〔衛 生 化 学〕
EISEI KAGAKU
29 (2) 33-44 (1983)

新しい食中毒細菌

篠田 純男

岡山大学薬学部

New Causative Bacteria of Food Poisoning

SUMIO SHINODA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama

University, Tsushima, Okayama 700, Japan

The number of outbreaks of food poisoning in Japan is more than thousand per year. Of the outbreaks which causative agents were determined, 80 to 90% are due to bacteria, such as *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* and so on. In recent years, gastroenteritis due to bacteria other than well known food poisoning bacteria is attracting notice. Therefore, the Ministry of Welfare designated these bacteria as new causative organisms of food poisoning in March, 1982.

NAG vibrio is a group of *V. cholerae* but does not agglutinate with antiserum against somatic (O) antigen of cholera vibrio (O1 *V. cholerae*). NAG vibrio distributes in natural water, from fresh water to marine water, and some strains cause cholera like diarrhea.

V. fluvialis, a slightly halophilic bacterium, inhabits in estuarine and marine area, whereas *Plesiomonas* and *Aeromonas* inhabit in fresh water, although they are included in family *Vibrionaceae*. These bacteria also cause gastroenteritis.

Yersinia enterocolitica is widely carried in domestic and wild animals, cause enteritis accompanied with diarrhea and abdominal pain, and is rarely isolated from cases of arthritis, erythema nodosum and septicemia. The fact that the organism is a psychrophilic bacterium brings forward a sanitation problem in cold storage of foods.

Campylobacter jejuni/coli, a microaerobic bacterium, is widespread in animals, especially in avian hosts. The organism known as an etiologic agent for infectious abortion or placentitis also cause acute enteritis. It is said that the etiologic significance of the organism as a pathogen for sporadic diarrheal cases is more important than that of *Salmonella*.

Although gastroenteritis due to enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) are well known, the fact that some strains of *E. coli* other than EPEC also cause gastroenteritis was confirmed in the last decade. These are enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) and enteroinvasive *E. coli*. ETEC produce two kinds of enterotoxin, heat-stable toxin (ST) and heat-labile toxin (LT). LT has immunological cross reactivity with cholera toxin (CT), and the mechanism of action and molecular construction are also similar to those of CT. Therefore, the investigation of ETEC progressed with that of cholera vibrio, and the progress stimulated the study of other enteropathogenic bacteria described above.

Keywords—food poisoning; enterotoxigenic; *Vibrio cholerae*; *Vibrio fluvialis*; *Campylobacter jejuni/coli*; *Yersinia enterocolitica*; *Aeromonas hydrophila*; *Plesiomonas shigellides*

はじめに

わが国では毎年1000件余りの食中毒が発生しており、
病因物質が明らかにされるものの割合が近年増加しつつ

あるとはいえ、なお1/4は病因物質不明となっているの
が現状である。病因物質が明らかにされたもののうち
80—90%が細菌によるものであるが、不明とされたもの

TABLE I. Causative Bacteria of Food Poisonings

A	B
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	NAG vibrio (non-O1 <i>Vibrio cholerae</i> and <i>V. mimicus</i>)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>
<i>Clostridium botulinum</i>	<i>Aeromonas sobria</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Vibrio fluvialis</i>

の多くも細菌に起因していると考えられている。検査材料中の原因細菌が既に死滅していたため、分離し得ない場合もあるが、実態があまり知られておらず、日常検査の対象とされていない細菌であるため見過されている場合もあると考えられる。従来 Table I A に示した細菌が食中毒細菌として扱われており、これらが日常検査の対象とされていたが、近年 Table I B に示した細菌の病原性、生態等がしだいに明らかにされ、食中毒事例も報告されるようになってきた。そこで厚生省でも食品衛生調査会の意見具申を受けて、昭和57年3月、Table I B の細菌を食中毒細菌として扱うよう各衛生機関への指示を行った。これらの検査法が普及して日常検査のなかで行われれば、病因物質不明の食中毒の割合がさらに減少すると期待され、食中毒予防対策の進展に寄与するであろう。

本稿ではこれらの新しい食中毒細菌についての概説を試みるとともに、近年著しく研究の進展した大腸菌による下痢症についてもとりあげることにする。

大腸菌 (*Escherichia coli*)

下痢を起す大腸菌は Table I に示したように、従来から食中毒細菌として扱われており、今回新しく指定されたものではない。しかし、古くから知られていた病原性大腸菌以外にも下痢を起す大腸菌があり、とくに毒素原性大腸菌の研究がコレラ菌研究に伴って、近年、目覚ましい進歩を遂げた。この進歩は今回追加された食中毒細菌の研究にも多大な貢献をしているので、最初は大腸菌について述べることにする。

大腸菌はヒトの腸内の常在菌であり、稀に日和見感染（他の疾患の存在や抗生物質投与などにより宿主側に何らかの変調があったときに、それまで病原性を示さなかった微生物により感染症が起ることがある）を起すことがあるが、通常は病原性をもたない。しかし、特定の株は下痢原因菌となり、現在次のように分類されている。

毒素原生大腸菌 (Enterotoxigenic *E. coli* : ETEC)

病原性大腸菌 (Enteropathogenic *E. coli* : EPEC)

侵入性大腸菌 (Enteroinvasive *E. coli* : EIEC)

Adam¹⁾ は1923年に既に大腸菌が下痢症を起すことを指摘し、Goldschmidt²⁾ も特定の血清型の大腸菌が下痢を起すことを示したが、これが注目されるようになったのは、1945年、英国で特定の血清型の大腸菌による乳児胃腸炎の集団例の報告以来である。³⁾これが上述の EPEC であり、この名が永く用いられていた。

一方、De ら⁴⁾ は大腸菌の中に enterotoxin (腸管毒) を産生する株が存在することを報告し、Sack ら⁵⁾ もこれを認めてこのような大腸菌を ETEC と名付けた。その後これら2者とは異なり、赤痢菌と同様に腸管細胞に侵入 (invasion) することにより下痢症を起す大腸菌 (EIEC) が報告され、⁶⁾ 上述の分類が生れた。現在でもこれらをすべて EPEC (広義の) の名で取扱っている成書も見られるが、上述の分類が定着してくるものと思われる。

EPEC (狭義の) と EIEC は特定の血清型 [O 抗原 (菌体抗原) と K 抗原 (莢膜抗原) の組合せ] に限定されており、検査の際にも特定の O : K の組合せの株が分離された場合、それを EPEC または EIEC と同定することができる。現在 EPEC には O26 : K60, O44 : K74 など、少なくとも12種、EIEC には8種の血清型が知られている。しかし、これらの感染発症機構に関する研究はあまり進んでいない。

一方、ETEC に関する研究は、この10年間に著しい進展を見た。毒素としては易熱性毒素 (heat-labile toxin : LT) と耐熱性毒素 (heat-stable toxin : ST) の2種がある。株によって一方の毒素のみを産生するものと、両毒素を産生するものがあるが、両毒素ともに染色体ではなく plasmid による支配を受けている。⁷⁻¹⁰⁾ ETEC による症状はコレラ様の下痢を主徴とし、腹痛はあるが発熱はあまりみられない。下痢は水様便で本菌の単独感染では粘血便は認められない。

ETEC はコレラ流行地域でコレラ様症状の患者から多数分離され、バングラデシュでは下痢症の原因菌として最も分離頻度が高いことが報告されている。¹¹⁾ また、旅行者下痢の原因菌としても重要であり、¹²⁾ 空港検疫に

おける下痢患者からの分離頻度も腸炎ビブリオ、サルモネラと並んで高いものの一つである。^{13,14)} 後述のように ETEC としての簡便な同定法が確立されていなかったため、十分な環境調査が行われておらず、わが国での集団中毒事例の報告も比較的少ない。しかし、輸入感染症として持ち込まれた本菌が国内にも定着しつつあると考えられる。

