

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）
平成 29 年度 分担研究報告書食品由来が疑われる有症事案に係る調査（食中毒調査）の迅速化・高度化に関する研究
分担課題 食品媒介感染症・食中毒の疫学調査手法の整備に関する研究

研究分担者	砂川 富正	（国立感染症研究所感染症疫学センター・室長）
研究協力者	加納 和彦	（国立感染症研究所感染症疫学センター・研究員）
研究協力者	高橋 琢理	（国立感染症研究所感染症疫学センター・研究員）
研究協力者	駒瀬 勝啓	（国立感染症研究所感染症疫学センター・再任用研究員）
研究協力者	齊藤 剛仁	（国立感染症研究所感染症疫学センター・主任研究官）

研究要旨

本分担グループでは、感染症発生動向調査事業（NESID）の患者データ・病原体（菌株）データと国立感染症研究所病原体部が有するより詳細な菌株データ（MLVA データ等）を連携させて、データ可視化と基本解析ができるシステムを開発することを目標にし、今年度は主に、NESID データと MLVA データを突合させるプログラムの作成と評価、改善案の検討を行った。今回作成した突合プログラムでは、2017 年の MLVA データ 2,873 件のうち、自動的に突合できたものは 1,895 件（66.0%）であった。現時点では残りの約 34%のデータが突合できておらず、突合アルゴリズムの改善により成功率を上げていく必要がある。同時に、入力エラーを極力減らす仕組みを検討していくことも重要な課題のひとつとみなされた。また、より迅速な集団発生・広域散発事例の探知を目的として、過去データから算出したベースラインとの比較により、例年には見られない特異的な患者報告数の増加を機械的に探知するシステムの開発も試みた。2017 年のデータについて遡りで調べたところ、年間のアラート発出件数は 30 件であった。アラート検知のアルゴリズムを感度、特異度、即時性の観点から検証し、改良を検討することが今後の課題である。また、アラート後の迅速な状況把握のための可視化・基本解析システムの開発、さらに突合した MLVA データを参照できるようにシステムを拡張するなど、一連のシステムの開発と改良を継続して行っていく予定である。

A. 研究目的

腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症事例発生時の調査・対策上の課題として、患者情報（疫学情報）と病原体情報（菌株情報）の連携が迅速に行えないことが従前より指摘されている。本分担グループにおいては、感染症発生動向調査事業（NESID）の患者データ・病原体（菌株）データと国立感染症研究所病原体部が有するより詳細な菌株データ（MLVA データ等）を連携させて、データ可視化と基本解析ができるシステムの開発を行う。その最初のステップとして、NESID データと MLVA データを突合させるプログラムを作成し、既存データに対する結果から問題点の整理とアルゴリズムの改善の検討を行う。また、詳細な菌株データが得られていない初期の段階において、より早期に集団発生・広域散発事例の疑いを探知することを目的として、患者報告数のベースライン（過去データを基に算出）からの逸脱を機械的に探知するシステムの開発を行う。疑い事例の早期探知、継続的なモニタリング、さらに詳細な菌株情報を合

わせた総合的なリスク評価を行う基盤を構築することで、事例発生時の調査及び介入の迅速化が見込まれ、食品衛生行政上大きな貢献が期待出来る。また、患者情報、詳細な病原体情報の連携に基づく疫学調査の改善は、日本以外でも重要な課題であるとの情報を聞くことから、どのような対応がなされているかについて、主要国に対して情報収集を行うことも活動の一つとした。

B. 研究方法

（1）NESID データと MLVA データの連携

NESID に届出された EHEC 症例の患者データと、国立感染症研究所細菌第一部が有する MLVA データを突合させるプログラムを作成した。MLVA データの項目のうち、報告都道府県、患者の年齢、性別、住所（市町村）の 4 項目の値が完全に一致する症例を NESID データから検索するプログラムとした。データが欠損している場合は、欠損している項目は使用せず他の項目が完全に一致してい

るものを抽出した。このプログラムを 2017 年診断のデータ (NESID : 3,904 件、MLVA : 2,873 件) に対して実行し、突合が成功した (ひとつの NESID データに絞り込めた) 割合を算出した。

(2) NESID データを用いた集団発生・広域散発事例の早期探知

血清群毒素型別のベースラインとアラート発出の閾値を決定するため、2012~2016 年に届出された EHEC 症例のデータを用いて、血清群毒素型ごとに週別報告数の平均値、及び標準偏差 (SD) を算出した。過去 5 年 (2012~2016 年)、前後 1 週の週別報告数のデータ (計 15 個) の平均値をベースラインとし、ベースライン+1SD をアラート発出の閾値とした。平均値及び標準偏差の算出は、無症状者を含む全症例の場合と、有症状者のみの場合のそれぞれについて行った。また、IASR で報告されている方法 [文献 1] により各年の各血清群毒素型の週別「イベント数」(症例のクラスタ化後にクラスタ件数と散発症例数の合計) を算出し、これについても同様に、全症例、有症状者のみのそれぞれについてベースラインと閾値を決定した。症例数 (無症状者含む)、症例数 (有症状者のみ)、イベント数 (無症状者含む)、イベント数 (有症状者のみ) の 4 つの指標にいずれかにおいて、閾値 (過去平均+1SD) を越えた場合にアラートを発出するシステムを構築した。4 つの指標の大小関係から、a) 集団発生疑い (文献 1 の方法により、10 症例以上のクラスタを含むもの)、b) 広域散発疑い、c) 定期検便等の検査による無症状者のまとまった症例報告、などのように、想定される状況に分けてアラートを発出するシステムとした。なお、当該年データのクラスタ化は、迅速性の観点から、文献 1 のクラスタ化手法のうち目視確認によりクラスタ化する部分 (表の (1) の 3)、(2)) は省力し、自動でクラスタ化した結果を用いた。

