

- hemorrhagic fever—Zaire, 1995 MMWR, 44: 468~469, 1995
- 5) **Robertson, S.E., Hull, B.P., Tomori, O., Bele, O., LeDuc, J.W. and Esteves, K.:** Yellow fever: a decade of reemergence. JAMA., 276: 1157~1162, 1996.
- 6) **Murray, K., Rogers, R., Selvey, L., Selleck, P., Hyatt, A., et al.:** A novel morbillivirus pneumonia of horses and its transmission to humans. Emerg. Infect. Dis., 1: 31~33, 1995.
- 7) **Anonymous:** Update: Outbreak of Nipah virus—Malaysia and Singapore. MMWR., 48, 1999

司会 ありがとうございました。つづいて山本先生に
 お願いします。山本先生は本年1月から本学の細菌学教
 室の光山先生の後に教授に就任されています。それでは
 どうぞ。

2) 細菌性新興・再興感染症

新潟大学医学部細菌学教室 (主任: 山本達男教授)
 山本 達男・筒井奈々子

Emerging and Re-emerging Bacterial Infections

Tatsuo YAMAMOTO and Nanako TSUTSUI

*Department of Bacteriology,
 School of Medicine, Niigata University
 (Director: Prof. Tatsuo Yamamoto)*

Despite the great successes in chemotherapy in the 70's, the conditions surrounding infectious diseases have changed drastically as we entered into the 80's. The entire world had been stormed by what we call today the "emerging and re-emerging infectious diseases" during this period and Japan was no exception. In 1996, large outbreaks of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (so called O157) infections, the most drastic example of emerging diseases, had swept throughout the country with 17,877 people infected, 1,795 patients hospitalized, and 12 died (mostly children). All the medical institutions were totally confused at that time, and Dr. Yoshifumi Takeda cried "every single child was in the grip of death". We live in a "global village" where new diseases emerge in some area and known diseases re-emerge in some other area. Nationwide as well as world-wide networks of disease control, especially quick responses to them are increasingly becoming important. Topics focused here are as follows. (i) Enterohemorrhagic *E. coli*, alternatively called Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) (reported in 1982): STEC colonizes the ileal as well as colonic mucosa, and causes

Reprint requests to: Tatsuo Yamamoto,
 Department of Bacteriology,
 School of Medicine, Niigata University,
 757 Ichibanchou, Asahimachidori,
 Niigata, Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町757
 新潟大学医学部細菌学教室 山本 達男

“intra-membranous” infections in which the bacterium is totally enwrapped by the elongated membrane on the cell surface. The STEC infections are associated with hemorrhagic colitis (HC) and hemolytic uremic syndrome (HUS) especially in the young and elderly, and are believed to have resulted from the globalization of the food supply. The STEC food-borne diseases are classified in the category 3 diseases of the “law concerning the prevention of infections and medical care for patients of infections”. (ii) *Helicobacter pylori* (isolated in 1982): this bacterium colonizes the gastric mucosa of nearly 50% of the world population. Its infection usually occurs in childhood and continues over decades or for life. *H. pylori* attaches the gastric epithelial cell surfaces like a leech and causes gastritis and peptic ulcers, and is even closely associated with gastric cancer. The *H. pylori* infections, thus far, are not included in any category of the new law. (iii) *Vibrio cholerae* O139, a new cholera agent (isolated in 1992): this bacterium has a serotype distinct from that of *V. cholerae* O1 (the initial causative agent of the 7th cholera pandemic). *V. cholerae* O1 immunity, established, does not afford cross-protection against O139 infection. *V. cholerae* O139 colonizes the small intestinal mucosa by simply attaching to the mucus as well as the epithelial cell surface, and causes severe watery diarrhea, just like *V. cholerae* O1. Cholera due to *V. cholerae* O1 and O139 is included in the category 2 diseases of the new law. *V. cholerae* O139 had been treated as an agent of food poisoning in Japan till March, 1999. Invasive group A streptococci (GAS): this mysterious bacterium, called “eating bug”, invades quickly into the blood stream rather than locally colonizing the pharynx, resulting in toxic shock-like syndrome (TSLs). The presence of bacterial specific serotype and superantigens or the lack of the protective antibodies and high inflammatory responses are likely to modulate disease severity. TSLs is classified in the category 4 diseases of the new law. The human beings have to develop new systems to combat these new waves of infections.

Key words: emerging and re-emerging infectious diseases, enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae* O139, Invasive type *Streptococcus pyogenes*
 新興・再興感染症, 腸管出血性大腸菌, ヘリコバクター・ピロリ,
 新型コレラ菌 (血清型 O139), 劇症型 A 群レンサ球菌感染症

はじめに (新興・再興感染症とわが国)

20世紀は医学にとっても革命の世紀であったと言われている。抗菌剤による治療, 予防ワクチンの開発あるいは遺伝子診断などの領域で大きな前進がみられ, 20~30年程前には感染症との戦いで人類が勝利したと, さらに, 感染症の時代はもはや終わったと考える人も現れた。

しかし1980年代に入って, 感染症を取り巻く状況が激変, 新興・再興感染症 emerging & re-emerging

infectious diseases と現在呼んでいる感染症の嵐が世界中に吹き荒れ¹⁾, 地球的なレベルでの感染症対策が保健・医療の分野で優先する緊急の課題の一つとなってきた。

