

LM を自動認識する際に誤判定を起こす原因となる。IS 法を MultiNA で測定する場合はサンプルを希釈して測定するほうが適していると考えられた。エキストラバンドは検出位置により誤判定を起こす可能性があり、サンプルの希釈によりエキストラバンドが低減される可能性が考えられ、誤判定を改善する可能性が示唆された。

D-9. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

散在型アウトブレイク事例の共通の汚染食品や感染経路を特定し、広域事例を早期に探知するためにはウイルスの塩基配列情報を出来るだけすみやかに解析し、株間の異同性の検討が重要である。自治体では広域事例と同一株が検出されているか否かが重要で、分子進化的な詳細な分析は必ずしも必要ではないが、そのためのツールがなかった。本研究は自治体での活用に必要な機能を備えたデータベースソフトを構築し、実際の発生時に利用可能なものと考えられる。また、本システムは BLAST 検索実行プログラム、追加して得られた結果も管理できるようにシステムの構築、データ結合機能を持たせた。これらにより散在型アウトブレイクの早期探知等への向上に寄与することができた。今後はプログラムの不具合の検証及びシステムの有用性について検証を行う予定である。

D 10. クドア食中毒様の症状を示す原因不明食中毒に関する研究

D10-1. 有症苦情事例残品中の微生物 DNA の網羅的解析法の作成

本研究は環境中の培養不能な微生物の網羅的検出に利用されている DGGE 法の活用を検討し、真核生物を対象とするプライマー (Eu) は *K. septempunctata* の DNA を検出できたが、別のプライマー (Eu setB) は検出できなかった。今後はよりユニバーサルなプライマーの検討を行う。原核生物を対象としたプライマーは DGGE 法での解析で腐敗細菌を主に検出できた。検出限界は 10^2 コピーの *K. septempunctata* DNA が含まれていることが明らかになった。シイラから *K. minithyrsites* が確認されたが、シイラからの分離報告はない。今後、事例検体の収集と寄生虫の検出を行う予定である。

D10-2. ウマヅラハギにおける *K. septempunctata* 寄生状況の調査

2 尾のウマヅラハギから *K. septempunctata* が PCR で要請となったが、1 日は *K. thyrsites* の寄生が確認され、もう 1 尾は確認中である。暫定検査法で *K. septempunctata* DNA のコピー数は 10^3 – 10^4 /g と低い値を示した。ハギ類についても同様の規制があるかについて検討が必要である。

D 10-3. *Kudoa* 胞子が検出されないヒラメ有症苦情事例

ヒラメが原因食材として想定される原因不明有症苦情事例のうち、高いコピー数の *K. septempunctata* DNA がヒラメから検出されるが、胞子が検出されない事例の報告がある。ヒラメ組織中の *K. septempunctata* 特異的抗体で免疫染色し観察した。特異的抗体と DAPI で染色される約 5-10 μ m の細胞が観察された。しかし、胞子や多角体などの細胞は認められなかった。細胞分化する前の段階での *K. septempunctata* の細胞毒性について検討が必要である。*K. septempunctata* に対する LAMP 方の感度を食中毒検査に利用できるよう感度の調節を行い検査での使用を目指す。

E. 結論

E-1. 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

ガイドライン改定に必要な情報の収集を行い、ガイドラインの活用結びつけるために具体的な改定を行うと共に e-learning の活用による改定も検討が必要である。

E-2. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発事例における人口寄与危険率の算出の試み

腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発例発生対策の優先項目の検討し、生、半生及び十分加熱した牛肉、プールなどの利

用は腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症の優先順位が高い項目となった。今後は早期対策に寄与するための方法について検討が重要であると考えられた。

E-3. ユッケ規格基準及び牛レバー禁止後の腸管出血性大腸菌 O157 感染症散発例発生リスクの検討

規制前に半生の牛肉、の喫食、生または半生の牛レバーの喫食が O157 発症のリスクであった。規制後の 2012 年はこれらがリスクではなくなったが、2013 年及び 2014 年は O157 発症と有意に発症と関連を示した。何らかの形で生または半生の牛肉及び牛レバーの喫食者が存在していたことから、生または半生の肉が O157 発症のリスクであることの普及および啓発が必要である。

E-4. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

NESID に報告される全数疾患のうち、食品媒介感染症の問題点の抽出および継続したモニタリングが重要である。

E-5. 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（食品媒介感染症被害実態の推定）

宮城県および全国におけるアクティブサーベイランスを複数年行い、*Campylobacter*、*Salmonella*、*Vibrio parahaemolyticus* が起因する食品由来

下痢症患者数の推定を行い、宮城県と全国の比較を行った。患者は食中毒報告よりも大幅に多い結果となった。本研究の方法は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可能であるため、実態に則した値であることが示唆された。今後さらなる精度向上を図っていく。

E-6. 地域レベルにおける広域食中毒対策方法の導入と改善策の研究

広域事例の発生を早期に探知・診断するシステムの構築は、感染の蔓延や二次的被害を防止への有効な方法である。広域食中毒事件の疫学調査は事前に市販されている食材の販売ルートや原因菌にどの程度汚染されているかなどの実態を把握が事件の原因究明に向けた重要な情報となる。疫学研修は定期的な開催、疫学事例等の講義及びグループワークがニーズとして考えられた。

