

平成24年度 感染症リスクマネジメント作戦講座

実地疫学調査のすすめ方1

～ 記述疫学と解析疫学 ～

平成24年5月23日
14:00-15:30

防衛医学研究センター 感染症疫学対策研究官
教授 加來浩器 (KAKU KOKI)

感染症疫学対策研究官の業務

感染症を**推理**する。

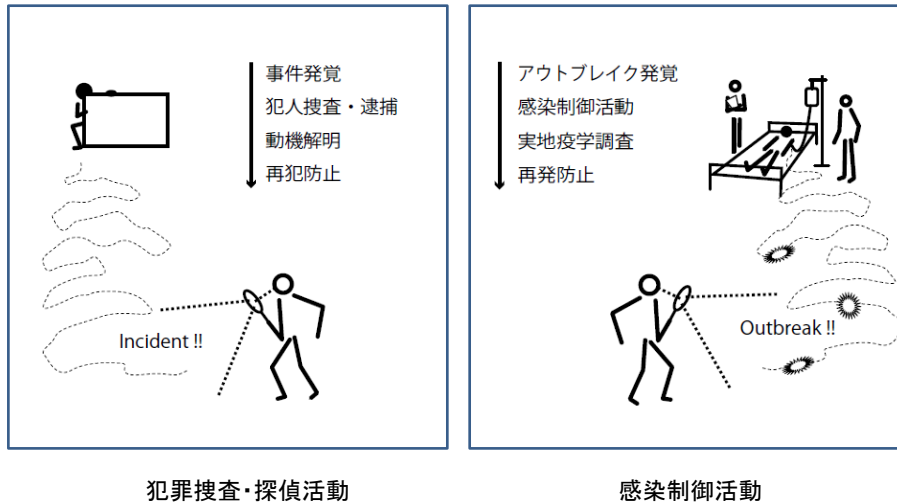
・実地疫学調査の活用

感染症対策を**実践**する。

- ・感染症危機管理事態への備えと対応
- ・人材育成



犯罪捜査と感染制御活動の類似性



実地疫学(Field Epidemiology)とは？

- －迅速に**現場(実地)**で調査する！
 - ・何が、いつから
 - ・原因は(感染源)
 - ・どのように(感染経路)
- －調査結果を感染症対策に**反映(応用)**！
 - ・今のアウトブレイクを抑える(迅速対策)
 - ・再発の防止(長期予防策)

実地疫学専門家養成コース

Field Epidemiology Training Program-Japan



目的

- 日本での**実地疫学の核**となる者を養成
 - 1996年、堺での腸管出血性大腸菌O157集団発生事例の苦い経験
- 世界(特にアジア)の**感染症対策ネットワーク**を構築
 - WHO本部(ジュネーブ)、WHO西太平洋地域事務局(マニラ)

概要

- **1999年9月**に開講
- 国立感染症研究所
- **2年間**の実務教育
- **世界標準**のカリキュラム
 - 感染症集団発生時の対応
 - 感染症サーベイランス
 - 情報の発信
 - 疫学研究など



平成14年8月28日 2期生卒業式



医療環境は、清潔で健康上きわめて安全な空間である。これが一般の人々が抱いているイメージです。よもや患者さんが感染症のリスクにさらされているなんて思いもよらないことでしょう。それゆえ、ひとたび病院内でアウトブレイク事例が発生すると、マスコミは大きく取り上げ、当該病院は社会的な責任を強く問われることになります……。**アウトブレイクが発生した場合**には、速やかに収束させるありとあらゆる活動を展開させていかなければなりません。この本は、感染症のアウトブレイクという見えない世界の出来事を**視覚化し、分析し、原因を究明し、**そのうえで再発防止のための**具体的な方策を見出す**という一連の手法を紹介しています。この手法は世界標準です。国内外を問わずアウトブレイクに対応すべく仕事をしているすべての人々の**共通言語**となるものです。

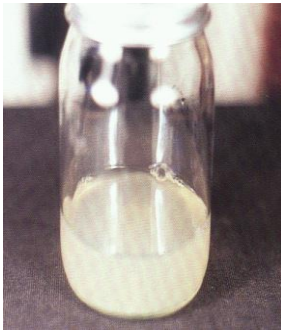
ジョン・スノーの偉業

- 1813年3月15日に、**ヨーク**で生まれ、9人兄弟の長男として育った。父親は、労働者で貧乏であったけど、子供たちには教育の機会を惜しまなかった。
- **1831年**に、ヨーロッパで猛威を振るっていたコレラが、ついにイギリスに上陸したときには、スノーは18歳で医師見習いをしていた。
- この流行ではイギリス全体で、**約5万人**が死亡した。
- スノーが住んでいた**ニューカッスル周辺**でも、炭鉱夫を中心に多くの患者が発生した。



コレラの臨床像

米のとぎ汁状の下痢と極度の脱水



Rice water stool

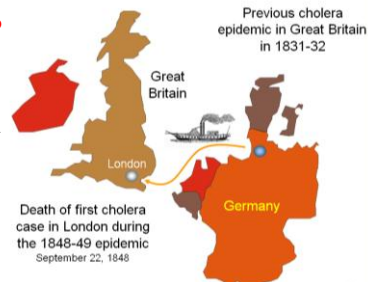
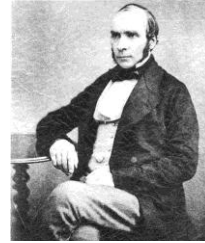


眼が窪み、鼻と頬骨が尖り、無表情、顔面蒼白



眼球運動異常

- 当時は、コレラや黒死病(ペスト)などの疫病は、沼や腐敗物から発生する瘴気(悪い空気)によってコレラが流行するという学説(ミアズマ説)が主流であった。
- しかし、スノーは小さくて発見することができない微生物によって起こるという学説(病原体説)を信じていた。
- 16年間姿を消していたコレラが1848年から49年にかけて再びロンドンを襲う。
- ロンドンで医学博士になっていたスノーは、これらの流行を詳細に研究した。



- スノーは、患者の特徴を以下のようにまとめた。
 - 初期症状は消化器系(激しい下痢、嘔吐)であること、
 - 人から人へ伝染していること、
 - 発病までに潜伏期間(incubation period)があること
 - 同じ流行地でも患者の出る家は、飛び飛びである
(ミアズマが原因であれば連続して出てもおかしくないのに・・・)
- そして、コレラ特有の下痢便の中に病原体がいて、それが井戸水などに入れば患者が大量に発生するだろうと推察し、流行地での水供給と下水について調べた。
- 1849年に、「コレラの伝播様式について: On the Mode of Communication of Cholera」初版を自費出版するが、「この見解の正しさを証明する証拠を何一つ提示していない。」と批判された。

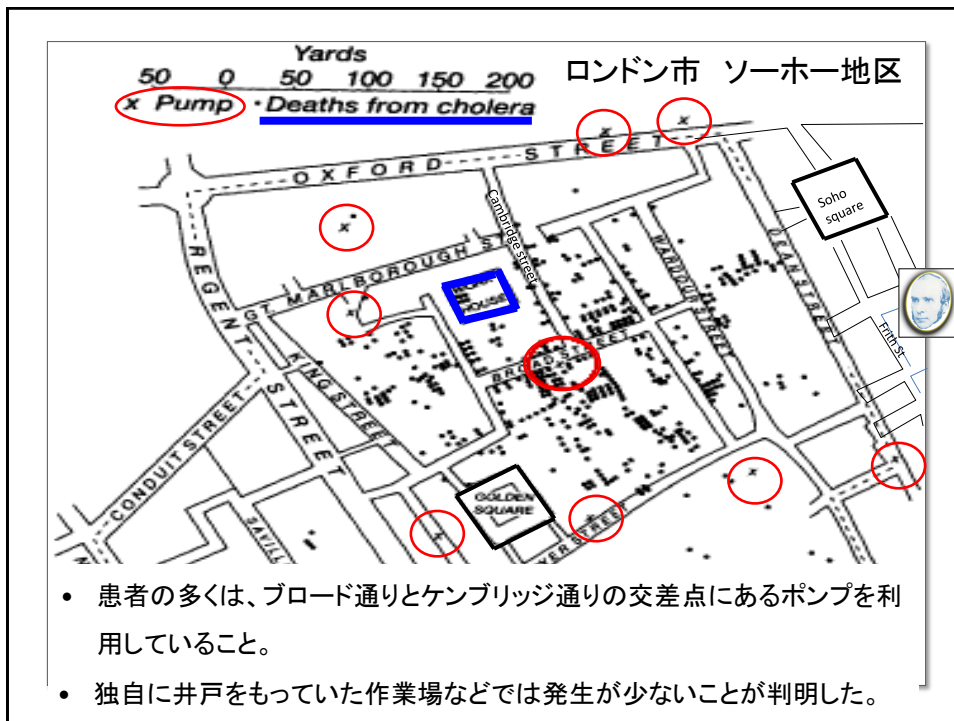
- 次の流行が、1853年からニューカッスル、ゲーツヘッドなど各地で発生し、合計10,675名が死亡した。
- ロンドンでは、1854年になってから、サウスウォーク地区や、ランベス地区で流行が起こり始めた。
- ソーホー地区は、8月の下旬までは数例の発生は見られていたが、一見、孤立したような状況だった。ところが、8月31日から突如、猛烈な流行が発生した。3日間でブロード・ストリートの周辺にいた127名が次々に死んでいった。1週間以内には、地区の1/3の住人が死亡した。



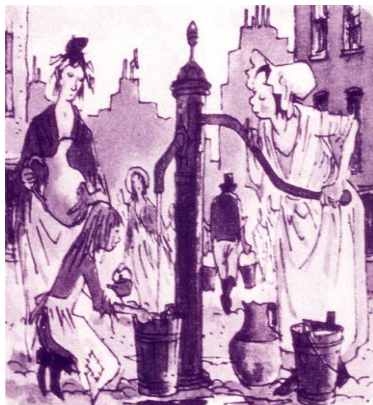
"the most terrible outbreak of cholera which ever occurred in the kingdom"



- スノーは、フリス通りに住んでいたため、この流行状況を目の当たりに観察できた。
- 以前のロンドン南部での調査では、その原因がボクソール・ウォーター・カンパニーであるとの結論を得ていたため、今回も水道の利用に着目した。

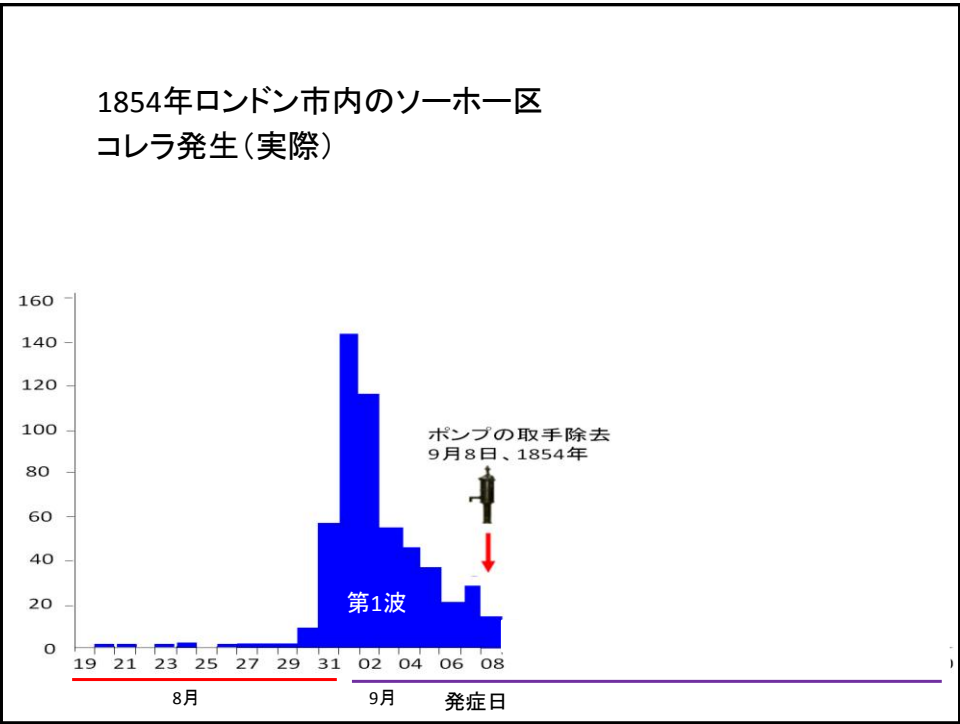
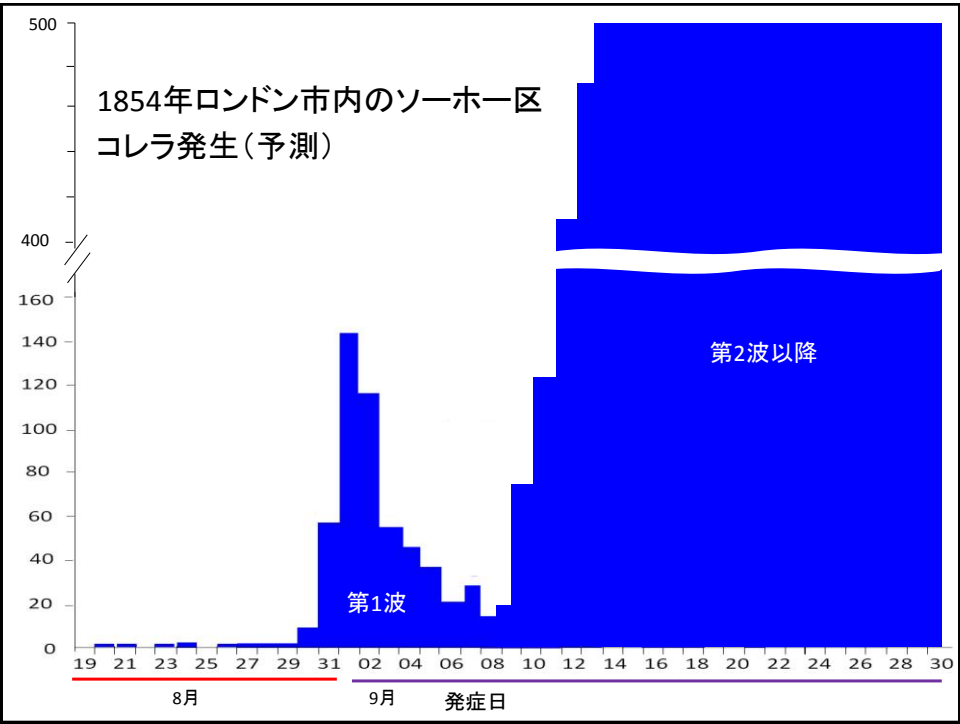


- スノーは、9月7日に衛生当局に掛け合い、9月8日に問題の井戸の取っ手が外され、井戸水の使用が禁止されたところで死者が減少し、流行が止まった。



- スノーから「地図」をみせられた、ヘンリー・ホワイトヘッド牧師は、精力的な調査を行った。
- その結果、ブロード通り40番地の生後5カ月の女兒が、4日間の激しい下痢の後に、9月2日に衰弱死した事実を突き止めた。
- 母親のサラ・ルイスは無事だったが、父親のトーマスは2週間後に死亡した。

Source: The Broad Street Pump, Safe & Sound, Penguin, 1971 in English MP. Victorian Values
-- The Life and Times of Dr. Edwin Lankester, 1990.

