



The DALY Calculator

GETTING STARTED

21



Download & Installation

1. Download R from: <http://cran.r-project.org>
2. Download and Install the "DALY" package
> `install.packages("DALY")`
3. Load the "DALY" package
> `library("DALY")`

Mac OS X and Linux users:

see DALYmanual for additional tools to be installed

22



DALY calculation in 5 steps

1. Set the population table
2. Set the life expectancy table
3. Set the input parameters, per outcome
4. Set the social values
5. Calculate DALYs

23



Output settings

1. Age/Sex classes
 - Results summed over different age/sex classes (default)
 - Results shown per age/sex class
2. Outcomes
 - Results summed over different outcomes (default)
 - Results shown per outcome
3. Absolute/Relative
 - Absolute values (default)
 - Relative values, i.e., per 1,000 population

24



Handling DALY Calculator output in R

```
## Load the DALY Calculator
library(DALY)

## Load the Neurocysticercosis example
setDALYexample(1)

## Save DALY Calculator output to 'x'
x <- getDALY()

## View structure of object 'x'
str(x)
```

25



Handling DALY Calculator output in R

```
## Print total DALYs:
## -> relative to the population
## -> 90% credibility intervals
## -> print 2 decimal digits
print(x, relative = TRUE, prob = 0.90, digits = 2)

## Display histogram of total Deaths:
## -> 90% credibility interval
## -> highlight median value
hist(x, xval = "Deaths", prob = 0.90, central = "median")
```

26

88



The DALY Calculator
DALY 2.0

27



New features in DALY 2.0

- ▶ User-defined age groups
- ▶ User-defined number of outcomes
- ▶ Conditional nodes in disease model
- ▶ Sensitivity analysis

28



DALY 2.0

- ▶ In process of rebuilding DALY Calculator / DALY package
- ▶ Primary focus on back-end (version 1: focus on front-end)
- ▶ New "DALYmodel" S4 object
 - ▶ disease = "character"
 - ▶ population = "matrix"
 - ▶ LE_table = "matrix"
 - ▶ model = "list"
 - ▶ data = "list"

29



DALY 2.0

- ▶ "model" slot: explicitly defines the DALY calculation model

independent_model <-

```
list(symptom_a = c(NA, "inc", "yld"),
     symptom_b = c(NA, "inc", "yld"),
     death = c(NA, "inc", "yld"))
```

conditional_model <-

```
list(agent_inc = c(NA, "inc", NA),
     symptom_a = c("agent_inc", "prob", "yld"),
     symptom_b = c("agent_inc", "prob", "yld"),
     death = c("agent_inc", "prob", "yld"))
```

30



DALY 2.0

- ▶ "data" slot: contains all input data
- ▶ List of "DALYdata" elements
 - ▶ dist = "character"
 - ▶ strat = "character"
 - ▶ param = "par"

31



DALY 2.0

```
> str(pcc)
Formal class 'DALYmodel' [package "GlobalEnv"] with 5 slots
  @ disease : chr "Neurocysticercosis"
  @ population : num [1:5, 1:3] 0 5 15 45 60 ...
  @ LE_table : num [1:21, 1:3] 0 1 5 10 15 20 25 30 35 40 ...
  @ model : list of 3
  ... $ epilepsy: chr [1:3] NA "inc" NA
  ... $ ncc : chr [1:3] "epilepsy" "prob" "yld"
  ... $ death : chr [1:3] "ncc" "prob" "yld"
  @ data : list of 3
  ... $ epilepsy: list of 1
  ... $ inc: Formal class 'DALYdata' [package "GlobalEnv"] with 3 slots
  ... @ dist : chr(0)
  ... @ strat: chr(0)
  ... @ param: num(0)
  ... $ ncc : list of 4
  ... $ prob: Formal class 'DALYdata' [package "GlobalEnv"] with 3 slots
  ... @ dist : chr(0)
  ... @ strat: chr(0)
  ... @ param: num(0)
  ... $ dow : Formal class 'DALYdata' [package "GlobalEnv"] with 3 slots
  ... @ dist : chr(0)
  ... @ strat: chr(0)
  ... @ param: num(0)
  ... $ dur : Formal class 'DALYdata' [package "GlobalEnv"] with 3 slots
  ... @ dist : chr(0)
  ... @ strat: chr(0)
  ... @ param: num(0)
  ... $ death : list of 2
  ... $ prob: Formal class 'DALYdata' [package "GlobalEnv"] with 3 slots
  ... @ dist : chr(0)
  ... @ strat: chr(0)
  ... @ param: num(0)
  ... $ and : Formal class 'DALYdata' [package "GlobalEnv"] with 3 slots
  ... @ dist : chr(0)
  ... @ strat: chr(0)
  ... @ param: num(0)
```

32

84



DALY 2.0

- ▶ Function `getDALY2()`
 1. Simulate random deviates from specified distributions
 2. Combine nodes according to model:
 - calculate incidence for each node
 - by multiplying current node 'prob' with parent node 'inc'
 3. Calculate 'cases' and 'deaths' for each node
 4. Calculate DALYs for all nodes
 5. Return S4 object of class "DALYrun"
 - contains "DALYmodel"
 - extra slot for simulated results

33



DALY 2.0

- ▶ Convenience functions, extractor functions
 - ▶ `print()`
 - ▶ `summary()`
 - ▶ `hist()`
 - ▶ `plot()`
 - ▶ `aggregate()`
 - ▶ `sensitivity()`
 - ▶ `scenario()`
 - ▶ ...

