

平成 26-28 年度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）

総合研究報告書

「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室長
研究分担者	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
研究分担者	齊藤 剛仁	国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官
研究分担者	高橋 琢理	国立感染症研究所感染症疫学センター研究員
研究分担者	窪田 邦宏	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部室長
研究分担者	岡部 信彦	川崎市健康安全研究所長
研究分担者	小澤 邦寿	群馬県衛生研究所長（前）
研究分担者	猿木 信裕	群馬県衛生研究所
研究分担者	山口 亮	北海道釧路保健所（現札幌市豊平区保健福祉部）
研究分担者	野田 衛	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部室長
研究分担者	大西 貴弘	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部室長
研究分担者	杉山 広	国立感染症研究所寄生動物部室長

研究要旨

本研究班全体の 3 年間に渡る目的は、広域および原因不明食中毒事例に対する科学的根拠に基づく疫学的・微生物学的調査手法の精度向上を図り実践する過程で広域食中毒疫学調査ガイドラインについて改善点を示し、より実用的なものへ深化させることであった。各研究項目について列挙する。まず広域で散発的に発生する腸管出血性大腸菌に対して、分子サブタイピングを利用した症例対照研究の調査方法についての実施可能性の検討を行った。感染症サーベイランスシステムのサブシステムである感染症発生動向調査 (NESID) と Multiple Locus Variable-number Tandem Repeat Analysis (MLVA) を利用した広域散発的に発生するアウトブレイクの探知は利用可能であると考えられた。今後の課題は情報収集の適時性が考えられた。次に、我が国では散見される細菌性赤痢、腸チフス及び A 型肝炎の散発例の原因究明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。さらに、腸管出血性大腸菌感染症散発例のリスクの推定及び散発例に対する優先すべきリスクの検討を行った。また、広域散発例の対照群調査としての利用可能性について検討を行った。海外で行われている分子疫学的に同一の遺伝子型を症例とし、同一遺伝子型ではない者を対照とした症例対照研究の実施の検討が早期対策へ向けての今後の課題である。広域散発例のアウトブレイク調査でインターネットを利用した対照群調査は症例の家族や同行者を対照とした場合よりも利用が可能であると考えられた。旅行に関連した広域散発例は探知が難しい事が考えられた。散発例が発生した時点で広域散発的 EHEC の調査票の活用及び情報収集を行うことができるような仕組みづくりが必要であると考えられた。次に、我が国では年間千件程度の食中毒事件が報告され、食品衛生法に基づき食中毒事件詳報（詳報）として報告がなされている。詳報は事例報告のみならず、同様の事例を予防するための資料としても重要である。2016 年 7 月までに国内で発生したノロウイルス事例に関して 5 つの自治体担当者へのヒアリングを行ない、食中毒事例の疫学調査で必要な事項を抽出した。調理従事者等によるノロウイルス食中毒が大きな割合を占めている現状に合わせ、その多様な感染源・感染経路に対応できるように詳報の様式を改定する必要がある。NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究としては、感染症発生動向調査で報告された疾患のうち、食品媒介感染症であるコレラ、細菌性赤痢、EHEC 感染症、腸チフス、パラ

チフス、E 型肝炎、A 型肝炎を対象として、それらの発生状況とその詳細を解析した。関連して、EHEC 感染症で (HUS) を発症した患者の発症から数年経過した後の中・長期的な予後を明らかにするための追跡研究を、全国 550 例 (2008~2014 年に発症、診断時年齢 30 歳未満) を対象に実施した。調査票を用いた郵送による追跡調査をおこなった。HUS 発症後 1 年以上の経過観察がされている HUS 症例のうち、11.8%に腎臓または神経系の後遺症が認められた。本研究班の中心的な活動である、広域食中毒疫学調査ガイドラインの現場での活用については、海外を含む最新の知見を反映し改訂を行っている。改訂が必要な箇所を明らかにし、ケーススタディの実施による意見の収集、研修での事前アンケート、を行った。最終的にガイドラインを印刷媒体として各自治体の担当部局、および、広域事例の調査に携わる保健所へ送付し、周知とともに活用を呼びかけている。食品由来感染症患者数の推定については、散发発症患者を含めた胃腸炎疾患の患者数を推定するため、宮城県の臨床検査機関の協力により、医療機関から検査依頼された下痢症検便検体からの病原菌検出数に関するアクティブ (積極的) サーベイランスを 2005 年から継続して行っている。全国を対象とした電話住民調査を 2014 年夏と 2016 年夏に実施し、最新の下痢症発生率、医療機関受診率および検便検査実施率を把握した。2016 年度は厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) への菌検出報告数からの胃腸炎疾患患者数の推定も行った。なお、食品中の異物混入事例の国内状況を明確に把握できるような情報は少ないことから、2016 年度は全 142 自治体における異物混入の苦情処理を行った事例を集め、異物混入事例の全容、食品への異物混入においてリスクの高い組み合わせや混入工程等を把握し、それらの HACCP 指導に役立つ基礎データとすることを目的とした研究が行なわれた。

自治体における研究としては、2014 年度及び 2015 年度は研究分担者として川崎市においてアトリビューションにかかる推定を試行し、自治体における実施の可能性を検討した。2016 年度は研究協力者として川崎市市内における症例調査を実施し、研究分担者へデータ提供を行った。具体的には、調査期間内において、川崎市市内で散发例として報告された腸管出血性大腸菌 (EHEC 0157, 026, 0111) 感染症患者の症例調査及びインターネットによる対照群調査を実施した。本研究のような症例対照研究では、対照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いかに応用し、原因食品の遡り調査を実施するかは、今後の課題であるが、自治体における症例対照研究は、長期的な食中毒対策に利用できると考えられた。また、川崎市においては、2014 年度は、腸管出血性大腸菌 0157 の分子疫学解析に用いられる IS-printing 法 (IS 法) について、PCR 法による遺伝子増幅後に通常行っているアガロースゲル電気泳動の代替として、迅速性の高い遺伝子解析装置であるマイクロチップ電気泳動装置 (MultiNA) を用いてよりの確に解析を行うための検討を行った。平成 2015-2016 年度は、腸管凝集性大腸菌 (EAEC) について表現型及び遺伝子学的特徴に基づく流行状況について調査を行った。群馬県における広域食中毒対策の導入と改善策の研究として、2014 年度及び 2015 年度に EHEC 感染症の早期探知・早期診断システムの構築、流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査、感染症・食中毒業務担当者を対象とした疫学研修とその効果の 3 項目に関して調査研究が実施された。

ウイルスによる食中毒か否かの判断や調理従事者からの二次汚染の有無の判断などを行うためには、患者、食品あるいは調理従事者から検出されたウイルスの遺伝子型や検出株間の相同性を調べることが重要である。研究班においては迅速な相同性解析や遺伝子型別を行うために、ローカル Blast 検索システムおよび ClustalW を基本プログラムとした自動遺伝子型別システムの開発がなされた。3 年間にわたり本システムを利用し、研究協力地方衛生研究所と塩基配列データの共有を試行的に実施した。

また、分担研究者によりヒラメの生食による原因物質不明の有症事例はクドアが原因であることをこれまでの研究で明らかにしてきたが、ヒラメ以外の魚の生食による有症事例も多発しており、本研究ではヒラメ以外の魚による有症事例およびヒラメのクドア食中毒についても実態調査や未解決の課題に取り組んだ。

2015年度の保健所を代表しての参画としては、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がなされた。具体的には2012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事例対応について検証を行った。2016年度の活動については、海産魚介類を感染源とするアニサキス食中毒が、自家製のシメサバ寿司より複数の生存個体が発見され、魚の冷凍や養殖魚の利用などはアニサキスの感染防御に極めて有効な方法ではあるが、販売者による消費者への啓発が、感染予防の鍵を握る実効的な方法と考えられた。

以上のように、3年間に渡り広域対応への視点を中心に、多様な種類の病原体、かつ保健所間の連携からトレーニング、ガイドラインの策定まで、現場の問題に即したプラットフォーム的な食中毒研究の場として活動が行われたことが、本研究班の大きな特色であった。