図1は, 近年のわが国での細菌感染症に関するエピソードをまとめて示したものである。1970年代までは, CEZが代表する第一世代セフェムが多剤耐性黄色ブドウ球菌や多剤耐性強毒菌をよく制御しており, 化学療法の(第2次)黄金時代と言われた。しかし, 医療の進歩とともに

に、免疫力の劣った人による感染症、弱毒菌による難治性感染症が重要な問題となってきて、対策として、CFXや第3世代セフェムが登場、これらを万能の化学療法剤と誤解して多用してしまった結果、効きが悪かった黄色ブドウ球菌が耐性化し、院内でMRSAが大量に発生してしまうという最悪の事態となった。いわゆるMRSA

パニックである。1991年には、経口剤として許可されていたバンコマイシンの静注が開始された。そして、1996年になって、わが国でもバンコマイシン耐性菌(VREやVRSA)の出現が憂慮され始めた。

このように、化学療法に我々の目が奪われていたその間隙を突くようにして、新興・再興感染症の嵐がわが国を直撃、全国各地が腸管出血性大腸菌感染症に席卷されてしまうという異常な事態となった(1996年)。その当時、医療現場と医療情報は混乱を極め、竹田美文所長(当時国立国際医療センター研究所、現国立感染症研究所)が、「子供が死に直面しています」と現場からその惨状を訴えていた。

図2は、そのような新興・再興感染症のうち、細菌学教室が取り組んでいる感染症とその他の代表的な感染症を示したものである。

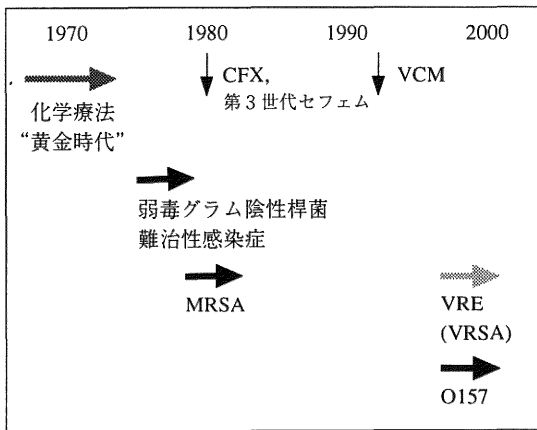


図1 感染症とエピソード

I. 腸管出血性大腸菌

1. 細菌の特徴

長さ1~2μmの通性嫌気性のグラム陰性桿菌。ゲノム解析が完了。サイズは約5,666,000塩基対(5.67 megabases)で、推定遺伝子数は約5,000個。形態は他の大腸菌と同様である。ペロ毒素を産生し、特異な血

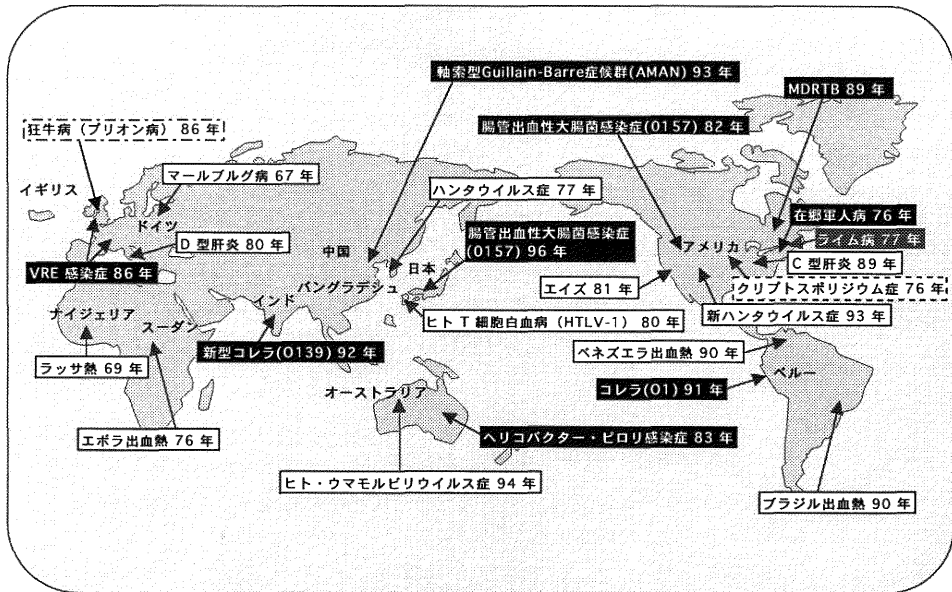


図2 新興・再興感染症

黒バックの白抜文字, 細菌感染症; 灰色バックの白抜文字, ボレリア感染症; 点線で囲った黒字, 原虫感染症; 実線で囲った黒字, ウイルス感染症; 破線で囲った黒字, 蛋白による感染症

