

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)

分担研究報告書

小児食中毒に関する文献検索及び食中毒患者への対応に関する考察

分担研究者 飯倉 洋治 (昭和大学医学部小児科)

研究協力者 神谷 太郎 (昭和大学医学部小児科)、杉原 桂 (昭和大学医学部小児科)

研究要旨

小児では、腸管免疫の未熟性から食中毒は重篤化しやすいと考えられ、早急な対応が必要となってくる。また、食物アレルギー等のアレルギー疾患を有する児では、腸管免疫の破綻により、食中毒の原因となりうる菌に対する防御機構も健常児では異なると予測される。そこで、本研究では、以下の2項目について検討した。①1病院の急性腸炎における細菌の検出を行い、病原性大腸菌の検出数が多く認められた。また、菌の検出は1年を通してみとめられ、好発年齢は認められなかった。②正常乳児およびアレルギー疾患児を対象とし、腸内細菌叢を構成する代表的な菌種 (*E.coli* 及び *L.gasseri*) に対し、抗体の産生の有無を検討した。アレルギー児では *E.coli* に対し有意に IgG 抗体の産生を認めた。

A. 研究目的

我々人間の身体は、外界からの異物の進入に対して免疫によって対応する。その中で、腸管免疫も腸管に進入した細菌、化学物質といったものに対応する最初の砦となる。こうした反応があるなかで、同じ物を摂取しても問題にならぬ人がいることも事実である。とくに、小児では食中毒の重篤化を引き起こし、その原因として腸管免疫の未熟性が挙げられるが、個体差のあることも確かである。

さらに、昨今、食物アレルギー児の増加により、腸管免疫の破綻とも

考えられる食物アレルギーがあるような人では食中毒になりやすいのかの検討も重要である。そこで、本研究では、以下の2項目について検討した。①細菌性腸炎の発生状況を確認する。②昨年度に引き続き、腸内細菌叢に及ぼすアレルギー性疾患の影響を解析する。

B. 研究方法

①平成12年1月から12月までの1年間に、M病院小児科において、下痢、嘔吐、腹痛の消化器症状いずれかを主訴として来院した児に対し便培養を施行し、分離された病原菌を、

(a)その種類、(b)年齢別出現数、(c)月別出現数に検討した。

②正常児およびアレルギー児を対象とした。アレルギー児とは、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎のいずれかの疾患と診断された児とし、正常児とは過去に上記アレルギー疾患の症状の既往の無いものとした。本研究は倫理委員会の承諾を得ている。

常在細菌叢を構成する代表的な菌種 *E.coli* (ATCC 5922)、*L.gasseri* (T1016)、の2種に対しELISA法を用いて、血清中のこれらに対する特異的IgGを測定した。なお、*L.gasseri* (T1016)については、我々の研究室にて分離・培養されたものである。結果については平均±標準誤差で表し、t検定(p=0.05)を用いて統計学的処理を行った。

C. 研究結果

①—(a)菌種に関して

総検体数は3,293検体あった。その中に年齢などのデータ不完全の検体が25検体含まれていた。真菌検出例を除いた病原菌陽性検体は543検体(16.5%)であった。

全検体のうち認められた菌種は *Escherichia.coli* 361検体(66.5%)、*Salmonella spp.* 68検体(12.5%)、*Klebsiella oxytoca* 52検体(9.6%)、*Campylobactor spp.* 45検体(8.3%)、*Aeromonas spp.* 7検体(1.3%)、*Vibrio parahaemolyticus* 4検体(0.7%)、*Staphyrococcus aureus* 4検体(0.7%)、*Plesiomonas shigelloides* 1検体(0.2%)

であった。その他として1例のみ *Klebsiella pneumoniae* を認めた。

さらに大腸菌では、血清型としてO抗原別に分類すると、全361検体中、O:1型が270検体(74.8%)、O:6型が45検体(12.5%)、O:2型が27検体(7.5%)、O:8型が8検体(2.2%)、O:5型が5検体(1.4%)認められた。抗原型が同定されていない物が6検体存在した。

