医学における数理科学的諸問題 1
O-157 食中毒・感染症の曝露日・平均潜伏期の推定

川崎医科大学　情報科学教室*，川崎医療福祉大学　医療技術学部　医療情報学科**

近藤芳朗*・格和勝利・小池大介****

（平成12年11月 6 日受理）

Mathematical Problems in Medical Science 1
Estimation of the Exposed Point and the Mean Incubation Period of the Outbreak of Food Poisoning by Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* O-157

Yoshiro KONDO*, Katsutoshi KAKUWA and Daisuke KOIKE****

**Department of Information Sciences,*
Kawasaki Medical School,
Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan
***Department of Medical Informatics, Faculty of Medical Professions, Kawasaki University of Medical Welfare,*
Kurashiki, Okayama, 701-0193, Japan
(received on November 6, 2000)

概　　要

1996年岡山県邑久町，新見市をはじめとし全国的に発生した腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒での曝露時点・平均潜伏期・分散因子などを著者達の提唱した新しい方法によって推定した。この新しい方法は，従来の確率紙を用いる図式法を改良し確率紙上での最小 2 乗法を用いる解析的に洗練・精密化されたものである。これは種々の非心の確率分布たとえば正規分布，対数正規分布，ワイブル分布，指数分布などに適用できる一般的な方法である。本研究では潜伏期間に対して対数正規分布およびワイブル分布を仮定して解析を行った。その結果，曝露時点に対しては疫学的に求めたものと矛盾のない推定値が得られた。

Abstract

The exposed point, the mean incubation period and the dispersion factor of the outbreak of food poisoning by Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* O-157 in Oku (Okayama, Japan, May 1996, 418 patients), Niimi (Okayama, Japan, June 1996, 360 patients), Gifu (Gifu Japan, July 1996, 200 patients) and so on were estimated using a new method proposed by the authors. The our method is an analytically refined one which is obtained by improving the traditional graphical method with the probability paper and is applicable to many acute infectious diseases. The statistical parameters, such as the exposed point and the mean incubation period, can be estimated numerically by means of the least squares method on the probability paper under assumption of lognormal and Weibull distributions for the incubation period of the infectious disease.

§1．はじめに

腸管出血性大腸菌O-157による食中毒患者の大量発生が1996年日本全国で発生した。まず，岡山県邑久町（5月，418人)，岡山県津山市（6月，360人）をはじめとし，岐阜県岐阜市（6月，200人)，大阪府堺市（7月，12680人)，石川県（7月，76人）などで食中毒患者の大量発生があった。9月には岐阜市でサルモネラ菌による集団食中毒も起きた。これらはいずれも小学校または中学校での学校給食が原因とされている。しかし，疑わしき食品が感染源として指摘されてはいるものの，いずれも感染源が明確に特定されているわけではない。

著者達はいち早く感染源を特定すべく曝露時点や平均の潜伏期の推定のための研究を開始した。まず，確率紙を用いる従来の図式法[1)-8)]を検討した結果，著者達はこれを確率紙上で最小2乗法を用いる解析的に洗練されたものに仕上げた。この方法は日別の患者発症の度数分布を用いて与えられた非心の確率分布にあてはめるもので，この方法によって曝露時点，平均潜伏期や分散因子などがコンピュータを用いて簡単に推定できる。邑久町のデータを用いて解析した最初の報告[9)]では，潜伏期の確率分布は非心の対数正規分布を仮定し，その結果を1996年12月に発表した。これは最尤法を用いて解析した丹後俊郎氏の論文[10)]（1998年2月発表）より1年以上早いもので，この種の研究でコンピュータを用いる近代化された研究としては最初のものといえる。我々は更に研究を進め潜伏期について非心の対数正規分布だけでなくワイブル分布をも適用し，さらには最尤推定法も試み比較検討を行った。[11)-15)]

