

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 30 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・主任研究官）
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・主任研究官）
研究協力者	土橋 酉紀	（国立感染症研究所感染症疫学センター・主任研究官）
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）
研究協力者	高原 理	（国立感染症研究所感染症疫学センター・非常勤職員）
研究協力者	神谷 元	（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、データの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としている。本年度は、前年に作成した MLVA-NESID データ突合プログラムの実行と改良を行った。2018 年のデータでは、約 34%（352/992 件）において目視による確認と手動突合（候補の中から選択）が必要となり、この作業を効率的に行うためのウェブインターフェースを作成した。突合したデータの活用法については引き続き検討が必要である。また、前年度に開発した広域散发事例探知システムをシーズンを通して稼働させ、問題点の抽出と改善策の検討を行った。問題点のひとつとして、閾値を感度・迅速性を重視して設定したために偽陽性と思われるアラートが多く発生したことが挙げられる。また、探知したアラートが偽か真かの判断が困難であるため、本省や自治体向けのアラートが遅れる問題もあった。このため、感度・迅速性重視の閾値を内部関係者向けの注意喚起用に用い、もう一段階、本アラート用の閾値を設定することを検討した。これにより、内部関係者は迅速に探知してデータの解析とモニタリングをすることができ、外部向け本アラートにおいては、偽陽性アラートの低減が期待できる。今後も、広域散发事例の早期探知に向けた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。さらに、長期的な視点から、実際の広域事例の発生要因の調査について、食材そのものを管理する農林部局との連携が欠かせないことが考えられる。具体的に、食品衛生分野における HACCP との連携、農業分野における GAP との連携について、システムを幅広く含めていくための必要な情報を国内外から収集し、実装するシステムに一部具体的に反映させていくことを検討する。

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）を連携させるシステムの開

発を行う。本年度は、前年に作成した MLVA-NESID 突合システムを年間を通して稼働させ、より効率良く突合を行えるようにシステムの改良を試みる。

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、より早期に広域散发事例の疑いを探知することを目的として、過去の報告数データとの比較から自動でアラートを発出するシステムの開発を行う。広域散发疑い事例の早期探知

と、探知後の継続的なモニタリングを行うシステムを構築し活用することで、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。本年度は、前年に開発したシステムを試験的に運用し、問題点の抽出と改善策の検討を行うこととした。また、探知後の情報提供を迅速にするため、データ解析の自動化、効率化も重要な課題であるため、解析や作図等を自動化するエクセルツールの開発を試みた。

実際の事例への適用についても一部行い、広域事例の探知、分析、さらには感染源の探索について活動を行った。

B. 研究方法

(A) MLVA データと NESID データの連携

MLVA データと NESID データの突合アルゴリズムは、表 1 に示す項目 (1) ~ (5) について、全ての項目の合致条件を満たすものが NESID データの中に存在し、かつそれがひとつに絞られるとき、そのデータを機械的に突合せた。条件を全て満たすものが複数ある場合は、備考欄の記載内容等を活用して、目視によりその中から選択することとした。条件を全て満たすものがひとつもない場合は、合致する項目が多い順に候補のデータを出し (最大 10 例)、その中から目視により選択することとした。MLVA データにおいて、住所、年齢、性別のデータが欠損している場合は、NESID データの絞り込みができないため、突合不可能とした。

表 1 MLVA、NESID データの突合項目と合致条件

分類	MLVA データ項目	NESID データ項目	備考
(1) 住所	「患者等の住所(都道府県)」 「患者等の住所(市、郡、町村)」	「当該者住所」or 「上記病院・診療所の所在地」	・必須(記載がない場合はNG) ・市町村は、MLVA データの文字列が NESID データに含まれていないば一致とみなす
(2) 年齢	「年齢」	「診断時の年齢」	・必須(記載がない場合はNG) ・MLVA データの年齢表記に対応 n (歳) 代 $n \sim n+9$ n 歳未満 $= 0 \sim n-1$ n か(ケケ)月 $= 0$ を一致とみなす
(3) 性別	「患者性別」	「性別」	・必須(記載がない場合はNG) ・MLVA データの性別表記に対応 M(半角/全角)→男 F(半角/全角)→女
(4) 発症日	「発症日」	「発病年月日」	・記載がある場合のみチェック ・7日以内のスレは許容する
(5) O 血清型	「送付書の O-H」 「感染源 O-H」 「157/111/26」 「Other」	「O(入力値)」	・記載がある場合のみチェック

これらの作業を効率的に行えるように、自動突合の実行、候補の表示、候補の中からの選択を簡単にできるウェブツールを作成した。「症状」、「備考欄」の自由記載データ等、候補からの選択の際に参考になるデータを同時に出力するように工夫した。

2018 年 5~10 月の期間に、概ね週に一度のペースで、突合システムを用いて MLVA データと NESID データの突合を行った。

(B) NESID データを用いた広域散発事例の早期探知

前年度に開発した広域散発事例探知システム

を、シーズンを通して稼働させ、問題点の抽出と改善策の検討を行った。過去 (2012-2016 年) のイベント数¹⁾の平均値をベースラインとし、感度と迅速性を重視して、アラートの閾値を平均 + 1 SD に設定した。ただし、患者数が 10 例未満の場合はアラートを出さないようにした。2018 年のデータは、自動クラスタリングにより家族内感染クラスタ、同一保健所から報告された 10 例以上の集積による症例数増加の影響を取り除いた後に、ベースライン及び閾値との比較を行った。アラート検知後は、目視によるモニタリングを行った。