34



DALY Calculation Activity

ACKNOWLEDGMENTS

35



Acknowledgments

The DALY Calculator – A GUI for Stochastic DALY Calculation in R

- ▶ Brecht Devleesschaumer
- ▶ Arie Havelaar
- ▶ Scott McDonald
- ▶ Juanita Haagsma
- ▶ Charline Maertens de Noordhout
- ▶ Nicolas Praet
- ▶ Niko Speybroeck

Funding

- ▶ Ghent University Special Research Fund

36



References

- Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: a practical guide. *Med Decis Making* 2011, 31(4):675-92.
- <http://cran.r-project.org/web/packages/DALY/index.html>
- <http://users.ugent.be/~bdvleess/DALYcalculator/>
- <http://users.ugent.be/~bdvleess/DALYcalculator/latest-release/DALYmanual.pdf>

推定手法のまとめ

1. 比率の推定に関する基本的な考え方

具体例として医療機関受診率 p について述べる。次のような状況を考える。

1. 事前情報「 p はベータ分布 $\text{Beta}(\alpha_0, \beta_0)$ に従う」を持っているときに
2. データ「有症者 n 人のうち x 人が医療機関を受診した」が得られた。

このとき、ベイズ推定では p はベータ分布 $\text{Beta}(\alpha_0 + x, \beta_0 + n - x)$ に従うと判断する。このベータ分布は事後分布と言われ、次のように導出される。

1. 事前分布 $\text{Beta}(\alpha_0, \beta_0)$ の確率密度関数を $\pi(p)$ とすると、ベータ関数 $B(\alpha_0, \beta_0)$ を用いて次のように書ける。

$$\pi(p) = \frac{1}{B(\alpha_0, \beta_0)} p^{\alpha_0-1} (1-p)^{\beta_0-1}.$$

2. データ x を生み出すメカニズムとして2項分布を仮定する。2項分布の確率関数を $f(x; p)$ とすると、2項係数 ${}_n C_x$ を用いて次のように書ける。

$$f(x; p) = {}_n C_x p^x (1-p)^{n-x}.$$

3. 事後分布を $\pi(p|x)$ とすると、ベイズの定理により次のように求められる。

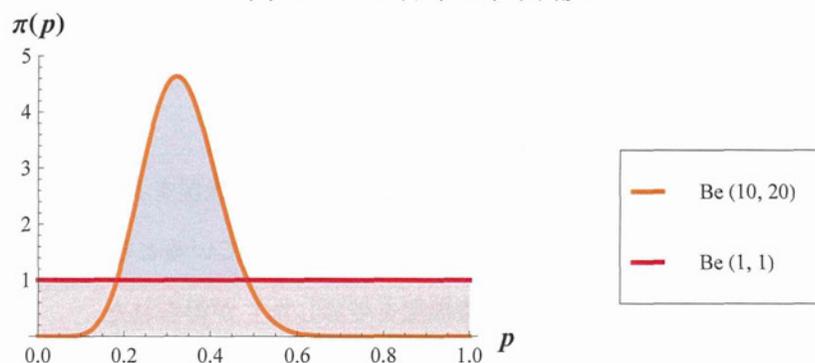
$$\begin{aligned} \pi(p|x) &= \frac{f(x; p)\pi(p)}{\int_0^1 f(x; p)\pi(p) dp} \\ &= \frac{\frac{{}_n C_x}{B(\alpha_0, \beta_0)} p^{\alpha_0+x-1} (1-p)^{\beta_0+n-x-1}}{\int_0^1 \frac{{}_n C_x}{B(\alpha_0, \beta_0)} p^{\alpha_0+x-1} (1-p)^{\beta_0+n-x-1} dp} \\ &= \frac{p^{\alpha_0+x-1} (1-p)^{\beta_0+n-x-1}}{\int_0^1 p^{\alpha_0+x-1} (1-p)^{\beta_0+n-x-1} dp} \\ &= \frac{1}{B(\alpha_0 + x, \beta_0 + n - x)} p^{\alpha_0+x-1} (1-p)^{\beta_0+n-x-1}. \end{aligned}$$

Kubota *et al.* (2011) に従い*、事前情報のない状態はベータ分布 $\text{Beta}(1, 1)$ 、つまり、 $\alpha_0 = \beta_0 = 1$ で表現する。図1から分かるように、これは区間 $[0, 1]$ 上の一様分布であり、0 から 1 までのどのような比率も等しく起こりやすいと考えることを意味する。情報がない状態として自然なものである。事前情報の具体例として $\alpha_0 = 10$, $\beta_0 = 20$ の場合と一様分布の確率密度をグラフに描いておく。

以上から、

- 事前情報がないときにデータ「有症者 n_1 人のうち x_1 人が医療機関を受診した」を得たとき、 p はベータ分布 $\text{Beta}(1 + x_1, 1 + n_1 - x_1)$ に従うと判断し、
- 追加データ「有症者 n_2 人のうち x_2 人が医療機関を受診した」を得たとき、 p はベータ分布 $\text{Beta}(1 + x_1 + x_2, 1 + n_1 - x_1 + n_2 - x_2)$ に従うと判断する。

