

食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究
分担課題 非チフスサルモネラ症の起因菌の薬剤耐性に関する研究

研究分担者 大西 真 (国立感染症研究所・細菌第一部・部長)
研究協力者 泉谷秀昌 (国立感染症研究所・細菌第一部・室長)

研究要旨

この研究では、サルモネラヒト由来株に焦点をあてて解析する体制構築を目指した。食品からヒトへの菌の伝播を考えるうえで重要な健康サルモネラ保菌者由来株の解析体制について検討を行った。

A. 研究目的

腸チフス、パラチフスを除くサルモネラ (non-typhoidal Salmonella, NTS) 症は食中毒の中で件数、患者数とも上位を占めることが知られている。また、食品由来感染症（食中毒として捉えることができない事例を含む）としても、カンピロバクター感染症とともに未だ多数の症例が国内で存在することが推定されている。サルモネラ属菌による食品由来推定患者数は年間 14～25 万人程度（2005～2008）とされている（平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業『食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究』：分担研究「宮城県における積極的 食品由来感染症病原体サーベイランスならびに急性下痢症疾患の実被害者数推定」 分担研究者 窪田邦宏、春日文子、2010、p. 117-136.）。

大規模流通食品の汚染が、直接大規模事例につながる危険がある。そのため、散发例の把握、食品汚染の実態の把握からリスク要因を抽出し、NTS 対策の効率化、高度化が望まれる。また、薬剤感受性プロファイルを理解することで、NTS の動物-ヒト間の伝播の様子を探る上でも分離株の詳細な検討が必要である

本研究では、国立感染症研究所で収集された NTS 株の整理をするとともに、健康サ

ルモネラ保菌者由来株の解析体制について検討を行った

B. 研究方法

収集菌株情報の整理

細菌第一部において 2010 年から 2015 年にかけて検査依頼を受けた NTS について、解析株数、血清型情報、血清型ごとの薬剤感受性試験結果について整理を行った。

健康サルモネラ保菌者由来株の解析体制の構築

業務従事者の検便を実施している検査会社から、2013 および 2015 年に分離された血清群 04 の株の分与を受け、これについて H 型別及び薬剤感受性試験を行った。

倫理面への配慮

いずれも菌株のみの解析であり、個人情報 は連結不可能匿名化されている。

C. 研究結果

収集菌株情報の整理

細菌第一部において 2010 年から 2015 年にかけて検査依頼を受けた NTS 株数は年間 2010-2011 年は 600 株程度、2012-2015 年は 100-200 株程度であった。

血清型としては、 Enteritidis,

Infantis, Typhimurium, 04:i:-, Schwarzengrund, Manhattan, Thompson, Braenderup, Saitpaul, Oranienburg, Montevideo, Paratyphi B Java, Newport, Nagoya, Weltevreden, Chester, Agona (頻度上位から列記) 等が見られた。Enteritidis が約 40%を占め、Braenderup までの頻度上位 8 血清型で 75%程度を占めていた。

薬剤感受性試験の結果、なんらかの薬剤に耐性を示す割合は各血清型株で大きく異なった。

Enteritidis (09)	29%
Infantis (07)	83%
Typhimurium (04)	56%
04:i:- (04)	49%
Schwarzengrund (04)	94%

04 群に属す 04:i:-、Schwarzengrund、Typhimurium の薬剤耐性の分布を図 1 に示す。

健康サルモネラ保菌者由来株の解析体制の構築

業務従事者の検便を実施している検査会社と面談し、検便検体全体における NTS 陽性率についての情報を得た。2011 年から 2014 年において、約 0.06%から 0.09%程度であった。また、NTS 全体における薬剤耐性株の頻度は、ST 合剤に対する耐性が約 11%、ABPC 耐性 6%、ミノサイクリン耐性 4-5%、セファロsporin耐性 3-4%、フルオロキノロン耐性が 1%未満であった。この検査会社において保存されている菌株数は 2013 年 1199 株、2014 年 1191 株、2015 年 1224 株と多数に上ることが判明した。

血清型別は実施されていないが、0 型の分類からは 07 群が 44%、04 群が 28%、09 群は 3%(2014 年)であることが示された。2011 年から 2014 年の間に 07 群は減少傾向が認められる一方で、04 群の増加傾向が認められた。

