

令和2年度
希少感染症診断技術研修会

「細菌性赤痢」

国立感染症研究所 細菌第一部

泉谷秀昌

細菌性赤痢

- 急性胃腸炎を起こす細菌性経口感染症の一つ
 - 発熱、下痢、腹痛、膿粘血便、テネスマス(しぶり腹)など
- 赤痢菌を起因菌とする
- 途上国(高リスク地域)を中心に発生
- 年間推計1億9千万人の患者、6.5万人の死者
 - 主に5歳未満の幼児
- 先進国では主に、高リスク地域への渡航によって患者が発生

感染症法での取扱

細菌性赤痢

- 3類感染症
 - 診断は菌の分離・同定による

赤痢菌

- 四種病原体
- BSL2

感染菌量が低い(100個程度)



二次感染

赤痢菌

Shigella spp.

- 4菌種
 - *S. dysenteriae*
 - *S. flexneri*
 - *S. boydii*
 - *S. sonnei*
- *S. sonnei*を除き血清型がある
- 腸管上皮細胞に侵入するための病原因子をもつ
 - 3型分泌機構
 - 赤痢菌ではいわゆる病原プラスミドにコードされる
 - *invE*, *ipa*遺伝子など
 - 検出用PCR: *invE*, *ipaH*
- シガ毒素 (Stx1)
 - *S. dysenteriae* 1

病原体検出マニュアル

赤痢菌鑑別性状

性状	<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>S. boydii</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>E. coli</i>
インドール	d	d	d	—	d
β-ガラクトシダーゼ	d	—	d	+	+
オルニチンデカルボキシラーゼ	—	—	—	+	+
ブドウ糖からのガス産生	—	d	d	—	+
糖(酸)： マンニット	—	+	+	+	+
乳糖	—	—	—	(+)	+, (+)
白糖	—	—	—	(+)	d
ラフィノース	—	d	—	(+)	d
キシロース	d	d	d	—	+
ズルシット	d	—	—	—	d
クエン酸(Christensen)	—	—	—	—	d
酢酸ナトリウム	—	d	—	—	+, (+)

+ : 90%以上が陽性、- : 90%以上が陰性、(+) : 遅れて陽性、d : 菌株(血清型)によって異なる

(病原体検出マニュアルより)

赤痢菌鑑別性状

性状		<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>S. boydii</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>E. coli</i>
インドール		d	d	d	—	d
β-ガラクトシダーゼ		d	—	d	+	+
オルニチンデカルボキシラーゼ		—	—	—	+	+
ブドウ糖からのガス産生性		—	d	d	—	+
糖(酸):	マンニット	—	+	+	+	+
	乳糖	—	—	—	(+)	+(+)
	白糖	—	—	—	(+)	d
	ラフィノース	—	d	—	(+)	d
	キシロース	d	d	d	—	+
	ズルシット	d	—	—	—	d
クエン酸(Christensen)		—	—	—	—	d
酢酸ナトリウム		—	d	—	—	+(+)

+ : 90%以上が陽性、— : 90%以上が陰性、(+) 遅れて陽性、d : 菌株(血清型)によって異なる

(病原体検出マニュアルより)

海外集団事例

年	国		発生日	患者数	関連施設・食品
2020	中国	安徽省	8月	493	洪水
2020	デンマーク		8月	42	
2019	ノルウェー		12月	8	スナックエンドウ
2018	米国	オレゴン州	8月	112	結婚式
2014	米国	サモア	5月	280	
2012	米国	カリフォルニア州	5月	43	ブリッジセンター
2011	ノルウェー		10月	46	輸入バジル
2008	米国	イリノイ州	9月	41	湖
2008	オーストリア	ザルツブルグ	7月	22	国内ツアー
2007	デンマーク、オーストラリア			227	タイ産ベビーコーン
2004	米国	ハワイ	8月	45	機内食
2004	スペイン	カナリー諸島	3月	14	ホテル
2000	米国		1月	406	仕出し

海外の発生状況(米国、2018)



Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2015–2018

起因菌	感染者数	対10万人	入院数	入院率	死亡数	死亡率
カンピロバクター	9723	19.6	1811	18	30	0.3
サルモネラ	9084	18.3	2416	27	36	0.4
STEC	2925	5.9	648	22	13	0.4
赤痢菌	2414	4.9	632	26	1	0.04
ビルリオ属菌	537	1.1	151	28	9	2
エルシニア	465	0.9	95	20	4	0.9
リステリア	126	0.3	121	96	26	21

(MMWR, April 26, 2019, Vol. 68, No. 16)

海外の発生状況(米国、2016)



National Enteric Disease Surveillance: *Shigella* Annual Report, 2016

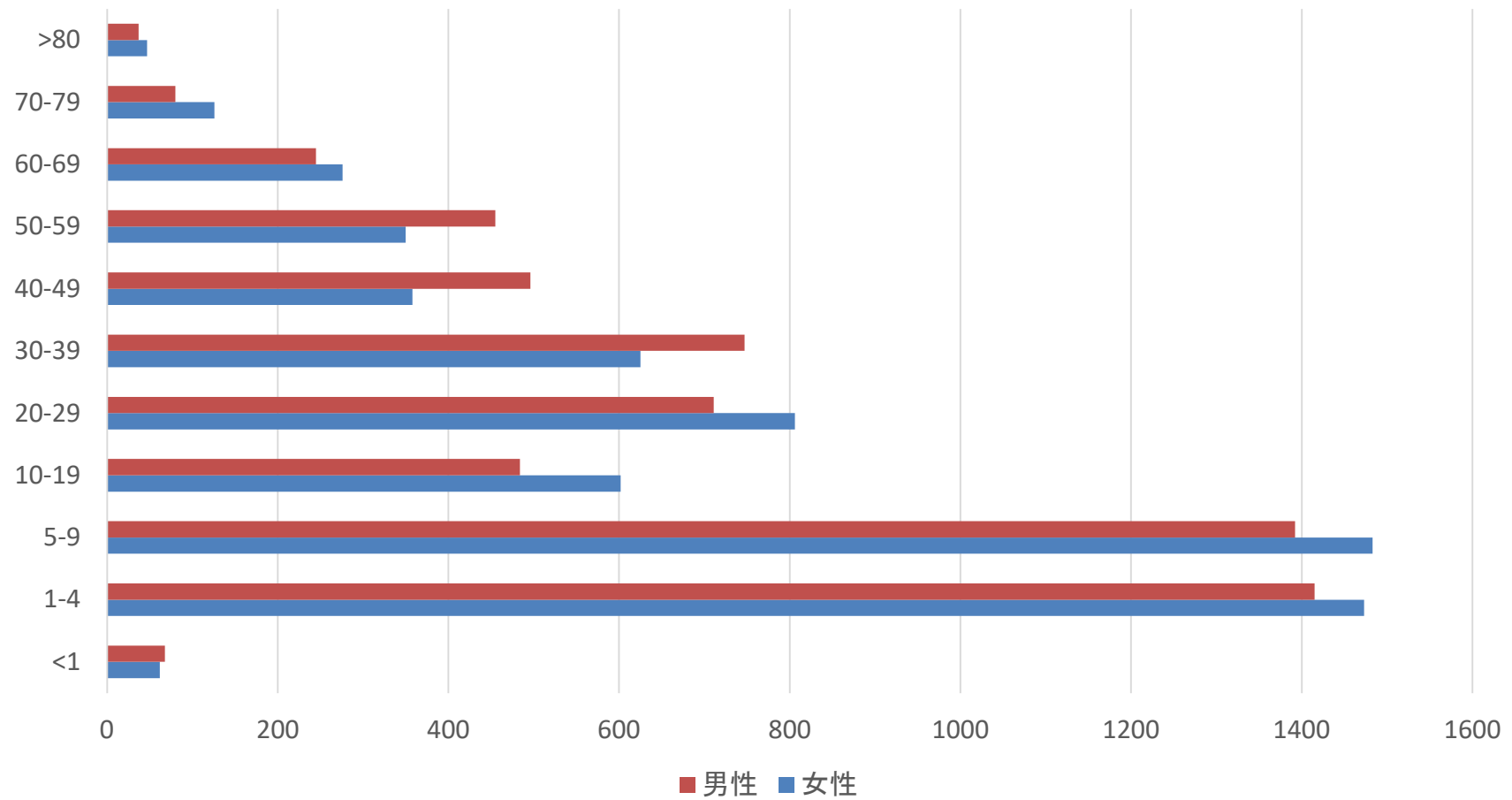
菌種	報告数	(%)	対10万人
<i>S. sonnei</i>	10139	80.5	3.15
<i>S. flexneri</i>	1592	12.6	0.5
<i>S. boydii</i>	30	0.2	<0.01
<i>S. dysenteriae</i>	18	0.1	<0.01
Unknown	818	6.5	
計	12597	100	3.92

(Laboratory-based Enteric Disease Surveillance (LEDS) system for 52 labs)

海外の発生状況(米国、2016)



