内科学の展望（第15回）消化管疾患の診断と治療 最近の進歩

司会 山形大学医学部第二内科 石川 誠

III. 炎症性腸疾患

6. 感染性腸炎と抗生物質起因性大腸炎

慶応義塾大学医学部内科 土屋雅春

感染性腸炎に関する研究の歴史は、人類が疾患と微生物との因果関係を科学的に実証し、その病態生理の解明、治療法の確立に心血を注いだ闘いの歴史である。この間、病原微生物に対する武器として抗生物質が登場した時この闘いに終止符が打たれるのではないかと思われたが、この夢は耐性菌の出現さらには抗生物質に起因する大腸炎が認識されるに及び、碎かれるに至った。さらに近年、AIDSなど新しい疾病の出現とともに、感染性腸炎の病原微生物のスペクトラムも驚異的に広がっており、その闘いの歴史は新しい局面をむかえようとしている。

このような背景を念頭におき、感染性腸炎ならびに抗生物質起因性腸炎の発症機序、病態、そして治療につき興味ある問題を取上げ解説したい。

1. 感染性腸炎

急性感染性腸炎は表1に挙げるように多くの病原体によっておこる。細菌性のものは、細菌が腸上皮細胞に侵入して増殖することにより生ずる細胞侵入型、腸管内で増殖した細菌より産生された毒素による生体内毒素産生型、および食品内で細菌が増殖して産生した毒素をヒトが摂取することによる食品内毒素産生型の3つに分類される。細胞侵入型は保菌者や保菌動物の便で汚染された食品より感染し、比較的長い潜伏期をもつ。これに

対し食中毒型は比較的短い潜伏期で発症する。その他、ウイルス、原虫、真菌によるものなどがあるが、赤痢アメーバは輸入伝染病の観点から、また真菌や寄生虫はcompromized host、特にAIDSにみられることが注目される。

日本における感染性腸炎の発症件数をみると、腸炎ビブリオが最も多く（1985年に519件、患者数14006人）、ブドウ球菌（163件、4968人）、サルモネラ菌（82件、2412人）と続き、これにキャンピロバクターと病原大腸菌を合わせ全体の90%以上を占める。また小児では、サルモネラやキャンピロバクターが多くみられるのに対し、成人では腸炎ビブリオが大部分であるという特徴がある。

最近の動向として、海外からの帰国者、入国者による輸入感染症が増加していることが挙げられ、特に細菌性赤痢では約半数が輸入例と考えられる。ここで著者らが日米医学協力研究会コレラ専門部会にて臨床的基礎的研究にたづさわってきたコレラ下痢症をとり挙げ最近の知見について述べる²⁾。

1884年、長崎県での大流行を機会に、初めて日本でコレラ菌を発見し予防行政に尽くしたのは北里柴三郎博士であるが、コレラ下痢症の機序が分子レベルで解明される契機は1960年代のEltor型

Review on Internal Medicine (1987) Recent Progress in Diagnosis and Treatment of Digestive Diseases.

III. Inflammatory bowel diseases.

Chairman: Makoto ISHIKAWA, The Second Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata.

6. Infectious diarrhea and antibiotics-associated colitis.

Masaharu TSUCHIYA, The Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo.

表 1. 感染性腸炎の分類

病 型	感 染 源	潜 伏 期
I 細菌性		
A 細胞侵入型	細菌性赤痢 病原大腸菌下痢症 サルモネラ腸炎 キャンピロバクター腸炎 エルシニア腸炎 コレラ	糞口感染 6~24 h 禽獣肉, ペット(ミドリガメ) 7~72 h 家畜の肉, ミルク 3~11 h ブタ肉, 16~48 h 魚介類, 河川 1~5 日
B 生体内毒素産生型	腸炎ビブリオ腸炎 毒素原性大腸菌下痢症 Clostridium difficile腸炎 ブドウ球菌腸炎 ウェルシュ菌腸炎 ボツリヌス腸炎	抗生物質性下痢 7~10 日 汚染食品(弁当など) 3~24 h 肉製品 6~24 h いずし, 缶詰 2h~3 日
C 食品内毒素産生型		
II ウィルス性	Reovirus, rotavirus, 冬季乳児下痢症) Parvovirus, Enterovirus, Adenovirus	2~4 日
III 原虫性	アメーバ赤痢 Giardia lamblia	
IV 真菌, 寄生虫性など	Candida, Isospora Cryptosporidium 回虫, 鉤虫

