ノート

原因物質別による食中毒発生時における摂食時点の推定

(平成 18 年 6 月 14 日受理)

和田正道^{1,*} 丹後俊郎²

Estimation of Ingestion Time for Suspected Food in Food-poisoning Outbreaks

Masamichi WADA^{1,*} and Toshiro TANGO²¹ Division of Examination, Iida Public Health Center: 2-678 Ote-machi, Iida 395-0034, Japan;² Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health: 2-3-6 Minami, Wako 351-0197, Japan; * Corresponding author

We previously constructed a database of 341 food-poisoning cases involving various causative agents. Using this database, we developed a new method for estimating the ingestion time of a food suspected of causing a food-poisoning outbreak. We confirmed that the method is superior to conventional methods. In this report, estimation equations specific for seven separate causative agents were obtained using the original database. We analyzed 301 cases in the database and 14 cases not included in the database using the seven estimation equations, the estimation equation in our previous report and the conventional methods. The values estimated with the improved method showed higher correspondence and accuracy than those estimated by using the conventional methods or the method in our previous report. These results confirmed that the improved method is superior to the conventional methods and our previous method.

(Received June 14, 2006)

Key words: 食中毒 food-poisoning; 摂食時点 ingestion time; 推定式 estimation equation; 重回帰分析法 multiple regression analysis; 対数正規分布 log-normal distribution

緒言

前報¹⁾において、著者らは食中毒事例を収集したデータベースを作成した。このデータベースを用いて重回帰分析法に基づく摂食時点の推定法を開発して報告した。収集した事例は原因物質別に分類したが、推定式は分類にかかわらず全事例から一括して作成した。

本報では、摂食時点との一致性と精度の向上を目的として、前報と同じデータベースに含まれる7種類の原因物質別に推定式を作成した。

実際に発生した食中毒への適合性については、前報では交互確認法 (Cross Validation)²⁾により最も適合性が高い推定式を選択した。しかし、作成した推定式を実際の食中毒事例に応用して摂食時点との適合性を検証すれば、より客観的に評価できると考えられた。したがって、データベース作成後に新たに発生した事例を収集して、前報の全事例に基づく推定式、本報の7種類の原因物質別の推定式および従来法を用いて摂食時点を推定し適合性を比較検討した。

検討結果に基づき、重回帰分析法に基づく推定法の最適な推定条件を選出した。

解析方法

1. 原因物質別の推定式に基づく推定

前報¹⁾で報告したデータベースから、事例数の多い次の原因物質別に事例を選出して、それぞれ重回帰分析法に基づき推定式を作成した。作成に用いた原因物質および事例数は下痢原性大腸菌 43 事例、カンピロバクター 32 事例、サルモネラ 88 事例、ウェルシュ菌 39 事例、腸炎ビブリオ 46 事例、黄色ブドウ球菌 31 事例およびウイルス 22 事例の計 7 原因物質および 301 事例である。

各原因物質について、患者数の経時的な発生分布内に設けた区間 AC および区間 AB の 2 区間から説明変数を選び 2 種類の推定式を前報に基づき作成した¹⁾。したがって、7 種類の原因物質で 14 種類の推定式を作成した。区間 AC および区間 AB の説明を以下に記す。患者数の経時的な発生分布において、摂食時点をおよび初発時点をおよび患者数が最大となる時点をおよび最後の患者が発生した時点をおよび、時点 O から時点 A までの長さを y とする。時点 A から時点 B までの区間 AB から 20 種類の説明変数を算出して y を推定する推定式を重回帰分析に基づき作

* 連絡先

¹ 長野県飯田保健所検査課: 〒395-0034 長野県飯田市追手町 2-678² 国立保健医療科学院技術評価部: 〒351-0197 埼玉県和光市 南 2-3-6

