

## 細菌学各論 2 グラム陰性桿菌（嫌気性菌以外）

## ポイント

- 小桿菌、ブドウ糖発酵菌とブドウ糖非発酵菌の相異
- 小桿菌ではインフルエンザ菌をしっかりと理解する
- ブドウ糖発酵菌では、腸内細菌科とビブリオ科（特にコレラ菌と好塩性ビブリオ）
- ブドウ糖非発酵菌では、緑膿菌とアシネトバクター

## 項目

## □ 概要

## A 小桿菌

- a. [ヘモフィルス \*Haemophilus\* 属](#)
- b. [パストツレラ \*Pasteurella\* 属](#)
- c. [ボルデテラ \*Bordetella\* 属](#)
- d. [ブルセラ \*Brucella\* 属](#)
- e. [フランシセラ \*Francisella\* 属](#)
- f. [バルトネラ \*Bartonella\* 属](#)

## B ブドウ糖発酵菌

- a. [腸内細菌科](#)
  - a1. [大腸菌 \*Escherichia coli\*](#)
  - a2. [クレブシエラ \*Klebsiella\* 属](#)
  - a3. [サルモネラ \*Salmonella\* 属](#)
  - a4. [シゲラ \*Shigella\* 属](#)
  - a5. [エルシニア \*Yersinia\* 属](#)
  - a6. [セラチア \*Serratia\* 属](#)
  - a7. [その他の腸内細菌科](#)
- b. [ビブリオ \*Vibrio\* 科、ビブリオ \*Vibrio\* 属](#)
- c. [エロモナス \*Aeromonas\* 科、エロモナス \*Aeromonas\* 属](#)

## C ブドウ糖非発酵菌

- a. [シュードモナス \*Pseudomonas\* 属](#)
- b. [バークホルデリア \*Burkholderia\* 属](#)
- c. [アシネトバクター \*Acinetobacter\* 属](#)
- d. [ステノトロフォモナス \*Stenotrophomonas\* 属](#)
- e. [その他のブドウ糖非発酵菌](#)

## グラム陰性桿菌の概要

グラム陽性球菌と同様、臨床的に重要な菌種が多く含まれる。多様な菌種が存在するが、まず、小桿菌\*、ブドウ糖発酵菌、ブドウ糖非発酵菌に分類する。

小桿菌では、インフルエンザ菌が最も頻度が高く、重要な菌である。栄養要求性の高い菌種が多く、培養が難しい場合がある。また、百日咳、野兔病、猫引っかき病といった特異的な疾患を引き起こす細菌が多いことが特徴である。

ブドウ糖発酵菌は、好気・嫌気の双方で良好に発育するため、通性菌または通性嫌気性菌とも呼ばれる。また、ブドウ糖発酵菌は、腸内細菌科、ビブリオ科、エロモナス科に分類して覚える。特に、腸内細菌科に属する菌種が最も多く、臨床的に重要な菌種も多い。ビブリオ科では、コレラ菌をまず理解する。

ブドウ糖非発酵菌は、ほとんどが環境菌であり、日和見病原体である。ただし、例外的に、鼻疽菌や類鼻疽菌は病原性が高い。また、ブドウ糖非発酵菌は、一般的に、抗菌薬に耐性を示す菌が多いことも特徴である。代表的な菌種は、緑膿菌とアシネトバクターである。

\*本講義における小桿菌には、系統的に異なる菌が含まれており、一般的な分類とは必ずしも一致しない。

### A 小桿菌

#### 概 要

一般に、栄養要求性の高い菌が多く、通常の培地では、培養が困難な菌種もあるので注意が必要である。

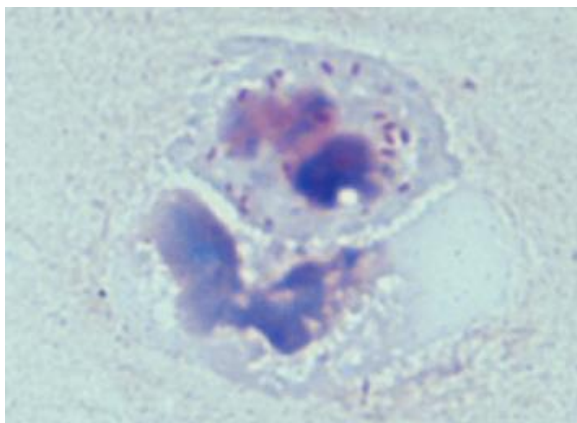
*Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌) は、肺炎球菌と並ぶ呼吸器感染症病原体であり、グラム陰性桿菌の代表格である。当初、インフルエンザを起こす菌と間違われて同定されたが、のちにインフルエンザがウイルスによるものであることが判明した後も、名称のみ残っている。発育にはX因子(ヘミンまたは他のポルフィリン)、V因子(NADまたはそのリン酸塩)を必要とし、チョコレート寒天培地での培養が一般的である。インフルエンザ桿菌も同義。莢膜の血清型でa~fに分類されるが、臨床的に侵襲性感染症を起こしやすいのは **type b**

(*Haemophilus influenzae* type b: Hib) である。また、無莢膜型を血清型で分類できないという意味で、non-typeable という。無莢膜型は気道感染症、特に肺炎の主たる原因菌であり、市中肺炎では、肺炎球菌について多い。インフルエンザ菌による侵襲性感染症を予防するために、Hib ワクチン(ヒブワクチン)があり、小児に対して、肺炎球菌ワクチン(PCV13)と同時に接種されることが多い。Hib ワクチンは破傷風トキソイドとの結合型ワクチンである。ペニシリン系に対する耐性機序( $\beta$ -ラクタマーゼの産生とPBPの変異の組み合わせ)によって、BLNAS、BLPAR、BLNAR、BLPACRの4つに分類される。同属の*Haemophilus ducreyi*は、軟性下疳の原因菌である。

その他、百日咳菌 *Bordetella pertussis*、野兔病菌 *Francisella tularensis*、ブルセラ症の原因となる *Brucella* 属(*Brucella melitensis* など)、猫引っかき病、塹壕熱、カリオン病の原因となる *Bartonella* 属(それぞれ *Bartonella henselae*、*B. quintana*、*B. bacilliformis*) が重要である。

a. ヘモフィルス *Haemophilus* 属a1. *Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌)**細菌学的特徴**

グラム陰性短桿菌。小型、莢膜。通性嫌気性。X 因子、V 因子要求性（チョコレート寒天培地での培養）\*1。



\*1 チョコレート寒天培地は 56°C での加熱により溶血した血液を含む培地であり、赤血球由来のヘミンや NAD を含むため、栄養要求性の高い菌の培養に適している。

**血清型**

莢膜の血清型血清型で a~f に分類される。インフルエンザ菌による侵襲性感染症の 95% が b 型\* (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) を原因菌とする。また、無莢膜型 (non-typeable) は気道感染症、特に肺炎の主たる原因菌であり、市中肺炎では、肺炎球菌について多い。

\*b 型菌の莢膜多糖は、polyribosylribitol phosphate (PRP) という構造からなり、リボースという五単糖（ペントース）を持つが、その他の型は六単糖（ヘキソース）である。

**代表的疾患**

肺炎、菌血症、髄膜炎、中耳炎など。

**耐性菌**

- BLNAS (Beta-Lactamase Negative Ampicillin Sensitive) : BL を持たず、PBP 変異もないペニシリン感受性菌。ABPC または AMPC が有効。
- BLPAR (Beta-Lactamase Positive Ampicillin Resistant) : BL を持っているが、PBP 変異がないペニシリン耐性菌。β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン (AMPC/CVA) が有効。
- BLNAR (Beta-Lactamase Negative Ampicillin Resistant) : BL を持たず、PBP 変異のあるペニシリン耐性菌。β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン (AMPC/CVA) も無効。第三世代セフェム、キノロンが有効。
- BLPACR (Beta-Lactamase Positive Amoxicillin/Clavulanate Resistant) : BL を持ち、かつ PBP 変異のあるペニシリン耐性菌。BLNAR と BLPACR は感受性では区別ができないため、区別するには β-ラクタマーゼの有無を確認する必要がある\*。