(3) 海外における食中毒調査に関する疫学・病原体情報の連携に関する情報収集

2017 年度については、オーストラリア連邦政府保健省 (Australian Government Department of Health) からの紹介で、オーストラリア・メルボルンで 2018 年 3 月 27-28 日開催された、OzFoodNet に関係する疫学者の会議にオブザーバーとして、同国における食品媒介感染症・食中毒事例における疫学・病原体情報の評価・情報共有を行う場でのやり取りに参加した。

(倫理面への配慮)

疫学情報に含まれる個人情報の保護に十分な配慮しながら実施した。NESID 患者データからは

氏名、生年月日、住所の市町村以降のデータを削除し匿名化した上で解析に使用した。

C. 研究結果

(1) NESID データと MLVA データの連携

2017 年診断のデータについてプログラムにより自動的な突合を試みた結果は、2,873 件の MLVA データのうち、突合できたものが 1,895 件 (66.0%)、複数の NESID データが合致したものが 427 件 (14.9%)、合致する NESID データが見つからなかったものが 551 件 (19.2%) であった。

(2) NESID データを用いた集団発生・広域散発事例の早期探知

2017 年の NESID データを用いて (遡りで) アラート発出件数を調べたところ、2017 年一年間のアラート発出件数は 30 件であった (表)。O26 VT1 のアラート (9 件) が最も多く、次いで O157 VT1VT2、O157 VT2 及び O157 VT 型不明 が多かった (いずれも 4 件) (表)。アラート内容の内訳は、a) 集団発生疑いが 6 件、b) 広域散発疑いが 15 件、a) と b) の混合が 4 件、c) 検便等による無症状者増加が 5 件であった。

血清群毒素型	アラート件数
O26 VT1	9
O157 VT1VT2	4
O157 VT2	4
O157 VT型不明	4
O103 VT1	3
O111 VT1	2
O121 VT2	2
O145 VT2	1
O157 VT1	1
合計	30

表. 2017 年の血清群毒素型別アラート発出件数

(3) 海外における食中毒調査に関する疫学・病原体情報の連携に関する情報収集

2018 年 3 月 27-28 日にかけて、オーストラリアで開催された食中毒に関する疫学・病原体情報の評価・情報共有を行う OzFoodNet の会議に参加した。

参加者は各州の各州に配属されている疫学者、ラボ担当者、食品標準化部門、農水部門、感染症サーベイランス担当者であり、日本からは駒瀬、高橋が参加した。他に米国から参加者があった。今回の主たる議題は全ゲノム解析の導入について、その利点、弱点、サーベイランスでの活用などで、どのような状況で用いるのが効果的であるかについてのグループディスカッションが行わ

れた。日本の食中毒対応の状況について簡単な報告を行った。具体的な内容としては、日本における、食中毒と感染症の扱いの違い、食中毒部門と感染症部門、複数自治体間、地方自治体と国の情報共有の重要性について議論した。

また、2017年のEHECアウトブレイクについて、2つのピークについて、最初の散発事例（ピーク）早期探知が課題であることを示した上で、対策として実施される予定となっていることの紹介として、自治体間と国の協議会を設置すること、ガイドラインの改正、共通IDの導入、地方衛生研究所（以下、地衛研）でのMLVA導入について議論した。これらの報告に、以下のようなコメントが寄せられた。

- 探知はOzFoodNetの疫学者が情報共有を定期的に行っていることにより成立する
- 検査情報と疫学情報はオーストラリアでは州レベルで統合される（いくつかの州では自動照合）
- 州のDBから国に決まった情報が報告される（州と国の間では、どのような情報が提供されるか、取り決めに従う）

また、OzFoodNetの概要についての説明を受けた。OzFoodNetは2000年に設立され、国が資金を提供している州をまたがる組織である。各州に配属されている疫学者、ラボ担当者、食品標準化担当、農水部門等の担当者などからなる。毎週のリモート会議で州ごと食中毒の発生状況について報告し、疫学担当メンバー間で情報共有される。年に3回は全体のFace-to-Faceのミーティングを実施する。また、異常が発生した場合は、他のOzFoodNetメンバーに迅速にメールで情報共有し、食中毒情報は各州から国のシステムに報告する枠組みとなっている。

