

東京において最近5年間（1995～1999年）に分離された輸入及び 国内事例由来赤痢菌の菌種・血清型と薬剤耐性

東京都立衛生研究所微生物部

松下 秀 有松 真保 高橋 正樹 横山 敬子
小西 典子 柳川 義勢 山田 澄夫 諸角 聖

（平成12年7月7日受付）

（平成12年7月24日受理）

Key words : *Shigella*, species and serovar, drug resistance, imported case, domestic case

要 旨

東京において1980年以降、輸入及び国内事例から分離した赤痢菌を対象に、その菌種・血清型並びに薬剤耐性の面から検討し、1994年までの15年間の成績についてはすでに本誌に報告した。本報では、それ以降1995～1999年の最近5年間の成績について報告する。

輸入事例より分離された180株（輸入事例由来株）と海外とは直接関連のない都内事例での分離株110株（国内事例由来株）における菌種別検出頻度は、両事例由来株とも *Shigella sonnei*（輸入事例由来株70.0%、国内事例由来株80.9%）が最も高く、次いで *Shigella flexneri*（前者20.0%、後者19.1%）であった。*Shigella dysenteriae* と *Shigella boydii* は国内事例由来株では検出されず、輸入事例由来株からのみそれぞれ9株（5.0%）検出された。

S. flexneri では両事例由来株とも同一9種の血清型が認められたが、国内事例由来株では1b及び2aが、輸入事例由来株ではそれらに加えて6, 2b, 3aが主要なものであった。

この5年間に、提案中の新血清型赤痢菌が11例の輸入事例と2例の国内事例より分離された。

CP, TC, SM, KM, ABPC, ST, NA, FOM及びNFLXの9種薬剤について実施した耐性試験では、輸入事例由来株で92.2%、国内事例由来株で94.5%が耐性株であった。薬剤別では、両事例由来株ともSM, TC, STに対する耐性率が高かった。その耐性パターンは全体で25種認められ、両事例由来株ともTC・SM・STの3剤耐性を示すものが最も高頻度であった。NFLXに対する高度耐性株は検出されなかった。

〔感染症誌 74: 834～840, 2000〕

序 文

近年の我が国における細菌性赤痢の発生状況を見ると、年間1,000名前後の患者数で推移してき

ており、その過半数は海外旅行者が旅行先で罹患し我が国に持ちこむ、いわゆる輸入事例となっている¹⁾。

著者らは、こうした輸入事例の国内における細菌性赤痢の発生に及ぼす影響を探る目的で、東京において輸入及び国内事例より分離された赤痢菌について、その菌種・血清型並びに薬剤耐性の面

別刷請求先：（〒169-0073）東京都新宿区百人町3-24-1

東京都立衛生研究所微生物部

松下 秀

から比較検討し、1980年から1994年の15年間の成績については本誌に報告した²⁾³⁾。本報では、それ以降引き続き検討した1995年から1999年の最近5年間の成績について報告する。

材料と方法

1. 供試菌株

1995～1999年の最近5年間に、東京都内の海外旅行者による輸入事例より分離した180株（輸入事例由来株；Imported cases）、及び海外とは直接的には関連がないと考えられた都内事例からの分離株110株（国内事例由来株；Domestic cases）の合計290株のヒト由来赤痢菌について検討した。また、赤痢菌と考えられるものの既知血清型に該当しない菌株については、提案中の新血清型に該当するか否かについて検討を加えた。

2. 血清型別試験

常法⁴⁾に従い、市販の赤痢菌診断用血清によるスライド凝集反応法により行った。また新血清型として報告されているもの^{5)～11)}については、自家調製した抗血清を用いた試験管内定量凝集反応により判定した。

3. 薬剤耐性試験

米国臨床検査標準委員会（NCCLS）の抗菌薬ディスク感受性試験実施基準¹²⁾に基づき、市販の感受性試験用ディスク（センシディスク；BBL）を用いて実施した。供試薬剤は、クロラムフェニコール（CP）、テトラサイクリン（TC）、ストレプトマイシン（SM）、カナマイシン（KM）、アンピシリン（ABPC）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤（ST）、ナリジクス酸（NA）、ホスホマイシン（FOM）、ノルフロキサシン（NFLX）の9剤である。

