

長崎市内で発生した *Shigella sonnei* による集団赤痢について

長崎市立病院成人病センター検査部<sup>1)</sup>, 同 内科<sup>2)</sup>  
 東邦大学医学部微生物学教室<sup>3)</sup>, 長崎大学医学部第二内科<sup>4)</sup>  
 浜本 昭裕<sup>1)</sup> 木下 和久<sup>1)</sup> 須山 尚史<sup>2)</sup>  
 石井 良和<sup>3)</sup> 河野 茂<sup>4)</sup>

(平成 12 年 7 月 10 日受付)

(平成 12 年 8 月 21 日受理)

Key words : *Shigella sonnei*, outbreak of dysentery, fosfomycin, drug resistance

## 要 旨

細菌性赤痢の集団発生事例を経験した。有症者数は 821 名で、467 名(56.9%)から菌が検出され、346 名(42.1%)が入院した。投薬のみで、自宅治療を行った患者は 121 名で、二次感染者数は 5 名(1.1%)であった。このうち当院を受診した 96 名を対象に臨床症状の解析および分離菌の細菌学的検討を行い、また長崎市保健環境試験所から分与を受けた環境分離株についても同様の検討を行った。患者の主訴は下痢、腹痛、発熱で、便性は水様便が多く、血便は 47 名中 3 名(6.4%)と少なかった。治療は levofloxacin(LVFX)300mg/日、5 日間投与で行われ、すべて除菌できた。また環境調査の結果、患者が多発した某大学内の井戸水から *Shigella sonnei*(*S. sonnei*)が検出され、集団赤痢の原因は井戸水と断定された。大学近辺のアパート浄化槽からも分離されたが、井戸水との関与は否定された。菌の生化学的、血清学的および酵素学的性状は糞便由来株、環境由来株とも一致していた。薬剤感受性試験では、治療に使用した LVFX と同系の ofloxacin はすべての株に感受性を示したが、浄化槽由来株および糞便由来 3 株の計 4 株が fosfomycin に 64μg/ml 以上の耐性を示した。なお、パルスフィールドゲル電気泳動による遺伝学的検討の結果、臨床材料由来株と環境由来株は、極めて近縁関係にあることが判明した。

[感染症誌 74 : 1004 ~ 1011, 2000]

## 序 文

わが国における細菌性赤痢の発生状況を見ると、かつては 10 万人前後も発生していた患者数が次第に減少傾向を続け、1974 年には 1,719 人と初めて 1,000 名台に減少した<sup>1)</sup>。それ以来、現在まで毎年ほぼ同様な患者数で推移しているが、国立感染症研究所監修の病原微生物検出情報 VOL. 20 (3) によると<sup>2)</sup>、1996 ~ 1998 年の最近 3 年間にお

ける細菌性赤痢は、国内感染例が 1996 年 27%、1997 年 15% と少なく、殆どが国外感染例で、菌種別では、*S. sonnei* が 71 ~ 76%、*Shigella flexneri* が 19 ~ 28% であったという。この背景には、海外渡航熱の高まりに伴う輸入感染事例の増加が指摘されているが、Table 1 に示すごとく、伝染病病棟を併設した当院における赤痢患者の入院状況からも伺い知ることができる。しかし 1998 年は国内集団発生事例が 6 件と多く、そのため国内感染例が 61% と著しく増加した。1998 年 5 月、長崎市内の某大学およびその付属高校を中心に発生した、*S.*

別刷請求先 : (〒852 8012) 長崎市湍町 20 番 5 号  
 長崎市立病院成人病センター検査部  
 浜本 昭裕

*sonnei* による近年稀にみる大規模な集団赤痢もその1例であり、その経過ならびに臨床症状の解析と分離菌の細菌学的検討結果について報告する。

**集団赤痢の経過**

平成 10 年 5 月 13 日から 14 日にかけて、長崎市

内にある某大学およびその附属高校の学生や教職員らが、下痢、腹痛、発熱の食中毒症状を訴え、市内数カ所の病院を受診するという事例が発生した。5 月 15 日には、赤痢様菌が検出され、長崎市および県に伝染病防疫対策本部が設置されるとともに、市内の総合病院などへの患者受け入れの協

