

腸管出血性大腸菌感染症集団発生における疫学諸指標 の平均値とその信頼区間の推定

ヤマモト アキオ トリハン ヨシカズ カワムラ タカシ
山本 昭夫* 鳥橋 義和* 川村 隆*

目的 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症集団発生の今後の発生に備えて過去の事例の実体を明らかにしておく意味で、集団発生の発症率、菌陽性率等疫学諸指標の平均値の推定値とその信頼区間を算出する。

方法 対象とした事例は、我が国での血清型 O157 の EHEC 感染症集団発生事例のうち、保育園、幼稚園、小・中学校における給食等による一斉曝露と考えられる16事例である。検討した指標は、発症率、菌陽性率、不顕性感染率、入院率、HUS (溶血性尿毒症症候群) 併発率 (以上いずれも分母は発生施設の在籍者数)、二次感染比 (= (家族の感染者数/施設の感染者数) × 100)、発症期間 (= 最終感染者発生日 - 初感染者発生日 + 1)、初発-探知期間 (= 探知日 - 初感染者発生日)、初発-ピーク期間 (= 発症のピーク - 初感染者発生日)、探知-ピーク期間 (= 発症のピーク - 探知日) の10指標である。指標により値をロジット変換、対数変換あるいは無変換のままとし、分布の正規分布への適合性の検討を行った。平均値の推定値 $\hat{\mu}$ の信頼区間は、

$$\bar{x} - t(n-1, \alpha) \sqrt{\frac{1}{n} s(x)} < \hat{\mu} < \bar{x} + t(n-1, \alpha) \sqrt{\frac{1}{n} s(x)}$$

で求めた。

成績 平均値、68%および95%信頼区間は、それぞれ発症率35.3%、31.8~39.0%、28.3~43.0%、菌陽性率20.3%、17.5~23.4%、14.8~27.1%、不顕性感染率6.2%、5.1~7.6%、4.1~9.4%、入院率4.1%、3.1~5.5%、2.3~7.3%、HUS 併発率0.5%、0.3~0.8%、0.2~1.3%、二次感染比4.7、2.2~9.7、0.9~21.5、発症期間16.3日、14.4~18.4日、12.6~20.9日、初発-探知期間5.7日、4.9~6.7日、4.1~8.1日、初発-ピーク期間4.6日、3.7~5.5日、3.0~6.9日、探知-ピーク期間-2.0日、-2.6~-1.5日、-3.2~-0.9日であった。

結論 過去のわが国における EHEC 感染症集団発生事例における発症率、菌陽性率等の諸指標について、指標によって無変換、ロジット変換あるいは対数変換を行った後、平均値とその信頼区間を算出した。例数が少ないことから正規分布への適合性の判断が困難な指標もあったが、多くの指標では概ね正規分布に適合すると考えられることから、今後の集団発生における規模をある程度確率的に想定することが可能であると考えられる。

Key words : 腸管出血性大腸菌, O157:H7, 集団発生, 疫学指標

I はじめに

1996年の腸管出血性大腸菌 (EHEC) による感染症集団発生の多発は、堺市で発生した大規模集団発生をはじめとして、新興・再興感染症対策の

重要性を広く国民に印象付けた。

疾病の集団発生の可能性が濃厚となると、保健所をはじめとする行政機関は即座に初期対応の体制を樹立しなければならない。EHEC による感染症では、溶血性尿毒症症候群 (HUS) を発症して死亡する場合もあること、潜伏期が他の細菌性食中毒の場合と比して長期であり原因究明が困難であることから、患者の治療および原因究明の

* 兵庫県立衛生研究所
連絡先: 〒652-0032 神戸市兵庫区荒田町 2-1-29
兵庫県立衛生研究所 山本昭夫

両面から、特に早急な対応が必要となる。その際、患者の発生数、重症化の人数、二次感染の可能性と二次感染者数、検便実施数、発症期間等のおおよその見通しをたてる必要がある。そのためには、過去の集団発生事例についての情報を数量的に整理して集団発生の実体を明らかにしておくことが重要と思われる。

甲斐らは、1996年までに発生した我が国におけるEHEC感染症集団発生事例の36事例を一覧表にまとめている¹⁾。うちO157が原因菌である事例は30例で、他はO111が2例、O26、O118、O145、O抗原型別不能が各1例ずつとなっている。これら国内の集団発生事例では、給食が原因と推定されるケースが多い(36例中18例)。また、学校、幼稚園、保育所における事例が、36例中27例と圧倒的に多い。

これらのことから、過去における我が国の学校、幼稚園、保育園における血清型O157によるEHEC感染症集団発生事例のデータを用いて、集団発生の発症率、菌陽性率等の諸指標の推定を行った。

II 対象および方法

1. 対象

我が国において1998年までに発生し、我々が入手出来たEHEC感染症集団発生事例のうち、原因菌が血清型O157で、小・中学校、幼稚園、保育園において発生した、給食等による一斉曝露と考えられる16事例について分析した(表1)。給食以外には飲料水(事例2)、プール(事例2および3)、林間学校での食事(事例8)が疑われた例がある。また、原因が不明であるが一斉曝露と考えられる事例(事例1および9)がある。一斉曝露と判断した根拠は、①一斉曝露と考えられる原因が特定あるいは推定されている事例(事例1,9以外のすべて)、②潜伏期分析あるいはマスターテーブルにより曝露日が推定されている事例(事例1,9以外のすべて)、③日別患者(有症者)数の推移(流行曲線)の立ち上がりが明瞭な事例(事例1および9)のいずれかの条件を満足していることとした。これらの事例の患者情報は発行されている報告書等^{2~24)}によったが、不明の点は出来る限り所轄の保健行政部局や衛生研究所に問い合わせた。なお、堺市における事例²⁵⁾はこの条

