

口腔微生物学・免疫学

第4版

●編集

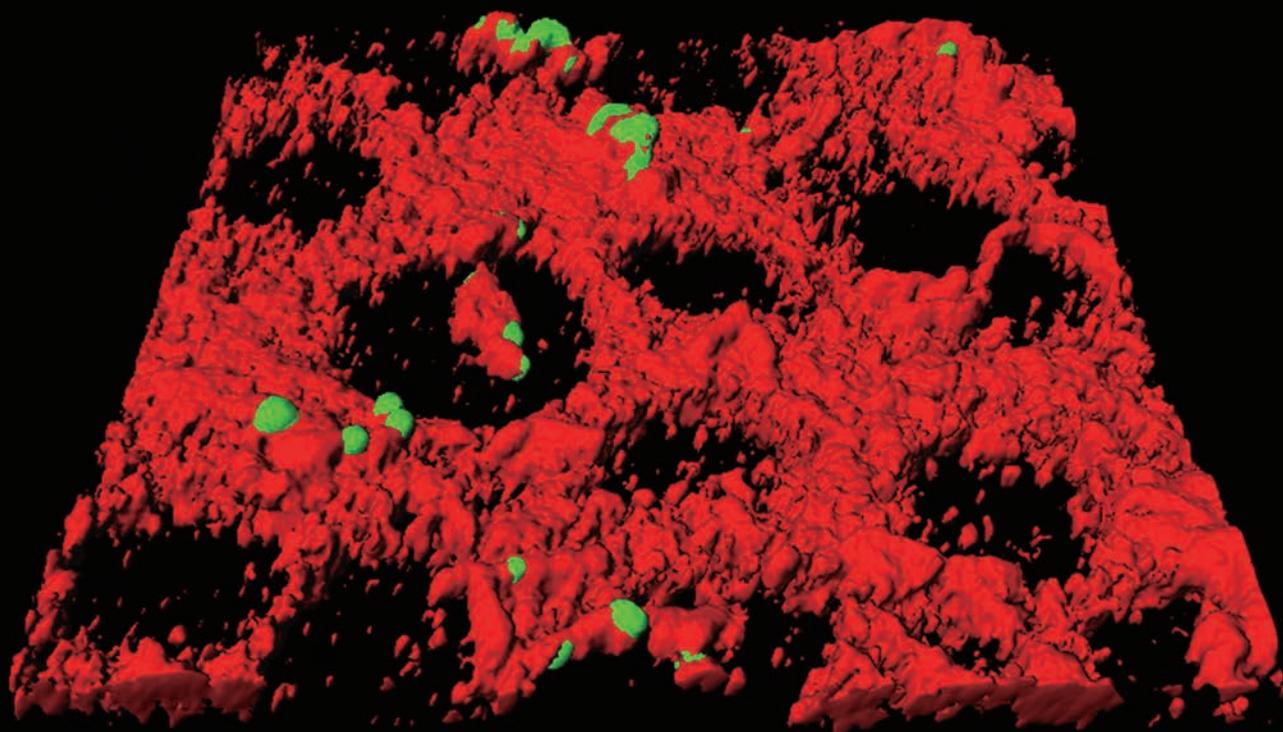
川端 重忠 大阪大学大学院教授

小松澤 均 鹿児島大学大学院教授

大原 直也 岡山大学大学院教授

寺尾 豊 新潟大学大学院教授

浜田 茂幸 大阪大学名誉教授



医歯薬出版株式会社

I

グラム陽性球菌と感染症

1. レンサ球菌の性状と分類

レンサ球菌 streptococci は連鎖状あるいは対状に配列するグラム陽性球菌である（図 3-1）。菌が増殖する際、分割面が互いに平行に生じていくため、菌体が連鎖状に並んでいく。学名の strepto はラテン語でねじれた連鎖を意味し、coccus（複数形は cocci）は粒などを意味する。菌種の大部分は通性嫌気性であるが、一部は偏性嫌気性である。カタラーゼ陰性であり、この多くは抗酸化酵素としてスーパーオキシドジスムターゼをもつ。