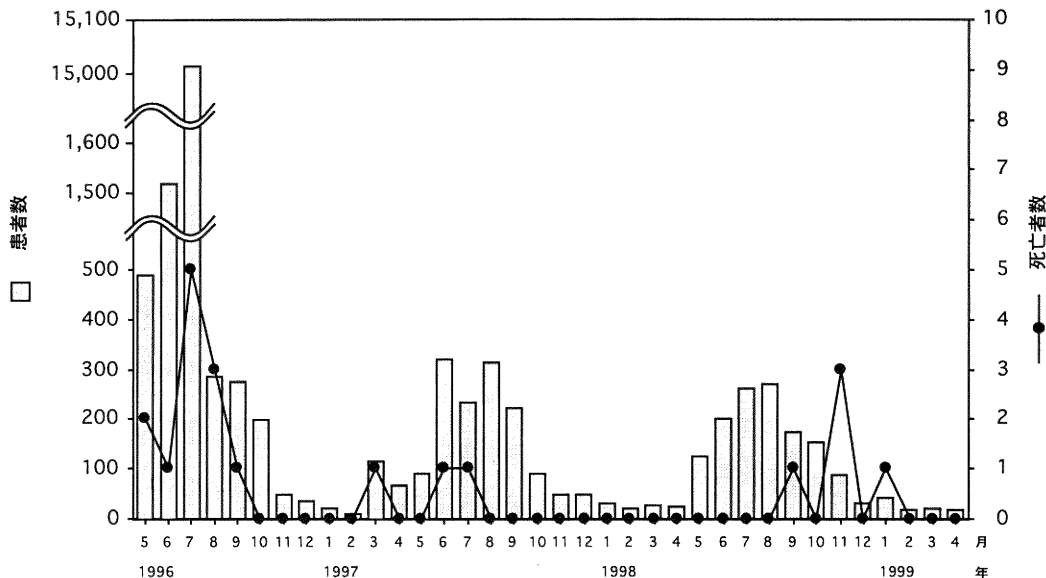


図3 わが国の腸管出血性大腸菌感染症の発生

清型 (O157 : H7 など) を示す。病原性に関する DNA レベルでのアクセサリとして、プロファージ、プラスミド、病原性遺伝子島をもつ。耐酸性を示し、pH3.5 でも生存する場合がある。他の大腸菌と同様に熱には弱く、75℃で1分の加熱で大部分が死滅する。

2. 疫学

1992年に発生した米国オレゴン州での集団食中毒で発見された。原因食はハンバーガーで、患者は腸管出血性大腸炎を呈し、激しい鮮血便を認めた。米国の場合ウシが自然界での保菌動物 (reservoir) であると考えられている。腸管出血性大腸菌感染症は、一般に、牛肉の消費が多く、食品を集中的に大量生産し、大量消費する先進国などで発生が多い。

わが国では、1996年に世界最大規模の流行が発生、患者数17,877名、入院患者数1,795名、死亡者数12名を数えた。その後大流行は制御されているものの、菌は既に全国各地に定着していると考えられる (図3)。他の大腸菌下痢症の特徴と一致して、多様な食品を原因とする。なお集団発生は1996年が最初ではなく、1990年に浦和市 (某幼稚園) で患者数319名の集団発生があった。また、“発見”以前の保存菌株中にも同様の大腸菌が既に存在していて、かつて腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*, EPEC) と診断されていた一群もあっ

た。

近年、当該大腸菌の命名が混乱してきた。わが国では腸管出血性大腸菌と呼ばれる。いわゆる O157 である。海外では、Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) と呼ばれることが多くなってきた。別名は、enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC = 腸管出血性大腸菌) あるいは Vero toxin-producing *E. coli* (VTEC)。わが国でもウシやシカから関連菌が分離されるが、それらは STEC と呼ぶべきであろう。

感染は非常に少量の菌数、100個から1000個のオーダーで起こると考えられていて、実際にヒトからヒトへの2次感染例を認める。小児と高齢者で発症率が高い。感染形態は、outbreak (流行または集団事例)、“diffuse outbreak” (“分散多発事例”)、sporadic case (散発事例) に区別される。

わが国の場合、outbreakに関連する腸管出血性大腸菌の特異な DNA マーカー (MOP) が存在する。

3. 病原性因子

腸管出血性大腸菌がもつ病原性因子¹⁾を図4にまとめて示した。経口感染すると、鞭毛を使って腸管内を遊走し、感染初発部位である小腸下部から大腸の粘膜に到達する。そこで、線毛を使って粘膜に軽く粘着すると、インティミン (外膜蛋白) を用いてさらに強固な粘着

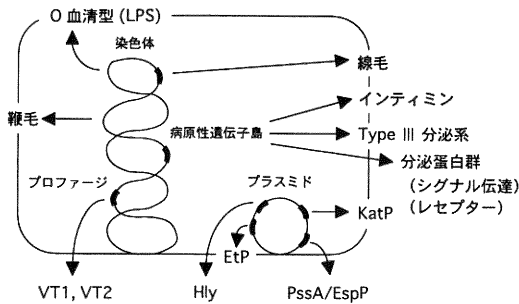


図4 腸管出血性大腸菌の病原性因子

(attaching & effacing) を果たす。この際に、腸管出血性大腸菌は自身で作ったインティミンレセプター（分泌蛋白）を注射器に似た type III 分泌装置を使って相手の上皮細胞内に注入し、そのレセプターを標的にして強く粘着する。結果として、細胞膜で被われた形をした特異な感染構造が出現する（図5）。この強固な粘着を可能にする遺伝子群は病原性遺伝子島（pathogenicity island, PAI）と呼ばれる DNA 断片に存在していて、進化の段階で細菌の染色体に取り込まれた（水平伝達した）ものである。腸管出血性大腸菌がもつこの PAI は長さ43.5 kilobases で、LEE と呼ばれている。

