

201522020A

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

広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の  
開発に関する研究

平成 27 年度 研究報告書

研究代表者 砂川 富正

平成 28 (2016) 年 3 月

広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の  
開発に関する研究

研究代表者 砂川 富正

平成 28 (2016) 年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の開発に関する研究

砂川 富正

..... 3

### II. 分担研究報告

1) 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

高橋 琢理

..... 25

2) 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

..... 31

3) 腸管出血性大腸菌感染症国内感染例散発例の調査方法の検討

八幡 裕一郎

..... 46

4) 細菌性赤痢・腸チフス・A型肝炎の国内感染例散発例の調査方法の検討

八幡 裕一郎

..... 53

5) NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

齋藤 剛仁

..... 58

6) 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

齋藤 剛仁

..... 69

7) 宮城県および全国における積極的食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

..... 78

8) 広域食中毒事例調査における保健所間の連携に関する研究

山口 亮

..... 89

9) 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／丸山 絢

..... 97

10) 地域レベルにおける広域食中毒対策方法の導入と改善策の研究 猿木 信裕	.....118
11) ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討 野田 衛	.....125
12) クドア食中毒様の症状を示す原因不明食中毒に関する研究 大西 貴弘	.....134
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	.....169

## I. 総括研究報告書

平成 27 年度厚生労働科学研究補助金（食品の安全確保推進研究事業）

総括研究報告書

「広域・複雑化する食中毒に対応する調査手法の開発に関する研究」

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第二室長

研究要旨

食中毒による被害拡大・再発を防止は食中毒の早期探知と原因究明が重要である。近年の食品流通網の広域化・迅速化・複雑化に伴い、地域において食中毒とは必ずしも認識されない広域散発事例が増加傾向にあると考えられ、広域散発食中毒への対応は、原因不明食中毒事例の原因検索とともに課題となっている。本研究は 1) 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの現場での活用に関する検討、2) 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算出の試み、3) 腸管出血性大腸菌・細菌性赤痢・腸チフス・A 型肝炎の広域散発例の検討、4) 感染症発生動向調査登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究、5) 地域レベルにおける広域食中毒対策方法の導入と改善策の研究、6) 食品由来感染症の下痢症疾患の被害実態推定、7) 広域食中毒事例調査における保健所間の連携に関する研究、8) 自治体における腸管出血性大腸菌感染症の散発例のリスク推定の試行、9) 地域レベルにおける広域食中毒対策方法の導入と改善策の研究、10) ウイルスを主とした広域事例調査手法検討、11) クドア様症状を示す原因不明食中毒の危害物質探査を目的として研究を遂行した。

研究分担者

猿木 信裕	群馬県衛生環境研究所所長
野田 衛	国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部室長
窪田 邦宏	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部室長
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
岡部 信彦	川崎市健康安全研究所所長
大西 貴弘	国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部室長
齊藤 剛仁	国立感染症研究所感染症 疫学センター研究員
高橋 琢理	国立感染症研究所感染症 疫学センター研究員
山口 亮	釧路保健所所長

1. 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

近年、汚染された広域流通食品により複数の自治体にまたがった広域食中毒事例（広域事例）が報告されているが、我が国では広域事例としての認識事例は少ない。本研究はガイドラインの現場での活用と使用方法の検討及び改定を目的とした。ガイドラインの活用は自治体の研修でケーススタディーを実施し、意見の収集を行った。また、食品衛生監視員業務で携わった食品衛生監視員の基礎を学ぶ教材を作成した。自治体でガイドライン活用の調査を行った。質問紙調査より、ケーススタディーはリスク評価が比較的難しく、アウトブレイクの探知、症例定義作成、記述疫学及び解析疫学は適正な難易度

であった。教材は e-learning 用に食中毒調査の基礎的な講義を作成した。ガイドラインの基本方針は支持され、教材作成で指摘された食中毒調査の基礎的事項の講義を作成出来た。我が国における食中毒への対応の底上げに寄与する改訂ができたと考えられた。今後、現場での活用と周知及び更なる改訂を予定している。

2. 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

我が国の腸管出血性大腸菌 O157 の散発例のリスク及び人口寄与危険割合の検討を行い、O157 散発例の対策の優先順位の検討を行った。研究デザインはマッチングした症例対照研究を行い、協力の得られた 8 自治体で発生した散発症例を症例とし、対照はインターネット調査で症例と年齢階級及び居住地をマッチさせた者とした。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 感染症の人口寄与危険割合（Population Attributable Risk%: PAR%）は十分に加熱した牛ホルモンのみで 47.2%であった。PAR%の算出より、十分に加熱した牛ホルモンの対策が重要であると考えられた。十分に加熱した牛ホルモンの喫食に関する予防行動をするための知識や Awareness の向上などの整備が今後必要であると考えられた。

