

細菌学各論①・らせん菌



非常勤講師 中野隆史 (大阪医科大学)

かるく自己紹介:大阪医大准教授・中野隆史

大阪医大講師 中野隆史さん

ICD
コントロールドクター認定証

日本感染症学会推薦
認定番号 ID 0843
氏名 中野 隆史
2010年12月31日まで有効
ICD制度協議会

エイズ早期発見法
ガイドラインの解説

JICAが主催

細菌学各論①

細菌の分類

		グラム 染色性	
		陽性	陰性
形態	球菌	グラム 陽性球菌	グラム 陰性球菌
	桿菌	グラム 陽性桿菌	グラム 陰性桿菌

★例外:リケッチア, クラミジア, マイコプラズマ (12/6②)
(細菌とウイルスの中間的な性質を持っているが、
現在ではいずれも細菌に分類されている。)

細菌の分類

		グラム 染色性	
		陽性	陰性
形態	球菌	グラム 陽性球菌 ブドウ球菌の仲間 レンサ球菌の仲間 (12/3①)	
	桿菌		

細菌の分類

		グラム 染色性	
		陽性	陰性
形態	球菌		グラム 陰性球菌 ナイセリア属の細菌 (淋菌, 髄膜炎菌) (12/3②) その他:モラクセラなど
	桿菌		

細菌の分類

		グラム 染色性	
		陽性	陰性
形態	球菌		
	桿菌	グラム 陽性桿菌 ○有芽胞菌 好気性(バシラス属) 炭疽菌, 枯草菌, セレウス菌 嫌気性(クロストリジウム属) 破傷風菌, ウェルシュ菌, ボツリヌス菌, テイシル菌 (12/3②)	

細菌の分類

		グラム 染色性	
		陽性	陰性
形態	球菌		
	桿菌	グラム 陽性桿菌 ○有芽胞菌 ○CMN group コリネバクテリウム属 ジフテリア菌 マイコバクテリウム属 結核菌(結核菌群) 非結核性抗酸菌 らい菌 (12/6①) 放線菌(ノカルジア・アクチノマイセス)	

細菌の分類

		グラム 染色性	
		陽性	陰性
形態	球菌		
	桿菌	グラム 陽性桿菌 ○有芽胞菌 ○CMN group ○その他 リステリア菌 嫌気性菌 (乳酸菌, ビフィズス菌, フロビオネバクテリウムなど)	

細菌の分類

		グラム 染色性	
		陽性	陰性
形態	球菌		
	桿菌		グラム 陰性桿菌 ○腸内細菌科 ○ビブリオ科 ○ヘモフィルス・パスツラ ○ブドウ糖非発酵菌群 ○レジオネラ (11/1①②) ○らせん菌群 ○その他

らせん菌

○細菌分類学的な名称ではない(形態的な名称)。

○一般的には以下のものを含む。

△グラム陰性・微好気性のらせん菌

カンピロバクター属の菌, ヘリコバクター・ピロリ

△スピロヘータ目に含まれる細菌

▽トレポネーマ属: 梅毒トレポネーマ

▽ボレリア属: 回帰熱ボレリア, ライム病ボレリア

▽レプトスピラ属: ワイル病レプトスピラなど

Campylobacter jejuni/coli

○カンピロバクター腸炎(細菌性食中毒)の原因菌

○Guillain-Barré(ギラン・バレー)症候群の原因のひとつ(?)

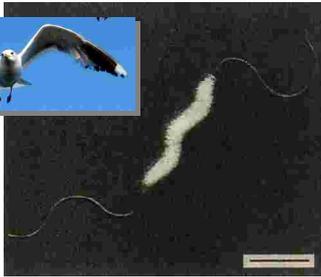


cf. 血清型O19のLPSがG_{M2}ガングリオシド(神経軸索膜上の成分)と共通抗原性を持つらしい

←反復性(?) ギラン・バレー症候群の持病を持つデューク 東郷(通称「ゴルゴ13」)

(13/74)

カンピロバクター



(*Campylobacter jejuni/coli*) *Campylo* = curved (Gr.)