そこで、2013 年および 2015 年に分離された 04 群の供試を受け、H 型別及び薬剤感受性試験を行った。2013 年分離株は 207 株、2015 年分離株は 300 株であった。

2013 年株、2015 年株とも、Schwarzengrund、04:i:-、Saintpaul が上位で、56%を占めた。それ以外の主要な血清型は、2013 年は Typhimurium、Agona、Derby、Stanley であり、2015 年株では Brandenburg、Chester なども同定された (図 2)。

上記血清型における薬剤耐性の分布として、いずれの薬剤にも感受性であった株の頻度は

Bredeney	100% (2013 年、2015 年)
Chester	100% (2015 年のみ)
Stanley	88% (2013 年)、82% (2015 年)
Saintpaul	74% (2013 年)、82% (2015 年)
04:i:-	8% (2013 年)、5% (2015 年)
Schwarzengrund	9% (2013 年)、6% (2015 年)

において低かった (図 3、図 4)。

全体の耐性率の高い薬剤は

TC	45% (2013 年)、51% (2015 年)
SM	41% (2013 年)、46% (2015 年)

であり、CPFX、CTX、CAZ、FOM は 2%以下であった。

TC は 04:i:-、Schwarzengrund において耐性率が高かった (2013-2015 年にかけてそれぞれ 78-86%、68-76%)。ABPC は 04:i:-、Typhimurium において耐性率が高かった (76-79%、52-63%)。KM は Schwarzengrund において耐性率が高かった (70-69%)。

2015 年株と 2013 年株を株数で比較すると、どの血清型も 2015 年では増加傾向にあり、Schwarzengrund、Saintpaul、Stanley では 1.5 倍以上の増加が見られた。Chester は 2015 年にのみ検出された (図 5)。

Saintpaul、Stanley では感受性株が多く、上記増加も感受性株の増加によるところが大きかった (それぞれ 1.6 倍、2.6 倍)。Schwarzengrund については SM/TC、SM/TC/KM 耐性株の増加が見られた (図 6)。

04:i:-については、株数にわずかな増加が見られた一方、ABPC/SM/TC 耐性株の増加が見られた。また、数は少ないものの CP (C) もしくは KM (K) を含む ASTCSx、ASTKC、

ASTKCS_x、ASTKCZ_m 耐性パターンも 2015 年のみに観察された (図 7)。

D. 考察

サルモネラ属菌は様々な動物へ適応することでその多様性を獲得してきたと考えられている。各血清型のサルモネラ属菌の宿主域により、リスク食品や接触感染のリスクが規定される。ヒトへは、食品を介する感染が主であり、一部ヒトと動物の接触によるヒト感染が存在する。ヒト-ヒトの直接感染のリスクは腸チフス原因菌 (チフス菌、パラチフス菌) ほど明確ではないが、調理従事者の保菌が食品の汚染の原因となることは否定できない。

サルモネラ属菌がヒト腸管内に存在している状態 (健康保菌) についての知見には限りがある。本研究では、これらの分離株を詳細に解析することでサルモネラ属菌の耐性化機構の一つの側面を考察することを目的としている。

健康保菌者由来サルモネラ 04 群菌 507 株の解析の結果、多様な血清型が存在することが示された。分離頻度が高いものとして Schwarzengrund、04:i:-、Saintpaul が上位を占め、他に Typhimurium、Agona、Derby、Stanley などが同定された。Chester など、一方の年にのみ同定された血清型も存在した。04 群のみを対象とした解析ではあるが、多様なサルモネラによる健康保菌が存在していることがうかがわれた。

薬剤耐性の分布では、高い確率で感受性が保たれている血清型 (Bredeney、Stanley、Saintpaul)、と感受性株がほとんど存在しない血清型 (Schwarzengrund、04:i:-) が存在した。また、薬剤別では全体としては TC および SM が高い耐性率を示した。注目すべきは血清型によって ABPC 耐性率、あるいは

KM 耐性率が高いことが示されたことである。

2013 年から 2015 年にかけて、Schwarzengrund、Saintpaul、Stanley が大きく増加していた。Saintpaul、Stanley は大勢を占める感受性株の増加が見られた。一方、耐性頻度の高い Schwarzengrund ならびに 04:i:- では SM/TC/KM 3 剤耐性、ABPC/SM/TC 3 剤耐性を中心に耐性株の増加が見られた。このように、健康保菌者におけるサルモネラは多様であり、血清型も耐性率の傾向も変化することが明らかとなった。

