

平成25年度 感染症リスクマネジメント作戦講座

疫学ケーススタディー7

「ある高校における集団発生食中毒事例」

平成25年9月26日
15:30-17:30

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

このケーススタディーの目的

- 感染症集団発生時の**基本ステップの概要**を把握する。
 - 発症率とその解釈
 - 症例定義と記述疫学
 - 仮説の設定と検証(コホート研究、症例対照研究)
- PCを用いて、統計学的有意差を検定する。
- 食中毒事例に対する**保健所の活動**について、理解する。
- **疫学専門家**の役割、活動内容の概要を把握する。
- **施設内での感染症集団発生時**の参考にする。

第1報から調査開始まで

- A高校は、学生総数544名の男女共学の私立進学校であり、全校生徒のおよそ2/3の学生がキャンパス内の寮で生活をしている。あなたは、A高校の医務室に勤務する学校医である。
- 1月17日午後4時30分、3年女子学生の寮生が、突然の腹痛、下痢を訴えて医務室を受診したと連絡が入った。発熱、嘔吐はなく、容態はさほど重度でなかったが衰弱していたために、医務室に入室することになった。
- その後、午後10時までに、同様の症状で10名の寮生が医務室を受診した。



- 多くの患者は、医務室での輸液などの処置で回復したが、中には近くの市民病院に入院となったものがあった。
- 患者数は、翌日午後5時までに**47名**であり、全員が寮
- ~~生であった~~ 医務室では、検便などの検査を行っておらず、原因は不明であったが、同じ症状の患者が短期間に多く発生していることから、アウトブレイクにあたるのではないかと判断した。



問1 この段階で、保健所に通報する義務がありますか？

- 患者発生が時間的に集中していたことで、「この流行は**共通感染源からの微生物による疾患である**」ことが推察された。
- また、患者の新規発生は24時間以降見られなくなったので、「**原因となったものは1つであり、それは速やかに消滅したか除去された**」と考えられた。
- あなたは、患者が消化器症状を呈していることから、**食中毒が疑われる**として、1月19日午前8時に、**食品衛生法**に基づいて保健所へ届け出た。
- あなたは、保健所職員の疫学調査に協力することになった。

- 医務室で把握している内容は、
- 発端患者は、3年女子の寮生で、1月17日午後4時に腹痛、下痢を発症し、午後4時30分に医務室に来た。
- その後、1月18日午後8時まで計47人の寮生が診察を受けた。
- アウトブレイクの大きさを量的に測る尺度としては、発生率(Attack rate)があり、次の式で計算する。

$$\text{発生率(AR)} = \frac{\text{患者発生数}}{\text{リスク者数}} \times 100$$

- A高校の学生総数が544名であるので、1月17日の午後4時30分から1月18日午後8時までの発生率は、次のようになる。

$$\text{発生率(全学生)} = \frac{47}{544} \times 100 = 8.6\%$$

問2 あなたは、この結果をどのように解釈しますか？

- 医務室を受診した患者は、**寮生だけ**であったために、リスク患者を全学生にするよりは寮生とした方がより正確にリスクを評価できる。
- そこで寮生である**357名**の学生をリスクとして、より正確な発生率(AR)を推定すると、次のようになる。

$$\text{発生率(全寮生)} = \frac{47}{357} \times 100 = 13.1\%$$

- リスク集団を正確に決めることで、推定発生率は50%以上も増加した。(8.6%→13.1%)



(A高校の若葉寮)

- 47名の患者の性別・学年別分布状況について調べてみると、それぞれ表1、表2のようになった。

表1 A高校の寮生における性別発症率

	患者数	リスク者数	発症率(%)
男	32	317	10.1
女	15	40	37.5

問3 表1から、A高校の寮生における性別発症率を求め、その結果を解釈しなさい。

発生率の比(リスク比)は次のように計算する。

$$\text{リスク比(Risk ratio)} = \frac{\text{女発症率}}{\text{男発症率}} = \frac{37.5}{10.1} = 3.7$$

