

表 3. 糞便抗原試験 (HpSA - W) 陽性者における糞便中の *H. pylori* DNA の存在と尿中抗 *H. pylori* 抗体

<i>H. pylori</i> DNA	尿中抗体			HpSA - M		
	陽性	陰性	合計	陽性	陰性	合計
陽性	12	6	18	12	7	19
陰性	3	3	6	3	3	6
合計	15	9	24	16	10	25

表 4. 同一施設*に通う子供の糞便から抽出した DNA によるリアルタイム PCR 法による遺伝子型分類

Patient ID	HP16S-1	HP16S-2	ppk-HP	fecA-HP	HpOmp31	HpOmp32	Tm (°C)	
							cluster	(strain)
(Control)	86.7	83.7	S 82.2	84.5	79.8	82		
1	W676	86.7	S 83.4	S 81.8	S 84.5	S 79.4	S 81.6	S**
	W682	86.7	S 83.4	S 81.8	S 84.8	S 79.4	S 82	S
	W800	86.7	S 83	S 81.8	S 84.8	S 79.4	S 82	S
	W928	86.3	S 83.4	S 82.2	S 84.5	S 79	L 81.6	S
	W727	86.7	S 83.4	S 65.8	ND 84.5	S 79.4	S 81.6	S
	W801	86.7	S 83	S 81.8	S 65.8	ND 79	L 82	S
	W675	86.7	S 83.4	S 65.8	ND 66.5	ND 79	L 81.6	S
W874	65.6	ND 83	S 75.1	ND 82.9	ND 78.7	L 80.2	L	
2	W871	86.3	S 83	S 65.8	ND 65.8	ND 78.7	L 80.5	L
	W910	85.9	L 82.6	S 65.8	ND 65.8	ND 78.7	L 81.2	L

* : R 幼稚園

S:Tm value of control product ± 0.5 °C

L : Lower Tm value in comparison with control product.

ND:Not detected

図 1. 異なる Tm 値を示した PCR 増幅産物の遺伝子配列の比較

A. Omp31

Tm 値

Omp31-F-1.gnu	1	-	TTGNNACGGCTTGC	AAGCCTTT	SATAAAGTTTCG	CCCT	TTTTTT	---	79.4
Omp31-F-2.gnu	1	AA	TTGNNACGGCTTGC	AAGCCTTT	SATAAAGTTTC	CCCT	TTTTTT	TTTAA	
Omp31-F-3.gnu	1	--	TTGACGGCTTGC	AAGCCTTT	SATAAAGTTTCG	CCCT	TTA	TTAA	78.7
Omp31-F-4.gnu	1	--	TTGNNACGGCTTGC	AAGCCTTT	SATAAAGTTTCG	CCCT	TTTTTT	---	
Omp31-R-1.gnu	1	NI	TTTTCNC	ATTTTAGICT	SATTTTG	ATCATGCT	CACCTGG	TTAA	79.4
Omp31-R-2.gnu	1	--	TTTTCNC	ATTTTAGICT	SATTTTG	ATCATGCT	TTT	TTTTTT	
Omp31-R-3.gnu	1	G	TTTTCNC	ATTTTAGICT	SATTTT	ATCATGCT	CACCTGG	TTAA	
Omp31-R-4.gnu	1	G	TTTTC	ATTTTAGICT	SATTTTG	ATCATGCT	CACCTGG	TTAA	78.7

B. Omp32

Omp32F-1.gnu	1	--	CAATNNACA	TTCCCTGGCCGTAAC	NNAA	---	82
Omp32F-2.gnu	1	C	NNNNNTNNNN	TTCCCTGGCCGTAAC	NNANN		
Omp32F-3.gnu	1	G	NNNNNTNNNN	TTCCCTGGCCGTAAC	NNAA	---	80.5
Omp32-R-1.gnu	1	--	GNTGNT	TTGACCACGCAGTTAGCA	---	82	
Omp32-R-2.gnu	1	G	NGNTGNT	TTGACCACGCAGTTAGCA	---		
Omp32-R-3.gnu	1	--	SAGT	TTGACCACGCAGTTAGCA	NN	80.5	

厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児を中心とした *Helicobacter pylori* 感染率に関する研究

研究分担者 奥田真珠美 兵庫医科大学篠山医療センター小児科
兵庫医科大学地域総合医療学 准教授

研究要旨

小学校、幼稚園、保育園児を対象に便中抗原検査を行い、*Helicobacter pylori* の陽性率を測定したところ、0-8歳児で1.9% (14/737) と低く、この菌の陽性率はなお低下していると考えられる。陽性児の家族の陽性率は40.0%で、陰性児の家族の8.3%に比べ有意に高かった。陽性児（陰性児も）の同胞に陽性者はなく、同胞間感染は認められなかった。

A. 研究目的

胃癌の最も強力な発生促進要因である *Helicobacter pylori* の、主な感染時期である小児期の年齢別の陽性率（感染の prevalence）を求める。また、感染源となる人を推定する。これらのデータをもとに、感染防止策を構築し、実施した場合の将来の胃がん予防を含めた経済効果を推定する。

B. 研究方法

平成22年11月に、兵庫県某市の小学校、幼稚園、保育園に、市役所を通じて児童、園児の便中抗原検査を依頼し、協力の得られた16施設（小学校7、幼稚園6、保育園・こども園3）の小学校3年生以下の全児童・園児に学校、園を通じて便の採取を依頼した。便は-80℃で凍結保存後に融解し、テストメイトピロリ抗原EIA（わかもと製薬、東京）およびその改良キットを用いて測定した。両キットで能書記載の0.10以上の結果を示した例を陽性として、年齢（学年）

ごとの陽性率を計算した。なお、新聞報道されたことで、対象外の施設の小児でも希望者があり、それを合わせた分析も行った。

初回検査で陽性の小児と陰性の小児の家族の一部にも便の提供を依頼した。発端小児陽性の15家族、陰性の22家族に依頼をした。

（倫理面への配慮）

本研究は、兵庫医科大学、愛知医科大学、杏林大学医学部の共同研究として実施しているため、各施設の倫理委員会の承認を得るとともに、市役所とも相談しながら研究を実施している。

C. 研究結果

（対象1277人のうち689人（54%）が便を提出し（協力が得られ）た。年齢別の陽性数/検体提出数（陽性率%）は、乳児0/19（0.0%）、1歳0/29（0.0%）、2歳0/36（0.0%）、3歳0/62（0.0%）、4歳1/120（0.8%）、5歳5/134（3.7%）、小学校1年生2/89（2.2%）、2年生2/110（1.8%）、3年生3/90（3.3%）

3%)であった。また、全体の陽性率は13/689 (1.9%)であった。対象外施設の小児を加えると、乳児0/20 (0.0%)、1歳0/31 (0.0%)、2歳1/40 (2.5%)、3歳0/67 (0.0%)、4歳1/125 (0.8%)、5歳5/143 (3.5%)、小学校1年生2/97 (2.1%)、2年生2/116 (1.7%)、3年生3/98 (3.1%)で、全体では14/737(1.9%)であった。

