

厚生労働科学研究補助金

食品の安心・安全確保推進研究事業

食品中の毒素産生微生物および試験法に関する研究

平成25年度

分担研究報告書

黄色ブドウ球菌のリスクプロファイル

東海大学 海洋学部

山本 茂貴

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 年度分担研究報告書

「食品中の毒素産生食中毒細菌および毒素の直接試験法の研究」

黄色ブドウ球菌のリスクプロファイル

研究分担者 山本茂貴 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

黄色ブドウ球菌のリスクプロファイル作成のため、以下の項目について検討した。
国内外の疫学的情報（食中毒発生件数、原因食品、患者数 等）
新たに得られた分子生物学的な情報（感染性、発症機序 等）
新たな診断法、予防法、治療法、リスク評価（用量反応 等）についてインターネットから黄色ブドウ球菌に関する情報を収集した。

GIDEON による検索により、各国のアウトブレイク状況および汚染率等のサーベイランス情報を得た。また、厚生労働省食中毒統計調査および感染症発生動向調査週報 IDWR により、わが国におけるアウトブレイク状況等の情報を得た。

FoodRisk、PubMed では、主に分子生物学的研究や診断・治療法に関する文献を抽出した。また、食品安全委員会等の公表資料を参照した。

黄色ブドウ球菌はグラム陽性、通性嫌気性球菌で人が保菌している。耐熱性のエンテロトキシンが嘔吐、下痢を引き起こす。わが国において発生したブドウ球菌食中毒の原因食品は、にぎりめし、寿司、肉・卵・乳などの調理加工品及び菓子類など多岐にわたっているが、欧米においては、乳・乳製品やハム等畜産物が原因食品として多くみられる。

わが国での食中毒の原因施設としては、飲食店（約 35～45%）、家庭（20%前後）、仕出屋、旅館などで多く発生している。

2000 年の加工乳による集団食中毒は突出した患者数を記録した。
諸外国では、1991 年から 1992 年にヨーロッパで発生した食中毒のアウトブレイクのうち、黄色ブドウ球菌が関与したものは 3.5%であった(1993 年から 1998 年では 4.1%)。また、1993 年から 1998 年にヨーロッパ諸国で 960 のアウトブレイク(患者数 10,899 名)が確認されている。さらに、2009 年 EU 諸国において 293 のアウトブレイク(患者数 978 名、死者 2 名)が確認された。

研究協力者

長谷川 専 三菱総合研究所

柿沼美智留 三菱総合研究所

A . 研究目的

黄色ブドウ球菌のリスクプロファイルはこれまで、作成されていないので、今回の研究班でまとめた。

B . 研究方法

黄色ブドウ球菌のリスクプロファイル作成のため、国内外の疫学的情報（食中毒発生件数、原因食品、患者数 等）、新たに得られた分子生物学的な情報（感染性、発症機序 等）、新たな診断法、予防法、治療法、リスク評価（用量反応 等）について、国際感染症情報（GIDEON¹）：国内外の疫学情報、食中毒統計調査²：国内の疫学情報、感染症発生動向調査週報IDWR³：菌の基本情報、PubMed⁴、FoodRisk⁵等：その他の情報を収集した。また、食品安全委員会等の公表資料を参照した。

C . 研究結果

詳細については、別添の委託報告書を参照すること。

菌の性状等

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)は、グラム陽性通性嫌気性の球菌である。ヒトをはじめ家畜・家禽の皮膚や気道上部、腸管等の粘膜に常在し、自然界に広く分布している。現在、ブドウ球菌属には70以上の種・亜種が含まれるが、黄色ブドウ球菌は最も病原性が高く、ヒトや動物の化

