

R5-7 年度分担総括研究報告書

広域に発生する主に細菌性疾患の疫学情報とゲノム情報の分析と監視に基づく疾病負荷軽減策の検討

研究要旨 食品媒介感染症は重症化や広域に発生する場合があります、早期探知、疫学情報の迅速な収集、原因食品・感染源の推定、対策の実施が重要である。一方で、国内では広域食品媒介感染症の公衆衛生上の疾病負荷に関する検討は十分ではない。従来の疾病負荷の評価に用いられている調査デザインはマンパワーや費用の面で実施が困難な場合がある。本研究では、広域に発生する主に細菌性食品媒介感染症に関して疫学情報と病原体のゲノム情報を統合的に活用し、情報収集、リスク評価および疾病負荷評価に資する方法を検討した。初年度は共通化した疫学調査情報、感染症発生動向調査情報、食中毒調査支援システム情報を比較し、共通調査票による情報収集は迅速性の点で有用であった。一方で、データ集約・解析の効率化が課題であることを示した。2年目は MLVA 法により同一分子タイプとされた EHEC O157VT1VT2 症例 37 例を対象に、焼肉店の利用を曝露因子として自己対照ケースシリーズ法（Self-Controlled Case Series 法：SCCS 法）による解析を行った。SCCS 法による罹患率比（Incidence Rate Ratio：IRR）は 32.0（95%信頼区間：12.5–82.1）であった。3年目はこの IRR を用いて寄与リスク割合（Attributable Risk Percent：ARP）を算出し、ARP は 96.9%（95%信頼区間：92.0–98.8%）であった。以上より、広域食品媒介感染症において、疫学情報と病原体のゲノム情報を統合し、SCCS 法を用いることで、症例のみの情報からリスク推定および疾病負荷の相対的評価を行える可能性が示された。一方で、SCCS 法は絶対リスクを直接算出できないため、発症数の増加やリスク差の評価には、コホート研究等から得られる発生率やリスク差を併用する必要がある。今後は疫学情報の標準化・構造化、迅速なデータ集約体制の構築、SCCS 法の適用可能な曝露因子の整理が必要である。

研究分担者	八幡 裕一郎	国立感染症研究所応用疫学研究センター
研究協力者	丸山 絢	川崎市健康安全研究所
	浦川 美穂	長崎県壱岐保健所西彼保健所
	大沼 恵	山梨県庁
	永田 瑞絵	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース
	椎木 創 一	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース
	西野 綾乃	国立感染症研究所応用疫学研究センター
	加藤 博史	国立感染症研究所応用疫学研究センター
	佐藤 諒介	国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース

A. 研究目的

食品媒介感染症のアウトブレイクは事例によって重症度が高く、広域に発生する場合がある[1,2]。広域に発生する食品媒介感染症では、複数自治体にまたがる症例情報を迅速に把握し、疫学情報と病原体の分子タイピング情報またはゲノム情報を統合して解析することが重要である。しかし、国内では、広域食品媒介感染症の探知、疫学情報の系統的な収集、原因食品・感染源の推定、公衆衛生上の負荷評価に関する方法は十分に確立されていない。

食品媒介感染症の疾病負荷を評価するためには、従来、コホート研究や症例対照研究など、比較群を設定した調査デザインが用いられてきた[3]。しかし、比較群への調査には多くのマンパワーや費用を要するため、広域事例において迅速に実施することが困難な場合がある。このため、比較群を設定せず、症例のみの情報を用いてリスク推定や疾病負荷評価を行う方法の検討が求められる。

本研究は広域に発生する主に細菌性食品媒介感染症について、疫学情報と病原体のゲノム情報を統合的に活用し、広域事例の探知、疫学情報収集、リスク評価および疾病負荷評価に資する方法を検討することを目的とした。

具体的には、初年度に広域食品媒介感染症における疫学情報収集方法を検討し、国内外の情報収集・活用方法を整理した。2年目には、MLVA 法による同一分子タイプの腸管出血性大腸菌感染症例を対象として、Ria らの報告[4]を参照し、SCCS 法による IRR 算出の実施可能性を検討した。3年目

には、SCCS 法により得られた IRR を用いて、疾病負荷指標の一つである ARP の算出可能性を検討した。

B. 研究方法

1. 広域食品媒介感染症における疫学情報収集方法の検討

広域食品媒介感染症事例の疫学情報収集方法を検討するため、協力自治体から得られた疫学調査情報、感染症発生動向調査情報、食中毒調査支援システムに登録された情報を収集し、分子タイピング情報と疫学情報の結合可能性、疫学情報の適時性、正確性、データの質について検討した。対象疾患は、腸管出血性大腸菌感染症を中心とした細菌性食品媒介感染症とした。

また、国外における広域食品媒介感染症の疫学情報収集方法を把握するため、米国における広域食品媒介感染症のアウトブレイク探知、疫学情報収集、データ集約、情報還元の方法について情報収集を行った。特に、National Outbreak Reporting System (NORS)、Research Electronic Data Capture (REDCap)、レシート情報の活用、リスクコミュニケーションにおけるフォーカスグループインタビュー等について整理した。

2. 病原体のゲノム情報と疫学情報を用いた SCCS 法による IRR 算出の試行

過去に報告された広域事例のうち、2021年6月1日から2022年12月31日にEHEC O157VT1VT2と診断された者を対象とした。このうち、MLVA 法により同一分子タ

イプとされた 37 例を抽出し、分子タイピング情報と疫学情報を結合した。

解析には SCCS 法を用いた。曝露因子は SCCS 法的前提条件[5]を満たすと考えられる「焼肉店の利用」とし、アウトカムは「同一分子タイプの腸管出血性大腸菌感染」とした。発症日および曝露日の情報を用い、リスク期間を 1～7 日として、IRR および 95% 信頼区間を算出した。解析には、SCCS 法に関する SAS 用マクロを用いた。

3. SCCS 法により得られた IRR を用いた疾病負荷指標の検討

SCCS 法的前提条件を満たすと考えられる焼肉店の利用について、SCCS 法により推定された IRR を用い、疾病負荷指標の一つである ARP を算出した。

ARP は以下の式により算出した。

$$ARP = \frac{IRR - 1}{IRR} \times 100$$

また、SCCS 法により得られる IRR および ARP の解釈可能性、絶対リスク評価への応用可能性、個別食品・食材を曝露因子とした場合の適用可能性について、既存文献に基づき検討した。

C. 研究結果・考察

C1. 研究結果

C1-1. 広域食品媒介感染症における疫学情報収集方法の課題

広域事例の可能性のある分子タイピング情報をもとに、協力自治体から共通化した疫学調査情報を収集し、感染症発生動向調

査情報および食中毒調査支援システムに登録された情報と比較した。

協力自治体からの情報収集は、情報が得られた時点で報告されるため、適時性の点で有用であった。一方で、複数自治体から得られる情報を集約し、解析可能なデータとして整理するためには、データ入力、構造化、統合、解析までの一連の過程を効率化する必要があると考えられた。

食中毒調査支援システムに登録された疫学情報は、分子タイピング結果から数週間から 2 か月程度を要する症例があり、広域事例の早期探知や迅速な解析においては適時性に課題があった。また、感染症発生動向調査情報は、曝露情報や行動情報が記載されている場合があるものの、自由記載を含む非構造化情報が多く、疫学情報の正確性やデータの質について検証が必要であった。

米国では、NORS を用いてアウトブレイク調査データを報告し、ダッシュボード等により情報を活用していた。また、REDCap を用いた疫学情報収集の効率化、レシート情報の解析による商品特定、フォーカスグループインタビューを用いた注意喚起内容の検討、SNS 等を含む複数媒体による情報提供など、疫学情報の収集から活用までの実装的な工夫が行われていた。さらに、迅速診断検査による病原体検出のスクリーニングと分離培養の強化により、分子タイピングを用いた広域アウトブレイク探知の迅速化につながる可能性が示唆された。

C1-2. SCCS 法による IRR 算出の試行

MLVA 法により同一分子タイプとされた EHEC O157VT1VT2 症例 37 例を対象とした。対象症例のうち、男性は 19 例、年齢中

中央値は 27 歳、届出時点で有症状であった者は 34 例であった。症例の 28 例に外食歴があり、そのうち 18 例が焼肉店を利用していた。その他、経口感染が推定された症例には、生肉の喫食歴が報告されていた。

焼肉店の利用と同一分子タイプの腸管出血性大腸菌感染との関連について、リスク期間を 1~7 日として SCCS 法による解析を行った。その結果、IRR は 32.0 (95%信頼区間：12.5-82.1) であった。記述疫学において焼肉店利用が多く認められたことと、SCCS 法により高い IRR が推定されたことから、記述疫学の結果と SCCS 法による解析結果には一貫性がみられた。

この結果から、分子タイピング情報により同一分子タイプとされた症例に対して、曝露日および発症日が把握可能であり、曝露因子が SCCS 法の前提条件を満たす場合には、症例のみの疫学情報を用いて IRR を推定できる可能性が示された。

C1-3. SCCS 法により得られた IRR を用いた ARP 算出

SCCS 法により推定された IRR 32.0 を用いて、ARP を算出した。その結果、ARP は 96.9% (95%信頼区間：92.0-98.8%) であった。これにより、SCCS 法の前提条件を満たす曝露因子を対象とした場合、SCCS 法により得られた IRR を用いて、疾病負荷の相対的指標である ARP を算出できる可能性が示された。

一方で、SCCS 法により得られる指標は相対指標である IRR であり、曝露によってどの程度の発症数が増加したか、または発症リスクがどの程度増加したかといった絶対リスクを直接評価することはできない。

そのため、絶対リスクや発症数への影響を評価するためには、コホート研究等から得られる発生率、リスク差、背景発生率などを併用する必要があると考えられた。

また、個別の食品や食材を曝露因子とした場合には、食品媒介感染症の発症後に当該食品の摂取を避ける行動が生じる可能性があり、SCCS 法の前提条件である「イベントの発生がその後の曝露に影響を与えないこと」や「イベント後に曝露行動が変化しないこと」を満たさない可能性がある。さらに、個別食品・食材では曝露開始時点や曝露期間を正確に把握することが困難な場合が多い。そのため、SCCS 法の適用にあたっては、曝露因子の特性と前提条件を慎重に確認する必要がある。

C2. 考察

本研究では、広域に発生する主に細菌性食品媒介感染症について、疫学情報と病原体のゲノム情報を統合的に活用し、広域事例の情報収集、リスク推定、疾病負荷評価に資する方法を 3 年間にわたり検討した。

初年度の検討では、広域食品媒介感染症において、分子タイピング情報または病原体のゲノム情報のみでは原因食品や感染源の推定には不十分であり、曝露歴、行動歴、臨床情報などの疫学情報を迅速かつ標準化された形で収集することが重要であることが示された。共通化した疫学調査票は、複数自治体から同一形式の情報を得る点で有用であり、迅速性の面でも利点があった。一方で、収集された情報を解析可能な形に整理するためには、データ集約および構造化の効率化が必要であった。米国における NORS、REDCap、レシート情報の活用、情

報提供方法の検討などは、国内における広域食品媒介感染症対策を検討する上で参考になると考えられた。

2年目の検討では、MLVA法により同一分子タイプとされたEHEC O157VT1VT2症例を対象に、SCCS法によるIRR算出を試行した。従来、食品媒介感染症のリスク評価には、症例対照研究や後ろ向きコホート研究など、比較群を設定した調査デザインが用いられてきた。しかし、広域事例では、比較群の設定に時間、費用、マンパワーを要し、迅速な評価が困難となる場合がある。SCCS法は症例のみを用いてリスク推定を行う方法であり、曝露日および発症日が把握可能で、前提条件を満たす曝露因子であれば、広域食品媒介感染症におけるリスク推定に応用できる可能性がある。本研究では、焼肉店利用を曝露因子とした解析においてIRR 32.0が得られ、記述疫学の結果とも一貫性がみられた。このことから、症例のみの疫学情報を用いたSCCS法によるリスク推定の実施可能性が示された。

3年目の検討では、SCCS法により得られたIRRを用いて、疾病負荷指標の一つであるARPを算出した。IRR 32.0に基づくARPは96.9%であり、SCCS法的前提条件を満たす曝露因子であれば、相対的な疾病負荷評価に応用できる可能性が示された。この点は比較群の設定が困難な広域食品媒介感染症事例において、公衆衛生上の負荷を検討するための選択肢となり得る。

一方で、SCCS法にはいくつかの限界がある。第一に、SCCS法は相対指標であるIRRを推定する方法であり、絶対リスクや発症数の増加を直接評価することはできない。そのため、疾病負荷をより具体的に評価

するためには、コホート研究、サーベイランスデータ、背景発生率、リスク差などの情報を併用する必要がある[6-8]。第二に、SCCS法は曝露因子の特性に大きく依存する。焼肉店の利用のように、曝露時点が比較的明確で、発症後の曝露行動変化の影響が限定的と考えられる場合には適用可能性がある。一方で、個別食品や食材を曝露因子とした場合には、曝露時点や曝露期間の把握が困難であり、さらに発症後に当該食品を避ける行動が生じる可能性があるため、前提条件を満たさない場合がある。第三に、広域事例では症例数が限られることが多く、疫学情報の欠測や曝露日の不確実性が解析結果に影響する可能性がある。

本研究の意義は、広域食品媒介感染症において、疫学情報と病原体のゲノム情報を統合し、さらにSCCS法を用いたリスク推定およびARP算出へと接続する一連の方法を検討した点にある。これにより、従来の比較群を設定した調査デザインが困難な場合であっても、一定の条件下では症例のみの情報からリスク推定および疾病負荷の相対的評価を行える可能性が示された。

今後は、広域食品媒介感染症における疫学情報の標準化、構造化、迅速なデータ集約体制の構築が必要である。また、SCCS法を適用可能な曝露因子と適用困難な曝露因子を整理し、前提条件を満たさない場合の補正方法や感度分析についても検討する必要がある。さらに、SCCS法により得られたIRRやARPを、サーベイランスデータやコホート研究等から得られる発生率・リスク差と組み合わせることで、より実践的な疾病負荷評価につなげることが重要である。

D. 結論

本研究では、広域に発生する主に細菌性食品媒介感染症について、疫学情報と病原体のゲノム情報を統合した情報収集・解析方法を検討した。

初年度には、広域食品媒介感染症における疫学情報収集方法を検討し、共通化した疫学調査票による情報収集は迅速性の点で有用である。一方、データ集約および解析の効率化が課題であることを明らかにした。また、米国における NORS、REDCap、レシート情報の活用、リスクコミュニケーションの工夫など、広域事例対応に資する情報収集・活用方法を整理した。

2 年目には、MLVA 法により同一分子タイプとされた EHEC O157VT1VT2 症例を対象に、SCCS 法による IRR 算出を試行した。焼肉店の利用を曝露因子とした解析では、IRR 32.0 (95%信頼区間: 12.5–82.1) が得られ、症例のみの情報を用いたリスク推定の実施可能性が示された。

