

文献リスト

1. Allerberger F, Guggenbichler JP.

Listeriosis in Austria--report of an outbreak in 1986.

Acta Microbiol Hung. 1989;36(2-3):149-152.

2. Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL, Brondum J, Hayes PS, Plikaytis BD, Holmes MB, Audurier A, Broome CV, Reingold AL.

Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. N Engl J Med. 1985 Feb 14;312(7):404-407.

3. Brett MS, Short P, McLauchlin J.

A small outbreak of listeriosis associated with smoked mussels.

Int J Food Microbiol. 1998 Sep 8;43(3):223-229.

4. de Valk H, Vaillant V, Jacquet C, Rocourt J, Le Querrec F, Stainer F, Quelquejeu N, Pierre O, Pierre V, Desenclos JC, Goulet V.

Two consecutive nationwide outbreaks of Listeriosis in France, October 1999-February 2000.

Am J Epidemiol. 2001 Nov 15;154(10):944-950.

5. Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, Goulet V, May S, Salminen C, Hird DW, Yonekura ML, Hayes P, Weaver R, et al.

Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese.

N Engl J Med. 1988 Sep 29;319(13):823-828.

6. 井藤香, 中田裕生, 野村真二, 林谷道子, 高原宏之

早発型リステリア感染症の1例

広島医学(0367-5904)53巻6号 Page537-539

7. Svabic-Vlahovic M, Pantic D, Pavicic M, Bryner JH.

Transmission of *Listeria monocytogenes* from mother's milk to her baby and to puppies.

Lancet. 1988 Nov 19;2(8621):1201.

8. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA.

Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team.
N Engl J Med. 1997 Oct 2;337(14):970-976.

9. 大島淳二郎、岡田善郎、中島康志、鹿野高明、高橋豊、綿谷靖彦
急性胃腸炎から発症したリステリア髄膜炎の2歳男児例
小児科 2004 45(5): 1043-1047

10. 木部哲也、山本彩香、幸脇正典、渡辺めぐみ、早川聡 他
リステリア髄膜炎の1歳男児例
日本小児科学会雑誌 2002 vol. 106, No. 4, p517

11. 八木澤彩江、仲尾太、伊原由紀子、牛島仁美、城谷吾郎 他
リステリア髄膜炎の1例
日本小児科学会雑誌 2003 vol. 107, No. 5, p815

12. Miettinen MK, Siitonen A, Heiskanen P, Haa-Janen H, Bjorkroth KJ, Korkeala HJ.
Molecular epidemiology of an outbreak of febrile gastroenteritis caused by *Listeria monocytogenes* in cold-smoked rainbow trout.
J Clin Microbiol. 1999 Jul;37(7):2358-2360.

13. Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, Marchiaro G, Novara O, Leone L, Salmaso S.
An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*.
N Engl J Med. 2000 Apr 27;342(17):1236-1241.

14. Proctor ME, Brosch R, Mellen JW, Garrett LA, Kaspar CW, Luchansky JB.
Use of pulsed-field gel electrophoresis to link sporadic cases of invasive listeriosis with recalled chocolate milk.
Appl Environ Microbiol. 1995 Aug;61(8):3177-3179.

15. Gurtler JB, Kornacki JL, Beuchat LR.
Enterobacter sakazakii: a coliform of increased concern to infant health.
Int J Food Microbiol. 2005 Sep 25;104(1):1-34.

16. Edelson-Mammel SG, Porteous MK, Buchanan RL.
Survival of *Enterobacter sakazakii* in a dehydrated powdered infant formula.

J Food Prot. 2005 Sep;68(9):1900-1902.

17. Richards GM, Gurtler JB, Beuchat LR.

Survival and growth of *Enterobacter sakazakii* in infant rice cereal reconstituted with water, milk, liquid infant formula, or apple juice.

J Appl Microbiol. 2005;99(4):844-850.

18. Brett MM, McLauchlin J, Harris A, O'Brien S, Black N, Forsyth RJ, Roberts D, Bolton FJ.

A case of infant botulism with a possible link to infant formula milk powder: evidence for the presence of more than one strain of *Clostridium botulinum* in clinical specimens and food.

J Med Microbiol. 2005 Aug;54(Pt 8):769-776.

19. Duc le H, Dong TC, Logan NA, Sutherland AD, Taylor J, Cutting SM.

Cases of emesis associated with bacterial contamination of an infant breakfast cereal product.

Int J Food Microbiol. 2005 Jul 15;102(2):245-251.

20. Park JK, Seok WS, Choi BJ, Kim HM, Lim BK, Yoon SS, Kim S, Kim YS, Park JY.

Salmonella enterica serovar London infections associated with consumption of infant formula.

Yonsei Med J. 2004 Feb 29;45(1):43-48.

乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の暴露調査に関する基礎的研究

分担研究報告書

乳幼児における有害微生物の汚染および健康被害情報に関する研究

分担研究者 豊福 肇 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部主任研究官

研究協力者 窪田邦宏 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部研究員

研究要旨：

近年、乳幼児用調製粉乳（PIF）を介するエンテロバクター・サカザキ (*Enterobacter sakazakii*)による健康被害の発生が諸外国で報告されている。文献調査により、米、英、オランダ、デンマーク、仏、ニュージーランド等で73例の患者及び9例の腸管定着が報告され、うち27名が死亡していた。2004年のFAO/WHO 専門家会合以降も、2件のアウトブレイクが発生し、2名の新生児がなくなっている。また、疫学的な情報から、乳児がハイリスクであることは言うまでもないが、従来考えられていたよりも広い年齢層、またすべての免疫状態の乳児を対象とした予防対策が必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

近年、乳幼児用調製粉乳（PIF）を介するエンテロバクター・サカザキ (*Enterobacter sakazakii*)による健康被害の発生が諸外国で報告されている。これを受け、WHO と FAO は 2004 年 2 月 専門家会合を開催し、また Codex 委員会において、乳幼児用粉乳の CODEX 規格に関して議論が進められている。さらに、2005 年 5 月、WHO 総会は、WHA58.32 決議案を採択し、加盟国に対し、早急に

この問題に対する対策、予防措置を講じることを要請するとともに、Codex に対しては乳幼児用調製粉乳に関する規格設定作業を急ぐよう、また FAO 及び WHO に対し、PIF の調乳、使用、取扱い及び保管に関するヘルスケア提供者に対するガイドラインを作成するようリクエストしている。

そこで、本研究では、これまでに英文で報告された *E. sakazakii*による疫学情報を調査した。

B. 研究方法

2004年及び2006年のFAO及びWHOの専門家会合の報告書、Codexの文書、英文の科学論文から、最近の*E. sakazakii*による健康被害の実態を調査した。

C. 研究結果 ならびに D. 考察

C.1 疫学情報

別表にデータベースを示す。1961年に*E. sakazakii*による最初の2例の髄膜炎が報告されて以来、今回文献調査により、米、英、オランダ、デンマーク、仏、ニュージーランド等で73例の患者及び9例の腸管定着が報告され、うち27名(37%)が死亡していたことが判明した。主な症状は髄膜炎が31例、敗血症18例、新生児腸炎13例等であった。また生存していた場合でも、脳神経系の後遺症が認められた。

生後10日目までに発症した患者が28例(38%)、30日目までに41例(56%)と、生後1ヶ月間の中に感染する例が過半数をしめたが、3歳、4歳時で感染した事例もあった。出生時の体重が判明した事例が61例で、うち1000g未満の子供が11例(18%)、1000g以上1500g未満が15例(25%)、1500g以上2000g未満が12例(20%)、2000g以上2500g未満が8例(13%)と低体重児による感染が75%を占め、一方2500

g以上が15例(25%)であった。

また新生児集中治療室におけるアウトブレイクは、英国、オランダ、ギリシア、カナダ、米国等で報告されていた。

C.2 アウトブレイク

2004年の専門家会合以降のアウトブレイクについて紹介する。2004年7月、ニュージーランドの新生児室において小さなアウトブレイクが発生し、妊娠期間33週で正常に生まれた未熟児が死亡した。生後1日目で低血糖となり、デキストロースのゲルが静脈点滴により与えられ、併せて経鼻胃栄養法によりPIFが与えられた。生後2-5日目は症状の変化は観察されなかった。生後6日目には具合はすぐれず、不活発状態、給餌に対し抵抗を示し、発熱(37.9°C)した。徐脈及び無呼吸が観察され、完全血液計算で中等度の中毒性変化が認められ、血液からの菌の検出、CPAP(シーパップ)療法及び抗生物質の投与が開始された。7日目に血液からグラム陰性の細菌が検出され、検査室の検査で*E. sakazakii*と同定された。髄膜炎様の症状を呈したことから脳脊髄液(CSF)を採取し検査したが、微生物は検出されなかった。8日目にメロペネム投与が開始され、アウトブレイクの調査も開始された。生後9-11日目、赤ちゃんの容態は悪化を続け、18日目進行性の神経性障害が

明らかになり、死亡した。

アウトブレイク調査の過程で、両親に内因する因子がないこと、この赤ちゃんがPIFを与えられていたことから、それが暴露源と推測され、調査の焦点はそこに当てられた。Wikato病院のNICUでのアウトブレイク調査の一部として、曝露要因と疾病の関連性を調べるため、コホート研究が行われた。この研究における“症例”の定義は「Wikato病院のNICUに7月1－6日に入院し、*E.sakazakii*による感染または腸管定着が診断された患者」とされた。感染は「正常ならば無菌状態の場所から*E.sakazakii*が分離培養されたもの」と定義され、感染が疑われる例の定義は「非無菌部位から*E.sakazakii*が分離培養され、7月1－6日に臨床的な症状の悪化が認められたもの」、腸管定着は「非無菌部位から*E.sakazakii*が分離培養され、7月1－6日に臨床的な症状の悪化が認められなかったもの」と定義された。

合計24人の赤ちゃんが調査され、死亡した1名（血液からは*E.sakazakii*が検出されたがCSF及び糞便からは不検出）のほか、4人のNICUに収容されていた赤ちゃんの腸管に*E.sakazakii*が定着していたことが判明した。また2種類のPIFから*E.sakazakii*が検出されたが、調乳室を含むすべての環境サンプルは陰性であった。