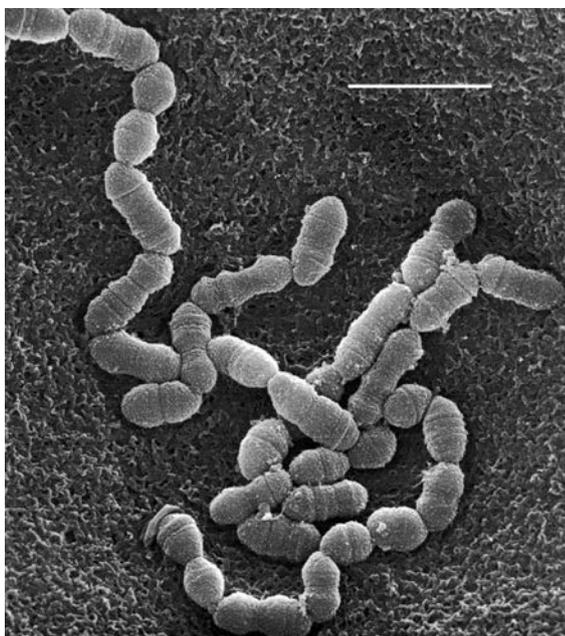


図 3-1 レンサ球菌の走査型電子顕微鏡写真像
寒天平板上の *S. pyogenes* の最初期の微小集落。バーは 2 μm に相当する。

レンサ球菌は、血液寒天平板培地上での溶血性により分類される。 α 溶血性レンサ球菌はコロニー周辺に不完全溶血を生じ、緑色を呈する。 α 溶血性レンサ球菌には *Streptococcus pneumoniae*（肺炎球菌）を含む一部の口腔レンサ球菌が含まれる。 β 溶血性レンサ球菌では、コロニー周辺が完全溶血を呈し、透明斑が生じる。非溶血性のものは比喩的に γ 溶血ともいう。代表的な β 溶血性レンサ球菌には、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae* や多くの口腔レンサ球菌などがある。

詳細な分類として、米国の Rebecca Lancefield が 1933 年に提唱した、細胞壁多糖の抗原性による血清群別があげられる。Lancefield の分類で、*S. pyogenes* は A 群に、*S. agalactiae* は B 群に分類される（表 3-1）。最近では、16S rRNA の塩基配列によって、pyogenic group, mitis group, anginosus group, salivarius group, bovis group, mutans group に分けられる（図 3-2）。

1) A 群レンサ球菌 Group A *Streptococcus*

A 群レンサ球菌は大部分が *S. pyogenes* のため、*S. pyogenes* とほぼ同意義で使われることが多い。しかしながら、A 群には *S. pyogenes* の他にも *Streptococcus anginosus* の一部などが含まれるため、厳密には定義が異なる。

(1) 発見に至る歴史・背景・構造・分類・現在の感染状況

1874 年、Christian Billroth が丹毒患者の皮膚膿汁中から見出した。その後、1884 年に、Friedrich Rosenbach が “*Streptococcus pyogenes*” の学名を用いた。

S. pyogenes は非運動性の通性嫌気性菌で、菌体表層に M タンパクとよばれる病原因子をもつ。この M タンパクの抗原性の違いによって、M 血清型別がなされている。

表 3-1 主なレンサ球菌の分類と病原性

| 血清群 | 菌種 | ヒツジ赤血球溶血 | ヒトでの生息・感染部位 | 病原性 |
|-----|--|-----------------------------|-------------|----------------------|
| A | <i>S. pyogenes</i> | β | 咽頭、皮膚 | 咽頭炎、膿痂疹、猩紅熱、リウマチ熱、腎炎 |
| B | <i>S. agalactiae</i> | β (α/γ) | 咽頭、膣 | 新生児脳炎、産褥熱、(ウシ乳房炎) |
| C | <i>S. equi</i> <i>S. equisimilis</i> | β | 咽頭、膣、皮膚 | 咽頭炎、その他 (ウマ腺炎) |
| D | <i>Enterococcus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> | β/α | 大腸 | 尿路感染、骨盤内炎症・膿瘍、心内膜炎 |
| — | <i>S. pneumoniae</i> | α/β | 口腔、咽頭、喉頭 | 肺炎、中耳炎、骨髄炎、心内膜炎 |

