

短 報

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 ——

格和勝利¹⁾ 緒方正名²⁾ 近藤芳朗¹⁾ 発坂耕治³⁾

川崎医療福祉大学 医療技術学部 医療情報学科¹⁾

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科²⁾

邑久地域保健所所長³⁾

(平成 8 年 11 月 20 日受理)

Incubation Periods of Infectious Disease

—— Using Outbreak of Patients of Food Poisoning by Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* ——

**Katsutoshi KAKUWA¹⁾, Masana OGATA²⁾,
Yoshiro KONDO¹⁾ and Kouji HOTSUZAKA³⁾**

¹⁾*Department of Medical Informatics
Faculty of Medical Professions
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-01, Japan*

²⁾*Department of Medical Social Work
Faculty of Medical Welfare
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-01, Japan*

³⁾*Oku Public Health Center of Okayama Prefecture
Oku-cho, 701-42, Japan
(Accepted Nov. 20, 1996)*

Key words : incubation periods, infectious disease, noncentral log normal distribution,
least squares method

ま え が き

急性伝染病の潜伏期は、その伝染病の性質を定める因子の一つである。そして水系流行や食物流行のような共通伝播対による集団発生の場合には、暴露時点の推定¹⁾や 2 次感染時の患者発生期の推定にも用いられる。

潜伏期の推定には、暴露感染時よりの患者発生を対数正規分布とし算出する Sartwell²⁾の方法および、それを非心対数正規分布として算出する大木の方法³⁾がある。

本報では、大木の方法を中心に、岡山県邑久町の学校給食による大腸菌 O-157 食中毒発生についての潜伏期の算出を行った。

特に従来のグラフ上における目の子算方法に
対して、コンピュータを用いてより正確かつ客
観的に算出され得る方法を開発したので報告す
る。

理論：非心対数正規分布による最小自乗法

患者発生日時 x_i ($i=1, 2, \dots, s$) における食
中毒患者数を n_i とする。患者総数は $N = \sum_{k=1}^s n_k$
で与えられる。日時 x_i までの発症者累積相対度
数 f_i は

$$f_i = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^i n_k \quad (1)$$

で与えられる。累積相対度数 f_i はどんな統計に
従うであろうか。これに対して、我々は「食中
毒の潜伏期の分布は対数正規分布に従う」と仮
定する。これが本研究で行う唯一の仮定である。
すなわち、暴露感染日を c 、日時 x までの累積相
対度数 $F(x)$ は

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_c^x \frac{1}{x-c} \exp \left[-\frac{\{\log(x-c)-m\}^2}{2\sigma^2} \right] dx \quad (2)$$

で与えられる。ここに、母数 m, σ^2 はそれぞれ母
平均、母分散を表す。ここで、

$$t = \frac{\log(x-c)-m}{\sigma} \quad (3)$$

とおくと、 $F(x)$ は変数変換されて

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{t^2}{2}} dt \quad (4)$$

となる。したがって、 t_i ($i=1, 2, \dots, s$) を累
積相対度数 f_i を用いて

$$f_i = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{t_i} e^{-\frac{t^2}{2}} dt \quad (5)$$

で定義するならば、点群 $(\log(x_i-c), t_i)$ ($i=1, 2, \dots, s$) は式(3)の表す直線上に乗るはずで
ある。しかし、受診の遅れ、症状の程度の違い
などによって n_i には誤差が存在すると考えられ、
したがって、 t_i に誤差があるため上記の点群は c

をどのように選んでも一つの直線には乗り得な
い。そこで、我々はパラメータ c, m, σ^2 を、
点群 $(\log(x_i-c), t_i)$ が式(3)に最も適するように
最小自乗法を用いて決定する方法を提唱する。

最小自乗法で重要なことは横軸には誤差のな
い変数あるいはより誤差の少ない変数を選ばな
ければならないということである。日時 x_i には
当然のことながら誤差はあり得ないので、これ
を横軸にとり、したがって縦軸には t_i をとる。
すると残差 δ_i は

$$\delta_i = t_i - \frac{\log(x_i-c)-m}{\sigma} \quad (6)$$

となる。残差平方和 S は

$$S = \sum_{i=1}^{s-1} \delta_i^2 = \sum_{i=1}^{s-1} \left[t_i - \frac{\log(x_i-c)-m}{\sigma} \right]^2 \quad (7)$$