E-7. 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で散発例の腸管出血性大腸菌感染症対策の評価等への利用が可能であることが示唆された。今後、症例数を増やしてさらなる検証を行い、自治体における実施手法の検討が必要である。

E-8. IS-printing system のマイクロチップ電気泳動装置 (MultiNA) への適応 MultiNA で IS 法の解析は通常のアガロ

ースゲル電気泳動に比べ大幅な時間短縮が可能となり、結果の共有がより容易になるなど多くのメリットがある。IS 法の判定をよりの確に行うためには解析サンプルと併せて測定を行った ladder を用いておこなうべきである。MultiNA での測定は template の添加量または供試するコロニー数を増やすことで効果が得られ、高濃度の遺伝子増幅産物を原液で測定する場合に比べ、高濃度の遺伝子増幅産物を希釈し測定した場合のほうが、プライマーダイマーは低減され、かつ各バンドの遺伝子濃度のばらつきが低減されることも示唆される等の誤判定につながると考えられた。

E-9. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

国内で検出される食品媒介ウイルスを散在性アウトブレイク時に迅速に遺伝学的相同性を調べるためのシステムを開発した。

E-10. クドア食中毒様の症状を示す原因不明食中毒に関する研究

有症苦情事例検体中の微生物 DNA を網羅的に解析する系を DGGE 法で構築し、今後微生物 DNA 解析を行い原因微生物の推定を行う。ウマヅラハギの *K. septempunctata* の寄生が確認され、今後、人への危害要因としての危険性を検討する。有症苦情事例検体の原因食材の疑いのある *K. septempunctata* DNA が検出

され、孢子が検出されないヒラメの組織を抗クドア抗体で免疫染色し、*K. septempunctata* が検出されたことから、細胞分化前の段階の *K. septempunctata* の毒性について検討する

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yahata Y, Misaki T, Ishida Y, Nagira M, Watahiki M, Isobe J, Terajima J, Iyoda S, Mitobe J, Ohnishi M, Sata T, Taniguchi K, Tada Y, Okabe N and the E. coli O111 Outbreak Investigation Team. Epidemiological analysis of a large enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O111 outbreak in Japan associated with haemolytic uraemic syndrome and acute encephalopathy. *Epidemiol Infect.* 2015 Jan 20:1-12.
- 2) Yahata Y, Sugita-Konishi Y, Ohnishi T, Toyokawa T, Nakamura N, Taniguchi K, Okabe N. *Kudoa septempunctata*-induced gastroenteritis in humans after flounder consumption in Japan: A case-control study. *Jpn J Infect Dis.* 2014 Nov 25 (in press).
- 3) Kamata Y, Saito M, Irikura D, Yahata Y, Ohnishi T, Bessho T, Inui T, Watanabe M, Sugita-Konishi Y. A toxin isolated from *Sarcocystis fayeri* in raw horsemeat may be responsible for food poisoning. *J Food Prot.* 2014 May;77(5):814-9.
- 4) Ohnishi T, Akuzawa S, Furusawa H, Yoshinari T, Kamata Y, Sugita-Konishi Y. Inactivation of *Kudoa septempunctata* in olive flounder meat by liquid freezing. *Biocontrol Sci.* 2014;19(3):135-8.
- 5) Ohnishi T, Furusawa H, Oyama R, Koike S, Yoshinari T, Kamata Y, Sugita-Konishi Y. Novel Foodborne Disease Associated with Consumption of Raw Fish, Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*), Food safety. 2014: 2(4):141-150.
- 6) Ohnishi T, Furusawa H, Oyama R, Koike S, Yoshinari T, Kamata Y, Sugita-Konishi Y. Molecular epidemiological analysis of *Kudoa septempunctata* by random amplified polymorphic DNA analysis. *Jpn J Infect Dis.* 2014 Dec 24 (in press).
- 7) Sugita-Konishi Y, Fukuda Y, Mori KI, Mekata T, Namba T, Kuroda M, Yamazaki A, Ohnishi T. New Validated Rapid Screening Methods for Identifying *Kudoa septempunctata* in Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Jpn J Infect Dis.* 2014 Dec 24 (in press).
- 8) 入谷展弘 山元誠司 改田 厚 阿部仁一郎 久保英幸 西尾孝之 伯