3. 腸管出血性大腸菌の広域散発例の検討  
腸管出血性大腸菌感染症の多くは散発例である。我が国の散発例で同一の分子

サブタイピングの腸管出血性大腸菌感染症の患者を症例として、異なる分子サブタイピングを対照とした症例対照研究の導入の実施可能性について検討した。解析はロジスティック回帰分析を行った。症例対照研究から、キムチの喫食と牛ホルモンの喫食が腸管出血性大腸菌 O157VT2 の発症と有意に関連していた。一部であるがさかのぼり調査からキムチは流通が異なり、牛ホルモンは一部の症例で共通の流通が確認された。本研究も分子サブタイピングを利用した症例対照研究を実施し、腸管出血性大腸菌による発症と有意な関連が見られ、さかのぼり調査から牛ホルモンが原因の可能性を示唆する所見が得られた。分子サブタイピングを用いた症例対照研究は我が国でも利用可能である可能性が考えられた。

#### 4. 細菌性赤痢・腸チフス・A型肝炎の国内感染例散発例の調査方法の検討

我が国では細菌性赤痢、腸チフス及びA型肝炎の散発例が広域に報告される場合があり、原因は十分に把握できていない。これら散発例の調査票を作成し、分子サブタイピングの情報提供と合わせ原因の検討を試みた。細菌性赤痢は19例の調査票が自治体から提供され、3例のみのMLVA typeの報告があった。細菌性赤痢で分子サブタイピングの一致例が報告されたが、共通の感染源としての仮説設定には至らなかった。今後、調査票の検討や調査方法を広めることが今後の課題である。

#### 5. NESID登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

感染症発生動向調査（NESIDの）に報告される全数疾患のうち、食品媒介感染症が含まれる3類（腸管出血性大腸菌[EHEC]、腸チフス、パラチフス）および4類感染症（E型肝炎、A型肝炎）における記述疫学的分析を行い、特にアウトブレイク事例の情報解析及び問題点の整理から、今後の食中毒予防策を検討した。コレラは海外渡航歴のある者のみであった。細菌性赤痢は国内で発生した小学校での集団発生があった。EHECは感染経路が肉類で推定されていた。パラチフスは海外渡航例が殆どであり、流行地域への渡航の増加で今後も増加する可能性が考えられた。E型肝炎が北海道、東京都の順に多く、感染経路は飲食物であった。A型肝炎は国内感染が多かった。その他は感染源の推定は難しい事が考えられた。

#### 6. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

溶血性尿毒症症候群（HUS）は腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の重篤な合併症の一つである。本研究はHUSを発症例に対し、長期的な後遺症の経過および予後を追跡調査することを目的とする。NESIDに登録された症例から、HUS発症歴のある症例を対象とした。NESIDのEHEC感染症においてHUSとして報告された症例は0-4歳が274例（42%）と最多であった。追跡調査の対象について検討したところ、30歳未満を対象（約550例）とすることが現実的であると考えられた。今後調査を郵送法により実施を予定している。更に、



HUS 発生報告が多い医療機関に対しては、直接インタビューをすることを考えている。

7. 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(食品媒介感染症被害実態の推定)

我が国の食品由来感染症の患者数は多くの場合、散発例が含まれておらず、患者数が正確に把握されていないと考えられる。さらに食品媒介感染症の被害実態推計について、本研究は宮城県の被害実態の推定を検査機関のカバー率に関して検討し、宮城県と全国の推定を行ってきた。2014年における全国の人口10万対下痢症の食品由来患者数推定食品由来患者数はキャンピロバクターが4,642人、サルモネラが897人、*Vivrio parahaemolyticus* が47人であった。我が国は米国と比べ生食が多く、扱った3菌種の食品由来感染症の発生割合が米国よりも高い可能性を考慮する必要がある。

8. 広域食中毒事例調査における保健所間の連携に関する研究

全国で年間発生する食中毒事例は約1000件で、その約80%は一つの自治体での発生である。複数自治体にわたる食中毒事例の保健所間の連携について検討した。資料は平成23-25年の全国食中毒事件録及びニフティによる新聞の横断検索の資料を用いた。死者が最も多く報告された事例は平成24年に札幌市で発生した白菜きりづけを原因とする腸管出血性大腸菌による食中毒であり、市内の高齢者施設入所者が下痢、発熱、

血便等で医療機関を受診したことが保健所に連絡された後も患者が報告され、同一調理受託業者の他施設からも有症者が発生し、行政が対応を行った。報道機関より、行政の公表等の対応についての問題点を、迅速性などの観点から指摘された。このような指摘は報道機関の重要な役目であると考えられた。関係団体との情報共有や情報交換の面で重要である合同会議の出席は必要であると考えられた。今後も規模の大きい食中毒事例発生が発生することを想定し、自治体間の広域連携や感染拡大防止策を進めるための関係団体による合同会議開催のあり方を工夫することが重要である。