図 1. Cholera toxinによる分泌性下痢の機序⁴⁾

コレラが世界的に流行したことによる。

コレラ下痢症はコレラ菌の産生するコレラ毒素により惹起される。コレラ毒素は分子量84000の蛋白質で、A(active)とB(binding)の2つのsubunitからなり、B subunitが上皮細胞膜に存在するGanglioside GM1の特異的レセプターに結合するが、最近教室の森田により³⁾細胞膜のglycoproteinもレセプターになることが明らかにされた。A-subunitはその後細胞内へ入り、basolateral membraneに豊富に存在するadenyl cyclaseを活性化し、細胞内cyclic AMPの上昇をもたらす。cyclic AMP濃度が上昇すると、それがcyclic AMP dependent protein kinase (A-kinase)を活性化し、さらに上皮細胞内の未知な物質をリン酸化し、上皮細胞膜でのNa⁺-Cl⁻輸送を抑制し、Cl⁻分泌を増強し過分泌が生ずる(図1)⁴⁾。Cyclic AMPを介する下痢の発症機序は、コレラ毒素のみならず、大腸菌の易熱性エンテロトキシン(LT)、VIP、脂肪酸、胆汁酸によって生ずる下痢にも関与していることが知られ、臨床的にも注目を浴びている。

コレラ毒素の空腸内投与によるラットの分泌性

下痢の実験で、著者らはこの下痢が、somatostatinやloperamide(ロベミン)で抑制されることを最近明らかにした(図2)⁵⁾。コレラ毒素は粘膜内cyclic AMPを上昇させるが、興味深いことにこれら薬物は粘膜のcyclic AMP濃度の上昇に関係なく作用する。さらにラット小腸より分離した刷子縁(brush border)を用いてA-kinase活性にこれら薬物が影響を及ぼすか否かをin vitroでみたが、A-kinaseへの直接作用はみられなかった。このことはsomatostatinやloperamideはcyclic AMPとは別の機序を介して小腸分泌過程を抑制していることを示唆している。

他方、アセチルコリンやセロトニンによる下痢はcalcium-calmodulin系を介して生ずる。Ca²⁺-calmodulin系が、A-kinaseの活性化の後、それと連動して働いており、somatostatinやloperamideがそこへ作用している可能性もある。このような薬物は治療的に使える可能性もありさらに検討を進めたい。

さて、細胞レベルでの水電解質の分泌機序がある程度理解できたとしても、実際の著者らのフィ

図2. ラット小腸ループにおけるコレラトキシン(CT)惹起性分泌性下痢と粘膜内cyclic AMP, cyclic AMP依存性protein-kinase活性, 一ソマトスタチン(ST)とロベラマイド(Lop)の影響—

リピンやバングラディッシュでのヒトコレラ症の経験から、実験モデルと実際の患者の病態の間にギャップが存在することに気付く。小腸内視鏡でコレラ症患者の空腸を観察すると、蠕動運動の著明な亢進とともに、浮腫状の粘膜にところどころerosionや斑状発赤がみられ、空腸生検で絨毛が葉状に融合するような変化も一部にみられた⁶⁾。従来Gangarosa一派がコレラ下痢症においては、細胞内代謝が変化するのみで粘膜に形態的变化が起きないという定説を立てていたが、著者らは空腸に病理学的変化を伴うことを証明した⁷⁾。さらに空腸粘膜組織の電顕的検討では⁸⁾、驚いたことに腸上皮細胞内の処々に穴があき上皮細胞間隙も開大し、腺窩の部位でも管腔側へ原形質突起が飛び出し、やがてその突起が膜に包まれ、ポンと腸管内腔へ放出されてゆく像がみられた。ラットにおける実験モデルにおいても小腸上皮の形態的变化がみられる。すなわち、免疫組織化学による電顕的手法で、小腸刷子縁のalkaline phosphataseを特異的抗体にて検索すると、刷子縁膜上のみならず、腸管腔内の膜様物上にもみられ、alkaline phosphataseが腸管内に盛んに放出されていることが証明された(図3)⁹⁾。

ヒトコレラ症における1日数リットルにも及ぶ下痢は単に細胞内のイオンの動きだけでは説明できず、以上述べたような形態学的変化を伴い、さらに小腸の微小循環の透過性亢進を伴うと思われ

る。さらに著者らはフィリピンおよびバングラディッシュのコレラ症患者において、急性期における血清enteroglucagon値の上昇を認めており、消化管ホルモンの分泌性下痢における関与も重視されねばならない¹⁰⁾。

