

が殆ど記載されていないため、感染原因の把握は限界があると考えられた。E 型肝炎は NESID に感染源の記載が自由記載であるため、構造化したデータとしての把握が十分に出来ているとは限らない。A 型肝炎は NESID に通年カキ以外の魚介類が原因として記載され、1 月-4 月がカキの喫食が推定感染源として記載が上乘せされる傾向が示唆された。A 型肝炎の潜伏期は平均 4 週間で感染源の推定は難しい事が考えられた。

D-6. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

追跡調査対象者は HUS 発生状況を年齢分から勘案し、30 歳未満を対象（約 550 例）とすることが現実的であると考えられた。調査実施に当たり、300 以上の医療機関が対象となるため、郵送で調査票の送付を検討している。更に、HUS 発生報告が多い医療機関については郵送のみだけでなく、直接施設に伺い、医師に対してインタビューすることも考えている。

D-7. 宮城県および全国における積極的食中毒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）

本研究は全国の 2014 年における人口 10 万対下痢症の食中毒由来患者数推定食中毒由来患者数は *Campylobacter* が 4,642 人、*Salmonella* が 897 人、*Vivrio parahaemolyticus* が 47 人と推定が出来た。一方、本研究は食中毒由来下痢症の感染割合

を米国の数値を用いたが、食習慣の違いから結果の妥当性が今後の検討課題である。特に、我が国は米国と比べ生食が多いことから本研究で扱った 3 菌種の食中毒由来感染症の発生割合が米国よりも高い可能性を考慮する必要がある。

D-8. 広域食中毒事例調査における保健所間の連携に関する研究

行政の公表等の対応について迅速性などについて報道機関から問題点を指摘されたが、早く公表できなかったのかどうかの検証が必要であり、その指摘が報道機関の重要な役目であると考えられた。関係団体による合同会議への出席は情報共有や情報交換の面で重要であり、合同会議の出席は必要であると考えられた。

D-9. 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

本研究のような症例対照研究は対照データの収集に時間を要するため、アウトブレイク発生時における対策への応用とさかのぼり調査の実施が今後の課題である。一方で、市内のデータは全国の結果と類似の傾向が認められたことから、本研究は長期的な食中毒対策に利用できると考えられた。

D-10. 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

D-10-1. 腸管出血性大腸菌感染症の早期探知システム

腸管出血性大腸菌感染を早期に探知することは患者の早期治療や二次感染の防止が可能になる。本研究は広域事例への迅速な対応に有用な手段であると考えられた。今後、

行政が中心となり地域の保健所と医療機関の連携を深めていくためにも本システムは有効なツールであると考えられた。

D-10-2. 流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査

食中毒は原因物質に汚染された肉類や環境細菌が付着した野菜類などの不適切な加工・調理または調理従事者からの二次汚染により引き起こされる。本研究は鶏肉類からカンピロバクター、リステリア、サルモネラ O4 群が検出され、野菜類からはセレウス菌が検出された。菌が検出された食材は加熱調理を前提とする食材ではあるが、調理方法等によっては二次汚染を引き起こす可能性は否定出来ない。用途に応じた注意が必要であると考えられた。

D-10-3. 感染症・食中毒業務担当者を対照とした疫学研修とその効果

広域食中毒対策として保健所業務担当者の疫学調査向上のための研修会を開催した。研修会の効果が見られるとともに、研修会のニーズがあると考えられた。今後も疫学調査に関する研修を担当のニーズに合った内容で開催することが担当者の技術的な向上に寄与するものと考えられた。

D-11. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

ノロウイルスの遺伝子型別に限ると、FASTA ファイルを用いて簡便に遺伝子型別の解析を実施が可能である。しかし、各事例から検出された株間の相同性については 1 株ごとに系統樹が生成されるために検証が出来ない。本システムは参照株と遺伝

的距離を迅速に把握することができると考えられた。本解析ソフトは系統樹を作成する際に自動化がなされていることより、解析に伴う負担が軽減できたと考えられた。

D-12. 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

カンパチによる有症苦情が発生し、本研究で *U. seriolae* の検出が検鏡により容易に実施可能となった。今後カンパチの有症苦情事例と *U. seriolae* の情報が多く報告されることを期待する。流通しているタイ類のクドア族粘液胞子虫汚染の可能性は低いと考えられた。*K. septempunctata* をマウスに投与し、アナフィラキシーショックを誘導するほど強いアレルギー反応は現れなかったが、IgE が上昇したことから IgE 抗体産生誘導能が確認できた。今後 IgE 抗体の特異性について検討する予定である。