粘膜に定着した腸管出血性大腸菌は、次に粘膜や微小血管に攻撃をしかける。主要な因子が菌体表面の LPS（O 血清型）と菌体外に分泌されるペロ毒素（VT；別名、志賀様毒素 Shiga-like toxin, SLT）である。ペロ毒素はアミノ酸配列と作用の違いによって、VT1 と VT2 に大別される。VT1 は志賀赤痢菌が産生する志賀毒素と同一毒素である。VT2 にはアミノ酸配列が異なる variant が存在していて、VT2, VT2c, VT2d, VT2e と呼ばれている。この他に、やはり菌体外に分泌されるヘモリジン（Hly）あるいはセリンプロテアーゼ（PssA あるいは EspP）が攻撃に関与する。このような攻撃因子はファージ（細菌に感染するウイルス）やプラスミドから産生される。

一方、カタラーゼ（KatP）は宿主の活性酸素による攻撃に抵抗する菌側の防御因子であって、プラスミドから作られる。

4. 発症とメカニズム

潜伏期は一般に3～5日。腹痛と頻回の水様下痢の腹部症状が始まり、38～61%で鮮血便を伴う出血性大腸炎

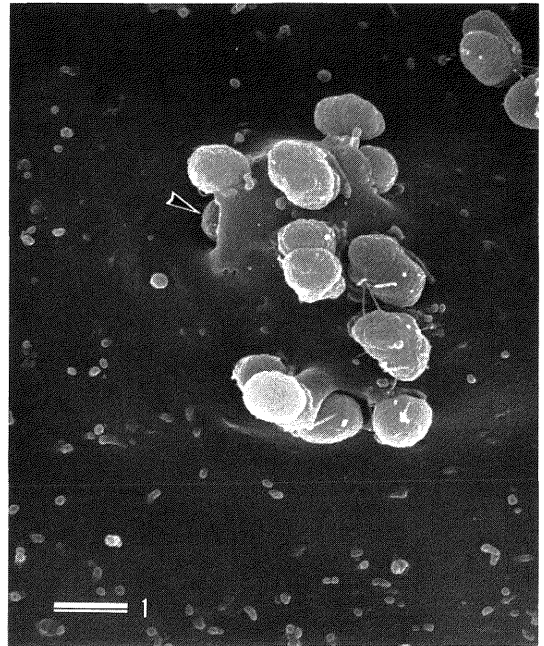


図5 腸管出血性大腸菌（O157）の細胞膜への“めり込み” 矢印、細胞膜に被われた O157。数字、 μm 。

(hemorrhagic colitis, HC) を呈する。発熱はむしろまれ（18～42%）。下痢発症後5～9日を経過すると、6～8%の頻度で一連の微小血管障害が出現する。溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome, HUS）や脳症（頭痛、不穏、痙攣、昏睡）がその代表である。特に小児と高齢者で深刻な場合が多い。

LPS が例えば末梢血単球に作用すると IL-1 β や TNF α の産生が誘導される（図6）。このようなサイトカインが、HUS 発症の危険因子としての好中球増多や細胞表面ペロ毒素レセプター（Gb3）を誘導すると考えられている。ペロ毒素にも同様の作用を認める。また、ヘモリジンが従来の孔形成活性の他に IL-1 β の産生を誘導することも分かってきた。

ペロ毒素は細胞表面の Gb3 を介して血管内皮細胞に結合し、細胞障害を引き起こす。従来、その RNA N-グリコシダーゼ活性によって蛋白合成を阻止して細胞を殺すと考えられてきたが、近年ペロ毒素によるアポトーシスの誘導がより注目されるようになった。血管内皮の細胞死によって、そしておそらく血小板活性化因子（PAF）の活性化の経路も関与して、血栓の形成と血小

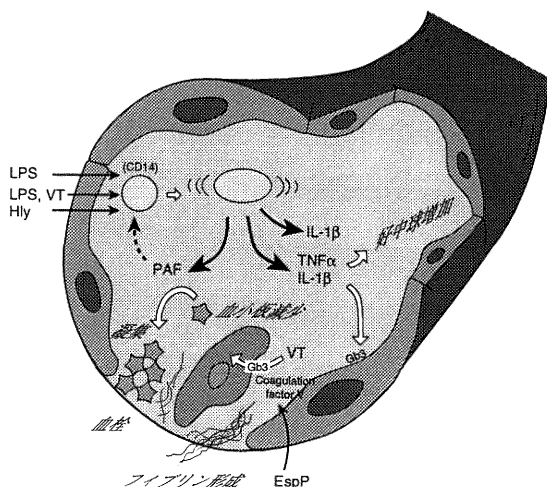


図6 腸管出血性大腸菌 (O157) による微小血管障害 (モデル)

板の減少が惹起される。さらに、破碎状赤血球を伴った貧血や出血、そして腎や脳といった臓器の虚血が説明されるのかもしれない。ただし、脳症の場合には、ペロ毒素が直接神経に作用していると考えている研究者も多い。一般に、VT2の方がVT1より作用が強いと信じられている。

HUSや脳症の発症メカニズムを考えると、ペロ毒素をその中心に据える考え方が圧倒的に多数である。しかしその一方で、ペロ毒素陰性でヘモリジン陽性の腸管出血性大腸菌によるHUSの発生があったとする意見もある。