以上、コレラ下痢症の理解には、細胞内でのtoxinの作用のみならず、全身的な機能の変動も病態を作り上げていると考えることが大切である。

コレラの研究の進歩とともに、大腸菌による下痢症の研究も進み、中でも旅行者下痢症(traveler's diarrhea)や乳幼児下痢症の病原菌として有名な毒素原性大腸菌(ETEC)は、コレラ毒素類似で、cyclic AMPを介して働くLT毒素(heat-labile toxin)とcyclic GMPを介して働くST毒素(heat-stable toxin)の2種類を産生し、そのtoxinにより分泌性下痢を惹起することが知られる。教室の森下は¹¹⁾、バングラディッシュにおける研究で、毒素原性大腸菌下痢症患者においても、内視鏡的に小腸に発赤やerosionが観察されることおよび上皮細胞の剥脱、粘膜固有層での充血と細胞浸潤などの組織的变化が存在することを明らかにした。

次に、海外交流による輸入感染例とくに、homosexual間での感染が注目されるAIDSやアメーバ赤痢などの疾患について話を移したい。

AIDSはhuman immunodeficiency virus(HIV)により惹き起こされる重症の免疫不全をきたす疾患であるが、性行為とくにホモセクシュアリティに関連して起こることより全世界の注目を浴びた。この際の免疫異常は、遅延型アレルギーの異常、T-cell系ではhelper Tの著明な減少とそれに伴うsuppressor Tの相対的比率の増加が特徴的で、B-cell系の方は余り変化しないといわれてきたが、実際はIgA, IgGなど高い例がみられる。免疫機能の低下を反映して本症では多彩な病原体によるopportunisticな腸管感染症が生じ、下痢、下血が患者を悩ます主症状となりえる。真菌ではCandida albicans, ウイルスではCytomegalovirusやHerpes simplex, 寄生虫ではCryptosporidiumやIsospora belli, 細菌ではMycobacterium avium-intracellulareなどが、主要病原体として多

図3. 小腸吸収上皮細胞微絨毛膜のアルカリフォスファターゼの免疫電顕による検討⁹⁾. コレラトキシン (CT) 投与後, 微絨毛上方の管腔内に多量のALP陽性膜様物が認められる (Bar=1 μ m).

く報告されている¹²⁾. AIDSのみならず, common variable immunodeficiencyやIgA欠損症などの免疫不全症候群においても感染性腸炎は主要な問題であり, 今後も抗腫瘍療法や臓器移植の発展に伴い, ますます腸管のopportunistic infectionは重視されるべきであろう. またAIDS患者の下痢や消化管出血は原病による消化管病変や, Kaposi肉腫, lymphomaによるものと鑑別されなければならない. 病原体の検出も新しい技術が要求される時代となりつつある.

アメーバ性大腸炎は本邦では比較的まれとされてきたが, 近年, 厚生省伝染病統計をみても1975年9例, 80年25例, 83年79例と増加の一途をたどっており, 輸入感染症として再び注目をあびている. しかし, 東南アジア方面からの輸入例とともに, 原因不明な国内感染例も増加しており, この点につき竹内ら¹³⁾は赤痢アメーバ血清反応陽性の日本人症例の約40%がTPHA, FIA-ABS陽性であり, かつ近年男性例が目立つことより, 男性間におけるsexually transmitted diseaseの可能性を強調している.

急性感染性腸炎の治療として, 全般に自然治癒の傾向が強いので赤痢, コレラおよび重症サルモ

ネラ以外原則として抗菌製剤は必ずしも必要としない. 脱水に対しては電解質を含む輸液が必要であり, 乳酸加リンゲル液が有効である. また下痢は生体防御反応でもあり, 整腸薬, 鎮痙薬など用いても, 止痢薬は原則として使用しない. 公衆衛生の観点のみならず, 治療面においても細菌性赤痢, アメーバ赤痢, コレラなどは絶対に見逃してはならない疾患であり, 診療に際し常に念頭におく必要性を強調したい.

2. 抗生物質起因性大腸炎

次に抗生物質起因性大腸炎について述べるが, 抗生物質の内服後に下痢を主とする消化器症状を来すことは従来より指摘されていた. 古くは菌交代性ブドウ球菌性腸炎が問題となっていたが, 1970年代より主に欧米において腹部手術や重篤な全身性疾患に偽膜性大腸炎が合併することが注目されはじめ, さらに本症がLincomycinやClindamycinによる菌交代症の結果Clostridium difficileの増殖, その産生毒素により惹起されることが明らかにされた¹⁴⁾¹⁵⁾. 一方本邦では主として合成ペニシリンによる出血性大腸炎の報告が戸谷¹⁶⁾あるいは我々のグループ¹⁷⁾によりなされたが, 偽膜性大腸炎との異同や成因に関して議論が

