新型コレラ菌 *Vibrio cholerae* O139 Bengal によるコレラの流行

島田 俊雄¹・荒川 英二¹・竹田 美文²

¹ 国立予防衛生研究所 腸管系細菌室, ² 国立国際医療センター研究所
¹ 〒162 東京都新宿区戸山1-23-1, ² 〒162 東京都新宿区戸山1-21-1

〔受理：1995年8月18日〕

1992年10月、インドの南部マドラスにおいて、*Vibrio cholerae* non-O1 によるコレラ様下痢症の大流行が発生した。この流行はまたく間にベンガル湾沿いにカルカッタへも波及し、同年12月から翌年1月にかけて、隣国のバングラデシュにおいても同様の non-O1 コレラ菌によるコレラ様下痢症の大流行が起こった。カルカッタの National Institute of cholera and Enteric Diseases とダッカの International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh の要請を受けた国立予防衛生研究所・腸管系細菌室で調べた結果、この non-O1 コレラ菌は新しい血清型に属することがわかり、筆者らはこの菌に *Vibrio cholerae* O139 Bengal という名称を与えた。本総説では新型コレラ菌 *V. cholerae* O139 Bengal (O139 ベンガル型コレラ菌) 誕生の経緯と、この新型菌によるコレラ流行の状況を概説すると共に、O139 ベンガル型コレラ菌の性状および同定法について概説した。

1. は じ め に

古くからインドのガンジス川デルタ地帯の風土病であったコレラが、19世紀の初め頃から、西欧諸国との通商が盛んになるに伴い、世界各地へ広がり、1923年までに6回の世界的流行を起こした(33, 57)。わが国でも、江戸末期から明治にかけて、何回もその流行に巻き込まれ、なかでも「安政の虎列刺」(安政5年, 1858年)は、死者が十数万人に達したといわれる。明治に入って

も、明治12年(1879年)および明治19年(1886年)に、それぞれ十数万人を越える犠牲者を出したと記録されている(57)。しかしながら、このインドに由来する古典型コレラ(原因菌は *Vibrio cholerae* O1 biotype classical, 古典型コレラ菌またはアジア型コレラ菌)は、その後現在まで、世界的流行を起こしていない。

一方、1961年頃から、インドネシアのセレベス島において、従来の古典型コレラとは異なるエルトールコレラ(原因菌は *V. cholerae* O1 biotype eltor, エルトールコレラ菌)が発生し、やがて近隣諸国へ流行が拡大しはじめた。すなわち、1963年にはタイおよび東パキスタン(現在のバングラデシュ)に侵入し、さらに1964年にはインドのマドラスとカルカッタに上陸した。しかもインドではその後の1年以内に、従来の古典型コレラが完全に姿を消し、エルトールコレラ

Toshio SHIMADA¹, Eiji ARAKAWA¹ and Yoshifumi TAKEDA²

Epidemic of Cholera due to a New Serogroup *Vibrio cholerae* O139 Bengal

¹ Laboratory of Enteric Infection 1, National Institute of Health, Tokyo 162

² Research Institute, International Medical Center of Japan, Tokyo 162

の流行に変わってしまった。

エルトルコレラの流行は、その後、東南アジア、西アジア、中近東、アフリカ、さらには欧米へと全世界に拡大した。この世界的大流行は、第7次コレラパンデミーと呼ばれ、流行が始まってからすでに30年を越えるが、いまだに終熄する兆しが見られない(56, 57)。そればかりか、1991年には、今世紀に入ってコレラの発生が全く報告されていなかった南米大陸において、ペルーでの大流行をきっかけに、大陸全域に流行が拡大し、いまだに猛威を奮っている(17, 49, 56, 58)。また、アフリカ大陸においても、ごく最近のルワンダの難民キャンプでのコレラ大流行の例でもわかるように、多くの犠牲者を伴う流行が続発している(16)。

コレラの流行地においては、以前からコレラ菌に類似した形態、性状を持つ菌で、コレラ菌の抗O1血清に凝集しない菌群が、頻繁に分離されていた。抗O1血清に凝集しないことから、これらの菌は、non-agglutinable vibrio (NAG vibrio)と呼ばれていた。この菌群はその後の分類学的研究により、コレラ菌と性状が区別できないことがわかり(22)、分類学上、*Vibrio cholerae*に統合され(21)、*V. cholerae* non-O1と呼ばれるようになった。従来わが国では、コレラの原因菌である*Vibrio cholerae*の和名として“コレラ菌”を用いているため、NAG vibrioの*Vibrio cholerae*への統合は、コレラの原因菌としての“コレラ菌”とコレラの原因菌とは考えられない*V. cholerae* non-O1の和名としての“コレラ菌”を区別することが必要となった。そこで、コレラの原因菌であるコレラ菌をO1コレラ菌(または単にコレラ菌)、その他のものをnon-O1コレラ菌と総称する。

コレラの激しい下痢は、コレラ菌の産生するコレラ毒素が原因である(12)。従って患者から分離した*V. cholerae* O1はほとんどが、あるいはすべてが、コレラ毒素産生菌である。一方、*V. cholerae* non-O1は、患者から分離されることがあるばかりでなく、環境からもしばしば分離されるが、ほとんどがコレラ毒素非産生菌で、コレラ毒素を産生する菌は極めて少ない(38, 45)。しかもコレラ毒素産生菌でも大規模なコレラ流行を

起こすことはほとんどなく、わずかに、1971年にZinnaka(70)が報告したスーダンの局地的小流行があるだけである。

ところが、1992年10月、インド南部のマドラスでコレラ毒素産生性の*V. cholerae* non-O1によるコレラ様下痢症の大流行が発生し(11)、またたく間にインドのベンガル湾沿いに流行が拡大した。さらに1993年1月には隣国のバングラデシュにもこの流行が拡大し、パンデミーの様相を呈した。

