

大都市におけるSMON発生の疫学的研究(その1)

—疫学モデルによる地域集積性の検討—

疫学班員 青木 国雄 (愛知県がんセンター研究所疫学部)

共同研究者 大谷 元彦 ()

SMONは狭い地域に集中的に発生する現象が報告されているが、大都市ではおおむね散発という形容がより適していると考えられてきた。人口200万のN市で最近10カ年間の発生状況を年次別、発生時期地域別に観察すると、幾つかの狭い地区に発生が多い傾向も否定できないが、急性伝染病の如く短期間に多発する型をとっているわけでもない。

こうしたSMONの発生状況を、発病時点(time)と、患者住居間距離(Space)との関連においてとらえ、所謂clusteringがみられるか否か、あるとすればどういう性格をもつかを疫学的に検討し、SMON発生機構をさぐるうとした。

I 疫学モデルとTime-Space Relationshipの検討

Time-Space Relationshipの疫学的検討はPinkelら¹⁾、Knox^{2) 3)}、及びEdererら^{4) 5)}により、主として白血病のClusterの検討に用いられ、本邦では山田ら⁶⁾、西山⁷⁾の報告がある。これは任意の患者ペアの発生時期と相互間の距離についての頻度分布からClusterの有無や発生状況を疫学的に検討しようとしたものである。著者らはすでに白血病のClustering検討のため疫学モデルによる解析⁸⁾を進めているが、ここではSMON発生状況に類似した疫学モデルを設定し、このモデルから患者発生のTime-Space Relationshipのバタンを分析し、実際の流行像と比較検討しようとした。

大都市の人口密度は郡部に比べれば比較的均一であるので、大都市のModelとして人口密度が均一な円形の地域を仮定した2, 3の疫学モデルを設定し検討した。

1) Model 1: 人口密度が均一な半径 R_0 の円形な地域の内に、N人の患者がrandomに発生したと仮定し、その住居を点で表現すると、住居間距離 r をもつ患者ペアの数の分布は以下の数式で表わしうる。

$$P(r) dr = \int_0^{R_0} \frac{1}{2} n \cdot 2\theta r dr \cdot 2\pi n R dR \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$P(r) = \int_0^{R_0} n^2 \cdot 2\pi \theta r R dR \quad \dots\dots\dots (2)$$

ここで

R_0 : 地域の半径

$$n = \frac{N}{\pi R_0^2}$$

半径 R_0 の円の中心を O_1 , 円内の任意の 1 点 O_2 とすると, (図 1) O_2 を中心に半径 r の円を描くと, この地域内に含まれる円周上 (破線) 巾 dr に距離 r の点が分布している。この数は $n \cdot 2\theta \cdot r \cdot dr$ である。 O_1, O_2 の距離を R とすると, O_1 を中心に半径 R の円周上巾 dR に O_2 と同様の点が分布しており, それらの点全体について

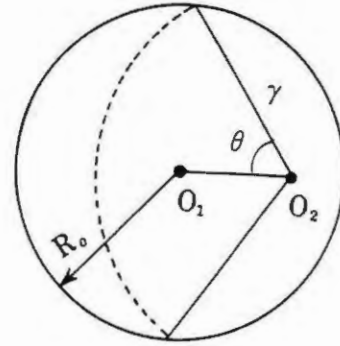


図 1

O_2 と同じことが言えるので, これらの点のペアの数は数式 (1), (2) の如くなる。 r は R_0 によって規定されるので, (2) 式を変形すると,

(i) $0 \leq \frac{r}{R_0} < \sqrt{2}$ の範囲内では

$$P(r) = \frac{N^2}{\pi R_0} - \left(\frac{r}{R_0}\right) \left\{ \pi - \frac{1}{2} \left(\frac{r}{R_0}\right)^3 \sqrt{1 - \frac{1}{4} \left(\frac{r}{R_0}\right)^2} - \text{Sin}^{-1} \left[\frac{r}{R_0} \sqrt{1 - \frac{1}{4} \left(\frac{r}{R_0}\right)^2} \right. \right. \\ \left. \left. - \frac{r}{R_0} \sqrt{1 - \frac{5}{4} \left(\frac{r}{R_0}\right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{r}{R_0}\right)^4 - \frac{1}{16} \left(\frac{r}{R_0}\right)^6} \right] \right\} \dots\dots\dots (3)$$

(ii) $\sqrt{2} \leq \frac{r}{R_0}$ の場合は

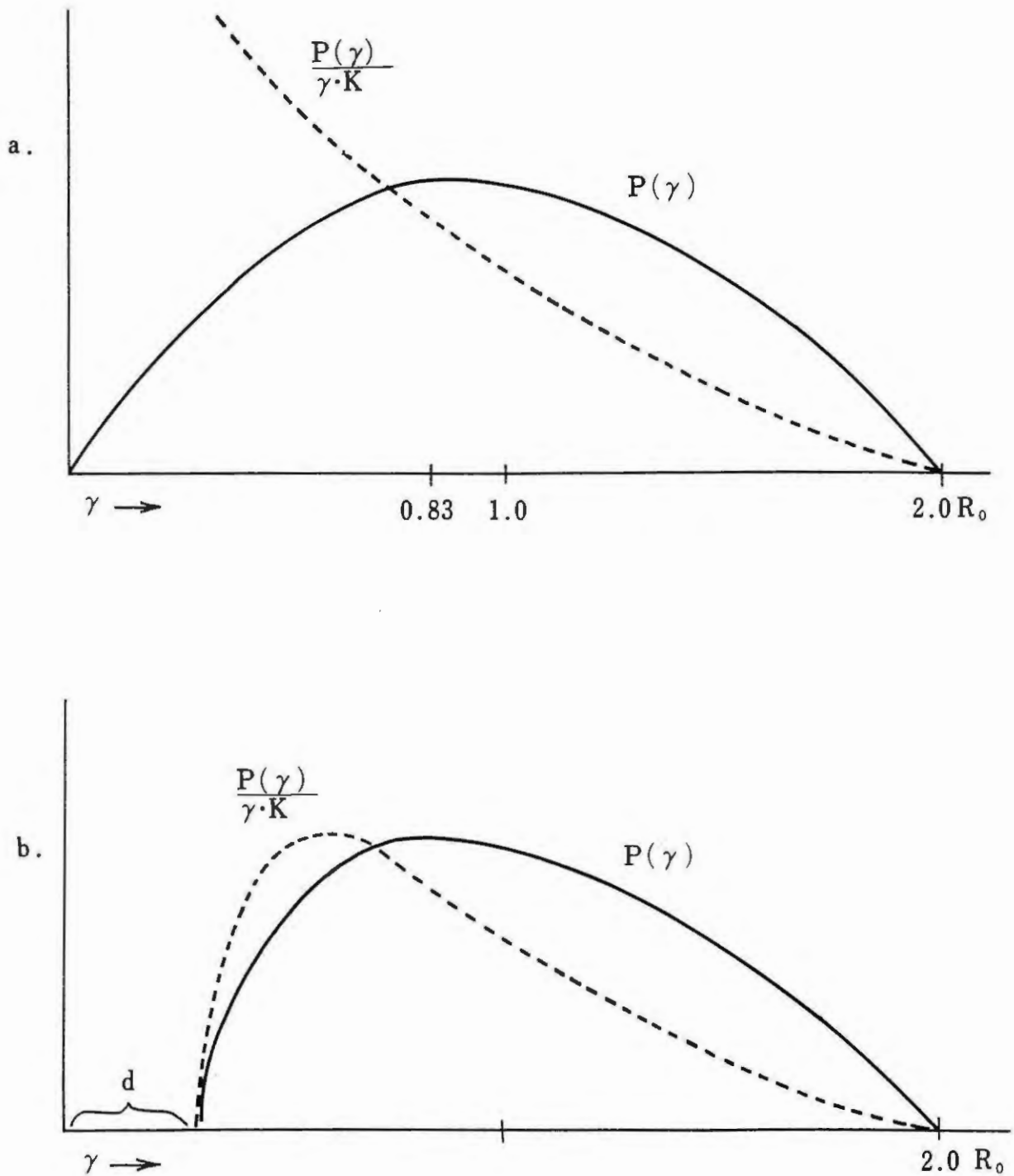
$$P(r) = \frac{N^2}{\pi R_0} - \left(\frac{r}{R_0}\right) \left\{ \text{Sin}^{-1} \left[\frac{r}{R_0} \sqrt{1 - \frac{1}{4} \left(\frac{r}{R_0}\right)^2} \right] - \frac{1}{2} \left(\frac{r}{R_0}\right)^3 \sqrt{1 - \frac{1}{4} \left(\frac{r}{R_0}\right)^2} \right. \\ \left. - \left(\frac{r}{R_0}\right) \sqrt{1 - \frac{5}{4} \left(\frac{r}{R_0}\right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{r}{R_0}\right)^4 - \frac{1}{16} \left(\frac{r}{R_0}\right)^6} \right\} \dots\dots\dots (4)$$

又 $P(r)/r, P(r)/r \cdot K, K = \frac{N^2}{\pi R_0^2}$ は, 分布の密度と考えうる。この組合せの分布を図で表わすと

図 2 の如くなる。

即ちペアの数の分布は, $0.83 R_0$ を Peak とする一峰性の山を描き, $P(r)/r$ は破線の如き減衰曲線となる。もし患者間距離 r の最少値がある値 d 以上であるとするところの一峰性の分布は図 2 b の如く, d だけ右方へずれて表われ $P(r)/r$ は破線の如くなる。

図2 半径 R_0 の地域にランダムに患者発生があった場合



2) Model 2: 人口密度の均一な半径 R_0 の円形地域の中に、半径 R_1 なる円形小地区が N_0 個 random に分布し、患者は小地区のみにそれぞれ、 N_1 人ずつ発生し、他の地区では発生しなかったと仮定する。全地域内の患者発生数は $N_0 N_1$ 人となる。

患者間の距離 r のペアは

- (A) 小地域内の患者間距離 r のペアの数 ($R_1(r)$)
 (B) ある小地区と、他の小地区の患者間の r のペアの数
 数 ($P_2(r)$) の和になる。