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

ガイドラインの改訂を行った。今後ガイドラインに基づく運用の評価を実施する予定である。

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

PAR%の算出より、加熱したホルモンの喫食が最も優先する O157 対策であると考えられた。本研究に加え、加熱等に関する

十分な情報収集を行ったうえで、ホルモンの喫食対策を行うことが重要である。

E-3. 腸管出血性大腸菌の広域散発例の検討

我が国で、分子サブタイピングを利用した症例対照研究の実施が実現可能であると考えられた。

E-4. 細菌性赤痢・腸チフス・A型肝炎の国内感染例散発例の調査方法の検討

今後、調査票の検討や調査方法を広めるための検討をする予定である。

E-5. NESID登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

E型肝炎は増加しており、過去最多となった。EHECは前年よりも大きく減少した。対象とした7疾患の地域の集積性は見られなかった。

E-6. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

HUS発症例の予後追跡調査の対象者は発症時年齢が30歳未満で550例とした。

E-7. 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）

本研究は宮城県の下痢症疾患の患者把握

の推定より全国の *Campylobacter*、*Salmonella* 及び *Vivrio parahaemolyticus* 食品由来感染症の患者発生の推定が出来た。

E-8. 広域食中毒事例調査における保健所間の連携に関する研究

今後も規模の大きい食中毒事例発生が発生することを想定し、広域連携や感染拡大防止策を進めるための会議を目指すことが重要である。

E-9. 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

自治体と国立感染症研究所が連携し、症例対照研究を実施し、散発例の原因究明に取り組む必要があると考えられた。

E-10. 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

E-10-1. 腸管出血性大腸菌感染症の早期探知システム

腸管出血性大腸菌感染症の早期探知システムの構築は早期に探知できるとともに早期対応に寄与する可能性が高いことが考えられた。

E-10-2. 流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査

市販食材の食中毒菌汚染状況調査は調査情報が県民に共有されることにより、安全な取り扱いや予防に寄与する事ができると考えられた。

E-10-3. 感染症・食中毒業務担当者を対照とした疫学研修とその効果

広域食中毒は初期探知において、適切な判断に基づいた調査が必要であるが、担当者の知識や経験に依存する。平時からの疫学研修により広域食中毒の対策に向けた効率的な取り組みが期待できる研修の実施が必要であると考えられた。

E-11. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

迅速な遺伝子型別や系統樹解析を行うために系統樹解析のプログラムとして広く利用されている ClustalW を導入し、解析ツールを作成し、利用可能であった。

E-12. 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

カンパチを原因食とする有症苦情事例は *U. seriola* が高率に検出された。今後、疫学情報を含めた解析が必要である。*K. septempunctata* の発症機序は IgE 抗体産生誘導能があることが確認された。今後分子生物学的、免疫学的、病理学的に *K. septempunctata* のアレルギー性について検討する予定である。

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	高橋 琢理	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	杉下 由行	国立感染症研究所感染症疫学センター
	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症疫学センター
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨

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) 実際の広域事例調査経験に基づいた疫学調査教材の作成、3) 感染症疫学調査研修での事前アンケート、を行い、4) ガイドラインの改訂を行った。

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、改定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) 自治体における研修にて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) これまで長期に食品監視員として業務に携わった監視員の経験を動画資料としてまとめることで、現場における調査の基礎を学ぶための教材を作成することとした。

さらに、3) 自治体での活用を図るために、感染症疫学調査研修で事前アンケートを行うことで、感染症疫学の意識について検討した。これらの結果を勘案し、4) ガイドラインの改訂を行った。

（倫理面への配慮）

研究に当たり、アンケートでは個人情報を含む情報は取り扱わなかった。アンケート用紙の提出をもって集計結果が研究報告書に掲載されることの了承と見なす旨を用紙に明記し、同意の場合のみ提出するよう説明した。また、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自治体で実施し、アンケート結果を得た。前年度の報告にも記したが、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。

アンケートの集計結果(n=28)からは、難易度として、リスク評価は比較的難しいとする傾向(9名が「難しい」と「簡単」の中間、15名が中間よりも「難しい」と回答)が示されたが、広域アウトブレイクの探知、症例定義(時・場所・人)の作成、記述疫学(流行曲線)と解析疫学(症例対照研究)の実施についてはおおむね適正な難易度であることが示された。実施時間については全ての学習項目において、適当な時間とする回答が多数を占め、有効性については役立つとの回答が多数を占めた。また、広域ガイドラインの周知については、24名が広域食中毒疫学調査ガイドラインを知らなかったと回答しており、ガイドラインの周知が検討課題として提起された。

2) 実際の広域事例調査経験に基づいた疫学調査教材の作成

平成27年4月25日、かながわ疫学勉強会での神奈川県厚木保健福祉事務所大和センター食品衛生課の食品衛生監視員、赤堀正光氏の講演を動画として記録し、編集を行った。今後、教材としての配布方法を検討する。