Table 1. Regression equations for seven causal agents from

Variable number	<i>Salmonella</i>			<i>E. coli</i>			<i>Campylobacter</i>		
	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$
1	—			11	−0.554	−0.029	15	−2.705	−1.237E−07
2	—			15	210.400	6.358E+10	—		
4	2	−0.104	−30.909	—			—		
5	19	0.097	1.240	—			—		
7	5	−0.138	5481.140	—			—		
8	—			—			—		
9	—			—			12	−0.23	−1.304E−04
11	—			—			14	−0.384	1.176E−08
13	20	0.510	−0.001	—			—		
14	4	−0.440	7.821	—			—		
15	4	−0.464	−11.569	—			—		
17	—			11	−0.486	−0.012	—		
18	—			—			—		
19	—			—			20	0.582	0.002
22	20	0.108	−8.686E−04	—			—		
23	12	−0.524	−1.439E−06	—			—		
31	—			—			—		
33	12	−0.342	−2.627E−05	—			—		
34	—			—			—		
38	—			—			—		
40	—			—			—		
43	11	−0.317	−0.001	—			—		
44	—			—			13	−0.322	−6.905E−08
49	—			—			—		
50	11	−0.124	−1.718E−04	—			—		
51	—			—			—		
53	—			—			—		
54	11	−0.982	0.003	—			—		
55	—			—			—		
56	—			—			12	−2.791	0.015
57	—			—			—		
58	—			11	−2.351	−0.017	—		
59	—			2	0.000	0.011	—		
60	—			12	−8.332	−1.546	—		
61	—			12	−8.288	−0.274	—		
62	—			—			—		
64	—			11	−3.475	0.131	—		
65	20	−0.164	8.686	—			14	−2.844	−1.774E−08
66	—			—			—		
68	—			—			11	−6.067	−0.031
69	12	−4.465	0.021	12	−7.850	1.223	12	−6.08	−0.003
70	—			2	−13.420	0.002	—		
71	—			12	−4.134	0.222	—		
72	—			11	−2.916	0.247	—		
76	—			—			—		
77	—			3	−0.605	3.933	—		
80	—			—			—		
84	—			2	−0.264	−3.615	—		
89	—			—			—		
94	—			—			—		
97	—			—			—		
103	—			—			—		
104	—			—			—		
Constant term		−2.112			−0.648			−0.107	
Minimum PSS		1.966			1.525			0.876	
$r^{2\ 4)}$		0.869			0.934			0.920	

(Note) The details of the variables are shown in Table 2 contained in our previous report¹⁾.¹⁾: Transformation type (the details are shown in Table 3 contained in our previous report.)²⁾: Parameter (the details are shown in Table 3 contained in our previous report.)³⁾: Partial regression coefficient   ⁴⁾: Multiple correlation coefficient

incubation distributions within the interval AC of food poisoning cases

Virus			<i>V. parahaemolyticus</i>			<i>C. perfringens</i>			<i>S. aureus</i>		
Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$
—			—			4	−0.827	2.761	—		
—			—			11	−159	2.625	—		
—			—			—			—		
—			—			—			—		
—			—			—			—		
—			—			12	−0.044	3.296E−06	—		
—			—			—			—		
—			—			—			—		
—			—			15	−0.440	−6.192E−11	15	−0.071	7.288E−06
—			—			—			—		
—			—			—			—		
—			—			—			20	0.859	4.711E−04
—			—			—			—		
—			—			—			—		
—			9	1.000	−31.724	—			—		
—			9	1.255	14.969	—			—		
15	1.497	−41.881	—			—			—		
—			—			4	−1.044	−4.783	—		
—			2	−1.662	−0.303	—			—		
20	0.690	0.434	—			—			—		
—			—			—			13	−0.283	−5.129E−08
—			—			—			20	0.354	4.159E−04
—			—			—			—		
—			—			—			11	−0.031	−3.377E−04
—			3	0.145	−1.224	—			14	−0.024	−5.111E−09
—			—			—			—		
11	−0.485	0.110	—			—			11	−0.047	−1.271E−04
—			—			—			—		
11	−1.125	−8.489E−03	—			—			11	−0.072	−9.039E−04
—			—			—			—		
—			—			—			—		
—			—			15	0.381	0.072	—		
—			—			4	−1.326	0.051	—		
—			2	−0.873	0.826	—			11	−0.194	−1.090E−03
12	−1.982	−0.012	—			—			—		
—			—			—			—		
—			—			4	−1.052	0.543	—		
—			—			—			—		
—			—			—			—		
2	−0.748	0.091	—			—			—		
—			—			—			—		
—			—			12	−0.266	−0.001	—		
—			—			—			—		
—			—			—			12	−0.156	−1.351E−05
—			—			—			—		
—			—			—			2	−0.220	3.584
—			—			14	−0.218	−4.423E−09	—		
—			—			—			15	−0.541	−1.738E−10
—			—			—			12	−0.222	1.076E−05
15	0.866	8.607	19	1.761	32.639	2	−0.832	2.923	—		
−0.307			−8.107			−1.100			−1.071		
0.148			1.179			0.306			0.035		
0.981			0.851			0.917			0.977		