膿性疾患や食中毒の原因となる。黄色ブドウ球菌はコアグラーゼを産生する。5~47.8 の温度域で増殖（至適増殖温度：30~37 ）し、ヒトの食中毒を引き起こすエンテロトキシン（SEs）が産生されるのは10~46 の温度域と報告されている。また、食塩濃度16~18%でも増殖し、他の条件が適当であれば食塩濃度10%でもエンテロトキシンを産生する。エンテロトキシンは炭水化物や脂質、核酸を含まない水溶性のタンパク質で、分子量は約27KDaから29KDaである。極めて耐熱性が高く、100 で30分間加熱しても完全には失活せず、胃酸やタンパク分解酵素にも抵抗性を示す。

黄色ブドウ球菌食中毒は典型的な食品内毒素型食中毒であり、黄色ブドウ球菌が増殖する過程で産生されたエンテロトキシニンに汚染された食品を摂食することにより発症する。

エンテロトキシンは神経毒の 種で、その特異的な生物活性が嘔吐中枢を刺激して催吐作用をもたらす。その他、スーパー抗原活性も合わせ持ち、非特異的 T 細胞を活性化することで炎症性サイトカインの過剰放出を起こし、毒性ショックを引き起こすこともある。

エンテロトキシンは極めて多様性の高い毒素群であり、嘔吐作用の証明されていない「ブドウ球菌エンテロトキシン様毒素（SEI）」も含めると、これまでに 23 種類の存在が報告されている。

感染源

黄色ブドウ球菌はヒトを取り巻く環境中に広く分布し、健常人の鼻腔、咽頭、腸管等にも生息している。ヒトでの保菌率

¹ GIDEON <http://www.gideononline.com/>

² 厚生労働省 食中毒統計調査

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/112-1.html>

³ IDWR 感染症の話 セレウス菌感染症

http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k03/k03_05/k03_05.html

⁴ PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

⁵ FoodRisk <http://foodrisk.org/>

は約 40%とされ、このうち 30～40%のヒト保有菌株が SE または SEI を産生する。

わが国において発生したブドウ球菌食中毒の原因食品は、にぎりめし、寿司、肉・卵・乳などの調理加工品及び菓子類など多岐にわたっているが、欧米においては、乳・乳製品やハム等畜産物が原因食品として多くみられる。

わが国での食中毒の原因施設としては、飲食店（約 35～45%）、家庭（20%前後）、仕出屋、旅館などで多く発生している。

発症機序・用量反応

食中毒における調査で判明した原因食品中のエンテロトキシン量と当該食品の摂取量から、ヒトの発症毒素量は数 100ng～数 μg と推定されている。黄色ブドウ球菌が食品中で増殖し 105～109/g 程度になると、その過程で産生されるエンテロトキシンが発症毒素量に達すると考えられている。ただし、2000 年にわが国で発生した加工乳を原因とする大規模食中毒では、加工乳から 0.08～0.38ng/ml の SEA が検出され、発症者の SEA 摂取量は 20～100ng と推定されている。この毒素量は従来の発症最小毒素量と比較するときわめて少ない値であった。

症状

潜伏期間と症状の重症度は、エンテロトキシンの摂取量と個人の感受性によって異なる。抑制不能の特徴的な嘔吐・吐き気の初期症状は、汚染食物の摂取後 30 分～8 時間以内（平均 3 時間）に現れる。他の一般的な症状は、腹痛、下痢、めまい、震えや全身衰弱があり、中程度の発熱（37 程度）を起こす場合もある。なお、下痢は約 70%に認め、水様性下痢が多い。

ほとんどのケースでは特別な治療をしなくても 24～48 時間で回復するが、その間下痢や全身衰弱が 24 時間以上続く。

検出・診断方法

ブドウ球菌食中毒の検査では、まず原因食品、糞便、吐物、拭き取り等の検査材料から黄色ブドウ球菌を分離する。疫学的にブドウ球菌食中毒を証明するためには、分離菌株のエンテロトキシン産生性を調べ、コアグラージェ型別を実施する必要がある。ブドウ球菌食中毒と判定するためには、分離された菌株が健康保菌者由来でないことを慎重に判断することが重要である。