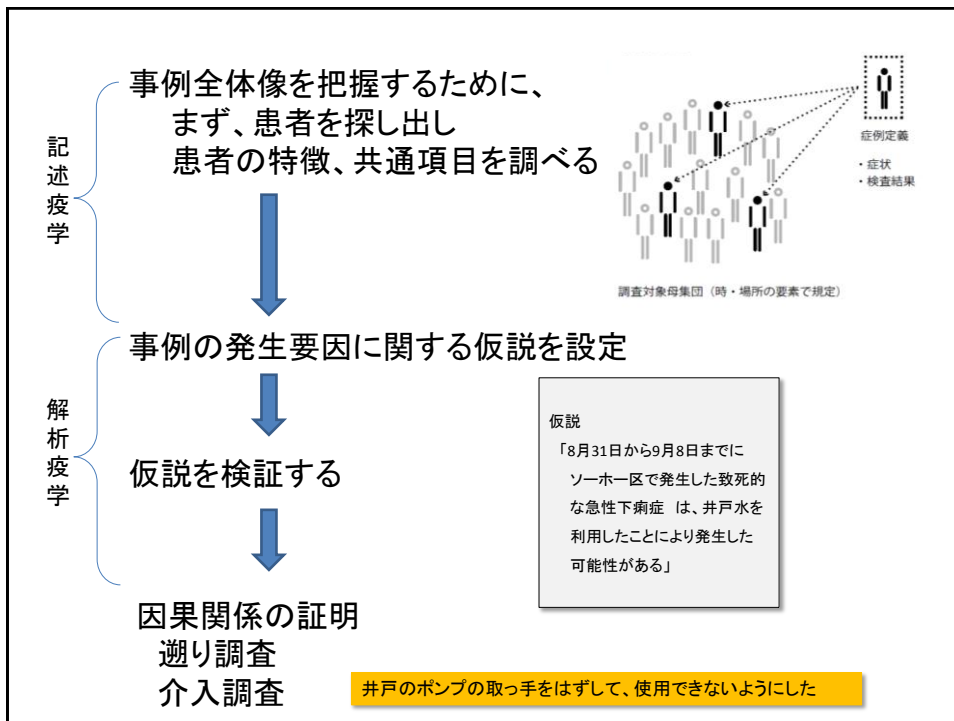


- スノーは、この経緯をはじめ、水によるコレラの流行の例を多く集め、大幅に増補した「On the Mode of Communication of Cholera 2nd edition」を1855年に発表した。
- コレラとの遭遇から数えて25年目であった。
- しかし、この仕事の偉大さが十分に評価されたのは、
 - 1859年: パスツール “生物自然発生説の否定”
 - 1883年: コッホ “病原体の発見”
 の後であったが、…。
- 井戸水が汚染と死の原因であったとの共通認識は確立された。



1866年の風刺画





アウトブレイクとは？

- ・ 通常より、多くの患者が発生すること

- ある期間内（時：Time）
 - ある地域（場所：Place）
 - ある集団（ヒト：Person）
- 疫学の3要素

- ・ 意外とシンプル！

- ・ サーベイランス・データの活用が有用

アウトブレイクとは？

- ・ 通常より、多くの患者が発生すること
 - ある期間内 (Time)
 - ある地域 (Place)
 - ある集団 (Person)

- ・ 通常の発生=0の場合は？
 - 新興感染症
 - バイオテロ
 - 食中毒
 - 院内感染

・ 感染源・感染経路から考えて本来あってはいけない疾病

・ 公衆衛生上、極めて重要な疾患

アウトブレイクの原因！

輸入感染症？

食中毒！



実験室内感染？

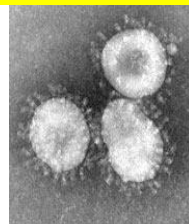
院内感染？

1例でもアウトブレイク！

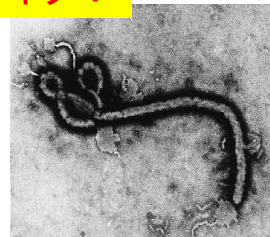
人畜共通感染症



米国 白い粉
(炭疽菌)



SARSウイルス



エボラウイルス
バイオテロ？

未知の病原体？

新興・再興感染症

病院内でアウトブレイクが発生すると！

• 通常の診療業務に加えて、

- 感染拡大防止対策の徹底
- 疫学調査の開始
- 検査量の増加
- 患者・家族へのケア
- マスコミ対策
-

忙しくなる！

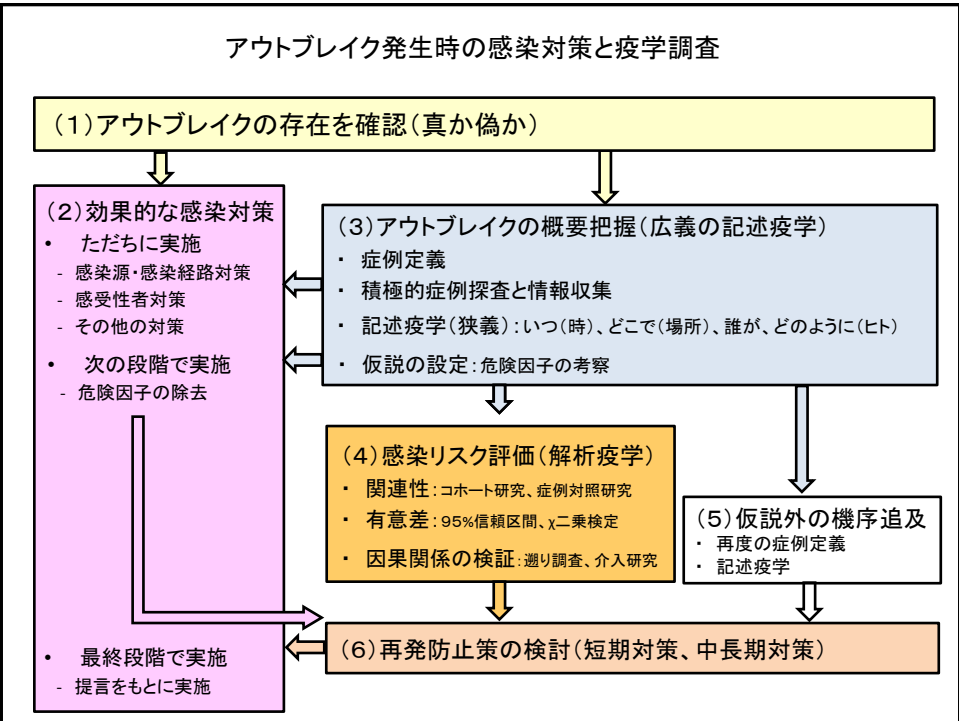
イライラする
肉体的にも疲れやすい

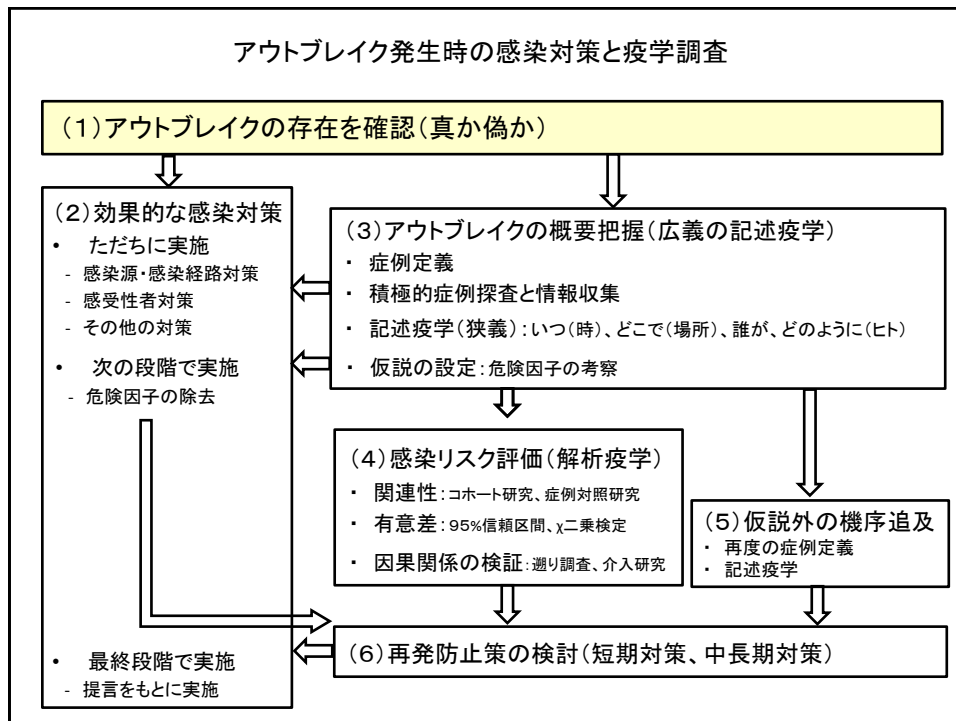
他の人は楽をしているように見えるが、自分だけがとても忙しい
自分の仕事は、あまり評価されていないのでは？

チーム内で仲間割れ・喧嘩が始まる！

チームでの役割分担とプロセス管理が重要

アウトブレイク発生時の感染対策と疫学調査

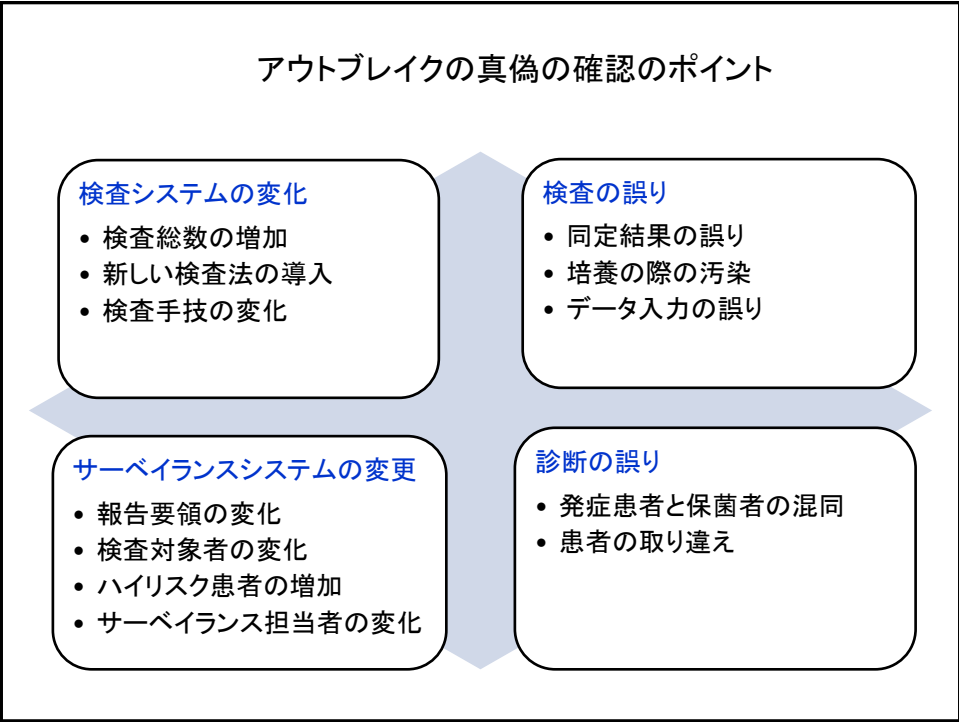
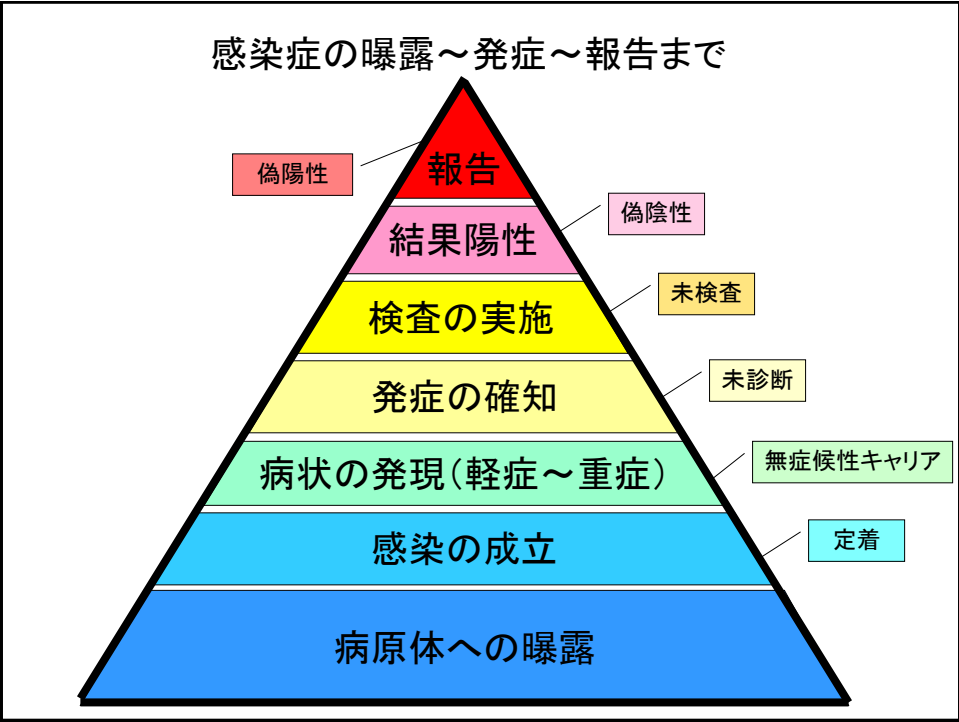


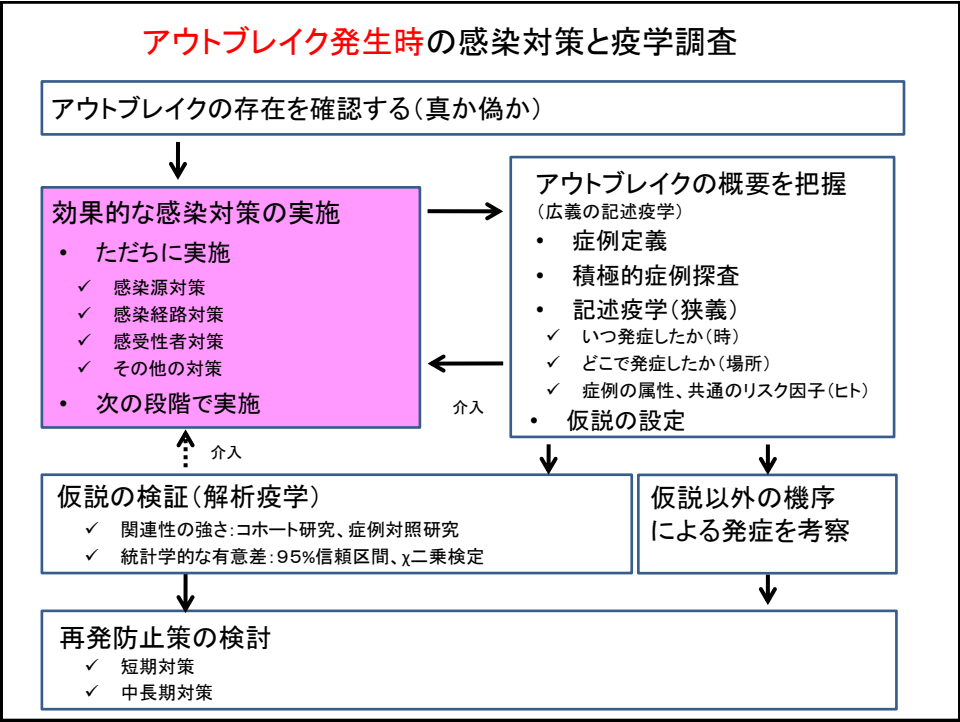


第1報は、・・・

- 医師、検査技師、病棟看護師、外来看護師から、
 - 直接、電話で・・・
 - 噂話として、・・・
- サーベイランス・データの解析から、
 - 適切にプログラムされているか？

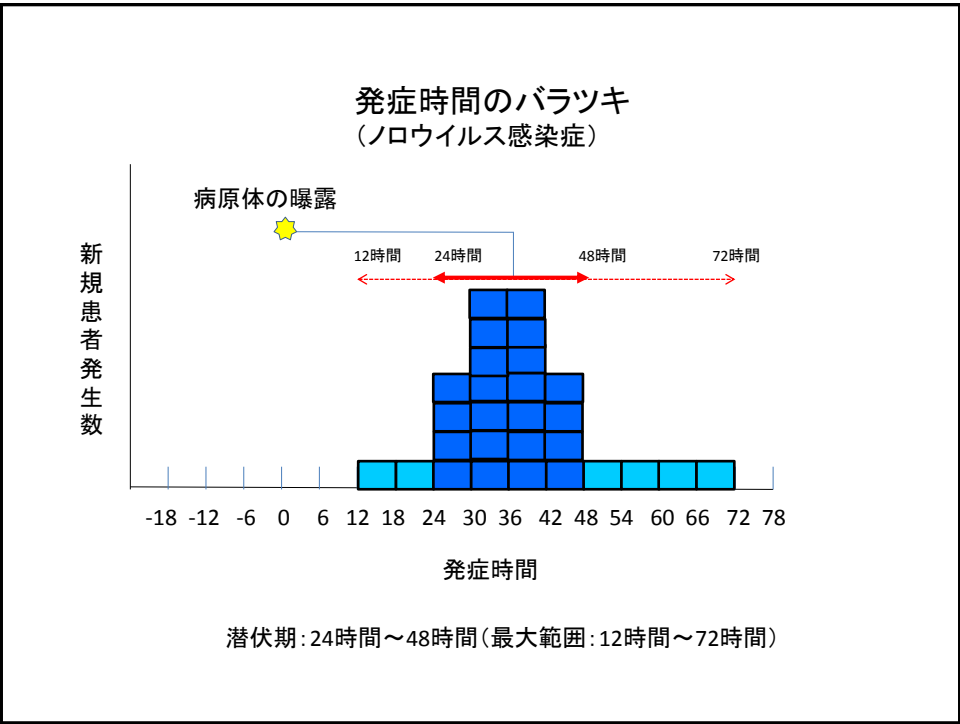
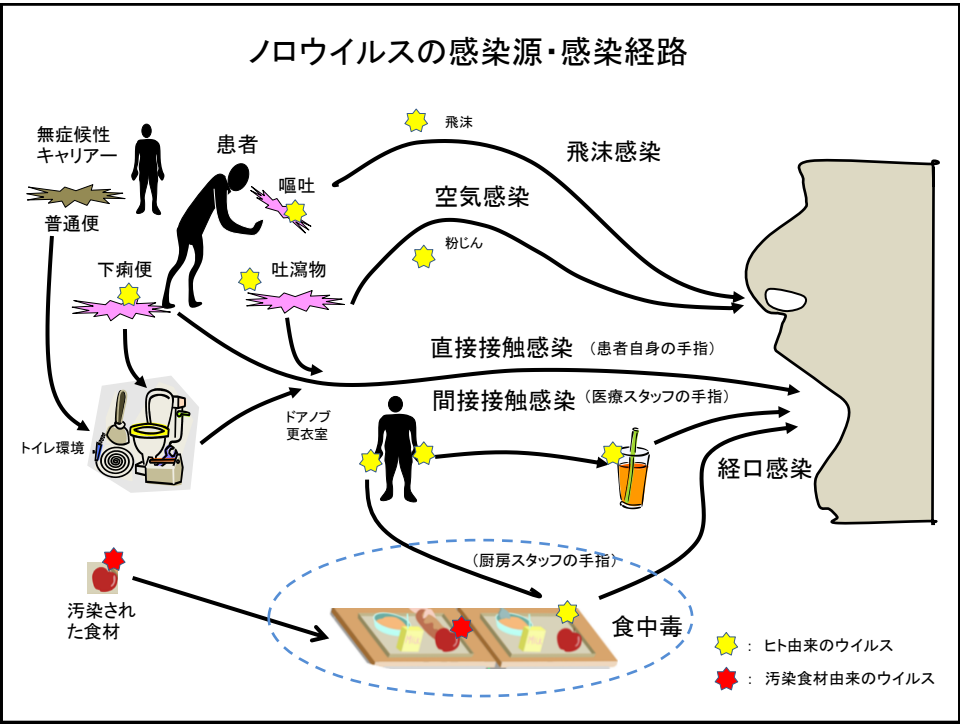
- | | |
|-----------------------|------------------------------------|
| 1) 単純性 Simplicity | 6) 陽性的中率 Predictive value positive |
| 2) 柔軟性 Flexibility | 7) 代表性 Representativeness |
| 3) データの質 Data quality | 8) 適時性 Timeliness |
| 4) 許容性 Acceptability | 9) 安定性 Stability |
| 5) 敏感度 Sensitivity | |