②—(b)年齢別にみた菌種分類

まず、年齢別に菌種の分類を行った(図①—1)。今回の分析では検出陰性データは考慮に入れていないため、単純に検出数のみでの比較を行った。ほぼ全年齢を通じて大腸菌がもっとも多く認められている。次に多かったのは *Salmonella spp.* であるが、これは学童以前の子供、特に1歳児に顕著に認められた。抗菌薬関連出血性腸炎の一つ2)として認められる *Klebsiella oxytoca* の出現が学童前の児に多く認められている。

Campylobactor spp. は年齢を問わず出現している。

さらに、大腸菌群に関しては血清型による分類を行った(図①—2)。全年齢を通してO:1型が最も多くを占めていた。O:1、O:6、O:2型は12歳以上の学童にも認められた。今回の調査では、ペロ毒素産生型の大腸菌群は認められなかった。

③—(c)月別にみた菌種分類

次に月別に菌種の分類を行った(図①—3)。全543検体中、最も多かった月は3月の57検体(10.5%)で、最も少なかった月は9月の34

検体 (6.3%) であった。全体として年間を通じて大きな変動は認められなかった。(平均 45.3 検体/月、8.3%)

年齢別の検討と同様に大腸菌群に関して血清型別の月別分類を行った (図①—4)。割合の多い O:1、O:6、O:2 型に関しては年間を通じて認められたが、O:8 型は 10 月から 3 月までしか認められなかった。

②今回、正常乳児 27 人、アレルギー乳児 25 人を検討した。正常児とアレルギー児との間においてその年齢、男女比に有意差は認められなかった。*E.coli* ($p < 0.01$) に対し、アレルギー児では、これらに対する IgG 抗体の産生をに有意な差を認めた (図②—1)。一方、*L.gasseri* については両群間に有意差は認められなかった (図②—2)。

D. 考察

①今回の調査では検出された菌数として多かったのは大腸菌、とくに O:1 型であった。これは従来の *Salmonella*、*Campylobacter* が最も多い菌種であるとするデータと異なる。過去においても *shigella* が最も頻度が高いとされていた時代から 1977 年に Skirrow が選択培地を提唱してから、家畜の病原体として知られていた *Campylobacter* が、細菌性下痢症の高い頻度を占めているということが明らかにされてきた。また、1973 年に竹中の調査によると EPEC が 543 例中 112 例 (20.6%) という報告をしている。さらには 1985 年、島田の調査ではキャンピロバクター属が

最も多く 15.8% という報告をしている。

こうした大腸菌の検出が過半数をしめるような結果の背景には、免疫血清学的検出法が進歩したり、もしくは大腸菌自体が病原性を保つように変化してきているのではないかと考えられる。ただし、今回の検体数は同一患者からの繰り返し検査数、および同一患者からの複数菌検出も重複しているので、実際はもう少し検出数は低いと考えられる。

一方、この検出された大腸菌が、腸炎の原因であることは推定であり、決定ではない。こうした菌の中には、児がキャリアーとして存在している可能性も考えられ、ウイルスによる腸炎の存在下、便培養を施行したことによって検出される場合も考えられる。また、病原性大腸菌として知られる血清型でも病原因子をもたない株も存在し、臨床像をふまえた検討が必要である。

年齢別による分類では学童前の小児と学童児の間で *Salmonella* 属、*Klebsiella oxytoca* の出現数が異なっていた。月別の分類検討においては 9 月に最も低い値をとったものの、ほとんど年間を通して出現数に差がないことが分かった。これは夏期に細菌性腸炎は多いと思われていた事象と異なる印象をうける。

他の菌種では、*salmonella* 群は全 68 検体のうち 1 歳以下だけで 40 検体 (58.8%) を占めていた。また、7-9 月の夏期で 26 検体 (38%) を占めており、年齢、季節性どちらも以前