表2. 急性出血性大腸炎と偽膜性大腸炎—臨床像の比較—¹⁸⁾

	出血性大腸炎	偽膜性大腸炎
抗生物質	ABPC, AMPC, その他	LCM, CLCMその他
発生頻度	本邦に多い	欧米に多い
好発年齢	青壮年	中高年
性	♀ > ♂	♀ = ♂
発症	突然発症	緩徐に発症
症状	血性下痢(トマトジュース様), 腹痛	下痢, 腹痛, 裏急後重
症状持続期間	2~7日	7日以上~数週
検査成績	白血球増加	白血球増加, 貧血, 低蛋白血症
好発部位	下行結腸より口側, 直腸病変なし	S状結腸, 直腸
X線所見	腸管攣縮, ハウストラ異常, Ba附着能の低下	壁不整, 不整なBa斑
内視鏡所見	粘膜発赤, 出血, 局所性攣縮, 線状発赤	偽膜(黄色plaque), 炎症性粘膜, ビラン, 潰瘍
生検組織所見	粘膜上皮炎症性変化少ない, 粘膜固有層出血	偽膜形成, 粘膜固有層, 粘膜下層の著明な炎症性変化
糞便細菌培養	K. oxytocaの増加, 好・嫌気性菌総数の著減, 好気性菌数/嫌気性菌数比の上昇	Cl. difficileの検出
成因	不明	Cl. difficile toxin
治療	対症療法	VCM, 副腎皮質ホルモン, 対症療法
予後	良好	死亡例あり

進行中である。

表2にその病像の差異をまとめた。まず出血性大腸炎はABPCやCephem系抗生物質などにより惹起され、本邦において報告数が多く、青壮年の男性に多発している。突然の血性下痢により発症し腹痛を伴い、X線上腸管攣縮やハウストラの異常などが認められ、thumb printing像など虚血性腸炎類似の所見となることもしばしばある。内視鏡的には浮腫、発赤、出血が認められ、病変部の近傍に血管透見可能な正常粘膜像がみられることも特徴の一つである。病変の分布は横行結腸—S状結腸にかけてが主で、直腸には病変が認められない。大腸粘膜組織所見では粘膜固有層の出血がみられ全体に炎症性細胞浸潤の程度は比較的軽度であり、症例によっては好酸球浸潤の目立つこともある。またびらんは見られるものの潰瘍や偽膜はみられない。

本症の糞便細菌培養所見の特徴は好気性、嫌気性菌総数の著減であり、また好気性菌数/嫌気性菌数の比が上昇することである。またK. oxytocaが

しばしば検出されることから本症の発生との関連が注目されたが、本菌の病原性に関しては腸管内毒素産生性是否定的であり、細胞侵入性も確認されていない。またK. oxytocaが証明されない例もあり本症の原因として考える根拠は今のところ非常に乏しい。

抗生物質による出血性大腸炎の臨床経過の特徴は抗生物質の中止と、補液や整腸薬など対症療法のみで数日のうちに軽快し、予後は極めて良好なことである。

これに対して偽膜性大腸炎はLincomycinやClindamycinの使用が多い欧米で多く報告されており、中高年の重篤な基礎疾患をもつ者に発生している。発症は緩徐で下痢、腹痛、発熱などを呈し出血は少ない。貧血や低蛋白血症を伴いS状結腸から直腸に主病変を認める。病変の特徴は内視鏡的に黄色調の偽膜形成、びらん、潰瘍などを認め、病変部は全体に浮腫状である。病理組織学的には粘膜固有層および粘膜下層に著明な炎症細胞浸潤を認め、偽膜が証明される。

糞便細菌培養では、糞便1g中総菌数の著明な減少に加え、Clostridium difficileが検出され、治療により軽快後は総菌数の増加とClostridium difficileの陰性化が認められる(図4)¹⁸⁾。

本症の発生がClostridium difficileの産生するtoxinによるものであることはすでに多くの事実より確立された概念であるが、そのtoxinにはenterotoxinとcytotoxinの少なくとも2種類について検討が進んでいる¹⁵⁾¹⁹⁾。まずenterotoxinはtoxin AまたはD-1ともいわれ、cholera toxinやE. coliのLT(易熱性毒素)に代表されるenterotoxinとしての特徴を有しており、ウサギ結紮腸管ループ試験陽性、ウサギ皮膚血管透過性陽性を示し、ハムスターの盲腸部に投与すると液の貯留とともに中等度の出血性病変を形成する。一方cytotoxinはtoxin BまたはD-2ともいわれ培養細胞変性作用が強く、ハムスターの盲腸部に投与すると下痢はおこさず、著明な出血性病変のみを形成する。