$P_1(r)$ は、Model 1 と同様の数式が応用できるので、 $0.83 R_1$ に Peak をもつ 1 峰性の分布曲線となる。

$$\text{即ち } P_1(r) = \frac{N_1^2}{\pi R_1} \left(\frac{r}{R_1}\right) \int \left(\frac{r}{R_1}\right) \cdot N_0 \dots\dots\dots (5)$$

(N_0 : 小地区の数)

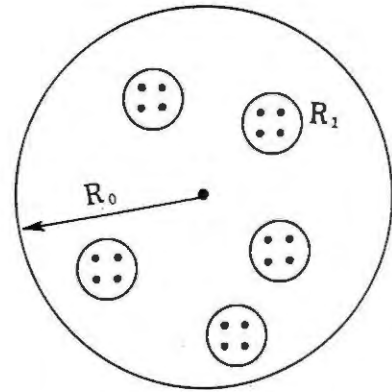


図 2

(B) の場合は計算が複雑になるので、小地区の半径 R_1' より、小地区間の距離 d の方が相当大きい ($d \gg R_1'$) とし、小地区内の点はすべて地区の中心部に集まっているとして計算することにした。勿論実際には、任意の 2 小地区間の点の距離は右図の如くに分布していると考えてよいので、この計算結果は若干修正を必要とするわけである。

$$P_2(r) = \frac{N_0^2}{\pi R_0} \left(\frac{r}{R_0}\right) \int \left(\frac{r}{R_0}\right) \cdot N_1^2 \dots\dots\dots (6)$$

(N_1 : 小地区内の点の数)

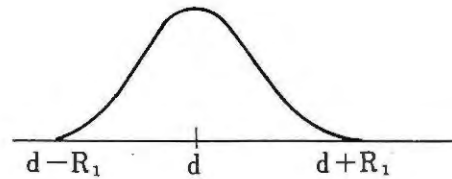


図 3

全体の r の分布は(4)+(5)となる。

$$P_t(r) = P_1(r) + P_2(r) = \frac{N_1^2 N_0}{\pi R_1^2} r \left[\int \left(\frac{r}{R_1}\right) + \frac{N_0}{\left(\frac{R_0}{R_1}\right)^2} \int \left(\frac{r}{R_0}\right) \right] \dots\dots\dots (7)$$

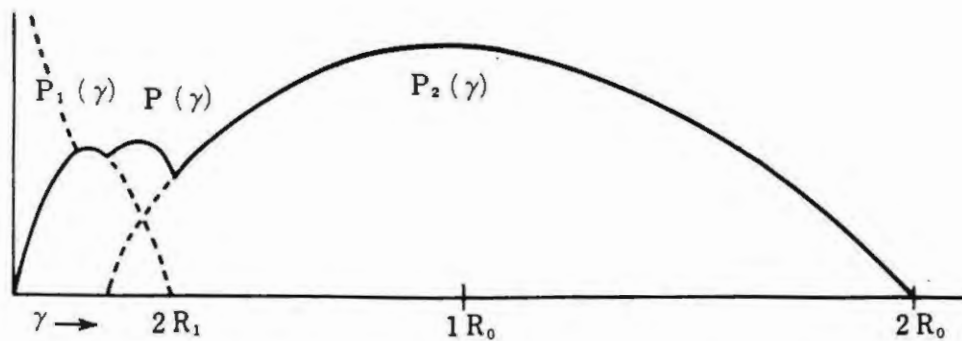
$\frac{N_0}{\left(\frac{R_0}{R_1}\right)^2}$ は小地区の面積の総和と全体の地域面積との比で 1 より小である。

$$P_t(r) = \frac{N_0 N_1^2}{\pi R_1} \left[\int \left(\frac{r}{R_1}\right) + \frac{N_0 R_1}{R_0} \int \left(\frac{r}{R_0}\right) \right]$$

$$\frac{P_t(r)}{r} = \frac{N_0 N_1^2}{\pi R_1^2} \left[\int \left(\frac{r}{R_1}\right) + \frac{N_0}{\left(\frac{R_0}{R_1}\right)^2} \int \left(\frac{r}{R_0}\right) \right] \dots\dots\dots (8)$$

$P_t(r)$, $P_t(r)/r$ を図式化すると図 4 a. b. c. の如き曲線となる。

图 4 a



4 a'

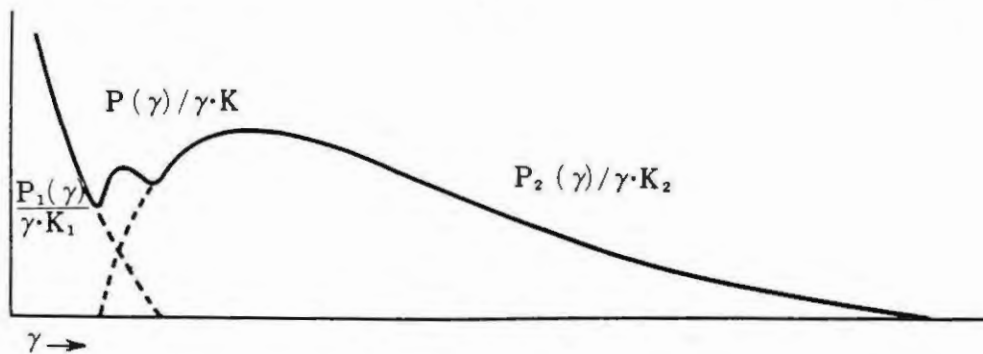


图 4 b

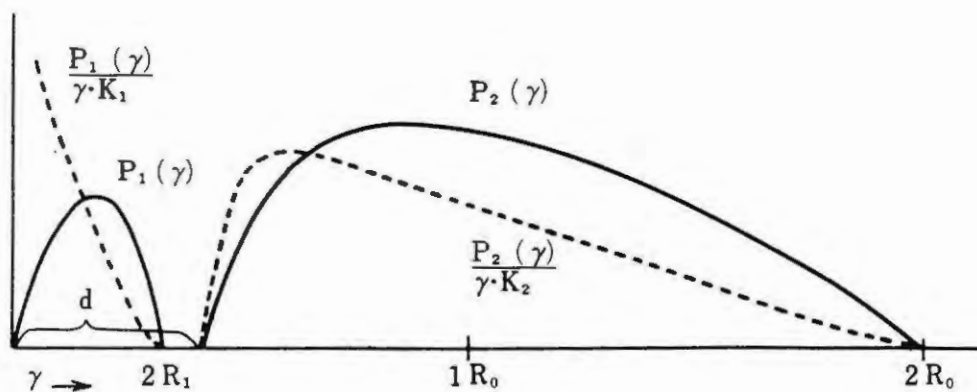


图 4 c

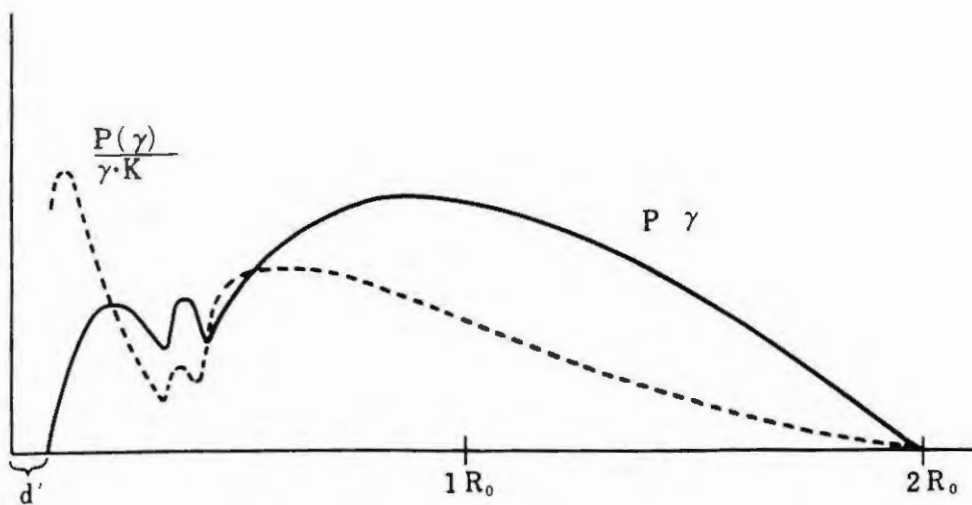


图 4

これからみて小地区のみに患者が集中した場合は、4a, 4d の如く、2峰性の分布を示し、その密度としての $P(r)/r$ は図の破線の如く、距離 r の小さいペアの相対頻度が高く、Model 1 に比しより急峻な下りカーブを示し、ついで小地区間の平均距離 d と $2R_1$ の間に小峰を生じ減衰するカーブを示す。小地区の径が小さくかつ小地区間の距離が更に大となると、図2bの如く $2R_1$ と d の間に谷が生ずる。 R_0/R_1 により、 $P_1(r)$ と $P_2(r)$ のPeakの高さはいろいろに変わってくるかつ、 $P_1(r)/r$ は急峻に下降しており、 $P_2(r)/r$ は低いflatな漸減曲線となる。

実際の場合は、小地区内以外にも発生があるので、 $P_2(r)$ は原点に近い所から始まり、又 $P_1(r)$ も r がある値 d' より大きい時には、図2cの如くなる。

半径 R_1 の他、 R_1' と R_1 の間の距離に第2のClusterがあれば、同様に第3の峰が生ずる。 R_1' の大なる程この峰は $P(r)/r$ では小となる。

実際には、 $P(r)$ は合成曲線となるので $P(r)/r$ は小地区間距離別にことなる一峰性の曲線の和として表わされるが、小地区の数が多く random にあれば、なだらかな一峰性曲線となると考えてよい。