特徴的な形態・運動性を持ち、糞便のグラム染色でも同定が可能
(S字状、カモメ状seagull-likeと呼ばれる)

食中毒の定義(食品衛生法による)

「食品・添加物・器具若しくは容器包装
(おもちゃにも準用)に起因した健康障害」

食中毒の原因別分類

細菌性食中毒

3類感染症の一部, 食品衛生法規定の15菌種: 毒素型・感染型

ウイルス性食中毒

1998年食品衛生法施行規則の改正で追加されたら、数年でなんと30%!?
最近のトピック:「ノロウイルス」の集団発生

自然毒による食中毒

フグ毒(テトロドトキシン), キノコ毒, 麻痺性貝毒など

化学物質による食中毒

カネミ油症事件, 森永ヒ素ミルク事件,
水俣病(?), 和歌山ヒ素カレー事件(?) etc.

その他

細菌性食中毒の原因菌(食品衛生法による)

1. 腸炎ビブリオ	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
2. サルモネラ菌	<i>Salmonellae</i>
3. ブドウ球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>
4. ボツリヌス菌	<i>Clostridium botulinum</i>
5. 病原大腸菌	
(1) 病原性大腸菌	enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>
(2) 細胞侵入性大腸菌	enteroinvasive <i>E. coli</i>
(3) 毒素産生性大腸菌	enterotoxigenic <i>E. coli</i>
(4) 腸管出血性大腸菌	enterohemorrhagic <i>E. coli</i> (EHEC: 3類感染症起因菌)
(5) 腸管付着性大腸菌	enteroadherent <i>E. coli</i>
6. ウェルシュ菌	<i>Clostridium perfringens</i>
7. セレウス菌	<i>Bacillus cereus</i>
8. ナグビブリオ	<i>Vibrio cholerae non-O1</i>
9. ビブリオ・ミミカス	<i>Vibrio mimicus</i>
10. ビブリオ・フルビアーリス	<i>Vibrio fluvialis</i>
11. カンピロバクター・ジェジュニ	<i>Campylobacter jejuni</i>
12. カンピロバクター・コリ	<i>Campylobacter coli</i>
13. エルシニア・エンテロコリチカ	<i>Yersinia enterocolitica</i>
14. エロモナス・ヒドロフィラ	<i>Aeromonas hydrophila</i>
15. エロモナス・ソブリア	<i>Aeromonas sobria</i>
16. プレシオモナス・シゲロイデス	<i>Plesiomonas shigelloides</i>

(食中毒統計では、感染症法による新3類感染症原因菌である以下の細菌を含む)

コレラ菌, 赤痢菌, 腸チフス菌, パラチフスA菌

発症メカニズムによる細菌性食中毒の分類

毒素型

感染型

発症メカニズムによる細菌性食中毒の分類

1. 生体外毒素型

食品中で菌が増殖し、産生された毒素を摂取することでおこる。

2. 感染毒素型

生菌を摂取し、腸管内で菌が増殖し毒素を産生しておこる。

3. 感染侵入型

生菌を摂取し、腸管内で菌が増殖し腸管上皮細胞に侵入することでおこる。

発症メカニズムによる細菌性食中毒の分類

1. 生体外毒素型
2. 感染毒素型
3. 感染侵入型

潜伏期
発熱の有無
抗生物質の有効性
抗毒素血清の有効性
加熱による予防
etc. etc.

発症メカニズムによる細菌性食中毒の分類

1. 生体外毒素型
2. 感染毒素型
3. 感染侵入型

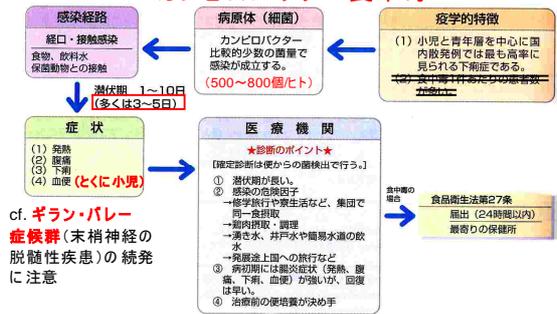
黄色ブドウ球菌食中毒(エンテロトキシン:耐熱性)
成人のボツリヌス中毒(神経毒)、嘔吐型セレウス菌食中毒(emerit toxin)

原因菌: EHEC(ベロ毒素), ETEC(LT, ST), コレラ菌(CT), 腸炎ピブリオ(TDH, TRH)