セリンプロテアーゼ (EspP) はV因子を消化する。HUSやHCでの出血を助長すると考えられている。

わが国ではもう見られなくなったが、志賀赤痢菌 (志賀毒素産生菌) によって疫痢が惹起される。バングラデシュなどの開発途上国で見られる“疫痢”もHUSである。

5. 家畜由来 STEC

志賀毒素産生大腸菌 (STEC) はウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、シカ、ブタからも分離される。このような動物由来のSTECがヒトに感染するのであろうか。現時点では、インティミン陽性で attaching & effacing を起こしかつペロ毒素を産生する細菌がヒトでの病原菌であると考えられている。ただし、ペロ毒素陽性でインティミ

ン陰性の大腸菌による HUS の発生も稀に米国で報告されている。この場合のペロ毒素は特別なタイプ (variant VT2d) で、腸管粘液によって活性化を受け強毒化する。ウシから分離される血清型 O157 STEC は、インティミン陽性で attaching & effacing を起こし、ペロ毒素を産生するヒトの病原菌である。ブタから分離される STEC は、インティミン陰性で attaching & effacing を惹起せず、VT2 variant (VT2e) を産生するが、ヒトに対しては非病原性である。

6. 感染症新法での扱い

腸管出血性大腸菌感染症は感染症新法²⁾の三類感染症 (感染力、罹患した場合の重篤性等に基づく総合的な観点からみた危険性が高くないが、特定の職業への就業によって感染症の集団発生を起し得る感染症) に該当する。当該感染症が発生した場合、医師は直ちに患者の所在地の保健所に届け出する。入院が必要な場合には一般病棟に収容する。消毒などの対物措置を行う。感染者の特定職種への就業が制限される。

II. ヘリコバクター・ピロリ

1. 細菌の特徴

長さ2.5~5.0 μm のグラム陰性のらせん菌。菌端に4~6本の鞭毛をもつ。ゲノム解析が完了。他の寄生細菌に似て、サイズは小さく、約1,668,000塩基対 (1.67 megabases) で腸管出血性大腸菌の29.4%しかない。推定遺伝子数は1,590個。病原性遺伝子島 (Cag PAI, 長さ40 kilobases) をもつ。微好気性細菌で、空気中では生存できず、低い酸素分圧 (10%) 下で増殖する。胃酸を中和する強いウレアーゼ活性をもつ。形態は不安定で、変化しやすい。“Slipped-strand mispairing within repeats” 機能を持ち、蛋白のアミノ酸配列を容易に変化させて、多様な抗原性を現す。

2. 発見

オーストラリアの Marshall & Warren が1982年4月、胃炎の患者かららせん菌 (Campylobacter-like organisms) の分離培養に成功し、同年10月にオーストラリア国立医科大学で発表した。論文発表は1983年になってからで、原因菌は *Campylobacter pyloridis* と呼ばれた。その後、1987年に名称が *Campylobacter pylori* に変更され、さらに1989年に *Helicobacter pylori* へと変更されて、現在に至っている。

3. 疫学

ヘリコバクター・ピロリのヒト(胃粘膜)への感染は深刻である。熱帯・亜熱帯の開発途上国では、10才位までに殆どの子供(70~90%)が感染してしまう。一度感染すると、その感染は数十年に亘って持続すると言われている。先進国の場合には小児の感染は少なく、加齢とともに感染率が上昇、高齢者での感染が多い。わが国の場合でも60才以上では3人の内1人か2人が感染者である。世界の人口でいうと、感染率は約50%にも及んでいる。

ヘリコバクター・ピロリの感染経路として、(i)飲み水による感染(開発途上国での糞口感染)、(ii)家族内感染(イギリスでの挨拶の際のキスを介した感染、開発途上国での母親から幼児へのかみ砕いた食物を介する感染、オーストラリア在住中国系家族での箸を介した感染など)、(iii)その他の集団での感染、(iv)ペット(イヌ、ネコ)からの感染、(v)ハエからの感染、(vi)内視鏡診断での感染が報告されてきた。

家族が感染の拡大で重要なコアになっているらしい。しかし、感染経路を特定するのは容易ではない。環境水、口腔内、あるいは糞便からはらせん状のヘリコバクター・ピロリ(感染型菌)が殆ど分離されないからである。感染型菌は都合の悪い環境下ではすぐ coccoid form(球状菌)に変わってしまう。この coccoid form については、環境に適応した耐久型菌であり、胃に感染すると感染型菌に変わるとする意見と、死につつある一形態であるとする意見がある。

わが国でも、小児の感染の実態調査が進行しつつあり、父親と男児が同一菌で感染していた例や小児の集団感染事例などが次々に明らかにされている。

4. 病原性

ヘリコバクター・ピロリは胃炎、消化性潰瘍の原因菌である。また、胃の後天性リンパ組織(MALT)に関する一連の所見である非腫瘍性RLH(良性リンパ増殖 reactive lymphoreticular hyperplasia)や低悪性度 MALT リンパ腫あるいは高悪性度 MALT リンパ腫と密接に関連する。さらに、疫学的に胃癌と高い関連性があり、WHO IARCによる評価(1994年)で喫煙と同じレベルの1群に分類された。ヘリコバクター・ピロリはヒトで唯一の発癌性細菌である。

