

細菌学総論 序論

細菌学の世界へようこそ

はじめに

本テキストは、授業の補足として作成したものです。一般的な教科書とは異なる部分もありますが、臨床的に使いやすい内容にしました。また、概要を理解するためにダイジェスト版を作製しました。概要を読んでから、各論に臨むことで効率的に勉強できると考えたためです。各論にも、ほとんどの項で概要を付けています。概要だけでも全て読めば、細菌学の大枠は理解できると思います。

初めて担当した2014年度の学生が、本試験の際に、貴重な時間を割いて、後輩の皆さんへのメッセージを書いてもらいました。その中から、伝えたい一文をそのままご紹介します。

「細菌学は、分類がたくさんありますが、それぞれちゃんと意味があって、その分類がなされています。最初は戸惑ってばかりになるとは思いますが覚えていくうちに1つの菌であっても多方面から知識がまとまって、理解もスムーズに進むと思います。最初が一番きつかったです。頑張ってください。」

他の教科もそうだと思いますが、最初が一番大変です。最初から全てを理解しようとせず、少しずつ慣れていってもらえたらと思います。最も大事なことは、細菌学を好きになってもらうこと、それがスタートだと思っています。それでは、細菌学スタートです。

項目

1. [何のために細菌学を学ぶのか?](#)
2. [細菌学における基本中の基本、グラム染色について](#)
3. [病原体とは何か?](#)

コラム [グラム染色でわかる匠の技～グラム染色における菌量の推定](#)

医学部生のための細菌学 [ダイジェスト版](#)

—講義に先立ちザックリ理解してもらうために知っておいてほしいこと—

1. 何のために細菌学を学ぶのか?

細菌学は、感染症の病態・診断・治療を理解するため要となる学問であり、感染症学の入り口でもある。そして、感染症は、**病原体、宿主、治療**の3つの因子とそれぞれの関係性を考慮しなければ理解できない。

細菌学(微生物学)の対象は、前述の病原体の部分に相当する。なぜ細菌の種類によって異なる病気(つまり感染症)を起こすのか?そもそも、細菌が本当に病気を起こしているのか?これらの疑問に、基礎的視点から答えようとするのが細菌学である。つまり、感染症を理解するために細菌学を学ぶのである。

進学、卒業、そして医師になり感染症の勉強をする機会は今後もあると思うが、細菌学を体系的に学ぶ機会はおそらくこの先少ないことが予想される。したがって、この学年の間に細菌学の基盤をしっかり作ってほしい。

2. 細菌学における基本中の基本、グラム染色について

いきなりグラム染色と言われても、とよく学生に言われる。その通り。しかし、細菌学では、グラム染色は、算数で言うところの「加算・減算」のようなもので、避けては通れない。

グラム染色は、その名の通り染色法である。なぜ染めるのか?それは、菌の一つ一つは透明なので、染めないと見えないから。それだけでなく、菌の表面の構造の違いで、2色に染め分けることができる点にあり、菌を分類する際の基本になる。グラム染色で、どのような菌なのか推測することも可能で、臨床の現場でも、原因菌を特定する際の第一段階の検査法として最もよく使用される方法である。つまり、グラム染色は、基礎的にも臨床的にも重要な手技である。

初めから、全てを理解する必要はないので、まず、グラム染色、グラム陽性、グラム

陰性といった言葉に慣れてほしい。

□ 何はともあれグラム染色

グラム染色は細菌学の基本である。現在、細菌同定には新しい技術も導入されて、形態や生化学的による同定は古い手法となってきたが、病原性細菌の多くは、グラム染色でかなり菌種が絞り込むことができ、発表から130年経過した今日でもその重要性は変わらない。また、グラム染色は全工程が10分足らずで完結し、迅速である。多少の技術は必要であるが、誰でもできるようになる(できなければならぬ!!!)、実習で十分習得可能であり、また、臨床の現場でも非常に強力な武器となる。

グラム染色の到達目標としては、①実施することができる、②顕微鏡を使っておおよその菌種の推定ができる、③病態における意義が考察できる、ようにする。

□ グラム染色で何が分かるか?

簡単に説明すると、青 or 赤、丸 or 長、連 or 塊といった形態が分かる。また、臨床検体、例えば喀痰では、白血球が多いか、扁平上皮が多いか、白血球に貪食されているかどうかも分かる。

グラム染色の簡単な手順は、①青で染める、②脱色、③赤で染める、これだけである。青に染まるとグラム陽性と呼び、赤だとグラム陰性である。グラム染色の簡単な原理は、細菌の細胞壁の違いによるものである。グラム陽性菌は厚い細胞壁を持つため、脱色されにくく、最初の青の染色液で染まる。一方、グラム陰性菌は、脱色されて透明に戻る。透明のままだと見にくいので、対比染色として赤の染色液で染める。なお、グラム陽性菌以外は原則として(理論的には)脱色されるので、白血球などの成分は赤く見える。