$$95\%CI=2.2\sim6.2$$

問4 表2から、A高校の寮生における学年別発症率を求め、その結果を解釈しなさい。

表2 A高校の寮生における学年別発症率

	患者数	リスク者数	発症率(%)
1年	10	176	5.7
2年	15	187	8.0
3年	22	181	12.2

1年生を基準とした場合、

$$2\text{年生のリスク比} = \frac{8.0}{5.7} = 1.4 \quad 95\%CI=0.7\sim 3.1$$

$$3\text{年生のリスク比} = \frac{12.2}{5.7} = 2.1 \quad 95\%CI=1.0\sim 4.9$$

2年生を基準とした場合、

$$3\text{年生のリスク比} = \frac{12.2}{8.0} = 1.5 \quad 95\%CI=0.8\sim 2.8$$

- 性別では女子学生、学年では1年生よりも3年生での発症率が有意に高かった。そこで、あなたは寮棟ごとの発症について検討をすすめることにし、表3を作成した。

表3 A高校の寮棟別発生状況

寮区分		寮生数	患者数	発症率
若葉	1年 男子	101	5	5.0
青葉	2年 男子	134	9	6.7
紅葉	3年 男子	82	18	22.0
銀杏	全学年女子	40	15	37.5
計		357	47	13.2

図1 A高校の寮棟配置図



問5 表3からA高校の寮棟ごとの発生状況について解釈せよ。

実地疫学調査のはじまり

- 保健所の職員は、寮棟による発生率の違いについて検討するために直接寮を訪問し、何人かの学生に口頭で質問をした。

図1 A高校の寮棟配置図

- その結果、発症した全ての学生が医務室を受診したのではないことが判明した。
 - ある学生は、軽症だったために医務室を受診せずに部屋で安静にしていた。
 - 他の学生は、キャンパス外の医療機関を受診していた。



- また、発症率が高かった银杏棟と紅葉棟は、医務室のある建物に近接しており利用するのに便利であった。

- 保健所の職員は、本アウトブレイクの概要を把握するために、全寮生を対象としたアンケートを行い、“症例”を探し出すことにした。

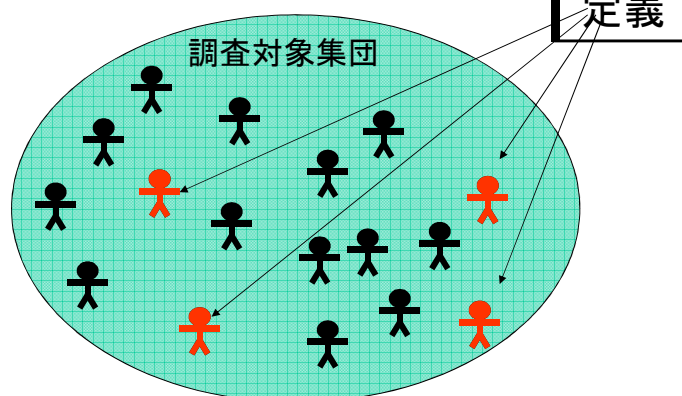
問6 症例定義を作成せよ。

症例定義の一例

- 時 : 1月17日午後12時から18日午前10時までの間に、
- 場所 : A高校の寮生で、
- ヒト : 腹痛、下痢(一日3回以上)のいずれかの症状を呈した者

積極的症例探査

症例定義に合致する者を探す



問7 数名で手分けして積極的症例探査を行う際の留意事項は？

- あなたは、質問票を作成し、クラスの担任を通じて配布し、回答してもらうことにした。
 - 質問票には、氏名、年齢、性、寮の部屋番号のほかに、発症の有無と症状・発症時刻、医療機関への受診の有無と治療歴、1月15日から17日にかけての行動歴、食事歴などについて含ませた。
- 質問票の集計の結果、症例定義に合致するものが103名に上ることが判明し、表4にまとめた。

記述疫学から仮説の設定

表4 質問票による各棟別の発症率

寮区分		寮生数	回答数 (%)	症例数	発症率	表3の発症率
若葉	1年 男子	101	82 81.2	27	26.7	5.0
青葉	2年 男子	134	94 70.1	36	26.9	6.7
紅葉	3年 男子	82	68 82.9	25	30.5	22.0
銀杏	全学年女子	40	38 95.0	15	37.5	37.5
計		357	282 79.0	103	28.9	13.2

