

千葉県における腸チフス・パラチフスの発生状況 (1971-2004) - 33年間の変遷と現在の問題点 -

依田 清江, 内村真佐子

Survey for Typhoid and Paratyphoid fever in Chiba prefecture during 1971-2004

K. YODA and M. UCHIMURA

I. はじめに

かつて腸チフスやパラチフスといえば代表的な伝染病であり、致命的な経過をたどることも稀ではなかったが、その後、日本においては社会の衛生環境や人々の衛生観念の改良等で発生数は激減し、抗生物質の普及等に伴って死亡例はほとんどなくなった。しかし、発生数が減少したとはいえ現代においても、ひとたび発症すれば適切な治療が行われない限り重篤な経過をたどるし、快復しても健康病原体保有者（保菌者）となれば将来の感染源となり得る。腸チフスおよびパラチフスの原因菌は *Salmonella* (*S.*) *Typhi* および *S. Paratyphi* A である。千葉県は、昭和41年の厚生省公衆衛生局長通達「腸チフス対策の推進について」に基づき、平成11年以後は「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」に基づき千葉県内で分離された *S. Typhi* および *S. Paratyphi* A を衛生研究所に収集し菌の同定確認、細菌学および分子疫学的解析、発生状況に関する情報収集・解析等を行ってきた。33年間の解析結果を報告する。また、近年、明らかになってきた菌の同定や診断における問題点について検討したので報告する。

II. 材料および方法

平成16年12月現在、衛生研究所が保有している *S. Typhi* 225 株および *S. Paratyphi* A 76 株を対象に、衛生研究所で実施された生化学性状および血清型別検査、薬剤耐性検査、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法による遺伝子解析、国立感染症研究所で実施したファージ型別および管轄の県内各保健所で実施した発生状況調査結果を解析した。

なお、千葉市は1992年政令市へ移行し、これに伴って1996年以後千葉市内で検出された *S. Typhi* 9 株および *S. Paratyphi* A 8 株は千葉市保健所・環境保健研究所で分離・保存された。

III. 結果および考察

1. 腸チフスの発生状況

図1は1971年から2004年までに千葉県内で検出された *S. Typhi* 225 株を由来別に示す。*S. Typhi* は1970年代から1980年代にかけては国内感染者あるいは保菌者から多く分離されたが、1980年代