件に合致しているが、その発生規模があまりにも大きく、その喫食者数、感染者数等を把握することが困難であるため分析対象から除外した。

2. 方法

1) 指標

検討した指標は表2に示す10指標である。感染症疫学の分野で用いられている指標とは必ずしも一致していないが、比率となっている指標が、二次感染比を除きすべてその集団の在籍者数に対する比率とした。というのは、集団発生初期においては喫食者数を把握することは困難であることから、とりあえず当該発生施設における全員一斉曝露と考えて、施設の在籍者数から発生規模を想定することが有用であると考えたためである。

ここで在籍者数とは、集団発生が起った施設の主たる在籍者の人数を指し、例えば、保育園の場合では園児の人数を指し、保育やその他職員および関係者等は含まれない。また、保健所が食中毒や感染症の発生を知ることを食品保健衛生行政の分野では「探知」と呼んでいるので以下ではこの用語を用いることにする。したがって探知した時点とは保健所が患者の発生を知った時点の意味する。

初発-ピーク期間とは、初発患者が発生した日から何日後に発生のピークを迎えたかという日数であり、初発-探知期間は同じく何日後に探知したかという日数である。いずれも初発患者の発生時点の判断が難しい場合があるので、比較的正確に把握できると考えられるのは探知-ピーク期間である。この指標は、探知の何日後に発生のピークを迎えたかという日数であり、負数は探知した時点では既に発生のピークが過ぎていることを表している。

2) 変数変換

「割合」の指標である発症率、菌陽性率、不顕性感染率、入院率、HUS併発率の5指標についてはロジット変換した。ロジット変換は次式によった。

$$\text{logit } p = \log \frac{p}{1-p} \quad p \text{ は発症率等の比率}$$

HUS併発率では、 p が0を含むので、その場合は0.001(0.1%)を p の値とした。

二次感染比、発症期間、初発-探知期間、初発-ピーク期間、探知-ピーク期間の5指標について

表1 分析に用いたデータ

事例	発生年	主たる集団	主たる集団の在籍者数(人)	有症者数(人)	菌陽性者数(人)	不顕性感染者数(人)	入院者数(人)	HUS併発者数(人)	二次感染者数(人)	発症率(%)	菌陽性率(%)	不顕性感染率(%)	入院率(%)	HUS併発率(%)	二次感染比	発症期間(日)	初発期間(日)	初発～ピーク期間(日)	初発～ピーク期間(日)	文献
1 大阪市大正区保育園	1991	園児	380	131	39	13	8	2	42	34.5	10.3	3.4	2.1	0.5	29.2	26	16	14	-2	2)
2 東京都小学校	1993	児童	710	142	-	-	-	0	24	20.0	-	-	-	0.0	16.9	34	-	-	-	3)
3 東京都杉並区保育園	1994	園児	68	30	12	-	4	3	10	44.1	17.6	-	5.9	4.4	33.3	11	5	2	-3	4),5)
4 奈良県三宅町小学校	1994	児童	538	235	83	33	12	2	5	43.7	15.4	6.1	2.2	0.4	1.9	14	4	2	-2	6),7)
5 岡山県邑久町	1996	児童	1,166	420	101	27	24	-	18	36.0	8.7	2.3	2.1	-	4.0	16	4	3	-1	8)
6 岐阜市立長森南小学校	1996	児童	823	373	155	54	17	2	86	45.3	18.8	6.6	2.1	0.2	20.1	12	3	3	0	9),10)
7 広島県東城町立東城小学校	1996	児童	338	182	38	8	6	0	3	53.8	11.2	2.4	1.8	0.0	1.6	37	16	16	0	11),12)
8 愛知県春日井市中学校	1996	生徒	65	21	17	9	9	0	0	32.3	26.2	13.8	13.8	0.0	0.0	9	6	2	-4	13)
9 福岡市保育園	1996	園児	120	41	21	6	4	3	5	34.2	17.5	5.0	3.3	2.5	10.6	25	6	3	-3	14)
10 岡山県新見市	1996	児童	1,120	292	254	123	58	4	8	26.1	22.7	11.0	5.2	0.4	1.9	21	3	5	2	8)
11 岩手県盛岡市立M小学校	1996	児童	742	116	208	94	6	0	5	15.6	28.0	12.7	0.8	0.0	2.4	20	14	12	-2	16)-18)
12 北海道帯広市AN幼稚園	1996	園児	256	135	142	42	36	20	30	52.7	55.5	16.4	14.1	7.8	16.9	7	3	2	-1	19),20)
13 大阪府河内長野市保育園	1996	園児	79	50	13	3	2	1	14	63.3	16.5	3.8	2.5	1.3	26.4	18	10	3	-7	21)
14 群馬県境町小学校	1996	児童	635	136	86	24	13	1	5	21.4	13.5	3.8	2.0	0.2	3.1	13	6	4	-2	22)
15 兵庫県米上町保育園	1997	園児	66	22	28	7	9	3	4	33.3	42.4	10.6	13.6	4.5	13.8	9	3	0	-3	23)
16 千葉県柏市保育園	1997	園児	88	22	24	-	25	-	4	25.0	27.3	-	28.4	-	18.2	8	6	3.5	-2.5	24)