Table 1 Trend in patients with shigellosis in isolation ward (Nagasaki Municipal Medical Center)

Year	1995	1996	1997	1998	1999
Number of patients	0	4	8	43	0
<b>Species</b>					
<i>S. flexneri</i>		3	4	1	
<i>S. sonnei</i>		2	4	42	
<b>Suspected country of infection</b>					
Japan			1	42	
India		2		1	
China		1	2		
Philippines			1		
Mongol			1		
Pakistan			2		
Hawaii (U.S.A.)		1			
Bali (Indonesia)			1		

Table 2 A *Shigella sonnei* outbreak in Nagasaki, May 1998

I. Numbers of patients			
1) Suspected		821	
2) Confirmed		467 (56.9%)	
3) Admitted		346 (42.1%)	
4) Secondary infection		5	
II. Culture results in patients who were treated at Nagasaki Municipal Medical Center			
	Numbers of patients	Culture	
		Positive	Negative
Inpatients	40	28	12
Outpatients	56	13	43
Total	96	41	55

Fig. 1 Clinical symptoms of 96 patients who were treated in Nagasaki Municipal Medical Center

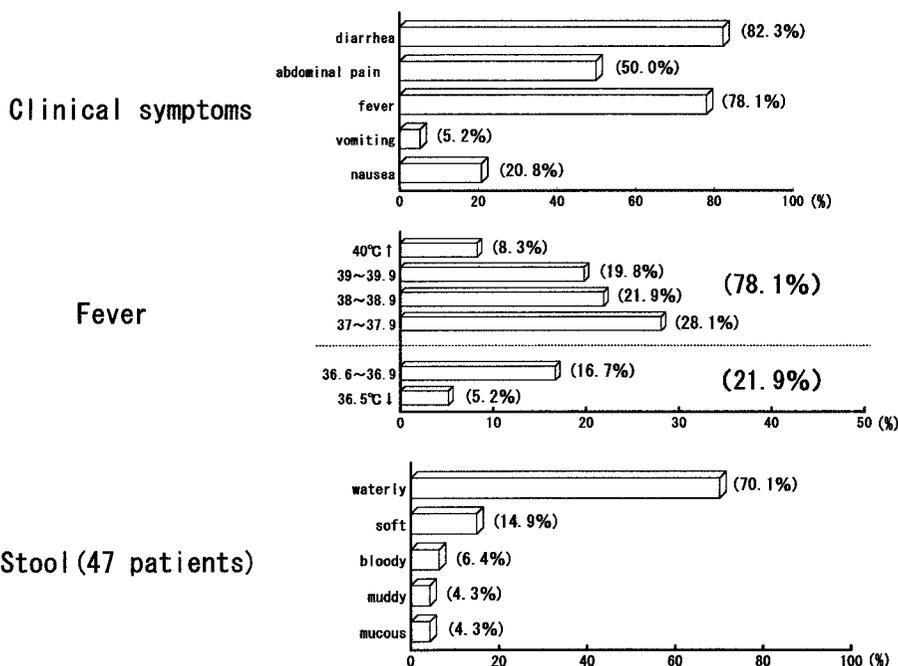


Table 3 Relation between culture and admission days in patients with shigellosis

Admission Case	days 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Numbers of patients
A	+	-	-	-	-	-	-	-	-*			11
B	+		-	-	-	-		-	-	-*		1
C	+	-	-	+	-		-	-	-	-*		1
D	+	-	-	+	-		-	-	-*			1
E	+	+	-	-	-		-	-	-*			1
F	+	+	-	-	-	-		-	-	-*		1
G	+	-	+	-	-		-	-	-*			2
H	+	+	+	+	-		-	-	-		-*	2
I	-	-	+	+	+		-	-	-	-	-*	1
J	+	-	-	-	-		-	-	-	*		3
K	+	-	-	-	-	-		-	-	*		1
L	+	+	-	-	-		-	-	-	*		1
M	+	-	+	-	-		-	-	-	*		1
N	-	+	-	-	-		-	-	-	*		1
O	-	-	-	-	-			-*				4
P	-	-	-	-	-	-*						3
Q	-	-	-	-	-		-*					1
R	-	-	-	-	-*							1
S	-	-	-	-*								1
T	-	-	-	-	-		-	-	-	*		2