\*ニトロセフィン法<sup>1)</sup>などを用いる。

## 1 細菌性髄膜炎検査マニュアル

<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/hib-meningitis.pdf>

**ワクチン**

侵襲性感染症（特に小児）の予防に有効なワクチン（ヒブワクチン）は、莢膜多糖 PRP に免疫原性を高めるためのキャリア蛋白である破傷風トキソイドを結合させた結合型ワクチンである (PRP-T)。小児に対して、肺炎球菌ワクチン（特に PCV13）と同時に接種されることが多い。

**UPDATE****Hib ワクチンの効果**

日本では、2008 年に Hib ワクチンの任意接種が開始され、2013 年 4 月の予防接種法改

正により、Hib ワクチンは定期接種化されると同時に、侵襲性インフルエンザ菌感染症が 5 類感染症全数把握対象疾患に定められた。Hib ワクチンの普及により、Hib による髄膜炎は激減し、2013 年は 1 例、2014 年もほぼ皆無である。一方、件数は少ないが NTHi や Hif による髄膜炎が報告されている。海外では、Hia、Hie、Hif など報告されている。

1 IASR 35(10), 2014



### なぜ Hib は病原性が高いのか?

Hib の 94%は、ヘモシンというバクテリオリシンを産生し、他の莢膜型や無莢膜型、腸内細菌科の多くは感受性を示す。DNA 合成阻害作用を持つと考えられている。また、Hib の全ての株が、IgA<sub>1</sub> プロテアーゼを産生する。

### 莢膜脱落株とは何か?

分離時に莢膜を有していた株が継代を繰り返すうちに莢膜が脱落することがある (S→R 変異)。通常の血清型別では、無莢膜型と判定されてしまうが、DNA ハイブリダイゼーションや PCR を用いることで、正確に莢膜型を決定することが可能である。

### インフルエンザ菌の耐性の現状は?

インフルエンザ菌は、10~30%程度でβ-ラクタマーゼを産生することが知られている。BLPAR や BLPACR が持つβ-ラクタマーゼとしては TEM-1 型と ROB-1 型 (クラス A のペニシリナーゼ) \*が知られ、ほとんどは TEM-1 型である。

インフルエンザ菌の PBP は PBP1A、1B、2、3A、3B、4、5 がある。PBP3A、3B は隔壁合成に必要な細胞壁合成酵素で、PBP3 は *ftsI* 遺伝子にコードされている。BLNAR および BLPACR は、*ftsI* の変異により、アンピシリンに耐性化することが知られている。

\*Ambler 分類 (総論、化学療法参照) のクラス A のβ

-ラクタマーゼ。主にペニシリンを分解するのでペニシリナーゼとも呼ばれる。第 1、第 2 世代セファロスポリン等を分解するが、セファマイシン系、第 3 世代セファロスポリン及びカルバペネム系抗菌薬は分解せず感受性を示す。クラブラン酸で阻害されるため、AMPC/CVA が有効である。

1 平松和史. 基礎・臨床の両面から見た耐性菌の現状と対策 5 インフルエンザ菌. モダンメディア 53(7), 186-189, 2007.

2 石和田稔彦. 小児の抗菌薬療法—呼吸器感染症を中心に—小児感染免疫 Vol.18 No.2 147

3 三本木祐美子他. インフルエンザ菌のペニシリン結合蛋白 3 変異とβ-ラクタム系薬のクラスタリング. 日本化学療法学会雑誌, 2005.

4 Tristram S et al. Antimicrobial Resistance in Haemophilus influenzae. Clin Microbiol Rev. 20(2): 368-89.

5 Ubukata K et al. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae. Antimicrob Agents Chemother. 45(6):1693-9, 2001.



a2. *Haemophilus parainfluenzae* (パラインフルエンザ菌)

V 因子のみを要求し、X 因子を要求しない

\*。口腔・鼻咽頭の常在菌であるが、上気道感染症、急性中耳炎に引き続き、化膿性髄膜炎や感染性心内膜炎などの侵襲性感染症を起こすことがある。

\*V 因子のみを要求するヘモフィルス属の菌種は、*para*-と命名される。

a3. *Haemophilus ducreyi* (軟性下疳菌)

## 概要

軟性下疳の原因菌。下疳 (chancere、シャ  
ンカーと読む) とは、性器にできる感染性潰  
瘍。尚、梅毒で見られる硬性下疳は無痛性。

## 細菌学的性状

栄養要求性が極めて厳しく、培養は困難。  
X 因子のみを要求し、V 因子を要求しない。

## 疾患

## 軟性下疳

- 主な症状
  - 豆粒くらいのやわらかいコブができる
  - コブがつぶれて潰瘍になり、さわると強い痛みがある
  - 太もも付け根のリンパ節の大きな腫れと強い痛み
- 主な症状の出る場所
  - 男性 亀頭やカリの周辺など
  - 女性 外陰部など
  - 口腔への感染もある

## 関連項目

- 細菌による性感染症
  - 梅毒: *Treponema pallidum*
  - 淋病: *Neisseria gonorrhoeae*
  - 非淋菌性尿道炎、鼠径リンパ肉芽腫: *Chlamydia trachomatis*
  - 軟性下疳: *Haemophilus ducreyi*

a4. その他の *Haemophilus* 属

病原菌として分離されることは極めてまれであるため、詳細は省略する。

## 関連項目

## □ HACEK

*Haemophilus* (インフルエンザ菌やパラインフルエンザ菌などの病原性の強いものは除く)、*Actinobacillus*、*Cardiobacterium*、*Eikenella*、*Kingella* の頭文字。弱毒であるが、心内膜炎の原因となりうる。

b. パストツレラ *Pasteurella* 属*Pasteurella multocida*

パストツレラ症の原因菌

c. ボルデテラ *Bordetella* 属c1. *Bordetella pertussis* (百日咳菌)

## 概要

グラム陰性短桿菌、偏性好気性。百日咳 (pertussis, whooping cough) の原因菌。Bordet と Gengou が 1906 年に初めて分離した。  
*pertussis* は激しい咳を表す。継代を繰り返すと無毒化する。PT/FHA を主成分とした無細胞性百日咳ワクチン acellular pertussis vaccine は、四種混合 (DTaP-IPV) と三種混合 (DTaP) に加えられている

## 細菌学的特徴

好気性グラム陰性短桿菌。非運動性、莢膜を有する。難培養性。ヒトのみを宿主とする。

## 毒素

## 1) 百日咳毒素 (pertussis toxin : PT) :

主要病原因子の一つ。A1B5 型毒素\*。ワクチンの必須抗原。

A : ADP リボース転移酵素、毒素の活性中心、A プロトマー

B : 細胞に結合する領域、B オリゴマー

A サブユニットが 3 量体 GTP 結合型蛋白質 Gi の  $\alpha$  サブユニットを ADP-リボシル化し、G 蛋白質共役型受容体 (G protein-coupled receptor : GPCR) との相互作用を阻害し、アデニル酸シクラーゼ (AC) の抑制を阻害することで、結果的に AC が恒常的に活性化し、cAMP が過剰に生産され、特有の咳を生じる。

\*毒素の構成 A1B5 型は、コレラ毒素と同様であり、A サブユニットの作用機序も、コレラ毒素とはほぼ同様である<sup>注</sup>。また、*B. parapertussis*、*B. bronchoseptica*、*B. holmesii* も PT に類似した遺伝子を有しているが、発現はしていない。

<sup>注</sup> 厳密には、百日咳毒素はアデニル酸シクラーゼを

抑制する働きをする G タンパク (Gi) の不活性化型をリボシル化し、活性化型にならないようにするために抑制が効かない状態、つまり結果的にアデニル酸シクラーゼが活性化した状態になる。一方、コレラ毒素はアデニル酸シクラーゼを活性化させる G タンパク質 (Gs) の活性化した状態のものをリボシル化し、不活性化型に戻れない状態にしてしまうために常に活性化した状態となる。作用機序は異なるが結果的にアデニル酸シクラーゼの活性化という現象が共通する。

## 2) 繊維状赤血球凝集素 (filamentous hemagglutinin : FHA) \*

ワクチンの主要抗原の一つである繊維状の高分子 (220kDa) 蛋白質。宿主細胞への接着因子であるとともに、赤血球凝集作用を持つ。

\**B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* は、FHA などの毒素を有する。

- 3) パータクチン (pertactin : PRN)
- 4) 気道上皮細胞毒素 (tracheal cytotoxin : TCT)

