

山梨県における散発下痢症患者由来サルモネラの 細菌学的特徴 (2000～2004)

大沼正行 野田裕之 金子通治

Epidemiological and Bacteriological Studies on *Salmonella* Isolated from Patients
with Sporadic Cases of Diarrhea in Yamanashi Prefecture (2000～2004)

Masayuki OHNUMA, Hiroyuki NODA and Michiharu KANEKO

キーワード：サルモネラ, 散発下痢症, エンテリティディス, 薬剤感受性試験

はじめに

サルモネラは、発熱、下痢、腹痛を主徴とする急性胃腸炎の原因菌である。O抗原およびH抗原の組み合わせにより、2,000種以上の血清型に分類されている。その中で約100種類の血清型が、家畜や家禽などの動物の腸管内に生息し、これらの動物の糞便で汚染された飲食物(食品, 水)を介して間接的に、あるいはヒトからヒトに直接感染する代表的な人畜共通感染症の原因菌である。

サルモネラを原因菌とした食中毒の国内における発生状況は、1988年までは、*Salmonella* Typhimuriumが常に患者数の上位を占めていた。しかし1989年から卵およびその関連製品を原因食品とした*S. Enteritidis*(以下, SE)による食中毒事例が全国的に激増し、患者数、事件数ともに上位を占めるようになった。また、1999年にはイカ乾製品を原因食品とした*S. Oranienburg*, *S. Chester*による散発的集団食中毒事件(diffuse outbreak)が発生し、全国46都道府県で1,634名の患者が認められた¹⁾。さらに近年は、海外での多剤耐性*S. Typhimurium* フェージ型DT 104の問題や、*S. Infantis*による鶏肉汚染など、サルモネラによる食中毒、散発下痢症の流行は公衆衛生上問題となっている。

当所では、県内のサルモネラ食中毒を予防するための基礎資料を得る目的で、ヒトからの分離菌の血清型をはじめ、食品や生活環境のサルモネラ汚染についても調査研究を行ってきた^{2～14)}。今回、2000年から2004年までの5年間に県内のヒト散発下痢症から分離されたサルモネラについて分離状況、血清型、薬剤感受性等を検討したので報告する。

材料と方法

調査期間および調査対象

2000年1月から2004年12月までの5年間の調査期間とした。県内の6医療・検査機関等から血清型の同定を依頼されたヒト散発下痢症由来の550株を調査対象とした。

薬剤感受性試験

NCCLS法の規格に準拠した一濃度ディスク法(BBL センシディスク)を用いて測定した。使用した薬剤は、スルフィソキサゾール(SA)、ストレプトマイシン(SM)、テトラサイクリン(TC)、クロラムフェニコール(CP)、カナマイシン(KM)、アミノベンジルペニシリン(ABPC)、セファロチン(CET)、セフォキシチン(CFX)、モクスラクタム(LMOX)、ノルフロキサシン(NFLX)、ナリジクス酸(NA)、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤(ST)の12薬剤である。

結 果

分離株の血清型

2000年から2004年の5年間に血清型の同定を依頼された株数は550株で、34種類の血清型に分類された。表1に示したとおり最も多く分離された血清型は、SEで381株、69.3%を占め、2位以下と10倍の差があった。次いで*S. Typhimurium*が39株(7.1%)、以下*S. Saintpaul*が22株(4.0%)、*S. Infantis*14株(2.5%)、*S. Agona*9株(1.6%)、*S. Newport*9株(1.6%)であった。

分離株数が上位のSE, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*の3血清型は、調査を開始した1985年以降、毎年連続

して分離された。既報（1996～2000）¹³⁾で2株以上分離された血清型のうち、今回調査した5年間で分離されなかった株は、S. Oranienburg, S. Litchfield, S. Chester, S. Stanley, S. Tennessee, S. Haifa, S. Schwarzengrund, S. Champaign, S. Schleissheimの9血清型であった。特にS. Litchfieldは1985年～1999年の間、毎年連続して分離されていたが今回調査した5年間では1株も分離されなかった。逆に、今回調査した5年間で既報より分離株数が2倍以上増加した血清型は、S. Saintpaul, S. Agona, S. Newport, S. Hadarであった。