E. 結論

検便検査会社の協力をえて、04 群サルモネラ属菌の性状解析を実施するための体制の構築を始め、計 507 株の性状解析が実施した。多様なサルモネラが健康保菌者から分離されていることが示された。今後の解析の参照として重要な知見であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|-----|
| 1. 特許取得 | なし。 |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし。 |

図1 感染研保存株（2011-2015）04群薬剤耐性率

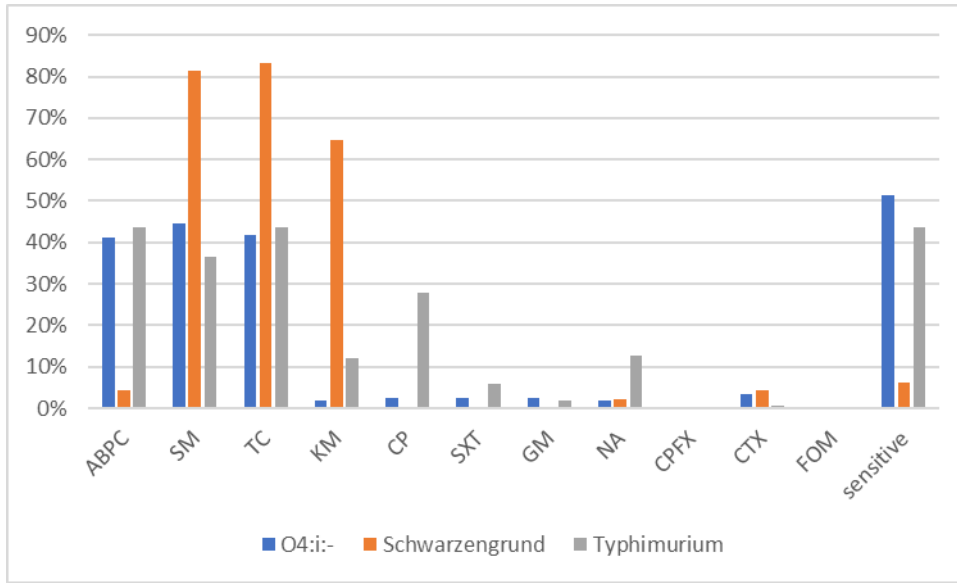


図2 サルモネラ04群 健康保菌者由来株の血清型分布（左 2013年、右 2015年）

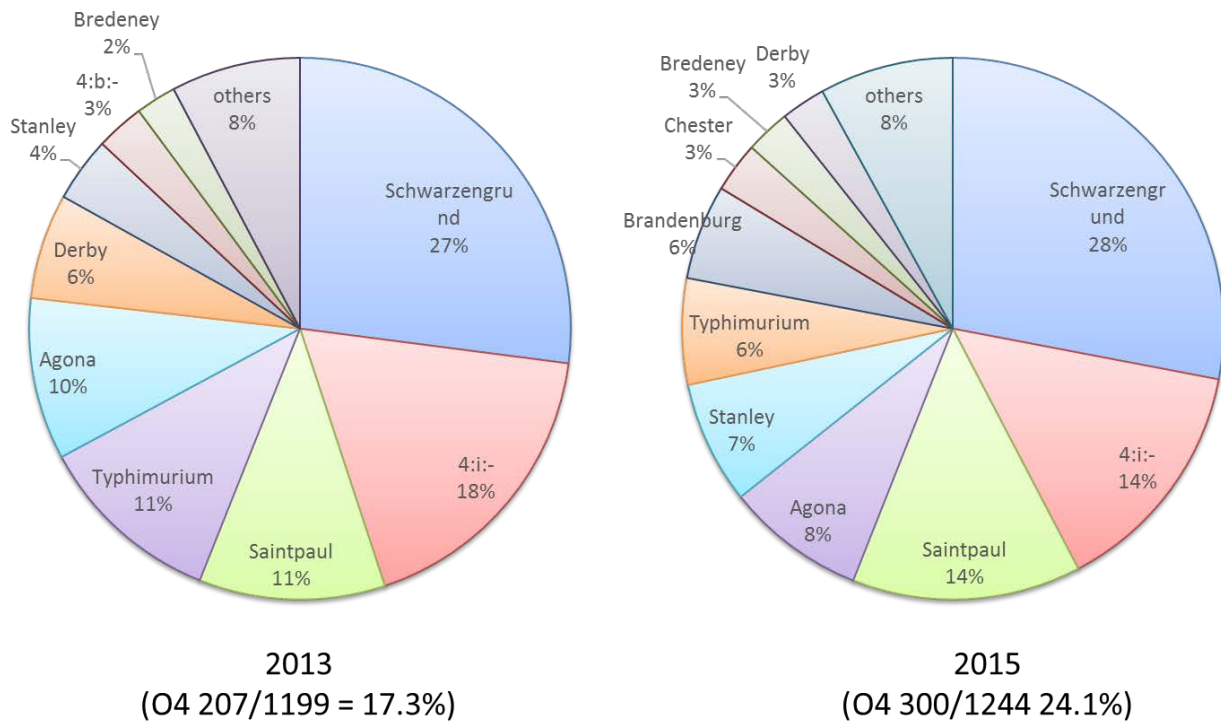


図3 サルモネラ04群 健康保菌者由来株(2013年)の耐性率