3) 感染症疫学調査研修での事前アンケート

自治体での活用を図るために、感染症疫学調査

研修で事前アンケートを行い、回答を得た(n=15)。その結果、解析疫学、リスク評価、提言は難易度として難しいとする傾向が示された。また、症例定義、記述疫学、解析疫学、リスク評価、提言のいずれにおいてもその実施する意義は高いとする傾向が得られた。広域アウトブレイクについては11例で知っているとの回答であったが、14例で広域食中毒疫学調査ガイドラインを知らなかったとの回答であり、ガイドラインの周知が検討課題として提起された。

4) ガイドラインの改訂

以上の結果をもってガイドラインを改定した。現場での利用を念頭に、広域散发事例として探知した場合の連携について昨年度の研究結果を踏まえて、

- ・疫学調査のヘッドクォーター(HQ)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有する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、患者発生の多い自治体が情報の集約に努めること。

- ・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こと。

- ・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。

- ・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。

- ・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。

- ・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、感染研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。

- ・NESID情報からのエピカーブ作製などをコラムとして追加。

- ・ガイドライン中の初期対応は最低限実施すべきであることの注意喚起。

などの改定・追記を行った。

D. 考察

1)、3)の取り組みにより、ガイドラインにおける基本方針は支持されていることを確認した。また、2)の教材作成の取り組みにより、指摘のあった基礎的な部分を補強することが出来たと考える。これを受け、4)として改定を行ったことで、わが国における広域食中毒への対応を底上げするためのガイドラインとして改訂を実施できた。今後、現場での活用を通し、周知するとともに、更なる改訂部分の整理を図る予定である。

E. 結論

アンケート調査を踏まえ、ガイドラインの改訂を行った。

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運用の評価を実施する予定である。

F. 謝辞

ご協力いただきました自治体の本庁、保健所及び衛生研究所の皆様には厚く御礼申し上げます。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

1) ケーススタディの実施

平成27年度厚生労働科学研究費・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」
2015/07/03 群馬県 国立感染症研究所感染症疫学センター FAX 03-5285-1191

ケーススタディについてのアンケート

ケーススタディに参加頂きありがとうございます。今後の改善のため、以下のご質問への回答にご協力をお願い致します。質問の答えに該当する数字に○をつけて下さい。

1 広域アウトブレイクの探知 (問1、問4)

- Q1 難易度 (1 難しい --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 簡単)
Q2 実施時間 (1 短い --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 長い)
Q3 有効性 (1 役立つ --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 役立たない)

2 症例定義(時・場所・人)の作成 (問3)

- Q4 難易度 (1 難しい --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 簡単)
Q5 実施時間 (1 短い --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 長い)
Q6 有効性 (1 役立つ --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 役立たない)

3 記述疫学(流行曲線)と解析疫学(症例対照研究)の実施 (問6、問7)

- Q7 難易度 (1 難しい --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 簡単)
Q8 実施時間 (1 短い --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 長い)
Q9 有効性 (1 役立つ --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 役立たない)

4 リスク評価(重篤度、アウトブレイクの状況、介入) (問2、問5、問8、問9)

- Q10 難易度 (1 難しい --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 簡単)
Q11 実施時間 (1 短い --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 長い)
Q12 有効性 (1 役立つ --- 2 --- 3 --- 4 --- 5 役立たない)

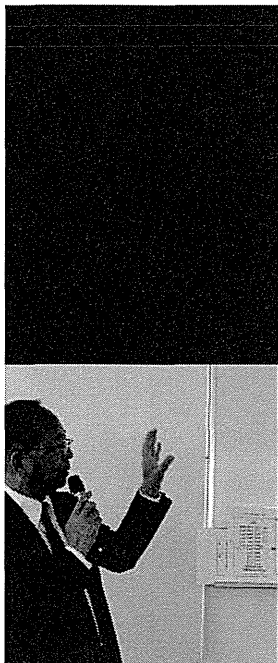
Q13 全体を通してのご意見、感想、要望など

Q14 本ケーススタディは「広域食中毒疫学調査ガイドライン」に記載されています。

「広域食中毒疫学調査ガイドライン」をご存じでしたか? (1 知っていた 2 知らなかった)

Q15 あなたの職種は? (1 獣医師 2 薬剤師 3 保健師 4 臨床検査技師
5 放射線技師 6 その他 ())

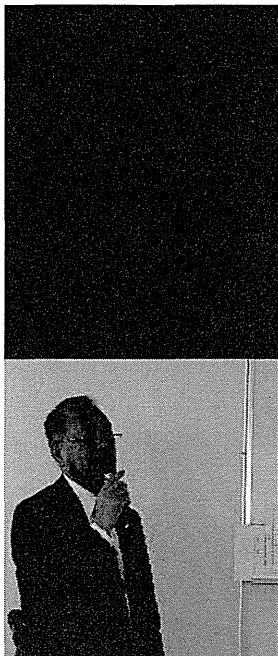
本アンケートの集計結果は研究班報告書に掲載されることがあります。ご了承下さい。
ご協力、どうもありがとうございました。