調査を開始した1985年以降初めて分離された血清型は、S. Dublin, S. Emek, S. Manhattan, S. Orientalis, S. Surat, の5血清型であった。

年次別分離株数

年次別の発生状況は、最近5年間では2000年が273株と最も分離株数が多かったが、以降減少し2002～2004年は、2000年の5分の1以下まで激減した。2002年は調査を開始した1985年以来、最も少ない株数であった。既報¹³⁾で報告した1996～2000年の5年間のSE分離株数

表1 年次別、血清型別のサルモネラ分離状況

血清型	2000年	01	02	03	04	計	(%)
S. Enteritidis	244	80	21	20	16	381	(69.3)
S. Typhimurium	12	7	7	5	8	39	(7.1)
S. Saintpaul	1	7	5	5	4	22	(4.0)
S. Infantis	3	2	2	3	4	14	(2.5)
S. Agona	2	1	—	6	—	9	(1.6)
S. Newport	2	3	3	1	—	9	(1.6)
S. Hadar	—	2	2	1	—	5	(0.9)
S. Montevideo	1	2	—	—	2	5	(0.9)
S. Paratyphi B	—	1	1	1	2	5	(0.9)
S. Virchow	1	1	—	1	2	5	(0.9)
S. Braenderup	1	1	—	—	2	4	(0.7)
S. Weltevreden	—	3	—	—	1	4	(0.7)
S. Bareilly	1	1	1	—	—	3	(0.5)
S. Heidelberg	—	1	1	—	1	3	(0.5)
S. Hvitvingfoss	—	1	—	1	1	3	(0.5)
S. Nagoya	—	2	—	—	1	3	(0.5)
S. Brandenburg	—	1	—	—	1	2	(0.4)
S. Dublin	—	2	—	—	—	2	(0.4)
S. Manhattan	—	1	—	—	1	2	(0.4)
S. Mbandaka	1	—	—	—	1	2	(0.4)
S. Surat	—	2	—	—	—	2	(0.4)
S. Thompson	—	2	—	—	—	2	(0.4)
S. Anatum	—	1	—	—	—	1	(0.2)
S. Bovismorbificans	—	1	—	—	—	1	(0.2)
S. Cerro	—	—	—	1	—	1	(0.2)
S. Derby	—	1	—	—	—	1	(0.2)
S. Emek	—	—	—	1	—	1	(0.2)
S. Schleissheim	—	—	—	1	—	1	(0.2)
S. Kottbus	—	—	1	—	—	1	(0.2)
S. Livengstone	—	1	—	—	—	1	(0.2)
S. Orientalis	—	—	—	1	—	1	(0.2)
S. Poona	—	—	—	—	1	1	(0.2)
S. Rissen	1	—	—	—	—	1	(0.2)
S. Singapore	—	—	—	—	1	1	(0.2)
Others	3	—	2	5	2	12	(2.2)
合計	273	127	46	53	51	550	(100)