小学校6年生の一人を含む発端小児陽性の15家族、陰性の22家族に便提供を依頼したところ、陽性12家族35人、陰性11家族36人の協力が得られた。発端者が陽性の家族の陽性率は40.0% (14/35)であった一方、発端者が陰性の家族の陽性率は8.3% (3/36)であった。両親ともに検査ができたのは陽性の家族11組のうち9組、陰性の家族12組のうち9組であった。発端者が陽性の親は父のみ陽性が3名、母のみ陽性3名、両親ともに陽性が2名、両親ともに陰性は1名であった。一方、陰性の発端者の両親は父のみが陽性1名、母のみ陽性1名であった。陽性の同胞11名、陰性の同胞14名ともに全員陰性で、(62.4%, 63.4%)であった。

D. 考察

今回の対象では3歳以下での感染者は少なく、4歳～小3で1.8-3.7%であった。和歌山県での陽性率約5%に比べて今回の結果は低いものとなっている。地域が異なるので比較性に問題が残るが、わが国の小児の陽性率はなお低下していると考えられる。*H. pylori*家族内感染として母-子、あるいは同胞からの感染が重要であると報告されているが、本研究では父、母との割合は同じであった。また、同胞の陽性者はなく、同胞間感染は認められなかった。

今後、保育園や幼稚園、学校での水平感染

や教職員、保育者からの感染があるかについて検討する計画である。各施設の教職員のうち109人からは既に便の提出を受けており、RAPD-fingerprintなどによる分析を行う。また、小児については、小学校6年生以下を対象として22年度と同じデザインによる便の収集・分析を、H23年11月に計画している。

E. 結論

0-8歳小児の*H. pylori*陽性率は1.9%と低かった。陽性小児と陰性小児の家族では陽性率がそれぞれ40%と8.3%と大きく異なった(P=0.02)。同胞は、陽性小児、陰性小児いずれについても陰性であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[国際学会]

- 1) European Helicobacter Study Group
- 2) XXIII International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive Inflammation and Gastric cancer. Rotterdam, September 16-18, 2010
- 3) Yamashita Y, Okuda M, Fukuda N, SYun SS, Noh YB, H. S. Yea HS, Yamamoto N, Koizuka H, Horie K, Saito S, Fukuda Y. Egg yolk antibodies suppress *H. pylori* infection and gastritis. *Helicobacter* 15: 339, 2010
- 4) Okuda M, Oomatsu H, Kotake J, Fukuda N, Yamamoto N, Sakaedani N, Yamada H, Ono J, Fukuda Y. Evaluation of urine antibody test for *Helicobacter pylori* in Japanese children. *Helicobacter* 15: 361, 2010
- 5) Okuda M, Sakaedani N, Yamamoto N, Fukuda N, Kotake J, Suda M, Hayashi Y, Takahashi R, Fukuda Y. Influence of Ecabet sodium to Urea Breath Test in volunteers with *H. pylori* infection. *Helicobacter* 15: 365, 2010

- 6) Takahashi R, Shimoyama T, Abe D, Nakabayashi N, Okuda M, Fukuda Y. Determining cut-off values for serodiagnosis of *Helicobacter hepaticus* infection by HRII-51-HH-15 capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Helicobacter* 15: 362, 2010

[国内学会]

- 1) 奥田真珠美, 高橋良樹, 中澤晶子, 阿部大二郎, 栄谷直美, 山本憲康, 栖田道雄, 福田能啓. 肝胆道疾患児における抗 *Helicobacter hepaticus* 抗体 (HRII-51) の検討. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会 2010 京都市.
- 2) 奥田真珠美, 栄谷直美, 山本憲康, 栖田道雄, 福田能啓. 小児・青年期における血中抗 *H. pylori* 抗体、ペプシノゲン、ガストリン値の検討. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会 2010 京都市
- 3) 栄谷直美, 奥田真珠美, 山本憲康, 栖田道雄, 福田能啓. *H. pylori* 感染者におけるエカベトナトリウム (ガストローム) のウレアーゼ抑制作用の検討. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会 2010 京都市
- 4) 大崎敬子, 奥田真珠美, 坊岡美奈, 米

澤英雄, 古賀泰裕, 福田能啓, 菊地正悟, 神谷茂. 小児糞便材料を用いた *Helicobacter pylori* 遺伝子タイピングと水平感染. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会 2010. 6 月京都市

- 5) 奥田真珠美, 山田英智, 福田能啓. 小児・青年期における血中抗 *H. pylori* 抗体、ペプシノゲン、ガストリン値の検討. 第 42 回日本小児感染症学会学術集会 2010. 11 月 仙台市
- 6) 奥田真珠美, 菊地正悟, 福田能啓. *Helicobacter pylori* 感染阻止による胃癌撲滅-篠山スタディ. 第 83 回日本胃癌学会パネルディスカッション 2011. 3 月 三沢市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

血清マーカーによる胃癌発生リスクの検討—除菌の胃癌発生抑制効果—

研究分担者 柳岡 公彦 和歌山県立以下大学第2内科 講師

研究要旨

血清ペプシノゲン検査は、①胃外分泌機能検査、②消化性潰瘍の再発性・難治例の予測、③慢性萎縮性胃炎の進展度の判定、④胃粘膜の炎症の有無判定、などの目的で測定される他、胃癌検診にも導入され、効率化に貢献している。最近、*H. pylori* (HP) 抗体価と併せて用いる事で、個人の胃癌リスクを具体的に予測する事が可能になった。HP感染による胃炎進展、胃癌発生に至る自然史を踏まえ、胃癌高危険群としての萎縮性胃炎の意義をHP感染の各段階について、10年間に亘る追跡調査を行い、検討した。HP感染の有無には血清抗HP抗体、慢性萎縮性胃炎の存在および進展度には血清ペプシノゲン(PG)値を用いて判定。これら両検査の結果から、胃癌のほとんどがHP感染に起因する慢性胃炎に由来し、胃炎—萎縮性胃炎・腸上皮化生—胃癌が発生のメインルートである事、HP関連胃炎の進展に伴い胃癌のリスクが段階的に上昇する事を明確に示した。さらに、この血清検査をもとに除菌後の胃癌発生リスクを検討し、除菌による効率的な胃癌予防を示した。

A. 研究目的

胃癌発生リスクの予測における血清PGの意義と胃癌スクリーニング検査における役割の重要性を報告するため、HP感染による胃炎進展、胃癌発生に至る自然史を踏まえ、胃癌高危険群としての萎縮性胃炎の意義をHP感染の各段階について比較し、検討した。胃炎のステージの客観的指標として血清PG値を用いた上で、HP除菌後の胃癌発生について10年間の追跡研究を行い、HP除菌による胃癌発生制御の可能性について検討した。

