レバーの喫食がなくなり、腸管出血性大腸菌（O157）感染症の発症がなくなったことはユッケの規格基準および生レバーの禁止による行政的な効果が得られたことが考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大西 真, 黒田 誠, 八幡 裕一郎. ゲノムから見た感染症 網羅的ゲノム解析によるヒラメ喫食に関連する嘔吐下痢症の原因物質の探索. NEUROINFECTION. 2012;17(1): 35-41.

2. 学会発表

- 1) Yahata Y, Misaki T, Nagira M, Tada Y, Taniguchi K, Oishi K, Okabe N. Epidemiological analysis of a large restaurant-associated outbreak of hemolytic uremic syndrome and encephalopathy

caused by Escherichia coli O111 in Japan. IMED 2013 (Vienna, Austria, 15-18 February, 2013)

- 2) Misaki T, Yahata Y, Nagira M, Tada Y, Taniguchi K, Oishi K, Okabe N. Early detection of severe complications with Escherichia coli O111 in a large outbreak in Japan. IMED 2013 (Vienna, Austria, 15-18 February, 2013)
- 3) Yahata Y, T. Ohnishi, Y. Sugita-Konishie, Toyokawa T, Nakamura N, Taniguchi K, Okabe N. *Kudoa septempunctata* caused outbreak in humans with raw flounder ingestion. IMED 2013 (Vienna, Austria, 15-18 February, 2013)
- 4) Nagira M, Misaki T, Yahata Y, Taniguchi K, Tada Y, Okabe N. Enterohemorrhagic E. Coli O111 outbreak associated with raw beef consumption in a barbecue restaurant chain, Japan. VTEC 2012 (8th International Symposium, Amsterdam, 6-9 May, 2012)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 対象者の属性

	症例		対照	
	人	%	人	%
<u>年齢</u>				
0-1 歳	4/65	6.2	12/269	4.5
2-5 歳	5/65	7.7	20/269	7.4
6-11 歳	15/65	23.1	65/269	24.2
12-17 歳	4/65	6.2	20/269	7.4
18-39 歳	21/65	32.3	91/269	33.8
40-59 歳	8/65	12.3	39/269	14.5
60 歳以上	8/65	12.3	22/269	0.0
性別(女性)	29/65	44.6	112/269	41.6
<u>症状</u>				
腹痛	59/65	90.8		
水様性下痢	55/65	84.6		
血便	47/65	72.3		
嘔吐	9/65	13.8		
発熱	19/65	29.2		
溶血性貧血	0/65	0.0		
急性腎不全	0/65	0.0		
痙攣	0/65	0.0		
昏睡	0/65	0.0		
溶血性尿毒症症候群 (HUS)	1/65	1.5		
脳症	0/65	0.0		
入院加療	28/59	47.5		

表 2. 仕事と腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症との関連

	症例		対照		OR ^{a)}	95%CI ^{b)}	P-value
	人	%	人	%			
仕事の有無	25/64	39.1	159/269	59.1	0.4	0.2 - 0.7	0.0038
食品を取り扱う仕事	2/64	3.1	9/158	5.7	0.6	0.1 - 2.8	0.4880
医療・福祉関係の仕事	4/65	6.2	20/157	12.7	0.5	0.2 - 1.6	0.2322
保育関係の仕事	4/64	6.3	1/158	0.6	10.8	1.2 - 100.0	0.0363

a) OR: オッズ比 b) 95%CI: 95%信頼区間

表 3. 動物および環境との接触と腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症との関連

	症例		対照		OR ^{a)}	95%CI ^{b)}	P-value
	人	%	人	%			
動物との接触	24/61	39.3	86/251	33.9	1.3	0.7 - 2.3	0.4322
接触した動物 牛	1/24	4.2	1/1	100.0	-		
接触した動物 羊	1/24	4.2	2/2	100.0	-		
接触した動物 馬	0/24	0.0	3/3	100.0	-		
接触した動物 鹿	0/24	0.0	-		-		
接触した動物 ヤギ	1/24	4.2	2/2	100.0	-		
接触した動物 豚	0/24	0.0	-		-		
接触した動物 犬	9/24	37.5	0/58	0.0	-		
接触した動物 鶏	1/24	4.2	2/2	100.0	-		
接触した動物 アヒル	1/24	4.2	-		-		
プールなどの利用	20/65	30.8	60/269	22.3	1.7	0.8 - 3.3	0.1386
屋内プール	6/65	9.2	19/269	7.1	1.2	0.5 - 3.3	0.6768
屋外プール	7/65	10.8	27/269	10.0	1.1	0.4 - 3.3	0.8523
子ども用ビニールプール	2/65	3.1	3/269	1.1	2.3	0.3 - 14.9	0.3886
公衆浴場	5/65	7.7	6/269	2.2	3.2	0.9 - 10.9	0.0693
池	0/65	0.0	2/269	0.7	2.1	0.0 - 26.6	1.0000
湖	0/65	0.0	0/269	0.0	NA		
川	0/65	0.0	9/269	3.3	0.3	0.0 - 2.2	0.3086
海	2/65	3.1	7/269	2.6	1.0	0.2 - 5.3	0.9667
その他	2/65	3.1	2/2	100.0			
砂場の利用 (18 歳以下)	6/65	9.2	14/269	5.2	2.2	0.7 - 7.0	0.1734