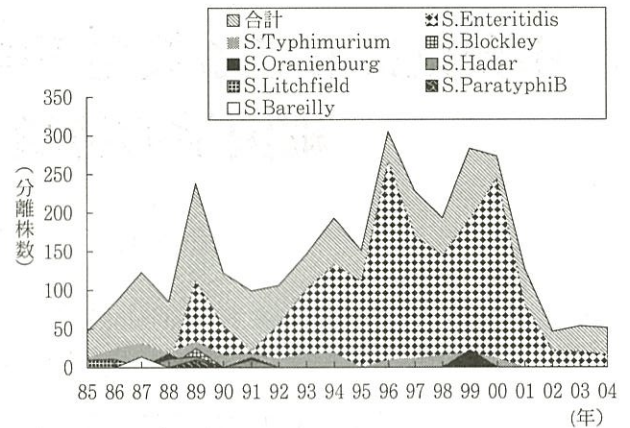


図1 ヒト散発下痢症由来サルモネラの年次別分離状況

は1,016株であったが、今回の5年間のSE分離株数は381株であり、SEの分離株数の減少が顕著にみられた。

図1に調査を開始した1985年以降の年毎の全分離株数と年間10株以上分離された血清型について示した。1989年以前は、S. Typhimuriumが最も多く分離されており、年次によってS. Litchfield, S. Bareilly, S. Oranienburg, S. Hadar, S. Paratyphi B, S. Blockley, 等が10株以上分離された年もあった。SEは1989年以前から毎年数株程度分離されていたが1989年を境に分離株数が急激に増加し分離株全体に占める割合が1位となった。S. Typhimuriumは1989年以降もSEに次いで分離されているが、1995年と2000年以降は年間の分離株数が10株以下となっている。1999年にS. Oranienburgの分離株数が増加したが、これは同菌に汚染されたイカ乾製品が県内で流通し一時的に患者数が増えたことが原因と考えられた。

月別分離状況

月別の分離状況を5年間の合計で見ると、5月から分離株数が増加し、7、8月の夏期にピークを迎え、12、1、2月の冬期に少なくなる傾向にあった(図2)。

各年次毎にみると、分離株数の最も多い2000年は7月と9月にピークがある2峰性を示し、2001年は8月に大きなピークがあった。2002年～2004年は、1年を通して分離株数が少なく季節による株数の変動は小さかった。

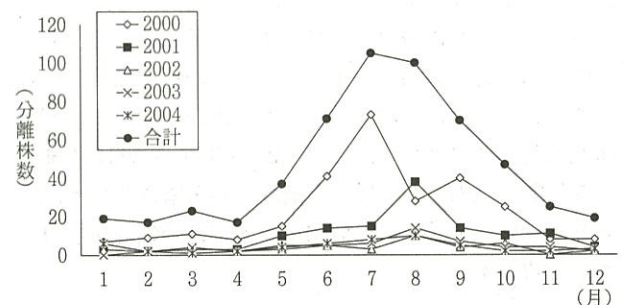


図2 ヒト散発下痢症由来サルモネラの月別分離状況

表2 散発下痢症患者の年齢・性別分布 (2000~2004)

性	年 齢 群 (歳)										合計 (%)
	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	≥80		
男	129	42	39	22	17	27	23	7	1	307 (55.8)	
女	109	24	19	28	13	21	18	7	4	243 (44.7)	
合計 (%)	238 (43.3)	66 (12.0)	58 (10.5)	50 (9.1)	30 (5.5)	48 (8.7)	41 (7.5)	14 (2.5)	5 (0.9)	550	

表3 散発下痢症患者の9歳以下の年齢・性別分布 (2000~2004)

性	年 齢 (歳)										合計 (%)
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
男	5	19	19	18	15	13	14	9	10	7	129 (54.2)
女	7	13	15	16	12	8	13	9	5	11	109 (45.8)
合計 (%)	12 (5.0)	32 (13.4)	34 (14.3)	34 (14.3)	27 (11.3)	21 (8.8)	27 (11.3)	18 (7.6)	15 (6.3)	18 (7.6)	238

散発下痢症患者の年齢, 性別分布

散発下痢症患者の年齢層は, 最年少者が4ヶ月, 最高年齢が89歳と広い年齢層で患者の発生があった。

10歳ごとの年齢群にわけて比較すると, 最も患者の多い年齢群は0~9歳であり, 238名(43.3%)と患者数全体の半数を占め, 年齢群によって患者数に偏りがあった(表2)。