本稿では、コレラの流行史上特筆すべきこのnon-O1コレラ菌によるコレラの大流行の概要を紹介する。

2. *Vibrio cholerae* の血清型

*V. cholerae*の抗原には、O(菌体)およびH(鞭毛)抗原がある。このうち、H抗原はすべての菌株に共通であるので、血清型はO群の違いによって決定する。現在、*V. cholerae*のO群血清型は155種類がわかっている(50, 51)。前述したように、コレラの原因菌はO1血清型に属するコレラ菌(*V. cholerae* O1)で、それ以外の血清型菌は一括してnon-O1と総称されている。わが国では、コレラ菌(O1)のうちコレラ毒素産生性のコレラ菌のみがコレラの原因菌として伝染病予防法に基づく防疫対策の対象となっており、*V. cholerae* non-O1によって起こる下痢は、食品衛生法によるいわゆる食中毒の対象で、コレラとしては扱われていない。

3. Non-O1 コレラ菌によるコレラ様下痢の流行発生

1992年10月、インド南部のマドラスで、コレラ毒素産生性の*V. cholerae* non-O1によるコレラ様下痢症の大流行が発生し、多数の犠牲者が出た(11, 46)。菌株が、カルカッタのNational Institute of Cholera and Enteric Diseases (NIC-ED)に送付され、non-O1であることが確認されたばかりでなく、すべての菌株がコレラ毒素を産生することが確かめられた。さらに引き続き、同様の菌株が南部インドのVellore(26)とMaduraiからも送付され、コレラ毒素産生性が確認された。

この non-O1 コレラ菌によるコレラ様下痢症の流行は、またたく間に近隣に広がり、11月にはカルカッタへと拡大し、翌年夏にはインド全土に広がり、数十万人以上の患者が出たものと推察された (25, 37, 40, 41, 48)。一方バングラデシュでも、International Centre for Diarrhoeal Diseases Research, Bangladesh (ICDDR, B) の研究者達が、1993年1月から同じ様なコレラ毒素産生性の non-O1 コレラ菌によるコレラの流行が、バングラデシュ南部で起こっていることを確認し、3月末までに10万人以上が罹患し、約1,500人の死者を出したことを報告した (3, 7)。

前述したように、従来、コレラを起こすコレラ菌は *V. cholerae* O1 に限られていると考えられていた。non-O1 コレラ菌のなかには、稀にコレラ毒素を産生する菌もあったが、コレラの流行を起こしたという報告はなかった。事態の重要性を認識した NICED の G.B. Nair 博士と ICDDR, B の M.J. Albert 博士は、分離した non-O1 コレラ菌の血清学的性状の検査を、わが国の国立予防衛生研究所に依頼した。また同時に、NICED の G.B. Nair 博士は分離菌の性状の研究を京都大学医学部微生物学教室と国立小児医療研究センターに申し入れた。

4. *Vibrio cholerae* O139 Bengal の誕生

国立予防衛生研究所へ送付されてきたインドの分離株227株とバングラデシュの分離株47株は、いずれも *V. cholerae* の定義に一致する性状を持っていた。また、すでに現地の研究者が確かめていた通り、O1 抗血清にまったく凝集を示さなかった。さらに、コレラ菌 (O1) の A, B, C 因子に対するモノクローナル抗体とも反応しないことが確認された。当時 *V. cholerae* の O 血清型は、O1-O138 の138種類と血清群 Hakata とが確認されていた (51)。しかし、インドおよびバングラデシュのすべての分離株は、既存のいずれの O 血清型にも該当しないことがわかり、しかも全株とも同一の新しい O 血清型に含まれることも確認された。Shimada ら (52) は、以上の成績を踏まえて、インドおよびバングラデシュで分離されたこの non-O1 コレラ菌の血清型を O139 とし、分離された場所がベンガル湾沿いであること

から、“Bengal” という通称名を与え、*Vibrio cholerae* O139 Bengal (O139 ベンガル型コレラ菌) を、インド亜大陸で流行している下痢の原因菌である non-O1 コレラ菌の名称として提案した (2)。同時に、マドラスで分離された MO45 株を参考菌株に指定し、ATCC に寄託した。ATCC は MO45 株を ATCC 51394 として登録した。なお、当時すでに新血清群であることがわかっていた稲葉抗原因子 C を持つ血清群 Hakata の血清型は O140 とした (51)。

5. *V. cholerae* O139 Bengal の性状

V. cholerae O139 Bengal は、TCBS 寒天培地上でコレラ菌 (O1) と同様な黄色集落を作り、また PMT 寒天培地上でも、それらと類似した中心部が褐色の黄色集落を形成する。図1に示した電子顕微鏡像で明らかなように、コレラ菌と同様、やや湾曲したコンマ状の形態を示し、一端に1本の鞭毛を持っている。培地上の集落の形態は、他の *V. cholerae* non-O1 菌株と同様、半透明 (translucent) あるいは混濁型 (opaque), また皺状 (rugose) のものなどが解離してくる。

国立予防衛生研究所に送付されてきた合計306株の *V. cholerae* O139 Bengal の生化学的性状およびフェージ感受性について調べた成績を表1にまとめた。菌株の由来の内訳は、インド由来227株、バングラデシュ由来49株、タイ由来12株、ドイツ由来3株、韓国由来5株、アルゼンチン由来1株、スリランカ由来1株およびわが国由来8株である。また合計306株のうち266株がヒト下痢症からの分離株、23株が湖水、泥土、プランクトンからの分離株、17株がカメからの分離株である。すべての菌株が、*V. cholerae* の性状を示した (白糖非分解2株を含む)。コレラ毒素産生性はアルゼンチンおよびスリランカ由来の各1株 (42, 47) とバングラデシュでカメから分離された1株を除いてすべて陽性であった。なおこれらのコレラ毒素陰性株は、他の菌株と異なり、マンノース陰性 (または遅弱陽性) であった。またバングラデシュおよびわが国のヒト由来各1株 (いずれもコレラ毒素産生性)、バングラデシュのカメおよびアルゼンチンのヒトから分離された各1株 (いずれもコレラ毒素非産生性)