9. 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

欧米では腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症対策に、リスクの推定を行い対策を行っているが、我が国では行われてこなかった。本研究はマッチングした症例対照研究を用い、自治体レベルでの実施を試行した。解析はConditional logistic regression analysisで算出した。推定されたEHEC O157の発症リスクは、同居家族の血便、同居家族の腸管出血性大腸菌患者、公衆浴場の利用、国内旅行あり、赤身肉の喫食、十分に加熱された赤身肉の牛肉の喫食、十分に加熱された赤身肉の豚肉の喫食内臓肉の喫食、十分に加熱された牛ホルモン及び生のもやしの喫食であり、有意に関連していた。本研究のような症例対照研究の手法を用いることは有用であるが、データの収集に時間を要する。アウトブレイク発生時における症例対照研究の対策への応

用とさかのぼり調査の実施が今後の課題である。一方で、市内のデータは全国の結果と類似の傾向が認められたことから、本研究で得られた知見は長期的な食中毒対策に利用できると考えられた。

## 10. 地域レベルにおける広域食中毒対策方法の導入と改善策の研究

### 10-1. 腸管出血性大腸菌感染症の早期探知システム

腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症は毎年約4000例が報告されている。保育所における集団発生や重症例の報告がなされているが、EHEC感染症を早期に探知し、二次感染防止を図ることが急務である。群馬県内の1基幹保健所と中核市の2保健所及びその管内の協力医療機関とで連携し、早期探知システムの構築に向けた検討を開始した。EHECの検査はO血清型別とVT遺伝子の保有を確認し、菌株の相同性を迅速に解析することとした。協力医療機関8施設から保健所を通じ検体11件が搬入された。保健所、協力医療機関及び当研究所との連携による本システムの構築に問題はなかった。EHEC感染症の早期に探知は早期治療や二次感染の防止が迅速に可能であると考えられた。本研究は広域事例への迅速な対応に有用な手段であると考えられた。

### 10-2. 流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査

全国で生食用等の野菜から *E. coli*、食肉からサルモネラ菌、生食用鶏肉からはカンピロバクターが検出されている。本研究は地域の複数店舗から購入した生食用の野菜及び肉の汚染状況調査を

実施した。群馬県内で肉・野菜類等の生鮮食料品を販売する11店舗54品目を購入し、検査材料とした。鶏肉類からカンピロバクター（ジェジュニ）、リステリア（モノサイトゲネス）、サルモネラ04群（シュワルツェングランド）が検出された。野菜類はもやしからセレウス菌が検出された。野菜類などの不適切な加工・調理または調理従事者からの二次汚染により引き起こされる。菌が検出された食材は加熱調理を前提とする食材ではあるが、調理の状況によっては二次汚染を引き起こす可能性は否定出来ない。用途に応じた注意喚起が必要であると考えられた。

### 10-3. 感染症・食中毒業務担当者を対照とした疫学研修とその効果

食中毒事例は広域化及び複雑化し、原因物質の検討が重要でかつ困難な場合がある。専門研修を受けていない担当者が増加し、調査レベルの格差が生じている可能性がある。本研究は研修で得られる効果について検討を行った。「群馬県感染症食中毒担当者疫学研修会」参加者及び非参加者に研修効果測定の問題紙調査を実施した。疫学研修の問題紙調査から研修の効果があつた。今後研修会で希望するテーマは積極的疫学調査、統計学的方法論、初動調査手法などがあつた。保健所業務担当者の疫学調査向上のための研修会のニーズがあると考えられた。今後も疫学調査に関する研修を担当者のニーズに合った内容で開催することが担当者の技術的な向上に寄与するものと考えられた。

## 11. ウイルスを主とした広域事例調査手法

## の検討

食品媒介性ウイルスによる感染症は食品を介さないヒト-ヒト感染を起こすことから行政上の対応の判断を求められる場合がある。遺伝子型や検出間株の相同性についての検討により行政上の対応を迅速に判断するために遺伝子解析のシステム (ClustalW) の開発を目的とした。解析システムは系統樹解析を描画させ、迅速な行政判断に資するものとした。過去のノロウイルスのデータを利用し、解析を試み、系統樹が作成された。ノロウイルスの遺伝子型別に限ると、簡便に遺伝子型別の解析を実施が可能であるが、検出された株間の相同性は1株ごとに系統樹が生成されるために検証が出来ない。本解析ソフトは系統樹を作成する際に自動化がなされていることより、解析に伴う負担が軽減できたと考えられた。

## 12. クドア食中毒様の症状を示す原因不明食中毒に関する研究

ヒラメの生食による原因物質不明の原因が明らかになったが、ヒラメ以外の原因は十分に分かっていない。カンパチは *Unicapsula seriolae* が検出されている事例があるが、*U. seriolae* を *Kudoa septempunctata* と見分ける事は顕微鏡検査法では容易ではない。また、*K. septempunctata* とアレルギーの関与について検討されていない。本研究はヒラメ以外の有症苦情の原因の検討、*U. seriolae* の容易な検査方法の開発及び *K. septempunctata* のマウスの血清中における IgE 抗体誘導の確認を行うことを目的とした。残品の有症苦情事例中