1 現場調査の意義

食中毒調査の目的は、再発・拡大防止につきる

- ◆ 現場調査は、様々な解析の基本になる
- ◆ 正確な調査が正しい結論を導き出す道
- ◆ 食中毒のデータは、より具体的な予防対策など様々なことに寄与する
- ◆ 現場調査は、調査者が育つ場



◆ 正確な調査が正しい結論を導き出す道

- * 調査は人を対象に行うものが多い
- * 調査する側も人

正確な調査は、さまざまなバイアス(偏り、ゆがみ、先入観、偏見)との戦い。簡単な調査は一つとしてない。誠実な姿勢で相手の理解と協力を求める。

3) 感染症疫学調査研修での事前アンケート

平成 27 年度厚生労働科学研究費・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」
研究協力者 杉下由行（中央区保健所） 分担研究者 高橋琢理（国立感染症研究所）
感染症疫学調査研修会 茨城県教育研修センター 平成 28 年 2 月 1 日

感染症疫学調査についての事前アンケート

以下のご質問への回答にご協力をお願い致します。質問の答えに該当する数字に○をつけて下さい。

1 症例定義（時・場所・人）

Q1 作成 （ 1 できる -- ② -- 3 -- 4 -- 5 できない ）

Q2 難易度 （ 1 難しい -- 2 -- 3 -- ④ -- 5 簡単 ）

Q3 意義 （ ① あり -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 ない ）

2 記述疫学（流行曲線・地図上プロット・属性別グラフ）

Q4 実施 （ ① できる -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 できない ）

Q5 難易度 （ 1 難しい -- 2 -- 3 -- ④ -- 5 簡単 ）

Q6 意義 （ ① あり -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 ない ）

3 解析疫学（症例対照研究・後ろ向きコホート研究）

Q7 実施 （ 1 できる -- ② -- 3 -- 4 -- 5 できない ）

Q8 難易度 （ 1 難しい -- ② -- 3 -- 4 -- 5 簡単 ）

Q9 意義 （ ① あり -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 ない ）

4 リスク評価（重篤度、アウトブレイクの状況、介入後）

Q10 実施 （ 1 できる -- ② -- 3 -- 4 -- 5 できない ）

Q11 難易度 （ 1 難しい -- 2 -- ③ -- 4 -- 5 簡単 ）

Q12 意義 （ ① あり -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 ない ）

5 提言（感染拡大防止・予防）

Q13 実施 （ 1 できる -- ② -- 3 -- 4 -- 5 できない ）

Q14 難易度 （ 1 難しい -- ② -- 3 -- 4 -- 5 簡単 ）

Q15 意義 （ ① あり -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 ない ）

Q16 広域アウトブレイク（広域散発発生）についてご存じですか？（ ① 知っている 2 知らない ）

Q17 「広域食中毒疫学調査ガイドライン」をご存じですか？（ 1 知っている ② 知らない ）

↳ 裏面参照

Q18 あなたの職種は？ （ 1 獣医師 2 薬剤師 ③ 保健師 4 臨床検査技師
5 放射線技師 6 その他（ ） ）

Q19 あなたの職階は？ （ 1 1-2 級職 2 主任 ④ 係長級 4 課長級
5 部長級 6 その他（ ） ）

本アンケートの集計結果は研究班報告書に掲載されることがあります。ご了承下さい。
ご協力、どうもありがとうございました。

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
	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
	寺田 千草	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
	中条 圭伺	横浜市健康福祉局健康安全課
	佐藤 弘樹	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	岡山市保健福祉局保健管理課
	溝口 嘉範	岡山市保健福祉局保健管理課
	原山 眞由美	熊本県健康福祉部健康危機管理課
	金山 敦弘	国立感染症研究所感染症疫学センター、防衛医科大学
	河端 邦夫	国立感染症研究所感染症疫学センター
	金井 瑞恵	国立感染症研究所感染症疫学センター
	安藤 美恵	国立感染症研究所感染症疫学センター
	河野 有希	国立感染症研究所感染症疫学センター

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 2011 年以降に腸管出血性大腸菌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、漬物規範の改正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 10 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。同居家族で下痢あり、同居家族で血便あり、同居家族で腸管出血性大腸菌あり、食品を取り扱う仕事、ヤギとの接触、豚との接触、犬との接触、公衆浴場の利用、川の利用、海の利用、屋外プールの利用、半生の牛肉喫食、半生の豚肉喫食、十分に加熱した牛肉の喫食、十分に加熱した豚肉の喫食、十分に加熱した鶏肉の喫食、十分に加熱した牛ホルモンの喫食、十分に加熱した豚ホルモンの喫食、十分に加熱した鶏レバーの喫食、十分に加熱した豚ミンチの喫食、十分に加熱した合いびきの喫食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 (Population Attributable Risk%: PAR%) は十分に加熱した牛ホルモンのみで 47.2%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 感染症の散發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動向は年間 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发例である。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 の散发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 の散发例における人、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 10 自治体 (岩手県、東京都、神奈川県、川崎市、横浜市、相模原市、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、stepwise 法を用い、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_i : 曝露因子*i*の調整オッズ比