その他病名として乳児ボツリヌス症、下痢型セレウス菌食中毒など

原因菌: サルモネラ菌(まれに菌血症)、赤痢菌(侵入は腸管上皮細胞のみ)
カンピロバクター(毒素も発見されているが病原性意義不明)など

カンピロバクター 食中毒



人獣共通感染症・・・原因食材は調理不十分な鶏・牛・豚肉、未殺菌ミルク、動物の糞尿で汚染された食材など。感染成立菌量が少ない。

カンピロバクター 保菌率

○市販の鶏肉類(品川ら)

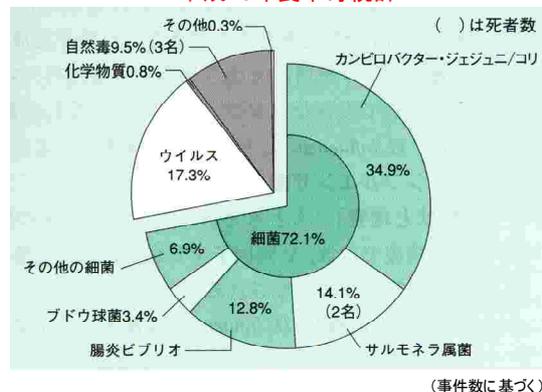
部位	検出率(%: 検体数)
レバー	66.1% (37/56)
砂肝	66.7% (6/9)
鶏肉	100% (9/9)

○健康な飼育牛(品川ら)

部位	検出率(%: 検体数)
胆のう内胆汁	25.4% (60/236)
胆管内胆汁	21.8% (31/142)
肝臓	11.4% (27/236)

(肝臓での検出菌数は10~55個/gだったという)

平成16年食中毒統計



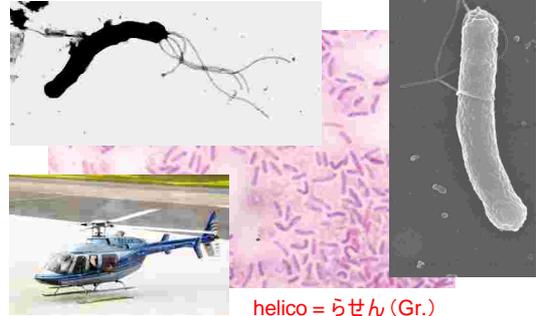
平成18年食中毒統計

原因物質	総数			
	事件数	事件%	患者数	死者数
総数	1,491	100%	39,026	6
細菌	774	52%	9,666	2
サルモネラ菌	124	8%	2,053	1
ぶどう球菌	61	4%	1,220	3
ボツリヌス菌	1	0%	1	0
腸炎ピブリオ	71	5%	1,236	3
腸管出血性大腸菌(VT産生)	24	2%	179	0
その他の病原大腸菌	19	1%	902	2
ウェルシュ菌	35	2%	1,545	4
セレウス菌	18	1%	200	1
エルシニア・エンテロコリチカ	-	-	-	-
カンピロバクター・ジェジュニ/コリ	410	28%	2,297	0
ナグビブリオ	-	-	-	-
コレラ菌	-	-	-	-
赤痢菌	1	0%	10	0
チラクス菌	-	-	-	-
パルチクス菌	-	-	-	-
その他の細菌	4	0%	23	0
ウイルス	504	34%	27,896	7
ノロウイルス	499	33%	27,816	7
その他のウイルス	5	0%	80	0
化学物質	15	1%	172	0
自然毒	138	9%	511	4
植物性自然毒	103	7%	446	3
動物性自然毒	35	2%	65	1
その他	7	0%	23	0
不明	53	4%	958	2

食中毒統計・年次推移(平成11~17年)