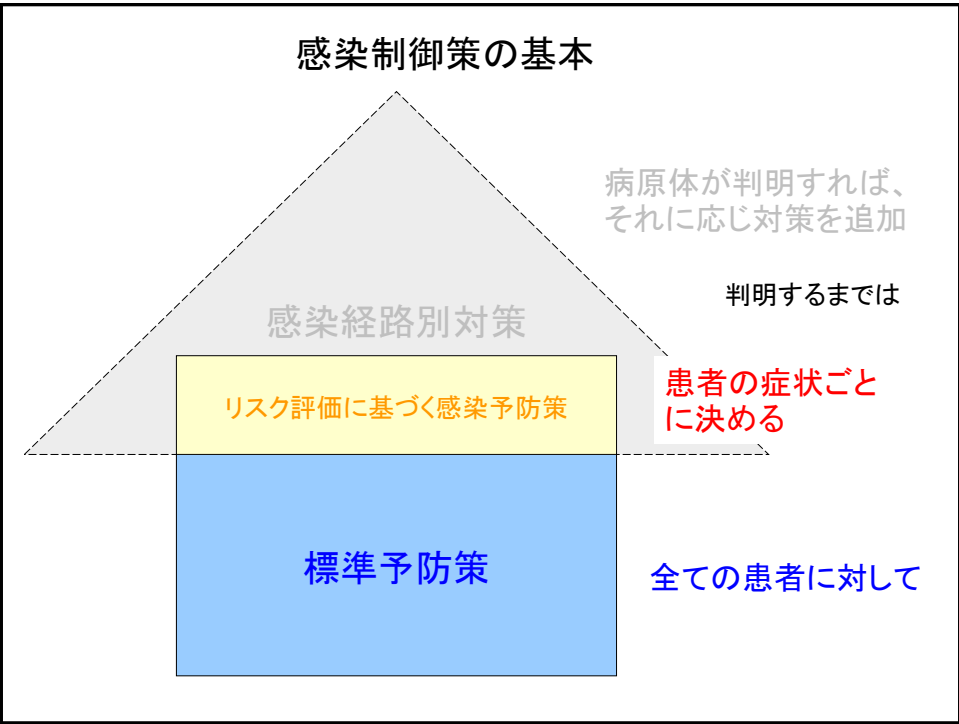
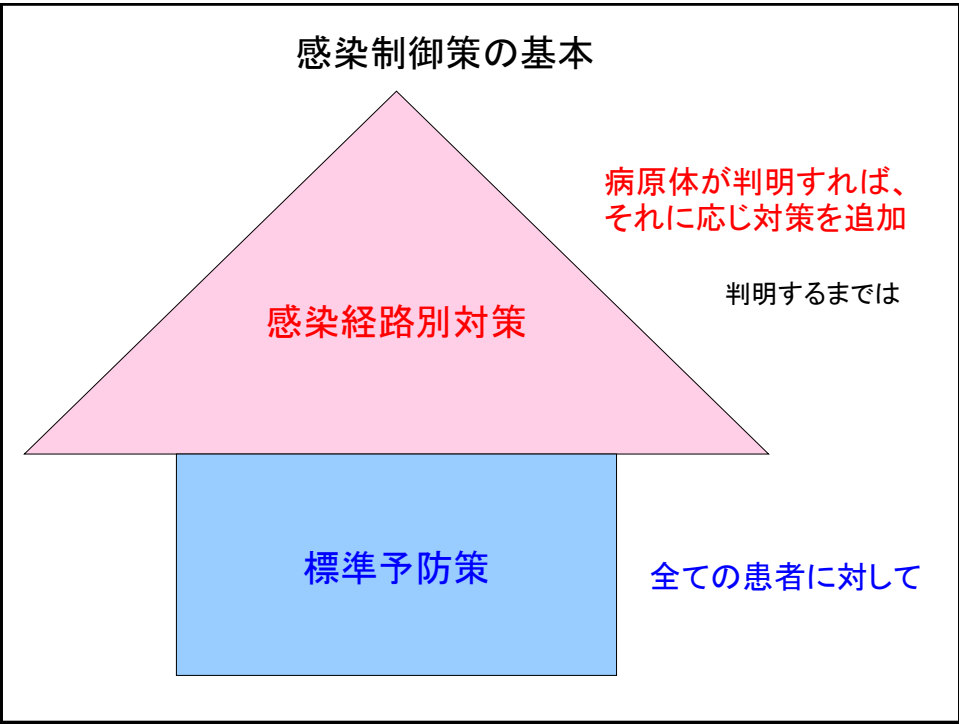


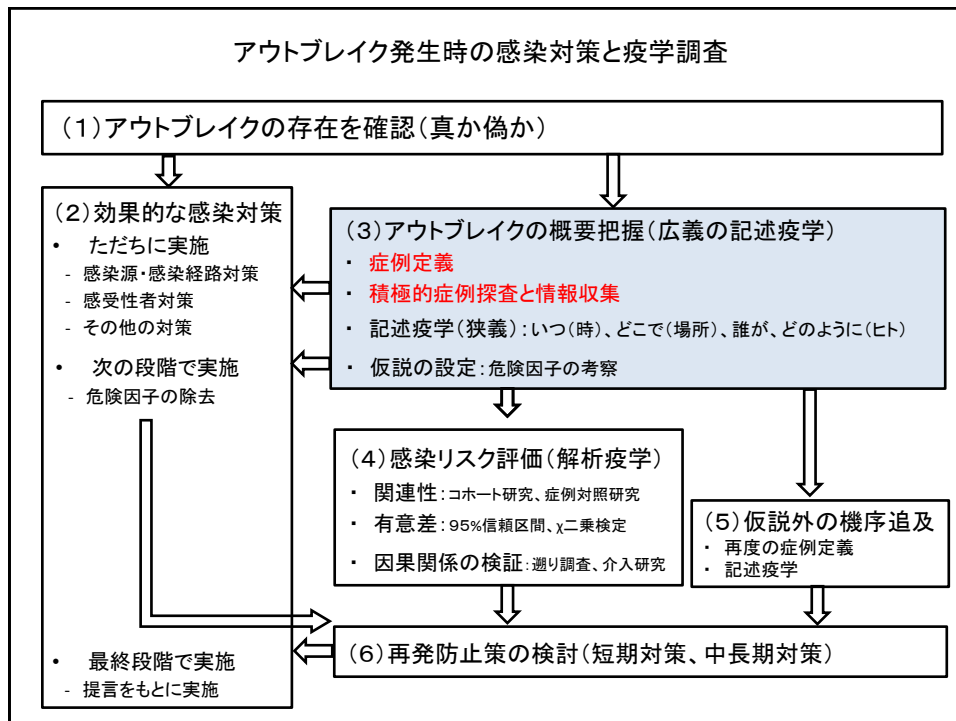


Know your disease

- 例えば
- ・ ノロウイルス感染症
 - ・ カンピロバクター食中毒
 - ・ サルモネラ食中毒
 - ・ 腸炎ビブリオ
 - ・ 黄色ブドウ球菌食中毒
 - ・ ウエルシュ菌食中毒







症例定義の作成

1 時…… いつからの発症を捉えるか？

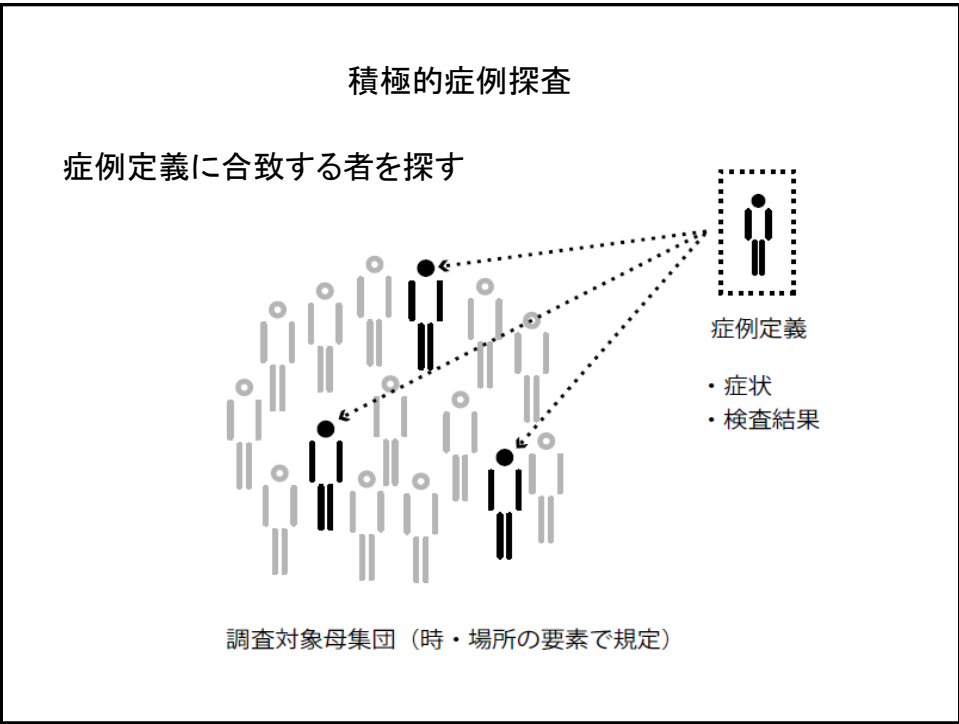
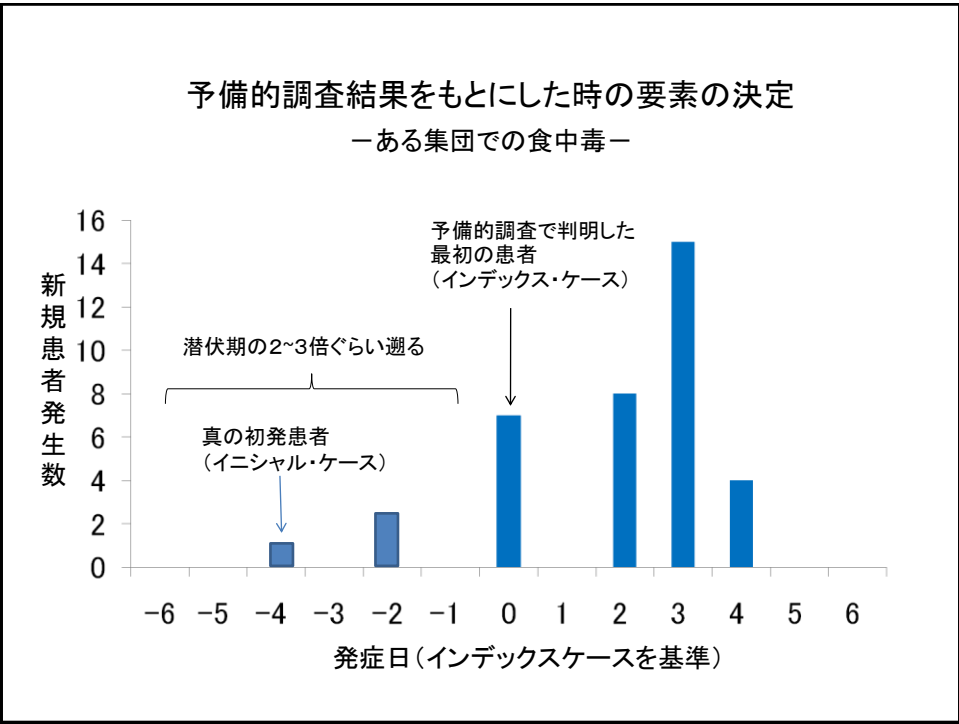
- ・ 200×年4月1日から4月10日の期間に、
- ・ 200×年4月7日から4月10日の期間に、

2 場所…… どの場所に居たものを捉えるか？

- ・ A社の職員で
- ・ A社の総務課の職員で、
- ・ A社の2階フロア-の職員で、

3 人…… どのような症状、患者を対象にするか？

- ・ 発熱、下痢、腹痛のいずれかを呈したもの
- ・ 発熱、及び、下痢又は腹痛のうち1つを呈したもの
- ・ 発熱、下痢、腹痛のすべてを呈したもの



積極的症例探索での調査票の内容
ー 食中毒事例 ー

1 個人属性に関する情報

氏名、性、年齢、病名、既往歴、入院日など

2 危険因子の曝露状況

発症前の行動歴(イベント等への参加)、食事歴

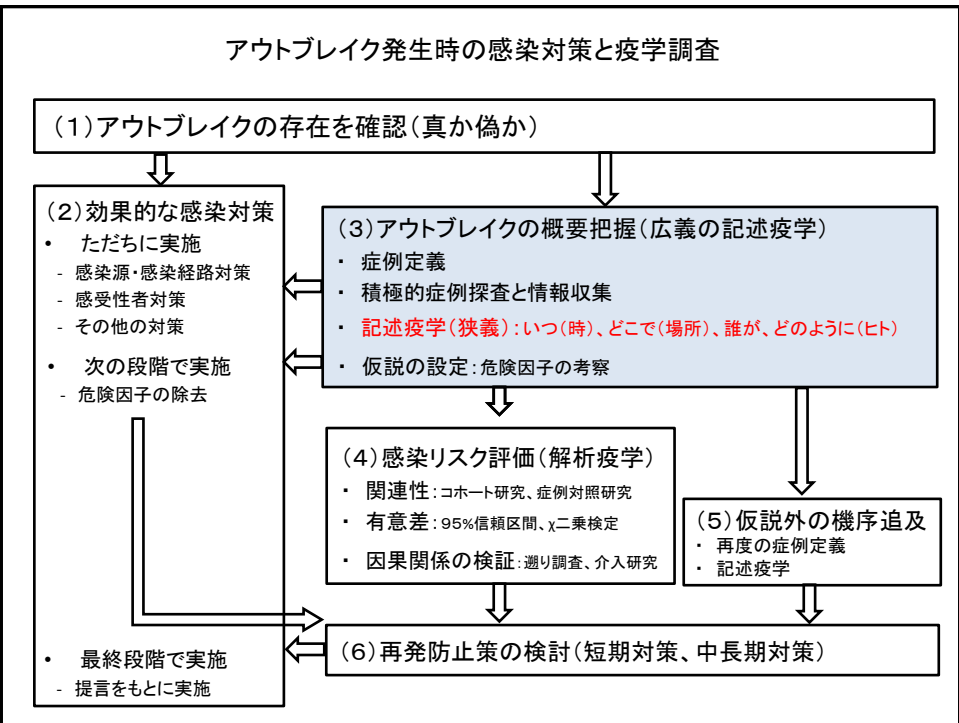
3 発症や検査結果に関する情報

臨床症状、発症日、微生物学的検査(採取日、種類、検査法、結果)、
抗菌薬の使用状況など

4 調査員の情報

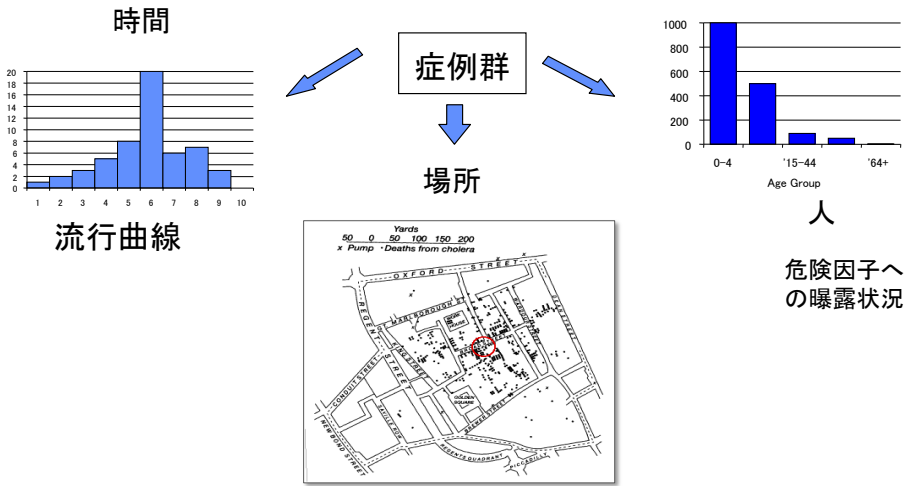
調査員名、調査日

アウトブレイク発生時の感染対策と疫学調査



記述疫学

図や表を作成して症例の特徴を把握する



ある職場での腹痛・下痢症事例

ラインリストの作成

症例	年齢	性別	職場	発症日	発熱	下痢	腹痛	嘔吐	職員食堂利用						
									4/2	4/4	4/6	4/7	4/8	4/9	4/10
1	33	男	A	4/7		○	○	○	○	○	○	○			
2	22	男	A	4/8	○	○	○					○	○		
3	30	男	B	4/8		○	○				○	○			
4	35	女	C	4/9		○	○	○		○		○			
5	25	女	C	4/9		○	○				○	○	○		
6	48	男	D	4/9		○	○		○				○		
7	35	男	A	4/10	○	○				○		○		○	

