

クリプトスポリジウム症について

はじめに

クリプトスポリジウム(*Cryptosporidium*) は、1907年に Tyzzerらによって実験動物のマウスの胃に寄生している原虫(*C. muris*)であると報告された。その後、腸管からも同様の原虫(*C. parvum*)が発見された。しかし、1976年になってこの原虫(*C. parvum*)がヒトに寄生することが報告され、最近、アメリカではHIV患者や免疫不全患者にこの原虫による日和見感染症が頻発し、発生予防が重要視されている。

この原虫に健常人が感染した場合は、一過性の水様下痢と吐き気あるいは腹痛程度で自然に治癒するが、免疫不全患者などではこの原虫に対する抗体ができにくいいため、長期間にわたり発熱・下痢などが続き、衰弱により死亡する例も見られる。

本年6月、埼玉県入間郡越生町において下痢や腹痛を訴える患者が集団発生したことから、埼玉県で調査をしたところ、水道水や井戸水から本原虫のオーシストが検出され、本原虫が原因する水系感染症であることが判明した。さらに、この感染症は、平成6年神奈川県平塚市にある雑居ビルにおいて発生している。これらの発生状況をふまえ、水道関係機関では既にその発生防止対策について検討が重ねられているが、ここではクリプトスポリジウムの概要とその検査法について紹介する。

分類と形態

クリプトスポリジウムは、アピコンプレックス門、孢子虫綱、真コクシジウム目、クリプトスポリジウム科、クリプトスポリジウム属に位置付けられ、コクシジウムと近縁の原虫である。哺乳類では、前述のごとく胃に寄生する大型種(*C. muris*)と腸管に寄生する小型種(*C. parvum*)とがある。他に、鳥類寄生(*C. meleagridis*)、爬虫類寄生(*C. serpentis*)、魚類寄生(*C. nasonum*)の種などが認められている。ここで紹介するのは、小型種に関してであるが、宿主域が広くイヌ・ネコなどのペットやドブネズミなどの自然感染例が報告されており、人獣共通感染症の1つに数えられる。

オーシストの大きさは、大型種では7-10×6 μmの楕円

形で、小型種は4.5-5.5 μmの類円形であり、平滑で無色、内部にバナナ状をした4個のスポロゾイトおよび大きな液胞とその周囲に大小の顆粒を持つ(図1)。

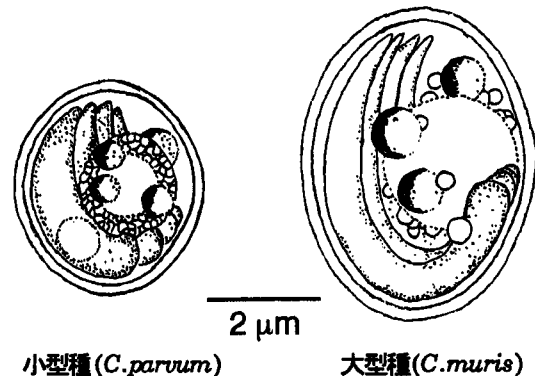


図1 クリプトスポリジウムのオーシスト
(井関, 臨床と微生物, 1987 模写)

寄生部位

本原虫の寄生部位は特異的であり、他のコクシジウム類のように腸管粘膜上皮細胞内では増殖せず、粘膜細胞の微絨毛内で増殖する。一個のスポロゾイトあるいはメロゾイトが微絨毛に侵入すると近接する微絨毛が融合して1つの大きな袋を形成し、その中で発育する。しかし、ヒトでの重症例では腸管だけでなく、胃・胆嚢・膵管・肺・気管支などに及ぶこともある。

生活環と感染経路

クリプトスポリジウム(*C. parvum*)は、中間宿主を必要とせず、糞便中ですでに感染性のある成熟シスト(オーシスト)となっている。また、外界での成熟期間も必要とせず、宿主特異性も低いためペットや家畜などからの感染が報告されている。

オーシストは経口的に摂取され、消化管内でスポロゾイトが遊離し腸管の微絨毛に侵入する。そこで寄生胞を形成して無性生殖を行い8個のバナナ状のメロゾイトを含有するシズントを形成し、そこから遊離したメロゾイトは再び微絨毛に侵入して、発育を繰り返す。メロゾイ

トの一部は有性生殖に移行し、受精後4個のスポロゾイトを持つオーシストとなり、糞便とともに体外へ排出されるが、一部は体内でスポロゾイトを放出して自家感染を起こす。従って、一般的にはオーシストで汚染された食物や水・土壌を介して経口的に感染するが、同性愛者などでは性行為によっても比較的容易に感染するといわれている。