物質別	年次	11年		12年		13年		14年		15年		16年		17年	
		事件数	発生率(%)												
総数		2,697	100	2,247	100	1,928	100	1,850	100	1,583	100	1,686	100	1,545	100
細菌(総数)		2,356	89.5	1,783	79.4	1,469	65.4	1,377	74.4	1,110	70.0	1,152	68.1	1,065	68.9
サルモネラ属菌		825	31.4	518	23.1	381	16.1	465	25.1	350	22.1	225	13.5	144	9.3
ブドウ球菌		87	3.2	87	3.9	92	4.1	72	3.9	59	3.7	55	3.3	68	4.1
ボツリヌス菌		3	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸炎ビブリオ		487	18.4	422	18.8	307	13.7	229	12.4	108	6.8	205	12.3	113	7.3
腸管出血性大腸菌		245	9.3	219	9.7	223	9.9	97	5.2	47	3.0	45	2.7	49	3.2
腸管出血性大腸菌		8	0.3	16	0.7	24	1.1	13	0.7	12	0.8	18	1.1	24	1.6
その他の腸管大腸菌		237	9.0	203	9.0	199	8.9	84	4.5	35	2.2	27	1.6	25	1.6
ウエルシュ菌		22	0.8	32	1.4	22	1.0	37	2.0	34	2.1	28	1.7	27	1.7
セラチア属		11	0.4	10	0.4	9	0.4	7	0.4	12	0.8	25	1.5	16	1.0
パルチウム属		2	0.1	1	0.0	4	0.2	8	0.4	0	0.0	1	0.1	0	0.0
カンピロバクター		493	18.7	469	20.9	420	18.0	441	24.2	491	31.0	558	33.5	645	41.7
ナグビブリオ		2	0.1	5	0.2	1	0.0	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0
コレラ菌		2	0.1	1	0.0	1	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤痢菌		1	0.0	3	0.1	2	0.1	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0
チフス菌		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
パラチフス菌		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
その他細菌		19	0.7	18	0.8	18	0.8	9	0.5	6	0.4	9	0.5	8	0.5
ノロウイルス		116	4.4	245	10.9	269	12.0	268	14.5	279	25.0	271	24.0	274	17.7
その他のウイルス		0	0.0	2	0.1	1	0.0	1	0.1	4	0.4	0	0.0	1	0.1
化学物質		9	0.3	7	0.3	6	0.4	9	0.5	6	0.5	12	0.7	14	0.9
動物(総数)		121	4.6	113	5.0	99	4.0	129	6.9	112	7.1	151	9.1	106	6.9
植物性自然毒		87	3.2	76	3.4	69	2.3	79	4.3	66	4.2	95	5.5	59	3.8
動物性自然毒		34	1.3	37	1.6	40	1.8	44	2.4	46	2.9	52	3.1	48	3.1
その他		1	0.0	5	0.2	1	0.0	2	0.1	1	0.1	5	0.3	8	0.5
不明		95	3.6	92	4.1	91	4.0	70	3.8	72	4.5	69	4.1	77	5.0

ヘリコバクター・ピロリ



helico = らせん (Gr.)

(31/74)



Helicobacter pylori発見の歴史①

- 胃にらせん状の細菌が存在することは以前より報告されていた。
 - Bizzozzerら (1892), Jaworskyら ("Vibrio rugosa"; 1899)。
- 胃に存在するらせん菌と胃疾患との関連についても議論されていた。
 - Krienitzら (胃癌患者での発見; 1906), Luckら (ウレアーゼ活性の発見; 1925), Freedbergら (疫学的解析; 1940)
- ところが、新たな知見が得られるたび、つねに異論が噴出していった。
 - ▽強酸性環境である胃内には細菌は定着できないはず!
 - ▽顕微鏡で形態は確認できるが、分離培養に成功しないではないか!
 - ←「コッホの4原則」によって、病原菌がつつぎに明らかになっていった時代。
 - 「光顕試料作製時のコンタミでは??」
- 1954年、当時の病理学の大御所、Palmerが「1000例以上の胃生検標本を確認したが、らせん菌は発見できなかった」とし、論争に終止符が打たれてしまう。

Helicobacter pylori発見の歴史②

- MarshallとWallenが胃粘膜から「らせん菌」の分離培養に成功した (1983)。
- これはSkirrowらが開発したカンピロバクターの培養技術を応用したものである (のちの「Skirrow培地」と「微好気microaerophilic培養技術」)
- * 1982年イースター休暇の際、Marshallは培地を5日間放置したという。(カンピロバクターでは通常2日間でコロニーが観察できるのだが...)
- 本菌を「Campylobacter pyloridis」(のち Campylobacter pylori) と命名。



←Wallen, Marshallの初出論文 (Lancet, 1983)

