

山梨県における腸チフス, パラチフスの発生 状況と細菌・疫学的特徴 (1967～2000)

金子通治 野田裕之 大沼正行 大久保正弘*

Bacteriological and Epidemiological Studies on Typhoid, Paratyphoid Fever
in Yamanashi Prefecture (1967～2000)

Michiharu KANEKO, Hiroyuki NODA, Masayuki OHNUMA
and Masahiro OHKUBO

はじめに

腸チフス・パラチフスは、従来明治30年(1897)に制定された「伝染病予防法」の法定伝染病11疾患のなかに分類されてきた。しかし、平成11年(1999)4月1日より施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(法律第114号 平成10年10月2日公布)(以下、感染症法という)では新しく二類感染症として分類された。

新しい感染症法では結核以外のすべての感染症を対象としている特徴があり、感染力と病気の重篤性を考慮した危険性の高さによって一～四類に類型化している。二類感染症は腸チフス、パラチフスのほか急性灰白髄炎、コレラ、細菌性赤痢およびジフテリアがある。

このように腸チフス、パラチフスは、一般のサルモネラ感染症とは区別され、チフス性疾患として扱われ持続性の高熱を主徴とする。それぞれ腸チフス菌(*S. Typhi*)、パラチフスA菌(*S. Paratyphi A*)の感染によって起こり、菌血症と腸管の局所の病変を特徴とする全身性感染症である。かつては国内での集団発生による患者が多数を占めていたが、近年は衛生環境の改善、衛生教育の徹底などにより患者数も大幅に減少した。現在は海外渡航後に発症する割合が増え、輸入感染症として考えられている。山梨県においても、近年は腸チフスの発生例は輸入感染症としてとらえられる事例が多くなってきており、最近発生した5事例はいずれも海外渡航後に発症している。

そこで今回は、感染症法で二類感染症に分類されたこの腸チフス、パラチフスの発生を予防するための疫学的基礎資料を作成するため、山梨県における腸チフス、パラチフスについて過去の発生状況と現在の動向および原因菌としての腸チフス菌、パラチフスA菌の細菌学的特徴を検討したので報告する。

材料および方法

1. 供試菌株

1967年からの疫学調査であるが、菌株は腸チフス菌が1977年から2000年までに分離された計17株、パラチフスA菌が1986年からのパラチフス患者由来の6株である。

2. 腸チフス、パラチフスA菌の同定法

腸チフス菌、パラチフスA菌の同定は、常法¹⁾どおり生化学的および血清学的性状検査から同定した。

3. 薬剤感受性試験法

NCCLS法の規格に準拠した一濃度ディスク法(BBLセンシディスク)によった。使用薬剤は前報²⁾の15薬剤、すなわちSA, SM, TC, CP, KM, ABPC, CET, CFX, LMOX, スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤いわゆるST合剤, NFLX, CL, FOM, GM, NAに、ドキシサイクリン(DOXY), セフトキシム(CTX), シプロフロキサシン(CPFX)の3剤を加えた18薬剤を使用した。

4. プラスミドの検出

KadoとLiuの方法³⁾に準拠し、前報²⁾のとおり実施した。標準プラスミド保有株として、サルモネラL156株、大腸菌NR1株およびV517株を用いた。

5. フェージ型別

腸チフス菌、パラチフスA菌のフェージ型は菌株を国立感染症研究所に送付し、型別を依頼した。

* : 山梨県福祉保健部健康増進課

6. DNAの制限酵素による切断パターン分析

パルスフィールド電気泳動法 (PFGE 法) を利用し実施した。スタートの試料は液体培養菌を用い、前報²⁾ 同様に行なった。制限酵素は Bln I および Xba I を用いた。電気泳動装置は CHEF-DR II (Bio-Rad) を使用した。

結果および成績

1. 全国の腸チフス発生状況

表 1 に全国の腸チフスの発生状況^{4)~7)} を山梨県の発生数とあわせて示した。1974 年からは海外渡航者下痢症を輸入例としてのせた。全国の発生数は 1986 年までは、毎年 200 事例以上みられた。1966 年~1969 年までの間の最高発生数は、1966 年の 893 事例であった。1970 年代の最高発生数は 1975 年の 570 事例、1980 年代のそれは 1980 年の 371 事例、1990 年代のそれはさらに下がって 1993 年の 126 事例であり、年代、年とともに腸チフスの全国の発生数は減少した。1994 年からはさらに減少し、2000 年までいずれも二桁台の発生数であった。