0~9歳のなかでは, 2および3歳が最も多くともに34名(14.3%), 次いで1歳32名(13.4%)と続き, 0~9歳のなかでも低年齢層の患者が多かった(表3)。

患者の男女比は, 男性が307名(55.8%)と, 男性患者が過半数を占めた。

薬剤感受性試験

今回調査した5年間に分離された全ての株(550株)について薬剤感受性試験を実施したところ, 335株(60.9%)が試験に用いたいずれかの薬剤に耐性を示した。薬剤別の耐性率を表4に示した。全分離株のうち56.0%がSMに耐性を示した。この原因としてSM1剤耐性のSEが多数分離されたことが考えられた。今回, 耐性株全体に占める割合は低かったが, 調査を開始して以来, 初めてノルフロキノン系抗菌剤のNFLXに耐性を示す株が5株分離され, それらの血清型はすべてS. Typhimuriumであった。

表4 各種薬剤別の耐性率

薬剤	耐性株数	耐性率 (%)
SM	308	56.0
TC	50	9.1
SA	39	7.1
NA	36	6.5
ABPC	26	4.7
CP	21	3.8
KM	15	2.7
ST	11	2.0
NFLX	5	0.9
CET	2	0.4
CFX	1	0.2

薬剤耐性率と血清型

分離株数の多い上位血清型のうち, SEは381株中276株(72.4%), S. Typhimuriumが39株中26株(66.7%),

表5 血清型別の薬剤耐性率

血清型	分離株数	耐性株数	耐性率 (%)
S. Enteritidis	381	276	72.4
S. Typhimurium	39	26	66.7
S. Saintpaul	22	2	9.1
S. Infantis	14	11	78.6
S. Hadar	5	5	100
S. Virchow	5	4	80
S. Dublin	2	2	100
S. Manhattan	2	2	100
S. Derby	1	1	100
S. Emek	1	1	100
S. Rissen	1	1	100
S. Singapore	1	1	100
Others	12	3	25
合計	550	335	60.9

S. Infantisが14株中11株(78.6%)と耐性率が高く, S. Saintpaulは22株中2株(9.1%)と耐性率が低かった(表5)。次いで, 分離株数は少ないがS. Hadar, S. Virchow, と耐性率の高い血清型が続いた。特にS. Hadarは1987年に初めて分離されて以来, すべての株が薬剤耐性株であった。

薬剤耐性率を既報(1996~2000)¹³⁾と比較すると他の血清型と比べSEの耐性率が83.2%から72.4%と10%以上減少していたのが目立った。耐性率の減少を年次別に比較すると, 2000年はSE分離株の大部分がSM1剤耐性を示したのに対し, 2001年には感受性株の分離株数に大きな変化はないがSM1剤耐性を示す株の分離株数が大幅に減少していた(図3)。2002年はさらにSM1剤耐性株の分離株数が減少し, 2003年, 2004年も同様の傾向が続いた。

耐性パターンと血清型

表6に2000~2004年に分離された薬剤耐性株の耐性パターンを示した。335株の薬剤耐性株は30種の耐性パターンに分類された。耐性パターンの中で最も多いパターンが, SM1剤耐性で, 株数は260株と全耐性株の