A. 研究目的

A-1.1. 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に関する研究

本研究は我が国におけるEHEC感染症の広域散発例のアウトブレイク探知及び調査方法について検討を目的とする。

A-1.2. 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に関する研究

本研究は細菌性赤痢、腸チフス及びA型肝炎の広域散発例の調査方法の実施可能性の検討を行うことを目的とした。

A-1.3. 腸管出血性大腸菌 0157 感染症の散発事例における症例対照研究の実施可能性の検討、リスクの推定及び人口寄与危険率の算出試みの検討

広域散発例のアウトブレイク調査については、保健所で実施した症例の家族及び同行者を対照群とした症例対照研究と対照群をインターネット調査によりマッチングをした症例対照研究の比較を行ない、インターネットを利用した症例対照研究の実施可能性について検討を行った。アトリビューション調査については、腸管出血性大腸菌 0157 の散発例における人、環境、動物、水などの曝露及び食品（牛肉、牛内臓肉、牛ミンチ肉、その他肉類、野菜、果物など）の曝露（喫食）による発症リスクを検討した。

A-1.4. 広域事例（旅行歴）に関する腸管出血性

大腸菌アウトブレイクの検出及び原因検索方法の確立に関する研究

本研究はEHECの広域散発的発生で、旅行に関連したアウトブレイクの探知及び疫学調査についての検討を目的とした。

A-1.5. 詳細、事件票を活用した食中毒発生要因分析と食中毒調査手法の課題抽出

本研究は食中毒統計、詳細の記述内容に基づき、食中毒発生要因の分析、自治体による食中毒調査手法の課題抽出、報告様式や報告システムの課題抽出を試み、より効果的に食中毒事件の原因究明、被害拡大防止、再発防止が行えるよう、自治体の調査方法を改善することを目的とした。

A-2. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究および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 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究については、感染症発生動向調査で報告される食品媒介感染症について、国内感染例の推定感染原因・感染経路を含めた記述疫学をまとめるとともに、2014～2015年の発生状況と主なアウトブレイク事例の詳細を解析し、現在の食中毒事例の問題点を探り、今後の食中毒予防に必要な対策を明らかにすることを目的とした。対象は、全数把握疾患（1-5類）のうち、主に3類感染症（コレラ、細菌性赤痢、EHEC感

染症、腸チフス、パラチフス)と4類感染症のE型、A型肝炎である。EHEC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については、発症から数年経過した後の中・長期的な予後について、後遺症の有無を追跡調査により明らかにすることを目的とする。

A-3. 広域食中毒疫学調査ガイドライン改訂の検討に関する研究

2014年3月31日に策定された「広域食中毒疫学調査ガイドライン」(以下ガイドライン)は広域事例の検出・調査手法に関する整理を行い、より実効性の高い広域事例の検出・調査のあり方について提言するものであった。本研究分担ではガイドラインについて、現場でどのように活用するか、その具体的方法について検討し、この結果をガイドラインへの反映を目的とした。

A-4.1. 食品媒介感染症被害実態の推定

本研究等においては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、これにより各種下痢症患者数推定を行い、その有効性を実証し、日本におけるFoodNet様システム構築の基礎とすると同時に、そのようなシステムを日本に導入する際に検討すべき特徴の把握を行ってきた。

A-4.2. 異物混入被害実態の把握

本研究では全国の自治体、保健所等で異物混入の苦情処理を行った事例を集めることで、異物混入事例の全容、食品や混入異物の種類、食品への異物混入においてリスクの高い組み合わせや混入工程等を把握し、それらの低減対策指導に役立つ基礎データとすることを目的とした。

A-5.1. 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

国内の自治体においては症例数が少なく、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。本市では、2012年度からEHEC感染

症散発事例のリスク推定の試行を開始し、2014年度及び2015年度は分担研究者として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した。2016年度は研究協力者として本市における症例調査を実施し、八幡研究分担者へデータ提供を行う。

A-5.2. 川崎市における下痢原性大腸菌の分子疫学解析法の検討及び流行状況等に関する調査

2014年度における研究としてはIS-printing System(IS法)の測定のうち、ゲル電気泳動および染色・洗浄部分の代替として、MultiNAを用いた測定を行い、そこから得られるゲルイメージにおいてIS法の解析が的確に行えるよう検討を行った。2015-2016年度における研究としては、EAECの表現型及び遺伝子学的特徴について調査を行うことで流行状況の検討を行った。

A-6. 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

腸管出血性大腸菌感染症の早期探知・早期診断システムの構築については、広域に及ぶEHEC事例では、その感染を早期に探知し、速やかに二次感染防止を図ることが必要である。そこで、地域の保健所と医療機関、当研究所で連携し、EHEC感染症の早期探知システムの構築及びその運営について検討する。流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査について、一般に流通する食材を対象として食中毒原因菌による汚染状況を調査し、事前にリスクを把握するとともに、食中毒対策に係る資料として監視や指導に活用する。また、感染症・食中毒業務担当者を対象とした疫学研修とその効果を検証した。すなわ、事例においての情報収集や動向監視、情報共有体制は、担当者の経験や技術に依存する部分が大きく、人材育成によるスキルの向上及び認識の標準化は急務であると考えられる。そこで、地域レベルにおける広域食中毒の調査手法等を習得するための研修会を開催し、研修によって得られる効果やその開催方法を検討する。

A-7. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

本研究では迅速な相同性解析や遺伝子型別を行うために、エクセルファイルをデータソースとするローカル Blast 検索システムおよび ClustalW を基本プログラムとした自動遺伝子型別システムを開発することを目的とした。

A-8. 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

近年、魚の生食による有症事例が多発している。これまでの研究からヒラメを原因食とする有症苦情事例は粘液胞子虫の1種であるクドアによって引き起こされることが明らかになっている。ヒラメ以外の魚の生食に伴う有症事例についても、原因物質の候補に対しては定量及び定性的な検査法を作成し、さらに詳細な検討を行う必要がある。また、ヒラメにおけるクドア食中毒に関してもヒト腸管内における生存性及び病態のメカニズムを明らかにする。

A-9. 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

地域においても2自治体、3自治体以上にわたって患者発生があった事例は広域食中毒事例としての対応となる。保健所間における広域事例への連携について報道資料の内容から検討してみたい。

A-10. アニサキス食中毒の原因物質の同定

本研究では、従来余り検査がなされてこなかったシメサバ製品やマアジ等におけるアニサキスの寄生状況を調べた。

B. 研究方法

B-1.1. 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に関する研究

2015年度は、感染症発生動向調査に報告された EHEC 感染症の患者のうち、散発例で自治体から疫学情報及び Multi-Locus Variable number

tandem repeat Analysis (MLVA) 法の情報提供があった患者を対象として2つで検討を行った。疫学情報は研究班で開発した調査票を利用し症例対照研究を行った(症例定義は分担報告書を参照のこと)。2016年度は感染症発生動向調査に EHEC の届け出があり、クラスター(施設あるいは家庭等における複数例の発生)以外で自治体から協力の得られた患者のうち、10月1日から11月31日までに国内で協力の得られた自治体で少なくとも1つ以上の消化器症状(下痢、血便、腹痛)を呈した者のうち MLVA complex が 16C008 であった者を症例とし、MLVA complex が 16C008 以外の者を対照とした。仮説の検証はロジスティック回帰分析を用いた。

B-1.2. 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に関する研究

2014年度は過去に報告されたリスク因子、リスク評価、調査マニュアルを収集し、これらの情報をもとに、細菌性赤痢、腸チフス、A型肝炎、E型肝炎の広域散発例の調査票を作成した。2015年度は 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依頼ベースで送付した。また、分子サブタイピングの情報を MLVA 法あるいはシーケンスによる解析の情報提供があった患者を対照とした。疫学情報は研究班で開発した調査票を利用するものとした。症例定義は以下とした(分担研究報告書を参照のこと)。2016年度は感染症発生動向調査における腸チフスの国内例を対象とした。患者の発生届出が報告された自治体に対して調査票を送付し、情報提供依頼を行った。

また、患者が集積した A 保健所は、積極的症例探索、保健所における患者への聞き取り調査、立ち入り調査、さかのぼり調査、検便を行った。さかのぼり調査は A 保健所が実施し、流通元を所管する自治体が別に存在する場合は A 保健所より所管する自治体に対して調査協力依頼を行った。病原体解析は国立感染症研究所細菌第一