ヘリコバクター・ピロリは胃の粘膜上皮細胞を認識して粘着し、そこに定着する。小腸粘膜には定着しない。感染は“動的”で、激しい。菌端の4~6本の鞭毛を束

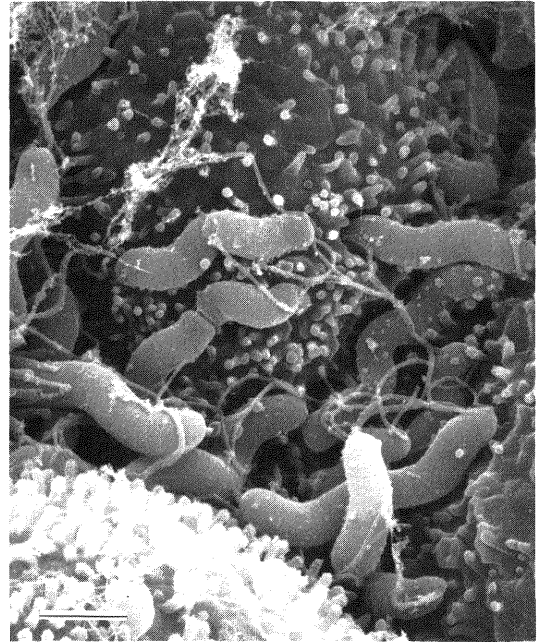


図7 ヘリコバクター・ピロリのヒト胃上皮細胞への“吸い付き” 数字、 μm 。

ねて一本の太いらせん状の鞭毛とし、基部の鞭毛モーターを回転させて、さらにらせん状をした菌体自らも回転させて、ある時は個々に、またある時は集団で、 $40\mu\text{m/s}$ 以上のスピードで粘液層の中や粘膜上皮の上を走り回っている。さらに、その特異なドリル様の回転運動で、粘膜上皮細胞の間隙に潜り込んでいく。また、蛭のように、上皮細胞に吸い付くこともある(図7)。このような行動によって、例えば肝臓で作られる尿素(ウレアーゼの基質)などの血清成分を吸い取っている。

5. 病原因子

病原性を現すヘリコバクター・ピロリ³⁾は、運動性があり、ウレアーゼ活性と細胞毒(空胞化細胞毒 vacuolating cytotoxin, VacA)活性を示し、かつ病原性遺伝子島 Cag PAIをもつ株である。

Cag PAIはヘリコバクター・ピロリが胃上皮細胞に感染し、胃炎を惹起する際に中心的な役割を担う。蛋白をコードする31遺伝子のうち、6遺伝子は線毛機能に似た type IV 分泌装置の構築に関与し、菌体内で作られた高分子複合体を上皮細胞内に直接注入する。また、少なくとも5遺伝子(CagE = PicBなど)が転写活性

化因子である NF- κ B (nuclear factor kappa B) の活性化に関与し、胃上皮細胞から IL-8 を産生させる。より詳細な Cag PAI の機能として、145 kDa 蛋白のチロシン酸化、胃上皮細胞の細胞骨格系蛋白の再構築と細胞表面での感染構造の形成、転写因子 AP-1 の活性化、ERK/MAP キナーゼカスケードの活性化によるプロト癌遺伝子 *c-fos* と *c-jun* の発現が確認されている。Cag PAI が作る CagA (128~140 kDa 蛋白) は、従来から、消化性潰瘍とヘリコバクター・ピロリ感染の関連を示すマーカーとして臨床で注目されてきた。いよいよその関連領域の構造と機能が分子レベルで明らかにされようとしている。

VacA (90kDa 蛋白) は胃粘膜上皮のびらんや潰瘍の形成に関与する。また、上皮細胞のタイトジャンクションを弛緩させる。菌体表層結合毒素で、空胞 ATP 依存性プロトンポンプと GTP 結合蛋白 Rab7 を介して細胞内に空胞を生じさせる。菌体外に分泌されると重合化して不活性型の巨大分子となる。2つのアレル (m1 と m2) が存在していて、西欧、韓国、日本では m1 型を示す菌が多く分離される。これに対して、中国では m2 型を示す菌が多く分離される。

その他の病原性因子に、好中球の浸潤を促す好中球活性化因子 (NAP)、胃粘膜上皮細胞表面の Lewis b 血液型抗原 (Leb) に結合する粘着因子 BabA (蛋白)、自己抗体を産生させることで胃上皮細胞を攻撃してしまう菌体表層の Lewis^{x/y} 抗原などがある。

ヘリコバクター・ピロリは、好中球による酸化バーストに抵抗する因子 (菌体側の防御因子) として、カタラーゼと SOD をもつ。

6. 除菌と薬剤耐性菌

わが国でも PPI 剤と抗菌剤 2 剤 (アモキシシリン、クラリスロマイシン) の 3 剤併用による除菌治療が本格化する。薬剤耐性はアモキシシリンでは 1% 以下と少ない。クラリスロマイシンの場合には約 10% で存在している。ただし、小児から分離されるヘリコバクター・ピロリのクラリスロマイシン耐性は深刻で、低度耐性を含めると実に 57% に達している。クラリスロマイシン耐性ヘリコバクター・ピロリ (CRHP) は 23S リボソーム RNA の 1 塩基の変異で出現してしまう。薬剤の使用に注意が必要である。

