

レビュー

多座位塩基配列型別を用いたヒトカンピロバクター症の感染源帰属に関する系統的レビュー

Alison J Cody^{1,2}, Martin CJ Maiden^{1,2}, Norval JC Strachan³, Noel D McCarthy^{1,2,4}

1. 英国オックスフォード大学動物学科
2. NIHR 健康保護研究ユニット(消化器感染症)、英国オックスフォード、オックスフォード大学
3. 英国アバディーン、セント・マチャール・ドライブ、アバディーン大学生物科学部
4. 英国コベントリー、ウォーリック大学、ウォーリック医科大学

対応: Correspondence: Noel McCarthy (n.d.mccarthy@warwick.ac.uk)

本記事の引用スタイル:

Cody Alison J, Maiden Martin CJ, Strachan Norval JC, McCarthy Noel D. 多座位塩基配列タイピングを用いたヒトカンピロバクター症の感染源帰属に関する系統的レビュー。Euro Surveill. 2019; 24(43): pii = 1800696. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>. ES. 2019. 24. 43. 1800696

記事投稿日: 2018年12月19日 / 受付日: 2019年06月07日 / 掲載日: 2019年10月24日

背景: カンピロバクターは細菌性胃腸炎の世界的な主要原因であり、ヒトへの感染源を特定するための研究の動機となっている。集団遺伝学的研究は、主に多座位配列タイピング (MLST) データを用いて、この目的のためにますます適用されるようになっていく。目的: このレビューでは、これらの研究のアプローチと所見を要約し、このようなゲノム疫学における適正規範の教訓を明らかにすることを目的とした。方法: 我々は、MLST データを用いてヒトの疾病分離株を感染源に帰属させた文献を系統的にレビューした。出版物は、この種のアプローチが始まった 2001 年 1 月以降のものである。検索されたデータベースには、Scopus、Web of Science、PubMed が含まれていた。使用されたサンプルと分離データセット、MLST スキーム、および採用された帰属アルゴリズムに関する情報が得られた。主な所見を抽出し、その後、同定されたバイアスを補正して結果の検証を行った。異質性が高いためメタ分析は報告されていない。結果: 世界中で検索された 2,109 件の研究のうち、25 件が含まれ、家禽、特にニワトリがヒトへの主な感染源であることが確認された。反芻動物 (ウシまたはヒツジ) が関与している症例は一貫してかなりの割合を占めている。データのサンプリングと分析手法はさまざまで、5 つの異なる帰属アルゴリズムが用いられた。既知の感染源からの分離株の自己帰属などの検証は、5 つの論文で報告されている。検証で確認されたバイア

スの調整を報告した論文はない。結論: 検証および調整における共通のギャップは、今後のゲノム解析による帰属研究において推定値を改善する機会を強調するものである。高所得国間において、また方法論的な差異にもかかわらず、鶏肉がヒトへの主な感染源として一貫していることは、この感染源の公衆衛生上の重要性を浮き彫りにしている。

序文

カンピロバクター胃腸炎は、高、低、中所得国における急性細菌性胃腸炎の主要な原因である。確認された症例数は EU 諸国全体で増加し続けており(2013 年には 214,000 例、2016 年および 2017 年には 246,000 例)[1]、米国では年間 800,000 例以上が発生していると推定されている(2000 年から 2008 年のデータ)[2]。低所得国では、カンピロバクターが 2 歳未満児の発育不良に関与するケースが増えている[3]。

鶏肉製品は、自然実験、症例対照研究、そして最近では遺伝子型別手法の応用など、様々な手法によってヒト感染の重要なリスク因子として同定されている[4-10]。観察疫学的研究によって特定されたその他の感染源には、ウシ、ヒツジ、ブタ、野鳥、環境が含まれる [10]。

疫学的研究と並行して、集団遺伝学的解析も行われるようになり、ヒトの症例が感染源である可能性が高くなっている。これらの分析では、ヒトから分離された株の遺伝的多様性を、感染源と考えられる場所から得られたカンピロバクター分離株のコレクションと比較し、これらの感染源に定量的に帰属させることができる。