図 1: ベータ分布の確率密度



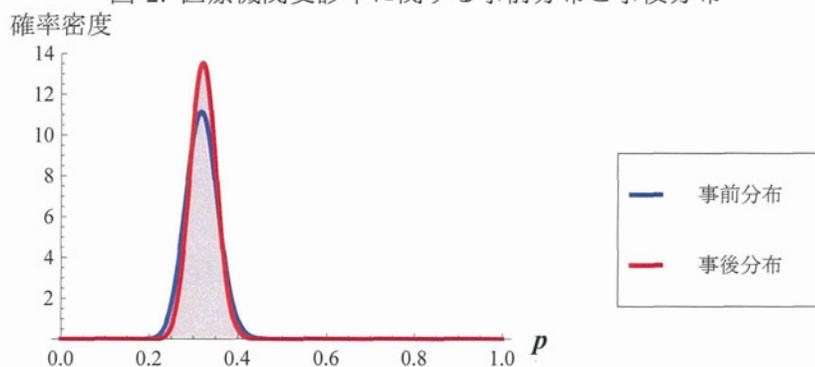
2. 医療機関受診率

Kubota *et al.* (2011) のデータを用いる。ただし、これらは人口年齢分布調整後の数値である。

データ	有症者	医療機関受診者
宮城県 (2006 年冬と 2007 年夏)	167 人	53 人
全国 (2009 年冬)	82 人	27 人

第 1 節で説明した手法を用いる。宮城のデータを事前情報と考えると、医療機関受診率 p に対する事前分布としてベータ分布 $\text{Beta}(54, 115)$ が得られる。これと全国のデータを組み合わせると、事後分布としてベータ分布 $\text{Beta}(81, 170)$ が得られる。事前分布と事後分布をプロットしておく。大雑把に言って、 $32\% \pm 10\%$ ということが分かる。

図 2: 医療機関受診率に関する事前分布と事後分布



宮城県のデータを事前分布として使う根拠は次の 2 点である：

1. 宮城県の県民性と日本人の国民性の差異はさておき、大きく見れば日本人の医療機関実施率と考えられる。
2. 他のデータから宮城県の特殊性というものが見当たらなかった[†]。

*論文には詳細な記述がありません。春日先生のご発言によります。

[†]春日先生のご発言によります。

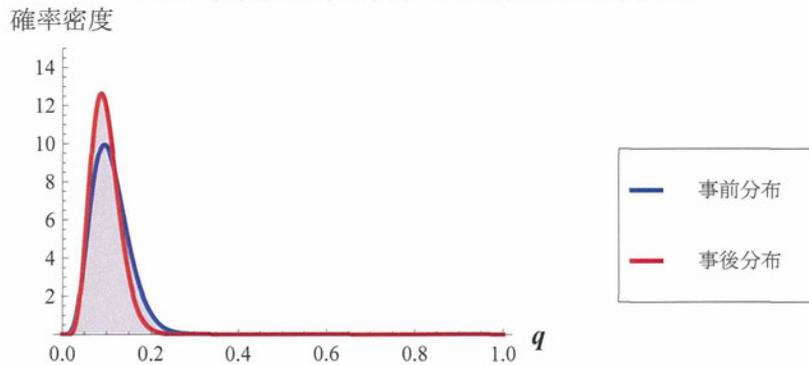
3. 検便実施率

医療機関受診率と全く同様の取り扱いを行う。データは Kubota *et al.* (2011) による。これらも人口年齢分布調整後の数値である。

データ	医療機関受診者	検便実施者
宮城県 (2006 年冬と 2007 年夏)	53 人	5 人
全国 (2009 年冬)	27 人	2 人

検便実施率 q に対する事前分布としてベータ分布 $\text{Beta}(6, 49)$ が得られ、これと全国のデータを組み合わせると、事後分布 $\text{Beta}(8, 74)$ が得られる。大雑把に言って、 $12\% \pm 8\%$ ということが分かる。

図 3: 検便実施率に関する事前分布と事後分布



4. 医療機関受診率と検便実施率の積

第 2 節および第 3 節から、医療機関受診率 p が $\text{Beta}(81, 170)$ に従い、検便実施率 q が $\text{Beta}(8, 74)$ に従うことが分かっている。ここで、

仮定[‡]: 医療機関受診率 p と検便実施率 q は独立である

の下で、積 $v = pq$ に対する確率分布を求める。少し一般化して、 $p \sim \text{Beta}(\alpha_1, \beta_1)$ かつ $q \sim \text{Beta}(\alpha_2, \beta_2)$ のときに v の確率密度関数 $f(v)$ を公式として導いておく。このとき用いるのが次の数学 (確率論) の命題である:

命題: 確率変数 X および Y は独立であり、それぞれ確率密度関数 $h_1(x)$ および $h_2(y)$ をもつとする。このとき、 $Z = XY$ の確率密度 $g(z)$ は次の公式で与えられる。

$$g(z) = \int_z^1 \frac{1}{x} h_1(x) h_2\left(\frac{z}{x}\right) dx.$$

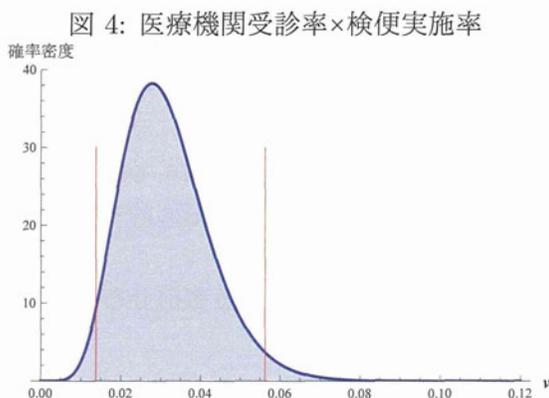
$\text{Beta}(\alpha_1, \beta_1)$, $\text{Beta}(\alpha_2, \beta_2)$ の確率密度を代入して計算すると、

$$\begin{aligned} f(v) &= \frac{1}{B(\alpha_1, \beta_1)B(\alpha_2, \beta_2)} v^{\alpha_2-1} (1-v)^{\beta_1+\beta_2-1} \int_0^1 t^{\beta_1-1} (1-t)^{\beta_2-1} \{1 - (1-v)t\}^{-(\alpha_2+\beta_2-\alpha_1)} dt \\ &= \frac{B(\beta_1, \beta_2)}{B(\alpha_1, \beta_1)B(\alpha_2, \beta_2)} v^{\alpha_2-1} (1-v)^{\beta_1+\beta_2-1} {}_2F_1(\alpha_2 + \beta_2 - \alpha_1, \beta_1, \beta_1 + \beta_2; 1 - v) \end{aligned}$$

[‡]2012 年 10 月 17 日の班会議でも妥当な仮定ということになりました。明示されていませんが、Kubota *et al.* (2011) でもこの仮定をおいているはずですが。

となる。ここで、 ${}_2F_1(\alpha, \beta, \gamma; z)$ はガウスの超幾何関数と呼ばれる特殊関数である。積分を使った表現とガウスの超幾何関数を使った表現は数学的には等価であるが、後者の方が数値計算において圧倒的に有利である。

この公式に $\alpha_1 = 81, \beta_1 = 170, \alpha_2 = 8, \beta_2 = 74$ を代入し、グラフ表示したものが次の図である。



$v = pq$ の 2.5% と 97.5% に対するパーセンタイルはそれぞれ 0.0137 と 0.0561 である。これらは、 $a = 0.025$ または 0.975 として方程式

$$\int_0^v f(t) dt = a$$

をニュートン法を用いて近似的に解いた結果である。窪田先生の結果はそれぞれ 0.013 と 0.067 であり、概ね合っている。次に v および $1/v$ の期待値を求める。2つの事実を使う。1つは、 $X \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$ のとき

$$E[X] = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}, \quad E[X^{-1}] = \frac{\alpha + \beta - 1}{\alpha - 1}$$

となることである。もう1つは、独立な確率変数の積の期待値は期待値の積になることである。

$$E[pq] = E[p]E[q] = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \beta_1} \frac{\alpha_2}{\alpha_2 + \beta_2} \simeq 0.0315,$$

$$E[(pq)^{-1}] = E[p^{-1}]E[q^{-1}] = \frac{\alpha_1 + \beta_1 - 1}{\alpha_1 - 1} \frac{\alpha_2 + \beta_2 - 1}{\alpha_2 - 1} \simeq 36.2.$$

5. 10月に罹患する割合

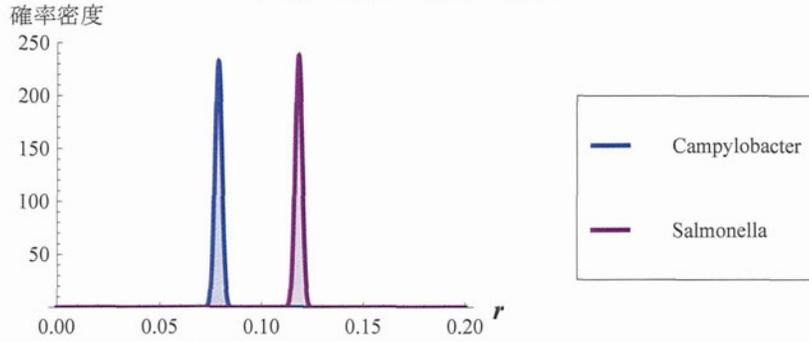
10月に罹患する割合 r についても第1節の推定手法を用いる。Campylobacter および Salmonella を対象とし、別々に扱う。 r_C および r_S のように添え字の C と S で区別する。

2001年から2010年の食中毒統計から次のデータが得られる。

病気	総罹患患者数	うち10月に罹患した患者数
Campylobacter	24,660人	1,943人
Salmonella	36,988人	4,369人

r_C はベータ分布 $\text{Beta}(1944, 22718)$ に従い、 r_S はベータ分布 $\text{Beta}(4370, 32620)$ に従うと判断する。これらをグラフ表示したものが図5である。医療機関受診率 p や検便実施率 q に比べて非常に鋭いピークをもっていることが分かる。 p や q では確率密度の最大値が10程度だったのに対し、10月に罹患する割合 r では確率密度が200を超えていることに注意されたい。グラフから10月に罹患する