ヒトでの感染例

本原虫によるヒトへの感染例は、ほとんど小型種で他種による感染例は現在まで1例の報告だけであることから、ほぼ小型種が原因すると考えられている。

わが国において、本原虫による感染症の発生は、1986年以降14例の散発事例が報告されていたが、前述の平塚市の461名と越生町の約1000名が加えられ、一挙に患者数が増える結果となった。一方、表1に示すようにイギ

表1 クリプトスポリジウム症集団発生事例

発生年	場 所	曝露人口	患者数	原 因
1987	米国 Carrollton	32,400	12,960	水道水処理不十分
1988	英国 Ayrshire	24,000	27	牛舎排水汚染
1989	英国 Swindon, Oxfordshire	741,092	516	原水の牛糞便汚染
1989-90	英国 Humberside	不明	不明	不明
1990	英国 Lock Lomond	不明	147	不明
1990-91	英国 Thanet島	177,300	47	水道水処理不十分
1991	米国 Pennsylvania	不明	551	水道水処理不十分
1992	米国 Jackson	160,000	15,000	原水の牛糞便汚染
1993	米国 Milwaukee	1,600,000	403,000	水道水処理不十分

平田強ら、水道協会雑誌 (1995) より抜粋

リスやアメリカなどでも、わが国と同様に水系感染症としてその発生が報告されているが、とりわけ1993年アメリカウィスコンシン州ミルウォーキー市で発生した事例では、約400,000人の患者を数え、約4,000人が入院し、AIDS患者など約100人が死亡したと報告されている。

性状

本症に伴う水様下痢は、コレラ菌や病原性大腸菌のようなエンテロトキシンによって起こるか否かは現在のところ不明である。また、オーシストは、抵抗性が強く一般の消毒薬では死滅せず、その不活化に関する試験室内実験データによると、塩素ではpH 7.2, 25°C, 80 mg/lの条件下で2時間、オゾンでは2.27 mg/lで8分、紫外線照射では15,000mW/secで2.5時間を要する。しかし、オーシストは60°C以上の加熱あるいは乾燥に弱いことが報告されている。

症状と治療法

一般に、クリプトスポリジウムのオーシストが経口的に感染すると、7日から14日間続く激しい水様性下痢、吐き気と腹痛あるいは軽度の発熱などを伴うが、通常のヒトでは免疫機構により、血清抗体価の上昇とともに2～3週間で自然治癒する。しかし、免疫不全者、例えばエイズ患者や臓器移植をした人などでは、上記の症状が慢性的に続き体重減少や倦怠感がみられ、重篤な症状では脱水により死亡する危険性があるといわれている。また、旅行者下痢症や小児下痢症、ウィルスの特定できないウィルス性下痢症と診断された症例にもクリプトスポ

表2 クリプトスポリジウムの検出法 (糞便の場合)

Kinyoun 抗酸染色変法

材 料

- 1) 患者の下利便
- 2) 1% テルギトールを加えたカルボールフクシン液
- 3) 0.3% ライトグリーン液

手 技

- 1) 便をスライドガラスに塗抹、風乾
- 2) メタノール固定 (1～2分) 後、風乾
- 3) カルボールフクシン液で染色 (5分)
- 4) 水洗
- 5) ライトグリーンで染色 (1分)
- 6) 水洗後、風乾
- 7) キシレンで透徹後、封入
- 8) 鏡検 (600倍程度、位相差顕微鏡ならば最適)

集 材

オーシスト法

- 1) 患者の下利便を直接使用する。保存の場合は、等量以上の2% 重クロム酸液あるいは10% ホルマリン液を加えて固定する。
- 2) 浮遊液、サッカロース500gに水650mlを加えて溶解する (比重1.22)。

手 技

- 1) 15ml 短試験管に約2mlの下利便を採り、ガーゼでろ過
- 2) 浮遊液5mlを加えてよく攪拌
- 3) 浮遊液をさらに足し、試験管を満たす。
- 4) 遠心 (2000回転5分)
- 5) 最表面をエーゼで採りスライドにのせる。
- 6) 鏡検 (600倍程度、位相差顕微鏡ならば最適)