患者及び腸管定着例から分離された*E.sakazakii*はPFGEで区別がつかず、またPIFのうちの1種類(infant starter)から分離された*E.sakazakii*は患者分離株とPFGEで区別がつかなかったが、もう1種のPIF(AR Thicken)から分離された株は異なるPFGEパターンを示していた。NICUで使用するPIFを滅菌した液体PIFに切り替え、またNICU内の衛生管理を強化したところ、アウトブレイクは収まった。ニュージーランド保健省は、2005年7月21日、*E.sakazakii*による侵襲性感染症 (invasive disease) を届け出感染症に指定した。

一方、2004年の第44週(10月)、フランスの病院Aにおいて*E.sakazakii*による髄膜炎で新生児1名が死亡したことが同年12月3日にInVSに報告された(Coignard et al., 2006)。翌週10日にも別の病院Bにおいて第44週(10月)に*E. sakazakii*による髄膜炎で新生児1名が死亡したこと、別の1名が発症はしていないが*E. sakazakii*が腸管に定着していたこと及び病院Cで第48週に*E. sakazakii*による敗血症が1名発生したことがInVSに報告された。病院AとBは離れていた。短期間に稀ではあるが重篤な症状により2名の新生児が亡くなったことから、共通の感染源が疑われ、調査の結果より感染した新生児全員が

Mead Johnson 社製 Pregestimil®の 3 ロット (S401410, S401719 及び S402077) を与えられていたことが判明した。12 月 10 日遅く、仏全土でこの 3 ロットの自主回収が開始され、併せて EC への警告が通報された。(12 月 17 日には全ロットの回収に拡大された。)

全仏での調査の結果、5 つの地域の 5 ヶ所の病院で 4 名の患者 (うち 2 名死亡) 及び 5 名で同菌の腸管定着が確認された (詳細は表 1 参照)。他の EC 諸国では患者報告はなかった。4 ヶ所の病院への立ち入り調査及び 1 ヶ所の病院への郵送での調査が行われた。1 つの病院では不適切な調整、取扱い及び調整後のほ乳瓶の保管が、4 ヶ所の病院では調整後 24 時間までの長時間、ミルクの保管及び温度管理が適切に行われていない冷蔵庫における保管が確認された。病院の調乳室からの菌は検出されなかった。2004 年 4~9 月に製造された未開封の 4 ロット (Lot S401026, Lot S401420, Lot S401719 及び Lot S 402077) から同菌が検出されたが、菌数は $1 \cdot 10^{10}$ cfu/100g と推定され、同一ロット間、また別ロット間で汚染は不均等であったが、現在まで汚染源は不明だった。各バッチから検出された菌の PFGE パターンは同一であった。同一のバッチはアルジェリアへ輸出されていたが、同国での患者報告はなかった。この

アウトブレイクに関連し、そのほかにもブラジル、香港、アイルランド、ガンビア、ガボン、及び英国で製品の回収が行われた。

アウトブレイクの報告以外に、2004 年以来 *E.sakazakii* に汚染された PIF の回収がアルゼンチン、ブラジルで、シリアルベースの乳児用食品の回収がオランダで報告された。

なお、最近、母乳が原因と疑われる *E.sakazakii* による感染がブラジルで報告された。母乳のみ与えられた生後 14 日の女児が髄膜炎を発症、入院 4 日目に脳の高血圧、CT スキャンで脳水腫、脳室、後方窩及び脳実質から広い範囲の出血が確認された。分離された *E.sakazakii* は ampicillin 及び ceftazidime に耐性であった。昏睡、泉門膨隆 (bulging fontanelle) をおこし、入院 15 日目で死亡した。

C.3 疫学と公衆衛生

2002 年の米国の FoodNet のサーベイによると、9 つの FoodNet のサーベイランスサイトにおける生後 12 ヶ月未満の乳児の *E.sakazakii* 感染率は年間、乳児 100,000 人あたり 1 人と推定された。同様に 19 の新生児集中治療室で行われたサーベイランスによると、1500g 未満の「極低出生体重児」における *E.sakazakii* 感染率は年間、乳児 100,000 人あたり 9.4

人と推定された。12ヶ月以上の子供及び成人は、乳児にくらべ低リスクと考えられている。

米国 CDC が英文で報告された症例 33 例及び CDC に報告された 13 症例を解析したところ、出生時の体重が大きいほど、胎生期間が比較的長いほど、また発症が生後間もないほど髄膜炎を起こしやすいことが判明した。(表 2 参照) 敗血症の発症日は中央値で生後 35 日、免疫が抑制された乳児で生後 10 ヶ月後、またそれまで健康だった乳児で生後 8 ヶ月後に発症した事例が報告されている。これに対し、髄膜炎を起こした乳児はほぼ満期に近い妊娠期間で生まれ、出生児体重も正常値に近かった。敗血症と髄膜炎の発症がほぼ同じ割合で病院以外の場所で観察された(敗血症 27%に対し髄膜炎 33%)。乳児は生後最初の数週間は髄膜炎に対し感受性が高く、その間に *E.sakazakii* に暴露された場合、敗血症ではなく、髄膜炎を起こす可能性が高い。また未熟児は生後 1 ヶ月あたりで敗血症を起こしやすく、一方、満期産新生児は生まれてすぐに髄膜炎を起こしやすいことが示唆された。

予後も感染の種類により異なり(表 3)、敗血症の乳児のほうが良好で、死亡率は 10%であった。一方、髄膜炎を起こした乳児は、発作、脳膿瘍或いは嚢胞、水痘症などの合併症になる率が高かった。今