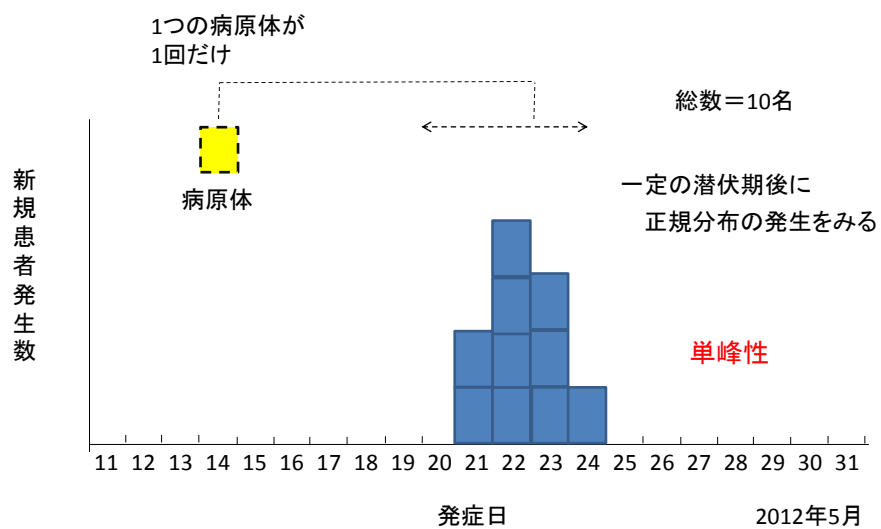
ヒト 場所 時 ヒト(症状) ヒト(危険因子への曝露状況)

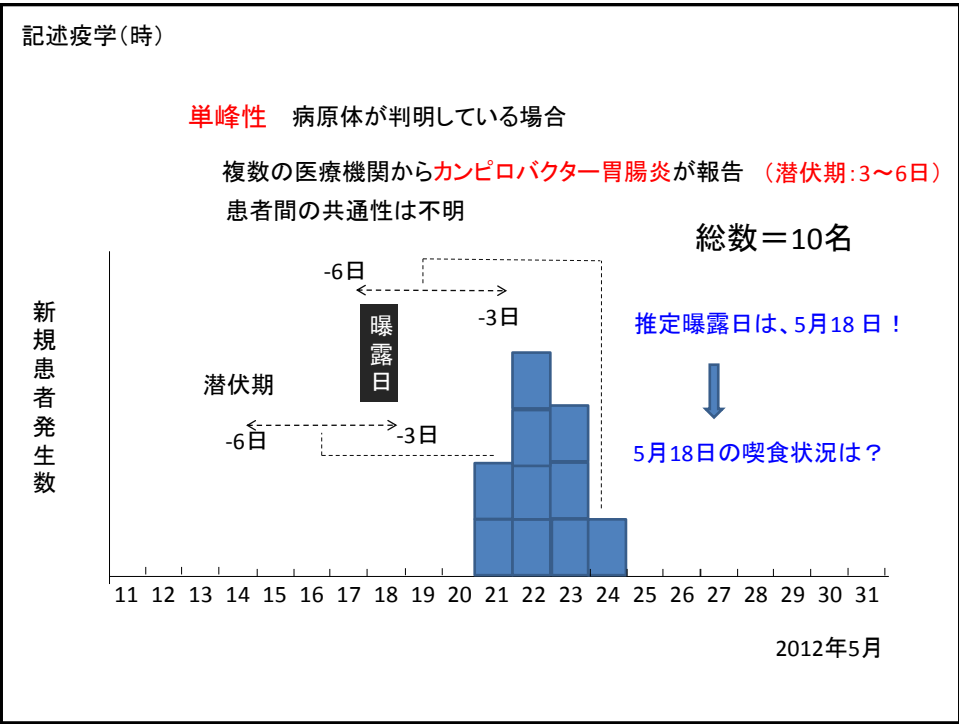
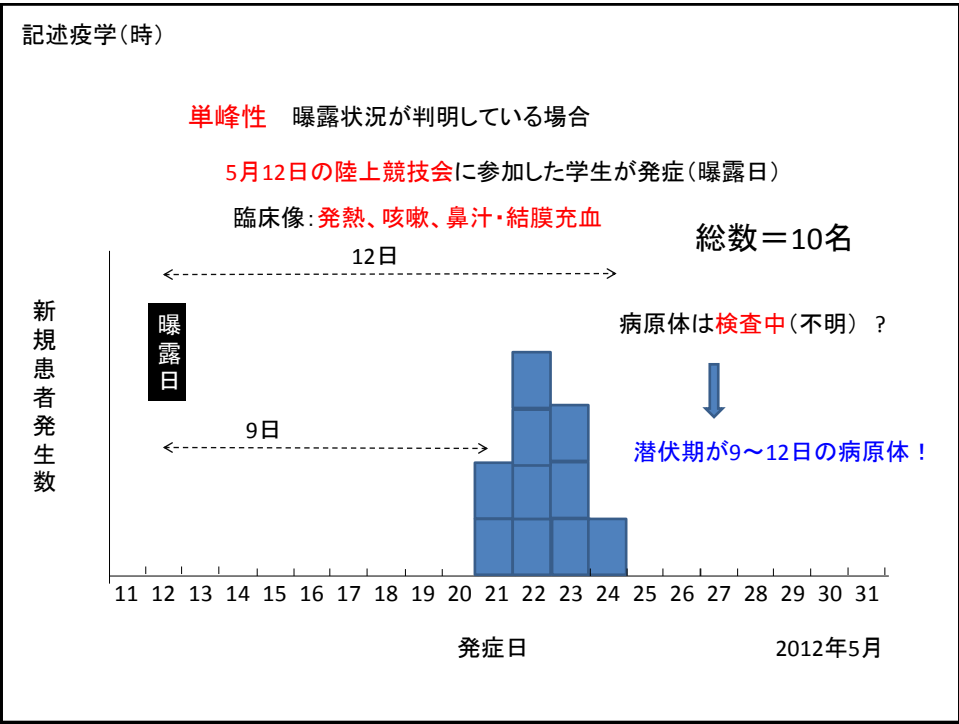
-時-

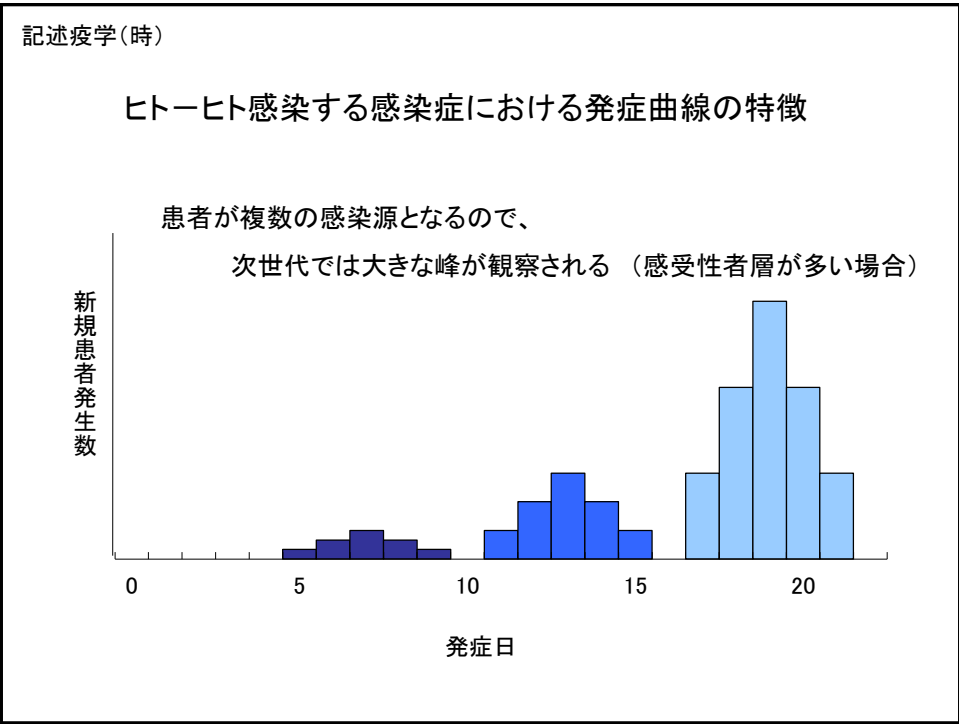
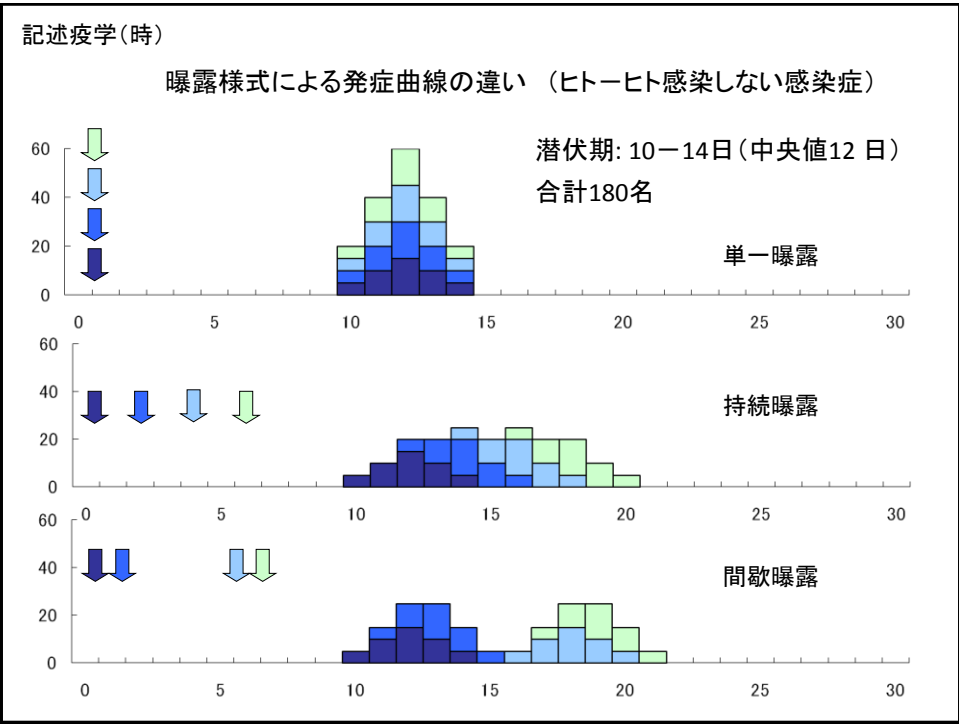
- ・ 発症のパターン
- ・ 時間的な推移

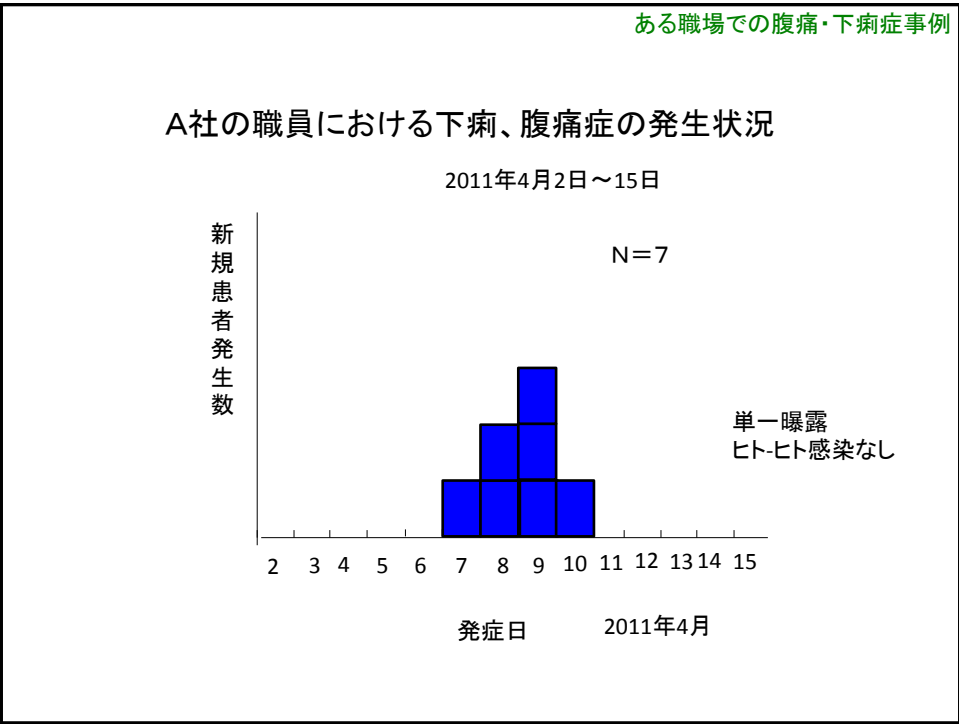
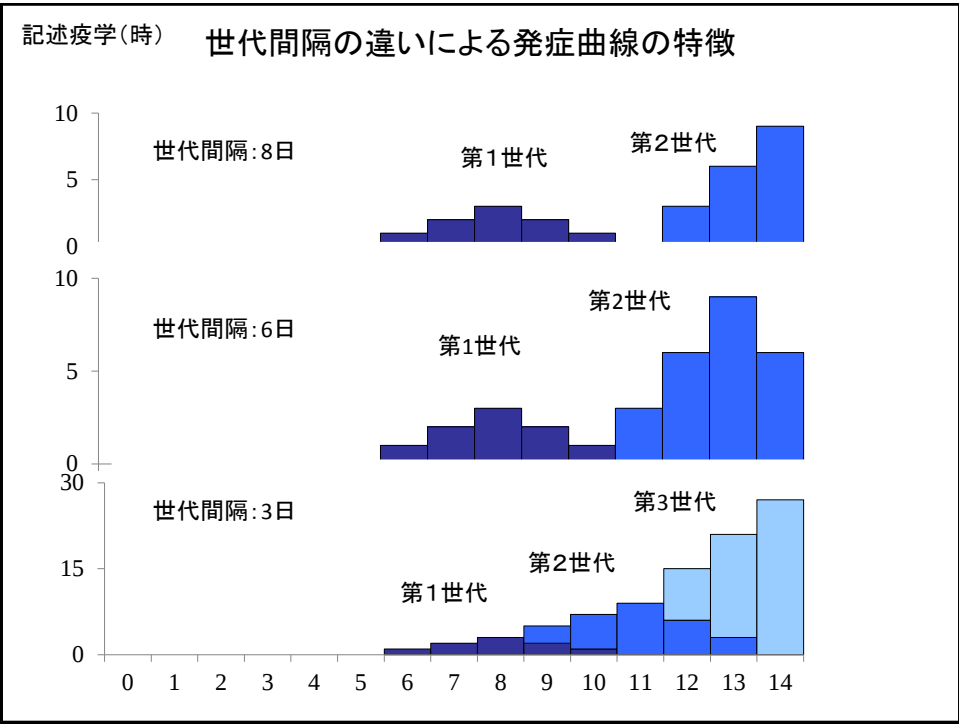
- 曝露情報を加えて検討
- 病原体情報を加えて検討

記述疫学(時)









-場所-

- 発症した時の場所
- 病原体に曝露された時の場所

- 症例相互の位置関係
- 特異な施設や構造物との位置関係

記述疫学(場所)

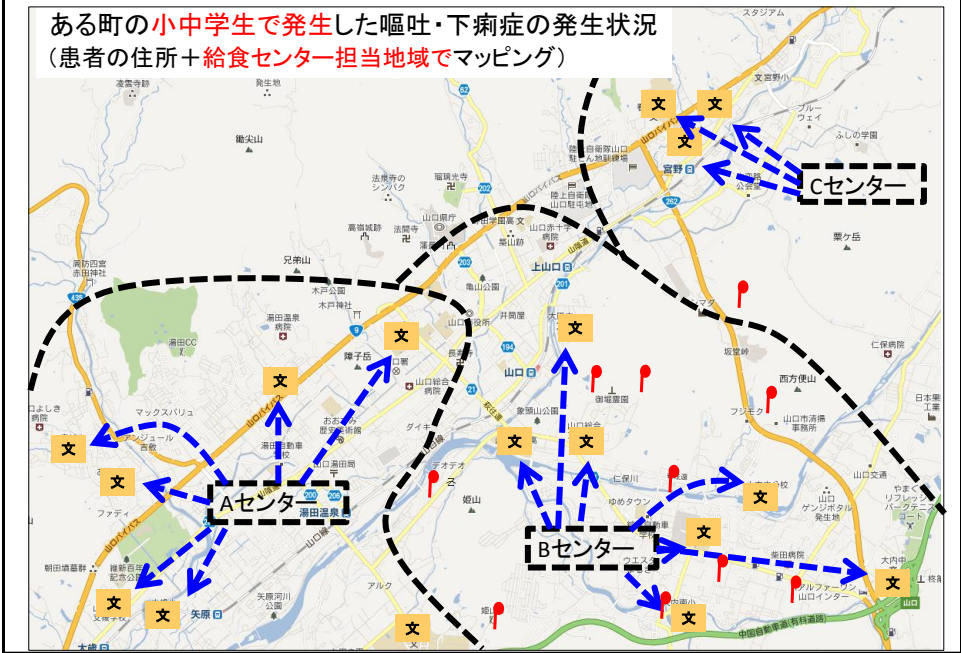
青森県内で発生した嘔吐・下痢症の発生状況
(患者の住所でマッピング)