### 臨床検査

- 培養：鼻咽頭からの培養。カタル期以降および抗菌薬投与後は分離率が極端に低下する。ボルデ-ジャング Bordet-Gengou 培地。
- 血清学的検査  
抗体検査：抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価、百日咳菌凝集素価
- 遺伝子検査  
PCR (IS481 や *ptx*)、LAMP：実験的検査のみ、保険適応外

### 臨床症状

- 第一期：カタル期\*1。感冒様症状（鼻汁、鼻閉、咳嗽など）から始まり通常発熱を伴わない。2週間ほど続く。
- 第二期：痙咳期。発作性、痙攣性の咳。短い咳が連続（スタッカート）したのち、吸気時に笛声（whoop）。2～3週間。
- 第三期：回復期

\*1 カタルは、開放空間への炎症細胞の浸潤を示す。たとえ

ば、肺炎は肺胞腔内への炎症であり、カタル性の炎症と呼ばれる。胃炎や鼻炎、副鼻腔炎などもカタルである。

### ワクチン

PT/FHA を主成分とした無細胞性百日咳ワクチン acellular pertussis vaccine。DPT (DTaP とも) ワクチンの P。四種混合 (DTaP-IPV\*2。2012年11月に導入) と三種混合 (DTaP) に加えられている。

\*2 D：ジフテリア、T：破傷風、aP：acellular pertussis、IPV：不活化ポリオワクチン

### 治療

マクロライド 5～7 日の治療で陰性化するといわれている。

- c2. *Bordetella parapertussis* (パラ百日咳菌)
- c3. *Bordetella bronchiseptica* (気管支敗血症菌)
- c4. その他のボルデテラ属  
*B. avium*, *B. holmesii* など

## d. ブルセラ *Brucella* 属

概要  
グラム陰性小桿菌で、ヤギ、羊、牛、豚などの家畜に感染して流産を起こす細菌で、患者の体液や胎盤、汚染食品を解してブルセラ症の原因となる（人獣共通感染症、zoonosis）。主要な原因菌は *Brucella melitensis* であるが、*B. abortus*、*B. suis*、*B. canis* も三種病原体に指定されている。

### 細菌学的性状

偏性好気性で、発育が遅く、栄養要求性も高い。BSL3、三種病原体で、実験室感染もあり、取り扱いには注意が必要である。

- 1 今岡浩一. ブルセラ症の細菌の話題モダンメディア 55 (3) 2009

e. フランシセラ *Francisella* 属

## ■■■■■■■■■■ 概 要 ■■■■■■■■■■

グラム陰性小桿菌で、野兔病の原因菌。主要な原因菌は *Francisella tularensis*。種名は、病名の tularemia に由来、また、属名は tularemia の原因菌であることを確認した E. Francis に由来。尚、tularemia は、地名（トゥーレリ Tulare 郡）に由来。

## ■■■■■■■■■■ 細菌学的性状

グラム陰性小桿菌、偏性好気性。微好気性で最もよく増殖。システインまたはシスチン要求性。通性細胞内寄生性（マクロファージ内でも増殖可能）

## ■■■■■■■■■■ 治療

ストレプトマイシン、ゲンタマイシン筋注+ミノサイクリン経口 2 週間

f. バルトネラ *Bartonella* 属

## ■■■■■■■■■■ 概 要 ■■■■■■■■■■

従来はリケッチア目に分類。現在はリゾビア目バルトネラ科で、ブルセラ科ブルセラ属に近い。多形性を示すグラム陰性菌、偏性好気性。主な菌種は、*Bartonella henselae*、*B. quintana*、*B. bacilliformis*。属名はオロヤ熱患者の赤血球内に本菌を発見した L. Baton に由来。

f1. *Bartonella henselae*

## ■■■■■■■■■■ 疾患

猫引っかき病 (cat scratch disease)。猫の引っかき傷（ネコノミ媒介）などによる。症状は所属リンパ節の痛性腫大。

## ■■■■■■■■■■ 診断

抗体価測定、PCR 法など。菌の分離は困難。

## ■■■■■■■■■■ 治療

一定した治療法はない。ペニシリン、セフェム、マクロライド、ゲンタマイシン、リファンピシン、

キノロンなど。

- 丸山総一. 猫引っかき病. モダンメディア 50 (9) 2004

f2. *Bartonella quintana*

## ■■■■■■■■■■ 名称の変遷

*Rochalimea quintana* ⇒ *B. quintana*

## ■■■■■■■■■■ 疾患

- 塹壕熱 (Trench fever)

ヒトガリザンバーで、シラミにより媒介される。第一次世界大戦、第二次世界大戦時、塹壕中で密集した環境において感染が拡大したことに由来。*quintana* は 5 を意味し、約 5 日おきに発熱することから 5 日熱とも呼ばれる。

f3. *Bartonella bacilliformis*

## ■■■■■■■■■■ 疾患

オロヤ熱とペルーいぼを合わせて、カリオン病 Carrión disease と呼ぶが、両疾患が、同一の病原菌によることを自身の体で実証し、死亡した医学生 D. Carrión に由来。発生地域は限定的（南米アンデス山地西側斜面）。

- オロヤ熱 (Oroya fever) : 2~5 週の潜伏で発熱、溶血性貧血、骨・筋肉痛、肝脾腫などをきたし死にいたる。
- ペルーいぼ (verruca peruana) : 血管腫様結節。予後良好。

## ■■■■■■■■■■ 治療

ペニシリン、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコールなど。

## B ブドウ糖発酵菌

## 概 要

腸内細菌科、ビブリオ科、エロモナス科に分類され、特に、腸内細菌科には重要な細菌が多い。ビブリオ科ではコレラ菌が最も重要。

*Escherichia* 属の菌は、一属一菌種 *Escherichia coli* のみである。腸内常在菌の一つであるが、尿路感染症や感染性胃腸炎の代表的な菌種である。また、肺炎や敗血症を引き起こすことがある。感染性胃腸炎の大腸菌は、下痢原性大腸菌または腸管病原性大腸菌（広義）と呼ばれ、特に、**ペロ毒素**（A型赤痢菌の産生する**志賀毒素**とほぼ同一）を産生する**腸管出血性大腸菌（EHEC）**が最も重篤かつ重要である。また、旅行者下痢症の原因としては、コレラ毒素に類似した毒素を産生する**腸管毒素原性大腸菌（ETEC）**も重要である。また、新生児の髄膜炎の原因菌として、GBSと並んで多い。

*Klebsiella* 属は、大腸菌よりやや大型で、鞭毛は持たない。主要な病原体は、*K. pneumoniae* と *K. oxytoca* である。

*Salmonella* 属は、*Salmonella enterica* と *Salmonella bongori* の2菌種があり、*Salmonella enterica* はさらに *Salmonella enterica* subspecies *enterica* をはじめとする6亜種に細分類される。また、*Salmonella enterica* subspecies *enterica* は、血清型でも分類され、**チフス菌**、**パラチフス菌**、**ネズミチフス菌**、**腸炎菌**などの主要な血清型がある。

*Shigella* 属は、赤痢の病原体で、A～D群の4群に分類される。一般に、A群による感染症が最も重症であり、B群、C群の順に重症度は次ぐ。現在の多くは、D群による感染症であり、多くは軽症である。A群の毒素は、EHECが産生するVT1と同じものである。

*Yersinia* 属の主な菌種は、*Y. pestis*、*Y. enterocolitica*、*Y. pseudotuberculosis* である。*Y. pestis* は、**黒死病**（black death）として知られる**ペスト**（一類感染症）の原因菌である。

*Serratia* 属の主要な菌種は、*Serratia marcescens*（**霊菌**）である。病原性は比較的低いが、ブドウ糖非発酵菌のように日和見感染症を起こすことが多く、しばしば耐性菌が問題となる。

ビブリオ属一般の特徴として、コンマ状に湾曲した桿菌で、一本の鞭毛をもち、活発に運動する。運動性が、振動のように見えることから、vibrationする菌の意で、**Vibrio**と命名されている。好アルカリ性、好塩性（ただし、*Vibrio cholerae*は例外的に非好塩性）。主要な病原体は、非好塩性ビブリオの**コレラ菌（*V. cholerae* O1 および O139 うち、コレラ毒を産生する菌）**であるが、**NAG ビブリオ（*V. cholerae* O1 および O139 うち、コレラ毒を産生しない菌）**や、その他の好塩性ビブリオも感染性胃腸炎（*V. parahaemolyticus*、*V. fluvialis*、*V. furnissii*）や劇症型感染症（特に *V. vulnificus*）の原因菌として重要である。