表2 用語の定義

在籍者数	: 集団発生の主たる集団 (児童・園児など) の在籍者数
有症者	: 下痢, 腹痛, (粘) 血便のいずれかの症状の見られた人
菌陽性者	: 便から O157 が検出された人
顕性感染者	: 菌陽性でかつ有症者である人
不顕性感染者	: 菌陽性者で有症者でない人
感染者	= 有症者 + 不顕性感染者
発症のピーク	: 新規有症者の発症が最も多い日。同数の日がある場合はそれらの中央の日。離れて2日以上存在する場合は, ここでいうピークに該当しないものとする (今回の事例にはなかった)
発症率	= 主たる集団の有症者数 / 在籍者数
菌陽性率	= 主たる集団の菌陽性者数 / 在籍者数
不顕性感染率	= 主たる集団の不顕性感染者数 / 在籍者数
入院率	= 主たる集団の入院者数 / 在籍者数
HUS 併発率	= 主たる集団の HUS 併発者数 / 在籍者数
二次感染比	= (家族の感染者数 / 主たる集団の感染者数) × 100
発症期間	= 最終感染者発生日 - 初感染者発生日 + 1
初発-探知期間	= 探知日 - 初感染者発生日
初発-ピーク期間	= 発症のピーク - 初感染者発生日
探知-ピーク期間	= 発症のピーク - 探知日

は対数変換したものと無変換の双方について, 次に述べる分布の検討を行い, 指標ごとにより正規分布に適合していると考えられる変換について平均値の推定を行った。二次感染比については0の事例があるので, 全事例について0.1を加えて対数変換した。初発-ピーク期間および探知-ピーク期間については, 0かあるいは負数の事例があるので, 初発-ピーク期間では全事例について0.1日を加えて対数変換し, 逆変換する場合は逆変換した後0.1日減じた。また, 探知-ピーク期間では全事例について8日を加えて対数変換し, 逆変換する場合は逆変換した後8日減じた。

3) 分布の検討

10指標各々についてコルモゴロフ-スミルノフのDについてリリフォース検定^{26,27)}および正規確率プロットを行い, 正規分布への適合性を検討した。

4) 各指標の平均値およびその区間推定

平均値の点推定値 $\hat{\mu}$ は算術平均値 \bar{x} を用い, 区間推定値は次式により算出した。変数変換を加えた指標については, 変数変換したデータについてこれらの値を算出した後に逆変換したものを点推定値および区間推定値とした。

$$\bar{x} - t(n-1, \alpha) \sqrt{\frac{1}{n} s(x)} < \hat{\mu} < \bar{x} + t(n-1, \alpha) \sqrt{\frac{1}{n} s(x)} \quad (1)$$

ただし,

$t(n-1, \alpha)$ は, t 分布における自由度 $n-1$, 外側確率 α の t 値
 $s(x)$ は, x の標準偏差

100(1- α)% 信頼区間としては, 正規分布における $\mu \pm \sigma$ および $\mu \pm 2\sigma$ に相当する68%と95%を用いた。

5) 予測範囲の算出

予測値 \hat{x} として過去の事例の平均値 \bar{x} を用い, 同じ母集団に属するならば, その100(1- α)% 信頼区間 (以下, 予測範囲と呼ぶ) は, 母平均の推定に用いた(1)式に代わって次式を用いた。

$$\bar{x} - t(n-1, \alpha) \sqrt{1 + \frac{1}{n} s(x)} < \hat{x} < \bar{x} + t(n-1, \alpha) \sqrt{1 + \frac{1}{n} s(x)} \quad (2)$$

これは,

$$\sqrt{\frac{(\hat{x} - \bar{x})^2}{\left(1 + \frac{1}{n}\right) V(x)}} = \frac{\hat{x} - \bar{x}}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} s(x)}}$$

が、自由度 $n-1$ の t 分布に従うことによる²⁶⁾。

100(1- α)%信頼区間としては、正規分布における $\pm\sigma$ および $\pm 2\sigma$ に相当する68%と95%を用い、それぞれ68%予測範囲および95%予測範囲とした。

6) 統計ソフトウェア

解析のための統計パッケージは、Statistica 98 edition Windows 版 (デザインテクノロジー社) を用いた。正規確率プロット、コルゴモロフスミルノフのDおよびリリフォース検定²⁷⁾は同統計パッケージの方法に従った。

III 結 果

1. 各指標の分布

図1に正規確率プロットを、表3にコルゴモロフスミルノフのDのリリフォース検定による正規分布への適合性の検討結果を示した。発症率 (ロジット変換) および発症期間 (対数変換) は正規確率プロットおよび検定結果双方において問題なく正規分布に適合していた。菌陽性率, 不顕性感染率および HUS 併発率 (いずれもロジット変換) は検定結果に問題なく, 正規確率プロットにおいても概ね正規分布に適合していると考えられた。入院率 (ロジット変換) および二次感染比 (対数変換) は検定結果には問題ないが正規確率プロットにおける正規分布への適合性は判断が困難な結果であった。初発-探知期間と初発-ピーク期間は, 無変換では検定結果には問題はないが, 正規確率プロットにおける正規分布への適合性は判断が困難な結果であり, 対数変換では検定結果に問題なく, 正規確率プロットにおいても概ね正規分布に適合していると考えられた。一方, 探知-ピーク期間は, 無変換では検定結果に問題がなく, 正規確率プロットにおいても概ね正規分布に適合していると考えられたが, 対数変換では検定結果が1%未満の有意水準で有意であるとともに, 正規確率プロットにおいても正規分布に適合しているとはみなすことが困難な結果であった。したがって, 初発-探知期間と初発-ピーク期間は対数変換で, 探知-ピーク期間は無変換で以後の分析を行った。