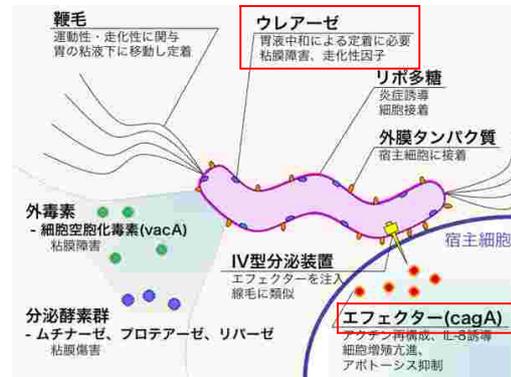
培養ジャーと微好気エンベロープ



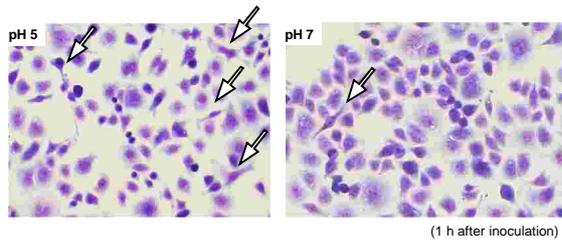
Helicobacter pylori発見の歴史③

- ところが、胃粘膜疾患との関係については依然謎であった。
- △Marshallは自ら菌を経口接種し、急性胃炎を再現した(1985)。
- △のちMorrisも菌を経口接種し、慢性胃炎を再現した(1987)。
- △除菌療法によって再発性の消化性潰瘍(胃潰瘍・十二指腸潰瘍)患者が治癒する。
- △のちHirayamaらはスナネズミ実験で胃潰瘍を再現した(1996)。
- ▼我が国50歳以上の7割は保菌者。なのに全員が消化性潰瘍を発症するわけではない。なぜ???
- ▼感染経路(経口感染?)が明らかでない。感染予防対策が困難。
- 胃癌との関連について
- △国際がん研究機関IARCが発癌リスク・カテゴリ-1と認定(1994)。
- △スナネズミと胃癌('98)、CagAとチロシリン酸化などの傍証がある。
- ▼胃癌患者の保菌率は高くない。

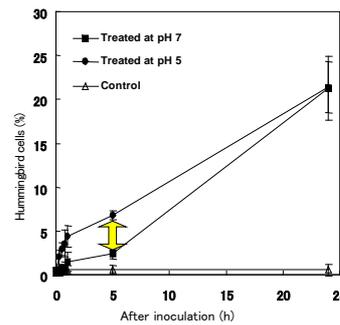
Helicobacter pyloriの病原因子



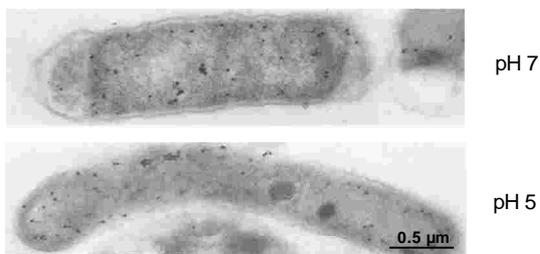
Hummingbird phenotype (細胞の「ハチドリのようなくちばし変形」と H. pylori CagA