輸入例数は、1976 年から急激に増加し、毎年 25 事例以上の発生数がみられた。1990 年代に入り 50 以上の事例数がみられるようになり、1999 年は過去最高の 64 事例が輸入例数であった。近年になるほど発生数のうち輸入例数の占める割合が 60~86% と高くなった。

山梨県の発生数は、1966 年からの統計では、1967 年の 5 事例が最も多く、次いで 1974 年の 4 事例、1988 年および 1989 年の 3 事例がそれに続いた。腸チフスの発生がみられたのは 35 年間のうち 17 年であった。

2. 山梨県における腸チフスの発生状況

表 2 に山梨県内の腸チフス発生状況の一覧を示した。1967 年から 2000 年までの 34 年間で計 31 名の感染者がみられた。患者が 26 名で、保菌者が 5 名であった。保菌者 5 名のうち 4 名は、腸チフス患者発生にともなう接触者家族検便で菌が分離されたヒトである。他の 1 名は集団赤痢発生時の接触者検便による保菌者検索でみつかったヒトである。これら保菌者の菌検出材料はいずれも糞便であったが、患者の場合は 26 名のうち 22 名が血液由来と腸チフスの臨床症状の特徴を示した。ほかは糞便由来が 3 名、胆汁由来が 1 名であった。

近年は全国で感染者の輸入例数の占める割合が高くなってきたが、山梨県においても同様で、輸入例数 6 例は 1988 年~2000 年までの最近の事例であった。渡航先はインド亜大陸等で表 2 のとおりである。

表 1 全国の腸チフス発生状況

年	全国発生数	輸入例数 (%)	山梨県発生数
1966	893	—	—
1967	511	—	5
1968	390	—	—
1969	417	—	—
1970	211	—	—
1971	276	—	2
1972	304	—	1
1973	258	—	—
1974	325	8 (2.5)	4
1975	570	14 (2.5)	1
1976	435	47 (10.8)	—
1977	384	28 (7.3)	2
1978	437	31 (7.1)	—
1979	499	41 (8.2)	—
1980	371	26 (7.0)	—
1981	363	32 (8.8)	1
1982	313	28 (8.9)	—
1983	329	37 (11.2)	—
1984	228	47 (20.6)	1
1985	253	42 (16.6)	2
1986	208	46 (22.1)	1
1987	151	41 (27.2)	—
1988	110	33 (30)	3
1989	123	47 (38.2)	3
1990	116	54 (46.6)	—
1991	106	45 (42.5)	—
1992	76	28 (36.8)	1
1993	126	42 (33.3)	—
1994	74	35 (47.3)	—
1995	61	37 (60.7)	1
1996	76	46 (60.5)	—
1997	76	50 (65.8)	1
1998	61	36 (59.0)	—
1999	86	64 (74.4)	1
2000	51	44 (86.3)	1

3. 腸チフス感染者の年齢・性別分布

感染者の年齢を 10 歳ごとに区切って、年齢群として表 3 に示した。20~29 歳の年齢群が最も多く、7 名で、22.6% を占めた。次いで 0~9 歳が 5 名、16.1%、10~19 歳および 50~59 歳の年齢群がそれぞれ 4 名ずつで、12.9% の順であった。分布がみられなかったのは、70~79 歳の男の年齢群のみであった。感染者の最高齢者は 86 歳、男で、最低齢者は 1 歳、女であった。性別では男 15 名、女 16 名とほぼ同数で、差はみられなかった。

4. 腸チフス感染者の発生月別分布

表 4 に感染者の発生月別分布を示した。年間を通して 1~12 月までのいずれの月も感染者の発生がみられた。最多発生月は 9 月で、9 名、29.0% であったが、とくに季節による発生の特徴はみられなかった。

