

厚生労働科学研究研究費補助金

新興再興感染症研究事業

ヒブ・リオ・ハルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本 茂貴

国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部

平成15（2003）年3月

平成14年度厚生労働科学研究研究費補助金
新興再興感染症研究事業

ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究

研究組織

主任研究者 山本茂貴 (国立医薬品食品衛生研究所)

分担研究者 岡部信彦 (国立感染症研究所)

渡辺治雄 (国立感染症研究所)

田村和満 (国立感染症研究所)

小野友道 (熊本大学)

研究協力者 小坂 健 (国立感染症研究所)

荒川英二 (国立感染症研究所)

斉藤紀行 (宮城県保健環境センター)

佐々木美江 (宮城県保健環境センター)

山口友美 (宮城県保健環境センター)

有田富和 (宮城県保健環境センター)

島山 敬 (宮城県保健環境センター)

渡邊 節 (宮城県保健環境センター)

秋山和夫 (宮城県保健環境センター)

浅井良夫 (神奈川県衛生研究所)

鈴木理恵子 (神奈川県衛生研究所)

佐田 辰 (神奈川県衛生研究所)

黒木俊郎 (神奈川県衛生研究所)

小川正行 (川崎市衛生研究所)

岡田京子 (川崎市衛生研究所)

小嶋由香 (川崎市衛生研究所)

福島 博 (島根県保健環境科学研究所)

宮坂次郎 (熊本県保健環境科学研究所)

徳永晴樹 (熊本県保健環境科学研究所)

甲木和子 (熊本県保健環境科学研究所)

小迫芳正 (理化学研究所)

井上雄二 (熊本大学)

松井珠乃 (熊本大学)

藤山重俊 (熊本大学)

三砂範御幸 (佐賀医科大学)

東 明正 (熊本県保健環境科学研究所)

古城八寿子 (熊本中央病院)

城野昌義 (NTT西日本九州病院)

目 次

I 総括研究報告書	
ヒブリオ・バルネフィクスによる重篤な経口感染症に関する研究	1
山本 茂貴	
II 分担研究報告書	
1. <i>Vibrio vulnificus</i> 発生動向調査	7
岡部 信彦、小松崎 眞、小坂 健	
2. ヒブリオ・バルネフィクスによる重篤な経口感染に関する臨床的研究	19
小野 友道	
3. <i>V. vulnificus</i> (Vv)の分離法の検討及び魚介類や環境中の汚染度の検討	31
田村 和満	
3-1. 宮城県内の市販魚介類及び海水・海泥からのヒブリオ・バルネフィクスの検出	35
斉藤紀行、佐々木美江、山口友美、有田富和、畠山敬、渡邊節、秋山和夫	
3-2. 魚介類および環境における <i>Vibrio vulnificus</i> の定量的解析に関する研究	57
浅井良夫、鈴木理恵子、佐多 辰、黒木俊郎	
3-3. 魚介類における <i>Vibrio vulnificus</i> の疫学調査	63
福島 博	
3-4. 熊本県内の環境及び魚介類中の <i>Vibrio vulnificus</i> と <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	85
宮坂次郎、徳永晴樹、甲木和子	
3-5. 既存の <i>V. vulnificus</i> 選択分離培地の比較評価および新しい分離培地の開発	107
田村和満、小川正之	
3-6. <i>Vibrio vulnificus</i> の選択増菌培地の検討	121
小川正之、岡田京子、小嶋由香、田村和満	
3-7. <i>Vibrio vulnificus</i> の分離法の検討及び魚介類や環境中の汚染度の検討	131
荒川英二、田村和満	
4. <i>Vibrio vulnificus</i> の患者株と環境株の遺伝型の比較	137
渡辺治雄、荒川英二	

総括研究報告書

研究課題：ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究

主任研究者 山本茂貴（国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部長）

研究要旨

1. Vv の臨床疫学的研究

1) Vv の認知度に関する調査研究

Vv の全国的な調査に基づいた公衆衛生上の重要性を評価する目的で緊急医を対象に、アンケート調査を行い、本感染症の認知度、ならびに、年間患者発生数を推定した。医師の認知度が 15.7% (95%信頼区間 11.3, 21.0)、年間推定患者数は 259 例であった。また、内科医を対象に行った調査では、ハイリスクのグループである慢性肝疾患患者らに対する予防策を指導していたのは 18.9% (95%信頼区間 13.0、26.1) の医療機関のみであった。本研究によって、本症の重要性が認知され、今後、この感染症の診断と教育に関わる医師とハイリスクグループに対する啓発活動の必要性が示された。

2) 肝機能と疾病の重篤化に関する検討

1992 年以降に日本で発症が報告されたビブリオ・バルニフィカス (Vv) 感染症の患者 151 人について、診断治療を行った病院および主治医に対してアンケート調査および追跡調査を行った。特に Vv 感染症発症時および発症以前の肝機能障害の程度を中心に調査した。151 人中 72 人について解答を得た。72 人中、発症時に肝硬変と判定された患者は 46 人であった。残り 26 人の中には軽症のアルコール性肝炎と診断された患者も含まれていた。肝硬変患者 46 人中 33 人が死亡しており、死亡率は 72% であった。初診時に肝硬変との診断がされなかった患者 26 人中で死亡したのは 13 人であり、死亡率は 50% であった。つまり、肝硬変に陥っていない患者は肝硬変に陥っていた患者と比較すると明らかに予後は良好であった。Vv 感染症は基礎疾患として肝機能障害を有する患者が発症する日和見感染であるが、その危険性は必ずしも重篤な肝機能障害に限られるものではない。しかしながら一旦発症した場合にはその予後を決する重要な因子の一つは肝硬変の有無であることが示唆された。