成 績

1. 菌種・血清型の分布

Table 1に1995～1999年の最近5年間に東京において分離された赤痢菌290株（新血清型菌はTable 2に示す）の菌種・血清型別出現状況を由来別に示す。

菌種別の出現頻度は、輸入事例由来株において全分離株の70.0%、国内事例由来株で80.9%を占めた *Shigella sonnei* がいずれも最も高く、次いで

Table 1 Species and serovar-distribution of *Shigella* strains isolated during 1995—1999 in Tokyo

Species	Serovar	No. of isolates (%)	
		Imported cases	Domestic cases
<i>S. dysenteriae</i>	1	1	
	2	1	
	3	2	
	4	2	
	8	1	
	9	1	
	12	1	
Subtotal		9 (5.0)	0
<i>S. flexneri</i>	1a	1	1
	1b	8	8
	2a	7	6
	2b	5	1
	3a	5	1
	4	2	1
	4a	1	1
	6	6	1
	V-Y	1	1
Subtotal		36 (20.0)	21 (19.1)
<i>S. boydii</i>	2	4	
	4	3	
	18	2	
Subtotal		9 (5.0)	0
<i>S. sonnei</i>		126 (70.0)	89 (80.9)
Total		180 (100)	110 (100)

Table 2 Provisional new serovar strains of *Shigella* isolated during 1995—1999 in Tokyo

Serovar	Year of isolation	No. of cases	Source
<i>S. dysenteriae</i> 204/96	1999	1	Imported case
<i>S. flexneri</i> 88—893	1995	3	Imported cases
	1996	3	Imported cases
	1997	2	Imported cases
	1997	1	Domestic case
<i>S. flexneri</i> 89—141	1996	1	Imported case
<i>S. boydii</i> E16553	1998	1	Imported case
	1999	1	Domestic case

S. flexneri（輸入事例由来株で20.0%、国内事例由来株で19.1%）であった。また輸入事例由来株では *S. dysenteriae* と *S. boydii* がそれぞれ9株（5.0%）認められたが、国内事例由来株では全く検出

されなかった。

血清型についてみると、輸入事例由来株でのみ検出された *S. dysenteriae* では7種 (1, 2, 3, 4, 8, 9, 12), *S. boydii* では3種 (2, 4, 18) の血清型が認められた。*S. flexneri* では両事例由来株とも同一9種の血清型が認められたが、国内事例由来株では1b及び2a, 輸入事例由来株ではそれらに加えて6, 2b, 3aが主要なものであった。

2. 新血清型菌の検出状況

1995～1999年の5年間に我々が分離・同定した、新血清型赤痢菌の検出状況を Table 2 に示す。*S. dysenteriae* 204/96と*S. flexneri* 89—141がそれぞれ1輸入事例より、*S. flexneri* 88—893が8輸入事例と1国内事例より、*S. boydii* E16553が輸入事例と国内事例それぞれ1事例より検出された。これら輸入事例の旅行先は、インドが6例、アフリカ諸国、エジプト、タイ、インドネシア、ミャンマーがそれぞれ1例であった。

3. 年次別耐性菌出現状況

Table 3 に供試した赤痢菌 290 株の耐性菌出現状況を、年次別、由来別に示した。両事例由来株とも毎年80%以上の高い耐性率で推移してきている。5年間の合計では、輸入事例由来株で180株中166株(92.2%)、国内事例由来株で110株中104株(94.5%)が耐性株であった。

4. 菌種及び薬剤別耐性菌出現状況

Table 3 Drug-resistance of *Shigella* strains isolated during 1995—1999 in Tokyo, by year