表2 山梨県における腸チフス発生状況

No.	発生年月	年齢・性	菌検出材料	フェージ型	海外渡航後	備考
1	1967.03.	52・F (P) ^{*1}	血液	D2	—	
2	" 09.	30・M (P)	"	B2	—	
3	" 09.	28・F (P) ^{*2}	糞便	B2	—	No.2の家族
4	" 09.	62・M (C) ^{*2}	"	B2	—	"
5	" 09.	56・F (C)	"	B2	—	"
6	1971.01.	10・M (P)	血液	H	—	
7	" 05.	48・F (P)	"	H	—	
8	1972.02.	3・M (P)	"	D2	—	
9	1974.07.	9・M (P)	"	D2	—	
10	" 08.	9・F (P)	"	UT	—	
11	" 12.	43・M (P)	"	M1	—	
12	" 12.	5・M (P)	"	M1	—	
13	1975.09.	54・M (P)	"	E2	—	
14	1977.04.	24・F (P)	"	J1	—	
15	" 06.	11・F (P)	"	E1	—	
16	1981.01.	66・F (P)	"	A degraded	—	
17	1984.09.	71・F (P)	糞便	D2	—	
18	1985.02.	12・F (P)	血液	M1	—	
19	" 09.	86・M (P)	胆汁	D2	—	
20	1986.01.	29・M (P)	血液	E1	—	
21	1988.08.	16・F (P)	"	E1	—	
22	" 08.	75・F (C)	糞便	E1	—	No.21の家族
23	" 12.	48・M (P)	血液	B1	◎ ^{*3}	フィリピン
24	1989.09.	1・F (P)	"	DVS	—	
25	" 09.	58・F (C)	糞便	DVS	—	No.24の家族
26	" 10.	81・F (C)	"	DVS	—	保菌者検索 ^{*4}
27	1992.10.	31・F (P)	血液	B1	◎	フィリピン
28	1995.11.	29・M (P)	"	B2	◎	インド
29	1997.10.	22・M (P)	糞便	J1	◎	中国、インド、パキスタン
30	1999.04.	29・M (P)	血液	D2	◎	インドネシア
31	2000.04.	22・M (P)	"	E1	◎	インド

*1: (P)患者 *2: (C)保菌者 *3: ◎海外渡航後発症/備考は渡航先 *4: 赤痢集団発生時の保菌者検索より分離

5. 腸チフスのフェージ型別分布

フェージ型 (PT) 別の分布を表5に示した。現在、腸チフス菌は Vi フェージにより 106 の型に分類されているが、山梨県で分離された 31 株のうち 26 株は計 8 つの型に分けられた。ほかの 5 株 (16.1%) は型別されなかった。全国的に分離頻度の高い⁷⁻⁹⁾ PT D2, E1, M1 と B2 が比較的多く分離された。分離頻度はそれぞれ 19.4%, 16.1%, 9.7%, 16.1%であった。

6. 全国のパラチフス発生状況

表6に1985年からの全国のパラチフス発生数^{6, 7)}を山梨県の発生数とあわせて示した。年によって多少の差異は認められるが、いずれも二桁台の発生数であった。しかし、2000年はとくに発生数が減少し13例で、1985年からの成績では最も少ない事例数であった。また、海外渡航後に発症した輸入例は近年ほどその割合が腸チフス事例同様に増加していた。

7. 山梨県におけるパラチフス発生状況

表7に山梨県のパラチフス発生状況と患者の年齢、性別、分離菌の由来、フェージ型等を示した。計6事例みられ、1987年、1989年、1995年に各2事例ずつであった。患者は17~66歳までの幅があり、男女とも3名ずつで、菌検出材料はいずれも血液であった。フェージ型は全国では1型と4型が多い⁷⁻⁹⁾が、山梨県では1型はみられたが4型株による発生はなかった。3型株による事例が1995年に1事例みられた。海外渡航後の発症例は2事例で、渡航先は表7に示したとおりである。

8. 腸チフス菌、パラチフス A 菌の薬剤感受性とプラスミドの検出

供試した腸チフス菌 17 株、パラチフス A 菌 6 株の薬剤感受性試験の結果、腸チフス菌は 16 株が使用した 18 薬剤すべてに感受性を示した。しかし、残りの 1 株である表2の No.31 の 2000 年 4 月に分離された株は NA 耐性を示し、SM も中等度耐性を示した。パラチフス A 菌は 6 株のうち 4 株が FOM 耐性で、他の 2 株は感受性株であった。

表3 腸チフス感染者の年齢・性別分布

性	年 齢 群 (歳)									計 (%)
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80	
男	3	1	5	1	2	1	1	0	1	15 (48.4)
女	2	3	2	1	1	3	1	2	1	16 (51.6)
計	5	4	7	2	3	4	2	2	2	31
(%)	(16.1)	(12.9)	(22.6)	(6.5)	(9.7)	(12.9)	(6.5)	(6.5)	(6.5)	(100)

