

17年間に認めたサルモネラ症の臨床細菌学的検討

西山 政孝* 谷松 智子 高橋 諭
宮武英里佳 土手内 靖 森山 保則
吉村 昌子 清家 康子 横田 英介

はじめに

Salmonella Enteritidis (以下 SE) は 1987 年のイギリスにおける SE 卵巣保菌鶏に端を発する汚染卵によって世界的に流行し¹⁾、血清型の主体も *Salmonella* Typhimurium (以下 STy) から SE に移行した²⁾。わが国では 1989 年から SE の鶏卵汚染による食中毒事例が増加し³⁾、これに対応すべく 1999 年 11 月に食品衛生法一部改正(鶏卵に賞味期限等を表示)が施行された。今回、われわれは食品衛生法改正前後の松山地方におけるサルモネラ症の動向と病態を把握する目的で、松山赤十字病院にて 17 年間に認めたサルモネラ症の臨床細菌学的検討を行った。

対象と方法

1992 年～2008 年に当院で認めたサルモネラ症患者 268 名および分離株を対象に血清型別年次別分離株数の推移、血清型別平均年齢の比較、由来材料、非定型生化学的性状を示した株の背景 (1999 年 5 月～2008 年の 133 株を対象)、市販抗 O 血清に非凝集株の患者背景、薬剤感受性、限局性炎について検討した。薬剤感受性試験は Ampicillin (ABPC)、Cefotaxime, Latamoxef もしくは Flomoxef, Imipenem/Cilastatin, Ofloxacin もしくは Levofloxacin, Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST) の 6

薬剤について 1992 年～1999 年 4 月までは昭和 1 濃度法で、それ以降は微量液体希釈法 (SIEMENS 社製) で実施した。なお、判定は昭和 1 濃度法のーと+を、微量液体希釈法は CLSI の判定基準で R と I を耐性とした。

結 果

1. 血清型別にみた年次別分離株数の推移 (Fig. 1)

1995 年までは 10 株以下を推移したが、1996 年に 18 株と増加し 1999 年に 51 株と最大に達した。翌年には 16 株と著減し、2005 年以降は 10 株以下で推移した。O 9 群 (SE) は 1993 年、1995 年に 2 株から認めた後、1996 年に 13 株と増加し始め、翌年には 36 株と最大に達した。なお、2000 年 (食品衛生法施行) 以降分離された 92 株の血清型の内訳は SE が 51.1% と最も多く、次いで *Salmonella* Infantis (O 7 群) が 6.5%、*Salmonella* Thompson (O 7 群)

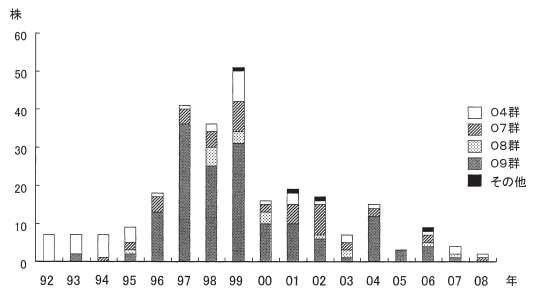


Fig. 1 *Salmonella* 分離株数の推移

*松山赤十字病院 検査部

が5.4%, Sty (O4群), *Salmonella* Virchow (O7群), *Salmonella* Ohio (O7群), *Salmonella* Chailey (O8群), *Salmonella* Corvallis (O8群) がおのおの3.3%であった。

2. 血清型別平均年齢の比較

17年間に1992年~1995年(I期), 1996年~1999年(II期), 2000年~2003年(III期), 2004年~2008年(IV期)に別けて各O群の平均年齢の推移を比較した(Fig. 2)。O4群はI期の平均年齢±SD=33.9±23.8歳から漸減し, IV期には19.6±28.3歳と, O7群もII期の23.3±25.2歳からIV期の16.8±24.8歳と, O8群もIII期の31.5±38.8歳からIV期の19.0±25.5歳とそれぞれ低年齢化した。一方, O9群はII期の19.9±21.9歳からIV期の29.2±26.8歳と高年齢化した。なお, 17年間の平均年齢はO4群が27.2±23.3歳, O7群が27.1±25.6歳, O8群が20.4±26.5歳, O9群が21.3±22.9歳で各群間に有意差は認めなかった。年齢分布は10歳以下の患者が268名中127名(47.4%)であった。