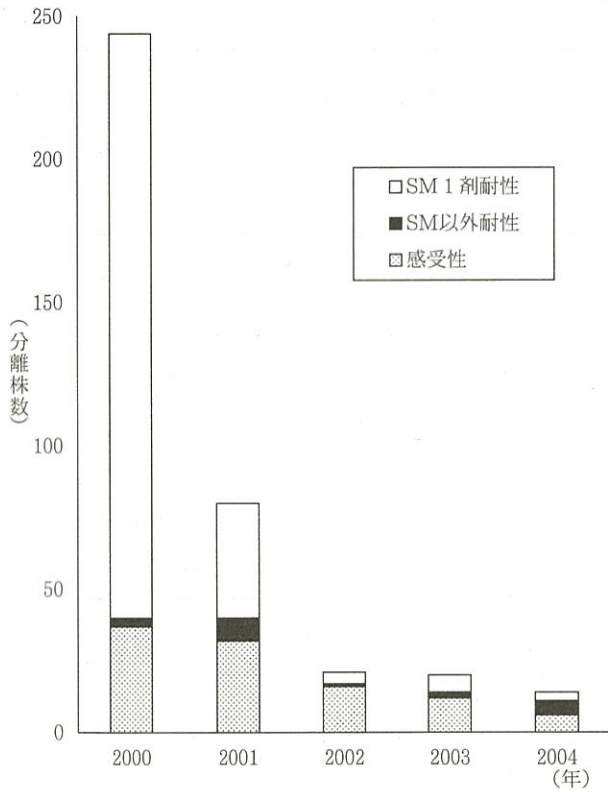


図3 SEの薬剤耐性パターンの変化

77.6%であり、その中でSEは、257株と大部分を占めた。次いで耐性株数が10株以上の耐性パターンは、NA 1剤耐性が19株5.7%、SA, SM, TC, CP, ABPCの5剤耐性が11株3.3%と続いた。NA 1剤耐性ではSEが15株、SA, SM, TC, CP, ABPCの5剤耐性ではS. Typhimuriumが10株と大部分を占めた。

多剤耐性株について既報(1996~2000)¹³⁾と比較すると、分離株数は少ないが、今回の調査では前報の7薬剤耐性株よりも多剤に耐性を示す8薬剤耐性のS. Typhimuriumが分離された。特に5薬剤以上に耐性を示す株のうち3分の2はS. Typhimuriumが占めており、S. Typhimuriumの多剤耐性化がみられた。

血清型固有の特徴ある耐性パターンとして、SM, TC耐性型およびSM, TC, KM耐性型のS. Hadarがあり、これらのパターンは既報^{5, 13)}で報告した耐性パターンと同様であった。

この5年間に初めて分離された5血清型のうち、S. DublinはSM, TC, KM, ABPC, NAの5薬剤、S. EmekはSA, SM, ST, NAの4薬剤、S. ManhattanはSA, SM, TCの3薬剤、とそれぞれ多剤に耐性を示し、今後の県内での発生動向が注目される。

表6 薬剤耐性パターンと血清型

薬剤数	耐性パターン	株数 (%)	血清型 (株数)
1	SM	260 (77.6)	S. Enteritidis (257), S. Typhimurium (2), S. Saintpaul (1)
	NA	19 (5.7)	S. Enteritidis (15), S. Virchow (3), O4:L,v:1,7 (1)
	TC	3 (0.9)	S. Enteritidis (1), S. Typhimurium (1), S. Infantis (1)
	KM	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
2	SM, TC	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
	SA, SM	5 (1.5)	S. Hadar (4), S. Rissen (1)
	TC, KM	1 (0.3)	O4:d:- (1)
3	SA, SM, TC	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
	SM, TC, KM	7 (2.1)	S. Infantis (4), S. Manhattan (2), S. Derby (1)
	SM, TC, KM, ABPC	2 (0.6)	S. Enteritidis (1), S. Hadar (1)
4	SA, SM, TC, KM	1 (0.3)	S. Enteritidis (1)
	SA, SM, TC, KM	2 (0.6)	S. Infantis (2)
	SA, SM, TC, ST	1 (0.3)	S. Infantis (1)
	SA, SM, ST, NA	1 (0.3)	S. Enteritidis (1)
	SA, SM, ST, NA	1 (0.3)	S. Emek (1)
5	SA, SM, TC, CP, ABPC	11 (3.3)	S. Typhimurium (10), O4:i:- (1)
	SM, TC, KM, ABPC	2 (0.6)	S. Dublin (2)
	SA, SM, TC, KM, ST	1 (0.3)	S. Infantis (1)
	SA, SM, TC, KM, NA	1 (0.3)	S. Infantis (1)
	SA, TC, CP, ST, NA	1 (0.3)	S. Virchow (1)
	SM, TC, CP, KM, ABPC	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
6	SA, SM, TC, CP, KM, ST	1 (0.3)	S. Saintpaul (1)
	SA, SM, TC, CP, ABPC, NA	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
	SA, SM, TC, CP, ST, NA	1 (0.3)	S. Singapore (1)
	SA, SM, TC, KM, ABPC, NA	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
	SA, SM, TC, ABPC, CET, CFX	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
	SA, SM, TC, ABPC, CET, NA	1 (0.3)	S. Infantis (1)
	SA, SM, KM, ABPC, ST, NA	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
7	SA, SM, TC, CP, ABPC, NFLX, NA	1 (0.3)	S. Typhimurium (1)
	SA, SM, TC, CP, ABPC, ST, NFLX, NA	4 (1.2)	S. Typhimurium (4)