問8 表3で求めた発症率と比較して検討しなさい。

医務室の診療記録から求めた結果と質問票による結果では、居住地別(寮別)に見たアウトブレイクの分布が大きく異なっている。

- この矛盾を直ちに説明することはできないが、データ収集法の違いによるものかもしれない。
- 医務室のデータは簡便であるという点で、調査の初期の段階すなわち、「アウトブレイクの気づき」では有用であった。しかし、病気の重症度や受療行動の違いのようなさまざまな因子によって影響を受ける。

- A高校での**真の発症率**は、未だにわからない。最もよい推定値は**調査票による28.9%**であるが、回収率が79.0%に過ぎないので、これも正確とはいえない。
- もしも、回答者と非回答者(1/5に相当)とで、病気にかかったものの割合が異なれば、推定発症率が大きく歪められてしまう。
 - 一般に病気にならなかった者は、調査に回答する意欲に乏しい傾向にある。この場合の発症率は28.9%よりも小さくなる。
 - また、発症した人は、自分の発症を隠す場合がある。この場合の発症率は28.9%よりも大きくなる。
 - このような**推定発症率**と**真の発症率**との差は、バイアスあるいは妥当性の欠如を反映している。

- 質問票の調査結果からは、当初考えていた発症率よりもかなり高いことが判明した。実際に全寮生の30%近くの者が罹患していたと考えられる。
- 質問票により発症した時間が判明したのは103名中101名であり、図1に発症曲線を示した。

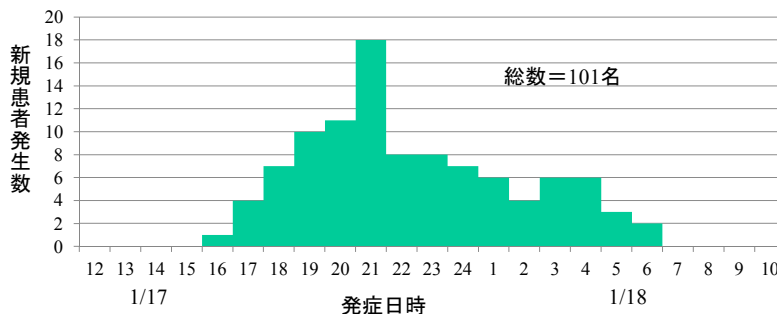


図1 A高校の寮生における発症曲線

問9 発症曲線を評価せよ。

- これらの結果から、疾患が突然発生した事、発症時間が15時間内で収まっていること、単一曝露を示唆している。
 - 最近、学内でパーティ、スポーツイベント等、学生の集まりは開かれていない。
 - 寮生は、朝食と夕食は寮の食堂を利用するものが多いが、昼食は、学生会館のカフェテリアか売店で弁当を購入していた。
- 質問票では1月15日朝～17日朝の寮の食堂利用状況を聞いていたので、この結果を表5にまとめた。

表5 質問票によるカフェテリアにおける食事の摂食状況と発症率

食 事	寮の食堂を利用した			寮の食堂を利用しなかった			RR	95%CI	
	症例	健康	合計	症例	健康	合計			
1/15	朝食	46	100	146	55	81	136	0.8	0.6-1.1
	夕食	70	133	203	31	48	79	0.9	0.6-1.2
1/16	朝食	51	101	152	50	80	130	0.9	0.6-1.2
	夕食	68	146	214	33	35	68	0.7	0.5-0.9
1/17	朝食	89	99	188	12	82	94	3.7	2.1-6.4