National Enteric Disease Surveillance: *Shigella* Annual Report, 2016

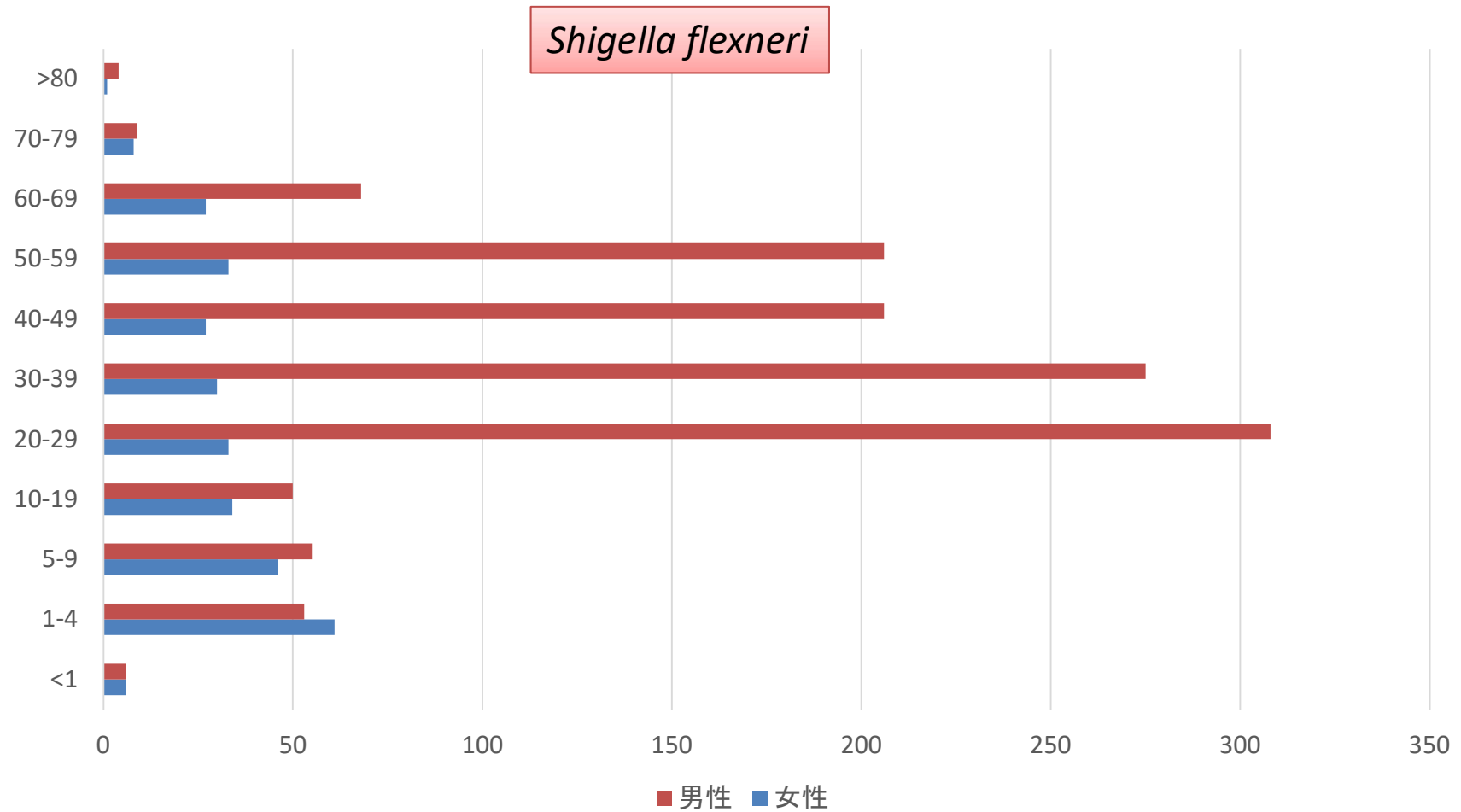


(Laboratory-based Enteric Disease Surveillance (LEDS) system for 52 labs)

海外の発生状況(米国、2016)



National Enteric Disease Surveillance: *Shigella* Annual Report, 2016



(Laboratory-based Enteric Disease Surveillance (LEDS) system for 52 labs)

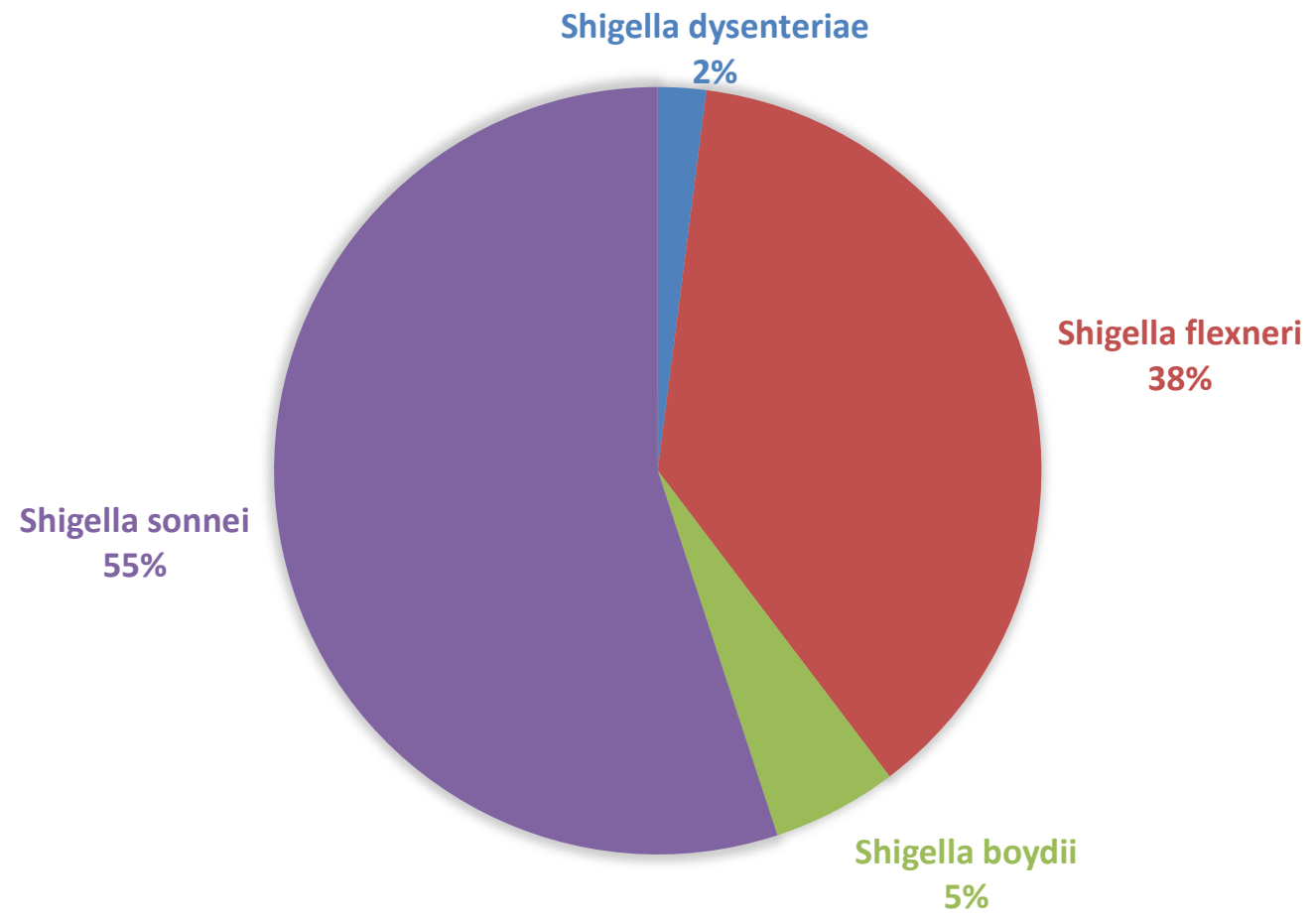
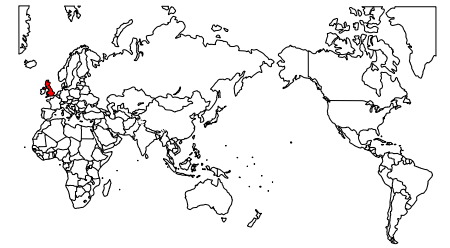
海外の発生状況 (欧州、2013-2017)