いくつかの州（NSW、Victoria）では、州のDBから患者情報、疫学情報、ラボ情報が自動的に国のシステムに報告される。これらの異常探知は目視と5年平均・SDを利用している。また、州における情報の統合についてはラボに送られる検体は個人情報つきであり、ラボから対象者に対して直接問い合わせが可能となっており、個人情報を元に疫学情報と検査情報が州レベルのDB上で自動的に統合される。

なお、今後、OzFoodNetにおける全国共通調査表、データベースの登録事項について情報を提供してもらえることになった。

D. 考察

（1）NESIDデータとMLVAデータの連携

1件のMLVAデータに対して複数のNESIDデータが合致したのものには、プロファイルが似た複数の

症例が存在した例（例えば保育園での集団発生では、報告都道府県、性別、年齢、住所（市町村）が同一の症例が複数存在することが有り得る）や、データ欠損により突合に使える項目数が少なく絞り込みが不十分であった例があった。反対にひとつも候補が見つからなかったものは、データの入力ミスや表記の揺らぎ（特に住所などの手入力項目）による不一致や、情報の取得時期が異なったことによる不一致（年齢等）が理由として考えられた。突合アルゴリズムの改善案としては、4項目が全て一致するNESIDデータが見つからない場合は、他の項目が一致するものを抽出する、年齢のズレはある程度許容する、等のことが挙げられる。ただし突合の基準を緩くした場合は誤った突合になる可能性が増大するので、他の情報（症状等）を見る等、人の目によるある程度の確認が必要になることはやむを得ないと考えられた。

入力エラーを考慮した突合アルゴリズムを検討すると同時に、入力エラーが発生する前の、データ生成のより初期の段階で両者を紐づける仕組みとして考えることも重要である。地衛研検等で検体が得られた段階において、予め検体にNESID患者データのIDを紐づけ、データベース化するシステムを構築することが最も理想的である。他にも、例えばMLVAデータ入力時に、該当するNESIDデータの候補を検索し参照することができれば、入力支援になるとともに入力エラーの頻度の低減につながると考えられる（その時点でNESIDデータとの紐づけもでき効率的でもある）。また、データ帳票の入力規則を整理しておくことも、入力ミスを減らし突合率を上げるうえで重要であり、今後の検討課題のひとつである。

（2）NESIDデータを用いた集団発生・広域散発事例の早期探知

アラートの内容として最も多かったのは、広域散発疑い（イベント数の閾値超過）であった（年間15件）。当該年のデータはクラスタ化を全自動で行っており、クラスタ化が不十分であることから、イベント数（＝クラスタ件数＋散発症例数）が過大評価される傾向がある。特に10症例未満の集団発生は、偶然の集積との区別が難しく自動ではクラスタ化ができていない。このため、イベント数の閾値超過のアラートは、10症例未満集団発生のクラスタ化不全により発出されるものが含まれる。アラート発出はその後の継続的なモニタリングやリスク評価のエントリーポイントのひとつであり、アラートが発出されたものについてはデータをよく吟味し、適切なリスク評価を行っていくことが大切である。アラート検知アルゴリズムを感度・特異度・即時性の観点から検証を行うとともに、状況把握のための可視化と基本解

析システムの開発、さらには突合した MLVA データを参照できるようにシステムを拡張することが今後の課題である。

(3) 海外における食中毒調査に関する疫学・病原体情報の連携に関する情報収集

オーストラリアにおける OzFoodNet の視察の結果、日本とは異なる点として、全国レベルでの情報共有が日本に比べて頻繁に行われておることが確認された。OzFoodNet 所属の疫学者が各州に配置され、緊密に情報連携が行われていること、ラボ検体は原則個人情報つきで提供されるため、疫学情報、患者情報との統合が容易である事がその原因と考えられる。また、オーストラリアでの食中毒対策は、国レベル、州レベルで実施される。そのため、全国共通調査表や州や国でのシステム上のデータフォーマットに関して詳細を把握することが重要であると思われた。これらについては引き続き情報交換を進めることについて、合意した。提供された情報に基づき、日本において有用な点を今後検討する。

E. 結論

本分担グループでは、事例発生の早期探知、継続的なモニタリング、患者データと細菌データの連携、一元化された情報を基に総合的なリスク評価を行うための基盤システムの構築を目的とし、本年度は、(1) 患者データと MLVA データの突合プログラムの作成と評価及び改善案の検討、(2) 事例疑いの早期探知のためのアラート発出システムのプロトタイプ版の開発と評価、(3) 海外情報収集 (オーストラリア OzFoodNet 視察) を行った。特に (1)、(2) について、今後大いに改

善の余地があり、継続して開発及び改良を行っていく予定である。従来から行われてきた日々の NESID 登録症例の監視、週間まとめ等を土台にして、IT 技術を活用した機械的な探知、詳細な菌株データとの連携・可視化システムを加えることで、効率的で迅速な事例探知と適切なリスク評価が行える仕組みの構築を検討していくこととした。

【参考文献】

IASR Vol. 37 p. 161-162 「牛生肉・牛生レバー規制強化後の牛生肉および牛生レバーを原因とする腸管出血性大腸菌 0157 発生状況」

<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2016/08/438d03t01.gif>

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 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