LT はタンパク毒素であり cholera toxin (CT) と極めて類似している。LT 産生株の毒性が抗 CT 血清により中和されることから Gyles と Barnum¹⁵⁾ は CT と LT の共通抗原性を示唆し、その後、多くの研究者によりこのことが確認され、^{16,17)} ゲル内沈降反応で部分的共通抗原性が確かめられた。¹⁸⁾ 最近、ヒト由来株の LT (HLT) とブタ由来株の LT (PLT) が互いに若干異なった分子サイズをもち、¹⁹⁾ 免疫学的にも CT, HLT, PLT の3者が互いに部分的に共通していることが明らかにされた。^{20,21)}

CT はコレラ菌が産生するコレラ症状の原因物質であり、Finkelstein と Lo Spullto²²⁾ が精製に成功して以来多くの研究者により研究され、性状、作用機構等が最も明らかにされている細菌毒素である。A, B 2つのサブユニットに分れ、Aは A₁, A₂ フラグメントから成り、A₁ が毒作用の本体である。Bは5, 6コのフラグメントからなり、標的細胞のレセプターである G_{M1} ganglioside への結合にあずかる。A₁ は細胞内で cyclic AMP 濃度を上昇させるが、これにはまず NAD に作用してその ADP ribosyl 基を活性型の adenylate cyclase に結合させることにより不活性型への移行 (adenylate cyclase に結合した GTP が GDP に脱リン酸される) を防ぐことにより作用が現れると考えられている。²³⁾ Cyclic AMP の増加は protein kinase を活性化して膜透過酵素を活性化し、Cl⁻ の分泌促進、Na⁺ の吸収阻害によりイオンバランスを崩して腸管内への水分の放出 (下痢) を起すと考えられている。²⁴⁾

CT について明らかにされたこのような事実は分子構成、^{25,26)} レセプターへの結合、²⁷⁻²⁹⁾ 作用機構³⁰⁻³²⁾ 等について、ほぼそのまま LT にも当てはまる。したがって LT の検査は CT のそれを準用することができる。CT 研究途上で開発されたこれらの方法は以下に述べる各種の食中毒細菌の研究にも大きく寄与している。

結紮腸管法: De と Chatterjee³³⁾ により開発されたもので、ウサギ、モルモット等を麻酔下で開腹し、腸管を数 cm ずつ結紮してその中に被検液を注入したのち腹腔に戻し、一定時間後再び開腹して腸管を取り出すと結紮腸管内に毒力に応じた液体貯留がみられる。

幼若ウサギによる方法³⁴⁾: 7日齢のウサギに被検液を経口投与し、一定時間後に腸内容量を測定する。

皮膚血管透過性試験³⁵⁾: ウサギの背部を剃毛し、被検液の少量を皮内に注射すると、LT により血管透過性が亢進するため24時間後には浮腫がみられる。適当な色素液 (ポンタミンスカイブルーなど) を静注すると浮腫の部分が鮮やかに着色される。

CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞法³⁶⁾: 培養した CHO 細胞に LT を作用させると卵円形から紡錘形に変化する。

この他にもいくつかの生物学的検定法が報告されている。ETEC は EPEC や EIEC のように特定の血清型をもつとは限らない。したがって、検査に当っては毒素の証明が必要である。しかし、上述のような検査法は日常検査で多数の検体を扱う場合には適さない。そこで免疫学的方法が各種考案されているが、中でも Biken Test^{37,38)} (Elek 変法: 寒天培地上でコロニー周辺に産生される LT をゲル内沈降反応で検出) と RPLA 法³⁹⁾ (逆受身ラテックス凝集反応) は簡便性、感度の点で優れており、キットが市販されている。これらの方法の日常検査への導入により、LT 産生菌の環境分布や疾患発生の実態が明らかにされるであろう。

ST はアミノ酸 18もしくは19個からなるペプチドでブタ由来株とヒト由来株でアミノ酸組成が異なり、最近アミノ酸配列も決定されている。⁴⁰⁻⁴³⁾ 作用機構は LT と異なり、guanylate cyclase を活性化して cyclic GMP 濃度を上昇させることが報告されている。^{44,45)} ST の検査には乳飲みマウスの消化管内への液体貯留 (腸管重量の体重に対する比) を測定する方法が通常行われている。⁴⁶⁾ 分子量が小さいため免疫原性が弱く、⁴⁷⁾ 容易に抗体を作ることが出来ないため LT のように免疫学的手法による簡易検査法が開発されていない。しかし、この面での検討も各方面で行われており、いずれ日常検査に利用可能な方法が開発されると期待できる。

腸管感染症を起す菌は毒素産生能をもつだけでは病原性を発揮することはできない。消化管の種々の抵抗に打ち勝ち、小腸に定着して増殖する必要がある。このような定着因子に関しても ETEC における研究は非常に進歩している。Evans らはヒト由来株に定着因子 CFA/I⁴⁸⁾ および CFA/II⁴⁹⁾ (colonization factor antigen I および II) が存在することを認め、CFA をもたない株は毒素産生能があっても腸管感染を起さないことを示した。これらは pili 様構造をもち、赤血球凝集性を示すが、この凝集性はマンノースにより阻害されない。⁴⁹⁾ (マンノース感受性の pili による赤血球凝集が大腸菌で知られてい

るが、CFA はこれとは異なる物質であることを示す)。また、ブタ由来株には K88,⁵⁰⁻⁵²⁾ K987P,⁵³⁾ ヒツジおよびウシ由来株には K99⁵⁴⁾ などの定着因子があり、いずれも CFA と同様の構造物であると報告されている。これらの因子は、いずれも plasmid による支配を受けている。また、Honda ら⁵⁵⁾ はヒト由来株から CFA/I, II とは異なる新しい定着因子を見出し、精製を行っている。

エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)

Yersinia 属は 1970 年の分類命名小委員会で *Pasteurella* 属より分離独立したもので、大腸菌と同じく腸内細菌科のグラム陰性桿菌である。ペスト菌の発見者である Yersin にちなんで属名がつけられた。この属には *Y. enterocolitica* の他に *Y. pestis* (ペスト菌)、*Y. pseudotuberculosis* (偽結核菌) が病原種として知られている。*Yersinia* 属の細菌は低温で増殖可能という特徴をもち、*Y. enterocolitica* も 4°C で増殖が可能で、検査に当って被検材料を m/15 リン酸緩衝液中で 4°C、1 週間以上放置することにより増菌培養が可能である。すなわち、栄養源が少なく低温であるため、通常の中温菌は増殖できないが、本菌は徐々にではあるが増殖可能である。本菌は 2 分裂速度が遅いため 37°C で分離培養を行うと、他の細菌の集落が大きくなり過ぎて本菌の集落が判然としないので、25°C で培養が行われる。腸内細菌科に属するので、マッコンキー寒天培地や SS 寒天培地などの腸内細菌分離用培地で分離培養することができるが、上述のような低温を好む性質のため、従来の日常検査で見落されることが多かったと考えられる。

また、30°C を境として種々の性質に相違がみられる (Table II)。とくに病原性に関係すると思われるエンテロトキシンの産生や動物細胞附着性などが 30°C 以下の培養菌にしか見られない事実は、本菌がヒトの腸管内 (約 37°C) で病原性を発揮するだけに奇妙な現象と言え