回の調査対象とした髄膜炎グループにおける死亡率は 44%であったが、生き残った子供には、長期間の脳神経的な障害が残った。

結論としては、*E.sakazakii* はすべての年齢のグループにおいて侵襲性感染症を起こすが、乳児が最もリスクが高いと考えられた。*E.sakazakii* による髄膜炎は生後 2 ヶ月未満の乳児で起きやすく、これはこの年齢での免疫学的または神経血管的な発達過程によるのかもしれない。また、免疫が抑制されている乳児では生後 10 ヶ月齢でも血流感染を起こす。しかし、それまで健康であった乳児も新生児期の後に *E.sakazakii* 感染を起こす。結果的には予防対策は、1 歳までの新生児期だけでなく、またすべての免疫状態の乳児を対象に実施しなければならない。さらに感染は病院内及び外来の両方で起きていることから、乳児への安全なほ乳に関する教育をヘルスケア担当者、両親及びその他の乳児のケアに従事する者に対し行う必要がある。

C.4 2006 年 FAO/WHO 合同専門家会合の主な議論と勧告

第 37 回 Codex 食品衛生部会は FAO 及び WHO に対し、2004 年の専門家会合から提供された科学的アドバイスをさらに追加するよう求めた。これをうけ、FAO/WHO

は2006年1月、合同専門家会合を開催し、PIF中の*E.sakazakii*及びサルモネラに関する最新の知見の更新及び PIF 中の*E.sakazakii* のための定量的なリスク評価モデルを評価し、それをリスク管理方法の評価に適用することを求めた。主な論点は次のとおり。

C.4.1 病原体の分類

2004年の専門家会合において、乳児用調製粉乳中に存在し、乳幼児の疾病（全身感染、壊死性腸炎及び重篤な下痢）との間に明らかな因果関係がある病原体

（カテゴリー：A）として*E.sakazakii*と*Salmonella enterica* をあげた。これらの菌はPIFからの分離されている。他のEnterobacteriaceaeが因果関係はもっともらしいが、証明されていないカテゴリーB（すなわちこの菌が乳幼児の疾病（全身感染、壊死性腸炎及び重篤な下痢）を起こすことは明らか、かつ本菌はPIFから検出されるが、本菌に汚染されたPIFが疫学的または微生物学的に乳児の感染源であったことを証明する証拠がない）に分類された。このグループには*Pantoea agglomerans* 及び*Escherichia vulneris*（ともに以前は*Enterobacter agglomerans*）、*Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri*, *C. freundii*, *Klebsiella oxytoca* 及び*Enterobacter cloacae*が含まれる。さらに

カテゴリーCには乳児に疾病を起こすがPIFからは分離されていない、またはPIFからは分離されているが、乳児に疾病を起こす原因菌としては証明されていない菌が分類され、このグループには*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *Staphylococcus aureus* 及び*Listeria monocytogenes*が含まれる。

2006年の専門家会合においても、このカテゴリー分けを維持することが合意された。カテゴリーBに分類された微生物によるPIFによるアウトブレイクが報告されていないので、この判断を正当化したといえる。なお、2004年の専門家会合時に報告されていなかった*Escherichia coli*, *Serratia* spp. 及び*Acinetobacter* spp. による乳児のアウトブレイクが報告され、(Kaufman and Fairchild 2004, Lee et al. 2004)、2006年の専門家会合でカテゴリーBに加えられた。

また2001年に発生した5ヶ月齢の幼児によるPIFとの関連性が示唆されたボツリヌス中毒の報告が2005年に出版された(Brett et al., 2005; Johnson et al., 2005)。これによると、*Clostridium botulinum* は赤ちゃんの糞便、家庭の食品並びに同一バッチの開封後及び未開封のPIFから分離された。*C. botulinum* type Aが赤ちゃんの糞便、開封されてい

た PIF から分離されたのに対し、未開封の同一バッチの PIF からは type B が分離され、一致しなかった。2006 年の専門家会合では、この 1 件の患者のケースだけで、*C. botulinum* のカテゴリーを変更する根拠にはならないとした。2004 年の専門家会合でカテゴリー C に分類された他の微生物による PIF によるアウトブレイクが報告されていないので、これらはそのままカテゴリー C とされた。最新の分類表を表 1 に示した。

C.4.2 *E.sakazakii* の多様性

2004 年以降の研究により、*E.sakazakii* は遺伝子型的及び表現型的にも多様な細菌種であることが明らかになってきた。本菌の最善の分離及び同定方法並びに毒力及び生態に関する研究が進行中である。

C.4.3 リスク評価モデル

専門家会合では、乳児の *E.sakazakii* 感染に導く因子を明らかにし、リスクを低減させる可能性のある対策を特定するために作成されたリスク評価の確率論的モデルをレビューした。このリスク評価モデルを用いて、PIF 中の異なる汚染のレベル並びに調製、取扱い及びほ乳時の異なるシナリオによるリスクの相対的な変化を想定することができた。また、このリスク評価モデルを用い、異なる微生物