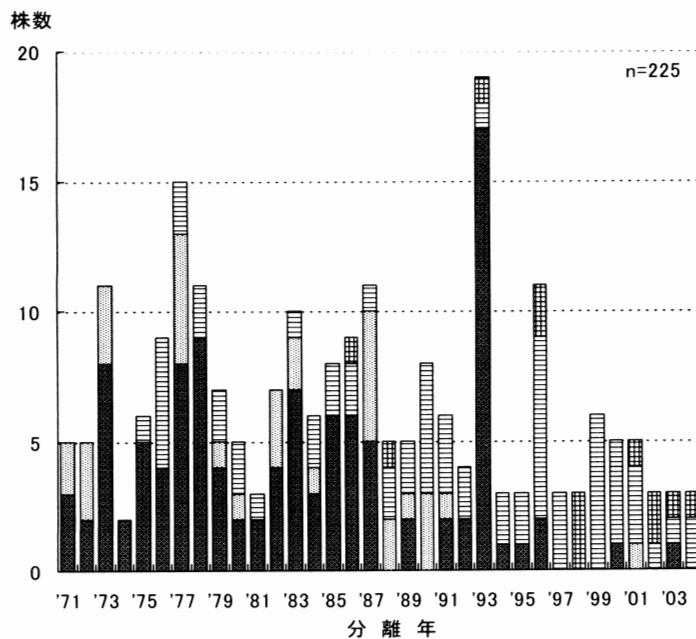


図1 千葉県における *S. Typhi* 検出状況。

■: 国内感染者, ▨: 保菌者, ▩: 海外感染者, ▪: 外国籍者

後半から減少した。1993年はフェージ型M1による国内広域発生があり¹⁾例外である。腸チフスは*S. Typhi*を含む糞便で汚染された水や食品、あるいは手指からの経口感染症であるが、その源は保菌者である。表1は県内発生の国内感染例で、感染源が特定あるいは推定できた事例を示す。感染経路の9割以上が保菌者から家族あるいは関係者への伝播であった。感染源となった保菌者は女性が多く、しかも高齢者(平均73才)であった。図2は腸チフス患者および保菌者の性・年齢別分布であるが、保菌者は高齢女性が圧倒的に多いことが解る。図1に示したとおり1990年代以後、県内保菌者からの*S. Typhi*分離は稀となったが、これは、かつて腸チフスの流行が盛んだった頃に保菌者となった人々が高齢となり、亡くなったためかも知れない。この保菌者の減少が国内感染例の減少に寄与していると考えられる。

表1 腸チフスの感染源が特定・推定できた事例

事例	発生年月	患者数(人)	感染源性・年齢	感染経路
1	'72/08	1	女・83	保菌者から家族へ
2	'73/03	1	女・75	保菌者から家族へ
3	'77/04	1	女・77	保菌者から家族へ
4	'77/10	1	女・69	保菌者から家族へ
5	'78/06~ '82/09	5	女・46	保菌者(飲食店従業員)から飲食店利用者へ
6	'82/06	1	女・70	保菌者から家族へ
7	'83/10	1	女・86	保菌者から家族へ
8	'84/06	1	女・73	保菌者から家族へ
9	'84/10	1	男・77	保菌者から家族へ
10	'85/06~ '87/05	9	不明	親戚の複数家族に発生 感染経路は不明
11	'87/06	1	女・79	保菌者から家族へ
12	'87/08	1	男・80, 女・63	保菌者から家族へ
13	'87/11	1	女・68	保菌者から家族へ
14	'91/01	1	女・82	保菌者から家族へ
15	'96/05	2	女・24	患者から家族へ
16	'98/12	1	女・77	保菌者から家族へ

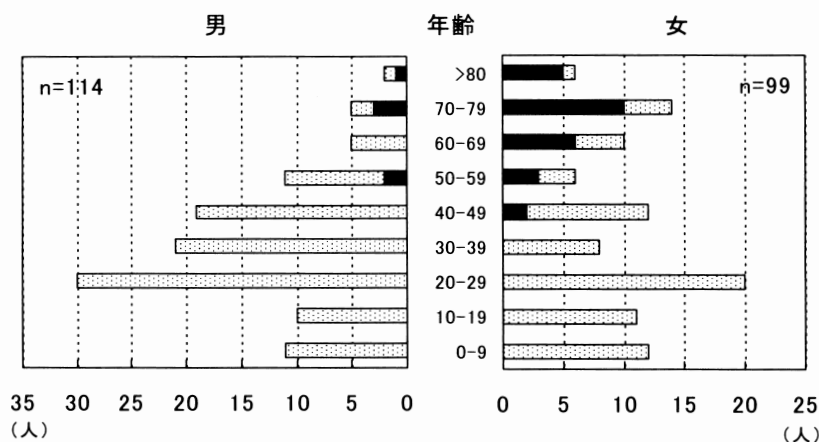


図2 腸チフス患者および保菌者の性・年齢分布。
 ■: 患者, ■: 保菌者

一方、1970年代半ばから海外渡航者からの*S. Typhi*分離が増加した。これは海外旅行が盛んになったことによるもので、近年海外からの就学者、就労者およびその家族など外国籍者からの分離が目立ってきた(図1)。表2は海外感染者由来株の国別検出状況である。*S. Typhi*はインドでの感染が最も多く、ネパール、パキスタン、バングラデッシュ等のインド周辺国と合わせると全体の4割を占める。過去5年間に限ると7割以上がこれらの国での感染あるいは国籍がこれらの国の人々からの分離であった。次いでインドネシア、タイ、フィリピン等の東南アジアでの感染が多い。韓国、中国、香港での感染は1980年代まで多かったが近年はほとんど無くなった。