*Aeromonas* 属は、まれに重症感染症の原因菌となる。

\*腸内細菌と腸内細菌科は、しばしば混同されるが、意味は異なる。腸内細菌（腸内常在菌）の多くはバクテロイデス属などの嫌気性菌である。一方、腸内細菌科菌群は、ブドウ糖発酵能があり、オキシダーゼ陰性の通性嫌気性桿菌群を指す。



## a. 腸内細菌科

腸内細菌科の細菌学的特徴は

- ① グラム陰性通性嫌気性無芽胞桿菌
- ② 普通寒天培地上で発育良好
- ③ ブドウ糖を 24 時間以内に発酵的に分解し、酸とガスまたは酸のみを産生
- ④ 運動性を示す菌は周毛性鞭毛を有する
- ⑤ 硝酸塩を亜硝酸塩に還元
- ⑥ オキシダーゼテスト陰性

a1. *Escherichia coli* (大腸菌)**細菌学的特徴**

一属一菌種。人や動物の腸管に存在し、病原性の低いものが多いが、尿路感染症などを起こすことがある（尿路感染症では最多）。肺炎、髄膜炎（特に新生児）などの原因となることもある。病原性の高い菌は、腸管感染症を引き起こすことがあり、総称して病原性大腸菌と呼ばれる。特に腸管出血性大腸菌が重要。耐性菌としてβ-ラクタム耐性（ESBL、MBL 産生菌など）が増加。キノロン耐性も増加（特に尿路）。

O (LPS)、K (莢膜)、H (鞭毛) の 3 つの抗原を持つ。O157H7 の O や H がそれにあたる。

**主要な病原体**

- 下痢原性大腸菌（病原性大腸菌）
- 腸管出血性大腸菌 *Enterohemorrhagic E. coli* (EHEC)

**Verotoxin (VT1、VT2) \***を産生する大腸菌⇒別名 **VTEC**

**O157、O111、O104** などの血清型が有名。

VT1 は、A 群の赤痢菌が持つ志賀毒素と同一の毒素であり、EHEC 感染症の臨床像は赤痢菌による感染症と酷似している。verotoxin は細胞傷害性の毒素であり、大腸の血管内皮\*を傷害し、**出血性腸炎**の原因となる。

乳幼児や小児、基礎疾患を有する高齢者で

は腹痛や血便などの出血性腸炎のほか、まれに急性腎不全、血小板の減少、貧血などの症状を呈する**溶血性尿毒症症候群 (HUS)**を引き起こすことがある。

\*VT1 と志賀毒素はアミノ酸相同性が 99% 以上であるのに対し、VT1 と VT2 は 55~57% 程度であり、免疫学的には異なる性状を有するが、分子の構造および細胞毒性などの生物学的性状は類似している。

\*大腸だけでなく、腎臓や脳の血管内皮も傷害する。

\*EHEC による主な集団感染事例

1982 年 米国 ハンバーグ O157:H7

1990 年 浦和 井戸水 O157

1996 年 堺 給食 O157

2011 年 焼肉チェーン店 O111, O157

2012 年 札幌 白菜浅漬 O157

- 腸管病原性大腸菌 *enteropathogenic E. coli* (EPEC)
- 凝集付着性大腸菌 *enteroaggregative E. coli* (EAEC)
- 腸管毒素原性大腸菌 *enterotoxigenic E. coli* (ETEC)

旅行者下痢症の原因。耐熱性 ST (stable toxin) と易熱性 LT (labile toxin) のエンテロトキシンがある。LT は本質的にコレラ毒と同一。

- 腸管侵入性大腸菌 *enteroinvasive E. coli* (EIEC)
- 尿路病原性大腸菌 *uropathogenic E. coli* (UPEC)

**髄膜炎**

K1 莢膜は、B 型髄膜炎菌の莢膜と基本的には同様。

a2. クレブシエラ *Klebsiella* 属

大腸菌よりやや大型で、鞭毛は持たない。主要な病原体は、*K. pneumoniae* と *K. oxytoca* である。

a2-1 *Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌)

肺炎の原因菌の一つであるが、胆道感染症なども起こす。

## 細菌学的特徴

大腸菌よりやや大型、厚い莢膜を有する。鞭毛は持たない。血清学的に O 抗原と K 抗原で分類されるが、通常は K 抗原のみで分類される。多量のムコ多糖を産生する hyperviscous の菌株が高病原性と関連していることが知られており、近年注目を集めている。

## 疾患

大葉性肺炎を起こす菌として知られる。アルコール中毒者に多い。

## 治療

- ESBL 非産生菌：ペニシリン、セフェム、キノロン
- ESBL 産生菌：カルバペネム、キノロン

a2-2 *Klebsiella oxytoca*

## 細菌学的特徴

インドール陽性

## 疾患

- 下痢などの腸管感染症  
腸内の常在菌であり、ほとんどの場合、抗菌薬使用による菌交代症に伴うものである。アンピシリン耐性が多い。抗菌薬使用によるものの場合、抗菌薬中止により改善することが多い。
- 胆道感染症

a3. サルモネラ *Salmonella* 属

サルモネラ属は、*Salmonella enterica* と *Salmonella bongori* の 2 菌種があり、*Salmonella enterica* はさらに *Salmonella*

*enterica* subspecies *enterica* をはじめとする 6 亜種に細分類される。また、*Salmonella enterica* subspecies *enterica* は、血清型でも分類され、チフス菌、パラチフス菌、ネズミチフス菌、腸炎菌などの主要な血清型がある。

- *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi\* チフス菌
- *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Paratyphi A, B, C\* パラチフス菌
- *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium ネズミチフス菌
- *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Enteritidis\* 腸炎菌

\*慣例的に、*Salmonella* Typhi、*S. Paratyphi* A、*S. Enteritidis* などと省略することが許されている。

\*typhus とは、ギリシヤ語で、「高熱によりぼんやりした状態」を表す言葉であった。

\*感染症法上パラチフスとして扱われるのは A のみであり、その他は通常のサルモネラ症として取り扱われる。

a3-1 *Salmonella* Typhi (チフス菌) と *Salmonella* Paratyphi A (パラチフス菌)

感染症法では、*Salmonella* Typhi と *S. Paratyphi* A のみが対象 (3 類) となっており、他のサルモネラ (*S. Paratyphi* B・C、*S. Enteritidis* など) は、サルモネラ症である。

ヒトのみが宿主であり、本菌に汚染された食品・水の摂取により、または、糞便を介して経口感染する。感染後、腸上皮に取り込まれ、マクロファージに乗り換える。マクロファージは一旦リンパ節に移動する。菌は、粘膜下または腸間膜リンパ節内で増殖するため、潜伏期が 1~2 週間と長い。

発病第一週における特徴は、高熱、比較的

徐脈・脾腫・バラ疹（三徴）で、この時期～第二週にかけては血液や皮膚病変から菌が培養されやすい。第二週は、40℃近い高熱が続く稽留熱とチフス様顔貌が特徴である。第三週には、解熱し、この頃には血液からは検出しにくくなる。腸穿孔などの消化管症状が出現するのも第三週以降である。第四週になると、免疫がついたことを示す **Widal 反応** が見られるようになる。

腸チフスやパラチフスは、無治療または治療が不十分な場合、再発を繰り返すことがある。また、胆嚢内で菌が無症候のまま持続的に増殖する慢性保菌者の存在が知られており、慢性保菌者の便を介して、ヒト-ヒト感染が拡大することがあるため、食品取扱者や医療従事者などでは十分に注意が必要である。

#### 細菌学的性状

莢膜を有し、Vi 抗原（細胞表層に産生されるアミノ糖 N-acetylgalactosamine uronic acid のポリマー）として知られる。

#### 病原因子

- *Salmonella pathogenicity island* (PSI) : 病原性に関与する遺伝子群を含む染色体上領域
- *Type III secretion system (T3SS)* : III 型分泌装置。20 数種のタンパク質により構成される針状構造体であり、菌由来の病原因子を宿主細胞へ輸送する働きをもつ（詳細は緑膿菌の項を参照）。