p_i : 曝露因子*i*に曝露された症例の割合

aOR_i : 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

C-1. 記述疫学

解析に利用した症例は45人で、対照は348人であった。性別は症例で女性が23人（52%）、対照は女性が177人（51%）であった。年齢階級は症例で18-39歳が14人（31%）で最も多く次いで、6-11歳が9人（20%）であり、対照で18-39歳が92人（26%）で最も多く、次いで、6-11歳が77人（22%）であった。症状は腹痛が40人（89%）で最も多く、次いで水様性下痢39人（87%）、血便32人（71%）であった。重症な合併症は溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome: HUS）を3例が発症し、急性脳症を発症した症例はいなかった。

家庭内あるいは職場で症例が対照よりも多く報告されていた項目は同居家族で下痢あり（18%）、同居家族で血便あり（7%）、同居家族で腸管出血性大腸菌感染あり（7%）であった。

動物との接触は症例（22%）と対照（24%）で差はなかった。接触した動物のうち犬は症例（32%）が対照（12%）よりも多かった。プールの利用は症例（38%）

が対照（17%）よりも多く、プールの種類別では屋内プール（症例：19%；対照：9%）、屋外プール（症例19%；対照：6%）で高かった。

環境に関連する曝露で症例が多く曝露されていた項目は公衆浴場（症例：11%；対照：2%）、川（症例：7%；対照：0%）及び海（症例：15%；対照：2%）であった。利用する水では、公設水道の利用者は症例（74%）が対照（64%）よりも多かった。旅行歴では、国内旅行は症例（27%）が対照（8%）よりも多かった。4歳児未満の子供については、4歳児未満の子供の家庭を訪問は症例（21%）が対照（9%）よりも多かった。

肉類の喫食は症例（96%）が対照（76%）よりも多く、そのうちよりも多かった項目は半生の牛肉喫食（症例：10%；対照：1%）、十分に加熱した牛肉の喫食（症例：71%；対照：39%）、十分に加熱した豚肉の喫食（症例：93%；対照：60%）、十分に加熱した鶏肉の喫食（症例：80%；対照：62%）であった。

内臓肉の喫食は症例（38%）が対照（22%）よりも多く、そのうち症例が対照よりも多かった項目は十分に加熱した牛ホルモンの喫食（症例：24%；対照：5%）、十分に加熱した豚ホルモンの喫食（症例：13%；対照：4%）、十分に加熱した鶏レバー（症例：7%；対照：1%）であった。

ひき肉類の喫食は症例（51%）で、対照（64%）よりも少なかったが、そのうちよりも多かった項目は十分に加熱した豚ミンチの喫食（症例：48%；対照：29%）、十分に加熱した合い挽きの喫食（症例：60%；対照：38%）であった。

野菜の喫食で症例が対照よりも多かった項目はキャベツの喫食（症例：67%；対照：58%）、トマトの喫食（症例：78%；対照：66%）、キュウリの喫食（症例：100%；対照：59%）であった。

果物の喫食及びジュースの摂取で症例が対照よりも摂取割合が大きく高い項目は無かった。

肉の嗜好性(焼肉好き及び生肉好き)は対照が症例よりも多かった。

C-2. 解析疫学

性別は O157 感染症の発症と有意な関連はなかった(Odds Ratio [OR]=1.11, 95% Confidence Interval [95%CI]: 0.60-2.06)。

家庭内あるいは職場で発症と有意な関連(粗解析及び性別で調整後とも)があった項目は同居家族で下痢あり(調整 OR[aOR]=6.08, 95%CI: 2.09-17.71)、同居家族で血便あり(aOR=33.25, 95%CI: 5.28-∞)、同居家族で腸管出血性大腸菌あり(aOR=34.92, 95%CI: 5.24-∞)、食品を取り扱う仕事(aOR=3.72, 95%CI: 1.27-10.90)が有意に O157 感染症の発症と関連があった。

動物との接触は有意な関連(aOR=0.93, 95%CI: 0.42-2.07)がなかったが、動物別では接触した動物のうち、ヤギとの接触(aOR=12.46, 95%CI: 1.00-155.34)、豚との接触(aOR=12.46, 95%CI: 1.00-155.34)、犬との接触(aOR=3.99, 95%CI: 1.08-14.73)が性別で調整後も O157 感染症の発症と有意に関連があった。

プールの利用は性別で調整後も発症と有意な関連があった(aOR=3.53, 95%CI: 1.65-7.57)。個別の利用では、性別で調整後も公衆浴場の利用(aOR=4.37, 95%CI: 1.00-19.01)、川の利用(aOR=16.48, 95%CI: 1.45-187.20)、海の利用(aOR=5.54, 95%CI: 1.35-22.81)が O157 感染症の発症と有意な関連があった。

