

201327007A

厚生労働科学研究費補助金

食品の安全確保推進研究事業

食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究

平成 25 年度 研究報告書

研究代表者 砂川 富正

平成 26 (2014) 年 3 月

食中毒調査の精度向上のための手法等に関する
調査研究

研究代表者 砂川 富正

平成 26 (2014)年 3 月

目次

I. 総括研究報告

食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究

砂川 富正

..... 3

分担研究報告

1) 腸管出血性大腸菌 **O157** 感染症の散発事例における人口寄与危険率の算出の試み

八幡 裕一郎

..... 25

2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

岡部 信彦

..... 43

3) 宮城県及び全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握（食品媒介感染症被害実態の推定）

窪田 邦宏、春日 文子

..... 65

4) ウイルス性食中毒調査の精度向上のための塩基配列データと疫学情報の共有化

野田 衛

..... 95

5) 食品に起因するウイルス感染症の流行調査と解析

脇田 隆字

..... 105

6) 高齢者施設におけるノロウイルスによる食中毒の臨床的特徴

徳田 浩一

..... 109

7) 川崎市における新規分類 **EPEC** の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討

岡部 信彦

..... 119

8) 地域における原因食品推定法の検討

小澤 邦壽

..... 125

9) 広域食中毒疫学調査ガイドラインの作成

杉下 由行

..... 135

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 141

I. 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
平成25年度総括研究報告書

食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究

研究代表者	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター	室長
分担研究者	春日 文子	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部	部長
分担研究者	小澤 邦壽	群馬県衛生環境研究所	所長
分担研究者	野田 衛	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部	室長
分担研究者	徳田 浩一	東北大学病院 感染管理室	講師
分担研究者	杉下 由行	東京都健康安全研究センター	疫学情報担当 課長
分担研究者	窪田 邦宏	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部	室長
分担研究者	八幡 裕一郎	国立感染症研究所感染症疫学センター	主任 研究官
分担研究者	脇田 隆字	国立感染症研究所	ウイルス第2部 部長
分担研究者	岡部 信彦	川崎市衛生研究所	所長

研究要旨

広域食中毒事例において原因食品のより精度の高い究明を行うために、本研究班は広域食中毒に関連する様々なエビデンスの収集を行う一方{(1)~(8)}、方法論の整理・開発{(9)}に取り組んできた。前者については、食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定、および様々な国内食品媒介感染症被害実態の推定を行った。後者については、広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施に取り組んできた。これら、エビデンスと方法論のそれぞれの研究を有機的に連携させることで、最終的には広域食中毒調査の精度向上のためのガイドライン策定へとつながり、最終的に自治体、国における食品安全課題の優先順位付け、広域食中毒事例探知の方法論開発へとつながっていくことが目標である。

まず、広域食中毒に関連する様々なエビデンスに関連して、食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定として、(1)食中毒の原因となる食品の寄与率（アトリビューション）の推定方法の検討、および(2)自治体レベルでの食品の寄与率の検討を行った。(1)については腸管出血性大腸菌感染症（EHEC）感染症発生に寄与する食品、動物、環境等について寄与率の検討を、O157 症例を中心に実施している。本研究により、腸管出血性大腸菌 O157 の散発例への優先的な対策のエビデンスが得られた。また、本研究は腸管出血性大腸菌 O157 感染症のリスク推定、対策の優先順位付け及び対策のモニ

タリングツールとして活用出来る事が期待できることを示した。(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行、すなわちここでは症例対照研究が腸管出血性大腸菌感染症対策の評価等へ利用できることが示唆されたことから、今後症例数を増やして更なる検証を行いながら、自治体における対照調査データの確保や解析技術の習得等を検討していくべきであるとした。(3) 宮城県および全国における積極的食食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握、を *Campylobacter*、*Salmonella*、*Vibrio parahaemolyticus* に対して行った。平常時から散発事例等を含めたデータ収集を継続して行うアクティブサーベイランスの有効性およびその必要性が強調された。このようなサーベイランスシステムでは、菌の検出のみならず、下痢症発生率（有病率）、医療機関受診率および検便実施率等の情報も継続して調査を行なうことが有用であり、緊急事例の早期発見につながる可能性がある。(4) ウイルス性食中毒調査の精度向上のための塩基配列データに関して、2012/13 シーズンに発生したノロウイルス食中毒事件における GII/4 2012 変異株の寄与率をアンケート調査により推定したところ、GII/4 2012 変異株はシーズンに渡り、食中毒事件に関与しており、2012/13 シーズンのノロウイルス食中毒事件の約 80%は GII/4 2012 変異株が関与しているものと推定された。疫学情報の共有化については、地方衛生研究所や自治体の検査や調査に関し、研究班でのメーリングリスト等での日常的な情報交換の積み重ねが、より密接な情報交換ができる環境の構築に寄与していた。(5) 食品に起因するウイルス感染症の流行調査と解析については、アジア諸国との下痢症ウイルス・HAV、HEV に関する情報交換ネットワークの構築を主眼において、台湾 CDC、韓国 CDC、Seoul University に共同研究を打診し、台湾 CDC にて 2010 年から 2011 年にかけて発生したノーウォークウイルス、サッポロウイルス感染患者糞便を用い、genotyping の解析を実施している。今年度も継続調査するとともに、ベトナム・タイとの情報交換を始めている。(6) 高齢者施設におけるノロウイルスによる食中毒の臨床的特徴、については、高齢者施設で発生した集団食中毒事例について疫学的研究を行った。高齢になるほど嘔吐の割合は高くなり（46.2%-84.7% ; p=0.0031）、一方で、高齢になるほど下痢や発熱が減少傾向を示した（各々 22.4%-61.5% ; p=0.0014、16.5-53.8% ; p=0.0068）。嘔吐の割合が高かったことから、吐物処理時の感染拡大防止策の徹底に加え、特に体力の低下や、嚥下や喀出に問題のある利用者に対して、脱水や誤嚥に注意が必要と考えられた。(7) 川崎市における新規分類 EPEC の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討については、本研究においても 3.05%の研究対象者から EPEC が分離された。分離された EPEC 株のうち、細胞付着性試験において LA（局在性付着）を示した株は 22 株中 1 株（4.55%）であったことから、病原性を有すると推測される EPEC の保菌率は 0.14%と非常に低いものであった。よって、EPEC の病原性は eae 遺伝子の有無のみでの判断することは難しいものと考えられた。下痢症患者由来の EPEC 株では、本研究より高い割合で細胞への付着を認める報告があり、細胞付着性