2. Vv の細菌学的研究

1) Vv の分離法の検討及び魚介類や環境中の汚染度の検討

これまでに、我が国の Vv の魚介類や環境中の実態調査は道家ら、大中らの報告があるが、これらは我が国の特定地域での実態調査報告である。これらの報告からは Vv がどのような魚介類に汚染しているか、また、Vv の生息環境（塩分濃度、海水温度）等についての総括的な実態調査報告はない。したがって本研究は Vv の環境中での実態を全国レベルで把握することを目的としている。

Vv の全国的な分布および検出時期、Vv 汚染魚介類を調査した。その結果、(1) Vv は *Vibrio parahaemolyticus* (Vp) と同様に全国的に検出される。(2) Vp よりは塩分濃度の低い近海の汽水域に生息する。(3) 生存温度も Vp よりは高く 20℃ 以上の

海水温度で発育することが確認された。また、(4) Vv の検出時期は6月～10月で、(5) 魚種は魚より貝類の検出率が高い傾向が見られた。

2) Vv の検査法の検討

従来より Vv の選択分離培地としては mCPC、SPS 培地または Vp の選択分離培地またはその改良培地が用いられていたが、以前からそれらのどの選択培地も選択抑制剤が含まれており、分離菌株に抑制的に作用する場合があることが知られていた。そこで、仮称 CBagar を開発し、より Vv の分離に適した培地が完成した。

3) Vv の血清学的研究

Vv の疫学解析のために従来より O 抗原による O 群別法が用いられている。この O 抗原は現在 1～16 まで分かれているが、今日まで重篤な敗血症からの分離菌はすべて 1～7 の O 抗原に該当していた。一方、魚介類からの分離菌はそれ以外の血清型のものも認められた。

4) Vv の分類学的再検討

Vv は乳糖を分解し Vp とは性状が異なることから、1979 年に Farmer が *V. vulnificus* と命名した。その後、本菌には 3 種類の亜種が報告されている。これらの亜種間及びその他のビブリオ菌種との同定のための鑑別性状は必ずしも明快ではない。新菌種が提案される場合、数値分類と遺伝学的分類の両手法の分類学的考察の一致によって行われる必要がある。現在、40 菌株を用い検討を進めている。

5) 病原因子の検討

Vv の環境調査によると夏場の汽水域の海水から Vv が多数検出されることが明らかとなっている。しかしながら、検出された Vv がすべてヒトへの感染の原因になっているかは不明である。また、病原因子についても、ヒトへの病原性と明らかな関連性が証明されたものはまだ報告されていない。本研究では、ヒトに対する菌側の病原因子の探索を目的として、患者由来株と環境由来株を遺伝子レベルで比較し、その違いからこの菌の病原性の解明を試みた。すでに報告のある細胞障害性溶血毒については、すべての患者由来株およびほとんどの環境由来株がそれを保有しており、差が見られなかった。このことは、この溶血毒はヒトへの病原性が低いのか、あるいはすべての環境由来株が特定の人に病気を起こす能力があるのか判定ができないことを示唆していた。その他の金属プロテアーゼを含むタンパク分解酵素群、鉄獲得能に関連する鉄輸送に関連する遺伝子の PCR 法による検出系の開発を試みた。血清型参照株では、すべての血清群でいずれの遺伝子も検出された。この系を使って患者由来株と環境由来株について、各遺伝子の保有状況をさらに調査する必要がある。

研究組織

分担研究者

小野友道 (熊本大学・教授)

岡部信彦 (国立感染症研究所・センター長)

渡辺治雄 (国立感染症研究所・部長)

田村和満 (国立感染症研究所・室長)

A. 研究目的

ビブリオ・バルニフィカス感染症の原因菌である *Vibrio vulnificus* (以下 Vv) は、腸炎ビブリオと同じ *Vibrio* 属に属するグラム陰性桿菌で、好塩性で汽水域に生息する。Vv の病原性は弱く、健康人に感染症を起こすことは通常ないが、慢性肝疾患患

者や免疫不全者には致死的な感染症を起こしうる。感染経路は、1) 経口感染：Vv に汚染された海産物を生食すること、2) 創傷感染：創傷部を Vv の生息する汽水海水に曝すこと、の2つで、ヒト-ヒト感染はしない。発熱や激痛を伴う皮膚の紅斑や皮膚潰瘍で発症し、その後急激に進行して敗血症に至る。敗血症に至った場合の死亡率は 50 ~ 70%とエボラ出血熱並みに高率であるが、発症 24 時間以内に治療を開始することで死亡率を半減できる。しかし、進行が急激であることから、的確に対応するためには緊急治療用マニュアルが必要である。また、感染対策上のポイントは、発症の予防、すなわち、慢性肝疾患患者や免疫不全者らに、Vv が良く繁殖する夏期に、海産物の生食や創傷の汽水海水への暴露を控えさせることが肝要と考えられる。一方、魚介類を汚染する Vv のヒトへの病原性に関して十分な情報が得られていないため、予防的情報を発信するためにも魚介類など環境由来株の病原性を検討する必要がある。

以上のことから、本研究の目的は、(1) 疫学情報を整理すること、(2) 肝疾患と Vv 感染症の重篤化の関連性を明らかにすること、(3) 治療マニュアルを作成すること、さらに、細菌学的検討として (4) 分離培養法を検討すること、(5) 環境由来株と臨床由来株において病原因子の比較を行い、Vv による重篤な経口感染症を予防することとした。