表4 腸チフス感染者の発生月別分布

性	発 生 月												計
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
男	2	1	0	2	0	0	1	0	4	1	1	3	15
女	1	1	1	1	1	1	0	3	5	2	0	0	16
計	3	2	1	3	1	1	1	3	9	3	1	3	31
(%)	(9.7)	(6.5)	(3.2)	(9.7)	(3.2)	(3.2)	(3.2)	(9.7)	(29.0)	(9.7)	(3.2)	(9.7)	(100)

表5 腸チフス菌のフェージ型別分布

フェージ型	B1	B2	D2	E1	E2	H	J1	M1	A degraded	DVS	UT	計
株数	2	5	6	5	1	2	2	3	1	3	1	31
(%)	(6.5)	(16.1)	(19.4)	(16.1)	(3.2)	(6.5)	(6.5)	(9.7)	(3.2)	(9.7)	(3.2)	(100)

また、プラスミドの検出を試みた結果、腸チフス菌、パラチフス A 菌ともに供試したすべての株はプラスミドの保有がみられなかった。薬剤感受性試験の結果の表とプラスミドプロファイルの図は省略した。

9. 腸チフス菌、パラチフス A 菌の DNA 切断パターン分析

図1に PFGE 法による腸チフス菌とパラチフス菌の DNA 切断パターンを示した。この図は制限酵素 Bln I で切断したパターンである。レーン No.1~17 までが腸チフス菌（レーン No.7 と 7' は同一患者で No.7 は血液由来、No.7' は糞便由来株、表2にはレーン No.7' の株については記載せず）で、レーン No.21~26 がパラチフス A 菌である。M はマーカーでラムドラダーである。

散発事例が多いため、切断パターンも同一なパターンを示すことが少なかった。しかし、レーン No.5 と 6 のような家族間の分離事例では、2本のバンドの違いはあるものの同じパターンを示した。また同一患者で、由来の異なった株である No.7 と 7' では同一のパターンであると予想されたが、1本のバンドの相異が観察された。

パラチフス A 菌においては、関東近県で一時的に多く分離された PT 1 菌（レーン No.23, 24）は同一のパターンを示した。

考 察

腸チフス、パラチフスは、1999年4月1日より施行された感染症法で、二類感染症として位置づけられた。法が新しく変わったこともあり、山梨県の今までの腸チフ

ス、パラチフスの発生状況、全国の発生状況を調べ、疫学的および細菌学的に検討を加え同感染症予防のための疫学的基礎資料とした。

腸チフス、パラチフスは経口感染症であり、感染源はヒトのみである。従って、衛生環境が整備されていなかった時代はその発生数も多くみられたが、衛生環境の改善、衛生水準の向上により腸チフスの国内の発生数は大幅に減少し、近年は二桁台の発生数で25年前の約1/10となっている。腸チフスの発生数は、1980年代後半から輸入感染症としての傾向が強くなり、1995年から2000年までいずれの年も感染者の過半数が輸入事例であった。とくに1999年、2000年は約3/4以上が輸入事例でより一層輸入感染症として位置づけることができるであろう。パラチフスも腸チフスと同様な発生傾向であったが、全国の発生数は腸チフスほど顕著な減少はみられず、年によって差異がみられた。輸入例数の占める割合は最近2年（1999,2000年）は80%台で、とくに高率で目立った。全国の腸チフス、パラチフスの輸入事例の推定感染国は50%以上がインド亜大陸である⁷⁾といわれているが、山梨県内の事例も同じ傾向を示した。

山梨県における腸チフス感染者の年齢、性別は、全国の傾向⁷⁾である20代の年齢層、男性が多いという特徴と全く同様で、20~29歳の年齢群でこの群の男性が最多であった。腸チフスの発生月は全国では春から夏にかけて多い傾向にある⁷⁾といわれるが、山梨県では9月が多かったが、全体としては季節による特徴はみられなかった。一方パラチフスは、全国の成績⁶⁾をみると、年によって流行時期があり、冬季の場合、夏季の場合があり、食品が原因であると推定される事例が多くみられた。

フェージ型についてみると、腸チフス菌ではPT B1, D2, E1, M1が全国で比較的多く分離されている。とくにE1の分離数は1999年、2000年の2年間で48事例あり、うち41事例、85.4%が輸入事例であるという特徴がみられた。山梨県の場合もほぼ同様で、PT D2, E1, B2, M1が多かった。1992年からの分離株はすべて輸入例であり、しかもPTはすべて異なっており、近年の国際交流を考慮するとPTの多彩化も予想される。