Table 2. Regression equations for seven causal agents from incubation

Variable number	<i>Salmonella</i>			<i>E. coli</i>			<i>Campylobacter</i>		
	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$
1	—			—			15	-2.705	-1.106E-07
2	11	-201.3	-2.447	15	210.4	1.088E+11	—		
14	—			12	-0.249	8.673E-04	—		
15	4	-0.464	-11.987	—			2	-0.473	-0.670
16	4	-0.481	13.789	—			—		
17	20	0.962	-0.018	11	-0.486	-0.019	20	0.730	3.156E-04
18	18	-0.062	0.414	—			—		
19	13	-0.507	-4.615E-08	—			20	0.582	0.002
20	—			—			20	0.450	-1.723E-04
21	—			—			—		
22	20	0.108	-1.737E-03	—			20	0.356	1.303E-03
50	11	-0.124	-1.860E-04	2	-0.954	-0.173	—		
51	—			—			12	-0.681	-0.001
52	15	0.429	0.004	2	-0.919	0.171	12	-0.932	-2.585E-04
53	15	0.515	-0.010	13	-0.398	3.874E-05	—		
54	—			15	-2.675	0.005	—		
55	15	-1.076	8.148E-10	13	-0.285	3.981E-05	—		
56	—			—			12	-2.791	0.008
57	20	0.000	0.003	11	-0.504	-0.018	—		
58	11	-1.613	-0.012	11	-2.351	0.013	—		
Constant term		-0.865			-0.678			-0.055	
Minimum PSS		2.372			2.417			1.020	
$r^{2\ 4)}$		0.826			0.886			0.913	

(Note) The details of the variables are shown in Table 2 contained in our previous report¹⁾.

¹⁾: Transformation type (the details are shown in Table 3 contained in our previous report.)

²⁾: Parameter (the details are shown in Table 3 contained in our previous report.)

³⁾: Partial regression coefficient   ⁴⁾: Multiple correlation coefficient

成した。同様に、時点 A から時点 C までの区間 AC から 105 種類の説明変数を算出して y を推定する推定式を作成した。

2. データベース作成後に新たに発生した事例の解析

本食品衛生学雑誌は 1973 年以来毎年継続して、前年に発生した主要な事例の疫学情報を最も迅速に掲載している。データベース作成後の 2002～2003 年の 2 年間に発生し、本誌に掲載された 49 事例から、前報に記述したデータベース作成時の選出条件を満たす患者数発生分布および潜伏時間の分布をすべて選出した。これらを前報で報告した全 341 事例から作成した区間 AC および区間 AB に基づく 2 種類の推定式および本報で作成した 7 種類の原因物質別に区間 AC および区間 AB に基づき算出した 14 種類の推定式に当てはめて推定した。従来法については、Sartwell 法³⁾、定差図法⁴⁾および最尤推定法⁵⁾を用いて推定した。

結 果

1. 原因物質別の推定式に基づく推定

7 種類の原因物質別について、区間 AC に基づく推定式に採用された説明変数数、説明変数の種類、偏回帰係数、最小予測平方和 (minimum PSS) および重相関係数 (r^2) を Table 1 に示す。区間 AB についても同様に Table 2 に示す。区間 AC および区間 AB に基づく推定時点と真の摂

食時点との差および推定精度を Table 3 に示す。解析した事例数、解析可能であった事例数、真の摂食時点との差の絶対値の平均値を表す BIAS および推定精度を表す平均 2 乗誤差 (RMSE: Root mean square error), 95% 信頼区間の幅の平均値および解析可能な事例数のうち、95% 信頼区間内に真の摂食時点が存在する事例数の割合を百分率で記載した。区間 AC および区間 AB の場合ともに計 301 事例すべての推定が可能であった。区間 AC の場合、BIAS および RMSE の最小値は黄色ブドウ球菌の 0.003 および 0.006, 最大値はカンピロバクターの 0.200 および 0.307 であった。区間 AB の場合、BIAS および RMSE の最小値は黄色ブドウ球菌の 0.009 および 0.010, 最大値はカンピロバクターの 0.189 および 0.278 であった。これらに対して、前報に示した全事例について、区間 AC の場合の BIAS および RMSE は 0.183 および 0.335, 区間 AB の場合は 0.181 および 0.327 であった¹⁾。両者を比較すると、BIAS には差を認めないが、RMSE は原因物質別のほうが小さい結果を得た。したがって、原因物質別でも良好な推定式が作成できたことが分かった。また、原因物質別の区間 AC と区間 AB を比較すると BIAS および RMSE には差が認められない。95% 信頼区間の幅の平均値は区間 AB に比較して区間 AC のほうが狭い結果を得たが差は小さかった。