B. 研究方法

1. 臨床疫学的研究

1) Vv の認知度に関する疫学調査：全国の救急医師 8324 名から 386 名を無作為に抽出し、認知度並びに患者数の推計を行った。

2) 肝機能と疾病の重篤化に関する検討：

1992 年以降に日本で発症が報告された Vv 感染症患者 151 人について、診断治療を行った病院および主治医に対してアンケート調査および追跡調査を行った。

2. 細菌学的研究

1) 分離培地の検討：仮称 CBagar を作成し、選択増菌培地の性能について検討した。

2) Vv 汚染状況の検討：平成 13 年 4 月から平成 15 年 2 月までの間に宮城、神奈川、島根、熊本の 4 カ所で行った。海水・海泥および市販魚介類としてアジ、アサリ、ホタテなどを対象としてそれぞれ 3 - 5 匹、20 個、2 個をプールして毎月 2 件ずつ Vv および *Vibrio parahaemolyticus* (以下 Vp) の汚染状況を調査した。また、海水については温度も測定した。使用した培地はアルカリペプトン水培地、TCBS、mCPC 等を用いた。訂正解析のみならず、MPN 法による定量解析も行った。分離菌株については O 抗原 1 - 7 型の血清型を調べた。

3) 病原因子の解析：Vv の産生する病原因子を遺伝学的に解析した。(1) BLAST homology 解析として鉄獲得能に関連する遺伝子 *vuuA*、*hupA*、金属プロテアーゼ *vvpE*、リン脂質分解酵素 *vpl* について他の *Vibrio* 属菌との相同性を検討した。上記の遺伝子領域からプライマーを設計し PCR 法で遺伝子の有無を検討した。予備的に PFGE の検討も行った。

C. 研究結果

1. Vv の臨床疫学的研究

1) Vv の認知度に関する調査研究

Vv の全国的な調査に基づいた公衆衛生上の重要性を評価する目的で緊急医を対象に、アンケート調査を行い、本感染症の認知度、ならびに、年間患者発生数を推定した。医師の認知度が 15.7% (95%信頼区間 11.3,21.0)、年間推定患者数は 259 例であ

った。また、内科医を対象に行った調査では、ハイリスクのグループである慢性肝疾患患者らに対する予防策を指導していたのは18.9% (95%信頼区間 13.0、26.1)の医療機関のみであった。本研究によって、本症の重要性が認知され、今後、この感染症の診断と教育に関わる医師とハイリスクグループに対する啓発活動の必要性が示された。

2) 肝機能と疾病の重篤化に関する検討

1992年以降に日本で発症が報告されたビブリオ・バルニフィカス (Vv) 感染症の患者151人について、診断治療を行った病院および主治医に対してアンケート調査および追跡調査を行った。特にVv感染症発症時および発症以前の肝機能障害の程度を中心に調査した。151人中72人について解答を得た。72人中、発症時に肝硬変と判定された患者は46人であった。残り26人の中には軽症のアルコール性肝炎と診断された患者も含まれていた。肝硬変患者46人中33人が死亡しており、死亡率は72%であった。初診時に肝硬変との診断がされなかった患者26人中で死亡したのは13人であり、死亡率は50%であった。つまり、肝硬変に陥っていない患者は肝硬変に陥っていた患者と比較すると明らかに予後は良好であった。Vv感染症は基礎疾患として肝機能障害を有する患者が発症する日和見感染であるが、その危険性は必ずしも重篤な肝機能障害に限られるものではない。しかしながら一旦発症した場合にはその予後を決定する重要な因子の一つは肝硬変の有無であることが示唆された。

2. Vvの細菌学的研究

1) Vvの分離法の検討及び魚介類や環境中の汚染度の検討

これまでに、我が国のVvの魚介類や環境中の実態調査は道家ら、大中らの報告が

あるが、これらは我が国の特定地域での実態調査報告である。これらの報告からはVvがどのような魚介類に汚染しているか、また、Vvの生息環境(塩分濃度、海水温度)等についての総括的な実態調査報告はない。したがって本研究はVvの環境中での実態を全国レベルで把握することを目的としている。

Vvの全国的な分布および検出時期、Vv汚染魚介類を調査した。その結果、(1)Vvは*Vibrio parahaemolyticus* (Vp)と同様に全国的に検出される。(2)Vpよりは塩分濃度の低い近海の汽水域に生息する。

(3)生存温度もVpよりは高く20℃以上の海水温度で発育することが確認された。また、(4)Vvの検出時期は6月～10月で、(5)魚種は魚より貝類の検出率が高い傾向が見られた。

2) Vvの検査法の検討

従来よりVvの選択分離培地としてはmCPC、SPS培地またはVpの選択分離培地またはその改良培地が用いられていたが、以前からそれらのどの選択培地も選択抑制剤が含まれており、分離菌株に抑制的に作用する可能性があることが知られていた。そこで、仮称CBagarを開発し、よりVvの分離に適した培地が完成した。

3) Vvの血清学的研究

Vvの疫学解析のために従来よりO抗原によるO群別法が用いられている。このO抗原は現在1～16まで分かれているが、今日まで重篤な敗血症からの分離菌はすべて1～7のO抗原に該当していた。一方、魚介類からの分離菌はそれ以外の血清型のものも認められた。

4) Vvの分類学的再検討

Vvは乳糖を分解しVpとは性状が異なることから、1979年にFarmerが*V. vulnificus*と命名した。その後、本菌には3種類の亜種が報告されている。これらの

亜種間及びその他のビブリオ菌種との同定のための鑑別性状は必ずしも明快ではない。新菌種が提案される場合、数値分類と遺伝学的分類の両手法の分類学的考察の一致によって行われる必要がある。現在、40菌株を用い検討を進めている。