+ : Culture positive - : Culture negative \* : Discharge

力要請, および菌が検出されても, 軽症者については, 投薬のみで自宅に帰ることが決定された。翌 16 日には 106 例中 74 例から *S. sonnei* が検出され, この時点で集団赤痢と確定された。原因究明のため実施された環境調査では, 5 月 18 日に大学内の井戸水から *S. sonnei* が検出され, これが集団赤痢の原因であると断定された。井戸水は毎月 1 回, 大学の職員が定期的に塩素系消毒薬を補充するようになっていたが, これを怠った人為的なミスであると指摘されている。19 日には, 大学近くのアパートの浄化槽からも同菌が検出されたが, ここの住民からは菌は検出されておらず, また保健環境試験所が行った水位比較試験でも水位の低下はみられなかったことから, 井戸水との関連は否定された。6 月 1 日から 3 日にかけて大学および高校関係者, 約 3,100 名を対象に最終検便が実施され, このうち 9 名から *S. sonnei* が検出され隔離収容されたが, これも 6 月 12 日から 14 日にかけて全員退院し, 6 月 18 日には集団赤痢の終息宣言が出され, 対策本部も解散となった。

### 対象と方法

当院を受診した 96 名を対象に臨床症状の解析と糞便由来 41 株の細菌学的検討を行った。また, 長崎市保健環境試験所から分与された環境由来 6 株 (井戸水由来 5 株, 浄化槽由来 1 株) についても同様の検討を加えた。生化学的性状の検索には, 従来法およびミニテックシステム (BBL) を用い, 血清学的試験にはデンカ生研の赤痢菌用免疫血清, 酵素学的試験には API ZYM (ピオメリュ), 薬剤感受性試験はセプターシステム (BBL) を使用し, ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), gentamicin (GM), imipenem/cilastatin (IPM/CS), tetracyclin (TC), minocycline (MINO), chloramphenicol (CP), fosfomycin (FOM), ofloxacin (OFLX), trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) の 12 薬剤について検討を行った。

また, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) による遺伝学的検討は東邦大学医学部微生物学教室で実施した。菌株 No. 135 から No. 176 (No. 142

を除く)までの41株が糞便由来株, No. 177からNo. 181までの5株が井戸水由来株, No. 182が浄化槽由来株であり, DNA切断に用いられた制限酵素は *Not I* である。

### 結 果

集団赤痢の概要を Table 2 に示した。有症者数は821名に上り, そのうち467名(56.9%)から菌が検出された。入院は346名(42.1%)で, 菌が検出されても投薬のみで自宅治療を行った患者が121名もいたことから, これらの患者を原発とした新たな二次感染の発生が心配されたが, 最終的には5名の発生がみられたのみであった。当成人病センターには96名の受診があり, 41名(42.7%)から *S. sonnei* が検出され, 40名が入院した。

当院受診患者の臨床症状, 発熱状況, 便性を Fig. 1 に示した。下痢, 腹痛, 発熱を主訴とした患者が多く, 特に39以上の高熱が認められた27名(28.1%)を含む37以上の発熱が75名(78.1%)にみられたことと, 便性では水様便が47名中33

Table 4 Follow up of bacterial cultures in outpatients who had been culture positive at the first visit

Days Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Numbers of patients
A	+							-	-				6
B	+						-	-					5
C	+						-				-		1
D	+									-	-		1

+ : Culture positive - : Culture negative

Table 5 Biochemical characteristics of *S. sonnei* strains isolated from clinical and environmental specimens