#### 疾患

腸チフスおよびパラチフス

#### 治療

ニューキノロンが第一選択であるが、低感受性菌には第三世代セフェムが用いられる。

#### ワクチン

Vi 抗原ワクチン

a3-2 *Salmonella Enteritidis*（腸炎菌、腸炎サルモネラ）

a4. シゲラ *Shigella* 属

赤痢の病原体。一般に、A 群による感染症が最も重症であり、B 群、C 群の順に重症度は次ぐ。現在の多くは、D 群による感染症であり、多くは軽症である。A 群の毒素は、**EHEC** が産生する VT1 と同じものである。

#### 名称の由来

日本の細菌学者である志賀潔が発見したことに因み、**Shiga+ella** の合成語である。毒素にも、志賀毒素の名称が残っている。

#### 主要な病原体

- a4-1. A 群 : *Shigella dysenteriae*
- a4-2. B 群 : *Shigella flexneri*
- a4-3. C 群 : *Shigella boydii*
- a4-4. D 群 : *Shigella sonnei*

#### 細菌学的性状

A 群はペロ毒素（志賀毒素）を産生

#### 疾患

赤痢\*

疫痢：乳幼児の赤痢

\*赤痢と言え、通常、本菌による赤痢を指すが、アメーバ赤痢と区別するため、細菌性赤痢と呼ばれる。

a5. エルシニア *Yersinia* 属

主な菌種は、*Y. pestis*、*Y. enterocolitica*、*Y. pseudotuberculosis* である。*Y. pestis* は、黒死病 (black death) として知られるペスト（英語では plague、独語では Pest）の原因菌。一類感染症、第二種病原体。主要病型は腺ペスト、肺ペスト、皮膚ペスト。

#### 細菌学的特徴

増殖可能温度域が広い。

a5-1 *Yersinia pestis*（ペスト菌）

黒死病 (black death) として知られるペス

ト（英語では plague、独語では Pest）の原因菌。一類感染症、第一種病原体。主要病型は腺ペスト、肺ペスト、皮膚ペスト。

#### 疾患

- 腺ペスト
- 肺ペスト
- 皮膚ペスト

#### 感染症法

細菌では唯一の一類感染症

#### 治療<sup>1</sup>

- アミノ配糖体  
ストレプトマイシンなど。
- テトラサイクリン系
- クロラムフェニコール
- ニューキノロン系  
レボフロキサシンなど。

#### 1 感染症の話 ペスト

[http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k01\\_g3/k01\\_51/k01\\_51.html](http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k01_g3/k01_51/k01_51.html)

#### a5-2 その他のエルシニア *Yersinia* 属

- Y. enterocolitica* : 腸炎エルシニア
- Y. pseudotuberculosis* : 偽結核菌

#### a6. セラチア *Serratia* 属

主要な菌種は、*Serratia marcescens*（霊菌）。腸内細菌科の中では、病原性は比較的低く、ブドウ糖非発酵菌のように日和見感染症を起こすことが多く、しばしば耐性菌が問題となる。

#### a7. その他の腸内細菌科

- Proteus mirabilis*
- Providencia*
- Morganella morganii*
- Citrobacter*
- Enterobacter*
- Plesiomonas shigelloides*

- Hafnia*
- Edwardsiella*

b. ビブリオ *Vibrio* 科、ビブリオ *Vibrio* 属  
ビブリオ属一般の特徴として、コンマ状に湾曲した桿菌で、一本の鞭毛をもち、活発に運動する。運動性が、振動“vibration”のように見えることから、*Vibrio* と命名されている。好アルカリ性、好塩性（ただし、*Vibrio cholerae* は例外的に非好塩性）。主要な病原体は、非好塩性ビブリオのコレラ菌（*V. cholerae* O1 および O139 うち、コレラ毒を産生する菌）であるが、NAG ビブリオ（*V. cholerae* O1 および O139 うち、コレラ毒を産生しない菌）や、その他の好塩性ビブリオも感染性胃腸炎（*V. parahaemolyticus*、*V. fluvialis*、*V. furnissii*）や劇症型感染症（特に *V. vulnificus*）の原因菌として重要である。

#### b1. *Vibrio cholerae*（コレラ菌、一部 NAG ビブリオを含む）

非好塩性ビブリオで、*Vibrio cholerae* O1 と O139 のうち、コレラ毒素を産生するものはコレラ菌と呼ばれ、非産生菌は NAG ビブリオ\*と呼ばれる。コレラ菌は、文字通り、コレラの病原体。

\*元来は、O1 血清で凝集しないという意味で non agglutinable と名付けられたが、行政上はコレラ菌以外の *Vibrio cholerae* を指す。

#### 細菌学的変遷

- 1854年、フィリッポ・パチーニ（Filippo Pacini）は、*Vibrio cholerae* を発表\*。1884年、ロベルト・コッホ（Robert Koch）らもコレラ菌を見つけ、*V. comma* と命名するが、パチーニが発見した菌と同一であることから、*V. cholerae* が正式な学名になった。

- コレラを起こすのは、*V. cholerae*の一部であり、血清学上で O1 に属する O1 コレラ菌と、非 O1 コレラ菌（NAG ビブリオ）に大別された。
- 1961 年、第 7 次パンデミックを起こしたコレラ菌は、従来のもものと異なる生物学的特点を示したため、従来の O1 コレラ菌を古典型（アジア型）、新しく流行したタイプの O1 コレラ菌をエルトール型に分類。
- O1 であっても、コレラ毒素非産生菌による感染症はコレラとして扱われないこととされた。一方で、O139 の一部は、コレラ毒素を産生していることから、コレラの原因菌として扱われることになった。
- このような経緯から、コレラの原因になるものは「コレラ毒素を産生する O1 型または O139 型のコレラ菌」として扱われる。O1 型の大部分と、O139 型のごく一部がこれに該当する。

\*コレラの疫学的検証：1852 年の第 3 次パンデミックのとき、ジョン・スノー（John Snow）は疫学調査を行い、病原体の発見に先立ち、コレラの病原因子が飲料水に関連した何かであることを明らかにした。

#### 病原因子

##### □ コレラ毒素

**A1B5 型毒素**。易熱性。宿主細胞の**アデニル酸シクラーゼ**を恒常的に刺激することで、**c-AMP**を大量に産生させ続けることで、**Cl<sup>-</sup>チャネル**が開放状態となる。これが、「**米のとぎ汁様**」と表される**水様下痢**のメカニズムとなっている。

#### 疾患

##### □ コレラ

潜伏期は 24 時間程度、生水などが感染源となる。水様下痢が主症状となる。

#### 治療

十分な輸液管理の下で、ニューキノロンの内服を行う。

#### 感染症法

##### 三類感染症

#### コ ラ ム

アジア型（古典型）、エルトール（El Tor）型、および O139

##### ◇ アジア型（古典型）とエルトール型

ともに血清型は O1 であるが、生化学的性状が異なる。第 7 次パンデミックを起こしたコレラ菌は、従来型（第 1～6 次パンデミックの型）と異なる生物学的特点を示したため、両者を区別するために、従来型を古典型（アジア型）、新しく流行したタイプの O1 コレラ菌をエルトール型に分類された。エルトール型の特徴として、溶血性が見られるが、1963 年以降の分離菌では見られなくなった。

##### ◇ O139

1992 年に新たな菌である O139 が発見された。強い感染力があり、特にアジア型は高い死亡率を示し、ペストに匹敵する危険な感染症であるが、ペストと異なり、自然界ではヒト以外に感染しない。流行時以外にコレラ菌がどこで生存しているかについては諸説あり、海水中、人体に不顕性感染の形で存在する、あるいは甲殻類への寄生が考えられる。従来、O1 のすべてがコレラ毒素を産生すると考えられていたが、わずかにコレラ毒素を産生しないものがあることが明らかになり、このような菌による感染症はコレラとして扱われないこととされた。また、従来の O1 コレラ菌ではなく O139 の一部がコレラ毒素を産生していることが明らかになり、行政的には、コレラ毒素を産生する O1 型または O139 型の *V. cholerae* がコレラ菌として取り扱われることになった。

b2. *Vibrio parahaemolyticus* (腸炎ビブリオ)