で与えられ、この S を最小にすべくパラメータ
 c, m, σ^2 をコンピュータを用いて数値解析によ
って決定する。ここで、 $t_s = \infty$ であることを考
慮して i についての和において $i=s$ の項を省い
た。これがわれわれの方法である。数値解析の
詳細は別報にゆずる。

従来の方法についての検討

暴露感染日と平均の潜伏期だけを推定するた
めの簡便法¹⁾がある。この方法の概略は次のと
りである。未知の暴露感染日 c をとりあえず 0 と
して対数正規確率紙に横軸を潜伏時間、縦軸を
累積相対度数にとってデータをプロットする。
累積百分率 50% の点を中心に目の子算で直線を
引く。この直線に基づいて累積百分率がそれぞ
れ、 $(50-p)\%$ 、 50% 、 $(50+p)\%$ に達した時点
を読みとり、これらを順に d_1, d_2, d_3 とする。
普通、 p は 20~40 の範囲で選ばれる。この p は
小さすぎることなく、大きすぎることもない
のが良く、また $p=34$ でなければならないこと
もない。この方法によるグラフの作成は、累積
百分率が $(50-p)\%$ 、 50% 、 $(50+p)\%$ に達した
時点を求めるのが目的であって、その処理にあ
たってはこの簡便法でも非心対数正規分布を仮
定しているのである。したがって、

$$\begin{aligned} & \log(d_2 - c) - \log(d_1 - c) \\ &= \log(d_3 - c) - \log(d_2 - c) \end{aligned} \quad (8)$$

が成り立つ。これより、暴露感染日 c および平均潜伏期 $\ell = d_2 - c$ は

$$c = \frac{d_1 d_3 - d_2^2}{d_1 + d_3 - 2d_2} \quad (9)$$

$$\ell = \frac{(d_3 - d_2)(d_2 - d_1)}{(d_3 - d_2) - (d_2 - d_1)} \quad (10)$$

として求められる。これらの式によって c , ℓ を推定するというのが従来の簡便法である。関係式(8)は、潜伏期が対数正規分布に従う限り厳密に成り立つもので、 d_1 , d_2 , d_3 がどんな方法であろうと正しく求められていれば、(9)(10)を用いて算出する c , ℓ は正しい結果を与える。問題は $c = 0$ として対数正規確率紙に描いたグラフから正しく d_1 , d_2 , d_3 を読みとることができるかという点にある。このグラフが真に直線になったとしたら、 d_1 , d_2 , d_3 から式(9)で c を算出すれば、当然 $c = 0$ となるはずである。実際、 $c \neq 0$ のとき、 $c = 0$ として d_1 , d_2 , d_3 を求めるために対数正規確率紙に描いて得られるグラフは理論上、 $c < 0$ の場合下に凸の曲線となり直線になり得ない。到達時点 d_1 , d_2 , d_3 を求めるために p を小さくすれば直線は引きやすいが読みとりの相対誤差は大きくなり、逆に p を大きくすればデータの点群は曲線的に分布するので直線が引き難くなる。そもそも、直線を引こうとすること自体が誤りで、理論によれば $c < 0$ の場合非心対数正規分布を $c = 0$ として対数正規確率紙に描けば下に凸となる ($c > 0$ の場合はこの逆)。このことから、目の子算の方法では滑らかな曲線を引き、この曲線から d_1 , d_2 , d_3 を

求めるのが正しい方法となる。しかし、バラツキのあるデータから滑らかな曲線を引くことも至難の技である。勘に頼らず、これを解決するのが本研究で導入した最小自乗法なのである。

次に非心対数正規分布を仮定する従来の図式推定法^{1,2,3)}であるが、これは手計算時代の産物であり、種々の問題点も指摘されている。我々の提唱した最小自乗法を用いる推定法はコンピュータ時代に最適のものであり、図式推定法の種々の欠点も自然に解消している。唯一の仮定は大前提であるところの「食中毒の潜伏期の分布は対数正規分布に従う」というものだけであって、人為の入り込む余地はない。結果の良否は、食中毒発症者の累積相対度数の精度だけに依存している。また、最小自乗法であるため残差平方和 S を最小にするパラメータは常に存在し、解が容易に求まるという利点もある。