3) Model 3 : ある期間に半径 R_1 の幾つかの小地区にのみ患者発生があり、次の連続的な期間に、小地区の周辺に患者が波及、発生した場合を仮定した。

これは伝播型発生のモデルと考えたのである。この場合患者ペアの分布は

① ドーナツ型地区内の患者ペアの頻度 ($P_a(r)$) と、② 地区間の患者ペアの頻度 ($P_b(r)$) の和と考えてよい。

$P_a(r)$ は、 $(\Delta R = R_2 - R_1) \Delta R$ の巾で若干ことなるが、 ΔR よりペア間距離 r が大きい時は、 $6a_1$ 、 r が小なる時は a_1 の矢印の位置に小さいPeakを生ずる。又、一定以上の大きさ d まで r のペアがない場合は、 a_3 の如くなる。一方地

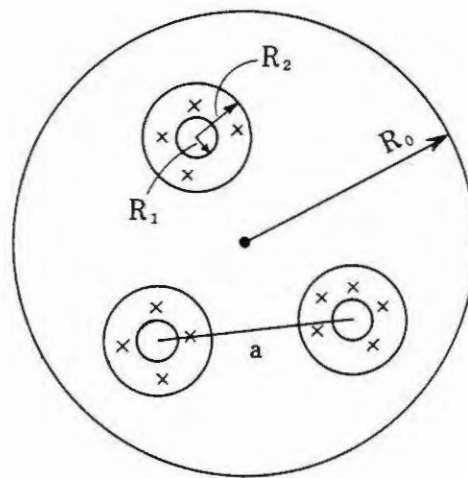


図 5

区間では $a \pm 2R_2$ の範囲で一峰性の幾つかの分布曲線の和としての $P_b(r)$ をもつが、小地区が、random に十分な数ある場合は1峰性のなだらかなカーブとなってくる。

$P_a(r) + P_b(r)$ は、 $2R_2$ 附近に第2のピークをもつ3峰性の曲線で、 $P_a(r) + P_b(r)/r$ は、 $2R_2$ 附近で段階的に減少し、その後漸減する曲線となる。従って、2次的集中発生がこの様な型でおこれば、幾つかのPeak と $2R_1$ より更に大きい $2R_2$ の距離に谷が出来る事になる。期間と地

区の発生頻度のずれをみることによって、その伝播の型を知ることができる。

4) **Model 4** : これは時間的因子のモデルで図7に示す如く有限の観察期間Tの中で、tという時間間隔で均等に患者が発生した場合の患者のペアの分布をみようとしたものである。Tとtの大きさの比に従って図7の如き関係がある。

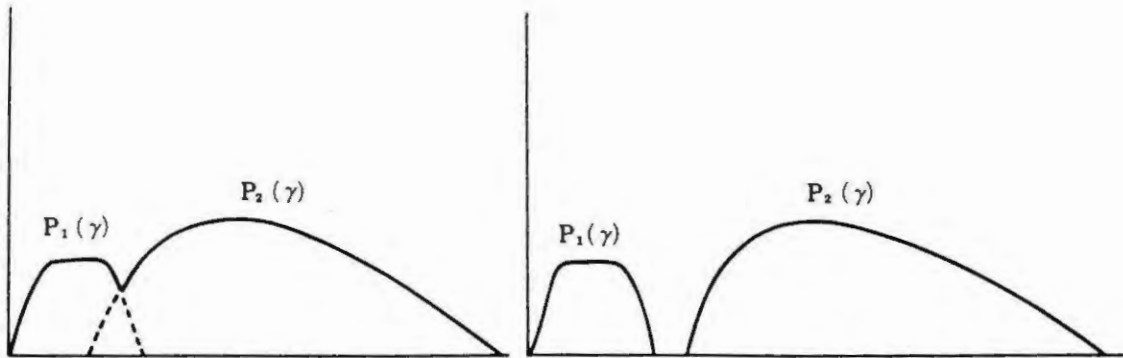
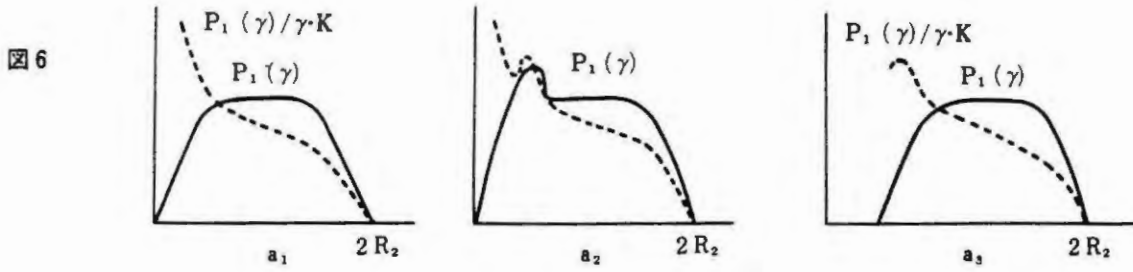


図6b

図6c

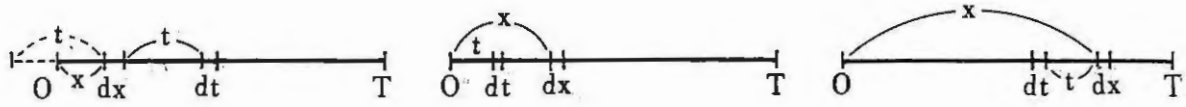


図 7

a) $x < t$

$$P(t) = \frac{1}{2} \int_0^t \left(\frac{N}{T}\right)^2 dx = \frac{1}{2} \left(\frac{N}{T}\right)^2 t \quad \dots\dots\dots (1)$$

b) $t < x < T-t$

$$P_2(t) = \frac{1}{2} \int_t^{T-t} 2 \left(\frac{N}{T}\right)^2 dx = \left(\frac{N}{T}\right)^2 \cdot (T-2t) \quad \dots\dots\dots (2)$$

c) $T-t < x < T$

$$P_3(t) = \frac{1}{2} \int_{T-t}^T \left(\frac{N}{T}\right)^2 dx = \frac{1}{2} \left(\frac{N}{T}\right)^2 t \quad \dots\dots\dots (3)$$

$$P_t(t) = P_1(t) + P_2(t) + P_3(t) = \left(\frac{N}{T}\right)^2 (T-t) \quad \dots\dots\dots (4)$$

$P_t(t)$ を図式化すると図8の如くなる。

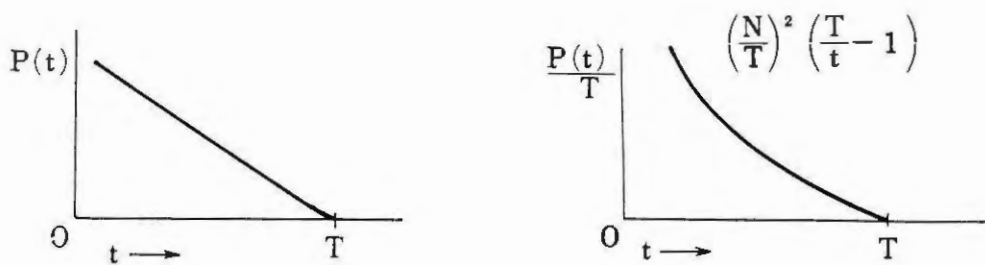


図 8

即ち $P_t(t)$ は t の大きさと共に直線的に減少するわけであり、 $P_t(t)/t$ も単調になだらかに減少する。

もし、患者発生が均等でなく、幾つかの時間帯 a_0 の間のみ発生が集中があったとすれば、 a_0 の時間帯におけるペアと、 a_0 図表の間のペアの頻度との和になり、単純な減少は示さず、

$P_t(t)/t$ は、2 峰性を示すようになる。

これらの組合せは、距離間隔 r の場合と同じ様に考えてゆけばよい。

一定の時間帯を限って空間的な分布の観察をするか、一定の空間での時間的な分布を検討することによって、患者発生の Time - Space Relationship の検討ができるわけである。

II 総括と考按

この疫学モデルは、人口密度を一定としたこと、対象集団の疾病感受性の差を無視したこと、一定の期間内の時間的因子を均一なものとしたこと、患者の発生状況が有限空間内に random にあらわれるか、或は同じ大きさの小地区が random に存在し、しかもその地区のみに患者が発生したとの幾つかの仮定をもっている。

実際には患者発生は、地域内、地区内とも random の場合は稀であり、又小地区集積があったにもせよ、それ以外にも発生することが多い。地域内の地形、建造物も異なれば、人口密度も均一でなく、住民の疾病に対する感受性も異なるので単純にはゆかない。しかしこの Model を基本型として現実の発生状況を観察し、これを時間的空間的に観察し、それを montage してゆけば患者発生の機序の一端を伺い知ることができるかと思われる。

文 献

1. Pinkel, D, et al ; Cancer 16:28, 1963
2. Knox, G. ; Brit. J. Prit Soci. Med. 17:121, 1953
3. ; Ibid, 18:17, 1964
4. Ederer, F, et al ; Biometrics 20:626, 1964
5. ; J. Nat. Cancer Inst. 35:625, 1965
6. 山田一正, 空野寿一 ; 日本臨床 26:304, 1968
7. 西山 宏 ; 私信
8. 大谷元彦, 青木国雄 ; 第 30 回日本癌学会総会発表

N市は14区に分れ、区別の人口密度は表1の如くで、周辺部の新編入地区或いは工場地帯をもつ港、守山、緑区は非常に低く、千種、昭和、中川の3区でも人口疎な地区を周辺部にもつので低い。こうした周辺地区をのぞく旧市内に相当する地域での人口密度は1.5倍と差はなく、又学区別にもそれ程の差はなかつた。N市は東西21km、南北23kmの地域を占めるが、その中央地帯東西、南北各15kmの間に発生した患者について、任意の患者ペアの時間と距離の関係Time-Space Relationshipから、本症の発生要因を追求しようとした。

