

青森感染症危機管理作戦講座

ケーススタディ21

アルゼンチンでのボツリヌス症事例

平成25年2月22日 13:00～16:00

防衛医学研究センター 感染症疫学対策研究官
教授 加來浩器 kaku@ndmc.ac.jp

このケーススタディは、米国CDCのEISで使用されている教材をもとに作成した。

アルゼンチンと言えば、・・・



ボツリヌス 菌による食中毒



- 厚生労働省は24年3月26日、岩手県宮古市の「ハニー食品」が製造した郷土料理「あずきぱっとう」(真空加熱殺菌食品)を食べた鳥取県の60代夫婦が猛毒の〇〇〇〇〇菌による食中毒を発症したと発表した。全都道府県に、消費者や医療機関への周知を要請した。
- 鳥取県などによると、米子市の夫婦が24日、めまいやしびれ、ろれつが回らないなどの症状で一時重体となり、現在も意識不明。国立医薬品食品衛生研究所(東京)の調査で、あずきぱっとうからボツリヌス菌の毒素が検出されたという。ハニー食品は自主回収しているという。あずきぱっとうは、もちの代わりに平打ちのうどんをいれたぜんざい。
- ボツリヌス菌は致死率の高い細菌で、瓶詰や缶詰など酸素が含まれない食品で増殖する。潜伏期間は8～36時間。めまいや言語障害、呼吸困難などを起こす。

鳥根県のプレスリリース

鳥根県庁
〒700-8570 鳥根県米子市本町1-1-1

TEL	0854-22-1111
FAX	0854-22-1112
E-MAIL	birden@birden.lg.jp

ボツリヌス食中毒(疑)の発生について(第1報)

1. 概 要

2. 事 実

3. 調査への対応状況

鳥根県庁 広報課

電話・FAX・Eメール

• 本ケーススタディの目的

- 本ケーススタディの修了後に研修生は、以下のことが実施できることが期待される。
 - アウトブレイク事例の概要を記述する
 - プレスリリースの原稿を起草し、事例の概要、調査結果の情報を発信する
 - 仮説を設定し検証する
 - 感染源、感染経路などを明らかにし、汚染管理の重点ポイントを検討する。
 - 再発防止策について検討する
 - 食餌性ボツリヌス症の発生、症状、徴候、治療について記述できる。

パート1 アウトブレイクの検知

- 食餌性ボツリヌス症は、クロストリジウム・ボツリヌス*Clostridium botulinum*の産生した毒素に汚染された食べ物を摂取することにより生じる重症の疾患である。もし適切な治療が行われなければ致死率は60%にもものぼる。米国では、支持療法と迅速な抗毒素の投与によって、致死率が10%にまで減少できている。ボツリヌス症のアウトブレイクは、発酵した魚製品、ソーセージ、燻製の肉、シーフードを含む、不適当に保存された野菜、果物、肉類などと関連がある。
- 1998年1月13日に、ブエノスアイレス病院の感染症医が、アルゼンチン保健省の疫学部門に、2名のボツリヌス症疑いの患者発生について電話で報告した。患者は、両者とも男性で、眼瞼下垂、複視、嚥下困難、呼吸困難の症状を呈していた。ひとりには1月5日に、もうひとりには1月6日に発症していた。医師は、患者の血液と便を採取し、ボツリヌス毒素の検査を行ったが、まだ結果は帰ってきていない。

問1:ブエノスアイレスで2例のボツリヌス症疑い例の報告を受けて、アルゼンチンの公衆衛生当局としては、どんなことが最も懸念されることですか？

- ボツリヌス症の臨床像は、おもに神経学的な症状、所見である。初期症状として、口内乾燥、眼瞼下垂、かすみ目、複視が出現する。次に、言語障害、嚥下困難、末梢の筋力低下が出現する。もし呼吸筋が障害されると換気不全が起こり、支持療法がなされなければ死に至ることがある。平均的な潜伏期は18～36時間であるが、早くて6時間後に遅くて10日目に症状が出現することもある。
- ボツリヌス症は希な疾患であるので、多くの医師がその経過をよく知らない。そのため、しばしば、脳卒中、重症筋無力症、ギランバレー症候群などの他の疾患と誤診されてしまい、救命に必要な抗毒素の投与が数日にわたって遅れ、死亡率が増加することにつながっている。

