

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）
「広域食中毒発生時の早期探知のための調査の迅速化及びゲノム解析技術を利用した調査法の確立
に資する研究（23KA1005）」
分担研究報告書

分担課題名 食中毒アラートシステムの改良と感染源の関連性解析

研究分担者： 砂川 富正
所属（令和6年度）： 国立感染症研究所実地疫学研究センター長

研究要旨 腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症の調査、引いては効果的な対応のためには、患者の疫学情報と菌株情報の迅速な連携が課題となっている。感染症発生動向調査（NESID）と各地方衛生研究所や国立感染症研究所で分析され、NESFD等で共有されるMLVAなどの菌株データを統合し、集団発生や広域事例、散发例に対して記述疫学やGISを用いた空間解析を行うことで、異常探知の有用性が増すことが考えられる。また、発生初期段階でも特異的な増加を迅速に探知できるよう、報告数のベースライン比較によるアラートシステムの改良と、介入の迅速化を目指している。2024年においては4件のアラートを発出した。それらのアラート発出の公衆衛生上の有効性についてさらに評価し、改善していく必要がある。なお、国外の先進事例や国際ネットワークから情報を収集し、農林部局との連携を含めた広域事例対応の強化も図る。食品衛生分野のHACCPや農業分野のGAPとの統合的対応を検討し、得られた知見をシステムに反映させる。なお、個人情報保護には十分配慮しながら取り組む。

2020～2023年に高知県で確認されたギラン・バレー症候群（GBS）症例は計25例で、2023年に13例と大幅に増加した。2023年の症例では、胃腸炎の先行や*Campylobacter jejuni*（*C. jejuni*）陽性の割合、鶏肉喫食歴を有する者が多く、GBS発症に*C. jejuni*感染が関与していた可能性が示唆された。さらに、便培養から得られた*C. jejuni*株の遺伝子解析により、GBSの発症に関連することが知られるST-22型が、1例のGBS症例および2023年の県内広域で発生した複数の食中毒事例から検出された。ST-22は自己抗体産生を誘導しやすい遺伝型を有しており、2023年のGBS症例増加はこの高リスク株の広域分布と関連する可能性がある。

研究協力者（令和6年度の主たる所属）：
土橋 西紀（同上・実地疫学研究センター）
高橋 琢理（同上・感染症疫学センター）
高原 理（同上・感染症疫学センター）
加藤 博史（同上・実地疫学研究センター）
八幡裕一郎（同上・実地疫学研究センター）
高橋 佑紀（同上・実地疫学研究センターFETP）
後藤 滉平（同上・実地疫学研究センターFETP）

A. 研究目的

本分担研究グループにおいては、詳細な菌株データが得られていない初期の段階において、患者の届出情報から早期に広域EHEC事例疑いを探知し、迅速な調査開始につなげることが研究開始当時の最大の目的であった。すなわち、広域に流通する食

品による食中毒アラート（以下、広域食中毒アラート）として、迅速な集団発生・広域散发事例の探知を目的として、食中毒情報以前の感染症情報である感染症発生動向調査（NESID）データを活用し、過去データから算出したベースラインとの比較により、特異なEHEC患者報告数の増加を迅速に探知する試みとなる。厚生労働行政においては部局の垣根を超えての活動という点がチャレンジである。なお、事例に応じて発出された広域食中毒アラートを端緒とした感染源の分析からさらに（場合によっては農林水産部局の管轄する）汚染源へと迫る広い追及についても本分担研究グループの研究目的の一つとした。

さらに今年度より加わった活動の一つが高知県内で発生しているカンピロバクターによるギラ

ン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) の多発に対する疫学研究である。行政的には感染症法第 15 条による積極的疫学調査として、高知県と国立感染症研究所との連携のもとで実地疫学調査が行われているが、公衆衛生学的・細菌学的にも新たな知見を含むことから研究的側面について、本研究グループが支援することとしたものである。

B. 研究方法

広域食中毒アラートを検出し、具体的な発出する方法としては、集団発生 (ポイントソース) による報告数増加の影響を除くため、集団発生症例 (家庭内感染含む) をクラスタリングした件数 (= イベント数) を過去と比較することとなる。アラートレベルは患者イベント数/過去と比べてどの程度多いか (週とベースラインからの逸脱度: 標準偏差によって分類) の組み合わせとなり、分かりやすさを重視してレベル 1-4 と区分し (図 1)、レベルごとに対応を規定した。このアラートレベルの設定と各レベルにおける分担研究グループによる対応の具体的な内容については以下になる。