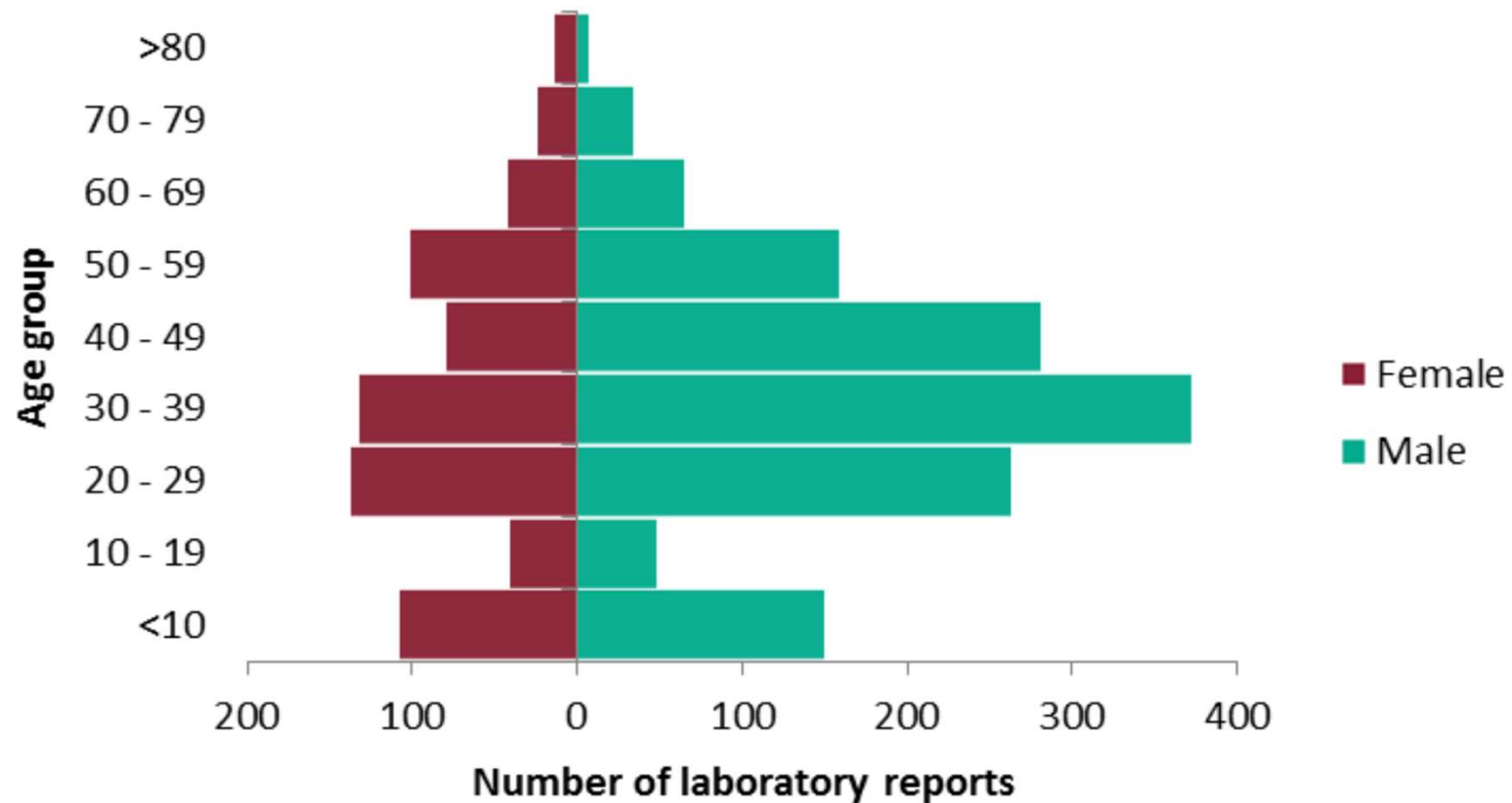
	2013		2014		2015		2016		2017	
	No.	Rate	No.	Rate	No.	Rate	No.	Rate	No.	Rate
United Kingdom	2076	3.2	2226	3.5	2208	3.4	1856	2.8	2040	3.1
France	662	2.3	873	3	822	2.8	828	2.8	997	3.4
Germany	562	0.7	509	0.6	553	0.7	418	0.5	436	0.5
Netherlands	382	2.3	335	2	444	2.6	428	2.5	410	2.4
Belgium	323	2.9	403	3.6	391	3.5	353	3.1	353	3.1
Spain	141	0.3	230	0.5	293	0.6	180	0.4	325	0.7
Bulgaria	486	6.7	512	7.1	410	5.7	291	4.1	308	4.3
Slovakia	256	4.7	222	4.1	191	3.5	145	2.7	257	4.7
Sweden	335	3.5	324	3.4	311	3.2	232	2.4	213	2.1
Denmark	109	1.9	110	2	170	3	212	3.7	137	2.4
Romania	156	0.8	147	0.7	168	0.8	129	0.7	122	4.6
Others	868		640		762		559		739	
EU/EEA	6356	1.6	6531	1.6	6723	1.7	5632	1.5	6337	1.7

European Centre for Disease Prevention and Control. Shigellosis.
In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017.
Stockholm: ECDC; 2019.

海外の発生状況 (英国、2013)

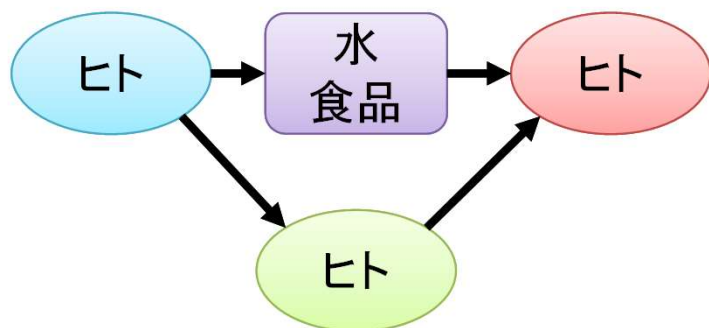


海外の発生状況 (英国、2006-2015)



(Shigella data 2006 to 2015, Public Health England)

細菌性赤痢とMSM



RAPID COMMUNICATIONS

Intensified shigellosis epidemic associated with sexual transmission in men who have sex with men - *Shigella flexneri* and *S. sonnei* in England, 2004 to end of February 2015

I Simms¹, N Field (nigel.field@phe.gov.uk)^{1,2}, C Jenkins³, T Childs⁴, V L Gilbert⁴, T J Dallman³, P Mook⁴, P D Crook⁴, G Hughes¹
 1. HIV and STI Department, Public Health England Health Protection Services, Colindale, United Kingdom
 2. Department of Infection and Population Health, Public Health England Health Protection Services, Colindale, United Kingdom
 3. Gastrointestinal Bacteria Reference Unit, Public Health England Health Protection Services, Colindale, United Kingdom
 4. Public Health England Health Protection Services, Colindale, United Kingdom

(Euro Surveill, 20(15):p11=20197, 2015)

ORIGINAL ARTICLE

The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan

C.-S. Chiou¹, H. Izumiya², M. Kawamura³, Y.-S. Liao¹, Y. ...
 1) Taiwan Centres for Disease Control, Taipei, Taiwan, 2) National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

(CMI, 22: 383.e11-e16, 2016)

© 2014 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12191
 HIV Medicine (2015), 16, 168–175

ORIGINAL RESEARCH

***Shigella flexneri* serotype 1 infections in men who have sex with men in Vancouver, Canada**

A Wilmer,¹ MG Romney,^{1,2} R Gustafson,³ J Sandhu,⁴ T Chu,⁴ C Ng,⁵ L Hoang,^{1,5} S Champagne^{1,2} and MW Hull^{6,7}
¹Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, ²Department of Pathology & Laboratory Medicine, Division of Medical Microbiology, St. Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada, ³Communicable Disease Control, Vancouver Coastal Health, Vancouver, BC, Canada, ⁴Public Health Surveillance Unit, Vancouver Coastal Health, Vancouver, BC, Canada, ⁵British Columbia Centre for Disease Control, Public Health Microbiology & Reference Laboratory, Division of Mycology and Bacteriology, Vancouver, BC, Canada, ⁶Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada and ⁷BC Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver, BC, Canada

Elevated Risk for Antimicrobial Drug-Resistant *Shigella* Infection among Men Who Have Sex with Men, United States, 2011–2015

Anna Bowen, Julian Grass, Amelia Bicknese, Davina Campbell, Jacqueline Hurd, Robert D. Kirkcaldy

(EID, 22: 1613-1616, 2016)

Jpn. J. Infect. Dis., 65, 277-278, 2012

Laboratory and Epidemiology Communications

***Shigella sonnei* Outbreak among Men Who Have Sex with Men in Tokyo**

Michio Okame¹, Eisuke Adachi¹, Hidenori Sato¹, Shoichi Shimizu¹, Tadashi Kikuchi¹, Naoko Miyazaki^{1,3}, Michiko Koga², Hitomi Nakamura³, Masato Suzuki⁴, Naoki Oyaizu⁴, Takeshi Fujii¹, Aikichi Iwamoto^{1,2}, and Tomohiko Koibuchi^{1*}

¹Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, and ⁴Department of Laboratory Medicine, Research Hospital of The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639; and ²Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, and ³International Research Center for Infectious Diseases, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan

S. sonnei/*S. flexneri*の比率

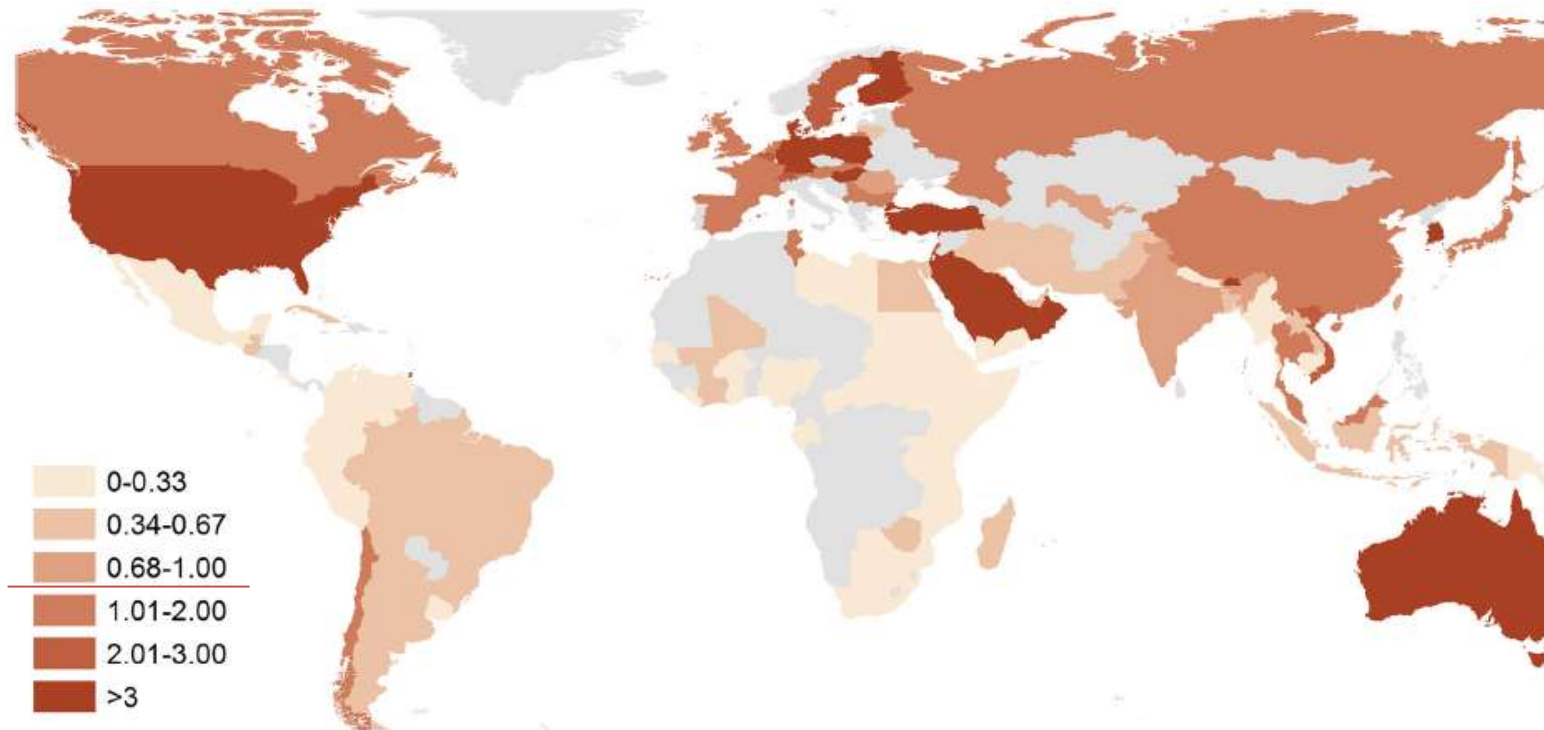
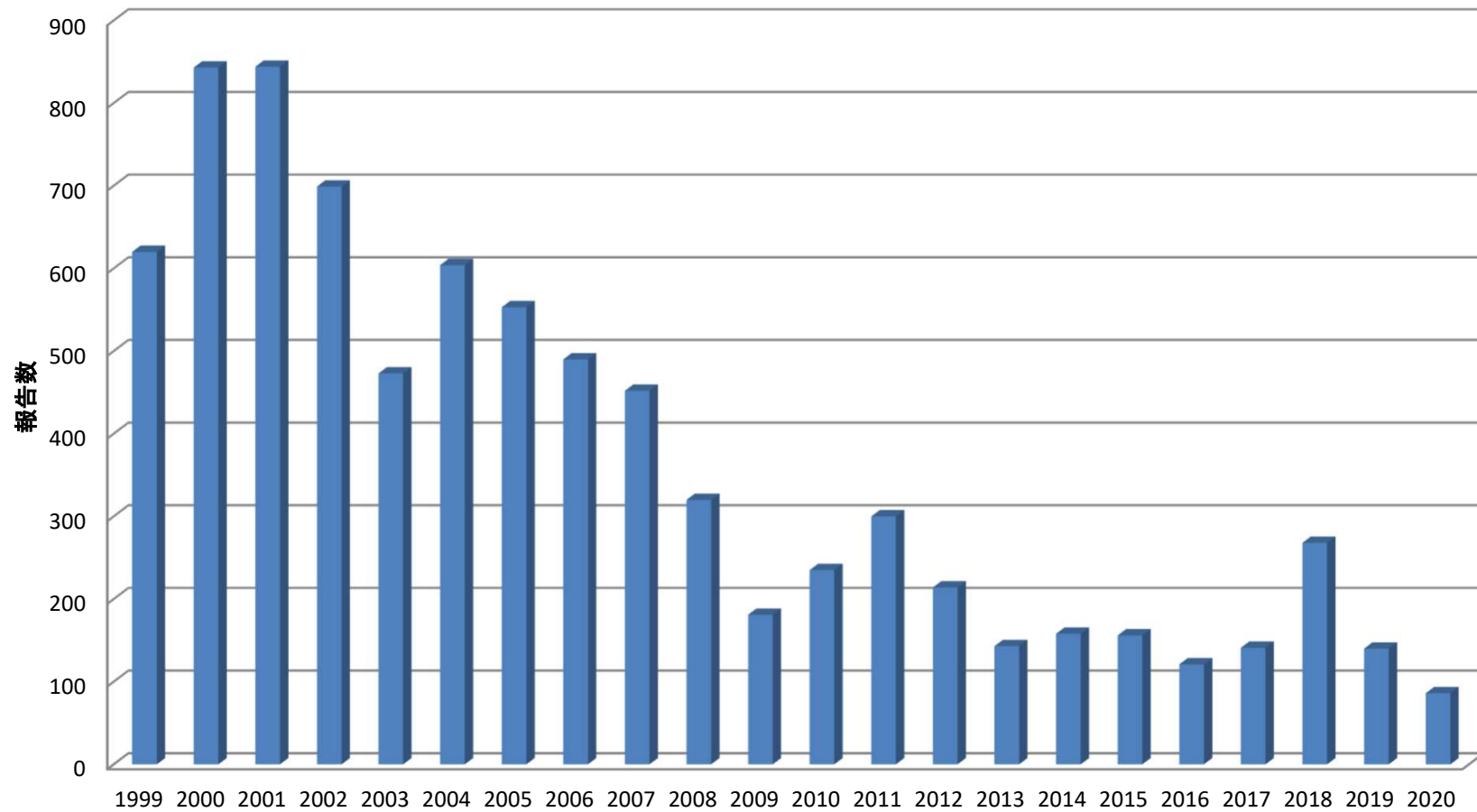


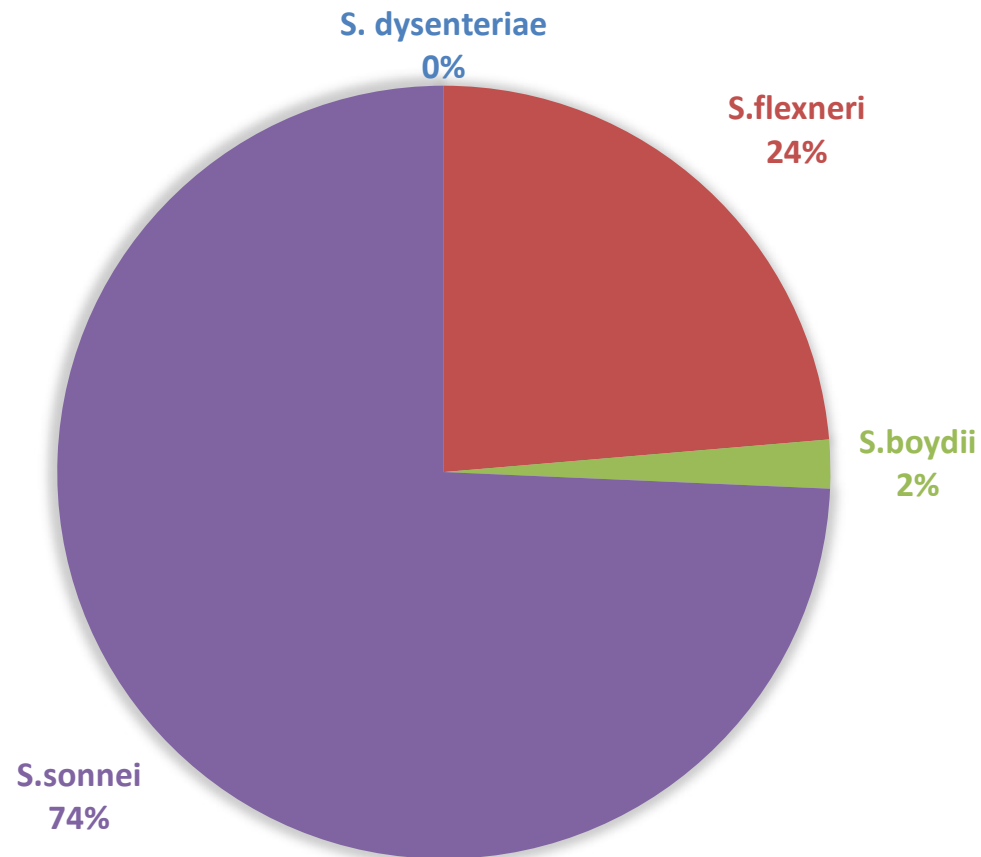
Fig 1. The ratio of *S. sonnei* to *S. flexneri* isolated from 100 countries, 1990–2014. The darker the color, the higher the proportion of *S. sonnei* isolated from each country; the lighter the color, proportionally higher the proportion of *S. flexneri* isolated. Countries colored grey indicate no data on species were identified. To generate this map, we performed an extensive literature review in PubMed using the term “*Shigella*” followed by the name of 178 countries. The most recent publication that included species information that was nonoutbreak and nontravel associated was included as representative of each country. If country data were pre-1990 or were not available on PubMed, the Gideon Infectious Disease encyclopedia as well as national reference laboratory data were referenced where possible. References are listed by country in the supplementary material ([S1 Table](#)).