distributions within the interval AB of food poisoning cases

Virus			<i>V. parahaemolyticus</i>			<i>C. perfringens</i>			<i>S. aureus</i>		
Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$	Type ¹⁾	$\lambda^{2)}$	$\beta^{3)}$
—			—			—			4	−0.159	684.081
—			12	−177.8	−216.687	11	−159	0.763	—		
11	−0.444	−0.018	—			—			14	−0.092	9.994E−09
—			—			11	−0.026	2.236E−04	11	−0.110	2.702E−04
12	−0.164	7.295E−05	2	−0.360	5.732	13	−0.044	1.448E−13	—		
—			2	−0.415	−7.768	15	−0.072	1.842E−13	—		
—			3	−0.886	−1.304	—			20	0.859	−7.712E−04
11	−0.319	−0.005	2	−0.866	1.201	—			11	−0.271	7.923E−04
—			9	1.817	9.351	—			—		
—			—			—			20	0.3031	−8.426E−05
—			15	0.625	0.614	20	0.186	2.396E−04	20	0.294	8.638E−04
15	−0.052	6.836E−12	10	0.015	−0.313	—			—		
—			—			—			—		
—			—			—			—		
20	0.897	−0.001	3	0.145	−0.646	13	−0.184	2.954E−08	—		
11	−0.487	0.017	—			—			13	−0.051	1.503E−09
—			—			—			—		
20	0.505	−0.032	2	0.309	0.818	12	−0.257	1.034E−04	—		
11	−1.125	−0.008	2	0.663	−0.701	15	−0.280	2.643E−12	—		
15	1.070	6.434	—			4	−0.814	0.896	—		
−0.551			−12.181			−0.898			−1.086		
0.227			1.299			0.568			0.129		
0.957			0.858			0.850			0.920		

Table 3. Comparison of the interval AC with the interval AB

Sources	The number of cases	The number of computable cases	Estimation (interval AC)				Estimation (interval AB)			
			BIAS ¹⁾	RMSE ²⁾	Mean width of 95%CI	Coverage probability of 95%CI ³⁾	BIAS ¹⁾	RMSE ²⁾	Mean width of 95%CI	Coverage probability of 95%CI ³⁾
<i>C. perfringens</i>	39	39	0.019	0.025	0.080	100	0.027	0.036	0.101	97.4
<i>Salmonella</i>	88	88	0.088	0.130	0.274	98.9	0.090	0.147	0.310	95.5
<i>E. coli</i>	43	43	0.100	0.136	0.753	97.7	0.153	0.239	0.901	97.7
<i>Campylobacter</i>	32	32	0.200	0.307	0.685	100	0.189	0.278	0.756	96.9
<i>S. aureus</i>	31	31	0.003	0.006	0.021	93.6	0.009	0.010	0.032	100
<i>V. parahaemolyticus</i>	46	46	0.052	0.070	0.193	97.8	0.054	0.078	0.210	97.8
Virus	22	22	0.050	0.070	0.184	100	0.041	0.069	0.337	100

(Note) Regression models are estimated for each of seven sources.

¹⁾: BIAS=mean of (estimated ingestion time−actual ingestion time) (per day)²⁾: Root mean square error (per day)³⁾: The percentage of actual ingestion cases in 95% confidence interval

2. データベース作成後に新たに発生した事例の解析

49 事例のうち、14 事例が解析可能であった。全事例に基づく推定結果を Fig. 1 に、原因物質別に基づく推定結果を Fig. 2 に示す。化学物質については推定式を作成してないため、Fig. 2 には 13 事例の推定結果を記載する。従来法については、Sartwell 法、定差図法および最尤推定法の 3 種類の推定結果を Fig. 3 に示す。

Fig. 1～3 とともに真の摂食時点から前後 3 日間以内に入る推定時点を表示した。各図の下には推定値が 3 日間以

内に入った事例数、真の摂食時点との BIAS, RMSE および 95% 信頼区間幅の平均を併記した。

Fig. 1, 2 および Fig. 3 の BIAS, RMSE および 95% 信頼区間幅を比較すると、区間 AC および区間 AB の場合ともに、全事例および原因物質別の推定式による推定は従来法に比較して一貫性および精度が高く応用できた事例数が多い結果を得た。全事例と原因物質別の推定成績を比較すると、一貫性と精度が高い順に、原因物質別の区間 AC に基づく推定、ほぼ同じ一貫性と精度を得た全事例の区間

Fig. 1. Analysis of 14 cases with two regression equations calculated from intervals AC and AB, using all 341 food-poisoning cases

Fig. 2. Analysis of 13 cases with 12 regression equations calculated from intervals AC and AB for each of six sources

1): The mean of (estimated ingestion time - actual ingestion time)
 2): Root mean square error

