アウトブレイク調査のススメ _{第2版}



防衛医科大学校 防衛医学研究センター 広域感染症疫学・制御研究部門

加來 浩器

第2版の発刊によせて

今年の1月に突如として出現した新型コロナウイルス感染症は、瞬く間に世界規模での流行を示すパンデミック状態となりました。日本でも4月7日から新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急事態宣言が発令されておりましたが、不要不急の外出自粛や休業要請が行われ、5月25日にはいったん全都道府県で解除となりました。しかし、経済活動の再開とともに徐々に感染者の数が増えてきて、まさにwith コロナの時代に突入といった感がします。政府は、新たな生活様式を提唱し市民に対する啓発を行っていますが、全体的に危機感が薄れているような気もします。

私自身も、新型コロナウイルス感染症のクラスターに対して、保健所等に対して疫学調査の分野でお手伝いをしております。これまでに、通所型および入所型の高齢者福祉施設、医療施設、学校、役所、スポーツ団体、集団生活を営む組織・施設での発生や、市中での散発事例などにおいて、どのようにウイルスが持ち込まれたか、どのように広がっていったかについて検証する機会を得ました。そして事例ごとに効果的な感染対策や、再発防止のために必要な提言を導くことができました。そこで「アウトブレイク調査のススメ第2版」では、新型コロナウイルス対策の現場で即戦力として利用できる図表を盛り込んで改訂いたしました。皆様の感染対策業務に少しでもお役に立てていただけますと幸甚です。

2020年12月

加來浩器

はじめに

医療施設において感染症がアウトブレイクすれば、入院中の患者さんやその家族はもちろんのこと、そこで勤務する医療従事者、さらに地域社会に大きな影響を与えてしまいます。昨今では、インフルエンザやノロウイルス胃腸炎の集団発生、環境常在菌による日和見感染症、医療デバイスの汚染による感染症、薬剤耐性菌の発生と広がりなど、原因も発生状況もさまざまです。実際に、ひとりの医療従事者がいくつも大きな事例を経験することは、稀です(稀であってほしいものです)ので、アウトブレイクが起こった場合の対応は混乱しがちです。現場では、初期対応と本格的な活動、情報の管理、疫学調査の実施、アウトブレイク収束の判断、再発防止策、リスクコミュニケーションなど複数の解決すべき課題が同時に発生します。それらに対して、感染対策のチームがそれぞれの専門性を発揮して、団結して対応しなければなりません。自施設のみでの対応が困難な場合、どこに相談すればよいかという悩ましい状況も発生します。行政への相談や報告が、必ずしも現場の実情に合った対策には結びつかないといった、意見も聞かれます。

国内では、1996年に堺市で発生した腸管出血性大腸菌 0157感染症のアウトブレイクの際に、効果的な疫学調査や公衆衛生対応が実施されなかったとの反省から、1999年9月から国立感染症研究所において2年間の実地疫学専門家養成プログラムField Epidemiology Training Program - Japan (FETP-J) が開始されました。本プログラムでは、通称"疾病探偵"(Disease Detectives) と呼ばれている米国疾病管理予防センター (CDC) の Epidemic Intelligence Service(EIS) オフィサーの教育プログラムや世界保健機関(WHO)でのFETPカリキュラムが用いられています。開講当初は医師を限定としたコースでしたが、現在では薬剤師、保健師・看護師、検査技師、獣医師他に広く開かれています。研修生は、感染症危機管理事例の情報収集、リスク評価、実地疫学調査及び対応に加えて、感染症サーベイランスデータの分析・評価、感染症危機管理に関する情報発信、疫学的・統計学的研究などの活動をしています。

そこで本書には、私自身の FETP-J 2 期生としての経験を踏まえ、2006 年から 2008 年にかけて東北大学で開催された「感染症クライシス人材育成プログラム (TCMID)」、2012 年と 2013 年の 2 年間に青森県で開催された「感染症リスクマネジメント作戦講座 (AIRIS)」、2015 年から名古屋大学で開催されている「ASUISHI プロジェクト」、東京都の実地疫学調査チーム (TEIT) への研修プログラム、並びに日本看護協会神戸研修センター、日本赤十字看護大学、北里大学看護キャリア開発・研究センターなどでの「認定感染管理看護師教育課程」において使用した教材を基にして、アウトブレイク現場での対応力向上となるような基本的事項を盛り込みました。お読みいただいた皆様の日々の感染対策業務に少しでもお役にたてることを願っております。

2018年3月

目次

第1章 アウトブレイク調査の大原則	
1 アウトブレイクとは	1
(1) ベースラインとの比較	1
(2) 偽アウトブレイク	2
(3) 通常の発生が 0 の場合	4
2 感染症対策の3本の矢	5
(1) リスクアセスメントの方法	5
(2) リスクマネジメントの実施	7
(3) リスクコミュニケーションの実際	9
3 実地疫学調査とは	11
(1) 現代疫学の父、ジョン・スノー先生の功績	11
(2) ジョン―・スノー先生の疫学調査と実地疫学の相違	13
(3) アウトブレイク発生時の基本ステップ	15
第2章 統計学の基礎知識	
1 感染症疫学に必要な統計の考え方	16
2 哲学者エピクテトスに学ぶ 2×2 表	17
(1) 感度と特異度	18
(2) カットオフ値と感度・特異度の関係	20
(3) 有病率、陽性的中率、陰性的中率	21
(4) スクリーニング検査と確定検査	22
(5) 有病率の違う集団での陽性(陰性)的中率の違い	24
(6) 尤度と尤度比	26
(7) オッズとオッズ比	26
3 ベイズの条件付き確率の定理	29
4 研究デザインの選定	31
(1) コホート研究	31
(2) 症例対照研究	32
第3章 サーベイランスのしくみ	
1 サーベイランスとは	32
(1) サーベイランスの構成者と PDCA サイクル	33
(2) サーベイランスの目的	34
(3) サーベイランス・システムの構築	36
2 サーベイランス・システム評価	37

3	アウトブレイク探知のためのサーベイランス	39
	(1) インディケーター・ベース・サーベイランス	39
	(2) イベント・ベース・サーベイランス	42
第	54章 記述疫学と仮説の設定	
1		44
2	積極的症例探査と情報収集	46
3	記述疫学の実施	47
	(1) 時の要素	47
	ア 発症曲線	47
	イ 単回曝露時の感染症の発生	48
	ウ 発症曲線を分解してみる	50
	エ 複数回曝露の場合の発症曲線	51
	オ ヒト-ヒト感染する場合の発症曲線	52
	カ 潜伏期のばらつきと曝露量・感染経路の関係	54
	キ さまざまな感染症での発症曲線	56
	ク ガントチャートの活用例	58
	ケ 発症曲線以外のグラフ	59
	コ 潜伏期の中央値	60
	(2) 場所の要素	61
	ア 推定曝露日から曝露場所を考察	61
	イ 動的な位置関係の共通性を検討	62
	ウ 時間の推移と発症場所の変化を検討	63
	エ 地区別発生率の違いを検討	63
	オ 位置的な偏りの原因を検討	64
	(3) ヒトの要素	66
	ア 性別・年齢群の検討	66
	イ その他の背景因子とアウトカム情報	67
	ウ 危険因子への曝露	69
	(4) 記述疫学のまとめ	70
4	仮説の設定とその活用	72
第	55章 解析疫学と因果関係の解明	
1	関連性の強さの検証	75
	(1) 研究デザインの選択	75
	(2) コホート研究	77

ア 観察期間または曝露期間を考慮しない場合(相対危険度)	77
イ 観察期間や曝露期間を考慮する必要がある場合(率比)	79
(3) 症例対照研究	82
アー交絡因子とは	82
イ 交絡因子を考慮しない場合 (オッズ比)	82
ウ 交絡因子を考慮する場合	84
1) マッチング (Matching)	84
2) 層化解析によるマンテル-ヘンツェル要約オッズ比	86
3) その他の方法	88
2 統計学的な有意の検定	89
(1) 95%信頼区間	89
(2) P値	91
(3) χ 2 乗検定	92
3 因果関係の解明	93
(1) ヒル先生の因果関係	94
(2) 遡り調査の実施	96
(3) 仮説以外の機序の検討	98
(4) 提言(再発防止策)	98
4 実地疫学調査のまとめ	99
第6章 新型コロナウイルス感染症のクラスター対策	
1 クラスター対策班	100
2 クラスターの事例	100
(1) 職員会議クラスター事例	101
(2) サッカークラブクラスター事例	103
(3) 高齢者福祉施設クラスター事例	105
(4) 市街地の飲食店Nからのクラスター事例	106
(5) 和歌山県でのクラスター事例の紹介	107
3 With コロナ時代に求められる感染対策	110
付録1 エクセルでできる統計ソフト (感度、特異度など)	111
付録2 エクセルでできる統計ソフト(相対危険度、オッズ比、95%CI)	112
付録3 感染管理ベストプラクティス(実地疫学調査)のイラスト手順書	113
付録4 感染管理ベストプラクティス(実地疫学調査)のチェクリスト	114
メモ	115
著者紹介	121

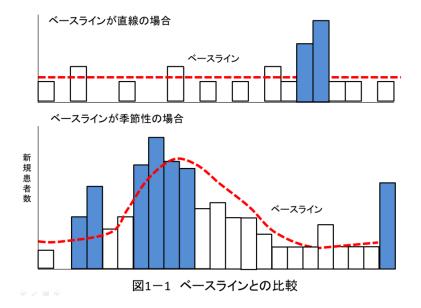
第1章 アウトブレイク調査の大原則

1 アウトブレイクとは

疫学とは、疾病を「個人」としてではなく、「集団」としてとらえる学問です。英語では Epi (広範囲に) +Demio (人間の) +Logy (学問) という意味である "Epidemiology" という言葉になります。したがって患者の発生に関して、個々の検査結果、治療効果、予防処置というよりは、集団としての頻度 (発生率、有病割合)、分布 (地理的、時間的)、地域での感染拡大防止、再発の防止といった公衆衛生的な面を追及する分野です。この疫学において、アウトブレイク (Outbreak) とは、「ある一定の期間 (時: Time) に、特定の地域・場所 (場所: Place) で、特定の集団・グループ (ヒト: Person) において、通常予測されるよりも多くの事象 (Event) が発生すること。」と定義されています。私たちは、この「時」、「場所」、「ヒト」の要素のことを「疫学の3要素」と呼んで重視しています。

(1) ベースラインとの比較

「感染症」をテーマにする場合は、事象が「感染症」に置き換わるわけです。この定義には、"統計学的に有意である"とか、"標準偏差の2倍の範囲"とかいう難しい言葉ではなく、"ある一定の"、"特定の"、"通常よりも"という言葉がでてきています。とてもシンプルです。通常の発生状態を"ベースライン"として知っておけば、それを超過した部分が、いつもと違うことが原因で起こっている部分ですから、その部分がアウトブレイクなのです。ベースラインが直線であれば、単に数が多いことで気がつきます。しかし、インフルエンザやノロウイルス胃腸炎のように季節性があるような疾患では、過去の5年間ぐらいの平均値からベースラインを求めることになります。これによって、例年より早いとか、ピーク時に例年より多いとか、季節外れの発生とかを知ることができるのです。(図1-1)



(2) 偽アウトブレイク

アウトブレイクと思って、調査を始めたら"実はそうでなかった"ということもしばしば経験します。これを偽アウトブレイク(Pseudo-Outbreak)と言います。

例えば、病院検査部からある検査の陽性数が、「3」、「3」、「4」の次に「10」という数が報告されたとしましょう。4 番目の「10」は、それまでよりも多い数のように見えます。これはアウトブレイクなのでしょうか。(図 1-2)ここは、落ち着いてデータを見つめなおしてください。もしそれまでの数は 1 日分のデータだった、またはある病棟での発生数だったのに、「10」は 1 週間分または病院全体の集計データだったとしたら、もはやアウトブレイクと判断できなくなります。これを確認することが大前提です。私たちは、データをながめるときには、必ずそのデータの信ぴょう性を確かめるために疫学の 3 要素を吟味します。ですから、私はデータを見るときに、

「時・場所・ヒト、時・場所・ヒト」と念仏のように何度もつぶやきながら確認する ようにしているのです。

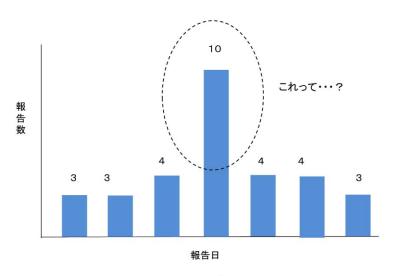


図1-2 アウトブレイクとは?

「ヒト」の要素が微妙に変わっていることがわかっていても、あえてグラフを作成することがあります。図 1-3 のグラフをご覧ください。これは 2020 年に新型コロナウイルス感染症が発生した時の発生状況(厚生労働省発表資料)です。3 月から 4 月にかけての第 1 波、7 月からの第 2 波、10 月中旬からの第 3 波が、徐々に大きなものとなっているように見えます。1つ1つの棒グラフは、日本国内で1日あたりに新規に発症した患者の数なのですが、実は検査法と検査を受ける対象者が、時期によって異なっているのです。この新型コロナウイルス感染症は、文字通りの新興感染症ですので発生早期の段階では、遺伝子検査として PCR 法のみでありその対象者は症例定義に合致する症状を呈している者および症例との濃厚接触者に限られていました。これは行政検査として行われ、陽性者は感染症指定医療機関で入院となりました。緊急事態

宣言が発令されたのはこの第1波の時期になります。第2波は都内の繁華街を中心に 夜の接客に関連したクラスターが多発した時期です。この段階では PCR 法に加えて、 LAMP 法、抗原検査(定量、定性)が利用できるようになり、検体も鼻咽頭ぬぐい液 に加えて唾液も可能となりました。検査対象者もクラスターに関連した地域での無症 状者を掘り起こすためにキャンベーンが繰り広げられていました。第3波になると 各地で民間の PCR センターが設置されて、希望する者はだれでも唾液による検査が行 われるようになった時期です。このグラフはその都道府県から報告された数字をただ 単に合算したもので、「ヒト」の要素は同じではないのです。このようにグラフを解 釈するときには、その背景を理解した上で行わないと、「第1波のピークの○倍にな ってしまった」などと間違った解釈をしてしまうことになります。

第3波 検査法: PCR、LAMP、抗原検査

国内での新型コロナウイルス感染症の発生状況

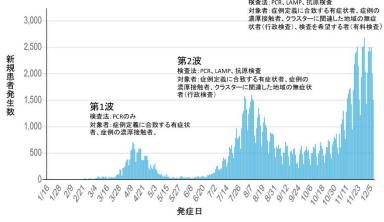


図1-3 時、場所、ヒトの要素でグラフを読み解く

偽アウトブレイクには、報告される症例の定義が変化している場合のほかに、陽性率 が異なる新しい検査法が導入された、検査の担当者が変わった(菌の培養などの熟練 度が変化した)、検査中に汚染が起こってしまった、そもそも検査や診断に誤りがあ ったなどの場合があるので注意しなければなりません。(表 1-1)

表1-1 アウトブレイク確認のポイント ~報告数が増えた(減った)場合に考慮すること~

- 時
 - 期間(日、週、月報)の確認
- 場所
 - 対象地域などの確認
- · Lh
 - 検査総数の増加
 - 保険適用などの影響
 - ・ ハイリスク患者の増加
 - 報告要領の変更
 - ・ 感度の高い検査法の導入 データ管理上の問題
 - 検査担当者の手技の向上
 - サーベイランス担当者の教育
- 検査の誤り
 - 同定結果の誤り
 - 入力ミス
 - 培養時の汚染
 - - ・ 発症者と保菌者の混同
 - 患者の取り間違え

(3) 通常の発生が 0 の場合

通常の発生する期待値が0の場合は、どうなるのでしょう。その場合は、"たった 1 例でも"アウトブレイクと判断します。人類にとって初めての感染症である新興感 染症や再び流行するようになった再興感染症は、その典型例です。前述した2009 年の新型インフルエンザや、2014年に日本国内で70年ぶりに発生した土着のデ ング熱事例がそれにあたります。また事故による病原体の流出事故や、意図的な病原 体の放出 (バイオテロ)、もっと身近な例でいうと、ある飲食店や食材が原因で起こ った食中毒や、医療施設内での感染症(院内感染)も、感染源・感染経路を考慮する と本来はその発生数は0であるべきですから、1例でアウトブレイクとなるわけで す。

いずれにしても、私たちがアウトブレイクであることを認知するためには、"通常 の"発生状況を正しく把握しておくことが必要です。そのためには後述する"サーベ イランス"を上手に活用することが重要となるわけです。

2 感染症対策の3本の矢

感染症のアウトブレイクは、ひとたび発生すると、どんどん勢いづく火事場の火の如しです。ごく初期に気づいて対応できれば小さな力で消し止めることができますが、対応が遅れると最悪の事態は燃え尽きるまでおさまりません。感染症アウトブレイク対応においても、早期発見の仕組み(サーベイランス)と効果的な感染症対策が必要です。サーベイランスは、第3章で詳述しますが、ここでの感染症対策には、