と病原性には相関性が示唆された。(8)地域における原因食品推定法の検討については、食鳥処理場で処理された鶏から分離される多剤耐性大腸菌および ESBL 産生大腸菌の検索、また、牛の肝臓、胆汁、盲腸便など異なる採材部位から分離されるカンピロバクター属菌の汚染調査は、継続して実施することにより、食中毒事件発生時の疫学調査において、発生地域における食材等の原因食品の推定に寄与できることが示唆された。

もう一つの大きな柱である、広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施について、(9)広域食中毒疫学調査ガイドラインの作成を行った。作成に当たり、行政関係者等へのインタビューに加え、資料文献、各種対応マニュアル、関連法規について情報収集し、作業部会を開催した。ガイドラインでは、事例探知、調査、解析に至るプロセスを明確にし、共通調査票による具体的な手法を明記した。このほかケーススタディを盛り込み、過去に発生した広域食中毒事例について記載した。また、今後のわが国における広域食中毒事例対応の姿について、提言としてまとめた。一方で、ガイドラインを踏まえた対応が各自治体で可能であるかどうか、今後、検証が必要である。さらに、解析に当たっての対照群確保などいくつかの課題が残されており、それらについて解決を目指す必要がある。

A. 研究目的

平成 25 年度は 3 年間の研究班活動の最終年度として、広域食中毒事例において原因食品のより精度の高い究明を行うために、本研究班は広域食中毒に関連する様々なエビデンスの収集を行う一方{(1)~(8)}、方法論の整理・開発{(9)}に取り組んできた。前者については、1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定、および様々な 2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定を行った。後者については、3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施に取り組んでいる。これら、エビデンスと方法論のそれぞれの研究を有機的に連携させることで、最終的には広域食中毒調査の精度向上のためのガイドライン策定へとつながり、最

終的に自治体、国における食品安全課題の優先順位付け、広域食中毒事例探知の方法論開発へとつながっていくことが目標である。以下、それぞれの研究について述べる。

1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定

(1)腸管出血性大腸菌感染症 O157 感染症の散発事例における人口寄与危険率算出の試み

欧米では腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症対策に寄与率 = **Attributable risk percent** (アトリビューション) を算出し、食品や環境等について対策を行なっている。本研究は我が国ではこれまで実施されてこなかったアトリビューションを算出するための試みを実施し、今年度は血

清群 O157 の散発事例に対するリスクの推定と対策の優先順位を検討するとともに、散発例における腸管出血性大腸菌感染症対策のモニタリングの体制づくりの可能性について検討する。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

(1)の目的で述べた全国的なアトリビューションの算出に対して、自治体における腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症散発事例のリスク推定を試行し、自治体における実施の可能性を検討する。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定

(3) 宮城県および全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握

日本において、食品衛生の各種対策及びその効果を検討するために食品由来感染症の実患者数の把握を行うシステムが必要と考えられる。2005年より継続して宮城県においてアクティブサーベイランスを行い、これにより実患者数推定を行い、平成23年度からは民間検査機関の協力で収集した全国の病原菌検出のサーベイランスデータをもとに全国における被害実態の推定を行っている。全国データからの推定結果を上記宮城県データからの全国推定値と比較することで本研究における推定手法の妥当性の検討を継続して行うこととした。

(4) ウイルス性食中毒調査の精度向上のための塩基配列データと疫学情報の共有化

今年度は、2012/13 シーズンに流行した GII/4 2012 変異株 (Sydney 2012 variant) のノロウイルス食中毒事件における寄与率をアンケート調査により調べた。また、2013/14 シーズンに発生したノロウイルス食中毒事件の原因究明等において寄与できた本研究班の活動について概要をまとめることを目的とした。