リノーゲンに直接的に作用し、菌体凝集を引き起こす。 *S. aureus* はフィブリンを利用し、貪食細胞などの免疫機構から逃れる。スタフィロキナーゼは、プラスミノゲンを活性化し、プラスミンにする。

S. aureus は自身の細胞壁に架橋するフィブロネクチン結合タンパク質をもち、ヒトの細胞表層のフィブロネクチンと結合することで細胞に付着する。

溶血毒素として、 α 毒素、 β 毒素、 γ 毒素、 δ 毒素の4種類をもつ。 α 毒素は孔形成毒素であり、ヒトの細胞膜上のコレステロールおよび ADAM10 に結合し、膜に孔を形成する。 β 毒素はリン脂質を分解するスフィンゴミエリナーゼであり、低温で溶血作用を発揮する。 γ 毒素は細胞膜に結合するSサブユニットと、そのSサブユニットに結合するFサブユニットからなる。 δ 毒素はホスホリパーゼで、界面活性剤様の作用で細胞膜を溶解する。

食中毒の原因となるエンテロトキシンは100℃でも失活しない耐熱性毒素であり、嘔吐作用とスーパー抗原としての働きをもつのが特徴である。また、TSST-1もスーパー抗原として作用し、非特異的にT細胞を活性化する。表皮剥脱性毒素は、皮膚組織の細胞間結合部位で細胞を接着しているデスマグレインを分解する。

その他に、ヒトのIgGと結合するプロテインAや白血球に作用するロイコシジンなどの病原因子をもつ。プロテインAは、その性質を利用して、血清からIgGを精製するためのツールとして応用されている。

(4) 臨床検査

ブドウ球菌性食中毒の検査では、原因食品や嘔吐物などから黄色ブドウ球菌の分離を行う。そして、疫学的にブドウ球菌性食中毒を証明するためには、分離菌株のエンテロトキシン産生性を調べ、コアグラーゼ型別を実施する。

日本においては、感染の原因と考えられる *S. aureus* について、オキサシリンのMIC値が4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、またはオキサシリンの感受性ディスクの阻止円の直径が10 mm以下である場合にMRSAとして報告される。

(5) 予防と治療

現在のところワクチンは存在しない。*S. aureus* は接触感染するため、手洗いと手指消毒が基本かつ重要な予防手段となる。医療機関においては、標準予防策の徹底と接触感染予防策が重要となる。食中毒は毒素によって引き起こされるため、抗菌薬は効果がない。輸液などの対症療法を行う。

MSSA に対しては、第一世代セファロスポリンや、 β -

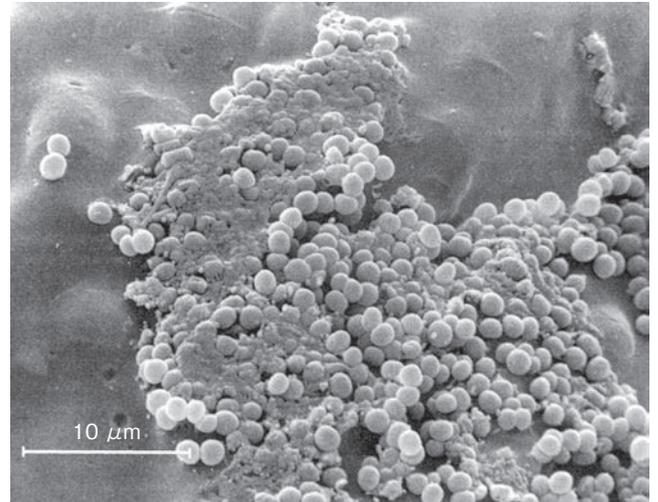


図3-7 表皮ブドウ球菌のポリスチレン表面への付着とバイオフィルムの形成

個々の細菌が直接表面に付着しているばかりではなく、細菌同士も凝集塊を形成している。(Hussainら, 1993)