考 察

当所では、急性胃腸炎の原因菌であるサルモネラについて、食中毒予防のための基礎資料を蓄積することを目的に1985年から調査を開始した。今回は2000年～2004年の5年間、山梨県内で発生した散発下痢症患者由来のサルモネラについて、その発生状況と菌株の特徴をまとめた。1985年、県内におけるサルモネラを原因菌とした散発下痢症由来株の調査を開始して以来、この5年間は分離株数が最も少なくなった年次があった。特に、最も分離株数の多かった1996年に比べ2002年～2004年の3年間は分離株数が6分の1にまで減少していた。また、血清型の種類も既報の5年間(1996～2000)¹³⁾では40種類の血清型が分離されたが、今回の5年間は34種類に減少していた。近年の分離株数の減少について季節ごとの変動を年次別に比較すると2000年、2001年に比べ2002～2004年は夏季の分離株数が激減したが、冬季の分離株数に大きな変化はなかった。このことから近年の分離株数の減少は夏季の分離株数の減少が影響していると考えられた。分離株数が減少した原因を血清型別に調査した結果、1995～1999年に883株と調査開始以来、最も多く分離されていたSEが、今回まとめた2000～2004年には381株と2分の1以下に減少していた。全国の地方衛生研究所・保健所から国立感染症研究所感染症情報センターに報告されているSEの検出数は1996年をピークに2002年は約3分の1に減少していると報告されている¹⁵⁾。このように、サルモネラを原因菌とした散発下痢症におけるSEの割合は全国的に減少傾向にあり、県内ではそれがより顕著に現れていた。これらSEの分離株数が減少した理由の一つとして、厚生省(当時)生衛発第1674号の通知による卵およびその関連製品によるサルモネラ食中毒防止対策の効果が考えられた。すなわち、卵およびその関連製品によるサルモネラ食中毒の原因となる血清型はほとんどがSEであるため、農場から消費者まで防止対策の徹底をはかることにより直接SEの流行抑制につながったものと考えられることもできる。1989年を境に急激に増加したSEは以後、県内で分離されるサルモネラの大半を占めていた。そのためSEの減少がサルモネラ全体の分離株数の減少に直接つながったものと考えられた。また近年減少したSEはSM1剤耐性株が大部分を占めていたことから、卵およびその関連製品由来のSEの性状の一つとしてSM単剤耐性であることが推定された。

SE以外の血清型をみるとS.Oranienburg, S.Litchfieldなど長期間連続して分離されてきた血清型の分離がみられなくなった。しかし、S.Dublin, S.Emek, S.Manhattan, S.Orientalis, S.Suratなど新たに分離

のみられた血清型があった。県内でのサルモネラ散発下痢症由来株の血清型は年々変化したが、1989年のSEの急激な増加、1999年のS.Oranienburgの一時的な流行のような急激な株数の増加はなかった。