図 5: 10月に罹患する割合



割合は、Campylobacter については 8% 程度であり、Salmonella については 12% 程度ということが分かる。

6. 3つの比率の積

医療機関受診率 p と検便実施率 q の積 $v = pq$ に対する確率密度 $f(v)$ は §4 で求めた。本節では v と 10月に罹患する割合 r の積 $w = vr = pqr$ に対する確率密度 $g(w)$ を求める。ここで次の仮定をおく。

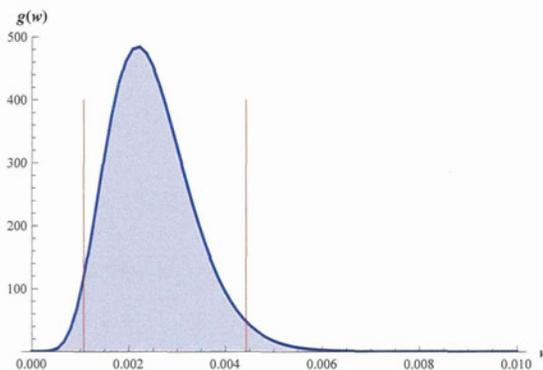
仮定： $v = pq$ と 10月に罹患する割合 r は互いに独立である

§5 で求めたように、 r はベータ分布に従う。確率密度を $h_3(r)$ と書く。§4 の公式を $w = vr$ に適用すれば、 w に対する確率密度 $g(w)$ は

$$g(w) = \int_w^1 \frac{1}{v} f(v) h_3\left(\frac{w}{v}\right) dv$$

となる。これを数値ソフトウェアの数値積分を使って計算する。§5 で見たように $h_3(r)$ は鋭いピークをもつ。Campylobacter では $0.06 < r < 0.10$ のときのみ確率密度をもと近似できる。したがって、積分範囲 $w < v < 1$ は実効的に $w < v < 1$ かつ $0.06 < w/v < 0.10$ ，すなわち、 $w/0.10 < v < \min\{1, w/0.06\}$ となる。このようにして計算した $g(w)$ をグラフ表示すると次のようになる。

図 6: 3つの比率の積 (Campylobacter)



赤の線は 2.5% と 97.5% に対するパーセンタイルを表す。それぞれ 0.00108 と 0.00443 である。こ

れらは, $a = 0.025$ または 0.975 として方程式

$$\int_0^w g(t) dt = a$$

をニュートン法を用いて近似的に解いた結果である.

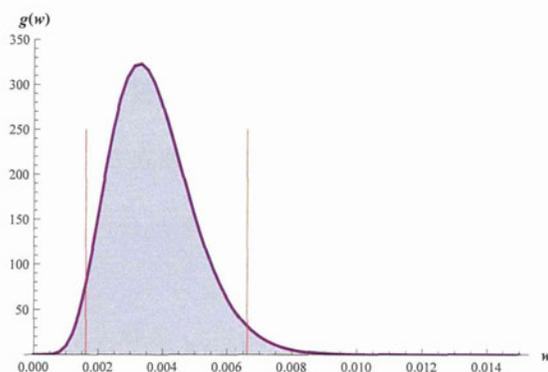
§4 と同様の計算により $w = pqr$ と $w^{-1} = (pqr)^{-1}$ の期待値が求められる.

$$E[pqr] = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \beta_1} \frac{\alpha_2}{\alpha_2 + \beta_2} \frac{\alpha_{3C}}{\alpha_{3C} + \beta_{3C}} \simeq 0.00248,$$

$$E[(pqr)^{-1}] = \frac{\alpha_1 + \beta_1 - 1}{\alpha_1 - 1} \frac{\alpha_2 + \beta_2 - 1}{\alpha_2 - 1} \frac{\alpha_{3C} + \beta_{3C} - 1}{\alpha_{3C} - 1} \simeq 459.$$

Salmonella では $h_3(r)$ は $0.10 < r < 0.14$ のときのみ確率密度をもつと近似できる. したがって, 実効的な積分範囲は $w/0.14 < v < \min\{1, w/0.10\}$ となる. 確率密度 $g(w)$ のグラフは次のようになる.

図 7: 3 つの比率の積 (Salmonella)



赤の線は 2.5% と 97.5% に対するパーセンタイルを表し, それぞれ 0.00162 と 0.00664 である. Campylobacter の場合と同様にニュートン法を用いて近似計算した.