(1) 直ちにリスクアセスメントを行い、(2) リスクマネジメントによる被害の局限化を図り、(3) リスクコミュニケーションによるパニック防止と感染対策への協力を呼びかけることの 3 本の矢に分けることができます。この 3 本の矢は、絶えず繰り返しながら推し進めていくことが重要です。(図 1-4)

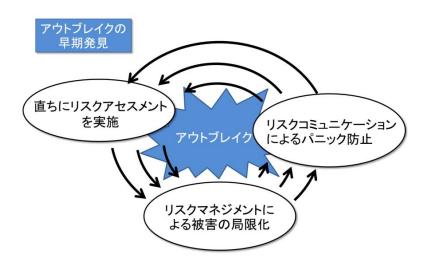


図1-4 感染症アウトブレイクの気づきと対応(3本の矢)

(1) リスクアセスメントの方法

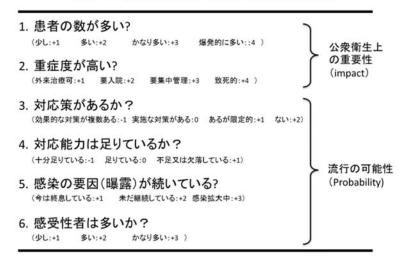
リスクアセスメントとは、潜在的な危険性又は有害性を検証することです。したがって感染症のリスクアセスメントでは、その感染症がどの程度の危険(有害)な段階にあるかを知るために、公衆衛生上の重要性(public health impact)と流行する可能性(probability)とを組み合わせて、総合的に評価します。

①感染症の患者数が多く、②感染症の重症度が高いものであれば公衆衛生上の重要性が高いと判断します。また③対応策が少なく、④対応能力が不足しており、⑤感染の要因(曝露)がいまだ持続していて、⑥感受性者数が多い場合には、流行の可能性がより高いと考えます。それぞれの項目に、それぞれ点数を与えると半定量的に評価することができます。(表 1-2)

前者を縦軸に、後者を横軸にとった図を作成してみると、さらにイメージしやすくなります。また、赤痢やコレラといったようにいくつかの病原体によるアウトブレイク事例を比較して対応の優先順位を検討したり、あるアウトブレイク事例の時間的な

推移を評価したり、対策の進捗状況を確認したりすることにも利用できます。新型コロナウイルス感染症の場合、世界各国での発生状況を比較してみると、国内での状況を冷静に評価することもできるでしょう(図 1-5)

表1-2 感染症リスクアセスメントの評価ポイント



新型コロナウイルス感染症を正しく恐れる(リスク評価)

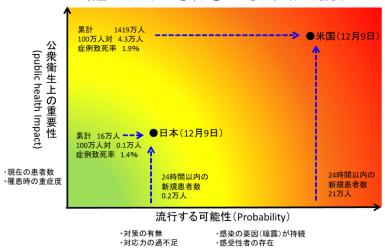


図1-5 リスクアセスメントのイメージ図

(2) リスクマネジメントの実施

リスクマネジメントとは、危険性や有害性による損失を回避又は低減させるための プロセスです。感染対策では、感染症成立の3要素を考慮して、1)感染源対策、2) 感染経路対策、3)宿主感受性者対策にわけると理解しやすいでしょう。(図1-6)

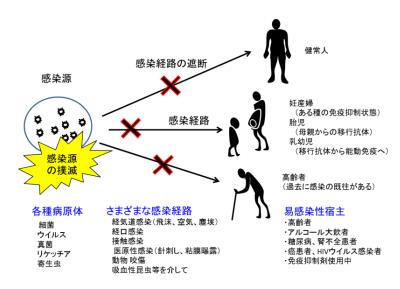


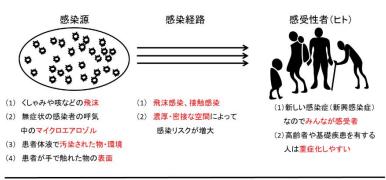
図1-6 感染症成立の3要素と感染対策

- 1) 感染源対策は、感染源の撲滅です。病原体に汚染された物品や環境の場合は滅菌、消毒ですが、病原体を媒介する動物、蚊やダニなどの節足動物の排除・根絶が必要な場合があります。患者自身が感染源となっている場合は、早期に発見して個室管理(隔離)して、治療することを意味します。
- 2) 感染経路対策は、感染経路の遮断です。感染症の広がり方は、病原体毎に異なっていますが、医療関連感染においては、経気道、経口、接触、医原性の感染経路が特に重要で、①標準予防策(Standard Precaution)と、②感染経路別対策(Transmission Based Precaution)を組み合わせて行うというルールを決めています。
- ① 標準予防策は、「全ての患者は無症状であっても病原体を排泄していると見なす。汗を除く体液(血液、鼻汁、喀痰、尿など)や粘膜や正常でない皮膚(損傷部位や皮膚病変部)には病原体が存在していると見なす。」ということを前提としています。したがって、医療従事者は、患者の処置毎に手洗いまたは手指消毒することが求められます。また、体液等に触れる場合またはそれらに曝露される可能性がある場合は、前もって手袋、サージカルマスク、ガウン、ゴーグルなどを装着するようにします。咳やくしゃみの症状のある患者は病原体を出している可能性が高いために、サージカルマスクを装着してもらったり、分泌物で汚染された手を流水で洗ってもらったりしています。またまさに咳やくしゃみが出るときは、手や袖で口や鼻を覆ってもら

います。このことを咳エチケット (Cough etiquette) と言います。これも標準予防 策の考え方 (病原体を持っていると見なす) による処置ですが、分類上は前述の感染 源対策となると思います。

- ② 感染経路別対策は、患者の原因病原体が判明した後に標準予防策に追加していくもので、a 空気感染対策(飛沫核感染対策)、b 飛沫感染対策、c 接触感染対策の3つがあります。病原体によっては、いくつかを組み合わせることがあります。
- a 空気感染対策は、結核、麻疹、水痘と判明した場合にとる対策です。これらの原因病原体は、患者の呼気中から排泄されたのち長期間安定状態で空気中に飛沫核として漂うことができるので、患者は陰圧の個室で管理し、医療スタッフはサージカルマスクでなくN95マスクという特殊フィルターのついたマスク(特別な訓練が必要です)を装着します。
- b 飛沫感染対策は、新型コロナウイルス感染症やインフルエンザなどの飛沫を伴う 呼吸器感染症の際に行います。たとえ患者が咳をしてなくても患者から1 m以内 に立ち入る際にはサージカルマスクの装着が必要となります。ただし、新型コロナウイルス感染症の患者は、感染症指定医療機関での入院措置となり、そこで勤務する医療従事者は、万全を期すために N95 マスクを装着することにしています。
- c 接触感染対策は、新型コロナウイルス感染症、嘔吐や下痢などの症状を呈する胃腸炎の患者、ヒゼンダニによる疥癬、各種薬剤耐性菌の患者・保菌者を対象とします。個室管理のうえ、入室時に手袋、ガウンなどの装着を行います。
- 3) 感受性者対策は、ワクチンや予防内服によって感染や発症を抑制する対策です。 過去に感染の既往がある場合は、免疫によって発症しない又は発症しても軽度で済 むことがあります。2009 年の新型インフルエンザでは、高齢者の発生数は少なか ったですが、このウイルスが過去に流行したウイルス遺伝子の名残を有していたこ とと関連があると言われています。

図1-7は、Withコロナ時代の感染対策のあり方を、感染源対策、感染経路対策、 感受性者対策に分けて説明したものです。感染源対策には、地域での流行状況の把握、患者の早期発見・早期治療による封じ込め、咳エチケット、適切な消毒と環境整備があります。感染経路対策としては、標準予防策の徹底に加えて、飛沫感染対策と接触予防策の両方が必要となります。外出する時には、3 密を避ける、マスクを装着し手指衛生を徹底するなど、感受性者対策には、ワクチンによる予防などがあります。



- 地域での流行状態の把握
- 患者を早期発見・封じ込め
- 換気によるリスク軽減咳エチケット(咳・くしゃみ)
- 時、無症状時)
- 適切な消毒と環境整備
- · 標準予防策、飛沫·接触感染予防策
 - 3つの密(人込み)の回避
- マスク装着+手指衛生 帰宅後は
- 手洗い、できたらシャワー
- 十分な休息と栄養こそが重要
- ワクチン開発中
- ・ 抗ウイルス薬+抗炎症薬の併用

図1-7 Withコロナ時代の感染対策

(3) リスクコミュニケーションの実際(図1-8)

感染症は、うつる、汚い、死を連想させるといったイメージから恐怖心があおられやすく、それゆえに風評被害が起こりやすいという特性があります。また専門用語が多いので、対象となる人の理解力や受け止め方を考慮した話し方が重要です。さらに個人情報やプライバシーに関する内容には触れないように注意して、偏見や差別が起こらないような注意が求められます。医療機関において感染症のアウトブレイクが発生した場合には、医師等が患者・家族等に対して、相互の意思疎通をはかるために、安全対策や許容できるリスクについて情報を提供し、意見交換を通じて、さらなる協力を求めていかなければなりません。これがリスクコミュニケーションです。

その際に、

- 1) リスクの指摘だけで終わらせない、
- 2) 双方向のやり取りに心掛ける、
- 3) わかりやすい言葉や表現を用いできるだけビジュアルで具体的な内容にする、
- 4) 重要なことは繰り返して説明する、
- 5) 受け手の特性を考えて情報提供の目的を明確にして説明するなどの着意が必要となります。

送り手



情報提供

意見交換

受け手

リスクの指摘だけで終わらせない

- 双方向のやり取りに心がける
- わかり易い言葉や表現
- できるだけビジュアルで具体的に
- 繰り返す
- 情報の目的を明確に
- 受けての特性を考える

- リスクを理解する努力をする
 - 理解が高まると情報の真偽を見極めやすくなる
- 情報への疑問や意見を感じたら 積極的に質問、コメントする
- 情報にはバイアスがかかっている 可能性があることに注意
- それぞれの役割を理解する

図1-8 リスク・コミュニケーション時の留意事項

院内感染など社会に大きな影響を与えるような事例が発生した場合には、記者会見を開くなどの対応が求められる場合があります。その際には、1) 事実、2) 経過、3) 原因、4) 対策、5) コメントなどを簡潔にまとめたポジションペーパーをあらかじめ準備しておくことが必要です。

メディアの取材に際しては、カメラが回りフラッシュがたかれるような状況で極度の緊張状態となり、いろんな背景や立場の記者からの質問攻めになることが想定されます。しばしば、「はい」か「いいえ」の二者択一の答えを求めてきたり、噂情報を基にした質問や一方的に意見を述べてそれに同意を求めてくるなどの誘導尋問が行われたり、強圧的な姿勢で迫ったりする状況も発生しがちです。

このような状況下での会見であったとしても、

- 1)報道関係者だけでなく視聴者全員に不信感を与えないふさわしい表現をする
- 2) わかりやすく、誠実に具体的に説明をする
- 3) 受け答えに終始せずメッセージ発信に努めるなどの着意が重要です。

3 実地疫学調査とは

実地疫学(Field Epidemiology)とは、疫学や統計学を実際の公衆衛生や危機管理の現場で用いて問題解決を行う手法です。したがってある疾患(感染症にかぎりません)がアウトブレイクした時に、実際にその現場に行き、そこで進行中の事象をつぶさに観察し、収束のために必要な情報を収集・解析し、決定的な対策を提案・実行し、その収束を確認するという一連の活動といえます。一言でいうと、現場主義の応用疫学です。実地疫学と対になるものに、研究疫学(Research Epidemiology)というものがあります。これは危険因子の曝露(Exposure)と結果(Outcome)との関連を研究して、その成果を科学論文として出版することを目的とした疫学です。エビデンスを造るといった意味では大変重要な分野ですが、現在進行形の感染症へ対応している最中には、時間がかかりすぎる疫学ということになります。

(1) 現代疫学の父、ジョン・スノー先生の功績

実地疫学がどのようなものであるかを理解するうえで、現代疫学の父と言われているジョン・スノー先生の功績をひも解いてみましょう。(図 1-9)

西暦	主な出来事
1813	3月15日、イギリスのヨークシャーで労働者の
1827	家庭に9人兄弟の長男として誕生 ニューカッスルで外科医の徒弟となる
1827	ユーカッスルで外科医の使用となる
1831-32	18歳で医師見習い中に、ヨーロッパからコレラ
	が上陸し、5万人が死亡
1836-43	ハンテリアン医学校で学んだ後、ロンドン大学
2000 10	で医学士を取得
1848-49	再度、ロンドンでコレラが流行
1040-49	「コレラの伝播様式について(初版)」を発行
	三度、8月31日からのコレラ禍に遭遇
1854	井戸水が原因であるとの仮説のもとポンプの
	使用を禁止し、アウトブレイク収束に貢献
1855	「コレラの伝播様式について(2版)」を発行



ジョンスノー 1813年-1858年

■ ✓ ■ 図1-9 現代疫学の父 ジョンスノーの功績

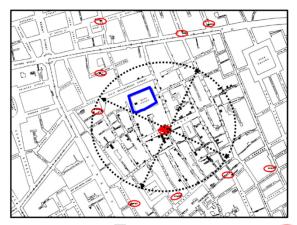
スノー先生は、今からちょうど 200 年ぐらい前に生まれた方です。ご存知の方も多いとは思いますが、19世紀、当時のロンドンは、大気汚染、水質汚濁が激しくて、とても汚くて臭い街だったようです。そのような状況でしたから、病気の成り立ちは、瘴気"ミアズマ"説と言って「汚染された空気を吸い込む、または触れることが原因である」という考え方が主流でした。コレラは、発熱は無いが、激しい米のとぎ汁状の水様性下痢のために、著しい脱水症状となり、眼が窪み鼻と頬骨が尖ってしまうとう顔貌を特徴とする疾患で、当時は、多くの患者が亡くなっていた病気です。

このコレラは、1831~32年当時ヨーロッパで猛威を振るっていましたが、イギリスにもとうとう初上陸し、5万人が死亡する事態となりました。イギリスにとってま

さに新興感染症であったわけです。1843年にロンドン大学で医学士を取得したスノ 一先生は、1848年にロンドン市内のコレラの発生時に患者を注意深く観察し、その 特徴的な症状が、1) ヒトからヒトにうつる、2) 潜伏期がある、3) 流行地でも患者 が出る家が飛び飛びになっている、ということに気づきました。もしこれが空気によ って広がるのなら連続性に起こるはずであり、矛盾すると考えたのです。そして下痢 便の中に、伝染性生物"コンタギウム(contagium)"がいて、これが井戸に入ったの ではないかと推察しました。そこで、流行地域での患者の家と水の供給関係を調べる ことにしたのです。その結果、テムズ川の下流で給水している水道会社を利用してい るヒトは、上流から給水している会社を利用している人に比べて8倍もコレラで死亡 しているということがわかりました。1849年、この結果を「コレラの伝播様式につ いて(初版)」として自費出版しましたが、その当時の有識者の諸先生から「この見 識の正しさを証明する証拠は何一つ提示されない」という酷評を受けてしまいます。 その5年後の1854年、再びロンドンでコレラが流行しました。今回は、自分が住ん でいたソーホー地区で発生したということもあり、より注意深く観察することができ ました。最初の3日間でブロード通り周辺の127名が次々に死亡し、1週間以内に 500 名近くと地区の 1/3 の住民が死亡したのです。この地区では水道水は利用されて なく、井戸水をポンプで吸い上げて使用しています。スノーは、自説を証明するため に、患者の住所と当時使われていたポンプを、地図上に合わせて表記しました。その 結果、1) 独立したポンプを持っているところでは患者が少ないということ、2) 患者 の多くがブロード通りのポンプを利用していたということを突き止めたのです。(図 1 - 10

そこで、9月7日に衛生当局に掛け合い、翌8日から問題の井戸のポンプの取手を外して使用できないようにしました。当時、ひとたびコレラが発生すると、第1波ののちに、必ずと言っていいほど大きな波が第2波として襲いかかっていました。ところが9月8日以降、第2波は訪れずにそのまま収束を見たのです。(図1-11)

のちに、「地図」を見せられたヘンリー・ホワイトヘッド牧師による精力的な調査によって、発端者はブロード通り 40 番地の生後 5 カ月の女児で、母親がおむつの洗濯に使用した水を井戸の近くに捨てていたことなどを突き止めました。



- コレラで死亡した者の住所を■、住民が使用している井戸を Pomp
- 独立したポンプを有する地区 □では、死亡者が少ない
- 患者の多くは、ブロード通りのポンプ を利用

図1-10 ロンドン市 ソーホー地区でのコレラ発生状況

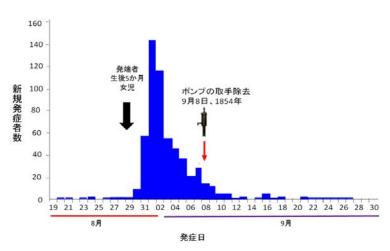


図1-11 1854年ロンドン市のソーホー地区でのコレラの発生状況

(2) ジョン・スノー先生の疫学調査と実地疫学の相違

ジョン・スノー先生がとった手法を振り返ってみましょう。まずアウトブレイクの概要を把握するために、まずコレラの"症例"を定義し、そしてその"症例"を探し出しました。そしてその"症例"の共通項目や特徴を記述しました。このことをわれわれは現代の疫学用語で記述疫学(Descriptive Epidemiology)と呼んでいます。