治療・予防

ブドウ球菌性食中毒は伝播性がなく、健常者が罹患した場合は特別な治療を行わなくても 24 時間程度で回復することが多く、予後も一般的に良好で、抗菌剤による治療の必要性はない。

疫学

日本

ブドウ球菌食中毒は、食品衛生法に基づく届出が義務づけられており、1984 年までは年間 200 事例以上の食中毒の発生が見られたが、1985 年以降徐々に減少し、2000 年以降は年間 100 事例未満の発生状況で事例数は減少している。

2000 年の加工乳による集団食中毒は突出した患者数を記録した。

諸外国

1991 年から 1992 年にヨーロッパで発生した食中毒のアウトブレイクのうち、黄色ブドウ球菌が関与したものは 3.5%であった（1993 年から 1998 年では 4.1%）。また、1993 年から 1998 年にヨーロッパ諸

国で 960 のアウトブレイク(患者数 10,899 名)が確認されている。さらに、2009 年 EU 諸国において 293 のアウトブレイク(患者数 978 名、死者 2 名)が確認された。

D . 考 察

リスクプロファイルのため、考察は省略する

E . 結 論

リスクプロファイルのため、結論は省略する。

F . 健康危機情報

特になし

G . 研究発表

特になし

H . 知的財産権取得状況

特になし

黄色ブドウ球菌リスクプロファイル作成支援業務 報告書

2013年12月

MRI 株式会社三菱総合研究所
人間・生活研究本部

1 調査の概要

(1) 調査目的

黄色ブドウ球菌に係るリスクプロファイルの作成を支援するため、黄色ブドウ球菌に関する最新の知見、情報を収集し整理することを目的とする。

(2) 調査範囲

最新の知見を得るという観点から、本調査では年々アップデートされていると考えられる以下の項目について重点的に情報収集を行った。なお、論文については 2009 年以降に公表されたものを中心に収集した。

- ・ 国内外の疫学的情報（食中毒発生件数、原因食品、患者数 等）
- ・ 新たに得られた分子生物学的な情報（毒素産生性、発症機序 等）
- ・ 新たな検出法、診断法、予防法 等
- ・ リスク評価（用量反応 等）

(3) 調査方法

以下のサイトから黄色ブドウ球菌に関する情報を収集した。

- ・ 国際感染症情報（GIDEON¹）：国内外の疫学情報を収集
- ・ 食中毒統計調査²：国内の疫学情報を収集
- ・ 感染症発生动向調査週報 IDWR³：黄色ブドウ球菌の基本情報を収集
- ・ CiNii Articles⁴、PubMed⁵、FoodRisk⁶ 等：その他の情報を収集

その他、以下の公表資料を参考にした。

- ・ 食品安全委員会「黄色ブドウ球菌による食中毒について」⁷
- ・ 食品安全委員会「ブドウ球菌食中毒（Staphylococcal foodborne poisoning）ファクトシート」⁸
- ・ 平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書」（社団法人 畜産技術協会）

¹ GIDEON <http://www.gideononline.com/>

² 厚生労働省 食中毒統計調査 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/112-1.html>

³ IDWR 感染症の話 ブドウ球菌食中毒 http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k01_g1/k01_13/k01_13.html

⁴ CiNii Articles <http://ci.nii.ac.jp/>

⁵ PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

⁶ FoodRisk <http://foodrisk.org/>

⁷ http://www.fsc.go.jp/sonota/saikin/05_staphylo.pdf

⁸ <http://www.fsc.go.jp/sonota/factsheets/09staphylococcal.pdf>

2 調査結果

(1) 調査結果概要

- ・ GIDEON による検索により、各国のアウトブレイク状況および汚染率等のサーベイランス情報を得た。また、厚生労働省食中毒統計調査および感染症発生動向調査週報 IDWR により、わが国におけるアウトブレイク状況等の情報を得た。
- ・ CiNii Articles によるキーワード検索により、日本語によるレビュー論文を中心に収集した。
- ・ FoodRisk、PubMed では、主に毒素に関する分子生物学的研究や検出・診断法に関する文献を中心に抽出した。