を除くすべての菌株が，vibriostatic agent O/129 (150 μ g) に耐性で，サルファメトキサール・トリメトプリム合剤およびポリミキシン B にも耐性であった。Mukerjee のエルトールフェージ 5 およびクラシカルフェージ IV に対しては，全株が感受性を示さなかったが，カップーフ

フェージを産生するものが見られた。なお，O139 ベンガル型の参考菌株である MO45 (ATCC 51349) 株は硝酸塩を還元しないが，*V. cholerae* で本性状が陰性を示すことは極めて稀である。

V. cholerae O139 Bengal は，分離当初からコトリモキサゾール，ストレプトマイシン，フラゾリ

図 1. *V. cholerae* O139 Bengal の電子顕微鏡写真 (MO45=ATCC 51394)

表 1. *Vibrio cholerae* O139 の生化学的性状

テスト (基質)	305 株 (陽性%)	MO45* ATCC 51394
オキシダーゼ	+ (100)	+
運動性	+ (100)	+
発育: 食塩 (%) 0	+ (100)	+
4	+ (100)	+
6	- (0)	-
O/129 (150 µg) 感受性	- (1)	-
インドール	+ (100)	+
フォゲス・プロスカウエル	+ (100)	+
クエン酸 (シモンズ)	+ (100)	+
硫化水素 (TSI)	- (0)	-
リシンデカルボキシラーゼ	+ (100)	+
オルニチンデカルボキシラーゼ	+ (100)	+
アルギニンジヒドロラーゼ	- (0)	-
フェニルアラニンデアミナーゼ	- (0)	-
ウレアーゼ	- (0)	-
マロン酸	- (0)	-
ゼラチン液化	+ (100)	+
硝酸塩還元	+ (100)	-
ONPG	+ (100)	+
エスクリン分解	- (0)	-
発酵: ブドウ糖, 酸	+ (100)	+
ブドウ糖, ガス	- (0)	-
アラビノース	- (0)	-
マンノース	+ (99)	+
ラフィノース	- (0)	-
ラムノース	- (0)	-
白糖	+ (99)	+
アドニトール	- (0)	-
イノシトール	- (0)	-
ソルビトール	- (0)	-
マンニトール	+ (100)	+
Mukerjee のフェージによる溶菌:		
エルトールフェージ 5	- (0)	-
クラシカルフェージ IV	- (0)	-
コレラ毒素産生性	+ (99)	+
コレラ菌 (O1) 抗血清に対する凝集	- (0)	-
ポリミキシン B (50U)	- (0)	-
ST 合剤 (コトリムキサゾール)	- (1)	-

* *Vibrio cholerae* O139 参考菌株

ドンに耐性であるが、その他の通常用いられる抗生物質には感受性があると報告されていた (46)。Yamamoto ら (68) は、173株の *V. cholerae* O139 Bengal と221株の *V. cholerae* O1 の39種類

の抗生剤に対する感受性試験を行い、両血清型菌ともアジスロマイシン、セフェム、ミノサイクリン、ペネムおよび新しいフルオロキノロンに感受性が高いことを示した。しかし一方で、テトラサ

イクリン、アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシンおよびゲンタマイシンに対する多剤耐性プラスミドを持つ *V. cholerae* O139 Bengal の存在することも報告している (69)。

V. cholerae O139 は、他の non-O1 コレラ菌と同様に、莢膜を持つことが報告されている (28, 65)。Yamamoto ら (67) は、この莢膜の組成が、リポ多糖からなるグリコカリックスで、菌体が自己凝集して組織へ粘着するのに有効に働くことを示した。しかし一方、Meno and Amako (34) は、この莢膜様構造は菌体のリポ多糖鎖が長くなったもので、肺炎双球菌などに見られる本来の意味での莢膜ではないと報告していて、現在のところ、*V. cholerae* O139 が *V. cholerae* O1 と異なり、莢膜を持っているかどうかは、結論が出ていない。

6. *V. cholerae* O139 Bengal が産生するコレラ毒素

V. cholerae O139 Bengal がコレラ毒素を産生することは、本菌発見のきっかけとなった。従来、non-O1 コレラ菌にはコレラ毒素を産生する菌が極めて少ないことがわかっていたが、Ramamurthy ら (45) がカルカッタ市立伝染病院にコレラで入院した患者から 5 年間にわたって分離した non-O1 コレラ菌のコレラ毒素産生性を調べた成績でも、このことが確認されていた。ところが *V. cholerae* O139 Bengal は、当初の患者分離株のすべてがコレラ毒素を産生したばかりでなく (3, 7, 39, 46)、環境分離株もほとんどがコレラ毒素産生性であった (15, 23)。コレラ毒素の産生性はビーズ ELISA (60) や RPLA (4) で確認されたばかりでなく、抗コレラ毒素-IgG での中和でも証明された (46)。

V. cholerae O139 Bengal が産生するコレラ毒素は、エルトール型コレラ菌が産生するコレラ毒素と同一であることがその後の研究で明らかになった。すなわち、コレラ毒素の産生性は、Iwanaga ら (24) がエルトール型コレラ菌のコレラ毒素産生性を促進すると報告した培地で、大量に産生され (18, 64)、しかもコレラ毒素遺伝子の塩基配列はエルトール型菌が保有するコレラ毒素遺伝子の塩基配列と同一であった (39)。さらに Hall ら (18) は *V. cholerae* O139 Bengal

から精製したコレラ毒素の物理化学的性状を調べ、O1 型菌が産生するコレラ毒素との同一性を確認した。

コレラ毒素の他に、*V. cholerae* O139 Bengal は、*V. cholerae* O1 と同様、zonula occludens toxin や accessory cholera toxin, eltor hemolysin をコードする遺伝子を持つことも確認されている (31)。