Origin( Number ) Test( Substrate )	Clinical samples ( 41 )		Well water ( 5 )		Septic tank ( 1 )	
	result	+ %	result	+ %	result	+ %
TSI : Slant/Upper	- / A	100	- / A	100	- / A	100
Gas from Glucose	-	0	-	0	-	0
H <sub>2</sub> S production	-	0	-	0	-	0
SIM : Indole	-	0	-	0	-	0
Motility	-	0	-	0	-	0
IPA	-	0	-	0	-	0
VP reaction	-	0	-	0	-	0
Utilization of :						
Simmons' citrate	-	0	-	0	-	0
Christensen's citrate	-	0	-	0	-	0
Sodium acetate	-	0	-	0	-	0
Decarboxylase for :						
Lysin( Meller )	-	0	-	0	-	0
Ornithine( Meller )	+	100	+	100	+	100
ONPG	+	68.3	+	100	+	100
Nitrate reduction	+	100	+	100	+	100
Fermentation of :						
Glucose	+	100	+	100	+	100
Raffinose	-	( 4.9 )*	-	0	-	0
Melibiose	-	( 2.4 )	-	( 40.0 )	-	0
Glycerol	+	92.7( 7.3 )	+	100	+	100
Trehalose	+	100	+	100	+	100
Mannitol	+	100	+	100	+	100
Maltose	+	100	+	100	+	100
Sucrose	-	( 4.9 )	-	0	-	0
Lactose	-	( 7.3 )	-	( 100 )	-	0
Agglutination of Shigella Antisera	+	100	+	100	+	100

( )\* : positive rate with 4 ~ 7 days delay

Table 6 Enzymatic characteristics of *S. sonnei* strains by API ZYM test

Origin( Number ) Enzyme	Clinical samples ( 41 )	Well water ( 5 )	Septic tank ( 1 )
1 . Control	-	-	-
2 . Alkaline phosphatase	W ~ #	# ~ ##	#
3 . Esterase( C4 )	-	-	-
4 . Esterase Lipase( C8 )	W	W	-
5 . Lipase( C4 )	-	-	-
6 . Arylamidase of L-leucine	# ~ ##	# ~ ##	#
7 . Arylamidase of L-valyn	-	-	-
8 . Arylamidase of L-cystine	-	-	-
9 . Trypsin	-	-	-
10 . Kimotrypsin	-	-	-
11 . Acid phosphatase	##	##	##
12 . Naphthol-AS-BI-phosphohydrolase	W	W	W
13 . $\alpha$ -galactocidase	-	-	-
14 . $\beta$ -galactocidase	W ~ #	#	#
15 . $\beta$ -glucuronidase	-	-	-
16 . $\alpha$ -glucocidase	-	-	-
17 . $\beta$ -glucocidase	-	-	-
18 . N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase	-	-	-
19 . $\alpha$ -mannosidase	-	-	-
20 . $\alpha$ -fucocidase	-	-	-

- : 0 nanomole                    # : 30 nanomoles  
 W : 5~10 nanomoles            ## : 40 nanomoles 以上  
 + : 20 nanomoles

名(70.1%)と最も多く、血便が3名(6.4%)しかみられなかったことが今回の集団赤痢の特徴であった。

入院患者40名の菌の検出状況と、入院日数をTable 3にまとめた。A~Iは入院時もしくは入院後、菌が検出された患者、J~Nは6月1日からの最終検便で菌が検出された患者、O~Tは入院したものの、菌が検出されなかった患者を示している。治療は基本的には、入院時からLVFXを300mg/day、5日間投与し、一日休薬後3回便の検査を行い、それで菌が陰性ならば退院という方針で行われたが、菌の検出状況がいくつかのパターンに分かれたことから、入院日数も4日から11日までと幅がみられた。

外来受診時、菌が検出されたにもかかわらず、軽症であったため、自宅治療を行った13名については、Table 4に示すごとくLVFX5日間服薬後、1週間以内に2回問診と便検査を行い、症状の改善と菌の陰性化を確認した。