表3 クリプトスポリジウムの検出法（水の場合）
（埼玉県衛生研究所の方法 抜粋）

採 水	
↓	40ℓ以上
吸引ろ過	浄水の場合20ℓ以上，原水の場合10ℓ セルロースアセテートメンブレンフィルター（孔径1μm，47φmm）でろ過する。
↓	
抽 出	ろ過したフィルターを50mlチューブに入れ、遠心（2000回転，5分）後、上清を捨てる。 沈渣にアセトン40mlを入れ攪拌し、上記と同様に操作する。 " 95%アルコール40mlを入れ、" 。 " 70%アルコール40mlを入れ、" 。 沈渣を15mlの試験管に移し、" 。 底部約2mlを残し上清を捨てる。 PBSを入れて攪拌・遠心後、上清を捨てる（2回繰り返す）。 底部約1mlを残す。
↓	
蛍光抗体染色	サンプル（1ml以上の残渣）をよく混和しメンブレンフィルターに均一に載せる。 吸引ろ過する（フィルターの乾燥に注意）。 1% BSA(0.5ml)で洗浄する（1分間反応させた後吸引）。 10%正常ヤギ血清でブロッキングする（1分間反応させた後吸引）。 フィルターをスライドグラスに移す。 一次抗体(0.5ml)を載せる（25分間反応）。 フィルターをホルダーに移す。 PBS(2ml)で5回洗浄する。 フィルターをスライドグラスに移す。 二次抗体(0.5ml)を載せる（25分間反応）。 フィルターをホルダーに移す。 PBS(2ml)で5回洗浄する。 フィルターをスライドグラスに載せて封入する。
↓	
鏡 検	（1000倍程度、蛍光顕微鏡を使用）

リジウムの感染例である可能性も指摘されている。治療法について、化学療法剤が検討されているが、止瀉剤が使用される程度で、現在のところ有効な治療法は確立されていない。

検査方法

検査は、糞便の場合と水の場合とではオーシストの密度が違うので、若干手法が異なる。糞便の場合は、スライドガラスに直接塗抹して、抗酸菌染色により赤染するオーシストを観察する方法と、集オーシスト法を行って選択的に集めたオーシストを観察する方法とがある。一方、水の場合はフィルターで濃縮した後に蛍光抗体法で観察する方法が一般的に用いられている（それぞれの方法は表2,3に示す）。しかし、オーシスト自体が小さく、スポロゾイトの有無が確認しづらいため、本原虫の類症鑑別を含めて検出には熟練を要すると思われる。

まとめ

感染症は偶発的に発生するため、すべての感染経路を完全に遮断することは不可能であるが、本年埼玉県で起こったクリプトスポリジウムの集団発生例では、その原因が水道水に起因していたことから、わが国の水道事業に深刻な問題を提起したといえる。その最大の問題点は、

通常の沈殿ろ過や塩素処理ではこのオーシストが除去できない点である。同様な事例を持つアメリカなどでも早急な対策が取られようとしているが、現段階では検査法の整備は着々と進められているものの、本原虫（オーシスト）の除去・消毒に関しては決定的な手段は見出されておらず、完全に死滅させる唯一の方法は加熱処理だとされている。従って、本症に対する有効な予防手段は今後の課題として残されている。一方、わが国においても本症の検査体制の整備にむけた対策がなされようとしている。大阪堺市のO-157事件を見るまでもなく、今後再び本原虫が集団発生した場合は公衆衛生上きわめて深刻な問題となると思われるので、さらに十分な検討を加えておくことが必要と思われる。

参考文献

- 1) 井関基弘, クリプトスポリジウム症, 臨床と微生物, 14, 434-444, 1987
- 2) Gordon A. McPeters編 (金子光美監訳), 飲料水の微生物学, 技報堂出版, 1992
- 3) エイズと水道水中の原虫「クリプトスポリジウム」による集団下痢, エイズ対策情報交換, 4, 9-16, 1996 (生物部 奥村 正直)