好塩性ビブリオ。本菌に汚染された生の魚介類(刺身)などの摂食により、腸炎を起こす。

b3. *Vibrio vulnificus*

人食いバクテリアとも呼ばれ、劇症型の致死性疾患(敗血症、壊死性筋膜炎)を起こすことがある。鉄剤服用患者と肝疾患患者はハイリスク因子である。

## b4. その他のビブリオ属菌

□ *V. fluvialis*□ *V. furnissii*c. エロモナス *Aeromonas* 科、エロモナス *Aeromonas* 属

まれに重症感染症の原因となることがある。

□ *Aeromonas hydrophila*□ *Aeromonas sobria*

## C ブドウ糖非発酵菌

## 概 要

ブドウ糖非発酵菌の多くは、元々土壌などに生息する環境菌であり、病原性の低いものが多い。したがって、ほとんどの場合、日和見感染である。また、環境中には、カビなどの「天敵」が多く、これらのカビは抗菌物質を産生していることがあり、このような抗菌物質に抵抗するため、環境菌の多くは耐性になっている(ペニシリンなどには**自然耐性**を示すことが多い)。以上の理由により、ブドウ糖非発酵菌は、免疫不全者や長期抗菌薬投与中の患者に、日和見感染症や菌交代症を起こし、かつ、抗菌薬に抵抗性を示すことが多い。

*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)は、ブドウ糖非発酵菌の代表的な菌であり、主に**日和見感染症**(人工呼吸器関連肺炎や熱傷の創傷感染など)の病原体である。耐性としては、**メタロβ-ラクタマーゼ(MBL)**産生菌や**多剤耐性緑膿菌(MDRP)**が問題となっている。

ブドウ糖非発酵菌は比較的病原性の低い菌種が多い中、**鼻疽菌**と**類鼻疽菌**は例外的に病原性が高く、危険な菌種である。*Burkholderia mallei* (鼻疽菌)は、**鼻疽(glanders)**の原因菌で、主にウマ、ロバなどに感染し、種特異性が高い。一方、*B. pseudomallei* (類鼻疽菌)は、**類鼻疽(melioidosis)**の原因菌で、人獣共通感染症として知られる。日本では家畜伝染病予防法において届出伝染病に指定されており、対象動物は牛、水牛、鹿、馬、めん羊、山羊、豚、猪である。汚染された土壌や水からの経気道的あるいは経口的に感染が成立する。*B. cepacia* (セパシア菌)は、緑膿菌と同様、日和見感染症の病原体として知られる。細菌学的性状も、緑膿菌に類似している。

*Acinetobacter*は「動かない」という意味の“acineto-”と「細菌」を意味する“-bacter”の合成による属名で、鞭毛を欠き、運動性がない細菌であることに由来する。臨床的に問題となることが多い菌種は*A. baumannii*であり、緑膿菌と同様、多剤耐性化が問題となっている。臨床検体からのグラム染色像は双球菌状である。乾燥に強く、自然環境中に生息するだけでなく、病院内の環境からしばしば分離される。多くの抗菌薬に耐性を示すが、イミペネム、ドキシサイクリン、ノルフロキサシン、ST合剤等に感受性を示すものがある。MBL産生菌も増加している。

a. シュードモナス *Pseudomonas* 属

\*P はサイレントで、シュードモナスと読む。

a1. *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)**細菌学的性状**

短毛性鞭毛を持つグラム陰性桿菌。乾燥には弱い。栄養条件が不良でも増殖が可能。水環境中に生息する。院内感染でも水周りが感染源となることがある。バイオフィルム形成が知られる。また、オートインデューサーと呼ばれるシグナル分子を菌体外に分泌し、同種菌間でコミュニケーションを取りながら病原因子等の発現を制御するシステムを有している。これを **Quorum Sensing** という。

**疾患**

- 人工呼吸器関連肺炎 ventilator associated pneumonia (VAP)

**病原因子**

- ピオシアニン
- ピオベルジン
- エラスターゼ
- バイオフィルム
- Quorum Sensing
- 分泌機構 (secretion system)

III 型 (Type III) 分泌機構 (TTSS, T3SS)

\*: 哺乳類などの細胞に直接分泌装置 (needle) を突き刺して、病原因子を注入し、細胞傷害性などを示す。exoenzyme U (exoU) などの病原因子 (エフェクター) がある。

\*主にグラム陰性菌の分泌装置として、Type I~VI まで (報告によっては VII まで) の機構が知られている。III 型分泌機構のように、直接宿主細胞内に病原因子を注入するものは、IV, VI であり、これらの装置によって注入される病原因子をエフェクターという。また、I, II, V は病原因子を細胞外に分泌する装置であり、これらによって分泌される病原因子は、**外毒素**と呼ぶ。

**耐性菌**

## □ MBL

メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ。カルバペネムを含むほとんどの  $\beta$ -ラクタム薬を分解する。

□ 多剤耐性緑膿菌 multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP)

カルバペネム系薬、アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬の 3 系統全てに耐性を示す。JANIS\*のデータでは、臨床分離緑膿菌株の 2~3%程度。

\*JANIS : 厚生労働省院感染対策サーベイランス

<http://www.nih-janis.jp/index.asp>

a2. その他の *Pseudomonas* 属

- *P. fluorescens*
- *P. putida*

b. バークホルデリア *Burkholderia* 属b1. *Burkholderia mallei* (鼻疽菌)**細菌学的特徴**

グラム陰性ブドウ糖非発酵短桿菌で、鞭毛をもたず運動性がない。主にウマ、ロバなどに感染し、種特異性が高い。5%羊血液寒天培地、チョコレート寒天培地 II、ミューラーヒントン培地などの一般に臨床材料に用いる培地で生育する。培養は、好気性条件下、至適培養温度は 37°C (31°C から 37°C までの範囲で増殖可能)。42°C では増殖しない (*B. pseudomallei* との鑑別点)。

**感染経路**

*B. pseudomallei* と異なり土壌中などの環境中で菌が生存することはできない。このため環境中の菌からの感染はない。患畜の膿などからヒトへ感染することがあり、**人畜共通感染症**である。

**疾患**

鼻疽に特徴的な症状はない。吸入感染の場合には肺炎や臓器膿瘍、創傷感染の場合には皮膚膿瘍、リンパ節炎などを起こす。播種性疾患である。症状が急速に進行し、敗血症に至った場合、発症から数日で死亡することもある。*B. pseudomallei* の感染によって起こる類鼻疽と比較して、鼻疽では化膿性膿瘍が多く見られる。

**注意点**

感染症法で特定病原体第三種に指定されておりバイオセーフティーレベルは BSL3 である。このため、適切な設備を有し、承認を得た機関の BSL3 実験室でしか取り扱うことができない。過去に生物兵器として使用された経緯もあり、現在も生物兵器としての使用が懸念される菌種である。ヒトでの鼻疽の発生はアメリカで 2000 年に実験室感染と考えられる 1 例があるが、ほとんど報告が無い。

1 病原体検出マニュアル 鼻疽  
<http://www.nih.gov/niid/images/lab-manual/bmallei-2.pdf>

b2. *Burkholderia pseudomallei* (類鼻疽菌)**細菌学的特徴**

類鼻疽菌はグラム陰性好気性桿菌であり土壌菌。

**感染経路**

主な感染経路は土壌や地上水との接触感染であるが、粉塵の吸入や飲水などによることもある。

**疾患**

主として齧歯類の感染症であるが、しばしばヒトを含む種々の動物に感染する。多くの動物では急性例では発熱、食欲不振などを呈し、慢性例では食欲不振、元気消失が見られる。豚で

は不顕性感染を示す。全身のリンパ節や諸臓器に乾酪化結節や膿瘍を形成する(鼻疽様結節)。潜伏期間は通常 3~21 日であるが、年余にわたることもある。皮膚病変としてはリンパ節炎をとまなう小結節を形成し、発熱を伴うこともある。呼吸器系病変としては気管支炎、肺炎を発症するが、通常は高熱を伴い、胸痛を生じ、乾性咳嗽、あるいは正常喀痰の湿性咳嗽がみられる。HIV 感染症、腎不全、糖尿病などの基礎疾患を有する場合には、敗血症性ショックを生じることがある。慢性感染では関節、肺、腹部臓器、リンパ節、骨などに膿瘍を形成する。

