総説

病原大腸菌と腸炎

坂 崎 利 一*

Enteropathogenic *Escherichia* and Enteritis

Riichi SAKAZAKI

(Department of Bacteriology 1 National Institute of Health:
Chojamaru, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo)

大腸菌のなかに病原性のものがあるであろうことは、すでに18世紀の末から考えられていたが、当時の研究が主として菌の生化学的な面のみであったため、なんらその病原性を裏付ける事実が発見されず、Adam (1927)¹⁾のすぐれた報告があったにもかかわらず、まったくかえりみられずに約半世紀が経過した。それが一躍学問上の注目を浴びたのは1945年におけるBray²⁾の研究で、かれは英国のMiddlesexのある病院で乳児胃腸炎の流行があった際、当時における大腸菌の分類で“*Bacterium coli neapolitanum*”と呼ばれる菌を、患者44名中42名から分離し、“この菌は乳児胃腸炎の直接原因でないかもしれないが、これとは密接な関係がある”と考えた。これに刺激されてVarela et al.(1946)³⁾、GilesとSangster(1948)⁴⁾、Smith(1949)⁵⁾、Taylor et al.(1949)⁶⁾の同様な経験があい次ぎ、それと同時にKauffmann(1944)⁷⁾を中心とする北欧学派の大腸菌の血清学的研究は、これらの菌が2種の血清型に限定され、一つの流行から分離された菌は1種類の血清型のみであることを確かめた。

このようにして、大腸菌中に乳児胃腸炎の原因となるものがあることが、ようやくにして明らかとなり、これを契機として1950年以来、乳幼児胃腸炎からの病原大腸菌の検索がもっぱら血清学的手法を用いて多くの学者の手で行なわれた結果、つぎつぎと新しい血清型が病原大腸菌として追加される一方、人体投与試験によりそれらの病原性が確認された。乳児胃腸炎由来の病原大腸菌は成人にも急性胃腸炎を起こさせる。本来、乳児がほとんど家庭で保育されるわが国の現状では、乳児胃腸炎は大きな社会問題とはならず、むしろ小児以上の年齢層における急性胃腸炎あるいは食中毒の方が公衆衛生上の重要問題である。この観点にたって、1955年以来わが国の病

病原大腸菌の研究は主として食中毒菌としての方向に向けられた。以下の記載はそれらの知見を総合したものであって、このような観点からの病原大腸菌の展望は、おそらく外国にはその例をみないことであろうと思われる。

1. 病原大腸菌の種類

大腸菌の病原性（腸炎起病性）がO抗原群と密接な関係があることは衆知のとおりであって、いままでに行なわれたかずかずの疫学的研究、人体投与実験などの成績から、現在わが国で病原大腸菌としてつぎの20種の血清型があげられよう。

O 26 : K 60
O 28 a , 28 c : K 73
O 44 : K 74
O 55 : K 59
O 86 : K 61
O 86 : K 62
O 111 : K 58
O 112 a , 112 c : K 66
O 119 : K 69
O 124 : K 72
O 125 a , 125 b : K 70
O 125 a , 125 c : K 70
O 126 : K 71
O 127 a : K 63
O 128 a , 128 b : K 67
O 128 a , 128 c : K 67
O 136 : K 78
O 143 : K ?
O 144 : K ?
O 146 : K 87

これらの血清型中、O 136 : K 78, O 143 : K ? , および O 146 : K 87 はわが国ではじめて発見された病原大腸

* 国立予防衛生研究所：東京都品川区上大崎長者丸

菌で(Sakazaki and Namioka, 1957⁸⁾; Matsumoto, 1958⁹⁾; 坂崎と村田, 1963¹⁰⁾), 散発と集団とを問わず下痢-腸炎例から繰返し検出されている。

以上のほか、O25のなかのある血清型(Broun, 1954¹¹⁾; Ørskov, 1954¹²⁾), O 18, O32, O42, O114, O135などに含まれる二、三の血清型を病原大腸菌として注目するものがあり、またわが国では三重県浜島で発生した腸炎からO75が分離されたことから、この群の病原性について注意が払われているが、いずれもいまだ決定的な根拠に欠け、これらがはたして腸炎の原因となるかどうかは、なお今後の研究にまたねばならない。