中央薬事審議会と日本薬局方

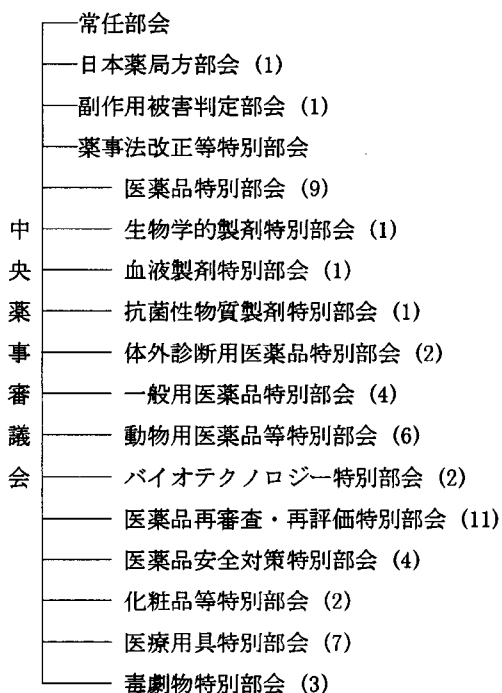
日本薬局方は、薬事法に基づいて制定される公定書として明治19年に初めて公布されてから110年の伝統をもち、爾来、日本の医薬品の品質規格のあるべき姿を示してきました。

本年4月1日に第十三改正日本薬局方（以下日局十三と略す）が公布されましたが、この改正にあたっては、はからずも中央薬事審議会委員として、その作業にかかわる機会に恵まれましたので、審議会の組織と薬局方改正までの経緯及び日局十三の概容と特徴などを紹介します。

中央薬事審議会の組織

中央薬事審議会は、薬事法に基づいて設置された厚生大臣の諮問機関で、厚生大臣が学識経験者の中から任命する56人以内の委員で構成され、任期は2年で、現在は55人の委員がいる。審議会には中央薬事審議会令により常任部会、日本薬局方部会及び副作用被害判定部会の3部会及び特別な事項を調査審議するための14の特別部会が置かれている。部会長は必要に応じ、調査会を設けることができ、現在55の調査会が設置されている。次にその組織図を示す。（カッコ内は調査会数）

中央薬事審議会の組織図



各部会の主な調査審議事項は次の通りである。

〔常任部会〕：日本薬局方部会又は特別部会の決議に関する事項を調査審議する。

〔日本薬局方部会〕：日本薬局方の改定に関する事。

〔副作用被害判定部会〕：医薬品副作用被害の救済給付の支給に関して、医学的薬学的判定を要する事項に関する事。

〔薬事法改正等特別部会〕：薬事法改正等の制度見直しに関する事。

〔医薬品特別部会〕：日本薬局方に収められていない新薬を含む医薬品の製造承認その他医薬品に関する重要事項のうち他の特別部会に属さない事項に関する事。

〔生物学的製剤特別部会〕：生物学的製剤の基準その他生物学的製剤に関する事（血液製剤を除く）。

〔一般用医薬品特別部会〕：一般用の医薬品の製造（輸入）承認基準及び一般用の医薬品の再評価に関する事。

〔バイオテクノロジー特別部会〕：組換えDNA技術応用医薬品等の製造のための指針の適切な運用その他医薬品等にかかるバイオテクノロジーに関する事。

〔医薬品再審査・再評価特別部会〕：新医薬品等の再審査及び医療用の医薬品の再評価に関する事。

〔医薬品安全対策特別部会〕：医薬品の安全性の確保に関する事。

〔化粧品等特別部会〕：化粧品及び医薬部外品の基準その他化粧品及び医薬部外品に関する事。

〔毒物劇物特別部会〕：毒物、劇物等による危害の防止に関する事。

〔血液製剤特別部会〕、〔抗菌性物質特別部会〕、〔体外診断用医薬品特別部会〕、〔動物用医薬品等特別部会〕及び〔医療用具特別部会〕については、部会名で示す製剤及び医薬品等の基準その他それらに関する事項を調査審議する。

日本薬局方の性格と役割

薬局方の性格は、医療上重要であると一般的に認められている医薬品の性状及び品質等についての基準を定めたものである。その役割は、収載されている医薬品の品質基準を示すばかりでなく、医薬品全般にわたる品質の水準と試験法の標準、すなわち現在の知識と技術水準から当然備えていなければならないものを全部含むと同時に、医薬品の品質にかかる国際的整合性の確保に資する

ものであるとされ、新薬の規格及び試験方法を設定する場合などにも、これが基本とされる。

収載品目選定の原則は、医療上の必要性、繁用度又は使用経験等を指標に、保健医療上重要な医薬品で、かつ性状、品質が規定できるものとされ、この原則に従って削除・新規収載が決定される。

