

ヒト食中毒由来カンピロバクターの薬剤耐性

横山敬子

東京都立衛生研究所 (〒 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1)

1. 発生状況

Campylobacter jejuni (以下 *C. jejuni*) は、1982年に食中毒起因菌に指定されて以来、食中毒事例数においてサルモネラ、腸炎ビブリオ、黄色ブドウ球菌に次ぐ発生頻度を示している。近年、その頻度は欧米諸国と同様、わが国においても増加傾向にある。厚生省食中毒統計によると、全国における本食中毒の年間事例数(1996年以降は患者数2名以上)は、1995～1996年では20～46件であったが、1997年(73件)、1998年(63件)および1999年(77件)と急増している。患者数は大規模食中毒事例が減少したこともあり、1,400～2,500人前後を推移している。本食中毒の発生は5～6月に多く、7～8月はやや減少、再び9～10月頃に上昇傾向を示している。東京都では1999年以降、冬季での発生が特に急増している。

一方、散発下痢症における本菌の検出率は、小児では約15～25%で下痢症起因菌の第1位を占め、成人でも約5～10%前後の高い検出率を示している。特に小児では受診当初感冒と診断されることが多く、実際の患者数はかなりの数に上るものと推察される。

2. 感染源

C. jejuni 食中毒発生時における感染源の特定は極めて困難である。それは少量感染(10²個以上)の成立、長い潜伏時間(2～5日)、加えて通常の大気条件下で本菌は急速に死滅する生理学的特徴

に起因する。しかし、患者の喫食調査ならびに施設などの疫学調査結果は、推定原因食品または感染源として、鶏肉関連調理食品(トリ刺し、鶏鍋、焼き鳥など)およびその調理過程の不備(二次汚染、加熱不十分)を強く示唆している。私共の最近の調査でも、鶏肉表面および内臓からの本菌陽性率は80～90%に達していることを明らかにしている。なお、欧米では生牛乳を原因食とする事例が多いが、わが国では加熱殺菌乳が流通しており、当該食品による発生例はみられていない。この他、井水、湧水および簡易水道水を感染源とした水系感染事例が、わが国では少なくとも12例確認されており、その原因の大部分は不十分な消毒によるものであった。

3. 疫学解析

食中毒の感染源特定などの疫学解析手法として一般的なものが血清型別である。現在カンピロバクターの血清型別について、国際型別委員会ではLior法とPenner法の2種類が承認されている。Lior法は易熱性抗原を標的としたスライド凝集反応による方法で、Penner法は耐熱性抗原を感作抗原とした受身血球凝集反応による方法である。

東京都では、以前からLior法を採用し、疫学解析を行っているが、両者を併用しより詳細な疫学解析を行うのが望ましい。

散発下痢症患者由来*C. jejuni*の血清型ではLIO4の検出率が最も高くLIO1、LIO2、LIO7、TCK1、TCK12なども高率に検出される。集団事例由来株ではLIO7が多く検出される傾向にあった。

4. 臨床症状

本菌感染者の主な臨床症状は下痢、腹痛、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、悪寒、倦怠感などであり、他の感染型細菌性食中毒と酷似するが、潜伏時間が一般に2～5日間とやや長いことが特徴である。感染性腸炎研究会資料によると、入院患者の98%に下痢が認められ、その便性状は水様便(87%)、血便(44%)、粘液便(24%)である。特に粘血便がみられる場合は、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌、腸炎ピブリオ、サルモネラなどによる腸炎との鑑別を要する。下痢は1日に10回以上に及ぶこともあるが、通常2～6回で1～3日間続き、重症例では大量の水様性下痢のために急速に脱水症状を呈する。腹痛は87%、嘔吐は38%にみられた。発熱時の平均体温は38.3℃で、サルモネラ症に比べるとやや低い。乳幼児では特に重症例が多く、また母親から乳児への垂直感染例も報告があり小児科領域においては軽視出来ない重要な菌である。しかし、一般的には*C. jejuni* 感染症の予後は、一部の免疫不全患者を除き死亡例も無く良好な経過をとる。

5. 治療

患者の多くは、自然治癒し予後も良好である場合が多く特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対症療法と共に適切な化学療法が必要である。第一選択薬剤としては、エリスロマイシンなどのマクロライド系薬剤が推奨される。セフェム系薬剤に対しては多くの菌株が自然耐性を示すため治療効果は望めない。

6. 薬剤感受性試験

フルオロキノロン系薬剤に対しては、近年耐性菌が増加しており世界的な問題となっている。私共は、都立病院において分離された散発下痢症由来*C. jejuni*のキノロン系抗菌剤4種(NFLX, OFLX, CPFX, NA)に対する耐性菌出現頻度について調査を行っている。1989年は4%程度であったが、1993年以降増加傾向が顕著となり1999年には耐性菌の占める割合が30%になった(図1)。従って本剤を使用する際は、この点を念