(5) 食品に起因するウイルス感染症の流行調査と解析

我が国における食材に起因するウイルス性感染症の流行を把握し、適切な予防衛生対策を講じるため、国内だけでなくグローバルな観点で流行の動向を捉える。

(6) 高齢者施設におけるノロウイルスによる食中毒の臨床的特徴

高齢者では食中毒により脱水症状を起こしたり、吐物による窒息で死に至る事例も報告されているが、高齢者のノロウイルス食中毒の臨床症状については報告が乏しく、不明な点も多い。感染者の臨床的特徴を把握することは、感染対策を構築する上で重要である。そこで、高齢者におけるノロウイルス食中毒の臨床的特徴を明らかにすることを目的に、高齢者施設で発生した集団食中毒事例について疫学的研究を行った。

(7) 川崎市における新規分類 EPEC の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討

eae 遺伝子を有する EPEC は健康者からも分離されることが有り、また分離された EPEC についても病原性等について

不明瞭な部分が多い事を鑑み、*eae* 遺伝子を指標として分離される EPEC について、新たな知見を得るべく、本研究を実施することとなった。

本研究の主たる目的は、*eae* 遺伝子を有する EPEC の全国的保菌者数の推測及び、分離される EPEC の病原性について検討することとした。

(8) 地域における原因食品推定法の検討

食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究の一環として、地域における原因食品推定法に関する検討を行ってきた。今年度は、食鶏から高率に分離される大腸菌について、ESBL 産生等の多剤耐性に関与する薬剤耐性遺伝子の保有を検索し、地域における検出状況を確認する。そして、食中毒調査における原因食品推定に寄与する可能性について検討する。

さらに今年度は昨年に続き、牛肝臓等における食中毒原因物質 (EHEC およびカンピロバクター属菌) の検索を行い、保菌状況および肝臓内部の分布状況を把握して、食中毒調査における EHEC およびカンピロバクター属菌の原因食品推定に寄与する可能性について検討する。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

国内で自治体を越え広域散発的に発生する食中毒事例について早期の探知と介入が求められる。広域食中毒事例 (疑い

を含む) においては、統一した手法で効率的な調査が行われる必要がある。調査票の共通化を含め、広域食中毒疫学調査に関するガイドラインを作成することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定

(1) 腸管出血性大腸菌感染症 O157 のアトリビューション算出の検討

研究デザインはマッチングした症例対照研究を用いた。対象は協力の得られた 8 自治体 (岩手県、東京都多摩地区、川崎市、横浜市、静岡県、静岡市、岡山市、熊本県) とした。症例は消化器症状 (腹痛、水様性下痢及び血便、嘔吐症状) の何れか 1 つを呈し、腸管出血性大腸菌 O157 が分離・同定された者でかつ集団発生例を除いた患者で調査への参加の同意が得られた者とした。対照はインターネットで予め調査に参加の同意が得られた者を登録し、症例と郵便番号上 3 桁が同一でかつ同一年齢階級の者を抽出した。対照の抽出は男女とも 10 人ずつ無作為に抽出した。対照が 10 人に満たない場合は全数を抽出した。なお、年齢階級は 0 歳-1 歳、2-5 歳、6-11 歳、12-17 歳、18-39 歳、40-59 歳、60 歳以上の区分とした。

調査は別添 1 の調査票を利用した。調査項目は症例のみの調査は発症日、性別、年齢、合併症などとした。症例と対照の共通の調査票は消化器症状の有無及び曝露因子として喫食、環境の曝露、渡航、

動物との接触などとした。症例は保健所の担当者が調査を行い、対照はインターネットで調査を行った。

曝露と腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発症に関する関連は条件付きロジスティック回帰分析を行った。腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発症と有意な関連を示した喫食等の曝露変数は条件付き多重ロジスティック回帰分析を行い有意水準が 0.10 を上回る変数は削除した。最終的に残った変数で調整オッズ比を求め、人口寄与危険割合 (PAR% : Population attributable risk%) を算出した。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

研究デザインはマッチングした症例対照研究を用いた。2013年7月1日から11月30日までに川崎市内で散発例として報告された腸管出血性大腸菌 (EHEC O157, O26, O111) 感染症患者 (腹痛、下痢 (1回以上)、血便のうちいずれか1つ以上の症状を認めた者) を症例とした。症例 (本人又は保護者) からの情報収集は、研究班が EHEC の代表的なリスク因子を考慮して作成した標準調査票を使用した。調査は、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づき保健所が実施する積極的疫学調査の際に調査の同意を得て実施した。

対照は、インターネット調査会社に登録し、本研究班の調査への参加に同意した者とした。解析の際、下痢、血便、EHEC の診断がある者、同期間に同居家族が EHEC 感染症と診断された者は除外した。生の野菜及び果物等の喫食の有無、

焼肉及び生肉の嗜好等についても調査項目とした。さらに、18歳未満の者については環境に関する調査項目を追加した。

OR は Conditional logistic regression analysis で算出した。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定

(3) 宮城県および全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに下痢症疾患の実態把握

下痢症患者の原因病原体のアクティブサーベイランスを行うために、宮城県内で医療機関の医師が便検査を依頼している検査機関からのデータ収集を継続している。2011年からは民間検査機関3社より全国の菌検出数データを収集している。有症者の医療機関受診率および患者の検便実施率は、宮城県において以前に行った電話住民調査のデータを用いた。全国および宮城県内の一般家庭をランダムに選択し、バイアスを減少させるため家庭内で次に誕生日が来る予定の人に対して調査を行った。

