

2) *Vibrio vulnificus* 感染症と環境因子の関係

八尋 俊輔 松本 一俊 宮坂 次郎* 原田 誠也

要 旨

熊本県内では、*Vibrio vulnificus* (以下、Vv) による感染症患者が多発した 2001 年以降も毎年患者が発生し、2008 年までに 26 名の感染が確認されている。

われわれは、2001 年から県内の海水の環境調査を継続的に実施してきた。2008 年度までに実施した結果から患者発生地域と非発生地域では水温、塩分濃度、透視度及び Vv 菌数等に差があることが明らかになり、Vv 菌数と気温、水温、塩分濃度、透視度、Vp 菌数に相関があることが示された。

キーワード : *Vibrio vulnificus*, 環境因子, 重回帰分析

はじめに

Vibrio vulnificus (以下、Vv) は当初 CDC (米国疾病予防管理センター) でヒト由来の *Vibrio parahaemolyticus* (以下、Vp) として収集されていたが、本菌の乳糖発酵性から Hollis ら¹⁾ により lactose-fermenting vibrio または L+ vibrio と記載され、1980 年に Farmar²⁾ によって *Vibrio vulnificus* と命名された。

Vv による感染症は肝硬変などの基礎疾患をもったヒトに多く発症し、その感染症像には敗血症型、創傷感染型があり、ともに高い致死率を示す。わが国での Vv 感染症は、誌上調査を行った大石ら³⁾ の報告によれば、1978 年に松尾ら⁴⁾ によって初めて報告されて以来、2005 年までに 185 例の症例報告がなされている。熊本県では、2001 年に報告された 9 例⁵⁾ をはじめ、年間数例の発生が見られ、2001 年～2008 年までに 26 名が確認されている。

本県では 1981 年に道家ら⁶⁾ による環境中の Vv の分離を最初に、Vv の臨床株の調査と環境調査を実施してきた。特に患者が多発した 2001 年以降は毎年調査を続けている。その環境調査のデータより、海水中の Vv の菌数予測について若干の知見を得たので報告する。

調査方法

熊本県内の海水を沿岸から採水し、Vv 菌数を測定するとともに、気温、水温等の環境データを測定した。調査方法は既報⁷⁾ のとおりである。

その結果から以下の 3 点について検証した。

1 各月における Vv 感染症発生地域と非発生地域における環境因子、Vv 菌数、Vp 菌数の比較

2001 年から 2008 年までに当所が把握している熊本県内の Vv 感染症患者の住所をプロットしたものを図 1 に示す。

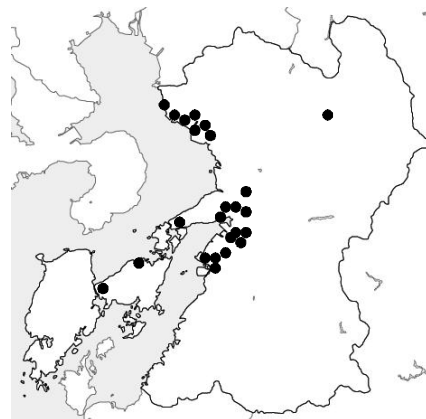


図 1 感染症発生地域 (2001 年～2008 年, n=24)

図1からもわかるように発生地には偏りが見られる。Vv 感染症発生に関与している要因を探るため、Vv 感染症患者が多く見られる地域（以下、発生地）と Vv 感染症がほとんど発生していない地域（以下、非発生地）に分け、環境データを比較した。具体的方法は、2001年から2008年までの環境データを図2のように発生地と非発生地に分け、気温、水温、透視度、塩分濃度、Vv 菌数 (MPN/100ml)、Vp 菌数 (MPN/100ml) の6つの項目について各月ごとに平均を比較した。