の粘液胞子虫の検索し、*U. seriolae* が検出された。市場流通タイ類における粘液胞子虫の寄生状況を調査した。*U. seriolae* の検鏡方法はスライドグラスに塗抹し、グラム染色を行う要領で火炎固定を行い、油滴を消失させることで検出可能となった。マウスに *K. septempunctata* をマウスの腹腔内に投与し血清中の IgE 抗体濃度が上昇したが、アレルギー反応は現れなかった。*U. seriolae* の検出が検鏡により容易に実施可能となった。タイ類のクドア族粘液胞子虫汚染の可能性は低いと考えられた。*K. septempunctata* はアナフィラキシーショックを誘導するほど強いアレルギー反応は現れなかったが、IgE 抗体産生誘導能の確認ができた。

## 研究分担者

岡部 信彦	川崎市健康安全研究所所長
猿木 信裕	群馬県衛生環境研究所所長
大西 貴弘	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部室長
野田 衛	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部室長
窪田 邦宏	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部室長
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
齊藤 剛仁	国立感染症研究所感染症疫学センター研究員
高橋 琢理	国立感染症研究所感染症疫学センター研究員

## A. 研究目的

### A-1. 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

近年、広域に流通する原材料や加工製品の汚染により複数の自治体にまたがった広域食中毒事例（広域事例）が報告されている。しかし、広域事例の検出は時間を要する場合があります、我が国で広域事例として認識された事例は少ない。これまで、厚生労働科学研究補助金食品の安全確保推進研究事業で「広域食中毒疫学調査ガイドライン」（ガイドライン）を2014年3月31日に策定した。本ガイドラインは調査方法の提言であり、現場での活用には検討が必要な場合がある。本研究はガイドラインを現場での活用とガイドラインの具体的使用方法について検討及び改定を目的とした。

### A-2. 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

我が国の腸管出血性大腸菌感染症の発生動向は年間3500例-4500例で推移している。腸管出血性大腸菌 O157 の散発例のリスク及び人口寄与危険割合の検討を行い、O157 散発例の対策の優先順位の検討を行った。

### A-3. 腸管出血性大腸菌の広域散発例の検討

腸管出血性大腸菌感染症の多くは散発例である。我が国では散発例のうち、同一の

分子サブタイピングの腸管出血性大腸菌感染症の患者が報告される。米国では広域散発例は重症な合併症の発生や死亡に至る症例の割合が多いことが報告され、FoodNet で監視及び対策をしているが、我が国での監視体制については改善の余地が多い。本研究は分子サブタイピングを利用した広域散発例の症例対照研究の導入の実施可能性について検討した。

### A-4. 細菌性赤痢・腸チフス・A型肝炎の国内感染例散発例の調査方法の検討

我が国では細菌性赤痢、腸チフス及びA型肝炎の散発例が広域に報告される場合があるが、その原因は十分に把握できていない。本研究は感染症発生動向調査で報告された細菌性赤痢、腸チフス及びA型肝炎散発例について調査票を作成し、分子サブタイピングの情報提供と合わせ原因の検討を試みた。

### A-5. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

感染症発生動向調査（NESID）に報告される全数疾患のうち、食品媒介感染症が含まれる3類（腸管出血性大腸菌、腸チフス、パラチフス）および4類感染症（E型肝炎、A型肝炎）を対象にアウトブレイク事例の情報解析及び問題点の検討を行い今後の食中毒予防対策とすることを目的とした。

### A-6. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象と

## する追跡研究

溶血性尿毒症症候群（HUS）は志賀毒素産生性大腸菌（STEC）に由来する腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の重篤な合併症の一つである。近年、国内および国外でEHECの集団感染で多数のHUS発症事例が発生し、そのうち死亡例が報告される場合がある。国外では、HUSが一旦治癒した症例が数年経過後に後遺症が発生する可能性が指摘されている。本研究はSTEC-HUSを発症例に対し、長期的な後遺症の予後を追跡調査より明らかにすることを目的とする。

### A-7. 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（食品媒介 感染症被害実態の推定）

我が国の食品由来感染症の患者数は散発例が含まれていないため患者数が正確に把握されていない可能性がある。近年では広域散発事例による被害が報告されている。食品衛生行政における対策等の検討のために、散発例を含めた被害実態の全容を把握することが重要であると考えられる。米国では、食中毒による被害実態の把握はFoodNetによってアクティブサーベイランスが行われているが、我が国では行われていない。本研究は宮城県の被害実態の推定を検査機関のカバー率に関して検討し、推定を行った。

### A-8. 広域食中毒事例調査における保健 所間の連携に関する研究

全国で1年間に発生する食中毒事例は約1000件で、その約80%は一つの自治体での患者発生である。2-3自治体にわたって患者発生があった食中毒事例の保健所間の連携について検討することとした。