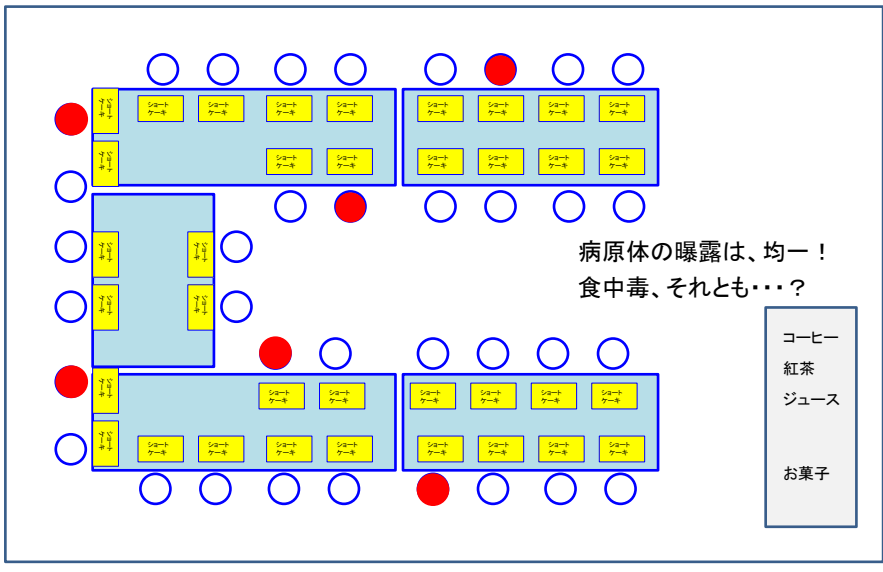
記述疫学(場所)

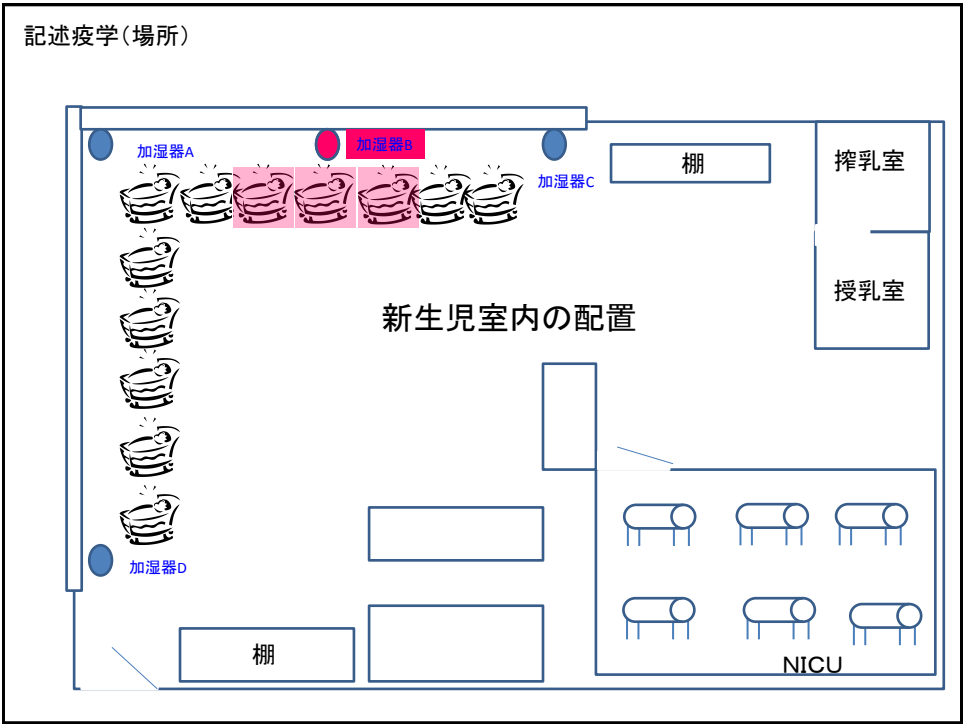
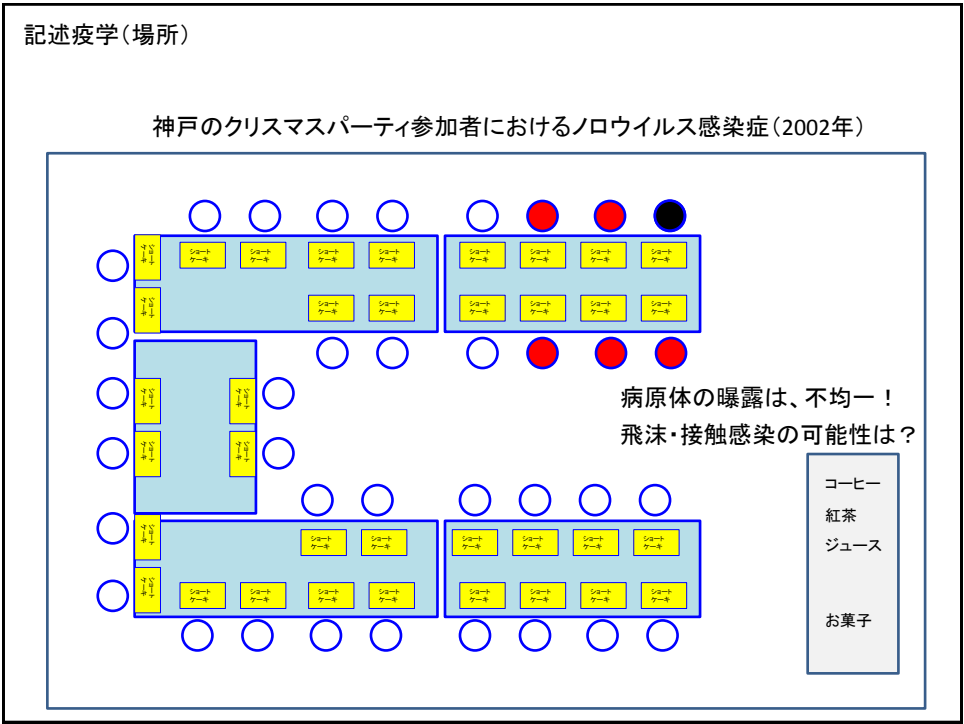
ある町の小中学生で発生した嘔吐・下痢症の発生状況
(患者の住所+給食センター担当地域でマッピング)

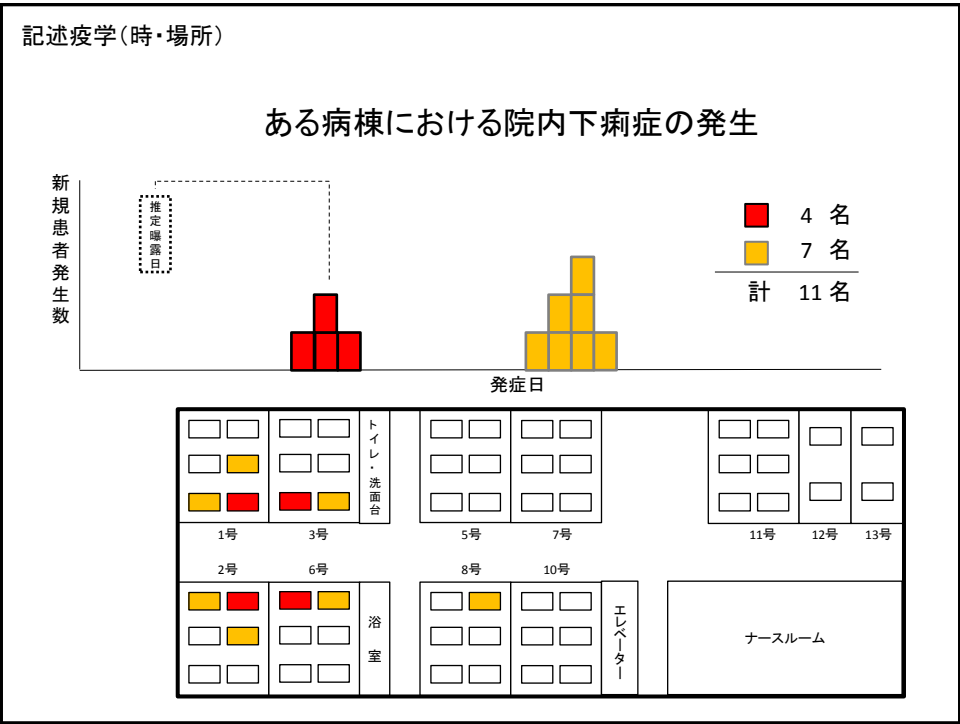
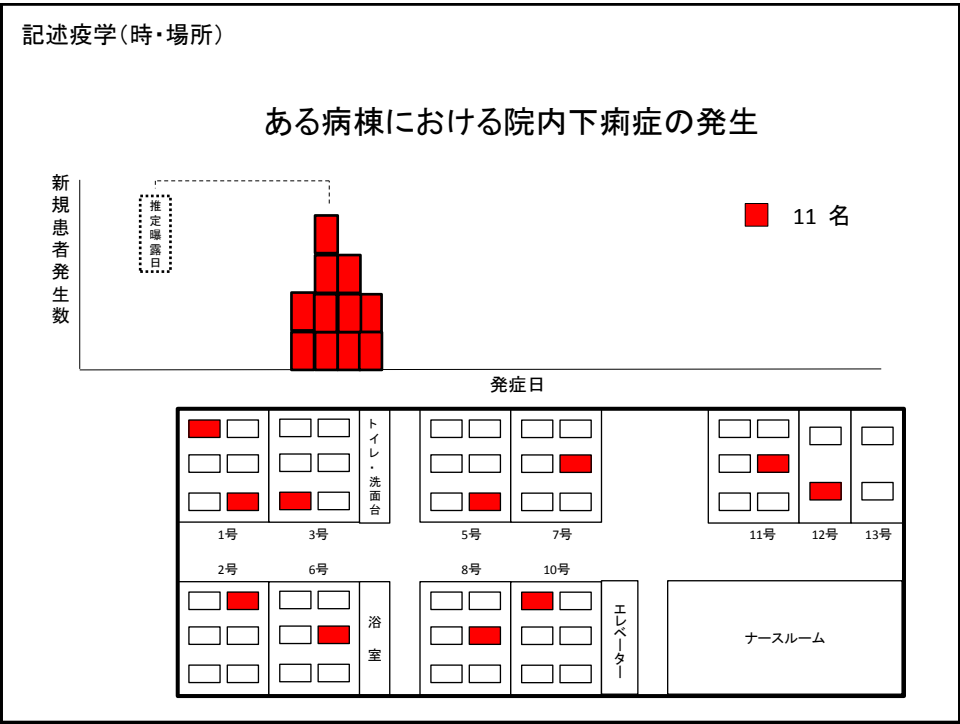


記述疫学(場所)

神戸のクリスマスパーティ参加者におけるノロウイルス感染症(2002年)







-ヒト-

- ・ 属性(年齢、性)の特徴
- ・ 危険因子への曝露の程度

記述疫学(ヒト)

ラインリスト

ある職場での腹痛・下痢症事例

症 例	年 齢	性 別	職 場	発症 日	発 熱	下 痢	腹 痛	嘔 吐	職員食堂利用						
									4/2	4/4	4/6	4/7	4/8	4/9	4/ 10
1	33	男	A	4/7		○	○	○	○	○	○	○			
2	22	男	A	4/8	○	○	○					○	○		
3	30	男	B	4/8		○	○				○	○			
4	35	女	C	4/9		○	○	○		○		○			
5	25	女	C	4/9		○	○				○	○	○		
6	48	男	D	4/9		○	○		○				○		
7	35	男	A	4/10	○	○				○		○		○	

年齢
中央値
33歳

性別
男5:女2

下痢7例(100%)
腹痛6例(86%)
発熱2例(29%)
嘔吐2例(29%)

性別の発生状況に差はあるのか？

職員食堂の利用状況
4月7日 6名(86%)
4月4日及び4月8日 3名(43%)
4月2日 2名(29%)
4月9日 1名(14%)
4月10日 0名

-ヒト-

ある職場での腹痛・下痢症事例

リスクを用いた性別の検討

	症例	総数	リスク	リスク差	リスク比
男	5	30	0. 17	0. 07	1. 7
女	2	20	0. 10		
計	7	50	0. 14	—	—

リスク＝
$$\frac{\text{調査母集団における症例数}}{\text{調査母集団における対象者数の総数}}$$

リスク差＝ (男でのリスク)－(女でのリスク)

リスク比＝
$$\frac{(\text{男でのリスク})}{(\text{女でのリスク})}$$

男性は、女性に比し、1.7倍発症しやすい！

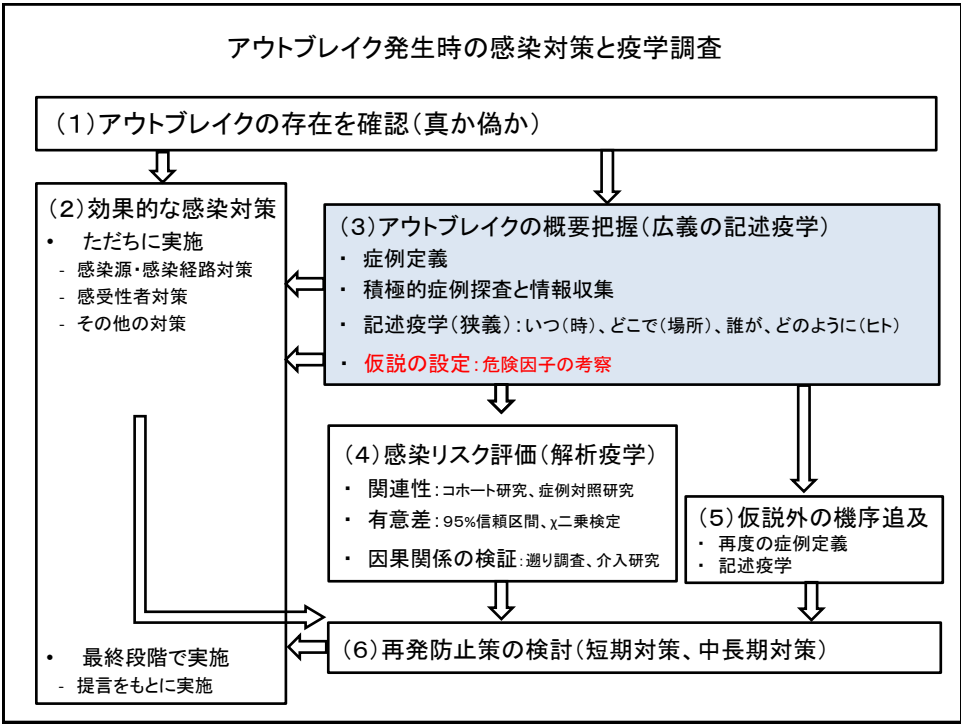
ある職場での腹痛・下痢症事例

記述疫学のまとめ(4月15日現在)