(2) 黄色ブドウ球菌に関する知見の整理

1) 病原体の特徴

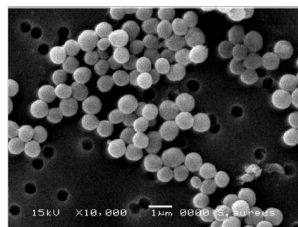
ア. 分類

黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)は、ブドウ球菌科(Staphylococcaceae)ブドウ球菌属(Staphylococci)に分類されるグラム陽性通性嫌気性の球菌である。ヒトをはじめ家畜・家禽の皮膚や気道上部、腸管等の粘膜に常在し、自然界に広く分布している。[1、2]

現在、ブドウ球菌属には70以上の種・亜種が含まれるが、黄色ブドウ球菌は最も病原性が高く、ヒトや動物の化膿性疾患や食中毒の原因となる。[1、3]

イ. 形態

黄色ブドウ球菌は直径0.8~1.0 μ mのグラム陽性通性嫌気性球菌であり、コロニーを形成して発育する。コアグラーゼ、clumping factor および耐熱性 DNase を産生する点で他のブドウ球菌属と区別される。[1]



出典：食品安全委員会事務局資料 [4]

ウ. 性状

ブドウ菌属は、コアグララーゼ産生の有無により大きくコアグララーゼ陽性ブドウ球菌（CPS, coagulase positive staphylococci）とコアグララーゼ陰性ブドウ球菌（CNS, coagulase negative staphylococci）の2つのタイプに分類される。[3] 黄色ブドウ球菌はCPSに含まれ、表皮ブドウ球菌（*S. epidermidis*）など多くの菌種はCNSに分類される。[5]

黄色ブドウ球菌は5~47.8℃の温度域で増殖（至適増殖温度：30~37℃）し、ヒトの食中毒を引き起こすエンテロトキシン（SEs）が産生されるのは10~46℃の温度域と報告されている。また、食塩濃度16~18%でも増殖し、他の条件が適当であれば食塩濃度10%でもエンテロトキシンを産生する。[6、7]

エンテロトキシンは炭水化物や脂質、核酸を含まない水溶性のタンパク質で、分子量は約27KDaから29KDaである。極めて耐熱性が高く、100℃で30分間加熱しても完全には失活せず、胃酸やタンパク分解酵素にも抵抗性を示す。[6、7]

また、黄色ブドウ球菌の増殖及びエンテロトキシンの産生は様々な環境因子の影響を受ける。[8]

図表 1 黄色ブドウ球菌及び類似菌の生化学性状

テスト (基質)	<i>S. aureus</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. delphini</i>	<i>S. hyicus</i>	<i>S. chromogenes</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. schleiferi</i>
色素産生	+	-	-	-	+	d	-
V.P	+	-	-	-	-	+	+
硝酸塩還元	+	+	+	+	+	+	+
Alkaline phosphatase	+	+	+	+	+	-	+
Urease	+	+	+	d	d	d	-
Arginine dihydrolase	+	d	+	+	+	-	+
炭水化物 (酸) :							
D-キシロース	-	-	-	-	-	-	-
白糖	+	+	+	+	+	+	-
麦芽糖	+	(+)	+	-	d	+	-
マンノース	+	+	+	+	+	+	+
トレハノース	+	+	-	+	+	+	+
乳糖	+	d	+	+	+	+	-
ガラクトース	+	+	•	+	+	•	•
果糖	+	+	+	+	+	+	+
ツラノース	+	d	•	-	d	d	-
リボース	+	+	•	+	+	-	-
マンニトール	+	+	+	-	d	-	-
Coagulase	+	+	+	d	-	-	-
Clumping factor	+	d	-	-	-	+	+
耐熱性 Dnase	+	+	-	+	-	-	+
溶血性	+	d	+	-	-	+	+
β-Galactosidase	-	d	•	-	-	-	-