【レベル 2+まで】

内部注意喚起アラート: 隠れクラスタの確認、情報収集、継続監視を実施する。国立感染症研究所感染症疫学センター/実地疫学研究センター (FETP を含む) 内で監視を強化する。

【レベル 3】

提供要否を都度判断: 他の情報を確認 (年齢性別分布や地域の偏り、重症度等を考慮) して判断する。厚生労働省 (医薬・生活衛生局食品監視安全課等) に情報提供→重症度、地理分布や年齢・性別分布の偏りなどを考慮し総合的に判断する場合がある。

【レベル 4】

厚生労働省への情報提供を実施: 厚生労働省関係各所 (医薬・生活衛生局食品監視安全課・健康局結核感染症課) に情報提供を実施する。

レベル 4 により規定される厚生労働省へのアラートの「回数」については、2018 年のデータをベースに 5 回 (程度) としてきた (図 2)。これは、多過ぎず少な過ぎず、必ずアクションを求める前提では適切として試行的に設定したものである。以上について NESID から得られる情報を自動的に整理し、自動的に分類出来るようにプログラムを組んだ。レベル分けの根拠とした情報は 2018 年のデータであり、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) によるパンデミック前の時期であることに注意する。

		ベースラインからの逸脱度	
		+1SD以上2SD未満	+2SD以上又は2週連続で+1SD以上
患者イベント数/週	1-9件	レベル1	
	10-19件	レベル2	レベル3
	20件-	レベル2+	レベル4

図 1. アラート閾値設定

		過去と比べてどのくらい多いか	
		+1SD以上2SD未満	+2SD以上、もしくは、二週連続1SD以上
患者イベント数/週	1-9件	14回	
	10-19件	3回	2回 O157VT2・42週 O157VT1VT2・19週
	20件-	2回 O157VT1VT2・38週 O26VT1・35週	5回 O157VT2・30週 O157VT2・34週* O157VT1VT2・23週 O157VT1VT2・33週 O121VT2・35週

図 2. アラートレベルの設定 (COVID-19 前の 2018 年に準拠)

GBS については、2023 年の高知県内における GBS 症例集積事例の全体像の把握や原因の特定を目的に、高知県、国立感染症研究所 (感染研) 実地疫学専門家養成コース (FETP)、実地疫学研究センターおよび細菌第一部が実地疫学調査および菌株解析を実施し、その結果の一部が国立感染症研究所病原微生物検出情報 (IASR) に掲載されたので、その内容 (*) から報告する (<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/45/535/article/040/index.html>)。方法については、まず症例定義を 2020 年 1 月~2023 年 12 月に、高知県内の 4 医療機関において GBS の診断基準である

「Brighton の診断基準 (レベル 3 以上)」に合致する者とした。各医療機関において後ろ向きに症例情報を収集し、記述解析を行った。また、自治体 (保健所・地方衛生研究所) 担当者と GBS 症例を診療した医師等へ聞き取り調査を実施した。さらに、上記 GBS 症例と高知県内のカンピロバクター食中毒事例の症例から得られた便検体から高知県衛生環境研究所および高知市保健所で *C. jejuni* 菌株を分離し、感染研細菌第一部で遺伝子解析を実施した。

(倫理面への配慮)

広域食中毒アラート発出に関する研究についてはラインリスト作成やそのための個人情報扱わないことから倫理的な問題は発生しない。また、カンピロバクターによるギラン・バレー症候群につ

いては、集計され感染研 HP 等に公表された情報についてのみ、本報告書については対象とするところであるが、さらに論文文化等の対応を行うにあたっては、引用という形であっても倫理審査委員会への具申が必要と考え、その準備中である。