7. *V. cholerae* O139 Bengal の同定

V. cholerae O139 の分離は、*V. cholerae* O1 の場合と同様に行う。両者の鑑別は、O1 および O139 に対する抗血清を用いた凝集反応による。従って、分離培地上にこれらの菌を疑う集落が認められた場合には、O1 および O139 に対する抗血清を用いてスライド凝集テストを行い、推定同定をする。さらに、それと並行して生化学的性状を確認すると共に、コレラ毒素の産生性を調べる。

凝集反応に用いる抗 O139 血清は特異性が高いことが不可欠である。*V. cholerae* O139 の参考菌株 (MO45=ATCC 51394) の加熱 (100°C, 2 時間) 抗原でウサギを免疫して作製した抗血清は、*V. cholerae* O22 および O155 との強い交差反応が認められる。また R 抗体もかなり含まれている。従って、特異性の高い抗 O139 血清を作製するためには、これらの菌株との交差反応を吸収操作によって完全に取り除かなければならない (50)。なお、抗 O139 血清が必要な場合には国立予防衛生研究所に連絡されたい。またデンカ生研から市販されている。

V. cholerae O139 に対する特異性という点から、最近開発された O139 抗原に対するモノクローナル抗体 (14, 43) は、本菌の同定に有用である。Qadri ら (44) は、抗 O139 モノクローナル抗体を、抗 O1 モノクローナル抗体で報告されている SMART 試験 (19) に適用し、特異性の高い迅速同定試薬として利用できると報告している。O139 ベンガル型コレラ菌に特異的な DNA プローブの報告も行われている (10, 62)。なかでも Waldor and Mekalanos (62) が報告したプロローブについては、Nair ら (36) が O139 ベンガル型コレラ菌に特異的であることを証明しており、検査に利用できると考えられる。なお、

V. cholerae O139 菌株をコレラの原因菌と同定するためには、分離菌株が O139 抗血清に強く凝集することに加えて vibriostatic agent O/129 およびサルファメトキザール・トリメトプリム合剤に耐性で、かつマンノースを発酵することは重要な性状であり、さらにコレラ毒素を産生することの確認も必須である。

8. *V. cholerae* O139 Bengal (O139 ベンガル型コレラ菌) による下痢症の臨床症状

V. cholerae O139 Bengal (O139 ベンガル型コレラ菌) による下痢症の臨床症状は、コレラ毒素産生性のコレラ菌 (O1) による従来のコレラの臨床症状と基本的には同様であることがわかった。すなわち、カルカッタの伝染病院に入院した O139 ベンガル型コレラ菌が分離された 113 症例 (年齢 1 歳半から 75 歳, 平均 34 歳, 成人の感染者が目立つ) の下痢患者について調べた報告 (5) によれば、近年のエルトールコレラ菌によるコレラよりも、一般的にその臨床症状は重症であるが、臨床症状はコレラそのものであった。特徴としては、激しい嘔吐 (92%) および重度の脱水 (85%) が著明であった。これらの観察に基づいて、Bhattacharya ら (5) は、O139 ベンガル型コレラ菌による下痢症をコレラ菌 (O1) による下痢症と同じコレラであると結論した。

インドで発生するエルトールコレラ菌による最近のコレラは、比較的軽症であり、死亡者が出ることは稀になっていたが、O139 ベンガル型コレラ菌による症例での死亡率は約 3% と高かった。O139 ベンガル型コレラ菌による急性期コレラ患者の血清中の O1 型菌に対する vibriocidal 抗体および抗コレラ毒素抗体を調べた成績 (54) によると、これらの抗体価が相当高い患者が多い。このことは O1 菌体やコレラ毒素に対する抗体が、O139 ベンガル型コレラ菌による感染に対して感染防御効果を示さなかったことを示唆している。コレラが絶えず流行している地域では、コレラ菌 (O1) に対する免疫の保有者が多いと考えられるものの、O139 ベンガル型コレラ菌に対してはまったく無防備状態であったものと思われる。その結果、O139 ベンガル型コレラ菌に罹患した人々

の臨床症状が重症の経過をとり、また死亡率も高くなったものと推察できる。

9. O139 ベンガル型コレラ菌によるコレラの流行状況

1992 年 10 月にインド南部のマドラスで始まった流行 (11) は、ベンガル湾沿いの近隣地域へ広がり、またたく間に内陸部や西海岸地域にも波及し、インド全土に広がった (25, 37, 40, 41, 48)。図 2 は、O139 ベンガル型コレラ菌の分離をインドのコレラリファレンスセンターである NICED が確認した都市を、分離の年月を付して示し、流行が矢印に沿って拡大した可能性を推定したものである。流行がすさまじい勢いで拡大したことが示されている。

さらに特筆すべきことは、流行の拡大と共に、コレラ菌 (O1) の分離率が激減したことである。例えば図 3 は、カルカッタ市立伝染病院においてコレラ患者から分離した *V. cholerae* を血清型別に分けて示したものであるが、1992 年 11 月に、O139 ベンガル型コレラ菌によるコレラの初発患者を確認して以来、急速に O139 ベンガル型コレラ菌の分離が増加し、1993 年に入ると、コレラ菌 (O1) がほとんど分離されなくなり、O139 ベンガル型コレラ菌に置き換わってしまった。しかしながら、1993 年 7 月からは再びコレラ菌 (O1) が分離されるようになり、1994 年になると O1 型菌によるコレラ患者の入院が増えはじめ、現在はコレラ菌 (O1) によるコレラが圧倒的に多くなっている。しかし一方で、ペロア市の伝染病院における入院患者の調査では、一時減少した O139 ベンガル型コレラ菌の分離率が増えはじめているといわれ (27)、コレラ菌 (O1) と O139 ベンガル型コレラ菌とが共存しているかのようである。今後インド亜大陸でのコレラ菌 (O1) と O139 ベンガル型コレラ菌の動向には十分な注意が必要である。

O139 ベンガル型コレラ菌によるコレラは、当然のことながら近隣諸国へ侵入し、現在までに、タイ (8)、ネパール、パキスタン (13)、マレーシア、ミャンマ、中国、サウジアラビアおよびスリランカでの分離が確認されている。マドラスの流行の際に分離された菌株と、インド各地やタ