つぎに、アウトブレイクの発生要因に関する仮説を作りました。これを仮説の設定 (Hypothesis Generation) と呼びます。「8月31日から9月8日までにソーホー地 区で発生した致死的な急性下痢症は、井戸水を利用したことにより発生した可能性が ある」という具合です。この危険因子が原因であるかどうか(因果関係)を確認する 方法として、「特定の井戸を使用できないようにした」という介入によって、事態が

収束するかの観察を行いました。これを介入調査(Investigation and Intervention)と言います。このように、記述疫学を駆使して仮説を導き出し、介入調査によりアウトブレイクを収束させたわけです。

実地疫学調査は、ジョン・スノー先生の疫学調査の手法をさらに発展させた形であると考えると理解しやすいでしょう。実地疫学では、記述疫学、仮説の設定までは同じです。その次に、仮説で設定された危険因子が感染症の発症にどれくらい関連性があるかの検証を行います。これを解析疫学(Analytic Epidemiology)と言い、2つの研究デザイン(コホート研究または症例対照研究)で検討します。関連性の強さについては、統計学的に有意であるかの検討も行い、遡り調査を通じて真の原因に迫っていきます。このように現場での調査の結果から、徐々にエビデンスを積み重ねていき、科学的根拠に基づいた公衆衛生対応へとすすめていくのが実地疫学なのです。(図 1-12)

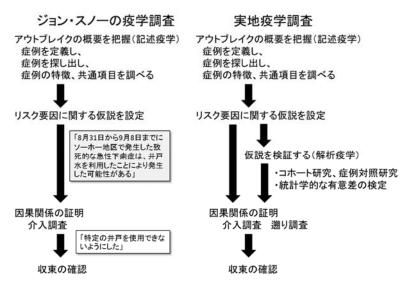


図1-12 2つの疫学調査の相違

(3) アウトブレイク発生時の基本ステップ

アウトブレイクが発生した場合には、図1-13にしたがって1つ1つの基本ステップをふみながら、対応を進めていきます。最初のステップが、アウトブレイクの存在の確認です。ここではアウトブレイクの検知としてサーベイランスの活用や、アウトブレイクの真偽の確認を行います。(第3章を参照してください)

2番目のステップは、感染対策の実施です。当面の処置として、リスクマネジメント(感染源対策、感染経路対策、感受性者対策)、リスクコミュニケーション(チーム内及び部外に対する)を図ります。

3番目のステップとして、実地疫学調査が位置づけられます。症例定義の作成、積極的症例探査、記述疫学(時、場所、ヒト)の実施、仮説の設定、解析疫学による仮説の検証、遡り調査の実施による真の原因の追及を行います。(第4章と第5章を参照してください)

4番目に疫学調査結果を踏まえた感染対策の評価、最後の5番目が将来的な再発防 止策などの提言の取りまとめです。これは直ちに実施すべきことと中長期的に取り組 むべきことに分けて、実現可能なものをより具体的に簡潔にまとめることが重要で す。

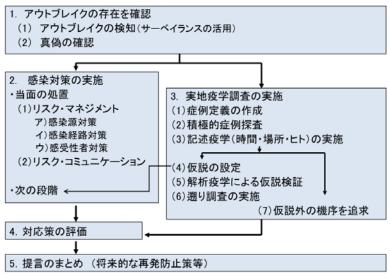


図1-13 アウトブレイク発生時の基本ステップ

アウトブレイクが発生したあとは、それぞれの部署は通常の業務に加えて、さまざまな対応を取らざるをえないため、とても忙しく、精神的にも肉体的にも疲れてしまいます。しかも他の部署の進捗状況が不明だと、チーム力が発揮できず、局面を乗り越えることが難しくなります。アウトブレイク発生時には、定時にミーティングを開いて、上図の基本ステップの位置関係を確認しながら、プロセス管理を行ったり、情報交換をおこなったりして、感染対策のメンバー同士の意思の疎通を図ることがとても重要です。

第2章 統計学の基礎知識

1 感染症疫学に必要な統計の考え方

統計学とは、ある目的のために集められたデータの性質や意味を理解するために、 データ数を数えたり、平均やばらつきを検討したり、分類したりする学問です。とき に、大きな母集団から一部を標本として抽出して、その標本を分析して、元の母集団 の性質を推測することもあります。

感染症の疫学においても、統計学の手法を用いてさまざまな検討をおこないます。 臨床医学では、病原体がある感染経路によって発症するという現象が重要ですが、疫 学では<u>リスク因子への曝露によって感染が起こる</u>という現象に着目します。(図 2-1) すなわち、リスク因子に曝露された群は感染しやすいが、曝露されなかった群は 感染しにくかったという結果が得られた場合には、「危険因子は感染に関連がある」 と言えるでしょう。今度は見方を変えて、感染している群のヒトは、感染していない 群のヒトに比べて、リスク因子への曝露の程度が強いことがわかったら、「感染と危 険因子とに関連がある」とも言えそうです。このように感染症の疫学では、2つの群 を比較することで危険因子への関連性の強さを計算します。

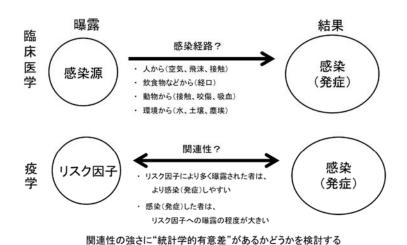


図2-1 臨床医学と疫学における"曝露-結果"の捉え方の違い

またその関連性の強さが「統計学的に有意」であるかを検討します。「有意」とは、確率・統計学の用語で、「確率的に偶然であるとは考えにくく、意味があると考えられる」というレベルであるかを検証することです。確率的には、偶然でおこるような稀な現象は5%ぐらいの確率で起ってもおかしくないと考えられています。ですから、得られた結果が95%の確率で起こっている現象は、偶然でたまたまおこったものだとは考えにくい、すなわち"本当らしい"と考えるのです。これが95%信頼区間や5%有意水準の考え方です。(第5章2 統計学的な有意の検定で詳しく述べます。)

2 哲学者エピクテトスから学ぶ 2×2 表

感染症の疫学では、2つの群を比較すると言いましたが、この比較になれるために、 2×2 表の概念をハドリアヌス帝政の古代ギリシャの哲学者エピクテトスの考え方から学んでみましょう。彼は、「人は物事をではなく、それをどう見るかによって思いわずらうのである」「人間を不安にするのは物事そのものでは無く、物事に対する見解が人間を不安にさせるのである」という名言を残しています。これは、物事が実際にそうであることと、そのように見えることとに乖離があることを示したものだと思います。これを表にしてみると、現象の捉え方には以下のような 4 通りがあることが理解できます。この表のことを 2×2 表(Two by two table)と呼びます。(図 2 -2)

	実際に そうである	実際には そうでない
そのように 見える	а	b
そのようには 見えない	С	d



エピクテトス 55年 - 130年

図2-2 エピクテトスによる現象の捉え方

- そのように見えて、実際にそうである・・・・・a
- そのように見えるが、実際にはそうでない・・・・・ b
- そのように見えないが、実際にはそうである・・・・・c
- そのように見えないし、実際にそうではない・・・・・d

具体例で示してみると、「お金持ちのように見えることと、実際にお金持ちであること」や、「頭が良いようにみえることと、実際に頭が良いこと」とは異なっているということです。前者を例にしてみると「裕福そうに見える人が、実際に大金持ちである」のはaに、「それなりの生活をしている(表現しにくいですね)ように見える人が、現実、お金持ちではない」のはdにあたり、とても分かりやすい現象です。しかしなかには「裕福そうにしているのに、実はお金に困っている人」や、「質素な生活のように見えるのに、実は大金持ち」という人がおります。それぞれbとcにあたる人たちです。エピクテトス的には悩ましい存在なのでしょう。私たちも見た目に騙されないようにしなければなりません。

さて、この概念を臨床医学における検査による診断(検査診断学)に当てはめてみましょう。検査の結果と病気の有無の関係は、次の4通りになります。(図2-3)

- 検査で陽性で、実際に病気である・・・・・・a
- 検査で陽性であるが、実際には病気でない・・・・b
- 検査では陰性であるが、実際には病気である・・・c
- 検査で陰性であるし、実際に病気でない・・・・・d

検査結果からみると、a は真の陽性、d は真の陰性、b は偽陽性、c は偽陰性となります。疫学用語で偽陽性のことを第一種過誤(Type 1 error)や α (アルファ)過誤と、偽陰性のことを第二種過誤(Type 2 error)や β (ベータ)過誤と呼んだりしますが同義語です。

	実際に 病気である	実際には 病気でない
検査で陽性	a 真の陽性	b 偽陽性 (第一種過誤、α過誤)
検査で陰性	C 偽陰性 第二種過誤、β過誤)	d 真の陰性

図2-3 ある検査の結果の解釈

(1) 感度と特異度

検査診断学でいう感度(Sensitivity)とは、「ある疾患を有する人において、検査で陽性と判断される割合(真の陽性率)」と定義されています。言い換えると、患者を正しく陽性と判断する能力(PID: Positive in Disease)です。疾患Xとわかっている患者 100 名にこの検査を行い、95 名で陽性となった場合、感度は 95%であったと言います。一方で特異度(Specificity)とは、「健康な人において、検査で陰性と判断される割合(真の陰性率)」と定義されており、患者でない人を正しく陰性と判断する能力(NIH: Negative in Health)です。疾患X以外の患者 100 名に検査を行い、3 名で陽性となった場合、特異度は 97%であったと言います。(図 2 -4)

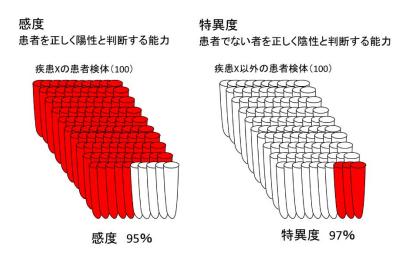
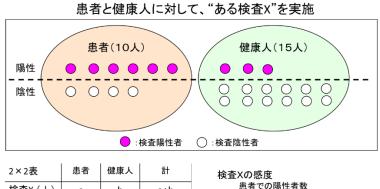


図2-4 検査法の感度と特異度

それでは、患者 10 人と健康人 15 名に対して検査 X を実施した結果を、 2×2 表で確認してみましょう。(図 2-5)



2×2表	患者	健康人	計	検査×の感度
検査X(+)	а	b	a+b	= <u>患者での陽性者数</u> = a / a+ c
検査X(-)	С	d	c+d	<u> </u>
計	a+c	b+d	a+b+c+d	検査Xの特異度 健康人での陰性者数
				= = d / b+d

図2-5 感度と特異度の考え方

患者の数は a+c であり、そのなかで検査陽性者の数は a ですから、その割合である検査Xの感度は、

検査Xの感度=a / a+c

と計算されます。この例では、6/10×100=60%です。

感度が高い検査というのは、患者を正しく陽性と判断できる検査、逆を言えば患者を誤って陰性とする(見落とし)が少なくなる検査です。偽陰性であるcが少ないほど、感度は大きく(1に近く)なります。

一方で、健康人の数は b+d であり、そのなかで検査が陰性となった者は d ですか

ら、その割合である検査Xの特異度は、

検査Xの特異度=d / b+d

と計算されます。この例では12/15×100=80%です。

特異度が高い検査では、健康人を患者と誤診することが少なくなります。 偽陽性である b が少なくなるほど、特異度は大きく(1に近く)なります。

(2) カットオフ値と感度・特異度の関係

検査では、ある数値以上の値が得られたら「陽性」、それ以下であれば「陰性」とするという値がありますが、それをカットオフ値(Cutoff value)と言います。このカットオフ値から、感度と特異度について考えてみましょう。

患者 10 名と健康人 10 名に検査 X を行った結果が、図 2-6 のように分布したとしましょう。左図に患者の、右図に健康人の検査の生データを黒丸●でプロットしました。これをカットオフ値 1 で、陽性と陰性を分別すると、患者では陽性者は 6 名で陰性者は 4 名となりますし、健康人では陽性者は 2 名で陰性者は 8 名となります。すなわち感度は 60%、特異度は 80%になるわけです。

それではカットオフ値を下げてカットオフ値2で見てみましょう。そうすると感度は80%に上がりますが、特異度は60%になりました。さらにカットオフ値を下げてみましょう。カットオフ値3では、感度は100%すなわち患者は全てを拾い上げることができましたが、特異度は40%となり健康者で正しく陰性と判断された人は少なくなってしまいました。

カットオフ値1 患者 健康人 検査X(+) 感度 = 60% 陽性値 検査X(一) 特異度= 80% 10 10 患者 健康人 カットオフ値2 カットオフ値1 検査X(+) 感度 = 80% カットオフ値2▶ 検査X(一) 2 6 特異度= 60% 10 10 カットオフ値3 カットオフ値3 患者 健康人 性値 検査X(+) 10 6 感度 = 100% 検査X(一) 4 特異度= 40% 患者 健康人 10 10

ある疾病を有する患者と健康人に対して"検査X"を実施

図2-6 感度と特異度の関係

このようにカットオフ値を下げると、感度は高くなるが、特異度は低くなる。逆にカットオフ値を上げると、感度は低くなるが、特異度は高くなるというトレードオフの関係が成り立ちます。

(3) 有病率、陽性的中率、陰性的中率

有病率 (Prevalence) とは、文字通りある集団において患者 (疾病を有する者) が 占める割合です。図 2-7 で考えてみましょう。

	患者	健康人	計
検査× 陽性	а	b	a + b
検査× 陰性	С	d	c + d
-	a + c	b + d	a+b+c+d
有病率 =	者数 [日集団	=	b + c + d
陽性的中率 = 検査	陽性者のな	かの患者数	- 2/2+b
検査	陽性者数		= a/a+b

陰性的中率 = 検査陰性者のなかの健康者数 = d/c+d

図2-7 有病率、陽性的中率、陰性的中率の関係

調査対象母集団の数は a+b+c+d ですので、患者数 a+c の占める割合である有病率は、 有病率=a+c / a+b+c+d

となります。有病率は、検査のいかんにかかわらず決定している疾病の確率であり、 事前確率 (Prior probability) または検査前確率 (Pretest probability) と言われ ています。

そこで、検査 X が行われたとしましょう。検査 X の陽性者は a+b ですが、そのなかで真に患者であった人は a です。検査で陽性と判断された人の中で、真の患者が占める割合を、陽性的中率または陽性予測値(Positive predictive value: PPV)とも言います。または、検査後に判明する確率という意味で、検査後確率(Posttest probability)とも言います。

陽性的中率=a / a+b

bである偽陽性が少ない、すなわち特異度が高い検査の場合は、陽性的中率は1に近く(高く)なるのが理解できます。(特異度が高い検査で陽性だった場合は、患者である可能性が高い)

次に、検査で陰性だった人を見てみましょう。検査陰性者は c+d であり、その中で真の健康者は d です。検査で陰性と判断された人の中で、真に健康な人の占める割合を陰性的中率または陰性予測値(Negative predictive value: NPV)とも言います。

陰性的中率= d / c + d

c である偽陰性が少ない、すなわち感度が高い検査の場合、陰性的中率は1に近く(高く)なります。

(4) スクリーニング検査と確定検査

通常、私たちがどのようにして、ある集団から真の患者を見つけているかを振り返ってみましょう。

まず、疑いのある人を拾ってでも(偽陽性を増やしてでも)、真の患者のとりこぼ しがないような検査を行った後で、その中から健常人を確実に覗いて真の患者を確定 させるという2段階の方法をとっています。前者をスクリーニング検査、後者を確定 検査と呼んでいます。(図 2-8)

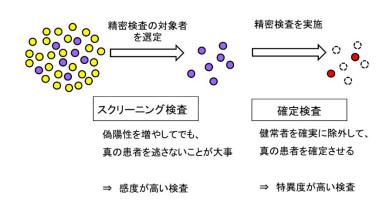


図2-8 2段階による"真の患者"の見つけ方

スクリーニング検査では、感度が高いことが求められますので、すなわち a/a+c が 1 に近くなります。このこと偽陰性(c)が少ない検査ということになります。それでは感度が高い検査で陰性と判断された場合はどのように解釈できるでしょう。この場合の陰性的中率(d/c+d)は1 に近く(高く)なります。すなわちこの検査で陰性だった場合は、健康人である可能性が高く、患者である可能性は低いということを意味します。

感度が高いスクリーニング検査で陰性であれば、患者である可能性は低い

確定検査では、特異度が高いことが求められます。すなわち d/b+d が 1 に近くなります。このことは偽陽性(b) が少なくなるような検査ということです。特異度が高い検査で、陽性と判断された場合の陽性的中率(a/a+b) は 1 に近く(高く) なりますので、真の患者である可能性が高く、健康人である可能性は低いということを意味します。すなわち、