問2: どのようにすれば、この症例と関連があると思われる他のボツリヌス症患者を、ブエノスアイレス市内で見つけることができるでしょうか？

- このボツリヌス症疑い例は、国立環境衛生計画研究所の部長たちのもとにも通報された。2名は、まだ入院中であり、保健省の疫学調査員が面談に行った。
- 問診によって、両者とも同じバス会社の運転手で、同じルートとシフトで勤務していることがわかった。患者同士は知り合いであったが、週では異なった日に勤務していた。彼らは、一ヶ月以上も一緒に食事をとってはいなかった。
- 更なる症例を見つけるために、疫学調査員はそのバス会社のすべての従業員と連絡を取り、ボツリヌス症と疑わしい症状があるかどうかを確認した。また、2名の患者がでた地域にある病院には、ボツリヌス症を疑うような神経症状の患者がいらないかどうかを問い合せた。患者の家族には、ボツリヌス症の症状がないかを確認した。さらに保健省は、地元新聞社にプレスリリースを行った。

問3A: プレスリリースに含ませなければならない要点は？

問3B: プレスリリースの作成に携わるのは誰ですか？
プレスリリース前に通知しておくべき人は誰ですか？

- アルゼンチン保健省は、1月14日に以下のプレスリリースを行った。
 - 1月13日(月)に、F.J.Muniz病院の感染症専門医から、ブエノスアイレスの中南部で2名のバス運転手(Pablo Esteban氏と Juan Rojas氏)がボツリヌス症を発症したと報告がありました。患者さんは、発症してから診断されるまでに数日が経過していました。主治医のJorge San Juan 氏によると、治療に必要なボツリヌス抗毒素を昨晚のうちに米国CDCに要請したとのことです。
 - ボツリヌス症は、もし治療されなければ致命的となる疾患ですので、アルゼンチン保健省は、保健所と一緒に原因について精査しております。保健当局は、他に汚染された曝露され治療が必要な人がいるのではないかと、汚染源はまだ存在して多くの人が発症するのではないかと考えております。
 - ボツリヌス症は、まれではあるがクロストリジウム・ボツリヌム*Clostridium botulinum*という微生物が産生する神経毒により重症の麻痺症状が起こります。
 - ボツリヌス症では、複視、眼瞼下垂、嚥下障害、構音障害、筋力低下等の症状が起こりますが、他の疾患と混同されやすい疾患です。治療されなければ、四肢体幹の筋肉、呼吸筋の麻痺が進行して、ついに死に至ることがあります。早期に診断されると、抗毒素による治療によって血中に循環している毒素の作用をブロックすることができます。
 - 以前にアルゼンチンでは、不適切に保存された野菜や肉類の喫食が原因となってアウトブレイクが発生したことがあります。関連した食品は、ハム、赤及び緑とうがらし、ビスカーチャ肉(アンデスの野うさぎ)、茄子、きゅうり、ヤシ、トマト、桃、ほうれん草、たまねぎ添えのチーズでした。
 - 今回の事例では、どの食品が原因となっているかは不明ですが、両者とも同じ会社(Arribaバス社)の運転手であり同じ路線を同じ時間帯で勤務しています。もし、自身もしくは家族に症状がある人がいた場合には、アルゼンチン保健省(の疫学部門に連絡してください。(電話番号 0299)- 449-5555.)