B. 研究方法

職域で健康診断を受診した年齢40歳から60歳までの健常人男性5209名を対象

にPG値、抗HP抗体価を測定し、胃レントゲン検査有所見者またはPG陽性者に対して上部内視鏡検査を行い、胃がん発生について10年間追跡調査を行った。PG法単独、抗HP抗体価単独と抗HP抗体価によるHP感染の有無をふまえたPG併用法で胃がんの発見率の違いを評価した。PG法、HP感染の有無を併用しA (HP -・PG -)、B (HP +・PG -)、C (HP +・PG +)、D (HP -・PG +) の4群に分類した。A群は健常群、B群はHP感染成立群、C群は萎縮性胃炎群、D群は化生性胃炎群である。年齢40歳から60歳男性からなるHP感染群3656例と除菌成功例697例について10年間追跡観察を行ない胃癌発生率について比較検討を行った。さらに各群について血清PG値（血清PG値はPG1

≤70かつPGI/2≤3を陽性)により胃粘膜萎縮の有無で分類し、それぞれについて除菌の胃癌発生予防効果を検討した。さらに、発生胃癌について、除菌の有無による病理学的差異を検討した。

(倫理面への配慮)

血清などの検体を、本研究のため収集して分析する場合には、本人もしくは代諾者の書面による承諾を得たうえで行っている。既存のデータを用いる場合には、氏名などの個人が特定できる情報を外して分析に用いるとともに、データ提供施設で、氏名を外した上で研究目的にデータを使用することを周知徹底し、行っている。これらについては、所属する研究機関の倫理委員会で承認を得たうえで行っている。

C. 研究結果

PG法単独での胃がん発生年率は、陰性0.07%、陽性0.28%、中等度陽性0.32%、強陽性0.42%と萎縮度が強いほど胃癌発生は段階的に上昇し、抗HP抗体価単独での胃がん発生年率は、陰性0.04%、陽性0.11%、強陽性0.33%と抗HP抗体価が高いほど胃癌発生は段階的に上昇した。また、A群0%、B群0.11%、C群0.24%、D群1.31%であった。HP抗体とPG法を併用することでPG法陰性癌の拾い上げが可能となり、胃癌発見効率の向上が認められた。

HP感染群3656例から10年間に55例の胃癌発生例(分化型癌36例、未分化型癌19例)を認め、年率は0.16%であった。また、血清PG値陽性群は1329例、陰性群は2327例であり、それぞれ30、25例の胃癌発生を認めた。除菌群697例からは10年間に9例の胃癌発生例(分化型癌8例、未分化型癌1例)を

認め、年率は0.19%であった。また、血清PG値陽性群は244例、陰性群は453例であり、それぞれ6、3例の胃癌発生を認めた。除菌により胃癌発生は、特に未分化型癌においては有意に抑制された($p<0.05$)。一方、萎縮性胃炎を発生母地とする分化型癌では胃癌発生は抑制されなかった。

D. 考察

まだまだ詳細な検討を行い、慎重に考えていく必要はあるが、A群を胃検診の対象から除外し、対象者をB~D群に絞ることで検診効率を上げることが可能となるかもしれない。さらにB~D群の中で、X線検査が有用である群、内視鏡検査が有用である群を分ける事で個々の胃の状態に合わせた細かな検診提供が出来る可能性がある¹⁾。除菌後の胃癌発生は除菌前の萎縮性胃炎の程度、胃炎進展程度により異なることが示唆され、血清PG値により推察できる可能性が示唆された。

E. 結論

二つの血清検査より得られる情報をもとに各個人の胃癌発症のリスクを想定することが可能となった。日常診療に有用な情報が提供されるのみならず、この事実を踏まえることで、わが国の胃癌検診の効率化が図られることが期待される場所である。さらに血清PG値から除菌後の胃癌発生リスクが推察される可能性があり、このことから除菌対象を絞り込むことも可能と考える。また、胃炎の進展により胃癌発生リスクが上昇することからも、感染後早い時期での除菌が有効と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 柳岡公彦, 向林知津, 大畑 博, 出口久暢, 井上泉, 曲里浩人, 井口幹崇, 玉井秀幸, 有井研司, 岡 政志, 茂原治, 一瀬雅夫: 胃高危険群の想定と効率の検診方法。消化器科 43:96-103, 2006.
2. 柳岡公彦, 岡 政志, 大畑 博, 出口久暢, 榎本祥太郎, 向林知津, 井上 泉, 曲里浩人, 井口幹崇, 玉井秀幸, 有井研司, 茂原 治, 一瀬雅夫: 前癌状態としての慢性胃炎の評価と胃癌検診。消化器内視鏡 18:463-468, 2006.
3. 柳岡公彦, 向林知津, 井口幹崇, 岡 政志, 一瀬雅夫: 胃癌高危険群の同定の疫学研究—PG法とHP抗体を用いた胃癌発生率調査— 日本臨床 66巻 増刊号5 62-66, 2008
4. 柳岡公彦, 向林知津, 出口久暢, 前北隆雄, 曲里浩人, 井口幹崇, 玉井秀幸, 有井研司, 岡 政志, 一瀬雅夫: 血液検査による胃癌高危険群の集約化。臨床消化器内科23 No. 3 ;373-379 2008
5. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Yamamichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M: Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels. International Journal of Cancer , 123(4);917-926, 2008
6. Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ohata H, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M: Cancer high-risk subjects

identified by serum pepsinogen tests outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. Cancer Epidemiology, Biomarker & Prevention, 17(4)838-845 2008

2. 学会発表

1. Yanaoka K, Deguchi H, Mukoubayashi C, Magari H, Inoue I, Iguchi M, Ohata H, Tamai H, Arii K, Oka M, Mohara O, Ichinose M: Can Eradication of *Helicobacter pylori* inhibit the Development of Gastric Cancer? Observation based on a 10-year follow-up for the development of gastric cancer in subjects with *Helicobacter pylori* infection. Digestive Disease Week 2007. 5. 20 Washington DC U. S. A
2. Yanaoka K, Oka M, Niwa T, Deguchi H, Mukoubayashi C, Inoue I, Maekita T, Magari H, Iguchi M, Tamai H, Arii K and Ichinose M: Preventive effect of etdolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a *Helicobacter pylori*-negative recancerous lesion. Digestive Disease Week 2008. 5. 21 Sandiego U. S. A

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷茂	ヘリコバクター・ピロリ感染症.	分子予防環境医学研究会編	分子予防環境医学	本の泉社	東京	2010	249-256
神谷茂	腸管感染症. 消化器疾患	菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫編	消化器疾患最新の治療	南江堂	東京	2011	177-181
神谷茂	カンピロバクター感染症	木村哲, 喜田宏編	人獣共通感染症改訂版	医薬ジャーナル社 2011	東京	2011	275-281