多座位配列型 (MLST) データ[8]は、このような集団遺伝学的解析で使用される標準的なデータとなっており、その結果は一般的に疫学的解析の結果と一致している[11,12]。MLST 遺伝子座の配列は、幅広い情報源から収集された大量の分離株から解読されている。このアプローチは、例えば公衆衛生やフードチェーンへの介入の結果として起こるような、ヒトへの感染源の変化を監視する潜在的な手段となる [13]。7 遺伝子 MLST 解析から得られた知見は、全ゲノム配列決定 (WGS) された分離株の大規模でサンプル数の多いデータセットがヒトや推定感染源から蓄積されるにつれて、より広範なゲノムデータを用いた解析にも役立つ。マルチプレックス PCR、PFGE、比較ゲノム・フィンガープリンティングなどの他の技術は、広く採用されておらず、全ゲノムベースのアプローチとの互換性もない。

MLST データを解析した研究は、適用された解析アルゴリズムと使用された参照データセットの両方において様々である[13-18](本稿を通して「参照」データは、ヒトの感染源となりうる動物種などの既知のリザーバからのデータを表す)。ここでは、MLST 解析を用いてヒト集団の感染源を特定することを目的とする: (i) 現在までのこれらの研究から得られた知見を要約すること、(ii) 使用されたアプローチを説明すること、(iii) これらのデータおよび今後利用可能になるであろうより広範なゲ

ムデータを用いて、遺伝的感染源帰属に関するさらなる研究の指針となる教訓を明らかにすることである。

方法

検索戦略

文献検索戦略では、MLST に基づく帰属アルゴリズムを用いて、ヒト感染症から分離されたカンピロバクターを感染源とする可能性のある論文を同定することを目的とした。Scopus、Web of Science、PubMed の各データベースで、以下の用語からなる検索文字列を用いて系統的検索を行った:「カンピロバクター\$」および「多座位 または 遺伝子型 または 遺伝子型解析」および「感染源\$ または 割り当て または 帰属」および「ヒト または 臨床 または 疾患」。これらは2017年11月23日に実施され、*C. jejuni* MLST スキームがこの年に初めて記載されたため、2001年1月以降に発表されたものに限定された[8]。

3つの検索から得られた出版リストは統合され、重複する記録は削除された。残りの研究のタイトルと要約は、MLST ベースのアルゴリズムを用いて、臨床 *C. jejuni* および/または *C. coli* 分離株の感染源集団への帰属を英語で記述していることを確認するためにレビューされた。その後、最終リストの全文を検討し、組み入れ基準を満たすかどうかを確認した。これらの論文の参考文献欄も検索し、さらに候補となる論文を探した。

得られた論文リストの文章を精査し、以下を確認した:(i)使用されたデータセット(そのサイズ、地理的起源、発病年、分離源となる可能性のある株など)、(ii)分離株が得られたサンプルの種類(鶏肉小売、牛糞サンプルなど)、(iii)採用された帰属方法、(iv)タイピングスキームにおける遺伝子座、(v)既知の分離源からの分離株の自己帰属などの検証、(vi)同定されたバイアスを補正するための帰属の調整、(vii)各感染源に帰属するカンピロバクター臨床分離株の割合。

関連する詳細が本文中にない場合は、入手可能なデータから値を算出するか、可能であれば著者に問い合わせ入手した。複数のデータセットから得られた結果を比較した論文、例えば異なる年の臨床サンプルを比較した論文や、農村部と都市部の疾患サンプルを比較した論文では、ベータスライン値または平均値をこのレビューで報告している。

統計分析

最も一般的に使用されている2つのアルゴリズム(Asymmetric Island (AI) [17]およびSTRUCTURE[19])により推定された *C. jejuni* の家禽によるヒト感染の割合を2群平均比較検定により比較し、StataIC 15(StataCorp LP、テキサス州)の `metaprop` コマンドによるI²指数を用いて研究間のこの割合のばらつきを説明した。

結果

系統的レビューとメタ分析のための優先報告項目 (PRISMA) のフロー図 (図 1) と表に詳述した検索結果とその後の除外により、25 件の論文が得られた [13,14,16,17,20-41]。

