

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09149

研究課題名（和文）3類感染症のMultistate Outbreakの可視化疫学解析システムの開発

研究課題名（英文）Development visualization analysis system of multistate outbreak of enteric disease

研究代表者

八幡 裕一郎 (Yuichir, Yahata)

国立感染症研究所・実地疫学研究センター・主任研究官

研究者番号：70346956

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は3類感染症の広域散発アウトブレイクの早期探知及び早期対策のために、患者サーベイランス、分子タイピングのサーベイランス及び疫学調査の情報を元に、これらの情報を時間的、地理的な可視化情報の構築を行った。分子タイピングのデータの可視化により広域散発アウトブレイクを探知することが出来た。また、探知した広域散発アウトブレイクに対して、疫学調査の情報を元に、感染源の可能性について共通する事項に関して可視化し、原因の検討から、原因の追求を行う事ができ、公衆衛生対策を実施することが出来た。今後、広域散発アウトブレイクのさらなる迅速な探知や原因の早期検討を実施するための検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は広域散発アウトブレイク対策の為に、分子タイピングによるサーベイランス及び患者サーベイランスの情報を元に広域散発アウトブレイクの探知を可視化により行うことが出来るようになった。国内外で探知が困難である広域散発アウトブレイクの探知が科学的及び学術的に実施したことによるものであり、その結果に基づいて実施された公衆衛生対策が出来たことが社会的に意義があることであった。従って、本研究の遂行は学術的に意義があり、社会的にも意義があることが国民への健康への還元が出来る成果であると思われた。

研究成果の概要（英文）：Regarding the category three infectious diseases such as Enterohemorrhagic Escherichia coli, Shigella, Cholera, Typhoid fever, and Paratyphoid fever, detection of the multijurisdictional outbreak is very difficult worldwide. The study developed the dashboard of the molecular subtyping for category three infectious diseases. The project could early detect the multijurisdictional outbreak and conduct early public health control measures. The next challenge will be more timely detection of outbreaks and to conduct more early public health control.

研究分野：感染症疫学

キーワード：広域散発アウトブレイク 三類感染症 分子タイピング サーベイランス 可視化

1. 研究開始当初の背景

我が国では3類感染症の集団発生(食中毒含む)は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく「感染症発生動向調査事業」あるいは「食品衛生法」に基づく届出により探知され、対応や対策が行われている。所属する国立感染症研究所は「感染症発生動向調査事業」に基づく感染症発生動向調査に係る電子システム(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: NESID)を介して収集されたデータをもとに国民へ還元情報提供(週報、月報、年報)を定期的に行っている。

これまで感染症集団発生の探知は NESID データから異常値を探知することや医療機関からの食中毒の届出により探知されていた。一方で、世界的にも先進国で注目度の高い広域で散発的に発生する Multistate Outbreak は単独の自治体や保健所における早期探知が難しく、Multistate Outbreak に対して迅速な対策の遂行が困難な状況である。例えば、夏期に関東地方で発生する1つの自治体あるいは保健所で数例程度の疫学リンクのない患者であるが分子サブタイピングが一致している症例が多数報告される状況が毎年続いているが、迅速な対応や対策がなされていないのが現状である。

Crowe¹⁾によると、Multistate Outbreak は食品媒介感染症患者のうち入院患者のうち Multistate Outbreak による患者が 34%を占め、死亡者のうち Multistate Outbreak 由来の患者が 56%である。従って、Multistate Outbreak は患者数が少ないものの、入院や死亡といった重症度が高いことが指摘されている。我が国でも、北陸地方と関東地方で患者が発生した腸管出血性大腸菌 O111 のアウトブレイク²⁾や北海道内で発生した浅漬けの流通品による腸管出血性大腸菌 O157 のアウトブレイク³⁾が広域に患者発生した。これらは重症者(HUS、脳症)や死亡者が多数報告された。これらのアウトブレイクの探知は初発患者の発症から保健所の報告までにある程度時間を要し、かつ Multistate outbreak であるとの認識に至るまでに数週間を要した。そのため、早期探知及び迅速な対応や対策が遂行できなかった。

米国全土における Multistate Outbreak の探知を PulseNet で行い、WEB で国民に対する情報提供を行っている⁴⁾。このシステムに基づき多数の Multistate Outbreak を探知し、実際の対策などについて論文が多数 Publish されている⁵⁻⁶⁾。