2. パラチフスの発生状況

図3は*S. Paratyphi A* 76株の由来別検出状況を示す。全体の傾向は*S. Typhi*の検出状況と同様であるが、分離数は年間0~3株程度である。しかし、時に小規模な流行や集団発生があった。1993年から1994年にかけて県内の極めて限られた地域(図4)の居住者にパラチフスが流行した。患者は何れも海外渡航歴が無く、分離された*S. Paratyphi A* 8株は全てフェージ型1であったが患者相互の関連は見せず、原因は不明であった。1998年春には県内の一飲食店を利用した人々にパラチフスの集団発生があっ

表2 感染国別*S. Typhi*および*S. Paratyphi A*検出状況(1971年~2004年)(株数)

	<i>S. Typhi</i>	<i>S. Paratyphi A</i>
インド	22	9
インドネシア	17	9
タイ	8	5
ネパール	9	2
韓国	9	1
フィリピン	6	1
パキスタン	3	4
中国	5	1
香港	3	3
バングラディッシュ	4	
ミャンマー		4
カンボジア	2	1
台湾	2	1
シンガポール	1	2
マレーシア	1	
ビルマ		1
アフガニスタン	1	
チベット	1	
南米	5	
ヨーロッパ	3	1
アフリカ		1
合計	102株	46株

た²⁾。この飲食店は先の流行例発生地と同じ地域にあり、患者19人は渡航歴が無く、分離された *S. Paratyphi A* は全てファージ型4であった。そこで、*S. Paratyphi A* 保存株のうちファージ型4の株について遺伝子をPFGE法で詳しく調べた。表3は4種類の制限酵素によるPFGEパターンの相同性を示す。'93~'94流行例と'98集団例は全株の *Bln I* 切断パターンおよび *Xba I* 切断パターンが完全に一致し、一部の菌株の *Spe I* 切断パターンおよび *Xho I* 切断パターンにわずかな差があるのみであった。このようなPFGEパターンは