特異度が高い確定検査で陽性であれば、患者である可能性が高い このように、私たちは感度と特異度の特性を組み合わせて検査を行っているのです。 表 2-1 にスクリーニング検査と確定検査の特徴をまとめておきます。

表2-1 スクリーニング検査と確定検査の特徴

• スクリーニング検査

- 対象母集団(a+b+c+d)の中から、できるだけ患者(a+c)を漏らさない
- 患者なのに検査で誤って陰性となる偽陰性(c)を限りなく少なくする
- 感度(a/a+c)が高い検査⇔1に近い
- 陰性的中率(d/c+d)が高い⇔1に近い
 - 検査で陰性だった場合は、健康人である可能性が高い

• 確定検査

- スクリーニング検査で陽性となった人の中から、健康人(b+d)を確実に除く必要がある
- 健康人なのに検査であやまって陽性となる偽陽性(b)を少なくする
- 特異度(d/b+d)が高い検査⇔1に近い
- 陽性的中率(a/a+b)が高い⇔1に近い
 - 検査で陽性だった場合は、患者である可能性が高い

(5) 有病率の違う集団での陽性(陰性)的中率の違い

インフルエンザの検査で使用する迅速診断キットは、発病してから検体採取時期までの期間や検体採取に関する技術的なバラツキなどの問題がありますが、総じて感度が 60%、特異度は 95%程度である言われています。インフルエンザは、ご存じのと おり 12 月ごろから 2 月にかけて季節性のシーズンとなりますが、最近では春や夏の 時期に季節外れのインフルエンザの患者をみかけることもあります。

そこで、まず、インフルエンザ流行期を考えてみましょう。(図 2-8 左)ある地域の 10 の医療機関から 1 週間で計 2,500 名のインフルエンザ様疾患の患者が来院し、実際にその 50%がインフルエンザだったと仮定しましょう。有病率が 50%なのでインフルエンザ患者数は 1,250 名となります。そのうち、感度 60%の検査では、検査陽性者は 750 名(偽陰性は 500 名)となります。感冒などその他の原因で発熱する患者も 1,250 名であり、特異度 95%の検査では検査陰性者は 1,188 名(偽陽性は 62 名)となります。したがって、検査陽性の合計は、750 名 +62 名で 812 名、検査陰性の合計は 500 名 +1,188 名で 1,688 名となるので、陽性的中率は $750/812 \times 100 = 92.4\%$ 、陰性的中率は 1,188/1,688×100=70.4%と計算されます。

したがって、インフルエンザ流行期に発熱した人に検査を行って陽性となった人は、その92%以上は真の患者であるのに対し、検査で陰性となっても30%はインフルエンザである。ということになります。

インフルエンザ診断キット (感度=60%、特異度=95%)

流行期:受診者 2500名 有病率 50%

非流行期:受診者 250名 有病率 2%

	インフルエンザ	その他の発熱	
検査 陽性	750	62	812
検査 陰性	500	1,188	1,688
	1,250	1,250	2,500

	インフルエンザ	その他の発熱	
検査 陽性	3	12	15
検査 陰性	2	233	235
	5	245	250

陽性適中率= -750 = 92.4%

陽性適中率= $\frac{3}{15}$ =20 %

陰性適中率= $\frac{1,188}{1,688}$ = 70.4%

陰性適中率= $\frac{233}{235}$ =99.1 %

図2-9 有病率の違う集団での陽性(陰性)的中率の違い

今度は、非流行期(流行が始まる前又は流行が終わった後の時期)を考えてみましょう。(図 2-8 右) この時期は、発熱で外来を訪れる人が減りますし、その中で本当にインフルエンザである人の数もぐっと減ってきます。そこで非流行期のある週に、発熱患者 250 名が来院したが、そのうち本当のインフルエンザは 5 名 (2%) だけだったと仮定しましょう。この 250 名全員にインフルエンザの検査をおこなったとしま

す。感度が 60%なのでインフルエンザの患者 5 名中検査陽性者 3 名(偽陰性は 2 名)となります。インフルエンザ以外の原因で発熱し人は 245 名であり、そのうち陰性者は 233 名(偽陽性は 12 名)です。すると、検査で陽性となった者は 15 名に過ぎず、しかもその中で真の陽性だったものは、 $3/15\times100=20\%$ となります。また検査で陰性だったものは 235 名でそのうちインフルエンザ以外の発熱だったものは 233 名ですので、陰性的中率は $233/235\times100=99$. 1%となります。

すなわち、インフルエンザ非流行期に発熱した人に検査をした場合、検査で陽性となる人が減り、しかもその中で真のインフルエンザであった割合も極端に減ります。 一方で、陰性だった者の中で真のインフルエンザだった人はほとんどいないことがわかります。

この2つの例の比較で分かるように、感度・特異度が固定されると、有病率が高くなれば(低くなれば)と、陽性的中率は高く(低く)なり、陰性的中率は低く(高く)なるというように、有用性が異なってくる点に留意する必要があります。

同じことは、マラリアやHIVなどの風土病の流行地において、有病率の異なるところでの検査の有用性の違いにも言える内容です。たとえば、熱帯地域で有熱者にマラリアの検査キットを用いる場合と、日本国内で渡航者の発熱患者に対して同じ検査キットを使用する場合の、陽性的中率は異なるということです。

新型コロナウイルス感染症においては、無症状の一般市民を対象とした民間検査センターでの陽性的中率は低く(偽陽性が多い)、クラスターが発生した施設における濃厚接触者での陽性的中率は高い(偽陽性が少ない)と言う現象が起こることが理解できると思います。

(6) 尤度と尤度比

尤度(ゆうど)という言葉があります。起こりやすさとか、もっともらしさという意味で、全体に占める割合で示します。検査で陽性の結果の起こりやすさ(陽性率)のことを、陽性尤度と言います。患者における陽性尤度は、まさに感度のことです。健康人における陽性尤度は、偽陽性率(=1-特異度)となります。

これを図2-7の2×2表で確認してみると、

患者における陽性尤度 = a / a+c

健康人における陽性尤度 = b / b+d

となります。

それでは、患者における陽性の結果は、健康人における陽性の結果に比べて何倍ぐらい本当らしいのでしょうか。別の言葉でいえば、患者は健康人に比して検査で何倍陽性になりやすいのかということになります。これを計算したのが陽性尤度比で、患者における陽性尤度を健康人における陽性尤度で除した値となります。

陽性尤度比=患者における陽性尤度/健康人における陽性尤度

$$= a (b+d) / b(a+c)$$

しかし、陽性尤度を用いた比較はほとんど行われていません。その代わりに、次の項のオッズとオッズ比を用いています。

(7) オッズとオッズ比

今度は、オッズ (odds) という概念を学んでみましょう。オッズとは、「ある事象が占める割合(起こる確率)と占めない割合(起こらない確率)との比」を表したものです。言い換えると、起こらない確率を 1 とした場合に、起こる確率が何倍となるかを示したものとなります。図 2-10 における検査 X のオッズを見てみましょう。

患者と健康人に対して、"ある検査X"を実施

2×2表	患者	健康人	オッズ
検査X(+)	а	b	a/b
検査X(一)	С	d	c/d
オッズ	a / c	b/d	

図2-10 オッズ(Odd)の考え方

患者における検査陽性のオッズは、検査陽性が起こる確率(感度)である a/a+c と、検査陽性が起こらない確率 c/a+c の比となりますが、分母の a+c が帳消しとなり、

患者における検査陽性のオッズ = a / c

となり、6/4=1.5となります。

今度は視点をかえて考えてみてみましょう。検査 X 陽性者における患者のオッズは、どうでしょう。検査陽性者における患者の確率(すなわち陽性的中率)は a/a+b ですが、健康人の確率は b/a+b となります。したがって、

検査 X 陽性者における患者のオッズ = a/b

となり、6/3 = 2となります。これは、検査を行った後に判明する患者のオッズなので、別名検査後オッズ (Posttest odds) とも言います。

オッズ比 (Odds ratio) とは、2つの群の間でのある事象の起こりやすさを、オッズを用いて比較する尺度です。たとえば、患者群と健康人の群を比較する場合です。図 2-11 を用いて説明しましょう。患者群と健康人の2群において、検査X陽性の起こりやすさをオッズで示してみると、

患者群の検査X陽性のオッズ=a/c=1.5

健康人の群における検査X陽性のオッズ=b/d=0.25

となりますが、両群における検査X陽性のオッズ比は、

検査X陽性のオッズ比=1.5 /0.25=6

となります。

今度は、検査陽性者群と検査陰性者群とにおける患者の起こりやすさを比較してみましょう。この場合、

検査X陽性者における患者のオッズ=a/b=2

検査X陰性者における患者のオッズ=c/d=1/3

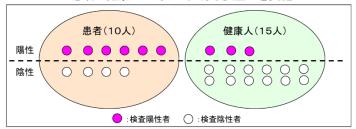
となり、両群における患者のオッズ比は、

患者のオッズ比=2 / (1/3) =6

となり、検査X陽性のオッズ比と同じ結果となりました。

すなわち、患者群と健康群での検査陽性のオッズ比は、検査陽性者と陰性者とにおける患者のオッズ比と同じ結果となるのです。(2×2表は便利ですね)

患者と健康人に対して、"ある検査X"を実施



	2×2表	患者	健康人	オッズ
7	検査X(+)	6	3	2
7	検査X(一)	4	12	0.33
	オッズ	1.5	0.25	

検査X陽性のオッズ比 $= \frac{6/4}{3/12} = 6 \times 12/3 \times 4 = 6$ 患者のオッズ比 $= \frac{6/3}{4/12} = 6 \times 12/3 \times 4 = 6$

図2-11 オッズ比(Odd ratio)の考え方

28

3 ベイズの条件付き確率の定理

18世紀のイギリスの数学者であるトーマス・ベイズ先生をご存知でしょうか?ベ イズの条件付き確率の定理として名前が残っている方です。この定理とは、「条件A のもとBが起こる確率=Bの条件下でAが起こる確率×Bが起こる確率/Aが起こる 確率」というものです。先ほどまでは、「検査の結果」と「疾患の有無」というよう に関連がありそうな2の事象を4つの捉え方で考えてきましたが、エピクテトス先生 が考えたようにAとBという独立した2つの条件で物事を捉えることも可能です。た とえば、Aという条件が男であること (Aでないとは女であること)、Bという条件 がメガネをかけている(Bでないとは眼鏡をかけていない)という風です。ここで図 2-12 のように 2×2 表で考えてみましょう。

		A(+)	A(-)	計
-	B(+)	a	b	a + b
	B(-)	С	d	c + d
	計	a +c	b + d	a +b + c + d

P(B/A) = A(+)の条件下でB(+)となる確率 = a / a+c



P(A) = A(+)の確率

= a+c / a+b+c+d

トーマス・ベイズ 1702年-1761年

P(B) = B(+)の確率

= a+b/a+b+c+dP(A/B) = B(+)の条件下でB(+)となる確率 = a/a+b

「ベイズの条件付確率の定理」

 $P(A) \times P(B/A) = P(B) \times P(A/B)$ \longrightarrow $P(B/A) = P(B) \times P(A/B) / P(A)$

図2-12 ベイズの条件付き確率の定理

全体の数は a+b+c+d となりますが、Aである確率 (Probability) のことを P(A)、Bである確率をP(B)と表現してみることにします。それぞれは、

- $P(B) = a+b/a+b+c+d \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot 2$
- の計算式で計算されます。

Aの条件下でBが起こる確率のことをP(B/A)、同じようにBの条件下でAが起こ る確率を P(B/A)で表現してみましょう。そうすると

となります。

ここで、①と③を掛け合わせたものを計算してみましょう。すると $P(A) \times P(B/A) = a /a+b+c+d$

となります。

今度は、②と④を掛け合わせてみましょう。すると、

 $P(B) \times P(A/B) = a/a+b+c+d$

となります。すなわち、

 $P(A) \times P(B/A) = P(B) \times P(A/B)$

は普遍的な定理となるわけです。したがって、冒頭の

 $P (B/A) = P(B) \times P (A/B) / P(A)$

が成立するのです。

このAとBの現象を公衆衛生で問題となるような様々な問題の解決に応用することが可能です。例えば、Z地区の住民における高血圧患者の多発、Y食堂の利用に関連した食中毒の発生、ワクチンによる疾病の予防の効果などといった具合です。

	高血圧あり	高血圧なし	計
X地区の 住民	a	b	a + b
X地区以外 の住民	С	d	c + d
計	a +c	b + d	a +b + c + d

		食中毒あり	食中毒なし	計
	Y食堂の 利用あり	a	b	a + b
-	Y食堂の 利用なし	с	d	c + d
1	計	a +c	h+d	a +h + c + d



トーマス・ベイズ 1702年-1761年

	発症あり	発症なし	計
ワクチンあり	a	b	a + b
ワクチンなし	С	d	c + d
計	a +c	b + d	a +b + c + d

図2-13 2×2表の組合せ方

4 研究デザインの選定

危険因子(リスク因子)と発症との関連性を検討するために、どのような研究のすすめ方にするか決めることを、研究デザインの選定と言います。これには、2つの方法があり、コホート研究と症例対照研究とがあります。これまでのように2×2表を使って説明しましょう。

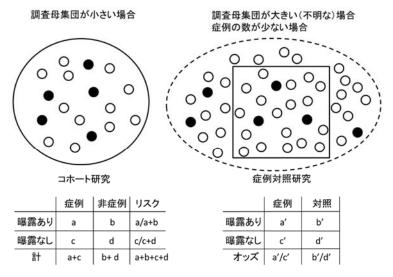


図2-14 研究デザインの考え方

(1) コホート研究

母集団のすべての構成員に対して発症の有無と危険因子の曝露の有無を対調査することができれば、この母集団を危険因子への曝露の有無によって2つの群に分けることができます。この群のことをコホート(cohort)と言います。元来、コホートとは古代ローマ時代の軍隊用語で、兵士の集団の単位を意味したものです。図2-14の左図を見てください。調査母集団が小さいので、曝露ありのコホートと曝露なしのコホートで2×2表ができました。その結果、両コホートでの感染率(疫学用語でこれを危険度またはリスクと言います)を直接比較(計算)することができます。したがって、このような研究方法を、コホート研究(Cohort study)と言います。

危険因子への曝露あり群での感染率(リスク) =a/a+b ・・・・・① 危険因子への曝露なし群での感染率(リスク) =c/c+d ・・・・② 比較の方法には 2 つあります。

1つは、その差をとり、曝露あり群の方は曝露なし群よりも、感染率でどれくらい 多いかを見る場合です。これを、リスク差又は寄与危険度と言い、

リスク差(寄与危険度) = a/ a+b ─ c/c+d で計算されます。「感染率(リスク)は、曝露がある方が無い方に比べて○○多い」 となります。

もう一つは、両群の比をとり、曝露あり群の方は曝露なし群よりも、何倍感染しや

すいかを見る方法です。これを、リスク比又は相対危険度と言い、 リスク比(相対危険度) = $a/a+b \div c/c+d = a(c+d)/c(a+b)$ で計算されます。「感染率(リスク)は、曝露がある方が無い方に比べて $\bullet \bullet$ 倍である」となります。

(2) 症例対照研究

あまりにも母集団が大きすぎるためにすべての構成員について、危険因子の曝露の有無を調べることが困難な場合があります。そのような場合には、感染したヒト(症例: Case)と、感染していない人(非症例)とを比較することで、その傾向を眺めてみることが可能です。図 2−14 の右図を見てください。症例も非症例も、母集団からサンプルとして抽出された人たち(□枠)です。症例については、積極的症例探査によって既に把握しているのですが、ここで非症例を改めて選ぶ必要があります。この非症例を対照(Control)と呼びます。このように選ばれた症例群と対照群とを比較する研究方法を、症例対照研究(Case Control study)と言います。

症例群と対照群のそれぞれの危険因子への曝露のオッズを計算してみると、

症例群の曝露のオッズ=a'/c'

対照群の曝露のオッズ=b'/d'

となります。そこで両者のオッズの比を計算すると

曝露のオッズ比=a'd'/b'c'

となり、「(今回の検討では) 症例は、対照に比して○●倍、危険因子への曝露の関与があったものと考えられる」と結論を出すことができるのです。このように症例対照研究では、直接リスクを計算できないものの、その傾向を推し量ることができます。

コホート研究と症例対照研究の違いを表 2-2 にまとめてみました。

表2-2 コホート研究と症例対照研究の違い

	コホート研究	症例対照研究
比較の起点	曝露の有無	疾病の有無
指標	相対危険度(リスク比)	オッズ比
曝露の頻度	稀な曝露の場合は効果的	稀な曝露では不適
疾病の頻度	稀な疾患では不適	稀な疾患では効果的
利点	直接、リスク比を算定できる	短期間で済む
欠点	・時間と費用がかかる ・母集団が大きい場合は不適	・症例、対照の選定の際に、 偏りが入る可能性がある ・対照の選定が難しい

第3章 サーベイランスのしくみ -

1 サーベイランスとは

サーベイランス (surveillance) という言葉は、フランス語を語源とした sur (over) と veiller (watch) の合成語であり、"広く眺める"という意味です。法律用語としては、「監視」、「査察」、「立ち入り検査」という意味でつかわれていますが、公衆衛生の世界では、特別の意味として使用されています。