日局十一より5年ごとに改正されることとなり、さらに日局十二からは最新の科学技術の進展と国際的調和に対応するため、日本薬局方追補が2回公布されている。

今回の改正では、《近代化》《透明性》《国際化》をキーワードとして作業が進められた。

日本薬局方改正の組織及び手順

日本薬局方部会（部会員12名）は「日本薬局方調査会」を設け、その組織は、総合委員会、製剤委員会、物性試験法委員会、理化学試験法委員会、生物試験法委員会、収載品目委員会、名称等委員会、第一化学薬品委員会、第二化学薬品委員会、生物薬品委員会、生薬等委員会及び医薬品添加剤委員会の12委員会で構成されている。

委員会の委員は、正規、臨時、参考委員を含めて現在99名が各委員会に属し、改訂方針に基づいて、担当部門の調査審議を行っている。委員会は日局十三が公布されると、直ちに日局十三の追補及び日局十四の作成に向けて引き続き作業を開始する。

中央薬事審議会・日本薬局方部会で審議された改訂案の主な内容は、「日本薬局方フォーラム」を通じて国内外に公開され、審議の透明性確保と同時に、薬局方の科学的妥当性と合理性を高めるために、広く各方面からの意見、提案を決められた期日までに求める。この結果は、担当の委員会に戻されて再度審議され、つづいて日本薬局方部会、常任部会へと進み、審議・可決された後、厚生大臣に答申する。かくして「日本薬局方追補」さらには、次改正の日本薬局方に収載されるという手順である。

日本薬局方の概要

日局十三は第一部と第二部で構成されている。第一部は主として原薬とその製剤が、第二部は主として生薬、酵素、医薬品添加物、衛生療品、混合製剤などで合計1292品目の医薬品が収載されている。

つぎに主な内容を示す。

①通則

薬局方を運用する上で解釈を統一するために必要な一般的な規定を掲げている。

特筆すべきことでは、今回はじめて英名が決定された。

《The Japanese Pharmacopoeia Thirteenth Edition》

単位がほぼ全面的にSI単位系に移行し、規定度Nなどの非SI単位は使用しないこととされた。

試薬、試液の名称を国際純正応用化学連合（IUPAC）の化合物命名法に準拠し、JISなどに合わせるよう努められた。

②製剤総則

製剤に関する総則にはじまって、エアゾール剤、錠剤など28の製剤に関する規定が記載されている。

③一般試験法

共通な試験法及びこれに関連する事項をまとめたもので、アルコール数の測定法に始まって、液体クロマトグラフ法、核磁気共鳴スペクトル測定法、ガスクロマトグラフ法、微生物限度試験法及び標準品、試薬・試液、容量分析用標準液など60の項目にわたって記載されている。

局方が医薬品の品質規格及び試験法の一つの規範であることから、新しい機器分析法を積極的に取り入れる方針のもと、局方の各条では適用されていない試験法（例：粉末X線回折測定法）なども収載された。

④第一部医薬品各条

「アクチノマイシンD」はじめ824品目が収載され、うち新規収載は19品目である。

各条の内容は次の項目からなっている。ただし、必要のない項目は記載されない。

1) 日本名、2) 英名、3) ラテン名（生薬関係のみ）、4) 日本名別名、5) 構造式又は示性式、6) 分子式又は分子量、7) 化学名、8) 起原、9) 成分の含量規定、10) 表示規定、11) 製法、12) 性状、13) 確認試験、14) 示性値、15) 純度試験、16) 乾燥減量、強熱減量又は水分、17) 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分、18) 特殊試験、19) 定量法又は成分の含量、20) 貯法、21) 有効期限、22) その他

日局十三の特徴として、確認試験、純度試験等へ積極的に機器分析が導入され、合理化が図られたことがあげられる。従来、化学反応による確認試験が大半を占めていたが、スペクトル分析なかでも赤外吸収スペクトル(IR)が情報量の点からも有用とされ、とくに化学構造の特徴を特異的に確認することができる場合を除き、赤外、紫外及び可視吸収スペクトルが採用された。

また、定量法へ相対試験法が導入された。すなわち、標準品を用いた機器分析法、液体クロマトグラフ法を積極的に導入し、簡便、迅速、精確な試験法に改訂し、試験法の質的向上が図られた。と同時に、試料の使用量の低減、標準品のいっそうの充実が図られた。

また、人体及び環境に有害な試験法の廃止の方針に従って水銀化合物、シアン化合物、ベンゼン及び四塩化炭

素は原則として使用しない。また、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタンなどのハロゲン化合物や二硫化炭素などは慎重に検討することとされた。