2. 各指標の平均値の点推定および区間推定

推定結果を表4に示した。平均値 (点推定値) で結果をみると, 発症率は35.3%, 菌陽性率は

表3 正規分布への適合性の検定

指 標		コルゴモロフスミルノフのD	リリフォース検定 ^{注)}
発症率	ロジット変換	0.104	
菌陽性率	ロジット変換	0.152	
不顕性感染率	ロジット変換	0.170	
入院率	ロジット変換	0.212	#
HUS 併発率	ロジット変換	0.160	
二次感染比	対数変換	0.173	
発症期間	無変換	0.149	
	対数変換	0.076	
初発-探知期間	無変換	0.317	**
	対数変換	0.214	#
初発-ピーク期間	無変換	0.312	**
	対数変換	0.207	#
探知-ピーク期間	無変換	0.184	
	対数変換	0.297	**

注) #: $P < 0.1$ *: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$

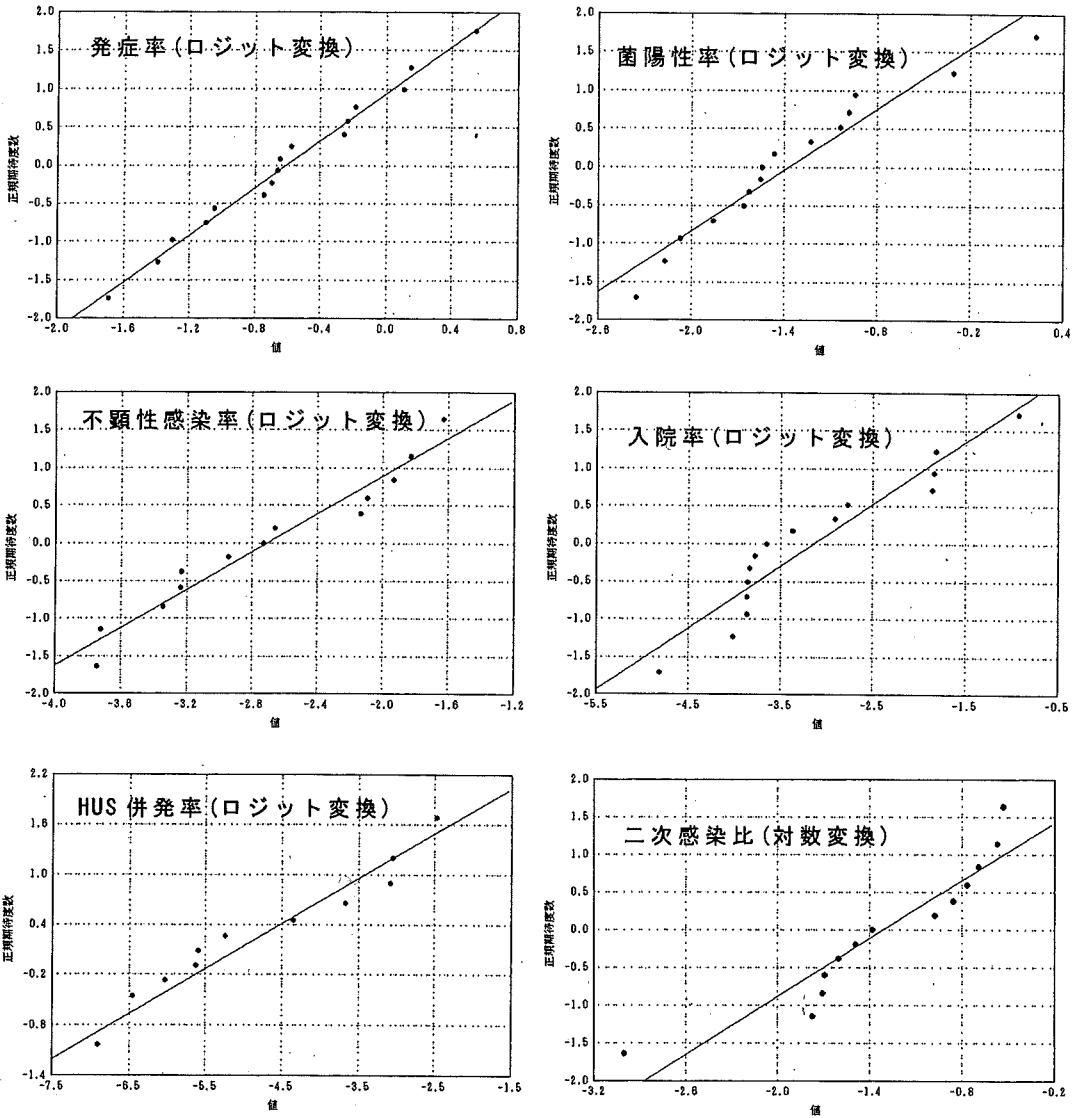
20.3%で発症率は在籍者数の約1/3にあたり, 菌陽性率の約1.7倍となっていた。不顕性感染率は6.2%であり, 発症率との合計41.5%がここでの感染者の割合となり, 平均して在籍者の約4割が感染を受けた可能性があるという結果を得た。入院率は4.1%, HUS 併発率は0.5%となった。表には示していないが, 発症者における入院者の割合は9.9%, 同じく HUS 併発者の割合は1.8%, また入院者における HUS 併発者の割合は17.6%であった。二次感染比すなわち主たる集団の感染者 (有症者+不顕性感染者) に対する家族の感染者の比は4.7で平均して100人に対して約5人の二次感染者数であった。

発症期間は平均して16.3日で, 初発の有症者が出てから探知までの日数 (初発-探知期間) は5.7日, 初発の有症者が出てから発症のピークまでの日数 (初発-ピーク期間) は平均して4.6日であった。その差 (探知-ピーク期間) は-2.0日で, 探知した時点では平均して2.0日前に発症のピークが過ぎていることを表している。