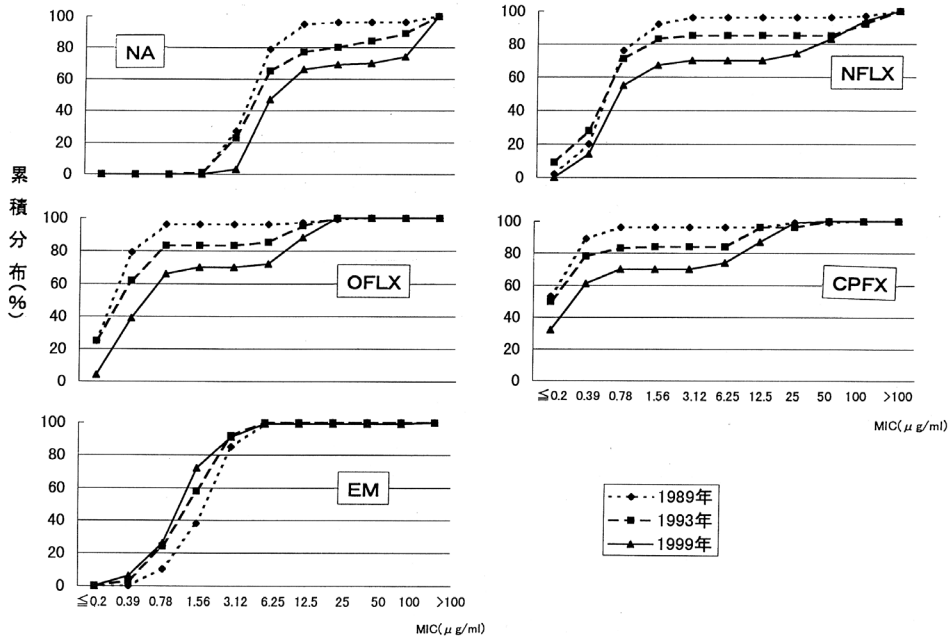


図1 *C. jejuni* に対する各種薬剤の MIC の年次別推移

頭に入れた処方が必要であろう。

一方、第一選択薬剤に用いられるエリスロマイシンに対する耐性菌出現頻度は1%程度と低く、増加傾向も今のところ認められていない。

日本国内では1993年以降キノロン系薬剤に耐性を示す株が増加しているが、海外旅行者由来 *C. jejuni* の NA 耐性状況を調べたところ、国内と同様に耐性株が増加していることが明らかとなった。インド、ネパール、タイ、インドネシアなど

の国から帰国した患者から多く検出された。これは、*C. jejuni* のキノロン耐性株の増加が世界的な問題であることを示唆している。

この様な耐性菌増加の原因の一つとして、本菌の感染源として最も重要視されている鶏肉、すなわち鶏の感染症を治療する目的で、飼料中に投与されることがあるフルオロキノロン剤の影響が考えられ、今後ともトリとヒトの関係を監視していく必要がある。

Antimicrobial Resistance of *Campylobacter jejuni* Strains Isolated from Sporadic Diarrheal Patients in Tokyo

Keiko YOKOYAMA

Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health, 2-4-1, Hyakunin-cho 3-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

Campylobacter enteritis is probably the most frequent case of acute bacterial diarrhea world-wide. Recently, in European countries, the increasing of fluoroquinolone-resistant strains of *Campylobacter jejuni* has been noted.

Then, antimicrobial susceptibility to norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), nalidixic acid (NA), and erythromycin (EM) of total of 800 strains of *C. jejuni* isolated from sporadic diarrhea cases in Tokyo (1989 ~ 1994, 1998 ~ 1999) have been examined.

Number of the overall resistant strains were 104 strains (13.0%) to NFLX, 102 (12.8%) to OFLX, 102 (12.8%) to CPFX, 130 (16.3%) to NA, and 7 (0.9%) to EM. By year, resistant rates to fluoroquinolones and NA were below 5.0% during 3 years period from 1989 through 1991, but they increased significantly since 1993 and accounted for 30.0% in 1999. On the other hand, the resistant to EM has been observed only in 7 strains.

討 論 (座長：五十君静信 国立薬食衛研，阪野哲也 全農家畜衛研)

質問 (佐藤静夫，全農家畜衛研)

耐性パターンをみるとエリスロマイシン耐性株がほとんどないので，人での治療にニューキノロン剤を使用しなくても良いと思われます。また，養鶏産業では世界的にニューキノロン剤使用規制の動きが有る様ですが，この点どの様に思われますか。

答 (横山敬子)

現在，カンピロバクターのエリスロマイシンの耐性率はあまり高くないのですが，例えば，下痢などの場合，原因菌が分からないときには，ニューキノロン系薬剤の処方現状だそうす。これを投与しても，カンピロバクターには効かないことがあるそうす。カンピロバクターが原因とわかっていればエリスロマイシンを投与するべきだと思います。

養鶏産業でのニューキノロン剤使用を抑制しようとの世界的な動きは，ヒトへの治療の立場から見ると望ましいと思います。

質問 (高橋敏雄，農水省動薬検)

ギラン・バレー症候群 (GBS) 患者由来株に Lior7 型が多くかつ，その 80% がキノロン剤耐性を示しています。この疫学的背景も含め，考察をお聞かせ下さい。

答 (横山敬子)

GBS 由来 *C. jejuni* の血清型別を，LIO 型と PEN 型を組み合わせて行った結果，GBS 患者から分離される血清型は LIO 7 / PEN19 が過半数を占めていました。結城 (獨協大学) らは，GBS 発症機序として，特定の免疫学的背景を有する患者が GM1 様リポ多糖と Penner 19 型の型物質を有する *C. jejuni* に感染した場合，抗 GM1-IgG 抗体が産出され，運動神経が障害されて筋力が低下するという分子相同性仮説を提唱しています。

また，キノロン耐性率については GBS と関係のない下痢症患者から分離された血清型 LIO7 株も，約 78% がキノロン系薬剤に耐性でした。何故，LIO7 の耐性率が高いのかは不明です。

質問 (阪野哲也，全農家畜衛研)

実際に，ニューキノロン剤耐株であったために，治療に障害をきたした事例があるでしょうか。

答 (横山敬子)

カンピロバクター自体は，それ程重大な下痢症状を引き起こすものではないので，高齢者や乳幼児でなければ，悪化するということはないと思われます。