イ、ネパール、マレーシア、ミャンマ、中国などで分離された菌株のパルスフィールドゲル電気泳動による解析から、流行の拡大は同一クローンのO139 ベンガル型菌によるものと考えられる (30, 未発表データ)。またアメリカ (59), 香港およびシンガポール (9) ではインドからの旅行者から、英国 (6) ではインドおよびバングラデシュの旅行者から、スイス (1), エストニアおよび

ドイツ (42) ではインド、パキスタンからの旅行者から O139 ベンガル型コレラ菌が分離されている。また1994年には、韓国で、タイからの多数の帰国者およびシンガポールから来航した航空機の浄化槽から O139 ベンガル型コレラ菌が分離された。今後中近東へ、さらにはアフリカ大陸へと流行が拡大して行くことが予想され、第8次コレラパンデミーになる可能性が考えられる

図2. インドにおけるO139ベンガル型コレラ菌によるコレラの流行拡大推定図

図3. カルカッタ市立伝染病院でコレラ患者より分離したコレラ菌の血清型別分布状況

(29, 37, 55)。

一方わが国では、1993年4月、埼玉県でインドへの旅行者(56歳の男性)から初めてO139ベンガル型菌が分離され(32)、次いで7月には長野県でネパールからの来訪者(28歳の男性)から分離された(35)。これらの2症例は激症のコレラ様症状を呈した。その後、10月にインド、タイから帰国した栃木県の旅行者(22歳の男性)からO139ベンガル型コレラ菌が分離されたが、この症例では、発熱が見られたものの下痢症状は軽度であった。これら3事例はいずれもインド亜大陸で罹患したものと推定されたが、1994年2月から4月までに報告された4事例(青森県の52歳の女性;大阪府の20歳の女性;神奈川県61歳の女性;山口県の42歳の男性)は、いずれもタイで感染した患者と推定された。前述の韓国での輸入症例とも考え合わせると、タイにおいても、O139ベンガル型コレラ菌によるコレラの流行がかなり進行しているものと推定される。その後8月にバングラデシュ(栃木県の64歳の男性)、また8月および10月にはインド(川崎市の23歳の女性、東京都の28歳の男性)からの帰国者か

らO139ベンガル型コレラ菌が分離されている。さらに10月には、中国旅行者からの分離も確認されている。わが国へのこのような輸入症例から推定しても、O139ベンガル型コレラ菌によるコレラは、東南アジア諸国に広く蔓延していると考えられ、今後も疫学調査を継続することが必要であろう。

10. WHO の対応

O139ベンガル型コレラ菌は、その感染力、コレラ毒素産生性において、従来のコレラ菌(O1)との差が認められない(37, 39)。また臨床症状も典型的なコレラである(5)。WHOは、1993年5月14日発行のWeekly Epidemiological Record(66)で、*V. cholerae* O139 Bengalによる下痢症患者および死亡事例を、コレラとして届け出るよう勧告した。しかしながら、実際には、すべてのコレラ発生地で、後述のような方法で、*V. cholerae* O139 Bengalを同定することは不可能なことから、血清型別(O1およびO139)による届け出は要求していない。

11. わが国の対応

現在のところ、わが国では *V. cholerae* O139 Bengal は *V. cholerae* non-O1 の範疇に入り、本菌に起因する下痢症患者は NAG ビブリオ下痢症として取り扱われる。従って、コレラ患者としては認定していない。しかしながら、本菌の感染力は強く、またその罹患者はかなり重症のコレラになることが稀ではないことから、従来のコレラ菌 (O1) によるコレラと同様に、O139 ベンガル型コレラ菌による下痢症にも十分注意を払う必要がある。従って、下痢症患者から本菌を疑う菌株が分離された場合には、速やかに当該の地方衛生研究所または国立予防衛生研究所にその確認を依頼し、迅速に二次感染の予防等の対策をとることが必要である。

12. お わ り に

V. cholerae O139 Bengal (ベンガル型コレラ菌) によるコレラの流行の概略と、関連した O139 ベンガル型コレラ菌の性状および同定法を概説した。O139 ベンガル型コレラ菌は、血清学的に新型菌であるばかりでなく、種々の性状が、従来のコレラ菌 (O1) とは異なっていることが明らかになるにつれ、世界中の多くの研究者が競って研究を始めている。すでに O139 ベンガル型菌のリボ多糖の構成および構造についても、興味深い成績が報告されており (20)、ワクチン開発研究も進んでいる (53, 61, 63)。今後は、流行の疫学とともに、O139 ベンガル型菌の性状の分子生物学的、分子遺伝学的研究の一層の発展が期待され、ひいては有効なワクチンの開発が期待される。