規格及びサンプリングプランを想定した場合のリスクの低減予測及び廃棄されるロットの割合を推定することも可能であった。なお、このリスク評価モデルは製造段階で PIF を汚染した *E.sakazakii* による乳児の疾病リスクを推定することはできたが、環境中及び PIF 製造施設を出た後の汚染については考慮していなかった。

確率論的リスク評価モデルは、リスク評価のモデルがチェックしたところ、採用したアプローチ、仮定及びデータの解釈の点で正確で妥当なものであった。PIF 製造業界、消費者及び病院での取扱いに関する新たなデータがモデルに取り込まれ、異なるリスク低減シナリオを評価するのに用いられた。このリスク評価は特定の業界の取扱いをモデル化したものではないが、使用前の乾燥した PIF 中の汚染レベルを種々変えた場合の *E.sakazakii* による乳児の疾病リスクに対するインパクトを評価することができた。また 1 つの取扱い手順をベースラインと仮定し、その他の取扱い手順を行った場合の相対リスクをベースラインのリスクと比較することにより、Codex から要望に基づき、異なる取扱いによるリスクの低がり方を推定した。一般的に 70°C 以上のお湯で調合した場合、リスクは著しく低減された。逆に 40°C 及び 50°C のお

湯で溶解した場合（すぐに飲ませる場合を除き）及び室温では乳瓶を放置した場合には、リスクが大きくなることがわかった。現在市販されているすべての PIF は 70℃のお湯で溶解するように調製されていないので、70℃以上のお湯で溶解することを推奨するためには、特別の表示が必要であることが判明した。

現在の PIF の表示に記載されている調製方法は *E.sakazakii* による疾患のリスクを増加する可能性があることが判明したので、それらは今回のリスク評価の結果に基づき見直すよう勧告された。またこのリスク評価モデルは WHA2005 からのリクエストである「乳児が母乳を飲まない場合に乳児用調製粉乳の調製、使用、取扱い及び保管に関する指針」作成にも活用できると思われた。

C4.4 業界の取扱い

PIF 製造業界からのデータによると、PIF 製造施設内でドライクリーニングを行うこと、または、少なくとも製造環境内での洗浄時の水の使用を最小限にすることで *E.sakazakii* 汚染を最小限できることが示された。しかし、いくつかの製品の製造において、水の使用を排除することは不可能かもしれないことも報告された。

C4.5 サルモネラ

サルモネラは数十年にわたり、PIF 及び牛乳ベースの食品中のハザードと考えられているが、近年及び過去の PIF 汚染によるサルモネラのアウトブレイクをみなおしたところ、公衆衛生上の重要性を再認識し、またリスク管理上の警戒を継続する必要性を認識した。アウトブレイクは検査室ベースの食品由来疾患サーベイランスシステムでのみ特定可能であり、珍しい血清型、ラクトースを発酵させる能力等独特の株で起こっていた。また、サルモネラによるアウトブレイクの報告は実際の発生数に比べ、おそらく低いだろうと考えられた。

C4.6 勧告

FAO/WHO 及び加盟国へ

- 新生児の時期内及び外を含み、すべての免疫状態の乳児をターゲットにした、汚染された PIF による *E.sakazakii* 感染予防戦略を作成する。
- *E.sakazakii* 感染は病院及び家庭の両方で発生しているので、病院及び地域のヘルスケアワーカー、両親及びその他の乳児の世話をする者に対する安全なほ乳に関する教育的メッセージを作成する
- 最近フランスで起きたアウトブレ

イク時において、適時に認識し、収束に導いた臨床医、検査機関、公衆衛生及び食品安全行政担当機関の調整のとれた調査に類似した、サーベイランス及び迅速対応ネットワークの確立を加盟国に推奨する

- 加盟国に対し、ラボベースのサーベイランスの強化及び WHO の世界的なサルモネラ症サーベイランスネットワークである Sal-Surv への報告を推奨する。これにより過去の PIF 汚染に起因するサルモネラのアウトブレイクを容易に認識できるようになる。
- PIF 中のサルモネラによるアウトブレイクは、乳糖を発酵させるサルモネラ株によって発生しているため、そのようなサルモネラを検出できるラボベースのサーベイランスの実施を加盟国に推奨する。
- 近年判明した *E.sakazakii* が遺伝子型的及び表現型的にも多様な細菌種であることが明らかになったことを鑑み、最善の同菌の分離、同定方法を検討するよう科学者に推奨する。
- より焦点を絞ったリスク低減戦略のため、研究者に *E.sakazakii* の生態的ニッチ及び毒力因子を解明す

るよう推奨する。

- 今回のリスク評価モデルの結果を考慮し、Codex のガイドラインの見直し、教育的なメッセージ、及び PIF の調製、保管及び取扱いに関する製品の表示を作成する。
- 現時点で専門家会合は PIF 中のサルモネラに関する定量的なリスクアセスメントの実施は推奨しなかった。

Codex へ

提案された管理措置によるリスクの低減を推定し、また *E. sakazakii* and Enterobacteriaceae の微生物規格及びサンプリングプランを作成するため（特に CAC/RCP 21-1979 の改訂において）、PIF 中の *E. sakazakii* に関する JEMRA のリスク評価モデルを適用する。