**治療**

ミノサイクリンやピペラシリンなどが有効である。

1 類鼻疽 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-38.html>

b3. *Burkholderia cepacia* (セパシア菌)  
緑膿菌に似る

b4. その他の *Burkholderia* 属菌

□ *B. pickettii*(旧名 *Pseudomonas pickettii*)

□ *B. thailandensis*

c. アシネトバクター *Acinetobacter* 属

代表的な菌種は *Acinetobacter baumannii* であり、緑膿菌と同様、多剤耐性化が問題となっている。鞭毛を持たない非運動性の短桿菌であり、臨床検体からのグラム染色像はナイセリア様の双球菌として観察される。感染力は高くないが、自然界に広く生息し、環境中で長期間生存可能であるため、医療現場でも注意が必要である。多くの抗菌薬に耐性を示すが、イミペネム、ドキシサイクリン、ノフロキサシン、ST 合剤等に感受性を示すものがある。MBL 産生菌も増加している。



c1. *Acinetobacter baumannii*

アシネトバクター属による感染報告事例の約70%が *A. baumannii* によるものであり、医療施設内での人工呼吸器関連肺炎、カテーテル関連の尿路感染症や血流感染症の原因菌として重要である<sup>1)</sup>。

- 1 平瀉洋一. アシネトバクター感染症. 感染症学雑誌. 85 (4) , 2011.

## d. ステノトロフォモナス

*Stenotrophomonas* 属

代表的な菌種は、*S. maltophilia* (旧名

*Xanthomonas maltophilia*) で、マルトースをブドウ糖よりも早く強く好氣的に分解し利用するため、*maltophilia* と呼ばれる。カルバペネム薬に自然耐性であり、菌交代症として認められることが多い。

## e. その他のブドウ糖非発酵菌

- Alkaligenes faecalis*
- Achromobacter xylosoxidans*
- Chryseobacterium meningosepticum*
- Sphingomonas paucimobilis*
- Comamonas terrigena*

問題1 ( ) 内に適切な答えを入れよ。

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、グラム (1) 性桿菌に属するが、一般的なグラム (1) 性桿菌に比べると、小型で、短桿菌や球桿菌とよばれるほど、短いものもある。また、大小不同で、多形性を呈する。ヘモフィルス属の菌は一般に栄養要求性が高く、培養には、しばしば、溶血させた血液を含む (2) 寒天培地を用いる。溶血させることにより (3) 因子 (ヘミン) と (4) 因子 (NAD) が利用可能となる。(5) の血清型で a~f に分類されるが、臨床的に侵襲性感染症を起こしやすいのは (6) 型であり、(7) と略される。また、無 (5) 型を血清型で分類できないという意味で、nontypeable という。(7) は、気道感染症を起こすことは少なく、主に小児における侵襲性感染症 (主に髄膜炎) を引き起こすことが知られている。一方、無莢膜型は気道感染症、特に肺炎の主たる原因菌であり、市中肺炎では (8) について多い。インフルエンザ菌による侵襲性感染症を予防するために、(7) ワクチンがあり、小児に対して、(8) ワクチンと同時に接種されることが多い。(8) ワクチンの PCV13 も、(7) ワクチンも結合型ワクチンであり、PCV13 は (9) の、(7) ワクチンは (10) のトキシドとそれぞれ結合している。

また、ペニシリン系に対する耐性機序 ((11) の産生と (12) の変異の組み合わせ) によって、4 つに大別できる。感受性の BLNAS ( $\beta$ -lactamase negative amoxicillin susceptible)、(11) 産生で (12) の変異のない BLPAR ( $\beta$ -lactamase positive amoxicillin resistant)、(11) 非産生で (12) の変異をもつ BLNAR ( $\beta$ -lactamase negative amoxicillin resistant)、(11) 産生で (12) の変異をもつ BLPACR ( $\beta$ -lactamase positive amoxicillin/clavulanate resistant) である。BLNAR および BLPACR には、アモキシシリン・クラバン酸が無効であり、第一選択としては、第三世代 (13) カニュー (14) が使用される。(15) 系も有効である。

問題2 ( ) 内に適切な答えを入れよ。

大腸菌は、腸内細菌科の代表的な菌種であり、腸内の常在菌であるが、呼吸器、泌尿器などの感染を起こすこともある。また、腸管感染症を起こす菌として、(1) (EHEC)、(2) (EPEC)、(3) (ETEC) などがある。(1) は、少数の菌でも感染することが特徴であり、夏場の食中毒の原因として重要である。(1) は、アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞である (4) 細胞に対する細胞傷害性があることから、(4) 毒素と呼ばれる病原因子を有しており、(4) 毒素が腸管上皮を傷害するため、血便を引き起こす。また、(1) は (5) 菌と同様、組織侵入性があり、血流に侵入するため、腸管上皮だけでなく、血管内皮を傷害し、(6) (HUS) と呼ばれる重篤な状態となり、死に至ることがある。なお、(4) 毒素の一部は、A 群の (5) 菌が産生する (7) 毒素と同じものであることがわかっている。

(5) と言えば、通常、(5) 菌による (5) を指すが、アメーバ (5) と区別するため、細菌性 (5) と呼ばれる。現時点で、細菌性 (5) の原因菌種としては、A 群から D 群に分類され、それぞれ (8~11) と呼ばれる。一般に、A 群の (8) による感染症が最も重症であり、B 群の (9)、C 群の (10) の順に重症度は次ぐ。現在の多くは、D 群の (11) による感染症であり、多くは軽症である。

問題3 ( ) 内に適切な答えを入れよ。

*Salmonella* 属菌は、(1) 細菌科の一属で、主にヒトや動物の消化管に生息する。三類感染症に指定されている腸 (2) やパラ (2) を起こす菌 (*S. Typhi* と *S. Paratyphi A*) も同属の菌である。

また、*S. Enteritidis* などの他のサルモネラ属菌の一部は (3) 型食中毒を起こす。

*S. Typhi* と *S. Paratyphi A* は主にマクロファージに感染して菌血症を起こすことが、(2) 性疾患の発症に関与している。臨床所見では、1~2週間ほどの (4) 期間の後、徐々に体温が上昇し 40℃ ほどの高熱が続き、(5) 疹と呼ばれる淡紅色の発疹や (6) などが現れる。なお、この時期に見られる (5) 疹、(6)、比較的 (7) の症状を合わせて三徴という。その後、胆汁を介して腸内に再度排菌される。一方、(8) 板や (9) リンパ節内で増殖し、重症例では、(8) 板の壊死によって腸管穿孔、出血が起こる。また、症状が治まってからも長期にわたり排菌が続く場合があり、これを健康保菌者といい、感染源として注意が必要である。

サルモネラ食中毒は、典型的な (3) 型食中毒であり、その主な症状は、腹痛、嘔吐、下痢 (ときに粘血便) などの消化器症状、発熱 (高熱) などで、抵抗力のない者は菌血症を起こし重症化することがある。(4) 期間は平均 (10) 時間ほどといわれている。汚染源となる食品としては、(11) が代表的である。渡航者の下痢症の原因としても比較的よく見られる。

(2) およびサルモネラ食中毒に対する治療には、ニュー (12) 系薬が用いられるが、(2) の場合、低感受性の菌 (特に渡航症例) では治療効果が十分に得られないことがあるため、代替薬として、第三世代 (13) を用いる。

問題 4 コレラに関して、( ) 内に適切な答えを入れよ。

コレラは代表的な経口感染症の 1 つで、コレラ菌で汚染された水や食物を摂取することによって感染する。原因菌である *Vibrio cholerae* は、分類学的に、菌体表面の (1) 抗原 (LPS) の違いで 200 種類以上に分類され、厳密には、コレラ菌は、*Vibrio cholerae* (2) および O139 のうち、(3) 毒素産生性の菌のみを指す。コレラは感染症法で第 (4) 類感染症である。