宮城県における菌種ごとの下痢症疾患被害推定のために、上記検査機関データから *Campylobacter*、*Salmonella*、*Vibrio parahaemolyticus* の3菌の検出数を抽出した。検出数に対し、検査機関の住民カバー率、医療機関における患者の検便実施率、および下痢症患者の医療機関受診率の推定値のそれぞれの逆数を乗ずることで宮城県での各菌による推定患者数を算出した。検査機関の住民カバー率は検査機関からの情報により 52%と推定した。

全国での菌種ごとの下痢症疾患被害推

定のために、全国を対象としている民間検査機関 3 社の検査データから、上記 3 菌の検出数を抽出し、推定患者数を算出した。

各検査機関における陽性検体からの菌検出率は 100%と仮定した。さらに宮城県の場合と同様、Mead らの推定値を用いて全国における各菌の食品由来下痢症患者数を推定した。

(4) ノロウイルス食中毒事例調査の精度向上のための塩基配列データと疫学情報の共有化・GII/4 2012 変異株の検出の探知とその後の対応を中心として

研究協力の承諾を得た 51 地研から、食品媒介事例を中心に散発事例、集団感染事例から検出されたノロウイルスおよびサポウイルスのシークエンスデータを CaliciWeb に登録することにより収集した。系統樹を作成し、一般公開されている同ウェブのダウンロードのページに PDF ファイルとして還元した。また、得られた系統樹は NESFD にも掲載した。ノロウイルス等が検出された事例の疫学情報などに関する情報交換を専用のメーリンググループ内で行った。2012 年 9 月から 2013 年 8 月に発生したノロウイルス食中毒事件 390 事件について、研究協力地方衛生研究所に当該事件から検出されたノロウイルスの遺伝子型等についてアンケート調査を実施した。

(5) 食品に起因するウイルス感染症の流行調査と解析

1. 我が国における食材に起因するウイルス感染症に関するデータ蓄積 NoV、SaVの国内流行株の把握：

CaliciWebに登録された国内分離株の発生動向と、NESIDデータ、感染症疫学センターの発生動向調査のデータを用いて解析した。HAV, HEVについても同様に行った。

2. アジア近隣地域（韓国、台湾、中国）における食材に起因するウイルス感染症流行状況

本研究では、グローバルネットを構築し、世界的な食材に起因するウイルス感染症流行状況を時系列に把握して流行のメカニズム解析に役立てることを目標の一つにしている。これに先行して、アジア近隣諸国における分子疫学データ共有、ネットワークの構築を行うことを、研究活動の目的として、韓国、台湾との関係を維持しつつ、タイ、ベトナムとの、疫学情報の交換を含めた共同研究の申し入れを行った。

(6) 高齢者施設におけるノロウイルスによる食中毒の臨床的特徴

2007年~2012年に東京都の高齢者施設で発生したノロウイルスによる食中毒事件を厚生労働省の作成した食中毒統計資料「過去の食中毒事例の一覧」により抜粋し、各事例の管轄保健所へ食中毒事件調査報告書の閲覧依頼、開示請求を行った。承諾を得られた保健所より郵送された報告書を用いて情報収集を行った。訪問可能であった保健所、また情報について不明点があった保健所を訪問し、詳細な情報を収集した。以下、情報の評価対

象の概要である。

- ・食中毒事例の事件概要
- ・患者概要
- ・嘔吐の発症率
- ・下痢の発症率
- ・発熱の発症率
- ・施設別、年齢群別の症状の差異
- ・潜伏期間

(7) 川崎市における新規分類 EPEC の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討

1. EPEC 保菌者数の推測

- 1) 供試検体
- 2) 検査方法

EPEC の分離については、培地から釣菌した大腸菌様コロニーを 3 コロニーと、濃厚発育部分について、PCR 法を用い *eae* 遺伝子のスクリーニングを実施した。

スクリーニングにて *eae* 遺伝子陽性であり、VT、STp、STh、LT、*invE*、*ipaH*、*aggR* の各遺伝子が陰性であった株を EPEC とし、分離された EPEC の株数と供試検体数から求められる分離率をもとに全国的保菌者数を推測した。その後、EPEC の病原性の検討として、*bfp* 遺伝子の有無、分離された EPEC 全株を供試株として、当該株が typical-EPEC (t-EPEC) 又は atypical-EPEC により、EPEC であるかの鑑別を行った。さらに、HEp-2 細胞による付着性試験として、ギムザ染色を行い鏡検により、各供試菌株について細胞への付着の有無や、細胞付着形態について確認することで病原性の検討を行った。

(8) 地域における原因食品推定法の検討

食鶏由来大腸菌の薬剤耐性遺伝子の検索および地域における検出状況については、平成 24 年 5 月～6 月に食鳥処理場に搬入された鶏を対象として、肝臓を採取し検体とした。サンプルの肝臓表面を火炎滅菌後に剖面を入れ、DHL 寒天培地に直接スタンプをして塗抹を行った。培養は 37℃で 24 時間実施し、大腸菌が疑われるコロニーを釣菌して TSI や LIM 寒天培地などで確認し、生化学的性状試験の結果から大腸菌を同定した。大腸菌と同定された菌株について、市販血清を用いて血清型別 (O 群) 試験を実施した。薬剤感受性 (耐性) 菌の検索については、薬剤ディスク 12 剤を用いてスクリーニングを行った。ESBL 産生菌の検出は、薬剤耐性菌検査用ディスクを用いて、β-ラクタマーゼ阻害を確認した。PCR 法による ESBL 産生遺伝子 (TEM 型、SHV 型、CTX-M 型) の検出を行った。