加盟国へ

- PIF によるリスクを低減させるための国ごとのリスク管理戦略を作成するに当たり、リスク評価を適用する。
- 製造環境から水分を排除することにより、微生物汚染及び増殖を最小限にするための措置を強化するよう PIF 業界を指導する。水分排除には組織的なドライクリーニングを実施することが最も効果的な手段である。

E. 結論

2004年の専門家会合以降に世界中で明らかになった情報を検討した結果、*E.sakazakii*感染予防対策は、生後1年未満に限らず、またすべての免疫状態の乳幼児を対象に実施すべきである。

最近の2つの *E.sakazakii* に汚染された PIF の摂取によるアウトブレイクの調査結果を検討したところ、調整のとれた、迅速な対応ができるサーベイランスシステムが機能していることの重要性が再認識された。ヒトの感染症サーベイランスサイト担当者と食品衛生担当者の連携、協力関係が PIF 中のサルモネラ及び *E.sakazakii* に起因するリスクを管理する上で重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

豊福 肇 Codex Information 第37回
食品衛生部会、食品衛生研究, 55 (2005),

2. 学会発表

①窪田邦宏、豊福肇、酒井真由美、鈴木穂高、春日文子、森川馨

「食品安全情報」 — 海外における食品微生物情報の動向

第140回日本獣医学会学術集会、鹿児島市、2005年9月

②豊福 肇

CODEXにおける食品安全規格と国際的動向

第24回日本食品微生物学会学術セミナー、広島市、2005年9月

③豊福 肇

コーデックス及び世界の動向

国立保健医療科学院 平成17年度特別課程食品衛生管理コース

2006年2月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1. フランスでのアウトブレイクの患者、症状及び PIF の摂取

患者 番号	患者			症状			PIF 摂取						
	性 別	妊娠 期間	体重	症状	診断 日	予 後	摂取	摂取日	ロット番号				
									A	B	C	D	
A1	女	36	1,995	髄膜炎	D6	死	Yes	D0		+	+		
B1	男	35	1,980	髄膜炎	D8	死	Yes	D8					+
C1	男	30	1,420	結膜炎	D26	回 復	Yes	D10					+
D1	女	37	3,250	胃腸炎	D26	回 復	Yes	D2/D24	+		+		
B2	女	32	1,520	腸管定着	D32	—	Yes	D32					+
E1	男	28	1,320	腸管定着	D20	—	Yes	D20	+	+	+	+	+
E2	女	26	1,100	腸管定着	D45	—	Yes	D45	+	+	+	+	+
E3	女	28	900	腸管定着	D36	—	Yes	D36	+	+	+	+	+
E4	女	32	1,400	腸管定着	D26	—	Yes	D26	+	+	+	+	+

LotA::S401026, LotB:S401420, LotC:S401719, Lot D:S402077

表 2. *E. sakazakii* 感染により異なる症状をおこした乳児の特徴

乳児の特徴	敗血症		髄膜炎	
	N=12		N=33	
	中央値	幅	中央値	幅
出生時体重 (g)	850	[540 – 2600]	2454	[850 – 3401]
推定胎生期間 (週)	27.8	[23.5 – 40]	37	[30 – 40]
生後発症日 (日)	35	[7 – 300]	6	[2 – 35]

表 3. 症状による乳児の *E. sakazakii* 感染の結果.

予後	敗血症		髄膜炎	
	n/N	%	n/N	%
発作	1/12	8	11/33	33
脳膿瘍 or 嚢胞	0	0	7/33	21
水頭症*	0	0	8/19	42
発育遅延*	0	0	10/17	59
死亡率	1/10	10	14/32	44

*生存者内での予後

表 4. PIF 中の存在と乳児の疾病の因果関係の証拠の強さに基づき PIF 中の微生物及び微生物が産生する毒素をカテゴリー分けしたもの

カテゴリー	含まれる病原体
カテゴリー“A”の微生物 – 因果関係を示す明白な証拠があるもの	<i>Enterobacter sakazakii</i> , <i>Salmonella enterica</i>
カテゴリー“B”の微生物 – 因果関係はもっともらしいが、証明されていないもの	<i>Pantoea agglomerans</i> and <i>Escherichia vulneris</i> (both formally known as <i>Enterobacter agglomerans</i>), <i>Hafnia alvei</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> and <i>Enterobacter cloacae</i> . <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia</i> spp. 及び <i>Acinetobacter</i> spp.
カテゴリー“C”の微生物 – 因果関係はあまりもっもらしくなく、また証明もされていないもの	<i>Bacillus cereus</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> 及び coagulase negative staphylococci.