細菌性赤痢発生動向

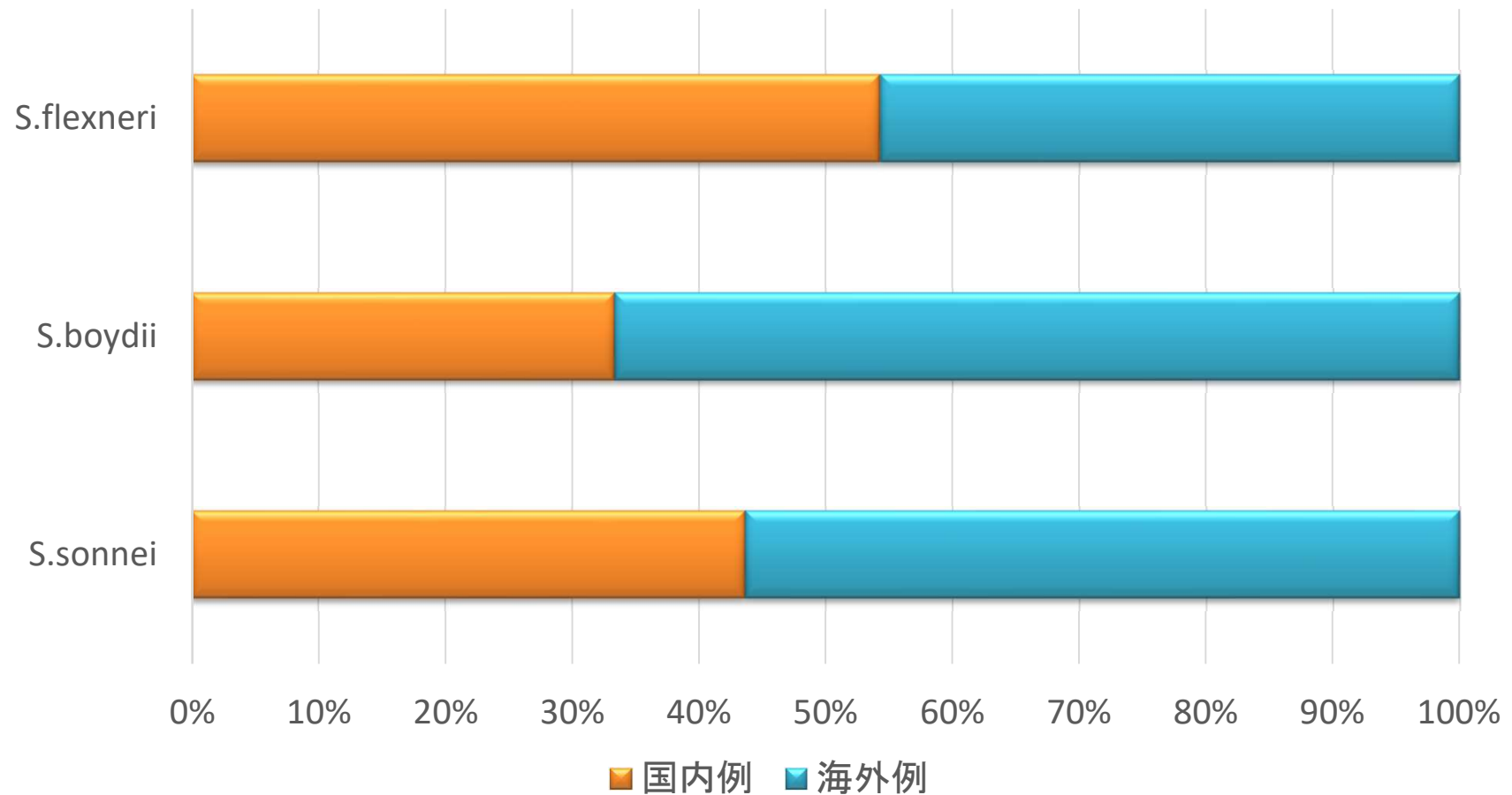


感染症発生動向調査

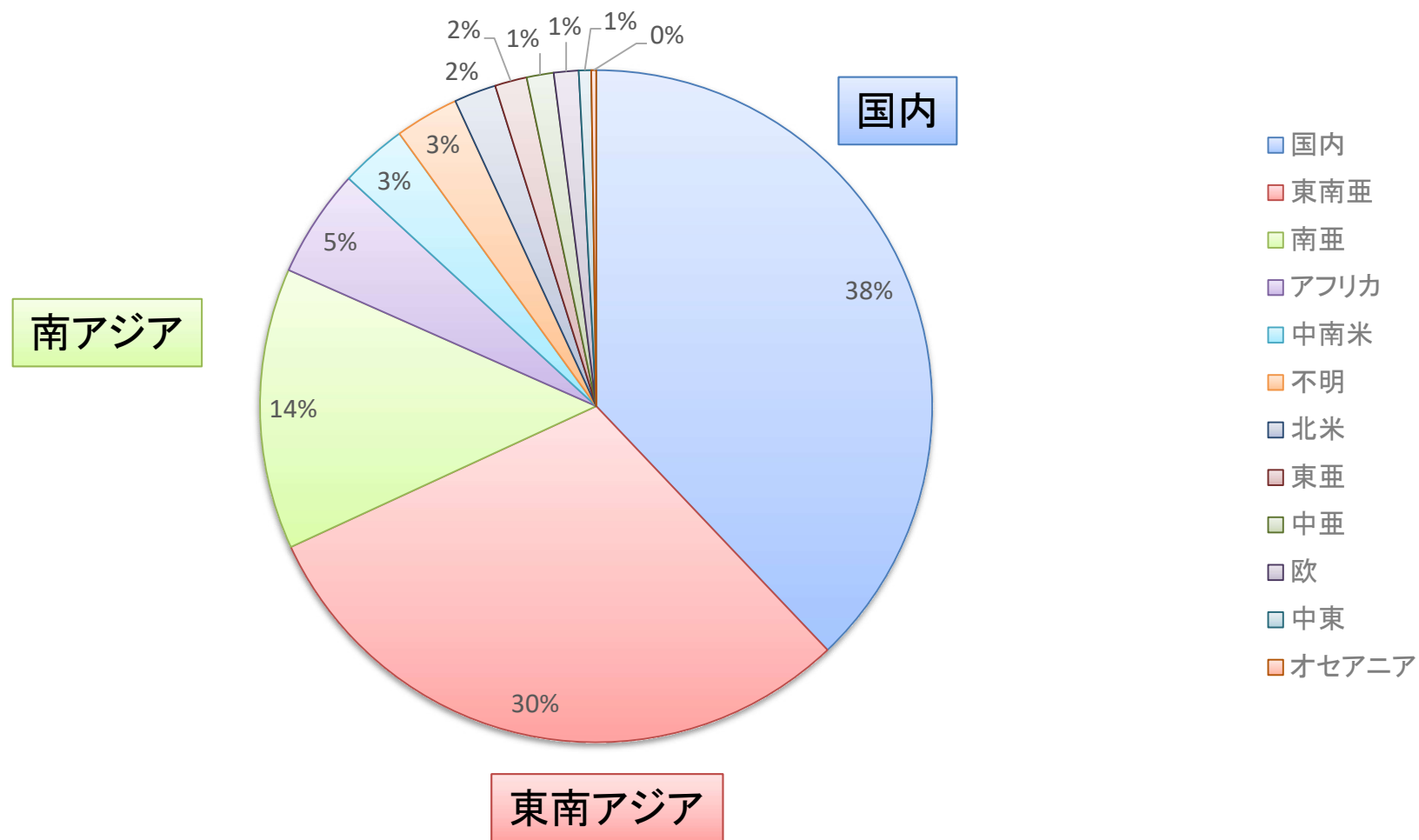
赤痢菌検出状況(菌種別)



赤痢菌検出状況 (菌種別・輸入例割合)



推定感染地域分布



感染症発生動向調査(2014-2018)

細菌性赤痢(食中毒統計)

年	都道府県名等	発生日	発生場所	原因食品	原因施設	摂食者数	患者数	死者数
2018	山梨県	10月2日	山梨県	10月1日～8日に提供された食材	仕出屋	469	99	0
2018	大阪府	4月29日	国外	不明	不明	27	16	0
2011	山形県	8月19日	山形県	不明(飲食店で提供された食事)	飲食店	不明	7	0
2011	山形県	8月19日	山形県	不明(原因施設で提供された食事)	飲食店	不明	2	0
2011	山形県	8月19日	山形県	不明(原因施設で提供された食事)	飲食店	不明	8	0
2011	宮城県	8月20日	宮城県	不明(製造所の食品)	製造所	不明	26	0
2011	山形県	8月20日	山形県	不明(原因施設で提供された食事)	飲食店	不明	1	0
2011	山形県	8月22日	山形県	不明(原因施設で提供された食事)	飲食店	不明	2	0
2011	山形県	8月22日	山形県	不明(原因施設で提供された食事)	飲食店	不明	6	0
2010	岡崎市	10月9日	愛知県	不明(平成22年10月7日昼食及び夕食)	飲食店	5	2	0
2008	大阪府	7月6日	国外	不明	不明	16	9	0
2008	福岡市	7月19日	福岡県	不明(コース料理)	飲食店	35	23	0
2008	福岡市	8月7日	福岡県	不明(居酒屋料理)	飲食店	5	3	0
2008	福岡市	8月14日	福岡県	不明(出前料理)	飲食店	855	105	0
2004	栃木県	5月6日	栃木県	不明(飲食店提供食事)	飲食店	2082	14	0
2004	千葉県	8月25日	国外	不明(機内食)	その他	45	17	0
2003	豊田市	9月29日	愛知県	不明(寿司)	飲食店	1191	10	0
2002	山形県	3月6日	山形県	調理実習で調理された食品	学校-給食施設-単独調理場-小学校	124	17	0
2002	岐阜県	5月26日	岐阜県	不明(飲食店の食事及び調理パン)	飲食店	不明	19	0
2001	山口県	11月26日	山口県	生かき	製造所	不明	2	0
2001	山口県	11月28日	山口県	生力キ	製造所	不明	13	0
2001	山口県	12月1日	国内不明		不明	不明	4	0
2000	千葉県	4月4日	国外	不明	不明	61	27	0
2000	愛媛県	10月14日	愛媛県	にぎり寿司	飲食店	205	103	0