5) 病原因子の検討

Vv の環境調査によると夏場の汽水域の海水から Vv が多数検出されることが明らかとなっている。しかしながら、検出された Vv がすべてヒトへの感染の原因になっているかは不明である。また、病原因子についても、ヒトへの病原性と明らかな関連性が証明されたものはまだ報告されていない。本研究では、ヒトに対する菌側の病原因子の探索を目的として、患者由来株と環境由来株を遺伝子レベルで比較し、その違いからこの菌の病原性の解明を試みた。すでに報告のある細胞障害性溶血毒については、すべての患者由来株およびほとんどの環境由来株がそれを保有しており、差が見られなかった。このことは、この溶血毒はヒトへの病原性が低いのか、あるいはすべての環境由来株が特定の人に病気を起こす能力があるのか判定ができないことを示唆していた。その他の金属プロテアーゼを含むタンパク分解酵素群、鉄獲得能に関連する鉄輸送に関連する遺伝子の PCR 法による検出系の開発を試みた。血清型参照株では、すべての血清群でいずれの遺伝子も検出された。この系を使って患者由来株と環境由来株について、各遺伝子の保有状況をさらに調査する必要がある。

D. 考察

1. 臨床疫学的研究

1) 古城らの Vv 感染症本邦報告例のまとめによれば、Vv 感染症の死亡率は 68% (63/96) で、うち 56% (35/63) が発症後 3 日以内に死亡している。Vv はこのように死

亡率が高いが、発症後 24 時間以内に抗生物質を投与するなど適切な治療が行われた場合、Klontz らは、死亡率を半減 (65.6% から 33.3%) することができるかと報告している。

Vv の鑑別には劇症型溶血連鎖球菌症が挙げられる。Vv にはセフェム系やテトラサイクリン系抗生物質がより有効である、魚介類の生食や慢性肝疾患の有無を問診し、可能な限りグラム陰性桿菌の確認が有効である。

今回の調査で Vv 感染症の認知度は 15.7%であった。救急医を対象とした調査なので一般の医師の認知度はさらに低いと考えられた。

2) 発生が7月から9月に集中していた。男性が 80%を占め、肝硬変の後発年齢である 50 代にピークがあることから、肝障害が Vv 感染症の発症に大きく影響していると考えられた。基礎疾患としては、肝炎、特にウイルス性肝炎もリスクファクターと考えられた。

熊本と佐賀で全国の患者の 50%を占めていた。また、九州以外では三重県、岡山県、千葉県、栃木県で複数の患者を認めている。このことは内海において発生する可能性が高いことを示唆している。また、大雨は海水の塩分濃度を下げ Vv の増殖を促進する可能性がありリスクファクターの一つと考えられた。

2. 細菌学的研究

1) 宮城県、神奈川県、島根県、熊本県のいずれも汽水域に Vv の生息が確認された。また、流通市販品からも Vv が検出された。今後これらの病原性に関して検討が必要と考えられた。

2) vvh、vvaA、vvpE、vpl 遺伝子はすべての株が保有しており、環境由来株と患者由来株の間で差は見いだせなかった。

E. 結論

1) 医師に対する Vv 感染症の啓発活動が必要である。

内科医師などを通じて、Vv 感染症ハイリスク者への予防指導を徹底する必要がある。

Vv 感染症の感染源、ハイリスク者をより明確にする必要がある。

2) Vv 感染症は北海道を除くほぼ全国で確認されたが、ほとんどは九州、とりわけ有明海、八代海などの内海周囲で発生していた。患者のほとんどが肝障害などを有する日和見感染症である。しかしながら、その肝障害の程度としては肝硬変を合併するような重篤なものだけではなく、軽症な肝障害を有する患者においてもその発症が確認された。ただし、いったん発症した場合の予後は肝機能障害によるところが大きいと考えられた。

3) 調査した海域および魚介類に Vv 汚染を認めた。

4) 選択分離培地である仮称 CBagar を開発した。

5) 病原因子に環境由来株と患者由来株間で差がなかった。

F. 健康危機情報

夏場において、Vv 感染症を引き起こす可能性があることから、肝疾患を有する患者が魚介類を生食するのは控えるべきである。内海で、大雨の降った後にとれた魚介類は特に注意が必要である。

G. 研究発表

論文発表

1. Yuji Inoue, Tamano Matui, Tomomichi Ono. An outbreak of *Vibrio vulnificus* infection in Kumamoto, Japan. 2001. *Archive of Dermatology*.

学会発表

1. 小松崎眞、坂野晶司 救急医のビブリオバルニフィカス感染症に対する認知度調査、第 29 回日本救急医学会総会、2002
2. 井上雄二、松井珠乃、小野友道 *Vibrio vulnificus* 感染症患者の肝機能評価－アンケート調査を中心に－第 102 回日本皮膚科学会学術大会、2003 年 5 月東京
3. 荒川英二、田村和満 *Vibrio vulnificus* の細菌学的検査法について、第 23 回衛生微生物技術協議会、2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成14年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

「ビブリオバルニフィカスによる重篤な経口感染に関する研究」

分担研究報告書

Vibrio vulnificus 発生動向調査

分担研究者 岡部 信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター長

研究協力者 小松崎 眞 東京慈恵会医科大学 感染制御部 助手
同上 皮膚科学講座

小坂健 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官

研究要旨

ビブリオバルニフィカス (*Vibrio vulnificus*) は慢性肝疾患患者に致死的な感染症を引き起こすことが知られており、米国や韓国では公衆衛生上の重要な問題であると認知され、サーベイランスの対象疾患となっている。日本人は本症の感染経路である海産物の生食を好み、罹患する危険性が高いと推察されるが、全国的な調査に基づいた本症の公衆衛生上の重要性が評価されたことはなかった。今回、救急医を対象に、本感染症の認知度、ならびに、年間患者発生数を推定したところ、医師の認知度が 15.7% (95%信頼区間 11.3、21.0)、年間推定患者数は 259 例であった。また、内科医を対象に行った調査では、ハイリスクのグループである慢性肝疾患患者らに対する予防策を指導していたのは 18.9% (95%信頼区間 13.0、26.1) の医療機関のみであった。本研究によって、本症の重要性が認知され、今後、この感染症の診断と教育に関わる医師とハイリスクグループに対する啓発活動の必要性が示された。