C. 研究結果

まず、広域食中毒アラート発出に関する研究について 2019 年から 2024 年までの情報について列挙する。レベル 3 以上の年毎の検知回数/厚生労働省への情報提供回数は、2019 年 (5 回/4 回)、2020 年 (2 回/1 回)、2021 年 (1 回/0 回)、2022 年 (3 回/3 回)、2023 年 (3 回/3 回)、2024 年 (3/4 回) であった。2024 年の厚生労働省への情報提供回数は 3 回で、2022 年、2023 年と並ぶ件数であった。2024 年の EHEC 症例報告数は 2011~2019 年の報告数と同等の水準まで増加していたが、アラート検知回数は 2019 年より少なかった。

2024 年のアラート情報の 1 回については、リアルタイムな監視の状況 (2024 年 37-38 週) として、0157VT2 が海外渡航者で多い等の疫学的な偏りを認めた。2024 年 9 月 25 日の情報提供の内容は以下のとおりである。

全国で診断週 2024 年 37 週から 38 週にかけて、感染症サーベイランスシステム上では例年を上回る 0157VT2 症例数の増加を認め、特に診断・週 38 週にかけては、明らかに 0157VT2 に起因するイベント数の増加がみられた (過去平均+2SD 以上となり、またイベント数 20 以上で推移したことからレベル 4 相当)。

GBS に関する結果として、(*) から引用すると以下ようになる。

・GBS 症例の調査結果

2020 年 1 月~2023 年 12 月に計 25 例 (2020 年: 3 例、2021 年: 5 例、2022 年: 4 例、2023 年: 13 例) の GBS 症例が確認された (図)。症例の年齢中央値は 66.0 歳 (範囲: 14-90 歳)、男性が 15 人 (60%) であった。症例 25 例のうち 3 例 (12%) に人工呼吸器装着が確認され、観察できうる範囲で死亡例は確認されなかった。

2023 年において、幡多保健所管内を除く県内 5 保健所管内で、GBS 症例が確認された。2023 年は 2020~2022 年の症例と比較して、先行症状に胃腸炎を有する者の割合が高く [92% (12/13) vs 50% (6/12)]、*C. jejuni* 便培養陽性もしくは抗体陽性の割合が高く [54% (7/13) [69% (9/13) →54% (7/13) に変更] vs 33% (4/12)]、さらに鶏肉喫食歴 (生および加熱不十分な状態の鶏肉を喫食したかどうかまでは不明) を有する割合も高かった [38% (5/13) vs 8% (1/12)]。また、便培養陽性患者 (1 例) から採取された菌株の解析から、MLST (multilocus sequence typing) の sequence type (以下 ST とす

る) -22 であることが判明した。

・高知県内食中毒事例の調査結果

2023 年の食中毒 8 事例 [9 事例 →8 事例に変更] (疑い事例含む) の *C. jejuni* 便培養陽性症例から採取された菌株を解析した結果、6 事例 (75%) [7 事例 (78%) →6 事例 (75%) に変更] の菌株から *C. jejuni* (ST-22) が検出され、これらの事例は県内 4 保健所所管区域内 (安芸・中央西・中央東・高知市) で発生していた。

自治体 (保健所・地方衛生研究所) への聞き取り調査では、*C. jejuni* を含めて、食中毒事例の増加および GBS を引き起こす感染症の流行やイベント等は確認できる範囲で認められなかった。ただし、2023 年に例年と比較して *C. jejuni* による胃腸炎患者数が増加した医療機関が確認された。

D. 考察

本研究は行政と連携して実施し、公衆衛生上の成果を上げることが必要である最たるものである。本分担研究グループが最大の目的とした EHEC 患者の届出情報から早期に広域事例疑いを探知し、迅速な調査開始につなげることについては、食中毒の前段階での EHEC 患者の届出時点を対象にしていることから、探知という点では一定の有用性を認めるシステムになっているものと考えられる。さらなる情報の深堀については、厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課による自治体に対する詳細な情報収集が試みられた場面も少なくなかったが、総じて広域事例は各自自治体においては単発・散発として発生していることは少なくなく、事例全体の情報収集やまとめを新たに追加的に行うことは出来なかった。広域事例全体の一部の可能性のある死亡例が発生した事例についての情報収集を、国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース (FETP) により実施出来た例はあったが、広域事例全体の感染源等の同定には至らなかった。各自自治体にとっては散発である広域事例 (の可能性のある事例) に対する調査体制の整備が必要である。また、これまで、原因の可能性のあるメニュー・食品・食材に辿り着いても、その食品の汚染源までは分からず、多くは回収、再発防止策への取り組みに繋がってこなかった状況があったが、2023~2024 年は特筆すべき事例発生としては、2024 年の韓国渡航歴のある生肉喫食に関連した症例であったと考えられた (IASR vol146, No. 5: p17-18)。国内でのエビデンスの集積と活用を厚生労働省のみならず農林水産省を含め、関係省庁全体で行える連携体制作りが重要である。