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kikuchi S</u> , Obata Y, Yagyu K, Lin Y, Nakajima T, Kobayashi O, Kikuichi M, Ushijima R, Kurosawa M, Ueda J.	Reduced serum vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) and VEGFR-1 levels in gastric cancer patients.	Cancer Science	102巻 4号	866-869	2011
Bai CL, Osaki T, Yonezawa H, Hanawa T, Zaman C, Kurata S, <u>Kamiya S</u> & Tanaka H	In vitro and in vivo effects of the Mongolian drug Amu-ru 7 on Helicobacter pylori growth and viability.	Microbiol Immunol	54	508-515	2010
Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T & <u>Kamiya S</u>	Assessment of in vitro biofilm formation by Helicobacter pylori.	J Gastroenterol Hepatol	25 (Suppl. 1)	S90-S94	2010
Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S & <u>Kamiya S</u>	Analysis of the microflora in the stomach of Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori.	J Gastroenterol Hepatol	25 (Suppl. 1)	S11-S14	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S & Kamiya S	Mutual Correlation between Gastric Flora and Helicobacter pylori in Gastric Mucosa of Mongolian Gerbil.	無菌生物	40	74-76	2010.
奥田真珠美, 福田修久 栄谷直美, 山田英智, 小野淳一郎, 山本憲 康, 福田能啓	Helicobacter研究の年 間レビュー 感染ル ートはどこまで明ら かになったか	Helicobacter Research	14	151-158	2010
奥田真珠美, 山本憲康 福田修久, 小竹淳一 郎, 林慶紀, 福田能啓	近畿地区における H.pylori感染症診療の 現状をみる ー消化 器医を中心としたア ンケート調査よりー	Helicobacter Research	14	385-389	2010
奥田真珠美, 山本憲康 福田能啓	H.pyloriの感染経路	medicina	47	1717- 1720	2010
奥田真珠美, 福田能啓	胃炎, H. pylori感染症. 小児の薬の使い方	小児内科増 刊号	42	467-470	2010

「研究成果の刊行に関する別刷り」

I-12 ヘリコバクター・ ピロリ感染症

杏林大学医学部感染症学
神谷 茂

各論
I

Helicobacter pylori は1982年オーストラリアの Warren & Marshallにより慢性胃炎患者の胃粘膜より分離されたヘリコバクター属細菌である¹⁾。*H. pylori* は急性および慢性胃炎を引き起こすとともに、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)投与とは関係しない殆どの胃十二指腸潰瘍の原因となる。また、本菌感染と胃癌や原発性胃MALTリンパ腫の発症との関連性も報告されている。ヘリコバクター属細菌として現在までに20種を超える *Helicobacter species* (種) が分類されている(表1)。*H. pylori*, *H. mustelae*, *H. nemestrinae*, *H. felis*などはウレアーゼ活性をもち、それぞれヒト、フェレット、アカゲザル、ネコなどの胃に棲息し、胃炎等を引き起こすため胃ヘリコバクター gastric helicobacter と呼ばれている。ヒト胃より検出されるヘリコバクターとして *H. pylori* の他に *H. heilmanii*, *H. felis* が知られている。一方、*H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*などは腸管より、*H. bilis*, *H. hepaticus*は肝、胆道系から検出されるため腸肝ヘリコバクター enterohepatic helicobacter と呼ばれている。下痢症、炎症性腸疾患、肝炎、肝癌、慢性胆嚢炎、原発性硬化性胆道炎との関連性が推定されている²⁾。

1. 疫学

1. 感染経路

ヒトが *H. pylori* の唯一かつ重要な保菌動物である。本菌の感染は特に保育園や幼稚園で共通にみられるものである。これらの所見は *H. pylori*

のヒトからヒトへの直接伝播を示唆している。本菌のヒトへの主たる感染経路として口-口感染(oral-oral transmission)と糞-口感染(fecal-oral transmission)が考えられているが、どちらがヒトへの感染に深く関与しているかについては不明である。

a) 口-口感染

同一食品を複数の人が同一の食器を使用して摂食する場合、食品中に汚染した菌および感染者の唾液中の菌が未感染者に経口的に感染する。*H. pylori*感染者の胃液は食道へ逆流するため、感染者の唾液からは本菌が検出される。一般に菌垢および唾液からの *H. pylori* の分離培養は極めて困難であるが、PCR法により本菌を検出可能である(報告者により異なるが、検出率は20~70%程度)。また、*H. pylori*感染者の嘔吐物より培養法およびPCR法により本菌が検出されている³⁾。

b) 糞-口感染

本菌感染者の糞便中に存在する *H. pylori* が水や食品に汚染し、これらを摂食することによりヒトへ感染する。*H. pylori*は胃内に定着するが多くの菌は下部腸管に運ばれる。本菌は嫌気的状態の大腸の中ではその形態をらせん状菌(helical form)から球状菌(coccioid form)へと変化させる。coccioid formは“生きているが、培養できない菌”(viable but non-culturable microorganism)であり、VNC菌と呼ばれる。Coccioid formの生物学的は不明であるが、環境中での生残型(survival form)であるという仮説がある。

*H. pylori*の糞便からの培養は通常困難である

表1 ヘリコバクター属構成菌種

菌種	宿主	主な存在部位	ウレアーゼ
<i>H. acinonyx</i>	チータ	胃	+
<i>H. bilis</i>	マウス, イヌ	腸管	+
<i>H. bizzozeronii</i>	ヒト, イヌ	胃	+
<i>H. canadiensis</i>	ヒト	腸管	-
<i>H. canis</i>	ヒト, イヌ	腸管	-
<i>H. cholecystus</i>	ハムスター	肝臓	-
<i>H. cinaedi</i>	ヒト, ハムスター	腸管	-
<i>H. felis</i>	ネコ, イヌ	胃	+
<i>H. fennelliae</i>	ヒト	腸管	-
<i>H. heilmannii</i>	ヒト	胃	+
<i>H. hepaticus</i>	マウス	腸管	+
<i>H. muridarum</i>	マウス, ラット	腸管	+
<i>H. mustelae</i>	フェレット, ミンク	胃	+
<i>H. nemestrinae</i>	アカゲサル	胃	+
<i>H. pametensis</i>	トリ, ブタ	腸管	-
<i>H. pullorum</i>	ヒト, ニワトリ	腸管	-
<i>H. pylori</i>	ヒト, アカゲサル, ネコ	胃	+
<i>H. rappini</i>	ヒト, イヌ, ヒツジ, マウス	腸管	+
<i>H. rodentium</i>	マウス	腸管	-
<i>H. salomonis</i>	イヌ	胃	+
<i>H. trogontum</i>	ラット	腸管	+
<i>H. westmeadii</i>	ヒト	不明	-

日本人の *H. pylori* 感染率。文献 7 の論文 (Asaka et al., 1992) より引用。

が, *H. pylori* 感染者の下痢便より培養および PCR 法によりそれぞれ 50% および 69% の割合で本菌が検出されたとの報告もある³⁾。下痢の際には *H. pylori* の腸管内停滞時間が短いために, 本菌の糞便からの分離培養が可能となったものと考えられている。 *H. pylori* DNA が PCR 法により各種水源 (河川水および上水道) より検出される。これらの結果は本菌に汚染した水がヒトへの感染を誘導する可能性を示している。特に衛生環境の劣悪な開発途上国では水を介した感染が重要であると考えられている。

c) その他

家畜, 飼いネコ, 家蠅が *H. pylori* の媒介体となり, これらの糞が水や食品に汚染してヒトへ伝播する可能性がある。飼いネコの胃内から *H. pylori* が組織学的検査および培養検査により高率に検出されたという報告があるが⁴⁾, 検出細菌が *H. pylori* ではなく類似の *H. heilmannii* であると指摘する研究者もいる。家蠅により *H. pylori* が伝播される可能性が示されたが, *H. pylori* 陽性糞