7. 感染症新法での扱い

感染症新法²⁾ にヘリコバクター・ピロリ感染症の記

載はない。

III . 新型コレラ菌 (血清型 O139)

1. 疫学

現在は第 7 次コレラ世界流行 (コレラパンデミー) の渦中にある。原因菌はエルトル生物型のコレラ菌 (*Vibrio cholerae* O1 Biotype El Tor) で、インドやバングラデシュ等の熱帯や亜熱帯の開発途上国に常在している。このエルトル型コレラ菌は依然爆発的な流行能力を保持しており、1991 年には南米ペルーに上陸して、流行発生後 3 カ月で 17 万人の患者をだすなど現パンデミー下で最大規模の流行をみせた。わが国でも 1997 年の夏期に海外渡航歴のないコレラ患者が多発し、その感染源が問題になったことがある。

従来、O1 以外の血清型を示す *V. cholerae* は、コレラ毒素産生菌であっても流行能力を欠く為、*V. cholerae* non-O1 と分類し、わが国では食中毒の原因菌として取り扱ってきた。しかし 1992 年になって、インドで新しい血清型菌 (O139) によるコレラが流行し、瞬く間にバングラデシュ、タイなどの近隣諸国へと拡大、その強い流行能力をみせつけた。この新型コレラには従来のコレラワクチンが効かない。

1992 年インドに端を発した *V. cholerae* O139 によるコレラ流行を新しい第 8 次コレラパンデミーの出現とする意見も提案された。しかし、*V. cholerae* O139 は遺伝学的にエルトル型コレラ菌に近いことが分かり、血清型が変化した亜型であると結論された。国際的には、*V. cholerae* O139 によるコレラは、第 7 次コレラパンデミーの下で進行している第 2 波の新しい流行であると結論づけられている。

2. 病原性因子

コレラ菌とは異なって、表層にカプセルをもつ (図 8)。また、血清型を決定する LPS 合成遺伝子領域内に組換えを起こした領域が存在していて、新しい血清型 (O139) を発現する。コレラ毒素に関してはコレラ菌と同様で、遺伝子はファージ (CTX ϕ) に運ばれていて、このファージが菌体表の絨毛 (Tcp) から菌体内に侵入すると、染色体に溶原化され、コレラ毒素を産生する。第 6 次までのコレラパンデミーの原因菌であったアジア型コレラ菌 (*V. cholerae* O1 Biotype classical) の場合には染色体上に CTX ϕ が 2 コピー存在しているが、O1 コレラ菌と O139 コレラ菌の場合には染色体上に CTX ϕ を 1 コピーだけもつ (より弱毒菌であると考



図8 カプセルをもった新型コレラ菌(O139コレラ菌)のヒト小腸粘膜上皮への粘着 数字, μm .

えられる)。ファージの複製中間体はプラスミドである。

3. 感染症新法での扱い

コレラは、コレラ毒素を産生する *V. cholerae* O1 (O1コレラ菌) あるいはコレラ毒素を産生する *V. cholerae* O139 (O139コレラ菌あるいは新型コレラ菌) による感染症をいう。感染症新法²⁾の二類感染症(感染力、罹患した場合の重篤性等に基づく総合的な観点からみた危険性が高い感染症)に該当する。患者(真性コレラ患者、疑似症患者)が来院した場合には適当な場所に隔離し、入院が必要な場合には第二種感染症指定医療機関(新潟県下では新潟市民病院など6施設)に収容する。また、患者及び無症状病原菌保有者については、直ちに患者の所在地の保健所に届け出す。消毒などの対物措置を行う。

IV. 劇症型A群レンサ球菌

1. 疫学

1994年に英国の新聞 The Times は侵襲性が強くて壊死性の疾患を強く惹起するA群レンサ球菌(group A streptococci, GAS)に対して、“flesh-eating bacteria”(ヒト喰いバクテリア)という言葉を提案し、

英国でのGAS感染症の深刻な惨状を訴えた。わが国では当該感染症を劇症型A群レンサ球菌感染症と呼んでいる。

もともとGASは、膿皮症、丹毒などの皮膚化膿症、あるいは咽頭炎、扁桃炎、猩紅熱、産褥熱などの急性感染症、そして腎炎、リウマチ熱などの続発症など、多様な疾患の起炎菌として知られてきた。歴史的には何回かの流行を繰り返している。1600年代にはイタリア、スペイン、北欧で猩紅熱の流行があり、1736年には米国大陸で死者4,000名を数える流行が記録された。1880年代後半の米国での小児患者の死亡率は25~30%であった。GAS感染症に関して5~6年などの周期説が提案されている。このような流行の繰り返しは、GASが菌体表面にもつ80種類以上のM蛋白や5種類の外毒素(streptococcal pyogenic exotoxins, SPEs)の組み合わせによる抗原変化に基づくものであるとも言われている。

劇症型A群レンサ球菌感染症(streptococcal toxic shock syndrome, StrepTSS, あるいはtoxic shock-like syndrome, TSLs)では、突発的なショック症状で発病し、短時間のうちに軟部組織壊死や多臓器不全に至る。死亡率は30~70%に達する。劇症型のGAS感染症の場合、GASが強毒化したのか、宿主(ヒト)側の要因によるものであるのか、議論が白熱している。