### A-9. 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

欧米では腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症対策にAttributable risk percent（アトリビューション）を算出し、対策を行っている。我が国では全国のアトリビューション算出は可能であることが示唆された。一方、自治体では症例数が少なく、リスク評価が困難であることから対策が検討されていないのが現状である。本研究は自治体における実施の可能性について検討を行った。

### A-10. 地域レベルにおける広域食中毒 対策方法の導入と改善策の研究

#### A-10-1. 腸管出血性大腸菌感染症の早期 探知システム

EHEC感染症は毎年約4000例が報告され、保育所の集団発生や重症例の報告がなされている。EHEC感染症を早期に探知し、二次感染防止を図ることが急務である。

#### A-10-2. 流通食材における食中毒原因 菌の汚染状況調査

2013年に東京都で野菜サラダを原因とする食中毒事例が発生した。全国で生食用等の野菜から*E. coli*、食肉からサルモネラ菌、生食用鶏肉からはカンピロバクターが検出されている。本研究は地域の複数店

舗から購入した生食用の野菜及び肉の汚染状況調査を実施した。

### A-10-3. 感染症・食中毒業務担当者を対照とした疫学研修とその効果

近年の食中毒事例は広域化及び複雑化し、原因物質の検討が重要でかつ困難な場合があるが、専門研修を受けていない担当者がおり、調査レベルの格差が生じていることが考えられる。担当者の食中毒に係る研修を効果的に実施することが重要である。本研究は研修で得られる効果について検討を行った。

### A-11. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

食品媒介性ウイルス（ノロウイルス、A型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス等）による感染症は食品を介さないヒト-ヒト感染を起こすことから行政上の対応の判断を求められる場合がある。遺伝子型や検出間株の相同性についての検討が判断をする上で重要な上方となる。行政上の対応を迅速に判断するために遺伝子解析のシステム（ClustalW）の開発を目的とした。

### A-12. クドア食中毒様の症状を示す原因不明食中毒に関する研究

これまでヒラメの生食による原因物質不明の有症苦情事例は *Kudoa septempunctata* が原因であること明らかにしてきた。しかし、ヒラメ以外のカンパチやタイ類が関与する有症苦情事例が報告されているが、原因は十分にわかっていないのが現状である。カンパチは *Unicapsula seriolae* が検出さ

れている事例があり、*U. seriolae* を *K. septempunctata* と同様に顕微鏡検査法で検出を試みたところ、胞子の強い粘着性により塊を形成し、正確な計数が出来なかったため、*U. seriolae* の容易な検出方法の検討が必要である。更に、*K. septempunctata* とアレルギーの関与について検討がなされていない。本研究はヒラメ以外の有症苦情の原因の検討、*U. seriolae* の容易な検査方法の開発及び *K. septempunctata* のマウスの血清中における IgE 抗体誘導の確認を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### B-1. 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

ガイドラインの活用は自治体における研修でケーススタディーを実施し、意見の収集を行った。教材の作成は食品衛生監視員業務で携わった食品衛生監視員から基礎を学ぶ教材を作成した。自治体でのガイドライン活用を図るために質問紙調査票を用いて感染症疫学の意識について調査を行った。

### B-2. 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

研究デザインはマッチングした症例対照研究を行い、協力の得られた 8 自治体で発生した散発症例を症例とし、対照はインターネット調査に参加を希望し、症例と年齢階級及び居住地をマッチさせた者とした。条件付きロジスティック回帰分析を行った。

単変量で有意なリスクに対し、多変量解析で有意な項目に対して人口寄与危険割合を算出した。

### B-3. 腸管出血性大腸菌の広域散発例の検討

研究デザインは症例対照研究を行い、症例を散発例で同一分子サブタイピングの EHEC 感染例とし、対照を散発例で分子サブタイピングが異なる EHEC 感染例とした。曝露源の調査票は統一した調査票を作成し、保健所の担当者が聞き取りを行なった。分子サブタイピングは MLVA のタイプ名及びコンプレックス名の情報を判明後に収集した。解析はロジスティック回帰分析を行った。

### B-4. 細菌性赤痢・腸チフス・A 型肝炎の国内感染例散発例の調査方法の検討

細菌性赤痢は 19 例の調査票が自治体から提供された。そのうち、3 例が MLVA 法で同一の MLVA type であった。3 例以外は MLVA 法の解析データが得られなかった。

### B-5. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

NESID に登録された 3 類疾患及び 4 類疾患を対照に感染源、感染経路、血清群、遺伝子型などの情報を用いた。また、アウトブレイク事例は自治体が発表したプレスリリースや厚生労働省食中毒統計で公表されている資料を用いた。

### B-6. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

NESID に登録された EHEC 感染症の届出症例のうち、HUS 発症歴のある症例を対象とした。対象は NESID の情報から好発の年齢階級を報告者数の分布より設定を行った。追跡調査を行うため「EHEC 感染症の溶血性尿毒症症候群 (HUS) 後遺症に関する調査票」を作成し、予備調査を 3 例に対して実施した。