本研究ではこれまでの成果をまとめ数理科学的視点からの報告とする。

§2．最小2乗法を用いる解析的確率紙の方法

標本分布が与えられたとき，母数を決定する一つの方法として古くから用いられている簡便法として確率紙を用いる方法がある。この方法は累積相対度数を確率紙に順次プロットしていき，プロットされた点群から一つの直線を得てその傾きと切片とから母数を推定するものである。確率紙には，正規分布用，対数正規分布用，ワイブル分布用，指数分布用および2項分布用がある。

確率変数をxとし，母数をa, b, c，分布関数を$F(x)$とする。ある写像Ψに対して

$$\Psi(F)=aX(x,c)+b$$

となり得るとき，このような分布関数に対しては著者達の解析的確率紙の方法が適用できる。すなわち，確率紙上にプロットされた点ができるだけ直線になるように最小2乗法によって母数a, b, cを決定する方法，これが著者達の開発した最小2乗法を用いる解析的確率紙の方法である。具体的には次の通りである。

与えられた点 $x_1,x_2,\cdots,x_n$ における累積相対度数を $F_1,F_2,\cdots,F_n$ とし，$X_i=X(x_i,c)(i=1,2,\cdots,n)$ とするとき，残差平方和 Ω^2 を

$$\Omega^2=\sum_{i=1}^{n}\{\Psi(F_i)-(aX_i+b)\}^2$$

で定義し，この Ω^2 が最小になるように母数 a,b,c を決定する。そのためには，連立方程式

$$\frac{\partial\Omega^2}{\partial a}=0,\quad \frac{\partial\Omega^2}{\partial b}=0,\quad \frac{\partial\Omega^2}{\partial c}=0$$

を数値的に解かねばならない。このようにして，母数 a,b,c を得るのが著者達の方法である。この方法は，従来から用いられていた確率紙の方法を精密化し，解析的方法へと発展させたもので最尤法と肩を並べるものである。この方法は下記の確率分布①～④に対して適用できる。参考までに各分布に対する密度関数 $f(x)$，写像関数 $\Psi(F)$，および関数 $X(x,c)$ を掲げておく。いずれも非心の分布である。

① 正規分布（母数 μ,σ）

$$f(x)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma}\exp\left\{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\},\quad F(x)=\Phi(X),$$

$$X=\frac{x-\mu}{\sigma},\quad \Psi(F)=\Phi^{-1}(F)$$

ここに，Φは正規分布 $N(0,1)$ に対する分布関数である。

② 対数正規分布（母数 μ,σ,c）

$$f(x)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma(x-c)}\exp\left\{-\frac{(\ln(x-c)-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}$$

$$F(x)=\Phi(X),\quad X=\frac{\ln(x-c)-\mu}{\sigma},\quad \Psi(F)=\Phi^{-1}(F)$$

③ ワイブル分布（母数 λ,m,c）

$$f(x)=\lambda m(x-c)^{m-1}\exp\{-\lambda(x-c)^m\},\quad F(x)=1-\exp\{-\lambda(x-c)^m\}$$

$$\Psi(F)=\ln\ln\{1/(1-F)\},\quad X=m\ln(x-c)+\ln\lambda$$

④ 指数分布（母数 λ,c）

$$f(x)=\lambda\exp\{-\lambda(x-c)\},\quad F(x)=1-\exp\{-\lambda(x-c)\}$$

$$\Psi(F)=\ln\{1/(1-F)\},\quad X=\lambda(x-c)$$

§3．細菌性食中毒の潜伏期が対数正規分布を示す理由

病原性大腸菌 O-157（腸管出血性大腸菌）やサルモネラ菌による集団食中毒による潜伏期が対数正規分布を示すことはよく知られている。この他にも種々の生化学的なパラメータが対数正規分布を示すことが報告されている。

一般的に，多数のランダムな因子の総和は「相殺効果」のため正規分布を示し，また，多数のランダムな因子の総乗積は「相乗効果」のため対数正規分布を示す。後者は対数をとること