□ グラム染色の限界

光学顕微鏡の限界は約1 μm までであるので、これよりも小さなものは見えない*1。ほとんどのウイルスはこれよりも遙かに小さいの

で、ウイルスの診断はできない。また、青でも赤でも染まりにくい細菌がいる。結核菌を含む抗酸菌は、構造上グラム陽性菌に属するが、細胞壁が脂質に富んでおり染色液をはじいてしまうので特殊な染色*2が必要である。また、レジオネラは、構造上グラム陰性菌に属し、培養された菌は染まるが、検体中の菌はほとんど染

まらない*3。検体中の菌量が少ない場合も診断に苦慮する（コラム1を参照）。

*1細菌では、マイコプラズマなど。

*2抗酸菌染色：古典的にはZiehl Neelsen（チール・ネルゼン）染色を指す。広義には、蛍光染色も含む。

*3Gimenez（ヒメネス）染色で染まる。

コラム グラム染色でわかる匠の技～グラム染色における菌量の推定

好気性や通性嫌気性の場合には、培養法で最終的な菌種同定や菌数の確認ができるが、嫌気性菌の培養は比較的難しく、グラム染色で見えても生えてこないこともあり、培養の優位性は嫌気性では劣る。細菌の場合、平板培地を用いた培養の検出感度はおよそ $10^2/\text{mL}$ *1であり、グラム染色での検出限界はおよそ $10^5/\text{mL}$ 程度であると考えられている。顕微鏡の視野は、100倍の対物レンズを使用した場合、およそ直径 0.2 mm *2である。つまり、一視野の面積は、 $0.1\text{ mm} \times 0.1\text{ mm} \times 3.14 = 0.0314\text{ mm}^2$ である。一方、スライドガラス塗布面の面積は約 $26\text{ mm} \times 70\text{ mm}$ である。両者から計算すると、視野は約55000箇所ある。塗布量はせいぜい $10 \sim 100\text{ }\mu\text{L}$ なので、 $10\mu\text{L}$ で計算すると、 $10^3/10\text{ }\mu\text{L}$ となる。したがって、スライドガラス全面をくまなく探すと、55視野に一個の菌が見える計算になる。実際には、菌の分布が均一でないし、塗布する量や塗布する範囲によっても異なるが、 $10^5/\text{mL}$ は結構少ないことが理解できる。ちなみに、 $10^9/\text{ml}$ くらいの菌量になると、一視野に数百～数千個の菌が観察される。熟練した検査技師は、グラム染色所見から、菌種だけでなく、菌量も推定できる、まさに「匠」である。

*1増菌培養（血液培養など）の場合には、数個/mL以下でも検出できる場合がある。

*2実視野 Field of view¹⁾ (F.O.V. [mm]) = 接眼レンズの視野数 ÷ 対物レンズの倍率
通常の接眼レンズの視野数は $18 \sim 22$ ²⁾なので、 $\text{F.O.V.} \approx 0.2\text{ mm}$ となる。

1 <http://www.olympus.co.jp/jp/lisg/bio-micro/terms/13.cfm>

2 http://www.mecan.co.jp/original/microscope/35slr_dig/View-and-Range.htm#

3. 病原体とは何か？

病原体とは何かを厳密に定義するのは実は容易ではない。病原体の多くは、微生物であるが、微生物の範疇をどのようにとらえるべきか、立場によって異なるためである。この曖昧な状況下で、病原体を定義するならば、「病気、すなわち感染症を起こす微生物など」となる。逆に言うと、「感染症とは病原体が引き起こす病気である」とも言える。ただし、全ての微生物が病気を起こすわけではない。また、プリオンもある種の非常に特殊な

微生物ととらえることもできるが、本項では、**ウイルス、細菌、真菌、寄生虫**の4つの特徴について説明しておく。

第一に大きさの違いである。おおざっぱに言うと、**ウイルス < 細菌 < 真菌 < 寄生虫**である。しかし、大きさだけでいうと、例外もあり、一般的な細菌と同じくらいのサイズのウイルス（パンドラウイルスなど）や大きめのウイルスくらいのサイズの細菌（マイコプラズマなど）もある。本質的な違いは構造と増殖様式である。ウイルスには細菌の細胞膜に

対応する構造がなく、人工培地での増殖ができない。細菌は、細胞膜と細胞壁（ただし細胞壁のない細菌もある）を持ち、染色体を有する。真菌は、これに加え、核膜に囲まれた核を持ち、ミトコンドリアや小胞体などの細胞内小器官を有する。真菌以上の生物がいわゆる真核生物と呼ばれる。寄生虫は、マラリ

アのような単細胞生物（原虫）と蠕虫のような多細胞生物がいる。

- ウイルス：例 インフルエンザウイルス
- 細菌：例 肺炎球菌
- 真菌：例 カンジダ
- 原虫・寄生虫：例 マラリア



医学部生のための細菌学 ダイジェスト版

—講義に先立ちザックリ理解してもらうために知っておいてほしいこと—

□ 細菌とは?