問11 それぞれの食事利用に関するリスク比、95%CIを求めよ。

1月17日の朝食は、胃腸症状の発症に3.7倍の関連性があり、かつ、統計学的に有意であった。

- 寮の食堂では、朝7:00から朝食が提供される。このことにより、可能性が高い食事を摂取してから、発症するまでの時間が計算できる。

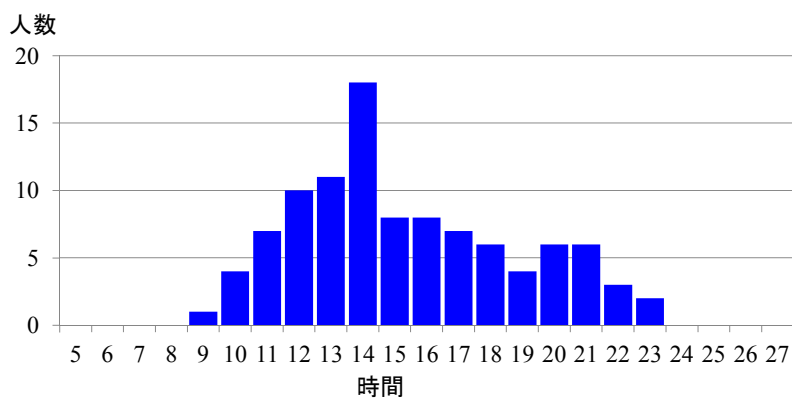


図3 朝食から発症までの時間

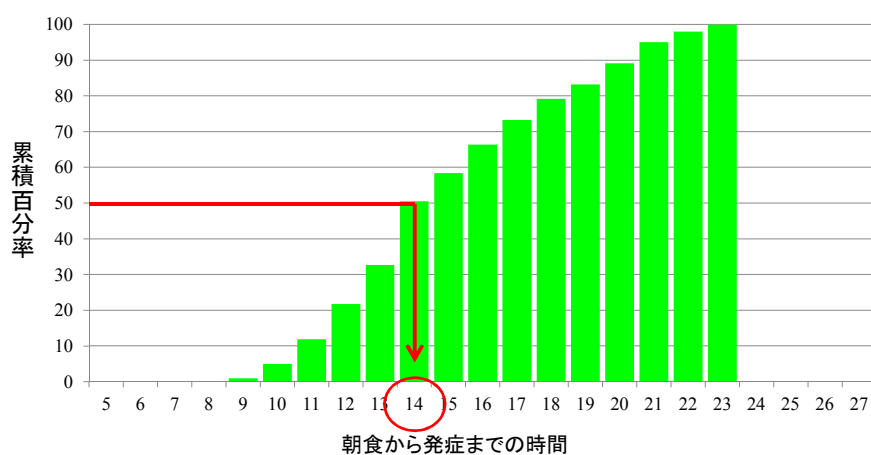


図4 潜伏期ごとに見た患者発生の累積百分率

- 50%の患者が発症するまでにかかる時間を潜伏期の中央値と言う。図4から14時間であることがわかる。

- 保健所の職員は、寮の食堂に1月15日朝食から17日までのメニューと保存食の提出を求めた。保存食は、衛生研究所での検査のために、患者の症状と潜伏期に関する情報とともに送られた。
- 1月17日の朝食のメニューは、「ごはん、のり佃煮、卵焼き又は目玉焼き、キャベツとソーセージのソテー、コンソメスープ、牛乳」であった。
- しかし、あなたが学生から直接聞き取ったところでは、16日の夕食のメニューはカツカレーであったこと、余ったカレーは翌日の朝食時に提供されたこと、早い時間帯に朝食をとった学生だけがカレーにありつけたことがわかった。

- そこで、あらためて1月17日朝食のカレー喫食の有無について調べる必要が出てきた。
- あなたと保健所職員は、症例のうち30名だけをランダムに選定するとともに、寮生の中で発症していないものを同様に30名選定し、症例対照研究をおこなった。
- その結果、症例のうちカレーを食べたものは25名であったのに比して、対照では8名に過ぎなかった。