利用した水(公設水道、簡易水道、私設井戸水、市販ミネラルウォーター、川や湖など浄化されていない水)は O157 感染症の発症と有意な関連がなかった。

旅行は国内旅行が性別で調整後も有意に O157

感染症の発症と関連があった(aOR=4.10, 95%CI:1.83-9.19)。

4歳未満児との接触(4歳未満の子供が同居、4歳未満の子供が訪問、4歳未満の子供の家庭を訪問、患者が子供のおむつを交換、患者が保育園/幼稚園に通園、患者が保育園/幼稚園の食事を知っている、保育園/幼稚園に下痢の子供いた)及び1歳児未満児との接触(哺乳瓶に入った飲料飲む、母乳摂取、固形物摂取)は性別で調整後も O157 感染症の発症と有意な関連がなかった。

肉類の喫食(aOR=7.83, 95%CI: 1.84-33.35)は O157 感染症の発症と有意に関連していた。生の喫食(牛肉、豚肉、鶏肉、牛ユッケ、馬ユッケ)は発症と有意な関連がなかった。半生喫食は半生の牛肉喫食(aOR=6.93, 95%CI: 1.69-28.47)、半生の豚肉喫食(aOR=10.42, 95%CI: 1.21-∞)、十分に加熱した牛肉の喫食(aOR=3.37, 95%CI: 1.56-7.81)、十分に加熱した豚肉の喫食(aOR=8.03, 95%CI: 2.40-26.64)、十分に加熱した鶏肉の喫食(aOR=2.59, 95%CI: 1.13-5.93)が発症と有意な関連があった。

内臓肉の喫食(aOR=2.15, 95%CI: 1.07-4.32)は O157 の発症と有意に関連していた。内臓肉のうち、十分に加熱した牛ホルモンの喫食(aOR=7.25, 95%CI: 2.85-18.44)、十分に加熱した豚ホルモンの喫食(aOR=4.65, 95%CI: 1.61-13.45)が O157 感染症の発症と有意に関連があった。

ひき肉類の喫食(aOR=0.54, 95%CI: 0.28-1.06)は性別で調整後も O157 の発症と有意な関連がなかった。ひき肉のうち、十分に加熱した豚ミンチの喫食(aOR=2.50, 95%CI: 1.08-5.78)、十分に加熱した合いびきの喫食(aOR=2.58, 95%CI: 1.01-6.60)が O157 感染症の発症と有意に関連していた。

野菜の喫食はキュウリの喫食(aOR=2.35, 95%CI: 1.07-5.16)が O157 感染症の発症と有意な関連があった。

C-3. 人口寄与危険割合 (PAR%) の算出

PAR%の算出のために、解析疫学で有意であった同居家族で下痢あり、同居家族で血便あり、同居家族で腸管出血性大腸菌あり、食品を取り扱う仕事あり、接触した動物が犬、屋外プールの利用、公衆浴場の利用、川の利用、海の利用、国内旅行あり、牛肉(半生喫食)の喫食あり、半生の豚肉喫食あり、十分に加熱した牛肉の喫食あり、十分に加熱した豚肉の喫食あり、十分に加熱した鶏肉の喫食あり、十分に加熱した牛ホルモンの喫食あり、十分に加熱した豚ホルモンの喫食あり、十分に加熱した鶏レバーの喫食あり、十分に加熱した豚ミンチの喫食あり、十分に加熱した合いびきの喫食あり、キュウリ喫食ありを従属変数としたところ、十分に加熱した牛ホルモンの喫食のみが基準を満たし、O157 発症と関連があった。これより PAR%は「十分に加熱した牛ホルモン喫食」のみが算出された。「十分に加熱した牛ホルモン喫食」の PAR% は 47.2%であった。

D. 考察

肉類は有意な関連があり、生肉の喫食は O157 感染による発症と有意な関連が見られなかった。症例で生肉の喫食は豚肉の生肉の喫食のみ 1 人で、それ以外の生肉の喫食は症例には居なかった。従って、生肉の喫食が O157 感染による発症とは関連が低いと可能性があると考えられた。2011 年のユッケの規格基準改正及び 2012 年の生レバー喫食の規制の効果が得られていると考えられた。今後も、生肉の喫食の規制が遵守されているか否かについての本研究を通したモニタリングの実施が重要であると考えられた。

半生の肉の喫食及び十分加熱の肉(内臓肉、ひき肉含む)の喫食で O157 発症と有意な関連がある肉類があった。牛肉は半生牛肉の喫食及び十分に加熱した牛肉の喫食が O157 の発症と有意な関連があった。内臓肉は牛生ホルモン等の喫食やひき肉は合いびき肉の喫食が O157 の発症と有意な関連があった。更に PAR%の算出より十分に加熱した牛ホルモンが最優先での対策項目であると算