データセット

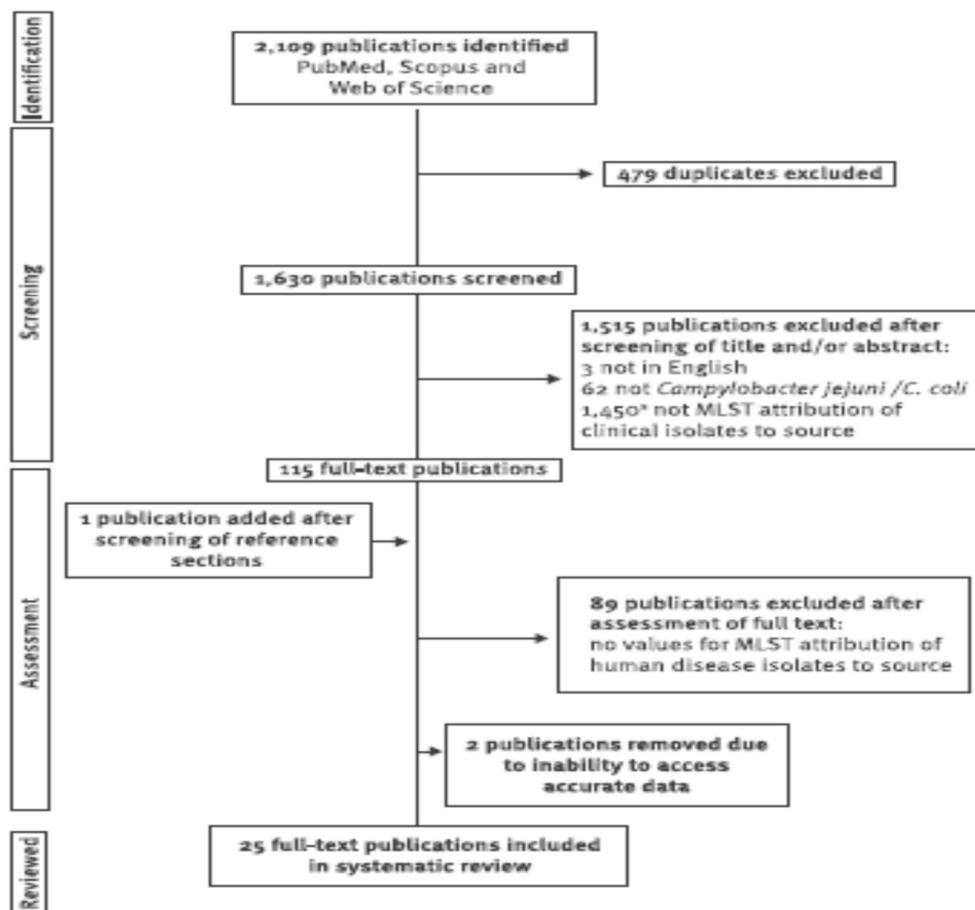
12 の論文は *C. jejuni* のみを調査し [13,14,16,17,21-24,27,28,35,41]、3 つの論文は *C. coli* のみを調査した [32,34,37]。 *C. jejuni* と *C. coli* の両方を検討した 10 の論文 [25,26,29-31,33,36,38,39,42] のうち、6 件が単一種による結果を示し [25,26,29,30,33,36]、4 件が 2 つの種について共同で帰属を報告している [31,38,39,42]。イギリス (n=9 研究)、ニュージーランド (n=5)、オランダ (n=3)、ドイツ (n=2)、ルクセンブルク (n=2)、スイス (n=2)、オーストリア、カナダ、デンマーク、フランス、イタリア、スロベニア (各 n=1 研究) のヒト臨床分離株が含まれる (補足表)。

15 件の論文が、複数の動物宿主候補種または動物種と環貯留層からの分離株を 1 つのクラスとして組み合わせた参照データセットを使用したことを報告している。5 つの論文 [14,27,29,32,35] では、主に鶏肉を含むが他の養殖鳥類も含む家禽類のデータセットが、6 つの報告 [21,29,32,36,37,41] では、反芻動物として組み合わせられた牛と羊の分離株が、11 の論文 [13,16,27,30-32,35-38,43] では、少なくとも水と野鳥の分離株からなる環境カテゴリーが、帰属源として使用された。5 つの研究 [22,28,32,39,40] の参照データセットでは、同じ供給源から得られた異なるサンプルタイプの分離株を組み合わせるのではなく、各宿主動物種について単一のサンプルタイプ (小売肉や糞便など) を考慮した。

疾患分離株の帰属元となりうる集団の数は、最高で 8 [17]、最低で 2 [26] であり、参照データセットのサイズは、レビューした論文全体で 2 [29] から 1,288 [21,36] サンプルであった (補足表)。11 の発表では、ヒトの症例と同じ時期の感染源分離株が用いられており [13,16,21,24,26-28,34,35,37,40]、ヒトの症例と感染源分離株との間の時間的差異は、最大で 1 年から 12 年の間であった。残りの論文の中で、ヒトの症例と感染源との間の最も長い時間差は 28 年であった [38]。