暴露感染日と平均潜伏期算出の実例

表1は、岡山県邑久町で発生したO-157食中毒の日別発症者数である。図1は、表1を重ねグラフで表示したものである。

ここでの有症者のクライテリアは、「喫食した人で消化器症状——腹痛、下痢、嘔吐、吐き気、のうち一つを訴えた者」である。

最小自乗法によってパラメータ c , m , σ^2 を求め、式(3)を x 軸に、 y 軸を t として実データ(実丸)とともにプロットしたものを図2, 3に示す。図2は有症者、図3は菌陽性者である。両図とも計算によって求めたグラフが実データのほぼ中心を通過しており、計算の妥当性を示している。

図4, 5はさらに、 t から累積百分率に変換し対数正規確率紙にプロットしたものである。 x 軸は、 $\log(x - c)$ としてある。

食中毒の場合、患者発生は暴露感染日を原点

表1 日別患者発生数

	5/24	5/25	5/26	5/27	5/28	5/29	5/30	5/31	6/1	6/2	6/3	6/4
有 症 者	6	48	58	88	65	48	20	37	31	12	26	11
うち菌陽性者	—	7	5	20	19	9	6	3	1	1	3	—

[人]

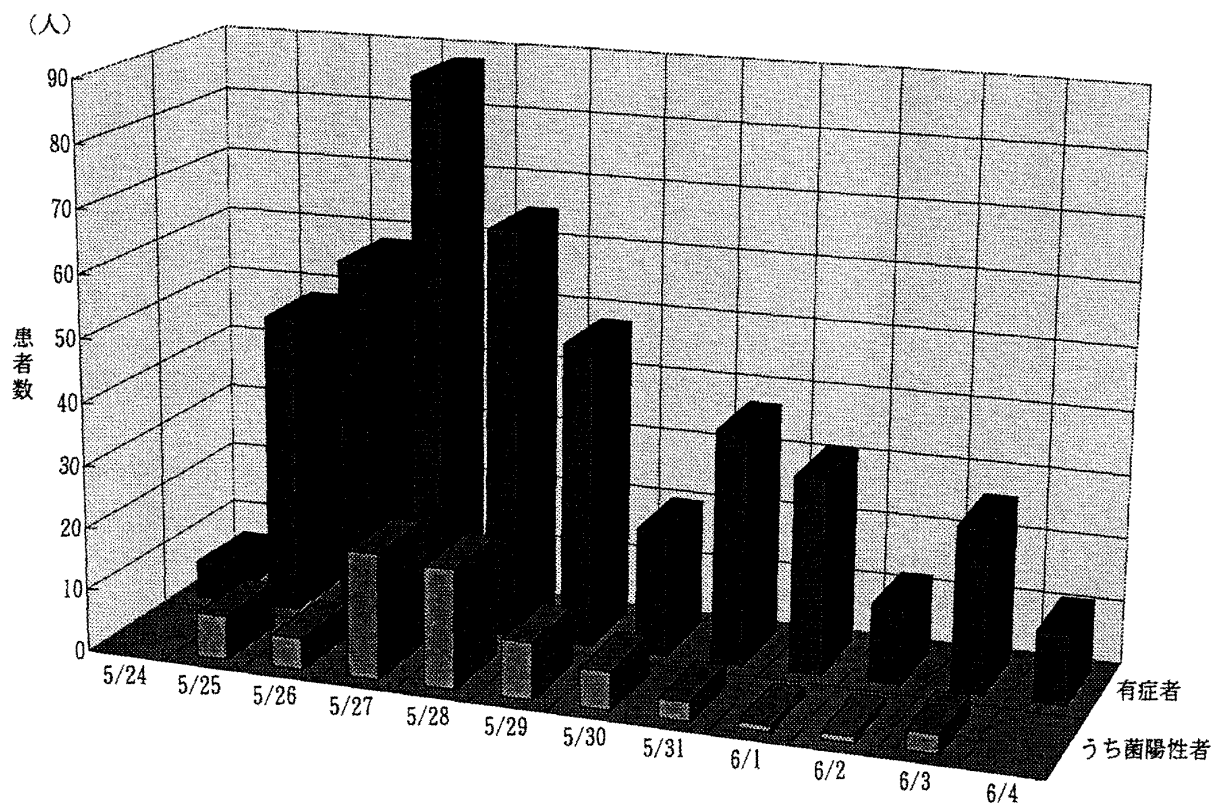
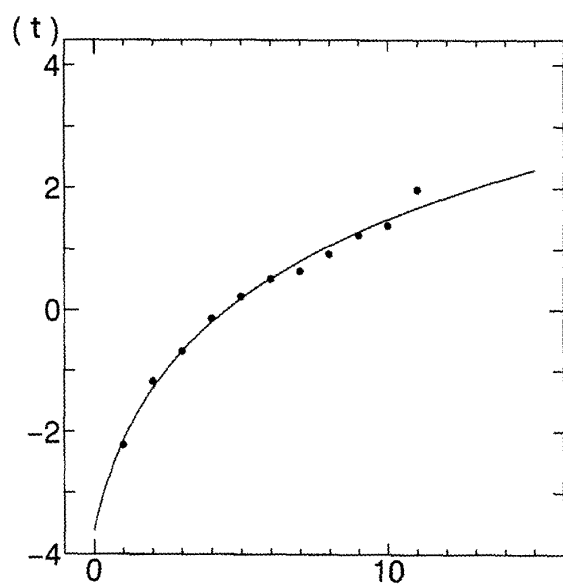
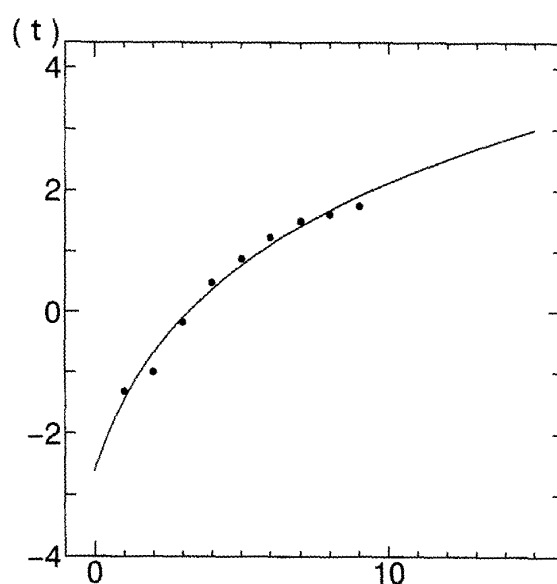