大きさは1～数 μm 程度の、二分裂で自律増殖する単細胞の微生物*。脂質二重膜の細胞膜で囲まれた細胞質を有し、細胞質内には染色体がある。染色体は核膜で囲まれていないので、核膜を持つ真核生物に対して、原核生物と呼ばれる。小胞体やミトコンドリアなどの細胞内小器官を持たない。細胞膜の外側には多糖で構成される細胞壁を有する*。細胞壁の外側に脂質二重膜の外膜を有する細菌もある。

に青に染まる。アルコールを用いて脱色するが、脱色されるものとされないものがあり、脱色された菌を赤で染めなおすことで、青と赤に染め分けることが可能である*。脱色されずに青に染まるグラム陽性菌は、細胞壁が厚く、いったん青に染色されると脱色されにくい。一方、脱色されて赤に染まるグラム陰性菌は、細胞壁が薄く、脱色液によって容易に脱色される。また、グラム陽性菌には外膜が存在しないが、グラム陰性菌には細胞壁の外側に脂質二重膜の外膜が存在する。

形態は、細菌の種類によりさまざまであるが、基本的な形態は、球状か桿状である。細胞を観察するためには、顕微鏡が必要で、細菌の場合には、400～1000 倍程度に拡大する必要がある。また、細菌を含め、多くの細胞は無色透明なので、無染色での観察は困難である。最も頻用されている染色法は、グラム氏が開発したグラム染色である。グラム染色の利点は、菌の種類により青と赤に染め分けられる点にある。詳細は後述するが、青に染まる菌をグラム陽性菌、赤に染まる菌をグラム陰性菌と称する。

*染色性の原理は十分に解明されていないものの、細胞壁の厚さが染色性に影響していることが指摘されている。

*例外が存在する。

□ 各論のオーバービュー

□ グラム染色

よく遭遇する機会の多い菌（一般細菌）は、染色性（グラム陽性・陰性）と形状（球菌・桿菌）との組み合わせで、大きく4つに分類可能である。分類ごとにポイントが異なるので、講義に先立ち整理しておく。それ以外の菌については、代表的な菌種を押さえておくことが重要である。なお、日常的に遭遇しやすい菌を頻度で比較すると、グラム陽性球菌=グラム陰性桿菌>グラム陰性球菌=グラム陽性桿菌>その他の菌（抗酸菌、非定型菌など）、となる。以下1～11に分類ごとの要点をまとめた。

最も基本的な細菌の染色法であり、一部の例外を除いて適応可能である。手順を簡単に説明すると、青で染める、脱色する、赤で染める、だけのシンプルな方法である。全ての菌は初め

1. グラム陽性球菌*

まず、一列に並ぶ菌（連鎖状、**chain**）と、ブドウの房のように塊状になる菌（ブドウ状、**cluster**）に分類する。連鎖状の菌として、臨床的に重要な菌は *Streptococcus* 属と *Enterococcus* 属で、***Streptococcus pneumoniae***、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus faecalis* が代表的な菌種である。ブドウ状の球菌には、*Staphylococcus* 属と *Micrococcus* 属が含まれるが、*Micrococcus* はほとんど病原性がないことから、本講義では扱わない。*Staphylococcus* 属の代表的な菌種は ***Staphylococcus aureus*** である。*Staphylococcus* 属は、 H_2O_2 を H_2O と O_2 に分解するカタラーゼを持つが、*Streptococcus* 属と *Enterococcus* 属はカタラーゼを持たない。*Staphylococcus* 属は、コアグララーゼの有無で分類するのが一般的で、コアグララーゼ陽性＝*Staphylococcus aureus*、コアグララーゼ陰性＝コアグララーゼ陰性ブドウ球菌（CNS）で、CNS の 90% 程度が *Staphylococcus epidermidis* である。*S. aureus* は、メチシリンというペニシリン系薬に対する耐性度により、感受性＝MSSA、耐性＝MRSA に分類される。耐性機序は、***mecA* 遺伝子**にコードされる **PBP2'**である**。MRSA は、メチシリンのみならず、多くの抗菌薬に耐性を示すことから感染制御上重要な菌である。抗 MRSA 薬として、**バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシン、テディゾリド**という抗菌薬が重要である。