文 献

- 1) Abteilungen Medizin (1993): *Vibrio cholerae* der Serogruppe O139: ein neuer Choleraerreger mit epidemischen Potential in indischen Subkontinent. Bull. Bundersamtes Gesundheitswesen **38**, 676-678.
- 2) Albert, M.J. (1993): Personal reflections on the discovery of *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal: A tribute to team work and International collaboration. J. Diar. Dis. Res. **11**, 207-210.
- 3) Albert, M.J., Siddique, A.K., Islam, M.S., Faruqur, A.S.G., Ansaruzzaman, M., Faruqur, S.M., Sack, R.B. (1993): Large outbreak of clinical cholera due to *Vibrio cholerae* non-O1 in Bangladesh. Lancet **341**, 704.
- 4) Almeida, R.J., Hickman-Brenner, F.W., Sowers, E.G., Puhr, N.D., Farmer III, J.J., Wachsmuth, I.K. (1990): Comparison of a latex agglutination assay and an enzyme-linked immunosorbent assay for detecting cholera toxin. J. Clin. Microbiol. **28**, 128-130.
- 5) Bhattacharya, S.K., Bhattacharya, M.K., Nair, G.B., Dutta, D., Ramamurthy, T., Garg, S., Saha, P.K., Dutta, P., Mandal, B.K., Shimada, T., Takeda, Y., Deb, B.C. (1993): Clinical profile of acute diarrhoea cases infected with the new epidemic strain of *Vibrio cholerae* O139: designation of the disease as cholera. J. Infect. **27**, 11-15.
- 6) Cheasty, T., Rowe, B., Said, B. (1993): *Vibrio cholerae* serogroup O139 in England and Wales. Brit. Med. J. **301**, 1007.
- 7) Cholera Working Group, International Centre for Diarrhoeal Diseases Research, Bangladesh (1993): Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal. Lancet **342**, 387-390.
- 8) Chongsa-nguan, M., Chaicumpa, W., Moolasart, P., Kandhasingha, P., Shimada, T., Kurazono, H., Takeda, Y. (1993): *Vibrio cholerae* O139 Bengal in Bangkok. Lancet **342**, 430-431.
- 9) Committee on Epidemic Diseases (1993): The infectious diseases situation in September 1993. Epidemiol. News Bull. **19**, 59.
- 10) Comstock, L.E., Maneval Jr, D., Panigrahi, P., Joseph, A., Levine, M.M., Kaper, J.B., Morris Jr, J.G., Johnson, J.A. (1995): The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. Infect. Immun. **63**, 317-323.
- 11) Dhamodaran, S., Ananthan, S., Kuganantan, P. (1995): A retrospective analysis of the Madras epidemic of non-O1 *Vibrio cholerae* new serogroup O139 Bengal. Ind. J. Med. Res. **101**, 94-97.
- 12) Finkelstein, R.A. (1973): Cholera. CRC Crit. Rev. Microbiol. **2**, 553-623.
- 13) Fisher-Hoch, S.P., Khan, A., Haq, I.U., Khan, M.A., Mintz, E.D. (1993): *Vibrio cholerae* O139 in Karachi, Pakistan. Lancet **342**, 1422-1423.
- 14) Garg, S., Ramamurthy, T., Mukhopadhyay, A.K., Deb, B.C., Nair, G.B., Shimada, T., Takeda, T.,

- Huq, A., Colwell, R.R., Takeda, Y. (1994): Production and cross-reactivity patterns of a panel of high affinity monoclonal antibodies to *Vibrio cholerae* O139 Bengal. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **8**, 293-298.
- 15) Ghosh, A.R., Koley, H., De, D., Garg, S., Bhattacharya, M.K., Bhattacharya, S.K., Nair, G.B., Shimada, T., Takeda, T., Takeda, Y. (1994): Incidence and toxigenicity of *Vibrio cholerae* in fresh water lake during the epidemic of cholera caused by serogroup O139 Bengal in Calcutta, India. *FEMS Microbiol. Ecol.* **14**, 285-291.
 - 16) Glass, R.I., Claeson, M., Blake, P.A., Waldman, R.J., Pierce, N.F. (1991): Cholera in Africa: lessons on transmission and control for Latin America. *Lancet* **338**, 791-795.
 - 17) Glass, R.I., Libel, M., Brandling-Bennett, A.D. (1992): Epidemic cholera in Americas. *Science* **256**, 1524-1525.
 - 18) Hall, R.H., Khambaty, F.M., Kothary, M.H., Keasler, S.D., Hall, B.D. (1994): *Vibrio cholerae* non-O1 serogroup associated with cholera gravis genetically and physiologically resembles O1 El Tor cholera strains. *Infect. Immun.* **62**, 3859-3863.
 - 19) Hasan, J.A., Huq, A., Tamplin, M.L., Siebeling, R.J., Colwell, R.R. (1994): A novel kit for rapid detection of *Vibrio cholerae* O1. *J. Clin. Microbiol.* **32**, 249-252.
 - 20) Hisatsune, K., Kondo, S., Isshiki, Y., Iguchi, T., Kawamata, Y., Shimada, T. (1993): O-antigenic lipopolysaccharide of *Vibrio cholerae* O139 Bengal, a new epidemic strain for recent cholera in the Indian subcontinent. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **196**, 1309-1315.
 - 21) Hugh, R., Feeley, J.C. (1972): Report (1966-1970) of the Subcommittee on Taxonomy of Vibrios to the International Committee on Nomenclature of Bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **22**, 123.
 - 22) Hugh, R., Sakazaki, R. (1972): Minimal number of characters for the identification of *Vibrio* species, *Vibrio cholerae* and *Vibrio parahaemolyticus*. *Publ. Hlth. Lab.* **30**, 133-137.
 - 23) Islam, M.S., Hasan, M.K., Miah, M.A., Yunus, M., Zaman, K., Albert, M.J. (1994): Isolation of *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal from the aquatic environment in Bangladesh. *Appl. Environ. Microbiol.* **60**, 1684-1686.
 - 24) Iwanaga, M., Yamamoto, K., Higa, N., Ichinose, Y., Nakasone, N., Tanabe, M. (1986): Culture conditions for stimulating cholera toxin production by *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Microbiol. Immunol.* **30**, 1075-1083.
 - 25) Jalgaonkar, S.V., Fule, R.P. (1994): Cholera outbreak due to *Vibrio cholerae* serogroup O139 in Yavatmal (Maharashtra) in March-July, 1993. *Ind. J. Med. Res.* **99**, 101.
 - 26) Jesudason, M.V., John, T.J. (1993): Major shift in prevalence of non-O1 and El Tor *Vibrio cholerae*. *Lancet* **341**, 1090-1091.
 - 27) Jesudason, M.V., Samuel, R., John, T.J. (1994): Reappearance of *Vibrio cholerae* O1 and concurrent prevalence of O1 and O139 in Vellore, south India. *Lancet* **344**, 335-336.
 - 28) Johnson, J.A., Salles, C.A., Panigrahi, P., Albert, M.J., Wright, A.C., Johnson, R.J., Morris Jr, J.G. (1994): *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal is closely related to *Vibrio cholerae* O1 El Tor but has important differences. *Infect. Immun.* **62**, 2108-2110.
 - 29) Kaper, J.B., Morris Jr, J.G., Levine, M.M. (1995): Cholera. *Clin. Microbiol. Rev.* **8**, 48-86.
 - 30) Kurazono, H., Okuda, J., Takeda, Y., Nair, G.B., Albert, M.J., Sack, R.B., Chongsanguan, M., Chaicumpa, W. (1994): *Vibrio cholerae* O139 Bengal isolated from India, Bangladesh and Thailand are clonal as determined by pulsed-field gel electrophoresis. *J. Infect.* **29**, 233-235.
 - 31) Kurazono, H., Pal, A., Bag, P.K., Nair, G.B., Karasawa, T., Mihara, T., Takeda, Y. (1995): Distribution of genes encoding cholera toxin, zonula occludens toxin, accessory cholera toxin, and El Tor hemolysin in *Vibrio cholerae* of diverse origins. *Microbiol. Pathog.* **18**, 231-235.
 - 32) 倉園貴至, 山田文也, 山口正則, 大関遙子, 奥山雄介, 伊藤建一郎, 島田俊雄 (1994): 海外旅行者下痢症例から分離された *Vibrio cholerae* の新しい血清型 O139 について. *感染症学雑誌* **68**, 8-12.
 - 33) Lacey, S.W. (1994): Cholera: calamitous past, ominous future. *Clin. Infect. Dis.* **20**, 1409-1419.
 - 34) Meno, Y., Amako, K. (1994): The biological meaning of the capsule-like layer in *Vibrio cholerae* O139. In Abstract of the 30th Joint Conference US-Japan Cooperative Medical Science Program, Cholera and Related Diarrheal Diseases Panel, December 6-8, 1994, Fukuoka, Japan, p. 67-71.
 - 35) 村松紘一, 山岸智子 (1993): *Vibrio cholerae* O139 によるコレラ様下痢症患者の発生—長野県. *病原微生物検出情報* **14**, 221.
 - 36) Nair, G.B., Bag, P.K., Shimada, T., Ramamurthy,