ラクタマーゼに抵抗性のある合成ペニシリンが用いられる。MRSA に対しては、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンなどが用いられる。日本において、バンコマイシンに対するMIC (minimum inhibitory concentration) は、わずかではあるが徐々に上がってきている。米国では2002年に、VREから耐性遺伝子を獲得したと考えられる、バンコマイシンに高度耐性であるVRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*) が報告された。

インプラント周囲炎

インプラント周囲炎を引き起こす細菌叢については、菌周病を引き起こす細菌群と同様の構成であると考えられてきた。しかし、菌周炎において分離頻度の低い *S. aureus* などのグラム陽性菌の分離が北欧諸国において報告されている。*S. aureus* は、*in vitro* の実験でチタン表面に付着する能力を有することが示されており、整形外科領域のインプラント感染症において比較的高頻度で検出される。難治療性の菌周炎に関与するとの報告もなされているが、インプラント周囲炎との関連性は未知な部分が多い(4章参照)。

表皮ブドウ球菌 *S. epidermidis* と腐生ブドウ球菌 *S. saprophyticus*

カテーテルや人工弁などに *S. epidermidis* が付着すると、体組織内で増殖し、バイオフィルムを形成し、血流を介して心内膜炎などを誘発することがある(図3-7)。*S. saprophyticus* は自然界から人体へ感染すると考えられており、尿路感染症の原因となる。これらコアグラーゼ陰性ブドウ球菌は皮膚の常在菌であり、通常、非病原性である。しかし、多くがメチシリン耐性であり、治療にはしばしばバンコマイシンが用いられる。