牛肝臓から分離される食中毒原因菌および肝臓内部における分布状況については、平成 25 年 8 月～11 月の期間に食肉処処理場へと畜解体のため普通搬入された牛 11 頭を対象として、牛肝臓および同一個体の胆汁、盲腸便を採取し検体とした。肝臓実質は部位により 18 ブロックに分割し、肝臓実質および盲腸便を培養した。菌株間の相同性を確認するために制限酵素 *Sma* I、*Kpn* I で処理した後、PFGE 法による遺伝子多型解析を実施した。カンピロバクター属菌については、EHEC と同様に採取した検体について、検索を実施した。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

行政関係者や専門家へのインタビューに加え、国内外の資料文献、各種食中毒対応マニュアル、関連法規について情報収集し、定期的な作業部会を開催した。

(倫理面への配慮)

研究(1)～(9)の全てで、個人が特定される情報を用いていないため、倫理面での配慮は行われている。研究(1)(2)については、倫理面の配慮とともに、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査(受付番号 369「腸管感染症における食品媒介感染経路の占める比率や原因食品を推定する疫学的手法の開発：腸管出血性大腸菌感染症を対象とした症例対照研究」で承認されている。

C. 結果

1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定

(1) 腸管出血性大腸菌感染症 O157 のアトリビューション算出の検討

対象者は症例が 118 人、対照が 998 人であった。肉類の喫食は有意に腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発病と有意な関連があった (OR=20.31, 95%CI: 4.93-83.73)。

生から半生の牛肉の喫食と相関係数が 0.20 以上で有意な食品は生から半生の豚

肉 ($r=0.22$, $p<0.01$)、生から半生の鶏肉 ($r=0.32$, $p<0.01$) 十分に加熱した牛レバー ($r=0.25$, $p<0.01$) であった。

条件付き多重ロジスティック回帰分析では P 値が 0.10 以下であった独立変数のみを選択したところ、選択された食品は牛ホルモン(調整オッズ比 [aOR] =2.41, 95%CI: 1.08-5.36)、大根 (aOR=1.76, 95%CI: 1.02-3.04) であった。この結果より、算出された人口寄与危険率 (PAR% : Population Attributable Risk %) は牛ホルモン(十分に加熱)が 8%、大根が 17% であった。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

発症前 4 週間における同居家族の健康・仕事の有無と発症では、食品を取り扱う仕事 (aOR=3.63, 95%CI (95%信頼区間): 1.08-12.28, $p=0.0379$) において、有意な関連があった。発症前 1 週間の動物との接触、プール等の利用、砂場、飲料水、旅行、他の子どもとの接触と発症には有意な関連はみられなかった。発症前 1 週間の赤身肉等の喫食と発症では、肉類の喫食 (aOR=13.95, 95%CI: 2.11-∞, $p=0.0028$) において、有意な関連があった。また、十分に加熱された肉の喫食のうち、牛肉 (aOR = 4.70, 95%CI: 1.40-15.73, $p=0.0120$)、豚肉 (aOR = 5.45, 95%CI: 1.16-25.55, $p=0.0315$)、鶏肉 (aOR=5.07, 95%CI: 1.07-24.09, $p=0.0411$) においても有意な関連があった。発症前 1 週間の内臓肉の喫食と発症には有意な関連はみられなかった。発症前 1 週間の生の野菜の喫食と発症では、

もやし (aOR=3.28, 95%CI:1.10-9.75, p=0.0326) において有意な関連があった。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定

(3) 宮城県および全国における積極的 食品由来感染症病原体サーベイラン スならびに下痢症疾患の実態把握

一部の結果のみを示す。

種々の係数を用いて推定した宮城県における急性下痢症疾患による実患者数の平均値は、*Campylobacter* が年別に 37,019 (2005)、36,238 (2006)、35,437 (2007)、30,786 (2008)、26,272 (2009)、23,291 (2010)、21,331 (2011)、17,238 (2012) 人であった。*Salmonella* は 5,134 (2005)、3,028 (2006)、3,028 (2007)、3,690 (2008)、2,169 (2009)、3,358 (2010)、1,515 (2011)、1,977 (2012) 人であった。*Vibrio parahaemolyticus* は 2,369 (2005)、1,778 (2006)、1,582 (2007)、527 (2008)、395 (2009)、988 (2010)、460 (2011)、198 (2012) 人と推定された。宮城県 (人口 236 万人) の人口 10 万人あたりの急性下痢症疾患実患者数として表すと、*Campylobacter* は 1,569 (2005)、1,536 (2006)、1,502 (2007)、1,305 (2008)、1,113 (2009)、987 (2010)、904 (2011)、612 (2012) 人と推定された。*Salmonella* は 10 万人あたり 218 (2005)、128 (2006)、128 (2007)、156 (2008)、92 (2009)、142 (2010)、64 (2011)、70 (2012) 人、*Vibrio parahaemolyticus* は 10 万人あたり 100 (2005)、75 (2006)、67 (2007)、22 (2008)、17 (2009)、42 (2010)、20 (2011)、7