I 対象及び方法

対象は昭和33年より45年6月までに、N市に届出され、名大第一内科でSMONと確診された市内在住患者401名(男142, 女259)である。

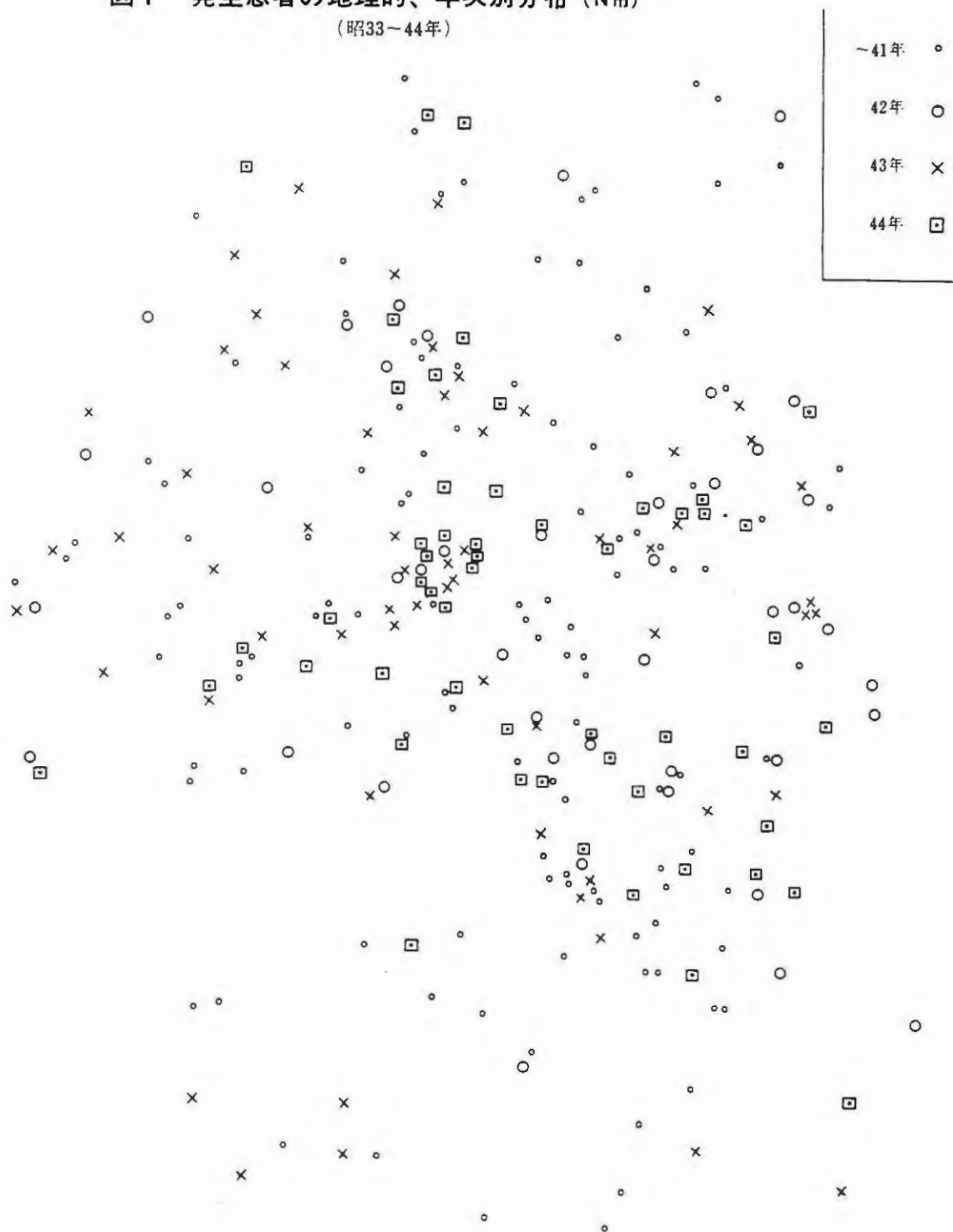
神経症状初発時期は、昭33~36年25, 37~39年49, 40年31, 41年55, 42年56, 43年71, 44年79, 45年1~6月35で、性比は届出の増加した37年以降は大体各年1:2の割合である。性、年齢別では19才以下男2.8%, 女1.9%, 20才台それぞれ9.2, 11.2, 30才台20.4, 17.4, 40才台17.6, 18.1, 50才台24.6, 24.3, 60才台19.7, 19.7, 70以上, 5.6, 7.3%で年度で分布に差はなく一括して取扱うことにした。患者の市内地区別分布は図1の如くである。

神経症状発症日を発生時点とし、N市の $\frac{1}{300} \sim \frac{1}{500}$ の町名別住宅地図を参照に、1/30,000の地図上に患者住居をPlotし、その位置をXY座標で表現した。住所を確認しえたのは366(91.2%)であった。残りの35例は正確に住所は把握しえなかつたが特定の地区(区)に偏在していたわけではない。

366例の任意の2症例の組合せは、計66,795ペアであるが、それらの住居間距離と発生間隔の分布を、距離100m単位、期間1月単位区分にComputerを用い計算し、分布・配列した。

前報の疫学モデルは一定期間の一定地域でのものであるもので、時間を限って患者間距離(r)別にペアの数の分布を観察した。一定面積の地域内での観察であるので、rの距離に従って占有面積が異ってくる。そこで相対頻度として発生密度をとった。これは単位面積当りでもよいが、比較する距離間隔の大きさを一定にすれば、それぞれの患者間距離rで除しても相対的には同じであるので $P(r)/r$ を用いることにした。一方観察期間も有限であるので、各ペアの時間間隔(t)別でも同様なことが言える。このためには、tに対応する期間の大きさで補正する必要がある。全観察期間は、13.5年であるが、始めの2~3年は患者数も少ないので、最大時間間隔を120ヶ月とし、それぞれの発生間隔期間の占める大きさによって補正をした。実際にはComputerで計算するので、全観察期間を ℓ カ月とすると、 $(x-1)$ 月から x カ月間の時間帯の大きさは、 $K\{(\ell-(x-1))^2 - K(\ell-x)^2\}$ で示される。ここでは $\ell=120$ とし、Kは共通恒数なので省略し計算した。 ℓ を多少大にしても、患者数が少ないので、殆んど差はなかつた。即ち $P(r)/r \cdot \{(\ell-(x-1))^2 - (\ell-x)^2\}$ で相対頻度を算出したわけである。

図1 発生患者の地理的、年次別分布 (N市)
(昭33-44年)



次に、東西、南北、15kmの地域内で、25km毎に均等に患者が発生した場合の Simulation Modelを想定し、それぞれの患者座標を Computer に記憶させた後、任意の患者ペアの組合せを単位距離別に算出させた。その単位距離別分布の百分比は表2の如くで、前報の Model 1 と非常に類似し、 $0.83R_0$ から $1.0R_0$ の辺りに最も高い頻度を示す一峰性曲線となった。この値を更に時間因子で補正した。観察した366例の患者ペア66,795組がもし random に発生した場合には、この様

表2 住居間距離(r)と、その占める面積の百万比
(Simulation modelにより計算)

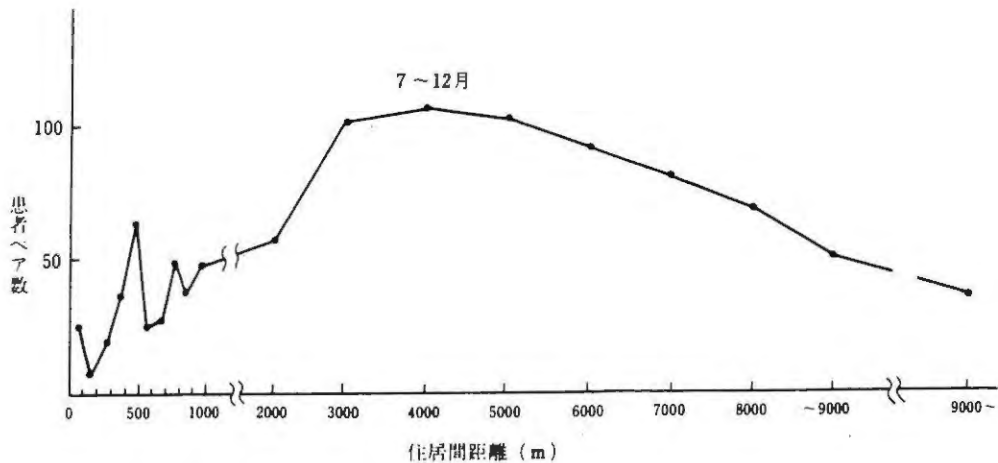
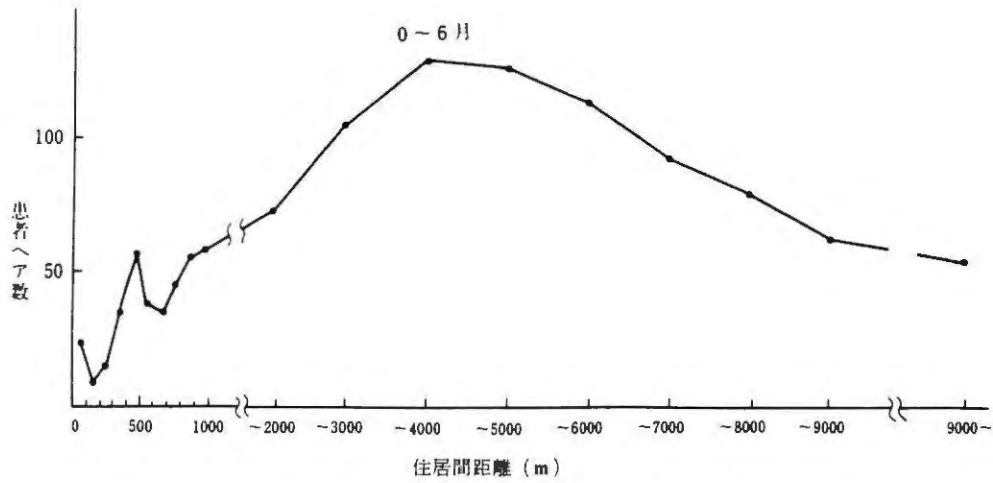
Index Case からの距離間隔 (r)	距離間隔 r とその占める面積の比率 (全地域 100とする)
100 m 以内	0.16
101 ~ 200 m	0.44
200 ~ 300 m	0.69
300 ~ 400 m	0.99
400 ~ 500 m	1.26
500 ~ 600 m	1.44
600 ~ 700 m	1.76
700 ~ 800 m	1.99
800 ~ 900 m	2.20
900 ~ 1000 m	2.51
1 ~ 2 km	3.66
2 ~ 3	5.56
3 ~ 4	7.02
4 ~ 5	8.11
5 ~ 6	8.83
6 ~ 7	9.01
7 ~ 8	9.25
8 ~ 9	9.01
9 ~ 15 km	38.00