- T., Takeda, T., Yamamoto, S., Kurazono, H., Takeda, Y. (1995): Evaluation of DNA probes for specific detection of *Vibrio cholerae* O139 Bengal. J. Clin. Microbiol. **33**, 2186–2187.
- 37) Nair, G.B., Ramamurthy, T., Bhattacharya, S.K., Mukhopadhyay, A.K., Garg, S., Bhattacharya, M.K., Takeda, T., Shimada, T., Takeda, Y., Deb, B.C. (1994): Spread of *Vibrio cholerae* O139 Bengal in India. J. Infect. Dis. **169**, 1029–1034.
 - 38) Nair, G.B., Sarkar, B.L., De, S.P., Chakraborti, M.K., Bhadra, R.K., Pal, S.C. (1988): Ecology of *Vibrio cholerae* in the freshwater environs of Calcutta, India. India. Microbiol. Ecol., **15**, 203–216.
 - 39) Nair, G.B., Shimada, T., Kurazono, H., Okuda, J., Pal, A., Karasawa, T., Mihara, T., Uesaka, Y., Shirai, H., Garg, S., Saha, P.K., Mukhopadhyay, A.K., Ohashi, T., Tada, J., Nakayama, T., Fukushima, S., Takeda, T., Takeda, Y. (1994): Characterization of phenotypic, serological and toxigenic traits of *Vibrio cholerae* O139 Bengal. J. Clin. Microbiol. **32**, 2775–2779.
 - 40) Narang, P., Mendiratta, D.K., Kannathe, J., Ramnani, V.K., Wasekar, V., Deotale, V. (1994): Characteristics of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated in Sevagram (Maharashtra) during April–August 1993. Ind. J. Med. Res. **99**, 103.
 - 41) Prabhakar, H., Lal, M. Kaur, H. (1994): Outbreak of gastroenteritis due to a new strain of non O group 1 *Vibrio cholerae*, in Ludhiana in May–August 1993. Ind. J. Med. Res. **99**, 107.
 - 42) Prager, R., Streckel, W., Stephan, R., Bockemuhl, J., Shimada, T., Tschape, H. (1994): Genomic fingerprinting of *Vibrio cholerae* O139 from Germany and south-Asia in comparison with strains of *Vibrio cholerae* O1 and other serogroups. Med. Microbiol. Lett. **3**, 219–227.
 - 43) Qadri, F., Azim, T., Chowdhury, A., Hossain, J., Sack, R.B., Albert, M.J. (1994): Production, characterization, and application of monoclonal antibodies to *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal. Clin. Diagn. Lab. Immunol. **1**, 51–54.
 - 44) Qadri, F., Hasan, J.A.K., Hossain, J., Chowdhury, A., Begum, Y.A., Azim, T., Loomis, L., Sack, R.B., Albert, M.J. (1995): Evaluation of the monoclonal antibody-based kit Bengal SMART for rapid detection of *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal in stool samples. J. Clin. Microbiol. **33**, 732–734.
 - 45) Ramamurthy, T., Bag, P.K., Pal, A., Bhattacharya, S.K., Bhattacharya, M.K., Sen, D., Shimada, T., Takeda, T., Takeda, Y., Nair, G.B. (1993): Virulence patterns of *Vibrio cholerae* non-O1 strains isolated from hospitalized patients with acute diarrhoea in Calcutta, India. J. Med. Microbiol. **39**, 310–317.
 - 46) Ramamurthy, T., Garg, S., Sharma, R., Bhattacharya, S.K., Nair, G.B., Shimada, T., Takeda, T., Karasawa, T., Kurazono, H., Pal, A., Takeda, Y. (1993): Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. Lancet **341**, 703–704.
 - 47) Rivas, M., Toma, C., Millwebsky, E., Caffer, M.I., Galas, M., Varela, P., Tous, M., Bru A, M., Binsztein, N. (1993): Cholerae in relation to the “eighth pandemic”. Lancet **342**, 926–927.
 - 48) Sabherwal, U., Sikka, R. (1994): Emergence of *Vibrio cholerae* serogroup O139 in Haryana in May–June 1993. Ind. J. Med. Res. **99**, 105.
 - 49) Sepulveda, J., Gomez-Dantes, H., Bronfman, M. (1992): Cholera in the Americas : An overview. Infection **20**, 243–248.
 - 50) Shimada, T., Arakawa, E., Itoh, K., Nakazato, T., Okitsu, T., Yamai, S., Kusum, M., Nair, G.B., Takeda, Y. (1994): Two strains of *Vibrio cholerae* non-O1 possessing somatic (O) antigen factors in common with *V. cholerae* serogroup O139 synonym “Bengal”. Curr. Microbiol. **29**, 331–333.
 - 51) Shimada, T., Arakawa, E., Itoh, K., Okitsu, T., Matsushima, A., Asai, Y., Yamai, S., Nakazato, T., Nair, G.B., Albert, M.J., Takeda, Y. (1994): Extended serotyping scheme for *Vibrio cholerae*. Curr. Microbiol. **28**, 175–178.
 - 52) Shimada, T., Nair, G.B., Deb, B.C., Albert, M.J., Sack, R.B., Takeda, Y. (1993): Outbreak of *Vibrio cholerae* non-O1 in India and Bangladesh. Lancet **341**, 1347.
 - 53) Tacket, C.O., Morris Jr, J.G., Losonsky, G.A., Nataro, J.P., Michalski, J., Comstock, L., Kaper, J.B., Levine, M.M. (1994): Volunteer studies investigating the pathogenicity of *Vibrio cholerae* O139 and the protective efficacy conferred by both primary infection and by vaccine strain CVD112. In Abstract of the 30th Joint Conference U.S.–Japan Cooperative Medical Science Program, Cholera and Related Diarrheal Disease Panel, December 6–8, 1994, Fukuoka, Japan, P. 142–147.
 - 54) Takeda, T., Ramamurthy, T., Chowdhury, A.S., Dutta, D., Bhattacharya, S.K., Deb, B.C., Nair, G.B., Takeda, Y. (1994): *Vibrio cholerae* O1