よう。37°C で現れる病原株の血清抵抗性、V, W 抗原の生成、自己凝集性などが宿主内での増殖、病原性発現に役割を果たしているのであろう。

本菌は多くの動物に保菌されており、⁶³⁻⁶⁵⁾ その排泄物により一般環境が汚染されてヒトへの感染が起るものと思われるが、健康人が保菌する場合もある。

病原性としては下痢、腹痛を主徴とする腸炎が多いが、他に関節炎、結節性紅斑、敗血症なども知られている。⁶⁶⁾ 本菌が腸炎を起すことは散発性下痢の原因菌として、しばしば報告されていたが、近年は集団発生例も報告されるようになってきた。若年齢ほど感受性が高く、給食が原因と見られる小、中学校での集団発生例が報告されている。しかし、汚染経路が明らかにされている例はほとんどなく、今後十分な疫学的調査を行うことが本菌による食中毒の予防上重要である。

本菌は細胞侵入性を示すことが報告されており、腸管粘膜上皮細胞への侵入が腸炎の原因の一つであることが示唆されている。⁶⁷⁻⁶⁹⁾ このような例は赤痢菌や EIEC で良く知られている事実である。しかし、本菌が大腸菌の ST と類似した耐熱性 enterotoxin を産生することも知られている。^{57, 70, 71)} この enterotoxin は大腸菌 ST と同様に免疫原性は弱い。Okamoto ら⁷²⁾ は抗血清の調製に成功し、これが大腸菌 ST の作用を中和することを示した。すなわち、両毒素に免疫学的に共通な部分があることを示唆している。また、guanylate cyclase を活性化⁷³⁻⁷⁵⁾ する点でも共通しているが、分子量や耐熱性の点で若干の相違が見られる。⁷⁶⁾ 大腸菌 ST は plasmid により支配されているが、⁷⁻¹⁰⁾ 本菌の ST は染色体支配と考えられており、このことは大腸菌 ST の起源を探るうえで興味深い。

さらに本菌の病原性に関与する因子として、V および W 抗原⁶⁰⁾ や血清抵抗因子⁶¹⁾ などが報告されている。V, W 抗原は *Y. pestis* および *Y. pseudotuberculosis* の病原因子として知られているものであるが、これが本菌に

TABLE II. Difference of Characteristics of *Yersinia enterocolitica* at 25°C and 37°C

Characteristics	25°C	37°C	Reference
Formation of flagella	+	—	56)
Voges Proskauer reaction	+	—	56)
Production of enterotoxin	+	—	57)
Production of adhesive factor	+	—	58)
Autoagglutination of virulent strain	—	+	59)
Production of V and W antigen	—	+	60)
Serum resistance of virulent strain	—	+	61)
Calcium dependency of virulent strain	—	+	62)

も存在し、*Yersinia* 属に共通した病原因子と考えることができる。しかし、その正確な役割は明らかにされていない。本菌の V, W 抗原は plasmid により支配されており、⁷⁷⁾ 本菌の Ca 依存性と相関していることが報告されている。⁶⁰⁾

本菌が低温で増殖可能で低年齢層ほど感受性が高いという事実は、小学校等の給食施設における食品の保存上の問題を含んでおり、注意が望まれる。

Y. pseudotuberculosis による集団給食を介しての泉熱様疾患発生の報告も見られる。⁷⁸⁾

ナグビブリオ (NAG *Vibrio* : Non Agglutinable *Vibrio*)

コレラの原因菌であるコレラ菌 (*cholera vibrio*) に極めて類似しているが、コレラ菌の菌体抗原 (O 抗原) に対する抗血清で凝集しないビブリオが古くから知られており、NAG vibrio または non *cholera vibrio*

(NCV) とよばれていた。これは現在ではコレラ菌と同じ種、すなわち *Vibrio cholerae* として分類されており、*V. cholerae* のうちの O1 抗原をもつものがコレラ菌 (O1 *V. cholerae*) であり、それ以外の O 抗原型の菌を non-O1 *V. cholerae* とよぶようになってきた。また *V. cholerae* の中には白糖非発酵性のものが含まれていたが、最近、これを新しい種 *V. mimicus* として分離独立させることが提案された。⁷⁹⁾ このような non-O1 *V. cholerae* および *V. mimicus* を慣習的に、現在でも NAG vibrio とよんでいる (狭義では non-O1 *V. cholerae* のみを NAG vibrio とよぶ)。NAG vibrio の鞭毛抗原は O1 *V. cholerae* と共通である。

ビブリオ属はビブリオ科 (*Vibrionaceae*) に属しグラム陰性の桿菌である。ビブリオ属には本菌以外にもいくつかの病原種が知られており、このうち *V. parahaemolyticus* (腸炎ビブリオ) はわが国の食中毒細菌として最も分離頻度が高いものであり、NAG vibrio と *V. fluviatilis* (後述) が今回とりあげられた。病原性ビブリオの性状比較を Table III に示す。

non-O1 *V. cholerae* は生化学的性状は完全に O1 *V. cholerae* に一致するので、その分離同定に際してはコレラ菌の検査術式がそのまま用いられる。生物学的に O1 *V. cholerae* と同定され、O 凝集反応でコレラ菌診断用血清で凝集しない場合が本菌に該当する。Non-O1 *V. cholerae* は Shimada と Sakazaki⁸⁰⁾ および Smith⁸¹⁾ により O2 以下多数の O 抗原型に分類されている。

Non-O1 *V. cholerae* による下痢症は従来からコレラ流行地ではしばしば報告されており、わが国では海外旅行からの帰国者で稀に報告されていたが、国内感染はほ

とんど注目されておらず、事実 10 年以上前の調査では国内の自然環境からはほとんど分離されていない。⁸²⁾

しかし、最近の調査ではわが国の自然環境とくに河川、河口域から高頻度に分離されることが報告されており、^{83, 84)} 散発性下痢の原因としての報告も目立ちはじめた。また、集団例の報告もなされている。⁸⁵⁾ 本菌の検査はコレラ菌検査法そのままである。したがって、従来から本菌の検査は日常検査のなかで行われていたわけであり、本菌による下痢症が多発しておれば検出されていたはずである。勿論、本菌に対して多くの研究者が注目し始め、本菌の検索が幅広く行われるようになったために分離頻度が高くなったことも事実であるが、かつては輸入感染症であったものが国内に定着して常在するようになってきた感がある。*V. cholerae* は Table III に示したように他のビブリオ属菌と異なり、NaCl 非存在下でも増殖可能であるため淡水域から海水域まで広範囲の環境水中に棲息し得るので今後の水産食品の衛生に注意を払う必要があろう。

O1 *V. cholerae* が前述のように cholera toxin (CT) を産生して激しい水様性下痢を主徴とするコレラ疾患をひき起し、重症の場合には脱水症状により死に至らしめることがあることは良く知られている。Non-O1 *V. cholerae* による疾患もコレラ様の下痢が多いが、腹痛、発熱、悪感を伴う場合や、血便を伴う場合もあり、かなり複雑である。通常 2 次感染はみられず、コレラのような流行を起すとは考えられていない。

病原因子としては Zinnaka⁸⁶⁾ および Ohashi⁸⁷⁾ の報告以来、多くの研究者が CT 様の毒素の存在を報告している。⁸⁸⁻⁹⁰⁾ この毒素は各種の実験系で CT に類似した作用を示し、免疫学的にも共通性があるが、完全に同一のものとは考えられていなかった。しかし、Yamamoto⁹¹⁾ はある株から CT と全く同一と考えられる毒素の精製に成功している。彼ら自身、異なった毒素を産生する株についても報告しており、non-O1 *V. cholerae* の毒素は一樣ではないと考えられる。Spira⁹²⁾ は本菌の患者および環境分離株を次の 4 つのパターンに分類している。