薬剤感受性試験の結果から、2002年に県内で初めてフルオロキノロン系薬剤に耐性を示すS.Typhimuriumが分離された。国内では2000年に初めて大阪で分離され、その後も数例の報告がある¹⁵⁻¹⁷⁾。フルオロキノロン系抗菌薬はサルモネラ症治療の第一選択薬剤として処方されることが多く、耐性株の増加は治療の長期化や難治化の原因となることが考えられ、今後県内での流行状況を監視していく必要がある。

今回調査した5年間の中に、調査を開始した1985年以来、分離株数が最も少ない年次があった。しかしながら、血清型によっては過去に比べ分離株数が増加している株もあった。また、1989年から急増したSEのような血清型が出現する可能性も考えられるので、今後も継続して調査し県内での発生状況を把握し、食中毒予防の基礎的資料としたい。

文 献

- 1) 対馬典子ら：イカ菓子食中毒事件におけるサルモネラ汚染実態に関する疫学的考察，日食微誌，17(4)，225～234(2000)
- 2) 金子通治：1989年を中心とした散発下痢症患者由来サルモネラ血清型 Enteritidis の疫学的解析，感染症誌，65，1533～1540(1991)
- 3) 金子通治：1985～1994年の10年間に山梨県で分離された散発下痢症患者由来サルモネラの血清型と薬剤感受性，感染症誌，69，1294～1301(1995)
- 4) 金子通治，中村明子：最近11年間(1985～1995年)に山梨県で分離された散発下痢症患者由来 *Salmonella* serovar Enteritidis の疫学マーカーの推移と特徴，感染症誌，70，792～800(1996)
- 5) 金子通治：山梨県におけるサルモネラ症の原因菌の血清型推移と薬剤感受性(1985年4月～1996年3月)，山梨衛公研年報，39，39～44(1995)
- 6) 高橋照美，金子通治：1996年の山梨県内のサルモネラによる散発下痢症について，山梨衛公研年報，40，17～20(1996)
- 7) 金子通治ら：山梨県内の散発下痢症由来サルモネラの細菌・疫学的検討(1997年)，山梨衛公研年報，41，22～26(1997)
- 8) 野田裕之ら：山梨県の散発下痢症患者由来サルモネラとS.Enteritidis 食中毒事例(1998年)，山梨衛公研年報，42，25～32(1998)
- 9) 浅川洋美ら：山梨県の散発下痢症患者由来

- Salmonella* serovar Typhimurium の細菌・疫学的特徴, 山梨衛公研年報, 42, 33~39 (1998)
- 10) 野田裕之ら: 山梨県の散発下痢症患者由来サルモネラの細菌・疫学的検討 (1999年), 山梨衛公研年報, 43, 14~20 (1999)
 - 11) 浅川洋美ら: O40群 *S. Johannesburg* による食中毒事例と同時に分離された EHEC O157 について, 山梨衛公研年報, 43, 21~25 (1999)
 - 12) 浅川洋美ら: 山梨県における *S. Oranienburg* および *S. Chester* の分離状況と分離株の特徴, 山梨衛公研年報, 43, 30~33 (1999)
 - 13) 野田裕之ら: 山梨県における散発下痢症患者由来サルモネラの血清型と薬剤感受性 (1996~2000), 山梨衛公研年報, 44, 30~34 (2000)
 - 14) 野田裕之ら: 山梨県の散発下痢症患者由来のサルモネラの細菌・疫学的検討 (2000年~2001年), 山梨衛公研年報, 45, 34~39 (2001)
 - 15) 国立感染症研究所: 〈特集〉サルモネラ症 2003年6月現在, 病原微生物検出情報, 24, 179~18 (2003)
 - 16) 松下秀ら: 散発事例由来サルモネラにおけるナリジクス酸耐性株の出現状況, 感染症誌, 74, 345~352 (2000)
 - 17) 中矢秀雄ら: 乳児下痢症の便から検出したフルオロキノロン耐性 *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Definitive Phage Type 12, 感染症誌, 75, 815~818 (2001)