- vibriocidal and anti-cholera toxin antibodies in O139 Bengal cholera patients. *J. Infect.* **29**, 233-235.
- 55) 竹田美文 (1993): 新型コレラ菌 (ベンガル型) によるコレラ大流行. *日本医事新報* **3626**, 29-32.
- 56) 竹田美文 (1993): コレラ. *臨床と微生物* **20**, 549-555.
- 57) 竹田美文, 三輪谷俊夫 (1983): コレラ, ビブリオ感染症—腸炎ビブリオ・コレラ菌・毒素原性大腸菌, P. 99-203, 東京, 医歯薬出版.
- 58) Tauxe, R.V., Blake, P.A. (1992): Epidemic cholera in Latin America. *J. Amer. Med. Assoc.* **267**, 1388-1390.
- 59) Tormey, M., Mascola, L., Kilman, L., Nagami, P., DeBess, E., Abott, S., Rutherford III, G.W. (1993): Imported cholera associated with a newly described toxigenic *Vibrio cholerae* O139 strain. *Morb. Mort. Wkly Rep.*, **42**, 501-503.
- 60) Uesaka, Y., Otsuka, Y., Kashida, M., Oku, Y., Horigome, K., Nair, G.B., Pal, S.C., Yamasaki, S., Takeda, Y. (1992): Detection of cholera toxin by a highly sensitive bead-enzyme linked immunosorbent assay. *Microbiol. Immunol.* **36**, 43-53.
- 61) Waldor, M.K., Coster, T.S., Killeen, K.P., Beattie, D.T., Spriggs, D.R., Kenner, J., Gardel, C.L., Trofa, A., Sadoff, J.C., Taylor, D.N., Mekalanos, J.J. (1994): *Vibrio cholerae* O139: Genetic analysis, immunology, and volunteer studies of live attenuated vaccines. In Abstract of the 30th Joint Conference U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program, Cholera and Related Diarrheal Disease Panel, December 6-8, 1994, Fukuoka, Japan, p. 148-153.
- 62) Waldor, M.K., Mekalanos, J.J. (1994): *Vibrio cholerae* O139 specific gene sequence. *Lancet* **343**, 1366.
- 63) Waldor, M.K., Mekalanos, J.J. (1994): Emergence of a new cholera pandemic: molecular analysis of virulence determinants in *Vibrio cholerae* O139 and development of a live vaccine prototype. *J. Infect. Dis.* **170**, 278-283.
- 64) Waldor, M.K., Mekalanos, J.J. (1994): ToxR regulates virulence gene expression in non-O1 strains of *Vibrio cholerae* that cause epidemic cholera. *Infect. Immun.* **62**, 72-78.
- 65) Weintraub, A., Widmalm, G., Jansson, P.-E., Jansson, M., Hultenby, K., Albert, M.J. (1994): *Vibrio cholerae* O139 Bengal possesses a capsular polysaccharide which may confer increased virulence. *Microb. Pathogen.* **16**, 235-241.
- 66) World Health Organization (1993): Epidemic diarrhoea due to *Vibrio cholerae* non-O1. *Wkly Epidemiol. Rec.* **68**, 141-142.
- 67) Yamamoto, T., Albert, M.J., Sack, R.B. (1994): Adherence to the human small intestines of capsulated *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol. Lett.* **119**, 229-236.
- 68) Yamamoto, T., Nair, G.B., Albert, M.J., Parodi, C.C., Takeda, Y. (1995): Survey of in vitro susceptibilities of *Vibrio cholerae* O1 and O139 to antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 241-244.
- 69) Yamamoto, T., Nair, G.B., Takeda, Y. (1995): Emergence of tetracycline resistance due to a multiple drug resistance plasmid in *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **11**, 131-136.
- 70) Zinnaka, Y. (1971): Characterization of vibrios isolated from the cases of cholera-like diarrheal disease in the Sudan. *J. Egypt. Public Health Assoc.* **46**: 161-174.