長崎市保健環境試験所から分与された、環境由

来*S. sonnei*と臨床材料由来株との比較検討を行い、その成績をTable 5, 6に示した。生物学的性状については、遅分解を示す性状がいくつかみられ、その点が若干異なっていたものの、TSI寒天やSIM培地、リジン、オルニチン、ONPG、シモンズおよびクリステンゼンのクエン酸塩利用能の各試験、さらには糖分解では、マンニット、サリシン、キシロースなど、*S. sonnei*と同定するための主な性状は両由来株ともすべて一致する結果が得られており、また血清学的試験においても明瞭な凝集像が観察された。酵素学的試験では、両由来株とも、アルカリフォスファターゼ、ロイシンアリルアミダーゼ、酸性フォスファターゼ、 $\beta$ ガラクトシダーゼで強い酵素活性がみられ、 $\beta$ グルクロニダーゼは陰性であった。

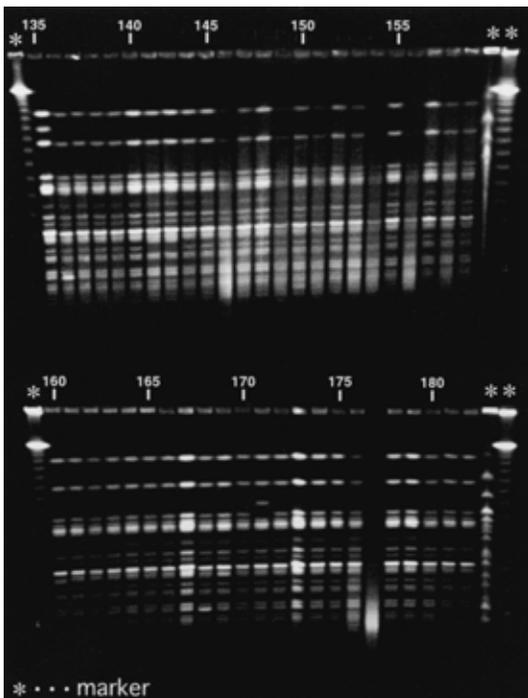
Table 7に*S. sonnei*に対する各種抗生剤の薬剤感受性成績を示した。今回の集団赤痢患者の治療に使用したLVFXと同系統のOFLXをはじめ殆どの薬剤に良好な感受性を示したが、TCとFOMに耐性がみられた。すなわち、TCでは糞便由来41

Table 7 MICs of various kinds of antimicrobial agents in *S. sonnei* isolates

Antimicrobial agents	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64 (µg/ml)
ABPC						*4(5)					
CEZ					3(2)	3(3)					
CTM					4(5)						
CMZ					4(5)						
IPM	3(3)	2(2)									
GM					4(5)						
MINO					1		3(5)	1			
TC						1			4(5)		
CP						2	3(5)				
FOM								3(4)	4(1)		3
ST				4(5)							
OFLX		4(5)				1					

\* : Number of isolates from patients ; Isolate from septic tank  
 ( ) : Number of isolates from well water Under lines show tested concentrations in Septer Test Panel

Fig. 2 Analysis of pulsed-field gel electrophoresis of *S. sonnei* strains isolated from outbreak  
 Lane135 ~ 176 ( except for 142 ) : Origin by patients  
 Lane177 ~ 181 : Origin by well water  
 Lane182 : Origin by septic tank



株中1株だけが2µg/mlと感受性を示したものの、他の40株と環境由来6株すべてが16µg/ml以上の耐性で、またFOMでは、糞便由来3株と浄化槽由来の計4株が64µg/ml以上の耐性を示した。

臨床材料由来株と環境由来株との相関をみるために実施した遺伝学的検討結果を Fig. 2 に示した。制限酵素 *Not I* による DNA 切断後の PFGE パターンは、菌株 No. 135 で 95%、No. 171 で 86% の相関であり、また No. 154, 156, 177 ではバンドが流れ、相関を論じることができなかったが、その他の株はいずれもほぼ 100% に近い相関がみられ、極めて高い近縁関係にあることが示された。