*嫌気性（偏性嫌気性）菌は除く。グラム陰性球菌、グラム陰性桿菌でも嫌気性菌を除いた。

**PBP は、ペニシリン結合蛋白の略で、細胞壁合成酵素である。MSSA はペニシリンが結合しやすい PBP2 を有するが、MRSA が有する PBP2'は、細胞壁合成の機能を維持したまま、β-ラクタム系が全般的に結合し

にくくなるため、全ての β-ラクタム薬に耐性となる。

注1：名称について

生物の正式な名称は、学名と呼ばれ、通常は、属名と種名をイタリックで併記する二命名法で記載される。*Streptococcus* が属名で、*pneumoniae* が種名である。属名は省略して、*S. pneumoniae* のように記載することが許されている。学名のほかに、通称名（ないし俗名）で呼ばれることもある。*Streptococcus pneumoniae* は、肺炎球菌、肺炎連鎖球菌、肺炎双球菌、Diplococcus、Pneumococcus と呼ばれることがあるが、いずれも通称名である。なお、本講義では、曖昧さを回避するため、原則として ***Streptococcus pneumoniae*** または肺炎球菌で統一する。また、*Streptococcus* 属は、連鎖球菌またはレンサ球菌と呼ばれるが、本講義では、連鎖球菌で統一する。なお、連鎖球菌と称する場合は、*Streptococcus* 属を指すものとし、連鎖状球菌（ないし連鎖状の球菌、chain）と称する場合には、*Streptococcus* 属と *Enterococcus* 属の双方を指すものとする。

注2：好気性、通性嫌気性（単に通性と呼ばれることも）、嫌気性（偏性嫌気性）の相違

簡単に説明すると、好気性菌は酸素のある条件でのみ発育できる菌、嫌気性菌は酸素のある条件では発育できない菌、通性嫌気菌とは双方の条件で発育可能な菌である。近年は、中間的な性質を示す場合があることが示されており、明瞭に分類することが難しいことがわかってきている。臨床的には、嫌気性か、それ以外（つまり、好気性と通性菌）の違いが最も重要である。なお、グラム陰性桿菌の場合、ブドウ糖の発酵能によって分類され、ブドウ糖発酵菌＝通性嫌気性、ブドウ糖非発酵菌＝好気性の関係にある。単に嫌気性と称する場合には、偏性嫌気性を指すことが多いため、本講義では、通性嫌気性は通性嫌気性、偏性嫌気性は嫌気性で統一する。

2. グラム陰性桿菌

まず、小桿菌、ブドウ糖発酵菌、ブドウ糖非発酵菌の3つに分類する。

小桿菌には、*Haemophilus* 属、*Bordetella* 属、

Francisella 属、*Pasteurella* 属、*Bartonella* 属、*Brucella* 属が含まれるが、最も頻度が高い菌種は、***Haemophilus influenzae*** である。*Francisella* 以下の菌は、日常的には遭遇する機会の極めて少ない特殊な菌である。

次に、ブドウ糖発酵菌は、腸内細菌科とそれ以外に分類される。腸内細菌科の主要な菌（または属）は、***Escherichia coli***、***Klebsiella*** 属、***Salmonella*** 属、***Shigella*** 属、*Yersinia* 属であり、腸内細菌科と呼ばれるごとく、消化器との親和性が高い菌種が多い。それ以外の科としては、*Vibrio* 科 *Vibrio* 属、*Aeromonas* 科 *Aeromonas* 属がある。***Vibrio cholerae*** など、腸内細菌科以外のブドウ糖発酵菌も、消化器系の疾患を引き起こすことが多い。なお、*Vibrio* 属は、海の中で生息しやすい好塩性の菌種があり、好塩性の菌種では魚介類と関連して起こることが多い。

ブドウ糖非発酵菌の代表的な菌種は、***Pseudomonas aeruginosa*** と *Acinetobacter* 属である。環境菌で、生体内での発育はそれほど得意としないが、免疫が低下した宿主や、免疫が及びにくい生体部位（例えば、異物が挿入されている部位や傷害部位など）では、ゲリラ的に生息でき、感染症を引き起こすことがある。このような発病の仕方を、日和見感染（日和見感染症とも）という。健常者には感染しにくい一方で、一旦感染すると抗菌薬が効きにくいという特徴も持っている。その理由として、環境菌は、真菌（いわゆるカビ）と発育環境を競い合うために、真菌が産生する抗菌化合物に抵抗する力を進化の過程で獲得したためと考えられる。

3. グラム陰性球菌

主要な菌種は、*Moraxella catarrhalis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis* の 3 菌種であり、嫌気性菌を除けばその他の菌種はほぼ考慮しなくてもよい*。

いずれも、双球菌で、ソラマメ状の菌が向かい合ったように見える。*Moraxella catarrhalis* は呼吸器感染症の病原体、*Neisseria gonorrhoeae* は性感染症の一つである淋病の原因菌、*Neisseria meningitidis* は髄膜炎の原因菌である。