により前者に帰着し，前者は中心極限定理により，因子の総数が大きいとき正規分布に近づくことが保証されている。

次に細菌性食中毒の潜伏期について考察する。食中毒を起す細菌あるいは細菌の産生する毒素が食中毒を起す部位で一定濃度に達すると食中毒と判断される症状を表すものと考える。細菌の産生する毒素は細菌の数に比例するものと仮定し，したがって細菌が一定の濃度に達すると食中毒が起るものとする。食中毒を引き起すときの細菌の濃度はヒトの発育状態が同じであれば個体差に関係なく同じであると考える。ヒトの個体差は，細菌を増殖させたり押えたりする生化学的なパラメータの側にあると考えるのである。つまり，食中毒を起すときの細菌の濃度は個体差によらず一定であるが，細菌の増殖の割合は個体差により異なる。したがって，細菌が一定濃度に達する時間，すなわち潜伏期が個体差によって異なることになり，これが対数正規分布をなすのではないかと推測される。細菌の増殖の割合は理想的な培養状態では細菌本性に関係するものであるが，ヒトの体内では個体差によって細菌の増殖環境が異なり，また，細菌が体内に入り込むことによっても増殖環境は個体差をもって変化すると考えるのである。こうして，細菌の正味の増殖率 k は細菌の本性に由来するものと個体差に由来する種々の因子が相乗的に作用した結果，得られる。

病源菌が体内に濃度 C_0 で入った後，時間 t の後に病源菌の濃度が C になったとすると

$$C=C_0\exp(kt)$$

である。ここに，k は病源菌の増殖率を表す。体内で病源菌の濃度が C^* に達したとき食中毒が引き起こされるものとすると，$C=C^*$ となる時間 $t=l$ は潜伏期間を表す。したがって，上式から潜伏期間 l は

$$l=\frac{1}{k}\ln(C^*/C_0)$$

で与えられる。

ところで，細菌の増殖率 k は単位時間あたりの増殖する確率であるから，種々の増殖の要因による増殖率 $k_i(i=1,2,\cdots,n)$ の相乗積として与えられる。その結果，

$$k=(k_1)\times(k_2)\times\cdots\times(k_n)$$

となる。これはまた，

$$\ln(k)=\ln(k_1)+\ln(k_2)+\cdots+\ln(k_n)$$

と $\ln(k)$ が $\ln(k_i)$ の総和の形に書かれる。したがって，要因の数 n が非常に多く，増殖率 $k_1,k_2,\cdots,k_n$ の大きさがランダムであれば中心極限定理により $\ln(k)$ は正規分布をなす。

$$\ln(l)=a-\ln(k)$$

ここに

$$a=\ln\ln(C^*/C_0)$$

である。このことから，$\ln(l)$ も正規分布をなす。すなわち，潜伏期 l は対数正規分布をなすことがわかる。ここに，a は定数であるが，実際，食中毒患者の細菌の初期値濃度 C_0 には若干の

変動があること，また，食中毒発症の細菌濃度 C^* も多少の個体差があるかも知れないことなどにより a は厳密には定数と見なせない。しかし，その変動が潜伏期の変動より小さければ a を定数と見てよい。

§４．結果と考察

表１には邑久（初発日1996年５月24日），新見（1996年６月11日），岐阜（1996年６月７日），石川県（1996年７月10日），東京都（1993年８月28日），盛岡市（1996年９月20日），岐阜市（1996年９月13日），奈良市（1994年９月30日），北海道（1996年10月24日）および岐阜市（1996年６月７日）で発生した集団食中毒の結果を示している。潜伏期についいは対数正規分布とワイブル分布を仮定し，推定方法については最小２乗法と最尤法を用いて，曝露日（C），50%点としての平均潜伏期（L_{50}），平均値（μ），標準偏差（σ），分散因子（γ）およびワイブル分布のパラメータ λ，m の値を推定した。第１図～第10図の左図はそれぞれの地域で発生した集団食中毒での日別患者発生分布と推定されたパラメータを用いて度数分布曲線を重ね描きしたものである。また，右図はこれらを対数正規確率紙に描いたものである。

この結果，潜伏期に対して対数正規分布を仮定した場合は最小２乗法も最尤法もほぼ同様の結果が得られた。Nara(N=244), Gifu(N=459), Hokkaido(N=134) については対数正規分布

Table 1. Parameters for estimating the exposed date of infection under assumption of lognormal distribution by the least squares method and/or the maximum likelihood method under assumption of lognormal distribution in outbreak of patients in various districts of Japan.