赤痢菌等の菌株の送付について

健感発第1009001号
食安監発第1009002号
平成20年10月9日

各〔都道府県〕
〔保健所設置市〕
〔特別区〕衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

医薬食品局食品安全部監視安全課長

赤痢菌等の菌株の送付について

日頃より感染症の発生动向調査等へのご協力を賜り厚く御礼申し上げます。
食中毒発生時の調査のため、患者便等から検出された病原体等については、従前よりサルモネラ属菌及び腸管出血性大腸菌が検出された場合には国立感染症研究所細菌第一部への分離菌株の送付をお願いしているところです。

今般発生した福岡市の赤痢菌による食中毒3事例について、国立感染症研究所において患者から検出された赤痢菌(*Shigella sonnei*)のパルスフィールドゲル電気泳動を行ったところ、同様のパターンを示し、各食中毒事例の関連性が確認されました。このように、感染症及び食中毒の調査において患者等から分離された病原体等を解析することは、患者へ適切な医療提供、広域・散発的発生(Diffuse Outbreak)の探知、原因究明及び今後の発生子防の観点から極めて重要となります。

つきましては、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(平成10年法律第114号)(以下、「感染症法」という。)に規定する感染症のうち、細菌性赤痢、コレラ、腸チフス及びパラチフスについて、感染症及び食中毒事例において患者便等から病原菌が分離された場合には、国立感染症研究所細菌第一部に菌株を送付いただきますよう特段の配慮をお願いします。なお、これら菌株は四種病原体に該当することから、送付に当たっては感染症法施行

- 平成20年10月9日
- 健感発第1009001号
食安監発第1009002号

菌株送付

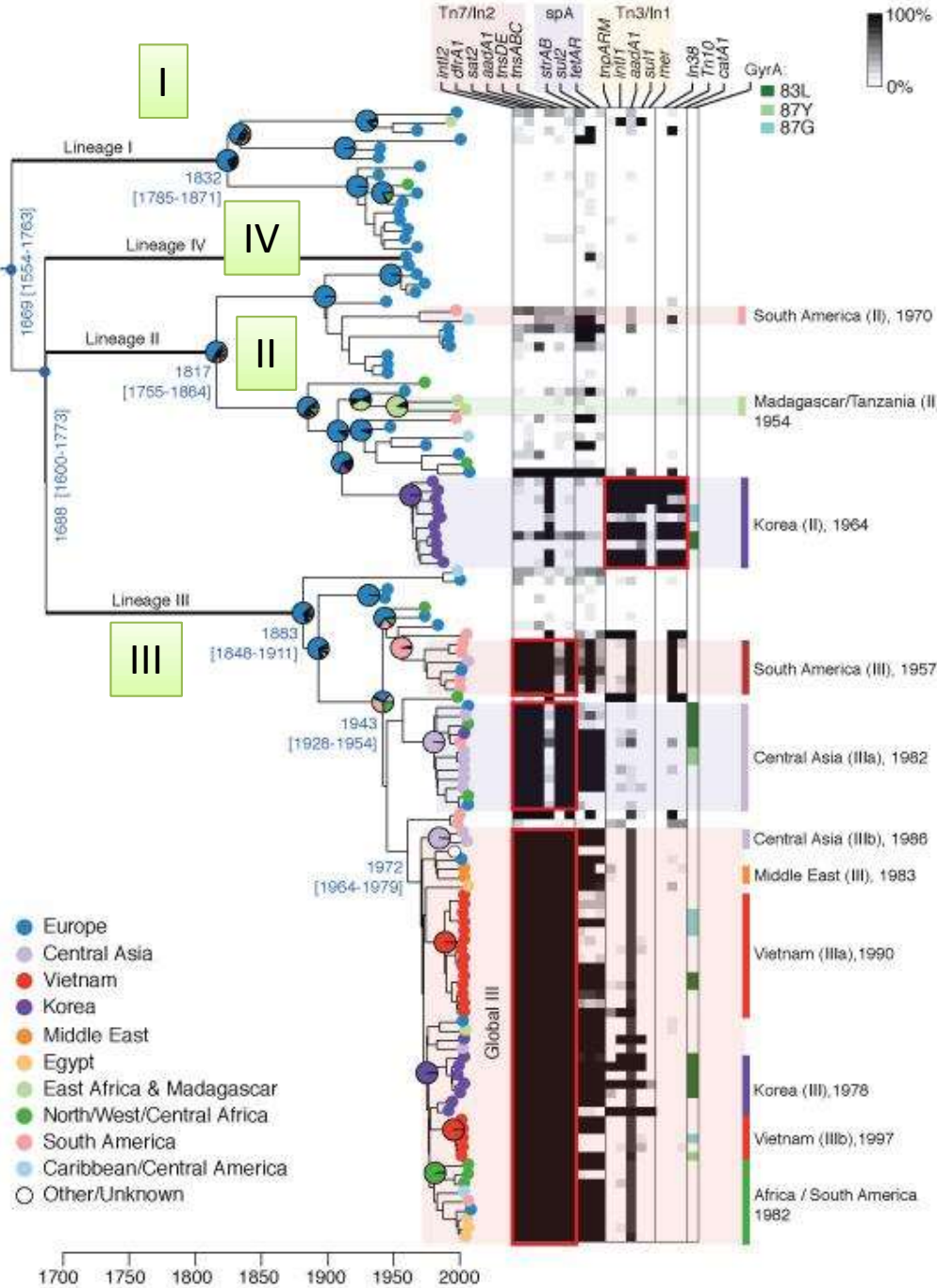
分子疫学解析

一致(もしくは類似)した菌株についてお知らせ

特に*S. sonnei*について

赤痢菌の分子疫学解析

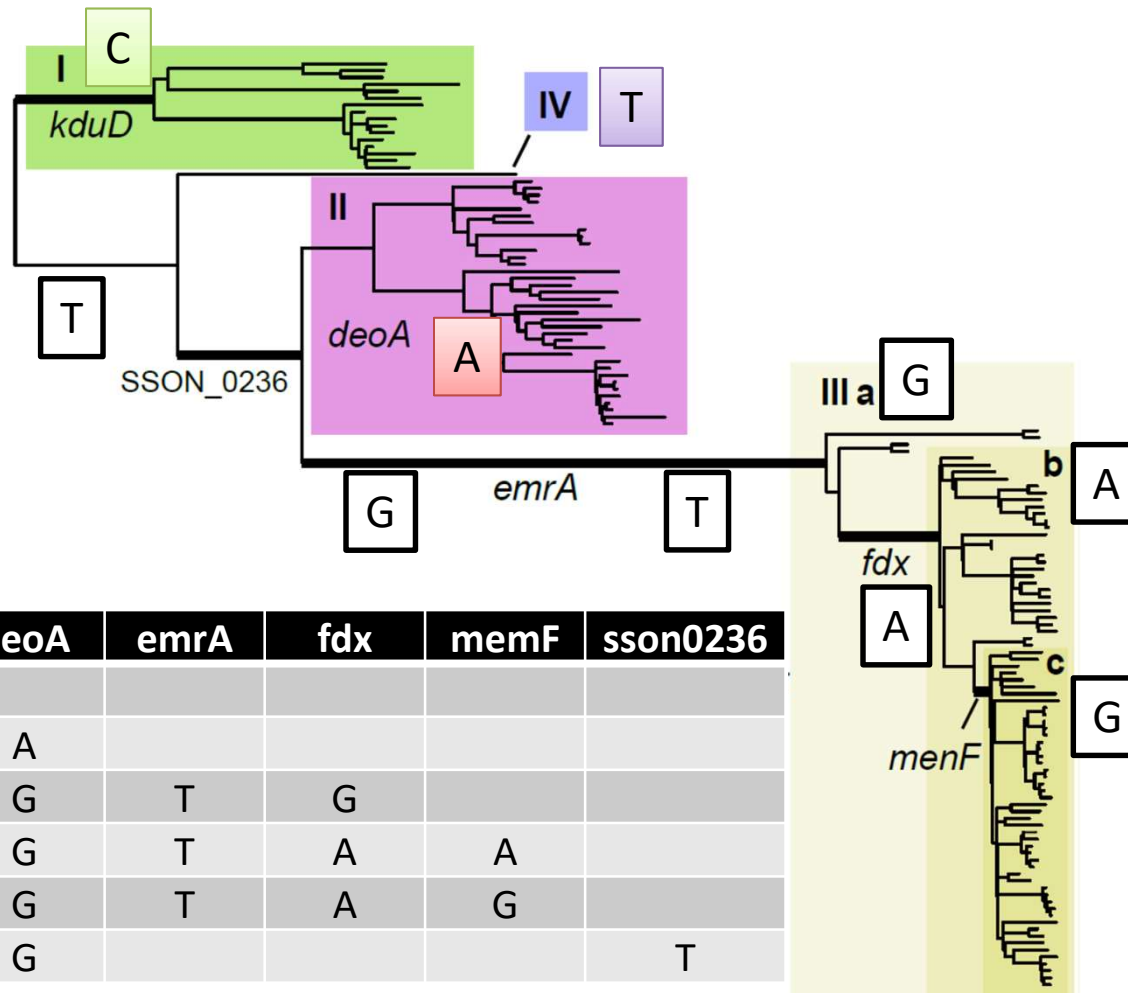
S. sonnei 系統解析



Global III

(Nat. Genet. 44: 1056-59, 2012.)