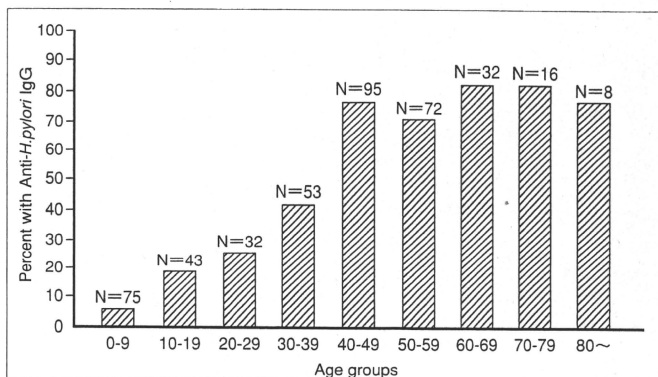
便に家蠅を 24 時間接触させても, 家蠅から本菌が全く検出されなかったとの報告もある⁵⁾。

胃内視鏡を介して *H. pylori* が医原的に感染することがあり得る。検出された *H. pylori* の DNA 制限酵素切断パターンにより, 連続的な内視鏡検査により感染者から未感染者へ本菌が伝播することが明らかにされた。胃内視鏡の使用後には 2~3% グルタルアルデヒドを用いた自動洗浄による消毒が望ましい。

2. 感染率

a) 世界における *H. pylori* 感染率

H. pylori 感染率は一般に開発途上国で高く, 先進国で低い⁶⁾。アルジェリア, 象牙海岸, ペルー, パプアニューギニアなどの感染率は 10 歳までに 50~70% を示し, 成人で 80% 以上の高値を示す。一方, アメリカ, フランス, オーストラリアなどの先進国では 10 歳での本菌感染率は 10~20% と低く, 40 歳でも 30~40% 程度である。これらの結果は *H. pylori* 感染が衛生環境の悪い国々で高

図1 日本人の *H. pylori* 感染率。

頻度で起こっていることを示している。

b) 日本における *H. pylori* 感染率

わが国の *H. pylori* 感染率は若年者では10~40%程度と低率であるが、50才以上の成人では開発途上国型で高い感染率(80%以上)を示す⁹⁾(図1)。これは昭和30年までの良好でない衛生状態の中で生まれ育った世代では *H. pylori* の感染が容易に起こったためであると推測される。

c) 民族・経済状態と *H. pylori* 感染率

黒人、ヒスパニックの感染率は白人のそれに比べ全年齢を通じ有意に高い。また本菌感染率は米国白人の場合、高所得者層で低く、低所得者層で高かったが黒人の場合はこのような差は認められなかった⁹⁾。

d) 年齢と *H. pylori* 感染率

H. pylori 感染率は年齢とともに上昇する。本菌は5~10歳までの小児期に感染し、胃内に定着・持続感染する。保育園や幼稚園での集団生活が長いと本菌感染率が高くなることが報告されている⁹⁾。10歳以後も *H. pylori* 感染はおこるがその頻度は低い。基本的に小児期での感染が全人口の *H. pylori* 感染率を規定しているものと考えられる。

e) 性差と *H. pylori* 感染率

H. pylori 感染率は男女間で差はほとんど認められない。性別よりも民族や生活環境の相違が本菌感染率の大きく影響する。

f) 家族間の感染

両親が *H. pylori* 陽性の場合の子供の本菌感染

率は40%であり、両親が本菌陰性の場合、子供の感染率は3%にすぎなかったとの報告がある⁹⁾。その他の報告でも本菌の、親(とくに母親)から子への本菌の伝播が明らかにされている。

2. 細菌学的性状

1. 形態

H. pylori は $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m} \times 3 \sim 5 \mu\text{m}$ 大のグラム陰性らせん状細菌である(図2)。彎曲の周期は約 $2.6 \mu\text{m}$ 前後であり、一端に5~7本の鞭毛をもつ。この鞭毛は幅約30nmで、幅12nmの内部フィラメントとまわりは菌体外膜から伸びる鞘状の膜に覆われている(有鞘性鞭毛)。鞭毛の断端は球状に膨らみ terminal bulb とよばれている。らせん状の菌体と複数の鞭毛により *H. pylori* は胃粘液層を活発に運動することが可能である。嫌気状態、栄養枯渇、抗菌薬処理などにより、らせん状菌は球状菌(cocoid form)へ形態変化する。

2. 遺伝子構造

H. pylori の遺伝子構造の全貌は既に26695株(英国の胃炎患者由来株)およびJ99株(米国の十二指腸潰瘍患者由来株)の2菌株において明らかにされている¹⁰⁾。ゲノムマップを図3に示す。ゲノムサイズは160万塩基程度であり、1500前後の open reading frame(ORF)が存在する。全ORFの約40%についてはその機能が推定されていない

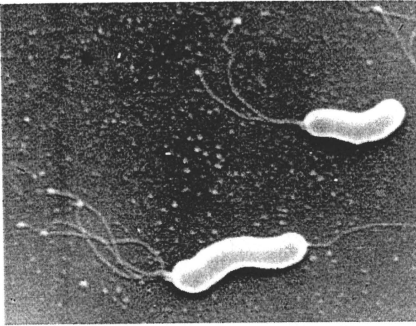


図2 *H. pylori*の走査型電子顕微鏡像

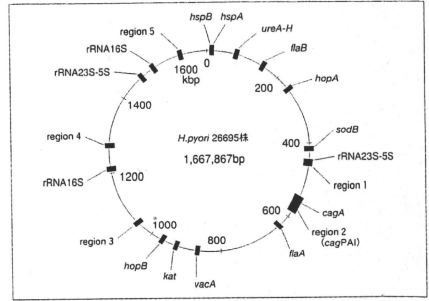


図3 *H. pylori*の遺伝子マップ

い。両菌株ともに2コピーの16S rRNA, 23S-5S rRNAをもつが、他菌種に比べそのコピー数が少ないことが本菌の遅発育性に関連しているものと考えられている。これに比べ、菌体表層構造に与する遺伝子数は多く、*H. pylori*の胃内定着に際しての宿主との応答の多様性の背景となるものと考えられている。平均G+C含量は39%であるが、両菌株で8~9箇所これとは著しく異なるG+C含量を示す遺伝子領域が見つかり(後述のcagPAIも本領域に存在する)、外来性に導入された遺伝子であると想定されている。

3. 生物学的性状

本菌は微好気性細菌であり、5~10% O₂存在下の微好気状態で発育する。多くの菌株は酸素耐性をもつため10% CO₂存在下でも発育する。至適発育温度は37℃である。本菌の培養には血液、ヘミン、血清、でんぷん、チョコレートなどの添加物を必要とする。血液寒天培地上のコロニーには弱い溶血活性が認められる。本菌は強力なウレアーゼ活性をもち、尿素を分解し、アンモニアを産生する(表2)。このアンモニアは胃酸を中和して、*H. pylori*の胃内定着を可能にする(*H. pylori*の至適pHは6~8である)。アミノ酸またはTCA回路の中間代謝物を基本的なエネルギー源とし、呼吸によりエネルギーを獲得する。グルコース分解酵素遺伝子をもつが通常の糖分解試験では陰性となる。その他、ウレアーゼ陽性、オキシダーゼ陽性、ナリジクス酸(30μg)耐性、セファロチン(30μg)感受性などを同定の目安とする。