Fig. 3. Comparison of the 3 conventional methods applied to 14 cases

AC および原因物質別の区間 AB に基づく推定、最も順位が低かったのは全事例の区間 AB に基づく推定であった。

事例ごとの推定成績を比較すると、全事例に基づく推定は、区間 AC および区間 AB とともに、14 事例すべての推定が可能であった。原因物質別に基づく推定は、区間 AC および区間 AB とともに、下痢原性大腸菌の推定は良好な結果を得られなかった。

考 察

前報において、全事例に基づく区間 AC と区間 AB に基づく推定成績を比較検討した結果、大きな相違が認められなかったことから、早期に解析を始められる区間 AB に基づく推定法が優れていると判断した。本報で報告した原因物質別の推定でも、Table 3 に示したデータベースに含まれる事例を解析した成績では区間 AC と区間 AB の差異は小さい。しかし、データベース作成後に新たに発生した事例を解析した場合は、全事例および原因物質別ともに、区間 AB に比較して区間 AC の一致性と精度は高い結果を得た。データベースに含まれる事例と新たに発生した事例の評価方法は同一ではなく、新たに発生した事例の解析数は

十分に多いとは言えないが、区間 AB に比較して区間 AC から作成した推定式のほうが実際の事例の解析により良く適合していたと考えられる。したがって、新たに発生した事例の解析に基づく一致性と精度の比較から、原因物質別の区間 AC に基づく推定法が最も推奨できる。しかし、保健所などで実際に運用する場合には、早期に推定成績を算出することは極めて重要である。また、食中毒発生の初期段階では原因物質が不明な事例が多い。事例数を増すことで改善が予想されるが、原因物質別の推定が不十分あるいは困難な事例もある。このような場合には、原因物質別の区間 AB および全事例の区間 AC あるいは区間 AB に基づく推定が有効になってくる。いずれの推定法を用いても従来法に比較して高い一致性と精度が確認されている。すなわち、実際の食中毒事例に応用した結果、重回帰分析法に基づく推定法は従来法に比較して一致性および精度が高く、応用できる事例数も多いことから実用性が高いと考えられる。

原因物質別の解析において、下痢原性大腸菌は良好な結果を得られなかった。その理由として、現在、下痢原性大腸菌は病原機序によっていくつか分類され、潜伏時間お

よび症状などは同一でないことが示されている^{6),7)}。しかし、文献に記載された食中毒が発生した時点では、このような分類は技術的に不可能であった。したがって、下痢原性大腸菌として一括して報告された分類に基づき推定式を作成したことが良好な結果が得られなかった原因と考えられる。

今後、事例を原因物質別に適切に分類し、各原因物質の事例数を増加させれば、実際の摂食時点により良く近似できる推定式の作成が可能となり、一致性および精度はさらに向上し、本推定法の実用性をより高めうると考えられる。

文 献

- 1) Wada, M., Tango, T., Development of a new estimation method of the ingestion time for suspected food in food-poisoning outbreaks, *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* (J. Food Hyg. Soc. Japan), **48**, 27–34 (2007).
- 2) Haga, T., Hashimoto, S., “Kaiki Bunseki To Shuseibun Bunseki (Regression analysis and Principal component analysis)”, Tokyo, Nikka Giren, 1980, p. 98–130.
- 3) Sartwell, P. E., The distribution of incubation periods of infectious disease, *Am. J. Hyg.*, **51**, 310–318 (1950).
- 4) Horiuchi, K., Nakai, S., Uwajima, K., Bakurojiten No Suitei Ni Kansuru Riron-Ekigakuteki-Kenkyu (A study of theoretical epidemiology for estimating the ingestion time in food poisoning outbreaks), *Nihon Kōshū Eisei Zasshi* (Japanese Journal of Public Health), **3**, 184–186 (1950).
- 5) Tango, T., Maximum likelihood estimation of data of infection in an outbreak of diarrhea due to contaminated foods assuming lognormal distribution for the incubation period, *Nihon Kōshū Eisei Zasshi* (Japanese Journal of Public Health), **45**, 129–141 (1998).
- 6) Sakazaki, R., Tamura, K., “*Escherichia*-Zoku, Tyonai-Saikin Ka Maki (Genus *Escherichia*, *Enterobacteriaceae* Second volume)”, Tokyo, Kindai Shuppan, 1992, p. 97–106.
- 7) Abe, K., “Gyosei To Shoku-Chudoku (The Administration and Food-poisoning)”, Sendai, (Sha)Miyagiken-Shokuhin-Eisei-Kyokai, 1999, p. 89–98.