米国 CDC は、

「疾病の発生状況やその推移などを継続的に監視することにより、疾病対策の企画・実施・評価に必要なデータを系統的に収集・分析・解釈し、その結果を迅速にかつ定期的に還元するものであり、疾病の予防と制御に用いられる。」と定義しています。

すなわち、データをただ単に集めるだけでなく、解析した結果をきちんと還元し、 感染症の予防と制御につなげていくことが重要なのです。

実際に、われわれの医療施設においても、さまざまなサーベイランスを行っていま す。たとえば、

- 1) 感染症法に基づく届け出を要する感染症
- 2) 病棟・外来、職員でのインフルエンザ等の呼吸器感染症
- 3) 病棟でのノロウイルス感染症などの嘔吐・下痢症
- 4) デバイス関連感染症 (血管内留置カテーテル、尿道留置カテーテル、人工呼吸器)
- 5) 手術部位感染症
- 6) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌などの薬剤耐性菌
- 7) 針刺し・体液曝露事故などです。
- 1) は法に基づく届け出のために発生状況の把握が必要な疾患です。2) と3) は施設内において季節的にアウトブレイクとなる疾患なので、アウトブレイクの徴候を早期に探知し、施設内でのまん延を防止しなければなりません。4) ~7) は、その原因となった感染源または感染経路が続く限りリスクが存在し、ときにアウトブレイクとなる疾患です。よって早期探知に加えて、原因追究のためのデータ収集が必要となります。

このように、それぞれのサーベイランスは何の目的で実施しているのかという原点に立ち返り、その目的に見合った仕組みになるように、定期的に見直すことが重要です。

(1) サーベイランスの構成者と PDCA サイクル

サーベイランスの実施には、データの提供者(情報提供者)、データを分析・解釈する者(分析者)、感染対策を決定する者(対策決定者)の3者が必要です。(図 3-1)

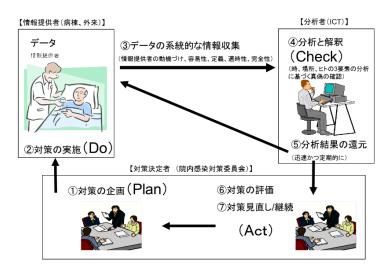


図3-1 サーベイランスのPDCAサイクル

医療施設においては、

- 院内感染対策委員会等の感染対策を決定する部局において、①企画 (Plan) された感染対策の施策は、②病棟や外来において実施 (Do) され、③感染対策の効果を評価できるような指標 (インディケーター) が情報として系統的に収集されています。
- ④データ分析の結果は、期待どおりの成果が得られているかどうかを確認 (Check) し、⑤その結果は情報提供者と院内感染対策委員会の両方に還元されています。
- 院内感染対策委員会は、その情報に基づいて感染対策を評価し、⑦必要に応じて対策の見直しまたは継続を決定(Act)します。

これがサーベイランスにおける理想的な PDCA (Plan-Do-Check-Act) サイクルです。このサイクルに従って感染制御活動を進めることができれば、業務をより効率的・効果的に進めることが可能となるでしょう。したがって、情報提供者一分析者一対策決定者の3者間における認識の統一と協力・連携は、極めて重要と言えます。したがって、集められたデータはわかりやすい形で、迅速に情報提供者と対策決定者に送られなければなりません。そのデータを受け取った対策決定者は、そのままにしておかずに、その内容を吟味した結果を、確実に現場にフィードバックするようにします。

(2) サーベイランスの目的

サーベイランスの目的は、さまざまだと言いましたが、同じ疾患でも大いに異なります。その1例としてインフルエンザのサーベイランスを取り上げてみましょう。

図 3-2 の左の図は、国立感染症研究所のホームページから引用したグラフで、感染症法に基づいて全国約5,000 のインフルエンザ定点医療機関からの報告をもとに1 定点医療機関あたりの数にして週単位で集計したものです。過去10 年間分の発生動向と比較できるように今シーズンのグラフに色分けして示されています。このグラフは、いったい何のための誰に利用してもらうためのものなのでしょう。皆さんの医療施設での診療に活用するためでしょうか。市町村や学校などでの諸活動に参考にするためでしょうか。答えはNOです。もしそのようなことに活用したいのであれば、地方自治体単位、保健所単位での発生をみた方がよっぽど有用です。インフルエンザは、皆さんもご存じのとおり地球規模で毎年流行する疾患です。南半球で夏に発生したものは、次に北半球で冬に流行することが多いです。流行しているウイルス株を分析して、次のシーズンのワクチン株の選定にも利用しています。すなわち、WHOを中心に世界各国での流行トレンド、分離ウイルス株、抗インフルエンザ薬の耐性の有無などの情報を共有して、国際的な対策を講じている疾患なのです。という訳で、このグラフは、インフルエンザ対策の国際協力のために作成されたものであると理解できます。

右側の図は、ある医療施設において、インフルエンザ様症状を有する人(有症状者)の発生を日単位で表したものです。病棟のベッドの管理を担当する責任者としては、新たな患者の発生を知るだけでなく、現に症状がある人を正確に把握しなければなりません。(隔離のための個室確保のためには欠かせない重要な情報です。)したがって、この図の目的は、アウトブレイクの早期発見と感染対策のためであると言えるでしょう。

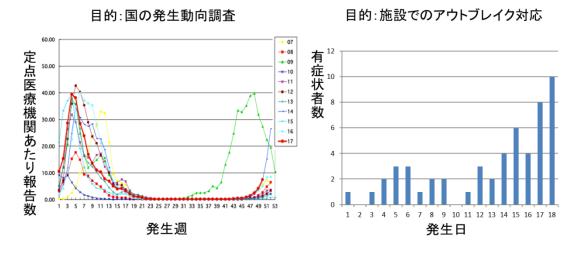


図3-2 2つのインフルエンザのサーベイランス

このように、目的が異なれば、横軸(週単位、日単位)、縦軸(定点あたりの報告数、有症状者数)も異なり、そこから得られる情報も異なってくることが理解できると思います。

サーベイランスの目的は、上記にように流行性疾患の監視、把握、評価や流行アウトブレイクの早期探知の他に、感染対策の評価、達成度・進捗状況の確認、未来の流行予測などがあります。(表 3-1)

したがって、これらの目的に応じて、データの収集、解釈、還元の方法などが異なってくるのです。

表3-1 サーベイランスの目的

- 流行性疾患の監視、把握、評価
- ・ 流行あるいはアウトブレイクの早期探知
- 感染対策の実施と評価
- 感染対策の達成度・進捗状況の確認・評価
- ・ 公衆衛生学的な疾病負荷(インパクト)の評価
- ・ 未来の流行の予測、その疾病負荷の推定など

(3) サーベイランス・システムの構築

サーベイランス・システムを構築する際には、前述のとおりまず目的を明確にし、優先的に取り組むべき対象疾患を選定します。その際に、感染源・感染経路、規模、地域性、季節性、免疫状態、アウトブレイクの可能性、公衆衛生上の重要性を考慮します。つぎに調査の対象となる母集団を決定します。インフルエンザであれば入院患者に限定するかそれとも勤務員を含めるかとか、ある病棟に限定するのか全病棟を対象とするかなどです。そして収集するデータはどのような指標とするかを検討します。新規患者発生の実数とするのかそれとも発生率で評価するか、それともその日の有症者にするかなどです。最後に報告要領と時期について検討します。確定例などの疾病の報告とするか症候群の報告とするか、検査の結果がまだわかっていないが可能性が高い例(可能性例)や疑わしい例(疑い例)を含めるか、即時の報告とするか週・月単位の報告とするかなどです。いずれの項目も目的に合うような内容であることを確認しましょう。(図 3-3)

1 目的



2 優先順位



3 対象母集団



4 指標



5 報告要領

サーベイランスの目的を明確にする 発生動向の把握、アウトブレイクの探知など

その疾患は優先性が高いか?

感染源・感染経路、規模、地域性、季節性、免疫状態 アウトブレイクの可能性、公衆衛生上の重要性などを考慮

対象はどの集団か?

入院患者に限定か、勤務員を含めるか ある病棟とするか、全病棟を対象とするか

指標として使用するものは? 患者実数か、発生率か

報告の基準と時期

疾病(確定例、可能性例、疑い例)か、症候群か 即時報告か、7日以内に報告か、1か月後に報告か

図3-3 サーベイランス・システムの構築の流れ

2 サーベイランス・システム評価

米国 CDC は、サーベイランスが目的に応じて、効率的でかつ効果的に稼働しているかに関して、定期的に9つの項目で評価することとしています。(表 3-2)

表3-2 サーベイランスのシステム評価項目

1. 単純性: simplicity 7. 代表性: representativeness

2. 柔軟性: flexibility 8. 適時性:timeliness

3. データの品質:data quality 9. 安定性:stability

4. 許容性:acceptability

5. 感度:sensitivity

6. 陽性的中率:predictive value positive

1) 単純性: simplicity

サーベイランスの目的に見合うのであれば、取り扱うデータの種類や量、関係する人員や組織の数は少なくすべきです。またデータ収集法、データ解析・管理・還元の方法は簡潔にし、スタッフの訓練に必要な時間・費用、システム維持に費やす時間などもできる限り、省力化します。単純性は、次の柔軟性、許容性、適時性にも関連してきます。

2) 柔軟性: flexibility

柔軟性は、新たな需要(他の疾患の追加、症例定義の変更、データソースの追加、新しい情報技術の導入など)が発生した時に、それに対応できたかを遡って検討します。システムが単純な方が柔軟に対応できます。

3) データの品質: data quality

データの品質では、データの完全性と有効性を評価します。サーベイランス項目において、「空白」や「不明」の応答、無効回答の割合が多いとデータの品質が低下することになります。データの品質が高まると、サーベイランスによる検知された健康事象を一般化(代表化)させることができます。

4) 許容性: acceptability

許容性は、参加率、報告フォーム・質問票の完成性、データの定時報告率などで 判定します。許容性は、サーベイランス・システムに参画する人や組織の意図を反 映しており、そのサーベイランスの目的や役割の重要性がしっかりと認識さえてい るかどうかがポイントとなります。

5) 感度: sensitivity

感度とは、真の健康関連事象の中において、サーベイランスにより検知できた事象の占める割合で計算します。アウトブレイク検知を目的としたサーベイランスでは、高い感度が望まれます。感度の計算には、データの正確性・完全性、地域全体における真の疾病者数の推定などが必要となります。(図 3-4)

6) 陽性適中率: predictive value positive

陽性適中率は、サーベイランスにより検知した事象の中で、真の健康関連事象ありの占める割合で計算できます。サーベイランスによりアウトブレイクと検知された事象なのに、真にアウトブレイクの割合が少なければ(陽性適中率が低ければ)、不要・不適切なアウトブレイク調査だったと言えるでしょう。(図 3-4)

7) 代表性:representativeness

サーベイランスで得られた情報が、その集団の全体像を代表したものになっているかを評価します。時、場所、ヒトの要素に関する報告が意図的に偏っていないかどうかを検討します。

8) 適時性: timeliness

適時性は、サーベイランス・システムの各ステップ (健康関連事象の発生→報告元による認識→データの作成・報告→データの解析・解釈→データの還元→事態収拾策および予防策の実施)において、遅延が発生しているかどうかを検討します。アウトブレイク対応では、高い適時性が求められます。

9) 安定性: stability

安定性は、システムがダウンすることなく稼働し、データを収集、管理、提供できているかを評価します。

	健康関連 事象あり	健康関連 事象なし	
サーベイランス により検知	真の陽性 a	偽陽性 b	a + b
サーベイランスにより非検知	偽陰性 C	真の陰性 d	c + d
	a + c	b + d	

感度= a/a+c

陽性的中率= a/a+b

図3-4 サーベイランスの感度と陽性的中率

3 アウトブレイク探知のためのサーベイランス

アウトブレイクを探知するためのサーベイランスとして、インディケーター・ベース・サーベイランスとイベント・ベース・サーベイランスがあります。(図 3-5)

インディケータ・ベース・サーベイランス(IBS)

- ある指標がベースラインよりも多いことで異常を探知
 - 疾病サーベイランス(検査で確定後に報告)
 - 症候群サーベイランス(ある症状を報告、検査結果を待つ必要なし)
 - クラスターサーベイランス(集団感染の発生件数を報告)

「〇〇〇の患者が、何人(件)発生している」

イベントベース・サーベイランス(EBS)

- さまざまな情報を、系統的に整理・確認して、そのイベントを評価
 - ルーモアー・サーベイランス(噂や非公式情報を拾い集める)
 - 情報→確認→迅速リスク評価→必要な対応

「何か変なことが起こっているかも??」

図3-5 アウトブレイク探知のためのサーベイランスの活用

(1) インディケーター・ベース・サーベイランス

アウトブレイクの定義のところでも述べましたが、アウトブレイクを探知するためには、ベースラインを正しく知っておくことが重要です。そして、リスク評価によって優先性が高いと判断された疾患に関して、その指標(インディケーター)となるデータを収集し、ベースラインと比較することで異常(アウトブレイク)を探知します。このようなサーベイランスのことを、インディケーター・ベース・サーベイランス(Indicator Based Surveillance: IBS)と言います。

その指標が、検査で確定された患者数の場合は疾病サーベイランス、症候群の患者数の場合は症候群サーベイランスと言います。病棟で行う下痢症サーベイランスやインフルエンザ様疾患サーベイランスは、症候群サーベイランスです。また、学校閉鎖や学級閉鎖の件数を報告させるものは、クラスターサーベイランスと呼んだりともします。いずれの場合でも「〇〇の患者が、何人(件)発生している」というように報告されるものです。

ベースラインとの比較に関して留意すべきことがあります。過去に振り返ってその当時の事象がアウトブレイクであったかを検証するためには、統計学的手法を用いてその値が標準偏差の2倍(2SD)を超えているかどうかを問題とすることがあります。しかし、現在進行形の事象がアウトブレイクの可能性(兆侯)があるかを評価する際には、統計結果に関わらずアウトブレイク対策を実施することが重要です。(アウトブレイクの兆侯をいちはやく探知するのに、アウトブレイクになってしまってから判断するというのは矛盾していますよね。)

さて、このインディケーター・ベース・サーベイランスにはそのシステム上の限界

があります。ベースラインが高いとアウトブレイクが"埋没"してしまうということです。図 3-6 のように、長期休暇後に海外からインフルエンザが輸入される例を考えてみましょう。夏休み後にしばしばインフルエンザが発生し、学級閉鎖になるというニュースをみかけます。ベースラインが低いために検知されやすいのです。しかし、もともと流行中の冬休み後ではどうでしょう。海外由来のインフルエンザの検知は難しいですね。

ベースラインが低い場合 (夏休み後のインフルエンザの発生)

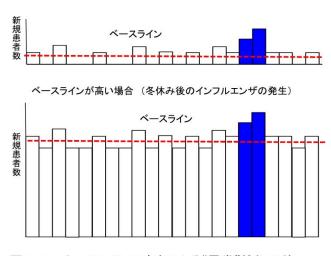


図3-6 ベースラインの高さによる"異常"検知の差

また、"質的な異常"は捉えられないという弱点もあります。というのも、このシステムでは、患者の発生を探知した段階で、その実数(時により発生割合)を報告してもらうものですから、その後の経過で発生する重症例とか死亡例などの予後の情報は含まれないのです。図 3-7 のように発生件数が多い時と、重症化事例が集積している時とは乖離していることあるでしょう。

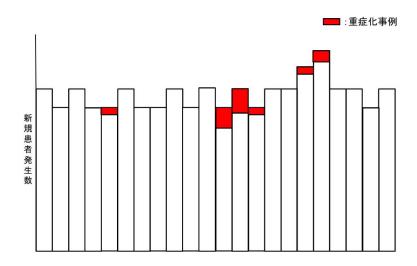


図3-7 インディケータ・ベース・サーベイランスの限界

(2) イベント・ベース・サーベイランス

インディケーター・ベース・サーベイランスにおいて優先的と判断されなかった疾患、すなわち "想定外の疾患" が発生した場合にはどのように対応すべきなのでしょうか。人類にとって初めての感染症(新興感染症)や、事故による(又は意図的な)病原体の漏出(放出)であるバイオハザード事案などは、その最たるものです。WHOは、21世紀の新たな感染症対策として、2005年に国際保健規則(International Health Regulation: IHR)を改正して、それまでの報告対象の疾患を「コレラ、ペスト、黄熱」の3疾患のみから、「国際的な公衆衛生上の緊急事態となるイベントは原因が不明なものでも報告」というシステムに変更しました。このイベントのことをPHEIC (Public Health Emergency of international Concern)と言います。WHO加盟国は、PHEIC と思われる事態が発生した場合は、24時間以内に報告することが義務づけられています。

WHO 本部では、加盟国からのこのような情報以外にも、いわゆる噂情報を系統的に整理確認して評価するというサーベイランスを導入しています。これを、イベント・ベース・サーベイランス (Event Based Surveillance: EBS)、別名ルーモア・サーベイランス (Rumor Surveillance) と言います。具体的には、