考 察

わが国における赤痢の発生状況を見ると、環境衛生の改善ならびに公衆衛生の向上により国内発生例は減少しているものの、近年における海外渡航熱の高まりと歩調をあわせるかのように、輸入感染事例が増加している<sup>3)</sup>。分離菌種も *S. sonnei* が最も多く、次いで *S. flexneri* であることは、国内発生例、輸入例ともに同じ傾向であるが、*Shigella dysenteriae* と *Shigella boydii* に関しては、圧倒的に輸入例が多い。さらに、この中には非定型的な生

物学的性状を有する株<sup>4)</sup>や既知抗血清に凝集を示さない新しい血清型をもつ赤痢菌も多数報告<sup>3)</sup>されており、赤痢菌の取り扱いに慣れた施設においても、よりいっそうの注意が必要である。

今回の長崎市内で発生した集団赤痢は、その規模の大きさから、対策本部が長崎市内の総合病院に対し患者の受け入れ要請を行ったが、そのことが検査上の問題点を浮きぼりにするひとつのきっかけとなった。すなわち、従来は長崎市保健環境試験所や隔離病棟をもつ当院で殆どの場合対処していたが、今回は、日常検査で赤痢菌を取り扱った経験の少ない検査室や全く赤痢菌を見たことのない検査技師でも菌の分離や同定を行う必要が生じたことである。問い合わせのあった施設に対しては、実際に各種分離培地上でのコロニーを供覧したり、電話でアドバイスを与えるなどの方法で対処したが、そうでない施設の一部においては、検査結果や報告の遅れ等により患者が不信感を募らせるなどのトラブルがみられたようである。遭遇することが稀となった腸管系病原菌の検査法については、自己研鑽を行い、普段から「細菌の顔」を覚えておく必要がある。

本事例の原因菌である *S. sonnei* は他の *Shigella* 属菌種と比べて、比較的症状が軽いといわれている。当院を受診した 96 名の臨床症状をみると、複数回答で下痢を主訴とした者が 79 名 (82.3%) と最も多く、次いで 37 以上の発熱が 75 名 (78.1%)、腹痛が 48 名 (50.0%) であり、便性では水様便が 70.1% と圧倒的に多くみられた。赤痢菌による下痢の発症機序は、本菌が細胞侵襲性菌であることから、大腸の粘膜上皮細胞内に侵入して増殖し、細胞の炎症から壊死、潰瘍形成を行い、その結果、血便を伴う下痢を発症することが知られているが<sup>5)</sup>、本事例での血便がわずか 6.4% であったことから、*S. sonnei* による症状の軽さが伺える。また、医療機関で加療（治療内容不明）されたにもかかわらず、最終検便で菌が検出された患者が 2 名みられた。本事例では発症時、近医を受診した患者の中に、頭痛、発熱、下痢に加えてふらふら感があったことから風邪と診断された者も数名いたという。初発患者の発見の遅れは、集団

感染や二次感染につながることから、的確な診断が望まれる。

さらに受診した病院で菌陽性のため入院し、FOM 2g を 5 日間、続いて lomefloxacin 600mg を 3 日間の化学療法を受けたにもかかわらず、最終検便で菌が検出された患者が 1 名みられたが、本菌に対する FOM の MIC 値は 64 $\mu$ g/ml 以上で高度耐性を示した。病原微生物検出情報 Vol. 20 (3) によれば<sup>2)</sup>、1998 年に都市立伝染病院で分離された赤痢菌の薬剤感受性成績において、FOM および OFLX の耐性率は、FOM では国内株が 5.9%、輸入株が 9.6%、OFLX では、国内株が 1.7%、輸入株が 1.1% であったという。さらに 1995 年には村田らが、海外渡航歴のない 86 歳の女性の便から分離したピリドンカルボン酸系薬剤に耐性の *S. flexneri 2a* を報告しており<sup>6)</sup>、これらの薬剤が、小児あるいは成人の腸管感染症の第一選択剤として汎用されていることを考えると、今後とも耐性化の動向には十分留意する必要がある。