部が MLVA 法にて解析し、A 保健所が解析情報を収集した（症例定義は分担研究報告書を参照のこと）。

B-1.3. 腸管出血性大腸菌 0157 感染症の散発事例における症例対照研究の実施可能性の検討、リスクの推定及び人口寄与危険率の算出試みの検討

広域散発例のアウトブレイク調査について、症例定義は 2009 年 11 月 1 日-2010 年月 1 月 14 日にレストランチェーン A の利用者で利用後 14 日以内に消化器症状（下痢、血便、腹痛）を呈し、腸管出血性大腸菌 0157VT2 または VT1VT2 産生が分離同定された者とした。症例対照研究は対照を保健所による症例の家族及び症例の調査とし、マッチングをした症例対照研究の対照をインターネット調査とした。解析方法は保健所調査（症例対照研究）をロジスティック回帰分析とし、インターネット調査（マッチングした症例対照研究）を条件付きロジスティック回帰とした。

アトリビューション調査については、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。研究デザインはマッチングした症例対照研究を用いた。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 0157 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。オッズ比の算出は条件付きロジスティック回帰分析を用いた。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。

B-1.4. 広域事例（旅行歴）に関する腸管出血性大腸菌アウトブレイクの検出及び原因検索方法の確立に関する研究

症例対照研究とし、2016 年 7 月 20 日～8 月 23 日に、B 県内在住者または B 県外在住で B 県への旅行歴がある者で、以下を満たした者を症例とした（症例定義は分担研究報告書を参照のこと）。対照は症例の同行者とした。

B-1.5. 詳細、事件票を活用した食中毒発生要因分析と食中毒調査手法の課題抽出

2016 年 1 月～5 月上記期間に報告された食中毒事件詳細（詳細）において、自治体より報告された食中毒発生時の疫学調査の手法及び内容について課題を抽出した。ノロウイルス食中毒事件に関してより詳細に調査の状況を把握するため、2016 年 8 月 1 日、厚生労働省にて、詳細を提出した複数の自治体（A, B, C, D, E）からヒアリングを実施した。報告様式や報告システムの課題抽出を試み、分担研究者により詳細の改正案を提言した。

B-2. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究および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 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究については、感染症発生動向調査において、2014 年診断第 1 週～2015 年第 53 週（疫学週）までの二年間で、患者の性、年齢、診断日、推定感染地、推定感染原因、感染原因である病原体とその血清型や毒素型、遺伝子型等の情報を対象項目とした。EHEC 感染症で HUS を発症した患者を対象とする追跡研究については、2008～2014 年に感染症発生動向調査で 3 類 EHEC 感染症の届出がされた症例のうち、HUS の発症歴があり、かつ診断時年齢が 30 歳未満の 550 例を対象とした。「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」の作成を行い、臨床医からも意見を聴取し、質問の明確さや回答のしやすさ等細かい部分も含めて調査票に反映させた〔Ⅰ. 医療施設への通院状況、Ⅱ. 急性期における情報、Ⅲ. 予後（調査票記入時または最終診察時）、Ⅳ. 後遺症〕。調査票は2016年8月19日～10月31日の間の記入と返送を依頼した。一部直接訪問して説明と依頼を行った。

B-3. 広域食中毒疫学調査ガイドライン改訂の検討に関する研究

ガイドラインの活用としては、自治体での活用を図るために、インターネット上で公開し、自治体の担当者から活用における意見の収集を行った。海外知見の情報収集と検討を行った【2014年度】。ケーススタディの実施による意見の収集、ベテラン監視員の経験を動画資料としてまとめることで、現場における調査の基礎を学ぶための教材を作成することとした。自治体での活用を図るために、感染症疫学調査研修で事前アンケートを行い、結果を勘案しガイドラインの改訂を行った【2015年度】。指摘された改善点に基づき、内容の充実を図った。ガイドラインの印刷、動画教材のDVDプレスと自治体への配布を行った【2016年度】。

B-4. 1. 食品媒介感染症被害実態の推定

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、宮城県の臨床検査機関からの同県のデータの収集を行い、さらに民間検査機関からの全国の検便の結果を集計した。全国および宮城県を対象とした急性下痢症に関する電話住民調査では全国および宮城県内の一般家庭をランダムな調査を行った。さらに厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) のデータについては、統計法32条に基づく目的外利用申請により一部を入手した。宮城県における食品由来下痢症患者数の推定、宮城県についての推定結果から全国における食品由来下痢症患者数を推定した。JANIS データについては、

JANIS へのデータ提出医療機関の住民カバー率による補正を行い、その結果を下痢症患者の医療機関受診率および医療機関における受診者の検便実施率の推定値とともに推定モデルに導入することにより各菌による推定患者数を算出した。

B-4. 2. 異物混入被害実態の把握

全142自治体へ2016年12月1日～28日の期間に全国における食品への異物混入に関する苦情事例の調査を2014年度、2015年度、2016年度(4～11月)の報告数について依頼した。製造、加工、調理現場における混入が判明している事案について、詳細を記入してもらった。有症事例に関しては具体的な名称も含めた混入異物の詳細集計も行った。

B-5. 1. 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

マッチングした症例対照研究を川崎市内で散発例として報告されたEHEC 0157, 026, 0111 感染症患者を症例として行った。対照は、インターネット調査会社に登録し調査参加に同意した者とした。対照の抽出は、1症例毎に、年齢階級及び居住地（郵便番号上3桁）が一致した者を男女ともに10人ずつ無作為に抽出することとした。10人に満たない場合は全員を抽出することとした。標準調査票をもとにオッズ比を算出した。なお、(倫理面への配慮)として「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査」を受け、承認されている(受付番号521)。

B-5. 2. 川崎市における下痢原性大腸菌の分子疫学解析法の検討及び流行状況等に関する調査

実験に関する詳細は分担研究報告書を参照のこと。2014年度はMultiNAによるIS法測定に用いる試薬の調整と機器の設定、1st及び2nd set primer sample の測定結果の解析法の検討、1st set primer sample の解析に適したladderの検討、2nd set primer sample 及びpositive control

との比較のためのチップ間の検出サイズ誤差の検討、ゲルイメージによる結果解析に適したサンプル濃度の検討、事前検討（定法に準拠した方法による検討）、高濃度の遺伝子増幅産物を得るための検討、PCR 反応液全量の違いによる比較検討、template 添加量及び調整法の違いによる比較検討、測定サンプルの希釈倍率の検討を行った。2015-2016 年度については、PCR 法による aggR 遺伝子の検出により分離された EAEC40 株を供試菌株とし、0:H 型別、薬剤感受性試験、凝集性付着線毛遺伝子を PCR 法にて検出を行った。

B-6. 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

腸管出血性大腸菌感染症の早期探知・早期診断システムの構築として、当該医療機関において、腹痛やおう吐、下痢等の消化器症状を呈した患者を診察した医師が EHEC 感染を疑った際には、管轄の保健所へ連絡するとともに、患者の同意を得て当研究用の検体（糞便等）を採取した。採取された検体は保健所の担当者により当研究所へ搬入され、検査を実施した。広域事例が疑われる場合には、菌株の相同性を MLVA 法で解析した。検体搬入からおおむね 2 日で VT 産生性及び VT 遺伝子の有無が判明、EHEC であるかが判定でき、検査結果は保健所を通して速やかに医療機関へ報告した。流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査については、2014 年度から 2015 年度にかけて県内で購入した肉類（牛、豚、鶏）、野菜類、魚介類、鶏卵等計 101 点を検査材料とした。感染症・食中毒業務担当者を対象とした疫学研修を実施し、質問票調査も実施した。

B-7. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

3 年間にわたり、塩基配列データを FASTA 形式とエクセル形式の相互に変換するプログラムの開発、Blast 検索を実行し、問い合わせ株に対し

類似性が最も高い株の類似度や遺伝子型等の情報を還元するプログラムの開発、塩基配列データをもつ 2 つのエクセルファイルを統合するプログラムの開発、及びそれぞれの改良を行った（Query 指定株ごとに Reference に指定した株に対して ClustaW を実行するプログラムの追加など）。システムの有用性や課題の検証を行った。