⑤生薬総則

生薬総則は10項からなり、生薬の定義や生薬に関する通則的な規定があげられている。

⑥第二部医薬品各条

「亜塩化ゲンブ」をはじめ468品目が記載され、うち新規記載は11品目である。

各条の項目は第一部とほとんど同様であるが、生薬では従来通り定量法の規定がほとんど設定されていない。

⑦参照赤外吸収スペクトル

医薬品の確認試験にはIRが多用されているが、その確認方法には、特徴的な波数で同定する方法、標準品のスペクトルと比較する方法及び参照スペクトルと比較する方法の3種類があり、127品目の参照IRスペクトルが記載された。

⑧参考情報

本項は、日局十三で初めてのもので、医薬品のより良い品質の確保をはかる上で必要な試験法及び考え方として参考となる情報の提供を目的としており、次の4項目が記載された。

1) 培地充てん試験法

無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を充てん医薬品の代わりに無菌培地などを用いて検証するもので、培地充てん試験の実施頻度、許容基準、データ管理、方法などが規定された。

2) プラスチック製医薬品容器

医薬品容器に使用されるプラスチックが医薬品の有効性と安全性、安定性を損なわないように、容器の設計における基本的要件や設計段階における容器の毒性評価、保存すべき試験成績などについての指針が示された。

3) 分析法バリデーション

分析法バリデーションとは、分析法の誤差が原因で生じる試験の判定の誤りの確率が許容できる程度であることを科学的に立証することである。

4) 保存効力試験法

製剤の保存効力を微生物学的に評価する試験法で、保存効力は製剤中に試験の対象となる菌種を強制的に接種、混合し、経時的に試験菌の消長を追跡することによって評価する。適用製剤には、多回投与容器に充てんの注射剤、点眼剤、点鼻・点耳剤、経口服液剤、制酸剤などがある。

後記

以上、中央薬事審議会の仕組みと日局十三の概要を紹介しました。

ちなみに、筆者は薬局方調査会の第二化学薬品委員会に属し、既記載医薬品について試験法改訂の作業を担当しました。本委員会は前記のキーワードに基づいて、大幅な見直しを行うために今回初めて設けられたものです。日局十二の第一部には750品目が記載されていますが、そのうち、658品目が本委員会の審議対象でした。10人弱の委員でこの膨大な量をどうこなすのかと少々気後れしましたが、有害な試薬を用いた試験法、国際調和の観点からの改訂など急ぐ品目を優先して審議が進められました。一人80余りの品目を分担して各条の内容を調べ、委員会で審議して改訂すべき指摘事項を挙げ、製造メーカーに問い合わせ、一定期間までに回答を求めます。返ってきた回答に関して、必要なものは調査・追試などして再度審議し、作業を終了した品目は139品目でした。残りは、回答待ちのもの、適当な会社が特定できなかったもの、審議日程から審議できなかったもの、指摘保留品目などで、これらは今後審議され、第十三改正追補に順次記載されていくものと思います。

これらの作業を通じて、今更いうまでもないことですが、薬局方の作成には途方もない作業量が必要であることを実感として知りました。国内だけでなく、国際的（実質的には、日米欧3薬局方）調和のためにもその関係者は計り知れない程で、多くの人たちの努力の結晶と感ずると同時に、まだまだなすべきことは山ほど残されていることも併せて感じました。

また、中央薬事審議会の総会に出席して、どこかでお名前を聞いたことのあるような、その道の錚々たる方々の中で、いかにも場違いな、とんでもない場所に来てしまったと本気で後悔し、大きな体を隠しようもなく居心地の悪い思いをいたしました。そこで、回りを見回して自分に与えられた任務はと考えたとき、地方の衛生行政の中で、薬局方を実際に使っている立場から、試験法などの面で少しでも現場の声を新しい薬局方に反映させることができたならと無理にわが身を納得させて居直ることにしました。

新しい医薬品が次々と開発される中、薬局方には医療の現場に、正しく、高品質の医薬品が安定的に供給されるよう、さらに多くの品目の規格が整備されて記載されることを祈るものです。

(食品薬品部 早川順子)

小規模母集団の率の比較(1)