Year of isolation	Source	No. of isolates	No. of resistants (%)
1995	Imported cases	59	56 (94.9)
	Domestic cases	14	13 (92.9)
1996	Imported cases	49	44 (89.8)
	Domestic cases	17	16 (94.1)
1997	Imported cases	48	45 (93.8)
	Domestic cases	16	13 (81.2)
1998	Imported cases	21	18 (85.7)
	Domestic cases	56	55 (98.2)
1999	Imported cases	3	3 (100)
	Domestic cases	7	7 (100)
Total	Imported cases	180	166 (92.2)
	Domestic cases	110	104 (94.5)

Drugs tested : CP, TC, SM, KM, ABPC, ST, NA, FOM, and NFLX

各菌種別及び供試薬剤別にみた耐性菌の出現状況を Table 4 に示す。

菌種別耐性菌出現状況をみると、*S. dysenteriae* が9株中9株(100%)、*S. flexneri* が57株中53株(93.0%)、*S. boydii* が9株中8株(88.9%)、*S. sonnei* が215株中200株(93.0%)と、各菌種いずれも高い耐性頻度であった。

薬剤別にみた耐性頻度は、菌種あるいは由来に関係なく SM 耐性(輸入事例由来株 87.8%, 国内事例由来株 91.8%), TC 耐性(輸入事例由来株 83.3%

Table 4 Drug-resistance of *Shigella* strains isolated during 1995—1999 in Tokyo, by drug

Species source	No. of isolates	No. of resistants (%)	% of isolates resistant to each drug								
			CP	TC	SM	KM	ABPC	ST	NA	FOM	NFLX
<i>S. dysenteriae</i>											
Imported cases	9	9(100)	55.6	88.9	88.9	0	55.6	66.7	0	0	0
<i>S. flexneri</i>											
Imported cases	36	33(91.7)	55.6	83.3	91.7	0	63.9	61.1	0	0	0
Domestic cases	21	20(95.2)	76.2	81.0	90.5	4.8	61.9	57.4	14.3	0	0
<i>S. boydii</i>											
Imported cases	9	8(88.9)	0	66.7	77.8	0	0	55.6	0	0	0
<i>S. sonnei</i>											
Imported cases	126	116(92.1)	18.3	84.1	87.3	1.6	19.8	74.6	4.0	0.8	0
Domestic cases	89	84(94.4)	5.6	67.4	92.1	4.5	7.9	52.8	22.5	0	0
Total											
Imported cases	180	166(92.2)	26.7	83.3	87.8	1.1	29.4	70.6	2.8	0.6	0
Domestic cases	110	104(94.5)	19.1	70.0	91.8	4.5	18.2	53.6	20.9	0	0

Table 5 Drug-resistance patterns of *Shigella* strains isolated during 1995—1999 in Tokyo, by species

							<i>S. dysenteriae</i>		<i>S. flexneri</i>		<i>S. boydii</i>		<i>S. sonnei</i>		Total	
Source *							Imp	Dom	Imp	Dom	Imp	Dom	Imp	Dom	Imp	Dom
No. of isolates							9		36	21	9		126	89	180	110
No. of resistants							9		33	20	8		116	84	166	104
(%)							(100)		(91.7)	(95.2)	(88.9)		(92.1)	(94.4)	(92.2)	(94.5)
Resistance-patterns																
CP	TC	SM	ABPC	ST	NA					1			1		1	1
CP	TC	SM	ABPC	ST		FOM							1		1	
CP	TC	SM	ABPC	ST			3		9	6			7		19	6
CP	TC	SM	ABPC		NA									1		1
CP	TC	SM		ST	NA					1						1
	TC	SM	KM	ABPC	ST								1		1	
CP	TC	SM	ABPC				2		9	6			9	2	20	8
CP	TC	SM		ST					1						1	
CP	TC		ABPC	ST									1		1	
CP		SM	KM	ABPC									1		1	
	TC	SM	ABPC	ST					4				2	2	6	2
	TC	SM		ST	NA					1			4	19	4	20
CP	TC	SM											1		1	
CP	TC		ABPC										2	2	2	2
CP	TC			ST						1						1
CP		SM	ABPC						1						1	
CP		SM		ST						1						1
	TC	SM	KM											3		3
	TC	SM		ST			2		7	1	3		74	24	86	25
	TC	SM									2		2	7	4	7
		SM	KM							1				1		2
		SM		ST			1		1		2		1	2	5	2
	TC						1				1		1		3	
		SM							1	1			6	21	7	22
				ST									2		2	