### B-7. 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（食品媒介感染症被害実態の推定）

宮城県内の医療機関が便検査を依頼している検査機関の協力を得て宮城県内の菌検出情報を収集した。また、宮城県内の医療機関が検査を依頼している民間検査機関 3 社より全国の菌検出データを収集した。全国及び宮城県の一般家庭を RDD (Random Digit Dialing) 法でランダムに選択し電話調査を行った。食品由来下痢症疾患被害推定は検査機関のデータから *Campylobacter*、*Salmonella*、*Vibrio parahemolyticus* とした。これらの検出数は検査機関の住民のカバー率で補正した。検査機関における陽性検体からの菌検出率は 100% とした。食品由来感染症の割合を P. Mead らの報告を用い推定した。解析は推定モデルを作成し、@RISK ソフトウェア (Palaside 社) で算出した。

## B-8. 広域食中毒事例調査における保健所間の連携に関する研究

資料は平成 23-25 年の全国食中毒事件録及びニフティ新聞横断検索の資料を用いた。

## B-9. 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。調査期間は 2015 年 7 月 1 日から 11 月 31 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) 感染症患者を症例とした。症例からの情報収集は研究班で作成した標準調査票を利用した。対照はインターネット調査会社に登録し、研究班調査への参加希望者とし、症例の年齢階級及び居住地 (郵便番号紙 3 桁) を一致させた男女 10 人ずつを無作為に抽出した。なお、解析には対照群に下痢、血便のあるもの、本人または同居家族が EHEC 感染症と診断されたものは除外した。オッズ比は Conditional logistic regression analysis で算出した。

## B-10. 地域レベルにおける広域食中毒対策方法の導入と改善策の研究

### B-10-1. 腸管出血性大腸菌感染症の早期探知システム

平成 27 年 4 月より群馬県内の 1 基幹保健所と中核市の 2 保健所及びその管内の協力医療機関との連携を行い、腸管出血性大腸菌感染症の早期探知システムの構築に向けた検討を開始した。EHEC の検査は O 血清型別と VT 遺伝子の保有を確認した。行為

菌い疑われた場合は菌株の相同性を MLVA (Multilocus variable-number tandem-repeat analysis) 法で解析した。検査結果は主管課に報告するとともに、感染症担当へ情報提供した。

### B-10-2. 流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査

平成 27 年 10 月から群馬県内で肉・野菜類等の生鮮食料品を販売する 11 店舗を選択し、肉類 (牛、豚、鶏)、野菜類、魚介類、鶏卵等の計 54 品目を購入し、検査材料とした。検査法は GLP 標準作業書 (SOP) に基づき実施した。食中毒原因物質以外は環境細菌 (枯草菌) の分離も試みた。

### B-10-3. 感染症・食中毒業務担当者を対照とした疫学研修とその効果

平成 27 年 7 月 3 日に開催した「群馬県感染症食中毒担当者疫学研修会」参加者及び非参加者に研修効果測定の質問紙調査を実施した。

## B-11. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

システム開発は FASTA ファイルの変換プログラム、ローカル BLAST 検索様プログラムを活用して Blast 検索プログラムを遺伝子型別システムから系統樹解析を描画するものとする。

## B-12. クドア食中毒様の症状を示す原因不明食中毒に関する研究

自治体から受け入れた残品の有症苦情事



例中の粘液胞子虫の検索を行った。検索は 33 事例に対し 52 検体の検査を行った。市場流通タイ類における粘液胞子虫の寄生状況を調査した。検査は特異的 PCR 法と顕微鏡検査法について検討した。*U. seriolae* の検鏡方法はメッシュをカンパチに載せないすり潰し、PBS で洗浄し、遠心分離を行い、上清を取り除き、沈渣に少量の PBS を加え、スライドグラスに塗抹し、最近のグラム染色を行う要領で火炎固定を行い、油滴を消失させる。このスライドグラスをサフラニンで染色した。マウスに *K. septempunctata* をマウスの腹腔内に投与し血清中の IgE 抗体濃度を測定した。

## C. 研究結果

### C-1. 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

ガイドラインに掲載されたケーススタディーを実施した。ケーススタディー実施後の質問紙調査によると、リスク評価が比較的難しく、アウトブレイクの探知、症例定義作成、記述疫学及び解析疫学は適正な難易度であるとして回答がなされていた。広域ガイドラインは 28 人中 24 人が知らなかったと回答した。さらに食中毒調査の基礎的な疫学調査の教材を作成しており、NESFD の e-learning へ掲載予定である。ケーススタディー以外を含めた感染症疫学調査の研修実施前の質問紙調査では、解析疫学、リスク評価、提言の項目については、難易度が高いとする傾向にあった。広域散発例は 14 人中 11 人が知っていると答えたが、14 人が広域ガイドラインを知らないと答えて