1. CT 様毒素を産生するもの
2. 耐熱性毒素を産生するもの
3. 1, 2 の毒素を産生しないが、実験動物系で反応陽性のもの (幼若ウサギおよび結紮腸管テスト)
4. いずれの反応系でも陰性のもの

Non-O1 *V. cholerae* は O1 *V. cholerae* 以外のすべての O 抗原型の株を包含しているので、病原性の機構も一律に論ずることはできないのであろう。また、稀に敗

TABLE III. Characteristics of Pathogenic Vibrios

	<i>V. cholerae</i> ^{a)}	<i>V. mimicus</i>	<i>V. parahae-molyticus</i>	<i>V. alginolyticus</i>	<i>V. vulnificus</i>	<i>V. hollisae</i>	<i>V. anguillarum</i>	<i>V. fluvialis</i>
Growth in 0% NaCl ^{b)}	+ ^{c)}	+	— ^{d)}	—	—	—	—	—
Lysine decarboxylase	+	+	+	+	+	—	v ^{e)}	—
Arginine dehydrolase	—	—	—	—	—	—	v	+
Ornithine decarboxylase	+	+	+	v	+	—	—	—
Growth in 8% NaCl ^{b)}	—	—	+	+	—	—	—	v
Growth in 10% NaCl ^{b)}	—	—	—	+	—	—	—	—
Lactose, acid	v	v	—	—	+ or (+) ^{f)}	—	—	—
ONPG ^{g)}	+	+	—	—	+	—	v	+
Sucrose, acid	+	—	—	+	—	—	+	+
Voges Proskauer	v	v	—	+	—	—	v	v
Arabinose, acid	—	—	+	—	—	+	—	+
Glucose, gas	—	—	—	—	—	—	—	v
Oxidase	+	+	+	+	+	+	+	+
Nitrate reduction	+	+	+	+	+	+	+	+
Glucose, acid	+	+	+	+	+	+	+	+
Maltose, acid	+	+	+	+	+	—	v	+
Mannitol, acid	+	+	+	+	v	—	+	+
Xylose, acid	—	—	—	—	—	—	—	—
Indole	+	+	+	+	+	+	v	v
Urease	—	—	—	—	—	—	—	—

a) O1 and non-O1 *V. cholerae*.

b) In peptone water.

c) +=90% or more positive at 48 h.

d) —=less than 10% positive at 48 h.

e) v=10–89% positive at 48 h.

f) + or (+)=90% or more positive or delayed positive, 3–7 d.

g) o-nitrophenyl-β-D-galactopyranoside.

Reactions within boxes are considered the important differential characteristics.

血症、耳炎等の原因菌として報告される場合もあるが、敗血症例の多くは何らかの基礎疾患をもった患者である。⁹³⁾

V. mimicus は1981年 Davis ら⁷⁹⁾ により、その名が提案されたものである。*V. cholerae* と同定される株の中に典型的生化学的性状を示さない株がしばしばあるが、Davis らはこれらの非典型株のうちの白糖非分解株はDNAの相同性からみて明らかに *V. cholerae* とは異なる新種と考えるべきであることを見出した。*V. mimicus* の中にもCT様毒素、耐熱性毒素を産生する株が見出されており、わが国でも本菌によると思われる集団食中毒事例の報告もある。⁹⁴⁾

ビブリオ・フルビアリス (*Vibrio fluvialis*)

本菌の性状はTable IIIに示したように低度好塩菌であるので、河口域、海域に広く分布する。⁹⁵⁾ *V. para-*

haemolyticus,⁹⁶⁾ *V. alginolyticus* と同様に寒天培地上では極単毛性鞭毛以外に抗原性の異なる側毛性鞭毛を生ずる。^{97,98)} しかし、寒天培地上での遊走性は前2者に比べると極めて弱い。

Furniss ら,⁹⁹⁾ Lee ら⁹⁵⁾ は海水から高頻度に分離され、下痢患者からも分離される新しい好塩性ビブリオとして group F vibrio を報告したが、これは米国の Center for Disease Control (CDC) が EF6 として分類していたものと一致することが明らかになり、その後 *V. fluvialis* の名が提案された。¹⁰⁰⁾

本菌が下痢症と関連していることは、当初、バングラデシュでの下痢患者からの分離例が多く報告されていたが、¹⁰¹⁾ その後、各国での報告がなされるようになってきた。^{99,100,102)} わが国でも1981年の報告^{103–105)} 以後注目されてきている。しかし、いずれも散発例、海外旅行帰国

TABLE IV. Differentiation of *Plesiomonas shigelloides* from *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas sobria*

Tests	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Aeromonas sobria</i>
Lysine decarboxylase	+	—	—
Arginine dehydrolase	+	v ^{a)}	v
Ornithine decarboxylase	+	—	—
Acid from			
Mannitol	—	+	+
Sucrose	—	v	+
Inositol	+	—	—
Lipase (Tween 80)	—	+	+
Gelatinase	—	+	+

a) v=variable reaction.

者下痢からの分離例であり、集団発生例は報告されていない。しかし、海水中での広い分布から考えて、*V. parahaemolyticus* と同様の海産食品による食中毒の可能性が考えられる。Huq ら¹⁰¹⁾は1976年から1977年にかけてバングラデシュで1万人以上の下痢患者について調査を行い、4.9%の患者から本菌を分離したと報告しており、わが国の空港検疫で本菌をしばしば分離していることから考えても、本菌が旅行者下痢の原因の一つになっていると考えられる。

Huq ら¹⁰¹⁾によれば本菌による症状は、時に脱水症状を伴う下痢、嘔吐、腹痛を主徴とし、粘血便のみられることもあり、発熱もかなりの割合でみられるとしている。病原性に関与する因子としては、ウサギ結紮腸管に液体貯留を起し、マウスを致死させる易熱性毒素が報告されているが、この毒素は *in vitro* の CT 検定に使われる CHO 細胞系や Y1 細胞系での反応は見られないと報告されている。¹⁰¹⁾ しかし、Lockwood ら¹⁰⁶⁾は最近 CHO 細胞系で反応し得る因子を報告しており、病原因子の解明は今後の検討に待たねばならないであろう。

プレジオモナス・シゲロイデス (*Plesiomonas shigelloides*)

赤痢菌 *Shigella sonnei* と共通の O 抗原をもつ細菌として1947年に報告¹⁰⁷⁾されて以来、分類命名上のいくつかの変遷があったが、1964年 Eddy と Carpenter¹⁰⁸⁾により *Plesiomonas shigelloides* の名が確立され現在に至っている。*Plesiomonas* 属は *Vibrio* 属、*Aeromonas* 属とともにビブリオ科を構成しており、*P. shigelloides* はこの属の唯一の種である。*A. hydrophila* および *A. sobria* との鑑別点は Table IV に示すとおりである。

P. shigelloides は海水からも検出されるが、主として淡水域とくに底泥が棲息場所と考えられる。¹⁰⁹⁾ 散発性あるいは集団胃腸炎患者の便から分離され、^{108, 109)} 健康人からはほとんど分離されないの下痢起因菌と考えられ

TABLE V. Differentiation between *Aeromonas hydrophila* and *A. sobria*¹¹⁰⁾

Test	<i>A. hydrophila</i>	<i>A. sobria</i>
Esculin hydrolysis	+ (100) ^{a)}	— (19)
Salicin fermentation	+ (86)	— (19)
Growth in KCN medium	+ (98)	— (19)
Utilization of a sole carbon source:		
L-Arabinose	+ (93)	— (19)
Salicin	+ (79)	— (23)
L-Arginine	+ (74)	— (8)
L-Histidine	+ (98)	— (8)

a) Number in parenthesis indicates percent positive.