また、検知後の速やかな状況把握と情報提供のために、集計や作図の作業の効率化を目的として、エクセル VBA を用いて、自動集計・作図ツールの開発を行った。

(C) 実際の事例への対応について

(B) において開発したツールにより、某自治体を中心とする実際の事例を探知し、公衆衛生上の対応を行った。

(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

(A) MLVA データと NESID データの連携

2018 年 5~10 月の MLVA データ (自治体による NESID-ID の記載がなかった 992 件) のうち、自動で突合できたものは 650 件 (約 66%) であった。残りの 352 件のうち、備考欄や症状等のデータを参考にして手動で突合ができたものが 149 件、データ不足により突合不可能であったものが 193 件であった。

(B) NESID データを用いた広域散発事例の早期探知

アラートは 2018 年の 1 年間で 16 回検知された。その内訳は、026・VT1 (6)、0157・VT1VT2 (4)、0157・VT2 (4)、0103・VT1 (1)、0121・VT1 (1) であった (括弧内は検知回数)。

(C) 実際の事例への対応について

2018 年 8 月 (第 35 週) に某自治体を中心とする 0157VT2 散発例 (イベント数) の増加を、システムが探知した。自治体による事例探知時点で、可能性のある食材の収去等がなされていなかった。自治体とのやり取りを行い、症例定義を設定し記述疫学を実施した。本事例の詳細については

自治体による詳細な情報の公表、及び食中毒としての行政対応が行われていないことから詳細については触れない。記述疫学に加え、患者の所有していた購入食料品に関する電子情報等から喫食と発症の関連について解析疫学を実施し、特定の野菜について関連の可能性を見出した。遡り調査の結果は特定の産地の可能性を示唆するものであった。産地の可能性を示唆された自治体の農業関連組織を訪問し、当該野菜の栽培・収穫・流通等に関する情報を収集した。肥料の使用方法等を含め、野菜そのものが汚染された可能性は極めて低いものの、井戸水等の使用については情報がなかった。また、流通時のコールドチェーンや意図しない長期保存の問題等が残った。

D. 考察

(A) MLVA データと NESID データの連携

MLVA データと NESID データの自動突合、及び手動突合（候補の中から選択）を効率的におこなえる Web ベースのシステムを開発した。MLVA データにおける NESID-ID 記載率は 2018 年 6 月以降に大きく上昇したものの、2018 年シーズン後半（9、10 月）においても 70%程度であったことから、今後も NESID-ID 未記載の MLVA データが一定数存在することが想定される。今回開発した MLVA-NESID 突合システムは、今後もこれらのデータの突合のために活用できる。また、あらかじめ記入されていた NESID-ID の記載ミスの発見のために利用することも可能である。

MLVA データと NESID データの紐づけができるようになり、連携されたデータの効果的な活用方法の検討が今後の重要な課題のひとつである。

(B) NESID データを用いた広域散発事例の早期探知

本システムの問題点として以下の点があげられる。

- 1) 自動クラスタリングではクラスタ化できない集団発生クラスタが存在し、クラスタリング後件数が過大評価となる
- 2) 感度と迅速性の観点から閾値を低めに設定しているため、偽陽性と思われるアラートが多数発生する
- 3) アラート検知後は目視によるモニタリングを行うが、誤検知であるかどうかの判断は難しく、基準を設けていないために判断の迷いから自治体等への情報提供に遅れが生じる可能性がある

1)は、目視確認時に症例間に明らかな関連が見

られた場合は、それらを手動でクラスタリングし、その後再評価できるようにシステムを改良する。

2)及び3)を克服するために、感度・迅速性重視の閾値を内部関係者向けの注意喚起用に用い、これとは別に、本アラート用の閾値を設定することを検討する必要がある。これにより、内部関係者は迅速に探知してデータの解析とモニタリングをすることができ、外部向け本アラートにおいては、偽陽性の低減が期待できる。表 2 は、本アラートの閾値を +2SD 以上 もしくは 二週連続で +1SD 以上とした場合の、本アラートの検知回数である。2019 年は、この新たな基準を用いて広域散発事例疑いの自動探知とアラート発出を試みる。

表 2 血清型・毒素型別アラート検知回数

		チーム内注意喚起 (> +1SDかつ症 例数(無症候含む) 10件以上)	本省への情報提供 (チーム内アラート 後、+2SD以上も しくは二週連続で+ 1SD以上)
O157	VT1VT2	4	2
O157	VT2	4	3
O26	VT1	6	0
O103	VT1	1	0
O121	VT1	1	1
合計		16	6

(C) 実際の事例への対応について

開発したシステムによる重要な広域の可能性の高い事例を探知する試みは有効に機能したと考えられた。ただし、従来通りの制約、すなわち、疫学的な分析結果では原因として断定するには至らず、自治体による初動時点での関連する可能性のある食材を如何に迅速に確保出来るかということが必要であることが分かった。さらに、食材（特に野菜）が汚染されるプロセスを知り、原因究明と対応改善につなげるためには、野菜の衛生管理指針の理解に基づく中長期的な連携関係の構築が必要であると考えられる。

E. 結論

本分担グループでは、患者（NESID）データと菌株（MLVA）データの連携とその活用、広域散発事例の早期探知と継続的なモニタリングを行うためのシステムの構築を目的とし、本年度は、（1）MLVA-NESID データ突合システムの改良、（2）広域散発事例探知システムの問題点の抽出と改善策の検討、（3）自動集計・作図ツールの開発、を主に行った。今後も、継続的にこれらの

システムの評価と改良を行う。また、長期的な視点から、実際の広域事例の発生要因の調査について、食材そのものを管理する農林部局との連携が欠かせないことが考えられる。具体的に、食品衛生分野における HACCP との連携、農業分野における GAP との連携について、システムを幅広く含めていくための必要な情報を国内外から収集し、実装するシステムに一部具体的に反映させていくことを検討する。また、実際の事例を通じた改善も重要であり、積極的に対応していく。

【参考文献】

- 1) 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