背景

ビブリオ・バルニフィカス感染症の原因菌である *Vibrio vulnificus* (以下 *V.vulnificus*) は、腸炎ビブリオと同じ *Vibrio* 属に属するグラム陰性桿菌で、好塩基性で汽水域に生息する。VV の病原性は弱く、健常人に感染症を起こすことは通常ないが、慢性肝疾患患者や免疫不全者には致死的な感染症を起こしうる。感染経路は、

- 1) 経口感染: *V.vulnificus* に汚染された海

- 産物を生食すること、2) 創傷感染: 創傷部を *V.vulnificus* の生息する汽水海水に曝すこと、の 2 つで、ヒト-ヒト感染はしない。発熱や激痛を伴う皮膚の紅斑や皮膚潰瘍で発症し、そして急激に進行して敗血症に至る。敗血症に至った場合の死亡率は 50-70% とエボラ出血熱並に高率であるが、発症 24 時間以内に治療を開始することで死亡率を半減できる。しかし、進行が急激であるから、感染対策上のポイントは、発

症の予防、即ち、慢性肝疾患患者や免疫不全者らに、*V.vulnificus* がよく繁殖する夏期に、海産物の生食や創傷の汽水海水への曝露を控えさせることが肝要と考えられる。

さて、本邦では 1978 年に第 1 例目が報告されて以来 93 例の *V.vulnificus* 感染症患者が医学専門誌に報告されている。しかし、*V.vulnificus* 感染症は感染症発生動向調査の報告疾患ではないために、年間患者発生数の実態は不明である。海外に目を向けてみると、VV 感染症は、米国、韓国、台湾、イタリア、スペインなどで患者が報告されている。特に米国と韓国では、*V.vulnificus* 感染症は公衆衛生学上重要な感染症と位置づけられており、サーベイランスが行われている。米国では、*V.vulnificus* 感染症は年間 95 例程度が発生すると推測され、食中毒による死因の第 1 位である。また、韓国では、*V.vulnificus* 敗血症の全数届け出数は、2000 年 35 例、2001 年 41 例が報告されている。

日本人は世界第 4 位の海産物消費国であり、しかも寿司や刺身など生食することを好むため、腸炎ビブリオの食中毒の発生件数が多い。それは同時に、*V.vulnificus* に感染するチャンスが多いことを示唆している。しかし、前述したように、国内での *V.vulnificus* 感染症発生動向など、その公衆衛生上の重要性について評価されたことはなかった。そこで、*V.vulnificus* 感染症の本邦における公衆衛生上の重要性を評価することを目的に以下の調査を行った。

調査 1：救急医師における *V.vulnificus* 感染症の認知度調査と年間患者発生数の推定

調査 2：*V.vulnificus* 感染症のハイリスク者に対する内科医師の予防策指導状況と患者状況調査

調査 1

救急医師における *V.vulnificus* 感染症の認知度調査と年間患者発生数の推定

A 研究目的

- 救急医師における *V.vulnificus* 感染症の認知度を推定すること
- 年間患者発生数を推定すること

B 研究方法

無記名式自己記入質問票による調査対象

2000 年版日本救急医学会正会員名簿 8324 名より 386 名を無作為 (system random sampling 法) に抽出した。

研究期間

平成 13 年 2 月

質問票

付属に添付

解析

Epiinfo software version 6.04c (CDC, Atlanta GA 30333, USA)

を使用した。

(倫理面に関する配慮)

質問票の質問項目に患者の個人を特定できるような情報を含まず、倫理的な問題は発生しない。

C 研究結果

回答率 61% (235/386) 表 1 参照

全体の認知度 15.7% (95%信頼区間 11.3、21.0) 表 2 参照

救急室や集中治療室（ICU）勤務医師、内科系医師、外科系医師の順で認知度が高かった。表 2 参照

地域別では、西日本の会員の方が東日本より認知度が高かった。表 2 参照

医学部卒後年数と卒後年数とに相関など一定の傾向は観察されなかった。表 2 参照

全国から 2000 年 1 年間で 12 症例の *V.vulnificus* 感染症患者の発生報告があった。図 1 参照

正会員 8324 名中 386 名を対象に行った調査で 12 症例が報告されたことから、2000 年 1 年間に救急医を受診したと考えられる *V.vulnificus* 感染症の患者数は、

$12 \text{ 例} \times 386/8324 = 259 \text{ 例}$
と推察された。

D 考察

古城らの *V.vulnificus* 感染症本邦報告例のまとめによれば、*V.vulnificus* 感染症の死亡率は 68% (63/96) で、うち 56% (35/63) が発症後 3 日以内に死亡している。*V.vulnificus* 感染症は急激に進行し、死亡率が非常に高い疾患である。しかし、Klontz らは、発症後 24 時間以内に抗生物質を投与するなど適切な治療が行われた場合、死亡率を半減 (65.6%→33.3%) することができると報告している。早期に適切に治療することが診療上のポイントである。*V.vulnificus* 感染症の典型的な症状は壊死性筋膜炎で、鑑別には劇症型溶血連鎖球菌症が挙げられる。劇症型溶血連鎖球菌症は第 1 選択薬としてペニシリン系抗生物質を投与するが、*V.vulnificus* 感染症はセフェム系やテトラサイクリン系抗生物質がより有

効であるとされている。壊死性筋膜炎の治療にあたっては、細菌検査で菌の同定と薬剤感受性の結果が判明するまでの間、臨床医の経験と勘を頼りに経験的な治療 (empiric therapy) を行うが、発症前の海産物の生食歴や慢性肝疾患の有無を問診し、創傷部の浸出液をグラム染色して、グラム陰性桿菌 (*V.vulnificus* など)、グラム陽性球菌 (溶血連鎖球菌など) を調べるなどして、臨床医の勘の精度をより高めることが可能である。