大腸菌のなかに *Alkalescens-Dispar* と呼ばれる一群の菌がある。この群の菌は大腸菌のガス非産生、非運動性の変異菌であるが、そのうちのあるものが赤痢の原因になることは従来より知られており、以前わが国で三方赤痢菌といわれていた菌や、世界各国の下痢-腸炎から分離されて *Shigella tiête* と呼ばれた菌は、今日でいう *Alkalescens-Dispar* である。*Alkalescens-Dispar* には8種のO群が含まれるが、いままでの分離状況からみてO群1~4をわたくしたちは一応病原大腸菌のカテゴリーに含ませている。

2. 病原大腸菌の病原性

病原大腸菌が乳幼児胃腸炎の原因となることは、発見以来今日まで行なわれた多くの疫学的研究と乳児への投与実験の成績から疑いがないが、すべての研究がこの事実を全面的に支持するものではない。たとえば Taylor と Charter(1952)¹³⁾の報告では、病原大腸菌が感染するや下痢を起こした乳児群もあったが、ただ乳児間に菌の伝播があっただけで発症がみられなかった乳児群もあったと記載されているし、また Payne と Cook(1950)¹⁴⁾も同じ観察をしている。McDonard と Charter(1956)¹⁵⁾は1年間にわたって、乳児院で定期的検便を行なったところ、5回にわたってそれぞれ異なったO群の病原大腸菌感染があったが、そのうちO-55の感染のあった1回だけに激しい下痢の流行があっただけで、他の場合には発症はみられなかったと報告している。しかし、このようなことはサルモネラや赤痢菌の感染においても決してまれでなく、それをもって病原大腸菌の腸炎起病性を否定する根拠とならないことは、Neter と Shumway(1950, 1951)^{16) 17)}, Ogawa et al.(1953)¹⁸⁾らの乳児に対する投与実験で、腸炎の再現に成功していることをみても明らかである。

病原大腸菌が乳児だけでなく成人にも胃腸炎を起こさせることは、実験的には Kirby et al.(1950)¹⁹⁾, Ferguson と June(1952)²⁰⁾および June et al.(1953)²¹⁾によりO-55とO-111を用いて立証されたが、自然感染例は以前からしばしば経験されているところで、Scholtens(1940)²²⁾, Cefalù と Gullotti(1953)²³⁾が腸炎患者から検出して *Shigella* の一種と考えたいわゆる Katwijk

株は、現在は病原大腸菌O-28 a, 28 c : K73として認められているし、同じくO-124は繰返し赤痢や急性胃腸炎から検出されている。またわが国で新型の病原大腸菌として発見されたO-136(Sakazaki & Namioka, 1957)⁸⁾, O-143(Matsumoto, 1958)⁹⁾, O-144(山形ら, 1956)²⁴⁾, O-146(坂崎-村田, 1963)¹⁰⁾はいずれも学童以上の年齢層の下痢例から分離されたもので、これらのうちO-136, O-28 a, 28 c, O-144の人体投与実験はわが国で行なわれ、激しい腸炎起病性のあることが確かめられた。

病原大腸菌による急性胃腸炎は、食品中で増殖した大量の菌が経口的に摂取されて、小腸内で再び増殖し、主としてその内毒素によって起こるものと思われる。急性胃腸炎の発症に足る菌量については、Ferguson と June(1952)²⁰⁾, June et al.(1953)²¹⁾は6~9百万個とし、Koya et al.(1954)²⁵⁾は10⁶個以下では発症率が低いのに対し、10⁹個以上を与えたときには100%発病したと記載しているが、須知(1959)²⁶⁾の例では10⁹個でも50%しか発病しなかったという。これらの相違は多分、宿主および菌の条件によって起こるものであろう。

病原大腸菌による急性胃腸炎の発症条件として、小腸上部における菌の増殖が必要なことは、Koya et al.(1954)²⁵⁾の実験によって明らかであるが、このことはまた Thompson(1955 a, 1955 b)^{27) 28)}によっても患者で確かめられている。Thompson は乳児胃腸炎患者の腸内容を定量的に調べ、不顕性感染あるいは他の原因による胃腸炎では十二指腸に大腸菌がみられないのに、病原大腸菌による胃腸炎では十二指腸にきわめて大量の病原大腸菌が存在することを明らかにし、また病原大腸菌性胃腸炎で死亡した小児では、全腸管にわたって原因の大腸菌が好気性グラム陰性菌叢の主部を占めることを認めた。