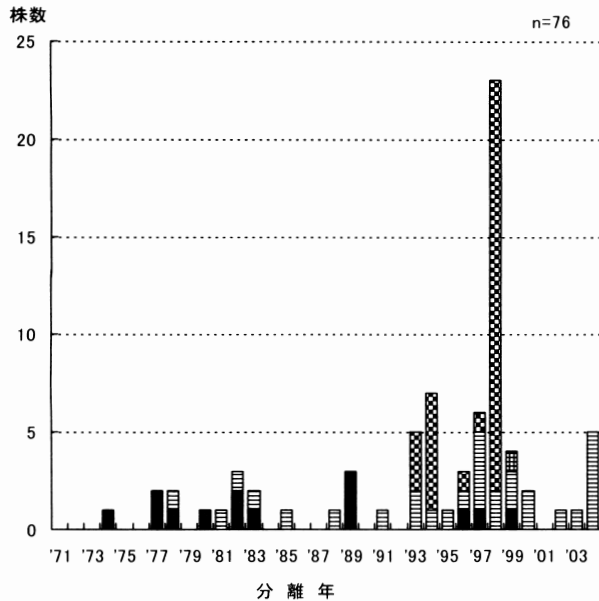


図3 千葉県における *S. Paratyphi A* 検出状況。
 ■: 国内感染者, □: 海外感染者, ▨: 外国籍者,
 ▩: 流行・集団感染者

表3 *S. Paratyphi A* (PT4) のPFGEパターン

No.	菌 株	由 来	PFGEパターン			
			<i>Bln I</i>	<i>Spe I</i>	<i>Xba I</i>	<i>Xho I</i>
1	海外	(88)	A	I	O	V
2	'93 流 行 株	(93)	B	II	P	X
3		(93)	B	II	P	X
4		(91)	B	II	P	X
5		(91)	B	II	P	X
6		(91)	B	II	P	X
7		(91)	B	II	P	X
8		(91)	B	II	P	X
9		(91)	B	II	P	X
10	海外	(96)	C	III	P	X
11	国内	(96)	B	II	P	X
12	国内	(97)	B	II	P	X
13	海外	(97)	D	II	P	X
14	国内	(98)	B	II	P	X
15	国内	(98)	B	II	P	X
16	海外	(98)	E	IV	Q	W
17	'98 集 団 事 例 株	(98)	B	II	P	X
18		(98)	B	II	P	X
19		(98)	B	II	P	X
20		(98)	B	II	P	X
21		(98)	B	II	P	X
22		(98)	B	II	P	X
23		(98)	B	II	P	X
24		(98)	B	II	P	X
25		(98)	B	II	P	X
26		(98)	B	II	P	X
27		(98)	B	II	P	X
28		(98)	B	II	P	X
29		(98)	B	II	P	X
30		(98)	B	II	P	X
31		(98)	B	II	P	X
32		(98)	B	II	P	X
33		(98)	B	II	P	X
34	(98)	B	II	P	X	
35	(98)	B	II	P	X	
36	海外	(98)	F	III	U	X
37	国内	(99)	J	II	T	Z

細字：国内感染例、太字：海外感染例、太枠内：PFGEパターン一致例

海外感染由来株では見られなかったが、国内感染例のうち1996年から1998年に発生した散発例由来の4株に見られた。この散発例患者の居住地も先の事例と同一地域であった(図4)。これらのことから約6年間にわたって千葉県の特定地域に発生したパラチフスの流行および集団発生例とその間に発生した散発例の一部、合計31例の感染源は同一であり、一人の保菌者から伝播したことが推定された。この事例は上下水道が整備された現代においても、保菌者が源となってチフス症の流行・集団発生が起こり得ることの教訓となった。



図4 千葉県におけるパラチフスの流行・集団発生分布地図
 ●: '93~'94年流行例, ●: '98年集団例, ○: '96~'98年散発例,
 ■: 飲食店

3. 腸チフス・パラチフスの診断における問題点

腸チフスおよびパラチフスの診断は通常、臨床症状・徴候と原因菌である *S. Typhi* および *S. Paratyphi A* の分離・同定によってなされるが、それは必ずしも簡単ではない。過去10年間に千葉県内で発生した腸チフスの診断に要した日数(初診から菌の分離・同定までの日数)は平均17.5日(7-33日)、パラチフスは平均18.8日(5-52日)である。人の感染症として長い歴史を有し、原因菌の分離・同定法が確立されているこれらの疾患で、診断技術も進歩している現在、その診断にこれ程の時間を要する原因について分析した。

1) チフス症に対する認識の欠如

腸チフス・パラチフスの診断における第1の問題点は、これらの疾患が稀になったために多くの医師はチフス症の臨床経験が無く、疾患に対する認識が乏しいことである。

1971年以後、県全体の腸チフス・パラチフス患者数は平均9.2人/年である。単純に考えると県内で(幸運にも?)チフス症の臨床経験が出来る医師は年間10人に満たないことになる。我々は、チフス症の流行や集団発生を感知したら可能な限り速やかに千葉県医師会等に周知するよう努めてきたが、チフス症発生時の調査票で見ると、初診時にチフス症を疑われ必要な検査が実施された例はほとんど無かった。

2) 腸チフス・パラチフスの症状・徴候の変化

腸チフス・パラチフスの診断における第2の問題点は、近年こ

これらの疾患の症状・徴候が変化していることである。

従来、典型的なチフス症の症状・徴候³⁾は10日から2週間の潜伏期の後、発熱で発症し第1病週は頭痛、倦怠感、食欲不振、骨格筋痛、便秘等であるが第2病週にかけて本症の特徴である徐脈、脾腫、バラ疹が現れ発熱は持続する。第3病週には腸出血、腸穿孔を起こすことがあり第4病週以後回復期となる。基本的に腸チフスとパラチフスの症状・徴候に差はない。しかし、感染性腸炎研究会の1985－1994年の調査成績⁴⁾によると腸チフス227例・パラチフス88例中、比較的徐脈58.5%、脾腫27.2%、バラ疹は18.5%にとどまり、一方、第1病週の下痢が56.6%にみられた。これらの傾向は千葉県内の最近の発症例で一層顕著となっている。表4に過去5年間に県内で発生した23症例の症状を示す。徐脈、脾腫、バラ疹は1－3例のみであったが発熱とほぼ同時期に下痢を呈した症例が20例あった。いまや腸チフス・パラチフスの第1－2病週の主訴は発熱、下痢、頭痛である。千葉県の症例でも初診時はインフルエンザ、感冒、感染性腸炎、ストレス性腸炎等と診断されることが多かった。