**Acinetobacter* は、臨床検体では双球菌状をしており、上記の菌と類似し、臨床的に鑑別が必要であるが、一旦培養すると桿菌となるため、グラム陰性桿菌の項で扱った。

4. グラム陽性桿菌

芽胞形成と非形成に分類する。芽胞形成菌は、好気性（ないしは通性嫌気性）の ***Bacillus*** 属と嫌気性の ***Clostridium*** 属である。両者の特徴として、芽胞を形成するため、アルコールや煮沸などに抵抗性を示す。また、感染自体よりは強力な毒素による障害が主な発症メカニズムとなっている。中でも、日常的に最もよく遭遇する菌種は ***Clostridium difficile*** で、感染症の治療中に発症する**偽膜性腸炎**の原因菌である。抗菌薬の投与により、常在細菌叢が障害され、抗菌薬耐性の *C. difficile* が異常に増殖することによって起こる。CD トキシンが発症に関与している。

芽胞非形成菌としては、*Corynebacterium diphtheriae* と *Listeria monocytogenes* が重要である。前者はジフテリア、後者は食中毒や髄膜炎の原因菌である。

5. 嫌気性菌（*Clostridium* 属を除く）

嫌気性菌の多くは、口腔内常在菌や腸内常在菌（腸内細菌*）であり、腸内細菌の多くは嫌気性菌である。横隔膜より上に常在する菌種はペニシリンに対する感受性が概ね良好であり、か、横隔膜より下に常在する菌種はβ-ラクタマーゼ産生菌が多くペニシリンがほぼ無効であるため、まず大雑把に理解しておく（多くの場合、属レベルまで知っておけば十分）。口腔内

の嫌気性菌の代表的な菌種は、グラム陽性球菌の *Peptococcus* 属や *Peptostreptococcus* 属などである。腸内細菌の代表である *Bacteroides* 属の場合には、抗菌薬に対する感受性の観点から、*Bacteroides fragilis* とその他 (non-*fragilis* *Bacteroides*) は分けられることが多い。

*腸内細菌科と腸内細菌とは異なるので注意。

6. 抗酸菌

グラム染色では染まりにくく、**抗酸菌染色** (≒**Ziehl-Neelsen 染色**。抗酸性染色とも) という特殊な染色法が必要であることにちなむ。臨床のおよび細菌学的観点から、結核菌群、非結核性抗酸菌群、らい菌の3つに分類すると理解しやすい。結核菌群の代表は、***Mycobacterium tuberculosis*** であり、結核の原因菌である。空気感染によりヒト-ヒト感染する菌で、感染症法の2類感染症に定められている。ウシ型結核菌 *Mycobacterium bovis* の弱毒菌が **BCG** と呼ばれるもので、結核のワクチンとして使用される。多くの細菌性感染症が急性感染症であるのに対し、結核は慢性感染症である。増殖速度が一般的な細菌に比べると極めて遅く、培養に時間がかかるとともに、免疫応答も細胞性免疫が主体であり、慢性の経過をとりやすい。抗酸菌に対する治療薬は、抗結核薬とも呼ばれ、一般的な抗菌薬とは異なる点が多い。細菌の治療は、単剤治療が一般的であるが、結核の場合、治療が長期に渡るため単剤治療では耐性化しやすい。したがって、3剤以上で治療を開始するのが一般的である。最初に選択される薬剤は、**INH、RFP、EB、SM、PZA** である。

非結核性抗酸菌群の代表は、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium intracellulare* であり、両者は簡易的な検査法では鑑別できないため、しばしば ***Mycobacterium avium* complex (MAC)** と呼ばれる。その他に、*Mycobacterium kansasii*、

Mycobacterium ulcerans などがある。**MAC** と *Mycobacterium kansasii* は呼吸器病原体であるが、通常は、ヒト-ヒト感染はないと考えられている。

らい菌は、*Mycobacterium leprae* で、人工培養ができない菌種である。ハンセン病の原因菌で、かつて隔離政策などによって差別が問題となった菌である。

7. 放線菌

真菌の糸状菌のように、菌糸状の発育をするのが特徴で、代表的な菌は、*Actinomyces* 属と *Nocardia* 属であり、前者は嫌気性菌である。グラム染色では染まりにくい、陽性菌に相当し、抗酸菌染色で染まる場合がある(特に後者)。培養に時間がかかり、培養ができない場合も多い。両者の形態は極めて類似しており、形態のみでの鑑別は難しいが、前者はペニシリン系に対する感受性が比較的良好であるのに対し、後者は複数の抗菌薬に耐性を示すことがあるため、両者の鑑別は治療上重要である。遭遇する機会の少ない細菌であるが、免疫不全者に呼吸器感染症や中枢神経感染症を起こすことがある。抗菌薬を産生する放線菌として、*Streptomyces* 属も有名だが、病気を起こすことは極めて稀である。

8. らせん菌 (スピリルム)

形態がらせん状 (spiral) をしていることにちなむが、人工培地で継代を繰り返すと球状 (coccioid body という) になる。グラム染色では陰性に染色される。菌種としては、***Campylobacter jejuni/coli*** と ***Helicobacter pylori*** が重要である。*C. jejuni/coli* は、感染性胃腸炎の主要な菌である。*H. pylori* は、胃潰瘍の原因であることが判明し、新興感染症としても認知されるようになった細菌である。**ウレアーゼ**が胃内での生息を可能にしており、ウレアーゼは診断にも利用されている。