図 1

2001 年 1 月以降、多座位塩基配列タイピングを用いたヒトカンピロバクター症の感染源帰属に関するシステマティックレビューに含める論文を特定するために用いた検索戦略のフロー図



Identification	識別
Screening	スクリーニング
Assessment	評価
Reviewed	レビュー済み
2,109 publications identified PubMed, Scopus and Web of Science	2,109 の論文が PubMed、Scopus、Web of Science を特定
479 duplicates excluded	479 の重複を除く
1,630 publications screened	1,630 の出版物をスクリーニング
1,515 publications excluded after screening of title and/or abstract: 3 not in English	タイトルおよび/または摘要のスクリーニングの結果、1,515 の論文が除外された: 3 つは英語ではない

62 not <i>Campylobacter jejuni</i> / <i>C. coli</i> 1,450a not MLST attribution of clinical isolates to source	62 はカンピロバクター・ジェジュニ/ <i>C. coli</i> (大腸菌)ではない 1,450 a の臨床分離株の MLST による分離元への帰属を行わない
115 full-text publications	115 の全文掲載
1 publication added after screening of reference sections	参考文献セクションのスクリーニング後に追加された出版物 1 件
89 publications excluded after assessment of full text: no values for MLST attribution of human disease isolates to source	全文を評価した結果、89 の論文が除外: ヒト疾患分離株の感染源への MLST 帰属に関する値はない
2 publications removed due to inability to access accurate data	正確なデータにアクセスできないため、2 つの出版物が削除された
25 full-text publications included in systematic review	25 の全文掲載出版物が系統的レビューに含まれる

MLST: 多座位配列タイピング

^a 検索語は広範であり、出典帰属とは関係のない論文や他のアプローチを用いた論文など、非常に多様な除外理由と対応する多様な論文をもたらした。この多様性を有益に要約することはできなかった。

ある研究では、国内(海外渡航歴なし)と渡航に関連したヒトの症例を明確に分けて検討し [14]、またある研究では、2 カ国の臨床サンプルの帰属結果を比較している [41]。参照データセットは、10 件の研究 [13、16、26、28、32、34、35、39、40、43] で臨床分離株と同じ国に限定されており、11 件目の論文では国内のヒト症例分離株と旅行関連症例分離株とが比較されている [14]。さらに 2 つの論文では、国内症例と同様の疾患遺伝子型頻度を共有することが確認された国内以外のソースからの参照データが含まれており [23、30]、3 つ目の論文では、症例と同じ国の参照 MLST データと異なる国の参照 MLST データを用いて帰属結果を比較している [38]。残りの論文は、国際的に広く分布している場所から分離された参照株を使用した。

アトリビューションモデルおよびデータ

対象となった研究は、5 つの帰属アルゴリズムのうち 1 つ以上を使用している: (i) 非対称アイランド (AI) モデル (n=13) [17]、(ii) STRUCTURE (n=11) [19]、(iii) 修正ハルド (MH) モデル (n=4) [16]、(iv) オランダモデル (n=2) [44]、(v) ハルドモデル (n=1) [45] (補足表)。出版物のうち 24 は、Dingle によって最初に記述された 7 つのハウスキーピング遺伝子に基づくデータを報告しており

[7, 8]、1 つは 15 の新規宿主分離遺伝子座を同定し使用した [41]。 *C. jejuni* と *C. coli* の両方からなる臨床データセット、および 2 つの種を個別に考慮したデータセットは、STRUCTURE または AI 解析のいずれかを用いて分析し、Dutch、Hald、MH の帰属モデルを用いた研究は *C. jejuni* の解析に限定した(補足表)。25 の論文のうち 5 つが複数の帰属法を用いているが[13,14, 24, 35, 36]、そのうちの 1 つは単一のモデルからの結果しか報告していない[35]。

自己帰属とその他の検証

自己帰属は、例えばニワトリ由来の分離株がニワトリ宿主参照サンプルに帰属する確率を推定し、これを繰り返して精度を測定する。これらの分析は、AI、STRUCTURE、または両方のアルゴリズムを使用した 5 つの論文で実施され、テストされた各ソースの平均的なパーセンテージ精度値が報告されている[26, 36-38, 41]。 *C. jejuni* [36]と *C. coli* [26, 37, 38, 41]の両方で、AI は STRUCTURE アルゴリズムよりも高い自己帰属精度を示した。自己帰属で確認されたバイアスに基づき、ヒトの症例から分離された株のその後の帰属を調整したことを報告した論文はなかった。