我が国の平成6年の出生率は人口千人対10人であった。ある小さな地域で500人を調査すると出生は何人になるかについて考えると、期待されるのは、1/2の5人であるが0、1、…人となる可能性もある。実際に出生数がr人となるのが、どの程度起こり得るかを確率で表す。この確率は二項分布で表され、rは0からnまでの整数しか取れないので離散分布と言う。

$$\text{二項分布 } f(r/n, p) = \binom{n}{r} p^r (1-p)^{n-r} \quad (1)$$

$(0 < p < 1)$

$$\text{期待値 } E(r) = np$$

$$\text{分散 } D^2(r) = np(1-p)$$

二項分布が使用できるのは、サンプル集団を取り出しても残りの母集団の出生数(率)が変わらないとみなせる様な大きな集団を扱う場合で、これを無限母集団と言う。小規模母集団を扱う場合の問題点は、正規分布等による近似は誤差が大きく、以下に記述する正確な方法を使用しなければならない点にある。

1. 真の率(p)が既知の場合

全国の出生率の計算には、対象とする地域の出生数も含まれているので、どの地域を選択しても全国の出生率は変わらない。従って、全国と言う無限母集団からのサンプル抽出である。この全国の出生率を真の値と考え、対象地域の出生率が全国と同じと言って良いかが知りたい点である(検定)。検定を行うには、信頼度(1-α)を定める(α:危険率)。たとえば、信頼度を95%にすると、危険率は5%になる。両側検定の場合は、上限、下限それぞれα/2とする。式1を用いて累積確率(式2、3)を計算する。累積確率がα/2以上になった出生数が上限値、下限値となる。

$$\text{下 限 } \sum_{i=0}^r f(i/n, p) \quad (2)$$

$$\text{上 限 } \sum_{i=r}^n f(i/n, p) \quad (3)$$

なお、離散分布であるので下限、上限共に丁度α/2になることは稀であるので、信頼度は1-α以上となる。従って、出生数が下限値未満或いは上限値を越える場合は、「危険率α以下で有意差がある」と言う。

2. 真の率が未知の場合

対象とした地域の出生率がpであった場合、真の出生率はどの範囲であるか(信頼区間)を、n人調査して

r人出生したと言う事実に基づいて推定したい。信頼度1-αで信頼範囲を求めるには、上限、下限それぞれα/2とする。pは0から1までの範囲で変化し得るが、期待値がp_Uになると、二項分布の下限値がrとなり、このp_Uが上限である。逆に、期待値がp_Lである二項分布の上限値がrとなる、p_Lが下限である。

$$\text{上 限 } \sum_{i=0}^r f(i/n, p_U) = \alpha/2 \quad (4)$$

$$\text{下 限 } \sum_{i=r}^n f(i/n, p_L) = \alpha/2 \quad (5)$$

pは連続変数であるので、信頼度が正確に1-αとなる信頼区間を求めることが出来るが、pを変えて繰り返し計算しなければならないが、式6を用いると二項分布の部分和を求めることができる。

$$\begin{aligned} \sum_{i=r}^n f(i/n, p) &= \frac{1}{B(r, n-r+1)} \int_0^p x^{r-1} (1-x)^{n-r} dx \\ &= 1 - \alpha/2 \quad (6) \\ \phi_1 &= 2r \quad \phi_2 = 2(n-r+1) \end{aligned}$$

右辺の積分記号を除くとベータ分布の確率密度関数を表している。ここで、式7の変換を行うとF分布となり、F分布表より信頼区間を求めることが出来る。

$$F = \frac{x/\phi_1}{(1-x)/\phi_2} \quad (7)$$

なお、F分布表は右側(∞)からの積分を用いているので(1-α/2)点となるが、これは式8より計算される。

$$F_{\alpha}^{\phi_1} (1 - \alpha/2) = 1 / F_{\alpha}^{\phi_2} (\alpha/2) \quad (8)$$

$$\text{下 限 } p_L = \frac{\phi_1}{\phi_1 + \phi_2 F_{\alpha}^{\phi_2} (\alpha/2)} \quad (9)$$

従って、上限は

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^r f(i/n, p) &= 1 - \frac{1}{B(r+1, n-r)} \int_0^p x^r (1-x)^{n-r-1} dx \\ &= \alpha/2 \quad (10) \\ \phi_1 &= 2(r+1) \quad \phi_2 = 2(n-r) \end{aligned}$$

$$\text{上 限 } p_U = \frac{\phi_1 F_{\alpha}^{\phi_1} (\alpha/2)}{\phi_2 + \phi_1 F_{\alpha}^{\phi_1} (\alpha/2)} \quad (11)$$

(次回へ続く)

(保健情報室)

愛知県技術情報 総目次 (Vol. 11~15)