- 井紀隆 大平真由 安井典子 榎田晴美 細井舞子 松本珠実 坂本徳裕 廣川秀徹 半羽宏之 野田 衛：2014年9～11月に発生したノロウイルスによる胃腸炎集団事例について—大阪市，病原微生物検出情報，2014/12/26 掲載(インターネット版)
- 9) 大西貴弘：新しい寄生虫食中毒とその制御にかかわる最新の話題，日本防菌防黴学会誌，2014 vol.42 p625-630
2. 学会発表
- 1) Takehito Saitoh：Epidemiology of Enterohemorrhagic Escherichia coli infections and associated hemolytic uremic syndrome in Japan. The 11th Japan-Taiwan Symposium on New Technologies Applied to Public Health Including Foodborne Diseases and Drug Resistance. Taipei, Taiwan, Sep 11-12, 2014
- 2) Masatomo Morita, Takehito Saitoh, Hidemasa Izumiya, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Makoto Ohnishi.：Molecular epidemiological analysis of Salmonella enterica serotype Typhi from patients without histories traveling abroad. 49th U.S.-Japan Conference on Cholera and Other Enteric Bacterial Infections. Jan.14-16, 2015
- 3) Kunihiro Kubota, Hiroshi Amanuma, Emiko Iwasaki, Hideji Yanagisawa, Masahiro Shimojima, Syunsuke Shibuya, Mayumi Komatsu, Tadahiro Kobayashi, Miyako Oguro, Noburiro Matsuki, Fumiko Kasuga. Estimating the burden of foodborne illness in Japan using clinical laboratory data for whole of Japan, 2006-2011. 国際食品保全学会 2014 年次総会 (International Association for Food Protection 2014 Annual Meeting)、インディアナポリス、米国、2014年7月
- 4) Takahiro Ohnishi, Sayuri Akuzawa, Hiroko Furusawa, Tomoya Yoshinari, Yoichi Kamata and Yoshiko Sugita-Konishi: Application of Liquid Freezing Method to Inactivation of *Kudoa septempunctata* in Olive Flounder Meat, IAFP European Symposium (2014.5) (Hungary・Budapest)
- 5) 河端邦夫、清原知子、石井孝司、脇田隆字、金山敦宏、八幡裕一郎、高橋琢理、有馬雄三、木下一美、齊藤剛仁、松井珠乃、砂川富正、大石和徳：A型肝炎の家族内感染についての疫学的分析（2014年上半期を中心に）。第18回日本ワクチン学会学術集会。福岡市。2014年12月6-7日
- 6) 石井孝司、清原知子、脇田隆字、河端邦夫、金山敦宏、八幡裕一郎、山岸拓

也、松井珠乃、高橋琢理、有馬雄三、木下一美、齊藤剛仁、大石和徳、砂川富正：2014 年春季に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会。横浜市。2014 年 11 月 10-12 日

- 7) 加納和彦、八幡裕一郎、捧建蔵、柳楽真佐実、齊藤剛仁、金山敦宏、高橋琢理、有馬雄三、河端邦夫、砂川富正、大石和徳：牛生肉・生レバーの規制強化の効果を検証する。第 18 回腸管出血性大腸菌感染症研究会。京都市。2014 年 7 月 15-16 日
- 8) 丸山 絢、八幡裕一郎、三崎貴子、岡部信彦。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。第 73 回日本公衆衛生学会総会，栃木，2014 年 11 月
- 9) 入谷展弘，山元誠司，改田厚，阿部仁一郎，久保英幸，野田衛：2013/14 シーズンに大阪市において集団胃腸炎事例から検出されたノロウイルス GII.6 株の分子疫学的解析，第 62 回日本ウイルス学会学術集会，横浜市，11/10 (2014)
- 10) 山本美和子，伊藤文明，野田衛：広島市で検出された A 型肝炎ウイルスの分子疫学的解析，第 62 回日本ウイルス学会学術集会，横浜市，11/10 (2014)
- 11) 大西貴弘，阿久澤さゆり，古沢博子，吉成知也，鎌田洋一，小西良子：リキッドフリーザーを用いたヒラメ筋肉中の *Kudoa septempunctata* 不活化

の試み，第 35 回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)

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

Ⅱ. 分担研究報告書

広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

研究分担者 国立感染症研究所感染症疫学センター 高橋琢理
研究協力者 東京都中央区保健所 杉下由行
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 八幡裕一郎
研究協力者 国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正

研究要旨

広域食中毒事例の検出・調査手法に関する整理を行い、より実効性の高い広域事例の検出・調査のあり方について提言するため作成されたガイドラインを現場でどのように活用するか、その具体的方法について検討を行い、また、海外情報を含む最新の知見を導入することを目的とした。具体的には1) ケーススタディの実施による意見の収集2) 実際の広域事例とガイドラインに従った調査の比較検討による明確化すべき調査方法論（アルゴリズム）についての検討、3) 自治体での活用を図るために、インターネット上での公開、4) 自治体の担当者から活用における意見の収集、5) 海外知見の情報収集と検討、を行い、改訂が必要な箇所を明らかにした。

A. 研究目的

近年、広域に流通する原材料や加工製品の汚染により、複数の自治体にまたがった広域食中毒事例（以下、広域事例）が報告されている。しかし、その検出には時間を要する場合があるため、わが国で広域事例として認識された事例は少数で、潜在的にはもっと多くの広域事例が発生していると考えられる。

これを受けて、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」成果物として「広域食中毒疫学調査ガイドライン」（以下ガイドライン）を2014年3月31日に策定した。これは広域事例の検出・調査手法に関する整理を行い、より実効性の高い広域事例の検出・調査のあり方について提言するものであった。