B-8. 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

ヒラメ以外の魚の生食に関わる有症事例の調査について、監視安全課より事務連絡が発出され地方自治体から有症苦情事例の残品および情報の収集、検体の検査（遺伝子検査を含む）を行った。ユニカプスラの検査法としての定性 PCR 法および定量リアルタイム PCR を確立した。タイ類における粘液胞子虫の汚染実態調査を行った。ヒト腸管環境におけるクドアの生存性の検討、クドア食中毒発症におけるアレルギーの関与の検討、国内食中毒分離クドア株の遺伝子型別、ウマヅラハギにおけるクドアの汚染実態調査、クドア迅速検査法の検討、ヒラメ組織中におけるクドア栄養体の検索、クドアの凍結保存法の確立を行った。

B-9. 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 2011 年、2012 年、2013 年の全国食中毒事件録（厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課）及びニフティ新聞雑誌横断検索における報道資料を用いた。

B-10. アニサキス食中毒の原因物質の同定

日本、ノルウェーおよびアイルランドの各国産のサバを使用して製造された市販のシメサバ 90 検体（3 枚におろしたサバの身を酢や調味料で処理したもの）を検査の対象とした。2016 年 4~12 月に都内の回転寿司店 3 箇所で購入したシメサバ寿司 72 検体を対象に、アニサキス幼虫の寄生状況を調べた。日本海・東シナ海で漁獲

され長崎港に陸揚げされたマアジを 2016 年 1～12 月に東京の鮮魚店で毎月 10 尾ずつ購入し、検査の対象とした。アニサキス感染リスクに対するサバ加工品製造者や鮮魚販売者の対応に関する調査を聞き取りやウェブサイトからの情報収集として行った。

C. 研究結果

C-1.1. 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に関する研究

2015 年度に定義 1（省略）に基づいた解析結果、キムチの喫食はオッズ比 (OR) が 5.21 (95%信頼区間 [95%CI] : 1.06 - 25.50) で EHEC 0157VT1,2 による発症と有意な関連があった。定義 2 に基づいた解析で、牛ホルモン (OR=16.80, 95%CI: 1.53 - 184.91) 及びキムチ (OR=7.50, 95%CI: 1.25 - 45.15) が EHEC 0157VT1,2 による発症と有意な関連があった。自治体からの情報で、さかのぼり調査で牛ホルモンは一部同一の症例に対して同一の流通元からの喫食した患者がいた事が報告された。また、キムチについては店舗での手作りであった。2016 年度はロジスティック回帰分析の結果、鶏ミンチ (十分に加熱) のみがオッズ比 28.50 (95%信頼区間 : 1.93 - 420.53) で有意な強い関連があった。

C-1.2. 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に関する研究

2014 年度は各種調査票を作成した (E 型肝炎を含む)。2015 年度は細菌性赤痢として 19 例のうち、3 例の MLVA type が一致しており、魚介類の喫食が共通であったが、さかのぼり調査は行われていない。2016 年度については腸チフスについてまぐろの喫食が共通であったが、汚染原因については情報が得られなかった。

C-1.3. 腸管出血性大腸菌 0157 感染症の散発事例における症例対照研究の実施可能性の検討、リスクの推定及び人口寄与危険率の算出試みの

検討

広域散発事例に含まれる症例は 21 例で、2009 年 11 月 14 日が初発で、2010 年 1 月 2 日が最終症例であった。すべてチェーンレストラン A (2009 年 12 月時点、100 店舗) の利用者であった。症例は 18 店舗の利用者から報告があった。店舗が所在する都道府県数は 5 つであった。マッチングした症例対照研究は牛サガリのオッズ比が 15.77 で有意な関連があった。さかのぼり調査から、すべての店舗に同一の食肉加工施設で加工された肉が利用され (輸入肉)、患者と同一の PFGE パターンを有する 0157 が検出された。人口寄与危険割合 (PAR%) の算出については、PAR%は「十分に加熱した牛ホルモン喫食」のみが算出された (PAR% 47.2%)。

C-1.4. 広域事例 (旅行歴) に関する腸管出血性大腸菌アウトブレイクの検出及び原因検索方法の確立に関する研究

症例は 25 人報告され、HUS が 4 人 (20%)、腸重積が 1 人 (5%)、入院が 11 人 (55%) であった。さとうきびジュースの曝露と発症との関連の解析はオッズが 25.15 (95%信頼区間: 4.68-∞) で有意な関連があった。PFGE 解析で症例の遺伝子が一致した。さとうきびジュースの原料のさかのぼり調査は行っていない。

C-1.5. 詳細、事件票を活用した食中毒発生要因分析と食中毒調査手法の課題抽出

自治体より報告された詳細から食中毒発生時における疫学調査内容手法を検証した。流行曲線など記述疫学の方法の説明は不十分で、解析疫学の方法や結果が十分に記載されていない。詳細事件数の過半数を占めるノロウイルス事件において、調理従事者を原因とするものが目立ったが、調理従事者の健康状態の調査結果についての記述は不足していた。考察において、制限についての記述は皆無であり、調査法の問題点が見えにくい状況であった。ノロウイルス事例発生自治体 5 自治体を対象にヒアリングが

行われた。

C-2. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究および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 登録の食品媒介感染症の把握と解析については、分担研究報告書を参照のこと。EHEC 感染症で HUS を発症した患者を対象とする追跡研究においては、回収率は約 60%で、HUS に関する後遺症に関しては経過観察期間が 1 年以上ある 144 例中 17 例 (11.8%) に認められた。

C-3. 広域食中毒疫学調査ガイドライン改訂の検討に関する研究

ガイドラインに記載されたケーススタディを試行したところ、複数の改訂が有効と示唆された。また、インターネット上 (NESFD および地方衛生研究所ネットワークホームページ) にガイドライン (2013 年度版) を掲載し、自治体の担当者から活用における意見を収集し、さらに海外知見の情報収集やアンケート調査を実施し、ガイドラインを改訂した。食中毒調査の動画教材について、DVD として自治体担当部局へ送付することとした。

C-4. 1. 食品媒介感染症被害実態の推定

食品由来感染症患者数の推定については宮城県でのアクティブサーベイランス、及び全国のデータから、10 年間 (2006~2015 年) の全国の食品由来下痢症実患者数を推定し全国の食中毒患者報告数と比較したところ、Campylobacter では約 3,000~5,600 倍、Salmonella では約 580~3,000 倍、Vibrio parahaemolyticus では約 220~1,800 倍の患者が存在している可能性が示された。

C-4. 2. 異物混入被害実態の把握

調査を依頼した全 142 自治体のうち 127 自治体 (89%) から回答があった。食品への混入異物

事例の苦情は約 3 年間で合計 14,379 件報告されており、硬質と判断される異物が事業所で混入した事例の件数は 1,524 件であった (事業所での全異物混入事例約 3 割)。健康被害があった事例として報告された 236 件のうち、硬質異物 214 件およびそれ以外の異物によるもの 22 件について、特に健康被害が多かった硬質異物として、「プラスチック片」、「ガラス片」、「金たわし・ブラシ」、「鳥の骨」、「魚の骨」が見られ、硬質ではない異物による健康被害は「ビニール片」、「輪ゴム」、「合成樹脂片 (柔らかいもの)」によるものであった。

C-5. 1. 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、2014 年度には食品を取り扱う仕事 (aOR=5.49, 95%CI:1.47-20.51, p=0.011) 及び保育関係の仕事 (aOR=25.74, 95%CI:1.98-∞, p=0.015) において有意な関連があり、2015 年度には同居家族に血便 (aOR=23.62, 95%CI:2.91-∞, p=0.016)、同居家族に腸管出血性大腸菌感染症患者等 (aOR=23.67, 95%CI:2.90-∞, p=0.016) において、有意な関連があるなどの結果が得られていた。

C-5. 2. 川崎市における下痢原性大腸菌の分子疫学解析法の検討及び流行状況等に関する調査

2014 年度は 1st 及び 2nd set primer sample の測定結果の解析法、1st set primer sample 解析に適した ladder の検討、2nd set primer sample 及び positive control との比較のためのチップ間の検出サイズ誤差の検討、ゲルイメージによる結果解析に適したサンプル調整及び濃度の検討、PCR 反応液全体量の違いによる比較検討、template 添加量及び調整法の違いによる比較検討、測定サンプルの希釈倍率の検討が行われ、2015-2016 年度は O:H 型別、薬剤感受性試験、凝集性付着線毛遺伝子の検出が行われた (最も多く検出されたのは aggA で 11 株)。