3. 施設グループ別の平均値

施設を就学前後によって2つのグループに分け, 各々の施設グループの平均値を求め結果を表5に示した。発症率等の比率の6指標についてはいずれも保育園・幼稚園グループの方が高値を示した。特に HUS 併発率, 二次感染比および入院率で違いが顕著であった。発症期間等の期間に関する指標では発症期間は小・中学校グループの方

図1 正規確率プロット



が長い結果を得たが、初発-探知期間はほとんど差がみられなかった。初発-ピーク期間は保育園・幼稚園グループの方が短く、そのため相対的に探知が遅れる傾向がみられた。

4. 予測結果

表6に各指標の平均値、68%予測範囲、95%予測範囲を示した。表4の結果が母平均の点推定値および区間推定値であるのに対して、これは過去の事例から次の事例が起こるとしたら各指標がどの範囲に入るかを確率的に予測するものである。

IV 考 察

本研究の目的は、我が国における過去の事例のデータから EHEC 感染症集団発生における疫学的諸指標を整理・集約し平均値として推定することである。そして、同様の集団発生が起こるとすれば疫学的諸指標としてどの程度の範囲に収まるかを確率的に予測することである。

分析に用いる事例は可能な限り多いことが望ましいが、少なくとも血清型と発生した施設の 種類

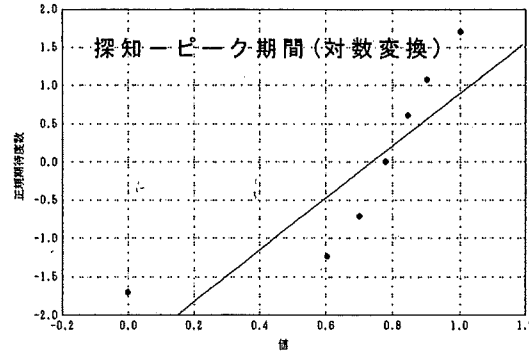
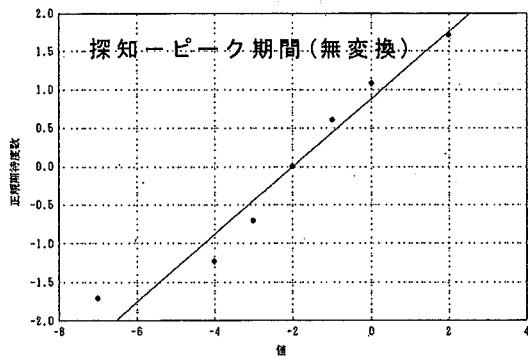
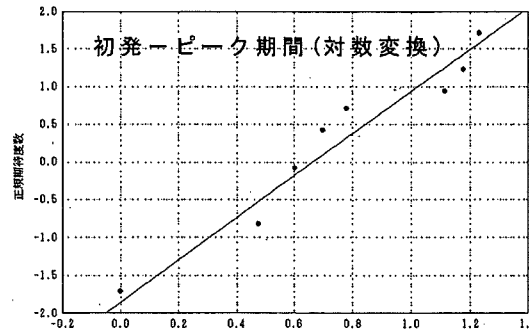
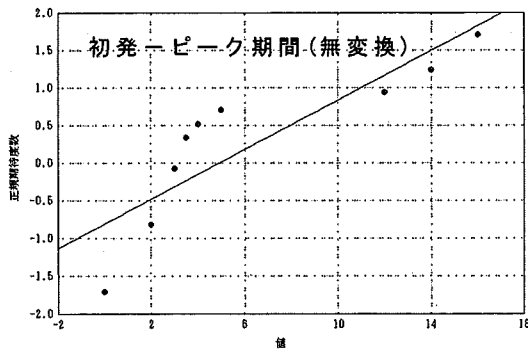
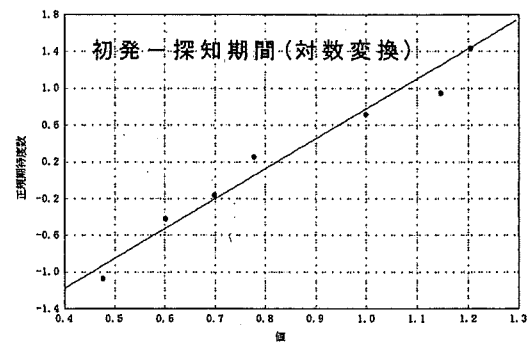
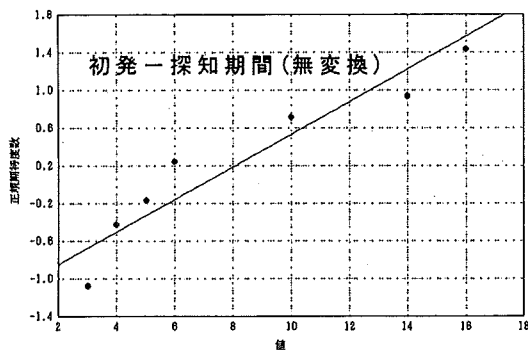
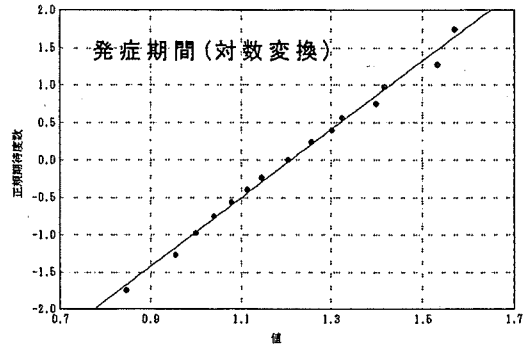
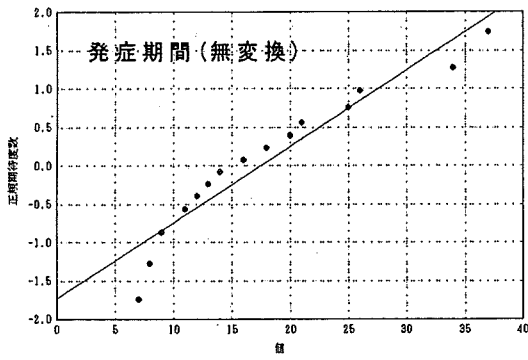