2 Vv 菌数と環境因子との相関

海水中の Vv 菌数に関与している環境因子を探るため、2001年から2009年までの環境データから Vv 菌数と環境因子との相関を求めた。

3 重回帰分析による環境因子からの Vv 菌数予測

次に、重回帰分析を行い、環境因子から Vv 菌数を予測する方法を検討した。

結果及び考察

1 各月における発生地と非発生地における環境因子、Vv、Vp の菌数の比較

結果を表1、図3～8に示す。なお、環境データの不足により、1月から3月の比較は実施できなかった。

平均気温は8月に若干差が認められたが、全体的に発生地と非発生地に差はなかった。平均水温も全体的に大きな差はなかったが、7月、8月、11月で発生地がやや高かった。発生地は干潟が多く、遠浅の海域が特徴であるため、夏場の水温が高い傾向がみられたと考えられる。透視度は4月～8月で発生地が低かった。塩分濃度は4月～12月で発生地が低く、特に6月～10月で差が大きかった。Vv 菌数はその対数の $\log Vv$ 値で比較を実施したが、患者発生の多い6～9月で、発生地が非発生地に比べ高かった。Vp 菌数 ($\log Vp$) は $\log Vv$ ほど多くの期間での差は認められなかったが、5月、6月、8月で発生地が高かった。発生地は非発生地に比べ、夏場のデータで水温の高さ、透視度の低さ、塩分濃度の低さ、 $\log Vv$ の高さ、 $\log Vp$ の高さの特徴的であった。特に Vv 菌数は非発生地に比べ発生地が夏場に明らかに高く、Vv 感染症は夏場に多く発生していることから(図9)、Vv 感染症には環境中の Vv 菌数の高さがリスクファクターであることが示された。実際には、Vv 感染症は経口感染、創傷感染で発症し、患者の肝疾患等の病歴が罹患に大きく影響するため、その環境で生活するヒトの職業や食習慣及び病歴も考慮する必要があるが、今回の結果のみから考察すると、環境中の Vv 菌数が高い海域付近では感染症が発生しやすい