表2 *H. pylori*の生物学的性状

テスト	反応
ウレアーゼ	十*
カタラーゼ	+
オキシダーゼ	+
アルカリフォスファターゼ	+
エステラーゼ	+
炭水化物からの酸産生	—**
硝酸塩還元	—
TSI培地での硫化水素産生	—
インドール	—
発育 25℃	—
37℃	+
0.5% グリシン	+
1.0% グリシン	—
1.5% NaCl	—
薬剤感受性 ナリジクス酸	R***
セファロチン	S

*+ : 90%以上の菌株が陽性, - : 90%以上の菌株が陰性

** : グルコース分解酵素遺伝子をもつが、通常の糖分解試験は陰性となる。

***R : 抵抗性, S : 感受性

4. 病原因子

*H. pylori*感染に際しての病原因子は菌側因子と宿主側因子に分けられる(表3)。

a) ウレアーゼ

ウレアーゼは*H. pylori*の胃内定着に重要な働きをする。ウレアーゼにより産生されるアンモニアは胃酸を中和し、本菌の持続感染を可能とさせるとともに、VacAサイトトキシン活性(後述)を増強する。アンモニアと好中球ミエロパーオキシ

表3 *H. pylori*の病原因子

病原因子	作用
細菌側病原因子	
鞭毛	菌の運動性をつかさどる
ウレアーゼ	尿素を分解してアンモニアを産生し、胃酸を中和する
アドヘジン	胃上皮細胞への菌の付着に關与する
カタラーゼ	抗貪食作用
superoxide dismutase(SOD)	抗貪食作用
VacA	胃上皮細胞の空胞化
cag pathogenicity island (PAI)	サイトカイン産生の誘導, Type IV分泌装置
CagA	チロシン残基のリン酸化が細胞骨格に変化を与える可能性が指摘されている
oipA	oipA ^{on} 状態が胃粘膜障害と關係する可能性
LPS	胃上皮細胞との免疫交差反応を惹起する
熱ショック蛋白(HSP)	付着因子としての作用および免疫交差反応の惹起
NapA	白血球活性化因子
宿主側病原因子	
サイトカイン(IL-6, IL-8など)	炎症惹起
活性酸素	胃粘膜細胞の障害
一酸化窒素(NO)	O ₂ と反応しパーオキシナイトレート(DNA障害あり)が生成される

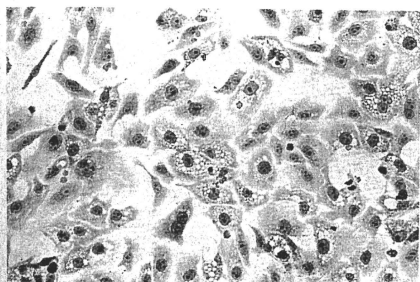
*H. pylori*の遺伝子マップ

図4 VacA サイトトキシンによる Vero(サル腎由来)細胞の空胞化(vacuolation)

が相関することが考えられる。

c) VacA サイトトキシン

約半数(東アジア由来株では80~90%以上)の *H. pylori*は、上皮細胞に空胞化(vacuolation)(図4)を引き起こす VacA サイトトキシンを産生する。vacA 遺伝子のリーダー部位(s1, s2)と中間部(m1, m2)のモザイク構造により毒素産生が規定される。s1/m1は強毒株, s1/m2は弱毒株, s2/m2は無毒株となり, s2/m1は存在しない。s1タイプは好中球浸潤, リンパ球浸潤と関連すると考えられている。VacAのレセプターがreceptor protein tyrosine phosphatase β (RPTP β)であることが明らかにされた¹²⁾。

d) CagA

約半数(東アジアでは80~90%以上)の菌株はcagA 遺伝子をもつ。cagA 遺伝子の3'端には繰返し配列が存在し、そのコピー数によりCagAの分子量は120~150kDaと菌株により異なる。CagA蛋白は*H. pylori*のIV型分泌装置により本菌に付着した上皮細胞内に移入される。細胞内に入ったCagAは、細胞内キナーゼにより、チロシン残基がリン酸化され、細胞骨格の変化を引き起こすシグナルとなるものと考えられる。チロシンリン酸化されたCagAが細胞内シグナル伝達分子である SHP-2チロシンフォスファターゼと特異的に

ターゼによって生じるHOCl(次亜塩素酸)とが反応して産生されるモノクロラミン(NH₂Cl)はDNA障害性をもつ。

b) アドヘジン(付着因子)

Bab, ice, AlpA/B, HopZ, スルファチド結合アドヘジンなど多数のアドヘジンがこれまでに報告されている¹³⁾。Bab(blood group antigen-binding adhesin)は血液型抗原の一種Lewis^bと結合するアドヘジンである。また本菌が胃上皮細胞に付着する際発現される遺伝子としてiceA1およびiceA2(induced by contact with epithelium)が検出された。胃生検材料中の*H. pylori*におけるiceA1のmRNA発現レベルと粘膜炎症スコアと

結合することが報告された¹³⁾。SHP-2はSH2(Src homology 2 : ラウス肉腫ウィルスのsrc 遺伝子と相同性をもつ)ドメインをもつチロシンフォスファターゼであり、HGF (hepatocyte growth factor) 依存的な細胞増殖、細胞形態変化、細胞運動亢進などに重要な役割を果たしているため、発癌との関連性が推測されている。

e) cagPAI (pathogenicity island)

cagA 上流の遺伝子群 (約 40kbp) は cag 遺伝子 (A ~ T) のほかに vir, tra などの DNA トランスファー関連遺伝子や ptI (百日咳毒素の輸送に関与する) 遺伝子を含むため、特に cagPAI とよばれている。cagPAI 中の多くの遺伝子は付着した胃上皮細胞の NF κ B の活性化を引き起こし、好中球を主体とする炎症細胞の遊走・活性化に関与する IL-8 の産生を誘導する。

H. pylori の cagPAI に IV 型分泌装置機能遺伝子が存在する¹⁴⁾。これらの遺伝子にコードされた蛋白が本菌の内膜から外膜を貫くシリンジ状 IV 型分泌装置を形成する。IV 型分泌装置を通して CagA 蛋白が上皮細胞内に注入され、CagA チロシン残基のリン酸化がアクチン重合を伴う細胞骨格の再編成ならびに台座形成 (菌との付着部位に変形・高まりを示す) を誘導する。

f) 熱ショック蛋白

熱ショック蛋白 (heat shock protein : HSP) は細菌のみならず宿主細胞中にも存在するため、*H. pylori* HSP に対する抗体は胃上皮細胞 HSP に対する自己抗体として作用する。また *H. pylori* HSP60 (分子量 6 万) は胃上皮細胞へのアドヘジンとして作用することや IL-8 産生誘導能をもつことが報告されている¹⁵⁾。

g) 宿主側病原因子

H. pylori の胃上皮細胞への付着や胃内定着は胃上皮細胞および免疫担当細胞より TNF α 、IL-6、IL-8 などのサイトカイン分泌を誘導する。また本菌感染は活性酸素や iNOS (誘導性 NO 合成酵素) を介した NO 産生を誘導する。活性酸素や NO には DNA 障害作用が認められ、胃粘膜障害の一因となる。