腸チフス菌は従来薬剤感受性菌が多くみられたが、近年は海外渡航後の発症例患者からSM, TC, CP, ABPC, ST合剤の多剤耐性腸チフス菌の分離例⁷⁾もあり、現在は腸チフス、パラチフスの治療の第一選択薬であるニューキノロン剤が治療薬として使用されている。しかし、国外でこのニューキノロン剤に耐性をもつ菌の存在が報告

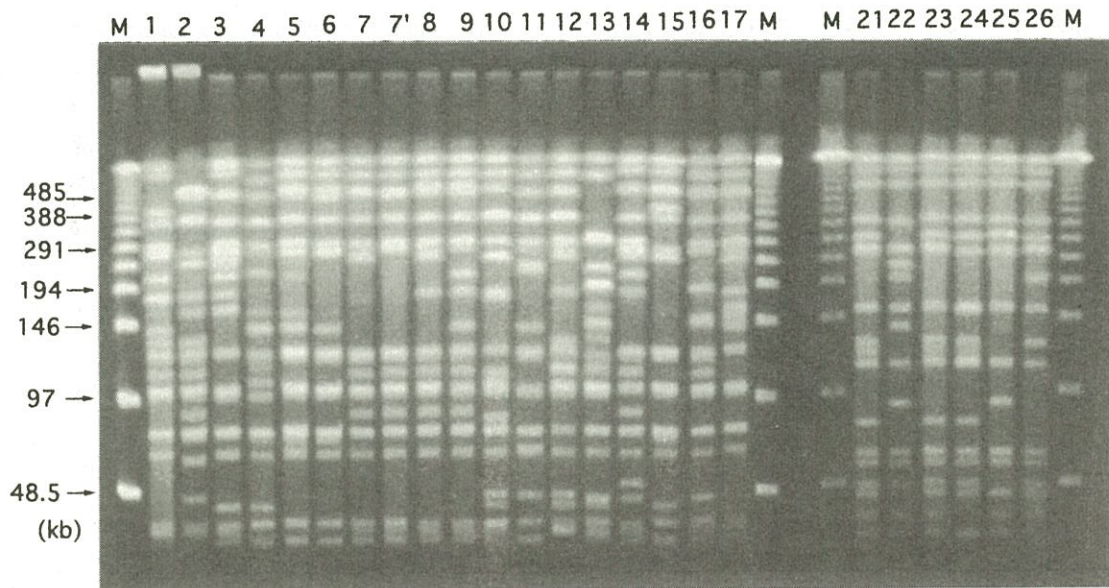
表6 全国のパラチフス発生状況

年	全国発生数	輸入例数(%)	山梨県発生数
1985	47	29 (61.7)	—
1986	32	11 (34.4)	—
1987	27	13 (48.1)	2
1988	33	19 (61.7)	—
1989	61	12 (34.4)	2
1990	24	14 (48.1)	—
1991	22	16 (61.7)	—
1992	29	8 (34.4)	—
1993	44	19 (48.1)	—
1994	51	21 (61.7)	—
1995	71	40 (34.4)	2
1996	31	20 (48.1)	—
1997	36	26 (48.1)	—
1998	49	24 (61.7)	—
1999	28	25 (34.4)	—
2000	13	11 (48.1)	—

表7 山梨県におけるパラチフス発生状況

No.	発生年月	年齢・性	菌検出材料	フェージ型	海外渡航後	備考
1	1987.02.	17・M(P)* ¹	血液	1	—	
2	" 12.	37・F(P)	"	1	◎* ²	インド、ネパール
3	1989.03.	32・M(P)	"	1	—	関東近県発生
4	" 03.	66・F(P)	"	1	—	"
5	1995.04.	24・M(P)	"	1	◎	来日外国人(インドネシア)
6	" 08.	50・F(P)	"	3	—	

*¹: (P)患者 *²: ◎海外渡航後発症/備考は渡航先



レーンNo. 1~17: 腸チフス菌
 レーンNo. 1: 表2のNo.17
 " No. 2: " No.18
 " No. 3: " No.19
 " No. 4: " No.20
 " No. 5: " No.21
 " No. 6: " No.22
 " No. 7: " No.23
 " No. 7': — —
 " No. 8: 表2のNo.25
 " No. 9: " No.24
 " No.10: " No.26
 " No.11: " No.27
 " No.12: " No.28