図1 日別患者発生数



x: 患者初確認日を第1日としている

図2 発症日時とt値(有症者)
(実線は最小自乗法で求めた曲線)

x: 患者初確認日を第1日としている

図3 発症日時とt値(菌陽性者)
(実線は最小自乗法で求めた曲線)

とする対数正規分布に従うことが知られているので、この暴露感染日は、次のとおり求められる。

$$\text{暴露感染日} = \text{第0日} + c$$

また、平均潜伏期は、図4、5の累積百分率50%をとる $x-c$ である。

計算結果一覧を表2に示す。図6、7は日別の患者発生数と最小自乗法によって求めたパラメータをもとに算出した理論的な非心対数正規分

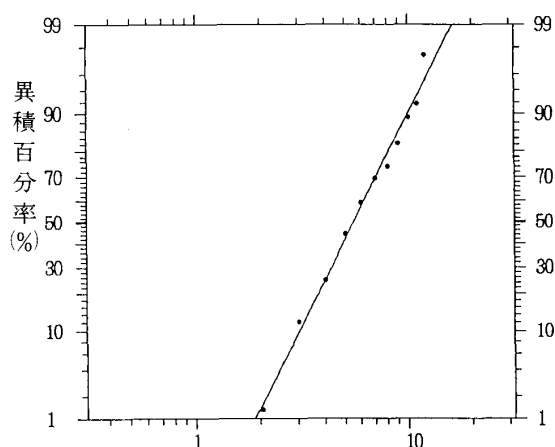


図4 発症日時と累積百分率（有症者）
（潜伏期の対数と累積百分率）

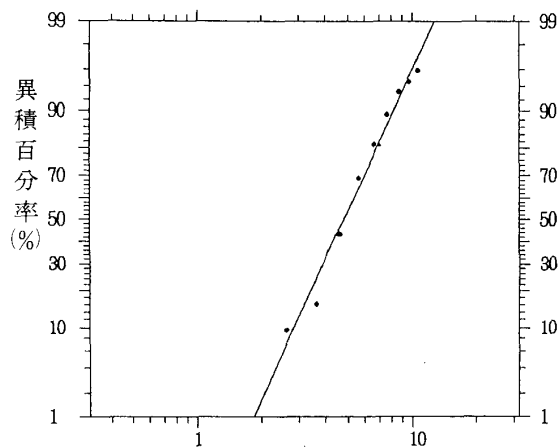
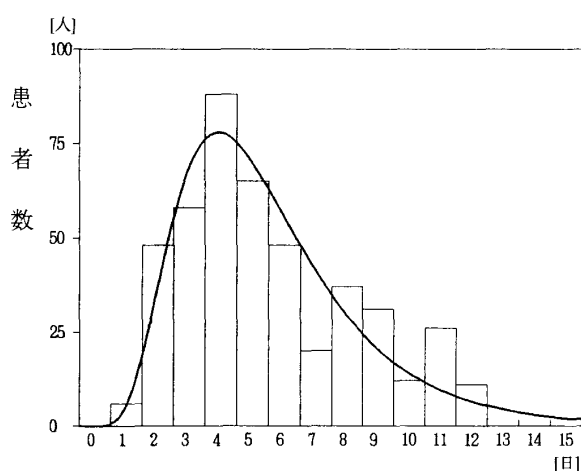
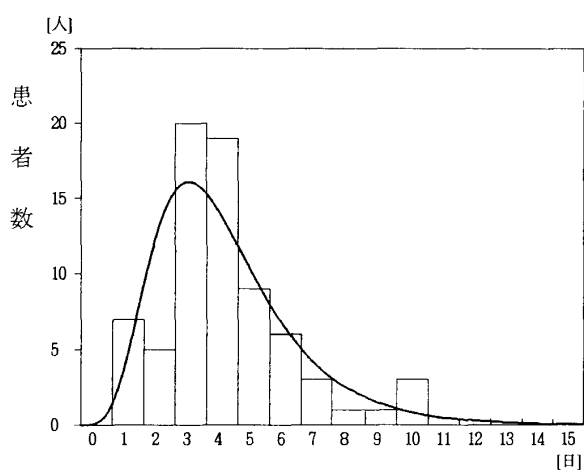


図5 発症日時と累積百分率（菌陽性者）
（潜伏期の対数と累積百分率）



x：患者初確認日を第1日としている

図6 日別患者発生数と最小自乗法で求めた曲線
（有症者）（実線は最小自乗法で求めた曲線）



x：患者初確認日を第1日としている

図7 日別患者発生数と最小自乗法で求めた曲線
（菌陽性者）（実線は最小自乗法で求めた曲線）

表2 最小自乗法による計算結果

	第0日	c	暴露感染日	平均潜伏期間	分散因子
有 症 者	5月24日0時	-0.96	5月23.04日	5.43 [日]	1.60
うち菌陽性者	5月25日0時	-1.56	5月23.44日	4.74 [日]	1.52

布曲線である。暴露感染日は起点によって異なるが、本論文では、患者発生日は0時より11時59分として報告されていることから0時を起点としている。

前述のように、算出において最終日（累積百分率100%）のデータは除外している。なぜなら

ば、最終日以降に1人でもデータが増せば累積百分率100%のデータは100%でなくなる。これは、 t の値が無限大から有限になることを意味する。しかし、この場合でも初日の累積百分率はほとんど変化しない。

はほとんど変化しない。

考 察

現在までの潜伏期の推定については、Sartwell²⁾がサルモネラ、赤痢、麻疹、チフス等水痘細菌性食中毒等の各種について、患者の時間的発生から伝染病の潜伏期の分布を統計学的に研究し、近似的に日数に伴う患者発生は対数正規分布に従うことを報告した。

また、Meynell and Williams⁴⁾は、実験的に結核菌をマウスに接種し、発症までの時間は逆数正規分布に従うとした。我が国では、Kuwahara⁵⁾は、赤痢および食中毒の潜伏期とその分散因子を検討し、患者発生はほぼ対数正規分布に従い分散因子は1.1から1.7の範囲であると述べている。さらに、加藤^{6,7)}、Meyer⁸⁾、小畑等⁹⁾は各々、文献よりの実験例と疫学調査、流行性耳下腺炎、一山村の風疹について研究し、その患者発生はいずれも対数正規型であると述べるとともに、Meyer⁸⁾、小畑等⁹⁾は潜伏期については、それぞれ19.5日、17日（分散因子：1.3）と報告している。

一方、大木³⁾は患者発生状況は、対数正規分布を示すが、その始点は感染暴露時点と一致せず、一定時間後の非心対数正規分布であることを提言した。そして分散因子は1.5前後に集中すると述べており、この理論は堀内等¹⁰⁾によって解説されている。目の子算による潜伏期推定については、古田等¹¹⁾が赤痢の集団発生例を非心対数正規分布として算出した際の注意の必要を述べている。

今回の我々の潜伏期推定法は、図式推定法の

欠点を除き得ると同時に、分散因子が約1.5になった結果からも妥当な方式であるといえる。

算出した暴露感染日が、有症者と菌陽性者ではそれぞれ5月23.04日、5月23.44日で若干の相違がある。結果からは、5月23日が暴露感染日であると推定できるが、摂食調査の成績とあわせて推定すればより正確な暴露感染日の推定ができると思われる。腸管出血性大腸菌O-157の潜伏期¹²⁾については、地域で流行した際は1～9日（平均3.1～3.9日）、施設環境では1～14日（平均4～8日）と広い幅が言われている。この報告との関係については今後検討の予定である。

患者の発生についての対象は、4小学校および3幼稚園の発症者の和で作成したものである。多発した邑久小学校のみについての算出は次回に行う予定である。

さらに、新見における腸管出血性大腸菌による集団食中毒の発生については、日本食品衛生学会第72回学術講演会（1996年10月）の報告をもとに、平均潜伏期間は有症者6.78日、うち菌陽性者5.09日であり、暴露感染日は前者6月9.14日、後者6月10.74日と算出されたが、日数別発生患者数の曲線が邑久の例と異なる傾向があるので、新見についての詳しい報告は次回にあわせて行う予定である。

謝辞：新見市における資料については、岡山県阿新保健所長 万代素子先生、また潜伏期について文献の供与を受けた国立小児病院小児医療研究センター 竹田多恵先生に厚く御礼申しあげる次第である。

文 献

- 1) 山本俊一 (1970) 潜伏期の推定. 疫学総論, 文光堂, 東京, pp319—325.
- 2) Sartwell PE (1950) The distribution of incubation periods of infectious disease. *American Journal of Hygiene*, **51**, 310—318.
- 3) 大木義弘 (1960) 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.
- 4) Meynell GG and Williams T (1967) Estimating the date of infection from individual response times. *The Journal of Hygiene*, **65**, 131—134.
- 5) Kuwahara R (1956) Theoretical consideration on the incubation periods of dysentery and food poisoning-Fukushima. *Journal of the Medical Sciences*, **3**, 73—78.

- 6) 加藤寛夫 (1955) 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.
- 7) 加藤寛夫 (1955) 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.
- 8) Meyer MB (1962) An epidemiologic study of mumps ; its spread in schools and families. *American Journal of Hygiene*, **75**, 259—281.
- 9) 小畑美知夫, 木根淵英雄, 草間督郎, 柄沢良子, 石川秀子, 武井邦夫, 熊川英長 (1967) 一山村に流行せる風疹の理論疫学的解析. 日本公衆衛生雑誌, **14**, 1043—1053.
- 10) 堀内一哉, 杉山 博 (1956) 暴露時点の推定に関する理論疫学的研究. 日本公衆衛生雑誌, **3**, 184—186.
- 11) 古田克己, 松井良勝 (1960) 暴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.
- 12) Su C and Brandt LJ (1995) Escherichia coli O157 : H7 Infection in Humans. *Annals of Internal Medicine*, **123**, 698—714.