3. 病原性

1. 胃炎

慢性活動性胃炎患者から高率 (60% 以上) に本菌が分離される。本菌感染により急性胃炎ついで慢性胃炎が起こることが動物実験や研究者による飲用実験によって明らかにされた。*H. pylori* 感染により誘導される胃炎は萎縮性病変や腸上皮化生 (intestinal metaplasia) を伴うことが多い。

2. 胃・十二指腸潰瘍

本菌は胃・十二指腸潰瘍より高率 (80% 以上) に分離される。また十二指腸潰瘍患者で本菌を除菌した群では、非除菌群に比べ再発率が激減することが明らかにされている。本菌感染は胃・十二指腸潰瘍の再発因子および治癒遅延因子として作用する。前庭部優位の胃炎は十二指腸潰瘍へ発展する可能性が大きい。

3. 胃癌および MALT リンパ腫

胃癌患者では健康人に比べ有意に本菌抗体陽性率が高いことが報告されている^{16, 17)}。1994 年、WHO は本菌を胃癌の確実発癌因子グループ 1 と認定した。スナネズミへの *H. pylori* 感染が胃癌病変を誘導することも報告されている¹⁸⁾。臨床的には、胃癌への内視鏡的粘膜切除術が行われた患者において、*H. pylori* 除菌群ではその後の胃癌発生率が有意に低下することも知られている¹⁹⁾。

H. pylori 陽性の胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫患者に本菌の除菌を行うと、リンパ腫の縮小と組織学的悪性度の改善が認められるとの多くの報告がある²⁰⁾。

4. その他の疾患

H. pylori 感染とアトピー性皮膚炎、偏頭痛、虚血性心疾患などとの関連性が想定されているが、詳細は不明である。近年、*H. pylori* 陽性の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者に本菌の除菌を行うと、約 1/3 の症例で血小板の増多が認められることが明らかにされている²¹⁾。

腸管感染症

神谷 茂

腸管感染症は各種微生物の経口感染により、腹痛や下痢などを主とする消化器症状および全身症状が引き起こされる疾病である。原因が多岐にわたるため、各疾患の特徴的臨床所見や起因微生物に対する特異的検査所見に基づいた診断を行う。細菌性腸管感染症には感受性のある抗菌薬を使用する。ウイルス性腸管感染症には対症療法を行う。原虫性腸管感染症には抗原虫薬を使用する。各種腸管感染症の診断とその治療について表1に示す。

診断と検査

A

① 細菌性赤痢

Shigella 属細菌の感染により大腸、とくにS状結腸の粘膜の出血性化膿性炎症が起こり、潰瘍が形成されることもある。発熱、下痢、腹痛、テネズムスなどの症状が認められる。原因菌は生物学的性状と血清型により4亜群に分類される。A・B・CおよびD亜群の菌種は *S. dysenteriae* (ディゼンテリ菌)、*S. flexneri* (フレキシネル菌)、*S. boydii* (ボイド菌) および *S. sonnei* (ソンネ菌) である。SS寒天培地やDHL寒天培地などを用いた便培養の結果により診断される。

② 腸チフス・パラチフス

腸チフスおよびパラチフスは、チフス菌 (*Salmonella enterica* serovar Typhi) およびパラチフスA菌 (*Salmonella enterica* serovar Paratyphi A) の経口感染によって起こる。腸管病変ならびに菌血症に基づく全身症状が認められる。潜伏期は通常1~3週間と長い。高熱、比較的徐脈、バラ疹、腫脹、末梢好中球数減少などの所見がみられるが、下痢は必発ではない。第3病週期に腸出血や腸穿孔を呈することがある。確定診断は末梢血、骨髓

液、糞便、尿などからの起因菌の分離培養による。患者血清はウィダーール反応陽性を示すが、本反応のみによる診断は信頼性に欠ける。

③ コレラ

好アルカリ性 (至適 pH: 7.6~8.2) で、コレラ毒素産生能のあるコレラ菌 (*Vibrio cholerae* O1) の経口感染による。患者糞便を TCBS 培地に接種して培養を行うと黄色のコロニーとして分離される。O1 以外の抗原 (O2 以降) をもつ *V. cholerae* はコレラ毒素産生性がなく、NAG ビプリオと呼ばれ、感染性腸炎の原因菌の1つである。しかし、O139 型 *V. cholerae* はコレラ毒素産生性を示し、新型 (ベンガル) コレラ菌と呼ばれる。発熱が通常ない、大量の米のとぎ汁様下痢、脱水 (洗濯婦の手) などの特徴的な臨床所見は診断に有用である。

④ 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症

A 亜群赤痢菌が産生する志賀毒素と類似した毒素 (ペロ毒素または志賀毒素) を産生する腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) の感染による。患者に下痢 (オレンジジュース様下痢便)、発熱、好中球数増多などが認められる。脳症や溶血性尿毒症症候群 (HUS) などの合併症が発生すると重篤化する (発生率は約5%)。患者糞便より EHEC を分離培養する。O 抗原では O157 がもっとも多く、次いで O26 型、O111 型などが多い。

⑤ カンピロバクター腸炎

原因菌は *Campylobacter jejuni*、*C. coli*、*C. lari* などであるが、80~90% は *C. jejuni* 感染による。本菌に汚染した食肉 (とくに鶏肉)、生乳、飲料水を摂取後1~7日 (平均3日) で、下痢、腹痛、