るが、ボランティアへの投与実験で症状を示さず、ウサギ結紮腸管テストでも病原性を示さない場合が多い。したがって、本菌の腸管病原性については、なお議論のあるところである。¹¹⁰⁾ 今後の十分な疫学調査、臨床的研究および動物実験が必要である。

また、本菌は蜂巣炎、敗血症などの日和見感染を起すことも報告されている。¹¹⁰⁾

エロモナス・ヒドロフィラ (*Aeromonas hydrophila*) および エロモナス・ソブリア (*Aeromonas sobria*)

Genus *Aeromonas* には低温細菌で非運動性のものと中温細菌で通常運動性をもつもののが含まれている。このうち前者 (*A. salmonicida*) は魚病細菌として知られるものである。一方、後者についての分類が混乱していたが、近年整理され、そのうち標記2種がヒトの下痢起因菌として注目されるようになってきた。両種の比較性状を Table V に示す。*Plesiomonas* と同様にビブリオ科に属するグラム陰性桿菌である。塩化ナトリウム非存在下で生育可能であるので厨房排水、下水処理場をはじめ広範囲の淡水中に棲息する。乳糖を分解して酸とガスを産生するので「大腸菌群検査」で陽性となるが、自然

界由来であるので尿尿汚染指標としての「大腸菌群検査」を混乱させる一因となる。

Aeromonas のヒトへの病原性としては、様々な疾患からの分離例があるが、その多くは日和見感染と考えられるものであった。しかし、下痢症の原因としても1961年のLautrop¹¹¹⁾の示唆以来報告例が見られるようになり、近年、注目されるようになってきた。腹痛、発熱を伴う下痢（水様便または血便）が主症状である。Barke^ら¹¹²⁾は腸管病原株がVP (Voges Proskauer) 反応陽性、アラビノース非分解性であることを指標として非病原株と区別できることを報告している。

Sanyal^ら¹¹³⁾がウサギ結紮腸管を使つての実験で *A. hydrophila* の腸管病原性を証明して以来、本菌の腸管病原因子の検索が多くなされるようになってきた。Wadström^ら^{114,115)}は従来から本菌の毒素として知られていた溶血毒、細胞毒とは異なる enterotoxin が菌体外に放出されることを見出し、Dubey と Sanyal¹¹⁶⁾もCT様の作用をもつ易熱性毒素を報告した。Ljungh^ら¹¹⁵⁾は本菌の enterotoxin を部分精製して、溶血毒（細胞毒）との分離に成功している。この enterotoxin はCTの検定に使われる皮膚血管透過性試験およびY1細胞系での試験に陽性を示すが、免疫学的にはCTあるいは大腸菌LTとの間に共通抗原性は認められない。^{115,117)} また一方ではCT様の enterotoxin は証明されず、この菌の腸管毒性は細胞毒に起因しているとの報告も多い。¹¹⁸⁻¹²⁰⁾ いずれにしても、これらの研究は粗毒素または部分精製標品により行われたものであり、下痢因子の本態を論じるためには毒素の精製を進める必要がある。

A. sobria は Popoff と Véron¹²¹⁾により独立の種として提案されたものであるが、この種を分類学的に正確に取り上げて、その病原性を論じている報告は少ないように思える。*A. hydrophila* とは異なった毒素を産生するとの報告もあるが、上述の *A. hydrophila* の知見の中には実際には *A. sobria* を取り扱っているものもあると思われる。両者を正確に分類したうえでの病原因子の研究が必要であろう。

キャンピロバクター・ジェジュニ/コリー (*Campylobacter jejuni/coli*)

Campylobacter は湾曲した形態をもつグラム陰性の微好気性桿菌で、かつては *Vibrio* 属 (*V. fetus*) として扱われていた。しかし、両端に鞭毛をもつ株があり、微好気性であること、種々の生化学的性状やDNAのGC含量の相違などにより新しい属として分離独立し、さらに *C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus* および *C. sputorum* の4種に細分された。¹²²⁾ このうち *C. jejuni* および *C.*

coli がヒトの下痢症の原因となり、*C. fetus* は敗血症を伴う全身症状（髄膜炎、胎盤炎、亜急性心内膜炎、リンパ節炎など）を起す。*C. jejuni* と *C. coli* は馬尿酸塩の加水分解能以外に適当な鑑別法がないので、*C. jejuni/coli* としてまとめて扱っている場合が多い。

Campylobacter は家畜流産菌（旧名 *V. fetus* は胎児ビブリオの意味）として知られていたが、通常の培養方法では増殖しにくいことから、あまり注目されていなかった。しかし、1973年Butzler¹²³⁾によりヒトの下痢症の原因となることが報告され、1977年Skirrow¹²⁴⁾により選択性の高い培地が報告されて以来にわかに注目され、活発に臨床的、疫学的研究が行われて、*C. jejuni/coli* が特に小児胃腸炎の原因としてはサルモネラ以上に重要であることが認識されるようになってきた。わが国でも病院外来を訪れる下痢患者から高率に分離され、^{125,126)} 集団例としても1979年の東京での事例¹²⁷⁾以来報告がみられるようになり、1980年には山口県の小、中学校でそれぞれ患者数701名、342名という大規模な集団例が起っている。¹²⁸⁾ また、1982年秋には札幌で水系感染と思われる広範囲にわたる集団下痢症が発生したことは記憶に新しい。*C. jejuni/coli* による食中毒の集団例では感染経路が不明の場合が多いが、本菌はニワトリ、イヌ、ブタ、ウシなどの家畜に広く分布していることが知られている。また、松崎^ら¹²⁹⁾は野生鳥類の16.4%、哺乳類の6.4%から本菌を検出し、市販鶏肉から高率に検出されることを報告している。¹³⁰⁾ これらの鳥獣とくにニワトリによる環境、食品汚染に注意すべきである。

C. jejuni/coli による疾患の主症状は下痢、腹痛、発熱で、吐気、嘔吐、脱水症状を伴うこともある。下痢は軟便、水様便、粘血便など多岐にわたっている。また、稀に敗血症に移行する場合がある。本菌による下痢症についてはごく最近その研究の緒についたばかりで、各種の動物系を用いての研究が報告されているが、詳しい発症機構については明かにされていない。¹³¹⁻¹³³⁾ エンテロトキシン産生と細胞内侵入性が示唆されているが、今後の十分な検討が必要である。

本菌は微好気性であることが特徴であり、寒天平板での分離培養には5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂の混合ガスが必要である。嫌気ジャーの内部を上記の混合ガスに置換して培養するが、近年はBBLやOxoid社から*Campylobacter*用のgas pack generating systemが市販されるようになり、日常検査を容易にしている。

微好気性での培養を必要とすると同時に、本菌の培養には特殊な培地組成を必要とする。分離培地には増殖促進のために血液を加えるとともに、旺盛な発育で大集落

TABLE VI. Skirrow's Medium

Blood agar base	
(Oxoid No. 2 or nutrient agar)	1 l
Horse blood	4—10 %
Vancomycin ^{a)}	10 mg
Trimethoprim ^{a)}	5 mg
Polymixin B ^{a)}	2500 IU

a) Available as "Campylobacter selective supplement."