本研究はガイドラインを現場でどのように活用するか、その具体的方法について検討を行い、また、海外情報を含む最新の知見を導入することを目的とした。

B. 研究方法

ガイドラインの活用としては、1) ケーススタディを実施し、意見の収集を行うこととした。また、2) 実際の広域事例とガイドラインに従った調査手法を比較検討した。その中で、自治体ロールモデル（役割）について検討するとともに、明確化すべき調査方法論（アルゴリズム）について検討した。

さらに、3) 自治体での活用を図るために、

インターネット上で公開し、研修の必要性について検討した。また、4) 自治体の担

当者から活用における意見の収集を行った。ガイドラインへの最新知見導入については

5) 海外知見の情報収集と検討を行った（倫理面への配慮）

研究に当たり、既に公表されている情報のみを収集し、個人情報を含む情報は取り扱わなかった。各種研究倫理指針に該当する項目はなく、倫理面への配慮は特段必要としなかった。

C. 研究結果

1) ケーススタディの実施

ガイドライン第二章二に記載されたケーススタディを実施した。その結果、おおむね二時間半強で全ての設問を解答することが可能であることが明らかになった。また、設問を整理することで二時間以内の講習で実施可能であることが示された。

また、広域事例ではない事例を基礎的な学習のためにガイドラインへ収録することも検討課題として提起された。

2) 実際の広域事例とガイドラインに従った調査手法の比較検討

インジェクション肉を原因食材とする腸管出血性大腸菌O26の広域散発事例にケーススタディを適用し、調査シミュレーションを実施した。

現在のガイドラインでは、広域食中毒が疑われる事例が探知された際にどの自治体がヘッドクォーター（HQ）として機能するかの指針が示されておらず、事例が解決に進まない可能性がある。そのため、

- ・第一選択肢として、本社を有する自治体がHQとして情報の集約に努める、セントラルキッチンを持つ自治体が集約にあたることも検討する。第二選択肢として、患者発生が多い自治体が情報の集約に努める。

- ・これらの自治体において情報集約が困難な場合は、早期に厚労省に対して情報集約の依頼を行うこととする。なお、厚労省がHQとして情報収集に当たる場合でも自治体の積極性を尊重する。

- ・HQは関係自治体および厚生労働省に適宜集約された情報をフィードバックすることを明記する。

- ・探知から事件化に当たっては、疑い事例の時点で本社のある自治体に情報提供を行う。また、厚労省にも早めに情報提供を行うこととする。

- ・レストラン共通メニューの他に、各店舗の独自メニューの調査に注意することを明記する。

- ・HQが関係各自治体からの疫学調査やNESID登録情報などを集約し、ラインリスト、エピカーブを作製することを明記する。また、HQから関係各自治体へ情報提供を依頼し、この際、感染疫学センターが作製のためのコンサルテーションに加わることが可能であることを記す。

- ・NESID情報からのエピカーブ作製などをコラムとして追加する。

- ・ガイドライン中の初期対応として最低限実施することを明記する。

以上のような改定を行うことが有効であることが検討から示唆された。

3) インターネット上の公開

NESFDおよび地方衛生研究所ネットワークホームページにガイドラインを掲載した。

4) 自治体の担当者から活用における意見の収集

ガイドラインに基づく関係機関要員のトレーニング方法について、地方自治体の感染症発生動向調査事業担当者、検査担当者、食品監視員らと、探索的研究手法として非構造化面接による問題点の洗い出しを行った。その結果、現場経験の長い食品監視員の調査手法、現場での体験をストーリーとしてガイドラインに盛り込むことが、具体例として重要ではないかとの仮説を得た

5) 海外知見の情報収集

海外知見に関しては、台湾CDCと食中毒サーベイランスを中心に情報交換を行ったほか、台北で開催された、Symposium on Foodborne Diseaseに出席することで、台湾、米国、韓国の情報収集を行った。また、わが国の取り組みとしてガイドラインに従った広域食中毒対応について説明を行った。

D. 考察

まず、自治体など現場での活用を行うためにガイドラインがすぐに参照できる環境作りが重要である。これは本年度結果の3)としてNESFDおよび地方衛生研究所ネットワークのホームページに掲載することで実現することができた。また、具体的な改定箇所については1)、2)、4)の取り組みにより示すことができた。さらに、海外知見については5)により台湾、米国の様子を把握するとともに、わが国における広域食中毒への対応を発信することに繋がった。

E. 結論

ガイドラインの改訂に必要な情報の収集を行った。具体的な改訂が今後の課題である。

そのため、次年度以降の研究としては、ガイドラインに基づくリスクコミュニケーションを実践し、改善に関する調査を実施する。ガイドラインに基づく広域散发事例調査の蓄積とデータベース化を行う。さらに、得られた知見を基に本格的なガイドラインの改訂に着手する。またIT分野の広域事例対応における活用方法に関する情報収集を行う予定である。

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

台湾 CDC 訪問および食中毒国際シンポジウム参加報告

出張報告：高橋琢理、加納和彦（感染症疫学センター2室）

<目的>

食中毒シンポジウム（Symposium on Foodborne Diseases: Integrated Surveillance and Outbreak Management）に出席し、最新の感染症研究に関する情報収集、ならびに台湾 CDC の感染症担当者との意見交換をおこなう。