CITY Or TOWN	PATHOGENIC BACTERIA	N	THE DATE OF THE PATIENTS FOUND FIRSTLY	LOGNORMAL DISTRIBUTION LEAST SQUARES METHOD			LOGNORMAL DISTRIBUTION MAXIMUM LIKELIHOOD			WEIBULL DISTRIBUTION LEAST SQUARES METHOD			EPIDEMIOLOGICAL EXPOSED POINT
				c	μ	σ	c	μ	σ	c	m	λ	c
1 Oku	O-157:H7	418	1996/05/24	22.3598	1.8085	0.3977	22.4080	1.7916	0.4132	24.6368	1.6396	0.0759	22, 23 [School Lunch]
2 Niimi	O-157:H7	355	1996/06/11	9.0738	1.9256	0.3295	5.2549	2.3860	0.2000	11.5366	2.0840	0.0269	10, 11 [School Lunch]
3 Gifu	O-157:H7	200	1996/06/07	0.6193	2.4544	0.1748	3.6708	2.1248	0.2263	5.9891	3.7883	0.0005	5 [School Lunch]*
4 Ishikawa	O-118:H2	76	1996/07/10	9.3998	1.5026	0.4219	8.5127	1.7021	0.3098	10.4557	2.0878	0.0392	About 10 [Water, Pool]
5 Tokyo	O-157:H7	30	1993/08/28	28.2910	0.9011	0.7883	27.3215	1.2890	0.5054	28.6807	1.1978	0.2572	23 ～ 25 [School Lunch]
6 Morioka	O-157:H7	41	1996/09/20	18.1964	1.6862	0.3985	18.1088	1.7025	0.3888	20.3904	1.5829	0.1082	19 [School Lunch]
7 Gifu	salmonellae	178	1996/09/13	11.8158	1.6135	0.3165	12.2683	1.4878	0.3514	13.5266	2.4156	0.0312	13 [School Lunch]
8 Nara	O-157:H7	244	1994/09/30	17.2740	2.8010	0.0981	7.7459	3.2620	0.0602	28.6545	3.4797	0.0021	28 [School Lunch]
9 Gifu	O-157:H7	459	1996/06/07	-14.4714	3.2269	0.1028	5.6692	1.5240	0.5052	6.7702	1.7106	0.0740	5 [School Lunch]
10 Hokkaido	O-157:H7	134	1996/10/24	-28699.96	10.2656	0.0001	16.4901	2.3399	0.1565	21.9730	3.2493	0.0038	22 [School Lunch]*