C-6. 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

腸管出血性大腸菌感染症の早期探知・早期診断システムが2014年11月から2016年3月まで稼働した。群馬県内8医療機関から各保健所を通じ15症例の検体が搬入された。うち4歳男児及びその弟(2歳)の便からO157(VT2産生)が分離された。少数ではあったが、早期探知・早期診断システムにおける連絡体制や検査体制に問題はなく、円滑に進んだことが確認された。流通食材における食中毒原因菌の汚染状況調査としては、2015年度には鶏肉からカンピロバクタージェジュニやサルモネラO4群が検出された例があった。感染症・食中毒業務担当者を対象とした疫学研修とその効果については、約9割が有用と回答したが、「広域食中毒疫学調査ガイドライン」についての設問では、「研修に参加して知った」が61%(11/18)であった。

C-7. ウイルスを主とした広域事例調査手法の検討

システムの開発はほぼ計画どおりであり、3年間にわたりシステムを利用し、研究協力地方衛生研究所と塩基配列データの共有を試行的に実施した。ノロウイルス等の塩基配列データベースに対する相同性(Blast)検索および系統樹解析の作成作業は概ね10分以内で終了することができた。また、次世代シーケンサーで解読された塩基配列データについて本システムのBLASTシステムを利用し遺伝子型別を実施出来た。

C-8. 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

ヒラメ以外の魚の生食に関わる有症事例の調査が行われた。ユニカプスラについては顕微鏡検査法及び定量リアルタイムPCR法を確立した。ヒト腸管環境におけるクドアの生存性、クドア食中毒発症におけるアレルギーの関与を検討した。国産ヒラメによる事例から分離された9株

の遺伝子型別を調べたところ、ST1が2株(22%)、ST2が7株(78%)、ST3は分離されなかった。クドア迅速検査法の検討や、クドアの凍結保存法の確立を行った。

C-9. 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

平成24年8月札幌市で発生した白菜のきりづけを原因食品とする腸管出血性大腸菌による食中毒は死者の最も多かった札幌市で発生し、患者は札幌市内のみならず、北海道、そして道外へも広がりをみせた。札幌市と北海道の連携について、報道から以下の大きな指摘を2つ受けた。

- 1) 流通先の公表が札幌市が8月14日夜であったのに対し北海道は8月15日午前であった。
- 2) 8月22日に北海道が主催して開催された合同会議に札幌市が欠席したこと。

C-10. アニサキス食中毒の原因物質の同定

自家製シメサバを使用する回転寿司店舗より購入し検査した40中7検体から計14隻のアニサキス幼虫が検出された。うち3隻は生存していた。加工品のシメサバを用いた寿司を販売する店舗では、32検体全て陰性であった。マジについても120尾中65尾(54.2%)と多かった。アニサキス感染リスクに対するサバ加工品製造者および鮮魚販売者の対応(アニサキス幼虫の除去)について情報収集を試みたところ、直接観察法や紫外線照射、サバの刺身・寿司には切り目を入れるなどの工夫がなされていた。

D. 考察及びE. 結論

1.1. 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に関する研究

我が国において分子サブタイピングを利用した症例対照研究の実現性があると考えられ、2016年度にはより具体的に広域散発EHECアウトブレイク探知がNESIDの情報とMLVAの解析結果を利用することで可能と考えられた。また、

広域散発的に発生する EHEC の疫学調査票は原因の検討に利用可能であると考えられた。今後、MLVA 解析結果の適時性のある情報収集の仕組みづくりが必要であると考えられた。

1.2. 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に関する研究

過去に報告があったリスクとなる食品をチェックリストに追加をし、調査期間を潜伏期の 2 倍に変更した。改訂後に発生した広域散発的腸チフスのアウトブレイクは汚染されたまぐろの喫食による感染の可能性が否定できなかった。広域散発的に発生する腸チフスの調査票は食材の絞り込みに有効であることが考えられた。

1.3. 腸管出血性大腸菌 0157 感染症の散発事例における症例対照研究の実施可能性の検討、リスク推定及び人口寄与危険率の算出試みの検討

2014 年度のデータから生、半生及び十分加熱した牛肉は、EHEC 0157 感染症発症のリスクであるとともに優先順位の高い人口寄与危険割合であった。また、プールなどの利用も腸管出血性大腸菌 0157 感染症の発症リスクでかつ優先順位の高い人口寄与危険割合であったことから、今後は早期対策に寄与するための方法について検討が重要であると考えられた。2015 年度のデータから PAR%より十分に加熱したホルモンの喫食が最も優先する 0157 対策であると考えられた。

1.4. 広域事例（旅行歴）に関する腸管出血性大腸菌アウトブレイクの検出及び原因検索方法の確立に関する研究

旅行により発生した広域散発例は NESID の散発例発生時に問合せで広域散発的に発生する EHEC の調査票を活用した情報収集が可能な仕組みづくりが必要であると考えられた。

1.5. 詳細、事件票を活用した食中毒発生要因分析と食中毒調査手法の課題抽出

3 つの調査を実施した結論として、詳細様式を

改訂する必要性が認められた。そのためには、標準的な調査手法に基づき調査を行い、記述疫学（および解析疫学）を詳細で報告することが重要である。また、調理従事者等によるノロウイルス食中毒が大きな割合を占めている現状に合わせ、その多様な感染源・感染経路に対応できるように詳細の様式を改定する必要がある。

2. NESID 登録の食品媒介感染症の把握と解析に関する研究および EHEC 感染症で HUS を発症した患者を対象とする追跡研究

2014～2015 年に NESID へ報告された 3, 4 類感染症の食品媒介感染症に該当する 7 疾患について、動向・推定された感染原因・経路についての詳細な解析を行った。EHEC 感染症で HUS を発症した患者を対象とする追跡研究では、対象 HUS 発症例で新たな死亡例は認められず、HUS 発症後 1 年以上の経過観察が出来た症例のうち 17 例（11.8%）において後遺症が確認された。これらの症例の中長期的な予後の評価は出来なかった。

3. 広域食中毒疫学調査ガイドライン改訂の検討に関する研究

ガイドラインの現場での活用方法について検討し改訂の上、印刷媒体として各自治体の担当部局、および、広域事例調査に携わる保健所に DVD と共に発送した。今後の速やかな広域散発事例の探知につながることを期待される。

4.1. 食品媒介感染症被害実態の推定

食品媒介感染症被害実態の概要を図 4 に示した。宮城県および全国におけるアクティブサーベイランスおよび JANIS データの活用を複数年について行うことで、下痢症患者の菌検出データを継続して収集し、下痢症発生実態の概略およびその動向の把握が可能となった。

4.2. 異物混入被害実態の把握

苦情処理事例の集計から、食品における異物混入の被害実態の全体像が把握された。特に事

業所における混入事例について、食品分類および異物の種類の組み合わせを検討することで、各食品分類において起きやすい異物混入の概要が得られた。本調査により硬質異物の危険性が確認され、混入が起こる作業工程の基礎データが得られ、これらの情報は事業所への HACCP 指導時に参照可能な異物混入実態データとして活用することが可能と考えられる。

5.1. 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

自治体における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。本結果を踏まえ、今後自治体と国立感染症研究所が連携して散発事例の原因究明に取り組むべきと考える。

5.2. 川崎市における下痢原性大腸菌の分子疫学解析法の検討及び流行状況等に関する調査

ladder の LM を手動により設定を行う際に人為的ミスが起こる可能性やエキストラバンドの発生により機器が UM や LM の誤判定を起こすことや、本来のバンドの波形に影響を与える可能性があるなど、今後も株数を増やし検討を続ける必要があると考えられる。