病原大腸菌による急性胃腸炎の発症機序については多くの研究があるが、その起病性の主体が内毒素にあるであろうことは福見ら(1953)²⁹⁾の実験から推測でき、かれらはO-111の人体投与実験で、生菌のみならず乾燥死菌によっても急性胃腸炎症状を起こさせえた。同様なことはまたウサギの結紮小腸に対する接種試験(いわゆるDeの試験)でも確かめられており、村田(1960)³⁰⁾はO-111の生菌、死菌およびそれから抽出した内毒素で本実験を行ない、内毒素によっても結紮小腸に強度の炎症が起こることを認めている。

大便内に普通にみられるいわゆる正常大腸菌では、それを大量にヒトに与えても腸炎症状を起こさせえないしまた原則として腸管内には長く滞留しない。それらでDeの試験を行なっても通常起炎性を示さない。では、病原大腸菌と正常大腸菌との間におけるこのような起炎性の相違は、菌側のどの因子にあるのであろうか？ これら両者の生理学的および生化学的活性にはまったく相違がないことから、病原大腸菌が小腸に対する起炎性物

質を産生する特殊な代謝系路をもつかもしれないとする考えは一応否定でき、腸炎起病性の主体が内毒素にあるとすれば、病原大腸菌の内毒素と正常大腸菌のそれとの毒性には、質的または量的な相違があることが推測されるかもしれない。しかし、マウスを用いた毒性実験ではウサギの結紮小腸に対する起炎性あるいは病原大腸菌と正常大腸菌の違いに関係なく、S型菌である限りにおいてはそれらの毒性には差が認められない(坂崎, 1962)³⁴⁾。前述した村田の研究においても、O-111と同時に正常大腸菌とみなされるO-19も供試しているが、O-19の死菌および内毒素を用いてもO-111のそれらと同じく、ウサギの小腸に腸炎を起こさせることを確かめている。すなわち、サルモネラ、病原大腸菌、正常大腸菌のいずれを問わず、その内毒素1分子あたりの毒性は質的に同じであり、またこれら細菌細胞1個あたりの内毒素量もほぼ同じで、それらがS型菌である限り、細胞1個分の毒性には差異はないと考えたい。

以上のように考察すると、病原大腸菌やサルモネラと正常大腸菌との起病性の相違は、それらの内毒素の毒性の質的および量的な相違にあるのではなくて、小腸内における増殖度にあるように思われる。すなわち、正常大腸菌は原則として小腸内では十分量に増殖できないのに対し、病原大腸菌やサルモネラにはそこで増殖しうる能力があり、それらが増殖した結果は発炎に十分な内毒素量に達すると考えるのが最も理にあっていうようである。

病原大腸菌のなかには赤痢菌のような病原性をもち、その感染病像も赤痢としてみられるものがある。わたくしたちが現在まで経験した病原大腸菌の分離症例から、既述した約20種の病原大腸菌のうちで赤痢菌に近い病原性をもつと思われるものはつぎの6菌型である。

- O28 a, 28 c : K73
- O112 a, 112 c : K66
- O124 : K72
- O136 : K78
- O143 : K?
- O144 : K?

Selény (1957)³²⁾ はモルモットの目に赤痢菌を点眼すると特異的に角膜-結膜炎を起こすが、サルモネラや大腸菌は結膜炎を起こすにとどまることを確かめ、この試

験は赤痢菌の病原性試験にしばしば用いられているが、最近 Rédey と Csizmazia (1959)³³⁾ および Stentzel (1962)³⁴⁾ はこれをさらに病原大腸菌にまで及ぼし、O-28 a, 28 c, O-124, O-143をはじめ、かれらが病原大腸菌とみなすO-25, O-32, O-42のある菌型およびO-135が赤痢菌と同様に角膜-結膜炎を起こすことを確かめた。

このようにして、病原大腸菌はその感染病像により、サルモネラのように急性胃腸炎の原因となるものと、赤痢のように赤痢の原因となるものとに大別され、とくに後者では家族内でヒトからヒトへの感染もみられている。