$w = pqr$ と $w^{-1} = (pqr)^{-1}$ の期待値は次のとおり.

$$E[pqr] = \frac{\alpha_1}{\alpha_1 + \beta_1} \frac{\alpha_2}{\alpha_2 + \beta_2} \frac{\alpha_{3S}}{\alpha_{3S} + \beta_{3S}} \simeq 0.00372,$$

$$E[(pqr)^{-1}] = \frac{\alpha_1 + \beta_1 - 1}{\alpha_1 - 1} \frac{\alpha_2 + \beta_2 - 1}{\alpha_2 - 1} \frac{\alpha_{3S} + \beta_{3S} - 1}{\alpha_{3S} - 1} \simeq 306.$$

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 (H23-食品-指定-014)
「食品安全行政における政策立案、政策評価に資する食品由来疾患の
疫学的推計手法に関する研究」

食品由来疾患の障害調整生存年算出のための系統的文献レビュー
- サルモネラ属菌感染症に関する網羅的文献調査 -
- 志賀毒素産生性大腸菌感染症に関する網羅的文献調査 -

研究分担者	百瀬 愛佳	国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部
研究分担者	大田 えりか	東京大学大学院 医学系研究科
研究協力者	瀬川 道和子	東京大学大学院 医学系研究科
研究協力者	春日 文子	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

研究要旨

食品由来疾患の原因のうち、今年度はサルモネラ属菌ならびに志賀毒素産生性大腸菌に焦点を当て、文献調査を行った。サルモネラ属菌による感染症から続発する重篤な疾患として、反応性関節炎および炎症性腸疾患について、医学中央雑誌、MEDLINE ならびに Embase を用いて国内・海外文献の網羅的収集を行い、情報を整理した。抽出した情報をメタ分析にかけ、各続発症に占めるサルモネラ属菌の先行感染の割合ならびに、サルモネラ属菌による感染症から各続発症を発症する割合を算出した。同様に、志賀毒素産生性大腸菌感染による重篤な疾患として、出血性大腸炎および溶血性尿毒症症候群についても、国内・海外文献の網羅的収集を行い、メタ分析によって志賀毒素産生性大腸菌による感染症から各疾患を発症する割合を算出した。

A. 研究目的

昨年度に引き続き、本研究班の全体としての目的は、障害調整生存年 Disability-adjusted life years (DALYs) の推計により、我が国の食品由来疾患による疾病負担を包括的に推計することである。昨年度の分担研究報告では、食品由来疾患の原因のうち、細菌性感染症の中で報告患者数が多くかつ近年増加傾向にあるカンピロバクター感染症に焦点を当てた。今年度は、サルモネラ属菌ならびに志賀毒素産生性大腸菌

(STEC) による感染後の転帰について文献調査を行い、DALYs 算出のための基礎となるデータの収集・分析を行ったので報告する。

B. 研究方法

B-1. サルモネラ属菌感染後の続発症に関する国内・海外文献調査

サルモネラ属菌感染後の続発症としては、オランダ国立公衆健康環境研究所 (RIVM) のレポートを参考に、反応性関節炎 (ReA) および炎症性腸疾患 (IBD) の 2 疾患を調査対象とした。国

内および海外の文献の検索に、医学中央雑誌、MEDLINE、Embase を用いた。

B-1-1. ReA に関する retrospective および prospective study の文献調査

ReA は、大腸炎や尿路・生殖器感染症の後、多くのケースで1か月以内に発症する無菌性の関節炎・尿道炎・結膜炎のことであるが、まだ国際的に統一した診断基準が提唱されておらず、疾患名についても Reactive arthritis・Reiter's syndrome (Reiter's disease)・Post-infectious arthritis・Dysenteric arthritis など様々な呼称が用いられている。従って、昨年度と同様、文献検索の際には「reactive arthritis」に限定せず、関節症に関する文献を広く対象とした。表 1-1～1-3 に示す検索式により、MEDLINE で 489 件、Embase で 27 件が該当した。医学中央雑誌のデータベースでのヒット数は0件であった。タイトルと要旨より、サルモネラ属菌 x 関節症と関連しない報告を除外し、MEDLINE から 73 件、Embase から 2 件を抽出した。抽出した文献については本文を参照し、具体的な数値が示されている原著論文を MEDLINE から 33 件、Embase から 1 件再抽出した。そのうち retrospective study として 8 件、prospective study として 26 件の報告についてメタ分析を実施した。

B-1-2. IBD に関する retrospective および prospective study の文献調査

IBD については、表 2-1～2-3 に示す検索式により、医学中央雑誌で 4 件、MEDLINE で 280 件、Embase で 13 件が該当した。タイトルと要旨より、サルモネラ属菌 x IBD と関連しない報告を除外し、MEDLINE から 27 件、Embase から 1 件を抽出した。抽出した文献については本文を参照し、具体的な数値が示されている原著論文を MEDLINE から 11 件再抽出した。そのうち retrospective study として 9 件、prospective study として 2 件の報告についてメタ分析を実施した。

B-2. STEC 感染後の転帰に関する国内・海外文献調査

STEC 感染後の転帰としては、RIVM のレポートを参考に、出血性大腸炎 (HC) および溶血性尿毒症症候群 (HUS) の 2 疾患を調査対象とした。国内および海外の文献の検索に、MEDLINE

を用いた。

B-2-1. HC ならびに HUS に関する retrospective および prospective study の文献調査

HC ならびに HUS については、表 3 に示す検索式により、MEDLINE で 1301 件が該当した。タイトルと要旨より、STEC x HC、および、STEC x HUS と関連しない報告および重複している報告を除外し、156 件を抽出した。抽出した文献については本文を参照し、具体的な数値が示されている原著論文を 93 件再抽出した。そのうち HC に関する prospective study として 5 件、HUS に関する retrospective study として 5 件、HUS に関する prospective study として 88 件の報告についてメタ分析を実施した。なお、HC の prospective study として抽出した 5 件の報告は、HUS の prospective study として抽出した 88 件にも含まれている。また、HUS の prospective study として抽出した 88 件のうち 1 件には、カナダとイギリスの 2 ヶ国のデータが掲載されていたため、2 件に分けて計 89 の報告をメタ分析にかけた。