出された。従って、PAR%で最優先事項であった牛ホルモンはさかのぼり調査、加工施設や店舗での取り扱いなどについての情報収集を十分に行なうとともに、十分な検討を行なう必要があると考えられる。また、牛肉は O157 を保菌している可能性があるため、加工段階で O157 に汚染された牛から O157 非汚染の牛肉への交差汚染の可能性は否定出来ない。更に、消費者が十分に加熱をして焼肉を喫食しているとは限らない。そのため、半生の肉を食べてしまう可能性があり、O157 に汚染された牛肉等が不十分な加熱の状態で喫食されることによって発症する可能性が考えられる。牛肉を喫食する際は十分な加熱をすることや半生での喫食を避けるようなキャンペーンが必要であると考えられた。キャンペーンの媒体はメディアをとうしたキャンペーンや保健所あるいは本庁から「十分加熱した牛ホルモンの摂取」や「その他の肉」について O157 の汚染の可能性があること及び O157 に汚染された肉の喫食により O157 感染による発症の可能性のあることを周知等させる必要があると考えられた。

家族での下痢、血便または腸管出血性大腸菌ありの場合、O157 感染による発症と有意な関連が見られた。本研究で報告された発症のうち、これらの症状や診断があった者は十分な情報が得られていないが、家庭内での 2 次感染により発生した可能性については否定できない。家庭内で消化器症状あるいは腸管出血性大腸菌の診断がある場合には周囲への感染伝播を防ぐための予防が必要であると考えられた。

プールの利用は発症と有意な関連があるとともに、個別の利用では公衆衛生浴場の利用、川の利用及び海の利用が発症と有意な関連があった。これまでもプールの利用については O157 の感染との関連について報告があり、プール内でのリザーバが存在していたことが報告されていることから、プールの利用は感染源になる可能性が考えられた。今後、症例がプールでの O157 感染

の可能性について十分な情報収集を行い、対策について検討を行うことが必要であると考えられた。

旅行については 0157 感染による消化器症状の発症と有意な関連があったが、訪問先の共通の地域等が見られなかったことから、交絡因子である可能性があると考えられた。

4 歳児未満児及び 1 歳児未満児との接触は有意な関連がなかった。これらの年代の児については、血清群 026 が中心に報告されていることがあり、0157 による感染伝播の可能性が低いと考えられた。

野菜はキュウリの喫食が 0157 感染による消化器症状の発症と有意な関連があったが、2014 年夏に発生した花火大会で販売された冷やしキュウリを喫食した者が 0157 に感染した事例が報告されている。情報収集に関するバイアスがあった可能性は否定出来ない。冷やしキュウリのさかのぼり調査の状況や情報の収集方法についてのバイアスの有無について今後検討を行なう必要がある。

E. 結論

PAR%より十分に加熱したホルモンの喫食が最も優先する 0157 対策であると考えられたが、十分な情報収集を行ったうえで、肉が 0157 に汚染されている可能性があることや汚染された肉の喫食時に十分な加熱がなされていない可能性がある肉を摂取することで 0157 感染による発症の可能性のあることを周知することが重要である。

F. 謝辞

ご協力いただきました自治体の本庁、保健所及び衛生研究所の皆様には厚く御礼申し上げます。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanayama A, Arima Y, Yamagishi T, Kinoshita H, Sunagawa T, Yahata Y, Matsui T, Ishii K, Wakita T, Oishi K. Epidemiology of domestically-acquired hepatitis E virus infection in Japan: assessment of the nationally reported surveillance data, 2007-2013. *J Med Microbiol.* 2015; 64(7):752-8
- 2) Ishii K, Kiyohara T, Yoshizaki S, Kawabata K, Kanayama A, Yahata Y, Takahashi T, Kinoshita H, Saitou T, Sunagawa T, Oishi K, Uema M, Noda M, Wakita T. Epidemiological and genetic analysis of a 2014 outbreak of hepatitis A in Japan. *Vaccine.* 2015; 33(45):6029-36.
- 3) Tabuchi A, Wakui T, Yahata Y, Yano K, Azuma K, Yamagishi T, Nakashima K, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K. A large outbreak of enterohemorrhagic Escherichia coli O157, caused by low-salt pickled napa cabbage in nursing homes, Japan, 2012. *Western Pac Surveill Response J.* 16;6(2):7-11.
- 4) Shimada T, Sunagawa T, Taniguchi K, Yahata Y, Kamiya H, Yamamoto KU, Yasui Y, Okabe N. Description of Hospitalized Cases of Influenza A(H1N1)pdm09 Infection on the Basis of the National Hospitalized-Case Surveillance, 2009-2010, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(2):151-8.
- 5) 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, 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.* 2015:1-12.
- 6) 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-Controlled Study. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(2):119-23.