劇症型GAS感染症の発症頻度は1~5件/10万人で、集団によって26件/10万人に増加することがある。打撲や外傷、妊娠、分娩を契機に発症する例がある。

2. 病原性と発症のメカニズム

劇症型GAS感染症⁵⁾の発症は突発的で、発熱、強い倦怠感、低血圧などの敗血症症状に加え、筋痛、特に体動及び圧迫で増悪する「運動後の筋痛」が特徴的である。症状の進行は非常に早く、播種性血管内凝固症候群を発症し急速に多臓器不全に至るが、その傷害される臓器は個体差が著明であり、極めて多彩な症状を呈する。早期に適切な治療を行わないと急速に死の転帰をとる。前駆症状としては咽頭痛、発熱などのカゼ症状が指摘されているが、明確に確認できない例も多い。

分離菌がもつM蛋白はM1型、M3型、M6型、M12型、M28型である場合が多い。M1型が感染流行の80%を占める場合がある。産生される外毒素SPEはsuperantigenである。検出頻度は、SPEAとAPEB(cysteine protease)が多い。M3型菌からは新しい外毒素(streptococcal superantigen, SSA)も報告

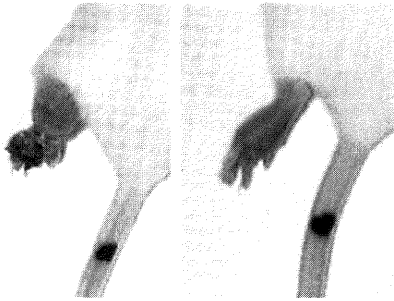


図9 劇症型 GAS 接種後のマウス footpad の所見

左：劇症型 GAS. 10^8 cfu 投与24時間後に著しい腫脹，変形，一部壊死性病変を認める．局所の菌数は著しく増加．
右：咽頭由来株（対照）．菌数は速やかに減少．

されている．わが国での SEP タイプは B+C が多く，継いで B 単独，A+B の順に検出されている．さらに，もう一つの外毒素（mitogenic factor, MF）の存在も明らかにされた．感染では，GAS 側の因子としては M 蛋白（血清型）と superantigen である外毒素が重要視されている．このような菌側要因に加えて，宿主（ヒト）側で M 蛋白や superantigen に対する抗体（感染防御抗体）レベルが低く，炎症性サイトカイン応答が敏感であると，劇症型の疾患が惹起されると考えられている．

一つの考え方として，以下の感染機序が提案された．M1 蛋白をもち，外毒素 SPEA を産生する GAS が，M1 抗体をもつヒトに感染した場合には無症状となる．しかし，M1 抗体をもたないヒトに感染した場合には，局所感染が成立し，さらに患者が SPEA 抗体が陰性であった場合には猩紅熱（非劇症型）を惹起する．局所感染から菌血症に至った段階では，SPEA 抗体が存在しているも抵抗の弱い患者（新生児，高齢者，虚弱者，易感染性宿主）の場合にはショック，播種性血管内凝固症候群を発症し，死に至る．菌血症段階で SPEA 抗体が存在していなかった場合には深刻で，子供から成人にわたって劇症型感染症を発症し，ショック，多臓器不全，軟部組織壊死，そして死をまねく．

SPEA と SPEB は単核球に作用して，TNF- α や

IL-1 β あるいは IL-6 を産生させる．劇症型では，非劇症型に比べて，TNF- α や IL-6 レベルが高い．例えば，このような TNF も劇症型患者の発熱，ショック，組織障害を説明するのかもしれない．

3. 感染症新法での扱い

感染症新法²⁾の四類感染症（国が感染症発生動向調査を行い，その結果等に基づいて必要な情報を一般国民や医療関係者に提供・公開していくことによって，発生・拡大を防止すべき感染症）に該当する．感染症発生状況を収集し，分析して，その結果を公開，提供する．

おわりに

再び感染症の時代に突入した．しかし我々は決してコッホの“伝染病”の時代に逆戻りした訳ではない．“感染症”に対して迅速でかつ合理的な対策をたてる為の知識と経験を有している．ただ，明らかに，感染症との戦いには，コッホの時代と同じく，地道な努力と強い勇気が必要とされる．

参 考 文 献

- 1) Kaper, J.B., and O'Brien, A.D., (eds.) *Escherichia coli O157: H7 and other Shiga Toxin-Producing E. coli Strains*. ASM Press, Washington, D.C., 1998.
- 2) 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．官報，号外第 203 号： 4～16, 1999.
- 3) Suerbaum, S. and Josenhans, C.: Virulence factors of *Helicobacter pylori*: implications for vaccine development. *Mol. Med. Today*, 5: 32～39, 1999.
- 4) Wachsmuth, IK., Blake, PA., and Olsvik, ϕ (eds.). *Vibrio cholerae and Cholera: Molecular to global Perspectives*. ASM Press, Washington, D.C., 1994.
- 5) Stevens, DL. The flesh-eating bacterium: what's next?. *J. Infect. Dis.*, 179 (Suppl.2): S366～S374, 1999.

司会 ありがとうございます。近藤先生よろしくお願ひします。近藤先生は皆さんご存知のように結核に関して非常にご活躍なさっており，結核に関しての会議などを主催されていらっしゃいます。