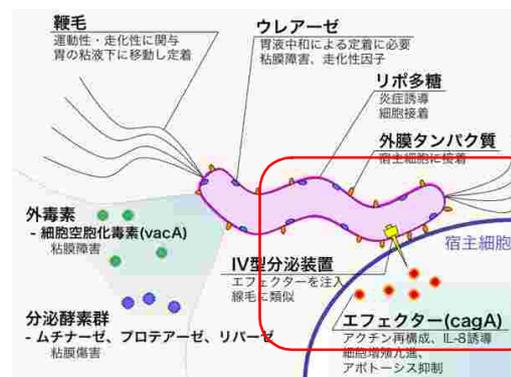
CagAによる細胞変性効果の「加速」

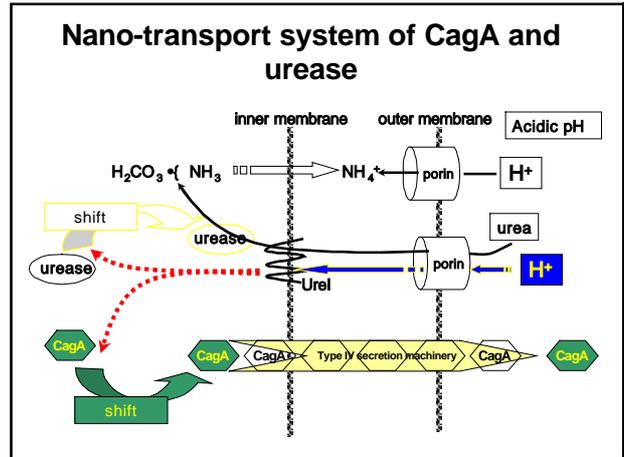
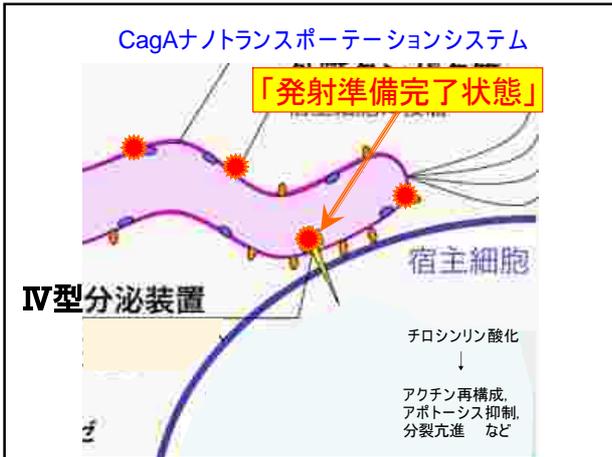


酸環境におけるCagAの局在変化 (ナノ・トランスポーター)



Helicobacter pyloriの病原因子





梅毒トレポネーマと「梅毒」

Treponema pallidum (subsp. *pallidum*) and “syphilis”

Trepa = turn (Gr.)
nema = thread (Gr.)

Treponema
= a turning thread
(クワクワした糸)

pallidum = pale
暗視野顕微鏡で青白く光るため

(46/74)



Hideyo Noguchi Memorial Hall

1899年
/ 明治32年 4月フレキシナー博士の来日により東京各地視察案内の任に当たる。
5月横浜の海軍検疫所医官を命ぜられる。
10月清国牛荘に赴き、国際予防委員会中央病院に勤務(22歳)。

1900年
/ 明治33年 12月6日、渡米(24歳)。

1901年
/ 明治34年 1月フレキシナー博士の助手になり、毒蛇の研究に従事。
10月ペンシルベニア大学病理学助手となる(25歳)。

1902年
/ 明治35年 10月カーネギー学院研究所助手となり、デンマークに留学、国立血清研究所に入り、マッセン博士に師事。
9月デンマーク留学を終る帰米。

1904年
/ 明治37年 10月ニューヨークのロックフェラー医学研究所の一等助手となる(27歳)。

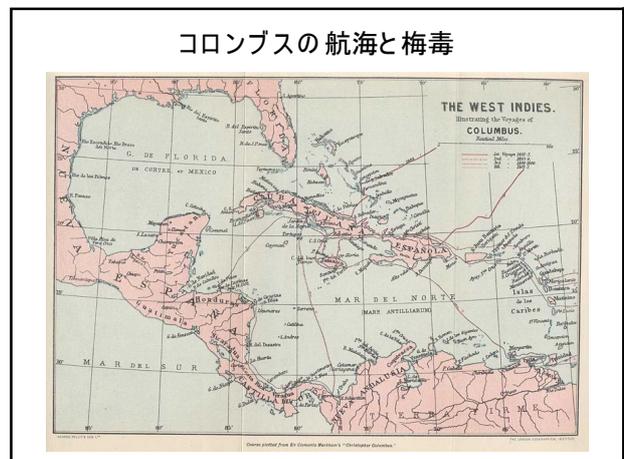
1907年
/ 明治40年 6月ペンシルベニア大学よりマスター・オブ・サイエンスの名譽学位を授与される(30歳)。
6月カーネギー学院より「毒蛇」を出版(32歳)。

1911年
/ 明治44年 2月日本より医学博士の学位を授与される。梅毒スピロヘータの純粋培養に成功。
4月「毒蛇」を再刊(34歳)。

1913年
/ 大正2年 麻疹症及び腎臓病患者の脳に、スピロヘータウイルスを純粋培養。

9月欧州各国の講演旅行に出発、スペイン及びデンマークより勲三等を授与される。

ロックフェラーの研究室に
1900年(明治33)、単身アヘ運った英世は、ロックフェラー学研究所にて、数々の研究をあげ、アメリカで有名な世界に名をなす人となりました。この間、日本の学位も取り、一躍だけ帰国し、大歓迎を受けました。
しかし、アフリカで黄熱の研究から感染、1928年(昭和3)、歳の若さで亡くなりました。
Through devotion to science
He lived and died for humanity



シルクロードと梅毒

1492年:スペイン上陸(?)