9. スピロヘータ

らせん菌と同様、らせん状の形態をしているが、らせん菌よりも長く、鞭毛と一体化した菌体の特徴である。グラム染色では陰性に染色される。梅毒の原因菌である *Treponema pallidum* と、ライム病や回帰熱の原因である *Borrelia* 属、ワイル病の原因である *Leptospira* 属が重要である。*T. pallidum* は、人工培地での培養ができないため、診断には血清検査が使用される。*Borrelia* 属や *Leptospira* 属は、衛生環境の良くなった日本では遭遇する機会は少なくなっている。

10. 非定型菌

複数の菌の総称で、共通した特徴があることから一括りにされることが多い。共通点としては、細胞内寄生菌であること、β-ラクタム系薬が無効であること、グラム染色では観察できないこと、が挙げられる。代表的な菌種は、*Mycoplasma pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Chlamydomphila pneumoniae*、*Chlamydomphila psittaci*、*Chlamydia trachomatis*、*Rickettsia japonica*、*Orientia tsutsugamushi*、*Coxiella burnetii* などである。最初の2者は、通性細胞内寄生菌（人工培地でも培養可能）、それ以外は偏性細胞内寄生菌（人工培地での培養ができない）である。また、最初の4菌種は市中肺炎の主要な病原体である。

11. 真菌

細菌とは異なり、核膜を有する真核生物で、細菌よりは哺乳類の細胞に近い。用いる治療薬も抗菌薬とは全く異なる。グラム染色では、陽性菌に相当するが、糸状菌はグラム染色で染まりにくく、特殊な染色法が必要である。形態によって、酵母（酵母様真菌とも）と糸状菌に分類される。酵母の代表は *Candida* 属真菌で、

カンジダ症の原因菌であり、*Candida albicans* が約半数を占める。糸状菌の代表は、*Aspergillus* 属真菌で、アスペルギルス症（主に肺アスペルギルス症）の原因菌であり、*Aspergillus fumigatus* が主な原因菌である。アスペルギルス症の鑑別疾患として、ムーコル症（接合菌症とも）が重要である。また、頻度は、カンジダ症とアスペルギルス症の1/10程度であるが、健常者にも感染する真菌症として、クリプトコックス症が代表的であり、*Cryptococcus* 属の酵母様真菌が原因である。主な菌種は、*Cryptococcus neoformans* と *Cryptococcus gattii* で、ほぼこの2種に限られると考えてよい。*C. neoformans* が全体の90%以上を占めるが、*C. gattii* は病原性の高い株が報告されるようになったことから注目を集めている。莢膜を有し、墨汁法という方法で観察することが多い。特殊な真菌症として、ニューモシスチス肺炎（PCP）があり、原因真菌は *Pneumocystis jirovecii* である。

□ 細菌学の周辺知識

1. 抗菌薬

具体例を挙げることでイメージがしやすいようにするため、細かい点にも触れるが、大きな枠組みをまず理解してほしい。将来的には、より詳しく覚える必要があるが、本講義では、学年相当の範囲にとどめる。

まず覚えておいてほしいのは、作用機序、耐性機序、副作用である。中でも、作用機序をしっかりと理解してから、耐性、副作用を覚えると良い。特に、**β-ラクタム系、キノロン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系**が重要である。β-ラクタム系とキノロン系は種類が多く、使用頻度も高いので、スペクトルを理解して、将来使いこなせるように、基本を身につけてほしい。スペクトルとは、抗菌薬がカバーする範囲のことで、グラム陽性菌～グラム陰性菌まで広く有効性の期待できる

場合は広域と呼び、反対に、特定の菌に効果が限定される場合を狭域と呼ぶ。β-ラクタム系は、種類によって狭域～広域まである。キノロン系薬は、全般的にスペクトルが広く、β-ラクタム系がカバーしない非定型菌にも有効性が期待できる一方、嫌気性菌には若干弱いという特徴がある（ただし、最近のキノロンは嫌気性菌にもスペクトルが拡大している）。その他の3系統は、比較的広域ではあるが、それぞれ以下の理由で、事実上は用途が限られている。マクロライド系は、安全性は高いため、小児には使いやすいが、静菌的であり、また、日本ではマクロライド耐性の肺炎球菌が多いため、第一選択となるのは、非定型菌（特にマイコプラズマ）、カンピロバクターとピロリ菌、MAC症、DPBに事実上限られる。テトラサイクリン系は、主にリケッチアおよびその類縁種に対する第一選択である。歯牙着色という副作用があり、小児への適応は限られる。アミノグリコシド系は、各薬剤でスペクトルが明瞭に分かれる特異的な薬剤で、I～V群に5つに分類されるが、3つに分類した方がより現実的で、抗結核薬、抗緑膿菌薬、抗MRSA薬の3つに分類するとわかりやすい。