* FOUND PATHOGENIC BACTERIA OR ESTIMATED BY MASTER TABLES

Fig. 1. Oku

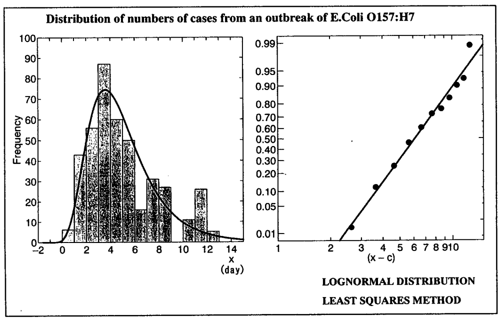


Fig. 2. Niimi

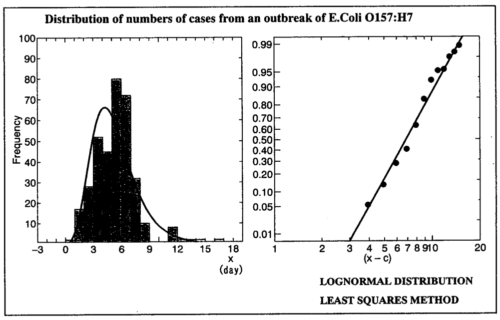


Fig. 3. Gifu

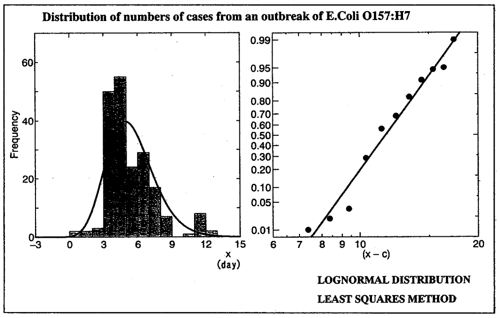


Fig. 4. Ishikawa

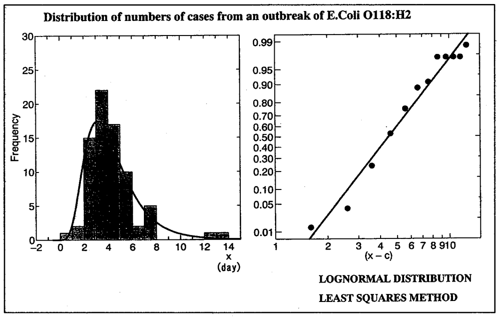


Fig. 5. Tokyo

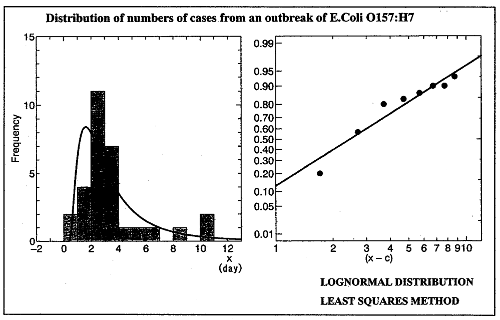


Fig. 6. Morioka

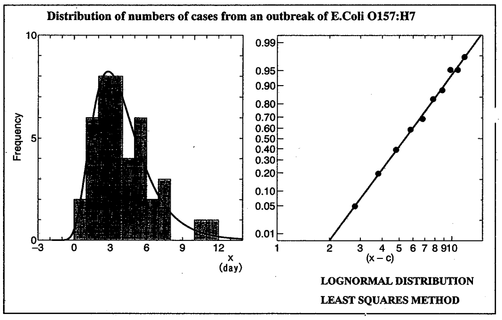


Fig. 7. Gifu

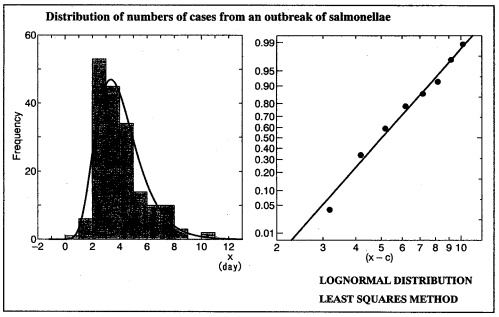


Fig. 8. Nara

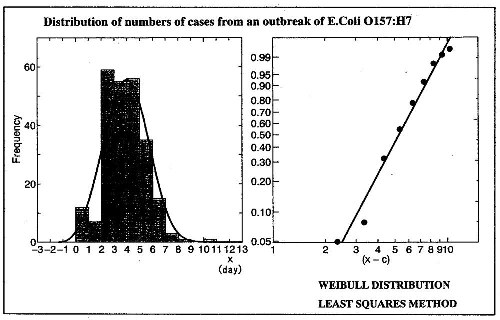


Fig. 9. Gifu

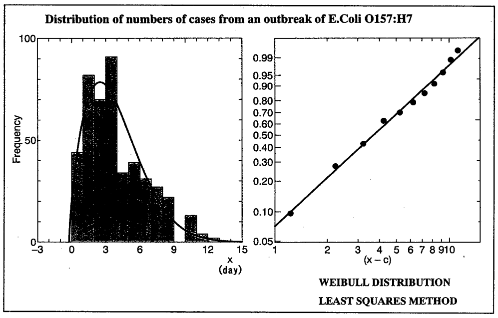
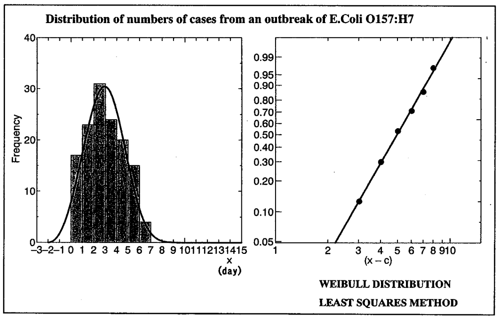


Fig. 10. Hokkaido



を仮定した場合の曝露日は疫学的に推定したものと大きくはずれた。この場合，ワイブル分布を仮定して得た曝露日は疫学的なものとよく一致していた。概して，ワイブル分布を仮定した場合の曝露日は患者発生の初発日に近い値が得られるが対数正規分布を仮定した場合の曝露日は患者発生の度数分布に大きく左右される傾向にある。平均の潜伏期は対数正規分布を仮定した場合は最小 2 乗法で6.00±2.85(日)，最尤推定法で6.32±2.49(日)であり，これはいずれも 1 (Oku) ～ 7 (Gife) の平均である。ワイブル分布を仮定した場合は 1 (Oku) ～10 (Hokkaido) の結果を用いて平均の潜伏期は4.24±1.25(日)となり，対数正規分布を仮定した場合より 2 日ほど短い。Table 3 は曝露日の比較である。ワイブル分布を仮定した場合の結果が疫学的に推定した曝露日に全ての事例（1～10）に対して最も合致している。