Drugs tested : CP, TC, SM, KM, ABPC, ST, NA, FOM, and NFLX

* Imp = Imported cases, Dom = Domestic cases

%, 国内事例由来株 70.0%), 及び ST 耐性 (輸入事例由来株 70.6%, 国内事例由来株 53.6%) が高率であった。その他 CP と ABPC に対して輸入事例由来 *S. dysenteriae* 及び両事例由来 *S. flexneri* の耐性頻度が高かった。NA 耐性株は, 国内事例由来株で 20.9% とやや高率に認められたものの, 輸入事例由来株では 2.8% と低率であった。FOM 耐性株は, 輸入事例由来 *S. sonnei* において 1 株検出されたが, NFLX 耐性株は両事例由来株とも全く検出されなかった。

5. 耐性菌の菌種別耐性パターン

供試赤痢菌の菌種別にみた耐性パターンを由来別にまとめて Table 5 に示した。6 剤耐性が 2 パ

ターン, 5 剤耐性が 4 パターン, 4 剤耐性が 6 パターン, 3 剤耐性が 7 パターン, 2 剤耐性が 3 パターン及び単剤耐性が 3 パターン, 全体で 25 種の耐性パターンが認められた。2 剤以上の多剤耐性菌は, 輸入事例由来で耐性 166 株中 154 株 (92.8%), 国内事例由来で耐性 104 株中 82 株 (78.8%), また 4 剤以上の多剤耐性株は, 前者で 55 株 (33.1%), 後者で 39 株 (32.7%) であった。

主要菌種の耐性パターンをみると *S. flexneri* では輸入事例由来株で CP・TC・SM・ABPC・ST, CP・TC・SM・ABPC, TC・SM・ST, 国内事例由来株で CP・TC・SM・ABPC・ST, CP・TC・SM・ABPC, *S. sonnei* では輸入事例由来

株でTC・SM・ST, CP・TC・SM・ABPC, 国内事例由来株ではTC・SM・ST, TC・SM・ST・NAが主要なものであった。なお、赤痢菌全体では両事例とも最も多かったTC・SM・STの3剤耐性を示した株が111株(41.1%)と最も高頻度で、次いでSM単剤29株(10.7%), CT・TC・SM・ABPC 28株(10.4%), CP・TC・SM・ABPC・ST 25株(10.3%), TC・SM・ST・NA 24株(8.9%)が主要なものであった。

考 察

我が国においては、環境衛生の整備、衛生行政における防疫活動、予防・治療医学の進歩などに伴い、1960年代前半まで長い間猛威を振るっていた腸チフスや赤痢などの腸管系伝染病は以後激減するに至った。しかし、1970年代中頃以降、その発生率が減少傾向が認められなくなり、疾病によってはむしろ漸増傾向さえうかがわれるようになった。これは1970年代後半以降増加の著しい海外旅行者が、旅行先で各種の感染症に罹患し、我が国に持ち込むいわゆる輸入事例の増加を反映したものであり、公衆衛生上対策の求められる大きな問題となっている¹³⁾¹⁴⁾。

細菌性赤痢においても近年、主としてアジア地域において罹患し持ち込まれる輸入事例が、我が国の症例の主体を占めるようになった¹⁾。著者らは、1980年以降東京において輸入及び国内事例より分離された赤痢菌について、その菌種・血清型並びに薬剤耐性の面から比較検討し、細菌学的特徴を把握することに努めてきた²⁾³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