新型コロナウイルスを踏まえた研究実施にあたっての工夫としては、結果の項に記載したように、レベル 3 以上の年毎の検知回数/厚生労働省への情報提供回数は、2019 年 (5 回/4 回)、2020 年 (2 回/1 回)、2021 年 (1 回/0 回)、2022 年 (3 回/

3回⇒実際には1回)、2023年(3回/3回)2024年(3回/4回)あった。COVID-19がパンデミックとなった2020年からの回数の減少は明らかであり、その後回復したものの、COVID-19パンデミック中のベースラインの変化に合わせたアラートレベルの設定変更の検討は今後必要である。

GBS事例の考察に関する(*)からの引用としては以下ようになる。

2023年は、GBS事例が幡多地域を除く高知県内広域で報告された。症例調査から、先行症状に胃腸炎を呈している割合、*C. jejuni*抗体もしくは便培養が陽性である割合、鶏肉喫食歴(生および加熱不十分な状態の鶏肉を喫食したかどうかまでは不明)を有する割合が2020~2022年と比較して高かった。これらの所見は、2023年において、報告された患者らがGBS発症に先行して*C. jejuni*に感染していた可能性を示唆している。

菌株の遺伝子解析検査では、2023年に回収された食中毒事例の便培養検体より、*C. jejuni*(ST-22)が高い割合かつ県内広域において確認され、GBS事例の1例からも検出された。*C. jejuni*(ST-22)は、神経細胞表面のガングリオシド構造(GM1、GD1a、GQ1b/GT1a等)に対する自己抗体(抗GM1、抗GD1a等)の産生を誘導する傾向のある、LOS(lipooligosaccharide) class A遺伝子型を有することが多いため、GBS発症リスクが高い菌株であると考えられている³⁾。調査結果より、GBS発症リスクの高い*C. jejuni*(ST-22)が高知県内広域に分布していたことが、2023年の県内GBS事例数が2020~2022年と比較して増加した可能性として考えられる。

制限として、本調査がecological studyであり症例対照研究等は実施しておらず、鶏肉喫食歴については生および加熱不十分な状態の鶏肉を喫食したかどうか区別できていないため、本事例における鶏肉喫食とGBS発症の因果関係は不明であることから解釈に注意が必要である。また、他のすべてのGBS発症要因を問診・検査等で除外できておらず、他の発症要因との関連性を十分に評価できていない。さらに、*C. jejuni*感染症は感染症発生動向調査における届出疾患ではないため、県内の*C. jejuni*感染症の発生動向そのものが十全に把握されていない。

E. 結論

2018年までのデータをベースに広域食中毒アラートの設定を行い、食中毒とは別システムである感染症発生動向調査のレベルで散发事例を広域事例として探知する仕組みを整えた。運用面でCOVID-19パンデミックの影響を強く受けていたと考えられ、閾値の改良を含む運用面の改善が急務である。更なる狙いであった汚染源の調査には至

らなかったが、引き続き対応を強化していく。

GBS事例については、引き続き発生の動向注視および情報収集、*C. jejuni*の菌株収集と遺伝子解析を継続し、*C. jejuni*感染症の感染源・感染経路を追究していくことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

特記事項無し

2. 学会発表

○高橋佑紀、後藤滉平、加藤博史、山本章治、濱田一功、八幡裕一郎、宮地美智子、松岡智加、清岡有紀、小野邦桜、大森真貴子、影山温子、下元かおり、泉谷秀昌、島田智恵、松本一繁、山村展子、川内敦文、明田幸宏、砂川富正. 高知県におけるギラン・バレー症候群(GBS)症例の集積事例(2023年). カンピロバクター研究会. 2024年11月19日(つくば市)

H. 知的財産権の出願・登録状況(あれば記載)(予定を含む。)

1. 特許取得

特記事項無し

2. 実用新案登録

特記事項無し

3. その他

特記事項無し