今回の調査で、*V.vulnificus* 感染症の認知度は 15.7%であった。言い換えれば、10 名中 8 名の医師が *V.vulnificus* 感染症のことを知らないと解答していた。*V.vulnificus* 感染症のような劇症型感染症に関心が高い群の代表と考えられる救急医学会会員が調査の対象であったので、一般の医師の認知度はそれ以下と考えられる。*V.vulnificus* 感染症を知らなくても壊死性筋膜炎の診断・治療は可能であるが、上記のように *V.vulnificus* 感染症を鑑別に挙げられるかによって、患者予後が左右されるため、医師の認知度が高い方が望ましい。

今回の調査で 2000 年の 1 年間に発症した *V.vulnificus* 感染症患者は 12 症例が報告され、救急医を受診した 2000 年の 1 年間に発症した *V.vulnificus* 感染症患者は 259 例と推定した。この年間 *V.vulnificus* 感染症患者数の推定では、患者の重複が否定できていない、救急医学会正会員以外の医療機関を受診した *V.vulnificus* 感染症患者は含まれないといった制約があるものの、*V.vulnificus* 感染症の公衆衛生上の重要性が従来過小に評価されていたことを示している。

米国ではメキシコ湾岸の州を中心にビブリオ菌属が原因の食中毒や感染症のサーベイランス（ビブリオサーベイランスシステム）が行われている。そのサーベイランスの1999年報告書では、*V.vulnificus* 感染症が83例、腸炎ビブリオ（*Vibrio parahaemolyticus*）以下 *V.parahaemolyticus*）が116例報告されている。同サーベイランス情報をもとに、米国での *V.vulnificus* 感染症患者と *V.parahaemolyticus* 患者の発生状況を比較すると、患者発生時期（夏期に多発）、患者発生地（メキシコ湾岸に多発）、感染源（生ガキ）がほぼ同じで、米国内では *V.vulnificus* 感染症患者数と *V.parahaemolyticus* 患者数との間に正の相関性が示唆（サーベイランス感度の違いといった制約があり統計学的に検討するものでもない）されている。

そこで、もし、1) 日米の *V.vulnificus* 感染症のハイリスク者数が同じ、2) 日米のサーベイランスの感度・特異度が同じ、3) *V.vulnificus* 感染症患者数/*V.parahaemolyticus* 患者数の比が一定であると仮定すれば、国内での *V.vulnificus* 感染症患者数は、

$$*0.183 \times 8124^{1)} + 41.595 = 1528$$

*米国のサーベイランスデータより求めた直線回帰式に従った 図2参照

1) *Vibrio parahaemolyticus*, Japan, 1996-1998: Weekly epidemiological record 74(34) p361 より引用

この数は、複数の仮定を積み重ねたうえでの推定になるので、その信頼性は甚だ問題がある。しかし、海産物の生食を好み *V.parahaemolyticus* 患者数が非常に多い

日本では、*V.vulnificus* 感染症も少なからず発生している可能性もあるため、更に精度の高い調査により、*V.vulnificus* 感染症の公衆衛生上の重要性を評価する必要がある。

E 結論

- 医師に対する *V.vulnificus* 感染症の啓発活動が必要である。
- 引き続き *V.vulnificus* 感染症の公衆衛生上の重要性を評価する必要がある。

F 健康危険情報

本調査の結果から導き出されたものではないが、慢性肝疾患患者、特に肝硬変患者は、夏期海産物の生食、創傷を汽水海水に曝すことを控えるべきである。

G 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

小松崎眞、坂野晶司：救急医のビブリオバルニフィカス感染症に対する認知度調査：第29回日本救急医学会総会

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

調査2

V.vulnificus 感染症のハイリスク者に対する内科医師の予防策指導状況と患者状況調査

A 研究目的

- *V.vulnificus* 感染症のハイリスク者に対する内科医師の予防策指導状況を知ること
- 内科医を受診した *V.vulnificus* 感染症患者の発生状況を知ること

B 研究方法

自己記入質問票による調査

対象

九州の 1712 病院から 247 病院を無作為に抽出 (system random sampling) し、内科診療長宛に質問票を郵送した。

研究期間

平成 13 年 4 月

質問票

付属に添付

解析

Epiinfo software version 6.04c (CDC, Atlanta GA 30333, USA)

を使用した。

(倫理面に関する配慮)

質問票の質問項目に患者の個人を特定できるような情報を含まず、倫理的な問題は発生しない。

C 研究結果

回答率 49.8% (148/297)

18.9% (28/148) (95%信頼区間 13.0、26.1) の医療機関で、*V.vulnificus* 感染症を予防するための患者指導がされていた。

患者指導の対象：肝硬変 89.2% (25/28)、次いで肝細胞癌 35.7% (10/28)、肝硬変と肝細胞癌以外の慢性肝疾患、糖尿病、その他 (例えばヘモクロマトーシス) が 7.1% (2/28) であった。表 3 参照

患者指導の内容：指導を行った全ての医

療機関で海産物の生食について指導したことがあると解答し、汽水海水への創傷の曝露についての指導は 46.4% (13/28) の医療機関で指導された。表 4 参照

また、今後、*V.vulnificus* 感染症のハイリスク者への指導を予定している医療機関は 37.2% (54/145)、予定がない医療機関が 21.4% (31/145)、不明が 41.4% (60/145) であった。表 5 参照

2000 年 1 月から 2001 年 3 月までの 15 カ月間に九州のみで 11 症例の *V.vulnificus* 感染症患者の発生報告があった。図 3 参照