- 1) 「何か変なことがあるかもしれない」という情報(Information)が入ると、
- 2) その真偽を確認 (Outbreak verification) し、
- 3) その内容を迅速に評価 (Rapid risk assessment) したあとで、
- 4) 必要な対応 (infection Control) につなげていく というものです。

ここでの迅速な評価は、第1章で取り上げた感染症リスクアセスメントの評価ポイント (表 1-2) をそのまま活用することができます。

表1-2 感染症リスクアセスメントの評価ポイント

1. 患者の数が多い? (少し:+1 多い:+2 かなり多い:+3 爆発的に多い::4) 公衆衛生上 の重要性 2. 重症度が高い? (impact) (外来治療可:+1 要入院:+2 要集中管理:+3 致死的:+4) 3. 対応策があるか? (効果的な対策が複数ある:-1 実施な対策がある:0 あるが限定的:+1 ない:+2) 4. 対応能力は足りているか? (十分足りている:-1 足りている:0 不足又は欠落している:+1) 流行の可能性 5. 感染の要因(曝露)が続いている? (Probability) (今は終息している:+1 未だ継続している:+2 感染拡大中:+3) 6. 感受性者は多いか? (少し:+1 多い:+2 かなり多い:+3)

想定外の事態へ対応するとしたこのシステムは、実はわれわれの身近なところにおいても稼働しているシステムでもあります。警察官が行う犯罪捜査・犯人逮捕、保健所の食中毒の検知と対応がそれに当たります。しかしもっと私たちに身近なものとして、ICTによる感染制御活動を上げることができます。リンクナースから「病棟で何かおこっている」とICTに通報が入ると、ICTメンバーが現場に急行して状況を確認し、疫学調査や環境調査などを実施して状況を評価し、その結果に応じた必要な感染対策を講じる。これはまさにEBS活動そのものなのです。(図 3-8)

情報 →	確認 → (Outbreak Verification)	迅速リスク評価 (Rapid risk Assessment)	→ 必要な対応 (Countermeasure)
警察へ通報	犯罪の確知	犯罪捜査	犯人の逮捕
保健所へ通報	食中毒事案の 確認	飲食店の調査 喫食調査	営業停止など
ICTへ通報	院内感染の確認	疫学調査	感染対策の実施

図3-8 身近なイベント・ベース・サーベイランスの例

院内感染対策の現場では、日々さまざまな情報が飛び交っています。たとえば、「スギ花粉症の季節でないのにくしゃみをしているスタッフが増えている」とつぶやく同僚、「ある病棟でのアルコールローションの消耗が極端に減っている」と気がつくリンクナース、「最近、ある病棟のトイレが汚れて掃除が大変だ」という清掃員などのつぶやきや噂です。このようないつもと違う"イベント"をキャッチすることが、ICT 活動の第一歩となっています。

以上のようにアウトブレイクを探知するためには、優先性が高くリスクが高いと評価された感染症に対してはインディケーター・ベース・サーベイランスを着実に行いながら、想定外の感染症には草の根の情報網を駆使してイベント・ベース・サーベイランスによる対応をおこなっていくことが必要でしょう。

第4章 記述疫学と仮説の設定

1 症例定義の作成

第1章でも説明しましたが、私たちは「時」、「場所」、「ヒト」の要素のこと「疫学

の3要素」として重視しています。アウトブレイクが発生したときには、その事例に 特異的な「症例」を、時、場所、ヒトの要素ごとに定義する必要があります。これを 症例定義(Case definition)と言います。「時」の要素ではいつからの発症かを捉え るか、「場所」の要素ではどこにいる(いた)かを捉えるかを検討します。「ヒト」の 要素には、症状の種類・程度、検査結果などを盛り込みます。

アウトブレイク調査の初期の段階では、その概要を把握することが目的なので、患者を漏らすことが無いように(感度を高く)、症例定義を設定します。

アウトブレイクの第 1 報が入ってきた場合に、数名の患者のうち一番早く発症したヒトのことを、予備的調査で判明した最初の患者という意味で、インデックス・ケース (index case) と呼びます。もしその原因となる感染症がわかっている場合には、その潜伏期の $2\sim3$ 倍の期間を遡って調査を行い、真の初発患者(イニシャル・ケース:Initial case)を見つけるようにします。このように、時の要素を決めるときは、インデックス・ケースよりも何日か遡った時点での日に設定するわけです。(図 4-1)

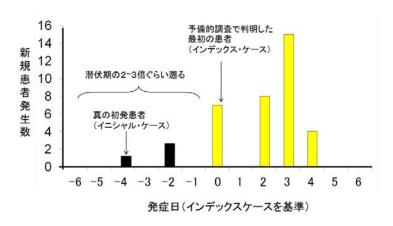


図4-1 予備的調査結果をもとにした時の要素の決定

場所の要素の設定でも、最初から絞り込まずに、患者の発生の可能性がある場所は 含むように広めに設定します。調査がすすみ、新しい患者が掘り起こされるたびに、 症例定義を徐々に広げていくのは、とても非効率だからです。

ヒトの要素では、どのような症状や検査結果を盛り込むかを検討します。症状や検査結果の"いずれか"を有するとするか、"すべてが当てはまる"とするかによって、感度が異なってきます。たとえば、「発熱」、「悪寒」、「筋肉痛」の3つの症状のうちいずれかがある者とすると、多くの患者を拾う(感度が高くなる)ことになりますが、インフルエンザや感冒など他の患者まで拾ってしまう(偽陽性が多くなる)ことになります。

検査結果を踏まえる場合には、検査で確認されたものを確定例 (Confirmed case)、検査は行っていないが症状から可能性が高いものを可能性例 (Probable

case)、症状から疑われるが他の疾患の紛れ込みが否定されないものを疑い例 (Suspected case)と3段階に分類することもあります。時に除外診断を設けることもあります。

ここで、「B 病院の 3 階病棟で発生した新型コロナウイルス感染症のクラスター事例」を例にして考えてみましょう。(表 4-1)

表4-1 B病院3病棟における新型コロナウイルス感染症 クラスター事例での症例定義

確定例

- ・ 令和2年10月3日以降現在まで、
- B病院の3階病棟の入院患者および職員等において、
- 新型コロナウイルス感染症の遺伝子検査、または抗原検査などに よって陽性と判定された者

可能性例

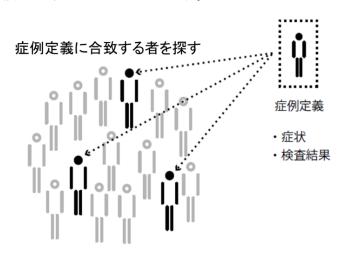
 上記の確定例と疫学的なリンクがあり、遺伝子検査や抗原検査を 行うことができなかったものの、新型コロナウイルス感染症の可能 性が高いと判断された者

疑い例

 上記の確定例と疫学的なリンクがあり、遺伝子検査や抗原検査で 陽性と判断されなかったものの、新型コロナウイルス感染症が否定 できないと判断された者

2 積極的症例探査と情報収集

症例定義に合致する者を積極的に探し出すことを、積極的症例探査(Active case findings)と言います。(図 4-2)時と場所の要素が決まれば、それが自ずと調査対象の母集団となります。その中からヒトの要素にある症状や検査結果を、カルテなどを調べて掘り起こしていきます。



調査対象母集団(時・場所の要素で規定)

図4-2 積極的症例探査

その際に、症例に関する情報を合わせて収集します。調べ洩らしが無いように、調査票を作成しておくと良いでしょう。収集する情報の内容は、1)氏名、性、年齢などの個人の属性に関する情報、2)危険因子への曝露に関する情報、3)発症や検査結果に関する情報(アウトカム情報)、4)調査員に関する情報(調査員の違いによる情報の偏りを後で確認できるようにする工夫)などです。(図 4-3)

1 個人属性に関する情報

- 番号、氏名、性、年齢、住所
- 基礎疾患、原疾患
- 入院日、病室

2 危険因子への曝露に関する情報

- ・ 発症の14日前からの行動歴
 - 入院患者:X線撮影、リハビリ、面会の有無
 - 職員:勤怠記録

3 発症や検査結果に関する情報

- 症状の有無(発熱、咽頭痛、倦怠感、頭痛、食欲不振、味覚異常、嗅覚異常など)
- 発症日(上記症状が最も早く出現した日)
- 検査(検体採取日、検査法、結果判明日、結果)

4 調査員情報

- ・ 調査員の氏名
- 調査日

図4-3 積極的症例探査に必要な情報(個票の作成)



集めた情報は、症例の情報を一行(ライン)にまとめたラインリストを作成して整理します。臨床経過、検査、転帰などをカレンダーに記載したガントチャートをラインリストに追加して検討することもあります。ラインリストは、検知した順番に並んでいますが、発症した順番に並び替えを行うと、その後の解析が容易となります。(表 4-2)

頭痛 咳 味覚異常 番 氏名 性 年 属性 病 発症 検査 検査 号 日 日 法 11/9 11/10 11/11 11/12 11/13 11/14 11/15 11/16 11/17 11/18 11/19 11/20 11/21 LAM 2 佐々木 男 46 患者 303 11/15 11/18 LAMP 11/18 陽性 00 面会 陽性 LAM 3 石川 男 38 患者 303 11/16 11/19 LAMP 11/19 陽性 〇 陽性 1 加來 男 57 患者 303 11/18 11/18 定性 11/18 陽性 〇 〇 定性、食体、陽性 陽性 PCR 陽性 0 入院 4 守本 男 60 患者 302 11/18 11/19 定性 11/19 陽性 〇 0 X線 7 宮島 女 52 患者 302 11/19 11/20 定性 抗原 11/20 陽性 5 鈴木 男 45 患者 301 11/20 11/20 定性 抗原 11/20 陽性 〇 手術 古川 女 33 看護 11/20 11/20 定性 11/20 陽性 〇 00 日勤 日勤 準夜 休み 日勤 日勤 休み 準夜 日勤 休み 定性 柳川 男 58 患者 301 無症 11/21 PCR 11/22 陽性 PCR

表4-2 ラインリスト、ガントチャートの作成

3 記述疫学の実施

積極的症例探査で集めてきた情報を、時、場所、ヒトの要素に分解して、症例の特徴を把握することを記述疫学(Descriptive epidemiology)と言います。

(1) 時の要素

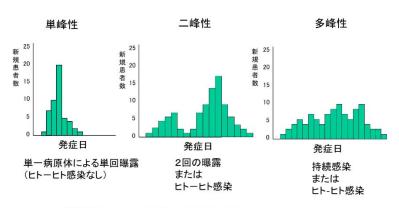
「時」の要素の検討では、時間的な推移による発症の様子やそのバターンを見ていきます。これに曝露情報を加えて検討したり、病原体情報を加えて検討したりするとよりわかりやすくなります。

ア 発症曲線

横軸が発症日、縦軸が新規患者数をとったヒストグラムを発症曲線又は流行曲線 (Epidemic curve) といいます。英語で curve と名前がついてしまっているので、日本語でも曲線となっていますが、あくまでもヒストグラム (隙間が無い棒グラフ)です。これは、疫学の世界での国際ルールになっています。(ヒストグラム

で書かれたグラフがあれば、何も表示されていなくても横軸は発症日、縦軸は新規 患者数です。)よく似たグラフに、横軸に検査日、報告日などが、縦軸に有症状者 数、累積患者数となったものがあります(後述します)が、その際には棒グラフの隙 間があるものを作図してください。

発症曲線は、図 4-4 のように単峰性、二峰性、多峰性などのパターンに分類されますが、これから感染源へと曝露の機会、その後の感染伝播について検討を行います。



- 横軸は発症日時、縦軸は、新規患者数
- 棒グラフに隙間を設けないのが国際ルール

図4-4 発症曲線のパターンから感染源や感染伝播を推定

イ 単回曝露時の感染症の発生

ある集団に対して、1 つの病原体が1 回だけ作用した場合を、発症曲線で考えてみましょう。病原体への曝露の程度・量、曝露経路、宿主の感受性などによってばらつきがありますが、一定の潜伏期間後に正規分布の患者の発生をみることになります。 図 4-5 の発症曲線は、観察期間中が11 月10 日から30 日までであることを示していますが、11 月20 日から23 日にかけて、21 日をピークとする1 つの山がみられています。総数は10 名です。このような発症曲線を見た場合、「単峰性である」という言い方をします。。

この事例では、「原因病原体がまだ不明であるが、曝露日がわかっている」とした場合について考えてみましょう。11 月 17 日に開催されたあるイベントに参加した人の中から 10 名の患者が発生した。患者の症状は、発熱、腹痛、下痢(一部血便)ですが、検査の結果はまだ出ていないという設定です。この場合、最初に発病した人は、曝露日から 3 日目に、最後に発病した人が 6 日目ですから、この病原体の潜伏期は 3~6 日であるということがわかります。したがって、上記症状を示す疾患のリストの中から、潜伏期が 3~6 日の病原体を選んで、それを優先的に検査すればいいということになります。

11月17日のイベント参加者で有症状者が発生

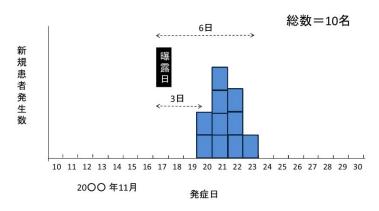


図4-5 曝露が判明している場合の単峰性の発症曲線

こんどは、「病原体がわかっているが、曝露に関する情報が不明であるという場合」を考えてみましょう。(図 4-6)たとえば、ある地域の保健所に、複数の医療機関から 10 件のカンピロバクター胃腸炎の届け出があったという場合です。カンピロバクター胃腸炎の潜伏期は、3~6 日であることがわかっています。このグラフでの初発者の 2 名はこの日からさかのぼる 3~6 日前にはカンピロバクターに汚染された何かを喫食したに違いありません。また最後に発症した 1 名も同様です。そこで単峰性であることから共通の曝露日は 17 日となるわけです。通常、食中毒の疫学調査では、すべての患者に対して、可能性のあるすべての日に遡って、どこで何を食べたかという喫食調査を行いますが、これに単峰性であるという特徴が加わると、共通の曝露日に焦点を当てた調査を行うことが可能となります。

カンピロバクター胃腸炎(潜伏期:3~6日)

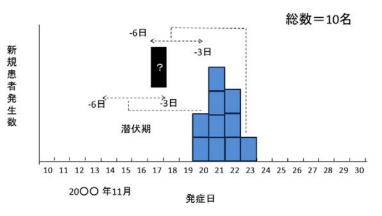


図4-6 病原体が判明している場合の単峰性の発症曲線

ウ 発症曲線を分解してみる

一見して1つの山のように見える発症曲線でも、その感染症の潜伏期を考慮すると"単峰性"と即断できないことが、しばしばあります。そのときは、感染が起こっている部署ごとに細分化(コホート化、層化)して検討してみます。図4-7の左図を見てください。A中学校においてインフルエンザが57名発症しています。初発患者から5日目に13名のピークとなっています。しかしこの事例を学校全体として捉えるのでなく、それぞれの学年(フロアー)に分けて見てみましょう。(図4-7右図)そうすると3年生(11名)、2年生(28名)、1年生(18名)の発生状況と分解することができました。つぎにそれぞれの学年において、発症前に起こった出来事のうち、危険因子への曝露に関する情報を探っていきます。共通事項が浮かび上がれば、それを手掛かりに感染源・感染経路を考察していきましょう。

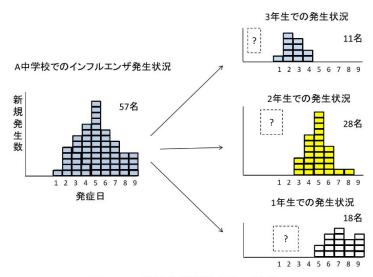


図4-7 発症曲線を分解して検討

エ 複数回曝露の場合の発症曲線

曝露の機会が複数回あるような場合は、そのたびごとに患者の新たな発生をみます。たとえば、ある菌に感染した人がレストランでバイトをするたびに発生する食中毒や、週1回の移動販売車の弁当が原因で発生した食中毒事例などです。(図4-8)

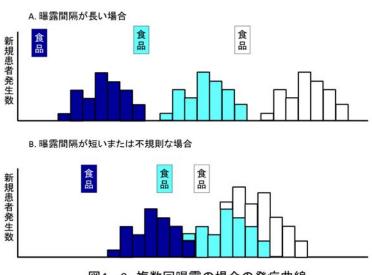


図4-8 複数回曝露の場合の発症曲線

曝露間隔が長い場合は、上段のようにそれぞれの独立した峰が観察されますが、曝露間隔が短い場合や不規則な場合には下段にように峰が重なってしまうこともあるので注意が必要です。

オ ヒトーヒト感染する場合の発症曲線

これまではヒト・ヒト感染しない病原体をモデルに考えていましたが、ノロウイルス胃腸炎、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフスなどのように、当初は食中毒として発生したアウトブレイクが、その後ヒトからヒトへ接触感染により拡大するということもしばしば経験します。