表4 各指標平均値の区間推定値

指標	単位	例数	95%区間推定下限値	68%区間推定下限値	平均値	68%区間推定上限値	95%区間推定上限値	過去の最小値	過去の最大値
発症率	%	16	28.3	31.8	35.3	39.0	43.0	15.6	63.3
菌陽性率	%	15	14.8	17.5	20.3	23.4	27.1	8.7	55.5
不顕性感染症	%	13	4.1	5.1	6.2	7.6	9.4	2.3	16.4
入院率	%	15	2.3	3.1	4.1	5.5	7.3	0.8	28.4
HUS 併発率	%	14	0.2	0.3	0.5	0.8	1.3	0.0	7.8
二次感染比		13	0.9	2.2	4.7	9.7	21.5	0.0	33.3
発症期間	日	16	12.6	14.4	16.3	18.4	20.9	7	37
初発-探知期間	日	15	4.1	4.9	5.7	6.7	8.1	3	16
初発-ピーク期間	日	15	3.0	3.7	4.6	5.5	6.9	0	16
探知-ピーク期間	日	15	-3.2	-2.6	-2.0	-1.5	-0.9	-7	2

表5 施設グループ別各指標の平均値

指標	単位	保育園・幼稚園		小・中学校	
		例数	平均値	例数	平均値
発症率	%	7	40.6	9	31.4
菌陽性率	%	7	24.3	8	17.1
不顕性感染率	%	5	6.6	8	6.1
入院率	%	7	6.9	8	2.6
HUS 併発率	%	6	2.6	8	0.2
二次感染比		7	14.4	9	1.9
発症期間	日	7	14.5	9	17.5
初発-探知期間	日	7	5.8	8	5.6
初発-ピーク期間	日	7	3.7	8	5.5
探知-ピーク期間	日	7	-3.1	8	-1.1

は限定する必要があると考え、血清型は最も事例数が多く、HUSを発症するのがほとんどの血清型といわれている^{29,30}O157に限定した。さらに、感染が給食等による一斉曝露によると考えられる事例に限定した。散発事例の二次感染事例が混入すると、後述するように曝露の人数が施設の在籍者数とみなすことが出来なくなることによる。

今回検討した指標のうち、比率の指標は二次感染比以外はすべて分母が発生施設の在籍者数とした。これは、在籍者全員が曝露の機会があったとみなし、そのうちのどれだけが発症したか、入院したか、という意味合いの指標である。比率の厳密な定義では、「率」rateではなく「割合」proportionを用いるべきかもしれないが、海外においても同様の意味合いに attack rate という用語が用いられ、国内においては全国の「食中毒統

計」で「発病率」という用語が用いられているため、それらを慣例とみなして「率」を用いた。二次感染比以外はすべて分母が発生施設の在籍者数としたのは、集団発生の際を探知した当初は、発生施設の在籍者数くらいしか確定的な情報が得られないからである。在籍者数がわかれば、それに今回用いた指標を乗じれば実人数の想定が可能となるという、現実的な有用性を考慮した。

二次感染比を除く比率の指標については、ロジット変換したが、0から1までの値しかとらない指標のデータを、本来、確率変数が $-\infty$ から $+\infty$ まで分布するものとして定義されている正規分布に適合させる代表的な変換がロジット変換だからである。

今回の分析で用いたデータのうち、発症率等の比率のデータは、分母である在籍者数によってデータの精度が異なる。在籍者の大きい事例のデータの方が、比率の偶然変動が小さいと考えられるため精度が高い。在籍者数が大きく異なる事例のデータを同等に扱って平均値や予測範囲を算出することは、厳密にいえば問題がある。一般的にいえば、精度に応じた重み付けが望ましいが、重み付けをすると在籍者数が大きい傾向にある小・中学校グループに比重がかかりすぎて、保育園・幼稚園グループの予測精度が悪くなる恐れがある。将来、事例数が十分に得られるような事態となった場合は、施設グループ別に予測すれば、この問題はかなり解消されると考えられる。

事例数の少なさについては気にかかるころであるが、少数例を扱う統計学的手法を用いたこ

表6 各指標の予測範囲

指標	単位	例数	95%予測 範囲下限	68%予測 範囲下限	平均値	68%予測 範囲上限	95%予測 範囲上限
発症率	%	16	12.5	22.2	35.3	51.0	67.6
菌陽性率	%	15	5.2	10.9	20.3	34.6	54.0
不顕性感染率	%	13	1.3	3.0	6.2	12.7	25.7
入院率	%	15	0.4	1.3	4.1	12.1	32.5
HUS 併発率	%	14	0.0	0.1	0.5	2.9	16.6
二次感染比		13	-0.1	0.2	4.7	70.4	1370.1
発症期間	日	16	5.8	9.8	16.3	26.9	46.0
初発-探知期間	日	15	1.4	2.9	5.7	11.0	22.3
初発-ピーク期間	日	15	0.8	2.0	4.6	10.0	23.2
探知-ピーク期間	日	15	-6.6	-4.2	-2.0	0.1	2.5