D 考察

V.vulnificus 感染症は、1) 急激に進行する、2) 死亡率が高い、3) 感染経路・ハイリスク者が既に判明している、ため、発症予防が感染対策上の最重要点と考えられる。そこで、九州の医療機関を対象に、ハイリスク者 (主として肝疾患患者) に対する指導の状況について調査を行った。その結果、18.9%、およそ 5 分の 1 の病院で、*V.vulnificus* 感染症のハイリスク者に対して、*V.vulnificus* 感染症を予防するための指導を行っていた。一般に、このような調査の場合、調査内容について関心の高い方が調査への協力が得られやすい。今回の調査では回答率が 49.8% と低かったため、指導状況を実際より高く推定 (非回答群には指導していない病院が多いと推察できるから) している可能性がある。九州の病院を調査の対象にした理由は、*V.vulnificus* 感染症の症例報告が多い地域であったため、全国的には更に低いものと推察される。

指導の対象、内容については、表 4、表 5 に示した。指導の対象に関連して寄せら

れたコメントとして、どの程度の肝疾患患者を指導の対象とすべきなのか示して欲しいといった内容のものが散見された。日本人は海産物の生食を好み、そのような食習慣を矯正するのは容易ではない。どの程度の肝障害があるとリスクがどの程度高まるのかが具体的に分かればハイリスク者の指導の上でも説得力が増し都合が良い。リスクの定量化は今後の課題である。

米国では、感染源は専ら生ガキで、創傷感染の頻度は3分の1程度(33.7%1999年米国データ)あるが、国内の感染源は多様で、感染経路は殆どが経口感染である。感染源、感染経路について、具体的な品目と頻度が分かれば、予防策を指導する上でも有用である。

15 カ月間に九州のみで11症例の*V.vulnificus* 感染症患者の発生報告があった。調査の対象を九州のみとしたため、全国での患者数は推定できなかった。

また、本調査は医師に対する啓発活動の一環ともなった。

E 結論

- 内科医師などを通じて、*V.vulnificus* 感染症のハイリスク者への予防指導を徹底する必要がある。
- *V.vulnificus* 感染症の感染源、ハイリスク者をより明確にする必要がある。

F 健康危険情報

本調査の結果から導き出されたものではないが、慢性肝疾患患者、特に肝硬変患者は、夏期海産物の生食、創傷を汽水海水に曝すことを控えるべきである。

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

付属

表 1 調査 1 の対象

		JAMM %	Subjects %	Respondents %
Total Number		8324	386	235
Specialties	ER/AN/ICU	28.1	29.5	35.7
	Surgery	25.6	25.6	26.8
	Internal Medicine	10.6	11.4	19.1
	Neurosurgery	8.3	10.9	10.2
	Others	27.4	22.5	8.2
Area	Eastern Japan	58.8	59.3	60.0
	Western Japan	41.2	40.7	40.0
Year after graduation	-10	22.8	22.8	22.9
	11-20	37.6	41.5	42.0
	21-30	20.7	24.1	23.8
	31-	18.9	11.7	11.3

JAMM 救急医学会、ER 急患室勤務、AN 麻酔科勤務、ICU 集中治療室勤務

表 2 認知度

		Awareness %
Total (N=235)		15.7
Specialties	ER/AN/ICU (N=84)	28.6
	Surgery (N=63)	3.2
	Internal Medicine (N=45)	17.8
	Neurosurgery (N=24)	0.0
	Others (N=19)	15.7
Area	Eastern Japan (N=138)	10.1
	Western Japan (N=92)	23.8
Year after graduation	-10 (N=53)	17.0
	11-20 (N=97)	16.5
	21-30 (N=55)	12.7
	31- (N=26)	11.5

図 1 *V.vulnificus* 感染症発生地図 2000 年 (救急医学会のみ) N=12

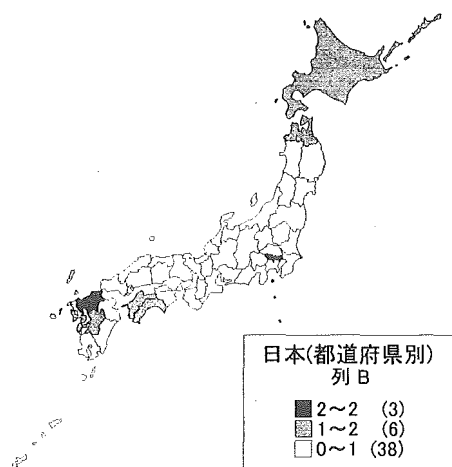


図2 腸炎ビブリオ患者数と *V.vulnificus* 感染症患者数の関係

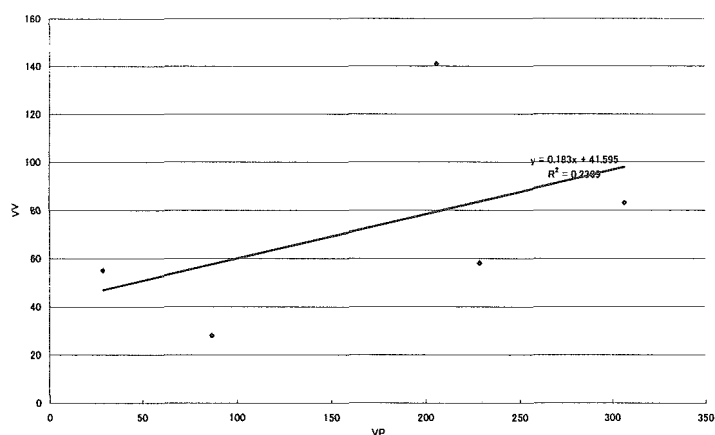


表3 指導の対象（重複有り）

疾患名	%
肝硬変	89.3(25/28)
肝細胞癌	35.7(10/28)
慢性肝疾患	7.1(2/28)
糖尿病	7.1(2/28)
その他	7.1(2/28)