<活動内容>

2014/9/26

午前中

- ・アメリカ Pew research center の Dr. Gail Hansen による人獣共通疾患の講義を受講
- ・アメリカでは各州に State epidemiologist が設置されており、政策決定などにも関わっている。週によっては State veterinarian が設置されている。
- ・人獣共通疾患についての具体例としては狂犬病、ハンタウイルス感染症など。One Health Strategy の概念（人、動物、環境の全てが健康であること）で対応されている。特に、狂犬病は台湾で狂犬病ウイルス感染のイタチアナグマが発見され非清浄地域となったことから関心が高かった。

午後

- ・食中毒とサーベイランスについての台湾 CDC と我々の情報交換と討論。
- ・食中毒に関しては、台湾では病院の検査システムからサルモネラなどの PFGE データを自動収集するようなサーベイランスシステム構築が目下の課題である、との発表。PFGE は台湾 CDC が一括検査を行う体制。サルモネラは7日以内に結果が判明すること。
- ・高橋が日本の食中毒調査で自治体が重要な役割を担うこと、食品衛生法と感染症法の二つの側面があることから、自治体内では食品衛生と感染症の協調、また、自治体間、自治体と国といった様々なレベルでの協調が必要であることを説明。
- ・サーベイランスについては、台湾 CDC の自動化されたシステムについての説明。
<http://nidss.cdc.gov.tw/>にて報告数は公開されている。最近英語のページが作成された。
- ・その後、加納が日本の感染症発生動向調査および NESID について説明。
- ・また、台湾における麻しん排除に向けての台湾の取り組み（小学校に上がるまで必ず2回接種）や新型インフルエンザに対する台湾の備蓄などが説明。インフルエンザのアセスメントはシーズンが2週間、落ち着いてきたときには1ヶ月ごとに公表している。

- ・会議の後にオペレーションルームを見学。また、サーベイランス部門の劉先生に更に詳しく台湾のサーベイランスシステムについて伺った。病院から電子カルテ・保険情報から必要なデータが直接台湾 CDC に送られる。翌朝までに自動整理されモーニングミーティングに供されるとのこと。

- ・今後の日本の食中毒含む公衆衛生対応について考える良い刺激となった。

2014/9/27

Symposium on Foodborne diseases

午前中

- ・行政との良い関係構築、食用の抗生物質の利用とその減少について。
- ・日本の食中毒 法的枠組みの変遷と調査、対応について（中島先生）。食品衛生法の整備、生肉喫食の制限、アトリビューション調査など。
- ・韓国における食中毒対策 韓国 FDA+厚生省+農林水産省→食糧医薬品省 2013 年。地下水使用の問題→消毒用機材など導入。携帯アプリや広報活動。移動実験室での検査実施（アジア大会）など。
- ・台湾での食中毒調査について 農林省 COA、FDA、CDC の共同。


午後

- ・台湾の食中毒 細菌性のものが多く、*V. parahaemolyticus* が 23% を占めていた。
- ・台湾では牛は余り飼育していないので EHEC はでてこない。豚、鳥、卵の話
- ・検査のシステム PFGE を PulseNet ベースで。自動化を目標としている。
- ・台湾での食中毒探知。救急での下痢症サーベイ、症状サーベイランス、学校・施設サーベイランス、メディア・ホットラインによるサーベイランス、外国情報（含む IHR）
- ・diffuse outbreak について台湾の事例紹介
台湾では食中毒は病院で報告されることが多いらしい（FDA Officer によると）

NIID National Institute of Infectious Diseases
 1-7-1 Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
 TEL: 03-5355-8501 FAX: 03-5355-8589

Investigate and Respond to diffuse food poisoning


Takuri Takahashi, Ph.D.
 National Institute of Infectious Diseases,
 Japan

2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 1-7-1 Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
 TEL: 03-5355-8501 FAX: 03-5355-8589

Outline

- local government and health center
- Who's going to be a leader?
- Food poisoning or infectious diseases ?
- Cooperation
- For the future
- (Recent situations of enterohemorrhagic Escherichia coli: EHEC in Japan)

2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 1-7-1 Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
 TEL: 03-5355-8501 FAX: 03-5355-8589

Legal basis for food poisoning in Japan

- Food poisonings are covered by "Food Sanitation Act"
 - deteriorated, or are rotten, or immature
 - toxic or harmful substances
 - Pathogens
 - contamination or the addition of foreign substances
- Any cases physician diagnosed as food poisoning, may be treat as food poisoning case
 - food allergy are not included
- Some diseases are also covered by "Infectious disease control law"

2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 1-7-1 Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
 TEL: 03-5355-8501 FAX: 03-5355-8589

Local government and health centers

Detection


↓

Investigation

↓

Elimination


Local autonomy

2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 1-7-1 Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
 TEL: 03-5355-8501 FAX: 03-5355-8589

Detection

- A physician notify the director of the nearest health center to that effect immediately when diagnose food poisoning
- A compliant from customers
- Regular inspections
- Information from other local government, police, school, media etc.