いと思われた。

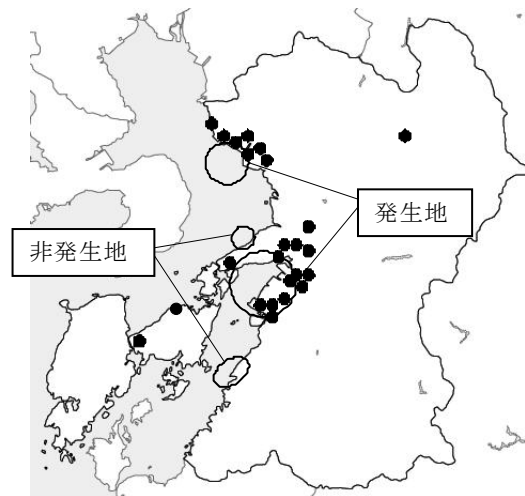


図2 発生地と非発生地

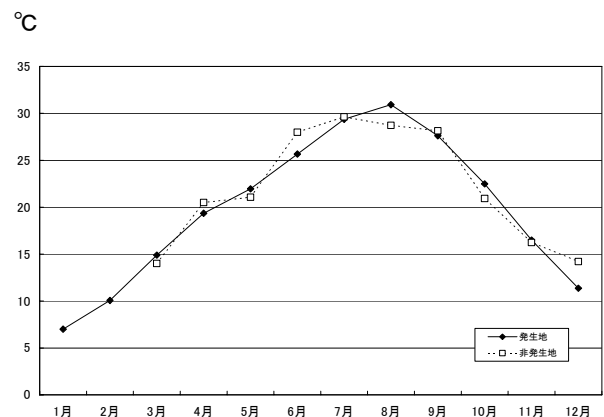


図3 平均気温

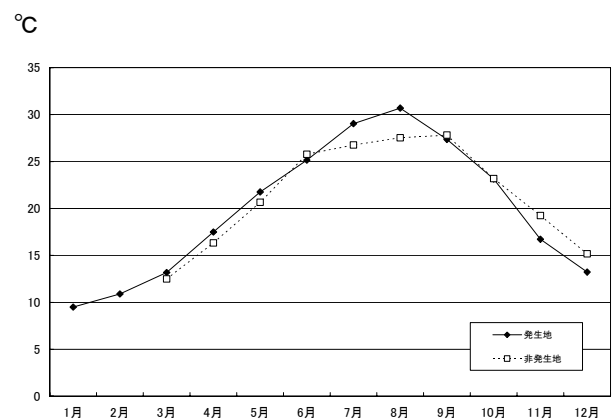


図4 平均水温

cm

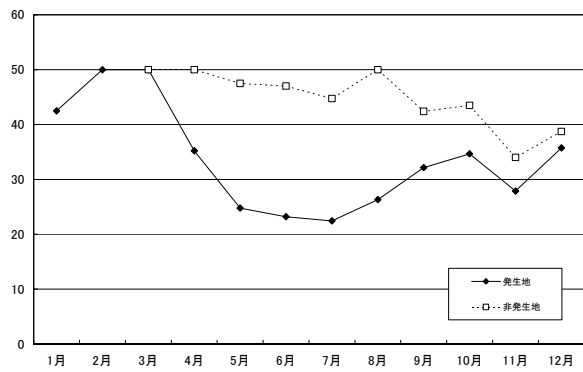


図5 平均透視度

‰

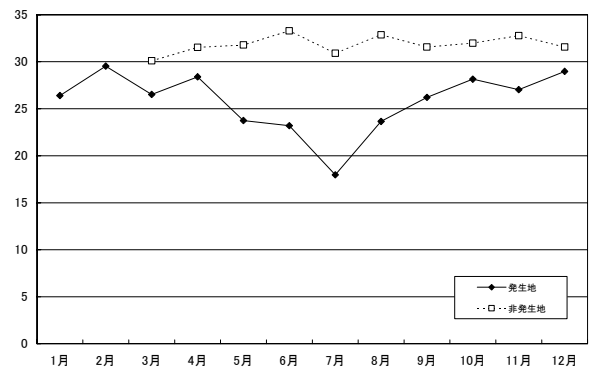


図6 平均塩分濃度

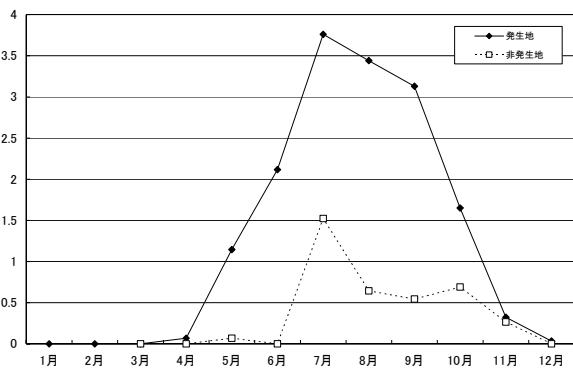


図7 平均 logVv

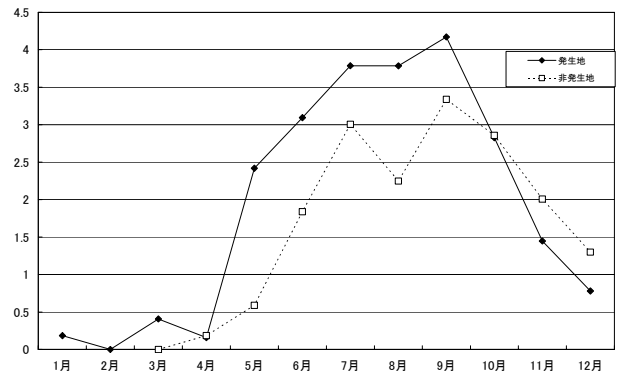


図8 平均 logVP

人

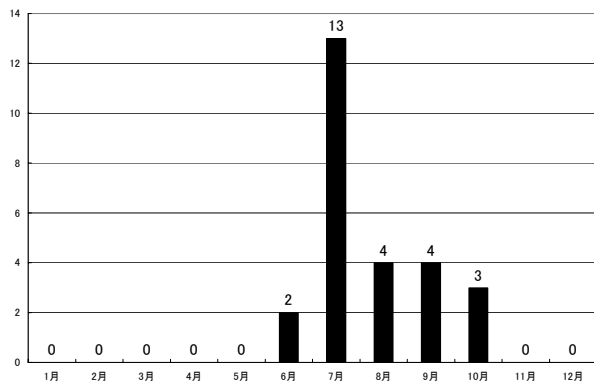


図9 月ごとの Vv 感染症発生数 (2001~2008 年, 数字は当所が把握している感染症発生数)