な分布をとるものと考えて、期待値(E)を計算し、実際の観測値(O)との比率O/E(Relative Risk)をみる事により数量的にClusteringの強さを検討しようとした。

II 結 果

Computerにより算出された366例66,795ペアを1カ月単位、距離100m単位毎に区分配列し、6月以内の間隔のペアと7~12月の間隔ペアの両群について、ペアの距離別分布を示すと図2の如くである。即ち4~5kmの所にPeakをもつ大きな山が、rの増大につれて右方にゆるやかな減少をみせるが、左側のrが1000m以下では、100mが高く一旦下降した後500m附近で鋭いピーク

図2 発生時間間隔別、住居間距離別患者ペア頻度

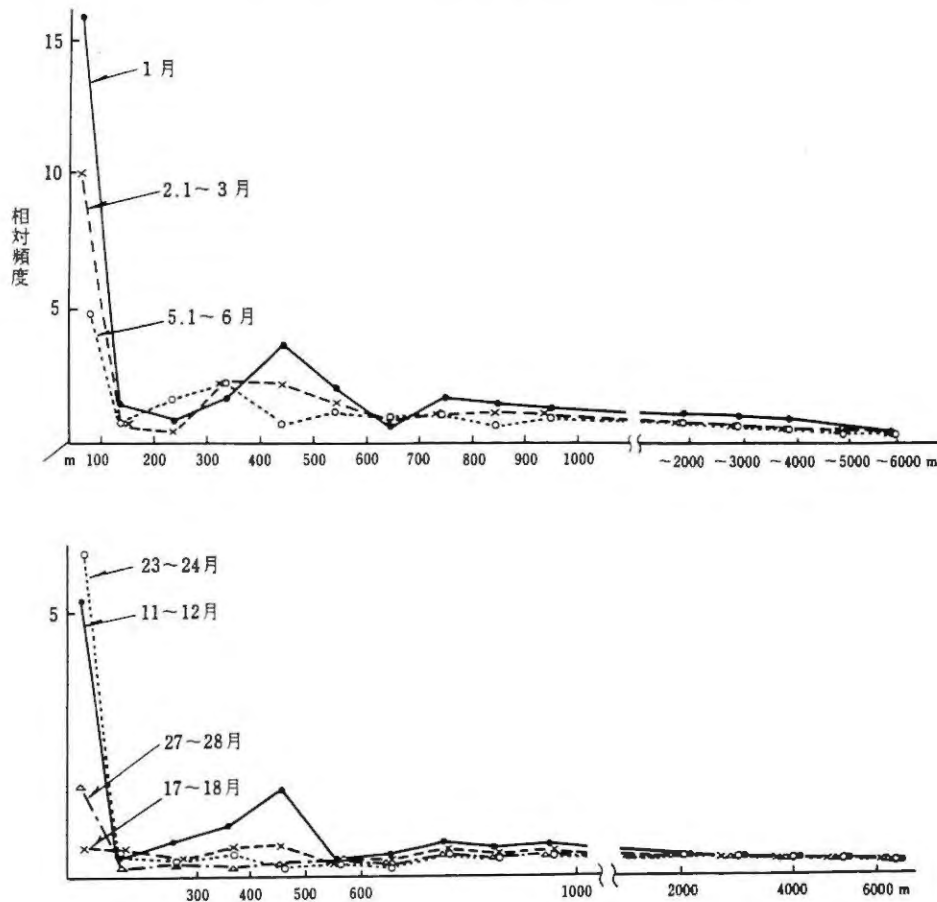


をつくり又下降した後ゆるやかに上昇する。7~12カ月間隔群では700~800mに第3の小峰がある。これらのことは、本患者groupが市内にrandomに発生したのではなく、幾つかの小地区で集中発生があったことを示唆している。1カ月単位にみても同様な傾向である。最も高いpeakが4~5kmの所にあることは、Model 1から考え、N市の患者はほぼ直径10kmの円形地域内での発生が殆んどと考えてもよいかと思う。

ペアの頻度は前述した如く、期間の大きさを補正した上、住居間距離rで補正した相対頻度、 $P(r)/r$ を算出し比較した。図3は横軸にrをとり、発生時間間隔別に相対頻度を示したものである。

$P(r)/r$ は、1カ月以内のペアでは100m以内が非常に高く、急峻な下り勾配であり、100~400mは低い谷となり、400~600mで再び比較的高いピークをつくり一旦下降した後700~800mから漸減する。1km以後はP(r)の高い頻度に比し、 $P(r)/r$ は低いなだらかな減少曲線となる。2~3月群では100m以内では1月以内の $\frac{2}{3}$ 位となるが依然として高く100~200mの谷と300~500mに

図3 発生間隔別にみた住宅距離別患者ペア相対発生頻度

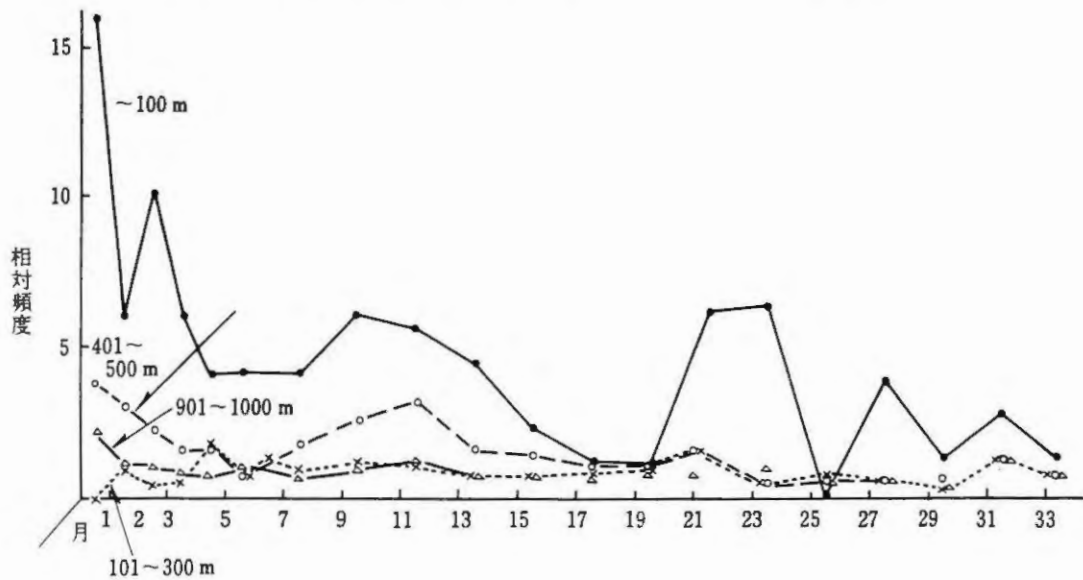


小さい山をもってその後漸減する。5~6月群では100m以内は低いが、100~200mに谷をもち、200~500mに小さい山をもって漸減する。17~18月、29月以降は特定のピークはないが、11~12月群は2~3月群と同様のパターンを示し、23~24月群は、100mは高いが、400~500mの山はない。図4は時間的因子を横軸にとり、100m単位毎の相対頻度を図示したものである。

100m以内はどの月も相当高く、ついで400~500m群であるが、他は相似て低い単調な推移である。100m以内群では、1月以内、2~3月に高いピークがみられ、ついで9~14月、21~24月、27~28月、31~32月などに山がみられる。400~500mでは、1月以内から漸減し、9~12月のピークをへて漸減する。900m以上の間隔群では相対頻度も低く、平坦な曲線となる。

前報の疫学Modelからの結果と比較し考察すると、患者相互が100m以内という近い距離の者が多いことを意味しており、かもこれはかなりの年月(3年位)継続する様である。即ち狭い地区に何年もつづいて発生がみられていることを示している。400~500mの峰は、この間隔の患者が多いことと同時に、100m以内のcluster群の距離の平均が500m前後ということを示している可能性が大きい。700~800m附近にも小さな山が存在する様であるが、図2とも考え合せこれはCluster地区間距離を示すかもしれない。

図4 患者住居間隔別、発生間隔(月)別患者ペアの相対頻度



実際にN市内の1多発地区での調査では、約40例の患者は、同一町内、隣切町内での発生が大部分であり、患者間距離は、1000m以内が多く、ほぼ半径500mの地域にあった。これらは本計算結果を裏付しているものと言える。

一方100~300mの谷は、1月、3月、6月或いは11~12月間隔群のいずれにもみられ、期間rの大きさで著変がないことはModel 3の検討から考えて、始めのClusterから次の時点で連続的に周辺に伝播してゆく発生状況を示していないといえる。

時間的に1~3月、9~12月、21~24月という間隔はいずれも夏の流行時に相当しており、小地区で夏毎に患者が多発したものと考えられる。

Ⅲ Relative Risk の算出

以上の観察は主にパターンによる分析であるが、患者ペアの相対頻度がrandomな発生とどれ位相違しているか数量的に表現しようとした。方法の項でのべた如く、一定期間の間に、一定地域でrandomに患者が発生した場の、単位期間、単位距離別頻度をSimulation Modelにより算出し、前節の66,795ペアをその比率に分配して期待値(E)とし、観察値(O)との間のO/E Relative Riskを観察した。

表3はそのO/Eである。7~16月は2カ月毎、17~24月は4カ月毎、25月以上は1年毎、4年以上は一括して、単位月当りの平均値として示した。表から明らかな如く、100m以内は、3月以内及び9~12月で50倍以上の高いRelative Riskを示し、2~4年でも約10倍の高さを保持している。これに反し、100~200mでは10倍を示すものはなく大部分が5.0以下であり、期間の大きさによる周辺地域への移動の現象もない。400~500mの距離では3カ月以内で、10倍以上、4カ月以後12月まで8~13倍と高く、一旦減少した後17~24月で5~7倍となっている。

表3 スモン発生の時・空間別Relative Risk (1月間隔, 100m単位に算出)

間隔 (月) 距離 (m)	0	1	2	3	4	5	6	7 { 8	9 { 10	11 { 12	13 { 14	15 { 16	17 { 20	21 { 24	25 { 36	37 { 48	48 { 120	計	注
	~ 100 m	60.0	51.5	30.9	52.1	30.0	22.2	22.2	22.2	61.1	55.6	23.5	11.8	5.9	31.3	9.0	10.9		
~ 200	0	7.1	0	3.6	7.4	7.4	3.7	5.4	3.8	3.9	4.0	2.0	5.3	9.8	3.2	1.8	0.5	1.8	1月: 1月差
~ 300	0	4.4	4.4	2.2	11.6	0.	9.3	4.7	9.6	7.3	2.8	6.7	5.9	6.1	4.9	4.6	0.8	2.6	2月: 2月差
~ 400	6.3	6.3	3.2	12.9	8.1	11.3	11.5	10.7	9.2	10.3	1.8	3.6	7.4	4.8	3.1	2.0	0.6	2.4	
~ 500	20.0	11.1	16.3	12.5	8.9	8.9	3.8	10.4	13.9	18.2	8.9	9.1	6.1	6.0	5.0	4.1	1.1	3.6	期待値(E)は
~ 600	4.3	9.7	4.3	8.7	7.8	2.2	6.7	8.5	2.3	2.9	5.4	1.8	2.2	4.0	2.9	4.0	0.9	2.1	一定の空間に均
~ 700	3.5	1.7	7.9	5.3	6.3	2.7	5.5	4.1	5.2	3.3	3.0	6.0	3.8	3.7	2.6	1.6	0.5	1.6	等の患者が発生
~ 800	9.8	5.4	3.9	6.3	4.8	4.0	6.5	5.3	8.3	6.4	5.2	6.6	4.3	4.5	4.5	2.4	0.7	2.2	した場合の患者
~ 900	4.2	7.0	7.0	6.4	7.1	6.5	3.6	3.0	6.0	5.4	4.3	4.4	3.5	3.9	3.4	4.1	0.9	2.2	ペアの数を時間
~1000	7.3	4.3	6.2	6.3	5.7	4.5	5.8	3.6	5.6	6.7	4.5	4.6	4.7	4.7	3.7	3.1	1.1	2.3	因子で補正した
1 ~ 3 km	5.0	4.4	5.2	4.6	4.5	4.4	4.7	4.8	4.6	4.1	3.8	3.8	3.7	3.6	3.2	3.2	0.6	2.0	ものを用いた。
3 ~ 5	4.0	4.3	4.3	4.0	4.4	4.5	3.8	4.0	3.8	3.7	3.9	3.5	3.5	3.3	3.1	2.7	0.5	1.7	
5 ~ 8	3.0	2.5	2.7	2.4	2.7	2.4	2.4	2.5	2.4	2.5	2.4	2.5	2.4	2.3	2.0	1.9	0.4	1.1	
8 ~ 9	1.8	1.6	1.5	1.6	1.8	1.7	1.5	1.6	1.6	1.5	1.5	1.6	1.4	1.5	1.3	1.1	0.3	0.7	
9 ~ 15	1.0	1.0	0.8	0.9	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.7	0.7	0.2	0.4	
計	2.5	2.3	2.4	2.2	2.4	2.3	2.2	2.2	2.2	2.1	2.1	2.1	2.0	2.0	1.8	1.6	0.4	1.0	

600m 以上は前2者に比べると低くなり、1kmまでは5倍以上を示すものが多く、3kmをこすとO/Eは4倍以下となってくる。下線の部分はO/E=5.0以上の地区を示している。全体としてみると100m以内は9.4倍、300~500などが2.5以上で、時間間隔別では同時発生を除くと、2年以内は2.0~2.4となっている。

同月発生(O月)のO/Eをみると、100m以内60、400~500 20、70~1000 4~10、1~5km 4.0~5.0で高く、これは多中心的な発生を示しているかもしれない。

N市肺がん、或いは白血病の同様な検討では、7.0倍或いは2.5倍がclusterを示す地区になっており、SMONのこの集積は異常という程高いと考えねばならない。

IV 総括及び考按

SMON発生の時、空間別分布に何らかの法則性が見出されるのではないかと本研究に着手したわけである。¹⁾

疾病発生のTime-Space Relationshipを疫学的に観察する方法はいくつか開発されているが、ここではKnox²⁾やPinkelら³⁾が試みた患者ペアの時間と距離の相関の概念を利用することとした。患者ペアの組合せ数は多く、時空間的に複雑な関係が予想されるので、結果をより容易にするため2~3の疫学モデルを設定することにより患者ペア分布の基礎的な意味を把握し、それを参考資料に現実のDataの解析を試みたわけである。本法はすでに著者らが白血病で試みていたものであるが⁴⁾これを更に発展させたものである。

対象の発病時点は神経症状発現時をとったが、これは腹部症状発現が発病時点にするには不安定すぎると考えたからである。年次的に性、年齢別分布に差がなかったので一括して取扱った。

366例、66,795 ペアの時間、空間別分布はN市全体の発生図からうける散発型とは逆に、100m以内にO/E=50~60という著しい集積を示したが、これはN市での肺がん、白血病の、2.5~7倍に比し著しく高い値と言わねばならない。人口密度については均一という仮定で始めただけに問題があるが、市の周辺部や新編入地区をのぞくと、区別で1.5倍の差であり、肺がんや白血病と比べて最高O/Eで8倍以上も高いことは、集積の異常な大きさを物語ると言えよう。

ただ、表4のO/Eをみると、距離8km以上で0.7、0.4、期間4年以上で0.4と低すぎる嫌いはある。これは周辺部が人口密度が低いことと、観察期間が13.5年でも発生の多くなったのは最近5年間ということに問題がある。もう少し狭い範囲で、5~8年位の期間にしぼるべきであったかもしれない。

いずれにしてもSMONは狭い地域の中で多発し、周辺に拡がる様子はみえないこと、一旦数例の患者が発生すると、同じ地域で2~3年以上継続して多発する傾向にあることが示されている。同様の成績は北海道でも得られている。⁵⁾

Clusterのある地区について更にきめの細かい観察が要求されよう。

文 献

- 1) 青木国雄他 ; 医学のあゆみ 75:597 昭45年
- 2) Knox,G, ; Brit.J. Prev.soc. Med 17:121, 1963
- 3) Pinkel,D. etal ; Cancer 16:28, 1963
- 4) 大谷元彦他 ; 第30回日本癌学会総会発表, 昭46年
- 5) 金光正次他 ; スモン研究協議会総会 昭46年3月

表1 住居間距離1000 m以内の患者ペアの頻度

Time Space	発 生 間 隔 (月)			計
	～3月	～6月	～12月	
～ 100 m	16	7	25	48
～ 200	3	5	7	15
～ 300	6	9	18	32
～ 400	16	19	36	71
～ 500	40	17	64	121
～ 600	23	15	24	62
～ 700	19	16	27	62
～ 800	26	19	48	93
～ 900	32	24	38	94
～1000	33	25	48	106
計	213	156	335	704

II 結 果

最も密接な関係にあると考えられる100 m以内の患者ペアについて、どのような関係にあるかを、100 m以内、1 km以内の患者ペアについて連鎖をつくってみた。表2の aの如く48ペアの内容は、2人でペアを作っているのが最も多く13組、Inlex caseが他の2人と100 m以内の距離をもつが他の2人は100 m以上離れている組が2、3人とも100 m以内に発生したのが4組、5人で4ペアをもつ1組と、6人で15ペアの連鎖をつくる1組があった。

後2者は少なくとも小地区での多発と考えるもよいかもしれない。3人で3ペアの組の周辺にも患者はあったが届出の面でもれており、これらも或いはClusterを形成したかもしれない。表2 bはTime factorを多発期と考えられる3か月以内にしぼって同時期発生ペア数を調べたもので、2人で1ペアが27組と多いが、5～23名で多数のペア網(net)を形成しており、径1 km内外で多発した幾つかの地区があったことを物語っている。366例中前者には51名の、后者には181名の

表2. a 100 m以内、1年以内の患者ペア

密接な関係ある群の 患者数とペア数	組	ペア数
2人で 1ペア	13	13
3人で 2	2	4
3人で 3	4	12
5人で 4	1	4
6人で15	1	15
患者数 計 51人	21	48

表 2. b 3ヵ月以内, 1km以内の患者ペア

密接な関係のある群の 患者数 とペア数	組	ペア数
2人で 1ペア	27	27
3人で 2	6	12
3人で 3	5	15
4人で 3	4	12
5人で 4	1	4
6人で 7	2	14
6人で 9	1	9
7人で 6	1	6
10人で 12	1	12
15人で 32	1	32
23人で 70	1	70
患者数 計 181人	50	213

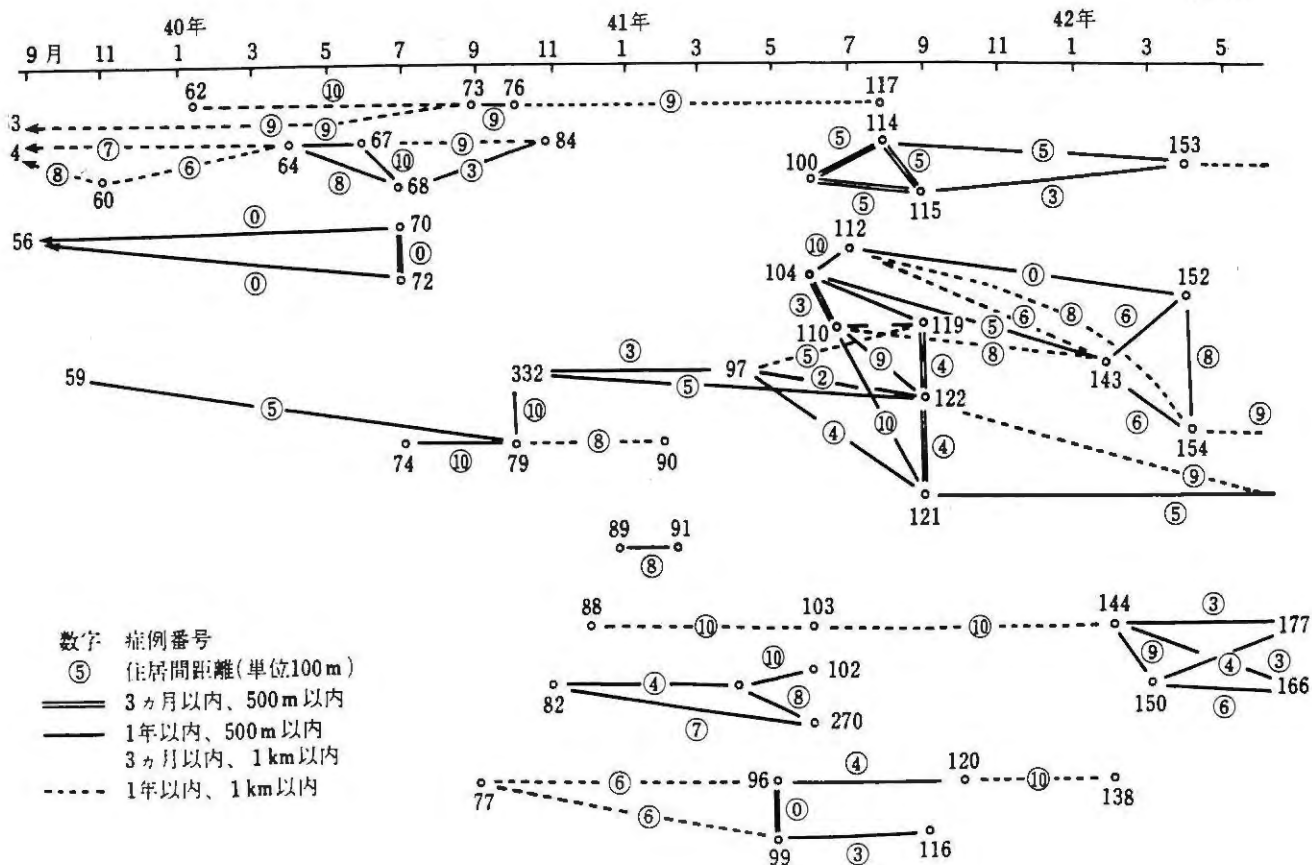
患者が加わっていた。

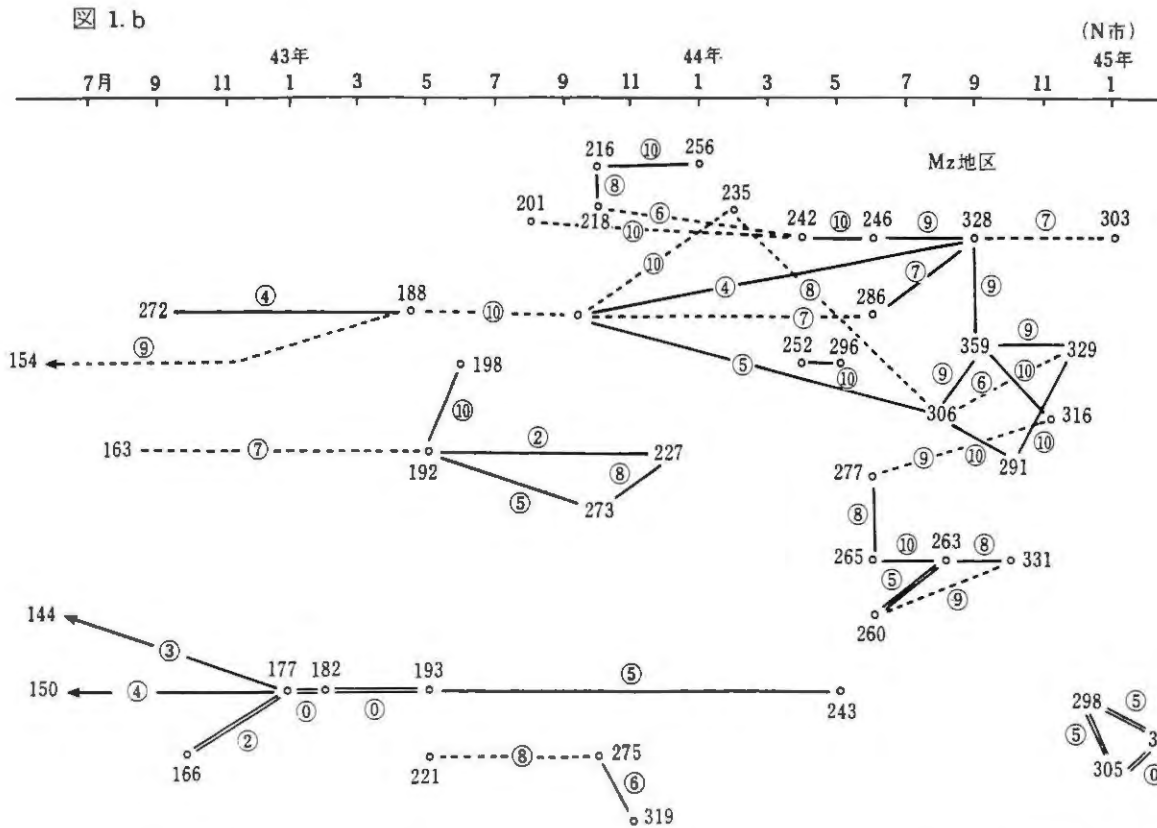
図 1 a, b, これらの関係を Time Scale上に, 昭和39年末より45年当初までの患者について, 時間と距離の関係を図式化したものである。

数字は症例番号, ○印中の数字は住居間距離(100m単位)で, = は3ヵ月以内, 500m以内のペア, — は1年以内, 500m以内又は3ヵ月以内, 1km以内のペア, は1年以内, 1km以内のペアを示している。最も多発したN地区は図2に示した。A地区は昭和40年頃から発生があったが, 42年以降とくに発生が多く, 図2に42年9月以降の患者 net が示されている。

図 1. a 発生患者の Time-Space Relationship

(N市)





このnet を地図上に還元して観察すると、昭40年以前にはCluster とする程の地区の存在は疑わしいが、40年以降においては、市の中央部3カ所、東部2カ所、中南部2カ所、東南部1カ所、南部1カ所と9地区においてかなり短い期間に患者の発生が多かったが、発生は必ずしも届出の医療機関と一致してはいなかった。

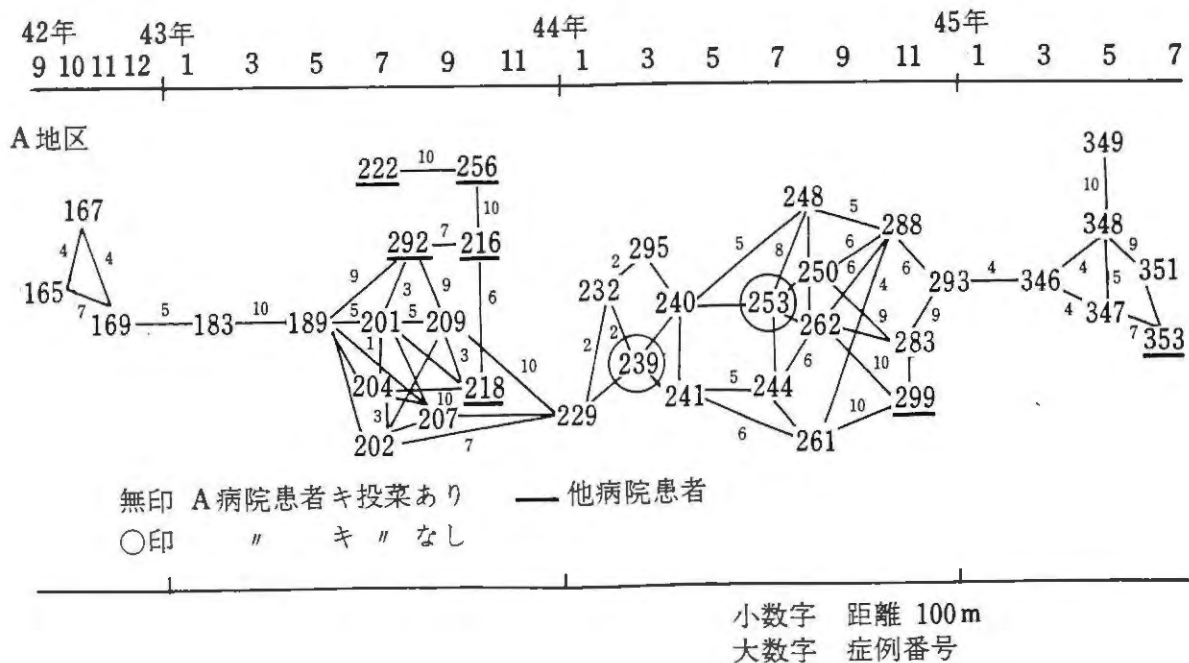


図2 SMON発生の Time and Space Relationship

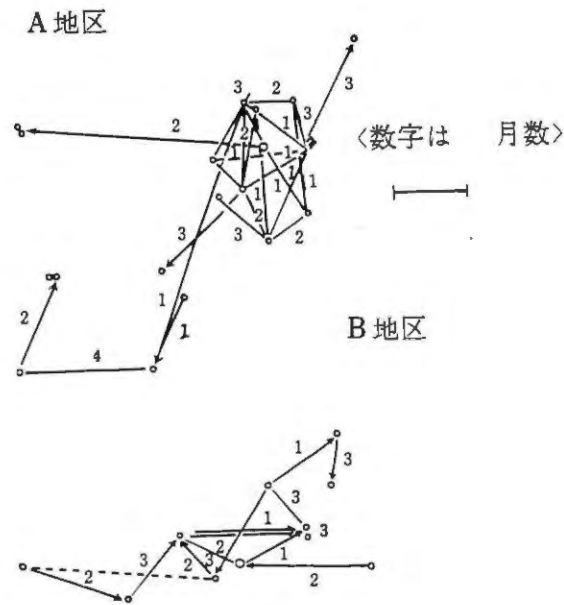


図3 A, B両地区における患者発生状況 (Space-Time Relationship)
(矢印は発生順序を示す)

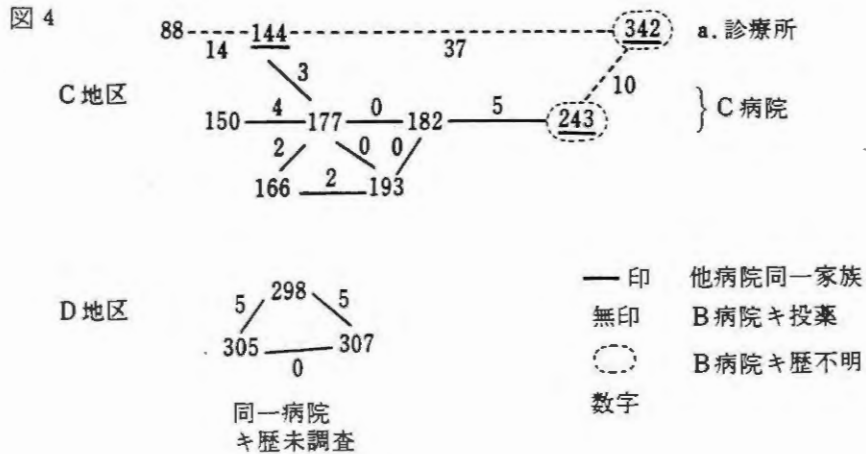
図3は最も患者の多発したA地区と、東部の集積地B地区での患者発生状況を地図上にPlotし、患者発生間隔(月)を数字で、発生順を矢印で示したものである。いずれも3カ月以内の者のみである。A地区では半径500mの範囲内に大部分が集まり、B地区は扇状をなしている。これは市街の中の人家の集簇のし方、交通機関、医療施設との関係を示すことが分った。A地区の大きく外側へのびた矢印は、最初の患者◎の近くの医療機関へ長く受診しつづけSMON発症した患家を示すが、これについては後で触れたい。

以上の結果からSMONは前報(その2)の成績の如く、患者間距離100m以内、又は400~500mに多く、この観察の如く、半径500m内外の地区に多発するが、患者が感染症の如く、逐次周囲に連続的に拡がるというより、狭い地区内に散発的に発生する型をとり、患者間の関係はそれ程明確でない。そこで前述のA, Bその他の地区で患者の発生状況を医療機関の診療録、住居環境、患者間の接触歴などの調査によって確かめようとした。

実際の住居周辺の調査では地図でみるより患家の距離はかなり離れており、交際、買物、交通機関など全く関係のない者が多く、A地区で共通していることは医療機関のみであった。B地区は東西に長い商店街と周辺の住宅街の混合地区で医療機関も幾つかに分れて共通してなかった。市の東部C地区は2つの大病院をもつ住宅地であるが、11名のうち6名が病院が共通しており、3名は同一家族で1診療所の患者であった。(図4)市の中央部、中南部の多発地帯でも患者の生活環境については一定の傾向はなく、医療機関についても100m以内のペアでも異なる医療機関に通院していた。

患者は中年以上の婦人が多く、主婦が主体であり、職業を有するものも職場で発生があった例は少な

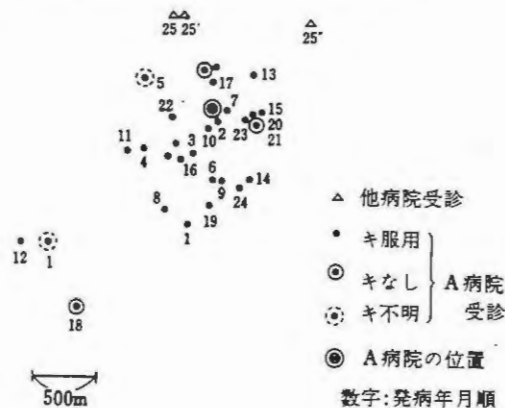
く、事務員、教員、医療関係者に多く、やせ型で胃腸障害をくり返す者が多い。同一家族又は100m以内の発生例をとり上げて接触歴から計算した潜伏期は1カ月から37カ月に及んでいた。



A地区、C地区では医療機関の診療録を全例検討しえた。抗生物質投与と本症発生の関係はみとめられないので、主にキノホルム服用との関係を調査した。

A地区でTime-Space Chinoform Relationshipを示したのが図2で、○印のキノホルム投薬なし2例と、調査しえなかった他病院受診例(Underline例)をのぞく全員がキノホルム10日以上0.9-2.7g服用していた。これを地図上にplotすると図5の如くで、◎は病院の位置でこれを中心とする半径500mの地域に患者が発生していた。№1, 12, 18の如く遠方からの来診患者中にも発病者がある。彼らは昔からの本病院の患者で、遠方からも受診しつづけた者であった。しかし3例は投薬もなく、服薬歴もなく、うち1例は内科医であった。

図5 A地区2年間の発病(住居地との関係)



C地区では図4の如くで、a診療所の同一家族3と、C病院での6例が調査しえた。前者の症例144と后者の177が3カ月以内500m以内のペアを形成しているが全く無関係であった。C地区の症例342, 243のキノホルム歴不明をのぞき、すべてキノホルムを投薬されていた。尙前述した如くこの3例の家族発生の間隔は14カ月と37カ月であった。

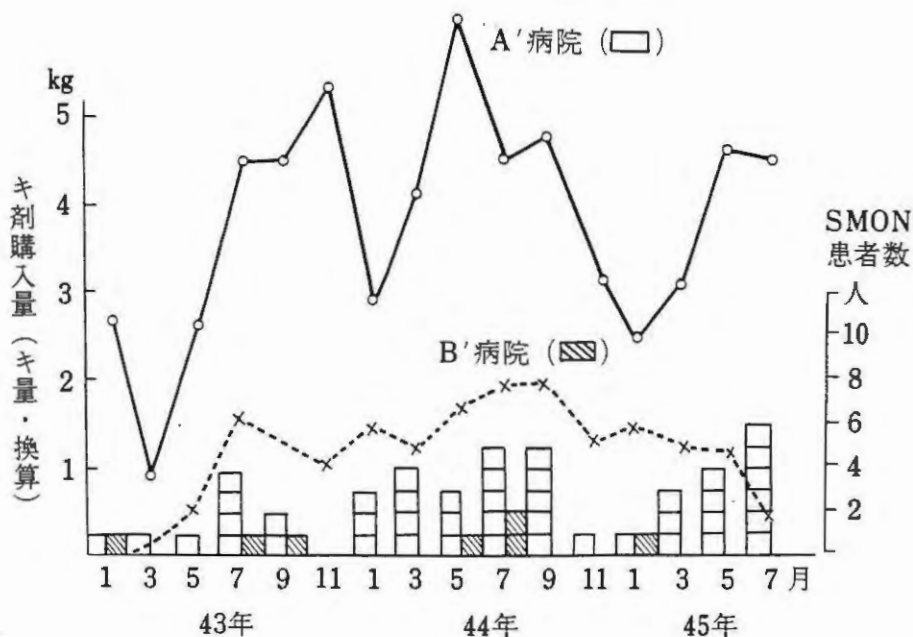
D地区では45年冬より患者が発生する様になったが、同一病院の患者でしかもキノホルムの比較的

大量投与をうけていた。

その他の薬剤と発症との関係はみられなかった。

図6は、上記A地区A病院と、C地区C病院の最近3カ年間のキノホルム剤購入量と患者発生数を示している。A病院の方が大量であり、また一日の平均投薬量も多かった。

図6 キノホルム剤購入量と患者発生状況



III 総括及び考按

人口200万のN市において、SMON患者をTime-Spaceの関係においてとらえ、その疫学特性を検討したが、患者間距離100m以内、恐らく半径500m前後の小地区に著しく集積することを見出し、更に患者間の関係について臨床疫学的調査を実施した。

その結果、患者住居間は近い様でも、実際には全く交際のない関係が多く、交通、買物、職場等接触層と発症の関係はみとめ難かった。職場内発生も医療機関をのぞいてはうすく、現在の知識では感染型と考えるには無理があると思われる。

同一家族内でも100m以内のPairでも潜伏期が不定なものも特異的とすら思われる。

一方問題となったキノホルムに関しては大部分の症例がキノホルムをかなりの期間投薬されており、又常時愛用者もあったこと、特定医療機関に集中して発生がありキノホルム購入量が多かった事実と考合せ、大きな要因であることが確められた。最も多発したA地区は、市の中心部で、その中のA病院は歴史も古く、およそ半径500mの診療圏をもつが、この範囲に患者は多発していた。殆んど患者はキノホルムの投与をうけて発症しており、キノホルム服用者は距離に関係なく遠方からの受診者でも発症者があつた。この病院はキノホルム投与量も比較的多い傾向にあつた。しかしキノホルム未服用発

症例もあり，うち1例は内科医であったことは考慮に入れる必要がある。

甲野³⁾は感染を示唆する疫学現象として，小地域での流行，家族集積性，院内発生，2次患者の潜伏期，流行地での長注度前進現象，職業差（医療職，事務職に多い），夏季の多発，逐域伝播現象などをあげているが，私共の Time Space Relationship Study の結果からは，潜伏期が不定，長注度前進現象はなく，その他の現象も伝播する感染症としてよりも医療機関集積として説明しうると思われ，その大きな部分はキノホルムと関連していると考えられるのでキノホルムとスモン発症との因果の追求が重要と思われる。

文 献

- 1) 青木国雄他 : 医学のあゆみ 75:597, 昭45年
- 2) 青木国雄他 : スモン調査協議会研究報告 昭45年11月, 昭46年3月
- 3) 甲野礼作 : 最新医学 26:1875, 昭46年