従って、本研究は Multistate outbreak の早期探知のためのツールを3類感染症(細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、パラチフス、コレラ)をもとに患者情報と病原体の分子サブタイピング情報を合わせた膨大な量のデータをもとにわかりやすく可視化し、Multistate outbreak の探知システムを構築することが重要である。本システム構築は公衆衛生従事者が迅速な Multistate outbreak の探知及び迅速な対策の実施として重要なものであると考えられた。本研究は可視化ツールの作成によるアウトブレイクの早期探知と疫学情報の解析による迅速な対応及びタイ先に結びつけるためのツールの開発を目指すことが重要であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は探知が困難である Multistate outbreak (広域散発アウトブレイク)を感染症発生動向調査事業によって得られた情報のうち3類感染症(細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、パラチフス、コレラ)に関する患者情報と病原体情報を合わせた膨大な量のデータと多様な分子サブタイピング情報をもとにわかりやすく可視化し、3類感染症の Multistate outbreak の探知システムを構築し、公衆衛生従事者が迅速な Multistate outbreak の探知及び迅速な対策の実施を行えるシステムを以下の2点に基づき開発を目指した。

- 1) 迅速な探知: Multistate outbreak の発生状況の迅速な探知をリアルタイムに可視化し、発生状況の把握とアラートを発することにより、迅速な対策や対応に結びつける。
- 2) 患者情報・病原体情報から迅速な対策と対応: Multistate outbreak を探知するには発生動向調査の情報に加え、分子サブタイピングの情報及び患者の疫学情報が不可欠であり、これらの情報を結合することにより感染源、感染経路、発生時期、症状の特徴などから迅速な対策及び対応へ結びつける。

3. 研究の方法

可視化・解析ツールの作成には、主に JavaScript、D3(JS ライブラリ)、PHP、MySQL、Google Maps Api、High Charts Api、言語解析ソフト及び統計ソフトを用い構築を検討した。これらの

うち、自治体で汎用可能な方法について聞き取り調査を行い、可視化・解析ツールの選択を行った。

異常時(アウトブレイク)のアルゴリズムを文献からの検討を行い、付加的情報の蓄積、自治体への試験的導入と全国導入に向けてのシステム改良、感染症情報の可視化・解析ツールの開発を行った。

可視化ツールは流行曲線であるヒストグラムの作成、発生地域の地理情報作成及び疫学情報のデータベース化を行った。疫学情報のデータベース化には言語情報の数値化を実施するために MAXQDA を用いた。数値化したデータの蓄積を行った。

4. 研究成果

本研究ではWeb上でのシステム作成、SASによるプログラム作成などを行った。これらのうち、自治体で汎用可能な方法は SAS による可視化した図表による方法が情報セキュリティ上の問題を解決する方法として、どの自治体でも実施可能であることがわかった。本研究は可視化・解析ツールを SAS で構築し、モニタリングを研究期間内に実施した。

アウトブレイクのアルゴリズムは CUSUM 及び移動平均での検討を行った。また、これらに加え、4例以上の共通した分子タイピングの症例が報告された段階でアウトブレイク疑いとして取り扱うことが重要になる可能性が初期のリスク評価開始としてのスタートとした。

可視化・解析ツールは分子タイピングのデータ更新にあわせて更新を行った。広域アウトブレイクの探知は毎年 5~10 事例程度が検出された。これまではアウトブレイクとして探知できなかった事例も探知することができた可能性が考えられた。

探知した事例は可視化・解析ツールの結果を協力自治体と共有し、疫学情報の解析結果とともにアウトブレイクの早期対応や対策などに活用された。

本研究で構築した可視化・解析ツールにより早期対応や対策などの活用がなされ、公衆衛生対策を講じることができた。例えば、腸管出血性大腸菌 O26 (VT2 産生) に汚染された馬刺しの流通があり、感染者が広域に発生し、本システムでアウトブレイクを探知した。探知後、国、自治体の食品担当部局及び感染症担当部局の連携により原因の究明及び自主回収が実施された。公衆衛生対策後に当該品による感染者の発生は終息した。従って、本研究により構築したシステムは公衆衛生上の対策に繋がり、国民への還元ができた研究成果であると考えられた。以下の事項が公衆衛生対応として公表されている事項であった。

本研究で構築した可視化・解析ツールは今後も 3 類感染症の広域事例の探知として有用なツールであると考えられた。

< 公衆衛生対策の実施状況 >

厚生労働省 公開回収事案詳細

整理番号: RCL202300471

https://ifas.mhlw.go.jp/faspub/_link.do?i=10_S020502&p=RCL202300471

消費者庁 リコール情報サイト

ヴェラジャパン「馬脂肪注入冷凍馬肉(生食用)、ヴェラジャパン製造の生食用馬肉全て及びコーネ脂・馬レバー」 - 返金/回収

<https://www.recall.caa.go.jp/result/detail.php?rci=00000030490&screenkbn=06>

松山市保健所 食品等の自主回収情報(株式会社ヴェラジャパン)