表 1 環境因子の各月の平均値の比較

月		気温(°C)		水温(°C)		透視度(cm)		塩分濃度(‰)		Vv 菌数(logVv)		Vp 菌数(logVp)	
		n	平均 ±標準偏差	n	平均 ±標準偏差	n	平均 ±標準偏差	n	平均 ±標準偏差	n	平均 ±標準偏差	n	平均 ±標準偏差
3	発生地	5	14.90±2.22	5	13.18±1.13	3	50.00±0.00	5	26.52±0.61	5	0±0.00	4	0.41±0.82
	非発生地	1	14.00	1	12.5	1	50	1	30.1	1	0	1	0
4	発生地	7	19.35±2.14	7	17.50±0.65	7	35.21±7.73	7	28.4±2.27	7	0.07±0.18	7	0.16±0.27
	非発生地	3	20.50±2.29	3	16.33±0.29	3	50.00±0.00	3	31.53±0.81	3	0±0.00	3	0.19±0.32
5	発生地	11	21.95±2.98	11	21.77±2.00	9	24.78±13.0	10	23.75±6.18	11	1.15±0.62	11	2.42±1.08
	非発生地	7	21.06±3.23	7	20.65±1.74	4	47.50±5.00	7	31.79±3.98	7	0.07±0.18	7	0.59±0.50
6	発生地	22	25.66±2.41	22	25.15±1.54	18	23.20±10.5	20	23.20±9.44	22	2.12±1.39	22	3.09±0.80
	非発生地	7	28.00±3.30	7	25.78±2.56	5	47.00±6.71	7	33.29±0.77	7	0±0.00	7	1.84±0.58
7	発生地	25	29.37±1.83	25	29.05±2.14	20	22.45±16.0	24	17.97±7.00	25	3.76±1.16	21	3.79±1.77
	非発生地	12	29.63±2.07	12	26.76±2.99	8	44.75±9.74	12	30.9±3.58	12	1.52±1.37	9	3.00±0.91
8	発生地	21	30.92±2.54	21	30.70±1.82	16	26.31±9.32	20	23.66±6.59	21	3.44±0.79	17	3.78±0.75
	非発生地	16	28.73±2.64	16	27.54±2.05	5	50.00±0.00	15	32.87±3.76	16	0.64±0.87	6	2.25±0.60
9	発生地	17	27.62±2.25	18	27.36±2.34	13	32.15±13.6	18	26.21±5.12	18	3.13±1.34	14	4.17±1.22
	非発生地	7	28.14±1.31	7	27.81±0.98	5	42.40±17.0	7	31.57±1.20	7	0.54±0.49	3	3.34±0.77
10	発生地	16	22.49±2.76	16	23.15±1.43	12	34.67±10.0	16	28.15±3.54	17	1.65±1.37	12	2.83±1.24
	非発生地	7	20.93±1.13	7	23.19±1.57	5	43.50±6.46	7	31.99±2.37	7	0.69±0.82	3	2.86±0.19
11	発生地	10	16.49±4.73	11	16.73±3.17	8	27.88±15.8	12	27.03±6.47	14	0.32±0.68	12	1.45±0.73
	非発生地	5	16.29±2.87	4	19.25±0.65	3	34.00±19.7	5	32.78±0.28	5	0.26±0.59	2	2.01±0.53
12	発生地	11	11.36±2.73	11	13.23±2.48	8	35.75±15.2	13	28.97±1.95	14	0.03±0.13	7	0.78±0.63
	非発生地	7	14.22±3.33	6	15.17±2.14	4	38.75±13.7	7	31.57±1.42	7	0±0.00	2	1.30±0.47

2 Vv 菌数と環境因子との相関

1 の結果より感染症発生には環境中の Vv 菌数の高さがリスクファクターになっていることが示された。環境中の Vv 菌数を測定することで、その季節や地域における感染症のリスクを知ることができると思われる。そこで、環境中の Vv 菌数を詳細に把握することが必要であり、Vv 菌数を制御している環境因子を探るため、2001 年から 2009 年までの環境データから Vv 菌数と、採水の際に測定した気温、水温、透視度、塩分濃度、pH、DO 及び Vp 菌数との相関を調べた。その結果を表 2 に示す。相関係数が 0.4 以上のものを相関ありと判断すると、気温、水温、透視度、塩分濃度、logVp が相関ありと判断された。

また、学会等で Vv 感染症と降雨量には関係があり、降雨量の増加により、Vv 感染症発生も増加すると報告されている⁸⁾。しかし、患者数が少なく全数の把握が難しいことなどにより、Vv 感染症発生数と降雨量との関係の相関を得ることは容易ではないと思われる。当所が把握している感染症発生数と降雨量の関係でも相