*S. sonnei*系統 (簡易検査)



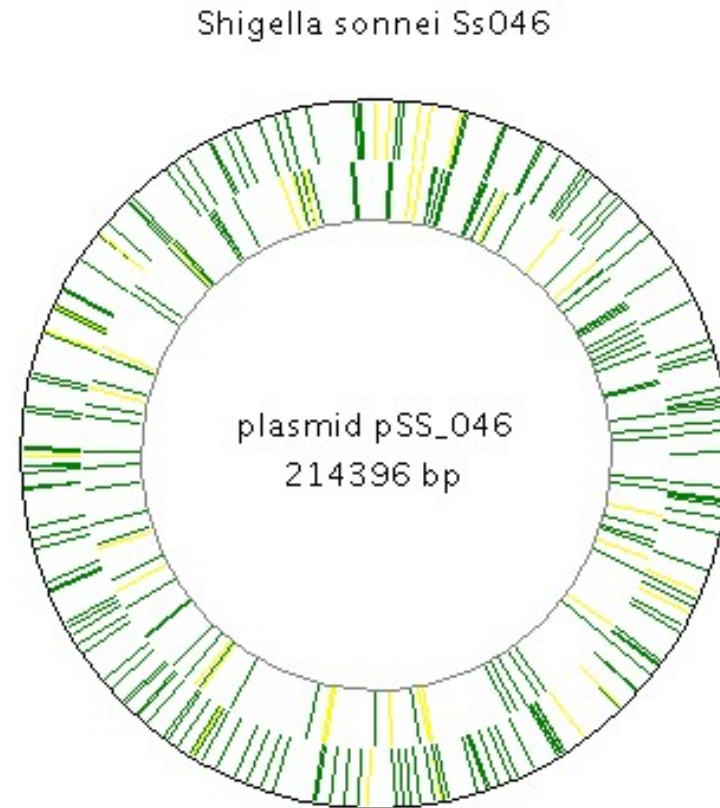
系統	<i>kduD</i>	<i>deoA</i>	<i>emrA</i>	<i>fdx</i>	<i>memF</i>	<i>sson0236</i>
I	C					
II	T	A				
IIIa	T	G	T	G		
IIIb	T	G	T	A	A	
IIIc	T	G	T	A	G	
IV	T	G				T

赤痢菌サーベイランスにおける 分子疫学的解析手法

- Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)
 - Pulsenet
 - *S. sonnei*
 - *S. flexneri*
- Multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA)
 - *S. sonnei*
 - (*S. flexneri*)

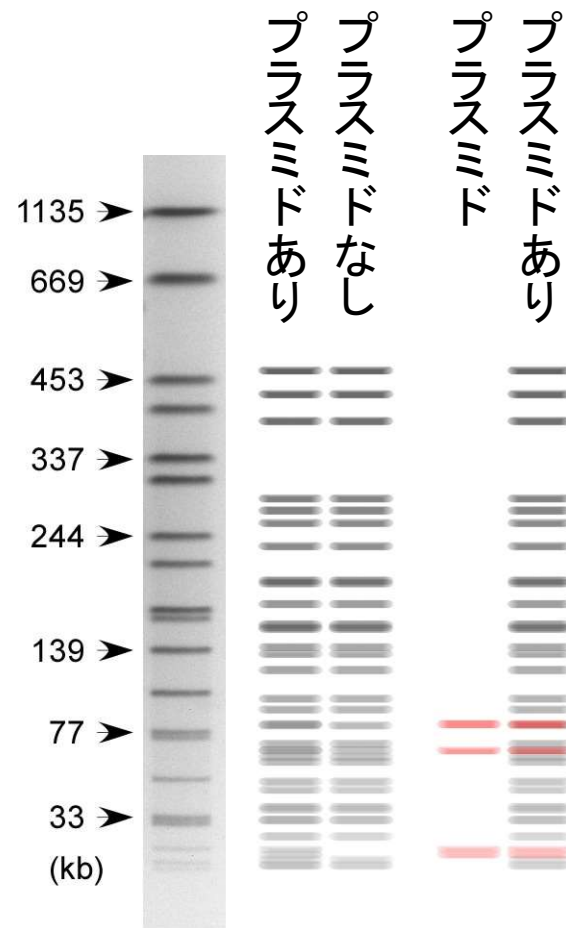
病原性プラスミド

- 感染時に細胞侵入活性を示すための遺伝子
 - *invE*など
- *S. sonnei* I相を付与する
- *Xba*I切断部位: 6か所
 - 生じる断片の大きさ
 - 80129, 67420, 28339, 26420, 11335, 751 (bp)

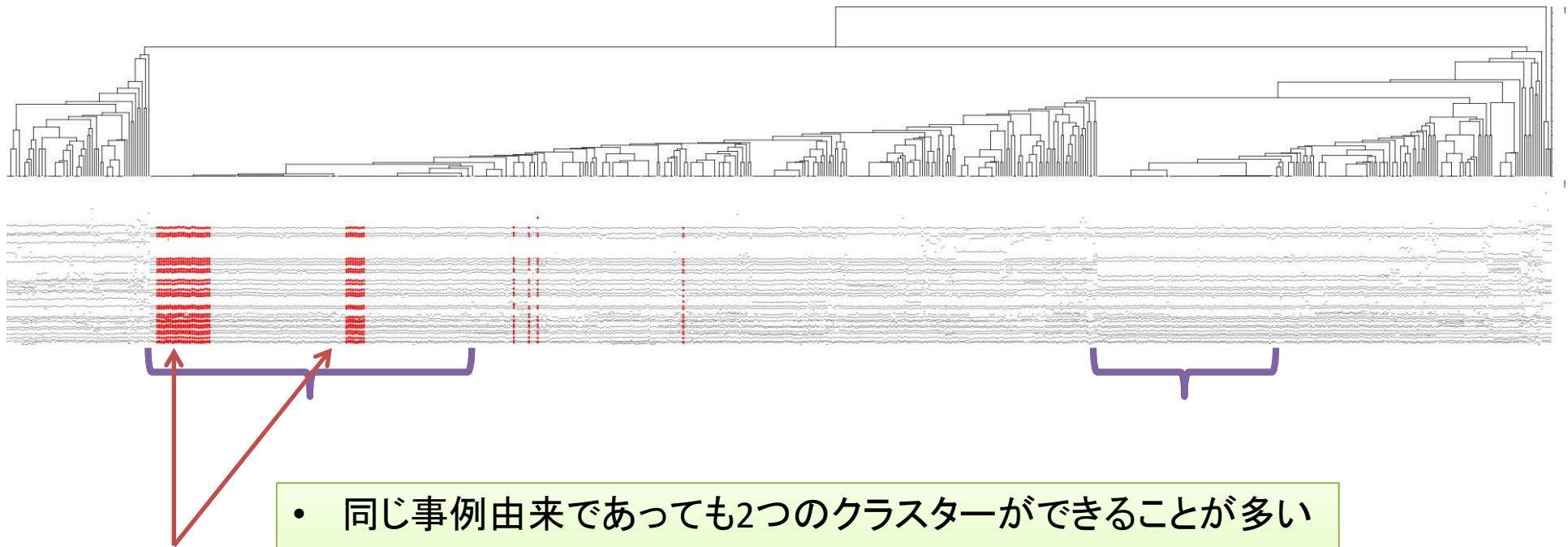


http://gtps.ddbj.nig.ac.jp/single/index.php?spid=Sson_SS046

病原性プラスミドとPFGEパターン (ゲノム株シミュレーション)