を形成する他の細菌を抑制するために抗生物質が加えられる。Skirrow¹²⁴⁾の開発した培地 (Table VI) の導入は本菌に関する幅広い調査研究を可能とした。また、*C. jejuni/coli* は 25℃ では発育せず、42℃ では 37℃ よりもむしろ活発に増殖する点も一つの特徴と言えよう。一方、*C. fetus* は 25℃ で発育し、42℃ では発育できない。したがって *C. jejuni/coli* を thermophilic *Campylobacter* とよぶこともある。

おわりに

多くの細菌を取り上げたので紙数を費やした割には、各々の細菌についての記述を十分にすることができなかった。大腸菌,^{23, 134—136)} *Yersinia*,⁶⁶⁾ *Vibrio*,^{23, 93, 134, 137)} *Aeromonas*,^{110, 138)} *Plesiomonas*,¹¹⁰⁾ *Campylobacter*^{139—141)} それぞれに総説が出されているので、詳しくはそれらを参照していただきたい。

今回取り上げた細菌は、いずれも近年注目をあびるようになってきたものであるが、あまり検査対象とされていなかったためにその実態がわからず見過ごされていたもの、従来から知られていたが、近年にわかにその汚染が拡がり始めたものなど様々である。また、病因論についてもかなり明確にされたものと、ほとんど明らかにされていないものがある。いずれにしろ、病因物質不明

の食中毒の中には今回取り上げた細菌によるものがかなりあると考えられ、これらに関する知識、検査法の普及、生態および感染発症機構の解明等が食中毒予防につながると言える。

発症機構に関する研究で、CT と大腸菌 LT, *Yersinia* ST と大腸菌 ST のように異種細菌の毒素の間に免疫学的交差反応性が見られることが明らかにされたことは遺伝的に興味深いことである。また、免疫学的共通性はないまでも、作用機構が分子レベルで解明されるにつれて、似かよったものあるいは共通するものが広く認められるようになってきた。このような毒素の作用機構に関する研究は腸管感染、下痢症の発症機構を解明するばかりでなく、動物細胞の生理機構の研究にも多くの情報を提供するようになってきた。したがって、従来から知られた細菌とともに、これらの新しい細菌の感染発症機構を解明していくことは単なる病因論的な問題解決以上の重要性を含んでいると言えよう。

また、今回取り上げなかった細菌のなかにも食品を汚染することにより、ヒトに疾患をもたらすものもかなり存在する。例えば Table III の *V. vulnificus*^{142—144)} は皮膚感染や敗血症の原因菌であるが、海産物による経口感染とみられる敗血症例がしばしば報告されている。また、*V. hollisae*¹⁴⁵⁾ は最近登場した好塩性ビブリオで下痢症の原因となる。さらに今回取り上げた細菌も、文中に記したように、腸管感染を起すばかりでなく、日和見感染の原因菌として腸管以外から分離されることも多い。われわれの生活環境、習慣の変化は細菌相にも影響を与え、従来とは異なった細菌が優勢種として登場してくることもあるので、従来の知識のみに固執しない広い視野での注意が、食品衛生細菌についても必要である。

引用文献

- 1) A. Adam, *Jahrbuch Kinderheilkunde Physische Erziehung*, **101**, 295 (1923).
- 2) R. Goldschmidt, *Jahrbuch Kinderheilkunde Physische Erziehung*, **139**, 318 (1933).
- 3) J. Bray, *J. Pathol. Bacteriol.*, **57**, 239 (1945).
- 4) S.N. De, K. Bhattacharya, J.K. Sarker, *J. Pathol. Bacteriol.*, **71**, 201 (1956).
- 5) R.B. Sack, S.L. Gorbach, J.G. Banwell, B. Jacobs, B.D. Chatterjee, R.C. Mitra, *J. Infect. Dis.*, **123**, 378 (1971).
- 6) H.L. Dupont, S.B. Formal, R.B. Hornick, M.J. Snyder, J.P. Libonati, D.G. Sheahan, E.H. Le Brec, J.P. Kalas, *New Engl. J. Med.*, **28**, 1 (1971).
- 7) H.W. Smith, S. Halls, *J. Gen. Microbiol.*, **52**, 319 (1968).
- 8) H.W. Smith, M.A. Linggood, *J. Med. Microbiol.*, **4**, 301 (1971).
- 9) F.J. Skerman, S.B. Formal, S. Falkow, *Infect. Immun.*, **5**, 622 (1972).
- 10) C. Gyles, M. So, S. Falkow, *J. Infect. Dis.*, **130**, 40 (1974).
- 11) R.E. Black, M.H. Merson, B. Rowe, P.R. Taylor, A.S.M.M. Rahman, M.A. Huq, A.R.M.A. Aleen, D.A. Sack, G.T. Curlin, Proc. 14th Joint Conf. US-Japan Cooperat. Med. Sci. Prog., Cholera Panel, 1979, p. 292.

- 12) M.H. Merson, G.K. Morris, D.A. Sack, J.G. Wells, J.C. Feeley, R.B. Sack, W.B. Creech, A.Z. Kapikian, E.J. Gangarosa, *New Engl. J. Med.*, **294**, 1299 (1976).
- 13) 工藤泰雄, 臨床と細菌, **6**, 46 (1979).
- 14) 阿部久夫, 神田輝雄, 柳井慶明, 橋本 智, 小川良治, 宮田義人, 新保真澄, 原田七寛, 塚本定三, 木下喜雄, 有田美知子, 竹田美文, 三輪谷俊夫, 感染症誌, **55**, 679 (1981).
- 15) C.L. Gyles, D.A. Barnum, *J. Infect. Dis.*, **120**, 419 (1969).
- 16) N.W. Smith, R.B. Sack, *J. Infect. Dis.*, **127**, 164 (1973).
- 17) D.G. Evans, D.J. Evans, Jr., S.L. Gorbach, *Infect. Immun.*, **8**, 731 (1973).
- 18) C.L. Gyles, *J. Infect. Dis.*, **120**, 277 (1974).
- 19) T. Tsuji, S. Taga, T. Honda, Y. Takeda, T. Miwatani, *Infect. Immun.*, **38**, 444 (1982).
- 20) S.J. Geary, B.A. Marchlewicz, R.A. Finkelstein, *Infect. Immun.*, **36**, 215 (1982).
- 21) Y. Takeda, "Int. Symp. Bacterial Diarrheal Dis." Osaka Univ., Osaka, p. 31 (1982).
- 22) R.A. Finkelstein, J.J. Lo Spalluto, *J. Exptl. Med.*, **130**, 185 (1969).
- 23) 竹田美文, 三輪谷俊夫, "ビブリオ感染症," 医歯薬出版, 東京, 1982.
- 24) M. Field, D. Fromm, C. K. Wallace, W.B. Greenough, *J. Clin. Invest.*, **48**, 24a (1969).
- 25) J.D. Clements, R.A. Finkelstein, *Infect. Immun.*, **24**, 760 (1979).
- 26) J.D. Clements, R.J. Yancey, R.A. Finkelstein, *Infect. Immun.*, **29**, 91 (1980).
- 27) J. Holmgren, *Infect. Immun.*, **8**, 851 (1973).
- 28) T.V. Zenser, J.F. Metzger, *Infect. Immun.*, **10**, 503 (1974).
- 29) S.T. Donta, J.P. Viner, *Infect. Immun.*, **11**, 982 (1975).
- 30) D.J. Evans, Jr., L.C. Chen, G.T. Curlin, D.G. Evans, *Nature New Biology*, **236**, 137 (1972).
- 31) D.M. Gill, D.J. Evans, Jr., D.G. Evans, *J. Infect. Dis.*, **133**, s103 (1976).
- 32) J. Moss, S.H. Richardson, *J. Clin. Invest.*, **62**, 281 (1976).
- 33) S.N. De, D.N. Chatterjee, *J. Pathol. Bacteriol.*, **66**, 559 (1953).
- 34) N.K. Dutta, M.K. Habbu, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 153 (1955).
- 35) J.P. Craig, *Nature* (London), **207**, 614 (1965).
- 36) R.L. Guerrant, L.L. Brunton, T.C. Schnaitman, L.I. Rebhun, A.G. Gilman, *Infect. Immun.*, **10**, 320 (1974).
- 37) T. Honda, S. Taga, Y. Takeda, T. Miwatani, *J. Clin. Microbiol.*, **13**, 1 (1980).
- 38) T. Honda, M. Arita, Y. Takeda, T. Miwatani, *J. Clin. Microbiol.*, **16**, 60 (1982).
- 39) Y. Kudoh, S. Yamada, S. Matsushita, K. Ohta, M. Tsuno, T. Muraoka, N. Ohtomo, M. Ohashi, Proc. 14th Joint Conf. US-Japan Cooperat. Med. Sci. Prog., Cholera Panel, 1979, p. 266.
- 40) S.L. Moseley, P. Echeverria, S. Falkow, Abstr. 17th Joint Conf. US-Japan Cooperat. Med. Sci. Prog., Cholera, Panel, 1981.
- 41) M. So, B.J. McCarthy, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **77**, 4011 (1980).
- 42) S.-K. Chan, R.A. Giannella, *J. Biol. Chem.*, **256**, 7744 (1981).
- 43) S. Aimoto, T. Takao, H. Ikemura, Y. Shimonishi, T. Takeda, Y. Takeda, T. Miwatani, Abstr. 18th Joint Conf. US-Japan Cooperat. Med. Sci. Prog., Cholera Panel, 1982.
- 44) M. Field, L.H. Graf, Jr., W.J. Laird, P.L. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **75**, 2800 (1978).
- 45) J.M. Hughes, F. Murad, B. Chang, R.L. Guerrant, *Nature* (London), **271**, 755 (1978).
- 46) A.G. Dean, Y.-C. Ching, R.G. Williams, L.B. Harden, *J. Infect. Dis.*, **125**, 407 (1972).
- 47) R. Lalliar, S. Lariviere, S. St-Pierce, *Infect. Immun.*, **28**, 469 (1980).
- 48) D.G. Evans, R.P. Silver, D.J. Evans, Jr., D.G. Chase, S.L. Gorbach, *Infect. Immun.*, **12**, 656 (1975).
- 49) D.G. Evans, D.J. Evans, Jr., *Infect. Immun.*, **21**, 638 (1978).
- 50) S. Stirm, F. Ørskov, I. Ørskov, B. Mansa, *J. Bacteriol.*, **93**, 731 (1967).
- 51) G.W. Jones, J.M. Rutter, *Infect. Immun.*, **6**, 918 (1972).
- 52) H.W. Smith, M.A. Linggood, *J. Med. Microbiol.*, **4**, 467 (1971).
- 53) R.E. Isaacson, P. Richter, *J. Bacteriol.*, **146**, 784 (1981).
- 54) I. Ørskov, F. Ørskov, H.W. Smith, W.J. Sojka, *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B*, **83**, 31 (1975).
- 55) T. Honda, M.M.A. Khan, M. Arita, Y. Takeda, T. Miwatani, Abstr. 18th Joint Conf. US-Japan Cooperat. Med. Sci. Prog., Cholera Panel, 1982.