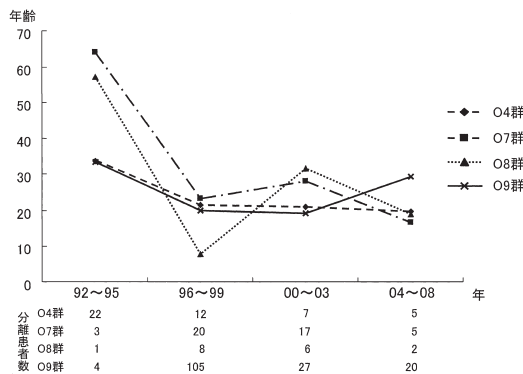


Fig. 2 *Salmonella* O抗原別に見た平均年齢の推移

3. 由来材料

由来材料は便257株, 尿3株, 関節液2株, 膿2株, 甲状腺部膿, 血液, 卵巣内容物, 喀痰がおのおの1株であった。

4. 非定型生化学的性状を示した株の血清型

1999年~2008年に分離した133株のうち5株が非定型性状を示した。硫化水素非産生株がSTyの1株, リジン脱炭酸陰性株がSEの1株, ソルビト非発酵株が*Salmonella* Corvallisと*Salmonella*

Chaileyの2株, クエン酸Na利用能陰性株が*Salmonella* Litchfieldの1株であった。

5. 市販抗O血清に非凝集株の亜種・血清型と患者背景

市販抗O血清に非凝集だった株を分離した3名の患者背景をTable 1に示す。患者Aは肺癌によるステロイドパルス療法中で発熱, CRP, 白血球数の上昇を認め, 分離株の性状(乳糖発酵, マロン酸分解, ONPG陽性)から*Salmonella arizonae*と判定した。患者B, Cはともに下痢, 発熱があり, CRP, 白血球数の上昇を認め, 分離株の性状から*Salmonella* sppと判定した。市販抗O血清に非凝集であったため, 亜種・血清型の決定をデンカ生研に依頼, Bの株はO40群:H抗原g, z₅₁, -で*Salmonella houtenae*と, Cの株はO1,40群:H抗原b, e, n, xで*Salmonella* Johannesburgと決定された。

Table 1 市販抗O血清に凝集を認めなかった株の患者背景

患者	年齢性別	亜種および血清型	症状	検査値
A	72 男	<i>S. arizonae</i>	発熱(38.1°C) 黒色便 (肺癌, ステロイドパルス療法中)	CRP: 10.22mg/dl WBC: 12500/μl
B	0 女	O40群, H抗原g, z ₅₁ , - <i>S. enterica</i> subsp <i>houtenae</i>	水様性下痢, 血便 発熱(37.7°C)	CRP: 0.94 mg/dl WBC: 12900/μl
C	75 男	O1,40群, H抗原b, e, n, x <i>S. enterica</i> subsp <i>enterica</i> serovar <i>Johannesburg</i>	激しい下痢, 悪寒を伴う発熱(38.8°C), 全身倦怠感, 食欲不振	CRP: 3.11 mg/dl WBC: 8600/μl

6. 薬剤感受性

ABPC耐性株はO4群で46株中18株(39.1%), O8群で17株中3株(17.6%)であった。ST耐性株はO4群で2株(4.3%), O7群で45株中5株(11.1%)であった。ABPCとSTの両剤耐性株はO4群の2株であった。なお, ABPC, ST以外の薬剤に耐性を示す株は認めなかった。

7. 限局性炎

限局性炎患者の背景をTable 2に示す。男性4名, 女性7名でサルモネラ症の4.1%に認めた。平均年齢±SDは43.8±23.9歳と腸管感染症患者の22.8±23.8歳に比べ有意に高い年齢であった。患

者A~Cは1~5日前に下痢を認めた後、肛門周囲に膿瘍形成、急性膀胱炎を発症した。患者D~Kは発症前に下痢の自覚はなく、関節炎、甲状腺炎、卵巣膿腫、肺炎、創感染、尿路感染症を発症した。患者背景にはリウマチ、骨粗鬆症、SLE、糖尿病などの基礎疾患を有する者を認めた。また、患者Iは2001年9月に喀痰（肺炎）から分離し、その5ヵ月後に尿（急性腎不全）から分離した。患者Jは2002年4月に血液から分離し、その8ヵ月後に創部から分離した。