から言われていることと結果に変わりはない。 *Klebsiella oxytoca* は543検体中52検体(9.5%)で第3位の分離頻度であった。この結果は須藤1)の10.7%という分離頻度とほぼ同じである。 *Klebsiella oxytoca* による腸炎は、抗生物質投与後に発症する出血性腸炎である。今回の検討では臨床像のデータは含まれていないが、その出現は1月から3月の冬季に22検体(42%)をしめており、上気道炎の流行と共に抗生物質の投与頻度が上がったため、菌交代現象により出現してきたと推測され、菌による腸炎とは考えにくい。

Campylobacter 群は1月と9月にピークをもち、年間を通じて発症している。

菌種全体としては、弱年齢ほど検出数が多い結果が出ており、免疫能が低い若年齢ほど、症状を発現する可能性が高くなると考えられる。ただし、これは純粋な検出数なので、年齢別の全体の人数に左右される。今後は検出率で比較することにより、年齢による変化が出現してくるのかどうかの検討が必要であろう。

今回の結果では、下痢、嘔吐、腹痛を主訴の児の便培養による菌の検出を行ったが、菌種の出現は1年を通して認められており、我々は季節性といったことは念頭におかず対応しなければならないと考える。今後は、臨床像もふくめた検討をするとともに、その感染経路を(とくに病原性大腸菌について)把握していくことが必要である。

②人の腸管には様々な腸内細菌が常在する。しかしながら、年齢により腸内細菌叢に差異が認められる。一方、腸管は出生後より様々な刺激を受けることになる。こうした中で腸内細菌叢が腸管免疫の成熟に影響することがいわれている。しかしながら、炎症性腸疾患では自己の腸内細菌に対し、抗体を産生するという報告もある。

そこで、今回我々は、正常児とアレルギー疾患を認める児で、腸管免疫の破綻とも考えられるアレルギー発症に非病原性の腸内細菌に対し何らかの反応を認めるかどうかを検討した。

今回、常在細菌と考えられる *E.coli* に対し、アレルギー児では有意にこれらに対するIgG抗体の産生を認めた。今回の結果により、ヒトにおいて正常児とアレルギー児との間で腸内細菌に対して、抗体産生をみとめており、アレルギーの発症と腸内細菌叢の間に何らかの関与があるのではないかと考えられた。

ただし、昨年度同様やはり現段階では、この腸内細菌叢に対する生体反応がアレルギー疾患の発症を引き起こしているのか、あるいは、アレルギー疾患の発症により腸内細菌叢が変化したのかは、現時点は判断出来ない。

今後は、自己の腸内細菌叢に対する反応が認められるかどうかを、正常児とアレルギー児との間で検討していく必要がある。

一方、同様に常在細菌叢を構成す

る *L.gasseri* といった菌は、一般に“お腹にやさしい菌”といわれており、生体に有利に働く菌としていわれている。また、生菌製剤の投与により有害菌の排泄を促したり、アレルギー症状が生菌製剤の投与により改善したという報告もあり、こうした菌への抗体の産生に有意差を認めていないことは、その効果を検討する上で重要であると考えられる。今後、他の腸内細菌を構成する菌種についての検討も必要であり、さらには、アレルギー児と正常児で腸内細菌に対する生体の反応に差が認められたことで、食中毒を起こしうる病原菌に対する生体の反応に変化を認めるかどうかさらなる検討が必要であろう。