2013年株耐性率

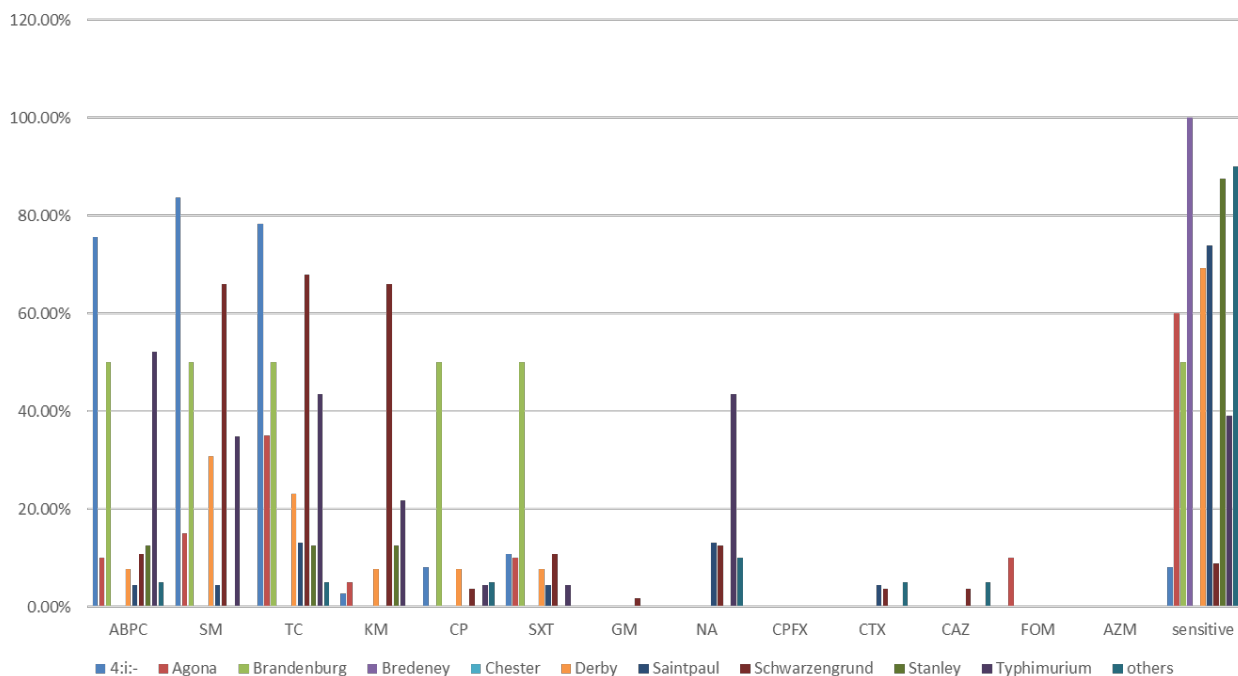


図4 サルモネラ04群 健康保菌者由来株(2015年)の耐性率

2015年耐性率

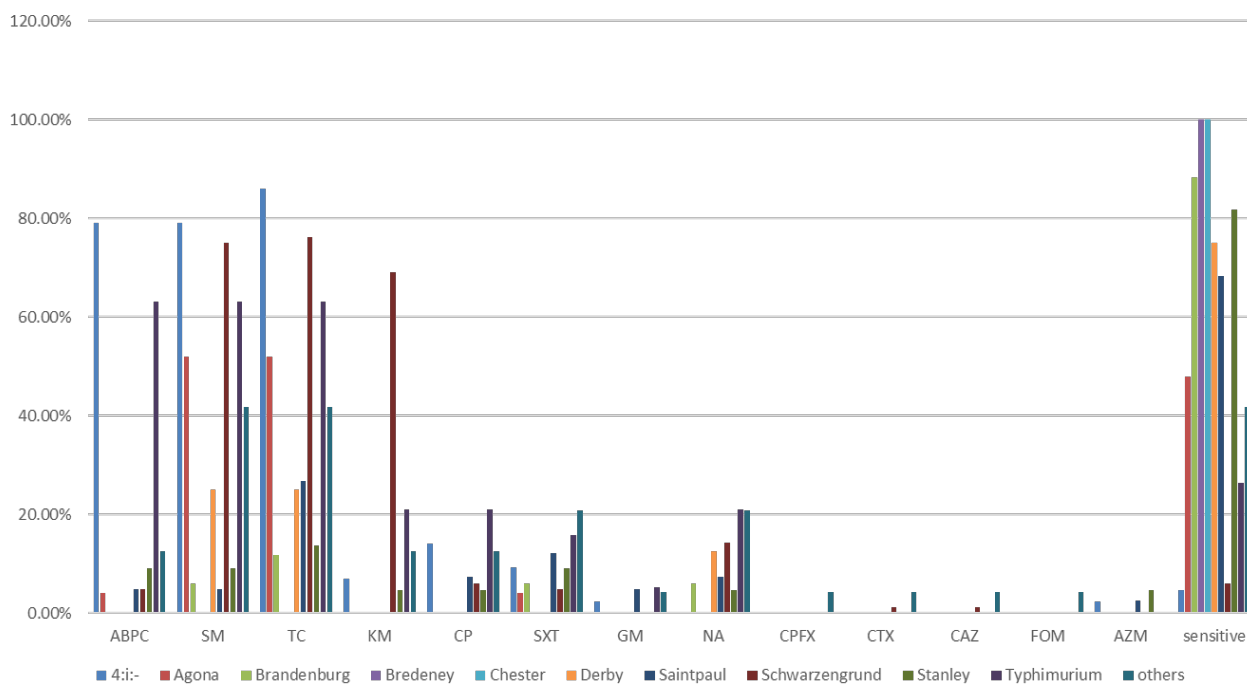


図5 サルモネラ04群 健康保菌者由来株の血清型分布（2013年、2015年株数による比較）

2013, 2015年比較(株数)