3 年目には、SCCS 法により推定された IRR を用いて ARP を算出し、ARP 96.9% (95%信頼区間: 92.0–98.8%) が得られた。これにより、SCCS 法の前提条件を満たす曝露因子であれば、症例のみの情報を用いて疾病負荷の相対的評価を行える可能性が示された。一方で、SCCS 法は絶対リスクを直接算出できないため、発症数の増加やリスク差などを評価するためには、コホート研究等から得られる発生率やリスク差を併用する必要がある。また、個別食品・食材を曝露因子とする場合には、曝露時点の把握や発症後の曝露行動変化により、SCCS 法の前提条件を満たさない可能性がある。

今後は広域食品媒介感染症における疫学情報の標準化・構造化、迅速なデータ集約体制の構築、SCCS 法の適用可能な曝露因子の整理、絶対リスク評価のための他の調査デザインとの組み合わせを検討する必要がある。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 研究発表

1. Eita M, Yahata Y, Nakamura N, Fujita K, Saito M, Matsukura K, Takagi H, Nakamura M, Shimada T, Ishii A, Kudou M, Sunagawa T. Large Outbreak of *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus* Caused by Ready-to-Eat Meals in Aomori, Japan. IDWeek. 2024, Los Angeles, U.S.A., October 16–19, 2024.
2. 浦川美穂, 八幡裕一郎, 塚田敬子, 井上英耶, 越湖允也, 大沼恵, 高良武俊, 高橋琢理, 島田智恵, 砂川富正. 散发的な EHEC 感染症例の MLVA 解析による広域アウトブレイクの探知について. 第 83 回日本公衆衛生学会総会, 札幌, 2024 年 10 月.
3. 大沼恵, 八幡裕一郎, 砂川富正. 感染性胃腸炎集団発生に対する効果的な公衆衛生的対策の検討. 第 83 回日本公衆衛生学会総会, 札幌, 2024 年 10 月.
4. 浦川美穂, 八幡裕一郎, 高橋琢理, 砂川富正. 広域に発生する細菌性疾患の疫学情報とゲノム情報の分析と監視に基づく疾病負荷軽減策の検討について.

第 84 回日本公衆衛生学会総会, 静岡,
2025 年 10 月.

G. 知的所有権取得

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Summary of Possible Multistate Enteric (Intestinal) Disease Outbreaks in 2023 [Internet]. 2025 [accessed 2026 Apr 6]. [Available from: <https://www.cdc.gov/foodborne-outbreaks/php/data-research/summary-2023.html>]
- [2] Crowe SJ, Mahon BE, Vieira AR, Gould LH. Vital Signs: Multistate Foodborne Outbreaks - United States, 2010-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Nov 6;64(43):1221-5. [Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26540483>]
- [3] Stafford RJ, Schluter PJ,

Wilson AJ, Kirk MD, Hall G, L. Population-Attributable Risk Estimates for Risk Factors Associated with Campylobacter Infection, Australia. Emerging Infectious Disease journal. 2008;14(6):895. [Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/6/07-1008>]

- [4] Ria T, Mancuso MC, Daprai L, Liporace MF, Gazzola A, Arnaboldi S, et al. Vacation in Egypt associated with Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in children and adolescents, northern Italy, 2023. Euro Surveill. 2024 Jul 30;29(30). [Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39056198>]
- [5] Heather Whitaker, Yonas Ghebremichael-Weldesselassie, Patrick Musonda. SELF-CONTROLLED CASE SERIES STUDIES [Internet]. [accessed 2025 Apr 28]. [Available from: <https://sccs-studies.info/index.html>]
- [6] Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi S V., Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and

- thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* [Internet]. 2021 Jul 1;27(7):1290–7.
- [7] Wan EYF, Chui CSL, Wang Y, Ng VWS, Yan VKC, Lai FTT, et al. Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A self-controlled case series and nested case-control study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Apr;21:100393. [Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35128500>]
- [8] Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ* [Internet]. 2022 Apr 6;377:e069590.