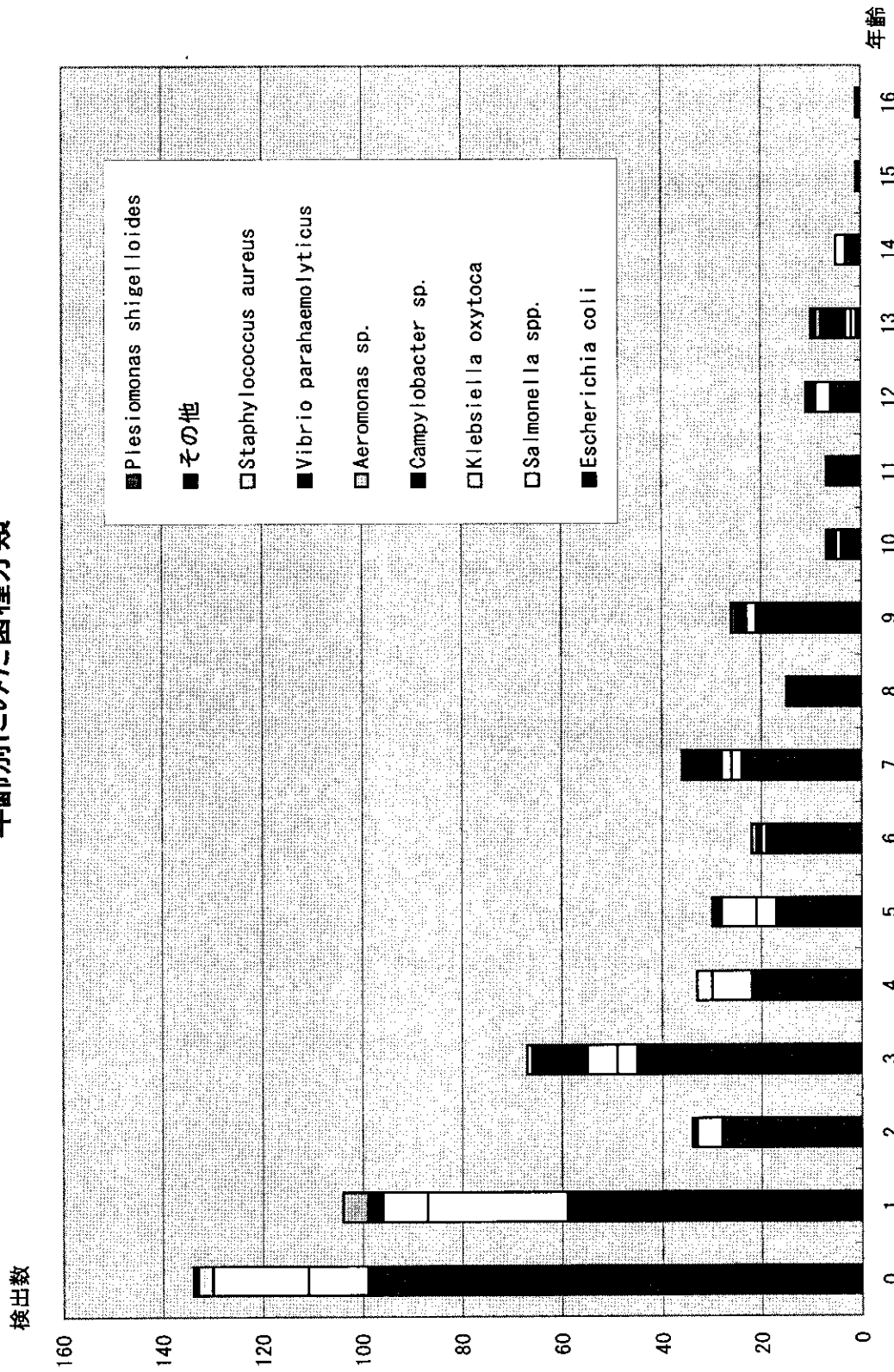
E. 結論

①今回我々は、M病院小児科におけ

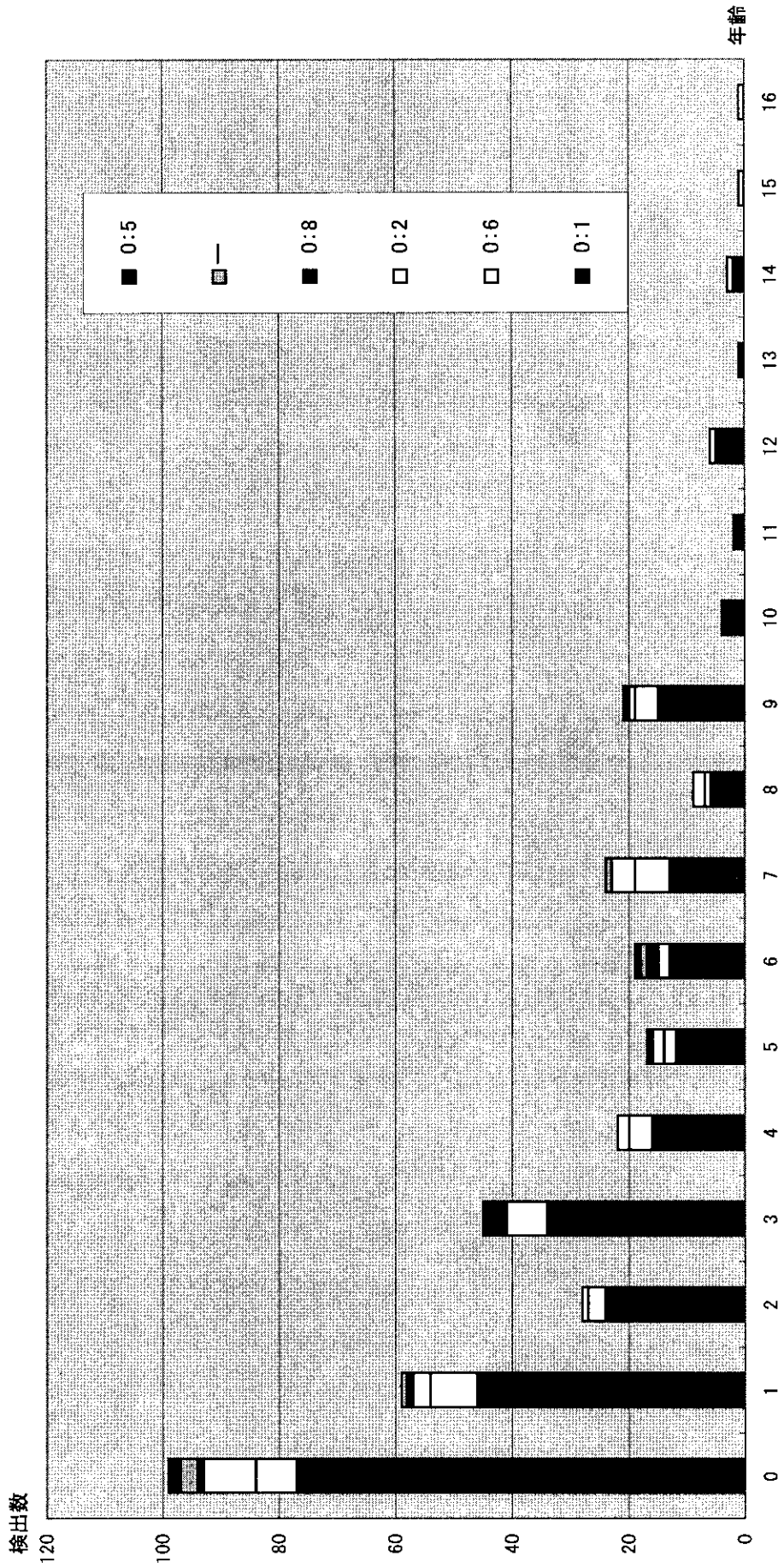
る下痢・嘔吐・腹痛を主訴に来院した児の便培養による菌の検出をおこなった。菌の検出率は16.5%であった。そのうち病原性大腸菌の検出数が最も多かった。菌種全体では明らかな季節性、好発年齢は認められず、こうしたことを考慮し、対応する必要があると考えられた。

②今回我々は、正常児とアレルギー疾患を認める児の腸内細菌に対する抗体産生を比較し、アレルギー発症と腸内細菌叢の関係を検討した。正常児およびアレルギー児において、*E.coli* に対し、その抗体産生に有意差を認めた。一方 *L.gasseri*、については両群間に有意差は認められなかった。アレルギーの発症と腸内細菌との間に、何らかの関与の可能性があることが示唆された。

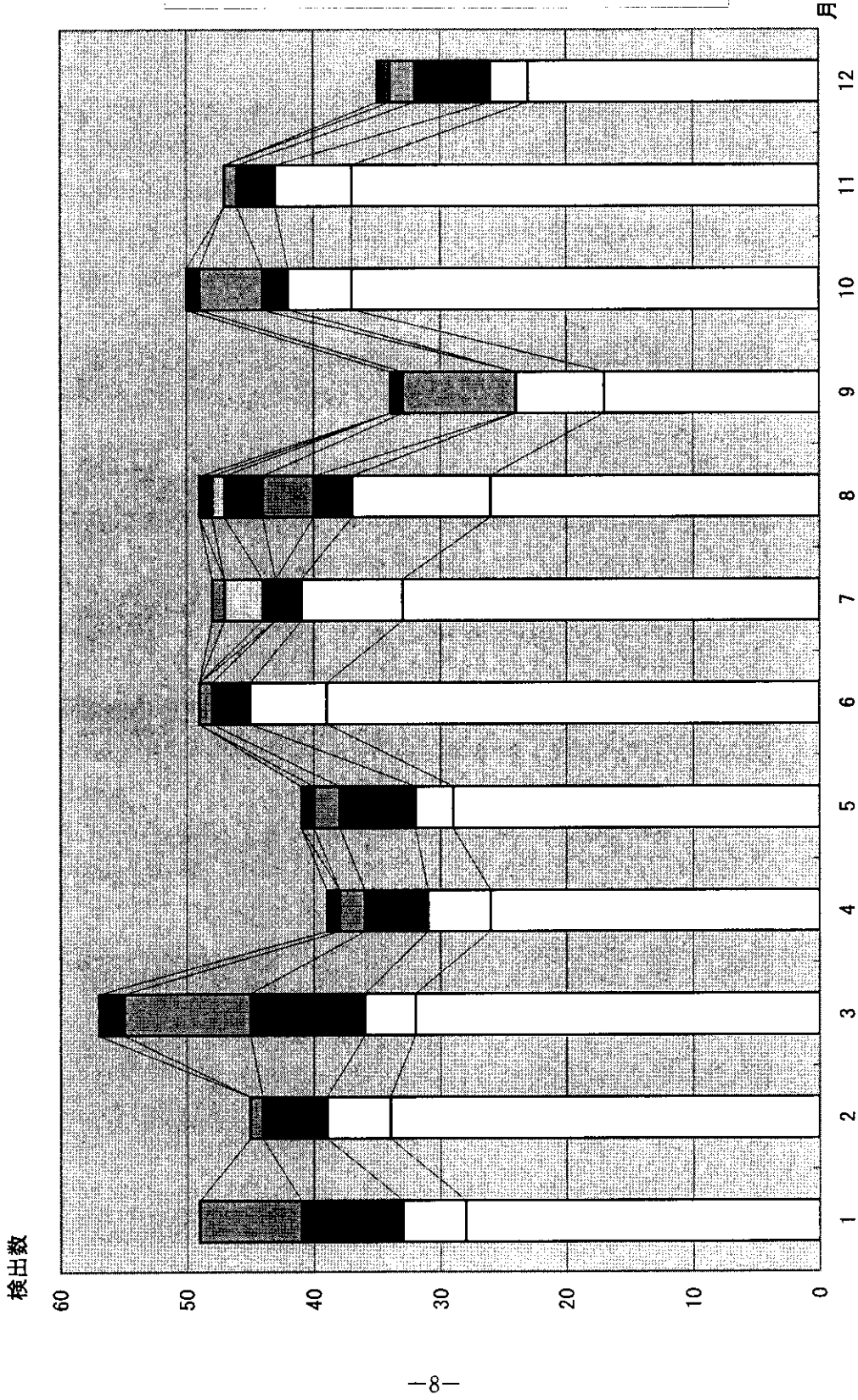
年齢別にみた菌種分類



年齢別にみた大腸菌血清型分類



月別にみた菌種分類