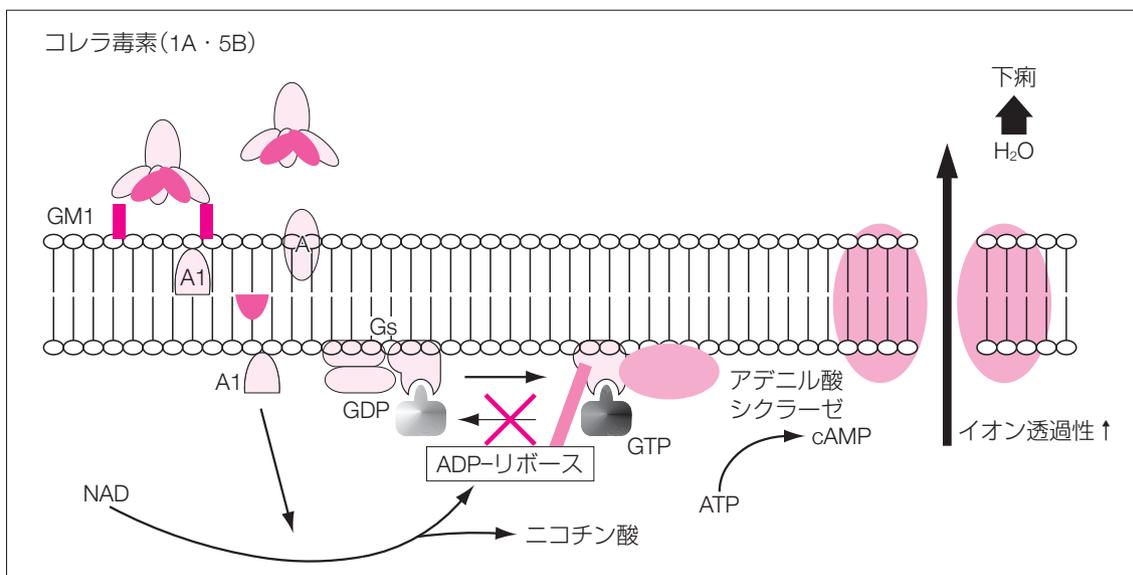


図 3-19 コレラ毒素の作用メカニズム

2) 腸炎ビブリオ

学名: *Vibrio parahaemolyticus*

形態, 細菌学的特徴: 通性嫌気性でブドウ糖を発酵するグラム陰性菌で, $0.4\sim 0.7 \times 1.4\sim 2.2 \mu\text{m}$ の湾曲のないまっすぐな短桿菌である。一端に1本の鞭毛をもって活発に運動する。好塩性で, 3%塩濃度で最もよく発育するがコレラ菌と違い食塩無添加培地では発育できない。スクロース非分解性であり, TCBS寒天培地で青緑色コロニーを形成する。熱に弱く煮沸すれば瞬時に死滅する。感染症法第5類感染症に属し, 定点把握疾患である感染性胃腸炎の起原菌である。

疫学: 1950年10月大阪南部で発生した, シラス干しによる大規模食中毒の原因菌として初めて分離された。本菌による食中毒の原因食品は, ほとんどが魚介類およびその加工品である。現在でも8月を発生ピークとして, 7~9月に多発する細菌生食中毒の主要原因菌の1つである。20℃以上の条件で活発に増殖を示し, 10℃以下では増殖が抑制される。10万個以上の本菌の摂取により発症することから, 魚介類の低温保存や十分な加熱および調理用まな板の消毒によって予防する。

病状, 治療: 潜伏期間は12時間前後で, 主症状は耐え難い腹痛と日に数回から十数回の水様や粘液性の下痢であり, しばしば発熱, 吐き気がみられる。治療は対処療法を優先する。強力な止瀉薬は菌の体外排出を遅らせるので使用しない。下痢による脱水には輸液を行う。

病原性, 毒素: 病原因子として, 耐熱性溶血毒 thermostable direct hemolysin (TDH) およびその類似溶血毒 TDH-related hemolysin (TRH) がある。腸管に定着した菌の産生するこれらの毒素による細胞破壊作用により腸管

上皮細胞が壊れ, 粘液, 血液を漏出させ粘血便を引き起こす。またエンテロトキシン活性も有し下痢を引き起こす。また TDH によって起こる溶血現象を神奈川現象という。

3. 5せん状桿菌

1) カンピロバクター属

形態, 細菌学的特徴: 微好気性のグラム陰性であり, $0.2\sim 0.5 \times 0.5\sim 5 \mu\text{m}$ の細長いらせん状形態を示す。一端または両端に鞭毛があり運動性をもつ。ヒトのカンピロバクター感染症は胃腸炎症状を呈する。主な原因菌は *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* (以下 *C. jejuni*) が 95~99%, 残り数%は *Campylobacter coli* である。*C. jejuni* はウシ, ヒツジ, 野鳥および鶏などの家禽類の腸管に広く常在菌として保菌されている。*C. coli* はブタでの保菌率が高い。少量感染 (500~800個/ヒト) で発症する。また, 通常の大気条件下では急速に死滅する。

病状, 治療: 下痢, 腹痛, 発熱, 悪心, 嘔吐, 頭痛, 悪寒, 倦怠感を症状とし, 他の細菌性食中毒症状に類似するが, 潜伏期間が2~5日と比較的長いのが特徴である。多くは自然治癒し, 予後は良好である。敗血症など重篤化した場合は対症療法とともに化学療法を行う。第一選択薬としてはエリスロマイシンなどのマクロライド系薬剤があげられる。*C. jejuni* 感染後1~3週間後に, 急性に四肢脱力を主徴とする運動神経障害優位の自己免疫末梢神経障害であるギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré 症候群) を合併することがある。本菌のリポ多糖構造と運動神経軸索のガングリオシドとの分子相同性が発症の主因と指摘されている。

予防: 獣肉 (特に家禽類) 調理時の十分な加熱処理, また