C. 研究結果および考察

C-1. サルモネラ属菌感染後の続発症に関する国内・海外文献調査

データベースとして、医学中央雑誌、MEDLINE および Embase を用い、ReA および IBD 患者を対象としてサルモネラ属菌先行感染の割合を retrospective に調査した文献、ならびに、サルモネラ属菌感染者を対象としてその後 ReA もしくは IBD を発症した割合を prospective に調査した文献を精査した。

C-1-1. ReA に関する retrospective および prospective study の文献調査

昨年度の報告書にも述べた通り、ReA については疾患名や診断基準にまだ統一されたものが確立されていないことから、文献によって対象となっている集団にはばらつきがあると考えられる。本分担報告では、サルモネラ属菌感染後に関節症状を示した患者を対象とした報告を、調査範囲に含めた。

Retrospective study は、凝集試験を用いた 11 本の文献情報のメタ分析から、ReA 患者に占めるサルモネラ属菌既感染者の割合は、10% (95% Confidence Interval: -6.0% - 26 %) と算出された。Stool culture による 2 本の文献のメタ分析では 4% (95%CI:-22-29%)、ELISA による 3 本の文献のメタ分析では 1.0% (95%CI: -0.9-11 %) と算出された。(図 1-1)

また、サルモネラ属菌感染後に ReA を発症する割合を prospective に調査した報告については、便から当該菌が分離された人を対象とした 14 本の文献情報のメタ分析により、3.0% (95%CI: -6.0-12 %) と算出された。下痢などの臨床症状を呈する人を対象とした 4 本の文献のメタ分析では 1.0% (95%CI: -0.9-11 %) と算出された。(図 1-2)

C-1-2. IBD に関する retrospective および prospective study の文献調査

Retrospective study については、8 件の分離培養、1 件の免疫学的手法による報告が抽出された。分離培養による 7 件のうち 1 件は調査対象が子供のみの報告であったが、7 件すべての文献情報でメタ分析を行った結果、IBD 患者に占めるサルモネラ属菌既感染者の割合は、1.7% (95%CI:0.4%-2.9%) と算出された。(図 2-1)

また、サルモネラ属菌感染後に IBD を発症する割合を prospective に調査した報告については、便から当該菌が分離された人を対象とした 2 件の報告の文献情報をメタ分析にかけたが異質性が高く統合できないため、デンマークの civil registration system を用いて 41,628 名を対象とし、342 名の IBD 発症がみられたデータからサルモネラ属菌感染者の 0.8% (95%CI: 0.7 - 0.9%) が IBD を続発すると算出された。

C-2. STEC 感染後の転帰に関する国内・海外文献調査

データベースとして MEDLINE を用い、STEC 感染後の転帰 (HC および HUS) について、HUS

患者を対象として STEC 先行感染の割合を retrospective に調査した文献、ならびに、STEC 感染者を対象としてその後 HC もしくは HUS を発症した割合を prospective に調査した文献を精査した。

C-2-1. HC ならびに HUS に関する retrospective および prospective study の文献調査

HC については retrospective study の報告は抽出されなかった。STEC 感染後に HC を発症する割合を prospective に調査した報告については、入院患者 (小児) に対象が限定された 1 件と調査期間が 1 か月と短い 1 件を除外し、便から STEC が分離された人を対象とした 2 件の文献情報のメタ分析により、30.6% (95%CI:7.1-54.1%) と算出された。(図 3-1)

また、HUS に関する retrospective study の報告については、血清学的診断のみ、もしくは血清学的または分離によって STEC による先行感染の有無を調査した 2 論文の文献情報のメタ分析により、HUS 患者に占める STEC 既感染者の割合は 69% (95%CI: 65-73%) と算出された。(図 3-2)

STEC 感染後に HUS を発症する割合を prospective に調査した報告については、stool 検体でみているものを対象とし、子どものみの対象は除外し 25 本の文献情報のメタ分析により、6.3% (95%CI:5.4-7.3%) と算出された。(図 3-3)

D. 結論

サルモネラ属菌感染に続発する 2 つの主要な疾患を対象に retrospective に調査した報告のメタ分析から、ReA で 10%、IBD で 1.7% にサルモネラ属菌の先行感染が認められると算出された。サルモネラ属菌感染の確定診断例を対象にその後の転帰を prospective に調査した報告のメタ分析からは、サルモネラ属菌感染者の 3% が ReA を 0.8% が IBD を続発すると算出された。また、STEC 感染に起因する HUS を対象に retrospective に調査した報告のメタ分析結果から、HUS 患者の 69% に STEC の先行感染が認

められると算出された。STEC感染の確定診断例を対象にその後の転帰をprospectiveに調査した報告のメタ分析からは、STEC感染者のうち30.6%がHCを、6.3%がHUSを発症すると算出された。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・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

表1-1. *Salmonella* spp. 感染とReAの文献検索式 (医学中央雑誌)