Table 2. The L_{50} value which represents the median of incubation periods, calculated by three methods.

CITY Or TOWN	PATHOGENIC BACTERIA	N	LOGNORMAL DISTRIBUTION LEAST SQUARES METHOD		LOGNORMAL DISTRIBUTION MAXIMUM LIKELIHOOD		WEIBULL DISTRIBUTION LEAST SQUARES METHOD
			L_{50}	γ	L_{50}	γ	L_{50}
1 Oku	O-157:H7	418	6.1012	1.4885	5.9991	1.5116	3.8534
2 Niimi	O-157:H7	355	6.8591	1.3902	10.8696	1.2214	4.7562
3 Gifu	O-157:H7	200	11.6391	1.1910	8.3709	1.2540	6.7617
4 Ishikawa	O-118:H2	76	4.4935	1.5248	5.4855	1.3632	3.9590
5 Tokyo	O-157:H7	30	2.4624	2.1996	3.6292	1.6576	2.2882
6 Morioka	O-157:H7	41	5.3990	1.4895	5.4875	1.4752	3.2330
7 Gifu	salmonellae	178	5.0205	1.3723	4.4272	1.4210	3.6104
8 Nara	O-157:H7	244	16.4606	1.1030	26.1011	1.0620	5.2942
9 Gifu	O-157:H7	459	25.2008	1.1083	4.5907	1.6573	3.6981
10 Hokkaido	O-157:H7	134	28726.9180	1.0001	10.3801	1.1695	4.9643
MEAN INCUBATION PERIOD L_{50} ± SD			5.9964 ± 2.8476 (1 - 7)		6.3241 ± 2.4907 (1 - 7)		4.2419 ± 1.2473 (1 - 10)

Table 3. Comparison among C values (the exposed point) by three method actual measured values.