上記以外に、抗MRSA薬と抗結核薬についての知識が必要であるが、それぞれMRSAと結核の項で述べた通りである。

以下関連する用語を列挙するので、各自で調べて、確認しておいたほうが良い。

抗菌薬治療にまつわる用語

- MIC：最小発育阻止濃度。
- MBC：最小殺菌濃度。
- 感受性検査法：微量液体希釈法、寒天平板法、ディスク法、E-testなど。
- バイオアベイラビリティ
- PK：薬物動態。AUC、C_{max}、トラフ、T_{1/2}など。

- PD：薬力学。MIC、MBC、MPCなど。
- PK-PD（PK/PDとも）：AUC/MIC、C_{max}/MIC、T>MICなど。
- 選択毒性
- スペクトル（スペクトラムとも）：カバーする守備範囲。広域（ブロード）、狭域（ナロー）。
- CBP：クリニカルブレイクポイント、単にブレイクポイントとも
- 殺菌・静菌
- トラフ：最低血中濃度
- QD：毎日、BD：隔日で、BID：1日2回、TID：1日3回、QID：1日4回

耐性にまつわる用語

- 一次耐性：自然耐性とも称される。
- 二次耐性：獲得した耐性を指し、通常、耐性といえば二次耐性を指す。
- 交叉耐性
- 排出ポンプ（エフラックスポンプ、エフラックス、ポンプとも）

主な耐性機序と具体例

- 1) 薬剤の不活化・修飾：β-ラクタマーゼ（ペニシリナーゼ、ESBL、MBLなど）
 - 2) 薬剤の標的の変異：MRSAにおけるPBP2'など
 - 3) 薬剤の排出：MexAB-OprM排出ポンプなど。
 - 4) 薬剤の菌体内への透過性（取り込み）の低下：ポーリンの閉鎖、減少または欠損など
- 1-4の全てに共通するのは、抗菌薬が標的に結合できなくなるということ。また、1と2は、特定の抗菌薬に対する耐性であるが、3と4は非特異的であるため、複数系統に渡って耐性化に関与する場合がある。

抗菌薬の主な副作用

- ペニシリン系：ペニシリンショック（アナフィラキシー）
- アミノグリコシド：腎毒性
- グリコペプチド：腎毒性、第8脳神経（聴神経）障害、レッドマン症候群
- テトラサイクリン：歯牙着色
- リネゾリド：血小板減少
- カルバペネム：中枢神経障害
- ニューキノロン：中枢神経障害（NSAIDsとの併用注意）
- イソニアジド：末梢神経障害（VitB₆欠乏による）
- エタンブトール：視神経障害
- ピラジナミド：高尿酸血症

耐性菌または耐性機序の略語

- MRSA
- PRSP
- BLPAR、BLNAR、BAPACR
- MDRP
- MDRA
- MDRTb
- ESBL
- MBL

感染制御にまつわる用語

- 標準予防策
- 感染経路別予防策
- 接触感染予防策
- 飛沫感染予防策
- 空気感染予防策
- N95 マスク
- アウトブレイク：集団発生

細菌の生理に関する用語

- コロニー
- CFU
- 内毒素（エンドトキシン、LPS）、外毒素、エフェクター分子（エクソエンザイム）

- 分泌機構：I型～VI型分泌機構

2. ワクチン

いわゆる予防接種である。生ワクチンと不活化ワクチン（トキソイドを含む）に分類される。生ワクチンは、弱毒化した生のウイルスまたは細菌を用いたワクチンで、平たく言うと、疑似的に軽い感染症をわざと起こすことで、本当の感染症を予防する。不活化ワクチンには、全粒子ワクチン、成分ワクチン、トキソイドがある。不活化ワクチンでは、接種後1週間で次の接種が可能だが、生ワクチンでは、接種後4週間は次の接種ができない。

3. 感染症法

ごく簡単に理解すると、危険度の高い順に、1～5類に感染症を分類した法律で、危険度に応じた対応によって、感染の蔓延を阻止することが主な目的である。

1類は、ほとんどがウイルス性疾患で、エボラなどのヒト-ヒト感染する出血熱性疾患と痘瘡（天然痘、すでに地球上からは撲滅している）である。唯一、細菌性疾患としてペストが指定されている。2類は、ポリオと、飛沫または空気感染でヒト-ヒト感染が拡大する呼吸器疾患として結核、ジフテリア、SARS、MERS、鳥インフルエンザ H5N1 と H7N9 が含まれる。ポリオ、結核、ジフテリアは、2007年の制定当時から指定されているが、H5N1、H7N9、SARS、MERS は、制定後に追加された疾患である。今後も、新たな疾患の出現によって追加される可能性が高い。3類は、全て細菌性疾患、消化器感染症で、腸管出血性大腸菌感染症、赤痢、腸チフス、パラチフス、コレラの5疾患のみである。4類と5類は数が多く、今後も増える可能性があるため詳細は省く。1～4類は、全数把握で、直ちに保健所に届け出る義務があるが、5類は一部のみが全数把握で、その他は定点把握となっており、7日以内に届け出るこ