とにより、方法論的な問題は回避できていると考える。事例を増やせば予測精度が向上するかのような印象を持たれるかも知れないが、事例が増加した場合、

$$\bar{x} - t(n-1, \alpha) \sqrt{1 + \frac{1}{n} s(x)} < \hat{x}$$

$$< \bar{x} + t(n-1, \alpha) \sqrt{1 + \frac{1}{n} s(x)}$$

の $t(n-1, \alpha)$ の値が小さくなることと、 $1/n$ が 0 に近づくことになり予測精度の向上、すなわち予測幅の下限・上限が小さくなるのが期待されるわけであるが、その効果はさほど大きくはない。今回の予測の限界は別のところにある。仮に発症率を例にとってみれば、曝露菌量、細菌の遺伝子型による毒素産生能の違い、菌の毒素に対する抗体価などの宿主側の要因等、種々の要因によって規定されると考えられる。また、診断基準の違いや集団発生の場合は心配になって過剰に症状を訴えたり、また逆に症状を隠したりするといった人為的な要因も影響する。特に園児や児童の場合は両親等が心配して実際以上の有症者を作り出しているかもしれない。このようなもろもろの要因をブラックボックスとし、それらの結果としての発症率の分布が正規分布していると考えられるかどうかのみに平均値の推定や予測の根拠を置いたことにある。そのため2つの問題点が考えられる。ひとつは正規分布の適合性であるが、例数が少ないためいくつかの指標を除き正規確率プロットにおいて適合性が十分には確認しがたいことである。コルモゴロフ-スミルノフのDのリリフ

ォース検定を行っているが、検定結果のみを適合の根拠とするのは必ずしも正しいとは限らない。事例数が多くなれば解決のつくことではあるが、現在のところは図1の正規確率プロットと検定結果を示した上で、いずれの指標についても一応正規分布しているとみなして平均値の推定を行った。もうひとつは、指標に影響を与えると思われる多くの要因をブラックボックスとして含んだために算出された予測の幅はかなり広いものとなったことである。そのため、予測の精度を大幅に向上させるためには、単に事例を増やすのみでは大きな効果は期待できず、予測しようとする指標に影響を及ぼす要因の分析が不可欠であると考えられる。しかし、要因分析のためには、相当数の集団発生事例が必要であるが、そうならないことを望むものである。今回の分析においても保育園・幼稚園グループと小・中学校グループで平均値にかなりの差がみられた指標があったが、施設グループ別に推定値や予測範囲を求めるとなると、より一層例数が少なくなり正規分布への適合性の根拠が薄れてしまうため断念せざるを得なかった。しかし、予測範囲を利用される場合はこのような施設（あるいは年齢差）による差異を念頭に置く必要があると考えられる。

今回の分析では、発症率の平均値が35.3%であったが、我が国においてはこのような集団発生の実体を数量的に表した報告はないように思われる。欧米における事例としては、Suらの総説³¹⁾が広範囲に事例を網羅していると思われるが、これによると、それぞれ一事例の発症率として、地

域での事例で3.5%, 中学校での事例で8%, 老人ホーム入居者で33%, 同じく職員で13%, 幼稚園で67%をあげている。欧米においても, 発症率の平均値と変動幅について検討された報告はみられないようである。

以上により, 過去における我が国の学校, 幼稚園, 保育園における血清型 O157 による EHEC 感染症集団発生事例のデータを用いて, 集団発生の発症率, 菌陽性率等の諸指標の推定を行った。血清型を O157:H7, 対象を保育園・幼稚園, 小・中学校とし, 給食等による一斉曝露と考えられる事例に限定した以外は種々の要因をブラックボックス化し, 推定および予測の根拠を指標の分布が正規分布すると考えられるかどうかにかんがみ, 使用してきた事例数が少なかったが, 正規分布に近づけるための変数変換や少数例の処理を考慮に入れた統計学的手法を用いることにより, 確率論的な正確さを目指した。しかし, やはり最も重要な正規分布への適合性の十分な保証が多くの指標において得られなかったこと, 施設によって平均値にかなりの差異があるにもかかわらず施設別の推定値を算出することが出来なかったことにおいて, 事例数の少なさによる限界は避けることが出来なかった。これらの限界を考慮に入れて利用していただければ, 他に同様の報告がない以上保健現場にとって十分参考になるものと思われる。

なお, 本研究は, 平成9年度厚生科学研究「地方衛生研究所の機能強化に関する研究」(班長: 大月邦夫群馬県衛生環境研究所長) 分担班「地方衛生研究所と保健所の連携による相互の機能強化について」(分担研究者: 長谷川修司千葉市環境保健研究所長)³²⁾, および平成10年度厚生科学研究「地方衛生研究所の機能強化に関する総合的研究」(班長: 大月邦夫群馬県衛生環境研究所長) 分担班「地方衛生研究所の保健所行政への科学的支援システムの構築に関する研究」(分担研究者: 長谷川修司千葉市環境保健研究所長)³³⁾の一部として行ったものを発展させたものである。報告書・資料を提供していただいた, 岩手県保健部, 福岡市保健環境研究所の諸氏, 過去の報告事例および県内の発生事例等について情報提供していただいた兵庫県県民生活部医療課, 生活衛生課および兵庫県柏原保健所の関係諸氏, 分析に使用した報告書・資料の作成に関係された諸氏, また, 血清型が異なる等の理由で結果的には分析に使用しなかったが多くの地方衛生研究所, 行政保健担当部署の方々に事例の照会をさせていただきま

す。上の方々に感謝します。

(受付 2000. 1.27)
(採用 2000.12.25)