2. 学会発表

- 1) Yuichiro Yahata, Takako Misaki, Yoichi Ishida, Masami Nagira, Masanori Watahiki, Junko Isobe, Jun Terajima, Sunao Iyoda, Jiro Mitobe, Makoto Ohnishi, Tetsutaro Sata, Kikyosu Taniguchi, Yuki Tada, Nobuhiko Okabe, E. coli O111 Outbreak Investigation Team. Epidemiological analysis of a large enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 outbreak in Japan associated with hemolytic uremic syndrome and acute encephalopathy. InFORM 2015, Integrated Foodborne Outbreak Response and Management Conference (Phoenix, USA, November 17-20, 2015).
- 2) Yuichiro Yahata, Tomimasa Sunagawa, Yuki Kono, Yoshiyuki Sugishita, Fumiko Kasuga, Tamano Matsui, Kazunori Oishi, Nobuhiko Okabe, and the enterohemorrhagic E. coli Investigation Team. Evaluation of population-attributable risk for sporadic case of enterohemorrhagic *Escherichia Coli* O157 before and after the control measure in Japan. (Boston, USA, 13-16, 2015).
- 3) Atsuhiko Kanayama, Yuichiro Yahata, Tomimasa Sunagawa, Yoshiyuki Sugishita, Yuki Kono, Paul Weiss, Tamano Matsui, Fumiko Kasuga, Kazunori Oishi, Nobuhiko Okabe. Risk factors for sporadic infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26 in Japan: a case-control study based on national surveillance data. VTEC 2015, 9th International symposium (Boston, USA,

13-16, 2015).

- 4) Kunio Kawabata, Yuichiro Yahata, Tomimasa Sunagawa, Yuki Kono, Fumiko Kasuga, Tamano Matsui, Kazunori Oishi, Nobuhiko Okabe, and the enterohemorrhagic E. coli Investigation Team. Effectiveness of prevention for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 by the revised regulation for raw beef processing and prohibition of raw beef liver serving (Boston, USA, 13-16, 2015).
- 5) 加納和彦, 八幡裕一郎, 金山敦宏, 高橋琢理, 砂川富正, 大石和徳. 感染症発生動向調査における E 型肝炎の推移と感染リスクの推定. (第 89 回日本感染症学会, 2015 年 4 月)
- 6) 金山敦宏, 八幡裕一郎, 高橋琢理, 加納和彦, 河端邦夫, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. わが国の乳幼児施設に関連した腸管出血性大腸菌感染症集団発生事例の増加 感染症発生動向調査に基づく記述疫学. (第 89 回日本感染症学会, 2015 年 4 月)
- 7) 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 74 回日本公衆衛生学会, 2015 年 10 月, 長崎)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 性、年齢階級別の状況

	症例		対照	
	人	%	人	%
性別				
男	21/44	48	171/348	49
女	23/44	52	177/348	51
年齢階級				
0-1 歳	0/45	0	0/348	0
2-5 歳	7/45	16	47/348	14
6-11 歳	9/45	20	77/348	22
12-17 歳	2/45	4	12/348	3
18-39 歳	14/45	31	92/348	26
40-59 歳	6/45	13	68/348	20
60 歳以上	7/45	16	52/348	15

表 2. 症例の症状・合併症・入院の状況

	人	%
腹痛	40/45	89
水様性下痢	39/45	87
血便	32/45	71
嘔吐	8/45	18
発熱	10/45	22
溶血性貧血	2/45	4
急性腎不全	2/45	4
HUS	3/45	7
痙攣	0/45	0
昏睡	0/45	0
脳症	0/45	0
入院加療	17/45	38

表 3. 家族及び仕事の状況

	症例		対照	
	人	%	人	%
同居家族で下痢あり	8/44	18	17/317	5
同居家族で血便あり	3/44	7	0/332	0
同居家族で腸管出血性大腸菌あり	3/43	7	0/332	0
仕事の有無(有り)	18/44	41	191/347	55
食品を取り扱う仕事	6/42	14	14/345	4
医療・福祉関係の仕事	0/42	0	18/346	5
保育関係の仕事	0/42	0	5/347	1

表 4. 動物との接触状況

	症例		対照	
	人	%	人	%
動物との接触	10/45	22	79/331	24
接触した動物:牛	0/14	0	0/331	0
接触した動物:羊	0/14	0	1/331	0
接触した動物:馬	0/14	0	0/331	0
接触した動物:鹿	0/14	0	0/331	0
接触した動物:ヤギ	2/16	13	2/331	1
接触した動物:豚	2/16	13	1/331	0
接触した動物:犬	6/19	32	39/331	12
接触した動物:鶏	0/14	0	3/331	1
接触した動物:アヒル	0/14	0	1/331	0
接触した動物:その他	8/22	36	43/331	13