- 問4:このプレスリリースでは、どのような反響がでるか、調査に影響を与えるかを評価し、プレスリリースの内容を再検討してください。

プレスリリース文を作成

- アルゼンチン保健省が1998年1月1日から1月17日現在までを対象に、ボツリヌス症と一致した神経学的な所見を有する患者を全国規模で調査したところ、新たに7名が報告された。5名が医療機関を受診しており、うち4名が入院していた。最初の2名の症例が発見された時点では、これらの患者は、重症筋無力症(1名)、ギランバレー症候群(2名)、脳卒中(1名)、糖尿病合併症(1名)と診断されていた。
- ボツリヌス毒素は、1月13日に報告された最初の症例を含む3名の血液及び(又は)糞便から検出された。
- 全ての患者は、最初の症例と同じバス会社の運転手であり、かつ同じ路線を運転していた。また、最初の報告書では、患者の全員がそのバス路線のターミナル停留所にあるビルで休息を取り、食事をとっていた。
- このバス路線には58名の運転手が勤務しており、27名が朝番、16名が昼番、15名が夕番の勤務シフトであった。

- 問5: この段階で、どのような感染対策を始めますか？
早期の段階での感染対策実施上で、どのような基準を考慮しますか？

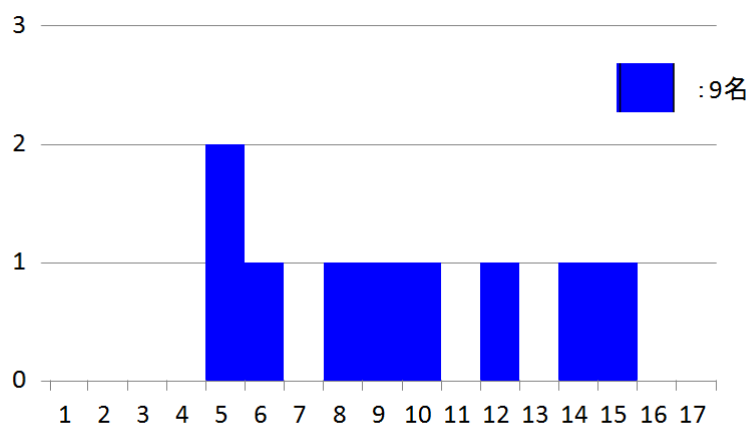
パートII - 記述疫学と仮説の設定

- 本疫学調査に、バス路線のターミナルを所轄している保健所の職員が参加するように要請された。患者の背景や臨床経過に関する情報について表1のようにまとめた。(Table 1)

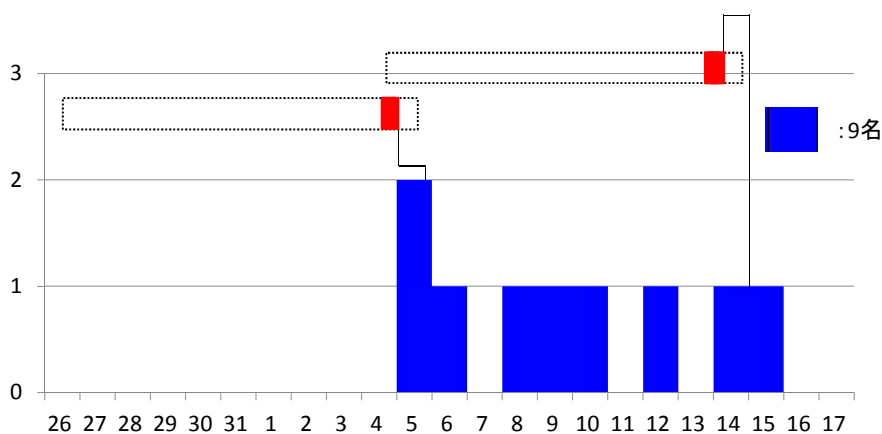
番号	年齢	性	勤務	発症日時	症 状
1	42	男	朝番	1 / 6 am	かすみ目、複視、眼瞼下垂、上下肢の脱力、呼吸困難、倦怠感
2	31	男	朝番	1 / 5 am	かすみ目、複視、眼瞼下垂、上下肢の脱力
3	23	男	朝番	1 / 9 pm	かすみ目、眼瞼下垂、上肢の脱力、倦怠感
4	46	男	朝番	1 / 8 pm	眼瞼下垂、発語困難
5	54	男	朝番	1 / 5 pm	かすみ目、複視、眼瞼下垂、発語困難、呼吸困難
6	49	男	朝番	1 / 10 am	かすみ目、眼瞼下垂、発語困難
7	31	男	朝番	1 / 15 am	かすみ目、複視、眼瞼下垂、上下肢の脱力、呼吸困難、倦怠感
8	44	男	朝番	1 / 14 pm	呼吸困難、倦怠感、眼瞼下垂
9	24	男	朝番	1 / 12 am	眼瞼下垂、倦怠感

- 問6A: ラインリストから患者背景、臨床症状を要約してください。発症曲線を作成して解釈してください。

アルゼンチンにおけるボツリヌス症(疑いを含む)の発生状況
1998年1月1日～1月17日



アルゼンチンにおけるボツリヌス症(疑いを含む)の発生状況



平均的な潜伏期は18~36時間であるが、早くも6時間後に遅くとも10日目に症状が出現することもある。

- 仮説を作成するための質問を症例とそれ以外の健康なバス運転手に行ったところ、あるバス路線の朝番の勤務シフトであることとターミナルビル内で昼食をとっていること以外に共通性は見られなかった。
- そのバス路線の昼番や夕番の運転手の中には、ボツリヌス症を疑わせる症状を呈する者はいなかった。ターミナルビル内の休憩室になる食堂は、昼食時にしか営業していないために、これらの勤務シフトの者は、ターミナルビル内では食事はとっていなかった。
- これらのことから調査員は、以下の仮説を設定した。

「本アウトブレイクは、バス運転手の朝番に限定されていることから、1月3日~7日にかけてバスターミナルの休憩室の食堂で飲食したことによっておこった可能性がある。」

- 問7: この仮説を検証するための研究デザインを考察してください。
それを選定した理由も延べてください。

パートIII-仮説を検証するための研究デザイン

- アウトブレイクの原因を特定するために、そのバス路線の朝番の運転手を対象とした後ろ向きコホート研究を行うことにした。調査は、1月15日～19日にかけて行われた。
- 調査対象の母集団として、バス路線の朝番の勤務シフトである全ての運転手とした。また、この解析疫学において、症例を以下のように定義した。
 - 確定症例を「そのバス路線の朝番に勤務する運転手で、ボツリヌス毒素又はボツリヌス菌が血液又は糞便から検出され、かつ1月5日から15日にかけて症状が発現した者」
 - 可能性例を「同期間の同じグループの運転手で、急性の脳神経症状（かすみ目、複視、眼瞼下垂、嚥下困難）を呈するが、検査で確認していない者」

- 解析疫学を行うにあたり、現地の保健所職員とともに危険因子に関するアンケート調査内容を検討することにした。
- 問8: どんな内容の質問事項を含めますか？

- 1998年1月の第1週からバスターミナルの休憩室の食堂で提供されていた料理、飲料水は以下の通りであった。
 - ボローニャ・ハムのサンドウィッチ、ホットドック、マトンブレ
 - マテ茶、プロセスハム、トマトソース、サラミ、生ハム

Matambre (アルゼンチンの伝統料理)



Matambreは牛肉製法肉のアルゼンチンの牛を皮で巻いた肉の料理である。肉は塩で漬けておき、牛肉の間にアルゼンチン産のソーセージを詰め込んで焼く。

- 調査員は複数名が分担して、すべての調査対象者にアンケート内容を面接により解答してもらった。
- 問9: もしアンケートを自己記述式で行うとした場合に、調査票作成に当たりどのようなことに注意すべきですか？
 - 1 各質問の言い回しには、容易に理解できる内容とし、専門用語や特別な言葉は使用しない。
 - 2 省略形は、すべての人が知っている内容以外は使わない。
 - 3 選択解答式の場合には、潜在的な反応を導くために、考えられるあらゆる選択肢を準備しておくこと
 - 4 選択肢は、互いに異なっており、理解しやすい内容となっていることを確認すること。
 - 5 選択肢には、「わからない、または知らない」というカテゴリーを含ませていること。
 - 6 数字の記入や記号の選択の場合には、できるだけ簡単にすること(または、説明をおこなうこと)
 - 7 スキップ・パターンは、最小限にとどめること。明確に記載すること。
 - 8 アンケートは、できるだけ短くすること。

パートIV – 解析疫学と結果の考察

- コホート研究を通じて、喫食に関する情報を収集した。1月19日の段階で、アルゼンチン保健省の疫学者が次のようにまとめた。(Table 2)
- 問10: Table2を完成させ、その結果を評価してください。

食 品	喫 食		非喫食		リスク比	95%信頼区間
	症例	健康	症例	健康		
ポローニャ・サンドイッチ	1	0	8	12		
ホットドック	1	1	8	11		
マトンブレ	9	2	0	10		
マテ茶	4	4	5	3		
プロセスハム	2	3	7	9		
トマトソース	7	2	2	10		
サラミ	1	1	8	11		
生ハム	2	3	7	9		

- **パートV 環境検査と食品調査**
- マタンブレはアルゼンチンの伝統料理で、肉、野菜、スパイス、卵を使用する。保健省は、遡り調査によってその汚染されたマタンブレがバスターミナルビルの近くの小さな店で作られたものであることを突き止めた。停留所の食堂の主人が、それを1月3日に購入し提供し始めた。
- 保健省は、どのようにしてマタンブレにボツリヌス菌が混入したのかの調査を開始した。
- 完全な環境保健評価は、食品営業認可の際に行われる大まかな衛生検査ではなく、疑われる食材、食品に焦点が当てられ、生の状態から客に消費される課程にわたって詳細に調べられる。

- 環境保健評価の目的は、問題となった食品が汚染したであろうところ又は微生物が侵入し増殖したかもしれないところを重点項目として特定し、なぜこのような状態となったのか、どうしたら改善できるのかを明らかにすることである。
- Table 3に記載されたリスク因子は、しばしばこれらの評価の際に検知され、食中毒の危険性の増加と関連しているものである。

Table 3 食中毒アウトブレイクに関する危険因子（1987年Bryan氏らによる）

汚染(C)	生存(S)	増殖(G)
<ul style="list-style-type: none"> ・汚染された生の食品 ・感染した食品取扱者 ・非衛生的器具による交叉感染 ・生又は弱加熱の汚染食品の喫食 ・食品用でない不適切な容器 ・毒性化学物質の添加 ・自然毒 ・不完全な保存乾燥 	<ul style="list-style-type: none"> ・不適切な調理 ・不適切な再加熱 ・不適切な酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・不適切な冷蔵 ・不正な冷却 ・不適切な保熱 ・給仕されるまでに時間が長すぎる ・残飯の消費 ・不適切な酸性化 ・高い含水量 ・不適切な硬化塩(Curing salt) ・病原体に有利な条件の環境 (例として、嫌氣的パッケージ)

- マンタブレに関する遡り調査の一環として、以下の手順で環境保健評価が行われた。
 - マンタブレについて記述する。(全ての使用された生の材料と成分、成分の原料、PHなどの物理化学的な性状、使用目的等)
 - マンタブレの成分の受領から最終製品までの過程を観察する。(洗浄法、成分又は製品の保存、輸送、調理、加熱、保温、冷蔵、再加熱などの温度管理記録)
 - 食品取扱者、マネージャー、他の食品調整過程と施設に精通している人と面談する。
 - アウトブレイクと関連がありそうな施設、機材、食品、水の取り扱いに関する情報を集める。
 - 食品調整過程に影響したかもしれない経済的側面、社会的側面、文化的な信条などについての記録を調べる。

- 適切な環境測定を行う。(例えば、食物が露出した時間と温度、水分活性、湿度、疑い食材のPH、使用する容器の大きさと容器内での食物の深さなど)
- 活動のフロー図を作成する。フロー図の作成はそれぞれの食品ごとに作成する必要があるかもしれない。(例えば、疑い食材の調査の流れ、調査するヒトの名前、使用する器具、測定結果の記録管理など)
- 適切な検体を採取する。(残飯のサンプル、食品原料や保存食のサンプル、調理台及び器具の表面の環境検査)
- 汚染食品又は成分の請求書のコピーをとる。(それぞれの産地、ロットナンバー、輸送された日付、受け取った日付、受領量を確認するため)

- ボツリヌス菌*Clostridium botulinum* は、芽胞形成性の嫌気性菌であり、酸素が存在する環境では生存できない菌である。芽胞そのものは、世界中の土壌及びちりの中に広く存在している。毒素は、低い酸性又はアルカリ性の食品が、加熱殺菌されたあと十分に冷蔵されない状態で、缶詰されるとその中で産生される。
- 現地の保健所の食品安全調査員が、1月20日に環境保健評価を開始した。バスターミナルの休憩室の食堂は、レストランとしては無許可での営業であった。生鮮食料品(例えばマトンブレ)は、2つの大型冷蔵庫に保存されていた。しかし冷蔵庫はもっとも低温になるよう設定されていたが、実際の冷蔵庫内の温度は8.9℃と10℃であった。

- 食堂の責任者によると、最近購入したマトンブレの量は4kgだった。そのマトンブレは、およそ15等分にカットされ、サンドイッチの具として通常スパイシーなソースと一緒に使用されていた。そのサンドイッチには、他の調味料や成分は添加されなかった。しかし、マトンブレそのものを検査することはできなかった。
- その問題となったマトンブレはある地方市場で購入され、そこでは冷蔵庫内で保存されていた。その市場では温度記録がとられておらず、販売記録もなかったが、複数の消費者から最近マトンブレが停電のために割引販売されていたと証言した。
- 市場は、マトンブレを零細で自宅でハムを製造している業者から購入していた。

- その業者は、マトンブレを作るために、厚切りの生肉(1~3cmの厚さ)をステンレス製のテーブルに置いた。使用する材料は、生のスライスした人参、硬くゆでた卵、塩、赤トウガラシ片、乾燥したオレガノ、市販のジャガイモの粉であった。
- 肉は、野菜や卵の周りでまかれ、10×30cmの円筒状とした。肉巻は、成分を中で保つように長方形のステンレス製の容器に入れられた。それぞれの容器に入ったマトンブレ10~15個が、70~80℃のお湯に浸されて4時間調理される。決して沸騰しないようにする。
- 調理後、水は捨てられ、温度を測定し内部が68℃前後であることを確認する。調理者は、温かいマトンブレをプラスチックのラップで多い、空気を抜き、プラスチックの容器に封じて温める。
- プラスチックでラップされたマトンブレは、ウォークイン冷蔵庫で最高2週間まで保管され、市場や直接消費者へ販売される。

- 問11: ポツリヌス菌の混入や増殖に関係がある食品取扱過程を評価、考察してください。

- 製造者は、2週間ごとに1回につき15～20のマタンブレを作っていたと報告している。アウトブレイクの前に作った最後のマタンブレは、12月初旬に作られたものであったが、現在は残っていなかった。
- 問12: この段階でどのような対策を開始すべきか？ それを行う際に、どのような問題が発生するだろうか？
 - この製造者のマタンブレをリコールし、破棄する
 - 安全性が確認されるまでは、マタンブレ製造を中止させる
 - この製造者が取り扱う他の食品に問題がないかを調べる
 - 問題がありそうな製造過程がほかの施設でも広く行われているかどうかを検討して評価する
 - ただし、今回の事例では、マタンブレから原因となるボツリヌス菌や毒素が検出されているわけではなく、すべて疫学及び環境調査の結果を基にしている。

- **パートVI-コントロール**
- 現地の食品監視員の調査によって、そのマタンブレを製造している施設は閉鎖された。製造者は、マタンブレの受取高や販売先のリストを提出することができなかった。ただし、彼の顧客がブエノスアイレスの西部に販売しているらしいことを知っていた。製造されたマタンブレには、ラベルがなかったので製造日も製造元も不明のままであり、残っているかもしれないマタンブレが回収されるのは不可能であると考えられた。
- 保健省によるデータでは、ボツリヌス症はアルゼンチンでは珍しい疾患である。1979年から1997年にかけて、277例のボツリヌス症が報告され、ほとんどの事例で原因となる食品は不明であった。1997年に23名のボツリヌス症疑い例(そのうち13名[57%]が死亡)が報告されたが、米国(アルゼンチンの人口の約10倍)でも同数の患者が発生している。

- アルゼンチンでの比較的高い発生頻度と症例致死率を考慮して、米国CDCはアルゼンチン保健省に協力して、ボツリヌス症サーベイランスの強化、抗毒素の提供体制の構築を図ることになった。すなわち、(1)地域ごとに抗毒素を備蓄、(2)国内での抗毒素の分配網を構築、(3)疑い例が発生した場合の緊急通報・対応の要領を確立(疑い食品に対するの疫学調査を含む)、(4)疑い例の検査による確定である。

エピソード

- アルゼンチンでは、マトンブレは伝統食品ではなるが、製造して新しいうち食されるべきで、塩づけや長期の保存食となっているわけではない。
- 商品として製造されるマトンブレ許可制となっており、亜硝酸塩、酸味料、細菌の繁殖を予防する他の防腐剤が使用されているが、今回のものはこれらが使用されていなかった。不十分な加熱、熱収縮性ラップによる真空パッケージ、不適切な冷蔵は、芽胞が発芽して毒素を産生するのに十分な環境であった。
- アウトブレイクの原因と考えられているマトンブレは、比較的低温(78-80℃)で、約240分以上かけて作られたが、ボツリヌス菌の芽胞を殺菌するには時間が短すぎた。
- これらの胞子を通常の調理法で殺滅させるのは、とても困難である。実際に、非殺滅的な熱ショックを加えた後で、防腐剤も酸味料も使用しなければ、菌の発芽と毒素産生が促進されるかもしれない。

- 米国農務省は、缶詰又は長期保存の食品を安全に準備するためには、すべての低酸性食品（PHが4.6以上の肉、魚、鶏肉、ミルク、新鮮野菜を含む）は、0.66～0.97atmの缶内気圧で、116℃～121℃で殺菌することを勧奨している。
- これらの温度で、低酸性の缶内の殺菌には20～100分の時間が必要であるが、正確な時間は缶詰される食品の種類、パックのされ方、調理される食品量に依存している。

おわり

REFERENCES

- Villar RG, Shaprio RL, Busto S, et al. Outbreak of Type A botulism among bus drivers and development of a botulism surveillance and antitoxin release system in Argentina. JAMA 1999; 281:1334-1340.
- Bryan FL, Anderson HW, Cook OD, et al. Procedures to investigate foodborne illness. International Association of Milk, Food, and Environmental Sanitarians, Inc.: Ames Iowa; 1987.
- Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers, Atlanta, GA. Centers for Disease Control and Prevention, 1998.
- Shapiro RL, Hatheway C, Becher J, Swerdlow DL. Botulism surveillance and emergency response. A Public Health Strategy for a Global Challenge. JAMA 1997; 278:433-435.
- Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. Annals of Internal Medicine 1998; 129:221-228.
- St. Louis ME, Peck SHS, Bowering D, et al. Botulism from chopped garlic: Delayed recognition of a major outbreak. Annals of Internal Medicine 1988; 108:363-68.
- Townes JM, Cieslak PR, Hatheway CL, et al. An outbreak of Type A botulism associated with a commercial cheese sauce. Annals of Internal Medicine 1996;125:558-63.