表4 腸チフス・パラチフスの症状・徴候
(過去5年間の23症例)

症状・徴候	例	%
発熱	23	100.0
下痢	20	87.0
頭痛	7	30.4
吐き気、嘔吐	5	21.7
腹痛	4	17.4
脾腫	3	13.0
腸出血	3	13.0
肝障害	2	8.7
意識障害	2	8.7
徐脈	1	4.3
バラ疹	1	4.3

3) 菌の検出における問題点

近年、抗菌薬の使用法がしばしば議論されるが、千葉県内症例の調査結果でも腸チフスあるいはパラチフスと診断される以前に抗生物質や解熱剤が投与されることが一般的であった。上述のとおり、持続する発熱は本疾患の最も特徴的な症状であるが、抗生物質や解熱剤によって一時的に軽快し再び発熱する。県内事例で患者は再発すると別の医療機関を受診することが多く、新たに抗生物質が処方され多少の回復を得るが何れ悪化し、医療機関を転々

とするうちに意識障害や腸出血を来して緊急入院となる例が少なくなかった。また、抗菌薬の投与によって菌の検出率が低下したり、菌が分離されてもその性状発現が影響され、同定が困難になった例があった。菌培養に供する検体は薬剤投与の前に採取するべきであるが、それは初診の医師が菌培養の必要性を認識するかどうかにかかっている。

一方、菌培養に供する検体の種類が問題である。S. Typhiは経口で腸管に達すると、主に小腸のパイエル板から侵入し食細胞に寄生して増殖する。その後リンパ行性に血中に入り、網内系で増殖する。この第1病週から第2病週にかけて血液培養を行えば、80－90%の割合で菌を検出できるといわれている^{3,4)}。その後、尿からも分離されるようになり、第3病週以後は便から高率に検出される。このような菌増殖部位に伴う菌検出部位・材料の推移は、近年の症状・徴候の変化に伴って変動しているであろうか。

上述のとおり近年のチフス症はほとんどの症例が発症初期から下痢を伴い、感染性腸炎の様相が強い。したがって、空港の検疫所や受診した医療機関で検便が実施される。しかし、千葉県の症例で把握できた限り、第1病週に便からS. TyphiやS. Paratyphi Aが検出された例はなく、第2病週に便からの検出も稀であった。第3病週に至っても便からの検出は2割程度で、ほとんどは血液からの分離であった。この点がチフス症と一般のサルモネラによる下痢症の大きな違いであり、腸チフス・パラチフスの診断を遅らせる要因となっている。

以上述べた問題点の解決策は、下痢を伴う不明熱があり過去約2ヶ月以内に腸チフス・パラチフスの頻発国から帰国あるいは来日した患者の場合、治療を開始する前に1mlの血液を採取し菌培養に供することである。S. TyphiやS. Paratyphi Aがいれば数日以内に菌分離は可能であろう。

4) 菌の同定における問題点

菌が分離されたとして、同定における問題点がある。医師は患者の臨床症状・徴候や発症状況から「腸チフス疑い」あるいは「パラチフス疑い」と診断できるが、患者から菌が分離されS. TyphiあるいはS. Paratyphi Aと同定されなければ診断の確定とはならない。現在、病院の検査室や検査機関の多くは菌の同定に全自動同定機や簡易同定キットを用いるが、これが誤同定や検査時間の遅延を招いた例があった。特に問題の多い簡易同定キットについて検討した。