時……発症は4月7日から10日に限定し、単峰性であるため
単一曝露による発症であり、ヒト-ヒト感染はない
7名中6名が4月7日に職員食堂を利用している

場所…職場に関連なし

ヒト……腹痛・下痢が主症状、発熱、嘔吐は少ない



ある職場での腹痛・下痢症事例

仮説の設定

- ・ 記述疫学の結果 (ルールにのっとって淡々と!)
- ・ 既知の事実 (微生物学的な特徴、過去の事例)
- ・ 環境調査の結果

包括的、創造的 ↓ 集学的、チーム力

仮説

時 4月7日から4月10日までの間で、

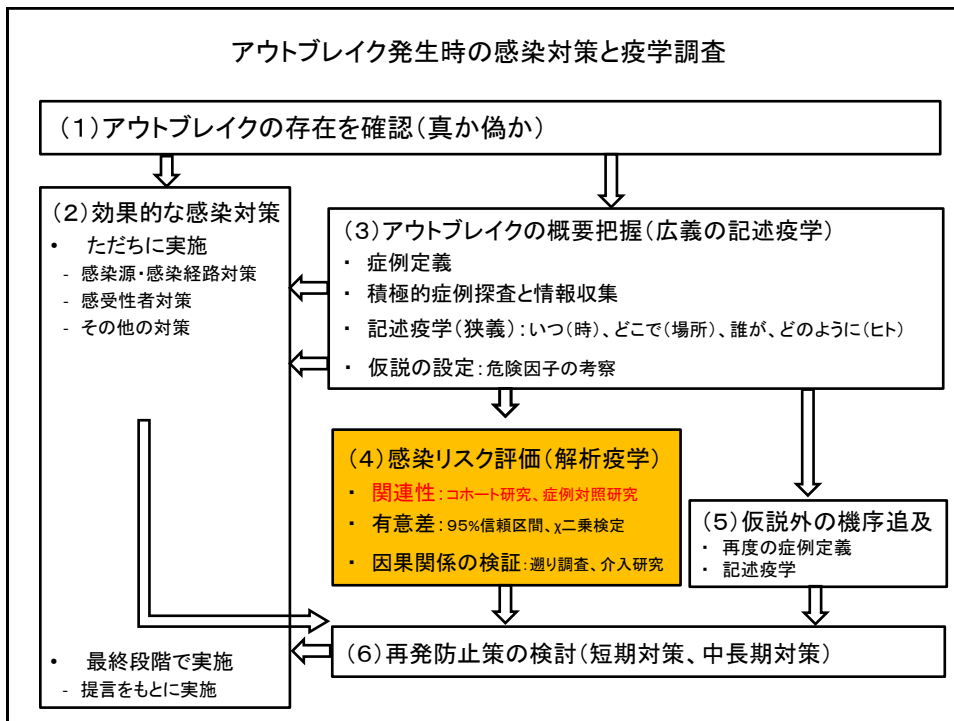
場所 A社で発生した

人 腹痛、下痢症のアウトブレイクは、

危険因子 .. 4月7日の職員食堂の利用と関連がある。



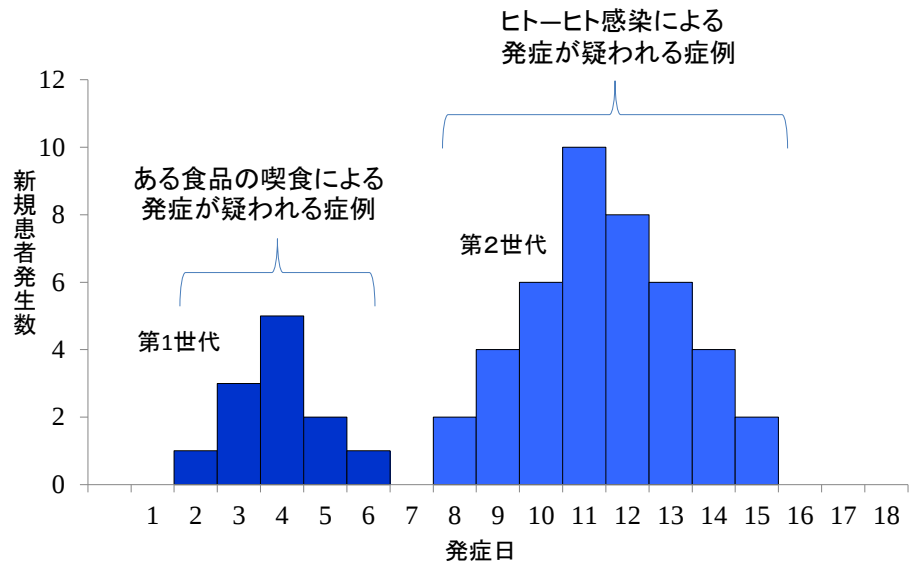
ここで失敗すると、これまでの苦労が水の泡！
これからの研究が無駄となる



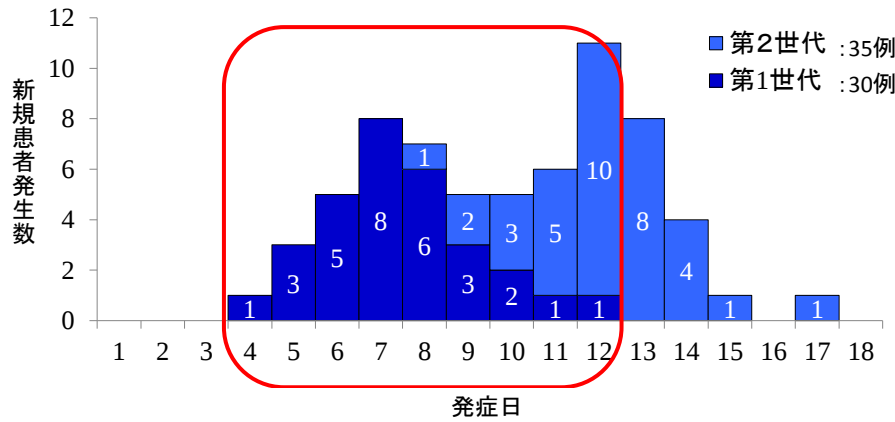
解析疫学を行う前に、もう一度……

仮説を検証するための“**症例**”となっているかを確認！

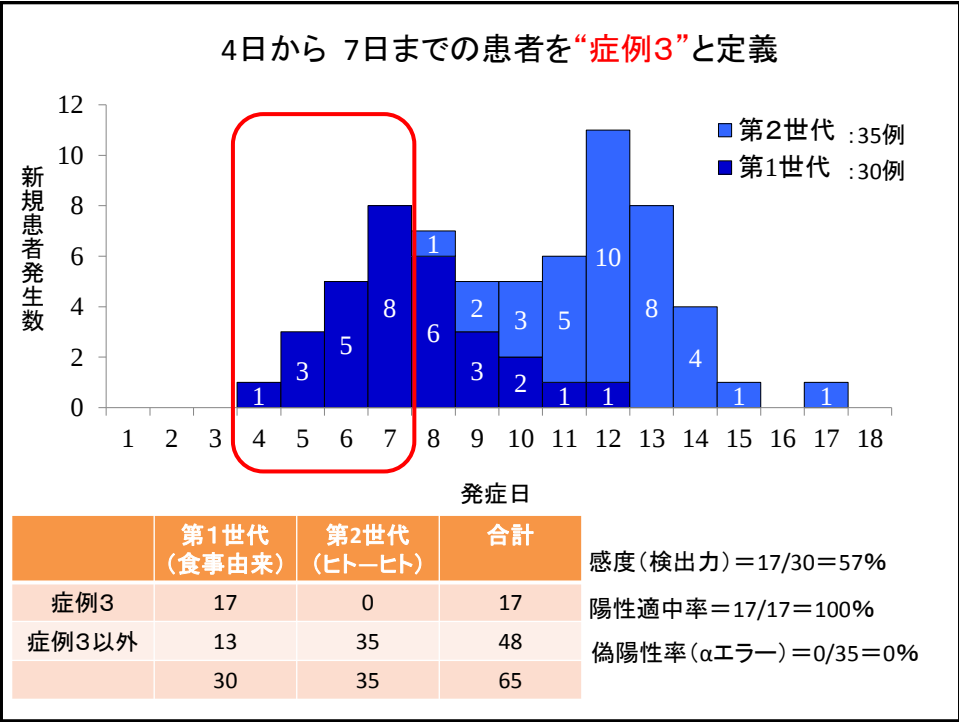
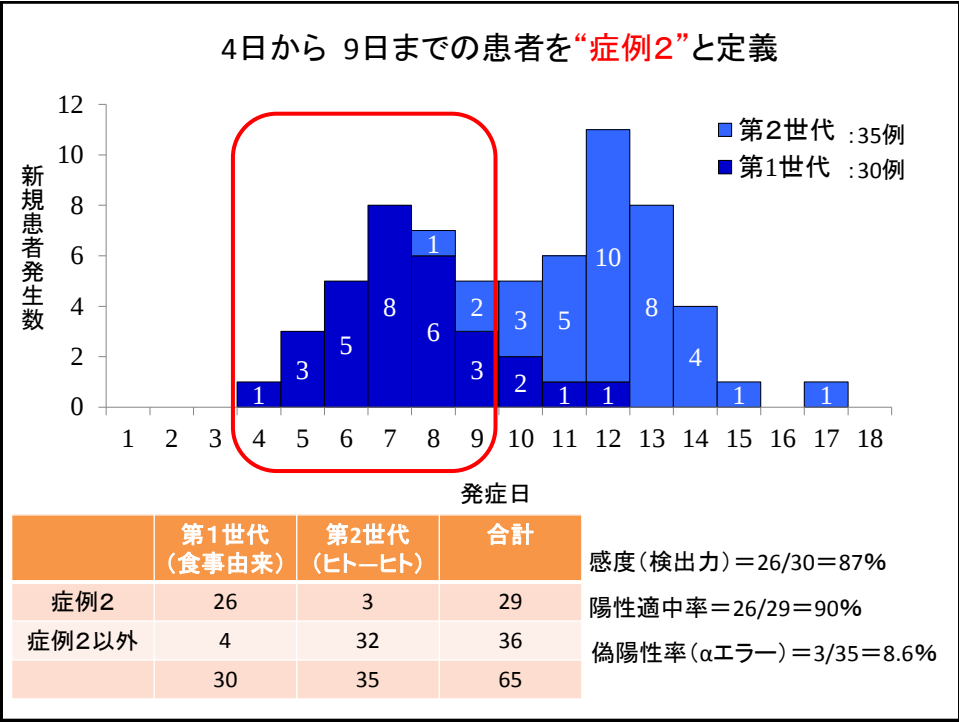
仮説の検証に見合った“症例”の再定義

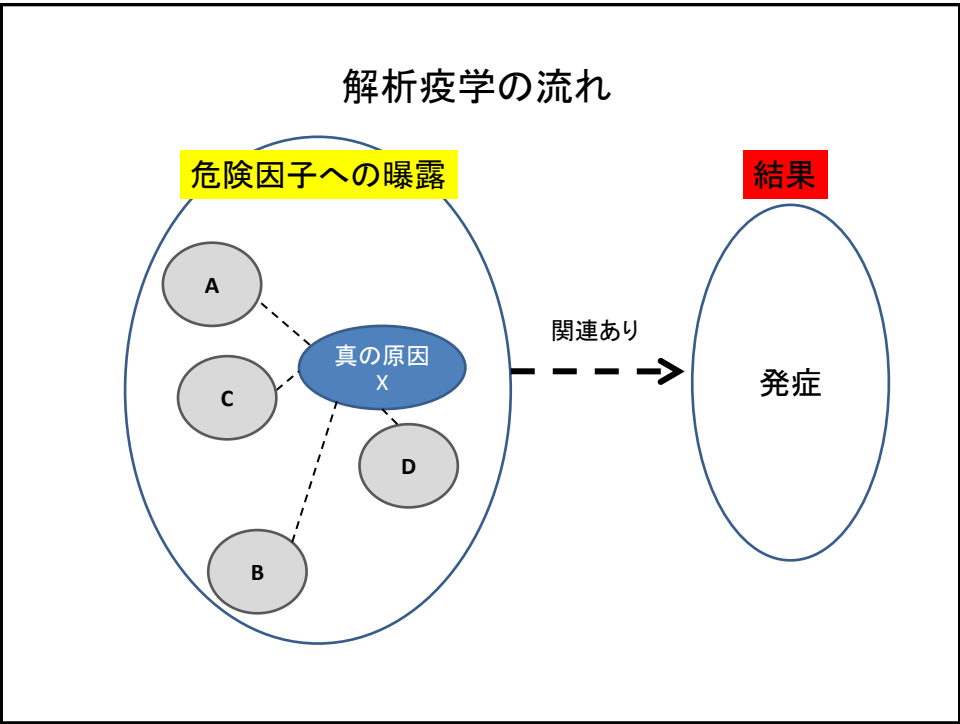
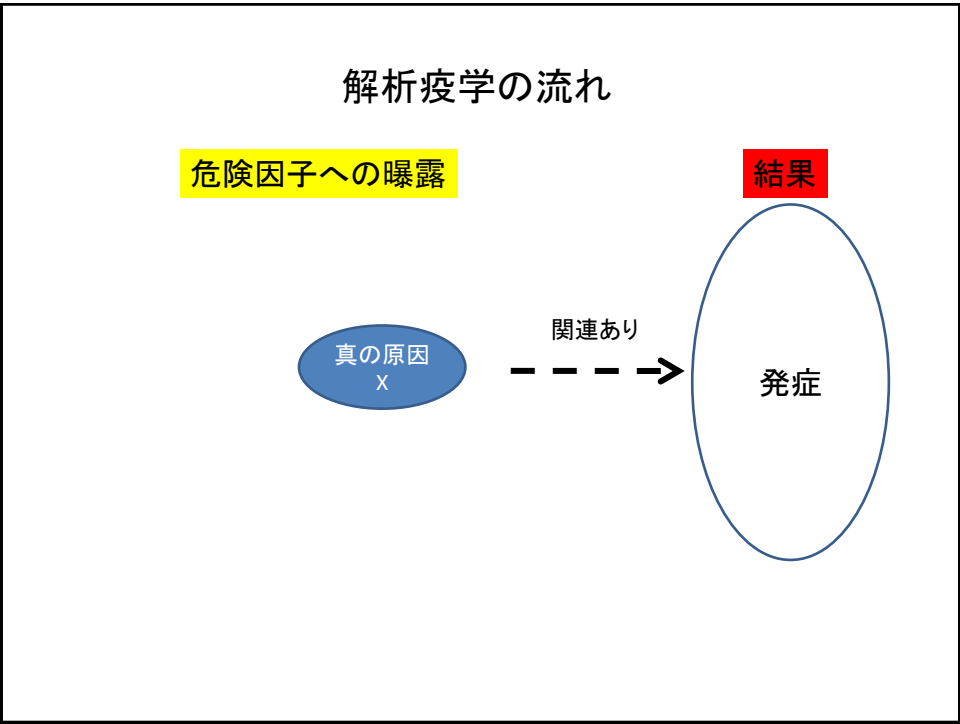


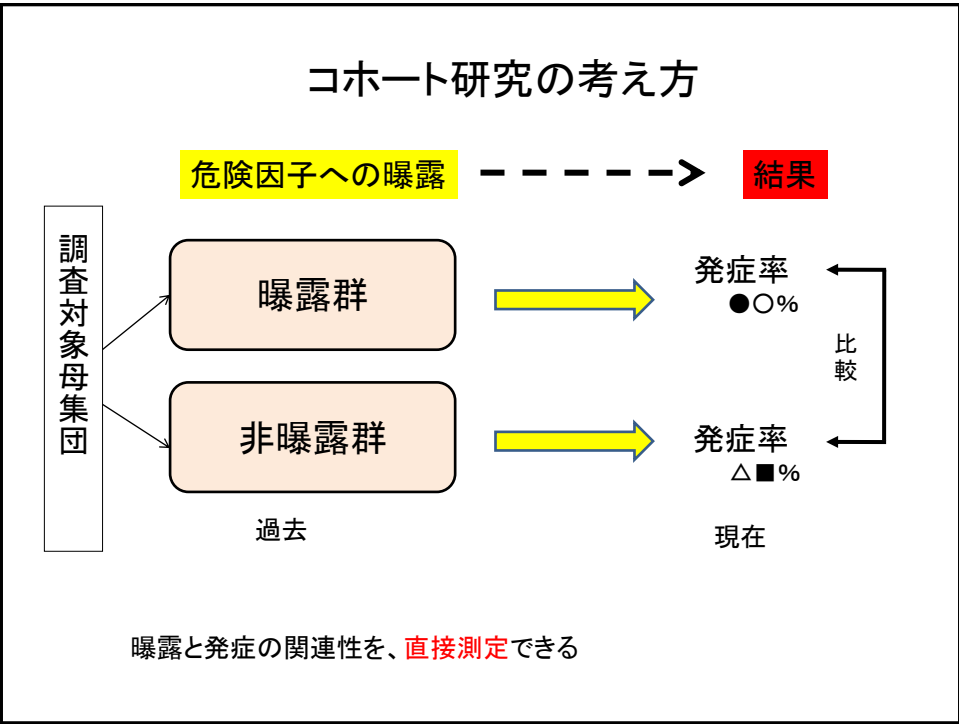
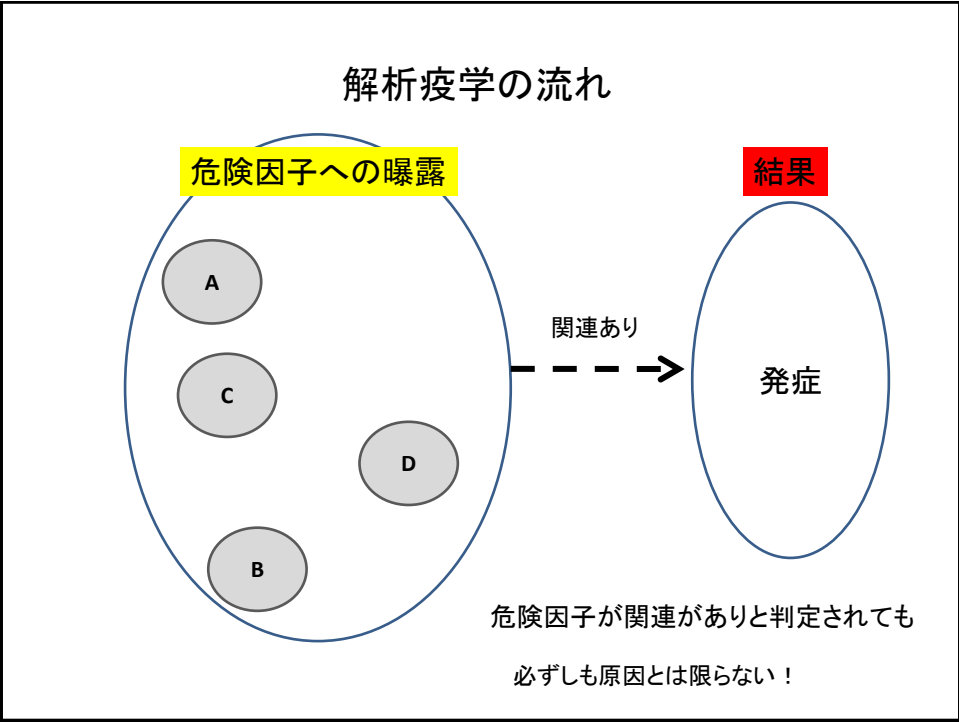
4日から12日までの患者を“症例1”と定義



	第1世代 (食事由来)	第2世代 (ヒト-ヒト)	合計	
症例1	30	21	51	感度 (検出力) = 30/30 = 100%
症例1以外	0	14	14	陽性適中率 = 30/51 = 59%
	30	35	65	偽陽性率 (αエラー) = 21/35 = 60%







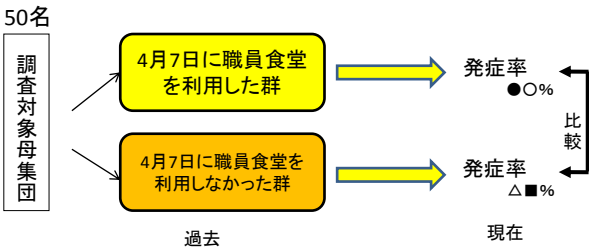
コホート研究におけるリスク比（相対危険度）

	症例 (発症者)	非症例 (健康)	合計	発症率
曝露群	a	b	a+b	$a / (a+b)$
非曝露群	c	d	c+d	$c / (c+d)$

$$\text{リスク比} = \frac{\text{曝露群の発症率}}{\text{非曝露群の発症率}} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