文献	年齢	性別	体重	発症	経過	死因	病状	治療	結果	国	施設	5日目にPIF
infection 1989 17.5.343-6	?	?	1270g	?	?	?	血性下痢			テネシー		
Pediatr Infect Dis J 1990.9	?	?	?	?	?	?	髄膜炎			ポルトガル		
Pediatr Radiol 1991	35	男	2520g	6ヶ月	Yes	?	敗血症			米国ノボルチモア		
Klin Padiatr 1994	31	男	1420g	2日	?	?	髄膜炎			米国		
Child's Nerv Syst(1996), 12.318-22	?	?	?	?	?	?	髄膜炎			米国		
Pediatr Radiol 2000	35	女	3300g	20ヶ月	?	?	後頭蓋皮様嚢腫			カナダ		
J Clin Microbiol 2001	27	女	850g	6日	?	?	髄膜炎			ベルギー		
	31	女	1930g	55日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	27	女	995g	16日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	27	男	965g	40日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	29	男	815g	33日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	28	女	1200g	41日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	28	女	1100g	22日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	27	男	590g	9日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	31	女	1350g	39日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	32	女	1490g	17日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	32	女	1290g	9日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	30	男	1550g	7日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	36	女	2155g	4日	yes	yes	壊死性胃腸炎					
	27	女	620g	4日	yes	yes	敗血症、髄膜炎					
	満	女	2720g	9日	?	?	敗血症			イスラエル		
	満	女	?	6日	?	?	髄膜炎			イスラエル		
Acta Paediatr 2001	33.5	女	1270g	?	?	?	敗血症					
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002	28	女	1091g	11日	Yes	?	髄膜炎			米国		
MMWR 2002.51.298-300	36	男	1995g	12日	RTE IF	?	敗血症			米国		
J Pediatr 2004	35	男	1980g	6日	yes	yes	髄膜炎			仏		
BEH0203-2006	30	男	1420g	8日	yes	yes	髄膜炎			仏		
	37	男	3250g	26日	yes	yes	結膜炎			仏		
	32	女	1520g	26日	yes	yes	腸炎			仏		
	28	女	1370g	32日	yes	yes	症状なし					
	26	男	1100g	20日	yes	yes	症状なし					
	28	女	900g	45日	yes	yes	症状なし					
	32	女	1400g	36日	yes	yes	症状なし					
	33	女	2000g	26日	yes	yes	症状なし					
personal communication				4日	yes	yes	髄膜炎、進行性神経障害					
							腸管定着			NZ		
							腸管定着			NZ		
							腸管定着			NZ		
							腸管定着			NZ		
							腸管定着			NZ		

* neurologic and/or developmental-delay sequelae
 NEC: 新生児壊死性全腸炎

分担研究報告書

乳幼児の食品摂取量調査のための基礎研究 ～乳幼児の人工乳・離乳食等の摂取に関するデータ分析～

(分担研究者) 国立健康・栄養研究所健康・栄養調査研究部 吉池信男
(研究協力者) 国立健康・栄養研究所国際栄養協力室 三好美紀

研究要旨

乳幼児が摂取する食品、特にベビーフード・調製粉乳の特徴・種類や摂取状況を把握するため、日本ベビーフード協議会や各メーカーのウェブサイトの情報、ならびに既発表の調査データなどを整理の上、検討を行った。また、乳幼児の食生活に関する全国実態調査のデータを用いた二次解析の結果、乳児用ミルクとフォローアップミルクの摂取量について、栄養法別および月齢別の分布の特徴が明らかになった。これらの成果は、今後、乳幼児における暴露評価を行うための基礎データを提供するものである。

A. 目的

本研究の目的である日常的な食事からの暴露評価を行うためには、乳幼児がどのような食品・食材をどの程度摂取しているか把握することが必要となる。そこで、本分担課題では、個別的な暴露量試算を行うための基礎データの提供を目指し、特に乳幼児が母乳や家庭でつくられる食事以外に摂取する、加工済みの市販食品(調整粉乳やベビーフード等)の種類や摂取状況などに関する情報を整理し、これらの食品の摂取量の実態を把握することを目的として、研究を開始した。

B. 研究方法

ベビーフードの特徴や種類については、関連文献および日本ベビーフード協議会や各メーカーがウェブサイト等を通して提供している情報を整理した。ベビーフードの摂取状況に関しては、既発表の調査データ(厚生労働省調査、その他)を活用し、乳汁栄養法の分布とベビーフードの使用頻度に焦点をあてて検討を行った。更に、中埜らが行った乳幼児の食生活に関する全国実態調査のデータおよび、ベビーフードを含む食品成分表を活用し、調製粉乳の摂取量分布の解析を行った。

C. 研究結果

1) ベビーフードに関する諸情報

日本ベビーフード協議会(和光堂、キューピー、ピジョン、明治乳業、森永乳業、雪印乳業、明治屋の7社で構成)は、ベビーフードを『改定「離乳の基本」およびCODEX規格に沿って、乳児および幼児の発育に伴い栄養補給を行うとともに、順次、一般食品に適応させることを目的として製造された食品』と定義している。このうち、調製粉乳については更に「生乳・牛乳もしくは特別牛乳またはこれらを原料として製造した食品を加工し、または主原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加えた粉末(1979年厚生省乳等省令より)」と定義されている。

わが国の調製粉乳の規格の変遷を振り返ると、1917年に国内初の育児用ミルク「キノミール(和光堂)」が発売されたが、調製粉乳の規格が初めて制定されたのは1941年であった。その後、1951年に制定された乳等省令により調製粉乳への栄養素添加が認められ、1983年の改正では銅、亜鉛の添加も可能となった。調製粉乳の種類には、「乳児用ミルク」、「低体重児用粉乳」、「フォローアップミルク」、「ペプチドミルク」、「特別用途粉乳(アレルギー用ミルク等)」があり、通常的人工・混合栄養法では「乳児用ミルク」、「フォローアップミルク」が使われる。