2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 1-7-1 Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan
 TEL: 03-5355-8501 FAX: 03-5355-8589

Investigation

- Health center conduct investigation
 - Epidemiological investigations
 - microbiological or physicochemical tests or tests using animals
 (Order for Enforcement of the Food Sanitation Act)


NIID Field Epidemiology Training Program (FETP-J) could help investigation
 (by local government requests)

2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 国立感染症研究所
 National Institute of Infectious Diseases

Elimination of the hazards


- the Minister of Health, Labour and Welfare or a prefectural governor may order the business person to dispose or to take any other necessary measures to eliminate the food sanitation hazards.

2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 国立感染症研究所
 National Institute of Infectious Diseases

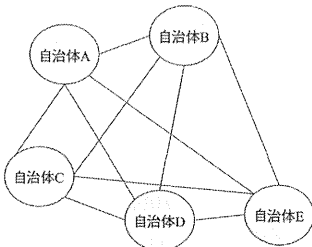
Who is going to be a leader?


- Restaurant
- HQ of restaurant chain
- Processing plant
- Patients
- First case
- MHWL

2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 国立感染症研究所
 National Institute of Infectious Diseases

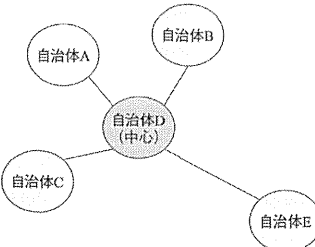
Mesh style




2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 国立感染症研究所
 National Institute of Infectious Diseases

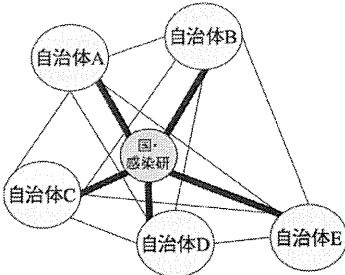
Star style




2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 国立感染症研究所
 National Institute of Infectious Diseases

Combination style

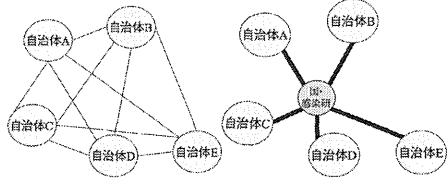



2015/02/24 

NIID National Institute of Infectious Diseases
 国立感染症研究所
 National Institute of Infectious Diseases

Combination style

Balance




2015/02/24 

Food poisoning and notifiable diseases


- Salmonella spp.
- Clostridium botulinum
- enterohemorrhagic Escherichia coli: EHEC
- Yersinia enterocolitica O8
- Campylobacter jejuni / coli
- Vibrio cholerae
- Shigella (Dysentery)
- Salmonella Typhi
- Salmonella Paratyphi A
- Other Chemicals

Reeds are covered as food poisoning but also pathogens of notifiable diseases

2015/02/24 


Food poisoning or notifiable diseases?

targets	investigation	food poisoning	notifiable disease
Patient	symptoms, health check	○	○
	contact tracing		○
	action history	○	△
	meal history	○	△
	stool or other examinations		○
Cooking facility	equipments sanitary check	○	
	biological test, equipments and food	○	
workers	health check	○	△
	stool or other examinations	○	
other related persons	health check	○	○
	stool or other examinations		○

2015/02/24 


diffuse food poisoning

- Local government and health center takes main roles in food poisoning investigation and response
- Food poisoning section and Infectious disease section
- It happened at many places
- Therefore, cooperation is important

2015/02/24 

Cooperation between...

- Food poisoning sector and Infectious disease sectors (at local government or Health center level)
- Many local governments
- Local government and MHLW (Including NIID)

2015/02/24 

For the future


- Diffuse outbreak epidemiological investigation guidelines (March 2014 released)
- Now revising




2015/02/24 

Contents


- Basics of epidemiological survey
- Introduction of actual diffuse food poisoning (domestics and foreign cases)
- Case study
- Basic information of Pathogens


2015/02/24 

 National Institute of Infectious Diseases
INTEGRITY GOVERNANCE SUSTAINABILITY

Revising


- More easy instructions for epidemiological survey
- Clearer investigation algorithm
- Application of guidelines

2015/02/24 

 National Institute of Infectious Diseases
INTEGRITY GOVERNANCE SUSTAINABILITY

summary

- Local governments and HC are important player
- Two different side - food poisoning or infectious disease
- Importance of management and cooperation
- Guidelines for better diffuse food poisoning investigation and response

2015/02/24 

平成 26 年度厚生労働科学研究補助金(食品の安全確保推進研究事業)

「広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の開発に関する研究」

分担研究報告書

腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発事例におけるリスクの推定 及び人口寄与危険率の算出の試み検討

研究分担者	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症疫学センター
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疫学センター
	金山 敦弘	国立感染症研究所 FETP
	伊東 宏明	国立感染症研究所 FETP
	河端 邦夫	国立感染症研究所 FETP
	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
	関 なおみ	東京都健康安全研究センター
	岩下 裕子	東京都健康安全研究センター
	岡部 信彦	川崎市健康安全研究所
	三崎 貴子	川崎市健康安全研究所
	丸山 絢	川崎市健康安全研究所
	毛利 一也	横浜市健康福祉局健康安全課
	鈴木 敦郎	横浜市健康福祉局健康安全課
	杉本 成子	静岡県健康福祉部生活衛生局衛生課
	井手 忍	静岡市保健所食品衛生課
	槌田 浩明	岡山市保健所衛生課
	溝口 嘉範	岡山県環境保健センター
	服部 希世子	熊本県健康福祉部健康危機管理課

