

チフス菌のリスク評価の再検討のための資料

令和5年9月13日

細菌第一部

【本事例を踏まえてのリスク再評価】

1. 菌の性質等について大きな変化はない。但し、薬剤耐性についてはキノロン耐性が増加していることから治療にあたっての薬剤選択は感受性試験の結果を踏まえる必要がある。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 において、第一選択薬はセフトリアキソン、アジスロマイシン、第二選択薬はレボフロキサシンとなっている。
2. 潜伏期間が2週間前後（本事例では推定15～17日）と長いこと、初期の症状が発熱（40℃）以外ないため、取扱者の健康観察を注意深く行う必要があると考えられる。
3. 感染は 10^3 個以下程度から成立し得る。モデル実験では 10^3 ～ 10^4 個で55～65%が感染する報告がある。摂取菌量が少ないと発症までの時間が長くなるともいわれている。JID, 1980: 142, 934-938.
CID, 2014: 58, 1230-1240.
4. 運用面において、手指消毒及び使用機材、実験室環境等の消毒を徹底する必要があると考えられる。また本病原体の感染経路は経口感染であることから、標準予防策としてPPEは、グローブやガウンの着用が推奨される。
CDC ホームページ
(<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/appendix/type-duration-precautions.html>)
5. 腸チフス患者では、便や尿から排出されるチフス菌が二次感染の原因となりうる。そのため個人レベルでの衛生管理が不十分な場合、飲食業勤務、小児や高齢者など個人での衛生管理が行き届かない場合には排泄物等を介して経口的にヒト→ヒト感染、二次感染が生じる可能性がある。一方で実験室のように管理され、また感染曝露対策が実施されているような衛生環境は上記のようなケースに該当せず、二次感染が生じるリスクは相対的に低いと考えられる。
HPA ホームページ
(https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317132464189)

【BSL 分類レベルダウン申請時のリスク評価】

チフス菌・パラチフス A 菌はそれぞれ腸チフス・パラチフスの起因菌であり、分類学的には 2500 種以上あるサルモネラの血清型の一つである。感染研ではチフス菌・パラチフス A 菌はリスク群 3 に分類されているが、治療法及び予防対策が確立されており、また上下水

道の社会的インフラの整備の観点からも国内で当該感染が蔓延する可能性は極めて低いと考えられることから、リスク群 2 に分類されるのが適当である。

以下にその根拠を示す。

1. 伝播様式と宿主域について

チフス菌・パラチフス A 菌の主な感染様式は経口感染であり、当該菌に汚染された水、食品などを摂取することにより感染する。宿主域はヒトのみであり、保菌者からの水、食品などの汚染が主要な伝播経路である。他の動物への感染リスクはない。

2. 治療法及び予防対策

従来からアンピシリン、クロラムフェニコール、ST 合剤による治療法が確立していたが、現在はこれらに加えて、セフェム系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、アジスロマイシンが使用されている。これらすべてに耐性を獲得した菌は報告されていない。1999 年の感染症法施行以後、同菌による国内死亡例は報告されていない。

アジア太平洋地域における実験室感染例は 1996 年のマレーシアからの報告例 1 件のみである (Trop. Med. Infect. Dis. 2018, 3: 36; doi:10.3390/tropicalmed3020036)。過去の実験室感染例ではマウスピペッティング、教育訓練時における未習熟な操作が関係していたが、現在の実験室運営ではこれらは回避可能である (Clin. Infect. Dis. 2009, 49:142-7; doi:10.1086/599104)。

チフス菌に対しては、国内で承認されたワクチンはないが海外では有効なワクチンが開発、承認されている。

近年の腸チフス、パラチフス症例報告数はそれぞれ 50 例を下回っているとともにもその多くが国外からの輸入例である。

3. 米国では BSL2 に分類されている

米国 NIH/CDC により策定された Biosafety guideline において、チフス菌の実験室における取扱いは、一部の操作(大量培養や著しいエアロゾルの発生を伴う;参考資料、下線部)を除き、他のサルモネラ(パラチフス A 菌を含む)と同様に BSL2 での取り扱いが記載されている。

以上のことから、チフス菌・パラチフス A 菌はヒトに病原性を有するが、担当職員、地域社会、家畜、環境等に対して重大な災害とはならない。また、実験室内での暴露による感染の可能性も低く、有効な治療法があり伝播の可能性は低い。このため、チフス菌・パラチフス A 菌は感染研の病原体安全管理規程が定めるリスク群 2 に相当すると考えられる。ただし大量培養や著しいエアロゾル発生が見込まれる操作については BSL3 での取り扱いとする。

参考資料

Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 6th edition, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health (2020) p182 “*Laboratory Safety and Containment Recommendations*”より。

The agent may be present in feces, blood, bile, and urine. Humans are the only known natural reservoir of infection. Ingestion and parenteral inoculation of the organism represent the primary laboratory hazards. The importance of aerosol exposure in previous cases is not known. To avoid possible secondary transmission related to contaminated surfaces and clothing in teaching laboratories, the use of nonpathogenic strains is recommended.

BSL-3 practices and equipment are recommended for activities likely to produce significant aerosols or for activities involving production quantities of organisms.

BSL-2 practices, containment equipment, and facilities are recommended for activities using clinical materials and diagnostic quantities of infectious cultures. It is recommended that special emphasis be placed on personal protective equipment, handwashing, manipulation of faucet handles, and decontamination of work surfaces to decrease the risk of LAI.

It is recommended that centrifugation be performed using autoclavable aerosol-tight rotors or safety cups. ABSL-2 facilities, practices, and equipment are recommended for activities with experimentally infected animals.

当該病原体は、糞便、血液、胆汁、尿に存在する可能性がある。人が唯一の自然感染源であることが知られている。本菌の摂取及び非経口的な接種が、実験室における主な危険要因である。過去の事例においてエアロゾルの暴露の重要性は知られていない。実習室においては表面及び衣服の汚染による二次感染を防ぐため、非病原性株の使用が推奨される。

著しいエアロゾルの発生が予想される行為もしくは当該微生物の大量培養を伴う行為に関しては、BSL-3 に対応した実践及び設備が推奨される。

臨床材料の扱い及び診断に使用されるレベルの量の培養を伴う行為については、BSL-2 に対応した実践、封じ込め設備及び施設が推奨される。実験室内感染のリスクを低減するために、個人防護服、手洗い、蛇口ハンドルの操作、作業表面の汚染除去に特に重点を置くことが推奨される。

遠心分離にはオートクレーブ可能なエアロゾルタイトローターまたはセーフティカップを使用することが推奨される。動物実験では、ABSL-2 に対応した施設、実践、設備が推奨される。

※下線部がチフス菌以外のサルモネラと記載が異なる箇所