とになっている。

4. 消毒と滅菌

消毒とは、感染性がなくなる程度に微生物を減らすことであり、滅菌とはすべての微生物を殺滅することである。したがって、滅菌の方がよりレベルの高い除去法である。主な消毒方法は、**アルコールと次亜塩素酸ナトリウム**である。アルコール（特に 70%エタノール）は、安全性が高く、手指消毒を含め頻用されるが、無効な病原体があることに注意する。アルコールが無効な病原体のうち、感染制御上重要な病原体は、**ノロウイルスと C. difficile** である。これらの病原体には、次亜塩素酸ナトリウムが有効である。次亜塩素酸ナトリウムは、消毒効果が高い一方で、手指消毒には不向きである。滅菌法も多数があるが、実際的には、**オートクレーブ**を知っておけば十分であろう。オートクレーブは、**2 気圧の飽和水蒸気 (121°Cに相当)** で、**15 分以上**（場合によっては 1 時間程度）処理する方法で、煮沸に抵抗性の芽胞形成菌も殺滅することが可能である。

□ 臓器別感染症

基礎的観点からは、病原体別に感染症を理解することも重要であるが、臨床的には他の視点、特に臓器別の感染症に分類した理解も必要になる。日常的にしばしば遭遇する感染症は、呼吸器、尿路、消化管感染症である。侵入門戸として、呼吸器系、尿路、消化管は外界に開放されているためである。また、頻度は高くないが、重症度という観点からは、中枢神経系感染症も重要である。

1. 市中肺炎

肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミドフィラ、肺炎桿菌、大腸菌、緑膿菌、ブドウ球菌など。

2. 髄膜炎

年齢により、原因菌が大きく異なる。2 か月未満の新生児では、GBS、大腸菌が多く、妊婦の膣周辺の常在菌として保有していることがあり、**垂直感染**で起こる。*Listeria monocytogenes* は頻度が低い重要な原因菌である。2 か月以上になると、*Haemophilus influenzae*（特に type b、すなわち Hib）や *Streptococcus pneumoniae* の割合が増える。小児の髄膜炎を予防するワクチンとして、ヒブ・肺炎球菌ワクチンがある。いずれも、荚膜抗原をトキシイド（ヒブの場合には破傷風、肺炎球菌はジフテリアのトキシイド）と結合させたワクチンである。成人では、*Haemophilus influenzae* の髄膜炎はまれで、*Streptococcus pneumoniae* が主体となる。

*垂直感染=出産や授乳による母子感染、水平感染=それ以外の感染

3. 食中毒および感染性胃腸炎

毒素型と感染型に分類すると病態が理解しやすい。感染性胃腸炎の原因菌は、圧倒的にブドウ糖発酵グラム陰性桿菌が多い。

4. 敗血症と菌血症

敗血症と菌血症の相違を理解することが重要である。

□ 最後に

我々教員の役割は、いずれ、一人で乗れるようにするための自転車の補助輪のようなものである。詳細な部分まで教員が手とり足とり教える時間はない。したがって、細菌学の講義で目指すところは、考え方のフレームづくりである。詳細なコンテンツの部分は、基本的に学生本人の自主性に任せたいと思う。時に、具体例として、細かい部分を説明することはあるが、細かく覚えてほしいということではない。具体例を挙げることで、しっかりとした考え方のフ

レームを作ってほしいという思いから、説明しているに過ぎない。できれば、しっかりした教科書や成書、さらには一次資料（教科書の基になっている原文など）を読んで勉強してほしい。ただし、細菌学のみ時間に割くことができないという事情を考慮し、eTextなどを準備しているので、せめてこれだけでも是非目を通してほしい。不完全ながらも参考になるように、3年生で知っておいてほしい知識についてはある程度網羅している。

知識は知っているだけではなく、使えるようにすることが重要。MICの意味を知るということは、単に「MIC=最小発育阻止濃度」ということを知っているということではなく、臨床的にどう使われているのかを知ること。例えば、腸球菌のバンコマイシンの感受性を検査して、MIC=8 μ g/mLという結果が得られた場合、VREであることを意味し、バンコマイシン以外の抗菌薬にも耐性を示すことなど、感染制御上の意義を理解することが必要である。したがって、MIC単独で理解するのではなく、耐性菌やPK-PD理論などと一緒に理解しなければならない。

□ ダイジェスト版を読む際の注意点

話を簡単にするために、細かな例外は、あえて無視した。ダイジェスト版の内容は、あくまでも原則であることを理解した上で活用して下さい。

2015年1月20日 初版 ver1.00

2020年3月26日 最終改訂 ver2.02