1512年:
日本初患者の記録

歴史上著名な梅毒罹患者



結城秀康公の像(福井県庁敷地内)

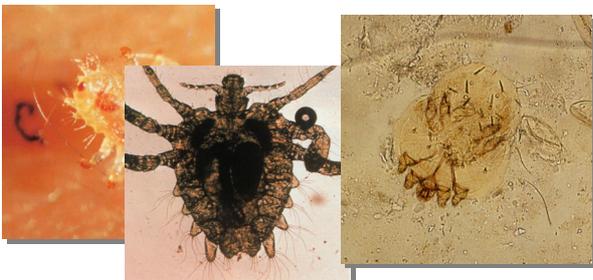
初代福井藩主、徳川家康の次男、豊臣秀吉の養子(一時、羽柴秀康と称す)

What is STD?

Sexually 性行為で
Transmitted 「うつる」
Disease(s) 病気

性感染症

性「感染症」??



ケジラミ pubic louse, crab louse
Phthirus pubis

ヒゼンダニ(疥癬の原因)
Sarcoptes scabiei

STD: 用語にご注意.....

- 性病
(venereal disease)
- STI
(sexually transmitted infection)

わが国では旧性病予防法で規定されていた4疾患を指すことが多い

これからの用語:無症候性キャリア・慢性感染等を考慮したもの

おもなSTD

- 梅毒
- 淋菌感染症
- *Chlamydia trachomatis*感染症
- 性器ヘルペス
- 尖圭コンジローム
- トリコモナス感染症
- アメーバ赤痢
- B型肝炎
- HIV感染症

etc.

わが国のSTDの現況

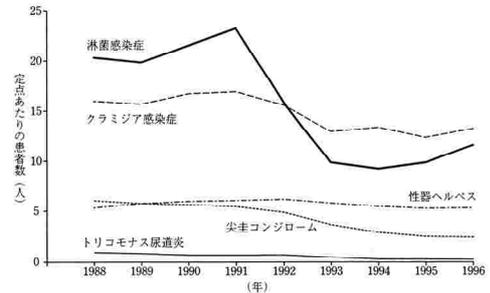


図 II-8 本邦における男性 STD 患者数の年次推移 (厚生省感染症サーベイランス事業年報)

わが国のSTDの現況

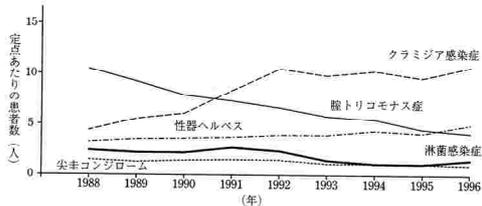


図 II-9 本邦における女性 STD 患者数の年次推移 (厚生省感染症サーベイランス事業年報)

クラミジア・トラコモナス抗原陽性率

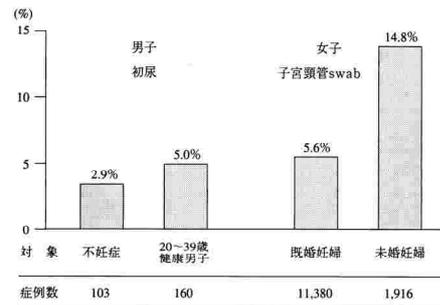


図 5 生殖年齢成人男女のクラミジア・トラコモナス抗原陽性率 (1997年, 札幌医大誌)