(2012) 人とそれぞれ推定された。

検出数と各社の推定カバー率の合計を用いて、日本全国における年間菌検出数を推定した。その結果、日本全国での各菌の検出数は、2006 年は *Campylobacter* が 119,341 件、*Salmonella* が 22,212 件、*Vibrio parahaemolyticus* が 6,153 件、2007 年はそれぞれ 154,423 件、26,563 件、5,930 件、2008 年はそれぞれ 129,340 件、18,940 件、2,160 件、2009 年はそれぞれ 97,618 件、14,299 件、1,576 件、2010 年はそれぞれ 99,361 件、15,703 件、3,632 件、2011 年はそれぞれ 99,007 件、17,914 件、2,325 件、2012 年はそれぞれ 65,276 件、11,520 件、1,592 件であると推定された。

(4) ウイルス性食中毒調査の精度向上 のための塩基配列データと疫学情報 の共有化

2013 年 4 月以降、計 593 株の塩基配列データの登録が行われた (2014 年 2 月 10 日現在)。その内訳をウイルス別にみると、ノロウイルスが 92% (543 例)、サポウイルスが 8% (50 例) であった。昨年度と比較すると食品媒介例から検出されるサポウイルス (昨年度は 9 例) の登録数の増加が目立った。塩解析領域別ではノロウイルスは通常の検査で実施されているキャプシド領域上流 (N/S 領域) が 96% (521 例) を占め、サポウイルスはすべて N/S 領域であった。由来別ではノロウイルスは 51% (277 例)、サポウイルスは 44% (22 株) が食品媒介性集団発生 (疑いを含む) 由来であった。

アンケートに基づく、2012/13 シーズ

ンのノロウイルス食中毒事件における GII/4 2012 変異株の寄与率の推定については、**GII/4 2012 変異株**が検出された **135 事件**のうち、**113 事件(84%)**は **GII/4 2012 変異株**の単独検出事件、**22 事件 (16%)**は他の遺伝子型との混合検出事件であった。また、**GII/4 2012 変異株**検出事件は **2012/13 シーズン**にわたり発生していた。

(5) 食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究

1. 我が国における食材に起因するウイルス性感染症に関するデータ蓄積

2014年1月初旬より急激な上昇を認め2010年並の状況を呈することが予測されたノロウイルス流行について、今年度の主要流行株は、昨年度に引き続き **GII.4 2012 変異株**であり、**CaliciWeb**上に登録された塩基配列の約 **80%**を占めていた。年明けになぜ大規模食中毒が多発したのかは、明らかにされていない。

HAV患者数は、2010年に約350人に及ぶ流行のピークが認められた。2010年以降、日本では流行がほとんど認められなかった **IIIA**（韓国で2009年に大流行を起こした遺伝子型）であった。発生した都道府県は全国に分散しており、平年と同様であった。

HEVについては、2011年から明らかな上昇傾向を示し、2013年には、126名に達した。背景は明らかでは無い。

2. アジア近隣地域（韓国、台湾、中国）における食材に起因するウイルス感染症流行状況

ノロウイルスについては、韓国・日本との共同研究体制を構築中である。韓国国内では、**2013/14シーズン**に、**GII.4 2012 年変異株**が大流行したことが明らかになった。台湾・日本：下痢症ウイルス感染症データベースを作成中であり、共同研究が進行している。この研究は、検出手法の新規開発などを中心としており、分子疫学データベースには関与しない。台湾は、韓国と同様、**2013/14シーズン**に、**GII.4 2012 年変異株**が大流行したことが明らかになった。タイ王国・日本については、ノロウイルス流行事例の塩基配列解析が進行中である。ベトナム共和国・日本については、ベトナム国内のノロウイルス感染事例の塩基配列解析を進行させ、データ共有を行うこととなった。**HAV**、**HEV**のアジア諸国とのデータ共有の進行状況については、分担報告書を参照されたい。

(6) 高齢者施設におけるノロウイルスによる食中毒の臨床的特徴

2007年～2012年に東京都の高齢者施設では、8件のノロウイルス食中毒事件が報告された。原因食品喫食者における発症率は、**17.8% (146/818)**、発症者の有症率は、**嘔吐 78.8% (115/146)**、**下痢 29.5% (43/146)**、**発熱 20.5% (30/146)**であった。高齢になるほど嘔吐の割合は高くなり (**46.2%-84.7% ; p=0.0031**)、一方で、高齢になるほど下痢や発熱が減少傾向を示した (**各々 22.4%-61.5% ; p=0.0014**、**16.5-53.8% ; p=0.0068**)。年齢群に加えて施設まで要因に含めて解析した結果では、下痢、嘔吐、発熱のすべ

てにおいて、20・30歳代と40・50歳代は有意差はなかったが、60・70歳代、80歳代以上で発症率の有意な上昇を認めた。また、60・70歳代、80歳代以上では、嘔吐のみの発症率にも有意な上昇を認めた。今回調査した事例の8件中7件が調理従事者を介した汚染であった

(7) 川崎市における新規分類 EPEC の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討

搬入された検便検体のうち、722検体で大腸菌様コロニーを分離し、22検体(22株)がEPECと同定され、その分離率は3.05%であった。厚生労働省の人口動態調査(平成25年1月)の報告により日本の人口を125,961,000とすると分離率より、3,841,811名が本菌を保有している可能性が示唆される結果となった。また、本研究において分離されたEPECは、全ての株で**bfp**遺伝子が陰性となり、**atypical-EPEC(a-EPEC)**であった。細胞附着性試験においては、1株で局在性附着(LA)、1株で拡散性附着(DA)が認められた。