本報は、1995～1999年の最近5年間の成績をまとめたものである。まず菌種・血清型の分布の面についてみると、過去1980～1994年の15年間の成績²⁾³⁾では、輸入事例由来株でも国内事例由来株同様*S. sonnei*及び*S. flexneri*が検出菌種の主体を占めていたが、*S. flexneri*の全分離株に占める割合が国内事例由来株のそれに比して高く、かつ国内では稀な*S. dysenteriae*や*S. boydii*の全分離株に占める割合も国内事例由来株のそれに比し数倍高かった。また輸入事例由来株では*S. dysenteriae*、*S. flexneri*及び*S. boydii*の各菌種の血清型分布も国内事例由来株に比べて多彩であること、などが

その特徴として明らかにされた。今回の成績より、この5年間も前15年とほぼ同様の傾向で推移していることが判明した。ただ今回、国内事例由来*S. flexneri*においては、輸入事例由来株と同一の9種血清型が検出されている。なお*S. dysenteriae*と*S. boydii*は国内事例由来株では全く検出されず、輸入事例由来株からのみ検出されている。

著者らは、生化学的性状と病原性より赤痢菌と考えられるが、既知血清型に該当しない菌株については、そのO抗原分析を行い、提案中の新血清型に該当するか否かにつき検討し、これまで数種の新血清型赤痢菌の我が国での検出例について報告してきた^{8)～11)17)～19)}。この1995～1999年の5年間にも新血清型赤痢菌が11例の輸入事例と2例の国内事例より検出されており、下痢症患者、特に海外旅行者からの病原菌検索の際は、引き続きこの種の新血清型赤痢菌についても十分注意を払う必要がある。

一方、我が国で以前からその耐性菌の出現が問題視されてきた各種抗菌剤に対する耐性についてみると、検討を始めた1980年から年次により多少の差はあるものの、輸入、国内両事例由来株とも80%前後の高耐性率で推移してきた²⁾³⁾。1990～1994年の前5年間の平均は輸入事例由来株で82.7%、国内事例由来株で89.1%であったが、1995～1999年においてはそれを上回る高率で推移し、その平均は前者で92.2%、後方で94.5%であった。

各薬剤に対する耐性頻度について、前5年間との比較において明らかな変化が観察されたのは、国内事例由来株においてNA耐性株が0%から20.9%に急増したことである。著者らはサルモネラにおいてNA耐性でニューキノロン剤低感受性株の増加を報告している²⁰⁾が、赤痢菌においても同様な傾向があると考えられる。次に耐性パターンからみると、前5年の21パターンから供試菌株数が446株から290株とかなり減少しているにもかかわらず25パターンと増加、前者では認められなかった6剤耐性パターンも2種、3株検出されており、さらに多剤耐性化が進んでいる。なおこれまでと同様、今回の調査でも近年治療に広