レーンNo.13: 表2のNo.29
 " No.14: " No.30
 " No.15: " No.31
 " No.16: " No.14
 " No.17: " No.16

レーンNo.21~26: パラチフスA菌

レーンNo.21: 表7のNo. 1
 " No.22: " No. 2
 " No.23: " No. 3
 " No.24: " No. 4
 " No.25: " No. 5
 " No.26: " No. 6

レーンM: マーカー, ラムダラダー

図1 腸チフス菌, パラチフス A菌のDNA切断パターン (Bln I)

されるようになるにつれ、わが国でもニューキノロン低感受性株が出現してきている⁷⁾ 現状にある。山梨県内で分離された腸チフス菌は感受性株が多かったが、2000年4月に分離されたNo.31の株はNA耐性を示し、薬剤耐性菌の作用機序の面から興味深い。ニューキノロン低感受性腸チフス菌、パラチフス菌もニューキノロン高度耐性菌に変化していくとも予想⁷⁾ されていることから、今後薬剤耐性菌については十分に注目、監視する必要がある。

DNA切断パターンの比較分析では、顕著な集団発生事例がなかったため、同一パターンを示す株が少なくしかも例数も限られていたので比較は困難であった。また、新鮮株でなく、保存株を起こしての実験であったので図1のレーンNo.7とNo.7'のように違いがみられ検討は難しかったが、diffuse outbreakの事例もあり、DNA切断パターン分析は今後も継続実施しなければならない。疫学マーカーであるPT^{10, 11)} はもちろんのこと、今回実施したPFGE法^{12, 13)} やその他の分子生物学的手法^{14, 15)} を用いてチフス菌株間の識別をしている現状にあり、これらの性状についても検討を加えていかなければならないであろう。

腸チフスの感染源はヒトであり、また腸チフス菌の保菌者は胆道系に長期保菌する傾向があるので、感染源対策も重要である。感染経路は経口感染であり、ヒトからヒトへの直接伝播よりむしろ菌に汚染された食品、飲み水が感染源となり発症するケースが多いと考えられる。従って、ヒトが感染源であることから腸チフス、パラチフスの感染予防は、赤痢同様に手洗いの励行が基本である。流行時はもとより、感染を受けたことのある高齢者等は、乳幼児の世話をする場合、とくにこの手洗いの励行の徹底がのぞまれる。

また、近年の腸チフス、パラチフスの発生は、輸入感染症としての性格が強い。従って、これらの菌の汚染が多いと予想される国や、衛生環境の不備な国への渡航の際は、食べ物の生食や飲み水に十分注意を払う必要があると考える。

文 献

- 1) 厚生省監修：微生物検査必携 細菌・真菌検査，第3版，p.D43～D54，日本公衆衛生協会，東京（1987）
- 2) 金子通治ら：山梨衛公研年報，42，17～24（1998）
- 3) Kado, C. I. & Liu, S. T. : J. Bacteriol., 145, 1365～1373（1981）
- 4) 山崎修道ら：感染症予防必携 付表，p.528～529，日本公衆衛生協会，東京（1999）
- 5) 国立予防衛生研究所，厚生省保健医療局エイズ結核感染症課：病原微生物検出情報，15,73～74（1994）
- 6) 同上：同上，17，296～297（1996）
- 7) 国立感染症研究所，厚生労働省健康局結核感染症課：病原微生物検出情報，22，55～56（2001）
- 8) 中村明子，伊藤健一郎，大橋 誠：日本の感染性腸炎，151～168，菜根出版，東京（1986）
- 9) 中村明子：日本の感染性腸炎Ⅱ，121～129，菜根出版，東京（1997）
- 10) Guinee, P. A. M., and W. J. Van Neuweneen : Methods Microbiol., 11, 157～191（1978）
- 11) Hickman-Brenner, F. W., J. J. Farmer III, and Regional Centers for *Salmonella typhi* Bacteriophage Typing in the United States. : J. Clin. Microbiol., 17, 172～174（1983）
- 12) Thong, K-L. et al. : J. Clin. Microbiol., 32, 1135～1141（1994）
- 13) Nair, S. et al.: Epidemiol. Infect., 13, 391～402（1994）
- 14) Navaro, F. et al. : J. Clin. Microbiol., 34, 2831～2834（1996）
- 15) Franco, A. et al. : J. Clin. Microbiol., 30, 2187～2190（1992）