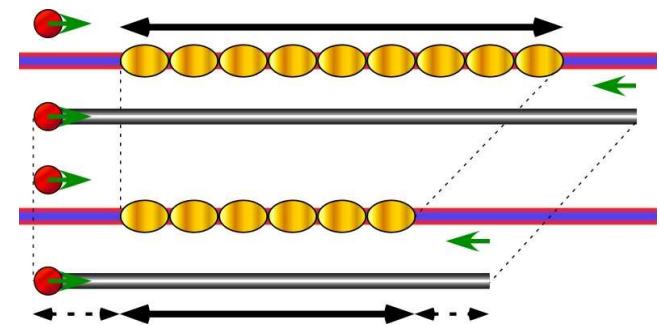
集団事例A関連株(2011年) 【PFGEデータベース上】



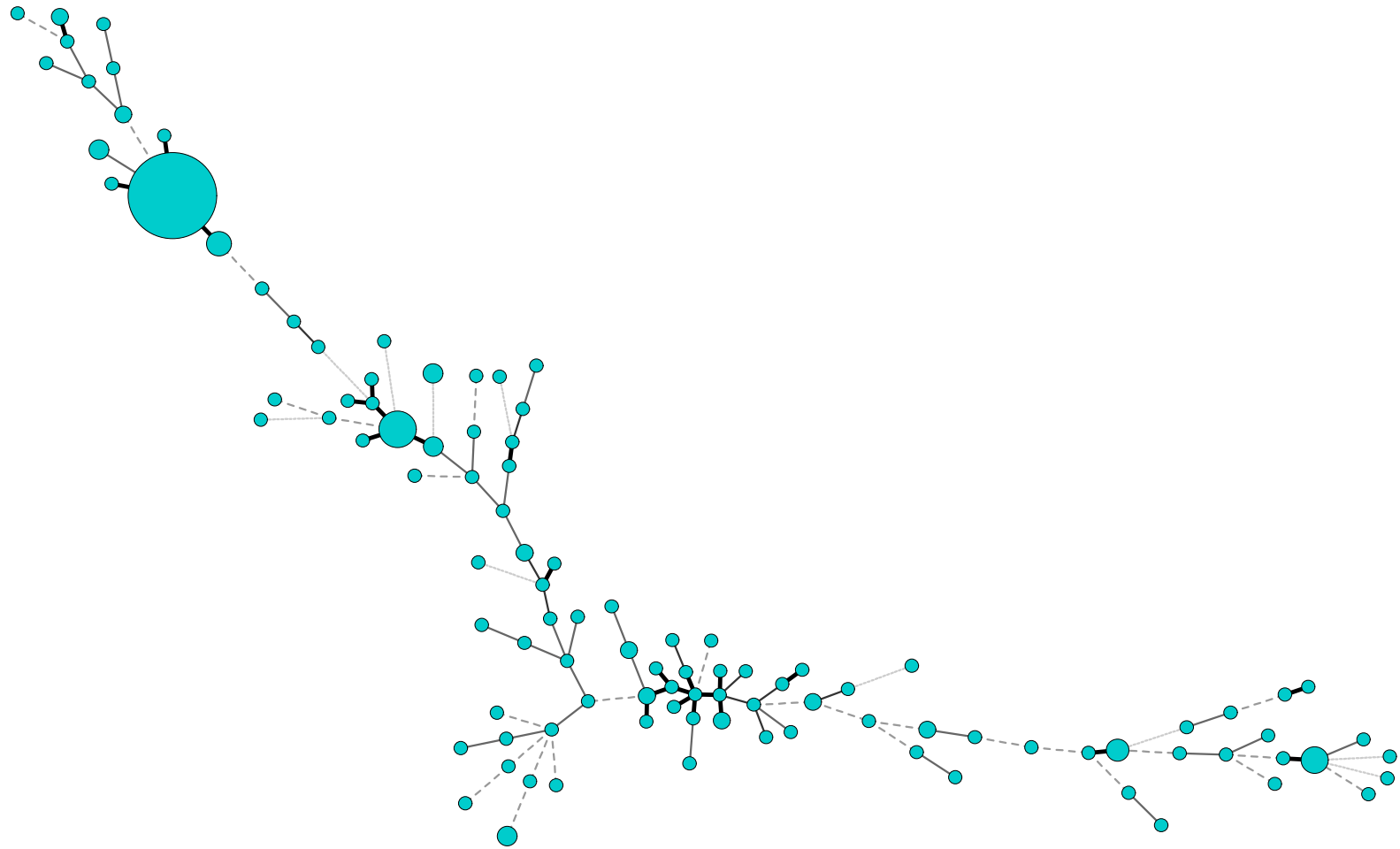
- 同じ事例由来であっても2つのクラスターができることが多い
- 類似のパターンが出やすい

MLVA原理

- MLVA
 - MultiLocus Variable-number tandem-repeat Analysis
- 対象菌株から鋳型DNAを調製
- 蛍光プライマーを含むPCRで標的領域を増幅
- 増幅産物を電気泳動で分離
- 検出される増幅産物の大きさから反復配列のリピート数を算出

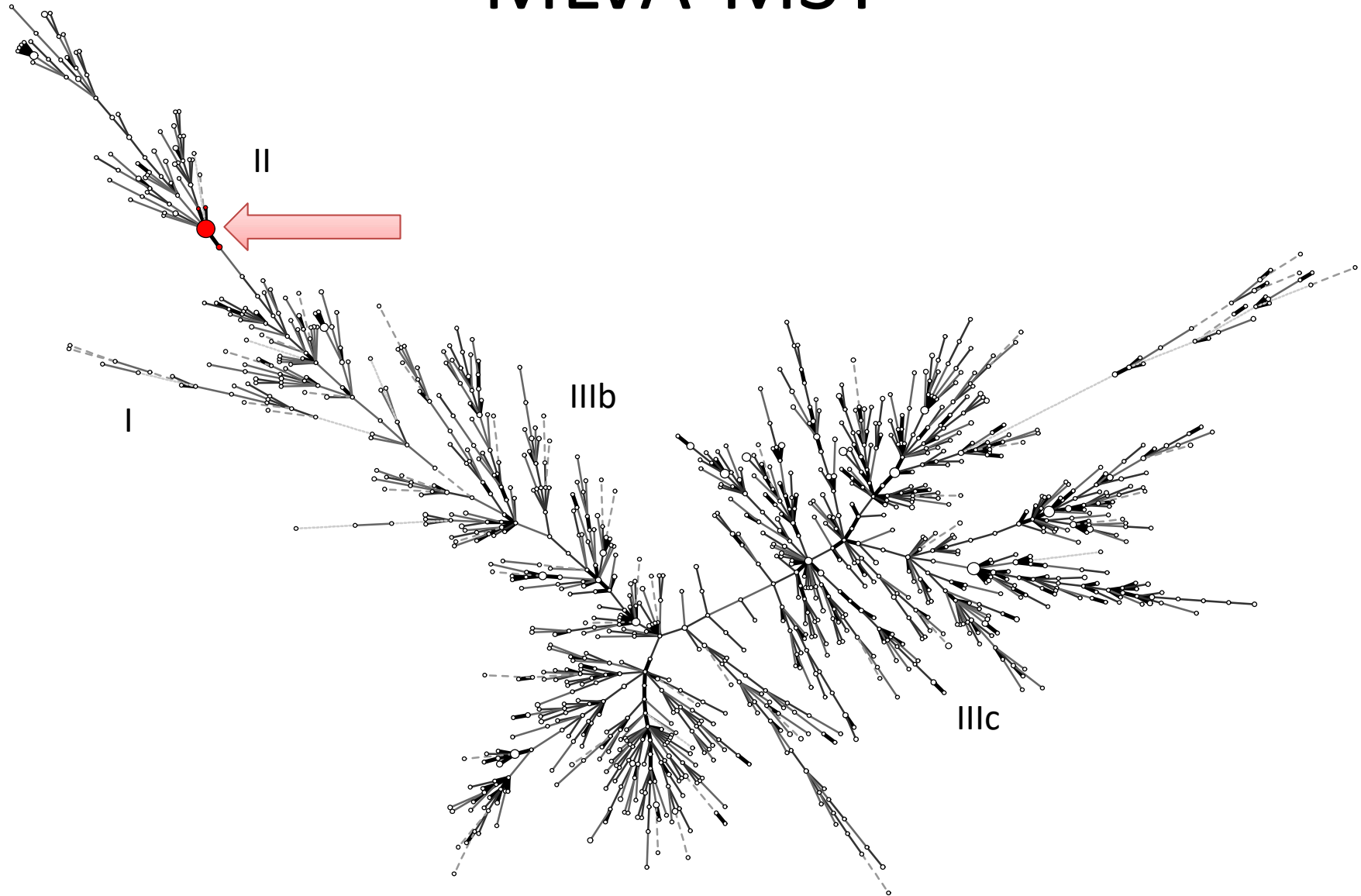


2018-2019年 *Shigella sonnei* MLVA-MST



Shigella sonnei

MLVA-MST



赤痢菌等の菌株の送付について

健感発第1009001号
食安監発第1009002号
平成20年10月9日

各〔都道府県〕
〔保健所設置市〕
〔特別区〕衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

医薬食品局食品安全部監視安全課長

赤痢菌等の菌株の送付について

日頃より感染症の発生动向調査等へのご協力を賜り厚く御礼申し上げます。
食中毒発生時の調査のため、患者便等から検出された病原体等については、従前よりサルモネラ属菌及び腸管出血性大腸菌が検出された場合には国立感染症研究所細菌第一部への分離菌株の送付をお願いしているところです。

今般発生した福岡市の赤痢菌による食中毒3事例について、国立感染症研究所において患者から検出された赤痢菌(*Shigella sonnei*)のパルスフィールドゲル電気泳動を行ったところ、同様のパターンを示し、各食中毒事例の関連性が確認されました。このように、感染症及び食中毒の調査において患者等から分離された病原体等を解析することは、患者へ適切な医療提供、広域・散発的発生(Diffuse Outbreak)の探知、原因究明及び今後の発生子防の観点から極めて重要となります。

つきましては、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(平成10年法律第114号)(以下、「感染症法」という。)に規定する感染症のうち、細菌性赤痢、コレラ、腸チフス及びパラチフスについて、感染症及び食中毒事例において患者便等から病原菌が分離された場合には、国立感染症研究所細菌第一部に菌株を送付いただきますよう特段の配慮をお願いします。なお、これら菌株は四種病原体に該当することから、送付に当たっては感染症法施行

- 平成20年10月9日
- 健感発第1009001号
食安監発第1009002号

菌株送付

分子疫学解析

一致(もしくは類似)した菌株についてお知らせ