文 献

- 1) 甲斐明美, 尾畑浩魅, 伊藤 武, 他. わが国における Vero 毒素産生性大腸菌の分離状況. 臨床と微生物 1996; 23: 827-834.
- 2) 大阪市環境保健局. 大阪市内で発生した病原大腸菌による集団感染性下痢症. 大阪市: 大阪市環境保健局, 1991.
- 3) 甲斐明美. 1993年に東京都内で発生した Vero 毒素産生性大腸菌 O157:H7 による 2 集団下痢症事例. 病原微生物検出情報 1994; 15: 123.
- 4) 角田光淳, 牧島満利子, 佐野暁男, 他. Vero 毒素産生性大腸菌による集団下痢症事例について—東京都杉並区. 病原微生物検出情報 1995; 16: 74-76.
- 5) 山村朋子, 織田壽昭, 森谷憲治, 他. 区立保育園で発生した腸管出血性大腸菌 (O157:H7) による集団下痢症について. 食品衛生研究 1996; 46: 89-95.
- 6) 梅迫誠一, 丸上昌男, 山中千恵子, 他. ヒトからヒトへの感染が認められた EHEC O157:H7 による集団下痢症について—奈良県. 病原微生物検出情報 1995; 16: 4-5.
- 7) 腸管出血性大腸菌 (O157:H7) による集団下痢症—奈良県内の小学校における一事例—報告書. 奈良市: 奈良県福祉部健康局, 1995.
- 8) 岡山県邑久郡邑久町及び新見市における腸管出血性大腸菌 (O157:H7) 集団食中毒事件報告書. 岡山市: 岡山県, 1997.
- 9) 岐阜市衛生試験所. *E. coli* O157:H7 による集団下痢症について—岐阜市. 病原微生物検出情報 1996; 17: 179.
- 10) 病原性大腸菌 O157 による長森南小学校学校給食集団下痢症報告書. 岐阜市衛生部, 1996.
- 11) 小川博美. 広島県東城町における病原性大腸菌 O157 による集団下痢症について. 病原微生物検出情報 1996; 17: 155.
- 12) 病原性大腸菌 O-157 対策 (広島県). 広島市: 広島県腸管出血性大腸菌感染症対策連絡会議・広島県福祉保健部, 1996.
- 13) 斎藤 眞. 愛知県春日井市立 T 中学校における腸管出血性大腸菌 O157 による食中毒の発生. 病原微生物検出情報 1996; 17: 179.
- 14) 腸管出血性大腸菌感染症—1996年報告書—福岡市: 福岡市衛生局保健部保健予防課, 1997.
- 15) 大阪市における病原性大腸菌 O157 発症状況報告. 大阪市: 大阪市環境保健局, 1996.
- 16) 品川邦汎, 胡 東良, 吉田新二, 他. 腸管出血性大腸菌 O157 集団感染とその対策岩手県盛岡市にお

- ける対応と課題. 公衆衛生研究 1997; 46: 104-112.
- 17) 一ノ渡義巳, 吉田耕次, 田頭 滋, 他. 腸管出血性大腸菌 O157:H7 による集団感染事例について—岩手県. 病原微生物検出情報 1997; 18: 30.
 - 18) 緑が丘小学校における腸管出血性大腸菌 O-157 による集団感染の原因究明について. 盛岡市: 腸管出血性大腸菌 O-157 集団感染原因究明専門家検討会議, 1996.
 - 19) 米川雅一. 北海道帯広市で集団発生した腸管出血性大腸菌 O-157 感染症について. 公衆衛生研究 1997; 46: 113-117.
 - 20) 北海道内で集団発生した腸管出血性大腸菌 O-157 感染症報告書. 帯広市: 北海道帯広保健所, 1997.
 - 21) 国立予防衛生研究所, 厚生省保健医療局. 病原微生物検出情報 1996; 17: 197.
 - 22) 群馬県内で集団発生した腸管出血性大腸菌 O157 感染症報告書. 前橋市: 群馬県保健福祉部衛生食品課, 1997.
 - 23) 氷上町内の保育園における腸管出血性大腸菌 O157 集団感染事例の報告. 柏原町: 兵庫県柏原保健所, 1998.
 - 24) 柏市立東中新宿保育園における腸管出血性大腸菌 O-157 の集団発生について (報告書). 柏市: 柏市病原性大腸菌 O-157 対策会議, 1997.
 - 25) 堺市学童集団下痢症報告書 (腸管出血性大腸菌 O157 による集団食中毒の概要). 堺市: 堺市学童集団下痢症対策本部, 堺市環境保健局衛生部地域保健課, 1997.
 - 26) Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research (third edition). Oxford: Blackwell Science, 1994; 397.
 - 27) STATISTICA ユーザーズマニュアル基本編. 東京: デザインテクノロジーズ, 1996; 1506.
 - 28) 丹後俊郎. 臨床検査の統計学. 東京: 朝倉書店, 1986; 94-95.
 - 29) 山崎伸二, 竹田美文. Vero 毒素の構造と機能. 医学のあゆみ 1996; 178: 915-920.
 - 30) 城 宏輔. 腸管出血性大腸菌 O157 集団感染とその対策. 臨床症状と治療. 公衆衛生研究 1997; 46: 70-77.
 - 31) Su C, Brandt LJ. *Escherichia coli* O157: H7 infection in humans. Ann Intern Med 1995; 123: 698-714.
 - 32) 川村 隆. O157 集団発生を契機とした保健所との連携の強化について. 平成9年度厚生科学研究. 地方衛生研究所と保健所の連携による相互の機能強化について. 研究報告書 1998; 31-41.
 - 33) 川村 隆. O157 集団発生時における発生規模予測及び情報共有システムの検討. 平成10年度厚生科学研究. 地方衛生研究所の保健所行政への科学的支援システムの構築に関する研究. 研究報告書 1999; 25-37.