医学中央雑誌 May 09, 2012

検索期間: 1983年～2012年5月9日

	キーワード	ヒット数
#1	@Salmonella/TH	2,470
#2	"Salmonella arizonae"/TH	4
#3	@"Salmonella enterica"/TH	203
#4	"Salmonella enteritidis"/TH	768
#5	"Salmonella paratyphi B"/TH	14
#6	"Salmonella paratyphi C"/TH	1
#7	"Salmonella typhimurium"/TH	894
#8	@サルモネラ感染症/TH	2,315
#9	Salmonella/AL	5,484
#10	サルモネラ/AL	4,905
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	7,339
#12	関節炎-反応性/TH	482
#13	反応性関節炎/AL	211
#14	ライター症/AL	81
#15	Reiter症/AL	111
#16	"reactive arthritis"/AL	37
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	532
#18	#11 and #17	10
#19	(#18) and (CK=ヒト)	9
#20	(#19) and ((PT=症例報告除く) and (PT=原著論文))	0

表1-2. *Salmonella* spp. 感染とReAの文献検索式 (MEDLINE)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 09, 2012
 Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present with Daily Update
 検索期間: 1946年～2012年5月9日

	キーワード	ヒット数
1	Salmonella Infections/	10598
2	Salmonella/	17205
3	Salmonella arizonae/	163
4	Salmonella enterica/	2456
5	Salmonella enteritidis/	3979
6	Salmonella paratyphi B/	285
7	Salmonella paratyphi C/	47
8	Salmonella typhimurium/	23661
9	salmonella*.tw.	54924
10	or/1-9	67460
11	Arthritis, Reactive/	3591
12	Arthritis, Infectious/	8640
13	reactive arthrit*.tw.	2062
14	ReA.tw.	1254
15	Reiter Disease/	3591
16	(reiter* adj (disease* or syndrome*)).tw.	1950
17	arthrit*.tw.	118034
18	arthropath*.tw.	6990
19	arthros*.tw.	21876
20	enthesit*.tw.	653
21	enthesopath*.tw.	501
22	oligoarthrit*.tw.	695
23	polyarthrit*.tw.	7831
24	(spondyloarthropath* or spondylarthropath*).tw.	2618
25	b27.tw.	4324
26	or/11-25	156928
27	10 and 26	712
28	animals/	4933268
29	humans/	12267140
30	28 not (28 and 29)	3622076
31	27 not 30	656
32	limit 31 to journal article and (eng or jpn).lg.	489

表1-3. *Salmonella* spp. 感染とReAの文献検索式 (Embase)

Embase May 09, 2012

検索期間: 1974年～2012年5月9日

	キーワード	ヒット数
1	salmonellosis'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	2,240
2	fowl typhoid'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	4
3	pullorum disease'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	5
4	Salmonella'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	5,158
5	Salmonella arizonae'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	26
6	Salmonella choleraesuis'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	94
7	Salmonella dublin'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	87
8	Salmonella enterica'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	854
9	Salmonella enteritidis'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	750
10	Salmonella gallinarum'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	67
11	Salmonella infantis'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	43
12	Salmonella minnesota'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	68
13	Salmonella paratyphi B'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	103
14	Salmonella paratyphi C'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	18
15	Salmonella typhimurium'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	3,925
16	Salmonella virchow'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	16
17	Salmonella wien'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	67
18	salmonella*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	9,197
19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	13,608
20	reactive arthritis'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	605
21	rea:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	330
22	reiter syndrome'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	647
23	(reiter* NEAR/2 (disease* OR syndrome*)):ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	472
24	arthrit*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	38,741
25	arthropath*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	2,311
26	arthros*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	7,298
27	enthesit*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	387
28	enthesopath*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	200
29	oligoarthrit*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	294
30	polyarthrit*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	3,242
31	spondyloarthropath*:ab,ti OR spondylarthropath*:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	833
32	b27:ab,ti AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	1,268
33	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	49,858
34	#19 AND #33	196

35	human'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	2,535,200
36	nonhuman'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	819,048
37	#35 NOT (#35 AND #36)	2,384,620
38	#34 AND #37	117
39	#38 AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	27

表2-1. *Salmonella* spp. 感染とIBDの文献検索式 (医学中央雑誌)

医学中央雑誌 May 09, 2012

検索期間: 1983年～2012年5月9日

	キーワード	ヒット数
#1	@Salmonella/TH	2,470
#2	"Salmonella arizonae"/TH	4
#3	@"Salmonella enterica"/TH	203
#4	"Salmonella enteritidis"/TH	768
#5	"Salmonella paratyphi B"/TH	14
#6	"Salmonella paratyphi C"/TH	1
#7	"Salmonella typhimurium"/TH	894
#8	@サルモネラ感染症/TH	2,315
#9	Salmonella/AL	5,484
#10	サルモネラ/AL	4,905
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	7,339
#12	炎症性腸疾患/TH	29,918
#13	炎症性腸疾患/AL	8,027
#14	潰瘍性大腸炎/AL	14,142
#15	クローン病/AL	8,569
#16	クローン氏病/AL	59
#17	Crohn/AL	13,780
#18	"Inflammatory Bowel Disease"/AL	277
#19	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	32,963
#20	#11 and #19	54
#21	(#20) and (CK=ヒト)	49
#22	(#21) and ((PT=症例報告除く) AND (PT=原著論文))	4