帰属結果

AI モデルによる 7 遺伝子座 MLST を用いたヒト *C. jejuni* 分離株の家禽への帰属率は 57%~83%[13, 14, 17, 23, 24, 29, 30, 33, 36]、STRUCTURE モデルは 44%~77%[22, 25-28, 36, 41, 46]、Dutch モデルは 52%~58%[13, 24]、Hald モデルは 52%[14]、MH モデルは 62%~80%[13, 16, 24, 35]であった(図 2 および補足表)。複数の帰属アルゴリズムを用いた *C. jejuni* データセットの結果を報告している 4 つの研究全てにおいて、AI モデルは他の方法よりも高い割合で家禽に帰属していた[13, 14, 24, 36]。15 の *C. jejuni* 遺伝子座の STRUCTURE 解析を用いた 1 つの研究では、57%が家禽に起因するとされている[41]。I² 指数によって決定される、家禽に起因する推定値の研究間のばらつきは、AI 解析と STRUCTURE 解析の両方で 90%以上であり、研究間のばらつきが大きいことを示しているため、方法別または全体的な結果の単一の要約推定値は支持されない(図 2)。

AI モデルを用いた研究 [29, 30, 32, 33, 36, 37]ではヒト大腸菌の 38.0%から 82.4%が家禽由来と推定され、STRUCTURE を用いた研究 [25, 26, 34, 36]では 40.0%から 86.4%が家禽由来と推定された。

表

ヒトカンピロバクター感染症の動物由来または環境由来帰属分析に使用された参照データセットの構成を示す、レビューされた研究の概要(2001~2017年)(n = 25 研究)

論文 (著者/年)	家禽/鶏肉	反芻動物/牛 /羊	環境/野鳥 データセット	ソースごとに複数 のサンプルタイプ	ソース集団数		臨床分離株と 基準分離株と の間の年数 (最大値)
					<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	
Bessell (2012) [46]	鶏肉	反芻動物	野鳥	はい	3	NA	16
Boysen (2014) [14]	家禽	牛	NA	はい	5	NA	1 ^a
Cody (2015) [22]	鶏肉	牛、羊	野鳥	いいえ	4	NA	14
Di Giannatale (2016) [23]	鶏肉	牛、小型反 芻動物	野鳥、環境	はい	6	NA	データなし
French (2008) [24]	鶏肉	牛、羊	野鳥、環境水	はい	5	NA	3 ^a
Jonas (2015) [25]	鶏肉	牛	NA	はい	3	3	6
Kittl (2013) [26]	鶏肉	NA	NA	はい	2	2	10 ^a
Kovac (2018) [27]	家禽	牛	環境(野鳥を含 む)	はい	3	NA	12 ^a
Levesque (2013) [28]	鶏肉	牛	環境水、野鳥	いいえ	4	NA	2 ^a
Mossong (2016) [29]	家禽	反芻動物	環境水	はい	4	4	10
Mughini Gras (2012) [30]	鶏肉	牛、羊	環境(野鳥を含 む)	はい	5	5	13
Mughini Gras (2012) [31]	鶏肉	牛、羊	環境(野鳥を含 む)	はい	5	5	13
Mullner	鶏肉	牛、羊	環境(野鳥を含 む)	はい	4	NA	3 ^a

(2009 ^a) [16]			む)				
Mullner (2009 ^b) [13]	鶏肉	牛、羊	環境(野鳥を含 む)	はい	4	NA	3 ^a
Nohra (2016) [32]	家禽	反芻動物	環境水	いいえ	NA	3	5
Rosner (2017) [33]	鶏肉	牛	NA	はい	5	5	10
Roux (2013) [34]	鶏肉	牛、羊	NA	はい	NA	4	1 ^a
Sears (2011) [35]	家禽	牛、羊	環境水	はい	4	NA	3 ^a
Sheppard (2009) [36]	鶏肉	反芻動物	環境(野鳥を含 む)	はい	3 ^b	5 ^b	16
Sheppard (2009) [37]	鶏肉	反芻動物	環境(野鳥を含 む)	はい	NA	5	6
Smid (2013) [38]	鶏肉	牛、羊	環境(野鳥を含 む)	はい	4	4	28
Strachan (2009) [39]	鶏肉	牛、羊	野鳥	いいえ	5	5	6
Strachan (2013) [40]	鶏肉	牛、羊	野鳥	いいえ	5	5	2 ^a
Thépault (2017) [41]	鶏肉	反芻動物	環境水	はい	3	NA	10
Wilson (2008) [17]	鶏肉	牛および羊	野鳥、水、砂	はい	8	NA	12