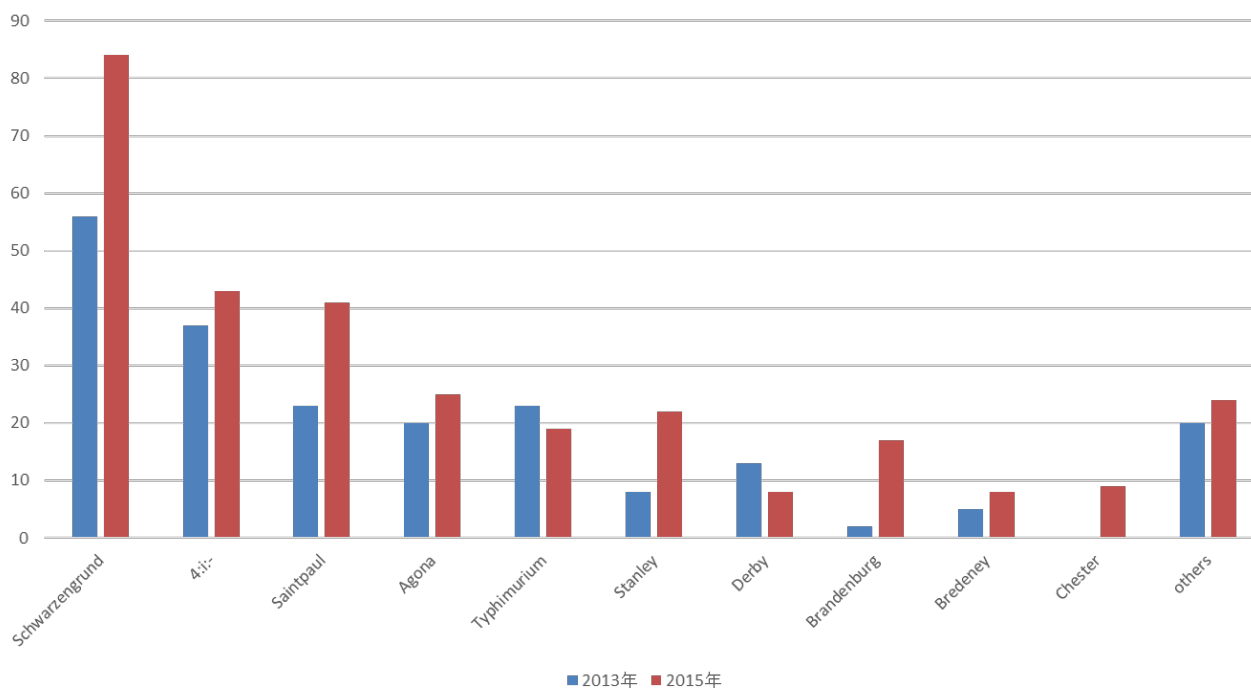


図6 *Salmonella* Schwarzengrund の薬剤耐性パターン

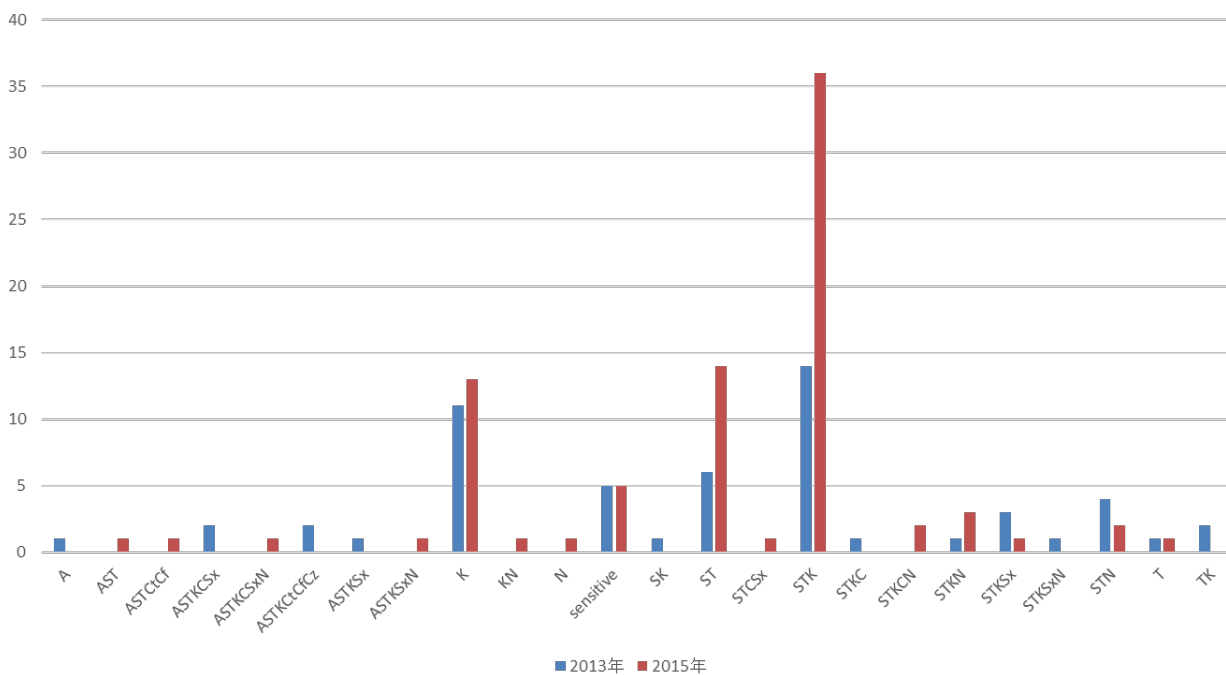


図7 *Salmonella* 04:i:- の薬剤耐性パターン