表5 S. Paratyphi A および S. Typhi 同定結果

菌株No.	確認培地 TSI/LIM	検査法		
		Api20E	同定キット CRYSTAL(E/NF)	
			18h	24h
1	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A	Salmonella spe., etc.	Salmonella spe., etc.
2	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A	Salmonella spe., etc.	Salmonella spe., etc.
3	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A	Salmonella spe., etc.	Salmonella spe., etc.
4	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A	Shigella spec., etc.	Shigella spec., etc.
5	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A	Salmonella spe., etc.	Salmonella spe., etc.
6	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A, etc.	S. Paratyphi A, etc.
7	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A	S. Paratyphi A, etc.	Salmonella spe., etc.
8	S. Typhi	S. Typhi	Shigella spec., etc.	Shigella spec., etc.
9	S. Typhi	S. Typhi	S. Typhi, etc.	S. Typhi, etc.
10	S. Typhi	S. Typhi	Salmonella spe., etc.	S. Typhi, etc.

表5は *S. Paratyphi* A 7株と *S. Typhi* 3株について、当研究室で通常用いているTSIおよびLIM確認培地による同定と病院検査室等で頻用される簡易同定キットApi20EまたはCRYSTAL (E/NF)による同定結果を示す。*S. Paratyphi* A 7株はTSI/LIM確認培地とApi20Eでは何れの株も典型的な性状を示したが、CRYSTAL (E/NF)による培養18時間後の判定で第一候補に *S. Paratyphi* Aが上ったのは2株のみであった。うち1株は培養24時間後の判定では *Salmonella spe.*となった。同様に *S. Typhi* 3株はTSI/LIM確認培地とApi20Eでは典型的な性状を示したが、CRYSTAL (E/NF)による培養18時間後の判定では1株、24時間後の判定で2株が *S. Typhi* となった。

以上のことから、*S. Paratyphi* Aと *S. Typhi* に関する限りCRYSTAL (E/NF)はかなりの割合で誤同定するのではないかと危惧される。近年、新しい検査試薬や検査法が相継ぎ開発されているが日常検査への導入には十分な検討と知識が必要である。

IV. おわりに

病原微生物検出情報によると日本における腸チフス・パラチフスの発生数はこの数年、年間100例前後で推移している⁷⁾。しかし、世界的レベルでは現在も年間約1,600万人が発症し、約60万人が死亡している。とくにアフリカ、インドとその周辺国および東南アジアで発生頻度が高い。日本とこれらの地域との往来が目的や国籍に係わらず日常化している現在、腸チフス・パラチフスは極めて身近な感染症といえる。千葉県において長期間に渡り実施されたこれら疾患に対する細菌学的・疫学的解析が、早期診断

と予防につながるべく啓蒙に努めると共に、解析・研究を継続しその動向を監視していく必要がある。

謝 辞

1996年以後の千葉市における腸チフス・パラチフスの検出情報および一部の菌株を分与いただいた千葉市保健所・環境保健研究所関係者各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) 予研細菌部外来性細菌室：ファージ型M1による腸チフスの多発。病原微生物検出情報：14, 47, 1993
- 2) 依田清江, 小岩井健司：千葉県内で発生したパラチフスの集団事例について。病原微生物検出情報：20, 168-169, 1999
- 3) 松原義雄, 相楽裕子：腸チフス・パラチフスの症状。腸管感染症, 44-48, 新興医学出版, 東京, 1988
- 4) 吉川晃司, 相楽裕子：腸チフス・パラチフス患者および保菌者の調査成績 (1985-1994)。日本の感染性腸炎 II, 105-118, 菜根出版, 東京, 1997
- 5) 坂崎利一監訳：サルモネラ症の臨床所見。サルモネラ症, 46-98, 近代出版, 東京, 1979
- 6) 江崎孝行：腸チフス。別冊・医学のあゆみ, 62-64, 医歯薬出版, 東京, 1996
- 7) 感染症情報センター：腸チフス・パラチフス1997-2000。病原微生物検出情報：22, 55-56, 2001