ある職場での腹痛・下痢症事例

- A社の職員（50名）のうち7名が、腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状を呈した。発症曲線と職員食堂の利用状況から4月7日昼の職員食堂での喫食が原因である可能性が高いことがわかり、コホート研究を行うことになった。
- A社の50名全員について、4月7日の職員食堂の利用状況の調査を行った。



ある職場での腹痛・下痢症事例

4月7日の職員食堂を利用していたのは、
症例は7名中6名であったが、健康者は43名中15名であった

	症例(7)	健康(43)	合計(50)	発症率
曝露群 (食堂利用)				
非曝露群 (非利用)				

4月7日の食堂を利用したことのリスク比は= —— =

次に、4月7日の職員食堂を利用していた21名について調査した

ある職場での腹痛・下痢症事例

4月7日の職員食堂を利用した21名の喫食調査の結果

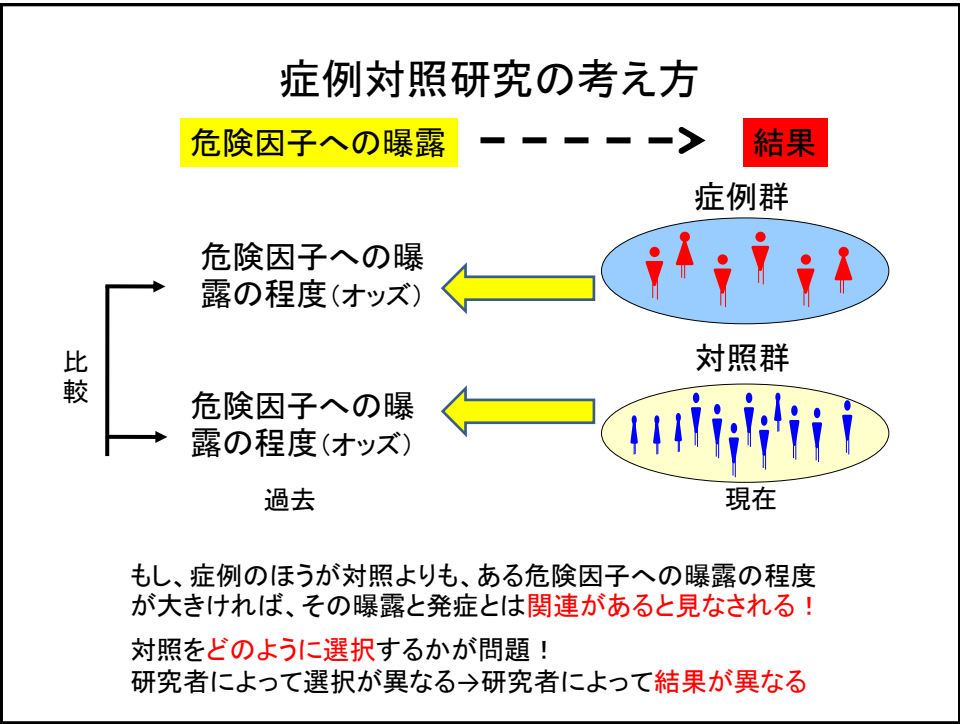
	食べた人			食べなかった人			リスク比
	発症	健康	計	発症	健康	計	
A定食	1	4	5	5	11	16	
B定食	0	4	4	6	11	17	
鶏の唐揚定食	1	3	4	5	12	17	
カレーライス	4	2	6	2	13	15	
ラーメン	0	2	2	6	13	19	
計	6	15	21				

ある職場での腹痛・下痢症事例

	食べた人			食べなかった人			リスク比
	発症	健康	計	発症	健康	計	
A定食	1	4	5	5	11	16	

	発症	健康	計	リスク
A定食を食べた人				
A定食を食べなかった人				

リスク比 = $\frac{\text{食べた人の発症率}}{\text{食べなかった人の発症率}}$ =



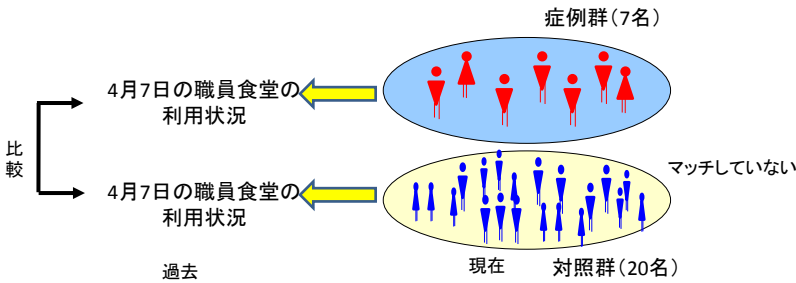
症例対照研究におけるオッズ比
(マッチさせていない症例対照研究)

	症例	対照
曝露あり	a	b
曝露なし	c	d
曝露のオッズ	a / c	b / d

オッズ比 = $\frac{\text{症例のオッズ}}{\text{対照のオッズ}} = \frac{a / c}{b / d} = \frac{a \times d}{b \times c}$

ある職場での腹痛・下痢症事例

- ある会社の職場で7名が、腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状を呈した。記述疫学の結果、4月7日の職員食堂での喫食によって食中毒になった可能性が高いことがわかり、症例対照研究を行われることになった。
- 対照として同じ職場の20名が選ばれ、職員食堂の利用状況が調査された。



ある職場での腹痛・下痢症事例

4月7日の職員食堂を利用していたのは、
症例では6名であったが、対照では7名であった

	症例(7)	対照(20)
曝露あり	6	7
曝露なし	1	13
曝露のオッズ	6／1	7／13

4月7日の食堂を利用したことのオッズは $= \frac{6/1}{7/13} = 11.1$

次に、4月7日の職員食堂のメニューを調べた

ある職場での腹痛・下痢症事例

4月7日の職員食堂を利用した症例6名、対照7名の喫食調査

	症例 (6)		対照(7)		オッズ比
	食べた	食べない	食べた	食べない	
A定食	1	5	5	2	
B定食	0	6	1	6	
鶏の唐揚定食	1	5	0	7	
カレーライス	4	2	1	6	
ラーメン	0	6	0	7	

ある職場での腹痛・下痢症事例

4月7日の職員食堂を利用した症例6名、対照7名の喫食調査

	症例 (6)		対照 (7)		オッズ比
	食べた	食べない	食べた	食べない	
A定食	1	5	5	2	0.08

	症例	対照	
A定食を 食べた人	1	5	
A定食を 食べなかった人	5	2	

オッズ比 = $\frac{1 \times 2}{5 \times 5} = 0.08$

症例対照研究には、落とし穴がたくさん！

- ・バイアス
 - 選択バイアス
 - 情報バイアス
- ・交絡因子

4月7日の昼食のオッズ比の検討
(対照の選択バイアス)

今回の結果			真の結果		
	症例	対照		症例	対照
曝露あり	6	3	曝露あり	6	8
曝露なし	2	13	曝露なし	2	8

オッズ比 = $\frac{6 \times 13}{3 \times 2} = 13$

オッズ比 = $\frac{6 \times 8}{8 \times 2} = 3$

過大評価

今回選ばれた対照は、たまたま職員食堂を利用しない者から選ばれた。
(対照が系統的に偏った集団から選択された)

4月7日の昼食のオッズ比の検討
(対照の情報バイアス) 思い出しバイアス (Recall bias)

今回の結果			真の結果		
	症例	対照		症例	対照
曝露あり	6	3	曝露あり	6	5
曝露なし	2	13	曝露なし	2	11

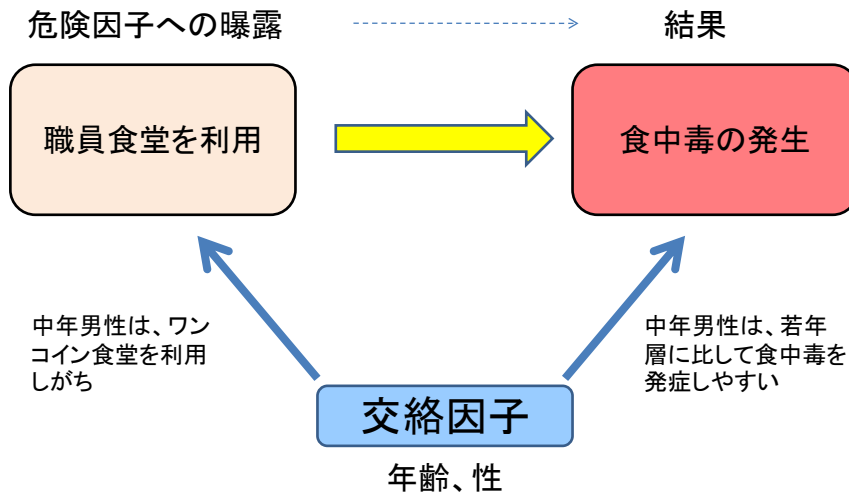
オッズ比 = $\frac{6 \times 13}{3 \times 2} = 13$

オッズ比 = $\frac{6 \times 11}{5 \times 2} = 6.6$

過大評価

健康人である対象は、有害事象と結びつくリスクファクターの関与の
記憶が薄れる傾向にある。職員食堂を利用したことを忘れていた。

交絡因子の考え方

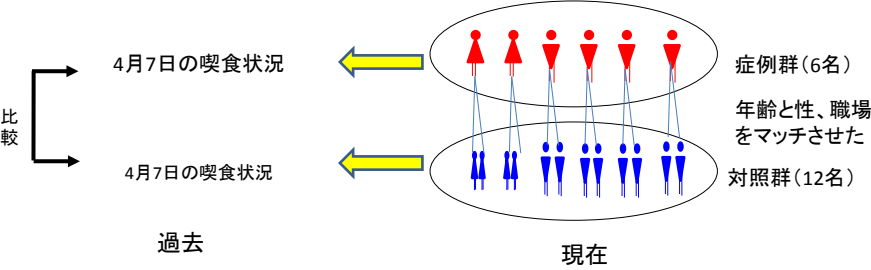


交絡因子の影響を除去する方法

- 1 研究を開始する段階で → **マッチング**
対照は、症例の性・年齢をマッチさせて選定する
- 2 結果を分析する段階で → **層化解析**
得られた成果を、性・年齢の層ごとに検討する

ある職場での腹痛・下痢症事例

- 4月7日の職員食堂を利用した症例6名に対して、対照を同じ職場のもので同日に職員食堂を利用した者の中から性・年齢群をマッチさせたものを1症例につき2名ずつ選定し、職員食堂での喫食状況を調査した。



ある職場での腹痛・下痢症事例

マッチした症例対照研究

N o	年齢	性別	職場	A定食	B定食	鶏の唐揚げ定食	カレーライス	ラーメン
1	症例 33	男	A	○	×	×	×	×
	対照 30	男	A	×	×	×	○	×
	対照 31	男	A	×	×	○	×	×
2	症例 22	男	A	×	×	×	○	×
	対照 24	男	A	○	×	×	×	×
	対照 22	男	A	○	×	×	×	×
3	症例 30	男	B	×	×	×	○	×
	対照 29	男	B	×	○	×	×	×
	対照 30	男	B	×	×	○	×	×
4	症例 35	女	C	×	×	○	×	×
	対照 40	女	C	×	×	×	×	○
	対照 45	女	C	×	○	×	×	×
5	症例 25	女	C	×	×	×	○	×
	対照 20	女	C	○	×	×	×	×
	対照 22	女	C	×	○	×	×	×
7	症例 35	男	A	×	×	×	○	×
	対照 32	男	A	×	×	○	×	×
	対照 33	男	A	×	×	×	○	×

症例	対照	
	曝露あり	曝露なし
	曝露あり	曝露なし
曝露あり	W	X
曝露なし	Y	Z

オッズ比 = $\frac{X}{Y} = \frac{7}{1} = 7$

カレーライスのマッチング

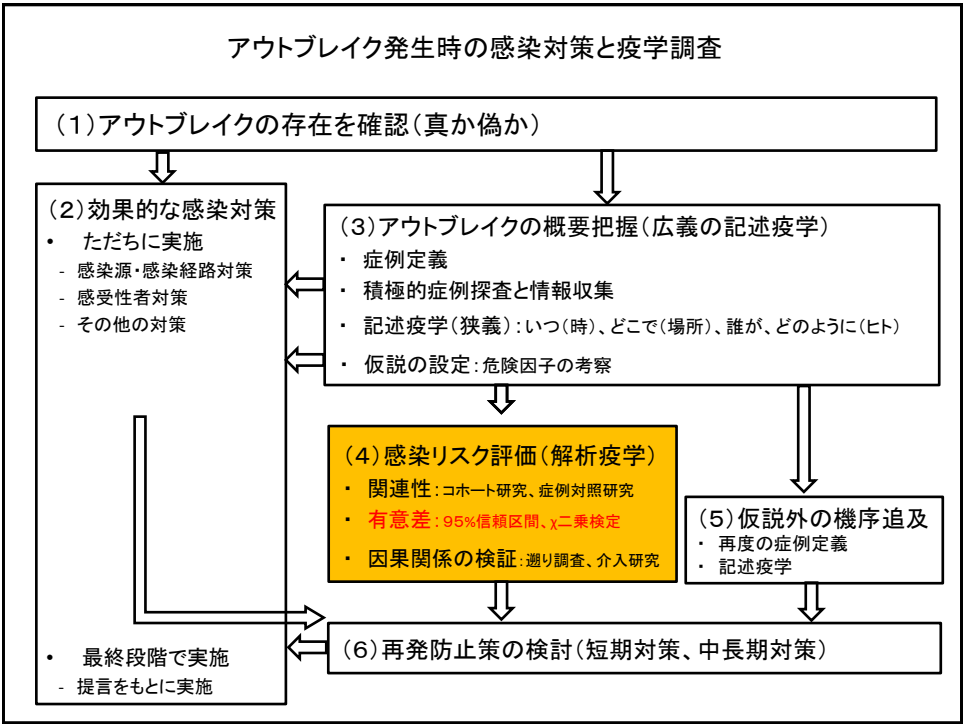
- W: 症例○ - 対照○ :1
- X: 症例○ - 対照× :7
- Y: 症例× - 対照○ :1
- Z: 症例× - 対照× :3

ある職場での腹痛・下痢症事例

マッチした症例対照研究の結果

	W	X	Y	Z	オッズ比
	症例○ 対照○	症例○ 対照×	症例× 対照○	症例× 対照×	
A定食	0	2	3	7	0.67
B定食	0	0	3	9	0
鶏の唐揚 定食	0	2	3	7	0.67
カレー ライス	1	7	1	3	7
ラーメン	0	0	1	11	0

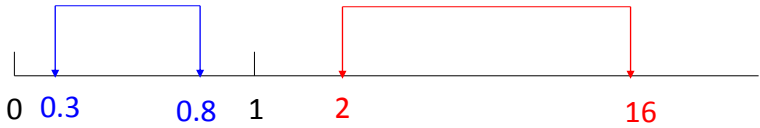
アウトブレイク発生時の感染対策と疫学調査



95%信頼区間

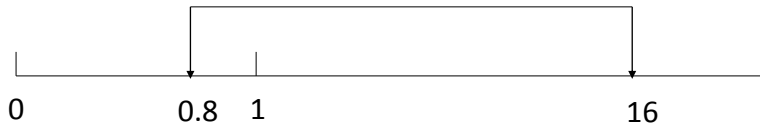
統計学的に有意差がある

- 1 < 95%CI 正の相関 (曝露要因により疾病になりやすい)
- 0 < 95%CI < 1 負の相関 (曝露要因により疾病になりにくい)



統計学的に有意差が無い

$1 \geq 95\%CI$ かつ $95\%CI \leq 1$



コホート研究における95%信頼区間の計算法
(リスク比の場合)

	症例 (発症者)	非症例 (健康者)	リスク比 (Risk Ratio)
曝露群	a	b	$\frac{a * (c+d)}{c * (a+b)}$
非曝露群	c	d	

誤差因子 = $e^{1.96 \times \sqrt{\frac{b}{a * (a+b)} + \frac{d}{c * (c+d)}}}$

95% CI 下限 = リスク比 / 誤差因子

95% CI 上限 = リスク比 × 誤差因子

症例対照研究における95%信頼区間の計算法
(マッチさせていない症例対照研究の場合)

	症例 (発症者)	対照 (健康者)	オッズ比 (Odds Ratio)
曝露あり	a	b	$\frac{a * d}{b * c}$
曝露なし	c	d	

誤差因子 = $e^{1.96 \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$

95% CI 下限 = オッズ比 / 誤差因子

95% CI 上限 = オッズ比 × 誤差因子

症例対照研究における95%信頼区間の計算法
(マッチさせた症例対照研究の場合)