いた。ガイドラインを改定した。

### C-2. 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

腸管出血性大腸菌 O157 感染症の発症に関連した曝露は同居家族で下痢あり、同居家族で血便あり、同居家族で腸管出血性大腸菌あり、食品を取り扱う仕事、ヤギとの接触、豚との接触、犬との接触、公衆浴場の利用、川の利用、海の利用、屋外プールの利用、半生の牛肉喫食、半生の豚肉喫食、十分に加熱した牛肉の喫食、十分に加熱した豚肉の喫食、十分に加熱した鶏肉の喫食、十分に加熱した牛ホルモンの喫食、十分に加熱した豚ホルモンの喫食、十分に加熱した鶏レバーの喫食、十分に加熱した豚ミンチの喫食、十分に加熱した合いびきの喫食は粗のオッズ比及び性別で調整したオッズ比が有意であった。人口寄与危険割合 (Population Attributable Risk%: PAR%) は十分に加熱した牛ホルモンのみで 47.2% であった。

### C-3. 腸管出血性大腸菌の広域散発例の検討

症例定義 1 を満たした症例対照研究から、キムチの喫食が有意に腸管出血性大腸菌 O157VT1,2 の発症と有意に関連していた。症例定義 2 を満たした症例対照研究から、キムチの喫食と牛ホルモンの喫食が腸管出血性大腸菌 O157VT2 の発症と有意に関連していた。一部の自治体の調査で、さかのぼり調査からキムチは店舗で加工するケースが多く、共通する流通は確認されず、牛ホルモンは調査を行った一部の症例で共通の

流通が確認された。

#### C-4. 細菌性赤痢・腸チフス・A型肝炎の国内感染例散発例の調査方法の検討

NESIDに報告された細菌性赤痢患者、腸チフス患者及びA型肝炎患者のうち、散発例として報告された患者に対して調査票をお願いベースで送付し、分子サブタイピングの情報提供も合わせてお願いをした。

#### C-5. NESID登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

2015年のNESIDに登録された3類疾患はコレラが毎年1桁の報告数で変わらず、渡航先での飲食による感染が推定された。細菌性赤痢は前年よりも微減であったが、国内で発生した小学校での集団発生があり、児童から接触感染により児童間及び家族内での感染伝播があった。EHECは3561例が報告され前年(4000例超)より大きく減少し、患者のみの報告も2007年以降で最も少なかった。感染源として肉類の最も多く推定された。重症合併症である溶血性尿毒症症候群(HUS)の報告は2007年以降で最も少なかった。死亡例は3例であった。パラチフスは海外渡航例が32例中31例で、ミャンマー渡航者が18例(58%)であった。4類感染症はE型肝炎が北海道、東京都の順に多く、感染経路は飲食物であった。A型肝炎は242例で前年と比べ減少し、そのうち国内感染は186例(77%)であった。感染経路は記載のあった67例中三1例がカキで最も多く次いで魚介類(カキを除く; 27例)であった。

#### C-6. 腸管出血性大腸菌感染症で溶血性

尿毒症症候群を発症した患者を対象とする追跡研究

NESIDからEHECの報告のうち、HUSの発生報告があった年齢階級で0-4歳が274例(42%)で最も多く、次いで5-9歳が150例(23%)の順であった。また、60歳以上は81例(12%)であった。HUS報告数が多い自治体は東京都(77例)、北海道及び大阪府(ともに49例)の順であった。調査票の予備調査で質問項目の不備等は特に指摘がなかった。

#### C-7. 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(食品媒介感染症被害実態の推定)

2005年から2014年までの食品由来下痢症疾患の患者推定を行った。そのうち、2014年の宮城県内の推定検便実施率は10.9%であった。住民カバー率は20.9%であった。2014年の住民調査の回答率は15.2%(2,039人/約13,000人)で、そのうち下痢様有症者数は90人(4.4%)であった。全国の2014年における人口10万対下痢症の食品由来患者数推定食品由来患者数は*Campylobacter*が4,642人、*Salmonella*が897人、*Vivrio parahaemolyticus*が47人であった。

#### C-8. 広域食中毒事例調査における保健所間の連携に関する研究

死者が最も多く報告された事例は平成24年に札幌市で発生した白菜きりづけを原因とする腸管出血性大腸菌による食中毒であった。平成24年8月7日に医療機関か

ら市内の高齢者施設入所者 7 名が下痢、発熱、血便等で医療機関受診の連絡が札幌市保健所に報告された。その後も、患者が報告され、同一調理受託業者が受託している施設からも有症者が発生し、行政が対応を行った。