研究要旨

我が国の腸管出血性大腸菌感染症は年間 4000 例前後報告されている。我が国ではユッケの腸管出血性大腸菌 O111 の汚染によるアウトブレイクや浅漬けの腸管出血性大腸菌 O157 の汚染によるアウトブレイク発生後、対策として生肉の規格基準及び牛生レバーの提供禁止などによる対

策が行われた。一方で、腸管出血性大腸菌感染症の散発例は保健所単位で原因の検討が難しく対策が出来ない。本研究は腸管出血性大腸菌感染症散発例のリスクの推定及び散発例に対する優先すべきリスクの検討を行った。研究デザインはマッチングを行った症例対照研究とした。症例は協力の得られた 8 自治体で腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発例として届出られた症例とし、対照はインターネット調査会社に登録された調査参加希望者から年齢階級と居住地をマッチさせた者とした。「プールなどの利用」、「公設水道」、「国内旅行」、「肉類の喫食」、「内臓肉の喫食」、「牛肉(半生)」、「牛肉(十分に加熱)」、「ユッケ(生)」、「牛レバー(生)」、「牛レバー(十分に加熱)」、「牛ホルモン(十分に加熱)」、「豚肉(十分に加熱)」、「豚ホルモン(十分に加熱)」は粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった。人口寄与危険割合は「牛肉(十分に加熱)」が 56.3%で最も大きく、次いで、「プールなどの利用」が 17.2%、「牛肉(生または半生)」が 12.3%の順であった。牛肉の生の喫食及び牛生レバーの喫食があり、規制のみではなく、予防行動をするための知識や Awareness の向上などの整備が今後必要であると考えられた。また、「プールなどの利用」が有意で人口寄与危険割合も 3 番目に高かったことから、2014 年における腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発的発生のリスクであった可能性が考えられた。海外で行われている分子疫学的に同一の遺伝子型を症例とし、同一遺伝子型ではない者を対照とした症例対照研究の実施の検討が早期対策へ向けての今後の課題である。

A. 研究目的

我が国の腸管出血性大腸菌感染症の発生动向は年間 3500 例から 4500 例で推移している(文献1-3)。腸管出血性大腸菌感染症の症例の多くは散発例である。また、腸管出血性大腸菌感染症の多くは血清群 O157 である。O157 の散発例は発生報告を受けた保健所での疫学調査では感染源を特定することが難しい事が多い。また、我が国ではユッケ提供による腸管出血性大腸菌 O111 のアウトブレイク発生後(文献4)に、厚生労働省は 2011 年 10 月に牛肉ユッケの規格基準改正の施行及び 2012 年 7 月に牛生レバーの禁止が施行された。これらの対策の効果について継続的なモニタリングが必要である。そこで、本研究は腸管出血性大腸菌 O157 の散発例における人、環境、動物、水などの曝露及び食品(牛肉、牛内臓肉、牛ミンチ肉、その他肉類、野菜、果物など)

の曝露(喫食)による発症リスクを検討した。

B. 研究方法

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、岡山市、熊本県)とした。研究デザインはマッチングした症例対照研究を用いた。症例は消化器症状(腹痛、水様性下痢及び血便、嘔吐症状)の何れか 1 つを呈し、腸管出血性大腸菌 O157 が分離・同定された者でかつ集団発生例を除いた患者で調査への参加の同意が得られた者とした。対照はインターネットで予め調査に参加の同意が得られた者を登録し、症例と郵便番号上 3 桁が同一でかつ同一年齢階級の者を抽出した。対照の抽出は男女とも 10 人ずつ無作為に抽出した。対照が 10 人に満たない場合は全数を抽出した。なお、年齢階級は 0 歳-1 歳、2-5 歳、6-11 歳、12-17

歳、18-39 歳、40-59 歳、60 歳以上の区分とした。

調査は別添 1 の調査票を利用した。調査項目は発症日、症状、合併症などを症例のみとした。症例と対照の共通の調査票は消化器症状の有無及び曝露因子として喫食、環境の曝露、渡航、動物との接触などとした。症例は保健所の担当者が調査を行い、対照はインターネットで調査を行った。オッズ比の算出は条件付きロジスティック回帰分析を用いた。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などの曝露変数は条件付き多重ロジスティック回帰分析を行い有意水準が 0.10 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、人口寄与危険割合 (PAR% : Population attributable risk%) を算出した。PAR% は下記の式に従い算出した。

$$PAR_i = \frac{p_i(aOR_i - 1)}{aOR_i} \times 100\%$$

p_i : 曝露因子 i に曝露された症例の割合

aOR : 曝露因子 i の調整オッズ比

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮は個人が特定される情報を用いていないため、倫理面での配慮は行われているとともに、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査(平成 26 年受付番号 521)で承認されている。