(8) 地域における原因食品推定法の検討

県および近県から食鳥処理場へ搬入された鶏では、大腸菌症等を呈する鶏肝臓の炎症部位から大腸菌が合計159株分離された。分離株の血清型別は、O25が41株(25.8%)と全体の約四分の一を占め、次いでO78が31株(19.5%)などであった。薬剤感受性(耐性)試験では、10剤耐性が10株(6.3%)、9剤耐性が19

株(11.9%)、8剤耐性が5株(3.1%)、7剤耐性が22株(13.8%)などで、農場や地域間差は少ないが、その大部分は多剤耐性株であった。基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生は、159株中32株(20.1%)にみられ、また、同遺伝子(CTX-M型)の保有も確認された。ESBL産生株は、地域別および同じ県内の農場別においても分離差が認められた。

食肉処理場で解体処理されたと体(牛11頭)から採材した肝臓等の計220検体では、O-157(ベロ毒素遺伝子) Screening PCRにおいて、盲腸便2検体からの分離株が陽性を示した。1検体は病原大腸菌(血清型)O6であったが、O-157&ベロ毒素遺伝子同時検出キットでベロ毒素(VT)遺伝子の保有はなかった。他1検体は、血清型別不能で、同検出キットでVT毒素遺伝子の保有はなかった。今年度の検索では、昨年同様EHECは検出されなかった。カンピロバクター属菌の検索では、肝臓実質からは11と体中5と体(45%)、胆汁からは11と体中5と体(45%)、盲腸便からは11と体中9と体(82%)で分離された。感染牛での汚染範囲は、ほぼ肝臓全体に及ぶことが推定された。

3. 広域散発食中毒事例の効率的な調査方法の開発・実施

(9) 広域食中毒疫学調査ガイドライン作成

ガイドラインでは、事例探知、調査、解析に至るプロセスを明確にし、共通調査票による具体的な手法を明記した。このほか、読み手の理解を深めるために、

ケーススタディを盛り込み、過去に発生した国内外の広域食中毒事例について記載した。平成 24 年度に作成した「広域食中毒調査票に関する利用マニュアル(案)」をガイドラインに収め、平成 25 年度末にガイドラインを発刊した。また、今後のわが国における広域食中毒事例対応の姿について、提言としてまとめた。

D. 考察

1. 食品媒介感染経路の占める比率と原因食品の推定

(1) 腸管出血性大腸菌感染症 O157 のアトリビューション算出の検討

PAR%の算出結果より、十分加熱した牛ホルモンが腸管出血性大腸菌 O157 の感染の散発例の発生に寄与していると考えられるが、十分に加熱したと想定しているにもかかわらず、加熱不足によって発生している可能性が考えられた。大根の喫食は優先対策の項目として考えられたが、何らかの汚染により付着した可能性が考えられる。水洗いした後に何らかの理由で大根の喫食前に交差汚染が発生し、腸管出血性大腸菌 O157 の付着が一つの可能性として考えられた。

粗のオッズ比及び性別調整オッズ比が腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発病を算出したところ、牛肉(生から半生)、牛ユッケ(生から半生)、牛肉(十分に加熱)、豚肉(十分に加熱)、牛レバー(生から半生)、牛ホルモン(十分に加熱)、大根、玉ねぎ、もやしの喫食有意に関連していた。生肉の規格基準及び生レバーの禁止

後にもかかわらず、牛肉(生から半生)、牛ユッケ(生から半生)及び牛レバー(生から半生)が有意なリスクとなったことはこれらの食品が腸管出血性大腸菌 O157 の感染リスクであることをまだ消費者が十分認識していない可能性があることが考えられた。

(2) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散発事例のリスク推定の試行

本研究においても症例、対照ともにユッケ(生から半生)及び牛レバー(生から半生)を喫食した者はなく、本市の感染症発生動向調査データにおいても、生肉等の喫食が原因と推定される患者が平成 23 年 10 月以降の発生はなかったことから、全国データと同様、規制による効果が示唆された。一方、「肉類の喫食」、「十分に加熱された肉(牛肉、豚肉、鶏肉)の喫食」が腸管出血性大腸菌感染症の発症と有意に関連があったことから、肉の加熱が不十分であった可能性や喫食前に何らかの交差汚染があった可能性が考えられる。また、症例、対照ともに生から半生の肉を喫食している者がいたことから、生肉の喫食の危険性についても併せて啓発していく必要があると考えられる。また、「生の野菜(もやし)の喫食」において腸管出血性大腸菌感染症の発症と有意に関連があったが、喫食時の交差汚染の可能性もあり、今後肉類の喫食との関連性を検討し、慎重に解釈する必要があると考えられる。本研究結果から、自治体における症例対照研究は、解釈を慎重に行う必要はあるものの長期的な対策に

利用できると考えられる。ただし、症例対照研究は、思い出しバイアスがかかる可能性があるとともに、対照調査データの収集に時間を要することから、アウトブレイク発生時における対策への応用や原因食品の遡り調査が困難な場合があると考えられる。また、自治体においては症例数が少ないことから、第一種の過誤が発生する可能性を考慮しておく必要がある。

