

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）
令和元年度 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	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 西紀	（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	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	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	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・病原体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）を効率的に連携させるシステムを構築し、統合されたデータの活用方法について検討を行う。また、NESID データに基づく広域事例疑い探知システムの構築および改良を行い、広域事例の早期探知と情報共有、迅速な調査へとつなげる方法について検討する。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。

NESID データと MLVA データを効率的に突合するシステムを開発した。統合されたデータの効果的な活用方法については、引き続き検討が必要である。また、NESID データに基づく広域事例疑いの探知システムを構築し、2018 年から稼働させている。2019 年にはアラート閾値設定の見直しなどシステムの改良を行い、複数の事例において厚生労働省へ早期の情報共有を行うことができた。実際の事例への適用についても一部行い、システムによる広域事例の探知、分析、さらには感染源の探索について活動し、事例探知後の調査手法の整備に関する検討を行った。

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（NESID）の患者データ・病原体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）を連携させるシステムの開発を行い、統合したデータの効果的な活用方法について検討する。これにより、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、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特異的な増加を自動で探知し、アラートを発出するシステムの開発を行う。広域事例疑いの早期探知と、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、事例発生時の初動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。さらに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、および感染源の探索について活動し、事例探知後の調査手法の整備に関する検討を行う。

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等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。

B. 研究方法

(A) MLVA データと NESID データの連携と統合データの活用に関する検討

2017 年度に NESID データと MLVA データを突合させるためのプログラムを作成し、2018 年度には、効率的に作業ができるようにシステム化した。2019 年度は、統合されたデータの効果的な活用方法について検討した。

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させた。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)」	「当録者住所」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れば一致とみなす
(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=m~n+9 n歳未満=0~m-1 nカ(ヶ月)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日以内のズレは許容する
(5) O血清型	「送付書のOHJ」 「感染研OHJ」 「157/111/28」 「Other」	「O入力欄」	・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。

統合データの活用法の検討の一環として、まずは広域の MLVA クラスタ (同一 MLVA complex の症例群) の規模別の発生頻度を調べた。簡単のため、ここでは 2 保健所以上にまたがる事例を広域発生と定義した。MLVA クラスタの規模は、NESID データにより家族内感染をクラスタ化し、1 家族クラスタを 1 としてカウントした。

(B) NESID データに基づく広域事例疑いの早期探知に関する検討

2017 年度にシステムの試作版を作成し、2018 年に試運用した。2019 年度は、2018 年度までの研究で得られた知見に基づき、アラート閾値の再検討等システムの改良を試みた。

本システムは、過去データから算出した患者報告数のベースラインと現在の報告数の比較により、特異な報告数増加を探知しアラートを発出するものである。ベースラインには、過去 5 年前後 1 週の 15 個 (3 週×5 年) の値の平均値を用いた。ただし、患者届出数のままでは単一曝露 (ポイント・ソース) の集団発生による報告数増加が含まれるため、できる限り単一の場所で発生した集団発生事例 (家族内感染を含む) をクラスタ化し、一つの集団発生事例を一つのイベントとしてカウントする方法を用いた (高原他 IASR (1) 参照)。集団発生による患者増加の影響を除いた散発症例の増加に注目することにより、広域食中毒による患者増加の可能性を探知する。過去と比較し特異な増加であることを示すアラート閾値は、週当たりのイベント数とベースラインからの逸脱度を組み合わせて段階的に設定した (図 1)。この閾値と対応は、2018 年データによる試行の結果、迅速性、発生頻度等を勘案して決定したものである。

図 1. 2019 年に用いたアラート閾値設定と各レベルに達した時の対応

		ベースラインからの逸脱度	
		+1以上2SD未満	+2SD以上、または、二週連続1SD以上
患者イベント数/週	1~9件	Lvl. 1	
	10~19件	Lvl. 2	Lvl. 3
	20件~	Lvl. 2+	Lvl. 4

各レベルに達したときの対応

レベル	対応
レベル 2 以下	感染研感染症疫学センター内で監視強化
レベル 3	場合によっては厚生労働省 (医薬・生活衛生局食品監視安全課等) に情報提供 →重症度、地理分布や年齢・性別分布の偏りなどを考慮し総合的に判断する
レベル 4	厚生労働省 (医薬・生活衛生局食品監視安全課等) に情報提供

2019 年 6 月からこのアラート閾値によりシステムを稼働させた。

(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。

(D) 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

(A) MLVA データと NESID データの連携と統合データの活用に関する検討

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。

また、MLVA クラスターの規模別の発生頻度を見ると、規模 (同一クラスターに含まれる症例または家族クラスターの数) が2の事例が最も多く、規模が大きくなるにつれて発生頻度は減少した。規模が9以上で発生頻度は大きく低下し、それ以上の規模の事例は合計7回であり、全体の発生回数 (84回) の約8%であった。

(B) NESID データに基づく広域事例疑いの早期探知に関する検討

2019年6月から図1の閾値を用いてシステムを稼働させた結果、アラートレベル1以上が24回発生した。うち、最終的にレベル3まで至った事例が3回、レベル4まで至った事例が2回発生した。レベル3以上のうち4回のアラートで、厚生労働省 (食品監視安全課及び結核感染症課) への情報提供を実際に行った (026VT2・20週, 0145VT2・36週, 0157VT1VT2・44週, 0157VT2・46週)。なお第20週の026VT2は、システムがレベル3として探知する数日前に感染症疫学センター内のEHEC監視チームが探知し、早めの情報共有に至った。レベル3として探知された第36週

の0145VT2は、報告地分布に偏りがみられたことを考慮し、情報提供に至った。第46週の0157VT2もレベル3で探知したが、性別・年齢分布の偏りと直近の報告の増加傾向を考慮して早めの情報提供を行った (最終的にはレベル4に到達)。

(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除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) 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。

D. 考察

(A) MLVA データと NESID データの連携と統合データの活用に関する検討

MLVA データと NESID データの紐づけが効率的に行えるようになったことから、連携されたデータの効果的な活用方法に関する検討が重要な課題である。MLVA クラスターの規模別の発生頻度を調べたところ、規模が 9 以上の事例の発生回数は 7 回（全体の約 8%）であり、発生頻度の低い稀な事象であると考えられた。これらの事例の迅速な探知と効果的な注意喚起のための方法論を検討を引き続き行っていく必要がある。

(B) NESID データに基づく広域事例疑いの早期探知に関する検討

広域事例疑いを早期に探知することができ

ば、事例発生時の調査および介入の迅速化が見込まれ、食品衛生行政上の貢献が期待出来る。NESID の届出データを用いた広域事例疑いの早期探知の取り組みにより、2019 年においては、広域事例の疑いとして厚生労働省への情報提供を 4 回実施し、複数の自治体に対する喫食状況調査等の早期の実施に結びつけることができた。なお、2019 年に用いたアラート閾値（図 1）は 2018 年実績に基づく暫定的なものである。感度、特異度、発生頻度等のバランスを考慮しつつ、より迅速に探知するための閾値設定の再検討を行う必要がある。また、迅速探知により早められた調査開始を汚染源の同定につなげるための全体のスキームについて、関係機関との調整を含めた検討を行うことも今後の課題である。

(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。

(D) 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、患者（NESID）データと菌株（MLVA）データの連携とその活用、広域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、主に MLVA-NESID データ突合システムの構築、NESID データに基づく広域事例疑似探知システムの構築と改良を行った。今後も、継続的にこれらのシステムの改良を行う。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、実装するシステムの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 なし