Table 2 限局性炎の患者背景

患者	年齢	性別	分離日	血清型	材料	下痢	臨床診断名	基礎疾患
A	45	男	92'10月	O4群H抗原NT	肛門周囲膿	3日前	膿瘍形成	なし
B	1	男	99'7月	S. Enteritidis	肛門周囲膿	5日前	膿瘍形成	なし
C	19	女	03'9月	S. Thompson	尿	1日前	急性膀胱炎	なし
D	69	女	95'10月	S. Infantis	カチーチ尿	無	慢性腎不全	慢性関節リウマチ
E	81	女	96'8月	S. Enteritidis	関節液	無	化膿性膝関節炎	骨粗しょう症、帯状疱疹
F	31	女	99'4月	S. Chester	卵巣内容物	無	卵巣膿腫	なし
G	50	女	99'5月	S. Anatum	甲状腺膿	無	甲状腺炎	なし
H	13	女	99'12月	S. Enteritidis	関節液	無	化膿性膝関節炎	SLE
I	65	女	01'9月	O4群H抗原I-	喀痰	無	肺炎	糖尿病、肺病、慢性腎不全
J	58	男	02'4月	S. Enteritidis	血液	無	敗血症	糖尿病、肝硬変(C型)、肝性脳症
K	50	男	02'7月	S. Enteritidis	尿	無	急性腎炎	リウマチ、SLE
				限局性炎	43.8±23.9歳			
				腸炎	22.8±23.8歳			

考 察

わが国のヒト由来 *Salmonella* の血清型数は1960年の5型から、1980年の132型と急増し、多彩化を呈している。これらの原因として食生活の欧米化や海外旅行者の急増に伴う輸入腸管感染症が考えられ、サルモネラ症の動向把握は食品衛生あるいは公衆衛生上、重要な課題といえる。今回、われわれはサルモネラ症の動向と病態を把握する目的で、17年間に認めたサルモネラ症の臨床細菌学的検討を行った。年次別分離数の推移はFig. 1に示したように、1996年からO9群(SE)の影響で増加し、1999年に51株と最大に達しており、当院のO9群の急増は東京都(1993年)⁴⁾から3年、流行源となったイギリス(1987年)から9年遅れるものであった。2000年以降は20株以下と激減し、食品衛生法の改正による効果の表れと推察される。ただし、血清型は依然、SEが約半数を占めていることから、汚染卵からの感染は減ったものの、環境中(水)に蔓延、長期生存した菌が食品を汚染し続けている可能性も

あり、今後の動向が注目される。平均年齢はFig. 2に示したようにO4, 7, 8群は年の経過とともに低年齢化したが、O9群のみ高年齢化していた。O9群は2000年以降、乳幼児、小児が汚染卵を食する機会が減り、結果的に平均年齢が上昇したと考えられる。一方、O9群以外の平均年齢の低下は *Salmonella* Oranienburg 食中毒事件⁵⁾から推察して、衛生管理の改善により食品の汚染菌量が減ったことで成人は発病せず保菌で経過するものの、幼児、小児は感受性が高いため発病することが原因の1つと考えられた。

Salmonella は生化学的性状と抗血清反応(O抗原, H抗原)により亜種、血清型を決定するが、日常まれに非定型的性状を示す株および市販抗血清非凝集の株に遭遇することがある。硫化水素非産生株とリジン脱炭酸陰性株は非 *Salmonella* と誤判定する可能性が高く、硫化水素非産生SEによる食中毒事例(1998年北九州地方)⁶⁾では原因菌究明が遅れ、イカ乾燥品による事例(1999年)⁵⁾ではリジン脱炭酸陰性 *Salmonella* Chester の分離率が低くなっている。また、市販抗血清非凝集の株では当初O157の食中毒として調査されたが、後に *S. Johannesburg* による稀な食中毒であることが判明している(1999年山梨)⁷⁾。われわれも硫化水素非産生STyとリジン脱炭酸陰性SE、市販抗血清(O抗原)に非凝集株と遭遇し判定に苦慮した。市販抗血清(O抗原)に非凝集株であった1株は性状、症状(発熱、炎症マーカーの上昇)、ステロイド投与中であったことから *S. arizonae* と決定した。他の2株は定型的性状と症状(発熱、下痢、炎症マーカーの上昇)から *Salmonella* spp と判定したが市販抗血清には反応せず血清型のみデンカ生研に依頼、ともに稀な *S. houtenae* および *S. Johannesburg* と判定された(Table 1)。このように、日常業務で非定型的性状、市販抗血清に非凝集の株に遭遇した場合は菌株の性状のみならず、患者の症状、薬剤感受性等を調査し *Salmonella* を総合的に判断する必要性を再認識した。