偽膜性大腸炎の経過は重篤で死亡することもしばしばあり、Clostridium difficileに対するVan-

図4. 偽膜性大腸炎患者の糞便細菌叢¹⁸⁾ (症例KY 47 才, 女性)
急性期とVCM (バンコマイシン) 投与後の変化

comycinの投与や副腎皮質ホルモンの投与などが必要となる。

このように偽膜性大腸炎の病態はかなり明らかとなってきた一方、出血性大腸炎の発生機序についてはなお不明な点が多い。またこうした病態の差が個体の条件により生じてきている可能性もあり、生体側の反応様式の違いについてももっと検討されるべきである。

以上感染性腸炎と抗生物質起因性腸炎について我々の考え方を述べ、いろいろな疾患を示してきたが、こうした古くて新しい病態の解明にはまだ更に多くの研究者の努力を要する。しかしこうした努力の中から得られる成果は、腸上皮細胞とtoxinのinteractionおよび細胞内mediatorの研究といった膨大な業績につながってきている。この方面での研究がさらに進展することを祈りつつ、またその臨床応用に果すべき我々の役割を痛感している。

協同研究者：三浦総一郎、渡辺 守、斎藤英胤、朝倉 均、日比紀文、森下鉄夫

文 献

- 1) 1985年厚生省伝染病統計。
- 2) 土屋雅春：ヒトコレラ症をめぐる最近の話題。消化器臨床生理 5: 37, 1981。
- 3) Morita A, et al: Identification of cholera

toxin binding glycoproteins in rat intestinal microvillus membranes. J Biol Chem 255: 2549, 1980.

- 4) 三浦総一郎, 他: 分泌性下痢一発生機序に関する新しい見解一。医学のあゆみ 139: 998, 1986。
- 5) Miura S, et al: Effect of anti-secretory diarrheal drugs on the activity of cyclic-nucleotide dependent protein kinase in rat small intestine. Proceedings of the 22th Joint Conference, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Cholera Panel. KTK Science Publishers Tokyo, 1986 (in press).
- 6) Morishita T, et al: Endoscopy of the jejunal mucosa in human cholera. Gastrointestinal Endoscopy 24: 284, 1978.
- 7) Asakura H, et al: Pathologic findings from intestinal biopsy specimens in human cholera. Amer J Dig Dis 18: 271, 1973.
- 8) Asakura H, et al: Electron microscopic study on the jejunal mucosa in human cholera. Gut 15: 531, 1974.
- 9) 浜田慶城: ラットにおけるコレラトキシン惹起性分泌性下痢症の小腸アルカリフォスファターゼの分泌および生合成亢進について。日消病会誌 84: 221, 1987。
- 10) Morishita T, et al: Enteroglucagon, VIP and secretin in cholera. Kuwahara S, et al, ed, Advances in Research on Cholera and Related Diarrheas, Vol 3, KTK Scientific Publishers, Tokyo, 1986, p317.
- 11) Morishita T, et al: Pathology of the jejunum in human cholera. ETEC and NAGV diarrhea. Kuwahara S, et al, ed, Advances in Research on Cholera and Related Diarrheas, Vol 2, KTK Science Publishers, Tokyo, 1985, p187.
- 12) Weinstein WM: Acquired immunodeficiency syndrome and the gastrointestinal tract. Kasuya Y, et al, ed, Gastrointestinal Function. Regulation and Disturbances, Vol 5, Excerpta Medica, Amsterdam 1987, p3.
- 13) 竹内 勤, 他: 赤痢アメーバ症の血清学的診断。Immuno-advance 12: 27, 1983.
- 14) Bartlett JG, et al: Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of clostridium in hamsters. J Infect Dis 136: 701, 1977.
- 15) Sullivan NM, et al: Purification and characterization of toxins A and B of clostridium difficile. Infect Immun 35: 1032, 1982.
- 16) 戸谷徹造: Klebsiella oxytocaによる急性出血性大腸炎。日本臨床 36: 1308, 1978.
- 17) 鈴木絃一, 他: 抗生物質による急性出血性大腸炎の病態と成因。第1報。急性出血性大腸炎の臨床像。医療 37: 755, 1983.
- 18) 鈴木絃一, 他: 抗生物質による急性出血性大腸炎の病態と成因。第2報。Clostridium difficile毒素を検出した偽膜性大腸炎と急性出血性大腸炎との対比。医療 38: 152, 1984.
- 19) Wilkins TD: Role of clostridium difficile toxins in disease. Gastroenterology 93: 389, 1987.