表4 指導の内容

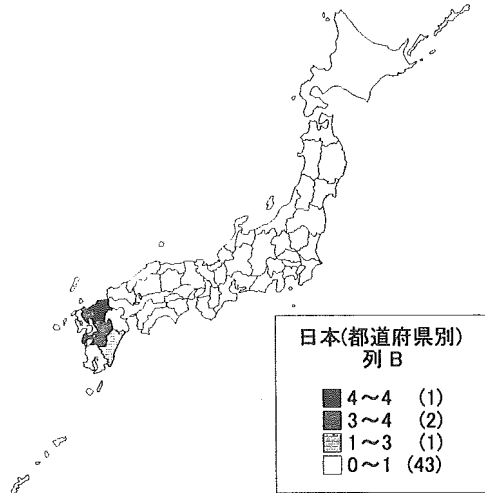
内容	時期・制限	Yes
海産物の生食について	1年中注意した	11
	1年中禁じた	2
	夏期注意した	4
	夏期禁じた	9
	計	26*
汽水海水への創傷曝露	1年中注意した	3
	1年中禁じた	3
	夏期注意した	1
	夏期禁じた	5
	計	12*

*チェックのない解答あり

表5 今後の指導予定

今後の指導の予定	過去に		症例を	
	指導したことが無かった群*	指導したことが有った群	経験した群	経験しなかった群
有り	26.5% (31/117)	82.1%(23/28)	66.7%(6/9)	35.0% (48/137)
無し	24.8% (29/117)	7.1%(2/28)	22.2%(2/9)	21.9% (30/137)
不明	48.7% (57/117)	10.7%(3/28)	11.1%(1/9)	43.1% (59/137)

図3 *V.vulnificus* 感染症発生地図 2000年（九州の病院、内科のみ）N=11



ビブリオバルニフィカス (*Vibrio vulnificus*) 感染症に関するアンケート

以下の質問1から11について、該当するお答えを一つだけ選択し、□（四角枠）のなかにe(チェック)を記入する、または、お答えを括弧内にご記入ください。

このアンケートはご記入後、同封された封筒で平成13年2月28日(水)までにポストに投函していただくようお願いいたします。

先生ご自身についてお答えください。

1. 医学部（西暦 19_____）年卒
2. 現在の主たる診療科
救急医療 外科 内科 感染症科 麻酔科
その他（具体的にご記入ください_____）
3. 現在勤務する医療機関の所在地（_____）都・道・府・県
4. 現在勤務する医療機関の総病床数
病床なし 1-19床 20-100床 101-500床以上 501床以上
5. ビブリオバルニフィカス感染症をご存知でしたか？
 知っていた → 質問6から質問11にお答えください
 全く知らなかった → 質問10と質問11にお答えください
6. 「発熱と急速に進行する皮膚の症状（発赤腫脹、紫斑、水疱、壊死、皮膚潰瘍のいずれか一つ以上）があり、1~2日のうちにショック症状や臓器不全を呈した患者」を診察した場合、鑑別疾患の一つとしてビブリオバルニフィカス感染症を考えますか？
 常に考える
 状況によって考える

(その状況について具体的にご記入ください) _____

____)

全く考えない

7. 「それまで普通に日常生活を営む状態から突然敗血症となり、1～2日のうちにショック症状や臓器不全を呈した患者」を診察した場合、鑑別疾患の一つとしてビブリオバルニフィカス感染症を考えますか？

常に考える

状況によって考える

(その状況について具体的にご記入ください) _____

____)

全く考えない

8. 2000年1月から12月の1年間にビブリオバルニフィカス感染症を診察したことがありますか？

あった→ () 例

なかった

分からない

9. 先生がビブリオバルニフィカス感染症を疑ったら、細菌培養検体を提出する際、直接に連絡するあるいは検体申し込み用紙に明記するなどして、検査室にビブリオバルニフィカス感染症を疑っている旨を伝えますか？

必ず伝える

伝えない

分からない

10. ビブリオバルニフィカス感染症について、今後どのようなことが知りたいですか。(複数選択可)

病原体について

診断について

治療について

予防について

疫学（患者の発生動向や発生地域など）について

その他（具体的にご記入ください）_____

____)

特になし

1 1. 医学に関する知識や情報の入手経路で、先生ご自身が現在よく利用するものを選択してください。(複数選択可)

- 同僚などまわりの医師から 医学会 講演会
 医学専門誌 製薬会社の広報パンフレット
 インターネット
 その他 (具体的にご記入ください。例：テレビ、新聞 _____)

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

ビブリオバルニフィカス (*Vibrio vulnificus*) 感染症に関するアンケート

以下の質問に、該当するお答えを選択し (四角枠) のなかに (チェック) を記入するか、または、お答えをカッコ内にご記入下さい。

1. 先生のお名前と病院名
(_____)

2. 先生が勤務される医療機関を受診していた肝疾患患者、免疫不全者、その他の患者で、2000年1月から2001年3月の間にビブリオバルニフィカス感染症になった患者はいましたか？

- いた → (_____) 例 いなかった 不明

3. 先生は発症のリスクである慢性肝疾患患者らにビブリオバルニフィカス感染症について指導したことはありますか？

- あった → 質問4から7にお答えください。
 なかった → 質問6と7にお答えください。

4. 指導の対象となった患者の疾患は何でしたか？ (複数選択可)

- 肝硬変 肝癌 (他臓器原発の転移癌含む) 肝硬変と肝癌以外の慢性肝疾患
 糖尿病 その他 (疾患名を挙げてください _____)

5. 先生の指導した内容に該当するものを以下から選択してください。

1) 海産物の生食について

- 指導した 指導しなかった

一年中、 海産物の生食を 注意した。