第1波はある原因食品の喫食により発生したもので、第2波はその第1波の患者の中の何人かとの接触(患者が排泄した汚物などによる接触)によるものです。図4-9の上段は、腸管出血性大腸菌感染症や腸チフスのように潜伏期が比較的長い感染症の場合で、第1波と第2波の世代の間隔が長くなり、第1波と第2波を明確に区別することができます。同図の下段は、ノロウイルス胃腸炎のように潜伏期が短い場合で、世代間隔が短く両者を区別することができずに、1つの波のように見えてしまいます。

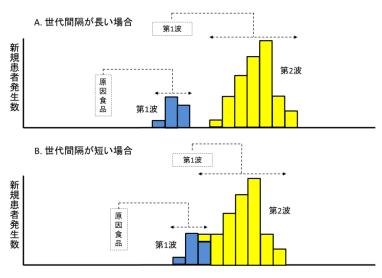


図4-9 ヒト-ヒト感染する場合の発症曲線

新型コロナウイルス感染症もヒト-ヒト感染を起こします。感染経路として飛沫感染、接触感染に加えて、無症状病原体保有者のマイクロエアロゾルによる感染が知られています。新型コロナウイルス感染症は、潜伏期が3~5日(最低1日、最長14日)であることがわかっています。また、発症の2日前からヒトへの感染させるウイルスを排出している(感染可能期間)とされています。

表 4-2 のラインリストの事例について発症曲線を描いてみると、図 4-10 のように 2 峰性の発症曲線となりました。初発事例の潜伏期間中の曝露の機会を精査したところ、発症 5 日前の外部者の面会が浮き彫りになってきました。

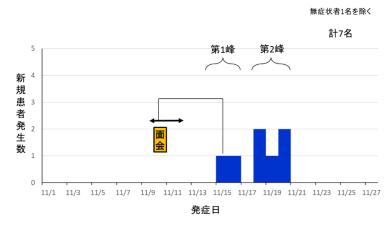


図4-10 初発例の感染源の検討

2 例目以降の感染については図 4-11 をご覧ください。初発者の発症 2 目前、1 目前の期間をピンク色、発症日を赤色で示していますが、この期間の初発者との接触によって同室患者、近くの病室の患者、そして職員へと次々に伝播していった可能性が示唆されました。

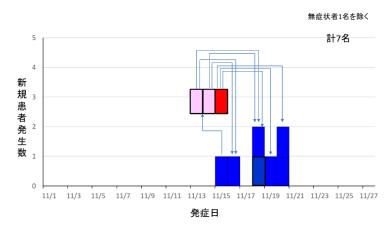


図4-11 2例目以降の感染伝播について検討

カ 潜伏期のばらつきと曝露量・感染経路の関係

ここで、潜伏期のばらつきについてノロウイルス胃腸炎を例に考えてみましょう。 ノロウイルス胃腸炎は、もともと感染力が強く、ごく少量のウイルスでも感染すると 言われています。患者の吐しゃ物や下痢便には、1g あたり 1 億個から 1 兆個もの大量 のウイルスが含まれているそうですが、300g の吐しゃ物には、300 億個から 300 兆個 含まれることになります。ヒトへ感染が成立するのは、そのうちたったの 10 から 100 個程度であると言われていますので、その感染力のすさまじさが理解できると思いま す。しかもその感染経路は、

- 1) 汚染された食材の経口摂取であるいわゆる食中毒
- 2) ノロウイルス患者の叶しゃ物、下痢便の直接的な接触感染
- 3) 汚染された環境からの間接的な接触感染
- 4) 厨房などの食品取扱者の手指を介した食品汚染による食中毒
- 5) 嘔吐の際の飛沫の吸入による感染
- 6) 粉塵中に含まれるウイルスの空気(塵埃) 感染

などとても多様です。(図 4-12)

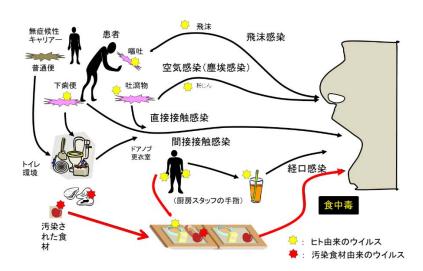


図4-12 ノロウイルスの感染源・感染経路の多様性

このノロウイルス胃腸炎の潜伏期は、図 4-13 のように、通常 24 時間から 48 時間と言われていますが、なかには早く 12 時間で発症する人や遅く 72 時間で発症する人もいます。このばらつきを説明するには、大量の曝露の場合、直接接触の場合、食中毒の場合は早めに、曝露量が少ない間接接触、飛沫感染、空気(塵埃)感染の場合は遅れ気味になると考えると、理解しやすいです。

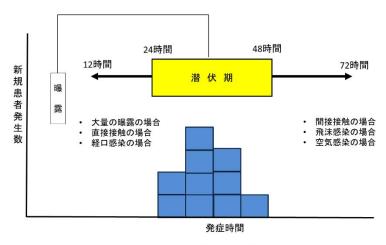


図4-13 潜伏期間のばらつき

新型コロナウイルス感染症の場合も、前述のとおり潜伏期が 3-5 日(最短 1 日、最長 14 日)とばらつきが見られますが、直接飛沫を浴びる、密な空間に居た、直接接触した時間が長かったなど曝露の程度が強ければ短くなる、曝露の程度が希薄であった場合には長くなるものと考えることができます。

キ さまざまな感染症での発症曲線

1) 2014年の代々木公園に関連した国内デング熱発生事例(図 4-14)

2014年には、70年ぶりに国内で感染したとみられるデング熱患者の発生が大きな社会問題となりました。最初に報告されたインデックス・ケースは、埼玉県在住の10代の女性で、都内の代々木公園で感染し8月20日に発症した10代の女性でしたが、のちに多くの患者に関する報告がなされ、ついに初発例(イニシャル・ケース)の発症日は8月9日であることが判明しました。蚊の調査では、外来蚊(ネッタイシマカ)は採取されず土着蚊(ヒトスジシマカ)が媒介したものと考えられたので、どのようにしてデングウイルスが国内に持ち込まれたのかが問題でした。

初発事例の発症日からデング熱の潜伏期、さらに土着蚊が感染力を保有するために 必要な日数を遡った期間を調べてみると、代々木公園でアジアフェスティバルが開催 されており、これがデング熱の発生に関連があるものと推察されました。

国内で感染したデング熱患者発生状況 2014年7月1日~10月31日

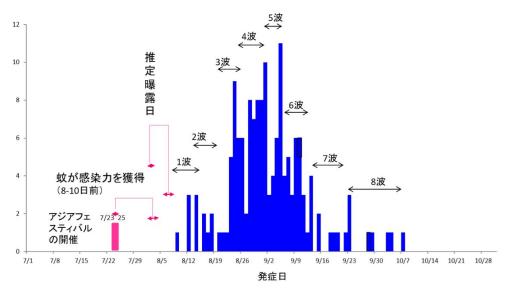
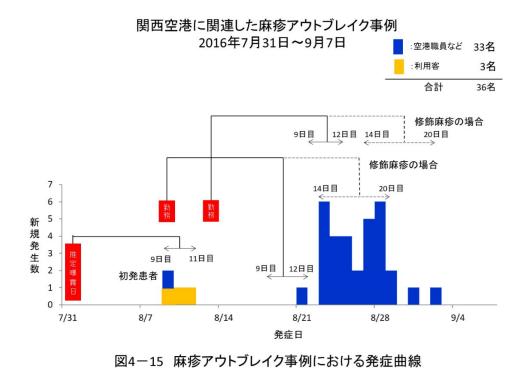


図4-14 デング熱アウトブレイク事例における発症曲線

56

2) 2016年の関西空港に関連した麻疹アウトブレイク事例 (図 4-15)

2016年には、関西空港に関連した麻疹のアウトブレイクが発生しました。初発事例は、7月31日を共通曝露日とする空港利用者と空港職員による発生でしたが、その後、空港職員の発症した日の勤務とその数日後(一旦解熱したために勤務したがその日の午後から発疹期に移行)の勤務によって、2峰および3峰の発症曲線がみられています。その際に、通常の潜伏期(9~12日)よりも長い潜伏期(14~20日)を有する修飾麻疹を考慮することによって、矛盾なくそれぞれの峰を説明することができます。



このように発症曲線では、発症の概要を知るばかりでなく、感染源や感染経路の ・・・・・・ 推察のために利用することができます。

ク ガントチャートの活用例

ラインリストを発症日順に並び替えて、ガントチャートに発症日を赤で、その2日前をピンク色で示すと図4-16のようになります。ガントチャートを用いることで、その日ごとの曝露に関する情報を追記することで、詳細な感染伝播について推察することが可能となります。特に職員への感染については、勤務日や職務内容から感染リスクが高いと思われるイベントを絞り込むことができます。

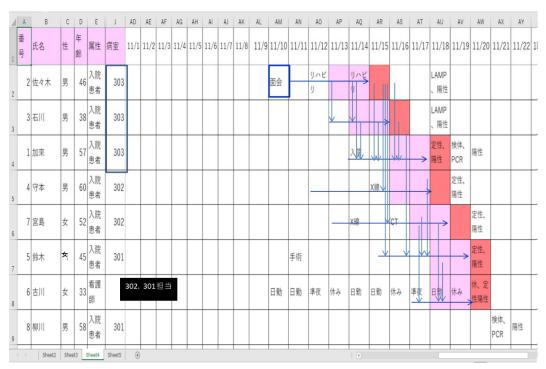


図4-16 ガントチャートの活用

ケ 発症曲線以外のグラフ

発症曲線は、感染源との接触(曝露)状況を確認することができると説明しましたが、感染対策の現場ではその他にもさまざまな情報が求められます。たとえば患者が個室隔離を必要とする場合、今現在、どれだけの有症状者がいるのかその数が必要となります。表 4-3 はある病棟でノロウイルス胃腸炎がアウトブレイクした際に作成したラインリストです。表の右のガントチャート部に、症状がある日に1の数字が入っています。したがって、ある日の有症状者の数は、これを縦に集計したものになります。それをグラフにしたものが図 4-17 上段です。

품号	年齢	性	場所	発症日	治癒日	罹病期間														月												
留写	平野	11±	棚が	光延口	石坦口	惟纳剂制制	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	242	52	62
1	35	М	Α	5/3	5/7	5			1	1	1	1	1																			
2	40	М	Α	5/4	5/10	7				1	1	1	1	1	1	1					П	П							1	Π	T	Τ
3	53	F	В	5/5	5/10	6	Г	Г	Г	Г	1	1	1	1	1	1					T	1						П	T	T	T	Τ
4	26	М	С	5/5	5/11	7			Г		1	1	1	1	1	1	1												1	1	T	T
5	63	F	В	5/5	5/8	4			Г	Г	1	1	1	1																T	T	T
6	49	F	Α	5/6	5/11	6	Г	Г	Г	Г		1	1	1	1	1	1												T	T	T	T
7	72	F	Α	5/6	5/8	3			Г	Г		1	1	1									1						1	T	T	T
8	58	М	С	5/6	5/11	6			Г			1	1	1	1	1	1												1	T	T	T
9	36	М	С	5/7	5/10	4							1	1	1	1															T	T
10	44	F	В	5/8	5/12	5	Г	Г	Г	Г		П	П	1	1	1	1	1			T		1						T	T	T	Т
11	28	М	Α	5/10	5/14	5	Г	Г	Г	Г	П	П	П	П		1	1	1	1	1	1		1						7	T	T	T
12	19	F	Α	5/12	5/16	5			Г	Г								1	1	1	1	1							1	T	T	T
13	36	М	С	5/13	5/16	4	Г	Г	Г	Г	П	П	П	П					1	1	1	1	7					T	7	T	Ť	T
14	64	М	В	5/16	5/18	3	Г	Г	Г	Г	П	П	П	П	П	П	П	П		П	T	1	1	1	П			T	T	T	Ť	T
			有组	定者数			0	0	1	2	5	8	9	9	7	8	5	3	3	3	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0 0	0
71	в ф		累和	責者数			0	0	1	2	5	8	9	10	10	11	11	12	13	13	13	14	14	14	14	14	14	14	14	141	4 1	4 14

表4-3 ある病棟でのノロウイルス胃腸炎のラインリスト

病院管理者にとっては、その疾患の総数の推移を累積数として把握しなければなりません。その際には、図 4-17 下段の累積曲線が有用です。



ある病棟でのノロウイルス胃腸炎 5月1日~5月27日

コ 潜伏期の中央値

食中毒の場合で、おおよその喫食時間がわかる場合には、発症するまでの期間すなわち潜伏時間を計算することができます。その場合は、横軸に潜伏時間を縦軸に累積百分率を取ったグラフを作成します。図 4-18 では、潜伏時間が 3 時間から 7 時間までで、その 50%にあたる時間すなわち中央値が 4 時間であることが示されています。図に表すと、一目瞭然です。

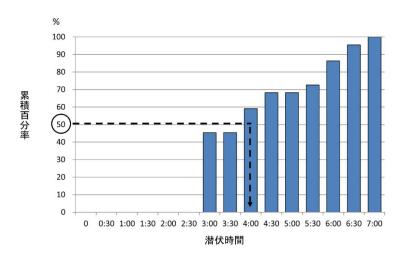


図4-18 潜伏期の中央値

(2) 場所の要素

「場所」の要素の検討では、症例の位置的な広がりを確認しますが、感染源がどこであったのかを知りたいわけです。個々の症例が病原体に曝露された場所を地図上にプロットすることができれば、ずばりそれが答えです。しかし実際にはその情報がないことが多いので、発症時の場所や住所で代用し、症例相互の位置関係や、時間の推移と発症した時の場所の変化、特異な施設や構造物との位置関係などの情報をもとに、感染源の位置を割り出していきます。

ア 推定曝露日から曝露場所を考察(図 4-19)

図 4-19 (左) は、カンピロバクター胃腸炎の 10 名の<u>症例の住所</u>でマッピングしたものですが、症例相互の位置関係から特徴ある偏りは見られませんでした。しかしながら図 4-6 で示された発症曲線から推定曝露日が 11 月 17 日であると判明したあとにあらためて<u>当日の昼の行動歴</u>でマッピングしたところ、図 4-19 (右) のようにある地点での集積を見ることができました。



11月17日の昼の行動でマッピング



図4-19 位置情報のマッピング

イ 動的な位置関係の共通性を検討(図4-20)

発症曲線が単峰性をとっていないときには、曝露が連続している場合もあるために、ある特定の日の行動でマッピングすることはできません。例として、腸管出血性大腸菌感染症のアウトブレイク事例を考えてみましょう。腸管出血性大腸菌感染症は、比較的潜伏期が長くばらつきもあります。感染しても無症状保菌者になってしまう場合もあるので、症状が発現する人は氷山の一角です。原因となる食品は、肉類のことが多いですが、最近ではスプラウトやキュウリなど非加熱で喫食する野菜なども知られています。

症例の住所でみても、発症した時の場所で見ても、勤務先の住所で見ても特徴を捉えることはできませんでしたが、通勤経路上に交差している場所が1点ありました。 そこで、その交差する地域周辺での飲食店の利用に共通性があるかどうかを確認してみることにしました。すると、複数名で同じ焼き肉屋を利用していることがわかったのです。調査の手掛かりとなる情報を得ることできた一例です。



図4-20 場所の共通性を検討

ウ 時間の推移と発症場所の変化を検討 (図 4-21)

1986年1月にスペインのバルセロナで原因不明の喘息のアウトブウレイクが発生しました。症例の発生する場所が、昼の時間帯に、南部の港地区から北部の内陸部へと、時間の経過とともに変化していることがわかりました。このことから、昼間に港から荷卸しされた物がアレルゲンとなっている可能性が浮かび上がってきました。荷下ろしされた品物と喘息アウトブレイクが発生する日に関するコホート研究が行われて、大豆が原因であることが突き止められました。

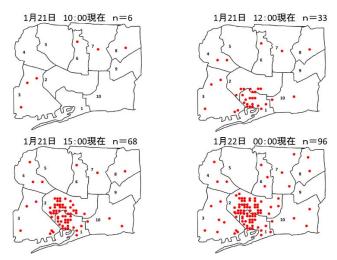


図4-21 時間の推移と場所の変化

エ 地区別発生率の違いを検討(図4-22)

ある地域で、市内の複数の小中学校で原因不明の胃腸炎が発生しました。地図上に 患者の住所でプロットしてもよくわからなかったものが、市内の給食センターのブロック毎に見てみると、B給食センターのエリアに偏っていることがわかりました。この情報をもとにB給食センターでの汚染を追及することができました。

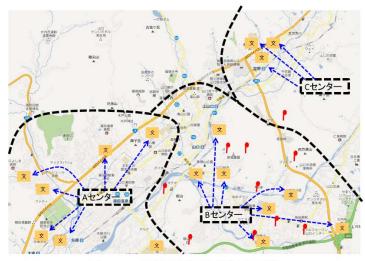


図4-22 症例の地区別発生率の違い

オ 位置的な偏りの原因を検討(図4-23、図4-24)