出典：[1]

図表 2 黄色ブドウ球菌の増殖及び毒素産生に影響する因子

因子	至適増殖	増殖限界	至適 SE 産生	SE 産生 限界	影響を受ける SE	SE 産生への 影響	対象食品
温度	35-41℃	6-48℃	34-40℃	10-46℃	SEA,SEB, SEC,SED	温度は増殖よりも毒素産生を促進する	乳、ハム、卵製品
pH	6-7	4-10	7-8	5-9.6	SEA,SEB, SEC,SED, SEE	嫌気下に比べ好気下でより耐性あり 乳酸は毒素産生を抑制 アガー依存性 (SEC)	ハム、ソーセージ
水分活性	0.99	0.83 ≥ 0.99	0.99	0.86 ≥ 0.99	SEA,SEB, SEC,SEH	SEB/SEC は SEA/SHE よりも感受性	ベーコン、ソーセージ、塩漬け牛肉・豚肉
NaCl	0%	0-20%	0%	<12%	SEA,SEB, SEC	SEA 産生の限界温度の上昇 低浸透圧は毒素産生を促進 増殖よりも SEB 産生が強く抑制される	ハム、ソーセージ
酸素	好気性	嫌気性 - 好気性	好気性	嫌気性 - 好気性	SEA,SEB, SEC,SEH	SEB 量が 10 倍に増加 10% 酸素溶液が SEB 産生に至適	ハム、エビ、ソーセージ
酸化還元電位 (Eh)	> +200mV	≥ 200 ~ +200mV	> +200mV	≥ 100 ~ > +200mV	-	-	-
乳酸菌	-	-	-	-	<i>sec,sel(sek,seg,she)</i> <i>sea</i>	<i>sec,sel</i> の転写が顕著に抑制される <i>sek,seg,she</i> の転写が軽微に抑制される 静止期の <i>sea</i> のメンテナンスに有利に働く	チーズ

出典：[8]に基づき、三菱総合研究所作成

図表 2 黄色ブドウ球菌の増殖及び毒素産生に影響する因子

因子	至適増殖	増殖限界	至適 SE 産生	SE 産生 限界	影響を受ける SE	SE 産生への 影響	対象食品
温度	35-41℃	6-48℃	34-40℃	10-46℃	SEA,SEB, SEC,SED	温度は増殖よりも毒素産生を促進する	乳、ハム、卵製品
pH	6-7	4-10	7-8	5-9.6	SEA,SEB, SEC,SED, SEE	嫌気下に比べ好気下でより耐性あり 乳酸は毒素産生を抑制 アガー依存性 (SEC)	ハム、ソーセージ
水分活性	0.99	0.83 ≥ 0.99	0.99	0.86 ≥ 0.99	SEA,SEB, SEC,SEH	SEB/SEC は SEA/SHE よりも感受性	ベーコン、ソーセージ、塩漬け牛肉・豚肉
NaCl	0%	0-20%	0%	<12%	SEA,SEB, SEC	SEA 産生の限界温度の上昇 低浸透圧は毒素産生を促進 増殖よりも SEB 産生が強く抑制される	ハム、ソーセージ
酸素	好気性	嫌気性 - 好気性	好気性	嫌気性 - 好気性	SEA,SEB, SEC,SEH	SEB 量が 10 倍に増加 10% 酸素溶液が SEB 産生に至適	ハム、エビ、ソーセージ
酸化還元電位 (Eh)	> +200mV	≥ 200 ~ +200mV	> +200mV	≥ 100 ~ > +200mV	-	-	-
乳酸菌	-	-	-	-	<i>sec,sel(sek,seg,she)</i> <i>sea</i>	<i>sec,sel</i> の転写が顕著に抑制される <i>sek,seg,she</i> の転写が軽微に抑制される 静止期の <i>sea</i> のメンテナンスに有利に働く	チーズ

出典：[8]に基づき、三菱総合研究所作成