梅毒の臨床経過

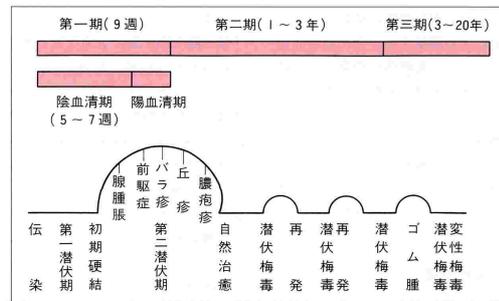


図 4 梅毒の経過、伝染後3週で初期硬結、6週で前駆症状、9週でバラ疹、12週後に丘疹、15週後に膿疱疹を発生し、その後3~6ヵ月ごとに再発をみ、3年で第三期に入る。

第一期梅毒 primary syphilis

(硬性下疳期: 潜伏期約3週のあと)

^{げかん}
硬性下疳 chancre

初期感染部の無痛性皮膚潰瘍

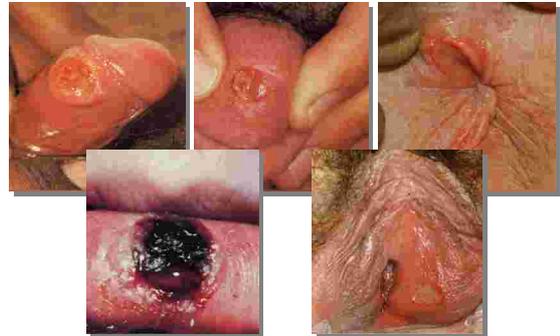
無痛性横痃 indolent bubo

鼠径リンパ節腫脹

★この時期、血清反応は陰性であることに注意！！

第一期梅毒 primary syphilis

^{げかん}
硬性下疳 chancre



第二期梅毒 secondary syphilis

(バラ疹期: 感染後3ヶ月～3年)

バラ疹 macular rash

丘疹性梅毒疹 papular lesion

梅毒性乾癬 macular lesion of palms

扁平コンジローム condyloma latum (lata)

第三期梅毒 tertiary syphilis

(感染後3年～)

ゴム腫 gumma

結節性梅毒疹 nodular cutaneous syphilide

血管病変(解離性大動脈瘤など)

神経病変(脊髄痲、麻痺性痴呆など)

★下記2病変、あるいは神経病変を「第四期梅毒」ということがある(感染後10年以上)

先天梅毒



早期先天梅毒

(成人でいう第二期から始まる)

(65/74)

梅毒の検査法

表4 梅毒の血清学的診断法

抗原	反応形式	診査法
脂質抗原 (カルジオリピン 抗原) ¹⁾	補体結合反応 沈降反応 間接凝集反応	ワッセルマン反応(緒方法) ガラス板法 VDRL など RPR カードテスト ²⁾ 梅毒凝集法 ³⁾
トレポネマ抗原	蛍光抗体法 間接凝集反応(免疫粘着現象)	FTA-ABS 法 ⁴⁾ TPHA 法 ⁵⁾

- 1) カルジオリピンにレシチンおよびコレステロールを加えて使用
- 2) rapid plasma reagin card test: 炭素粒子にカルジオリピン抗原を吸着させて使用
- 3) カオリン粒子にカルジオリピン抗原を吸着させて使用
- 4) fluorescent treponemal antibody absorption test
- 5) treponemal pallidum hemagglutination test

* serological tests for syphilis

結果の解釈

●表1 STS 法と TPHA 法の読み方

STS	TPHA	考えられる病態や原因
-	-	・非梅毒 ・ごく初期の梅毒 ・初期梅毒治癒後
-	+	・梅毒治癒後(早期に多い) ・非常に古い梅毒 ・地帯現象 ・歯槽膿漏、伝染性単核症などの TPHA の偽陽性
+	-	・初期の梅毒 ・生物学的偽陽性(膠原病、妊娠など)
+	+	・梅毒(再感染を含む) ・梅毒治癒後 ・Pinta、Yaws など他のスピロヘータ感染症

BFP
(biological false positive)

おもな STD

(母子感染するもの)

- ・梅毒
- ・淋菌感染症
- ・*Chlamydia trachomatis*感染症
- ・性器ヘルペス
- ・尖圭コンジローム
- ・トリコモナス感染症
- ・アメーバ赤痢
- ・B型肝炎
- ・HIV感染症

etc.

○なかのたかしのページ

<http://www.totoro.to/>

○なかのたかしのEメールアドレス

totoro@totoro.to

★

Salamat po !



Takashi Nakano MD, PhD