CITY Or TOWN	PATHOGENIC BACTERIA	N	THE DATE OF THE PATIENTS FOUND FIRSTLY	LOGNORMAL DISTRIBUTION LEAST SQUARES METHOD	LOGNORMAL DISTRIBUTION MAXIMUM LIKELIHOOD	WEIBULL DISTRIBUTION LEAST SQUARES METHOD	EPIDEMIOLOGICAL EXPOSED POINT
				$c \pm \sigma_c$	c	c	c
1 Oku	O-157:H7	418	1996/05/24	22.3598 ± 1.2116	22.4080	24.6368	22, 23 [School Lunch]
2 Niimi	O-157:H7	355	1996/06/11	9.0738 ± 0.7734	5.2549	11.5366	10, 11 [School Lunch]
3 Gifu	O-157:H7	200	1996/06/07	0.6193 ± 5.2725	3.6708	5.9891	5 [School Lunch]
4 Ishikawa	O-118:H2	76	1996/07/10	9.3998 ± 0.7745	8.5127	10.4557	About 10 [Water, Pool]
5 Tokyo	O-157:H7	30	1993/08/28	28.291 ± 0.4545	27.3215	28.6807	23 ～ 25 [School Lunch]
6 Morioka	O-157:H7	41	1996/09/20	18.1964 ± 0.6302	18.1088	20.3904	19 [School Lunch]
7 Gifu	salmonellae	178	1996/09/13	11.8158 ± 0.7860	12.2683	13.5266	13 [School Lunch]
8 Nara	O-157:H7	244	1994/09/30	17.274 ± 10.7839	7.7459	28.6545	28 [School Lunch]
9 Gifu	O-157:H7	459	1996/06/07	-14.4714 ± 22.0477	5.6692	6.7702	5 [School Lunch]
10 Hokkaido	O-157:H7	134	1996/10/24	-28699.96432 ± 39.0055	16.4901	21.9730	22 [School Lunch]

参　考　文　献

1) Sartwell, PE: The distribution of incubation periods of infectious disease. Am J Hygiene 51 : 310-318, 1950
2) 大木義弘：急性伝染病の潜伏期に関する理論疫学的研究．大阪市大医学雑誌 9 : 2341-2368, 1960
3) 山本俊一：疫学総論．東京，文光堂．1970 , pp 319-325
4) 阪本州弘：疫学と疫学モデル．東京，金芳堂．1985 , pp 290-298

5) 堀内一哉，中井清三，上嶋勲，杉山博：曝露時点の推定に関する理論疫学的研究(その１)．日本公衆衛生雑誌 3：184-186, 1956
6) 加藤寛夫：伝染病の潜伏期に関する疫学的研究(1)．札幌医学雑誌 7：219-227, 1955
7) 加藤寛夫：伝染病の潜伏期に関する疫学的研究(2)．札幌医学雑誌 7：260-266, 1955
8) 古田克己，松井良勝：曝露時点図式推定法の実際適用に関する諸問題．日本公衆衛生雑誌 7：967-973, 1960
9) 格和勝利，緒方正名，近藤芳朗，発坂耕治：感染症の平均潜伏期の計算法について―腸管出血性大腸菌 O-157：H7 による食中毒患者発生を例にして―．川崎医療福祉学会誌 6：381-387, 1996
10) 丹後俊郎：潜伏期間に対数正規分布を仮定した集団食中毒の曝露時点の最尤推定法．日本公衆衛生雑誌 45：129-141, 1998
11) 格和勝利，緒方正名，近藤芳朗，小池大介，万代素子：感染症の平均潜伏期の計算法についてII―新見市における腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒患者発生を例にして―．川崎医療福祉学会誌 7：199-203, 1997
12) 格和勝利，小池大介，緒方正名，近藤芳朗：感染症の平均潜伏期の計算法についてIII―堺市における腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒患者発生を例にして：最小自乗法と最尤推定法との比較―．川崎医療福祉学会誌 8：181-185, 1998
13) 小池大介，関征人，緒方正名，格和勝利，近藤芳朗：腸管出血性大腸菌 O-157 による食中毒での二次感染者の分離．第18回　医療情報学連合大会
14) 小池大介：感染症の潜伏期・曝露時点についての理論疫学的研究．川崎医福祉大学　修士論文
15) 小池大介，格和勝利，関征人，近藤芳朗：感染症・集団食中毒での発症分布および在院日数分布における混合分布の分離．第19回　医療情報学連合大会：576-577, 1999