(3) 毒素は、外毒素の一つであり、毒素としての活性を持つ A サブユニット (Active サブユニット) 1 個と、細胞との結合活性を持つ B サブユニット (Binding サブユニット) 5 個から構成される。A サブユニットは、細胞内で A1 と A2 という 2 つのサブユニットにさらに分解され、実際に毒素活性を示すのは A1 サブユニットの方である。A1 サブユニットは、細胞内の NAD をニコチンアミドと ADP リボースに分解し、その ADP リボースを G タンパク質の一種である、受容体活性化 Gs タンパク質に結合させる働きを持つ。ADP リボースが結合した Gs タンパク質では、GTP から GDP への分解が抑制されて、常に活性化された状態になり、その結果、この Gs タンパク質と結合している (5) シクラーゼがいつまでも活性化されつづけ、この酵素の働きによって細胞内の cAMP の濃度が上昇したままの状態になる。小腸上皮細胞内の cAMP 濃度の上昇は、プロテインキナーゼ A (PKA) を活性化し、PKA は、CFTR という細胞の (6) チャネルをリン酸化して、開放状態にする。このため、細胞内から水と電解質が漏出しつづけ、米のとぎ汁のような、白い水様の下痢を起こし、脱水症状と電解質代謝異常によるアシドーシスを起こす。組織侵入性がなく、毒素も細胞傷害性がないため、赤痢菌や EHEC のように血便を起こすことはない。

現在までにコレラの世界的流行は 7 回あり、1817 年の第 1 次から 1899 年の第 6 次までは、全てインドのベンガル地方から世界中に広がり、原因菌は (2) 血清型の古典的コレラ菌であったと考えられる。しかし、1961 年にインドネシアのセレベス島 (現スラワシ島) に端を発した第 7 次世界大流行は、(2) 血清型の (7) 型コレラ菌である。現在も (7) 型コレラの流行が世界中に広がっている。

一方、O139 コレラ菌によるコレラは、新興・再興感染症の 1 つで、1992 年インド南部のマドラス (現チェンナイ) で発生し、インド亜大陸に広がり、現在もインドおよびバングラデシュにおいて (7) 型コレラ菌と交互に、あるいは同時に流行を繰り返している。

English test

1 以下の英文を読んで、問いに答えなさい

Pertussis, also known as whooping cough, is a highly contagious respiratory disease. It is caused by the bacterium *Bordetella pertussis*. Pertussis is known for uncontrollable, violent coughing which often makes it hard to breathe. After fits of many coughs, someone with pertussis often needs to take deep breaths which result in a "whooping" sound. Pertussis most commonly affects infants and young children and can be fatal, especially in babies less than 1 year of age. The best way to protect against pertussis is immunization

出典 CDC ホームページ  
<http://www.cdc.gov/pertussis/>  
一部改変

- 問1 下線部の Pertussis は、日本語でなんと呼ばれているか?
- 問2 Pertussis の原因菌を学名で答えよ。
- 問3 Pertussis に罹患しやすい人、致命的になりうる人はどのような人と書いてあるか?
- 問4 Pertussis を予防するにはどうすればよいと書いているか?



2 以下の英文を読んで、問いに答えなさい

Tularemia is a disease of animals and humans caused by the bacterium *Francisella tularensis*. Rabbits, hares, and rodents are especially susceptible and often die in large numbers during outbreaks. Humans can become infected through several routes, including:

- ・Tick and deer fly bites
- ・Skin contact with infected animals
- ・Ingestion of contaminated water
- ・Laboratory exposure
- ・Inhalation of contaminated dusts or aerosols

Steps to prevent tularemia include:

- ・Use of insect repellent
- ・Wearing gloves when handling sick or dead animals
- ・Avoiding mowing over dead animals

In the United States, naturally occurring infections have been reported from all states except Hawaii.

出典 CDC ホームページ  
<http://www.cdc.gov/Tularemia/>  
一部改変

註 tick マダニ、deer fly メクラアブ

- 問1 下線部の Tularemia は、日本語でなんと呼ばれているか?
- 問2 Tularemia の原因菌を学名で答えよ。
- 問3 Tularemia の感染経路についてなんと書いてあるか?
- 問4 Tularemia を予防するにはどうすればよいと書いているか?

In addition, humans could be exposed as a result of bioterrorism. Symptoms vary depending upon the route of infection. Although tularemia can be life-threatening, most infections can be treated successfully with antibiotics.

3 以下の英文を読んで、問いに答えなさい

**CRE**, which stands for **carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae***, are a family of germs that are difficult to treat because they have high levels of resistance to antibiotics. *Klebsiella* species and *Escherichia coli* (*E. coli*) are examples of **Enterobacteriaceae**, a normal part of the human gut bacteria, that can become carbapenem-resistant. Types of CRE are sometimes known as KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) and NDM (New Delhi Metallo-beta-lactamase). KPC and NDM are enzymes that break down carbapenems and make them ineffective. Both of these enzymes, as well as the enzyme VIM (Verona Integron-Mediated Metallo-β-lactamase) have also been reported in *Pseudomonas*.

Healthy people usually do not get CRE infections – they usually happen to patients in hospitals, nursing homes, and other healthcare settings. Patients whose care requires devices like ventilators (breathing machines), urinary (bladder) catheters, or intravenous (vein) catheters, and patients who are taking long courses of certain antibiotics are most at risk for CRE infections.

Some CRE bacteria have become resistant to most available antibiotics. Infections with these germs are very difficult to treat, and can be deadly—one report cites they can contribute to death in up to 50% of patients who become infected.

出典 CDC ホームページ

<http://www.cdc.gov/HAI/organisms/cre/>

一部改変

問1 下線部の **carbapenem** に含まれる抗菌薬を全て選べ

- メロペネム
- ドリペネム
- コリスチン
- アンピシリン
- セフトリアキソン

問2 下線部の **Enterobacteriaceae** に含まれる菌種を全て選べ

- 大腸菌
- 緑膿菌
- 肺炎桿菌
- チフス菌
- ペスト菌

問3 下線部の **CRE** に有効性が期待できる抗菌薬を全て選べ

- メロペネム
- ドリペネム
- コリスチン
- アンピシリン
- セフトリアキソン

問4 本文と矛盾しない説明文を以下の選択肢より 2 つ選べ

- CRE は健常者がしばしば感染する。
- CRE の主な耐性機構は、排出ポンプである。
- CRE の耐性遺伝子として、KPC や NDM が知られている。
- Klebsiella* spp. や *Escherichia coli* は腸管内の常在菌である。
- CRE に対し、carbapenem 系以外は、多くの抗菌薬が有効である。

## 問題 1 の解答例

- 1 陰 2 チョコレート 3 X
- 4 V 5 莢膜 6 b 7 Hib
- 8 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)
- 9 ジフテリア 10 破傷風
- 11  $\beta$ -ラクタマーゼ 12 PBP
- 13 セフェム 14 キノロン
- 15 カルバペネム

## 問題 2 の解答例

- 1 腸管出血性大腸菌
- 2 腸管病原性大腸菌
- 3 腸管毒素原性大腸菌
- 4 ベロ 5 赤痢 6 溶血性尿毒症症候群
- 7 志賀 8 *Shigella dysenteriae*
- 9 *Shigella flexneri* 10 *Shigella boydii*
- 11 *Shigella sonnei*

## 問題 3 の解答例

- 1 腸内 2 チフス 3 感染 4 潜伏
- 5 バラ 6 脾腫 7 徐脈 8 パイエル
- 9 腸間膜 10 24 11 鶏卵
- 12 キノロン 13 セフェム

## 問題 4 の解答例

- 1 O 2 O1 3 コレラ 4 三
- 5 アデニル酸 6 Cl<sup>-</sup> 7 エルトール

## English test 1 の解答例

- 問 1 百日咳
- 問 2 *Bordetella pertussis*
- 問 3 乳幼児や小さな小児は罹患しやすく、  
1歳未満は致命的になりうる。
- 問 4 ワクチンの接種

## English test 2 の解答例

- 問 1 野兔病
- 問 2 *Francisella tularensis*

問 3 マダニ、メクラアブによる刺傷、感染動物との接触、汚染された水の摂取、実験室での曝露、汚染された埃やエアロゾルの吸入に加えて、バイオテロなど

問 4 虫除けの使用、病気の動物や死亡した動物を触る時にはグローブを着用、死んだ動物の刈り取り (?) を避ける

## English test の解答例

- 問 1 a、b
- 問 2 a、c、d、e
- 問 3 c
- 問 4 c、d

2015年1月20日 初版 ver1.00

2015年11月19日 最終改訂 ver1.18