Inc.: 含む; NA: 該当しない、つまりこの種 (*C. jejuni* または *C. coli*) または可能性のある感染源は研究に含まれなかった。

a 同じ時間範囲の臨床データと属性データセット

b *C. jejuni* の結果は反芻動物について、*C. coli* の結果は牛と羊について別々に記載

C. jejuni と *C. coli* の両菌種の結果が一緒に報告された場合、AI モデルは 68% から 77% を家禽に起因するとし [31, 38]、STRUCTURE は 19% から 48.7% の範囲を特定した [39, 40]。AI モデ

ルを用いた研究では、STRUCTURE モデルよりも家禽に起因する *C. jejuni* 分離株の数が有意に多かったが ($p = 0.007$)、これら 2 つの方法による家禽に起因する *C. coli* 分離株については差が検出されなかった。

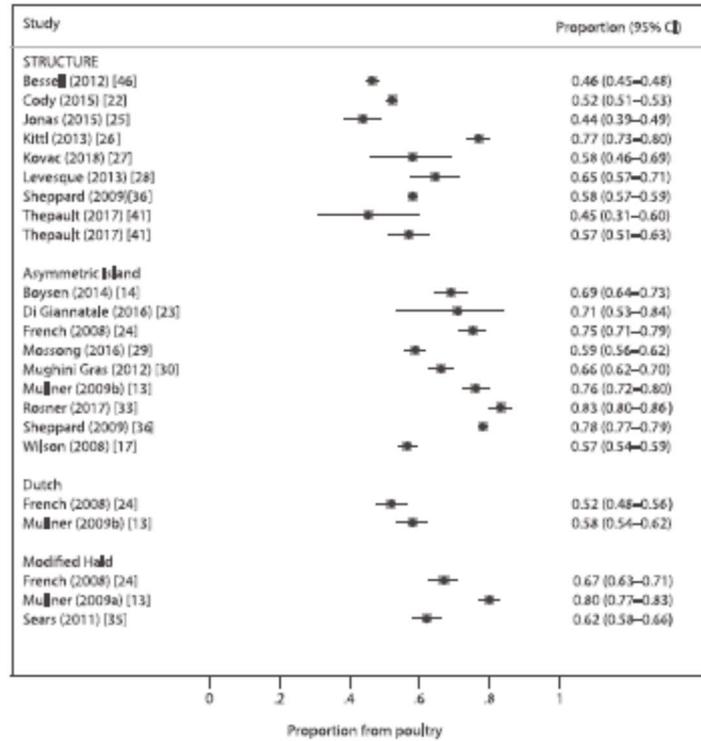
7 遺伝子座 MLST を用いて *C. jejuni* の家禽、牛、およびその他の感染源への帰属を報告したすべての論文において、羊[22]とペット[33]をそれぞれ 2 番目に多い感染源として同定した 1 つの STRUCTURE 解析と 1 つの AI 解析を除いて、牛はすべての方法で同定された 2 番目に多い感染源であった。ウシとヒツジを一緒に考慮した場合、3 つの 7 遺伝子座 MLST 研究[21, 29, 36]で使用されたアルゴリズムに関わらず、ウシとヒツジは 2 番目に多く同定された *C. jejuni* 感染源であった。

ある AI 分析 [32] では反芻動物が、ある STRUCTURE 分析 [34] ではヒツジが、さらにある STRUCTURE 分析 [36] では家禽とヒツジが同程度の割合で臨床的 *C. coli* の感染源として特定された。ヒトの *C. coli* 感染源について検討した残り 5 件の AI [29, 30, 33, 36, 37] 研究および 1 件の STRUCTURE [25] 研究では、家禽類が圧倒的に多く、次いで牛または反芻動物の複合クラスであった。

C. jejuni と *C. coli* を組み合わせたデータセットの AI 解析を報告した 2 つの研究[31, 38]は、いずれも家禽を第一次感染源、家畜を第二次感染源としている。両種を対象としたある STRUCTURE 分析では、3 つの期間での帰属を比較した結果、家禽が主な疾病源であり、二次的な疾病源は最終調査期間でウシからヒツジに変わったと報告されている[40]。都市部と農村部の小児における *C. jejuni* と *C. coli* の感染源について調査した STRUCTURE 分析によると、都市部では家禽が圧倒的に多く、次いで牛であったが、農村部では牛が多く、野鳥が二次感染源であった[39]。

図 2

カンピロバクター・ジェジュニ臨床分離株のうち、家禽に起因するものの割合の異なる研究によるフォレストプロット、およびこれらの推定値の不確実性



Study	研究
Proportion	比率
STRUCTURE	構造
Asymmetric Island	非対称島
Dutch	オランダ
Modified Hald	改良型ハルド
Proportion from poultry	鶏肉からの割合

CI: 信頼区間

構造(STRUCTURE)と非対称島(Asymmetric Island)モデルの I2 指数は 90%以上であるため、要約推定値は示していない。

考察

このレビューでは、家禽類と反芻動物が、調査した環境全体においてヒトカンピロバクター症の主

な感染源であり、ヒトカンピロバクター症例の半数以上が家禽類に起因していることを裏付けている。調査した集団、使用したアルゴリズム、潜在的発生源の参照データセットを選択するアプローチなど、研究は様々であったが、発生源としての家禽類の重要性は一貫して確認されている。すべての研究は高所得国のもので、中低所得国についてはかなりのエビデンスギャップがある。

研究間の比較は、使用されたアプローチが多岐にわたるため、限界があった。その多くは、より限定されたローカルデータとともに、一般に公開されているデータセットを利用することで参照集団の規模を拡大し、時にはヒト分離株データセットから遠く離れたソースデータを利用することもあったが、一方でヒト感染に時間的にも場所的にも近い小規模な参照データセットに限定したのもあった。宿主に関連した遺伝的シグナルは、地理的な影響よりも強いことが示されているが [20]、単一の宿主由来分離株間の地理的距離は、帰属分析にバイアスを引き起こす可能性がある [20, 47]。Smid ら[38]は、AI の帰属の結果に影響する様々な要因を調査し、同時期のデータでないものや他国のデータを含めるとオランダ病分離株の鶏肉への帰属が減少することを明らかにした。他の著者は、帰属データセットに含める分離株の原産国を決定するために、主成分分析を行った[30, 31, 33]。分離株間の時間的な隔たりもバイアスを生じさせる可能性があり、*C. jejuni* 集団よりも *C. coli* 集団でより顕著な影響が報告されている[26]。潜在的な感染源から得られた、より大規模で多様な参照データセットと、ヒト症例分離株により時間的・場所的に近い小規模なデータセットとの相対的な利点に関する明確な証拠はない。

検討された情報源の数や構成も、研究によって異なっている。環境分離株は、野生動物による汚染だけでなく、農場スラリー、農業排水、屠畜場排水の処理によって汚染される可能性のある水サンプルも含まれることが多い[28, 30]。実際、反芻動物はこうした手段による飲料水汚染の事例にも関与している [48]。一般に公開されているデータベースコレクションから取得したデータセットは、サンプルの種類を詳述することはほとんどなく、食物連鎖の複数の地点からのサンプルを含むことが多い[13, 14, 17, 23, 25, 26, 30, 31, 33-38, 41, 46, 49, 50]。すべての遺伝子型が同じように食品加工処理に耐えられるわけではないため、例えばブロイラー農場の検体は、小売店の鶏肉から採取した検体よりも、鶏肉由来のカンピロバクターに多くの人々が暴露されたことを正確に表していない可能性がある[51]。反芻動物(ウシとヒツジ)の原集団は、ウシとヒツジを別々にしたデータセットではなく、複合したものを使用した研究もあるが、そうでない研究もあり、研究間の比較可能性をさらに制限している。これらの反芻動物種は、カンピロバクター個体群を実質的に重複して宿主としている可能性がある [52]。

使用した 7 遺伝子座 MLST データは、主にこの方法論の原著[8]に記載されている技術を用いて取得されたものであるが、全ゲノム配列(WGS) データがより一般的になったため、現在ではほとんど取って代わられている。この変更にもかかわらず、WGS 分析における遺伝子ごとのアプローチの後方互換性は、既存の帰属方法論で使用するための関連する内部遺伝子断片対立遺伝子の