近年、多剤耐性化したSTy(O4群)DT104⁸⁾、ニューキノロン薬耐性のSTyDT12⁹⁾が報告され、

治療上問題となっている。われわれの成績でもO4群の耐性率（ABPCは39.1%，STは4.3%）は他群（O8群ABPC耐性17.6%，O7群ST耐性11.1%）に比べ高く，ABPCとSTの両剤耐性株もO4群のみに認めていた。STyの下痢症由来株の7割が耐性株であったとする加藤ら⁴⁾の報告に比べると低いものであったが，渡航者（東南アジア）による持込みも多くなっており⁸⁾，今後のO4群の薬剤耐性率の動向に注目したい。

限局性炎はサルモネラ症の2～7%にみられ，基礎疾患を有する患者か高齢者に多いとされる¹⁰⁾。われわれの検討でも4.1%に認め，リウマチ，骨粗鬆症，SLE，糖尿病などの免疫力低下を示唆する基礎疾患を有する患者に多く，年齢も腸炎患者に比べ有意に高くなっていった（Table 2）。女性で多い傾向にあったのはリウマチ，骨粗鬆症，SLEといった限局性炎への移行を助長する基礎疾患が女性に多いことが原因であると考えられる。感染経路は胃腸障害（サルモネラ腸炎の所見：小腸炎，肥厚性上行結腸炎，肥厚性回盲部炎，回盲部リンパ節腫大¹¹⁾）の部位から一過性に血中に侵入後，抵抗力のない組織に感染するといわれている¹²⁾。患者D～Kは菌の分離直前に下痢症状はなく，この経路での感染が考えられた。特に，患者I（肺癌，急性腎不全）は菌血症の確認はできていないが喀痰から分離後5ヶ月目に尿から分離，患者Jは血液から分離後8ヶ月目に創部から分離しており，血液を介した感染経路の存在を強く支持するものであった。一方，患者A～Cは肛門周囲膿瘍形成，急性膀胱炎を発症した直前に下痢を認めたことから，肛門傷口からの感染および逆行性に尿路感染したもので，血液を介さない感染経路であったと考えられる。

サルモネラ症は食品衛生法改正以後に激減したものの，依然として乳幼児の感染は発生し続けている。今後は菌血症を起こしやすく，重症化しやすい乳幼児を守ること，公衆衛生の向上を図ることを目的に，各医療機関が*Salmonella*分離状況をリアルタイムで衛生環境研究所等に連絡し，得られた愛媛県内の疫学情報をフィードバックすることでアウトブレイクを初期段階で防ぐような組織・体制作りが

望まれる。

結 語

1992年～2008年に当院で認めたサルモネラ症の臨床細菌学的検討を行い，以下の結論を得た。

- 1) *Salmonella*の年次別分離株数の推移は1996年に増加し始め，1999年に最大に達した後，減少し2005年以降は10株以下となった。
- 2) *Salmonella*分離患者の平均年齢は年の経過とともにO4，7，8群で低年齢化した⁸⁾，O9群は高年齢化した。年齢分布は10歳以下の患者が47.4%であった。
- 3) ABPC耐性株はO4群で39.1%，O8群で17.6%，ST耐性株はO4群4.3%，O7群で11.1%であった。ABPCとSTの両剤耐性株はO4群の2株でO4群の耐性化が進んでいた。
- 4) 限局性炎は腸管感染症患者に比べ，高齢者に多く，免疫力低下を示唆する基礎疾患を有する患者に多く認めた。感染経路は胃腸障害の部位から一過性に血中に侵入後，免疫力の低下した組織に定着する経路と，傷口からの感染や逆行性に尿路感染するといった血液を介さない経路が存在するものと考えられた。