a) OR: オッズ比 b) 95%CI: 95%信頼区間

表 4. 水道・飲料水等と腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症との関連

	症例		対照		OR ^{a)}	95%CI ^{b)}	P-value
	人	%	人	%			
公設水道	56/65	86.2	187/269	69.5	3.2	1.5 - 7.0	0.0031
簡易水道	1/65	1.5	15/269	5.6	0.2	0.0 - 1.9	0.1650
私設井戸水	3/65	4.6	10/269	3.7	1.4	0.3 - 5.6	0.6571
市販ミネラルウォーター	24/65	36.9	138/269	51.3	0.5	0.3 - 0.9	0.8810
その他の飲料水	1/65	1.5	13/269	4.8	0.3	0.0 - 2.4	0.5324
浄化されていない水の飲用	1/65	1.5	2/265	0.8	2.2	0.2 - 23.8	0.5324

a) OR: オッズ比 b) 95%CI: 95%信頼区間

表 5. 旅行、4 歳未満の子供との接触および保育園と腸管出血性大腸菌 (O157) 感染症の発症との関連

	症例		対照		OR ^{a)}	95%CI ^{b)}	P-value
	人	%	人	%			
海外旅行の有無	0/65	0.0	2/269	0.7	2.1	0.0 - 26.6	1.0000
国内旅行の有無	9/65	13.8	23/269	8.6	2.0	0.8 - 4.7	0.1302
4 歳未満の子どもと同居	7/65	10.8	17/269	6.3	2.0	0.7 - 6.2	0.2057
4 歳未満の子どもが訪問	3/65	4.6	5/269	1.9	2.1	0.5 - 9.4	0.3190
4 歳未満の子どもの家庭訪問	4/65	6.2	14/269	5.2	1.2	0.4 - 4.2	0.7451
子どものおむつ交換	2/65	3.1	3/269	1.1	2.4	0.4 - 14.6	0.3511
保育園等に通園	7/65	10.8	18/269	6.7	2.3	0.7 - 7.1	0.1496
保育園等の喫食状況把握	6/65	9.2	11/269	4.1	3.4	1.0 - 11.3	0.0460
保育園等に下痢の子ども	1/65	1.5	0/269	0.0	5.0	0.1 - Infinity	0.3333

a) OR: オッズ比 b) 95%CI: 95%信頼区間

表 6. 牛肉、豚肉、鶏肉(内臓肉は除く)の喫食と腸管出血性大腸菌 (O157)感染症の発症との関連

	症例		対照		OR ^{a)}	95%CI ^{b)}	P-value
	人	%	人	%			
牛肉(生から半生)	4/63	6.3	8/256	3.1	1.6	0.4 - 6.9	0.5032
豚肉(生から半生)	1/63	1.6	62/253	24.5	1.0	0.1 - 10.4	0.9679
鶏肉(生から半生)	1/63	1.6	1/256	0.4	4.5	0.3 - 71.8	0.2903
ユッケ(生から半生)	0/63	0.0	0/256	0.0	NA ^{c)}		
牛肉(十分に加熱)	36/60	60.0	102/234	43.6	2.1	1.1 - 3.9	0.0195
豚肉(十分に加熱)	50/65	82.0	147/269	54.6	4.0	1.9 - 8.1	0.0002
鶏肉(十分に加熱)	44/65	69.8	142/269	52.8	2.4	1.3 - 4.6	0.0054
ユッケ(十分に加熱)	0/65	0.0	1/269	0.4	3.0	0.0 - 117.0	1.0000
牛ミンチ(生から半生)	2/65	3.1	2/269	0.7	4.2	0.6 - 29.9	0.1560
豚挽肉(生から半生)	0/64	0.0	0/269	0.0	NA		
鶏挽肉(生から半生)	0/64	0.0	0/269	0.0	NA		
合挽き(生から半生)	0/65	0.0	1/269	0.4	3.0	0.0 - 117.0	1.0000
牛ミンチ(十分に加熱)	14/65	21.5	41/269	15.2	1.8	0.9 - 3.6	0.1136
豚挽肉(十分に加熱)	18/65	27.7	76/269	28.3	1.3	0.6 - 2.5	0.4978
鶏挽肉(十分に加熱)	10/65	15.4	36/269	13.4	1.5	0.7 - 3.2	0.3247
合挽き(十分に加熱)	20/65	30.8	100/269	37.2	0.8	0.4 - 1.5	0.4521

a) OR: オッズ比, b) 95%CI: 95%信頼区間, c) NA: 計算不可能