6. 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

食品・食材流通網のグローバル化や提供する市販食材の食中毒原因菌による汚染状況を事前に把握しておくことは、広域食中毒事件における疫学調査で、原因究明に向けた有用な情報となるだけでなく、消費者に対する食中毒防止や二次感染対策の啓発に活用できる資料となる。食中毒事例で疫学調査を行う担当者については、初期探知における適切な判断に基づいた疫学調査が必要である。それら进行处理する手法を習得している必要があり、そのためには研修会等のスキルアップを図る機会を定期的に設けることが大切である。その内容に関しては、担当者の

ニーズを把握し、実践的な研修を展開することが、効果的な人材育成となり、広域的な食中毒事例の原因究明に寄与する取組となる。

7. ウイルスを主とした広域事例調査手法検討

ウイルスによる散在型集団食中毒事例の早期探知のための株間の相同性解析や食中毒検査における迅速な遺伝子型別検査を実施可能とするために、エクセルファイルをデータソースとするローカルデータを対象とした BLAST 検索システムおよび ClustalW を基本プログラムとした自動遺伝子型別システムを開発した。

8. 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

3年間の研究でヒラメ以外の魚が原因食と思われる有症事例の実態が明らかになり、多くから粘液胞子虫が検出された。カンパチ喫食に伴う有症事例ではユニカプスラが疑われることが明らかになった。魚生食に伴う有症苦情事例の多くから粘液胞子虫が検出されている。

9. 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

報道から受けた厳しい指摘が行政不信等につながる恐れもある。本事例の後、札幌市は北海道と共同で「合同対策会議」を常設し、独自の保健所を持つ旭川、函館、小樽市にも参加を求めてゆく方針を明らかにした。この会議は、将来的に北海道内での大規模食中毒等の食の安全に関わる問題が発生することを想定し、広域連携で感染拡大防止や再発防止策を進めるための会議を目指すとされる。

10. アニサキス食中毒の原因物質の同定

流通品中のアニサキスの汚染実態に関する調査の結果、シメサバ製品の肉、特に自家製のシメサバを使用したシメサバ寿司にアニサキス幼虫の寄生を認め、一部は生存・運動していた。分子同定の結果、人体寄生の主要病原種である

A. simplex sensu stricto であることが分かったので、人体感染の予防に向けた注意啓発が必要である。行政も販売店の指導などを通じ、この点の支援や啓発を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

- ・腸チフス広域散発事例の調査方法に関する研究. NESID 集積探知時点で厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課及び健康局結核感染症課へ情報を共有した(2018年度)。
- ・広域事例(旅行歴)に関する腸管出血性大腸菌アウトブレイクの検出及び原因検索方法の確立に関する研究. 自治体からの情報提供及びNESID 集積探知時点で厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課及び健康局結核感染症課へ情報共有を実施した(2018年度)。
- ・その他、各年度において、広域食中毒疑い事例発生時より厚生労働省等と情報を共有した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tokuda K, Yahata Y, Sunagawa T. Prevention of secondary household transmission during Shiga toxin-producing *Escherichia coli* outbreaks. *Epidemiol Infect.* 2016 Oct;144(14):2931-2939.
- 2) Tabuchi A, Wakui T, Yahata Y, Yano K, Azuma K, Yamagishi T, Nakashima K, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K. A large outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157, caused by low-salt pickled napa cabbage in nursing homes, Japan, 2012. *Western Pac Surveill Response J.* 16;6(2):7-11.
- 3) Shimada T, Sunagawa T, Taniguchi K, Yahata Y, Kamiya H, Yamamoto KU, Yasui Y, Okabe N. Description of Hospitalized Cases of Influenza A(H1N1)pdm09 Infection on the Basis of the National Hospitalized-Case Surveillance, 2009-2010, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(2):151-8.

- 4) Yahata Y, Misaki T, Ishida Y, Nagira M, Watahiki M, Isobe J, Terajima J, Iyoda S, Mitobe J, Ohnishi M, Sata T, Taniguchi K, Tada Y, Okabe N, the *E. coli* O111 Outbreak Investigation Team. Epidemiological analysis of a large enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O111 outbreak in Japan associated with haemolytic uraemic syndrome and acute encephalopathy. *Epidemiol Infect.* 2015;1-12.
- 5) Yahata Y, Sugita-Konishi Y, Ohnishi T, Toyokawa T, Nakamura N, Taniguchi K, Okabe N. *Kudoa septempunctata*-Induced Gastroenteritis in Humans after Flounder Consumption in Japan: a Case-Controlled Study. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(2):119-23.
- 6) Kanayama A, Arima Y, Yamagishi T, Kinoshita H, Sunagawa T, Yahata Y, Matsui T, Ishii K, Wakita T, Oishi K. Epidemiology of domestically-acquired hepatitis E virus infection in Japan: assessment of the nationally reported surveillance data, 2007-2013. *J Med Microbiol.* 2015; 64(7):752-8.
- 7) Ishii K, Kiyohara T, Yoshizaki S, Kawabata K, Kanayama A, Yahata Y, Takahashi T, Kinoshita H, Saitou T, Sunagawa T, Oishi K, Uema M, Noda M, Wakita T. Epidemiological and genetic analysis of a 2014 outbreak of hepatitis A in Japan. *Vaccine.* 2015; 33(45):6029-36.
- 8) Kamata Y, Saito M, Irikura D, Yahata Y, Ohnishi T, Bessho T, Inui T, Watanabe M, Sugita-Konishi Y. A toxin isolated from *Sarcocystis fayeri* in raw horsemeat may be responsible for food poisoning. *J Food Prot.* 2014 May;77(5):814-9.
- 9) Takehito Saitoh, Masatomo Morita, Tomoe Shimada, Hidemasa Izumiya, Atsuhiko Kanayama, Kazunori Oishi, Makoto Ohnishi,

- Tomimasa Sunagawa. Increase in paratyphoid fever cases in Japanese travellers returning from Cambodia in 2013. *Epidemiol Infect.* 2016 Feb;144(3):602-6
- 10) Akiko Kubomura, Takako Misaki, Sachiko Homma, Chiaki Matsuo, Nobuhiko Okabe: Phenotypic and molecular characterization of enteroaggregative *Escherichia coli* isolated in Kawasaki, Japan, *Jpn J Infect Dis.* Accepted (13-Feb-2017)
 - 11) Ohnishi, T., Akuzawa, S., Frusawa, H., Yoshinari, T., Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y.: Inactivation of *Kudoa septempunctata* in Olive Flounder, *Biocontrol Science.* 19, 135-138 (2014)
 - 12) Sugita-konishi, Y., Sato, H., Ohnishi, T.: Novel Foodborne Disease Associated with Consumption of Raw Fish, Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*), *Food safety* , 2(4), 141-150, 2014
 - 13) Konishi, Y., Fukuda, Y., Mori, M., Mekata, M., Namba, T., Kuroda, M., Yamazaki, A., Ohnishi, T.: New Validated Rapid Screening Methods for Identifying *Kudoa septempunctata* in Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*), *JJID*, Vol.68, 145-147, 2015
 - 14) 6. Yahata, Y., Konishi, Y., Ohnishi, T., Toyokawa, T., Nakamura, N., Taniguchi, K., Okabe, N.: *Kudoa septempunctata* induced gastroenteritis in humans after flounder consumption in Japan: A case-control study, *JJID*, Vol. 68, 119-123, 2015
 - 15) 7. Ohnishi, T., Furusawa, H., Oyama, R., Koike, S., Yoshinari, T., Kamata, Y., Konishi, Y.: Molecular epidemiological analysis of *Kudoa septempunctata* by random amplified polymorphic DNA analysis, *JJID* 2015;68(3):235-8. 2015
 - 16) 8. Takeuchi, F., Ogasawara, Y., Kato, K., Sekizuka, T., Nozaki, T., Sugita-Konishi, Y., Ohnishi, T., Kuroda, M., Nucleotide sequence typing for *Kudoa septempunctata* (*Myxozoa: Multivalvulida*), a flounder parasite causing foodborne disease, *PLOS ONE*, 2015 Jul 6;10(7):e0132030. doi: 10.1371/journal.pone.0132030. eCollection
 - 17) Ohnishi, T., Fujiwara, M., Tomaru, A., Yoshinari, T. and Sugita-Konishi, Y.: Survivability of *Kudoa septempunctata* in human intestinal conditions. *Parasitol Res* 115: 2519-2522 (2016)
 - 18) Ohnishi, T., Fujiwara, M., Tomaru, A., Yoshinari, T. and Sugita-Konishi, Y.: Cryopreservation of *Kudoa septempunctata* sporoplasm using commercial freezing media. *Parasitol Res* 116: 425-427 (2017)
 - 19) Takeuchi, F., Ogasawara, Y., Kato, K., Sekizuka, T., Nozaki, T., Sugita-Konishi, Y., Ohnishi, T. and Kuroda, M.: Genetic variants of *Kudoa septempunctata* (*Myxozoa: Multivalvulida*), a flounder parasite causing foodborne disease. *J Fish Dis* 39: 667-672 (2016)
 - 20) Ohnishi, T., Lim, B., Nojima, N., Kunitoshi, O., Inagaki, S., Makitsuru, K., Sasaki, M., Nakane, K., Tsuchioka, H., Horikawa, K. et al.: Inter-Laboratory Study to Validate New Rapid Screening Methods for *Kudoa septempunctata*. *Biocontrol Sci* 21: 135-138 (2016)
 - 21) Baird FJ, Morishima Y, Sugiyama H: Anisakis allergy and the globalization of food. In *Food Allergy: Molecular and Clinical Practice*, Lopata AA ed., CRC Press, Boca Raton. 2017. pp.155-175.
 - 22) 杉山 広. 我が国における寄生虫性食中毒: 発生状況と原因食品の検査法. *クリーンテックノロジー*, 2016年8月号:24-27, 2016
 - 23) 杉山 広. 過去に学ぶ食文化の誤認. *食衛誌*,