月別にみた大腸菌血清型分類



E. coli ATCC5922

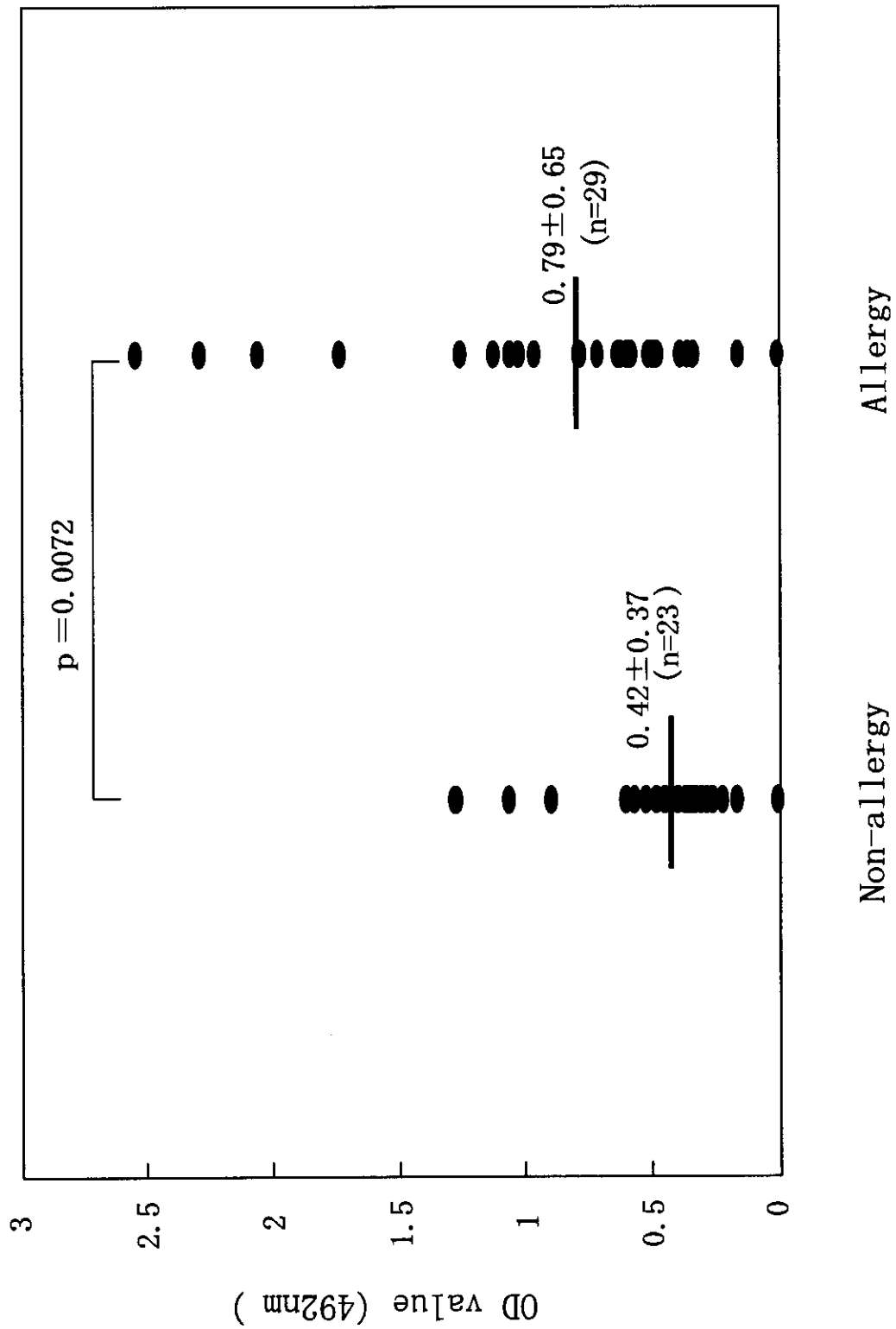


图 2 1

L. gasseri T1016