腸管感染症	病原体	主な症状	検査	治療
細菌性赤痢	赤痢菌	腹痛、下痢（膿性粘血便）、テネスマス	分離培養、PCR 検査	フルオロキノロン系薬
腸チフス・パラチフス	チフス菌・パラチフス A 菌	高熱、バラ疹、腹痛、下痢、腸管出血	分離培養、 ウイダル試験	フルオロキノロン系薬、 クロラムフェニコール系薬
コレラ	コレラ菌	水様性下痢（米のとぎ汁状）、嘔吐、脱水	分離培養、好塩性試験、 O 型血清検査	テトラサイクリン系薬、 フルオロキノロン系薬
EHEC 感染症	EHEC	血便、腹痛、嘔吐、 腎不全、脳症	分離培養、O 型血清検査、 ベロ毒素検査	フルオロキノロン系薬、 ホスホマイシン
カンピロバクター腸炎	カンピロバクター	下痢（水様便、泥状便）、 腹痛	分離培養（微好気）、 馬尿酸加水分解試験	マクロライド系薬、 フルオロキノロン系薬
サルモネラ腸炎	サルモネラ（非チフス性）	腹痛、下痢、発熱	分離培養、O 型血清検査 (O1, O139)	フルオロキノロン系薬、 ホスホマイシン
腸炎ビブリオ腸炎	腸炎ビブリオ	腹痛、下痢、悪心、 嘔吐、循環器障害	分離培養、好塩性試験、 TDH/TRH 検査	フルオロキノロン系薬
病原性大腸菌感染症（EHEC 除く）	病原性大腸菌（EHEC 除く）	腹痛、下痢、発熱	分離培養、LT/ST 検査（ETEC）、PCR 検査	ホスホマイシン、 フルオロキノロン系薬
黄色ブドウ球菌性食中毒	黄色ブドウ球菌	嘔吐、悪心、腹痛、 下痢	分離培養、 エンテロトキシン検査	対症療法
ウェルシュ菌腸炎	ウェルシュ菌	悪心、心窩部痛、 下痢（水様性）	分離培養（嫌気）	対症療法
セレウス菌腸炎	セレウス菌	腹痛、下痢	分離培養、エンテロトキシン試験、PCR 検査	アミノグリコシド系薬、 マクロライド系薬
ウイルス性下痢症	ノロウイルス	嘔気、嘔吐、発熱、 下痢	酵素抗体検査、PCR 検査	対症療法
	ロタウイルス	嘔気、嘔吐、発熱、 下痢、腹痛	イムノクロマト法、ラテックス凝集法、PCR 検査	対症療法
アメーバ赤痢	赤痢アメーバ	下腹部痛、下痢（粘血便）、テネスマス	鏡検（直接法、集嚢子法）、PCR 検査	メトロニダゾール、 チニダゾール
シアルジア症（ランブル鞭毛虫症）	シアルジア（ランブル鞭毛虫）	下痢、腹痛	鏡検、糞便内抗原検査、 糞便内シスト蛍光抗体法	メトロニダゾール、 チニダゾール
クリプトスポリジウム症	クリプトスポリジウム	下痢（水様性）	鏡検（糞便内オーシスト検出）、抗体価測定法	特効薬なし、マクロライド系薬が一部有効

表 1 主な腸管感染症の診断と治療

発熱、全身倦怠感などの症状が認められる。ときに嘔吐や血便などもみられる。直接塗抹後のグラム染色、菌の微好気培養による分離と同定、PCR 法などの遺伝子学的診断法、血清型別判定、大腸内視鏡所見、腹部超音波所見などが有用である。起因菌の分離同定により確定診断される（COL-U MN 参照）。

① サルモネラ腸炎（非チフス性）

チフス菌、パラチフス A 菌以外のサルモネラ属細菌の感染による腸炎である。起因菌として *Salmonella enterica* serovar Enteritidis（ゲルトネ

ル菌：09 群）や *Salmonella enterica* serovar Typhimurium（ネズミチフス菌：04 群）が多い。ゲルトネル菌による食中毒の原因食として鶏卵が多いが、これは本菌の鶏卵内汚染に基づく。腹痛、発熱、下痢（血便あり）、嘔吐などの消化器症状が認められる。患者糞便を用いてサルモネラ属細菌の分離培養を行う（市販のサルモネラ選択培地を使用）。

② 腸炎ビブリオ腸炎

好塩性（3% NaCl 下で増殖可）のグラム陰性らせん状細菌である腸炎ビブリオ（*Vibrio parahaemo-*

molyticus) の経口感染による。本菌の病原因子として耐熱性溶血毒 (thermostable direct hemolysin: TDH) と TDH 類似溶血毒 (TDH-related hemolysin: TRH) がある。本菌は世界各地の海水魚介類から検出され、汚染された魚介類を介してヒトに感染する。腹痛、発熱、下痢などが認められる。TDH には心臓毒性が認められているため、患者の循環系管理も重要である。患者糞便や原因食抽出物を選択分離培地 (TCBS 培地など) に接種する。

④ 病原性大腸菌感染症 (EHEC 除く)

毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *E. coli*: ETEC), 腸管侵入性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli*: EIEC), 腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *E. coli*: EPEC), 腸管凝集性大腸菌 (enteroaggregative *E. coli*: EaggEC) の病原性大腸菌の経口感染による。ETEC は易熱性毒素 (heat labile enterotoxin: LT) と耐熱性毒素 (heat-stable enterotoxin: ST) を産生し、旅行者下痢症の主因となる。EIEC は赤痢様病態を引き起こす。EPEC, EaggEC は急性および慢性下痢症の原因となる。いずれも患者糞便より本菌を分離培養する。

⑤ 黄色ブドウ球菌性食中毒

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) が混入・増殖し、エンテロトキシンが産生・蓄積された食品を摂取することにより起こる食中毒である (生体外毒素産生型食中毒)。発症には原因菌が生体内で増殖する必要はないため、短い潜伏期 (1~5 時間) で、悪心・嘔吐・腹痛・下痢などの症状が認められる。感染性疾患ではないため、通常発熱は認められない。原因食品より本菌の分離培養およびエンテロトキシンを検出することにより診断される。

⑥ ウェルシュ菌腸炎

芽胞形成性の偏性嫌気性グラム陽性桿菌であるウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) の感染・増殖によってエンテロトキシンが産生されることにより発症する。12~24 時間の潜伏期の後、悪心・下痢などの症状が見られる。多くは一過性であり、自然治癒する。糞便および原因食より本菌を分離培養することにより診断される。

カンピロバクター腸炎の診断に以下の項目が重要である。①疫学的特徴を知る [潜伏期が 1~7 日と比較的長い。鶏肉が原因食となりやすい。1 事件当たりの患者数 (6.4 人/2009 年) が少ない]。②患者材料や原因食品を直接塗抹してグラム染色を行う。③微好気培養 (スキロー培地など) にて分離を行う。確認テスト (ドライスボットカンピロバクターテスト, RIDZyme HIP-M テストなど) を実施する。④PCR 法により、菌数が少ない場合にも検出が可能である。⑤大腸内視鏡検査所見 (回盲弁周囲の潰瘍性病変) や腹部超音波検査 (回盲部の腸管壁肥厚) を参考とする。

⑦ セレウス菌腸炎

芽胞形成性のグラム陽性桿菌であるセレウス菌 (*Bacillus cereus*) の経口感染による。臨床症状により、嘔吐型と下痢型に分けられる。原因食および嘔吐物・糞便から本菌を分離培養することにより診断される。嘔吐毒は PCR 法、下痢毒は逆受身ラテックス凝集反応により検出する。

⑧ ウイルス性下痢症

ノロウイルスおよびロタウイルスが主因となる下痢症である。他にサボウイルスやアデノウイルスが原因ウイルスとして挙げられる。これらのウイルスに汚染された食品を摂取したり、感染者の嘔吐物の一部を経口的に摂取することにより感染する。1~3 日の潜伏期の後、嘔吐・下痢・腹痛などの症状が認められる。ノロウイルスはわが国の食中毒 (感染性胃腸炎) の主因となり (2009 年の患者数 10,874 名は第 1 位である)、冬期に多発する。ロタウイルス性下痢症は小児に好発し、冬期に多発する。ノロウイルス感染は糞便中のノロウイルス (抗原) を酵素抗体法により、ゲノムを PCR 法にて検出することにより診断する。ロタウイルス感染は糞便内のロタウイルス (抗原) をイムノクロマト法、ラテックス凝集法、酵素抗体法などにより、ゲノムを PCR 法にて検出することにより診断する。