問12 カレー喫食に関するオッズ比、95%CIを計算せよ。

	症例	対照
カレーあり	25	8
カレーなし	5	22
	30	30

$$\text{オッズ比} = (25 \times 22) / (8 \times 5) = 13.8$$

$$95\% \text{CI: } 3.9 \sim 48.3$$

- この結果から、1月17日の朝食に前日の残りのカレーを食べたことが、発症に13.8倍関連があり、かつ統計的に有意であったことが判明した。
- これまでに判明したことをまとめてみると、
 1. 腹痛、下痢が主症状であり、発熱、嘔吐はない
 2. 重症化することなく、24時間以内に治癒
 3. 潜伏期は、9～23時間(中央値14時間)
 4. 原因食材と思われるのは、前日の残りのカレー
- このことから、〇〇〇〇〇菌又は〇〇〇〇〇菌による食中毒である可能性が高いと考えられた。

- 保健所は、これらの可能性のある食中毒の原因について、さかのぼり調査を行った。
- さかのぼり調査とは、本来、食品の製造、流通の過程を明らかにし、原因食品が汚染されたポイントを確定することであるが、今回は食堂のテーブルの環境、厨房の衛生状況、調理状況、食品の保管、調理器具の管理、納品などについて調べた。
- その結果、1月15日からベテランの調理師1名が休暇を取っており、通常よりも少ない人数で運営させていたこと、16日夕食のカレーの残りがいつもより多く余ったこと、カレーのルーは室温で放置されていたこと、17日朝のカレーの再加熱が足りなかったこと、などが判明した。

ウエルシュ菌による食中毒とは？

- 病原体
 - 偏性嫌気性のグラム陽性桿菌で、芽胞形成菌(100℃、1~4時間せず)で、毒素を産性する(易熱性)
 - 食品中に嫌気的狀態で生存している芽胞は、食品が徐々に冷却していくとともに発芽・増殖するようになる。
 - ヒト、家畜、ネズミ、土壤など広く自然界に分布
- 症状と潜伏期
 - 下痢、腹痛を主症状、嘔気、嘔吐はまれで発熱はない
 - 小児、高齢者で重症化することがある
 - 8~22時間(典型的なものは10~12時間)
- 原因食品
 - カレーライス、シチュー

セレウス菌による食中毒とは？

- 病原体
 - 通性嫌気性のグラム陽性桿菌で、芽胞形成性、毒素産生性
 - 土壤、空气中、河川水、農作物など広く自然界に分布
- 症状と潜伏期

	嘔吐型食中毒	下痢型食中毒
毒素産生場所	食品(耐熱性毒)	小腸(易熱性毒)
潜伏期	0.5~6時間	8~16時間
発症期間	6~24時間	12~24時間
主症状	悪心、嘔吐	腹痛、水様性下痢
原因食品	チャーハン、ピラフ、 カレーライス、焼きそば、スパゲティー	スープ類、ソーセージ、肉類、野菜

- ウエルシュ菌及びセレウス菌は、いずれも土壌などの自然界に広く生息し、芽胞を形成するので、100℃、30分の加熱でも死滅しない。
- ウエルシュ菌の場合は、**嫌気性であり**シチューやカレーなど空気が遮断されるような食品の中で芽胞から生菌へと発育する。その過程で産生された毒素による腹痛、下痢症が起こる。
- セレウス菌の場合は、食品中で産生された**嘔吐毒による場合は潜伏期が短く**、腸管内での増殖とともに産生された毒素による**下痢型の場合は潜伏期が長い**という特徴がある。

- 衛生研究所での検査の結果、カレールーから（**ウエルシュ菌A型菌**）のエンテロトキシンが検出されたとの報告が入った。
- 保健所は、食堂の運営会社に対して、1週間の営業停止を勧告し、業務改善について命令した。
- その後、A高校の寮の食堂では、HACCPに基づいた食品管理・衛生管理が徹底されることになり、その後現在に至るまで、食中毒事例は発生しなくなった。

おわり

実地疫学調査基本ステップまとめ

“本当に集団発生かどうか”を確認



“症例定義”の作成, 記述疫学による症例群の特徴把握



感染源/感染経路や危険因子に関する仮説設定



コホート研究又は症例対照研究による仮説を検証
(疫学的関連性と統計学的有意差の検討)



遡り調査による因果関係、仮説以外の機序による発症を考察



事態收拾策の判定、予防策の提案



報告書作成