食堂に関連がある食中毒事例では、食事メニューばかりに目がとらわれて事例の全体像を見失ってしまうことをしばしば経験します。図 4-23 (左) のように喫食した時の食堂の位置関係にバラツキが無い場合は、食堂全体に均一に病原体が曝露される状況があるとして検討を進めるべきでしょう。そして、その原因として、食材汚染、食器の汚染、厨房および給仕職員の保菌、空調などが危険因子として浮かび上がって来ます。しかし右図のようにあるテーブルに偏りがあった場合はどうでしょう。ある特定の食品というよりは、テーブル上の調味料の汚染や、テーブルそのものの汚染などを考慮する必要があるでしょう。

喫食時の食堂での位置関係

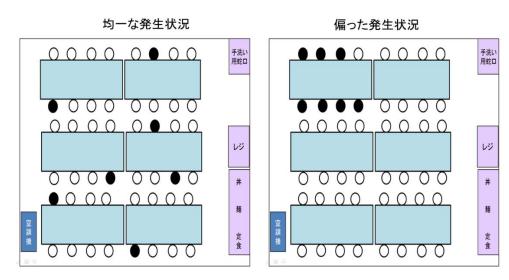


図4-23 症例の位置的な偏り

64

院内感染事例においても、場所の要素はとても重要です。かつてある大学病院の新生児室においてレジオネラ症がアウトブレイクしたことがありました。患者は、いずれも元気に生まれてきた新生児ばかりです。(図 4-24)レジオネラ症が呼吸器感染症であることから、エアロゾルを発生させる装置が患者の近くにあるかどうかを確認したところ、レジオネラ菌に汚染された加湿器 B が見つかったわけです。このように症例と特異な構造物との位置関係から感染源を特定することができました。

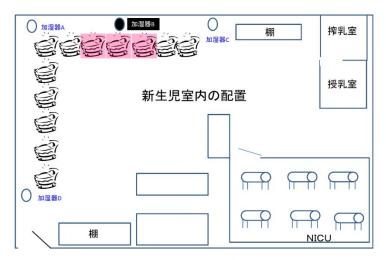


図4-24 症例と特異な構造物との関係

(3) ヒトの要素

ヒトの要素では、ラインリストを基に、性別・年齢群、基礎疾患の有無などによる 発症状況を確認するとともに、危険因子への曝露状況を検討します。表 4-4 は、A 病院の 2 階病棟で発生したセラチア感染事例のラインリストです。これをもとに、ヒ トの要素についてまとめてみましょう。

表4-4 A病院2病棟におけるセラチア感染事例のラインリスト

番号	年齢	性	基礎疾患	病室	発症日		菌の遺 伝子型	転帰	持続点	ヘバロック	吸引	ネブラ イザー	尿カテ	発症1- 2日前 のMR 等
1	96	女	脳出血 寝たきり	206	1月2日	尿	п	軽快	0	0	0	0	0	
2	60	男	脳梗塞 歩行可能	203	1月3日	尿	п	軽快	0				0	
3	24	女	交通外傷 歩行可能	202	1月7日	カテ先、静脈	I	9日 死亡	0	0				0
4	64	女	〈も膜下出血 歩行可能	201	1月7日	静脈	I	軽快	0	0	0	0		0
5	75	女	脳出血 歩行リハビリ中	201	1月8日	静脈	I	軽快					0	
6	91	女	脳出血 歩行可能	202	1月8日	静脈	1	軽快	0	0				0
7	71	女	脳損傷 歩行可能	202	1月8日	カテ先	1	軽快			0		0	0
8	50	男	脳梗塞 歩行リハビリ中	205	1月8日	勤脈、 静脈	I	軽快	0	0		0		0
9	91	男	硬膜下血腫 寝たきり	203	1月9日	静脈	I	10日 死亡	0					
10	80	女	昏迷 寝たきり	206	1月9日	静脈	1	軽快	0	0			0	0

ア 性別・年齢群の検討

10名中 7名が女性で男性が 3名です。したがって女性は男性に比べて 4名多く、または 2.3 倍多いという計算になります。しかし女性が発症しやすいと言うことはできません。仮に、この病棟の病床数が 50 でうち女性が 35名、男性が 15名だったとしましょう。図 4-25 のように発症のリスクは同じとなってしまいます。このように、その対象母集団の性別に関する特徴を考慮して判断することが必要です。

	症例	非症例	計
女性入院患者	7	28	35
男性入院患者	3	12	15
計	10	40	50

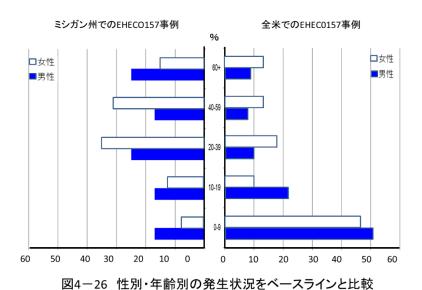
女性入院患者群(コホート)における発症率(リスク)= 7/35 = 0.2 男性入院患者群(コホート)における発症率(リスク)= 3/15 = 0.2 リスク比= 0.2/0.2 =1

図4-25 性別による発生状況の差の検討

年齢の分布は、平均値でなくて中央値と分布域で表現します。A病院のセラチア感染事例では、中央値が72.5歳(24~96歳)となります。非連続な数値の集まりの特徴を表す時や極端な1つ2つの数値によって全体像がゆがめられてしまう場合は、このように中央値を用いるのです。年齢も、性別と同じように、病棟の特徴(若いヒトが多い病棟なのか比較的高齢者が多い病棟なのか)を考慮して判断します。統計処理する際に、年齢群(10代以下、20代、30代、・・・)を設定して検討することがあります。今回の事例では、セラチア血流感染ですが、ある年齢群に多い発生率がみられた場合には、その理由を考察することが大切です。

性別や年齢群別の発生に偏りがあれば、その性別または年齢群ごとに病原体への曝露の機会、頻度、量が異なっている可能性を検討します。図 4-26 左図は、ある年に米国ミシガン州で発生した腸管出血性大腸菌O157 感染症事例の性別・年齢群ごとの発生状況を横ヒストグラムで示したものです。右図はその前年度における全米での発生状況であり、ベースラインとして見ることができます。例年だと男女ともに 0-9 歳群に最も多く、次いで 10-19 歳へと続く分布が、ミシガン州で発生したこの事例では、20 代以降の青年層、特に女性に多いという特徴がみられました。

このことから腸管出血性大腸菌感染症に多いとされる加熱不十分な食肉の喫食による食中毒とは異なって、若い女性が好む食材(たとえばスプラウトなどの発芽野菜)の喫食と関連が示唆されたのでした。



イ その他の背景因子とアウトカム情報

その他の背景因子として、基礎疾患の有無、程度、先行する抗菌薬等があげられます。近年問題となっている薬剤耐性菌は、日和見病原体であることが多いので、注意が必要です。表 4-4(2) では、患者の日常生活動作(ADL)についてのみが記載されていますが、自立歩行が可能またはリハビリ中の患者が 10 名中 7 名でした。

アウトカム情報とは、発症の結果に関する情報です。発症日もアウトカム情報ですが、時の要素で分析しているので、ここでは除きます。

セラチアの分離は、静脈から7名、留置したカテ先から2名、尿から2名、動脈から1名でした。患者から分離された菌の遺伝子型はI型が8名、II型が2名でしたが、I型の菌はナースステーションの流しからも検出されたものと同一菌株だったことがわかりました。これらの情報をまとめてみると、症例1と2は、同じ菌株による尿路感染であることから、同じ感染源でしかも同様の感染経路であることが示唆されます。一方で、症例3以降の8名は、同じ菌株による血流感染で、2名は重症化して死亡しています。うち1名からは他の菌株も分離されています。さて、2名の死亡例のADLは、1名は歩行可能レベル、1名は寝たきりレベルであることから、重症度とADLとは関連がなさそうですが、発症してから死亡するまでに1~2日と期間が短いことから、セラチアが直接または大量に血管内に移行したことを示唆しています。

表4-4(2) A病院2病棟におけるセラチア感染事例のラインリスト

番号	年齢	性	基礎疾患	病室	発症日		菌の遺 伝子型	転帰	持続点	へパ ロック	吸引	ネブラ イザー	尿カテ	発症1- 2日前 のMRI 等
1	96	女	脳出血 寝たきり	206	1月2日	尿	п	軽快	0	0	0	0	0	
2	60	男	脳梗塞 歩行可能	203	1月3日	尿	п	軽快	0				0	
3	24	女	交通外傷 歩行可能	202	1月7日	カテ先、静脈	I	9日 死亡	0	0				0
4	64	女	〈も膜下出血 歩行可能	201	1月7日	静脈	I	軽快	0	0	0	0		0
5	75	女	脳出血 歩行リハビリ中	201	1月8日	静脈	I	軽快					0	
6	91	女	脳出血 歩行可能	202	1月8日	静脈	I	軽快	0	0				0
7	71	女	脳損傷 歩行可能	202	1月8日	カテ先	I	軽快			0		0	0
8	50	男	脳梗塞 歩行リハビリ中	205	1月8日	動脈、静脈	I	軽快	0	0		0		0
9	91	男	硬膜下血腫 寝たきり	203	1月9日	静脈	I	10日 死亡	0					
10	80	女	昏迷 寝たきり	206	1月9日	静脈	I	軽快	0	0			0	0

背景因子

アウトカム情報

ウ 危険因子への曝露

発症と関連がある危険因子への曝露状況を調べます。表 4-4(3)では、セラチア感染事に関係がありそうな医学的処置(発症 2 日前からの持続点滴、ヘパリンロックの使用、吸引処置、ネブライザーの使用、尿カテーテル留置)や入院中のイベント(発症 1-2 日前の MRI 等の撮影)が危険因子となります。

症例1と2はセラチア尿路感染で、症例3以降の8例が血流感染です。後者の8例では、持続点滴が6名(75%)、ヘパリンロックが5名(62.5%)、吸引が2名(25%)、ネブライザーが2名(25%)、尿カテが3名(37.5%)、発症前のMRIが6名(75%)の危険因子に曝露されています。症例の中で危険因子に曝露されている割合のことを症例曝露率と言いますが、通常、半数以上のものが曝露された因子が関連がある危険因子の有力候補となるわけです。本事例では、持続点滴、ヘパリンロック、発症前のMRIの3つの危険因子です。

表4-4(3) A病院2病棟におけるセラチア感染事例のラインリスト

番号	年齢	性	基礎疾患	病室	発症日		菌の遺 伝子型	転帰	持続点滴	へパ ロック	吸引	ネブラ イザー	尿カテ	発症1- 2日前 のMRI 等
1	96	女	脳出血 寝たきり	206	1月2日	尿	п	軽快	0	0	0	0	0	
2	60	男	脳梗塞 歩行可能	203	1月3日	尿	п	軽快	0				0	
3	24	女	交通外傷 歩行可能	202	1月7日	カテ先、静脈	I	9日 死亡	0	0				0
4	64	女	くも膜下出血 歩行可能	201	1月7日	静脈	I	軽快	0	0	0	0		0
5	75	女	脳出血 歩行リハビリ中	201	1月8日	静脈	I	軽快					0	
6	91	女	脳出血 歩行可能	202	1月8日	静脈	I	軽快	0	0				0
7	71	女	脳損傷 歩行可能	202	1月8日	カテ先	I	軽快			0		0	0
8	50	男	脳梗塞 歩行リハビリ中	205	1月8日	動脈、静脈	I	軽快	0	0		0		0
9	91	男	硬膜下血腫 寝たきり	203	1月9日	静脈	I	10日 死亡	0					
10	80	女	昏迷 寝たきり	206	1月9日	静脈	I	軽快	0	0			0	0

危険因子

(4) 記述疫学のまとめ

これまでの検討の結果から、A病院でのセラチアのアウトブレイク事例の全体像を掴むことができました。すなわち、「いつからいつまで (時)、どこで (場所)、どのような患者 (ヒト)が、どのように発生したか (時、ヒト)」がわかりました。さらに、「症例は、このような危険因子に曝露されているが多い (症例曝露率が高い)ので、この危険因子が感染と関連があるかもしれない。」ということもわかったわけです。

これらの結果を、時、場所、ヒトの要素に分けてまとめて箇条書きに記述してみましょう。これが記述疫学と言われるゆえんです。A病院でのセラチア事例を記述してみると以下のようになります。(図 4-27)

1) 時の要素

- 調査観察期間(1月1日から1月13日)までの間に、初発事例が1月2日で最終事例は1月9日である。
- 総数は10名で、第1波(2例、1月2日と3日)と第2波(8例、1月7日から9日)に分かれる。
- 第2波は、1月8日をピークにした峰となっている。

2) 場所の要素

- ・ 症例は、207 号室の除くすべての病室から発生している
- 第1波は203号と206号のみであるが、第2波の8名中5名が202号室と201号室にあつまっている。

3) ヒトの要素

- 10名中7名が女性で、中央値が72.5歳(24~96歳)である。
- ・ 第1波は2名でともに尿路感染症で、かつ菌株はⅡ型であった。第2波は血流 感染で菌株はすべてⅠ型であり、ナースルームから検出された環境菌と一致し ていた。
- ・ 第1波の2例は、持続点滴、尿カテの使用はあるが、発症1-2日前のMRI等の 使用はなかった。
- 第2波は、<u>発症2日前からの持続点滴</u>、<u>へパリンロックの使用</u>、<u>発症1-2日前のMRI等の使用歴</u>を有する者が多かった。
- 死亡例は2名おり、いずれも第2波での発生であり、発症から死亡に至るまで に2日以内と短期間であった。



場所の要素

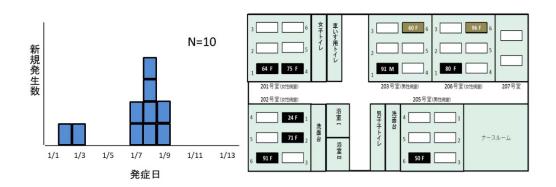


図4-27 A病院2階病棟におけるセラチア感染事例の発生状況

71

4 仮説の設定とその活用

次の段階は、アウトブレイクの発生に関する仮説の設定です。記述疫学の結果を踏まえるのは当然ですが、院内ラウンドによる観察調査(職員の標準予防策や感染対策の実施状況)、環境のふき取り調査の結果、微生物学的な特徴、過去の事例などの文献的な考察を加えて、包括的でかつ創造的に、しかもチーム力を発揮した集学的なものに仕上げてきましょう。というのも、ここで失敗するとこれまでの苦労が水の泡になってしまいますし、これから行う解析疫学が全くの無駄になってしまうからです。ここで注意すべきことは、現在知り得ている危険因子(A、B、C、・・)は結果に何らかの形で関連しているので、ずばり原因であるとは言えない点です。(図 4-28)

症例に関する時、場所、ヒトの要素の検討の結果から、

「ある危険因子(A、B、C)への曝露と発症とには、何らかの関連性がある」

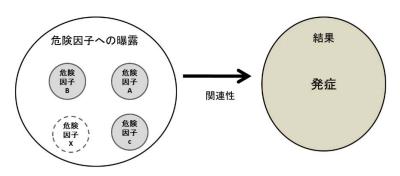


図4-28 仮説の設定の考え方

すなわち、これらの危険因子は、未知である真の原因である危険因子 X に付随した ものの可能性があるということです。(第5章 3 因果関係の解明で詳述します) 発症曲線や場所の解析から、アウトブレイクの第1波と第2波とが別の要因で起こっていることが示唆される場合には、それぞれの波ごとに感染の成り立ちに関する仮説を立てる必要があります。(図 4-29)

A 病院でのセラチア感染事例では、

- 「症例1と症例2の発症は、尿路カテーテルの使用に関連がある可能性がある。」
- 「症例3以降の8症例の発症は持続点滴、ヘパリンロック、発症前のMRIの利用に関連がある可能性がある。」

という具合です。

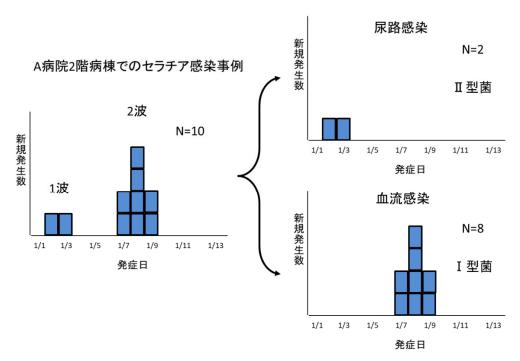


図4-29 発症曲線をもとにした仮説の設定

73

次の段階は、解析疫学による仮説検証に進むのですが、図 1-13 のようにジョン・スノー先生にならって、この成果を感染対策(次の段階)に反映させるようにしてください。本事例では、①尿路カテーテルの取り扱いの見直し、②持続点滴の取り扱い時の手指消毒の徹底、③ヘパリンロックの見直しまたは中止、④MRI 撮影室の環境とそこでの医療行為の見直し等となるでしょう。

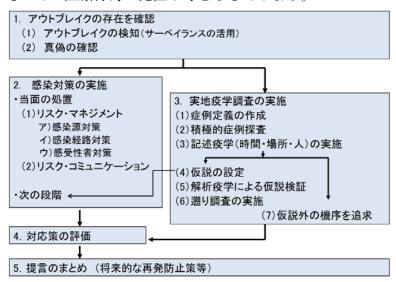


図1-13 アウトブレイク発生時の基本ステップ