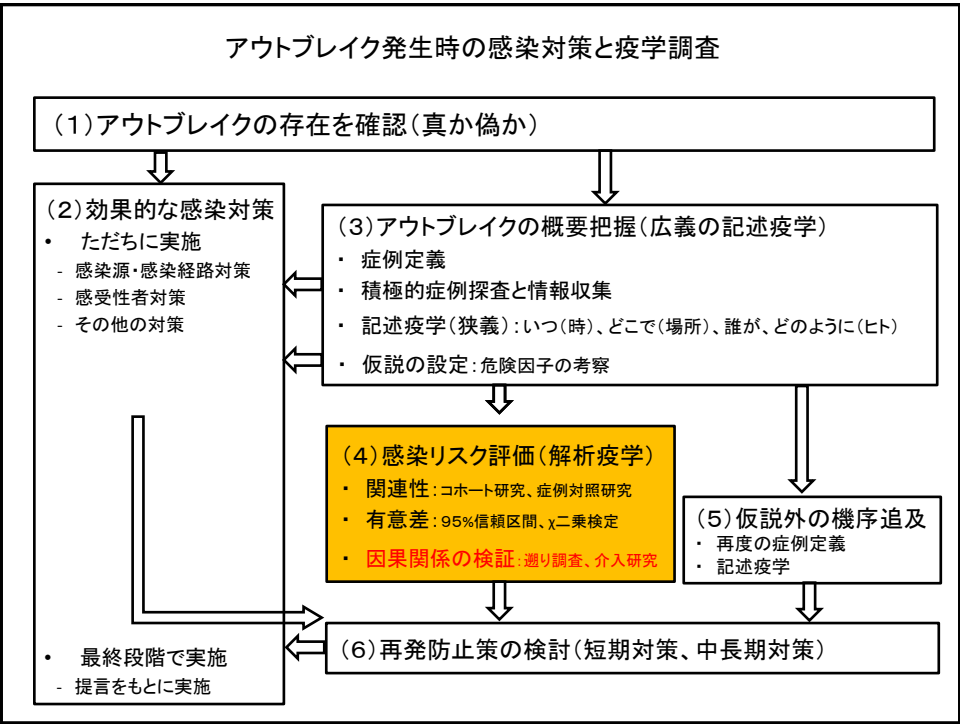
		対照		オッズ比 (Odds Ratio)
		曝露あり	曝露なし	
症例	曝露あり	W	X	$\frac{X}{Y}$
	曝露なし	Y	Z	

誤差因子 = $e^{1.96 \times \sqrt{\frac{1}{X} + \frac{1}{Y}}}$

95% CI 下限 = オッズ比 / 誤差因子

95% CI 上限 = オッズ比 × 誤差因子

コホート研究と症例対照研究のまとめ		
	コホート研究	症例対照研究
研究の方法	後ろ向きコホート研究 前向きコホート研究	非マッチング症例対照研究 マッチング症例対照研究
リスクの評価	直接測定できる (リスク比又はレート比)	間接的に測定できる (オッズ比)
比較の起点	危険因子への曝露の有無	疾病の有無
曝露の頻度	稀な曝露の場合に有効	稀な曝露の場合は適さない
疾病の頻度	稀な疾病は適さない	稀な疾病に適している
複数の危険因子の解析	適さない	適している
複数の疾病の解析	適している	適さない
調査に係る経費・期間	大・長期間	小・短期間
バイアスの混入	少ない	多い
疾病の罹患率の測定	測定可能	測定不可能
疾病の自然経過の観察	観察可能	観察不可能



Hillの因果関係の9つの基準

- 時間的關係:temporal relationship
 - 原因と考えられる要因は、疾病の発生の前に曝露されている
- 強固性:strength
 - 適切な統計的なテストでの関連性の強さが大きいこと
- 量依存關係: dose response relationship
 - 曝露量が多ければ、発生率が高くなること
- 一貫性:consistency
 - 他の研究方法や異なる設定での研究でも、一貫して同様の結果が得られること
- 妥当性:plausibility
 - 現在の病理学・生物学の知識に矛盾していない
- 代替説明の考察:consideration of alternative explanation
 - これまでに判明している原因論とよく一致していること
- 実験:experiment
 - 適切な実験によって、予防できたり改善できたりすることを確認できる
- 特異性:specificity
 - 単一の推定要因が特定の結果を導くこと。要因と結果が1:1であれば特異性が高い
- 整合性:coherence
 - 要因と結果の關係が、現在の理論と知識と矛盾していないこと

真の原因の追及

1. 介入研究

リスクファクターを取り除くことで、収束するかを確認する。

→ 19世紀のロンドン、ジョンスノーのコレラ制圧

2 遡り調査

リスクファクターを中心に、病原体が入り込む余地について、遡って調査する。

真の原因の追及

1. 介入研究

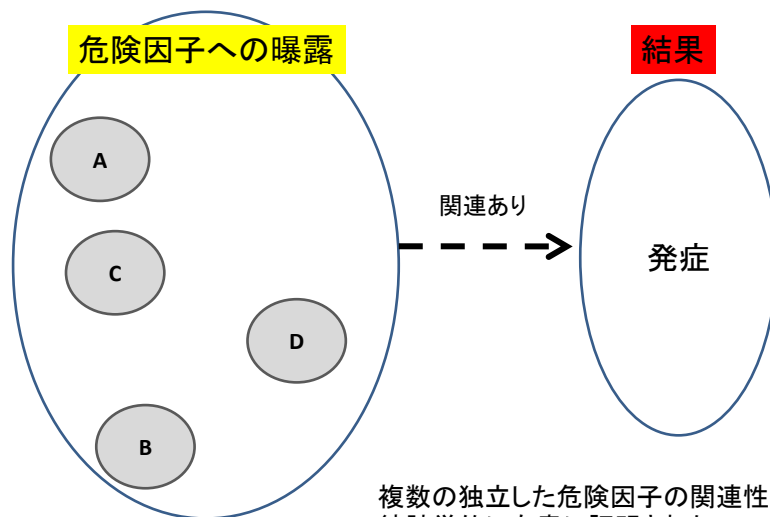
リスクファクターを取り除くことで、収束するかを確認する。

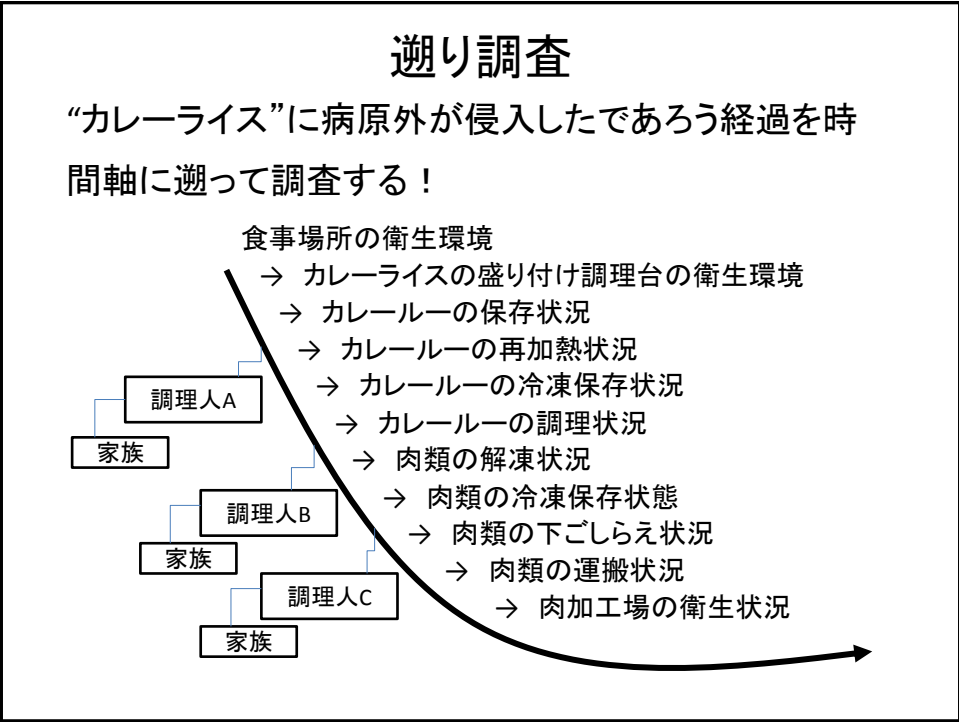
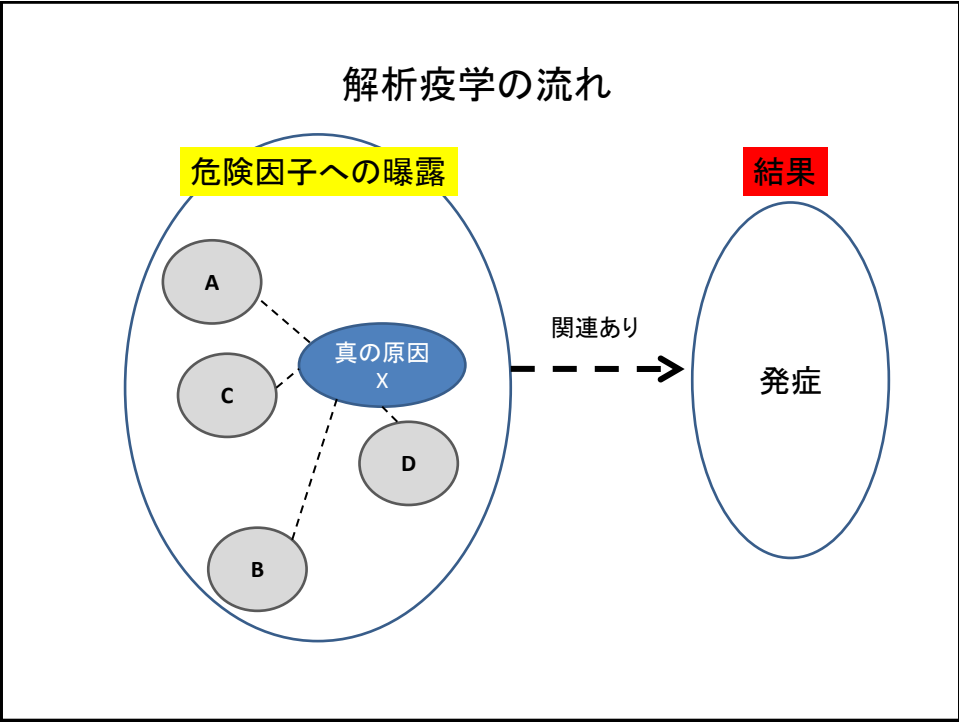
→ 19世紀のロンドン、ジョンスノーのコレラ制圧

2 遡り調査

リスクファクターを中心に、病原体が入り込む余地について、遡って調査する。

解析疫学の流れ





仮説以外の発症機序

4月7日に職員食堂を利用しなかったにも関わらず
発症した者は、……

→ 4月8日に職員食堂を利用

→ カレーライス食べていた

ある職場での腹痛・下痢症事例

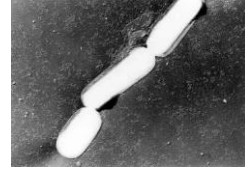
病原体は？

- 4月7日昼食が推定曝露日とすると、潜伏期は半日から3日である病原体
- ヒト-ヒト感染しない
- 下痢、腹痛が主な症状で、発熱、嘔吐は少ない
- カレーライスを食して発症している

ウエルシュ菌!!

ウェルシュ菌による食中毒とは？

- 病原体 *Clostridium perfringens*
 - 嫌気性、グラム染色陽性、桿菌
 - 芽胞形成菌、毒素産生性
 - 芽胞は、100℃・1～4時間は死滅しない
 - 加温された食品中の冷却過程で、芽胞が発芽・増殖
 - 感染源は、ヒト、家畜、ネズミ、土壌
- 症状：
 - 下痢、腹痛を主症状とする毒素型食中毒
 - 通常水様便（まれに粘液便・血便）、概して軽症で一過性
 - 嘔気、嘔吐はまれで、発熱、頭痛、悪寒の症状はない
- 潜伏期
 - 8～22時間（典型的なものは10～12時間）



（感染研ホームページより）

ある職場での腹痛・下痢症事例

- 治療
 - 水分や電解質の投与
 - 重症例では経口輸液や静脈内輸液
 - 抗生物質の投与は必要ない
 - 患者隔離は必要はない
 - ヒトからヒトへの感染がない

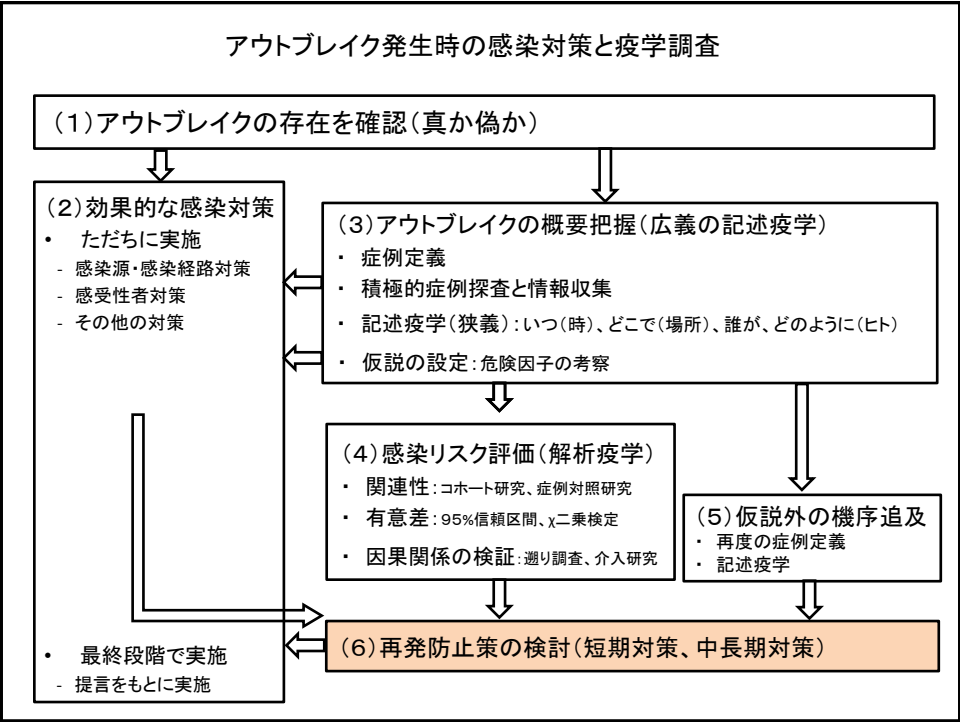
MMWR

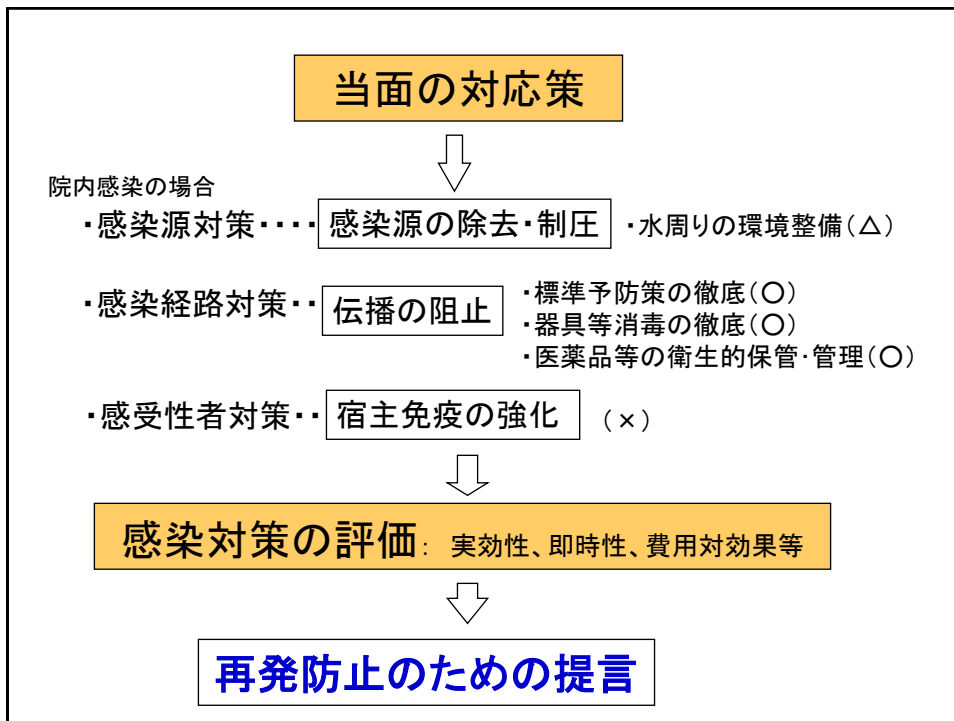
March 04, 1994 / 43(08);137-138,143-144

Clostridium perfringens Gastroenteritis
Associated with Corned Beef Served at St.
Patrick's Day Meals -- Ohio and Virginia, 1993



Corned Beef And Cabbage





調査結果からの提言作成

- ・ 実施時期ごとに
 - ー すぐにできること
 - ー 中・長期的なこと
- ・ より具体的で
- ・ 実現可能なもので
- ・ 簡潔に



Keep It
Sweet , Short , Simple

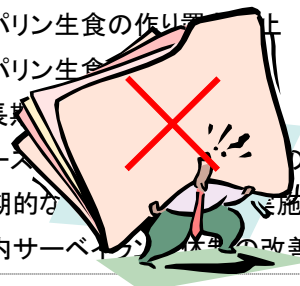
院内でのセラチア血流感染対策の一例

(1) 短期対策

- ー 標準予防策の更なる徹底
- ー ペーパータオルの導入
- ー 使いきりアルコール綿の導入
- ー ヘパリン生食の作り置き禁止
- ー ヘパリン生食の廃止

(2) 中・長期対策

- ー ナースの教育・環境整備
- ー 定期的なモニタリング実施
- ー 院内サーベイランス体制の改善



ある職場での腹痛・下痢症事例

ウエルシュ菌による食中毒予防

- 食品内での細菌増殖を減らすこと。
- 調理後直ちに消費されない肉料理やシチュウ類は、すみやかに冷蔵保存すること。
- 保存されていた料理を提供する際には、適切な温度で再加熱すること。
- 保存する料理はできるだけ、小分けにすること。

ある職場での腹痛・下痢症事例

- 保健所による調査結果、保存食材の細菌検査が実施され、数日後、カレーライスのカレールーから、ウエルシュ菌が検出できたとの報告が入った。
- A社の職員食堂は、1週間の営業停止が勧告されたが、その後食堂における食材・食品管理について改善が施される様になり、現在に至るまで、食中毒事例は発症していない。

おわり

共通言語としての実地疫学！