ベビーフードは離乳食に取り入れられることが多く、「ドライタイプ」、「レトルトタイプ」、「フリーズドライ」、「おやつタイプ」に分類され、それぞれ対象年齢が異なっている。現在、ベビーフード設計の根拠となる主な指針は「改定・離乳の基本」、「ベビーフード指針」、「ベビーフード自主規格」の3つである。

「改定・離乳の基本(1995年 厚生省児童家庭局母子保健課)」は、離乳食の開始時期・発達段階ごとの摂取回数・調理形態・量等の進め方の目安を示しており、「ベビーフード指針(1996年 厚生省生活衛生局)」は、栄養組成、原材料、塩分、物性(形状・硬さ)、表示についてのガイドライン、そして「ベビーフード自主規格(2004年改訂 日本ベビーフード協議会)」は製造基準、品質規格、表示基準など製品の安全性を図り、品質の向上を目指すために制定された規格規準である。

ベビーフードの栄養成分表示は、1999年のJAS法改正により、個別パッケージへの栄養成分表示義務化に続いて、2002年には食品衛生法によりアレルギー物質(ベビーフードはアレルゲン24品目すべて)の表示が義務化された。各メーカーのホームページ上で製品別の栄養成分が掲載されており、ベビーフードを含む市販の食品成分表としては、「常用量による市販食品成分早見表—治療用・医療関連食品、市販加工食品(2003年)」等がある。

2) ベビーフードの摂取状況に関する実態

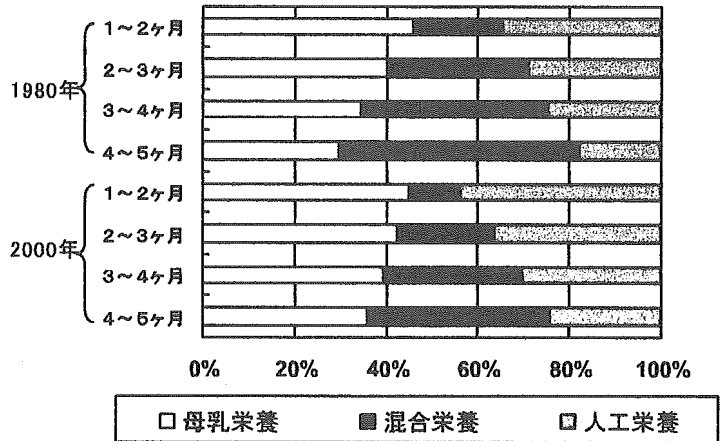
厚生省(現・厚生労働省)による調査として、昭和35年より10年ごとに実施されてきた「乳汁栄養」実態調査があるが、今回は、「平成7年 乳幼児栄養調査(対象:4歳未満の乳幼児3,758名)」及び「平成12年 乳幼児身体発育調査(対象:生後14日以上2歳未満の乳幼児10,021名)」の報告書を基にベビーフードの摂取状況の検討を行った。

まず、乳汁栄養法の変遷としては、混合栄養・人工栄養の増加すなわち調製粉乳利用の増加傾向が示された(図1)。これらの他、ベビーフードの利用状況を検討した調査には、平成2年に日本総合愛育研究所が実施したベビーフード使用状況実態調査があげられ(対象:5~14ヶ月の乳児4,634名)、昭和60年と比較すると平成2年、平成7年はベビ

ーフード利用の増加傾向がみられた(図2、3)。

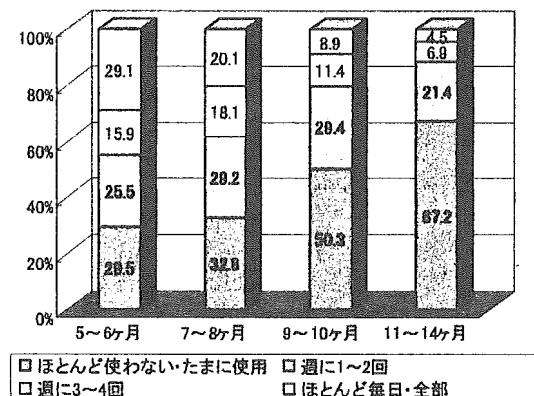
また、近年の出生率の減少傾向にもかかわらず、ベビーフードの消費量は大きく伸びていることも報告されている。

図1 乳汁栄養法の変遷



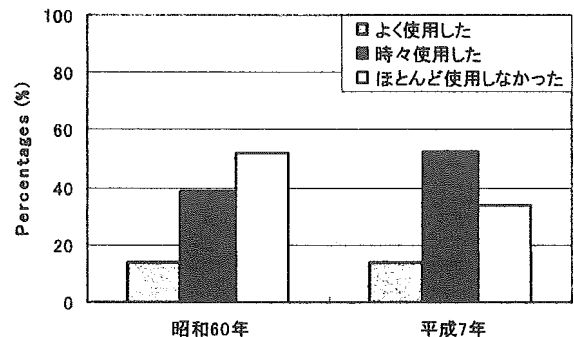
資料: 厚生労働省「平成12年 乳幼児身体発育調査報告書」

図2 月齢別ベビーフード使用状況(平成2年)



資料: 水野清子、染谷理恵、鍵孝恵、他、ベビーフードの使用と離乳の進行状況、小児保健研究、52;639-645:1993

図3 市販ベビーフードの使用状況



資料: 厚生省「平成7年 乳幼児栄養調査結果」