3. 病原大腸菌の疫学

既述のように、わが国における病原大腸菌の研究はすでに1950年代の初頭から行なわれているが、それは乳児下痢の観点に立って、一部の学者によって行なわれたにすぎなかった。下痢や腸炎からの病原大腸菌の検索がようやく一般化したのは数年来のことで、病原大腸菌が食中毒原因菌として行政的に成文化され1963年の厚生省統計によると、細菌性食中毒患者21,830名中、病原大腸菌によるものは12.5%で、この数はサルモネラによる患者数(4.8%)よりも多く、ブドウ球菌による患者数(12.8%)にほぼ匹敵する。しかし、当時はまだ病原大腸菌の検査は大半の機関では行なわれておらず、したがって本菌による食中毒および赤痢患者の実態は上記の数をはるかに上回ることが推測される。事実、わたくしたちが六大都市の伝染病院と協力して行なっている赤痢菌の検出されない下痢-腸炎からの病原菌の検索成績をみると、第1表に示すようにその検出率はサルモネラの比ではないことが理解できよう。病原大腸菌による集団食中毒の例も、わが国ではしばしば報告されている。

わが国における病原大腸菌の菌型分布については、まだ調査の歴史が浅いので、これを明確に記載できる段階ではないが、過去5年間に集収された764株を菌型別に示すと第2表のとおりである。この表にみられるように現状で最も多くみられるのがO-124, O-136, O-28 a, 28 c, O-144の感染(主として赤痢症状)で、胃腸炎型のものではO-44が比較的频率が高いようにみえる。

病原大腸菌による急性胃腸炎あるいは赤痢の感染原が

第1表 赤痢菌の検出されない下痢-腸炎から分離された病原菌*

検査例数	陽性例数	検 出 菌				
		腸炎ビブリオ	病原大腸菌	サルモネラ	<i>Aeromonas shigelloides</i>	赤痢アメーバ
1396	394	276	90	17	5	6
		(70.1%)	(22.8%)	(4.3%)	(1.3%)	(1.5%)

* 1964年1～12月において万治病院、墨東病院、荏原病院、桃山病院で調査された成績

第2表 1960～1965年間に収集された病原大腸菌

菌 株	菌 株 数	%
O 26 : K 60	15	1.9
O 28 a , 28 c : K 73	51	6.6
O 44 : K 74	71	9.2
O 55 : K 59	14	1.8
O 86 : K 61	32	4.1
O 86 : K 62	54	7.0
O 111 : K 58	11	1.4
O 112 a , 112 c : K 66	9	1.1
O 119 : K 69	16	2.0
O 124 : K 72	196	25.6
O 125 : K 70	42	5.4
O 126 : K 71	34	4.4
O 127 : K 63	19	2.4
O 128 : K 68	28	3.6
O 136 : K 78	93	12.1
O 143 : K ?	6	0.7
O 144 : K ?	69	9.0
O 146 : K 89	4	0.6
計	764	

何であるかはまったくわかっていない。病原大腸菌が動物からも分離されることは Ørskov(1951)⁸⁵⁾, Fey(1954)⁸⁶⁾, Ulblich(1954)⁸⁷⁾, Sakazaki, Namioka(1956)⁸⁸⁾によって報告され、とくに子ウシの白痢(初生牛の大腸菌敗血症)の原因のなかに O-26, O-55, O-86, O-111などに属するものが含まれる。Ewing, Davis(1961)⁸⁹⁾が11年間にわたって調べた1,954株の病原大腸菌の集計では、大部分がヒト由来であり、動物由来のものはまれであったというが、ヒトにおける検索例数に比較して、動物におけるそれは著しく少ないことに注意しなければならない。これは一つには病原大腸菌の選択分離法がなく、また病原大腸菌と正常大腸菌との鑑別法が、ただ血清学的型別にしかないことによる。わたくしたちの推測では、病原大腸菌の自然界における生態はサルモネラと同様であろうと思われるのであるが、いまのところそれを裏書きするものは何もない。しかし、本菌群の自然界における分布状況を正しく把握し、かつヒトへの感染の疫原を明らかにすることは、病原大腸菌による下痢-腸炎の予防上重要なことで、この方面の研究調査が望まれる。

あとがき

前述のように、わたくしたちは過去の経験から病原大腸菌を20種として研究を進めているが、おそらくこれは氷山の一角であって、まだ知られない菌型が多数存在することは想像に難くない。ある症例から未知の菌型の大

腸菌が分離された場合、それが病原大腸菌であるかどうかを決めるのは、厳密には人体実験によるより方法がないのであるが、そのような危険な手段をさけて病原性を立証するには、分離例数の集積、個々の症例の詳細な細菌学的、疫学的調査が絶対必要で、関係各方面の病原大腸菌の新たな認識と、研究調査態勢の確立が要望されるのである。

文 献

- 1) A. Adam: Jb. Kinderh. **116**, 8 (1927).
- 2) J. Bray: J. Path. Bacteriol. **47**, 239 (1945).
- 3) G. Varela et al.: Bol. Méd. Hosp. Inf. **3**, 3 (1946).
- 4) C. Giles, G. Sangster: J. Hyg. **46**, 1 (1946).
- 5) J. Smith: ibid. **47**, 221 (1949).
- 6) J. Taylor et al.: Brit. Med. J. **2**, 117 (1949).
- 7) F. Kauffmann: Acta Path. Microbiol. Scand. **21**, 46 (1944).
- 8) R. Sakazaki, S. Namioka: Jap. J. Exp. Med. **27**, 411 (1957).
- 9) H. Matsumoto: [Edwards, Ewing: Identification of Enterobacteriaceae, Burgess, Mineapolis (1960) から引用]
- 10) 坂崎利一, 村田行夫: 第17回日本細菌学会関東支部総会, 東京 (1963).
- 11) O. H. Braun: Zschr. f. Hyg. **139**, 478 (1954).
- 12) F. Ørskov: Acta Path. Microbiol. Scand. **35**, 187 (1954).
- 13) J. Taylor, R. E. Charter: J. Path. Bacteriol. **64**, 715 (1952).
- 14) A. M-M. Payne, G. T. Cook: Brit. Med. J. **2**, 192 (1950).
- 15) J. C. McDonald, R. E. Charter: Proc. Roy. Soc. Med. **49**, 85 (1956).
- 16) E. Neter, Shumway: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **75**, 504 (1950).
- 17) E. Neter et al.: Am. J. Pub. Health. **41**, 1490 (1951).
- 18) T. Ogawa et al.: Nagoya Med. J. **1**, 87; ibid. 161 (1953).
- 19) A. C. Kirby et al.: Lancet **2**, 201 (1950).
- 20) W. W. Ferguson, R. C. June: Am. J. Hyg. **55**, 155 (1952).
- 21) R. C. June et al.: ibid. **57**, 222 (1953).
- 22) R. T. Scholtens: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **84**, 4613 (1940).
- 23) M. Cefalù, P. Brancato: Annal. del Sanita Pub. **14**, 671 (1953).
- 24) 山形操六, 他: 第11回日本公衆衛生学会, 北海道 (1956).

-
- 25) G. Koya et al.: Jap. J. Med. Sci. Biol. 7, 655 (1954).
- 26) 須知 仁: 日本伝染病学雑誌 33 (1959).
- 27) S. Thompson: J. Hyg. 53, 217 (1955a).
- 28) S. Thompson: ibid. 53, 357 (1955b).
- 29) 福見秀雄, 他: 日本医事新報 1506, 14 (1953).
- 30) 村田行夫: 東京女子医科大学雑誌, 30, 201 (1960).
- 31) 坂崎利一: 小児科臨床 15, 1 (1962).
- 32) B. Selény: Acta Microbiol. Hung. 4, 367 (1957).
- 33) B. Rédey, F. Csizmazia: Congress of the Hungarian Assoc. Microbiol. (1959) Butapest.
- 34) W. Stentzel: Zschr. Hyg. 148, 433 (1962).
- 35) F. Ørskov: Acta Path. Microbiol. Scand. 29, 373 (1951).
- 36) H. Fey: Habilitationsschrift der Veterinär Med. Fakultät (1954) Zürich.
- 37) F. Ulblich: Habilitationsschrift der Max-Pettenkofer Institut, Abteilung für Veterinärmed. (1954) Berlin.
- 38) R. Sakazaki, S. Namioka: Jap. J. Exp. Med. 26, 29 (1956).
- 39) W. H. Ewing, B. R. Davis: The O antigen groups of *Escherichia coli* cultures from various sources (1961) CDC Monograph, Atlanta.