<http://www.city.matsuyama.ehime.jp/kurashi/kurashi/syokuhin/jyouthou/jishukaishuvera.html>

横浜市保健所 食品等の自主回収関係情報について

<https://www.city.yokohama.lg.jp/kurashi/kenko-iryō/shoku/yokohamaWEB/gyomu/25.html>

引用文献

- 1) Crowe SJ, Mahon BE, Vieira AR, Gould LH. Vital Signs: Multistate Foodborne Outbreaks - United States, 2010-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Nov 6;64(43):1221-5.

- 2) Yahata Y, Misaki T, Ishida Y, et al. Epidemiological analysis of a large enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O111 outbreak in Japan associated with haemolytic uraemic syndrome and acute encephalopathy. *Epidemiol Infect.* 2015 Oct;143(13):1-12.
- 3) Tabuchi A, Wakui T, Yahata Y, et al. A large outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157, caused by low-salt pickled napa cabbage in nursing homes, Japan, 2012. *Western Pac Surveill Response J.* 2015 Apr 16;6(2):7-11.
- 4) Center for Disease Control and Prevention. Active Investigations of Multistate Foodborne Outbreaks. <http://www.cdc.gov/foodsafety/outbreaks/multistate-outbreaks/index.html>
- 5) Loharikar et al. Typhoid fever outbreak associated with frozen mamey pulp imported from Guatemala to the western United States, 2010. *Clin Infect Dis.* 2012 Jul;55(1):61-6.
- 6) Neil KP, et al. A novel vehicle for transmission of *Escherichia coli* O157:H7 to humans: multistate outbreak of *E. coli* O157:H7 infections associated with consumption of ready-to-bake commercial prepackaged cookie dough--United States, 2009. *Clin Infect Dis.* 2012 Feb 15;54(4):511-8.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Ryosuke, Yahata Yuichiro, Taira Hiroyuki, Saito Tetsuya, Ishii Teruyuki, Yamazaki Satoru, Yamamoto Kazunari, Kikuchi Ryoko, Izumiya Hidemasa, Iyoda Sunao, Ohnishi Makoto, Takahashi Yoshiki	4. 巻 19
2. 論文標題 Multijurisdictional Outbreak of Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> O157 Caused by Consumption of Ready-to-Eat Grilled Skewered Meat in Niigata, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Foodborne Pathogens and Disease	6. 最初と最後の頁 400 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/fpd.2021.0083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hirofumi, Yahata Yuichiro, Hori Yuko, Fujita Kagekiyo, Ooura Noriko, Kido Taeko, Yoshimoto Katsuhiko, Matsui Tamano, Izumiya Hidemasa, Ohnishi Makoto, Oishi Kazunori	4. 巻 26
2. 論文標題 A shigellosis outbreak associated with a sports festival at a kindergarten in Kitakyushu City, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1146 ~ 1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.06.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yuichiro YAHATA
2. 発表標題 Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> outbreaks in Japan: Lessons learnt and challenges with multi-prefectural outbreaks
3. 学会等名 10th International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing <i>Escherichia coli</i> Infections (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuichiro Yahata, Fumie Ando, Kunio Kawabata, Masami Nagira, Tomimasa Sunagawa, Tamano Matsui, Hidemasa Izumiya, Makoto Ohnishi, Kazunori Oishi
2. 発表標題 Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> O157 outbreak among residents of a high school dormitory and community acquired sporadic case of multi-prefecture in August-September 2013, in Japan
3. 学会等名 Integrated Foodborne Outbreak Response Management Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ando F, Akamine R, Hosoda C, Yamashita M, Ikema M, Kishimoto A, Nakasone T, Miyamoto Y, Ohno S, Sakiyama H, Hirayasu A, Ohshiro T, Yonahara Y, Takara T, Nakama E, Kyan H, Kakita T, Kuba Y, Kato T, Kudaka J, Uezato H, Nidaira M, Yamauchi M, Yamakawa M, Matsui T, Oishi K, Izumiya H, Ohnishi M, Yahata Y, Sunagawa T, Azuma T, Itokazu T
2. 発表標題 A multi-prefectural outbreak of E. coli O157 associated with sugarcane juice in Okinawa Prefecture, Japan, 2016
3. 学会等名 Integrated Foodborne Outbreak Response Management Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------