C. 研究結果

人、環境及び動物との曝露と腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症との関連は「同居家族で下痢」、「同郷家族で血便」、「同居家族で腸管出血性大腸菌感染症」、「食品を取り扱う仕

事」、「保育関係の仕事」が粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった(表 1)。

水に関連する曝露及び外食の有無と腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症との関連は「プールなどの利用」、「公設水道」が粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった(表 2)。

旅行及び子供に関連する曝露と腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症との関連は「国内旅行」が粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった(表 3)。

牛肉類の喫食と腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症との関連は「肉類の喫食」、「内臓肉の喫食」、「牛肉(半生)」、「牛肉(十分に加熱)」、「ユッケ(生)」、「牛レバー(生)」、「牛レバー(十分に加熱)」、「牛ホルモン(十分に加熱)」が粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった(表 4)。

豚肉類の喫食と腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症との関連は「豚肉(十分に加熱)」、「豚ホルモン(十分に加熱)」が粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった(表 5)。

鶏肉類の喫食と腸管出血性大腸菌 O157 感染症との関連は「鶏肉(生)」、「鶏肉(半生)」、「[鶏肉(十分に加熱)」が粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった(表 6)。

野菜類の喫食と腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症との関連は有意なものではなかった(表 7)。

漬物類及びフルーツなどと腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症との関連は有意なものではなかった(表 8)。

曝露と腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症と有意な関連があった項目を元に人口寄与危

険割合を算出した。人口寄与危険割合算出をするにあたり、条件付き多重ロジスティック回帰分析で、有意水準が 0.1 以下の曝露のみの基準を満たした「同居家族で血便」、「保育関係の仕事」、「プールなどの利用」、「牛肉(生または半生)」、「牛肉(十分に加熱)」が選択された。人口寄与危険割合は「牛肉(十分に加熱)」が 56.3%で最も大きく、次いで、「プールなどの利用」が 17.2%、「牛肉(生または半生)」が 12.3%の順であった。

D. 考察

「牛肉(十分に加熱)」は人口寄与危険割合が最も高く、腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発症対策のための最優先事項であると考えられた。焼き肉での交差汚染や十分に加熱したつもりが、十分に加熱されていない状態であったことなどが発症に関与していた可能性が考えられた。十分に加熱をするための知識、態度、信念等の要因を向上させることが今後の対策として必要であると考えられた。

「牛肉(生または半生)」の喫食、「牛肉のユッケ(生)」の喫食及び「牛レバー(生または半生)」の喫食は有意に腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症と有意な関連があった。これらのうち、「牛肉(生または半生)」を「生」と「半生」に分けて検討した。その結果、「牛肉(半生)」の喫食及び「牛レバー(生)」の喫食が有意に腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症と関連していた。生の牛肉は規格基準が改正されてからレストランなどの飲食店での提供が基準を満たした加工施設からの提供である。これらの加工施設が製造し、店舗で提供または販売された「牛肉ユッケ」は食中毒を発生させた報告は規格基準改正後ない。半生及び十分に加熱した牛肉の喫食が腸管出血性大腸菌 O157 感染

小発症の人口寄与危険割合が約 7 割であることから、喫食時に交差汚染した可能性や汚染された肉が十分に加熱されていないために腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発症と関連した可能性があると考えられた。

規制後も生の牛肉の喫食が症例で 3%、生の牛レバーの喫食が症例で 2%であったことから、規制後も喫食する者がいた。生の牛肉及び生の牛レバーは規制後も喫食者が存在していた。これらの者は生の牛肉や生の牛レバーが腸管出血性大腸菌感染症のリスクであることについての知識がない可能性や腸管出血性大腸菌感染症の発症リスクよりも本人の嗜好を重視している可能性などが考えられた。従って、今後は規制以外にも、知識の普及や腸管出血性大腸菌感染症を予防するための **Awareness** を向上させることなどを行うことが対策として重要であると考えられた。

プールなどの利用の人口寄与危険割合が 3 番目に高かった。オッズ比は人口寄与危険割合算出された物のうち最も低いものの、症例で曝露された割合が 3 割と高いこと及び過去にも国内で、腸管出血性大腸菌感染症がプールで発生があったことが報告されていることからプールなどが何らかの形でリザーバーとなっていた可能性が考えられた。今後は本調査のデータを元に迅速な対応ができるようにするための方法を見当することが重要であると考えられた。海外では、PFGE などの分子疫学情報を利用し、患者の中から病原体の遺伝子情報が一致した者を症例とし、不一致の者を対照とした症例対照研究を行い原因の推定及び対策を行っている。次年度は海外で利用されている症例対照研究の実施について可能か否かについての検討を実施し、早期対策への活用の可能性を模索することが重要である。

E. 結論

本研究は腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発例発生リスクを推定し、腸管出血性大腸菌 O157 感染症の散発例発生対策の優先項目の検討を行った。生、半生及び十分加熱した牛肉は腸管出血性大腸菌 O157 感染症発症リスクであるとともに優先順位の高い人口寄与危険割合であった。また、プールなどの利用も腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発症リスクでかつ優先順位の高い人口寄与危険割合であったことから、今後は早期対策に寄与するための方法について検討が重要であると考えられた。

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