く使用されているニューキノロン剤の一種であるNFLXに対する高度耐性株は認められなかったが、その出現に対しては引き続き監視していく必要がある。

文 献

- 1) 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: 312-320.
- 2) 松下 秀, 山田澄夫, 工藤泰雄, 大橋 誠: 東京において最近10年間(1980~1989年)に分離された海外及び国内由来赤痢菌の菌種・血清型と薬剤耐性. 感染症誌 1991; 65: 857-863.
- 3) 松下 秀, 山田澄夫, 関口恭子, 太田建爾, 工藤泰雄: 東京において最近5年間(1990~1994年)に分離された輸入及び国内事例由来赤痢菌の菌種・血清型と薬剤耐性. 感染症誌 1995; 69: 1336-1341.
- 4) 善養寺浩, 坂井千三, 寺山 武, 工藤泰雄, 伊藤武: 腸管系病原菌の検査法 第4版. 医学書院, 東京, 1985. 154-168.
- 5) Gross RJ, Thomas LV, Day NP, Cheasty T, Rowe B: New provisional serovar of *Shigella boydii*. J Clin Microbiol 1982; 16: 1000-1002.
- 6) Shmilovitz M, Kretzer B, Levi S: A new provisional serovar of *Shigella dysenteriae*. J Clin Microbiol 1985; 21: 240-242.
- 7) Gross RJ, Thomas LV, Cheasty T, Rowe B, Lindberg AA: Four new provisional serovars of *Shigella*. J Clin Microbiol 1989; 27: 829-831.
- 8) 松下 秀, 山田澄夫, 工藤泰雄: 新しい型抗原を有すると考えられる *Shigella flexneri* について. 感染症誌 1992; 66: 503-507.
- 9) 松下 秀, 山田澄夫, 工藤泰雄: 新しい型抗原(仮称89-141)を有すると考えられる *Shigella flexneri* について. 感染症誌 1992; 66: 1628-1633.
- 10) 松下 秀, 野口やよい, 柳川義勢, 他: 新血清型の *Shigella dysenteriae* と考えられる輸入下痢症例由来株について. 感染症誌 1997; 71: 412-416.
- 11) 松下 秀, 野口やよい, 柳川義勢, 他: 新血清型(仮称204/96)の *Shigella dysenteriae* と考えられる海外旅行者下痢症例由来株について. 感染症誌 1998; 72: 499-503.
- 12) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 5th Ed (Approved Standard). 13(24), NCCLS, Villanova, 1993.
- 13) 松下 秀: 海外旅行者感染症. 内科 1992; 69: 1231-1235.
- 14) 松下 秀: 我が国におけるコレラ, 細菌性赤痢, 腸チフス及びパラチフスの発生状況. 食衛誌 2000; 41: J221-J227.
- 15) 松下 秀, 山田澄夫, 関口恭子, 太田建爾, 工藤泰雄: 近年分離された *Shigella flexneri* 4 について. 感染症誌 1995; 69: 280-283.
- 16) 松下 秀, 小西典子, 柳川義勢, 他: 近年分離された *Shigella sonnei* について. 感染症誌 1999; 73: 414-420.
- 17) 蛭田徳昭, 日守満里子, 羽布津雅子, 他: 海外旅行者下痢症例より分離された新しい血清型の *Shigella dysenteriae*. 感染症誌 1991; 65: 181-184.
- 18) 松下 秀, 山田澄夫, 工藤泰雄: 海外旅行者下痢症例由来の新血清型 *Shigella dysenteriae*. 感染症誌 1992; 66: 930-934.
- 19) 松下 秀, 山田澄夫, 工藤泰雄: 海外旅行者下痢症例由来の新血清型 *Shigella boydii*. 感染症誌 1994; 68: 973-976.
- 20) 松下 秀, 小西典子, 有松真保, 他: 散発事例由来サルモネラにおけるナリジクス酸耐性株の出現状況. 感染症誌 2000; 74: 345-352.

Species and Serovar-Distribution, and Drug-Resistance of
Shigella Strains Isolated from Imported and
Domestic Cases during 1995—1999 in Tokyo

Shigeru MATSUSHITA, Maho ARIMATSU, Masaki TAKAHASHI, Keiko YOKOYAMA,
Noriko KONISHI, Yoshitoki YANAGAWA, Sumio YAMADA & Satoshi MOROZUMI
Department of Microbiology, Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

A total of 290 *Shigella* strains consisting of 180 imported strains and 110 domestic strains isolated during 1995—1999 in Tokyo were examined regarding their species and serovar-distribution and their drug-resistance.

In both groups, *S. sonnei* (70.0% in the imported strains, 80.9% in the domestic strains) was found to be the most prevalent species, followed by *S. flexneri* (20.0% in the imported strains, 19.1% in the domestic strains). *S. dysenteriae* and *S. boydii* were only isolated in the imported cases.

Among the *S. flexneri* serovar, 1b, 2a, 6, 2b, and 3a were predominant in the imported strains, whereas 1b and 2a were predominant in the domestic strains.

Provisional new serovar *Shigella* strains were isolated from 11 imported cases and 2 domestic cases.

The drug-resistance test using 9 drugs (CP, TC, SM, KM, ABPC, ST, NA, FOM, and NFLX) showed that 92.2% of the imported strains and 94.5% of the domestic strains were resistant to some of the drugs tested. Drug-resistance patterns of the resistant strains varied in 25 types. Among those, a triple drug-resistance type with TC · SM · ST was found as the most frequent pattern in both groups. None of the strains were resistant to NFLX.