- 57(3):J83-J85, 2016
- 24) 杉山 広. 食中毒としての食品媒介寄生虫症：現状と検査の課題. 食微誌, 33(3):134-137, 2016
- 25) 杉山 広. アニサキスによる食中毒. 人と動物の共通感染症研究会ニュースレター, 15:9-14, 2016
- 26) 8) 丸山 絢, 八幡裕一郎, 三崎貴子, 岡部信彦. 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一統報一. 第75回日本公衆衛生学会総会. 日本公衆衛生学雑誌, 2016;63(10 特別付録):242.
- 27) 入谷展弘, 山元誠司, 改田 厚, 阿部仁一郎, 久保英幸, 西尾孝之, 伯井紀隆, 大平真由, 安井典子, 榎田晴美, 細井舞子, 松本珠実, 坂本徳裕, 廣川秀徹, 半羽宏之, 野田 衛: 2014年9~11月に発生したノロウイルスによる胃腸炎集団事例について—大阪市, 病原微生物検出情報, 36, 26-27 (2015)
- 28) 楠原 一, 赤地重宏, 小林隆司, 西中隆道, 小林真美, 山口江里, 岩出義人, 田沼正路, 野田 衛: ノロウイルス GII.17 型の流行とその特徴について—三重県, 病原微生物検出情報, 36, 91-92 (2015)
- 29) 入谷展弘, 山元誠司, 改田 厚, 阿部仁一郎, 上林大起, 久保英幸, 野田 衛: 2014-2015 シーズンに流行したノロウイルス GII.17 について, 食品衛生研究, 65(10), 7-15 (2015)
- 30) 三好龍也, 内野清子, 岡山文香, 芝田有理, 吉田永祥, 小林和夫, 左近直美, 土生川洋, 田中智之, 野田 衛: 臨床検体および下水検体を用いた堺市内の A 型肝炎の流行解析, 病原微生物検出情報, 36, 6-7 (2015)
- 31) 入谷展弘, 山元誠司, 改田厚, 阿部仁一郎, 久保英幸, 平井有紀, 上林大起, 野田 衛, 西尾孝之: 2014-2015 シーズンに大阪市で認められたノロウイルス流行, 大阪市立環境科学研究所報告 調査・研究年報, 77, 13-16 (2015)
- 32) 窪村亜希子, 小嶋由香, 岡部信彦: 川崎市における腸管病原性大腸菌及び腸管凝集性大腸菌の分離状況と細胞付着性試験等による病原性の検討, 感染症学雑誌, 89, 37-45, 2015.
- 33) 大西貴弘: 新しい寄生虫食中毒とその制御にかかわる最新の話, 日本防菌防黴学会誌, 2014 vol. 42 p625-630
- 34) 大西貴弘, 都丸亜希子, 吉成知也, 鎌田洋一, 小西良子: 生鮮魚介類の生食に関連した有症苦情事例残品に含まれる粘液胞子虫の検出, 食品微生物学会雑誌 2016, 33(3), 150-154
2. 学会発表
- 1) Yuichiro Yahata, Takako Misaki, Yoichi Ishida, Masami Nagira, Masanori Watahiki, Junko Isobe, Jun Terajima, Sunao Iyoda, Jiro Mitobe, Makoto Ohnishi, Tetsutaro Sata, Kikyosu Taniguchi, Yuki Tada, Nobuhiko Okabe, *E. coli* O111 Outbreak Investigation Team. Epidemiological analysis of a large enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 outbreak in Japan associated with hemolytic uremic syndrome and acute encephalopathy. InFORM 2015, Integrated Foodborne Outbreak Response and Management Conference (Phoenix, USA, November 17-20, 2015).
- 2) Yuichiro Yahata, Tomimasa Sunagawa, Yuki Kono, Yoshiyuki Sugishita, Fumiko Kasuga, Tamano Matsui, Kazunori Oishi, Nobuhiko Okabe, and the enterohemorrhagic *E. coli* Investigation Team. Evaluation of population-attributable risk for sporadic case of enterohemorrhagic *Escherichia Coli* O157 before and after the control measure in Japan. (Boston, USA, 13-16, 2015).
- 3) Kunio Kawabata, Yuichiro Yahata, Tomimasa Sunagawa, Yuki Kono, Fumiko Kasuga, Tamano

- Matsui, Kazunori Oishi, Nobuhiko Okabe, and the enterohemorrhagic *E. coli* Investigation Team. Effectiveness of prevention for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 by the revised regulation for raw beef processing and prohibition of raw beef liver serving (Boston, USA, 13-16, 2015).
- 4) Atsuhiko Kanayama, Yuichiro Yahata, Tomimasa Sunagawa, Yoshiyuki Sugishita, Yuki Kono, Paul Weiss, Tamano Matsui, Fumiko Kasuga, Kazunori Oishi, Nobuhiko Okabe. Risk factors for sporadic infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26 in Japan: a case-control study based on national surveillance data. VTEC 2015, 9th International symposium (Boston, USA, 13-16, 2015).
 - 5) Takehito Saitoh: Epidemiology of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections and associated hemolytic uremic syndrome in Japan. The 11th Japan-Taiwan Symposium on New Technologies Applied to Public Health Including Foodborne Diseases and Drug Resistance. Taipei, Taiwan, Sep 11-12, 2014
 - 6) Masatomo Morita, Takehito Saitoh, Hidemasa Izumiya, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Makoto Ohnishi. : Molecular epidemiological analysis of *Salmonella enterica* serotype Typhi from patients without histories traveling abroad. 49th U. S. -Japan Conference on Cholera and Other Enteric Bacterial Infections. Jan. 14-16, 2015
 - 7) Kunihiro Kubota, Hiroshi Amanuma, Emiko Iwasaki, Hideji Yanagisawa, Masahiro Shimojima, Syunsuke Shibuya, Mayumi Komatsu, Tadahiro Kobayashi, Miyako Oguro, Noburiro Matsuki, Fumiko Kasuga. Estimating the burden of foodborne illness in Japan using clinical laboratory data for whole of Japan, 2006-2011. 国際食品保全学会 2014 年次総会 (International Association for Food Protection 2014 Annual Meeting)、インディアナポリス、米国、2014 年
 - 8) Kunihiro Kubota, Hiroshi Amanuma, Emiko Iwasaki, Hideji Yanagisawa, Masahiro Shimojima, Syunsuke Shibuya, Mayumi Komatsu, Tadahiro Kobayashi, Miyako Oguro, Noburiro Matsuki, Fumiko Kasuga. Estimating the burden of foodborne illness for *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio parahaemolyticus* in Japan, 2006-2012. 国際食品保全学会 2015 年次総会 (International Association for Food Protection 2015 Annual Meeting)、ポートランド、米国、2015 年 7 月
 - 9) K. Kubota, H. Amanuma, H. Yanagisawa, M. Shimojima, T. Yamashita, Y. Sakurai, M. Komatsu, F. Kasuga. Estimating the Burden of Foodborne Illness for *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio parahaemolyticus* in Japan from Laboratory Confirmed Numbers of Infections and Data from Telephone Surveys. 国際新興感染症学会 2015 年次総会 (International Conference on Emerging Infectious Diseases 2015)、アトランタ、米国、2015 年 8 月
 - 10) K. Kubota, H. Amanuma, K. Tamai, M. Shimojima, T. Yamashita, Y. Sakurai, M. Komatsu, F. Kasuga. Comparison of the estimated burden of foodborne illness for *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio parahaemolyticus* in Japan between two sets of differently sized active surveillance data for 2006-2013. 食品微生物に関する国際集会 2016 (Foodmicro2016)、ダブリン、アイルランド、2016 年 7 月
 - 11) Kunihiro Kubota, Hiroshi Amanuma, Emiko Iwasaki, Kiyoko Tamai, Masahiro Shimojima,