- 56) H.H. Mollaret, E. Thal, "Bergey's Manual of Determinative Bacteriol., 8th ed." The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1974, p. 330.
- 57) K. Okamoto, H. Ichikawa, Y. Kawamoto, A. Miyama, S. Yoshii, *Microbiol. Immunol.*, **24**, 401 (1980).
- 58) K. Okamoto, T. Inoue, H. Ichikawa, Y. Kawamoto, S. Hara, A. Miyama, *Microbiol. Immunol.*, **24**, 1013 (1980).
- 59) W.J. Laird, D.C. Cavanaugh, *J. Clin. Microbiol.*, **11**, 430 (1980).
- 60) P.B. Carter, R.J. Zaherchak, R.R. Brunbaker, *Infect. Immun.*, **28**, 638 (1980).
- 61) C.H. Pai, L. de Stephano, *Infect. Immun.*, **35**, 605 (1982).
- 62) P. Gemski, J.R. Lazere, T. Casey, *Infect. Immun.*, **27**, 682 (1980).
- 63) S. Toma, V.R. Deidrick, *J. Clin. Microbiol.*, **2**, 478 (1975).
- 64) H. Zen-Yoji, S. Sakai, T. Murayama, Y. Yanagawa, *Jpn. J. Microbiol.*, **18**, 103 (1974).
- 65) M. Tsubokura, K. Otsuki, K. Itagaki, *Jpn. J. Vet. Sci.*, **35**, 419 (1973).
- 66) E.J. Bottone, "The Prokaryotes" Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981, p. 98.
- 67) P.B. Carter, *Infect. Immun.*, **11**, 164 (1975).
- 68) C.H. Pai, V. Mors, T.A. Seemayer, *Infect. Immun.*, **28**, 238 (1980).
- 69) T. Une, *Microbiol. Immunol.*, **21**, 349 (1977).
- 70) J.M. Boyce, D.J. Evans, Jr., D.G. Evans, H.L. Dupont, *Infect. Immun.*, **25**, 532 (1979).
- 71) C.H. Pai, V. Mors, *Infect. Immun.*, **19**, 908 (1978).
- 72) K. Okamoto, T. Inoue, H. Ichikawa, Y. Kawamoto, A. Miyama, *Infect. Immun.*, **31**, 554 (1981).
- 73) M.C. Rao, S. Guandalini, W.J. Laird, M. Field, *Infect. Immun.*, **26**, 875 (1979).
- 74) R.M. Robins-Browne, C.S. Still, M.D. Miliotis, H.J. Koornhof, *Infect. Immun.*, **25**, 680 (1979).
- 75) T. Inoue, K. Okamoto, T. Moriyama, T. Takahashi, K. Shimizu, A. Miyama, *Infect. Immun.*, in press (1983).
- 76) K. Okamoto, T. Inoue, K. Shimizu, S. Hara, A. Miyama, *Infect. Immun.*, **35**, 958 (1982).
- 77) D.M. Ferber, R.R. Brubaker, *Infect. Immun.*, **31**, 839 (1981).
- 78) 井上正直, 中嶋 洋, 中桐登紀子, 上村 修, 平松守成, 石田立夫, 伊達寛子, 小播千鶴子, 浦上八十樞, 久原久芳, 森 隆, 額田 要, 坪倉 操, 感染症誌, **56**, 640 (1982).
- 79) B.R. Davis, G.R. Fanning, J.M. Madden, A.G. Steigerwalt, H.B. Bradford, Jr., H.L. Smith, Jr., D.J. Brenner, *J. Clin. Microbiol.*, **14**, 631 (1981).
- 80) T. Shimada, R. Sakazaki, *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, **30**, 275 (1977).
- 81) H.L. Smith, Jr., *J. Clin. Microbiol.*, **10**, 85 (1979).
- 82) R. Sakazaki, T. Shimada, *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, **30**, 279 (1977).
- 83) 児玉博英, 刑部陽宅, 植竹久雄, 坂崎利一, 島田俊雄, 感染症誌, **56**, 57 (1982).
- 84) 島田俊夫, 坂崎利一, 小迫芳正, 感染症誌, **56**, 1017 (1982).
- 85) 村松紘一, 和田正道, 小林正人, 島田俊雄, 坂崎利一, 感染症誌, **55**, 1 (1981).
- 86) Y. Zinnaka, C.C.J. Carpenter, *Johns Hopkins Med. J.*, **131**, 403 (1972).
- 87) M. Ohashi, T. Shimada, H. Fukumi, *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, **25**, 179 (1972).
- 88) J. Kaper, H. Lockman, R.R. Colwell, S.W. Joseph, *Appl. Env. Microbiol.*, **37**, 91 (1979).
- 89) I. Ciznár, M. Draskovicová, A. Hostacká, J. Karolcek, *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig.*, **A 239**, 493 (1977).
- 90) P. Craig, K. Yamamoto, Y. Takeda, T. Miwatani, *Infect. Immun.*, **34**, 90 (1981).
- 91) K. Yamamoto, Y. Takeda, T. Miwatani, P. Craig, *Infect. Immun.*, **39**, 1128 (1983).
- 92) W.M. Spira, R.R. Daniel, Q.S. Ahmed, A. Huq, A. Yusuf, D.A. Sack, Proc. 14th Joint Conf. US-Japan Cooperat. Med. Sci. Prog., Cholera Panel, 1978, p. 137.
- 93) P.A. Blake, R.E. Weaver, D.G. Hollis, *Ann. Rev. Microbiol.*, **34**, 341 (1980).
- 94) 篠川 至, 池村謙吾, 山作房之輔, 金井 碩, 坂崎利一, 島田俊雄, 感染症誌, **54**, 226 (1980).
- 95) J.V. Lee, T.J. Donovan, A.L. Furniss, *Int. J. Syst. Bacteriol.*, **28**, 99 (1978).
- 96) S. Shinoda, T. Honda, Y. Takeda, T. Miwatani, *J. Bacteriol.*, **120**, 923 (1974).
- 97) S. Shinoda, H. Kane, N. Nakahara, *Can. J. Microbiol.*, in press (1983).
- 98) M.J. Jensen, P. Baumann, M. Mandel, J.V. Lee, *Current Microbiol.*, **3**, 373 (1980).
- 99) A.L. Furniss, J.V. Lee, T.J. Donovan, *Lancet*, **ii**, 565 (1977).
- 100) J.V. Lee, P. Shread, A.L. Furniss, *J. Appl. Bacteriol.*, **50**, 73 (1981).