今回の集団赤痢は、飲料水として使用していた井戸水の *S. sonnei* による汚染が原因であったが、井戸がなぜ汚染されたかは特定されておらず、今後再び起こらないとも限らない。時代は移り変わり、医療も限りなく進歩したが、私たちの周囲にはまだこのような脅威が身近に存在していることを改めて痛感させられた事例であった。感染症新法の施行に伴い、赤痢菌が分離されても患者の症状が消失もしくは軽度であれば、投薬のみで自宅治療を行うことが可能となったが、二次感染や新たな集団感染を引き起こさないためにも、あるいは保菌者の増加を防ぐためにも、臨床側、検査側ともに的確な対処が望まれる。

謝辞：稿を終えるにあたり、環境分離株を分与していただいた長崎市保健環境試験所の飯田國洋、海部春樹両技師および遺伝学的検討をしていただいた東邦大学医学部微生物学教室の馬リン先生、山口恵三教授、ならびに終始ご指導賜りました長崎大学医学部第二内科宮崎義継先生、原耕平名誉教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 68 回日本感染症学会西日本地方会総会(1998 年、山口)および第 73 回日本感染症学会総会(1999 年、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 国民衛生の動向, 厚生指針(臨時増刊): 財団法人厚生統計協会, 1995; 4(9): 442.
- 2) 病原微生物検出情報: 国立感染症研究所他監修, 1999; 2(3): 58-59.
- 3) 松下 秀, 工藤泰雄: 我が国における最近の細菌性赤痢の発生状況と新血清型赤痢菌の検出例. モダンメディア 1998; 44(10): 8-16.
- 4) 浜本昭裕, 河野俊之, 猿渡勝彦: 粘血便を呈した患者から分離したガス産生性 *Shigella boydii* serogroup 14 の細菌学的検討. 衛生検査 1984; 33(8): 1059-1065.
- 5) 坂崎利一: 細菌性下痢の発症機序. 臨床病理 1977; 26: 4-7.
- 6) 病原微生物検出情報: 国立感染症研究所他監修, 1996; 17(3): 52-53.

A *Shigella sonnei* Outbreak in Nagasaki

Akihiro HAMAMOTO<sup>1)</sup>, Kazuhisa KINOSHITA<sup>1)</sup>, Naofumi SUYAMA<sup>2)</sup>,  
Yoshikazu ISHII<sup>3)</sup> & Shigeru KOHNO<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory and

<sup>2)</sup>Internal Medicine of Nagasaki Municipal Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Microbiology Toho University School of Medicine

<sup>4)</sup>Second Department of Internal Medicine Nagasaki University School of Medicine

We have experienced an outbreak of dysentery in Nagasaki. *Shigella sonnei* were positively cultured from 467 patients out of suspected 821 cases, and 346 patients were admitted. 121 patients were treated with oral antimicrobials in the outpatient clinic. Five patients were diagnosed as secondary infection. We treated a total of 96 patients in Nagasaki Municipal Medical Center, and studied the clinical and bacterial features in these 96 patients.

Chief complaints included fever, abdominal pain and diarrhea. Most diarrheal patients showed watery diarrhea and only a few were bloody (3 of 47). Treatment of levofloxacin 300 mg a day for 5 days successfully eliminated *S. sonnei* from all culture positive patients. An environmental surveillance revealed that water in a well at the university to which many patients were using was the origin of the infection with positive cultures of *S. sonnei*. No difference between the clinical and environmental isolates was observed in results on biochemical, serological and enzymatic tests.

All isolates were susceptible to levofloxacin and to ofloxacin, but three isolates showed resistance to fosfomicin with MIC above 64 µg/ml.

In analysis of pulsed-field gel electrophoresis, both clinical and environmental isolates were considered to be closely related.