#### C-9. 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

EHEC O157 症例は 17 人、対照は 123 人であった。EHEC O157 発症は同居家族に血便、同居家族に腸管出血性大腸菌患者、公衆浴場の利用、国内旅行あり、赤身肉の喫食、十分に加熱された赤身肉の牛肉の喫食、十分に加熱された赤身肉の豚肉の喫食、十分に加熱された赤身肉の豚肉の喫食、十分に加熱された牛ホルモン及び生のもやしの喫食が有意に関連していた。

#### C-10. 地域レベルにおける広域食中毒対策方法の導入と改善策の研究

##### C-10-1. 腸管出血性大腸菌感染症の早期探知システム

群馬県内の協力医療機関 8 施設から保健所を通じ検体が 11 件搬入された。性別は男 4 人、女 7 人で、年齢は範囲が 2 歳から 90 歳であった。保健所、協力医療機関及び当研究所との連携による本システムの構築に問題はなかった。

##### C-10-2. 流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査

購入食材における食中毒原因菌検索では、11 店舗の計 54 検体のうち、4 店舗の 5 検体 (9.3%) から菌が検出された。鶏肉類からカンピロバクター (ジェジュニ)、リステ

リア (モノサイトゲネス)、サルモネラ 04 群 (シュワルツェングランド) が検出された。野菜類はもやしからセレウス菌が検出された。

##### C-10-3. 感染症・食中毒業務担当者を対照とした疫学研修とその効果

疫学研修の質問票調査の回答率は参加者が 53%、非参加者が 58%であった。研修の効果は参加者で役に立ったが 89%であった。今後の研修会で希望するテーマは積極的疫学調査が 22%であった。研修への追加希望テーマは疫学調査に関する統計学的方法論、初動調査手法などがあった。

##### C-11. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

過去のデータを利用し、解析を試みた。解析はシーケンスデータを入力し、参照株の情報をエクセルファイルから抽出し、ClustalW を実行する。実行した結果をもとに解析済み株データ管理ファイルに追加する。更に、疫学情報を入力した。解析の結果得られた出力から系統樹が作成された。

##### C-12. クドア食中毒様の症状を示す原因不明食中毒に関する研究

33 事例中カンパチが関与している可能性のある事例が 14 事例あった。そのうち 9 事例から *U. seriola* が検出された。*U. seriola* の検鏡による検出は火炎固定により、油滴と区別して検出が出来た。タイ類 45 検体中 1 検体から粘液胞子虫が検出された。代表的な食物アレルゲンである卵白アルブミンと同等またはそれ以上の IgE 抗体産生誘導能が *K. sep-tempunctata* にある

ことが確認された。

#### D. 考察

##### D-1. 広域食中毒疫学調査ガイドラインへの最新知見導入と現場での活用方法整理に関する研究

ガイドラインの基本方針は支持されていることを確認し、教材の作成で指摘された食中毒調査の基礎的な事項については動画の講義を作成することで補強出来たと考えられた。これらから、我が国における食中毒への対応の底上げに寄与するための改訂ができたと考えられた。今後、現場での活用と周知により、不足点などの追加等による更なる改訂を予定している。

##### D-2. 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

PAR%の算出より、十分に加熱した牛ホルモンが腸管出血性大腸菌 O157 感染の散発例の原因の約 50%であり、十分に加熱した牛ホルモンの対策が重要であると考えられた。十分に加熱した牛ホルモンは十分に加熱したつもりで加熱が不十分のまま喫食した可能性や交差汚染などが考えられた。十分に加熱した牛ホルモンの喫食に関する予防行動をするための知識や Awareness の向上などの整備が今後必要であると考えられた。

##### D-3. 腸管出血性大腸菌の広域散発例の検討

国内外を問わず、腸管系の感染症は広域で散発例が報告され、散発例は重症度が高

いことからインパクトが高く、対策の実施が重要である。一方で、散発例の原因の調査は難しく、海外では分子サブタイピングを利用した広域散発例のアウトブレイク調査を行っている。本研究も分子サブタイピングを利用した症例対照研究を実施し、腸管出血性大腸菌による発症と有意な関連が見られ、さかのぼり調査から牛ホルモンが原因の可能性を示唆する所見が得られた。分子サブタイピングを用いた症例対照研究は我が国でも利用可能である可能性が考えられた。

##### D-4. 細菌性赤痢・腸チフス・A 型肝炎の国内感染例散発例の調査方法の検討

細菌性赤痢で分子サブタイピングの一致例が報告されたが、共通の感染源としての仮説設定には至らなかった。今後、調査票の検討や調査方法を広めることが今後の課題である。

##### D-5. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究

2015 年に特徴的だったのが、EHEC とパラチフスであった。EHEC は食中毒や集団発生の規模により患者報告数が異なるが、2015 年は大規模なアウトブレイク発生しなかった。EHEC の減少は保育施設内での EHEC 集団発生が例年よりも少なかった可能性も含め複数の要因があった可能性が考えられた。パラチフスは海外渡航由来の発生報告で、流行地域への渡航の増加があり、今後も増加の可能性が考えられた。細菌性赤痢は NESID に記載された推定感染経路