- 101) M.I. Huq, A.K.M.J. Alam, D.J. Brenner, G.K. Morris, *J. Clin. Microbiol.*, **11**, 621 (1980).
102) C.O. Tacket, F. Hickman, G.V. Pierce, L.F. Mendoza, *J. Clin. Microbiol.*, **16**, 991 (1982).
103) 工藤泰雄, 津野正郎, 松下 秀, 山田澄夫, 大田建爾, 伊藤 武, 坂井千三, 大橋 誠, 日細菌, **36**, 242 (1981).
104) 吉崎悦郎, 神木照雄, 島田俊雄, 坂崎利一, 田村和満, 日細菌, **36**, 243 (1981).
105) 小林一寛, 浅尾 努, 坂崎利一, 島田俊雄, 感染症誌, **55** (臨時増刊号), 80 (1981).
106) D.E. Lockwood, A.S. Kreger, S.H. Richardson, *Infect. Immun.*, **35**, 702 (1982).
107) W.W. Ferguson, N.D. Henderson, *J. Bacteriol.*, **54**, 179 (1947).
108) B.P. Eddy, K.P. Carpenter, *J. Appl. Bacteriol.*, **27**, 96 (1964).
109) T. Tsukamoto, Y. Kinoshita, T. Shimada, R. Sakazaki, *J. Hyg.*, **80**, 275 (1978).
110) R. Sakazaki, A. Balows, "The Prokaryotes" Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981, p. 1273.
111) H. Lautrop, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, Suppl. **144**, 299 (1961).
112) V. Burke, J. Robinson, H.M. Atkinson, M. Gracey, *J. Clin. Microbiol.*, **15**, 48 (1982).
113) S.C. Sanyal, S.J. Singh, B.C. Sen, *J. Med. Microbiol.*, **8**, 195 (1975).
114) T. Wadström, A. Ljungh, B. Wretling, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, Sect. B. **84**, 122 (1976).
115) A. Ljungh, P. Eneroth, T. Wadström, *Toxicon*, **20**, 787 (1982).
116) R.S. Dubey, S.C. Sanyal, *J. Med. Microbiol.*, **12**, 345 (1979).
117) 有田美知子, 竹田多恵, 竹田美文, 三輪谷俊夫, 阿部久夫, 神田輝雄, 柳井慶明, 橋本 智, 感染症誌, **55** (臨時増刊号), 72 (1981).
118) S.T. Donta, A.D. Haddow, *Infect. Immun.*, **21**, 988 (1978).
119) N. Cumberbatch, M.J. Gurwith, C. Langston, R.B. Sack, J.L. Brunton, *Infect. Immun.*, **23**, 829 (1979).
120) W.M. Johnson, H. Lior, *Can. J. Microbiol.*, **27**, 1019 (1981).
121) M. Popoff, M. Veron, *J. Gen. Microbiol.*, **94**, 11 (1976).
122) "Approved Lists of Bacterial Names" *Int. J. Syst. Bacteriol.*, **30**, 225 (1980).
123) J.P. Butzler, *Lancet*, **ii**, 858 (1973).
124) M.B. Skirrow, *Brit. Med. J.*, **ii**, 9 (1977).
125) 倉辻忠俊, 老川忠雄, 清水俊一, 岩崎由紀夫, 小島 正, 滝沢金次郎, 浅井良雄, 感染症誌, **56**, 263 (1982).
126) 吉崎悦郎, 神木照雄, 坂崎利一, 田村和満, 感染症誌, **56**, 1153 (1982).
127) T. Itoh, K. Saito, T. Murayama, S. Sakai, M. Ohashi, A. Oka, *Microbiol. Immunol.*, **24**, 371 (1980).
128) 松崎静枝, 片山 淳, 川口信行, 田中一成, 原田耕一, 重枝重郎, 大田英一郎, 吉和 鴻, 林 洋子, 田中周郎, 石丸英治, 丸田敏行, 酒井 理, 食衛誌, **23**, 395 (1982).
129) 松崎静枝, 片山 淳, 板垣国昭, 川口信行, 田中一成, 感染症誌, **56**, 845 (1982).
130) 松崎静枝, 片山 淳, 川口信行, 田中一成, 後藤 章, 食衛誌, **23**, 434 (1982).
131) L.H. Field, J.L. Underwood, L.M. Pope, L.J. Berry, *Infect. Immun.*, **33**, 884 (1981).
132) G.M. Ruiz-Palacios, E. Escamilla, N. Torres, *Infect. Immun.*, **34**, 250 (1981).
133) K.I. Manninen, J.F. Prescott, I.R. Dohoo, *Infect. Immun.*, **38**, 46 (1982).
134) 三輪谷俊夫, 神中 寛, 竹田美文, 工藤泰雄, "コレラ菌と毒素原性大腸菌の検査法," 日本細菌学会教育委員会編, 菜根出版, 東京, 1981.
135) W. Gaastra, F.K. de Graaf, *Microbiol. Rev.*, **46**, 129 (1982).
136) 工藤泰雄, モダンメディア, **27**, 299 (1981).
137) 工藤泰雄, 津野正郎, モダンメディア, **27**, 348 (1981).
138) A. Ljungh, T. Wadström, *Pharmacol. Ther.*, **15**, 339 (1982).
139) R.M. Smibert, *Ann. Rev. Microbiol.*, **32**, 673 (1978).
140) 伊藤 武, モダンメディア, **27**, 312 (1981).
141) R.M. Smibert, "The Prokaryotes" Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981, p. 607.
142) D.G. Hollis, R.E. Weaver, C.N. Baker, C. Thornberry, *J. Clin. Microbiol.*, **3**, 425 (1976).
143) P.A. Blake, M.H. Merson, R.E. Weaver, D.G. Hollis, P.C. Heublein, *New Engl. J. Med.*, **300**, 1 (1979).
144) J.J. Farmer III, *Lancet*, **ii**, 903 (1979).
145) B.W. Hickman, J.J. Farmer III, D.G. Hollis, G.R. Fanning, A.G. Steigerwalt, R.E. Weaver, D.J. Brenner, *J. Clin. Microbiol.*, **15**, 395 (1982).