昭和62年から平成3年までの目次を整理いたしました。参考にしてください。

VOL.	No.	記 事	執 筆 者 名	頁	VOL.	No.	記 事	執 筆 者 名	頁
11	1	◇サルモネラO8群の血清型別	斎藤眞	1	14	1	◇地球環境の問題 ーオゾン層の破壊についてー	茶谷邦男	1
		◇シロアリ防除剤クロルデン(1)	斎藤勲	3			◇平成元年コレラ発生状況について	船橋満	6
		◇水道水質基準に未規制の物質について	茶谷邦男, 青山幹	5		2		◇生体と微量金属 (I)	早川清子
	2	◇新しい検査法ーAIDS抗体測定法のなかのWestern Blot法ゼラチン凝集法についてー	三宅恭司	1		◇食用合成着色料の名称について (II) (ECにおける表示)	河村典久	4	
		◇病理学のすすめ (VII) ー病理組織標本の見方4ー	伊藤正夫	5			◇トリプトファン含有栄養補給剤 に関連する好酸球増多筋痛症候 群について	斎藤勲	7
		◇細菌によるバイオハザードとその対策 (I)	船橋満	1		3	◇水道水の水質基準改定とゴルフ 場農薬汚染	青山幹	1
	3	◇シロアリ防除剤クロルデン(2)	斎藤勲	4		◇輸血後非A非B型肝炎解明され るカーウイルス発見, C型肝炎 と命名されるー	三宅恭司	4	
		◇結核・感染症サーベイランスの 共通ティブルファイルの利用法	清水通彦	1			4	◇高速向流クロマトグラフィーについて ー食用赤色106号の単離と精製 を例としてー	岡尚男
		◇水のpH値測定ー比色法と電極法 のpH値の比較および電極法での 留意点ー	富田伴一	6		◇総説「エロモナス」	松本昌門	4	
	12	1	◇水道水中アルミニウムを考える	大沼章子		1	15	1	◇生体と微量金属 (II)
◇貝毒(麻痺性貝毒, 下痢性貝毒) について			奥村正直	6	◇CR法の原理と応用 ーウイルス感染のDNA診断ー	森下高行			4
2		◇細菌によるバイオハザードとその 対策 (II)	船橋満	1	◇保健・医療・福祉情報システム の稼働に向けて衛生研究所に期 待する	堀田之		1	
		◇逆相クロマトグラフィー	猪飼, 岡	3		◇衛生行政におけるコンピュータ利用と 今後の動向ー結核・感染症サーベ ィランスを中心にー		神谷直孝	2
3		◇イオンクロマトグラフィーによ る環境水中の各種イオンの定量	近藤文雄	1	◇保健所におけるコンピュータ利 用のあり方	菅田薫		3	
		◇最近注目のウイルス感染症ー伝染性 紅斑とその病理ウイルスについてー	三宅恭司	5		◇これからのコンピュータ利用を考える		田代政明	4
4		◇腸管デブライズによる下痢症	西尾治	6	◇環境衛生担当が期待するコンピ ュータ利用	中川宣子		5	
		◇コレラエンテロトキシン非産生 コレラ菌の取扱い等について	船橋満	1	◇情報の有効活用と業務のOA	木野博夫		6	
		◇老人の免疫機能に関する調査	松井博範	3	◇血清情報管理システム	栄賢司		7	
13		1	◇病理学のすすめ (VIII) ー病理組織標本の見方4ー	伊藤正夫	6	◇一般利用者の立場からー情報の データベース化についてー		奥村正直	8
	◇ウイルスを指標としたプール水 の塩素消毒		山下照夫	1	◇総括	磯村思无	9		
	2	◇江蘇省の衛生行政を見聞して	早川順子	4	◇腸管出血性大腸菌 (EHECまたは VTEC) の調査について	船橋満	1		
		◇淡水産有毒藍藻と毒成分について	山田直樹	1		◇水道水の異臭味と高度浄水処理	富田伴一	4	
	3	◇淡産有毒藍藻と毒成分について	伊藤正夫	4	◇[I] 地域特異性の比較(1), (2)		6		
		◇リステリア症と食品	山崎貢	1	4	◇ストレス性疾患発現に関わる生 理物質について	石川直久	1	
	4	◇食用合成着色料の名称について(1)	河村典久	4	◇第十二改正日本薬局方について	三上栄一	4		
		◇医学領域におけるバイオテクノ ロジー	林留美子	1	◇[I] 地域特異性(3)		6		
			◇下痢症原因ウイルスとしての小 型球形ウイルスについて	小林慎一	4				