謝辞：*Salmonella*血清型の決定にご協力いただいた，愛媛大学医学部附属病院細菌検査室宮本仁志先生，デンカ生研に感謝いたします。

文 献

- 1) 村瀬 稔：サルモネラ，とくにEnteritidis下痢症の現状。食品と微生物 **10**：181-184，1994。
- 2) 本田武司：食中毒学入門。大阪大学出版会，大阪，初版第3刷，42-48，1996。
- 3) 工藤康雄：*Salmonella* Enteritidisによる胃腸炎。臨床検査 **39**：1050-1052，1995。
- 4) 加藤 玲ほか：東京都多摩地区において過去10年間（1991-2000）に散発下痢症患者及び健康者から分離されたサルモネラの血清型，薬剤耐性とDNA解析。感染症学雑誌 **75**：837-845，2001。

- 5) 大友良光：サルモネラ属（病原体を中心に）、臨床と微生物 **27**：505-509, 2000.
- 6) 片山 淳, 富田正章：硫化水素非産生性 *Salmonella* Enteritidis による食中毒事例—山口県. 病原微生物検出情報 **19**, 1998.
- 7) 浅川洋美ほか：O40 群 *S. Johannesburg* による食中毒事例と同時に分離された EHEC O157 について. 山梨衛公研年報 **43**：21-25, 1999.
- 8) 松下 秀ほか：散发事例由来 *Salmonella* serovar Typhimurium の薬剤耐性と definitive type 104 の出現状況. 感染症学雑誌 **73**：1087-1093, 1999.
- 9) 中矢秀雄ほか：乳児下痢症の便から検出したフルオロキノロン耐性 *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium Definitive Phage Type 12. 感染症学雑誌 **75**：815-818, 2001.
- 10) 小林章男：菌血症, 病巣感染をおこしたサルモネラ, アリゾナ, エドワージェラ症. 感染症学雑誌 **46**：459-466, 1972.
- 11) 相楽裕子：サルモネラ属（治療を中心に）、臨床と微生物 **27**：499-503, 2000.
- 12) 小林 治ほか：喀痰から検出した *Salmonella* Enteritidis 感染症の1症例. 衛生検査 **35**：102-105, 1986.

**The examination of clinical bacteriology
of Salmonellosis recognized over seventeen years**

Masataka NISHIYAMA*, Satoko TANIMATSU, Satoshi TAKAHASHI, Erika MIYATAKE,
Yasushi DOTEUCHI, Yasunori MORIYAMA, Masako YOSHIMURA,
Yasuko SEIKE and Eisuke YOKOTA

*Department of Medical Laboratory, Matsuyama Red Cross Hospital

An examination was done concerning the clinical bacteriology of Salmonellosis recognized in Matsuyama Red Cross Hospital between 1992 and 2008. The change in the number of annual strains of *Salmonella* began to increase during 1996, and reached a maximum of 51 strains in 1999. After that, it decreased and became less than 10 strains in 2005. As for O4, O7 and O8 groups, the average age of Salmonellosis isolation patients changed to the low age over the course of the 17 years. Only the O9 groups changed to the high age. There was maximal isolation in the stool with 257 strains by the examination of the original material. 3 strains were isolated from the urine, 2 strains from joint liquid and pus, and 1 strain from the thyroid gland, blood, ovaries, and sputum. Ampicillin resistant strains were 39.1% of O4 groups, and 17.6% in O8 groups. Sulfamethoxazole/Trimethoprim resistant strains were 4.3% of O4 groups, and 11.1% of O7 groups. The strain which showed resistance to Ampicillin and Sulfamethoxazole/Trimethoprim was a strain of O4 groups. An old man had many occurrences of localized inflammation in comparison with the patient with intestinal infections disease. Many localized inflammations were recognized in a patient who had an underlying disease which suggested an immune deficiency. There may be two possible infection routes. The first route: after *Salmonella* gets into the blood stream from the part of the gastroenteric weakness, the bacteria takes advantage of the decreased activity of the immune system, and flourishes. The other route is a route to infection without concerning the blood that *Salmonella* infected from a wound and a regression to the urine pathway.