抽出を可能にし、また、そのようなアルゴリズムで使用するための追加遺伝子の同定を容易にする[53]。現在までに、WGS から同定された代替遺伝子座を用いた帰属を詳述した発表は 1 件しかないが、この研究では 7 遺伝子座 MLST との比較は行われていないため、この新しい方法論がジェネラリスト遺伝子型の帰属精度を向上させたかどうかを判断することはできなかった[41]。

同じデータセットを分析した異なるアトリビューションモデルの結果を比較した結果、モデルの選択が重要であることが判明した。AI アルゴリズムと STRUCTURE アルゴリズムの結果から、AI モデルはヒトのカンピロバクター感染を家禽に多く起因させるのに対し、STRUCTURE アルゴリズムは反芻動物に多く起因させることが示された[36]。これらの観察結果は、これら 2 つのアルゴリズムを用いた *C. jejuni* の全研究のデータを評価した結果、AI が家禽に起因する割合が高いことが確認された。

AI、MH、Dutch の 3 つのモデルを用いて、非常に類似した *C. jejuni* のデータセットを解析した 2 つの論文[13, 43]でも、同じパターンの結果が観察された。すべての解析で家禽類が優勢であったが、その程度は MH や Dutch のアルゴリズムよりも AI の方がより極端であった。さらに、オランダのモデルでは、AI モデルや MH モデルよりも、環境および野鳥が原因となっている症例数が多いことが確認された。

帰属アプローチの正確性が検証されたのは 5 つの研究のみである。AI は STRUCTURE よりも正確に家禽を自己帰属させることを示唆する証拠もあるが、逆のことを報告する灰色文献もある[54]。自己帰属テストで推定されたバイアスのために、ヒト分離株の帰属で得られた生の結果を調整したことを述べた研究はない。

この系統的レビューでは、家禽類がヒトのカンピロバクター症の主要な感染源であることを示す説得力のある証拠がまとめられている。これらの研究は主にヨーロッパとニュージーランドで行われたもので、カンピロバクターが特に大きな健康被害をもたらす可能性のある中低所得国に関するエビデンスのギャップを浮き彫りにしている[3]。また、このレビューでは、ほとんどの研究が自らの正確性を評価しておらず、質と比較可能性に関して著しい限界があることが示されている。さらに、精度とバイアスを測定した研究では、各感染源からヒトに感染する割合の推定値を調整したり、感度分析を行ったりするために、これを用いたものはなかった。同じ MLST データを用いたほとんどすべての研究において、合意された最適な方法への進化が見られないことは驚くべきことである。WGS データがますます利用可能になり、研究間で異なる遺伝子データを使用できるようになると、一貫性のある、あるいは最適なアプローチに移行することは、比較可能性を確保するために重要ではあるが、さらに難しくなる可能性がある。自己帰属のような正確性とバイアスのテストや、不完全な出所帰属を考慮した感度分析の性能は、さらに重要になるだろう。我々は、既知の発生源からの分離株の帰属や、特定されたバイアスの調整などのアプローチを用いた検証を、今後の集団遺伝学

的発生源帰属研究および報告書に含めることを推奨する。

謝辞

本研究は、英国食品基準庁[認可番号 FS101013]、ウェルカム・トラスト[認可番号 087622 から M.C.J.M.、072782MA から N.D.M.]、および英国公衆衛生庁(PHE) と提携してオックスフォード大学の胃腸感染症における国立衛生研究所健康保護研究ユニット(NIHR HPRU)の支援を受けた。表明された見解は著者のものであり、FSA、NHS、NIHR、保健省、英国公衆衛生庁のものとは限らない。

利益相反

申告なし。

著者の貢献

Alison Cody は、文献検索、分析、第 1 稿の執筆、および作品の修正を担当した。Noel McCarthy は、本研究の発案と指揮を執り、いくつかの分析を行い、原稿と今回の改訂版の編集を行った。Norval Strachan および Martin Maiden は研究計画に貢献し、原稿のレビューと編集を行った。

ライセンス、補足資料および著作権

本記事は、クリエイティブコモンズ表示(CC BY 4.0)ライセンスの条件の下で配布されているオープンアクセス記事である。ただし、出典の適切なクレジットを明記し、ライセンスへのリンクを提供し、変更が加えられた場合はその旨を明記する必要がある。

記事中で言及された補足資料はすべてオンライン版で閲覧可能である。

本稿の著作権は著者またはその所属機関に帰属する(2019年)。