関を見つけることはできなかった。そこで、海域の Vv 菌数と降雨量との関係を比較し、降雨量による Vv 感染症のリスクを検討した。より詳細な降雨量と Vv 菌数の関係のデータを得るために 2006 年に月 3~4 回と通常より多く定点（地点 A）での採水を実施し、その結果から検討した。地点 A は降雨の影響を受けやすい地点であることから、降雨量の影響を受けにくいと思われる地点 B の 2007 年~2008 年のデータと比較した。

表 2 Vv 菌数と環境因子との相関係数

	logVv	n
気温	0.43	383
水温	0.51	388
透視度	-0.48	187
塩分濃度	-0.56	379
pH	-0.19	228
DO	-0.03	40
logVp	0.75	299

地点 A, B の位置を図 10 に示す。河川からの流れ込み等で、降雨の影響が何日続いているか予想ができないため、採水日、採水日を含む 3 日間、採水日を含む 7 日間の総降雨量を検討の対象とした。

地点 A の結果を表 3 に示す。降雨量は透視度や塩分濃度とやや相関がみられたが、直接 Vv 菌数とは相関しなかった。過去の環境データより、地点 A は河川の影響を受けやすく、一度塩分濃度が低下すると通常の塩分濃度に戻るまで期間が長くかかり、その間の降雨量にかかわらず、高い Vv 菌数が持続する傾向にあった。そのため Vv 菌数と相関を示さない結果となったと考えられた。しかし、3 日間、7 日間の降雨量は塩分濃度と相関があり、塩分濃度は上述のように Vv 菌数との相関が高いことから、降雨量が環境中の Vv 菌数に影響を与える因子であることが示唆された。

地点 B では、3 日間、7 日間の降雨量と Vv 菌数、塩分濃度及び透視度との相関は低く、降雨量は降雨直後を除いて長期にわたり Vv 菌数に影響を与える要因ではないと考えられた。

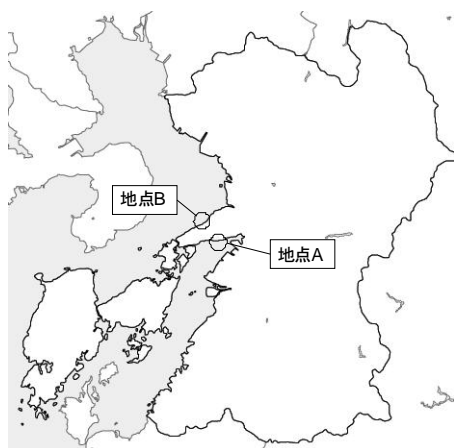


図 10 地点 A, B

表 3 降雨量との相関 (地点 A)

n=21	透視度	塩分濃度	Vv 菌数 (logVv)
採水日降雨量	-0.17	-0.07	-0.10
3 日間降雨量	-0.50	-0.61	-0.16
7 日間降雨量	-0.36	-0.68	-0.25

表 4 降雨量との相関 (地点 B)

n=15	透視度	塩分濃度	Vv 菌数 (logVv)
採水日降雨量	-0.52	-0.32	-0.03
3 日間降雨量	0.02	0.14	-0.34
7 日間降雨量	-0.13	0.04	-0.33

3 重回帰分析による環境因子からの環境中の Vv 菌数の予測

2 の結果より、気温、水温、透視度、塩分濃度、Vp 菌数が環境中の Vv 菌数に高く関係していることが考えられた。検査室での検査を必要とせず、現場で簡単に Vv 菌数を予測できれば、Vv 感染症のリスクを素早く把握するために有効であると思われる。そのため、Vv 菌数と相関が高く、容易に測定可能な水温、透視度、塩分濃度の 3 つの因子から簡易的な Vv 菌数の予測を重回帰分析を用いて検討した。2001~2009 年の環境データ 182 の解析結果を表 5 に示したが、あまり高い決定係数 (R^2) を得ることはできなかった。透視度は、水温、塩分濃度に比べ有意な説明変数ではなかった。今回の調査では、採水は沿岸から行っているため、水深が浅い地域では風雨による海泥の巻き上げが起り、海泥中の Vv 菌数が海水中の Vv 菌数に影響すると考えられる。発生地 (河川の影響を受けやすい地域) と非発生地 (河川の影響を受けにくい地域) の海泥中の Vv 菌数を比較すると、発生地の海泥の Vv 菌数が高いことがわかって⁷⁾。海泥の巻き上げが透視度の差の原因の 1 つであると考え、海域ごとに透視度の与える影響は異なる可能性が考えられた。また、水温、塩分濃度の 2 つの因子による回帰でも高い R^2 を得ることはできなかったが (表 6)、発生地の海域に 1、非発生地に 0 のダミー変数を入れることで R^2 は高くなった (表 7)。この結果は、同じ水温、塩分濃度でも発生地と非発生地では Vv 菌数に差がある可能性を示しており、この 2 つの因子だけでは Vv 菌数をうまく予測できないことがわかった。