- Tomonari Yamashita, Mayumi Komatsu, Fumiko Kasuga. Estimating the burden of foodborne illness for *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio parahaemolyticus* in Japan, 2006-2013
- 12) 国際食品保全学会 2016 年次総会 (International Association for Food Protection 2016 Annual Meeting)、セントルイス、米国、2016 年 8 月
- 13) Ohnishi, T., Akuzawa, S., Furusawa, H., Yoshinari, T., Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y. : Application of Liquid Freezing Method to Inactivation of *Kudoa septempunctata* in Olive Flounder Meat , IAFP European Symposium (2014.5) (Hungary・Budapest)
- 14) Ohnishi, T., Kikuchi, Y., Furusawa, H., Yoshinari, T., Yamazaki, A., Kamata, Y., Sugita Konishi, Y. : Electron Microscopic Study on *Kudoa septempunctata* Infecting Olive Flounder, IAFP European Symposium on Food Safety, (2015.4) イギリス
- 15) Takeuchi, F., Sekizuka, T., Ogasawara, Y., Yokoyama, H., Kamikawa, R., Inagaki, Y., Nozaki, T., Sugita-Konishi, Y., Ohnishi, T., Kuroda, M. : Phylogenetic analysis of a Myxozoan Genus *Kudoa* Mitochondrial Genomes, and the modulation of host innate immunity by *Kudoa* infection., 2nd International Symposium Matryoshka-type Evolution of Eukaryotic Cells (2015.9), Tsukuba, Japan
- 16) Ohnishi, T., Oyama, R., Furusawa, H., Ohba, N., Kamata, Y., Sugita-Konishi, Y. : *Kudoa septempunctata* was Recognized by Toll-like Receptor 2, IAFP's European Symposium, (2016, 5), アテネ
- 17) Takehito Saitoh, Hiroshi Hataya, Riku Hamada, Kazunori Oishi, Tomimasa, Sunagawa. Long-term outcomes in Enterohemorrhagic *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome in Japan. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術総会. 東京都. 2017 年 6 月 1-3 日 (予定)
- 18) 大西貴弘, 藤原真里奈, 都丸亜希子, 吉成知也, 小西良子 : ヒト腸管環境における *Kudoa septempunctata* の生存性, 第 37 回日本食品微生物学会学術総会, 2016.9, 東京
- 19) 加納和彦, 八幡裕一郎, 金山敦宏, 高橋琢理, 砂川富正, 大石和徳. 感染症発生動向調査における E 型肝炎の推移と感染リスクの推定. (第 89 回日本感染症学会, 2015 年 4 月)
- 20) 金山敦宏, 八幡裕一郎, 高橋琢理, 加納和彦, 河端邦夫, 砂川富正, 松井珠乃, 大石和徳. わが国の乳幼児施設に関連した腸管出血性大腸菌感染症集団発生事例の増加感染症発生動向調査に基づく記述疫学. (第 89 回日本感染症学会, 2015 年 4 月)
- 21) 河端邦夫, 清原知子, 石井孝司, 脇田隆字, 金山敦宏, 八幡裕一郎, 高橋琢理, 有馬雄三, 木下一美, 齊藤剛仁, 松井珠乃, 砂川富正, 大石和徳 : A 型肝炎の家族内感染についての疫学的分析 (2014 年上半期を中心に). 第 18 回日本ワクチン学会学術集会 (福岡市). 2014 年 12 月 6-7 日
- 22) 石井孝司, 清原知子, 脇田隆字, 河端邦夫, 金山敦宏, 八幡裕一郎, 山岸拓也, 松井珠乃, 高橋琢理, 有馬雄三, 木下一美, 齊藤剛仁, 大石和徳, 砂川富正 : 2014 年春季に日本で多発した A 型肝炎の分子疫学的解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会. 横浜市. 2014 年 11 月 10-12 日
- 23) 加納和彦, 八幡裕一郎, 捧建蔵, 柳楽真佐実, 齊藤剛仁, 金山敦宏, 高橋琢理, 有馬雄三, 河端邦夫, 砂川富正, 大石和徳 : 牛生肉・生レバーの規制強化の効果を検証する. 第 18 回腸管出血性大腸菌感染症研究会. 京都市. 2014 年 7 月 15-16 日
- 24) 窪田邦宏, 天沼 宏, 桜井芳明, 小松真由美, 玉井清子, 坂上武文, 滝 将太, 霜島正浩,

- 山下知成、春日文子. カンピロバクター、サルモネラ、腸炎ビブリオに起因する食中毒被害実態の推定、2006～2013 年. 第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016 年 10 月)、函館市
- 25) 丸山 絢、八幡裕一郎、三崎貴子、岡部信彦. 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散发事例のリスク推定の試行. 第 73 回日本公衆衛生学会総会, 栃木, 2014 年 11 月
- 26) 丸山 絢、八幡裕一郎、三崎貴子、岡部信彦. 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散发事例のリスク推定の試行. 第 74 回日本公衆衛生学会総会, 長崎, 2015 年 11 月
- 27) 丸山 絢、八幡裕一郎、三崎貴子、岡部信彦. 自治体における腸管出血性大腸菌感染症散发事例のリスク推定の試行 -続報-. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, 大阪, 2016 年 10 月
- 28) 窪村亜希子、佐藤弘康、湯澤栄子、小嶋由香、岩瀬耕一、岡部信彦. 遺伝子を指標として分離される EPEC 及び EAaggEC の病原性等についての検討. 第 88 回日本感染症学会学術講演会、平成 26 年 6 月 18 日～20 日、福岡
- 29) 入谷展弘、山元誠司、改田厚、阿部仁一郎、久保英幸、野田衛: 2013/14 シーズンに大阪市内において集団胃腸炎事例から検出されたノロウイルス GII.6 株の分子疫学的解析, 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜市, 11/10 (2014)
- 30) 山本美和子、伊藤文明、野田衛: 広島市で検出された A 型肝炎ウイルスの分子疫学的解析, 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜市, 11/10 (2014)
- 31) 入谷展弘、山元誠司、改田厚、阿部仁一郎、久保英幸、上林大起、野田衛: 大阪市内におけるノロウイルス GII.17 の流行状況, 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 福岡市, 11/22 (2015)
- 32) 大西貴弘、阿久澤さゆり、古沢博子、吉成知也、鎌田洋一、小西良子: リキッドフリーザーを用いたヒラメ筋肉中の *Kudoa septempunctata* 不活化の試み, 第 35 回日本食品微生物学会学術総会 (2014.9)
- 33) 大西貴弘, クドア属粘液胞子虫による食中毒, 第 84 回日本寄生虫学会 (2015.3) 東京
- 34) 大西貴弘, 都丸亜希子, 吉成知也, 鎌田洋一, 小西良子: 原因不明有症苦情事例検体からの粘液胞子虫の検出, 日本食品微生物学会, 2015.11, 川崎
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
・取得特許「寄生虫の検出方法、及び、キット」(特許 5830771) 平成 27 年 11 月 6 日 菊池裕、小西良子、大西貴弘
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし