

学位論文題名

Risk factors for human alveolar echinococcosis:
a case-control study in Hokkaido, Japan

(エキノコックス症の危険要因：日本(北海道)における症例対照研究)

学位論文内容の要旨

多包虫症(以下エキノコックス症)は、主にヨーロッパ中央部、ロシア、中国、アラスカ、北アメリカ中央部と北半球で非連続的に広がっている。宿主動物の生息地域の拡大に加えて、診断技術の向上と本症に対する知識の普及により、近年、患者数は増加している。我が国では、現在、ほぼ北海道全域で、犬・キツネから虫体が発見され、要観察者あるいは患者が診断されている。人ではエキノコックスの発育速度は遅く、感染してから肝機能不全などの症状が出現するまで、10~20年くらいかかる。症状が出現した段階では手術不可能例が少なくないので、早期発見が必要である。北海道ではエキノコックス症対策実施要領に基づき、住民に対して抗体検査を行う第1次検診と、超音波検査などを行う第2次検診が行われている。今後のエキノコックス症予防対策を有効にすすめるためには、感染危険因子を見つけ、環境を変えることや、住民に対する啓蒙活動により行動変容を図ること、感染している可能性の高い人に積極的に検診を勧めることが重要である。しかし、これまでエキノコックス症については、有病率についての報告や特定の職業についての調査研究はあるが、一般住民を対象にした本格的な疫学研究は全く行われていなかった。そこで一般住民における感染危険要因を明らかにするために症例対照研究を行った。

対象地域は、北海道の東部、根室支庁管内の1市4町で、患者61名に加えて抗体陽性の要観察者73名を含めて134名を症例群とした。対照群として1)住民基本台帳を用いた対照群と、2)エキノコックス症抗体検査台帳を用いた対照群の二つを設定した。異なる対照群を設けて、症例対照研究の形で感染危険要因を検討することにより、二つの研究で同じ要因が共通してリスクとなったときには、強い感染危険要因と考えられ、結果が異なるときはその違いを検討することにより、感染の危険要因を明確にすることが出来ると考えた。また危険要因について、感染時期の異なる違いを検討するために、過去10年以内と、過去10~20年の2つの期間に分けて検討した。各症例について市町、性及び年齢(±5才以内)が一致することをマッチングの条件とし、対照は、症例1人に対し対照が5人になるように住民基本台帳ならびにエキノコックス症抗体検査台帳から無作為抽出した。(対照群はそれぞれ、670名と650名得られた)。調査内容は、過去約30年間にわたる住所歴、職業歴、飲料水歴、動物飼育歴。調査時点と10年前のそれぞれの時期の、生ゴミの処理並びに家畜の後産の処理方法。さらに自宅栽培野菜を用いた食事習慣の有無、洗浄など野菜調理の際に注意している点、山歩きや山菜取りの習慣、生水の飲用習慣、キツネとの接触状況等について自記式調査票を作成し、郵送法で配付回収した。

統計解析は、単変量は Mantel-Haenszel 法で解析し、後産の処理についてはデータが少なかったためマッチングを行わず、Miettinen の Test-based の信頼区間を求めた。また交絡因

子を調整するため、Breslow and Day のプログラムに基づき、条件付き多重ロジスティックモデルを用いた多変量解析を行い、最尤法を用いて相対危険度を推定した。

単変量解析の結果によると、従事していた産業（職業）では、「酪農業、農業」従事者のオッズ比は有意に高かった。エキノコックス症抗体検査台帳を用いた対照群では、「漁業・水産業」の従事者のオッズ比は有意に高かった。逆に「事務系職業」「その他の職業」のオッズ比は有意に低かった。飲料水の状況では、「上水道の使用」は、症例群のオッズ比は低く、逆に「井戸水の使用」では有意に高かった。動物飼育の状況では、「牛」・「馬」・「豚」の飼育のオッズ比が有意に高かった。エキノコックス症抗体検査台帳を用いた対照群では、加えて「犬」と「猫」の飼育も有意に高かった。生活歴の比較では、「生水（川水など）を飲まない人」は、オッズ比は0.3で有意に低かった。「生ゴミの処理の方法」では、「ゴミ収集での処理」のオッズ比は有意に低く、逆に「堆肥場にだす」ではオッズ比が高かった。家畜の「後産の処理」では、住民基本台帳を用いた対照群で、「調査時点」の後産処理で「焼却処理」のオッズ比は高く、エキノコックス症抗体検査台帳を用いた対照群では「調査時点の10年前」で家畜の後産を「穴を掘って捨てる」のオッズ比が低かった。

多変量解析を行った結果、「牛」の飼育が共通した有意の危険要因であり、「10年前から登録年度」までの時期の解析では、「豚」の飼育が有意の危険要因だった。飲料水も有意の危険要因であった。職業では「漁業・水産業」の従事者がエキノコックス症抗体検査台帳を用いた対照群で、有意の危険要因であった。

住民基本台帳を用いた場合、その地域に住む一般住民の感染危険要因は明確になるが、対照群の中に抗体検査を受けていない人が含まれるため、エキノコックス症に感染している人が含まれている可能性を否定できない問題がある。一方エキノコックス症抗体検査台帳を用いた症例対照研究では、エキノコックス症に感染している人は全く含まれないが、検診受診者はエキノコックス症にもともと関心を持っている人が多いと思われ、エキノコックス症に感染しないように普段から注意している人が多い可能性とともに、定期的に検診を受ける公務員・会社員や、まちの中心街に住んでいて、比較的検診を受けやすい主婦・無職の人の割合が多くなることが考えられた。そのため単変量解析では、エキノコックス症抗体検査台帳を用いた方が各項目で統計的に有意な値になりやすく、オッズ比も大きい傾向であった。以上より、感染する危険性の高い属性を持つ人の方が、検診を受診していないと思われた。

また感染時期を考慮して二つの時期について調べたが、「10年前～登録年度」については、「豚」の飼育の相対危険度の値は特に大きかった。北海道における屠畜（とちく）検査での「豚」のエキノコックス症汚染状況をみると、汚染豚の確認頭数は近年増加傾向にある。また「豚」は生後半年と比較的短い期間で市場に出荷されることから、その地域の汚染状況を示す絶好の動物と考えられる。従って汚染豚を出荷した豚舎近くに居住することは、エキノコックス症に感染する危険性は今後増えることが予想される。

本研究は一般人を対象にした日本ではじめての症例対照研究に基づいて、エキノコックス症の罹患危険要因を明らかにした。海外の研究では、犬や猫の所有や狩猟が重要な危険要因という報告があるが、我々の調査では、酪農家のように家畜を飼うことや、漁業・水産業の従事者や上水道以外の水を飲むことが危険要因とされた点が特徴である。感染予防のために、今後、上水道の一層の普及を推進するとともに、「生水（川水）」を飲用しないことや、キツネなどを家の周りに近づけないために、生ゴミや牛の後産を適正に処理するなどの啓蒙活動を行うことにより、感染する危険性が減ると思われる。さらに「酪農など家畜を飼う農業」と「漁業・水産業」従事者や、「井戸水などを使用」し、上水道を使用していない人などのように、感染する危険性の高い人たちの検診の受診率を上げることにより、効率的で効果的な検診ができ早期発見につながると思われた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 川 二 郎
副 査 教 授 皆 川 知 紀
副 査 教 授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

Risk factors for human alveolar echinococcosis: a case-control study in Hokkaido, Japan

(エキノコックス症の危険要因：日本（北海道）における症例対照研究)

エキノコックス症（「エ」症）の患者数は、近年、宿主動物の生息地域の拡大、診断技術の向上、本症に対する知識の普及により増大している。我が国では現在北海道でのみ流行し、道内全域で犬・キツネから虫体が発見されている。人ではエキノコックスの発育速度は遅く、感染してから症状が出現するまで10～20年くらいかかる。症状が出現した段階では手術不可能例が少なくないため、早期発見が重要である。北海道では、住民に対して抗体検査を行う第1次検診と、超音波検査などを行う第2次検診が行われている。

今後の「エ」症対策を有効に進めるために、北海道の中でも「エ」症の高発地域である根室支庁管内で症例対照研究を行った。患者61名及び抗体陽性の要観察者73名の134名を症例群とした。対照群として1)住民基本台帳を用いた対照A群と、2)「エ」症抗体検査台帳を用いた対照B群の2群を設定した。症例1人に対し性、年齢、居住地を一致させた対照5人を無作為抽出した。「エ」症は感染してから発症するまで10～20年かかるため、「10年前から登録年度」と「登録年度の11～20年前」の2期間に分けて検討した。

調査内容として、過去30年間にわたる居住歴、職業歴、飲料水歴、動物飼育歴を聞き取り調査した。また、調査時と10年前の生ゴミ並びに家畜の後産の処理方法、山歩きや山菜取りの習慣、川水などの生水の飲用習慣、キツネとの接触状況等について自記式調査票を作成し、郵送法により配付・回収を行った。

多重ロジスティック分析で「エ」症の感染相対危険度が5%水準で有意であったものを以下に示す。「10年前から登録年度」の期間では、対照A群は、「井戸水の飲用」は3.06、「牛」の飼育は3.33、「豚」の飼育は12.48とそれぞれ相対危険度を上昇させていた。対照B群では、「漁業・水産加工業」従事の感染危険度は2.86であり、「牛」の飼育は5.54、「豚」の飼育は7.01であ

った。逆に「その他の職業（無職や主婦など）」の感染危険度は 0.33、「川水などの生水を飲用しない」も 0.43 とリスクを低下させていた。「登録年度の 11～20 年前」までの対照 A 群では、「牛」の飼育の感染危険度が 3.57 であり、「上水道の使用」の感染危険度は 0.40 であった。対照 B 群では、「漁業・水産加工業」従事の感染危険度は 4.75、「牛」の飼育は 8.28 であった。「上水道の使用」の感染危険度は 0.20、「川水などの生水を飲用しない」も 0.46 であった。

対照 A 群ではその地域の一般住民の感染危険要因が明らかになるのに対し、対照 B 群では感染していない人に対する感染危険要因が明確になると思われたが、2つの対照群で感染危険要因に大きな違いは認められなかった。

また感染時期を考慮して二つの時期に分けて調べたが、「登録年度の 11～20 年前」では、「上水道の使用」が予防因子として、「10 年前から登録年度」では、「豚」の飼育の相対危険度が特に高かった。

結論として、本研究では、「エ」症の感染危険要因として、「酪農など家畜を飼う農業」と「漁業・水産加工業」従事が危険要因となり、「上水道の使用」や「川水などの生水を飲用しない」ことが予防要因として示された。これらの高い感染危険要因を持つ人たちに重点を置いた健康教育と、検診の受診率の向上を図り、効率的で効果的な検診体制をつくることが重要と思われる。

審査にあたっては、副査の皆川教授から対照群を 2 群設定した理由、キツネとの接触頻度の多い林業、ハンターに比べ酪農業のリスクが高いことについて、副査の岸教授から生ゴミ処理方法で「焼却」のリスクが対照 B 群で高い理由について、主査の有川教授から最近では都市部でもエキノコックス感染症の患者が発生している理由及び抗体測定方法と診断抗原について、フロアの玉城教授（予防医学）から 2 つの対照群の違いについて質問があった。佐藤助教授（外科学）から患者診療経験と本データが符号していることについての意見が述べられた。

いずれの質問に対しても、申請者は自らの調査研究に基づくデータや文献を引用し、概ね、適切な回答を行った。

この論文は、「エ」症の感染危険要因を明らかにするために、一般人を対象に行った初めての症例対照研究という点で高く評価され、今後の「エ」症対策に、多くの示唆を与えるものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。