海水中の Vv 菌数は水温、透視度、塩分濃度のみでは十分に説明できないことが示された。簡易的な菌数の予測は、ダミー変数を用いた回帰により可能であるが、詳細な菌数予測を行う場合はさらなる検討が必要であると思われる。また、上記 3 因子以外に今回測定した pH、DO と Vv 菌数との相関は高くないため (表 2)、これらの因子を用いた回帰でも不十分である。このことから海水中の Vv 菌数の変動には、今回測定対象としていない他の因子が関与している可能性が示唆された。

表 5 重回帰分析結果 1

	係数	P-値
切片	1.03	<0.05
水温	0.157	<0.001
透視度	-0.0139	<0.05
塩分濃度	-0.0944	<0.001

$R^2=0.66$, 補正 $R^2=0.65$, $n=182$

表 6 重回帰分析結果 2

	係数	P-値
切片	-0.931	非有意
水温	0.163	<0.001
塩分濃度	-0.108	<0.001

$R^2=0.65$, 補正 $R^2=0.64$, $n=182$

表 7 重回帰分析結果 3

	係数	P-値
切片	-0.931	<0.1
水温	0.168	<0.001
塩分濃度	-0.0765	<0.001
ダミー変数	1.02	<0.001

$R^2=0.70$, 補正 $R^2=0.70$, $n=182$

ま と め

Vv 感染症発生に関与している環境要因を探るため、発生地と非発生地の環境データを比較したところ、環境中の Vv 菌数は発生地が非常に高く、さらに、発生地では水温の高さ、透視度の低さ、塩分濃度の低さ、Vp 菌数の高さの特徴があった。このことから環境中の Vv 菌数の高さは、Vv 感染症の発生の大きなリスク因

子であることが示された。

海水中の Vv の菌数と環境因子の関係を探るため、Vv 菌数と各環境因子との相関を求めた。気温、水温、透視度、塩分濃度、Vp 菌数と相関が見られた。そのうち水温、透視度、塩分濃度から Vv 菌数を予測するため、重回帰分析を行った。この回帰から Vv 菌数を簡易的には予測することができたが、今回測定していない他の因子が Vv 菌数の制御に関わっている可能性が高く、正確な菌数予測を行うにはさらなる検討が必要であると思われた。

文 献

- 1) Hollis DG, Weaver RE, Baker CN, Thornsberry C : J Clin Microbiol , 3, 425-31 (1976) .
- 2) Farmer JJ : Lancet, 27 (1978) .
- 3) 大石浩隆, 浦由紀子, 三溝慎次, 中嶋幹夫 : 感染症誌, 80, 680-689 (2006) .
- 4) Matsuo T, Kohno S, Ikeda T, Saruwatari K, Ninomiya H : Acta. Pathol. Jpn. , 28, 937-948 (1978) .
- 5) 宮坂次郎, 徳永晴樹, 甲木和子 : 熊本県保健環境科学研究所報, 31, 31-36 (2001) .
- 6) 道家直, 戸泉慧, 梅田哲也, 東逸男, 藪内栄子 : 熊本県衛生公害研究所報, 11, 20 (1981)
- 7) 宮坂次郎, 八尋俊輔, 荒平雄二, 濱洲大輔, 甲木和子, 徳永晴樹 : 熊本県保健環境科学研究所報, 34, 37-43 (2004) .
- 8) 井上雄二, 宮坂次郎, 小野友道, 尹浩信 : 第 78 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 プログラム・講演抄録 (2008) .