2. 国内食品媒介感染症被害実態の推定

(3) 宮城県および全国における積極的 食品由来感染症病原体サーベイランス ならびに下痢症疾患の実態把握

宮城県の臨床検査機関データからの急性下痢症疾患実患者数の推定では、2005～2012年の8年間を通じて、推定食品由来下痢症患者数は食中毒統計や病原性微生物検出情報の数値より大幅に多いことが確認された。また推定食品由来下痢症患者数と食中毒患者報告数の年ごとの変動が互いに連動していないことから、現在の食中毒および病原性微生物に関する報告システムによって急性下痢症の患者数を正確に把握し、さらにその年ごとの変動等を評価することは困難であることが示唆された。より正確な患者数を把握するための補完システムとしてアクティブサーベイランスシステムの構築およびその活用が必要であると考えられた。そしてそのアクティブサーベイランスシステムで最も重要なのは継続性であると考えられた。

2012年度の食品由来下痢症の推定患者

数は宮城県データから推定したサルモネラ患者数を除いて全て前年度より大幅に減少していた。同時に減少幅こそ異なるものの、*Campylobacter*、*Salmonella*の食中毒患者報告数も大幅に減少していた。

本研究のアクティブサーベイランスデータからの推定という手法は、実際の患者発生およびその傾向を捉える上で、実用的かつ効果的であることを示していると考えられる。

(4) ウイルス性食中毒調査の精度向上 のための塩基配列データと疫学情報 の共有化

2012年9月から2013年8月に発生したノロウイルス食中毒事件の約43%にあたる167事件について検出ノロウイルスの遺伝子型が決定され、その167事件のうち81%にあたる135例からGII/4 2012変異株が検出された。同シーズンに発生したノロウイルス食中毒事件の約80%はGII/4 2012変異株が関与しているものと推定された。

2013/14シーズンの食中毒の検査や調査において研究協力をいただいている複数の自治体から、検査法や解析法について照会を受ける機会を得た。日常からメーリングリスト等をとおり情報交換を行っている背景がそれを容易にした要因となっていると考えられ、情報交換を密に行える環境を整備することが、より精度の高い食中毒の調査や検査の実施に必要であると思われる。

(5) 食中毒調査の精度向上のための手 法等に関する調査研究

CaliciWeb が外部からのウイルス感染のため、ダウンし、server のメンテナンスに手間取ったため、ヨーロッパの Noro-net 間のデータ共有が遅れている。Noro-net には、すでに登録した配列を用いたデータ解析ツールが装備されており、非常に使い勝手がよい。CaliciWeb 上にダイレクトリンクを張り、本解析ツールを使用可能とするよう、調整を進めている。

日本と欧米諸国、アジア諸国における NoV に関する流行情報共有から、ノロウイルス遺伝子型の変遷について興味深い考察が可能であった。ノロウイルスの新規流行株は、我が国もしくは、北半球の先進諸国ので小流行を起こし、その後、南半球のオーストラリアなどに持ち込まれ、冬期（7-8 月）に大流行を起こしドミナント株となる。そこから、北半球の先進諸国（ヨーロッパ、USA）、我が国に渡り大流行を引き起こし、その後、アジア諸国に流行が動いていくと推測された。以上から、オーストラリアの冬の流行が、その年の北半球の流行に影響を与える可能性が示された。

腸管感染性肝炎のグローバルネットワークは、韓国との共同研究に進展が認められた。韓国の流行は、日本国内の流行に先行して起きることが明らかになった。韓国を糸口にアジアに展開することに加え、オーストラリアの情報をつかむことも重要である。

(6) 高齢者施設におけるノロウイルスによる食中毒の臨床的特徴

今回の調査で最も自立度が高いといえ

る軽費老人ホームでは、発症率は 44.0% と高く、利用者の自立度と発症率の関連性はみられなかった。発生要因の多くは有症、不顕性に関わらず調理従事者を介したものであったことから、汚染された調理従事者の手指が食品を汚染していることが多く、施設内のマニュアルの順守、調理従事者の手洗い、衛生管理の徹底が必要であり、さらに調理従事者の食品衛生に対する意識の向上も必要であると考えられる。

患者の症状で最も多く現れたのは嘔吐であり、全ての年齢群において高い発症率であった。また高齢になるにつれて嘔吐の発症率が高くなる傾向を示し、20・30 歳代では 46.2% であるのに対し 80 歳代以上では 84.7% となり、その割合は大きく異なっていた。よって、初期の発症者を見落とさないため、利用者の日常の健康状態を注意深く観察し、何らかの消化器症状が見られた場合には、症状が嘔吐のみの場合においても、ノロウイルス感染症を考慮した対応が必要といえる。また、吐物処理時の感染拡大防止策の徹底に加え、特に体力が低下していたり、嚥下や喀出に問題のある利用者に対しては、脱水や誤嚥に注意が必要と考えられた。年齢群の違いで発症率に有意差が生じた理由については、過去にも同様の報告はなく不明である。

(7) 川崎市における新規分類 EPEC の潜在的保菌率から推定される全国的保菌者数とその病原性の検討

EPEC は他の下痢原性大腸菌や他の食中毒菌に比して健康者の保菌率が高いと